

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YENİ HETERO HALKALI BİLEŞİKLER SENTEZİ

MEHMET ULUER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF.DR. ZUHAL TURGUT**

İSTANBUL, 2012

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ HETERO HALKALI BİLEŞİKLER SENTEZİ

Mehmet ULUER tarafından hazırlanan tez çalışması 17.02.2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Zuhâl TURGUT

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Zuhâl TURGUT

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof.Dr. Nüket ÖCAL

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof.Dr. Ayşe YUSUFOĞLU

İstanbul Üniversitesi

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda büyük emeği olan, benden bilgisini, emeğini, özverisini ve tecrübesini eksik etmeyen, verdiği destek, gösterdiği ilgi ile her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Zuhal TURGUT'a teğerekkür ediyorum.

Çalışmalarımda yardımcı olan Dr. Kadir Turhan'a, Arda ÖZTÜRKCAN'a ve Tamrat Yimenu ZELEKE'ye teğerekkür ediyorum.

Bütün çalışmalarım boyunca destek olan aileme teğerekkür ediyorum.

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Arastırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAPK 28-01-02-06 nolu proje) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teğerekkür ederiz.

Ocak, 2012

Mehmet ULUER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	vi
KISALTMA LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.1.1 Pirilyum Katyonu ve Piran	1
1.1.2 Ksanten ve Benzoksanten.....	3
1.1.3 Flavilyum katyonu.....	4
1.2 Tezin Amacı	6
1.3 Orijinal Katkı.....	6
BÖLÜM 2.....	7
PİRAN VE KSANTEN BİLEŞİKLERİNİN ELDE EDİLMELERİ	7
2.1 Piran bileşiklerinin elde edilmeleri	7
2.1.1 2-Penten-1,5-Dial'lerden	7
2.1.2 5-Pentan-1,3,5-Trion'lardan	7
2.1.3 4-Piran Sentezi.....	8
2.1.4 Salisil Aldehyd'ten	8
2.1.5 Fenoller ile β -ketoester'lerden.....	8
2.2 Ksanten ve türevlerinin elde edilme reaksiyonları	9
2.2.1 Triflat katalizörlü ortamda.....	9
2.2.2 Farklı çeşit metal triflat katalizörlü ortamda	12
2.2.3 Paladyum katalizörlü ortamda	13

2.2.4	İyot katalizörlü ortamda	15
2.2.5	İyonik sıvı ortamında	15
2.2.6	Silika Sülfürik Asit Katalizörlü Ortamda	17
BÖLÜM 3		18
PİRAN VE KSANTEN TÜREVLERİNİN KULLANIM ALANLARI		18
3.1	Biyolojik özellikleri	18
3.2	Boyarmadde olarak kullanımı	20
3.2.1	Eosin	20
3.3	Güneşiğine karşı koruyucu özellik	25
3.4	Kriminalistik incelemelerde	25
BÖLÜM 4		27
DENEYSEL KISIM		27
4.1	Giriş	27
4.2	Tiriflatlar	28
4.3	Kullanılan kimyasal maddeler	29
4.4	Kullanılan cihaz ve yardımcı gereçler	30
4.5	Genel yöntem	30
4.5.1	Bileşik 1 ($C_{26}H_{15}O_2$)	32
4.5.1.1	Spektroskopik Veriler	32
4.5.2	Bileşik 2 ($C_{26}H_{15}NO_4$)	35
4.5.2.1	Spektroskopik Veriler	35
4.5.3	Bileşik 3 ($C_{27}H_{18}O_3$)	38
4.5.3.1	Spektroskopik Veriler	38
4.5.4	Bileşik 4 ($C_{24}H_{14}O_2S$)	41
4.5.4.1	Spektroskopik Veriler	41
4.5.5	Bileşik 5 ($C_{23}H_{17}BrO_3$)	44
4.5.5.1	Spektroskopik Veriler	44
4.5.6	Bileşik 6 ($C_{25}H_{16}O_2S$)	46
4.5.6.1	Spektroskopik Veriler	46
BÖLÜM 5		49
SONUÇ VE ÖNERİLER		49
KAYNAKLAR		54
ÖZGEÇMİŞ		58

SİMGE LİSTESİ

- Δ Çifte bağın konumunu belirtir
 U Frekans
 δ Kimyasal kayma

KISALTMA LİSTESİ

FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
UV	Ultraviyole
ATR	Attenuated Total Reflectance
AcOH	Asetik asit
EA	Etil asetat
Hz	Hekzan
PtsA	p-Toluensülfonik asit
DMF	Dimetilformamid
h	Saat

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. 1	Pirilyum katyonu 1
Şekil 1. 2	2,4,6-trimetil-pirilyum 2
Şekil 1. 3	4-piron 2
Şekil 1. 4	2-piron 2
Şekil 1. 5	γ -piran 2
Şekil 1. 6	α -piran 2
Şekil 1. 7	Δ^2 -dihidropiran 2
Şekil 1. 8	Δ^3 -dihidropiran 2
Şekil 1. 9	Tetrahidropiran 2
Şekil 1. 10	Maltol 2
Şekil 1. 11	Kojik Asid 2
Şekil 1. 12	Benzopirilyum Katyonu 3
Şekil 1. 13	İzobenzopirilyum Katyonu 3
Şekil 1. 14	Kromon 3
Şekil 1. 15	Kumarin 3
Şekil 1. 16	İzokumarin 3
Şekil 1. 17	4H-Kromen 3
Şekil 1. 18	2H-Kromen 3
Şekil 1. 19	Kroman 3
Şekil 1. 20	Kromeno[2,3-c]pirol 4
Şekil 1. 21	Ksantilyum Katyonu 4
Şekil 1. 22	Ksanton (9-Ksantenon) 4
Şekil 1. 23	Ksanten 4
Şekil 1. 24	Flavilyum Katyonu 4
Şekil 1. 25	Flavon 5
Şekil 1. 26	İzoflavon 5
Şekil 1. 27	Flavan 5
Şekil 1. 28	Flavanon 5
Şekil 1. 29	Floresein 5
Şekil 1. 30	Flaven 5
Şekil 1. 31	Dibenzoksanten 5
Şekil 1. 32	Tiyoksanten 5
Şekil 2. 1	Pirilyum tuzlarının elde edilmesi 7
Şekil 2. 2	4-piron türevlerinin elde edilmesi 7
Şekil 2. 3	4-piran elde edilmesi 8

Şekil 2. 4	1-benzopirilyum tuzu elde edilmesi.....	8
Şekil 2. 5	Von Pechmann Reaksiyonu.....	9
Şekil 2. 6	Tetrahidrobenzo[a]ksanten-11.....	10
Şekil 2. 7	Ksanten türevleri.....	10
Şekil 2. 8	8,9,10,12-tetrahidrobenzo[a]ksanten-11 elde edilmesi.....	12
Şekil 2. 9	8,9-dihidrobenzo-[f]siklopenta[b]kromen-10 elde edilmesi.....	12
Şekil 2. 10	Metal triflat katalizörlü ortamda Benzoksanten elde edilmesi.....	13
Şekil 2. 11	12 <i>H</i> -benzo[a]ksanten elde edilmesi.....	14
Şekil 2. 12	12 <i>H</i> -benzo[a]ksanten elde edilmesi.....	14
Şekil 2. 13	Aril-14 <i>H</i> -dibenzo[a,j]ksanten elde edilmesi.....	15
Şekil 2. 14	Reaksiyon ortamı amaçlı kullanılan spesifik iyonik sıvılar.....	16
Şekil 2. 15	Silika sülfürik asit etkili bir katalizör ortamında ksanten eldesi.....	17
Şekil 3. 1	Flavon-8-asetik asit.....	19
Şekil 3. 2	Ksanten-1-4 asetik asit.....	19
Şekil 3. 3	5,6-dimetil- ksanten-9-4-asetik asit.....	19
Şekil 3. 4	Ksanton' dan Ksanten 'e dönüşme reaksiyonu.....	20
Şekil 3. 5	Eosin Y.....	20
Şekil 3. 6	Eosin B.....	20
Şekil 3. 7	Pironin Y.....	22
Şekil 3. 8	Rodamin B.....	22
Şekil 3. 9	Rodamin 123.....	22
Şekil 3. 10	Genel ksanten boyar madde yapısı.....	23
Şekil 3. 11	Asimetrik benzoksanten genel yapısı.....	23
Şekil 3. 12	Çeşitli ksanten boya formülleri.....	24
Şekil 3. 13	2 <i>H</i> -1-benzopiran.....	25
Şekil 3. 14	R6G uygulaması ve gözlemlenen parmak izi.....	26
Şekil 3. 15	Rodamin 6G.....	26
Şekil 3. 16	R6G floresans spektrumu.....	26
Şekil 4. 1	Triflat yapısı.....	28
Şekil 4. 2	Triflatların rezonans yapıları.....	28
Şekil 4. 3	Genel reaksiyon şeması.....	31
Şekil 4. 4	Bileşik 1' in elde edilmesi.....	32
Şekil 4. 5	Bileşik 1' e ait IR spektrumu.....	33
Şekil 4. 6	Bileşik 1' e ait 1H NMR spektrumu.....	33
Şekil 4. 7	Bileşik 1' e ait 13C NMR spektrumu.....	34
Şekil 4. 8	Bileşik 1' e ait MS spektrumu.....	34
Şekil 4. 9	Bileşik 2' nin elde edilmesi.....	34
Şekil 4. 10	Bileşik 2' ye ait IR spektrumu.....	36
Şekil 4. 11	Bileşik 2' ye ait 1H NMR spektrumu.....	36
Şekil 4. 12	Bileşik 2' ye ait 13C NMR spektrumu.....	37
Şekil 4. 13	Bileşik 2' ye ait MS spektrumu.....	37
Şekil 4. 14	Bileşik 3' ün elde edilmesi.....	38
Şekil 4. 15	Bileşik 3' e ait IR spektrumu.....	39
Şekil 4. 16	Bileşik 3' e ait 1H NMR spektrumu.....	39
Şekil 4. 17	Bileşik 3' e ait ¹³ C NMR spektrumu.....	40
Şekil 4. 18	Bileşik 3' e ait MS spektrumu.....	40

Şekil 4. 19	Bileşik 4' ün elde edilmesi	41
Şekil 4. 20	Bileşik 4' e ait IR spektrumu	42
Şekil 4. 21	Bileşik 4' e ait ¹ H NMR spektrumu	42
Şekil 4. 22	Bileşik 4' e ait ¹³ C NMR spektrumu.....	43
Şekil 4. 23	Bileşik 4' e ait MS spektrumu.....	43
Şekil 4. 24	Bileşik 5' in elde edilmesi	44
Şekil 4. 25	Bileşik 5' e ait IR spektrumu.....	45
Şekil 4. 26	Bileşik 5' e ait ¹ H NMR spektrumu	45
Şekil 4. 27	Bileşik 6' nın elde edilmesi	46
Şekil 4. 28	Bileşik 6' ya ait IR spektrumu	47
Şekil 4. 29	Bileşik 6' ya ait ¹ H NMR spektrumu.....	47
Şekil 4. 30	Bileşik 6' ya ait ¹³ C NMR spektrumu	48
Şekil 4. 31	Bileşik 6' ya ait MS spektrumu	49
Şekil 5. 1	Mollugin	49
Şekil 5. 2	Nigrolineabenzopyran	49
Şekil 5. 3	Halka kapanması reaksiyonu için öngörülen mekanizma	50
Şekil 5. 4	Elektron çarpması sonucu oluşan moleküller	52

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 4. 1 Kullanılan kimyasal maddeler	29
Çizelge 5. 1 Kullanılan aldehidler	51

YENİ HETERO HALKALI BİLEŞİKLER SENTEZİ

Mehmet ULUER

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Zuhal TURGUT

Piran türevi bileşiklerin sentezi; özellikle naftopiran türevlerinin antimikrobiyal, antitümör, antifungal gibi biyolojik özelliklerinin ortaya çıkması üzerine önem kazanmıştır. Pek çok naftopiran türevleri doğal bileşiklerden izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Ayrıca bu bileşikler boya endüstrisinde, lazer teknolojisinde ve biyomoleküllerin tanınmasında pH duyarlı fluoresans materyalleri olarak da kullanılır.

Piran ve naftopiran türevlerinin sentezi için; siklohidrasyon, heteroatomlarda γ -alkilasyon, 2-hidroksi aromatik aldehytlar ile 2-tetralon arasındaki siklo kondenzasyon reaksiyonları gibi birçok yöntem tasarlanmıştır. Ancak bu yöntemlerde düşük verim, uzun reaksiyon süreleri, toksik organik çözücülerin, aşırı reaktifler/katalizörlerin kullanılması, ağır reaksiyon koşulları gibi sorunlarla karşılaşmıştır.

Son yıllarda, çok bileşenli tek-kap metodu organik kimyanın en önemli reaksiyonu olmuştur. Bununla birlikte Lewis asitlerinin yeni bir tipi olan nadir toprak metal triflatlar; az toksik olmaları, yüksek kararlılığı, kolay kullanımı, suya dayanıklılığı ve sudan tekrar kazanılması gibi özellikleriyle organik sentezlerde geniş kullanım alanı bulmuşlardır.

Bu çalışmada, yeni naftopiran bileşiklerini triflatın katalizörlüğü eşliğinde çeşitli sübstitüe aromatik aldehytlar ile 2-naftol ve 1,3-dion bileşiklerinin tek kap kondenzasyonu ile

sentezlenmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin yapılan FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS spektroskopik yöntemler ile kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Piran, Naftopiran, Ksanten, Tek-Kap Kondenzasyonu, Triflat

THE SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Mehmet ULUER

Chemistry Department

MSc. Thesis

Advisor: Prof.Dr. Zuhel TURGUT

Synthesis of Pyran derivatives have been attracted considerable interest because especially, naphthopyran compounds possess various biological activities such as antimicrobial, antitumor and antifungal. A variety of naphthopyran derivatives have been isolated and identified as natural phytochemicals. Furthermore, these compounds can be used as dyes, in laser technologic and as pH sensitive fluorescent materials for visualization of biomolecules.

Various methods have been reported for the synthesis of these compounds, cyclodehydration, γ -alkylation on heteroatoms, the cyclocondensation reaction of 2-hydroxyaromatic aldehydes with 2-tetralone. However, these methods suffer from one or more disadvantages such as a long reaction time, low yield, use of toxic solvents, requirement of excess of reagent/catalysts, laborious workup procedures, and harsh reaction conditions.

In recent years, one-pot, multicomponent method has been become one of the most important aspects in Organic Chemistry. Nevertheless rare earth metal triflates as catalysts were developed as a new type of lewis acid were widely applied in organic synthesis due to their low toxicity, high stability, ease of handling, water tolerance and recoverability from water.

In this study, new naphthopyran compounds have been synthesized through a one-pot condensation of various substituted aromatic aldehydes with 2-naphthol and 1,3-dione compounds in the presence of triflate as a catalyst.

The structures of the obtained new compounds have been clarified by spectroscopic methods such as, FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS.

Keywords: Pyran, Naphthopyran, Xanthene, one-pot condensation, triflate

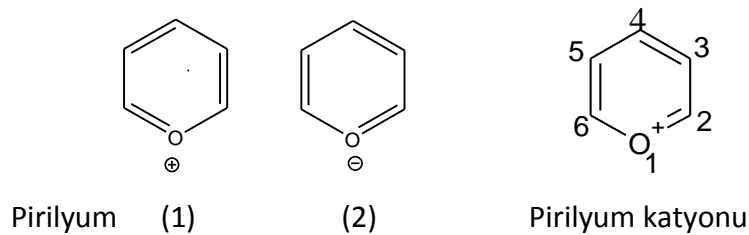
1.1 Literatür Özeti

Yapılarında naftopiran halkası içeren heterohalkalı bileşiklerin; antiviral, antibakteriyal, antitümör, antifungal ve ağrı kesici gibi pek çok önemli biyolojik aktivite içerdiği bulunmuştur [1],[2],[3]. Naftopiran türevlerinin sentezi için genellikle katalizörlü ortamda tek kap sistemi kullanılmıştır [4]. Bu çalışmaların, ürünlerin oluşumu, toksik organik çözücülerin kullanımı, asidik koşullar, büyük miktarda katalizör gibi bazı sınırlamaları bulunmaktadır [5]. Triflatın katalizör olarak kullanıldığı ksanten ve benzoksanten sentezlerine literatürde azda olsa rastlanılmıştır.

1.1.1 Pirilyum Katyonu ve Piran

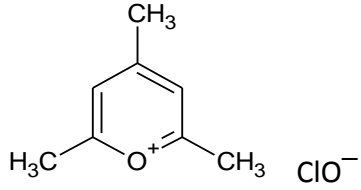
Benzendeki bir -OH grubunun veya piridindeki azotun izoelektronik O^+ ile yer değiştirmesi ile pirilyum katyonu türetilir.

Pirilyum katyonu aromatik karakterde olup yapısı, piridin yapısına ve daha çok olmak üzere piridinyum katyonunun yapısına benzer. Piridin halkası gibi pirilyum katyonu da tamamen düzlemseldir. Pirilyum katyonunun kekule yapıları 1 ve 2 de gösterilmektedir.

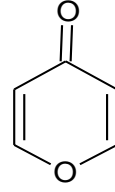


Şekil 1. 1 Pirilyum katyonu

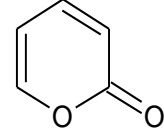
Pirilyum katyonu gibi aromatik ve bir oksijen içeren 6'lı halkaya sahip iki bileşik 2-piron ve 4-piron'dur.



Şekil 1. 2 2,4,6-trimetil-pirilyum
perklorat

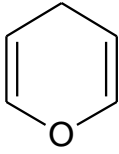


Şekil 1. 3 4-piron
(γ -piron)
(4-piranon)

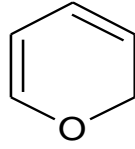


Şekil 1. 4 2-piron
(α -piron)
(2-piranon)

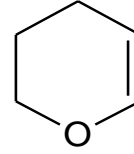
Bir oksijen içeren 6 üyeli halkalardan iki çift bağ taşıyan bileşikler α -piran ve γ -piran'dır. Bu iki izomer bileşikte ekstra hidrojen atomunun yerini göstermek üzere 2H-piran ve 4H-piran şeklinde de adlandırma yapılabilir.



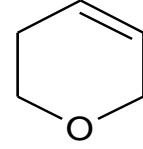
Şekil 1. 5 γ -piran
(4-piran)
(4H-piran)



Şekil 1. 6 α -piran
(2-piran)
(2H-piran)



Şekil 1. 7
 Δ^2 -dihidropiran

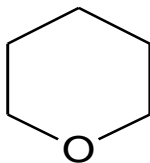


Şekil 1. 8
 Δ^3 -dihidropiran

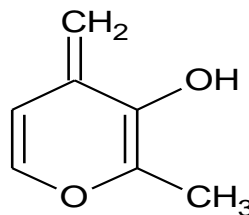
İki dihidropiran vardır ve bunlardaki bir çifte bağın yerini göstermek için Δ işareti kullanılır.

Önemli iki 4-piron türevi Kojik Asid ve Maltol'dür. Kojik Asid nişastanın özel bir fermantasyonundan oluşur. Maltol ise bazı çam ağacı kabuklarından izole edilir.

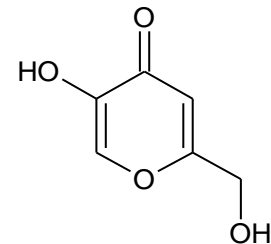
Piran halkasının tamamen indirgenmiş şekli tetrahidropiran'dır.



Şekil 1. 9 Tetrahidropiran

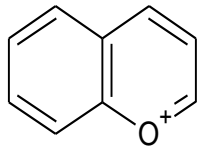


Şekil 1. 10 Maltol

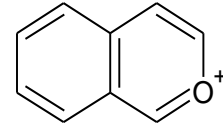


Şekil 1. 11 Kojik Asid

Pirilyum kationunun iki monobenzen türevi vardır. Bunlardan 2,3-benzo türevine Kromilyum Katyonu, 3,4-benzo türevine ise İzokromilyum Katyonu adı da verilir [6].

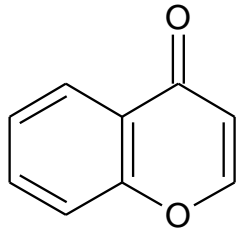


Şekil 1. 12 Benzopirilyum Katyonu
(Kromilyum Katyonu)

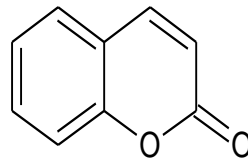


Şekil 1. 13 İzobenzopirilyum Katyonu
(İzokromilyum Katyonu)

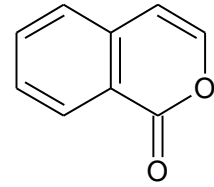
4-piron'un bir, 2-piron'un ise iki monobenzo türevi vardır. Benzo-4-piron'a Kromon adı verilir. 5,6-benzo-2-piron'a Kumarin, 3,4-benzo-2-piron'a ise İzokumarin denilir.



Şekil 1. 14 Kromon

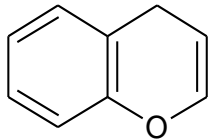


Şekil 1. 15 Kumarin

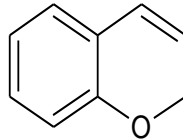


Şekil 1. 16 İzokumarin

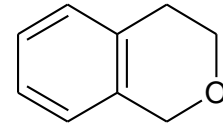
4H-piran'ın 2,3-benzo-türevine 4H-Kromen ve 2H-piran'ın 5,6-benzo-türevine de 2H-Kromen adı verilir. Tetrahidropiran'ın 2,3-benzo-türevine ise Kroman denilir [6].



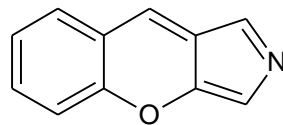
Şekil 1. 17 4H-Kromen
(γ-Kromen)



Şekil 1. 18 2H-Kromen
(α-Kromen)



Şekil 1. 19 Kroman
(Dihidro-kromen)



Şekil 1. 20 Kromeno[2,3-c]pirol

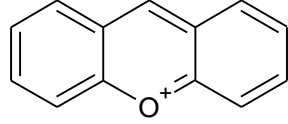
1.1.2 Ksanten ve Benzoksanten

Ksanten (9H-Ksanten, 10H-9-oksaantrasen) sarı organik, heterohalkalı bir bileşiktir. Kimyasal formülü $C_{13}H_{10}O$ dur. Eterde çözünebilir. Erime noktası 101-102 °C ve

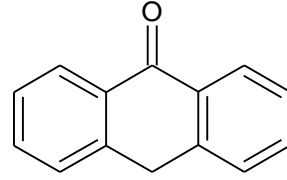
kaynama noktası 310-312 °C'dir. Ksanten fungusid olarak kullanılabilir, ayrıca organik sentezlerde faydalı bir ara üründür. Bu maddeler genellikle sarı-kristal haldedir.

Ksanten'in türevleri genellikle fluoressan, eosin ve rodamin içeren boya maddelerinin başlangıç maddesi olarak kullanılır. Ksanten fluoressans özellik gösteren sarı, pembe, mavi ve kırmızıya kadar birçok renk oluşturabilen bir boyadır [7]. Birçok ksanten boya ftalik anhidrit ve resorsinol ya da 3-aminofenol bileşiklerinin türevlerinin kondenzasyonlarıyla hazırlanabilir.

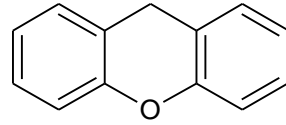
Pirilyum katyonunun dibenzo türevi Ksantilyum iyonu adı ile bilinir. 4-piranonun dibenzo türevine Ksanton ve 4-piranın dibenzo türevine de ksanten adı verilir [8].



Şekil 1. 21 Ksantilyum Katyonu



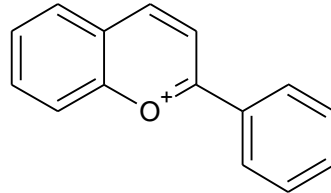
Şekil 1. 22 Ksanton (9-Ksantenon)



Şekil 1. 23 Ksanten

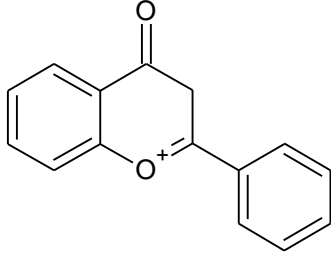
1.1.3 Flavilyum katyonu

2-Fenil benzopirilyum iyonuna Flavilyum katyonu adı verilir. Flavilyum tuzlarına doğada rastlanır ki birçok çiçekteki renk verici pigmentler flavilyum tuzlarından oluşmuştur.

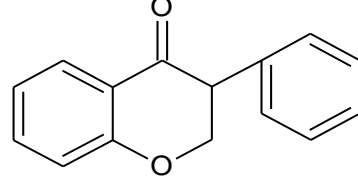


Şekil 1. 24 Flavilyum Katyonu
(2-fenil benzopirilyum iyonu)

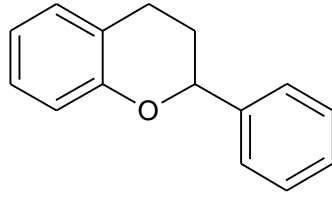
2-Fenil kromana Flavan, 3-fenil kromana izoflavan adı verilir. 2-fenilkroman ise flavan adı ile bilinir. Flavan 'ın 4-keto türevine ise Flavanon adı verilir [9].



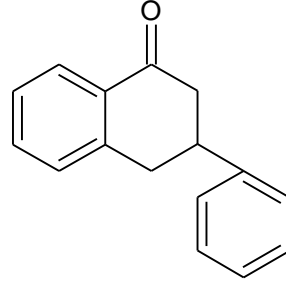
Şekil 1. 25 Flavan



Şekil 1. 26 İzoflavan



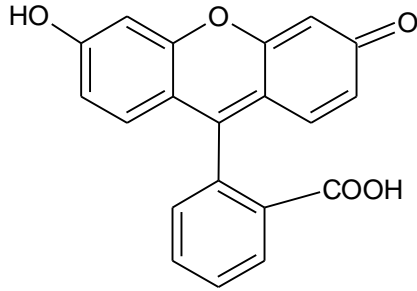
Şekil 1. 27 Flavan



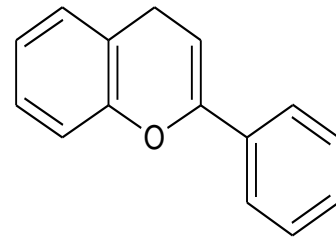
Şekil 1. 28 Flavanon

Flavilyum tuzları gibi, Flavan, izoflavan, Flavon ve Flavanon türevleri de bitkilerdeki birçok pigmentleri oluşturan önemli bileşiklerdir.

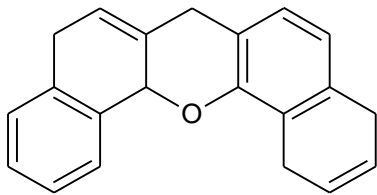
2-Fenil-4*H*-Kromen'e de Flaven adı verilir. Floresin, parlak yeşil floresans veren sarı renkli bir boyar madde olup bir ksanten türevidir.



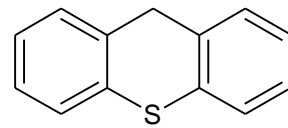
Şekil 1. 29 Floresin



Şekil 1. 30 Flaven



Şekil 1. 31 Dibenzoksanten



Şekil 1. 32 Tiyoksanten

1.2 Tezin Amacı

Elde ettiğimiz bilgilerin ışığı altında tek kap yöntemi ile $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ katalizörlü, 1,2-dikloroetan' lı ortamda çeşitli substitue aromatik aldehitler, 1,3-dion bileşikleri ve 2-naftol' ün halka kapanması reaksiyonu sonucu bir dizi biyolojik aktivite gösterebilecek naftopiran bileşiklerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

1.3 Orijinal Katkı

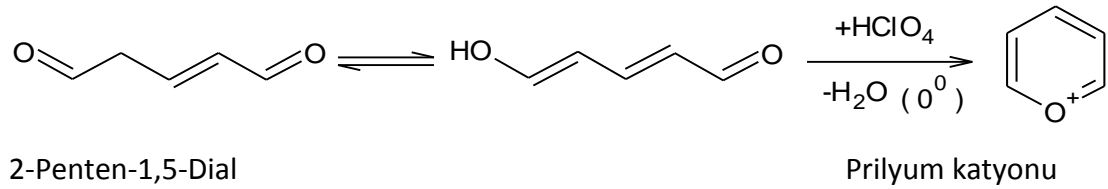
Geri dönüşümlü katalizör kullanarak $60\text{ }^\circ\text{C}$ ve 5 saat gibi ılımlı sıcaklık ve sürede gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucu altı adet biyolojik aktivite gösterebilecek bileşikler sentezlenmiştir. Kullanılan yöntemin çevre dostu olması organik sentezler açısından önemlidir.

PİRAN VE KSANTEN BİLEŞİKLERİNİN ELDE EDİLMELERİ

2.1 Piran bileşiklerinin elde edilmeleri

2.1.1 2-Penten-1,5-Dial'lerden

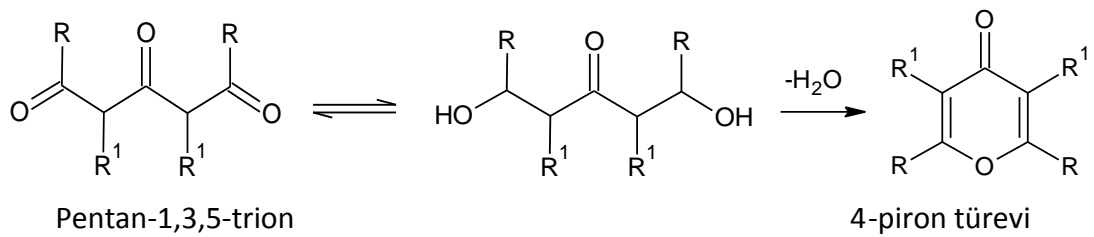
2-Penten-1,5-Dial veya substitue dialdehidler ve ilgili diketonlar asidlerle pirilyum tuzlarını oluştururlar.



Şekil 2. 1 Pirilyum tuzlarının elde edilmesi

2.1.2 5-Pentan-1,3,5-Trion'lardan

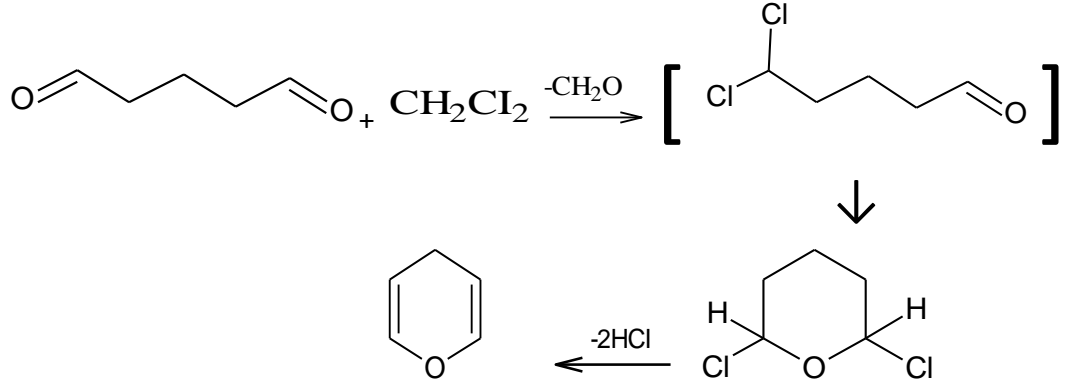
Pentan-1,3,5-trionların uygun reaktif ile dehidrasyonundan 4-pironlar elde edilir.



Şekil 2. 2 4-piron türevlerinin elde edilmesi

2.1.3 4-Piran Sentezi

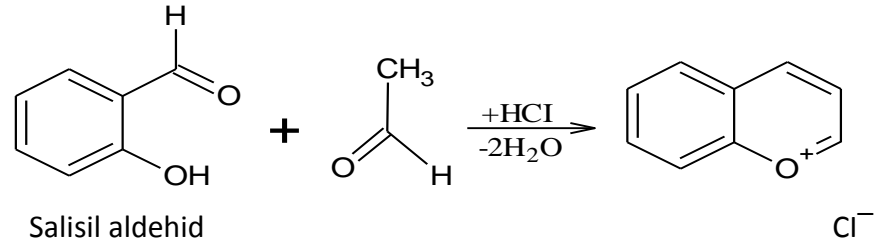
4-piran, 1,5-Pentandial'in metilen klorür ile reaksiyonundan oluşan 2,6-diklorotetrahidropiran'dan, dietilanilin yardımı ile HCl çıkarılması sonucu ele geçer.



Şekil 2. 3 4-piran elde edilmesi

2.1.4 Salisil Aldehid'ten

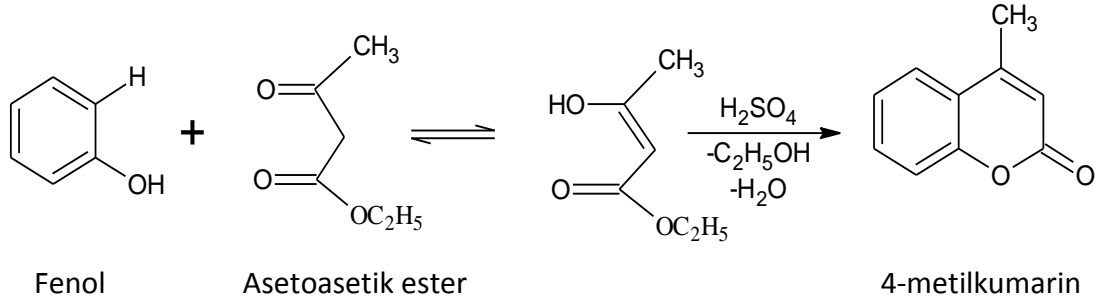
Salisil aldehid ile asetaldehidin asidik ortamda reaksiyonundan 1-benzopirilyum tuzu ele geçer.



Şekil 2. 4 1-benzopirilyum tuzu elde edilmesi

2.1.5 Fenoller ile β-ketoester'lerden

Von Pechmann Reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde örneğin fenol ile asetoasetik ester'den 4-metilkumarin elde edilir. Reaksiyonun yürüyüşü aşağıdaki şekilde gösterilir.



Şekil 2. 5 Von Pechmann Reaksiyonu

2.2 Ksanten ve türevlerinin elde edilme reaksiyonları

2-naftol ve 2-naftol-1-metanol içeren, 2-hidroksi aromatik aldehit ile 2-tetralon'un siklo kondenzasyonu, asetofenonlar ile benzaldehit reaksiyonları, polisiklik ariltriflat esterlerin paladyum katalizörlüğünde kondenzasyonları gibi birçok metod ksanten türevi sentezi olarak yayınlanmıştır. Son zamanlarda ksanten sentezlerinde AcOH-H₂O, PTsA, sülfamik asit, moleküler iyot, heteropoliasit, silika sülfonik asit, amberlist-15, ıslak siyanurik klarin katalizörlüğünde ve demir katalizörlüğünde aldehit ve β-naftol reaksiyona sokularak benzoksanten elde edilmiştir [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16].

Fakat bu reaksiyonlar sırasında uzun tepkime süreleri, aşırı katalizör ihtiyacı, düşük verim, toksik çözücü ve zor reaksiyon şartları gibi birçok dezavantaj ile karşılaşmıştır. Benzoksanten sentezinde bu olumsuzlukları ortadan kaldırıp basit, etkili ve çevre dostu bir metodoloji ortaya çıkarma istediği doğmuştur.

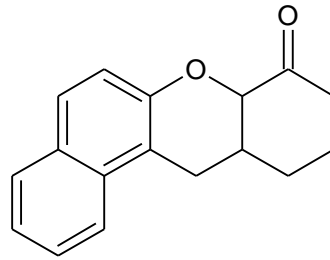
2.2.1 Triflat katalizörlü ortamda

Genellikle ksanten bileşikleri fenolik bileşikler ile substitue aromatik aldehitler, halojenürler arasında katalizörlü ortamda halka kapanması reaksiyonları sonucu elde edilirler.

Triflatlar ve yeni tip lewis asitleri; düşük toksisiteleri, yüksek stabiliteleri, kolay eldeleri, su toleransı ve sudan korunabilirlikleri sayesinde organik sentezlerde sıkça kullanılırlar [17]. Daha önceki çalışmalarda, metal triflatlar birkaç reaksiyonda başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Çok yakın tarihte, 2-naftol, aldehit ve amin formu amidoalkil naftol kondenzasyonunun dibenzoksanten' i elde ettiği rapor edilmiştir. Araştırmalar sonucu tetrahydrobenzo[a]ksanten-11 türevi ve dibenzosiklopenta[b]Kromen-10-on türevini iyi

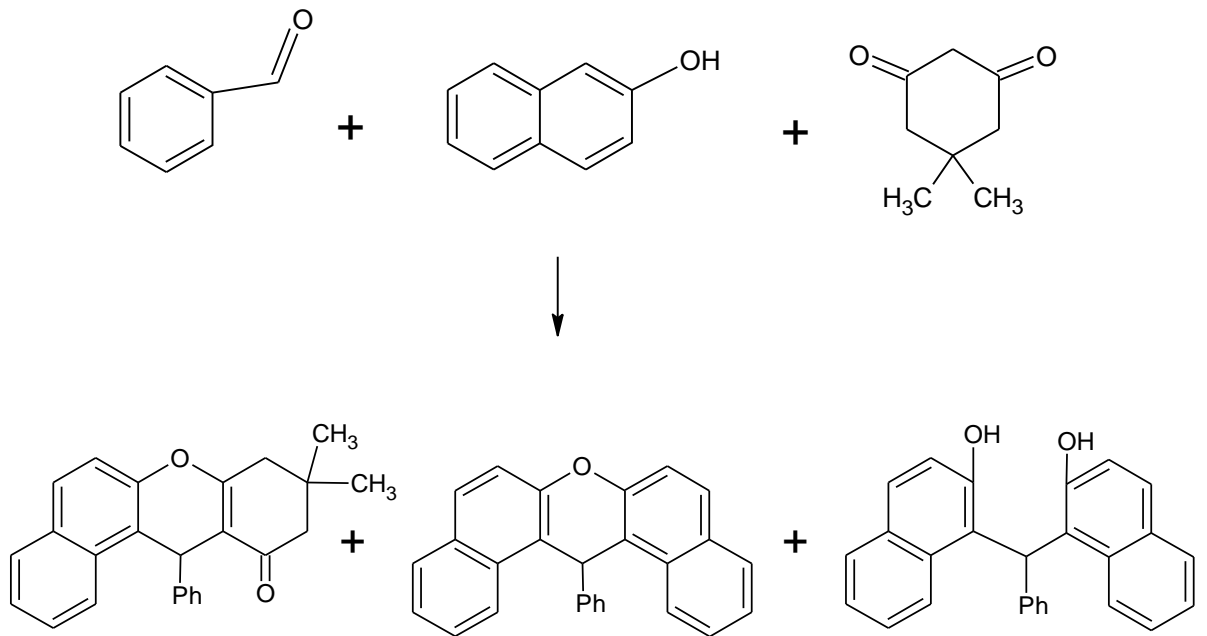
bir verimle, 2-naftol, aldehit ve siklik 1,3-dikarbonil bileşiklerinin stronsiyum triflat katalizörlüğünde tek kap kondenzasyonu sonucu elde edildiği görülmüştür [18].

Bu bilgilere göre tetrahidrobenzo[a]ksanten-11 türevi, sentezi için çok az metod yayınlanmıştır. Diğer türev olan dihidrobenzo[f]siklopenta[b]kromen-10 sentezi metodu henüz yayınlanmamıştır.



Şekil 2. 6 Tetrahidrobenzo[a]ksanten-11

İlk olarak, farklı katalizörler eşliğinde sabit sıcaklıkta β -naftol, benzaldehit ve 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion kondenzasyonu araştırıldı. Farklı katalizörler denenerek içlerinde en çok metal triflatların katalitik aktivitesinin çok olduğu görülmüştür [19]. $\text{Sr}(\text{OTf})_2$ kullanıldığında reaksiyon %85 verimle ürün elde edilmiştir. Kullanılan $\text{Sr}(\text{OTf})_2$ miktarının da verim üzerinde oldukça etkili olduğu görülmüştür.



Şekil 2. 7 Ksanten türevleri

%1 mol, %5 mol, %10 mol, %15 mol Sr(OTf)₂ kullanıldığında verimlerin %25, %75, %85 ve %86 olduğu görülmüştür. %10 mol Sr(OTf)₂ bu reaksiyon için yeterli ve daha fazla katalizöre yüksek verim için ihtiyaç duyulmamaktadır. Sr(OTf)₂ katalizörü yokluğunda ürün gözlenmemiştir. Sonuçlara göre Sr(OTf)₂ özellikle bu reaksiyonun yürümesi için gerekli olan bir katalizördür. %10 mol Sr(OTf)₂ 1,2-dikloroetan çözücüsünde 80 °C 'da reaksiyon gerçekleşmiştir.

Çeşitli çözücülerde bu reaksiyon incelendiğinde, çözücülerin reaksiyon üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Asetonitril, etanol, nitrometan, ve kloroform ile düşük verimlerle reaksiyon gerçekleşmiştir. Su ve tetrahidrofuran çözücü olarak kullanıldığında ürün elde edilmemiştir. BF₄, DMF ve toluen gibi çözücüler kullanıldığında verim artmıştır. Çözücü kullanılmadan gerçekleştirilen katalizli reaksiyonlarda ise yüksek verimlere ulaşılabilmektedir [20]. Son olarak 1,2-dikloroetan kullanıldığında verim %85 'e yükselmiş ve diğer çözücülerden daha yüksek bir verim elde edildiği görülmüştür.

Ek olarak; İki tane ürün elde edilmiştir. Biri Aril-14-dibenzo[a,j]ksanten, diğeri ise Dinaftalenol'dür. İki ürün de 2-naftol ve benzaldehit kondenzasyonu sonucunda oluşmuştur.

Sr(OTf)₂ katalizörlüğünde elde edilen bu iki ürün reaksiyonun ana ürünleridir.

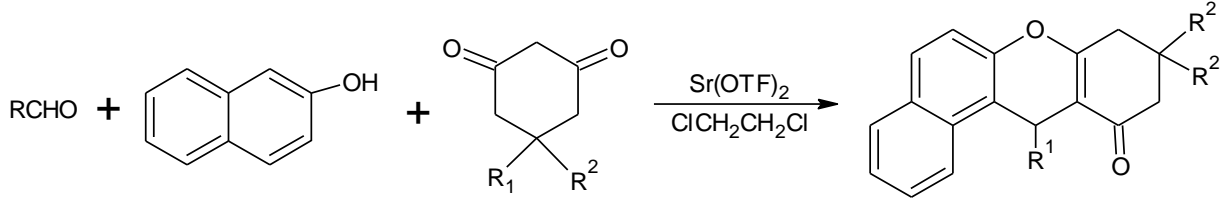
Bu reaksiyon çeşitli aldehitlerle denenerek elektron verici grup içeren aromatik aldehitlerin iyi verimle ürün oluşturduğu gözlenmiştir.

Aromatik aldehitlerle gerçekleşen bu başarılı kondenzasyonda, 2-naftol ve 5,5-dimetil sikloheksan 1,3-dion daha sonra aromatik aldehit, 2-naftol ve siklopentan 1,3-dion kullanılarak benzer şartlarda reaksiyonlar gerçekleşmiştir. Bu denemeler sonucunda iyi verimle tetrahidrobenzo[a]ksanten-11 ve dihidrobenzo[f]siklopentan[b]-kromen-10 elde edilmiştir.

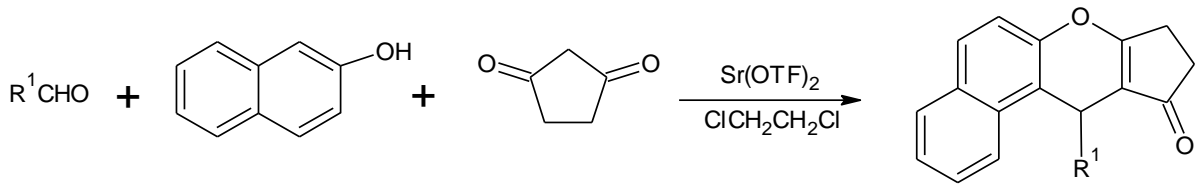
Bu reaksiyon heterosiklik ve alifatik aldehitlerle de denenmiştir. Tiyofen-2-karbaldehit, propion aldehit ve pivaldehid ürünleri %70, %75 ve %73 verimlerle elde edilmiştir. Aromatik aldehitlerle karşılaştırılacak olursa çok daha düşük bir verim elde edilmiş olur.

8,9,10,12-tetrahidrobenzo[a]ksanten-11 ve 8,9-dihidrobenzo-[f]siklopenta[b]kromen-10 eldesi için yeterli bir metod olmuştur.

Bu proses $\text{Sr}(\text{OTf})_2$ desteği ile en uygun biçimde gerçekleşmektedir. Bu metodun diğer metodlardan üstünlüğü geridönüşümlü katalizör kullanılması ve iyi kimyasal seçimlik ve yüksek verim, kolay işlem, kolay izolasyona sahip olmasıdır.



Şekil 2. 8 8,9,10,12-tetrahidrobenzo[a]ksanten-11 elde edilmesi



Şekil 2. 9 8,9-dihidrobenzo-[f]siklopenta[b]kromen-10 elde edilmesi

2.2.2 Farklı çeşit metal triflat katalizörlü ortamda

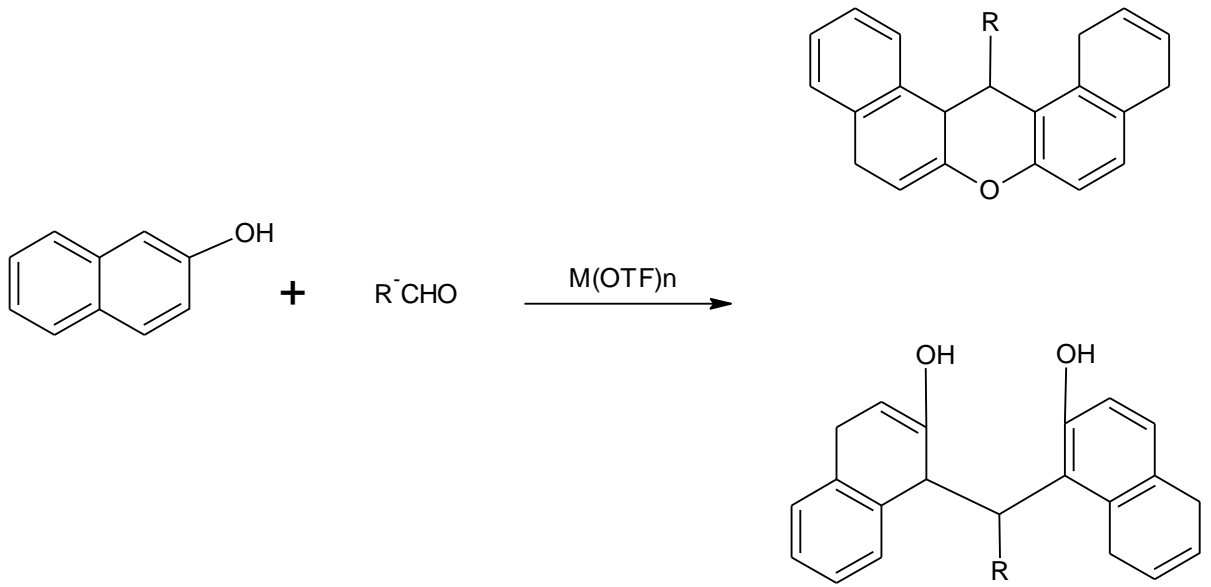
Benzoksanten sentezlerinde, 2-naftol ve formaminle 2-naftol-1-metanol ve karbonmonoksit reaksiyonlarını içeren birçok metod yayınlanmıştır. Fakat bu metodlar düşük verim, uzun reaksiyon süresi, toksik çözücü ve zor reaksiyon koşulları nedeniyle tercih edilmemektedir. Buna rağmen 2-naftol ve aldehitlerle; p-TSD, sulfamik asit, $\text{ACOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$, iyod, $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, siyanurik klorür, LiBr katalizörlüğünde yeni reaksiyonlar türetilmiştir ve bunun yanı sıra çevreci katalizör ve yeşil çözücüler de araştırılmaktadır.

Lantanit triflat organik sentezlerde birçok avantaja sahiptir. Lantanit triflatlar önemli bir katalizördür ve genellikle; C-C, C-X bağ yapılı reaksiyonlar, Friedel–Crafts, Baylis-Hilman, aromatik nitrasyon ve Diels-Alder reaksiyonlarında kullanılırlar. Ayrıca lantanit triflatlar aktivitelerini kaybetmeksizin geridönüştürülebilmektedirler.

Organik sentezlerde mükemmel bir katalizör olan metal triflatlarla ilgili yayınlar çıkmıştır. Yeşil kimya ve lewis asidi katalizli organik reaksiyonlar hazırlanmak isteğiyle; 2-naftol ve aromatik aldehit arasında iyonik sıvı katalizörlüğünde kondenzasyon gerçekleştirilmiştir. Daha önce Aril-14*H*-dibenzo[a,j]ksanten sentezinde metal triflat kullanılmıştır.

2-naftol ve 4-klorobenzaldehit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizörlüğünde çeşitli çözücülerle reaksiyona sokulmuştur [21]. Diğer çözücülerle karşılaştırılacak olursa $[\text{BPy}]\text{BF}_4$ ve $[\text{BmIm}]\text{PF}_6$ etkili çözücülerdir. Ürünün yalnızca $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ varlığında elde edildiği görülmüştür.

Aromatik aldehitler üzerinde değişiklikler yapılarak reaksiyonlar denenmiştir. Çeşitli substitue aldehitler denenerek reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Elektron verici grup içeren aldehitlerin kullanıldığı reaksiyonların daha saf ve verimi yüksek olduğu görülmüştür.

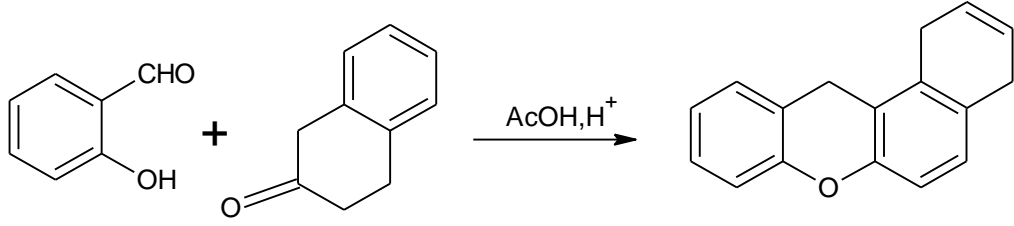


Şekil 2. 10 Metal triflat katalizörlü ortamda Benzoksanten elde edilmesi

2.2.3 Paladyum katalizörlü ortamda

Polisiklik ariltriflat esterlerin paladyum katalizörlüğünde; trietilortoformatlı ariloksimagnezyum reaksiyonları gibi çeşitli bilindik sentez yöntemleri vardır. Yine bunun gibi, asidik ortamlarda aldehit asetal ile dehidratasyon yoluyla aldehit ve 2-naftol ile ksanten elde edilir.

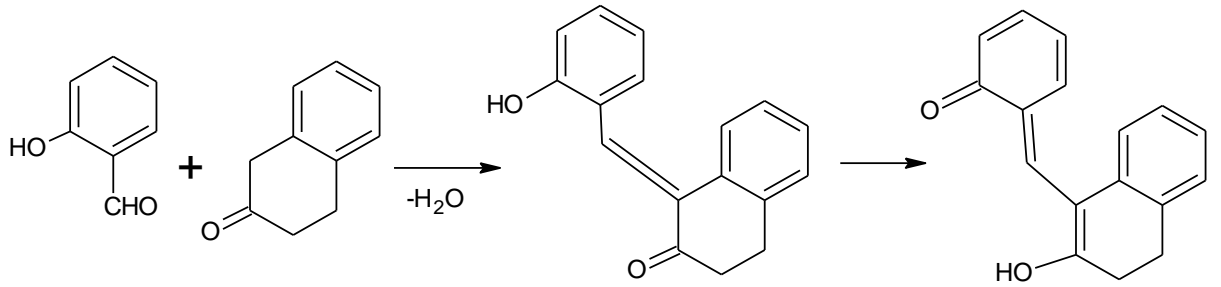
Bu metod da yeni bir yöntem olarak 12*H*-benzo[*a*]ksanten sentezi yayınlanmıştır ve asidik ortamda oldukça yüksek verimle çalışan 2-hidroksi arilaldehit, 2-tetralon' un reaksiyonu ile eldesidir.



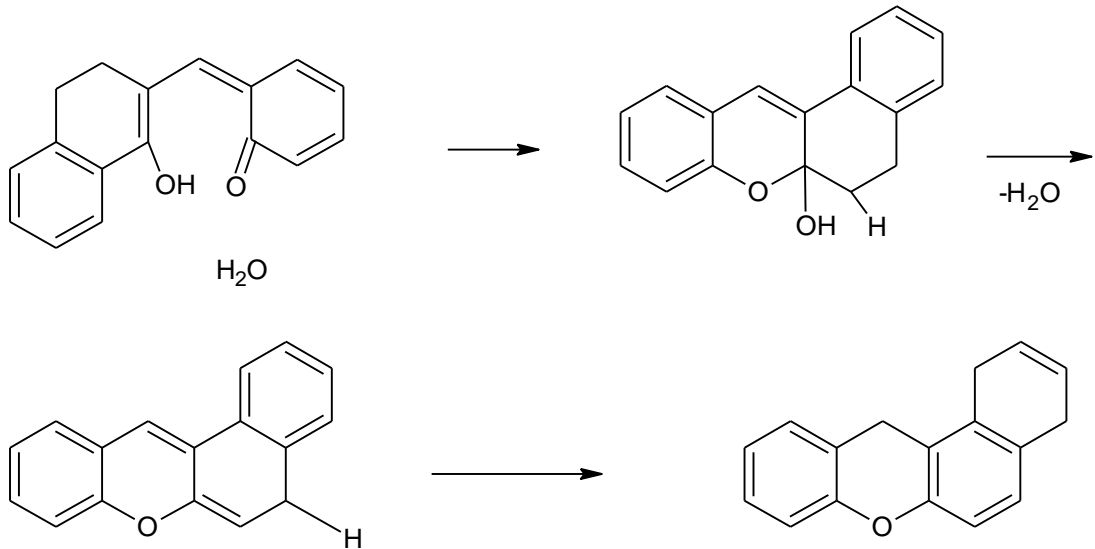
Şekil 2. 11 12H-benzo[a]ksanten elde edilmesi

Genel olarak elde edilen 12H-Benzo[a]ksanten-9 ürünü stabil olsada, atmosfer şartlarında oksidize olmaktadır. Fakat bu problem ürünün buzdolabı ortamında muhafaza edilmesiyle elimine olmuştur.

Bu reaksiyonun spesifik bazı aldehitlerle gerçekleştiği bilirse de 2-hidroksi oksi asetofenon ile benzer şartlarda % 24 verimle 12-metil-12Hbenzo[a] ksanten elde edilmiştir. Yine 2-tetralon ile 3 günlük bir reaksiyon süresi sonunda % 65 verimle de ksanten sentezlenmiştir.



Rotasyon



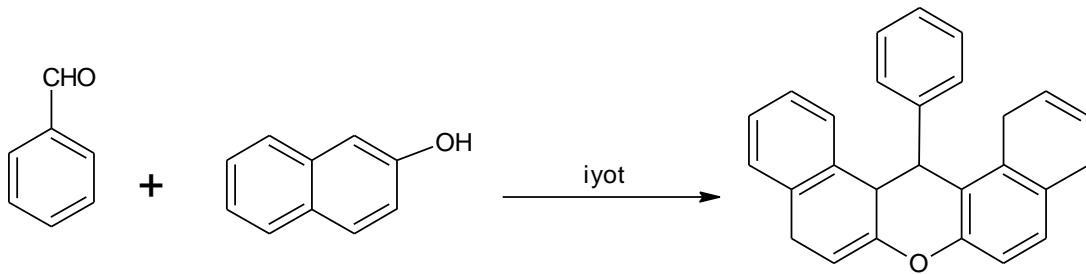
Şekil 2. 12 12H-benzo[a]ksanten elde edilmesi

2.2.4 İyot katalizörlü ortamda

Alkil-14*H* ya da Aril-14*H*-dibenzo[*a,j*]ksanten eldesinde aldehitler, 2-naftol ve p-toluen sülfonik asit 1,2-dikloroetan çözücüsünde ve çözücsüz ortamda reaksiyona sokulur ve bunun sonucunda verimlerin düşük çıktığı görülmüştür. Bu nedenle yeni katalizörler araştırılmaya devam edilmiş ve yüksek katodik aktivite, kolay elde edilebilirlik, kısa reaksiyon süresi içeren bir reaksiyon gerçekleştirmek amaçlı moleküler iyot kullanılmaya başlanmıştır. Bu moleküler iyot oldukça iyi bir katalizördür.

Yakın tarihte; moleküler iyot ve α -iyodasetat tarafından katalizlenmiş bir reaksiyon yayınlanmıştır.

İyot kullanılarak gerçekleştirilmiş organik sentezlerin transformasyonunda verimi oldukça yüksek ve kesin bir sonuç elde edilmiş Aril-14*H*-dibenzo[*a,j*]ksanten'e; araldehit, 2-naftol, ve katalitik bileşen iyot eklenerek ulaşılmıştır.



Şekil 2. 13 Aril-14*H*-dibenzo[*a,j*]ksanten elde edilmesi

2.2.5 İyonik sıvı ortamında

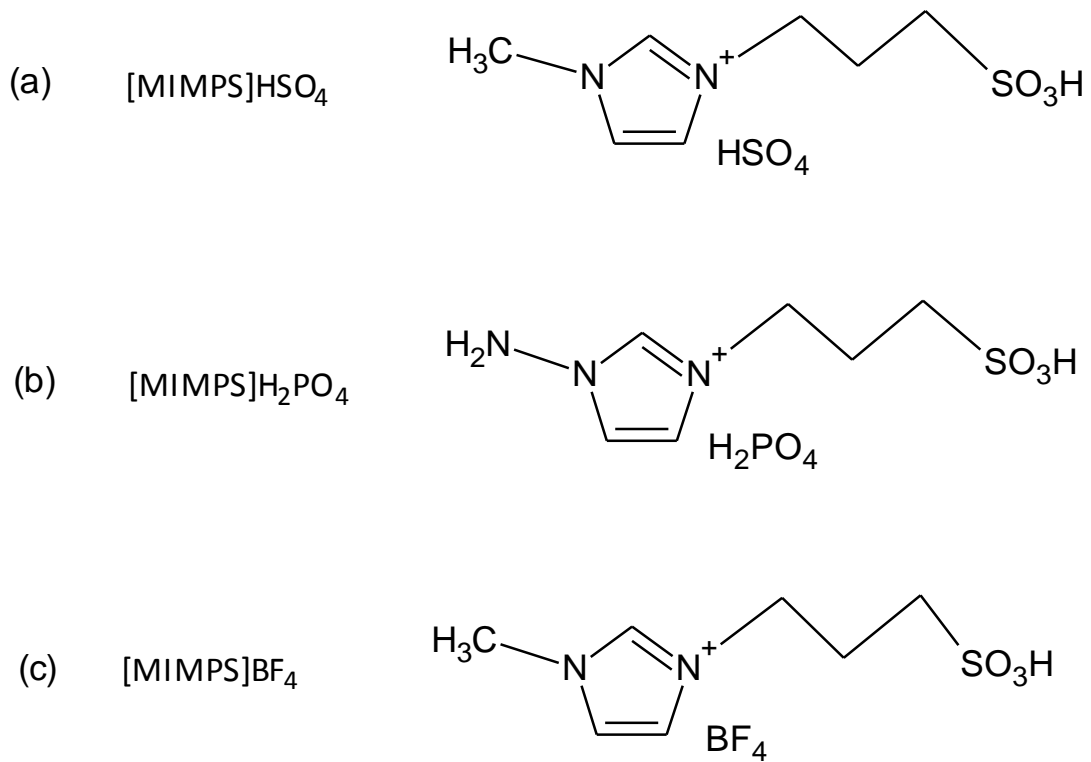
Son yıllarda; iyonik sıvılar organik sentezlerde yardımcı özelliklere sahiptirler, örneğin; iyi çözünme kabiliyeti, geniş sıvı oranı, ihmal edilebilir buhar basıncı, polaritesi, yüksek termal stabilitesi ve kolay geri dönüşebilir olması gibi. Buna rağmen iyonik sıvılar ilk olarak yeşil kimyaya yardımcı çözücüler olarak kullanıldılar fakat bugün kullanımları bu durumdan daha ileri bir seviyeye gelmiştir [22].

Erimiş tuzlar, sadece iyonlar içeren iyonik sıvılardır. Başlangıç maddelerinin dikkatli bir şekilde seçilmesi ile oda sıcaklığında ya da altında sıvı halde bulunan iyonik sıvıların hazırlanması mümkündür. İyonik sıvılar yeni maddeler değildir; bazıları örneğin, [EtNH₃][NO₃] erime noktası 120 °C olan ve uzun zamandır bilinen maddelerdir.

Uzun bir süre iyonik sıvıların sentetik kimyada kullanılabilecek çözücüler sınıfını oldukça genişletebilecek maddeler oldukları ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, bu konuda bulunan literatür kaynakları son birkaç yılda artmıştır.

14*H*-dibenzo[*a,j*]ksanten eldesinde; 2-naftol, aldehit, iyonik sıvı 100 °C 'da uygun zaman aralığında TLC ile kontrol edilerek karıştırılıyor.

Yani sıvıların gelişimleri hayranlık uyandırıcı seviyededir. Organik sentezlerde katalizör ve reaksiyon ortamı amaçlı kullanılan spesifik iyonik sıvılar aşağıdaki gibidir [23].

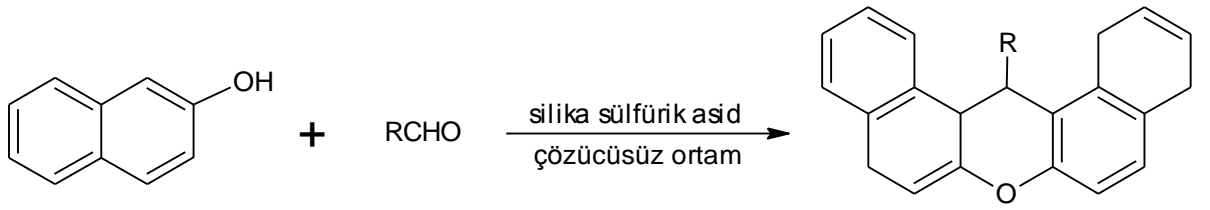


Şekil 2. 14 Reaksiyon ortamı amaçlı kullanılan spesifik iyonik sıvılar; (a) 1-metil-3(3-sülfopropil)-imidazolyum hidrojen sülfat, (b) 1-amino-3(3-sülfopropil)-imidazolyum dihidrojen fosfat, (c) 1-metil-3(3-sülfopropil)-imidazolyum tetrafloro borat

2.2.6 Silika Sülfürik Asit Katalizörlü Ortamda

Son zamanlarda silika sülfürik asit etkili bir katalizör olarak organik transformasyonlar da sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Uygun fiyat, kolay hazırlanma, geri dönüşüme uğrayabilme kolay elde (basit filtrasyon işlemiyle güvenli olarak hazırlanabilirler) gibi birçok tercih sebebi vardır.

2-naftol, aldehit ve silika sülfürik asit karışımı 80⁰ C 'da reaksiyona sokulup TLC ile reaksiyon kontrol edilerek karışım CHCl₃ ile yıkanarak çözücü uçurulmaktadır. EtOH ile kristallendirilerek saflaştırma işlemi yapılmaktadır [24].



Şekil 2.15 Silika sülfürik asit etkili bir katalizör ortamında ksanten eldesi

PİRAN VE KSANTEN TÜREVLERİNİN KULLANIM ALANLARI

Önemli heterohalkalı bileşiklerden olan Ksanten ve Benzoksanten antibakteriyel, antiviral ve antiinflamatuvar gibi çeşitli biyolojik özelliklere sahiptir. Bunun yanında bu bileşiklerden bazıları oksazolamin ve fotodinamik tedavi hareketlerini durdurmak için karşıt madde olarak, biyomoleküler bileşiklerin görünür hale getirilmesi için pH-duyarlı floresans malzemelerde ve spektroskopik özellikleri nedeniyle lazer teknolojisinde kullanılmaktadır [25], [26]. Ayrıca bu tür bileşiklerin oksidasyonu sonucu uğradığı değişim ile elde edilen ksantilyum tuzları da boya endüstrisinde kullanılmaktadır. Bu nedenlerden dolayı ksanten türevlerinin sentezi büyük önem taşımaktadır.

Ksanten esaslı bileşikler doğal kaynaklardan elde edilmişlerdir. Bitkilerden izole edilen bu pigmentler santalin pigmentleridir. Ksanten boyalar indigofera langeracemasa adlı bitkiden ekstrakte edilirler [27].

3.1 Biyolojik özellikleri

Flavon-8-asetik asit (FAA) birçok antikanser özellik gösteren molekül arasında kendine has özellikler göstererek antikanser özellikte liderlik edebilecek olan sentetik bir flavonoiddir. Bu molekülün ana karakteristik özelliği leukemia adı verilen hızlı büyüyen kanser hücrelerine karşı düşük aktivite göstererek etki etmesidir. Fakat göze çarpan bir durum vardır; yavaş büyüyen tümörler sitotoksik ilaçlara karşı hissizdir yani onlardan etkilenmemektedir. Diğer yandan; etkisinin az olduğunun görülmesine rağmen yüksek doz ve uzun süreli kullanım ile sonuç alınabilmektedir. Bunu üzerine FAA

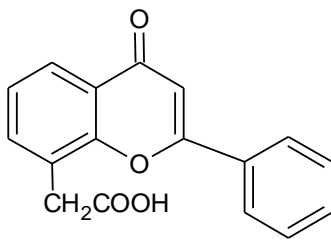
değerlendirmeye alınmış fakat maalesef aktivitesi klinik denemelerde onay görmemiştir.

FAA 'nın farmakolojik profili toksisite üzerinde dolaylı bir etki yapmasıdır. Bağışıklık sistemine etki eden bir bileşiktir ve FAA'nın tümör kan akışının azaltılmasına yol açtığı görülmüştür. FAA'nın çeşitli biyolojik değişimlere cevap oluşturduğu biliniyor ve kanserli bölgelere etki eden hücrelerinin aktivitesinde iyileştirme yaptığı ve kobay farelerde gerçekleştirilen denemelerde iyileştirici etkileri olduğu görülmektedir.

Kobay farelerde FAA ile ilgili ilaçların plazma NO₂/NO₃ konsantrasyonlarının da etkisi ile tümör hücrelerinin ilerlemesi ve direk hücre ölümleriyle yok edildiği ortaya çıkmıştır.

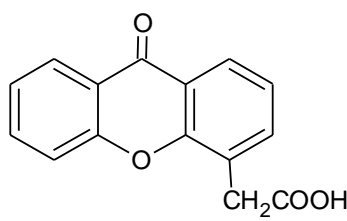
XAA ise FAA ile bağlantılı ve ksanten-1-4 asetik asit olarak adlandırılan bir çeşit flavon'dur. Yeni türevlerin araştırılmasında benzer bileşiklerin eldesinde lider özellik göstermektedir.

5,6-dimetil-ksanten-9-4-asetik asit (DMXAA) ise XAA türevlerinde daha kuvvetli bir bileşiktir ve FAA da görülmeyen ve insan hücreleri içinde kanserli hücrelerin yıkımını sağlamaya izin veren bir yapısı vardır. Bu nedenle son çalışmalarda DMXAA klinik denemelerde tercih edilen bir bileşik haline gelmiştir [28].



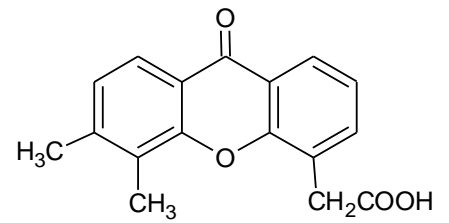
FAA

Şekil 3. 1 Flavon-
8-asetik asit



XAA

Şekil 3. 2 Ksanten-
1-4 asetik asit



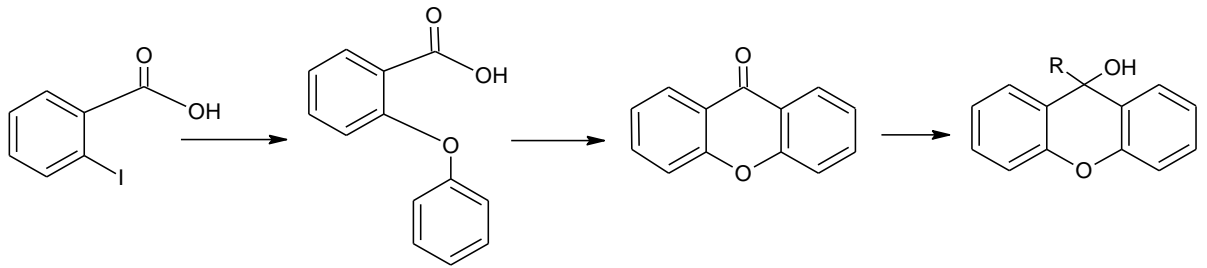
DMXAA

Şekil 3. 3 5,6-dimetil-
ksanten-9-4-asetik asit

Ksanton ve Ksantenler farklı fizikokimyasal ve farmakolojik özelliklere sahip trisiklik dibenzopiranlardır. Ksantonlar patojen olarak kullanılırlar bunun yanı sıra antioksidan, antineoplastik, ve antiinflamatuvar özellik göstermektedirler. Fakat ilaç proseslerinde mekanizmasının nasıl ilerlediği tam olarak belirlenememiştir. Son çalışmalar

ksantonların kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Mekanizmasının net olarak belirli olmamasına rağmen bu tür bileşiklerin kanser hücrelerinin DNA ' sına etki ettiği bilinmektedir.

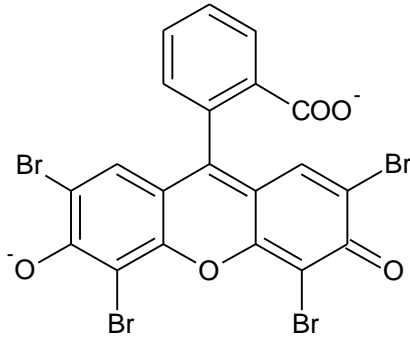
Ksantonlar formül olarak ksantenlerle alakalıdır. Ksantenlerin farmakolojik ajan olarak kanser hücrelerine etki ettiği bilinmektedir. Ksanton' dan Ksanten 'e dönüşme reaksiyonu aşağıdaki gibidir. Bu reaksiyonda başlangıç maddeleri olarak 2-iyodobenzoik asit ve 2-fenoksi benzoik asit kullanılmıştır [29].



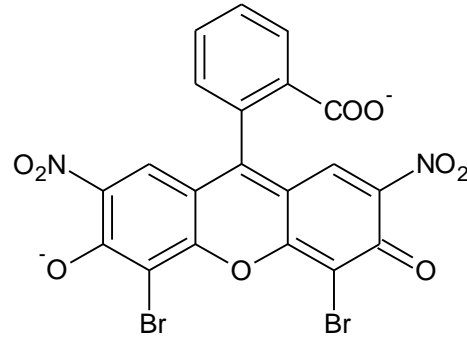
Şekil 3. 4 Ksanton' dan Ksanten 'e dönüşme reaksiyonu

3.2 Boyarmadde olarak kullanımı

3.2.1 Eosin



Şekil 3. 5 Eosin Y



Şekil 3. 6 Eosin B

Eosin katrandan elde edilen turuncu-pembe renkli bir boyadır.

Eosin boyasının mikroskopik incelemelerde en yaygın kullanım alanı, nötral boyaların yapısında yer almasıdır. En tanınmış nötral boyalar tiyazin ve ksanten grubunda yer alan boyar maddelerin karışımlarından oluşmaktadır. Ksanten-tiyazin grubu boyaların

en çok bilinenleri ve Türkiye'de kullanılanları, Giemsa, May Grünwa, WrightId, MacNeal, Jenner ve Leishman boyalarıdır. Bu boyalar, asidik-bazik, mavi-kırmızı komponentleri bünyelerinde muhafaza ederler. Dolayısıyla boyama metodundaki etap sayısı düşer.

Mikroskopide birden fazla etabı olan boyama prosedürlerinde de kullanılır. En çok kullanıldığı çok etaplı boyama metodları, tiyazin-ksanten hızlı boyamaları, Papanicolaou boyamaları ve hematoksilin-eosin boyamalarıdır.

Çok etaplı tiyazin-ksanten boyamalarında eosin boyası, tiyazin boyalarıyla birlikte bulunmaz. Ayrı bir çözelti şeklindedir. Türkiye'de son yıllardaki kullanımı çok yaygınlaşmaktadır. En tanınmışları Field ve Diffquick modifikasyonlarıdır.

Türkiye'de eosin boyasının en çok kullanıldığı çok etaplı boyama metodlarından biri Papanicolaou boyama metodudur. Bu metodun etaplarından birinde kullanılan EA boya çözeltilerinde (EA-36, EA-50, EA-65 vb.) diğer boyar maddelerle birlikte bulunur.

Hematoksilin eosin boyama metodu, hayvan (insan dahil) doku kesitlerinin incelenmesinde Türkiye'deki histopatoloji uzmanları tarafından çok kullanılmaktadır. Hücre sitoplazması, kollajen ve kas liflerini boyamak için genellikle hücre çekirdeğini boyayan hematoksilin ile birlikte kullanılır. Hematoksilinin de kullanıldığı ikili boyamaya hematoksilin ve eosin boyaması adı verilir. Bu boyamanın amacı, normalde şeffaf olan hücreleri mikroskop altında görüntüleyip dokuların yapısını inceleyebilmektir.

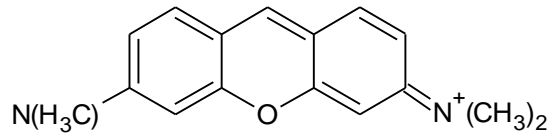
H ve E boyaması ile boyanmış dokularda stoplazma pembe-turuncu, hücre çekirdeği ise koyu mavi-mor görünür. Eosin aynı zamanda eritrositleri koyu kırmızıya boyar. Eosin, hücrenin bazik bölümlerin, boyayan asidik bir boyadır. Bunun tersine hematoksilin, hücrenin asidik bölümlerini boyayan bazik bir boyadır. Örneğin nükleik asitlerin (DNA ve RNA) yoğun şekilde buldukları hücre çekirdeği gibi.

Eosin ile boyanan yapılara "eosinofilik" denir.

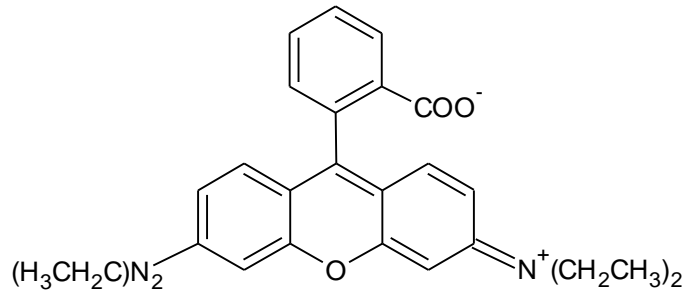
Aslında eosin adı, birbirine benzer iki farklı maddeye verilmiştir. Eosin Y floresinin tetrabromo türevidir. Eosin B ise floresinin dibromo dinitro türevidir. Bu maddelerden

daha yaygın şekilde kullanılan **eosin Y** (aynı zamanda **eosin Y ws**, sarımtrak eosin, Asit Kırmızı 87, C.I. 45380, bromoeosine, bromofluoreseik asit, D&C Red No. 22 isimleriyle de anılır), boyadığı yapılara biraz daha sarı bir renk verir. Diğer eosin, yani **eosin B** (mavimtrak eosin, Asit Kırmızı 91, C.I. 45400, Safrozin, Eosin Scarlet ya da imparatorluk kırmızısı) ise çok hafif bir maviliğe sahiptir. Her iki boya da birbirinin yerine kullanılabilir ve belli bir deney için bunlardan birinin seçimi tamamen kişinin tercihinine kalmıştır.

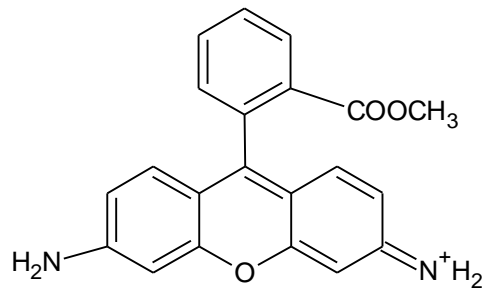
Aşağıda boya sektöründe kullanılan çeşitli ksanten boyaların formülleri verilmiştir [30].



Şekil 3. 7 Pironin Y

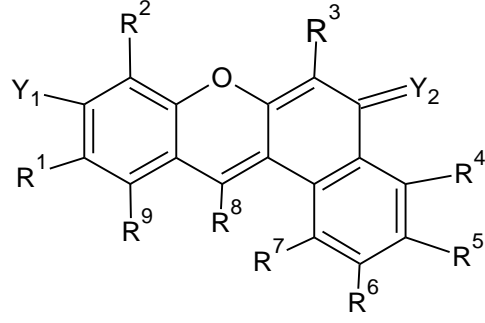


Şekil 3. 8 Rodamin B



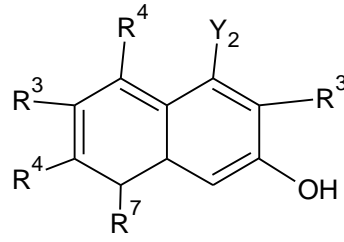
Şekil 3. 9 Rodamin 123

Asimetrik monobenzoksanten bileşikleri floresans boya olarak kullanılmaktadırlar. Aşağıda genel formülü verilen ksanten boyada;



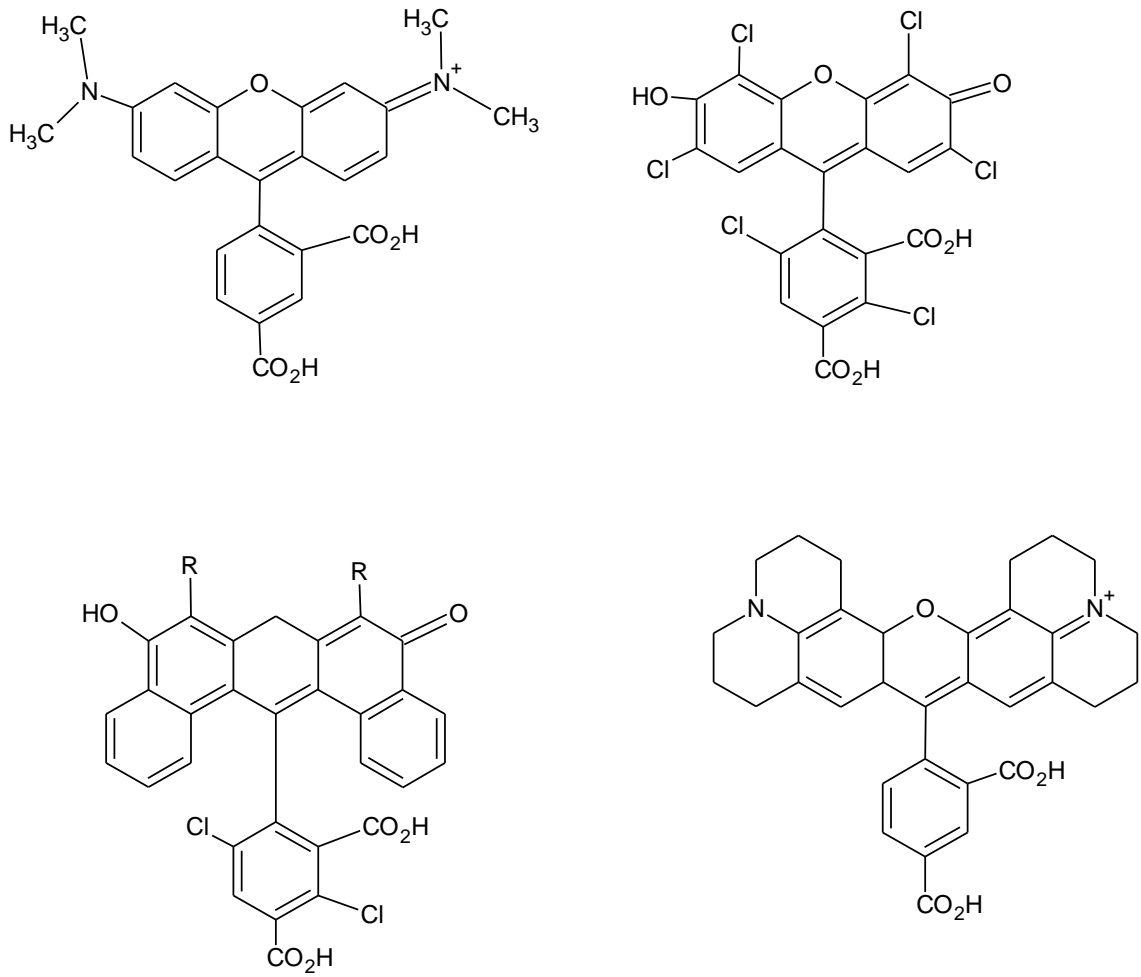
Şekil 3. 10 Genel ksanten boyar madde yapısı

Y_1 Y_2 , hidroksil amino , iminyum ya da oksijen olabilmektedir. R^3 R^8 ise hidrojen, florin, klorin, alkil, alkin, sülfonat, amino, amido nitril, alkoksi bağlı gruplar olabilirler ve R^2 ise asetilen, alkan, alken, siyano, substitue fenil olabilmektedir. Bu asimetrik benzoksanten genel formülü;



Şekil 3. 11 Asimetrik benzoksanten genel yapısı

Patenti alınmış birkaç ksanten boya formülü aşağıdaki gibidir.



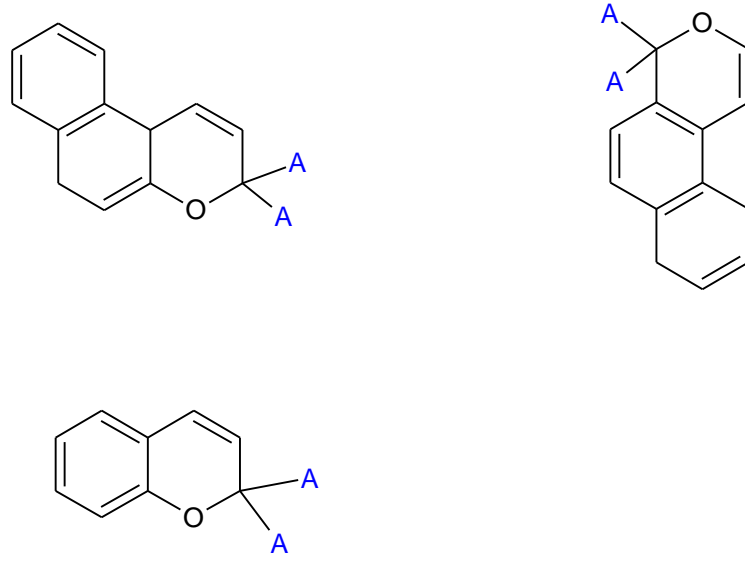
Şekil 3. 12 Çeşitli ksanten boya formülleri

3.3 Güneş ışığına karşı koruyucu özellik

Son yıllarda nafto, benzopiran, spirooksazin, spiropiran gibi fotokromik özellik gösteren bileşikler akademik ve endüstriyel araştırma gruplarınca oldukça sık incelenmektedir.

Bu tür moleküller elektromanyetik radyasyon ile farklı absorpsiyon spektrumlarında bulunan 2 maddenin ayırt edilebilmesinde yardımcıdırlar.

Eğer maddenin absorpsansı görünür bölge spektrumu dahilinde ise sonuç olarak koyu halkalar madde üzerinde gözlemlenebilir. Bu maddelerin bu gibi özellikleri güneş ışığından koruyan güneş gözlükleri yapımında kullanılmaktadır [31].



Şekil 3. 13 2H-1-benzopiran

3.4 Kriminalistik incelemelerde

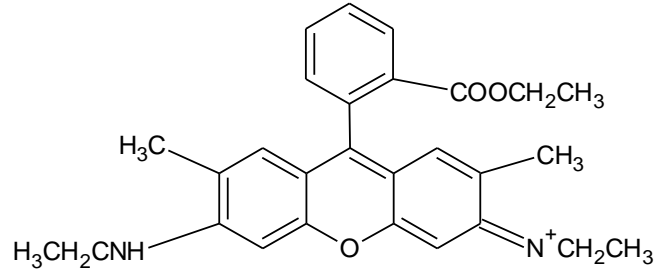
Rhodamine 6G (R6G) latent parmak izlerinin geliştirilmesinde kriminalistler tarafından kullanılan popüler bir kimyasaldır. Sıvı olarak spreyleme şeklinde ya da toz formunda manyetik parmak izi tozlarıyla birlikte kullanılabilen reaktif kimyasal bir boyar maddedir. Bu reaktif UV ışığa duyarlıdır ve dalga boyu ayarlanabilen ışık kaynakları kullanılarak gözlemlenir ve fotoğraflandırılır. Kullanım kolaylığından dolayı son zamanlarda ilgi duyulmaktadır.

Kanıt ilk olarak, siyanoakrilat buharına maruz bırakıldıktan sonra görünmeyen parmak izleri, muhtevastaki karboksilli asitler ile amino asitlerin varlığında bir polimerleşme reaksiyonu sonucu beyaz renkli kalıntılar halinde görünür hale gelebileceği gibi şeffaf

renkte de gelişebilir. Bu işlemten sonra materyalin tüm yüzeyi R6G çözeltisi ile boyanır ve yıkanır. Daha sonra dalga boyu ayarlanabilen ışık kaynağı ile tarama yapılarak floresans yapan izler tespit edilir.

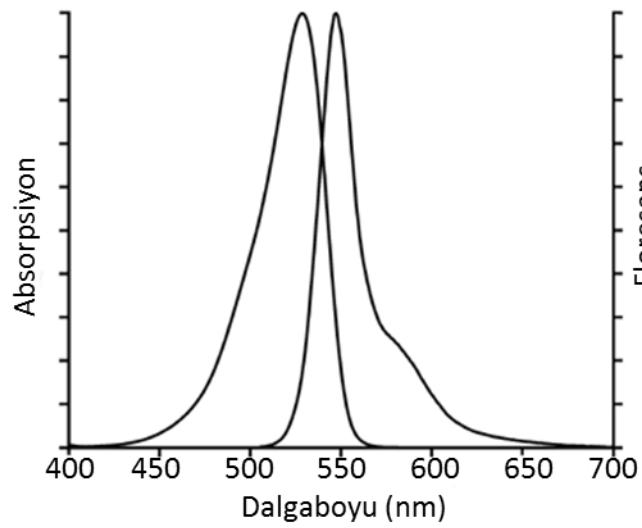


Şekil 3. 14 R6G uygulaması ve gözlemlenen parmak izi



Şekil 3. 15 Rodamin 6G

R6G' nin 550 nm dalga boyunda maksimum floresans yaptığı görülmektedir [32].



Şekil 3. 16 R6G floresans spektrumu

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

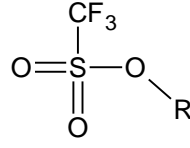
4.1 Giriş

Piran ve benzo türevleri antibakteriyel, antiviral, anti-inflammatuar gibi pek çok biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Ayrıca boya endüstrisinde de kullanılırlar. Bu nedenle bu tür bileşiklerin sentezleri için verimli, çevre dostu yöntemler geliştirmeye çalışılmaktadır.

Çalışmalarımızda, bu bileşik sınıfına katkıda bulunmak için 2-naftol, diketon (1,3-indandion veya 1,3-sikloheksandion) ve substitue aromatik aldehytlerin çözücülü ortamda, katalitik halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirildi.

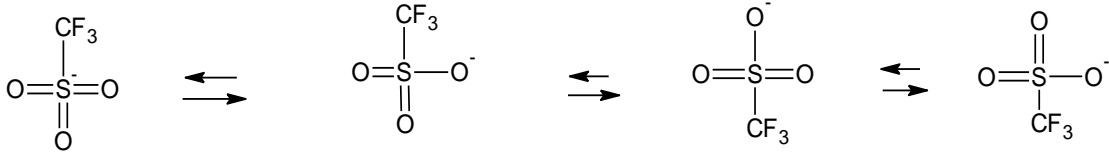
Yeni tip Lewis asidi olan nadir toprak elementlerinin triflatlarından; $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ katalizör olarak kullanıldı. Benzaldehit, 4-nitrobenzaldehyt, 4-metoksibenzaldehyt, 3-tiyofenkarbaldehyt, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehyt, 4-metil-3-tiyofenkarbaldehyt başlangıç maddeleri olarak seçildi. Çözücü olarak 1,2-dikloroetan kullanıldı. 1,2-dikloroetanlı ortamda aldehid, diketon, 2-naftol gerisoğutucu altında yaklaşık 60°C 'de 5 saat kaynatılarak halka kapanması reaksiyonu sonucu substitue naftopiran bileşikleri elde sentezlendi.

4.2 Triflatlar



Şekil 4. 1 Triflat yapısı

Triflat, trifluorometansülfonat CF_3SO_3 olarak bilinir. R kısmı hariç OTf kısaltması ile gösterilir. Organik reaksiyonlarda kolay ayrılan bir gruptur. Bu grubun tuzları oldukça dayanıklı ve erime noktaları 350°C üstündedir. Lantanit triflatlar $\text{La}(\text{OTf})_3$ ($\text{Ln}=\text{La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Y}$) ise organik reaksiyonlarda Lewis asit katalizörlerinin yerini almışlardır.



Şekil 4. 2 Triflatların rezonans yapıları

Triflatların bir Lewis asidi olarak organik sentezlerde kullanıldığı, ilk defa 1993 yılında, Shu Kobayashi tarafından duyurulmuştur. Nadir toprak elementlerinin triflatları mükemmel bir katalizör olarak birçok C-C bağı oluşumu reaksiyonlarını katalizleyebilmektedir. Diğer Lewis asitleriyle kıyaslandığında çok daha kullanışlı olan bu katalizörlerin belirli etkin miktarları reaksiyonun tamamlanması için yeterli olmaktadır. Bu miktar genellikle % 5-10 mol veya yavaş ilerleyen bazı substratlarda %20 mol olmaktadır. Diğer Lewis asitleri C-C bağı oluşturma reaksiyonlarını katalizlerken bu reaksiyonlar zorlayıcı koşullarda ve susuz ortamda gerçekleştirilir. Çünkü Lewis asitleri suya karşı duyarlıdır ve su ile hemen reaksiyon vermesi sonucunda deaktive olurlar. Böylece substratla istenen reaksiyon gerçekleşmez. Sentezlenen ilk triflat olan $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ile yapılan reaksiyonlar ise daha ılımlı koşullarda gerçekleşir.

Ayrıca $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ sulu ortamda da karbonil bileşiklerini aktive edebilir. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ile Aldol reaksiyonları, Michael reaksiyonları, alilleşme reaksiyonları, Diels- Alder reaksiyonları daha yumuşak koşullarda ve daha yüksek verimle gerçekleşebilmektedir. Triflatların bir

başka avantajı da kullanıldıktan sonra geri kazanılabilmemesidir. Bu da yeşil kimya açısından tercih edilme sebebidir.

4.3 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	KATALOG NO	FİRMA ADI
Benzaldehit	801756	Merck
4-nitrobenzaldehit	806766	Merck
4-metoksibenzaldehit	822314	Merck
3-tiyofenkarbaldehit	A14628	Alfa Aesar
5-bromo-2-hidroksibenzaldehit	820223	Merck
4-metil-3-tiyofenkarbaldehit	A14628	Alfa Aesar
2-naftol	106234	Merck
1,3-indandion	820698	Merck
1,3-sikloheksandion	820367	Merck
Cu(OTf) ₂	1011452	Merck
Etil asetat	Teknik
n-Hekzan	Teknik
Toluen	108323	Merck
1,2-dikloroetan	2034581	Fluka
Diklorometan	V9f964249G	Carlo ERBA
Silikajel-60	107734	Merck
Deniz Kumu	107.711	Merck
TLC Tabaka	105554	Merck

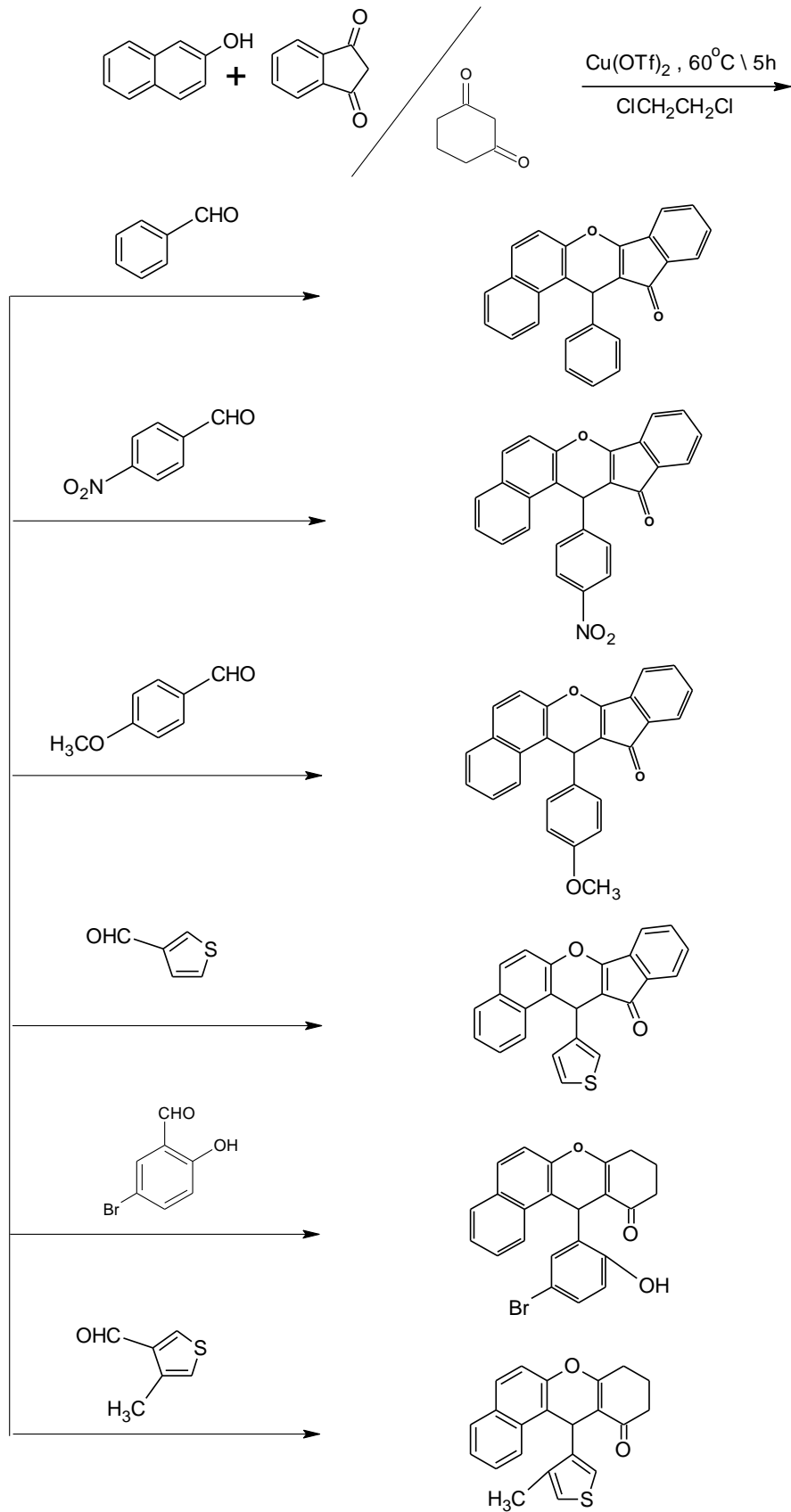
Çizelge 4. 1 Kullanılan kimyasal maddeler

4.4 Kullanılan cihaz ve yardımcı gereçler

Bileşiklerin çözücüsünden ayırma işlemleri ve çözücülerin geri kazanılması amacıyla, "Heidolph marka RV Laborota 4000 model" döner buharlaştırıcı kullanılmıştır. Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60 (70-230 mesh); TLC"de fluoresans indikatörlü "Merck 5554" silikajel tabakalar ile "Camag (254/366 nm)" UV lamba kullanıldı. İnfrared (FTIR) spektrumları "Philips PU 9714" cihazıyla, "Perkin-Elmer Spectrum One" programı kullanılarak, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümental Analiz Laboratuvarı'nda alınmıştır. Nükleer Manyetik Rezonans spektrumları (^1H ve ^{13}C) Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü Laboratuvarı'nda "Bruker Avance ω 500 MHz", cihazı ile kloroform-d (CDCl_3)' de alınmıştır. Kütle Spektrumları (MS) İstanbul Üniversitesi İleri Teknikler Laboratuvarı'nda "Finnigan Trace DSQ" cihazı ile alınmıştır. Ayrıca saflaştırılan maddelerin erime noktaları "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası tayin etme cihazında açık kapiler tüplerle yapılmıştır.

4.5 Genel yöntem

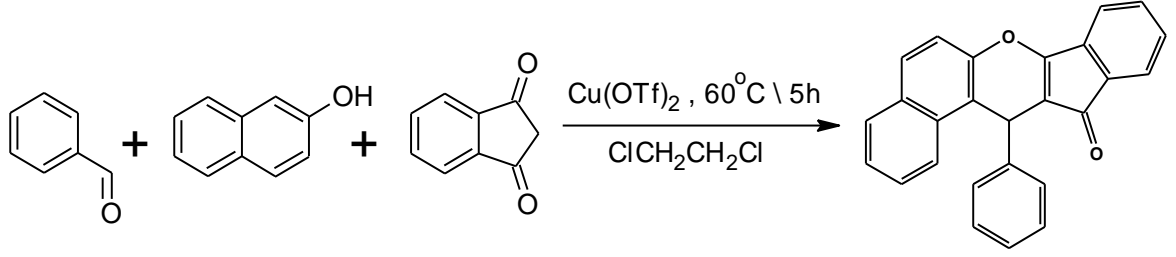
2-naftol (1 mmol), aromatik aldehid (1 mmol), diketon (1,1 mmol) ve $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0,1 mmol), 2ml 1,2-dikloroetan içinde 60°C 'de 5 saat karıştırılarak geri soğurucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun sona erip ermediği başlangıç maddeleri ile TLC kontrolü yapılarak saptandı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra bir miktar su eklenip etilasetat ile (3 x 10 mL) çekildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, süzüldü, ham ürün döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçurularak elde edildi. EA/Hz çözücü karışımı ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı.



Şekil 4. 3 Genel reaksiyon şeması

4.5.1 Bileşik 1 (C₂₆H₁₅O₂)

13- Fenil- indeno [1,2-b] nafto[1,2-e] piran-12 (13H) – on



Şekil 4. 4 Bileşik 1' in elde edilmesi

Sarı renkli kristaller, Erime noktası: 182 °C

Yürütücü çözücü: 5 Hekzan/ 1 Etilasetat

4.5.1.1 Spektroskopik Veriler

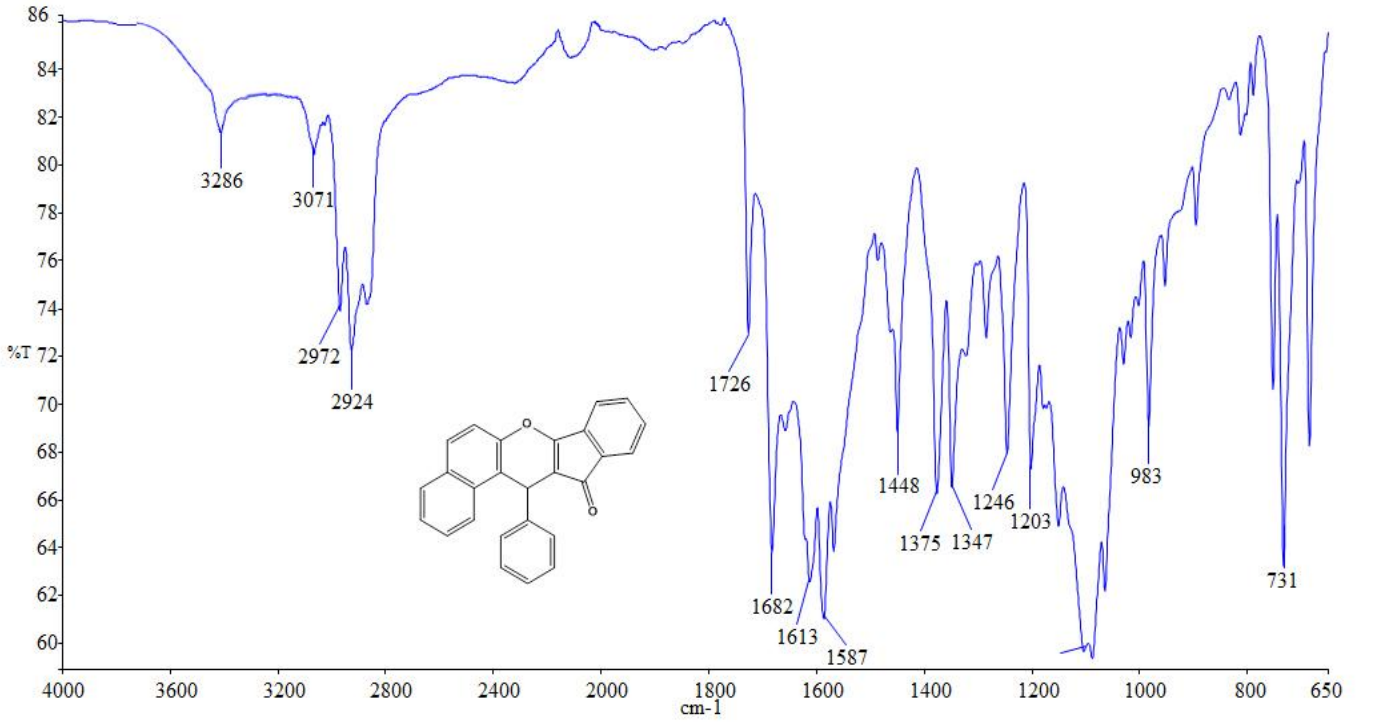
FTIR(ATR)U = 3071 (aromatik C – H gerilimi), 2924 (alifatik C – H gerilimi), 1726 (C = O gerilimi), 1613, 1587 (aromatik C = C gerilimleri), 1448, 1375 (alifatik düzlem içi C – H eğilimleri), 752 (p-süstitüe aromatik halka) cm⁻¹.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ = 6.39 (s, 1H), 6.92-6.98 (t, 3H), 7.09-7.12 (t, 3H), 7.32-7.55 (m, 4H), 7.60 (d, j=8.80 Hz, 2H), 7.71-7.74 (d, j=8.9 Hz, 2H), 7.76-7.79 (d, j=8.0 Hz, 2H), ppm.

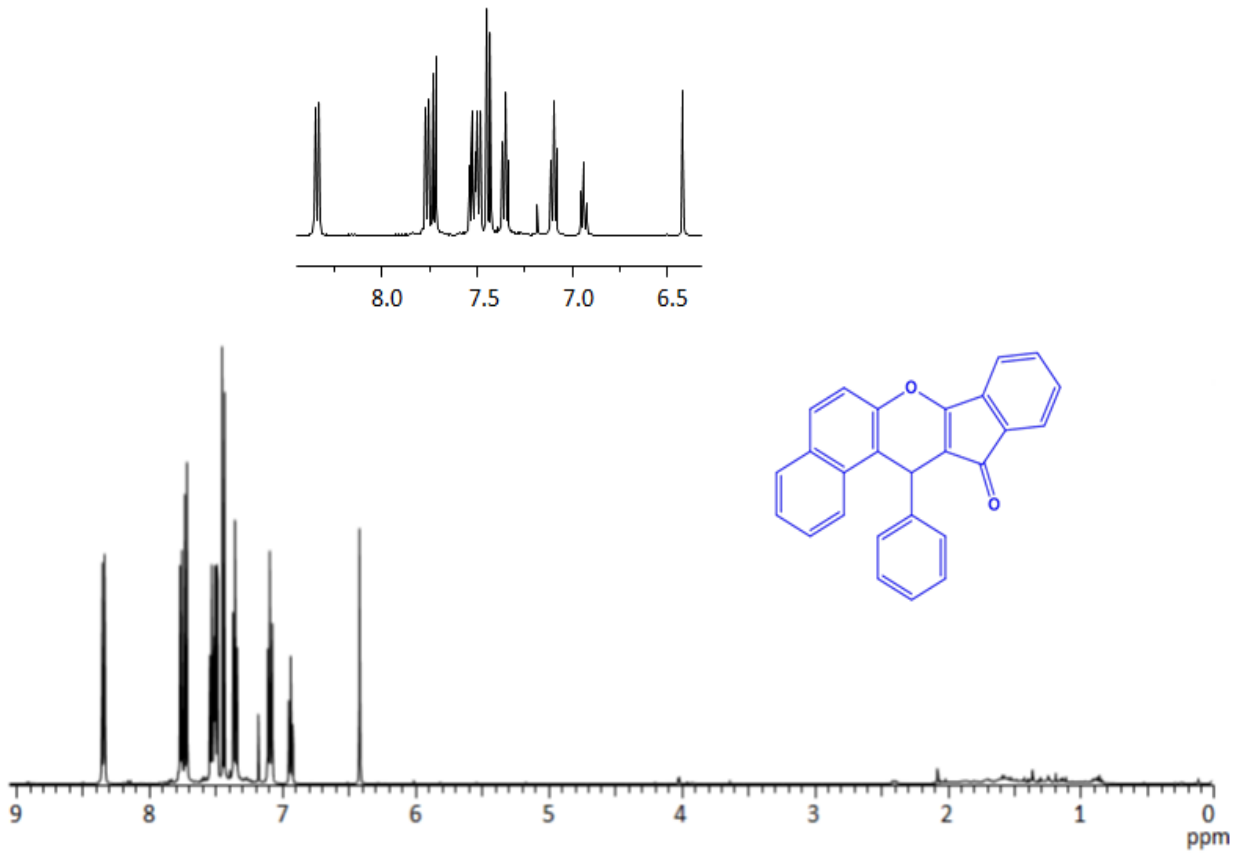
¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ = 37.95, 117.22, 117.93, 118.18, 121.71, 122.61, 124.28, 124.47, 126.70, 126.94, 127.14, 128.18, 128.39, 128.50, 128.71, 128.77, 129.03, 129.24, 129.51, 130.96, 131.06, 144.92, 148.62 ppm.

GC-MS (CH₂Cl₂) : 41.854 dakika

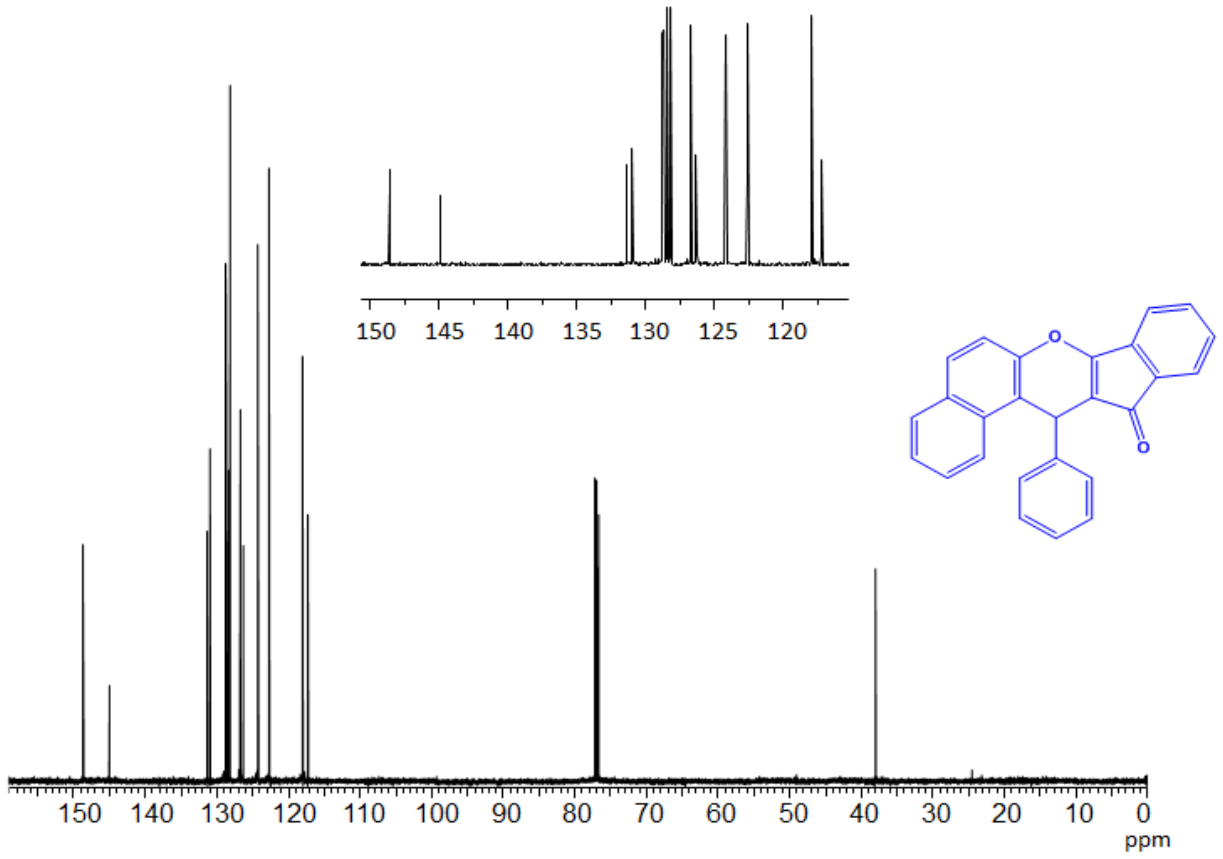
MS (EI, 70 eV) m/z: 360 (M⁺), 331 (M⁺-CO), 283 (M⁺-C₆H₅)



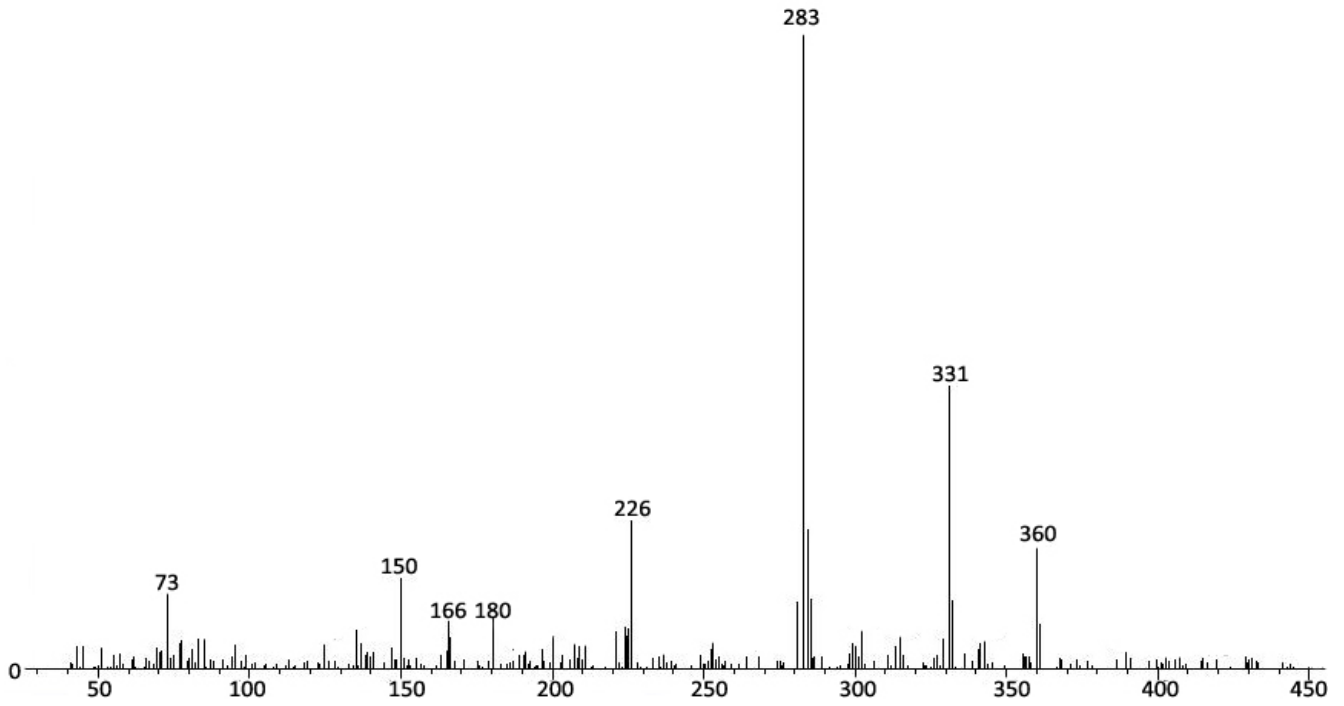
Şekil 4. 5 Bileşik 1'e ait IR spektrumu



Şekil 4. 6 Bileşik 1'e ait ¹H NMR spektrumu



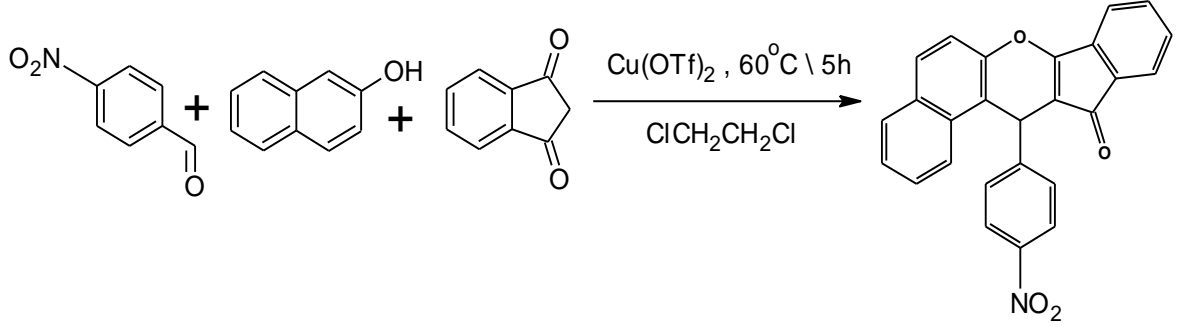
Şekil 4. 7 Bileşik 1'e ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4. 8 Bileşik 1'e ait MS spektrumu

4.5.2 Bileşik 2 (C₂₆H₁₅NO₄)

13 - (4-Nitrofenil) - indeno [1,2-b] nafto[1,2-e] piran-12 (13H) – on



Şekil 4. 9 Bileşik 2' nin elde edilmesi

Sarı renkli kristaller, Erime noktası: 240-241 °C

Yürütücü çözücü: 3 Hekzan/ 1 Etilasetat

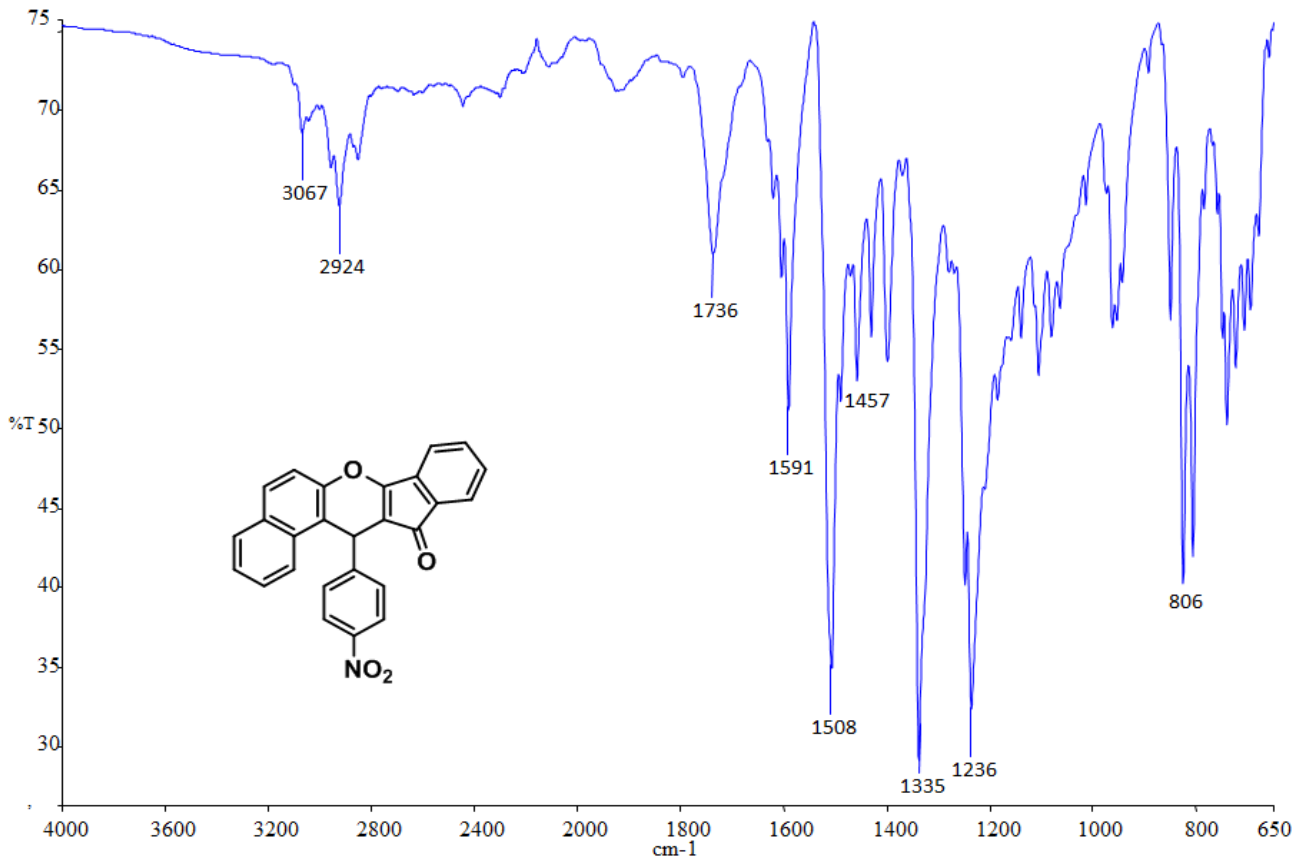
4.5.2.1 Spektroskopik Veriler

FTIR(ATR)U = 3067 (aromatik C – H gerilimi), 2924 (alifatik C – H gerilimi), 1736 (C = O gerilimi), 1591 (aromatik C = C gerilimleri), 1508, 1457 (alifatik düzlem içi C – H eğilimleri), 1336 (-NO₂ gerilimi), 806 (paradisüstitüe) cm⁻¹.

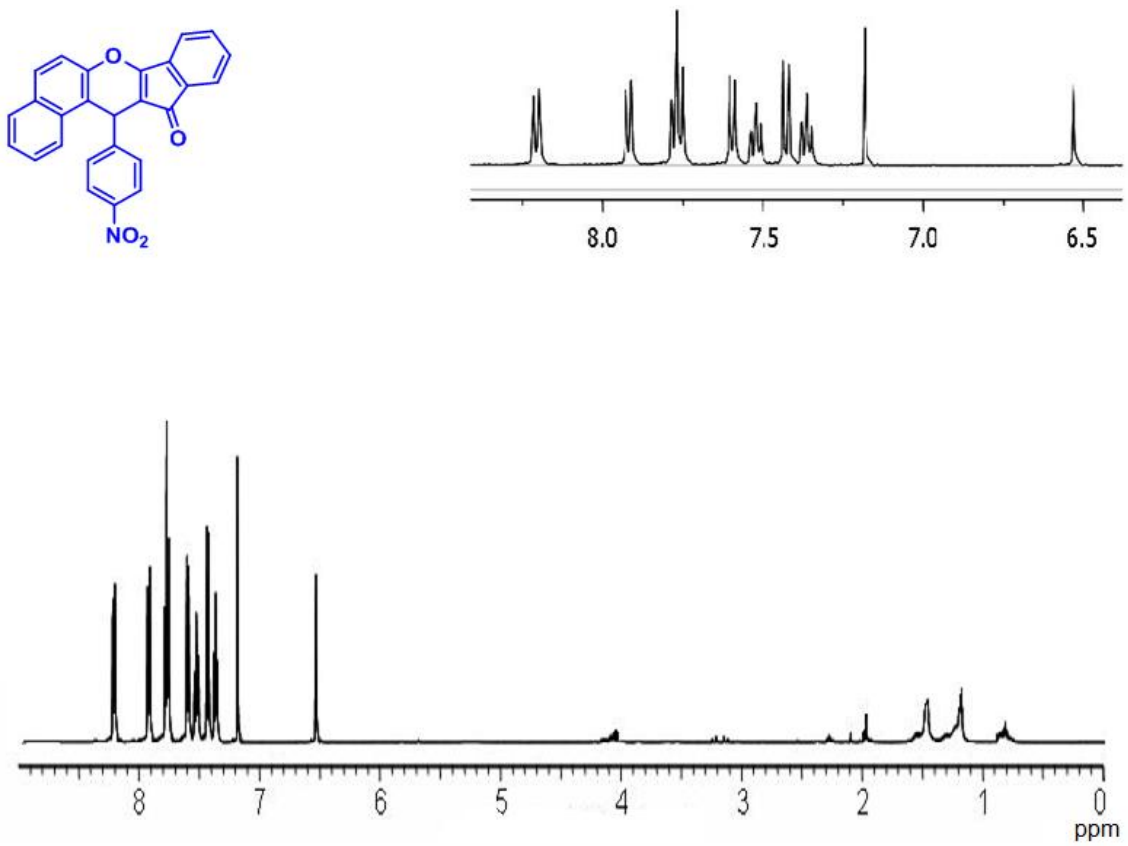
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ = 6.51 (s, 1H, CH), 7.33-7.39 (m, 6H, aromatik), 7.42-7.76 (d, j=8.94 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H, aromatik), 7.60 (d, j=8.80 Hz, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.93 (d, j=8.8 Hz, 1H), 8.22 (d, j=8.5 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ = 37.0, 115, 117, 121, 123, 124, 126, 127, 129, 131, 142, 145.20, 145.30, 147, 153 ppm.

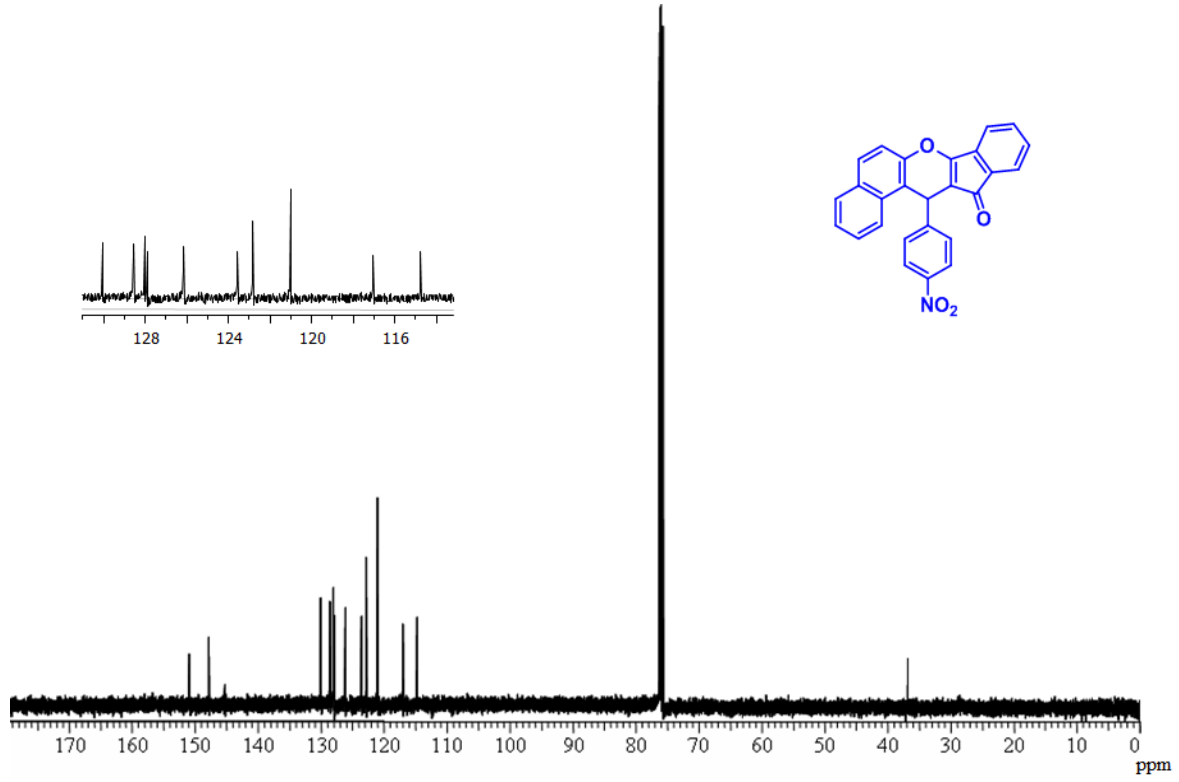
MS (EI, 70 eV) m/z: 405 (M⁺)



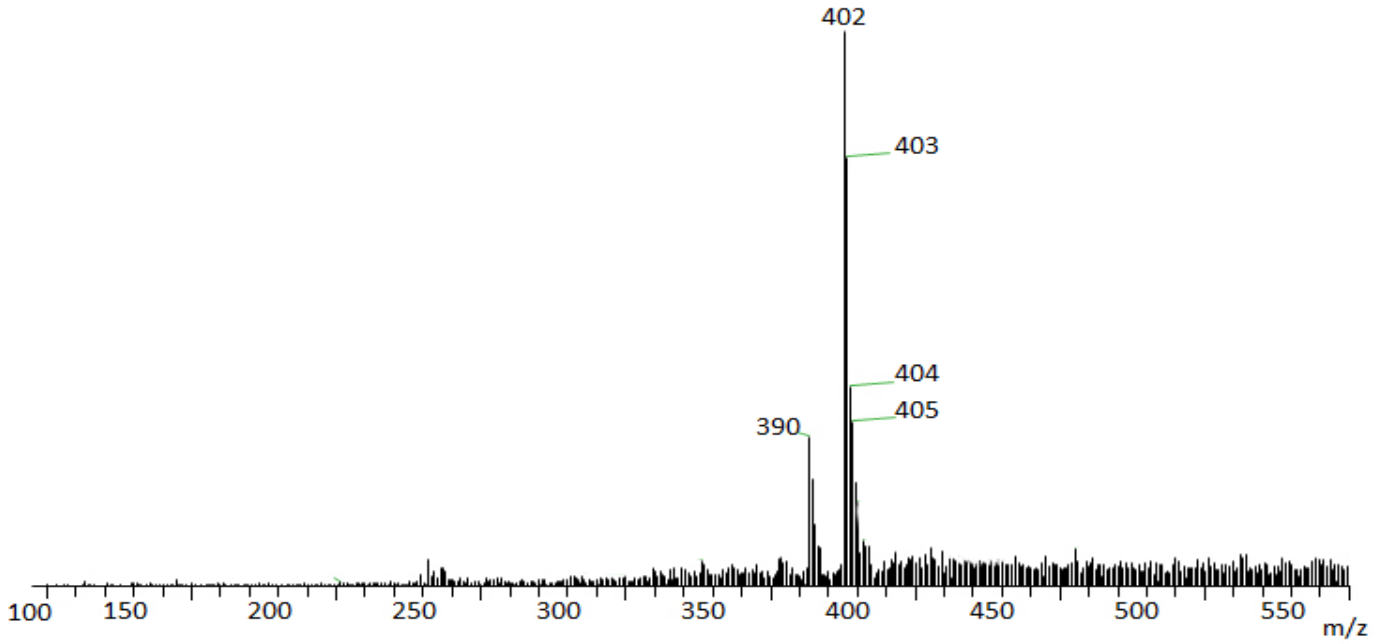
Şekil 4. 10 Bileşik 2'ye ait IR spektrumu



Şekil 4. 11 Bileşik 2'ye ait ^1H NMR spektrumu



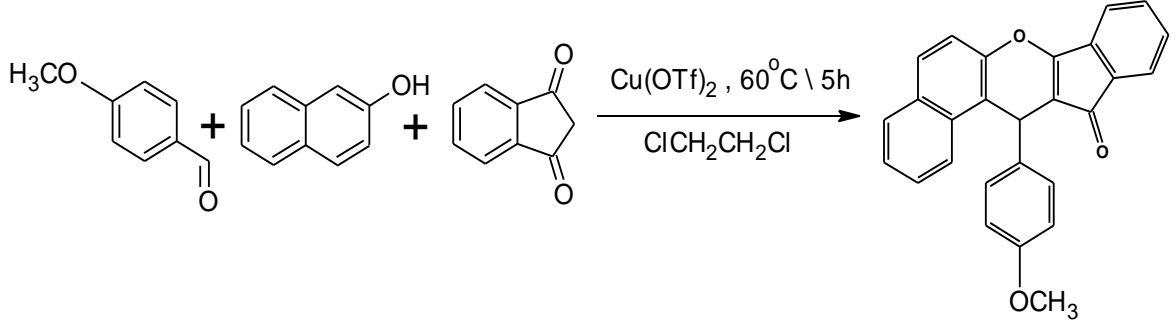
Şekil 4. 12 Bileşik 2'ye ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4. 13 Bileşik 2'ye ait MS spektrumu

4.5.3 Bileşik 3 (C₂₇H₁₈O₃)

13 - (4-Metoksifenil) - indeno [1,2-b] nafto[1,2-e] pıran-12 (13H) – on



Şekil 4. 14 Bileşik 3' ün elde edilmesi

Sarı renkli kristaller, Erime noktası: 225- 226 °C

Yürütücü çözücü: 5 Hekzan/ 1 Etilasetat

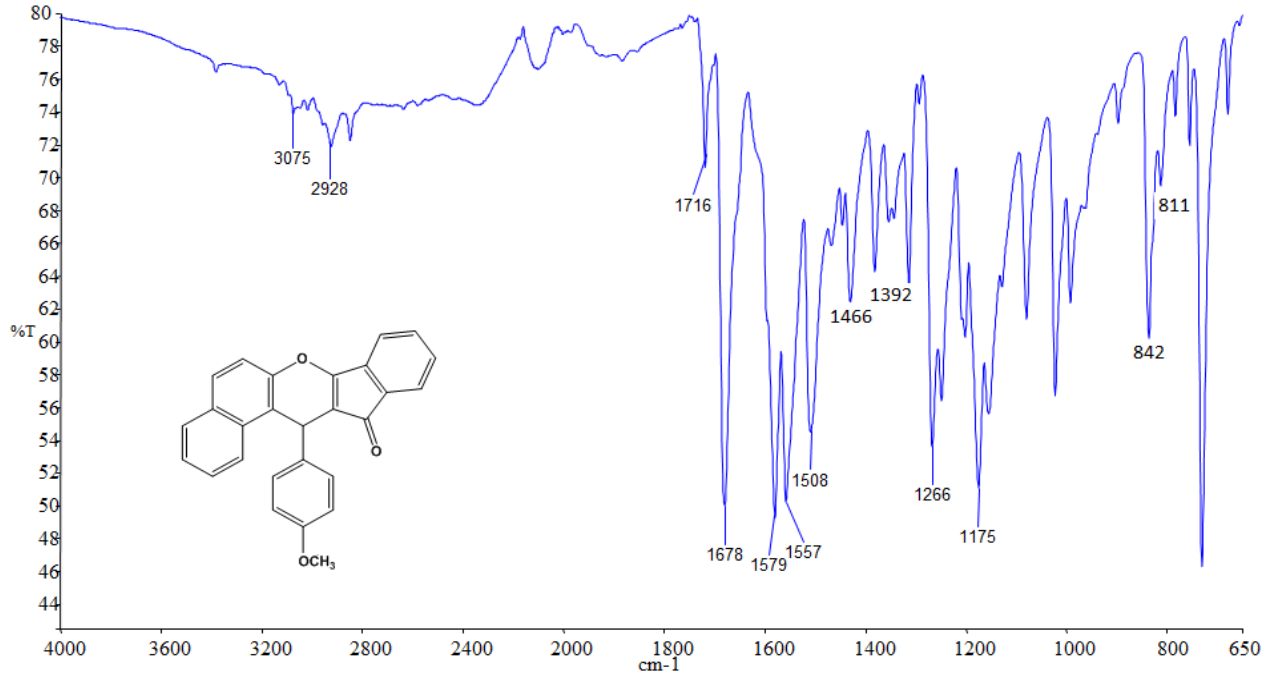
4.5.3.1 Spektroskopik Veriler

FTIR(ATR)U = 3075 (aromatik C – H gerilimi), 2928 (alifatik C – H gerilimi), 1716 (C = O gerilimi), 1579, 1557 (aromatik C = C gerilimleri), 1508, 1466, 1392 (alifatik düzlem içi C – H eğilimleri), 842, 811 (p – disüstitüe aromatik halka düzlem dışı C – H eğilimleri) cm⁻¹.

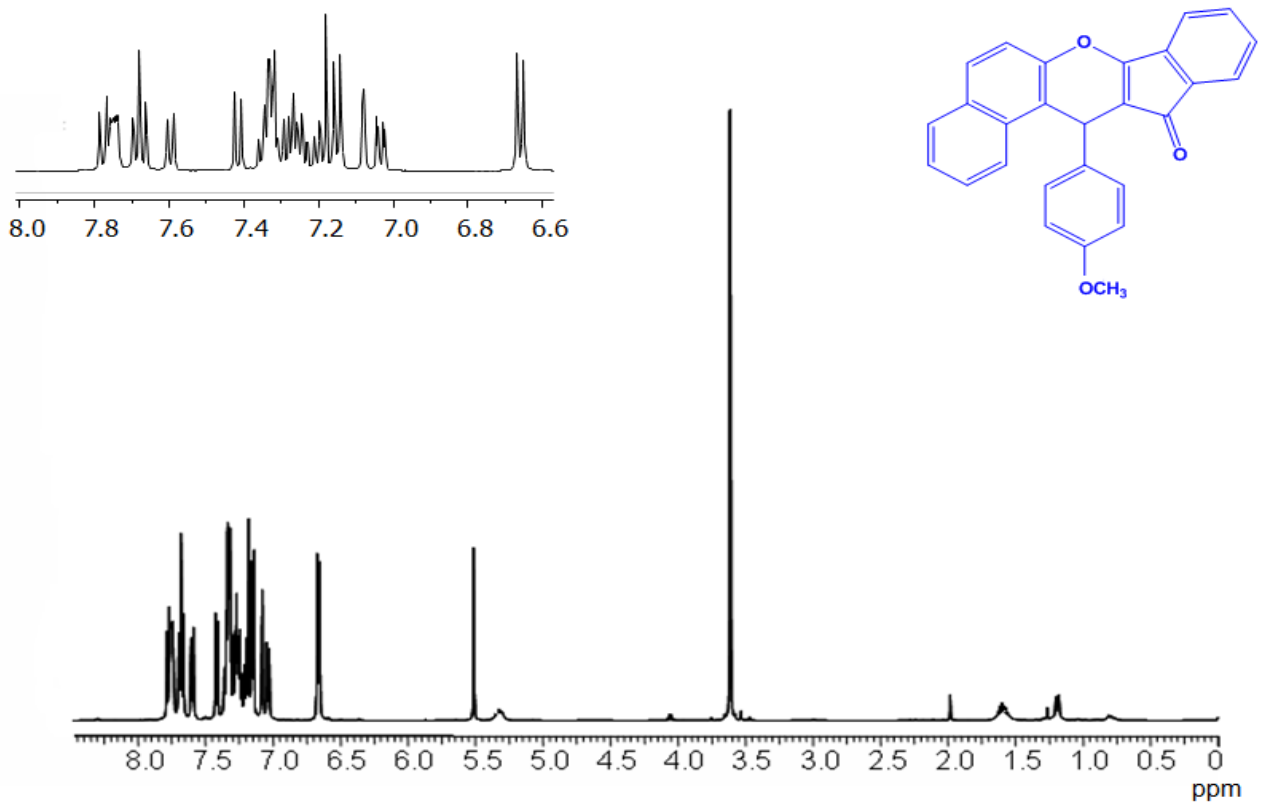
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ = 3.65 (s, 3H), 5.52 (s, 1H), 6.64-6.72 (d, j= 8.0 Hz, 2H), 6.90- 7.37 (m, 6H), 7.41-7.45 (d, j=8.90 Hz, 1H), 7.58-7.81 (m, 3H) ppm.

¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ = 34.86, 55.16, 109.49, 113.95, 116.91, 117.75, 118.29, 121.72, 123.58, 124.46, 125.26, 127.14, 128.9+1, 130.12, 131.88, 131.94, 132.40, 134.60, 136.97, 148.98, 153.46, 158.11, 167.24, 192.74 ppm.

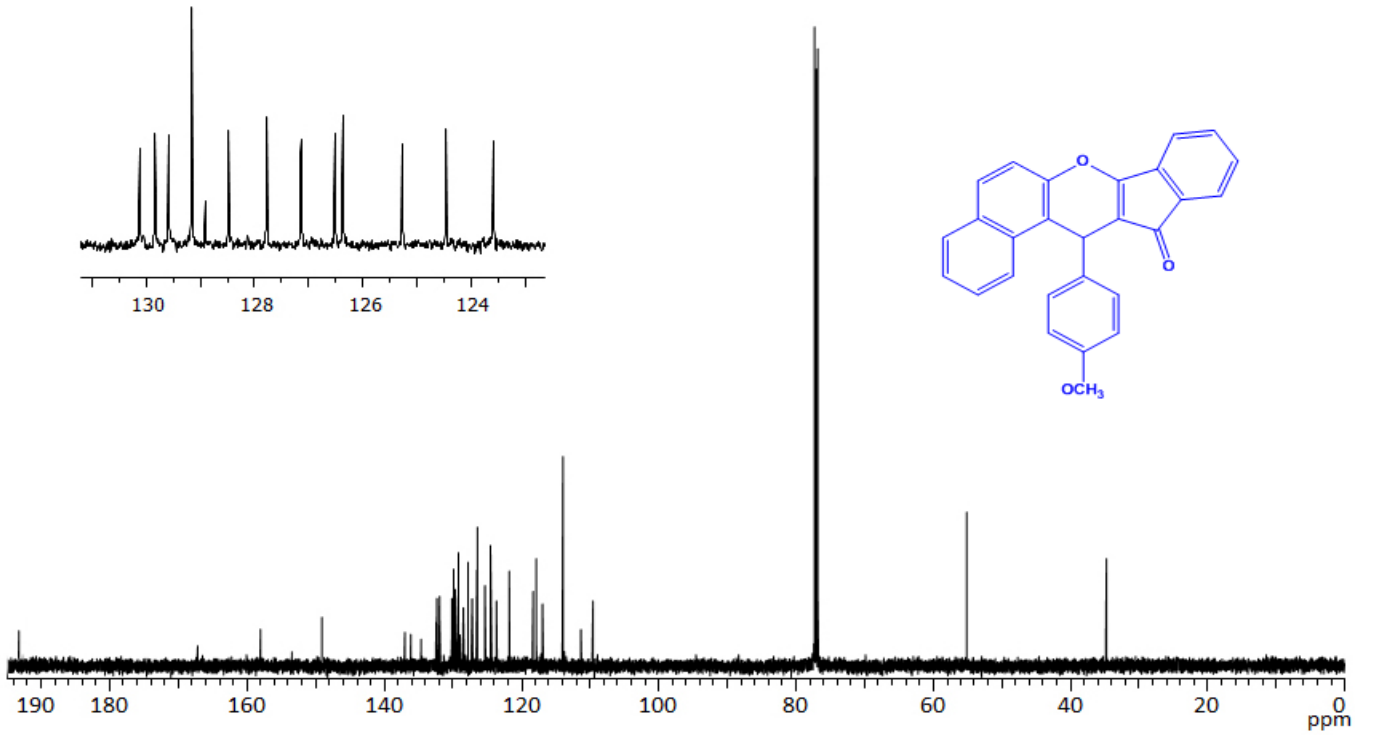
MS (EI, 70 eV) m/z: 390 (M⁺)



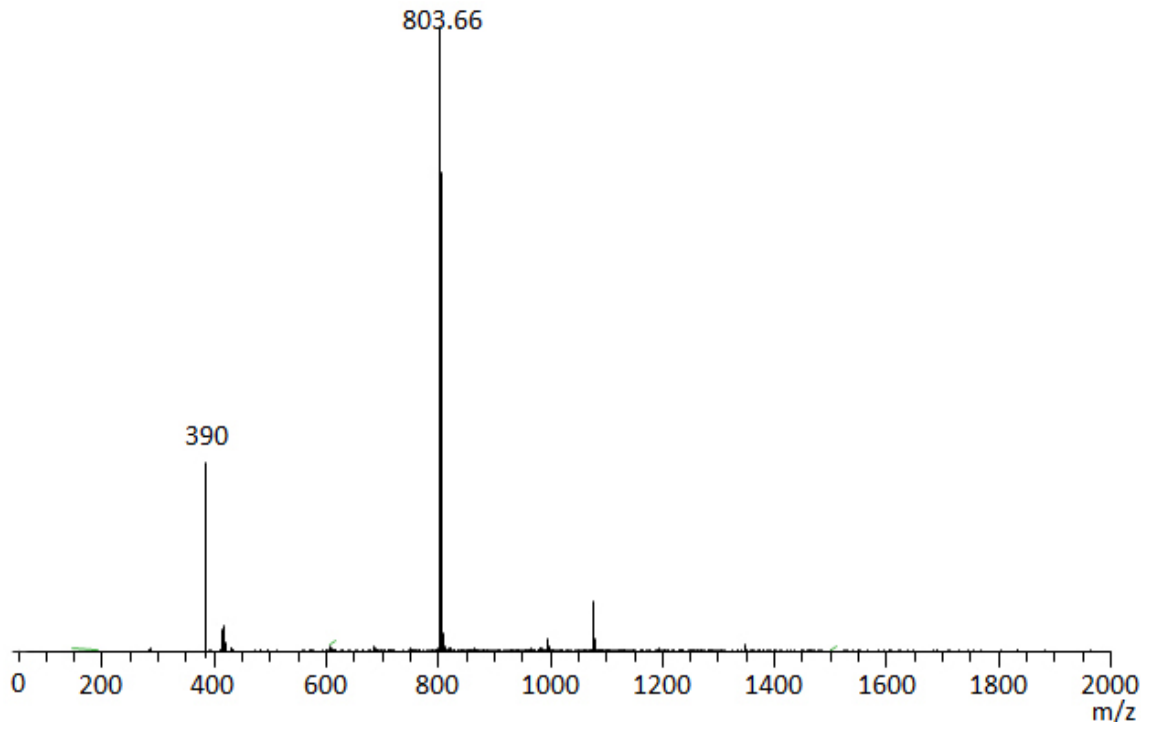
Şekil 4. 15 Bileşik 3'e ait IR spektrumu



Şekil 4. 16 Bileşik 3'e ait ¹H NMR spektrumu



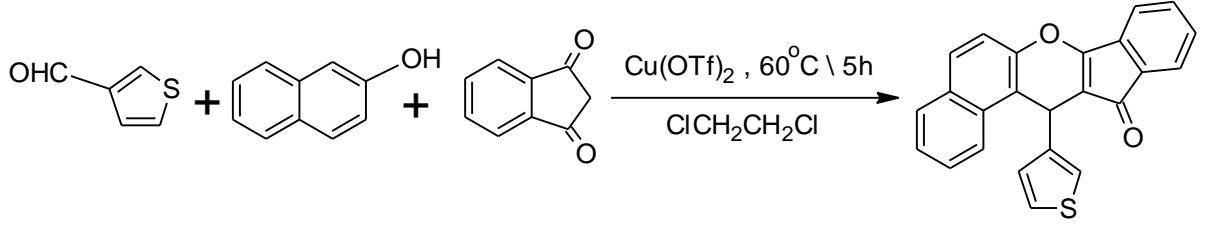
Şekil 4. 17 Bileşik 3'e ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4. 18 Bileşik 3'e ait MS spektrumu

4.5.4 Bileşik 4 (C₂₄H₁₄O₂S)

13 - (3-Tiyenil) - indeno [1,2-b] nafto[1,2-e] pıran-12 (13H) – on



Şekil 4. 19 Bileşik 4' ün elde edilmesi

Açık sarı renkli kristaller, Erime noktası: 185 °C

Yürütücü çözücü: 5 Hekzan/ 1 Etilasetat

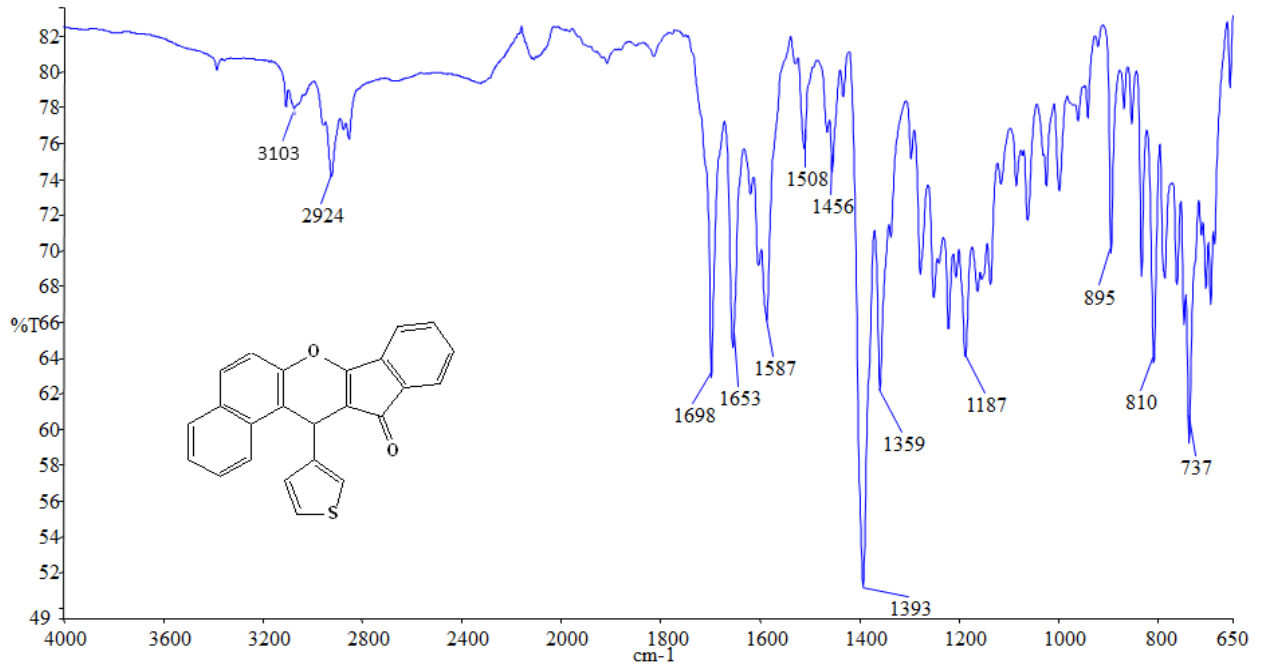
4.5.4.1 Spektroskopik Veriler

FTIR(ATR)U = 3103 (aromatik =C – H gerilimi), 2924 (alifatik C – H gerilimi), 1698 (C = O gerilimi), 1653, 1587 (aromatik C = C gerilimleri), 1508, 1456, 1393 (alifatik düzlem içi C – H eğilimleri), 810, 737 (monosüstitüe aromatik halka düzlem dışı C – H eğilimleri) cm⁻¹.

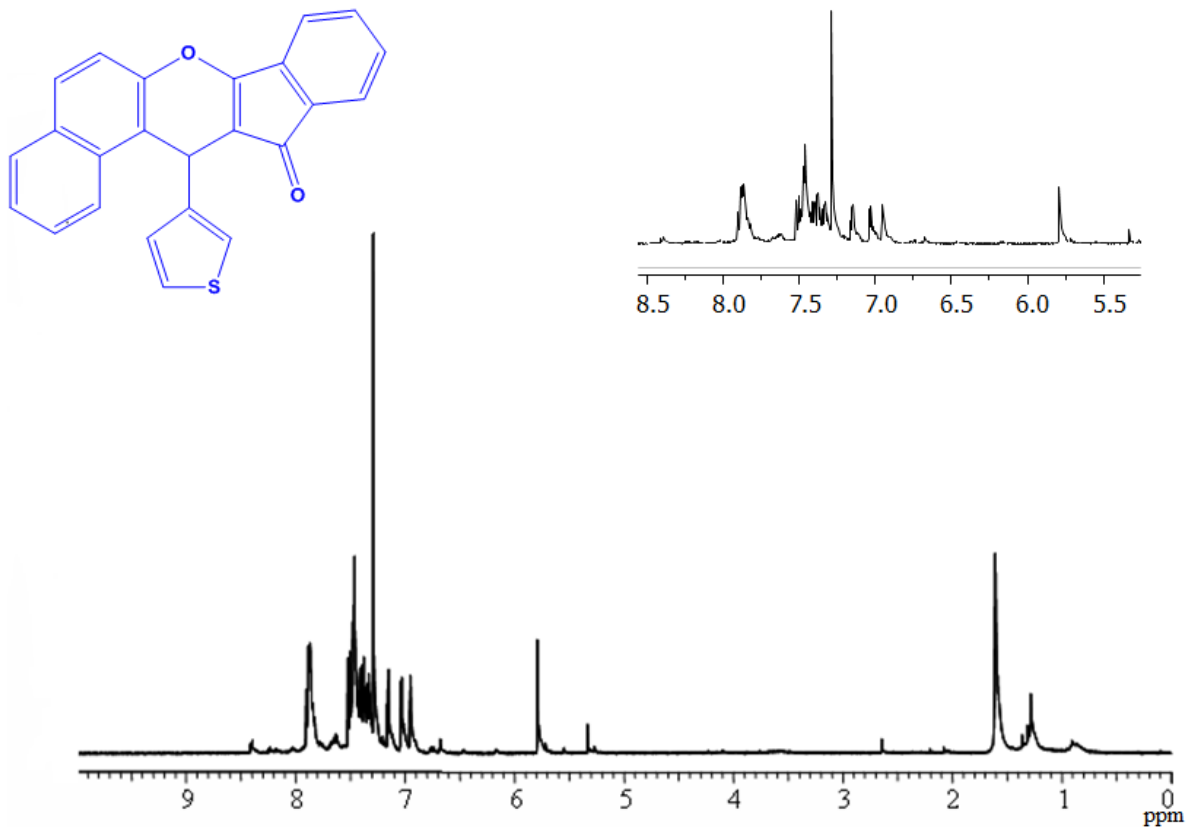
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ = 5.57 (s, 1H), 6.84-7.43 (m, 6H), 7.71-7.82 (m, 6H), 7.71-7.82 (m, 4H), 8.10-8.35 (m, 3H) ppm.

¹³CNMR(100MHz, CDCl₃) δ = 30.65, 110.49, 116.60, 117.81, 118.35, 121.75, 122.01, 124.25, 125.37, 127.21, 127.76, 128.48, 128.81, 129.63, 130.19, 131.80, 132.34, 132.41, 136.91, 144.23, 148.72, 167.82, 192.55 ppm.

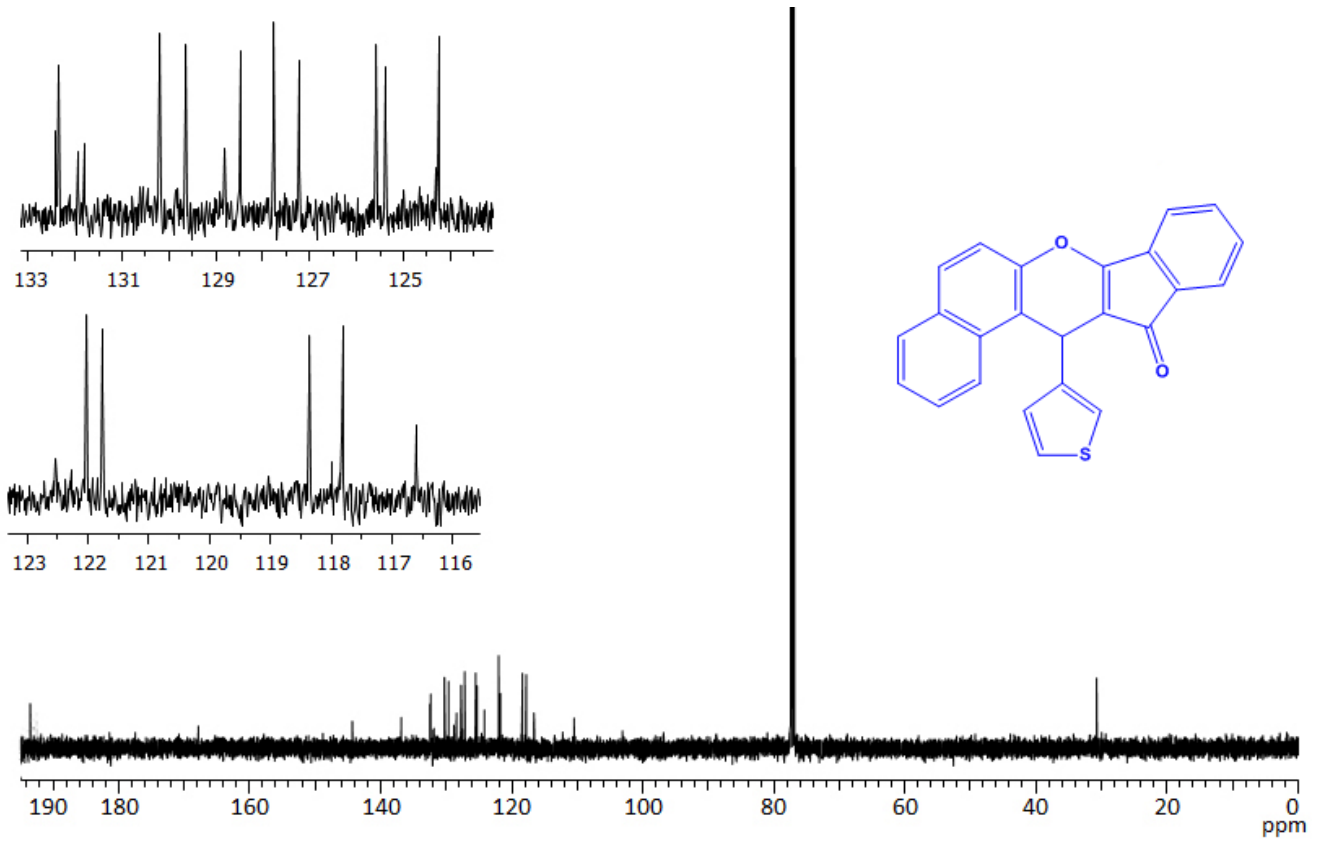
MS (EI, 70 eV) m/z: 366 (M⁺)



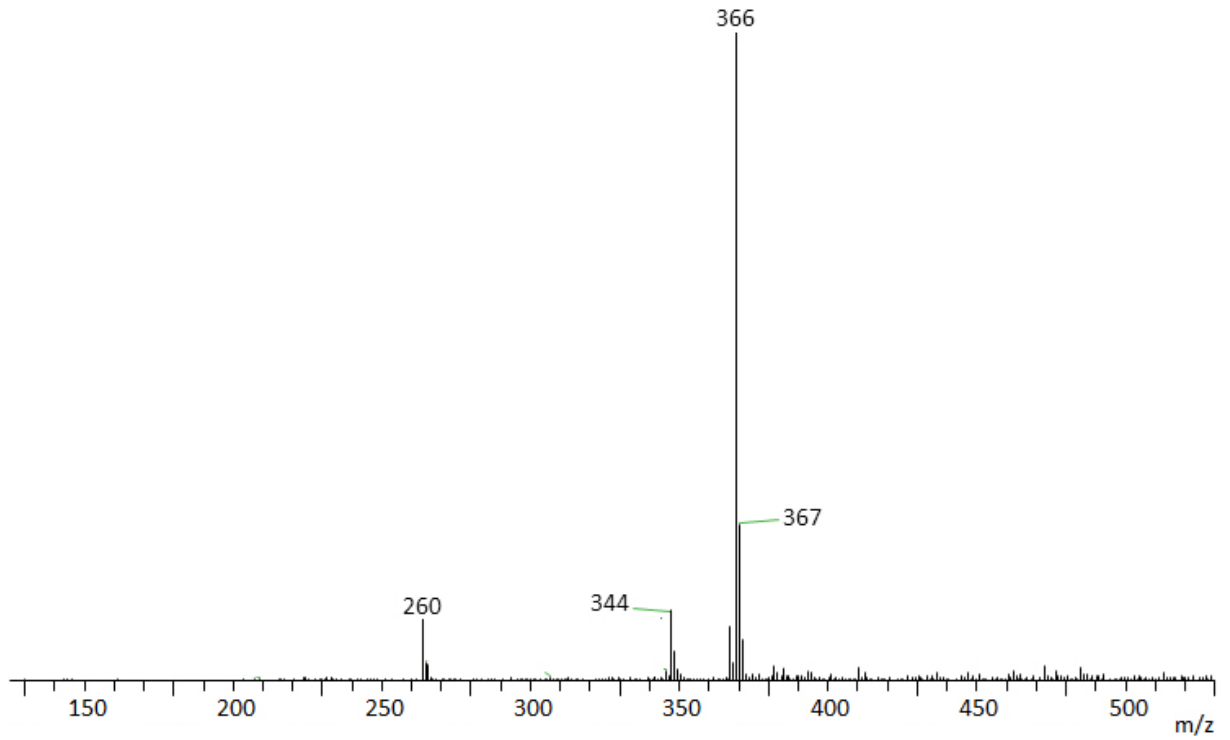
Şekil 4. 20 Bileşik 4'e ait IR spektrumu



Şekil 4. 21 Bileşik 4'e ait ^1H NMR spektrumu



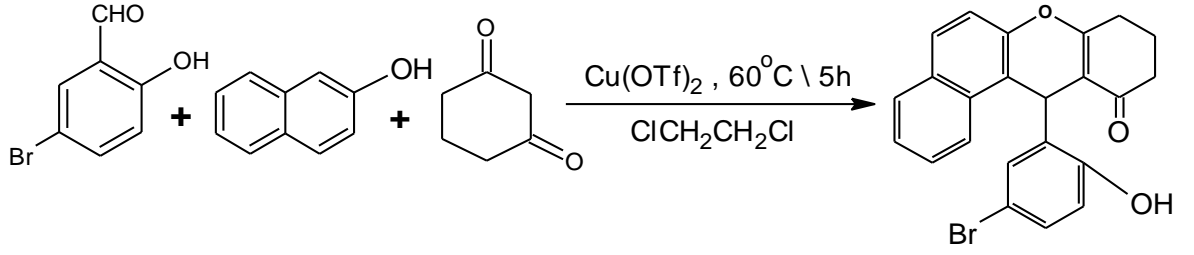
Şekil 4. 22 Bileşik 4'e ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4. 23 Bileşik 4'e ait MS spektrumu

4.5.5 Bileşik 5 (C₂₃H₁₇BrO₃)

12-(5-Bromo-2-hidroksifenil) – 8, 9, 10, 12- tetrahydrobenzo[a]ksanten-11- on



Şekil 4. 24 Bileşik 5' in elde edilmesi

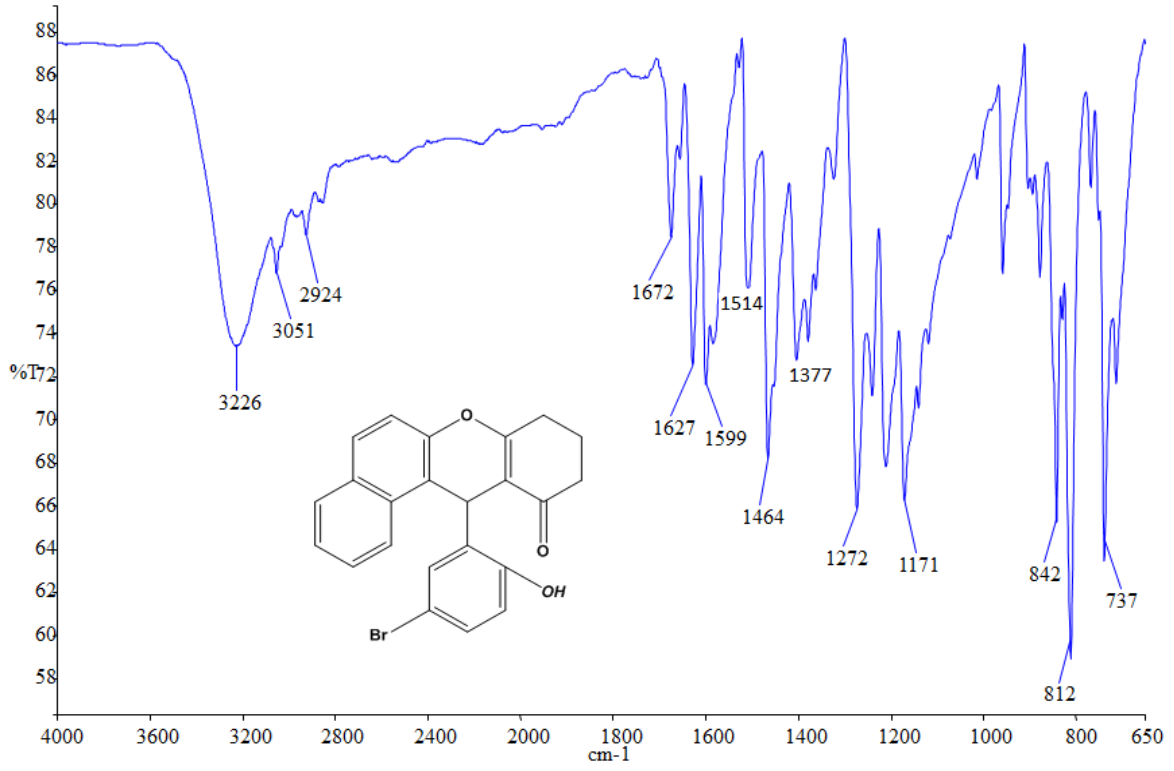
Kahverengi kristaller

Yürütücü çözücü: 5 Hekzan/ 1 Etilasetat

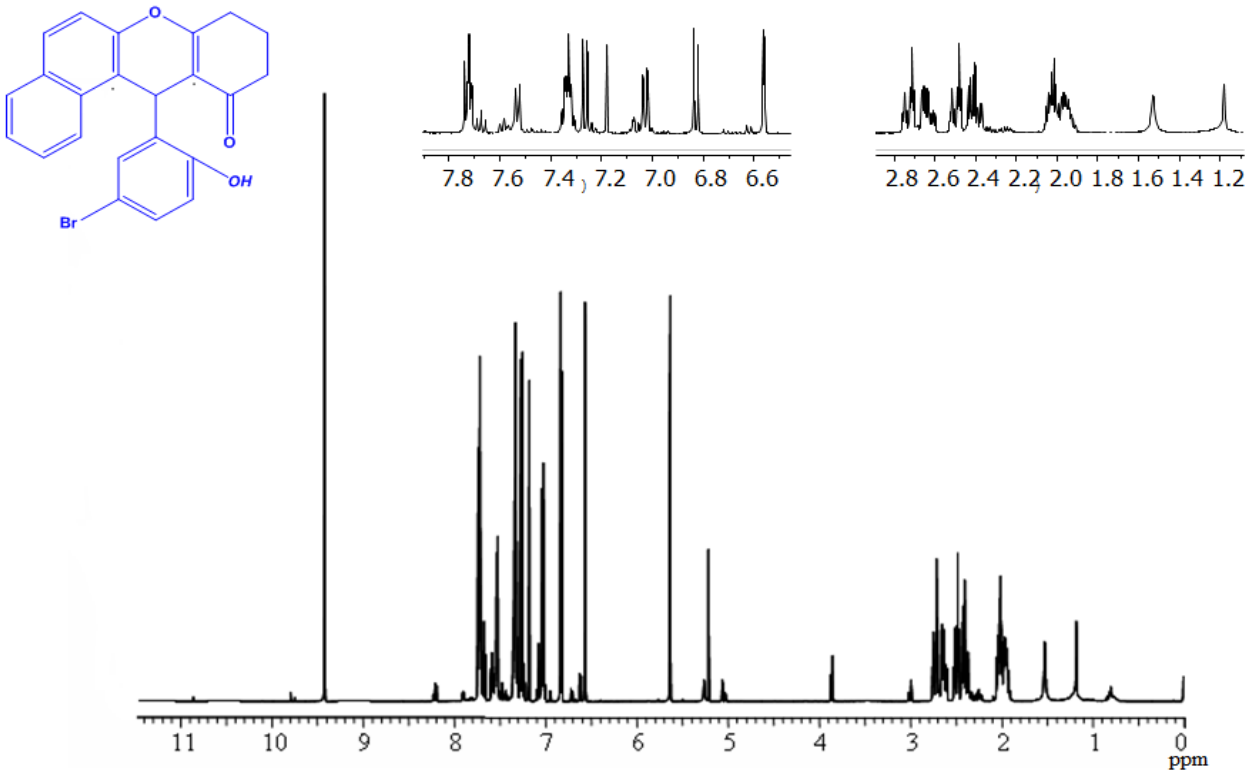
4.5.5.1 Spektroskopik Veriler

FTIR(ATR)U = 3226 (OH gerilimi), 3051 (aromatik = C – H gerilimi), 2924 (alifatik C – H gerilimi), 1672 (C = O gerilimi), 1627, 1599 (aromatik C = C gerilimleri), 1514, 1464, 1377 (alifatik düzlem içi C – H eğilimleri), 812, 737 (süstitüe aromatik halka düzlem dışı C – H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ = 2.13 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.82-6.85 (d, j=8.65 Hz, 2H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.51-7.75 (m, 2H) ppm.



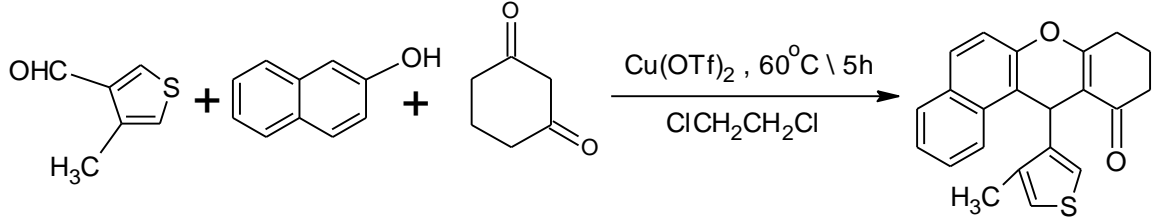
Şekil 4. 25 Bileşik 5'e ait IR spektrumu



Şekil 4. 26 Bileşik 5'e ait ¹H NMR spektrumu

4.5.6 Bileşik 6 (C₂₅H₁₆O₂S)

12-(4-Metil-3-tiyofenkarbaldehid – 8, 9, 10, 12– tetrahydrobenzo[a]ksanten-11- on



Şekil 4. 27 Bileşik 6' nın elde edilmesi

Açık sarı renkli kristaller, Erime noktası: 197 °C

Yürütücü çözücü: 5 Hekzan/ 1 Etilasetat

4.5.6.1 Spektroskopik Veriler

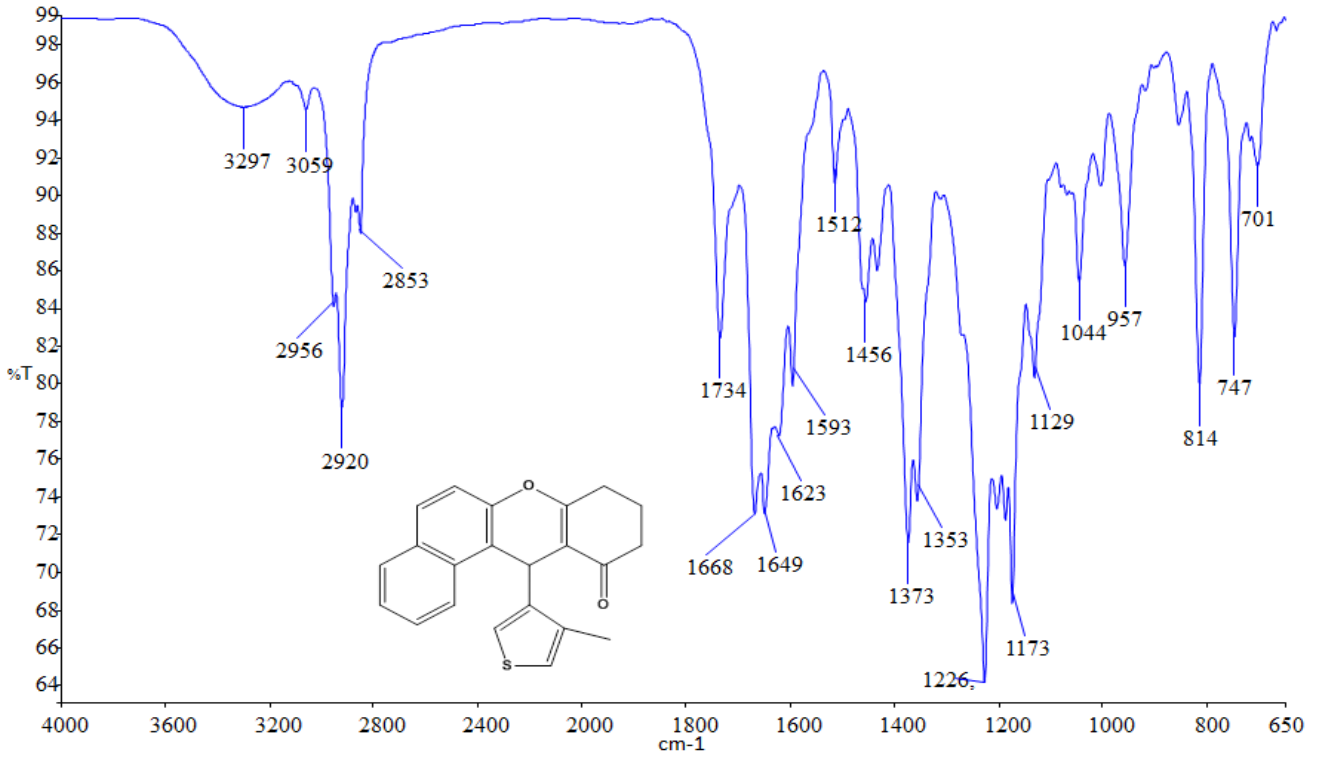
FTIR(ATR)U = 3059 (aromatik =C – H gerilimi), 2920 (alifatik C – H gerilimi), 1734 (C = O gerilimi), 1593, 1512 (aromatik C = C gerilimleri), 1373, 1353 (alifatik düzlem içi C – H eğilimleri), 814, 747 (sübstitüe aromatik halka düzlem dışı C – H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ = 1.90-2.02 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 2H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 6.88-7.80 (m, 8H) ppm.

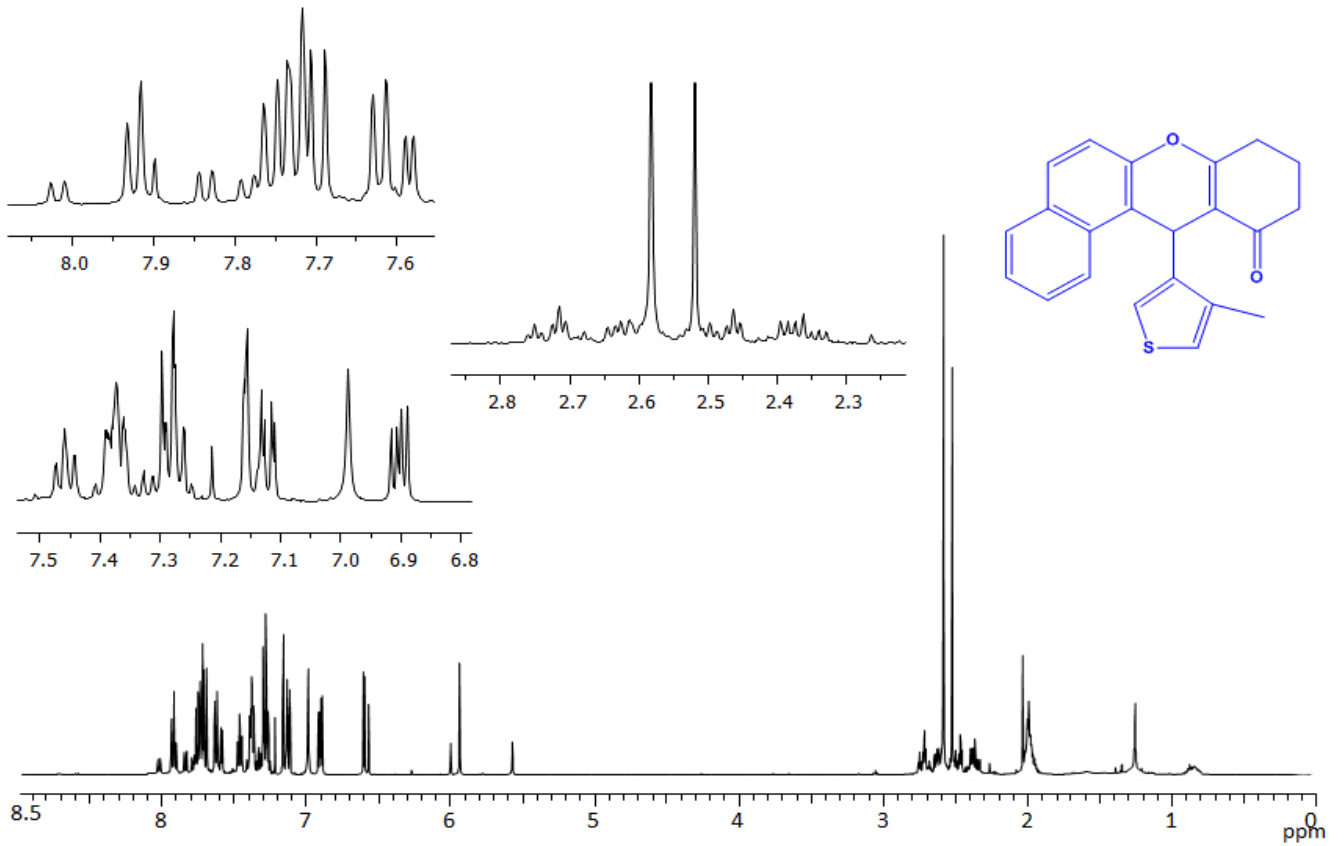
¹³CNMR(100MHz, CDCl₃) δ = 20.15, 27.63, 28.19, 29.68, 36,82, 111.25, 114.96, 118.06, 122.17, 123.49, 125.01, 127.18, 128.32, 129.66, 131.17, 132.87, 133.51, 136.95, 166.91, 182.67 ppm.

GC-MS (CH₂Cl₂) : 39.749 dakika

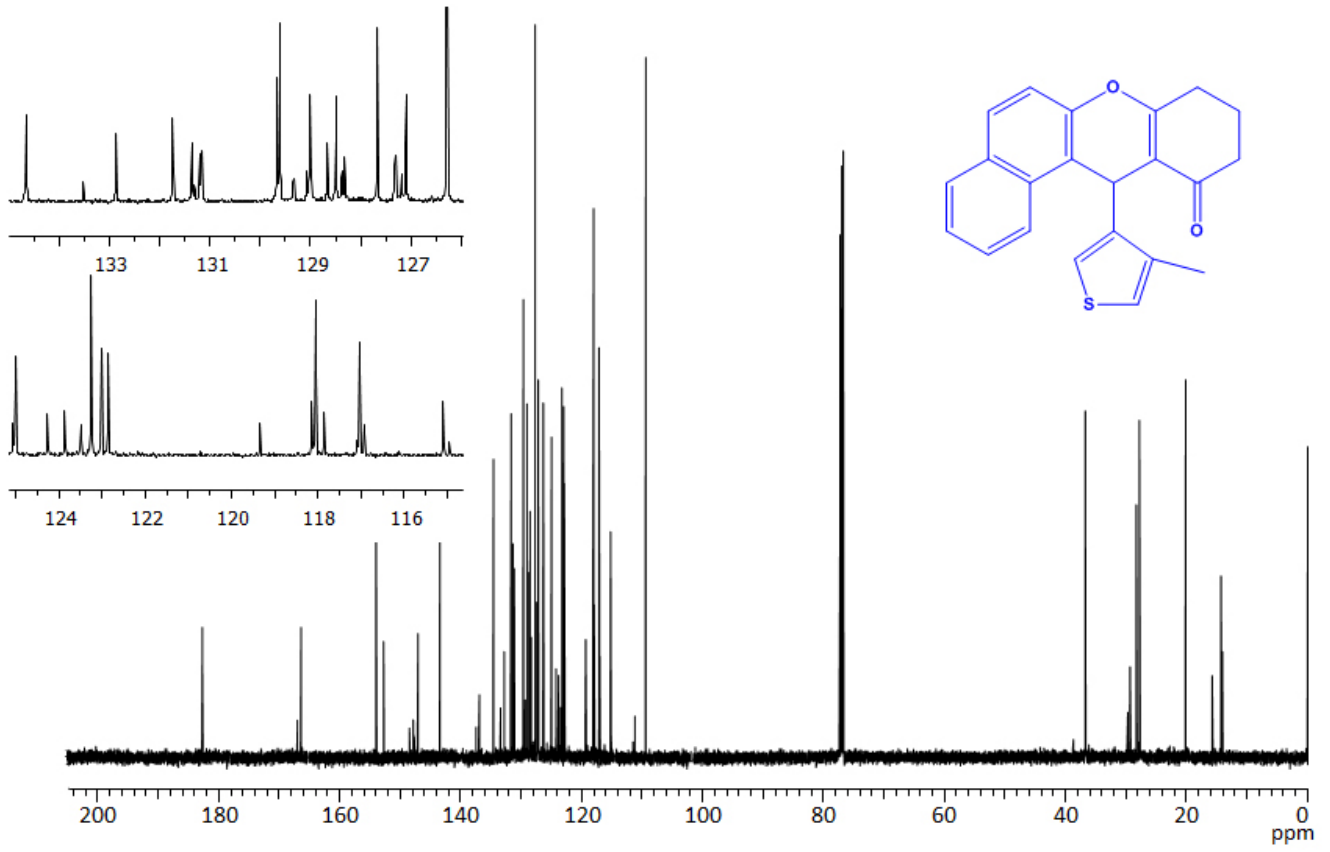
MS (EI, 70 eV) m/z: 346 (M⁺), 331 (M⁺-CH₃), 290 (M⁺-C₃H₄O), 249 (M⁺-C₅H₅S), 220 (M⁺-C₁₀ H₆)



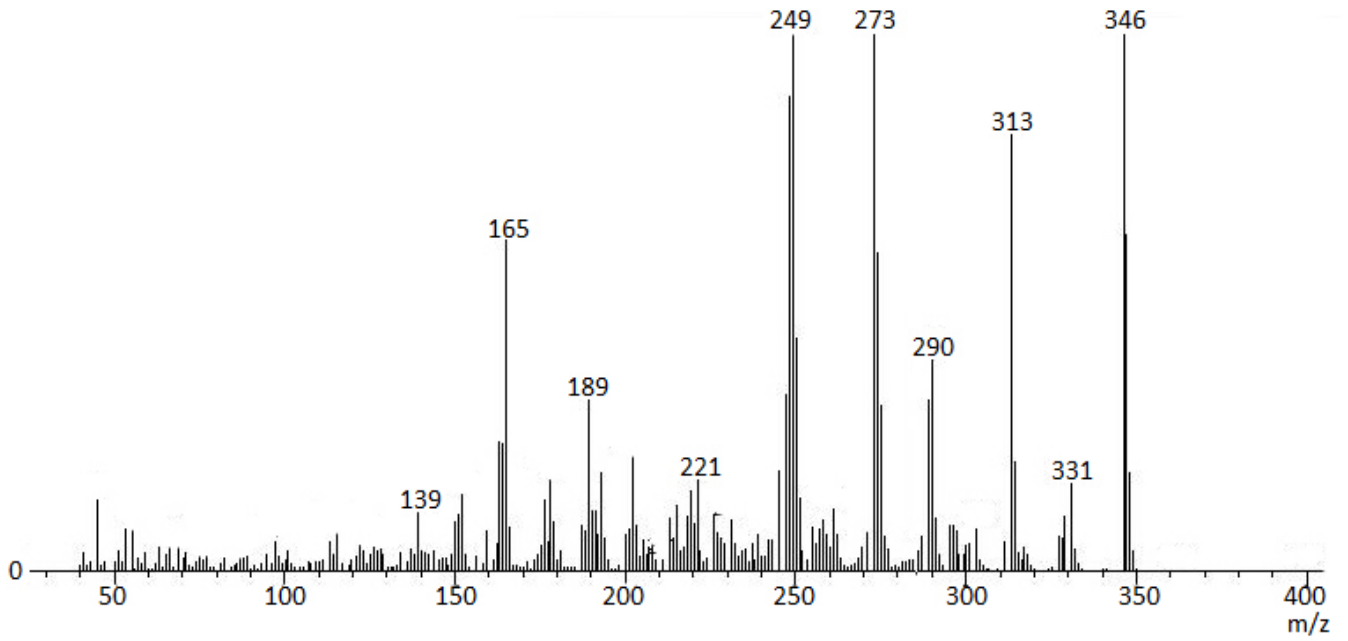
Şekil 4. 28 Bileşik 6' ya ait IR spektrumu



Şekil 4. 29 Bileşik 6' ya ait ¹H NMR spektrumu



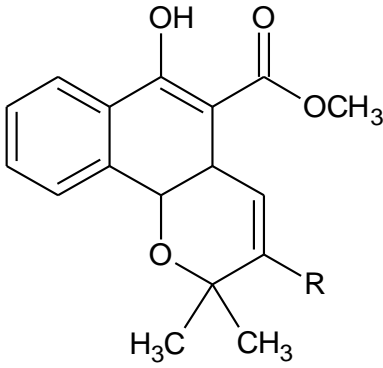
Şekil 4. 30 Bileşik 6' ya ait ^{13}C NMR spektrumu



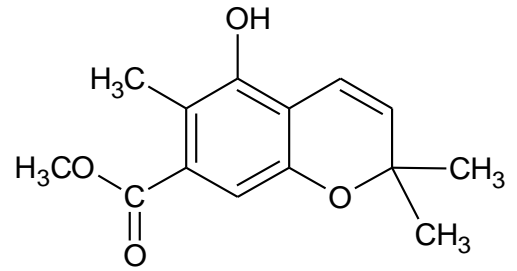
Şekil 4. 31 Bileşik 6' ya ait MS spektrumu

SONUÇ VE ÖNERİLER

Piran ve türevleri antimikrobiyal, antitümör, antifungal, sitotoksik gibi çeşitli biyolojik özellikler gösterirler [33], [34], [35]. Ayrıca naftopiran bileşiklerinin boyar madde olma özellikleri vardır [36], [37]. Bu bilgilerin ışığı altında bu bileşik sınıfına katkıda bulunmak amacıyla $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ katalizörlüğünde, 1,2-dikloroetanlı ortamda 2-naftol, 1,3-indandion bileşikleri sırasıyla benzaldehid, 4-nitrobenzaldehyd, 4-metoksibenzaldehid, 3-tiyofenkarbaldehyd, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehid, 4-metil 3-tiyofenkarbaldehyd ile reaksiyona sokuldu. Değişik substitue naftopiran bileşikleri sentezlendi. Doğal bileşiklerden ekstraksiyon yolu ile elde edilen Mollugin ve Nigrolineabenzopyran maddelerinin antitumor, antimutajenik ve antibakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır ve bu bileşiklerin yapılarında benzopyran halkası bulunmaktadır [38], [39].

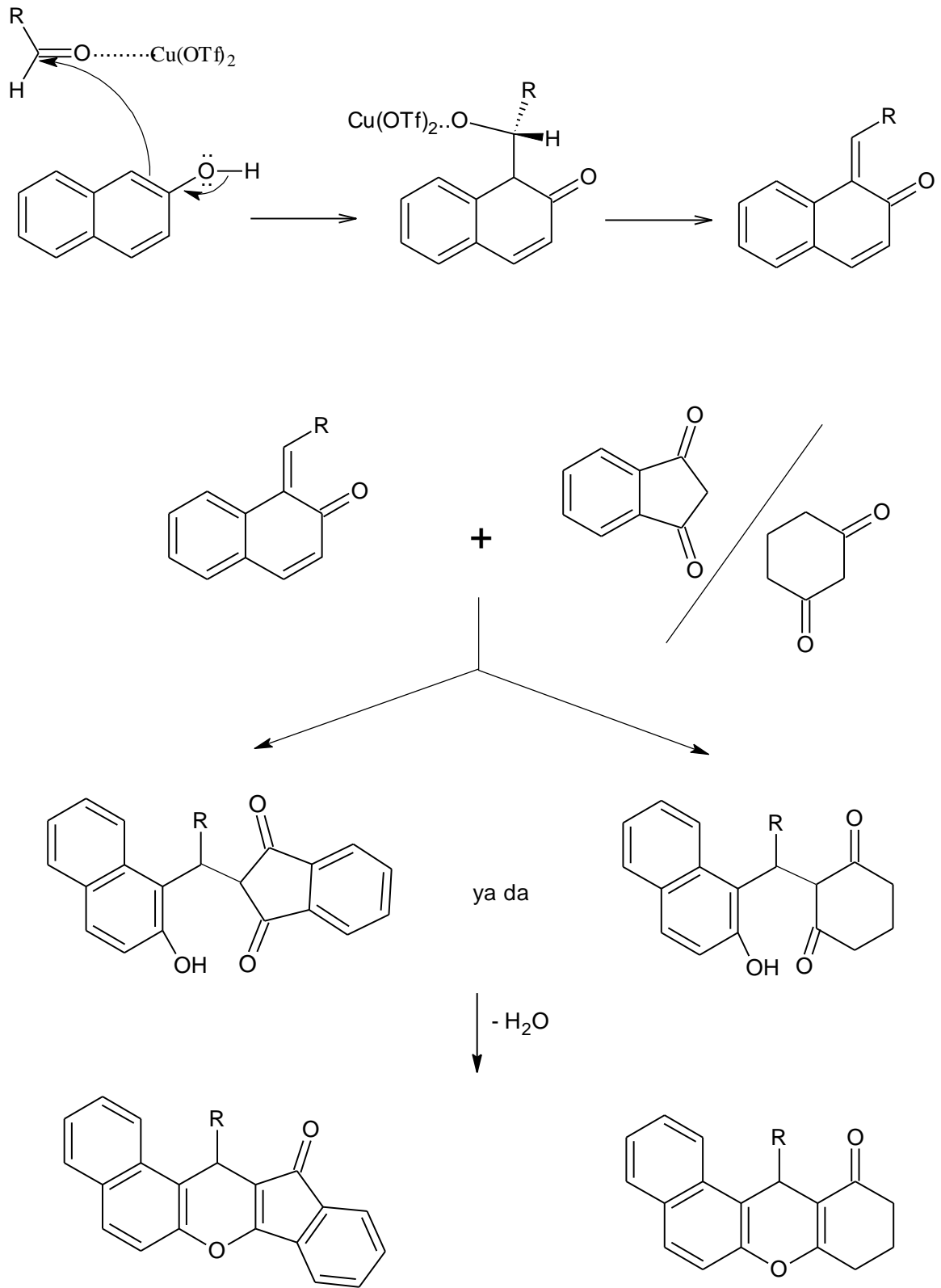


Şekil 5. 1 Mollugin



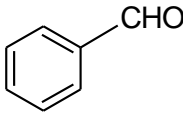
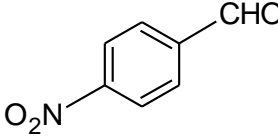
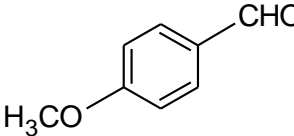
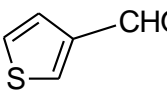
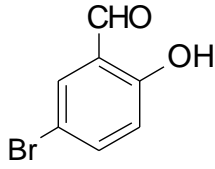
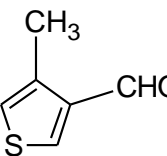
Şekil 5. 2 Nigrolineabenzopyran

Bununla birlikte aynı katalizör ve reaksiyon ortamının kullanıldığı koşullarda 2-naftol ve 1,3-sikloheksadion bileşikleri; 5-bromo-2-hidroksibenzaldehid ve 4-metil-tiyofen-3-karbaldehyd ile tepkimeye sokularak yeni bileşikler elde edildi.



Şekil 5. 3 Halka kapanması reaksiyonu için öngörülen mekanizma

Sentezlenen her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun çözücü karışımlarından kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Bileşik No	R
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Çizelge 5. 1 Kullanılan aldehidler, (R)

Analitik saflıkta elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için FTIR spektrumlarına baktığımızda $3103-3067\text{ cm}^{-1}$ arası gözlenen pik aromatik yapıyı ve 1700 cm^{-1} civarında gözlenen pik ise yapıda karbonil varlığını ispatlamaktadır. $-\text{OH}$ substitüenti içeren aldehid başlangıç maddesi kullanıldığında 3260 civarında geniş bir pik de gözlenmiştir.

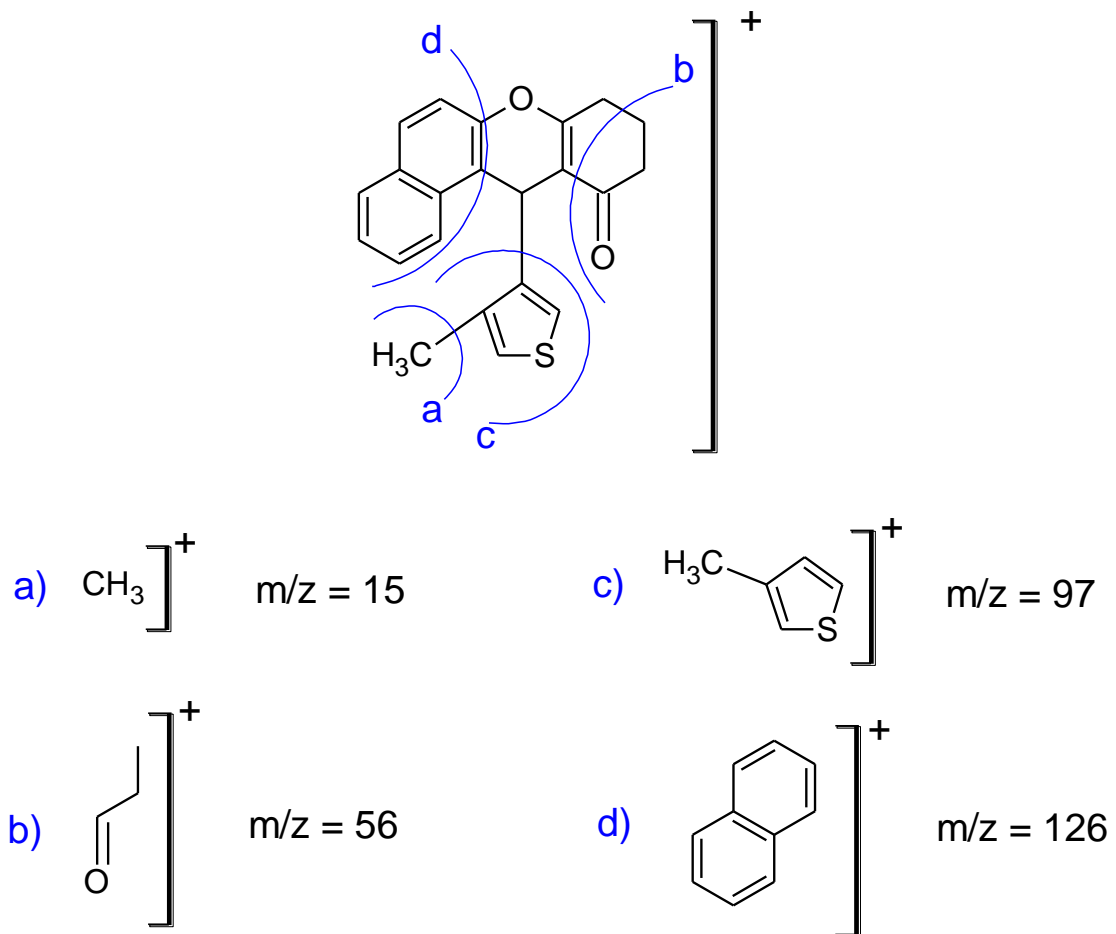
Ayrıca alınan ^1H nükleer manyetik spektrumlarında ise $5.52-6.51$ ppm civarında görülen singlet halkalaşmanın oluştuğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanında $6.98-8.00$ ppm civarındaki aromatik pikler de yapıya kesinlik kazandırmaktadır. Aromatik halkadaki

substitue gruplarında spektrumda yer alması halkalaşma reaksiyonunun oluştuğunu ortaya koymaktadır.

Ancak nükleer magnetik rezonans spektrumlarında kolon kromatografisi sonucu bazen çözücünün tamamen uçurulamamasından kaynaklandığını düşündüğümüz kirlilikler yer almaktadır.

Bu bileşiklerin ^{13}C nükleer magnetik rezonans spektrumları incelendiğinde CH_2 , CH ve kuarterner karbon atomlarının beklenen yerlerde pikler verdiği görülmüştür. Halkalaşmayı gösteren karbonun pikini 37-50 ppm arası gözlemekteyiz.

Bütün bu spektroskopik çalışmalara ilaveten bazı bileşikler için yapılan kütle spektral analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yer alan bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir.



Şekil 5. 4 Elektron çarpması sonucu oluşan moleküller

Kromen ve ksanten yapılarının pek çok doğal üründe bulunduğu 1981-2002 yıllarındaki periyotda ilaç incelemelerinde saptanmıştır. Sentezlenen bu altı yeni bileşik ile biyolojik özellik içerebilecek doğal ürünlerin sentezlerini içeren organik kimyaya katkıda bulunmaya çalışılmıştır. Geri kazanımlı katalizör olarak $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ kullanılmasıyla yeşil kimyaya hizmet edilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Nandi, G.C., Samai, S., Kumar R. ve Singh, M.S., (2009). "An efficient one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthene-11-one and diazabenzo[a]anthracene-9,11-dione derivatives under solvent free condition", *Tetrahedron*, 65: 7129–7134.
- [2] Dabiri, M., Azimi, S.C. ve Bazgir, A., (2008). "One-pot synthesis of xanthene derivatives under solvent-free conditions", *Springer's Chemical Papers*, 65(2): 522–526.
- [3] Kumar, A., Sharma, S., Maurya R.A. ve Sarkar, J., (2010). "Diversity Oriented Synthesis of Benzoxanthene and Benzochromene Libraries via One-Pot, Three-Component Reactions and Their Anti-proliferative Activity", *Journal of Combinatorial Chemistry*, 12: 20–24.
- [4] Wang, H.J., Ren, X.Q., Zhang Y.Y. ve Zhang, Z.H., (2009). "Synthesis 12-Aryl or 12-Alkyl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-one derivatives catalyzed by dodecatungstophosphoric acid", *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20(10): 1939–1943.
- [5] Mahdavinia, G.H., Rostamizadeh, S., Amani A.M. ve Emdadi, Z., (2009). "Ultrasound-promoted greener synthesis of aryl-14-*H*-dibenzo[a,j]xanthenes catalyzed by $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4/\text{SiO}_2$ in water", *Ultrasonics Sonochemistry*, 16: 7–10.
- [6] Ellis, G.P. ve Lockhart, I.M., (2007). *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chromans and Tocopherols*, Edition 1981, Wiley-Interscience, UK.
- [7] Sethukumar, A., Chandy, M.M., Prakasam, B.A., ve Pallepogu, R., (2011). "Synthesis and spectral studies on some tetrahydrobenzoxanthen-11-ones: crystal and molecular structure of 9,9-dimethyl-12-(2-nitrophenyl)-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-one", *Springer Science+Business Media, LLC*, 22:671–680.
- [8] Demirkiran, Ö., (2007). "Xanthenes in *Hypericum*: Synthesis and Biological Activities", *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 4 July 2007, 9: 139–178; Derleyen: Demirkiran, Ö., (2007). Department of Chemistry, Faculty of Science and Arts, Trakya University, Edirne, Turkey.
- [9] Joule, J.A. ve Mills, K., (2010). *Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition*, Wiley, UK.

- [10] Khurana, J.M., ve Magoo, D., (2009). "pTSA-catalyzed one-pot synthesis of 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-ones in ionic liquid and neat conditions", *Tetrahedron Letters*, 50: 4777–4780.
- [11] Li, J., Li, J., Fang, J., ve Su, W., (2010). "Efficient One-Pot Condensation of β -Naphthol, Aldehydes, And Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds Catalyzed by p-Tsa Under Solvent-Free And Sonication Conditions", *Taylor & Francis*, 40: 1029–1039.
- [12] Heravi, M.M., Alinejhad, H., Bakhtiari, K., ve Oskooie, H.A., (2010). "Sulfamic acid catalyzed solvent-free synthesis of 10-aryl-7,7-dimethyl-6,7,8,10-tetrahydro-9*H*-[1,3]-dioxolo [4,5- b]xanthen-9-ones and 12-aryl-9,9-dimethyl-8,9,10,12-tetrahydro-11*H*-benzo[a]xanthen-11-ones", *Springer Science Media B.V.*, 14: 621–626.
- [13] Heravi, M.M., Alinejhad, H., Bakhtiari, K., Saedi, M., Oskooie, H.A., ve Bamoharram F.F., (2011). "Solvent-Free Synthesis Of Xanthene Derivatives By Preyssler Type Heteropolyacid", *Chemical Society of Ethiopia*, 25(3): 399-406.
- [14] Rajitha, B., Kumar, B.S., Reddy, Y.T., Reddy, P.N., ve Sreenivasulu, N., (2005). "Sulfamic acid: a novel and efficient catalyst for the synthesis of aryl-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes under conventional heatin and microwave irradiation", *Tetrahedron Letters*, 46: 8691–8693.
- [15] Zhang, Z., Zhang, P., Yang, S., Wang, H., ve Deng J., (2010). "Multicomponent, solvent-free synthesis of 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]-xanthen-11-one derivatives catalysed by cyanuric chloride", *Indian Academy of Sciences*, 122: 427–432.
- [16] Xu, X., Xu, X., Li, H., Xie, X. ve Li, Y., (2010). "Iron-Catalyzed, Microwave-Promoted, One-Pot Synthesis of 9-Substituted Xanthenes by a Cascade Benzylolation-Cyclization", *Organic Letters*, 12: 100–103.
- [17] Böß, E., Hillringhaus, T., Nitsch, J., ve Klussmann, M., (2011). "Lewis acid-catalysed one pot synthesis of substituted xanthenes", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9: 1744–1748.
- [18] Li, J., Tang, W., Lu, L., ve Su, L., (2008). "Strontium triflate catalyzed one-pot condensation of β -naphthol, aldehydes and cyclic 1,3-dicarbonyl compounds", *Tetrahedron Letters*, 49: 7117–7120.
- [19] Rao, M.S., Chhikara, B.S., Tiwari R., Shirazi, A.N., Parang, K., ve Kumar, A., (2011). "Microwave-assisted and scandium triflate catalyzed synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-ones", *Springer-Verlag*, 11-0577-4.
- [20] Baltork, I.M., Moghadam, M., Mirkhani V., Tangestaninejad, S., ve Tavakoli, H.R., (2011). "Highly efficient and green synthesis of 14-aryl(alkyl)-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthene and 1,8-dioxooctahydroxanthene derivatives catalyzed by reusable zirconyl triflate [ZrO(OTf)₂] under solvent-free conditions", *Chinese Chemical Letters*, 22: 9-12.

- [21] Su, W., Yang, D., Jin, C., ve Zhang, B., (2008). "Yb(OTf)₃ catalyzed condensation reaction of β-naphthol and aldehyde in ionic liquids: a green synthesis of aryl-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes", *Tetrahedron Letters*, 49: 3391–3394.
- [22] Ranu, B.C., Banerjee, S., ve Roy, S., (2008). "A task specific basic ionic liquid, [bmIm]OH-promoted efficient, green and one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran derivatives", *Indian Journal of Chemistry*, 47B: 1108–1112.
- [23] Gong, K., Fang, D., Wang, H., Zhou, X., ve Liu, Z., (2009). "The one-pot synthesis of 14-alkyl- or aryl-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes catalyzed by task-specific ionic liquid", *Elsevier*, 80: 30–33.
- [24] Seyyedhamzed, M., Mirzaei, P., ve Bazgir, A., (2008). "Solvent-free synthesis of aryl-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes and 1,8-dioxo-octahydro-xanthenes using silica sulfuric acid as catalyst", *Elsevier*, 76: 836–839.
- [25] Li, J., Lu, L., ve Su, W., (2010). "A new strategy for the synthesis of benzoxanthenes catalyzed by proline triflate in water", *Tetrahedron Letters*, 51: 2434–2437.
- [26] Bhattacharya, A.K., Rana, K.C., Mujahid M., Sehar, I., ve Saxena, A.K., (2009). "Synthesis and in vitro study of 14-aryl-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes as cytotoxic agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19: 5590–5593.
- [27] Lee, Y.R., ve Kim, Y.M., (2007). "A Novel Method for the Synthesis of Substituted Benzochromenes by Ethylenediamine Diacetate-Catalyzed Cyclizations of Naphthalenols to *a,b*-Unsaturated Aldehydes. Concise Synthesis of the Natural Products Lapachenole, Dihydrolapachenole, and Mollugin", *Helvetica Chimica Acta*, 90: 2401-2413.
- [28] Gobbi, S., Rampa, A., Bisi A., Belluti, F., Valenti, P., Caputo, A., Zampiron, A., ve Carrara, M., (2002). "Synthesis and Antitumor Activity of New Derivatives of Xanthen-9-one-4-acetic Acid", *Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 4931-4939.
- [29] Giri, R., Goodell, J.R., Xing C., Benoit, A., Kaur, H., Hiasa, H., ve Ferguson, D.M., (2010). "Synthesis and cancer cell cytotoxicity of substituted xanthenes", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(4):1456-1463.
- [30] Vennerstrom, J.L., Makler, M.T., Angerhofer C.K., ve Williams, J.A., (1995). "Antimalarial Dyes Revisited: Xanthenes, Azines, Oxazines, and Thiazines", *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 39: 2671–2677.
- [31] Salvador, M.A., Coelho, P.J., Burrows H.D., Oliveira, M.M., ve Carvalho, L.M., (2004). "Studies under Continuous Irradiation of Photochromic Spiro [fluorenypyranthioxanthenes]", *Helvetica Chimica Acta*, 87: 1400–1410.
- [32] Chen, Z., Tang, Y.J., Xie T.T., Chen, Y., ve Li, Y.Q., (2008). "Fluorescence Spectral Properties of Rhodamine 6G at the Silica/Water Interface", *Springer Science + Business Media, LLC*, 18: 93–100.

- [33] Wu, L., Yang, L., Wang, X., ve Yan, F., (2010). "Silica Chloride Catalysed One-pot Synthesis of 13-Aryl-indeno[1,2-b]naphtha[1,2-e]pyran-12(13*H*)-ones under Solvent-free Conditions", *Journal of the Chinese Chemical Society*, 57: 738-741.
- [34] Dabiri, M., Baghbanzadeh, M., Nikcheg, M.S., ve Arzroomchilar, E., (2008). "Eco-friendly and efficient one-pot synthesis of alkyl- or aryl-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes in water", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18: 436-438.
- [35] Mirjalili, B.B.F., Bamoniri, A., ve Akbari, A., (2011). "Synthesis of 14-aryl or alkyl-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes promoted by Mg(HSO₄)₂", *Chinese Chemical Letters*, 22: 45-48.
- [36] Soleimani, E., Khodaei, M.M., ve Koshvandi, A.T.K., (2011). "The efficient synthesis of 14-alkyl or aryl 14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthenes catalyzed by bismuth(III) chloride under solvent-free conditions", *Chinese Chemical Letters*, 22: 927-930.
- [37] Kumar, C., Srinivas, C., Sadhu, P., Rao, V., ve Palaniappan, S., (2009). "Efficient Synthesis of 14-Substituted-14-*H*-Dibenzo[*a,j*]xanthenes Using Silica Supported Sodium Hydrogen Sulfate or Amberlyst-15 Catalyst", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46: 997-999.
- [38] Claessens, S.; Kesteleyn, B.; Van, T.N.; De Kimpe, N., (2006). "Synthesis of mollugin", *Tetrahedron Letters*, 62: 8419-8424.
- [39] Rukachaisirikul, V., Tadpetch, K., Watthanaphanit A., Saengsanee, N., Phongpaichit, S., (2005). "Benzopyran, Biphenyl, and Tetraoxygenated Xanthone Derivatives from the Twigs of *Garcinia nigrolineata*", *American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy*, 68: 1218-1221.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mehmet ULUER
Doğum Tarihi ve Yeri : 04.03.1986 – Çayıralan
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : mhtuluer@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Organik Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2012
Lisans	Kimya	Erciyes Üniversitesi	2007
Lise	Fen	Çayıralan Lisesi	2003

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2009 -	İstanbul Emniyet Müdürlüğü	Uzman Yrd. Kimyager Polis Memuru