

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

## **5-AMİNOİNDAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimyager Makbule YILMAZ**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**  
**Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA**  
**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet TUTAR**

**Temmuz 2010**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

5-AMİNOİNDAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ


Kimyager Makbule YILMAZ

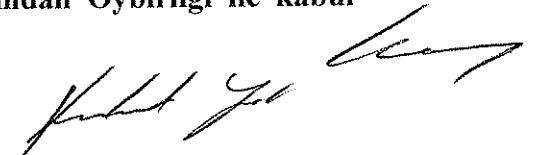
Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 09 / 07 /2010 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

  
Doç. Dr. Kamazan ERENLER  
Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. Ahmet TUTAR  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr. Kudret YILDIRIM  
Üye

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak yapılan bu çalışmam, Sakarya Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından desteklenmiştir. Bu desteklerinden dolayı SAÜ-BAPK'a;

Bilgisini ve deneyimini, teknik donanımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve çalışmalarımın olumlu sonuçlanmasında en büyük pay sahibi, sayın danışman hocam Prof. Dr. Ahmet Tutar'a;

Laboratuar çalışmalarım sırasında vakit ve sıra gözetmeksizin NMR ve IR ölçümleri alan Dr. Hülya Demirhan, Araş. Gör. Fatih Sönmez, Araş. Gör. Hayriye Genç ve Araş. Gör. C. Serkan Keskin'e;

Çalışmalarımdaki katkılarından ve desteğinden dolayı Dr. Melek Gül ve Yüksek lisans öğrencileri Arif Balkancı, Gülnur Yazıcı, Çiğdem Işık, Selçuk Karakaya, Neşe Altuntaş'a;

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Hacer Demirer, Gülsüm Karaçetin, Lale Mustafayeva ve İsmihan Duran'a;

Çalışmalarım boyunca kendilerinden görmüş olduğum destekten ve sonsuz güvenden dolayı aileme; ayrı ayrı teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Temmuz 2010  
Makbule YILMAZ

# İÇİNDEKİLER

|   |     |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR.....   | ii  |
| İÇİNDEKİLER .....   | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....                                | vi  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....  | vii |
| TABLolar LİSTESİ.....   | x   |
| ÖZET.....   | xi  |
| SUMMARY.....  | xii |
| BÖLÜM 1.  |     |
| GİRİŞ.....  | 1   |
| BÖLÜM 2.  |     |
| GENEL BİLGİLER.....   | 3   |
| 2.1. Aromatik Aminler.....  |     |
| 2.1.1. Elektrofilik aromatik süstitüsyonda reaktivite.....          | 3   |
| 2.2. 5-Aminoindan Türevli Bileşiklerin Sentezi ve Önemi.....        | 3   |
| 2.3. Aminoindan Türevli Bileşiklerin Sentezleri ve Önemi.....       | 8   |
| 2.4. İnden, İndenon ve İndan Türevlerinin Sentezleri ve Önemi ..... | 11  |
| 2.5. Bromlu İndanon Türevleri ve Kullanım Alanları.....             | 19  |
| 2.5.1. Truksenon ve truksen türevli bileşiklerin sentezi.....       | 19  |
| 2.5.2. Ninhidrin ve ninhidrin türevlerinin sentezi.....             | 20  |
| 2.5.3. Benzofluorenon sentezi ve kullanım alanları.....             | 22  |
| 2.6. Organik Brom Bileşiklerinin Önemi ve Uygulama Alanları.....    | 22  |
| 2.6.1. Yangın söndürücü bileşikler.....                             | 22  |
| 2.6.2. İnsektisidler .....  | 24  |
| 2.6.3. Farmakolojik maddeler.....                                   | 24  |

|   |    |
|---|----|
| 2.6.4. Boyalar.....   | 25 |
| 2.7. Brominasyon Reaktifleri ve Brominasyon Mekanizmaları.....                    | 26 |
| 2.7.1. Moleküler brom.....  | 26 |
| 2.7.1.1. Radikalik katılma.....   | 27 |
| 2.7.1.2. İyonik katılma .....   | 27 |
| 2.7.2. NBS.....   | 28 |
| 2.8. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı .....                                     | 30 |
| <br>  |    |
| BÖLÜM 3.  |    |
| MATERYAL VE METOT.....  | 33 |
| 3.1. Materyal.....  | 33 |
| 3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar.....  | 33 |
| 3.1.2. Saflaştırma.....   | 33 |
| 3.1.3. Kromatografik yöntemler.....   | 34 |
| 3.1.4. Spektroskopik yöntemler.....   | 35 |
| 3.1.5. UV lambası ve kabini.....  | 35 |
| 3.1.6. Rotari evaporatör.....   | 35 |
| 3.1.7. Hassas terazi.....   | 35 |
| 3.2. Metot.....   | 35 |
| 3.2.1. Brominasyon reaksiyonları.....   | 35 |
| 3.2.1.1. Yüksek sıcaklık bromünasyonu.....  | 35 |
| 3.2.1.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyonu.....                                | 36 |
| 3.2.1.3. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon<br>reaksiyon tekniği.....    | 36 |
| 3.2.1.4. NBS ile brominasyon.....   | 37 |
| <br>  |    |
| BÖLÜM 4.  |    |
| DENEYSEL BULGULAR.....  | 39 |
| 4.1. 5-Aminoindan Bileşiğinin Brominasyon Çalışmaları.....                        | 39 |
| 4.1.1. 5-Amin-4,6-dibromindan ( <b>94</b> ) bileşiğinin sentezi.....              | 39 |
| 4.1.2. 5-Amin-4,6,7-tribromindan ( <b>99</b> ) bileşiğinin sentezi.....           | 41 |
| 4.1.3. 5-Aminoindan ile yapılan brominasyon çalışmalarına genel<br>bir bakış..... | 43 |

|   |    |
|---|----|
| 4.2. 5-Amin-4,6-Dibromindan'ın (94) Oksidasyonu.....                | 45 |
| 4.3. 5-amin-2,2,4,6-tetrabromindanon (98) Sentez Çalışması.....     | 51 |
| 4.4. 5-Aminoindan'ın (1) Açılma Reaksiyonu.....                     | 52 |
| 4.5. 5- Asetaminoindan (2) Bileşiminin Brominasyonu.....            | 53 |
| 4.6. 5-Asetamin-6-bromindanın (93) Brominasyonu.....                | 55 |
| 4.7. 5-Asetaminoindan'dan (2) 5-asetaminoindanon (102) Sentezi..... | 58 |
| 4.8. 5-Asetaminoindanon'un (102) Brominasyonu.....                  | 61 |
| 4.8.1. 5-Asetaminoindanon'un (102) fotobrominasyonu.....            | 61 |
| 4.8.2. $\alpha$ -Monobrom-5-asetaminoindanon sentez çalışması.....  | 65 |
| 4.8.3. 5-Asetamin-4-bromoindanon (97) sentezi.....                  | 67 |
| 4.8.4. 5-Asetaminoindanonun (102) iyonik şartlarda brominasyonu     | 69 |
| 4.9. 5-Amin-4,6-Dibromindan (94) Bileşiminin Fotobrominasyonu.....  | 70 |
| <br>  |    |
| BÖLÜM 5.  |    |
| SONUÇLAR.....   | 71 |
| <br>  |    |
| BÖLÜM 6.  |    |
| TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....   | 75 |
| KAYNAKLAR.....  | 76 |
| ÖZGEÇMİŞ.....   | 81 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

|                     |  |
|---------------------|--|
| $^{13}\text{C-NMR}$ | : Karbon 13-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi |
| g                   | : Gram   |
| IR                  | : Infrared Spektroskopisi                            |
| $^1\text{H-NMR}$    | : Proton-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi    |
| $h\nu$              | : Işık (foton enerjisi)                              |
| MHz                 | : Megahertz  |
| mL                  | : Mililitre  |
| mmol                | : Milimol  |
| NBS                 | : N-bromsüksinimit                                   |
| RT                  | : Oda sıcaklığında karıştırma                        |
| $\alpha$            | : Alfa   |
| $o$                 | : Orto   |
| $p$                 | : Para   |
| W                   | : Watt   |
| ppm                 | : Milyonda bir kısım                                 |
| d                   | : dublet   |
| m                   | : multiplet  |
| s                   | : singlet  |
| q                   | : triplet  |
| $\nu$               | : frekans  |
| $\delta$            | : delta  |
| TLC                 | : İnce Tabaka Kromatografisi                         |
| PEG-400             | : Polietilen glukol                                  |
| W                   | : Watt   |
| Ek                  | : Ekivalent  |
| 5-Aİ                | : 5-Aminoindan                                       |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Şekil 2.1.  | 5-Metansülfoamido-1-indanon ( <b>11</b> ) sentezi.....  | 4  |
| Şekil 2.2.  | Siklopenta[g]kinazolinon eldesi için gerekli olan arabileşiğin sentezi.....                     | 5  |
| Şekil 2.3.  | Tiyöüre ( <b>25</b> ) sentezi.....  | 6  |
| Şekil 2.4.  | Etkin bir FMS inhibitör ( <b>29</b> ) sentezi.....  | 7  |
| Şekil 2.5.  | Fenotiyazin sentezi.....  | 8  |
| Şekil 2.6.  | ( <i>R</i> )- ve ( <i>S</i> )-2- <i>N</i> -karbometoksi-5-aminoindan ( <b>38</b> ) sentezi..... | 8  |
| Şekil 2.7.  | Aminoindan bileşikleri.....   | 9  |
| Şekil 2.8.  | Micheal katılması üzerinden 5-bomo-3-asetamido-indanon ( <b>44</b> ) sentezi.....               | 9  |
| Şekil 2.9.  | 2-amino-5,6-dimetoksiindan'ın ( <b>51</b> ) kolay yoldan sentezi.....                           | 11 |
| Şekil 2.10. | Ariseptimin ( <b>53</b> ) sentezi.....  | 13 |
| Şekil 2.11. | İndenonların sentezi.....   | 14 |
| Şekil 2.12. | Bromlu indan bileşiklerinin sentezi.....  | 14 |
| Şekil 2.13. | Benzofluorenon ( <b>62</b> ) sentezi.....   | 15 |
| Şekil 2.14. | İndanon'un bromlu türevlerinin sentezi.....   | 16 |
| Şekil 2.15. | 5,5'-Dihidroksi-1,1'-biindan'ın ( <b>71</b> ) sentezi.....                                      | 17 |
| Şekil 2.16. | 5,5'-Dimetoksi-1,6-biindan ( <b>75</b> ) sentezi.....   | 18 |
| Şekil 2.17. | 6,6'-Dimetoksi-5,5'-biindan ( <b>76</b> ) sentezi.....  | 18 |
| Şekil 2.18. | 1,2-Dien indan dimerlerinin sentezi.....  | 19 |
| Şekil 2.19. | Truksenon ( <b>82</b> ) türevlerinin hazırlanması için iki ana yöntem.....                      | 20 |
| Şekil 2.20. | 6-Metiltiyo-1-indanonun ( <b>89</b> ) sentezi.....  | 21 |
| Şekil 2.21. | Yangın söndürücülerde kullanılan bromlu bileşikler.....   | 23 |
| Şekil 2.22. | Tetrametoksibenzobarrelenin ( <b>91</b> ) sentezi.....  | 26 |
| Şekil 2.23. | Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma.....   | 28 |
| Şekil 2.24. | Olefinlerin elektrofilik brominasyonu.....  | 28 |



|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Şekil 2.25. | NBS ile radikalik bromlama reaksiyon mekanizması.....  | 29 |
| Şekil 2.26. | NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması.....                                       | 29 |
| Şekil 2.27. | İndanonun iyonik ve radikalik katılması.....   | 30 |
| Şekil 2.28. | Sentezlenmesi hedeflenen brom türevli maddeler.....  | 32 |
| Şekil 3.1.  | Fotobrominasyon düzeneğinde reflüks sıcaklığında brominasyon                                   | 37 |
| Şekil 4.1.  | 5-Amin-4,6-dibromindan ( <b>94</b> ) sentezi.....  | 39 |
| Şekil 4.2.  | 5-Amin-4,6-dibromindan ( <b>94</b> ) <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....                         | 40 |
| Şekil 4.3.  | 5-Amin-4,6-dibromindan ( <b>94</b> ) <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....                        | 41 |
| Şekil 4.4.  | 4,6,7-Tribromo-5-aminoindanın ( <b>99</b> ) sentez şeması.....                                 | 42 |
| Şekil 4.5.  | 4,6,7-Tribromo-5-aminoindanın ( <b>99</b> ) <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....                  | 43 |
| Şekil 4.6.  | 5-Amin-4,6-Dibromindanın ( <b>94</b> ) oksidasyonu.....  | 45 |
| Şekil 4.7.  | 5-Amin-4,6-dibromindanon ( <b>94</b> ) bileşiğinin anti perdeleme<br>halinin gösterilmesi..... | 46 |
| Şekil 4.8.  | 5-Amin-2,2,4,6-tetrabromindanon ( <b>98</b> ) <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....                | 46 |
| Şekil 4.9.  | 5-Amin-2,2,4,6-tetrabromindanon ( <b>98</b> ) <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....               | 47 |
| Şekil 4.10. | 5-Amin-2,4,6-tribromindanon ( <b>100</b> ) <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....                   | 49 |
| Şekil 4.11. | 5-Amin-2,4,6-tribromindanon ( <b>100</b> ) <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....                  | 49 |
| Şekil 4.12. | 5-Amin-4,6-dibromindanon ( <b>101</b> ) <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....                      | 51 |
| Şekil 4.13. | 5-Amin-4,6-dibromindanon ( <b>101</b> ) <sup>13</sup> C- NMR spektrumu.....                    | 51 |
| Şekil 4.14. | 5-Amin-4,6-dibromindanonun iyonik şartlarda brominasyonu....                                   | 52 |
| Şekil 4.15. | 5-Asetoaminoindan ( <b>2</b> )'in sentez şeması.....   | 52 |
| Şekil 4.16. | 5-Asetamin-6-bromindan ( <b>93</b> ) sentez şeması.....  | 53 |
| Şekil 4.17. | 5-Asetamin-6-bromindan ( <b>93</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....                         | 54 |
| Şekil 4.18. | 5-Asetamin-1,2,3,6-tetrabrominden ( <b>96</b> ) sentez şeması.....                             | 55 |
| Şekil 4.19. | 5-Asetoamin-1,2,3,6-tetrabrominden ( <b>96</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu....              | 57 |
| Şekil 4.20. | 5-Asetoamin-1,2,3,6-tetrabrominden ( <b>96</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu...              | 57 |
| Şekil 4.21. | 5-Asetaminoindanon ( <b>102</b> ) sentez şeması.....   | 58 |
| Şekil 4.22. | 5-Asetaminoindanon ( <b>102</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....                            | 59 |
| Şekil 4.23. | 5-Asetaminoindanon ( <b>102</b> ) <sup>13</sup> C -NMR spektrumu.....                          | 60 |
| Şekil 4.24. | 5-Asetoaminoindan-3-on ( <b>103</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....                        | 60 |
| Şekil 4.25. | 5-Asetaminoindanonun ( <b>102</b> ) fotobrominasyon şeması.....                                | 61 |
| Şekil 4.26. | 5-Asetamin-2,3,6-tribromindenon ( <b>104</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....               | 63 |
| Şekil 4.27. | 5-Asetamin-2,3,6-tribromindenon ( <b>104</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu....               | 63 |

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Şekil 4.28. | 5-Asetamin-2,3,-dibromindenon ( <b>95</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....   | 64 |
| Şekil 4.29. | $\alpha$ -Monobromo-5-asetaminoindanon sentezi.....                             | 65 |
| Şekil 4.30. | 5-Amin-2,6-dibromindanon( <b>105</b> ) bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu | 66 |
| Şekil 4.31. | 5-Amin-2,4-dibromindanon( <b>106</b> ) bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu | 67 |
| Şekil 4.32. | 5-Asetamin-4-bromindanon ( <b>97</b> ) sentez şeması.....                       | 67 |
| Şekil 4.33. | 5-Asetamin-4-bromindanon ( <b>97</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....        | 68 |
| Şekil 4.34. | 5-Asetamin-4-bromindanon ( <b>97</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....       | 69 |
| Şekil 4.35. | $\alpha$ -Monobromo-5-asetaminoindanon ( <b>107</b> ) sentez çalışması.....     | 69 |
| Şekil 4.36. | 5-Amin-4,6-dibromindan ( <b>94</b> ) bileşiğinin aşırı brominasyonu.....        | 70 |

## TABLULAR LİSTESİ

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tablo 4.1. | 5-Amin-4,6-Dibromindan ( <b>94</b> ) bileşiğinin sentez şeması..... | 44 |
| Tablo 4.2. | 5-Asetaminoindan ( <b>2</b> ) bileşiğinin sentez şeması.....        | 53 |
| Tablo 4.3. | 5-Asetamin-6-bromindan ( <b>93</b> ) bileşiğinin sentez şeması..... | 55 |

## ÖZET

Anahtar kelimeler: fotobrominasyon, 5- aminoindan, 5-asetaminoindan

Bazı beş halkalı sübstitüe indan türevleri çok önemli biyolojik aktiviteler gösterir. Örneğin, cis-1S,2R-aminoindanol HIV proteaz inhibitörlerinin bir bileşenidir. Enantiyomerik saflıkta aminoindanol türevleri son yıllarda asimetrik titanyum katalizörlü Diels-Alder reaksiyonlarında son derece etkili bir ligant olarak tanımlanmıştır. Ayrıca optikçe aktif aminoindanol türevlerinin bir serisi aldehitlere dietilçinkonun katalitik enantioselektif katılmasında kullanılmıştır. Hidroaromatik bileşiklerin brominasyonu önemli dönüşümler olduğundan bromlu ürünler organik sentezlerde çok kullanılan ara ürünlerdir.

Bu çalışmada, farklı reaksiyon şartları kullanarak 5- aminoindan ve 5-asetaminoindan'ın bromlu türevlerini sentezlemek için brominasyon reaksiyonları araştırıldı. Çok sayıda bromlu 5-aminoindan bileşikleri (93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 104, 105, 106) sentezlendi. Bütün brominasyon türevli bileşiklerin sentezi ilk, kantitatif ve yüksek regioselektif olarak başarıyla gerçekleştirildi. Tüm bu bileşikler temel  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum verileriyle aydınlatıldı ve literatürde rapor edilen ilgili sistemlerin bazı spektrum analiz verileriyle karşılaştırıldı.

# THE SYNTHESIS OF 5-AMINOINDANE DERIVATES

## SUMMARY

Key Words: photobromination, 5-aminoindane, 5-acetaminoindane

Some of the five-membered ring substituted indan derivatives show very important biological activities. For example, *cis*-1*S*,2*R*-aminoindanol is a component of the inhibitor of protease in the human immunodeficiency virus (HIV). Enantiomerically pure aminoindanol derivatives have recently been described as highly efficient ligands in the titanium-catalysed asymmetric Diels-Alder reaction. Furthermore, a series of optically active aminoindanol derivatives was used in the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to aldehyds. Bromination of hydroaromatic compounds is an important transformation, as the resulting brominated products are versatile intermediates in organic synthesis.

In this work, we investigated bromination reactions of 5-aminoindan (1) and 5-acetoaminoindan (2) using different reaction conditions to synthesize brominated derivatives. We prepared a variety of brominated derivatives (93, 94, 95, 96, 97, 98, 99,100, 104, 105, 106) and accomplished the first, quantitative and highly regioselective synthesis of all brominated derivatives. The structures of all compounds have been elucidated on the basis of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectral data by comparison of some spectral data of related systems reported in the literature.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

5-Aminoindan yapısında siklopentan ve benzen halkaları bulunduran bir bileşiktir. Günümüzde aminoindan türevlerinin HIV proteaz inhibitörleri, nöroprotektif ajanlar ve kokain tedavisinde ilaç olarak (Wu, 2006) kullanımı gibi çok önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Başlangıç maddesi olarak 5-aminoindan (1) kullanılmasıyla kanser kemotrapisinde kullanılmaya başlanmış olan inhibitörler elde edilmiştir (Bavetsias, 2007). Ayrıca aminoindan türevli bileşikler çok sayıda biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılmaktadır.

Truksenon ve ilgili truksen türevleri bir yüzyıldan fazla süredir iyi bilinmesine rağmen (Gabriel ve Michael, 1881) son yıllarda fonksiyonel materyaller için yapı taşı özelliği göstermesi dikkat çekmiştir (Borum ve Scott, 2002). Son 20 yıl boyunca birçok çalışmada mezomorfik, elektrokimyasal ve düzlemsel olmayan ışıksal özellikler içeren farklı truksen veya truksenonların keşifi rapor edilmiştir. Truksenon molekülü ortak bir merkez benzen halkasını paylaşan üç fluorenondan oluşur ve üç parçalı, orantılı simetrisiyle türevlerinin oluşumuna izin veren sabit bir örnektir.

İndenonların laboratuvar sentezi son otuz yılda yoğun ilgi görmüş ve hız kazanmıştır. İndenonlar birçok bileşiğin sentezinde kullanılan faydalı ara ürünlerdir (Loreck ve Doty, 1993). İndenonlar, C-nor D-homosteroid halka sistemlerin (Chatterjee ve Banerjee, 1970; Martens ve Hoornaert, 1972), fotokromik indenon oksitlerin (Ullman ve Henderson, 1966), indanonların (Zimmerman, 1956) ve indenlerin (Alesso ve arkadaşları, 1991) sentezlerinde kullanılan çok önemli ara ürünlerdir. İndenonlar ayrıca alkolik fermantasyon aktivatörleri (Frank ve arkadaşları, 1944), mantar öldürücüler (Jourdan ve arkadaşları, 1991) ve potansiyel östrojen bağlayıcı reseptörler (Anstead ve arkadaşları, 1989) olarak kullanılırlar.

İndanonlar çok sayıda tabii ürünün yapısında da bulunurlar. Biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezinde anahtar rol oynarlar. Örneğin, Alzheimer ve akıl hastalığının önlenmesinde ılımlı bir tedavi için kullanılan Aricept, dimetoksiindanon türevinden çıkılarak elde edilmiştir (Galatsis, 1998).

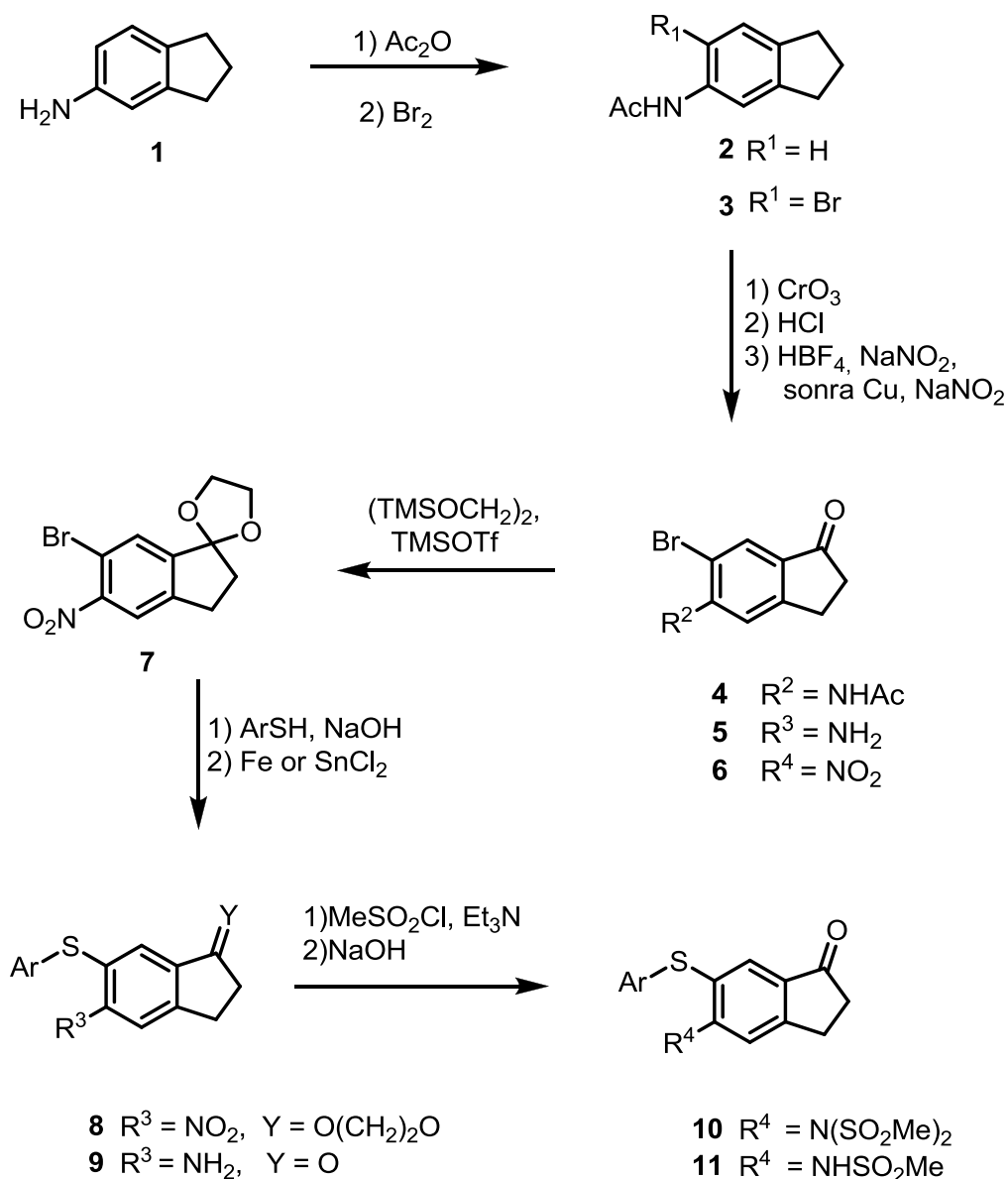
Organobrom bileşikleri, güçlü antitümör, antibakteriyel, antifungal, antineoplastik ve antioksidan olarak kullanılabilir ve aynı zamanda ilaçların, tarım ilaçlarının, yangın söndürücülerin ve boyaların üretiminde kullanılan endüstriyel araçlardır (Choudary ve arkadaşları, 2003)

Bu çalışmada 5-aminoindan bileşiğinin çeşitli reaksiyon şartlarında brominasyon reaksiyonları gerçekleştirilecektir. 5-Aminoindan çıkılarak 5-asetaminoindan, 5-asetoaminoindanon, 5-amin-4,6-dibromindan ve 5-amin-4,6-dibromindanon bileşikleri sentezlenecek, elde edilen bu bileşiklerinde brominasyon reaksiyonları araştırılacak, bromlu türevleri için uygun sentez yolları geliştirilmeye çalışılacaktır.



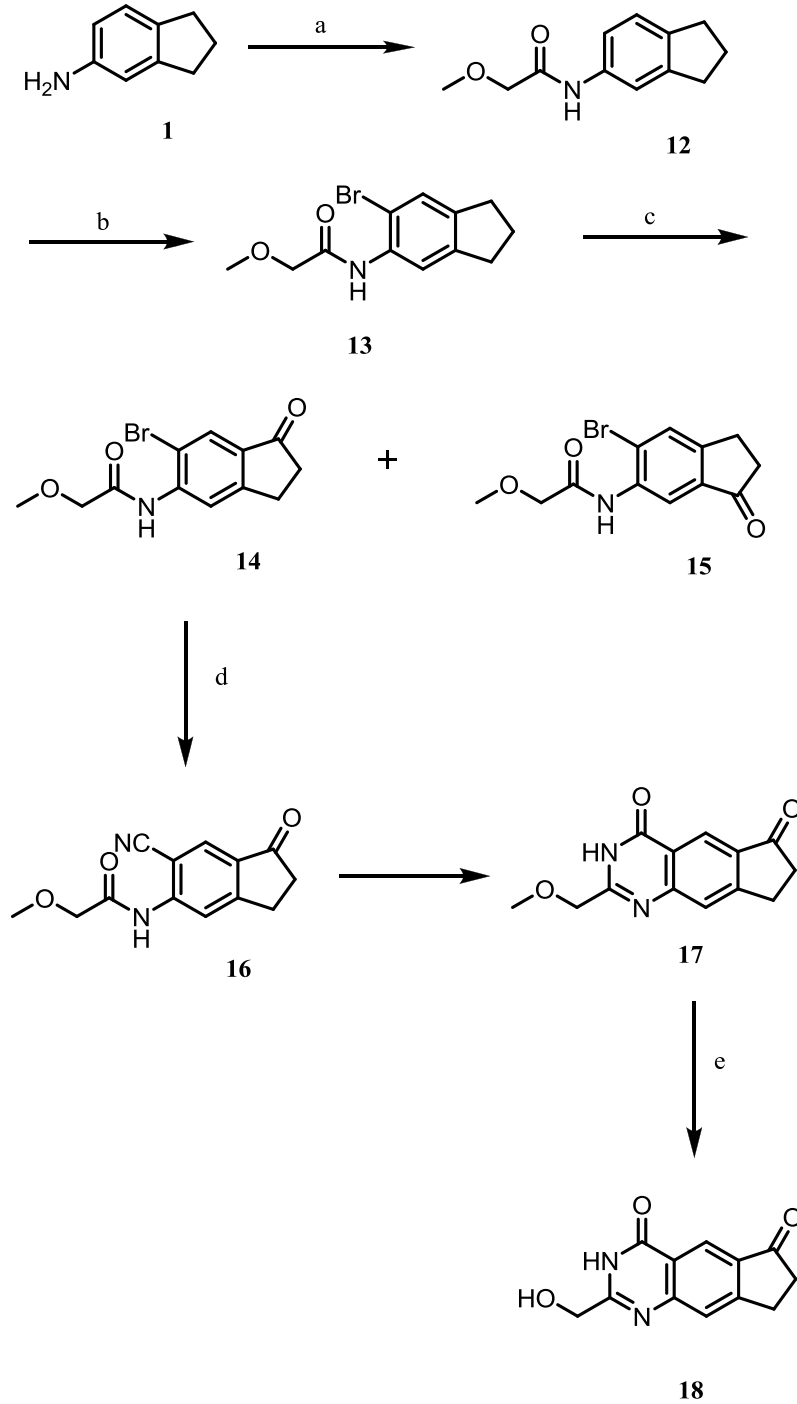


Söz konusu çalışmada 5-aminoindan (1) ilk önce asetik anhidrit ile asetillenerek 5-asetaminoindan (2) elde edilmiştir. 5-Asetaminoindan (2) bromlandıktan sonra yükseltgenerek 6-bromo-5-aminoindanon (5) elde edilmiştir. Karbonil grubu korunduktan sonra brom tiyoeter ile yer değiştirmiştir. Daha sonra hidrolizle koruma kaldırılmıştır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. 5-Metansülfoamido-1-indanon (11) sentezi

Yine benzer bir çalışmada 5-aminoindan (1) kanser kemoterapisinde TS (timidilat sentetaz) enziminin inhibitörü olan siklopenta[g]kinazolinonün sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır (Bavetsias ve arkadaşları, 2006).

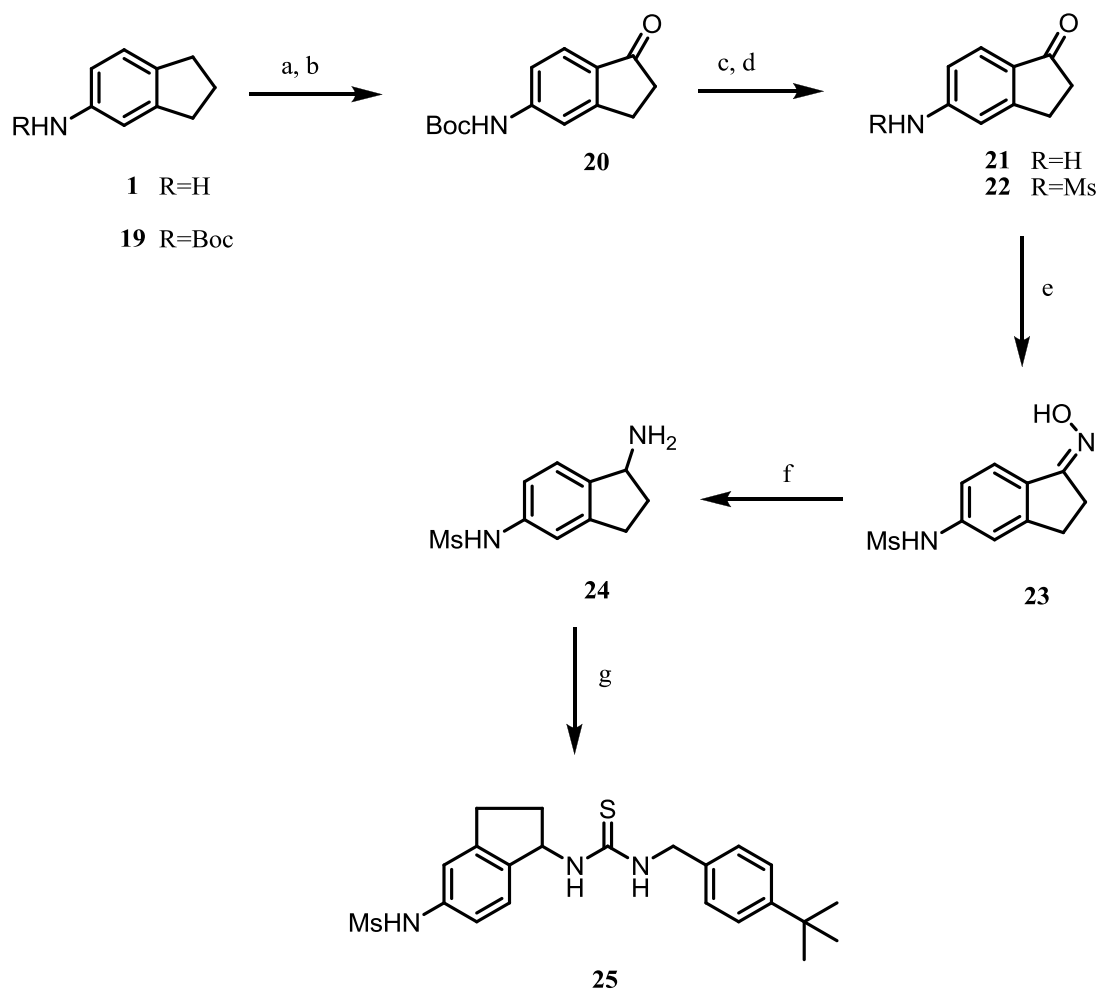


Koşullar: (a) metoksiasetil klorür, DMF, piridin, rt; (b) Br<sub>2</sub>, AcOH; (c) CrO<sub>3</sub>, AcOH; (d) Zn(CN)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>3</sub>, dppf, DMA, 120 °C; (e) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, H<sub>2</sub>O, EtOH, 0-55 °C; (f) 48% HBr, 120 °C

Şekil 2.2. Siklopenta[g]kinazolinon eldesi için gerekli olan arabileşğin sentezi

Bu sentez çalışmasında 5-aminoindan (1) metoksiasetamid türevine dönüştürülerek asetikasit içerisinde bromünasyon gerçekleştirilmiş olup oksidasyon yapılarak indanon elde edilmiştir. Daha sonraki basamakta Pd katalizörü altında DMA içinde  $Zn(CN)_2$  kullanılarak aril bromürün siyanürlenmesi yapılmıştır. İndanon türevi (16) daha sonra EtOH/H<sub>2</sub>O içinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve NaOH muamelesiyle 2-metoksimetilsiklopenta[g]kinazolinona (17) halkalaşmıştır ve 120°C de üç saat içerisinde HBr ısıtılarak 18 bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.2).

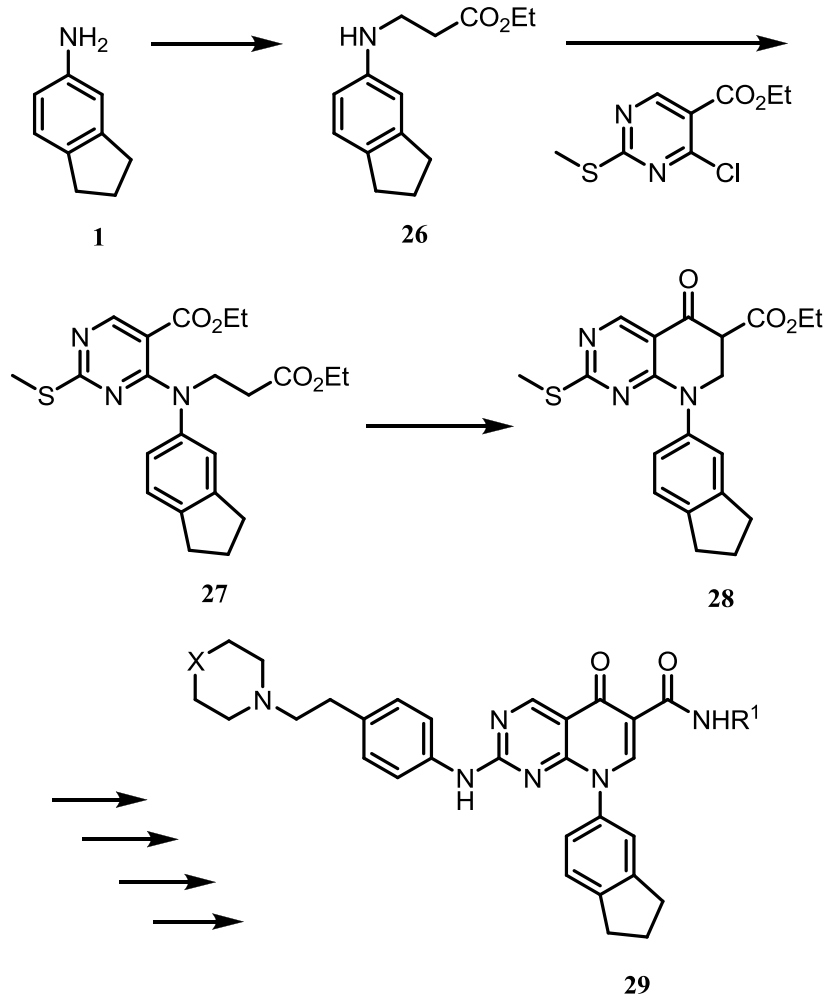
Anti-inflamatuar etkisi olduğu inanılan TRPV1 antagonistlerin sentezi de 5-aminoindan türevlerinden çıkılarak gerçekleştirilmiştir. Bu antagonistin ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi olduğu da rapor edilmiştir (Lim ve arkadaşları, 2009) (Şekil 2.3).



Koşullar: (a) (Boc)<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) MsCl, piridin; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, piridin; (f) 10% Pd-C, H<sub>2</sub>, konst. HCl, MeOH; (g) 4-*t*-BuPhCH<sub>2</sub>NCS, DMF.

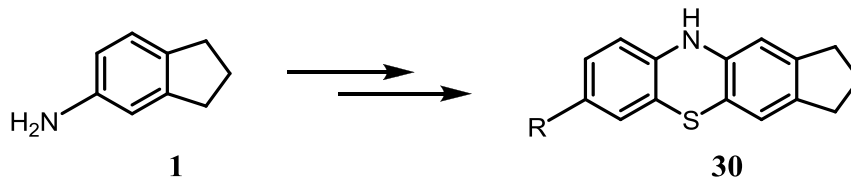
Şekil 2.3. Tiyöre (25) sentezi

FMS inhibitörleri, klinik çalışmalarında kanser terapileri için çok fazla ilgi duyulan kinaz inhibitörleridir. FMS inhibitörlerinin sentezinde de 5-aminoindan kullanılmıştır. (Huang ve ark., 2009) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Etkin bir FMS inhibitörü (29) sentezi

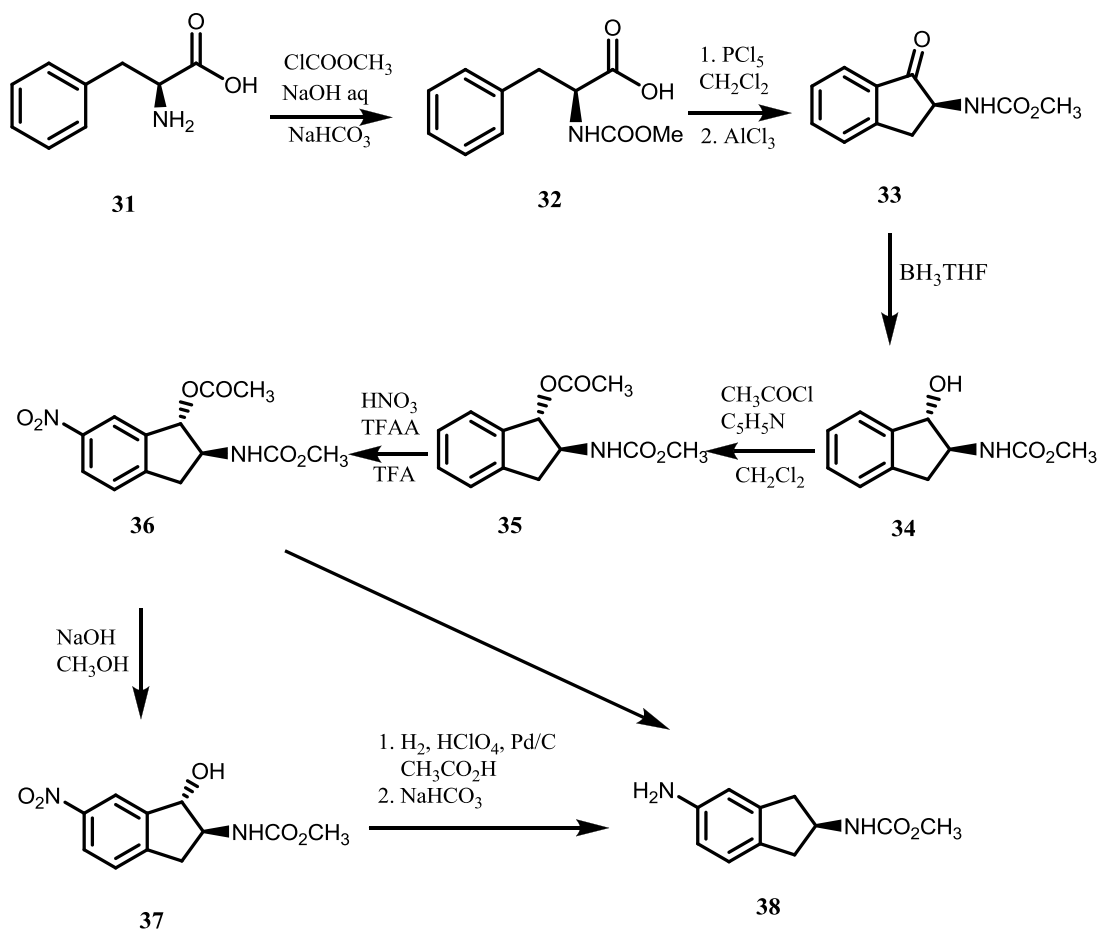
Fenotiyazinler, nöroleptik ajanların en geniş ve en büyük araştırma sınıfındadır. Tetrasiklik türevli bileşiklere ilgi gittikçe artmaktadır. Fenotiyazinlerin sentezi ile ilgili bir çalışma 5-aminoindan (1) bileşiğinin bakır katalizi öncülüğünde organokurşun ve organobizmut reaktifleri ile *N*-arilasyonu ve geliştirilmiş *N*-aril-5-aminoindanların Bernthsen tiyonazyonu ile siklizasyonuna dayanmaktadır (Boyer ve arkadaşları, 2002) (Şekil 2.5).



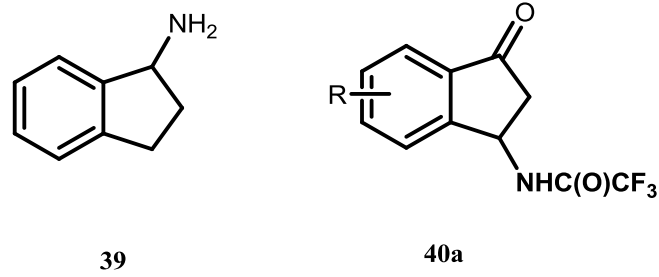
Şekil 2.5. Fenotiyazin sentezi

### 2.3. Aminoindan Türevli Bileşiklerin Sentezleri ve Önemi

İndan ve özellikle de amino alkol türevleri biyolojik önemi olan sayısız bileşiklerin yapısında bulunur. Bu bileşiklerin biyoaktif özellik göstermelerinin nedeni optikçe aktif olmalarıdır (Waykole ve arkadaşları, 2007). Kiral havuzu olan ve ticari olarak da elde edilebilir olan fenil-alanin den etkili enantiyoselektif (*R*)- ve (*S*)-2-*N*-karbometoksi-5-aminoindan (38) sentezini gerçekleştirmişlerdir (2007) (Şekil 2.6).

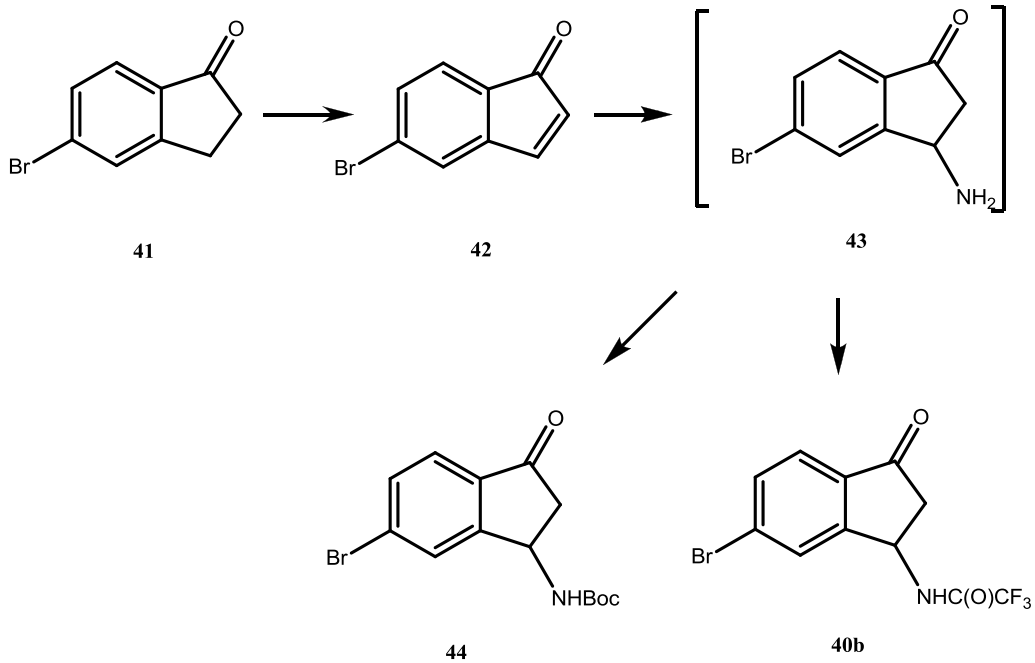
Şekil 2.6. (*R*)- ve (*S*)-2-*N*-karbometoksi-5-aminoindan sentezi

Bir proje kapsamında 3-aminoindanon türevli bileşikler (40) için en uygun sentez yöntemleri araştırılmıştır. Bu türevlerinde, biyolojik olarak çok önemli bileşikler olan 1-aminoindan (39) türevli HIV proteaz inhibitörleri, nöroprotektif ajanlar ve uyuşturucu ile mücadele ilaçları gibi çok etkili sentetik araürünler olduğu rapor edilmiştir (Wu, 2006).



Şekil 2.7. Aminoindan bileşikleri

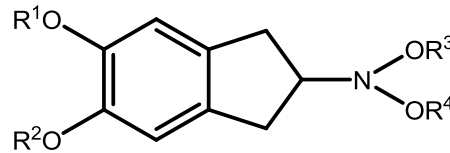
Wu, daha etkili ve daha basit bir yolla 3-aminoindanon türevleri için aşağıdaki sentez yöntemini önermiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Micheal katılması üzerinden 5-bromo- 3-asetamido-indanon sentezi

Wu, bu araştırmasının dışında ayrıca indenonun, kararsız bileşik olarak bilinmesi ve hazırlandıktan sonra hemen kullanılması gerektiğinden dolayı indenonun kararsız yapısı ile de ilgilenmiştir. Çalışmaları sonucunda ışıksız ortamda, buzdolabı (-20 °C) içerisinde CDCl<sub>3</sub> bulunan NMR tüpü içerisinde üç ay boyunca saklanabileceğini gözlemlemiştir.

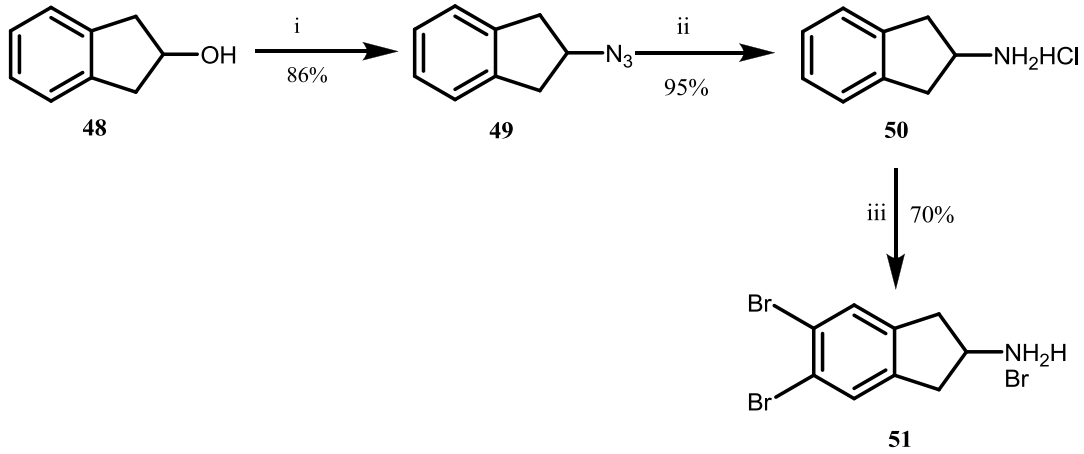
Aminoindan (45) bileşiğinin  $\alpha$ -adrenerjik etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (Gray ve arkadaşları, 1973). (46)'nın hidroklorit tuzu analjezik (ağrı kesici) olarak kullanışlı olduğu belirtilmiştir (Richter ve Schenck, 1959). 5,6-Dimetoksi-2-(*N*-dipropil)-aminoindan (47) hayvan modellerinde potansiyel antipsikotik özelliğiyle seçici dopamine D<sub>3</sub> reseptör antagonist olduğu belirtilmiştir (Haadsma-Svensson ve ark., 2001).



- 45 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H  
 46 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H  
 47 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=n-propil

Göksu ve Seçen 2-indanol (48) bileşiğinden başlayarak seçici dopamine D<sub>3</sub> reseptör antagonist ilaçlar için önemli bir öncül 2-amino-5,6-dimetoksiindan (51)'in ve LAB687 tip bileşiklerin önemli bir öncülü olan 2-amino-5-bromoindan'ın kısa yoldan sentezini tasarlamışlardır. Bununla birlikte biyolojik aktif bileşiklerin sentezi için kullanılabilir olan 2-amino-5,6-dibromoindan (51) bileşiğinin sentezini de gerçekleştirmişlerdir (2005) (Şekil 2.9).

Çalışmanın bir kısmında indan-2-ol'un mitsunobu reaktifleriyle (DEAD; PPh<sub>3</sub>, HN<sub>3</sub>) reaksiyonu sonucu 2-azidoindan vermiştir. Kloroform varlığında MeOH içinde Pd-C katalizörü ile azidin indirgenmesi, 2-aminoindan hidroklorit oluşturmuştur. Daha sonra oluşan (50)'in su içinde brominasyonu ile 2-amino-5,6-dibromoindan hidrobromür (51) elde edilmiştir. Şekil 2.9 da sentez gidişatı gösterilmiştir.



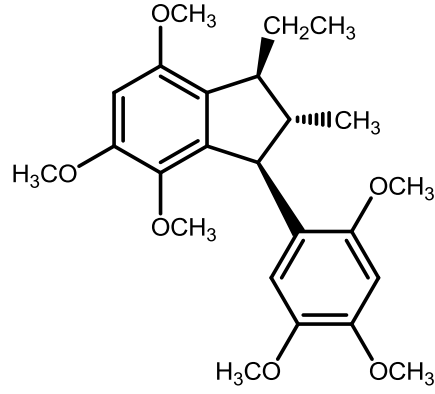
(i) DEAD, PPh<sub>3</sub>, HN<sub>3</sub>, THF, 0-25 °C. (ii) Pd-C (cat), H<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, MeOH. (iii) Br<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 50-60 °C.

Şekil 2.9. 2-amino-5,6-dimetoksiindan (51) bileşiğinin kolay yoldan sentezi

## 2.4. İnden, İndenon ve İndan Türevlerinin Sentezleri ve Önemi

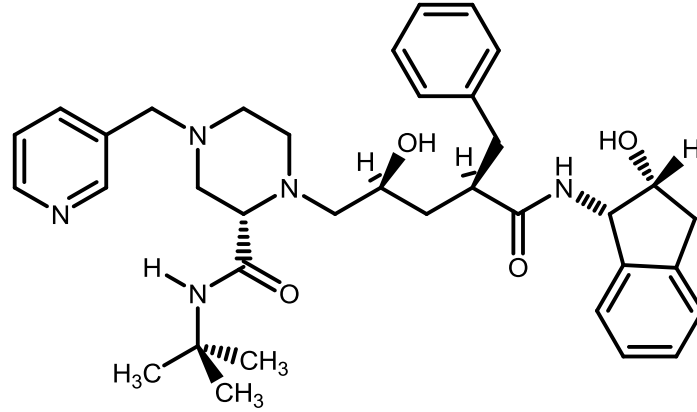
Doğada indan yapısında birçok bileşik bulunur (Alesso ve arkadaşları, 2003). Örnek olarak, *Staphylococcus Oxford* ve *Esheria coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite (Guanawardena ve ark., 1986), antimantar aktivitesi (Saxena ve ark., 1977) ve DNA ile etkileşerek *in vitro* antitümör aktivitesi (Nagle ve ark., 2000) gibi önemli biyolojik özellikler gösteren indan türevleri oksistirenler ve oksistilbenlerin biyopolimerizasyonu ile üretilir. Asaron, fenil grubu bağlı bir indan türevidir. Asaron'un dimeri, mantar öldürücü, böcek öldürücü etkilere sahiptir (Zanoli ve ark., 1998). Alesso ve arkadaşları stirenin asit katalizli siklodimerizasyonu ve [3+2] siklo katılmasıyla asaroneun bir nötral dimerini ve birkaç analogunu yüksek verimle sentezlediler (2003).



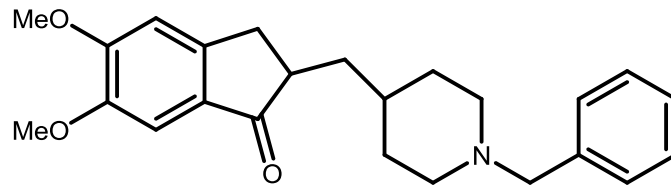


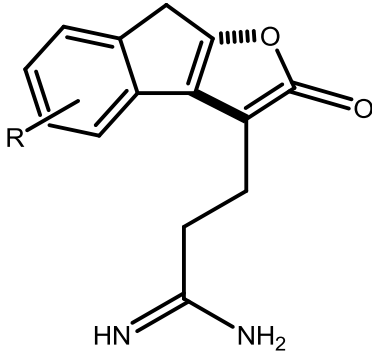
aseronun yapısı

İndanlar gibi aromatik kısım içeren kaynaşık karboksiklik bileşikler, biyolojik olarak aktif nötral bileşiklerin ve farmakolojik özellik sergileyen bileşiklerin önemli bir bileşenidir. Yaygın olarak sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. Genellikle bu bileşikler aromatik olmayan kısımda bir veya daha fazla karbon veya heteroatom içermeleri nedeniyle stereokimya ve fonksiyonel çeşitliliğe sahiptirler (Galatsis, 1998).

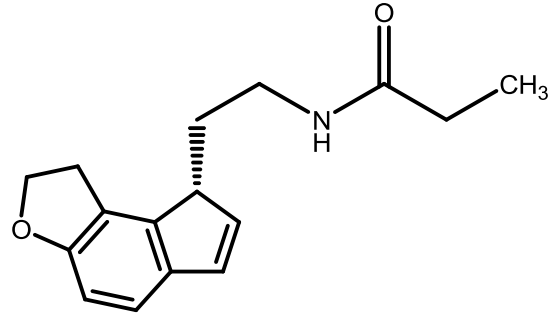


crixivan (anti-HIV)

donepezil, HCl  
(antihipertansiv)

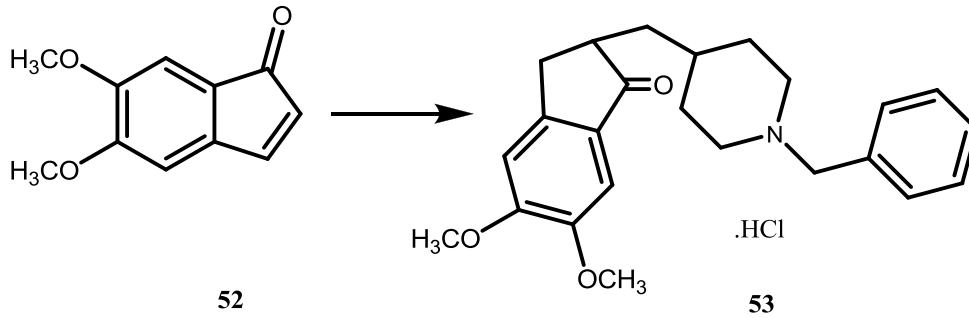


thrombin inhibitörü



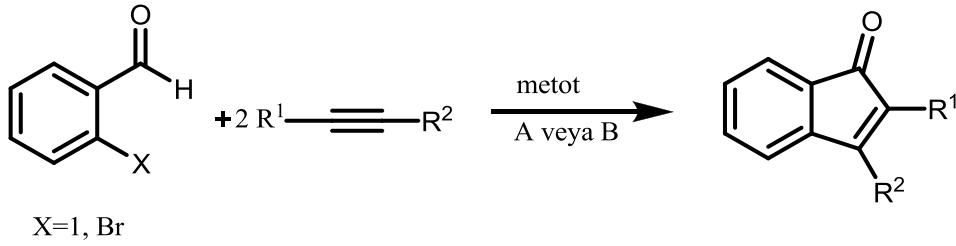
TAK-375 (melatonin reseptörü agonisti)

Alzheimer ve akıl hastalığının önlenmesinde ılımlı bir tedavi için kullanılan Arisepimin (53), 5,6-dimetoksi-1-indenon'un (52) 1-Benzilpiperidin-4-karboksialdehit ile kondenzasyonu ile başlayan bir sentezle hazırlanmaktadır (Şekil 2.10) (Galatsis, 1998).



Şekil 2.10. Arisepimin (53) sentezi

İndan yapısını içeren bileşikler biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı sentetik olarak oldukça ilgi çekmiştir (Nolan, 1992). İndan türevi kiral ligandlar geçiş metal-katalizi yönteminde uygulama alanı bulmuştur (Davies, 1996). Larock ve Doty (1993), *o*-halobenzaldehitlerden ve internal alkinlerden çıkarak oldukça yüksek verimlerle indenonların sentezi için iki metot geliştirmişlerdir (Şekil 2.11).

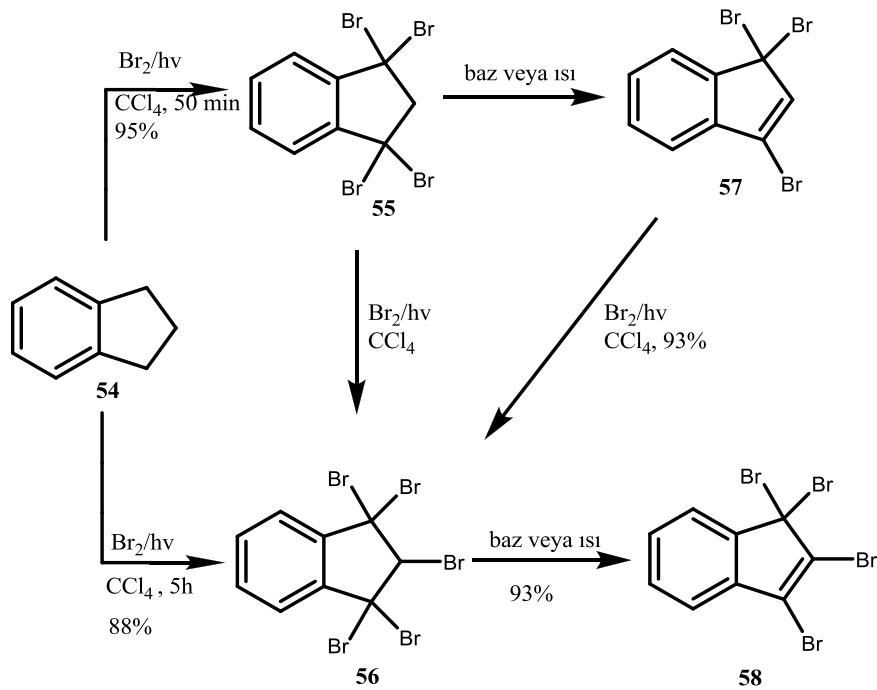


Metot A: 5 mol %Pd(OAc)<sub>2</sub>, 4 eq. NaOAc, 1 eq. N-Bu<sub>4</sub>NCl, 10 mL DMF, 100°C

Metot B: 5 mol %Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1 veya 4 eq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1 eq. N-Bu<sub>4</sub>NCl, 10 ml N,N-dimetilasetamit (DMA) (1eq.), 100°C

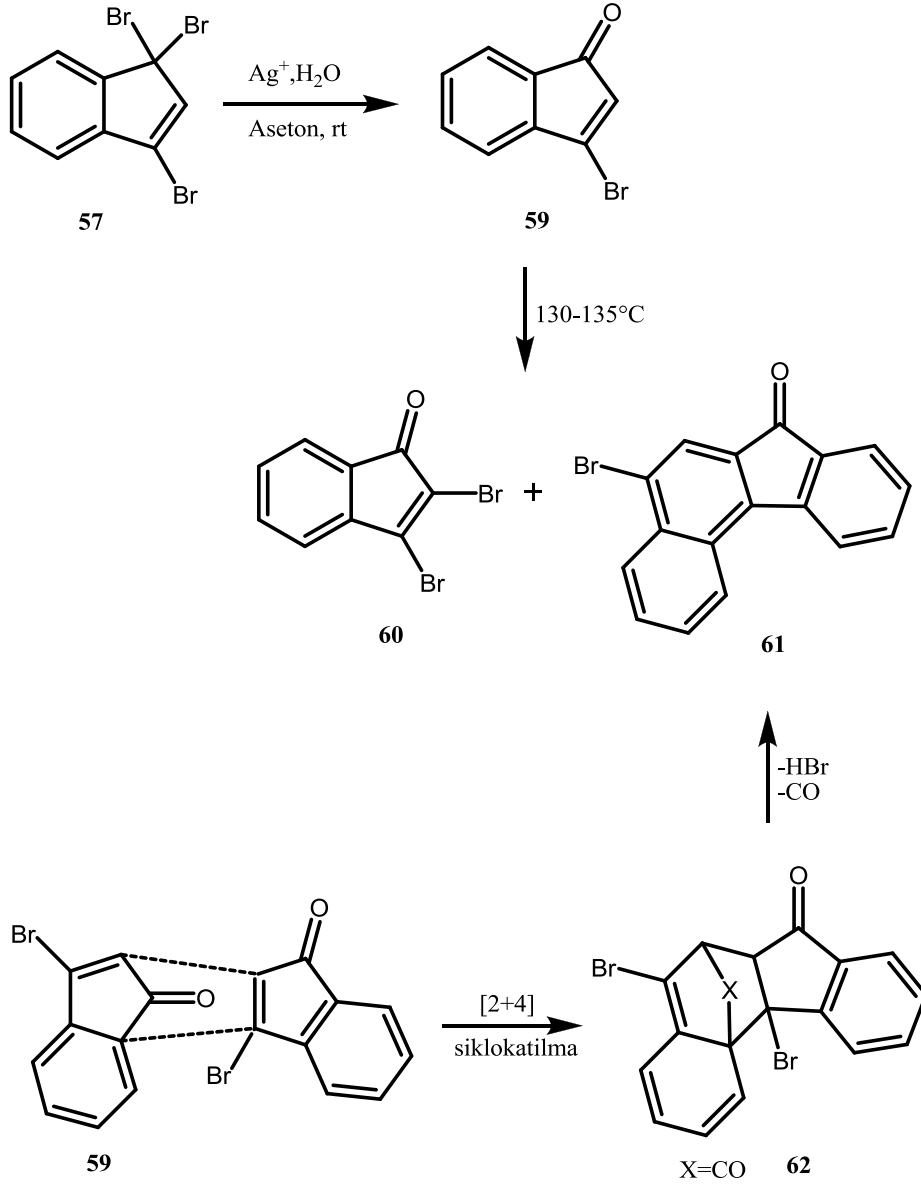
Şekil 2.11. İndenonların sentezi

Organobromo bileşiklerinin büyük bir çoğunluğu kullanışlı araürünler olarak bilinmesinden dolayı hidrokarbonların brominasyonu önemli bir süreçtir. Başlangıç maddesi olarak indandan (54) başlayarak, indan türevlerinin yüksek verimle brominasyonu için uygun ve kısa metotlar geliştirilmiştir İndanın fotokimyasal brominasyonu anahtar bileşik olarak bir benzofluorenon yapısını verebilen bromlu indanonları vermiştir (Tutar ve ark., 2001) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Bromlu indan bileşiklerinin sentezi

Tribrominden'in (57) sulu aseton içerisinde gümüş iyonu destekli hidroliz reaksiyonuyla bromindenon'a (59) dönüştürülmüş ve daha sonra bromindenon bileşiğinin ısıl stabilitesi araştırılmış ve [2+4] siklo katılmasıyla benzofluorenon bileşikleri elde edilmiştir (Tutar ve arkadaşları, 2001) (Şekil 2.13).

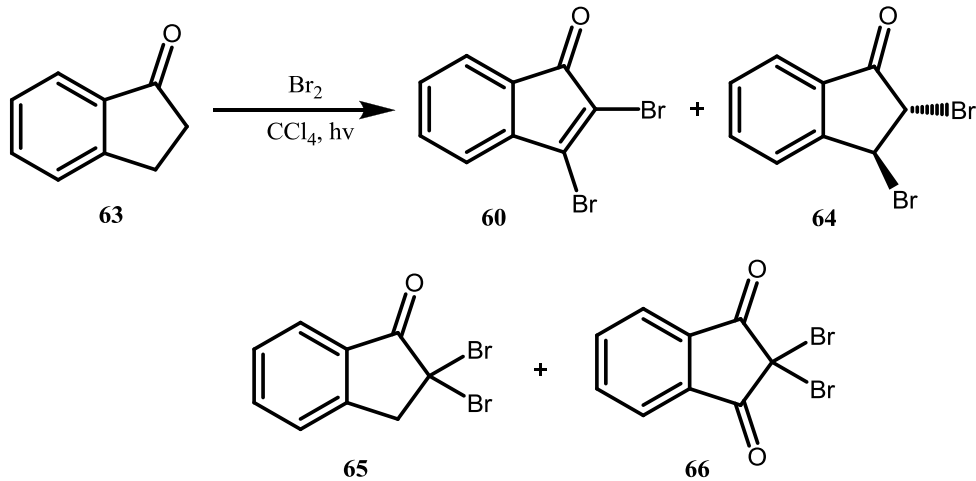


Şekil 2.13. Benzofluorenon sentezi

Hidrokarbonların brominasyonu, çeşitli organobroma bileşiklerinin sentezlenmesi ve çok kullanışlı ara ürünler vermesinden dolayı önemli süreçlerden biridir. Bu organobroma bileşikler böcek öldürücüler, plastikler, yangın söndürücüler,

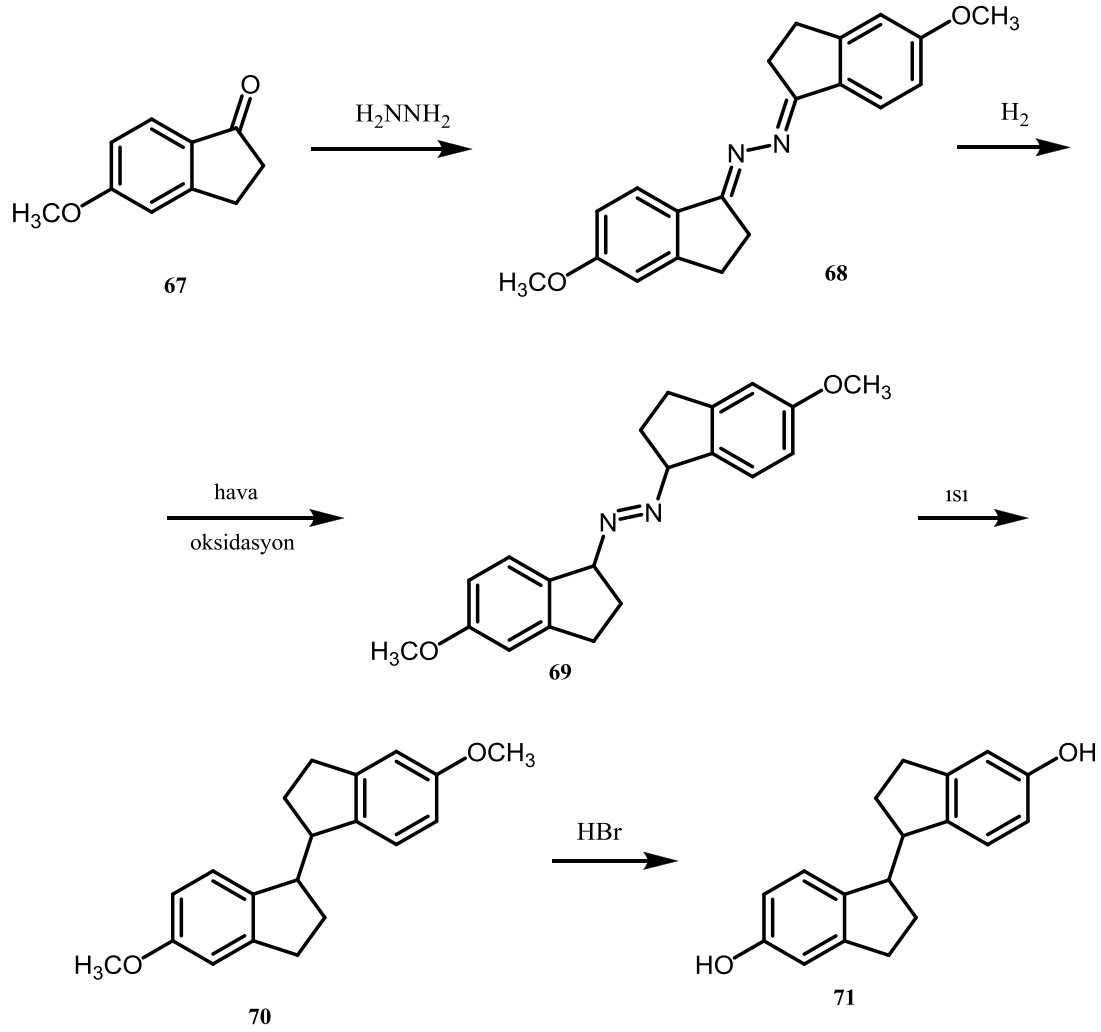
farmakoloji kimyasalları olarak birçok endüstriyel uygulamalarda kullanılır (Kuş, 2008).

İndan-1-on (63) bileşiğinin fotobrominasyonu sonucu dört ürün karışımı elde edilmiştir. Kristallendirme ve kolon kromatografisi yöntemleriyle oluşan ürünler ayrılmıştır (Kuş, 2008) (Şekil 2.14).



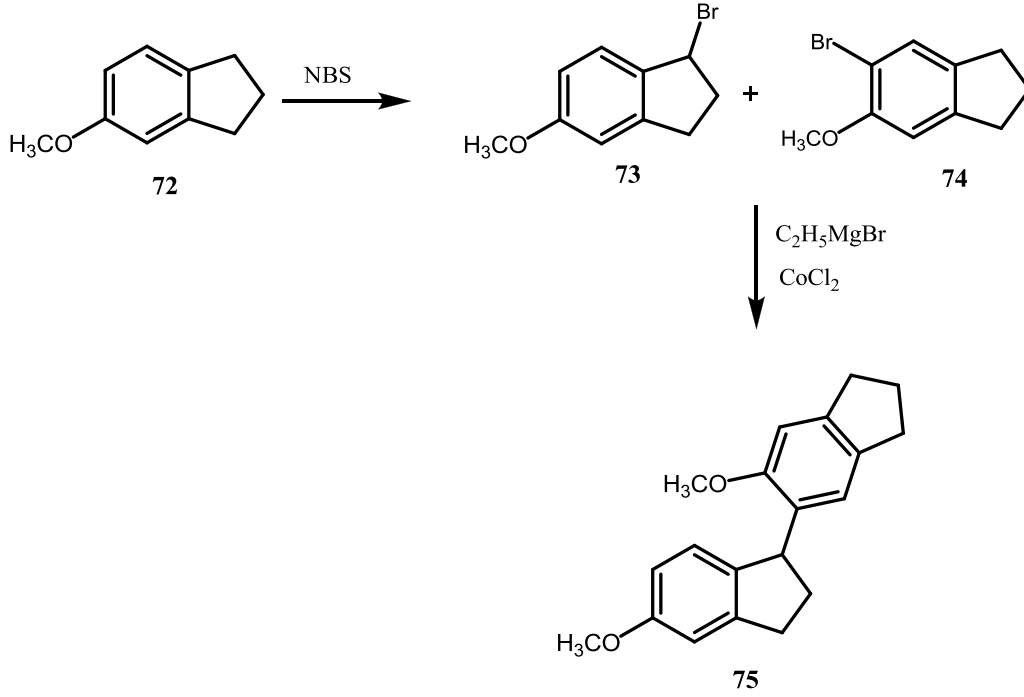
Şekil 2.14. İndanon'un bromlu türevlerinin sentezi

Panetta ve Bunce (1961), östrojen hormonlarına yapı olarak benzeyen bileşiklerin sentezi ve özelliklerinin belirlenmesi üzerine yapılan çalışmalar kapsamında suni östrojenlerin, hexestrollerin ve dietilstilbestrollerin indan analogu olan 5,5'-dihidroksi-1,1'-biindan'ın (71) sentezi üzerine bir çalışma yaptılar (Panetta ve Bunce, 1961). Bu çalışmada Panetta ve Bunce, *meso*-5,5'-dihidroksi-1,1'-biindan'ı (71), 5-metoksi-indan-1-on'un (67) ketazinin (68)'e dönüştürülmesini takiben, 5,5'-dimetoksi-1,1'-azoindan'ın (69) hidrojenasyonu ve son olarak da 5,5'-dimetoksi-1,1'-azoindan'ın (70) piroliziyle %7 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.15).



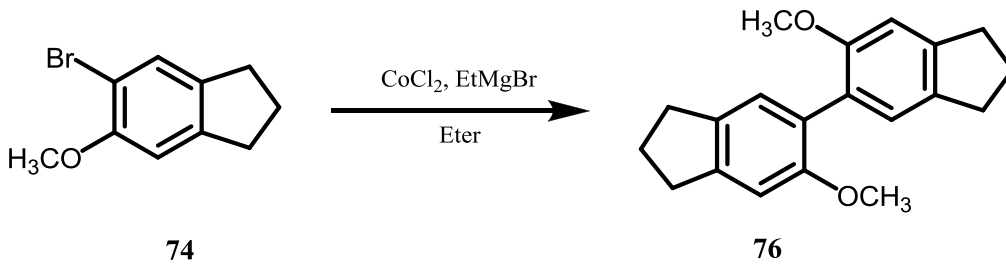
Şekil 2.15. 5,5'-dihidroksi-1,1'-biindan'ın (71) sentezi

5-Metoksiindan (72) ve NBS arasında gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda 1-bromo-5-metoksiindan (73) ve 5-bromo-6-metoksiindan'ın (74) bir karışımı elde edildi (Panetta ve Bunce, 1961). 1-Bromo-5-metoksiindan'ın (73) kararsızlığı nedeniyle ürünlerin ayrılması başarısız oldu. Söz konusu karışımın susuz kobalt klorür ve etilmagnezyumbromür ile reaksiyonunda 5,5'-dimetoksi-1,6-biindan (75) %3 verimle oluştu (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. 5,5'-dimetoksi-1,6-biindan (75) sentezi

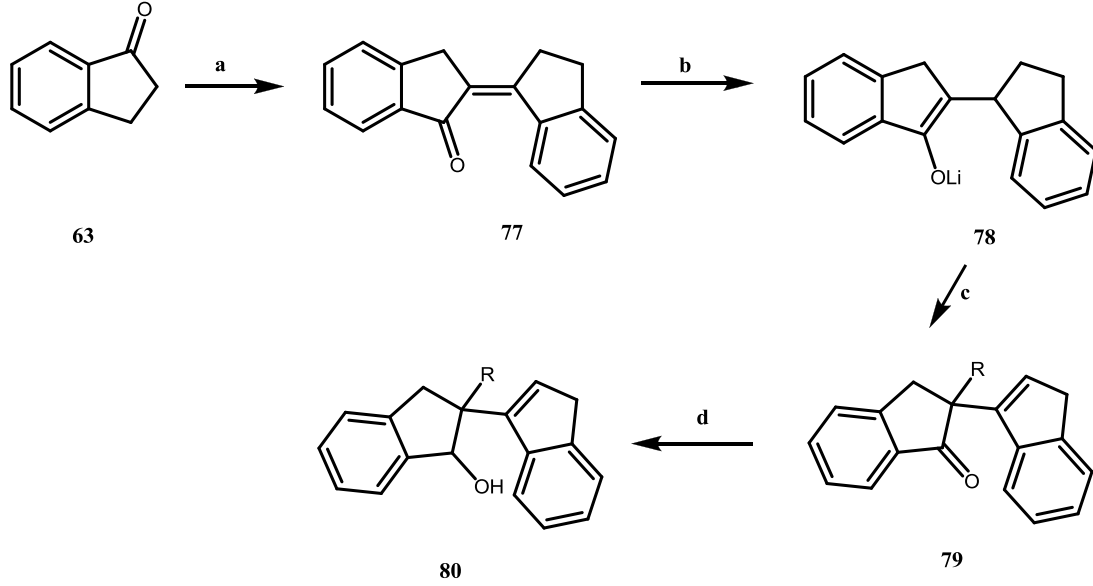
Adı geçen araştırma grubu, 5-bromo-6-metoksiindan (74) susuz kobaltklorür ve etilmagnezyumbromür ile yapmış oldukları reaksiyon sonucunda Panetta ve Bunce (1961) 6,6'-dimetoksi-5,5'-biindan (76) bileşiğinin oluştuğunu görmüşlerdir (Şekil 2.17)



Şekil 2.17. 6,6'-dimetoksi-5,5'-biindan (76) sentezi

Sheridan ve arkadaşları histaminin serbest kalmasını sağlayan önemli bir inhibitör ve kas gevşetici aktiviteye sahip olan 1,2-indandien dimerleri ile ilgili bir seri çalışma yapmışlardır. Çalışmalarının başlangıcında sentetik monomerik indanonları, önemli derecede kas gevşetici aktivite sunan doğal ürünlerin ailesi pterosin ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir (2009). Daha sonraki çalışmalarında da birçok sentetik

dimerik ürünlerinde benzer etkileri olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmalarındaki hedef bileşik 1,2- indandien dimerleri olmuştur (Şekil 2.18).



a) <sup>t</sup>BuOK, <sup>t</sup>BuOH, Et<sub>2</sub>O, rt; b) LDA/ THF, -78°C; c) R-Hal; d) NaBH<sub>4</sub>/ MeOH

Şekil 2.18. 1,2-dien indan dimerlerinin sentezi

## 2.5. Bromlu İndanon Türevleri ve Kullanım Alanları

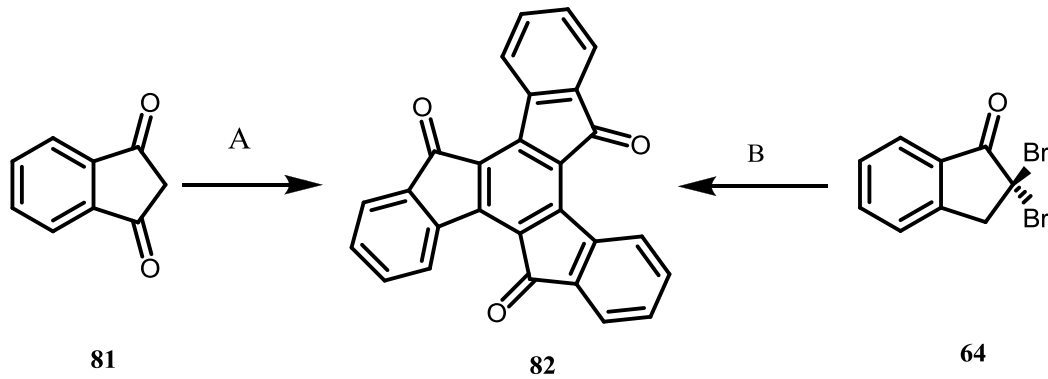
### 2.5.1. Truksenon ve truksen türevli bileşiklerin sentezi

Truksenon (81), diindeno[1,2-*a*;1',2'-*c*]fluoren-5,10,15-trion, ve ilgili truksen türevleri bir yüzyıldan fazla süredir iyi bilinmektedir (Gabriel ve Michael, 1881) fakat son yıllarda fonksiyonel materyaller için yapı taşı özelliği göstermesi dikkat çekmiştir (Boorum ve Scott, 2002). Son 20 yıl boyunca birçok çalışma mezomorfik elektrokimyasal ve düzlemsel olmayan ışıksal özelliklerini içeren farklı truksen veya truksenonların keşifi rapor edilmiştir. Truksenon molekülü ortak bir merkez benzen halkasını paylaşan üç fluorenondan oluşur ve üç parçalı orantılı simetrisiyle türevlerinin oluşumuna izin veren sabit bir örnektir.

Truksenon moleküllerini hazırlamak için çeşitli metotlar bilinmesine rağmen onların birçoğu Şekil 2.19 da gösterildiği gibi iki kategoride yer almıştır. Birincisi, indan-



1,3-dionun trimerizasyonu (Kostanecki ve Laczkowski, 1897) ve ikincisi indenon türevlerinin (dihalojenasyon öncülüğünü içeren) trimerizasyonu veya kondansasyonudur (Lanser ve Wiedermann, 1900, Kipping, 1897).



Şekil 2.19. Truksenon türevlerinin hazırlanması için iki ana yöntem

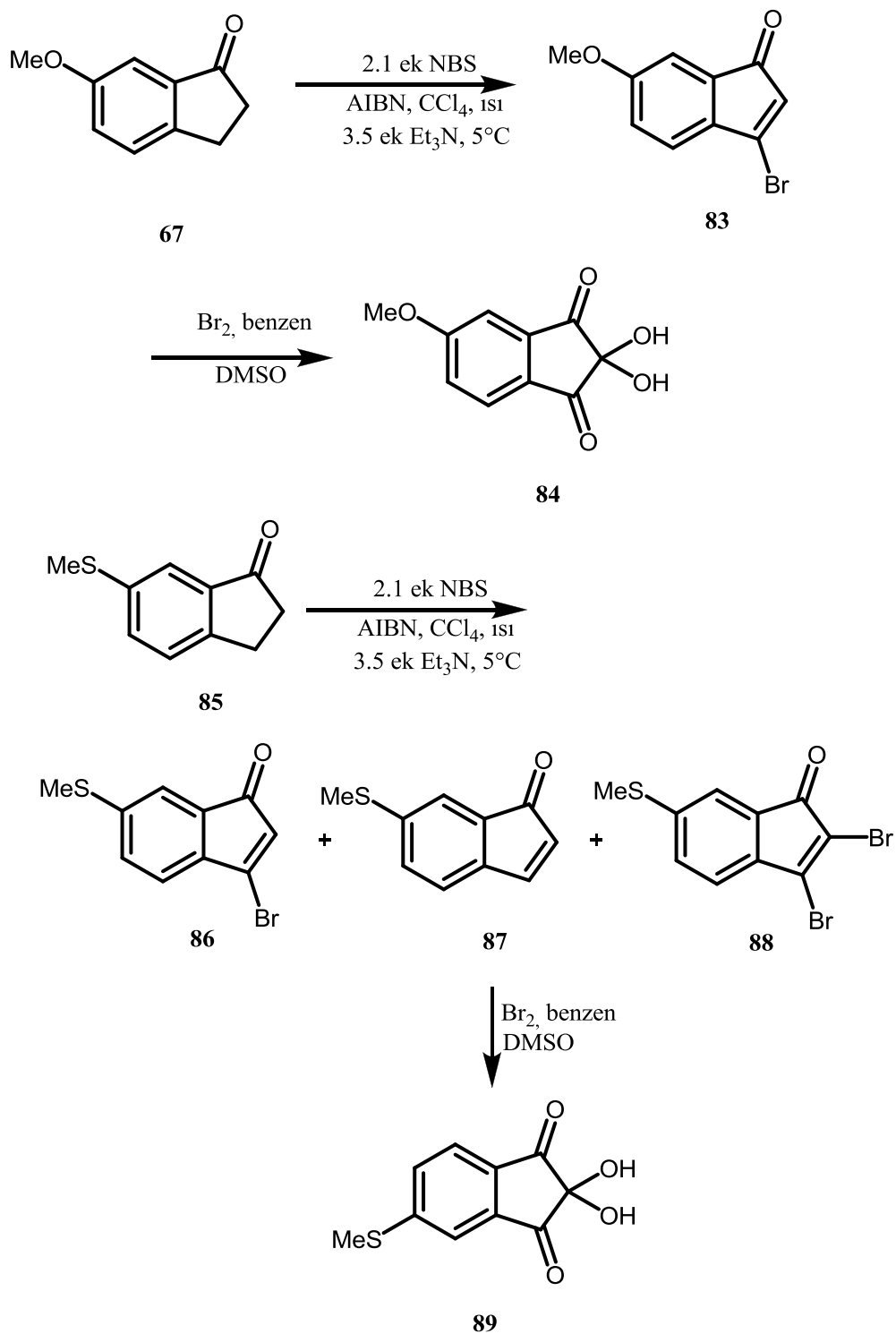
Truksen, 10,15-dihidro-5H-diindeno[1,2-a;10,20-c]fluoren, eşsiz üç boyutlu topolojisiyle ve hem metilen gruplarında hem de C-2, C-7, C-12 pozisyonlarında kolay fonksiyonellenmesiyle yeni geliştirilmiş *p*-konjuge yıldız şekilli moleküler yapısıyla ilgi çeken bir yapı taşı olarak tanımlanmıştır. Öncesinde truksenen fullerenlerin çanak şekilli kısımlarının oluşumu (Boorum ve arkadaşları, 2001), asimetric kataliz, kiral tanımlamada C<sub>3</sub> üç ayaklı materyaller (Moberg, 1998) ve sıvı kristal bileşikler (Buisine, 1987) için potansiyel başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır.

Truksen yapıları materyaller mükemmel fotofiziksel özellik, yüksek ısı ve elektrokimyasal kararlılık sergiler ve bunun yanında kolay sentezde önemli bir özelliğidir. Truksen türevleri organik ışık yayan materyallerin önemli bir sınıfıdır ve termal ve fotofiziksel özellikleri truksen merkezinin C-2, C-7 ve C-12 pozisyonlarına farklı tip ve uzunluklarda konjuge zincirler bağlanarak da kolayca ayarlanabilir (Zhang ve ark., 2004)

### 2.5.2. Ninhidrin ve ninhidrin türevlerinin sentezi

Ninhidrin bulunduğu yıldan bu zamana kadar kimya, biyokimya ve adli bilimler alanında önemli bir yer edinmiştir. Parmak izi kalıntılarında bulunan aminoasitlerle

ve aminle verdiği renkli reaksiyonlar özellikle adli bilimlerde aranılan materyal olmasına neden olmuştur (Heffner, 1991).



Şekil 2.20. 6-(metiltiy)-1-indanonun sentezi

Ninhidrin kağıt ve diğer gözenekli yüzeylerdeki parmak izlerinde bulunan aminoasitlerle reaksiyona girerek gizli parmak izlerinin açığa çıkartılmasında en fazla kullanılan reaktiftir.

Ninhidrin sentezleri genellikle indanonların oksidasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Heffner, sübstütie ninhidrin hazırlanmak için 1-indanon türevinin siklizasyonunu içeren uygun bir yol bulmuştur (1991).

### **2.5.3. Benzofluorenon sentezi ve kullanım alanları**

Benzofluorenonlar doğal ürünlerin yapısında bulunmasıyla birlikte antibiyotik, antibakteriyel ve antitümer özellik göstermesi nedeniyle de oldukça ilgi gören bileşiklerdir (Rodriguez, 2002). Literatürde benzofluorenonların birkaç laboratuvar sentezine rastlanılsa da bilinen en iyi yöntem Tutar ve grubunca geliştirilmiştir (2007).

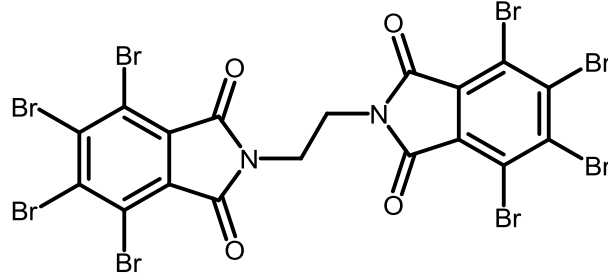
## **2.6. Organik Brom Bileşiklerinin Önemi ve Uygulama Alanları**

Organik brom bileşikleri organik halojen bileşiklerinin çok önemli bir grubudur. Doğal olarak üretilen bromlu bileşikler deniz ve kara bitkileri, bakteri, mantar, böcek, deniz hayvanları ve diğer bazı hayvanlar tarafından üretilir ve yaklaşık 1500 tanedir buna rağmen sentetik organik bileşikler çok daha önemlidir. Organobrom bileşikleri, güçlü antitümör, antibakteriyel, antifungal, antineoplastik ve antioksidan olarak kullanılabilir ve bu bileşikler ilaçların, tarım ilaçlarının, yangın söndürücülerin ve boyaların üretiminde kullanılan endüstriyel araçlardır (Ioffe, 2002).

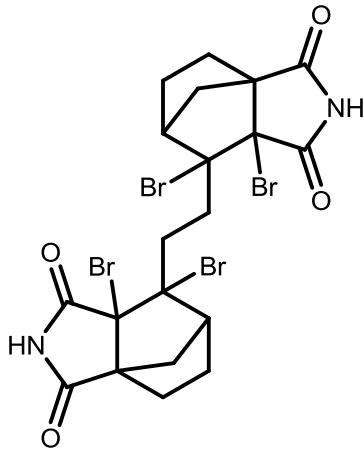
### **2.6.1. Yangın söndürücü bileşikler**

Bromlu yangın söndürücüler, bütün brom türevli bileşikler arasında çok büyük ve önemli bir yere sahiptir. 1990 lardan bu yana ateş söndürücülerde brom tüketimi önemli miktarda artmıştır.

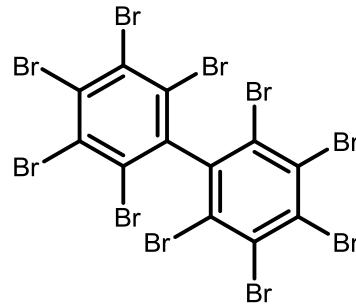
Yangın söndürücü etkili bromlu bileşikler, alifatik bromlu bileşikler ve aromatik bromlu bileşikler olmak üzere kimyasal yapılarına göre iki gruba bölünebilir. Bu bileşikler çok fazla dayanıklıdır ve oldukça yüksek sıcaklıklarda stabilizatörlü veya stabilizatörsüz olarak kullanılabilir (Ioffe, 2002).



etilenbis(tetrabromofthalimid)



etilenbisdibromonorbomadikarboksimit



dekabromobifenil

Şekil 2.21. Yangın söndürücülerde kullanılan bromlu bileşikler

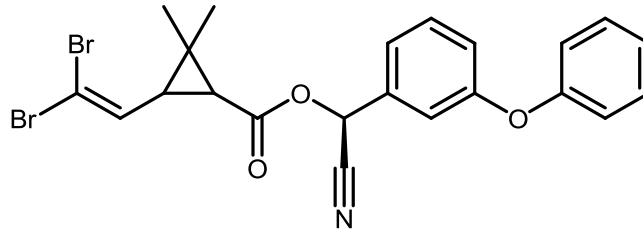
Bromlu yangın söndürücü etkili bileşikler ayrıca polimerlerle olan ilişkilerine göre eklenen yangın söndürücüler ve reaktif yangın söndürücüler olmak üzere iki sınıfa bölünebilir. Eklenenler, yaygın olarak polimer ekipmanlar içerisindeki polimer içerisine karıştırılır. Reaktif yangın söndürücüler ise tam olarak ya polimer içerisinde doğrudan reaktif olarak ya da aşılansarak polimerin parçası olur.

Bilgisayarların çoğalması ve elektronik cihazlarının tüketiminin artması yangın söndürücü karakteristiğe sahip olan plastıklere olan talebi arttırmaktadır. Bromlu

yangın söndürücülerin performans avantajları ve etkinliği nedeniyle çok küçük miktarlarda kullanılabilir.

### 2.6.2. İnsektisidler (Böcek Öldürücüler)

Bromlu böcek öldürücüler birçok endüstriyel uygulamada geniş bir pH aralığına toleransa olduğu için klorürlü böcek öldürücülerden daha iyi ve daha etkindir. Bromlu böcek öldürücüler yüksek sıcaklıktaki sularda klorürlülerden daha karardır. Güneş ışığına maruz kaldığında hemen bozulmazlar. Gözleri ve mukozayı çok az tahriş ederler. Örneğin metil bromürler, fumigat toprakta insektisid olarak genişçe kullanılmaktadır.

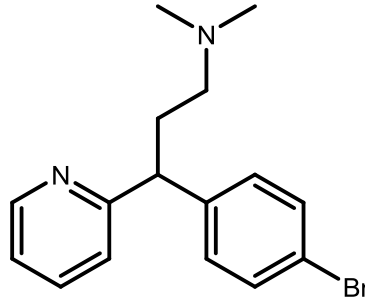


Deltametrin

### 2.6.3. Farmakolojik maddeler

Brom içeren farmakolojik maddeler iki gruba ayrılır. Asıl ana grubu bromun karbon atomuna bağlı olduğu organik bromo bileşikleridir. İkinci grup ise hidrobromik asit ve amonyum organik bileşiklerinin tuzlarını içerir.

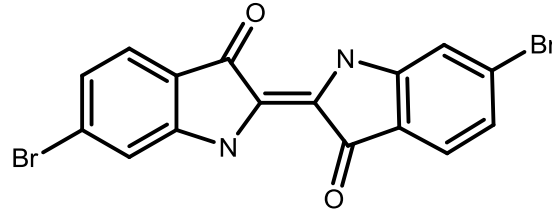
Bromlu bileşikler özellikle potasyum bromür 19. ve 20. yy in başlarında yaygın olarak sakinleştirici olarak kullanılmıştır. Basit tuzları oluşturan bromlu bileşikler hala antikonvülsan olarak hem veterinerlikte hem de tıpta kullanılmaktadır



Bromfeniramin

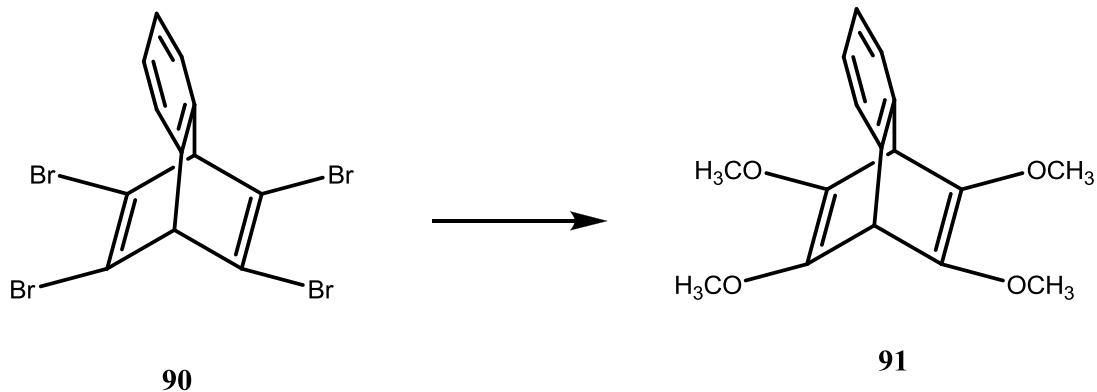
#### 2.6.4. Boyalar

Boyalarda bromun birincil etkisi hidrojenin yerine uzun dalga boylarında ışık absorpsiyonun bir değişimini içerir, ikincil etkisi fenolik hidroksil gruplarının ayrılmasını artırır ve çözünürlüğü düşürür. Bu iki etki muhtemelen bromun elektronegatifliği hidrojeninkiyle kıyaslandığında bromun polarizasyonu arttırmasının bir sonucudur.



5,5'-dibromoindigo

Son yıllarda bromlu moleküller; pil yapımında, fotoğrafçılıkta ve güneş enerjisini depolamada yaygın bir şekilde kullanım alanı bulmuştur (Tutar, 1999). Organik brom bileşikleri sentetik organik kimya açısından da çok önemlidir. Ayrıca organik brom molekülleri organik sentezlerde anahtar moleküllerdir. Başka yöntemlerle sentezi mümkün olmayan moleküllerin öncelikle bromlu türevleri sentezlenir. Daha sonra bu türevlerden çeşitli dönüşümlerle amaçlanan hedef moleküllere geçilir. Örneğin tetrametoksibenzobarrelenin (91) başka bir yolla sentezi çok zor veya imkansızdır. Böyle bir sentez, eldesi daha kolay olan tetrabromür (90) üzerinden kolayca yapılabilmektedir (Adam ve ark., 1994).



Şekil 2.22. Tetrametoksibenzobarrelenin sentezi

## 2.7. Brominasyon Reaktifleri ve Brominasyon Mekanizmaları

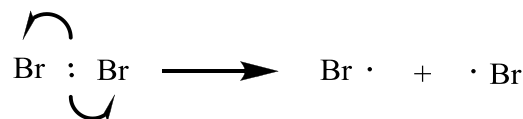
Literatürde kullanılan bromlama reaktifleri olarak  $[Br_2]$ , NBS (N-bromsüksinimit), HBr / TBHP (*t*-butilhidroperoksit), PHP (piridinyum perbromür), KBr /  $NaBO_3$  v.s.] bulunmasına rağmen bunlar arasında en çok kullanılan bromlama reaktifleri moleküler brom ve NBS'dir. Her iki reaktifle hem radikalik hem elektrofilik bromlama reaksiyonları yapılabilmektedir. Reaksiyonun akışı; ışık, ısı, çözücü polaritesi ve derişimi, bromlama reaktifi gibi reaksiyona etki eden etmenler değiştirilerek elektrofilik ve radikalik mekanizmaya kaydırılabilir. Brominasyon reaksiyonları karanlıkta, düşük sıcaklıkta ve polar çözücülerde elektrofil katılma üzerinden yürürken, ışıkta, yüksek sıcaklıkta ve apolar çözücülerde radikalik katılma üzerinden meydana gelmektedir.

### 2.7.1. Moleküler Brom

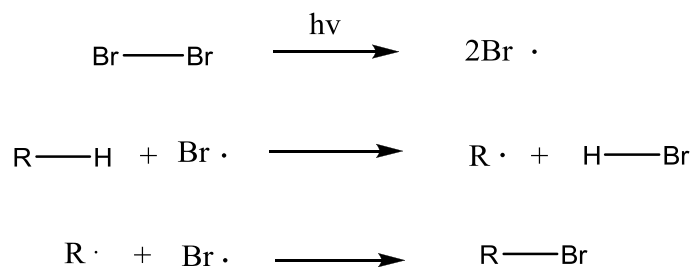
Moleküler bromun kullanıldığı reaksiyonlar katalizör gerektirmez ve bu reaksiyonlar diğer halojenlenme reaksiyonlarına göre oldukça seçicilik gösterir. Diğer bir deyişle brom tepkimeye girdiğinde atağı alkanın neresine olacağı konusunda diğer halojenlere göre daha seçicidir. Brom, farklı tipteki hidrojen atomlarını birbirinden ayırt etmekte büyük bir yeteneğe sahiptir. Moleküler brom ile yapılan reaksiyonlarda yan ürün olarak yalnızca HBr oluşur ve HBr ortamdan kolaylıkla uzaklaştırılabilir. Bu şekilde temiz bir reaksiyon gerçekleşir. Brom hidrokarbonlara radikalik ya da iyonik mekanizma üzerinden katılır.

### 2.7.1.1. Radikalik katılma

Radikalik katılmalar ışık veya ısı ile gerçekleştirilir. Brom-brom bağı genelde düşük enerjili (36 Kcal/mol) olduğundan kolaylıkla homolitik olarak parçalanarak Br · radikalini oluşturur.



Işık ve bir radikal başlatıcının etkisiyle ilk önce brom radikalinin oluşumuyla başlayan başlama basamağı, yeni radikallerin olduğu bir dizi tepkimeyle gelişme basamağı ve radikallerin yok olmasıyla sonuçlanan sonlama basamağıyla radikalik tepkimeler gerçekleşir.

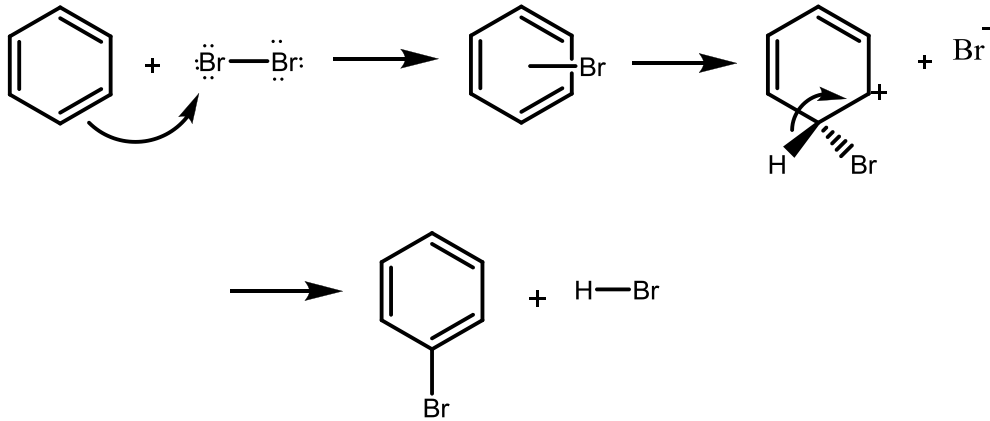


### 2.7.1.2. İyonik katılma

Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma ve olefinlere elektrofilik katılma olmak üzere iyonik katılma iki şekilde gerçekleşir:

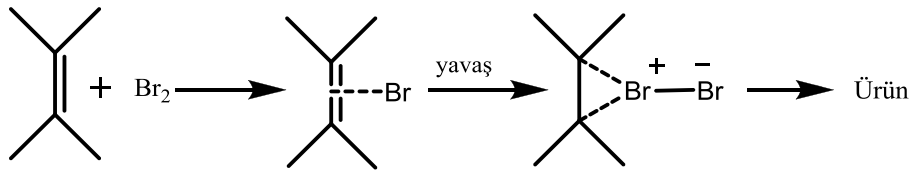
Elektrofilik aromatik brominasyonda brom molekülü (elektrofil) etkin benzen halkasının  $\pi$  elektron sistemi ile polarlanır ve bir  $\pi$  kompleksi oluşturur.  $\text{Br}^+$  katyonu kompleksten ayrılarak halkaya bağlanır ve sonra proton ayrılarak yer değiştirme tamamlanır (Şekil 2.23).





Şekil 2.23. Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma

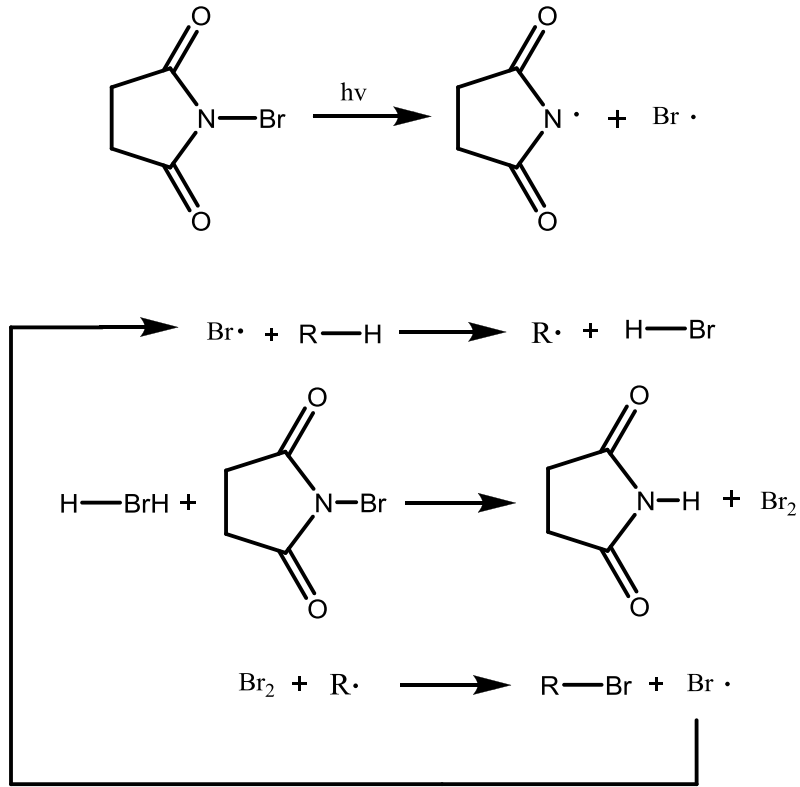
Bromun olefinlere elektrofilik katılması ise bromonyum iyonu ara ürünü (Şekil 2.24) üzerinden yürür.



Şekil 2.24. Olefinlerin elektrofilik brominasyonu

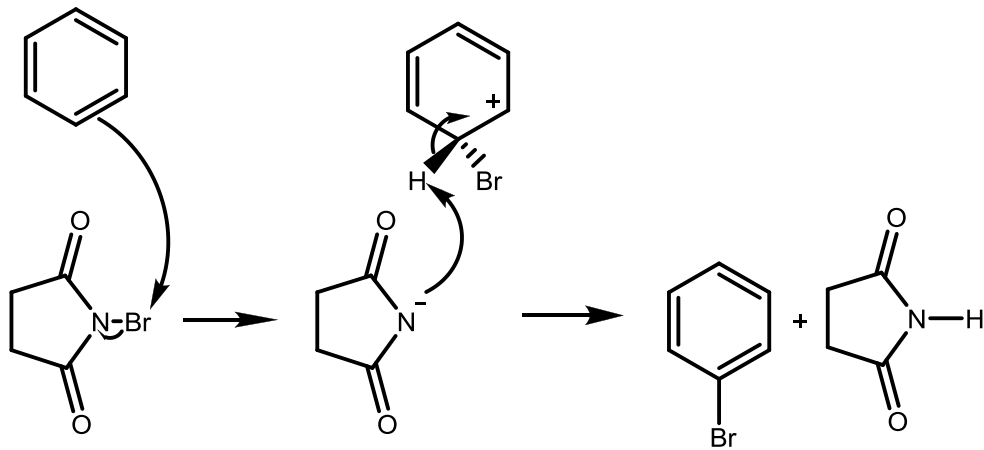
### 2.7.2. NBS (*N*-bromsüksinimit)

NBS katı olması sebebiyle kullanımını toksik bir sıvı olan bromun kullanımından daha kolaydır. NBS özellikle benzilik ve alilik brominasyon için yaygın bir kullanıma sahiptir. Bunun yanında karbonil grubunun alfa pozisyonlarında bromlanması aromatik halkaların brominasyonunda ve aynı zamanda alkanların brominasyonunda da kullanılabilir (Carey, 1990). Mekanik çalışmalar NBS ile brominasyonda, kullanılan reaksiyon şartları altında aktif halojenleme reaktifinin NBS olmadığı ve sadece moleküler brom taşıyıcısı olduğunu göstermiştir (Şekil 2.24). Moleküler brom NBS ile düşük fakat sabit derişimde tutulur ve eser miktarda HBr oluşur (Carey, 1990).



Şekil 2.25. NBS ile radikalik bromlama reaksiyon mekanizması

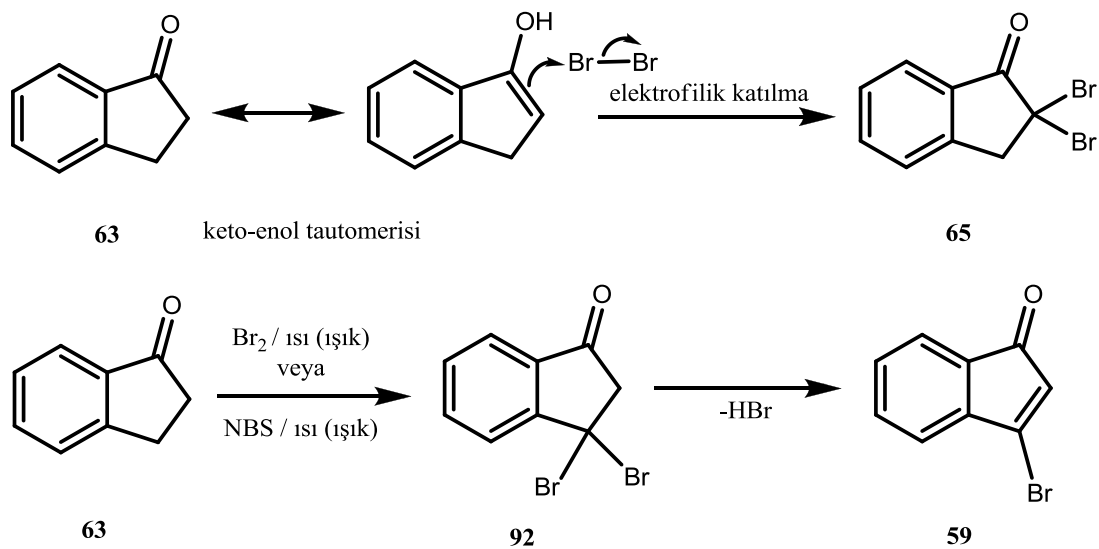
Literatürde NBS nin yaygın alilik ve benzilik radikalik katılmasının yanında elektrofilik olarak da katıldığı örnekleri vardır (Gruter ve arkadaşları, 1994).



Şekil 2.26. NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması

İndenon türevli bileşiklerde katılma radikalik veya iyonik mekanizmaya göre yürümektedir. Katılma tepkimeleri iyonik şartlarda (polar çözücü, düşük sıcaklık,

karanlık ve asit katalizörü gibi)  $\alpha$ -karbon üzerinden gerçekleşirken, radikalik şartlarda (ısı, ışık, apolar çözücü, radikalik başlatıcı gibi) ise benzik karbonda meydana gelir (Boger, 1994; Heffner, 1991) (Şekil 2.27). Elektrofilik katılma keto-enol dengesi üzerinden yürür ve brom enol şekline katılır. İkinci brom da birincisine benzer bir şekilde katılma verir ve 2,2-dibromindanon (65) bileşiği oluşur. Bu tür bileşikler oldukça kararlı olup, hidroliz ve eliminasyon reaksiyonları vermezler. Radikalik şartlarda oluşan 3,3-dibromindanon (92) oldukça kararsızdır. Kolayca HBr çıkışıyla eliminasyona uğrayarak oda sıcaklığında bile bozunabilen 3-bromindenon (59) bileşiğine dönüşür (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. İndanonun iyonik ve radikalik katılması

## 2.8. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı

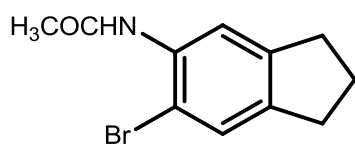
Günümüzde aminoindan türevlerinin HIV proteaz inhibitörleri, neroprotektif ajanlar ve kokain tedavisinde ilaç olarak (Wu, 2006) kullanımı gibi çok önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Başlangıç maddesi olarak 5-aminoindan (1) kullanarak kanser kemotrapisinde kullanılmaya başlanmış olan inhibitörler elde edilmiştir (Bavetsias, 2007). Ayrıca aminoindan türevli bileşikler çok sayıda biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılmaktadır.

Biyolojik aktif özellik gösteren birçok bileşiğin yapı taşı olan indan (54) türü bileşikler, aromatik kısmında süstitüent içermekte ve amino grubunun varlığı

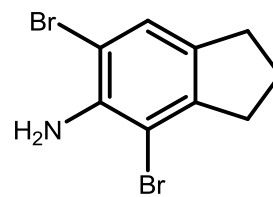
bileşiğın aktivitesini artırmaktadır. Amino grubu ikinci bir grubun bağlanmasını benzen halkasına yöneltmektedir. Çalışmamızda reaksiyon şartları değiştirilerek ikinci grubun beşli halkaya bağlanması incelenecektir. Özellikle son zamanlarda grubumuz tarafından geliştirilen etkin iyonik ve radikalik brominasyon yöntemleri ile 5-aminoindan (1) regioselektif olarak bromlanacaktır. 5-Aminoindan'ın bromlu ve oksijenli türevleri için en uygun sentez yöntemleri geliştirilecek, saf olarak elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılacaktır.

Çalışmamızda ilk önce 5-aminoindan (1) iyonik ve radikalik şartlarda çeşitli bromlama reaktifleri kullanılarak bromlama reaksiyonları gerçekleştirilecektir. Bromlamada amacımız, bromun beşli halkaya doğrudan kolay bir yolla etkin bir şekilde bağlanmasını sağlamak olacaktır. Daha sonra 5-aminoindan'dan (1) 5-aminoindanona geçilecektir.

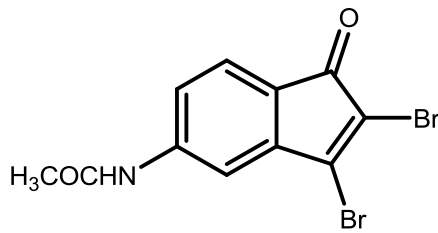
Çok kuvvetli etkinleştirici olan amino grubu benzen halkasını istenmeyen tepkimeler verecek kadar etkin yapar. Bu nedenle çalışmamızda amino grubu, yalnızca ılımlı bir etkinleştirici olan asetanilite dönüştürülecektir. Daha sonra çalışmamıza asetoamidoindan, asetoamidoindanon üzerinden devam edilerek farklı reaksiyon şartlarında çeşitli bromla reaksiyonları gerçekleştirilecek ve bazıları Şekil 2.30 da gösterilen bromlu türevlerin sentezine gidilecektir.



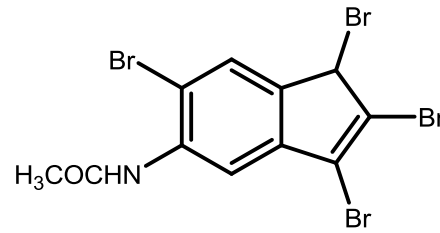
93



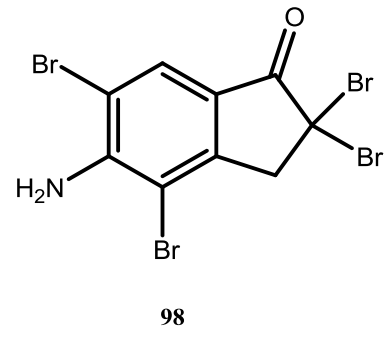
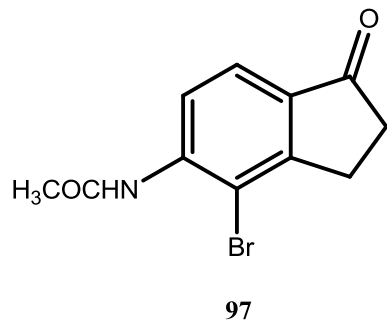
94



95



96



Şekil 2.28. Sentezlenmesi hedeflenen brom türevli bileşikler

## **BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT**

### **3.1. Materyal**

#### **3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar**

Deneylerde kullanılan çözücülerin ve kimyasalların hemen hemen tamamı yurt dışından satın alınmak suretiyle temin edilmiştir. Çalışmamızda Merck, Alfa Aesar, Fluka ve Aldrich marka kimyasal reaktif ve kurutucular kullanılmıştır. Sentezlerde ve kristallendirmeler de ithal etme yoluyla temin edilen ve oldukça saf olan çözücüler kullanılırken kolon kromatografisi ve yıkamalarda teknik (yerli) çözücüler uygun kurutucular üzerinden destile edildikten sonra kullanılmıştır.

Çalışmada aseton, asetik asit, dimetilformamid, diklormetan, karbon tetraklorür, kloroform, hekzan, dietil eter, metanol, sülfürik asit, 2-propanol, PEG-400 ve etil asetat çözücüleri kullanılmıştır.

Çalışmada moleküler brom, NBS, SiO<sub>2</sub>, etilen glikol, AgClO<sub>4</sub>, AgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, asetik anhidrit, NaOH, CrO<sub>3</sub>, LiClO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, trifloroasetik asit gibi kimyasallar ve CaCl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gibi kurutucular kullanılmıştır.

#### **3.1.2 Saflaştırma**

Deneyde kullanılan tüm çözücülerin saflaştırma işlemleri literatürde belirtildiği gibi modern yöntemlerle yapıldı (Armarego ve Chai, 2003).

Çalışmamızda sadece reaksiyon esnasında kullanılmak için yurt dışından getirilen ve oldukça saf olan karbon tetraklorür, destile edilmeden doğrudan kullanılmıştır.

Kanserojen etkisi olduğu bilinen karbon tetraklorürün deriye temas etmemesi için koruyucu önlemler alınmıştır.

Reaksiyonlarda ve kristallendirme işlemlerinde mutlak olarak saf olan ve yurt dışından temin edilen metilen klorür kullanılmıştır. Kolon ve ekstraksiyon işlemlerinde ise teknik metilen klorür kullanılmıştır.

Genelde laboratuvar malzemelerinin temizleme işlemlerinde kullanılan aseton teknik olarak temin edilmiştir.

Kristallendirmelerde mutlak saf olan di etil eter kullanılırken ekstraksiyon işlemlerinde yerlisi kullanılmıştır.

Kromatografik kolon işlemlerinde teknik hekzan  $\text{CaCl}_2$  üzerinden fraksiyonlu destilasyon yöntemi ile destile edildikten sonra kullanılmıştır. Kristallendirme işlemlerinde mutlak hekzan doğrudan kullanılmıştır.

Kromatografik kolon işlemlerinde yerli etil asetat  $\text{CaCl}_2$  üzerinden fraksiyonlu destilasyon sisteminde destile edildikten sonra saflaştırılan yerli çözücü kullanılırken, saflaştırma ve kristallendirme işlemlerinde ithal çözücü doğrudan kullanılmıştır.

Kristallendirme işleminde dimetilformamid olarak ithal çözücü doğrudan kullanılmıştır.

### **3.1.3 Kromatografik yöntemler**

Ayırma ve saflaştırma işlemlerinde çoğunlukla klasik kolon kromatografisine müracaat edilmiştir. Dolgu maddesi olarak Merck markalı silikajel 60-230 meşh kullanılmıştır. Kolon kromatografisinde yürütücü olarak hekzan-etilasetat, hekzan-metilen klorür, etilasetat-metilen klorür karışımlarından yararlanılmıştır.

### 3.1.4 Spektroskopik yöntemler

Çalışmalarımız sonunda saf olarak elde edilen bileşiklerin yapı analizi için gerekli olan  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  ölçümleri bölümümüzde bulunan Varian Mercury 300 MHz NMR spektroskopisi kullanılarak alınmıştır. İnfrared spektrumlar ise bölümümüzde bulunan Prestige 21 FT-IR spektroskopisinden kaydedilmiştir.

### 3.1.5 UV lambası ve kabini

Reaksiyon takibi CAMAG markalı UV lambası ve kabininde yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisine (TLC, Silica gel 60 F<sub>254</sub>) tatbik edilen reaksiyon numunesi, içerisinde uygun çözücü karışımı bulunan bir tankta belirli bir mesafe yürütüldükten sonra UV lambası altında incelenmiştir.

### 3.1.6. Rotari evaporatör

Reaksiyon ortamındaki çözücüleri düşük vakumda uzaklaştırmak için Heidolph marka 4003-G3 dik tipli rotari evaporatör kullanılmıştır.

### 3.1.7. Hassas terazi

Tartım işlemleri Precisa markalı, 220g kapasiteli, 0,0001 hassasiyetli hassas terazi ile yapılmıştır.

## 3.2. Metot

### 3.2.1. Brominasyon reaksiyonları

#### 3.2.1.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu

Etkin geri soğutucu altında  $\text{CCl}_4$ , kaynama sıcaklığındaki reaksiyon çözeltilisine basınç dengeli damlatma hunisindeki gerekli olan oranda hazırlanmış brom çözeltilisi damla damla ilave edildi. Bromun aşırısı ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Gerek



görüldüğünde silikajel kolonlarında madde saflaştırılır ve kristallendirilmeye bırakıldı.

### **3.2.1.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon**

Bunun için uygun polar çözücü (kloroform, metilen klorür, asetonitril, asetik asit v.b.) seçildi. Daldırmalı soğutucu, buz-su banyosu, buz-tuz banyosu veya aseton-sıvı azot karışımı ile oluşturulan düşük sıcaklıklarda (0 ile -40°C) gerçekleştirilen bu metot, iyonik mekanizma ile yürütüldü. Reaksiyon takibinin TLC ile yapılmasıyla beklenen ürünün oluşup oluşmadığı takip edildi. Klasik saflaştırma işlemleri uygulandı.

### **3.2.1.3. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği**

Bütün fotobrominasyonlar bir dimrot geri soğutucu ve damlatma hunisi monte edilmiş, içerisine bir tüp daldırılmış bir borosilikat cam silindirik kaptan ibaret olan fotobrominasyon düzeneğinden gerçekleştirildi. Işık kaynağı olarak OSRAM markalı 150 watt 250 watt ve 650 watt'lık bir projektör lambası kullanıldı. Açığa çıkan hidrojen bromürü absorbe etmek için kurutma tüpü bir dimrot soğutucunun üst kısmına takıldı.

Grubumuz tarafından geliştirilen bu fotobrominasyon düzeneği, en içe projeksiyon lambasının daldırıldığı bir silindirik yuva ve bu yuvanın hemen dışında lambadan kaynaklanan ısının engellenmesi amacıyla bir su haznesinin bulunduğu şilifli bir parça ile bu parçanın şilifli orta boynuna oturtulduğu üç boyunlu reaksiyon reaktiflerinin konulduğu bir haznedeki oluşmaktaydı. İki hazne arasında alttan manyetik olarak karıştırılabilmesinin sağlanması amacıyla manyetik barın dönebileceği kadar bir boşluk bırakıldı. İçteki su haznesi sayesinde dışardan olduğu gibi aynı zamanda da içten de soğutma yapılabilmekte ve fotobrominasyon reaksiyonunun tüm sıcaklıklarda gerçekleştirilebilmesi mümkün oldu.

Ayrıca sistem etrafı alüminyum folyo ile sarılarak ışık kaçağı engellenebildi ve reaksiyon karışımının ışıkla etkin şekilde muamelesi sağlanabildi. Grubumuzca

gerçekleştirilen bu fotokimya reaktörü ile hem moleküler brom hem de NBS ile oldukça etkili brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Bromlu çözelti basınç dengeli damlatma hunisine konuldu (Şekil 3.1). Daha önceden tespit edilmiş reaksiyon sıcaklığına göre ışık eşliğinde brom çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon şartlarına göre, damlatma bittikten sonrada ışıklandırma işlemine devam edildi.



Şekil 3.1. Fotobrominasyon düzeneğinde reflüks sıcaklığında brominasyon

Işıklı brominasyon sırasında herhangi bir tehlikeye karşı sistem metal levha ile koruma altına alındı.

#### 3.2.1.4. NBS ile brominasyon

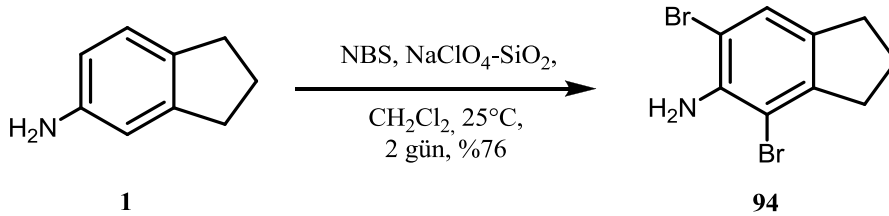
NBS'nin benzilik ve allilik pozisyonlara radikalik katılma reaksiyonları ders kitaplarına girecek kadar klasikleşmiştir. Böyle bir prosedür için NBS ve bir radikal başlatıcı bromlanacak madde ile birlikte apolar çözücünün reflüks sıcaklığında 1-2 saat karıştırıldı. Optimum radikalik şartlar elde etmek için hem oda sıcaklığında hem çözücünün kaynama sıcaklığında içten ışıklandırma yapıldı. Çalışmada brom kaynağı

olarak hem moleküler brom hem de NBS kullanıldı. Gerek NBS ve gerekse de moleküler bromla hem iyonik hem de radikalik katılmalar gerçekleştirilebilmektedir.

## BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

### 4.1. 5-Aminoindan Bileşiminin Brominasyon Çalışmaları

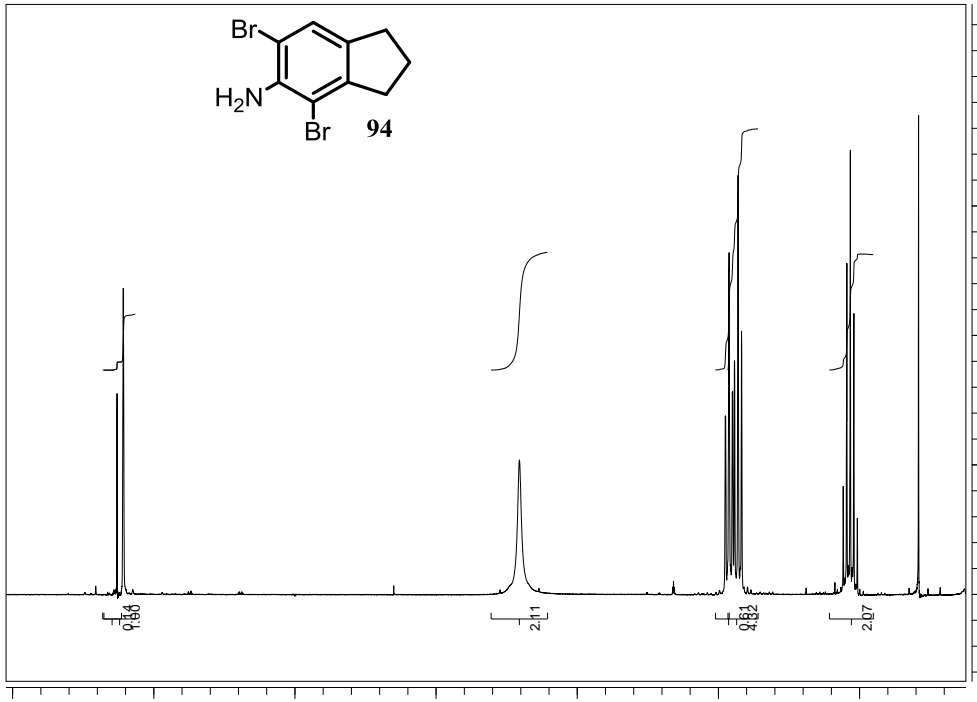
#### 4.1.1. 5-Amin-4,6-dibromindan (94) bileşiminin sentezi



Şekil 4.1. 5-Amin-4,6-dibromindan (94) sentezi

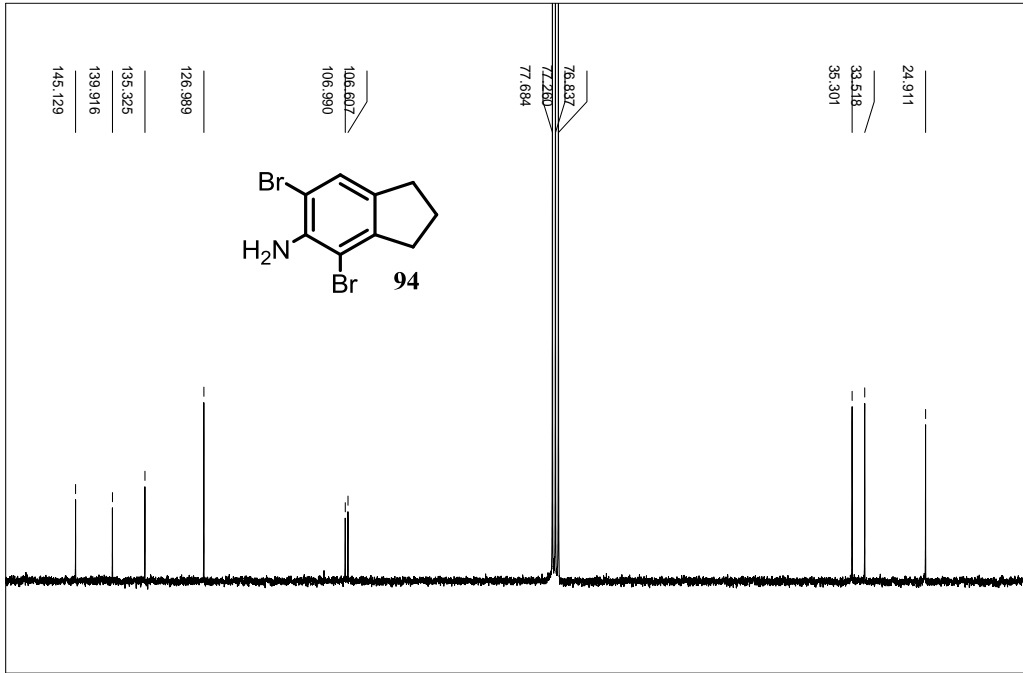
Alüminyum folyo ile sarılı çift boyunlu dibi yuvarlak bir balona (50 mL) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL) içerisinde 5-aminoindan (1) (0,27 g, 2 mmol), NBS (0.71g, 4 mmol), SiO<sub>2</sub> ve NaClO<sub>4</sub> (0,2 g) ilave edildi. Manyetik karıştırıcı oda sıcaklığında (25°C) karıştırılmaya tabi tutuldu. Belirli periyotlarla TLC incelemesi yapıldı. Toplam iki gün sonunda başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Oda sıcaklığındaki reaksiyon çözeltisi adi süzgeç kağıdı ile süzülerek süksinimidin uzaklaştırılması sağlandı. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Silikajel (20 g, silikajel 60, 70-230 mesh) ile ileri saflaştırma işlemine tabi tutuldu. Beyaz kristalimsi madde metilen klorür (5 mL) ile oda sıcaklığında bekletilmek suretiyle yeniden kristallendirildi. Beyaz iğnemsiz kristaller elde edildi (0,44 g, %76, EN: 220°C). Dibrom 94 bileşiminin spektroskopik incelemeleri yapıldı. Literatürdeki sonuçlarla karşılaştırıldı. (Schering Corporation Patent No: WO2008/82484 A1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 2,06-2,09 (m, 2H), 2,90-2,92 (m, 4H), 7,22-7,26 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 145,1, 140,0, 135,3, 127,0, 107,0, 106,6, 35,3, 33,5, 24,9.



Şekil 4.2. 5-Amin-4,6-dibromindan (94)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumuna (Şekil 4.2) bakıldığında kimyasal kayma değerleri farklı dört adet sinyal grubu görülmektedir. Bu sinyal grubunun integrasyon oranları incelendiğinde yapıda dokuz hidrojen olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuç yapı ile uyum halindedir. Yukarı alanda integrasyonu iki ve dört hidrojene tekabül eden sinyaller siklopentan halkasındaki protonlara aittir. Kimyasal kayma değeri 2.0-2.12 ppm arasında görülen sinyaller benzilik karbonun protonlarına ait olduğu anlaşılmaktadır. Bu bölgede görülen multipler yarılmalarda, benzilik hidrojenlerin kimyasal kayma değerlerinin birbirine yakın olup geminal ve visinal etkileşme yaptığı görülmektedir. Her iki benzilik protonlar ( $-\text{CH}_2$ ) AA'BB' sistemi vermekte olduğu düşünülmektedir. Kimyasal kayma değeri 4,40 ppm de olan geniş singlet ise amin hidrojenlere ait olduğu anlaşılmaktadır. Aromatik bölgedeki singletin integrasyon oranının bir hidrojene ait olması  $-\text{NH}_2$  nin *orto* pozisyonlarına iki bromun bağlı olduğunu göstermektedir.

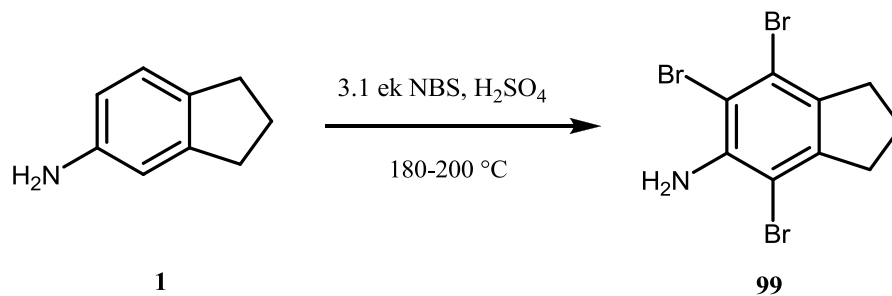


Şekil 4.3. 5-amin-4,6-dibromindanın (94)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Bileşik 94'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda dokuz adet sinyal görülmektedir (Şekil 4.3). Sinyallerden üç tanesi alifatik (24.91, 33.52 ve 35.30 ppm) bölgededir. Aromatik bölgedeki altı sinyalden (106,61; 106,99; 126,99; 135,33; 139,92 ve 145,13 ppm) bir tanesi (126,99 ppm) CH karbonuna ait olduğu anlaşılmaktadır. Bu da aromatik halkaya iki adet bromun bağlı olduğunu göstermektedir. Sonuçların yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir.

#### 4.1.2. 5-Amin-4,6,7-tribromindan (99) bileşiğinin sentezi

Optimum iyonik şartlarda brominasyon yapmak için 5-Aİ sülfürik asit içerisinde NBS ile reaksiyona tabi tutuldu. Ana ürün dibrom 94 bileşiği ile birlikte ikinci ürün olarak tribromindan (99) izole edildi.



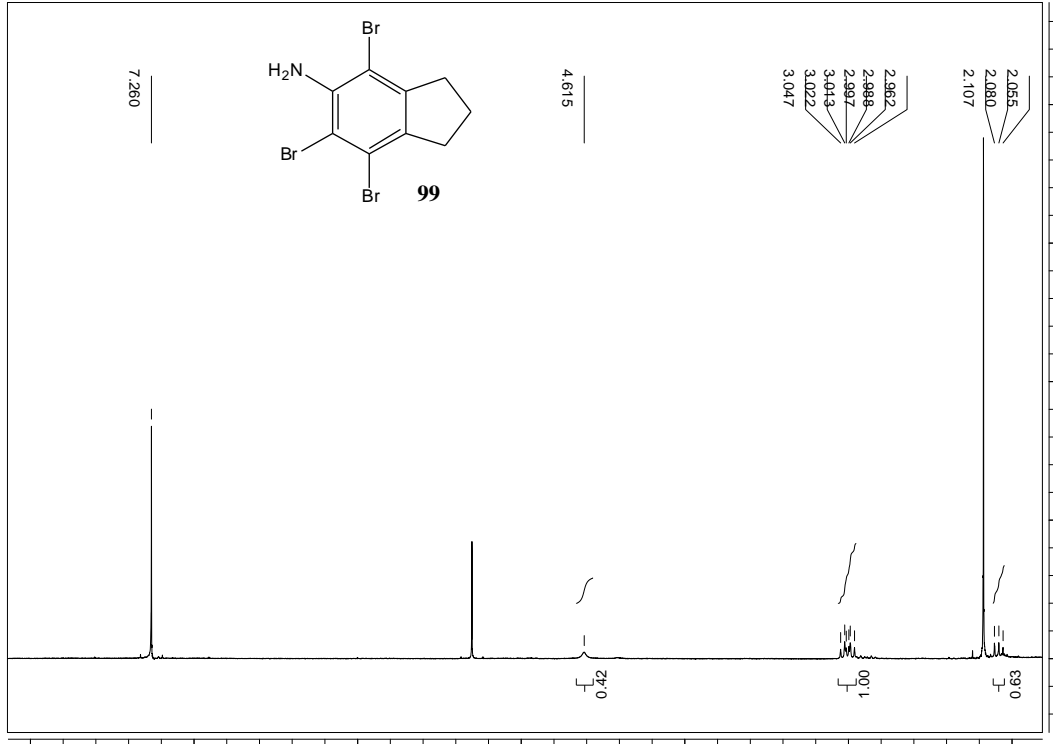
Şekil 4.4. 4,6,7-Tribromo-5-aminoindanın (99) sentez şeması

Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (25 mL) konsantre  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 mL) içerisinde 5-aminoindan (0.2 g, 1.5 mmol) bir magnet yardımıyla çözüldü. Daha sonra NBS (0.8 g, 4.5 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun sıcaklığı 180-200 °C arasına getirildi. Reaksiyona üç gün boyunca devam edildi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon balonuna saf su (25 mL) ilave edildi. Etilasetatla (3x40 mL) ekstrakte edildi. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Siyah renkli katımsı madde elde edildi. Yaklaşık 32 g silikajel (silikajel 60, 70 -230 mesh) ile kolon işlemine tabii tutuldu. Kolon 3:1, hekzan:metilenklorür karışımıyla yürütüldü. 15 mL lik 10 fraksiyon toplandı. 2. ve 3. fraksiyonlardan 4,6,7-tribrom-5-aminoindan ve 4-10 arası fraksiyondan 4,6-dibrom-5-aminoindan temiz beyaz kristaller olarak elde edildi.

5-Amin-4,6,7-tribromindan (99)  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  2,96-3,05 (2H, m), 2,07-2,11 (4H, m).

Bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuna (Şekil 4.5) bakıldığında kimyasal kayma değerleri farklı 2 adet sinyal grubu görülmektedir. Bu sinyallerin alifatik bölgedeki protonlara ait olduğu kimyasal kayma değerlerinden anlaşılmaktadır. Sonuç olarak bromun aromatik halkaya tamamen bağlandığı anlaşılmaktadır. Kimyasal kayma değeri 4,62 ppm de olan geniş singlet ise amin grubu hidrojenlerine ait olduğu kabul edildi.

Bileşik 99 çok düşük verimle elde edildiği için başta  $^{13}\text{C}$  NMR analizi olmak üzere diğer spektroskopik ölçümler alınamamıştır. Çalışmalarımıza devam edilmektedir.



Şekil 4.5. 3,4,6-Tribromo-5-aminoindan (99)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

#### 4.1.3. 5-Aminoindan ile yapılan brominasyon çalışmalarına genel bir bakış

Reaksiyon şartlarını değiştirerek mekanizmanın iyonik ya da radikalik olarak gerçekleşmesi sağlanabilmektedir. Polar çözücülerde, karanlıkta, tuz, silikajel ve düşük sıcaklıkta iyonik şartlar elde edilmektedir. Apolar çözücülerde, ışıktaki, yüksek sıcaklıkta ve radikal başlatıcı eşliğinde radikalik mekanizma hakim olmaktadır. Benzen çekirdeği içeren bileşiklerde radikalik bromlama yan zincir reaksiyonu olarak gerçekleşirken iyonik şartlarda katılmalar benzen çekirdeği üzerinde yürümektedir.

5-Aminoindanda (1) amino grubu benzen halkasını aktive ederek ikinci ve üçüncü sübstitüentin benzene katılmasını teşvik etmektedir. İyonik mekanizma ile ilerleyen reaksiyonlarda bromlar buraya bağlanmaktadır. Ancak bileşik (1) de asidik benzilik hidrojenler olduğu beklenmektedir. Bu hidrojenlerin radikalik şartlarda bromla yer değiştirmesi beklenir. Bu çalışmada optimum radikalik ve iyonik şartlar elde edilerek 5-aminoindanın (1) farklı pozisyonlarına brom bağlanmasına çalışıldı ve bir dizi reaksiyonlar yapıldı (Tablo 4.1). Bu tablodan da anlaşılacağı gibi radikalik şartların

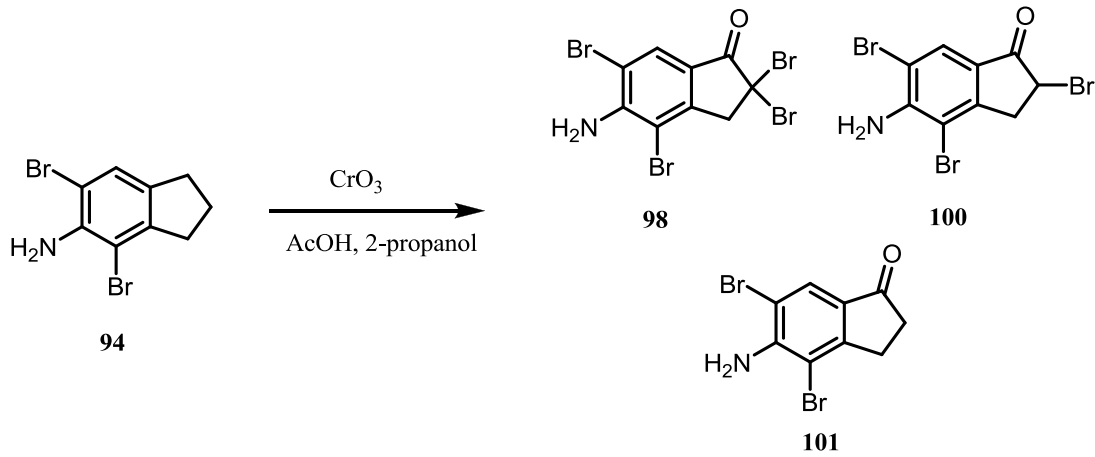


hemen hemen hepsinde hiçbir ürün izole edilemedi. İyonik şartlar oluşturularak yapılan çalışmalarda dibromından 94 bileşiği %50-%75 arasındaki verimlerle elde edildi. En iyi sonucun silikajel ve tuz eşliğinde NBS ile alındığı belirlendi (Tablo 4.1. Sıra no:2)

Tablo 4.1: 5-Amin-4,6-Dibromindan bileşiğinin sentez şeması

| Sıra No | Kullanılan reaktifler   | Ürün Miktarı |
|---------|---|--------------|
| 1       | 2,1 ek NBS, CHCl <sub>3</sub> , 2 saat, RT, hv (250 W)                                | %70          |
| 2       | 2,1 ek NBS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, Silikajel-NaClO <sub>4</sub> , 2gün | %75          |
| 3       | 5 ek NBS, CHCl <sub>3</sub> , 5 saat, RT, hv (250 W)                                  | -            |
| 4       | 5 ek NBS, CCl <sub>4</sub> , 5 saat, RT, hv (250 W)                                   | -            |
| 5       | 5 ek Br <sub>2</sub> , CCl <sub>4</sub> , 2,5 saat, RT, hv (650 W)                    | -            |
| 6       | 1 ek NBS, CCl <sub>4</sub> , 1 saat, RT, hv (650 W)                                   | -            |
| 7       | 2 ek NBS, AcOH, NaClO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 4 gün, RT       | %52          |
| 8       | 2 ek NBS, MeOH, RT NaClO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 4 gün        | %69          |
| 9       | 2 ek NBS, TFAcOH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 5gün                              | %69          |

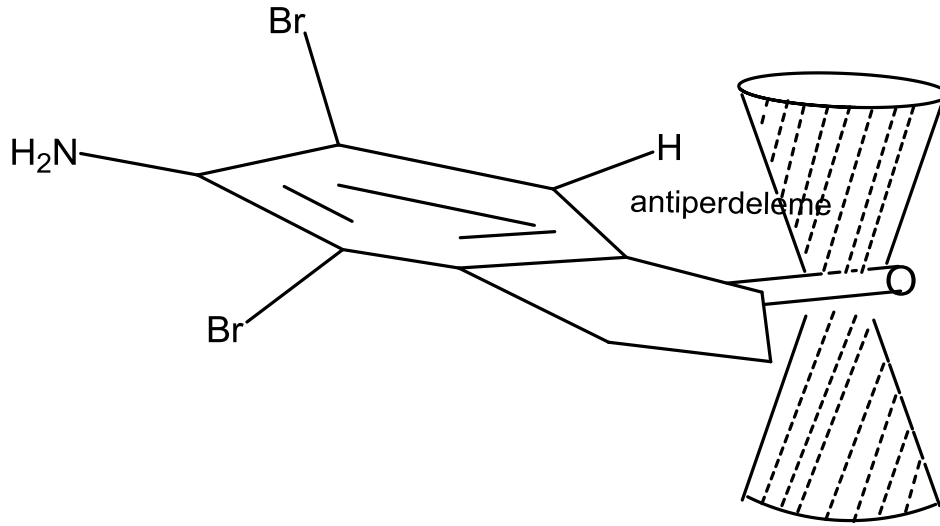
#### 4.2. 5-Amin-4,6-Dibromindanın Oksidasyonu



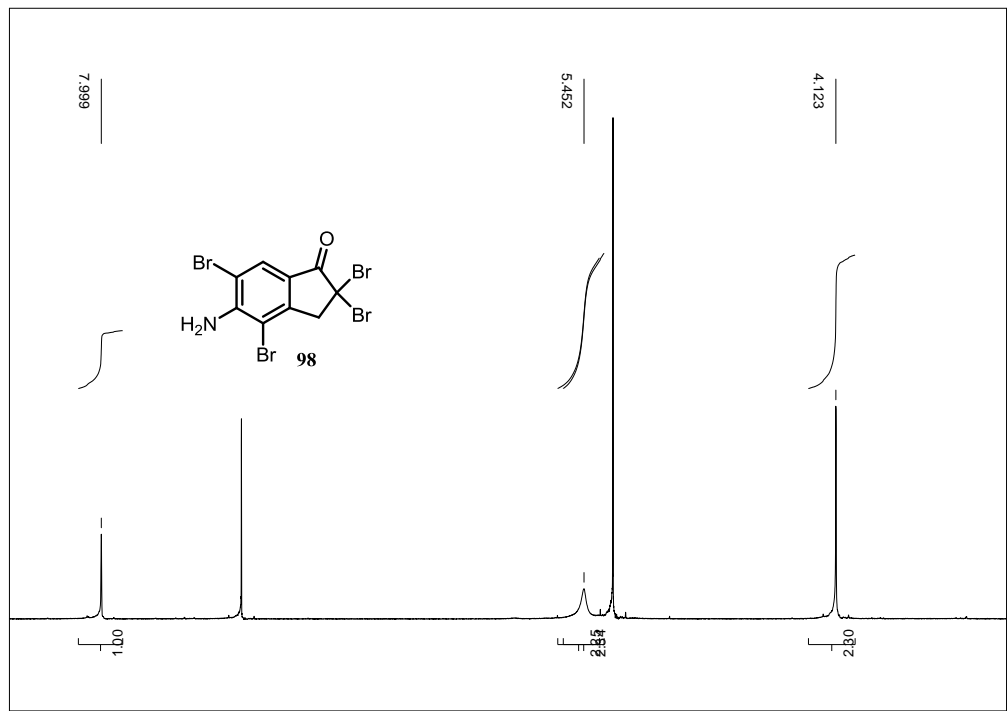
Şekil 4.6. 5-Amin-4,6-dibromindan (94) bileşiğinin oksidasyonu

Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (25 mL) glasiyel asetik asit (7 mL) içerisinde 4,6-Dibromo-5-aminoindan (0.58 g, 2 mmol) karışımının sıcaklığı 55 °C ye getirildi. Sulu glasiyel asetik asit (7mL; 1:1 v/v) içinde CrO<sub>3</sub> (1.2g, 12.0 mmol) in bir çözeltisi damla damla reaksiyon balonuna 15 dakika süre içerisinde eklendi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 45 dakika süre içinde karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutuldu ve reaksiyon karışımına 4 mL izopropanol eklendi. Karışım bu sıcaklıkta 10 dakika süreyle tekrar karıştırıldı ve çözücü roteri evaporatörde uzaklaştırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra balonun etrafında oluşan siyah katı, su ve spatül yardımıyla çözülmeye çalışıldı. Çözünmeyen katı kısım 50 mL su ve 150 ml etilasetat ile çözülmeye devam edildi ve kırmızı siyah karışımı bir renk gözlemlendi. Sulu tabaka etilasetatla (2x40 mL) ekstrakte edildi. Ekstrakt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü rotari evaporatörde uçuruldu. Oluşan katı kısmın TLC incelemesi sonucu 3 ürün olduğu anlaşıldı. Bu nedenle orta boy bir kolon ile 32 g silikajel kullanarak (silikajel 60, 70-230 mesh) 1:1 metilen klorür:hekzan karışımıyla üç ürün ayrıldı. İlk 3 fraksiyonda 98 bileşiği (0.05g, %5.4), 5-11 arası fraksiyon 100 bileşiği (0.03g, %4.92), 12-20 arası fraksiyonda da indanon (101) (0.08g, %10.4) ayrıldı. Üç üründe metilenklorür-hekzan ile kristallendirildi. 98 ve 100 bileşikleri sarı kristaller oluştururken 5-amin-4,6-dibromindanon (101) beyaz kristaller oluşturdu.

5-Amin-2,2,4,6-tetrabromindanon (98) , EN:180,3 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,99 (1H, s), 4,12 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 149,07; 148,39; 130,26; 120,44; 109,67; 103,72; 56,32; 53,70; 53,63.



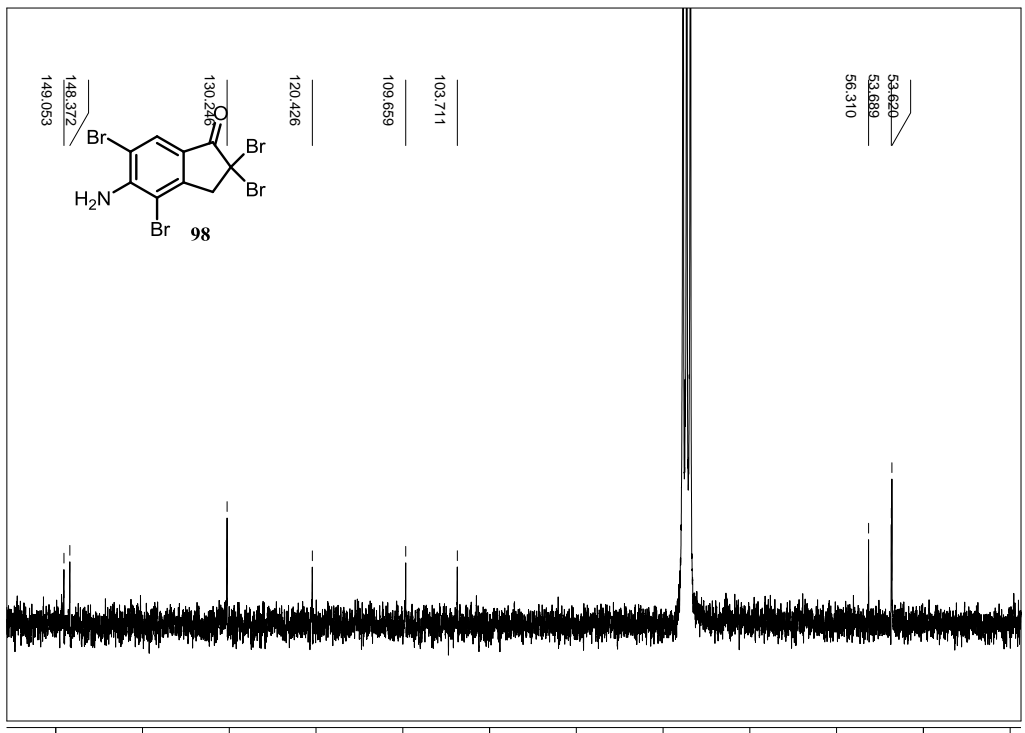
Şekil 4.7. 5-Amin-4,6-dibromindanon bileşiğinin anti perdeleme halinin gösterilmesi



Şekil 4.8. 5-Amin-2,2,4,6-tetrabromindanon (98)  $^1\text{H NMR}$  spektrumu

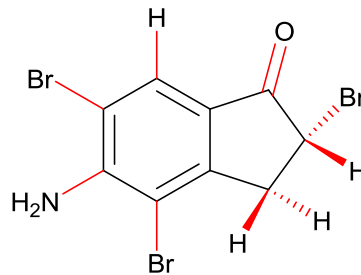
Detaylı bir şekilde yapılan kolon kromatografisinde ilk izole edilen tetrabromoindanon (98) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 3 farklı bölgede 3 adet sinyal görüldü (Şekil 4.8). Yukarı alanda görülen ve integrasyonu iki adet protona tekabül eden singlet benzilik protonlarına ait olduğu anlaşıldı. Yine integrasyonu iki adet protona işaret eden 5,45 ppm deki geniş singlet  $\text{NH}_2$  protonlarına ait olduğu düşünüldü. Aromatik bölgede ise bir hidrojene ait singlet görüldü. Singletin kimyasal kayma değeri klasik aromatik bölgesinden daha aşağı alanda (7.99 ppm) rezonans olması aromatik protonunun, karbonil grubunun antiperdeleme bölgesinde olmasından kaynaklandığı düşünüldü (Şekil 4.7).

5-Amin-2,2,4,6-tetrabromindanon (98) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda beklenildiği gibi 9 sinyal görüldü. Bunlardan 3 tanesi (56,32; 53,70; 53,63) alifatik bölgeye ait sinyallerdi. Başlangıç ürününün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum değerleriyle karşılaştırıldığında 98 bileşiğinde karbonil grubu ve karbonunda beklenen bölgede rezonans olduğu görüldü. Aromatik bölgede tamamı kuaterner olan 5 adet sinyal gözlemlendi. Bununla yapı ile uyumlu olduğu anlaşıldı.



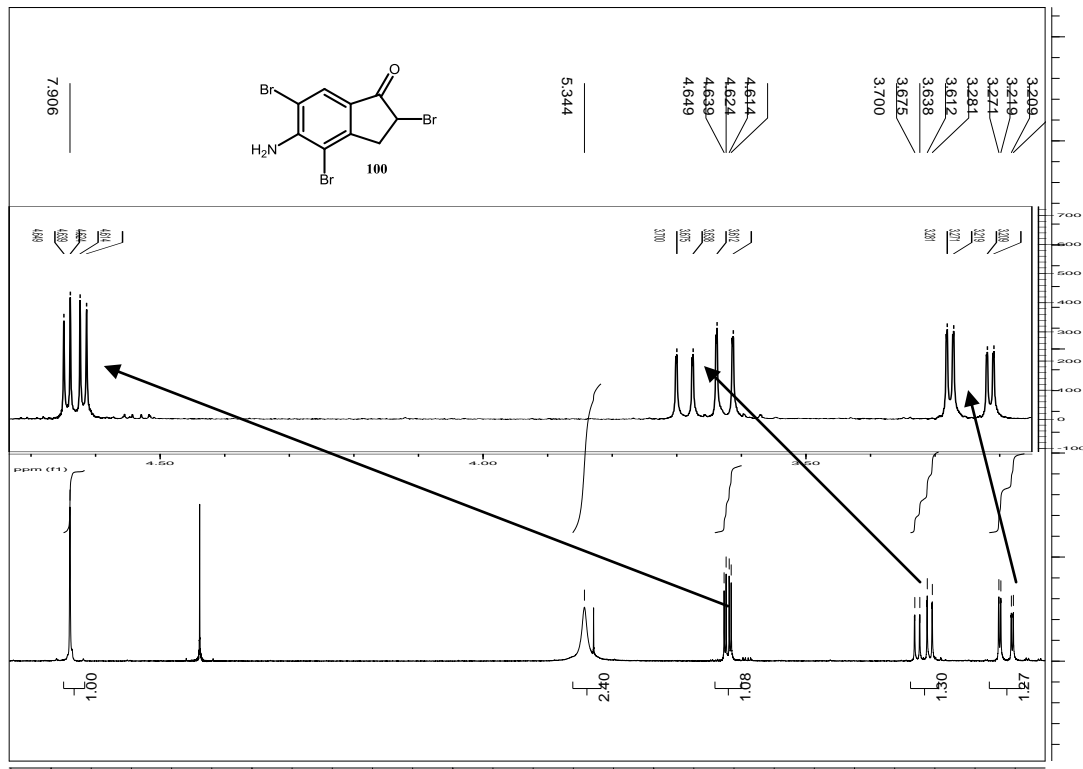
Şekil 4.9. 5-Amin-2,2,4,6-tetrabromindanon (98)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

5-Amin-2,4,6-tribromindanon (100) , en:194,7°C;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,91 (1H, s), 4,61-4,65 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 3,21-3,29 (1H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 196,26; 152,28; 148,26; 128,87; 125,60; 109,36; 104,61; 44,05; 39,38.

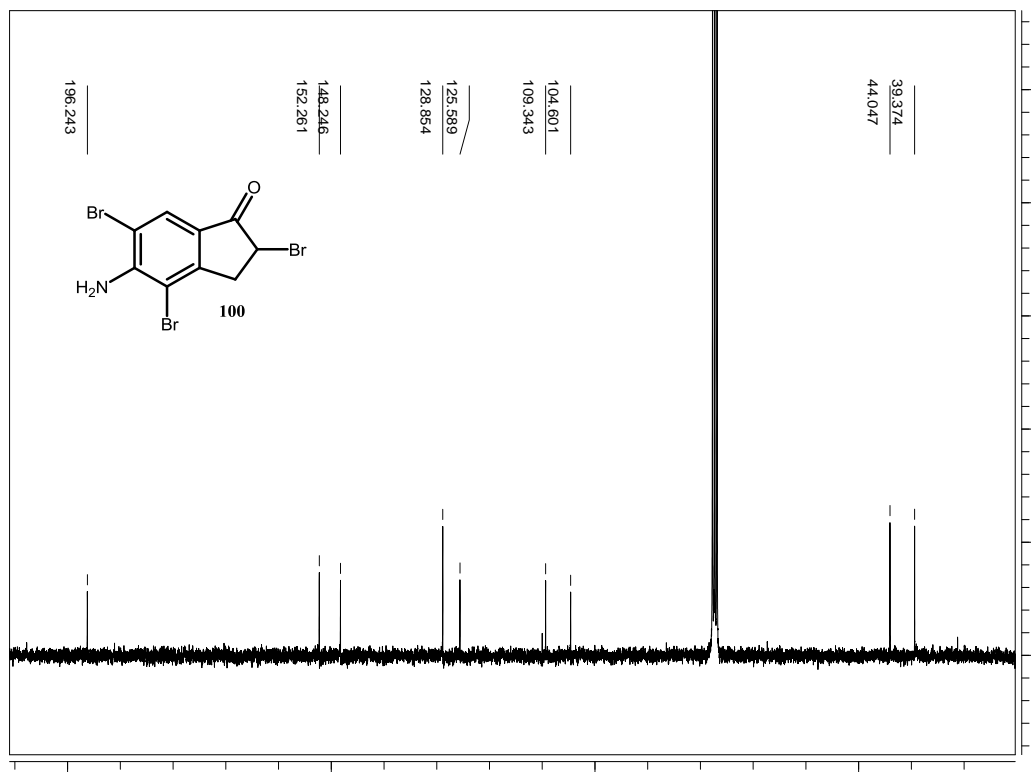


Tribromindanonun (100)  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda aromatik bölgede (7,91 ppm) singlet görüldü. Singletin karbonil grubunun etkisiyle yaklaşık 1 ppm aşağı alanda rezonans olduğu anlaşıldı. Alifatik bölgede üç farklı sinyal grubu gözlemlendi. Herbirinin integrasyonunun birer hidrojen tekabül etmesiyle alifatik bölgede üç hidrojen olduğu anlaşıldı. Yarımalmalara bakıldığında XAB sistemi olduğu anlaşıldı. Bromun bağlı olduğu karbona bağlı hidrojen ( $\text{H}_2$ )  $\text{H}_{3\text{A}}$  ve  $\text{H}_{3\text{B}}$  ile ayrı ayrı etkileşmekte olup dubletin dubletini verdiği anlaşıldı (dd,  $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_{3\text{A}}}=7.5$ ,  $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_{3\text{B}}}=3$  Hz). Benzilik karbondaki hidrojenler ( $\text{H}_{3\text{A}}$  ve  $\text{H}_{3\text{B}}$ ) birbirleriyle iki bağ üzerinde geminal etkileşme yaptığı yarımalmaların etkileşme sabitlerinden anlaşıldı. Ayrıca,  $\text{H}_{3\text{A}}$  ve  $\text{H}_{3\text{B}}$  visinal olarak  $\text{H}_2$  ile de etkileştiği görüldü (dd,  $^2\text{J}_{\text{H}_{3\text{A}}\text{H}_{3\text{B}}}=18.6$ , Hz;  $\text{J}_{\text{H}_{3\text{A}}\text{H}_2}=7.5$  Hz,  $\text{J}_{\text{H}_{3\text{B}}\text{H}_2}=3$  Hz).

5-Amin-2,4,6-tribromindanon (100)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna bakıldığında 9 adet sinyal grubu görülmektedir. 44,05; 39,38 ppm de görülen sinyaller alifatik bölgeye ait olduğu anlaşıldı. Diğer altı sinyalinde aromatik bölge de vermesi yapının doğruluğunu kanıtladı.

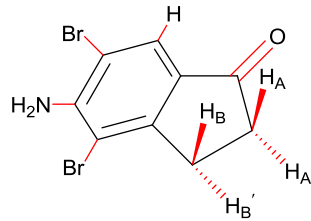


Şekil 4.10. 5-Amin-2,4,6-tribromindanon (100)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



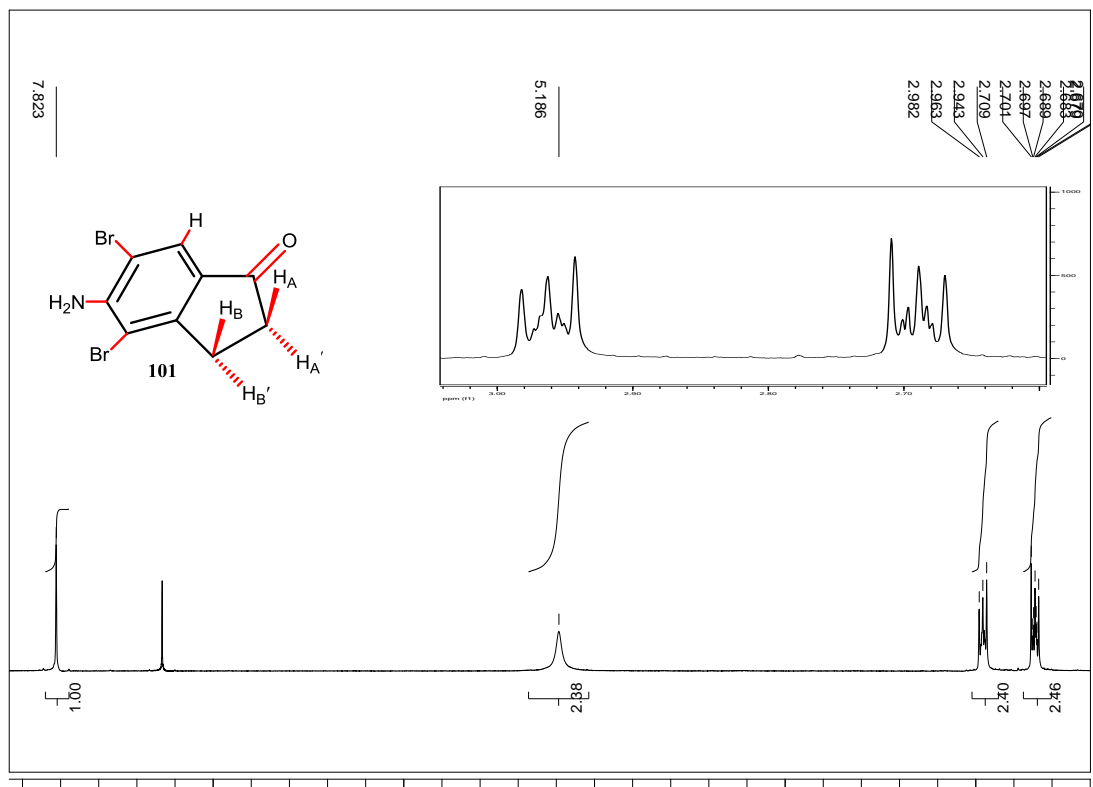
Şekil 4.11. 5-Amin-2,4,6-tribromindanon (100)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

5-Amin-4,6-tetrabromindanon (101) , en: 215,9;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,82 (1H, s), 2,97-2,94 (4H, m), 2,71-2,67 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 203,57; 156,03; 147,08; 129,43; 127,52; 108,72; 105,51; 36,51; 27,47.

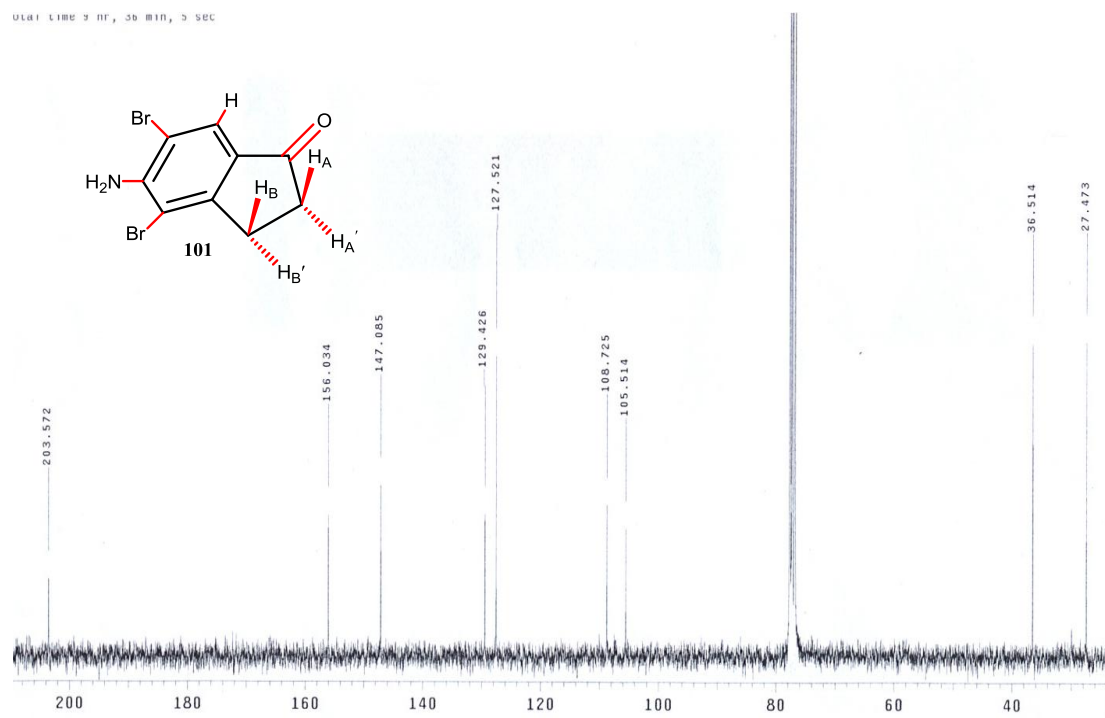


5-Amin-4,6-tetrabromindanon (101) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde metilen protonlarının AA'BB' sistemi olarak rezonans olduğunu anlaşılmıştır. Başlangıç maddesi olan 94 bileşiğinin metilen protonlarının vermiş olduğu sinyallere göre 100 bileşiğinin metilen protonlarının sinyalleri daha aşağı alana kaydığı gözlemlendi. Oksidasyonun başarıyla gerçekleştiğini proton nmr verilerinden anlaşıldı. İndanonun metilen protonları 2,70 ve 3,0 ppm civarında rezonans olmaktadır. Sinyaller genişletildiği zaman aşağı alandaki sinyal geniş bir triplet görünümünde iken, yukarı alanda bulunan sinyal ise daha fazla yarıldığı gözlemlendi. Geniş triplet görünümünde olan sinyal grubu aromatik halkaya komşu metilen protonlarına ait iken integrasyonu iki adet protona gösteren 5,2 ppm deki geniş singletin  $\text{NH}_2$  protonlarına ait olduğu düşünüldü. Aromatik bölgede ise bir hidrojene ait singlet gözlemlendi.

Bileşik 101'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda dokuz adet sinyal gözlemlendi (Şekil 4.13). Sinyallerden iki tanesi (36,51 ve 27,47) alifatik bölgedeki metilen karbonlarına ve aromatik bölgedeki altı sinyalden (203,57; 156,03; 147,08; 127,52; 108,72; 105,51 ppm) bir tanesi (127,52 ppm) CH karbonuna ait olduğu anlaşılmaktadır. Oksidasyonun gerçekleştiği, başlangıç ürünü olan 94 bileşiğinin alifatik bölgesindeki bir karbon sinyalinin kaybolmasıyla anlaşıldı. Sonuçlar yapıyı doğrular niteliktedir.



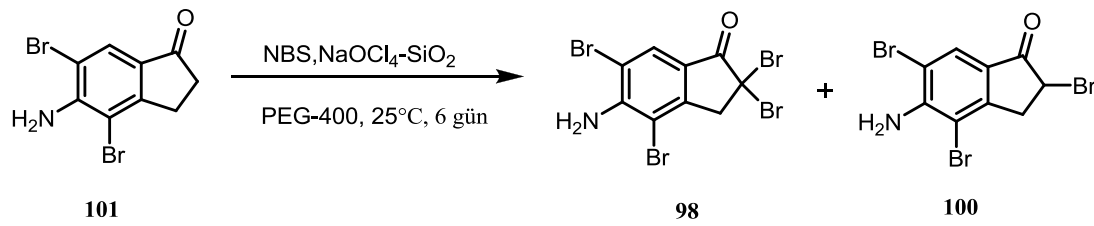
Şekil 4.12. 5-Amin-4,6-dibromindanon (101)  $^1H$  NMR spektrumu



Şekil 4.13. 5-Amin-4,6-dibromindanon (101)  $^{13}C$  NMR spektrumu



### 4.3. $\alpha$ -Dibromo-5-Amin-4,6-Dibromindanon Sentez Çalışması

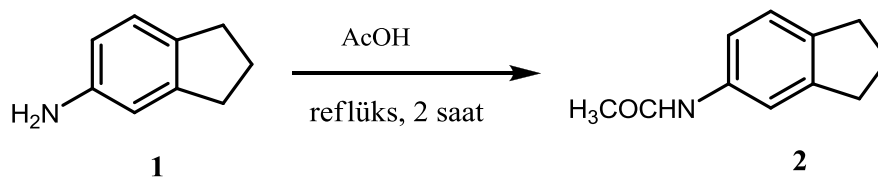


Şekil 4.14. 5-Amin- 4,6-dibromindanonun iyonik şartlarda brominasyonu

Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (25 mL) PEG-400 çözücüsü (2g) içerisinde 5-amin-4,6-dibromindanon (0.3 g, 1mmol), NBS (3 mmol, 0.53 g) ve SiO<sub>2</sub> bulamacı oda sıcaklığında 6 gün boyunca manyetik karıştırıcıda etkin bir şekilde karıştırıldı. PEG-400 çözücüsünün yoğunluğundan dolayı reaksiyonun TLC ile takibi yapılamadı. Karıştırma işlemine son verildikten sonra saf su (20 mL) ilave edildi. Eterle (3x60 mL) ekstrakte edilerek maddenin organik faza alınması sağlandı. Çözücü oda sıcaklığında rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Katımsı madde metilen klorürle yıkandı ve beyaz kristaller elde edildi. TLC incelemesi sonucu kristallerin 2 ürün karışımı olduğu anlaşıldı. Küçük silikajel kolonu ile tetrabrom 98 (0.06g, %13) ve tribrom 99 bileşiği (0.07, %18) verimle izole edildi.

### 4.4. 5-Aminoindanın Açılma Reaksiyonu

Asetamit grubu amin grubuna göre daha az aktifleştirici olduğu için amin grubu açillendirildi.



Şekil 4.15. 5-Asetoaminoindan (2)' in sentez şeması

Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (25 mL) glasiyel asetik asit (10 mL) içerisinde 5-aminoindan (0.39 g, 3 mmol) çözüldü. İki saat boyunca reflüks edildi. Reaksiyon

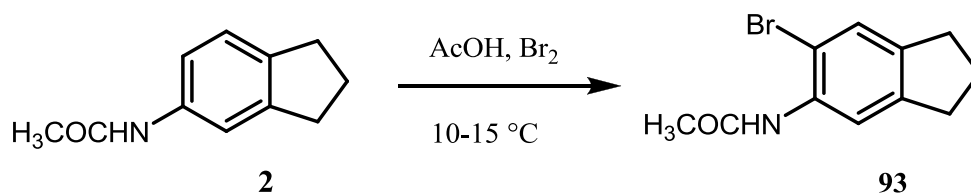
balonu soğutulduktan sonra içerisine saf su (20 mL) ilave edildi ve 25 mL metilen klorürle organik faza çekildi. Tekrar organik faz üzerine  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  çözeltisi eklendi ve metilen klorürle (2x25 mL) ekstrakte edilerek maddenin organik faza alınması sağlandı. Çözücü oda sıcaklığında rotari evaporatörde uzaklaştırıldı ve beyaz katı madde oluştu. Madde hekzan-metilen klorür karışımıyla kristallendirildi. Beyaz iğnemsî kristaller elde edildi (0.51g, %98). Elde edilen maddenin hem  $^1\text{H-NMR}$  hem de  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları ve erime noktası literatürdeki sonuçlarla karşılaştırıldı.

5-Asetaminoindan (2), erime noktası: 99-101°C,  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,43-7,38 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,12 (s, 2H), 2,88 (q, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (q, 2H).

Tablo 4.2. 5-Asetaminoindan (2) bileşiğinin sentez şeması

| Sıra No | Kullanılan Reaktifler                                 | Ürün miktarı |
|---------|---|--------------|
| 1       | $\text{Ac}_2\text{O}$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT | %80          |
| 2       | $\text{AcOH}$ , reflüks, 2 saat                       | %98          |
| 3       | $\text{AcOH}$ , hv (250 W), 6 saat                    | %66          |

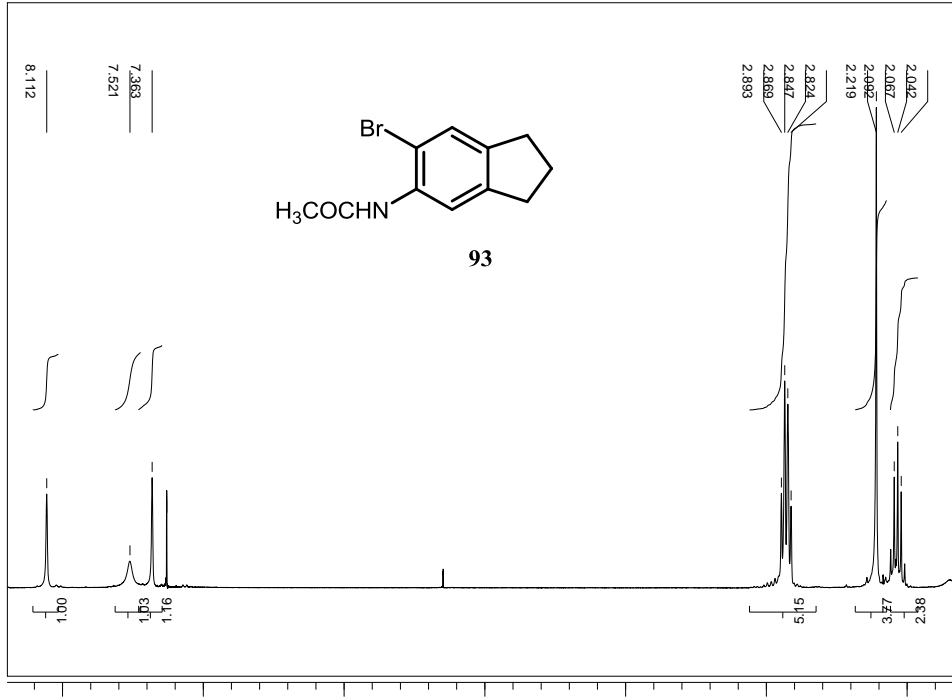
#### 4.5. 5-Asetaminoindan Bileşiğinin Brominasyonu



Şekil 4.16. 5-Asetamin-6-bromindan (93) sentez şeması

Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (25mL) glasiyel asetik asit (10mL) içerisinde 5-asetaminoindan (0.53 g, 3 mmol) çözüldü. Reaksiyon karışımı karıştırılmaya başlandı. Glasiyel asetik asit (2 mL) içerisinde Br<sub>2</sub> (0.59 g, 3.7 mmol) basınç dengeli damlatma hunisine konuldu ve 8 dk içerisinde sıcaklık 10-15 °C iken reaksiyon balonuna eklendi. Br<sub>2</sub> çözeltisi eklenildikten bir saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımının üzerine saf su (50 mL) eklendi. Çökelti oluştu ve süzüldü. Oluşan beyaz katı saf su (100 mL) ile yıkandı. Beyaz katı etüvde (80 °C) 20 dk kurutuldu. 93 bileşiği (0.62g, %81) elde edildi.. Elde edilen maddenin hem <sup>1</sup>H-NMR hem de <sup>13</sup>C-NMR spektrumları literatürde (Merck Frosst Canada Inc. Patent: US5604260 A1, 1997) önerilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Saf olarak izole edilen bileşiğin 5-asetamin-6-bromindan (93) olduğu belirlendi.

5-Asetamin-6-bromindan (93), erime noktası: 138°C, <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,14 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,38 (1H, s), 2,88 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,08 (2H,m).

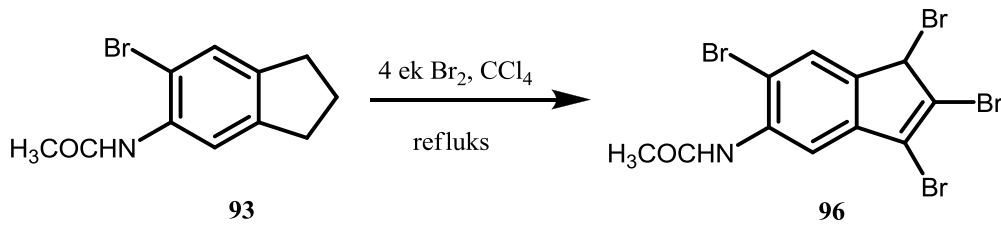


Şekil 4.17. 5-Asetamin-6-bromindan (93) <sup>1</sup>H NMR spektrumu

Tablo 4.3. 5-Asetamin-6-bromindan (93) bileşiminin sentez şeması

| Sıra No | Kullanılan Reaktifler   | Ürün miktarı |
|---------|---|--------------|
| 1       | 2 ek NBS, CCl <sub>4</sub> , reflüks, 1 saat 30 dk  | %60          |
| 2       | 3 ek NBS, SiO <sub>2</sub> , NaClO <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 5 gün | %37          |
| 3       | AcOH, Br <sub>2</sub> , 10-15 °C , 8 dk   | %81          |
| 4       | 2.25 ek Br <sub>2</sub> , CCl <sub>4</sub> , reflüks, 1 saat                              | -            |
| 5       | 1.5 ek Br <sub>2</sub> , CCl <sub>4</sub> , hv (250W), 40 dk                              | -            |
| 6       | 2 ek NBS, CCl <sub>4</sub> , hv (250W), 25 dk   | -            |
| 7       | 2 ek NBS, CCl <sub>4</sub> , hv (650W), 2 saat  | -            |

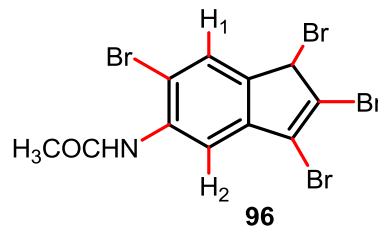
#### 4.6. 5-Asetamin-6-bromindanın Brominasyonu



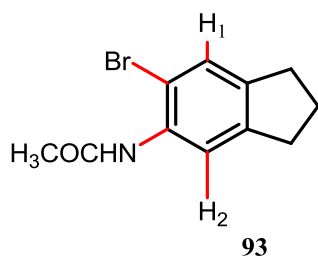
Şekil 4.18. 5-Asetamin-1,2,3,6-tetrabrominden sentez şeması.

Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (100 mL) CCl<sub>4</sub> (25mL) içerisinde 6-bromo-5-asetaminoindan (0.25 g, 1 mmol) çözüldü. Reaksiyon karışımı karıştırılmaya başlandı. CCl<sub>4</sub> (25 mL) içerisinde Br<sub>2</sub> (0.64 g, 4.0 mmol) basınç dengeli damlatma hunisine konuldu. Reaksiyon karışımı reflüks olmaya başladığında brom çözeltisi damla damla 2 saat 30 dk içerisinde verilmeye başlandı. Brom çözeltisi tamamen verildikten 15 dk sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü rotari evaporatörde uçuruldu. Elde edilen madde temizlendi ve sarı-kahverengi kristaller

(0.12 g, % 24.5) elde edildi. EN: 220°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,56 (1H, s), 7,49 (1H, s), 5,42 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 168,57; 142,53; 136,78; 135,55; 128,51; 124,56; 124,20; 118,87; 113,90; 49,44; 25,26.



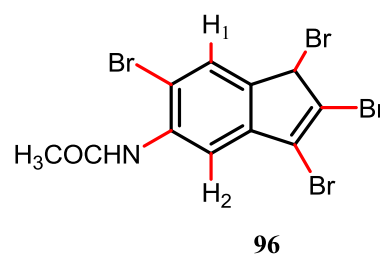
5-Asetamin-1,2,3,6-tetrabromindenin (96)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (Şekil 4.19) 3.74 ppm'de asetata bağlı metil grubu singlet olarak rezonans olmaktadır. 5.42 ppm deki singlet olarak görülen sinyal benzil karbonuna ait olduğu anlaşıldı. Spektrumda aromatik bölge ve 5,42 ppm deki hidrojenlerin integrasyonları birbirine eşit ve birer hidrojene tekabül etmesi yapı ile uyumlu olduğunu gösterdi.



$^1\text{H NMR}$  (ppm)

$$\text{H}_1 = 8.11$$

$$\text{H}_2 = 7.36$$

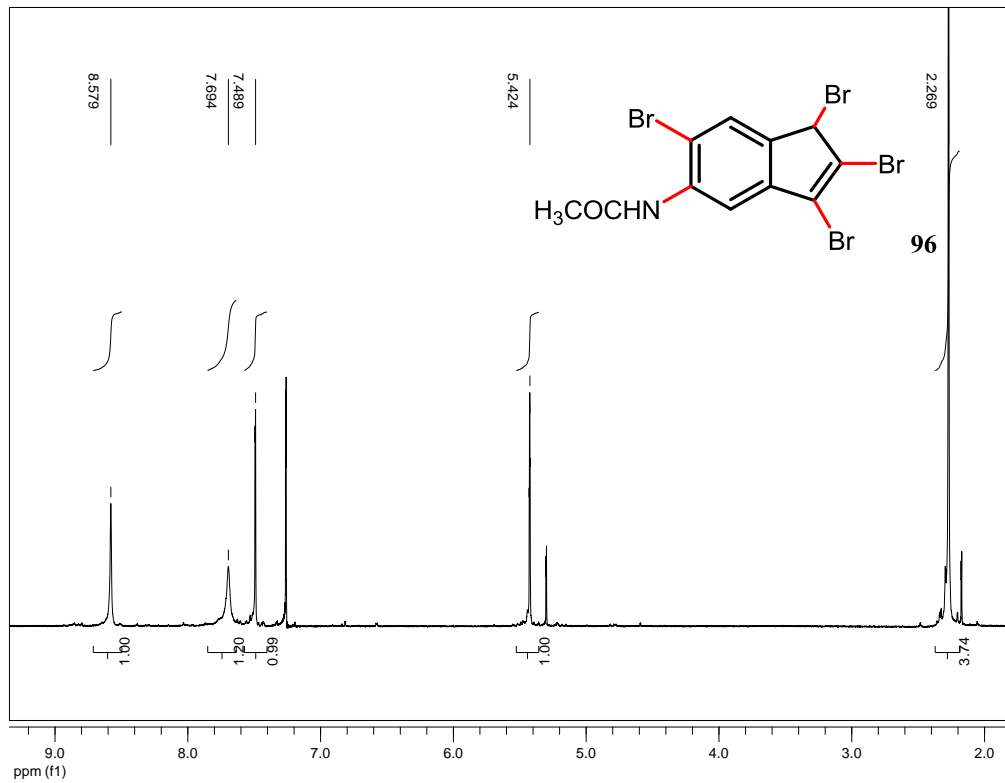


$^1\text{H NMR}$  (ppm)

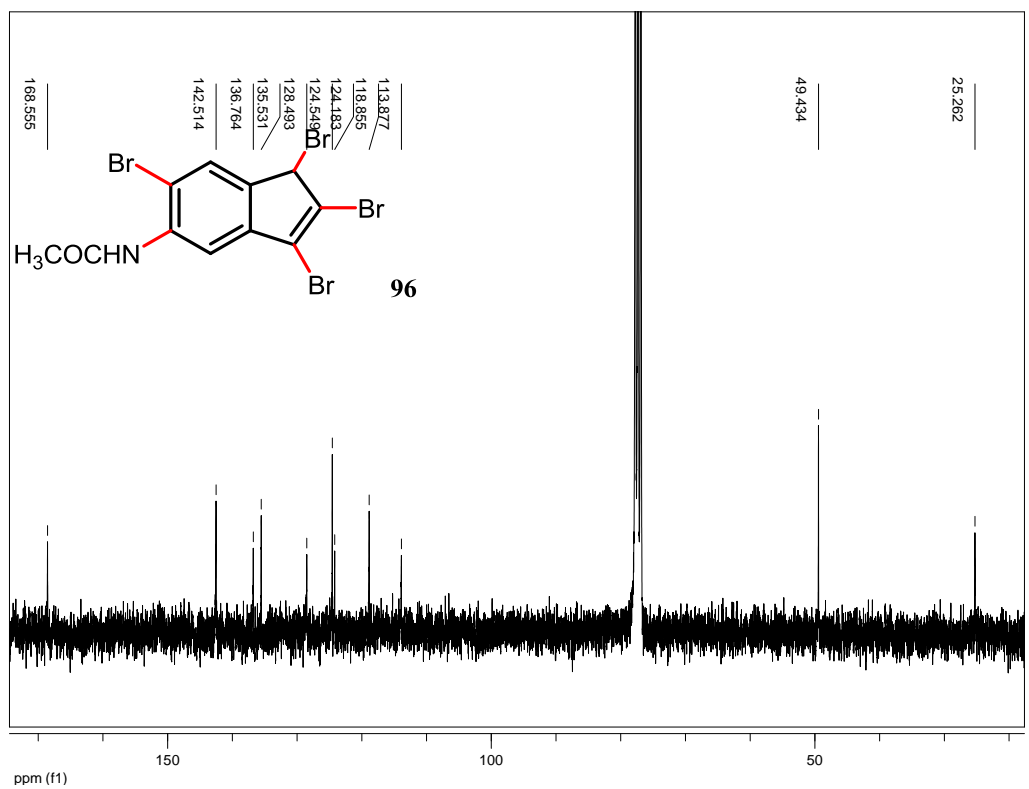
$$\text{H}_1 = 8.58$$

$$\text{H}_2 = 7.49$$

1,2,3,6-Tetrabromo-5-amino-2H-indenin (96)  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde aromatik bölgede toplam 8 adet sinyalin görülmesi beşli halkada bir çift bağ olduğunu göstermektedir. Aromatik bölgede görülen 25,3 ppm deki sinyalin asetamit grubuna bağlı metil karbonuna ve 49,43 ppm'deki sinyalde benzilik karbona ait olduğu anlaşıldı.

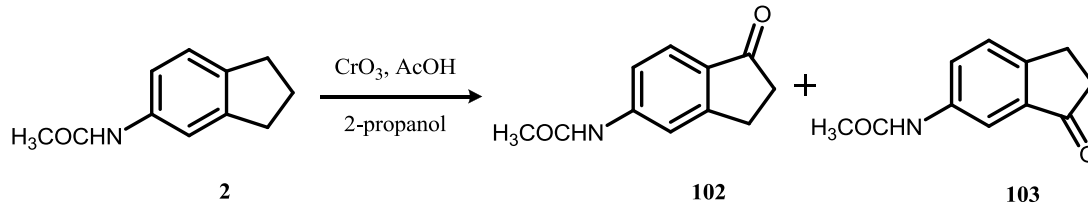


Şekil 4.19. 5-Asetamin-1,2,3,6-tetrabrominden (96)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 4.20. 5-Asetamin-1,2,3,6-tetrabrominden (96)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.7. 5-Asetaminoindandan 5-asetaminoindanon Sentezi



Şekil 4.21. 5-Asetaminoindanon (102) sentez şeması

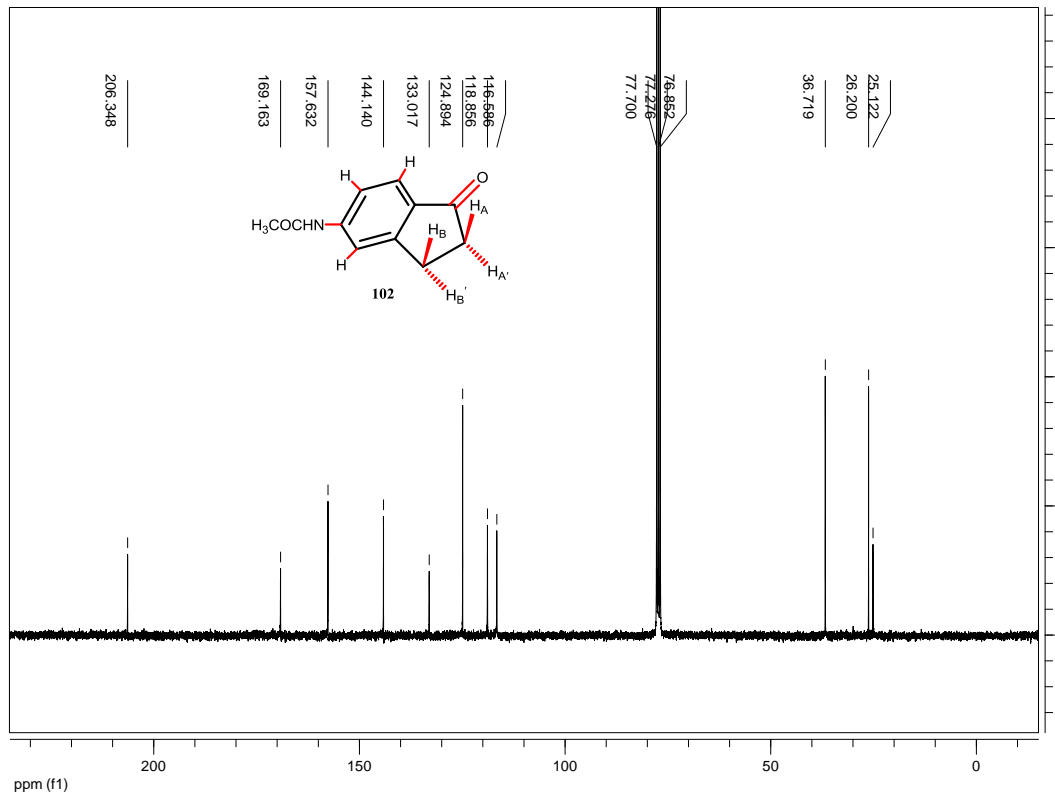
Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (25 mL) glasiyel asetik asit (7 mL) içerisinde 5-asetaminoindan (0.525 g, 3 mmol) karışımının sıcaklığı 55 °C ye getirildi. Sulu glasiyel asetik asit (7mL; 1:1 v/v) içinde CrO<sub>3</sub> (1.2g, 12.0 mmol) in bir çözeltisi damla damla reaksiyon balonuna 15 dakika süre içerisinde eklendi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 45 dakika süre içinde karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutuldu ve reaksiyon karışımına 4 mL izopropanol eklendi. Karışım bu sıcaklıkta 10 dakika süreyle karıştırıldı sonra çözücü rotari evaporatörde uçuruldu. Çözünün uçmasıyla balonun etrafında oluşan siyah katı, su ve spatül yardımıyla çözülmeye çalışıldı. Çözünmeyen katı kısım 50 mL su ve 150 ml etilasetat ile çözülmeye devam edildi. Sulu tabaka etilasetatla (2x40 mL) ekstrakte edildi. Ekstrakt Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü rotari evaporatörde uçuruldu. Oluşan katı kısmının TLC incelemesi sonucu 2 ürün olduğu anlaşıldı. Bu nedenle orta boy bir kolon ile 35 g silikajel kullanarak (silikajel 60, 70-230 mesh) metilen klorür:etilasetat (4:1) karışımıyla iki ürün olarak ayrıldı. 102 bileşiği büyük beyaz iğnemsî kristaller şeklinde (0.28 g, % 50) ve 103 bileşiğide eser miktarda elde edildi.

5-asetaminoindanon (101) erime noktası: 174°C, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,99 (1H, s, CONH), 7,66 (1H, d, 6-H), 7,26-7,27 (1H, s, 7-H), 2,69-3,11 (4H, m, 3-H), 2,22-2,67 (2H, m, 2-H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 206,37; 169,18; 157,65; 144,16; 133,03; 124,91; 118,87; 116,60; 36,72; 26,20; 25,12.

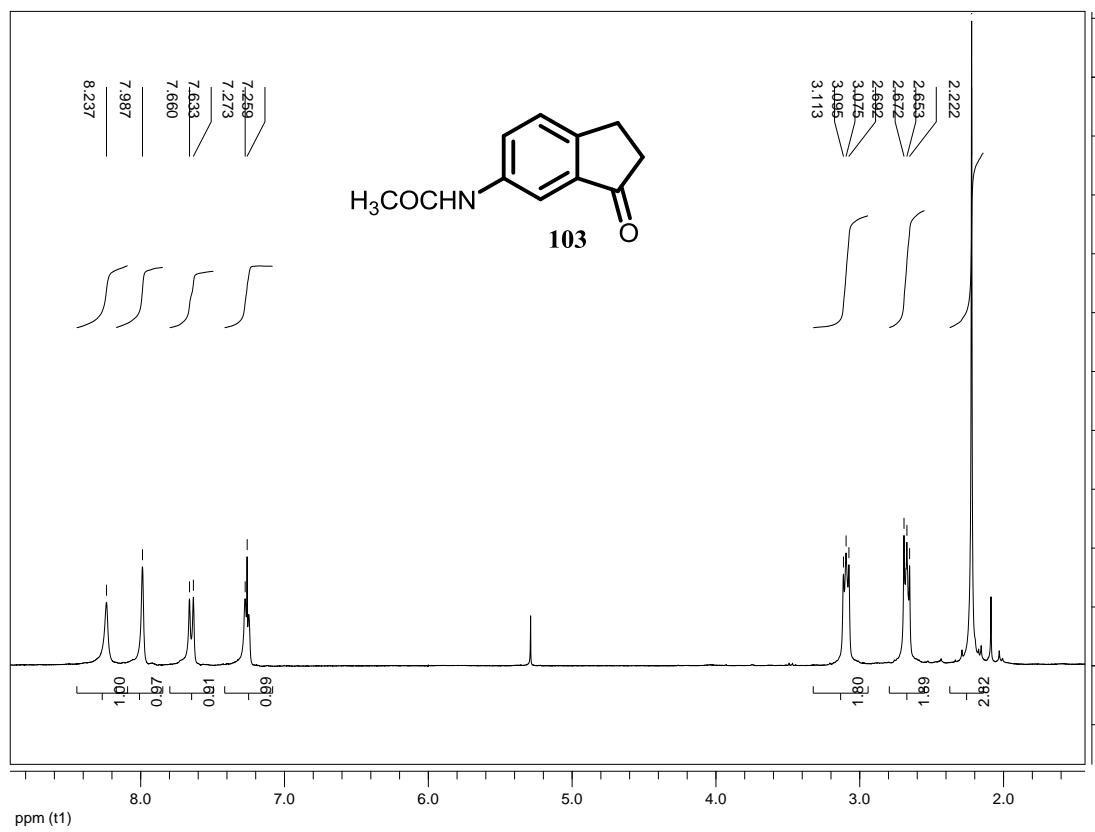
5-Asetaminoindanon (101) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde siklopentan halkasındaki metilen protonları arasında AA'BB' –sistemi olduğu anlaşıldı. Metilen pikleri geniş triplet verdi. Amino grubu geniş bir singlet olarak







Şekil 4.23. 5-Asetaminoindanon (102)  $^{13}C$  NMR spektrumu

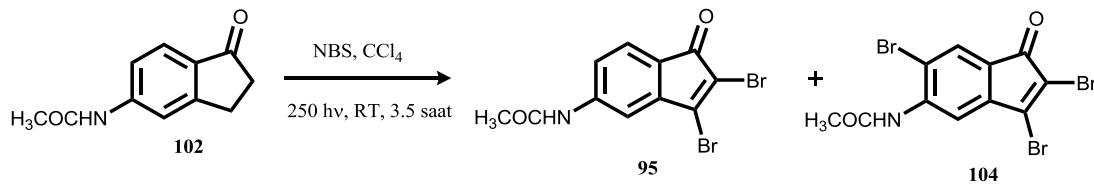


Şekil 4.24. 5-Asetoaminoindan-3-on (103)  $^1H$  NMR spektrumu

5-asetoaminoindan-3-on (103)  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,99 (s, 1H, NHCO), 7,72 (s, 1H, 4-H), 7,67-7,70 (d, 2H, 6-H), 7,22-7,25 (d, 2H, 7-H), 3,10-3,14 (m, 2H, 1-H), 2,71-2,67 (m, 2H, 2-H), 2,23 (s, 3H, metil).

#### 4.8. 5-Asetaminoindanonun Brominasyon Reaksiyonları

##### 4.8.1. 5-Asetaminoindanonun fotobrominasyonu



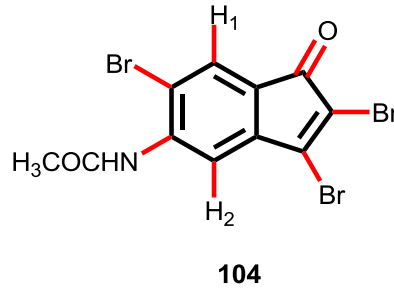
Şekil 4.25. 5-Asetaminoindanonun (102) fotobrominasyon şeması

Fotokimya reaksiyon düzeneğinde (100 mL),  $\text{CCl}_4$  (70 mL) içerisine 5-asetaminoindanon (0.3 g, 1.59 mmol), NBS (0.85 g, 4.76 mmol) ve eser miktarda benzoilperoksit ilave edildi. Reaksiyon düzeneğinin iki boynunada etkin geri soğutucu takıldı. Geri soğutucunun üstüne parafin yağı yerleştirildi. Fotokimya reaksiyonunda ışığın etkin bir şekilde kullanılabilmesi için düzenek dış kısımdan alüminyum folyo ile sarıldı. Sistem iç haznesine 250 W şiddetinde projeksiyon ampulü sarkıtıldı. Etkin karıştırma altında ışık verilmeye başlandı. Ampulün soğutulması hava sirkülasyonu ile sağlandı. Işık verildikten 3 dakika sonra reaksiyon çözeltisinin kaynamaya başladığı görüldü. Reaksiyon karışımı toplam 3.5 saat refluks edildi. TLC incelemesinde başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon çözeltisi adi süzgeç kağıdı ile süzülerek süksinimidin uzaklaştırılması sağlandı. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. NMR sonucu karışık olduğu için ham ürün kolon kromatografisi 35 g silikajel kullanarak 3:1 diklormeten:hegzan karışımıyla gerçekleştirildi. Tribrom 104 bileşiği (0.06g, %9) ve dibrom 95 bileşiği (eser miktarda) saf olarak elde edildi.

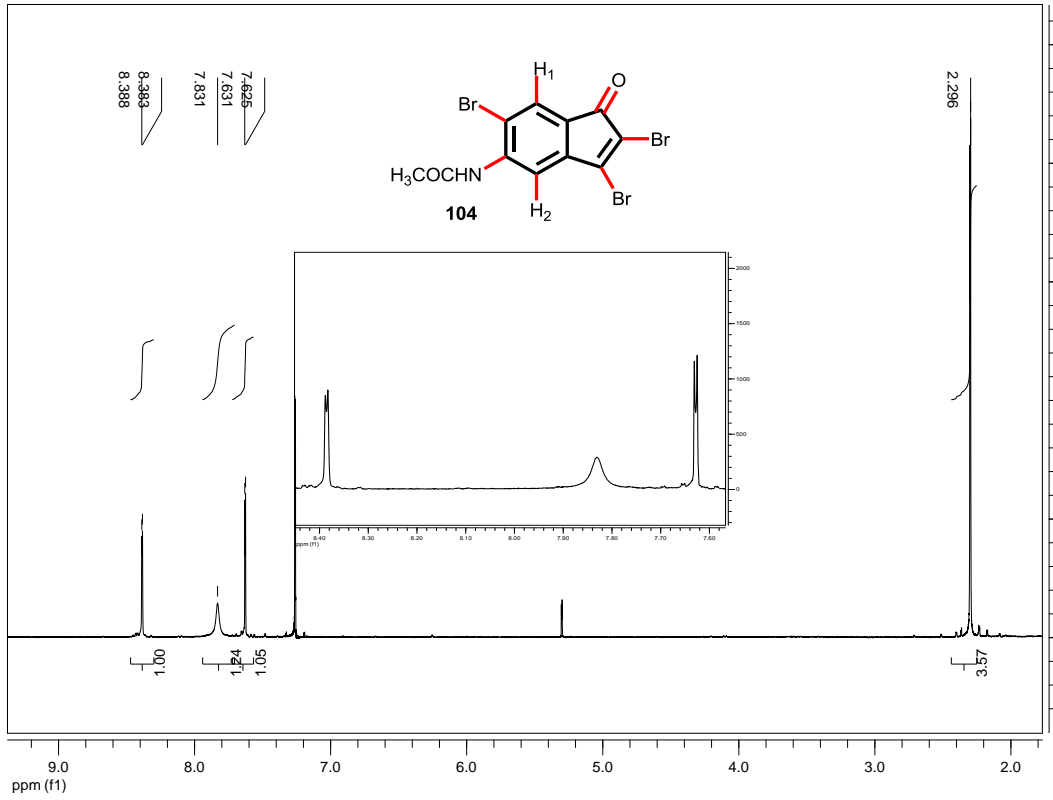
104 bileşiği  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,39 (1H, s), 7,63 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 184,93; 168,77; 145,41; 143,35; 141,182; 127,36; 124,71; 123,78; 114,70; 112,28; 25,434.

Bileşik 104 başlangıç bileşiğinden (102) farklı olarak aromatik bölge üzerinde görülen sinyaller aromatik bölgeye bromun bağlanmasıyla bir proton sinyalinin kaybolduğu ve alifatik bölgede de hiçbir sinyalin görülmemesi bromun protonlarla yer değiştirdiği anlaşıldı.

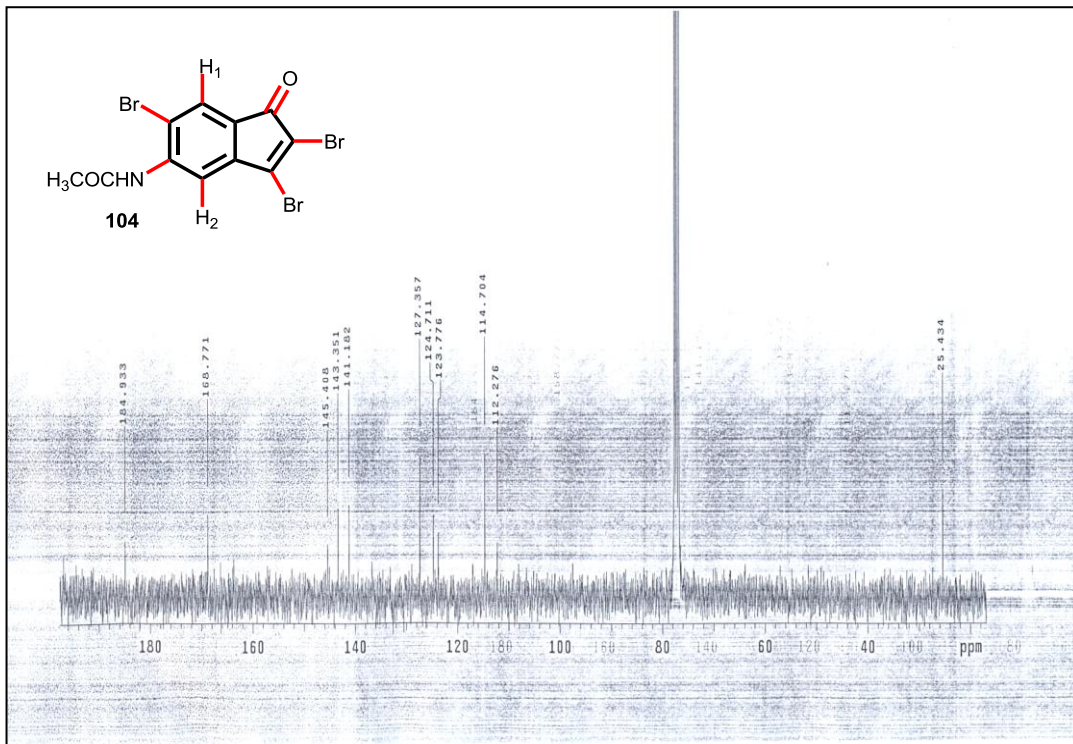
Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Şekil 4.26) integrasyon değerleri yapı ile uyumlu olduğu görüldü. Metil grubuna ait pik 2,30 ppm de singlet olarak gözlemlendi. Aromatik protonlar 7,6-8,4 ppm arasında rezonansa geldi. Aromatik bölgedeki  $\text{H}_1$  ve  $\text{H}_2$  proton uzun mesafe etkileşimi ve AB-sistemi ile dublete yarıldı.



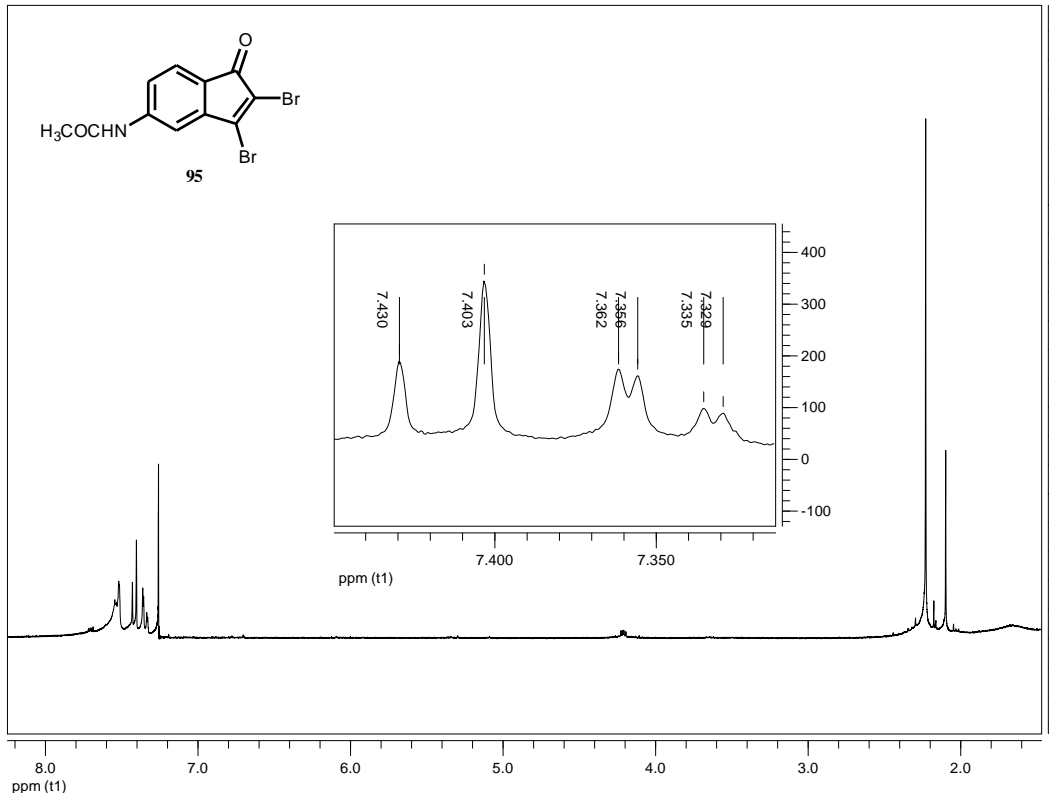
104 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Şekil 4.27) toplam 11 adet pikin kimyasal kayma değerleri, yapı için beklenen kimyasal kayma değerleri ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Alifatik bölgede hiçbir sinyal grubunun olmaması yapının spektrumla uyumlu olduğunu kanıtladı.



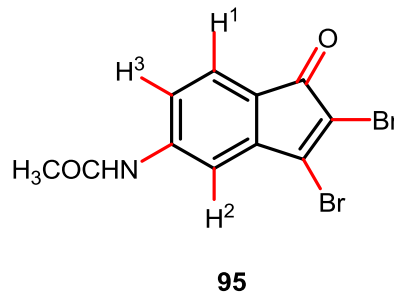
Şekil 4.26. 5-Asetamin-2,3,6-tribromindenon (104) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 4.27. 5-Asetamin-2,3,6-tribromindenon (104) <sup>13</sup>C NMR spektrumu



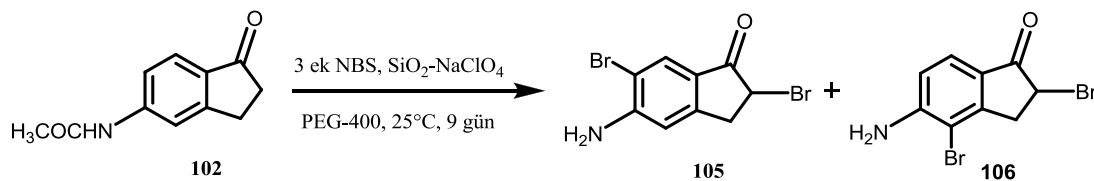
Şekil 4.28. 5-Asetamin-2,3,-dibromindenon (95)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



5-Asetamin-2,3-dibromindenon (95)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,43 (-NH, s), 7,43 (1H, s,  $\text{H}^2$ ), 7,35-7,36 (1H, d,  $\text{H}^3$ ), 7,33-7,34 (1H, d,  $\text{H}^1$ ), 2,25 (3H, s).

Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde integrasyon değerleri yapı (5 proton) ile uyumlu çıktı. Metil grubuna ait pik 2.25 ppm de singlet olarak görüldü. Aromatik protonlar 7,33-7,43 ppm arasında rezonansa geldi. Aynı çalışmadan elde edilen 104 bileşğinin  $^1\text{H}$ -NMR değerleri ile karşılaştırıldığında 95 bileşğinin aromatik bölgesindeki protonlar AB-sistemi ile dublet olarak yarıldığı gözlemlendi.

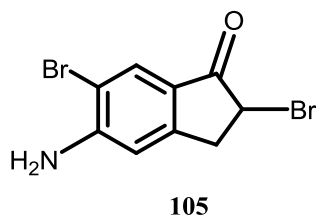
#### 4.8.2. $\alpha$ -Monobromo-5-aminoindanon sentez çalışması



Şekil 4.29.  $\alpha$ -Monobromo-5-aminoindanon sentezi

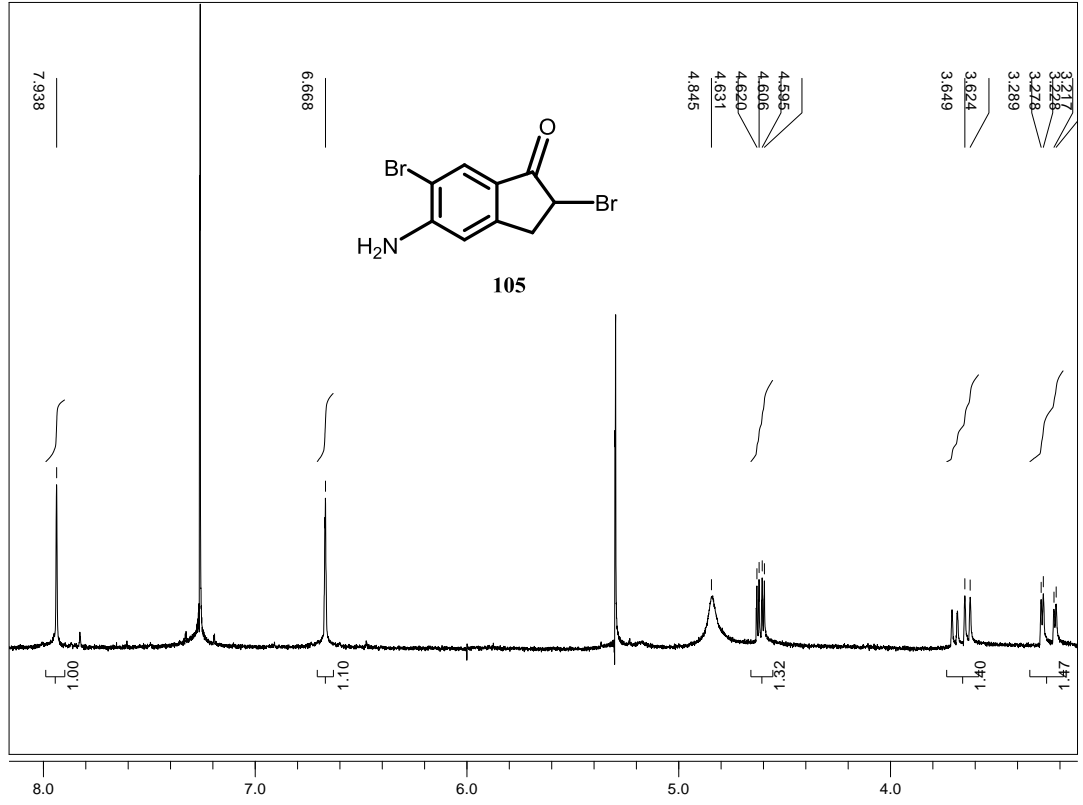
Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (25 mL) PEG-400 çözücüsü (2g) içerisinde 5-asetaminoindanon (0.38 g, 2.01 mmol), NBS (6.03 mmol, 1.07 g) ve SiO<sub>2</sub> bulamacı oda sıcaklığında 9 gün boyunca manyetik karıştırıcıda etkin bir şekilde karıştırıldı. PEG-400 çözücüsünün yoğunluğundan dolayı reaksiyonun TLC ile takibi mümkün olmadı. Karıştırma işlemine son verildikten sonra saf su (20 mL) ilave edildi. Eterle (3x75 mL) ekstrakte edilerek maddenin organik faza alınması sağlandı. Çözücü oda sıcaklığında rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. TLC incelemesi sonucu kristallerin 2 ürün karışımı olduğu anlaşıldı. 35 g silikajel kullanarak, metilen klorür: heksan (5:1) karışımı ile kolon kromatografisi yapıldı. 6 ve 7. fraksiyonlarda 105 bileşiği ve 13-21 arası fraksiyonda 106 bileşiği elde edildi. Metilen klorür ve heksan ile kristallendirme sonucu sarı iğnemi kristaller oluştu.

5-Amin-2,6-dibromindanon (105); <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  7.94 , (1H, d), 6.67 (1H, d), 4.60-4.63 (1H, m), 3.62-3.71 (1H, m, H-3), 3.22-3.29 (1H, m, H-3).



Dibromindanonun (105) <sup>1</sup>H NMR spektrumunda aromatik bölgede 6,67 ve 7,94 ppm değerlerinde 2 tane singlet gözlemlendi. Singletlerden bir tanesinin karbonil grubunun etkisiyle diğer singletten daha aşağı alanda rezonans olduğu anlaşıldı. Alifatik bölgede üç farklı sinyal grubu gözlemlendi. Herbirinin integrasyonu birer hidrojene tekabül etmesi sebebiyle alifatik bölgede üç hidrojen olduğu anlaşıldı. Yarılmalara

bakıldığında XAB sistemi olduğu anlaşıldı. Bromun bağlı olduğu karbona bağlı hidrojen (H<sub>2</sub>) H<sub>3A</sub> ve H<sub>3B</sub> ile ayrı ayrı etkileşerek dubletin dubleti şeklinde rezonansa geldi.



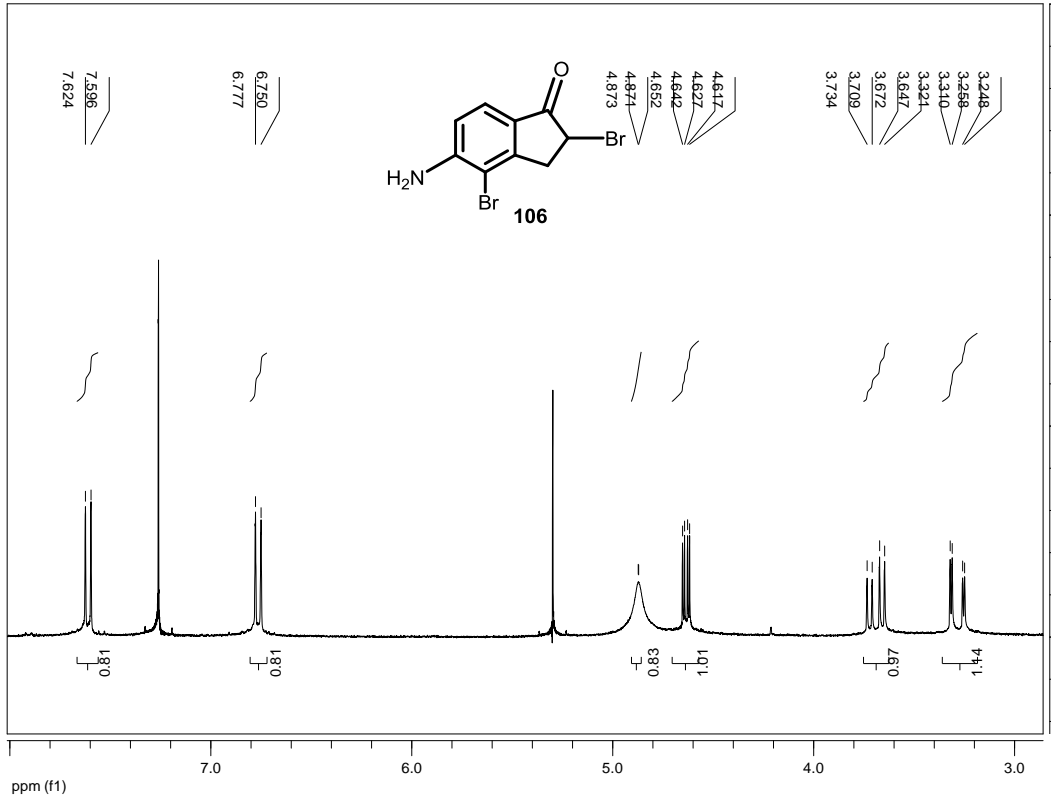
Şekil 4.31. 5-Amin-2,6-dibromindanon (105) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

5-Amin-2,4-dibromindanon (106); <sup>1</sup>H-NMR (300M Hz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,62-7,60 (1H, d), 6,78-6,75 (1H, d), 4,87 (1H, s-NH), 4,62-4,65 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m, H-3), 3,25-3,32 (1H, m, H-3).

Bileşik 106'in <sup>1</sup>H NMR spektrumundaki siklopentanon halkasında bulunan metilen protonlarının rezonans sinyallerine bakıldığında molekülde α-konumundaki brom atomu nedeniyle metilen protonları eşdeğer değildi. Bunun sebebi protonlardan biri brom atomuna göre *cis* konumunda iken, diğeri de bromu *trans* konumunda olmasıydı

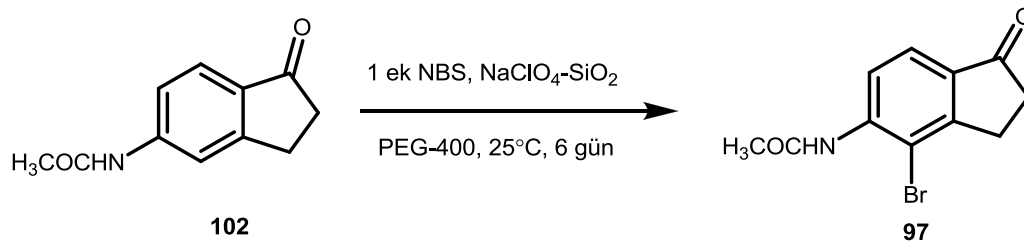
Farklı manyetik çevrelerde bulunan bu protonların, birbiriyle etkileşerek bir AB-sistemi oluşturur ve AB-sistemi oluşturan dublet çizgileri bu protonlar aracılığı ile

tekrar dubletin dubletine yarıldığı anlaşıldı. Alifatik bölgede görülen 4,62-4,65 ppm civarındaki sinyalin  $\alpha$ -hidrojenine ait olan sinyal olduğu görüldü. 3,25-3,31 ppm ve 3,65-3,73 ppm civarındaki sinyallerin ise beta hidrojenlerine ait olduğu tespit edildi. Aromatik bölgede 6,75-6,78 ppm ve 6,60-6,62 ppm civarında tek protonlar dublete yarıldığı gözlemlendi.



Şekil 4.30. 5-Amin-2,4-dibromindanon (106) bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

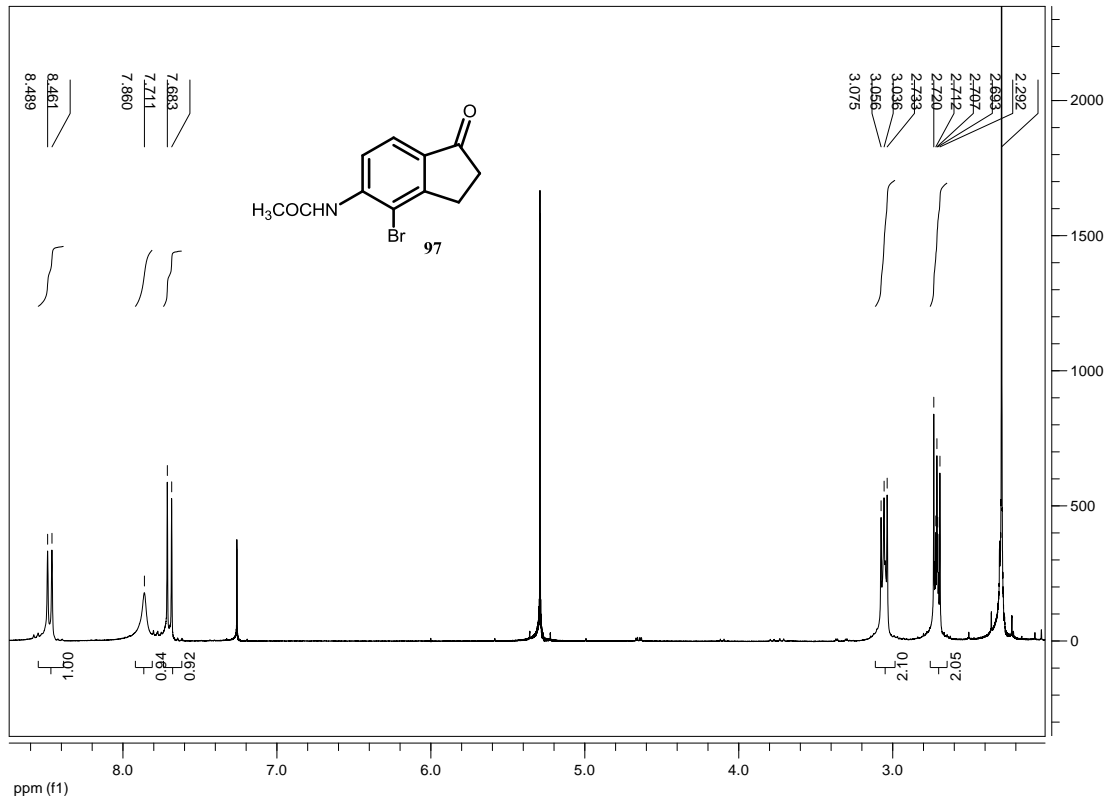
#### 4.8.3. 5-Asetamin-4-bromindanon sentezi



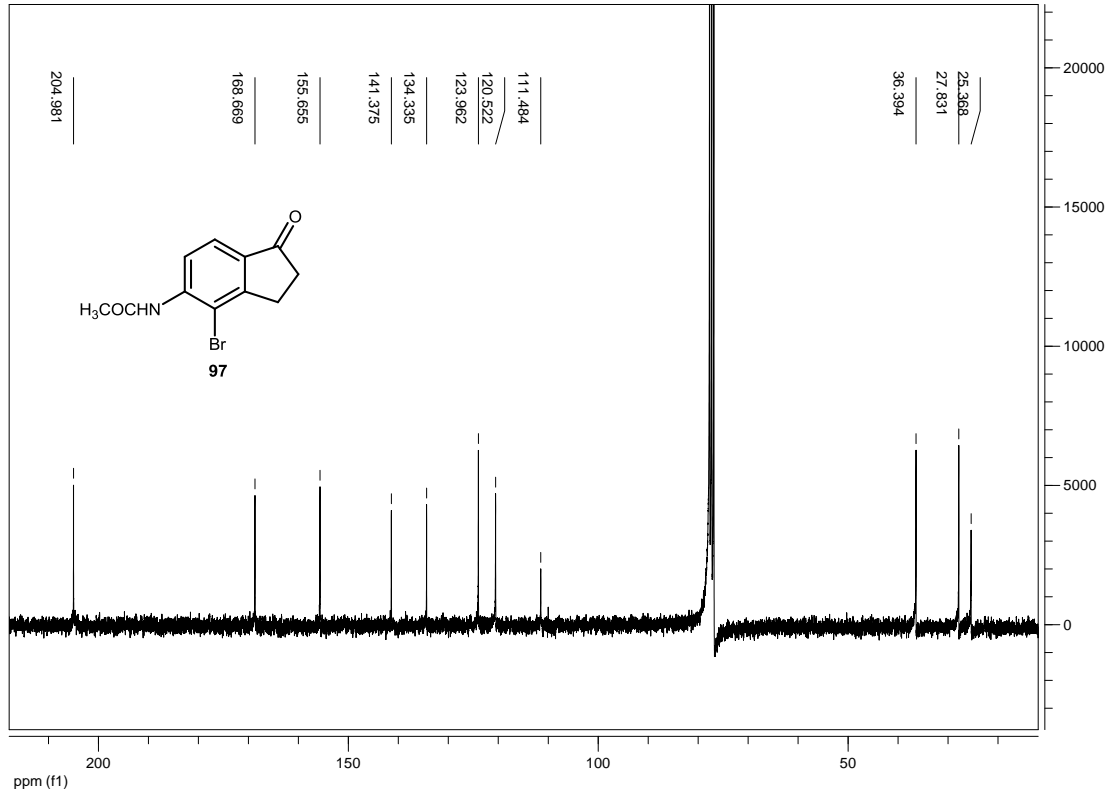
Şekil 4.32. 5-Asetamin-4-bromindanon (97) sentez şeması



Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (25 mL) PEG-400 çözücüsü (2g) içerisinde 5-asetaminoindanon (0.19 g, 1.0 mmol), NBS (0.18 g, 1.0 mmol) ve SiO<sub>2</sub> bulamacı oda sıcaklığında 6 gün boyunca manyetik karıştırıcıda etkin bir şekilde karıştırıldı. PEG-400 çözücüsünün yoğunluğundan dolayı reaksiyonun TLC ile takibi mümkün olmadı. Karıştırma işlemine son verildikten sonra saf su (20 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı eterle (3x75 mL) ekstrakte edilerek maddenin organik faza alınması sağlandı. Çözücü oda sıcaklığında rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. TLC işlemi sonucu ürün karışımı vardı. Karışım yaklaşık 30 g silikajel (silikajel 60, 70-230 mesh) ile kolon işlemine tabii tutuldu. Kolon metilen klorür: hegzan ( 5:1) karışımı kullanılarak yürütüldü. 10 fraksiyon sonra 4-bromo-5-asetaminoindanon (97) gelmeye başladı (0.05 g, %20). Metilenklorür ve hegzan ile kristallendirme sonucu beyaz iğnemsiz kristaller elde edildi.

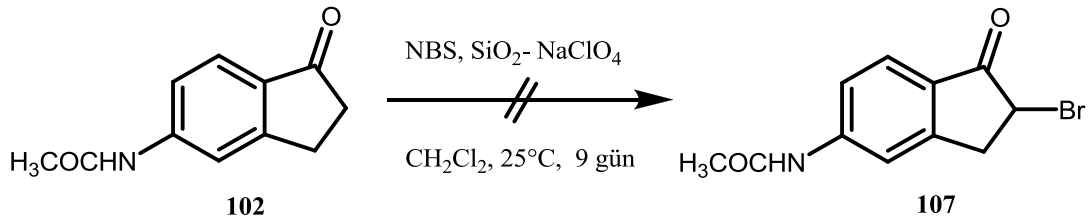


Şekil 4.33. 5-asetamin-4-bromindanon (97) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 4.34. 5-Asetamin-4-bromindanon (97) <sup>13</sup>C NMR spektrumu

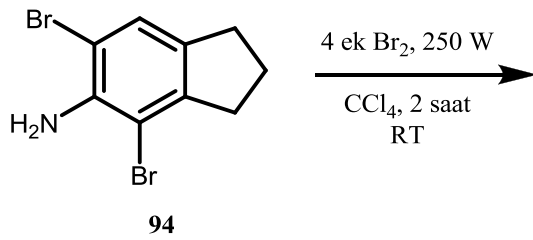
#### 4.8.4. 5-Asetaminoindanonun iyonik şartlarda brominasyonu



Şekil 4.35.  $\alpha$ -Monobromo-5-asetaminoindanon (107) sentez çalışması

Çift boyunlu dibi yuvarlak bir balonda (25 mL) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) içerisinde 5-asetaminoindanon (0,19 g, 1.0 mmol), SiO<sub>2</sub> (0.6 g), NaClO<sub>4</sub> (0,2 g) oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmaya başlatıldı. Balonun etrafı alüminyum folyo ile sarıldı. Reaksiyon 9 gün devam ettirildi bu aralıkta TLC takibi yapıldı fakat ürün oluşumu gözlenmedi.

#### 4.9. 5-Amin-4,6-Dibromindan Bileşiğinin Fotobrominasyonu

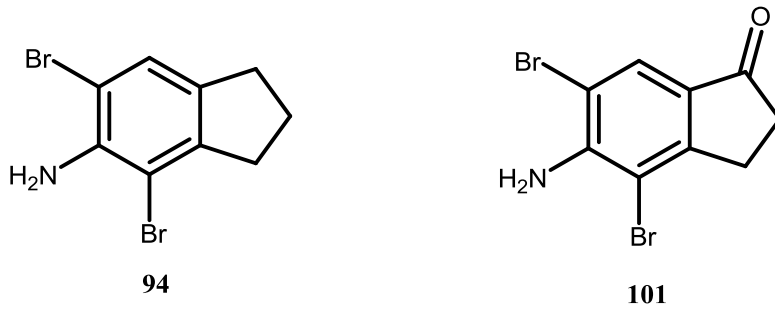


Şekil 4.36. 5-Amin-4,6-dibromindan (94) bileşiğinin aşırı brominasyonu

Fotokimya reaksiyon düzeneğinde (100 mL), CCl<sub>4</sub> (30 mL) içerisinde 4,6-Dibromo-5-aminoindan (0.73 g, 2.5 mmol) çözüldü. CCl<sub>4</sub> (20 mL) de çözülmüş halde bulunan Br<sub>2</sub> (1.6g, 10mmol) çözeltisi basınç dengeli damıtma hunisine doldurularak fotokimya düzeneğinin bir boynuna yerleştirildi. Diğer boynuna ise etkin geri soğutucu takıldı. Geri soğutucunun üstüne parafin yağı yerleştirildi. Fotokimya reaksiyonunda ışığın etkin bir şekilde kullanılabilmesi için düzenek dışarıdan alüminyum folyo ile sarıldı. Sistem iç haznesine 250 W şiddetinde projeksiyon ampulü sarkıtıldı. Etkin karıştırma altında ışık vermeye başlandı. Ampulün soğutulması hava sirkülasyonu ile sağlandı. Işık verildikten 3 dk sonra reaksiyon çözeltisinin kaynamaya başladığı görüldü. Brom çözeltisi 2 saatte fotokimya düzeneğine verildi. Işıklandırma 2 saat sonra sonlandırıldı. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. NMR sonucu karışık olduğu için ham ürün, 20:1 hekzan:metilen klorür karışımıyla yürütülerek kolon kromatografisi yapıldı. NMR varlığı ile gözlenen ürünler kolon kromatografisiyle ayrılamadı

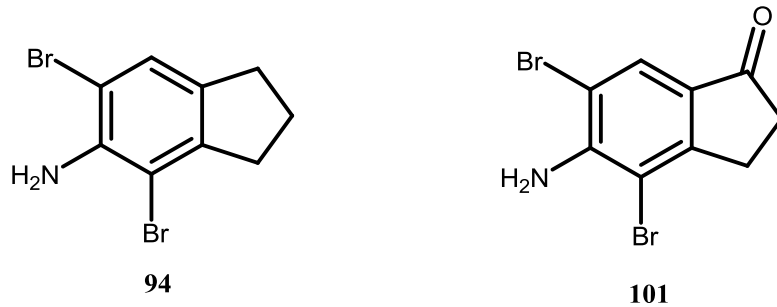
## BÖLÜM 5. SONUÇLAR

Çalışmamızın amacı biyolojik aktif bileşiklerin sentezine imkan sağlayacak 5-aminoindan (1) bileşiğinin bromlu türevlerinin sentezidir. Çalışmamızda ilk önce 5-aminoindan (1) ın yüksek sıcaklıkta brominasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Bromlama aracı olarak kullandığımız moleküler brom ve NBS ile yaptığımız denemeler sonucu brom aromatik halkaya bağlanarak 5-amin-4,6-dibromindan (94) bileşiği literatürden farklı şekilde % 70 verimle elde edildi. 5-Aminoindan (1) ile iyonik şartlarda gerçekleştirdiğimiz bromlama çalışmaları sonucu %75 verimle kolay ve etkin bir yolla 5-amin-4,6-dibromindan (94) elde edilmiştir. Sonraki çalışmalarımızda başlangıç maddesi olarak 94 bileşiğini kullanarak alifatik bölgesinin bromlanmasına çalışıldı. Bileşik 94 ün dört eş değer moleküler bromla yüksek sıcaklık brominasyonu tekrar uygulandığında alifatik bölgeye bromun bağlandığı görüldü.



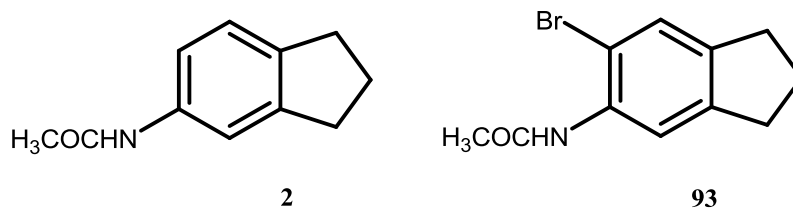
5-Amin-4,6-dibromindan (94) asetik asit içerisinde  $\text{CrO}_3$  ile oksidasyonu ile 5-amin-4,6-dibromindanon (101) elde edildi. İndanonlar çok sayıda molekülün sentezinde önemli ara ürünlerdir. İndenonların bromlu türevleri parmak izi tespitinde kullanılan ninhidrin analoglarının hazırlanmasında son derece önemli başlangıç maddeleridir.

5-Amin-4,6-dibromindan (94) asetik asit içerisinde  $\text{CrO}_3$  ile oksidasyon çalışması gerçekleştirildiğinde 5-amin-4,6-dibromindanon (101) yanında 5-amin-2,4,6-tribromindanon (100) ve 5-amin-2,2,4,6-tetrabromindanon (98) bileşikleri de izole edildi.



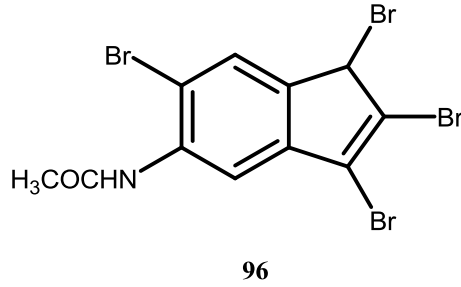
5-Amin-4,6-dibromindanon (101) literatürde son zamanlarda yaygın bir şekilde kullanılan ve iyonik reaksiyon şartları oluşturan PEG-400 içerisinde NBS ile brominasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyon sonucunda 5-amin-2,4,6-tribromindanon (100) ve 5-amin-2,2,4,6-tetrabromindanon (98) saf olarak sentezlendi. Çalışmamızın devamında bu elde ettiğimiz maddeler truksenon türevli bileşiklerin elde edilmesinde başlangıç maddesi olarak kullanılacaktır.

5-Aminoindan (1) üzerinde aktive edici grup olan amino grubunun bulunması bromun alifatik halkaya bağlanmasını engellediğini düşünerek amino grubunun etkisinin azaltılması hedeflendi. Bu amaçla asetilleme için literatürde bulunan ve sıklıkla kullanılan asetik anhidritle yapılan asetilleme yönteminin dışında, 5-aminoindan (1) bileşiğini glasiyel asetik asit içerisinde çözücü sıcaklığında kaynatarak % 98 verimle 5-asetaminoindan (2) bileşiği elde edildi.

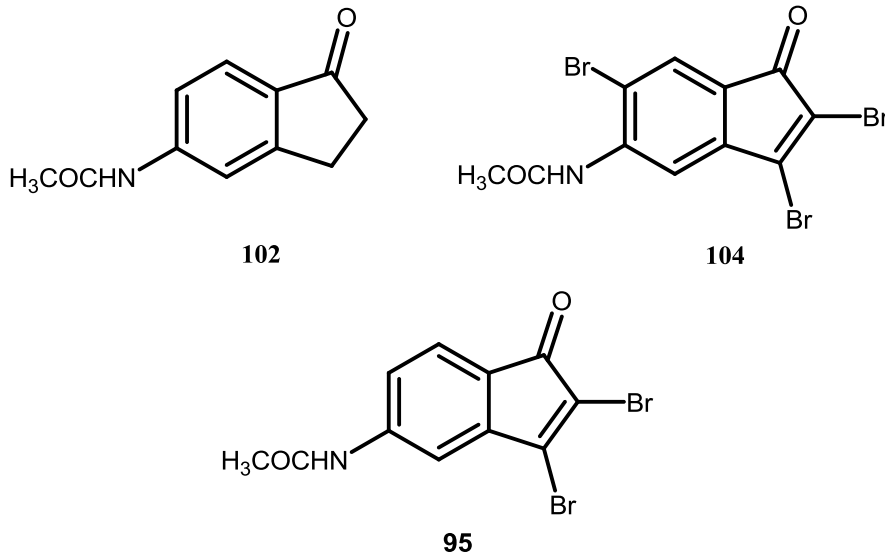


İyonik şartlarda veya soğukta yapılan brominasyon çalışmaları bromun orto konumuna bağlandığını ve 5-asetamin-6-bromindan (93) bileşiğinin oluştuğu NMR

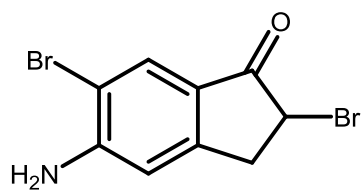
spektrumlarıyla tespit edilip literatür bilgileriyle karşılaştırıldı. 93 bileşiğinin 4 eşdeğer mol moleküler bromla yüksek sıcaklıkta kaynatılması sonucu 5-asetamino-1,2,3,6-tetrabrominden (96) bileşiği elde edildi.



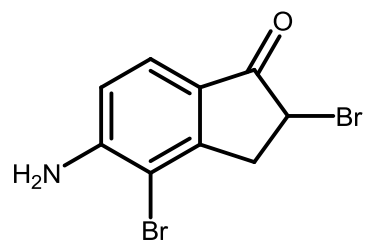
5-Asetaminoindanon (2) bileşiğinin glasiyel asetik asit içerisinde  $\text{CrO}_3$  ile oksidasyonu sonucu 5-asetaminoindanon (102) elde edildi. Bileşik 102 yüksek sıcaklık fotobrominasyonu sonucu 5-asetamino-2,3,6-tribromindenon (103) ve (95) elde edildi.



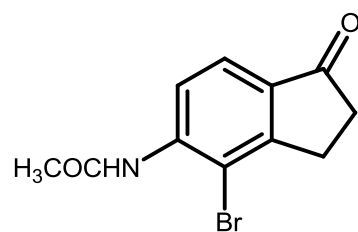
5-Asetaminoindanon (102) bileşiğinin iyonik reaksiyon şartları PEG-400 ile sağlanarak NBS ile brominasyon reaksiyonu sonucu (105), (106) ve (97) bileşikleri sentezlendi.



105



106



97

## **BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER**

Sentezlediğimiz bileşikler, parmak izi tespitinde anahtar bileşik olarak kullanılan ninhidrin türevlerinin eldesinde kullanılabilir özelliktedir. Ayrıca, ilerdeki çalışmalarımızda kullanılacak indenonların diğer türevlerini oluşturabilecek başlangıç materyalleri elde edildi. Bundan sonraki çalışmalarda, sentezlediğimiz bileşikler kullanılarak ninhidrin türevlerinin sentezleri de gerçekleştirilebilir.

Aminoindan türevli bileşikler çok sayıda biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılmaktadır. Günümüzde aminoindan türevleri çok önemli biyolojik aktivitelere sahiptir. Özellikle HIV proteaz inhibitörleri, neroprotektif ajanlar ve uyuşturucu tedavisinde ilaç olarak kullanımının yaygın olduğu bilinmektedir. Başlangıç maddesi olarak 5-aminoindan (1) kullanarak kanser kemotrapisinde uygulanmaya başlanmış olan inhibitörler elde edilmiştir.

Çalışmamızda yukarıda belirtilen kaynaklar için anahtar yapılar olabilecek bileşiklerin sentezini hedefledik. Elde ettiğimiz maddeler Tutar ve grubunun geliştirmiş olduğu brominasyon sistemleri ile yapılmıştır. Bu bileşikler için alifatik bölge üzerinden epoksit elde etme, ninhidrin, truksenon, benzofluorenon ve indanon türevleri sentezlenebilir ayrıca bu bileşiklerin yapı aktivite çalışmaları da yapılabilir.



## KAYNAKLAR

ADAM, W., BALCI, M., CAKMAK, O., PETERS, K., CHANTU, R., MOLLER, S., SCHULZ, M., Photo oxygenation of Tetramethoxy-benzobarrelene: Synthesis and Thermal Decomposition of Bis-dioxetane and Endoperoxide. *Tetrahedron Let.*, 50, 9009-9024, 1994.

ALESSO, E. N., TOMBARI, D. G., IBANEZ, A. F., IGLESIAS, G. Y. M., AGUIRRE, J.M., Synthesis of 1-Ethyl-2-methyl-3-arylindanes, Stereochemistry of five-membered Ring Formation, *Can. J. Chem.*, 69, 1166-1170, 1991.

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

BAVETSÍAS, V., HENDERSON, E.A., MCDONALD, E., Cyclopenta[g]quinazolinone-based inhibitors of thymidylate synthase targeting  $\alpha$ -folate receptor overexpressing tumours: synthetic approaches to 4-{*N*-[(6*RS*)-2-hydroxymethyl-4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-6*H*-cyclopenta[g]quinazolin-6-yl]-*N*-(prop-2-ynyl)amino}benzoic acid, *Tetrahedron*, 63, 1537-1543, 2007.

BOGER, D. L., ZHU, Y., Diels-Alder Reaction of Cyclopropenone Ketals; A Concise Tropalone Annulation Applicable to Rubrolone C Ring Introduction, *J. Org. Chem.*, 59, 3453-3458, 1994.

BOORUM, M. M., VASILEV, Y. V., DREWELLO, T., SCOTT, L. T., Groundwork for a Rational Synthesis of C<sub>60</sub>: Cyclodehydrogenation of a C<sub>60</sub>H<sub>30</sub> polyarene, *Science*, 294, 828, 2001.

BOORUM, M. M., SCOTT, L. T., The Synthesis of Tris-Annulated Benzenes by Aldol Trimerization of Cyclic Ketones, Chapter 1, in “Modern Arene Chemistry”, D. Astruc, Ed., Wiley-VCH, 20-31, 2002.

BOYER, G., CHATEL, F., GALY, J.- P., Indane for Synthesis of *N*-Alkyl Diarylamines and *N*- Acylcyclopenta[4,5-*b*]- Phenothiazines, *Synthetic Communications*, 32, 2893-2901, 2002.

BUISINE, J. M., CAYUELA, R., DESRADE, C., TINH, N. H., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 144, 137, 1987.

CAREY, F. A., SUNDBERG, R. J., *Advanced Organic Chemistry, Part B*, Plenum Pres, New York and London, 1991.

CHATTERJEE, A., BANERJEE, S., Synthesis of 4-Methyl-5-metoksiindane-1-one, *Tetrahedron*, 26, 2599-2608, 1970.

CHOUDARY, B. M., SOMESHWAR, T., REDDY, C.V., KANTAM, M. L., RATNAM, K. J., SIVAJL, L. V., The First Example of Bromination of Aromatic Compounds with Unprecedented Atom Economy Using Molecular Bromine, *Applied Catalysis A*, 251, 397-409, 2003.

DAVIES, I., SENANAYAKE, C. H., LARSEN, R. D., VERHOEVEN, T. R., REIDER, P. J., Application of Indane-Derivative C<sub>2</sub>- Symmetric bis(axazolines) in Two-Point Binding Assymetric Diels-Alder Reaction, *Tetrahedron Lett.*, 37, 1725-1726, 1996.

FRANK, R. L., EKLUND, H., RICHTER, J. W., VANNEMAN, C. R., WENNEBERG, A. N. *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1-4, 1944.

GABRIAL, S., MICHAEL, A. *Chem. Ber.*, 10, 1551, 1881.

GALATSIS, P., Trends and Perspectives, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 33, 327-353, 1998.

GRAY, A. P., REIT, E., ACKERLY, J. A., *J. Med. Chem.*, 16, 1023-1027, 1973.

GRUTER, G-J. M., AKKERMAN, O. S., BICKELHAUPT, F., Nuclear versus Side-Chain Bromination of Methyl-Substituted Anisoles by N-Bromsuccinimide, *J. Org. Chem.*, 59, 4473-4481, 1994.

GÖKSU, S., SEÇEN, H., Concise syntheses of 2-aminoindans via indan-2-ol, *Tetrahedron*, 61, 6801-6807, 2005.

GUANAWARDENA, Y.A.G.P., SOTHEESWARAN, S., SULTANBAWA, M.U.S., SURENDRAKUMAR, S., BLANDON, P., *Photochemistry*, 25, 1498, 1986.

GUPTA, R. R., Phenothiazines and 1,4-benzothiazines. *Chemical and Biomedical Aspects; Bioactive Molecules*, Elsevier: Amsterdam, Vol. 4, 1988.

HAADSMA-SVENSSON, S. R., CLEEK, K. A., DINH, D. M., DUNCAN, J. N., HABER, C. L., HUFF, R. M., LAJINESS, M. E., NICHOLS, N. F., SMITH, M. W., SVENSSON, K. A., ZAYA, M. J., CARLSSON, A., LIN, C. H., Dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonists. 1. Synthesis and structure-activity relationship of 5,6-dimethoxyl-N-alkyl- and N-alkylaryl-substituted 2-aminoindans, *J. Med. Chem.*, 44, 4716-4732, 2001.

HEFFNER, R. J., JOULLIE, M. M., Synthesis Routes to Ninhydrins. Preparation of Ninhydrin, 5-Metoksininhydrin, and 5-(Methylthio)ninhydrin, *Synthetic Communication*, 21, 2231-2256, 1991.

HUANG, H., HUTTA, D. A., RINKER, J. M., HU, H., PARSONS, W. H., SCHUBERT, C., DESJARLAIS, R. L., CRYSLER C. S., CHAIKIN, M. A., DONATELLI, R. R., CHEN, Y., CHENG, D., ZHOU, Z., YURKOW, C. L. M., PLAYER, M. R., *J. Med. Chem.*, 52, 1081-1099, 2009.

IOFFE, D., *Bromine Organic Compounds*, John Willey & Sons, 2002.

KIPPING, *J. Chem. Soc.*, 65, 503, 1897.

KOSTANECKĪ, LACZKOWSKI, *Chem Ber.*, 30, 2142, 1897.

KOZHUSHKOV, S. I., YUFIT, D. S., MEIJERE, A., Convenient and Inexpensive Synthesis of (1R, 2R)-trans-1-amino-6-nitroindan-2-ol. *Adv. Synth. Catal.*, 347, 255–265, 2005.

KUS, N. S., Photochemical bromination of substituted indan-1-one derivatives: synthesis of new polybromoindan-1-one derivatives, *Turk J. Chem.*, 33, 479- 486, 2009.

LANSER, WIEDERMANN, *Chem Ber.*, 33, 2423, 1900.

LAROCK, R. C., DOTY, M.J., Synthesis of Indenones via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes, *J. Org. Chem.*, 58, 4579-4583, 1993.

LI, C.-S., BLACK, W. C., CHAN, C-C., FORD-HUTCHINSON, A. W., GAUTHIER, R. G., GUAY, D., KARGMAN, S., LAU, C. K., MANCINI, J., OUIMET, N., ROY, P., VICKERS, P., WONG, E., YOUNG, R. N., ZAMBONI R., PRASIT, P., Cyclooxygenase-2 Inhibitors. Synthesis and Pharmacological Activities of 5-Methanesulfonamido-1-indanone Derivatives, *J. Med. Chem.*, 38, 4897-4905, 1995.

LIM, J.-O., JIN, M.-K., RYU, H. C., KANG, D. W., LEE, J., PEARCE, L. V., TRAN, R., TOTH, A., BLUMBERG, P. M., Conformationally constrained analogues of *N'*- (4-methylsulfonylaminobenzyl)thiourea as TRPV1 antagonists, *European Journal of Medicinal Chemistry* , 44, 322-331, 2009.

LY, T.-M., QUICLET-SIRKE, B., SORTAIS, B., ZARD, S. Z., A Convergent Approach to Indolines and Indanes, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2533-2536, 1999.

MOBERG, C., *C<sub>3</sub> Symmetry in Asymmetric Catalysis and Chiral Recognition*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 37, 248, 1998.

NAGLE, G. D., ZHOU, Y. D., PARK, P. U., PAUL, V. J., RAJBHANDARI, I., DUNCAN, C.J.D., PASCO, D.S., A New Indanone from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya Majuscula* That Inhibits Hypoxia- Induced Activation of the VEGF Promoter in Hep 3B Cells, *J. Nat. Prod.*, 63, 1431-1433, 2000.

PANETTA, C. A., BUNCE, S. C., Indan Analogs of Hexestrol and Diethylstilbestrol, *J. Org. Chem.*, 26, 4859-4866, 1961.

RICHTER, H., SCHENCK, M., German Patent 952441, 1956, *Chem Abstr.*, 53, 2190e, 1959.

RODRIGUEZ, D., NAVARRO-VAZQUEZ, A., CASTEDO, L., DOMINGUEZ, D., SAA, C., A New Rearrangement of Cyclic Allenes via 1,2-dehydro[10]annulenes: Formation of Benzo[*c*]fluorenones, *Tetrahedron Letters*, 43, 2717-2720, 2002.

SAXENA, B. P., KOUL, O., TIKKU, K., ATAL, C. K., New Insect Chemosterilant Isolated from *Acorus Calamus* L., *Nature.*, 270, 512-513, 1977.

SHERIDAN, H., WALSH, J. J., JORDAN, M., COGAN, C., FRANKISH, N., A Series of 1, 2-coupled indane dimers with mast cell stabilisation and smooth muscle relaxation properties, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 5018- 5022, 2009.

TUTAR, A., *Organobrom Bileşiklerin Bazı Kullanım Alanları. Doktora Tezi, Tokat, 1999.*

TUTAR, A., BERKİL, K., HARK, R. R., BALCI, M., Bromination of 5-Methoxyindane: Synthesis of New Benzoindene Derivatives and Ready Access to 7*H*-Benzo[*c*]fluoren-7-one Skeleton, *Synthetic Communications*, 38, 1333-1345, 2008.

TUTAR, A., CAKMAK, O., BALCI, M., Photobromination of indane: preparation of bromoindenones and ready access to benzo[*c*]fluorenone skeleton, *Tetrahedron*, 57, 9759-9763, 2001.

TOM, N. J., SIMON, W. M., FROST, H. N., EWING, M., Deprotection of a primary Boc group under basic conditions, *Tetrahedron Lett.*, 45, 905-906, 2004.

ULLMAN, E. F., HENDERSON W.A., The Mechanism of the Photochemical Valence Tautomerization of 2,3-Diphenylindenone Oxide IV. Evidence for Vibrationally Excited Ground-State Intermediates, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 4942-4960, 1966.

VIETH, M., CUMMINS, D., A novel approach for establishing the docking mode that is consistent with the structure-activity relationship. Application to HIV-1 protease inhibitors and VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors, *J. Med. Chem.*, 43, 3020-3032, 2000.

WAYKOLE, L. M., MCKENNA, J. J., BACH, M. P., REPİČ, O., BLACKLOCK, T. J., Amino Acids as a Chiral Pool: Synthesis of (*S*)- and (*R*)-2-*N*-Carbomethoxy-5-aminoindane from (*S*)- and (*R*)-Phenylalanines, *Synthetic Communications*, 37, 1445-1454, 2007.

WU, Y.-J., Michael addition of 3-bromoinden-1-one: an expedient synthesis of 5-bromo-3-trifluoroacetamidoindan-1-one, *Tetrahedron Lett.*, 47, 8459-8461, 2006.

ZANOLI, P., AVALLONE, R., BARALDI, M., Sedative and hypothermic effects induced by beta-asarone, a main component of *Acorus calamus*, *Phytother. Res.*, 12(1) S114, 1998.

ZIMMERMAN, H. E., The Stereochemistry of the Ketanization Reaction of Enols, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 1168-1173, 1956.

ZHANG, W.-B., JIN, W.-H., ZHOU, X.-H., PEI, J., Star-shaped oligo(p-phenylene)-functionalized truxenes as blue-light-emitting materials: synthesis and the structure-property relationship, *Tetrahedron*, 63, 2907-2914, 2007.

## ÖZGEÇMİŞ

Makbule Yılmaz, 19 Haziran 1987 tarihinde İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da tamamladı. 2004 yılında Kartal Semiha Şakir Lisesi, Fen Bölümünden mezun oldu. 2004-2005 eğitim-öğretim yılında başladığı Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümündeki Lisans eğitimini 2007-2008 eğitim-öğretim yılında bitirdi. 2008-2009 eğitim-öğretim yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans Eğitimine başladı.