

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZ[f]İNDANONUN BROMİNASYONU
BROM SUBSTİTÜE BENZ[f]İNDANONLARIN
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Canan IŞIK

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet TUTAR

Temmuz 2007

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZ[f]İNDANONUN BROMİNASYONU
BROM SUBSTİTÜE BENZ[f]İNDANONLARIN
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Canan IŞIK

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 06/07/2007 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Ahmet TUTAR
Jüri Başkanı

Y.Doç.Dr. Mahfuz ALTINTAŞ
Üye

Y.Doç.Dr. Kudret YILDIRIM
Üye

TEŞEKKÜR

Çalışmalarına yakın ilgi ve alaka gösteren, değerli fikirleriyle beni her zaman destekleyen, bu çalışmayı hayata geçirmemde bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübesinden istifade ettiğim değerli hocam Doç. Dr. Ahmet TUTAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince gösterdikleri ilgi ve yardımları için Sayın Prof. Dr. Ali Osman Aydın, Yrd. Doç. Dr. Kudret Yıldırım ve Dr. Ramazan Erenler'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana destek olan diğer Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine ve Araştırma Görevlilerine teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Cihansel Ünlü Sancak, Özlem Başgül Yavuz ve Tuğrul Baduroğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca maddi manevi bana her konuda destek olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2007

Canan IŞIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	ix
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Benz[f]indanon.....	2
2.2. Bromlu İndanon Türevleri.....	3
2.3. Bromlu İndanon Türevlerinin Kullanım Alanları.....	3
2.3.1. İndanonlardan ninhidrin sentezi	3
2.3.2. Bromoindanonlardan benzofluorenon sentezi	5
2.3.3. Bromoindanonlardan truksenonların sentezi.....	5
2.4. Brominasyon Reaktifleri ve Brominasyon Mekanizmaları.....	6
2.4.1. Moleküler brom.....	6
2.4.2. NBS (N-bromsüksinimit).....	8
2.5. İnden, İndenon ve İndan Türevlerinin Sentezleri ve Önemi.....	10
2.6. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı.....	13

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOT.....	16
3.1. Materyal.....	16
3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar.....	16
3.1.2. Saflaştırma.....	16
3.1.3. Kromatografik yöntemler.....	18
3.1.4. Spektroskopik yöntemler.....	18
3.1.5. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği.....	18
3.1.6. UV lambası ve kabini.....	20
3.1.7. Rotari evaporator.....	20
3.1.8. Hassas terazi.....	20
3.2. Metot.....	20
3.2.1. Brominasyon reaksiyonları.....	20
3.2.1.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu.....	20
3.2.1.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon.....	20
3.2.1.3. Oda sıcaklığında radikalik brominasyon.....	21
3.2.1.4. NBS ile brominasyon.....	21

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR.....	22
4.1. Benz[f]indanon Sentezi	22
4.2. Benz[f]indanonun Brominasyon Reaksiyonları.....	23
4.2.1. Benz[f]indanonun moleküler brom ile fotobrominasyonu.....	23
4.2.2. Benz[f]indanonun 2,2 eq. NBS ile fotobrominasyonu.....	26
4.2.3. Benz[f]indanonun (1) 0°C brominasyonu.....	27
4.2.4. Benz[f]indanonun (1) düşük sıcaklıkta aşırı brom ile brominasyonu... 30	

BÖLÜM 5.

TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	33
KAYNAKLAR.....	35
ÖZGEÇMİŞ.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AIBN	: Azoizobütironitril.
¹³ C-NMR	: Karbon 13-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
CCl ₄	: Karbon tetra klorür
CO ₂	: Karbondioksit
DMA	: Dimetil aset amit
DMF	: Dimetil formamit
DMSO	: Dimetil süfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
eq	: Ekvivalent
EtOAc	: Etil asetat
g	: Gram
HCl	: Hidroklorik asit
HCO ₂ H	: Formik asit
H ₂ O	: Su
IR	: Infrared
¹ H-NMR	: Proton-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
hν	: Işık (foton enerjisi)
m	: mol veya multipler
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NaI	: Sodyum iyodür
NaH	: Sodyum hidrür
NBS	: N-bromsüksinimit
Ph	: Fenil
PHP	: Piridinyum hidrobromür perbromür

ppm	: Milyonda bir (kimyasal kayma birimi)
α	: Alfa
β	: Beta
δ	: Delta
t	: Triplet
TAK-375	: Melatonin Receptor Agonist
TEA	: Tri etil amin
TBHP	: t-butilhidroperoksit
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV	: Ultraviyole
W	: Watt

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Benz[f]indanonun (1) yapısı.....	2
Şekil 2.2.	İndanonlardan ninhidrin sentez reaksiyonları	3
Şekil 2.3.	Ninhidrin sentez reaksiyonları	4
Şekil 2.4.	Bromoindenonlardan benzo[c]fluorenon sentezi.....	5
Şekil 2.5.	Truksenon sentezi	6
Şekil 2.6.	Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma.....	7
Şekil 2.7.	Olefinlerin elektrofilik brominasyonu	8
Şekil 2.8.	NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması	8
Şekil 2.9.	NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması.....	9
Şekil 2.10.	İndanonun iyonik ve radikalik katılması	10
Şekil 2.11.	Asaroneunun yapısı.....	10
Şekil 2.12.	Crixivanın yapısı.....	11
Şekil 2.13.	Antihipertansivin yapısı.....	11
Şekil 2.14.	Thrombin inhibitörü ve TAK-375'in yapısı.....	12
Şekil 2.15.	Ariseptinin sentezi.....	12
Şekil 2.16.	İndenonların sentezi	13
Şekil 2.17.	Benz[f]indanonun (1) yapısı.....	14
Şekil 2.18.	Sentezlenmesi hedeflenen bileşikler.....	15
Şekil 3.1.	Fotobrominasyon düzeneği	19
Şekil 4.1.	Benz[f]indanonun (1) sentez şeması.....	22
Şekil 4.2.	2,3-Dibrombenz[f]indenonun (32) sentezi.....	23
Şekil 4.3.	2,3-Dibrombenz[f]indanonun (32) ¹ H -NMR spektrumu.....	25
Şekil 4.4.	2,3-Dibrombenz[f]indanone (32) ¹³ C -NMR spektrumu.....	25
Şekil 4.5.	2,3-Dibrombenz[f]indenonun (32) NBS ile sentezi.....	26
Şekil 4.6.	2,3-Dibrombenz[f]indenonun (32) IR spektrumu.....	27
Şekil 4.7.	Benz[f]indanonun (1) düşük sıcaklıkta NBS ile brominasyonu...	27

Şekil 4.8.	2,2-dibrombenz[f]indanonun (31) ¹ H-NMR spektrumu.....	28
Şekil 4.9.	2,2-dibrombenz[f]indanonun (31) IR spektrumu.....	28
Şekil 4.10.	2-brombenz[f]indanon (29) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	29
Şekil 4.11.	2-Brombenz[f]indanon (29) bileşiğinin IR spektrumu.....	30
Şekil 4.12.	Benz[f]indanonun düşük sıcaklıkta aşırı brominasyonu.....	30
Şekil 4.13.	2,2,9-Tribrombenz[f]indanon (33) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	31
Şekil 4.14.	2,2,9-tribrombenz[f]indanon (33) bileşiğinin ¹³ C -NMR spektrumu.....	31
Şekil 4.15.	2,9-Dibrombenz[f]indanon (37) bileşiğinin ¹³ C -NMR spektrumu.....	32
Şekil 4.16.	2-Brombenz[f]indanon (37) bileşiğinin IR spektrumu.....	32
Şekil 5.1.	2-brom benz[f]indanon ve 2,2-dibrombenz[f]indanonun yapısı...	34
Şekil 5.2.	2,2,9-tribrombenz[f]indanonun ve 2,9-dibrombenz[f]indanonun yapısı.....	34

ÖZET

Anahtar kelimeler: fotobrominasyon, brombenz[f]indanonlar, brombenz[f]indenonlar

Benz[f]indenonlar organik ve organometalik sentezde potensiyel önemi olan yapı taşlarıdır. Buna rağmen kimyaları yoğun bir şekilde araştırılmamıştır. Son zamanlarda, benz[f]indenonlar gram-pozitif bakterilere karşı mükemmel aktivite gösteren kinamisin antibiyotiklerin sentezinde önemli başlangıç materyalleri olarak kullanılmıştır. Benz[f]indenonlar ve benz[f]indenler hesaplamalı kimyada hedef moleküller olarak da kullanılmıştır.

Bu çalışmada, aşırı brom, NBS, Lewis asit katalizörü ile birlikte ışık veya ısı gibi farklı reaksiyon şartları kullanılarak benz[f]indanonun brominasyon reaksiyonları araştırıldı. Çok sayıda benz[f]indanonun bromlu türevleri (29, 31, 33, 37) sentezlendi ve 2,3-dibrombenz[f]indenonun (32) ilk ve kantitatif sentezi başarıyla gerçekleştirildi. Tüm bu bileşikler diğer süstitüe bileşiklerin sentezi için anahtar özellik taşımakla birlikte benz[f]ninhidrin türevleri sentezi için de son derece önemli başlangıç maddeleridir. Benz[f]indanon ve benz[f]indenonun bromlu türevleri truksenon ve dibenzo[c]fluorenunun iskelet oluşumu için de son derece önemli bileşiklerdir.

THE BROMINATION OF BENZ[f]INDANONE AND THE SYNTHESIS OF BROM SUBSTITUED BENZ[f]INDANONES

SUMMARY

Key Words: photobromination, bromobenz[f]indanones, bromobenz[f]indenones

Benz[f]indenones are potentially useful building blocks in organic and organometallic synthesis. However, their chemistry has not been extensively investigated. Recently, benz[f]indenones were used as important starting materials in the synthesis of kinamycin antibiotics, which showed excellent activity against gram-positive bacteria. Benz[f]indenones and benz[f]indenes were used as target molecules for computational chemistry.

In this work, bromination reactions of benz[f]indanone were investigated using different reaction conditions such as the presence of excess bromine, NBS, Lewis' acid catalyst, application of light or heat, etc. We prepared a variety of brominated derivatives (29, 31, 33, 37) and accomplished the first and quantitative synthesis of 2,3-dibromobenz[f]indenone (32). This molecule can serve as the key compound for the preparation of other substituted 2,3-disubstituted benz[f]indenone derivatives and benz[f]ninhydrine as well as for the construction of the dibenzo[c]flurenone skeleton.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

İndanonlar yapılarında kararsız siklopentanon ve benzen bulunduran bileşiklerdir. Çok sayıda tabi ürünün yapısında 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).

Ninhidrin ve türevleri parmak izi tespitinde yoğun ve etkili bir şekilde kullanıldığı için adli tıpta son derece önemlidirler. Ninhidrin ve türevlerinin sentezi için indanon türü bileşikler çıkış bileşiği olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Joullie, 1991).

Fluorenon türev ve analogları tabi ürünlerin yapısında, büyük molekülü organik bileşiklerin yanma ürünlerinde bulunduğu son zamanlarda literatürde rapor edilmiştir (Streitwieser, 1988). Günümüzde hala bu tür bileşiklerin sentezine ilgi artarak devam etmektedir. Birkaç uzun sentez yolu rapor edilse de en uygun yöntem bromindenonların termal olarak dimerleşmesiyle oluştuğu belirtilmiştir (Tutar, 2001).

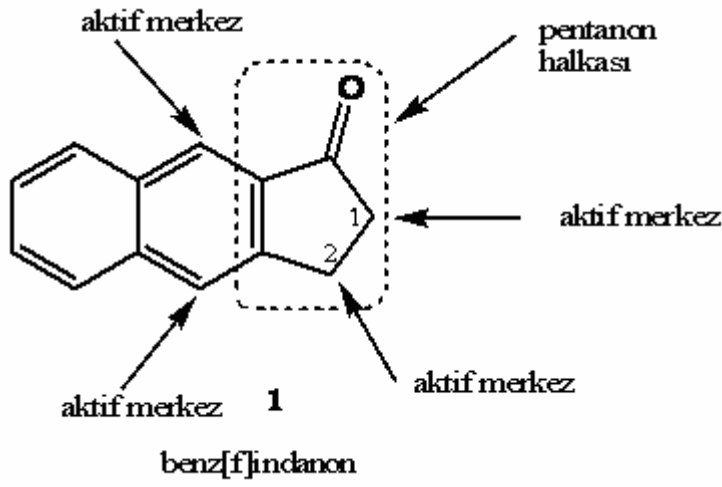
Organik bileşiklerin bromlu türevleri böcek öldürücülerde, plastiklerde, yangın söndürücülerde ve farmakolojik kimyasallarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

İndanon yapılı bileşiklerin bromlu türevleri materyal kimyasında yaygın olarak kullanılan truksenonların yapı taşıdır.

Birçok bromlama reaktifi ve yöntemi olmakla birlikte NBS ve moleküler brom en fazla kullanılan reaktiflerdir. Bu iki reaktifin ucuz olması ve ortamdaki kolay uzaklaşmasının yanında, reaksiyon şartları değiştirilerek iyonik ve radikalik katılma reaksiyonları gerçekleştirilebilir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Benz[f]indanon (1)



Şekil 2.1. Benz[f]indanonun (1) yapısı

Benz[f]indanon (1) yapısında kararsız siklopentanon ve naftalin bulunduran bir bileşiktir. Aynı zamanda yapısında karbonil grubu içeren bileşiğin beş aktif merkezi vardır. Ortadaki benzen halkasına ait 8 ve 9 nolu karbonların da reaksiyonca aktif olduğu benzer bileşiklerle daha önce yapılan çalışmalarda görülmüş olup ders kitaplarına geçmiştir. Reaksiyon şartlarına göre (iyonik ve radikal) katılan gruplar bu merkezlerin herhangi birine yönelir. İyonik şartlarda katılmalar α karbonuna yönelirken, radikalik şartlarda benzilik karbonuna yönelir. Ayrıca, benz[f]indanonda ortadaki benzen halkasının karbonlarına da katılmanın olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

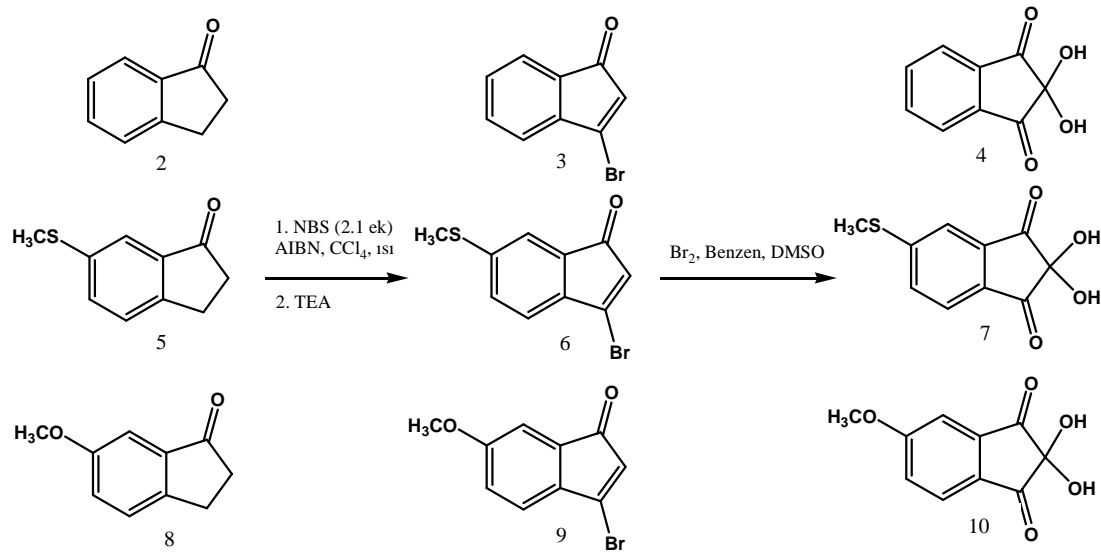
2.2. Bromlu İndanon Türevleri

Organobrom bileşikleri, güçlü antitümör, antibakteriyel, antifungal, antineoplastik ve antioksidan olarak kullanılabilir ve aynı zamanda ilaçların, tarım ilaçlarının, yangın söndürücülerin ve boyaların üretiminde kullanılan endüstriyel araçlarıdır (Choudary, 2003; Ioffe, 2002). Organobrom bileşiklerin bu önemli kullanımının yanında indanonlar Sentetik Organik Kimya’da birçok önemli bileşiğin elde edilmesinde başlangıç bileşiği ya da ara ürün olarak kullanılmaktadır.

2.3. Bromlu İndanon Türevlerinin Kullanım Alanları

2.3.1. İndanonlardan ninhidrin sentezi

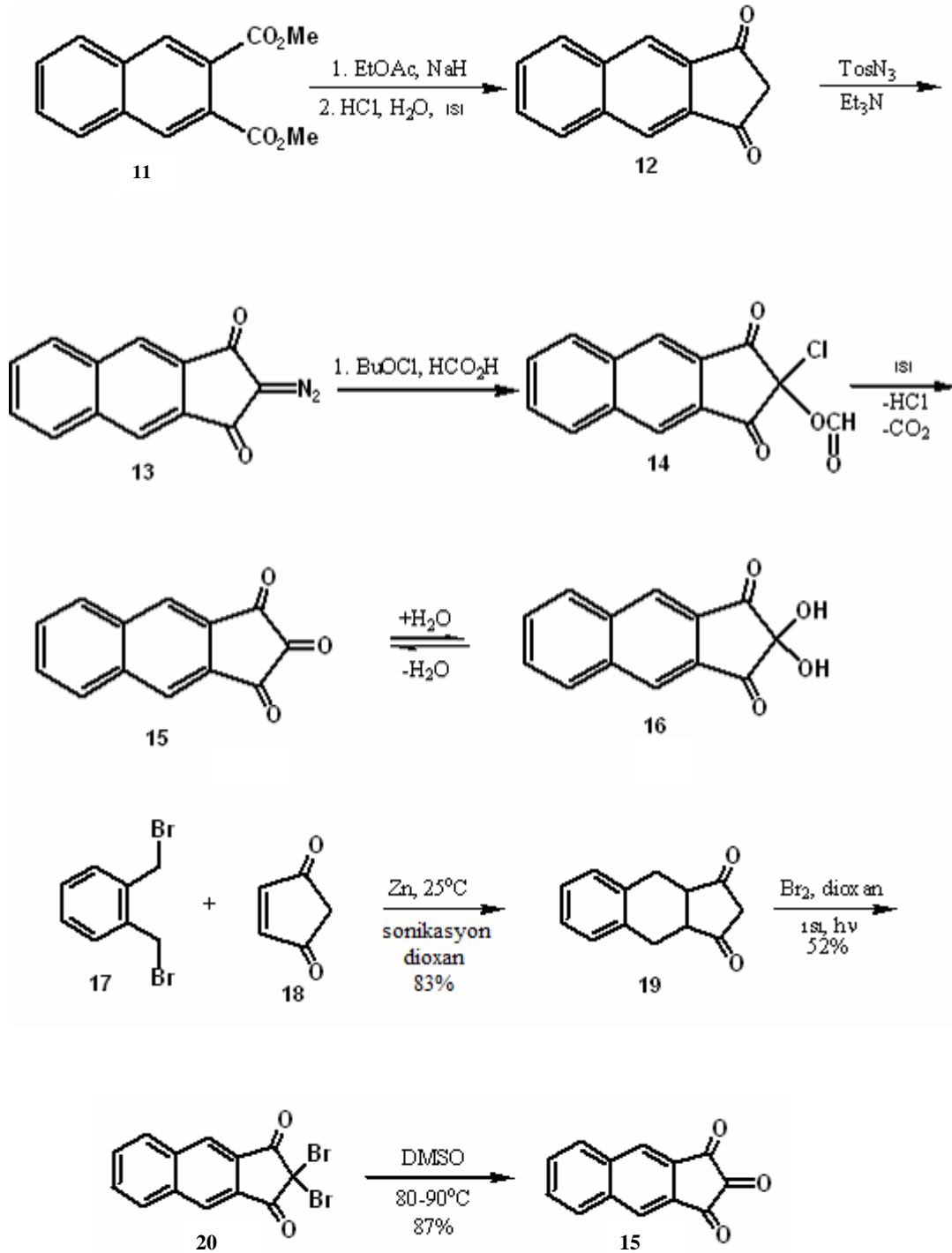
Ninhidrin, analog ve türevleri parmak izi tespitinde yaygın olarak kullanıldığı için Adli Tıp’ta önemli bileşiklerdir. Bu tür bileşiklerin sentezi için son 20 yıldır yoğun çalışmalar yapılmaktadır (Hark, 2001).



Şekil 2.2. İndanonlardan ninhidrin sentez reaksiyonları

Ninhidrinlerin sentezinde çok sayıda yöntem önerilmesine rağmen en etkili ve kullanışlı yöntemler indanon ve türevlerinin bromlanarak yapılan sentezlerdir (Heffner, 1991). İlgili literatürde söz konusu grup 1-indanon (2), 6-(metiltiyo)-1-

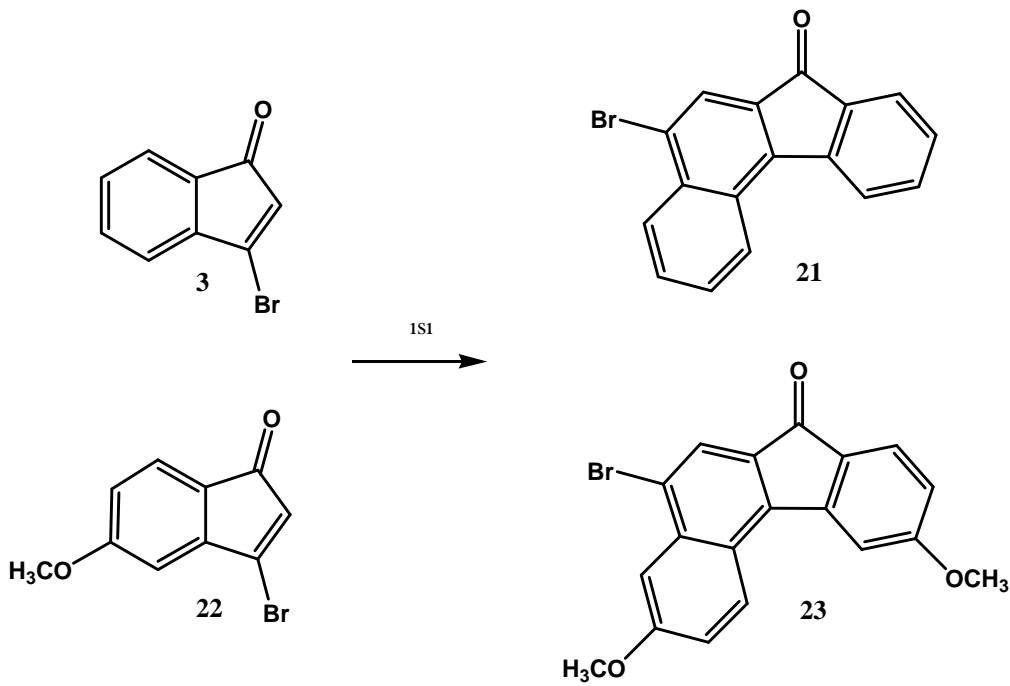
indanon (5) ve 6-metoksi-1-indanon (8) önce bromlanmış ve bromlu bileşikler DMSO ile oksitlenerek ninhidrin türevlerine gidilmiştir (Şekil 2.2.). Benz[f]ninhidrin için iki sentez yolu önerilmiştir (Heffner, 1987 ve Joullie, 1991). Uzun ve oldukça düşük verimle olan her iki sentez yönteminde de başlangıç maddeleri farklı olmakla birlikte 1,3-benz[f]indandion üzerinden gidilmiştir (Şekil2.3.).



Şekil 2.3. Ninhidrin sentez reaksiyonları

2.3.2. Bromoindanonlardan benzofluorenon sentezi

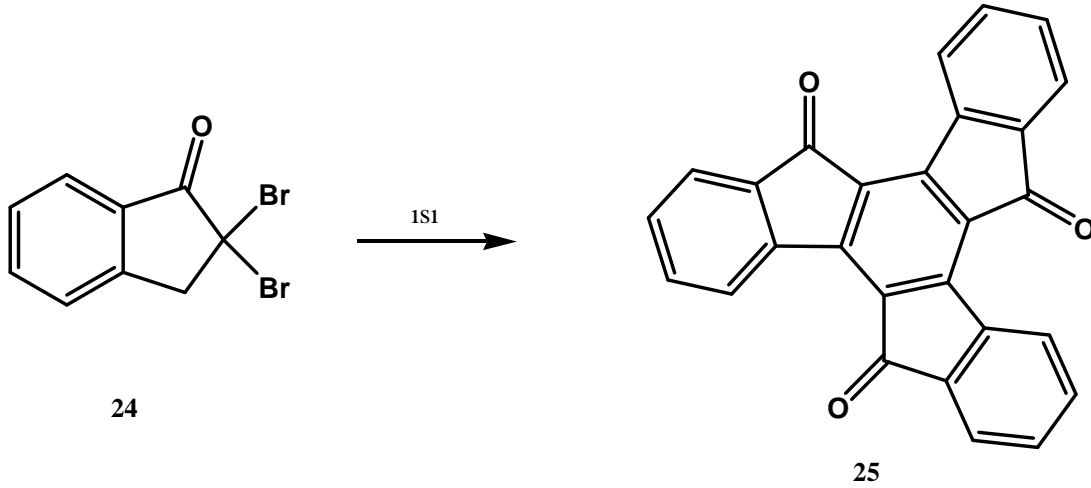
Benzofluorenonlar doğal ürünlerin yapısında bulunmasıyla birlikte antibiyotik, antibakteriyel ve antitümör özellik göstermesi nedeniyle de oldukça ilgi gören bileşiklerdir (Qabaja, 2000 ve Rodriguez, 2002). Literatürde benzofluorenonların bazı laboratuvar çalışmalarına rastlanılsa da bilinen en iyi yöntem Tutar ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Tutar, 2001 ve Tutar, 2007). 3-Bromindenon (3) dan 5-brombenzo[*c*]fluorenenon 21 elde edilirken, 22 nolu bileşikten dimetoksifluorenon 23 izole edilmiştir (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Bromoindenonlardan benzo[*c*]fluorenon sentezi

2.3.3. Bromoindanonlardan truksenonların sentezi

Fonksiyonel materyallerin yapı taşı olan truksenonlar son zamanlarda oldukça yoğun bir ilgi görmektedir. Truksenonların laboratuvar sentezi genelde ketonların trimerleştirilmesiyle yapılmaktadır. 2,2-Dibromindanon (24) bir reaksiyon balonunda yağ banyosu altında 220 °C de yaklaşık bir saat ısıtıldığında trimerleşerek truksenona (25) dönüşmüştür (Şekil 2.5.), (Sunguinet, 2006).



Şekil 2.5. Truksenon sentezi

2.4. Brominasyon Reaktifleri ve Brominasyon Mekanizmaları

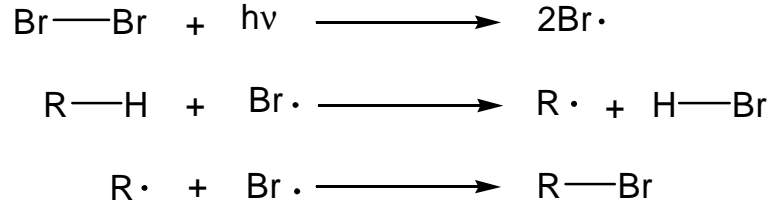
Literatürde Br_2 , NBS (N-bromsüksinimit, HBr/TBHP (t-butilhidroperoksit), PHP (pidinyum hidrobromür perbromür), KBr/NaBO₃ gibi birçok bromlama reaktifi bulunmasına rağmen en çok kullanılan reaktifler moleküler brom ve NBS dir. Her iki reaktifle hem radikalik hem de elektrofilik bromlama reaksiyonları yapılabilmektedir. Işık, ısı, çözücü polaritesi ve derişimi, bromlama reaktifi gibi parametreler değiştirilerek reaksiyon yönü elektrofilik veya radikalik mekanizmaya kaydırılabilir. Düşük sıcaklık, karanlık ve polar çözücülerde reaksiyon elektrofilik mekanizma üzerinden yürürken, yüksek sıcaklık, ışık ve apolar çözücülerde radikalik katılmalar meydana gelmektedir.

2.4.1. Moleküler brom

Moleküler bromun kullanıldığı reaksiyonlar katalizör gerektirmez ve bu reaksiyonlar diğer halojenlere göre oldukça seçicilik gösterir. Moleküler brom ile yapılan reaksiyonlarda yan ürün olarak yalnızca HBr oluşur ve bu da ortamdan kolayca uzaklaşır. Böylece temiz bir reaksiyon gerçekleşir. Brom hidrokarbonlara radikalik ya da iyonik mekanizma üzerinden katılır. Radikalik katılma ısı ya da ışık ile gerçekleştirilir. Brom-brom bağı genelde düşük enerjili (36 Kcal/mol) olduğundan kolaylıkla homolitik olarak koparak Br^\cdot radikalini oluşturur.

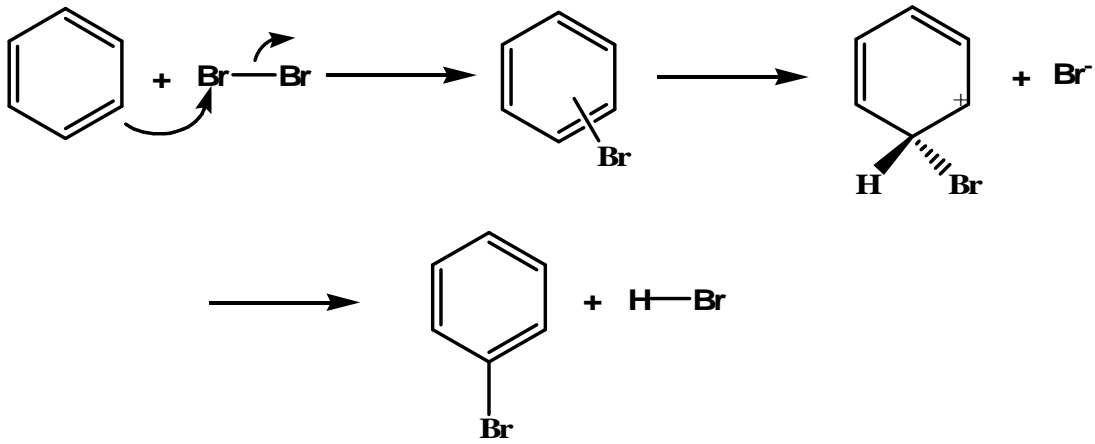


Işığın veya bir radikal başlatıcısının etkisiyle brom radikalinin oluşumu, bir alkanın varlığında bir alkil bromürün oluşumuyla sonuçlanan bir reaksiyon zinciri başlatır.



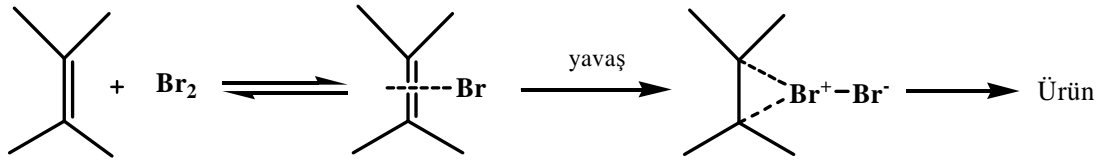
İyonik katılma aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma ve olefinlerin elektrofilik brominasyonu olmak üzere iki şekilde gerçekleşir;

Elektrofilik aromatik brominasyonda brom molekülü etkin benzen halkasının π elektron sistemi ile polarlanır ve bir π kompleksi oluşturur. Br^+ kasyonu kompleksten ayrılarak halkaya bağlanır ve sonra proton ayrılarak yer değiştirme tamamlanır (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma

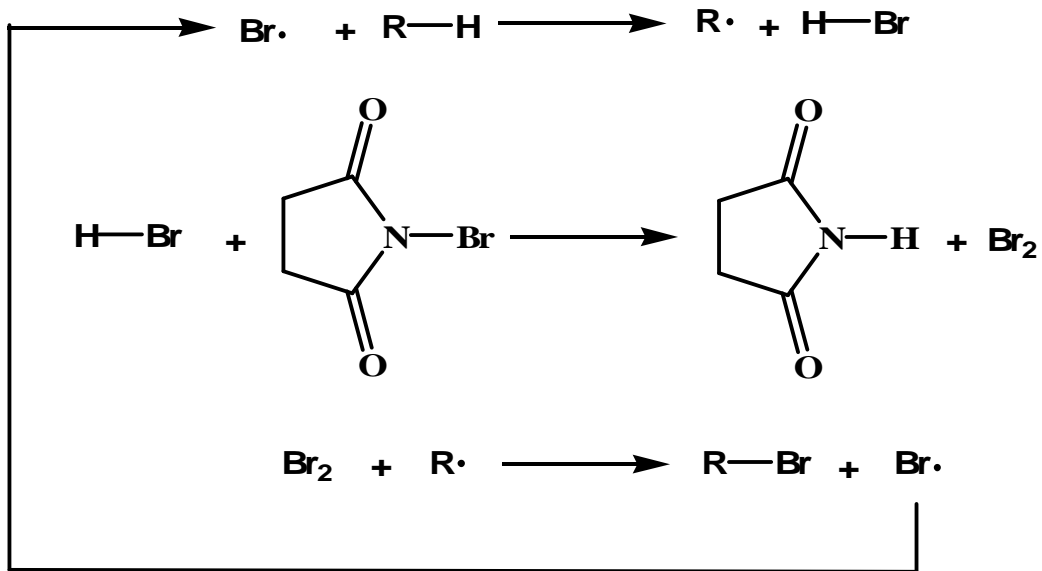
Bromun olefinlere elektrofilik katılması bromonyum iyonu ara ürünü üzerinden yürür (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Olefinlerin elektrofilik brominasyonu

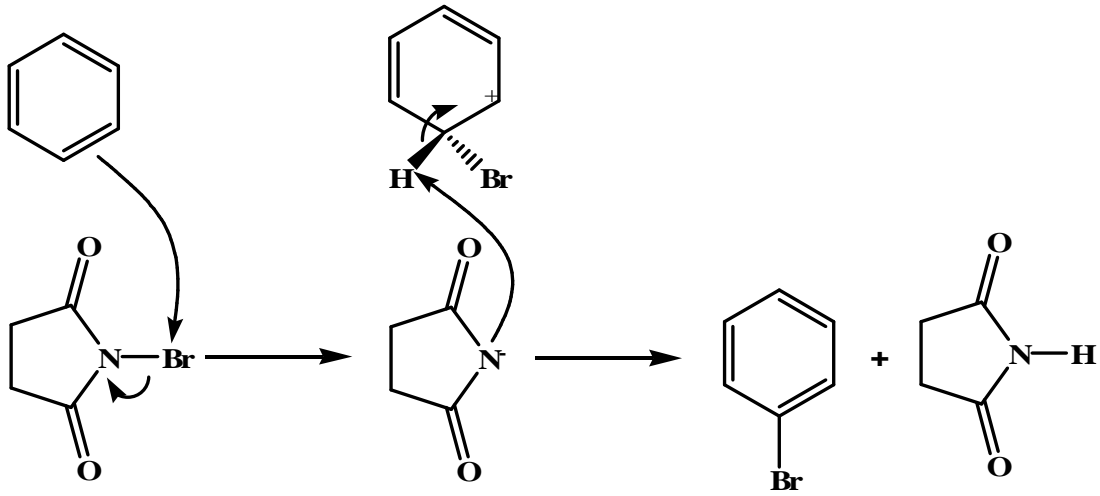
2.4.2. NBS (N-bromsüksinimit)

NBS katı olması sebebiyle kullanımı toksik bir sıvı olan bromun kullanımından daha kolaydır. NBS özellikle benzilik ve alilik brominasyon için yaygın bir kullanıma sahiptir. Bunun yanı sıra karbonil grubuna alfa pozisyonlarının bromlanması, aromatik halkaların brominasyonunda ve aynı zamanda alkanların bromlanmasında da kullanılabilir. Mekanik çalışmalar NBS brominasyonu için kullanılan şartlar altında aktif halojenleme reaktifinin moleküler brom olduğunu göstermiştir (Şekil 2.7.). Moleküler brom NBS ile düşük derişimde tutulur ve eser miktarda HBr oluşur (Carey, 1990).



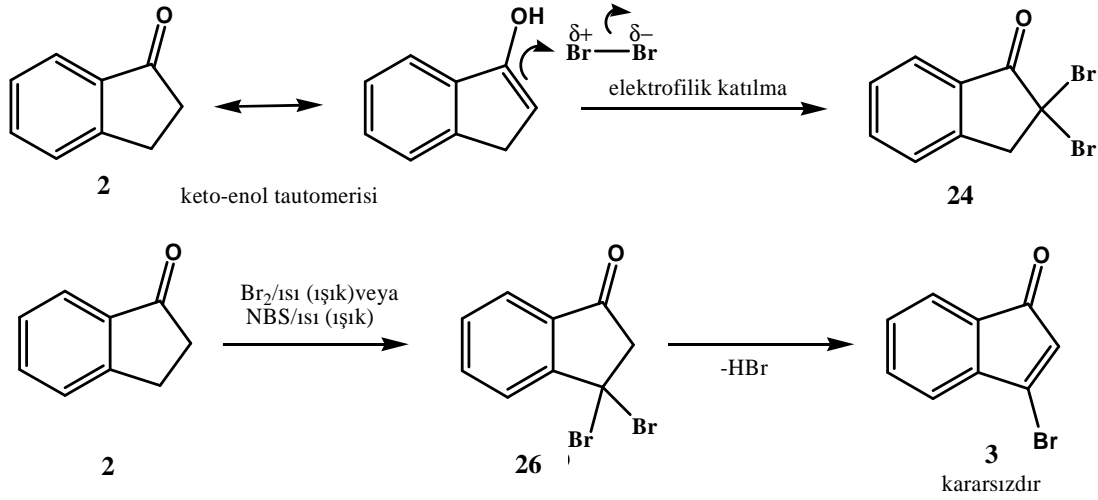
Şekil 2.8. NBS ile radikalik bromlama reaksiyon mekanizması

NBS, yaygın alilik ve benzilik radikalik katılmanın yanında elektrofilik olarak da katılır (Gruter, 1994).



Şekil 2.9. NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması

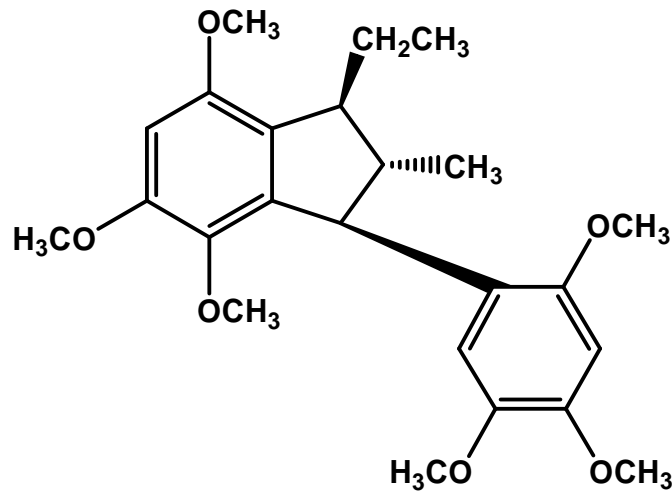
İndanon türü bileşiklere katılma radikalik veya iyonik mekanizmaya göre yürümektedir. İyonik şartlarda (polar çözücü, düşük sıcaklık, karanlık ve asit katalizörü gibi) katılma α -karbon üzerinden gerçekleşirken radikalik şartlarda (ısı, ışık, apolar çözücü, radikalik başlatıcı gibi) benzik karbonda meydana gelir (Boger, 1994; Heffner, 1991), (Şekil 2.10.). Elektrofilik katılma keto-enol dengesi üzerinden yürür ve brom enol yapıya katılır. İkinci brom da birincisine benzer bir şekilde katılma verir ve 2,2-dibromindanon (24) bileşiği oluşur. Bu tür bileşikler oldukça kararlı olup, hidroliz ve eliminasyon reaksiyonları vermezler. Radikalik şartlarda oluşan 3,3-dibromindanon (26) oldukça kararsızdır. Kolayca HBr eliminasyonuna uğrayarak oda sıcaklığında bile bozunabilen 3-bromindenon (3) a dönüşür (Şekil 2.10.).



Şekil 2.10. İndanonun iyonik ve radikalik katılması

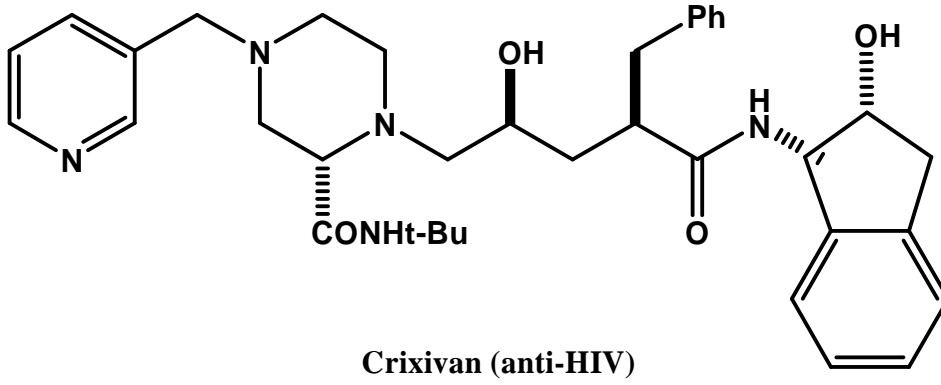
2.5. İnden, İndenon ve İndan Türevlerinin Sentezleri ve Önemi

Doğada indan yapısında birçok bileşik bulunur (Alesso, 2003). Örnek olarak, *Staphylococcus* ve *Esherichia coli*'ye karşı anti bakteriyel aktivite (Guanawardena, 1986), anti fungal aktivitesi (Saxena, 1977) ve DNA ile etkileşerek invitro anti tümör aktivite (Nagle, 2000) gibi önemli biyolojik özellikler gösteren indan türevleri oksistirenler ve oksistilbenlerin biyopolimerizasyonu ile üretilir. Asaron fenil grubu bağlı bir indan türevidir. Asaron'un dimeri, fungusidal, insektisidal, (Zanoli, 1998) etkilere sahiptir. Alesso ve çalışma arkadaşları stirenin asit katalizli siklodimerizasyonu ile ve [3+2] siklo katılmasıyla asaronun bir nötral dimerini ve birkaç analogunu yüksek verimle sentezlemiştir.

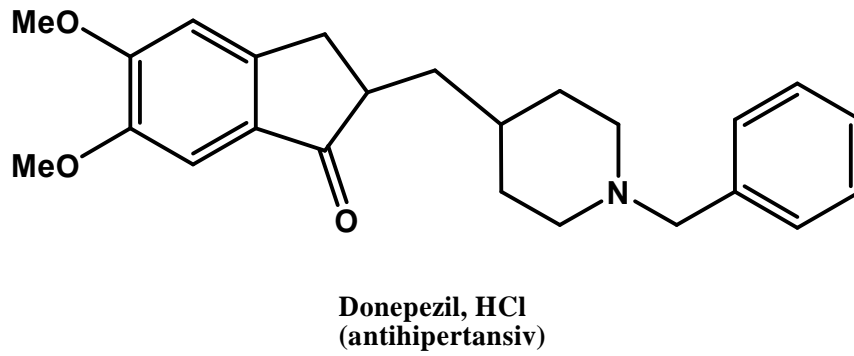


Şekil 2.11. Asaroneunun yapısı

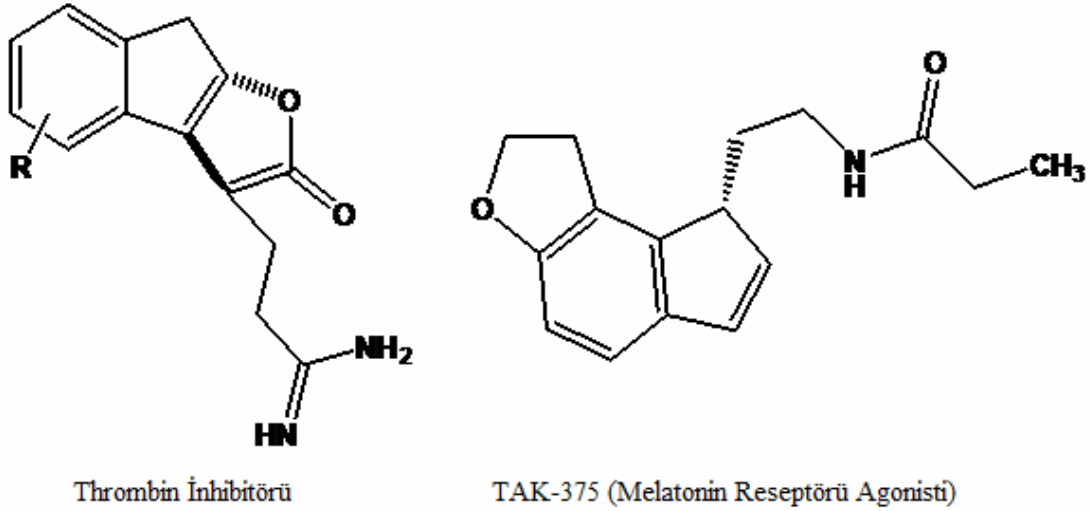
İndanlar gibi bir aromatik kısım içeren karboksiklik bileşikler, biyolojik olarak aktif nötral, farmakolojik özellik sergileyen bileşiklerin önemli bir bileşenidir ve sık sık bu sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. Genellikle bu bileşikler aromatik olmayan kısımda bir veya daha fazla karbon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



Şekil 2.12. Crixivanın yapısı

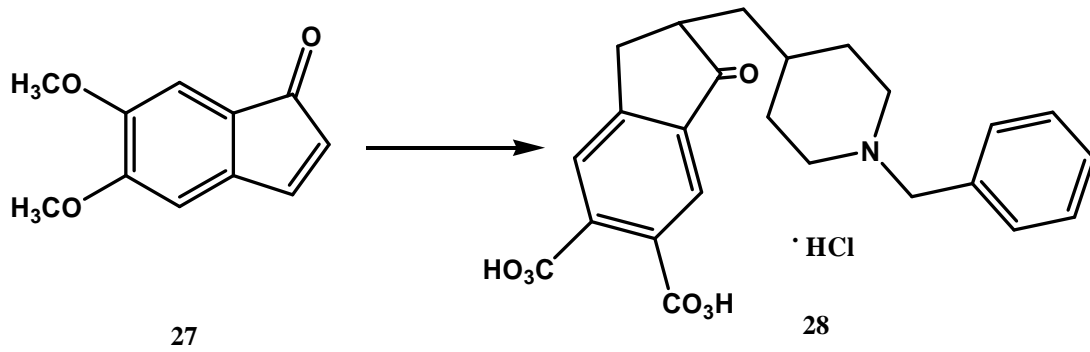


Şekil 2.13. Antihypertansivin yapısı



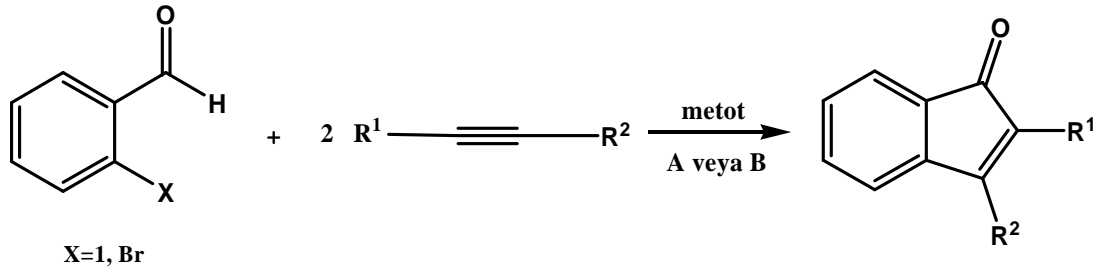
Şekil 2.14. Thrombin inhibitörü ve TAK-375'in yapısı

Alzheimer ve akıl hastalığının önlenmesinde ılımlı bir tedavi için kullanılan Aricept (Donepezil Hydroklit), 5,6-dimetoksi-1-indanon'un, 1-Benzilpiperidin-4-karboksialdehit ile kondenzasyonu ile başlayan bir sentezle hazırlanmaktadır (Şekil 2.15.), (Galatsis, 1998).



Şekil 2.15. Ariseptinin sentezi

İndan yapısını içeren bileşikler biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı sentetik olarak oldukça ilgi çekmiştir (Ly, 1999; 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 2.16.).



Metot A: 5 mol % Pd(OAc)₂, 4 eq. NaOAc, 1 eq. N-Bu₄NCl, 10 mL DMF, 100°C

Metot B: 5 mol % Pd(OAc)₂, 1 veya 4 eq. Na₂CO₃, 1 eq. Bu₄NCl, 10 mL N,N-dimetilasetamit (DMA) (1 eq.), 100°C

Şekil 2.16. İndenonların sentezi

2.6. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı

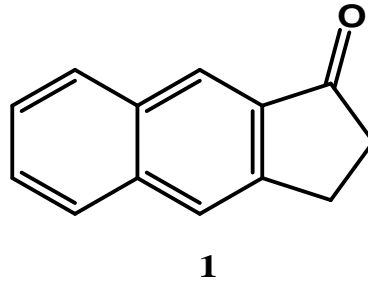
İndenonların laboratuvar sentezi son otuz yılda yoğun ilgi görmüş ve hız kazanmıştır. İndenonlar bir çok bileşiğin sentezinde kullanılan faydalı ara ürünlerdir (Larock, 1993). İndenonlar C-nor D-homosteroid halka sistemlerin (Chatterjee, 1970; Martens, 1972), fotokromik indenon oksitlerin (Ullman, 1966), 2,4- ve 3,4-disüstitüe-1-naftollerin (Bugge, 1983), gibelerinlerin (Hause, 1968), indanonların (Zimmerman, 1956) ve indenlerin (Alesso, 1991) sentezlerinde kullanılan çok önemli ara ürünlerdir. İndenonların kendileri de aynı zamanda alkolik fermantasyon aktivatörleri (Frank, 1944), fungusidler (Jourdan, 1991) ve potansiyel östrojen bağlayıcı reseptörler (Anstead, 1989) olarak kullanılırlar.

Sözünü ettiğimiz yapılar birer indenon türevidir. Ana iskelet yapı olarak indenon içermektedir. İndenonun bromlu türevleri, indanon türevlerinin sentezi için en uygun çıkış ve başlangıç maddeleridir. Bu bileşiklerin sentezinde ilgili indenonlar başlangıç bileşiği olarak kullanılmalıdır. Verim düşüklüğü ve pratik olmayan sentez yöntemleri yanında kullanılan reaktiflerin kolay bozunabilmesi çok sık rastlanan sorunlardır. İndenonların biyolojik ve sentetik önemine rağmen, bu bileşikler için genel sentez yollarının değişmesi halledilmesi gereken bir problemdir. Literatürde indenon ve indenollerin sentezi için birkaç yöntem rapor edilmiştir (Quan, 1999; Gevorgyan, 1999; Johnson, 1945; Hause, 1970; Sam, 1960; Barnes, 1949). İndenon türevlerinin

sentezi için iki metot oldukça önemlidir (Larock, 1993; Martens, 1972). Birinci metot asetilenik bileşiklere süstitüe benzoil klorürlerin paladyum alüminyum klorür katalizli katılmasıdır. İkinci metot ise β -kloro- β -arilpropionil klorürlerin bir molekül içi Friedel Crafts açılasyonunu takiben bir dihidro klorinasyon reaksiyonunu içerir.

İndanon türev ve analogları yukarıda anlatıldığı gibi oldukça önemli bileşiklerdir. Bu tür bileşikler üzerine çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Tutar ve arkadaşları, indan, inden, 5-metoksiindan ve 5-metoksiindanonun brominasyon reaksiyonlarını inceleyerek ilgili bileşiklerin bromlu türevlerine gitmişlerdir. Çalışmalarımız sırasında elde edilen 3-bromindanon bileşiklerin termolizi incelenerek benzo[c]fluorenol yapıları bileşikler en etkin bir şekilde elde edilmiştir.

Bu çalışmamızda, benz[f]indanonun (1) brominasyon reaksiyonları incelenecektir. Bromlama iyonik ve radikalik reaksiyon şartlarında yapılacaktır. Bilindiği üzere reaksiyon şartları değiştirilerek reaksiyonun yönüne etki edilmektedir. İyonik şartlarda α -katılma meydana gelirken radikalik şartlarda β -katılma meydana gelir.

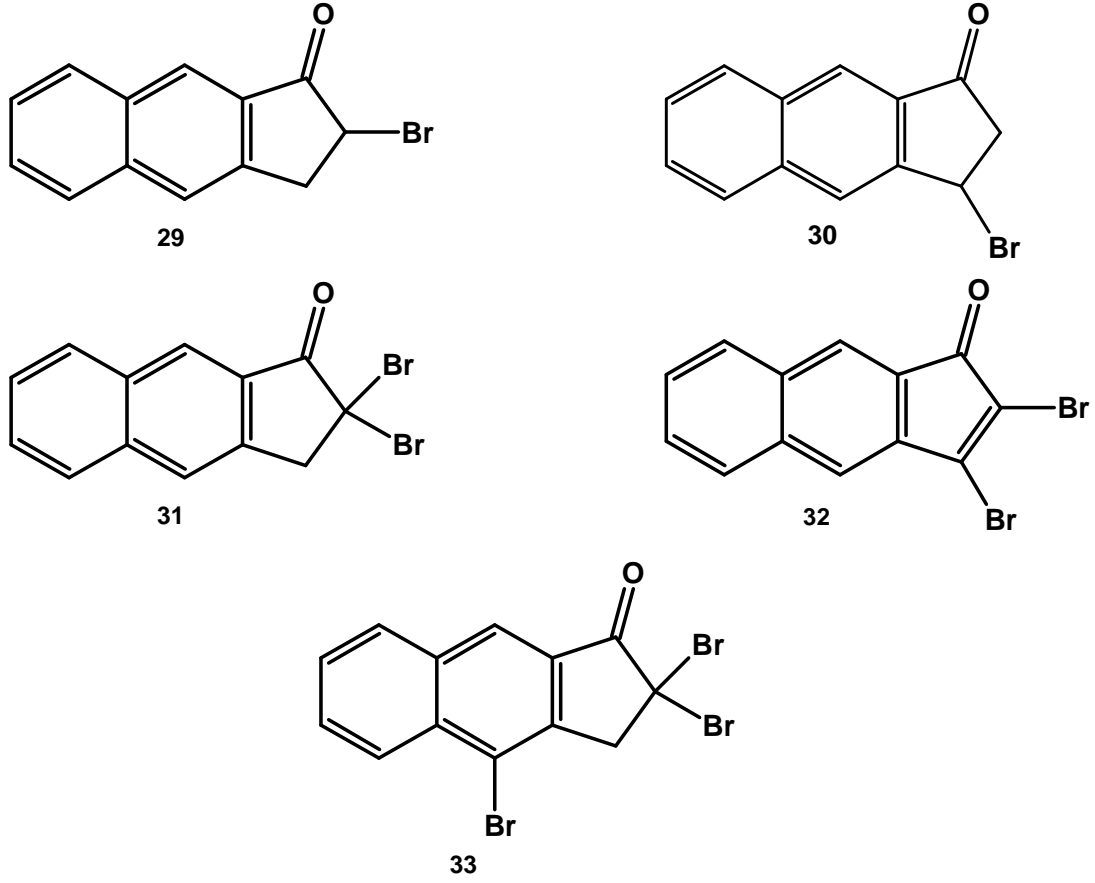


Şekil 2.17. Benz[f]indanonun (1) yapısı

Bromlama reaktifi olarak NBS ve moleküler brom kullanılacaktır. Polar çözücü olarak metilen klorür veya kloroform kullanılacaktır. Radikalik reaksiyon apolar bir çözücü ve reaksiyonlara karşı oldukça inert bir çözücü olan karbontetraklorür ortamında yapılacaktır. Radikalik bromlama hem NBS hem de moleküler bromla yapılacaktır. Radikalik şartların sağlanması için radikal başlatıcı olarak benzoil peroksit ile ısı ya da ışıktan istifade edilecektir. Işıklandırma ile brominasyon Tutar

ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve daha önceki çalışmalarda etkin olarak kullanılan fotobrominasyon sisteminde yapılacaktır.

Bu çalışmanın amacı 2-brombenz[f]indanon (29), 3-brombenz[f]indenon (30), 2,2-dibrombenz[f]indanon (31), 2,3-dibrombenz[f]indenon (32) ve 2,2,9-tribrombenz[f]indanon (33) bileşiklerinin sentezlemesidir (Şekil 2.18.).



Şekil 2.18. Sentezlenmesi hedeflenen bileşikler

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar

Deneylede kullanılan çözücü ve kimyasalların hemen hemen tamamı yurt dışından getirilmiştir. Alımlar genellikle Merck ve Aldrich markalarından olmakla birlikte Alfa-Aesar markasıyla da gerçekleştirilmiştir. Sentezlerde kristallendirmelerde 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.

Çözücüler

Aseton, dikloro metan, karbon tetraklorür, kloroform, hekzan, dietil eter ve etil asetat.

Kimyasallar

Brom, 4-Brom-1-indanon, 5-Brom-1-indanon, 6-Brom-1-indanon, NBS, benzoil peroksit.

3.1.2. Saflaştırma

Deneyde kullanılan tüm çözücülerin saflaştırma işlemleri literatürde belirtildiği gibi yapıldı (Furniss, 1994; Armarego, 1997).

Karbon tetraklorür

Karbon tetraklorür P_2O_5 üzerinden de destillendi (Mitrockine, 1997). Derişik H_2SO_4 ile çalkalandıktan sonra, organik faz $CaCl_2$ ve $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu.

Kloroform

Kloroform su ile iyice yıkandıktan sonra K_2CO_3 veya $CaCl_2$ üzerinden kurutuldu. P_2O_5 , $CaCl_2$, $CaSO_4$ veya Na_2SO_4 ile reflüks edildi ve daha sonra destillendi.

Diklorometan

Diklorometan derişik H_2SO_4 ile çalkalandıktan sonra, %5 $NaHCO_3$, Na_2CO_3 veya $NaOH$ ile yıkayıp $CaCl_2$ üzerinden kurutuldu ve $CaSO_4$, CaH_2 , P_2O_5 üzerinden destillendi.

Aseton

Aseton $AgNO_3$ ile muamele edildikten sonra $NaOH$ çözeltisi ile yıkandı, süzüldü ve $CaSO_4$ ile kurutuldu. Destile edildikten sonra kullanıldı.

Dietil Eter

Eterde bulunabilecek safsızlıklar su, etanol ve peroksittir. Bir miktar eterin aynı hacimde %2'lik KI ve birkaç damla seyreltik HCl ile çalkalanmasıyla elde edilen karışım, nişasta çözeltisi ile mavi bir renk verirse eterde peroksit bulunduğu anlaşılır. Peroksitlerin eterden uzaklaştırılması için, 60g Demir (II) sülfat, 6 mL derişik sülfirik asit ve 110 mL su ile oluşturulan çözeltinin 20 mL'si 1L eter ile çalkalanır. Sonra eterli faz alınıp susuz kalsiyum klorür ile 24 saat kurutulur. Böylelikle kurutma esnasında eterdeki alkol kalsiyum klorür tarafından uzaklaştırılmış olur. Daha sonra karışım süzülerek süzüntünün her bir litresi sodyum teli ile preslenir. Bu şekilde elde edilen etere mutlak eter denir. Eter koyu renkli kapalı şişelerde saklanmalıdır. Aksi takdirde eterin yavaşça oksitlenmesi ile yeniden peroksitler oluşur.

Hekzan

Hekzan derişik H_2SO_4 ile birkaç kez yıkandıktan sonra $KMnO_4$ rengi kaybolana kadar %10 luk H_2SO_4 ile tekrar yıkandı. Sulu Na_2CO_3 ile çalkalandı ve $CaCl_2$ veya $NaSO_4$ ile kurutuldu. Destile edildikten sonra kullanıldı.

3.1.3. Kromatografik yöntemler

Ayırma ve saflaştırma işlemlerinde çoğunlukla klasik kolon kromatografisine müracaat edildi. Dolgu maddesi olarak Merck silikajel 60 (70-230 mesh, ASTM) kullanıldı. Kolon kromatografisinde yürütücü olarak hekzan-etilasetat ve hekzan-dikloro metan karışımlarından yararlanıldı.

3.1.4. Spektroskopik yöntemler

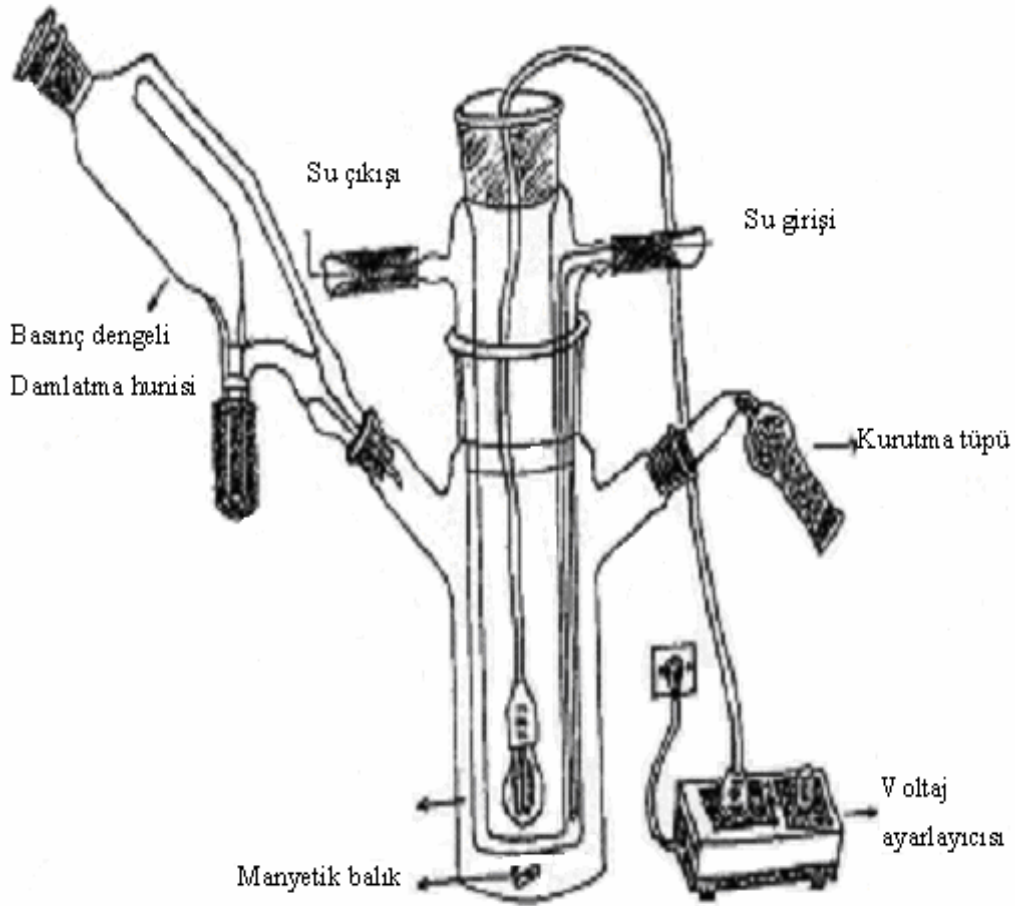
Çalışmalarımız sonunda elde saf olarak elde edilen bileşiklerin yapı analizi için gerekli olan 1H -NMR ve ^{13}C -NMR ölçümleri için bölümümüzde bulunan Varian Mercury 300 NMR spektroskopisi kullanıldı. İnfrared spektrumları ise bölümümüzde bulunan ATI Mattson Infinity Series FT-IR spektroskopisi cihazı ile alındı.

3.1.5. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği

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

Grubumuz tarafından geliştirilmiş olan 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 muhtevasının konulduğu bir haznedan oluşmaktadır. İki hazne arasında alttan

manyetik olarak karıştırılabilmesinin sağlanması amacıyla manyetik barın dönebileceği kadar bir boşluk bulunmaktadır. İçteki su haznesi sayesinde dışardan olduğu gibi aynı zamanda içten de soğutma yapılabilmekte ve fotobrominasyon reaksiyonunun tüm sıcaklıklarda gerçekleştirilebilmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca sistem etrafı alüminyum folyo ile sarılarak ışık kaçağı engellenebilmekte ve reaksiyon muhtevasının ışıkla en etkin şekilde etkileşimi sağlanabilmektedir. Bir voltaj ayarlayıcısı kullanılarak istenen watta ışıklandırma yapılabilir. Grubumuzca geliştirilen bu fotokimya reaktörü ile hem moleküler brom hem de NBS ile oldukça etkili brominasyon reaksiyonları gerçekleştirilmektedir.



Şekil 3.1. Fotobrominasyon düzeneği

3.1.6. UV lambası ve kabini

Reaksiyon takibi CAMAG markalı UV lambası ve kabininde yapıldı. İnce tabaka kromatografisi levhasına (TLC, Silica gel 60 F₂₅₄) tatbik edilen reaksiyon numunesi, içerisinde uygun çözücü karışımı bulunan bir tankta belirli bir mesafe yürütüldükten sonra UV lambası altında incelendi.

3.1.7. Rotari evaporatör

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

3.1.8. Hassas terazi

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

3.2. Metot

3.2.1. Brominasyon reaksiyonları

3.2.1.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu

Etkin geri soğutucu altında CCl₄, brombenzen veya nitrobenzenin kaynama sıcaklığındaki reaksiyon çözeltisine basınç dengeli damlatma hunisindeki gerekli olan oranda hazırlanmış brom çözeltisi damla damla ilave edildi. Bromun aşırısı ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Gerek görüldüğünde silikajel kolonlarında madde saflaştırıldı ve kristallendirmeye bırakıldı.

3.2.1.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon

Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon özellikle inden ve indanonun iki konumunda bromlanması için uygulanacak bir yöntemdir. Bunun için uygun polar çözücü

(kloroform, dikloro metan, aseto nitril, 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) polar gerçekleştirilen bu metot, iyonik mekanizma ile yürümektedir. Reaksiyon takibinin TLC ile yapılmasıyla beklenen ürünün oluşup oluşmadığı takip edildi. Klasik saflaştırma işlemleri uygulandı.

3.2.1.3. Oda sıcaklığında radikalik brominasyon

İçten ve dıştan su soğutmalı şekilde soğutulan fotobrominasyon düzeneğinde bulunan çözelti 150 Watt'lık ampül ile ışıklandırılırken bromlu çözelti damla damla ilave edildi.

3.2.1.4. NBS ile brominasyon

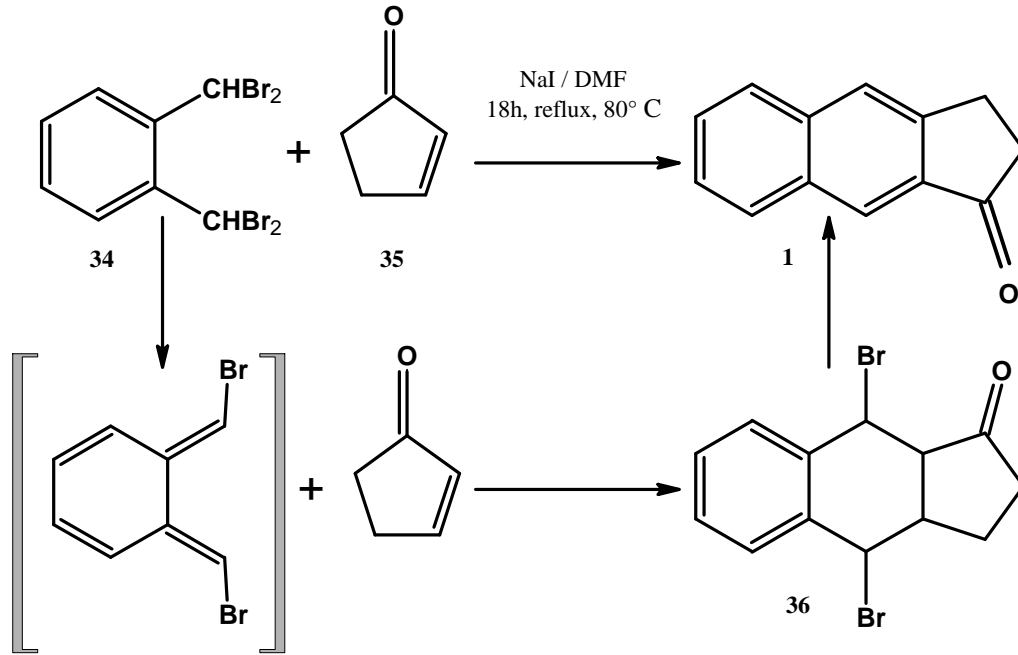
NBS'nin benzilik ve alilik pozisyonlara radikalik katılma reaksiyonları ders kitaplarına girecek kadar klasikleşmiştir. Böyle bir prosedür için NBS ve bir radikal başlatıcı, bromlanacak madde ile birlikte apolar çözücünün reflüks sıcaklığında 1-2 saat karıştırıldı. Optimum radikalik şartlar elde etmek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

Çalışmamızda brom kaynağı olarak hem moleküler brom hem de NBS kullanıldı. Moleküler bromla hem iyonik hem de radikalik brominasyon gerçekleştirildi. NBS ile sadece radikalik brominasyon reaksiyonları yapıldı. Moleküler brom ile iyonik şartlarda yaptığımız tüm reaksiyonlarda α - α' -dibrom bileşikleri elde edilirken radikalik şartlarda ise 2,3-dibrom türevleri elde edildi.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Benz[f]indanon Sentezi

Benz[f]indanon (1) literatürde belirtildiği gibi sentezlendi (Şekil 4.1), (Morris, 1994). Bu yöntem daha az basamak içermesi ve verimin yeterince yüksek olması nedeniyle tercih edildi. Daha saf kristaller elde etmek için literatüre ilaveten kolon kromatografisi ile saflaştırılma yapıldı.



Şekil 4.1. Benz[f]indanonun sentez şeması

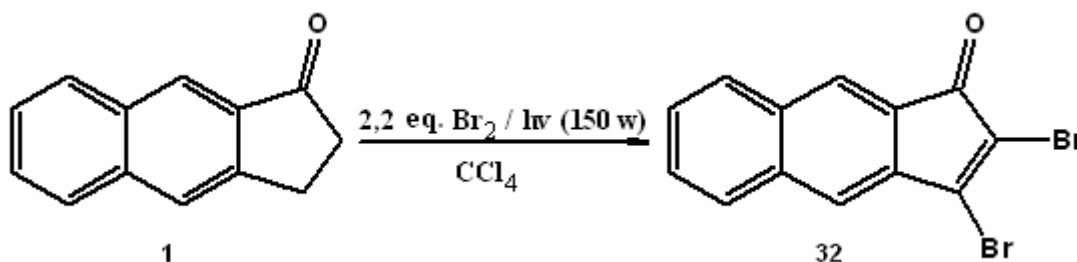
Çalışmamızda başlangıç maddesi olarak kullandığımız benz[f]indanon literatüre göre aşağıdaki gibi sentezlenmiştir.

İçerisinde 15 mL DMF olan yuvarlak dipli reaksiyon balonuna; (1,50 g, 3,55 mmol) $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-o-xylene, (0,41g, 3,55 mmol) 2 cyclopenten-1-on ve (48,3 g, 0,0232 mol) NaI hassas terazide tartılarak konuldu. Reaksiyon 80°C de 12 saat boyunca sürdürüldü. Reaksiyon sonunda koyu kahverengi renkte bir çözeltinin

oluştugu gözlemlendi. DMF reaksiyon ortamından vakumlu destilasyon sistemi kullanılarak uzaklaştırıldı. Koyu kahverengi bir çökeleğin reaksiyon balonunda kaldığı gözlemlendi. Çökelek çok az miktar CHCl_3 içerisinde çözündürüldükten sonra kromatografi kolonuna alındı ve (%10 etil asetat, %90 heksan) hareketli faz olarak kullanılmak suretiyle saflaştırıldı. Kromatografi kolonundan alınan fraksiyonlar heksan içerisinde kristallendirildi. Kolon takibinde TLC kullanıldı ve Benz[f]indanonun (1) UV'de uzun dalgada fosforesans özellik gösterdiği tespit edildi. Yapı aydınlatılmasında 300 MHz NMR cihazı kullanıldı. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 2,77-2,83 (t, 2H), 3,29-3,35 (t, 2H), 7,45-8,32 (m, 6H) ppm. IR; 751,62, 871,67, 1164,31, 1285,81, 1501,32, 1164,31, 2930,32, 3048,44, 3406,17 cm^{-1} .

4.2. Benz[f]indanonun Brominasyon Reaksiyonları

4.2.1. Benz[f]indanonun moleküler brom ile fotobrominasyonu



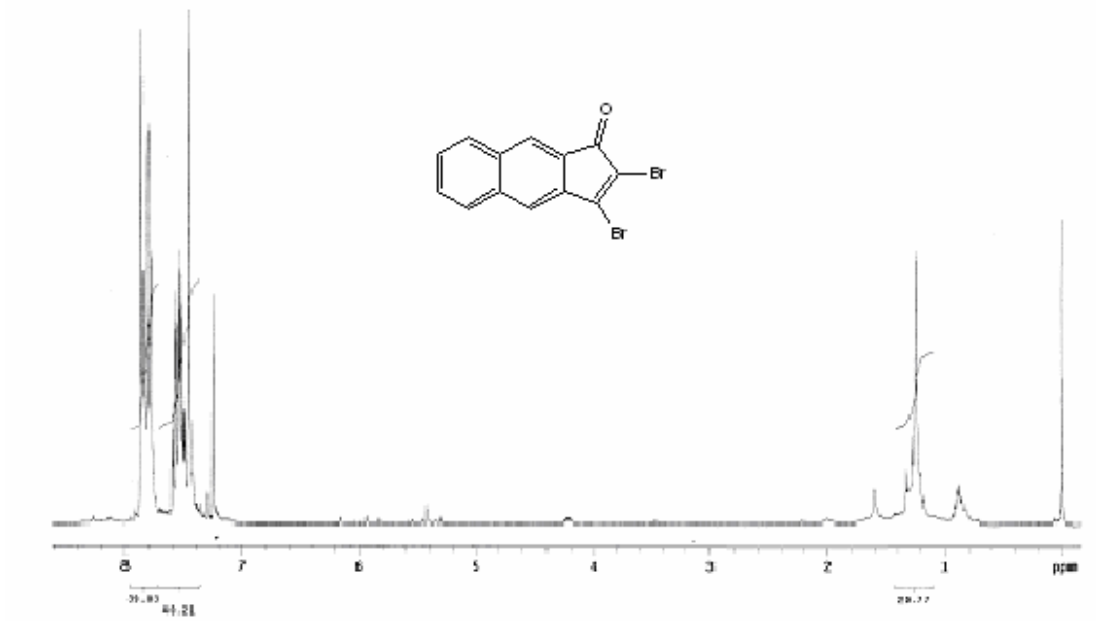
Şekil 4.2. 2,3-Dibrombenz[f]indenonun (32) sentezi

Benz[f]indanonun (1) fotobrominasyon sisteminde ışık eşliğinde 2-3 ekivalent moleküler brom ile brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Hemen hemen tüm reaksiyonlarda 2,3-dibrombenz[f]indenon (32) un oluştuğu, yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda belirlendi. Moleküler brom ile yapılan radikalik brominasyon reaksiyonu aşağıda anlatıldığı gibi gerçekleştirildi.

Öncelikle reaksiyonda kullanacağımız CCl_4 birkaç kez H_2SO_4 ile çalkalandı ve MgSO_4 ile kurutuldu. İçten ışıklandırılmalı ve su soğutmalı pyrex camdan özel olarak yaptırılan 50 mL fotobrominasyon düzeneği içerisine (1,01 g, 5,5 mmol) Benz[f]indanon (1) hassas terazide tartılarak konuldu ve üzerine 20 mL CCl_4 eklendi. Fotobrominasyon düzeneğinin iki yanında bulunan 24/13 şifli boyunlardan birine

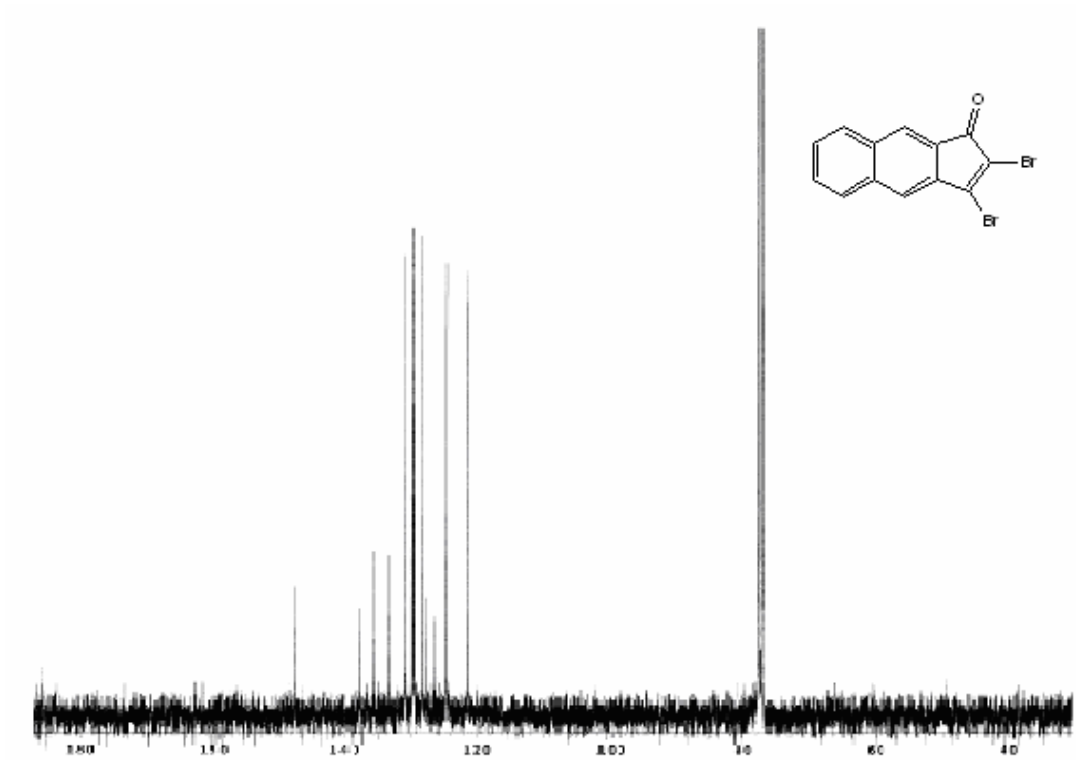
içerisinde kalsiyum klorür bulunan kurutma tüpü, diğerine ise 25 mL lik basınç dengeli damlatma hunisi monte edildi. Diğer taraftan başka bir balonda 10 mL CCl_4 içerisinde Br_2 (1,95 g, 12,2 mmol) çözüldü ve damlatma hunisine aktarıldı. Karışım manyetik karıştırıcı kullanılarak karıştırılırken 150 W'lık projektör lamba fotobrominasyon düzeneğinin ortasındaki oyuğa koyularak moleküle ışık verilmeye başlandı. Ortamda uyarılmamış molekül kalmaması ve ışık enerjisinin etkinliğinin artırılması amacıyla reaksiyon düzeneği dışarıdan alüminyum folyo ile sarıldı. Çözelti kaynamaya başladığında damlatma hunisi ile yavaş yavaş, damlalar halinde Br_2 akışı sağlandı. Br_2 eklenmesi esnasında soğutma düzeneğinden HBr çıkışı gözlemlendi. Brom çözeltisinin tamamı bitene ve HBr çıkışı sona erene kadar reaksiyon 2 saat sürdürüldü. Çözünücü evaporatör vasıtasıyla uzaklaştırıldı. Koyu kahverengi bir çökelek oluştu. Ham ürün başlangıç maddesine karşı TLC' de (1/1, CHCl_3 -hekzan) yürütüldü. Çökelek; HBr'den kaynaklanan kirliliklerden arındırılmak için dietileter ile yıkandı ve dekante edildi. Sarı bir çökelek kaldığı gözlemlendi. Bu çökelek kolonda süzüldü ve dietileter- CH_2Cl_2 (3/1) karışımı ile kristallendirildi. Sarı renkli iğnemsî kristaller oluştuğu gözlemlendi. Yapılan incelemede 170°C de eridiği tespit edildi. Yapı aydınlatılması NMR spektrumlarının yorumlanması suretiyle yapıldı. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,247-7,927 (m, 6H). (^{13}C NMR 75 MHz, CDCl_3), δ 121,44, 125,04, 126,68, 127,91, 128,45, 129,82, 129,98, 131,27, 133,54, 135,95, 137,77, 147,33, 185,69. Sonuç olarak 2,2 ek. Br_2 ile Benz[f]indanone (1) bileşiğinin 2,3-dibromo-benz[f]indenone (32) bileşiğine dönüştüğü tespit edildi.

Dibromindenonun 32 ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.3) alifatik bölgede hiç sinyal grubu yoktu. Bütün protonların aromatik bölgede sinyal olduğu görüldü. Aromatik bölgedeki sinyallerin de iki farklı yerde yarılımları yapı ile uyum içinde olduğu anlaşıldı.



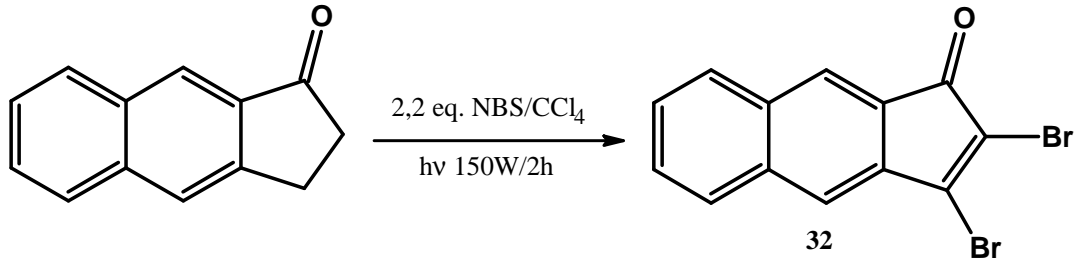
Şekil 4.3. 2,3-Dibrombenz[f]indanone (32) ¹H -NMR spektrumu (300 MHz/CDCl₃)

Dibromun (32) ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında toplam 13 adet sinyal grubu görüldü. Bu sinyal grupların bir tanesi karbonil pikine ait olduğu anlaşıldı. Diğer 12 sinyalin de aromatik bölgede olması yapının doğruluğunu teyit etmekteydi.



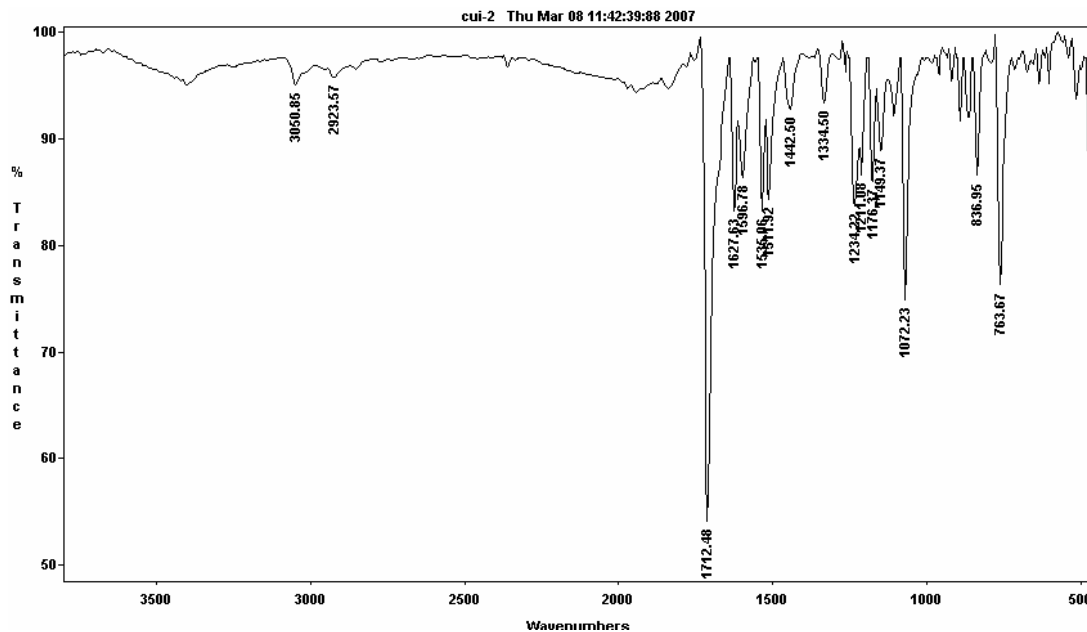
Şekil 4.4. 2,3-Dibrombenz[f]indanone (32) ¹³C -NMR spektrumu (75 MHz/CDCl₃)

4.2.2. Benz[f]indanonun 2,2 eq. NBS ile fotobrominasyonu



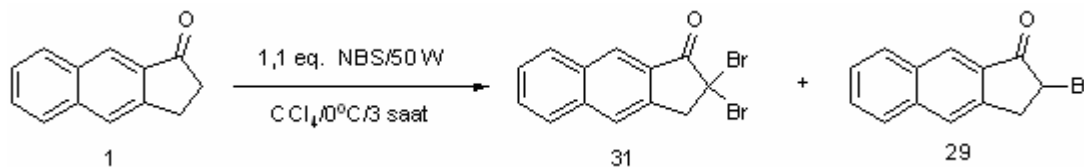
Şekil 4.5. 2,3-Dibrombenz[f]indenonun (32) NBS ile sentezi

Benz[f]indanon (1) (1,01 g, 5,55 mmol), NBS (2,17 g, 12,2 mmol) hassas terazide tartıldı ve fotobrominasyon düzeneğinin ilgili bölümüne konuldu. Üzerine 20 mL saflaştırılmış CCl_4 bir spatül ucu kadar Benzoilperoksit (radikal başlatıcı) eklendi. Düzeneğe gerekli aparatlar (geri soğutucu ve cam tıpa) takıldı. 150 Watt projektör lamba ile ışıklandırma ve ısıtma yapıldı. Bu esnada düzenek dışarıdan alüminyum folyo ile sarılarak tüm moleküllerin ışık ile uyarılması sağlandı. Reaksiyon HBr çıkışı tamamen sonlanana kadar 2 saat devam sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldığında TLC ile reaksiyon ortamında başlangıç maddesinin kalıp kalmadığı kontrol edildi. Koyu kahverengi bir çözelti oluştuğu gözlemlendi. Çözelti soğumaya bırakıldı ve oda sıcaklığındaki çözelti buz banyosu içerisinde iyice soğutulduktan sonra bir miktar silika jel kullanılarak süzüldü. Soğuk iken üzerine damla damla trietilamin (0,71 g, 7,03 mmol) eklendi ve sürekli olarak karıştırıldı. Ekleme müddetince HBr çıkışı gözlemlendi. İlk birkaç damla eklendiği sırada sarı çökelek oluşumu gözlemlendi. Bir müddet bekletildikten sonra, çözücü rotari evaporatör vasıtasıyla uzaklaştırıldı. Madde kromatografi kolonunda ayrıldı ve (1/4 CH_2CH_2 /eter) karışımında kristallendirildi. İğnemsiz sarı kristaller oluştu. Spektroskopik incelemeler sonucu, elde edilen ürünün moleküler brominasyon sonucu oluşan ürün ile aynı olduğu tespit edildi.



Şekil 4.6. 2,3-Dibrombenz[f]indenonun (32) IR spektrumu ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$)

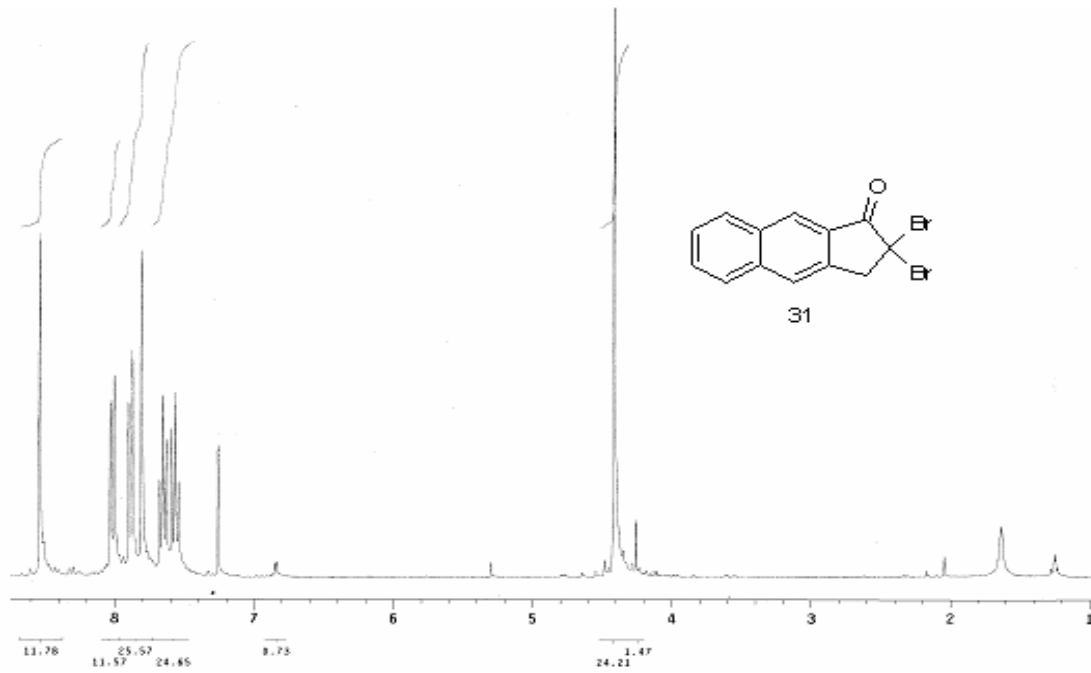
4.2.3. Benz[f]indanonun (1) 0°C brominasyonu



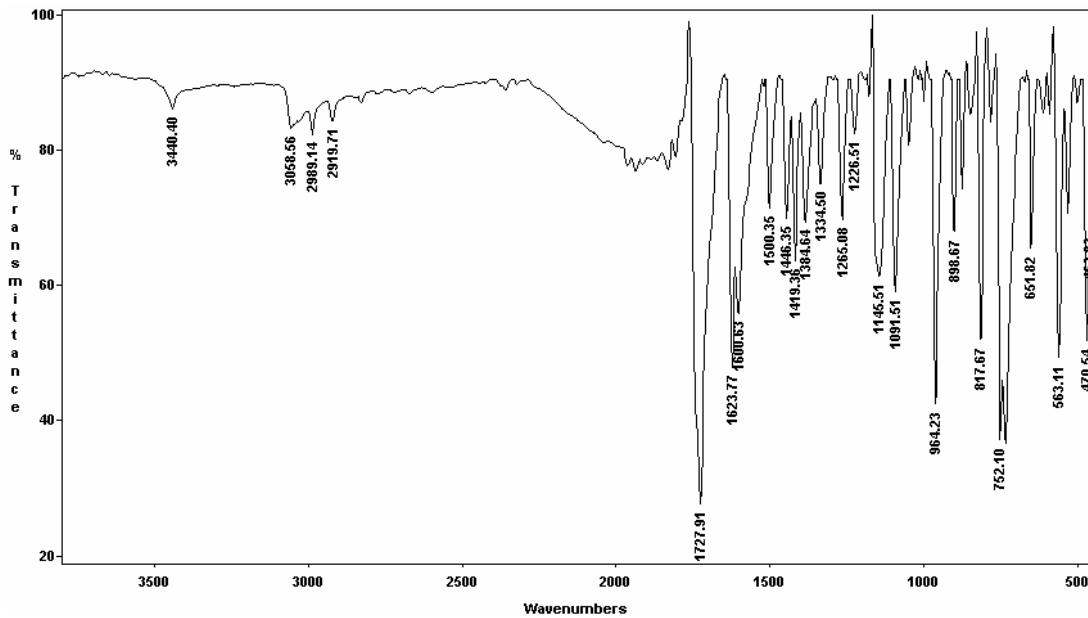
Şekil 4.7. Benz[f]indanonun (1) düşük sıcaklıkta NBS ile brominasyonu

Benz[f]indanon (1) CCl_4 içerisinde 1,1 ekivalent NBS ile 3 saat süre ile 0°C de 50 W projeksiyon lambası ile ışıklandırıldı. Işıklendirme işlemi tamamlandıktan sonra süksinimit adi süzme yapılarak uzaklaştırıldı. Elde edilen bakiye kolon kromatografisi ile ayrıldı. İlk ürün olarak dibrom (31) elde edildi. Elde edilen sarı kristalimsi maddenin erime noktası 162°C olarak tespit edildi. ^1H NMR incelemesi yapıldı ve yapının dibrom 31 bileşiğinin olabileceği düşünüldü (Şekil 4.7.). Proton NMR ında 4,4 ppm de 2 hidrojenen karşılık gelen singlet gözlenmesi iki bromun α karbonuna geminal şekilde bağlanmış olduğuna karar verildi. Aromatik bölgede toplam 6 hidrojene karşılık gelen sinyal grupları gözlemlendi. Aromatik bölgedeki sinyal grupları içerisinde 8,6 ppm ve 7,8 ppm de iki singlet pikinin varlığı orta benzendeki hidrojenlerin değişmediğini göstermekteydi. Yine aromatik bölgedeki dört hidrojene

karşılık gelen AA'BB' ünün varlığı o benzen halkasının da bozunmadan kaldığını göstermekteydi.



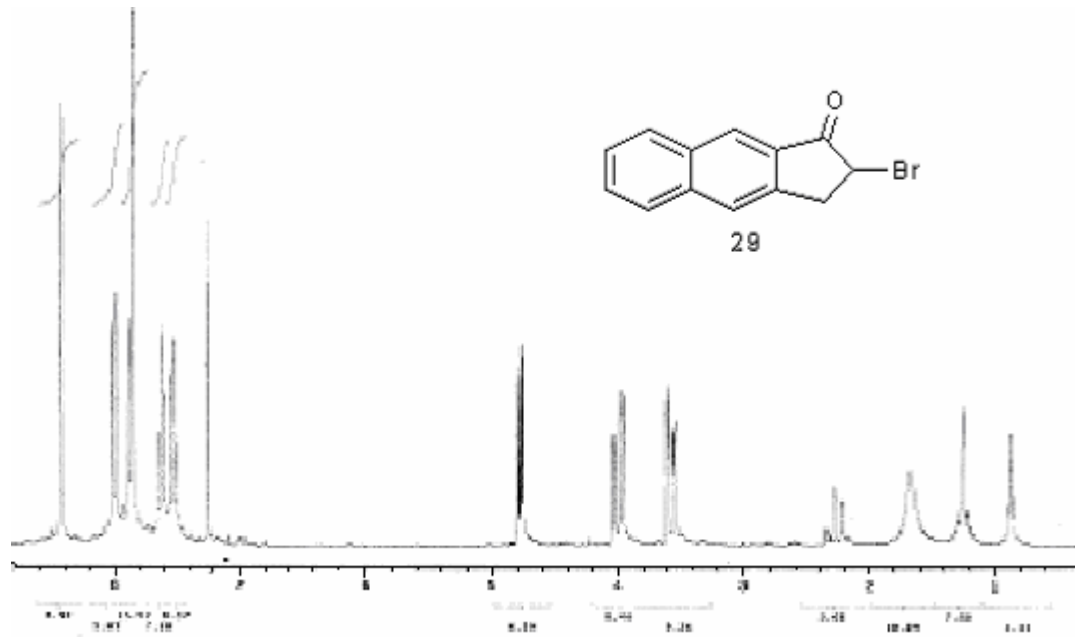
Şekil 4.8. 2,2-dibrombenz[f]indanonun (31) ¹H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl₃)



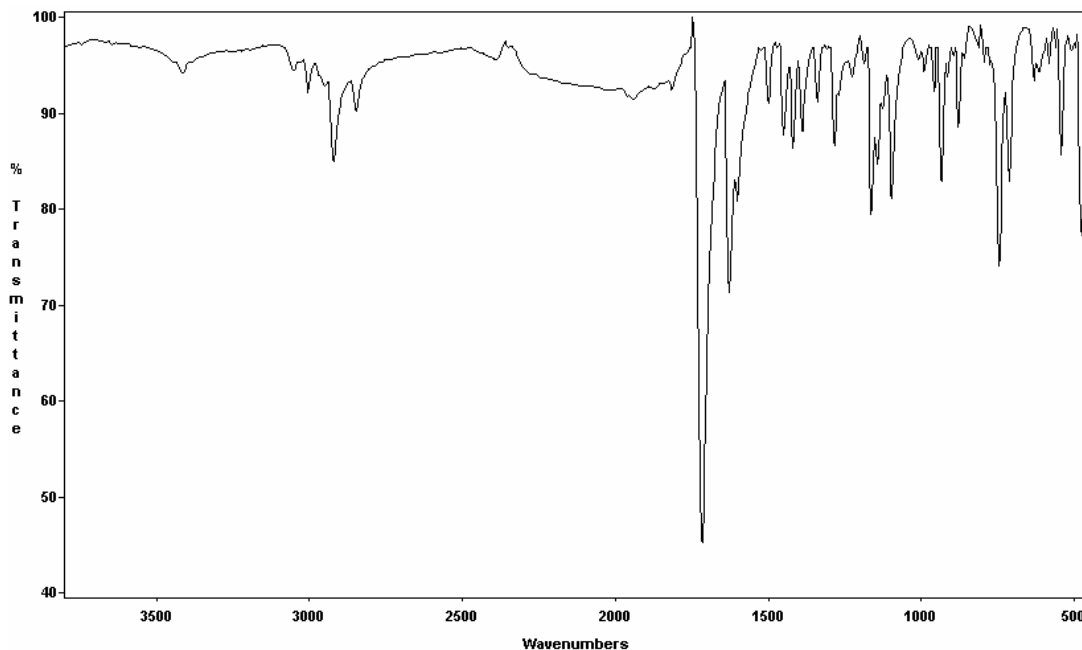
Şekil 4.9. 2,2-dibrombenz[f]indanonun (31) IR spektrumu (KBr/cm⁻¹)

Kolon kromatografisi sonucu saf olarak izole edilen numunenin spektroskopik incelemeler sonucu monobrom 29 bileşiği olduğu tahmin edildi. Bu bileşiğin erime noktası 119°C olarak tespit edildi. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 4.8.) hem

aromatik bölgede hem de alifatik bölgede sinyal grupları gözlemlendi. Alifatik bölgede (3-5 ppm arası) her biri birer hidrojen integrasyonuna karşılık gelen toplam 3 hidrojen için 3 ayrı sinyal gözlemlendi. Bu sinyallerden en yukarı alanda yer alanlar AB sistemini verdiği ve piklerin de benzenik karbonlara ait olduğuna karar verildi. Kimyasal kayma değeri 4,8 ppm'e karşılık gelen dubletin dubleti yarılması sinyal grubu bromun bağlı olduğu α hidrojenine ait olduğu açıkça anlaşılmaktaydı. Aromatik bölgede 6 protona karşılık gelen dört farklı sinyal grubu gözlemlendi. Bu sinyal gruplarından iki tanesi singlet olup ayrı ayrı yerlerde rezonans olması ortadaki benzen halkasının bozulmadığını gösterdi. Üçteki benzen halkasındaki AA'BB' yarılmının gözlenmesi yapı ile uyum içindedir.



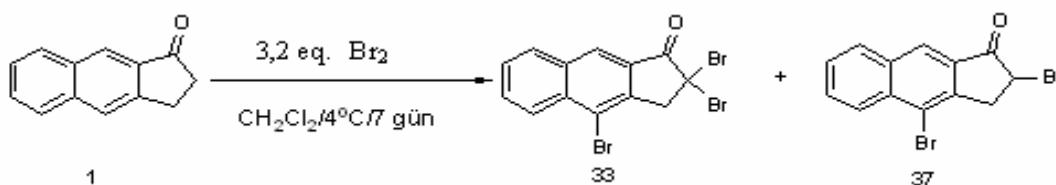
Şekil 4.10. 2-brombenz[f]indanon (29) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl₃)



Şekil 4.11. 2-Brombenz[f]indanon (29) bileşiğinin IR spektrumu ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$)

4.2.4. Benz[f]indanonun (1) düşük sıcaklıkta aşırı brom ile brominasyonu

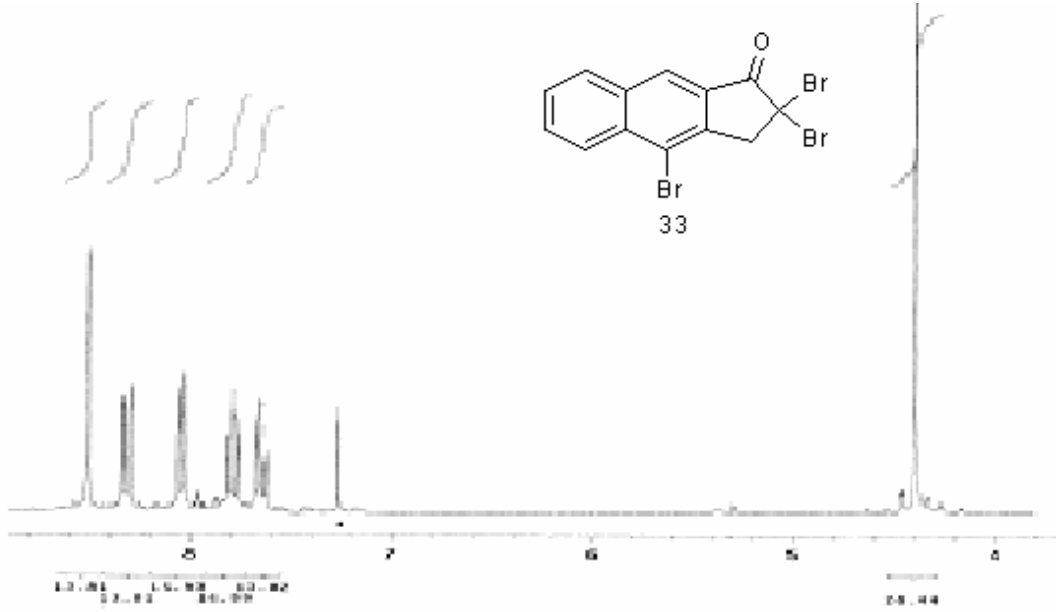
Benz[f]indanon polar çözücü (CH_2Cl_2) içerisinde $+4^\circ\text{C}$ de (buzdolabında) karanlıkta (reaksiyon balonu alüminyum folye ile kapatılarak) ve uzun sürede (3 gün) 4 ekivalent brom ile reaksiyona tabi tutuldu. Klasik kolon kromatografisi ile ayırma ve saflaştırmalardan sonra, yapılan NMR incelemelerinde başlıca tribrombenz[f]indanon (33) bileşiğinin yanı sıra dibrom 37 bileşiğinin de oluştuğu belirlendi.



Şekil 4.12. Benz[f]indanonun düşük sıcaklıkta aşırı brominasyonu

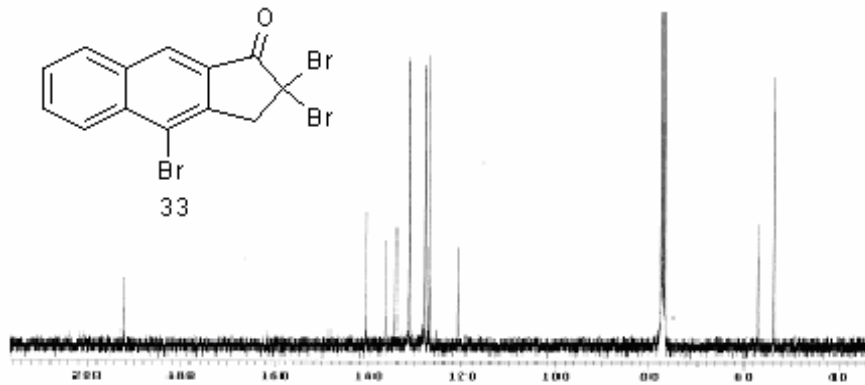
Tribromur (33) bileşiğinin erime noktası 122°C olarak tespit edildi. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu dibromun 31 spektrumu ile karşılaştırıldığında hemen hemen benzer yarımlar gözlenmekteydi. Ancak, tribromürün aromatik bölgesindeki singletlerden bir tanesi kaybolmuştu. Bu üçüncü bromun ortadaki benzen halkasına

bağlandığını göstermekteydi. Alifatik bölgede kimyasal kayma değeri 4,4 ppm olan singlet benzik hidrojenlere ait olup integrasyon değeri 2 protona karşılık gelmekteydi. Aromatik bölgede gözlenen sinyal gruplarındaki AB sistemi uçtaki benzen halkasının içteki protonlarına ait olduğu düşünüldü. Ayrıca, aromatik bölgede 7 hidrojene ait sinyallerin gözlenmesi de yapı ile uyum içinde olduğu göstermekteydi (Şekil 4.13.).



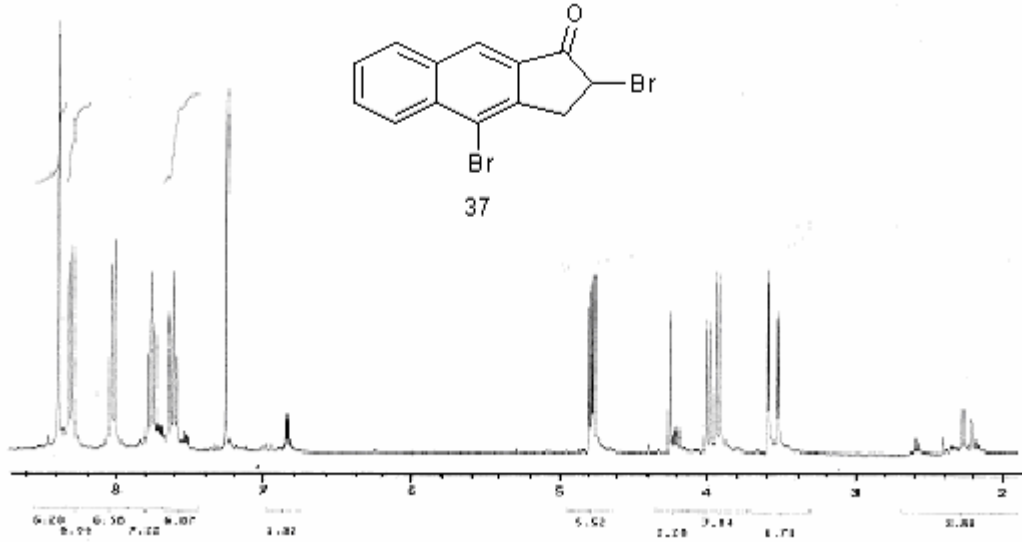
Şekil 4.13. 2,2,9-Tribrombenz[f]indanon (33) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)

Tribromürün ^{13}C NMR spektrumunda beklenildiği gibi 13 sinyal gözlenmekteydi (Şekil 4.14). Bunlardan bir tanesi karbonil bölgesinde, iki tanesi alifatik bölgede rezonansa gelmişti. Aromatik bölgede ise kimyasal kayma değerleri birbirine oldukça yakın toplam 10 sinyal bulunmaktaydı. Bu da yapının doğruluğunu ispatladı.

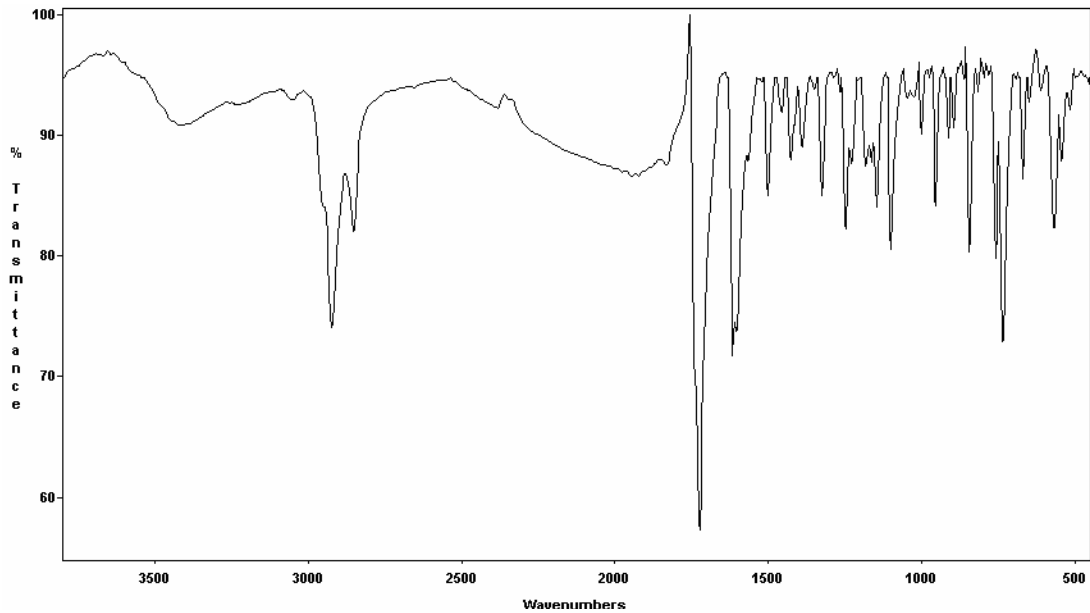


Şekil 4.14. 2,2,9-tribrombenz[f]indanon (33) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)

Kolon kromatografisinden saf olarak izole edilen ikinci maddenin ^1H NMR spektrumunda 3 tanesi alifatik bölgede olmak üzere toplam 8 hidrojen olduğu anlaşıldı (Şekil 4.15.). Bu dibrom (37) bileşiğinin yapısı ile uyum içinde olduğunu gösterdi.



Şekil 4.15. 2,9-Dibrombenz[f]indanon (37) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)



Şekil 4.16. 2-Brombenz[f]indanon (37) bileşiğinin IR spektrumu ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$)

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

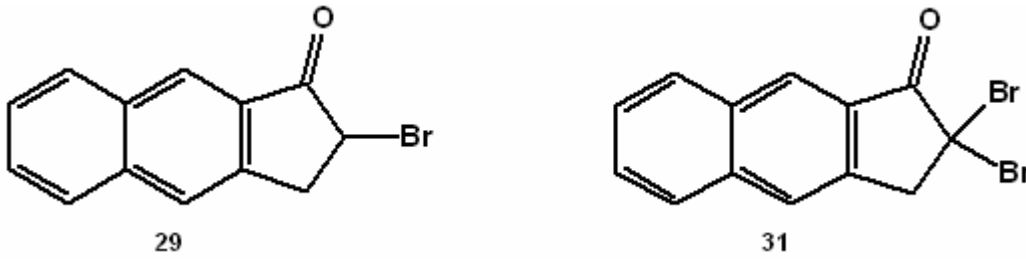
Benzofindenonlar organik ve organometalik sentezde potensiyel önemi olan yapı taşlarıdır. Bununla beraber onların kimyası yoğun bir şekilde araştırılmamıştır. Son zamanlarda, benzofindenonlar gram-pozitif bakterilere karşı mükemmel aktivite gösteren kinamisin antibiyotiklerin sentezinde önemli başlangıç materyalleri olarak kullanılmıştır. Benzofindenonlar ve benzofindenler hesaplamalı kimyada hedef moleküller olarak da kullanılmıştır.

Bu çalışmada, aşırı brom, NBS, Lewis acit katalizörü ile birlikte ışık veya ısı gibi farklı reaksiyon şartları kullanılarak benzofindanonun brominasyon reaksiyonları araştırıldı. Çok sayıda benzofindanonun bromlu türevleri (29, 31, 33, 37) sentezlendi ve 2,3-dibrombenzofindenonun (32) ilk ve kantitatif sentezi başarıyla gerçekleştirildi. Tüm bu bileşikler diğer süstitüe bileşiklerin sentezi için anahtar özellik taşımakla birlikte benzofinhidrin türevleri sentezi için de son derece önemli başlangıç maddeleridir. Benzofindanon ve benzofindenonun bromlu türevleri truksenon ve dibenzo[c]fluorenonun iskelet oluşumu için de son derece önemli bileşiklerdir.

Çalışmamıza ilk olarak benzofindanonun (1) radikalik şartlarda brominasyon reaksiyonları araştırıldı. Bromlama reaktifi olarak moleküler brom ve NBS kullanıldı. Gerek bromun gerekse NBS'nin değişik miktarları kullanıldı. NBS ile çalışılırken radikal başlatıcı olarak benzoil peroksit kullanıldı. Denemelerin bazılarında bromlama reaktifleri ile birlikte ışık ta verildi. Işık sistemi olarak, grubumuzca daha önce geliştirilen fotobrominasyon reaktörü kullanıldı. Düşük sıcaklıklarda yapılan reaksiyonlar için soğutma işlemi su sirkülasyonu ile hem içten hem de dıştan soğutuldu. Hemen hemen tüm radikalik şartlardaki denemelerde 2,3-dibrombenzofindenon farklı verimlerle elde edildi. Genelde karbon tetraklorürün reflüks sıcaklığında yapılan denemelerde verimin oldukça düştüğü tespit edildi. En

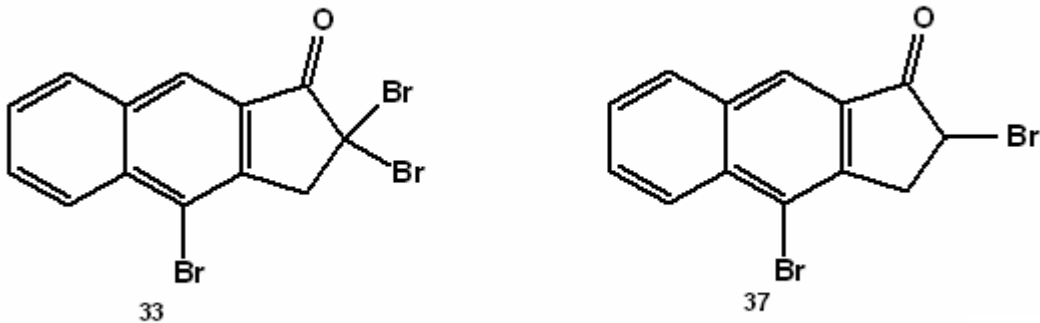
iyi şartların moleküler bromla oda sıcaklığında yapılan ışıklandırma reaksiyonu olduğu belirlendi.

Çalışmamızın ikinci bölümünde düşük sıcaklıkta iyonik brominasyonlar gerçekleştirildi. Buz banyosu (0°C) altında soğutularak yapılan reaksiyonlarda düşük watta projeksiyon ışığı da kullanıldı. Yaklaşık 3 saat NBS ile yapılan reaksiyon ham ürünü klasik kolon kromatografisine tabi tutuldu. Yürütücü olarak hekzan-etil asetat (9:1) karışımı kullanılan kromatografi neticesinde dibromindanon (31) ve monobromindanon (29) izole edildi.



Şekil 5.1. 2-brom benz[f]indanon (29) ve 2,2-dibrombenz[f]indanonun (31) yapısı

Son olarak çözücü polaritesini değiştirerek brominasyon reaksiyonları yapıldı. Çözücü olarak karbon tetraklorüre göre oldukça polar olan metilen klorür kullanıldı. Moleküler bromla yapılan reaksiyon çözeltisi buzlukta ve karanlıkta uzun süre (7 gün) bekletildi. Reaksiyon ham ürünü silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve tribromindanon (33) ile dibromindanon (37) izole edildi.



Şekil 5.2. 2,2,9-tribrombenz[f]indanonun (33) ve 2,9-dibrombenz[f]indanonun (37) yapısı

KAYNAKLAR

ALESSO, E. N., TOMBARI, D. G., IBANEZ, A. F., IGLESIAS, G. Y. M., AGUIRRE, J.M., Synthesis and nuclear magnetic resonance spectroscopy of indane structures : indanes mono- and disubstituted in the pentagonal ring *Can.J.Chem.*, 69,1166-1170,1991.

ALESSO, E., TORVISO, R., LANTANO, B., ERLICH, M., FINKIELSZTEIN, L. M., MOLTRASIO, G., AGUIRRE, J. M., BRUNET, E., Synthesis of 1-Ethyl-2-methyl-3-arylindanes. *Stereochemistry of Five-membered Ring Formation.*, 2003.

ANSTEAD, G.M., ENSIGN, J.L., PETERSON, C.S., KATZENELLENBOGEN, Approach to Indolines and Indanes, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2533-2536, 1999.

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

BARNES, R. A., KRAFT, E.R., GORDON, L., A Synthesis for 4-Bromo-7-methoxyhydrindene *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3523 3528,1949.

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

BUGGLE, K., GHOGAIN, U. N., O'SULLIVAN, D., Ring-expansion of 3-arylinden-1-ones with lithium methylsulphinylmethanide *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1*, 2075-2076, 1983.

CAREY, F.A., SUNDBERG, R.J., *Electrophilic addition to carbon carbon multiple bonds Advanced Organic Chemistry, Part B Plenum Pres, New York and London*, 191, 1990

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., SIVAJI, 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. W., SENANAYAKE, C. H., LARSEN, R. D., VERHOEVEN, T. R., REIDER, P. J. Application of Indane-Derivative C2- Symmetric bis(axazolines) in

Two-Point Binding Assymmetric Diels-Alder Reaction, *Tetrahedron Lett.*, 37, 1725-1726, 1996

FRANK, R. L., EKLUND, H., RICHTER, J. W., VANNEMAN, C. R., WENNEBERG, A. N., Some 2,3-Disubstituted Indones, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1-4, 1944.

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

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

GEVORGYAN, V., QUAN, L. G., YAMAMATO, Y., Synthesis of Indenols and Indanones via Catalytic Cyclic Vinylpalladation of Aromatic Aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, 40, 4089-4092, 1999

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

GUANAWARDENA, Y. A. G. P., SOTHEESWARAN, S., SULTANBAWA, M. U. S., SURENDRAKUMAR, S., BLANDON, P., Another antibacterial polyphenol, copalliferol B, from *Vateria copallifera* (dipterocarpaceae) *Photochemistry.*, 25, 1498, 1986.

HARK, R. R., HAUZE, D. B., PETROVSKIA, O., JOULLIE, M. M. Synthetic Studies of Novel Ninhydrin Analogs, *Can. J. Chem.*, 79, 1632-1654, 2001

HEFFNER, R., JOHN, E., SAFARYN, J. E., JOULLIE, M. M., A New Synthesis of Benzo[f]ninhdrin, *Tetrahedron Lett.*, 28 (52), 6539-6542, 1987.

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.

HOUSE, H. O., LARSON, J. K., p-Metoksibenzylindene Derivatives of Succinic And Malonic Acids, *J. Org. Chem.*, 33, 448-453, 1968.

HOUSE, H. O., HUDSON, C. B., Perhydroindan derivatives. XII. 6-Methoxyindanone and its derivatives *J. Org. Chem.*, 35, 647, 1970.

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

JOHNSON, W. S., SHELBERG, W. E., A Plan for Distinguishing between Some Five- and Six- membered Ring Ketones, *Journal of Organic Chemistry*, 67, 1745-1754, 1945.

JOULLIE, M. M., THOMPSON, T. R., NEMEROFF, N. H., Ninhydrin and Ninhydrin Analogs. Synthesis and Applications. *Tetrahedron*, 47, 8791-8830, 1991.

JOURDAN, G.P., DREIKORN, B.A., HACKLER, R.E., HALL, H.R., ARNOLD, W.R. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II*; ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 566, 1991.

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

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

MARTENS, H., HOORNAERT, G., A New Synthetic Route to Selected Indenones *Synthetic Communications*, 2, 147, 1972

MITROCHKINE, A. A., BLAIN, I., BIT, C., CANLET, C., PIERRE, S. COURTIEU, J., REGLIER, M., Enantioselective Synthesis of cis and trans-2(S)-Amino-1-D-indane. *J. Org. Chem.* 62, 6204-6209, 1997.

MORRIS, J. L., BECKER, C. L., FRONCZEK, F. R., DALY, WILLIAM H., and MCLAUGHLIN, M. L. Louisiana State University, Department of Chemistry., May 31, 1994.

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.

NOLAN, W. P., RATHCLIFFE, G. S., REES, D. C., The Synthesis of 1,6 Disubstituted Indanes which Mimic the Orientation of Amino Acid Side-Chain in a Protein Alpha-Helix Motif, *Tetrahedron Lett.*, 33, 6879-6882, 1992.

QABAJA, G., JONES, G. B., Annulation Strategies for Benzo[b]fluorene Synthesis: Efficient Routes to the Kinfluorenone and WS-5995 Antibiotics, *J. Org. Chem.*, 65, 7187-7194, 2000.

QUAN, L. G., GEVORGYAN, V., YAMAMATO, Y., Intramolecular Nucleophilic Addition of Vinylpalladiums to Aryl Ketones *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 3545-3546, 1999.

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.

SAM, J., PLAMPIN, J. N., Hypotensive Basic Ethers in the Indan Series, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 5205-5209, 1960.

SANGUINET, L., WILLIAMS, J. C.; YANG, Z., TWIEG, R. J., MAO, G., SINGER, K. D., WIGGERS, G., PETSCHKE, R. G., Synthesis and Characterization of New Truxenones for Nonlinear Optical Applications, *Chem. Mater.*, 18(18); 4259-4269, 2006.

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

STREITWIESER, A., JR., BROWN, S.M., Convenient Preparation of 11H-Benzo[a]fluorenon and 11H-Benzo[b]fluorenone, *J. Org. Chem.*, 53, 904-906, 1988.

TUTAR, A., CAKMAK, O., BALCI, M., Photobromination of Indane: Preparation of Bromoindenones and Ready Access to Benzo[c]fluorenon Skeleton. *Tetrahedron*, 57, 9759-9763, 2001.

TUTAR, A., BERKIL, K., CAKMAK, O., HARK, R. R., BALCI, M., Photobromination of 5-methoxyindan and 5-methoxyindanone: preparation of bromoindenones and ready access to 5-bromo-3,10-dimethoxy-7H-benzo[c]fluorenone, 2007 Yayına Sunuldu.

ULLMAN, E. F., HENDERSON Jr., 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.

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

ZIMMERMAN, H. E., The Stereochemistry of the Ketanization Reaction of Enols I II2, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 1168-1173, 1956

ÖZGEÇMİŞ

Canan IŞIK, 01.01.1976 yılında Sakarya Pamukova'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Pamukova'da tamamladı. 1992 yılında Pamukova Lisesi Fen Bölümünden mezun oldu. 1992 yılında başladığı Hacettepe Üniversitesi Kimya Öğretmenliği (Almanca) bölümünü 1999 yılında bitirdi. 2001 yılında öğretmenliğe başladı. Şu anda Pamukova Gökğöz Şehit Peyami İlköğretim Okulu'nda Fen ve Teknoloji Öğretmeni olarak görev yapmaktadır.