

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**4-BROMİNDANONUN BROMİNASYONU,
4-BROMİNDANONUN BROM VE HİDROKSİ
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Cihat ÖZTÜRK

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet TUTAR

Mayıs 2008

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**4-BROMİNDANONUN BROMİNASYONU. 4-
BROMİNDANONUN BROM VE HİDROKSİ
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

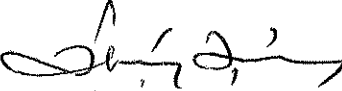
YÜKSEK LİSANS TEZİ


Kimyager Cihat ÖZTÜRK


Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 23/05/2008 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.


Doç. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Ahmet TUTAR
Üye


Yrd. Doç. Dr. Abdil ÖZDEMİR
Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı hayata geçirmemde bilgisini, deneyimini, teknik donanım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve çalışmamın olumlu sonuçlanmasının en büyük pay sahibi, sayın danışman hocam Doç. Dr. Ahmet Tutar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımdaki katkılarından ve desteğinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Kudret Yıldırım, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Karaca'ya ve bana destek olan Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine ve Araştırma Görevlilerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımdaki katkılarından ve desteğinden dolayı Doktora öğrencisi Cihansel Ünlü'ye ve laboratuvar çalışmalarımıdaki yardımlarından dolayı, Hasan Erdoğan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

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

Mayıs 2008
Cihat ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	x
SUMMARY.....	xi
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2	
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İndanon.....	2
2.2. Benzen Sübstitüentli Brom-1-İndanonlar.....	3
2.3. Bromlu İndanon Türevlerinin Kullanım Alanları.....	3
2.3.1. İndanonlardan ninhidrin sentezi.....	4
2.3.2. Bromoindanonlardan benzofluorenon sentezi.....	4
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. İndanonlardan Ninhidrin Sentezi.....	10
2.6. Aldehit ve Ketonların İndirgenmesi.....	12
2.6.1. Hidrojenlenme.....	13
2.6.2. Metal Hidrürler.....	14
2.7. Esterleşme ve Esterlerin Elde Edilmesi.....	18
2.7.1. Karboksilli asitlerin esterleşmesi.....	18
2.7.2. Anhidritlerin alkollerle tepkimeleri.....	20

2.8. Epoksit Elde Edilmesi.....	20
2.9. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı.....	21

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOT.....	25
3.1. Materyal.....	25
3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar.....	25
3.1.2. Saflaştırma.....	25
3.1.3. Kromatografik yöntemler.....	27
3.1.4. Spektroskopik yöntemler.....	27
3.1.5. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği.....	27
3.1.6. UV lambası ve kabini.....	29
3.1.7. Rotari evaporator.....	29
3.1.8. Hassas terazi.....	30
3.2. Metot.....	30
3.2.1. Brominasyon reaksiyonları.....	30
3.2.2. NaBH ₄ ile indirgenme reaksiyonları.....	31
3.2.3. Asetoksi elde edilmesi reaksiyonları.....	31
3.2.4. Epoksit elde edilmesi reaksiyonları.....	31

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR.....	33
4.1. 4-Brom-1-İndanon (4-Bİ) (2) Brominasyon Reaksiyonları.....	33
4.1.1 4-Bromindanonun (2) moleküler brom ile iyonik brominasyonu	33
4.1.2 4-Bromindanonun (2) NBS ile brominasyonu.....	35
4.1.3 4-Bromindanonun (2) moleküler brom oda sıcaklığında ile iyonik brominasyonu.....	36
4.1.4 4-Bromindanonun (2) moleküler brom ile radikalik brominasyonu...	39
4.2. Bromhidrin 30 Türevinin Sentezi.....	42
4.3. 2,4-Dibromindanolün asetoksi türevi eldesi.....	44
4.4. Epoksit Sentez Çalışmaları.....	47

BÖLÜM 5.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AIBN	: Azoizobütironitril.
¹³ C-NMR	: Karbon 13-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
DMSO	: Dimetil süfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Ek	: Ekivalent
g	: Gram
IR	: Infrared
¹ H-NMR	: Proton-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
LAH	: Lityum Alüminyum Hidrür
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NBS	: N-bromsüksinimit
Ph	: Fenil
THF	: Tetra Hidro Furan
PHP	: Piridinyum hidrobromür perbromür
Ac ₂ O	: Asetikasit anhidrit
PEG	: Polietilen glikol
ppm	: Milyonda bir (kimyasal kayma birimi)
Rf	: İnce tabakada lekenin hareket ettiği uzaklık
α	: Alfa
s	: Singlet
m	: multiplet
δ	: Delta
TAK-375	: Melatonin receptor agonist

TBHP	: t-butilhidroperoksit
TEA	: Trietilamin
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV	: Ultraviyole
4-Bİ	: 4-Brom-1-indanon
5-Bİ	: 5-Brom-1-indanon
6-Bİ	: 6-Brom-1-indanon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Benzen sübstitüentli brom-1-indanonlar.....	3
Şekil 2.2.	İndanonlardan ninhidrin sentez reaksiyonları.....	4
Şekil 2.3.	Bromoindenonlardan benzo[c]fluorenon sentezi.....	5
Şekil 2.4.	Truksenon sentezi.....	6
Şekil 2.5.	Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma	7
Şekil 2.6.	Olefinlerin elektrofilik brominasyonu.....	8
Şekil 2.7.	NBS ile radikalik bromlama reaksiyon mekanizması.....	8
Şekil 2.8.	NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması	9
Şekil 2.9.	İndanonun iyonik ve radikalik katılması.....	9
Şekil 2.10.	Ariseptinin sentezi.....	12
Şekil 2.11.	İndanonların sentezi.....	12
Şekil 2.12.	Sentezlenmesi hedeflenen bileşikler.....	15
Şekil 3.1.	Fotobrominasyon düzeneği	29
Şekil 4.1.	2,4-Dibromindanonun (27) sentezi.....	33
Şekil 4.2.	Dibromindanon ¹ H-NMR spektrumu(300 MHz, CDCl ₃).....	34
Şekil 4.3.	Dibromindanon ¹³ C-NMR Spektrumu (75 MHz, CDCl ₃).....	35
Şekil 4.4.	4 4-Bromindanonun (2) NBS ile brominasyonu.....	36
Şekil 4.5.	2,2,4-Tribromindanonun (28) sentezi.....	36
Şekil 4.6.	2,2,4-Tribromindanonun (28) ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	37
Şekil 4.7.	2,2,4-Tribromindanon (28) ¹³ C-NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.8.	2,2,4-Tribromindanon (28) IR spektrumu (KBr/cm ⁻¹).....	39
Şekil 4.9.	2,4-Dibromindenonun sentezi	39
Şekil 4.10.	2,4-Dibromindenonun (29) ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	41
Şekil 4.11.	2,4 Dibromindenon (29) IR spektrumu (KBr/cm ⁻¹).....	42
Şekil 4.12.	Bromhidrin türevinin sentezi.....	42

Şekil 4.13.	Bromhidrinin (30) ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	43
Şekil 4.14.	Bromhidrin (30) ¹³ C-NMR spektrumu	44
Şekil 4.15.	2,4-Dibromindanil asetat sentezi	45
Şekil 4.16.	2,4-Dibromindanil asetat (31) ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.17.	2,4-Dibromindanil asetat (31) ¹³ C-NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.18.	Epoksit eldesi çalışmaları	48
Şekil 4.19	Bromhidrinden ve dibromindanolün asetoksi türevinden başlangıç maddesi eldesi	48

ÖZET

Anahtar kelimeler: fotobrominasyon, bromindanonlar, bromindenonlar

İndenonların sentetik çalışmaları son otuz yılda yoğun bir şekilde artmıştır. İndenonlar çok sayıda molekülün sentezinde faydalı ara ürünlerdir. İndanonların bromlu türevleri parmak izi tespitinde kullanılan ninhidrin analogların hazırlanmasında son derece önemli başlangıç bileşikleridir. İndenonların ve indenollerin önemli biyolojik ve sentetik ilginin yanı sıra bu bileşikler için çok az genel sentez yolları rapor edilmiştir. Rapor edilen sentez yolların çoğunda da ya verim düşük, ya da tekrarlanabilirliği olmayan kararsız başlangıç maddelerinden gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada, 4-bromindanon (2) moleküler brom ve N-bromsüksinimit ile düşük sıcaklıkta brominasyonu araştırıldı. Bromsüstitüe indanonlar türevleri için spesifik ve selektif sentez yolları geliştirildi. İlk önce 4-bromindanonun (2) moleküler brom ile iyonik brominasyonunu çalışıldı. 2,4-Dibromindanon (27) tek ürün şeklinde yüksek verimle %95 sentezlendi. 4-Bİ'nin (2) NBS ile brominasyonu sonucu 2,4-Dibromindanon (27) yüksek verimle %90 sentezlendi. Sonra 2,4-Bİ'nin (27) moleküler brom ile brominasyonu sonucunda 2,2,4-tribromindanon (28) %95 sentezlendi. İkinci olarak 2,4-Dibromindanonun (27) NaBH₄' lü ortamda, MeOH ve THF ile bromhidrin (30) türevinin elde edilmesi reaksiyonu %100 verimle sentezlendi. Üçüncü olarak dibromindanolün asetoksi türevi 31 eldesi %100 verimle sentezlendi. Sonra bromhidrin (30) karanlık ortamda NaOCH₃ ve THF ile azot atmosferinde reaksiyonu gerçekleştirildi. Hedeflenen bileşik elde edilemedi ve başlangıç maddesi (2) elde edildi.

BROMINATION OF BROMOSUBSTITUTED INDANONES

SUMMARY

Key Words: photobromination, bromoindanones, bromoindenones

A rapid growth on the synthetic work of indenones has taken place in the last three decades. Indenones are useful intermediates in the synthesis of a variety of molecules. Bromoindenones are also valuable precursor for preparation of ninhydrin analogs, used determination of finger prints. Despite the considerable biological and synthetic interest in indenones and indenols, very few general and flexible synthetic routes to these compounds have been reported. A logical synthetic precursor is the corresponding indanone, but poor yields, irreproducibility, or decomposition of the starting material have made this route unattractive.

In this study, the low temperature bromination reactions of 4-bromoindanone (2), molecular bromine and N-bromosuccinimide were investigated. Specific and selective routes were developed for derivatives of bromosubstituted indanones. First, we studied the ionic bromination of 4-bromoindanone (2) with molecular bromine. The 2,4-dibromoindanone (27) was obtained as the sole product in high yield of 95%. The result of bromination of 4-BI and molecular bromine, we are obtained 2,2,4-tribromoindanone 28 in high yield of %90. Then, we are obtained 2,4-dibromoindanone (27) in the result of the low temperature bromination reaction of 4-BI (2) molecular bromine. Second, the reaction of 2,4-dibromoindanone (27), were the NaBH₄, Me-OH and THF were obtained the derivative product of bromhydrin (30) in a yield of %100. Third, we were obtained dibromoindanols acetoxi 31 in a yield of %100. Then the reaction of bromhydrin (30) in dark with NaOCH₃ and THF, N₂ RT was done. We weren't obtained the expected compound, we could not obtained the expected compound, instead we obtained (2) the starting material.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

İndanon, yapısında kararsız siklopentanon ve benzen bulunduran bir bileşiktir. İndanonlar çok sayıda tabii 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 önemli yeri vardır. Ninhidrin ve türevlerinin sentezi için indanonlar çıkış bileşiği olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Joullie, 1991).

Fluorenon türev ve analogları tabii ürünlerin yapısında, büyük molekülü organik bileşiklerin yanma ürünlerinde bulunduğu son zamanlarda literatürde rapor edilmiştir (Streitwieser, 1988). Son zamanlarda bu tür bileşiklerin sentezine ilgi artmıştır. Birkaç sıkıcı ve uzun sentez yolu rapor edilse de en uygun yöntem bromindeonların termal olarak dimerleşmesiyle oluştuğu belirtilmiştir (Tutar, 2001).

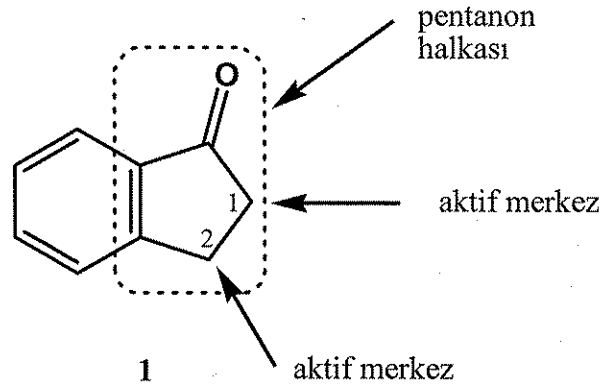
Organik bileşiklerin bromlu türevleri böcek öldürücülerde, plastiklerde, yangın söndürücülerde ve farmokolojik kimyasallarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

İndanonların 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 ortamdan kolay uzaklaşmasının yanında, reaksiyon şartları değiştirilerek iyonik ve radikalik katılma reaksiyonları gerçekleştirilebilir.

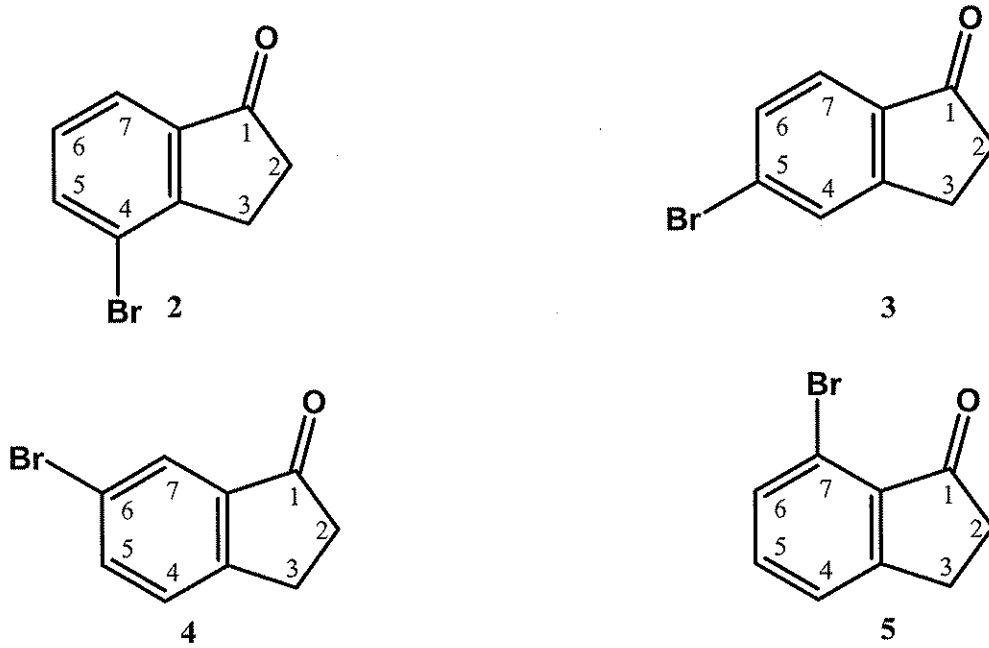
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. 1-İndanon



1-İndanon (1) yapısında kararsız siklopentanon ve benzen bulunduran bir bileşiktir. Aynı zamanda yapısında karbonil grubu içeren bileşiğin iki aktif merkezi vardır. Reaksiyon şartlarına göre (iyonik ve radikal) katılan grup bu merkezlere yönelir. İyonik şartlarda katılmalar bir nolu merkezde gerçekleşirken radikalik şartlarda iki nolu merkezde meydana gelir.

2.2. Benzen Sübstitüentli Brom-1-İndanonlar



Şekil 2.1. Benzen sübstitüentli brom-1-indanonlar

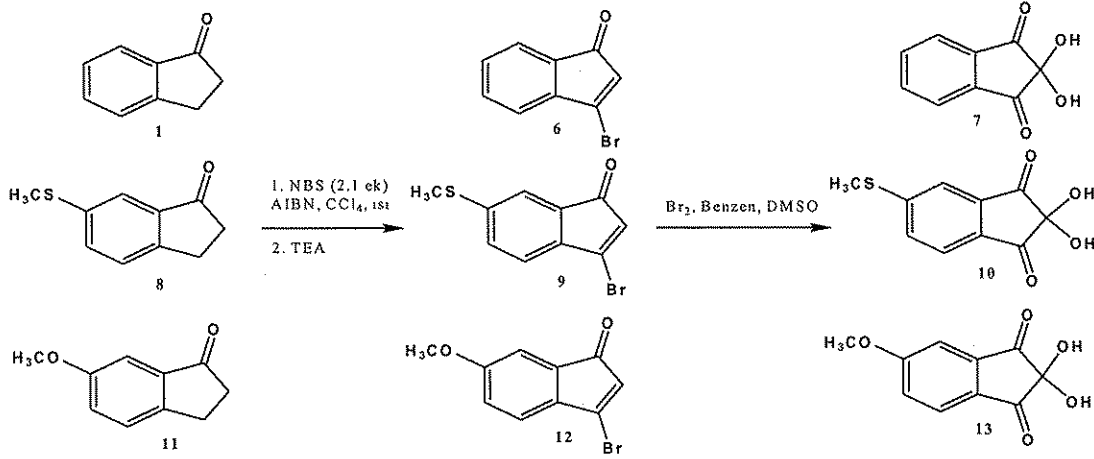
İndanonlarda numaralandırma karbonil karbonundan başlar. Buna göre benzen halkasında dört farklı karbon bulunur. Bu karbonlara mono brom dört farklı şekilde bağlanarak dört brom türevli bileşik oluşturur. Bunlar; 4-brom-1-indanon (2), 5-brom-1-indanon (3), 6-brom-1-indanon (4) ve 7-brom-1-indanon (5) dur. Bu çalışmada 2 nolu bileşiğin çeşitli ortamlarda brominasyon reaksiyonları incelenecektir.

2.3. Bromlu İndanon Türevlerinin Kullanım Alanları

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 kullanımlarının yanında indanonlar Sentetik Organik Kimya'da birçok önemli bileşiğin elde edilmesinde başlangıç bileşiği ya da ara ürün olarak kullanılmaktadır.

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

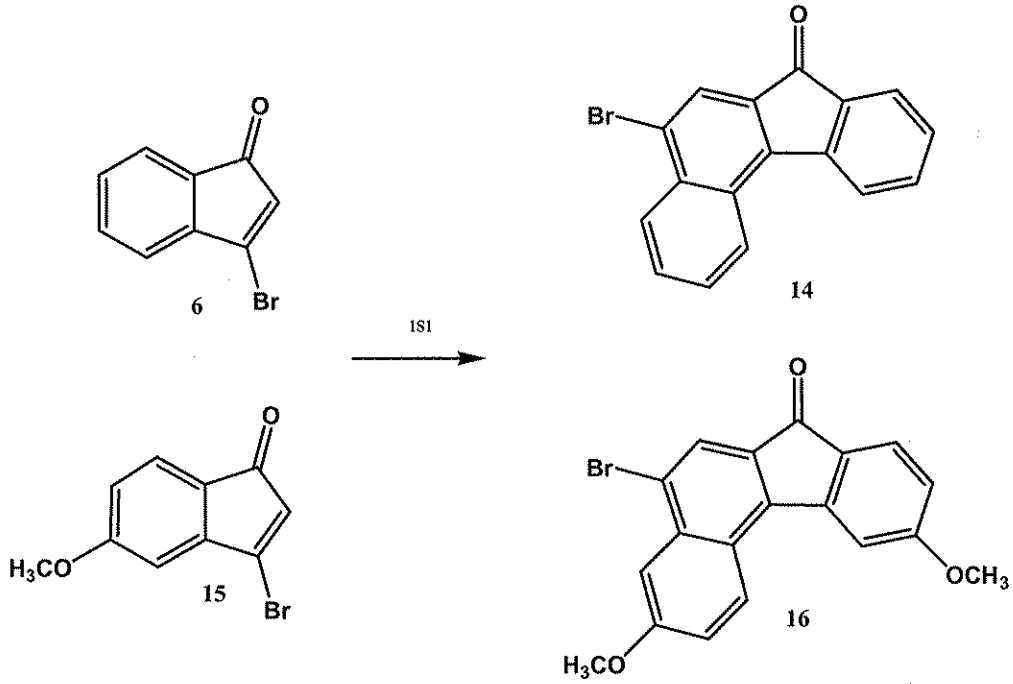


Şekil 2.2. İndanonlardan ninhidrin sentez reaksiyonları

çalışmalar yapılmaktadır (Hark, 2001). Ninhidrinlerin sentezinde çok sayıda metod önerilmesine rağmen en etkili ve kullanışlı yöntemler indanon ve türevlerinin bromlanarak yapılan sentezlerdir (Heffner, 1991). İlgili literatürde söz konusu grup 1-indanon (1), 6-(metiltiyo)-1-indanon (8) ve 6-metoksi-1-indanon (11) önce bromlanmış ve bromlu bileşikler DMSO ile oksitlenerek ninhidrin türevlerine gidilmiştir (Şekil 2.2).

2.3.2. Bromoindanonlardan benzofluorenon sentezi

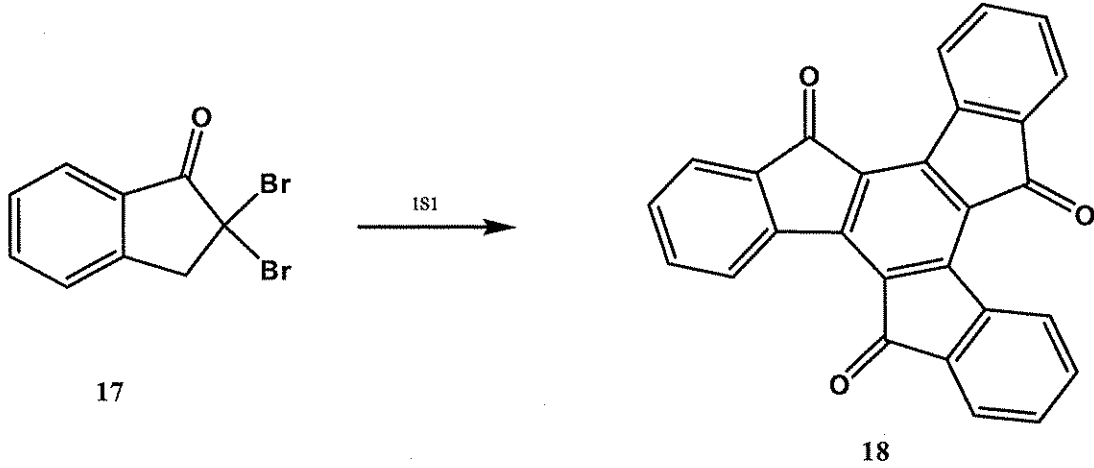
Benzofluorenonlar doğal ürünlerin yapısında bulunmasıyla birlikte antibiyotik, antibakteriyel ve antitümör özellik göstermesi nedeniyle de oldukça ilgi gören bileşiklerdir (Qabaja, 2000 ve Rodriguez, 2002). Literatürde benzofluorenonların birkaç laboratuvar sentezine rastlanılsa da bilinen en iyi yöntem grubumuzca geliştirilmiştir (Tutar, 2001 ve Tutar, 2007a). 3-Bromindenon (6) dan 5-brombenzo[c]fluorenenon (14) elde edilirken; 15 nolu bileşikten, dimetoksifluorenon 16 izole edilmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. 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 (17) bir reaksiyon balonunda yağ banyosu altında 220 °C de yaklaşık bir saat ısıtıldığında trimerleşerek truksenona (18) dönüşmüştür (Sunginet, 2006), (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Truksenon sentezi

2.4. Brominasyon Reaktifleri ve Brominasyon Mekanizmaları

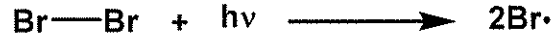
Literatürde birçok bromlama reaktifi [Br_2 , NBS (N-bromsüksinimit, HBr/TBHP (t-butilhidroperoksit), PHP (pidinyum hidrobromür perbromür), KBr/ NaBO_3 v.s.] bulunmasına rağmen en çok kullanılan reaktifler moleküler brom ve NBS dir. Her iki reaktifle hem radikalik hem de elektrofilik bromlama reaksiyonları 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 ya ışık ya da ısı ile gerçekleştirilir. Brom-brom bağı genelde düşük enerjili (36 Kcal/mol) olduğundan kolaylıkla homolitik olarak koparak Br^\cdot radikalini oluşturur.

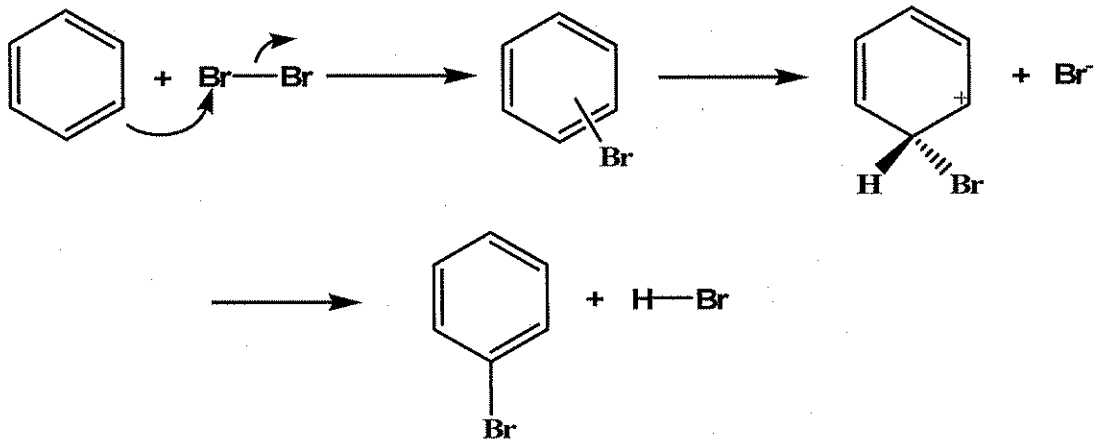


Işığın veya bir radikal başlatıcısının etkisiyle brom radikalinin oluşumu, bir alkanın varlığında bir alkil bromürün oluşumuyla sonuçlanan bir reaksiyon zinciri başlatır.



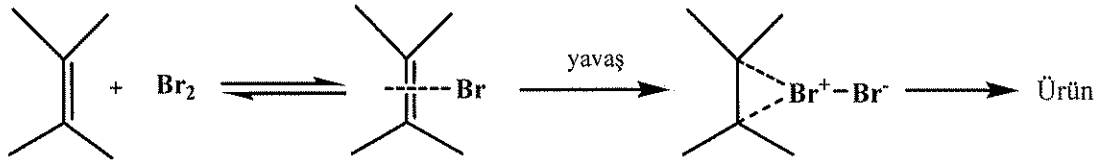
İyonik katılma iki şekilde gerçekleşir;

1. Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma: Elektrofilik aromatik brominasyonda brom molekülü etkin benzen halkasının π elektron sistemi ile polarlanır ve bir π kompleksi oluşturur. Br^+ katyonu kompleksten ayrılarak halkaya bağlanır ve sonra proton ayrılarak yer değiştirme tamamlanır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma

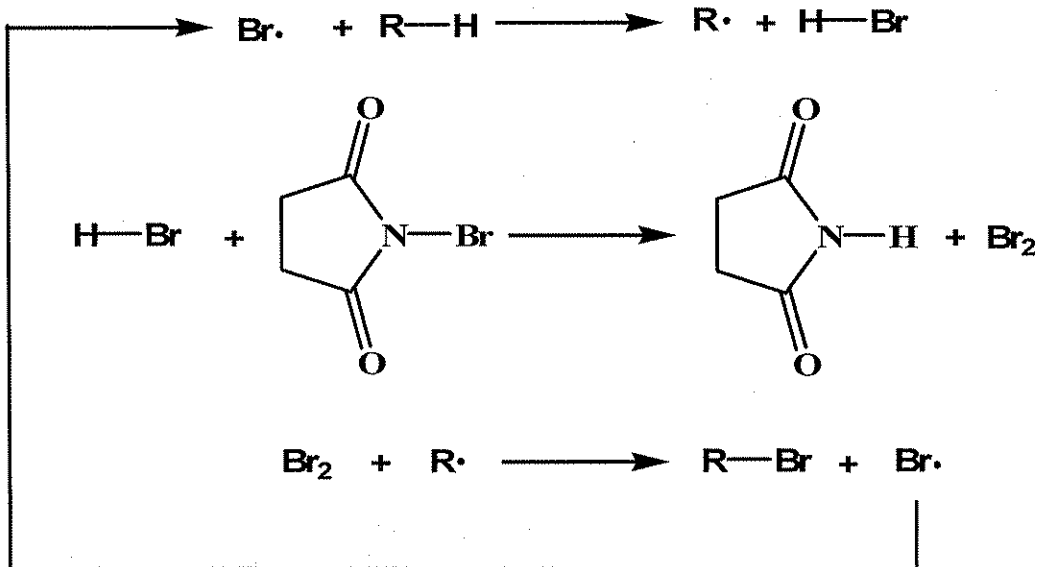
2. Olefinlerin elektrofilik brominasyonu: Bromun olefinlere elektrofilik katılmasının bromonyum iyonu ara ürünü (Şekil 2.6) üzerinden yürür.



Şekil 2.6. Olefinlerin elektrofilik brominasyonu

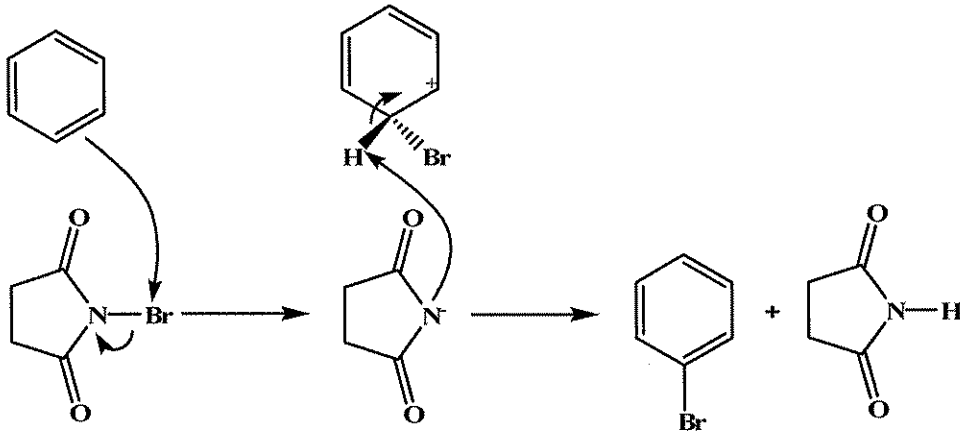
2.4.2. NBS (N-bromsüksinimit)

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 (Advanced Org. Chem.). 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).



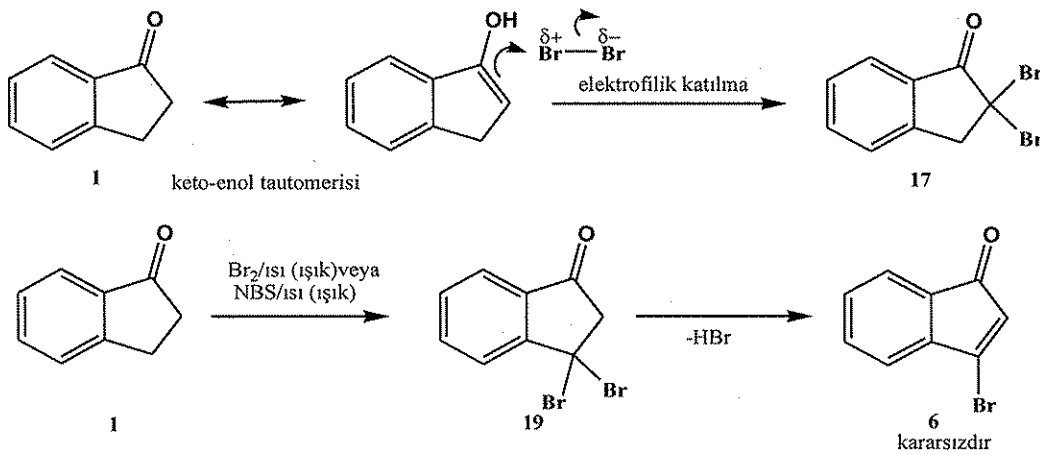
Şekil 2.7. NBS ile radikalik bromlama reaksiyon mekanizması

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



Şekil 2.8. NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması

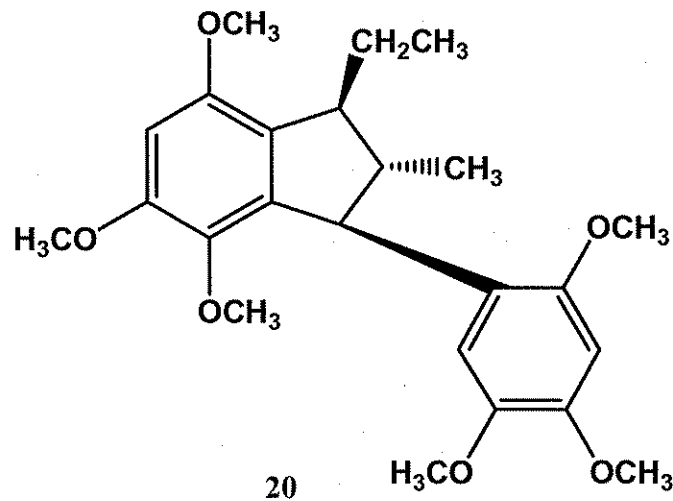
İndanon türü bileşiklere katılma radikalik veya iyonik mekanizmaya göre yürümektedir. İyonik şartlarda (polar çözücü, düşük sıcaklık, karanlık ve asit katalizörü gibi) katılma α -karbon üzerinden gerçekleşirken radikalik şartlarda (ısı, ışık, apolar çözücü, radikalik başlatıcı gibi) benzilik karbonda meydana gelir (Boger, 1994; Heffner, 1991) (Şekil 2.9). Elektrofilik katılma keto-enol dengesi üzerinden yürür ve brom enol forma katılır. İkinci brom da birincisine benzer bir şekilde katılma verir ve 2,2-dibromindanon (17) bileşiği oluşur. Bu tür bileşikler oldukça kararlı olup, hidroliz ve eliminasyon reaksiyonları vermezler. Radikalik şartlarda oluşan 3,3-dibromindanon (19) oldukça kararsızdır. Kolayca HBr eliminasyonuna uğrayarak oda sıcaklığında bile bozunabilen 3-bromindenona (6) dönüşür (Şekil 2.9).



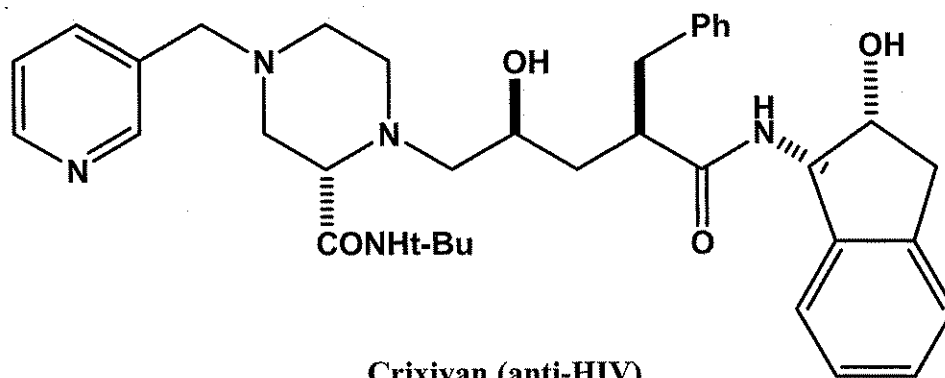
Şekil 2.9. İndanonun iyonik ve radikalik katılması

2.5. İnden, İndenon ve İndan Türevlerinin Sentezleri ve Önemi

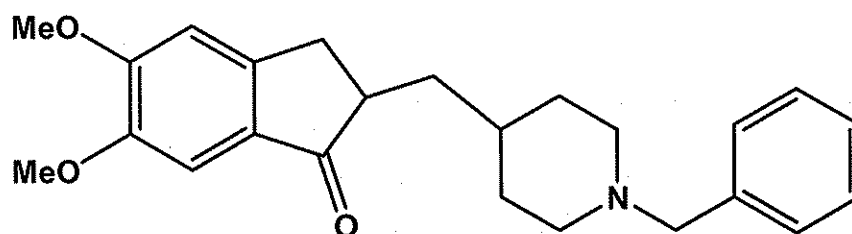
Doğada indan yapısında birçok bileşik bulunur (Alesso, 2003). Örnek olarak, *Staphylococcus Oxford* ve *Esheria coli*'ye karşı anti bakteriyel aktivite (Guanawardena, 1986), anti mantar aktivitesi (Saxena, 1977) ve DNA ile etkileşerek anti tümör *in vitro* aktivitesi (Nagle, 2000) gibi önemli biyolojik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



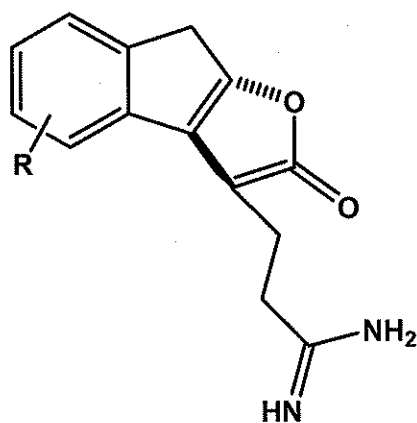
İndanlar gibi bir aromatik kısım içeren kaynaşık karboksiklik bileşikler, biyolojik olarak aktif nötral bileşiklerin farmakolojik özellik sergileyen bileşiklerin önemli bir bileşenidir ve sık sık bu sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. Genellikle bu bileşikler nanaromatik parçada bir veya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



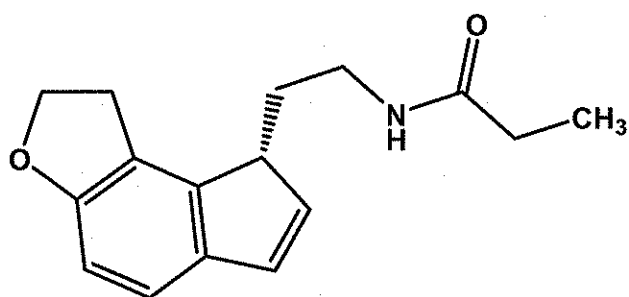
Crixivan (anti-HIV)
21



Donepezil, HCl
(antihipertansiv)
22

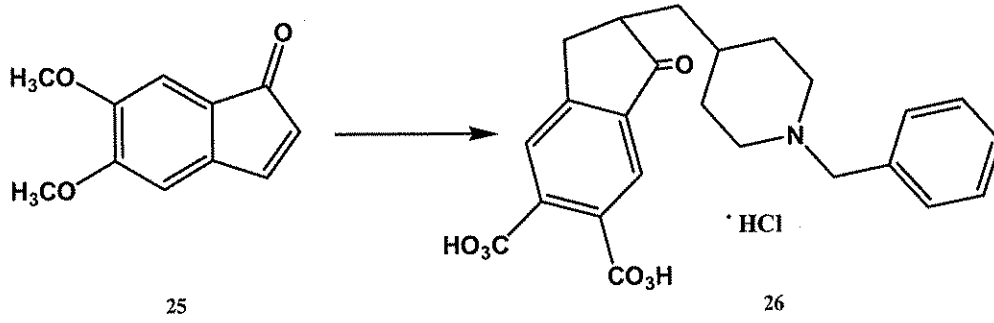


Thrombin İnhibitörü
23



TAK-375 (Melatonin Receptor Agonist)
24

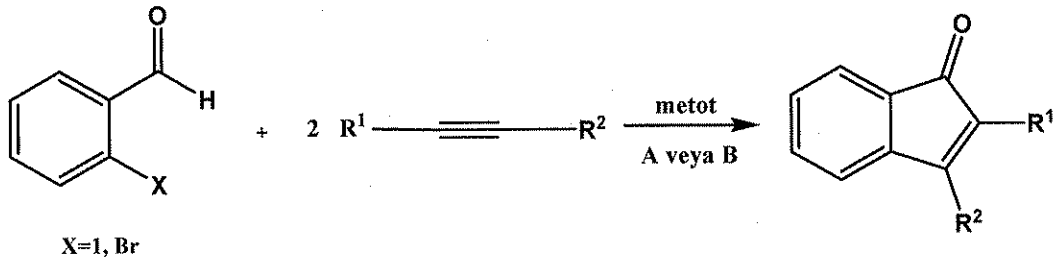
Alzheimer ve akıl hastalığının önlenmesinde ılımlı bir tedavi için kullanılan Aricept (Donepezil Hidroklit) (26), 5,6-dimetoksi-1-indenon'un (25) 1-Benzilpiperidin-4-karboksialdehit ile kondenzasyonu ile başlayan bir sentezle hazırlanmaktadır (Şekil 1.10) (Galatsis, 1998).



Şekil 2.10. Arisepitinin sentezi

İndan yapısını içeren bileşikler biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı sentetik olarak oldukça ilgi çekmişlerdir. (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 2.11).



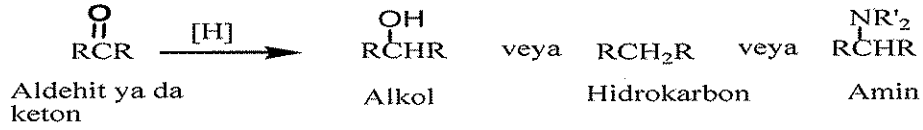
Şekil 2.11. İndanonların sentezi

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

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

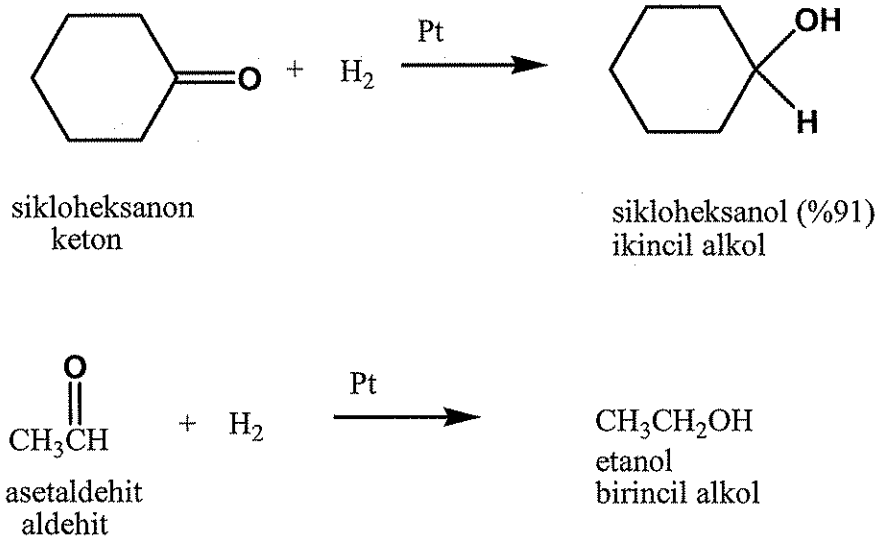
2.6. Aldehit ve Ketonların İndirgenmesi

Aldehit ve ketonlar alkole, hidrokarbona ve amine indirgenebilirler. Hangi indirgeme ürününün elde edileceği, indirgene ve karbonil bileşiğinin yapısına bağlıdır.



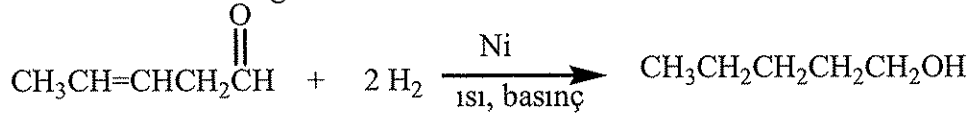
2.6.1. Hidrojenlenme

Karbonil grubunun pi bağı, alkenlerin pi bağında olduğu gibi hidrojenlenebilmektedir. Tepkime koşulları, indirgenen bileşiğe ve katalizöre bağlıdır. Sikloheksanon gibi engellenmemiş ketonlar oda sıcaklığında, 4 atm basınç altında ve platin ya da rutenyum katalizörlüğünde hidrojenlenebilirler. Diğer karbonil bileşikleri ve bakır kromit ya da raney nikeli gibi katalizör sistemleri kullanıldığında, daha şiddetli tepkime koşulları gerekebilmektedir.



Bir yapıda hem çift bağ, hem de karbonil grubu bulunduğunda, karbonile dokunulmaksızın çift bağ hidrojenlenebilir ya da her ikisi birden hidrojenlenebilir. Ancak karbonil grubunun çift bağdan bağımsız olarak katalitik hidrojenlenebilmesi mümkün değildir. Karbon-karbon çift bağına dokunulmaksızın karbonil grubunun indirgenebilmesi için en uygun yol metal hidrür ile indirgemektir.

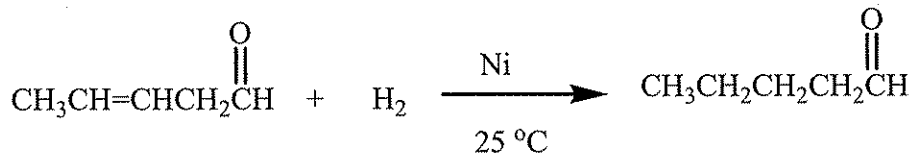
C=C ve C=O indirgemesi:



3-pentalen

1-pentanol

C=C indirgemesi (fakat C=O değil):

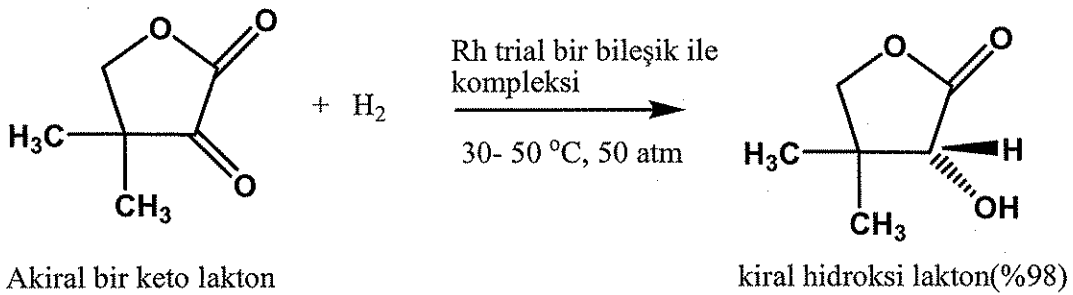


3-pentalen

pentanal

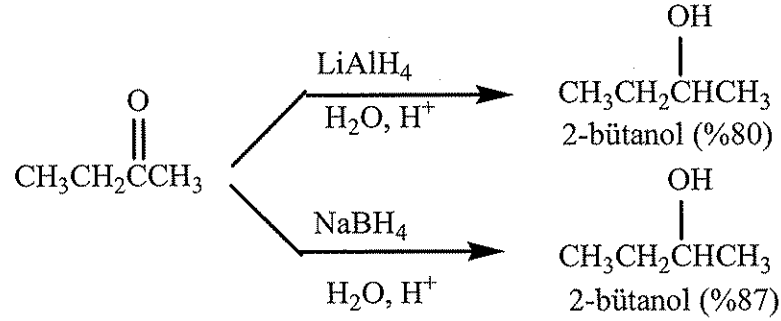
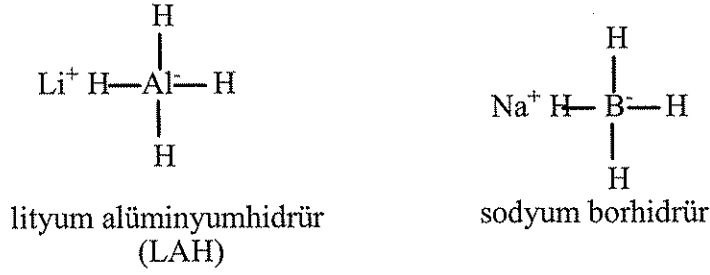
Keto grubunun hidrojenlenmesi ile kiral bir alkol elde edilmesi halinde, kiral bileşimin bir enantiyomeri ile hidrojenleme katalizörünün bir kelat'ı oluşturulmadıkça rasemik bir karışım elde edilir. Kelat olduğu durumlarda ürünün asimetric olması sağlanır ve alkolün yalnızca bir enantiyomeri izole edilir. Bu tip tepkimelere asimetric hidrojenleme denir.

Ketonun asimetric hidrojenlenmesi



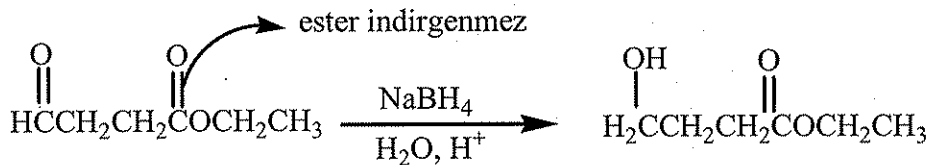
2.6.2. Metal Hidrürler

Hidrojen, ucuz bir gazdır; oysa hidrojenleme oldukça zahmetli bir tepkimedir. Buna seçenek oluşturan bir indirgeme yönteminde metal hidrürleri kullanılır. Lityum alüminyum hidrür (çoğunlukla LAH olarak kısaltılır) ve sodyum bor hidrür, değerli iki indirgendir. Her ikisi de aldehit ve ketonları alkole indirger.



Bu iki metal hidrürün etkinlikleri birbirinden tamamen farklıdır. LiAlH_4 güçlü bir indirgen olup, yalnızca aldehit ve ketonları değil, karboksilli asit, ester, amit ve nitrilleri de indirger. LiAlH_4 su ile şiddetli bir tepkime verir. İndirgeme genellikle susuz eter gibi bir çözücü içinde yapılır.

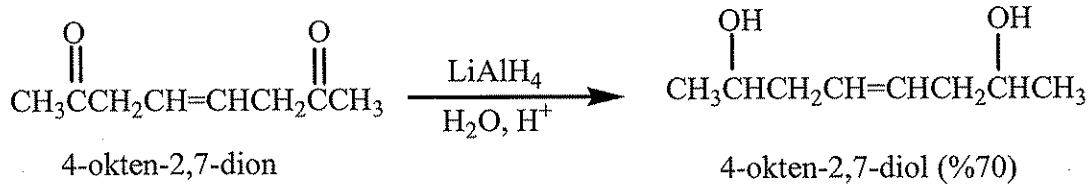
Sodyum borhidrür, LiAlH_4 ' ten daha ılıman bir indirgendir. Sodyum bor hidrür ile yapılan tepkimelerde çözücü olarak su ya da seyreltik alkol kullanılabilir. NaBH_4 , aldehit ve ketonun indirgenmesinde yeğlenen bir indirgendir. Suyu karşı düşük etkinlik göstermesinden dolayı, kullanılması çok rahattır. NaBH_4 , aldehit ve ketonları çabuk indirgerken esterleri çok yavaş indirger. Bu nedenle aldehit ve ketonun karbonil grubunu, aynı moleküldeki ester grubuna dokunmaksızın indirgemek olasıdır. LiAlH_4 ile yapılan indirgemelerde böyle bir seçicilik yoktur.



Her ne kadar karbonil grubu ile konjuge bir çift bağ ($\text{C}=\text{C}$) bazen etkimleri söz konusu ise de, ne NaBH_4 ne de LiAlH_4 izole karbon-karbon çift bağını

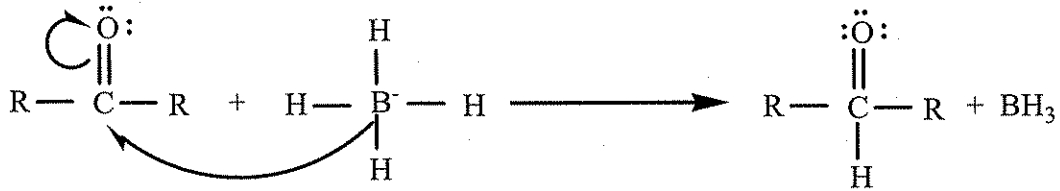
indirgemezler. Sonuç olarak, çift bağ ve karbonil grubunu ikisini birden taşıyan bir yapıda, seçici olarak indirgeme yapılabilir. Bu açıdan bakıldığında metal hidrürleri, hidrojen gazını tamamlayıcı özellik taşırlar.

C= O indirgenir (ancak C= C indirgenmez)



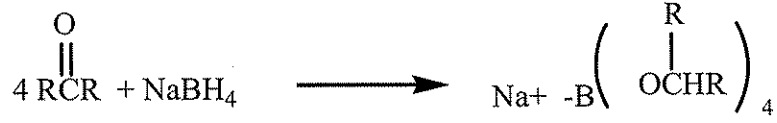
Diizobütillüminyum hidrür (DBAH), $[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2]_2\text{AlH}$, yeni ve popüler bir indirgendir ve LiAlH_4 'e benzeyen bir indirgenme gücüne sahiptir. DBAH, aldehit ve ketonları alkollere indirgemenin yanı sıra, karboksilli asitleri de (tepkime koşullarına bağlı olarak) aldehit ve alkollere indirger. Özel indirgeme etkinliğine sahip başka hidrürler de bilinmektedir.

Metal hidrürler karbonil grubunun pozitif karbonuna tıpkı Grignard bileşiklerinin R bağlandığı gibi, hidrür iyonu da bağlarlar.



Her hidrür iyonu bir karbonil grubunu indirgeyebilir. Bu nedenle, kuramsal olarak, bir mol NaBH_4 4 mol aldehit ya da ketonu indirgeyebilir. Tepkime tamamlandıktan sonra oluşan alkollü tuzundan kurtarmak için karışım, su ya da seyreltik asit ile muamele edilir. (Tabii ki, borhidrürle indirgemedede çözücü olarak su, metanol ya da etanol kullanılmışsa, bu basamak kendiliğinden oluşur.) Hidroliz sırasında organoboratin bor kısmı borikasite, H_3BO_3 , dönüşür.

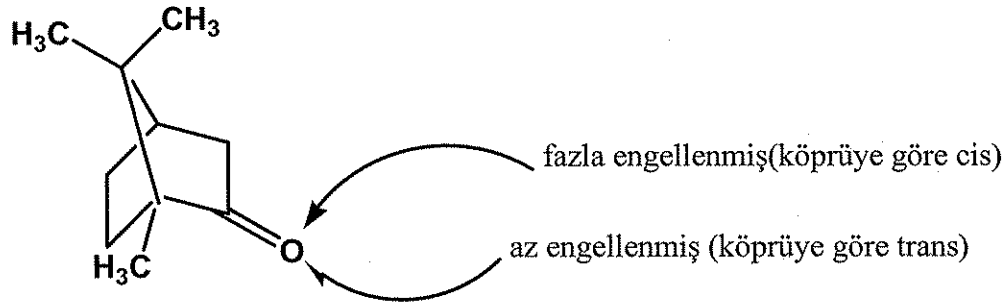
basamak-1



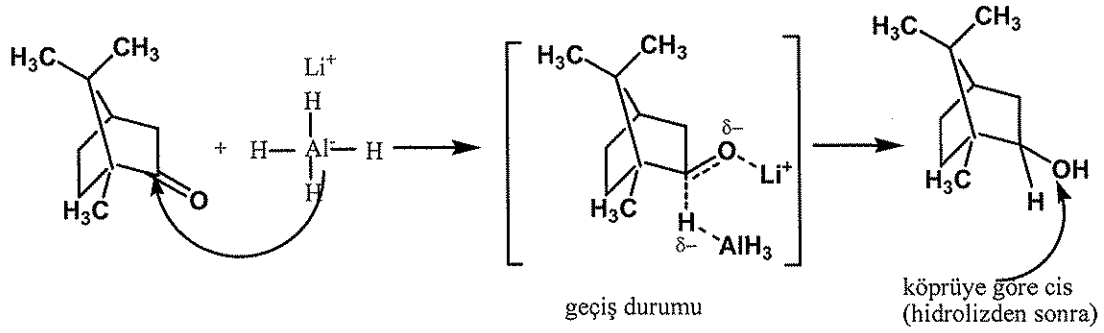
basamak-2



Kafur, keton grubu taşıyan, köprülü halkalı bir bileşiktir. Kafur'un LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucunda % 90 oranında, hidroksil grubu köprüye göre cis olan izomer elde edilir. Bu neden böyledir? Önce kafur'un yapısına bakalım. Aşağıda görüldüğü gibi, yapısındaki köprünün, karbonil grubunun üst kısmında önemli ölçüde sterik etki oluşturduğuna dikkat ediniz.



Bir ketonun LiAlH_4 ile indirgenmesinde ilk saldıran, küçük hacimli hidrür iyonu değildir; nispeten hacimli AlH_4^- iyonu ya da $\text{AlH}_2(\text{OR})_2$ gibi bir alkoksi alüminyum hidrür iyonudur. Hidrür iyonu AlH_4^- iyonundan karbonil karbonuna geçerken, lityum iyonunun karbonil oksijeni ile kompleks oluşturduğuna dair kanıtlar vardır. Geçiş durumunun olası yapısına bakıldığında AlH_4^- iyonunun kafur yapısına daha az engellenmiş taraftan nasıl etkideği görülmektedir. Yani AlH_4^- , karbonil grubuna köprünün trans yönünden yaklaşmaktadır. Buna göre, sonuçtaki OH grubu, köprüye göre cistir.



2.7. Esterleşme ve Esterlerin Elde Edilmesi

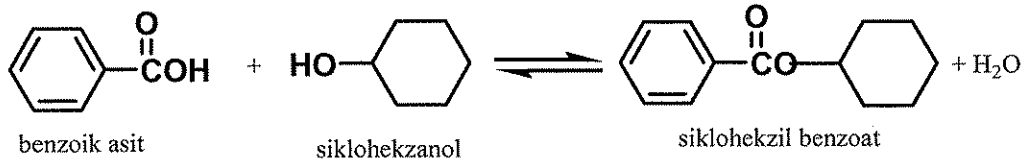
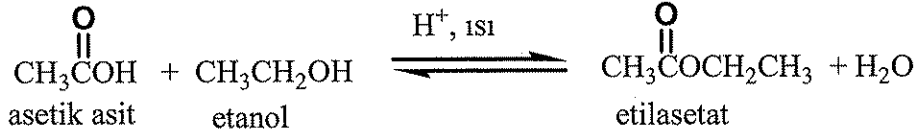
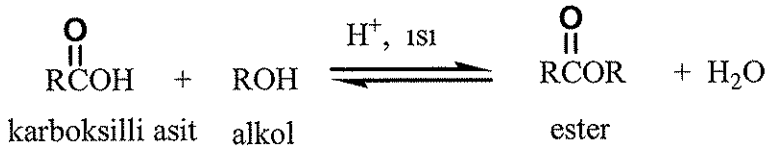
En önemli organik bileşiklerden olan esterler çeşitli bileşiklere dönüştürülebilirler. Esterler doğada çok bulunurlar. Yağlar ve mumlar birer esterdirler. Esterler sertlik polimerlerin elde edilmesinde de kullanılırlar. Örneğin dacron bir poliesterdir.

Uçucu esterler pek çok meyve ve parfüme hoş koku verir. Doğal meyve aromaları, birçok esterin diğer organik bileşiklerle oluşturduğu karmaşık karışımlardır. Yapay meyve aromaları ise birkaç ester ve bazı organik bileşiklerin basit bir karışımıdır. Doğal aromaların tıpkısını yapay olarak elde etmek çok zordur.

2.7.1. Karboksilli asitlerin esterleşmesi

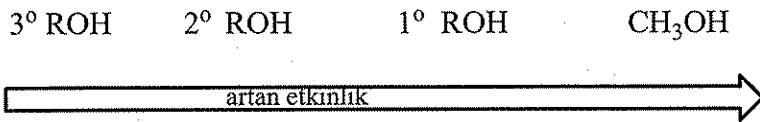
Karboksilli asit esteri $-\text{CO}_2\text{R}$ grubu içeren bir bileşiktir. Burada R bir alkil ya da aril grubu olabilir. Ester, bir karboksilli asit ile alkolün doğrudan tepkimesi ile oluşabilir. Bu olaya esterleşme tepkimesi denir. Esterleşme asit katalizlidir ve tersinirdir.

Genel:

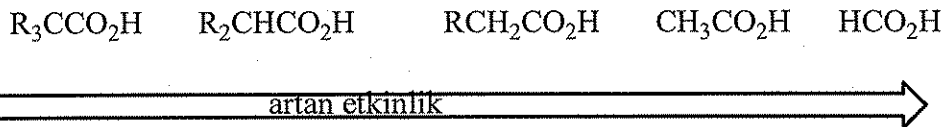


Esterleşme hızı alkol ve asidin sterik engeline birinci dereceden bağlıdır. Asidin kuvveti hız üzerine çok az etkilidir.

Alkollerin esterleşme yatkınlığı:



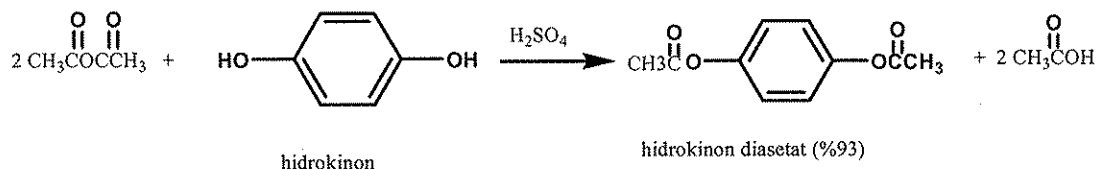
Karboksilli asitlerin esterleşme yatkınlığı:



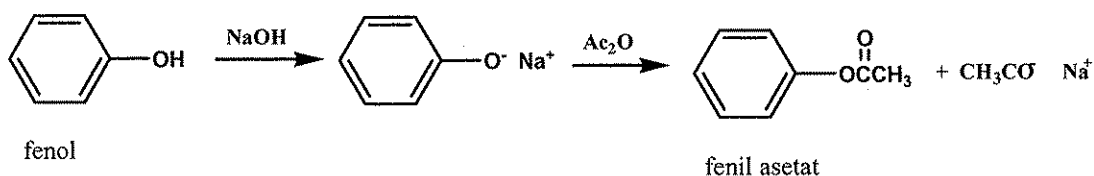
Karboksilli asitlerin esterleşmesi de, tıpkı aldehit ve ketonların pek çok tepkimesi gibi, bir dizi proton alma ve proton verme basamaklarından geçer. Önce asidin karbonil oksijeni protonlanır. Sonra alkol nükleofilik olarak pozitif karbona etkir ve en sonunda da su ayrılır ve ester oluşur.

2.7.2. Anhidritlerin alkollerle tepkimeleri

Bir anhidridin alkol ya da fenollerle asit katalizli tepkimesi bir ester verir.

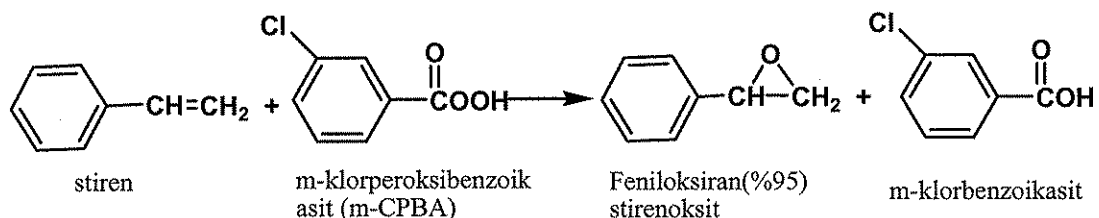


Fenil esterler, hem asidik hem de bazik koşullarda elde edilebilirler. Bazik koşullar altında, önce fenolün sodyum tuzu elde edilir ve sonra bu karışım anhidrit ile muamele edilir.

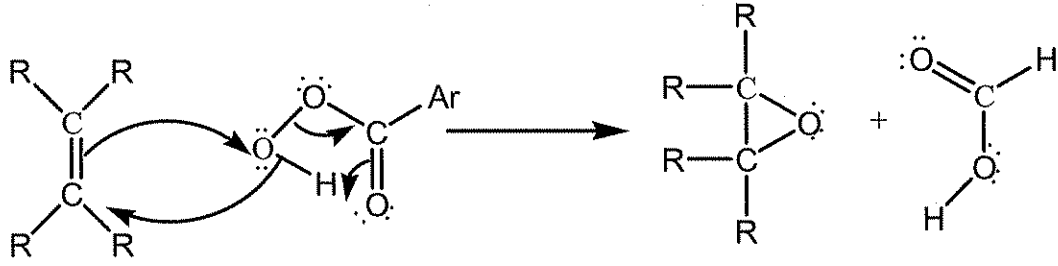


2.8. Epoksit Elde Edilmesi

Bir alken ile bir peroksikarboksilli asitin (RCO_3H ya da ArCO_3H), CHCl_3 veya CCl_4 gibi etkisiz bir çözücü içinde etkileştirilmesi bir epoksit ya da oksiran verir. Peroksibenzoik asit ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_3\text{H}$) ve m-klorperoksibenzoik asit en çok kullanılan peroksi asitlerdir.

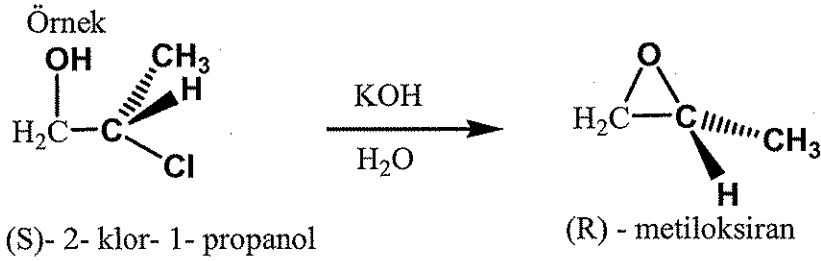
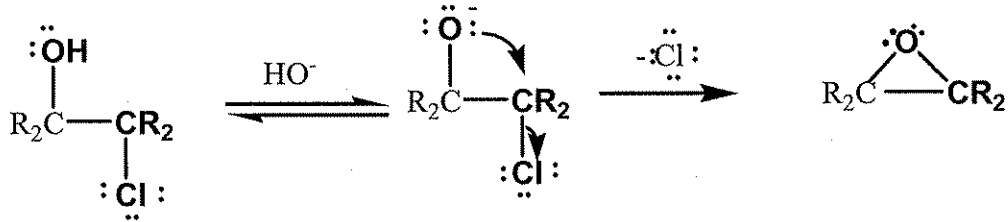


Bu etkileşme tek basamaklı olup, peroksi asitten bir alkene oksijenin aktarılmasından ibarettir.



Epoksiti elde etmenin ikinci yolu, komşu (1,2) karbonlarda bir halojen ve bir hidroksi grubu bulunduran 1,2- halohidrinlerin molekül içi Williamson sentezidir.

Genel formül:



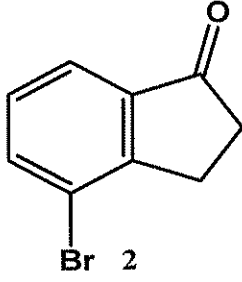
2.9. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı

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-disübstitüe-1-naftollerin (Buggle, 1983), gibberelinlerin (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), mantar öldürücüler (Jourdan, 1991) ve potansiyel östrojen bağlayıcı reseptörler (Anstead, 1989) olarak kullanılırlar.

Sözünü ettiğimiz yapılar birer indenon türevidir. Ana iskelet yapı olarak indenon bulundurmaktadır. İndenonun bromlu türevleri indanon türevlerinin sentezi için en uygun çıkış ve başlangıç maddesi konumundadır. Bu bileşiklerin sentezinde ilgili indenonlar başlangıç bileşiği olarak kullanılmalıdır. Verim düşüklüğü ve pratik olmayan sentez yöntemleri yanında kullanılan reaktiflerin kolay bozunabilmesi çok sık rastlanan sonuçlardır. İndenonların biyolojik ve sentetik önemine rağmen, bu bileşikler için genel ve değişken sentez yollarının değişmesi halledilmesi gereken bir problemdir. İndenon ve indenollerin sentezi için birkaç yöntem literatürde rapor edilmiştir. (Quan, 1999; Gevorgyan, 1999; Johnson, 1945; Hause, 1970; Sam, 1960; Barnes, 1949). İndenon türevlerinin sentezi için başlıca iki metot tarif edilmiştir (Larock, 1993; Martens, 1972). Birincisi asetilenik bileşiklere süstitüe benzoil klorürlerin paladyum alüminyum klorür katalizli katılmasıdır. İkinci metot β -kloro- β -arilpropionil klorürlerin bir molekül içi Friedel Crafts açılasyonunu takiben bir dihidro klorinasyon reaksiyonunu içerir.

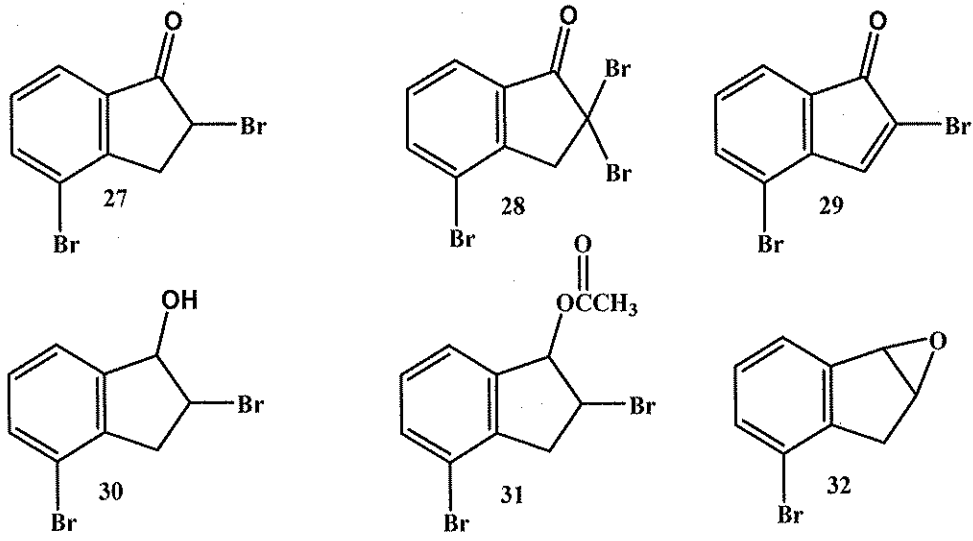
İndanon türev ve analoglarının yukarıda anlatıldığı gibi oldukça önemli bileşiklerdir. Bu tür bileşikler üzerine çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Grubumuz; indan, inden, 5-metoksiindan ve 5-metoksiindanonun brominasyon reaksiyonları inceleyerek ilgili bileşiklerin bromlu türevlerine gitmiştir.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

Bu çalışmamızda, benzen halkasında mono bromun bağlı ve ticari olarak bulunan 4-bromindanonun (2) brominasyon reaksiyonları incelenecektir. Bromlama iyonik ve radikalik reaksiyon şartlarında yapılacaktır. Bilindiği üzere reaksiyon şartları değiştirilerek reaksiyonunun yönüne etki edilmektedir. İyonik şartlarda α -katılma meydana gelirken radikalik şartlarda β -katılma oluşur.



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

Çalışmamızda 2,4-dibromindanon (27), 2,2,4-tribromindanon (28) ve 2,4-dibromindenon (29) bileşiklerin sentezi gerçekleştirilecektir. 2,4-dibromindanondan (27), 2,4-dibromindanol (30) elde edilecektir. 2,4-dibromindanol (30) ile asetoksi ester türevi 31 elde edilecektir. Ayrıca 2,4-dibromindanol (30) ve asetoksi ester türevi 31 bileşikleri ile ayrı ayrı epoksit 32 eldesine çalışılacaktır. Elde edilen bileşiklerin yapı ve analizleri aydınlatılacaktır. Bu çalışmamızda sentezlemeyi planladığımız bileşiklerin bazıları Şekil 2.12 de gösterilmiştir.



Şekil 2.12. Sentezlenmesi hedeflenen bileşikler

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar

Deneylerde kullanılan çözücü ve kimyasalların hemen hemen tamamı yurt dışından getirilmiştir. Ahımlar 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;

Kloroform, karbon tetraklorür, diklor metan, aseton, hekzan, dietil eter ve etil asetat.

Kimyasallar;

5-Brom-1-indanon, Asetikasit anhidrit, brom, NBS, piridin, benzoil peroksit.

3.1.2. Saflaştırma

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

CCl_4 ;

P_2O_5 üzerinden destile edildi (Mitrockine, 1997) ya da derişik H_2SO_4 ile çalkalandıktan sonra, organik faz CaCl_2 ve MgSO_4 üzerinden kurutuldu.

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.

Metilen Klorür;

Derişik H_2SO_4 ile çalkalandıktan sonra, %5 NaHCO_3 , Na_2CO_3 veya NaOH ile yıkandı. CaCl_2 üzerinden kurutuldu ve CaSO_4 , CaH_2 , P_2O_5 üzerinden destillendi.

THF (Tetra Hidro Furan);

THF; mutlak saf olarak temin edilse bile kullanılmadan önce sodyum metali üzerinden iyice kurutulmuştur.

Aseton;

AgNO_3 ile muamele edildikten sonra NaOH çözeltisi ile yıkandı, süzüldü ve CaSO_4 ile kurutuldu. Destillendikten sonra kullanıldı.

Dietil Eter;

Eterdeki başlıca safsızlıklar su, etanol ve peroksit olabilir. Bir miktar eter aynı hacimde %2'lik KI ve birkaç damla seyreltik HCl ile çalkalamakla ele geçen 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 elde edilen çözeltinin 20 mL'si 1L eter ile çalkalanır. Sonra eterli faz alınıp susuz kalsiyum klorür ile 24 saat kurutulur. Kurutma esnasında

eterdeki alkol de kalsiyum klorür tarafından uzaklaştırılmış olur. Daha sonra karışım süzülerek süzütünün her bir litresi sodyum teli ile preslenir. Böylece ele geçen etere mutlak eter denir. Eter koyu renkli kapalı şişelerde saklanmalıdır. Aksi halde eterin yavaşça oksitlenmesi ile yeniden peroksitler oluşur.

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 Na_2SO_4 ile kurutuldu. Destile edildikten sonra kullanıldı.

3.1.3. Kromatografik yöntemler

Ayırma ve saflaştırma işlemlerinde çoğunlukla klasik kolon kromatografisine müracaat edilmiştir. Dolgu maddesi olarak Merck markalı silikajel 60 (70-230 mesh, ASTM) kullanılmıştır. Kolon kromatografisinde yürütücü olarak hekzan-etilasetat ve hekzan-metilen klorür karışımlarından istifade edilmiştir.

3.1.4. Spektroskopik yöntemler

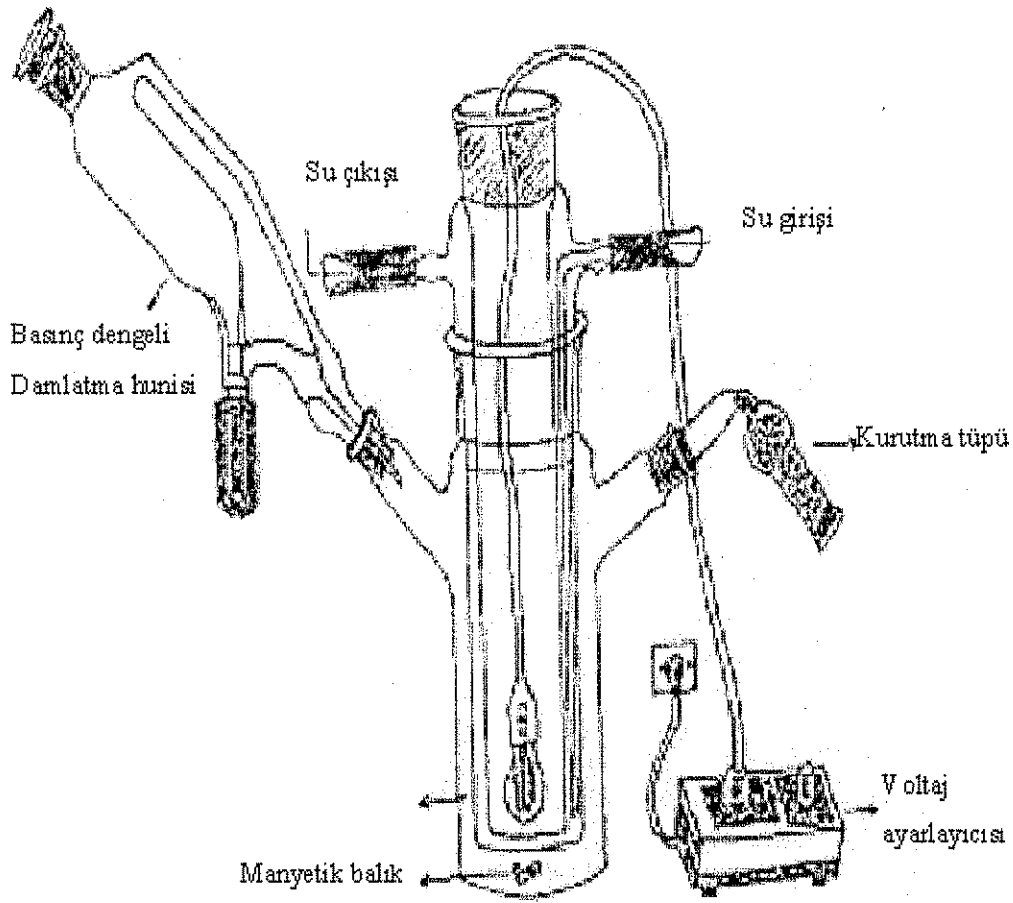
Çalışmalarımız sonunda saf olarak elde edilen bileşiklerin yapı analizi için gerekli olan 1H -NMR ve ^{13}C -NMR ölçümleri bölümümüzde bulunan Varian Mercury 300 MHz NMR spektroskopisi kullanılarak alınmıştır. İnfrared spektrumlar ise bölümümüzde bulunan ATI Mattson Infinity Series FT-IR spektroskopisinden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

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 gerçekleştirilmiştir. Işık kaynağı olarak OSRAM markalı 150 Watt'lık bir projektör lambası kullanılmıştır. 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 haznedir 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 muamelesi 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 yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisine (TLC, Silica gel 60 F₂₅₄) tatbik edilen reaksiyon numunesi, içerisinde uygun çözücü karışımı bulunan bir tankta belirli bir mesafe yürütüldükten sonra UV lambası altında incelenmiştir.

3.1.7. Rotari evaporatör

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

3.1.8. Hassas terazi

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

3.2. Metot

3.2.1. Brominasyon reaksiyonları

Yüksek sıcaklık brominasyonu: Etkin geri soğutucu altında CCl_4 , brombenzen veya nitrobenzenin kaynama sıcaklığındaki reaksiyon çözeltisine basınç dengeli damlatma hunisindeki gerekli olan oranda hazırlanmış brom çözeltisi damla damla ilave edilir. Bromun aşırısı ve çözücü vakumda uzaklaştırılır. Gerek görüldüğünde silikajel kolonlarında madde saflaştırılır ve kristallendirmeye bırakılır.

Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon: Özellikle inden ve indanonun iki konumunda bromlanması için uygulanacak bir yöntemdir. Bunun için uygun polar çözücü (kloroform, metilen klorür, aseto nitril, asetik asit v.b) seçilir. Daldırmalı soğutucu, buz-su banyosu, buz-tuz banyosu veya aseton-sıvı azot karışımı ile oluşturulan düşük sıcaklıklarda (0 ile $-30\text{ }^{\circ}C$) polar gerçekleştirilen bu metot, iyonik mekanizma ile yürür. Reaksiyon takibinin TLC ile yapılmasıyla beklenen ürünün oluşup oluşmadığı takip edilir. Klasik saflaştırma işlemleri uygulanır.

Oda sıcaklığında radikalik brominasyon: İçten ve dıştan su soğutmalı şekilde soğutulan fotobrominasyon düzeneğinde bulunan çözelti 150 Waat'lık ampül ile ışıklandırılırken bromlu çözelti damla damla ilave edilir.

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 karıştırılır. Optimum radikalik şartlar elde etmek için hem oda sıcaklığında hem çözücünün kaynama sıcaklığında içten ışıklandırma yapılır.

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 - monobrom bileşiği elde edilirken radikalik şartlarda da 2,4- dibromindanon türevi sentezlenmiştir.

3.2.2 NaBH₄ ile indirgenme reaksiyonları

NaBH₄ ile indirgenme: NaBH₄ ılıman bir indirgendir. NaBH₄ ile yapılan tepkimelerde çözücü olarak su ya da seyreltik alkol (MeOH) kullanılabilir. NaBH₄ ketonun indirgenmesinde tercih edilen bir indirgendir. Suyu karşı düşük etkinlik göstermesinden dolayı, kullanılması çok rahattır. NaBH₄, ketonları çabuk indirgerken, esterleri çok yavaş indirger. Bu nedenle ketonların karbonil grubunu, aynı moleküldeki ester grubuna dokunmaksızın indirgemek olasıdır.

Çalışmamızda 2,4-Dibromindanonun, NaBH₄'lü ortamda Me-OH ve THF ile indirgenmesi sağlanarak hidroksi türevinin sentezi gerçekleştirildi.

3.2.3 Asetoksi elde edilmesi reaksiyonları

Piridinli ortamda asetoksi eldesi: Alkollere piridinli ortamda anhidritler etki ettirilirse esterler elde edilir.

Çalışmamızda piridinli ortamda 0°C'de 2,4-dibromindanol üzerine Ac₂O ilave edilerek ester elde edildi.

3.2.4 Epoksit elde edilmesi reaksiyonları

Epoksit eldesi: Komşu (1,2) karbonlarda bir halojen ve bir hidroksil grubu bulunduran bileşiklerden epoksit elde edilir. Bu işlemde alkol NaOCH₃ içerisinde çözülerek oda sıcaklığında karanlık ortamda THF ve N₂ basınçlı ortamda reaksiyona sokulması ile epoksit elde edilmesi gerçekleştirilecektir.

Çalışmamızda 2,4- dibromindanolü NaOCH_3 ile destile THF içerisinde, çözerek N_2 atmosferinde karanlıkta reaksiyona sokularak epoksit elde edilmesine çalışıldı.

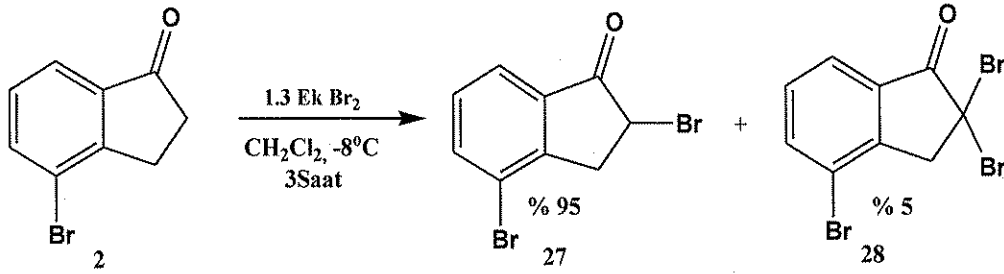
Williamson sentezi ile epoksit eldesi: Komşu (1,2) karbonlarda bir halojen ve bir hidroksil grubu bulunduran bileşiklerin KOH ortamında Williamson sentezi ile epoksit elde edilebilir.

Çalışmamızda 2,4- dibromindanolü oda sıcaklığında KOH ile çok hızlı bir şekilde reaksiyona sokularak epoksit elde edilmesine çalışılacaktır.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1 4-Brom-1-İndanonun (4-Bİ) (2) Brominasyon Reaksiyonları

4.1.1 4-Brom-1-indanonun (2) moleküler brom ile iyonik brominasyonu



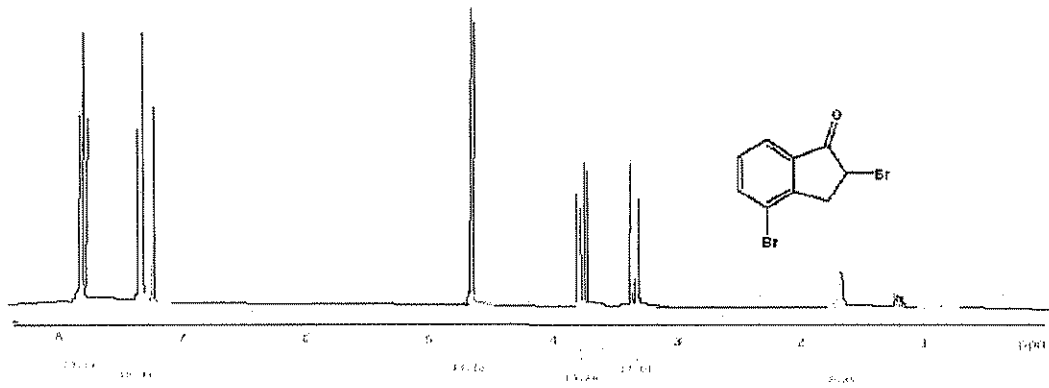
Şekil 4.1. 2,4-Dibromindanonun (27) sentezi

Devam eden çalışmalarımızın bir tanesinde benz[*f*]indanonun, moleküler bromla düşük sıcaklıkta, bromlama reaksiyonu yapıldı ve α -monobrom türevi kantitatif verimle sentezlendi (Cihansel, Aralık 2007). Literatürde ilk defa denenen bu yöntemi yaygınlaştırmak için benzer yapıya sahip bromindanonun 2 düşük sıcaklıkta brominasyonu yapıldı.

4-Brom-1-indanon (2), değişik oranlardaki (1,1-1,3 ekivalent) moleküler brom ile metilen klorür içerisinde, -15°C ; -3°C sıcaklık aralığında brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi ve 2,4-dibromindanon (27) %95 verimle sentezlendi. Tüm deneyler bromun miktarı hariç aynı şartlarda yapıldı. Örnek olarak 1,3 ekivalent Br₂ ile yapılan deneysel prosedür aşağıdaki gibidir.

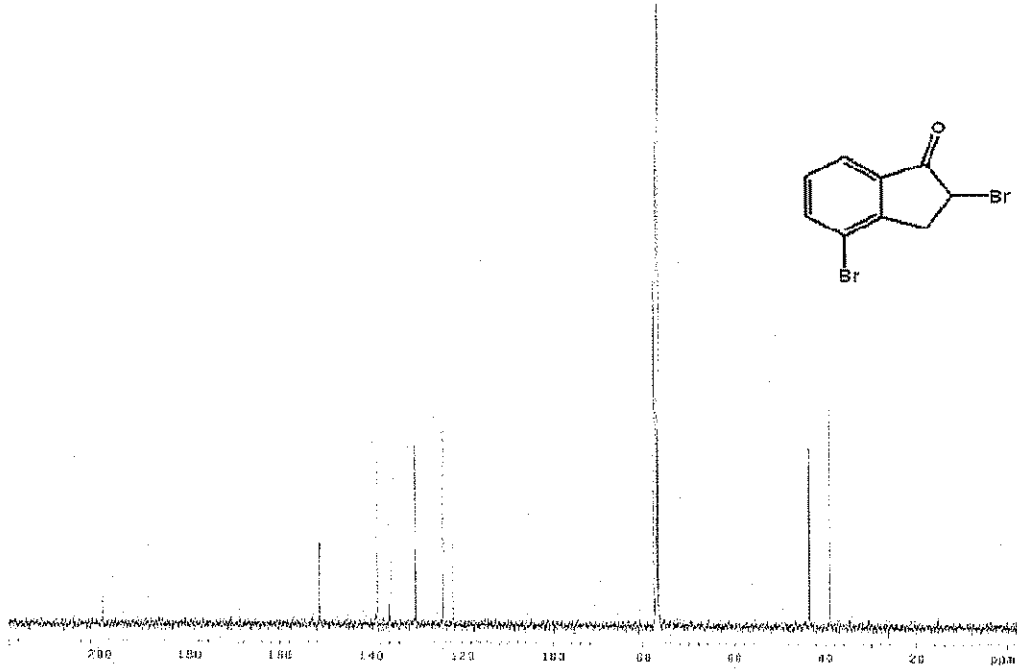
Başlangıç maddemiz olan 4-Brom-1-indanon (2) hassas terazide (0,835 g, 3,95 mmol) tartılıp, çift boyunlu balona döküldü ve üzerine 15 mL metilen klorür çözücüsü ilave edilerek çözüldü. Bu arada 50mL lik bir erlene, 5mL CH₂Cl₂

çözücüsü ekleyip çeker ocakta üzerine 1,3 eq Br₂ (0.82 g, 5,13 mmol) ilave edildi. Reaksiyon için hazırladığımız düzeneğe; moleküler Br₂, damla damla yaklaşık 30 dakikada, başlangıç maddemizin bulunduğu balona ilave edildi. Dibromların 28 oluşmaması için, reaksiyon -8°C de gerçekleştirildi. Yaklaşık 2.5 saat sonra rengin açılması ve reaksiyon çözeltisinde TLC ile başlangıç maddesinin bittiği gözlemlendi. Çözücü rotari evaporatörde düşük basınçta uzaklaştırıldı. α-monobrom 27 bileşimini saf olarak elde etmek için silikajel kolon kromatografisine (Silikajel 60, 70-230 mesh, 60 g) tabi tutuldu. Kromatografi kolonunda yürütücü faz olarak hekzan-benzen(10:1) karışımı kullanıldı. Fraksiyonlar 20 mL lik deney tüplerine toplandı ve 30 fraksiyon alındı. İlk 11 fraksiyonda 2,2,4-tribrom-1-indanon (28) bileşiği saf olarak alınırken 12-14. fraksiyonlarda iki ürünün karışım halde geldiği TLC incelemesinde belirlendi. Geri kalan fraksiyonlarda ise 2,4-dibromindanon (27) saf olarak geldiği görüldü. Tüm fraksiyonlardaki çözücüler evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım gelen kısmının tekrar kolonu yapıldı ve monobrom 27 kısımlar birleştirildi. Hekzan-kloroform çözücü karışımı ile kristallendirildi. Çözücü dekante edildi. Açık kahve renkli kristal elde edildi. Kristaller kurutuldu, tartıldı. ve %95 kantitatif verimle (1,08 g, 3,75 mmol) 2,4-Dibromindanonun (27) sentezlendiği belirlendi. Elde edilen bileşiğin hem proton, hem de karbon NMR incelemesi yapıldı. NMR spektrumu almak için kolondan çıkan monobrom örneği NMR tüpüne koyuldu, üzerine dötero kloroformdan (CDCl₃) birkaç damla, çökelek çözününceye kadar ilave edildi. Elde edilen katımsı maddenin ¹H-NMR incelemesinde, %95 2,4-dibromindanon (27) ve %5 2,2,4-tribromindanonun (28) oluştuğu tespit edildi.



Şekil 4.2. 2,4-dibromindanon (27) ¹H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl₃)

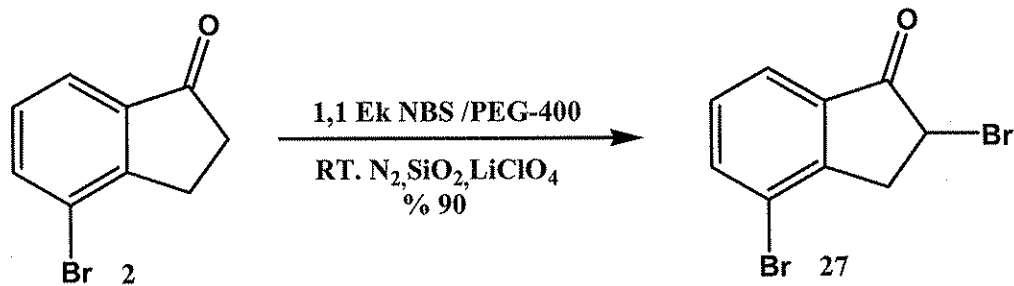
Monobrom 27 bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda integrasyonu üçer protona karşılık alifatik ve aromatik bölge olmak üzere iki farklı sinyal gözlenmektedir (Şekil 4.2). Alifatik bölgedeki protonların ABX vermesi yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); 7,70 – 7,50 (m, 3H, Har.), 4,6 (ABX sisteminin X kısmı), 3-80-3,40 (ABX sistemini AB kısmı).



Şekil 4.3. 2,4-dibromindanon (27) $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Bileşik 27'nin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda toplam 9 sinyal görülmektedir (Şekil 4.3). Karbonil karbonu yaklaşık 200 ppm civarlarında sinyal vermiştir. Alifatik bölgede iki tane çizginin olması, yapıda iki alifatik karbonu ile özdeştir. Aromatik bölgedeki 6 sinyalin 3 tanesi C-H, 3 tanesi de kuarterner karbona ait olduğu görülmektedir. Bu da yapının doğruluğunu teyit etmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3); δ 199,28, 151,16, 138,88, 132,83, 130,29, 124,14, 122,03, 43,31 ve 39,13.

4.1.2 4-Bromindanonun (2) NBS ile brominasyonu

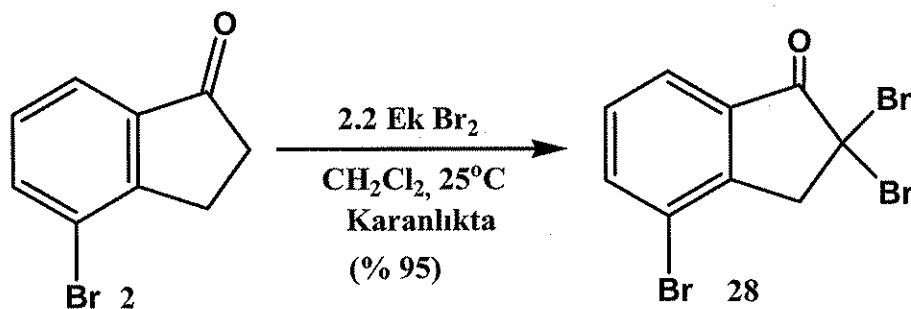


Şekil 4.4. 4-Bromindanonun (2) NBS ile brominasyonu

Monobrom bileşiminin 2 moleküler bromla reaksiyonu sonucunda sekonder ürün olarak tribrom türevi 28 elde edilmiştir. Sekonder ürün olarak elde edilen tribrom 28 bileşiminin oluşumunu engellemek için oldukça iyonik reaksiyon ortam olan PEG-400 içerisinde NBS brominasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında 4 gün karıştırılan reaksiyon çözeltisinin ayırma ve saflaştırma işleminin sonucunda dibrom 27 bileşiminin oluştuğu belirlendi. Reaksiyon prosedürü aşağıdaki gibidir.

Yuvarlak tipli bir balondaki 4-bromindanonun (2) (0,058g, 0,27 mmol) 1,6g PEG-400 içerisine oda sıcaklığında (25°C) NBS (0,54g, 3,07 mmol) muamele edildi. Reaksiyona 4 gün boyunca devam edildi. Ham ürün önce workup yapıldı. Daha sonra flash süzmeden geçirildi ve kurutuldu. Beyaz kristalimsi madde elde edildi. Kristaller kurutuldu, tartıldı ve kantitatif verimle (0,73g, 0,24 mmol, %90) dibromindanonun 27 sentezlendiği belirlendi ve NMR' a verildi. NMR sonucuna göre 2,4-dibromindanonun (27) oluştuğu tespit edildi.

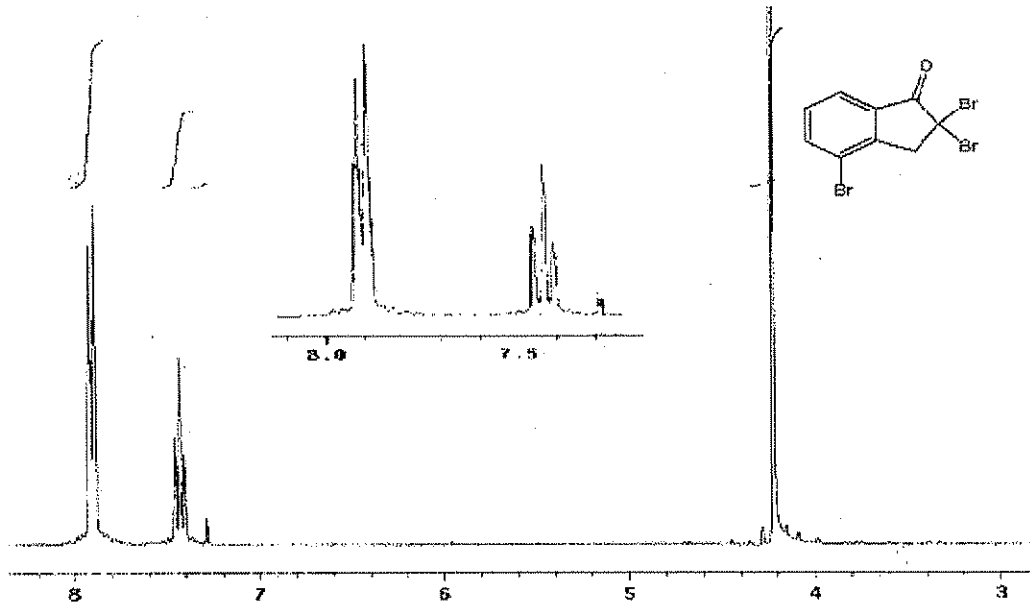
4.1.3 4-Brom-1-indanonun moleküler brom ile oda sıcaklığında iyonik brominasyonu



Şekil 4.5. Tribromindanonun 28 sentezi

Tribrom 28 bileşiğini kantitatif verimle sentezlemek için bileşik 2 moleküler bromun aşırısı ile bromlandı ve 2,2,4-tribromindanon (28) %95 verimle sentezlendi.

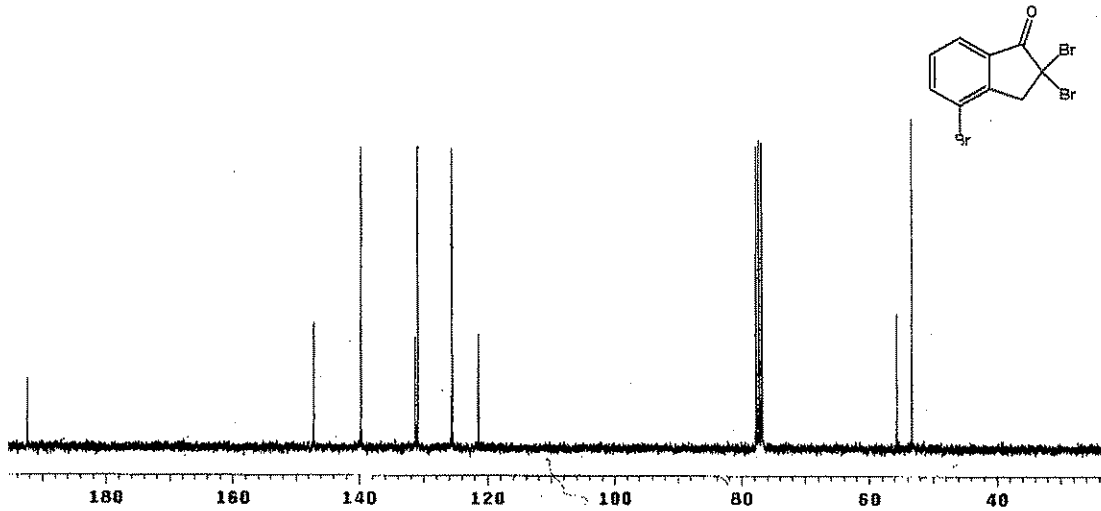
Alüminyum folyo ile çevrilmiş yuvarlak tipli tek boyunlu (50 mL) bir balondaki oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile etkin bir şekilde karıştırılan metilen klorür (25 mL) içerisindeki (0,16 g, 0,75 mmol) 4-Bİ çözeltilisine, basınç dengeli damlatma hunisindeki (0,26 g, 1,65 mmol) bromun metilen klorürdeki (25 mL) çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi biter bitmez reaksiyon çözeltisinin TLC ile incelenmesi yapıldığında başlangıç maddesinin bittiği gözlemlendi. Damlatma işlemi bittikten sonra, reaksiyon çözeltisi 90 dakika daha oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Çözücü rotari evaporatörde düşük basınçta uzaklaştırıldı. Sarı kristalimsi madde elde edildi. Kristalimsi madde buzdolabında metilen klorür-hekzan karışımı (1/9) ile yeniden kristallendirildi. Çözücü dekante edildi. Kristaller kurutuldu, tartıldı ve kantitatif verimle (0,26 g, %95) tribromindanonun 28 sentezlendiği belirlendi. Sarı kübik kristallerin erime noktasının 88°C olduğu bulundu. Elde edilen bileşiğin hem proton hem de karbon NMR incelemesi yapıldı. ¹H-NMR spektrumunun, aromatik bölgesinde iki, alifatik bölgesinde ise bir olmak üzere toplam üç sinyal grubu gözlenmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. 4-Bromindanon (27) ve 2,2,4-tribromindanonun (28) ¹H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl₃)

Tribromindanonun 28 proton NMR spektrumu başlangıç bileşiği olarak kullanılan 4-bromindanonun (2) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile kıyaslandığında aromatik bölgedeki sinyallerin değişmeden kalması bromun alifatik bölgedeki 2 veya 3 nolu karbonların herhangi birine bağlandığı anlaşılmaktadır. Aromatik bölgedeki kimyasal kayma değerlerinin de değişmeden kalması bromun 2 nolu karbona bağlanmış olabileceği tahmin edilebilir. Eğer 3 nolu karbona bağlansaydı sterik itmeden dolayı aromatik protonların biraz daha aşağı alanda rezonans olması beklenirdi. Ayrıca, iki bromda 3 nolu karbona bağlansaydı ısıtıldığında kolaylıkla HBr eliminasyonu yaptıkları sonra bozunmaya uğrardı. Çünkü 3 nolu karbona bağlı bromlu bileşiklerin bozulduğu daha önce yapılan çalışmalarımızda rapor edilmiştir (Tutar, 2001; Tutar, 2007b). Halbuki, tribromindanonun 130-140°C sıcaklık aralığında 1-2 saat süreyle ısıtıldığında herhangi bir dönüşüm gözlenmemiştir. Alifatik bölgedeki sinyalin singlet olarak gözlenmesi ise iki bromunda aynı karbona bağlandığı anlaşılmaktadır. Literatür araştırmalarımızda indanon türü bileşiklerinin iyonik şartlardaki brominasyonda her iki bromunda 2 nolu karbona bağlandığı rapor edilmiştir (Sanguinet, 2006). Ayrıca, tribromindanon 28 nin $^1\text{H-NMR}$ spektrum sinyallerinin integrasyon oranlarının, yapıda üçü aromatik bölgede olmak üzere beş protonun olduğunu göstermesi, yapı ile uyum içindedir.

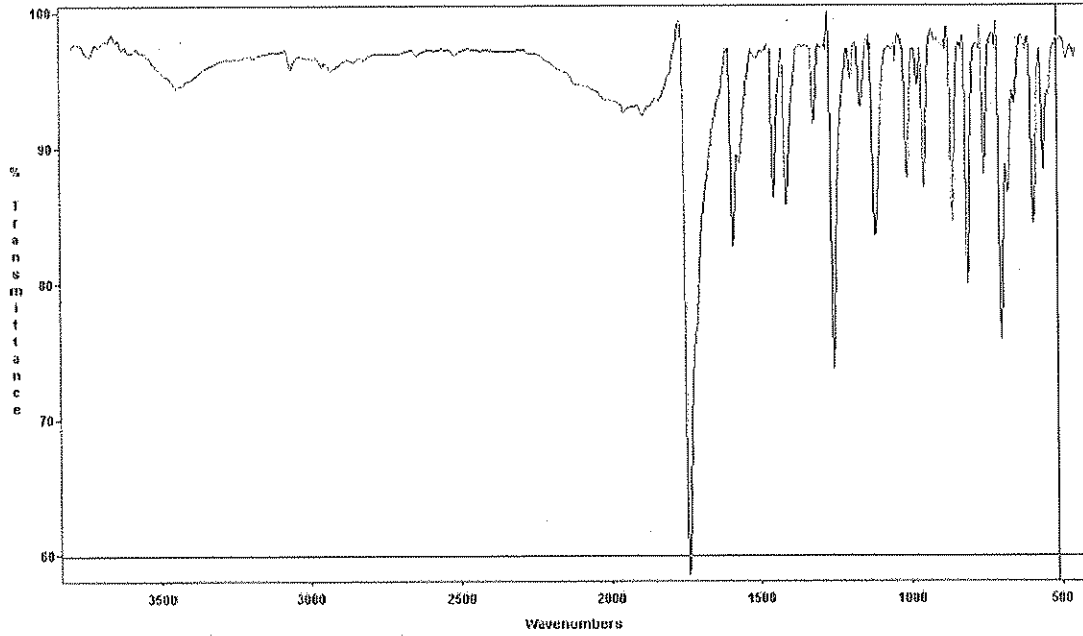
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrum değerleri incelendiğinde 3 ayrı bölgede toplam 9 çizgi görülmesi yapının doğruluğunu teyit etmektedir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Tribromindanonun 28 $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

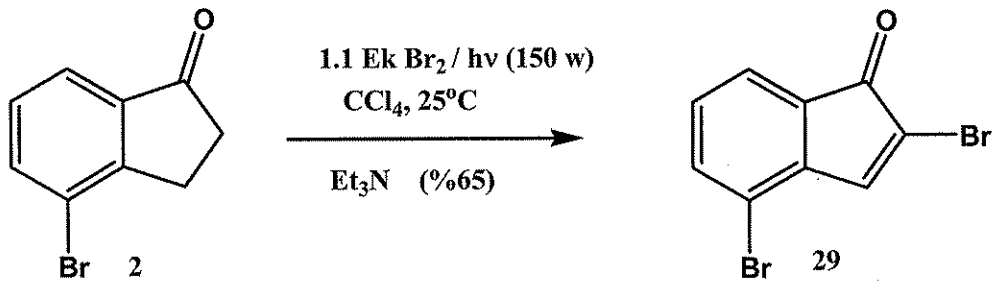
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H) , 4,20 (s, CH_2 benzilik). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3); 192,4, 147,18, 139,76, 131,35, 130,94, 125,58, 121,42, 55,63, 53,31. IR (KBr, cm^{-1}); 3444, 1743, 1593, 1454, 1415, 1257, 1118, 1010, 956, 860, 814, 698, 594, 559

Karbonil karbonu beklenen standart bölgesinde rezonans olmaktadır. Alifatik bölgede iki sinyalin varlığı iki adet doymuş hidrokarbonun varlığına işaret eder. 150 ile 120 ppm arasında 6 adet çizgi normal benzen sinyalleri ile örtüşmektedir.



Şekil 4.8. 2,2,4 Tribromindanon (28) IR spektrumu ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$)

4.1.3 4-Bromindanonun (2) moleküler brom ile radikalik brominasyonu



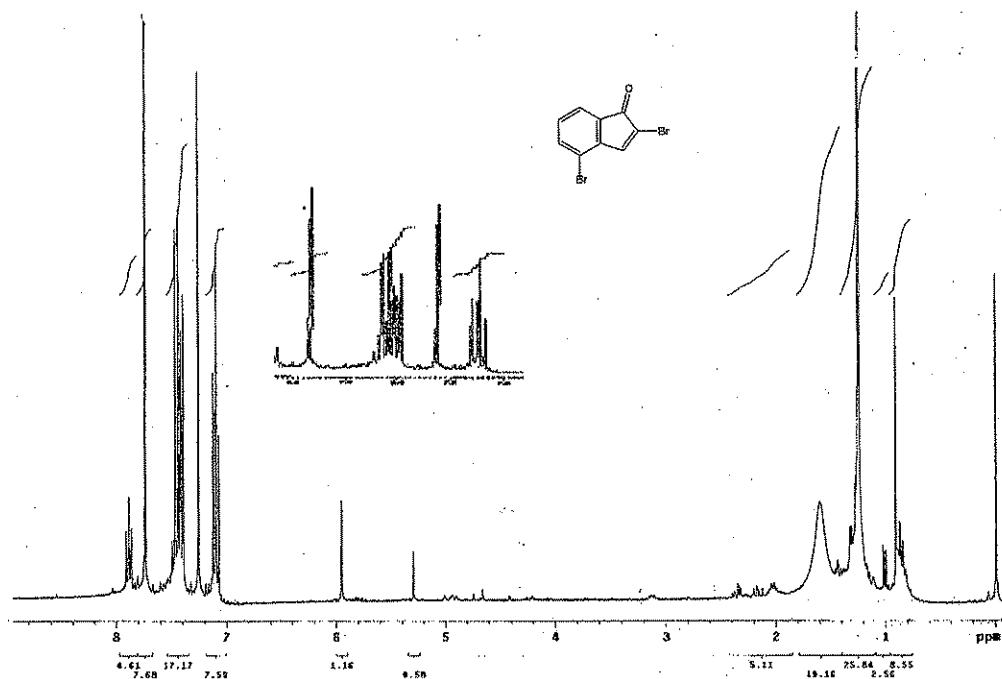
Şekil 4.9. 2,4-Dibromindenonun (29) sentezi

4-Bromindanonun (2) fotobrominasyon sisteminde ışık eşliğinde 1.1 ekivalent moleküler brom ile brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Hemen hemen tüm reaksiyonlarda 2,4-dibromindenon (29)'un oluştuğu yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda belirlendi. Moleküler brom ile yapılan radikalik brominasyon reaksiyonu aşağıda anlatıldığı gibi gerçekleştirildi.

İçten ışıklandırılmalı ve su soğutmalı pyrex camdan özel olarak yaptırılan 50 mL fotokimya reaktöründe 4-Bİ 2 (0,35 g, 1,7 mmol) karbon tetraklorür (15 mL) de çözüldü. Başka bir balonda moleküler bromun (0,6 g, 3,74 mmol) CCl₄ (15 mL) içerisinde çözeltisi hazırlandı. Üç boyunlu fotobrominasyon düzeneğinin (Bkz. Şekil 3.1) ortadaki geniş boyunlu kısmın içerisine 150 W şiddetindeki projektör lambası yerleştirildi. Fotobrominasyon düzeneğinin iki yanında bulunan 24/13 şilifli boyunlardan birine içerisinde kalsiyum klorür bulunan kurutma tüpü, diğerine ise 25 mL lik basınç dengeli damlatma hunisi monte edildi. Karbon tetraklorürde hazırlanan brom çözeltisi damlatma hunisine aktarıldı. Fotokimya düzeneği dıştan alüminyum folyo ile sarıldı. Fotokimya balonundaki 2 nolu bileşiğin CCl₄ deki çözeltisi ışıklandırılırken damlatma hunisindeki brom çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Bu esnada ısınmayı önlemek için fotokimya reaksiyon balonu içten ve dıştan su sirkülasyonu ile soğutuldu. Damlatma işlemi bittikten sonra ışıklandırma işlemine son verildi. Açık kırmızı renkli reaksiyon çözeltisinin TLC incelemesinde tek spot tespit edildi. Reaksiyon çözeltisindeki aşırı brom ve reaksiyon ortamında oluşan HBr rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu yağimsı ham ürün herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan HBr eliminasyonu reaksiyonu gerçekleştirildi. Bunun için ham ürün karbon tetraklorür (10 mL) içinde çözüldü. Karbon tetraklorürdeki reaksiyon çözeltisi 50 mL lik tek boyunlu yuvarlak bir balona aktarıldı. İçerisinde trietilaminin (TEA) (0,19 g, 1,87 mmol) karbon tetraklorürdeki (10 mL) çözeltisi bulunan damlatma hunisi yerleştirildi. Buz-su banyosuna yerleştirilen reaksiyon çözeltisi manyetik olarak karıştırılırken TEA 15 dakika içinde ilave edildi. İlave etme işlemi ile birlikte ani bulanıklık ve zamanla sarı bir çökelti oluştuğu gözlemlendi. Buz-su banyosu reaksiyon çözeltisi altından uzaklaştırıldı. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında bir gece manyetik olarak karıştırılmaya

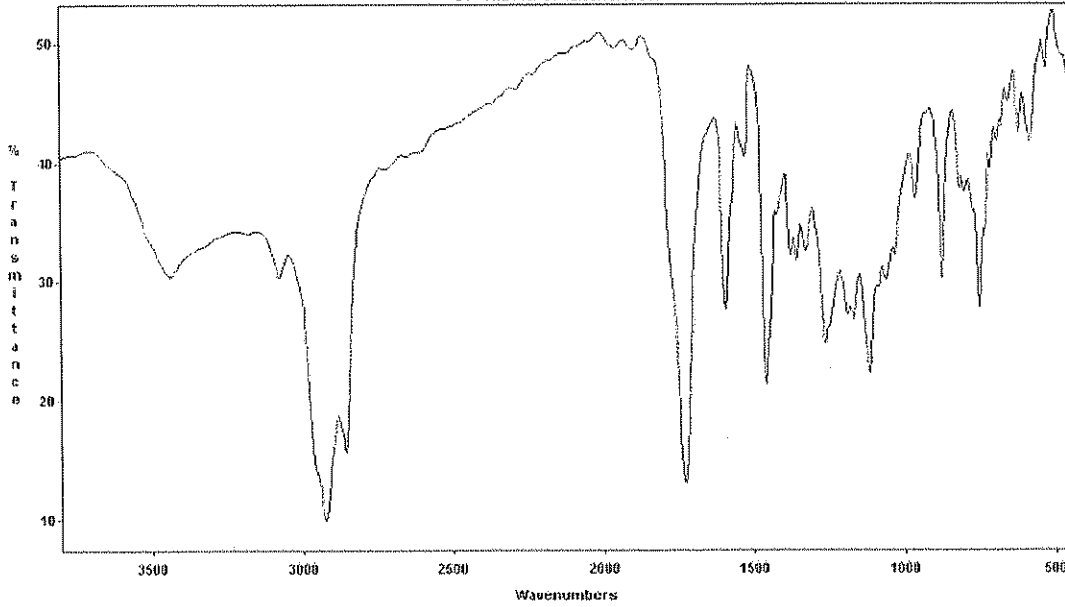
bırakıldı. Çökelek süzme ile uzaklaştırıldı. Katı CCl_4 ile yıkandı. Çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu yağimsı sarı bir madde elde edildi (0,31 g, 1,1 mmol %65). Birkaç kez silikajel kolonu yapılmasına rağmen mutlak saflaştırma işlemi gerçekleştirilemediğinden madde kristal olarak elde edilemedi. Genelde bu tür bileşiklerin reaksiyonlarında Rf değerleri aynı olan çok sayıda izomerik karışım elde edilir.

Dibromindenon 29'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde sadece aromatik bölgede sinyal grubuna rastlanılmaktadır. Bu da bromların beşli halkaya katıldığını göstermektedir. Bromların beşli halkaya katılması ardından, eliminasyonu sonucu 29 nolu bileşiğin oluştuğu tahmin edilmektedir. Aromatik bölgedeki sinyal grubu 4-bromindanonun (2) $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun aromatik bölgesindeki sinyal grubu ile aynıdır. Ancak, tek farklılık δ 7,75 ppm'deki singlettir. Singlet pik benzilik karbonundaki hidrojene (H3) ait olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 4.10. 2,4-Dibromindenon (29) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)

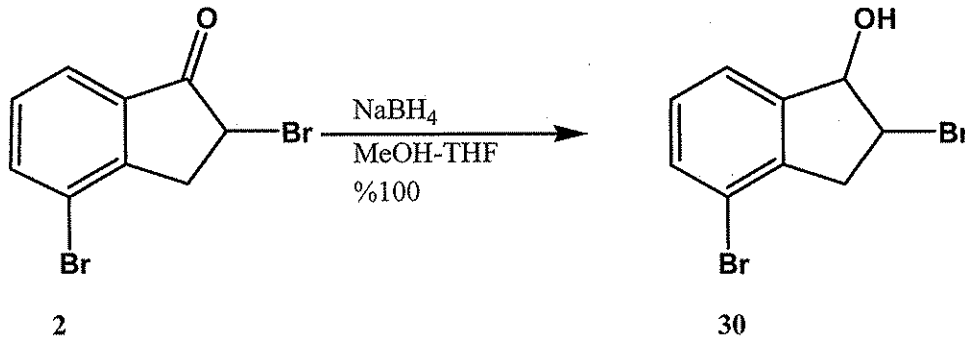
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); 7,8 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,05 – 7,12 (m, 1H).
 IR (KBr, cm^{-1}); 3440, 3078, 2923, 2854, 1728, 1593, 1458, 1358, 1265, 1111, 872, 748, 578



Şekil 4.11. 2,4 Dibromindanon (29) IR spektrumu (KBr/cm⁻¹)

4.2. Bromhidrin 30 Türevinin Sentezi

2,4-Dibromindanonun NaBH₄'lü ortamda Me-OH ve THF ile reaksiyonu ile hidroksi türevinin elde edilmesi reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon prosedürü aşağıda ki gibidir.

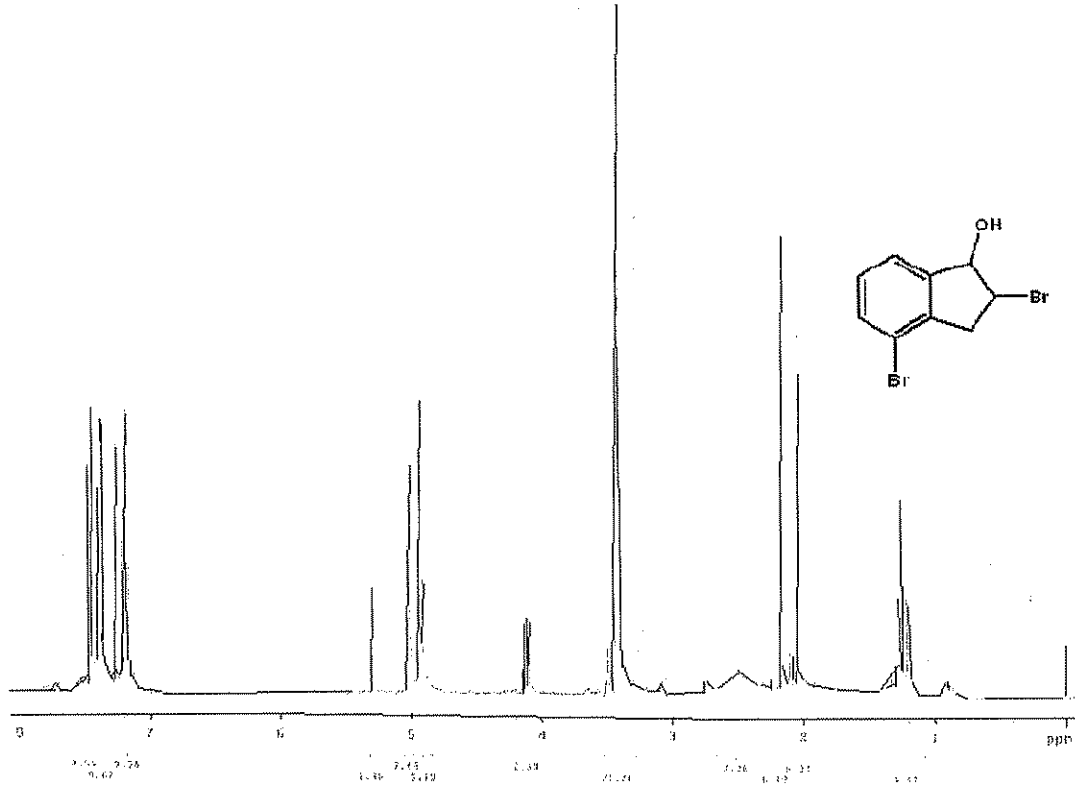


Şekil 4.12. Bromhidrin türevinin 30 sentezi

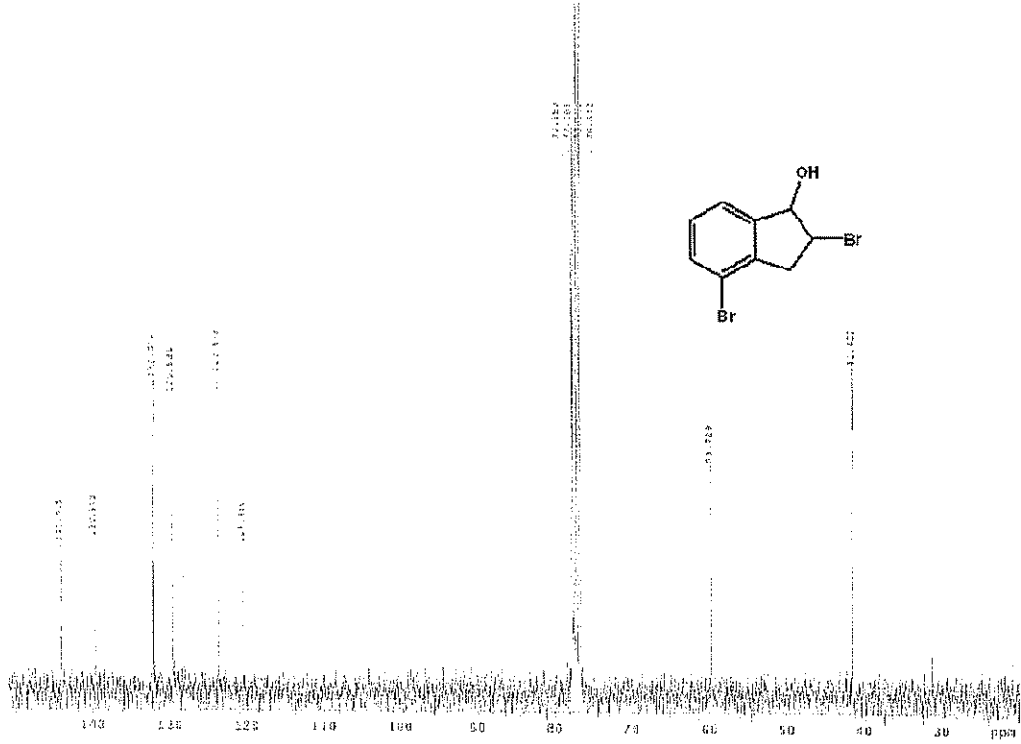
2,4-Dibromindanon (0,87 g, 2,99 mmol) 7,5 ml destile THF- 5 mL MeOH karışımında çözüldü. 0°C'de üzerine NaBH₄ ilave edilmesiyle hızlı bir gaz çıkışı gözlemlendi. Yaklaşık yarım saat 0 °C' de karıştırılan reaksiyon; yaklaşık bir saatte oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun bitmediği gözlemlendiğinden 15 ml %5'lik HCl eklendi. Daha sonra 30 mL eter ile üç kez ekstrakte edildi. Na₂SO₄ ile kurutulup

süzüldü. Kristaller kurutuldu, tartıldı ve kantitatif verimle (0,87 g, 2,99 mmol %100) bromhidrin 30 sentezlendiği belirlendi ve NMR' a verildi. Çözücüsü rotari evaporatürde uçuruldu. Beyaz kristal gözlendi.

Bromhidrinin 30 $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 3 sinyal grubu görülmektedir (Şekil 4.13). Aromatik pikler 7,50 ppm ile 7,20 ppm de rezonans olmuşlardır. Metilen hidrojenleri ise 3,40 ppm civarlarında sinyal verdiği gözlenmiştir. Bromun ve hidroksil grubunun bağlı olduğu hidrojenlerin sinyalleri ise 5 ppm bölgesinde yarıldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.13. Bromhidrinin (30) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)

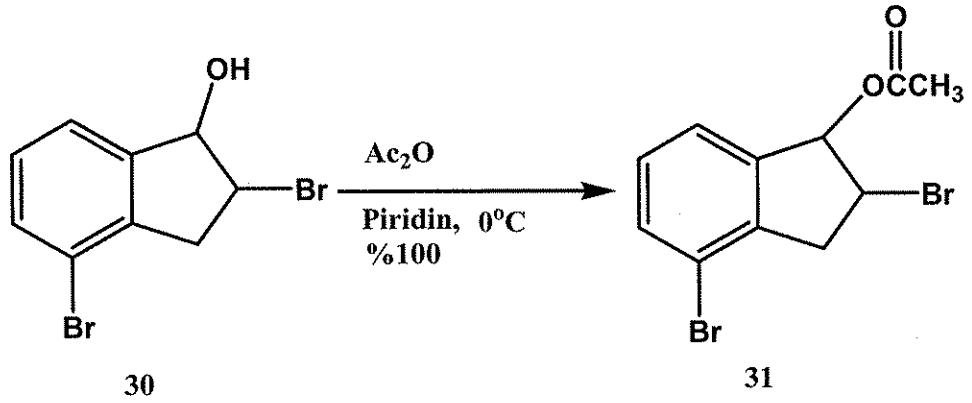


Şekil 4.14. Bromhidrin (30) ¹³C-NMR spektrumu

Bileşik 30'un ¹³C-NMR spektrumunda üç tanesi alifatik bölgede olmak üzere toplam 9 sinyalin yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir (Şekil 4.14). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃); δ 143,95, 139,65, 132,02, 129,58, 123,70, 120,43, 77,69, 59,73, 41,43.

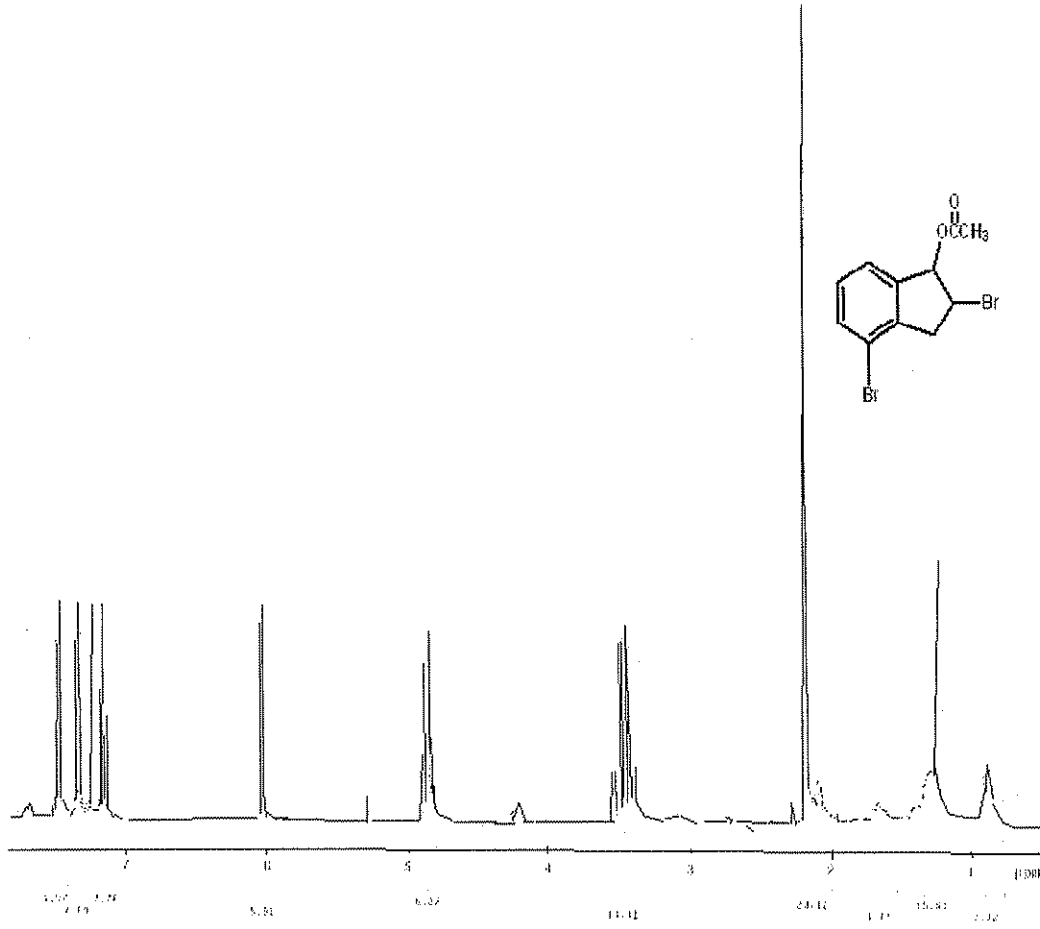
4.3 2,4-Dibromindanolün asetoksi türevi eldesi

2,4-Dibromindanolün Ac₂O ile reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon prosedürü aşağıdaki gibidir.



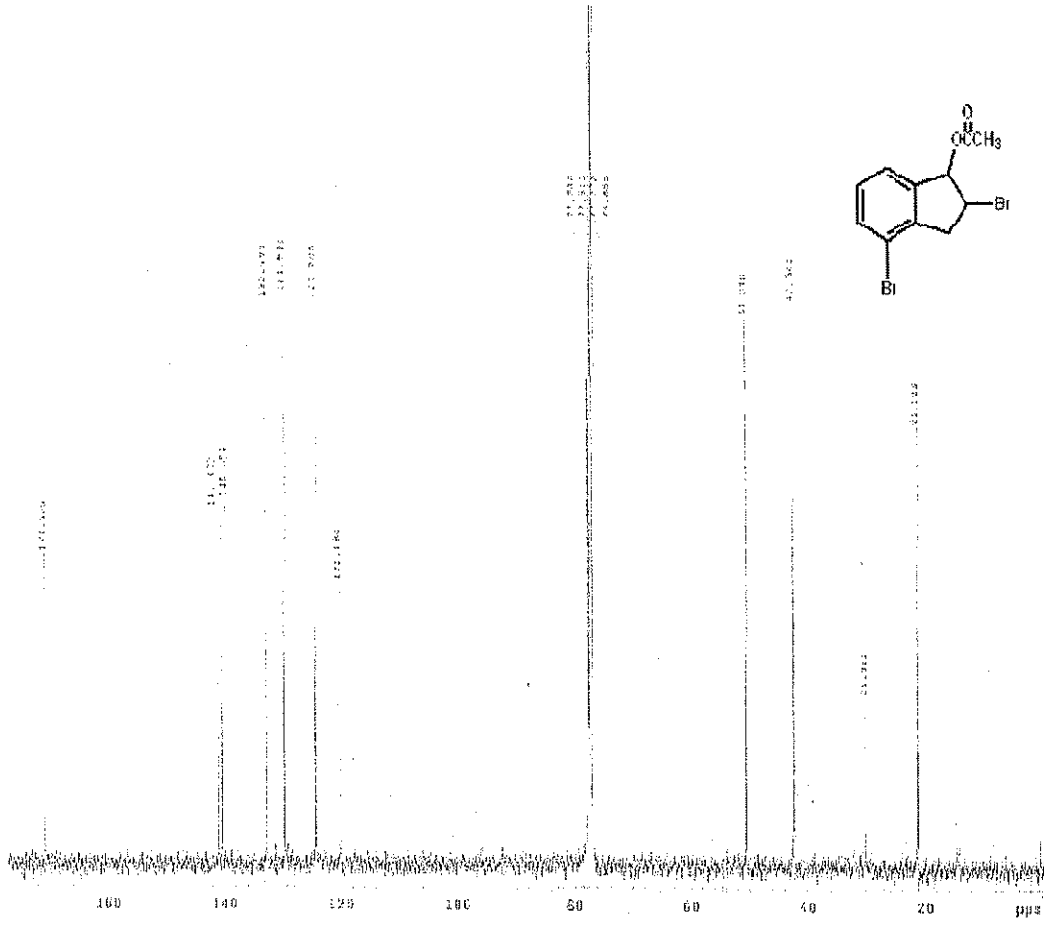
Şekil 4.15. 2,4-Dibromindanol asetat (31) sentezi

Bromhidrinin (0,20g, 0,68 mmol) 6 ml piridin içerisinde 1 ml destile Ac₂O ile reaksiyona sokuldu. Pirin içerisinde çözülmüş madde; 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra damla damla Ac₂O ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gece bekletildi. Çözücü rotari evaporatörde düşük basınçta uzaklaştırıldı. Grimsi kristalli yapıdaki madde gözlemlendi. Kristaller kurutuldu, tartıldı ve kantitatif verimle (0,22 g, 0,68 mmol %100) 2,4-dibromindanolun asetoksi türevi (31) sentezlendiği belirlendi ve NMR' a verildi.



Şekil 4.16. 2,4-Dibromindanil asetat (31) ^1H -NMR spektrumu

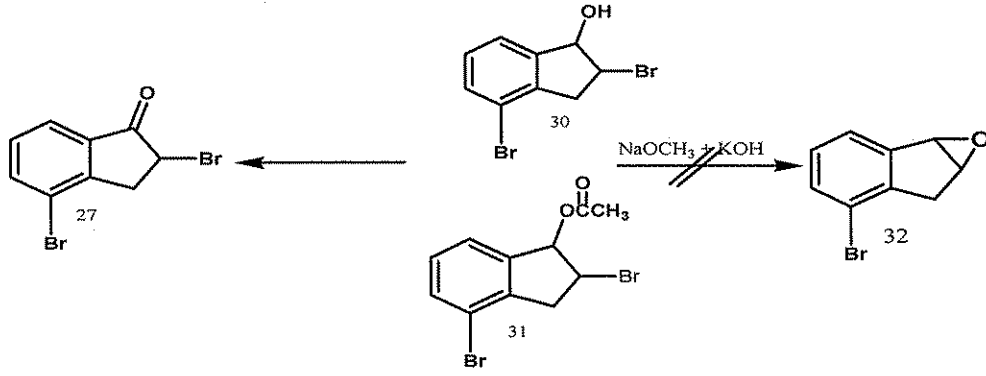
Bileşik 31'in ^1H -NMR spektrumunda toplam beş sinyal grubu görülmüştür (Şekil 4.16). Gerek sinyallerin integrasyon oranları gerekse de kimyasal kayma değerleri yapı ile uyum içindedir. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3); 7,60-7,40 (m, 3H), 6,10- 5,90 (m, 2H), 5,00-4,80 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 3H),



Şekil 4.17. 2,5-Dibromindanil asetat (31) ^{13}C -NMR spektrumu

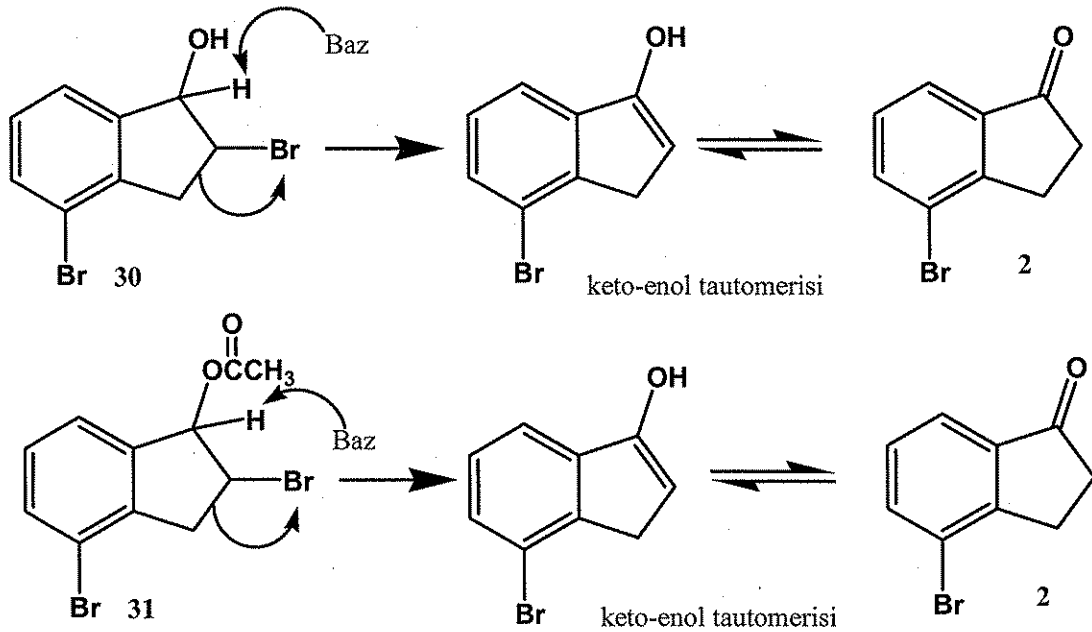
^{13}C -NMR spektrumunda biri karbonil bölgesinde olmak üzere toplam onbir çizginin olması yapıyı teyit etmektedir. ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3); δ 170,67, 141,01, 140,38, 132,69, 129,54, 124,25, 120,13, 77,70, 50,39, 42,34, 29,95 ve 21,18 (Şekil 4.17).

4.4 Epoksit Sentez Çalışmaları



Şekil 4.18. Epoksit eldesi çalışmaları

Hem bromhidrin 30 hem de dibromindanolün asetoksi türevi 31 ile baz veya NaOCH₃ etkileştirilerek epoksit 32 sentezinin çalışmaları yapıldı. Literatürde belirlenen yöntemlerle yapılan tüm deneyler neticesinden hedeflenen epoksit bileşiğine gidilemedi (Şekil 4.18). Yapılan çalışmalar sonucunda izole edilen kristalin spektrum incelemelerinde 4-bromindanona gittiği tespit edilmiştir. Başlangıç bileşiğinin aşağıdaki mekanizmaya göre oluştuğu tahmin edilmektedir (Şekil 4.19)



Şekil 4.19. Bromhidrinden ve dibromindanolün asetoksi türevinden başlangıç maddesi eldesi

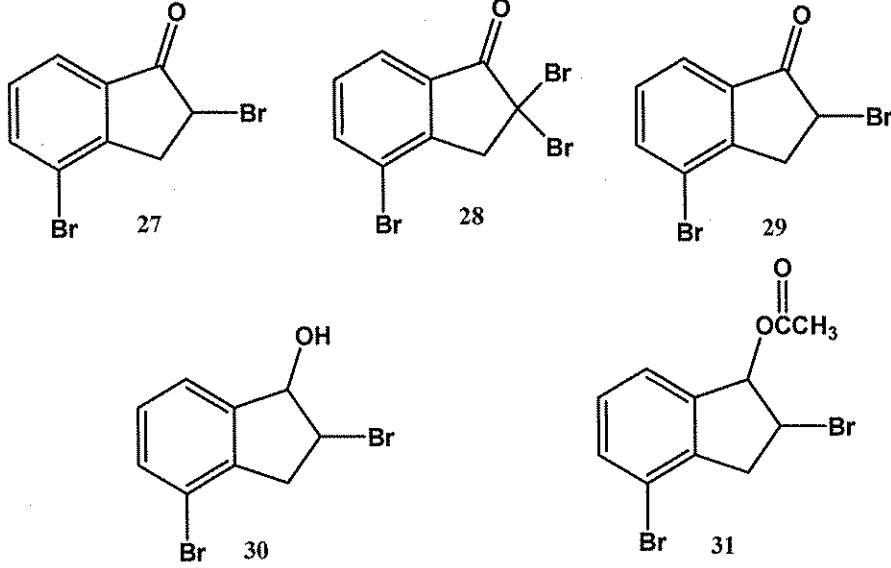
BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

İndenonların sentetik çalışmaları son otuz yılda yoğun bir şekilde artmıştır. İndenonlar çok sayıda molekülün sentezinde faydalı ara ürünlerdir. İndenonların bromlu türevleri parmak izi tespitinde kullanılan ninhidrin analogların hazırlanmasında son derece önemli başlangıç bileşikleridir. İndenonların ve indenollerin önemli biyolojik ve sentetik ilginin yanı sıra bu bileşikler için çok az genel sentez yolları rapor edilmiştir. Rapor edilen sentez yolların çoğunda da ya verim düşük, ya da tekrarlanabilirliği olmayan kararsız başlangıç maddelerinden gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada, 4-bromindanon (2) bileşiğinin moleküler brom ve N-bromsüksinimit ile düşük sıcaklık brominasyonu araştırıldı. Bromsüstitüe indanonların α -katılma reaksiyonları üzerine yoğunlaşıldı. Hidroksi ve asetoksi türevleri için spesifik ve selektif sentez yolları geliştirildi.

Çalışmamızda ilk önce 4-bromindanonun (2) brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Moleküler bromun metilen klorür içerisindeki düşük sıcaklık brominasyonu sonucu dibromindanon 27 tek ürün halinde yüksek verimle (%95) sentezlendi, düşük verimle 2,2,4-tribromindanon elde edildi. Ayrıca sekonder ürün olarak elde edilen tribrom 28 bileşiğinin oluşumunu engellemek için oldukça iyonik reaksiyon ortam olan PEG-400 içerisinde NBS brominasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Hedeflenen %100 verim yerine, yine aynı verimle monobrom elde edildi. Bu çalışmayla 2,4-dibromindanonun (27) için yer seçimli sentezi geliştirilmiş oldu. 4-Bromindanon (2) 2,2 ekivalent moleküler brom ile metilen klorür içerisinde, oda sıcaklığında, karanlıkta, brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi ve 2,2,4-tribromindanon (28) %95 verimle sentezlendi. 4-Bromindanonun (2) fotobrominasyon sisteminde ışık eşliğinde 1.1 ekivalent moleküler brom ile brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Hemen hemen tüm reaksiyonlarda 2,4-dibromindenon (29)'un oluştuğu yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda

belirlendi. Fotobrominasyon, grubumuzca geliştirilen içten ışıklandırılmalı ve hem içten, hem de dıştan soğutmalı bir düzende gerçekleştirildi.



Çalışmamızda bromhidrinin 30 elde edilmesi için uygun reaksiyon ortamlarında sentez yöntemi geliştirildi. Dibromindanolün asetoksi türevi için de uygun reaksiyon ortamlarında sentez yöntemi geliştirildi. İndanon ile ilgili α -katılması sonucu elde edilen monobrom ilk kez grubumuz tarafından gerçekleştirilmiş oldu. Bromhidrin ve dibromindanolün asetoksi türevinden ayrı ayrı yola çıkılarak epoksit elde edilmesine çalışıldı. Epoksit elde edilemedi ancak başlangıç maddemiz olan 4-bromindanon (2) geri kazanıldı. Parmak izi tespitinde kullanılan ninhidrin türevlerin sentezinde anahtar bileşik olarak kullanılabilir bileşikler sentezlendi. Bundan sonraki çalışmalarda çalışmamızda sentezlenen bileşikler kullanılarak ninhidrin türevlerin sentezleri, metoksi ve siyano gibi diğer türevlerin eldesine gidilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] ALESSO, E. N., TOMBARI, D. G., IBANEZ, A. F., IGLESIAS, G. Y. M., AGUIRRE, J. M., *Can. J. Chem.*, **69**, 1166-1170, 1991.
- [2] 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.
- [3] ANSTEAD, G.M., ENSIGN, J.L., PETERSON, C.S., KATZENELLENBOGEN, J.A., *J. Org. Chem.*, **54**, 1485, 1989.
- [4] BARNES, R. A., KRAFT, E.R., GORDON, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3523-3528, 1949.
- [5] 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.
- [6] BUGGLE, K., GHOGAIN, U. N., O'SULLIVAN, D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2075-2076, 1983.
- [7] CAREY, F.A., SUNDBERG, R.J., *Advanced Organic Chemistry, Part B* Plenum Pres, New York and London, 191, 1990.
- [8] CHATTERJEE, A., BANERJEE, S., Synthesis of 4-Methyl-5-metoksiindane 1-one, *Tetrahedron*, **26**, 2599-2608, 1970.
- [9] 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.
- [10] 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
- [11] FRANK, R. L., EKLUND, H., RICHTER, J. W., VANNEMAN, C. R., WENNEBERG, A.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1-4, 1944.
- [12] GALATZIS, P., Trends and Perspectives, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **33**, 327-353, 1998.

- [13] GEVORGYAN, V., QUAN, L .G., YAMAMATO, Y., Synthesis of Indenols and Indanones via Catalytic Cyclic Vinylpalladation of Aromatic Aldehydes, *TetrahedronLett.*,40,4089-4092,1999.
- [14] 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.
- [15] GUANAWARDENA, Y.A.G.P., SOTHEESWARAN, S., SULTANBAWA, M.U.S., SURENDRAKUMAR, S., BLANDON, P., *Photochemistry.*, 25, 1498, 1986.
- [16] HARK, R. R., HAUZE, D. B., PETROVSKIA, O., JOULLIE, M. M. Synthetic Studies of Novel Ninhydrin Analogs, *Can. J. Chem.*, 79, 1632-1654, 2001.
- [17] 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.
- [18] HOUSE, H. O., LARSON, J. K., p-Metoksibenzylindene Derivatives of Succinic And Malonic Acids, *J. Org. Chem.*, 33, 448-453, 1968.
- [19] HOUSE, H. O., HUDSON, C. B., *J. Org. Chem.*, 35, 647, 1970.
- [20] IOFFE, D., *Bromine Organic Compounds*, John Willey & Sons, 2002.
- [21] 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.
- [22] JOULLIE, M. M., THOMPSON, T. R., NEMEROFF, N. H., Ninhydrin and Ninhydrin Analogs. Synthesis and Applications. *Tetrahedron*, 47, 8791-8830, 1991.
- [23] 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;AmericanChemicalSociety:Washington,DC,566.1991.
- [24] LAROCK, R.C., DOTY, M.J.,1993. Synthesis of Indenones via Palladium Catalyzed Annulation of Internal Alkynes. *J. Org. Chem.*, 58, 4579-4583, ., 1996 ve 1993
- [25] LY, T. -M., QUICLET-SIRE, B., SORTAIS, B., ZARD, S. Z., A Convergent Approach to Indolines and Indanes, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2533-2536, 1999.
- [26] MARTENS, H., HOORNAERT, G., *Synthetic Communications*, 2, 147, 1972

- [27] 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.
- [28] NOLAN, W. P., RATHCLIFFE, G. S., REES, D. C., The Synthesis of 1,6 Disubstitued Indanes which Mimic the Orientation of Amino Acid Side-Chain in a Protein Alpha-Helix Motif, *Tetrahedron Lett.*, 33, 6879-6882, 1992.
- [29] QABAJA, G., JONES, G. B., Annulation Strategies for Benzo[b]fluorene Synthesis: Efficient Routes to the Kinafluorenone and WS-5995 Antibiotics, *J. Org. Chem.*, 65, 7187-7194, 2000.
- [30] QUAN, L. G., GEVORGYAN, V., YAMAMATO, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 3545-3546, 1999.
- [31] 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.
- [32] SAM, J., PLAMPIN, J. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 5205-5209, 1960.
- [33] 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.
- [34] SAXENA, B.P., KOUL, O., TIKKU, K., ATAL, C.K., A New Insect Chemosterilant Isolated from *Acorus Calamus* L., *Nature*. 270, 512-513, 1977.
- [35] STREITWIESER, A., JR., BROWN, S.M., Convenient Preparation of 11H-Benzo[a]fluorenonand 11H-Benzo[b]fluorenone, *J. Org. Chem.*, 53, 904-906, 1988.
- [36] TUTAR, A., CAKMAK, O., BALCI, M., Photobromination of Indane: Preparation of Bromoindenones and Ready Access to Benzo[c]fluorenonSkeleton. *Tetrahedron*, 57, 9759-9763, 2001.
- [37] TUTAR, A., BERKIL, K., CAKMAK, O., HARK, R. R., BALCI, M., Photobromination of 5-methoxyindan and 5-methoxyindanone: preparation of bromoindenones and readdy acces to 5-bromo-3,10-dimethoxy-7H-benzo[c]fluoren-7-one, yayına sunuldu, 2007a.

ÖZGEÇMİŞ

Cihat ÖZTÜRK, 25.07.1979 da Düzce'de doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Düzce'de tamamladı. 1997 yılında Düzce Anadolu Öğretmen Lisesinden mezun oldu.1998 yılında başladığı Uludağ Üniversitesi Kimya bölümünü 2002 yılında bitirdi. Beş yıldır plastik sektöründe görev yapan Cihat ÖZTÜRK evli ve bir çocuk babasıdır.