

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FOSFORLU DİBENZOKSANTEN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYANKA GÜLER

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

HAZİRAN 2013

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FOSFORLU DİBENZOKSANTEN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BİYANKA GÜLER
(509111039)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Naciye TALINLI

HAZİRAN 2013

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün numaralı Yüksek Lisans / Doktora Öğrencisi **Adı SOYADI**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**TEZ BAŞLIĞI** ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Adı SOYADI**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Adı SOYADI**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Adı SOYADI
Yıldız Teknik Üniversitesi

Teslim Tarihi : **3 Mayıs 2013**
Savunma Tarihi : **6 Haziran 2013**

Aileme,

ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı tanıyan, her konuda yardım ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Naciye TALINLI'ya, tüm tez çalışmam boyunca tecrübesiyle desteğini benden esirgemeyen hocam Araştırma Görevlisi Dr. İbrahim Volkan KUMBARACI'ya, çalışmalarımda fikirleri ile bana yol gösteren hocam Prof. Dr. Okan SİRKECİOĞLU'na, laboratuvar çalışmalarımda yardımlarını benden esirgemeyen laboratuvar arkadaşım Hande GÜNDÜZ'e, tüm lisans ve yüksek lisans hayatım boyunca hep yanımda olan arkadaşlarım Ayça ORBAY'a, Cennet KAPLAN'a ve Sibel ARIKAN'a; ayrıca tüm organik kimya öğretim üyeleri ile araştırma görevlilerine, ayrıca tüm yaşamım boyunca gösterdikleri özveriden ve manevi desteklerinden dolayı anneme, babama ve kardeşime, teşekkür ederim.

Haziran 2013

BİYANKA GÜLER
Kimyager

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiv
ÖZET.....	xvi
SUMMARY.....	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Ksantenler.....	3
2.2 Dibenzoksantenlerin Genel Sentez Yöntemleri.....	4
2.2.1 Friedel-Crafts reaksiyonları.....	4
2.2.1.1 Friedel-Crafts alkillleme reaksiyonu.....	6
2.2.1.2 Friedel-Crafts açılleme reaksiyonu.....	7
2.2.1.2.1 Friedel-Crafts açılleme reaksiyonlarının sentetik uygulamaları.....	8
2.2.1.3 Friedel-Crafts reaksiyonlarının kısıtlamaları.....	9
2.3 Fenolik Bileşiklerin Fosfor Türevleri ile Reaksiyonu.....	9
2.3.1 Alifatik alkol ve fenollerin fosfor türevleri ile reaksiyonları.....	13
2.4 Fosfor İçeren Ligandlar.....	15
2.5 Azot İçeren Ligandlar.....	15
3. DENEYSEL KISIM.....	17
3.1 Kullanılan Cihazlar.....	17
3.2 Kullanılan Maddeler.....	17
3.3 4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-il)fenol Sentezi.....	17
3.4 Fosforlu 4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-il)fenol Sentezi.....	18
3.5 Azotlu Ligand Sentezi.....	19
3.5.1 Azot bağlı dibenzoksanten sentezi.....	19
3.5.1.1 14-(4-(2-bromoetoksi)fenil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten sentezi.....	19
3.5.1.2 Kinin bağlı 14-(4-(2-bromoetoksi)fenil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten sentezi.....	20
3.5.2 Kinin ile benzilbromürün reaksiyonu.....	20
3.6 14-butyl-14H-dibenzo[a,j]xanthene-2,12-diol Sentezi.....	21
3.7 Fosforlu 14-butyl-14H-dibenzo[a,j]xanthene-2,12-diol Sentezi.....	21
3.8 14H-dibenzo[a,j]ksanten-6,8-diol Sentezi.....	22
3.9 Fosforlu 14H-dibenzo[a,j]ksanten-6,8-diol Sentezi.....	22
4. SONUÇ VE YORUMLAR.....	25
KAYNAKLAR.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	55

KISALTMALAR

FT-IR	: Fourier Transform Infra Red
¹H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
³¹P NMR	: Fosfor Nükleer Manyetik Rezonans
GC/MS	: Gaz Kromatografi Kütle Spektroskopisi

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1 : Optimizasyon Denemeleri Sonucu.....	46
--	----

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1	: Ksanten.....	3
Şekil 2.2	: Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonu.....	4
Şekil 2.3	: Friedel-Crafts açılme reaksiyonu.....	4
Şekil 2.4	: Alkenlere katılma reaksiyonu.....	4
Şekil 2.5	: Friedel-Crafts alkilleme reaksiyon mekanizması.....	6
Şekil 2.6	: Alken ve alkollerle Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonu.....	6
Şekil 2.7	: Lewis asidi ile Friedel-Crafts açılme reaksiyonu.....	7
Şekil 2.8	: Açıl klorür sentezi.....	7
Şekil 2.9	: Friedel-Crafts açılme reaksiyon mekanizması.....	8
Şekil 2.10	: Karboksilik asit anhidritlerle Friedel-Crafts açılme reaksiyonu.....	8
Şekil 2.11	: BINAP Sentezi.....	10
Şekil 2.12	: Fosforil Grubu Taşıyan BINAP Türevlerinin Sentezi.....	10
Şekil 2.13	: Bisfosfonat Türevlerinin Sentezi.....	11
Şekil 2.14	: Alkil / Aril Fosfonik Asit Monoester Sentezi.....	12
Şekil 2.15	: Fenolik Fosfonatmonoester Sentezi.....	12
Şekil 2.16	: Diester Sentezi.....	12
Şekil 2.17	: Diester Sentezinin Reaksiyon Mekanizması.....	13
Şekil 2.18	: Dialkilfosfat hidrolizi.....	13
Şekil 2.19	: Fosfortribromürün Alkollerle Reaksiyonu.....	13
Şekil 2.20	: Mitsinobu Reaksiyonu.....	14
Şekil 2.21	: Mitsinobu Reaksiyonu Mekanizması.....	14
Şekil 2.22	: 2-Kloropiridin Sentezi.....	15
Şekil 2.23	: BINAP katalizörlü hidrojenasyon reaksiyonu.....	15
Şekil 2.24	: Kinin.....	16
Şekil 2.25	: Kinin katalizörlü asimetrik hidrojenasyon reaksiyonu.....	16
Şekil 4.1	: (1) bileşiğine ait IR spektrumu.....	26
Şekil 4.2	: (1) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	26
Şekil 4.3	: (1) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	27
Şekil 4.4	: (6) bileşiğine ait IR spektrumu.....	28
Şekil 4.5	: (6) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	28
Şekil 4.6	: (6) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	29
Şekil 4.7	: (8) bileşiğine ait IR spektrumu.....	30
Şekil 4.8	: (8) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	30
Şekil 4.9	: (2) bileşiğine ait IR spektrumu.....	32
Şekil 4.10	: (2) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	32
Şekil 4.11	: (2) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.12	: (2) bileşiğine ait ³¹ P-NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.13	: (9) bileşiğine ait IRspektrumu.....	35
Şekil 4.14	: (9) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.15	: (9) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	36
Şekil 4.16	: (9) bileşiğine ait ³¹ P-NMR spektrumu.....	36
Şekil 4.17	: 4-(2-bromoetoksi)benzaldehitin IR spektrumu.....	37
Şekil 4.18	: 4-(2-bromoetoksi)benzaldehitin ¹ H-NMR spektrumu	38
Şekil 4.19	: 4-(2-bromoetoksi)benzaldehitin ¹³ C-NMR spektrumu	38
Şekil 4.20	: (3) bileşiğine ait IR spektrumu	39
Şekil 4.21	: (3) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	39

Şekil 4.22 : (3) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu	40
Şekil 4.23 : (4) bileşiğine ait IR spektrumu	41
Şekil 4.24 : (4) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.25 : (4) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.26 : (5) bileşiğine ait IR spektrumu.....	43
Şekil 4.27 : (5) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.....	43
Şekil 4.28 : (5) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	44

FOSFORLU DİBENZOKSANTEN TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ

ÖZET

Ksanten ve özellikle de benzoksanten türevleri bir çok biyolojik ve farmasötik aktiviteye sahiptirler. Benzoksantenlerden antiviral, antibakteriyal ve antiinflamatoryal aktivitelerinin [1] yanı sıra fotodinamik terapide ve kas gevşetici olarak da yararlanılmaktadır [2]. Benzoksantenlerin diğer kullanım alanları boyalar [3], biyomoleküllerin görüntülenmesinde kullanılan floresans materyaller [4] ve lazer teknolojisidir [5].

Benzoksantenlerin çeşitli alanlarda kullanılmasından dolayı, bu bileşiklerin sentezi organik kimyada önemli yer almaktadır.

Bu çalışmada optikçe aktif merkeze sahip fosfor ve azot bağlı dibenzoksanten türevlerinin sentezlenip bu bileşiklerin katalitik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın ilk bölümünde benzaldehit ve β -naftol türevleri kullanılarak dibenzoksanten türevleri iki farklı metotla sentezlenmiştir.

Birinci metotta benzaldehit ve β -naftol türevlerinin amberlyst-15 katalizörlüğünde petrol eteri (100–120 °C) içerisinde kaynama sıcaklığında gerçekleşen Friedel-Crafts reaksiyonu ile dibenzoksanten türevleri elde edilmiştir.

İkinci metotta ise benzaldehit ve β -naftol türevlerinin P_2O_5 katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda 120 °C’de gerçekleşen Friedel-Crafts reaksiyonu ile dibenzoksanten türevleri meydana gelmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise her iki metotla da sentezlenen dibenzoksanten türevleri gene iki farklı metotla fosfin bileşikleriyle tepimeye sokularak fosforlu dibenzoksanten türevlerinin sentezlenmiştir.

Birinci metotta dibenzoksanten türevlerinin NaH varlığında susuz THF çözücüsü içerisinde inert atmosferde diklorofenilfosfin oksit ile oda sıcaklığında tepkimeye girmesiyle fosforlu dibenzoksanten türevleri sentezlenmiştir.

İkinci metotta ise dibenzoksanten türevlerinin piridin varlığında THF içerisinde inert atmosferde 60 °C’de diklorofenilfosfin ile tepkimeye girmesiyle fosforlu dibenzoksanten türevleri elde edilmiştir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde ise azotlu dibenzoksanten türevlerinin eldesi amaçlanmıştır. Bunun için ilk önce hidroksibenzaldehit türevinin 1,2-dibromoetan ile K_2CO_3 varlığında aseton çözücüsünde 85 °C’de nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile mono ve bis benzaldehit türevleri sentezlenip kolon kromatografisi ile mono türevi ayrılır ve β -naftol türevi ile ikinci metoda göre reaksiyona sokularak kolay ayrılan gruba sahip dibenzoksanten türevi oluşturulmuştur . Daha sonra bu dibenzoksanten türevinin kinin ile toluen çözücüsünde reflaks sıcaklığındaki reaksiyonu sonucunda azotlu dibenzoksanten türevi sentezlenmiştir.

Çalışmanın son bölümünde ise fosforlu ve azotlu dibenzoksanten türevlerinin katalitik özellikleri incelenmiştir. Bu amaçla; fosforlu ve azotlu dibenzoksanten türevleri, benzillik alkollerin 1,3-dikarbonil bileşikleriyle kenetlenme/halka kapama

reaksiyonları ile inden türevlerinin sentez reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve ^{31}P -NMR yardımıyla aydınlatılmıştır. Ayrıca, fosforlu ve azotlu dibenzoksanten türevlerinin katalitik aktiviteleri GC/MS ile incelenmiştir.

SYNTHESIS OF NEW PHOSPHOROUS DIBENZOXANTHENE DERIVATIVES

SUMMARY

Xanthenes derivative compounds especially benzoxanthene structures are biologically and pharmaceutically important drug intermediates. They are cited as active oxygen heterocycles possessing antiviral, antibacterial and anti-inflammatory activities [1]. The other useful applications of these hetero photodynamic therapy and antagonists for paralyzing action of zoxazolamine [2]. Furthermore, some other benzoxanthenes have place in industries such as dyes [6], laser technologies [7] and pH-sensitive fluorescent material [8] to monitor changes in intracellular pH. Moreover some chiral xanthenes are proved to be useful in enantioselective amino acid recognition [9]. Because of all of these reasons the synthesis of benzoxanthene derivatives and the development of more efficient methods are so important.

A number of synthetic methods have been developed for the synthesis of xanthenes and benzoxanthenes [10-14]. Some available literature procedures are the anionic cycloacylation of carbamates, reaction between benzynes and phenols, 2-tetralon or 2-hydroxyaromatics, cyclocondensation of 2-tetralon and 2-hydroxyaromatic aldehydes [15], reactions of α -naphthol with aldehydes or aldehyde equivalents, the reaction of β -naphthol, carbon monoxide and 2-naphthol-1-methanol [16]. However, these methods have some significant limitations, like low yield, the need for a prolonged reaction time, large quantities of solvent and catalyst involved, and harsh reaction conditions. So, some other convenient method to synthesize of benzoxanthene compounds has to be developed.

Recently, the synthesis of dibenzoxanthenes by the reaction of aldehydes with β -naphthol is the most effective method. In this reaction some catalysts like acetic acid and sulfuric acid [17], acetic acid and hydrochloric acid [18], H_3PO_4 or $HClO_4$ [19], sulfamic acid [20], I_2 [21], oxalic acid [22] and $NH_4H_2PO_4$ [23] have been used. On the other hand these methods also suffer from some disadvantages that also include usage of toxic organic solvents and the requirement of special apparatus.

Because of all these disadvantages studies directed towards the development of environmentally friendly procedures for the synthesis of benzoxanthene compounds. In our study the aim is to synthesize of new phosphorous and nitrogen dibenzoxanthene derivatives that have optical active center and also to analyze the catalytic activities of these dibenzoxanthene derivatives.

The reason that guided us towards the synthesis of phosphorous dibenzoxanthene derivatives is the usage of optically active phosphine ligands as catalyst in various asymmetric synthesis. These ligands are also important in metal coordination chemistry [24]. Chiral phosphines can have their chirality by having a chiral center at phosphorus or at another atom, that is usually carbon. They are a set of synthetic routes like diop and chiraphos, have their chirality not located at phosphorus, have been used to obtain optically active phosphines.

One of the most successful chiral ligands used in asymmetric catalysis is BINAP. BINAP is an organic compound that is synthesized from BINOL which is also used as

transition-metal catalyst in asymmetric synthesis. BINAP complexes have been used in asymmetric synthesis such as hydrogenations [25], olefin isomerizations [26], arylation of olefins [27] and enantioselective allylation of aldehydes [28].

However, because the synthesis of this phosphorous ligands are a bit difficult and they are not stable we decided to synthesise nitrogen linked dibenzoxanthene derivatives. One of the most important nitrogen ligands is quinine. Quinine, that can be both synthesised in laboratories and also obtained naturally from the cinchona tree, is a natural white crystalline alkaloid having antipyretic, antimalarial, analgesic and anti-inflammatory properties. It is also effective in the treatment of lupus and arthritis [29].

Because of its fluorescence property it is also useful in photochemistry as a common fluorescence standard. Furthermore, it is used as the chiral ligand in asymmetric dihydroxylation [30].

The first part of our study includes the synthesis of some dibenzoxanthene derivatives. According to this purpose two different methods are used to synthesize these compounds.

In the first one of these methods, some benzaldehyde and β -naphthol compounds are used. At the end of the Friedel-Crafts reaction that happened between benzaldehyde and β -naphthol compounds in petroleum ether (100-120°C) at 130°C by amberlyst-15 catalyst dibenzoxanthene derivatives are obtained.

In the other method benzaldehyde and β -naphthol compounds are reacted at 130°C under solvent free conditions by using P_2O_5 as catalyst.

In the second part of our study, the dibenzoxanthene derivatives that synthesised by both methods are reacted by some phosphine compounds again with two different methods.

In the first one, the dibenzoxanthene derivative is mixed with dichlorophenylphosphine oxide in the presence of NaH in anhydrous THF at room temperature under inert atmosphere. At the end of this reaction phosphorous dibenzoxanthene derivatives are obtained.

In the second method the dibenzoxanthene derivative is reacted with dichlorophenylphosphine in the presence of pyridine in THF under inert atmosphere at 60°C and phosphorous dibenzoxanthene derivatives are achieved.

In the following part of our study the nitrogen dibenzoxanthene derivatives are synthesised. For this purpose first of all a hydroxybenzaldehyde derivative is reacted with 1,2-dibromoethane in the presence of K_2CO_3 in acetone at 85°C. Mono and bis benzaldehyde derivatives that are obtained at the end of this nucleophilic substitution reaction are separated from each other by column chromatography. Then the mono derivative is reacted with β -naphthol derivative according to the second method to give dibenzoxanthene derivative which includes leaving group. Then this dibenzoxanthene derivative is reacted with quinine in toluene at reflux temperature in order to give nitrogen dibenzoxanthene derivative.

At the last part of our this study the catalytic activities of both phosphorous and nitrogen dibenzoxanthene derivatives are searched. For this aim all of the derivatives are used a catalyst in the coupling/cyclization reactions of benzylic alcohols and 1,3-dicarbonyls to obtain indene derivatives.

The structures of all productes are clarified by IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and ^{31}P -NMR spektroskopy. The catalytic activities of all phosphorous and nitrogen derivatives are also searched by GC/MS.

1. GİRİŞ

Sarı kristal bir yapıya sahip olan ksantenler içerdikleri aktif oksijen heterohalka yapısından dolayı biyolojik ve farmasötik etkiye sahip organik bileşiklerdir. Antiviral, antibakteriyal, antiinflamatoryal etkilerinin [1] yanı sıra fotodinamik terapide [2], boya endüstrisinde [3], floresans materyallerde [4] ve lazer teknolojisinde de kullanılmaktadır [5]. Tüm bu özellikleri dibenzoksanten türevlerinin sentezinin önemini arttırmaktadır.

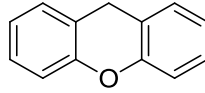
Dibenzoksantenlerin sentezi için bir çok çalışma yapılmış ancak zorlu reaksiyon koşulu gerektirmeleri, çevreye zararlı olmaları, reaksiyon veriminin düşük olması gibi dezavantajlarından dolayı çok fazla tercih edilmemektedirler. Bu çalışmada, daha önceki çalışmalar ışığında onlara alternatif olabilecek, diğer yöntemlerin sahip olduğu dezavantajları azaltacak yönde geliştirilmiş bir yöntemle dibenzoksanten türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmaktadır. Dibenzoksanten türevlerinin yapısal olarak (S)-BINOL'e olan benzerliği fosforlu dibenzoksanten türevlerinin sentezlenip bu bileşiklerin de enantiyoselektif özelliğe sahip olduğu belirlenmiş olan (S)-BINAP bileşiği gibi enantiyoselektif özelliğinin incelenmesi fikrini doğurmaktadır. Bu bağlamda dibenzoksanten türevlerinin optikçe aktif fosfor bağlı türevlerinin elde edilip bu türevlerin katalitik özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Elde edilen fosfor bağlı ksanten türevinin ligand katalizör olarak inden sentezine yönelik halka kapama reaksiyonunda işlev görmemesi ayrıca bu bileşiklerin sentezinin zor olması ayrıca kararlı bir yapıya sahip olmadıkları için kolayca bozunmaları nedeniyle azot bağlı ksanten türevlerine yönelilmiştir. Burada da birçok reaksiyonda katalizör olarak kullanılabilen kinin molekülü, ksantene bağlanmak üzere seçilmiştir. Daha sonra kinin bağlı ksantenler halka kapama reaksiyonunda çeşitli şartlar altında katalizör olarak kullanılmış, yapılan deneme çalışmaları sonucunda kinin bağlı ksanten katalizörünün ürün verimine etkisinin bulunduğu saptanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ksantenler

Ksanten; $C_{13}H_{10}O$ kapalı formülüne sahip, bir çok organik reaksiyonlarda kullanılan sarı kristal yapıda bulunan organik bileşiktir. Biyolojik [31] ve farmasötik [32] özellikleri ksantenlerin organik kimyadaki önemini arttırmaktadır. Bakterisit [33], anti-inflamatoryal [34] ve anti-virütik [35] etkilerinin yanı sıra fotodinamik terapide [36], boyalarda [37], pH duyarlı floresans maddelerde biyomoleküllerin görüntülenmesinde [38] ve lazer teknolojisinde [39] de kullanılmaktadır.



Şekil 2.1 : Ksanten

Tüm bu özelliklerinden dolayı özellikle dibenzoksanten türevlerinin sentezi için bir çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan bazıları β -naftolün 2-naftol-1-metanol ile reaksiyonu [40], benzaldehit türevlerinin asetofenon türevleri ile reaksiyonu [41], polisiklik ariltriilat esterlerin paladyum katalizörlüğünde halka kapama reaksiyonu [42], benzen türevlerinin fenol türevleri ile moleküller arası reaksiyonudur [43]. Son zamanlarda dibenzoksanten türevleri aldehitlerin β -naftollerle asetik asit ve sülfürik asit [44], asetik asit ve hidroklorik asit [45], H_3PO_4 [46], p-toluen sülfonik asit [47], sülfamik asit [48], I_2 [49], oksalik asit [50], siyanürik klorür [51], $NH_4H_2PO_4$ [52] gibi katalizörlerin varlığında dehidratasyonundan yararlanılmaktadır.

Ancak tüm bu reaksiyonların uzun reaksiyon süresi, düşük verim, zorlu reaksiyon koşulları, özel bazı kimyasallar ve katalizörlerin kullanımını gerektirmesi, toksik maddelerin kullanımı gibi bir çok dezavantaja sahip olması dibenzoksanten türevlerinin sentezi için çevreye daha az zarar veren ve kolay yeni yöntemlerin araştırılmasını gerektirmektedir.

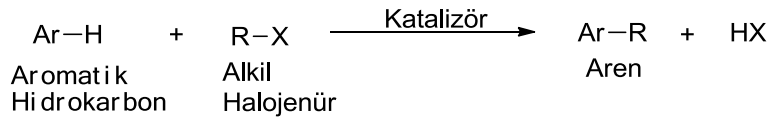
Bu amaçla 14-alkil-14H-dibenzo[a,j]ksantenlerin sentezi için çözücüsüz ortamda asit katalizörlüğünde gerçekleşen Friedel-Crafts reaksiyonlarından yararlanılmaktadır.

2.2 Dibenzoksantenlerin Genel Sentez Yöntemleri

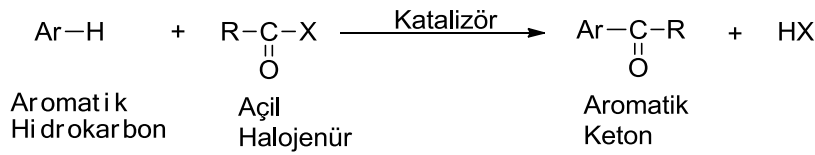
2.2.1 Friedel-Crafts reaksiyonları

1877 yılında, Fransız kimyacı Charles Friedel ve Amerikalı kimyacı James Nason Crafts tarafından alkil ve açıl benzenlerin sentezinde geliştirilmiş olan reaksiyonlar “Friedel-Crafts Reaksiyonları” olarak adlandırılır [53].

Friedel-Crafts reaksiyonları ile aromatik halkalara alkil veya açıl gruplarının katılması sağlanabilir.



Şekil 2.2 : Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonu

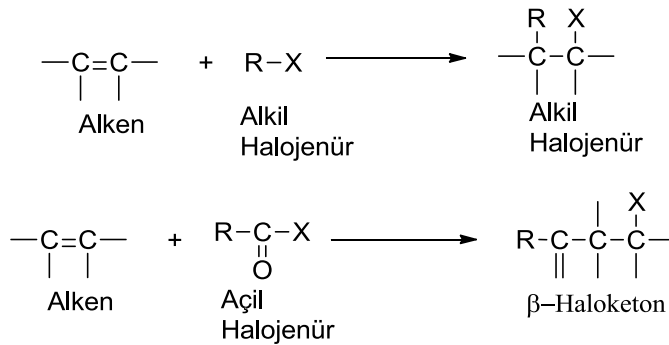


Şekil 2.3 : Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu

Bu reaksiyonların her ikisi de süstitüsyon reaksiyonudur ve bu reaksiyonlarla alkillenmiş veya açillenmiş aromatik bileşikler elde edilirler.

Aromatik halkaların alkillenme veya açillenme reaksiyonları susuz AlCl_3 gibi Lewis asitlerinin veya sülfürik asit gibi proton asitlerinin katalizörlüğünde gerçekleşir.

Friedel-Crafts reaksiyonları alkenlere uygulandığı zaman ise katılma reaksiyonu meydana gelir [54].



Şekil 2.4 : Alkenlere katılma reaksiyonu

Alkenlerin alkillenmesi petrokimya gibi bazı alanlarda önemli olan reaksiyonlardır ve bir çok polimerin sentezlenmesinde kullanılmaktadır. Bu reaksiyonlarda kullanılacak olan katalizörler seçilirken reaksiyon koşulları ve reaksiyona giren tüm reaktiflerin özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Düşük sıcaklıklarda çalışılırken AlCl_3 gibi aktif bir katalizör kullanılırken daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleşen reaksiyonlarda ZnCl_2 gibi daha az aktif bir katalizör kullanılabilir.

Açıl halojenürlerin alkenlere katılması ile de β -haloketonlar elde edilir. Ancak bu yapılar kolaylıkla HCl açığa çıkararak doymamış ketonlara dönüştükleri için saf halde elde edilmeleri oldukça güçtür [55].

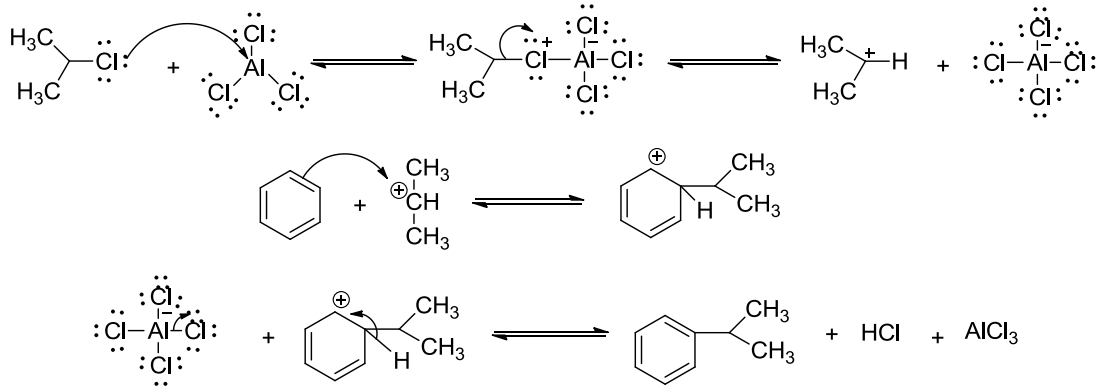
İlk yapılan çalışmalarda Friedel-Crafts reaksiyonlarında katalizör olarak susuz AlCl_3 kullanılmıştır. Sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda demir ve çinko klorür gibi metal halojenürlerin de aynı katalitik aktiviteye sahip olduğu ancak bakır, kobalt, antimon ve magnezyum klorürlerin bu tür reaksiyonlarda herhangi bir katalitik aktivite göstermedikleri belirlenmiştir. Friedel-Crafts reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılan diğer metal halojenürlere örnek olarak ZnCl_2 , FeCl_3 , TiCl_4 , TiBr_4 , BF_3 verilebilir. Bu tür metal halojenürler elektron eksikliği bulunan merkezi metal atomu, bazik bileşiklerden elektron alarak reaksiyonu katalizlerler. Bu tür reaksiyonlarda kullanılan metal halojenürler genellikle metallerin klorür veya bromür türevleridir. Metallerin iyodür türevleri çabuk bozundukları için, florür türevleri ise yüksek iyonik karaktere sahip oldukları için kullanım alanları sınırlıdır. Daha sonraki zamanlarda yapılan çalışmalar HF , H_3PO_4 ve H_2SO_4 gibi proton asitlerinin de Friedel-Crafts reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılabileceklerini göstermektedir [56]. Ortamda bulunan nem, katalizörün yapısını bozabileceği için Friedel-Crafts reaksiyonlarında kullanılan AlCl_3 'ün susuz olması istenmektedir. Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar AlCl_3 'ün içerisinde bulunan az miktardaki nemin, AlCl_3 'ün çözünürlüğünü artırıp böylece katalizör ile reaktifin birbiri ile etkileşmesini kolaylaştırdığı için reaksiyonu hızlandırdığını göstermektedir [57]. Ancak kolaylıkla hidrolizlenebilen maddelerle çalışıldığı zaman ortamın kuru olmasına dikkat edilmelidir.

Friedel-Crafts reaksiyonlarında kullanılacak olan çözücünün de önemli rolü vardır. Bu tür reaksiyonlarda genellikle inert çözücüler kullanılır. Bu amaçla en çok kullanılan çözücüler; CS_2 , petrol eteridir. Ayrıca, etilen klorür ve metilen klorür de kullanılabilir ancak yüksek sıcaklıklarda bu çözücülerin kendileri ile reaksiyona girmelerinden dolayı pek tercih edilmezler [58].

Yüksek sıcaklık genellikle organik reaksiyonların hızını arttırırken Friedel-Crafts reaksiyonlarında reçinemi maddelerin oluşmasına neden olarak reaksiyon verimini düşürür. Bu nedenle katalizörün veya reaktiflerin bozulduğu noktada sıcaklığın yükselmemesine dikkat edilmelidir. Friedel-Crafts reaksiyonları yüksek sıcaklıklarda katalizör kullanılmadan da gerçekleşebilir [59].

2.2.1.1 Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonu

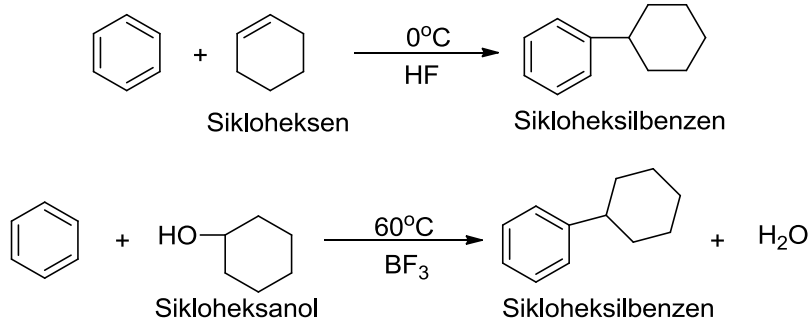
Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonu karbokasyon oluşumu ile başlar. Oluşan bu karbokasyon daha sonra arenyum iyonunu oluşturmak için bir elektrofil olarak davranarak benzen halkasına atak eder. Son aşamada ise oluşan arenyum iyonu bir proton kaybeder ve izopropil benzen yapısı oluşur [60].



Şekil 2.5 : Friedel-Crafts alkilleme reaksiyon mekanizması

Kullanılan birincil alkil halojenür, katalizör olarak kullanılan AlCl_3 ile elektrofil olarak davranacak olan kompleks yapı oluşturur. Bu kompleks yapıdaki zayıf olan karbon halojen bağı kolaylıkla kırılır ve karbokasyon oluşturur.

Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonunda alkil halojenür ve AlCl_3 'ün yanı sıra alken ve asit veya alkol ve asit karışımları da kullanılabilir [61].



Şekil 2.6 : Alken ve alkollerle Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonu

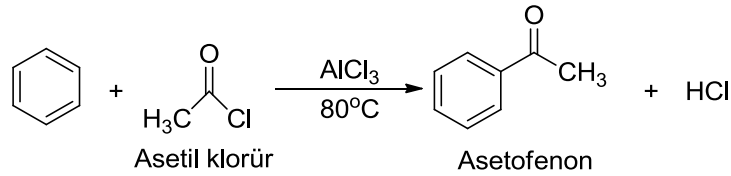
Bilinen diğer alkilleme reaksiyonları halkaya birden fazla süstitüe grubun bağlanması, halkadaki alkil gruplarının arasında düzenlenme reaksiyonlarının

gerçekleşmesi, halkada deaktive edici grupların bulunması gibi dezavantajlara sahip olmasından dolayı çok fazla tercih edilmemektedirler.

Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonlarında katalizörün aktivitesi önemli rol oynamaktadır.

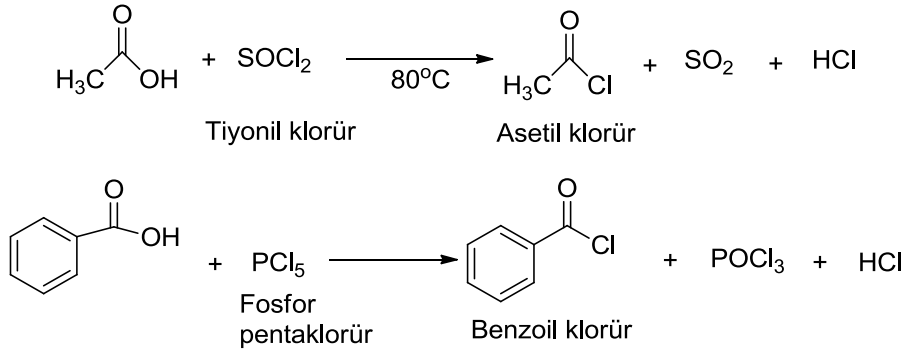
2.2.1.2 Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu

Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu, aromatik halkaya açıl grubunun bağlanması için kullanılan etkili bir yöntemdir. Bu reaksiyonda aromatik bileşik açıl halojenür ile tepkimeye sokulur ve bir aril keton yapısı elde edilir. Eğer ki kullanılan aromatik bileşik yeterince aktif değilse ortama katalizör olarak uygun bir Lewis asidi eklenebilir.



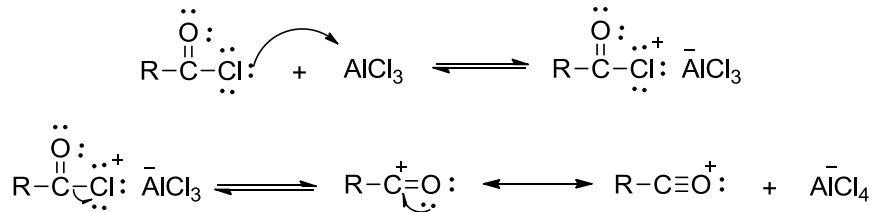
Şekil 2.7 : Lewis asidi ile Friedel-Crafts açilleme reaksiyonu

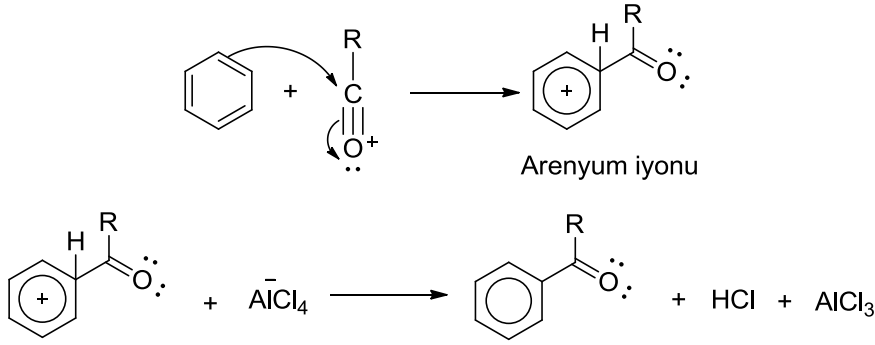
Asit klorürler olarak da bilinen açıl klorürler, karboksilik asitlerin tıyonil klorür (SOCl_2) veya fosfor pentaklorür (PCl_5) ile tepkimesiyle sentezlenirler [62].



Şekil 2.8 : Açıl klorür sentezi

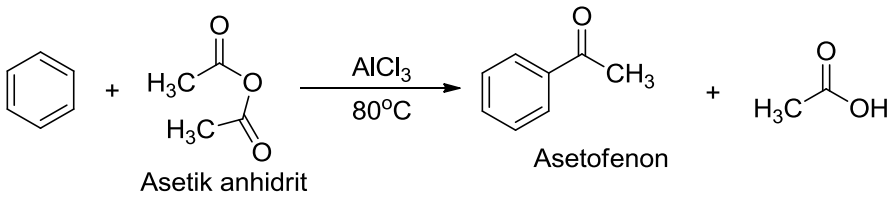
Friedel-Crafts açilleme reaksiyonunda kullanılan elektrofil genellikle açıl halojenürden oluşan açilyum iyonudur [63].





Şekil 2.9 : Friedel-Crafts açılleme reaksiyon mekanizması

Friedel-Crafts açılleme reaksiyonları, karboksilik asit anhidritleri kullanılarak da yapılabilir [64].



Şekil 2.10 : Karboksilik asit anhidritlerle Friedel-Crafts açılleme reaksiyonu

Friedel-Crafts açılleme reaksiyonları, açıl halojenürlerin alkil halojenürlerden daha reaktif olmasından dolayı Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonlarından daha hızlı gerçekleşirler [65].

Yapılan çalışmalar en aktif açıl halojenürlerin; açıl bromür ve açıl klorürlerin olduğunu göstermektedir [66]. Ancak, her ne kadar açıl iyodürler ve açıl florürler hakkında yeterli bilgi elde edilememiş olsa da katalizör olarak bor halojenürlerin kullanıldığı reaksiyonlarda açıl florürlerin de yüksek aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir [67].

Friedel-Crafts açılleme reaksiyonlarında kullanılan açıl halojenürün bazlık kuvveti katalizörün asitlik kuvvetine eşit kabul edildiği için bu reaksiyonlarda oluşacak ürün verimi kullanılan katalizörün miktarına bağlıdır. Açılleme reaksiyonlarında katalizörün az miktarda fazlasının kullanılması gerekmektedir. Ancak, fazla miktarda katalizör kullanılması ise ürün verimini düşürür.

2.2.1.2.1 Friedel-Crafts açılleme reaksiyonlarının sentetik uygulamaları

Açilyum iyonu rezonans kararlı olduğundan bir çok karbokatyondan daha kararlıdır. Bu nedenle arbon zincirinde çevrilme olmaz. Bu durum Friedel-Crafts açılleme reaksiyonunu izleyen karbonil grubunun CH_2 'ye indirgenmesi, dallanmış alkilbenzenlerin sentezi için Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonlarından daha iyi bir

yöntemdir. Halkalı anhidritler kullanıldığında Friedel-Crafts açılme reaksiyonu ile bir aromatik bileşige yeni bir halka ilave edilebilir [68].

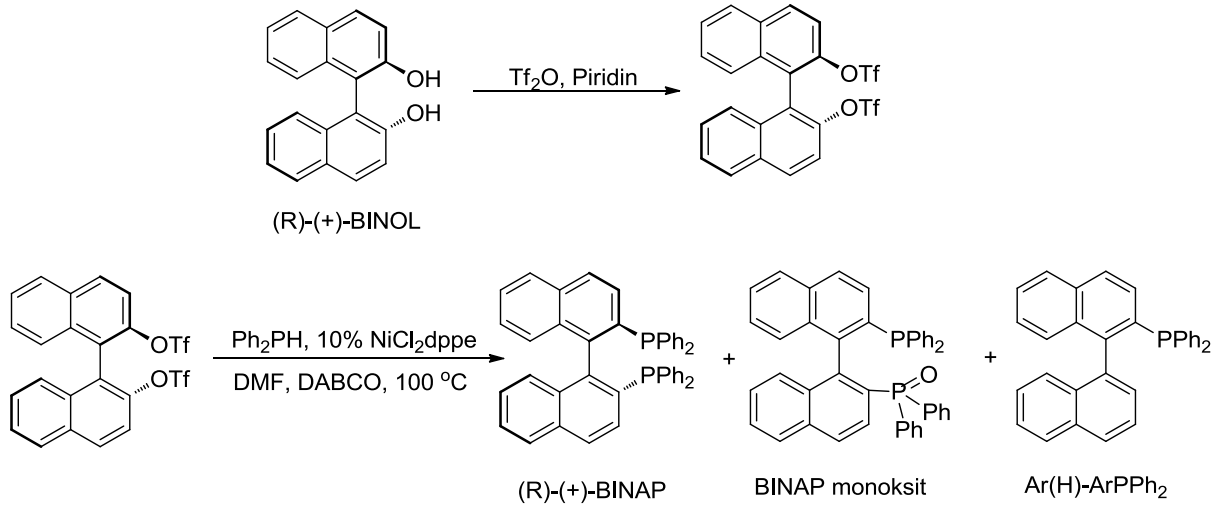
2.2.1.3 Friedel-Crafts reaksiyonlarının kısıtlamaları

Friedel-Crafts reaksiyonlarının uygulanmasında çeşitli kısıtlamalar vardır.

- Herhangi bir alkil halojenür, alken veya alkolden bir karbokasyon oluştuğu zaman, bu karbokasyon daha kararlı karbokasyona dönüşebilir. Reaksiyon sonucunda elde edilen ana ürün bu karbokasyondan oluşan üründür.
- Friedel-crafts reaksiyonları, aromatik halkada bulunan kuvvetli elektron çekici gruplar veya halkada bulunan $-NH_2$, $-NHR$ ve NR_2 gibi Lewis asitleri ile etkileştiği zaman kuvvetli elektron çekici gruba dönüşen amino grupları halkayı elektronca eksik yaparak halkayı deaktive ederler. Halojenden daha kuvvetli deaktive edici herhangi bir grup aromatik halkayı Friedel-Crafts reaksiyonunu veremeyecek kadar elektronca eksik hale getirir.
- Aril ve vinillik halojenürler kolay karbokasyon oluşturmamışlarından halojenür bileşigi olarak kullanılamazlar.
- Alkil grupları elektron verici gruplar olduklarından bir tanesi bile halkaya bağlanır bağlanmaz halkayı yeni bir yer değiştirme tepkimesine karşı etkin hale getirirler. Bu nedenle de Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonlarında sıklıkla polialkilleme olur. Ancak, açıl grubu elektron çekici grup olduğundan $AlCl_3$ ile kompleks oluşturarak halkayı daha fazla deaktive eder. Bu durum da daha ileri bir yer değiştirme tepkimesinin oluşmasını engeller ve monoaçıllemeyi kolaylaştırır. Bu nedenle Friedel-Crafts açılme reaksiyonlarında poliaçılleme sorunu yoktur [69].

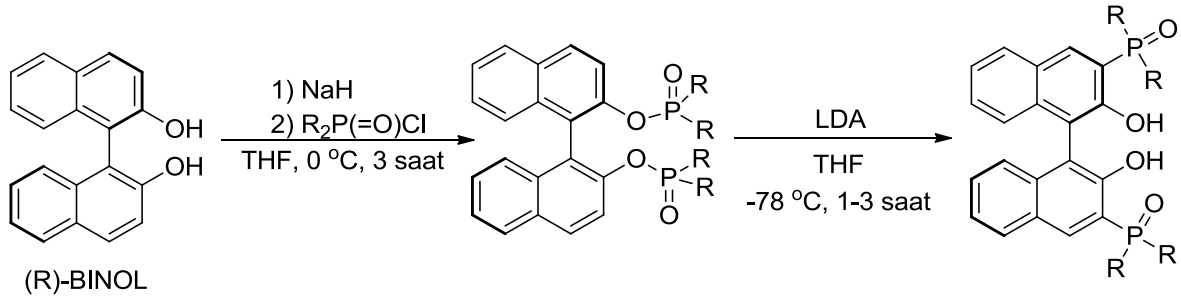
2.3 Fenolik Bileşiklerin Fosfor Türevleri İle Reaksiyonu

Organik kimyada en çok kullanılan en önemli fosforlu katalizörlerden biri olan BINAP, kendisi gibi katalitik aktiviteye sahip olan BINOL bileşiginden elde edilir. Ancak, reaksiyon sonucunda bazı yan ürünler de oluşmaktadır [70].



Şekil 2.11: BINAP Sentezi

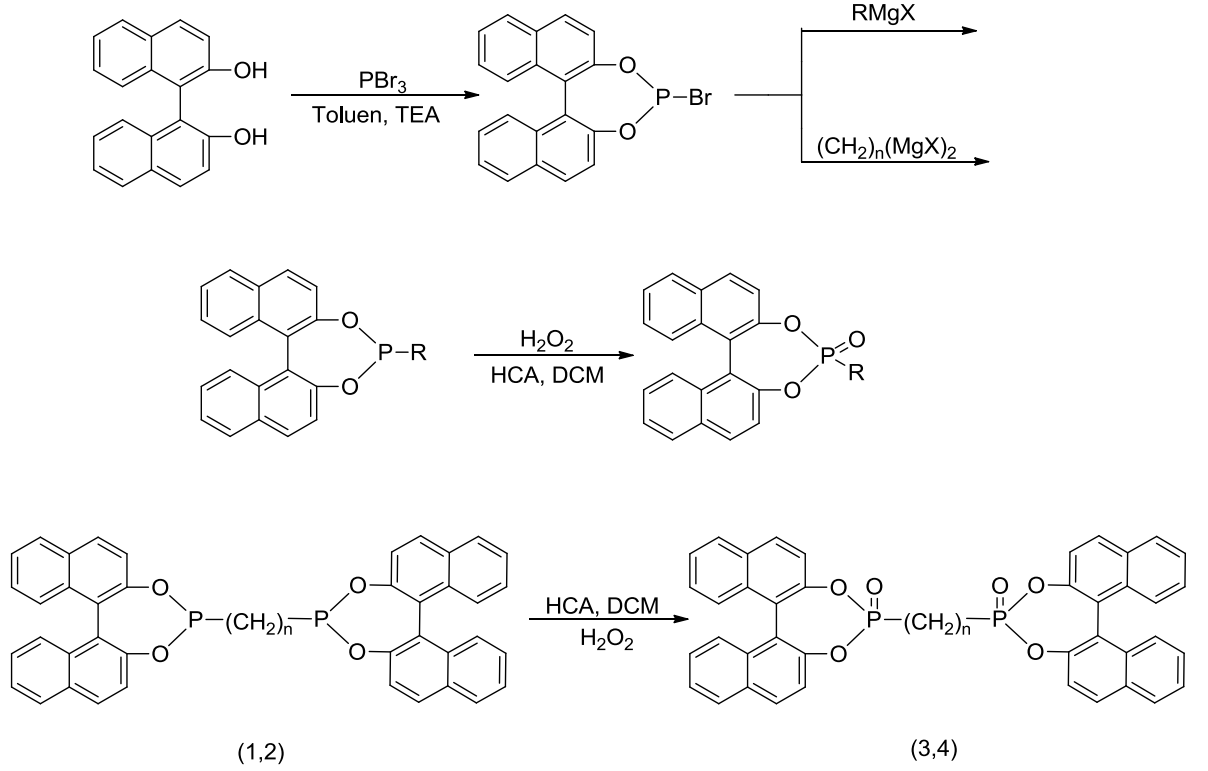
Ayrıca daha önceki yapılan çalışmalar fosforil grubu (P=O) taşıyan BINAP türevlerinin C-C bağının oluşumunu daha fazla katalizlediği ve ayrıca daha yüksek bir enantioselektif özelliğe sahip olduklarını göstermektedir [71].



(R: Ph, OEt, -OCH₂C(CH₃)₂CH₂O-)

Şekil 2.12: Fosforil Grubu Taşıyan BINAP Türevlerinin Sentezi

Organofosfat türevleri tarım ve ilaç kimyasında oldukça önemli yere sahiptirler. Fosfin türevleri pestisit, antibakteriyal, herbisit ve antiviral aktiviteye sahip bileşiklerdir. Azot içeren birçok hidroksi bisfosfonat türevleri antiparazital aktiviteye sahip ajanlardır. Bu nedenle de son zamanlarda bisfosfonat türevlerinin sentezi ilaç kimyasında oldukça büyük önem kazanmaktadır [72].



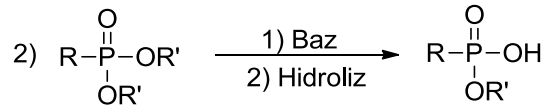
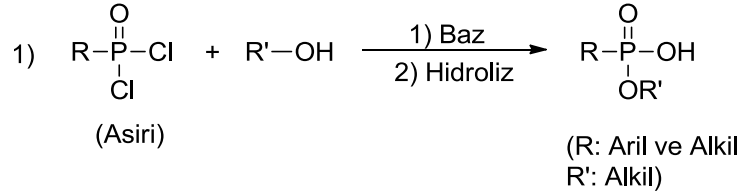
R: CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂(CH₂)₂CH₃, CH=CH₂, CH₂CH=CH₂

(1,3): n = 1;8, (2,4): n = 2

Şekil 2.13: Bisfosfonat Türevlerinin Sentezi

Yapılan çalışmalar polimerlerin yapısında fosfor içeren grupların varlığının, o polimerlerin alev dayanıklılıklarını iyileştirdiğini göstermektedir. Yapılan literatür çalışmaları polifosfonatların alev dayanıklılık özelliklerinin yanı sıra yüksek termal stabilite ve çözücüye karşı dirence de sahip olduklarını göstermektedir. Bu nedenle polifosfonatların sentezi için bir çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en verimli olanı ise; düşük molekül ağırlıklı 4-süstitüe fenol-formaldehit reçinelerinin fosfonik diklorürle tersiyer aminlerin katalizörlüğünde seyreltik aprotik çözücü varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlarıdır. Çift sayıda hidroksi grubu içeren formaldehit reçinelerinin bu şartlar altında gerçekleştirilen tepkimesi sonucunda tamamen fosfonik diklorürlerle reaksiyona girip fosfonat grubu içeren halkalı yapılar elde edilir. Bununla birlikte, tek sayıda hidroksi grubu içeren formaldehit reçinelerinin kullanıldığı reaksiyon sonucunda ise fosfonik diklorür bileşiğinin sadece tek bir klor atomu formaldehit reçinesi ile reaksiyona girer ve P-Cl bağı oluşturur. Bu bağ ise polisiklik sistemlerde kolaylıkla hidroliz olup asidik P-OH bağına dönüşür ki yapıda

asidik protonların bulunması, yüksek sıcaklıkta polimer zincirinin kırılmasına neden olacağından istenmeyen bir durumdur. Bu nedenle, asidik protonların oluşumunu engellemek için P-Cl bağı içeren polisiklik fosfonat reçineleri sekonder aminlerle reaksiyona sokularak P-Cl bağının P-N nei dönüşmesi sağlanır. Böylece karbonat ve fosfonat esterleri arasındaki transesterifikasyon reaksiyonu daha kolaylıkla gerçekleşebilir.

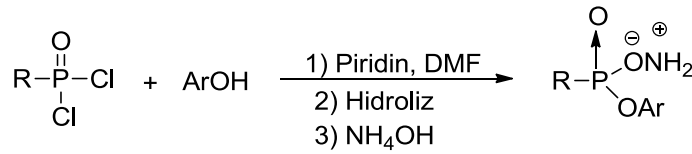


Şekil 2.14: Alkil/Aril Fosfonik asit Monoester Sentezi

Alkil/aril fosfonik asit monoesterlerin sentezi için kullanılan yöntemlerden biri fosfonik diklorürün aşırısı ile alifatik alkollerin reaksiyonu, diğeri ise diesterlerin kontrollü bazik ortamda monoestere hidrolizidir [73].

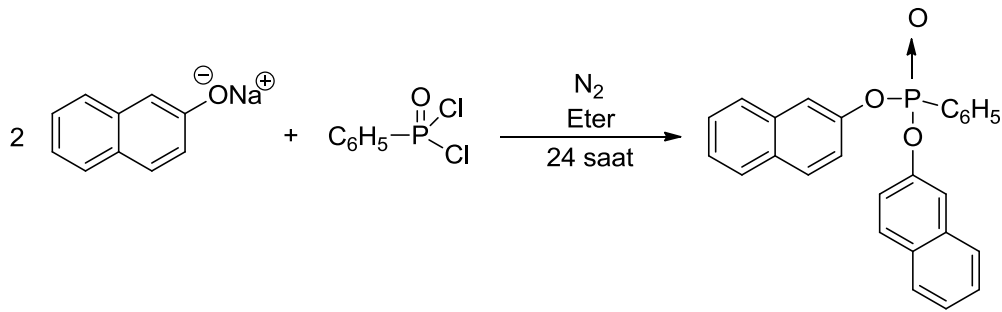
Fenolik bileşiklerden fosfonatmonoesterlerin hazırlanması daha zordur. Bunun nedeni fenolik oksijenin zayıf elektrofilik merkez olan fosfonik diklorüre bağlanmasının daha zor olmasıdır (zayıf nükleofilik).

Fenolik fosfonatmonoester sentezi için önerilen yol piridin'in çözücü olarak kullanıldığı ve ürünün amonyum tuzu olarak izole edilmesidir [74].



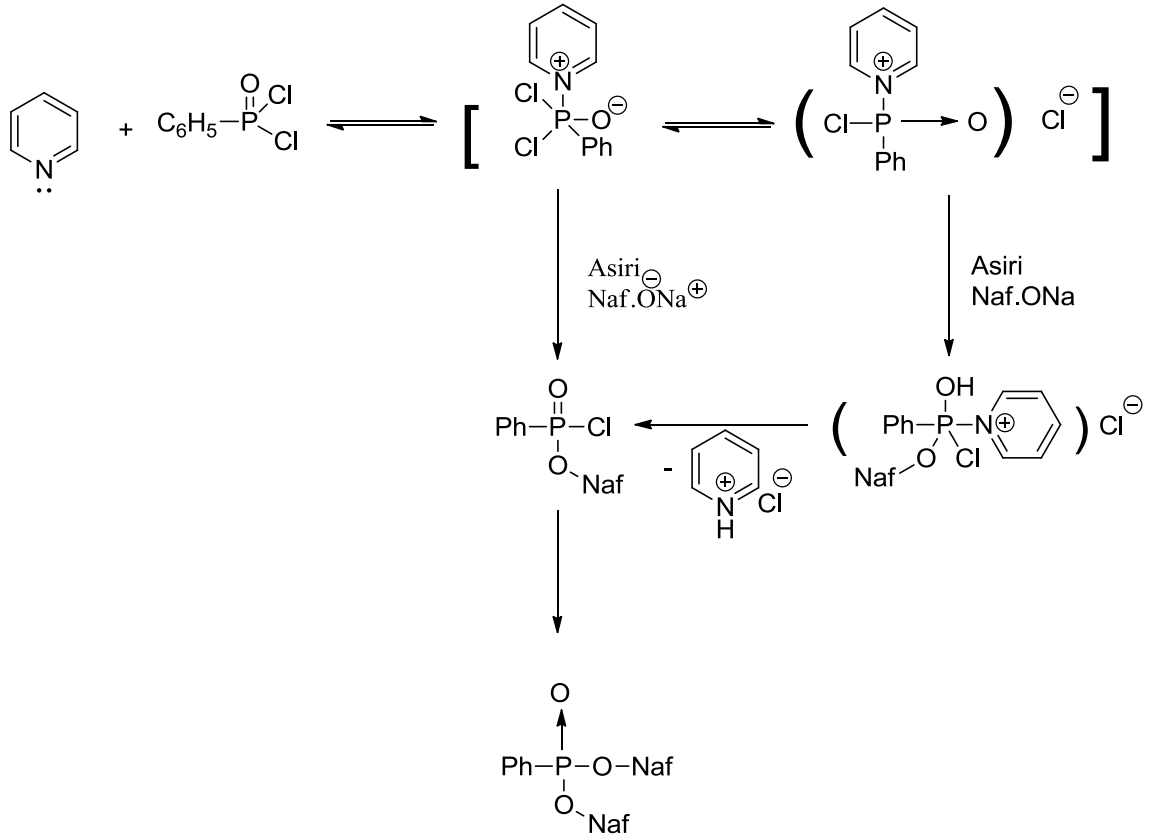
Şekil 2.15: Fenolik Fosfonatmonoester Sentezi

Diester sentezi ise fenolat tuzunun iki ekivalent kullanılması ile elde edilir.



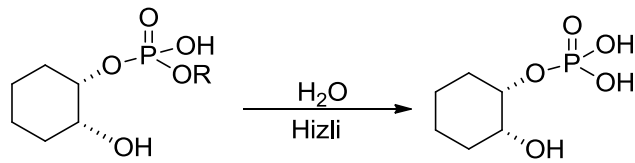
Şekil 2.16: Diester Sentezi

Reaksiyonun yürüyüşü şu şekildedir:



Şekil 2.17: Diester Sentezinin Reaksiyon Mekanizması

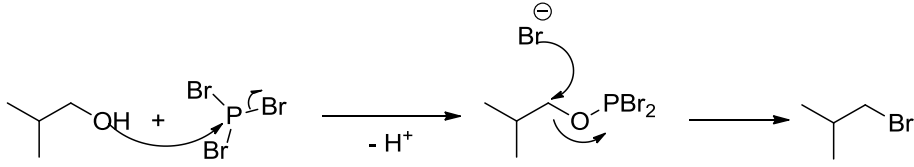
Dialkilfosfatlar nötral ortamda oldukça yavaş hidroliz olurlar. Ancak hidroksile komşu esterler hızla hidrolize uğrarlar.



Şekil 2.18: Dialkilfosfat Hidrolizi

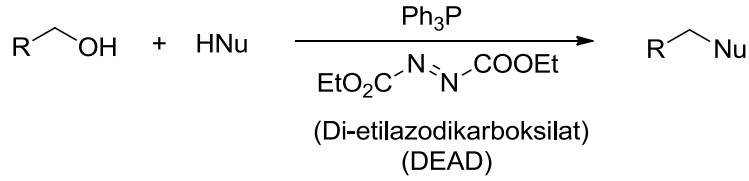
2.3.1 Alifatik alkol ve fenollerin fosfor türevleri ile reaksiyonları

Fosfor tribromür alkollerle S_N^2 reaksiyonu uyarınca tepkimeye girer. İlk aşamada O-P bağı oluşur. Fosfora bağlı oksianyon fosfor tarafından kararlı hale getirildiği için kolay ayrılan grup olur.



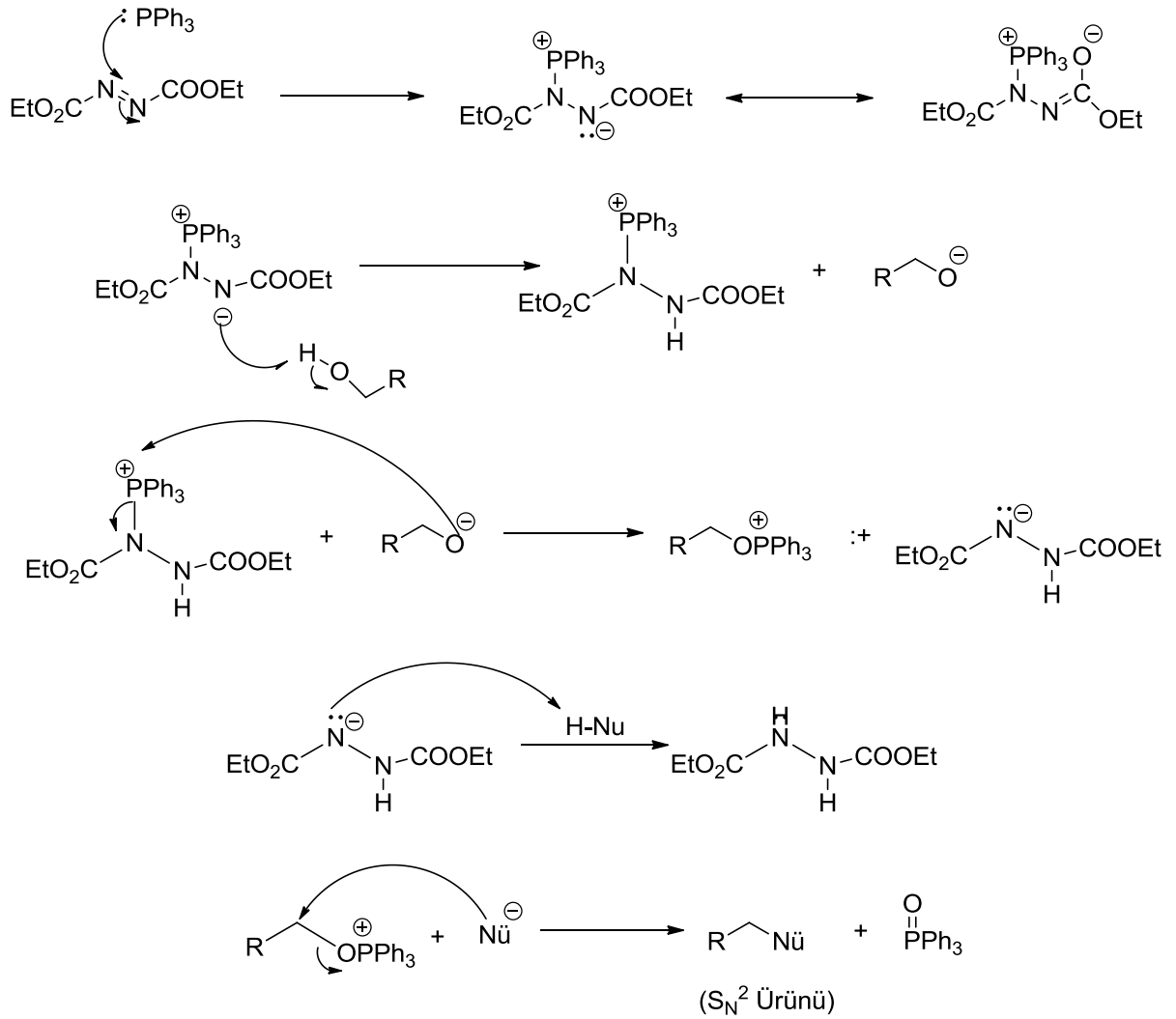
Şekil 2.19 : Fosfor tribromürün Alkollerle Reaksiyonu

Mitsunobu reaksiyonu fosfor kimyasının kullanıldığı bir reaksiyondur. Bu reaksiyon da S_N^2 üzerinden yürür. Alkol elektrofİL olarak reaksiyonda yer alır.



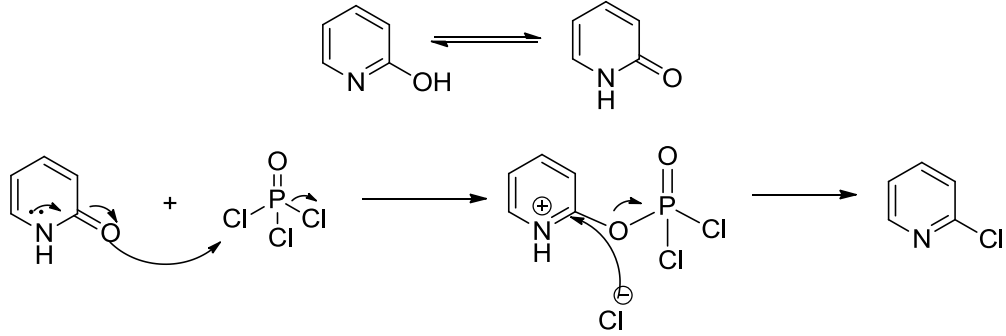
Şekil 2.20: Mitsunobu Reaksiyonu

Reaksiyonun ilk aşamasında fosfin zayıf $\text{N}=\text{N}$ π bağına hücum ederek kararlı anyon oluşturur.



Şekil 2.21: Mitsunobu Reaksiyonu Mekanizması

α – Hidroksi piridin (pridon) tautomerik yapıya sahiptir ve POCl_3 ile 2-kloropiridini verirler.



Şekil 2.22: 2-Kloropiridin Sentezi

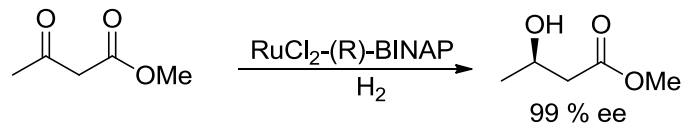
Reaksiyon karboksilli asitlerden asit klorür sentezindeki mekanizma gibi yürür.

2.4 Fosfor İçeren Ligandlar

Optikce aktif fosfinler özellikle metal koordinasyon kimyasında ve bir çok asimetrik sentezde katalizör olarak önemli yere sahiptirler. Kiral fosfinlere bu kiralite kiral fosfor atomu veya başka bir atom, genellikle karbon atomu, tarafından sağlanır. Optikce aktif fosfin türevlerinin sentezinde iskelet yapı olarak kullanılan bileşiklere örnek olarak Diop ve kirafos verilebilir.

Birçok asimetrik sentezde katalizör olarak kullanılan en önemli kiral ligandlardan biri de BINAP'tır. BINAP, kendisi gibi asimetrik reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılan organik bir bileşik olan BINOL'ün klorodifenilfosfin ile reaksiyonu sonucu oluşan BINAPO'nun [75] ksilen içerisinde SiHCl_3 ve NEt_3 ile redüksiyonu sonucunda elde edilir [76,77].

BINAP; Ru, Rh ve Pd kompleksleri organik reaksiyonlarda enantiyoselektif katalizör olarak kullanılmaktadır. Ayrıca BINAP komplekslerinin kullanıldığı diğer asimetrik sentezler arasında hidrojenasyon [25], olefin izomerizasyonu [26], olefinlerin arilleşme reaksiyonu [27] ve aldehitlerin enantiyoselektif allilleşme reaksiyonu [28] sayılabilir.

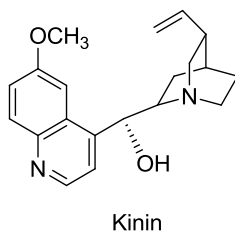


Şekil 2.23 : BINAP katalizörlü hidrojenasyon reaksiyonu [78]

2.5 Azot İçeren Ligandlar

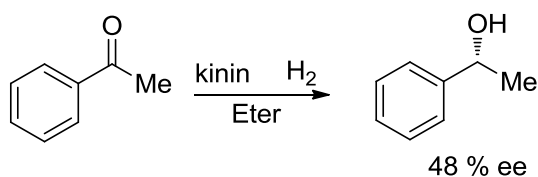
IUPAC tarafından azot atomuna çifte bağ ile bağlı karbon atomu içeren imin grupları olarak tanımlanan ve azometinler olarak da bilinen bileşiklere Schiff bazları adı verilmektedir. Bu tür bileşiklerin ilk örneği 1860 yılında Hugo Schiff tarafından sentezlenmiştir. 1864 yılında Hugo Schiff, Schiff bazlarını, bir aldehit ve bir aminin kondenzasyonu olarak tanımlamıştır. Schiff bazları, azometin grubundaki azotun bağ yapmamış σ_n moleküler orbitalindeki elektronlarını metal iyonlarına vererek ligand olarak davranır. Günümüzde halen bir çok kimyacı yeni ve iyi düzenlenmiş Schiff bazlarının sentezi üzerine çalışmaktadır. Bu tip ligandlar “ayrıcalklı ligandlar” olarak tanımlanmışlardır. Schiff bazları farklı oksidasyon basamaklarındaki çeşitli metallerle kararlı hale getirilebilir. Bu sayede birçok metalin katalitik reaksiyonlardaki performansı kontrol edilebilir [79].

Katalitik amaçlı asimetrik reaksiyonlarda kullanılan en önemli azot ligandlardan biri kinindir. Beyaz kristal formda bir alkaloid olan kinin laboratuvar koşullarında sentezlenebildiği gibi çinkona ağacından doğal yolla da elde edilebilir [29]. Ateş düşürücü, antimalaryal, analjezik ve antiinflatuar etkisinin yanı sıra deri veremi ve eklem iltihabının tedavisinde ve toniklerde de kinin alkaloidinden yararlanılmaktadır. Kararlı yapıya ve floresasn özelliğe sahip olmasından dolayı fotokimya da kullanılan kinin bileşiği kiral ligand olarak asimetrik dihidroksilasyon reaksiyonlarında da kullanılmaktadır [30].



Şekil 2.24 : Kinin

Çinkona alkaloidler son 35 yıldır asimetrik sentezlerde yaygın olarak kullanılmaktadır [78].



Şekil 2.25 : Kinin katalizörlü asimetrik hidrojenasyon reaksiyonu

3. DENEYSEL KISIM

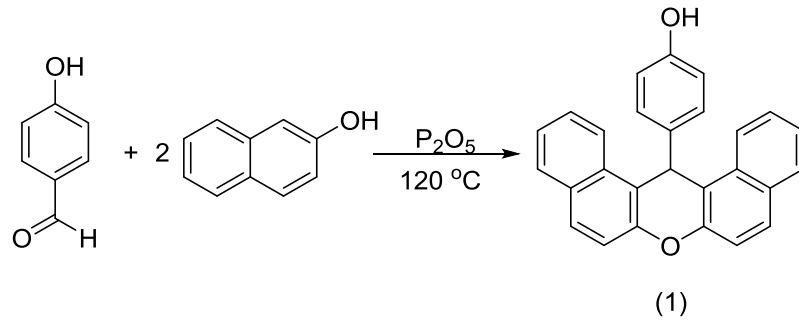
3.1 Kullanılan Cihazlar

Infrared Spektrometresi	: Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR
¹ H NMR Spektrometresi	: Varian Unity Inova 500 MHz
¹³ C NMR Spektrometresi	: Varian Unity Inova 500 MHz
³¹ P NMR Spektrometresi	: Varian Unity Inova 500 MHz
Kütle Spektrometresi	: Ultima Fourier Transform, Varian 711 spek.

3.2 Kullanılan Maddeler

2,7-dihidroksinaftalen, petrol eteri, p-hidroksibenzaldehit, amberlist-15, etil asetat, n-hekzan, sodyum hidrür (NaH), susuz tetrahidrofuran (THF), diklorofenilfosfin oksit, diklorofenilfosfin, metanol (CH₃OH), β-naftol, fosfor pentaoksit (P₂O₅), piridin, dietilamin, %10'luk HCl çözeltisi, kloroform (CHCl₃), 1,2-dibromoetan, potasyum karbonat (K₂CO₃), aseton, kinin, toluen, eter, valeraldehit, etanol (C₂H₅OH), benzaldehit, 2,3-dihidroksinaftalen, sodyum bisülfid (NaHSO₃), sodyum bikarbonat (NaHCO₃), benzhidrol, sodyum hidroksit (NaOH), etil asetoasetat, meldrum asit, diklorometan (CH₂Cl₂).

3.3 4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-il)fenol (1) Sentezi

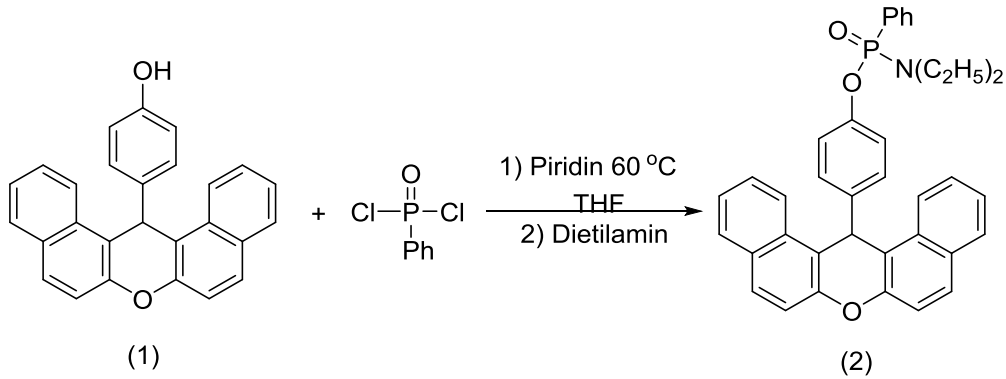


2 g (1 mol) p-hidroksibenzaldehit ve 4,72 g (2 mol) β-naftol P₂O₅ katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda 120°C'de 70 dk boyunca karıştırılır. Reaksiyon sonucunda oluşan

karişım etil asetatla özölüp su ile üç kez ekstrakte edilir. Elde edilen organik faz (20 : 80) etil asetat : hekzan çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırılır Verim: 3,12 g (% 52), C₂₇H₁₈O₂.

¹H-NMR (d-aseton): δ= 8,64- 7,02 (Ar); 8,13 (Ar-OH); 6,65 (Ar-CH); ¹³C-NMR (d-aseton): δ= 155,73- 115,04 (Ar); 36,60 (Ar-CH). FT-IR (cm⁻¹): 3366, 3018, 1237, 1037.

3.4 Fosforlu 4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-il)fenol (2) Sentezi [77]



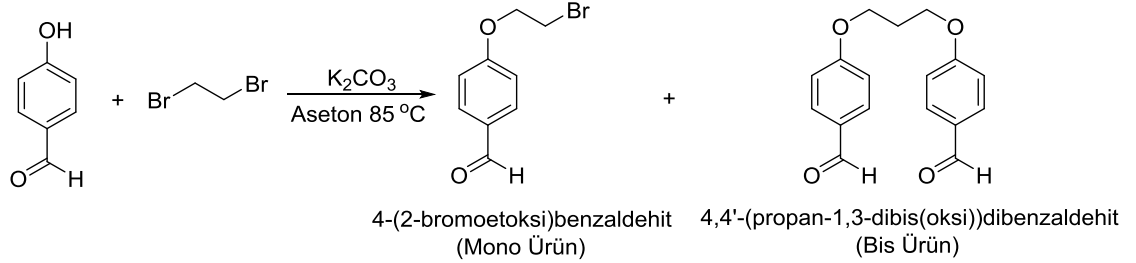
0,5 g (10 mol) 4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-il)fenol, 1,1 mL (10 mol) piridin ve 20 mL THF üç boyunlu bir balon içerisinde N₂ atmosferinde 60°C’de kariştırılır. THF içerisinde çözünmüş halde bulunan 1,8 mL (10 mol) diklorofenilfosfin reaksiyon ortamına 2 saat boyunca yavaş yavaş ilave edilir. Fosfin ilavesinden sonra reaksiyon 2 saat daha kariştırılmaya devam ettirildikten sonra sıcaklık 50°C’ye düşürölüp 1,4 mL (10 mol) dietilamin ortama ilave edilerek reaksiyon 50°C’de bir gece boyunca devam ettirilir. Reaksiyon sonucunda oluşan karişım % 10’luk HCl özeltisi ile yıkandıktan sonra kloroform ve su ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik faz 20:80/etil asetat:hekzan çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak istenilen ürün elde edilir. Verim: 0,33 g (% 45), C₃₇H₃₂NO₂P.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 8,39-6,68 (Ar); 5,57 (Ar-CH); 3,45 (N-CH₂); 1,28 (CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ= 155,45- 115,54 (Ar); 37,19 (Ar-CH); 49,44 (N-CH₂); 14,25 (CH₃). ³¹P-NMR (CDCl₃): δ= 39,19. FT-IR (cm⁻¹): 3060, 2924, 1504, 1240, 1134.

3.5 Azotlu ligand sentezi

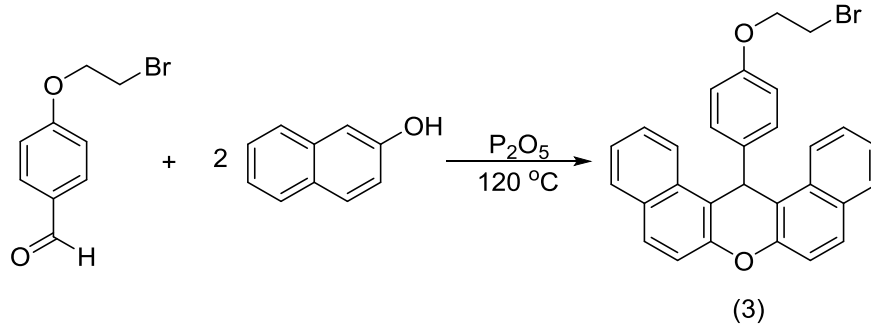
3.5.1 Azot bağılı dibenzoksanten sentezi

3.5.1.1 14-(4-(2-bromoetoksi)fenil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten (3) sentezi



1. Aşama; 1 g (1 mol) p-hidroksibenzaldehit, 7,1 mL (10 mol) dibromoetan ve 5,66 g (5 mol) potasyum karbonat aseton çözücüsü içerisinde 85°C’de bir gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon sonunda elde edilen karışım dekante edilir. Çözelti kısmına (20 : 80) etil asetat : hekzan çözücü sisteminde kolon kromatografisi yapılarak oluşan mono ve bis ürünler birbirinden ayrılır.

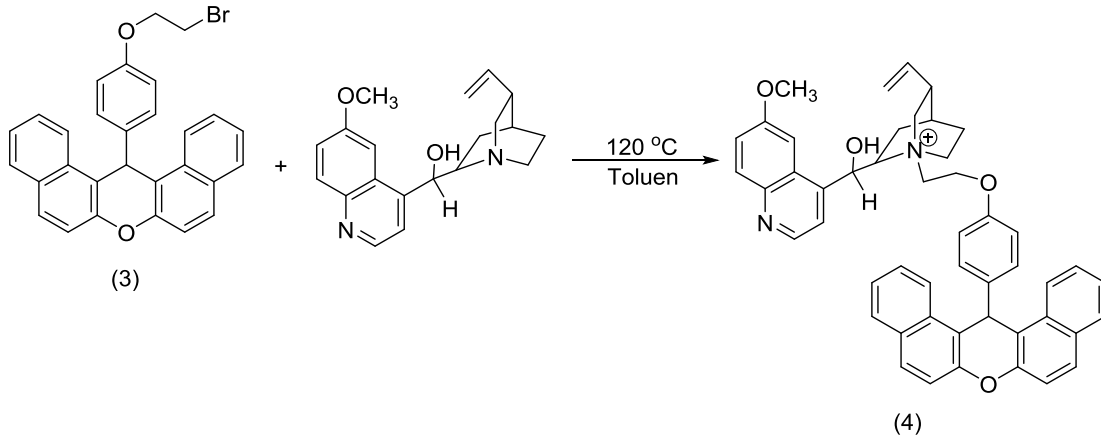
¹H-NMR (CDCl₃): δ= 9,88 (O=CH); 7,82- 6,99 (Ar); 4,36 (O-CH₂); 3,66 (CH₂-Br).
¹³C-NMR (CDCl₃): δ= 190,73 (O=CH); 163,0- 114,89 (Ar); 67,96 (O-CH₂); 28,57 (CH₂-Br). FT-IR (cm⁻¹): 3072, 2971, 2798, 2737, 1679, 1211.



2. Aşama; Saf halde elde edilen mono üründen 0,5 g (1 mol) alınarak 0,63 g (2 mol) β-naftol ile birlikte P₂O₅ katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda 120°C’de 70 dk boyunca karıştırılır. Süre sonunda reaksiyon karışımı etil asetatla çözülüp üç kez su ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik faz (20 : 80) etil asetat : hekzan çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 8,37- 6,68 (Ar); 6,45 (Ar-CH); 4,09 (O-CH₂); 3,48 (CH₂-Br).
¹³C-NMR (CDCl₃): δ= 156,32- 114,67 (Ar); 67,66 (O-CH₂); 59,90 (Ar-CH); 29,0 (CH₂-Br). FT-IR (cm⁻¹): 3061, 1242, 1014.

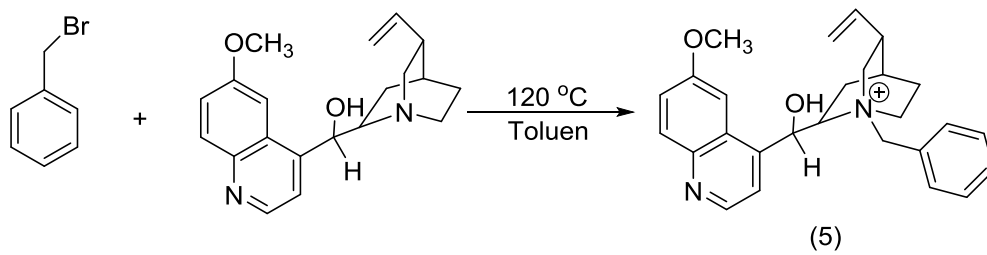
3.5.1.2 Kinin bağı 4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-il)fenol (4) sentezi [80]



Saf haldeki üründen 0,5 g (1 mol) alınır ve 0,34 g (1 mol) kinin ile birlikte tolue çözücüsü içerisinde 130°C’de 2 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım derişikleştirilip eterde çöktürölerek ürün saf halde elde edilir. Verim: 0,74 g (% 98), $\text{C}_{49}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8,73- 6,66 (Ar); 6,45 (Ar-CH); 5,74 (CH=); 5,66 (O-CH); 4,95 (CH₂=); 4,08 (OCH₂); 3,89 (OCH₃); 3,70 (OH); 3,47 (N-CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 157,84-101,11 (Ar); 138,14 (CH=); 117,34 (CH₂=); 65,83 (O-CH); 59,95 (O-CH₂); 56,75 (N-CH₂); 55,84 (OCH₃); 43,26 (Ar-CH). FT-IR (cm^{-1}): 2935, 1027.

3.5.2 Kinin ile benzilbromürün (5) reaksiyonu

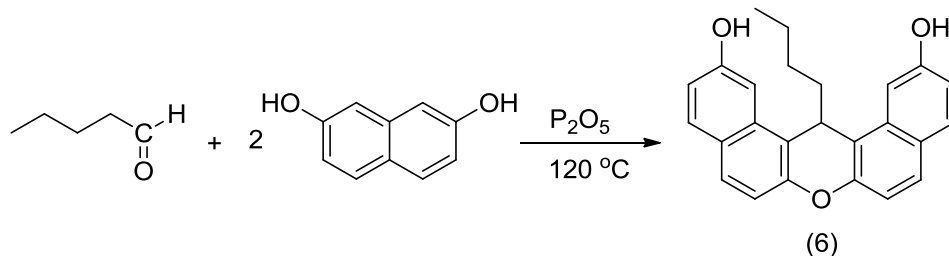


1 mL (1 mol) benzilbromür ve 1,65 g (1 mol) kinin tolue çözücüsü içerisinde 130oC’de 2 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım derişikleştirilip eterde çöktürölerek ürün saf halde elde edilir. Verim: 2,1 g (% 98), $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8,85-7,15 (Ar); 6,33 (CH=); 5,12 (O-CH); 5,02 (CH₂=); 4,58 (Ar-CH); 3,85 (OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 158,14-101,81 (Ar); 137,09 (CH=);

117,39 (CH₂=); 65,83 (O-CH); 60,37 (Ar-CH); 56,35 (OCH₃). FT-IR (cm⁻¹): 2942, 1044.

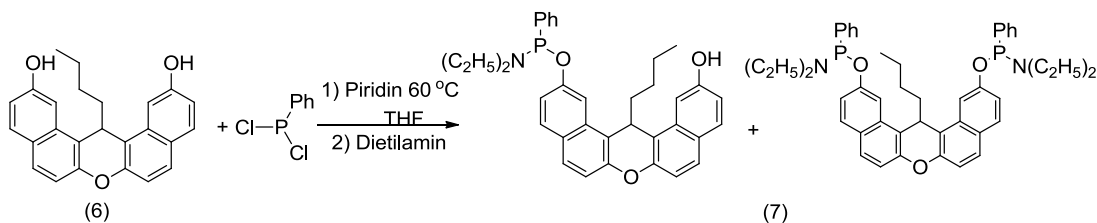
3.6 14-butyl-14H-dibenzo[a,j]xanthene-2,12-diol (6) Sentezi



1 mL (1 mol) valeraldehit 3,01 g (2 mol) 2,7-dihidroksinaftalen ile birlikte P₂O₅ katalizörlüğünde 120°C'de 70 dk boyunca karıştırılır. Reaksiyon sonucunda elde edilen karışım etil asetatla çözülüp su ile 3 kez ekstrakte edilir. Organik faz daha sonra etanolden kristallendirilerek saflaştırılır. Verim: 1,57 g (% 44), C₂₅H₂₂O₃.

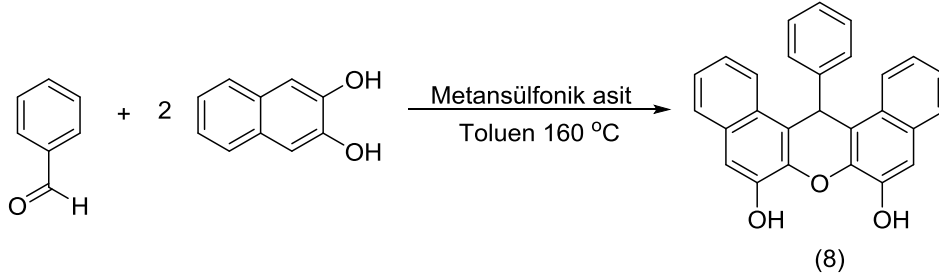
¹H-NMR (d-aseton): δ= 7,81-6,90 (Ar); 8,54 (OH); 5,34 (Ar-CH); 1,95-0,90 (Alifatik). ¹³C-NMR (d-aseton): δ= 155,74-105,01 (Ar); 41,45-13,33 (alifatik); 35,21 (Ar-CH). FT-IR (cm⁻¹): 3309, 2953, 2868, 1206, 1069.

3.7 Fosforlu 14-butyl-14H-dibenzo[a,j]xanthene-2,12-diol (7) Sentezi



0,5 g (1 mol) 14-butyl-14H-dibenzo[a,j]xanthene-2,12-diol 1,1 mL (10 mL) piridin ile birlikte 20 mL THF çözücüsü içerisinde N₂ atmosferinde 60°C'de karıştırılırken THF içerisinde çözülmüş halde bulunan 1,8 mL (10 mol) diklorofenilfosfin reaksiyon ortamına 2 saat boyunca yavaş yavaş ilave edilir. Fosfin ilavesinden sonra reaksiyon 2 saat daha karıştırılmaya devam ettirilir. Süre sonunda sıcaklık 50°C'ye indirilip ortama 0,14 mL (10 mol) dietilamin ilave edilerek reaksiyon 50°C'de N₂ atmosferinde bir gece boyunca devam ettirilir. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım % 10'luk HCl çözeltisi ile yıkandıktan sonra kloroform ve su ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik faz 20:80/etil asetat:hekzan çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

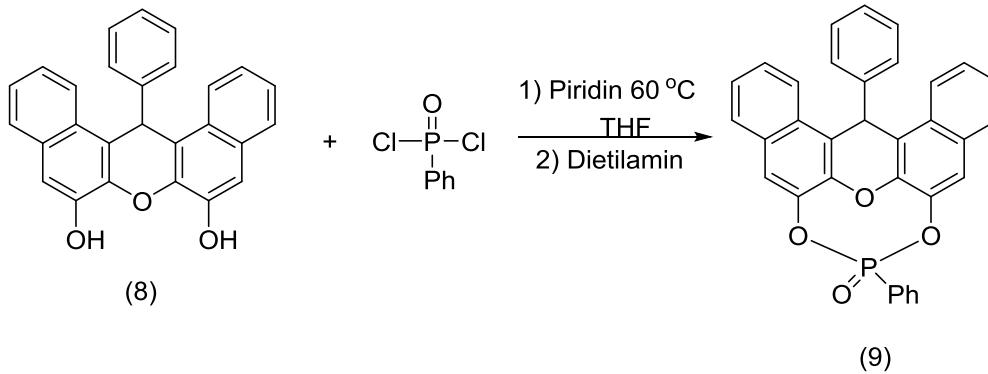
3.8 14H-dibenzo[a,j]ksanten-6,8-diol (8) Sentezi



1 mL benzaldehit ve 2,3-dihidroksinaftalen metansülfonik asit katalizörlüğünde dean-stack başlığı kullanılarak toluen içerisinde 160°C’de bir gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım soğutulup süzülür ve süzüntü kısmı önce etil asetat ile daha sonra da NaHSO₃, NaHCO₃ ve su ile ekstrakte edilir. Organik faz (40 : 60) etil asetat : hekzan çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim: 1,23 g (% 40), C₂₁H₁₄O₃.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 8,37-6,93 (Ar); 5,56 (OH); 5,40 (Ar-CH). FT-IR (cm⁻¹): 3535, 3059, 1204, 1079.

3.9 Fosforlu 14H-dibenzo[a,j]ksanten-6,8-diol (9) Sentezi



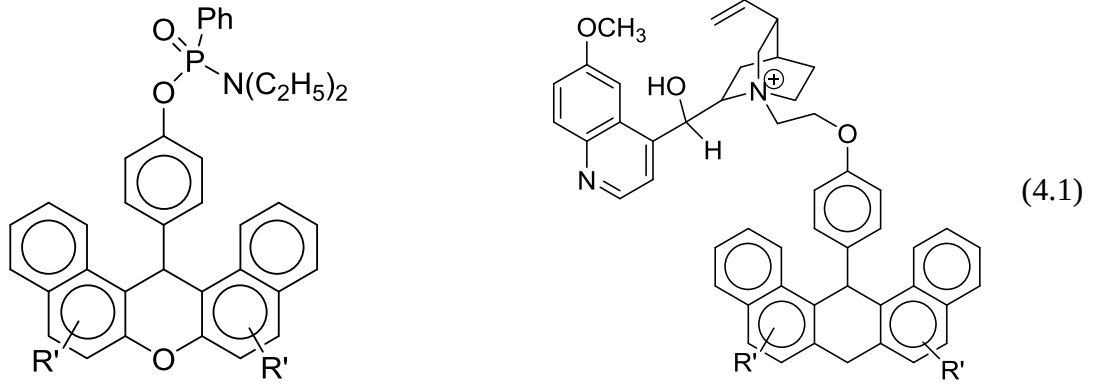
0,5 g (1 mol) 14H-dibenzo[a,j]ksanten-6,8-diol ve 1,28 mL (10 mol) piridin üç boyunlu balonda THF içerisinde N₂ atmosferinde 60°C’de karıştırılırken THF içerisinde çözülmüş halde bulunan 2,27 mL (10 mol) diklorofenilfosfin oksit reaksiyon ortamına 2 saat boyunca yavaş yavaş ilave edilir. Fosfin ilavesinden sonra reaksiyon 2 saat daha karıştırıldıktan sonra sıcaklık 50°C’ye indirilir ve ortama 1,64 mL (10 mol) dietilamin eklenerek reaksiyon 50°C’de N₂ atmosferinde bir gece boyunca devam ettirilir. Reaksiyon sonucunda oluşan karışım % 10’luk HCl çözeltisi ile yıkandıktan sonra kloroform ve su ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik faz

(20 : 80) etil asetat : hekzan çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak istenilen ürün elde edilir. Verim: 0,32 g (% 40), $C_{31}H_{28}NO_3P$.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7,67-6,90 (Ar); 5,68 (Ar-CH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 142,92-124,31(Ar); 55,07 (Ar-CH). ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 22,98; 21,44; 15,32. FT-IR (cm^{-1}): 3060, 1277, 1028.

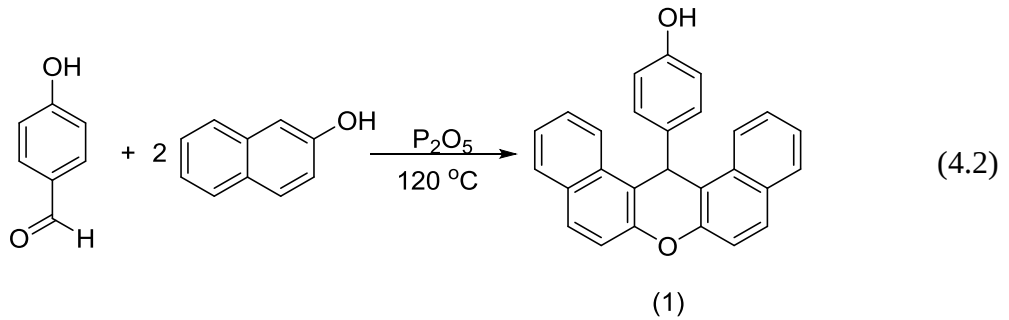
4. SONUÇ VE YORUMLAR

Bu çalışmada optikce aktif merkeze sahip fosfor ve azot bağlı dibenzoksanten türevlerinin sentezlenip bu bileşiklerin organik reaksiyonlardaki özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda sentezlenmesi amaçlanan bileşikler aşağıda verilmiştir (4.1).

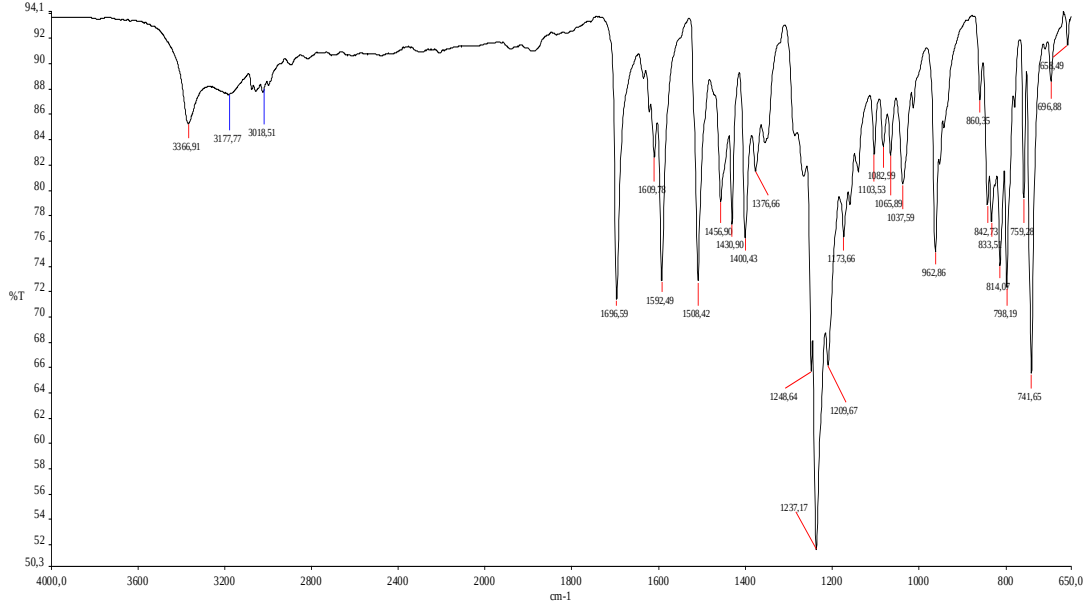


Bu amaçla, ilk önce çeşitli dibenzoksanten türevleri farklı metodlar kullanılarak sentezlenmiştir.

Çalışmanın ilk kısmında aldehit ve 2-naftol türevleri kullanılarak çeşitli dibenzoksanten türevleri elde edilmiştir. Bu amaçla ilk olarak p-hidroksibenzaldehit ve β-naftol, asidik (amberlyst-15) ve çözücüsüz ortamda reaksiyona konularak (1) bileşiği sentezlenmiştir (4.2).

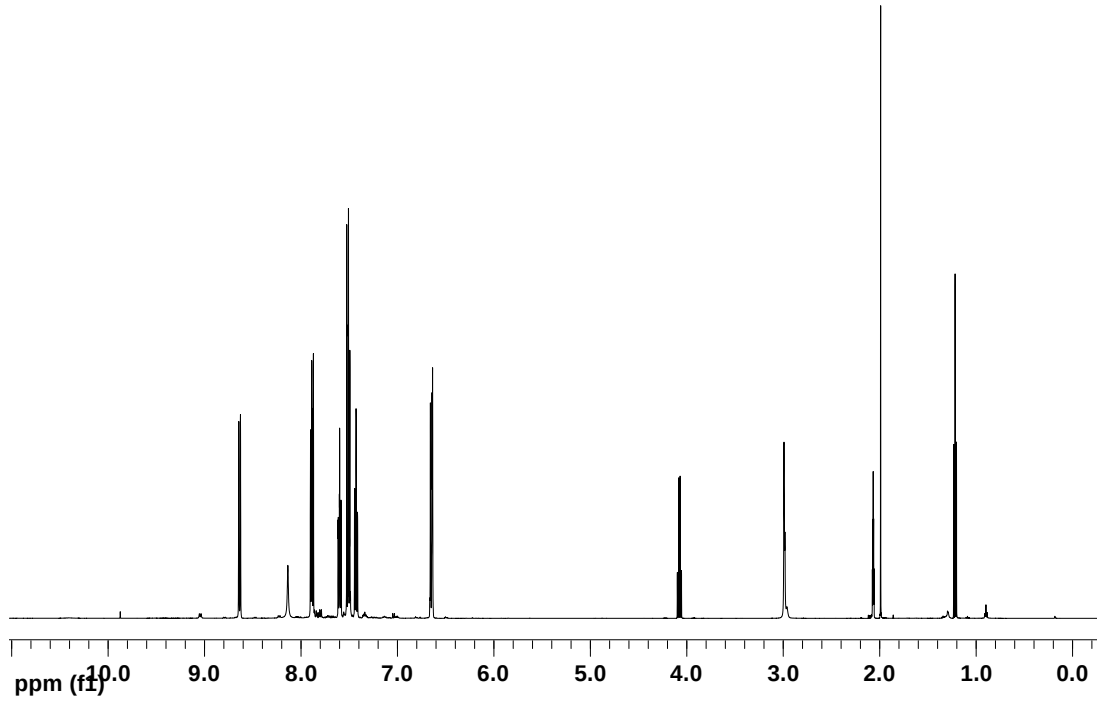


Sentezlenen (1) bileşiğinin yapısı aşağıda gösterilen IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR yapı tayin yöntemleriyle aydınlatılmıştır.



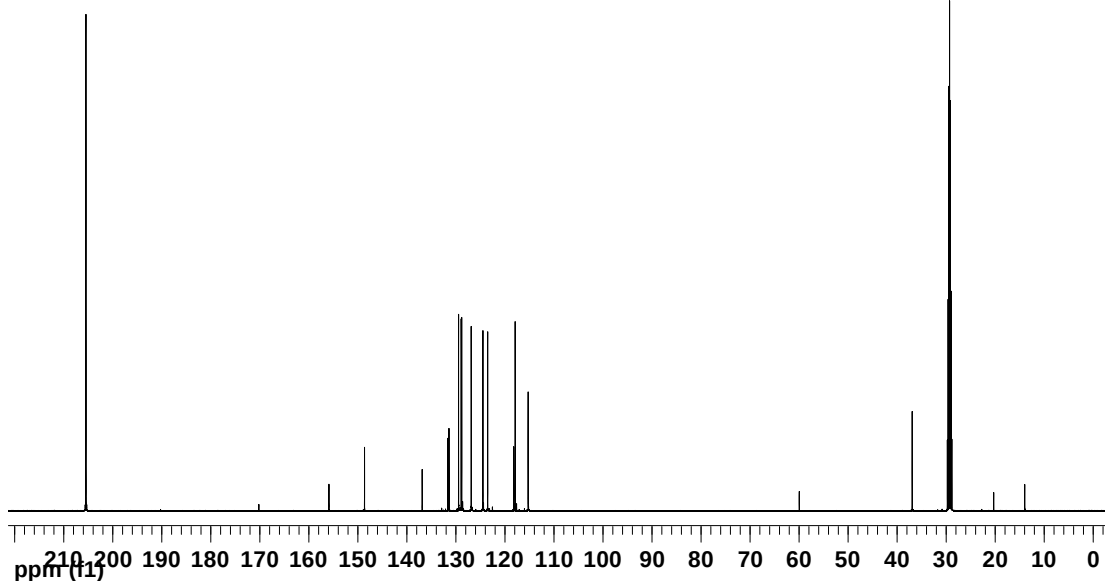
Şekil 4.1 : (1) bileşiğine ait IR spektrumu.

(1) bileşiğinin IR spektrumunda aromatik C-H, fenolik O-H, C-O ve eterik C-O-C titreşim pikleri sırasıyla 3018,51; 3366,91; 1037,59 ve 1237,1 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.



Şekil 4.2 : (1) bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu.

(1) bileşiğinin d-aseton çözücüsünde çekilen ^1H -NMR spektrumunda aromatik CH grubuna ait protonlar δ 8,64- 7,02 ppm aralığında, fenolik hidroksi grubuna ait proton δ 8,13 ppm'de (s, 1H), bu bileşik için ayırıcı proton olan benzilik CH grubuna ait proton ise δ 6,65 ppm'de (s, 1H) gözlenmiştir.

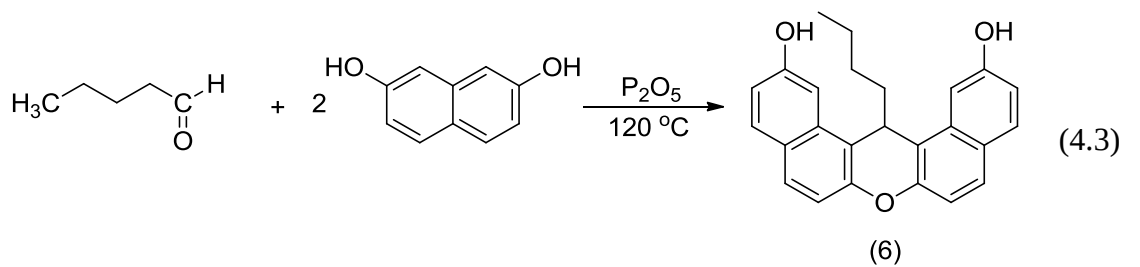


Şekil 4.3 : (1) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.

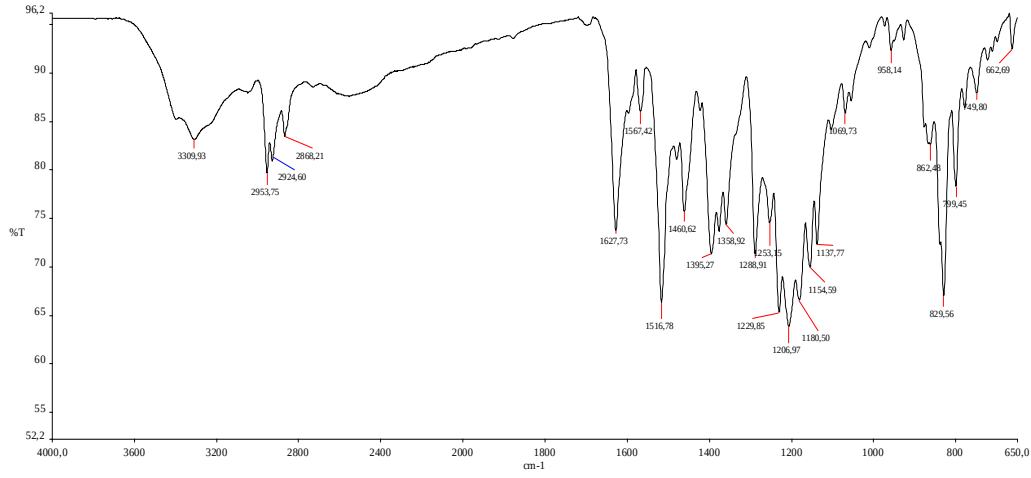
(1) bileşiğinin d-aseton çözücüsünde çekilen ^{13}C -NMR spekturmunda aromatik CH grupları δ 115,04- 155,73 ppm aralığında, benzilik CH grubu ise δ 36,60 ppm'de gözlenmiştir.

Daha sonra; naftalen halkalarının hidroksil grubu taşıması durumunda oluşabilecek fosfor bağlı dibenzoksanten türevlerini elde etmek amacı ile 2,7-dihidroksinaftalen ve 2,3-dihidroksinaftalen kullanarak 14-butil-14H-dibenzo[a,j]ksanten-2,12-diol ve 14H-dibenzo[a,j]ksanten-6,8-diol bileşikleri elde edilmiştir.

Bu amaçla ilk önce çözünürlükleri farklı alifatik zincire sahip dibenzoksanten türevlerinin aktivitesini gözlemleyebilmek için benzaldehit türevi yerine alifatik bir aldehit olan valeraldehit ve 2,7-dihidroksinaftalen kullanılarak (6) bileşiği elde edildi (4.3).

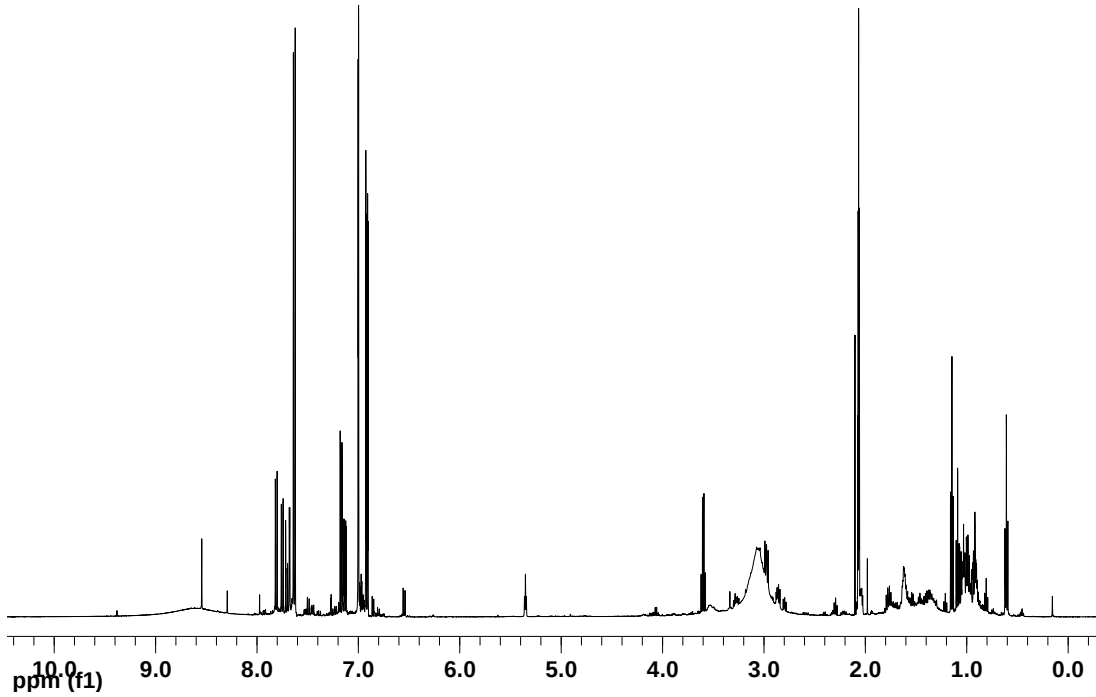


(6) bileşiğinin yapısı IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ile aydınlatılmıştır.



Şekil 4.4 : (6) bileşiğinin IR spektrumu

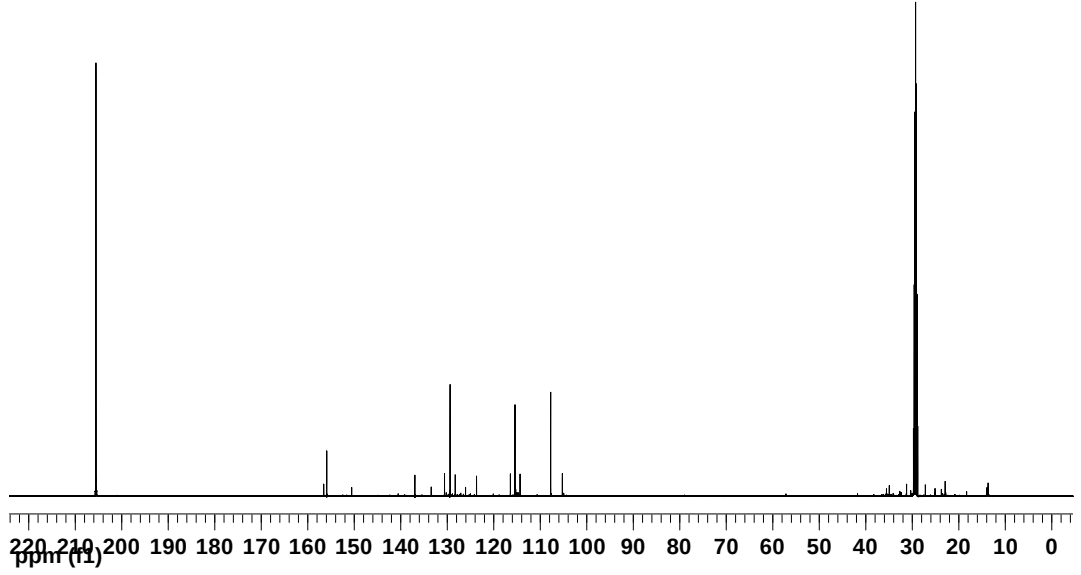
(6) bileşiğinin IR spektrumunda aromatik C-H, fenolik O-H, C-O, eterik C-O-C ve alifatik C-H titreşim pikleri sırasıyla 2953,75; 3309,93; 1069,73; 1206,97; 2868,21 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 4.5 : (6) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

(6) bileşiğinin d-aseton çözücüsündeki ^1H -NMR spektrumunda aromatik CH grubuna ait protonlar δ 7,81-6,90 ppm aralığında, benzik CH grubuna ait proton δ

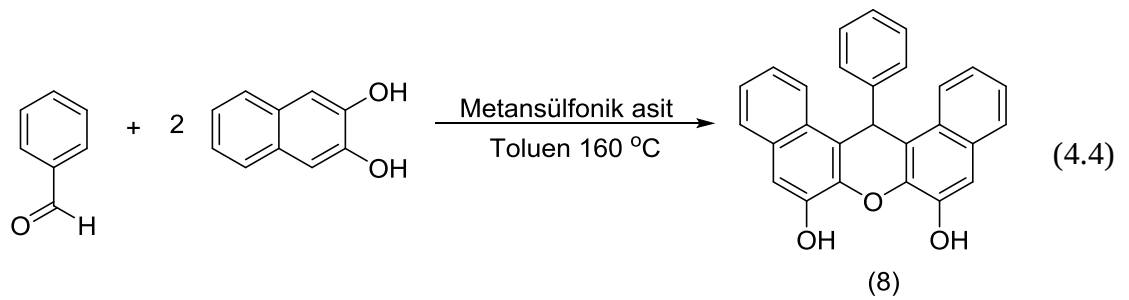
5,34 ppm'de (t, 1H), alifatik gruplara ait protonlar δ 1,95- 0,90 ppm aralığında, hidroksi grubuna ait proton ise δ 8,54 ppm'de (s, 1H) gözlenmektedir.



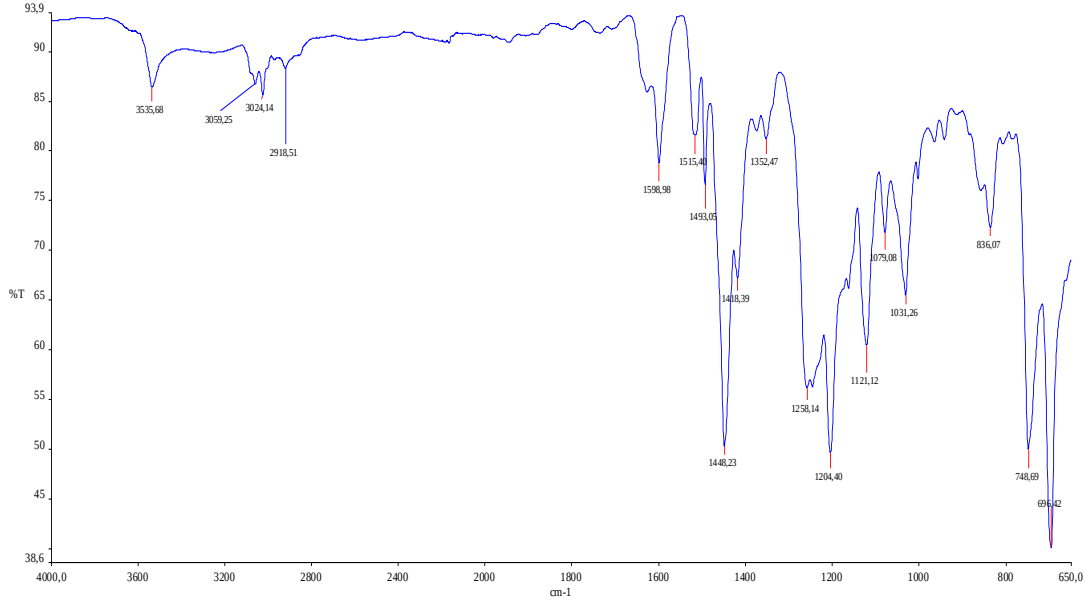
Şekil 4.6 : (6) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

(6) bileşiğinin d-aseton ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik CH grupları δ 155,74- 105,01 ppm aralığında, benzilik CH grubu δ 35,21 ppm'de, alifatik gruplar ise δ 41,45- 13,33 ppm aralığında görünmektedir.

Ayrıca, farklı geometriye sahip dibenzoksanten türevlerinin etkisini incelemek için benzaldehit ve 2,3-dihidroksinaftalen reaksiyona sokularak (8) bileşiği sentezlenmiştir (4.4). Böylelikle hidroksil grupları ksanten halkası yönünde olmuştur.

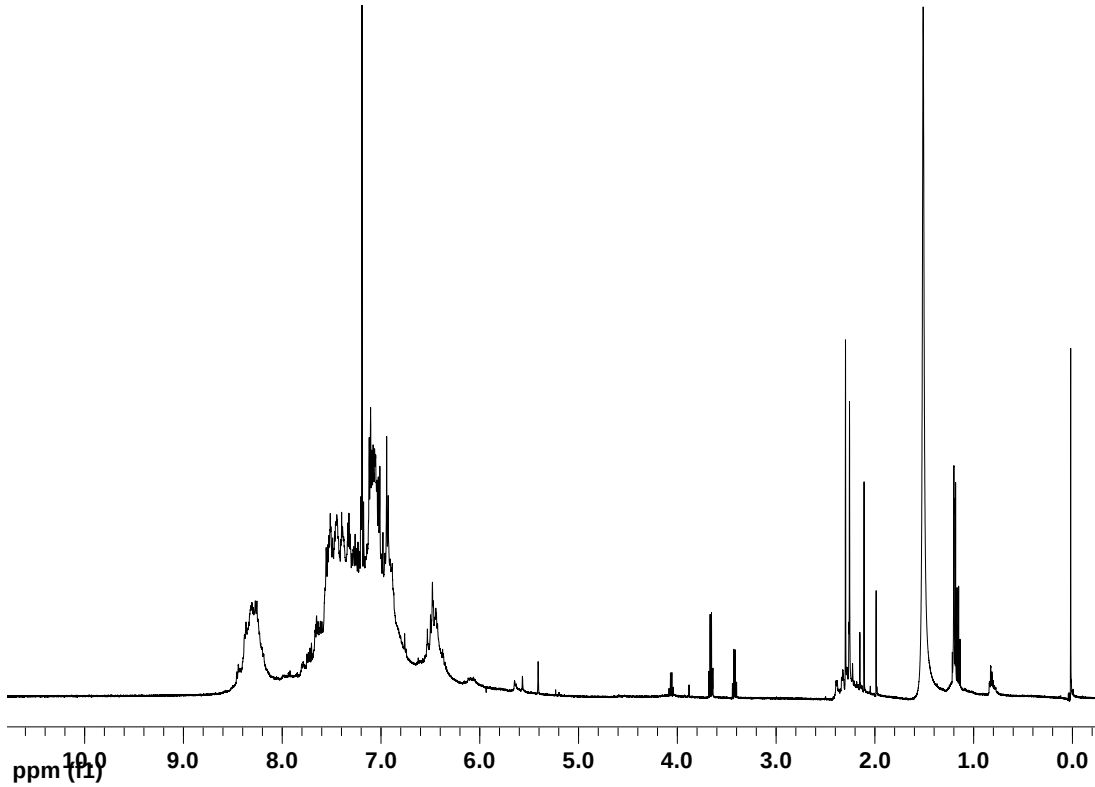


(10) bileşiğinin yapısı IR ve ^1H -NMR ile aydınlatılmıştır.



Şekil 4.7 : (8) bileşiğinin IR spektrumu

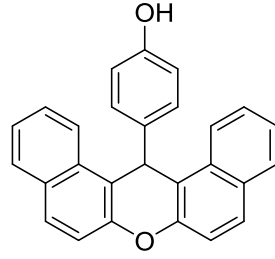
(8) bileşiğinin IR spektrumunda aromatik C-H, fenolik O-H, C-O ve eterik C-O-C titreşim pikleri sırasıyla 3059,25; 3535,68; 1079,08; 1204,40 cm^{-1} 'de görünmektedir.



Şekil 4.8 : (8) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

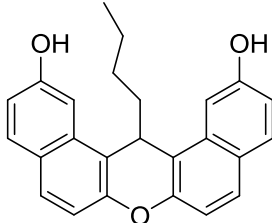
(8) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsündeki ^1H -NMR spektrumunda aromatik CH grubuna ait protonlar δ 8,37- 6,93 ppm aralığında, benzik CH grubuna ait proton δ 5,40 ppm'de (s, 1H), fenolik OH grupları δ 5,56 ppm'de (br, s, 1H) görülmektedir.

Sentezlenmiş olan tüm dibenzoksanten türevleri aşağıda gösterilmektedir (4.5).

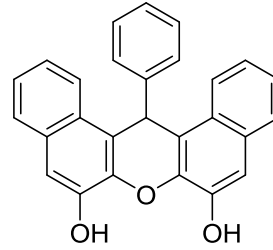


(1)

(4.5)

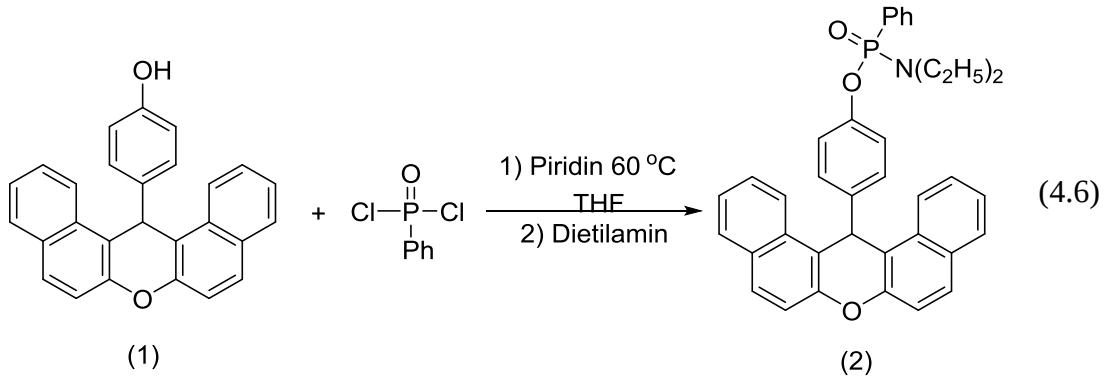


(6)

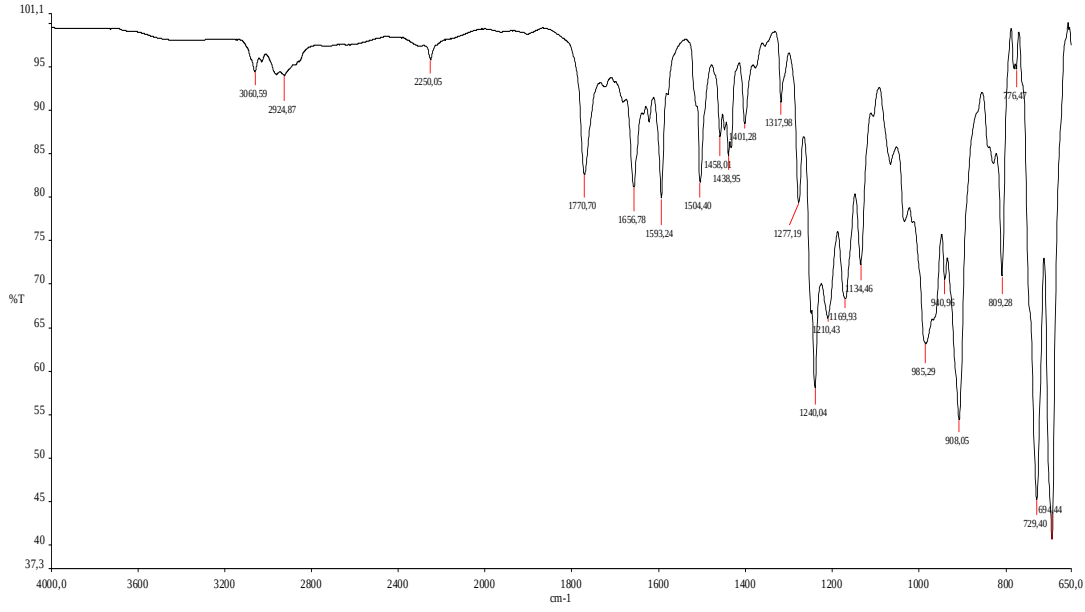


(8)

(1) nolu ksanten bileşiği sentezlendikten sonra fosfor bağlamak için diklorofenilfosfin oksit ile reaksiyona sokularak fosfor bağlı ksanten türevi (2) başarılı bir şekilde elde edilmiştir (4.6).

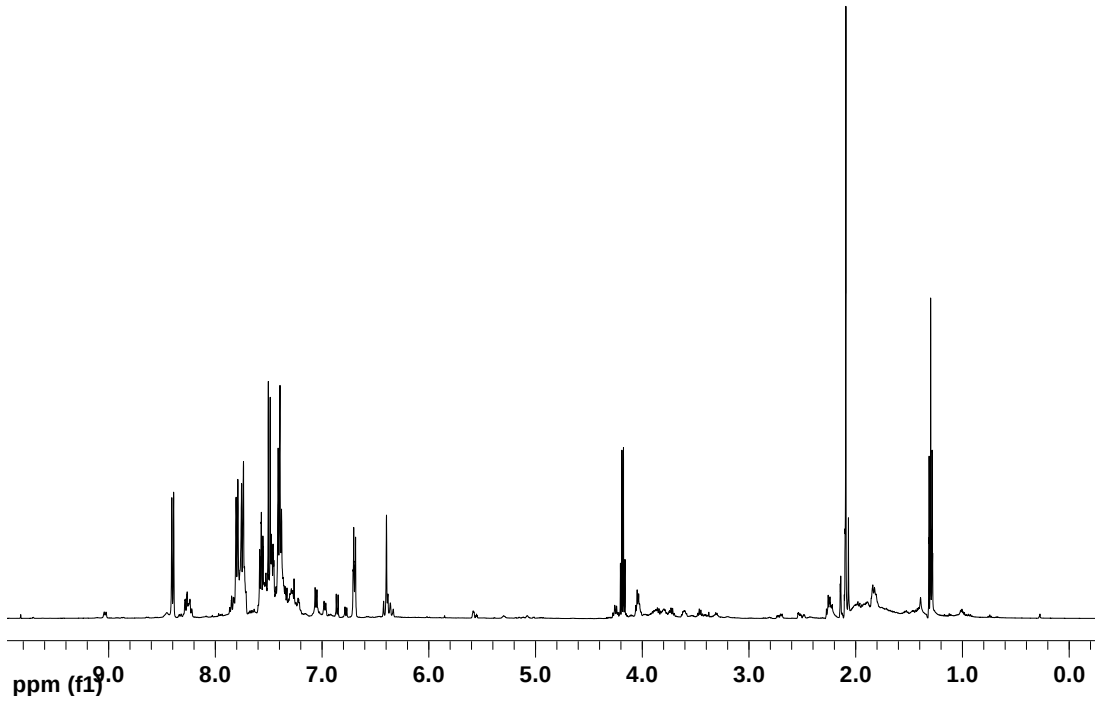


(2) bileşiğinin yapısı IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve ^{31}P -NMR gibi yapı tayin yöntemleri ile aydınlatılmıştır.



Şekil 4.9 : (2) bileşiğinin IR spektrumu

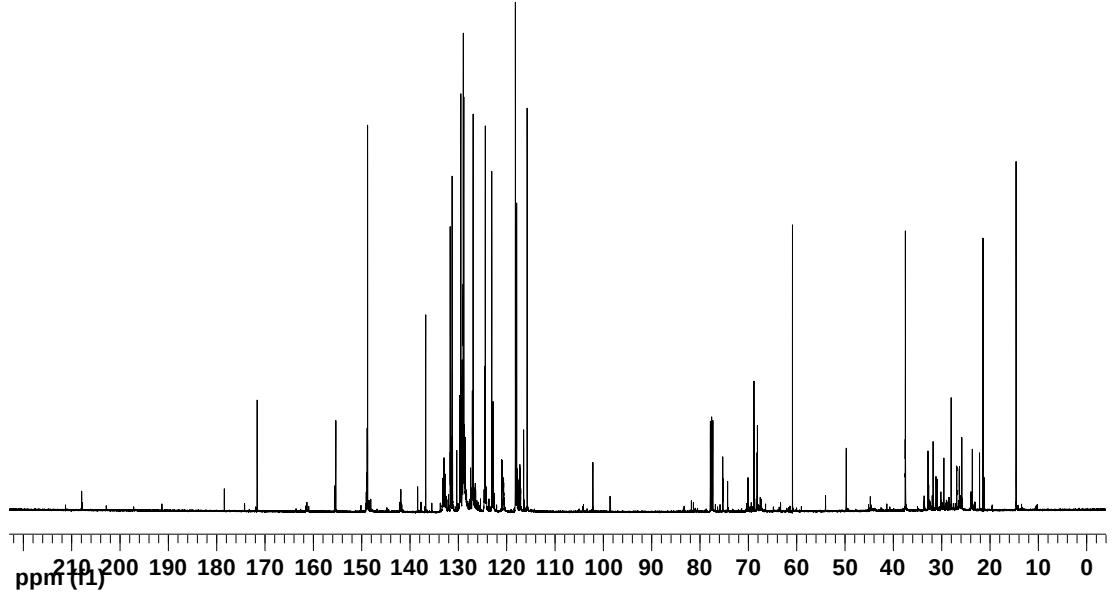
(4) bileşiğinin IR spektrumunda aromatik C-H, C-O, eterik C-O-C ve O-P-O titreşim pikleri sırasıyla 2924,87; 1134,46; 1240,04 ve 1504,40 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Fenolik hidroksil grubunun kaybolması yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.10 : (2) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

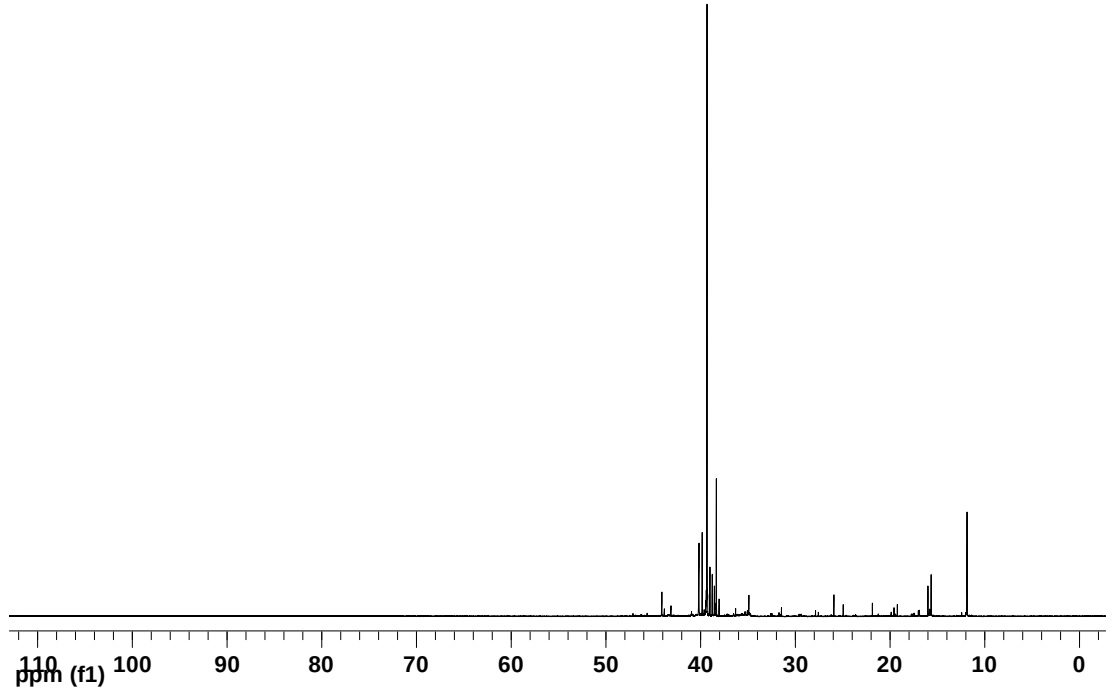
(2) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsünde çekilen ^1H -NMR spektrumunda aromatik CH grubuna ait protonlar δ 8,39- 6,68 ppm aralığında, benzylik CH grubuna ait proton δ

6,39 ppm'de (s, 1H), amin grubuna bağlı alifatik CH₂ gruplarına ait protonlar δ 3,45 ppm'de (q, 4H), CH₃ gruplarına ait protonlar ise δ 1,28 ppm'de (t, 6H) gözlenmiştir.



Şekil 4.11 : (2) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

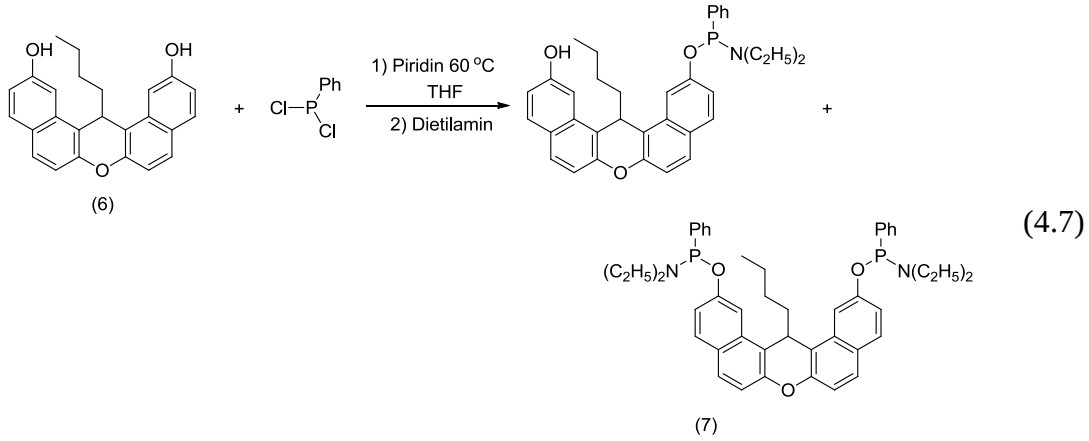
(2) bileşiğinin CDCl₃ çözücüsünde çekilen ¹³C-NMR spektrumunda aromatik CH grupları δ 115,54- 155,45 ppm aralığında, benzilik CH grubu δ 37,19 ppm'de, amin grubuna bağlı alifatik CH₂ grupları δ 49,44 ppm'de, CH₃ grupları ise δ 14,25 ppm'de gözlenmiştir.



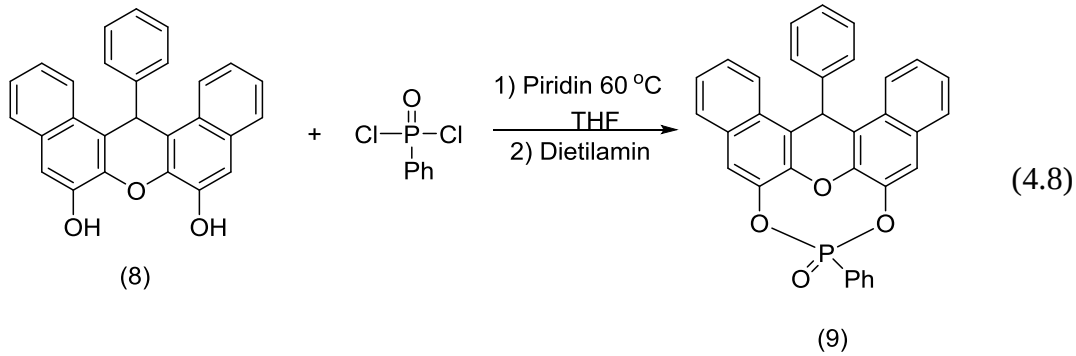
Şekil 4.12 : (2) bileşiğinin ³¹P-NMR spektrumu

(4) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsü içerisinde çekilen ^{31}P -NMR spektrumunda fosfor piki beklendiği gibi δ 39,19 ppm’de gözlenmiştir [77].

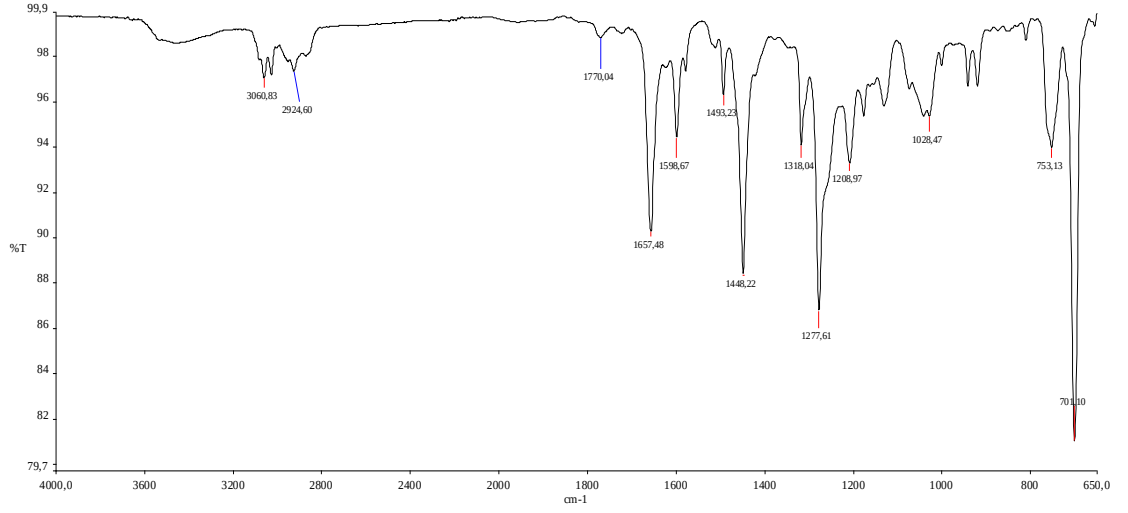
Daha sonra aynı şekilde (6) bileşiği de diklorofenildosfin ile reaksiyona sokularak (7) bileşiğinin sentezine çalışılmıştır (4.7). Ancak yapılan analizler sonucunda yapı tam olarak aydınlatılamamakla beraber ürünler karışımının olduğu düşünülmektedir. Ayrım sağlanamamıştır.



(8) bileşiği de aynı şekilde diklorofenilfosfin oksit ile reaksiyona sokularak (9) bileşiği sentezlenmiştir (4.8).

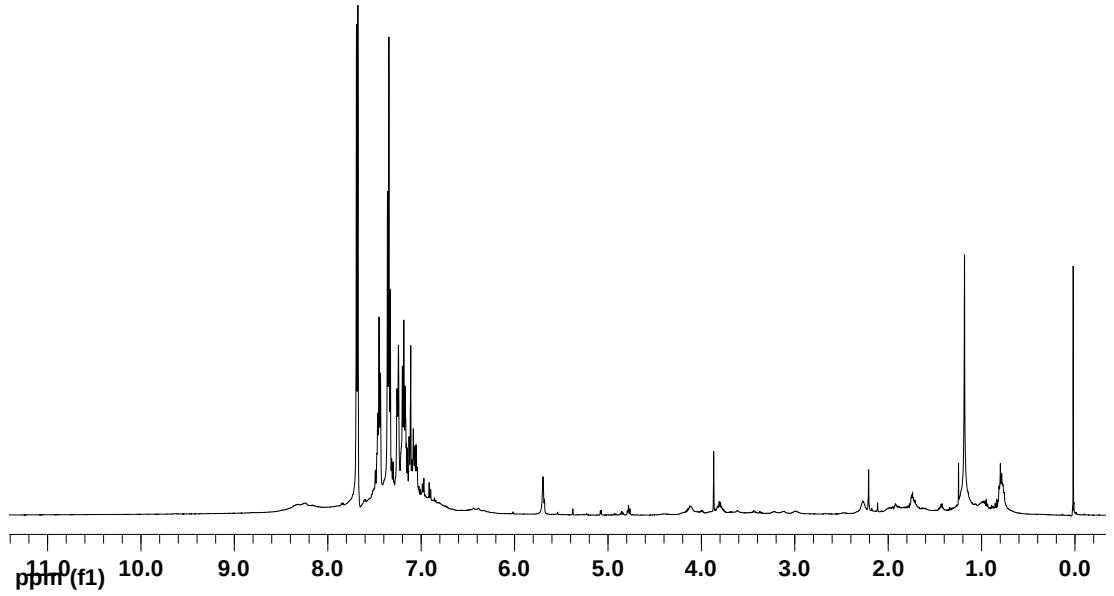


(9) bileşiğinin yapısı IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve ^{31}P -NMR ile aydınlatılmıştır.



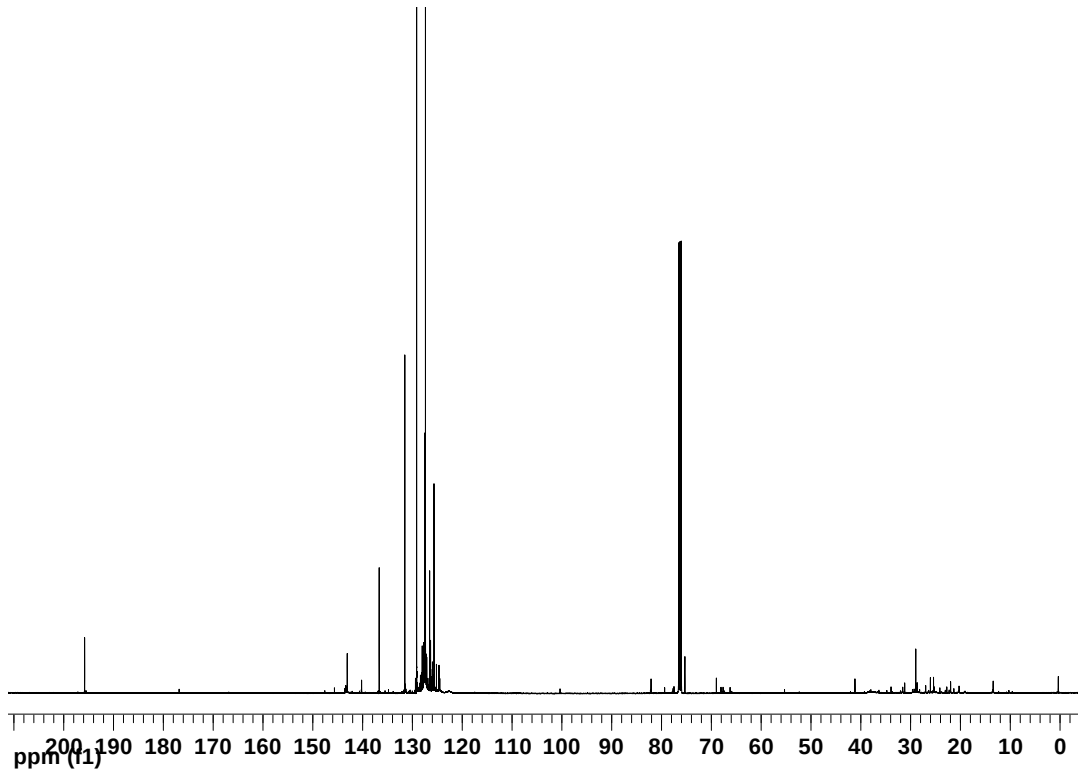
Şekil 4.13 : (9) bileşiğinin IR spektrumu

(9) bileşiğinin IR spektrumunda aromatik C-H, C-O ve eterik C-O-C titreşim pikleri sırasıyla 3060,83; 1028,47; 1277,61 cm⁻¹'de görünmektedir. IR sepktrumunda hafif bir –OH pikinin olması halkalı ürün yanında açık yapıdaki türevlerinin de varlığını göstermektedir.



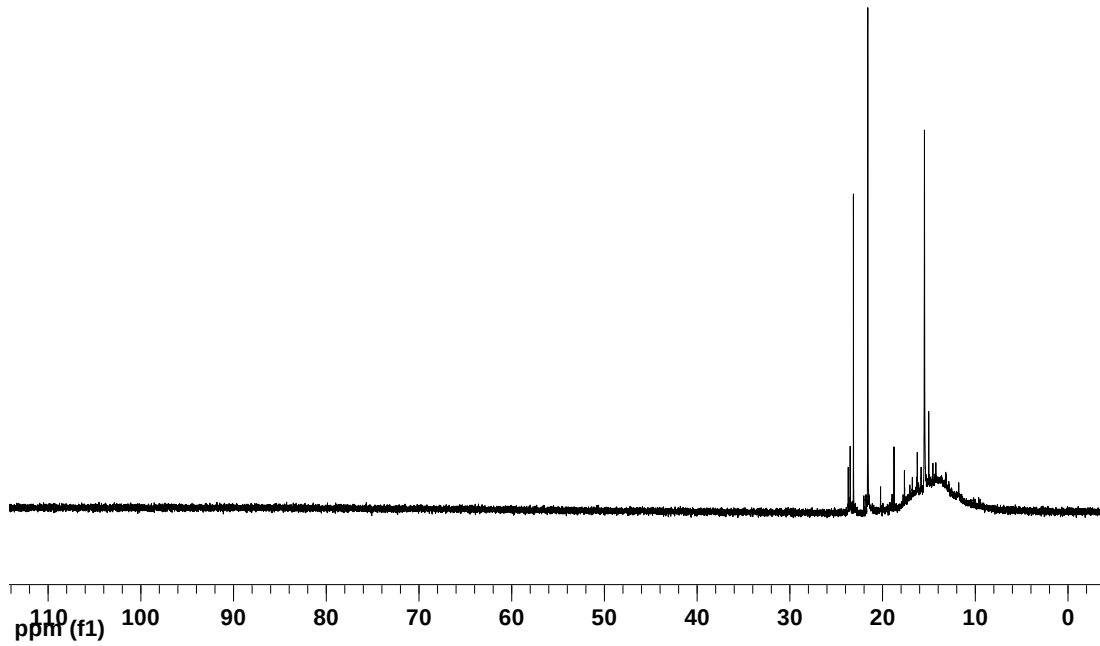
Şekil 4.14 : (9) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

(9) bileşiğinin CDCl₃ çözücüsünde çekilen ¹H-NMR spektrumunda aromatik CH grubuna ait protonlar δ 7,67- 6,90 ppm aralığında, benzilik CH grubuna ait proton δ 5,68 ppm'de (s, 1H) görülmektedir.



Şekil 4.15 : (9) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

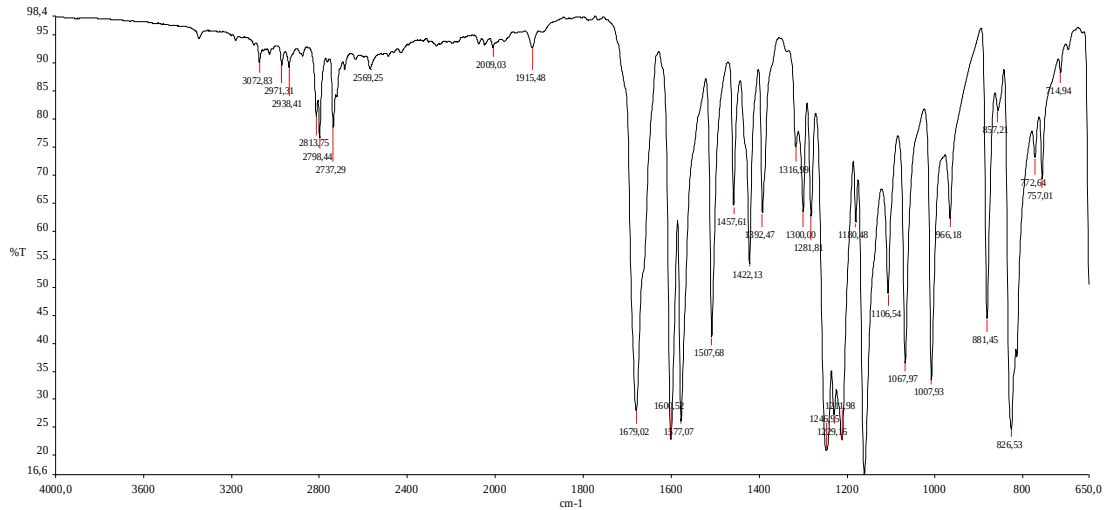
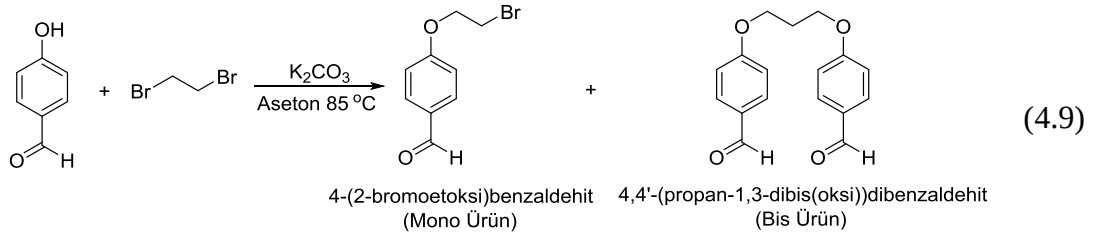
(9) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsündeki ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik CH grupları δ 142,92- 124,31 ppm aralığında, benzilik CH grubu ise δ 55,07 ppm'de görünmektedir.



Şekil 4.16 : (9) bileşiğinin ^{31}P -NMR spektrumu

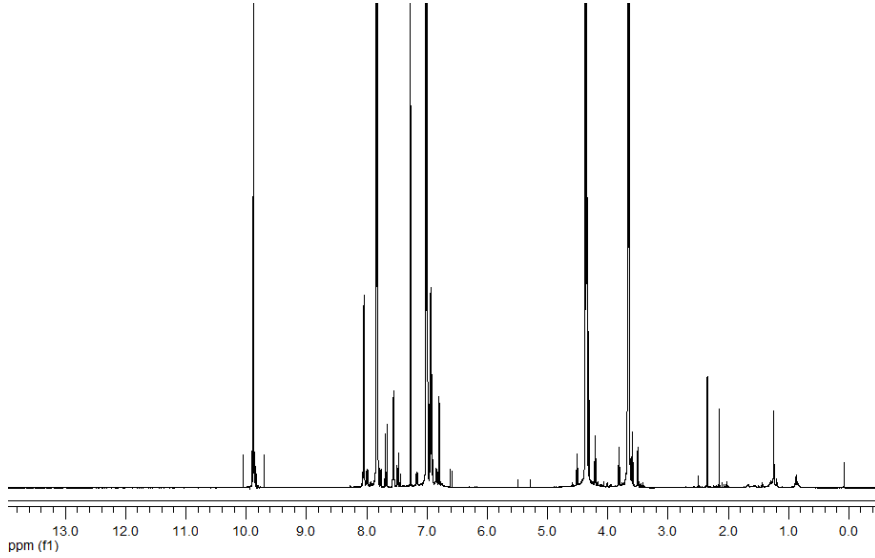
(9) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsündeki ^{31}P -NMR spektrumunda δ 22,98; 21,44 ve 15,32 ppm'de üç fosfor pikinin görünmesi ürünler karışımının olduğunu göstermektedir.

Elde edilen (2) nolu bileşik fosfor ligant katalizör olarak, etil asetoasetat ve bezhidrolün reaksiyonunda [81] denendi. Yapılan çalışmada katalizörün etkisi olmadığı gözlemlendi. Bunun üzerine çalışmada fosfor yerine azot bağlanması düşünüldü. Bu amaçla yapılan literatür çalışmalarında kinin bileşiklerinin tek başlarına katalizör etkisi gösterdikleri görüldü. Dolayısıyla Kinin ve ksanten içeren ligand sentezi tasarlandı. Bunun için ilk olarak p-hidroksi benzaldehit ve 1,2-dibromo etan reaksiyona sokularak 4-(2-bromoetoksi)benzaldehyt elde edildi (4.9). Sentezlenen benzaldehit türevinin yapısı IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ile incelendi.



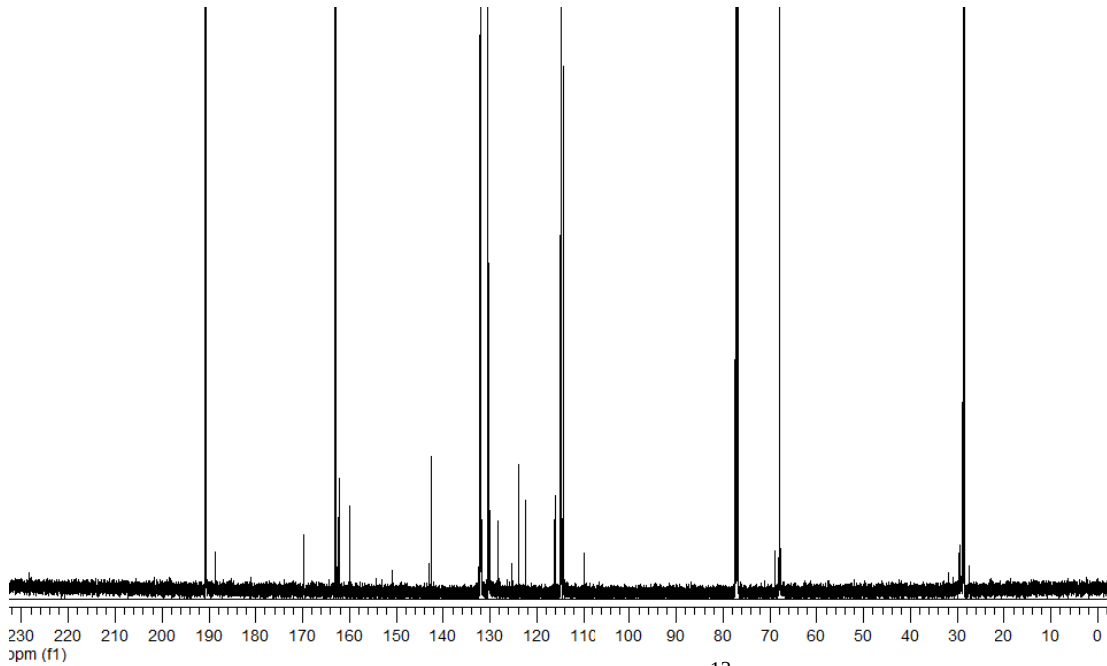
Şekil 4.17 : 4-(2-bromoetoksi)benzaldehytin IR spektrumu

4-(2-bromoetoksi)benzaldehytin IR spektrumunda aromatik C-H, alifatik C-H, aldehit grubuna ait C-H, aldehit karboniline ait C=O ve eterik C-O-C titreşim pikleri sırasıyla 3072,83; 2971,31; 2798,44 ve 2737,29; 1679,02; 1211,98 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.



Şekil 4.18 : 4-(2-bromoetoksi)benzaldehitin ^1H -NMR spektrumu

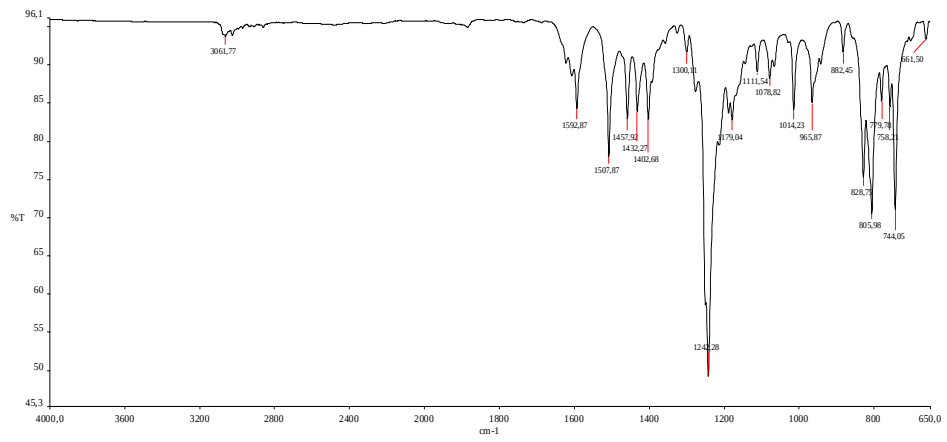
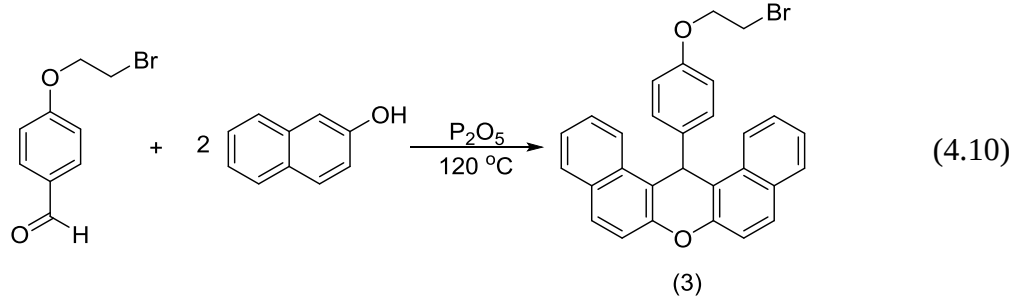
4-(2-bromoetoksi)benzaldehitin CDCl_3 çözücüsündeki ^1H -NMR spektrumunda aromatik CH grupları δ 7,82-6,99 ppm aralığında, brom atomuna komşu alifatik CH_2 grubuna ait protonlar δ 3,66 ppm'de (t, 2H), oksijen atomuna komşu alifatik CH_2 grubuna ait protonlar δ 4,36 ppm'de (t, 2H), aldehit protonu ise δ 9,88 ppm'de (s, 1H) görünmektedir.



Şekil 4.19 : 4-(2-bromoetoksi)benzaldehitin ^{13}C -NMR spektrumu

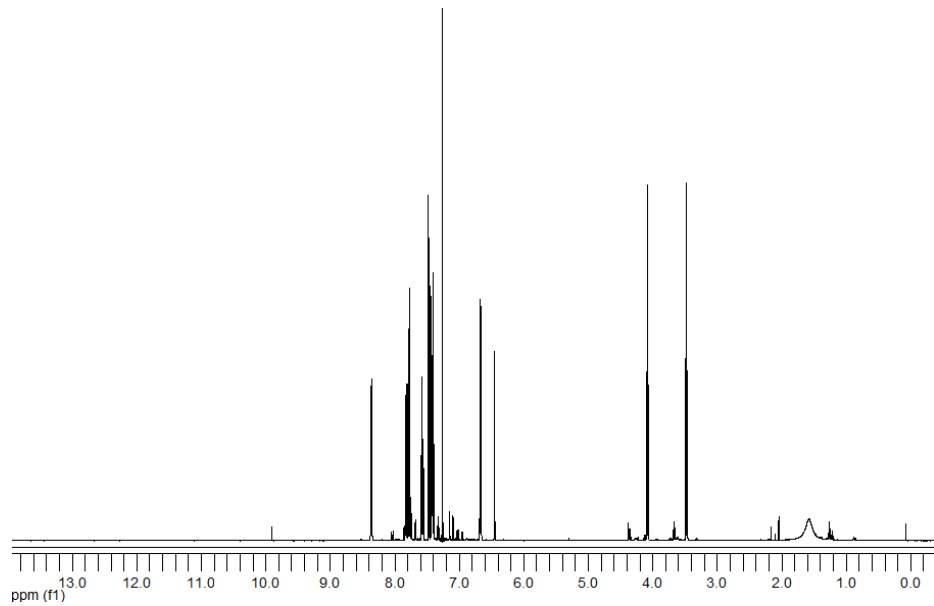
4-(2-bromoetoksi)benzaldehitin CDCl_3 çözücüsündeki ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik CH grupları δ 163,0-114,89 ppm aralığında, brom atomuna komşu alifatik CH_2 grubu δ 28,57 ppm'de, oksijen atomuna komşu alifatik CH_2 grubu δ 67,96 ppm'de, aldehit grubuna ait karbonil karbonu ise δ 190,73 ppm'de gözlenmektedir.

Daha sonra elde edilen aldehit ve 2-naftol reaksiyona sokularak (3) nolu ksanten sentezlendi (4.10).



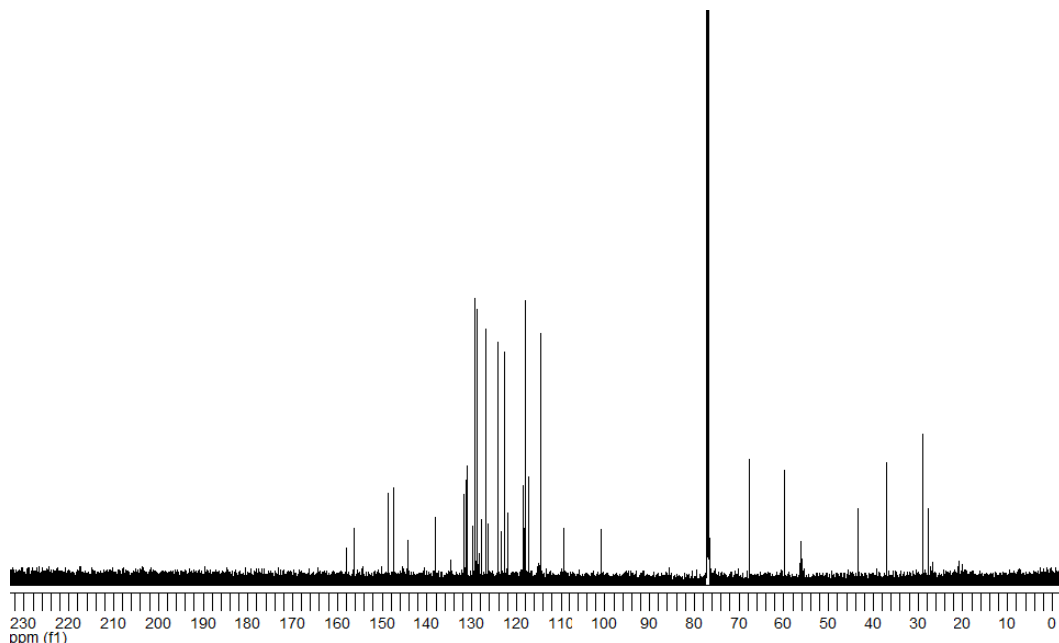
Şekil 4.20 : (3) bileşiğinin IR spektrumu

(3) bileşiğinin IR spektrumunda aromatik C-H, C-O ve eterik C-O-C titreşim pikleri sırasıyla 3061,77; 1014,23; 1242,28 cm⁻¹'de görünmektedir.



Şekil 4.21 : (3) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

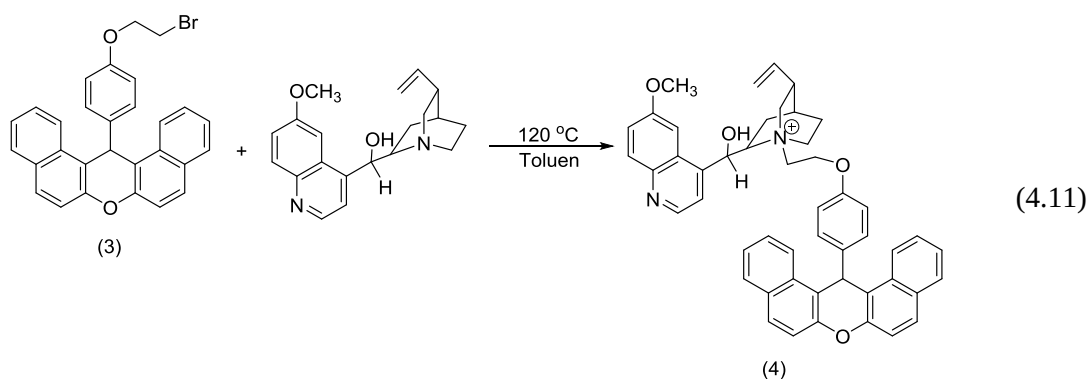
(3) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsünde çekilen ^1H -NMR spektrumunda aromatik CH grubuna ait protonlar δ 8,37- 6,68 ppm aralığında, benzilik CH grubuna ait proton δ 6,45 ppm'de (s, 1H), oksijen atomuna yakın alifatik CH_2 grubuna ait protonlar δ 4,09 ppm'de (t, 2H), brom atomuna yakın alifatik CH_2 grubuna ait protonlar δ 3,48 ppm'de (t, 2H) gözlenmiştir.

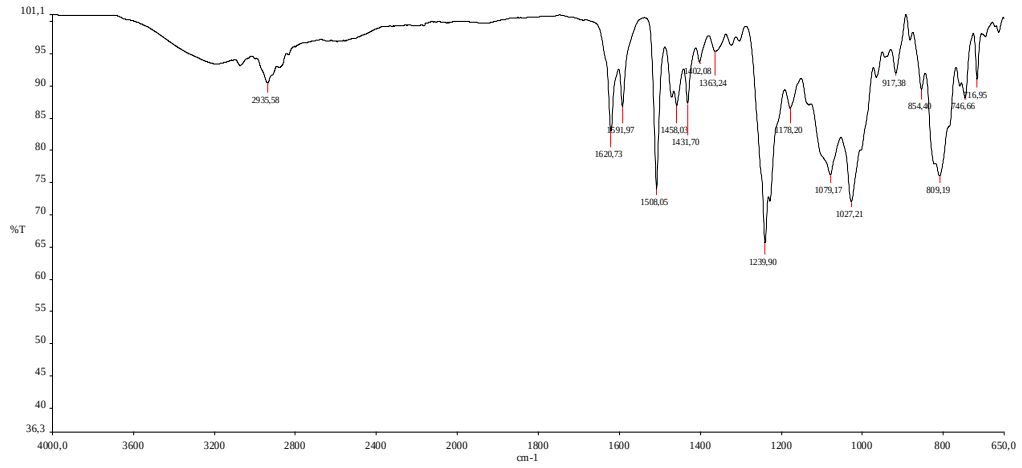


Şekil 4.22 : (3) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

(5) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik CH grupları δ 114,67- 156,32 ppm aralığında, benzilik CH grubu δ 59,90 ppm'de, oksijen atomuna komşu alifatik CH_2 grubu δ 67,66 ppm'de, brom atomuna komşu alifatik CH_2 grubu δ 29,0 ppm'de gözlenmiştir. δ 190 ppm'deki $\text{C}=\text{O}$ pikinin kaybolması yapıyı desteklemektedir.

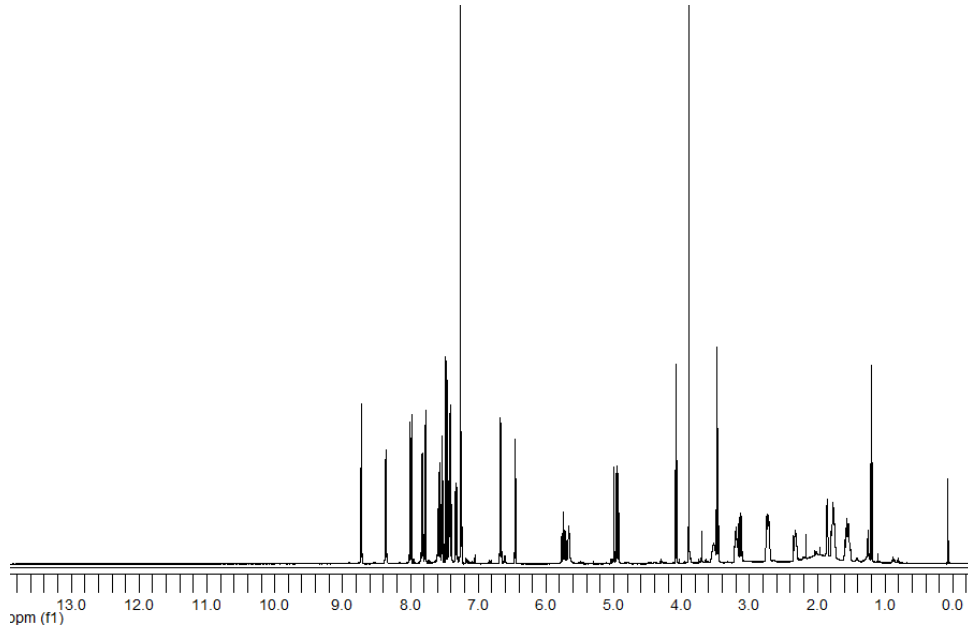
Daha sonra ksanten türevi kinin ile toluende kaynatılarak birbirine bağlanarak (4) bileşiği elde edilmiştir (4.11). Yapının spektral verileri başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir.





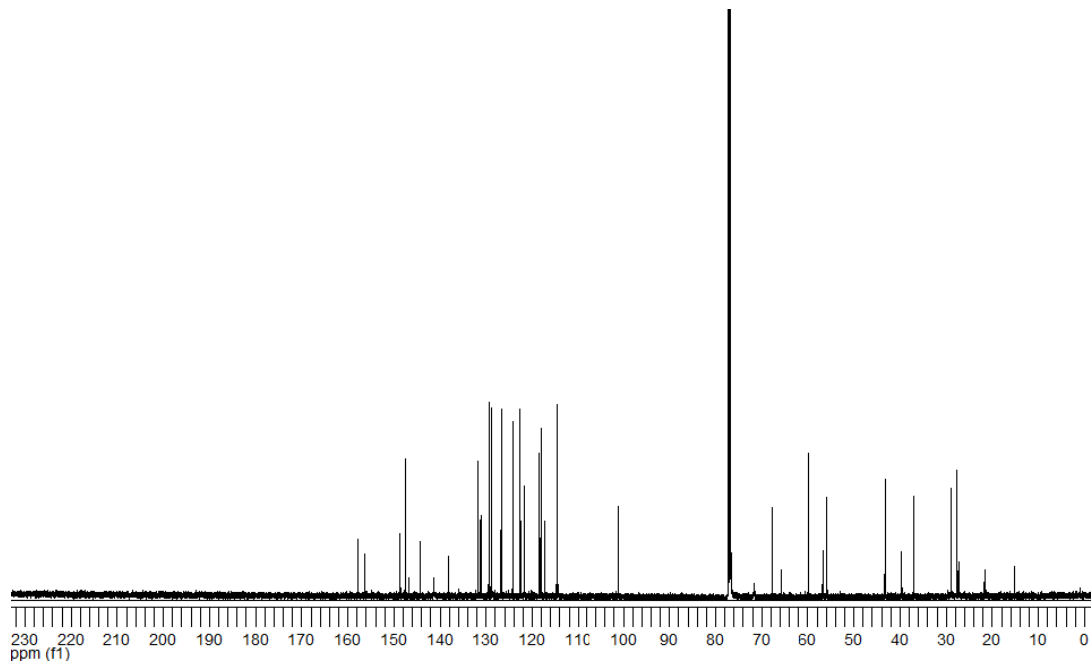
Şekil 4.23 : (4) bileşiğinin IR spektrumu

(4) bileşiğinin IR spektrumunda aromatik C-H ve O-C titreşim pikleri sırasıyla 2935,58; 1027,21 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.



Şekil 4.24 : (4) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

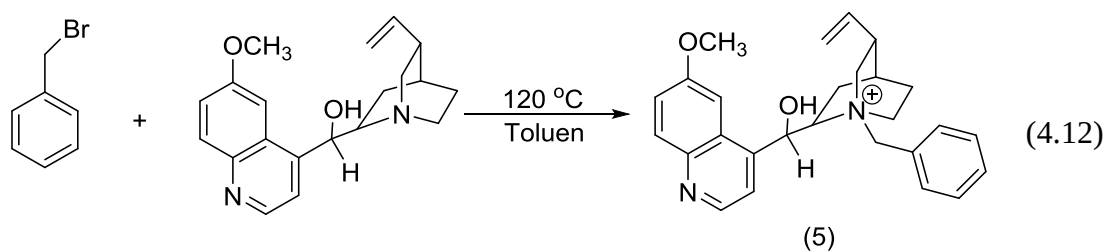
(4) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsündeki ^1H -NMR spektrumunda aromatik gruplar δ 8,73- 6,66 ppm aralığında, benzilik CH grubuna ait proton δ 6,45 ppm'de (s, 1H), metoksi grubuna ait protonlar δ 3,89 ppm'de (s, 3H), hidroksi grubu δ 3,70 ppm'de (s, 1H), oksijen atomuna komşu alifatik CH_2 grubu δ 4,08 (t, 2H), azot atomuna komşu alifatik CH_2 grubuna ait protonlar δ 3,47 ppm'de (m, 2H), vinilik CH_2 grubu δ 4,95 ppm'de (dt, 2H), vinilik CH grubu δ 5,74 ppm'de (m, 1H) gözlenmektedir.



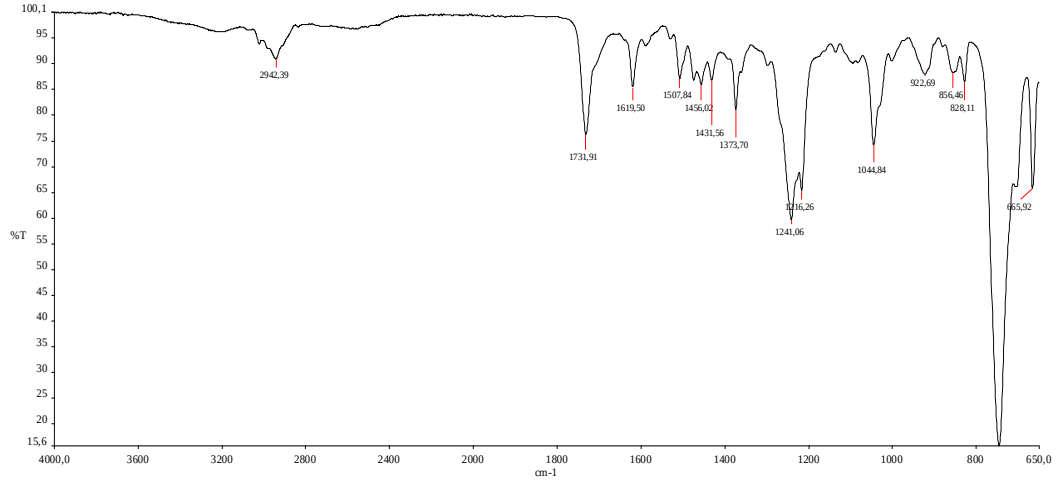
Şekil 4.25 : (4) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

(4) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsündeki ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik gruplar δ 101,11-157,84 ppm aralığında, benzik CH grubu δ 43,26 ppm'de, oksijen atomuna komşu alifatik CH_2 grubu δ 59,95 ppm'de, azot atomuna komşu alifatik CH_2 grubu δ 56,75 ppm'de, metoksi grubu δ 55,84 ppm'de, alkol grubu δ 65,83 ppm'de, vinilik CH_2 grubu δ 117,34 ppm'de ve vinilik CH grubu δ 138,14 ppm'de gözlenmektedir.

Ayrıca literatürde etil 3-metil-1-fenil-1H-inden-2-karboksilat sentezinde Generation 1 olarak kullanılan kinin türevi [80] pozitif deneme amacıyla benzil bromür ile reaksiyona sokularak (5) bileşiği sentezlenmiştir (4.12).

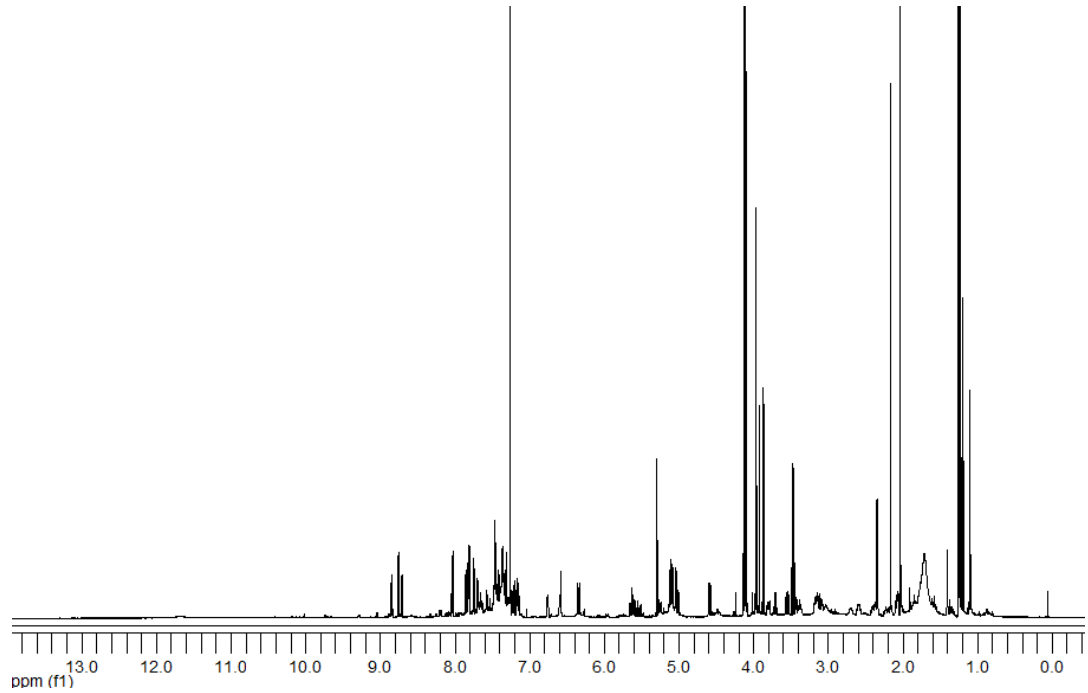


Oluşan bileşiğinin yapısı IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ile aydınlatılmıştır.



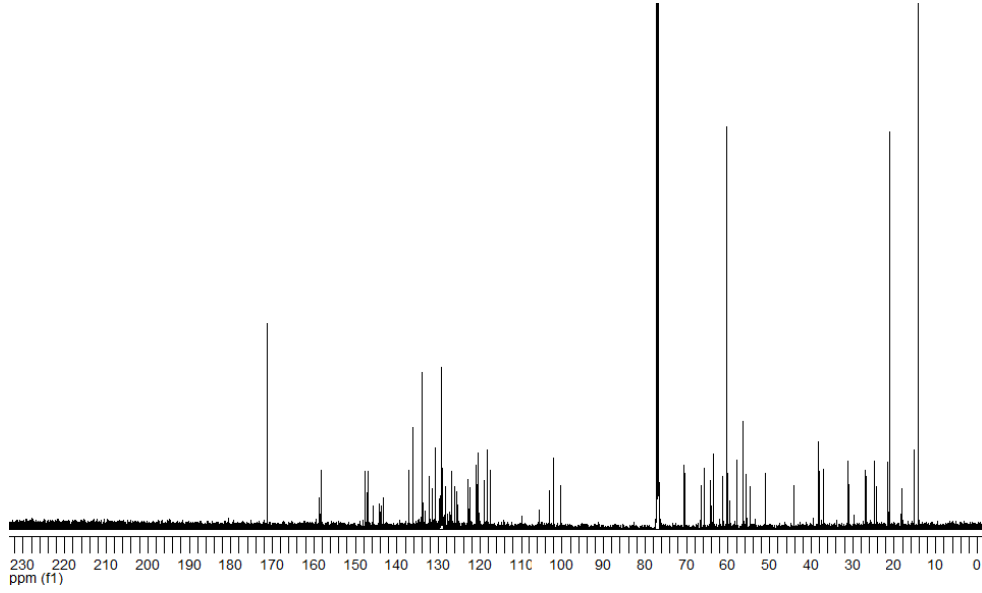
Şekil 4.26 : (5) bileşiğinin IR spektrumu

(5) bileşiğinin IR spektrumunda aromatik C-H pikleri ve C-O titreşim pikleri sırasıyla 2942,39 ve 1044,84 cm^{-1} 'de görünmektedir.



Şekil 4.27 : (5) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

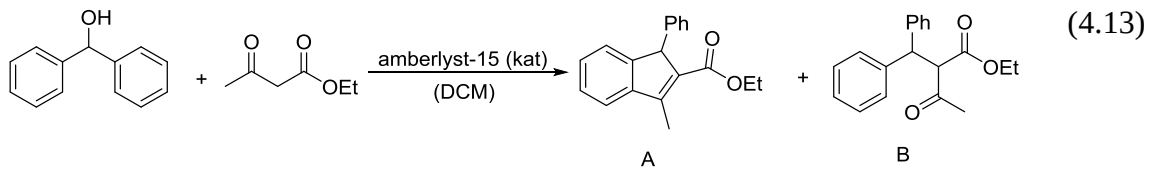
(5) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsündeki ^1H -NMR spektrumunda aromatik gruba ait protonlar δ 8,85- 7,15 ppm aralığında, benzilik CH grubuna ait proton δ 4,58 ppm'de (d, 1H), hidroksi grubu δ 3,85 ppm'de (br, s, 1H), vinilik CH_2 grubuna ait protonlar δ 5,02 ppm'de (dt, 2H), vinilik CH grubuna ait proton 6,33 ppm'de (d, 1H) gözlenmiştir.



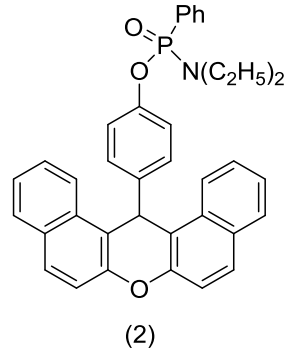
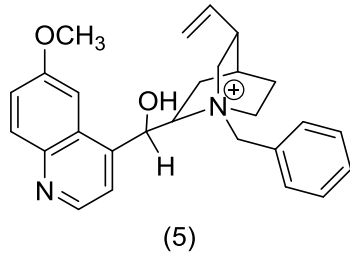
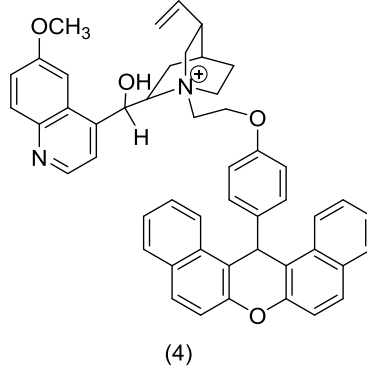
Şekil 4.28 : (5) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

(5) bileşiğinin CDCl_3 çözücüsündeki ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik CH grubu δ 158,14- 101,81 ppm aralığında, benzilik CH_2 grubu δ 60,37 ppm'de (d, 2H), CH-O grubu δ 65,83 ppm'de, vinilik CH_2 grubu δ 117,39 ppm'de, vinilik CH grubu δ 137,09 ppm'de gözlenmektedir.

Çalışmanın diğer kısmında ise, fosfor ligantı kullanılarak yapılan reaksiyonda azot içeren kinin ksanten türevi ve benzil kinin de ligant katalizör olarak denenmiştir. Burada reaksiyon optimizasyonu için çözücülü, çözücüsüz, katalizörlü, katalizörsüz ortamlarda reaktanların oranları ile değişiklik yapılarak amberlyst-15 varlığında çeşitli denemeler yapıldı (4.13). Bu denemeler Tablo. 4.1'de gösterilmiştir.



Katalizör olarak kullanmak üzere sentezlenen tüm bileşikler aşağıda gösterilmektedir (4.14).



(4.14)

Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda reaktanların 1:10 oranında, çözücüsüz ortamda reaksiyonun istenilen ürünün (A) oluşumuna yönelik ilerlediğini göstermektedir. Kullanılan katalizörlerin ise birbirinden farklı etki göstermesine karşın fosfor ligand (2) düşük katalitik etki gösterirken kinin bağlı ksanten ligandının (4) biraz daha yüksek katalitik özellik gösterdiği izlendi.

Tablo 4.1 : Optimizasyon denemeleri sonucu

Etil asetoasetat (mol)	Benzhidrol (mol)	Çözücü	Katalizör	A	(A/B) (%)	B	(B/A) (%)
1	1	-	(4)	21,2	83,94	4,1	16,1
1	1	+	(4)	22,3	37,78	36,6	62,2
1	1	+	-	25,8	70,9	10,6	29,1
1	1	-	-	28,0	100	-	-
10	1	-	(4)	61,4	100	-	-
10	1	+	(4)	44,3	72,7	16,7	27,3
10	1	+	-	64,4	84,7	11,6	15,3
10	1	-	-	69,3	100	-	-
1	1	+	(5)	43,8	100	-	-
10	1	-	(5)	48,4	66,8	24,0	33,2
1	1	+	(2)	6,5	100	-	-
10	1	-	(2)	31,6	54,3	26,7	45,7

Sonuç olarak, çeşitli ksanten türevleri genellikle çözücüsüz ortamda amberlist 15 katalizörlüğünde başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Bu ksanten türevlerine farklı iki metot kullanılarak fosfor bağlanmıştır. Bu bağlamda çalışma genellikle tek hidroksil grubu içeren 4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-il)fenol ksanten türevi üzerinden devam etmiştir. Elde edilen fosfor bağlı ksanten türevinin ligand katalizör olarak inden sentezine yönelik halka kapama reaksiyonunda işlev görmemesi nedeniyle azot bağlı ksanten türevlerine yönelilmiştir. Burada da birçok reaksiyonda katalizör olarak kullanılabilen kinin molekülü, ksantene bağlanmak üzere seçilmiştir. Kinin bağlı ksanten de başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Daha sonra kinin bağlı ksantenler halka kapama reaksiyonunda çeşitli şartlar altında katalizör olarak kullanılmıştır. Denemeler sonucunda kinin bağlı ksanten katalizörünün ürün verimine etkisinin olduğu saptanmıştır. Çalışmalar farklı reaksiyonlarda devam edilerek katalizörün etkinliği incelenmeye devam edilecektir.

KAYNAKLAR

- [1] Poupelin, J.P., Saint-Rut, G., Foussard-Blanpin, O., et al. Eur. J. Med. Chem. 13 (1978) 67.
- [2] Ion, R.M., Frackowiak, D., Planner, A., et al. Acta Biochim. Pol. 45 (1998) 833.
- [3] Menchen, S.M., Benson, S.C., Lam, J.Y.L., et al. Chem. Abstr. 139 (2003) p54287f (U.S. Patent US6583168 (2003))
- [4] Knight, C.G., Stephens, T. Biochem. J. 258 (1989) 683.
- [5] Ahmad, M., King, T.A., Ko, D., et.al. J. Phys. D: Appl. Phys. 35 (2002) 1473.
- [6] Sarma, R.J., Baruah, J.B. *Dyes Pigm.* 2005, 64, 91.
- [7] Ahmad, M., King, T.A., Ko, D.K., Cha, B.H., Lee, J.J. *phys. D: Appl. Phys.* 2002, 35, 1473.
- [8] Liu, J.X., Diwu, Z.J., Leung, W.Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2903.
- [9] Oliva, A.I., Simon, L., Muniz, F.M., Sanzb, F., Moran, J.R. *Chem.Commun.* 2004, 4, 426.
- [10] Knight, D.W., Little, P.B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (2001) 1771.
- [11] Jha, A., Beal, J. *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 8999.
- [12] Kuo, C.W., Fang, J.M. *Synth. Commun.* 31 (2001) 877.
- [13] Dean, F.M., Lockstely, H.D. *J. Chem. Soc.* (1963) 393.
- [14] Wang, J.Q., Harvey, R.G. *Tetrahedron* 58 (2002) 5927.
- [15] Rajitha, B., Kumar, B.S., Reddy, Y.T., Reddy, P.N., Sreenivasulu, N. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8691.
- [16] (a) Khoramabadizad, A., Akbari, S.A., Shiri, A., Veisi, H.J. *Chem. Res.* 2005, 5, 277.
(b) Kumar, P.S., Kumar, B.S., Rajitha, B., Reddy, P.N.; Sreenivasulu, N., Reddy, Y.T. *ARKIVOC* 2006, (12), 46.
(c) Liu, D., Yu, Y., Shi, W.Z., Liu, C.S., Luo, G.X. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2007, 37, 77.
- [17] Sarma, R.J., Baruah, J.B. *Dyes Pigments* 64 (2005) 91.
- [18] (a) Van Allan, J.A., Giamini, D.D., Whitesides, T.H. *J. Org. Chem.* 47 (1982) 820.
(b) Sirkecioğlu, O., Talınlı, N., Akar, A. *J. Chem. Res. (S)* (1995) 502.
- [19] Khoramabadi-zad, A., Kazemi, Z., Rudbari, H.A. *J. Korean Chem. Soc.* 46 (2002) 541.
- [20] Khosropour, A.R., Khodaei, M.M., Moghannian, H. *Synlett* (2005) 955.
- [21] Rajitha, B., Kumar, B.S., Reddy, Y.T., et.al. *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 8691.

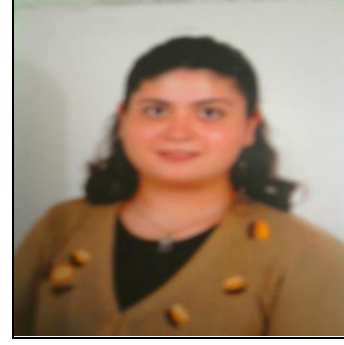
- [22] (a) **Das, B., Ravikanth, B., Ramu, R., et.al.** *J. Mol. Catal. A: Chem.* 255 (2006) 74.
- (b) **Pasha, M.A., Jayashankara, V.P.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (2007) 621.
- [23] **Kokare, N.D., Sangshetti, J.N., Shinde, D.B.** *Chin. Chem. Lett.* 19 (2008) 1186.
- [24] **McCleverty, J.A., Meyer, T.J.** *Comprehensive Coordination Chemistry II* 1 (2004) 280.
- [25] **Noyori, R.** *Acta Chem. Scand.* 1996, 50, 380-390.
- [26] **Noyori, R., Takaya, H.** *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 345-350.
- [27] **Hayashi, T., Kubo, A., Ozawa, F.** *Pure Appl. Chem.* 1992, 64, 421-427.
- [28] **Yanagisawa, A., Nakashima, H., Ishiba, A., Yamamoto, H.** *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4723-4724.
- [29] "FDA Drug Safety Communication: New risk management plan and patient Medication Guide for Quaaludin (quinine sulfate)". Food and Drug Administration. 2010-08-07. Retrieved 2011-02-21.
- [30] **Ballester, Jimena A.; Plazas, PV; Kracun, S; Gómez-Casati, ME; Taranda, J; Rothlin, CV; Katz, E; Millar, NS; Elgoyhen, AB; et al.** (2005). "Effects of Quinine, Quinidine, and Chloroquine on $\alpha 9\alpha 10$ Nicotinic Cholinergic Receptors". *Molecular Pharmacology* 68 (3): 822–829.
- [31] **Hideu, T.** "Benzopyrano[2,3-b]xanthene derivatives", In *Jpn. Tokkyo Koho JP 56005480, Chem. Abstr.*, 95, p. 80922b (1981).
- [32] **Ion, R.M., Frackowiak, D. and Wiktorowicz, K.** "The incorporation of various porphyrins into blood cells measured via flow cytometry, absorption and emission spectroscopy", *Acta Biochim. Pol.*, 45, 833–845 (1998).
- [33] **Poupelin, J.P., Saint-Ruf, G., Foussard-Blanpin, O., Narcisse, G., Uchida-Emouf, G. and Lacroix, R.** "Synthesis and antiinflammatory properties of bis(2-hydroxy-1-naphthyl) methane derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 13, 67–71 (1978).
- [34] **Bhowmik, B.B. and Ganguly, P.** "Photophysics of xanthene dyes in surfactant solution", *Spectrochim. Acta A*, 61, 1997–2003 (2005).
- [35] **Knight, C.G., Stephens, T.** "Xanthene-dye-labelled phosphatidylethanolamines as probes of interfacial pH. Studies in phospholipid vesicles", *Biochem. J.*, 258, pp. 683–689 (1989).
- [36] **Sirkecioglu, O., Talinli, N., Akar, A.** "Synthesis of 14alkyl14Hdibenzo[a,j]xanthenes", *J. Chem. Res. (S)*, pp. 502–506 (1995).
- [37] **Casiraghi, G., Casnati, G., Catellani, M., Cornia, M.** "Regiospecific reactions of phenol salts: reaction-pathways alkylphenoxymagnesiumhalides with triethylorthoformate", *Tetrahedron Lett.*, 14, 679–682 (1973).
- [38] **Bekaert, A., Andrieux, J., Plat, M.** "New total synthesis of bikaverin", *Tetrahedron Lett.*, 33, pp. 2805–2806 (1992).

- [39] **Knight, D.W., Little, P.B.** “The first high-yielding benzyne cyclisation using a phenolic nucleophilic”, *Synlett.*, 10, pp. 1141–1143 (1998).
- [40] **Jamison JM, Krabill K, Hatwalkar A.** Potentiation of the antiviral activity of poly r(AU) by xanthene dyes. *Cell Biology International Reports* 1990;14(12):1075–84
- [41] **El-Brashy AM, Metwally ME, El-Sepai FA.** Spectrophotometric determination of some fluoroquinolone antibacterials by binary complex formation with xanthene dyes. *Il Farmaco* 2004;59(10):809–17.
- [42] **Chibale K, Visser M, Schalkwyk DV, Smith PJ, Saravanamuthu A, Fairlamb AH.** Exploring the potential of xanthene derivatives as trypanothione reductase inhibitors and chloroquine potentiating agents. *Tetrahedron* 2003;59(13):2289–96.
- [43] **Ion RM, Frackowiak D, Wiktorowicz K.** The incorporation of various porphyrins into blood cells measured via flow cytometry, absorption and emission spectroscopy. *Acta Biochimica Polonica* 1998;45(3):833–45.
- [44] **Saint-Ruf G, Hieu HT, Poupelin JP.** The effect of dibenzoxanthenes on the paralyzing action of zoxazolamine. *Naturwissenschaften* 1975;62(12): 584–5.
- [45] **Bhowmik BB, Ganguly P.** Photophysics of xanthene dyes in surfactant solution. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2005; 61(9):1997–2003.
- [46] **Knight CG, Stephens T.** Xanthene-dye-labelled phosphatidylethanolamines as probes of interfacial pH. *Biochemical Journal* 1989;258:683–9.
- [47] **Ahmad M, King TA, Cha BH, Lee J.** Performance and photostability of xanthene and pyrromethene laser dyes in sol–gel phases. *Journal of Physics D: Applied Physics* 2002;35(13):1473–6.
- [48] **Sen RN, Sarkar NJ.** The condensation of primary alcohols with resorcinol and other hydroxy aromatic compounds. *Journal of American Chemical Society* 1925;47(4):1079–91
- [49] **Jha A, Beal J.** Convenient synthesis of 12H-benzo[a]xanthenes from 2-tetralone. *Tetrahedron Letters* 2004;45(49):8999–9001.
- [50] **Kuo CW, Fang JM.** Synthesis of xanthenes, indanes, and tetrahydronaphthalenes via intramolecular phenyl–carbonyl coupling reactions. *Synthetic Communication* 2001;31(6):877–92
- [51] **Wang JQ, Harvey RG.** Synthesis of polycyclic xanthenes and furans via palladium-catalyzed cyclization of polycyclic aryltriflate esters. *Tetrahedron* 2002; 58(29):5927–31.
- [52] **Knight DW, Little PB.** The first high-yielding benzyne cyclisation using a phenolic nucleophile: a new route to xanthenes. *Synlett* 1998;10:1141–3.
- [53] **Kondakov, I.L.** “Bull. Soc. Chim. France”, (3), 576 (1892).

- [54] **Darzens, G.** "Comp. Rend.", 150, 707 (1910)
- [55] **Wieland, H., Bettag, H.** "Ber.", 55, 2246 (1922)
- [56] **Kulinkovich, O.G., Tishchenko, I.G., Sorokin, V.L.** *Synthesis* (11), 1058-9(1985)
- [57] **Friedel, C., Crafts, J.M.** *Compt. Rend.*, 84, 1392 (1877)
- [58] **Calloway, N.O.** *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 1474 (1937)
- [59] **Yamase, Y.** *Bull. Chem. Soc. Japan*, 34, 480, 484 (1961)
- [60] **Graham Solomons, T.W.** *Organic Chemistry*, 6, 1996, 15, 669-676.
- [61] **Brunner, H., Lautenschlager, H.J.** *Synthesis*, 1989, 706-709.
- [62] **Chatterjee, S., Doyle, R., Hockles, D., Salem, G., Willis, A.C.** *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, 1829-1830.
- [63] **Fullwood, R., Parker, D., Ferguson, G., Kaltner, B.** *J. Organomet. Chem.* 1991, 419, 269-276.
- [64] **Wu, B., Zhang, W.J., Yu, S. Y., Wu, X. T.** *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1997, 1795-1796.
- [65] **Blacker, A.J., Clarke, M.L., Loft, M.S., Mahon, M.F., Humphries, M.E., Williams, J. M.** *J. Chem. Eur. J.* 2000, 6, 353-360.
- [66] **Parlevliet, F.J., Kiener, C., Franjee, J., Goubitz, K., Lutz, M., Spek, A.L., Kamer, P.C.J., van Leeuwen, P.W.N.M.,** *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, 1113-1122.
- [67] **Jeunesse, C., Dieleman, C., Steyer, S., Matt, D.** *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2001, 881-892.
- [68] **Zhu, G., Zhang, X.** *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 3133-3136.
- [69] **Baker, M.J., Harrison, K.N., Orpen, A.G., Pringle, P.G., Shaw, G.** *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 803-804.
- [70] *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 10, p. 112 (2004); Vol. 76, p. 6 (1999).
- [71] **Hatano, M., Miyamoto, T., Ishihara, K.** *J. Org. Chem.* Vol. 71, No. 17, 2006, 6474-6484.
- [72] **Maddali, K., Arigala, U. R. S., Bitragunta, S. K., Cirandur, S. R., Chamarthi, N. R.** *Chinese Journal of Chemistry*, 2009, 27, 408-412.
- [73] **Mandal, H., Hay, A. S.** *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, Vol. 36, 1911-1918 (1998).
- [74] **Purdum, Berlin, Kelly and Butler,** Monoesters of Aryl- (or alkyl-) phosphonic Acids, *J. Org. Chem.*, Vol. 41, No. 7, 1976.
- [75] **Takaya, H., Mashima, K., Koyano, K., Yagi, M., Kumobayashi, H., Taketomi, T., Akutagawa, S., Noyori, R.** *J. Org. Chem.* 1986, 51, 629-635.
- [76] **Jacoben**, 1999; Ojima, 2000
- [77] **IBRAHIM, M.N. ve SHARIF, S.E.A.,** Synthesis, Characterization and Use of Schiff Bases as Fluorimetric Analytical Reagents. *E-Journal of Chemistry*. 2007; 4(4):531-535.

- [78] **Cervinka, O.; Belovsky, O.**, Coll. Czech. Chem. Commun., 1967, 30, 2487
- [79] **Mandal, H., Hay, A.S.** *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 1998, Vol. 36, 1911-1918
- [80] **Corey, E.J., Xu, F., Noe, M.C.** *J. Am. Chem. Soc.* 1997, V. 119, 12414
- [81] **Zhang, W., Dai, Y., Zhu, H., Zhang, W.** *Tetrahedron Letters* 54 2013 1747-1750.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Biyanka Güler

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul, 27.08.1987

E-Posta: gulerbi@itu.edu.tr

Ön Lisans: Kocaeli Üniversitesi Fermentasyon Bölümü, 2007.

Lisans: İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü, 2011.

Mesleki Deneyim ve Ödüller:

- İTÜ, Bitirme ödevi poster sunum yarışması birincilik ödülü (2011).
- Öğrenci asistanlığı, 2009-2013.