

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTRESEN VE NAFTALİNİN BROMO (-HİDROKSİ, -EPOKSİ, -
METOKSİ) TÜREVLERİNİN YENİ VE UYGUN METOTLARLA
SENTEZİ

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Ramazan ERENLER

123467

TOKAT-2002

123467

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTRESEN VE NAFTALİNİN BROMO (-HİDROKSİ, -EPOKSİ, -
METOKSİ) TÜREVLERİNİN YENİ VE UYGUN METOTLARLA
SENTEZİ**

Ramazan ERENLER

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez, 8./11./2002 tarihinde aşağıda belirtilen jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu
ile kabul edilmiştir.

Ünvanı, Adı ve Soyadı

imza

Başkan : Prof. Dr. Osman ÇAKMAK.....

Üye : Prof. Dr. Refik ÖZKAN.....


Üye : Prof. Dr. Zekerya ALTUNER.....

Üye : Doç. Dr. Adem ÖNAL.....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN.....

ONAY :

Bu tez, 18./10./2002 tarih ve 18 sayılı Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirtilen jüri
üyelerince kabul edilmiştir.


Enstitü Müdürü V.
Prof. Dr. Ertün DEMİR

ÖZET

ANTRESEN VE NAFTALİNİN BROMO (-HİDROKSİ, -EPOKSİ, -METOKSİ) TÜREVLERİNİN YENİ VE UYGUN METOTLARLA SENTEZİ**Ramazan ERENLER**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

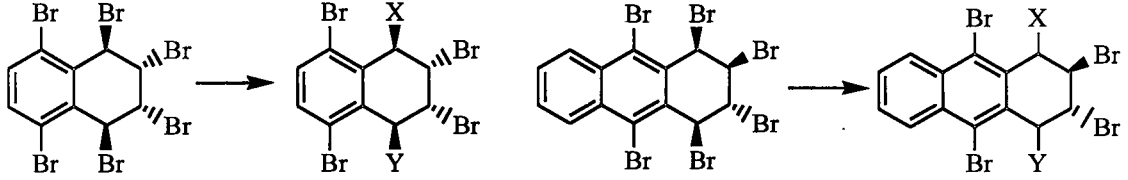
Doktora Tezi

2002,132 sayfa

Danışman : Prof. Dr. Osman ÇAKMAK
Jüri : Prof. Dr. Osman ÇAKMAK
Jüri : Prof. Dr. Refik ÖZKAN
Jüri : Prof. Dr. Zekerya ALTUNER
Jüri : Doç. Dr. Adem ÖNAL
Jüri : Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

Bu çalışmada, 1,2,3,4,5,8-hekzabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin 117 ile 1,2,3,4,9,10-hekzabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen 18'in çeşitli nükleofillerle gümüş tuzları eşliğinde reaksiyonları incelendi. Hekzabromürlerin 1,4-pozisyonlarındaki benzilik brom atomlarının H_2O ve CH_3OH nükleofilleri ile süstitüsüyonu (S_N1) sağlanarak seçici ürünler elde edildi. Naftalin ve antresen yapılarının 1,4-konumlarına gümüş destekli nükleofilik yerdeğiştirme ile kolayca ikili grupların takılabileceği ve diğer benzenoid aromatikler için de genelleştirilebilecek uygun bir metot ortaya kondu. Hekzabromürlerden (117 ve 18) etkili ve seçici olarak hidroliz ve metanoliz reaksiyonlarıyla hidroksit (124,

100, 101) ve metoksit (140, 141 ve 146) türevleri elde edildi. Aprotik çözücü (THF) ortamında AgNO_3 ile yapılan reaksiyonlarda ise 1,4-dinitrat türevleri (164 ve 165) oluştu.



140 X = Y = OCH_3 , % 50

141 X = OCH_3 , Y = Br, % 15

124 X = Y = OH, % 63

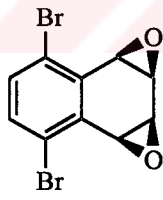
164 X = Y = ONO_2 , % 55

146 X = Y = OCH_3 , % 75

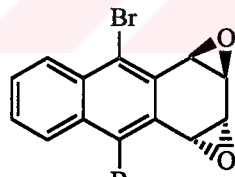
100, 101 X = Y = OH, % 35, % 40

165 X = Y ONO_2 , % 55

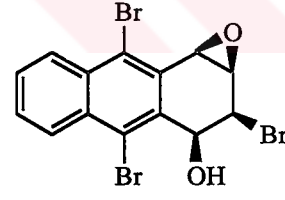
Dihidroksitlerin (124 ve 100) sodyum metoksit ile etkili ve uygun metotlarla etkileştirilmesi tek ürün halinde diepoksitlerin oluşumu ile sonuçlandı (125 % 85, 102 % 55). Asimetrik dihidroksiantresen 101'den ise brom ve hidroksit gruplarından birisi trans konumunu sağlamadığından monoepoksit 103 oluştu. Böylece, 5,8-dibromonaftalin ve 9,10-dibromoantresen yapıları için uygun diepoksit sentez metodu geliştirildi. Elde edilen ürünler ilgili yapıları çok yönlü foksiyonalize hale getirdi.



125

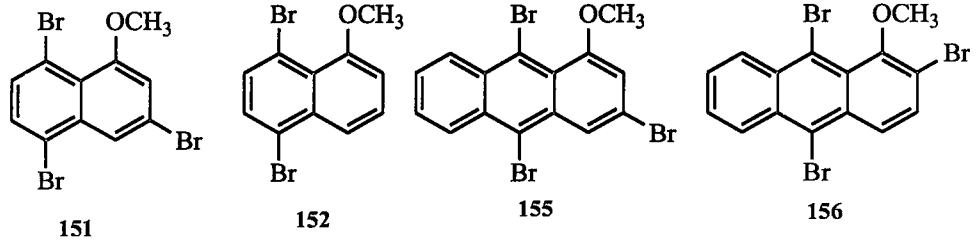


102



103

1,4-dimetoksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin 140'in CH_3ONa ile tepkimesi 3,5,8-tribromo-1-metoksit 151 (%25) ve 5,8-dibromo-1-metoksit 152 (% 40) ürünlerini verdi. Antresenin 1,4-dimetoksit türevi 146 ise 3,9,10-tribromo-1-metoksit 155 (% 31) ve 2,9,10-tribromo-1-metoksit 156 (% 44) ürünlerini oluşturdu. Yapıdaki brom atomları ilgili molekülleri başka türevlere dönüştürme imkanı sunarken yapıları yüksek derecede donör karakter kazandıran metoksitler ise kinonlara dönüşebilir olması molekülleri çok yönlü kullanıma uygun hale getirmektedir.



2,9,10-tribromoanthracene **19**'in DMF içinde CuI katalizörlüğünde CH₃ONa ile etkileştirilmesinden tek ürün halinde 2,9,10-trimetoksiantresen **168** (% 71) elde edildi.

Reaksiyonlarda oluşan tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik metotlarla (¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle, elementel analiz, IR) aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler

Gümüş tuzları ile reaksiyonlar, hidroksitetralin, hidroksiantresen, epoksitnaftalin, epoksitantresen, metoksinaftalin, metoksiantresen, dinitrattetralin, dinitratantresen.

ABSTRACT**SYNTHESIS OF BROMOHYDROXY, BROMO EPOXY AND
BROMOMETHOXY DERIVATIVES OF ANTHRACENE AND
NAPHTHALENE BY NEW AND SUITABLE METHODS****Ramazan ERENLER**

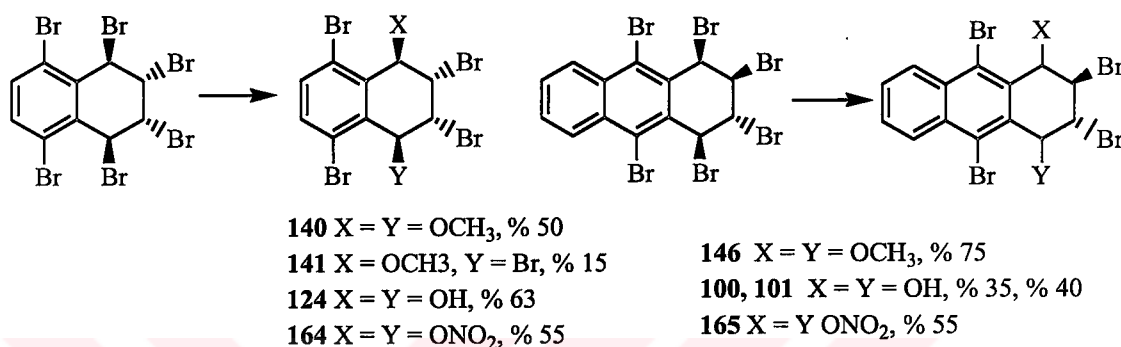
Gaziosmanpasa University
Graduate School of Natural and Applied Science
Department of Chemistry

Doctorate Thesis
2002, 132 pages

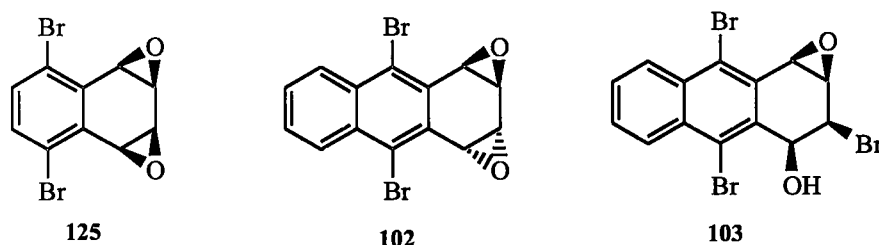
Supervisor : Prof. Dr. Osman ÇAKMAK
Jury : Prof. Dr. Osman ÇAKMAK
Jury : Prof. Dr. Refik ÖZKAN
Jury : Prof. Dr. Zekerya ALTUNER
Jury : Doç. Dr. Adem ÖNAL
Jury : Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

In this study, the reactions of 1,2,3,4,5,8-hexabromo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (1,2,3,4,5,8-tetrabromotetralin) **117** and 1,2,3,4,9,10-hexabromo-1,2,3,4-tetrahydroanthracene **18** with various nucleophiles were investigated in presence of the silver salts. Bromine atoms at 1,4-benzylic positions of hexabromides were substituted (S_N1) with the nucleophiles (H_2O and CH_3OH) therefore selective products were obtained. 1,4-benzylic positions of hexabromides **117** and **18** can easy be substituted with binary groups in the presence of silver salts. This suitable method is applicable to the other

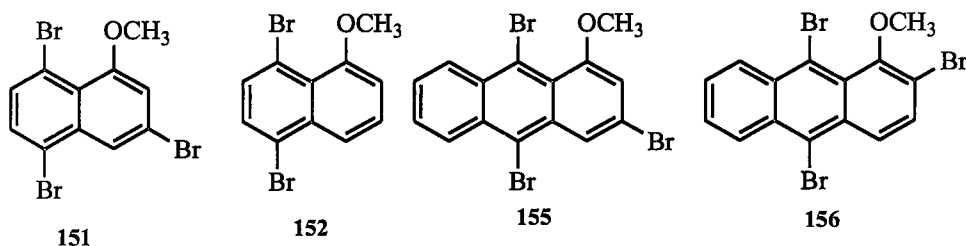
benzenoid aromatic compounds. Hydroxide (**124**, **100** and **101**) and methoxide (**140**, **141** and **146**) derivatives were efficiently and selectively prepared from corresponding hexabromides **117** and **18** by reaction of hydrolysis and methanolysis. The reactions of hexabromides **117** and **18** with AgNO_3 in aprotic solvent (THF) gave the 1,4-dinitrate derivatives (**164** and **165**).



Effective and convenient methods were presented for *syn*-naphthalene diepoxide **125** (%85) and *anti*-anthracene-diepoxide **102** (% 55) by a simple reaction of corresponding dihydroxides **124** and **100** with CH_3ONa respectively. In the same reaction conditions, unsymmetrical **101** hexabromide gave monoepoxideanthracene **103** due to the orientation of the bromine and the hydroxide groups. Therefore suitable synthesising methods were developed for diepoxide-5,8-dibromonaphthalene and diepoxide-9,10-dibromoanthracene.



On the other hand, base induced (CH_3ONa) elimination of the 1,4-dimethoxy derivatives of tetrahydronaphthalene **140** and tetrahydroanthracene **146** resulted in the methoxy bromide derivatives (**151**, **152**, **155**, **156**).



These aromatizations indicated that not only HBr but CH₃OH eliminations can also take place.

Trimethoxyanthracene **168** was synthesised by the reaction of tribromoanthracene **19** with sodium methoxide in the presence of cuprous iodide.

These studies revealed that the 1,4- benzylic bromides of naphthalene and anthracene systems can easily be substituted with hydroxy, methoxy and nitrate groups. This methodology can be extended to other nucleophiles (i.e. RO⁻, RS⁻, R₃N⁻). Thus both diepoxides and methoxide bromides are important intermediates for conversion to further functional groups. Finally, the prepared compounds can be used as starting substances for further naphthalene and anthracene derivatives.

The structure of the compounds were elucidated by spectroscopic techniques (¹H-NMR, ¹³C-NMR, mass, microanalysis and IR).

Key Words

Reactions by silver salts, hydroxytetralin, hydroxyanthracene, epoxy-naphthalene, epoxyanthracene, methoxynaphthalene, methoxyanthracene, dinitratetetralin, dinitrateanthracene.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın tüm safhasında her türlü desteği sağlayan danışmanım Prof. Dr. Osman ÇAKMAK'a

Kütle spektrumlarının bir kısmının kaydedilmesinde yardımcı olan Wales Swansea Üniversitesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Keith SMITH'e

Deneysel çalışmalarım esnasında yardımlarını gördüğüm Dr. İbrahim DEMİRTAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TUTAR'a ve Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN'a

Yardımlarını gördüğüm bölümümüzün diğer Elemanları'na

Laboratuvarda geç saatlere kadar çalışmalarına sabır gösteren ve destek veren eşime, kızıma ve oğluma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ramazan ERENLER

Kasım 2002

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
1 GİRİŞ VE LİTERATÜR ÖZETLERİ	1
1.1 Benzilik Bromürlerin Reaktivitesi ve Gümüş Tuzları Desteğinde Yer Değiştirme Reaksiyonları	1
1.1.1 Metoksinaftalinler ve Reaksiyonları	6
1.1.2 Metoksinaftalinin Alkilleme Reaksiyonları	8
1.1.3 Bitkilerden İzole Edilen Metoksinaftalin Türevleri	9
1.1.4 Naftakinonlar ve Antrakinonlar	10
1.1.5 Hidroksit ve Epoksiarenler ve DNA Mutasyonu	16
1.1.6 Antesenin Aminolu ve Cıvalı Türevleri	21
1.2 Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı	22
2 MATERYAL VE METOT	28
2.1 1,4-Dibromonaftalinin Polar Bromlanması	28
2.2 Hekzabromotetralinin Gümüş perklorat ile Hidrolizi	33
2.3 2,3,9,10-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen-1,4-diolün Sentezi	39
2.4 1,2:3,4-Dioksit-5,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin Sentezi	47
2.5 1,4-Dihidroksi-2,3,9,10-tetrabromo-1,2,3,4-Tetrahidroantresenin CH ₃ ONa ile Tepkimesi, Epoksiantresen Sentezi	53
2.6 Hekzabromotetralinin Metanolle Reaksiyonu, 1,4-Dimetoksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin Sentezi	59
2.7 1,4-Dimetoksi-2,3-dibromo-1,2,3,4-tetrahidroantresenin Sentezi	67
2.8 Dimetoksitetrabromotetralinin Aromatikleştirilmesi	74
2.9 Dimetoksitetrabromotetrahidroantresenin Aromatikleştirilmesi	81

2.10	1,4-Dinitrat-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin Sentezi	91
2.11	1,4-Dinitrat-2,3,9,10-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresenin Sentezi	94
2.12	2,9,10-Trimetoksiantresenin Sentezi.....	98
3	DENEYSEL KISIM.....	101
3.1	Materyaller	101
3.1.1	Çözücüler ve Kimyasal Maddeler.....	101
3.1.2	Saflaştırma	101
3.1.3	Kromatografi Yöntemleri.....	102
3.1.4	Reaksiyon Takibi	102
3.1.5	Tezin Yazımı ve Basımı.....	102
3.1.6	Spektroskopi Yöntemleri	103
3.2	Deneyler	104
3.2.1	Naftalinin Polar Bromlanması	104
3.2.2	Hekzabromotetralinin Gümüş perklorat ile Hidrolizi	105
3.2.3	2,3,9,10-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen-1,4-diolun Sentezi	106
3.2.4	1,2:3,4-Dioksit-5,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin Sentezi	108
3.2.5	1,2,3,4-Diepoksit-9,10-dibromo-1,2,3,4-tetrahidroantresenin Sentezi	109
3.2.6	Hekzabromotetralinin Metoksit Türevlerine Dönüştürülmesi	111
3.2.7	Hekzabromoantresenin Metoksit Türevine Dönüştürülmesi	112
3.2.8	Dimetoksitetrabromotetralinin Aromatikleştirilmesi.....	113
3.2.9	Dimetoksitetrabromotetrahidroantresenin Aromatikleştirilmesi	115
3.2.10	1,4-Dinitrat-2,3,5,8-tetrabromotetralinin Sentezi	117
3.2.11	Hekzabromantresenin Nitrat Türevine Dönüşümü	118
3.2.12	2,9,10-Trimetoksiantresenin Sentezi	119
4	ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	121
	KAYNAKLAR	125
	ÖZGEÇMİŞ	132

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekiller</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 (1R,2S,3R,4S,5,8)-hekzebromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃)	30
2.2 (1R,2R,3R,4S,5,8)-hekzebromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃)	31
2.3 1,4-Dihidroksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/d-aseton).....	36
2.4 1,4-Dihidroksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/d-aseton)	37
2.5 1,4-Dihidroksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin IR spektrumu (KBr)	37
2.6 (2R,3R,9,10)-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen-(1S,4S)-diolun ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/d-DMSO)	41
2.7 (2R,3R,9,10)-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen-(1S,4S)-diolun ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/d-DMSO)	42
2.8 (2R,3R,9,10)-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen-(1S,4S)-diolun IR spektrumu (KBr)	42
2.9 (2R,3R,9,10)-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen-(1R,4S)-diolun ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃ , d-DMSO)	44
2.10 2R,3R,9,10)-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen-(1R,4S)-diolun ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃ , d-DMSO).....	45
2.11 (2R,3R,9,10)-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen-(1R,4S)-diolun IR spektrumu (KBr)	45
2.12 1,2:3,4-dioksit-5,8-dibromonaftalinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃) ..	50
2.13 1,2:3,4-dioksit-5,8-dibromonaftalinin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃) .	51
2.14 1,2:3,4-dioksit-5,8-dibromonaftalinin IR spektrumu (KBr)	51
2.15 1,2:3,4-dioksit-5,8-dibromonaftalinin Mass spektrumu (CI, NH ₃).....	52

2.16	<i>anti</i> -1,2:3,4-dioksit-9,10-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroantresenin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃)	54
2.17	<i>anti</i> -1,2:3,4-dioksit-9,10-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroantresenin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃ , d-DMSO).....	55
2.18	<i>anti</i> -1,2:3,4-dioksit-9,10-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroantresenin IR spektrumu (KBr)	55
2.19	Monoepoksitanantresenin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃).....	57
2.20	Monoepoksitanantresenin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃).....	58
2.21	Monoepoksitanantresenin IR spektrumu (KBr).....	59
2.22	(2R,3S,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃)	61
2.23	(2R,3S,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃)	62
2.24	(2R,3S,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin IR spektrumu (KBr)	62
2.25	(1R,2S,3R,5,8)-Petrabromo-4-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃)	64
2.26	(1R,2S,3R,5,8)-Petrabromo-4-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃)	65
2.27	(1R,2S,3R,5,8)-Petrabromo-4-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin IR spektrumu (KBr)	66
2.28a	(2R,3R,9,10)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroantresenin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃)	69
2.28b	(2R,3R,9,10)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroantresenin kısmi ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃)	70
2.29a	(2R,3R,9,10)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroantresenin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃)	71
2.29b	(2R,3R,9,10)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroantresenin kısmi ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃)	72
2.30	3,5,8-tribromo-1-metoksinaftalinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃)	75
2.31	3,5,8-tribromo-1-metoksinaftalinin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃)	76

2.32	3,5,8-tribromo-1-metoksinaftalinin IR spektrumu (KBr)	77
2.33	1,4-dibromo-5-metoksinaftalinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃).....	78
2.34	1,4-dibromo-5-metoksinaftalinin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃).....	79
2.35	1,4-dibromo-5-metoksi-naftalinin IR spektrumu (KBr)	79
2.36	1-metoksi-3,9,10-tribromoantresenin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃) ...	85
2.37	1-metoksi-3,9,10-tribromoantresenin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃) ..	86
2.38	1-metoksi-3,9,10-tribromoantresenin IR spektrumu (KBr)	87
2.39	1-metoksi-3,9,10-tribromoantresenin Mass spektrumu (EI).....	87
2.40	1-metoksi-2,9,10-tribromoantresenin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃) ...	88
2.41	1-metoksi-2,9,10-tribromoantresenin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃) ..	89
2.42	1-metoksi-2,9,10-tribromoantresenin IR spektrumu (KBr)	90
2.43	1-metoksi-2,9,10-tribromoantresenin Mass spektrumu (CI, NH ₃)	90
2.44	(2S,3R,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-bis-nitroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃)	92
2.45	(2S,3R,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-bis-nitroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃)	93
2.46	(2S,3R,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-bis-nitroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin IR spektrumu (KBr)	93
2.47	2,3,9,10-Tetrabromo-1,4-bis-nitroksi-1,2,3,4-tetrahidroantresenin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃ , d-DMSO).....	96
2.48	2,3,9,10-Tetrabromo-1,4-bis-nitroksi-1,2,3,4-tetrahidroantresenin ¹³ C-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃ , d-DMSO).....	97
2.49	2,3,9,10-Tetrabromo-1,4-bis-nitroksi-1,2,3,4-tetrahidroantresenin IR spektrumu (KBr)	97
2.50	2,9,10-Trimetoksiantresenin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl ₃).....	99
2.51	2,9,10-Trimetoksiantresenin ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl ₃).....	100
2.52	2,9,10-Trimetoksiantresenin IR spektrumu (KBr).....	100

TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
1 Metoksinaftalinlerin Kullanım Alanları.....	7
2.1 Hekzabromürlerin Kararlı Konformasyonlarının Dihedral Açılar İle Etkileşme Sabiti İlişkileri.....	32
2.2 Dihidroksiantersenlerin Deneysel ve Teorik Spektral Değerleri.....	46
2.3 Dimetoksitetrabromotetrahydroantresenin Spektral Değerleri, Dihedral Açılar İle Etkileşme Sabitleri Arasındaki İlişki	73



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Simgeler

- δ : Kimyasal Kayma
J : Etkileşme Sabiti

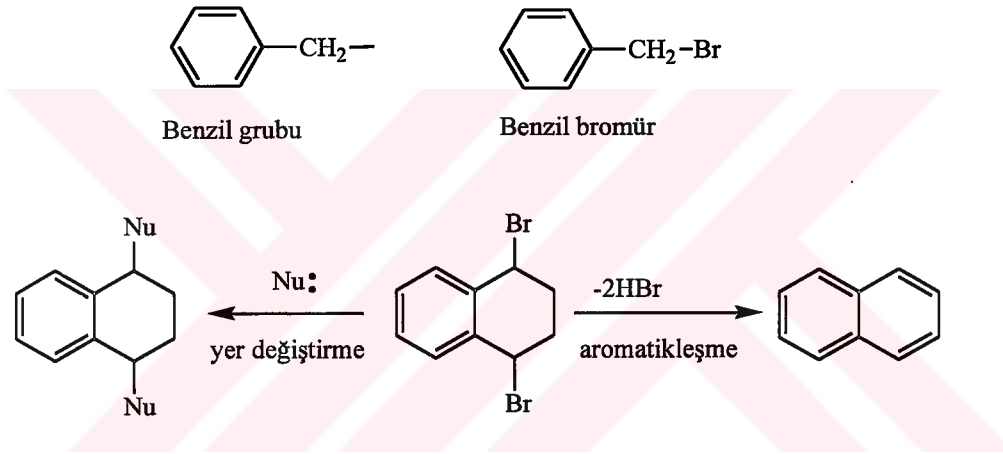
Kısaltmalar

- NBS : N-Bromsüksinimit
MM2 : Moleküler Mekanik
İTK : İnce Tabaka Kromatografisi
NMR : Nükleer Manyetik Resonans
IR : Infrared Spektrofotometre
d : Dublet
dd : Dubletin dubleti
m : Multiplet
t : Triplet
TMS : Tetrametilsilen
DMSO : Dimetil Sülfoksit
UV : Ultraviyole
THF : Tetrahidrofuran
ESR : Elektron spin rezonans
TMN : Tetrametilnaftalin

1. GİRİŞ VE LİTERATÜR ÖZETLERİ

1.1 Benzilik Bromürlerin Reaktivitesi ve Gümüş Tuzları Desteğinde Yer Değiştirme Reaksiyonları

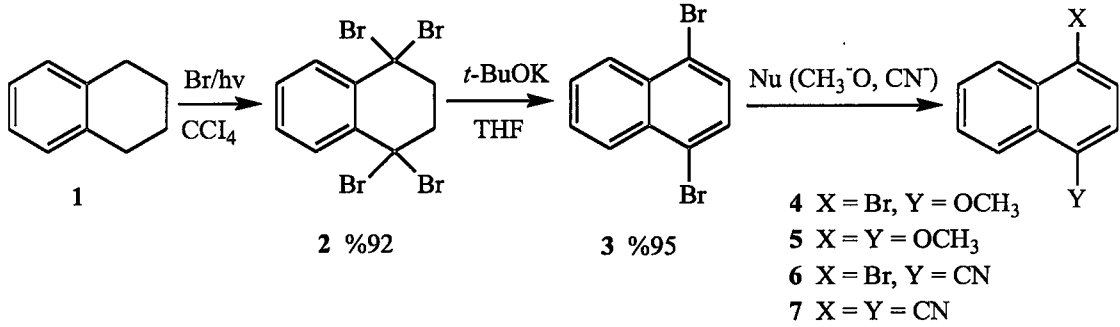
Benzilik bromürler gerek radikalik ve gerekse polar yer değiştirmelere oldukça yüksek reaktivite gösterirler. Benzilik kation yada radikali, rezonansdan dolayı oldukça kararlılık kazandığından süstitüsyon reaksiyonları kolayca gerçekleşir. Ayrıca benzilik bromürler bir halkada yer aldığında, HBr ayrılması ile aromatik ürünler elde edilebilir.



Benzilik pozisyonda brom türevleri oluşturmak için NBS yaygın olarak kullanılmaktadır (Walling et. al., 1963). Bu amaçla brom molekülünün kullanımı son derece sınırlıdır. Son zamanlarda grubumuzda geliştirilen ve genelleştirilebilecek bir yolla benzilik pozisyonda çift bromlama için uygun bir metot geliştirildi.

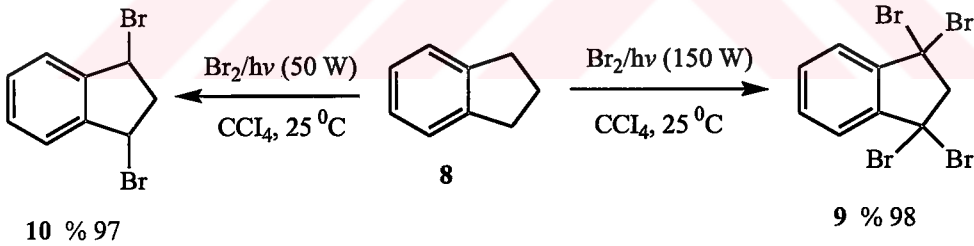
Tetralin 1'in daldırmalı tip dahili ışıklı (projektör lambası, 250 W) fotoreaktörde bromlanması sonucu 1,1,4,4-tetrabromotetrahidronaftalin 2 %92 verimle elde edildi. Tetrabromürün potasyum tert-butoksit ile HBr ayrılmasına tabi tutulması ile 1,4-dibromnaftalin 3 tek ürün halinde (% 95) elde edildi (Şema 1). Nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları ile siyan ve metoksit türevlerine dönüştürülen 1,4-dibromnaftalinin, 1,4-

disubstitüe naftalin türevleri için önemli bir çıkış bileşiği olduğu gösterildi (Çakmak, et.al., 2000).



Şema 1

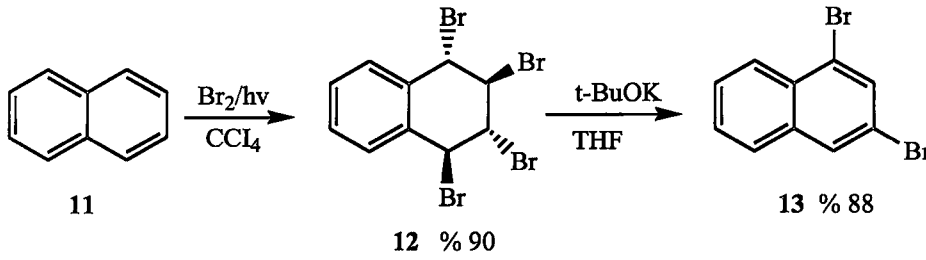
Bir hidroaromatik bileşik olan indan 8'de benzer metotla benzilik pozisyonları kolayca ve etkili bir şekilde bromlanarak 1,3-dibromindan 10 ve 1,1,3,3-tetrabromindan 9 bileşikleri kantitatif verimle elde edildi ve bromoindanlar için yeni uygun sentez metotları geliştirildi (Tutar,1999) (Şema 2).



Şema 2

Aynı fotobrominasyon metodunun benzenoid aromatikler için de etkili brom katılma metodu olarak kullanılabileceği naftalin 11'den % 90 verimle tetrabromotetrahidronaftalin 12 (1,2,3,4-tetrabromotetralin) eldesi ile gösterildi (Çakmak,1999). İlgili tetrabromürden HBr ayrılması sonucu 1,3-dibromnaftalin 13 eldesi için uygun bir metot geliştirildi (Şema 3). Bu çalışmalar, sekonder ürün(ler)in oluşumunun ve polar katılmanın önlenmesi için ayarlanması gereken parametrelerin yoğun ışın temini

(projeksiyon lambası ile dahili ışınlama), apolar ortam (CCl_4), nisbeten aşağı sıcaklık ve brom reaktifinin derişik olarak kullanılması gibi unsurlar olduğu görülmüştür. İlgili metot 1-Bromonaftalin ve bifenilen moleküllerinin bromlanmasında kullanılmış, etkili brom katılması yanında ürünlerin seçici olarak oluşması ile metodun geliştirilebileceği görülmüştür. Böylece genel kanının aksine aromatik hidrokarbonlar da olefinler gibi katılma ürünleri oluşturacağı kanaatine varılmıştır.

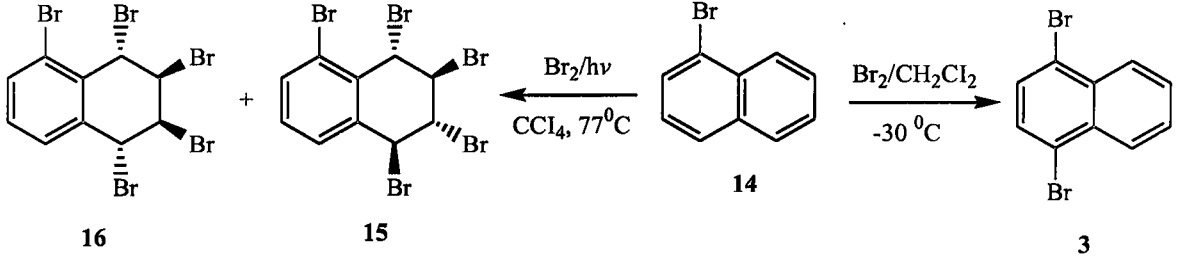


Şema 3

Aromatik bileşiklerin elementel brom ile bromlanması bilinen bir metottur. Aromatik bromlama katalizör gerektirir ve genelde tepkimeler ürün karışımı ile sonuçlanır. Benzenoid aromatiklerin mono halojenlenmesi benzenin aksine katalizörsüz yürüyebilir. Fakat ileri halojenleme katalizör ile gerçekleşebilmektedir. Birkaç reaksiyon basamağından sonra broma karşı reaktivite azaldığından bromonaftalin türevlerinin sentezi sınırlıdır. Birçok halonaftalin türevleri, süstitüe naftalin türevlerinden (amino, nitro, sulfo, trimetilsilen gibi) sentezlenmektedir.

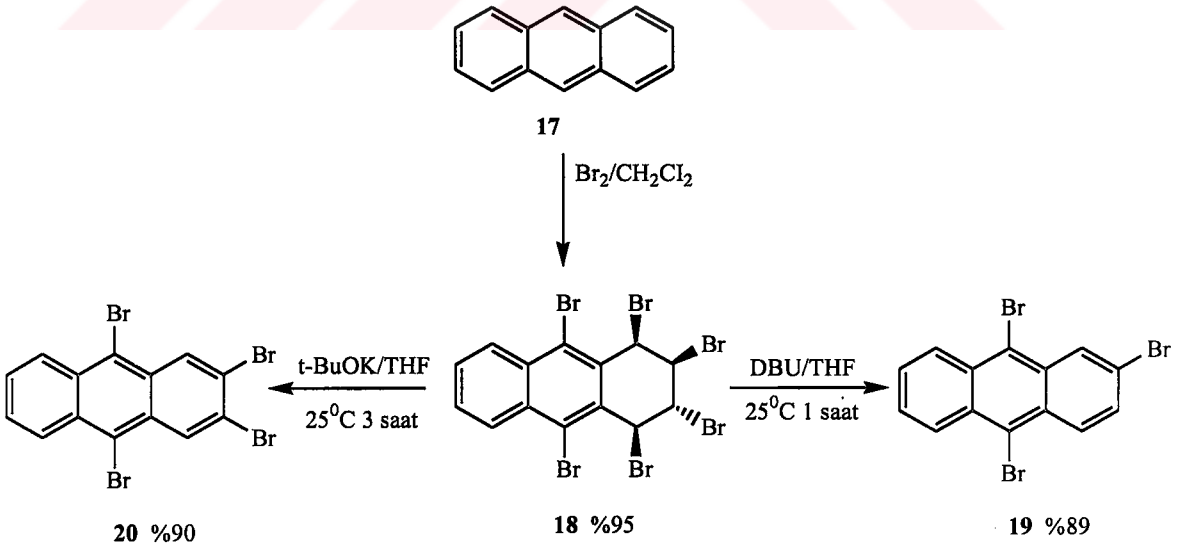
Çakmak ve grubu (2002) 1-bromnaftalinin 1.14 bromlaması üzerine bir dizi çalışma yapmıştır. Bu molekülün metilen klorür içinde $-15\text{ }^\circ\text{C}$ de ve karanlıkta yapılan reaksiyonları substrat-çözücü molar oranının 1:100 olması halinde reaksiyonun 9 günde tamamlandığı görülmüştür. Halbuki oranın 1:15 olması durumunda ise reaksiyon süresinin oldukça kısalarak 30 saate indiği gözlenmiştir. Aynı reaksiyonun CHCl_3 içinde aynı sonucu verirken CCl_4 'de reaksiyonun durduğu gözlenmiştir. Bu gözlem reaksiyonun polar ortamda elektrofilik brom atomu üzerinden yürüdüğünü göstermektedir. Bu çalışmalar aromatik hidrokarbonların katalizör kullanmaksızın moleküler bromla etkili bir şekilde

bromlanabileceğini ortaya koyduğu gibi, uzun süren reaksiyon süresini substrat-çözücü oranının düşük tutulması ile dramatik bir şekilde kısaltılabileceğini göstermiştir (Şema 4).



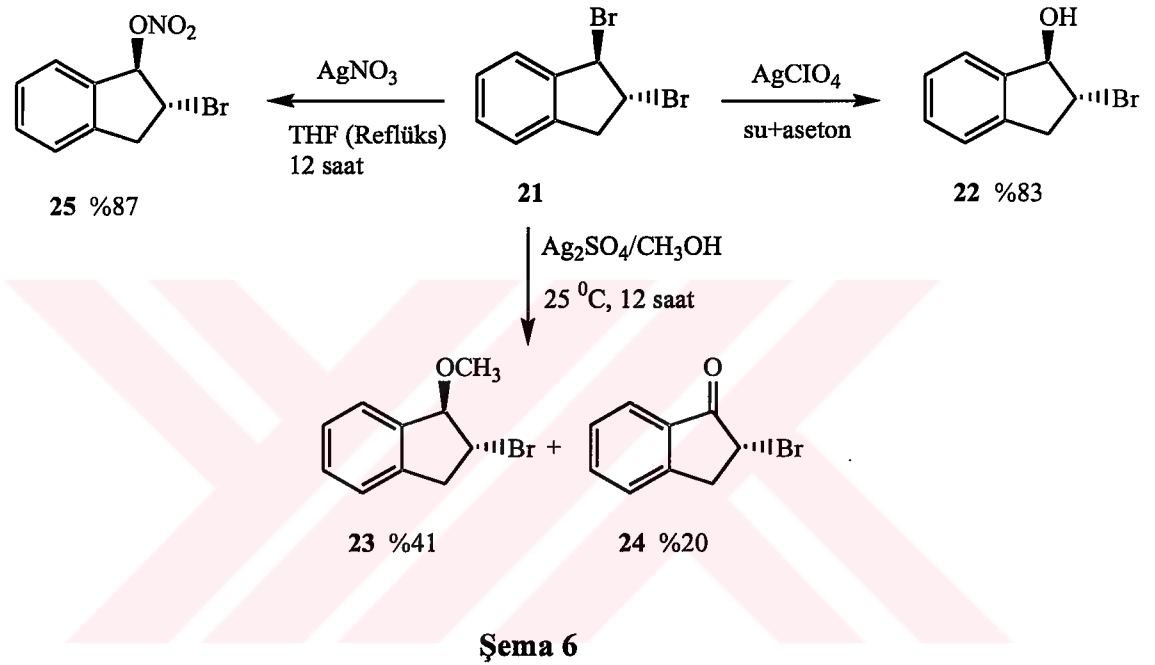
Şema 4

Bu sonucun diğer aromatik hidrokarbonlara da genelleştirilebileceği, antresen 17'nin yine aynı metotla bromlanması tek kademede heksabromotetrahydroantresen 18'in oluşumu göstermiştir. Reaksiyonda önce 9,10-dibromantresen oluşmakta, daha sonra dibromoantresene normal brom katılarak heksabromür 18'i oluşturmaktadır. Heksabromür 18'in DBU ile etkileştirilmesi, tribromantresen 19'u verirken ilgili molekül 18'in t-BuOK ile tepkimesinden tetrabromoantresen 20 elde edilmiştir (Tutar, 1999) (Şema 5).

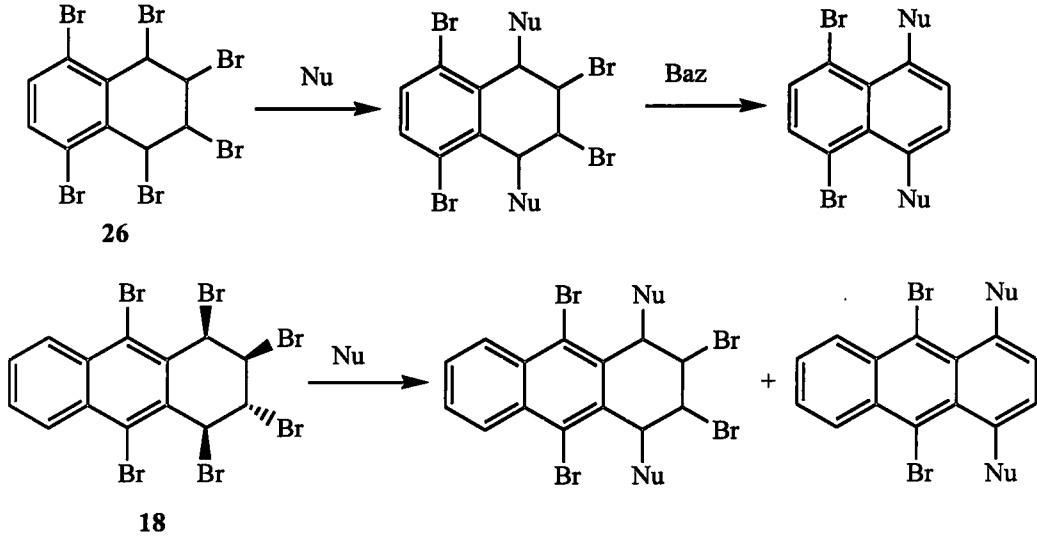


Şema 5

Grubumuzda indan bromür **21** üzerine yapılan çalışmalar bu yapıların gümüş tuzları eşliğinde kolayca nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları vereceğini göstermiştir. Gümüş perklorat eşliğinde sulu ortamda hidroliz ürünü **22**, metanol ortamında metoksi türevi **23** ve keton türevi **24** elde edilmiştir. Aprotik çözücü (THF) ortamında gümüş nitratla yapılan reaksiyonda ise nitrat türevi **25** oluşmuştur (Şema 6). Son reaksiyonun ilginç tarafı AgNO_3 da nitratın nükleofilik olarak davranmasıdır (Tutar, 1999).



1,4-dibromonaftalin 3'ün bromlanması ile elde edilmesi beklenen heksabromtetralin **26** ve antresenin bromlanmasıyla oluşan heksabromtetrahydroantresen **18** moleküllerinin benzilik bromürlerinden dolayı bu pozisyonlar nükleofillerle yer değiştirebilir. Daha sonra yapılacak HBr ayrılması ile dört sübstitüent bağlı aromatik yapılara ulaşılabilir. Şema 7'de gösterildiği gibi başka metotlarla kolayca ulaşılamayacak naftalin ve antresen türevleri sentezlenebilir.



Nu = OH⁻, OCH₃⁻, CN⁻, ONO₂⁻, RO⁻, RS⁻, R₃N⁻ vd

Şema 7

1.1.1 Metoksinaftalinler ve Reaksiyonları

Aromatik halkalara oksijenli sübstitüentlerin direk olarak bağlanma metodları oldukça sınırlıdır. Klasik olarak, arildiazonyum tuzlarının hidrolizi, arilsulfonik asidin alkali etkileşmesi, aromatik alkollerin persulfat yükseltgenmesi, Dakin tepkimesi, aril aldehit ve ketonların Bayer-Villiger yükseltgenmesi metodları ile oksijenli sübstitüentler aromatik halkaya bağlanabilmektedir. Son zamanlarda ise, Aril organometalik, peroksit ve levis asit, kobalt (III) trifloroasetat ile yükseltgenme, hidrojen peroksit ve süper asit metodları kullanılmaktadır. Bu metodların birçoğunun veriminin düşük olması, tepkime basamaklarının fazla olması, ileri yükseltgenme problemlerinin olması sentetik önemlerini azaltmaktadır (Dolson,1981). Anodik yükseltgenme metodu ile metoksinaftalinlerin sentezi için, yapıda metoksit grubunun gerekmesi ve ayrıca karışım ürünlerinin oluşması bu metodun sentetik önemini azaltmaktadır.

Buna karşın, bromnaftalin türevleri, nükleofilik sübstitüsyon yoluyla katalizör eşliğinde çok daha etkin metoksinaftalin sentez yolunu sunmaktadır (Çakmak, 2000).

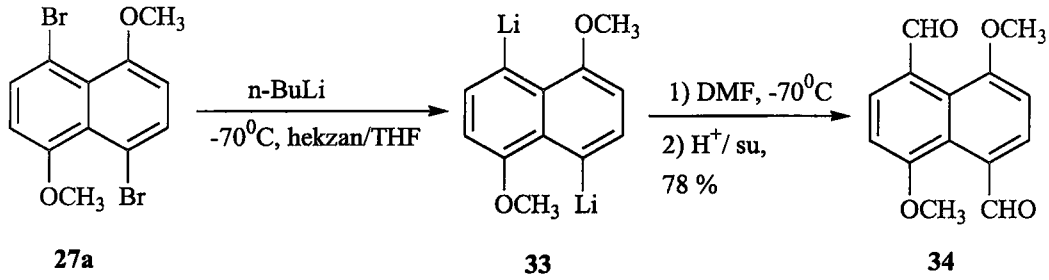
Metoksinaftalinler yüksek reaktivitelerinden dolayı sentetik öneme sahip birçok reaksiyon verebilirler. İlgili moleküllere Karben katılmasıyla 7'li halka **28** oluşur. Ayrıca metoksinaftalinler d6n6r 6zellik g6stermeleriyle iletken molek6l olarak kullanılabilmekte ve aksept6rlerle iletken 6zellik g6sterebilen y6k transfer kompleksi **29** oluştururlar. Ayrıca bu molek6ller floresans 6zellik g6sterdiği gibi (Ihmels, 2000) biyolojik olarak da 6nem taşımaktadırlar (Cerniglia, et.al.,1994). Bu molek6lleri asetilleme ile sentetik 6nemi olan yapılarla ulaşılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1 Metoksinaftalinlerin Kullanım Alanları

S6bstrat	6r6nler	Literat6r
<p>27</p>	<p>28</p>	(Sato,1976)
<p>27</p>	<p>29</p>	(El-Kemary,1996)
<p>30</p>	<p>31</p>	(Carvini, 1982)
<p>30</p>	<p>32</p>	(Ruiz, 1996)

TFFA = Trifloroasetilanhidrit

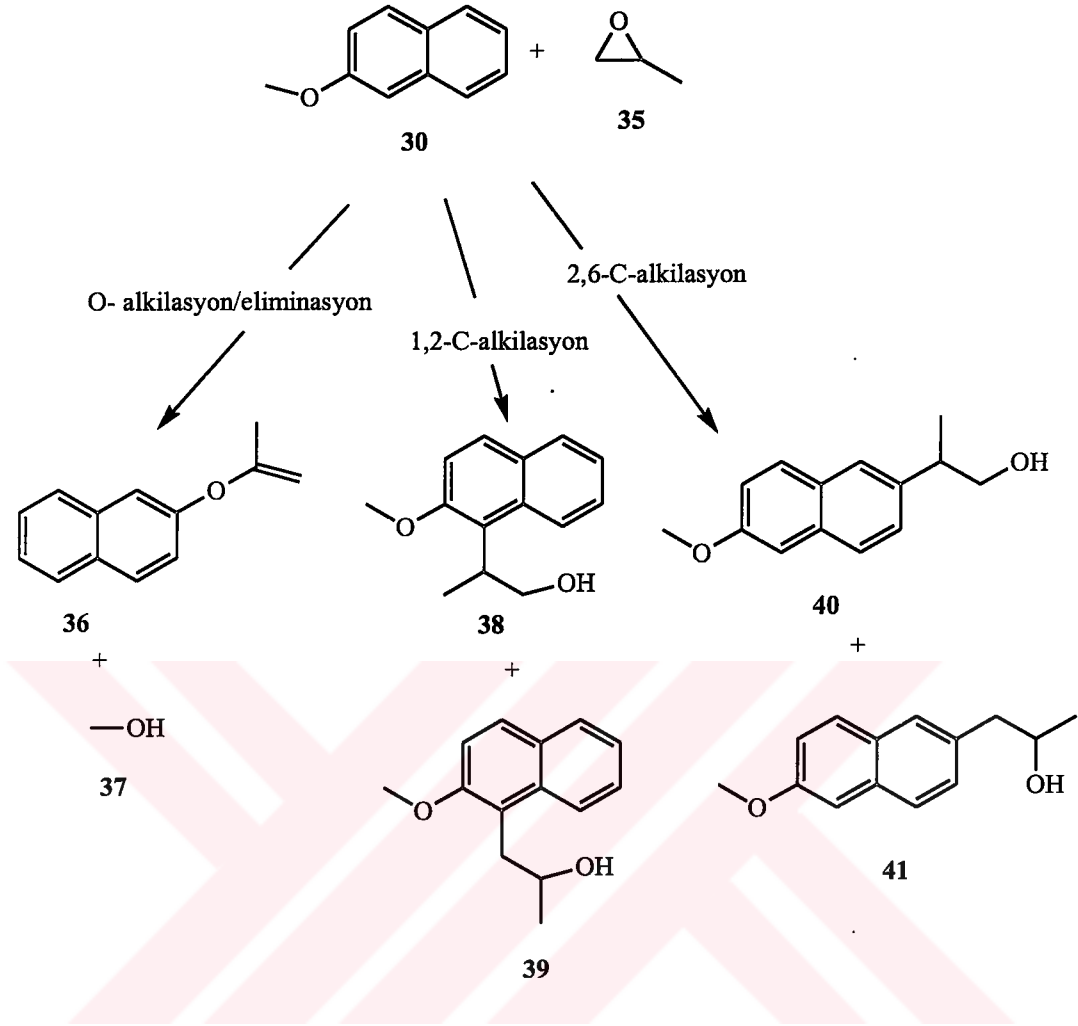
Metoksinaftalinler donör özellikleri (Bryce, et.al., 1996) ile elektrofillerle çok daha etkin reaksiyon verebilirler. Sylvester-Hvid ve grubu (1993) iletken katı moleküllerin araştırılması ile bağlantılı olarak 4,8-dimetoksinaftalin-1,5-dikarbaldehit **34**'ün sentezini başardı. Bu amaçla 4,8-dibromo-1,5-dimetoksinaftalin **27** brom-lityum değişim reaksiyonundan oluşan 4,8-dilithyo-1,5-dimetoksinaftalin **33** DMF ile etkileştirildi (Şema 8).



Şema 8

1.1.2 Metoksinaftalinin Alkilleme Reaksiyonları

Moleküler elek içeren titanyum ve zirkonyum, 2-metoksinaftalinin (2-MN) **30** propilen oksit (PO) **35** ile alkilenmesi için aktif katalizördür. Alkilleme reaksiyonunun başlaması için sıcaklığın 423 K 'in üzerinde olması gerekmektedir. *O*-alkilli ürün **36**, *C*-alkilli ürünler 1-(2-metoksi-1-naftil)-2-propanol **39**, 2-(2-metoksi-1-naftil) propanol **38**, 1-(6-metoksi-2-naftil)-2-propanol **41** ve 2-(6-metoksi-2-naftil) propanol **40**'dir (Şema 9) (Brait, 2000).



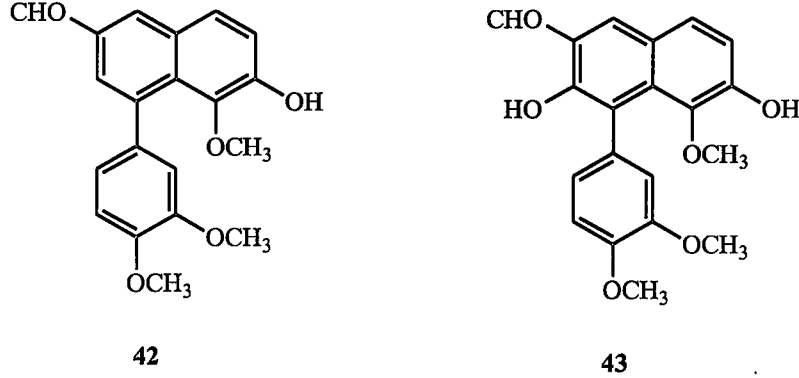
Şema 9

1.1.3 Bitkilerden İzole Edilen Metoksinaftalin Türevleri

Naftalin metoksi türevleri doğal olarak bitkilerde de bulunmaktadır. Özellikle tedavi amaçlı kullanılan bitkilerde yaygın olarak bulunması bu moleküllerin farmakolojik önemini arttırmaktadır.

Naftalinin metoksit türevlerinden Vitrofolal A 42 ve Vitrofolal B 43 molekülleri, *Verbenaceae* familyasından olan *Vitex rotundifolia* (hayıt) bitkisinden izole edilerek

karakterize edildi. Bu bitki Doğu Asya sahillerinde yetişmekte ve tohumları Japonya'da baş ağrısı ilacı olarak kullanıldığı gibi Çin'de halk ilacının ham maddesi olarak tüketilmektedir (Kawazoe, 1999) (Şema 10).



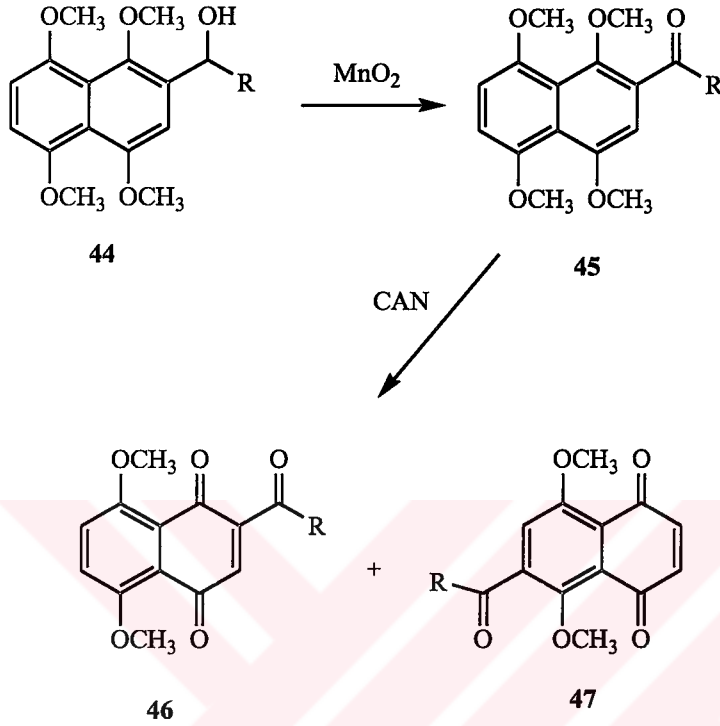
Şema 10

1.1.4 Naftakinonlar ve Antrakinonlar

Biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri ile ilgi odağı olan naftakinon türevleri doğada geniş bir alana yayılmıştır (Thompson, 1971). Son zamanlarda bazı naftakinonlar *Boraginaceae* familyasının değişik türlerinden izole edildi. Özellikle iki enantiomerik boyar madde olan ve biyolojik önemi olan alkannin ve shikonin sırasıyla *Alkanna tinctoria* (hava cıva) ve *Lithospermum erythrorhizon* bitkilerinden ekstrakte edildi (Papageorgious, 1999). Asırlarca naftakinonlar boya hammaddesi, ağrı kesici, ateş düşürücü, antibakteriyal olarak bilinmektedir (Papageorgius,1978, You, 1998). Farmakolojik bakımından, etki mekanizması Topoizomeraz enziminin inhibitörünü ihtiva ettiği görülmektedir (Kyongup, 1977, Pindur, 1988).

Metoksi naftalin türevlerinden başlanarak 2- veya 6-asetil-5,8-dimetoksi-1,4-naftakinon (DMNQ) türevleri sentezlenerek DNA topoizomeraz üzerindeki inhibitör etkisinin olduğu ve saytoksit (hücre içi zehir) özelliğe sahip olduğu ortaya konmuştur. 2-veya 6-asetil-DMNQ türevlerinin sentezi için çıkış bileşiği olan 2-(1-hidroksil)-TMN türevleri 44 MnO_2 ile 2-asetil-TMN türevlerine 45 dönüştürüldü. Daha sonra bu türev

çeryum (IV) amonyum nitrat (CAN) ile yükseltgenerek 2- ve 6-asetil-DMNQ türevleri **46**, **47** elde edildi (Şema 11) (Song, 2000).

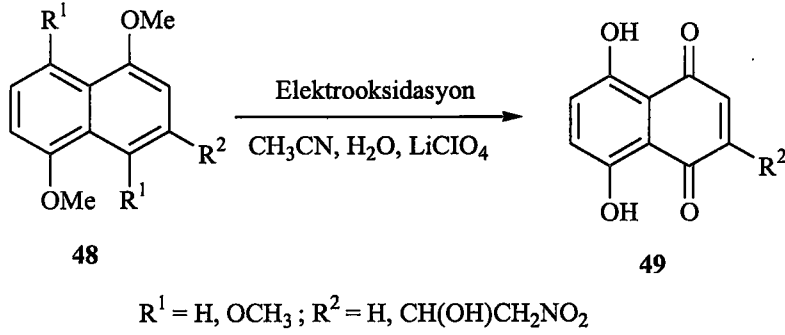


R; H, metil, etil, propil, butil, pentil, heksil, heptil, oktil, nonil, dekil ve dodekil

CAN : Ceryum (IV) amonyum nitrat
 DMNQ : 5,8-dimetoksi-1,4-naftakinon
 TOPO I : DNA topoizomeraz

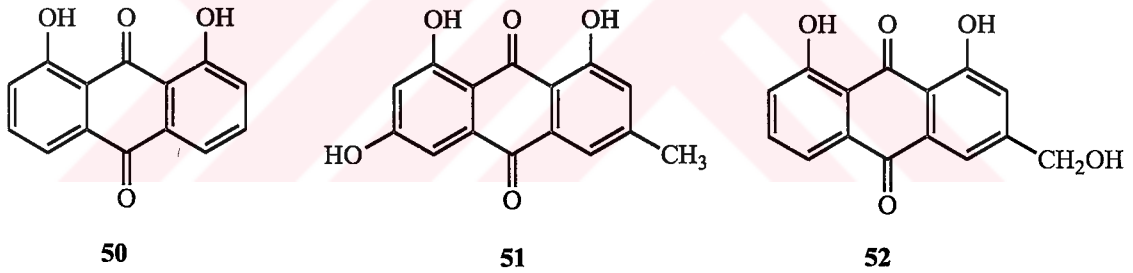
Şema 11

Naftakinonlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada Menegazzo ve grubu (2000), elektrokimyasal oksidasyon metotunu kullanarak metoksinaftalin **48**'lerden 5,8-dihidroksi-2-(1-hidroksi-2-nitroetil)-1,4-naftakinon gibi Topo I inhibitör özelliği olan yeni peptit-naftakinon yapılarını **49** sentezledi (Şema 12).



Şema 12

Antresen türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda, 1,8-dihidroksiantrakinonlardan dantron **50**, emodin **51** ve aloe-emodin **52** antitumör özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Mueller, 1996) (Şema 13). Yaygın olarak kullanılan antriklin türlerinin antikanser ilaçları, antikinon yapısından elde edilmektedir (Mueller, 1999).

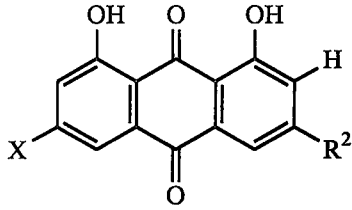


Şema 13

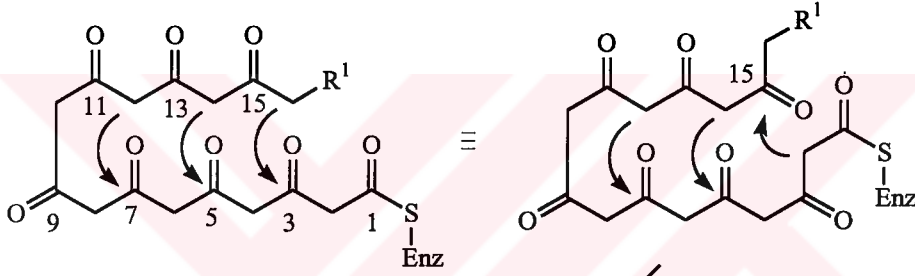
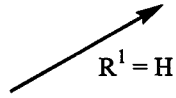
Kinonların farklı türlerinden olan dihidroksi ve trihidroksiantrakinon doğal ve sentetik olarak değişik kaynaklardan izole edildiler. Chrysophanol **53**, aloemodin **52**, rhein **54**, emodin **51**, physcion **55** aleo-saponarins (**56a** ve **57b**), laccaic asit D **58**, çıkış birimi olarak asetil grubu olan oktakeditten biyosentetik olarak elde edildi. Biyosentez esnasında zincirin son grubu değişikliğe uğrar ve oksijenli grup oktakeditin 9 pozisyonundan ayrılır (Şema 14). Biyosentezin aksine, birçok başarılı kinon sentezi Diels-Alder veya Friedel-Craft reaksiyonları ile gerçekleştirilmektedir. Biyolojik ve yapay sentez

arasındaki metot seçiminin bir nedeni temel şartlarda kinonların kararsız olmalarındandır (Uno, 2001).

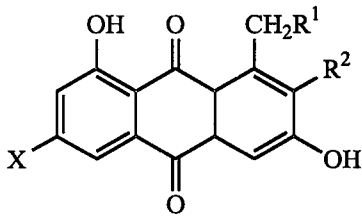
1,8-Dihidroksi- ve 1,3,8-trihidroksi-9,10-antrakinonlar



- 53 : X = H; R² = Me
 52 : X = H, R² = CH₂OH
 54 : X = H, R² = CO₂H
 51 : X = OH, R² = Me
 55 : X = OMe, R² = Me



1,6-Dihidroksi ve 1,3,6-trihidroksi-9,10-antrakinonlar

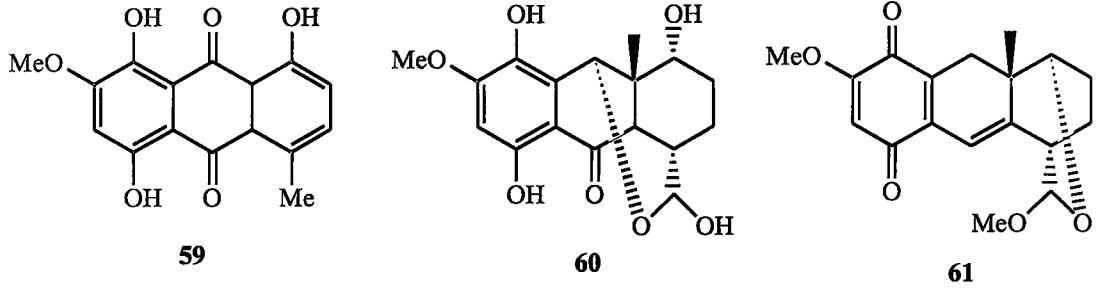


- 56 a : X = H, R¹ = H, R² = CO₂Me
 57 b : X = H, R¹ = H, R² = H
 58 : X = OH, R¹ = H, R² = CO₂H

Şema 14

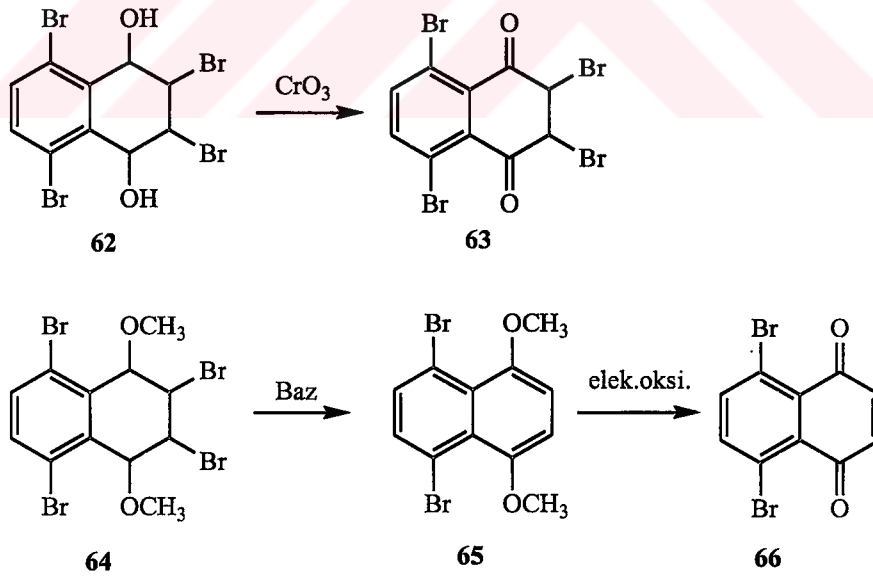
Antrakinonlar bitkilerin yapısında doğal olarak da bulunurlar. Boraginaceae familyasından olan *Auxemma oncocalyx* bitkisinden auxenon 59, oncocalyxonol 60 ve

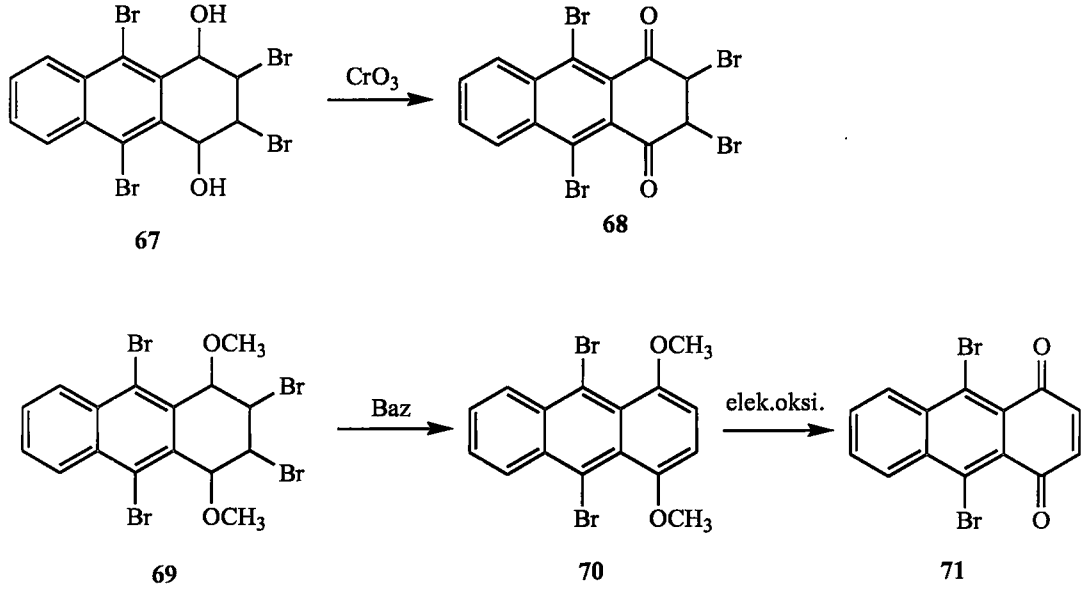
auxemin **61** isminde kinon grubu ihtiva eden üç antresen türevi sentezlenmiştir (Marques et.al., 2000) (Şema 15).



Şema 15

Bu çalışmada sentezi hedeflenen 1,4-dihidroksi ve 1,4-dimetoksi ürünleri şema 1.16'da gösterildiği gibi naftakinon ve antrakinon için çıkış bileşiği konumundadırlar. Ayrıca brom atomları molekülleri çok yönlü fonksiyonel hale getirmektedir (Şema 16).





Şema 16

Metoksinaftalinlerin aksine metoksiantresenin sentezi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı kalmaktadır.

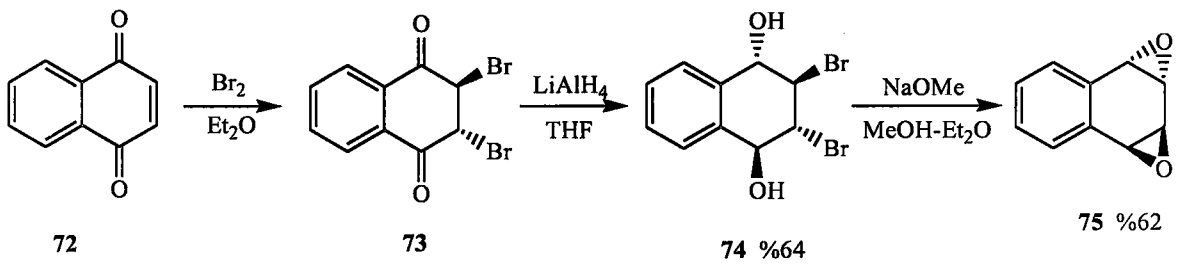
Çok halkali arenlerden olan antresen, düşük iyonlaşma potansiyeline sahiptir. Yük transfer komplekslerinde çok iyi π -elektron donör olarak davranır ve katyonlara kolaylıkla dönüşebilir. Redoks davranışları kapsamlı çalışmalara konu olmuştur (Matsuura, 1997).

9,10-Dimetoksi-ve 9-siyano-10-metoksiantrasetenin tetra-n-butilamonyum perklorat içeren benzonitrilde halkalı voltometre ve ESR spektroskopisi kullanılarak platin elektrot üzerinde elektro-oksidasyon davranışı incelendi. Bu iki bileşiğin elektro-oksidasyonunda ana ürün olarak antrakinin elde edilmiştir (Özyörük, 1987).

1.1.5 Hidroksit ve Epoksiarenler ve DNA Mutasyonu

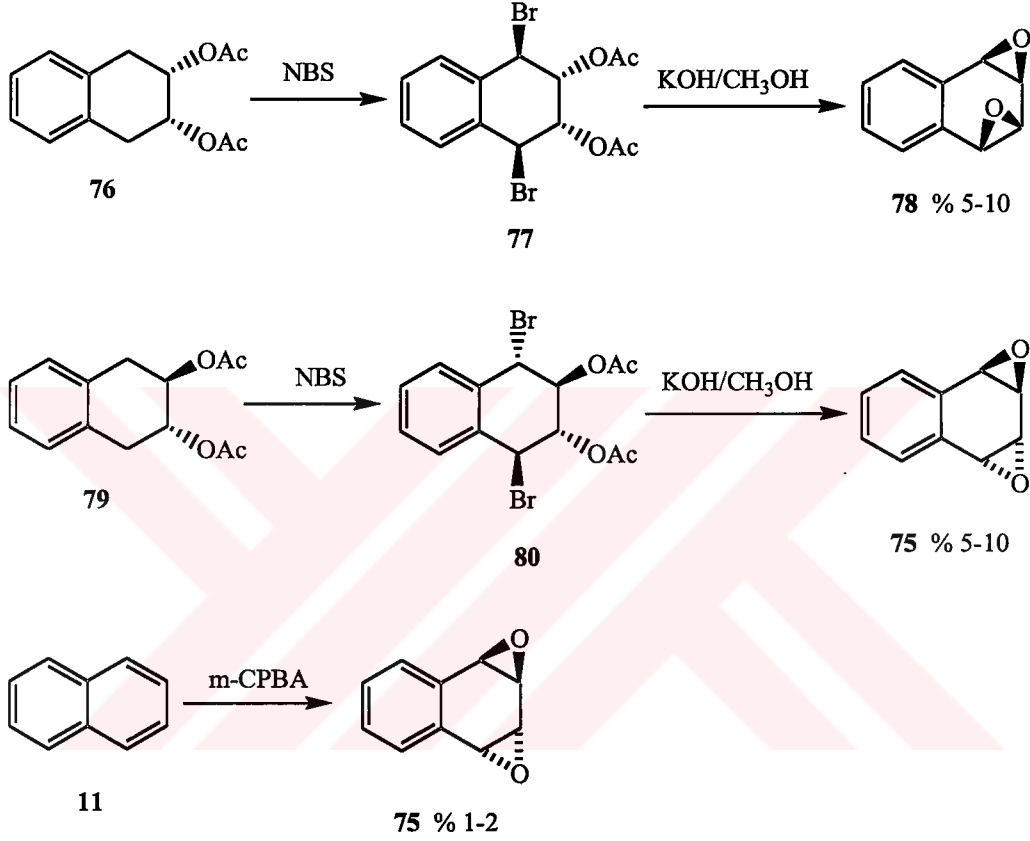
Naftalin ve antresen gibi çok halkalı aromatik hidrokarbonlar memeli canlıların metabolizmasında ilk basamakta monoepoksit türevleri oluşur. Oluşan epoksitler daha sonra *trans*-dihidrodiol ve fenol gibi metabolitlere dönüşür. Fareler üzerine yapılan çalışmalar (*in vivo*), naftalinin metabolizmasında ara ürün olarak antinaftalin 1,2:3,4-dioksitin oluştuğunu göstermiştir (Koreda, 1981). Dihidrodioller ve epoksitler kanserojen çok halkalı aromatik hidrokarbonların aktif şekli olarak bilinir. Bu elektrofilik metabolitler hücrel DNA ile kovalent bağ oluşturarak önce mutasyona sonrada tümöre neden olurlar (Kumar, 1998).

İlgili yapıların mutasyona yol açması, etkilerin kaynağının ve dönüşüm mekanizmalarının aydınlatılması için çok halkalı arenlerin hidroksi ve epoksi türevleri üzerinde yoğun çalışmalara neden oldu. Aromatik polisiklik hidrokarbonların metabolizmasında oluşan ürünler ve mekanizmalarının aydınlatılması için naftalin diepoksidin reaksiyonları incelendi. 1,4-naftakinon 72'dan rasemik *trans* diol dibromür 74 (64 %) elde edildi. 1,4-naftakinonun Et₂O'de aşırı brom ile etkileştirilmesi sonucu oluşan kararsız *trans*-2,3-dibromür 73 THF içerisinde LiAlH₄ ile indirgenmesi sonucu *trans*-dioldibromür 74 elde edildi. Elde edilen dioldibromür 74 MeOH-Et₂O çözücü ortamında NaOMe ile etkileştirilmesi sonucu (oda sıcaklığı, 6 saat) *anti*-naftalin 1,2:3,4-dioksit 75 elde edildi (Şema 17).



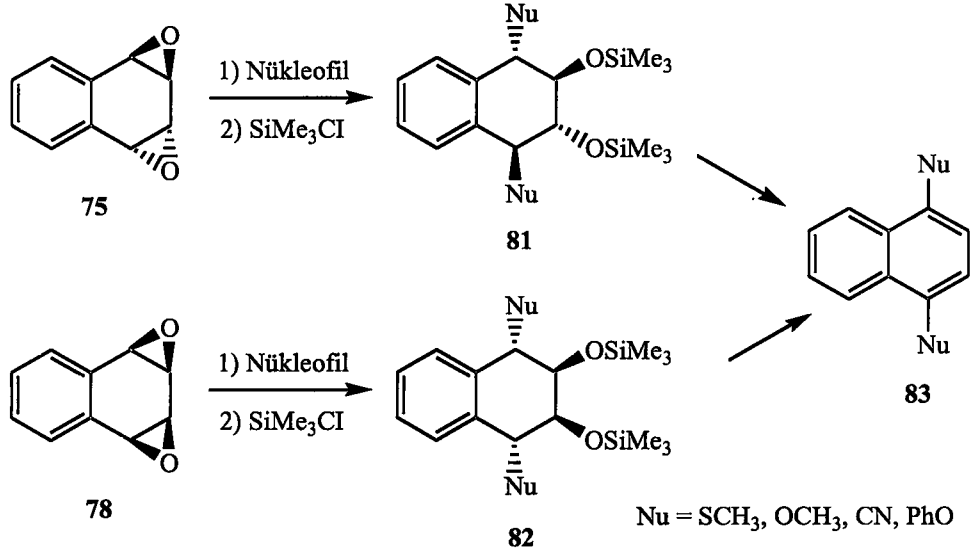
Şema 17

Dioksit sentezi için çıkış bileşiği olarak bisbromoasetat kullanıldığında *sin* **78** ve *anti* **75** diepoksitler düşük verimle (% 5-10) oluşurken naftalin **11**'in metakloroperbenzoik asit ile tepkimesinden de *antiepoksit*naftalin **75** (% 1-2) elde edilmiştir (Şema 18) (Vogel, 1975).



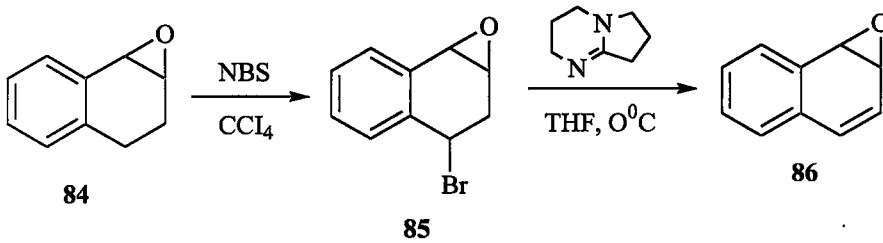
Şema 18

Anti ve *sin*-1,2,3,4-naftalin-dioksitlerin çeşitli nükleofillerle reaksiyonları incelenmiş, nükleofillerin çoğunlukla C-1 ve C-4 pozisyonlarına bağlanan ürünler elde edilmiştir. Bu çalışmalarla, canlı vücutlarında naftalin metabolizmasına ışık tutan bilgilere ulaşılırken, diğer taraftan oluşan ürünlerin ısıtılması veya bazla etkileştirilmesi ile başka yollarla sentezi zor olan türevler için sentez metotları geliştirilmiştir (Şema 19) (Tsang et.al., 1982).



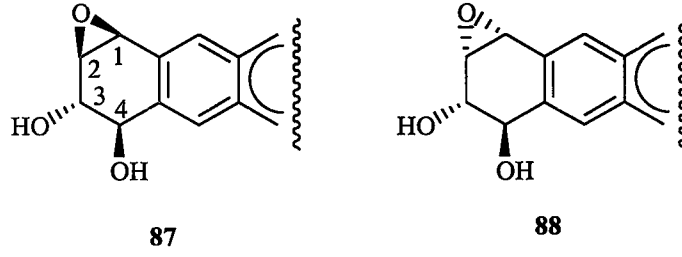
Şema 19

1,2-dihidronaftalinoksit **84** *N*-bromosuksinimid ile tepkimesinden elde edilen bromür **85**'in 1,5-diazobisiklo [4,3,0]-non-5-en bazı ile etkileştirilmesiyle (0 °C, THF) istenilen 1,2-naftalinoksit **86** elde edildi (Vogel, 1968) (Şema 20). Naftalin monoksitin enzimler tarafından tüketildiğinin belirlenmesi ve benzen dioksitin mikroorganizmaların metaboliti olması, doğal olarak naftalin oksitlerin oluşabileceğini göstermektedir (Vogel,1976).



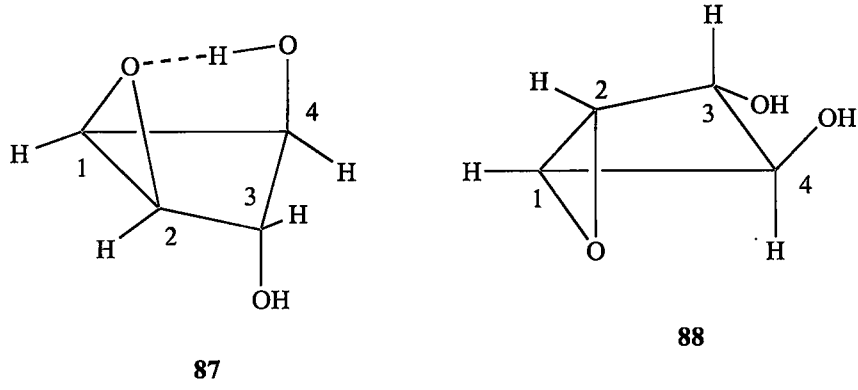
Şema 20

1,2-Epoksit içeren aromatik hidrokarbonlar üzerinde bir diğer çalışma yapan Hulbert (1975) 1,2-epoksit-3,4-dihidroksitetrahidronaftalin izomer grubu içeren moleküllerin steriokimyasal özelliklerini ortaya koydu (Şema 21).



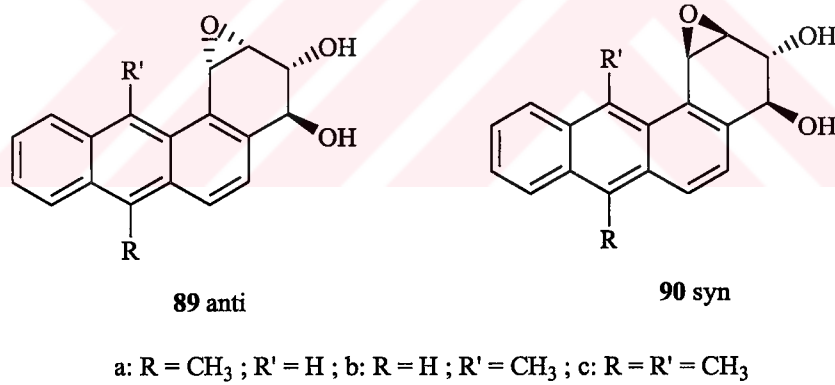
Şema 21

Benzo(α)piren ve benz (α)antresenin metabolitleri iki belirgin kanserojen yapılarıdır. Bu yapılar 1,2-epoksit-3,4-dihidroksi-tetrahidronaftalin grubu içermektedir. Bu grup; hidrokarbondan aren oksitlerin oluşması, enzimatik halka açılımı ile epoksitin diole dönüşmesi ve ikinci epoksitleme ile meydana gelmektedir. İlk oluşan aren oksit trans şeklinde açıldığından benzer metabolitler için sadece iki geometrik izomer mümkün olur (Şema 22). "Metabolizma sonucu elektrofilik yapı kazanan kimyasal kanserojenler, DNA üzerindeki nükleofil gruplarla kovalent bağ yapacak şekilde reaksiyona girerler." Kabul gören teoriye göre nükleofillere karşı **87**'nin kimyasal reaktivitesi **88**'dan daha fazla olacaktır. İzomer **87**'de OH'ın sin (4 nolu karbona bağlı OH) konumu, epoksit halkasının açılmasına yardım eder ve hidrojen bağı oluşturduğundan nükleofilin reaktivitesini güçlendirir. Ayrıca **87** yapısında OH grubu iyon çifti oluşmasına katkı sağlamakta ve DNA ile reaksiyon için uygun elektrofilik karakter sağlamaktadır (*in vivo*). Her iki izomer iki konformasyon ortaya koymakta olup yalnızca bir şekli ağırlıkta bulunur. Epoksit **87**'de OH grupları aksiyal konumdayken **88**'de ekvatoryal konumdadır. İzomer **87**'de 4-OH grubu epoksit ile hidrojen bağı yapmakta ve bu bağ, C-O bağlarını zayıflatmakta ve C₁ ile C₂ karbonlarına nükleofilik saldırıyı kolaylaştırmaktadır.



Şema 22

7 ve 12 konumlarında metil bağlı benz[*a*]antresen bileşiği kanserojen potansiyeli bulunan çok halkalı aromatik bileşik olarak bilinir. Mikrosomal enzim tarafından yüksek tümör özellik taşıyan diol epoksit metabolitlerine aktive edildiklerinde DNA ile kovalent bağ yaparak mutasyona sebep olmaktadır (Şema 23).

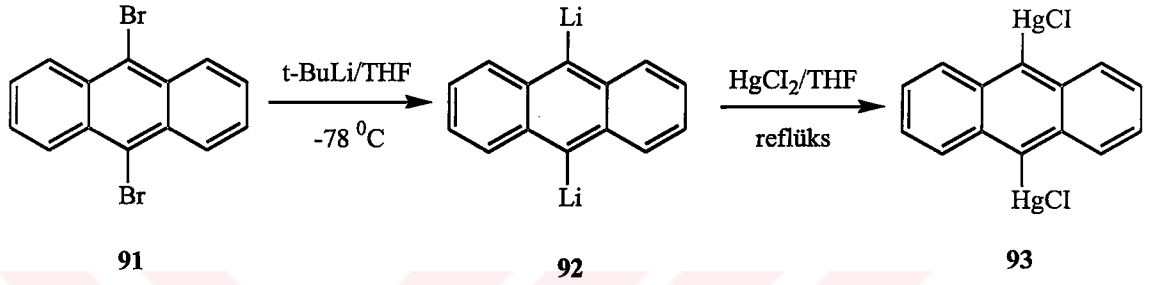


Şema 23

DMBA *syn* diol epoksit **90c** DNA'daki deoksiadenosin artıklarına seçici olarak bağlanmakta ve mutajenik çalışmalar bu bileşiğin AT (adenin-timin)'i TA dönüştürerek mutasyonuna sebep olduğunu göstermektedir (Harvey, et.al., 1997).

1.1.6 Antresenin Aminolu ve Cıvalı Türevleri

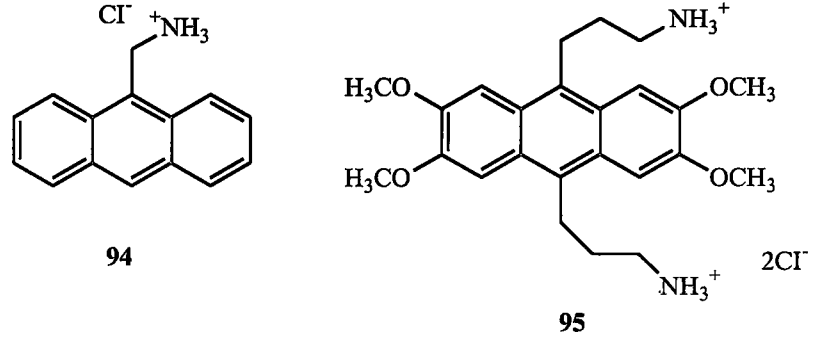
Katı halde, bromantresen **91**'den çıkılarak elde edilen cıva antresen bileşiği **93** elektronca zengin gruplar ile bağ oluşturur ve böylece $Hg\cdots O$, $Hg\cdots N$, $Hg\cdots S$ ve $Hg\cdots X$ (X = halojen) etkileşimleri ortaya çıkar (Tschinkl, et. al., 1999) (Şema 24).



Şema 24

1,8-dikloroantresen Fe ve Al metalleri ile kompleks oluşturmakta ve bu kompleksler çok elektronlu redoks reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmaktadır (Benites, 1999).

DNA'yı değiştiren ajanlar için antresen türevleri ilgi çekmektedir. 9-Aminometilantresen **94** sentetik ve doğal DNA'ya yüksek bir ilgi ile bağlanmaktadır. Molekülde pozitif N^+ grubunun artması DNA ile etkileşimi kuvvetlendirir. Dört metoksi grubu ve iki amino grubu içeren **95** molekülünün DNA ile yüksek bir etkileşim gösterdiği absorpsiyon ve floresans spektroskopik teknikleri ile ortaya konmuştur (Ostaszewski, 1998) (Şema 25).

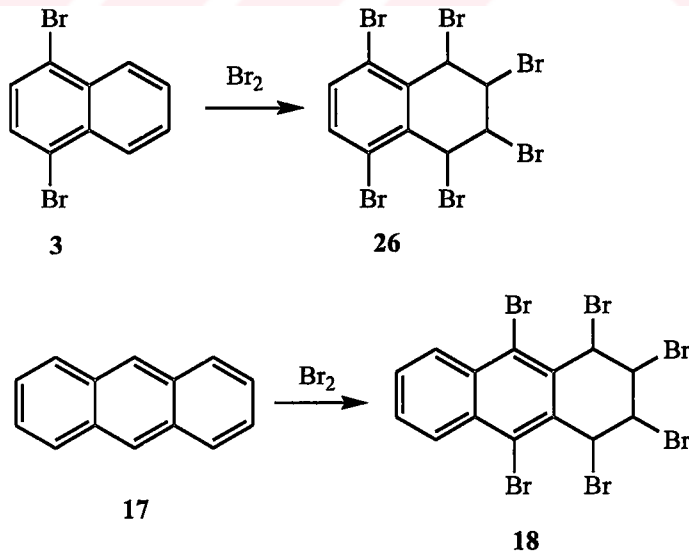


Şema 25

1.2 Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı

Naftalinin bromlanması 1,4-Dibromnaftalinini oluştururken (Çakmak, et. al., 2002) antresenin bromlanması ise heksabromoantresenin oluşumu ile sonuçlandı (Tutar, 1999).

Çalışmanın ilk safhasında, 1,4-dibromnaftalin ve antresenden başlayarak tek kademede heksabromür sentezini sağlayan optimum şartlar belirlenecektir (Şema 26).

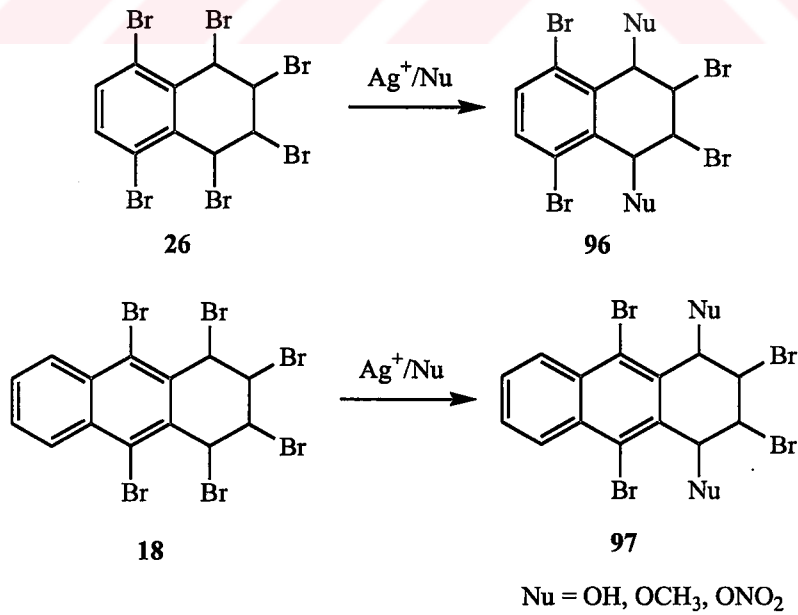


Şema 26

İkinci safhada yapılması planlanan çalışma, heksabromürlerin (18, 26) Ag^+ desteğinde benzilik pozisyonlarda (1,4-pozisyonları) çeşitli nükleofillerle reaksiyonlarını gerçekleştirmektir. Altı adet brom atomu sayesinde bileşikler fonksiyonel hale gelmekte ve başka yollarla sentezi zor olan moleküllerin eldesinde yeni bir metot sunulacaktır.

Bromlu hidrokarbon türevleri, eczacılık ve diğer birçok endüstriyel ürünlerin sentezinde ara ürün üretiminde önemli yer tutması brom atomunun diğer gruplarla kolayca yer değiştirmeye imkan vermesi sebebiyledir. Karbon-bromür bağı nispeten zayıf olduğundan, bromüre bağlı karbon atomları nükleofilik saldırıya karşı hassastır. Bu sebeple bromo alkil ve aromatlarda oldukça kolay süstitüsyon reaksiyonu verirler (Carey and Sundberg, 1984). Grignard reaktifleri gibi metal halojen değişimine de kolaylıkla imkan verdiklerinden hemen her türlü bileşiğe geçiş imkanı sunarlar. Bu sebeple bromürler bağlı bulunduğu bileşiği anahtar bileşik konumuna yükseltirler.

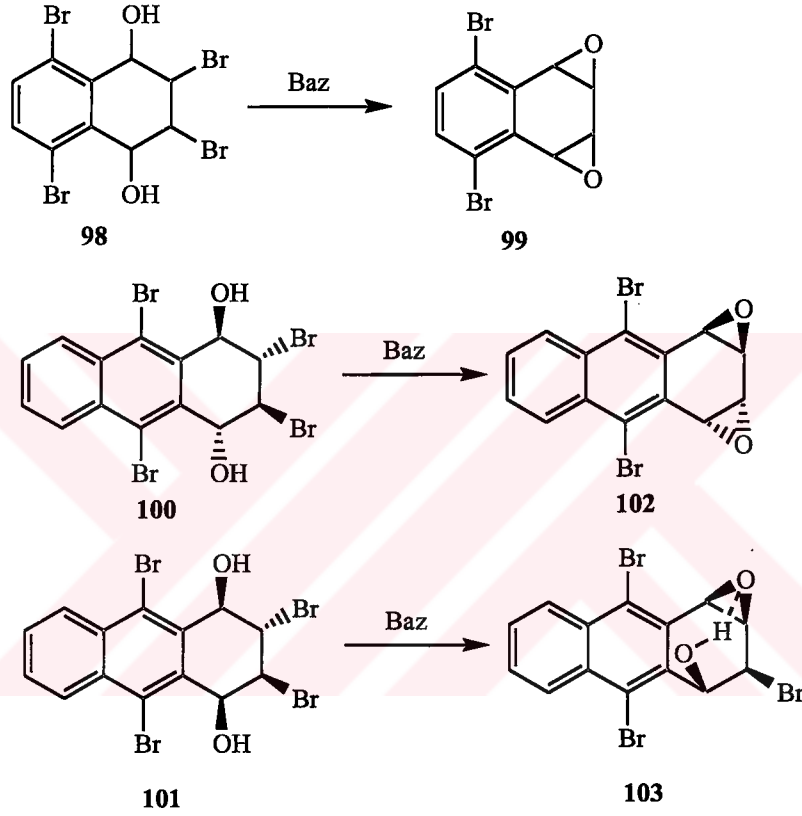
Bu çalışma çerçevesinde sentezi planlanan metoksi türevleri, bazı doğal ürünler için başlangıç maddesi niteliği taşıyabileceği gibi potansiyel tıbbi önemi olan yapılara (naftakinonlar ve antrakinonlar gibi) geçiş ve sentez yolu açabilecektir (Şema 27).



Şema 27

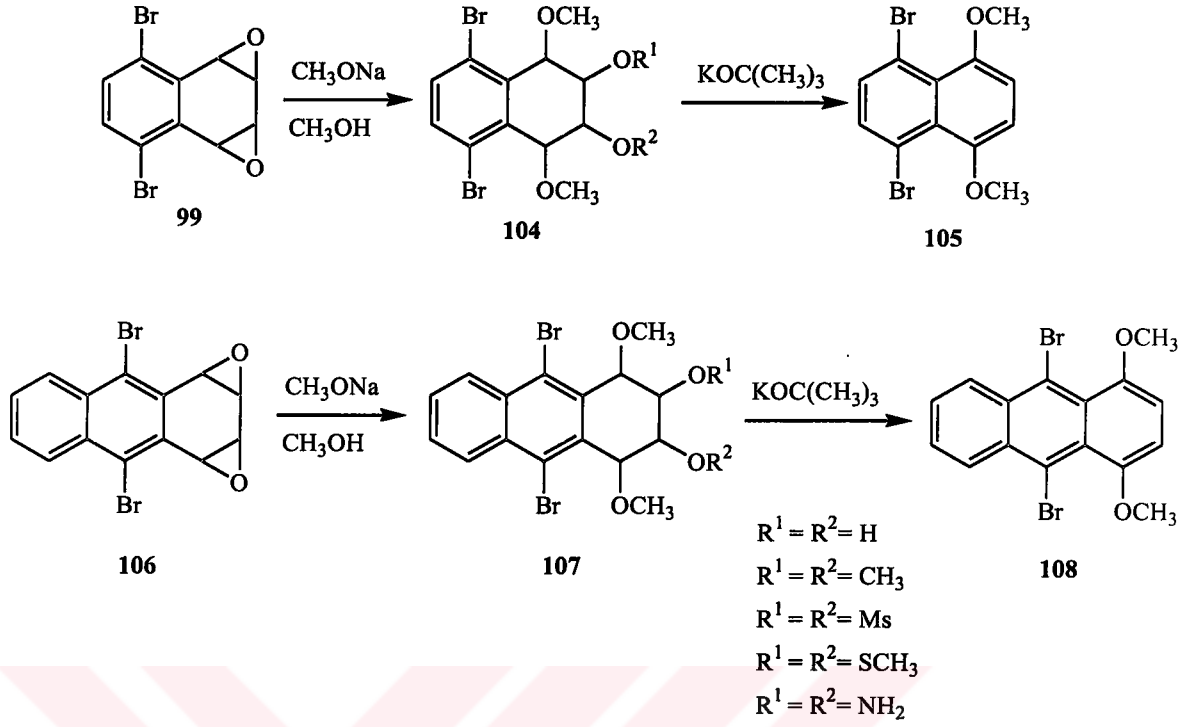
Bu çerçevede ilk planda reaksiyonlar su ve metanol ortamında yürütülerek hidroliz ve metanoliz reaksiyonları incelenecektir.

Hidroliz ürünlerinde eğer brom grupları hidroksit grupları ile trans konumunda ise baz ile etkileştirilmesinden diepoksitlerin oluşması beklenir (Şema 28).



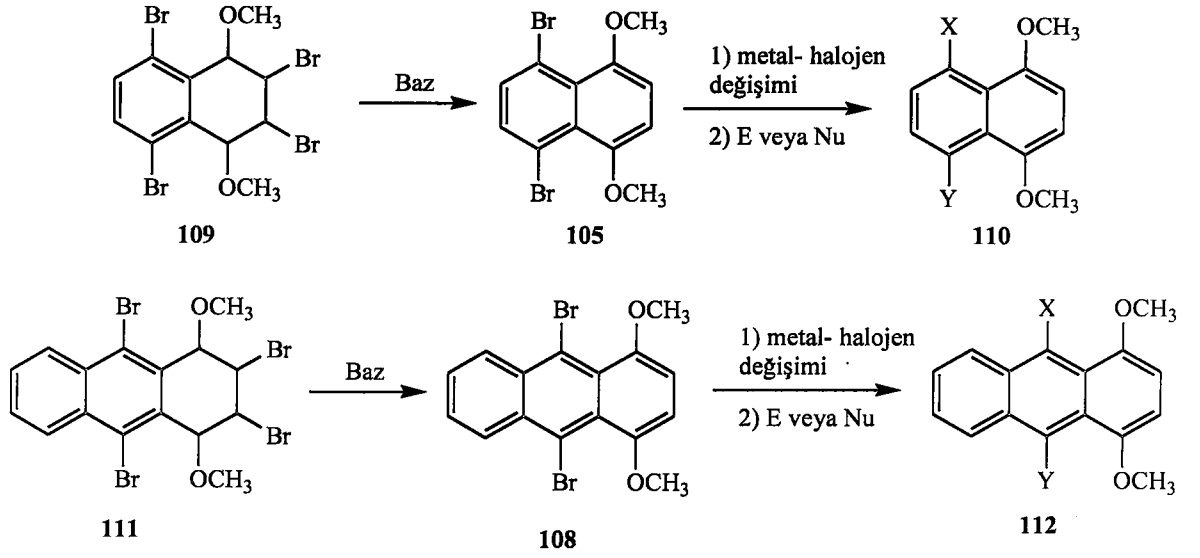
Şema 28

Diepoksitler yüksek reaktivitelerinden dolayı çeşitli nükleofillerle (NH_2 , SCH_3 , N_3 , R^- , OCH_3 , OH) açılarak çok yönlü sentezlere imkan sağlayan sentetik potansiyelleri yüksek moleküllere dönüştürülebilirler (Şema 29). Böylece heksabromürler için uygun sentez yolunun açılması, başka moleküllerin sentezinde antresen ve naftalin türevleri anahtar yapıları teşkil edecektir.



Şema 29

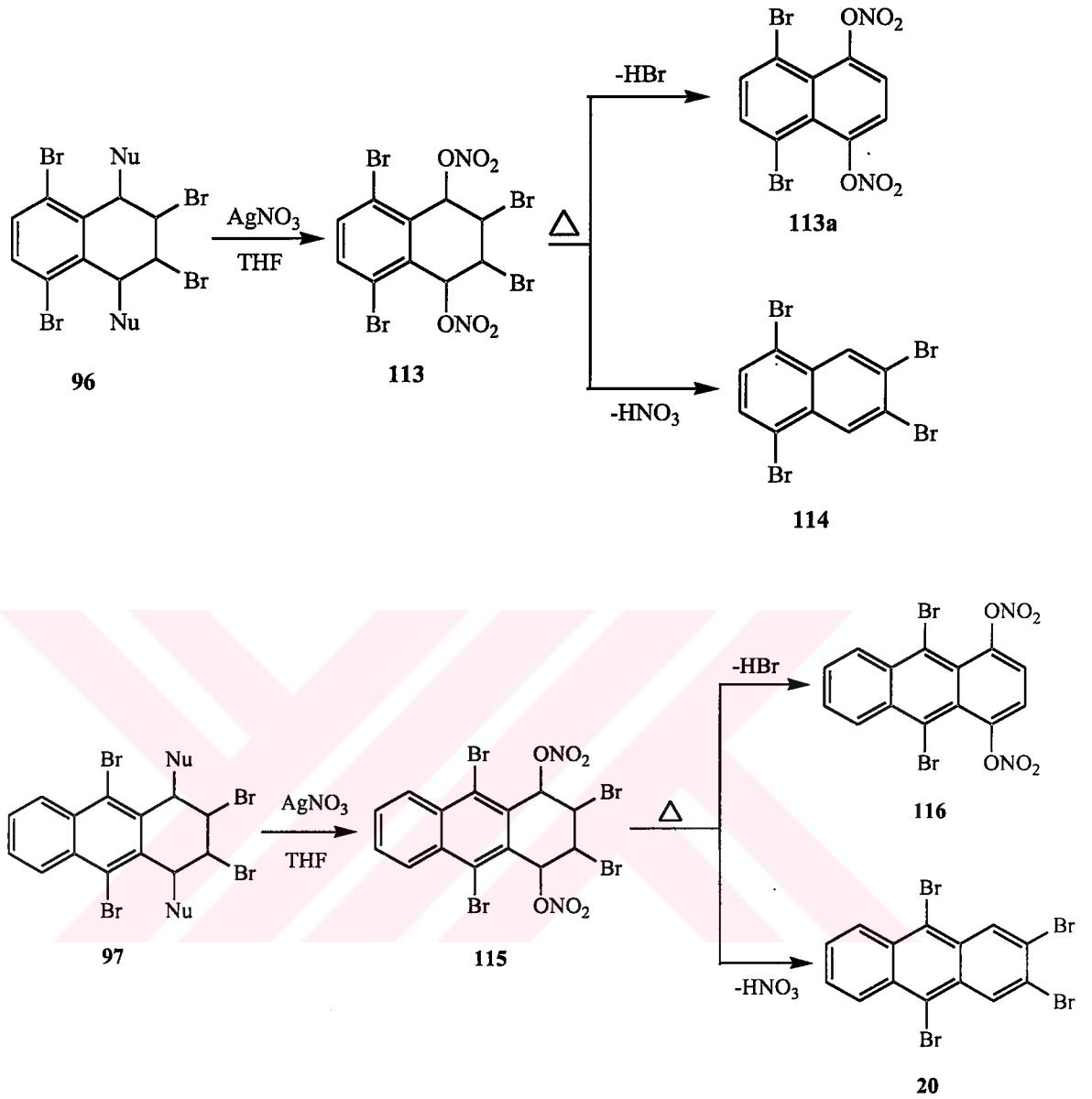
Metanoliz sonucu oluşan metoksit türevlerinin baz ile etkileştirilmesi sonucu HBr eliminasyonunun olması beklenir. Yapıda kalan 2 brom atomu nükleofillerle ileri yer değiştirme reaksiyonlarına imkan vereceğinden antresen ve naftalin türevleri çok yönlü fonksiyonel hale gelmesi sağlanacaktır (Şema 30).



Şema 30

Diğer taraftan dimetoksitetrabromürün bazla etkileşmesi HBr ayrılması yanısıra CH_3OH ayrılmasına neden olabilir. Bu durumda beklenmedik ürünler oluşur.

Nitrat türevlerinin sentezi ise aprotik çözücüde AgNO_3 kullanılarak yapılacaktır. Nitrat grupları daha kolay ayrılabilceğinden HBr yerine HNO_3 ayrılması gözlenebilir. Bu moleküllerin aromatikleştirilmesi işleminde, naftalinde 5,8; antresende 9,10 pozisyonlarındaki bromlar aromatikleşme sonucu peri-pozisyonundaki gruplar arasında; teorik hesaplamalarla da ortaya konduğu gibi kuvvetli itme, HBr yerine öncelikle HNO_3 'in ayrılmasına neden olabilir (Şema 31).



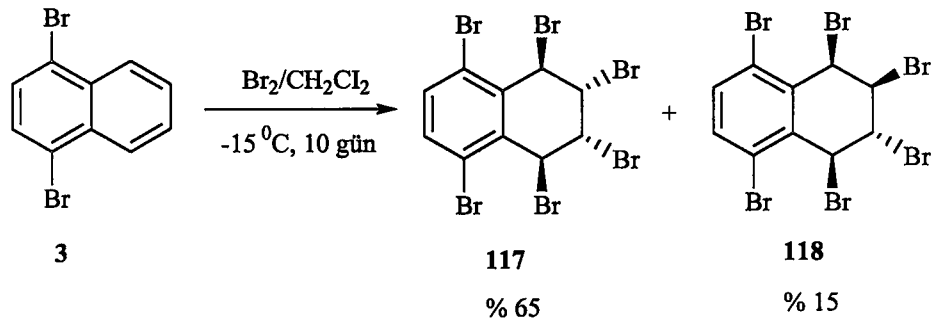
Şema 31

Sonuçta HBr yerine HNO₃ ayrılırsa tetrabromonaftalin **2.54** ve tetrabromoantresen **1.18** için seçici sentez yolu açılır.

2. MATERYAL VE METOT

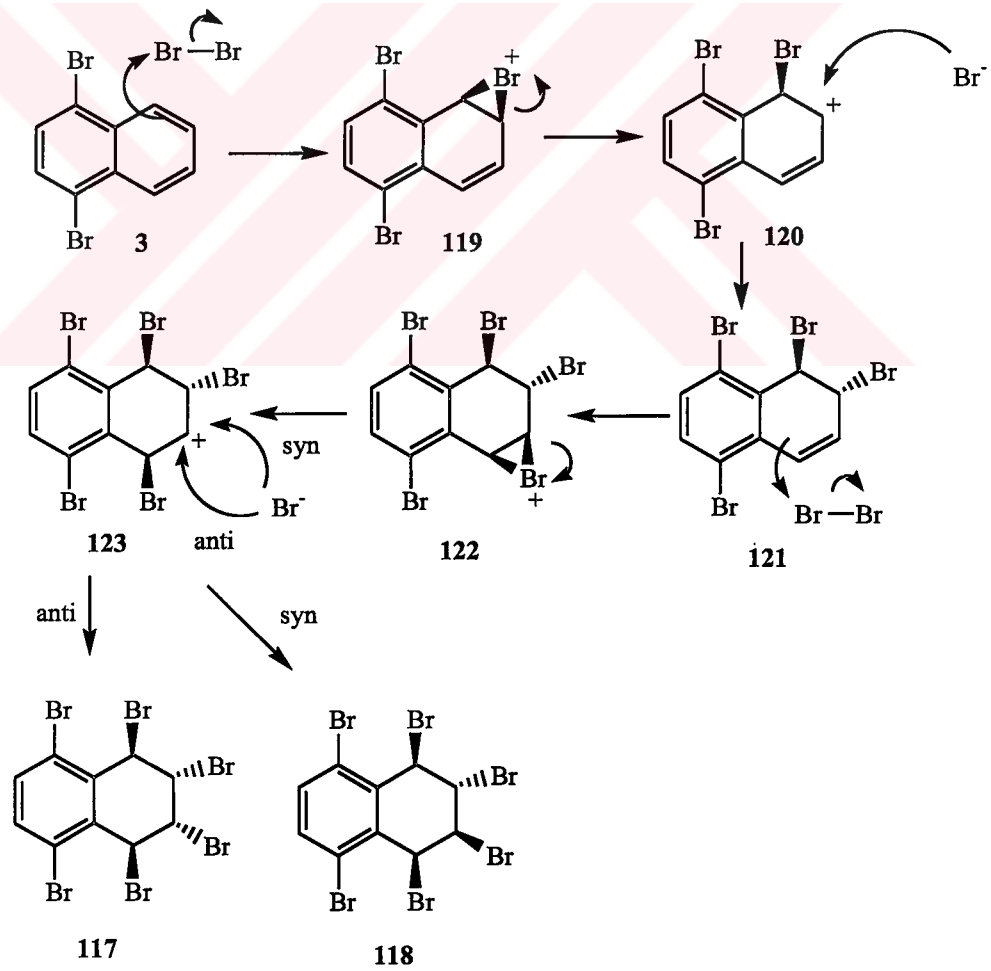
2.1 1,4-Dibromonaftalinin Polar Bromlanması

Grubumuzda yapılan çalışmada 9,10-dibromoantresenin metilen klorür çözücüsü içerisinde reaksiyonu doğrudan normal katılma ürünü heksabromotetrahidroantreseni verdi (Gülçin, 1996). Benzer tavrı 1,4-dibromonaftalinin de göstereceği düşüncesiyle 1,4-dibromünaftalinin 3 metilen klorürde 1:15 oranındaki çözeltisi -15°C 'de 4 eşdeğer mol brom ile birleştirildi. Reaksiyon balonu buzdolabı buzlukunda (-15°C) 10 gün süre ile bırakıldı. Reaksiyon yürüyüşü $^1\text{H-NMR}$ ve ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi. Reaksiyon esnasında oluşan iri billür kristaller (simetrik heksabromür 117) aktarma ile ayrıldı. Çözücü ve brom fazlası uçuruldu. THF –eter (4/1)'de ayrımsal kristallenmeye tabi tutuldu (-15°C) önce simetrik ürün 117 kristallenerek ayrıldı. Sıvı kısım tekrar kristallendirme işleminde (THF-eter) ise heksabromürler 117 ile 118 (simetrik asimetric) karışım halinde kristallendi. Geride kalan sıvı kısım kristallendirildi (THF-eter) ve bu kez asimetric ürünün 118 kristallendiği gözlemlendi. Geride kalan sıvı kısım ve karışım halinde çöken ürünler birleştirilerek kolon kromatografisi ile ayrılmaya tabi tutuldu. İlk olarak simetrik ürün ikinci olarak asimetric ürün izole edildi. Sonuçta heksabromür 117 %65 verimle ana ürün halinde ayrılırken; diğer asimetric heksabromür 118 % 15 verimle yan ürün halinde elde edildi (Şema 2.1).



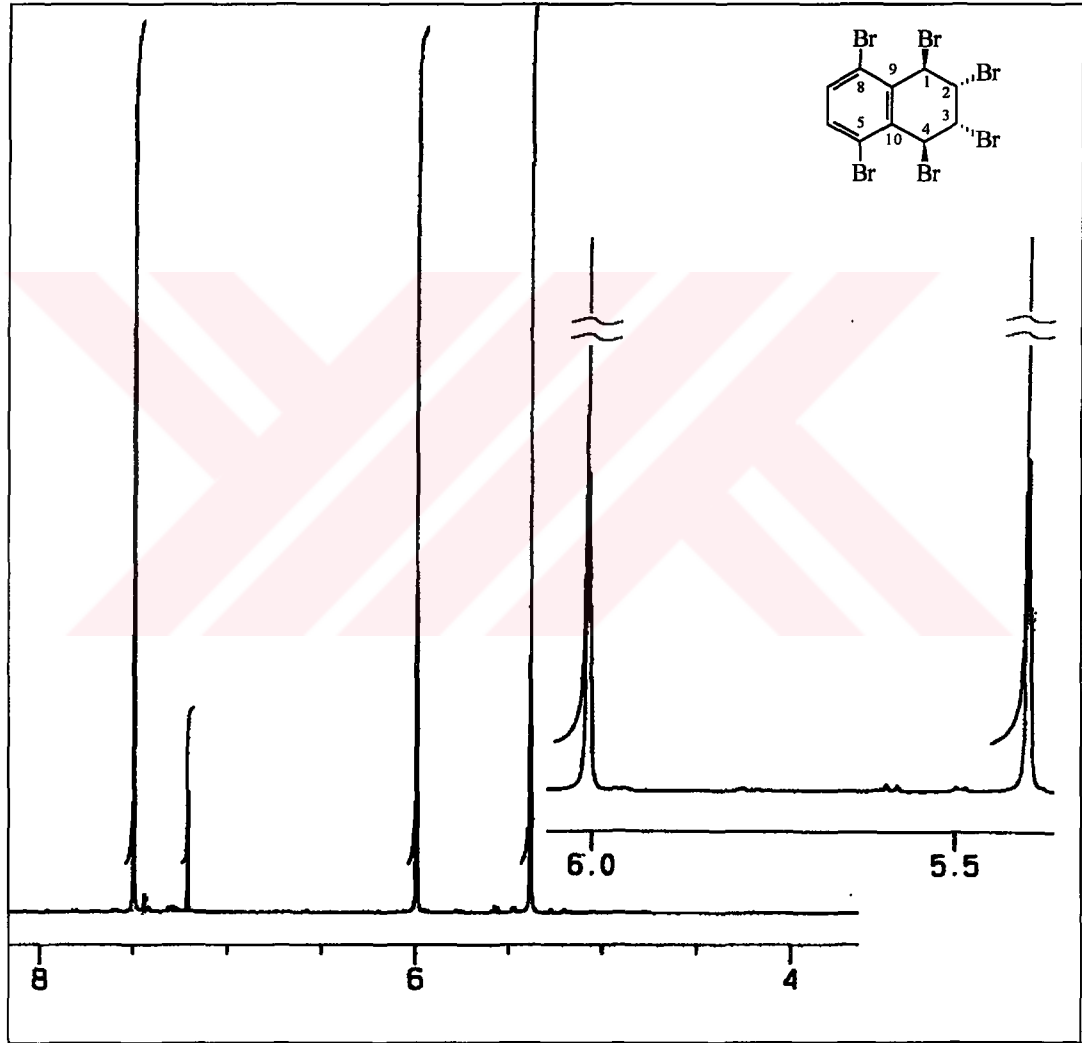
Şema 2.1

Nispeten polar çözücü, karanlıkta ve aşağı sıcaklık tepkimesinin radikalik yürümesini engelleyen ortamlardır. Oluşan her iki ürünün oranları, MM2 enerji değerleri karşılaştırıldığında asimetrisinin **118** daha yüksek enerjiye sahip olması ile açıklanabilir ($E_{117} = 14.73$ kJ/mol, $E_{118} = 25.12$ kJ/mol). Hekzabromür **118**'deki enerji yükselmesinin sterik enerjiden cis-brom atomları arasındaki van der Waals itmesinden kaynaklandığı söylenebilir. Brom grupları hacimli olduğundan cis pozisyonunda belirli bir itmeye neden olacaktır. Bilindiği gibi brom molekülü çift bağlara katılırken ilk safhada bromonyum iyonu oluşur. İkinci kademede bromür anyonu arka konumdan bağlanarak trans ürünleri oluşturur (Şema 2.2). Bununla birlikte başka mekanizmalar da söz konusu olabilir. Özellikle stiren yapısındaki gibi konjuge çift bağlara doğrudan cis katılmalar söz konusu olduğu gibi, mevcut dien yapısından dolayı 1,4-katımlarda mümkündür.



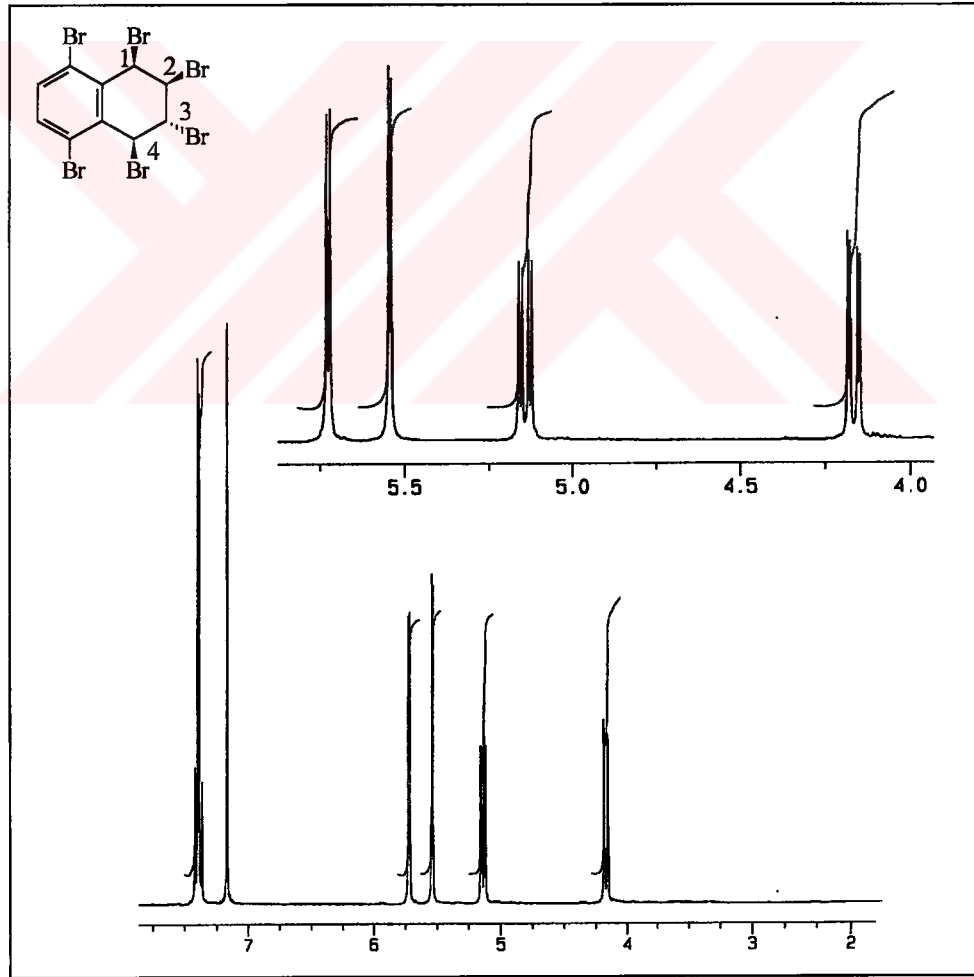
Şema 2.2

Hekzabromürler 117 ve 118 Balcı ve grubunun (1999) 1,4-dibromonaftalinin foto brominasyonundan elde edilmiştir. Dolayısıyla literatürdeki NMR değerleri ile kıyaslanarak yapılar belirlendi. Simetrik ürünün 117 $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.1), H5 ve H6 protonların δ 7.51'de singleti gözlenmektedir. Diğer sinyaller AA'BB' sistemi oluşturmaktadır. Sistemin A kanadını δ 6.01'de H1, H4 protonları, B kanadını δ 5.40'de H2, H3 protonları oluşturmaktadır.



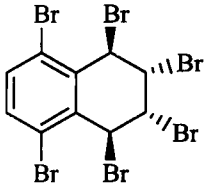
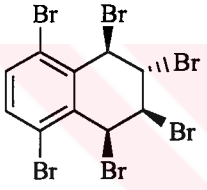
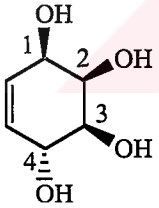
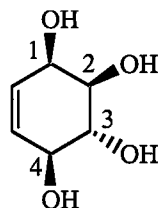
Şekil 2.1 (1R,2S,3R,4S,5,8)-hekzabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (117) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ CDCl_3)

Asimetrik-hekzabromür 118'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.2) aril protonlarının rezonansı bir multipllettir (δ 7.40). δ 5.73'de görülen dublet sinyalleri H4 protonuna aittir (J_{43} 4.2 Hz). H4 H3 ile trans pozisyonunda bulunmakta ve etkileşme sabiti H1'den daha büyük olmaktadır. δ 5.54'de görülen dublet sinyalleri ise benzilik H1 protonuna (J_{12} 2.9 Hz) ait olduğu söylenebilir. Etkileşme sabitlerinin değerlendirilmesine göre δ 5.14'deki sinyal (dd) H3 protonuna ait olmaktadır (J_{32} 11.3 Hz, J_{34} 4.2 Hz). δ 4.17'de H2 protonu dubletin dubletini vermektedir (J_{21} 2.9 Hz, J_{23} 11.3 Hz). Dihedral açıları Chem Office Ultra programı ile hesaplanıp etkileşim sabitleri ile uygunluğu ortaya kondu (Tablo 2.1). Ayrıca konduritollerle etkileşme sabitleri kıyaslanarak moleküllerin stereokimyası teyit edildi.



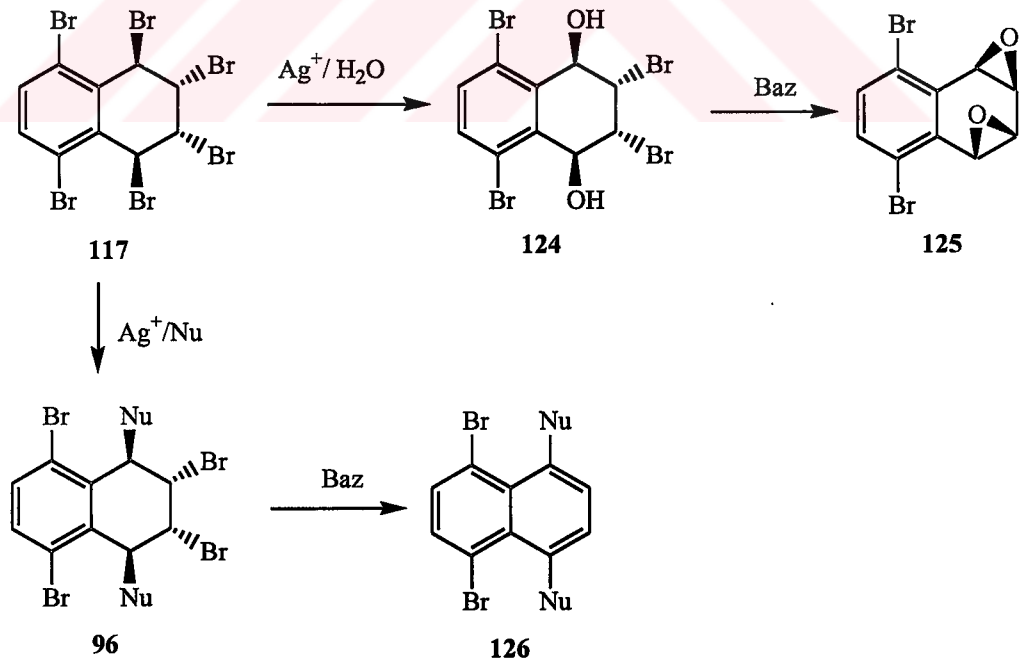
Şekil 2.2 (1R,2R,3R,4S,5,8)-hekzabrom-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (118) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ CDCl_3)

Tablo 2.1 Hekzabromürlerin Kararlı Konformasyonlarının Dihedral Açısı ve Etkileşme Sabiti İlişkileri

Bileşikler	H-NMR						Etkileşme Sabitleri	Dihedral Açıları
	H1	H4	H2	H3	H5	H6		
 <p>Enerji = 14.74 kJ/mol</p>	6.01 AA'BB' sisteminin A kısmı		5.40 AA'BB' sisteminin B kısmı		7.51 s			$\theta_{12} = 57.7$ $\theta_{23} = 57$ $\theta_{34} = -144$
 <p>Enerji = 25.12 kJ/mol</p>	5.54 d	5.73 d	4.17 dd	5.14 dd	7.40 m		$J_{43} 4.2$ $J_{32} 11.3$ $J_{34} 4.2$ $J_{21} 2.9$	$\theta_{12} = -62.9$ $\theta_{23} = 168.3$ $\theta_{34} = -130$
 <p>Konduritol-C</p>							$J_{23} 2.1$	
 <p>Konduritol-F</p>							$J_{23} 11.0$	

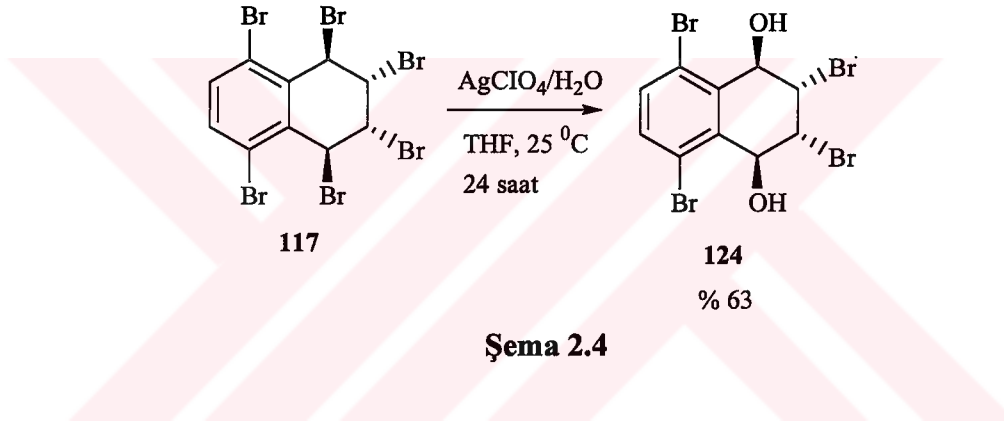
2.2 Hekzabromtetralinin Gümüş perklorat (AgClO_4) ile Hidrolizi

Brom diğer gruplarla kolayca yer değiştirdiğinden çeşitli süstitüsyon reaksiyonları sonucu bağlı bulunduğu bileşiğin başka türevlere dönüşmesine imkan verme özelliğine sahiptir. Özellikle benzilik bromürler yüksek reaktiviteye sahiptir ve kolayca yer değiştirme reaksiyonu verebilirler. Şüphesiz bu dönüşümlerden birisi de benzilik bromürlerin hidroliz reaksiyonlarıdır. Benzilik bromürlerin hidrolizi ile halohidrinler oluşur ve bunlar da baz ile tepkimesinden epoksitler elde edilebilir. Gümüş yardımı ile bromürün ayrılması sonucu oluşan benzilik karbokasyon, $\text{S}_{\text{N}}1$ reaksiyonu ile nükleofile bağlanır. Diğer taraftan su yerine uygun nükleofillerle başka gruplarında takılması mümkündür. Oluşan ürünlerin de bazla muamelesi ile dört grup bağlı naftalin türevleri elde edilebilir. Böylece naftalin çok fonksiyonlu bir yapıya kavuşturulabilir ve naftalin türevleri için yeni ve etkili sentez yolları geliştirilebilir (Şema 2.3).

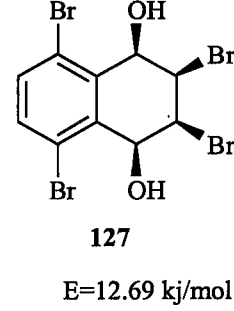
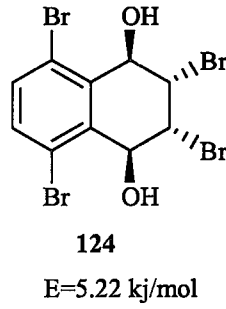


Şema 2.3

Hekzabromür 117'nin hidroliz reaksiyonlarını incelemek ve hidroksit türevlerini sentezlemek için hekzabromtetralin 117 THF de çözünerek $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 'nun sudaki çözeltisi ile etkileştirildi. Tuz buz banyosunda soğutulmuş başlatılan tepkime ışısız ortamda oda sıcaklığında sürdürüldü ve 1 günde reaksiyonun tamamlandığı belirlendi. Oluşan tuzlar süzülerek ayrıldı. Organik faz silikajelden (10 g) süzülerek çözücü uzaklaştırıldı. İTK ve NMR incelemelerinde stereoizomer ürünler karışımını gösterdi. Kristallenme ve kolon kromatografisi işlemleri sonucunda dihidroksi 124 elde edildi. Spektroskopik incelemeler sonucu oluşan ürünün 1,4-dihidroksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin 124 olduğu belirlendi (Şema 2.4).

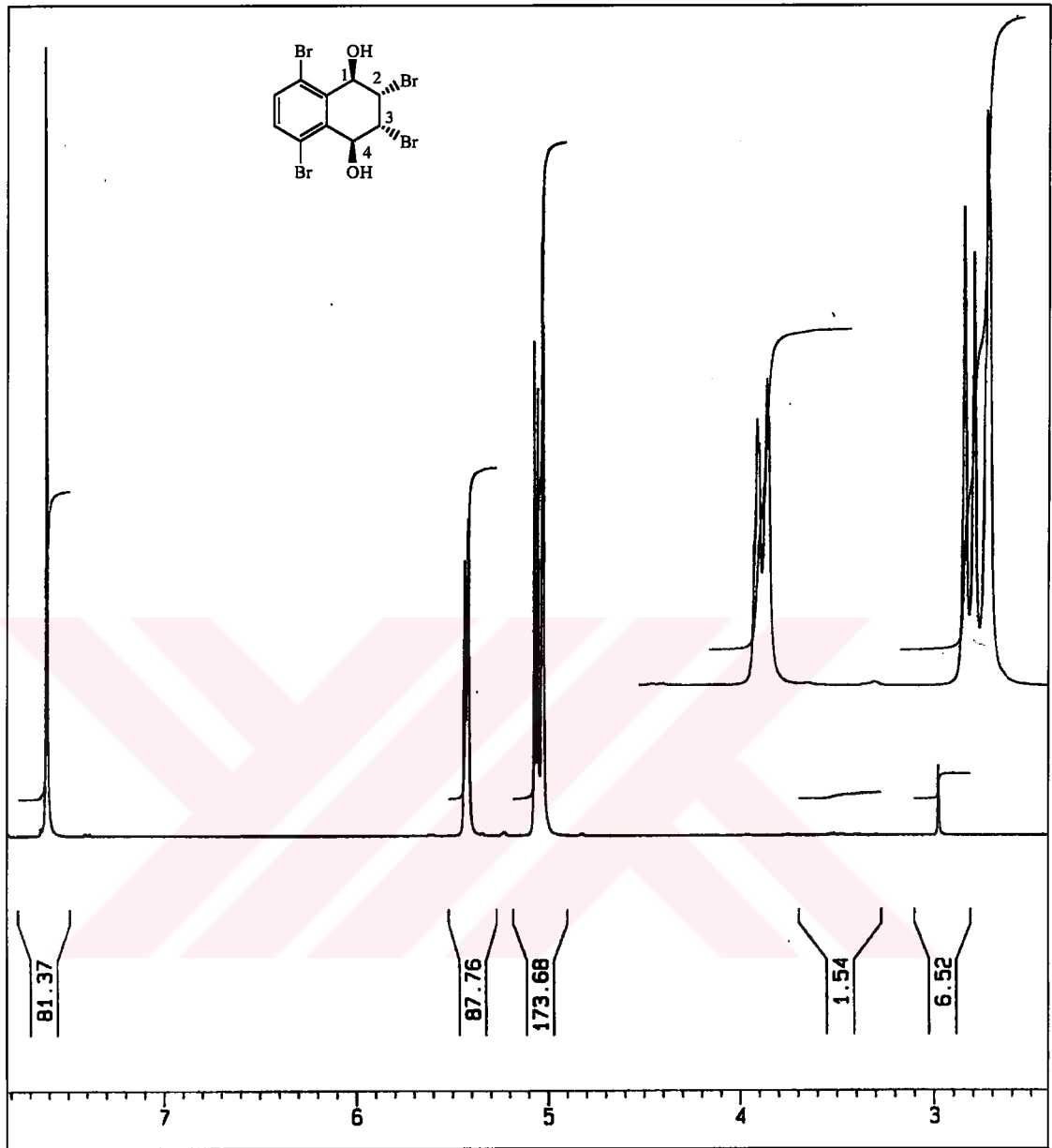


$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarından yapının simetrik olduğu anlaşılmaktadır. Simetrik yapıda iki stereoizomer oluşabilir (Şema 2.5). İki brom ile iki hidroksi grubunun aynı uzayı paylaştığı izomer 127'nin sterik sıkışma yükseleceğinden oluşması zordur.

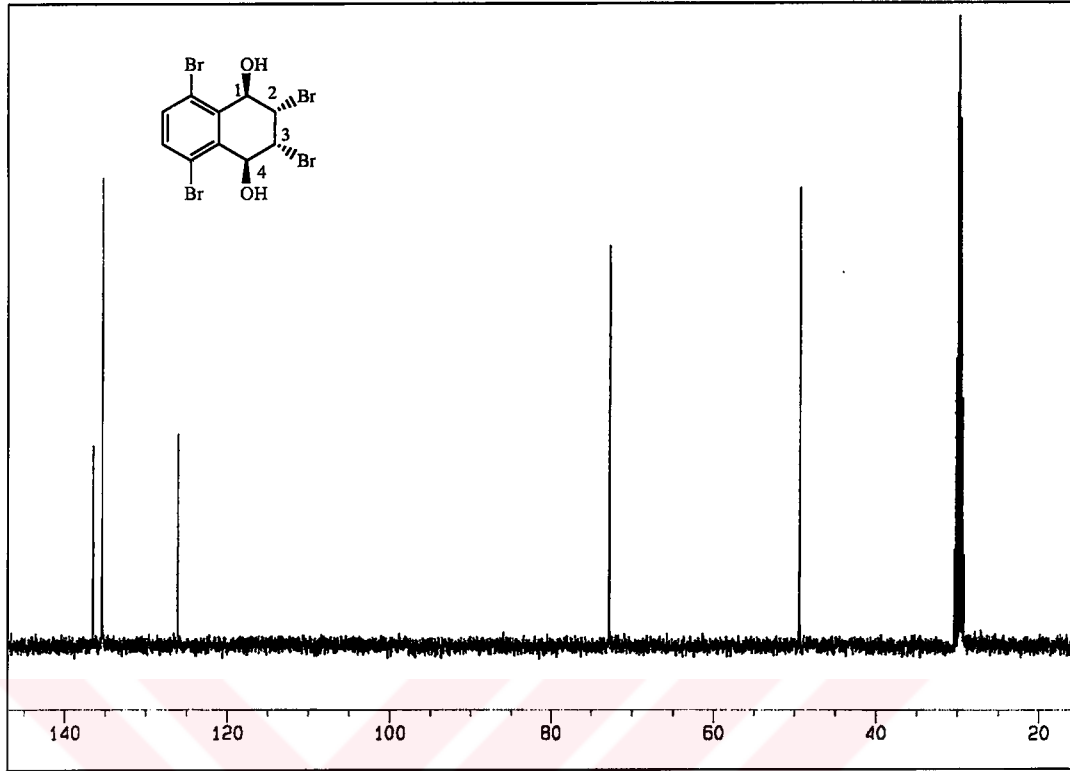


Şema 2.5

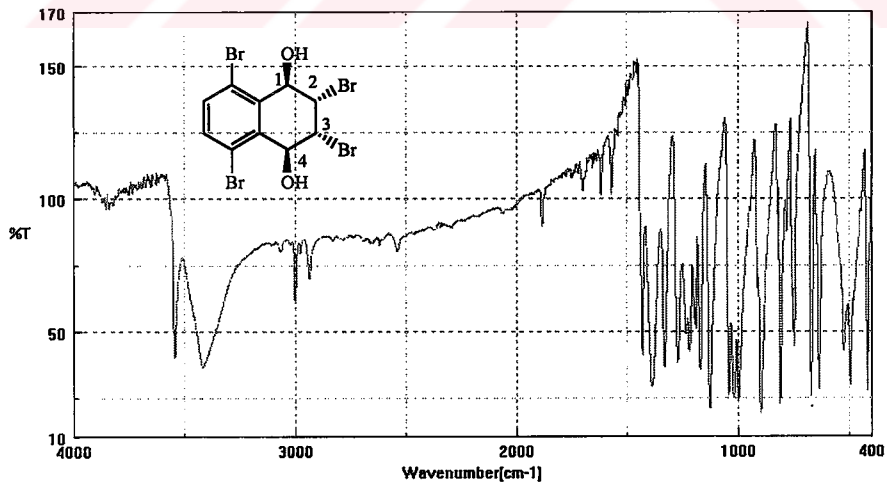
Şekil 2.3'de verilen spektrumda izole edilen molekülün **124** yüksek bir simetriye sahip olduğu anlaşılmaktadır. 7.61'de gözlenen sinyal (siglet) aromatik H6, H7 protonlarına aittir. Benzilik konumda olmalarından dolayı H1 ve H4 protonları H2 ve H3'e göre daha aşağı alanda rezonans olması beklenir. 5.43'de AA'BB' sisteminin A kısmı (H1, H4, $J_{1,2}=6.7$ Hz., $J_{1,3}=1.3$ Hz), 5.05'de B kısmı rezonans olmaktadır (H2, H3). 5.02'deki geniş siglet OH'a aittir. ^{13}C NMR spektrumundan (Şekil 2.4) sinyallerin hangi karbonlara ait olduğu belirlenebilmektedir. Şöyle ki; aromatik bölgede iki kvaterner karbona ait ve bir tersiyer karbona ait olmak üzere üç pik gözlenmekte ve kvaterner karbonların pik şiddetleri oldukça düşük olmaktadır, ayrıca brom "ağır atom etkisi"nden dolayı bağlı olduğu karbonun kimyasal kayma değerini yukarı alana kaydırmaktadır. OH grubu moleküller arası hidrojen bağı yaptığından, bağlı bulunduğu benzilik karbonların kimyasal kayma değerini aşağı alana kaydırmaktadır ($\delta_{\text{C}_9, \text{C}_{10}} = 136.55$, $\delta_{\text{C}_2, \text{C}_3} = 135.45$, $\delta_{\text{C}_5, \text{C}_8} = 72.81$, $\delta_{\text{C}_6, \text{C}_7} = 49.42$). Elementel analiz sonuçları teorik değerlerle örtüşmekte ve ayrıca IR analizinde O-H grubu "gerilme titreşim" 3419 cm^{-1} de kuvvetli absorbans şeklinde kendini göstermektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.3 1,4-dihidroksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (124) ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, d-aseton)

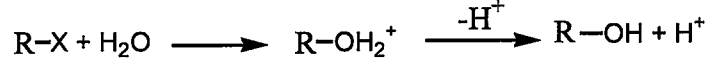


Şekil 2.4 1,4-dihidroksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (124) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, d-aseton)

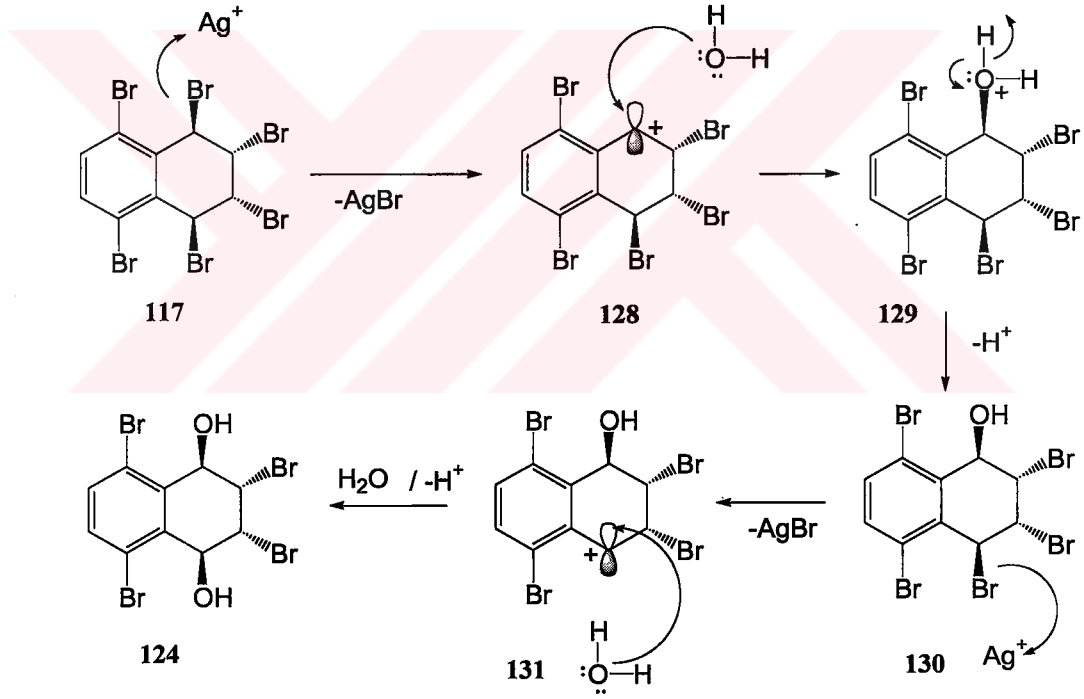


Şekil 2.5 1,4-dihidroksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (124) IR spektrumu (KBr)

Alkil halojenürlerin su ile hidrolizinde, karbokasyon ara ürünü oluşuktan sonra su nükleofil olarak saldırır ve protonlanmış alkol oluşur. Bu alkol ortamdaki su ile proton kaybederek alkole dönüşür (Kurtz et al. 1986).



Bilindiği gibi S_N1 reaksiyonlarında Ag^+ iyonu Br atomu ile bağlanarak birinci kademedeki karbokasyonun oluşumunu kolaylaştırmaktadır. İkinci kademe de nükleofilin saldırısı ile reaksiyon tamamlanır. İzole edilen hidroksinin mekanizması şema 2.6'da verilmektedir.

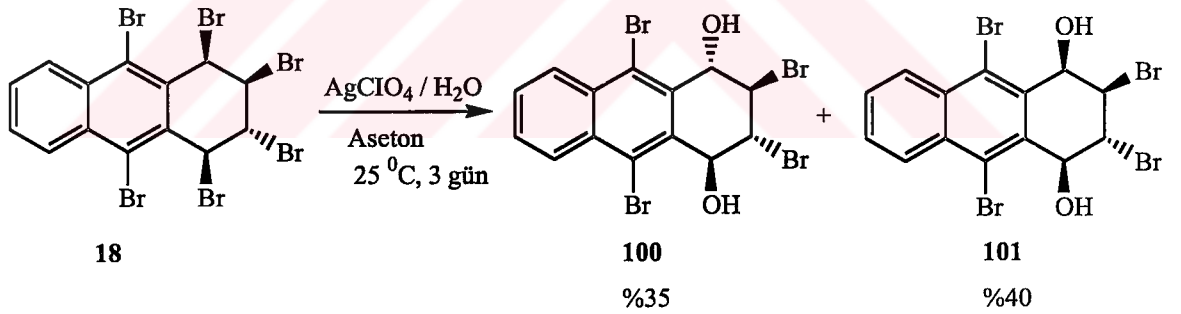


Şema 2.6

2.3 2,3,9,10-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresen-1,4-diolun Sentezi

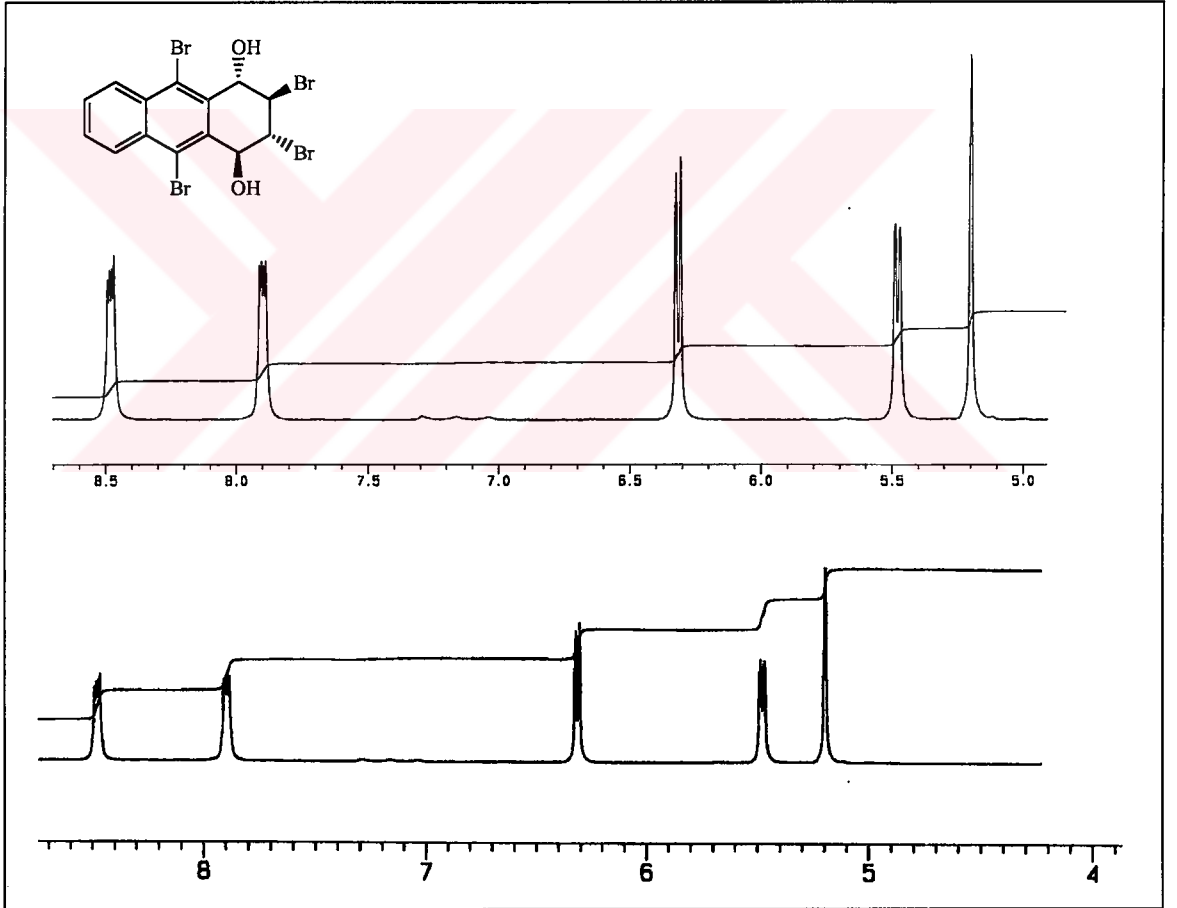
Hekzabromonaftalin 117 gibi hekzabromoantresen 18'da hidrolize uğrayarak 1,4-konumlarında brom atomları hidroksi grupları ile yer değiştirebilir. Grubumuzda yapılan çalışmalarda antresenin $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de doğrudan brom ile tepkimesinden tek ürün halinde hekzabromoantresen 18 elde edilmiştir (Tutar,1999).

Hekzabromürün hidroliz reaksiyonu için AgClO_4 kullanıldı. Bu amaçla hekzabromotetrahydroantresen 18'in asetondaki çözeltisine $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ilave edildi. Oda sıcaklığında karıştırılan ve İTK ile takibi yapılan tepkimenin 3 günde tamamlandığı görüldü. Süzgeç kağıdından süzildükten sonra kalsiyum klorür üzerinden kurutuldu ve reaksiyon karışımı kısa bir silikajel kolondan süzüldü. $^1\text{H-NMR}$ incelemesi stereoizomer ürün karışımını gösterdi. Kristallendirme ve kolon kromatografisi metotları ile ürünler ayrıldı. Simetrik dihidroksit 100 %35, asimetrik dihidroksit 101 ise %40 verimle elde edildi (Şema 2.7).

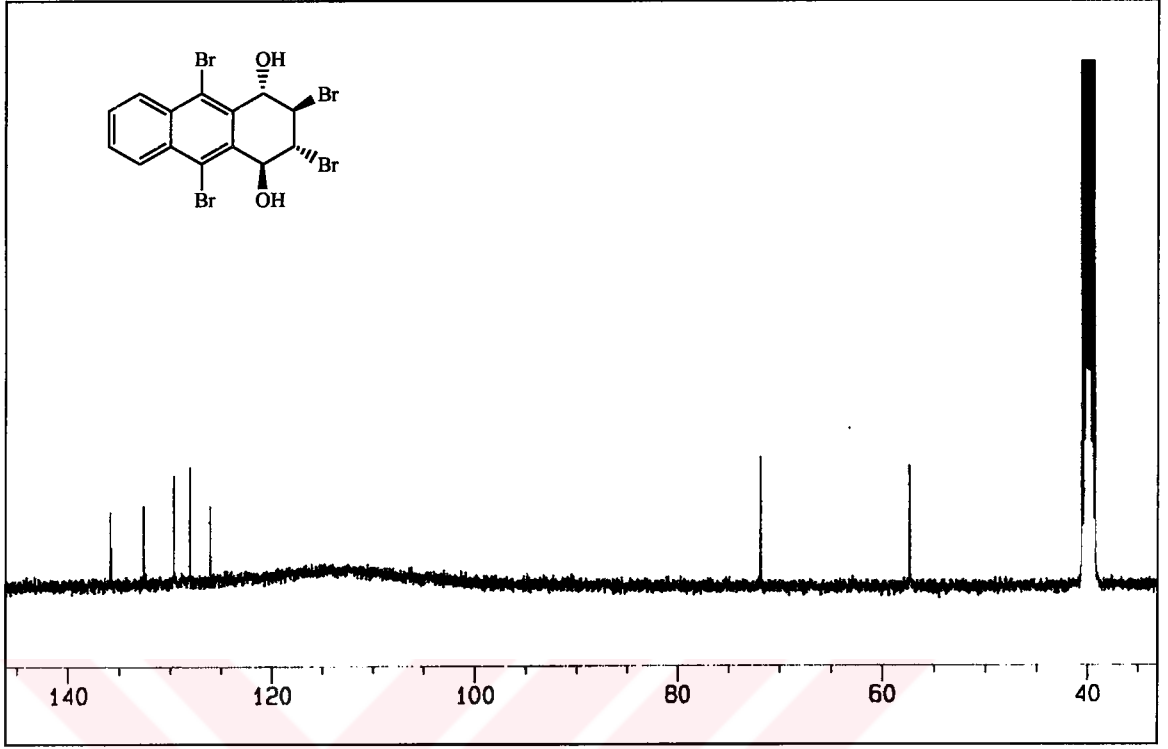


Şema 2.7

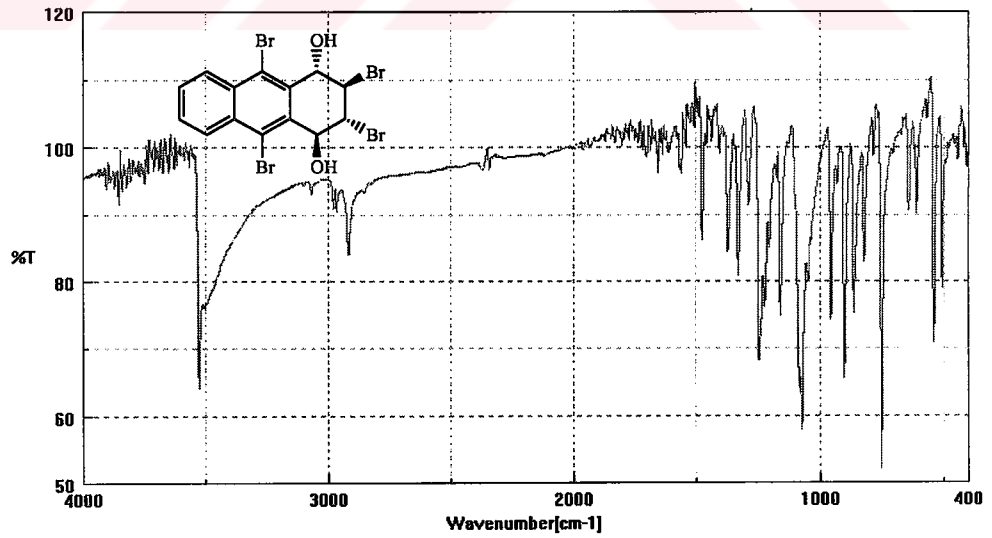
^1H -NMR spektrumunda (Şekil 2.6) aromatik protonlar AA'BB' sistemi vermektedir. δ 8.48'de sistemin A kanadı (H5-H8) δ 7.90'da B kanadı (H6-H7), alifatik protonlarda görülen AA'BB' sisteminin A kısmı δ 6.32'de (H1-H4), B kısmı ise 5.48'de (H2-H3) sinyal vermektedir. OH protonları da 5.20'de geniş band singlet olarak sistemi tamamlamaktadır. ^{13}C -NMR spektumunda (Şekil 2.7) aromatik bölgede ikisi metin, üçü kuvaterner beş sinyalin gözlenmesi ve alifatik bölgede ise iki sinyalin gözlenmesi yapı ile uyum sağlamaktadır. IR spektrumunda (Şekil 2.8) 3529 cm^{-1} de gözlenen absorpsiyon bandı, OH esneme titreşim piki olup, bileşikteki hidroksit grubunu göstermektedir. Ayrıca elementel analiz sonuçları yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 2.6 (2R,3R,9,10)-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresen-(1S,4S)-diolün (100) ^1H -NMR spektrumu (400 MHz/d-DMSO)



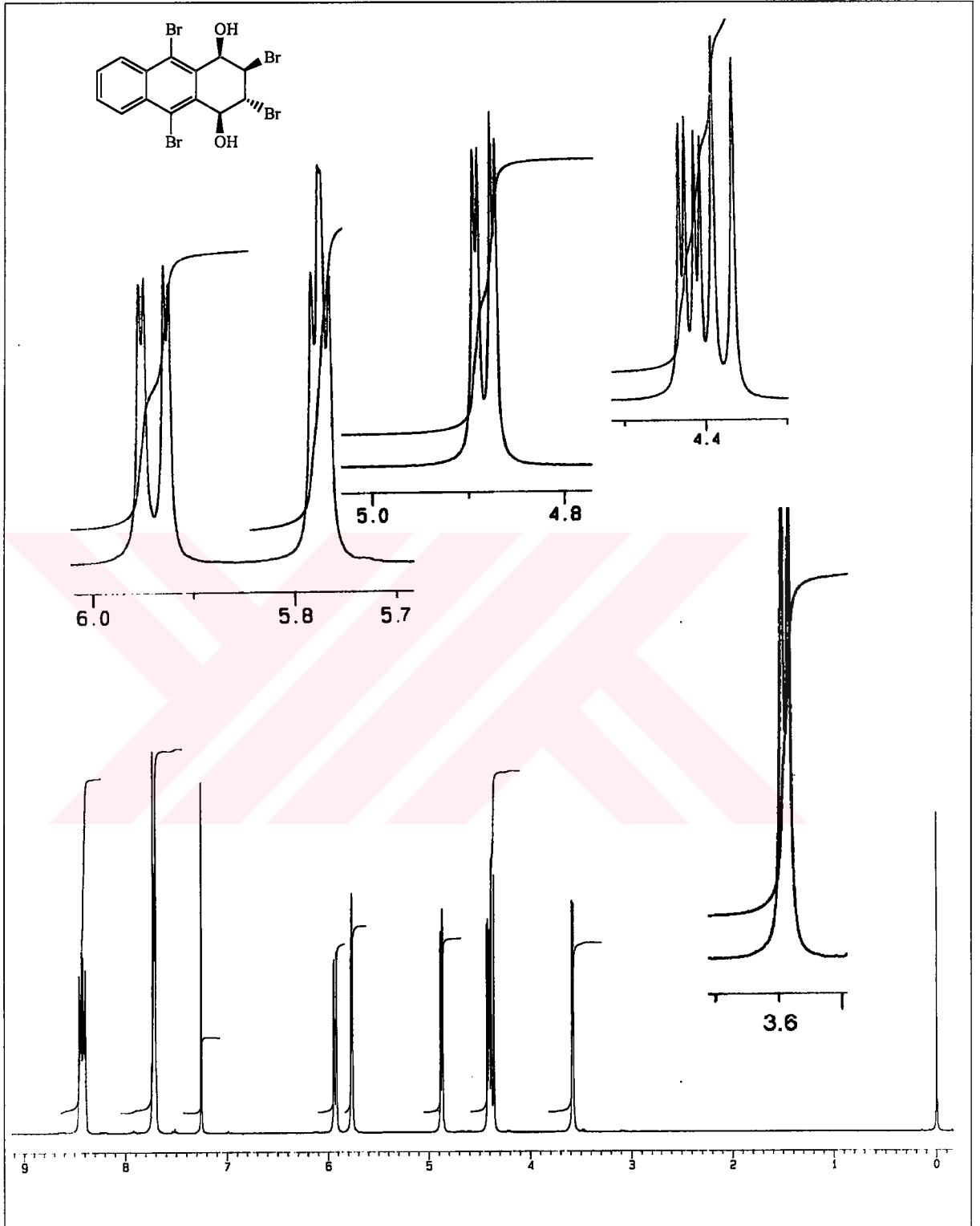
Şekil 2.7 (2R,3R,9,10)-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresen-(1S,4S)-diolün (100) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/d-DMSO)



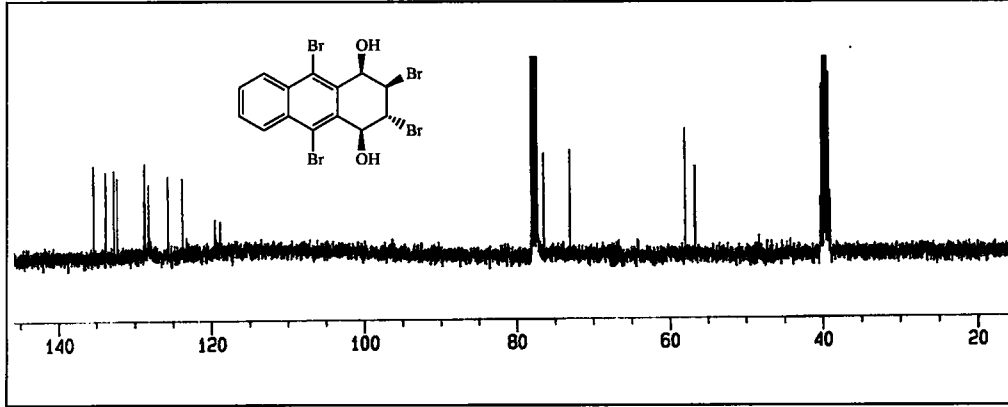
Şekil 2.8 (2R,3R,9,10)-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresen-(1S,4S)-diolun (100) IR spektrumu (KBr)

Tepkimeden elde edilen ikinci ürün ise asimetrik-dihidroksit **101**'dir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda alifatik bölgesi iki OH piki olmak üzere altı sinyal grubundan ibarettir. Reaksiyonda C2 ve C3'e bağlı bromların konfigürasyonu aynı kalacağından asimetrik yapı için tek alternatif sözkonusu olup oda **101** yapısıdır.

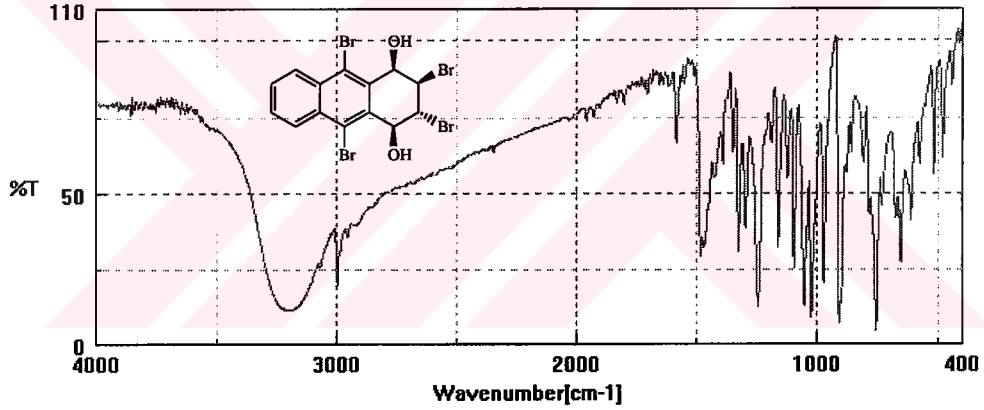
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.9) δ 8.42'de H5, H8 protonları, 7.72'de H6, H7 protonları multiyet vermektedir. H1 protonunun dihedral açısı (-56.7°) H4'ün dihedral açısına göre (-149°) 90° 'ye daha yakın olduğundan, Karplus-Konroy teoremine göre etkileşme sabiti daha küçük olacağından 5.92'de dubletin dubletine yarılan proton H1 olarak belirlendi ($J_{1-\text{OH}}$ 10.0 Hz, J_{12} 1.9 Hz). H4 protonu δ 5.77'de dubletin dubletine yarılrken ($J_{4-\text{OH}}$ 4.0 Hz, J_{43} 3.2 Hz) H2 protonu 4.88'de rezonans olmaktadır (dd, J_{21} 1.9 Hz, J_{23} 7.4 Hz). δ 4.41'de H3'nin sinyali gözlenmektedir (dd, J_{32} 7.4 Hz, J_{34} 3.2 Hz). C1'e bağlı OH δ 4.38'de (d, $J_{\text{OH-1}}$ 10.0 Hz) C4'e bağlı OH ise 3.59'de rezonans olmuştur (d, $J_{\text{OH-4}}$ 4.0 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (şekil 2.10) 10'ü aromatik bölgede (dördü kuvaterner) ve 4'ü alifatik bölgede (ikisi oksijene bağlı) 14 sinyalin gözlenmesi bağlı grupları ve bir halkası doymuş antresen yapısı ile uyum sağlamaktadır. IR spektrumunda (Şekil 2.11) 3191 cm^{-1} OH titreşim bandları kendini göstermektedir. Elementel analiz sonuçları teorik değerlerle örtüşmekte olup yapıyı doğrulamaktadır. Dihidroksitlerin **100** ve **101** spektral değerleri Chem Office Ultra programı ile hesaplanan teorik değerlerle örtüşmekte ve teorik olarak bulunan dihedral açıları etkileşme sabitleri ile uyum sağlamaktadır (Tablo 2.2).



Şekil 2.9 (2R,3R,9,10)-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresen-(1R,4S)-diolun (101) ¹H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl₃, d-DMSO)

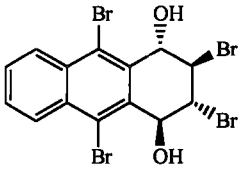
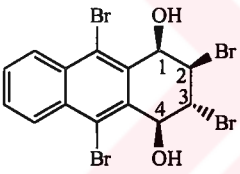


Şekil 2.10 (2R,3R,9,10)-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresen-(1R,4S)-diolün (101) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/ CDCl_3 , d-DMSO)



Şekil 2.11 (2R,3R,9,10)-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresen-(1R,4S)-diolün (101) IR spektrumu

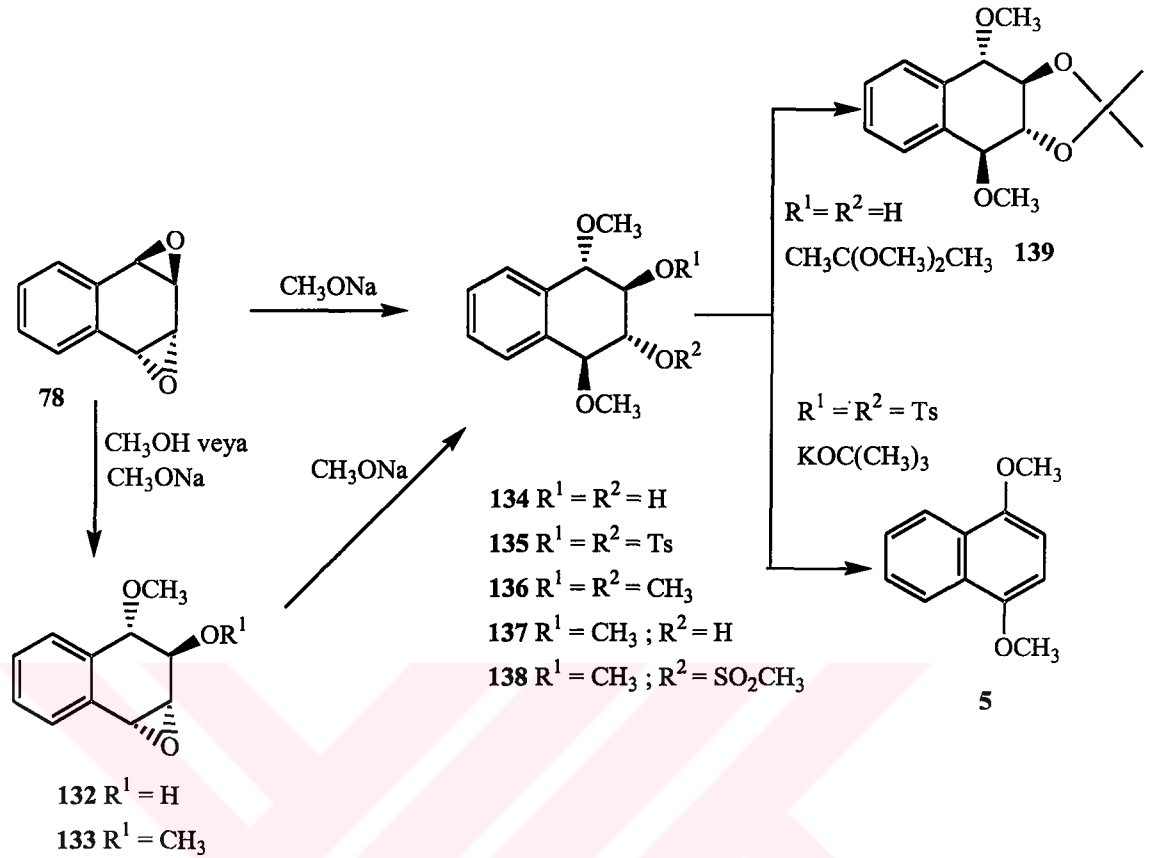
Tablo 2.2 Dihidroksiantresenlerin Deneysel ve Teorik Spektral Değerleri (Chem Office)

Molekül	¹³ C-NMR	Teorik ¹³ C-NMR	¹ H-NMR	Teorik ¹ H-NMR	Dihedral Açığı	Etkileşme Sabitleri
 <p>100 enerji=8.18 kJ/mol</p>	C ₁₃ -C ₁₄ =135.8 C ₁₁ -C ₁₂ =132.6 C ₆ -C ₇ =129.6 C ₅ -C ₈ =128.1 C ₉ -C ₁₀ =126.1 C ₁ -C ₄ =71.9 C ₂ -C ₃ =57.4	C ₁₃ -C ₁₄ =140.6 C ₁₁ -C ₁₂ =135.8 C ₆ -C ₇ =126.0 C ₅ -C ₈ =125.5 C ₉ -C ₁₀ =130.1 C ₁ -C ₄ =65.4 C ₂ -C ₃ =50.7	8.48 (m, H5,H8). 7.90 (m, H6,H7). 6.32 (d, H1, H4) 5.48 (d, H2,H3) 5.20 (s, 2-OH)	8.21 (m, H5,H8). 7.57 (m, H6,H7). 4.99 (d, H1, H4) 4.03 (d, H2,H3) 2.0 (s, 2-OH)	θ ₁₂ =157° θ ₂₃ =179° θ ₃₄ =-160°	J ₁₂ =J ₃₄ 7.1
 <p>101 enerji=8.65 kJ/mol</p>	135.4 133.8 132.8 132.3 128.7 128.2 125.6 123.8 119.5 118.9		8.42 (m, H5, H8). 7.72 (m, H6, H7). 5.92 (dd, H1). 5.77 (dd, H4). 4.88 (dd, H2). 4.41 (dd, H3). 4.38 (d, C1-OH). 3.59 (d, C4-OH)		θ ₁₂ =-56.7 θ ₂₃ =176 θ ₃₄ =-149	J ₁₂ 1.9 J ₄₃ 3.2 J _{1-OH} 10.0 J _{4-OH} 4.0 J ₃₂ 7.4

2.4 1,2:3,4-Dioksit-5,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin Sentezi

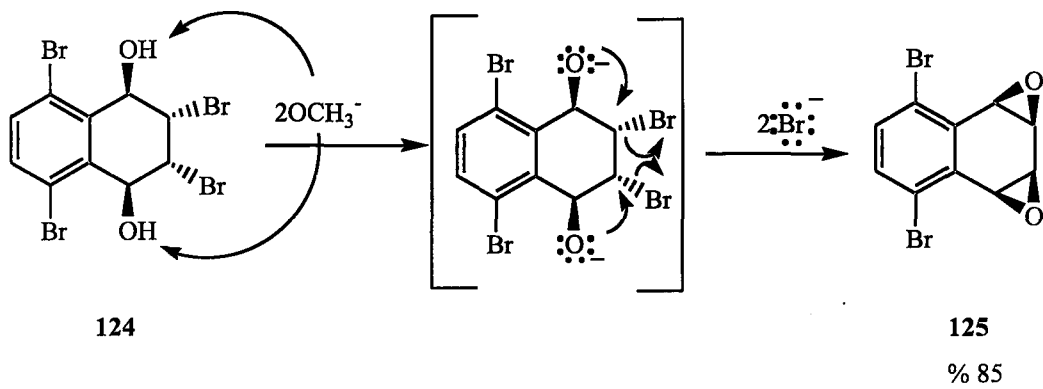
Naftalin ve antresen gibi çok halkalı aromatik hidrokarbonlar metabolizma süresinde ilk basamakta monoepoksit türevlerine dönüşür. Daha sonra trans-dihidrodiol ve fenol gibi metabolitler oluşur. Bu yüzden mekanizmanın aydınlatılması ve sürecin daha iyi anlaşılması için aren oksitlerin sentezi ve hidrolizi, aromatikleşme benzeri reaksiyonlar üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Moleküllerin çeşitli aktivitelerinin ve etkilerinin belirlenmesi için aren oksit ve hidroksiarenlerin bağımsız sentezi önem kazanmıştır (Koreda, et., al.,1981).

1,4-DBN'in bromlama ana ürünü heksabromür 117'nin $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ile reaksiyonu dihidroksi 124'ü oluşturmaktadır. Yapıda hidroksit grupları brom atomları ile trans olduğundan diepoksit oluşturmak için uygun konumdadırlar. Epoksitler sentetik potansiyeli yüksek aktif bileşiklerdir. Tseang ve grubu (1982) naftalin diepoksit 78'in çeşitli nükleofillerle reaksiyonlarını inceleyerek sentetik ve mekanistik öneme sahip geniş çaplı bir çalışma yapmıştır (Şema 2.10).



Şema 10

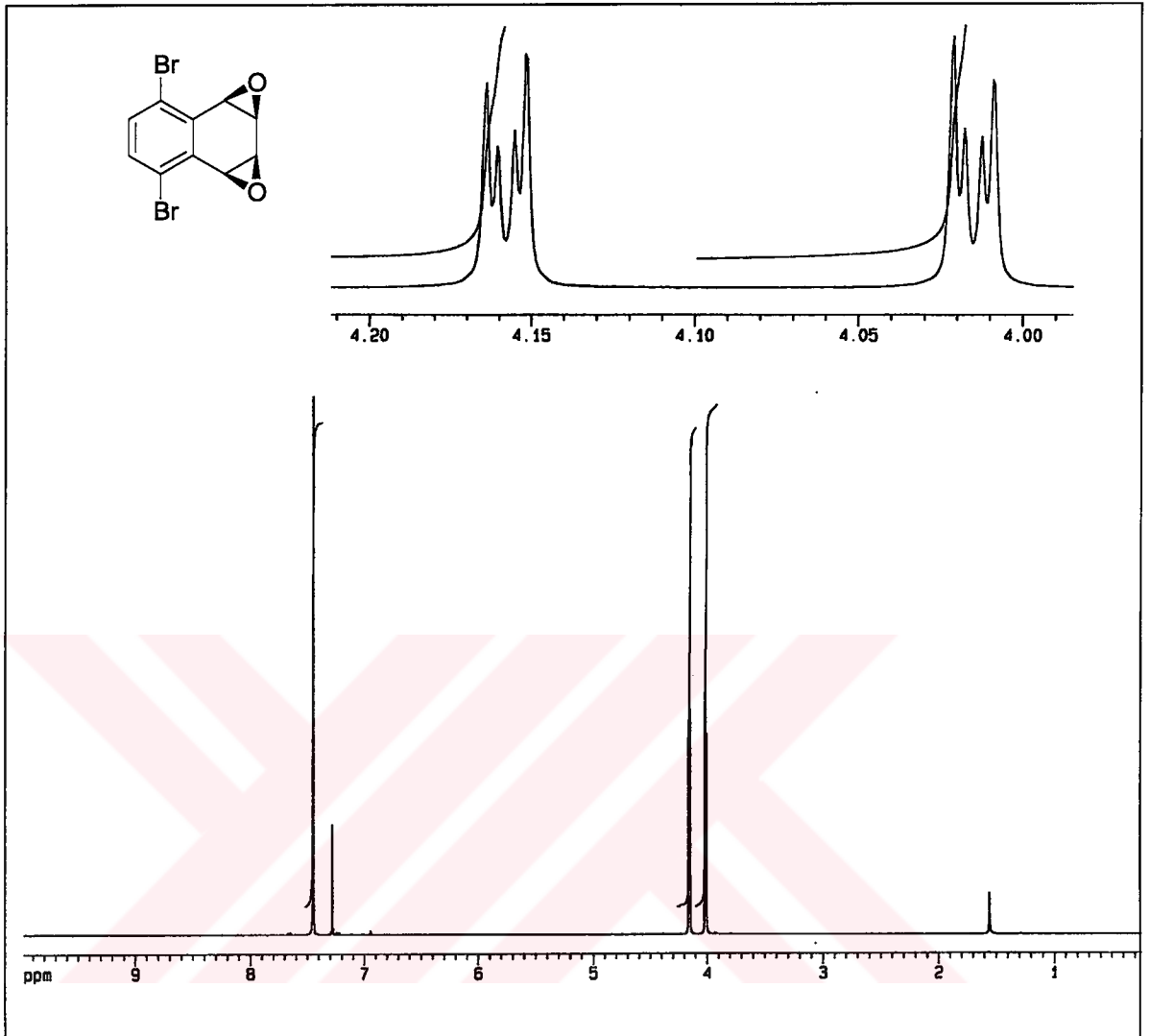
Dihidroksit **124** kuru THF içinde 2 eşdeğer mol NaOCH_3 ile tepkimesi, gece boyu oda sıcaklığında azot atmosferi altında gerçekleştirilmesi sonucu tek ürün halinde syn-1,2:3,4-dioksit-5,8-dibromonaftalin **125** elde edildi (Şema 2.11).



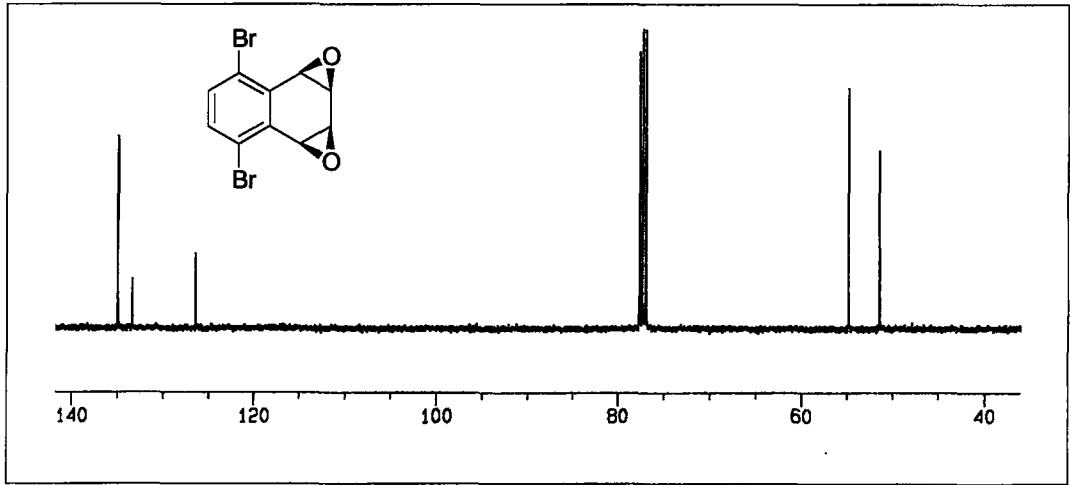
Şema 2.11

Dihidroksidibrom **124** molekülünde hidroksitler brom atomları ile trans konumunda bulduklarından syn-epoksit **125** oluşması beklenir. Gerçekten de reaksiyon sonucu simetrik yapıda molekül oluşması protonların cis konumunda bulduklarını desteklemektedir.

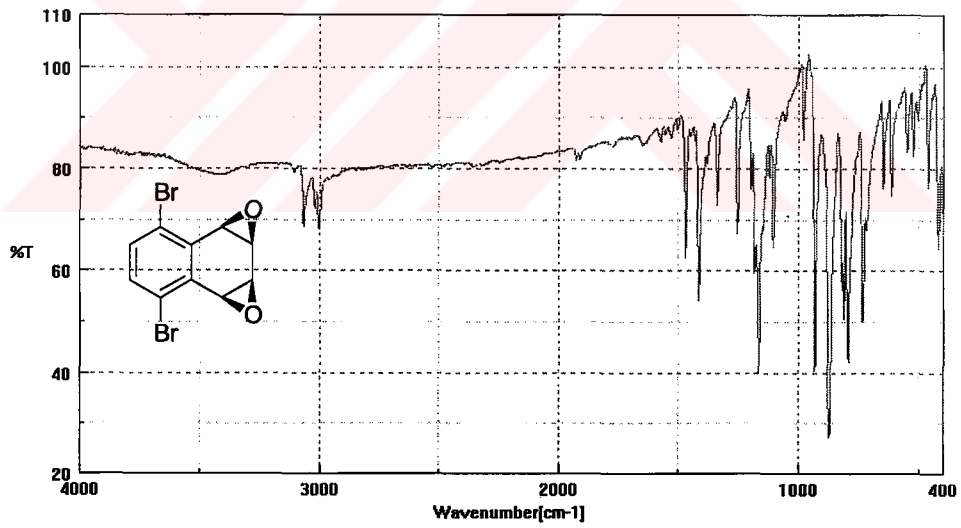
¹H-NMR spektrumu simetrik yapının gereği olarak alifatik protonların sinyali AA'BB' sisteminden ibarettir (Şekil 2.12). H6, H7 protonlarının sinyali 7.45'de singlettir. Epoksit protonları AA'BB' sisteminin A kanadı 4.16'da (H1, H4, J_{1,2} 3.56 Hz, J_{1,3} 1.44 Hz) B kanadı ise 4.01'de rezonans oldu. ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 2.13) aromatik bölgede 3 alifatik bölgede 2 sinyalin gözlenmesi yapının simetrik olduğunu göstermekte ve molekül ile uyum sağlamaktadır. IR spektrumunda 1253 cm⁻¹, 931 cm⁻¹, 809 cm⁻¹ epoksit titreşim pikleri gözlenmektedir (Şekil 2.14). NH₃'te alınan kütle spektrumu bileşiğin molekül ağırlığını doğrulamaktadır (M⁺ = 318) (Şekil 2.15).



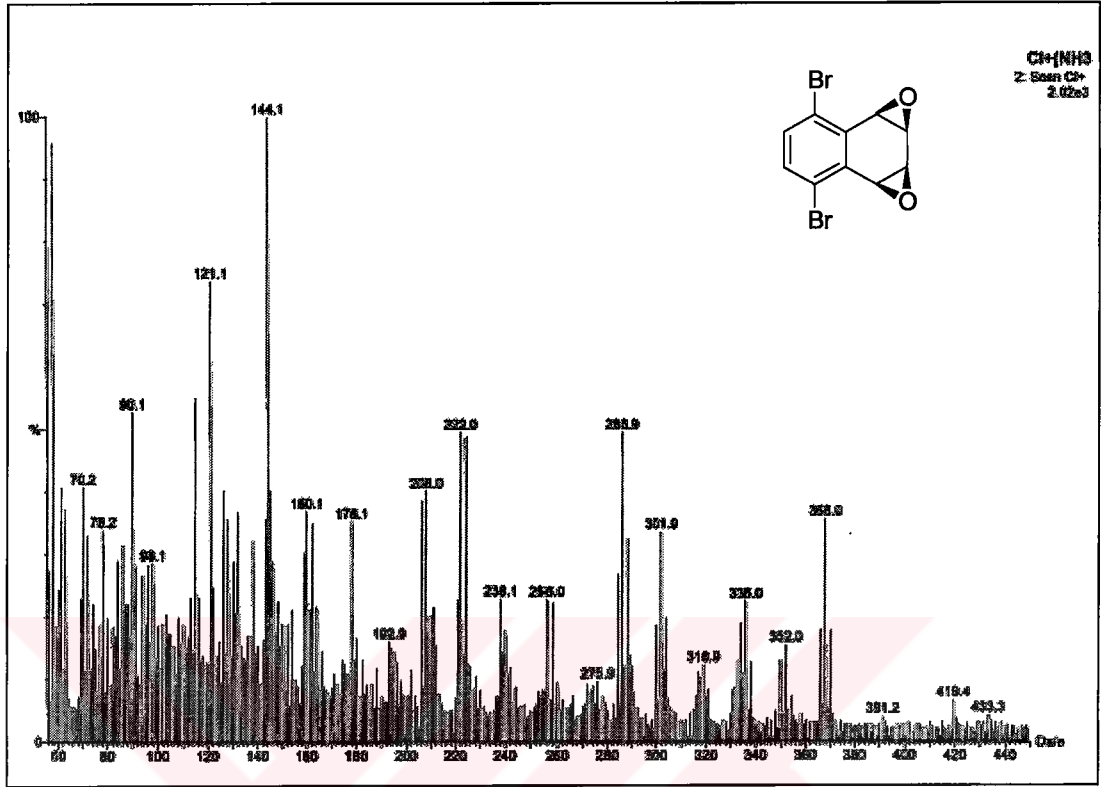
Şekil 2.12 1,2;3,4-dioksit-5,8-dibromonaftalinin (125) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3) spektrumu



Şekil 2.13 1,2;3,4-dioksit-5,8-dibromonaftalinin (125) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3) spektrumu



Şekil 2.14 1,2;3,4-dioksit-5,8-dibromonaftalinin (125) IR (KBr) spektrumu

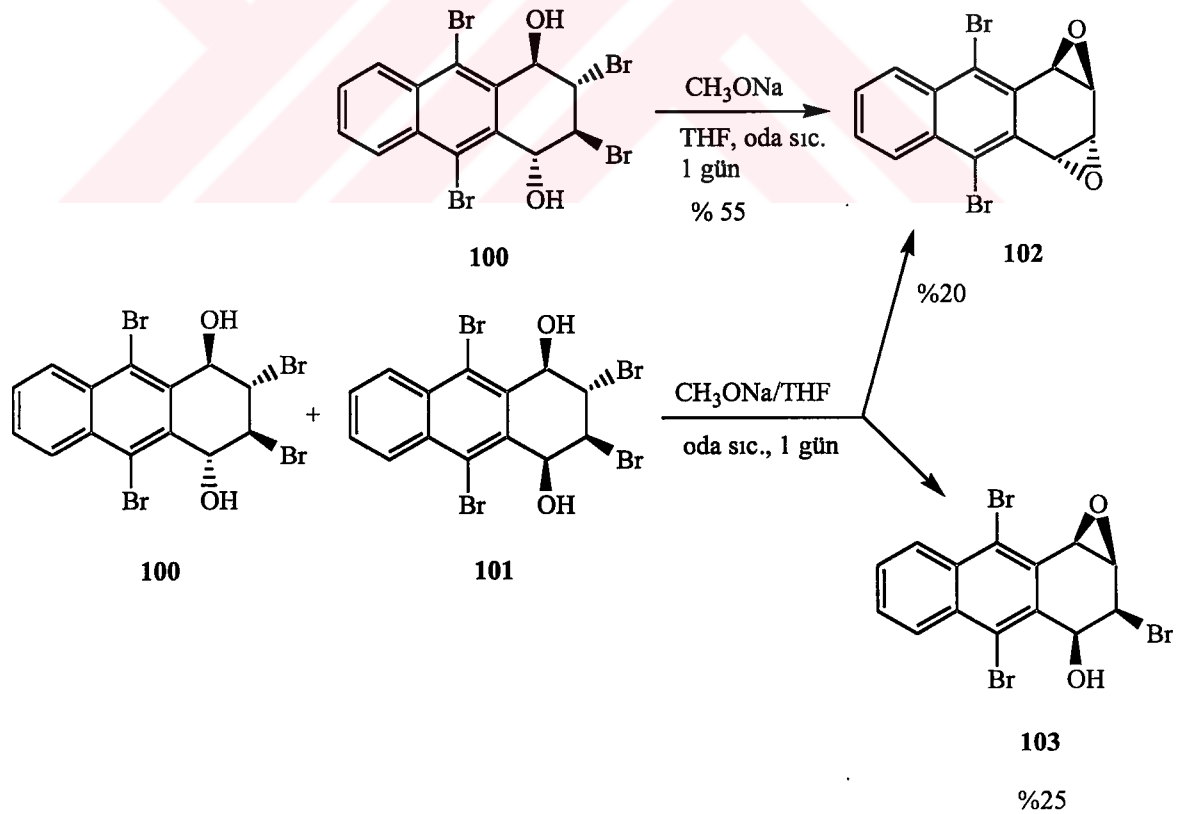


Şekil 2.15 1,2;3,4-dioksit-5,8-dibromo-naftalinin (125) Mass spektrumu (CI, NH₃)

Yüksek verimle (% 85) sentezi başarılan diepoksit dibrom 125, gerek biyolojik önemi gerekse da nükleofillerle tepkimeye yatkınlığı bakımından hayli önem arz etmekle beraber 5,8 konumlarında bromların bulunması bileşiği fonksiyonel hale getirmekte ve özellikle donör moleküllerin sentezi için ilgili molekülü çıkış bileşiği konumuna getirmektedir.

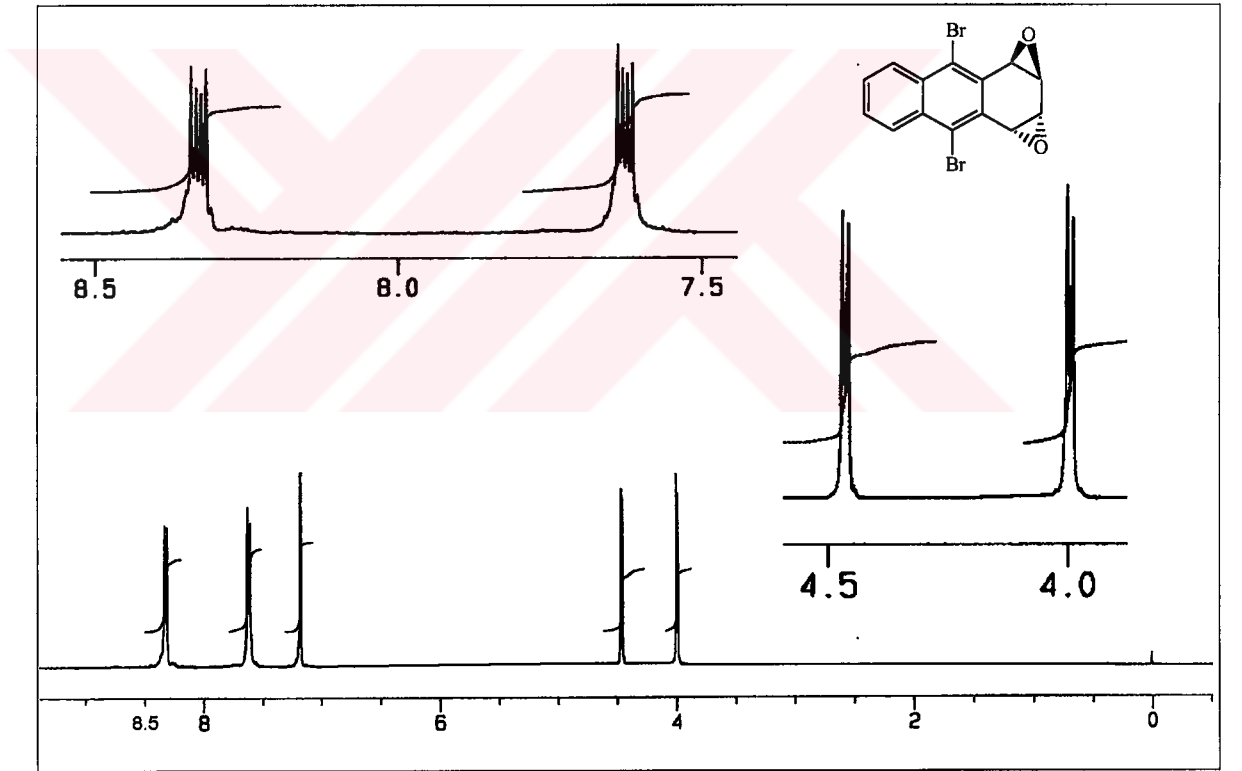
2.5 1,4-Dihidroksi-2,3,9,10-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresenin CH_3ONa ile Tepkimesi, Epoksiantresen Sentezi

Dihidroksiantresen **100** bir halohidrin bileşigidir ve gruplar trans olduğundan bazla etkileştirilmesi diepoksit yapısını oluşturması beklenir. Gerçekten de halohidrin **100** bileşiginin CH_3ONa ile THF'de etkileştirilmesi sonucunda beklenen ürün elde edildi (%55). Oda sıcaklığında azot atmosferi altında gerçekleştirilen tepkime 1 günde tamamlandı. Klasik ekstraksiyon işleminden sonra çözücü dönerli buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve kolon kromatografisi ile saflaştırılan ürün *anti*-diepoksit **102** (% 55) olarak belirlendi. Aynı bir reaksiyonda ise heksabromoantresenin $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ile etkileştirilmesinden oluşan hidroksit ürün karışımı doğrudan 2 eşdeğer mol CH_3ONa ile tepkimesi sonucu elde edilen ürünler kromatografik işleminden sonra beklenildiği gibi diepoksit **102** (%20) ile monoepoksit **103** (%25) olarak belirlendi. İzomerlerden birisi hidroksi grubu ile Br atomu syn olduğundan monoepoksit **103** oluşmaktadır (Şema 2.12).

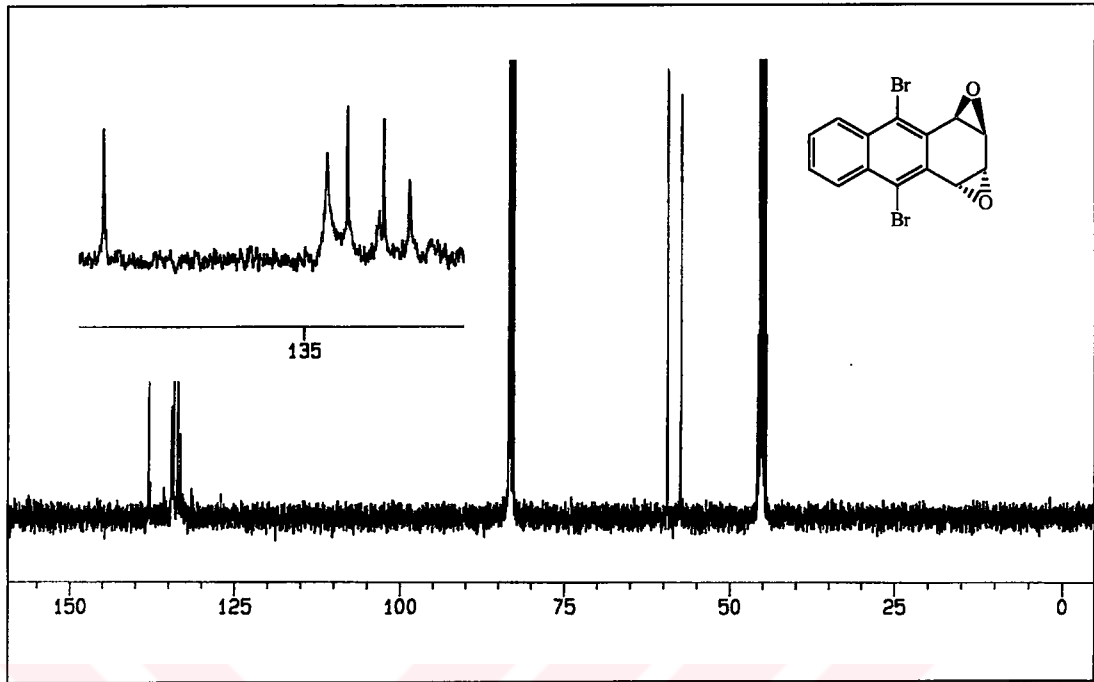


Şema 2.12

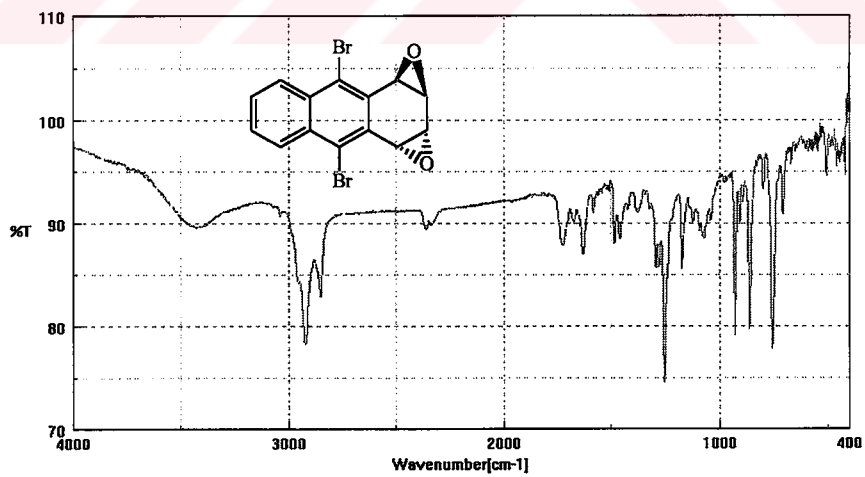
Diepoksitin **102** $^1\text{H-NMR}$ spektrumu iki AA'BB' sisteminden ibarettir (Şekil 2.16). Aromatik protonlar AA'BB' sistemi vermekte ve brom atomlarının γ -Gauch etkisinden dolayı sistemin A kısmı aşağı alanda rezonans olurken (δ 8.32) 7.63'de sistemin B kısmı rezonans olmaktadır. Alifatik protonlar da AA'BB' sistemi vermekte ve 4.46'da A kanadı, 4.0'de B kanadı gözlenmektedir (J_{12} 3.58, J_{13} 1.46, J_{23} 1.47 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.17) aromatik bölgede 5 alifatik bölgede 2 sinyalin gözlenmesi yapı ile uyum içerisindedir. IR ν_{max} (KBr) spektrumunda parmakizi bölgesinde (1254 cm^{-1}) epoksit, 2923 cm^{-1} 'de ise C-H gerilim bandları belirgin bir şekilde kendini göstermektedir (Şekil 2.18).



Şekil 2.16 *anti*-1,2:3,4-dioksit-9,10-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroantresenin (**102**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 Mz/ CDCl_3)



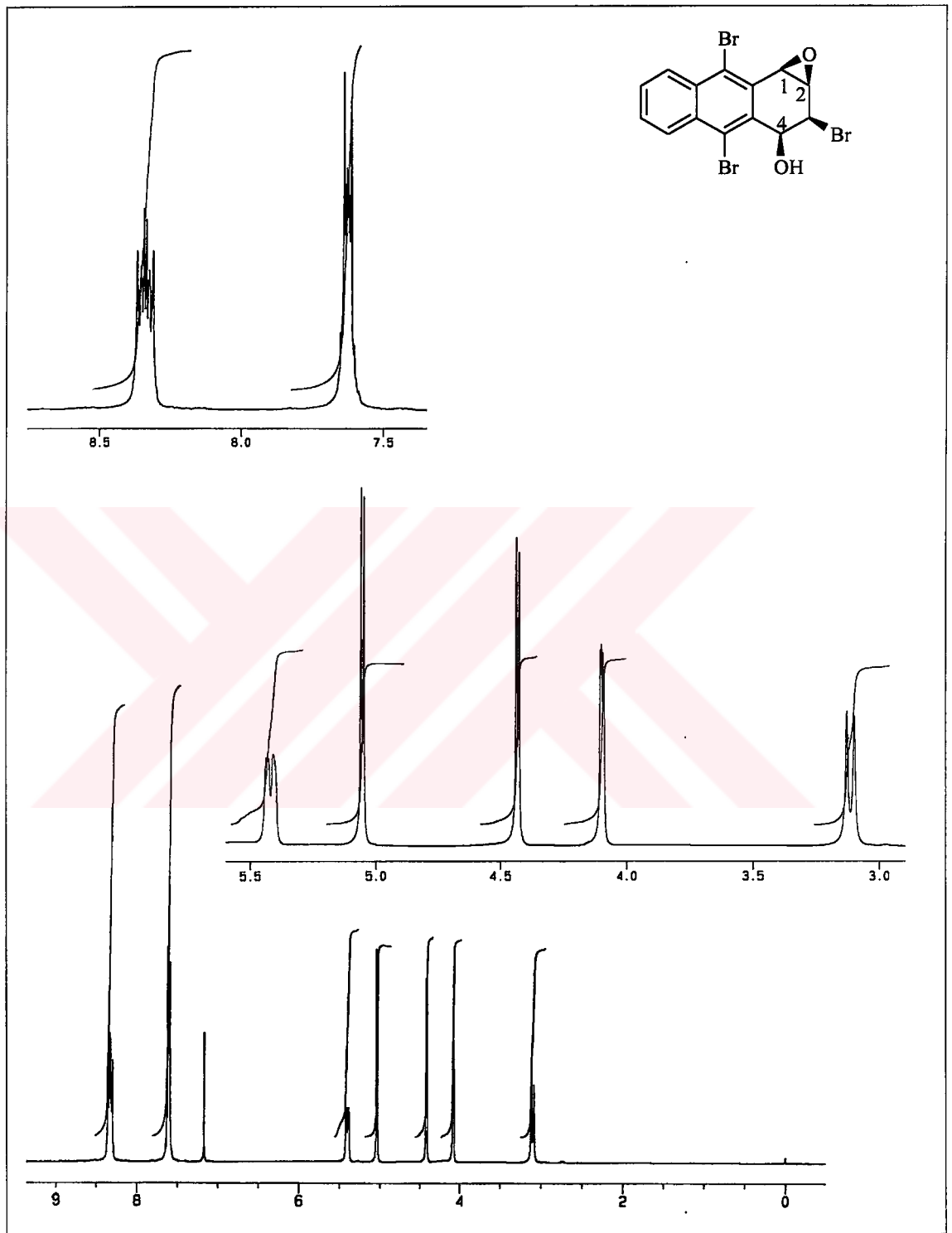
Şekil 2.17 *anti*-1,2:3,4-dioksit-9,10-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroantresenin (**102**) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/ CDCl_3 , -d-DMSO)



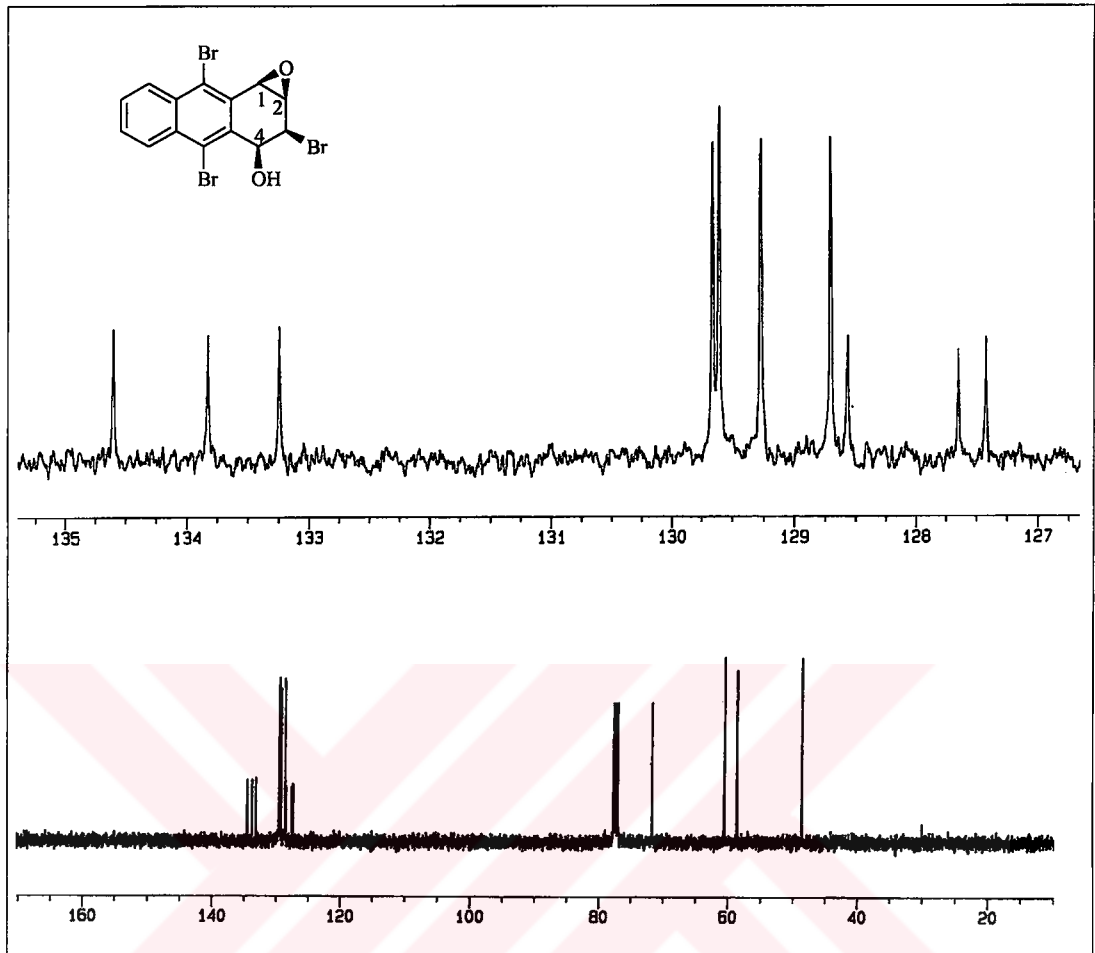
Şekil 2.18 *anti*-1,2:3,4-dioksit-9,10-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroantresenin (**102**) IR (KBr) spektrumu

Hekzabromoantresenin $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ile tepkimesinden oluşan hidroksi ürün karışımının CH_3ONa ile etkileştirilmesinden elde edilen diğer bir ürün de monoepoksit **103**'tür.

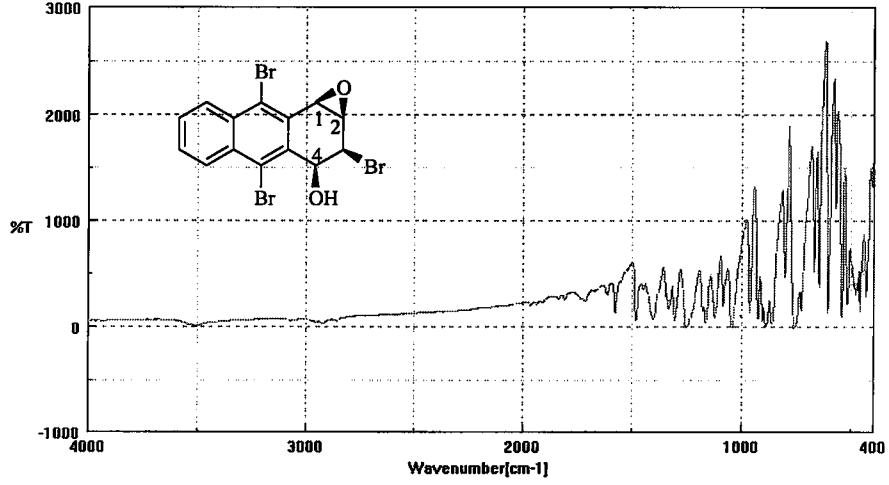
Monoepoksit **103**'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.19) δ 8.34'de H5-H8 protonları 7.63'te H6-H7 protonları multipler olarak sinyal vermektedir. 8.54'de hidroksit ile geminal konumda olan proton sinyal vermekte ve bu proton hidroksi protonu ile etkileştiği gözlenmektedir (dd, H1, $J_{4-\text{OH}}$ 11.9 Hz, J_{43} 2.2 Hz). 5.06'da H1 protonunu H2 ile dublete yarılmakta (J_{12} 4.2 Hz) ve 4.44'te H2'nin sinyali gözlenmektedir (d, J_{21} 4.2 Hz). 4.10'da gözlenen sinyal H3 protonuna ait olup H4 ile dublete yarılrken (J_{34} 2.2) 3.12'de OH protonu rezonans olmaktadır (d, $J_{\text{OH-4}}$ 11.9 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda alifatik bölgede 4 aromatik bölgede 6'sı kuvaterner 4'ü metin karbonu olmak üzere 10 sinyalin gözlenmesi yapı ile uyum içerisindedir (Şekil 2.20). IR (KBr) spektrumunda 3500'de geniş band OH gerilmesi, 2924'te doymuş C-H gerilmesi, 1253, 889, 804'te epoksit titreşim pikleri gözlenmektedir (Şekil 2.21).



Şekil 2.19 Monoepoksit antresenin (103) ¹H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl₃)



Şekil 2.20 Monoepoksit antresenin (103) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/ CDCl_3)

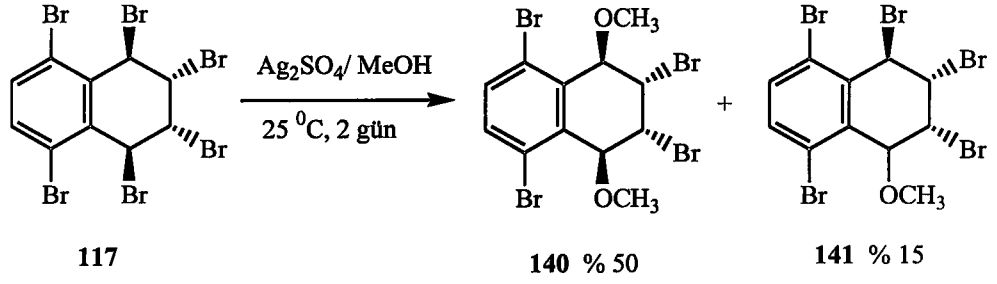


Şekil 2.21 Monoepoksite antresenin (103) IR (KBr) spektrumu

2.6 Hekzabromotetralinin Metanolla Reaksiyonu; 1,4-Dimetoksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin Sentezi

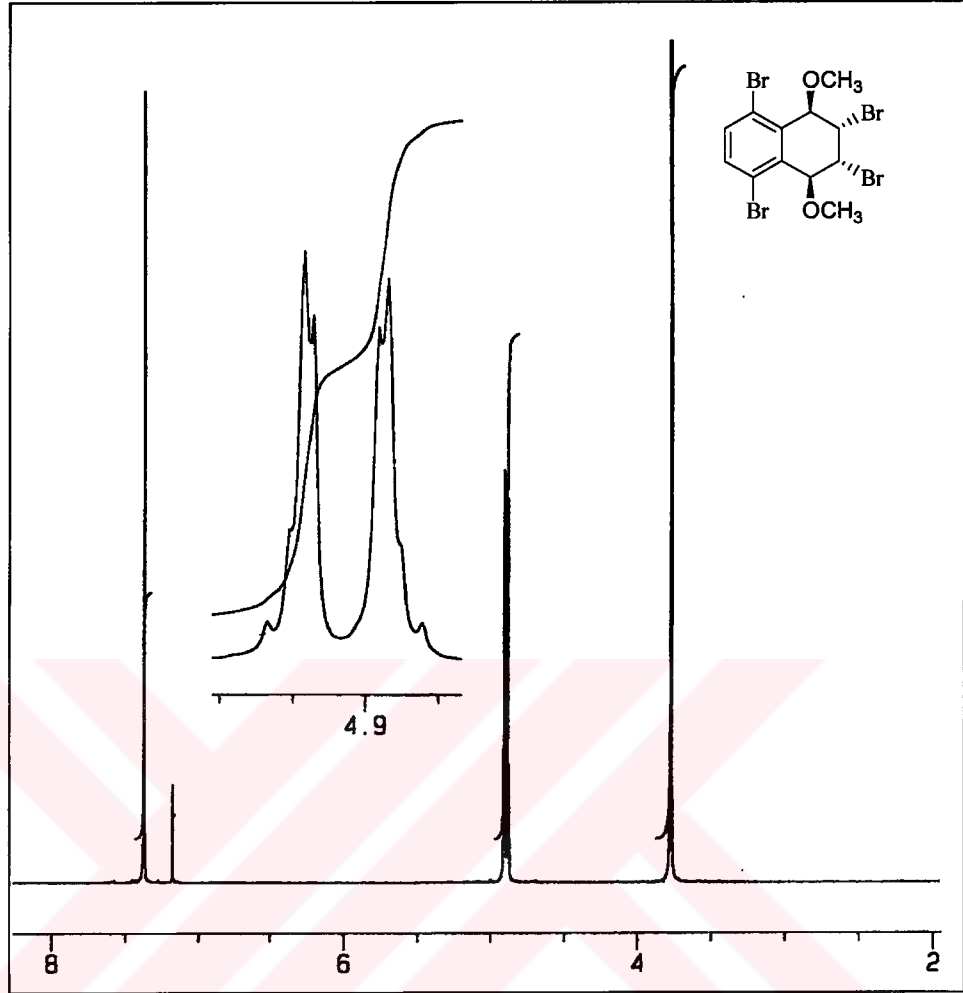
Benzilik konumdaki brom atomlarının metoksi grubu ile yerdeğiştirmesinin sağlanması amacıyla hekzabromotetralin 117'nin metanol ortamında Ag_2SO_4 ile reaksiyonu incelendi.

Hekzabromür 117 azot atmosferi altında ve Mg/I_2 üzerinden kurutulmuş MeOH'de çözülerek 2 eşdeğer mol Ag_2SO_4 ile etkileştirildi. Oluşan ürün karışımı SiO_2 kolon kromatografisi ile ayırma işleminden sonra elde edilen ürünlerin dimetoksit 140 ve monometoksit 141 olduğu görüldü (Şema 2.13).



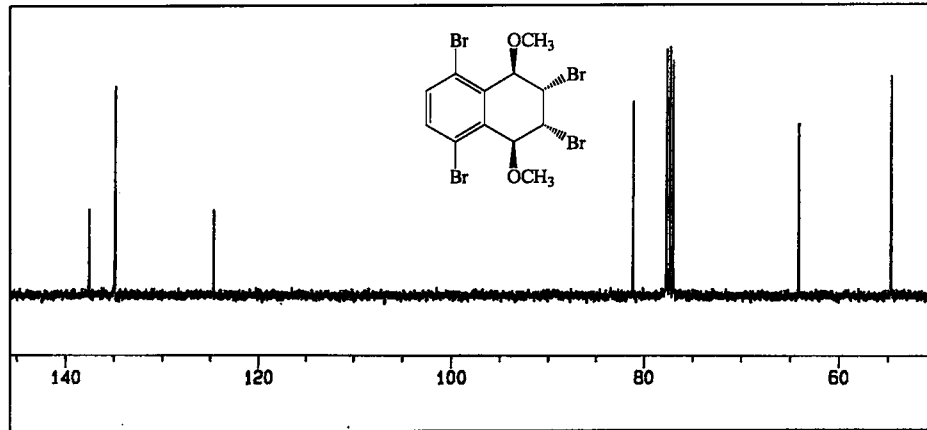
Şema 2.13

Şekil 2.22'de dimetoksi 140 molekülünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu yapıdaki simetriden dolayı 3 sinyal grubundan ibarettir. Protonların integrasyon oranları (1:1:1:3) yapı ile uyum sağlamaktadır. δ 7.37'de gözlenen tekli sinyal H5 ve H8 protonlarına aittir. δ 4.92'deki sinyaller H1, H4 protonlarına ait olup AA'BB' sisteminin A kanadını oluştururken δ 4.89'daki sinyaller ise H2, H3 protonlarına ait olup sistemin B kanadını oluşturmaktadır. δ 3.78'deki singlet de OCH_3 'lere ait olup bromların etkisi ile aşağı alanda rezonans olmuşlardır.

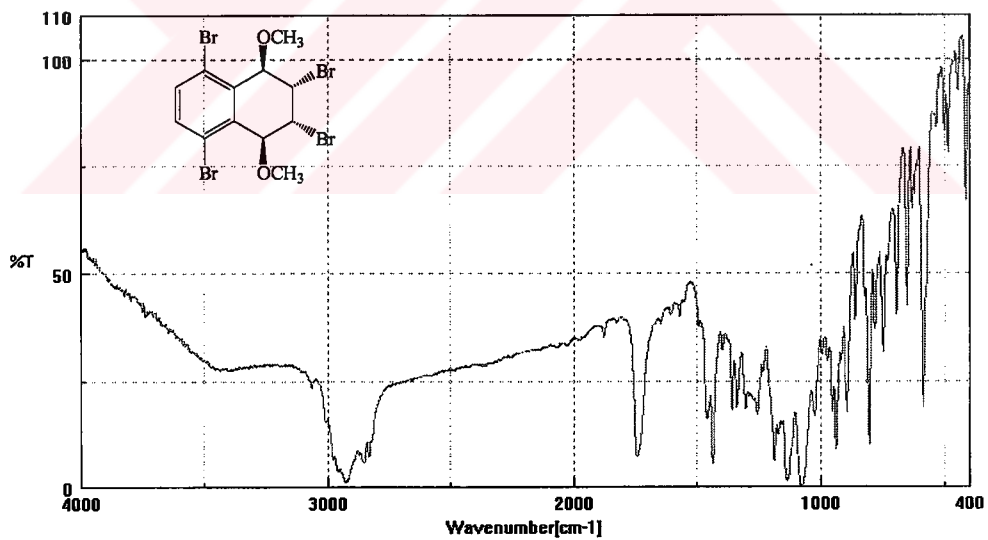


Şekil 2.22 (2R,3S,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (140) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.23) aromatik ve alifatik bölgelerinde gözlenen üçer adet sinyallerin yapıdaki karbon sayısı ile paralellik arz ettiği gibi, yapının simetrliliğini de teyit etmektedir. Aromatik halkadaki tersiyer karbonların pik şiddeti kuvaterner karbonlara göre yüksek olması C6-C7 karbonlarının kimyasal kayma değerinin belirlenmesinde bir kriter olmuştur. Ayrıca bromların bağlı olduğu karbon, alifatik halkaya bağlı karbonlardan daha yukarı alanda rezonans olması kuvaterner karbonların kimyasal kayma değerlerini ortaya koymuştur. IR (KBr) spektrumunda (Şekil 2.24) 3040 cm^{-1} aromatik C-H, 2927 cm^{-1} Ar-OCH₃, 2870 cm^{-1} alifatik C-H pikleri kendini göstermektedir.



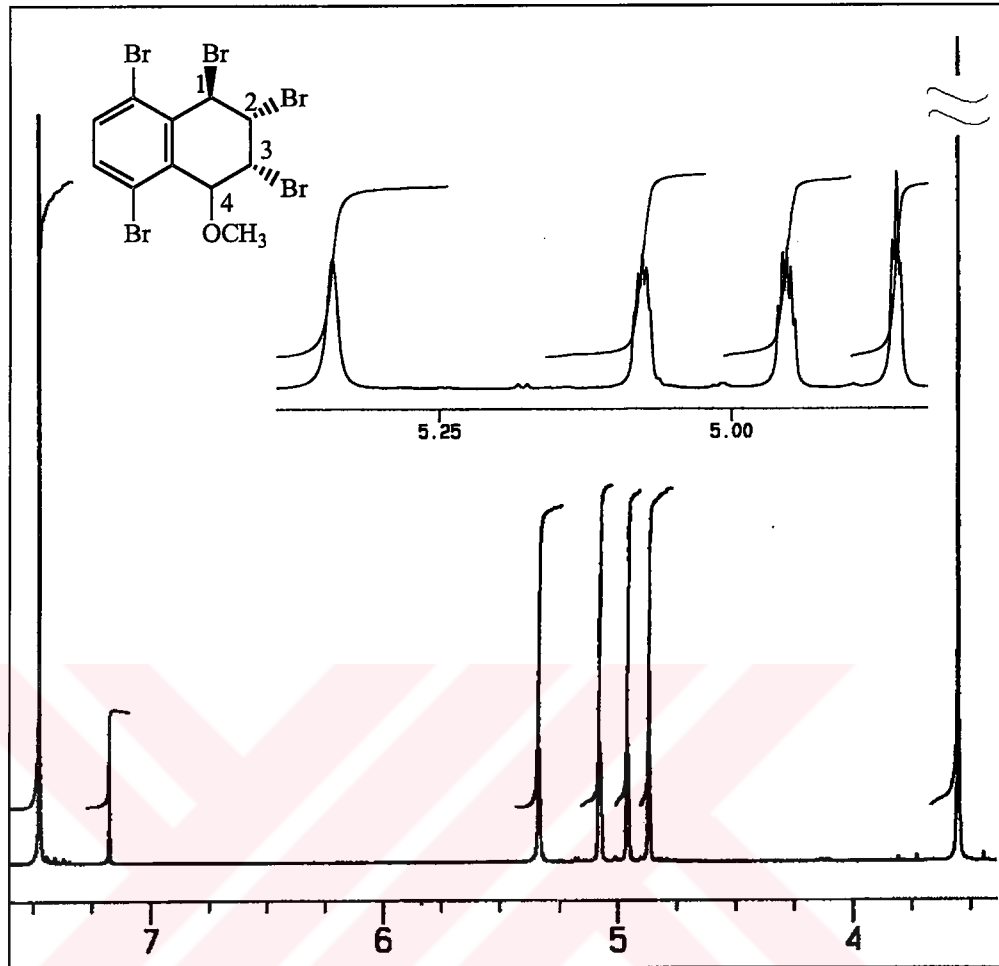
Şekil 2.23 (2R,3S,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (140)
 ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/CDCl₃)



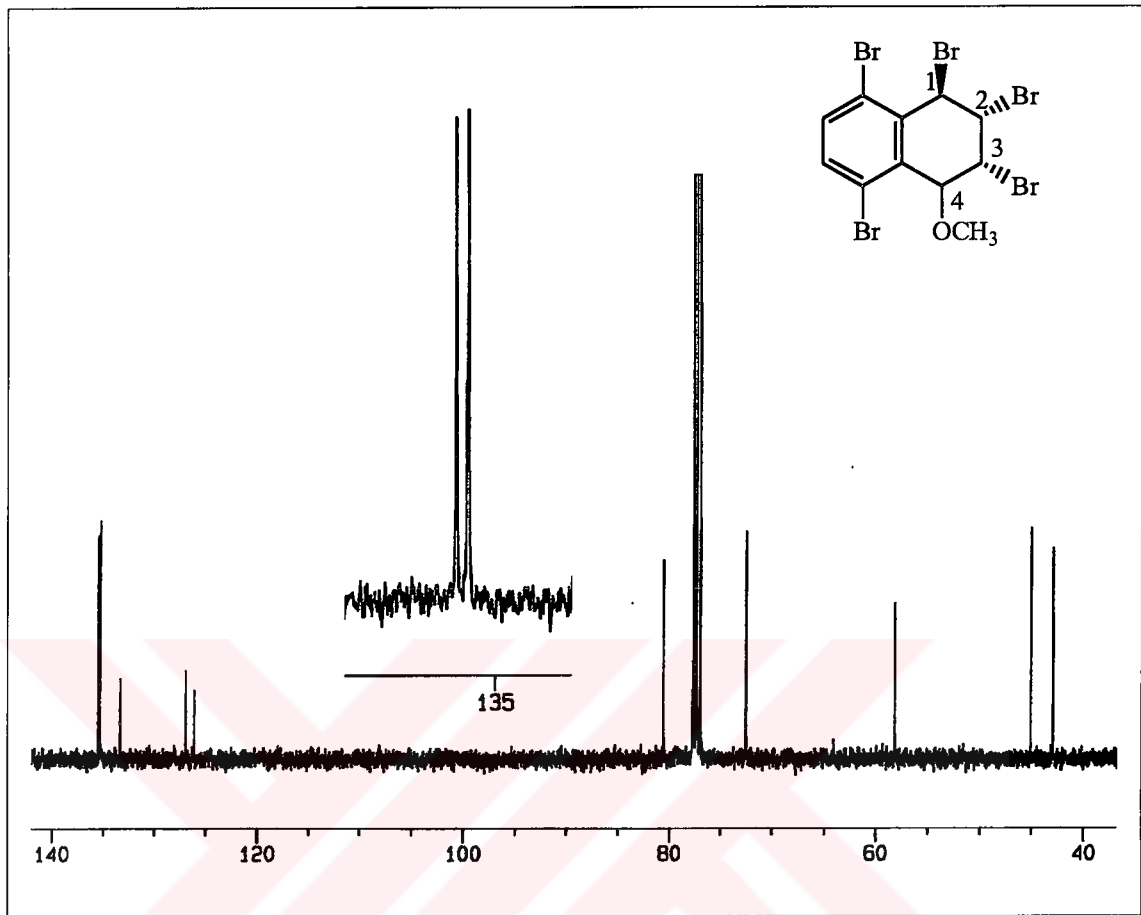
Şekil 2.24 (2R,3S,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (140)
IR (KBr) spektrumu

Hekzabromonaftalin 117'nin metanolle tepkimesinden elde edilen diğeri bir ürün de monometoksitetralin 141'dir. ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 2.25) simetri bozulduğundan 4 alifatik proton farklı yerde rezonans olmaktadır. δ 7.48'de gözlenen singlet H6-H7 protonuna aittir ve beklenildiği gibi aromatik bölgede rezonans olmaktadır. H1 protonun etkileşme sabitlerinin küçük olmasından geniş bant singlet vermekte ve bromun induktif (-I) etkisinden dolayı aşağı alanda rezonans olurken (δ 5.34) δ 5.08'de H4 protonun sinyali gözlenmektedir (dd, J_{4,3} 2.7 Hz, J_{4,2} 1.34 Hz). Oksijen bromdan daha elektronegatif olmasına rağmen metil grubunun induktif olarak elektron vermesinden dolayı H4 protonu H1'e göre daha yukarı alanda rezonans olmaktadır. H2 protonunun sinyalleri δ 4.96'da gözlenirken (ddd, J_{2,1} 2.7 Hz, J_{2,3} 1.28 Hz), H3 protonu metoksi grubu ile komşu etkileştiğinden pikleri yukarı alanda gözlenmekte (δ 4.87) ve triplete yarılrken metoksi protonları da δ 3.56'da singlet vermektedir.

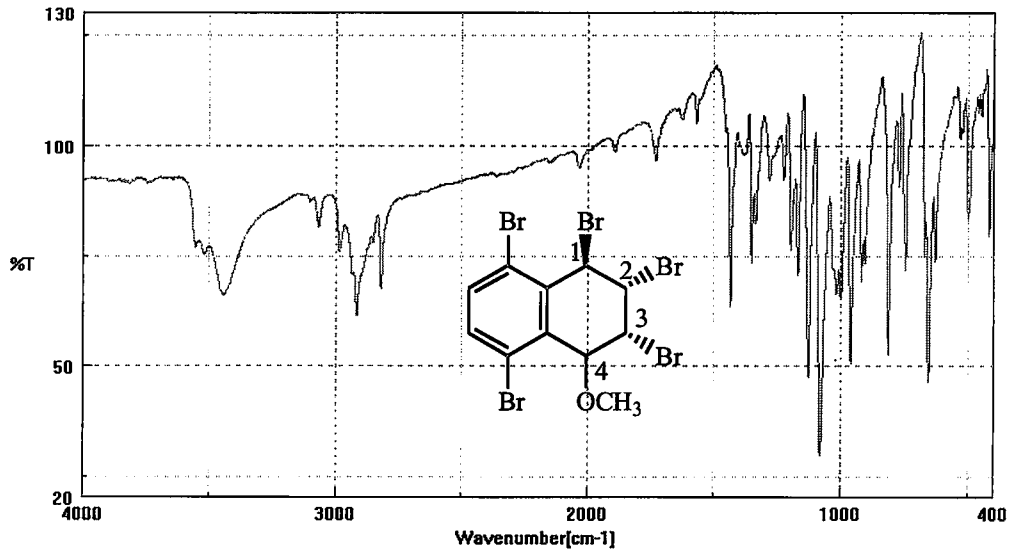
¹³C- NMR spektrumunda alifatik bölgede 5 aromatik bölgede 6 sinyalin gözlenmesi yapı ile uyum içerisindedir (Şekil 2.26). Aromatik bölgeki piklerin dört tanesi kuvaterner karbona ait olduğu zayıf pik şiddetlerinden de anlaşılmaktadır. IR (KBr) spektrumunda (Şekil 2.27) 3068 aromatik C-H, 2819 cm⁻¹ Ar-OCH₃, 501 C-Br sinyalleri gözlenmektedir. Reaksiyon mekanizmasında (Şema 2. 14) gümüş bromu kopararak karbokatyon oluşmakta ve metoksit nükleofil olarak bağlanmaktadır.



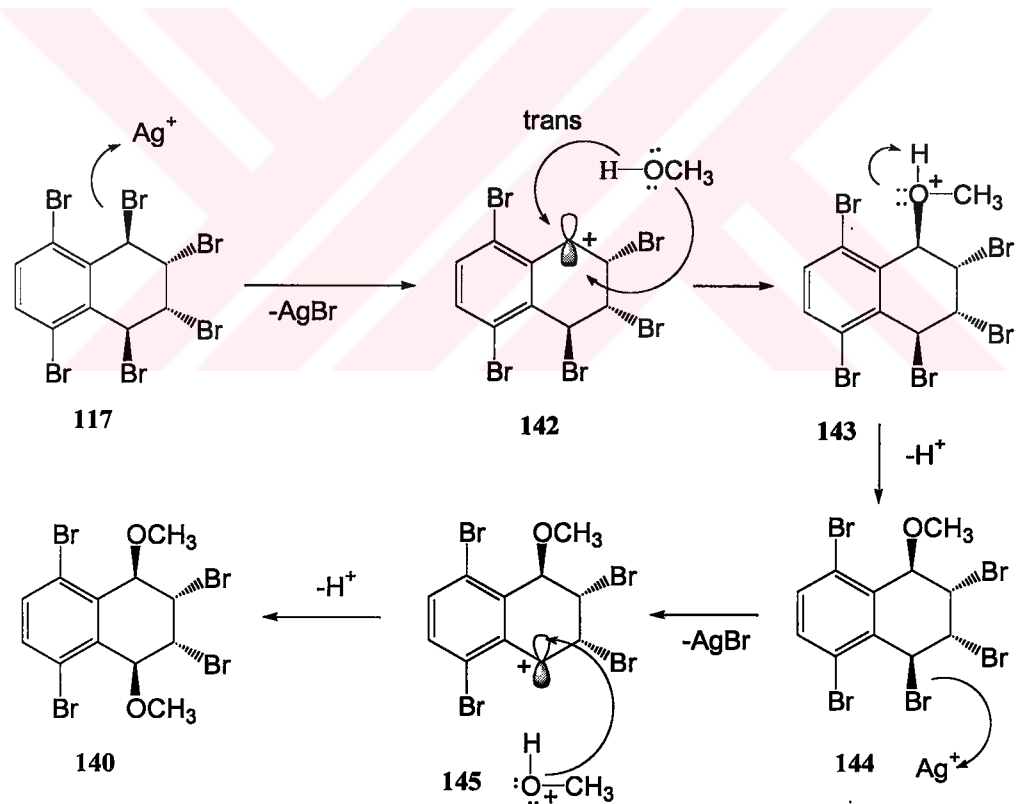
Şekil 2.25 1,2,3,5,8-Pentabromo-4-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (141) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu(400 MHz/ CDCl_3)



Şekil 2.26 1,2,3,5,8-Pentabromo-4-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (141) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/ CDCl_3)



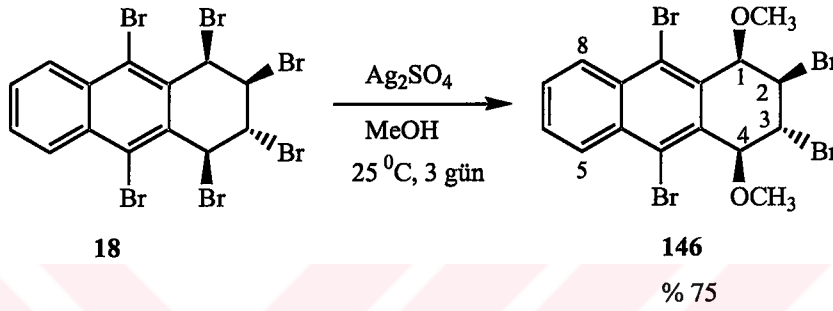
Şekil 2.27 1,2,3,5,8-Pentabromo-4-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (141) IR (KBr) spektrumu



Şema 2.14

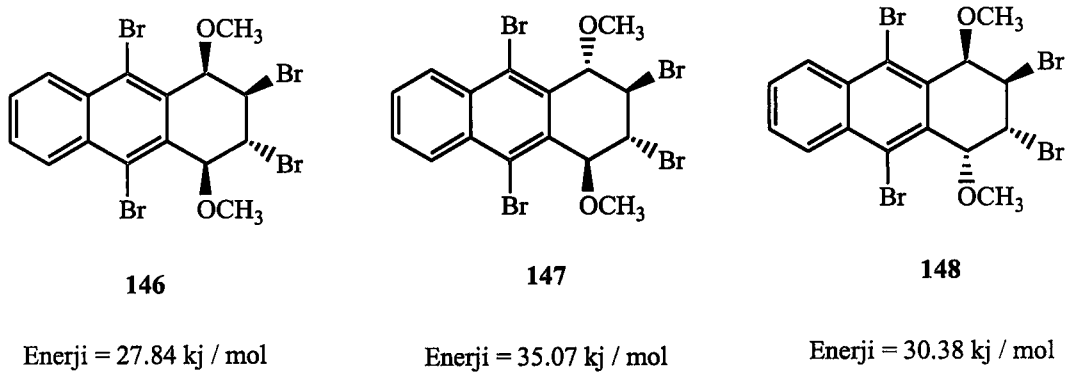
2.7 1,4-Dimetoksi-2,3-dibromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen Sentezi

Hekzabromoantresen **18** metanolde çözünerek üzerine Ag_2SO_4 ilave edildi. İTK ve NMR ile takibi yapılan reaksiyon 3 günde tamamlandı. Spektroskopik incelemeler dimetoksit **146**'nın tek ürün halinde oluştuğunu gösterdi (Şema 2.15).



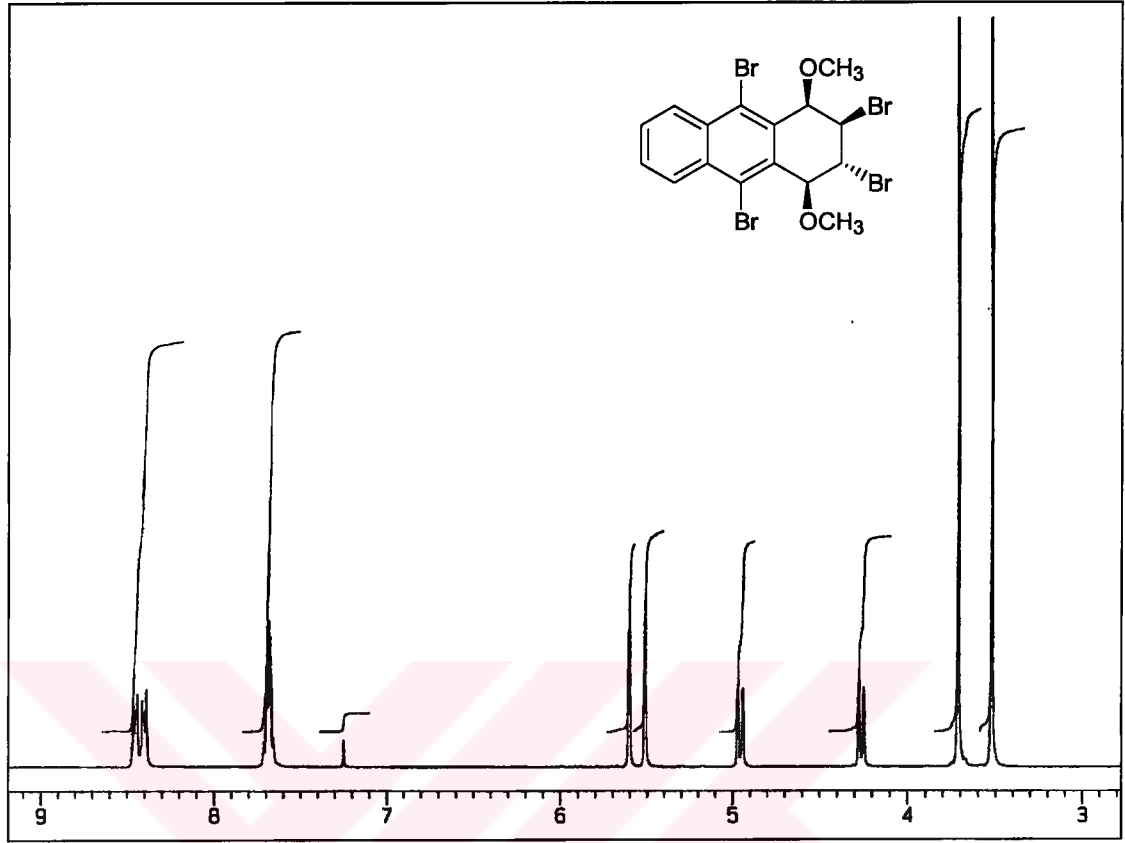
Şema 2.15

Reaksiyon sonucunda ikisi simetrik biri de asimetrik olmak üzere üç ürünün oluşması mümkündür. Asimetrik ürünün oluşması MM2 enerji incelemelerinde en düşük enerjiye sahip olmasına atfedilebilir (Şema 2.16).

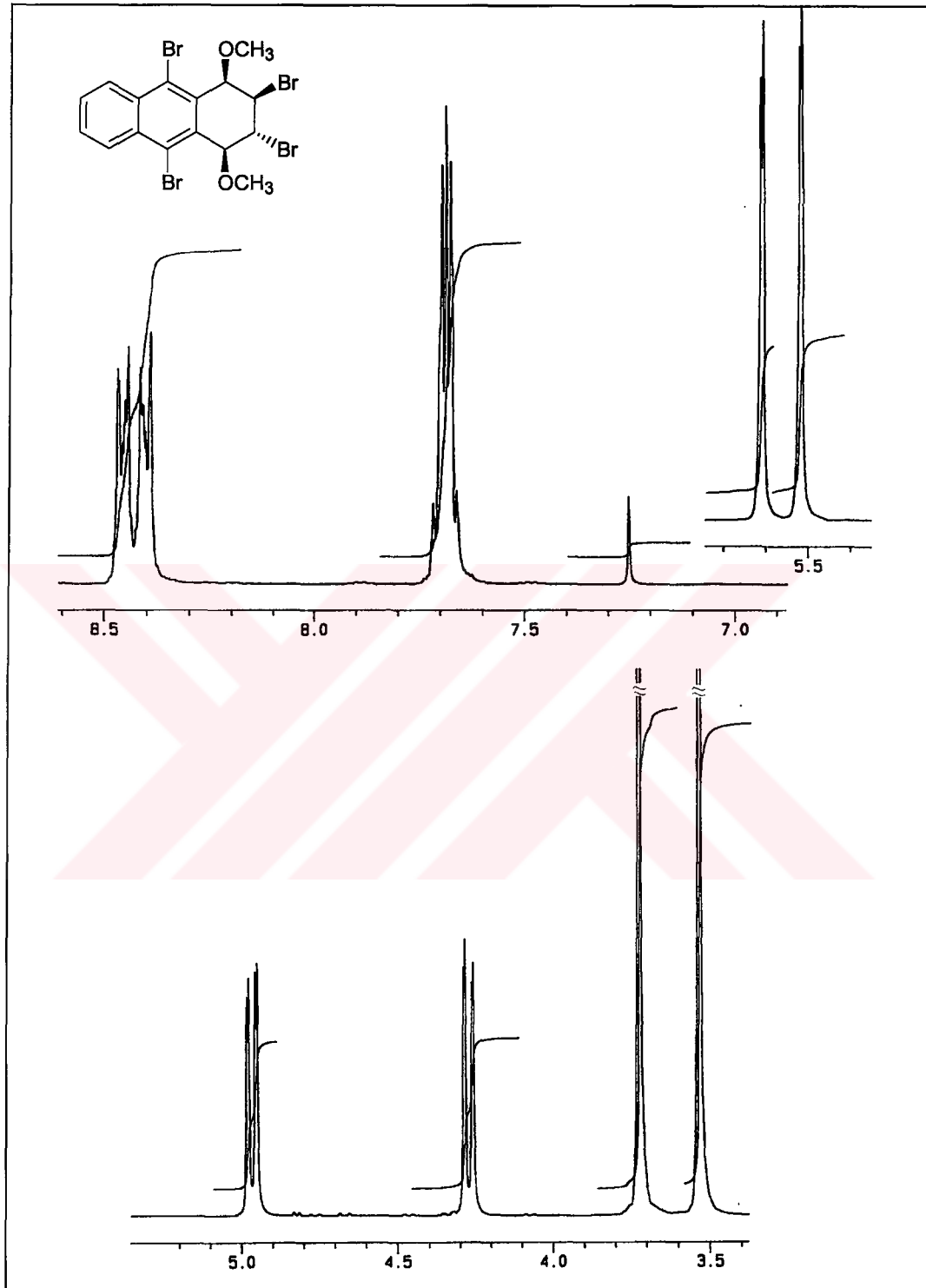


şema 2.16

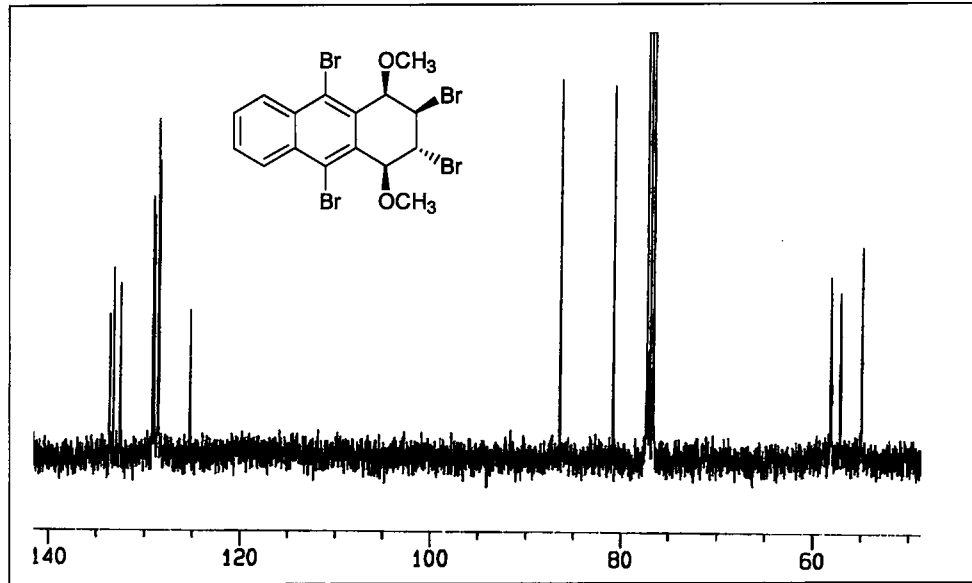
¹H-NMR spektrumundan (Şekil 2.28a ve 2.28b) dimetoksi 146'nın asimetri olduğu anlaşılmaktadır. δ 8.44'de bromların etkisiyle aşağı alana kayan H5-H8 protonlarının multipler sinyali gözlenirken H6-H7 protonları 7.70'de (m) rezonans olmaktadır. 5.62'da H1 protonu, 5.52'de H4 protonu dublete ayrılmaktadır. Etkileşme sabitleri değerlerinden H1'in H4'ten daha aşağı alanda rezonans olduğu anlaşılmaktadır. MM2 programına göre dihedral açılar hesaplandığında H3-H4'ün değeri 90°'ye daha yakın olduğundan etkileşme sabiti beklenildiği gibi küçüktür (J_{12} 2.3 Hz, J_{43} 1.8 Hz). 4.97 'daki dubletin dubleti olan (J_{23} 10.7 Hz, J_{21} 2.3 Hz) sinyal grubunun H1 protonu ile etkileşen H2 protonu olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca H2-H3 dihedral açısı (153.2°) etkileşme sabiti ile uyum sağlaması yapılan yorumu doğrulamaktadır. 4.26'de dubletin dubleti sinyalide H3'e ait olacaktır ($J_{21} = J_{12}$, $J_{23} = J_{32}$, $J_{34} = J_{43}$). C1'e bağlı metoksinin komşu brom ile arasındaki uzaklık 3.79 Å ve C9 bağlı brom ile 3.88 Å iken C4'e bağlı metoksinin komşu brom ile arasındaki uzaklık 5.07 Å ve C10 bağlı brom ile 3.99 Å dur. Aradaki mesafe küçük olanın van der Waals etkilerinin büyüklüğünden protonlar daha aşağı alanda rezonans olacağından 3.72'deki sinyalin C1'e bağlı MeO ve 3.53'deki sinyalin C4'e bağlı MeO olduğu düşünülebilir. ¹³C-NMR spektrumunda aromatik bölgede 10 alifatik bölgede 2'si metoksi 6 sinyalin gözlenmesi yapıyı desteklemektedir (Şekil 2.29a, 2.29b). Teorik değerlerle örtüşen elementel analiz sonuçları yapıyı doğrulamaktadır. Dihedral açılar ile etkileşme sabitleri arasındaki ilişki tablo 2.4'te verilmektedir.



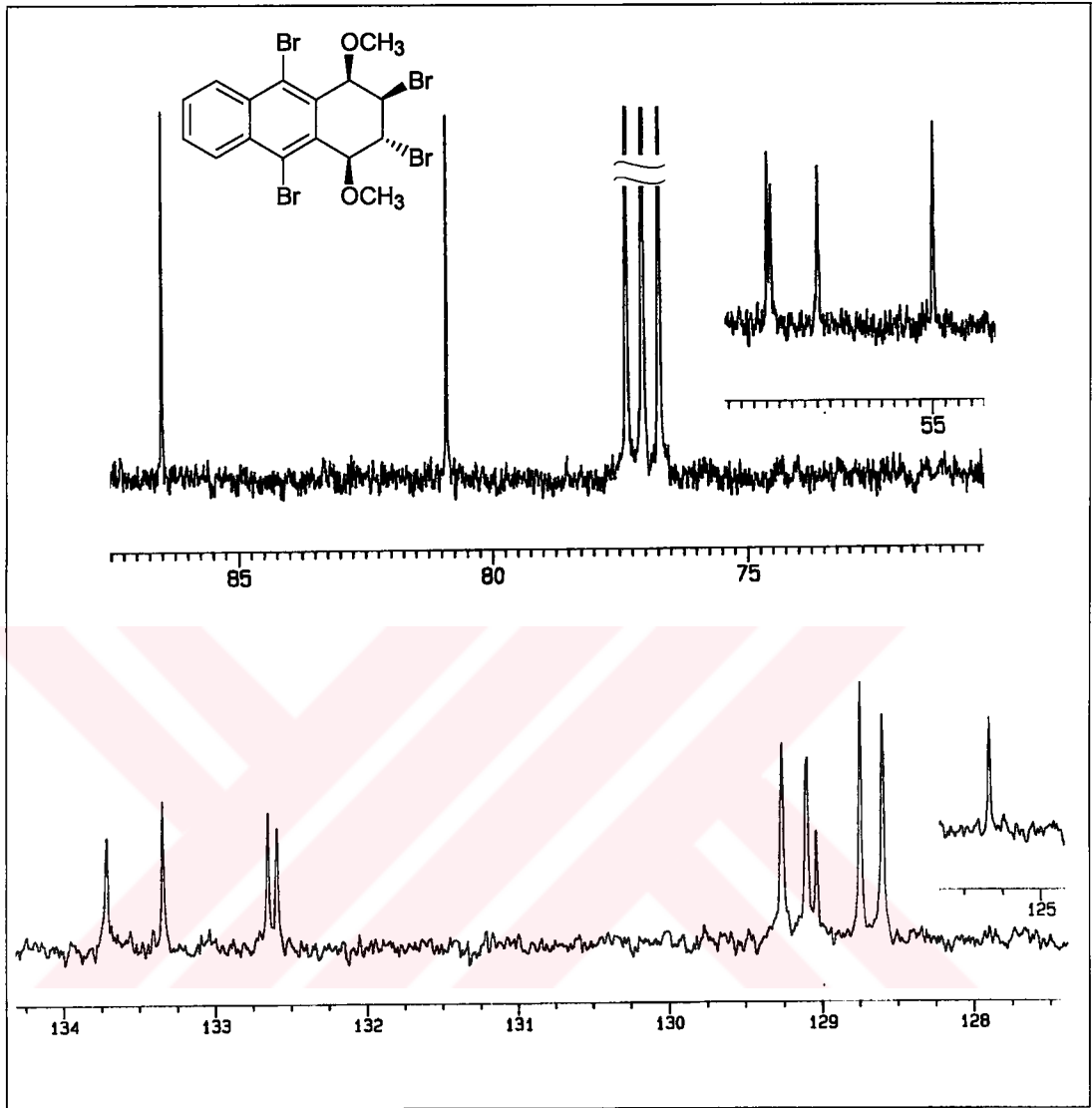
Şekil 2.28a (2R, 3R, 9,10)-Tetrabromo-(1R, 4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroantresenin (146) ¹H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl₃)



Şekil 2.28b (2R, 3R, 9,10)-Tetrabromo-(1R, 4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroantresenin (146) kısmi ¹H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl₃)

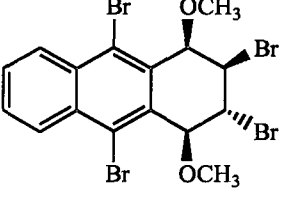


Şekil 2.29a (2R, 3R, 9,10)-Tetrabromo-(1R, 4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroantresenin (146) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/CDCl₃)



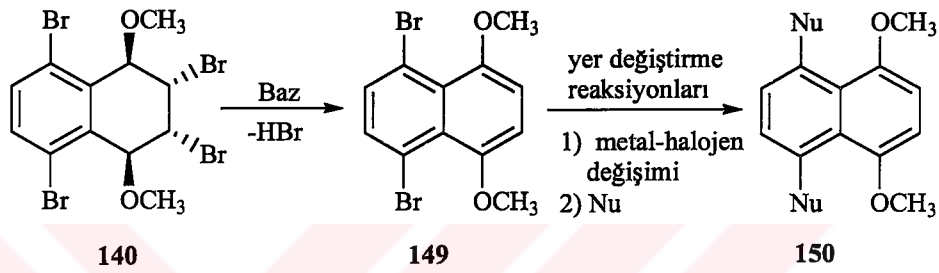
Şekil 2.29b (2R, 3R, 9,10)-Tetrabromo-(1R, 4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroantresenin (146) kısmi ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz/CDCl₃)

Tablo 2.4 Dimetoksit'in Spektral Değerleri ve Dihedral Açılar ile Etkileşme Sabitleri Arasındaki İlişki

Molekül	Dihedral Açısı (derece)	¹³ C-NMR (ppm)	H-NMR (ppm)	Etkileşme Sabitleri (Hz)
 <p>146 Enerji = 27.84 kJ/mol</p>	$\theta_{12} = -63.73^\circ$	133.72 128.60	H5-H8= 8.4 m	$J_{1,2}$ 2.3 $J_{2,3}$ 10.7 $J_{4,3}$ 1.8
	$\theta_{23} = 153.20^\circ$	133.35 125.34	H6-H7= 7.7 m	
	$\theta_{34} = -91.73^\circ$	132.65 86.51	H1= 5.6 d	
		132.59 80.91	H4= 5.5 d	
		129.26 58.24	H2= 4.9 dd	
		129.10 58.17	H3= 4.2 dd	
		129.04 57.24		
		128.75 54.99		

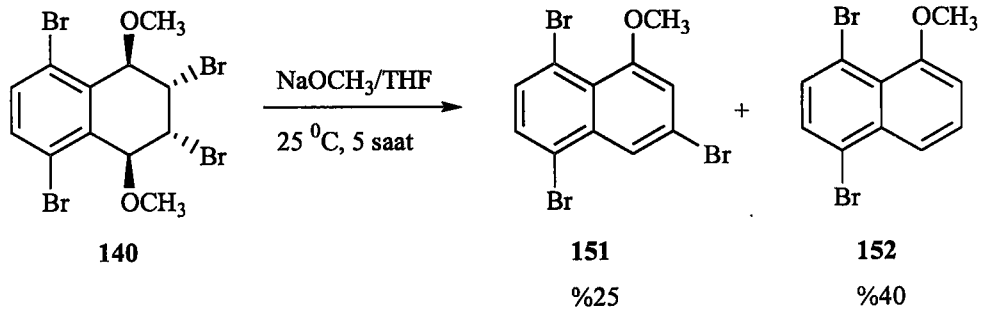
2.8 Dimetoksitetrabromotetralinin Aromatikleştirilmesi

Dimetoksit 140'den kolayca HBr ayrılarak aromatikleşir ve 1,4-dimetoksi-5,8-dibromnaftalin 149 elde edilebilir. Yapıdaki iki brom atomu nükleofilik (siyan ve metoksit gibi gruplarla) yada elektrofilik (metal-halojen değişimi; alkil lityum yada grinyard reaksiyonları gibi) yer değiştirme reaksiyonları ile değişik naftalin türevlerine dönüşmeye imkan verir (Şema 2.17).



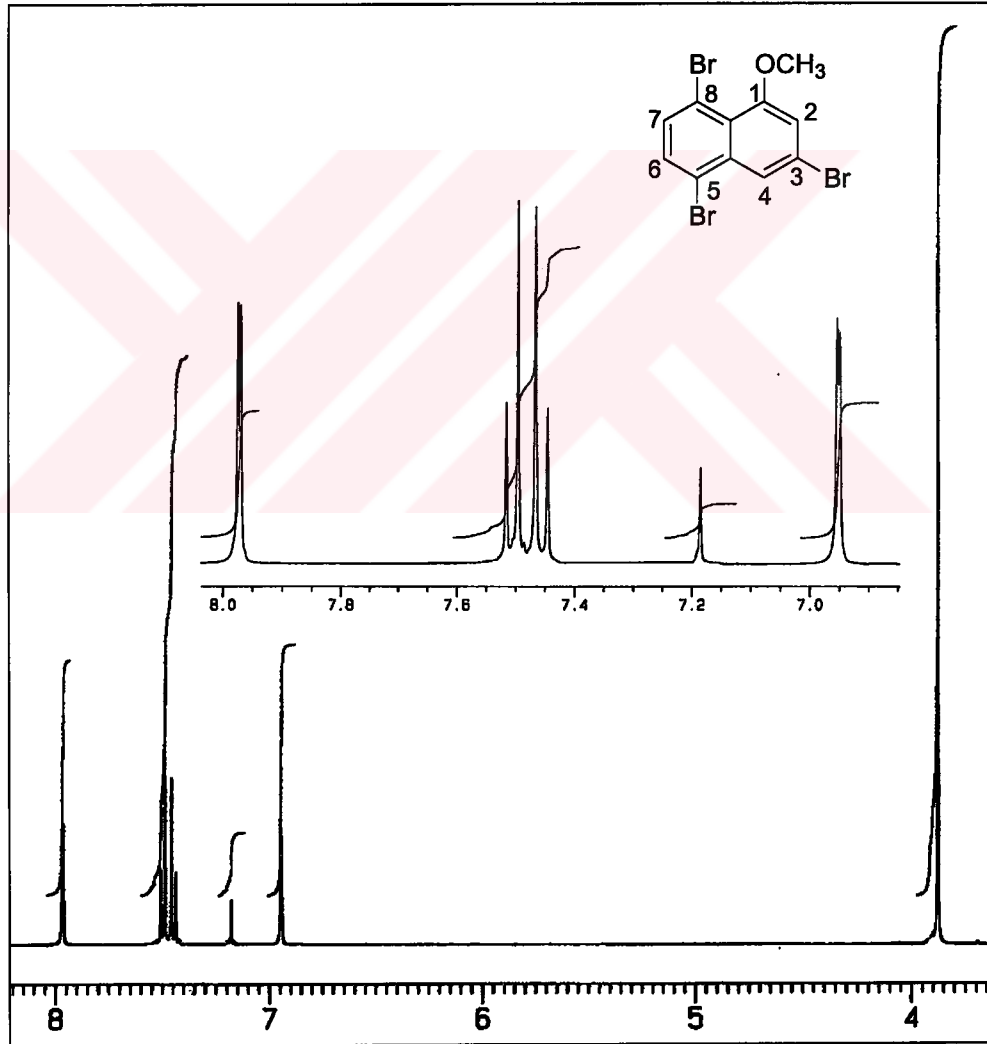
Şema 2.17

Yapının aromatikleştirilmesi amacıyla dimetoksitetralin 140 THF'de çözünerek sodyum metoksit ile etkileştirildi. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyon 5 saatte tamamlandı ve oluşan iki ürün (Şema 2.18) silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



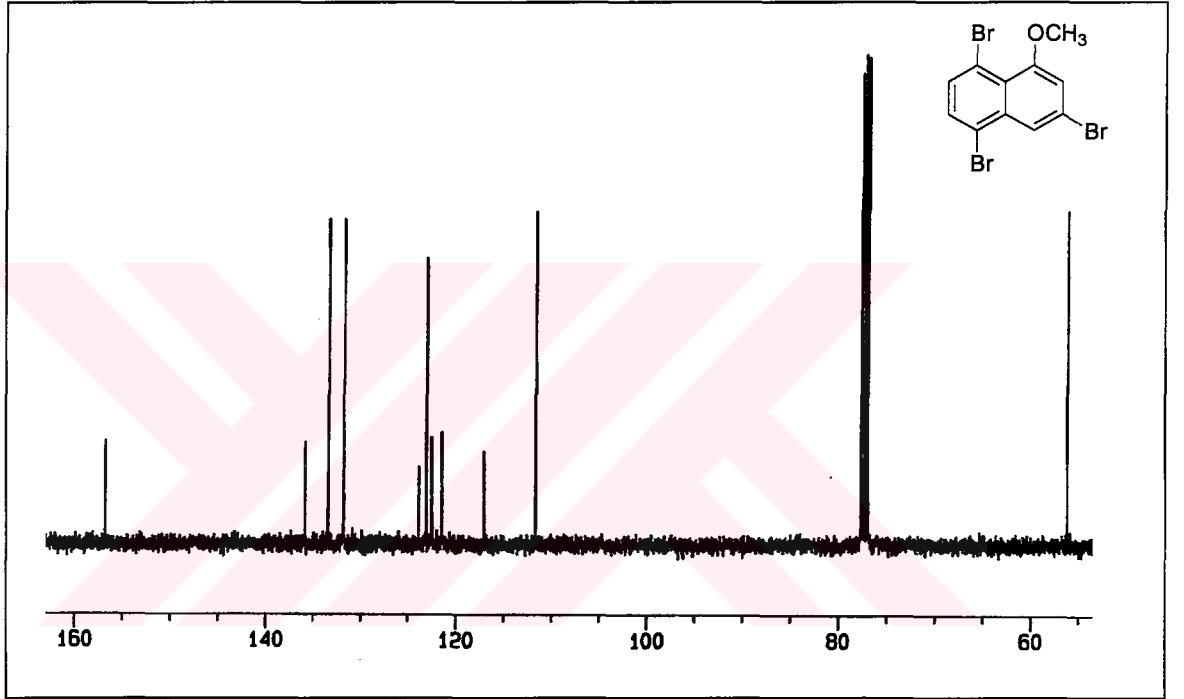
Şema 2.18

3,5,8-tribromo-1-metoksinaftalin **151**'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda gözlenen ve yapı için en açık bilgi veren nokta H2 ile H4 meta etkileşmesi olacaktır. Gerçekten de etkileşme sabiti oldukça küçük (meta etkileşmesi, $J_{4,2}=1.8$ Hz) δ 7.98'de gözlenen dublet H4 protonuna ait olup γ -Gauch konumundaki bromun elektronları itmesi yüzünden daha aşağı alanda rezonans olmuştur. δ 7.50'de H6 protonunun dubleti gözlenirken ($J_{6,7}$ 8.1 Hz), δ 7.45'de dublete yarılan H7'nin sinyali gözlenmektedir. OMe mezomerik olarak halkaya elektron sağladığından H2 yukarı olanda sinyal vermektedir (δ 6.95 ppm). OMe'ye ait singlet δ 3.88'de görülmektedir (Şekil 2.30).

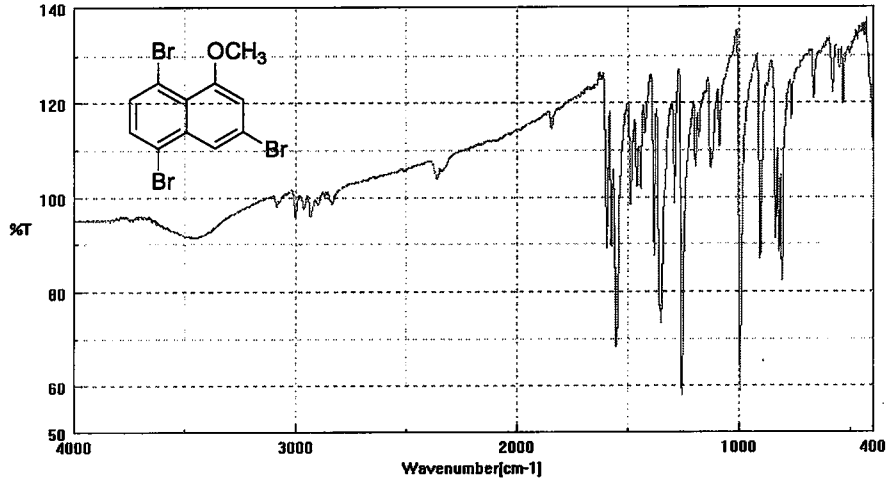


Şekil 2.30 3,5,8-tribromo-1-metoksinaftalinin (**151**) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3) spektrumu

^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 2.31) alifatik bölgede 1, aromatik bölgede ise 6'sı kuvaterner, 4'ü tersiyer olmak üzere toplam 10 tane sinyal gözlenmektedir. Metoksinin bağlı olduğu karbon atomu bariz bir şekilde aşağı alanda (δ 156.87) sinyal verdi. IR (KBr) spektrumunda 2841 cm^{-1} Ar-OCH₃ gerilme, 3002 Ar-CH , 765 cm^{-1} şiddetli C-Br titreşim pikleri gözlenmektedir (Şekil 2.32).

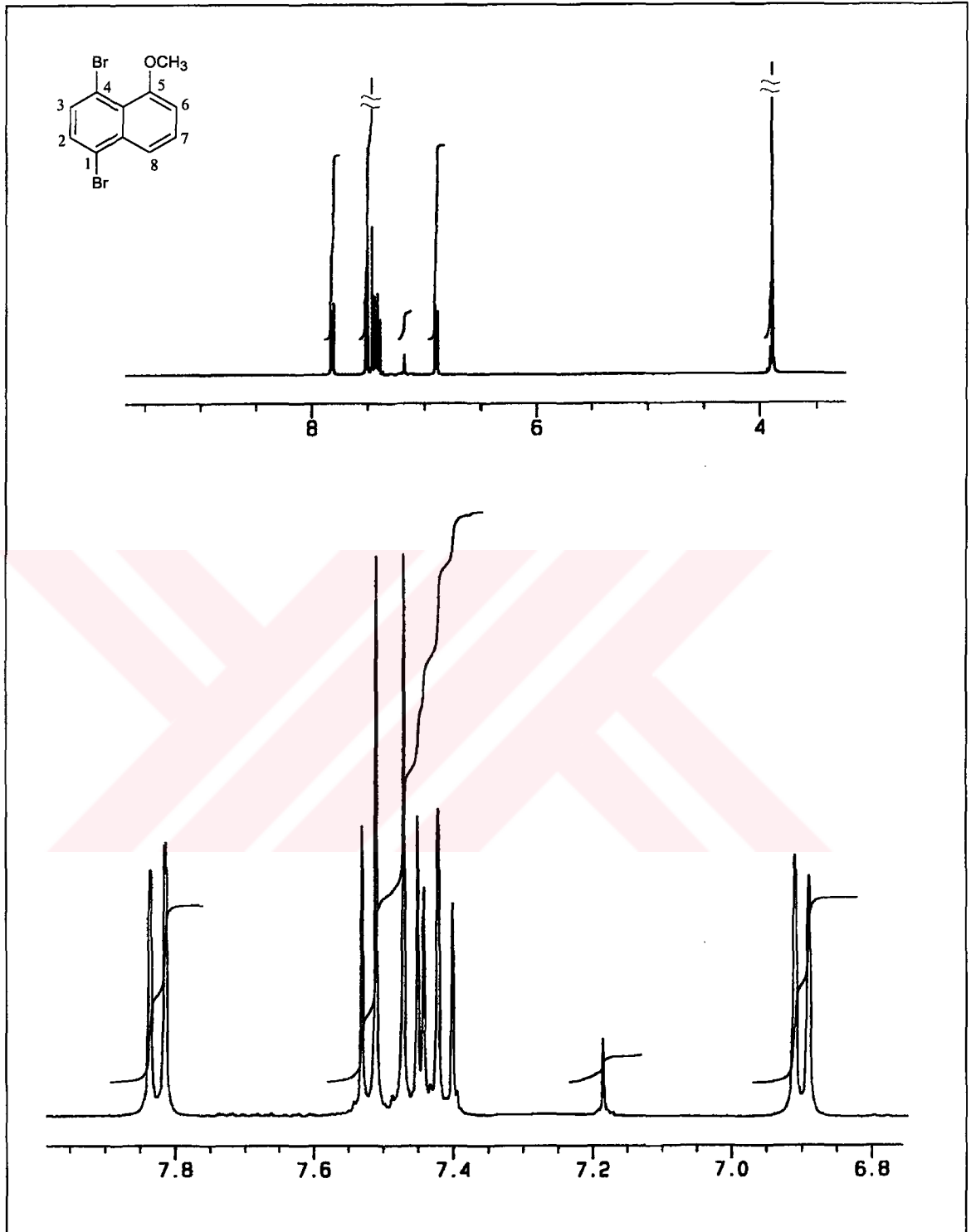


Şekil 2.31 3,5,8-tribromo-1-metoksinaftalin (151) ^{13}C -NMR (100 MHz/ CDCl_3) spektrumu

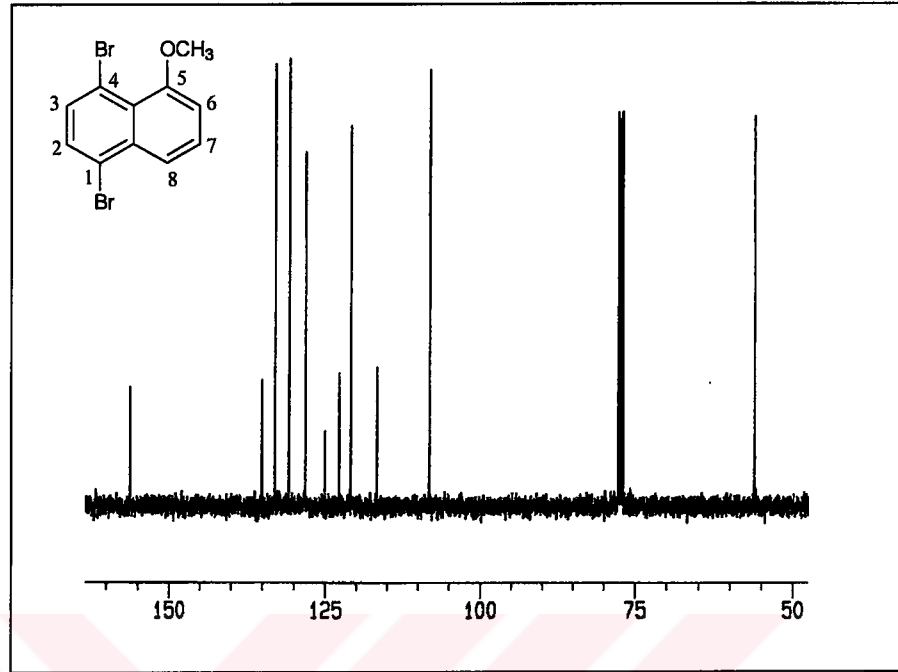


Şekil 2.32 3,5,8-tribromo-1-metoksinaftalinin (151) IR (KBr) spektrumu

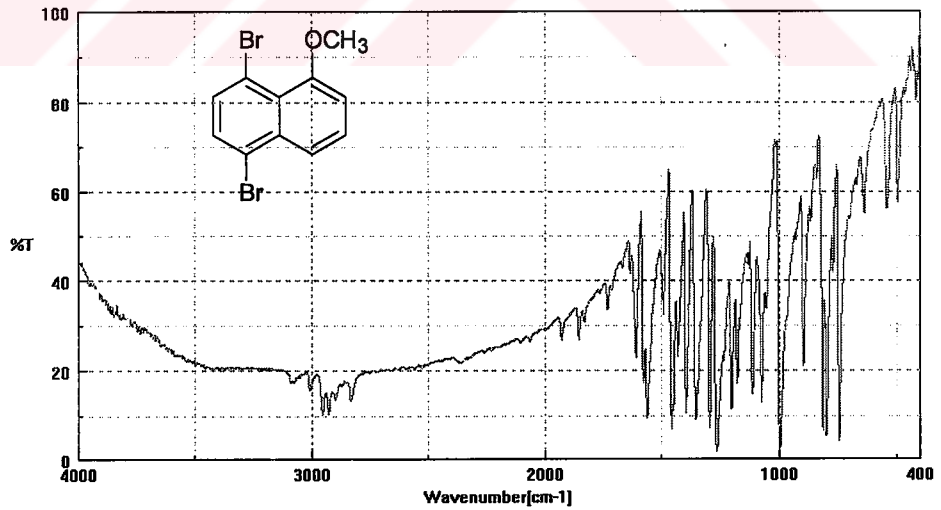
1,4-dibromo-5-metoksinaftalin 152'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 2.33) üç adet AB sistemi kendini göstermektedir. H7, H8 ve H6 ile iki ayrı AB sistemi oluşturmaktadır. Ancak etkileşme sabitleri yaklaşık eşit (J_{87} 8.6 Hz, J_{76} 7.5 Hz) olduğundan H7'nin rezonansı triplet (δ 7.42) olarak gözlenmektedir. H8 ile H6 arasında ayrıca meta etkileşmesi (J_{86} 0.85) de gözlenmektedir. Br atomunun sterik etkisiyle H8 daha aşağı alanda (δ 7.82), H6 ise metoksi grubunun mezomer etkisiyle daha yukarı alanda (δ 6.90) rezonans olmuştur. Metoksi grubunun Br atomuna sterik etkisinden dolayı H2 ve H3 protonları farklı yerlerde rezonans olmuş, dolayısıyla bir AB sistemi vermiştir (δ 7.52 ve 7.46; J_{23} 8.1 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda bir OCH_3 , 4 metin, 5 kuvaterner sinyallerinin gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 2.34). IR (KBr) spektrumunda 2830 cm^{-1} OMe titreşim, 1608 C=C gerilim sinyalleri kendini göstermektedir (Şekil 2.35).



Şekil 2.33 1,4-dibromo-5-metoksinaftalinin (152) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz./ CDCl_3)

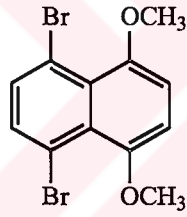


Şekil 2.34 1,4-dibromo-5-metoksinaftalinin (152) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz./CDCl₃)

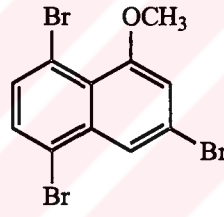


Şekil 2.35 1,4-dibromo-5-metoksinaftalinin (152) IR (KBr) spektrumu

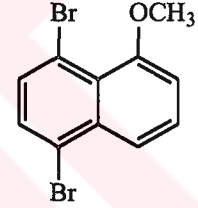
Reaksiyon sonunda beklenen dimetoksit **149** yerine monometoksit türevleri olduğu gözlemlendi. Yapılan enerji hesaplamaları brom atomları ile metoksitler γ -Gauch pozisyonundan dolayı hayli bir enerji yükselmesi gösterdiğini ortaya koymaktadır (Şema 2.19). Enerjiyi yükselten faktör γ -Gauch pozisyonundan dolayı brom atomları ile metoksi grupları arasındaki Van der Waals yarıçaplarının üst üste gelmesinden dolayı sterik sıkışmadan doğmaktadır. Molekülden 2HBr ayrıldığı takdirde sterik etkilerden dolayı enerjisi hayli yüksek bir yapı (**149**) çıkmaktadır. Molekül, HBr yerine CH₃OH ayrılarak bu gerilimden kurtulmaktadır. Birinci basamakta 3 nolu karbona bağlı Br, H₂ ile trans konumunda bulunduğundan baz H₂'ye saldırarak E₂ eliminasyonu kolayca vuku bulurak 2,5,8-Tribromo-1,4-dimetoksi-1,4-dihidronaftalin **153** ara ürünü oluşacaktır. İkinci basamakta bazın H1 ve H4 protonlarına saldırısına göre iki farklı ürün ortaya çıkmaktadır (Şema 2.20). Reaksiyon monomoleküler konjuge baz eliminasyonu (E_{1kb}) olarak değerlendirilebilir.

**149**

Enerji = 22.06 kJ/mol

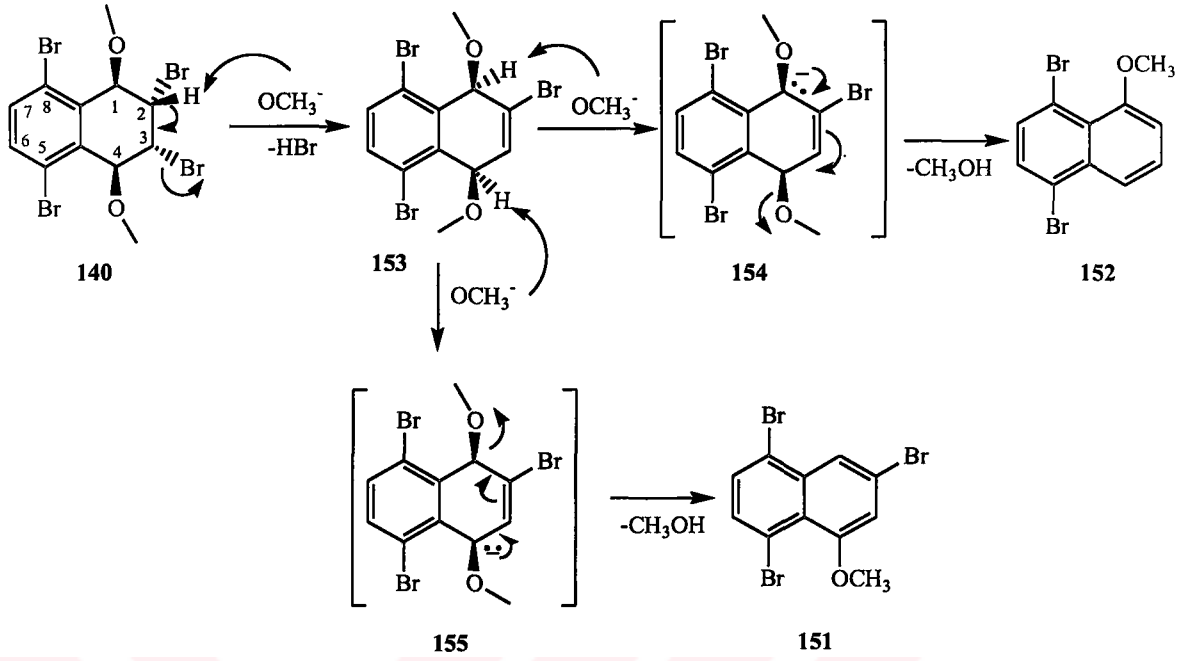
**151**

Enerji = 9.94 kJ/mol

**152**

Enerji = 9.10 kJ/mol

Şema 2.19

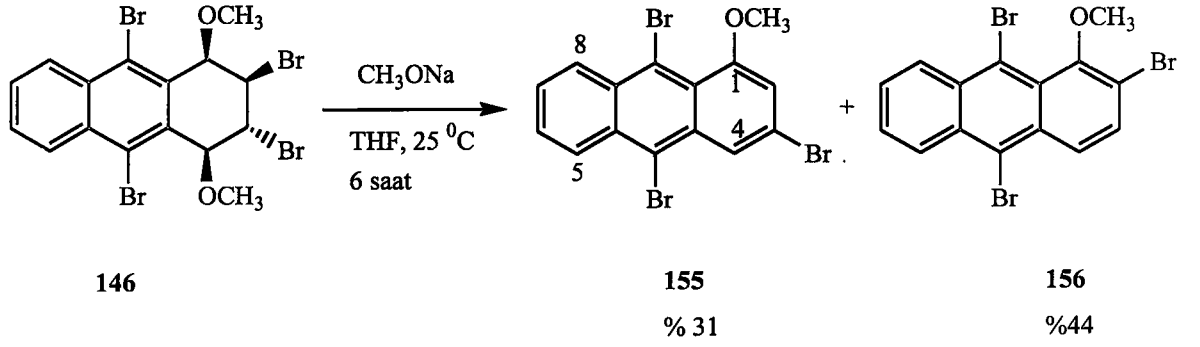


Şema 2.20

2.9 Dimetoksi-tetrabromotetrahidroantresenin Aromatikleştirilmesi

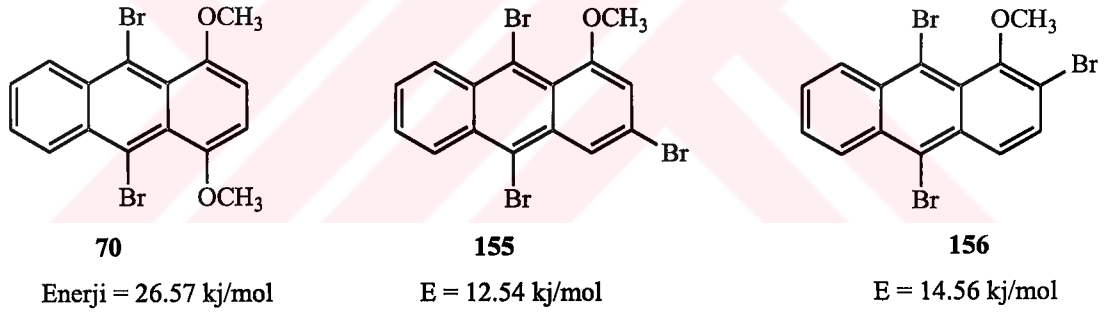
Dimetoksinaftalin **140**'in aromatikleştirilmesi ilginç ayrılma mekanizmaları ile kromatografik olarak kolayca ayrılabilen sentetik önemi yüksek iki bromometoksinaftalin türevi oluştu. Bu kez dimetoksinaftalin **140** ile aynı konstitüsyona sahip dimetoksiantresen **146**'nın CH_3ONa ile reaksiyonu incelendi.

Dimetoksiantresen **146**'nın THF'deki çözeltisi sodyum metoksit ile etkileştirildi. Ekstraksiyon işlemlerinden sonra, İTK incelemesi iki ürünün oluştuğunu gösterdi. Silikajel kolon kromatografisi ile ayırma işlemleri sonucu 3,9,10-tribromo-1-metoksiantresen **155** (% 31) ve 2,9,10-tribromo-1-metoksiantresen **156** (%44) elde edildi (Şema 2.21).



Şema 2.21

2 mol HBr ayrılması ile oluşması beklenen ürün 1,4-dimetoksi-9,10-dibromoantresen **70**'dir. Bu bileşiğin oluşmaması, 1,4-dimetoksi-5,8-dibromonaftalinde olduğu gibi aynı gerekçeye (artan sterik sıkışma) bağlanabilir (Şema 2.22).



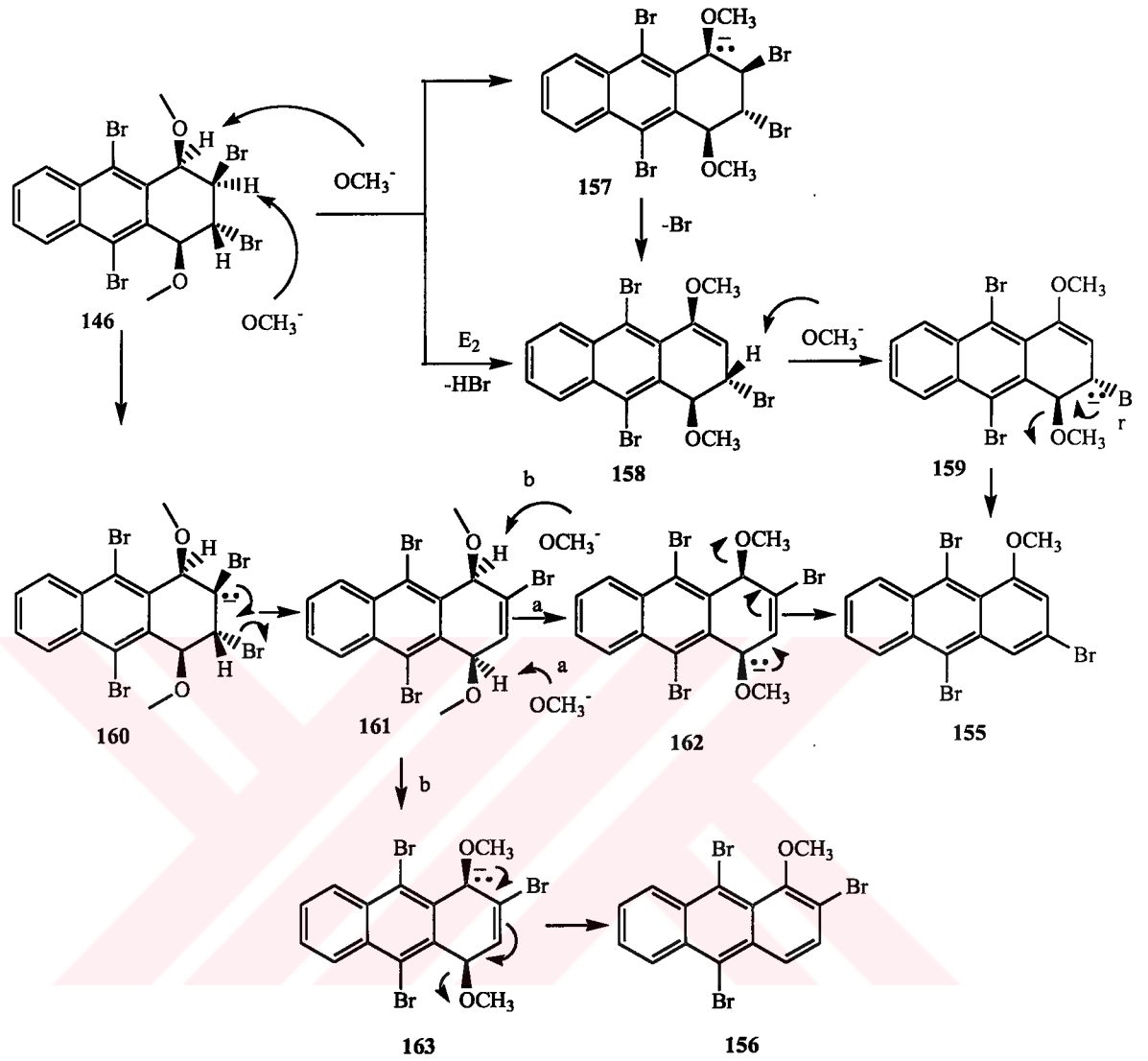
Şema 2.22

1-metoksi-3-bromoantresen **155** ile 1-metoksi-2-bromoantresen **156** $^1\text{H-NMR}$ spektrum incelemesi bağlı grupların konumunu gösteren karakteristik sinyal grupları oluşturmaktadır. Molekül **155**'de H2 ve H4'ün meta etkileşmesi (J_{42} 1.7 Hz) H2'nin metoksi grubundan dolayı yukarı alana (δ 6.83) kayması önerilen yapı ile uyum sağlamaktadır. Molekül **156**'da H3 ile H4 etkileşme sabiti büyük (J_{34} 9.5 Hz) bir AB sistemi oluşturması

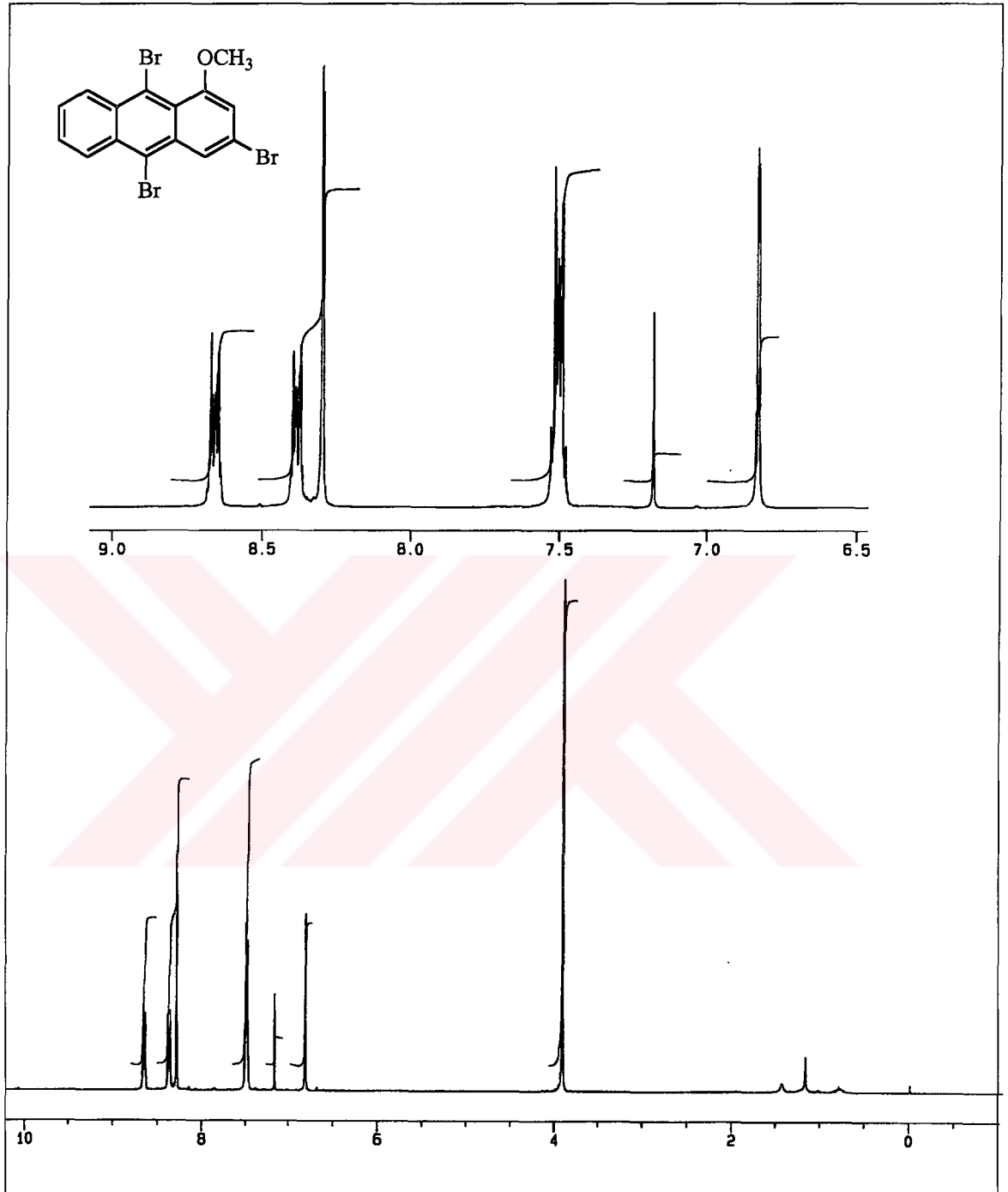
yapıyı desteklemektedir. H5, H6, H7 ve H8 protonları her iki bileşikte de iki multipten ibarettir (Şekil 2.36 ve Şekil 2.40).

^{13}C -NMR spektrumları (Şekil 2.37 ve Şekil 2.41) 6 .metin 8 tersiyer karbon sinyalleri bağlı gruplarla uyum sağlamaktadır. Molekül 155'in IR spektrumunda (Şekil 2.38) 1095 cm^{-1} C-O-C simetri gerilmesi 2830 cm^{-1} C-H simetri gerilmesi kendini göstermektedir. Mass spektrumu (Şekil 2.39) bileşiğin molekül ağırlığı ($M^+=443.9$) ile örtüşmektedir. Molekül 156'nın IR spektrumunda 2730 cm^{-1} C-H simetri gerilmesi, 1058 cm^{-1} C-O-C simetri gerilmesi gözlenmektedir (Şekil 2.42). Mass spektrumu da bileşiğin mol kütlesi ($M^++\text{NH}_3=461.9$) ile uyuşmaktadır (Şekil 2.43).

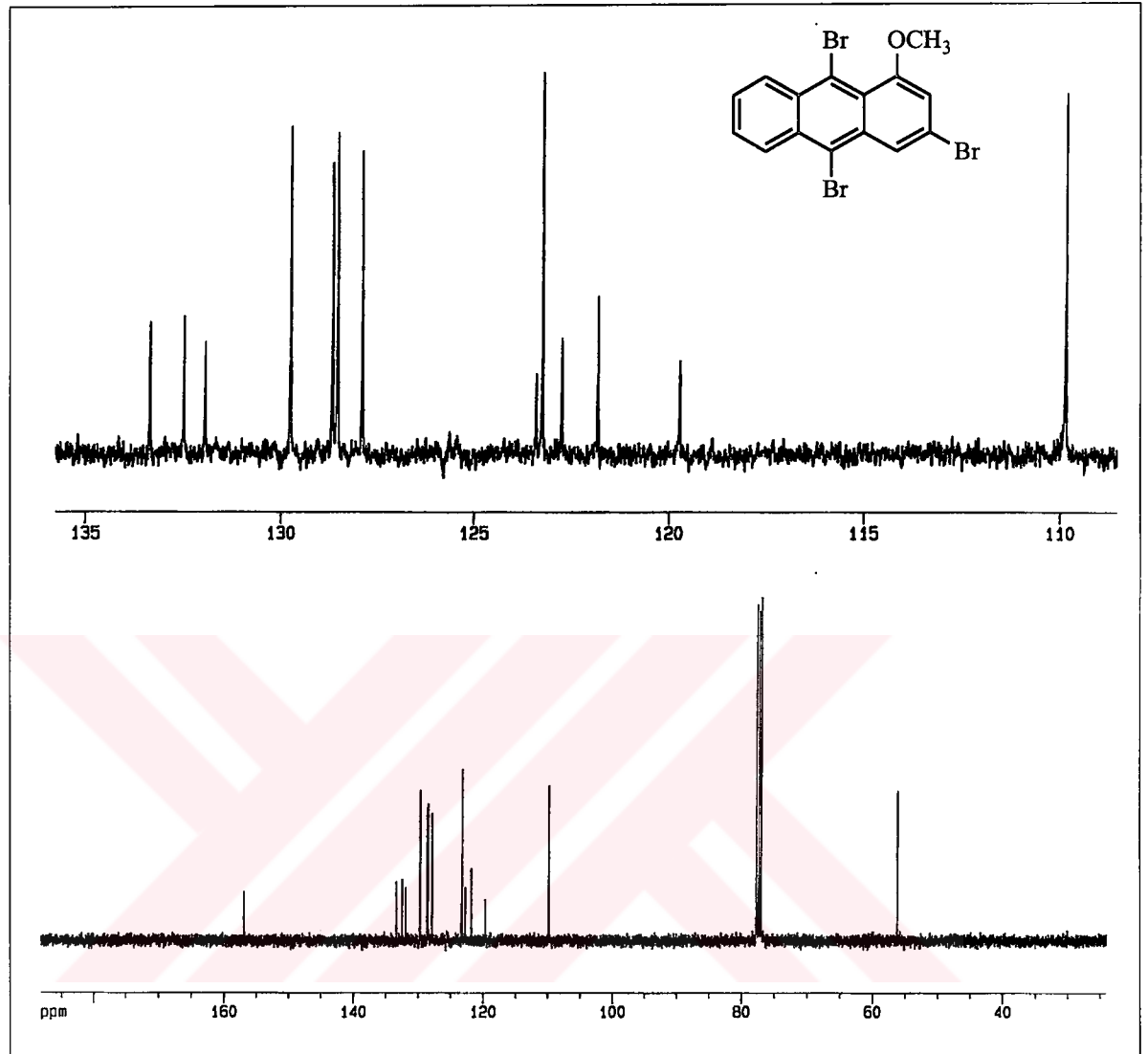
Aynı bağlı gruplara sahip olmakla birlikte dimetoksinaftalin 140 ile dimetoksiantresen 146'den oluşan ürünlerde farklılık görülmektedir. (Şema 2.21 ve Şema 2.24). Bu farklılık 2,3-konumlarındaki bromların sterokimyelerinin farklılığına ve dolayısıyla farklılaşan reaksiyon mekanizmalarına atfedilebilir. Bileşik 146'da H2 ile 3-Br cis-yönelme gösterdiğinden bu konumda E_2 trans eliminasyonu gerçekleşmeyecektir. Ürünlerin alternatif reaksiyon yolları mümkündür. Muhtemel reaksiyon yolları ve mekanizmaları şema 2.23'da gösterilmektedir.



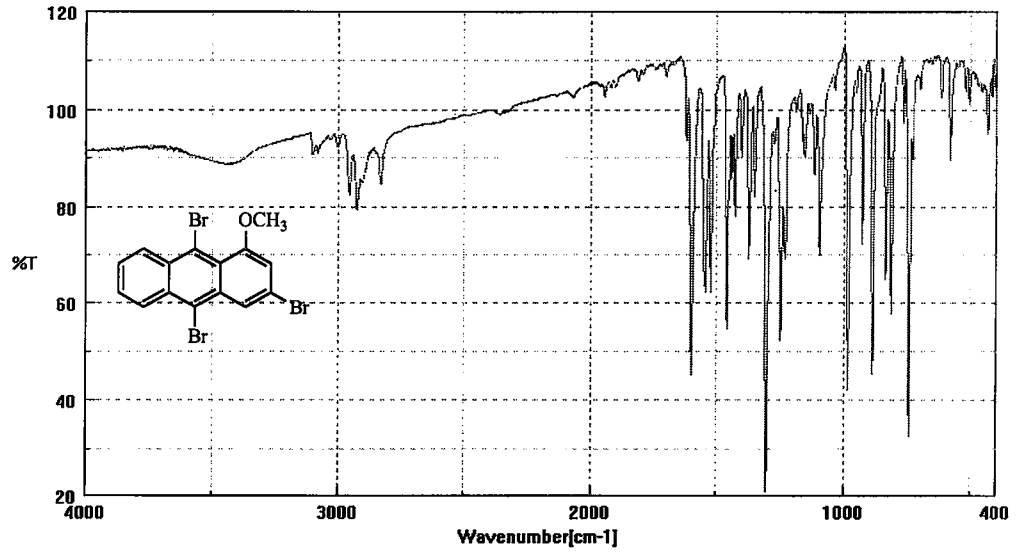
Şema 2.23



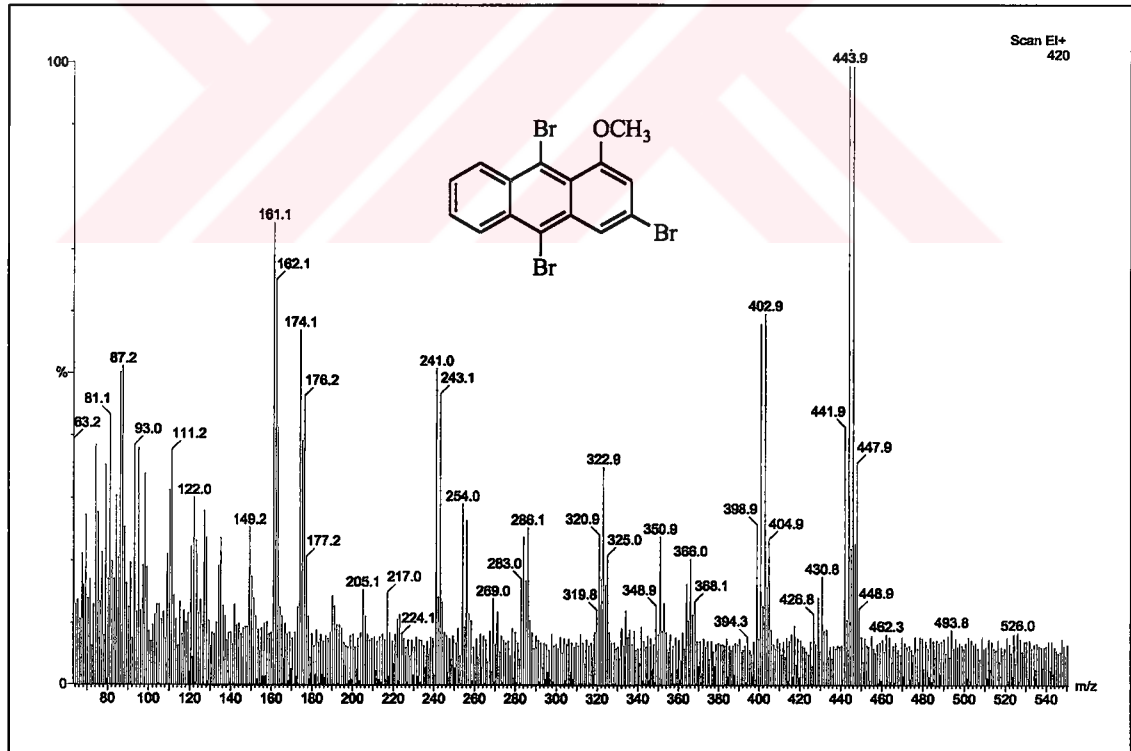
Şekil 2.36 1-metoksi-3,9,10-tribromoantresenin (155) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



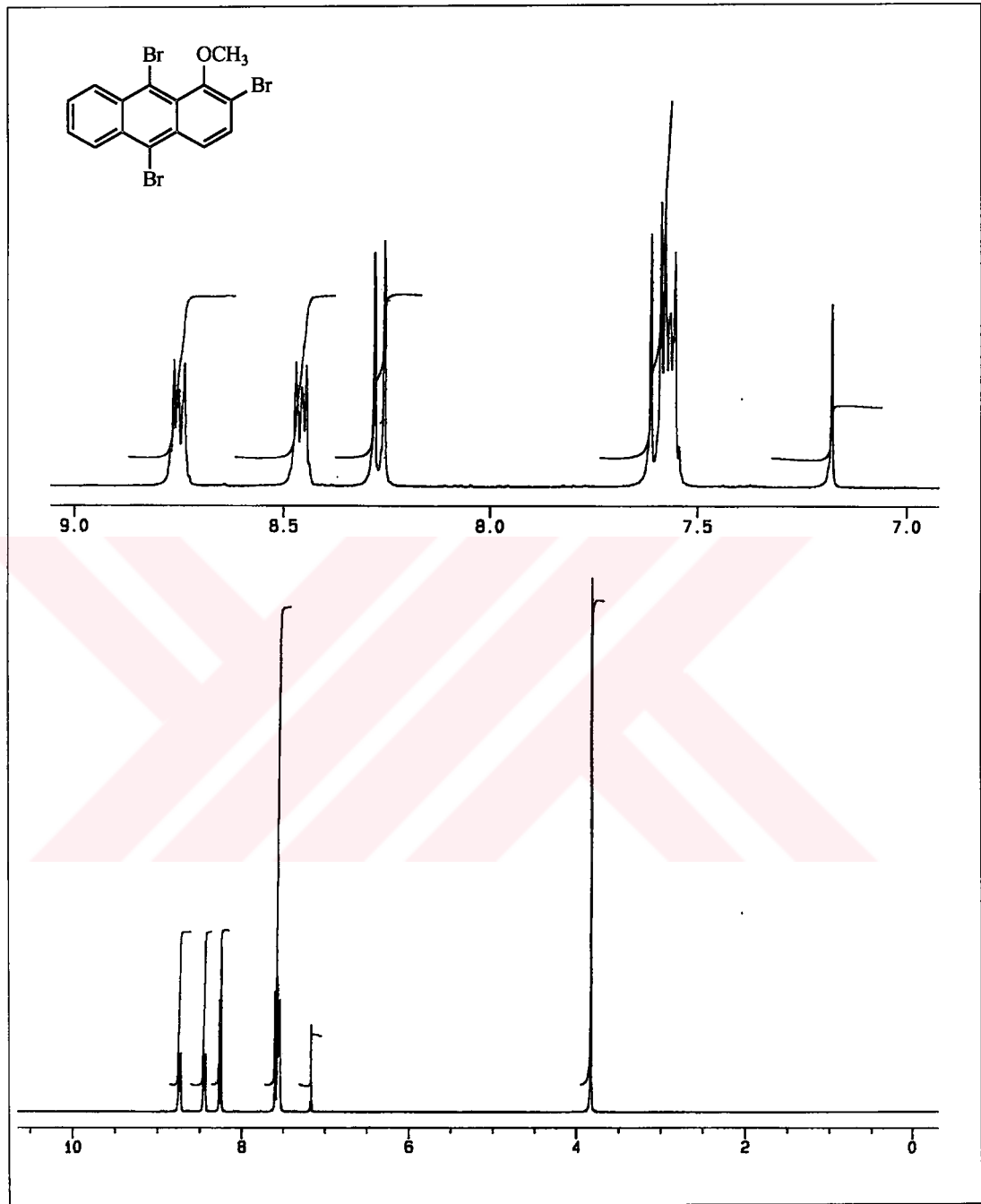
Şekil 2.37 1-metoksi-3,9,10-tribromoantresenin (155) ^{13}C -NMR spektrumu



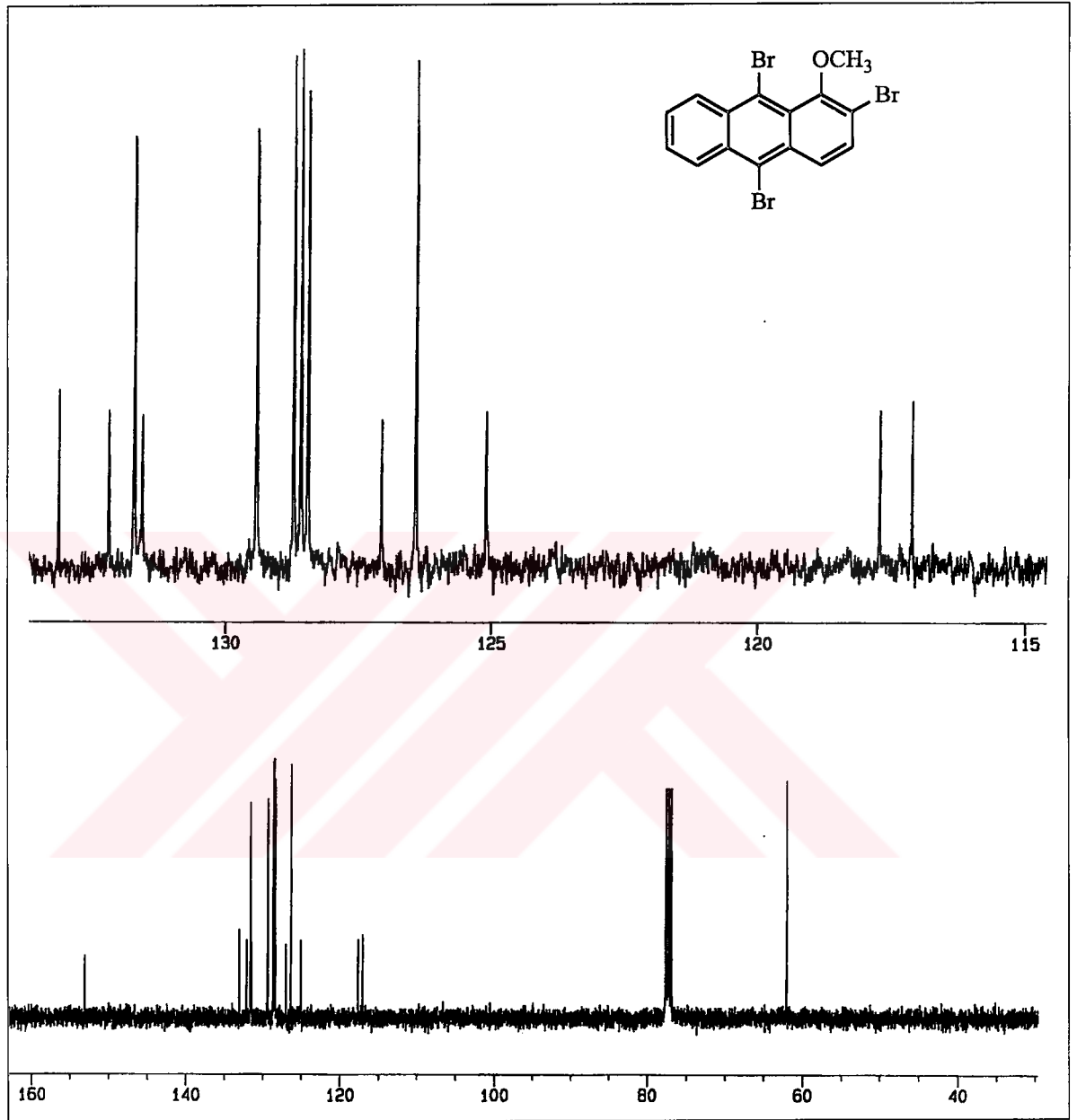
Şekil 2.38 1-metoksi-3,9,10-tribromoantresenin (155) IR spektrumu



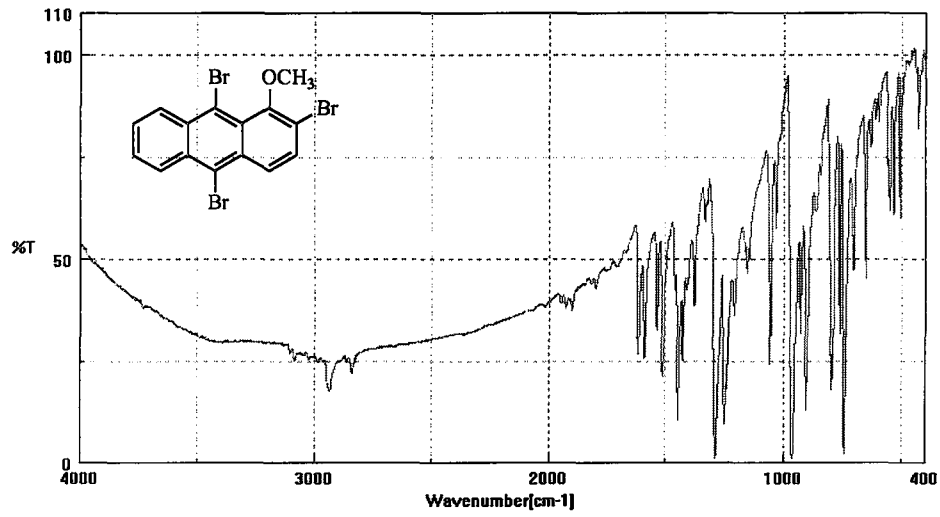
Şekil 2.39 1-metoksi-3,9,10-tribromo-antresenin (155) Mass spektrumu (EI)



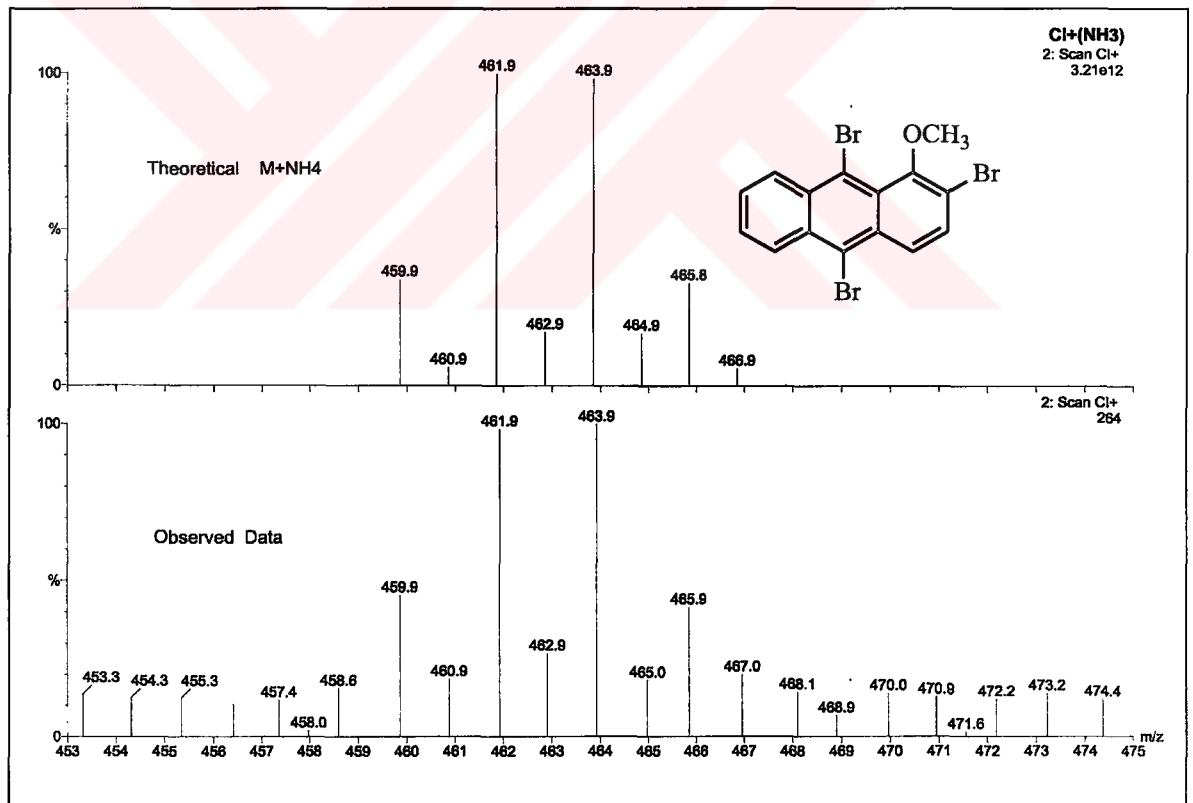
Şekil 2.40 1-metoksi-2,9,10-tribromoantresenin (156) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz/ CDCl_3)



Şekil 2.41 1-metoksi-2,9,10-tribromoantresenin (156) ^{13}C -NMR spektrumu



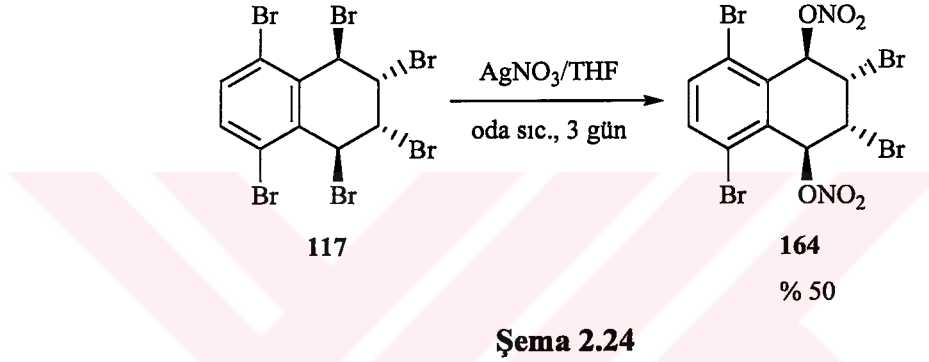
Şekil 2.42 1-metoksi-2,9,10-tribromoantresenin (156) IR spektrumu



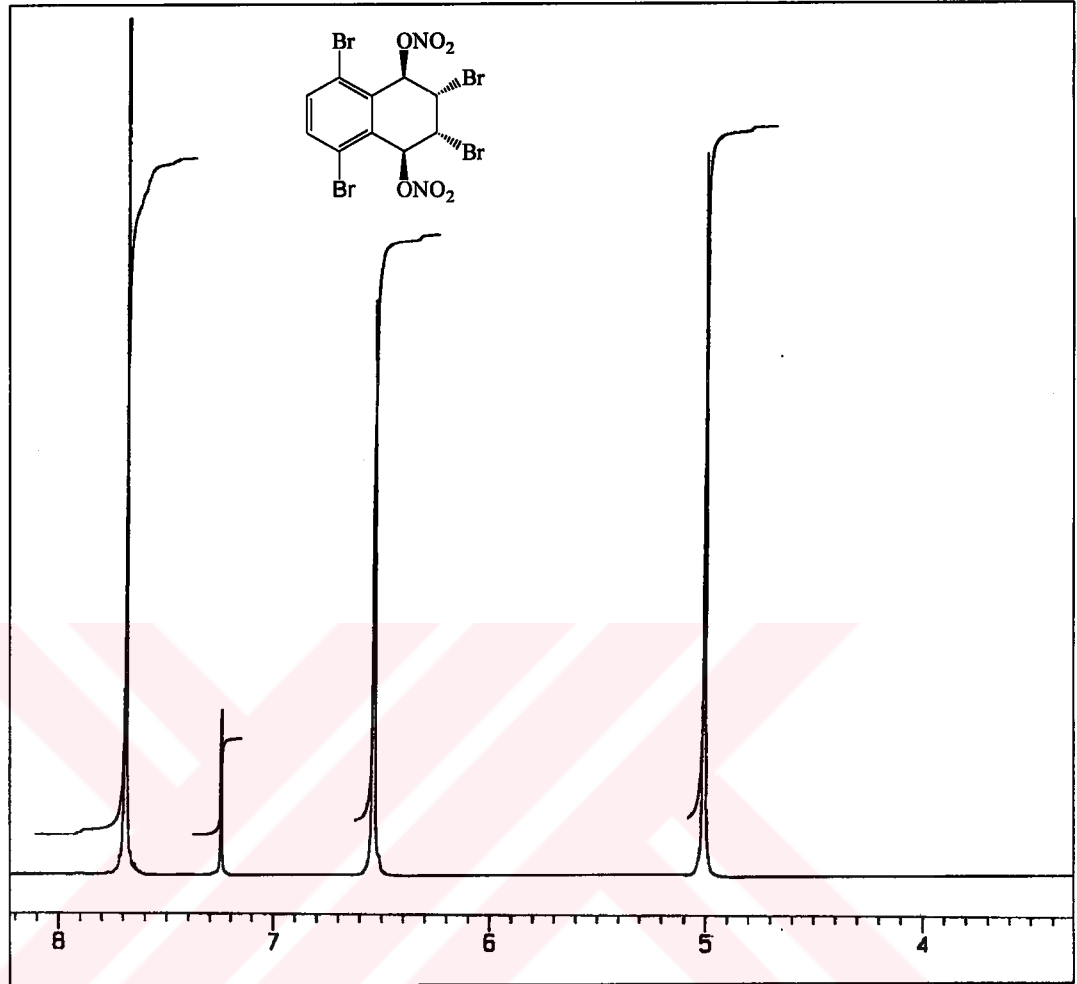
Şekil 2.43 1-metoksi-2,9,10-tribromoantresenin (156) Kütle spektrumu (CI, NH₃)

2.10 1,4-Dinitrat-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin Sentezi

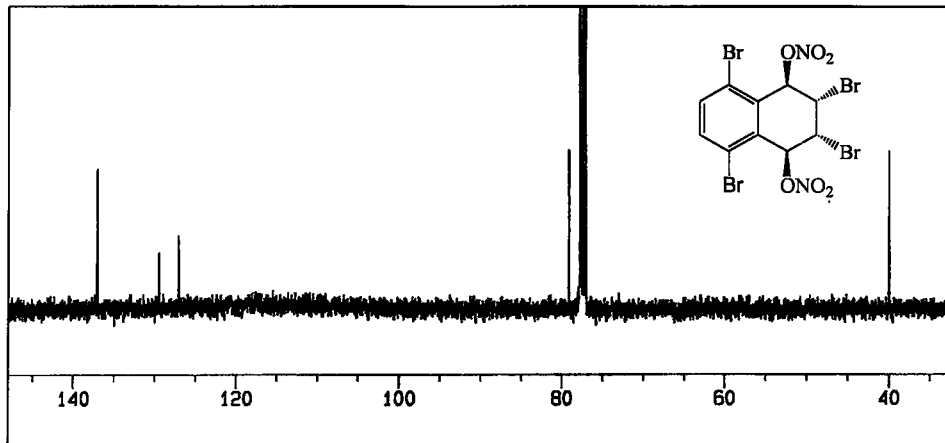
Hekzabromotetralin 117 AgNO_3 ile reaksiyona tabi tutuldu ve İTK ile yapılan reaksiyon takibi sonucu tepkimenin 3 günde tamamlandığı belirlendi. Ham ürünün NMR spektrumu ve İTK'sı ürün karışımını gösterdi. Kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucu sadece dinitrat 164 bileşiği saf olarak ayrıldı (Şema 2.24). Ayrılan diğer bir fraksiyonda ise karışım gözlemlendi.



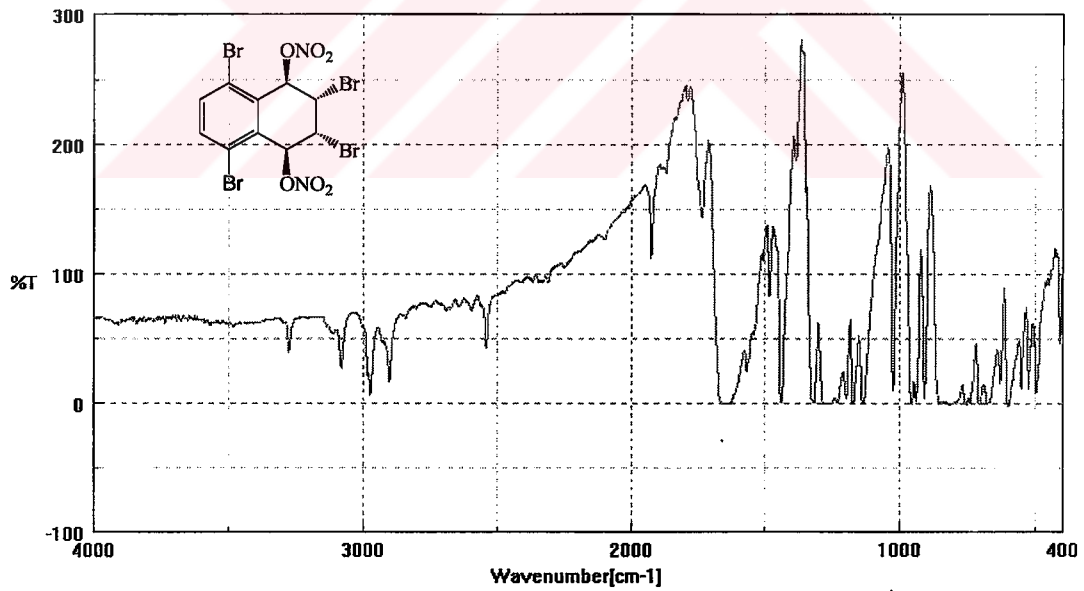
$^1\text{H-NMR}$ spektrumundan ürünün simetrik bir yapıya sahip olduğu görülmektedir (Şekil 2.44). δ 7.0'de gözlenen singlet H6-H7 protonlarına aittir. Nitratların kuvvetli elektron çekicilik özelliği, H1 ve H4 Protonlarının oldukça aşağı alanda rezonans olmasıyla kendini göstermektedir (6.55, AA'BB' sisteminin A kanadı). Bromlarla geminal protonların (H2-H3) rezonansı δ 5.0'de görülmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda alifatik bölgede 2, aromatik bölgede 3 sinyal gözlenmekte ve nitratların bağlı olduğu karbon atomları oldukça aşağı alanda rezonansı ile kendini göstermektedir (Şekil 2.45). Elementel analiz sonuçları ve IR spektrumu (1650 cm^{-1} 'de O-NO₂ 'nin titreşim bandı) yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 2.46).



Şekil 2.44 (2S,3R,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-bis-nitroso-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (164)
¹H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl₃)



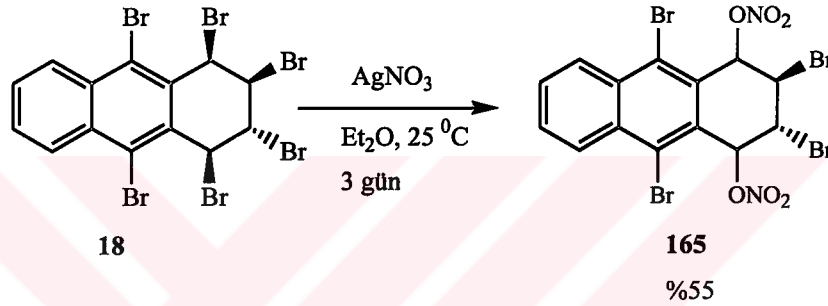
Şekil 2.45 (2S,3R,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-bis-nitroso-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (164)
 ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/ CDCl_3)



Şekil 2.46 (2S,3R,5,8)-Tetrabromo-(1R,4S)-bis-nitroso-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (164)
 IR (KBr) spektrumu

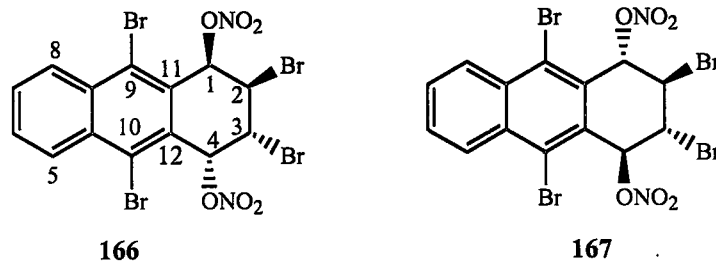
2.11 1,4-Dinitrat-2,3,9,10-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresenin Sentezi

Hekzabromürantresen **18** kuru eterde çözünerek azot atmosferi altında 2 eşdeğer mol AgNO_3 ile birleştirildi. Oda sıcaklığında, karanlıkta icra edilen reaksiyon 3 gün sürdü. Reaksiyon karışımı süzgeç kağıdından süzüldü ve ekstraksiyon işleminden sonra ham ürün silikajel kolondan süzüldü. Kristallendirme ve kolon kromatografisinden sonra ayrılan ürünün spektroskopik incelemeleri dinitrat **165** yapısında olduğunu gösterdi (Şema 2.25).



Şema 2.25

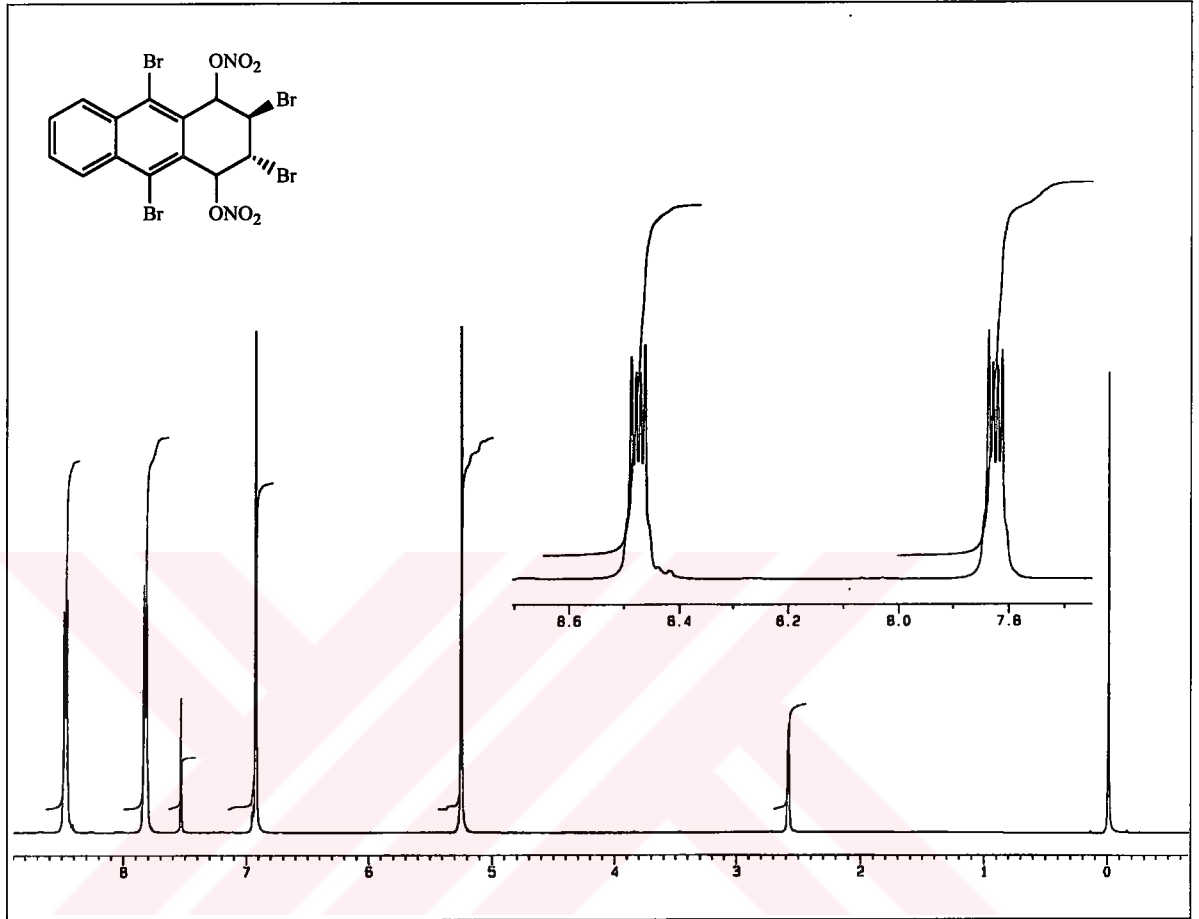
NMR spektrumları simetrik bir yapıyı göstermektedir. Simetrik iki yapı söz konusudur (Şema 2.30). Bileşiğin kesin konfigürasyonu x-ray analizi ile anlaşılacaktır.



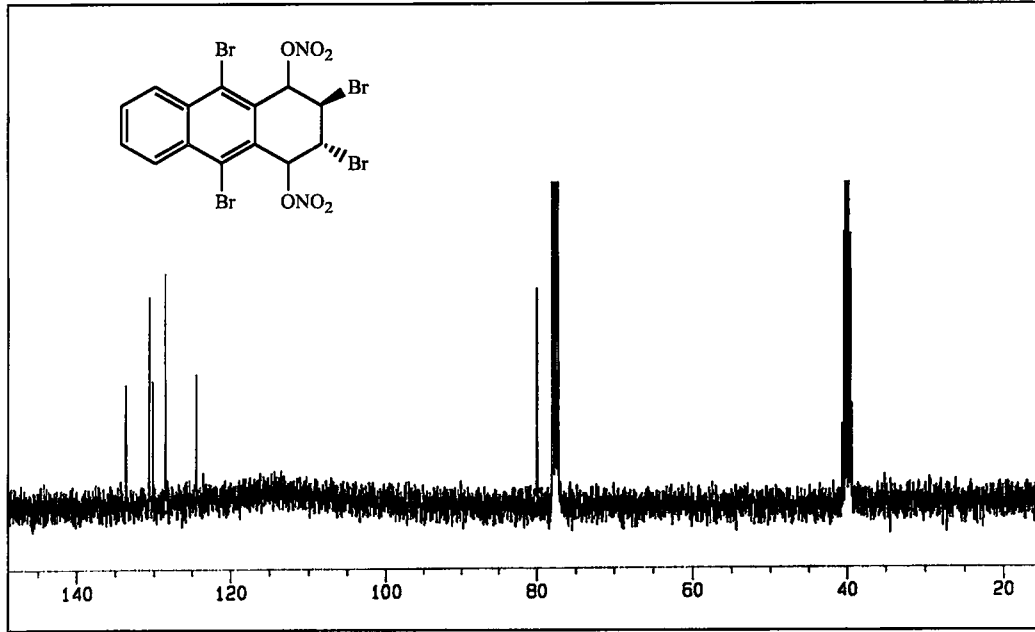
Şema 2.30

¹H-NMR spektrumu (Şekil 2.47) simetriden dolayı iki AA'BB' sisteminden ibarettir. Aromatik protonların AA'BB' sisteminin δ 8.46'da A kısmı (2H, m, H5, H8) 7.82'de B kısmı (2H, m, H6, H7) görülmektedir. Alifatik bölgedeki AA'BB' sisteminin H1 ve H4 protonları nitratların indüktif etkisiyle aşağı alanda rezonans olmaktadır (δ 6.93). Diğer protonların (H2 ve H3) sinyali ise δ 5.25'de gözlemlendi. ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 2.48) aromatik bölgede üçü kuvaterner olmak üzere beş sinyalin ve alifatik bölgede birisi DMSO-d₆ pikinin arkasında olmak üzere iki sinyalin gözlenmesi yapı ile uyum sağlamaktadır. IR spektrumunda (Şekil 2.49) 1274 cm⁻¹ parmakizi bölgesinde O-NO₂ şiddetli titreşim bandı, 1651 cm⁻¹ O-NO₂ çift bağ gerilme titreşimleri gözlenmektedir. Ayrıca elementel analiz sonuçları teorik değerlerle örtüşmektedir.

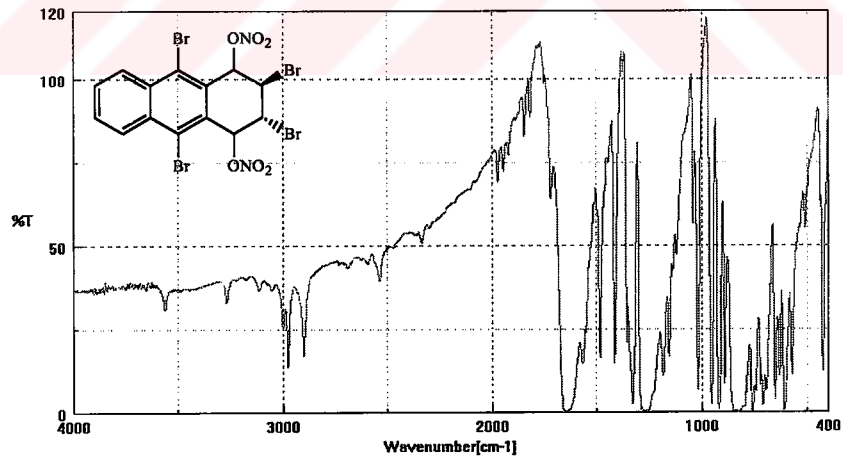




Şekil 2.47 2,3,9,10-Tetrabromo-1,4-bis-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroantresenin (165) ¹H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl₃, d-DMSO)



Şekil 2.48 2,3,9,10-Tetrabromo-1,4-bis-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroantresenin (165) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/ CDCl_3 , d-DMSO)

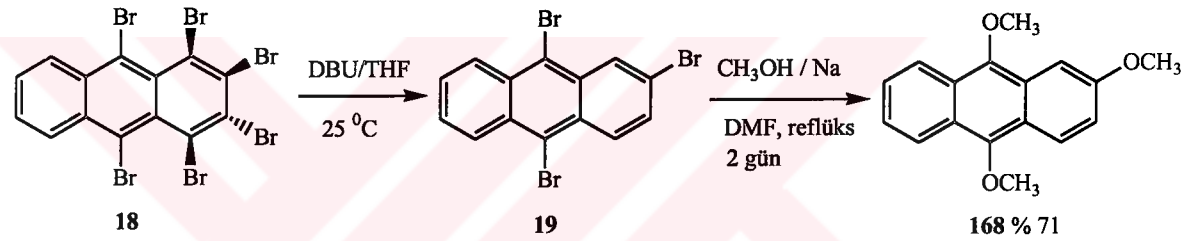


Şekil 2.49 2,3,9,10-Tetrabromo-1,4-bis-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroantresenin (165) IR (KBr) spektrumu

2.12 2,9,10-Trimetoksiantresenin Sentezi

Antresenin metilen klorürde doğrudan bromlanmasından oluşan heksabromür 1,8-diazobisiklo[5.4.0]undec-7ene (DBU) ile etkileştirilmesinden 2,9,10-tribromoantresen **19** oluşmaktadır (Tutar,1999).

Tribromoantresen **19**'ün metoksite dönüştürülmesi için, metanol ile sodyumdan taze hazırlanmış CH_3ONa bakıriyodür (CuI) katalizör eşliğinde DMF içinde tribromoantresen **19** ile etkileştirildi. Geri soğutucu altında 2 gün süre ısıtılmaya devam edildi. Ekstraksiyon işleminden sonra tek ürün halinde trimetoksiantresen **168** elde edildi (Şema 2.26).

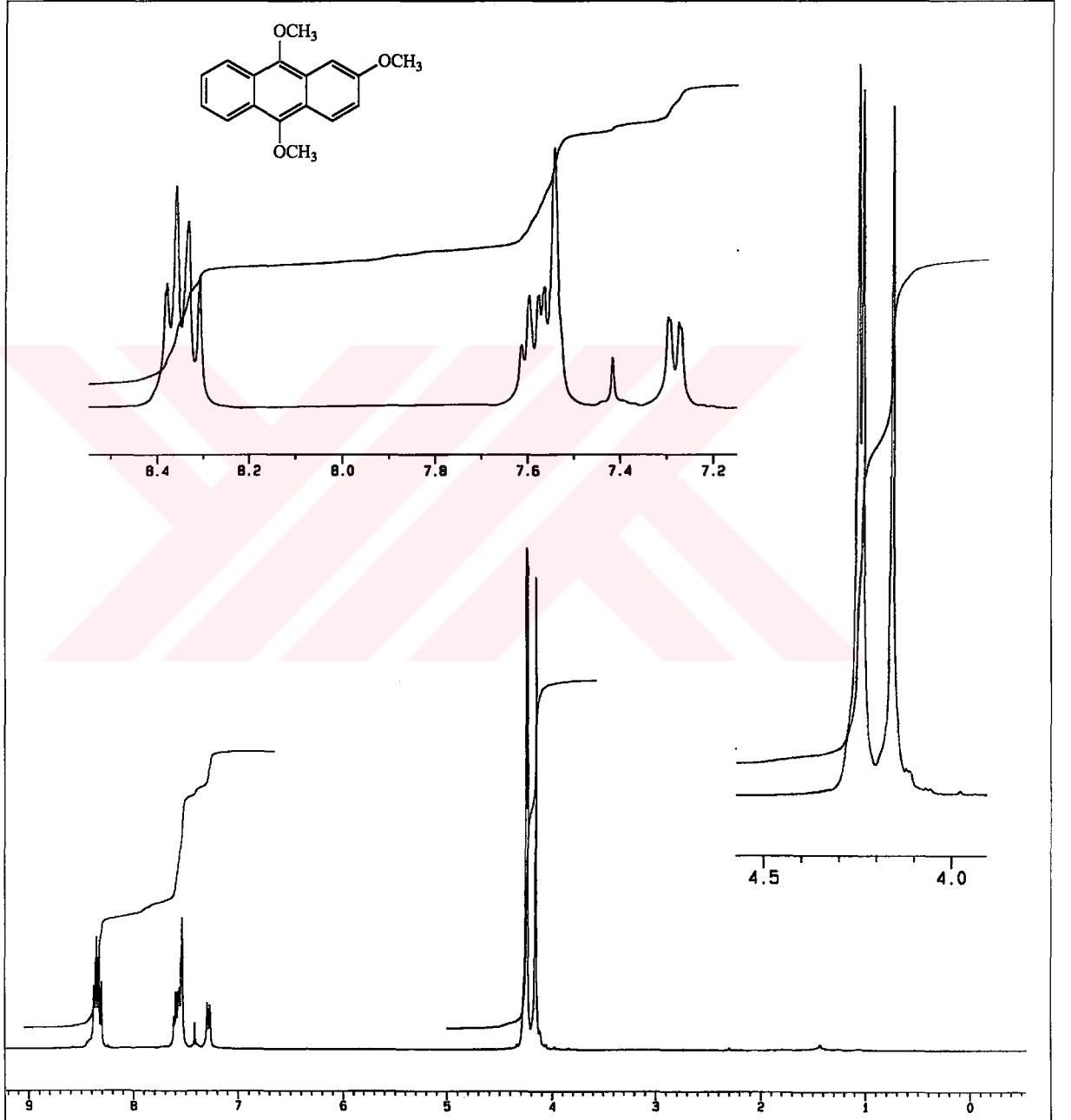


Şema 2.26

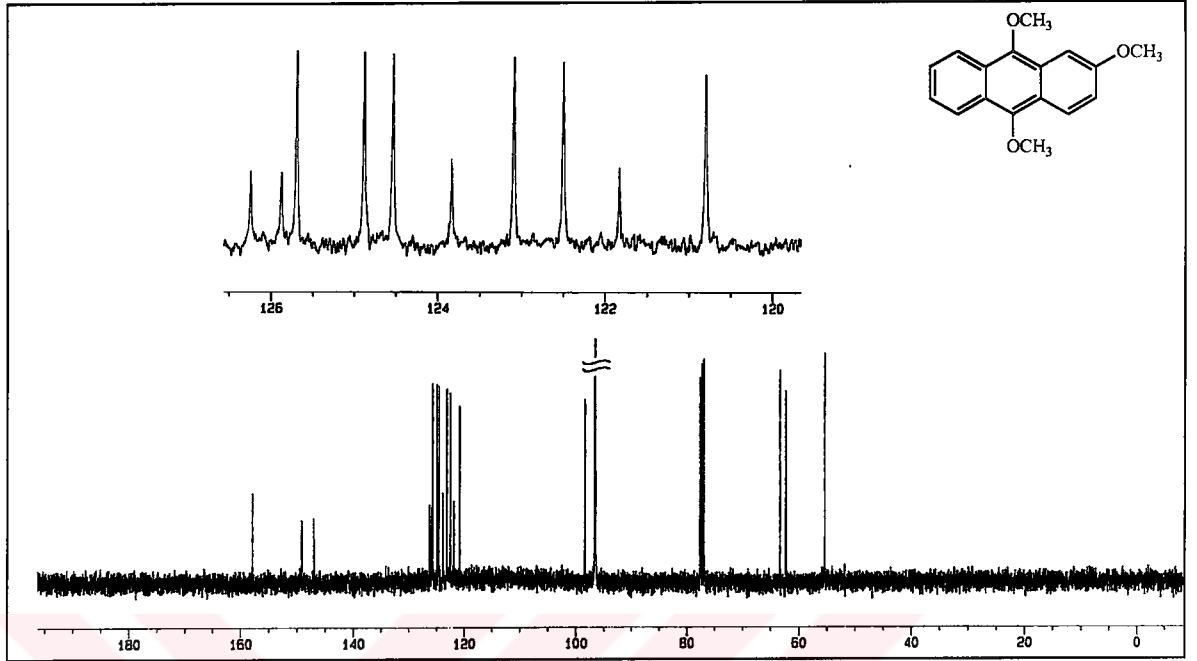
% 71 verimle elde edilen ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu yapı ile uyum sağlamaktadır. Yapıyı açık olarak gösteren 3 adet OMe sinyalleridir. Yapı hakkında karakteristik bilgi veren bir diğer nokta ise H3 ile H4'ün oluşturduğu AB sistemidir. H3 protonu aşağı alanda dublet olarak sinyal vermektedir (δ 7.28, J_{34} 9.4 Hz, J_{31} 1.5 Hz). Bu sinyalin geniş band görülmesi H1 ile meta etkileştiğini göstermektedir. δ 8.31 ile δ 8.44 arasında H4, H5 ve H8 protonlarının sinyal grubu ve δ 7.57 ile δ 7.61 arasında H6, H7 protonlarının sinyal grubu gözlenmektedir. H1 protonu δ 7.54'de geniş band singlet olarak rezonans olmaktadır. δ 4.25 ve δ 4.24'de C9 ve C10 karbonlarına bağlı metoksitlerin, δ 4.12'de ise C2'ye bağlı metoksitin sinyalleri singlet olarak gözlenmektedir (Şekil 2.50).

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda alifatik bölgede gözlenen 3 metoksit sinyali ve aromatik bölgede δ 146- δ 157 arasında gözlenen sinyaller metoksitlerin bağlı olduğu karbonları

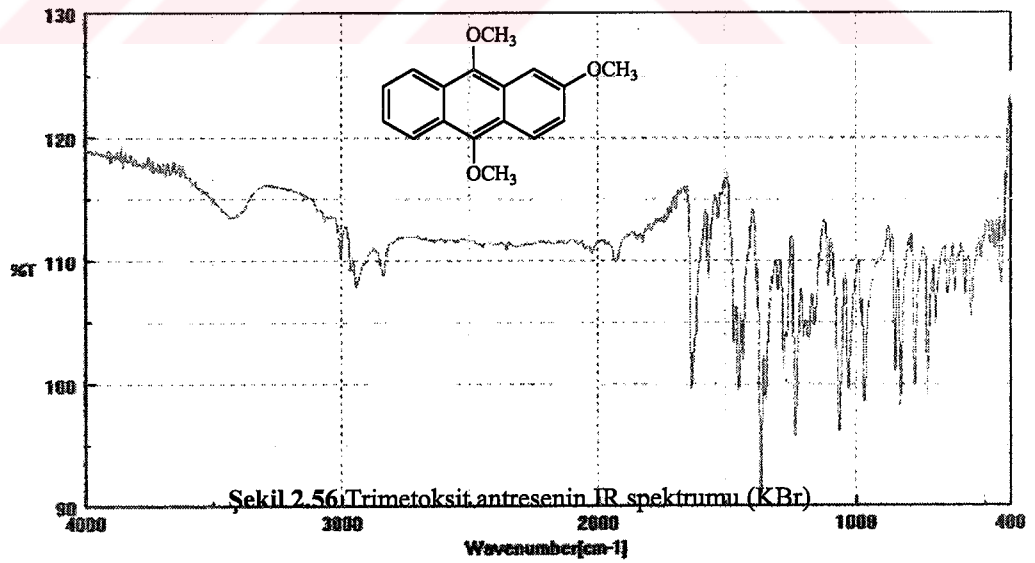
gösterirken δ 120- δ 130 arası gözlenen 10 adet ve δ 98'de gözlenen C1 sinyalleri yapı ile uyum sağlamaktadır (Şekil 2.51). IR spektrumunda 1063 cm^{-1} , 1027 cm^{-1} C-O-C simetrik gerilmesi gözlenirken 2837 cm^{-1} 'de Ar-OCH₃ bandı gözlenmektedir (Şekil 2.27).



Şekil 2.50 2,9,10-Trimetoksiantresenin (168) ¹H-NMR spektrumu (400 MHz/CDCl₃)



Şekil 2.51 2,9,10-Trimetoksiantresenin (168) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz/ CDCl_3)



Şekil 2.52 2,9,10-Trimetoksiantresenin (168) IR spektrumu (KBr)

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Materyaller

3.1.1 Çözücüler ve Kimyasal Maddeler

Çözücüler : Kloroform, karbon tetraklorür, diklorometan, aseton, tetrahidrofuran, dietil eter, petrol eteri, hekzan, metanol, etilasetat.

Kimyasallar : Naftalin, antresen, brom, sodyum metoksit, gümüş perklorat, gümüş nitrat, gümüş sülfat, potasyum tersiyer bütoksit, DBU (1,8-dizobisiklo[5.4.0]undec-7-ene).

3.1.2 Saflaştırma

Tetrahidrofuran (THF) : THF'deki önemli safsızlıklar su ve peroksitlerdir. Peroksitler alüminyum kolon üzerinden uzaklaştırıldı. 250 mL'lik balonda reflüks edilen THF'ye benzofenon ilave edildi ve mavi renk oluştuğunda destillenerek moleküller elek (4 A°) üzerinde muhafaza edildi.

Karbontetraklorür (CCl₄) : Karbondisülfürü uzaklaştırmak için doymuş KOH ile çalkalanarak su ile yıkandı. CCl₄'ün rengi kaybolanakadar konsantre H₂SO₄ ile çalkalanarak su ile yıkandı ve CaCl₂ üzerinden kurutuldu.

Diklorometan (CH₂Cl₂) : Derişik H₂SO₄ ile çalkalandıktan sonra % 5 NaOH ile yıkandı ve CaCl₂ üzerinden kurutuldu.

Aseton (CH₃COCH₃) : Sulu AgNO₃ ile muamale edildikten sonra NaOH çözeltisi ile çalkalandı, süzüldü ve CaSO₄ ile kurutulup destillendi.

Metanol (CH₃OH) : Safsızlık olarak su, aseton, formaldehit, etanol, metil format, dimetil eter içermektedir. Fraksiyonlu destilasyon ile su uzaklaştırıldı ve moleküler elek üzerinden destillendi.

Hekzan-Petrol eteri : Derişik H₂SO₄ ile birkaç kez yıkandıktan sonra, KMnO₄ rengi kaybolana kadar % 10 luk H₂SO₄ ile tekrar yıkandı, Sulu Na₂CO₃ ile çalkalandı ve kalsiyum klorür üzerinden kurutulup destile edildi (Furniss, 1994, Armarego and Perrin, 1997).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR ölçümleri sırasında, çözücü olarak genelde CDCl₃, DMSO-d₆, Aseton-d₆, CCl₄ ve standart olarak TMS kullanıldı.

3.1.3 Kromatografi Yöntemleri

Ayırma ve saflaştırma işlemlerinde kristallendirme ve kolon kromatografisi yöntemleri kullanıldı. Kolon kromatografisi için dolgu maddesi silikajel 60 (70-320 mesh, ASTM) ve yürütücü çözücü olarak hekzan, etil asetat, kloroform kullanıldı.

3.1.4 Reaksiyon Takibi

Reaksiyon takibi ¹H-NMR (60 MHz) ve ince tabaka kromatografisi (DC-Alufohlen Kiesegel 60 F₂₅₄) ile yapıldı. İTK daki lekeler UV (254 nm) ile gözlemlendi.

3.1.5 Tezin Yazımı ve Basımı

Tez Celeron 600 işlemci bilgisayarda yazıldı ve lazer yazıcı ile çıktısı alındı. Tezde bulunan tüm şekiller HP Scanjet 1200 marka tarayıcı ile kopyalandı. Tezde yer alan molekül şekilleri, teorik NMR ve enerji hesaplamaları Chem Office Ultra programı ile gerçekleştirildi.

3.1.6 Spektroskopi Yöntemleri

Cihazlar

Bulunduğu Kurum

60 MHz ¹H-NMR (Jeol)

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Ed. Fak. Kimya Böl.

400 MHz ¹H-NMR (Bruker)

TÜBİTAK Enstrümental Analiz Lab. ve ODTÜ Fen-

100 MHz ¹³C-NMR (Bruker)

Ed. Fak. Kimya Bölümü

JascoFT/IR 430

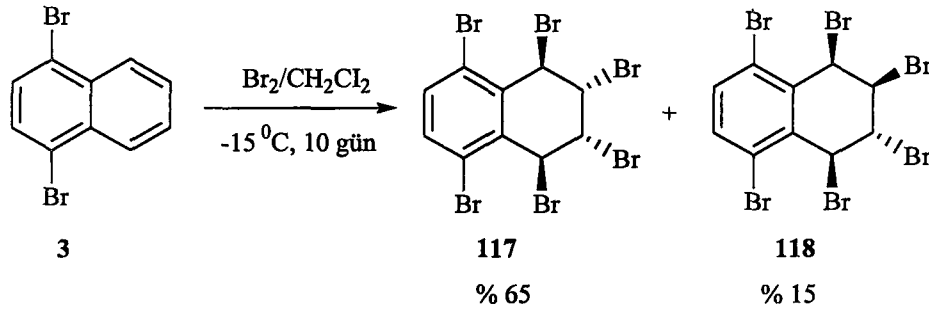
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Ed. Fak. Kimya Böl.

Elementel Analiz (Carlo Erba 1106) TÜBİTAK Enstrümental Analiz Lab.

Kütle (Hawlett Pacard HP-5988 A) Wales Swansea Üniversitesi Kimya Bölümü, İngiltere

3.2 Deneyler

3.2.1 Naftalinin Polar Bromlanması



Uzun boyunlu bir reaksiyon balonuna (50 mL) 1,4-dibromnaftalin **3** (3.5 g, 12.2 mmol) CH_2Cl_2 (8 mL)'de çözüldü ve $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulan ve manyetik olarak karıştırılan bu çözeltiliye bromun (7.81 g, 48.8 mmol) CH_2Cl_2 (4 mL)'deki çözeltisi (1,4-dibromnaftalin- CH_2Cl_2 mol oranı: 1/15, 12 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 15.6\text{ g} = 0.183\text{ mol}$) damlatma hunisi yardımıyla 15 dakikada ilave edildi. Reaksiyon balonuna kurutma tüpü (tüp kısmının iç tarafına CaCl_2 , dışa bakan kısmına KOH pelleti dolduruldu) takılarak ışığa karşı korundu. Reaksiyon balonu buzdolabı buzlukunda ($-15\text{ }^{\circ}\text{C}$) 10 gün bekletildi. Reaksiyon esnasında kristal (2.5 g) halde ayrılan madde heksabromtetralin **117** yapısını gösterdi. Katı madde alındıktan sonra sıvı kısımdan çözücü dönerli buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Bakiyenin NMR spektrum incelemeleri ürün karışımı olduğunu gösterdi. THF-eterde fraksiyonlu kristallenmeye bırakıldı. İlk işlemde 1.7 g simetri-heksabromür **117**, 0.60 g asimetri-heksabromür **118** ürünleri saflaştırıldı. 1.40 g kristal üstü sıvı kısım silikajel (100 g) kolon kromatografisi işlemine tabi tutuldu. Yürütücü olarak hekzan (1.5 L) kullanıldı ve alınan fraksiyonlarla ürünler saflaştırıldı.

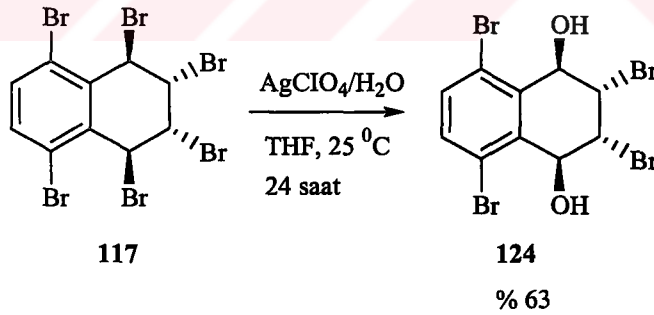
- 1 fraksiyon: 0.61 g sim.heksabromür **117**
- 2 fraksiyon: 0.5 g asim.heksabromür **118**

(1R,2S,3R,4S,5,8)-hekzabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (117)

[4.81 g, % 65, en 128-129 °C (THF-eter), $R_f = 0.80$ (hekzan / EtOAc: 9/1)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.51 (s, 2H, H6, H7), 6.01 (AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, H1, H4), 5.40 (AA'BB' sisteminin B kısmı 2H, H2, H3, J_{12} 2.32 Hz, J_{23} 1.18 Hz, J_{13} 1.15 Hz).

(1R,2R,3R,4S,5,8)-hekzabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin (118)

[1.1 g, % 15, en 168-169 °C (bozunma, THF-eter), $R_f = 0.63$ (hekzan / EtOAc: 9/1)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.40 (m, 2H, H6, H7), 5.73 (d, 1H, H4, J_{43} 4.2 Hz), 5.54 (d, 1H, H1, J_{12} 2.9 Hz), 5.14 (dd, 1H, H2, J_{21} 2.9 Hz, J_{23} 11.3 Hz), 4.17 (dd, 1H, H3, J_{34} 4.2 Hz, J_{32} 11.3 Hz).

3.2.2 Hekzabromtetralinin Gümüş perklorat ile Hidrolizi

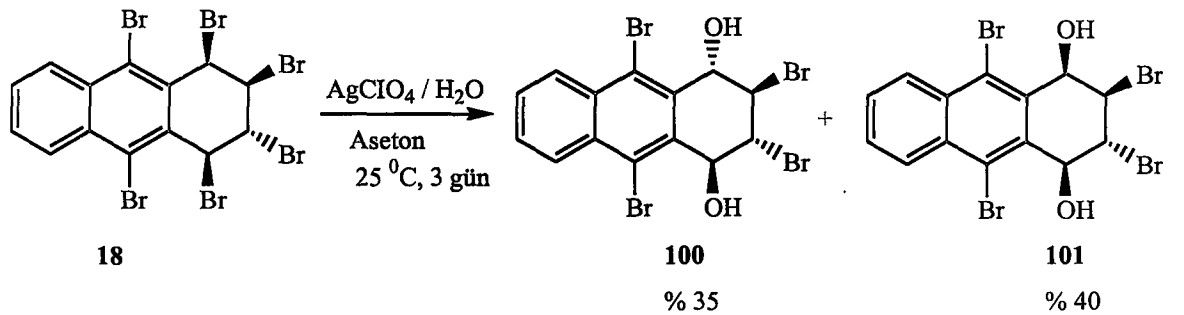
Hekzabromür 117 (3.0 g, 4.95 mmol)'nin uzun boyunlu bir reaksiyon balonunda (100 mL) THF (40 mL)'deki çözeltisi tuz buz banyosunda 0°C'ye soğutulurken manyetik olarak karıştırılan bu çözeltiye $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.45 g, 10.9 mmol)'ün THF (10 mL THF, 2.0 mL H_2O)'deki çözeltisi basınç dengeli damlatma hunisi ile ilave edildi. Işığa karşı korunan reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edildi. 2 gün oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon muhtevası süzgeç kağıdından süzildükten sonra süzüntü kalsiyum klorür

ile kurutuldu. Kısa bir silikajel (10 g) kolondan süzöldü ve çözücü uçuruldu. Bakiyenin (2.35 g ham ürün) $^1\text{H-NMR}$ incelemesi ürün karışımını gösterdi. Kristallendirme işlemi (aseton/hekzan: 4/1) sonunda 1 gün sonra iri, şeffaf, sarımsı kristaller elde edildi (0.5 g). Sıvı kısım (1.8 g) silikajel (100 g) kolon kromatografisine tabi tutuldu. Ürün hekzan-EtOAc (4/1, 2.5 L) çözücü sisteminde yürütöldü. 100'er mL'lik 25 adet fraksiyon alındı ve 9.-12. fraksiyonlardan elde edilen ürünün kristallenen ürün ile aynı olduğu $^1\text{H-NMR}$ ve İTK incelemesi ile belirlendi (1.0 g). 21.-22. fraksiyonlardan elde edilen diğer ürünün (0.6 g, % 18) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu karışımı gösteren sinyaller verdi.

(2S,3R,5,8)-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-(1R,4S)-diol (124)

[1.5 g, % 63, en 188 °C- 189 °C (aseton-hekzan), **Elementel analiz**; bulunan C, 25.1; H, 1.54, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Br}_4\text{O}_2$, teorik C, 25.03; H, 1.66 %, $R_f = 0.44$ (hekzan / EtOAc :4 / 1)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/d-aseton, δ_{ppm}): 7.61 (2H, s, H6, H7), 5.43 (AA'BB' sisteminin A kısmı 2H, H1, H4), 5.05 (AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, H2, H3), 5.02 (s, 2OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz / d-aseton, δ_{ppm}): C9-C10 = 136.55, C6-C7 = 135.45, C1-C4 = 72.81, C2-C3 = 49.42. **IR** ν_{max} (KBr) : 3839, 3546, 3419, 3000,2935, 1432, 1390, 1236, 1220, 1191, 1170, 1128, 1041, 1018, 997, 896, 821, 779, 748, 671, 636, 524.

3.2.3 2,3,9,10-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen-1,4-diolun Sentezi



Uzun boyunlu reaksiyon balonuna (150 mL) heksabromürantresen **18** (3.0 g, 4.57 mmol) asetonunda (50 mL) çözüldü. Bu çözeltiye $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.1g, 13.7 mmol)'nın asetonadaki sulu çözeltisi (7 mL aseton + 3 mL su) basınç dengeli damlatma hunisi ile ilave edildi. Işığa karşı korunan karışım oda sıcaklığında manyetik olarak 2 gün süre ile karıştırıldı. Reaksiyon karışımında katı parçacıklar süzgeç kağıdı ile ayrıldıktan sonra organik sıvı kısım kalsiyum klorür üzerinden kurutuldu ve silikajel (10 g) kolondan süzüldü. Oluşan stereoizomer ürün karışımı ($^1\text{H-NMR}$ incelemesi) buzdolabında kristallenmeye bırakıldı (aseton-hekzan). 5 gün içinde 0.50 g simetrikdihidroksi **100** ayrıldı. Geriye kalan sıvı kısım (1.4 g) silikajel (200 g) kolon kromatografisi ile ayrılmaya tabi tutuldu ve Hekzan-EtOAc (4/1, 2.0 L) ile yürütüldü. Ayırma işlemi sonucu 0.35 g simetri-dihidroksitetrabromür **100** ve 0.97 g asimetri-dihidroksitetrabromür **101** ayrıldı.

(2R,3R,9,10)-Tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresen-(1S,4S)-diol (100)

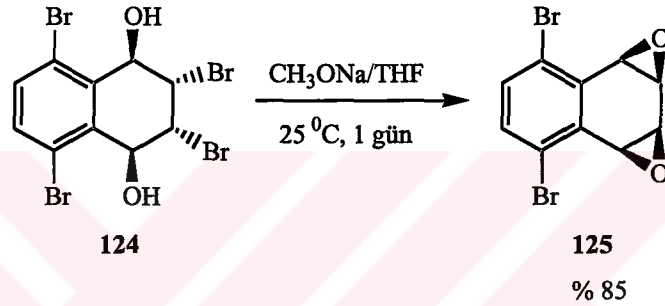
[0.85 g, % 35, en 208-209 °C (aseton-hekzan), **Elementel analiz**; bulunan C, 25.1; H, 1.54, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{O}_2$, teorik C, 25.03, H, 1.66 %, $R_f = 0.52$ (hekzan / EtOAc: 3/1)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/d-DMSO, δ_{ppm}): δ 8.48 (AA'BB' sisteminin A kısmı, m, 2H, H5, H8), 7.90 (AA'BB' sisteminin B kısmı, m, 2H, H6, H7), 6.32 (d, 2H, H1, H4, $J_{12}=J_{34}$ 7.15 Hz), 5.48 (d, 2H, H2, H3), 5.20 (2H, brs, 2-OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/d-DMSO, δ_{ppm}) : 136.08 ($\text{C}_{11}\text{-C}_{12}$), 133.71 ($\text{C}_{13}\text{-C}_{14}$), 130.20 ($\text{C}_6\text{-C}_7$), 127.09 ($\text{C}_9\text{-C}_{10}$), 123.23 ($\text{C}_5\text{-C}_8$), 72.98 ($\text{C}_1\text{-C}_4$), 57.25 ($\text{C}_2\text{-C}_3$). **IR** ν_{max} (KBr): 3855, 3839, 3677, 3529, 2916, 1701, 1655, 1560, 1477, 1439, 1373, 1331, 1288, 1245, 1159, 1072, 956, 901, 862, 822, 785, 752, 642, 609, 540.

(2R,3R,9,10)-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahydroantresen-(1R,4S)-diol (101)

[0.97 g, % 40, en 160-161 °C (CH_2Cl_2 -hekzan), **Elementel analiz**; bulunan C, 30.95; H, 1.56, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{O}_2$, teorik C, 31.74, H, 1.90 %, $R_f = 0.58$ (hekzan / EtOAc: 7/3)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3 , d-DMSO, δ_{ppm}) : δ 8.42 (m, 2H, H5, H8), 7.72 (m, 2H, H6, H7), 5.92 (dd, 1H, H1, $J_{1\text{-OH}}$ 10.0 Hz, J_{12} 1.9 Hz), 5.77 (dd, 1H, H4, $J_{4\text{-OH}}$ 4.0 Hz, J_{43} 3.2 Hz, J_{42} 0.82 Hz), 4.88 (dd, 1H, H2, J_{21} 1.9 Hz, J_{23} 7.4 Hz), 4.41 (dd, 1H, H3, J_{32} 7.4 Hz, J_{34} 3.2 Hz), 4.38 (d, 1H, $\text{C}_1\text{-OH}$, $J_{1\text{-OH}}$ 10.0 Hz), 3.59 (d, 1H, $\text{C}_4\text{-OH}$, $J_{4\text{-OH}}$ 4.0 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100

MHz/ CDCl_3 , d-DMSO, δ_{ppm}): 135.36, 133.81, 132.75, 132.28, 128.73, 128.17, 125.64, 123.79, 119.51, 118.88, 76.48, 73.06, 57.98, 56.68. **IR** ν_{max} (KBr): 3192, 2997, 1707, 1583, 1551, 1481, 1390, 1348, 1325, 1296, 1244, 1189, 1160, 1122, 1095, 1053, 1022, 970, 908, 858, 806, 783, 754, 731, 675, 665, 652, 611, 577, 517, 480, 441.

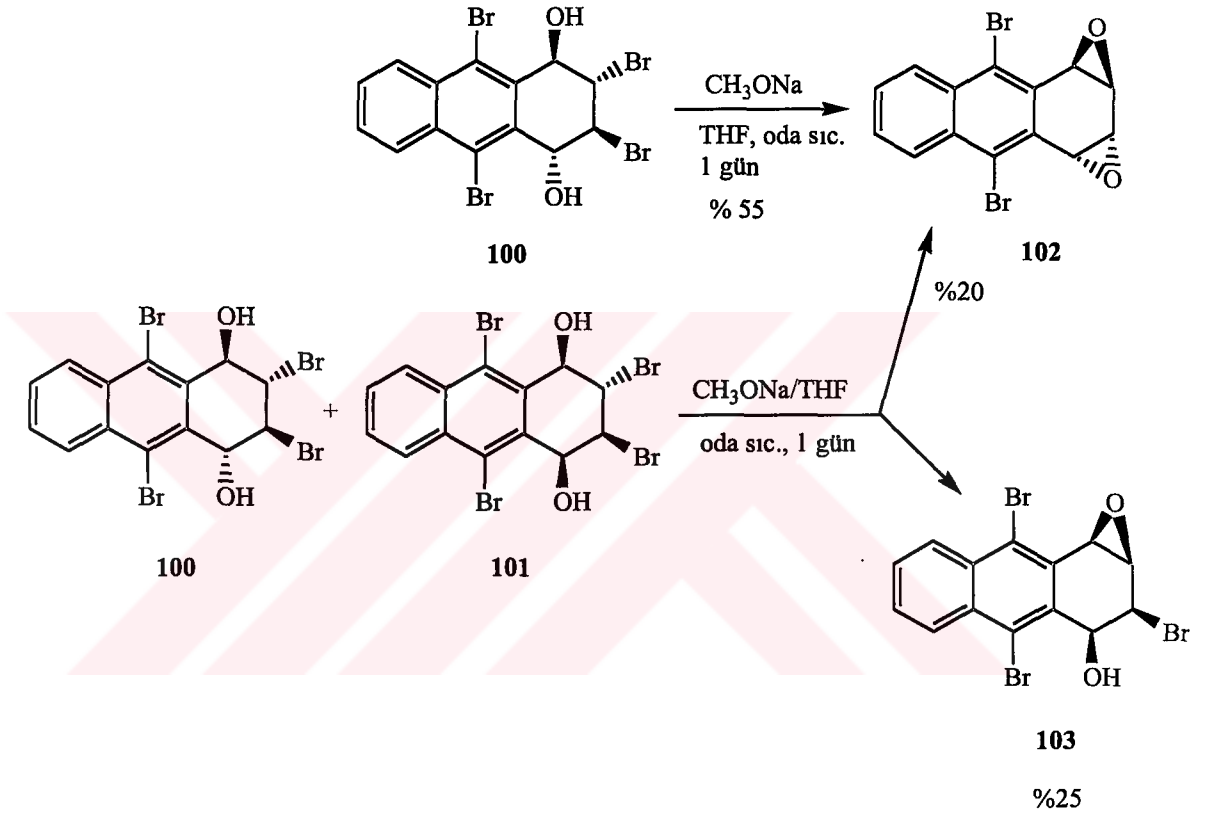
3.2.4 1,2:3,4-Dioksit-5,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin Sentezi



Manyetik olarak karıştırılan dihidroksitetralinin **124** (0.42 g, 0.87 mmol) kuru THF (10 mL)'deki çözeltisine azot atmosferi altında sodyum metoksit (0.11 g, 2.17 mmol) ilave edildi. Reaksiyon balonu (100 mL) Tuz-buz banyosunda soğutularak sıcaklık 0°C'de tutuldu. İTK ile yapılan reaksiyon takibinden dönüşümün 1 günde tamamlandığı gözlemlendi. Eter (30 mL) ilave edilerek ham ürün adı süzgeç kağıdından süzüldü ve çözelti su (3x20 mL) ile yıkanarak organik faz ayrıştırıldı. Kalsiyum klorür üzerinden kurutulan organik kısım alüminyum oksit (10 g) kolondan süzülerek buzdolabında kristallendirildi (kloroform-hekzan). 1 gün sonra kristallerin oluştuğu gözlemlendi [0.236 g, % 85 saydam, beyaz, iğne şeklinde, en 205 -206°C, $R_f = 0.79$ (hekzan / EtOAc : 4/1)]. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.45 (2H, s, H6, H7), 4.16 (AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, dd, H1, H4, J_{12} 3.56 Hz, J_{13} 1.44 Hz), 4.02 (AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, dd, J_{21} 3.56 Hz, J_{23} 1.42 Hz). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): C2-C3 = 51.55, C1-C4 = 54.94, C5-C8 = 126.54, C9-C10 = 133.49, C6-C7 = 135.07). **IR** ν_{max} (KBr): 3066, 3002, 1470, 1415, 1340, 1253, 1197, 1182, 1164, 1120, 1105, 979, 931, 871, 819, 809, 794, 734, 649, 615, 549,

524, 464, 420. **Mass** spektrumunda (CI, $M^+ + NH_3$) 336, 318.9, 301.9, 285.9, 256, 238, 222, 208, 192.9, 178.1, 160.1, 144.1, 121.1, 98.1, 90.1, 78.2, 70.2 sinyalleri gözlemlendi

3.2.5 1,2,3,4–Diepoksit-9,10–dibromo–1,2,3,4–tetrahidroantresen Sentezi



Dihidroksi-tetrabrom-tetrahidroantresen **100** (0.3 g, 5.67 mmol) reaksiyon balonunda (100 mL) kuru THF (10 mL)'deki çözeltisine CH_3ONa (0.076 g, 1.42 mmol)'nin THF (10 mL)'deki çözeltisi basınç dengeli damlatma hunisi ile ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 1 gün süre ile manyetik olarak karıştırıldı. Eter (20 mL) ilave edilerek süzgeç kağıdından süzüldü ve H_2O (3x15 mL) ile yıkanarak organik kısım ayırma hunisi ile ayrıştırılıp $CaCl_2$ üzerinden kurutuldu. İTK incelemesinde safsızlıkların gözlenmesi üzerine alüminyum oksit (30 g) kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırıldı.

1,2,3,4-Diepoksit-9,10-dibromo-1,2,3,4-tetrahidroantresen (102)

[0.11 g, % 55, en 214-220°C (bozunma, kloroform-hekzan), $R_f = 0.59$ (hekzan-kloroform:4/1)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 8.32 (m, 2H, H5, H8), 7.63 (m, 2H, H6,H7), 4.46 (AA'BB' sisteminin A kısmı, dd, 2H, H1,H4, J_{12} 3.6 Hz, J_{13} 1.5 Hz), 4.00 (AA'BB' sisteminin B kısmı, dd, 2H, H2, H3, J_{21} 3.6 Hz, J_{23} 1.5 Hz), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 138.1, 134.6, 134.3, 133.8, 133.4, 59.6, 57.5. **IR** ν_{max} (KBr): 2923, 1629, 1484, 1253, 1174, 927, 860, 756, 507.

Hekzabromürantresenin $\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ile hidrolizinden elde edilen ürün karışımının CH_3ONa ile etkileştirilmesinden diepoksit **102** ve monoepoksit **103** ürünleri elde edildi.

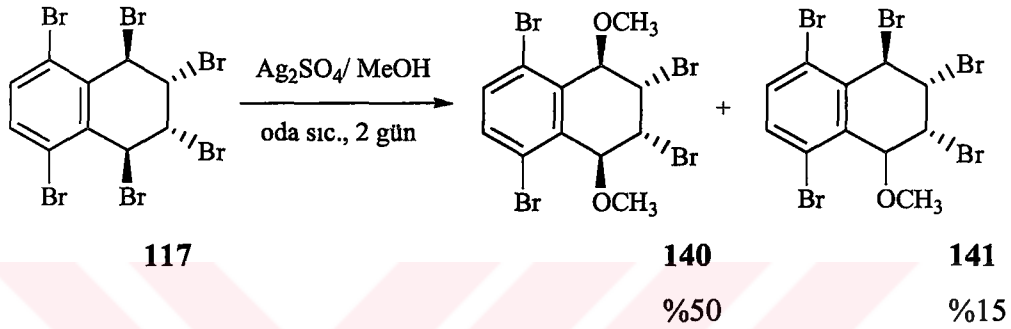
Hekzabromürün **18** AgClO_4 ile reaksiyonundan oluşan dihidroksiantresen izomer karışımı **100**, **101** reaksiyon balonunda (100 mL) yeni destillenmiş THF (10 mL)'deki çözeltisine CH_3ONa (0.153 g, 2.83 mmol)'in THF (10 mL)'deki çözeltisi basınç dengeli damlatma hunisi ile ilave edildi. Bu esnada kırmızıdan kahve rengine bir dönüşüm gözlemlendi. Azot atmosferinde, manyetik karıştırıcıda, oda sıcaklığında gerçekleştirilen ve İTK ile takibi yapılan tepkimenin 1 günde tamamlandığı gözlemlendi. Eter (25 mL) ilave edilip süzgeç kağıdından süzülür ve su (3x15 mL) ile yıkandıktan sonra ayrıştırılan organik faz CaCl_2 üzerinden kurutuldu (0.20 g). NMR ve İTK incelemeleri ürün karışımını gösterdi. Karışım (0.2 g) Al_2O_3 (70 g) kolon kromatografisinde ayrılmaya tabi tutuldu (hekzan-kloroform, 4/1, 0.8 L). 25'er mL halinde 32 fraksiyon toplandı. 10.-15. fraksiyonlarda diepoksit **102** (0.070 g, % 20) ürünü izole edildi. 21.-31. fraksiyonlardan monoepoksit **103** (0.105 g, % 25) elde edildi.

1,2-Epoksit-3,9,10-tribromo-4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidroantresen (103)

[0.105 g, % 25, en 182-184°C (bozunma, kloroform-hekzan), $R_f = 1.67$ (hekzan-kloroform:4/1)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 8.34 (m, 2H, H5, H8), 7.63 (m, 2H, H6,H7), 5.41 (dd, 1H, H4, $J_{4-\text{OH}}$ 11.9 Hz, J_{43} 2.2 Hz), 5.06 (d, 1H, H1, J_{12} 4.2 Hz), 4.44 (d, 1H, H2, J_{21} 4.2 Hz), 4.10 (dd, 1H, H3, J_{34} 2.2 Hz), 3.12 (d, C1-OH, $J_{\text{OH-4}}$ 11.9 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 134.60, 133.83, 133.25, 129.67, 129.61, 129.28, 128.71, 128.57, 127.65, 127.43, 71.76, 60.58, 58.68, 48.66. **IR** ν_{max} (KBr): 3500, 2932, 1568, 1483, 1306, 1254, 1163, 1043, 962, 889, 804, 760, 669, 648, 607, 573, 544, 459.

3.2.6 Hekzabromotetralinin Metoksi Türevlerine Dönüştürülmesi



Hekzabromür 117 (2.21 g, 3.65 mmol)'nin taze destile kuru MeOH (40 mL)'deki çözeltisine Ag_2SO_4 (2.1 e.mol, 2.39 g, 7.66 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında, azot atmosferi altında 4 gün süre ile manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi. Oluşan ham ürünün (2.1 g) $^1\text{H-NMR}$ ve İTK incelemelerinde iki ürünün oluştuğu gözlemlendi. Silikajel (100 g) kolona yüklen ham ürün (2.1 g) heksan- EtOAc (9/1, 2.0 L) karışımı ile yürütüldü. İlk 10 fraksiyon 100'er mL diğerleri 50'er mL olmak üzere toplam 30 fraksiyon toplandı. 8.-10. fraksiyonlardan elde edilen ürünün spektroskopik incelemeleri saf dimetoksi türevi 140 olduğunu ortaya koyarken, 19.-26. fraksiyonlardan elde edilen ikinci ürün de monometoksi 141 bileşiğini gösterdi.

1,4-dimetoksi-2,3,5,8-tetrabromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (140)

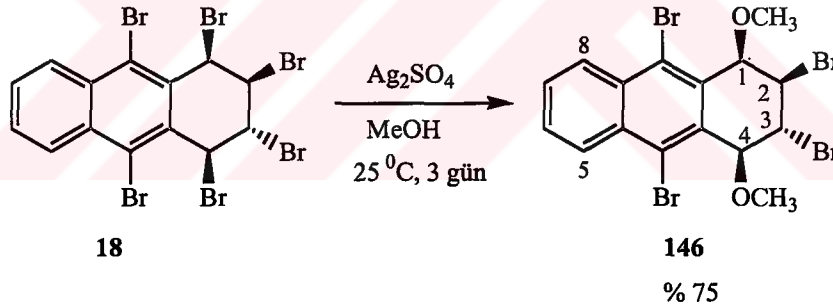
[0.85 g, % 46, en 138-139°C (diklorometan-heksan), $R_f = 0.64$ (heksan/EtOAc :9/1)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.37 (2H, s, H6, H7), 4.92 (AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, H1, H4), 4.90 (AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, H2, H3), 3.78 (3H, s, OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): OMe = 54.74, C2-C3 = 64.21, C1-C4 = 81.21, C5-C8 = 124.72,

C7-C6 = 134.97, C9-C10 = 137.65. **IR** ν_{\max} (KBr): 2927, 1741, 1458, 1436, 1357, 1338, 1255, 1186, 1135, 1076, 1024, 952, 937, 893, 860, 804, 782, 748, 694,651.

1,2,3,5,8-pentabromo-4-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (141)

[0.30 g, % 15, en 176°C -177°C (diklorometan-hekzan), $R_f = 0.025$ (hekzan/EtOAc : 9/1)].
¹H-NMR (400 MHz/CDCl₃, δ_{ppm}): 7.48 (2H, s, H6, H7), 5.34 (1H, H1, brs), 5.08 (1H, t, H4, J_{43} 2.7 Hz, J_{42} 1.3 Hz), 4.96 (1H, t, H2, J_{21} 1.3 Hz, J_{23} 1.4 Hz), 4.87 (1H, t, H3, J_{32} 1.4 Hz, J_{34} 2.7 Hz), 3.56 (3H, s, OMe). **¹³C-NMR** (100 MHz/CDCl₃, δ_{ppm}) 135.55, 135.382, 135.381, 133.41, 127.03, 126.19, 80.65, 72.56, 58.18, 45.13, 42.98. **IR** ν_{\max} (KBr): 3444, 3068, 2985, 2917, 2819, 1732, 1570, 1435, 1385, 1352, 1334, 1280, 1224, 1196, 1169, 1126, 1080, 1016, 998, 960, 918, 904, 811, 771, 746, 671, 655, 630, 532, 501, 418.

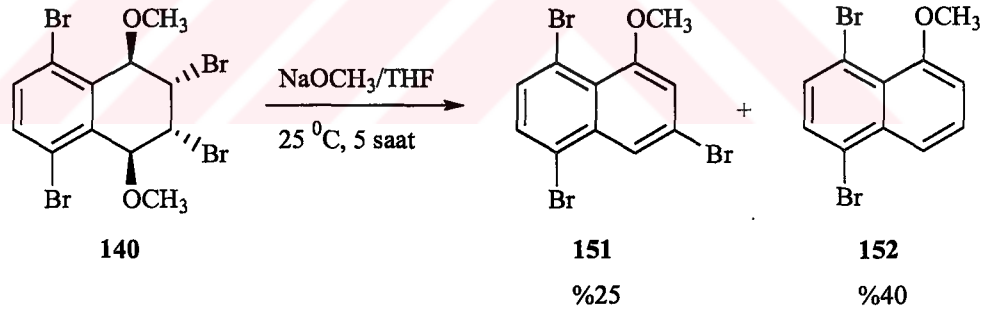
3.2.7 Hekzabromoantresenin Metoksit Türevine Dönüştürülmesi



Hekzabromoantresen **18** (3.0 g, 4.57 mmol) Mg üzerinden kurutulmuş MeOH (40 mL)'de çözüldü. Manyetik olarak karıştırılan bu çözeltiye Ag₂SO₄ (2.85 g, 9.15 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında ve azot atmosferinde sürdürülen reaksiyonun ilerleyişi İTK ile yapıldı. Reaksiyonun 3 günde tamamlandığı gözlemlendi. Süzgeç kağıdından süzildikten sonra çözücü uzaklaştırıldı ve ürün (1.91 g) kısa bir SiO₂ kolondan süzüldü. ¹H-NMR ve İTK incelemeleri saf ürün halinde dimetoksi-antresenin **146** olduğunu gösterdi.

(2R,3R,9,10)-tetrabromo-(1R,4S)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroantresen (146)

[0.91 g, % 75, en 144 °C-145 °C (kloroform-hekzan), **Elementel analiz** % (hesaplanan): C = 34.45, H = 2.51, (bulunan): C = 34.42, H= 2.17. $R_f = 0.59$ (hekzan / EtOAc: 6/1)]. **¹H-NMR** (400 MHz/ $CDCl_3$, δ_{ppm}): 8.44 (m, 2H, H5, H8), 7.70 (m, 2H, H6, H7), 5.62 (1H, d, H4, J_{43} 2.3 Hz), 5.52 (1H, d, H1, J_{12} 1.8 Hz), 4.97 (1H, dd, H3, J_{32} 10.7 Hz, J_{34} 2.3 Hz), 4.26 (1H, dd, H2, J_{21} 1.8 Hz, J_{23} 10.7 Hz), 3.72 (3H, s, C1-OMe), 3.53 (3H, s, C4-OMe). **¹³C-NMR** (100 MHz/ $CDCl_3$, δ_{ppm}): 54.99, 57.24, 58.17, 58.24, 80.91, 86.51, 125.34, 128.60, 128.75, 129.04, 129.10, 129.26, 132.59, 132.65, 133.35, 133.72. **IR** ν_{max} (KBr): 2994, 2929, 2825, 2023, 1832, 1801, 1706, 1612, 1572, 1481, 1458, 1400, 1371, 1325, 1288, 1250, 1205, 1184, 1163, 1082, 1043, 997, 950, 914, 856, 837, 756, 727, 673, 629, 602, 594, 557, 511, 492, 447, 416, 401, 393, 386.

3.2.8 Dimetoksitetrabromotetralinin Aromatikleştirilmesi

Manyetik olarak karıştırılan dimetoksit **140**'ın (0.55 g, 1.08 mmol) kuru THF (10 mL) içindeki çözeltisine (100 mL reaksiyon balonu) azot atmosferi altında sodyum metoksit (0.176 g, 3.25 mmol) ilave edildi. Tuz-buz soğutma banyosunda manyetik karıştırıcıda başlatılan ve İTK ile takibi yapılan reaksiyonun 5 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Eter (25 mL) ilave edilen karışım süzgeç kağıdından süzüldü ve su (3x20 mL) ile yıkanarak $CaCl_2$ üzerinden kurutuldu (0.30 g). İncelemeler (¹H-NMR ve İTK) iki ürünün oluştuğunu gösterdi. Ham ürün (0.3 g) silikajel (50 g) dolu kromatografi kolona yüklendi ve hekzan (1.0 L) ile yürütüldü. 20'şer mL 50 fraksiyon toplandı. 15.-25. fraksiyonların

3,5,8-tribrom-1-metoksinaftalin **151**'den ibaret olduğunu gösterdi. 26.-30. fraksiyonlarda madde gözlenmedi. 31.-41. fraksiyonlardan ise 1,4-dibrom-5-metoksinaftalin **152** elde edildi.

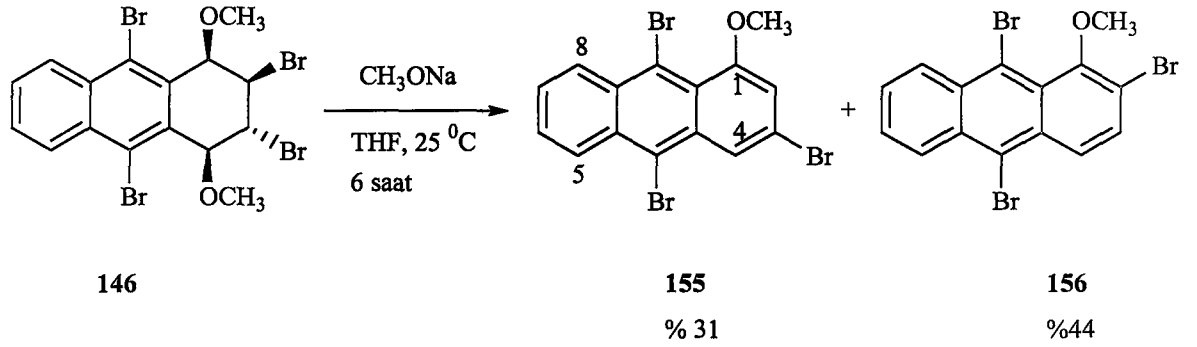
3,5,8-tribromo-1-metoksinaftalin (151)

[0.107 g, % 25, en 122-123°C (kloroform-hekzan), $R_f = 0.53$ (hekzan)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 8.05 (1H, d, H4, J_{42} 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, H6, J_{67} 8.1 Hz), 7.53 (1H, d, H7, J_{76} 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, H2, J_{24} 1.8 Hz), 3.95 (3H, s, OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): OMe = 56.30, C2 = 111.76, C8 = 117.11, C5 = 121.56, C3 = 122.59, C4 = 123.16, C9 = 123.94, C6 = 131.86, C7 = 133.48, C10 = 135.91, C1 = 156.87. **IR** ν_{max} (KBr): 3002, 1597, 1573, 1554, 1489, 1460, 1442, 1423, 1383, 1350, 1290, 1255, 1195, 1178, 1126, 1088, 993, 906, 837, 822, 808, 765, 665, 580, 534.

1,4-Dibromo-5-metoksinaftalin (152)

[0.137 g, % 40, en 54-55 °C (kloroform-hekzan), $R_f = 0.34$ (hekzan)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.90 (1H, dd, H8, J_{87} 8.6 Hz, J_{86} 0.85 Hz), 7.59 (1H, d, H2, J_{23} 8.1 Hz), 7.53 (1H, d, H3, J_{32} 8.1 Hz), 7.50 (1H, t, H7), 6.97 (1H, d, H6, J_{67} 7.7 Hz), 3.96 (3H, s, OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): OMe = 56.30, C2 = 111.76, C8 = 117.11, C5 = 121.56, C3 = 122.59, C4 = 123.16, C9 = 123.94, C6 = 131.86, C7 = 133.48, C10 = 135.91, C1 = 156.87. **IR** ν_{max} (KBr): 3000, 2932, 2909, 2829, 1855, 1732, 1608, 1576, 1560, 1491, 1458, 1431, 1396, 1354, 1296, 1265, 1203, 1178, 1113, 1074, 997, 897, 814, 800, 771, 746, 638, 544, 496, 418.

3.2.9 Dimetoksitetrabromotetrahidroantresenin Aromatikleştirilmesi



Dimetoksiantresen **146** (0.86 g, 1.54 mmol) taze olarak destillenmiş THF (15 mL)'de bir reaksiyon balonunda (100 mL) çözüldü. Çözeltiye THF (10 mL)'de çözünmüş sodyum metoksit basınç dengeli damlatma hunisi ile ilave edildi. Azot atmosferi altında, oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda gerçekleştirilen tepkime 6 saatte tamamlandı (İTK). Karışım süzgeç kağıdından süzülerek eter (30 mL) ilave edildi ve su (3x25 mL) ile yıkandı. Organik faz ayrıştırılarak kalsiyum klorür üzerinden kurutuldu. Çözücü dönerli buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürünün (0.60 g) $^1\text{H-NMR}$ ve İTK incelemeleri iki ürünün oluştuğunu gösterdi. Karışım silikajel (60 g) kolon kromatografisinden hekzan (2.0 L) ile yürütülerek 25'şer mL'lik 80 fraksiyon alındı ve 10.-25. fraksiyonlarda 1-metoksi-3 brom bileşiği **155** izole edilirken, 62.-78. fraksiyonlarda 1-metoksi-2-brom **156** elde edildi.

1-metoksi-3,9,10-tribromoantresen (**155**)

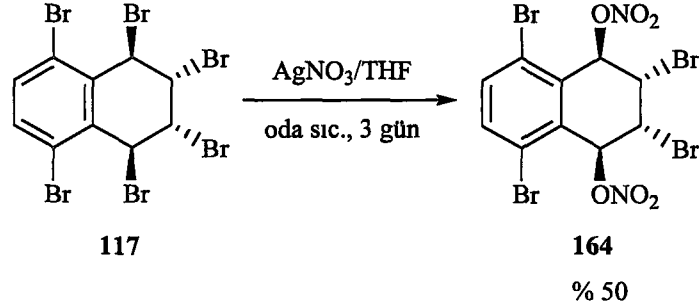
[0.21 g, % 31, en 159 -160 °C (kloroform-hekzan), $R_f = 0.41$ (hekzan)]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 8.66 (m, 1H, H5), 8.39 (m, 1H, H8), 8.30 (d, 1H, H4, $J_{42} 1.7$ Hz), 7.50 (m, 2H, H6,H7), 6.83 (d, 1H, H2, $J_{24} 1.7$ Hz), 3.93 (s, 3H, OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): $C_1 = 156.99$, $C_2 = 109.87$, $C_3 = 122.78$, $C_4 = 123.27$, $C_5 = 129.77$, $C_6 = 127.91$, $C_7 = 128.54$, $C_8 = 128.67$, $C_9 = 119.72$, $C_{10} = 121.86$, $C_{11} = 131.96$, $C_{12} =$

123.43, C₁₃ = 132.51, C₁₄ = 133.37, OMe = 56.23. **Mass spektrum** (EI) 444.9 (M⁺), 442, 430, 427, 405, 403, 399, 394, 368, 366, 351, 349, 325, 323, 321, 319, 287, 283, 269, 254, 243, 241, 224, 217, 205, 177, 176, 174, 162, 161, 149, 122, 111, 93, 87, 81, 63. **IR** ν_{\max} (KBr): 2956, 2925, 2831, 1618, 1597, 1541, 1524, 1458, 1439, 1427, 1402, 1373, 1350, 1304, 1248, 1230, 1155, 1115, 1095, 984, 926, 887, 835, 814, 768, 744, 615, 580, 522, 507, 434.

1-metoksi-2,9,10-tribromoantresen (156)

[0.30 g, % 44, en 164-165 °C (kloroform-hekzan), R_f = 0.24 (hekzan)]. **¹H-NMR** (400 MHz/CDCl₃, δ_{ppm}): 8.76 (m, 1H, H5), 8.46 (m, 1H, H8), 8.27 (d, 1H, H4, J₄₃ 9.5 Hz), 7.60 (d, 1H, H3, J₃₄ 9.5 Hz), 7.57 (m, 2H, H1, H7), 3.84 (s, 3H, OMe). **¹³C-NMR** (100 MHz/CDCl₃, δ_{ppm}): C₁ = 153.19, C₂ = 117.13, C₃ = 131.73, C₄ = 126.44, C₅ = 129.44, C₆ = 128.48, C₇ = 128.61, C₈ = 128.75, C₉ = 117.74, C₁₀ = 125.12, C₁₁ = 127.09, C₁₂ = 132.19, C₁₃ = 131.57, C₁₄ = 133.14, OMe = 62.16. **Mass spektrum** (EI) 464 (M⁺+NH₃), 460, 450, 447, 443, 429, 424, 403, 387, 386, 384, 382, 370, 369, 367, 366, 365, 364, 363, 351, 340, 287, 209, 179. **IR** ν_{\max} (KBr) : 2935, 1618, 1591, 1537, 1512, 1446, 1427, 1379, 1333, 1290, 1250, 1209, 1155, 1059, 1033, 964, 928, 902, 796, 764, 744, 705, 654, 631, 596, 552, 534, 507, 430.

3.2.10 1,4-Dinitrat-2,3,5,8-tetrabromotetralinin Sentezi

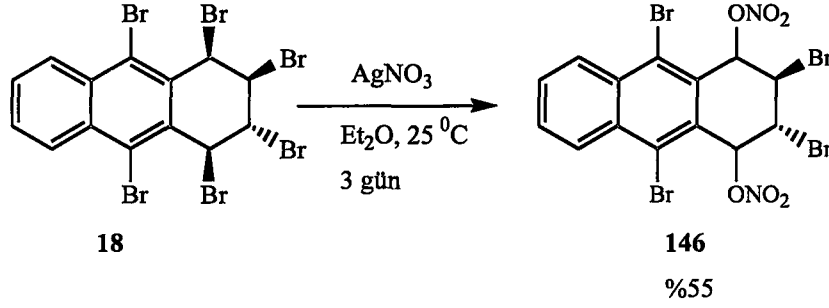


Hekzabromür 117 (3.0 g, 4.95 mmol)'nin kuru THF (50 mL)'deki çözeltisi tuz-buz banyosunda soğutularak üzerine AgNO₃ (1.85 g, 10.9 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı azot atmosferi altında, oda sıcaklığında 3 gün süre ile karıştırıldı. Ham ürün kısaca bir silikajel (10 g) kolondan süzülerek çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan ürün karışımı (İTK) buzdolabında kristallendirildi (diklorometan-hekzan). 2 gün içinde oluşan madde (0.7 g) ayrıldı. Sıvı kısım (1.5 g) silikajel (150 g) kolon kromatografisi işlemi ile hekzan- EtOAc (9/1, 2.5 L) yürütücülüğünde ayrılmaya tabi tutuldu. 2.-20. fraksiyonlarda aromatik ürün elde ayrıldı (0.11 g % 7.7, 1,4-dibromnaftalin 3). 34.-39. fraksiyonlarda elde edilen ürün kristallendirme işlemiyle ayrılan dinitrat 164 yapısıyla aynı olduğu belirlendi (0.71). 40.-44. fraksiyonlarda sıvı olarak karışım ürün (0.52 g) elde edildi.

(2S,3R,5,8)-tetrabromo-(1R,4S)-bis-nitroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

[1.41 g, % 50, en 214-215 °C (hekzan-EtOAc), **Elementel analiz** bulunan C, 22.48; H, 0.7; N, 4.83 %, C₁₀H₆Br₄N₂O₆, hesaplanan C, 21.08; H, 1.06; N, 4.92, R_f = 0.56 (hekzan/EtOAc :8/1)]. **¹H-NMR** (400 MHz/CDCl₃, δ_{ppm}): 7.70 (2H, s, H6, H7), 6.56 (2H, s, H1, H4), 5.02 (2H, s, H2, H3). **¹³C-NMR** (100 MHz/CDCl₃, δ_{ppm}): C2-C3 = 40.01, C1-C4 = 79.12, C5-C8 = 127.06, C9-C10 = 129.45, C6-C7 = 137.01. **IR** ν_{max} (KBr): 3905, 3839, 3735, 3482, 3274, 3081, 2971, 2900, 2688, 2642, 2593, 2539, 2345, 1924, 1868, 1791, 1735, 1654, 1569, 1484, 1440, 1384, 1319, 1272, 1197, 1174, 1135, 1025, 958, 941, 910, 815, 755, 705, 678, 630, 601, 553, 526, 497, 408.

3.2.11 Hekzabromoantresenin Nitrat Türevine Dönüşümü



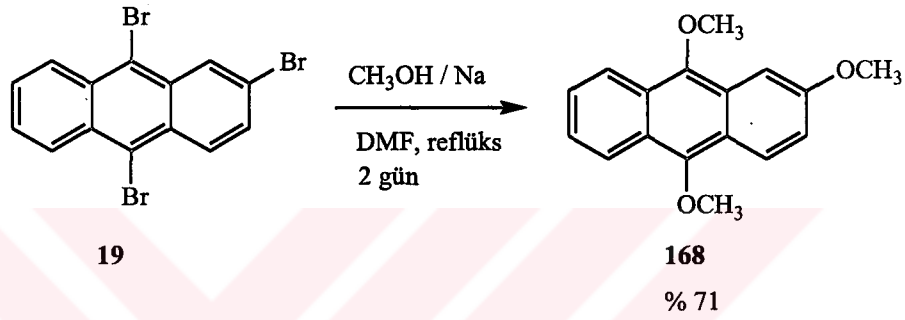
Hekzabromürantresen **18** (3.0 g, 4.57 mmol) bir reaksiyon balonunda (250 mL) P_2O_5 üzerinden kurutulmuş eter (150 mL)'de çözünerek üzerine $AgNO_3$ (2.33 g, 13.7 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında, magnetik karıştırıcıda ve ışığa karşı korunarak gerçekleştirilen tepkimenin takibi İTK ile yapıldı ve 3 günde reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Süzgeç kağıdından süzöldükten sonra çözücü dönerli buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün (3.0 g) 1H -NMR ve İTK incelemeleri ürün karışımı olduğunu gösterdi. Silika jel (10 g) kolondan süzöldükten sonra kristallenmeye bırakıldı (diklorometan-hekzan) ve 2 gün sonra simetri dinitrat **146** ürününün (0.150 g) kristallendiği gözlemlendi. Sıvı kısım (2.85 g) silikajel (190 g) dolu kolona yüklenerek hekzan-EtOAc (9/1, 2.5 L) ile yürütöldü. Ayırma işleminde saf olarak sadece simetri dinitrat **146** bileşigi izole edilebildi (1.41 g, toplam 1.56 g, % 55) diğer fraksiyonlardan elde edilen ürünler karışım olarak belirlendi.

2,3,9,10-tetrabromo-1,4-bis-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroantresen (146)

[1.30 g, % 55, en 176-177 °C (bozunma, diklorometan-hekzan), **Elementel analiz**, bulunan C, 27.15; H, 1.006; N, 4.41 %, hesaplanan C, 27.13; H, 1.30; N, 4.52 %. $R_f = 0.56$ (hekzan/EtOAc: 9/1)]. 1H -NMR (400 MHz/ $CDCl_3$, δ_{ppm}): 8.46 (m, 2H, H5, H8), 7.82 (m, 2H, H6, H7), 6.93 (brs, 2H, H1,H4), 5.25 (brs, 2H, H2, H3). ^{13}C -NMR (100 MHz/ $CDCl_3$, δ_{ppm}):133.7, 130.6, 130.2, 128.5, 124.5, 80.0, 77.9. **Mass m/e** 620 (M^+), 575 (M^+-O_2-N),

528 (M^+-Br-C), 512 ($M^+-Br-N-O$), 495 (M^+-Br-O_2-C-H), 368, 336, 176, 125, 98, 74, 63. IR ν_{max} (KBr): 3564, 3269, 2999, 2978, 2902, 2538, 2337, 1973, 1946, 1846, 1817, 1718, 1651, 1566, 1483, 1414, 1375, 1356, 1329, 1275, 1184, 1155, 1120, 1039, 1018, 952, 918, 891, 825, 760, 709, 651, 632, 609, 571, 509, 426.

3.2.12 2,9,10-Trimetoksitantresenin Sentezi



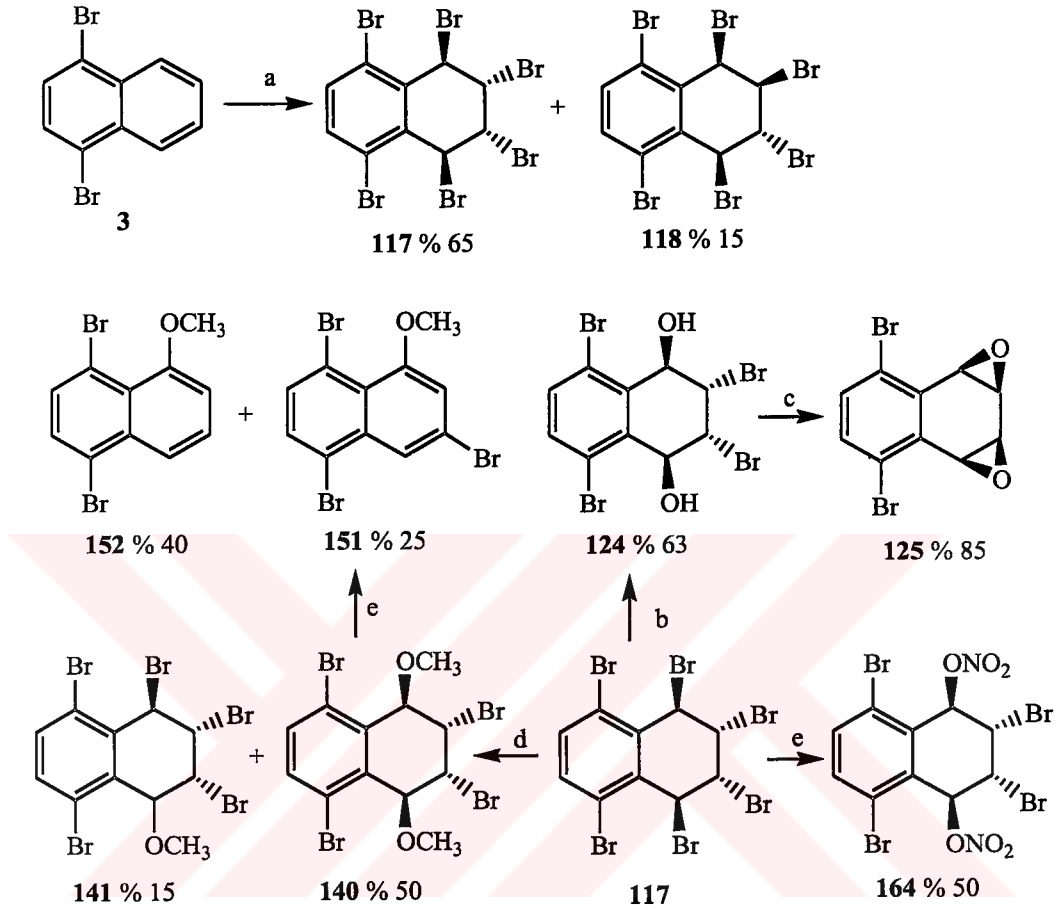
Hekzan içinde küçük parçacıklar haline getirilen sodyum (0.35 g, 15.2 mmol) azot atmosferi altında kuru MeOH (30 mL)'e eklendi (100 mL'lik balon). Bu esnada sıcaklığın aşırı yükselmemesi için reaksiyon balonu tuz-buz banyosunda tutuldu. Sodyumun çözünmesi tamamlandığında çözelti kuru DMF (30 mL) ile seyreltili. DMF (30 mL)'de çözünen tribromantresen 19 (0.70 g, 1.70 mmol) sodyummetoksit çözeltisine ilave edildi. Son olarak bu karışıma vakumda taze kurutulmuş CuI (0.50 g, 2.50 mmol) eklendi. Karışımın sıcaklığı yükseltilerek geri soğutucu altında kaynatılması (100 °C) sağlandı. İTK ile reaksiyonun yürüyüşü takip edildi. Reaksiyonda önce mono ve ardından dimetoksi türevleri oluşacağından tamamen trimetoksi türevinin oluşumunun tamamlanması 2 gün sürdü. Reaksiyon tamamlandığında karışıma eter (30 mL) ilave edilerek adi süzgeç kağıdından süzüldü ve su (3x20 mL) ile yıkanarak organik faz ayrıştırılıp $CaCl_2$ üzerinden kurutuldu. Kısa silikajel kolondan (10 g) süzüldü ve tek ürün olarak trimetoksit 168 elde edildi .

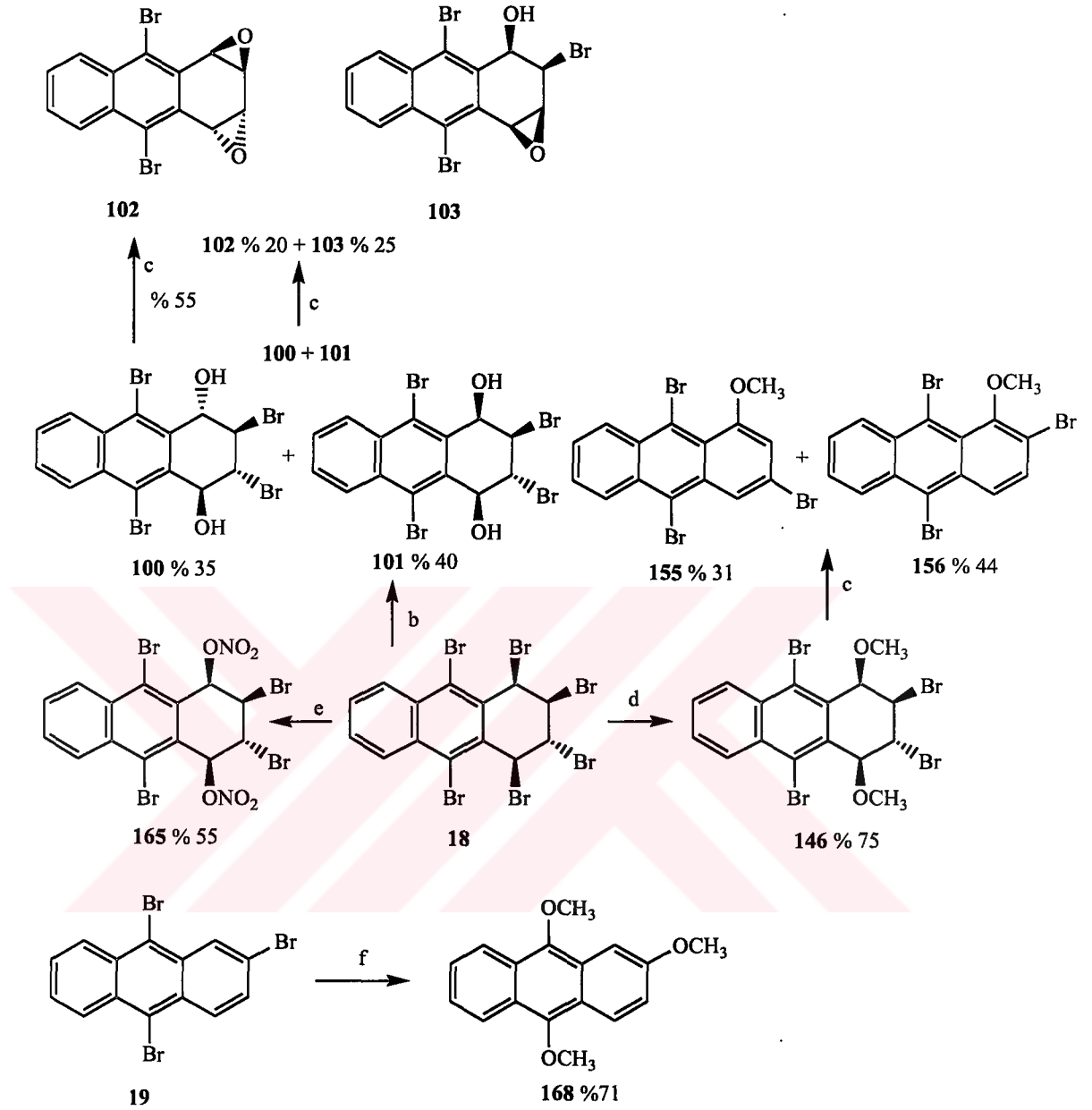
2,9,10-trimetoksiantresen

[0.32 g, % 71, en 139-140 °C (kloroform-hekzan), $R_f = 0.41$ (hekzan / EtOAc: 9/1)]. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 8.38 (m, 3H, H4, H5, H8), 7.59 (m, 2H, H6, H7), 7.54 (brs, 1H, H1), 7.28 (dd, 1H, H3, J_{34} 9.37 Hz, J_{31} 1.47 Hz), 4.25 (s, 3H, $\text{C}_{10}\text{-OMe}$), 4.24 (s, 3H, $\text{C}_9\text{-OMe}$), 4.12 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-OMe}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz/ CDCl_3 , δ_{ppm}): 157.84, 149.16, 146.99, 126.24, 125.88, 125.69, 124.83, 124.54, 123.84, 123.10, 122.51, 121.83, 120.80, 98.34, 63.32, 62.29, 55.39. **IR** ν_{max} (KBr): 3000, 2950, 2837, 1631, 1363, 1274, 1230, 1063, 1028, 964, 846, 825, 771, 721, 551.



4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA





a) $\text{Br}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ b) $\text{AgClO}_4\text{-H}_2\text{O}/\text{THF}$ c) $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{THF}$
 d) $\text{Ag}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$ e) AgNO_3/THF f) $\text{CH}_3\text{OH}, \text{Na}/\text{DMF}$, reflüks

Bu çalışmada, 1,4-dibromonafthalinden tek kademede heksabromotetralini (iki izomer) veren uygun sentez metodu geliştirildi. Ana izomer (heksabromür 117)'in gümüş destekli $\text{S}_{\text{N}}1$ reaksiyonları ile dihidroksit, dimetoksit ve dinitrat türevleri başarılı bir şekilde sentezlendi. Heksabromotetralinin 117 hidroliz ürünü olan halohidrin 124 % 63 verimle izole edildi. Dihidroksi yapısında bromlarla hidroksit grupları trans konumunda

bulduğundan, CH_3ONa ile etkileştirilmesi sonucu diepoksit dibrom **125** kolayca ve yüksek (%85) verimle tek ürün halinde sentezlendi. Naftalin diepoksit sentezi için yapılan çalışmalar etkin bir sentez yöntemini ortaya koyamamıştır. Molekül **80**'den çıkmak süretiyle ancak % 5-10 verimle antinaftalinepoksit **75** elde edilirken, bisbromoasetatın diğer izomerinden **77** yine düşük verimle (% 5-10) syn-naftalinepoksit **78** elde edilebilmiştir (Vogel, et. al., 1976).

Bu çalışmalar, antresen ve naftalin için seçici ve etkin diepoksit sentez yolu ortaya koyarken aromatik halkaya bağlı brom atomları, her iki halkasında fonksiyonelize hale gelmesini sağlamaktadır.

Hekzabromoantresen **18**'in gümüş perklorat ile hidrolizinden simetrik **100** (%35) ve asimetrik **101** (%40) dihidroksit tetrabromantresen ürünleri elde edildi. Dihidroksit **100**'ün CH_3ONa ile etkileştirilmesi sonucu, beklenildiği gibi diepoksit ürünü **102** (%55) elde edildi. Simetrik asimetrik ürün karışımının (**100** ve **101**) CH_3ONa ile tepkimesinden diepoksit **102**'in yanında monoepoksit **103** oluştu. Oluşan ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (**102** %20, **103** % 25). Asimetrik dihidroksit **102**'de sadece OH'lardan birisi Br ile cis konumunda olduğundan beklenildiği gibi epoksit oluşmayacak ve ürün monoepoksitte kalacaktır.

Hekzabromotetralin **117**'nin MeOH ortamında Ag_2SO_4 ile reaksiyonu dimetoksittetrabromtetralin **140** (% 50) ve monometoksitpentabromtetralin **141** (%15) ürünlerini oluşturdu. Ana ürünün (**140**) CH_3ONa ile aromatikleştirilmesi (3,5,8-tribromo-1-metoksit **151** % 25 ve 5,8-dibromo-1-metoksit **152** % 40) iki ayrı monometoksit türevlerinin oluşumu ile sonuçlandı. 5,8-dibromo-1,4-dimetoksit **105** ürününün oluşmaması, oluşan ürünlere göre bu molekülün yaklaşık iki kat daha fazla toplam enerjiye sahip olmasına atfedilebilir.

Diğer taraftan hekzabromoantresenin **18** metanol çözücüsünde Ag_2SO_4 ile etkileştirilmesi ise naftalindeki aksine tek 2,3,9,10-tetrabromo-1,4-dimetoksit **146**'nın (%75) oluşumu ile sonuçlandı. Bunun CH_3ONa bazı ile aromatikleştirilmesiyle 3,9,10-

tribromo-1-metoksit **155** (%31) ve 2,9,10-tribromo-1-metoksit **156** (%44) ürünleri elde edildi. Hem naftalin hem de antresende ürünler kolon kromatografisi ile kolayca ayrıldı.

Bu çalışmalar, benzilik pozisyonda metoksit eldesi için sentez yolu ortaya koyarken, doymuş halkanın aromatikleştirilmesi tetrasübstitüe naftalin ve antresen türevlerine yeni yollar açmaktadır. Ayrıca sadece HBr gruplarının değil CH₃OH ayrılması ile de aromatikleşme olabileceğini göstermektedir.

Hekzabromotetralin **117**'nin benzilik bromürleri kuru THF ortamında AgNO₃ ile nitrat **164** (%50)'i verdi.

Hekzabromoantresenin **18** AgNO₃ ile reaksiyonu 2,3,9,10-tetrabromo-1,4-dinitrat **165** (%55) ile sonuçlandı.

Aromatik bromürlerin metoksite dönüştürülmesi ise azot atmosferinde katalizör kullanılarak reflüks sıcaklığında (100-120 °C) gerçekleştirildi. ArHal: NaOAlk : CuI oranları 1: 3: 0.5 olarak seçildi. Seçilen bu oran ile yapılan reaksiyonda optimum ürün sentezlenebileceği ortaya konmuştur (Bacon, et.al., 1969). Bunun için 2,9,10-tribromoantresen **19** DMF'de çözüldü ve bu çözelti azot atmosferinde sodyumun metanoldeki çözeltisine ilave edildi. CuI eklenerek reflüks edilmesi sonucu tek ürün halinde 2,9,10-trimetoksitanresen **168** (%71) elde edildi.

Bu çalışmalar visinal konumlarda dört brom atomu bağlı benzenoid hidroaromatik yapıların benzilik pozisyonlarında gümüş desteğinde nükleofillerle kolayca yer değiştirebileceğini göstermektedir. Oluşan yapıların aromatikleştirilmesinde HBr yanında diğer gruplarında (CH₃OH) ayrılabilmesini ortaya koymaktadır. Diğer taraftan aromatik yapıda mevcut brom atomları, metal-halojen değişmesine (BuLi arkasından elektrofillerle muamele) ve nükleofilik sübstitüsyona imkan verir.

KAYNAKLAR

ABRAHAM, R. J., GOTTSCHALCK, H., PAULSEN, H. AND THOMAS, A., 1965. The proton Magnetic Resonance Spectra and Conformations of Cyclic Compounds. Part II. The p.m.r. Spectra of the Conduritols. J. Chem. Soc. 335, 6268-6275.

ARMAREGO, W. L. F., PERRIN, D. D., 1997. Purification of Laboratory Chemicals, Fourth Edition, Butterworth-Heinemann, Oxford-England.

AVERSA, M., C., BARATTUCCI, A., BONACCORSI, P., BRUNO, G., CARUSO, F. ve GIANNETTO, P., 2001. Enantiopure 2-sulfinylbuta-1,3-dienes in Diels-Alder Cycloadditions: A Stereoselective Approach To An Azasteroidal Skeleton. Tetrahidron: Asimetry, 12, 2901-2908.

BACON, R., G., R., ve RENNISON, S., C., 1969. Metal Ions and Complexes In Organic Reactions. Part IX. Copper Catalysed Conversion Of Aryl Halides Into Alkyl Aryl Ethers. J. Chem. Soc. (C), 312-315.

BENITES, M.,R., FRONCZEK, F., R., MAVERICK, A., W., 1999. Intermolecular hydrogenation of a C=C Bond During π -Cyclopentadienyliron Complexation Of 1,8-Dichloro-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene. Journal of Organometallic Chemistry, 577, 24-30.

BRAIT, A., DAVIS, M., E., 2000. Alkylation of 2- methoxynaphthalene with Propylene Oxide Using Titanium and Zirconium Containing Molecular Sieves. Applied Catalysis A: General 204, 117-127.

BRYCE, M. R., CHESNEY, A., LAY, A. K., BATSANOV, A. S., HOWARD, A. K., 1996. New π -Electron Donor systems Based On Accenaphtho [1,2-b] [1,4]-dithine. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2451-2459.

CAREY, F. A., SUNDBERG, R. J., 1984. Advanced Organic Chemistry, 2nd Ed. Part A, Plenum Press, New-York, 655.

CAVRINI, V., ROVERI, P., GATTI, R., FERRUZI, C., PANICO, A., PAPPALARDO, M., 1982. Synthesis of 2-methoxynaphthalene Derivatives As Potential Anti-Inflammatory Agents. *II Farmaco; Edizione Scientifica*, 37, 171-178.

CERNIGLIA, C. E., GIBBSON, D. T., DODGE, R. H., 1994. Metabolism of Benzaanthracene By The Filamentous Fungus *Cunninghamella Elegans*. *Applied and Environmental Microbiology*. 60, 3931-3938.

ÇAKMAK, O., 1999. Bromination of Naphthalene. Preparation of 1,3-Dibromonaphthalene. *J.Chem. Res.* 366-367

ÇAKMAK, O., KAHVECİ, İ., DEMİRTAŞ, İ., HÖKELEK, T., SMITH, K., 2000. Bromination Of Tetralin. Short and Efficient Synthesis Of 1,4-Dibromonaphthalene. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 65, 1791-1804.

ÇAKMAK, O., DEMİRTAŞ, İ., BALAYDIN, H. T., 2002. Selective bromination of 1-bromonaphthalene: Efficient synthesis of Bromonaphthalene Derivatives. *Tetrahedron*, 58, 5603-5609.

DAŞTAN, A., TAHİR, M., N., ÜLKÜ, D., BALCI, M., 1999. Bromination Of Naphthalene And Derivatives : High Temperature Bromination XI. *Tetrahedron* 55, 12853-12864.

DAŞTAN, A., TAHİR, M., N., ÜLKÜ, D., SHEVLİN, P., B., BALCI, M., 1997. *J. Org. Chem.* 62, 4018-4022.

DERSMURS, J. R., 1993. *Advances in Organobromin Chemistry II*, 72-73.

DOLSON, M.G. VE SWENTON, S., 1981. Product and Mechanistic Studies of the Anodic Oxidation of Methoxylated Naphthalenes. The EEC_rC_p Mechanism. J. Am. Chem. Soc. 103, 2361-2371.

EL-KEMARY, M., 1996. Spectroscopic and Electrical Properties Of Charge Transfer Complexes Of 1,5-Dimethoxynaphthalene. Canadian Journal Of Applied Spectroscopy, 41, 109-112.

FURNISS, B.S., HANNAFORD, A. J., SMITH, P.W.G., TATCHELL, A.R., 1994. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. Fifth edition, Logman, Singapore Publishers Pte Ltd, Singapore.

GUNNEWEGH, E., A., GOPIE, S., S., BEKKUM, H., 1996. MCM-41 Type Molecular Sieves As Catalysts For The Friedel-Craft Acylation Of 2-methoxynaphthalene. Journal Of Molecular Catalysis A : Chemical 106, 151-158.

GÜLÇİN İ., 1996. Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat.

HARVEY, R. G., CORTEZ, C., KISELYOV, A., 1997. Syntheses of "Unstable" Diol Epoxide Metabolites of The Potent Carcinogens 7- and 12-Metylbenz[α]anthracene. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 7, 443-446.

HULBERT, P. B., 1975. Carbonium İon As Ultimate Carginogen Of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Nature, 256,146-148.

IHMELS, H., MEISWINKEL, A., MOHRSCHLADT, C. J., 2000. Novel Fluorescence Probes Based On 2,6-Donor-acceptor-substituted Anthracene Derivatives. Organic Letters, 2, 2865-2867.

KAHVECİ, İ., 1995. Tetralin ve Naftalinin Brominasyonu Di-Tri ve Tetrabromonaftalin Türevlerinin Sentezi. Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat.

KAWAZOE, K., YUTANI, A., TAKAISHI, Y., 1999. Aryl Naphthalenes Norlignans From Vitex Rotundifolia. *Phytochemistry*, 52, 1657-1659.

KOREEDA, M. VE YOSHIHARA, M., 1981. The Absolute Configurations of Anti-Benzene and Naphthalene 1,2:3,4-Dioxide. *J.C.S. Chem. Com.*, 974-977.

KUMAR, S., 1998. A New Efficient Route To The Phenolic Derivatives Of Chrysene And 5-Methylchrysene, Precursors To Dihydrodiol and Diol Epoxide Metabolites Of Chrysene and 5-Methylchrysene, Through Suzuki Cross-Coupling Reaction. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 3157-3161.

KURTZ, L. L., RHODES, 1986. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2960.

KYONGUP, B., YONG, S. G., YONG, K., DAIEUN, S., BYUNGZUN, A., 1977. *Arch. Pharm.*, 330, 377-382.

(KONTROL ET) KRAPCHO, A. P., LANDI, J. J., SHAW, K. J., PHINNEY, D. G., HACKER, M. P., McCORMACK, J. J., 1986. Synthesis and Antitumor Activities Of Unsymmetrically Substitued 1,4-bis[(aminoalkyl)amino]anthracene-9,10-diones and Related Systems

MARQUES, W. B., SANYOS, H., S., PESSOA, O. D. L., BRAZ-FILHO, R., LEMOS, L.G., 2000. Anthracene derivatives from *Auxemma oncocalyx*, *Phytochemistry*, 55- 793-797.

MATSUURA, A., NISHINAGA, T. And KOMATSU, K., 1997. Synthesis and Electronic properties of Anthracene Fully Annulated With Bicyclo [2.2.2] Octane Frameworks, *Tetrahedron Letters*, 38, 3427-3430.

MORI, H., SUGIE, S., NIWA, K., TAKAHASHI, M., KAWAI, K., 1985. *J. Cancer* 52 781-783.

MUELLER, S.,O., ECKERT, LUTZ, W.K., STOPPER, H., 1996. *Mutat. Res.* 371, 165-173.

OSTASZEWSKI, R., WILCZYNSKA, E., WOLSZCZAK, M., 1998. The Synthesis of a New Type of Anthracene DNA Intercalator. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 8, 2995-2996.

ÖZYÖRÜK, H. VE YILDIZ, A., 1987. Electro-oxidation Behaviour of Some Methoxyanthracenes in Benzonitrile. *Electrochimica Acta*, 32, 1311-1314.

PAPAGEORGEOS, V. P., ASSIMOPOULOU, A. N., COULADOUROS, E. A., HEPWORTH, D., NICOLAOU, K. C., 1999. *Angew. Chem. Ind. Ed.*, 270-300.

PAPAGEORGEOS, V. P., 1978. *Experientia*, 34, 1499-1501.

PINDUR, U., LEMSTER, T., 1998. *Pharmazie*, 53, 79-86.

RUIZ, J., ASTRUC, D., GILBERT, L., 1996. CoCl_2 Catalyzed Trifluoroacetylation Versus Dimerization Of Methoxyaromatics Using Trifluoroacetic Anhydride. *Tetrahedron Letters*, 37, 4511-4514.

SATO, M., TSUNETSUGU, J., EBINE, S., 1976. Ring- Enlargement of Methoxynaphthalene With Dichlorocarbene To Benzotropane Derivatives. *Bulletin Of The Chemical Society Of Japan*. 49(8), 2230-2235.

SYLVESTER-HVID, K., SORENSEN, J., SCHAUMBURG, K., BECHGAARD, K., CHRISTENSEN, J., 1993. Preparation of Some 4,8-dimethoxy-diformylnaphthalenes. *Synthetic Communications*, 23, 1905-1914.

SONG, G.-Y., KIM, Y., ZHENG, X.-G., YOU, Y.-J., CHO, H., CHUNG, J.-H., SOK, D.-E., AHN, B.-Z., 2000. Naphthazirin Derivatives (IV): Synthesis, inhibition of DNA Topoisomerase I and Cytotoxicity of 2-or 6-acyl-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinones. *J. Med. Chem.* 35, 291-298.

THOMPSON, R. H., 1971. Naturally Occurring Quinones, 2nd ed., Academic Press, London and New York.

TSANG, W.-S., GRIFFIN, G. W., HORNING, M. G. VE STILLWELL, W. G., 1982. Chemistry of *anti*- and *syn*-1,2:3,4-Naphthalene Dioxides and Their Potential Relevance as Metabolic Intermediates. *J. Org. Chem.*, 47, 5339-5353.

TSCHINKL, M., BACHMAN, R.E., GABBAÏF., P., 1999. Preparation of mercury-anthracene derivatives: π - π Stacking, Hg \cdots Cl and Hg \cdots π Interactions in The X-Ray crystal structure Of Polimeric 9-Chloromercurioanthracene. *Journal of Organometallic Chemistry*, 582, 40-44.

TUTAR, A., 1999. Moleküler Brom ile Hidrokarbonların Brominasyonunda Yeni ve Etkili Metotlar; İndan-İndenin Brom, Oksijen ve Nitratlı Türevlerinin Uygun Sentez Yöntemleri. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat.

UNO, H., MASUMOTO, A., HONDA, E., NAGAMACHI, Y., YAMAOKA, Y. VE ONO, N., 2001. Intramolecular Aldol-type Condensation Between Side Chains of Naphthoquinones : Biomimetic Synthesis of 1,6- and 1,8-Dihydroxyanthraquinones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3189-3197.

VOGEL, E., KLUG, H.-H. VE RIDDER, M.-S., 1976. Syn- and anti-Naphthalene 1,2:4,4-Dioxide. *Angew. Chem. Ind. Ed. Engl.*, 15, 229-230.

WALLING, C., RIEGER, A. L., TANNER, D. D., 1963. Positive Halogen Compounds. VIII. Structure and Reactivity in N-Bromosuccinimide Bromination. *Organic and Biological Chemistry*, 85, 3129.

YOU, Y. J., ZHENG, X. G., YONG, R., AHN, B. Z., 1998. *Arch. Pharm. Res.*, 21, 595-598.



ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Rize'nin Çayeli ilçesinde doğdu. İlk ve orta tahsilini aynı ilçede tamamladıktan sonra liseyi İstanbul'da bitirdi. 1987 yılında başladığı Ortadoğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 1992 yılında mezun oldu. İki yıl lise öğretmenliğinden sonra 1994'de Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne Öğretim Görevlisi olarak göreve başladı. Yüksek Lisans eğitimini aynı üniversitenin Fen Bilimleri Enstitüsü'nde 1997 yılında tamamladı. Aynı birimde görev yapmakta olup, evli ve iki çocuk babasıdır.

