T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bazı Yeni Ksanten Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması

İrem BAŞTAŞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Tülay YILDIZ

II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

İSTANBUL-2021

Bu çalışma, 19.01.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Doç. Dr. Tülay YILDIZ(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Nihal ONULI
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 34654 numaralı projesi ile desteklenmiştir..

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında yardımlarını, desteğini ve güvenini eksik etmeyen, bütün bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkânı tanıyan değerli hocam Doç. Dr. Tülay YILDIZ' a, aynı şekilde ikinci danışmanlığımı üstlenen Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK' e,

Tez süresince çalışmalarımı izleyen ve ilgisini esirgemeyen, Organik Kimya Bölümü'ndeki tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Okul hayatım ve tüm yaşantım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her yol ayrımında sonuna kadar yanımda olduklarını hissettiren aileme, saygı ve sevgilerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 34654) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

Ocak 2021 İrem BAŞTAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ***iv***

İÇİNDEKİLER ***v***

ŞEKİL LİSTESİ ***viii***

TABLO LİSTESİ ***xi***

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ***xii***

ÖZET ***xiii***

SUMMARY ***xv***

1. GİRİŞ ***1***

2. GENEL KISIMLAR ***2***

2.1. Ksanten ve Özellikleri **2**

2.1.1. Ksantenlerin Literatürde Bulunan Sentez Yöntemleri 3

2.1.2. Ksantenlerin Biyolojik Aktivitesi 6

2.2. Friedel-Craft Tepkimesi **10**

2.2.2. Tepkimenin Tanımlanması – Mekanizması 10

2.2.3. Friedel-Crafts Alkilleme Reaksiyonu 11

2.2.4. Friedel-Crafts Açillenme Reaksiyonu 12

2.3. Kullanılan Katalizörler **12**

3. MALZEME VE YÖNTEM ***14***

3.1. Kullanılan Cihazlar **14**

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler **15**

3.3. BAŞLANGINÇLARIN SENTEZİ **16**

3.3.1. Fenoksibenzaldehitlerin sentezi 16

3.3.1.1. 2-Fenoksibenzaldehit Sentezi *16*

3.3.1.2. 2- (4-Metilfenoksi) benzaldehit *17*

3.3.1.3. 2-(Naftalin -1-yloxy) benzaldehit *17*
3.3.1.4. 2-(4-Klorofenoksi)benzaldehit Sentezi *18*
3.3.1.5. 2-(4-Siyanofenoksi)benzaldehit Sentezi *18*
3.3.1.6. 2-(4-Florofenoksi)benzaldehit Sentezi *19*
3.3.2. Fenoksibenzaldehitlerden Alkollerin Sentezi 19
3.3.3. Fenoksialkollerden Ketonların Sentezi 22
3.3.4. Witting Reaksiyonu ile Alken Türevlerinin Sentezi 25
3.3.4.1. 1-Fenoksi-2-(1-fenilvinil)benzen Sentezi *25*
3.3.4.2. 1-(4-Metilfenoksi)-2-(1- fenilvinil)benzen Sentezi *25*
3.3.4.3 1- [2- (1-Fenil-vinil) -fenoksi]naftalen Sentezi *26*
3.3.4.4. 1-(4-Klorofenoksi)-2-(1- fenil vinil) benzen Sentezi *27*
3.3.4.5. 4- [2- (1-Fenil-vinil) -fenoksi] -benzonitril Sentezi *27*
3.3.4.6. 1-(4-Florofenoksi)-2-(1- fenilvinil)benzen Sentezi *28*
3.3.4.7. 1-Fenoksi-2-(1-4-metilfenil-vinil)-benzen Sentezi *29*
3.3.4.8. 1-Fenoksi-2- (1-4-metoksilfenil-vinil)-benzen Sentezi *29*
3.3.4.9. 2-[1-(2-Fenoksi-fenil)-vinil]-naftalen Sentezi *30*
3.3.4.10. 1-(1-Siklopentil-vinil)-2-fenoksi benzen Sentezi *31*
3.3.4.11. 2-[1-(2-Fenoksi-fenil)-vinil]-tiyofen Sentezi *31*

3.4. Yöntem geliştirme **32**
3.4.1. Katalizörün Belirlenmesi 32
3.4.2. Çözücünün Belirlenmesi 33
3.4.3. Sürenin Belirlenmesi 34
3.4.4. Yöntemin Mekanizması 35

3.5. ürünlerin sentezi **37**
3.5.1. 9-Metil-9-fenil-9H-ksanten Sentezi 37
3.5.2. 2,9 Dimetil-9-fenil-9H-ksanten Sentezi 37
3.5.3. 7-Metil –7-fenil-7H- benzo[c]ksanten Sentezi 38
3.5.4. 2-Kloro-9-metil-9-fenil-9H-xanthene 39
3.5.5. 9-Metil-9-fenil-9H-ksanten-2-karbonitril Sentezi 39
3.5.6. 2-Floro-9-metil-9-fenil-9H-ksanten Sentezi 40
3.5.7. 9-Metil-9-p-tolyl-9H-ksanten Sentezi 41
3.5.8. 9-Metil-9-(4-metoksifenil)-9H-ksanten Sentezi 41

3.5.9. 9-Metil-9-(naftalin-1-yl)-9H-ksanten Sentezi 42
3.5.10. 9-Siklopentil-9-metil-9H-ksanten Sentezi 43
3.5.11. 9-Metil-9-(tiyofen-2-yl)-9H-ksanten Sentezi 43

4. BULGULAR 45

4.1. başlangıç Alken Türevlerinin Sentezi 45
4.1.1. Bileşik 3A'nın Spektroskopik Analiz Verileri 45
4.1.2. Bileşik 3B'nın Spektroskopik Analiz Verileri 47
4.1.3. Bileşik 3C'nın Spektroskopik Analiz Veriler 49
4.1.4. Bileşik 3D'nın Spektroskopik Analiz Verileri 51
4.1.5. Bileşik 3E'nın Spektroskopik Analiz Verileri 53
4.1.6. Bileşik 3F'nın Spektroskopik Analiz Verileri 55
4.1.7. Bileşik 3G'nın Spektroskopik Analiz Verileri 57
4.1.8. Bileşik 3H'nın Spektroskopik Analiz Verileri 59
4.1.9. Bileşik 3I'nın Spektroskopik Analiz Verileri 61
4.1.10. Bileşik 3J'nın Spektroskopik Analiz Verileri 63
4.1.11. Bileşik 3K'nın Spektroskopik Analiz Verileri 65

4.2. Ksanten Türevi Bileşiğinin Sentezi 67
4.2.1. Bileşik 4A'nın Spektroskopik Analiz Verileri 67
4.2.2. Bileşik 4B'nın Spektroskopik Analiz Verileri 70
4.2.3. Bileşik 4C'nın Spektroskopik Analiz Verileri 73
4.2.4. Bileşik 4D'nın Spektroskopik Analiz Verileri 76
4.2.5. Bileşik 4E'nın Spektroskopik Analiz Verileri 79
4.2.6. Bileşik 4F'nın Spektroskopik Analiz Verileri 82
4.2.7. Bileşik 4G'nın Spektroskopik Analiz Verileri 85
4.2.8. Bileşik 4H'nın Spektroskopik Analiz Verileri 88
4.2.9. Bileşik 4I'nın Spektroskopik Analiz Verileri 91
4.2.10. Bileşik 4J'nın Spektroskopik Analiz Verileri 94
4.2.11 Bileşik 4K'nın Spektroskopik Analiz Verileri 96

5. TARTIŞMA VE SONUÇ 99

KAYNAKLAR 106

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Ksanten ve dibenzoksanten moleküllerinin yapısı. 2
Şekil 2.2. Santalin yapısı. 3
Şekil 2.3. Aril-14H-dibenzo [a, j] ksanten genel yapısı. 4
Şekil 2.4. PVPP-BF_3 tarafından katalize edilen aldehitlerle 2-tiyonaftolün yoğunlaşması ile ilgili mekanizması. 5
Şekil 2.5. 9-aril ksanten reaksiyon yapısı. 6
Şekil 2.6. Reaksiyon mekanizması. 7
Şekil 2.7. Spiro [indolin-3,9-ksanten] -trion (A) ve hidroksil-spiro [indolin-3,9-ksanten] -trion (B) yapılar. 8
Şekil 2.8. Escherichia coli (a), and Staphylococcus aureus (b). 9
Şekil 2.9. Mitoksantron yapısı. 9
Şekil 2.10. TAM yapısına benzer yeni ksanten türevi. 10
Şekil 2.11. Friedel-Crafts alkilleme reaksiyon mekanizması. 11
Şekil 2.12. Friedel-Crafts Açillenme reaksiyon mekanizması. 12
Şekil 2.13. Friedel – Crafts reaksiyon şeması. 13
Şekil 3.1. Moleküliçi FCA ile halka kapanması reaksiyonu için öngörülen mekanizma. 36
Şekil 4.1. 3A bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 46
Şekil 4.2. 3A bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 46
Şekil 4.3. 3A bileşiğinin MS spektrumu. 47
Şekil 4.4. 3B bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrum. 48
Şekil 4.5. 3B bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 48
Şekil 4.6. 3B bileşiğinin MS spektrumu. 49
Şekil 4.7. 3C bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 50
Şekil 4.8. 3C bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 50
Şekil 4.9. 3C bileşiğinin MS spektrumu. 51
Şekil 4.10. 3D bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 52
Şekil 4.11. 3D bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 52
Şekil 4.12. 3D bileşiğinin MS spektrumu. 53

Şekil 4.13. 3E bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 54
Şekil 4.14. 3E bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 54
Şekil 4.15. 3E bileşiğinin MS spektrumu. 55
Şekil 4.16. 3F bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 56
Şekil 4.17. 3F bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 56
Şekil 4.18. 3F bileşiğinin MS spektrumu. 57
Şekil 4.19. 3G bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 58
Şekil 4.20. 3G bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 58
Şekil 4.21. 3G bileşiğinin MS spektrumu. 59
Şekil 4.22. 3H bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 60
Şekil 4.23. 3H bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 60
Şekil 4.24. 3H bileşiğinin MS spektrumu. 61
Şekil 4.25. 3I bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 62
Şekil 4.26. 3I bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 62
Şekil 4.27. 3I bileşiğinin MS spektrumu. 63
Şekil 4.28. 3J bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 64
Şekil 4.29. 3J bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 64
Şekil 4.30. 3K bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 66
Şekil 4.31. 3K bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 66
Şekil 4.32. 4A bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 68
Şekil 4.33. 4A bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 68
Şekil 4.34. 4A bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 69
Şekil 4.35. 4A bileşiğinin MS Spektrumu. 69
Şekil 4.36. 4B bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 71
Şekil 4.37. 4B bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 71
Şekil 4.38. 4B bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 72
Şekil 4.39. 4B bileşiğinin MS Spektrumu. 72
Şekil 4.40. 4C bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 74
Şekil 4.41. 4C bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 74
Şekil 4.42. 4C bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 75
Şekil 4.43. 4C bileşiğinin MS Spektrumu. 75
Şekil 4.44. 4D bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 77
Şekil 4.45. 4D bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 77

Şekil 4.46. 4D bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 78
Şekil 4.47. 4D bileşiğinin MS Spektrumu. 78
Şekil 4.48. 4E bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 80
Şekil 4.49. 4E bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 80
Şekil 4.50. 4E bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 81
Şekil 4.51. 4E bileşiğinin MS Spektrumu. 81
Şekil 4.52. 4F bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 83
Şekil 4.53. 4F bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 83
Şekil 4.54. 4F bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 84
Şekil 4.55. 4F bileşiğinin MS Spektrumu. 84
Şekil 4.56. 4G bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 86
Şekil 4.57. 4G bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 86
Şekil 4.58. 4G bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 87
Şekil 4.59. 4G bileşiğinin MS Spektrumu. 87
Şekil 4.60. 4H bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 89
Şekil 4.61. 4H bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 89
Şekil 4.62. 4H bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 90
Şekil 4.63. 4H bileşiğinin MS Spektrumu. 90
Şekil 4.64. 4I bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 92
Şekil 4.65. 4I bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 92
Şekil 4.66. 4I bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 93
Şekil 4.67. 4I bileşiğinin MS Spektrumu. 93
Şekil 4.68. 4J bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 95
Şekil 4.69. 4J bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 95
Şekil 4.70. 4J bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 96
Şekil 4.71. 4K bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu. 97
Şekil 4.72. 4K bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu. 97
Şekil 4.73. 4K bileşiğinin FT-IR Spektrumu. 98
Şekil 5.1. Başlangıç bileşiği 3A'nın ^{1}H-NMR kimyasal kaymaları. 100
Şekil 5.2. Başlangıç bileşiği 3A'nın ^{13}C-NMR kimyasal kaymaları. 101
Şekil 5.3. 4A'nın ^{1}H-NMR kimyasal kaymaları. 104
Şekil 5.4. 4A'nın ^{13}C-NMR kimyasal kaymaları. 104
Şekil 5.5. Moleküliçi FCA ile halka kapanması reaksiyonu için öngörülen mekanizma. 105

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. %50 mol alum varlığında 4-kloro benzaldehit ve β-naftolün reaksiyonu üzerine çözücü etkileri. 4

Tablo 2.2. BTMA-Br3 ile 14-aril-14H-di benzo [a, j] ksanten verileri. 7

Tablo 3.1. Aldehit ve bromürlü alkil halojenürler. 21

Tablo 3.2. Molekül içi FCA için katalizör belirlenmesi. 35

Tablo 3.3. Molekül içi FCA için çözücü belirlenmesi. 35

Tablo 3.4. Molekül içi FCA için süre belirlenmesi. 35

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	**Açıklama**
Hz	: Hertz
δ	: Kimyasal kayma sembolü

Kısaltmalar	**Açıklama**
BF_3-Et_2O	:Bor triflorür eterat
$CDCl_3$	:Dötero Kloroform
TFA	:Trifloroasetikasit
DMF	:Dimetilformamid
DCM	:Diklorometan
FCA	:Friedel-Crafts alkilasyonunu
HSO_3Cl	:Klorsülfonik asit
$InCl_3$	:İndiyum (III) klorür
K_2CO_3	:Potasyumkarbonat
NaH	:Sodyumhidrür
Na_2SO_4	:Sodyumsülfat
$Me(Ph)_3PBr$	:Metil(trifenil) Fosfonyum Bromür
PVPP-BF_3	:Polivinilpolipirrolidon destekli bor triflorür eterat
PCC	:Pridinyum Kloro Kromat
***p*-TSA**	:*p*-Toluen Sülfonik Asit
***t*-BuOK**	:Potasyumtersiyerebütoksit
TBAF	:Tetra-n-butilamonyum florür
$Cu(OTf)_2$	:Demir(III)triflat
THF	:Tetrahidrofuran
TLC	:İnce tabaka kromatografisi
FT-IR	: Fouirer Transform Infrared Spektrofotometre
LC-MS	:Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
^{1}H-NMR	:Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
^{13}C-NMR	:Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
GC-MS	:Gaz Kromotografisi Kütle Spektroskopisi

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bazı Yeni Ksanten Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması

İrem BAŞTAŞ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Tülay YILDIZ

II. Danışman : Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK

Ksantenlerin, özellikle de benzoksantenlerin sentezi, son yıllarda biyolojik ve farmakolojik özelliklerinin geniş olması nedeniyle çok dikkat çekici bir şekilde artmıştır. Ksantenler, biyolojik olarak aktif oksijen içeren önemli heterosiklik bileşiklerdir. Bu tür bileşiklerin anti-kanser başta olmak üzere antiviral, antibakteriyel, antienflamatuar aktiviteleri gibi biyolojik ve farmakolojik özellikleri bulunmaktadır. Dibenzoksanten türevlerinin sentezi için birçok çalışma mevcuttur.

Bu tezde öncelikle önemli biyolojik aktiviteleri bulunan ksanten bileşiklerinin yeni türevleri (substitue 9-arilksantenler), yeni bir sentez metodu geliştirilerek sentezlendi. Ksanten türevlerini elde edebilmek için başlangıç olarak kullanılacak orijinal alken bileşikleri 4 adımda uygun reaksiyonlar kullanılarak sentezlendi ve istenen ksanten türevlerini elde edebilmek için sentezlenen başlangıç bileşikleri olan uygun alken bileşiklerinin moleküliçi Friedel-Crafts alkilasyonu ile halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu yöntem uygun katalizör ve

reaksiyon şartlarının geliştirilmesi ile özgündür. Sonuçta bir alken bileşiği, ilk kez aktive edilerek halka kapanması yoluyla ksanten sentezinde kullanıldı.

Geliştirilen yeni yöntem kullanılarak 11 adet orijinal yapılarda ve muhtemel biyolojik aktiviteye sahip substitue 9-arilksanten türevleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve GC/MS yardımıyla aydınlatılmıştır.

Ocak 2021, 127 sayfa.

Anahtar kelimeler: Ksanten, Friedel-Craft reaksiyonu, molekül içi halka kapama, alken aktivasyonu

SUMMARY

M.Sc. THESIS

Synthesis of Some New Xanthene Derivatives and Clarification of their Structures

İrem BAŞTAŞ

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Tülay YILDIZ

Co-Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK

The synthesis of xanthenes, especially benzoxanthenes, has increased remarkably in recent years due to their wide range of biological and pharmacological properties. Xanthenes are important biologically active oxygen containing heterocycles possessing. Such compounds have biological and pharmacological properties such as anti-cancer, antiviral, antibacterial, anti-inflammatory activities. Various methods have been reported for the synthesis of benzoxanthenes.

In this thesis, firstly, new derivatives (substituted 9-arylxanthenes) of xanthene compounds with important biological activities were synthesized by developing a new synthesis method. In order to obtain xanthene derivatives, the original alkene compounds to be used as the starting point were synthesized in 4 steps using appropriate reactions. In order to obtain the desired xanthene derivatives, ring closure reaction was carried out by intramolecular Friedel-Crafts alkylation of

the synthesized starting compounds, the appropriate alkene compounds. This method is unique with the development of suitable catalyst and reaction conditions. As a result, an alkene compound was used in the synthesis of xanthene through ring closure by activating it for the first time.

Using the newly developed method, 11 substituted 9-arylxanthene derivatives with original structures and possible biological activity were synthesized.

The structures of the synthesized compounds were illuminated by FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and GC/MS.

January 2021, 127 pages.

Keywords: Xanthene, Friedel-Craft reaction, intramolecular ring closure, alkene activation

1. GİRİŞ

Ksantenler biyolojik olarak önemli bileşiklerdir aynı zamanda antibakteriyel, antiviral anti inflamatuvar gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler (Naeimi ve Ansarian, 2018). Bunların yanı sıra, bu bileşikler biyo-moleküler düzeneklerin görselleştirilmesi için ve lazer teknolojilerinde, pH'a duyarlı floresan malzemeler olarak kullanılabilmektedir. Ayrıca fotodinamik terapide de kullanılabildikleri gibi boya olarak geniş ölçüde bir kullanım alanına da sahiptirler. Ksantenlerin düz ve sıkı olmaları avantajlıdır; peptid sentezlerinde ve doğal olmayan amino asitlerin sentezinde bağlayıcı olarak kullanılırlar.

Son zamanlarda, geniş bir dizi asit katalizörü kullanarak, 2-naftol, aldehit, 1,3-dikarbonil bileşikleri ile tepkimesi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu asit katalizörlerine örnek olarak BF_3-Et_2O, $InCl_3$, p-TSA, TBAF, sülfamik asit, Caro's acid-SiO_2, 12- Fosfotungstik asit, Siyanürik asit, HSO_3Cl verilebilir (Kefayati, ve diğ. 2016).

Bu tez çalışmasında biyolojik aktiviteleri kanıtlanmış değerli bileşikler olan substitue 9-arilksanten'lerin yeni türevlerinin yeni bir metotla sentezini konu almaktadır. Bu konu kapsamında öncelikle substitue 9-arilksanten türevlerinin elde etmek için molekül içi Friedel-Crafts yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle uygun yapıda başlangıç maddeleri sentezlenerek bu bileşiklere molekül içi halka kapanması ile istenilen substitue 9-arilksanten türevleri elde edildi. Başlangıç maddeleri ise 4 adımda sentezlendi. Öncelikle 2-florobenzaldehitin değişik fenol bileşikleri ile bağlanma reaksiyonlarını gerçekleştirildi. Sonraki adımda, bağlanma bileşiğine uygun bromür bileşiklerinin Grignard reaksiyonuyla katılmasından sekonder alkoller sentezlendi. Daha sonraki adımda Grignard ürünü alkolleri ketona yükseltgendi ve son basamakta ise Wittig reaksiyonu kullanarak ketonları alkene dönüştürüldü.

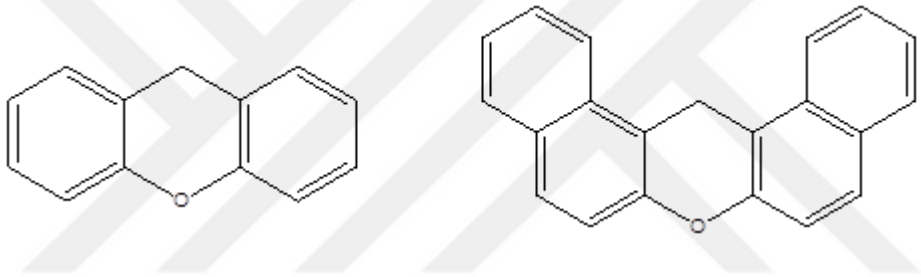
Başlangıç bileşiği olan alkenler aktive edilerek, Friedel-Crafts reaksiyonu kullanılarak molekül içi halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu amaçla bazı Lewis asitler ve organik Bronsted asitleri katalizör olarak denendi. Aynı şekilde en uygun çözücüyü bulmak için denemeler yapıldı. En iyi katalizör ve reaksiyon şartları belirlenerek alkenlere uygulanabilecek yeni bir yöntem geliştirildi. Bu yöntem ile de orijinal yapılarda ve muhtemel önemli biyolojik aktivitelere sahip ksanten türevleri sentezlendi.

2. GENEL KISIMLAR

Bu kısım; ksantenler ve Friedel Craft reaksiyonu olmak üzere iki ana başlıktan oluşmaktadır. Ksantenler bölümünde genel bilgi, sentez yöntemi-literatürdeki çalışmaları ve biyolojik aktivitesi hakkında bilgi verilmektedir. Friedel Craft bölümünde ise tepkimenin tanımlanması, Friedel Craft alkillenmesi ve açillenme reaksiyonları ve mekanizması, reaksiyonda kullanılan katalizörler ve hakkında bilgi verilmektedir.

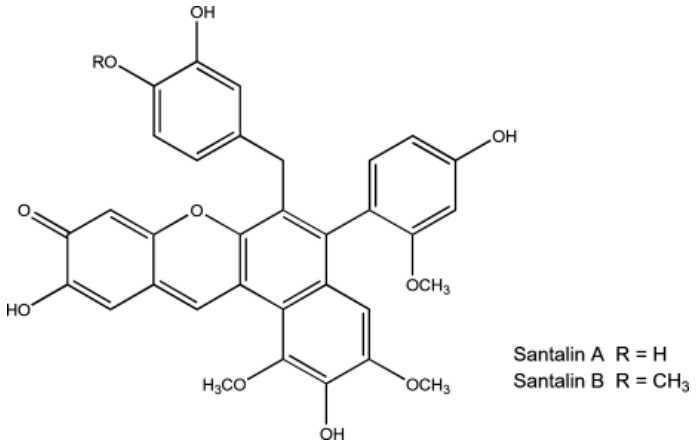
2.1. KSANTEN VE ÖZELLİKLERİ

Ksanten (Şekil 2.1); sarı renkli organik heterosiklik bir bileşiktir. Kimyasal formülü $C_{13}H_{10}O$ olup erime noktası 101-102° C ve kaynama noktası 310-312° C'dir (Obi-Egbedi ve Obot, 2010).



Şekil 2.1 .Ksanten ve dibenzoksanten moleküllerinin yapısı.

Ksanten türleri biyolojik olarak aktif oksijen içeren önemli heterosikliklerdir (Barmaka ve diğ., 2019). Bu özelliklerinden dolayı ksantenler özellikle benzoksanten türevleri, anti-lösemik, böcek öldürücü, antifungal, anti-mikobakteriyel, antitümör, antioksidan, antikanser gibi biyolojik aktivitelerin (Akbari & Hosseini-Nia, 2013), yanı sıra fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklerinden dolayı boya sektörü içinde önemli bir yere sahiptir ayrıca pH'a duyarlı floresan materyallerde ve lazer teknolojilerinde de kullanılmaktadır (Tisseh ve diğ., 2008). Ksentenler doğal kaynaklardan da elde edilebilir. En yaygın örneği Santalin pigmentleridir (Şekil 2.2) (Kumara, ve diğ., 2006).



Şekil 2.2 Santalin yapısı.

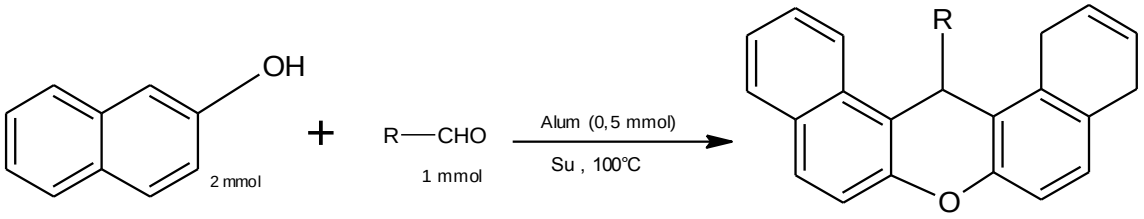
2.1.1. Ksantenlerin Literatürde Bulunan Sentez Yöntemleri

Ksanten türevlerinin sentezi için günümüze kadar birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaları özetlemek gerekirse; formamidin 2-naftol, aldehit, asetaller ve 2-naftol-1-metanol ile reaksiyonu (Kantevari ve diğ., 2008) benzen türevlerinin fenol türevleri ile reaksiyonudur (Mondal ve diğ., 2012). Diğer bir yöntem ise benzaldehit türevleri ile asetofenon türevlerinin, çoklu halkalı ariltriflat esterlerin paladyum katalizörlüğündeki siklizasyonudur (Kumar ve diğ., 2010). Bu ksantenlerin sentezi için çeşitli katalizörler kullanılmıştır. $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$, nano-TiO_2, $MeSO_3H$, Nano-ZnO, silika sülfürik asid, $[Et_3NSO_3H]Cl$ katalizörleri, 14-fenil-14Hdibenzo[a,j]ksanten sentezi için kullanılmıştır (Patil ve diğ., 2017). 1,8 - dioksooktahidroksanten sentezi için, amonyum hidrojen fosfat, trimetilsilil klorür, Brønsted asitler ve Lewis asitleri veya Dowex-50W, silika destekli materyaller örneğin Amberlyst- 15 ve iyonik sıvılar rapor edilmiştir (Kusampally ve diğ., 2019).

Ancak tüm bu reaksiyonların zayıf verim, uzun reaksiyon süreleri, toksik organik çözücüler, zorlu reaksiyon koşulları, fazla reaktif katalizörlerin kullanımı gibi dezavantajları söz konusudur (Kusampally ve diğ., 2017). Son zamanlarda bu nedenleri daha aza indirecek ve yeşil kimyaya uygun olacak çalışmalar yürütülmüştür (Yaragorla ve diğ., 2016).

Yapılan bir çalışma da organik reaksiyonu sulu ortamda gerçekleştirilmiştir. Suyun kullanım nedeni ucuz ve çevre dostu çözücülerden biri olmasının yanı sıra gözlemlenenlerden farklı olan benzersiz reaktivite ve seçicilik sergilemesidir (Banerjee ve diğ., 2016). Bu reaksiyon için β-

naftol ve aromatik aldehit türevleri sulu ortamda $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ (alum) katalizörlüğünde kullanılarak alkil- veya aril-14H-dibenzo [a, j] ksanten elde edilmiştir (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3 Aril-14H-dibenzo [a, j] ksanten genel yapısı.

İstenen ürünün yüksek verimle elde edildiği bulunmuştur (Tablo 2.1.).

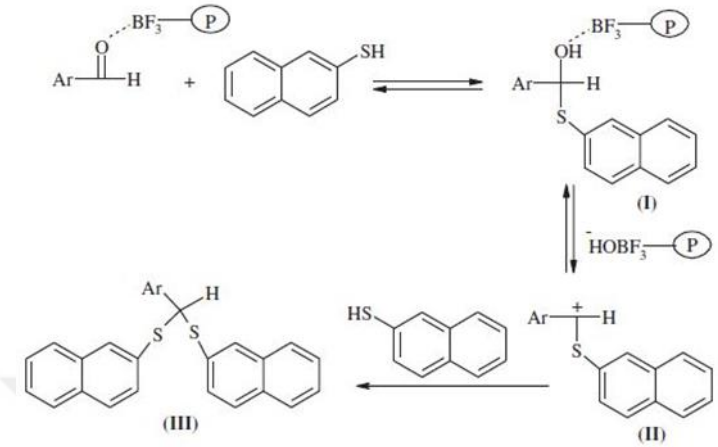
Tablo 2.1. %50 mol alum varlığında 4-kloro benzaldehit ve β-naftolün reaksiyonu üzerine çözücü etkileri.

R	Zaman(saat)	Verim
C_6H_5	3	90
4-ClC_6H_4	4	90
4-BrC_6H_4	3	89
4-FC_6H_4	4	91
4-$O_2NC_6H_4$	4	90
4-$CH_3C_6H_4$	3	88
4-$CH_3OC_6H_4$	3	91
2-$CH_3OC_6H_4$	4	90
2-$O_2NC_6H_4$	4	88
3-$O_2NC_6H_4$	3,5	90
CH_3CH_2	4	80
$(CH_3)_2CHCH_2$	4	82

Basit filtrasyon ve kristalizasyon, kısa reaksiyon süreleri ürünlerin kolay saflaştırılması, bu işlemin uygulanabilirliğine dikkat çekmektedir (Dabiri ve diğ., 2008).

Başka bir çalışma da ise, Polivinilpolipirrolidon destekli bor triflorür eterat (PVPP-BF_3) katalizörlüğünde 14-aril-14H-dibenzo [a, j] ksantenler ve bis naftalin-2-il-sülfan türevlerinin sentezi geliştirilmiştir. Geleneksel katalizlere göre polimer destekli katalizörlerin kullanılmasının avantajları olarak, geri kazanılabilir olması ve küçük moleküllere karşı güçlü bir bağlanma gösteriyor oluşudur. Yapılan incelemelerde 14-aril-14H-dibenzo [a, j] ksantenler'in PVPP-BF_3 katalizörlüğünde yüksek verilme gerçekleştiği gözlenmiş ancak 2-tiyonaftol ve aldehitler türevlerinin reaksiyonunda elde edilen bis (naftalen-2-il-sülfan)

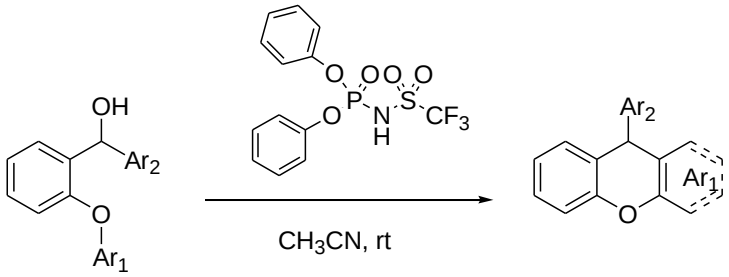
türevleri de yüksek verimle gerçekleştiği fakat S-alkilasyon yoluyla oluştuğu rapor edilmiştir (Şekil 2.4.) (Mokhtary & Refahati, 2013).



Şekil 2.4 PVPP-BF_3 tarafından katalize edilen aldehitlerle 2-tiyonaftolün yoğunlaşması ile ilgili mekanizması.

Bir başka çalışmada ise, çözücüsüz koşullar altında katalizör olarak silika sülfürik asit kullanılarak 14-aril-14H-dibenzo [a, j] ksanten sentezlenmiştir. Çözücü içermeyen koşullar altında yeniden kullanılabilir çevre dostu bir katalizör olan silika sülfürik asit kullanılarak, ksanten türevlerinin sentezi için basit ve yüksek verimli bir yöntem rapor edilmiştir (Seyyedhamzeh ve diğ., 2008).

9-aril ksanten elde etmek için en uygun yöntemin uygun alkollerin molekül içi Friedel-Craft'ın alkilasyonu olduğu görülmüştür ve bununla ilgili bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma da halka kapanma reaksiyonu için en iyi katalizör olarak en düşük pKa değerine sahip olan N-triflilfosforamid olarak belirlenmiş ve oda koşullarda asetonitril çözücüsünde reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun yapısı şekil 2.5. gösterilmiştir.

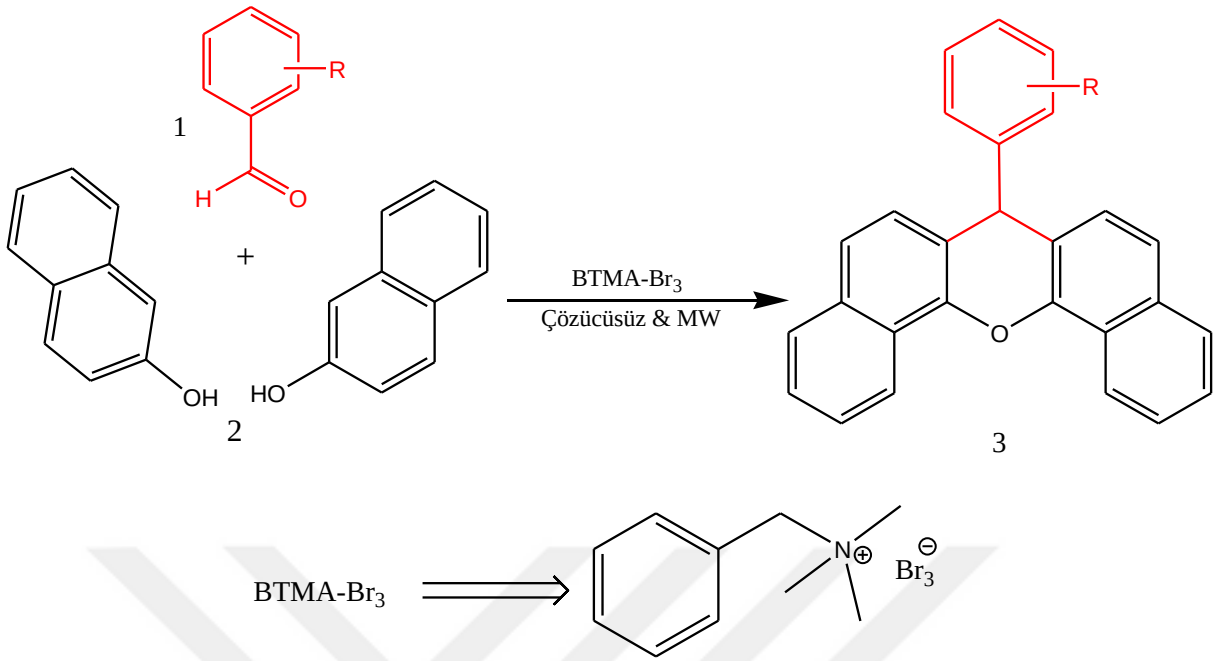


Şekil 2.5 9-aril ksanten reaksiyon yapısı.

Farklı reaksiyon koşullarında alkoller için en kolay, korosif ve toksik reaktiflerin kullanılmadığı, 15 dakika gibi kısa sürelerde % 99 verimle gerçekleşen yeni bir Friedel-Crafts alkilasyonunu metodu rapor edilmiştir (Yıldız & Başpınar Küçük, 2017).

2.1.2. Ksantenlerin Biyolojik Aktivitesi

Ksanten türevleri, anti-depresanlar, antibakteriyel ve antiviral ajanlar dahil olmak üzere geniş biyolojik aktiviteye sahip önemli bileşiklerdir. Bu bileşikler ayrıca zoksazolaminin felç edici etkisine ve fotodinamik terapide antagonist aktiviteye sahiptir (Tayebee & Tizabi, 2013). Yapılan bir çalışma da Lewis asidi olan Benziltrimetilamonyum tribromürün (BTMA-Br_3) katalizörlüğünde çözücü içermeyen ve mikro dalga ışığı altında 2-naftol ve benzaldehid reaksiyona sokularak 14-aril-14H-di benzo [a, j] ksantenler sentezlenmiştir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6 Reaksiyon mekanizması.

Farklı R grupları kullanılarak verimler incelenmiştir. (Tablo 2.2.)

Tablo 2.2. BTMA-Br_3 ile 14-aril-14H-di benzo [a, j] ksanten verileri.

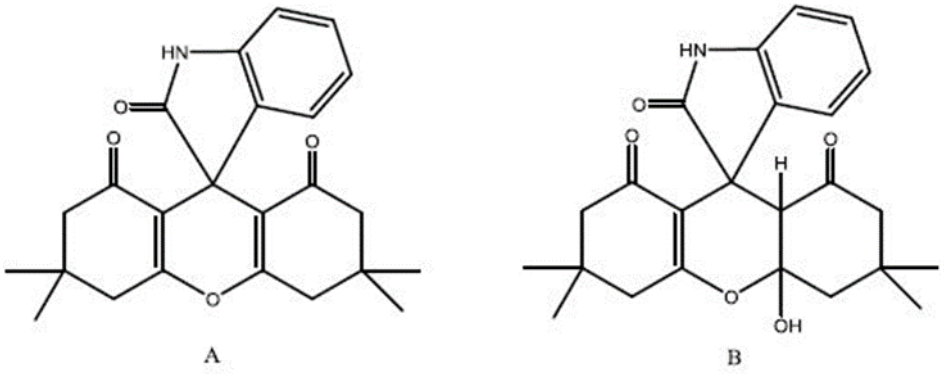
	R	Ürün	Zaman(dk) SF/MW	Verim (%) SF	MW
1	H	3a	20/5	87	90
2	4-F	3b	20/4	89	92
3	3-Br	3c	24/6	90	91
4	4-OH-	3d	23/5	91	92
5	4-Cl-	3e	22/4	92	93
6	2-Cl-	3f	24/6	91	92
7	4-Me-	3g	22/5	89	93
8	4-$(CH3)_2$N–	3h	21/5	90	90
9	4OH,3MeO–	3i	25/6	90	93
10	4-MeO–	3j	20/5	90	93
11	3-MeO–	3k	22/6	92	94
12	3-NO_2–	3l	21/5	92	96
13	2-NO_2–	3m	23/6	93	92
14	3, 4-MeO-	3n	25/6	91	92
15	3,4,5-MeO-	3o	25/5	91	93
16	4-NO_2–	3p	25/6	94	96

Not: Tüm Solventsiz (SF) reaksiyonlar 110 ° C'de gerçekleştirildi

14-aril-14H-dibenzo [a, j] Ksanten türevleri, standart bileşikler olarak Ampisilin ve Miconazole kıyasla oldukça iyi antimikrobiyal aktivite gösteren çok iyi organ ajanlar olduğu raporlanmıştır.

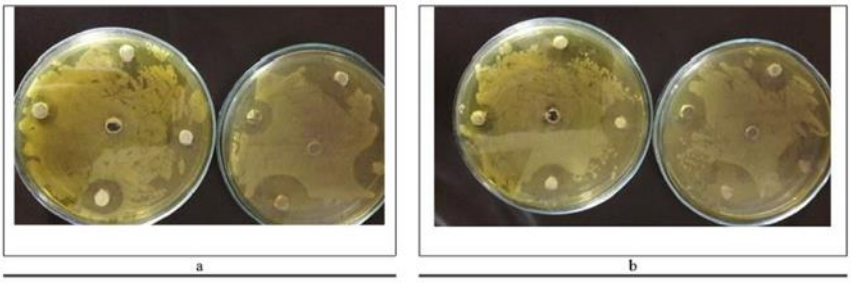
Azot, oksijen ve alkil içeren fonksiyonel gruplar (3-d, h, i, l, m & p), Escherichia Coli ve Pseudomonas Aeruginosa gibi Gram-pozitif bakterilerine karşı iyi bir anti bakteriyel aktiviteye gösterdiği raporlanmıştır. Bunların aksine fenil halkası türevlerine doğrudan bağlı halojen ve oksijen içeren (3-b, c & e) ksantenler, Aspergillus Niger ve Fusarium Moniliforme gibi mantar mikroorganizmalarına karşı orta derecede antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Kusampally ve diğ., 2017).

Günümüzde, Alzheimer hastalığı gibi karmaşık hastalıkların tedavisi için en cazip yaklaşımlardan biri "tek molekül, çoklu hedefler" paradigmasıdır. Bu nedenle, yapılan bir çalışmada, ksanten türevleri sentezlenerek, anti-asetilkolinesteraz ve anti-butirilkolinesteraz aktivitelerine ek olarak biyolojik olarak antimikrobiyal özellikleri değerlendirilmiştir.
Katalizör olarak silika bağlı n-propil-trietilentetramin sülfamik asit varlığında, spiro [indolin-3,9-ksanten] -trion (A) ve hidroksil-spiro [indolin-3,9-ksanten] -trion (B) sentezlenmiştir (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7 Spiro [indolin-3,9-ksanten] -trion (A) ve hidroksil-spiro [indolin-3,9-ksanten] -trion (B) yapılar.

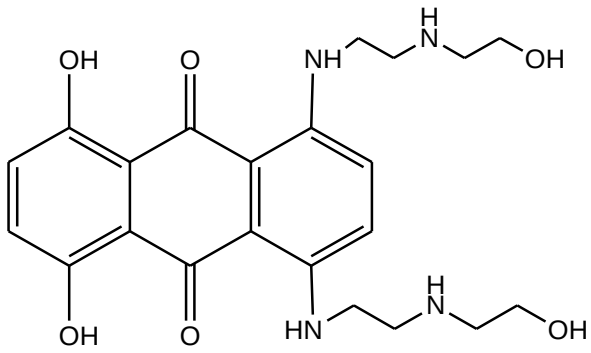
Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri gram-negatif bakteri Escherichia coli ve Gram-pozitif bakteri Staphylococcus aureus'u karşı değerlendirilmiştir. Etkileri sırasıyla spiro [indolin3,9-ksanten] -trion (sol plakalar) ve hidroksil-spiro [indolin-3,9-ksanten] -trionun (sağ plakalar) Şekil 2.8. 'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8 Escherichia coli (a), and Staphylococcus aureus (b).

İki bileşiğin her iki test edilmiş bakteriye karşı etkileri doza bağımlı olduğu rapor edilmiştir. Hidroksil grubunun varlığı ile antibakteriyel aktivite arasında bir korelasyon olduğu görülmüştür (Barmak ve diğ., 2019).

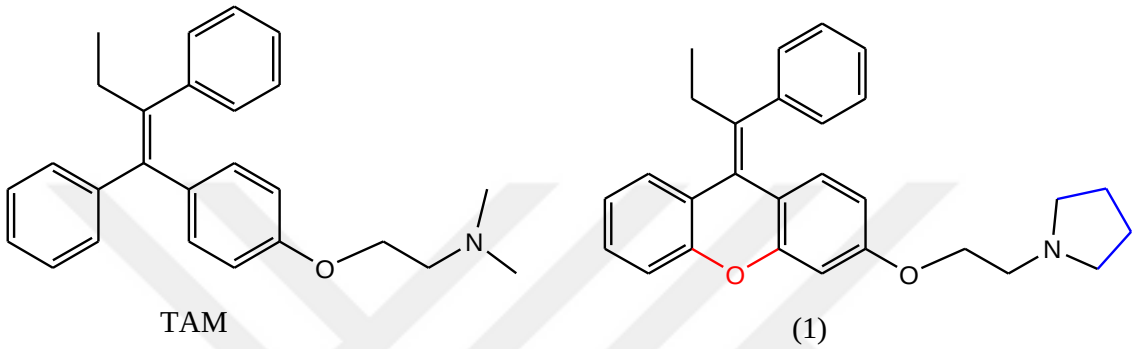
Ksanten ve antrasen yapısı; bisantren, doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, zorubisin ve aklarubisin gibi birçok klinik ilaç içeren antitümör ajanlarının ana yapısını oluştururlar. Mitoksantron (Şekil 2.9.), meme kanseri, akut lösemi ve lenfoma hastalarında güçlü klinik aktiviteye sahip önemli bir sentezlenmiş antineoplastik ajandır. Ayrıca, antiviral, antibakteriyel, antiprotozoal, immünmodülatör ve antineoplastik özellikler sergiler. (Shenkenberg ve Von Hoff, 1986).



Şekil 2.9 Mitoksantron yapısı.

Bu nedenle önemli biyolojik aktiviteleri bulunan mitoksantron analoglarının araştırılması önemlidir. Araştırma bulguları, 14-aril-14H-dibenzo [a, j] ksanten bileşiklerinin tümör hücre hatlarına karşı in vitro sitotoksisite sergilediğini göstermiştir (Bhattacharya, ve diğ.,2009).

Tamoksifen (Z-1- {4- [2- (dimetilamino) etoksi] fenil} -1,2-difenil-1-buten, TAM), hem ileri hem de erken evre meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan birinci nesil seçici östrojen reseptörüdür (Rochefort ve diğ., 1983). Bu nedenle TAM yapısına benzer yeni ksanten türevleri (1) (Şekil 2.10.) antikanser ajanı olarak kullanılmak üzere bir çalışmada sentezlenmişlerdir. Bu çalışma ksanten türevlerinin de anti-tümör potansiyellerinin olduğunu göstermiştir (Catanzaro ve diğ., 2019).



TAM (1)

Şekil 2.10 TAM yapısına benzer yeni ksanten türevi.

2.2. FRİEDEL-CRAFT TEPKİMESİ

Fransız kimyacı Charles Friedel ve Amerikalı kimyacı James Nason Crafts tarafından 1877 yılında geliştirilen bu özel reaksiyon, Friedel-Crafts tepkimesi olarak adlandırılmaktadır. Aromatik bileşiklerin Friedel-Crafts tepkimesi, organik sentezde önemli bir dönüşüm reaksiyonudur (Kamino, ve diğ., 2008).

2.2.2. Tepkimenin Tanımlanması – Mekanizması

Karbon-karbon bağ oluşumu organik sentezin temelidir ve milyonlarca bileşiğin sentezine zemin hazırlar. Friedel-Crafts reaksiyonu, aromatik halkalarda C-C bağını gerçekleştirmeye yönelik sentetik yaklaşımlardandır. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar, DCM ve karbon disülfür gibi organik çözücüler içinde gerçekleştirilir. Güçlü asit varlığında, çözücü ile bir karbokatyon oluşturularak Friedel-Crafts reaksiyonu gerçekleşir. Bu süreçte C-H bağı aromatik sistemde C-C bağı olarak değiştirilir.

Bugün, bu reaksiyonun endüstriyel alanda, özellikle petrokimyasalların büyük ölçekli üretiminde önemli bir yeri vardır. Ayrıca kimya endüstrisinde hidrokarbonlar, ketonlar, asitler, keto asitler, fenoller ve fenol eterlerin sentezlerinde kullanılmaktadır (Sadiq, ve diğ. 2018).

Öte yandan, enaller, enonlar, kalkonlar, nitroalkenler, doymamış-ketoesterler ve disiyanolefinler gibi doymamış elektrofillerde Friedel-Crafts reaksiyonunda yoğun bir şekilde uygulanmıştır (Halimehjani, ve diğ., 2014).

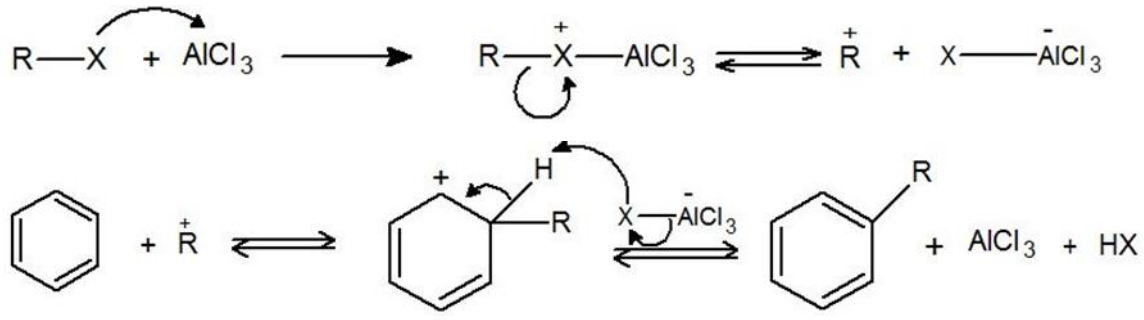
Aromatik halkalara alkil veya açil gruplarının katılması için Friedel-Crafts yöntemi kullanılabilir.

2.2.3. Friedel-Crafts Alkilleme Reaksiyonu

Alkillenme reaksiyonu bir benzen halkasında ki H atomunun yerine bir alkil grubunun geçmesidir. Bunun için genellikle alkil halojenürler kullanılabilir.

Friedel-Crafts alkilleme tepkimesinin ilk basamağında bir karbokatyon oluşur. Bu nedenle karbokatyonun kararlılığı önemlidir. Kararlılık sıralaması; alil,benzil,>3°>2°>1°>metil>vinil,fenil şeklindedir.

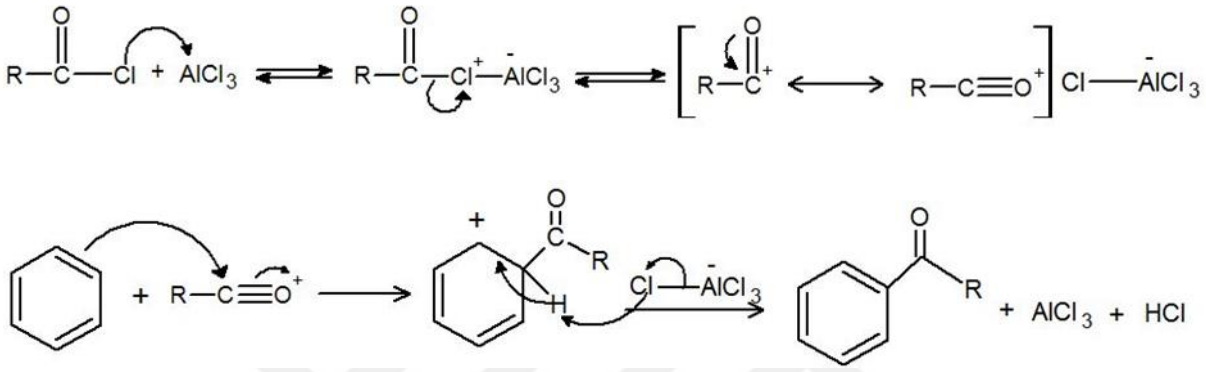
Oluşan bu karbokatyon, katalizör varlığında benzen halkasına atak yaparak halkaya bağlanır. Son olarak benzen halkası da bir protonunu kaybederek reaksiyon tamamlanır (Şekil 2.11.).



Şekil 2.11 Friedel-Crafts alkilleme reaksiyon mekanizması.

2.2.4. Friedel-Crafts Açillenme Reaksiyonu

Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu, açilleme reaktifleri kullanılarak, katalizör varlığında benzen halkasına bağlanması şeklindedir. Açillenme reaktifleri olarak, karboksilik asit anhidritleri de kullanılabilir. Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu ile genellikle aromatik ketonlar elde edilmektedir (Şekil 2.12.) (Akar, ve diğ., 2014).



Şekil 2.12 Friedel-Crafts Açillenme reaksiyon mekanizması.

2.3. KULLANILAN KATALİZÖRLER

Friedel Crafts reaksiyonu, çeşitli Brønsted veya Lewis asitlerinin varlığında gerçekleşmektedir. İlk yıllarda, sülfürik asit, hidroflorik asit veya süperasitler yaygın olarak kullanılırken, daha sonraki yıllarda $ZnCl_2$, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$ ve $TiCl_4$ gibi tuzlar genellikle stokiyometrik miktarlarda katalizör olarak kullanılmıştır (Bernardon, ve diğ., 2017). Özelikle demir ekonomik, sürdürülebilir ve çevre dostu bir metal olmasından dolayı büyük önem taşımaktadır (Sarkar, ve diğ., 2012).

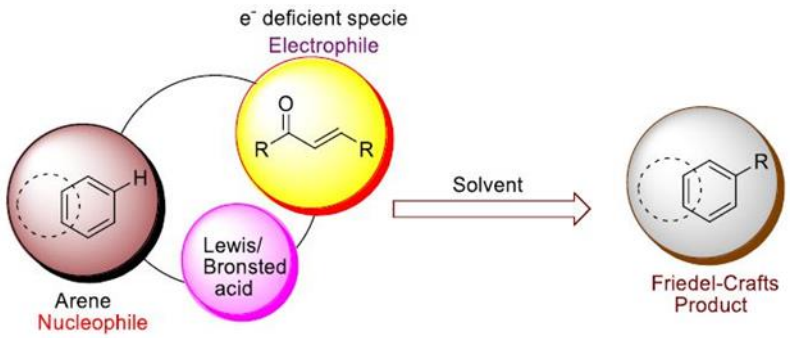
Bu katalizörler ile ilgili birkaç dezavantaj vardır.

1. Fazla Lewis asidinin kullanılması, "heyecan verici" söndürmelerle ve kompleksin ayrışmasında önemli miktarda ısı oluşmasıyla sonuçlanır, böylece Lewis asidinin geri dönüştürülmesini imkânsız hale getirmektedir.

2. Bu reaksiyonlar genellikle susuz koşullar altında gerçekleştirilmektedir, bu nedenle çözücü ve başlangıç materyalinin önceden kurutulması gerekmektedir. Lewis asitlerinin ise çoğu neme duyarlı olduğundan zaman ve paraya yönünden etkilemektedir.

3. Lewis asitleri kullanılırken genellikle halojenlenmiş, çevreye zararlı ve potansiyel olarak tehlikeli çözücüler gerektirmektedir. CH_2Cl_2, $CHCl_3$ veya CS_2 gibi, bu çözücüler önemli miktarda atık oluşturmaktadır ve ayrıca uygun maliyetli ürünler değillerdir (Zhang, ve diğ., 2007).

Tipik Friedel – Crafts reaksiyon şeması aşağıdaki gibidir (Şekil 2.13.).



Şekil 2.13 Friedel – Crafts reaksiyon şeması.

3. MALZEME VE YÖNTEM

Bu kısım; kullanılan cihazlar, kimyasallar maddeler ve sentez yöntemleri anlatılmıştır.

3.1. KULLANILAN CİHAZLAR

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirilme işlemleri sırasında çözücülerin geriye kazanılması "BÜCHI Rotavapor R-200" marka döner buharlaştırıcı da yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) "Merck, 5549" silika jel tabaka, prepatif ince tabaka kromatografisinde "Merck, 5717" silika jel tabaka ile "Desega Min UVIS, 50 Hz UVP" ultraviyole lâmba kullanıldı.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, potasyum bromür ile tablet yapılarak ya da neat olarak "Perkin Elmer" marka FT-IR spektrometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D($CDCl_3$) de "Varian 400 MHz Gemini" spektrofotometresinde alındı.

GC-MS spektrumları, "SHIMADZU" markalı cihazda EI yöntemi ile yapıldı.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin FT-IR spektrumları ve GC-MS ölçümleri İ.Ü.C. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda, NMR spektrumları ve ölçümleri İ.Ü.C. İleri Analizler Laboratuvarı'nda yapıldı.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
Pridinyum Kloro Kromat	Alfa Aesar	A11752
Metil(trifenil)Fosfonyum Bromür	TCI	M0779
Bromobenzen	Merck	2506477
Trifloasetikasit	Merck	8082600500
Magnezyum	Merck	S4096717432
β-Naftol	Merck	8222901000
Sodyumhidrür	Merck	8145520100
o-Bromotoluen	Fluka	18481
Bromosiklopentan	Fluka	61220
α-Bromonaftalin	Merck	6211
p-Bromotoluen	Fluka	110647
Tetrahidrofuran	Merck	1081142500
Dimetilformamid	Merck	1030342500
Fenol	Sigma	33517
p-Cresol	Hopkin-Williams	352200
2-Bromotiyofen	Acros	154290500
2-Florobenzaldehit	Acros	119320250
4-Florofenol	Acros	119560250
4-Siyanofenol	Acros	110830250
4-Bromoanisol	Merck	8016010100
Potasyumkarbonat	Merck	1066491000
4-Klorofenol	Merck	802254
Potasyumtersiyerbütoksit	Merck	804918
Sodyumsülfat	Merck	106649
Silica gel 60 Flash SiO_2	Merck	109385
Silica gel 60 (0,063-0,200 mm)	Merck	107734
Diklorometan		
n-Hekzan	Tekniktir, saflaştırılarak kullanıldı.	
Etilasetat		

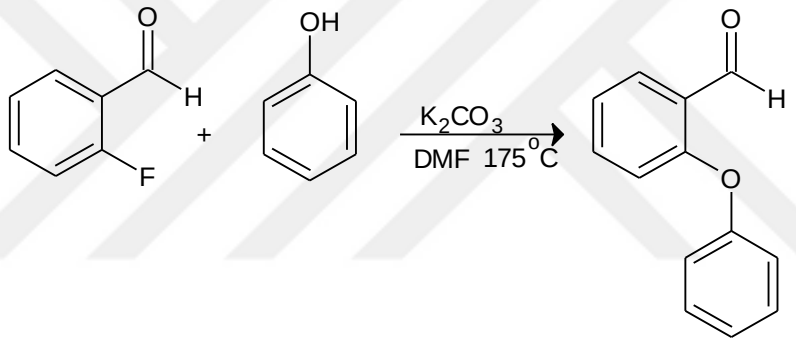
3.3. BAŞLANGINÇLARIN SENTEZİ

Bu kısım; ksanten türevlerini elde edebilmek için başlangıç olarak kullanılacak orijinal alken bileşikleri 4 adımda uygun reaksiyonlar kullanılarak sentezlenmesi anlatılmaktadır. Bu 4 adım sırasıyla; bağlanma, Grignard, yükseltgeme ve Wittig gibi reaksiyonlar yardımıyla gerçekleştirildi.

3.3.1. Fenoksibenzaldehitlerin sentezi

Birinci adımda Ullmann bağlanma reaksiyonu ile fenoksibenzaldehitlerin sentezidir. Burada sentezlenen ürünler daha önce yapılan çalışmalarda da mevcuttur (Kumar ve diğ., 2009).

3.3.1.1. 2-Fenoksibenzaldehit Sentezi

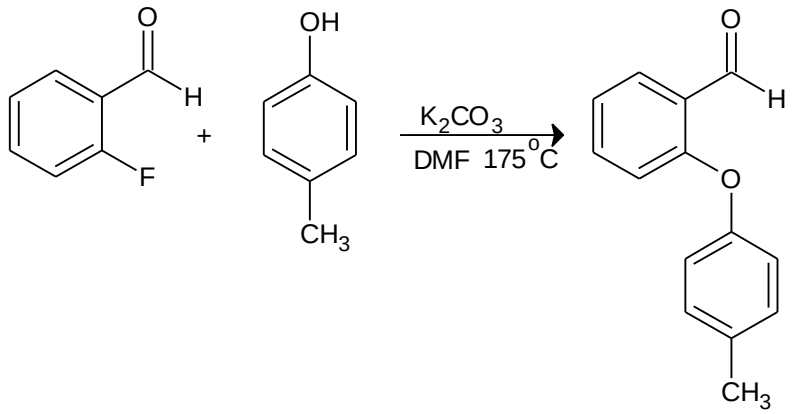


A

0.992 gr (8 mmol) 2-fluorobenzaldehit ve 0.752 gr (8 mmol) fenol K_2CO_3 (1,65g) katalizörlüğünde DMF (10 ml) çözücüsü ile 175°C'de reflüks edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %86, $C_{13}H_{10}O_2$.

3.3.1.2. 2- (4-Metilfenoksi) benzaldehit

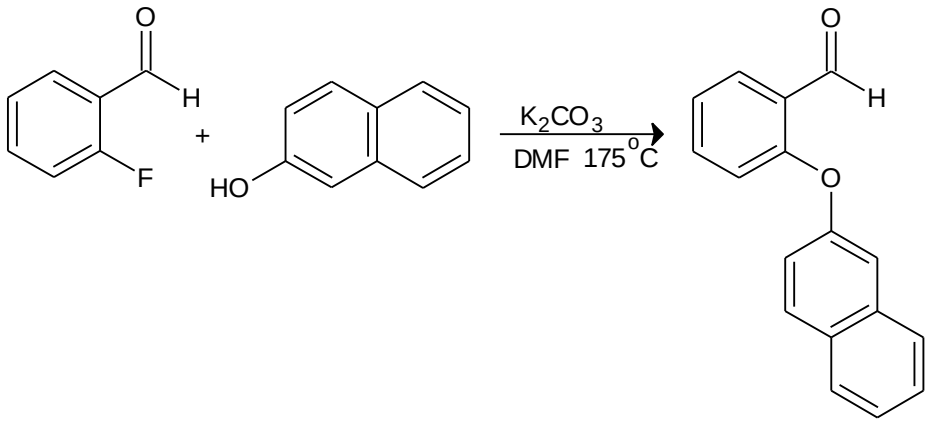


B

0.496 gr (4 mmol) 2-fluorobenzaldehit ve 0.432 gr (4 mmol) *p*-kresol, K_2CO_3 (0.8g) katalizörlüğünde DMF (10 ml) çözücüsü ile 175ºC'de reflüks edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: % 98, $C_{14}H_{12}O_2$

3.3.1.3. 2-(Naftalin -1-yloxy) benzaldehit



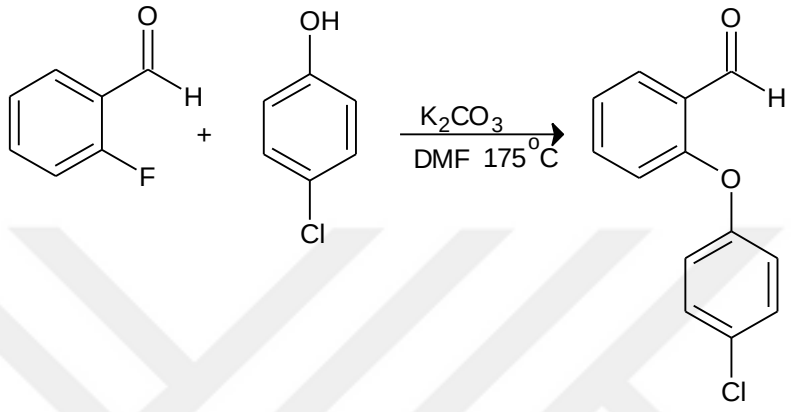
C)

0.496 gr (4 mmol) 2-fluorobenzaldehit ve 0.432 gr (4 mmol) *β*-naftol, K_2CO_3 (0.8g) katalizörlüğünde DMF (10 ml) çözücüsü ile 175ºC'de reflüks edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip

kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %83, $C_{17}H_{12}O_2$

3.3.1.4. 2-(4-Klorofenoksi)benzaldehit Sentezi

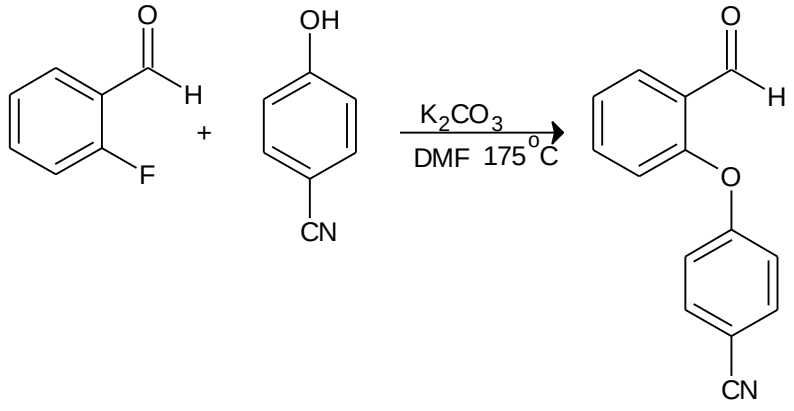


(D)

0.496 gr (4 mmol) 2-fluorobenzaldehit ve 0.432 gr (4 mmol) 4-klorofenol, K_2CO_3 (0.8g) katalizörlüğünde DMF (10ml) çözücüsü ile 175ºC'de reflüks edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %98, $C_{13}H_9ClO_2$

3.3.1.5. 2-(4-Siyanofenoksi)benzaldehit Sentezi

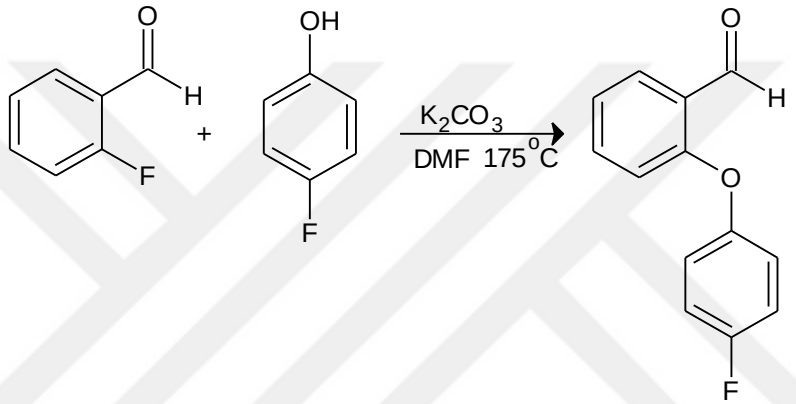


(E)

0.496 gr (4 mmol) 2-fluorobenzaldehit ve 0.432 gr (4 mmol) 4-siyanofenol, K_2CO_3 (0.8g) katalizörlüğünde DMF (10ml) çözücüsü ile 175ºC'de reflüks edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %96, $C_{14}H_9NO_2$

3.3.1.6. 2-(4-Florofenoksi)benzaldehit Sentezi



(F)

0.496 gr (4 mmol) 2-fluorobenzaldehit ve 0.432 gr (4 mmol) 4-florofenol, K_2CO_3 (0.8g) katalizörlüğünde DMF (10ml) çözücüsü ile 175ºC'de reflüks edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.
Verim: %98, $C_{14}H_9FO_2$

3.3.2. Fenoksibenzaldehitlerden Alkollerin Sentezi

Başlangıç alkenlerini sentezlemek için 2. adım, Grignard reaksiyonu ile sekonder alkollerin sentezidir. Burada da sentezlenmiş olan ürünler daha önce yapılan çalışmalarda mevcuttur (Yıldız, 2015).

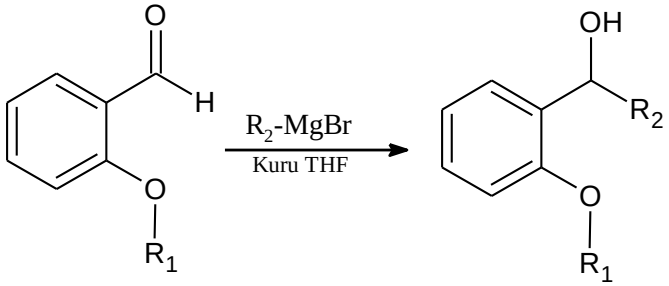
Bu alkollerin sentezi için genel yöntem, 2 aşamadan oluşmaktadır.

1. Aşama:

Grignard reaksiyonu. 2 boyunlu bir balonun içerisine magnezyum (2.74 mmol) alınır içerisine manyetik karıştırıcı atılır. Boyunlardan birine geri soğutucu (geri soğutucunun da üzerine septum takılır.) diğerine ise septum takılır. Azot ile doldurulmuş olan balon geri soğutucunun üzerindeki septuma batırılır ve balonun içerisi azot atmosferi yapılır. Şırınga yardımıyla balonun içerisine alkil bromür (R_2-Br) (2.41 mmol) ve çözücü olarak kullanılan kuru THF ilave edilir. 110°C'de reflüks edilir. Reaksiyon sonucunda organomagnezyum halojenür bileşiği elde edilir. Taze olarak 2. aşamada kullanılır.

2. Aşama:

Kullanılacak aldehit (1.96 mmol) bir balona alınır içerisine manyetik karıştırıcı atılır. Septum ile kapatılır. Vakum yapılarak içerisinde ki hava boşaltılır. Azot ile doldurulmuş balon takılır. Balonun içerisi azot atmosferi yapıldıktan sonra kuru THF ilave edilir. Sıcaklık 0°C düşene kadar buz banyosunda bekletilir. Sonrasında taze hazırlanmış Grignard bileşiği (R_2-MgBr) şırınga yardımı ile balona ilave edilir. 2 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

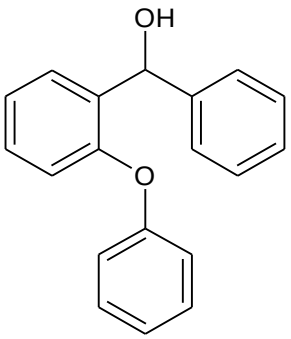


Kullanılan aldehit ve bromürlü alkil halojenürler tablo 3.1. de verilmiştir.

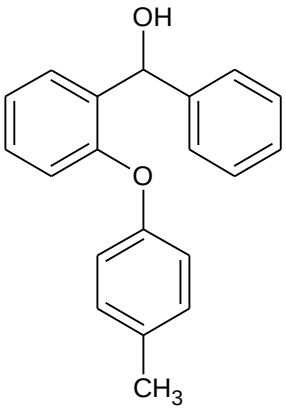
Tablo 3.1 Aldehit ve bromürlü alkil halojenürler.

Giriş	Ürün	Aldehit	R_2-Br	%Verim
1	1A	A	C_6H_5	%81
2	1B	B	C_6H_5	%92
3	1C	C	C_6H_5	%62
4	1D	D	C_6H_5	%83
5	1E	E	C_6H_5	%55
6	1F	F	C_6H_5	%85
7	1G	A	4-MeC_6H_4	%89
8	1H	A	4-MeOC_6H_4	%82
9	1I	A	1-Np	%66
10	1J	A	siklopentil benzen	%40
11	1K	A	2- Tiyofen	%77

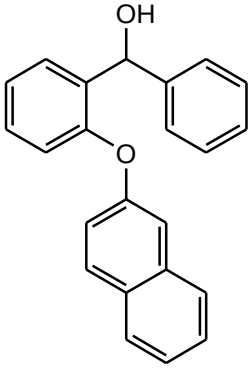
Elde edilen fenoksialkoller aşağıda gösterilmiştir.



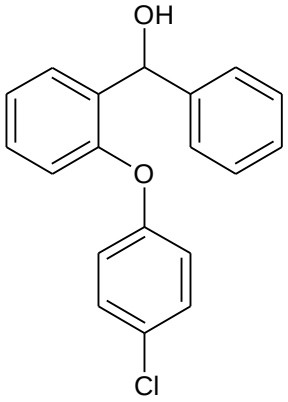
1A



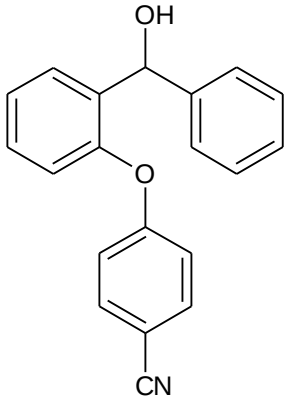
1B



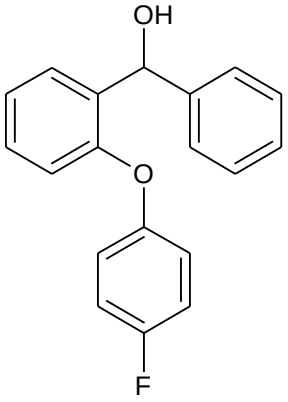
1C



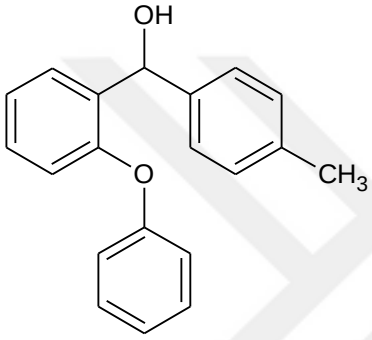
1D



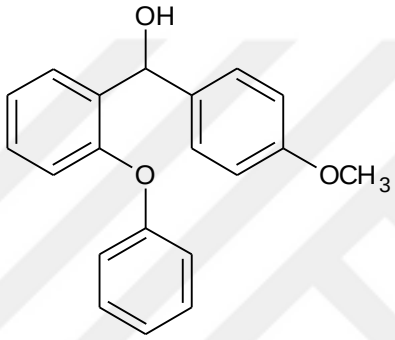
1E



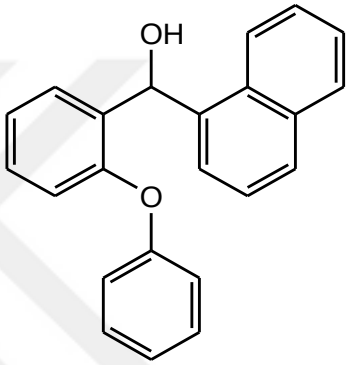
1F



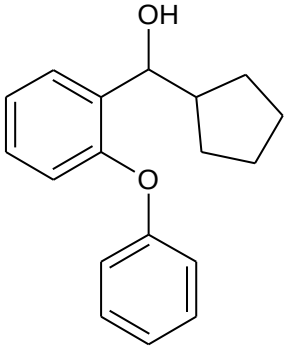
1G



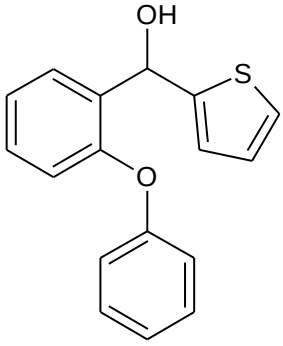
1H



1I



1J



1K

3.3.3. Fenoksialkollerden Ketonların Sentezi

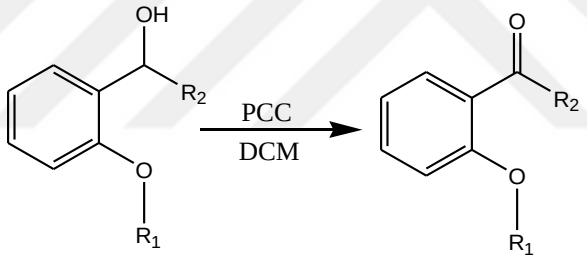
Başlangıç alkenlerinin sentezi için 3. adım, sentezlenen sekonder alkollerin yükseltgenerek ketonları dönüşmesidir. Burada sentezlenmiş olan 4 ürün daha öncesinde yapılan çalışmalarda mevcuttur. Gautam ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada 2-(fenoksifenil)fenilmetanon (2A) bileşiği, Black ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları

çalışmada 2-(4-metil fenoksi)fenil] fenilmetanon (2B) bileşiği, Stavber ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları çalışmada [2-(siyanofenoksi)fenil]fenilmetanon (2E) bileşiği, Zhu ve Dong, 2015 yılında yaptıkları çalışmada (4-metoksilfenil)(2-fenoksifenil)metanon (2H) bileşiği sentezlenmiştir.

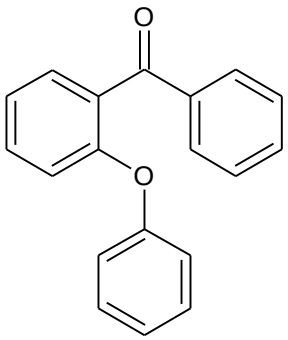
Diğer sentezlenmiş olan 7 yapı ilk kez elde edilmiştir.

Genel Yöntem:

Elde edilen alkol (2.3 mmol) bir balonun içerisine alınır. Üzerine PCC ve çözücü olarak DCM ilave edilir. Manyetik karıştırıcı da balonun içerisine atılarak, ağzı kapatılır ve reaksiyona konur. 2 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

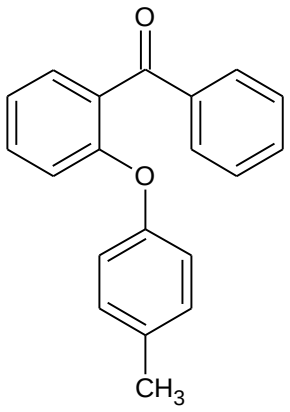


Elde edilen fenoksiketonlar aşağıda gösterilmiştir.



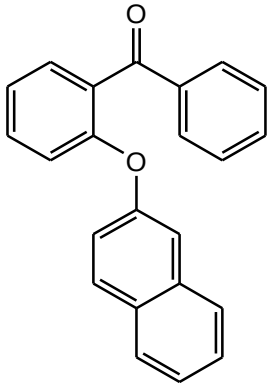
2A

Verim: %80



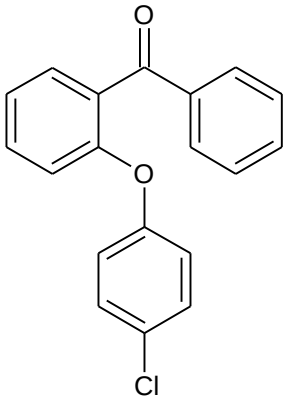
2B

Verim: %75



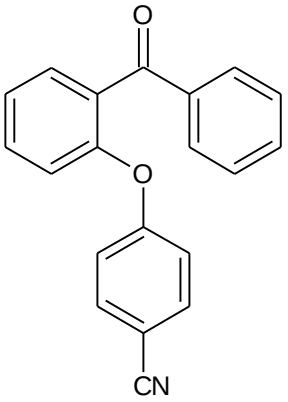
2C

Verim: %66



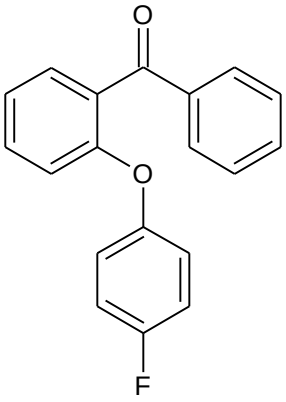
2D

Verim: %70



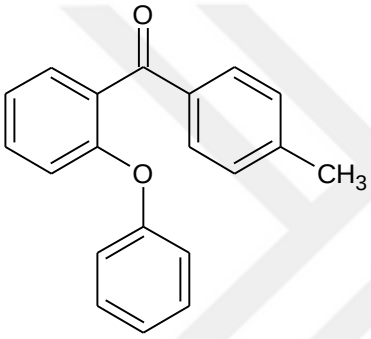
2E

Verim: %98



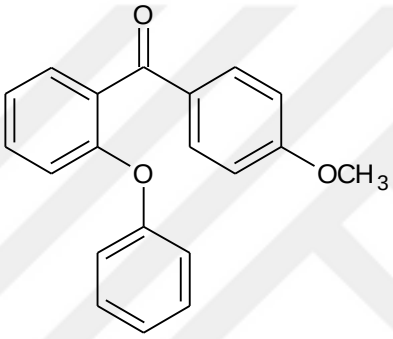
2F

Verim: %80



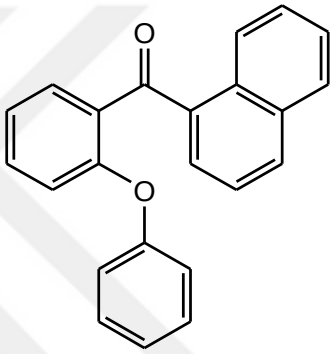
2G

Verim: %95



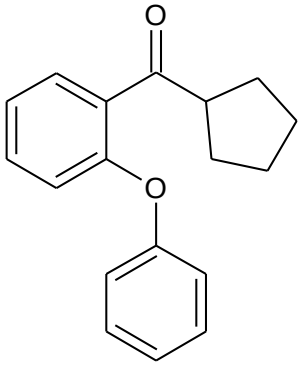
2H

Verim: %73



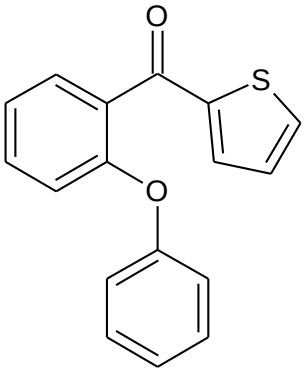
2I

Verim: %74



2J

Verim: %98

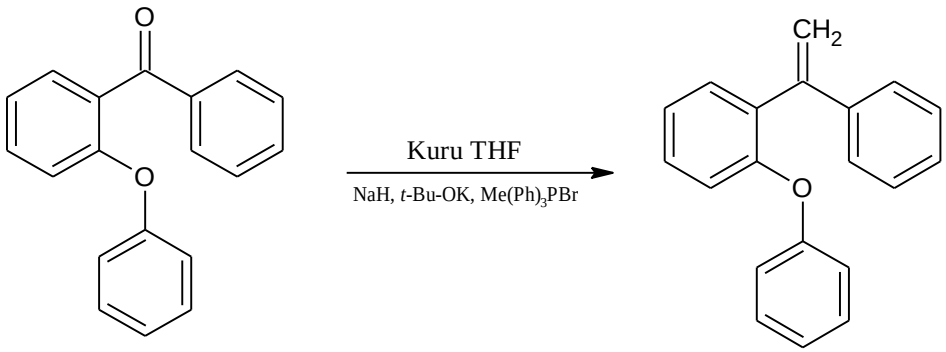


2K

Verim: %96

3.3.4. Witting Reaksiyonu ile Alken Türevlerinin Sentezi

3.3.4.1. 1-Fenoksi-2-(1-fenilvinil)benzen Sentezi

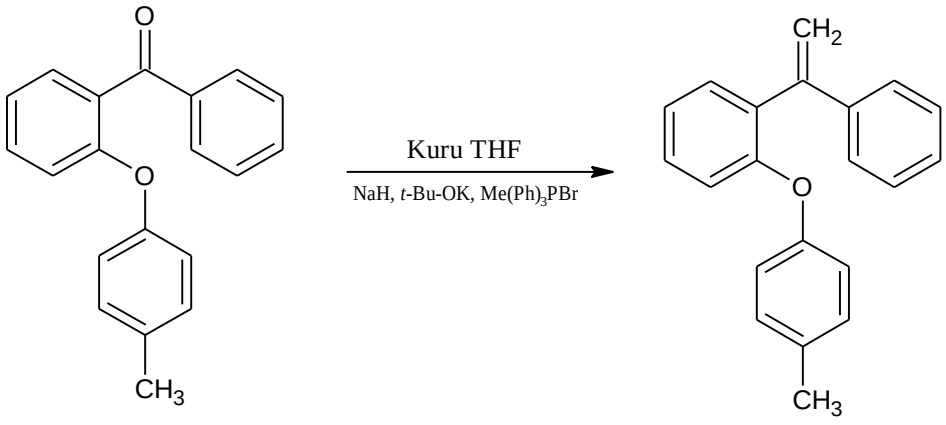


3A

0.1565 gr (0.57 mmol) 2-(fenoksifenil)fenilmetanon (2a) bir balona alınır. Üzerine 0.448 gr (1.25 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0,165 gr (1.54 mmol) *t*-BuOK, 0.030 gr (1.42 mmol) NaH ve 10 ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %85, $C_{20}H_{16}O$

3.3.4.2. 1-(4-Metilfenoksi)-2-(1- fenilvinil)benzen Sentezi

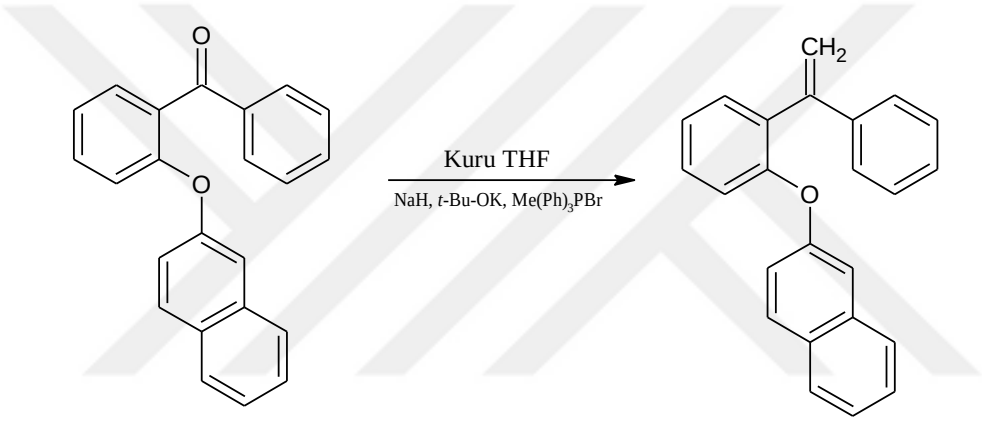


3B

0.3865 gr (1.34 mmol) 2-(4-metil fenoksi)fenil] fenilmetanon (2b) bir balona alınır. Üzerine 1.054 gr (2.95 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.393 gr (3.61 mmol) *t*-BuOK, 0.078 gr (3.35 mmol) NaH ve 10 ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %53, $C_{21}H_{18}O$

3.3.4.3 1- [2- (1-Fenil-vinil) -fenoksi]naftalen Sentezi

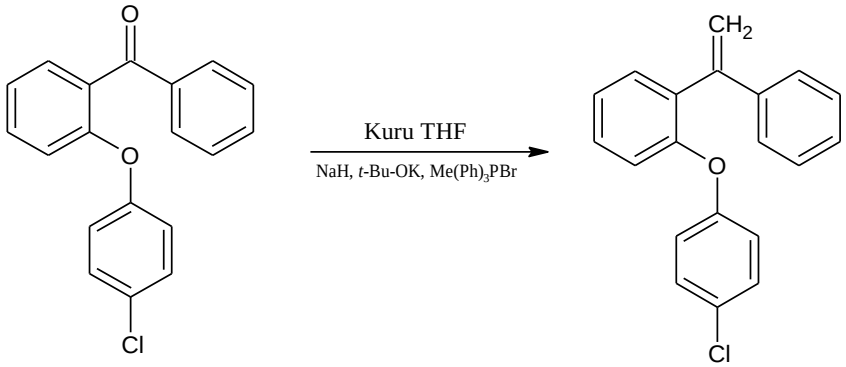


3C

0.2643 gr (0.8 mmol) [2-(naftalin-1-yloxy) fenil]fenilmetanon (2c) bir balona alınır. Üzerine 0.628 gr (1.76 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.242 gr (2.16 mmol) *t*-BuOK, 0.048 gr (2 mmol) NaH ve 10 ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %57, $C_{24}H_{18}O$

3.3.4.4. 1-(4-Klorofenoksi)-2-(1- fenil vinil) benzen Sentezi

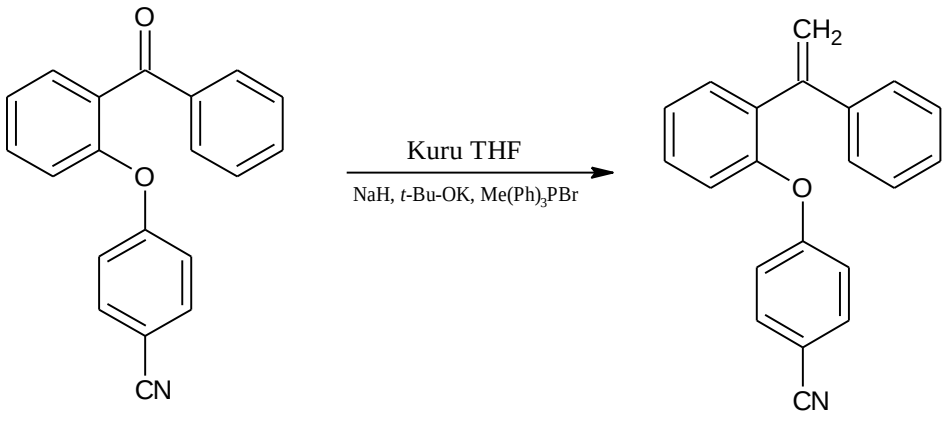


3D

0.3065 gr (0.99 mmol) [2-(klorofenoksi)fenil]fenilmetanon (2d) bir balona alınır. Üzerine 0.778 gr (2.17 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.3 gr (2.67 mmol) *t*-BuOK, 0.06 gr (2.47 mmol) NaH ve 10 ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %64, $C_{20}H_{15}ClO$

3.3.4.5. 4- [2- (1-Fenil-vinil) -fenoksi] -benzonitril Sentezi



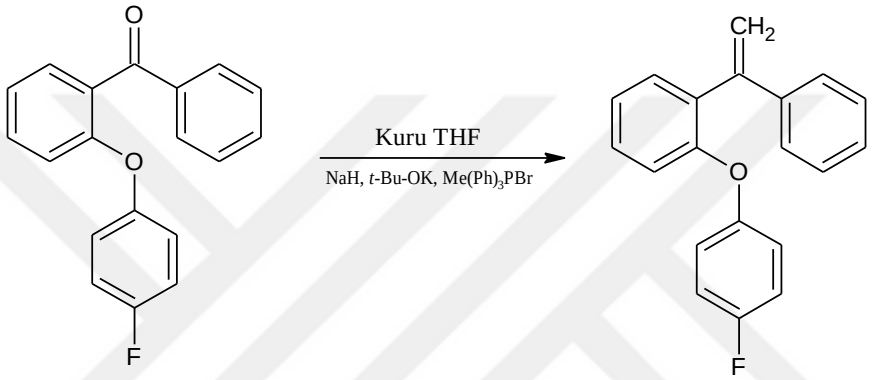
3E

0.29 gr (0.98 mmol) [2-(siyanofenoksi)fenil]fenilmetanon (2e) bir balona alınır. Üzerine 0.775 gr (2.17 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.253 gr (2.64 mmol) *t*-BuOK, 0.058 gr (2.45 mmol) NaH ve 10

ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %45, $C_{21}H_{15}NO$

3.3.4.6. 1-(4-Florofenoksi)-2-(1- fenilvinil)benzen Sentezi

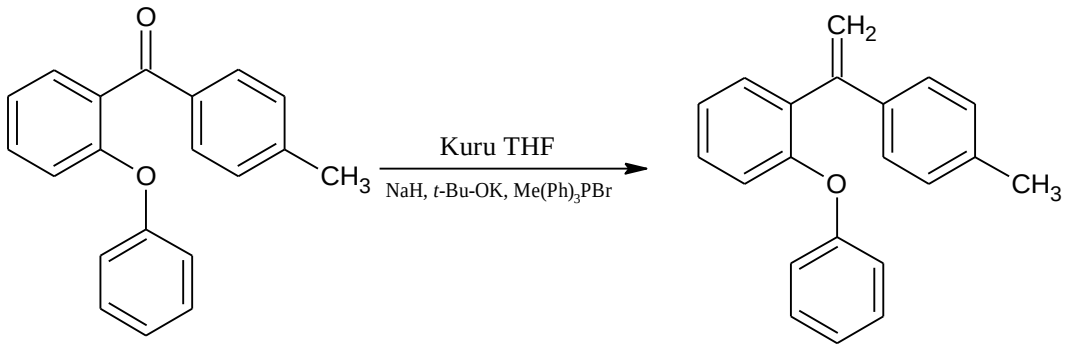


3F

0.3422 gr (1.17 mmol) [2-(florofenoksi)fenil]fenilmetanon (2f) bir balona alınır. Üzerine 0.920 gr (2.57 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.354 gr (3.15 mmol), *t*-BuOK, 0.070 gr (2.92 mmol), NaH ve 10 ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %43, $C_{20}H_{15}FO$

3.3.4.7. 1-Fenoksi-2-(1-4-metilfenil-vinil)-benzen Sentezi

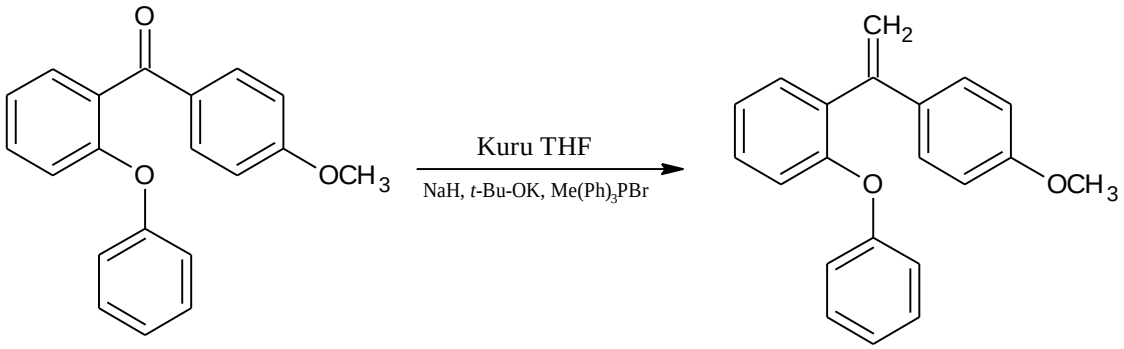


3G

0.2184 gr (0.7 mmol) (4-metilfenil)(2-fenoksifenil)metanon (2g) bir balona alınır. Üzerine 0.595 gr (1.66 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.211 gr (1.89 mmol) *t*-BuOK, 0.042 gr (1.75 mmol) NaH ve 10 ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %66, $C_{21}H_{18}O$

3.3.4.8. 1-Fenoksi-2- (1-4-metoksilfenil-vinil)-benzen Sentezi



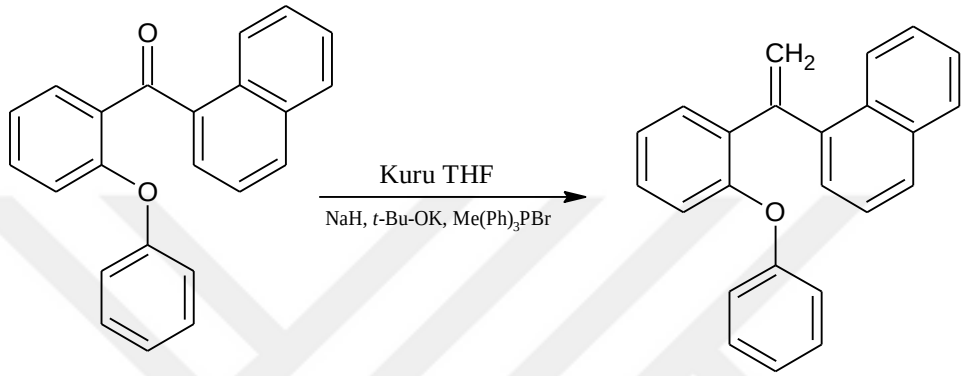
3H

0.3471 gr (1.14 mmol) (4-metoksilfenil)(2-fenoksifenil)metanon (2h) bir balona alınır. Üzerine 0.896 gr (2.50 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.345 gr (3.07 mmol) *t*-BuOK, 0.068 gr (2.85 mmol) NaH ve 10 ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez

ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %40, $C_{21}H_{18}O_2$

3.3.4.9. 2-[1-(2-Fenoksi-fenil)-vinil]-naftalen Sentezi

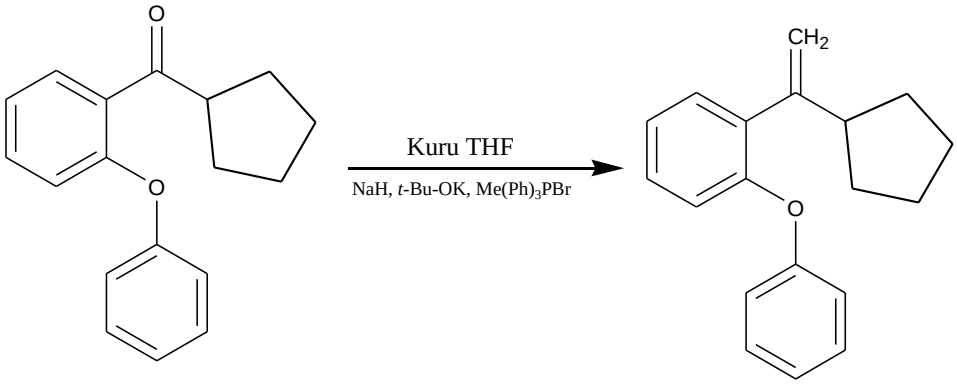


3I

0.3471 gr (1 mmol) (2-fenoksifenil-2-yl)naftalin-metanon (2ı) bir balona alınır. Üzerine 0.785 gr (2.20 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.303 gr (2.70 mmol) *t*-BuOK, 0.06 gr (2.50 mmol) NaH ve 10 ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %42, $C_{24}H_{18}O$

3.3.4.10. 1-(1-Siklopentil-vinil)-2-fenoksi benzen Sentezi

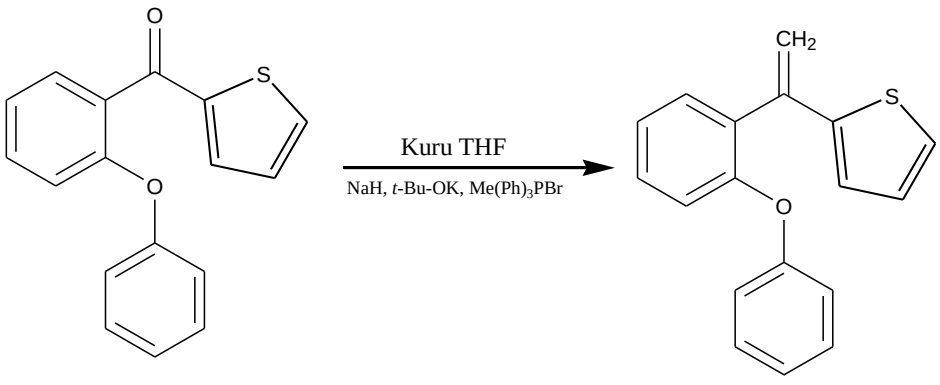


3J

0.117 gr (0.44 mmol) (2-fenoksifenil)siklopentilmetanon (2j) bir balona alınır. Üzerine 0.345 gr (0.96 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.114 gr (1.18 mmol) *t*-BuOK, 0.027 gr (1.1 mmol) NaH ve 10 ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %51, $C_{19}H_{20}O$

3.3.4.11. 2-[1-(2-Fenoksi-fenil)-vinil]-tiyofen Sentezi



3K

0.420 gr (1.50 mmol) (2- fenoksifenil)(tiyofen-2-yl)metanon (2k) bir balona alınır. Üzerine 1,23 gr (3.45 mmol) $Me(Ph)_3PBr$, 0.388 gr (4.05 mmol) *t*-BuOK, 0.090 gr (3.75 mmol) NaH ve 10

ml kuru THF ilave edilir. 3 Saat sonra TLC yardımıyla reaksiyonun bitip bitmediğine bakılır. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (200 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

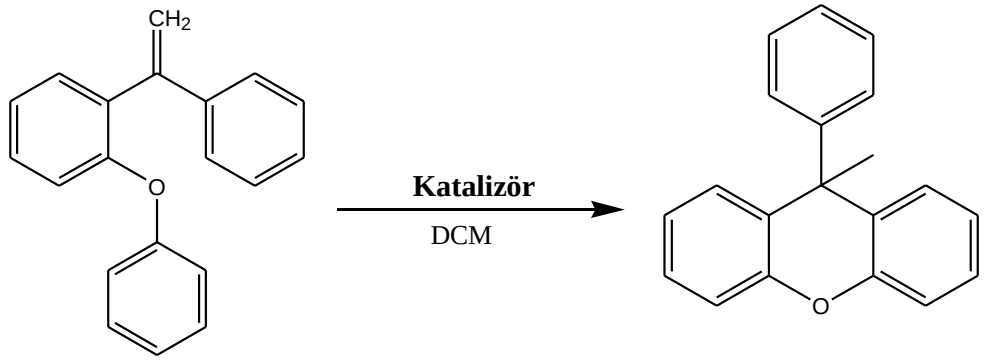
Verim: %62, $C_{18}H_{14}OS$

3.4. YÖNTEM GELİŞTİRME

Bu kısım; Başlangıç bileşiği olan alkenler aktive edilerek, Friedel-Crafts reaksiyonu ile molekül içi halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirmek amacıyla, en uygun katalizör, mol oranı ve çözücünün belirlenmesini anlatmaktadır.

3.4.1. Katalizörün Belirlenmesi

Ksanten sentezi için molekül içi Friedel-Crafts yöntemine karar verildi. Bu yöntem için değişik Lewis asitleri ve organik Bronsted asitleri katalizör olarak denenip en iyi verim veren belirlendi. Bu denemeler için 3A başlangıç maddesi kullanıldı.



3A 4A

3A (0.1 mmol) ve DCM (2.0 mL) reaksiyon tüpüne alınarak üzerine katalizör (%10 eşdeğeri) ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirildi.

Kullanılan katalizörler tablo 3.2. görülmektedir.

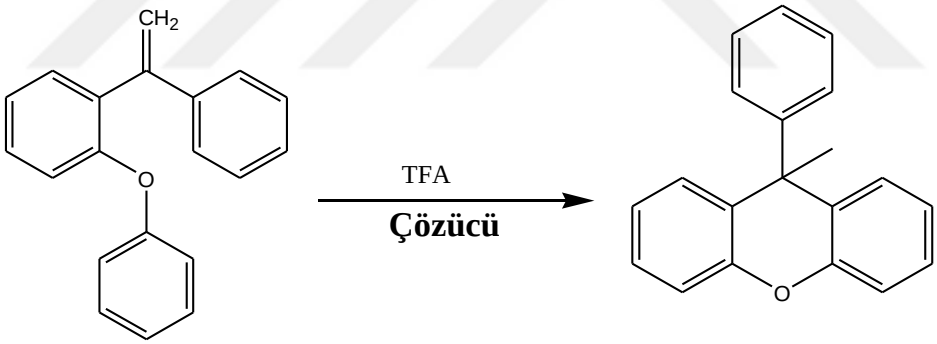
Tablo 3.2. Molekül içi FCA için katalizörlerin denenmesi.

Giriş	Katalizör	Dönüşüm (%)[a]
1	$FeCl_3.6H_2O$	75
2	TFA	100
3	N-Triflilfosphoramid	10
4	C_6H_5COOH	0
5	Difenilfosfat	2
6	Malonikasit	0
7	Kloroasetikasit	14
8	$Cu(OTf)_2$	12
9	Asetikasit	0
10	*p*-Toluensülfonik asit	3

[a] % Dönüşümler GC-MS ile belirlendi.

3.4.2. Çözücünün Belirlenmesi

En iyi katalizör belirlendikten sonra Friedel-Crafts yöntemi için çeşitli çözücüler denenerek en uygun çözücü belirlendi. Bu denemeler için 3A başlangıç maddesi kullanıldı.



3A 4A

3A (0.1 mmol) ve 2.0 mL çözücüler reaksiyon tüpüne alınarak üzerine TFA (%10 eşdeğeri) ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirildi.

Kullanılan çözücüler tablo 3.3. görülmektedir.

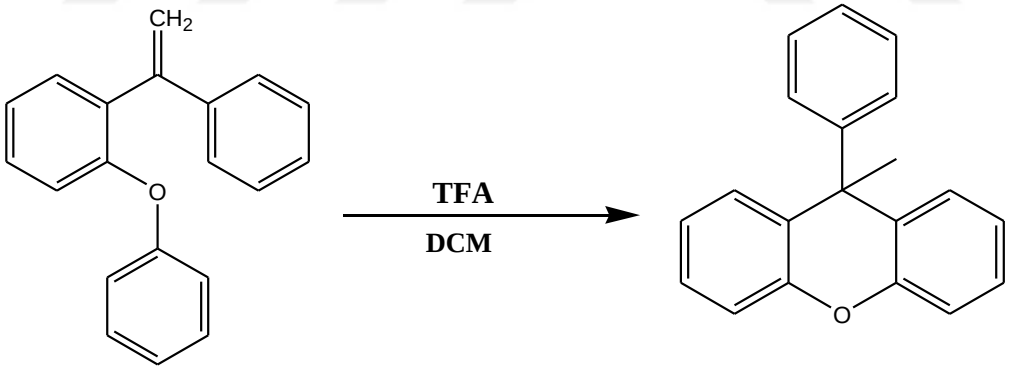
Tablo 3.3. Molekül içi FCA için çözücülerin denenmesi.

Giriş	Çözücü	Dönüşüm (%)[a]
1	Toluen	70
2	Metilalkol	0
3	Etilasetat	35
4	THF	45
5	DMF	0
6	Kloroform	80
7	Aseton	0
8	Asetonitril	10
9	DCM	100

[a] % Dönüşümler GC-MS ile belirlendi.

3.4.3. Sürenin Belirlenmesi

Ksanten sentezi için Friedel-Crafts yöntemi ile halka kapama reaksiyonu yapılmasına karar verildi. Yapılan katalizör ve çözücü denemelerinde en yüksek verim verenler belirlendi. Sonrasın da belirlenen çözücü ve katalizör kullanılarak tepkimenin süresi tayin edildi. Bu denemeler için 3A başlangıç maddesi kullanıldı.



3A 4A

3A ve 2.0 mL DCM bir reaksiyon tüpüne alınarak üzerine farklı % eşdeğerliklerdeki TFA ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirildi.

Zaman ve 3A bileşiğinin kullanılan miktarları tablo 3.4. görülmektedir.

Tablo 3.4. Molekül içi FCA için süre belirlenmesi.

Giriş	Miktar (% ek)	Zaman	Dönüşüm (%)[a]
1	10	15 dk	5
2	10	1 saat	32
3	10	2 saat	53
4	10	3 saat	70
5	10	4 saat	85
6	10	6 saat	100
7	5	6 saat	95

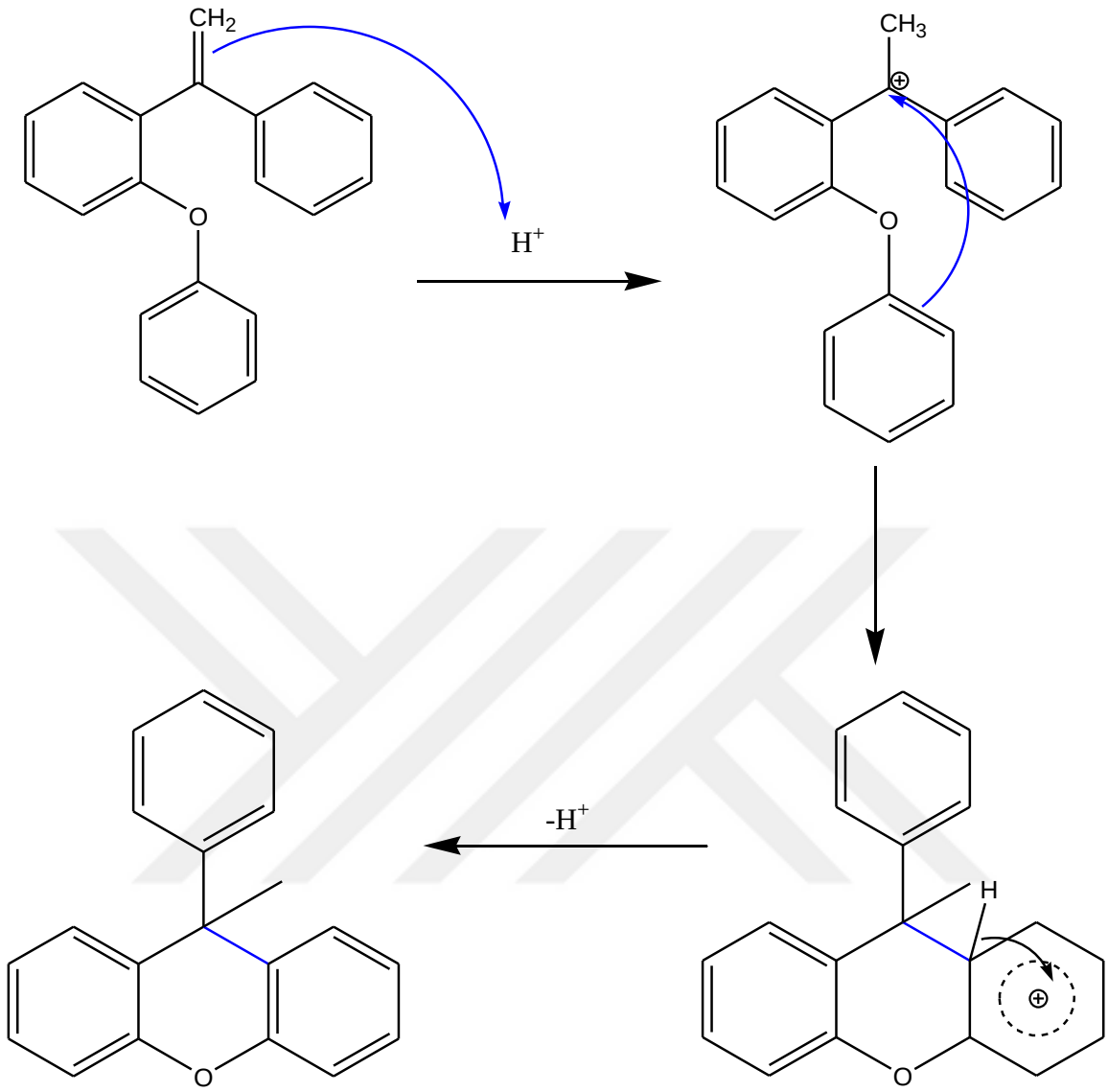
[a] % Dönüşümler GC-MS ile belirlendi.

Reaksiyonun 6. saatte tamamen bittiği belirlendi. Diğer ürünlerin sentezinde bazı ürünlerin 1-2 saat içinde tamamlandığı görüldü.

3.4.4. Yöntemin Mekanizması

Başlangıç maddesi olan alkenden çıkılarak, molekül içi Friedel Craft reaksiyonu ile ksanten türevleri sentezlendi. Bunun için Brønsted asit olan TFA ve çözücü olarak DCM kullanıldı. Alken bileşiği aktive edilerek bir karbokatyon ara ürünü oluşarak, Friedel Craft alkilasyonu ile halka kapaması gerçekleşerek istenilen ksantenler sentezlendi.

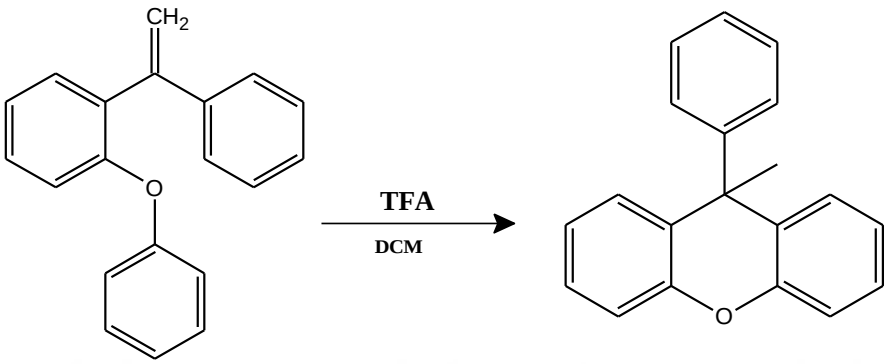
3A bileşiğinin mekanizması şekil 3.1 de gösterilmektedir.



Şekil 3.1 Moleküliçi FCA ile halka kapanması reaksiyonu için öngörülen mekanizma.

3.5. ÜRÜNLERİN SENTEZİ

3.5.1. 9-Metil-9-fenil-9H-ksanten Sentezi

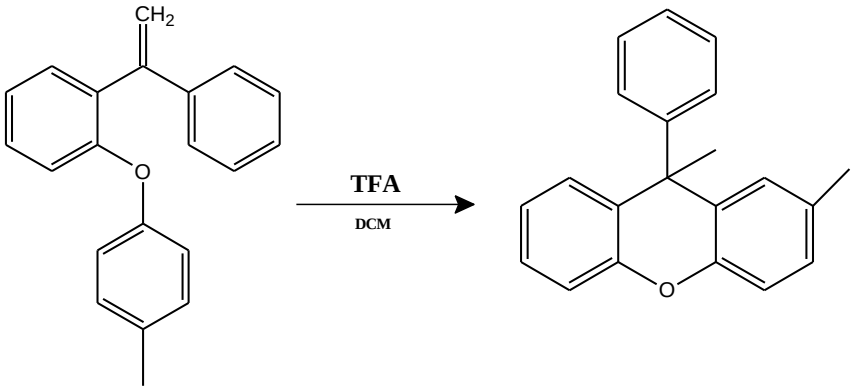


4A

Tartılan 0.033 gr (0.12 mmol) 3a maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.01 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 6 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %90, $C_{20}H_{16}O$

3.5.2. 2,9 Dimetil-9-fenil-9H-ksanten Sentezi

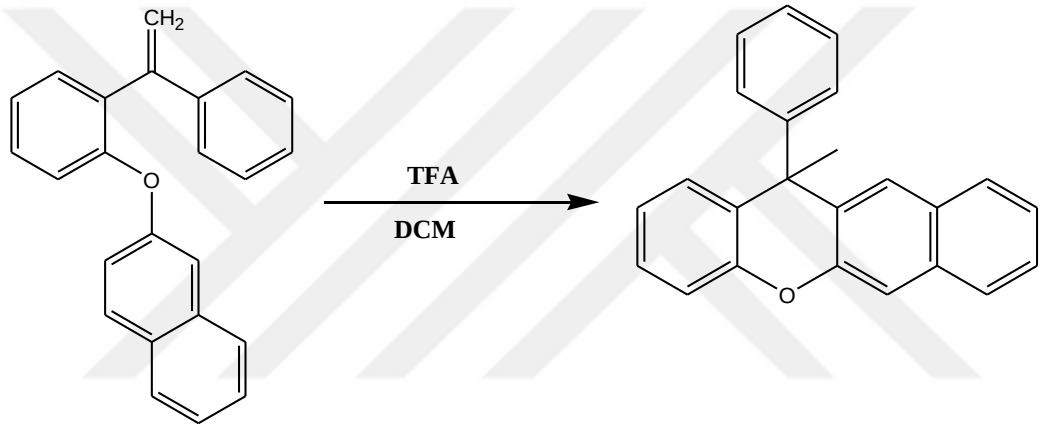


4B

Tartılan 0.17 gr (0.6 mmol) 3b maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.05 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 1 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %88, $C_{21}H_{18}O$

3.5.3. 7-Metil –7-fenil-7H- benzo[c]ksanten Sentezi

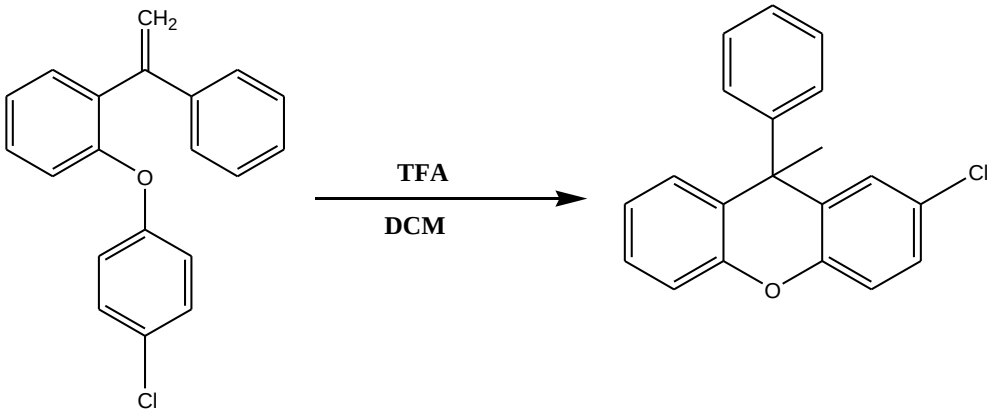


4C

Tartılan 0.1 gr (0.31 mmol) 3c maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.03 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 24 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %42, $C_{24}H_{18}O$

3.5.4. 2-Kloro-9-metil-9-fenil-9H-xanthene

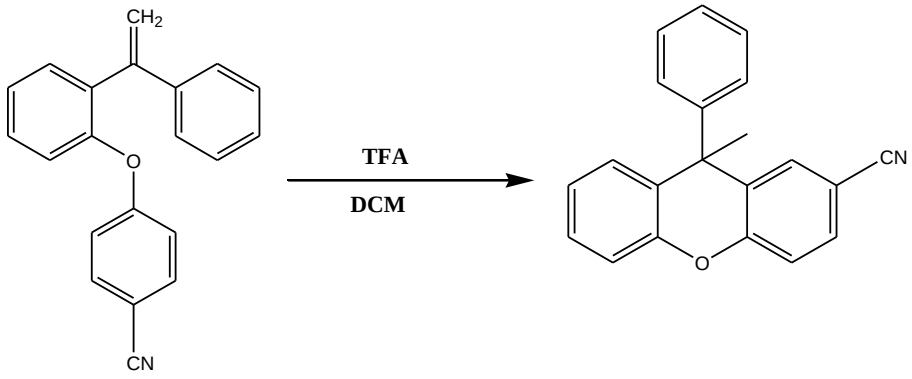


4D

Tartılan 0.087 gr (0.28 mmol) 3d maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.03 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 24 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %57, $C_{20}H_{15}ClO$

3.5.5. 9-Metil-9-fenil-9H-ksanten-2-karbonitril Sentezi



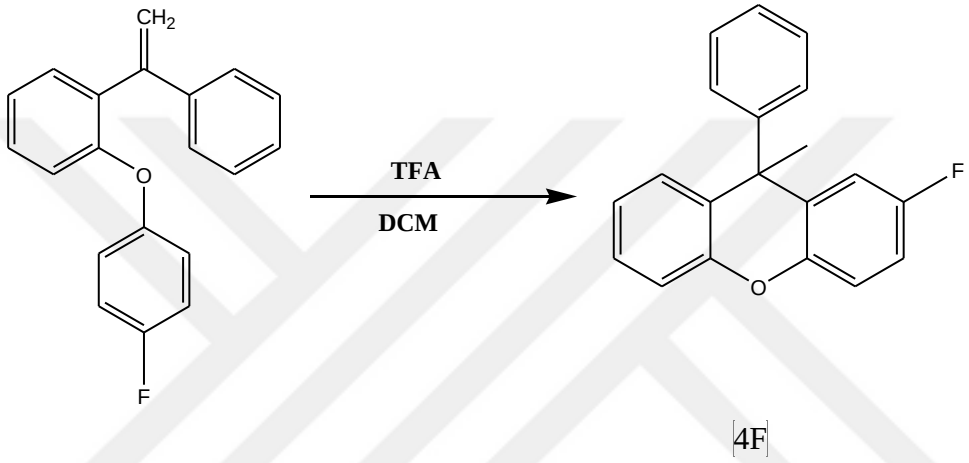
4E

Tartılan 0.06 gr (0.2 mmol) 3e maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.02 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı.

24 saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %40, $C_{21}H_{15}NO$

3.5.6. 2-Floro-9-metil-9-fenil-9H-ksanten Sentezi

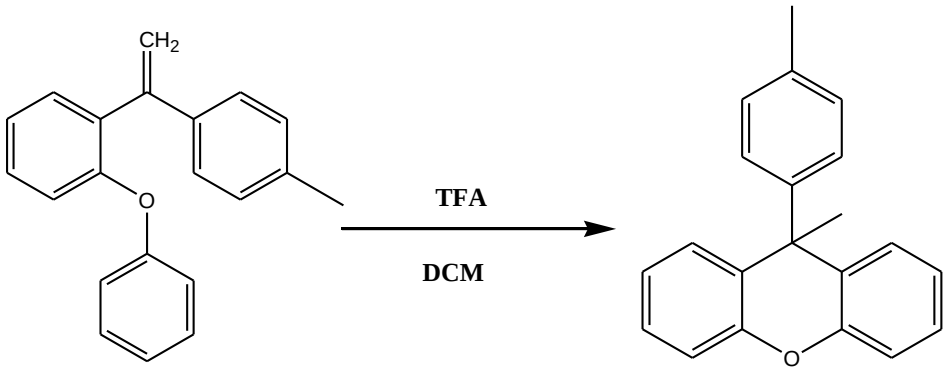


4F

Tartılan 0.11 gr (0.38 mmol) 3f maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.03 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 1 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %90, $C_{20}H_{15}FO$

3.5.7. 9-Metil-9-p-tolyl-9H-ksanten Sentezi

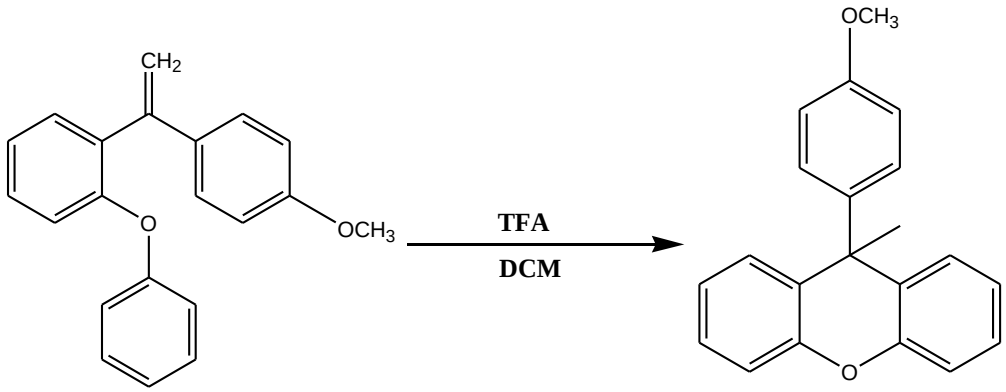


4G

Tartılan 0.103 gr (0.36 mmol) 3g maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.03 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 1 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %97, $C_{21}H_{18}O$

3.5.8. 9-Metil-9-(4-metoksifenil)-9H-ksanten Sentezi



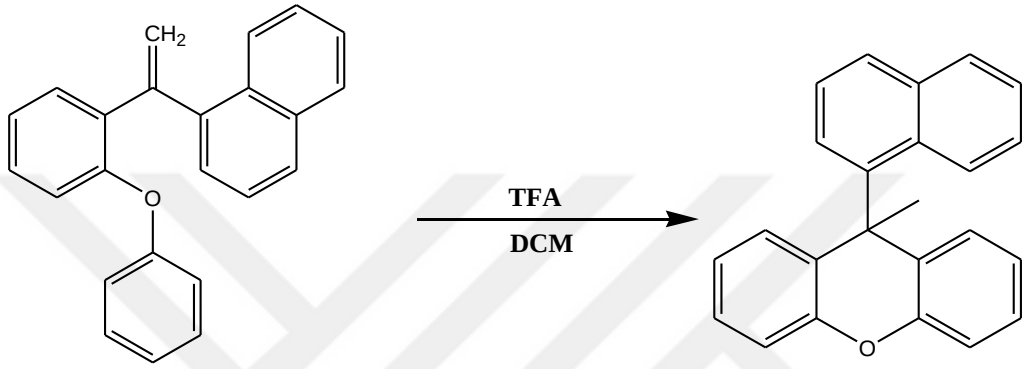
4H

Tartılan 0.03 gr (0.01 mmol) 3h maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.01 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 1 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince

elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %83, $C_{21}H_{18}O_2$

3.5.9. 9-Metil-9-(naftalin-1-yl)-9H-ksanten Sentezi

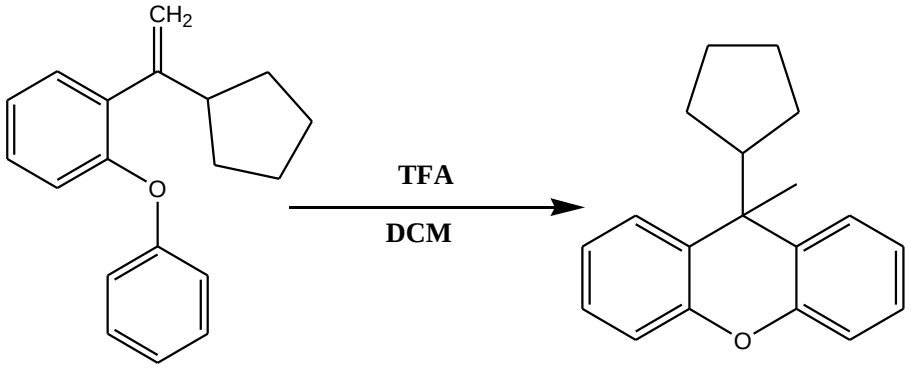


4I

Tartılan 0.03 gr (0.01 mmol) 3ı maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.01 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 24 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %66, $C_{24}H_{18}O$

3.5.10. 9-Siklopentil-9-metil-9H-ksanten Sentezi

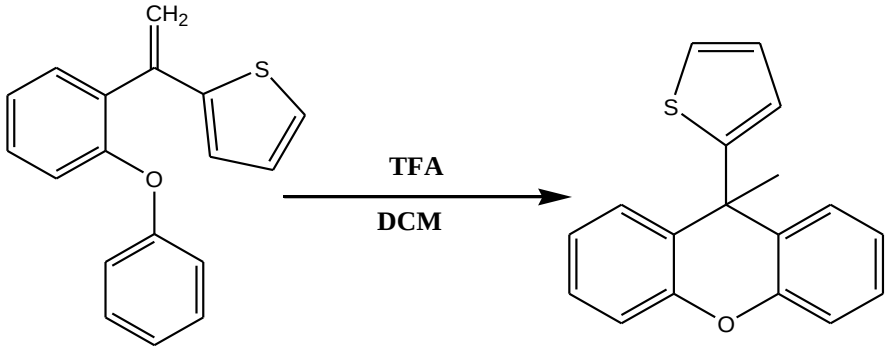


4J

Tartılan 0.06 gr (0.22 mmol) 3j maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.02 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 24 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %35, $C_{24}H_{18}O$

3.5.11. 9-Metil-9-(tiyofen-2-yl)-9H-ksanten Sentezi



4K

Tartılan 0.037 gr (0.13 mmol) 3k maddesi reaksiyon tüpüne alınıp üzerine 1 ml DCM ilave edilir. Üzerine yaklaşık 0.01 ml TFA ilave edilip manyetik karıştırıcı da atılarak reaksiyona bırakıldı. 1 Saat sonra GC-MS de kontrol edilerek bittiği gözlendi. Reaksiyonun bittiğine karar

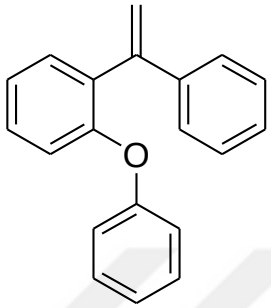
verilince elde edilen karışım DCM ve su ile iki kez ekstrakte edilir. Ayrılan organik faza Na_2SO_4 ilave edilip kurutulur. Organik fazın, çözücüsü uçurulduktan sonra, hekzan : etil asetat (90 : 10) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

Verim: %95, $C_{18}H_{14}OS$

4. BULGULAR

4.1. BAŞLANGIÇ ALKEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

4.1.1. Bileşik 3A'nın Spektroskopik Analiz Verileri

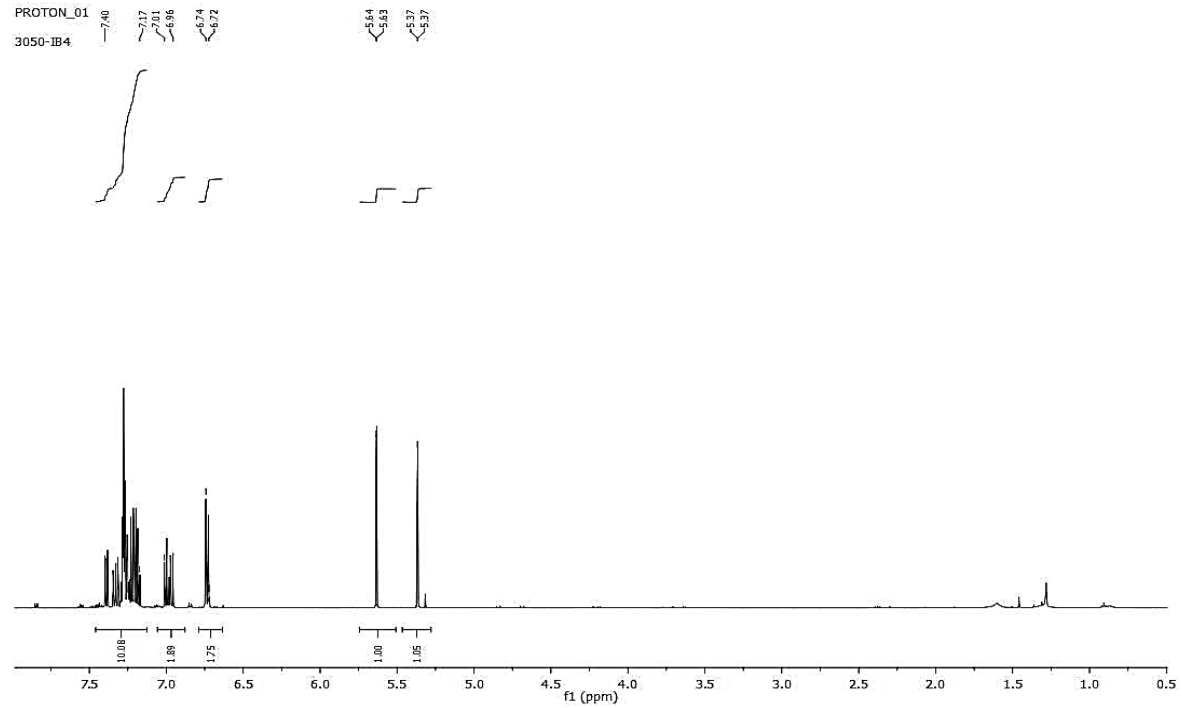


3A

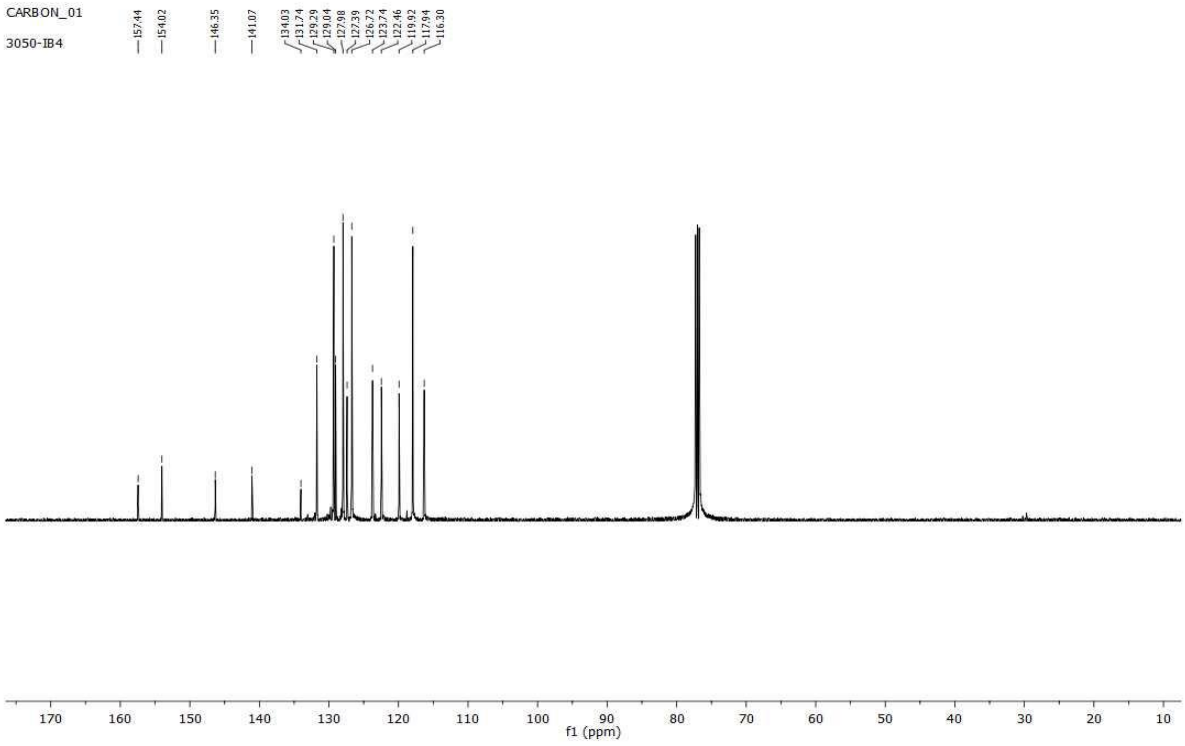
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 5.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 5.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-CH), 6.96 − 7.01 (m, 2H, Ar-CH), 7.17 − 7.40 (m, 10H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 116.3 (=CH_2), 117.9, 117.8, 119.9, 122.4, 123.7, 126.7, 127.3, 127.9, 129.0, 129.1, 129.2, 131.7, 134.0, 141.0 (=C), 146.3, 154.0, 157.4.

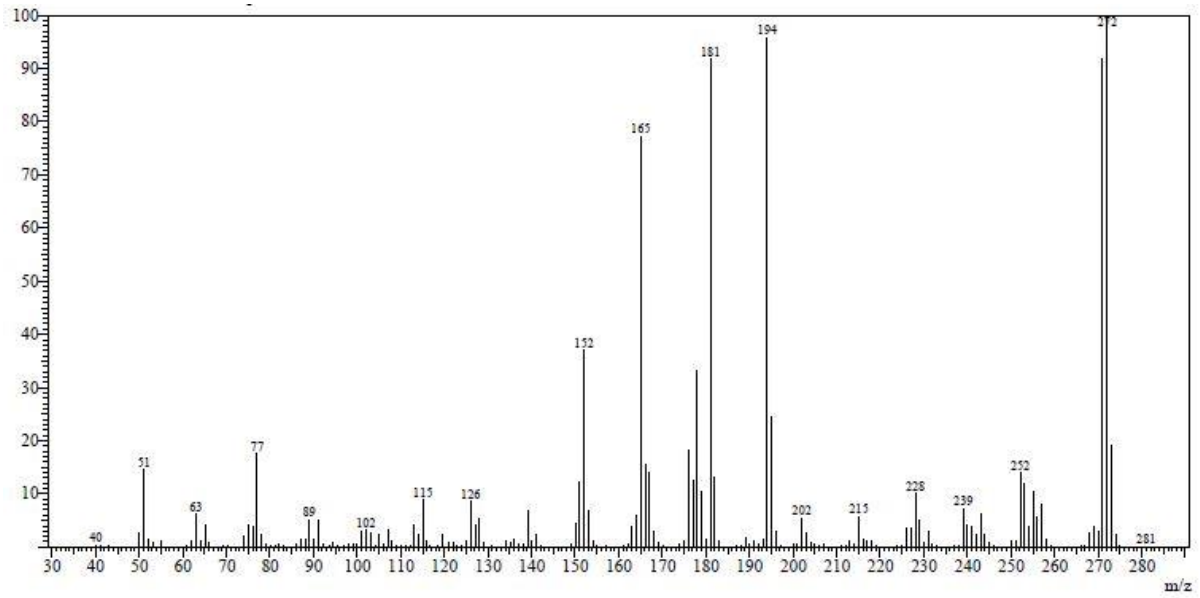
MS (m/z): 152, 165, 181, 194, 272 (M^+)



Şekil 4.1 3A bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

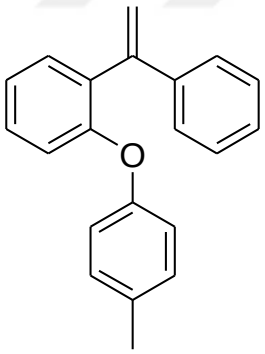


Şekil 4.2 3A bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.3 3A bileşiğinin MS spektrumu.

4.1.2. Bileşik 3B'nın Spektroskopik Analiz Verileri

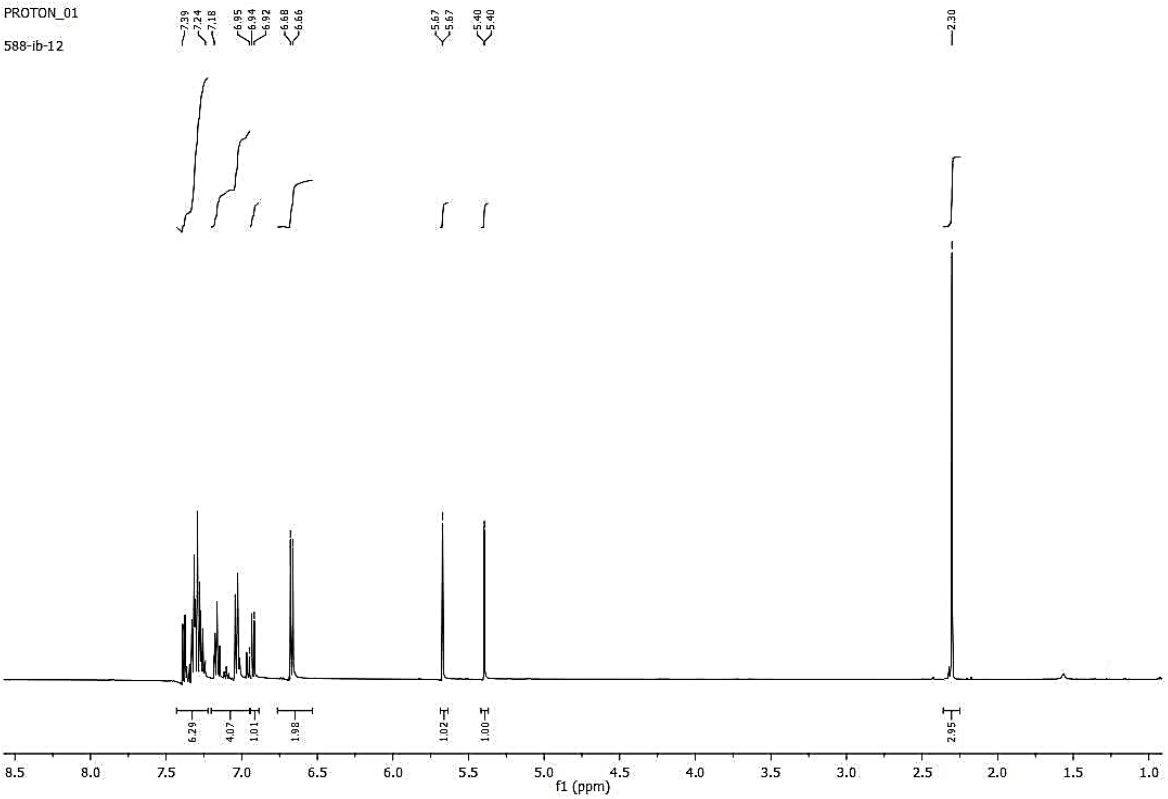


3B

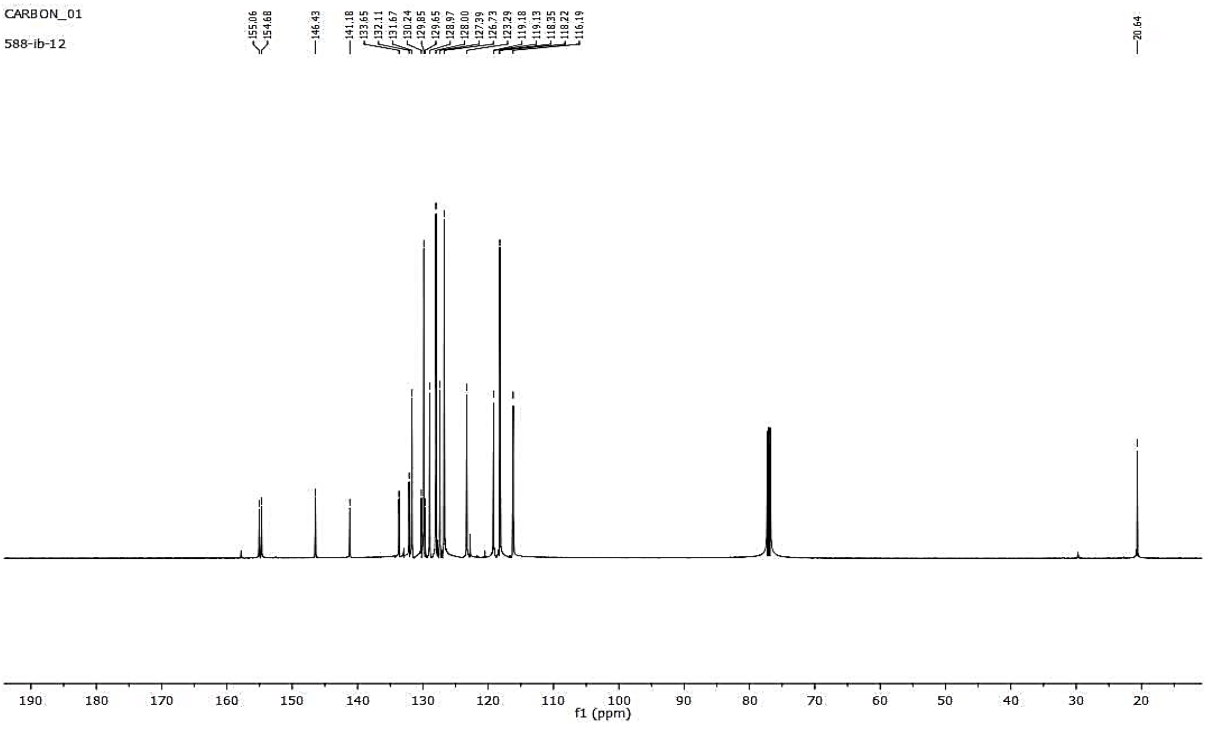
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 2.30 (s, 3H, -CH_3), 5.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 5.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-CH), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar-CH), 6.95 − 7.18 (m, 4H, Ar-CH), 7.24 − 7.39 (m, 6H, Ar-CH)

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 20.6 (CH_3), 116.1 (=CH_2), 118.2, 118.3, 119.1, 119.1, 123.2, 126.7, 127.3, 128.0, 128.9, 129.8, 130.2, 131.6, 132.1, 133.6, 141.1 (=CH), 146.4, 154.6, 155.0

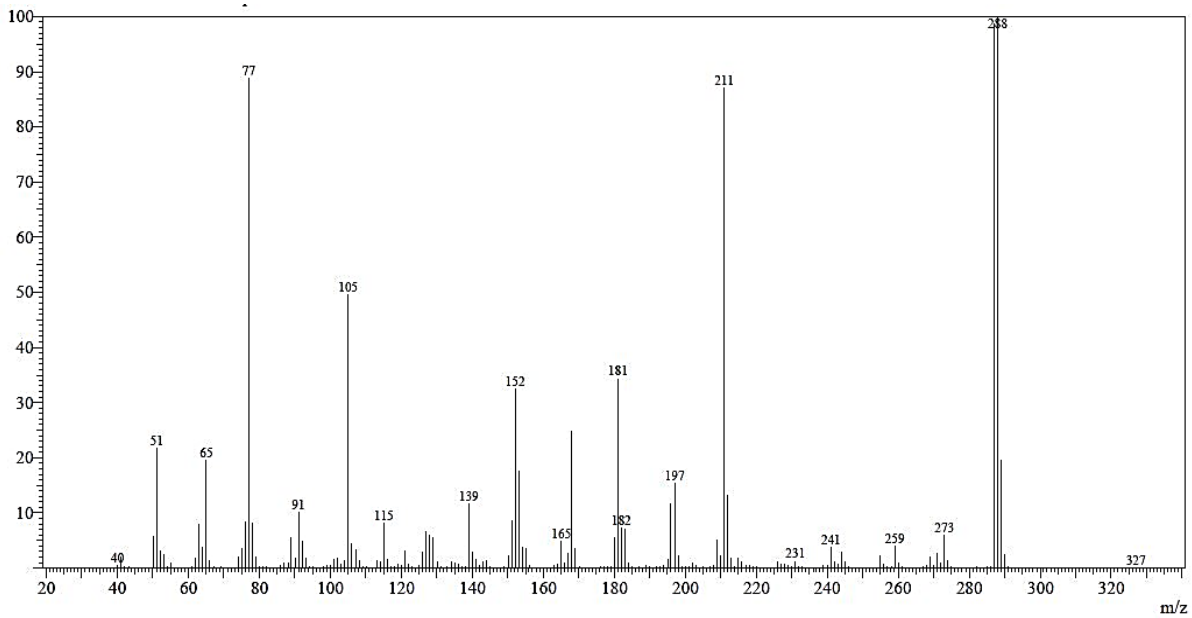
MS (m/z): 77, 105, 211, 288 (M^+)



Şekil 4.4 3B bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrum.

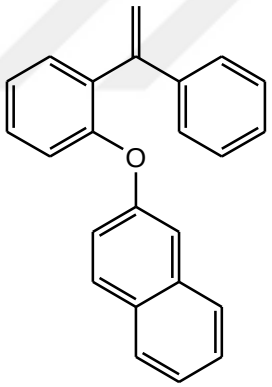


Şekil 4.5 3B bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.6 3B bileşiğinin MS spektrumu.

4.1.3. Bileşik 3C'nın Spektroskopik Analiz Veriler

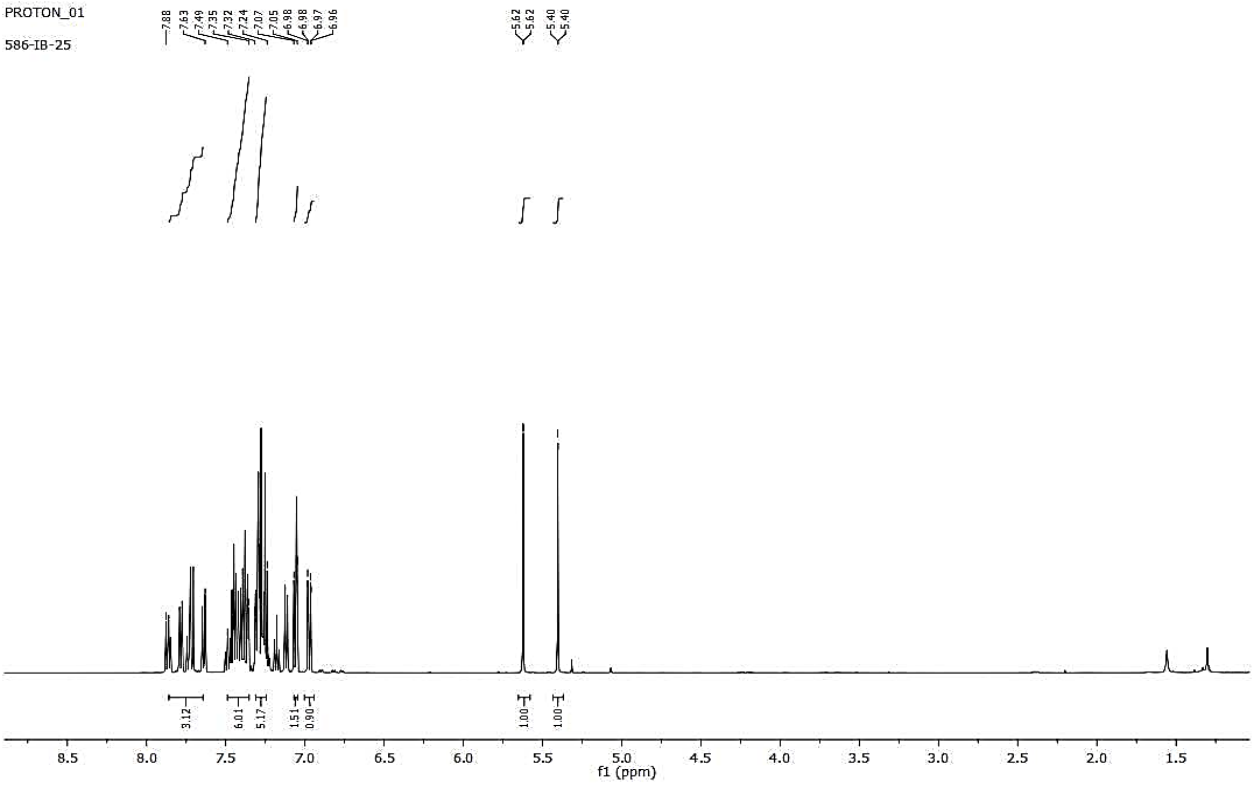


3C

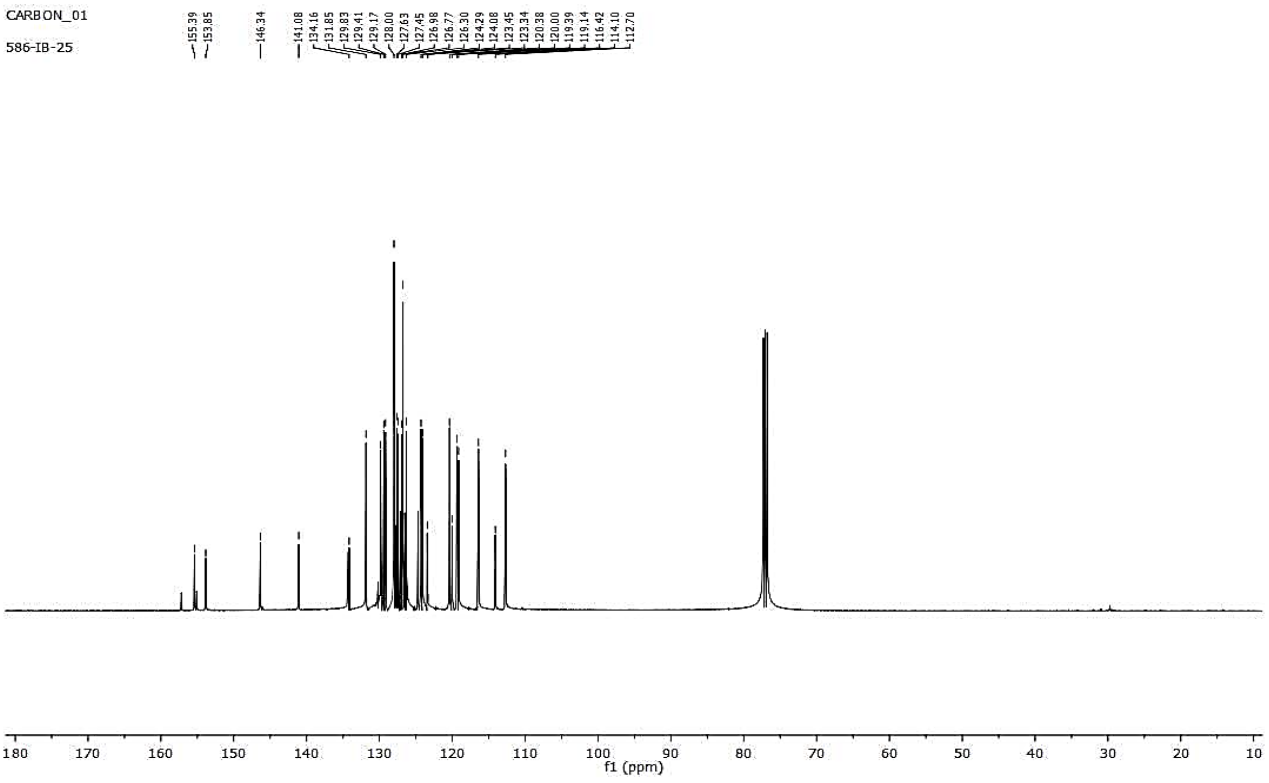
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 5.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 5.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 6.97 (dd, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1H, Ar-CH), 7.05 − 7.07 (m, 1H, Ar-CH), 7.24 − 7.32 (m, 5H, Ar-CH), 7.35 − 7.49 (m, 6H, Ar-CH), 7.63 − 7.88 (m, 3H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 112.7, 114.1, 116.4 (=CH_2), 119.1, 119.3, 120.0, 123.3, 123.4, 123.4, 124.0, 124.2, 126.3, 126.7, 127.6, 128.0, 129.1, 129.4, 129.8, 131.8, 134.1, 141.0 (=C), 146.3, 153.8, 155.3.

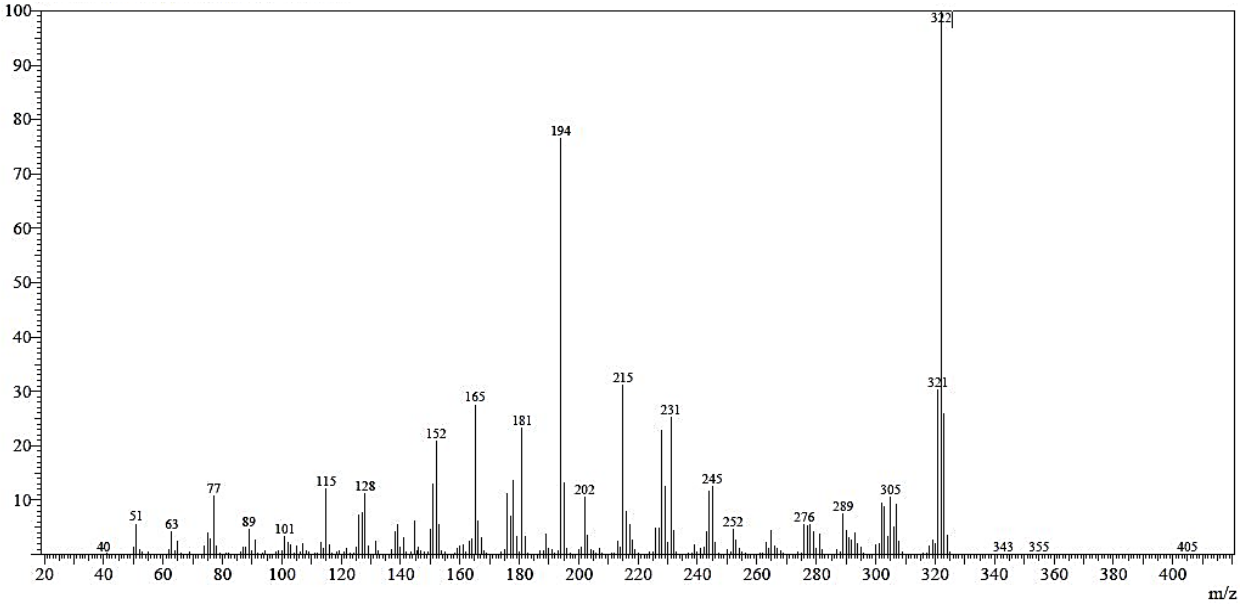
MS (m/z): 194, 215, 321, 322 (M^+)



Şekil 4.7 3C bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

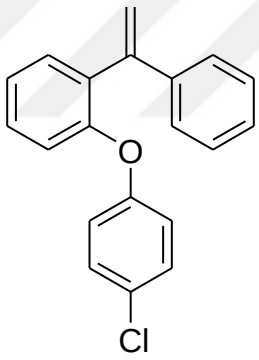


Şekil 4.8 3C bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.9 3C bileşiğinin MS spektrumu.

4.1.4. Bileşik 3D'nın Spektroskopik Analiz Verileri

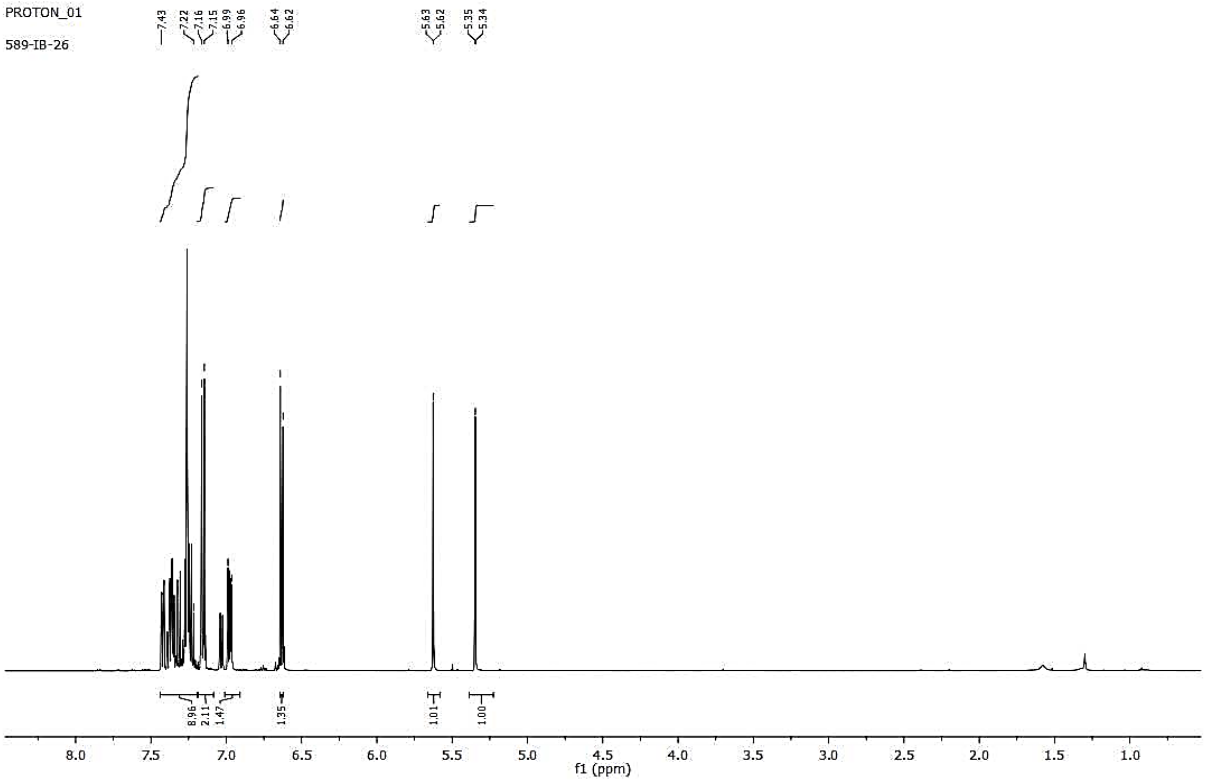


3D

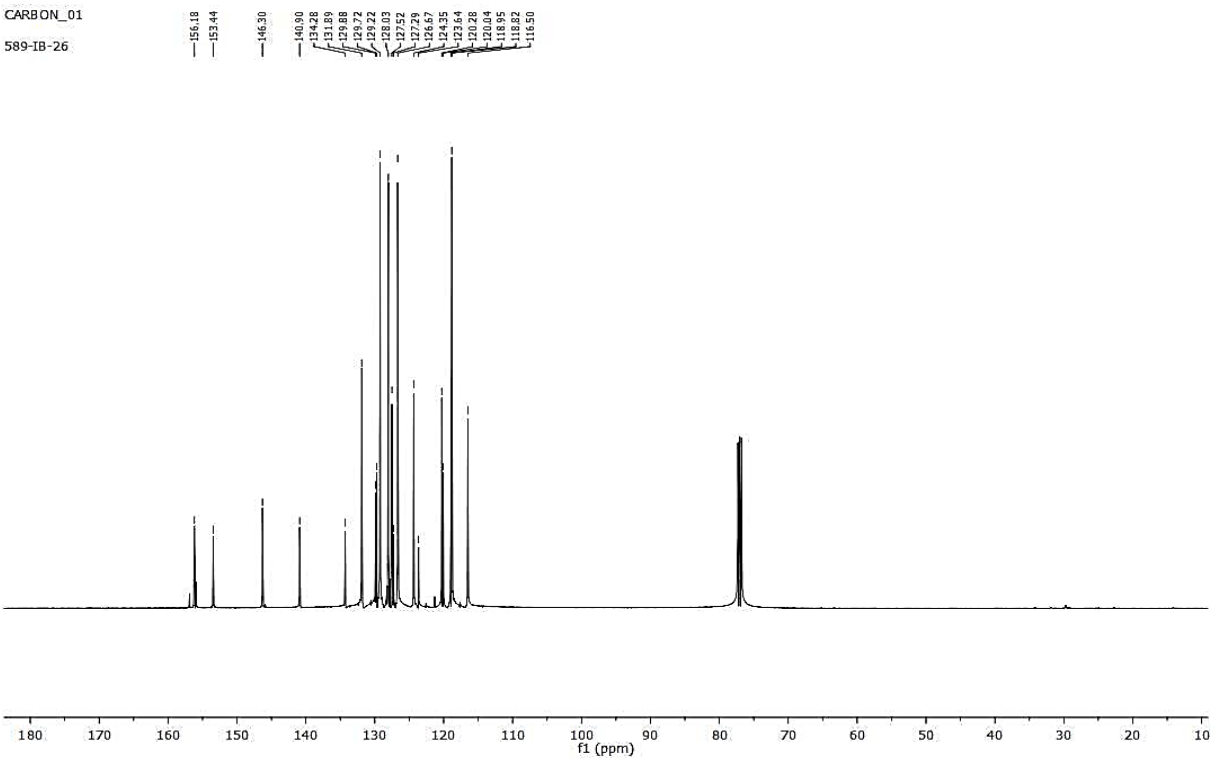
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 5.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 5.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar-CH), 6.96 − 6.99 (m, 1H, Ar-CH), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar-CH), 7.22 − 7.43 (m, 9H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 116.5 (=CH_2), 118.8, 118.9, 120.0, 120.2, 123.6, 124.3, 126.6, 127.2, 127.5, 128.0, 129.2, 129.7, 129.8, 131.8, 134.2, 140.9 (=C), 146.3, 153.4, 456.1

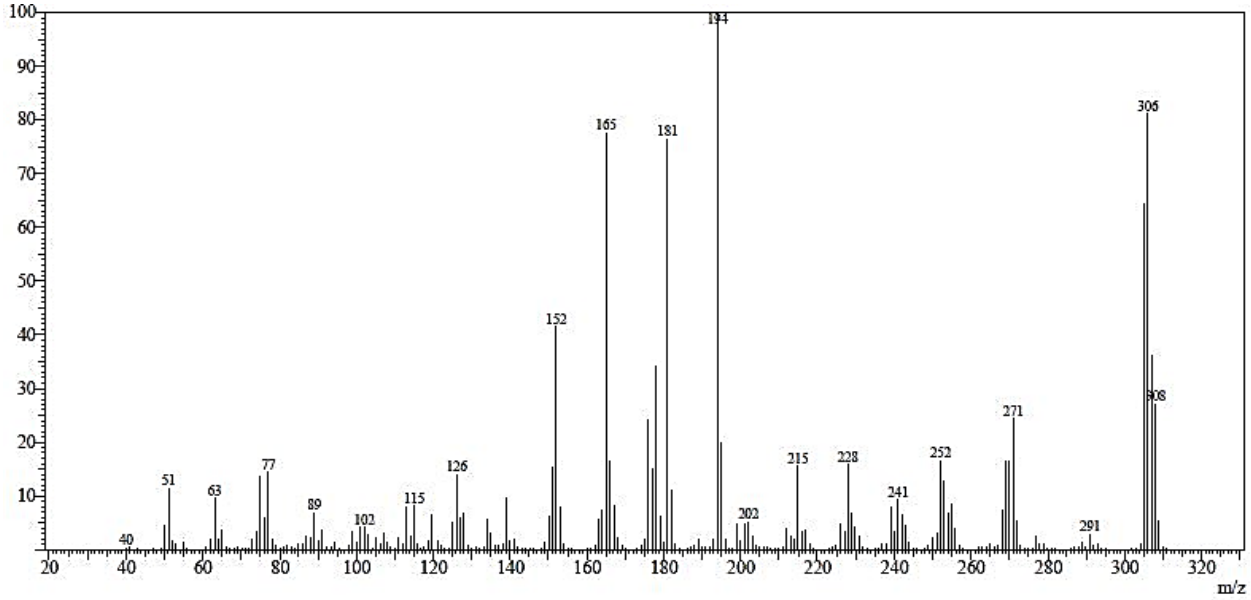
MS (m/z): 152, 165, 181, 194, 306 (M^+)



Şekil 4.10 3D bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

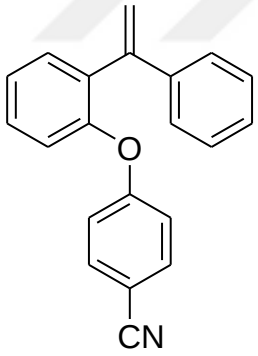


Şekil 4.11 3D bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.12 3D bileşiğinin MS spektrumu.

4.1.5. Bileşik 3E'nın Spektroskopik Analiz Verileri

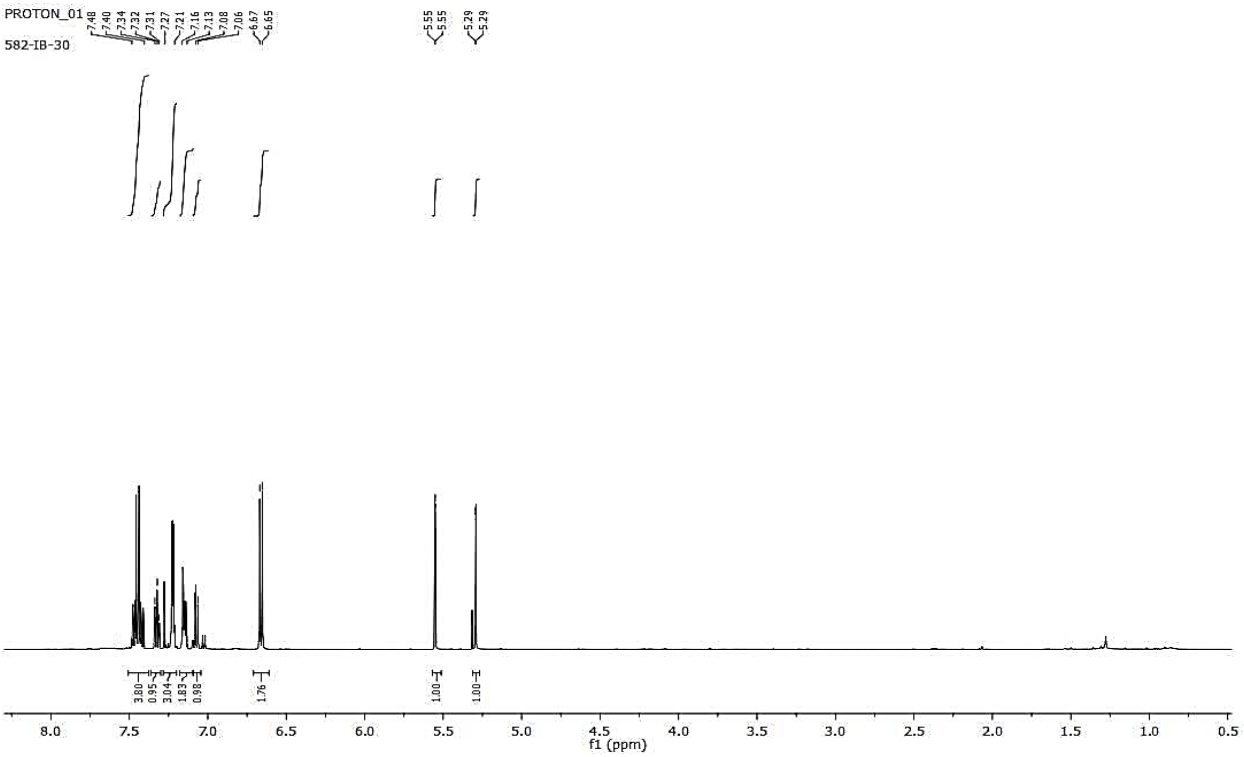


3E

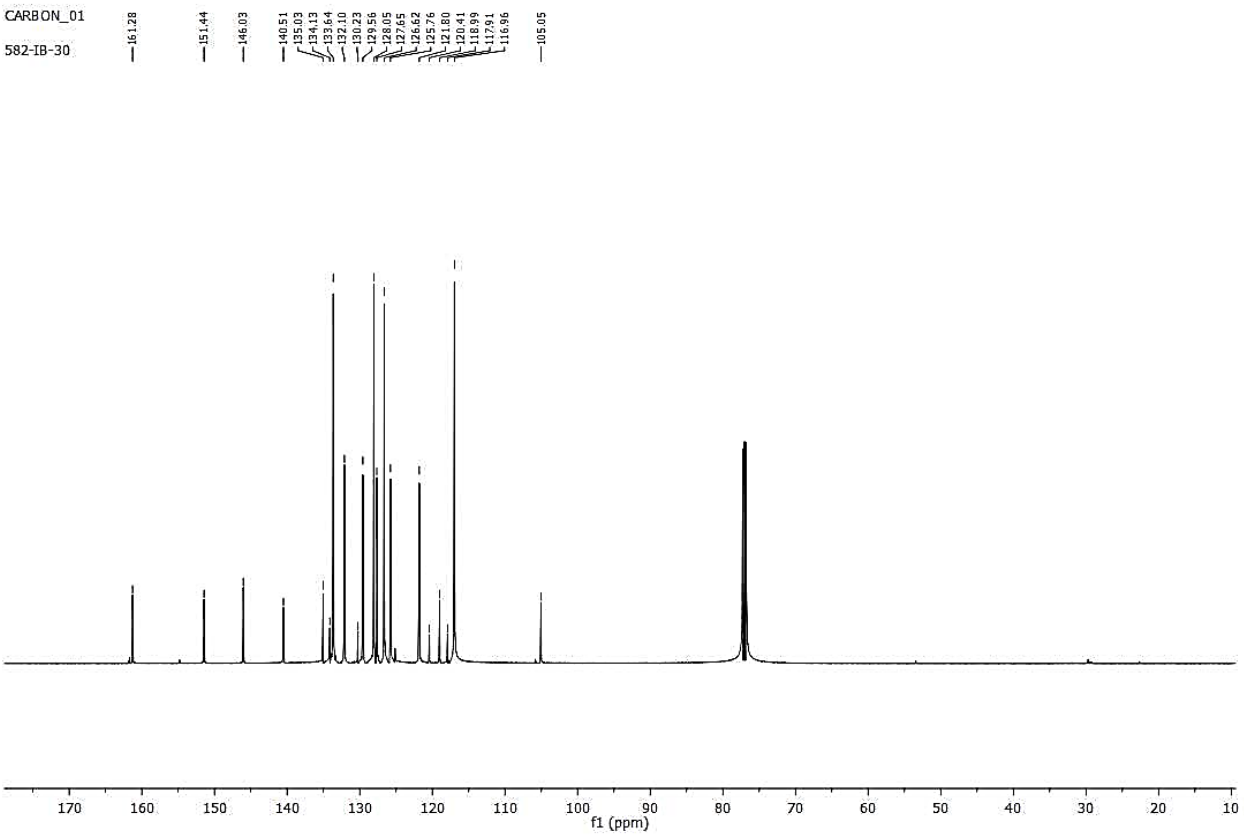
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 5.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H, =CH), 5.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H, =CH), 6.65 (d, J = 1.0 Hz, 2H, Ar-CH), 7.06 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H, Ar-CH), 7.13 − 7.16 (m, 2H, Ar-CH), 7.21 − 7.27 (m, 3H, Ar-CH), 7.32 (dd, J_1 = 1.0 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1H, Ar-CH), 7.40 − 7.48 (m, 4H, Ar-CH)

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 105.0 (-C-CN), 116.9 (=CH_2), 117.9, 118.9 (-C≡N), 120.4, 121.8, 125.7, 126.6, 127.6, 128.0, 129.5, 130.2, 132.1, 133.6, 134.1, 135.0, 140.5 (=C), 146.0, 151.4, 161.2

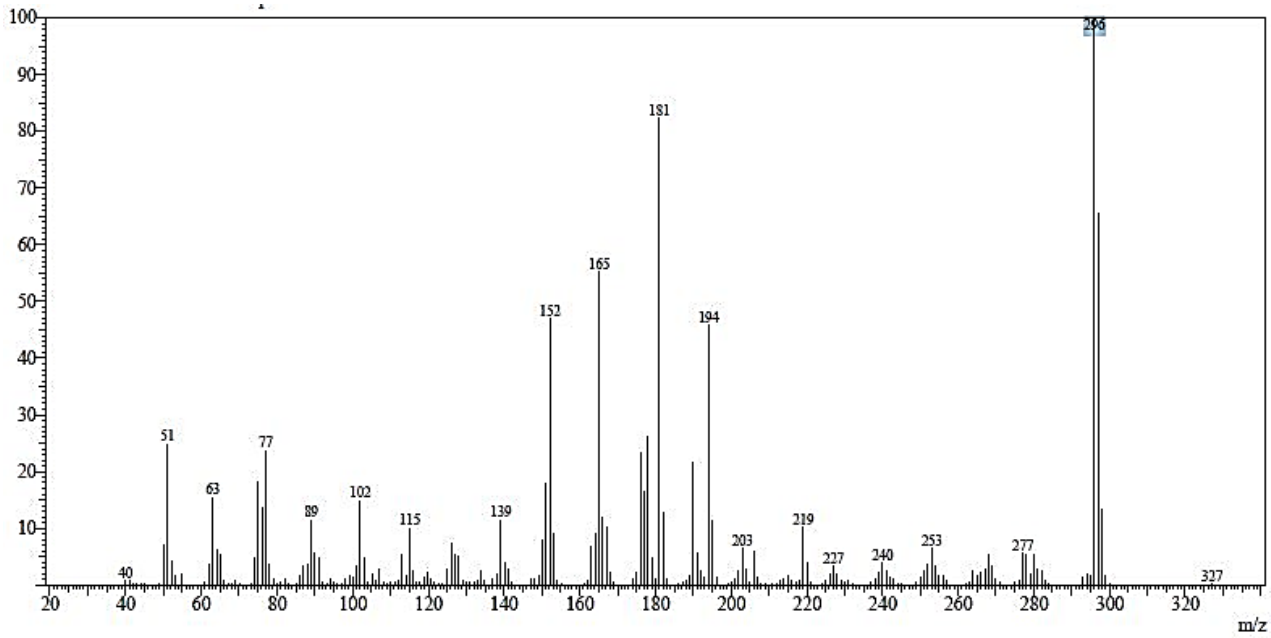
MS (m/z): 152, 165, 181, 194, 296 (M^+)



Şekil 4.13 3E bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

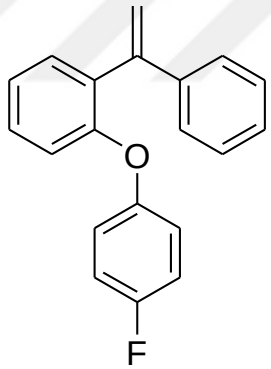


Şekil 4.14 3E bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.15 3E bileşiğinin MS spektrumu.

4.1.6. Bileşik 3F'nın Spektroskopik Analiz Verileri

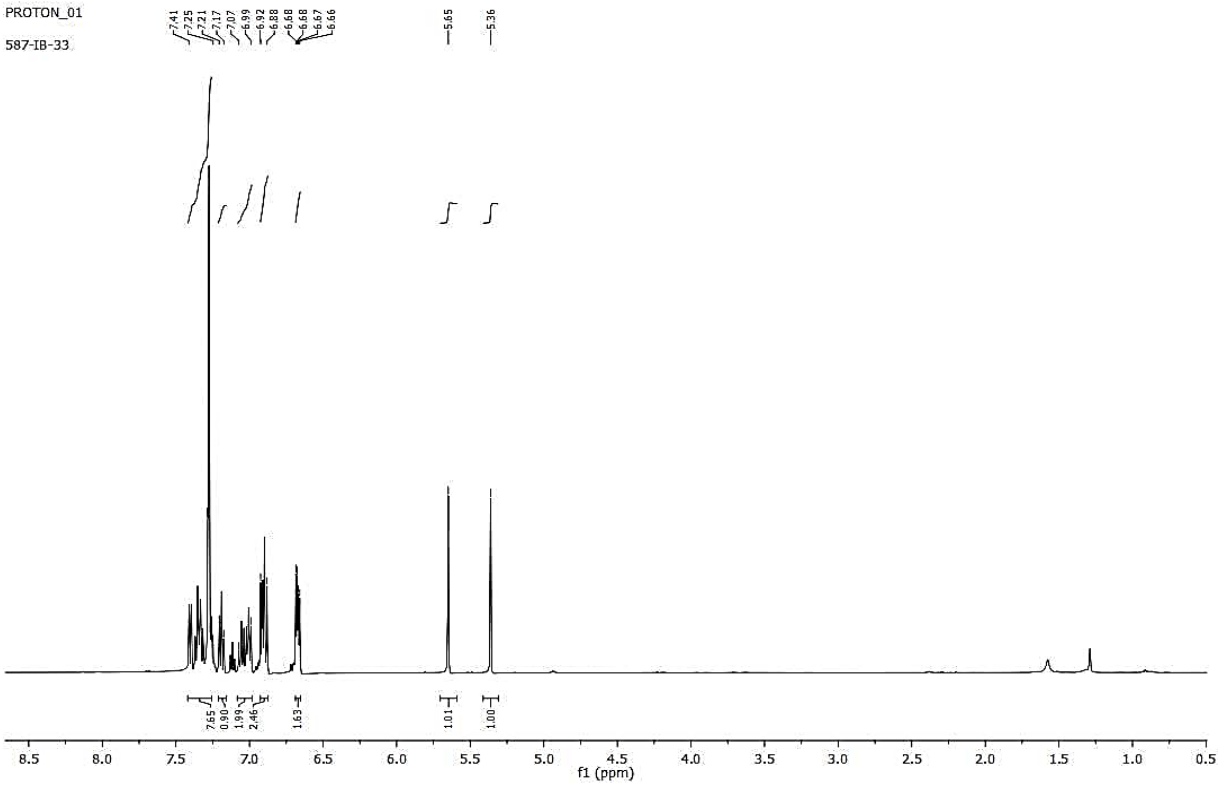


3F

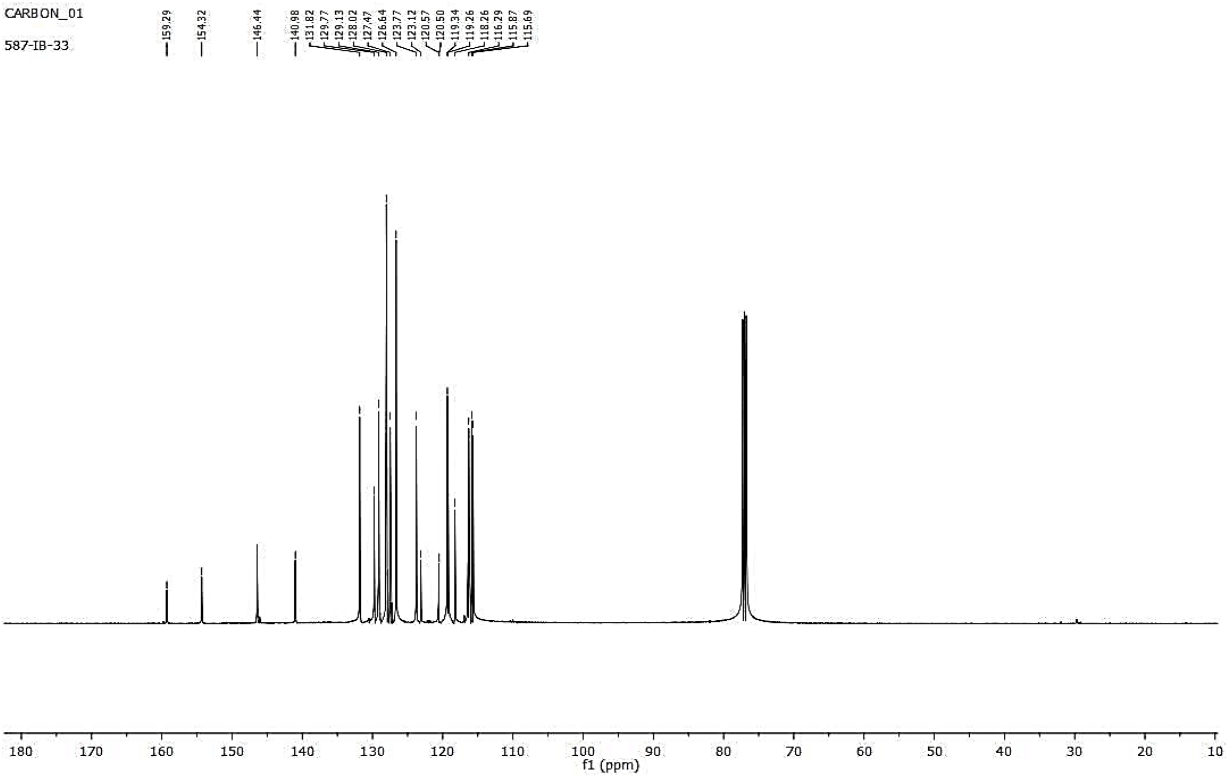
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 5.36 (s, 1H, =CH), 5.65 (s, 1H, =CH), 6.66 (dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1H, Ar-CH), 6.88 − 6.92 (m, 2H, Ar-CH), 6.99 − 7.07 (m, 2H, Ar-CH), 7.21 − 7.27 (m, 1H, Ar-CH), 7.25 − 7.41 (m, 7H, Ar-CH)

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 115.6, 115.8, 116.2 ($=CH_2$), 118.2, 119.2, 119.3, 120.5, 120.5, 123.1, 123.7, 126.6, 127.4, 128.0, 129.1, 129.7, 131.8, 140.9 (=C), 146.4, 154.3, 159.2

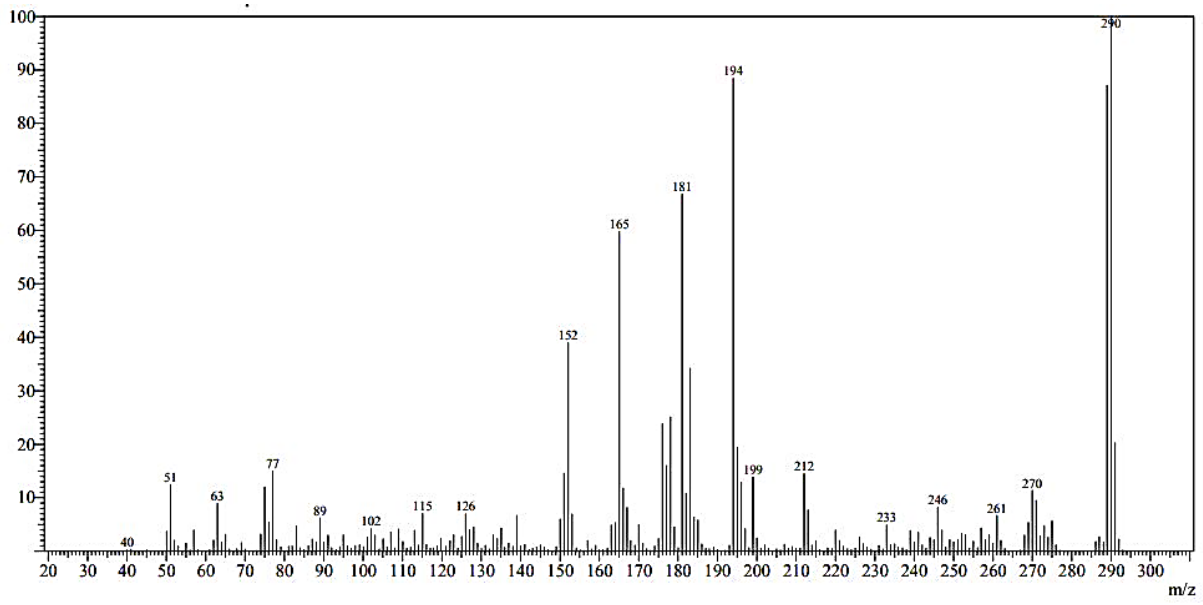
MS (m/z): 152, 165, 181, 194, 290 (M^+)



Şekil 4.16 3F bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

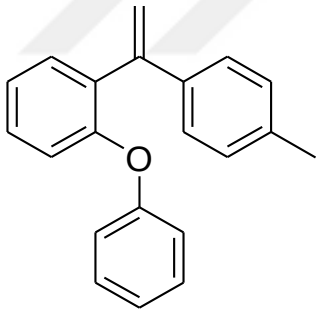


Şekil 4.17 3F bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.18 3F bileşiğinin MS spektrumu.

4.1.7. Bileşik 3G'nın Spektroskopik Analiz Verileri

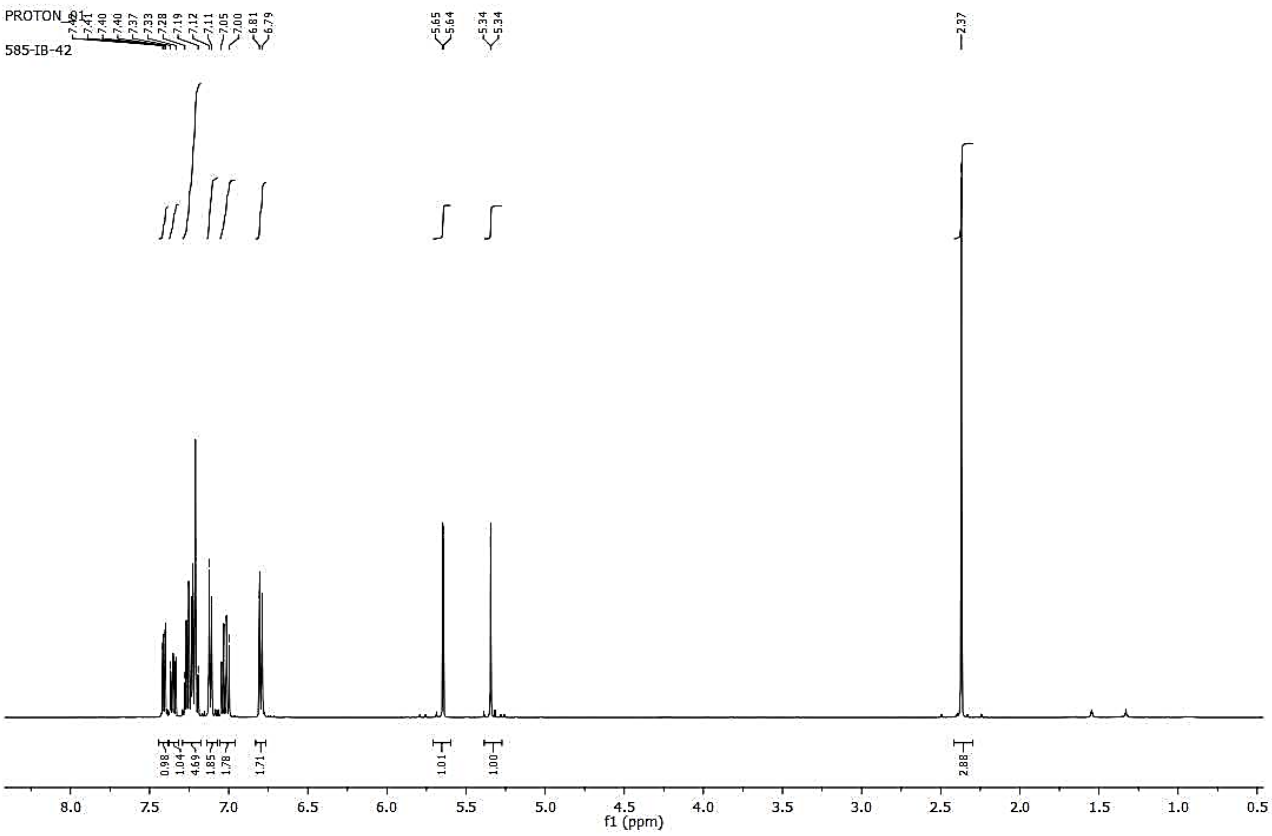


3G

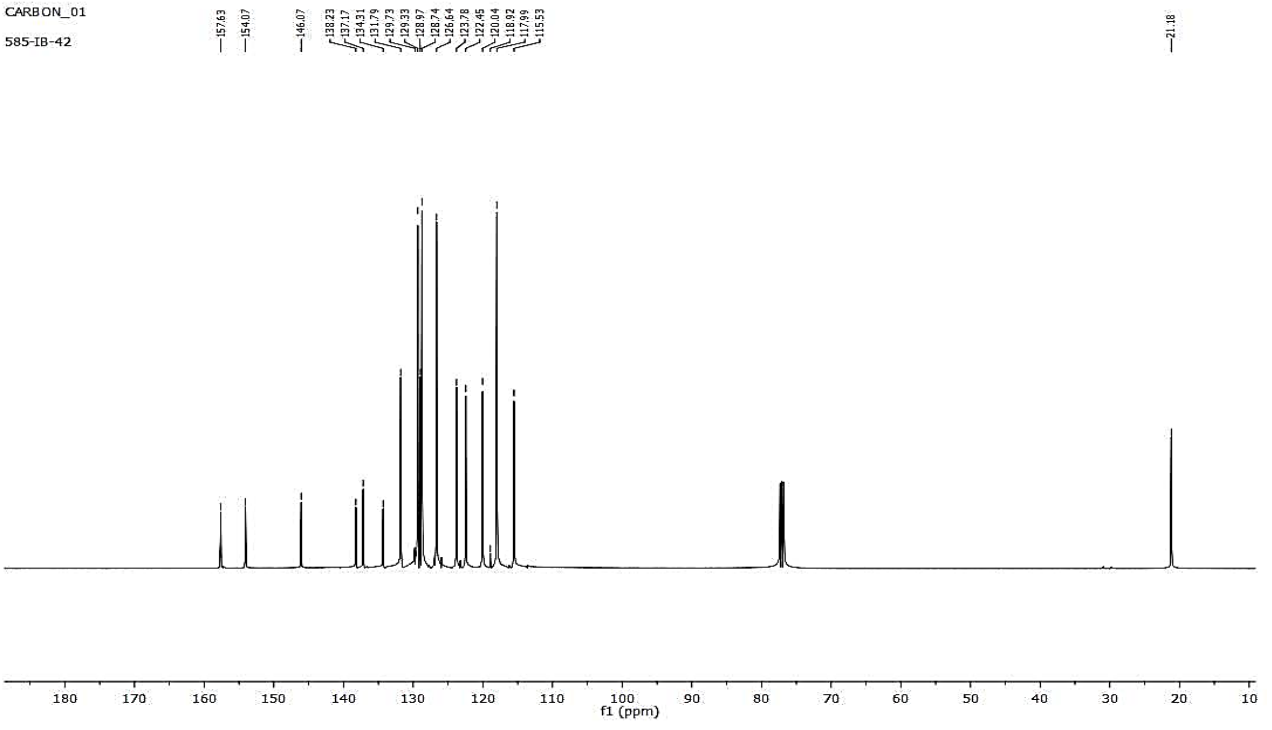
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 2.37 (s, 3H, -CH_3), 5.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 5.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-CH), 7.00 − 7.05 (m, 2H, Ar-CH), 7.11 − 7.12 (m, 2H, Ar-CH), 7.19 − 7.28 (m, 5H, Ar-CH), 7.28 − 7.33 (m, 1H, Ar-CH), 7.40 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 21.1 (-CH_3), 115.5 (=CH_2), 117.9, 118.9, 120.0, 122.4, 123.7, 126.6, 128.7, 128.9, 129.3, 129.7, 131.7, 134.3, 137.1, 138.2 (=C), 146.0, 154.0, 157.6.

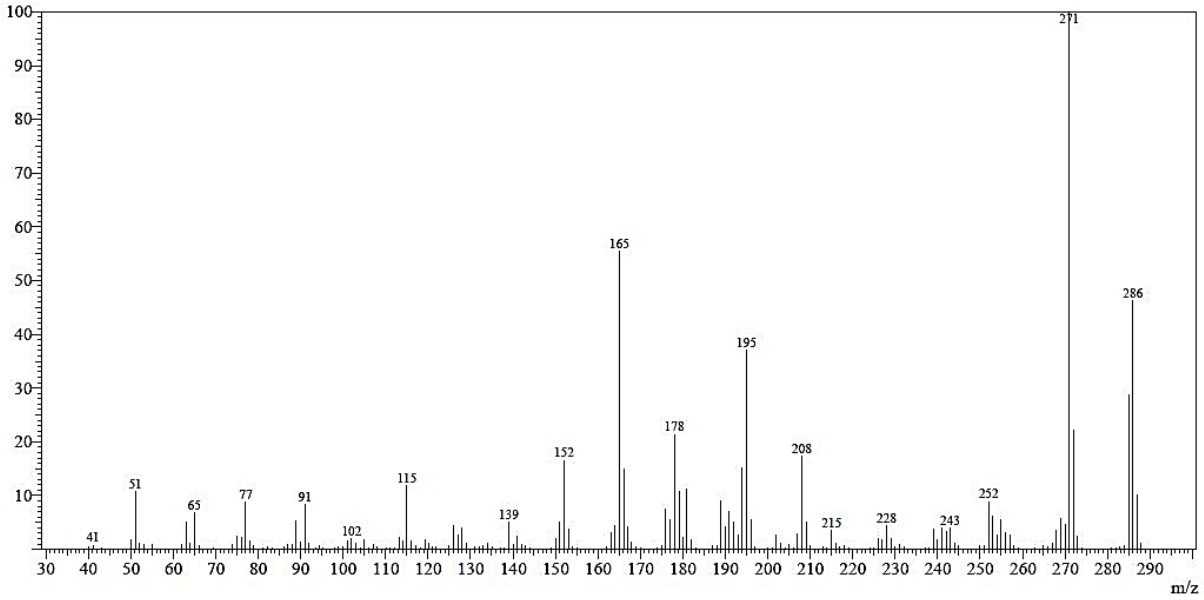
MS (m/z): 165, 178, 195, 271, 286 (M^+)



Şekil 4.19 3G bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

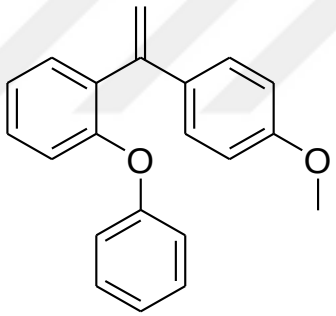


Şekil 4.20 3G bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.21 3G bileşiğinin MS spektrumu.

4.1.8. Bileşik 3H'nın Spektroskopik Analiz Verileri

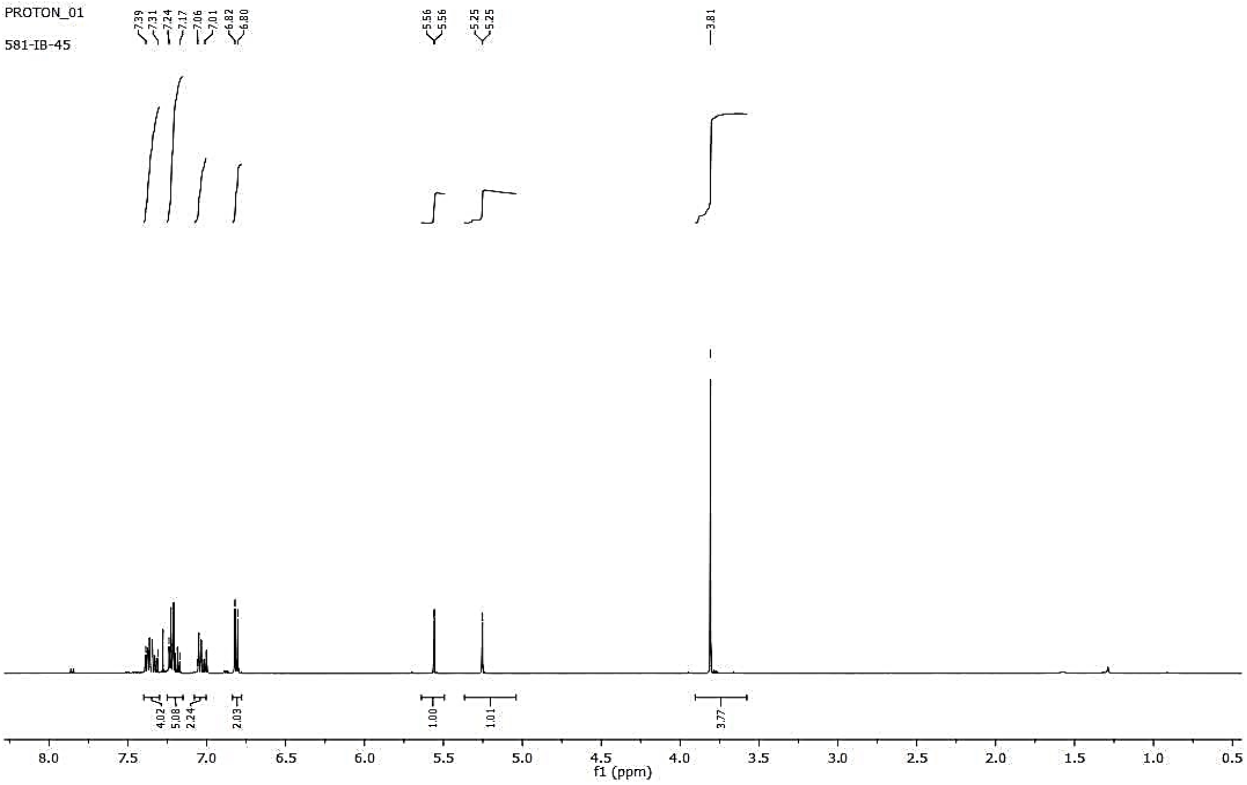


3H

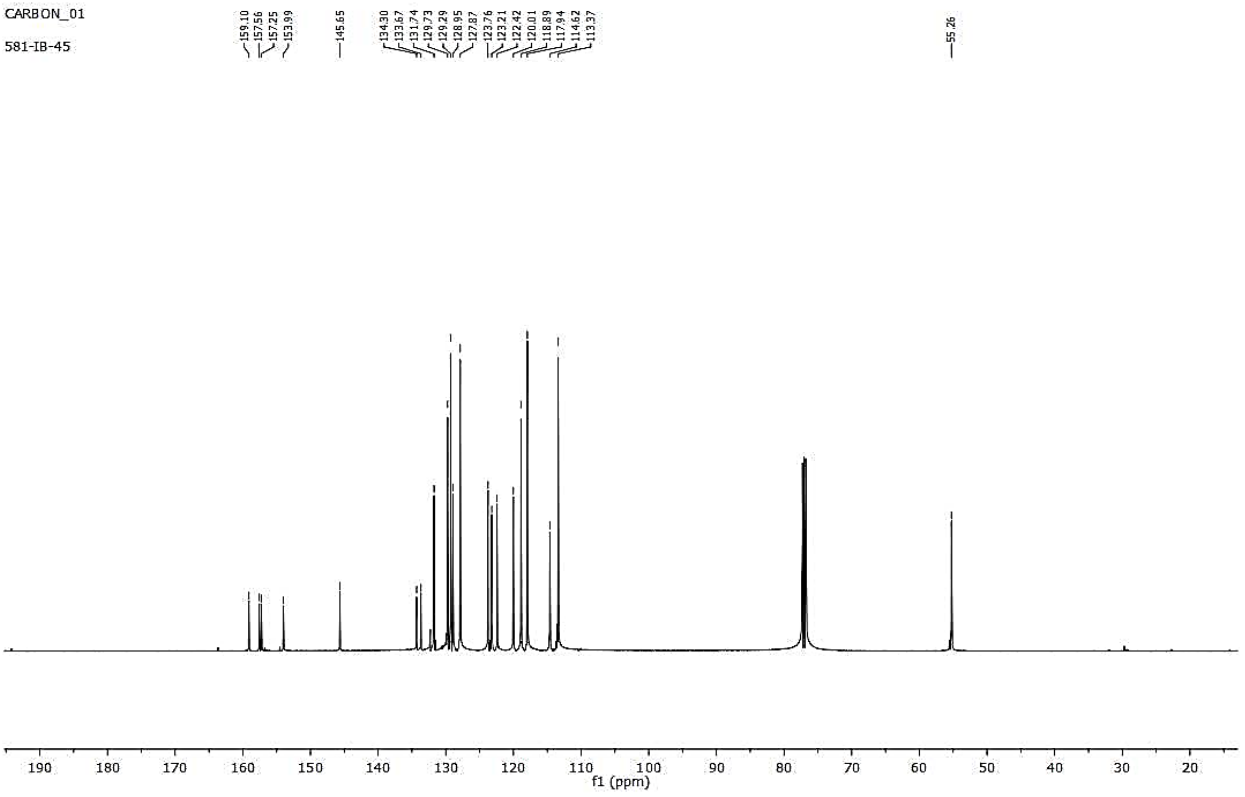
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 3.81 (s, 3H, -CH_3), 5.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 5.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar-CH), 7.01 − 7.06 (m, 2H, Ar-CH), 7.17 − 7.24 (m, 5H, Ar-CH), 7.31 − 7.39 (m, 4H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 55.2 (-CH_3), 113.3, 114.6, 117.9, 118.8(=CH_2), 120.0, 122.4, 123.2, 123.7, 127.8, 128.9, 129.2, 129.7, 131.7, 133.6, 134.3, 145.6 (=C), 153.9, 157.2, 157.5, 159.1.

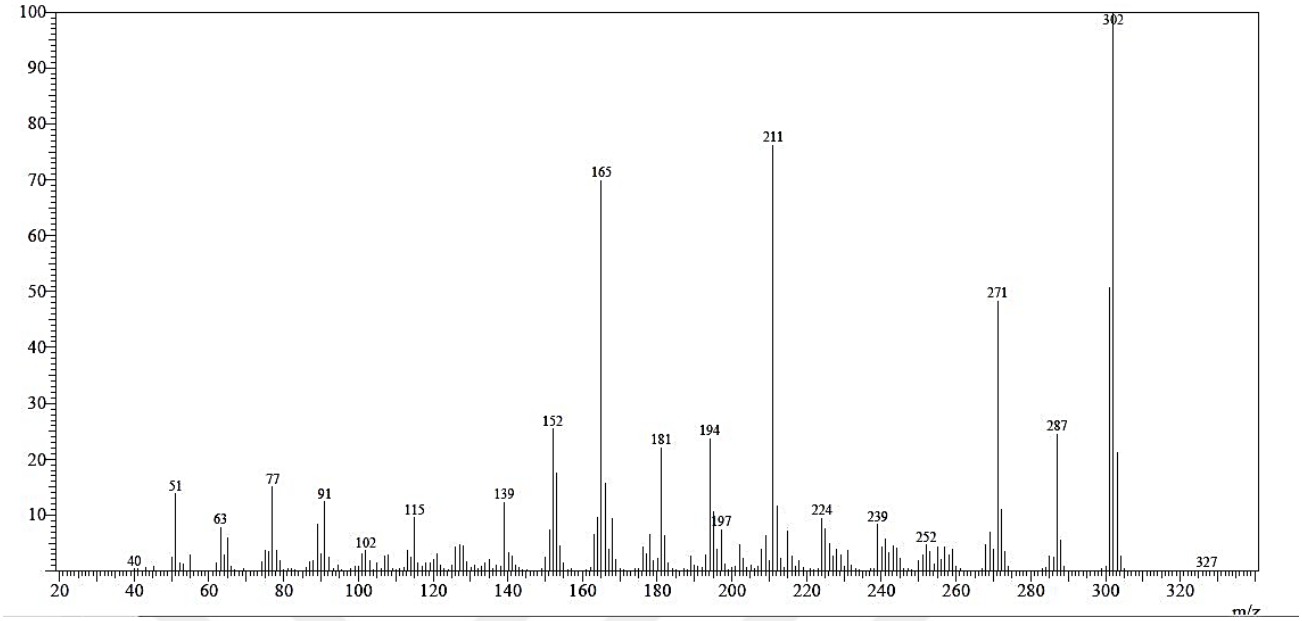
MS (m/z): 165, 211, 271, 287, 302 (M^+)



Şekil 4.22 3H bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

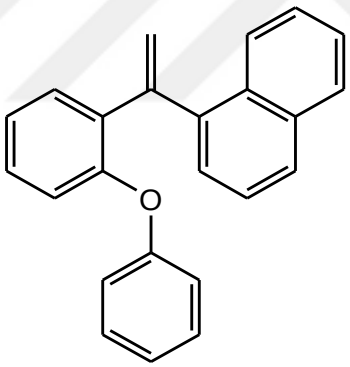


Şekil 4.23 3H bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.24 3H bileşiğinin MS spektrumu.

4.1.9. Bileşik 3I'nın Spektroskopik Analiz Verileri

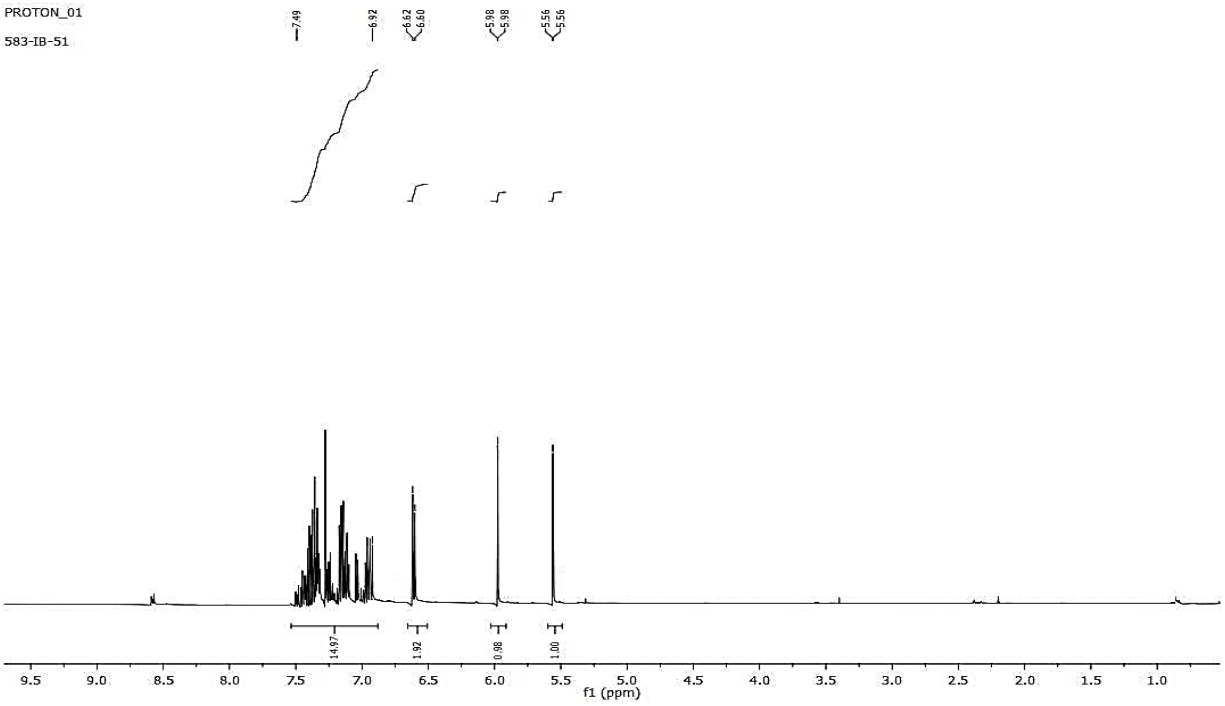


3I

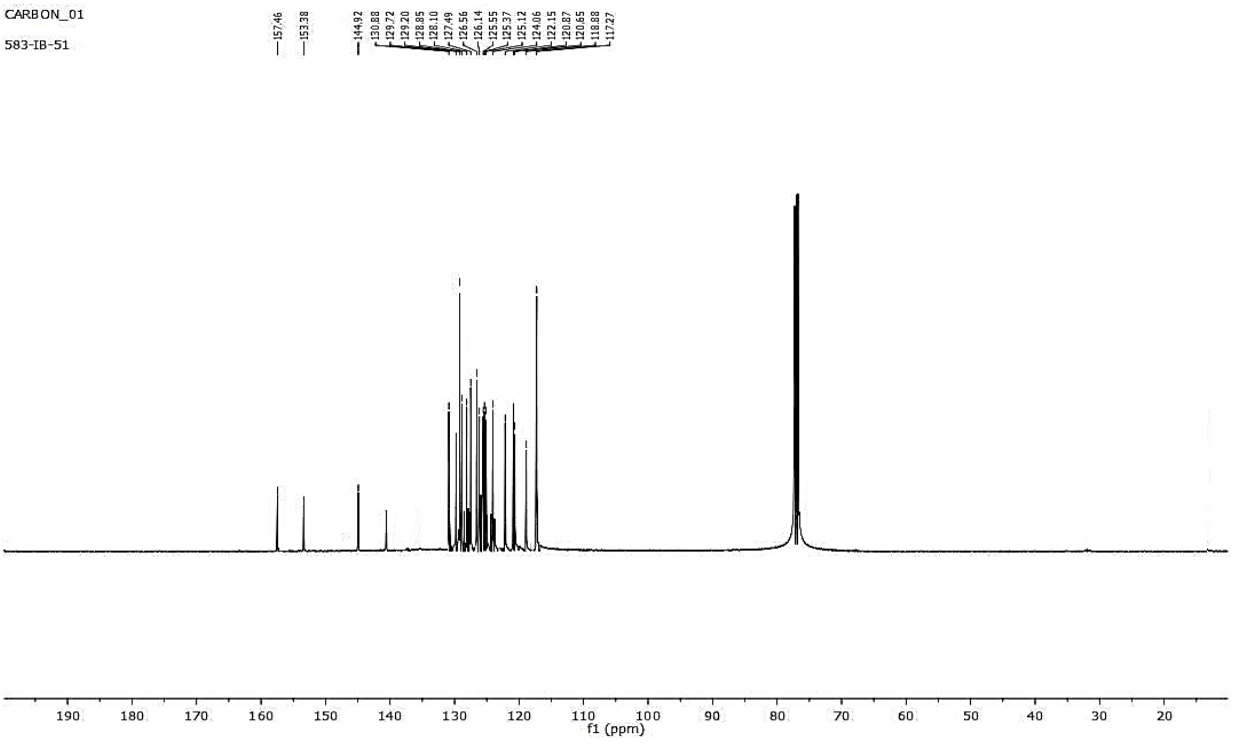
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 5.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 5.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H, =CH), 6.60 (d, J = 10.0 Hz, 2H, Ar-CH), 6.92 − 7.49 (m, 14H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 117.2, 118.8 ($=CH_2$), 120.6, 120.8, 122.1, 124.0, 122.1, 124.0, 125.1, 125.3, 125.5, 126.1, 126.5, 127.4, 128.1, 128.8, 129.2, 129.7, 130.8, 144.9 (=C), 153.3, 157.4

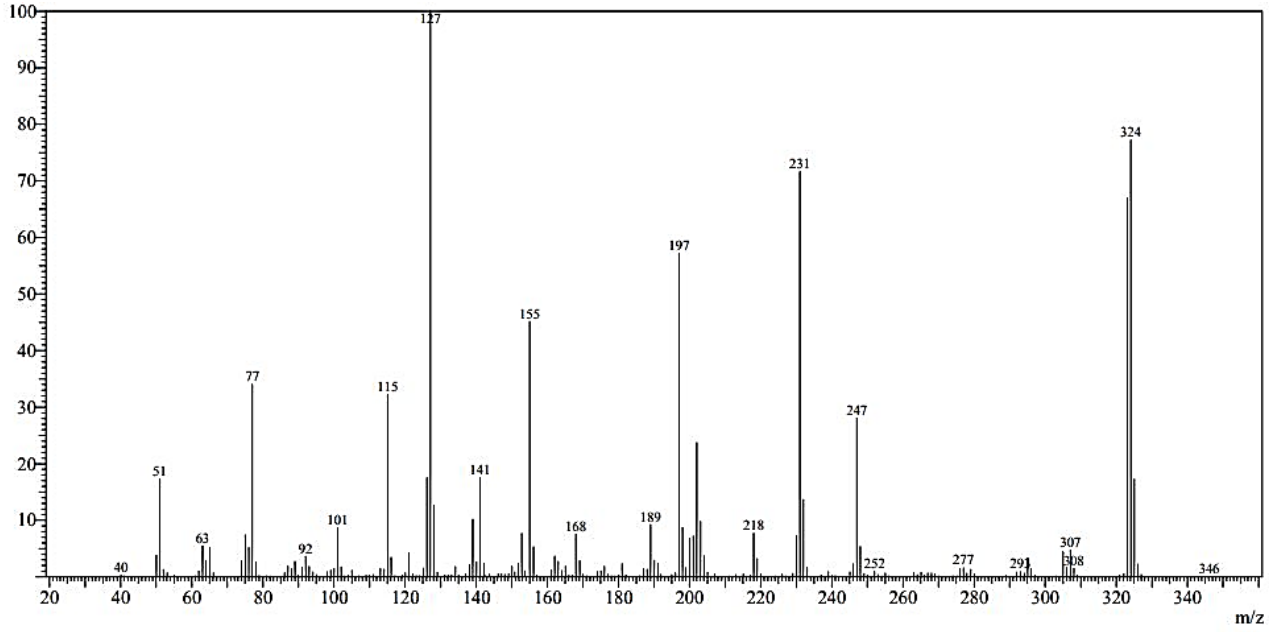
MS (m/z): 77, 115, 127, 155, 197, 231, 247, 324 (M^+)



Şekil 4.25 3I bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

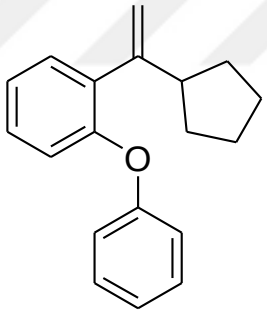


Şekil 4.26 3I bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.27 3I bileşiğinin MS spektrumu.

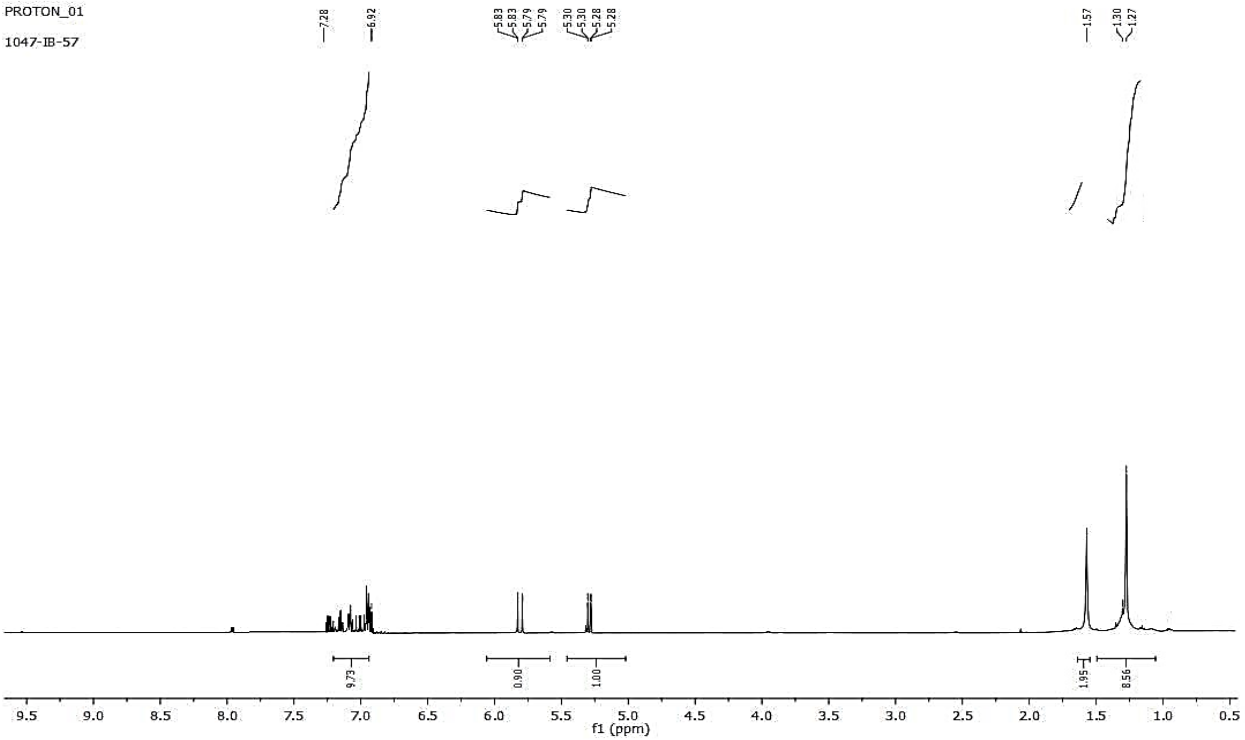
4.1.10. Bileşik 3J'nın Spektroskopik Analiz Verileri



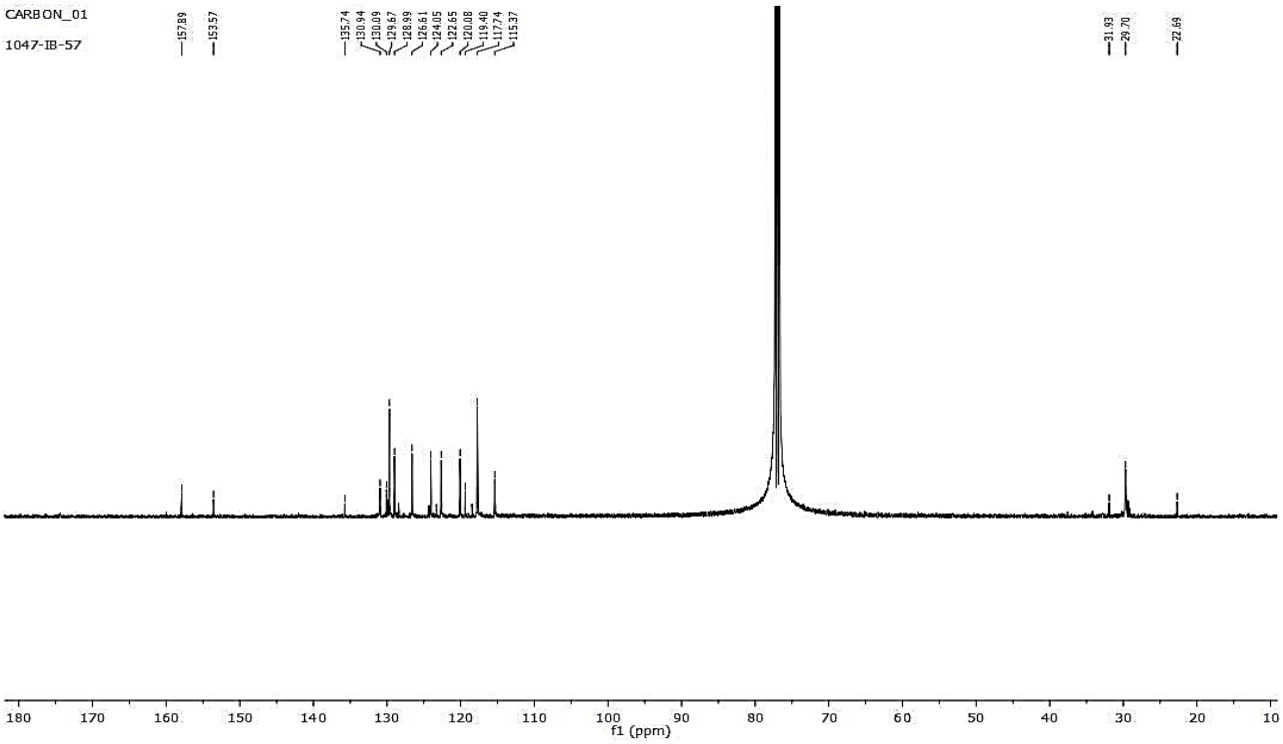
3J

^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 1.27− 1.30 (m, 8H, siklopentil-CH_2), 1.57− 1.58 (m, 1H, siklopentil-CH), 5.28 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 11.0 Hz, 1H, =CH), 5.79 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 19.0 Hz, 1H, =CH), 6.92 − 7.28 (m, 9H, Ar-CH)

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 22.6 (siklopentil-C), 29.7 (siklopentil-C), 31.9, 115.3 (=CH_2), 117.7, 120.0, 119.4, 122.6, 124.0, 126.6, 128.9, 129.6, 130.0, 130.9, 135.7, 153.5 (=C), 157.8.

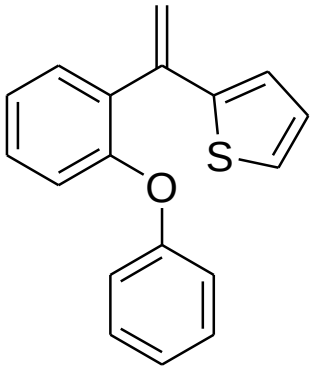


Şekil 4.28 3J bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.29 3J bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

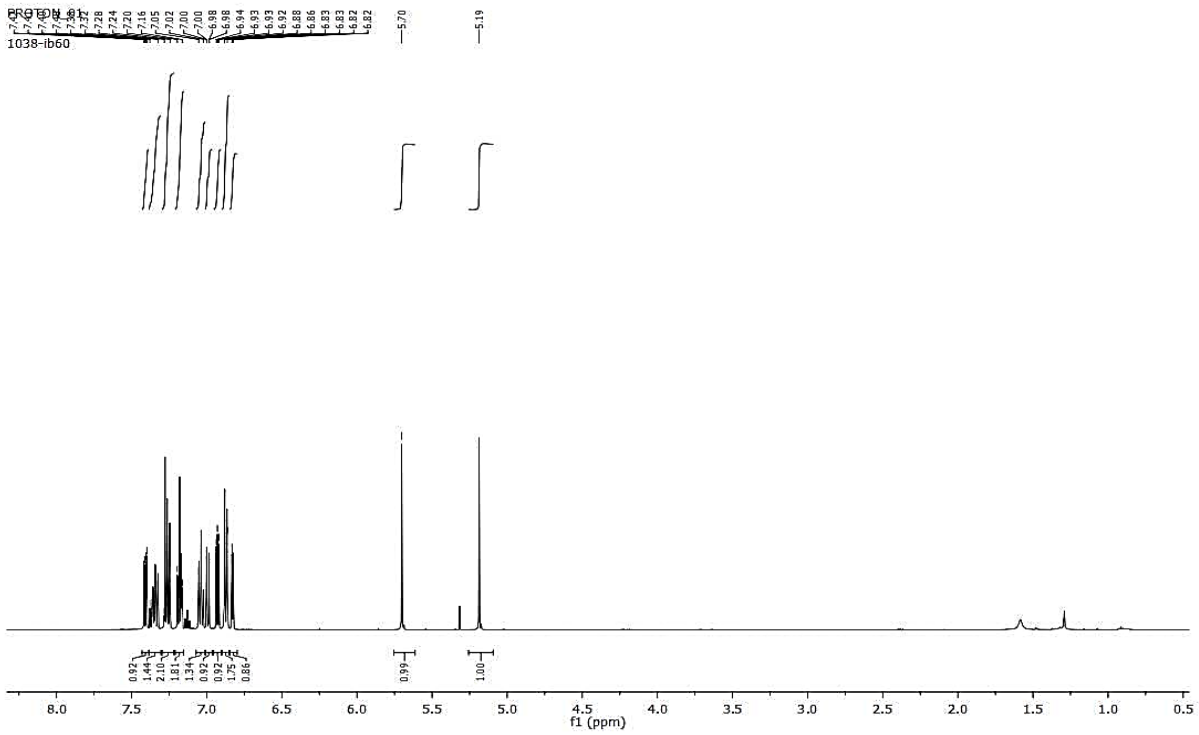
4.1.11. Bileşik 3K'nın Spektroskopik Analiz Verileri



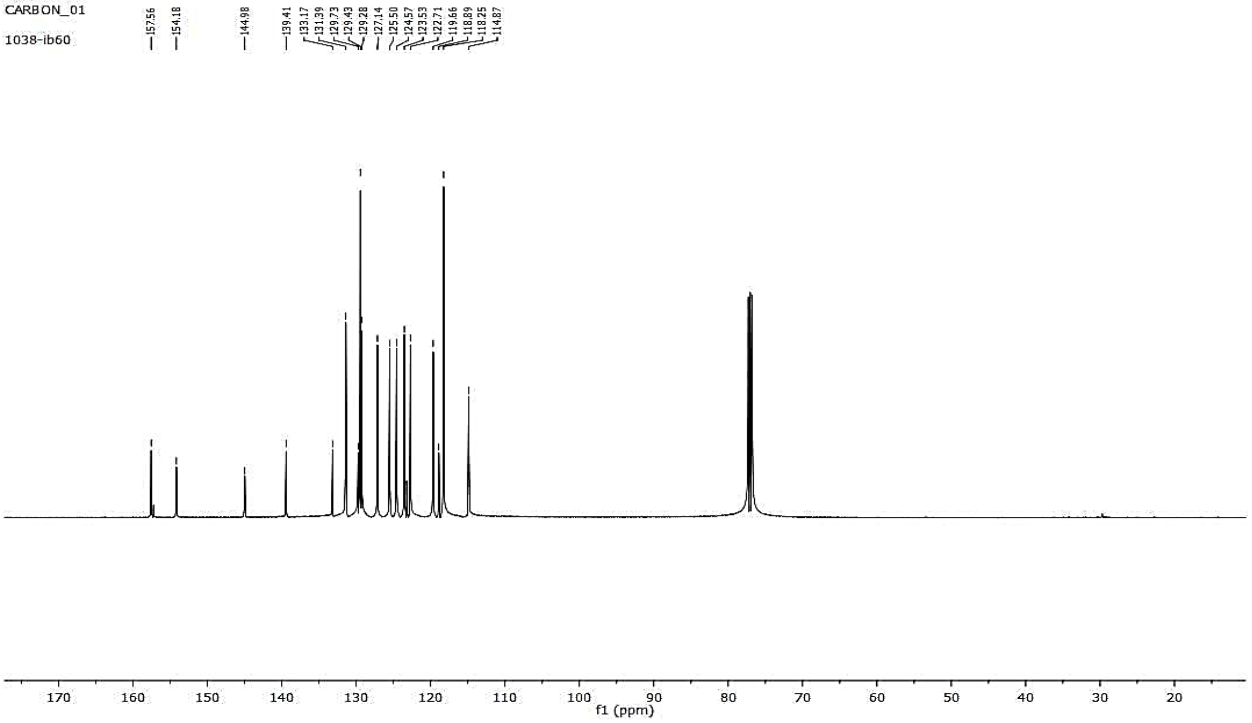
3K

^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 5.19 (s, 1H, =CH), 5.70 (s, 1H, =CH), 6.82 (dd, J_1 = 1.0 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H, Ar-CH), 6.86 − 6.88 (m, 2H, Ar-CH), 6.93 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 5.0 Hz, 1H, Ar-CH), 6.98 (dd, J_1 = 1.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H, Ar-CH), 7.02 − 7.05 (m, 1H, Ar-CH), 7.16 − 7.20 (m, 2H, Ar-CH), 7.24 − 7.28 (m, 2H, Ar-CH), 7.32 − 7.38 (m, 1H, Ar-CH), 7.40 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 5.0 Hz, 1H, Ar-CH)

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 114.8 (=CH_2), 118.2, 118.8, 119.6, 122.7, 123.5, 124.5, 125.5, 127.1, 129.2, 129.4, 129.7, 131.3, 133.1, 139.4 (=C), 144.9, 154.1, 157.5



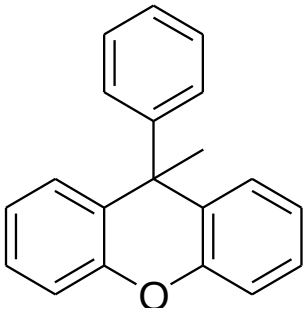
Şekil 4.30 3K bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.31 3K bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

4.2. KSANTEN TÜREVİ BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ

4.2.1. Bileşik 4A'nın Spektroskopik Analiz Verileri



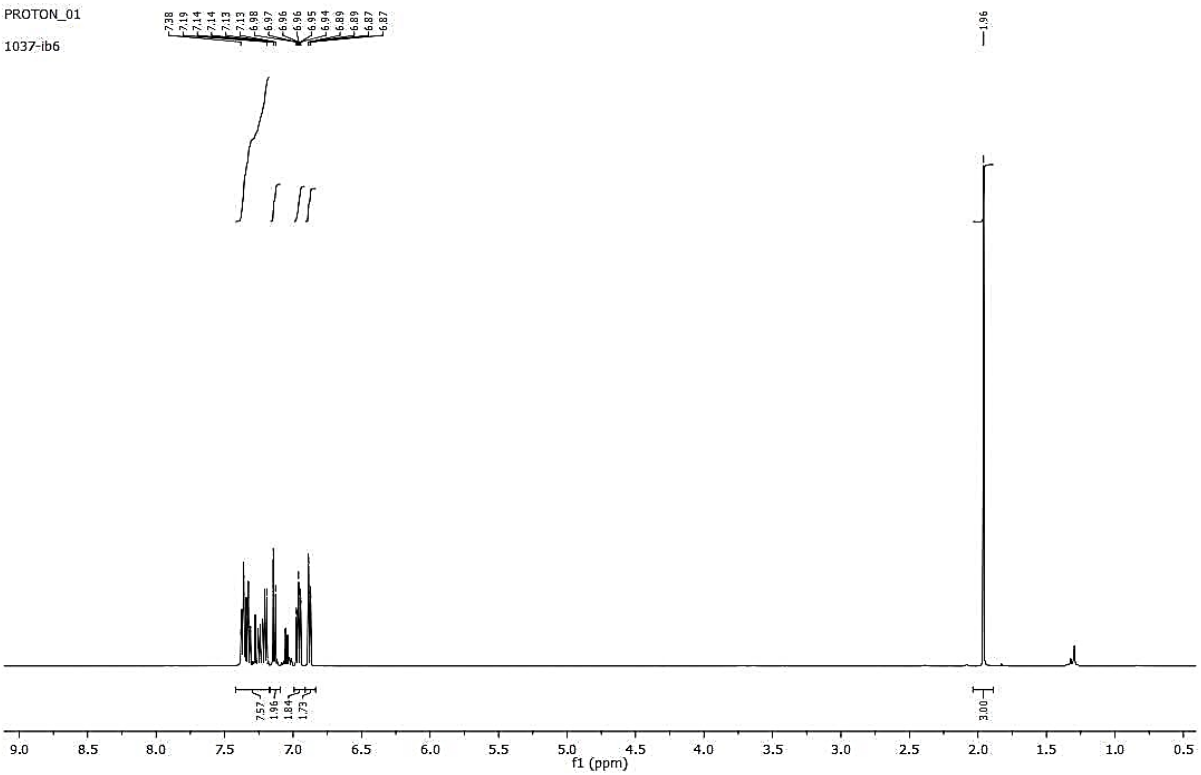
4A

FT-IR (cm^{-1}): ν= 3018 (aromatik, =C-H gerilimi), 2958 ve 2958 (alifatik, C-H gerilimi), 1594, 1597, 1468, 1431, 1245, 1021

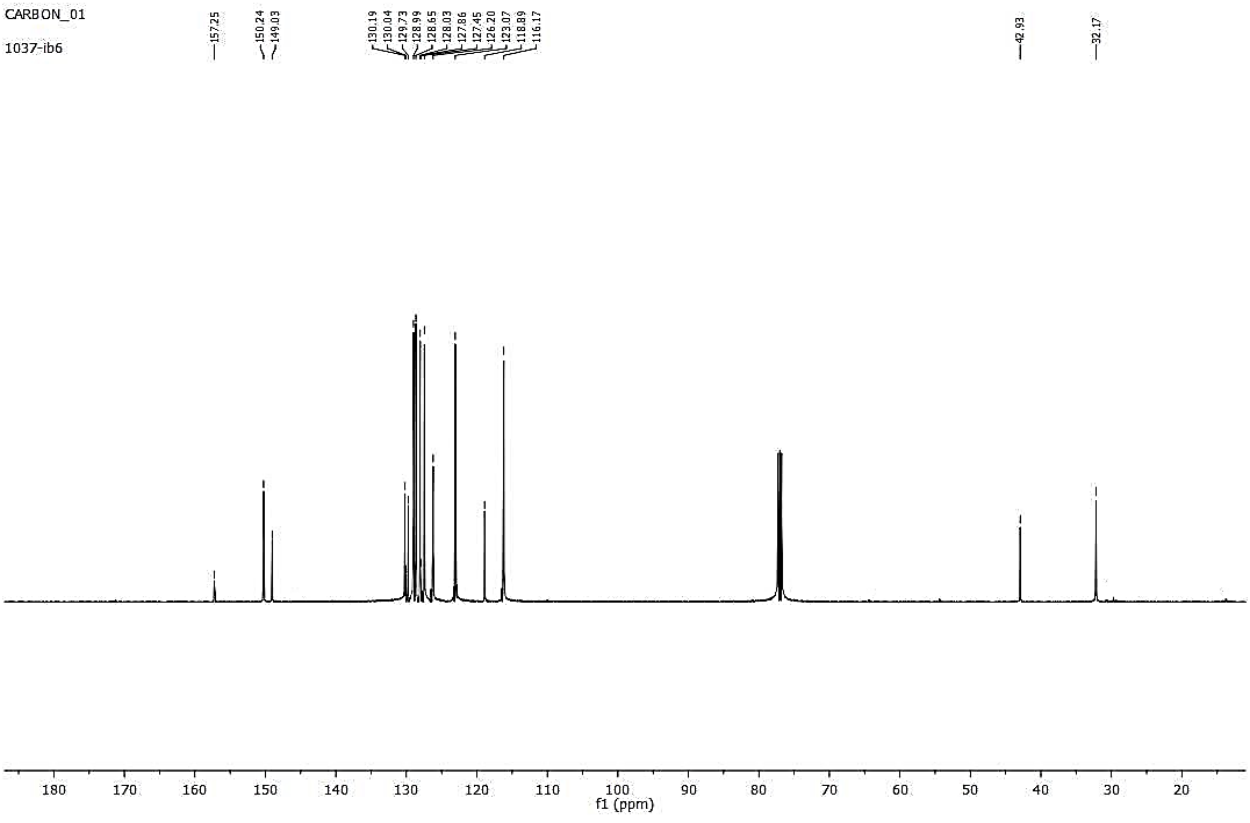
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 1.96 (s, 3H, $-CH_3$), 6.87 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 2H, Ar-CH), 6.96 (ddd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = J_3= 7.5 Hz, 2H, Ar-CH), 7.13 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 2H, Ar-CH), 7.19 − 7.38 (m, 7H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 32.1 ($-CH_3$), 42.9 ($-C-CH_3$), 116.1, 118.8, 123.0, 126.2, 127.4, 127.8, 128.0, 128.6, 128.9, 129.7, 130.0, 130.1, 149.0, 150.2, 157.2

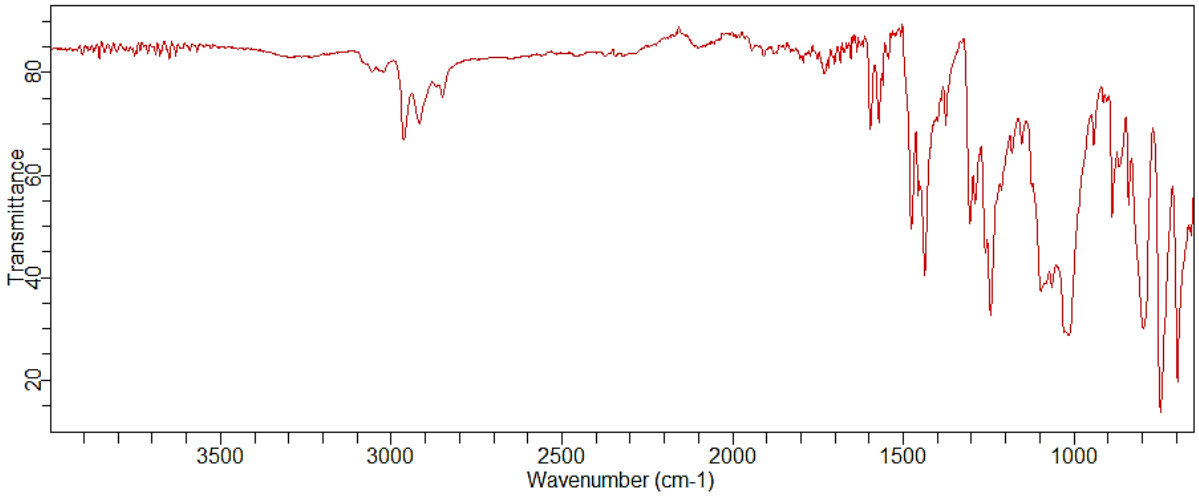
MS (m/z): 195, 257, 272 (M^+)



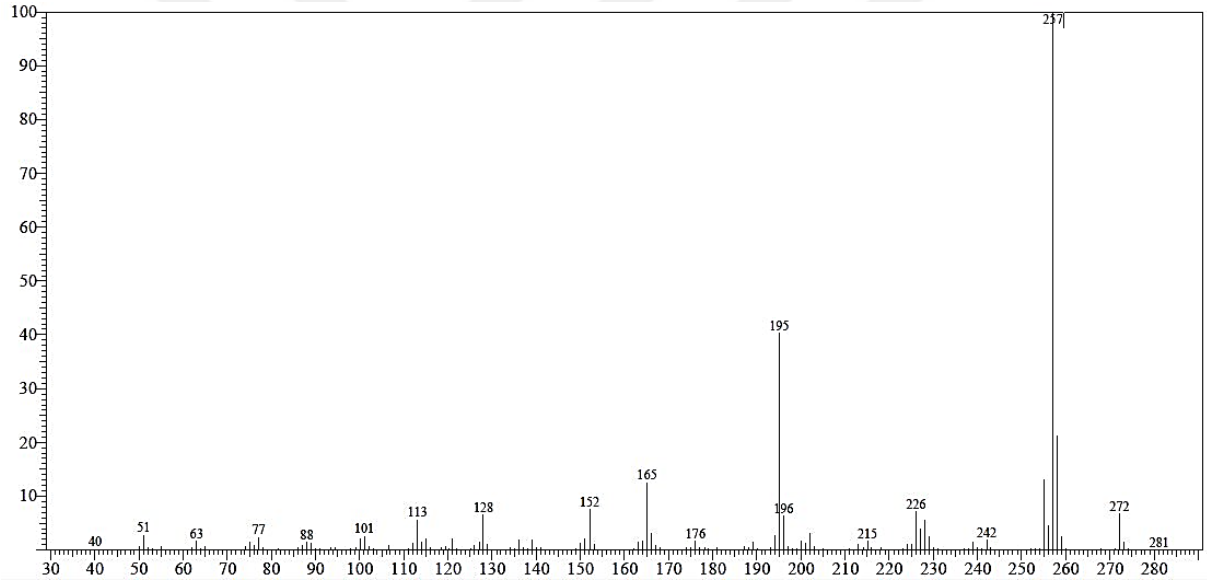
Şekil 4.32 4A bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.33 4A bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

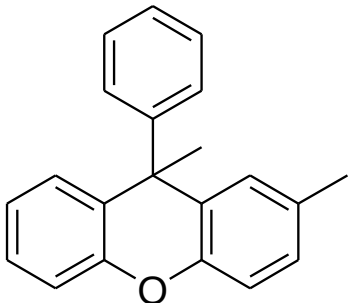


Şekil 4.34 4A bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.35 4A bileşiğinin MS Spektrumu.

4.2.2. Bileşik 4B'nın Spektroskopik Analiz Verileri



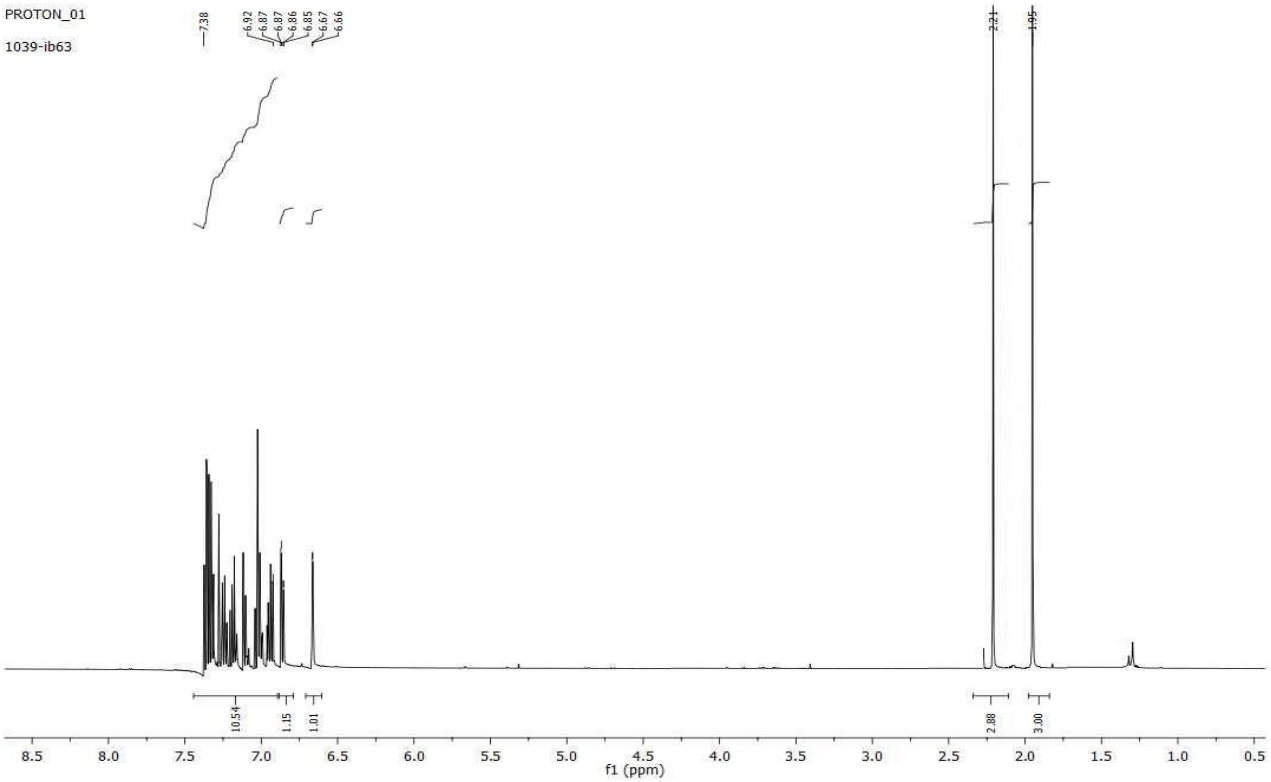
4B

FT-IR (cm^{-1}): ν = 3018 (aromatik, =C-H gerilimi), 2965 ve 2908 (alifatik, C-H gerilimi), 1591, 1574, 1475, 1445, 1245, 750.

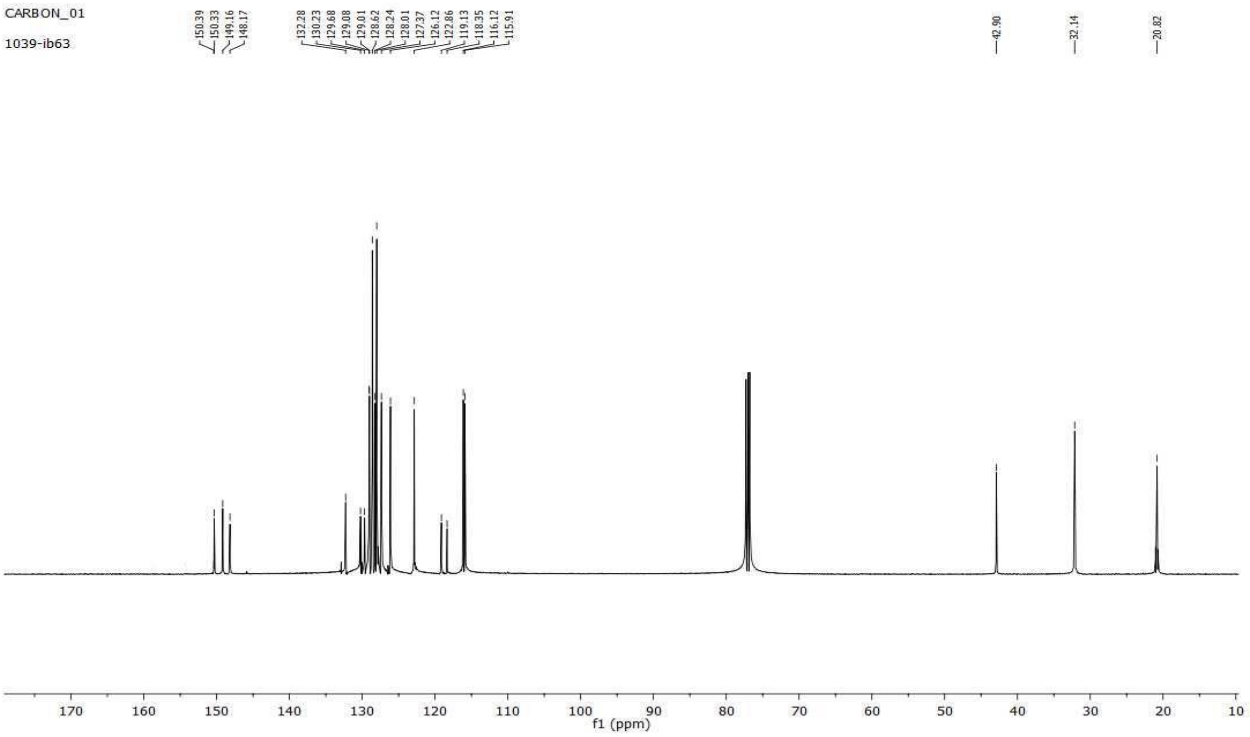
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 1.95 (s, 3H, -CH_3), 2.21 (s, 3H, -CH_3), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H, -C-CH_3), 6.85 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H, Ar-CH), 6.92 − 7.38 (m, 10H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 20.8 (CH_3), 32.1 (CH_3), 42.9 (-C-CH_3), 115.9, 116.1, 118.3, 119.1, 122.8, 126.1, 127.3, 128.0, 128.2, 128.6, 129.0, 129.0, 129.6, 130.2, 132.2, 148.1, 150.3, 150.3.

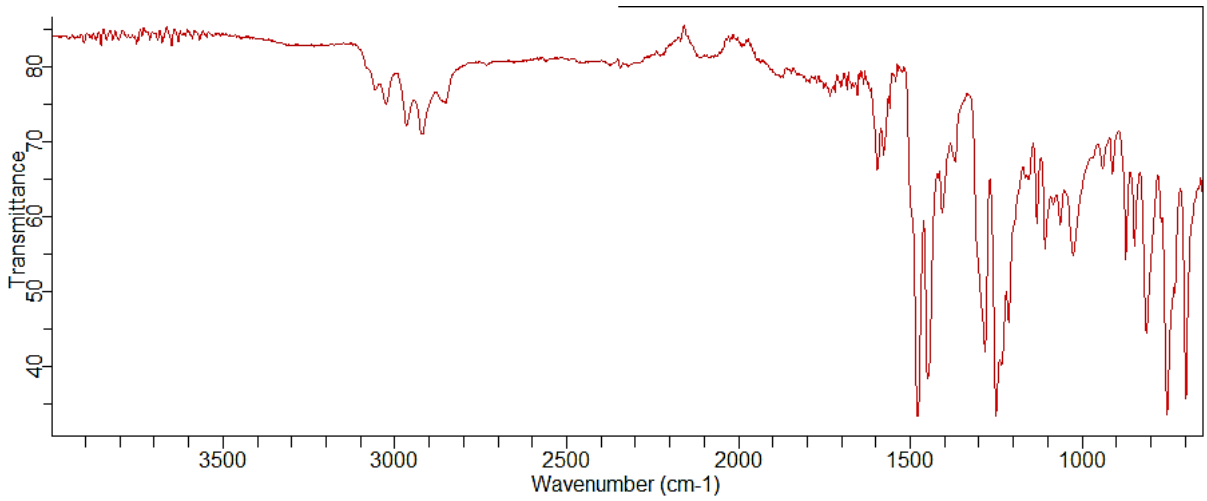
MS (m/z): 209, 286, 271 (M^+)



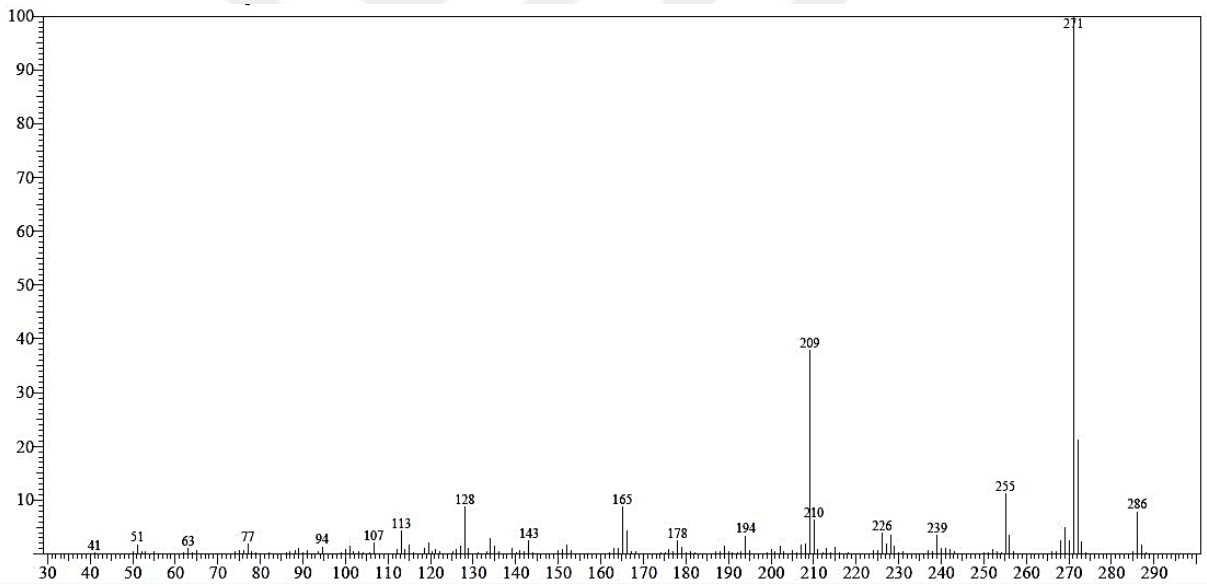
Şekil 4.36 4B bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.37 4B bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

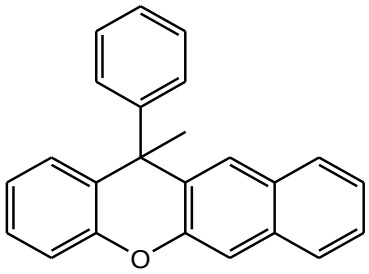


Şekil 4.38 4B bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.39 4B bileşiğinin MS Spektrumu.

4.2.3. Bileşik 4C'nın Spektroskopik Analiz Verileri



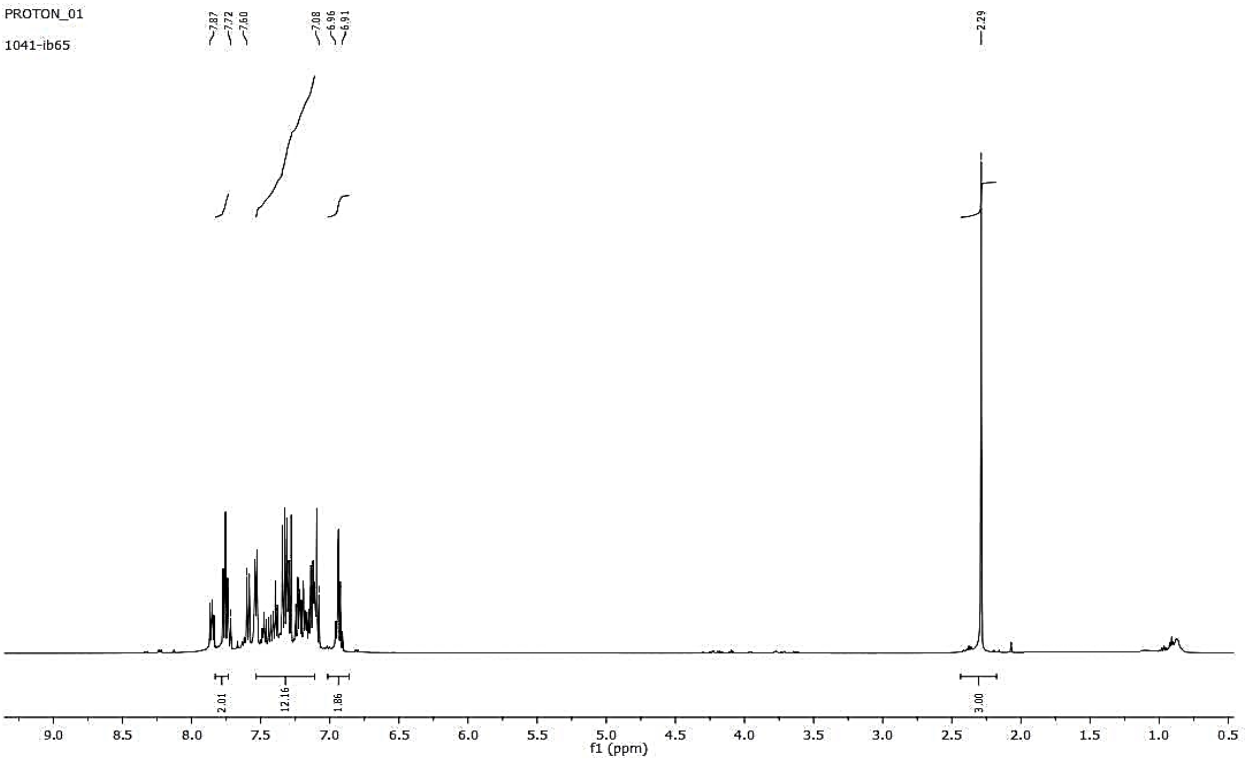
4C

FT-IR (cm^{-1}): ν = 3041 ve 3024 (aromatik, =C-H gerilimi), 2961 ve 2911 (alifatik, C-H gerilimi), 1584, 1485, 1448, 1245, 743

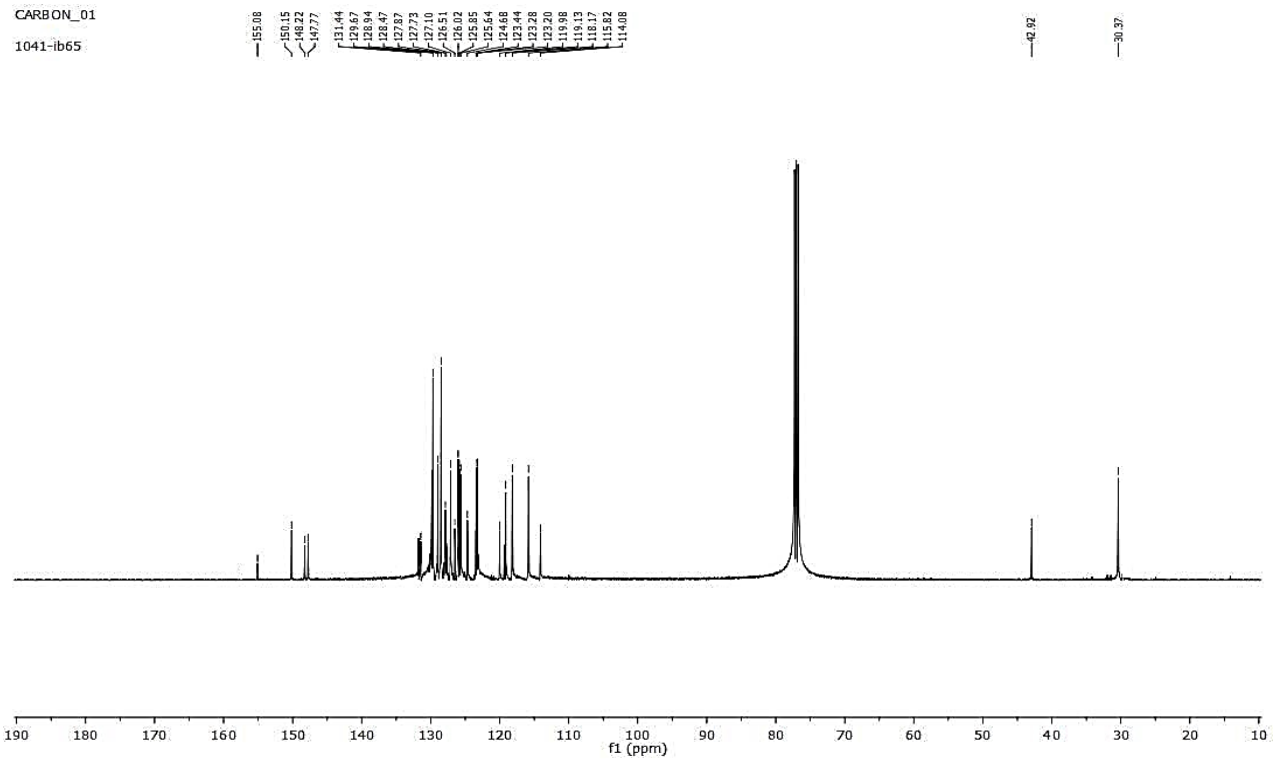
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 2.29 (s, 3H, -CH_3), 6.91 − 6.96 (m, 2H, Ar-CH), 7.08 − 7.60 (m, 11H, Ar-CH), 7.72 − 7.87 (m, 2H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 30.3 (-CH_3), 42.9 (C-CH_3), 114.0, 115.8, 118.1, 119.1, 119.9, 123.2, 123.4, 124.6, 125.6, 125.8, 126.0, 126.5, 127.1, 127.7, 127.8, 128.4, 128.9, 129.6, 131.4, 148.2, 150.1, 155.0

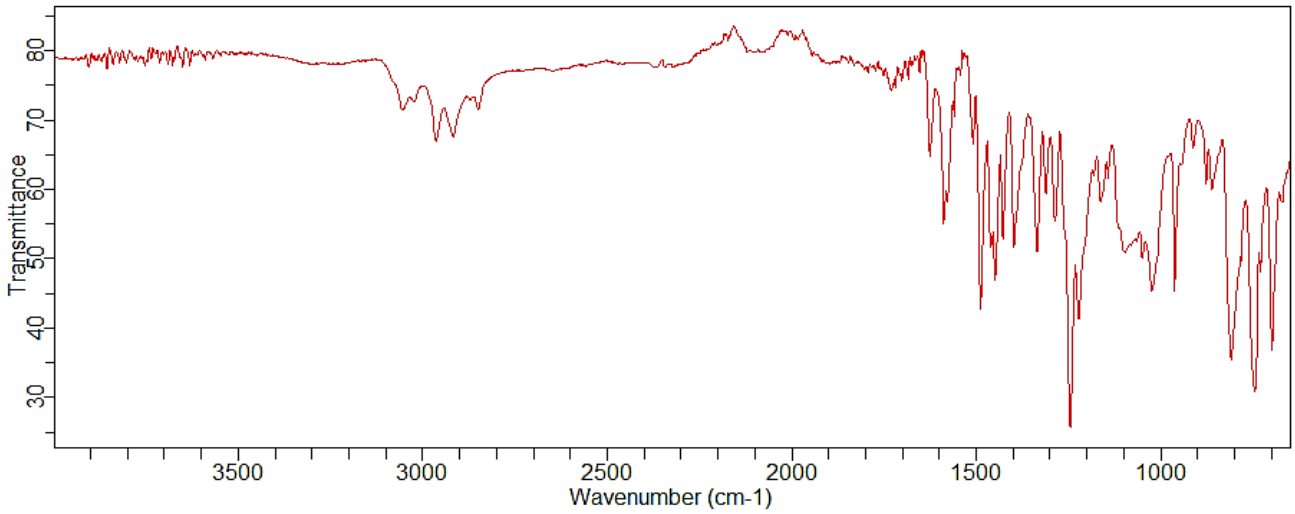
MS (m/z): 245, 307, 308, 322 (M^+)



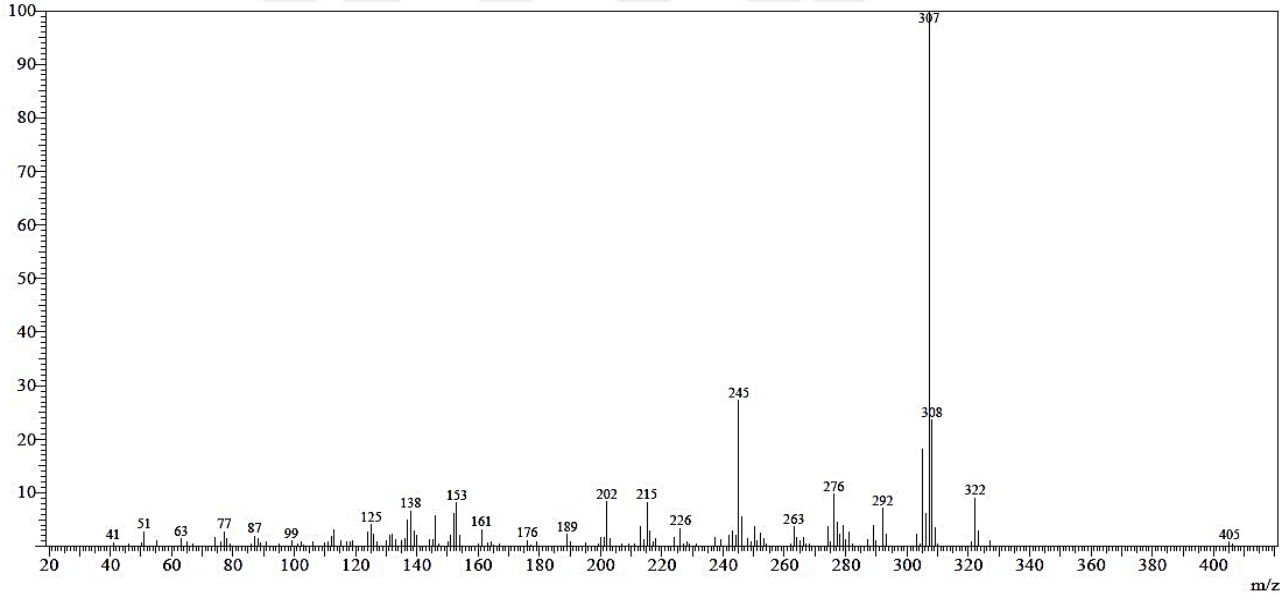
Şekil 4.40 4C bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.41 4C bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

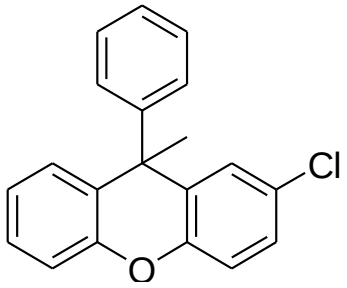


Şekil 4.42 4C bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.43 4C bileşiğinin MS Spektrumu.

4.2.4. Bileşik 4D'nın Spektroskopik Analiz Verileri



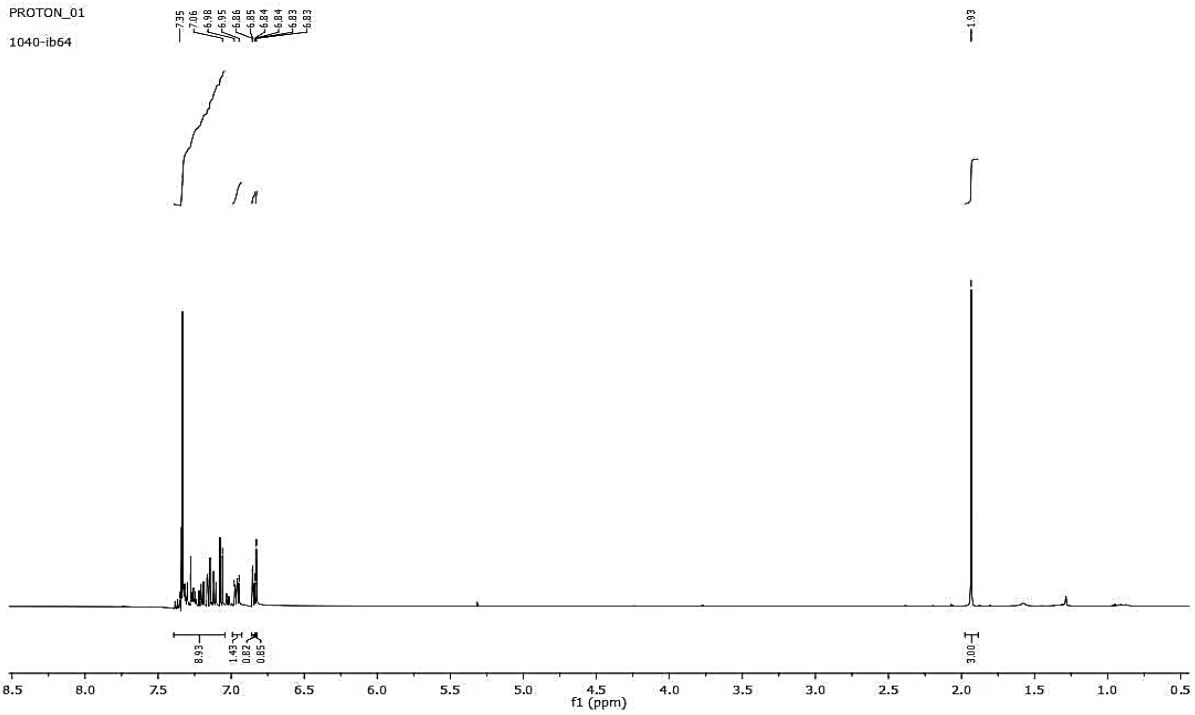
4D

FT-IR (cm^{-1}): ν = 3051 ve 3018 (aromatik, =C-H gerilimi), 2965 ve 2911 (alifatik, C-H gerilimi), 1594, 1561, 1468, 1438, 1269, 1235, 750

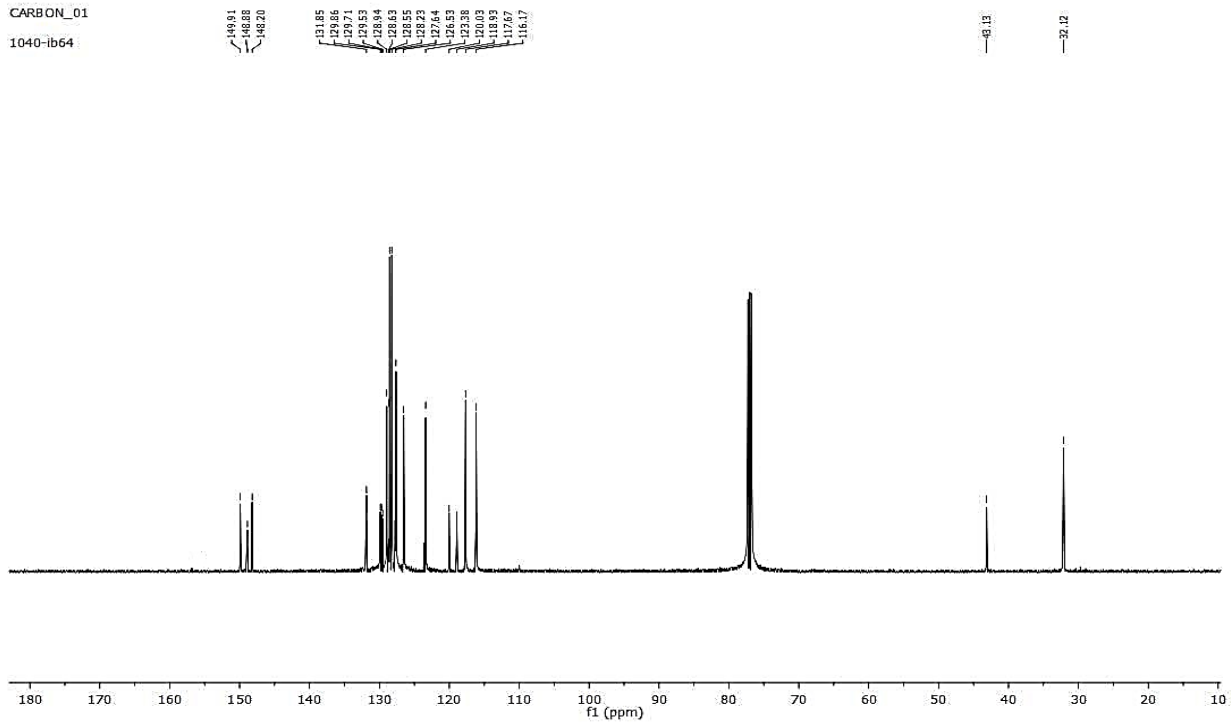
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 1.93 (s, 3H, -CH_3), 6.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar-CH), 6.84 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 7.5 Hz, 1H, Ar-CH), 6.95 − 7.35 (m, 10H, Ar-CH)

^{13}C NMR-150MHz, ($CDCl_3$): δ 32.1 (CH_3), 43.1 (-C-CH_3), 116.1, 117.6, 118.9, 120.0, 123.3, 126.5, 127.6, 128.2, 128.5, 128.6, 128.9, 129.5, 129.7, 129.8, 131.0, 148.2, 148.8, 149.9.

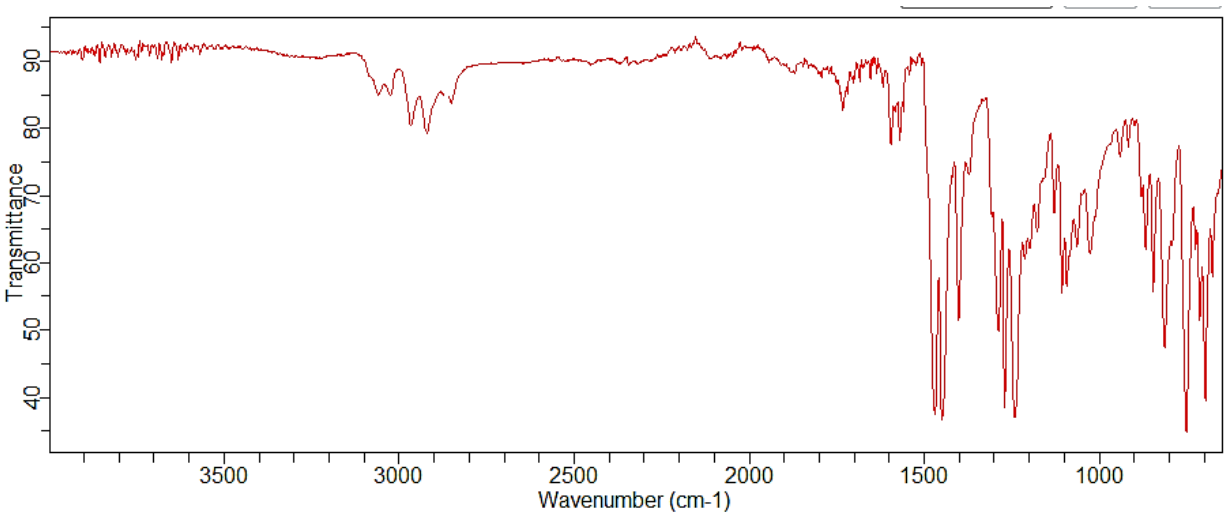
MS (m/z): 51, 75, 152, 165, 181, 194, 271, 306 (M^+)



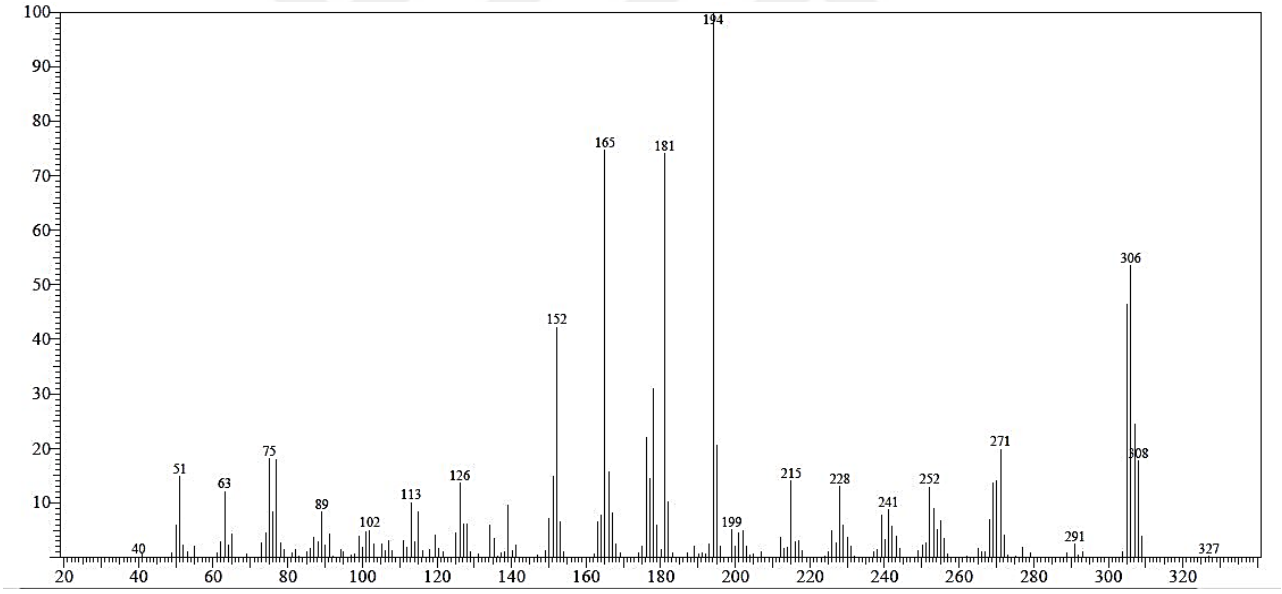
Şekil 4.44 4D bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.45 4D bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

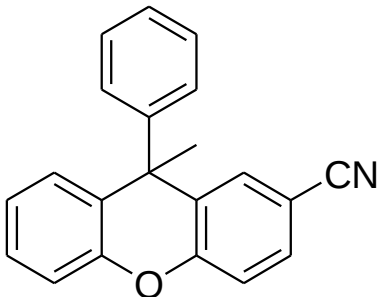


Şekil 4.46 4D bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.47 4D bileşiğinin MS Spektrumu.

4.2.5. Bileşik 4E'nın Spektroskopik Analiz Verileri



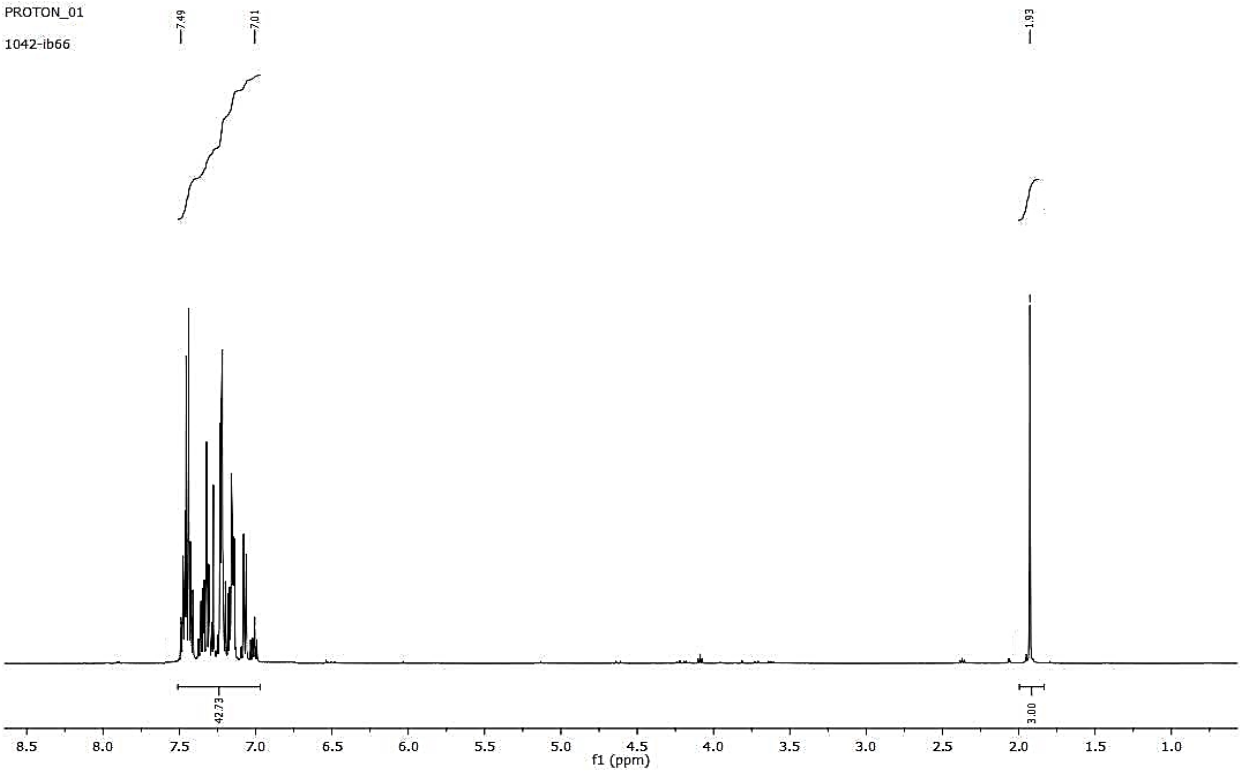
4E

FT-IR (cm–1): ν = 3049 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 (alifatik, C-H gerilimi), 2225 (-C≡N gerilimi), 1600, 1479, 1447, 1240, 1044

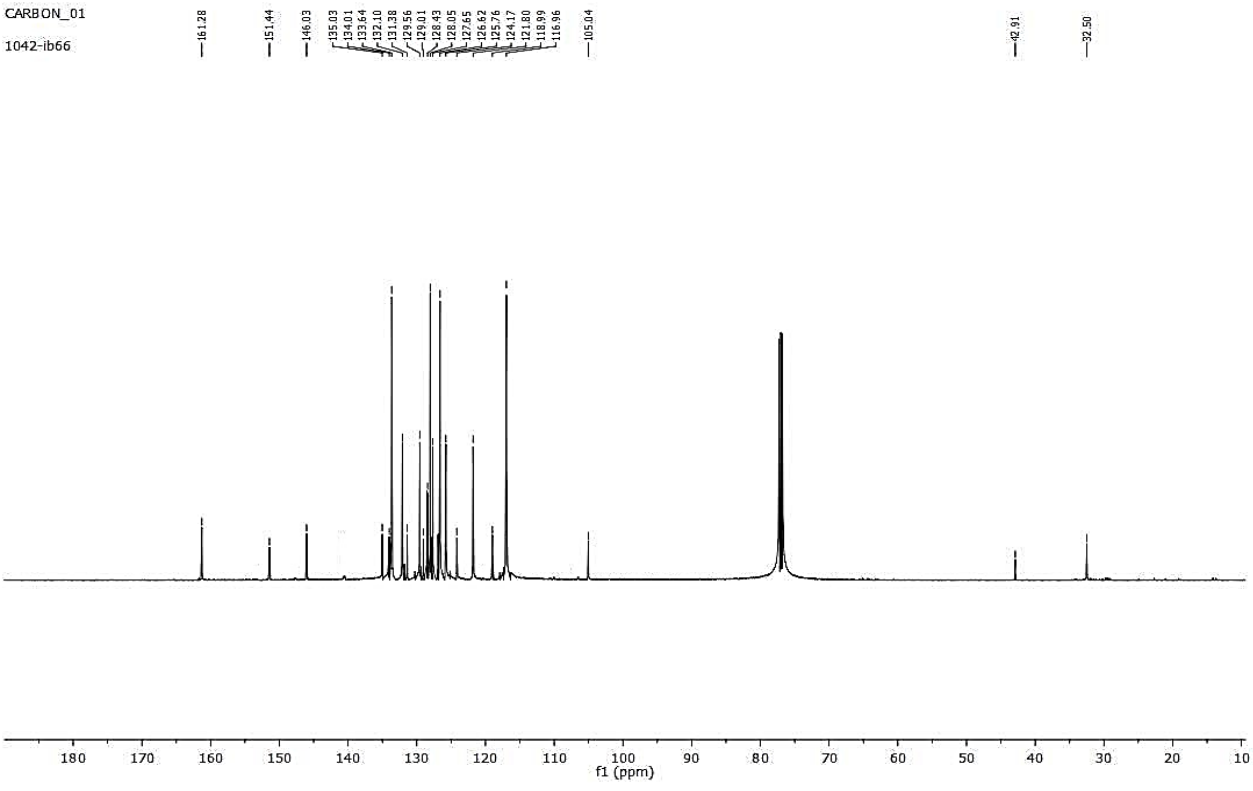
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 1.93 (s, 3H, -CH_3), 7.01 − 7.79 (m, 12H, Ar-CH)

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 32.5 (-CH_3), 42.9 (-C-CH_3), 105.0 (-C-CN), 116.9 (-C≡N), 118.9, 121.8, 124.1, 125.7, 126.6, 127.6, 128.0, 128.4, 129.0, 129.5, 132.1, 133.6, 134.0, 135.0, 146.0, 151.4, 161.2.

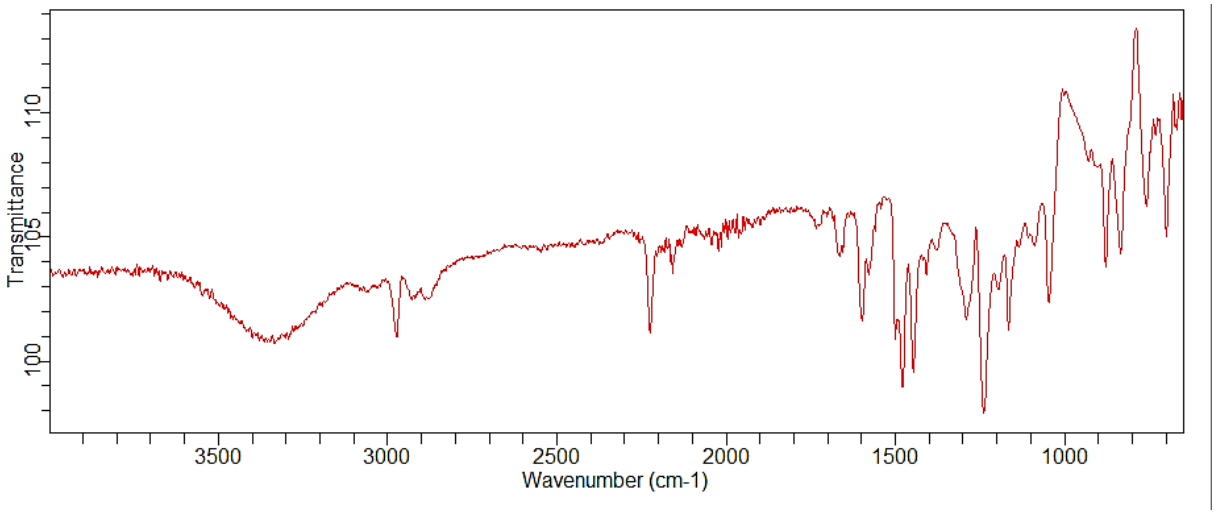
MS (m/z): 51, 77, 152, 165, 181, 194, 296 (M^+)



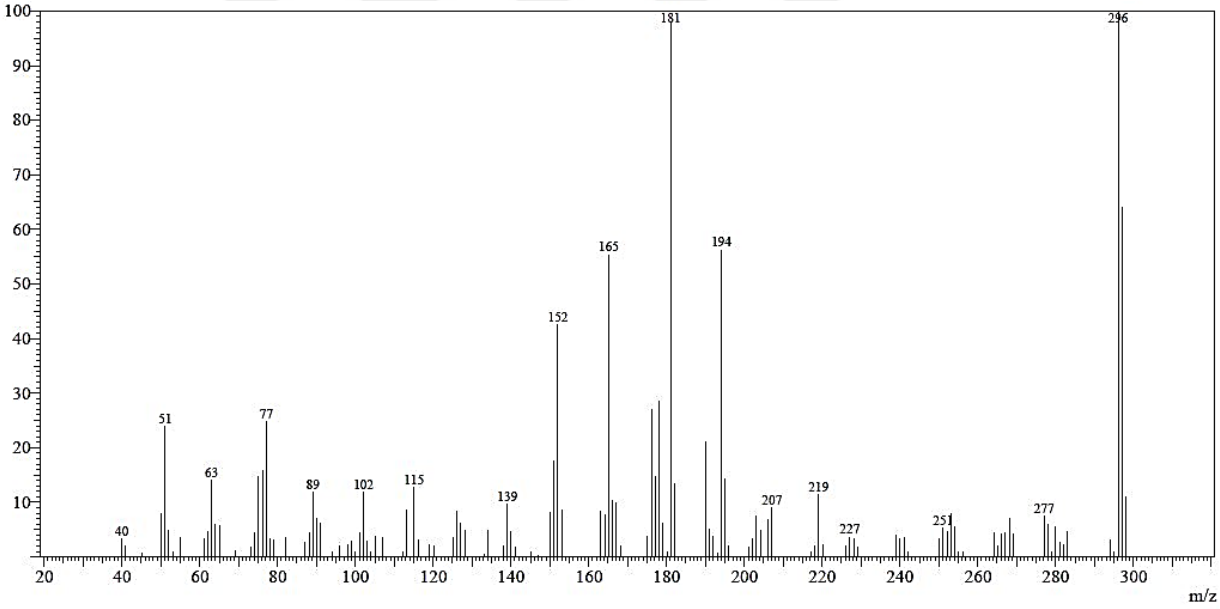
Şekil 4.48 4E bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.49 4E bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

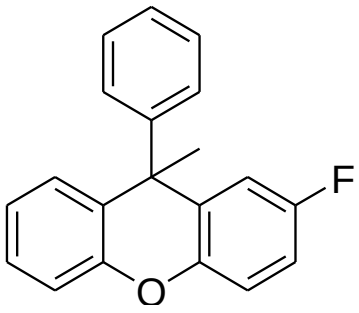


Şekil 4.50 4E bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.51 4E bileşiğinin MS Spektrumu.

4.2.6. Bileşik 4F'nın Spektroskopik Analiz Verileri



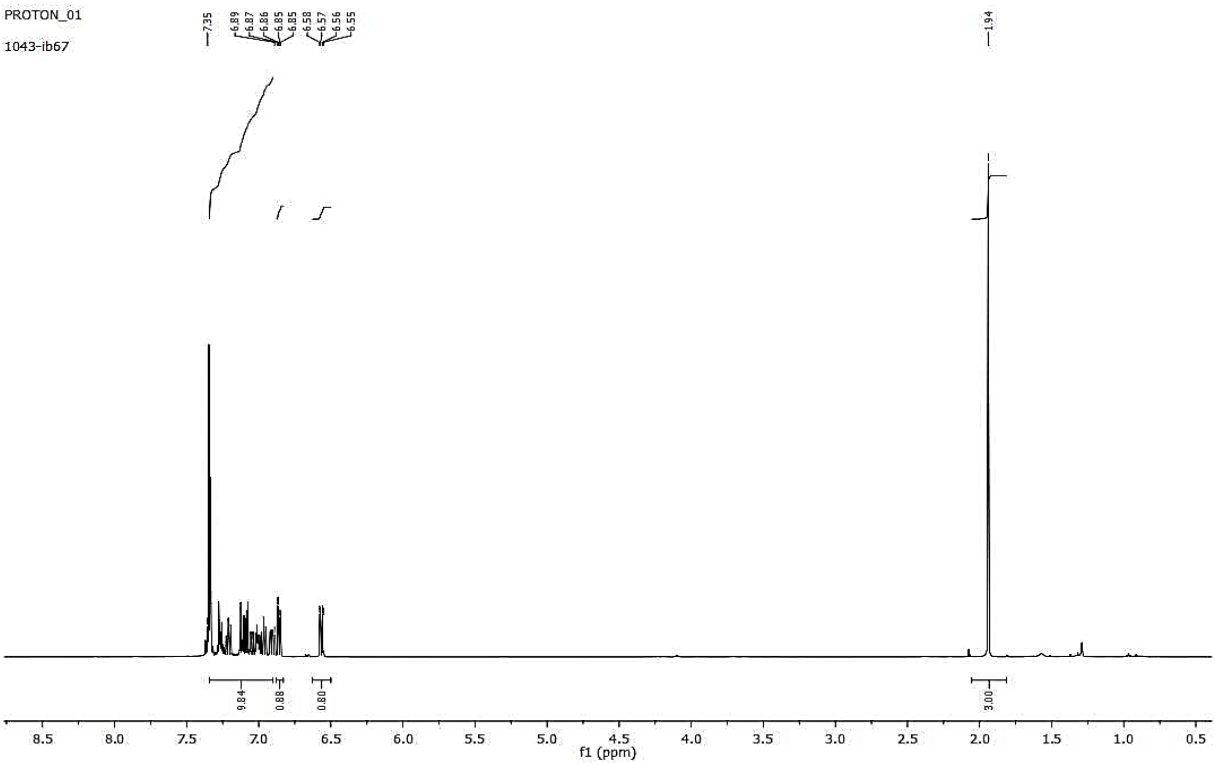
4F

FT-IR (cm–1): ν = 3054 ve 3028 (aromatik, =C-H gerilimi), 2961 ve 2921 (alifatik, C-H gerilimi), 1598, 1471, 1448, 1259, 750

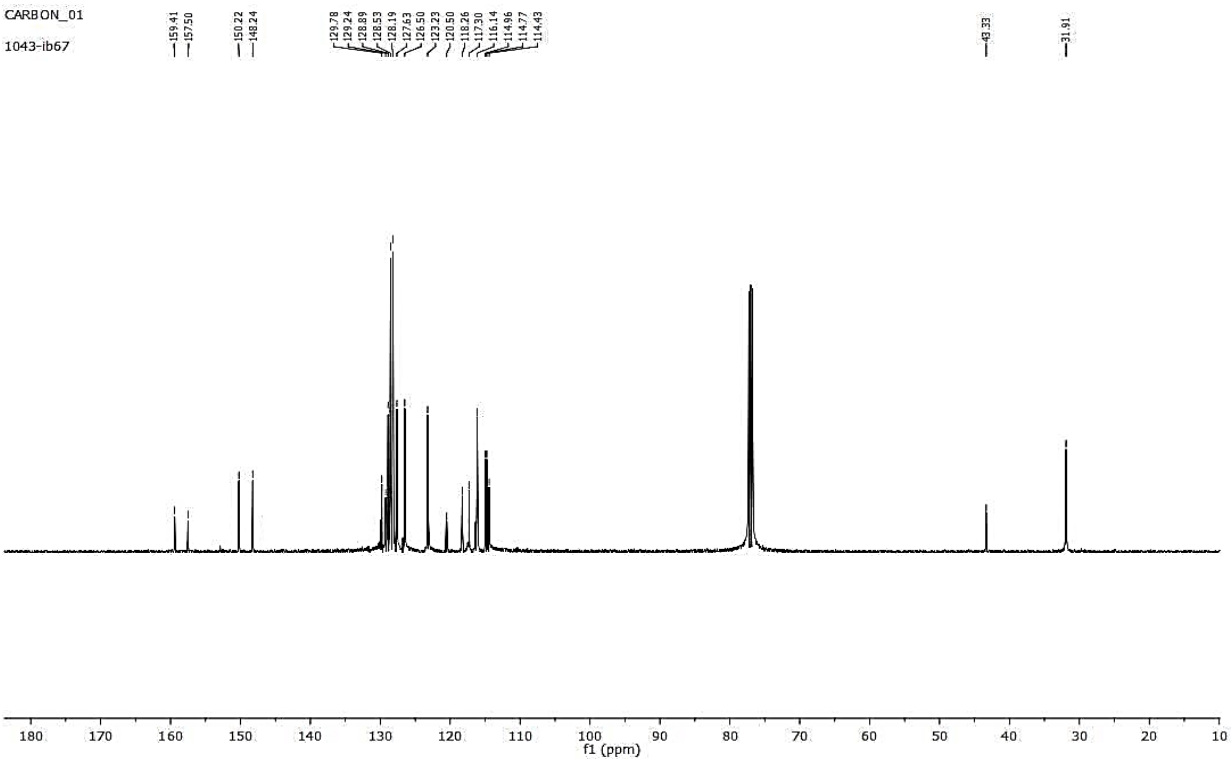
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 1.94 (s, 3H, -CH_3), 6.56 (dd, J_1 = 3.0 Hz, J_2 = 9.5 Hz, 1H, Ar-CH), 6.85 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H, Ar-CH), 6.89 − 7.35 (m, 10H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 31.9 (-CH_3), 43.3 (-C-CH_3), 114.4, 114.7, 114.9, 116.1, 117.3, 118.2, 120.5, 123.2, 126.5, 127.6, 128.1, 128.8, 129.2, 129.7, 148.2, 150.2, 157.5, 159.4.

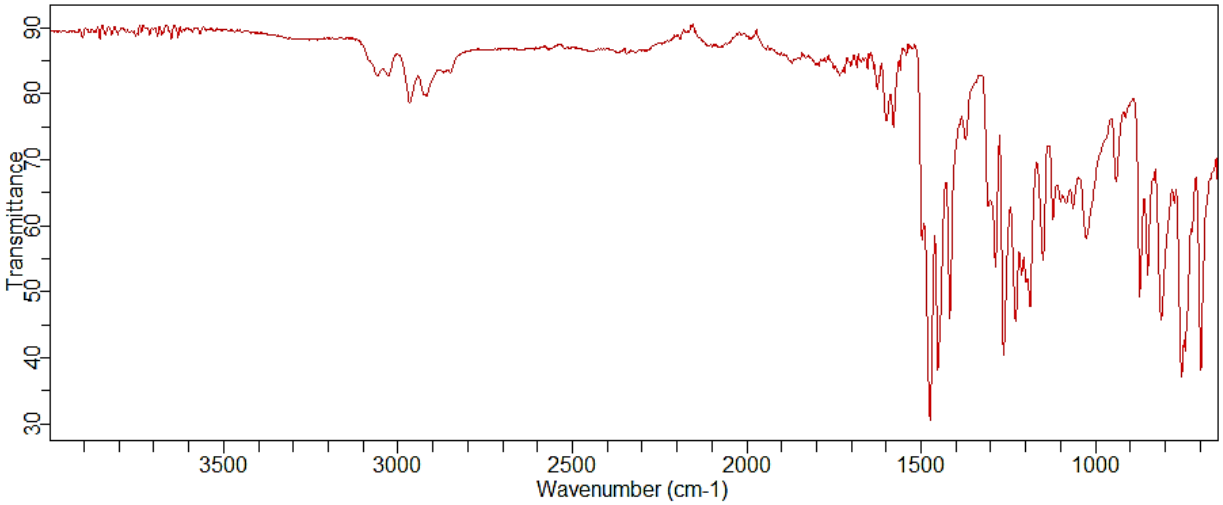
MS (m/z): 213, 275, 290 (M^+)



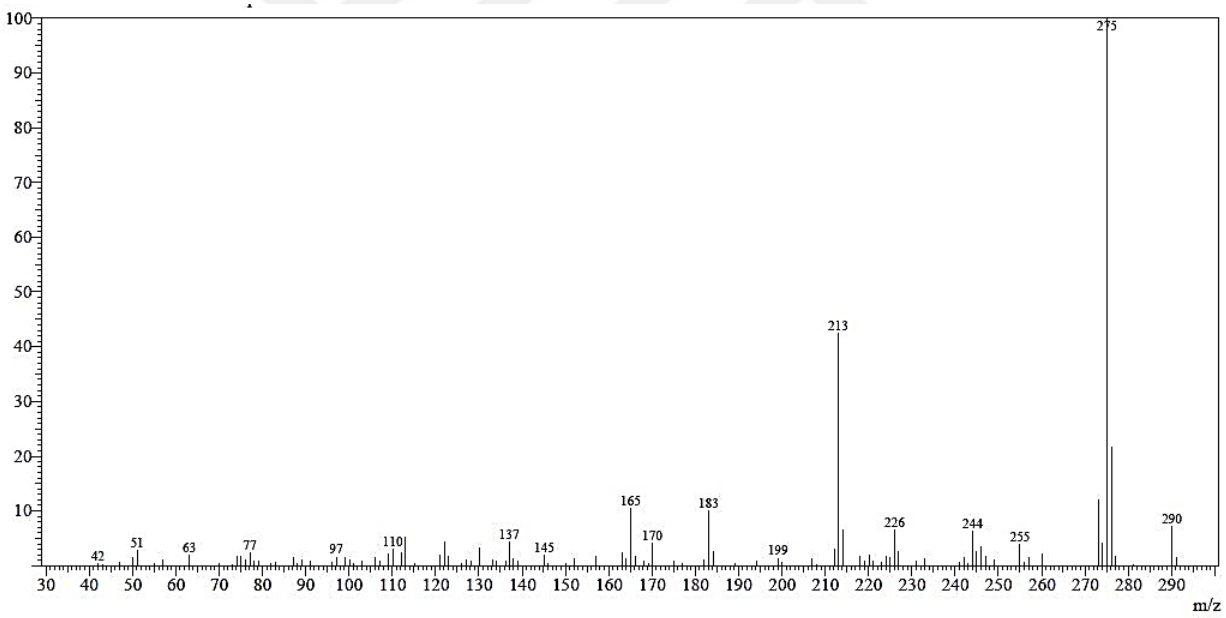
Şekil 4.52 4F bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.53 4F bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

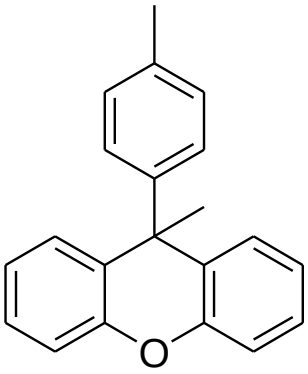


Şekil 4.54 4F bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.55 4F bileşiğinin MS Spektrumu.

4.2.7. Bileşik 4G'nın Spektroskopik Analiz Verileri



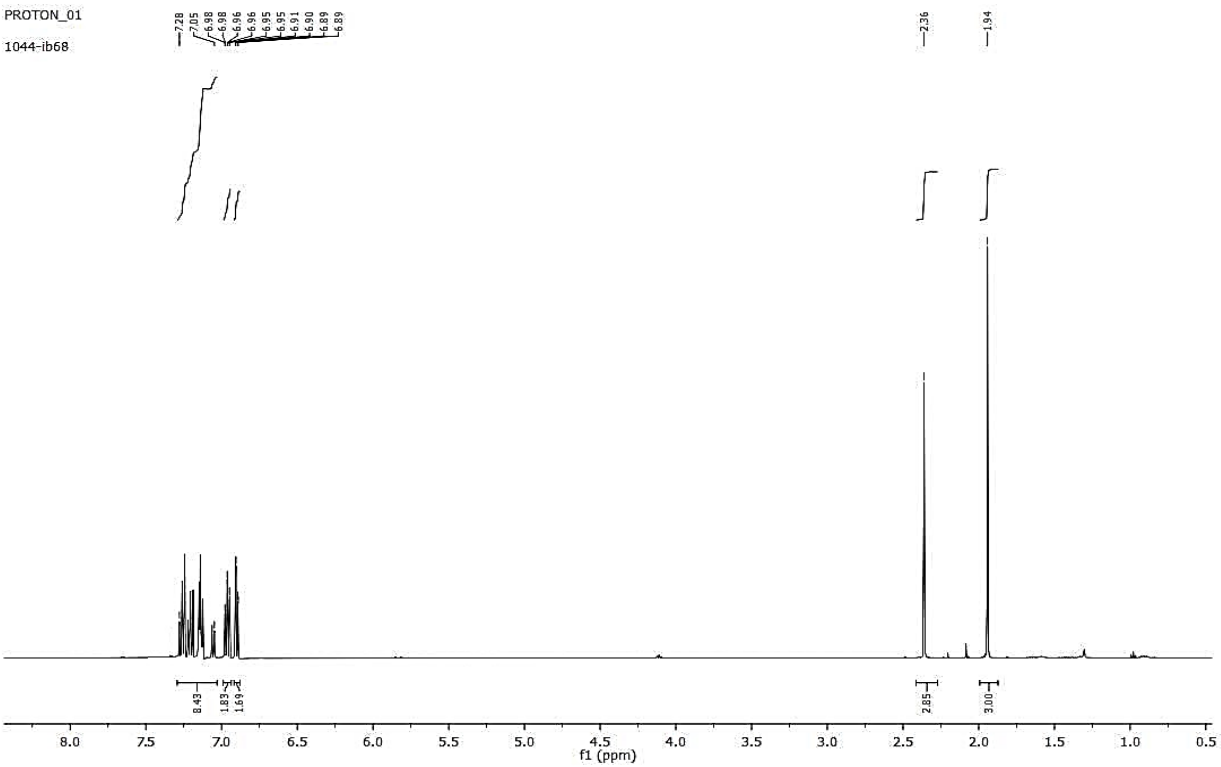
4G

FT-IR (cm–1): ν = 3018 (aromatik, =C-H gerilimi), 2958 ve 2918 (alifatik, C-H gerilimi), 1568, 1468, 1441, 1298, 1239, 746

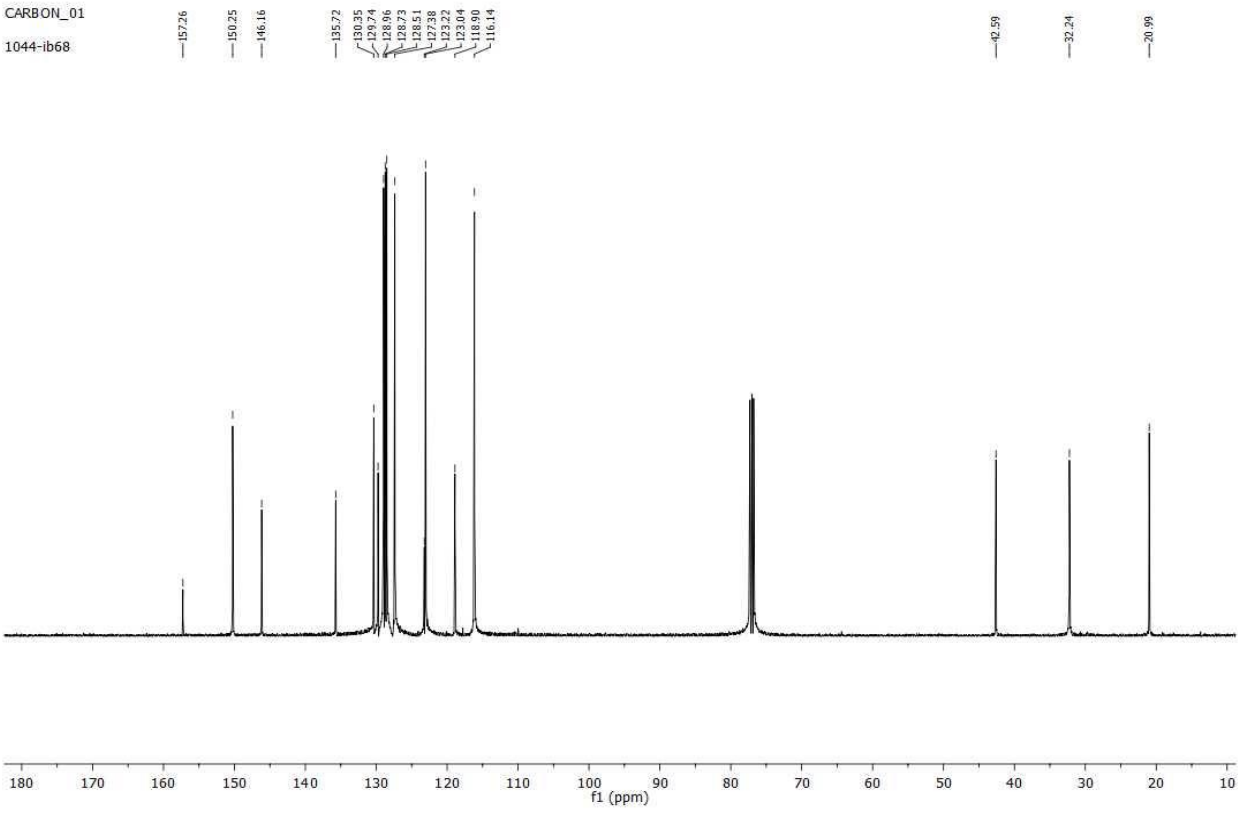
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 1.94 (s, 3H, -CH_3), 2.36 (s, 3H, -CH_3), 6.89 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 2H, Ar-CH), 6.99 (ddd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = J_3= 7.5 Hz, 2H, Ar-CH), 7.05 − 7.28 (m, 8H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 20.9 (-CH_3), 32.2 (-CH_3), 42.5 (-C-CH_3), 116.1, 118.9, 123.0, 123.2, 127.3, 128.5, 128.7, 128.9, 129.7, 130.3, 135.7, 146.1, 150.2, 157.2.

MS (m/z): 195, 255, 271, 286 (M^+)

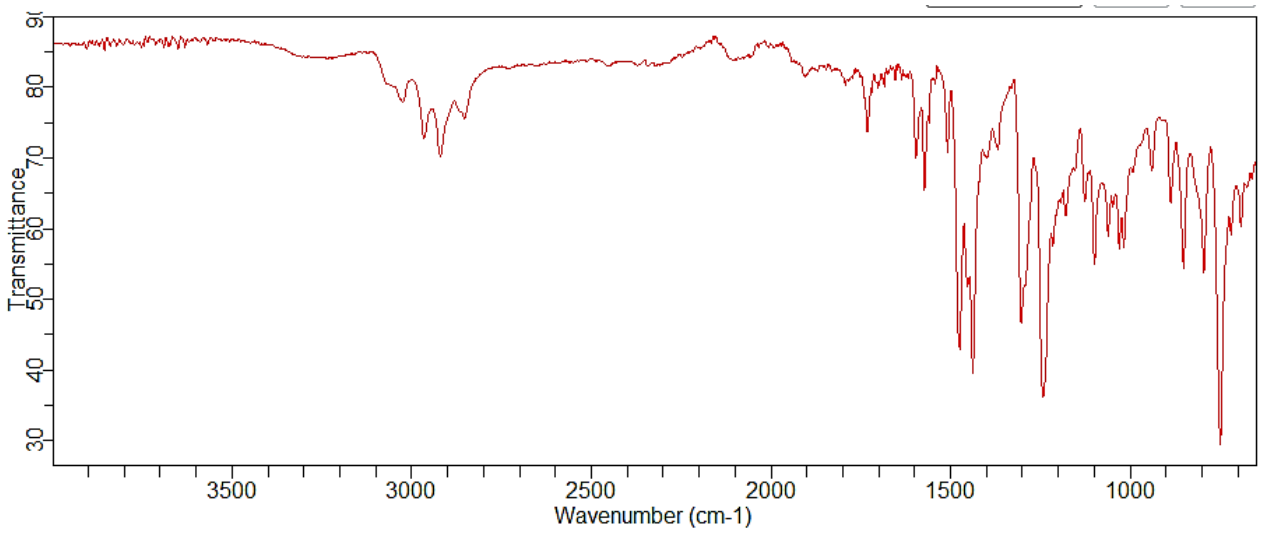


Şekil 4.56 4G bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

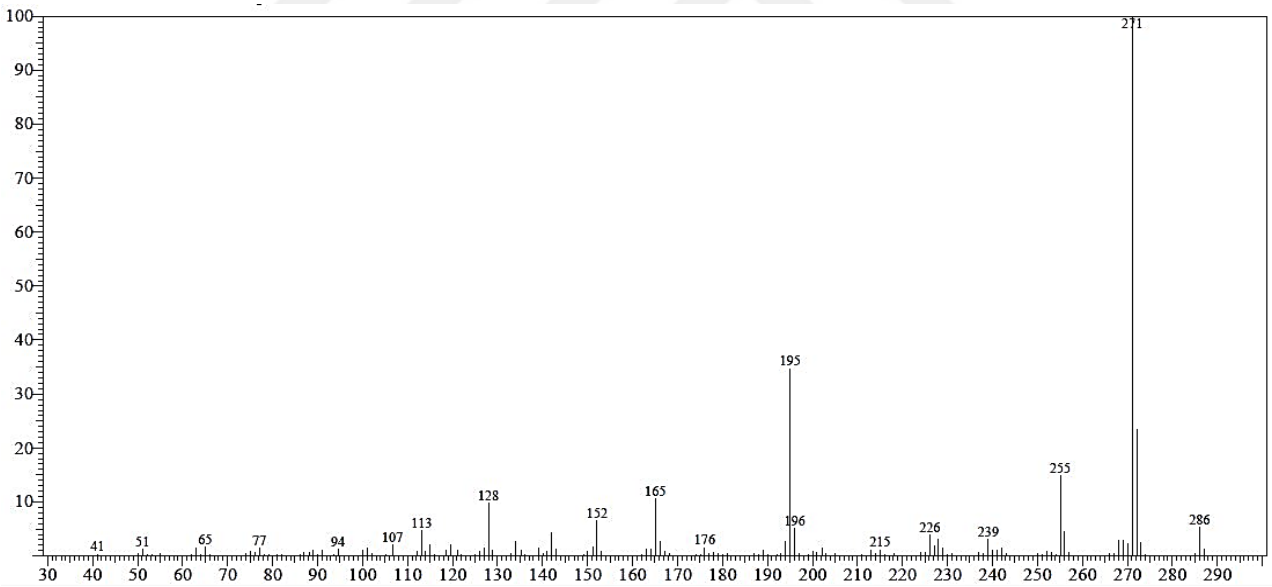


Şekil 4.57 4G bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

.

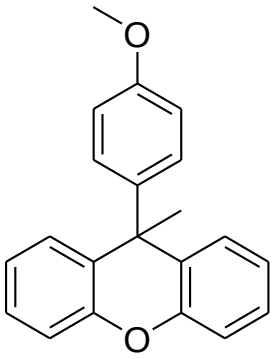


Şekil 4.58 4G bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.59 4G bileşiğinin MS Spektrumu.

4.2.8. Bileşik 4H'nın Spektroskopik Analiz Verileri



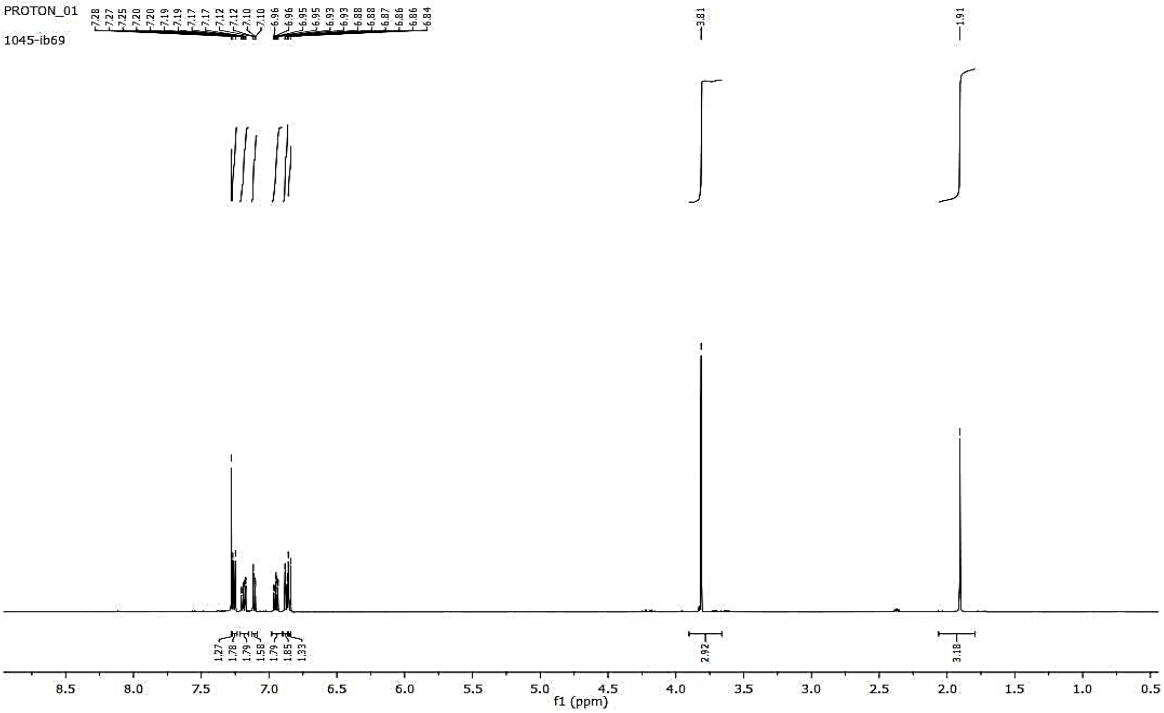
4H

FT-IR (cm–1): ν = 3068 ve 3018 (aromatik, =C-H gerilimi), 2955 ve 2918 (alifatik, C-H gerilimi), 1594, 1438, 1239, 1022, 750

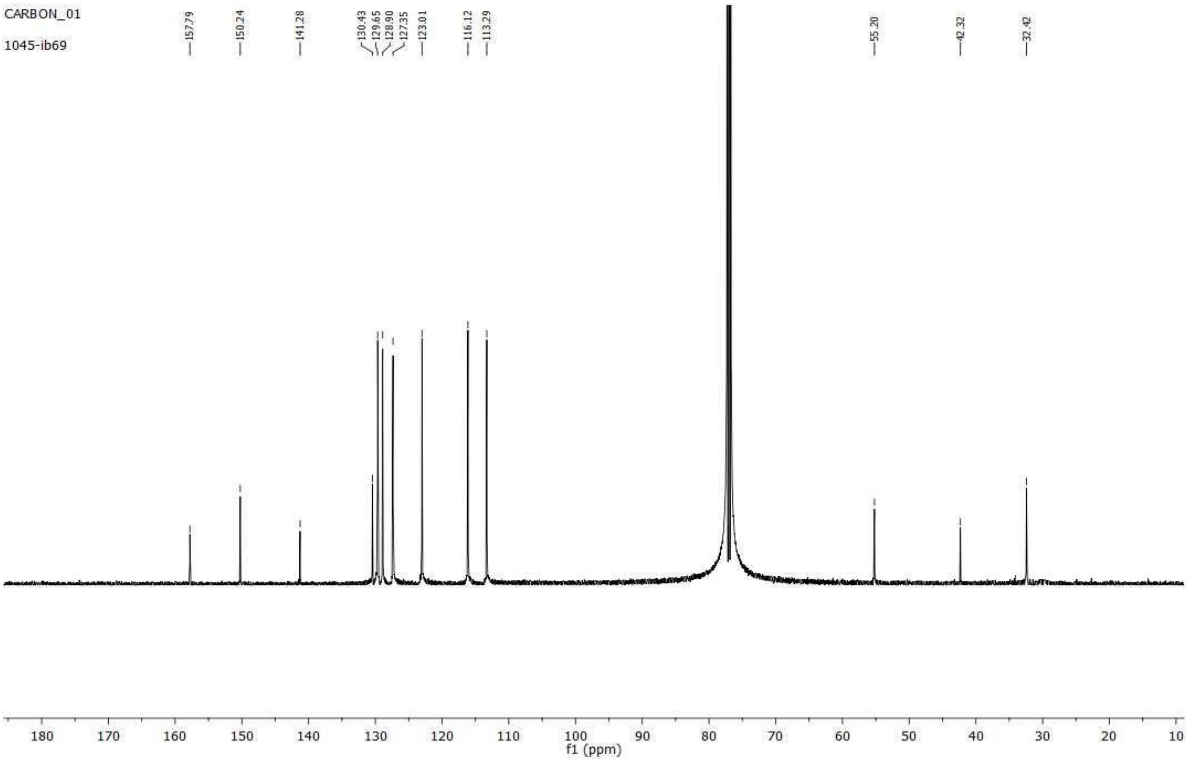
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 1.91 (s, 3H, -CH_3), 3.81 (s, 3H, -O-CH_3), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-CH), 6.87 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 2H, Ar-CH), 6.95 (ddd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = J_3= 7.5 Hz, 2H, Ar-CH), 7.10 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 2H, Ar-CH), 7.19 (ddd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = J_3= 8.0 Hz, 2H, Ar-CH), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-CH), 7. 28 (s, 1H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 32.4 (-CH_3), 42.3 (-C-CH_3), 55.2 (-O-CH_3), 113.2, 116.1, 123.0, 127.3, 128.9, 129.6-130.4 (10C), 141.2, 150.2, 157.7.

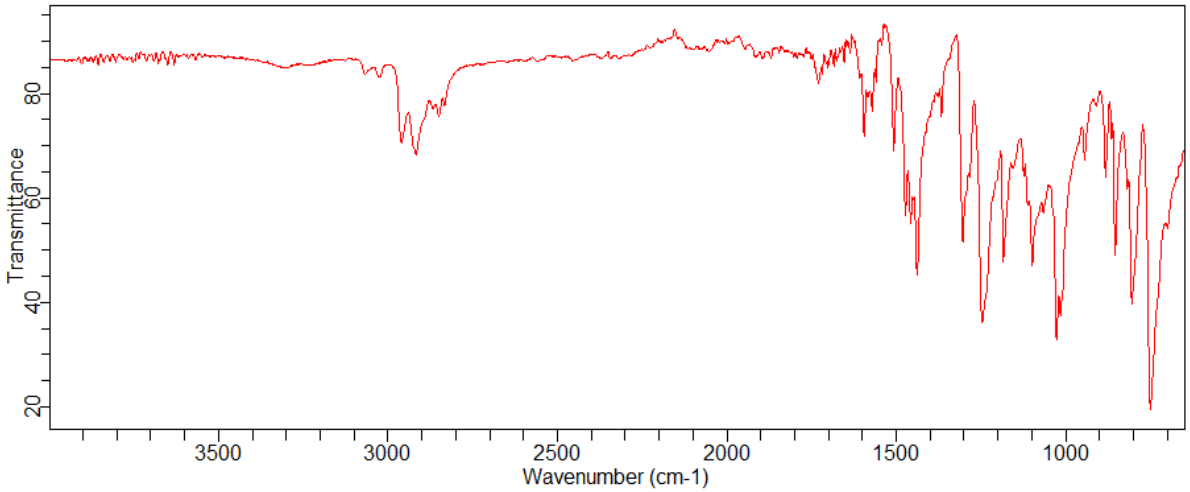
MS (m/z): 152, 165, 195, 243, 287, 302 (M^+)



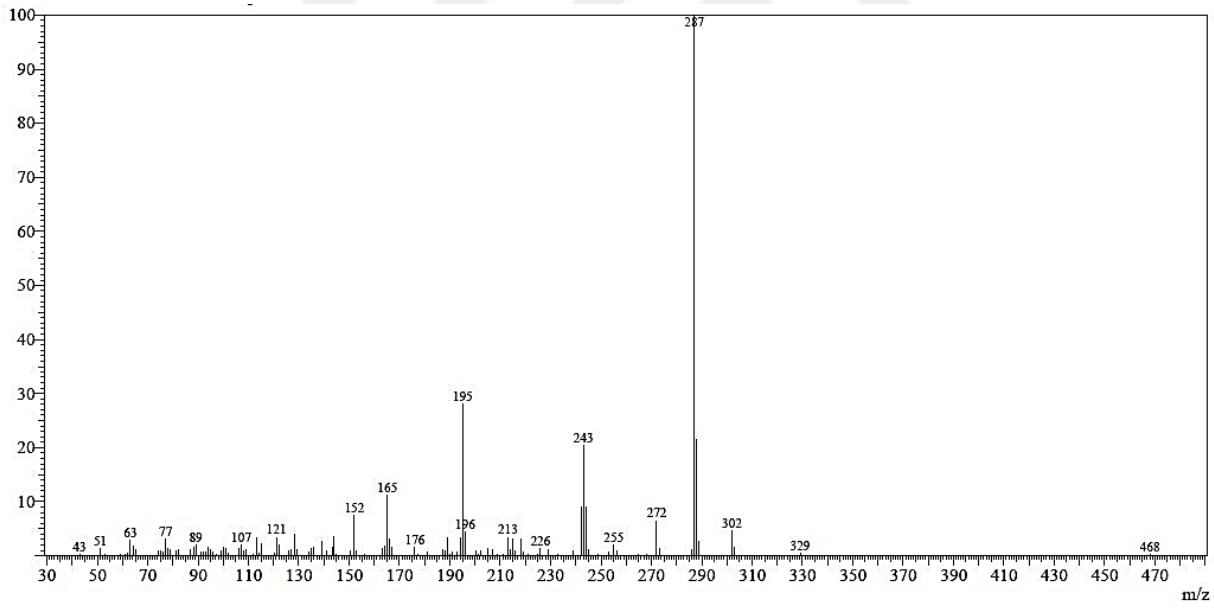
Şekil 4.60 4H bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.61 4H bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

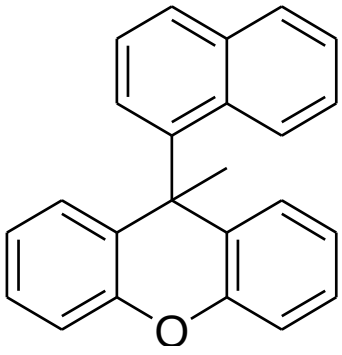


Şekil 4.62 4H bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.63 4H bileşiğinin MS Spektrumu.

4.2.9. Bileşik 4I'nın Spektroskopik Analiz Verileri



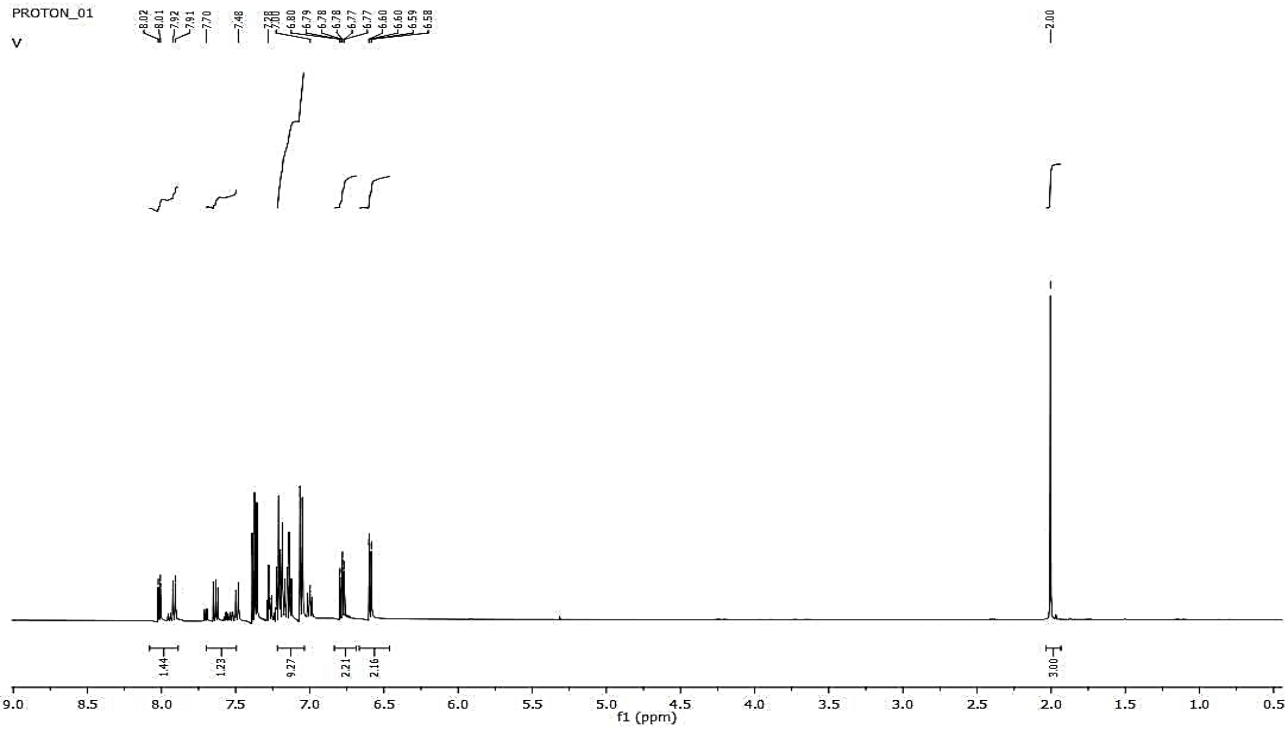
4I

FT-IR (cm–1): ν = 3044 (aromatik, =C-H gerilimi), 2965 (alifatik, C-H gerilimi), 1594, 1568, 1475, 1438, 1298, 1242, 743

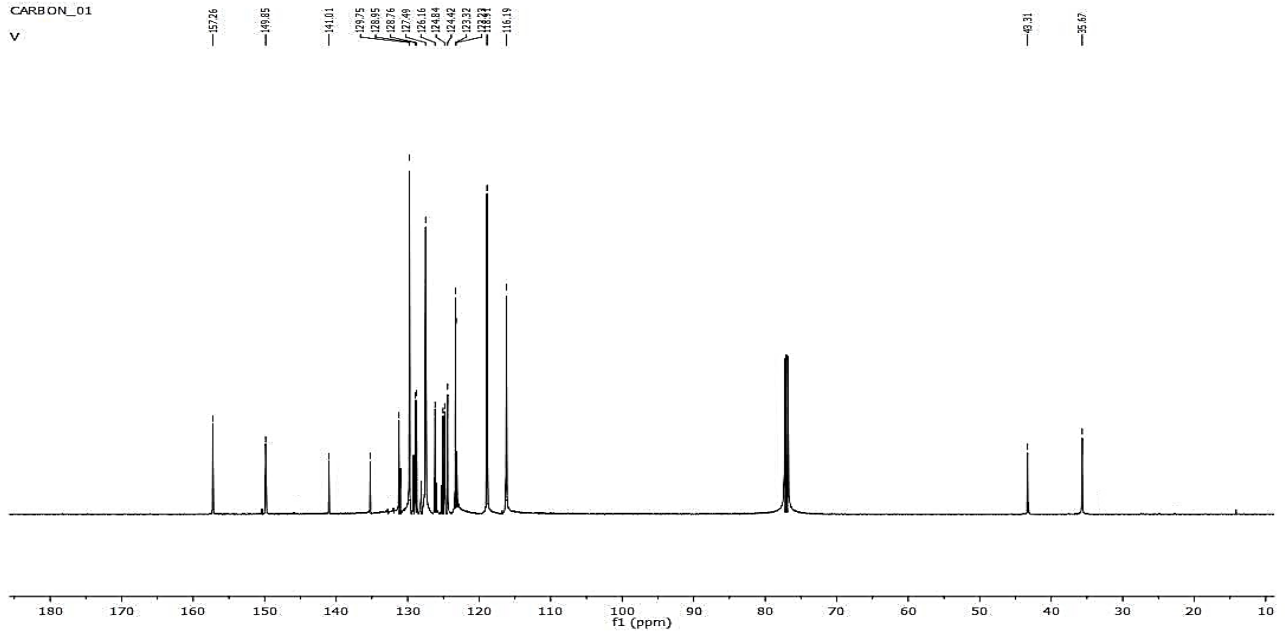
^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 2.00 (s, 3H, -CH_3), 6.59 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 2H, Ar-CH), 6.78 (ddd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = J_3= 7.5 Hz, 2H, Ar-CH), 7.00 − 7.28 (m, 9H, Ar-CH), 7.05 − 7.28 (m, 1H, Ar-CH), 7.92 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH).

^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 35.6 (-CH_3), 43.3 (-C-CH_3), 116.1, 118.9, 123.2, 113.3, 124.4, 125.0, 126.1, 127.4-129.7 (10C), 131.2, 135.2, 141.0, 149.8, 157.2

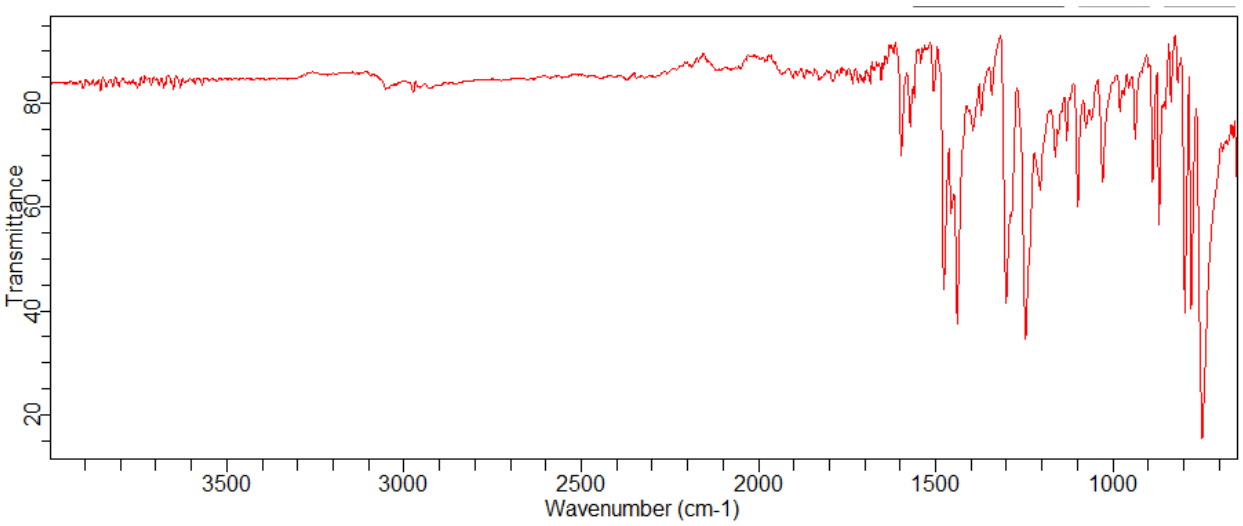
MS (m/z): 153, 165, 195, 307, 322 (M^+)



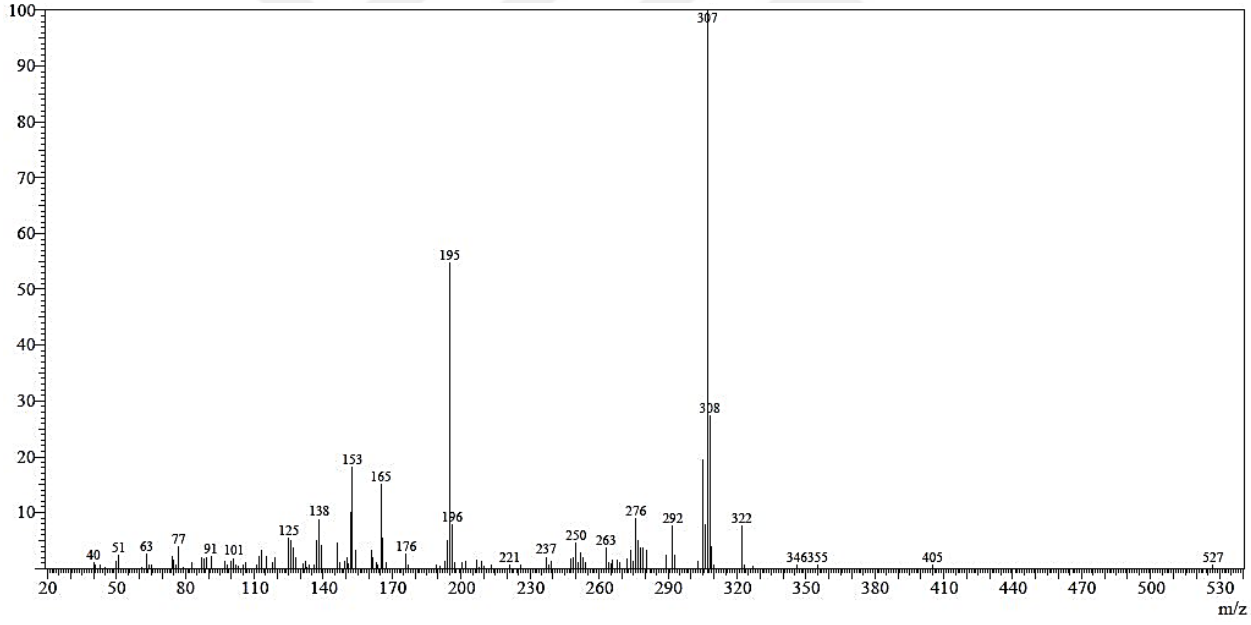
Şekil 4.64 4I bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.65 4I bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.

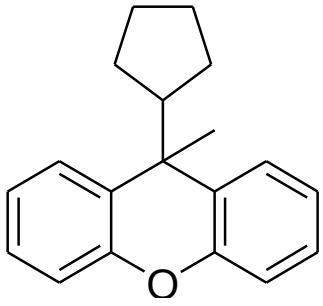


Şekil 4.66 4I bileşiğinin FT-IR Spektrumu.



Şekil 4.67 4I bileşiğinin MS Spektrumu.

4.2.10. Bileşik 4J'nın Spektroskopik Analiz Verileri

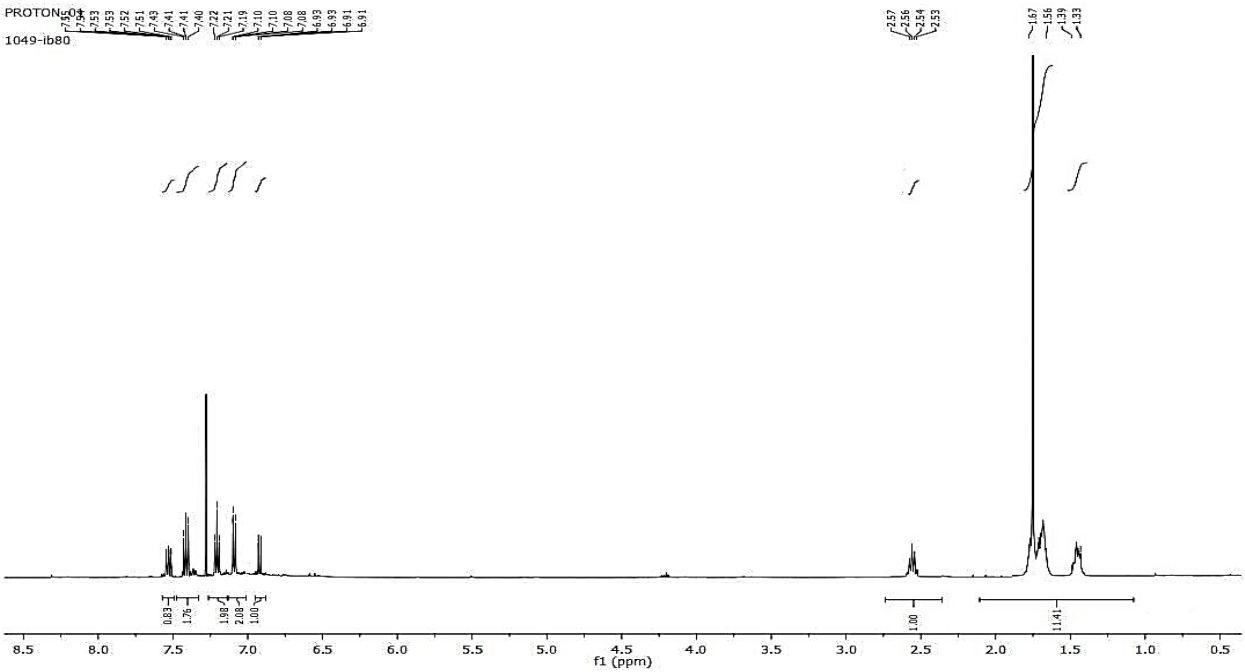


4J

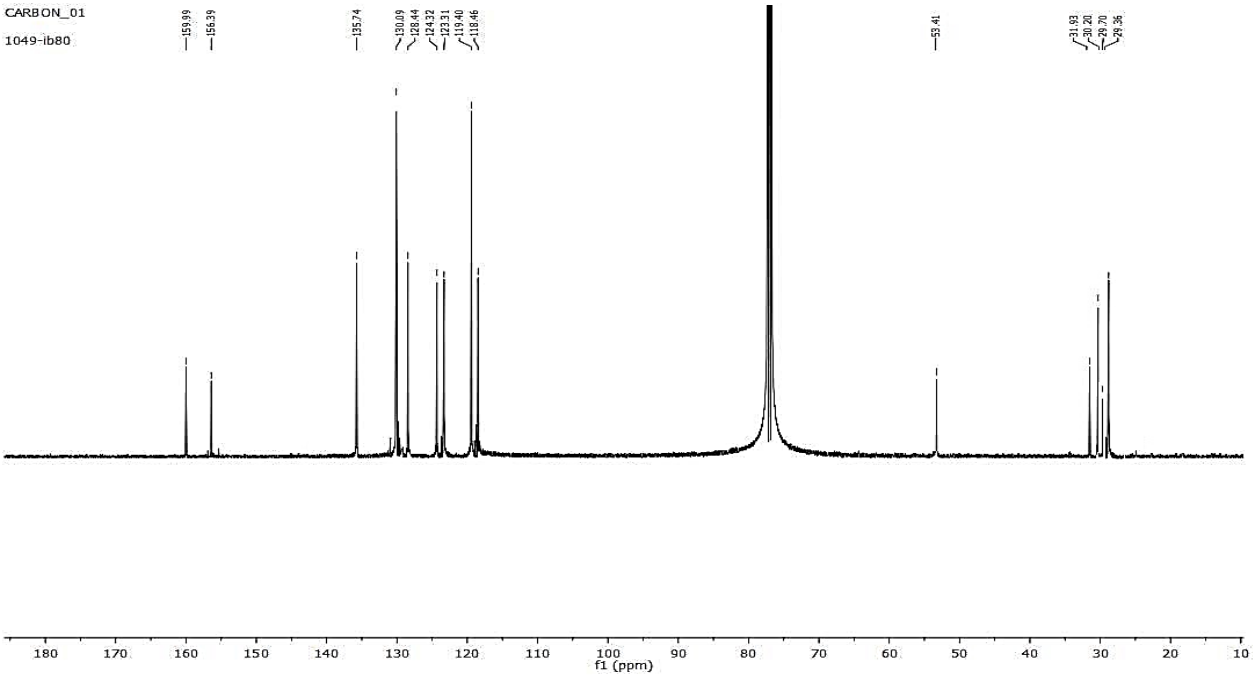
FT-IR (cm–1): ν = 3061 ve 3034 (aromatik, =C-H gerilimi), 2958 ve 2918 (alifatik, -C-H gerilimi), 1688, 1574, 1475, 1451, 1222, 1009, 796, 750

^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 1.33 − 1.39 (m, 2H), 1.56 − 1.66 (m, 6H), 1.67 (s, 3H, -CH_3), 2.54 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J_1 = 1.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (dd, J_1 = J_2 = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (ddd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = J_3= 8.0 Hz, 1H)

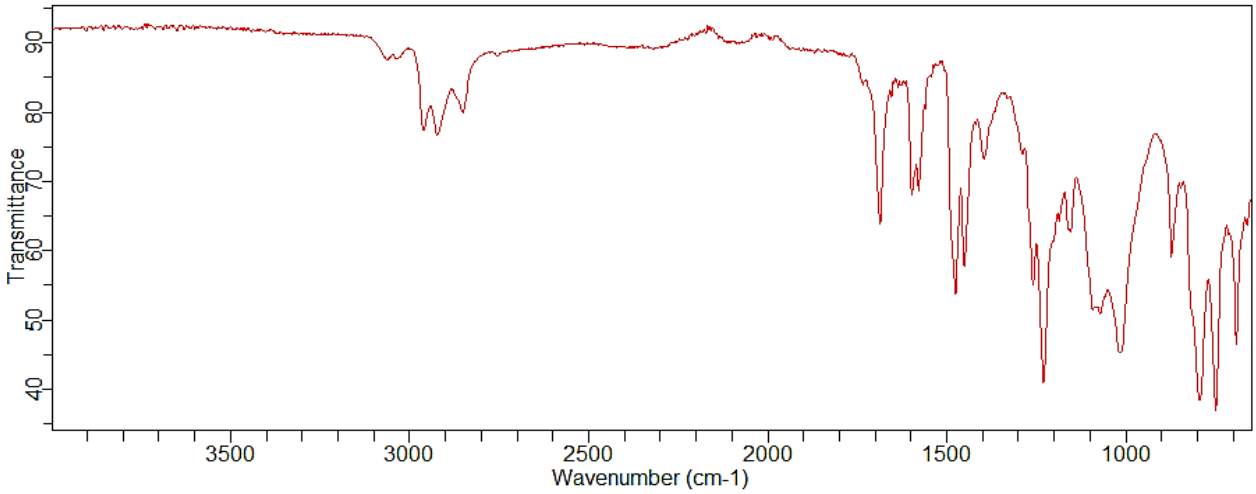
^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 29.3 (-CH_3), 29.7, 30.2, 31.9, 53.4 (-C-CH_3), 118.4, 119.4, 123.3, 124.3, 124.3, 128.4, 130.0, 135.7, 156.3, 159.9.



Şekil 4.68 4J bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.

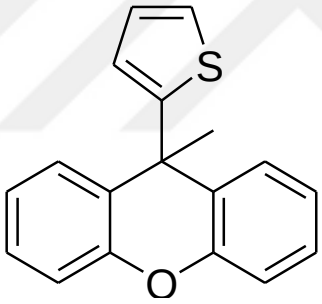


Şekil 4.69 4J bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.70 4J bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

4.2.11 Bileşik 4K'nın Spektroskopik Analiz Verileri

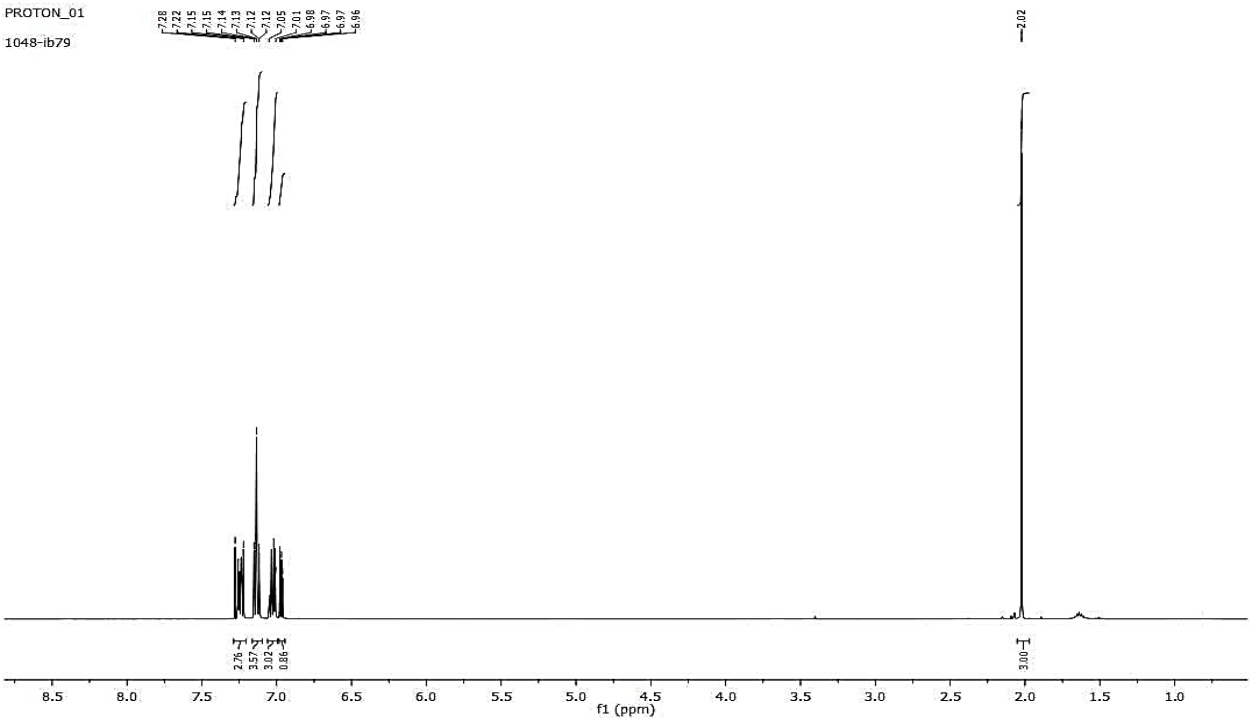


4K

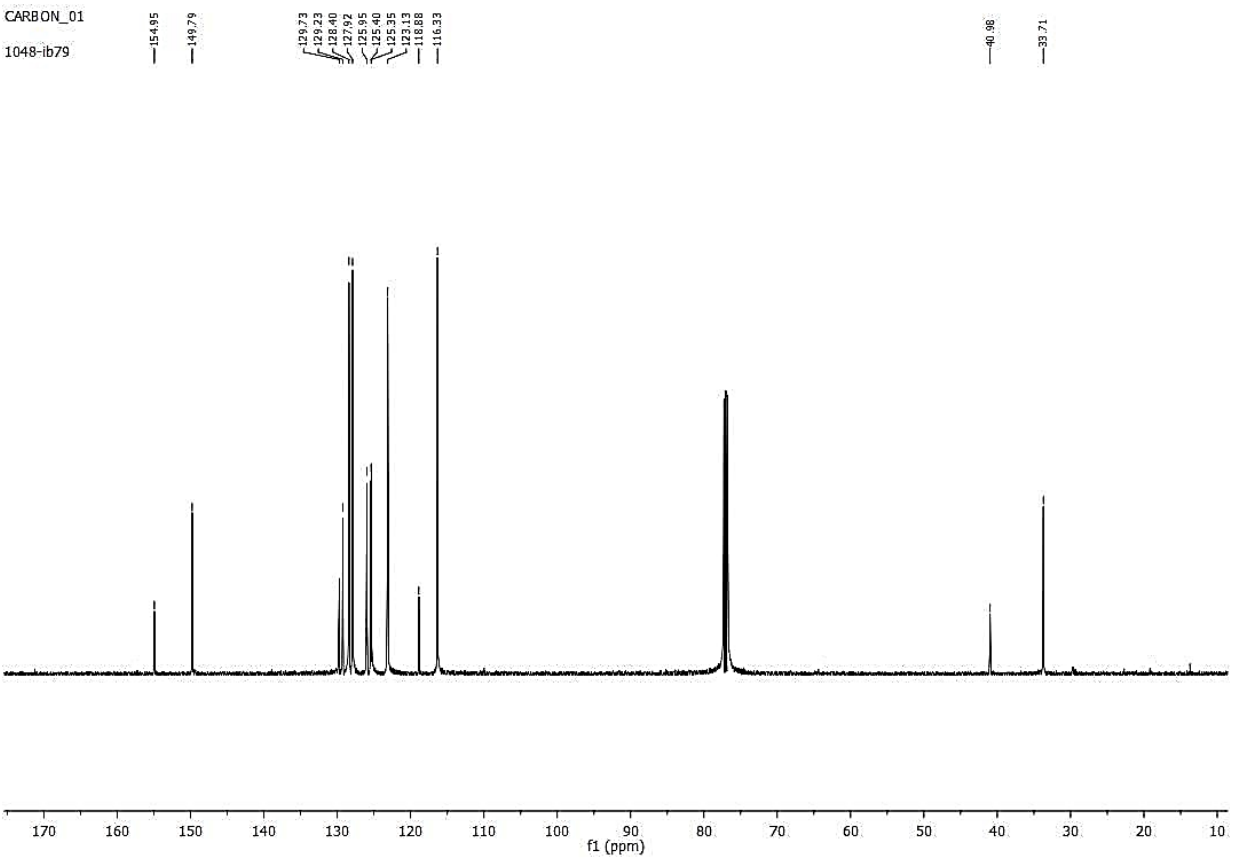
FT-IR (cm–1): ν = 3064 ve 3024 (aromatik, =C-H gerilimi), 2958 ve 2915 (alifatik, -C-H gerilimi), 1598, 1468, 1431, 1235, 750

^{1}H NMR-500 MHz ($CDCl_3$): δ 2.02 (s, 3H, $-CH_3$), 6.97 (dd, J_1 = 4.0 Hz, J_2 = 5.0 Hz, 1H, Ar-CH), 7.01 − 7.05 (m, 3H, Ar-CH), 7.13 (ddd, J_1 =1.5 Hz, J_2 = J_3= 8.0 Hz, 4H, Ar-CH), 7.22 − 7.28 (m, 3H, Ar-CH)

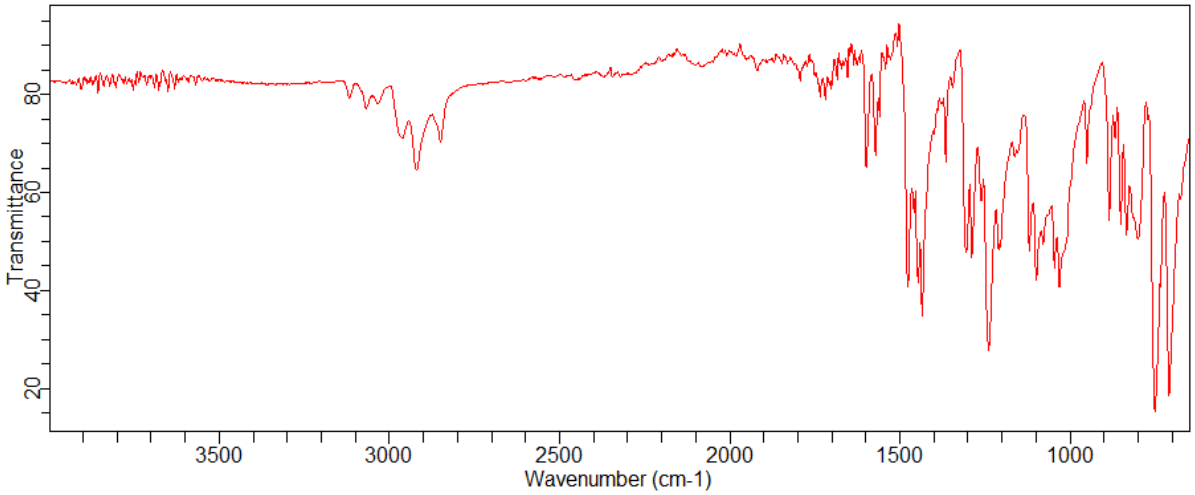
^{13}C NMR-150MHz, (CDC_{l3}): δ 33.7 ($-CH_3$), 40.9 (-C-CH_3), 116.3, 118.8, 123.1, 125.3-125.9, 127.9, 128.4, 129.2, 129.7, 149.7, 154.9.



Şekil 4.71 4K bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 4.72 4K bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu.



Şekil 4.73 4K bileşiğinin FT-IR Spektrumu.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında, anti-lösemik, antifungal, anti-mikobakteriyel, antitümör, antioksidan ve antikanser gibi olası biyolojik aktivitelere sahip olabilecek yeni bir seri 9-arilksanten türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. 9-Arilksanten türevlerinin sentezi için yeni bir metot geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla öncelikle hedefimize uygun alken yapısında başlangıç bileşikleri sentezlenmiştir. Literatürde yer alan ksanten türevlerinin sentez yöntemleri arasında, alkenlerin aktive edildiği moleküliçi Friedel-Craft yöntemi daha önce kullanılmamıştır.

Başlangıç bileşiği olarak kullanılacak alken yapısındaki çoklu aromatik halka içeren bileşikler 4 basamakta sentezlenmişlerdir. Birinci basamakta satın alınan 2-floro benzaldehit ile farklı sübstitüe-fenollerin bağlanma (kapling) reaksiyonları yoluyla fenoksi benzaldehitler sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlar reaktanların K_2CO_3 varlığında ve DMF içinde reflüks yapılması ile çok yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen fenoksi benzaldehit bileşiklerinin kontrolü TLC ile yapılıp, GC-MS ile molekül ağırlığı ve parçalanmalardan yapı eşleştirilmiştir.

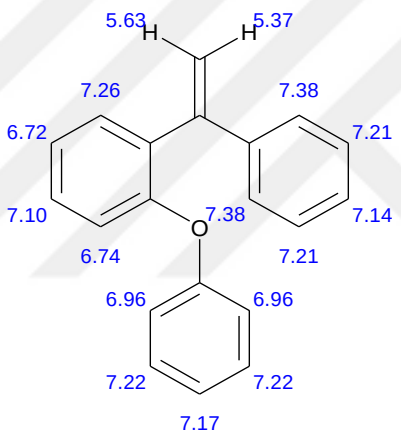
İkinci basamakta elde edilen değişik sübstitüe fenoksi benzaldehit türevleri, Grignard reaksiyonu kullanılarak farklı yapılarda aril (alkil) gruplarının eklenmesiyle sekonder alkol türevlerine dönüştürülmüştür. Bu reaksiyonlar; aril (alkil) halojenürlerin taze hazırlanmış Grignard bileşiklerinin fenoksi benzaldehitlere katılması ile yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Sonuçta üç aromatik halka içeren fenoksi sekonder alkoller elde edilmiştir. Yeni bileşiklerin kontrolü TLC ile yapılıp ve saflaştırılıp, GC-MS ile molekül ağırlığı ve parçalanmalardan yapı eşleştirilmiştir.

Birinci, ikinci ve üçüncü basamaklarda sentezlenen ara ürünlerin sentezleri çeşitli çalışmalarda daha önce yapılmıştır (Kumar ve diğ., 2009) (Yıldız, 2015).

Üçüncü basamakta fenoksi sekonder alkoller yükseltgenerek keton türevleri elde edilmiştir. Yükseltgeme reaksiyonları PCC kullanılarak, DCM içinde, oda sıcaklığında ve yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Yeni keton bileşiklerinin kontrolü TLC ile yapılıp saflaştırıldıktan sonra GC-MS ile molekül ağırlığı ve parçalanmalardan yapı eşleştirilmiştir. Bu basamakta elde edilen fenoksi ketonlardan bazıları [2A (Gautam ve diğ.,2017), 2B (Black ve diğ., 1998), 2F (Stavber ve diğ., 1992), 2H (Zhu ve Dong, 2015)] değişik metotlarla daha önce

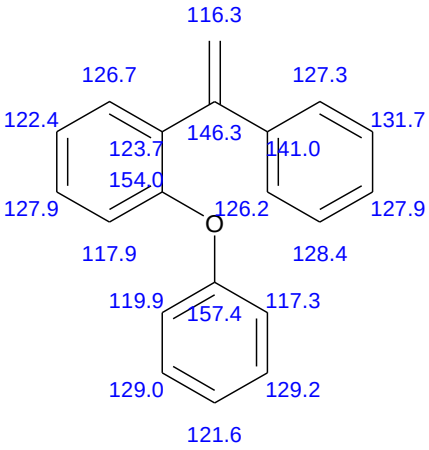
sentezlenmiştir. Diğer ketonlar ise (2C, 2D, 2E, 2G, 2I, 2J ve 2K) ilk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

Dördüncü ve son adımda setezlenen fenoksi substitüe difenil ketonlar, Wittig reaksiyonu kullanılarak alken türevleri hazırlanmıştır. Bu reaksiyon ketonlar ile metiltrifenilfosfonyum bromür kullanılarak, bazik ortamda, oda sıcaklığında ve kuru THF içinde gerçekleştirilmiştir. Baz olarak *t*-BuOK ve NaH kullanılmıştır. Yeni alken bileşiklerinin kontrolü TLC ile yapılıp, saflaştırıldıktan sonra GC-MS ile molekül ağırlığı ve parçalanmalardan yapı eşleştirilmiştir. Bu sentezlenen başlangıç bileşikleri orijinal oldukları ve sentezleri ilk kez yapıldığı için NMR spektroskopileri yaptırılmıştır. NMR spektrumlarının yorumu aşağıda gösterilmiştir.



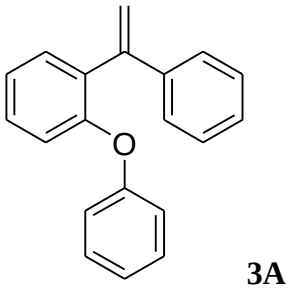
Şekil 5.1 Başlangıç bileşiği 3A'nın ^{1}H-NMR kimyasal kaymaları.

1-Fenoksi-2-(1-fenilvinil)benzen (**3A**) bileşiği üzerinden gösterilirse; ^{1}H-NMR spektrumunda vinil hidrojenleri δ=5.37 ve 5.63 ppm'lerde birer duplet olarak gözlenmiştir. Diğer fenil grubu hidrojenleri ise δ=6.72 ppm ile 7.40 ppm arasında beklendiği gibi çıkmıştır.

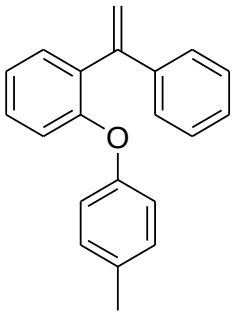


Şekil 5.2 Başlangıç bileşiği 3A'nın ^{13}C-NMR kimyasal kaymaları.

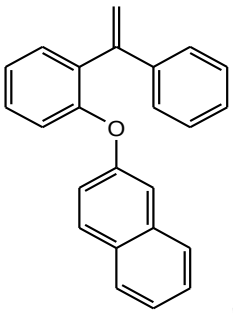
Aynı bileşiğin ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında; vinil karbonlarının δ=116.3 (=CH_2) ve 146.3 ppm'de (=C) çıktığı gözlenmiştir. Oksijenin bağlı olduğu kuarterner karbonlar δ=154.0 ve 157.4 ppm'lerde çıkmıştır. Diğer karbonların sinyalleri δ=117.9-134.0 ppm arasında beklendiği gibi çıkmış ve toplam sayıları eşleşmiştir. GC-MS kullanılarak mol piki ve parçalanma pikleri teşhis edilmiştir. Literatürde sentezi ilk kez gerçekleştirilen başlangıç bileşikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.



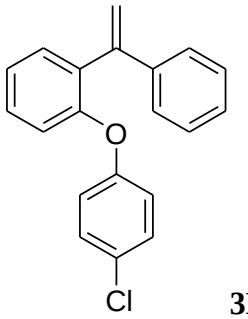
3A



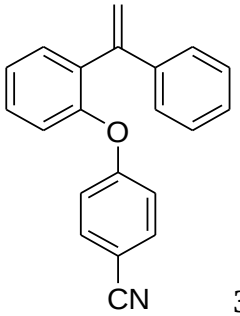
3B



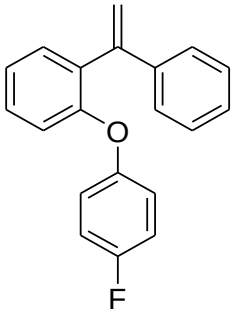
3C



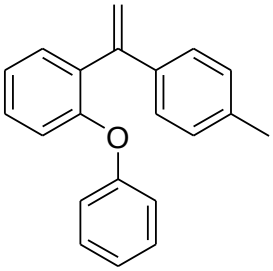
3D



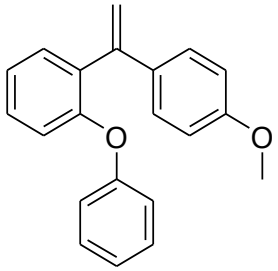
3E



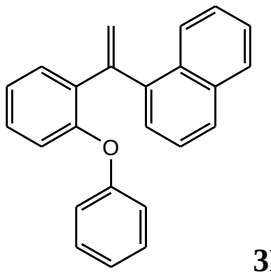
3F



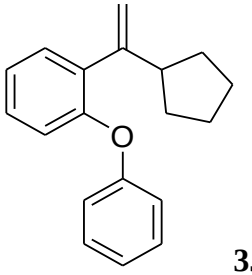
3G



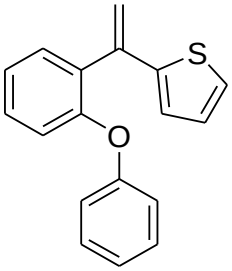
3H



3I



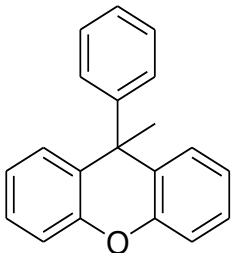
3J



3K

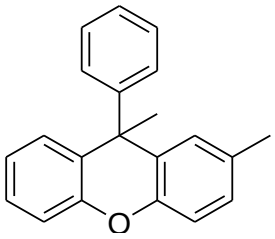
Başlangıç bileşiklerinin yapıları aydınlatıldıktan sonra ksanten sentezi için yöntem geliştirme denemeleri yapılmıştır. Bu amaçla 3A bileşiği kullanılarak önce katalizör araştırmaları yapılmıştır. Değişik organik Bronsted asitleri ve Lewis asitleri ile alkenin aktivasyonunu sağlayarak molekül içi Friedel-Craft reaksiyonu denenmiştir.

3A (0.1 mmol) ve DCM (2.0 mL) reaksiyon tüpüne alınarak üzerine katalizör (%10 eşdeğeri) ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonda katalizör olarak demir(III)klorür (6 sulu), trifloroasetik asit, *N*-triflilfosphoramid, benzoik asit, difenilfosfat, malonik asit, kloroasetik asit, bakır(II)triflat, asetik asit ve *p*-toluensülfonik asit kullanılmıştır. Bu katalizörlerden en iyi verimi %100 ile trifloroasetik asit vermiştir. İkinci olarak en iyi verim demir(III)klorür kullanıldığında %75 ile gözlenmiştir (Tablo 3.2). En iyi verimi vermesi nedeniyle reaksiyonda trifloroasetik asitin kullanılmasına karar verilmiştir. Daha sonra çözücü araştırılması yapılmıştır. Çözücü olarak; toluen, etilalkol, etilasetat, THF, DMF, kloroform, aseton ve asetonitril denenmiştir. Fakat bu çözücülerin hiçbiri diklormetandan daha yüksek bir verime sebep olmamıştır (Tablo 3.3). Bu nedenle en iyi verimi veren DCM ile yola devam edilmiştir. Sonrasında ise miktar ve süre denemeleri yapılmış (Tablo 3.4) ve bu denemeler sonunda; oda sıcaklığında % 10 ekivalent katalizör ile 6 saatte reaksiyonun %100 verimle tamamlandığı belirlenmiştir. Alken aktivasyonu ile moleküliçi Friedel-Craft reaksiyonu için en uygun koşullar belirlendikten sonra hedeflediğimiz yeni ksanten türevlerinin sentezleri bu yönteme göre yapılmıştır. Bu bileşikler 4A haricinde orjinaldir ve sentezleri ilk kez yapılmıştır. 4A'nın ilk sentezi, karşılık gelen ksanthidrolün indirgenmesiyle hazırlanmıştır (Lambelet ve Lucken, 1975). Sentezlenen yeni ksanten türevleri izole verimleri ile aşağıda gösterilmiştir.



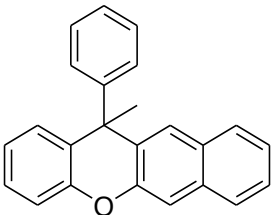
4A

Verim=%90



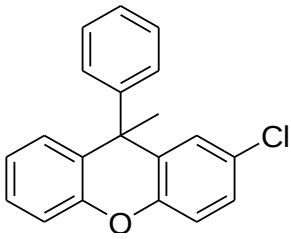
4B

Verim=%88



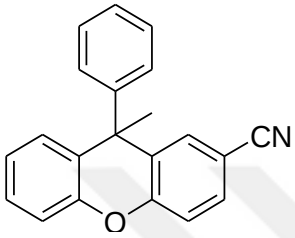
4C

Verim=%42



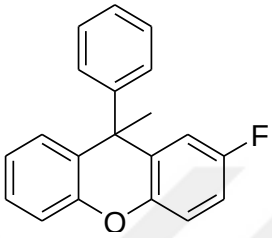
4D

Verim=%57



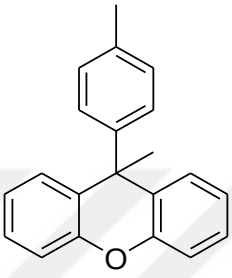
4E

Verim=%40



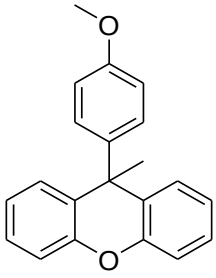
4F

Verim=%90



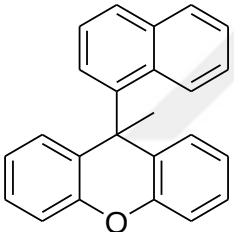
4G

Verim=%97



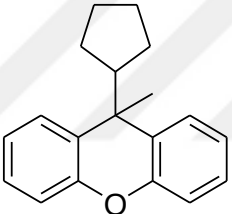
4H

Verim=%83



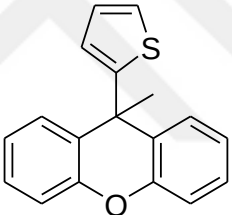
4I

Verim=%66



4J

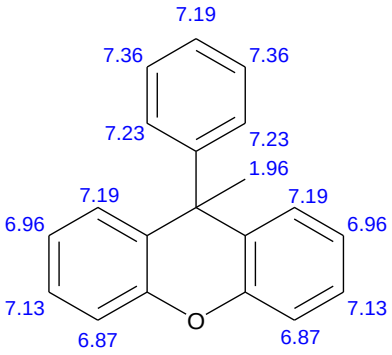
Verim=%35



4K

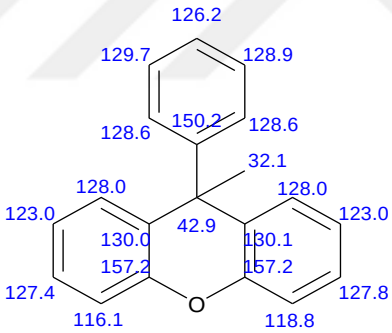
Verim=%95

Sentezlenen yeni 9-aril ksantenlerin yapıları GC-MS, IR ve NMR ile aydınlatılmıştır. GC-MS de mol piki ve parçalanma pikleri teşhis edilmiştir. ^{1}H-NMR ile protonlar belirlenmiştir ve 4A'nın protonlarının kimyasal kaymaları aşağıda gösterilmiştir.



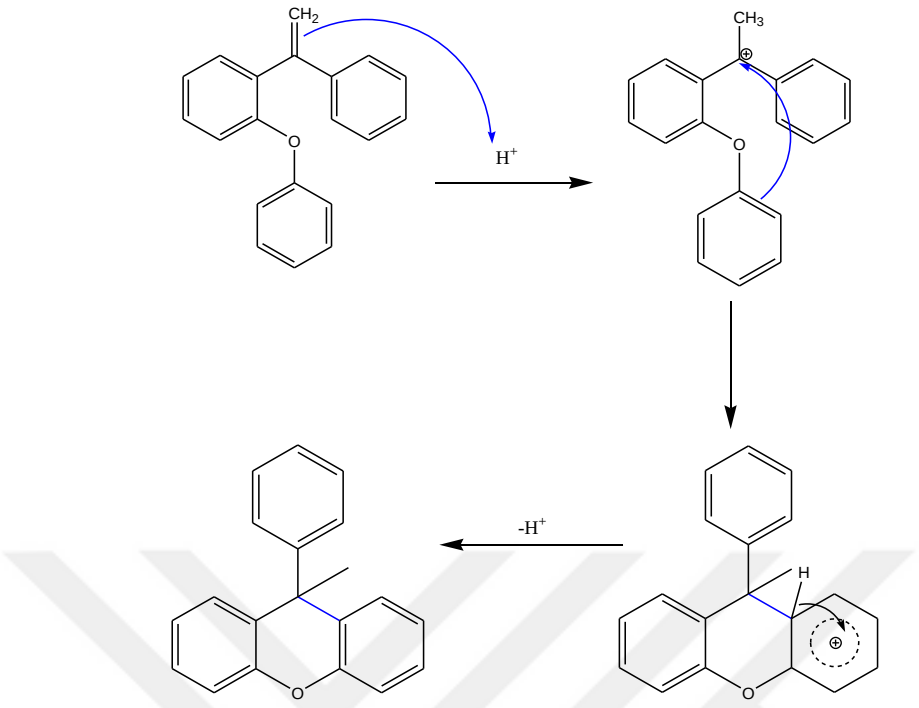
Şekil 5.3 4A'nın ^{1}H-NMR kimyasal kaymaları.

Metil grubunun kimyasal kayması δ=1.96 ppm de gözlenmiştir. Diğer aromatik protonlar ise δ=6.87- 7.36 ppm arasında beklendiği gibi yer almıştır. Bileşiğin ^{13}C-NMR spektrumu incelendiğinde, metil karbonu δ=32.1 ppm'de, metilin bağlı olduğu kuarterner karbon atomunun ise δ=42.9 ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Diğer aromatik karbonlar ise δ=116.1 ile 157.2 ppm arasında beklendiği gibi yer almıştır.



Şekil 5.4 4A'nın ^{13}C-NMR kimyasal kaymaları.

Böylece bu tez çalışmasında, yeni bir yöntem üzerinden muhtemel biyolojik aktiviteye sahip 9-aril ksanten türevlerinin sentezi başarıyla tamamlanmıştır. Friedel-Craft alkilasyonu için reaksiyonlarda genellikle aşındırıcı özellikleri bulunan H_2SO_4 veya H_3PO_4 gibi kuvvetli anorganik asitler ve reaktifler kullanılır. Bu çalışmada ise kolay çalışma şartları altında organik bir Bronsted asit katalizörlüğünde yüksek verimlerle moleküliçi halka kapanma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonda ilk kez alkenin aktivasyonu trifloroasetik asit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun mekanizması aşağıdaki gibi olduğu düşünülmektedir.



Şekil 5.5 Moleküliçi FCA ile halka kapanması reaksiyonu için öngörülen mekanizma.

Mekanizmada gözüktüğü gibi asit katalizörü vinil grubuna katılarak bir tersiyer karbokatyonun oluşmasını sağlar. Oluşan karbokatyona, aromatik grup atak yaparak altılı bir halka oluşturacak şekilde halkanın kapanması gerçekleşir. Sentezlenen bileşiklerin verimlerine bakıldığında, karbokatyonun bağlandığı halkada herhangi bir sübstitüent olmadığında veya metil gibi elektron verici bir grup olduğunda verimlerin yüksek olduğu görülmektedir. Halkada elektron çekici kloro ve siyano grupları olduğunda mekanizmada oluşan arenyum geçiş halinde halkayı deaktive ettiklerinden dolayı verim biraz düşmüştür. En düşük verim siklopentil grubunun bağlı olduğu 4J bileşiğinde gözlenmiştir. Bu bileşikte siklopropil grubu, karbokatyonun oluştuğu karbona doğrudan bağlı olduğu için çevrilmeler olabilmesi sebebiyle, yan ürünler oluşmuş ve verim düşmüştür.

Bu tez kapsamında, yöntemin hem ilk kez gerçekleştirilmesi hem ılımlı şartlar ve ucuz katalizörler kullanılmasıyla, hem de yeni ve olası biyolojik aktivitelere sahip ksanten türevlerinin sentezi ile organik kimyaya katkıda bulunulmaya çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

Akar , A., Alankuş Çalışkan, Ö., Ay, M., Doğan, Ö., Gülce, A., Gümrüçüoğlu, İ., . . . Yusufoğlu, A. (2014), Organik Kimya- Yaşamın Kalbi, Ankara: Bilim Yayıncılık.

Akbari, A., & Hosseini-Nia, A., (2013), Biological evaluation and simple method for the synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthenes-11-one derivatives, Journal of Saudi Chemical Society, 7-11.

Banerjee, A. G., Kothapalli, L., Sharma, P., Thomas, A., Nanda, R., Shrivastava, S., & Khatanglekar, V, (2016), A facile microwave assisted one pot synthesis of novel xanthene derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents, Arabian Journal of Chemistry, 480–489.

Barmak, A., Niknam, K., Mohebbi, G., & Pournabi, H., (2019), Antibacterial studies of hydroxyspiro[indoline-3,9-xanthene]trione against spiro[indoline3,9-xanthene]trione and their use as acetyl and butyrylcholinesterase inhibitors, Microbial Pathogenesis, 95–99.

Bernardon, C., Osman, B. M., Laugel, G., Louis, B., & Pale, P., (2017), Acidity versus metal-induced Lewis acidity in zeolites for FriedeleCrafts acylation, Comptes Rendus Chimie, 20-29.

Bhattacharya, A., K., Rana, K., C., Mujahid, M., Sehar, I., Saxena, A., K., (2009), Synthesis and in vitro study of 14-aryl-14H-dibenzo[a.j]xanthenes as cytotoxic agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 5590–5593.

Black, M., Cadogan, J., I., G., Leardini, R., McNab, H., McDougald, G., Nanni, D., Reed, D., Zompatori, A., (1998), Study of the gas-phase interconversion of 1-(2-aryloxyphenyl)alkaniminyl and 2-(aryliminomethyl)phenoxyl radicals, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1825-1832.

Catanzaro, E., Seghetti, F., Calcabrini, C., Rampa, A., Gobbi, S., Sestili, P., Turrini, E., Maffei, F., Hrelia, P., Bisi, A., Belluti, F., Fimognari, C., (2019), Identification of a new

tamoxifen-xanthene hybrid as pro-apoptotic anticancer agent, Bioorganic Chemistry, 538-549.

Gautam, P., Gupta, R., Bhanage, Bhalchandra M., (2017), Pd/C in propylene carbonate: a sustainable catalyst-solvent system for the carbonylative Suzuki-Miyaura cross-coupling using N-formylsaccharin as a CO surrogate, European Journal of Organic Chemistry, 3431-3437.

Halimehjani, A. Z., Farvardin, V. M., Zanussi, P. H., Ranjbari, M. A., & Fattahi, M., (2014), Friedel–Crafts alkylation of N,N-dialkylanilines with nitroalkenes catalyzed by heteropolyphosphotungstic acid in water, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 21-25.

Kamino, S., Ichikawa, H., Wada, S.-i., Horio, Y., Usami, Y., Yamaguchi, T., . . . Fujita, Y. ,(2008), Design and synthesis of regioisomerically pure unsymmetrical xanthene derivatives for staining live cells and their photochemical properties, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 4380–4384.

Kantevari, S., Chary, V. M., Das, R. A., Vuppalapati, S. V., & Lingaiah, N., (2008), Catalysis by an ionic liquid: Highly efficient solvent-free synthesis of aryl-14H-dibenzo[a.j]xanthenes by molten tetrabutylammonium bromide under conventional and microwave heating, Catalysis Communications, 1575-1578.

Kumar, R., Nandi, C. G., Kumar Verma, R., & Singh, M., (2010), A facile approach for the synthesis of 14-aryl- or alkyl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes under solvent-free condition, Tetrahedron Letters, 442–445.

Kumar, P., S., Kumar, B., Rajithaa, B., Sreenivasulua, N., Reddy, T. Y., & Reddy, N. P., (2006), A novel one pot synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes catalyzed by Selectfluor under solvent free conditions, Arkivoc, 46-50.

Kumar, S., Ritesh, S., Gautam, P., (2009), A New Synthetic Route to Unsymmetrical 9-Arylxanthenes, European Journal of Organic Chemistry, 4757-4761.

Kusampally, U., Pagadala, R., & Kamatala, C., (2017), Metal free Lewis acid promoted one-pot synthesis of 14-aryl-14H dibenzo [a,j] xanthenes and their simple biological evolution, Tetrahedron Letters, 3316–3318.

Kusampally, U., Varala , R., Kamatala, R., & Abbagoni, S., (2019), Rate accelerations with zeolite Y in the synthesis of octahydro xanthenes and benzoxanthenes and their simple bio assay data, Chemical Data Collections, 100201.

Minoo Dabiri, M. B., (2008), Eco-friendly and efficient one-pot synthesis of alkyl- or aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes in water, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 436–438.

Mokhtary, M., & Refahati, S., (2013), Polyvinylpolypyrrolidone-supported boron trifluoride (PVPP-BF3): Mild and efficient catalyst for the synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo [a,j] xanthenes and bis(naphthalen-2-yl-sulfane) derivatives, Dyes and Pigments, 378-381.

Mondal, J., Nandi, M., Modak, A., & Bhaumik, A., (2012), Functionalized mesoporous materials as efficient organocatalysts for the syntheses of xanthenes. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 254–264.

Naeimi, H., Ansarian, Z., (2018), Effective preparation of amine-functionalized nano magnetite as a precursor of novel solid acid catalyst for one-pot synthesis of xanthenes under solvent-free conditions, Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers, 265–272.

Obi-Egbedi, N., Obot, I., (2010), Adsorption behavior and corrosion inhibitive potential, Arabian Journal of Chemistry, 121-133.

Patil, M. S., Palav, A., Khatri, C., & Chaturbhuj, G., (2017), Rapid, efficient and solvent-free synthesis of (un)symmetrical xanthenes catalyzed by recyclable sulfated polyborate, Tetrahedron Letters, 2859–2864.

Pierre, L., Edwin, A., C., Lucken, (1975), Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry “Electron Spin Resonance Spectrum of the Xanthen Radical Anion, J. of the Chem. Soc, (14), 1652-6

Sadiq, Z., Iqbal, M., Hussain, E., & Naz, S., (2018), Friedel-Crafts reactions in aqueous media and their synthetic applications, Journal of Molecular Liquids, 26-42.

Sarkar, S., Maiti, S., Bera, K., Jalal, S., & Jana, U., (2012), Highly efficient synthesis of polysubstituted fluorene via iron-catalyzed intramolecular Friedel–Crafts alkylation of biaryl alcohols, Tetrahedron Letters, 5544–5547.

Seyyedhamzeh, M., Mirzaei, P., & Bazgir, A., (2008), Solvent-free synthesis of aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes and 1,8-dioxo-octahydro-xanthenes using silica sulfuric acid as catalyst, Dyes and Pigments, 836-839.

Shenkenberg T. D., Von Hoff D. D., (1986), Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity Ann. Intern. Med., 105, 67–81.

Stavber, S., Kosir, I., Zupan, M., (1992), New, mild method for direct introduction of a fluorine atom into aromatic molecules, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 274-5.

Tayebee, R., & Tizabi, S., (2013), Highly Efficient and Environmentally Friendly Preparation of 14-Aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes Catalyzed by Tungsto-divanado-phosphoric Acid, Chinese Journal of Catalysis, 962–969.

Tisseh, Z. N., Cobra Azimi, S., Mirzaei, P., & Bazgir, A., (2008), The efficient synthesis of aryl-5H-dibenzo[b,i]xanthene-5,7,12,14 (13H)-tetraone leuco-dye derivatives, Dyes and Pigments, 273-275.

Yaragorla, S., Saini , P., Babu, P., Almansour, A., & Arumugam, N., (2016), A green synthesis of unsymmetrical 9-arylxanthenes in a one-pot cascade benzylation/annulation/dehydration strategy, Tetrahedron Letters, 2351-2355.

Yıldız, T., Başpınar, K., H., (2017), An organocatalytic method for the synthesis of some novel xanthene derivatives by the intramolecular Friedel–Crafts reaction, The Royal Society of Chemistry, 6644–16649.

Zhang, J., Blazecka, P. G., & Curran, T. T., (2007), Lewis and Bronsted acid catalyzed Friedel–Crafts hydroxyalkylation of mucohalic acids: a facile synthesis of functionalized c-aryl c-butenolides, Tetrahedron Letters, 2611–2615.

Zhu, Yu-Qin, Dong, Lin, (2015), One-Pot Synthesis of Polysubstituted Spirofluorene-Indene via Ru(II)-Catalyzed [3 + 2] Annulation and Intramolecular Friedel-Crafts Cyclization, Journal of Organic Chemistry, 9973-9979.