

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZ[α]NİNHİDRİNİN BENZ[α]İNDANONDAN
SENTEZ ÇALIŞMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Cihansel SANCAK ÜNLÜ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet TUTAR

Aralık 2007

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZ[η]NİNHİDRİNİN BENZ[η]İNDANONDAN
SENTEZ ÇALIŞMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Cihansel SANCAK ÜNLÜ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 02/01/2008 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Arif DAŞTAN
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Ahmet TUTAR
Üye

Yrd. Doç. Dr. Kudret YILDIRIM
Üye

C. S. ÜNLÜ	BENZ[İ]NİN HİDRİNİN BENZ[İ]NDAN ONDAN SENTEZ ÇALIŞMALARI	ARALIK-2007
-------------------	---	--------------------

TEŞEKKÜR

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 teőekkürlerimi sunarım.

alışmalarımdaki katkılardan ve desteğinden dolayı Öğr. Gör. Ramazan Erenler'e, çalışmalarım sırasında bana destek olan Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine ve Araştırma Görevlilerine sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Çalışmam süresince gösterdikleri büyük yardımları için Araş. Gör. Hülya Duymuş ve Fatih Sönmez'e, laboratuvar çalışmalarımdaki yardımlarından dolayı, Gülnür Yazıcı, Arif Balkancı, Emir Canfes ve Ömer Aytekin'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme ve eşime sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımıza destekte bulunduğu için TÜBİTAK'a ve Sakarya Üniversitesi BAPK'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Aralık 2007

Cihansel SANCAK ÜNLÜ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
SUMMARY.....	x
ÖZET.....	xi
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2	
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ninhidrin Türev ve Anologları.....	3
2.1.1. Ninhidrin keşfi	3
2.1.2. Ninhidrin türev ve anologlarının sentezi.....	4
2.1.3. Ninhidrin ve anologlarının uygulamaları	9
2.1.3.1. Amino asit analizi, biyokimyasal ve kimyasal uygulamaları.....	9
2.1.3.2. Sentetik uygulamaları.....	10
2.1.3.3. Adli bilimlerde gizli parmakizi tespitinde kullanımı.....	13
2.2. Benz[f]ninhidrin Türev ve Analogları.....	13
2.2.1. Benz[f]ninhidrin.....	13
2.2.2. Benz[f]ninhidrinin sentez yöntemleri.....	14
2.2.3. Benz[f]ninhidrin anologlarının sentezi.....	16
2.3. Benz[f]indanon ve Türevleri.....	19
2.3.1 Benz[f]indanon	19

2.3.2 Benz[f]indanon türü bileşiklerin önemi ve kullanım alanları.....	19
2.3.3 Benz[f]indanon sentez yöntemleri.....	20
2.4. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı.....	22
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. UV lambası ve kabini.....	27
3.1.6. Rotari evaporator.....	27
3.1.7. Hassas terazi.....	28
3.2. Metot.....	28
3.2.1. Brominasyon reaksiyonları.....	28
3.2.1.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu.....	28
3.2.1.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon.....	28
3.2.1.3. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği...	28
3.2.1.4. Oda sıcaklığında radikalik brominasyon.....	30
3.2.1.5. NBS ile brominasyon.....	30
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR.....	31
4.1. Benz[f]indanon Sentezi.....	31
4.2. Benz[f]indanonun Brominasyon Reaksiyonları.....	32
4.2.1. α -Monobrombenz[f]indanon sentez çalışmaları.....	32
4.2.2. α,α' -Dibrombenz[f]indanon sentez çalışmaları.....	38
4.2.3. 2,2,4-Tribrombenz[f]indanon bileşiği sentez çalışmaları.....	42
4.2.3.1. Benz[f]indanondan 2,2,4-Tribrombenz[f]indanon bileşiği sentezi.....	42
4.2.3.2. α,α' -Dibrombenz[f]indanondan 2,2,4-Tribrombenz[f]indanon bileşiği sentezi.....	43

4.3. α,α' -Dibrombenz[f]indanonun Brominasyon Reaksiyonları.....	46
4.3.1. α,α',β -Tribrombenz[f]indanon sentezi.....	46
4.3.3. 2,3-Dibrombenz[f]indenonun sentez yöntemleri.....	48
4.3.3.1 Benz[f]indanondan sentezi	48
4.3.3.2 α,α' -Dibrombenz[f]indanondan sentezi.....	49
4.3.3.3 α,α' -Dibrombenz[f]indanondan ve 2,2,3- Tribrombenz[f]indanon karışımından sentezi.....	50
4.4. α -Brombenz[f]indanonun Brominasyon Reaksiyonları.....	54
4.4.1. 2,4-Dibrombenz[f]indanonun sentezi.....	54
4.5. Benz[f]indanonun aşırı brominasyonu.....	56
4.6. DMSO ile oksidasyon çalışmaları.....	61
4.7 Trikarbonilin beklenmedik bir yolla sentezi.....	65
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR	68
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AIBN	: Azoizobutironitril
ASTM	: American Society for testing and materials
¹³ C-NMR	: Karbon 13-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
DMF	: Dimetil formamit
DMSO	: Dimetil süfoksit
FMOc	: Florenilmetoksikarbonil
Ek	: Ekivalent
Et ₃ N	: Trietil amin
EtOAc	: Etil asetat
EtOH	: Etil alkol
g	: Gram
IR	: Infrared Spektroskopisi
¹ H-NMR	: Proton-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
hν	: Işık (foton enerjisi)
LiOAc	: Lityumasetat
m	: mol veya multiplet
MeCN	: Metil nitril
MHz	: Megahertz
MeI	: Metil iyodür
MeO	: Metoksit
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NBS	: N-bromsüksinimit
n-BuLi	: N-Butil lityum
PEG-400	: Polietilen glukol
Ph ₃ P	: Trifenil fosfin
RT	: Oda sıcaklığında karıştırma

α	: Alfa
β	: Beta
t	: Triplet
t-BuOCl	: Tersiyerbutiloksiklorür
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
TosN ₃	: Tosil azür
TMS.OTf	: Trimetilsilil triflormetansülfonat
UV	: Ultraviyole (morötesi) ışınları
W	: Watt

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Ninhidrin ve hidrati	3
Şekil 2.2.	Ninhidrinin tesadüfen bulunan reaksiyonun mekanizması.....	4
Şekil 2.3.	Ruhemann morunun oluşumu.....	4
Şekil 2.4.	5-metoksininhidrin sentezi.....	6
Şekil 2.5.	1-indanon türevi için Heffner ve Dissertation metodu.....	7
Şekil 2.6.	Allen tarafından geliştirilen ninhidrin analogu sentezi.....	7
Şekil 2.7.	6-(metiltiyo)-1-indanonun sentezi.....	9
Şekil 2.8.	İndenimidazoldionlar.....	12
Şekil 2.9.	Benz[f]ninhidrinin nemli ortamda tautomerizasyonu.....	13
Şekil 2.10.	Ninhidrinin, çinko varlığında sentezlenmesi.....	15
Şekil 2.11.	Benz[f]ninhidrinin Claisen kondenzasyonu ile sentezi.....	16
Şekil 2.12.	6-metoksibenz[f]ninhidrinin sentezi.....	17
Şekil 2.13.	Tiyen[f]ninhidrinin, 2,3-Bis-(brommetil)tiyofenden eldesi.....	18
Şekil 2.14.	Benz[f]indanon.	19
Şekil 2.15.	Becker ve McLoughin tarafından geliştirilen sentez metodu.....	22
Şekil 2.16.	Sentezlenmesi hedeflenen brom türevli maddeler.....	23
Şekil 2.17.	Sentezlenecek brom türevli maddelerin hedeflenen oksidasyonu...	23
Şekil 3.1.	Fotobrominasyon düzeneği.....	29
Şekil 4.1.	Benz[f]indanonun sentez şeması.....	31
Şekil 4.2.	α -Monobrombenz[f]indanonun sentezi.....	32
Şekil 4.3.	α -Monobrombenz[f]indanon $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/ CDCl_3).....	35
Şekil 4.4.	α -Monobrombenz[f]indanon $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (75 MHz/ CDCl_3)	36
Şekil 4.5.	α,α' -Dibrombenz[f]indanon oda sıcaklığında sentezi.....	38
Şekil 4.6.	α,α' -Dibrombenz[f]indanonun $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	40

	(300 MHz/ CDCl ₃)	
Şekil 4.7.	α,α' -Dibrombenz[f]indanonun (2.45) ¹³ C-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.8.	2,2,4-Tribrombenz[f]indanonun benz[f]indanon dan sentezi.....	42
Şekil 4.9.	2,2,4-Tribrombenz[f]indanonun α,α' -Dibrombenz[f]indanon dan sentezi.....	43
Şekil 4.10	2,2,4-Tribrombenz[f]indanonun ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl ₃)	44
Şekil 4.11	2,2,4-Tribrombenz[f]indanonun ¹³ C-NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl ₃)	45
Şekil 4.12.	2,2,3-Tribrombenz[f]indanonun sentez şeması.....	46
Şekil 4.13.	2,2,3-Tribrombenz[f]indanonun ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl ₃)	47
Şekil 4.14.	2,3-Dibrombenz[f]indenonun sentez şeması.....	48
Şekil 4.15.	2,3-Dibrombenz[f]indenonun dibromdan sentezi.....	49
Şekil 4.16.	2,3-Dibrombenz[f]indenonun dibrom ve tribrom karışımından sentezi.....	50
Şekil 4.17	2,3-Dibrombenz[f]indenonun için özet sentez şeması.....	51
Şekil 4.18.	2,3-Dibrombenz[f]indenone ¹ H -NMR spektrumu (300 MHz/ CDCl ₃).....	52
Şekil 4.19.	2,3-Dibrombenz[f]indenon ¹³ C -NMR spektrumu (75 MHz/ CDCl ₃)	53
Şekil 4.20.	2,4-Dibrombenz[f]indenonun için sentez şeması.....	54
Şekil 4.21.	2,4-Dibrombenz[f]indanon bileşiğinin ¹ H -NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃)	55
Şekil 4.22.	Benz[f]indenonun bileşiğinin aşırı brominasyonu.....	56
Şekil 4.23.	2,5-Dibrombenz[f]indanon bileşiğinin ¹ H -NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃)	58
Şekil 4.24.	2,5-Dibrombenz[f]indanon bileşiğinin ¹³ C -NMR spektrumu (75 MHz/CDCl ₃)	59
Şekil 4.25.	2,2,5-Tribrombenz[f]indanon bileşiğinin ¹ H -NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃)	60
Şekil 4.26.	DMSO ile oksidasyon çalışmaları.....	61
Şekil 4.27.	Tatsugi ve Izawa'nın triketon sentezi için önerdiği metot.....	62

Şekil 4.28.	Benz[f]indanon ve dibromindanon için DMSO uygulamaları.....	62
Şekil 4.29.	DMSO oksidasyon sonucu elde edilen bileşik için ¹ H -NMR.....	64
Şekil 4.30.	2-bromasetoksi bileşiğinden tesadüfen triketon bileşiğinin sentezi	65
Şekil 4.31.	Triketon için ¹ H -NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	66
Şekil 4.32.	Triketon için ¹³ C -NMR spektrumu (75 MHz/CDCl ₃).....	67

ÖZET

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

Benz[f]indenonlar organik ve organometalik sentezde potensiyel önemi olan yapı taşlarıdır. Bununla beraber onların kimyası 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. Benz[f]inden türevlerinin mavi bölgede (maksimum emisyon 350-410 nm) floresans özellik gösterdiği rapor edilmiştir. Karbonil bileşiklerinin bromlanması önemlidir, oluşan bromlu α -bromlu ürünle organik sentezlerde önemli ara ürünleridir.

Bu çalışmada, aşırı brom, NBS, Lewis acit katalizörü ile birlikte ışık veya ısı gibi farklı reaksiyon şartları kullanılarak benz[f]indanonun brominasyon reaksiyonları araştırıldı. Çok sayıda benz[f]indanonun bromlu türevleri (2.44, 2.45, 2.46, 2.47, 4.2, 4.3, 4.4) sentezlendi ve 2,3-dibrombenz[f]indenonun (2.47) ilk ve kantitatif sentezi başarıyla gerçekleştirildi. Trikarbonil 2.49, 4.6 bileşiğinin radikalik şartlarda oda sıcaklığında bromlanması ile elde edildi. Tüm bu bileşikler diğer süstitüe bileşiklerin sentezi için anahtar özellik taşımakla birlikte benz[f]ninhidrin türevleri sentezi için de son derece önemli başlangıç maddeleridir.

THE SYNTHESIS STUDIES OF BENZ[f]NINHYDRINE FROM BENZ[f]INDANONE

SUMMARY

Keywords: 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 explored. 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. It was reported that benz[f]indene derivatives exhibited fluorescence in the blue region (emission maximum around 350-410 nm). Bromination of carbonyl compounds is an important transformation, as the resulting α -brominated products are versatile intermediates in organic synthesis.

In this work, we report bromination reactions of benz[f]indanone (1) using different reaction conditions to synthesize brominated derivatives. We prepared a variety of brominated derivatives (2.44, 2.45, 2.46, 2.47, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4), and accomplished the first, quantitative and highly regioselective synthesis of all brominated derivatives. Tricarbonyl 2.49 was obtained from 4.6 with Br₂ under radicalic conditions at room temperature.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Ninhidrin 1910 yılında ilk bulunduğundan bu yana kimya, biyokimya ve adli bilimler alanında önemli bir yer edinmiştir. Parmak izi kalıntılarında bulunun amino asitler ve aminlerle verdiği renkli reaksiyonlar özellikle adli bilimlerde aranılan materyal olmasına neden olmuştur.

Bu bileşiğin adli tıp uygulamalarındaki spesifik gereksinimleri karşılaması için, gelişmiş optik özellikli analoglarının sentezlenmesi önem kazanmıştır. Bu kompleks reaksiyonu çok uzun süredir araştırılmakla birlikte hala ilgi çekicidir.

Benz[f]ninhidrin uzun dalga boyunda lüminesans özellik gösteren kromojenik madde olması nedeniyle oldukça ilginç bir bileşiktir (Menzel and Almog, 1985). Benz[f]ninhidrin amino asitlerle reaksiyona girdiğinde oldukça floresans özellik gösterdiği için parmak izi tespitinde büyük önem ihtiva eder. Bu öneminden dolayı benz[f]ninhidrinin sentezi için son 50 yıldır yoğun şekilde çalışmalar yapılmaktadır. Bütün bu çalışmalara rağmen ticari uygulanabilirliği olan bir sentez metodu geliştirilmediğinden fiyatı oldukça yüksektir (Aldrich, 2004).

Benz[f]indenonlar potansiyel olarak organik ve organometalik sentezlerde önemli yapı bileşikleridir. Buna rağmen, bu maddelere ait çalışmalar yeteri kadar gelişmiş değildir. Son zamanlarda, benz[f]indenonlar gram pozitif bakterilere karşı yüksek etkinlik gösteren kinamisin antibiyotiklerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaya başlanılmıştır (Kitani ve ark., 2002).

Benz[f]indenonlar ve benz[f]indenler teorik kimyada da üzerinde yoğun çalışmalar yapılan bileşik haline gelmiştir (Gonzales, ve ark., 2003). Benz[f]inden türevlerinin mavi bölgede (maksimum emisyon 350-410 nm) floresans özellik gösterdiği rapor edilmiştir (Kim, ve ark., 2005).

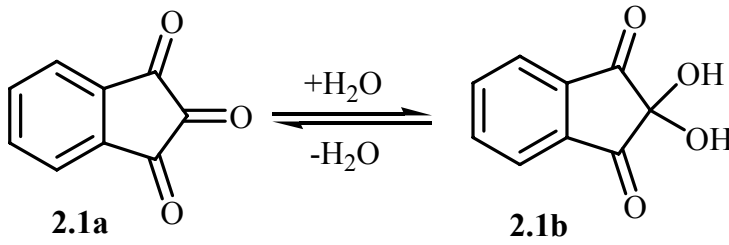
İndenon ve indanon türü bileşiklerin bromlu türevleri organik kimya, biyokimya ve farmakoloji de önemli yer ihtiva ederler. Bromlu bileşikler biyoaktif bileşiklerin sentezinde anahtar bileşik rolündedirler. Ayrıca, bromlu bileşikler ninhidrin türev ve analogların sentezinde vazgeçilmez başlangıç bileşikleridirler.

Bu çalışmada literatüre son 15 yılda giren benz[f]indanon bileşiğinin çeşitli reaksiyon şartlarında brominasyon reaksiyonları araştırılacak, benz[f]indanonun bromlu türevlerin uygun sentez yolları geliştirilmeye çalışılacaktır. Elde edilen bromlu türevler oksitlenerek adli tıpta oldukça önemli olan benz[f]ninhidrin sentezi için ticari uygulanabilirliği olan bir yöntem türetilmeye çalışılacaktır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ninhidrin Türev ve Anologları

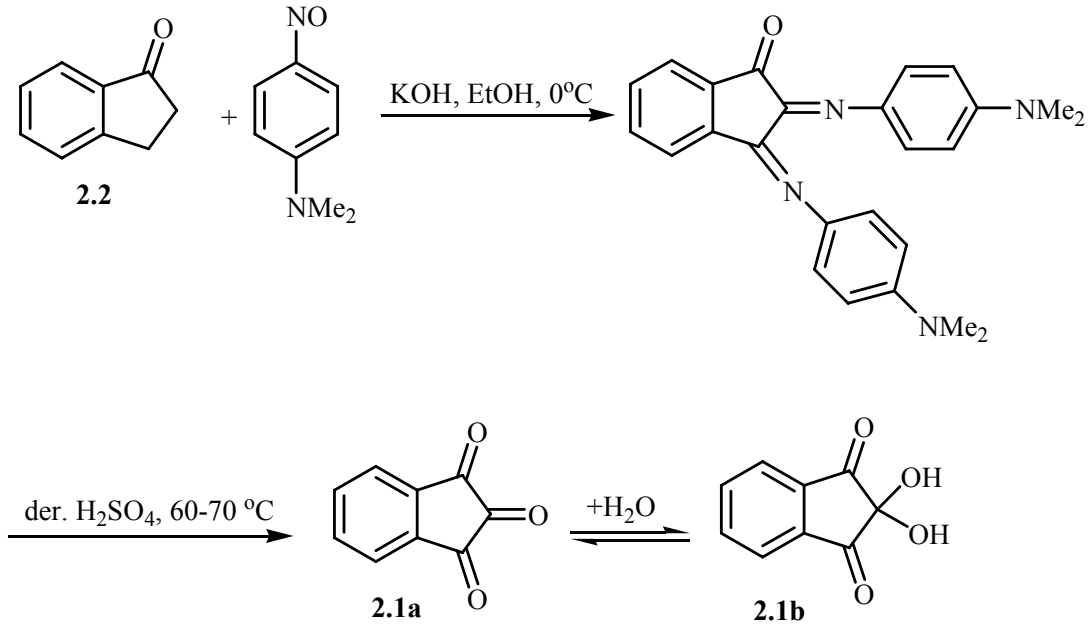
2.1.1. Ninhidrinin keşfi



Şekil 2.1. Ninhidrin ve hidrati

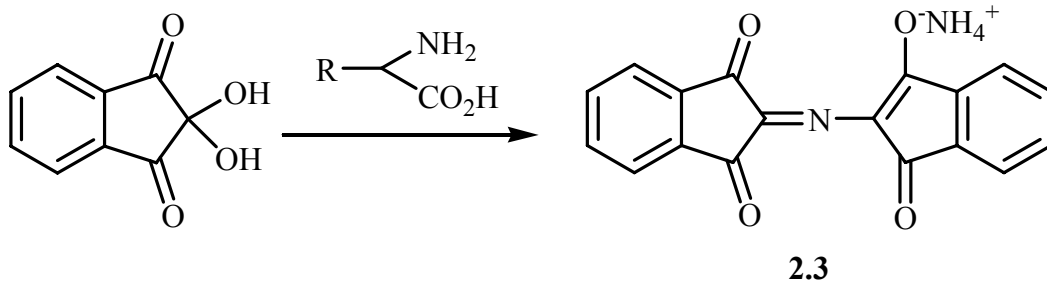
Ninhidrin (2.1) 1910 yılında ilk bulunduğu bu yana kimya, biyokimya ve adli bilimler alanında önemli bir yer edinmiştir. Parmak izi kalıntılarında bulunun amino asitler ve aminlerle verdiği renkli reaksiyonlar özellikle adli bilimlerde aranılan materyal olmasına neden olmuştur. Bu kompleks reaksiyonu çok uzun süredir araştırılmakla birlikte hala ilgi çekicidir.

Bilim dünyasında önemli etki yapan ninhidrinin keşfi, aslında Cambridge Üniversitesi öğretim üyelerinden Profesör Siegfried Ruhemann tarafından tesadüfen yapılmıştır. Ruhemann dikarbonil bileşiği sentezi için 1-indanon (2.2) ile *p*-nitrosodimetilanilin reaksiyonu sonucu ara ürün olarak oluşan iminin hidrolize tabii tutmuştur. Bunun sonucunda hedeflediği 1,2-indandion yerine bir triketon olan 1,2,3-indantrionun (ninhidrin, 2.1a) oluştuğunu yaptığı incelemeler sonucu belirlemiştir (Ruhemann, 1910) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Ninhidrinin tesadüfen bulunması reaksiyonun mekanizması

Ruhemann'ın trikarbonil 2.1 bileşiğini amonyak ve aminlerle reaksiyona sokması da bir tesadüftü (Ruhemann, 1910). Reaksiyonlar sonucu elde edilen renkli bileşiklerle ilgilenen Ruhemann, amino asit, peptit ve proteinlerin biyoanalitik, biyorganik kimyada kalitatif ve kantitatif tespitinde öneminin farkına vardı. Bu bileşiklerin yapısını detaylı inceleyerek Ruhemann moru (2.3) olarak bilinen bileşiği tanımladı.



Şekil 2.3. Ruhemann moru (2.3) nun oluşumu

2.1.2. Ninhidrin türev ve anologlarının sentezi

Ninhidrin (2.1) kağıt ve diğer gözenekli yüzeylerdeki parmak izlerinde bulunan amino asitlerle reaksiyona girerek gizli parmak izlerinin açığa çıkartılmasında en fazla kullanılan reaktiftir. Bu bileşiğin adli tıp uygulamalarındaki spesifik

gereksinimleri karşılması için, gelişmiş optik özellikli analoglarının sentezlenmesi önem kazanmıştır.

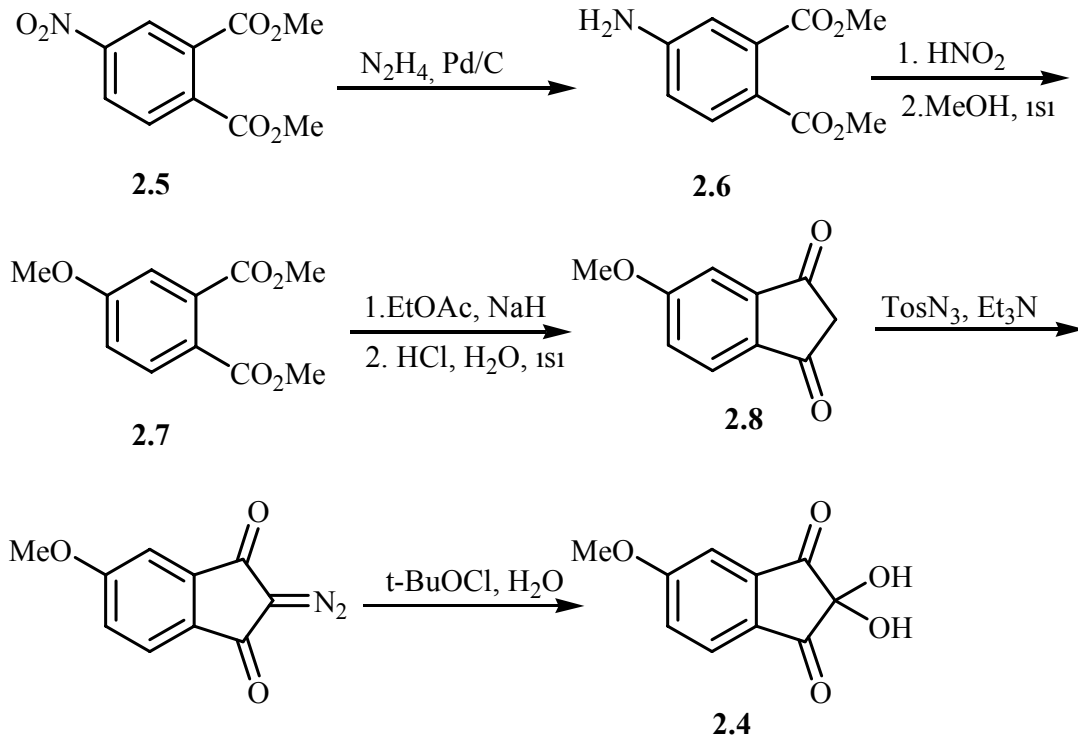
Bu düşünceler ışığında, bir çok sayıda ninhidrin analogları sentezlenmiştir. 1992 yılına kadar yaklaşık olarak otuz adet ninhidrin analogu rapor edilmiştir (Herod ve Menzel, 1982). Günümüzde bu konu üzerine çalışan bir çok grup tarafından bu sayı üçe katlanmıştır ve “ninhidrin analogu” terimi tipik olarak aromatik halkalar içeren visinal siklopentatriyon bileşiklerin tanımı için kullanılmaktadır.

Ninhidrin sentezleri genellikle indanonların oksidasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Bu sentez yöntemlerini dört kısımda inceleyebiliriz. Birinci yöntem, ilgili indanonun p-nitrodimetilanilin etkileştirilmesi ve hidroliz edilmesidir. Bu metod ilk defa Ruhemann (1910) tarafından kullanılmıştır. İkinci yöntem ise sulu çözeltide selenyum dioksit oksidasyonudur (Teeters ve Shringer, 1933). Bu yöntem de kullanılan selenyum dioksit (SeO_2) çok zehirli olduğundan dolayı tercih edilmemektedir. Üçüncü yöntemde, sentezlenmesi istenilen ninhidrinin başlangıç maddesi olan indanon türeve ilk önce diazolanır. *tert*-Bütil hipoklorit ile etkileştirildikten sonra hidroliz edilir (Regitz ve Adolph, 1968). Ninhidrin sentezinde kullanılan diğer bir yöntemde ise indanonun iki nolu karbonu ilk önce nitrolanması ve ardından bromlanmasıdır. Bromlama ürününün hidrolizi ile hedeflenen ninhidrin türevi sentezlenir (Wanag ve Lode, 1938). Yaptığımız literatür incelemelerinde dördüncü metoda fazla rastlanılmamıştır.

Başta Joullie ve arkadaşları olmak üzere çok sayıda grup ninhidrin ve analogların sentezi için çok yoğun bir şekilde çalıştıkları, yapılan literatür incelemelerinden anlaşılmıştır. Joullie ve arkadaşlarının en son yayınlanan derleme makalesinde rapor ettiklerine göre yaklaşık 180 tane parmak izi tespitinde kullanılan florojenik özellik gösteren bileşik sentezlenmiştir (Hansen and Joullie, 2005).

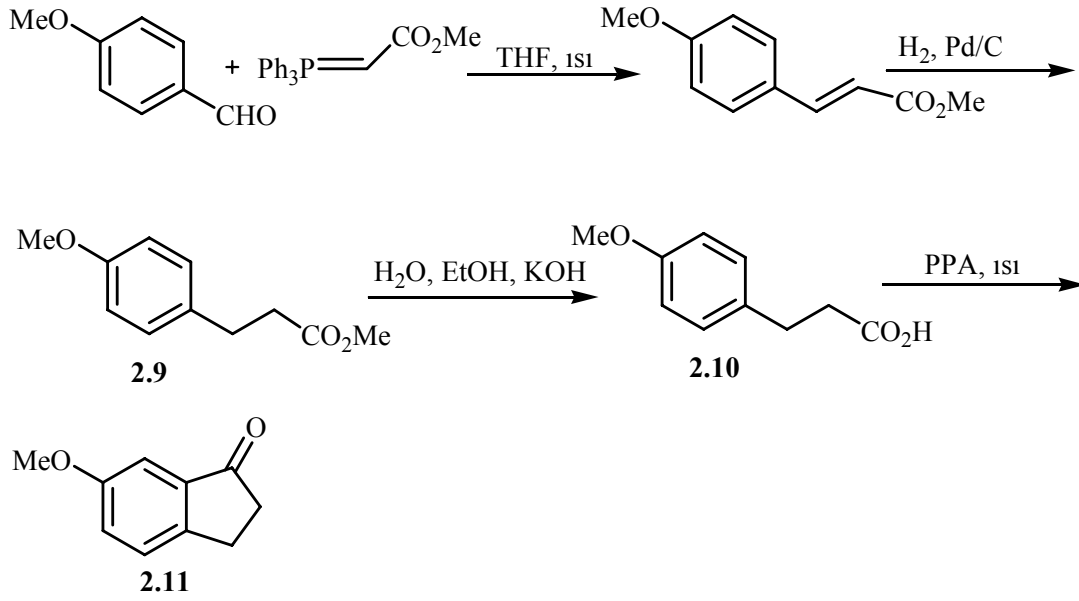
Bu çalışmaların tamamından söz etmek tezimizin hacmini artıracığından dolayı burada öne çıkanlardan bazılarına yer verilmiştir. Parmak izi tespitinde etkin sonuç veren 5-metoksininhidrin (2.4) iyileştirilmiş sentez yöntemi Şekil 2.4'te gösterilmiştir (Lennard et al., 1988). Burada amin (2.6), dimetil-4-nitroftalatın (2.5)

hidrazin ve paladyum-karbon ile indirgenmesiyle elde edilmiştir. Amin bileşiği nitroz asidi ile asitlendirildikten sonra sıcak metanolle etkileştirilerek dimetil-5-metoksifitalatın (2.7) sentezi gerçekleştirilmiştir. Oluşan dimetil-5-metoksifitalat (2.7) etil asetat ile Claisen kondenzasyonu sonucu 1,3-indandiona (2.8) gidilmiştir. Son basamakta dion Regitz ve Adolph (1968) metoduyla yükseltgenmiştir.



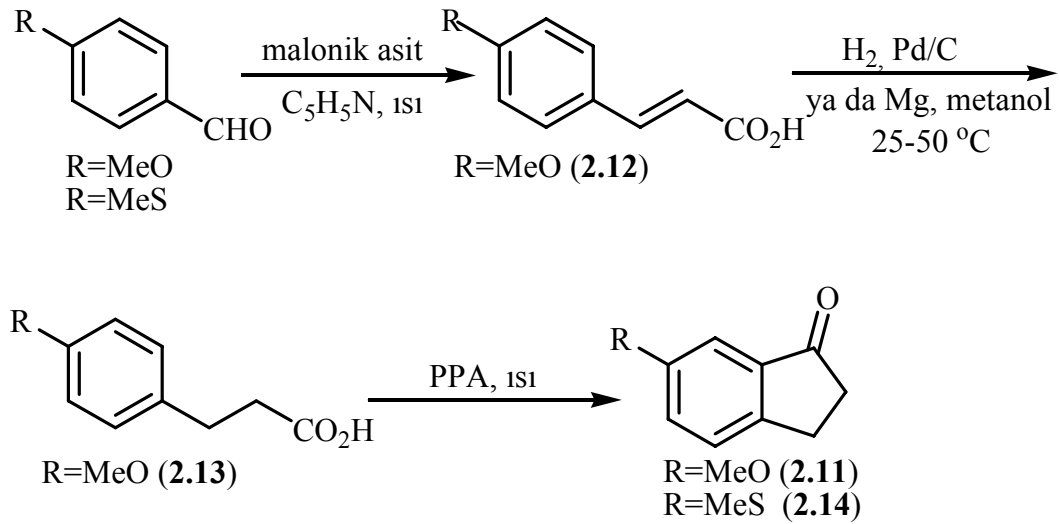
Şekil 2.4. 5-Metoksininhidrin (2.4) sentezi

Ninhidrin ve analoglarının sentez yöntemleri genelde ara ürün olan 1,3-indandionu oluşturan siklizasyonla ilgilidir. Sübstütie ninhidrinlerin hazırlanması için 1-indanon türevinin siklizasyonunu içeren uygun bir yol daha bulunmuştur (Heffner, 1991). Örneğin, p-metoksibenzaldehitin, metil trifenilfosforaniliden asetat ile Wittig reaksiyonu, katalitik hidrojenle indirgenmesiyle ilgili metil 3-(4-metoksi)fenilpropanota (2.9, Şekil 2.5) dönüşen doymamış bir ester vermiştir. Aside (2.10) hidrolizden sonra, polifosforik asit ve ısı ile siklizasyonu ile 6-metoksi-1-indanon (2.11) oluşmuştur. Bu bileşik 2.11, yükseltgenerek 5-metoksininhidrin (2.9) elde edilmiştir.



Şekil 2.5. 1-İndanon türevi için Heffner ve Dissertation tarafından geliştirilen metot

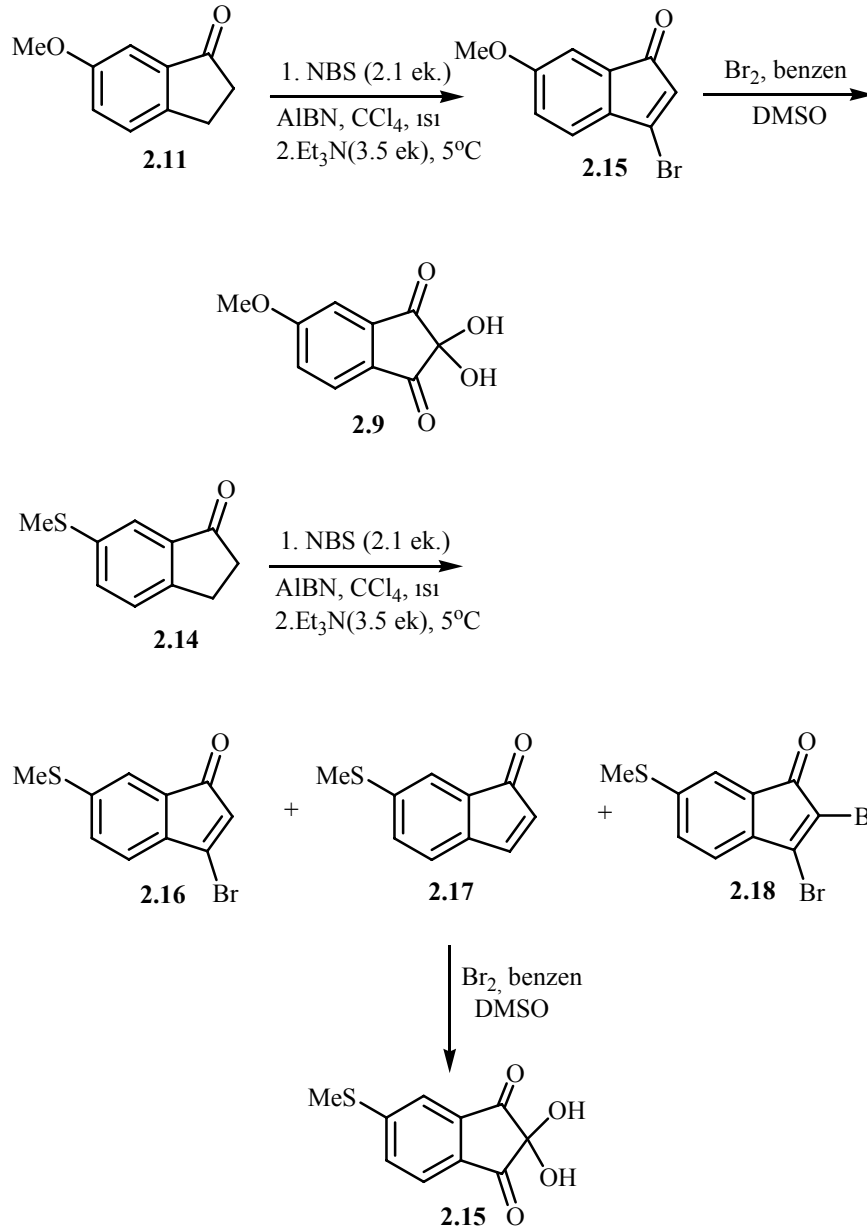
Geliştirilmiş bir başka metot ise Allen tarafından 1955 yılında ortaya çıkarılmıştır. Burada *p*-metoksibenzaldehitin, malonik asit ile kondenzasyonu söz konusudur (Şekil 2.6) Kondenzasyon ürünü 2.12 indirgenerek 2.13 elde edilmiştir. İndirgenme ürünü polifosforik asit ile siklizasyon yapılarak ilgili indanona 2.11 ulaşılmıştır.



Şekil 2.6. Allen tarafından geliştirilen ninhidrin analogu sentezi

Benzer bir yöntemde 6-(metiltiyo)-1-indanonun (2.14, Şekil 2.6) sentezi için geliştirilmiştir. 5-(metiltiyo)ninhidrinin (2.15) başlangıç bileşiği olan 1-indanonun

(2.11) sentezindeki indirgeme metanol içinde magnezyum kullanılarak yapılmıştır. İndanonun ticari olarak bulunmasına rağmen, yükseltgenmesi için etkili bir metoda gereksinim vardır. 1-indanon (2.11), karbon tetraklorür içerisinde NBS ile muamele edildiğinde meydana gelen 3,3-dibrom-indanon, 5°C de trietilaminle etkileştirildiğinde 5-metoksi-3-bromindenon (2.15) %99 verimle elde edilmiştir. İndenonun (2.15) DMSO ve benzendeki brom çözeltisi ile muamele edilmesiyle %70 verimle 2.9 sentezlenmiştir (Heffner, 1991). İndanonun 2.14 aynı şartlardaki reaksiyonuyla 4-(metiltiyo)-1-indenon (2.17), 3-brom-4-(metiltiyo)-1-indenon (2.16) ve 2,3-dibrom-4-(metiltiyo)-1-indenon (2.18) % 75 verimle (12:65:23; Şekil 2.7) elde edilmiştir. Tek ürün elde edilmesi için yapılan işlemlerin başarısız olmasına rağmen 2.16 ve 2.18 brom ve DMSO ilavesinden sonra benzende reflüks edilmek suretiyle istenilen 2.15 bileşiğine % 70 dönüştürülebilmıştır.



Şekil 2.7. 6-(metiltiy)-1-indanonun (2.15) sentezi

2.1.3. Ninhidrin ve analoglarının uygulamaları

2.1.3.1. Amino asit analizi, biyokimyasal ve kimyasal uygulamaları

Ninhidrin biyokimya ve medikal düzenlemelerde, amino asitlerin nitel ve nicel analizinin yapılmasında oldukça geniş kullanım alanına sahiptir.

Gelişmiş kromatografik tekniklerle birlikte, amino asit analizinde ninhidrin temelli fotometrik metotlar geniş kullanım alanı bulmuştur. Kromatografik ayırmadan sonra amino asitlerin miktar tayini için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir çoğu gelişmiş ninhidrin reaktiflerinin bulunmasıyla sonuçlanmıştır. Diğer çalışmalar ise reaksiyon koşullarını ya da tanınma metodunu değiştirmeye dayanmaktadır. 80'li yıllarda Wako Pure Kimyasal Endüstriler Ltd. şirketi 2-merkaptioethanol gibi tiyollerini de içeren reaktiflerin patentini almıştır (Pure Chemical Industries, 1982).

Aynı şirket ninhidrin için bir seri çözücünün patentini de almıştır. Bunlardan 1-alkoksi-2-alkanoller, yalnız kullanılabilirdiği gibi DMSO ile kombine olarak da kullanılabilir. 1-metoksi-2-propanol-, DMSO, ninhidrin, NaBH₄ ve sulu LiOAc tamponu içeren yeni ninhidrin reaktifi, düşük sıcaklıklarda kararlıdır ve otomatik analizörde tıkanmaya yol açmamaktadır.

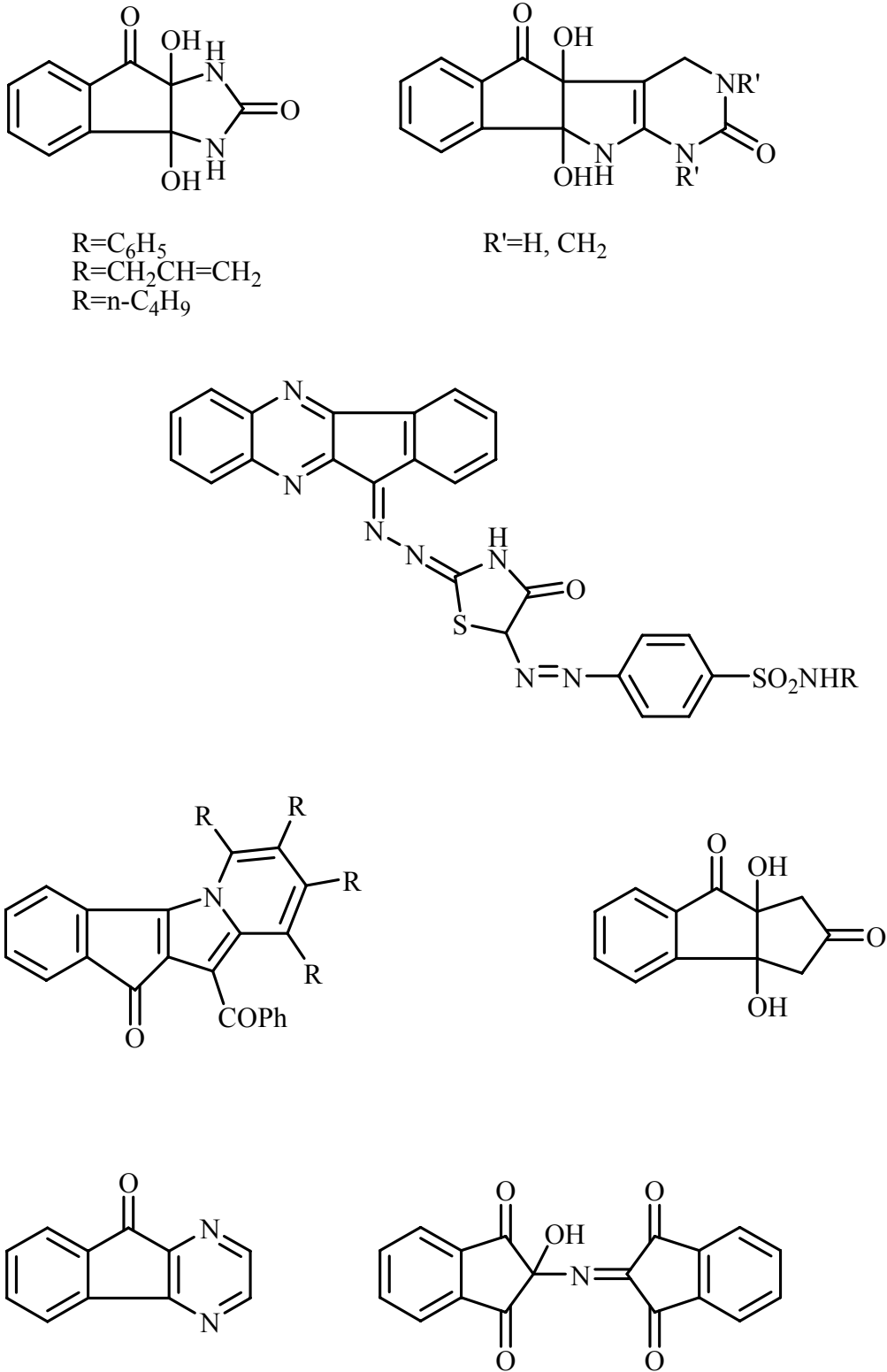
Amino asitlerin ince tabaka plakalarında tespit edilebilmesi için, Laskar ve Basak (1988) farklı amino asitler için çeşitli ve ayırt edilebilir renkler veren, florosein izotiosiyanat kullanılan bir prosedür geliştirmişlerdir. Oluşan renkler görünür bölge ve UV ışığında (280 nm) gözlemlenebilmektedir.

Farklı bir biyokimyasal uygulama Lenzen ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilmiş ve ninhidrin, glukokinaz için inhibitör olarak kullanılmıştır.

2.1.3.2. Sentetik uygulamaları

Ninhidrininde bulunan karbonil karbonunun bilinen reaktivitesine rağmen, oldukça elektrofilik olan özelliği sentezlerde kullanılmamaktadır. Ninhidrin genellikle, birleştirilmiş ve spirociklik halkalı sistemlerde uygulama alanı bulmuştur. 2.1 nolu bileşikte C-2 karbonunun reaktivitesine rağmen, karbon heteroatom bağlarının oluşumuna da izin verir. Grigg'in çalışmaları göstermektedir ki, protonlanmış Ruhemann moru uygun dipolarofil ile spirociklik bileşikler vermek üzere siklizasyon oluşturabilir (Grigg, ve ark., 1986).

Diğer araştırmacılar, ninhidrinin reaktivitesini birleştirilmiş heterosiklik bileşiklerin eldesi için kullanmıştır. Ürünlerden bazıları tıbbi önemi olan ninhidrin türevlerinden sentezlenmiştir. Chatterjie ve arkadaşları (1985) siklik üre türevlerinin biyoaktif moleküllere katılmasının sara hastalığı titremeleri üzerine etkisini kontrol etmek amacıyla indenimidazoldionları (Şekil 2.8), ninhidrinin uygun monosübstutie üre veya 6-aminourasil çeşitlerini kullanarak hazırlamışlardır. İndenimidazoldionların sentezinde sadece butilürenin aktivite göstermediği gözlenmiştir. Diğer türevler farelerde denenmiş ve metrazolun neden olduğu sara hastalığına karşı aktivite göstermiştir. Bu türevlerden hiçbiri elektroşokun neden olduğu titremeye karşı aktivite göstermemiştir.



Şekil 2.8. İndenimidazoldionlar

Bir dizi substütie 2-nitroindan-1,3-dionun antialerjik aktiviteleri test edilmiştir (Buckle ve arkadaşları,1973). Substütüe olmayan bileşik, bronşitik astım tedavisinde

kullanılan disodyum kromoglisata çok benzer aktivite göstermiştir. Birçok substitüent takılarak inceleme yapıldığında, substitüentlerin aktivite üzerine bir etkisinin olmadığı, sadece C-5 ve C-6 konumunda substitüenti olan bileşiklerin aktivitelerinde artma görüldüğü saptanmıştır.

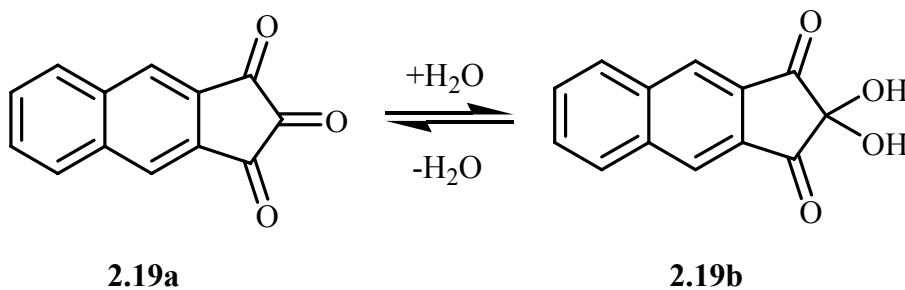
2.1.3.3. Adli bilimlerde gizli parmakizi tespitinde kullanımı

Oden ve von Hoffsten 1954 yılında ninhidrinin gizli parmak izi reaktifliğini tespit etmişlerdir. Bu araştırmacıların orijinal formülü, az miktarda asetik asit içeren aseton ya da dietil eter çözücüsünde bulunan ninhidrini kapsamaktaydı. Bir dizi araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen ilk çalışmalar, tanınma etkilerinin maksimuma ulaşmasında etkili olmuştur. Konsantrasyon, çözücü, sıcaklık, ısıtma zamanı, pH, nem ve uygulama yöntemindeki değişiklikler kontrol edildi. Çok çeşitli şartların araştırılmış olmasına rağmen, bir çok metot yeteri kadar hassas değildir.

Ninhidrinle muamele edilmiş parmak izine çinko klorür katıldığında, argon lazeri ile 488 nm de gözlemlenebilen portakal rengi oluşumu meydana gelir. Bu kompleks yaklaşık olarak 485 nm de absorbanans verir ve 560 nm de emisyon yapar.

2.2. Benz[f]ninhidrin Türev ve Analogları

2.2.1. Benz[f]ninhidrin



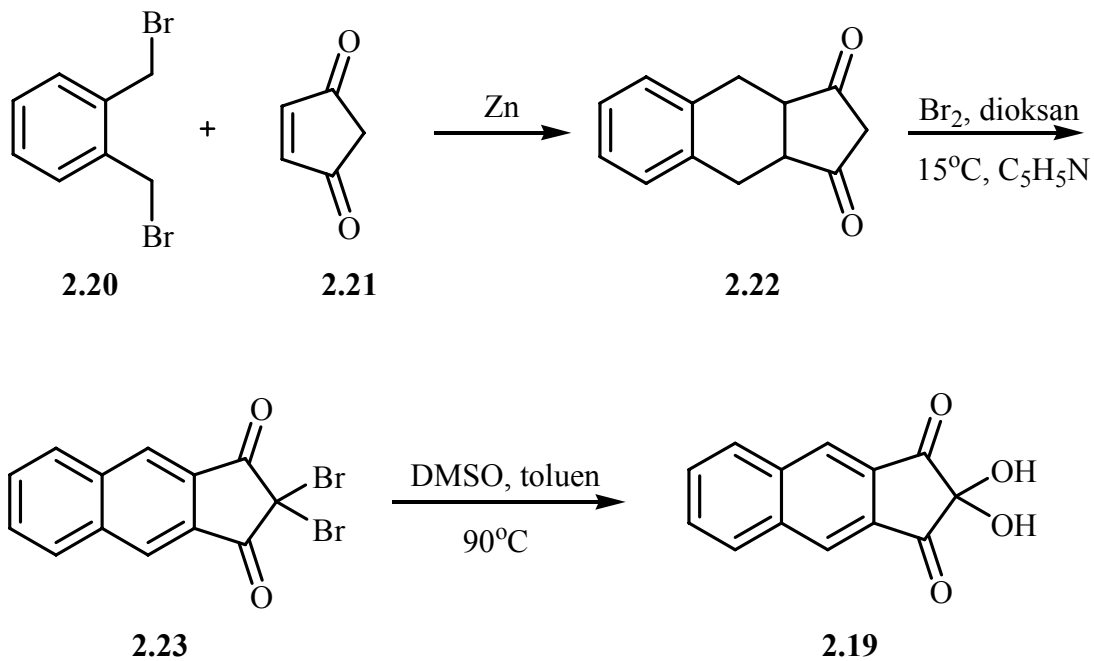
Şekil 2.9. Benz[f]ninhidrinin nemli ortamda tautomerizasyonu

Benz[f]ninhidrin (2.19) uzun dalga boyunda lüminesans özellik gösteren kromojenik madde olması nedeniyle oldukça ilginç bir bileşiktir (Menzel and Almog, 1985). Susuz ortamda trikarbonil 2.19a şeklinde bulunurken nemli ortamlarda hidrat hali olan 2,2-dihidroksibenz[f]indane-1,3-dion (2.19b) formunda bulunur. Bu iki form arasında nemli ortamda tautomerik bir denge mevcuttur (Şekil 2.9). Benz[f]ninhidrin amino asitlerle reaksiyona girdiğinde oldukça floresans özellik gösterdiği için parmak izi tespitinde büyük önem ihtiva eder. Özellikle çinko metali kompleksleri floresans özelliğini dolayısıyla parmak izi tespitindeki etkinliğini artırdığı rapor edilmiştir (Menzel and Almog, 1985). Bu öneminden dolayı benz[f]ninhidrinin sentezi için son 50 yıldır yoğun bir şekilde çalışmalar yapılmaktadır. Bütün bu çalışmalara rağmen ticari uygulanabilirliği olan bir sentez yöntemi geliştirilmediğinden fiyatı oldukça yüksektir (Aldrich, 2004).

2.2.2. Benz[f]ninhidrinin sentez yöntemleri

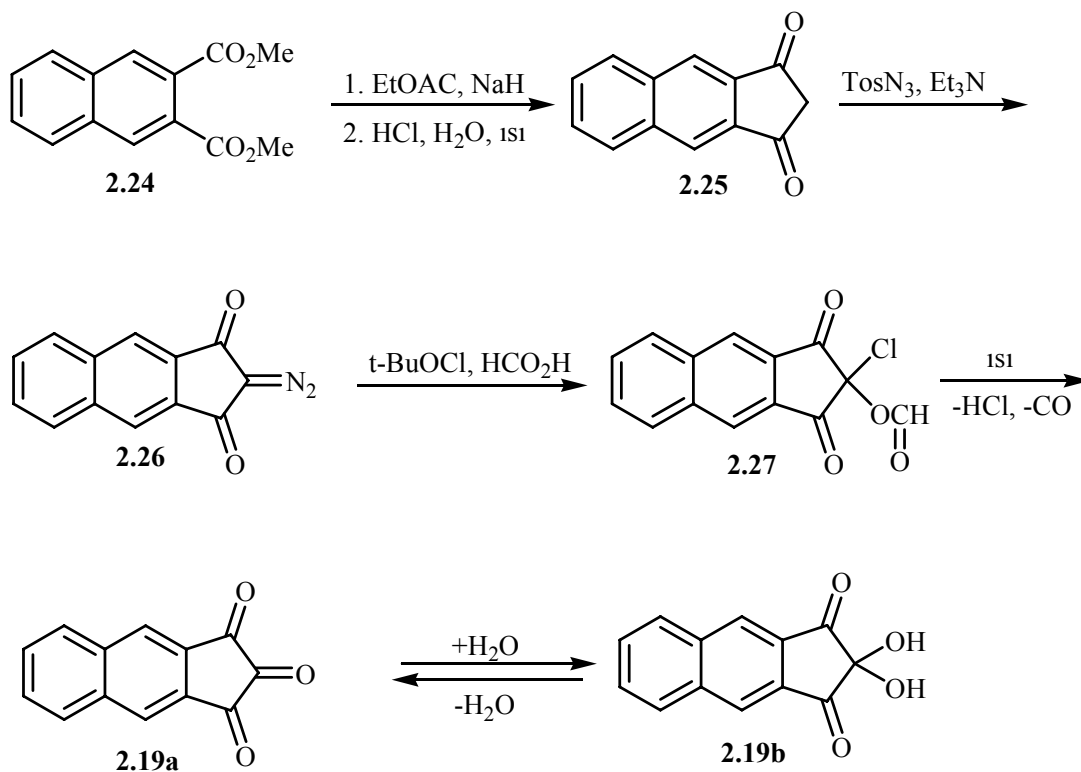
Benz[f]ninhidrin (2.19) ilk kez (Meier and Lotter, 1957) tarafından gerçekleştirilmiş olup yöntem sodyum varlığında etil asetatın kondenzasyonu ile yapılmıştır. Başka bir çalışmada 1,3-diokso-2-diazobenzindanı kullanılarak farklı bir sentez yöntemi geliştirilmiştir (Regitz and Adolph, 1968). Söz konusu çalışmada bu bileşik *tert*-butil hipoklorit ve formik asit ile reaksiyona maruz bırakılmış ve α -klor- α -formil- β -diketon elde edildikten sonra termal hidroliz sonucu triketon 2.19 oluşturulmuştur. Benz[f]ninhidrin (2.19) dimetilnaftelen-2,3-dikarboksilatın DMSO ile kondenzasyonu kullanılarak Russell (1969) ve arkadaşları tarafından bir sentez yöntemi geliştirilmiştir. Bu çalışmaların daha gelişmiş bir şekli ise Jones and Wife (1972) tarafından gerçekleştirilmiştir. Sentez şu şekilde yapılmıştır; Pummerer düzenlenmesi sonucu klortiyoter oluşturmak üzere dimetilsulfoksit ile dimetilnaftelen 2,3-dikarboksilat kondenzasyona tabi tutulmuştur. Düzenlenme ürünü hidroliz edildikten sonra 2.19 nolu bileşik elde edilmiştir. Bir diğer sentez yöntemi de aynı yöntem modifiye edilerek başka bir grup (Almog et al., 1982) tarafından da kullanılmıştır. Joullie (1987) ve arkadaşları şimdiye kadar yapılan tüm sentez metotların ticari uygulanabilirliğinin olmadığını düşünerek yeni strateji geliştirmeyi hedeflemişlerdir. Geliştirdikleri sentez α,α' -dibrom-*o*-ksilen (2.20) ile 1,4-siklopentadionun (2.21) Diels-Alder siklokatalizasyonu ile başlar.

Siklizasyon kuru dioksan çözücüsü içerisinde aktif Zn olduğu halde ultrasonik banyoda çalkalamak suretiyle gerçekleştirilmiştir. Ara ürün olarak oluşan benz[*f*]-4,9-tetrahidro-1,3-indandion (2.22) moleküler brom eşliğinde yükseltgenmiş ve 2,2-dibrombenz[*f*]-1,3-indandion (2.23) elde edilmiştir. Dibromun 2.23 Kornblum oksidasyonu sonucu ninhidrin 2.19 sentezi başarılıdır (Şekil 2.10). Her ne kadar yeni bir yöntem olsa da, sentez ticari olarak bulunan *o*-ksilen ve siklopentadien ile başlandığı düşünülürse, toplam verimin %2 gibi oldukça düşük olduğu anlaşılmaktadır. Bu yöntemin de ticari uygulanabilirliği olmayacağı düşünülebilir.



Şekil 2.10. Ninhidrinin, çinko varlığında α, α' -dibrom-*o*-ksilenden sentezlenmesi

Benz[*f*]ninhidrinin (2.19) en son sentezi dimetil-naftalen-2,3-dikarboksilat (2.24) ve etil asetatın Claisen kondenzasyonu sonucu elde edilen ürün (2.25) trietilamin içerisindeki tosil azür ile gerçekleştirilen ve 2.26 ara ürünün sentezlendiği reaksiyonun ardından formik asitteki *tert*-butil hipoklorit etkileştirmesiyle 2-klor-2-formiloksi (2.27) türevi elde edilmiştir. Bu bileşik termal bozunmaya uğratarak karbon monoksit ve hidrojen klorür ayrılmasıyla istenilen bileşiğe 2.19 ulaşılmıştır (Şekil 2.11). Ancak bu bileşik için söz konusu çalışmada verim gibi detaylı veriler gösterilmemiştir (Lennard and Margot, 1988).



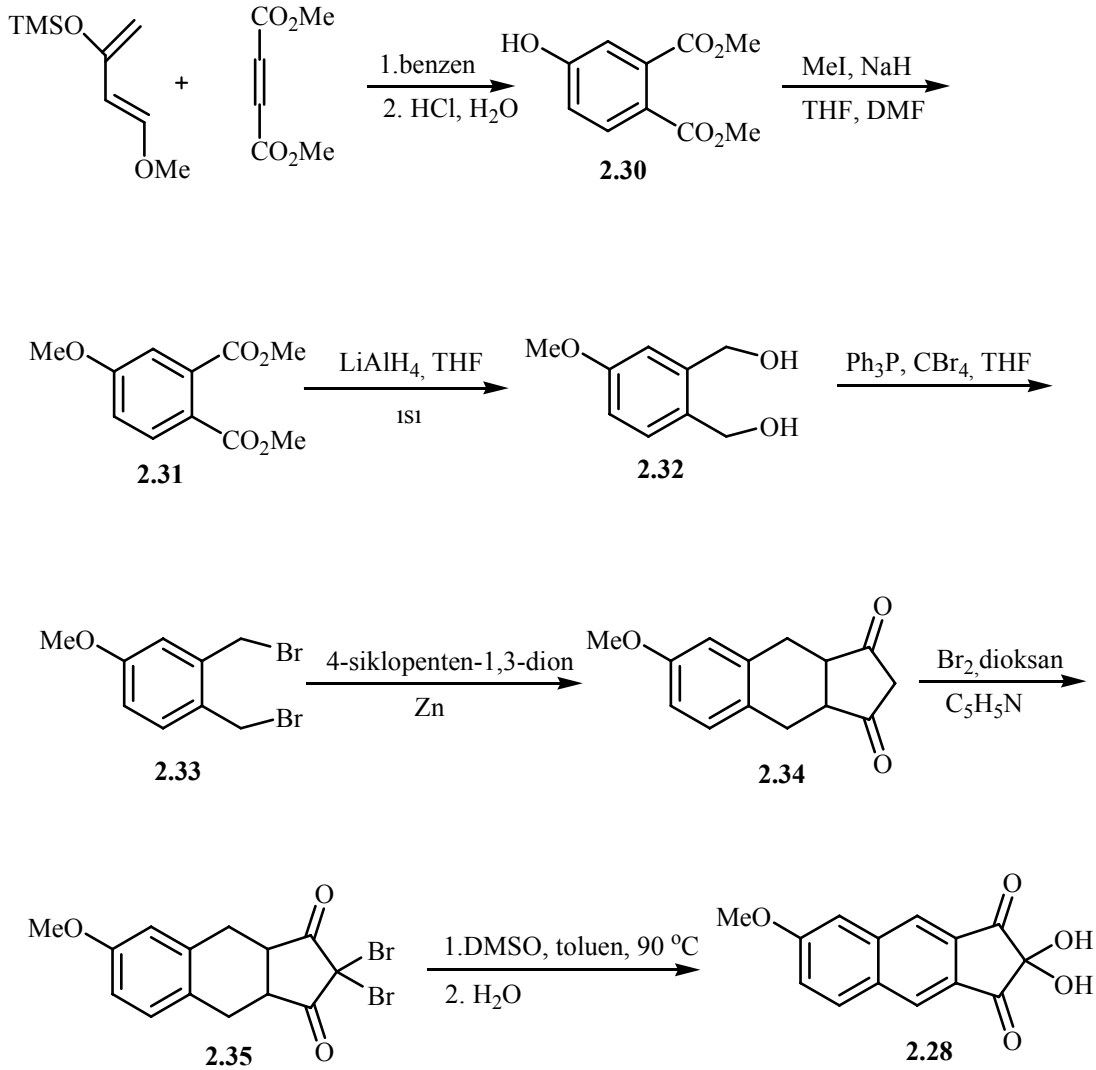
Şekil 2.11. Benz[f]ninhidrinin Claisen kondenzasyonu ile sentezi

2.2.3. Benz[f]ninhidrin analoglarının sentezi

Benz[f]ninhidrin (2.19) bileşiğinin oldukça yüksek floresans özelliği ile parmak izi tespitinde çok iyi sonuç verdiği anlaşıldıktan sonra, bu bileşiğin analogları üzerine çalışmalara ilgi artmıştır.

Benz[f]ninhidrin (2.19) türevlerinin ilk iki tanesi 6-metoksibenz[f]ninhidrin (2.28) ve tiyen[f]ninhidrin (2.36) dir. Bu bileşikler Joullie ve Heffner (1991) tarafından sentezlenmiştir. Metoksi türevinin 2.28 sentezinde ara ürün olan dimetil-3-hidroksifitalat (2.30) Danishefsky (1979) metodu kullanılarak Diels-Alder siklo katılma reaksiyonu sonucu oluşmuştur. Bu ürünün metillendirilmesiyle elde edilen diester 2.31, lityum alüminyum hidrürle indirgenerek diole 2.32 dönüştürülmüştür. Daha sonra bu diolden 2.32 karbontetrbromür ve trifenilfosfinle 4-metoksi-1,2-bis(brommetil)benzen 2.33 elde edilmiştir. Dibrom bileşiği 2.33, benz[f]ninhidrin (2.19) eldesinde uygulandığı gibi, ultrasonik banyoda çinko varlığında Diels-Alder katılma reaksiyonuna maruz bırakılmış ve 2.34 sentezlenmiştir. Diketonun 2.34 dioksan ve piridin içerisindeki brominasyonu sonucu oluşturulan dibrom bileşiği

2.35, DMSO ile oksidasyona tabi tutularak hedef bileşik olan metoksi türevine 2.28 gidilmiştir (Şekil 2.12).

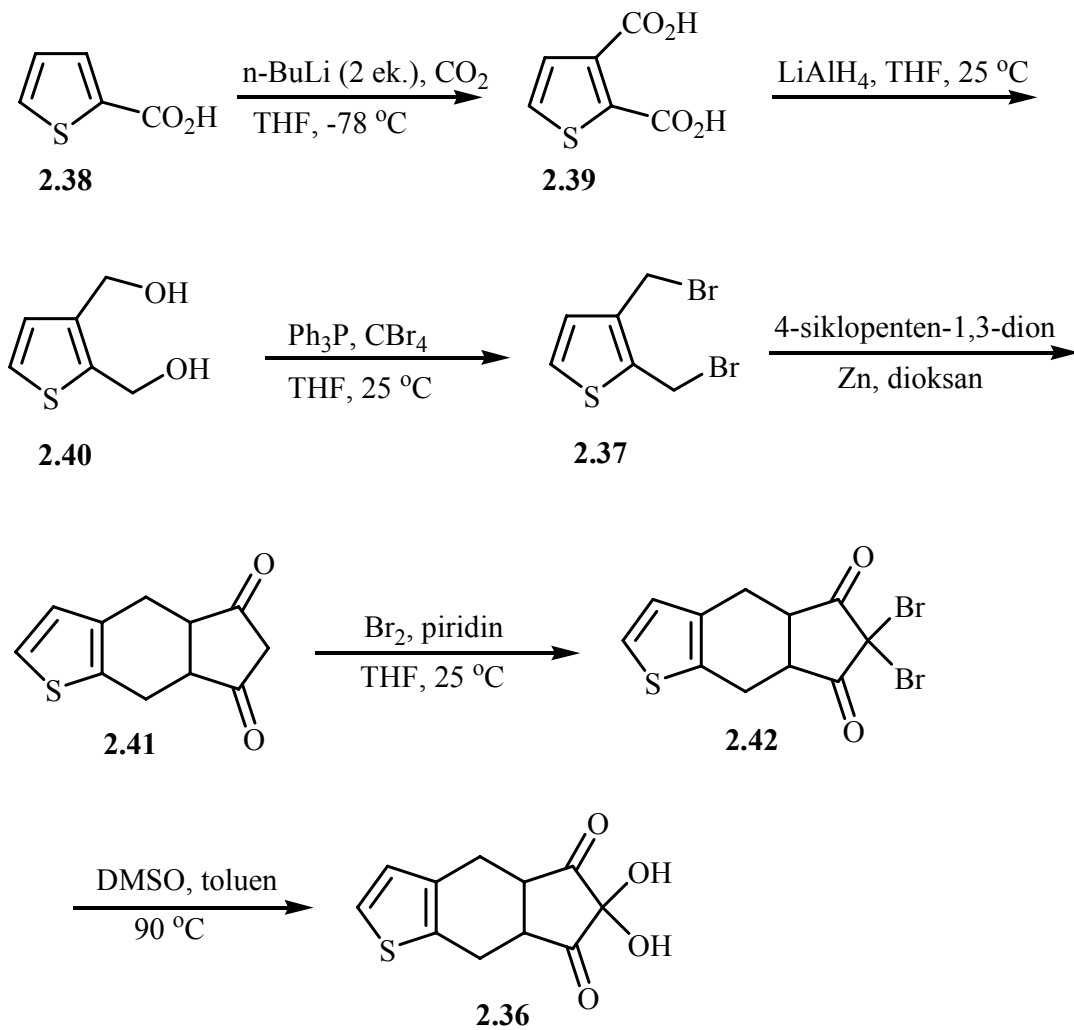


Şekil 2.12. 6-Metoksibenz[f]ninhidrinin sentezi

Bir diğer benz[f]ninhidrin analogu olan tiyen[f]ninhidrinin (2.36) sentezi Joullie ve Heffner (1991) tarafından sentezlendiği söz konusu literatürde rapor edilmiştir. Bu reaksiyon zincirinde ilk önce 2,3-Bis-(brommetil)tiyofenin (2.37) ara ürün olarak elde edilmiştir. Ticari olarak bulunan tiyofen-1-karboksilik asit (2.38) deprotone edilerek, lityum eşliğinde karbondioksit katılmasıyla tiyofen-2,3-dikarboksilik asit (2.39) oluşturulmuştur. Chadwick (1987) metodu kullanarak tiyofen-2,3-

dikarboksilik asitin indirgenmesiyle diol 2.40 elde edilmiştir. Diolden 2.40, karbontetrabromür ve trifenilfosfinle dibromüre 2.37 gidilmiştir. Dibromür çinko

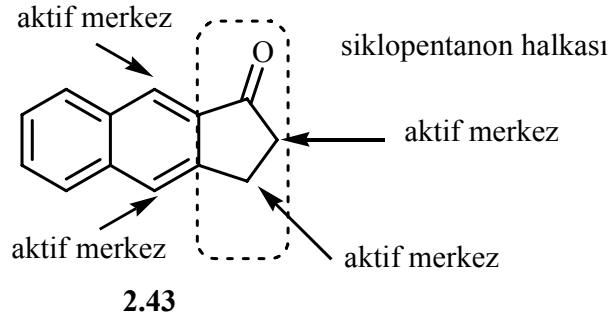
varlığında, 4-siklopenten-1,3-dion ile ultrasonik banyoda Diels-Alder reaksiyonu neticesinde bir başka ara ürün 2.41 nin sentezlendiği belirlenmiştir. Bileşik 2.41 piridin ve THF varlığında moleküler bromla brominasyona tabi tutulmuş ve 2.42 elde edilmiştir. Son olarak da dibrom bileşiğinin DMSO ile klasik oksidasyonu sonucu tiyen[f]ninhidrinin (2.36) eldesi mümkün olmuştur (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Tiyen[f]ninhidrinin (2.10), 2,3-Bis-(brommetil)tiyofenden (2.18) eldesi

2.3. Benz[f]indanon ve Türevleri

2.3.1. Benz[f]indanon



Şekil 2.14. Benz[f]indanon (2.43)

Çalışmamızda çıkış bileşiği olarak kullanılan benz[f]indanon (2.43) yapısında kararsız siklopentanon ve naftalin bulunduran bir bileşiktir. Aynı zamanda yapısında karbonil grubu da içeren bileşikte beş aktif merkez bulunmaktadır. Reaksiyon şartlarına göre (iyonik ve radikalik) aktivite gösteren merkezlere, iyonik katılmalarda gruplar α -karbonuna yönelirken radikalik şartlarda benzilik karbonuna yönelir. Ancak bu bileşikte ortadaki benzen halkasına da katılmaların olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Büyük yapılı aromatik bileşikler, naftil ve antril gibi, ilginç fiziksel ve kimyasal karaktere sahiptir. Antrasenler genellikle 400 ve 600 nm arasında floresans özellik göstermektedir. Çeşitli substituent taşıyan antrasen Diels-Alder dieni olarak etki göstererek 9,10 pozisyonundan ısı dönüşümlü dimer oluşum reaksiyonuna karşın, fotokimyasal 4+4 siklo katılma reaksiyonunu tercih eder. Antresene ait bu reaksiyon uzun süredir bilinmektedir.

2.3.2 Benz[f]indanon türü bileşiklerin önemi ve kullanım alanları

Benz[f]indenonlar potansiyel olarak organik ve organometalik sentezlerde önemli yapı bileşikleridir. Buna rağmen, bu maddelere ait çalışmalar yeteri kadar gelişmiş

değildir. Son zamanlarda, benz[f]indenonlar gram pozitif bakterilere karşı yüksek etkinlik gösteren kinamisin antibiyotiklerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaya başlamıştır (Kitani ve ark., 2002). Benz[f]indenonlar ve benz[f]indenler teorik kimyada da üzerinde yoğun çalışmalar yapılan bileşik haline gelmiştir (Gonzales, ve ark., 2003). Benz[f]inden türevlerinin mavi bölgede (maksimum emisyon 350-410 nm) floresans özellik gösterdiği rapor edilmiştir (Kim, ve ark., 2005).

İndanonlar üzerine yapılan sentetik çalışmalar son otuz yılda hızlı bir gelişme göstermiştir. İndenonlar C- yada D- homosteroid halkalı bileşikler, fotokromik indenon oksitler, 2,4- ve 3,4-disubstitie-1-naftoller, gibberellinler dahil olmak üzere, çok çeşitli bileşiklerin sentezinde yararlı ara ürünlerdir.

Benz[f]indanon (2.43) bileşiğinin bromlu türevleri de biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezinde önemli ara ürünlerdir. Özellikle farmasötik, agrokimyasal ve sentetik boyar maddeler gibi ticari açıdan değerli olan ürünlerin hazırlanmasında önemlidir (Chrisophersen, 1985). Bununla birlikte bu bileşikler metaryal kimyasında yaygın olarak kullanılan truksenonların yapı taşı olduğu gibi birçok bileşiğin elde edilmesinde başlangıç bileşiği ya da ara ürün olarak kullanılmaktadır. İndanon türü bileşiklerin bromlu türevleri kolayca oksidasyonu yapılarak ilgili ninhidrin türevlerine dönüştürülebilir.

2.3.3 Benz[f]indanon sentez yöntemleri

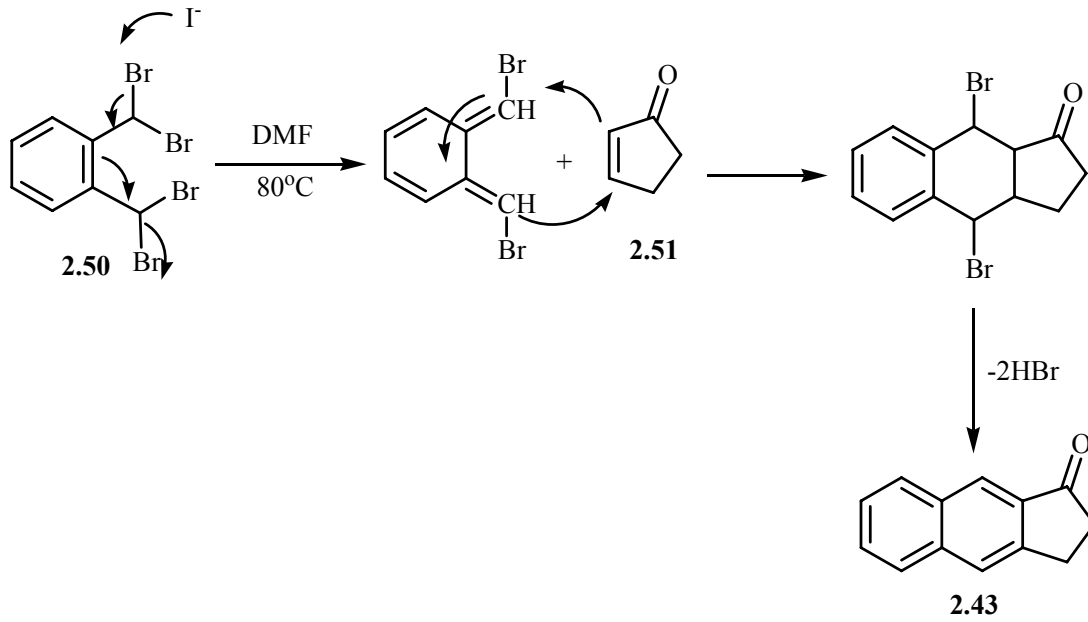
Düşük verim, sentezlenememe ve başlangıç maddesinin bozunması gibi nedenlerle indanon türü bileşiklerin sentezi için hala yoğun çalışmalar yapılmaktadır. İndanon benzen analogu olan Benz[f]indanon (2.43) sentezi için literatürde birkaç yöntem rapor edilmiştir.

Bu metotlardan ilki McQuillin (1941) ve Horner (1959) tarafından gerçekleştirilen beş basamaklı prosten meydana gelmektedir. İndan bileşiğinin süksinik asit ile verdiği Friedel-Crafts reaksiyonu ile oluşan indan keto asit türevi, Clemmenson indirgemesinin ardından asit katalizli siklizasyona uğrar. Oluşan ketondan

semikarbazon meydana gelir ve bu da bozunarak benzofindana dönüşür. Daha sonra 1 pozisyonundan NBS ile bromlanan benzofindan, kromik asit ile oksitlenerek benzofindanonu (2.43) meydana getirir. Ancak bu reaksiyonda verimin %1 den daha düşük bir oranda olduğu anlaşılmıştır.

Potensiyel olarak daha gelişmiş modern bir sentez de Carpino ve Lin (1990a) tarafından 4-Bromobenzofindanonun altı basamakta sentezlenmesine dayanmaktadır. 2-Metilnaftalenin 1 ve benzilik pozisyonlarının bromlanması ardından benzilik bromür sodyum dietil malonat ile yer değiştirir. Dekarboksilasyon ve Friedel-Crafts halka kapanmasının ardından 4-bromobenzofindanon %23 verimle sentezlenmiştir. Benzofindanon (2.43), 4-bromobenzofindanonun dehalojenasyonu ile elde edilebilmektedir ancak bu işlem verimin azalarak %1 e düşmesine neden olmaktadır.

Literatür taramasında rastlanılan üçüncü bir metot ise Becker ve McLoughin (1991) tarafından önerilmiş olup, 1994 yılında Morris ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiş bir yöntemdir. Günümüzde hala bu yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemde ara ürün olan *o*-quinodimethan Diels-Alder reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir. $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrabromo-*o*-ksilen (2.50) ve 2-siklopentenonun (2.51) DMF içerisindeki çözeltisine sodyum iyodür ilave edilerek 80 °C de bir gece karıştırılmıştır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Becker ve McLoughlin tarafından geliştirilen sentez metodu

Bu yöntemin bir çok avantajlı yönleri vardır. En önemli avantajı ucuz ve kolaylıkla temin edilebilir başlangıç maddelerinin olmasıdır. Bununla birlikte metodun kolay uygulanabilirliği, 80°C sıcaklıkta kolaylıkla karıştırılabilir olması ve one-pot bir reaksiyonla % 57 gibi bir verimle elde edilmesi diğer bir avantajıdır.

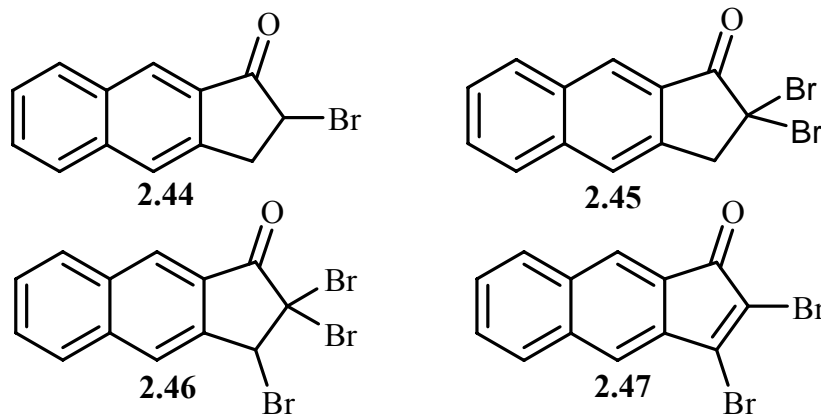
2.4. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı

İndanon türevli bileşiklerin yüksek kullanım alanı etkinliği, bu bileşiklere olan ilginin özellikle son 70 yılda hızla artmasına neden olmuştur (Larock, 1930). Benz[f]indenonlar organik ve organometalik sentezlerde önemli yapı bileşikleridir. Gram-pozitif bakterilere karşı çok iyi aktivite gösteren kinamisin antibiyotiklerin sentezinde önemli başlangıç materyalidir (Kitani, 2002).

Benz[f]indenin siklopentadienil ligandı olarak kullanımı oldukça dikkat çekmiştir. Çünkü annule olmuş benzo halkası hem stereokontrolü hem de katalitik sistemin üretkenliğini arttırdığı düşünülmektedir (Spaleck ve ark., 1994). Benz[f]indenin peptit sentezlerinde Fmoc türü amino asitleri koruma metotlarında ara ürün olarak fluorene alternatif bir bileşik olduğu gösterilmiştir (Carpino ve ark., 1990b). Son zamanlarda benz[f]indenler teorik kimyada da önem kazanmaya başlamıştır

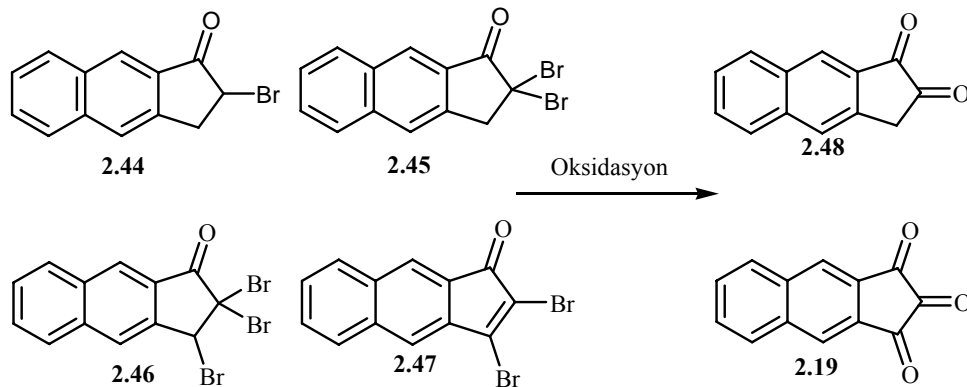
(Gonzales ve ark., 2003). Benz[f]indenon ve benz[f]indanonun bromlu bileşikleri diğer türevlerin sentezinde anahtar bileşik olarak görev almıştır. Hatta bunların oksidasyonu adli tıpta kullanımı çok önemli olan ve hala ticari sentez yöntemi geliştirilemeyen benz[f]ninhidrine dönüşebilir.

Çalışmamızda ilk önce benz[f]indanon çeşitli reaksiyon şartlarında çeşitli bromlama reaktifleri kullanılarak bromlama reaksiyonları gerçekleştirilecek ve bazıları Şekil 2.16 da gösterilen bromlu türevlerin sentezine gidilecektir.



Şekil 2.16. Sentezlenmesi hedeflenen brom türevli maddeler

Elde edilen bromlu bileşikler H_2O_2 , CrO_3 , DMSO gibi yükseltgeyici reaktiflerle oksidasyonu sonucu 1,2- ve 1,3-diketon ile 1,2,3-trikarbonil bileşikleri için uygun sentez yöntemleri geliştirilmeye çalışılacaktır (Şekil 2.17)



Şekil 2.17. Sentezlenmesi planlanan brom türevli maddelerin hedeflenen oksidasyonu

Bromlama reaktifi olarak NBS ve moleküler brom kullanılacaktır. Polar çözücü olarak metilen klorür, radikalik reaksiyonlarda ise apolar bir çözücü olan karbontetraklorür kullanılacaktır. Radikalik başlatıcı olarak benzoil peroksit ile ısı ya da ışıktan faydalanılacaktır. Işıklandırma grubumuzca geliştirilen ve daha önceki çalışmalarda etkin olarak kullanılan fotobrominasyon sisteminde yapılacaktır.

BÖLÜM.3 MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar

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

Çözücüler; Aseton, dimetilformamit, etilalkol, diklormetan, karbon tetraklorür, dimetilsulfoksit, tetrahidrofuran, metilnitrit, kloroform, hekzan, dietil eter, aseton, piridin, metanol, benzen, PEG-400 ve etil asetat kullanılmıştır.

Kimyasallar; Brom, NBS, NCS, benzoil peroksit, 2-siklopentenon, $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromoksilen, H_2O_2 , $NaBH_4$, $LiClO_4$, SiO_2 , Et_3N , etilen glikol, Na metali, $AgClO_4$, TMS.OTf, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , asetik anhidrit, sodyum hidrojen sülfid, *p*-toluen sülfonik asit, KOH.

Kurutucular; $CaCl_2$, Na_2SO_4 , moleküler sieve.

3.1.2. Saflaştırma

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

Karbon tetraklorür; çalışmamızda sadece reaksiyon esnasında kullanılmak için yurt dışından getirilen ve oldukça saf olan karbon tetraklorür, destile edilmeden doğrudan kullanılmıştır. Kanserojen etkisi olduğu bilinen karbon tetraklorürün deriye temas etmemesi için koruyucu önlemler alınmıştır.

Kloroform; reaksiyonlarda ve kristallendirme işlemlerde yurt dışından getirilen kloroform doğrudan kullanılmıştır. Kolon işleminde kullanılan kloroform ise yerli olarak temin edilen kloroformdan istifade edilmiştir.

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

Aseton; genelde laboratuvar malzemelerin temizleme işlemlerinde kullanılan aseton teknik olarak temin edilmiştir.

Dietil eter; kristallendirmelerde mutlak saf olan eter kullanılırken ekstraksiyon işlemlerinde yerlisi kullanılmıştır.

Hekzan; kromatografik kolon işlemlerinde teknik hekzan CaCl_2 üzerinden fraksiyonlu destilasyon yöntemi ile destile edildikten sonra kullanılmıştır. Kristallendirme işlemlerinde mutlak hekzan doğrudan kullanılmıştır.

Etil asetat; kromatografik kolon işlemlerinde yerli etil asetat CaCl_2 üzerinden fraksiyonlu destilasyon sisteminde destile edildikten sonra saflaştırılan yerli çözücü kullanılırken, saflaştırma ve kristallendirme işlemlerinde ithal çözücü doğrudan kullanılmıştır.

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

DMF; reaksiyonlarda kullanılan ve ithal olarak alınmış, yüksek kaynama sıcaklığına sahip olan dimetilformamit, başlangıçta vakum desitilasyonu ile saflaştırılarak

kullanıldı. Daha sonraları doğrudan kullanılmıştır. Reaksiyon veriminde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Etil alkol; reaksiyonlarda ve kristallendirme işlemlerinde kullanılan ithal çözücü saflaştırma yapılmadan doğrudan kullanılmıştır.

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, ve 200-400 mesh ASTM) kullanılmıştır. Kolon kromatografisinde yürütücü olarak hekzan-etilasetat ve hekzan-metilen klorür karışımlarından yararlanılmıştır.

3.1.4. Spektroskopik yöntemler

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

3.1.5. UV lambası ve kabini

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

3.1.6. Rotari evaporatör

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

3.1.7. Hassas terazi

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

3.2. Metot

3.2.1. Brominasyon reaksiyonları

3.2.1.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu

Etkin geri soğutucu altında CCl_4 , 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 kristallendirilmeye bırakılır.

3.2.1.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon

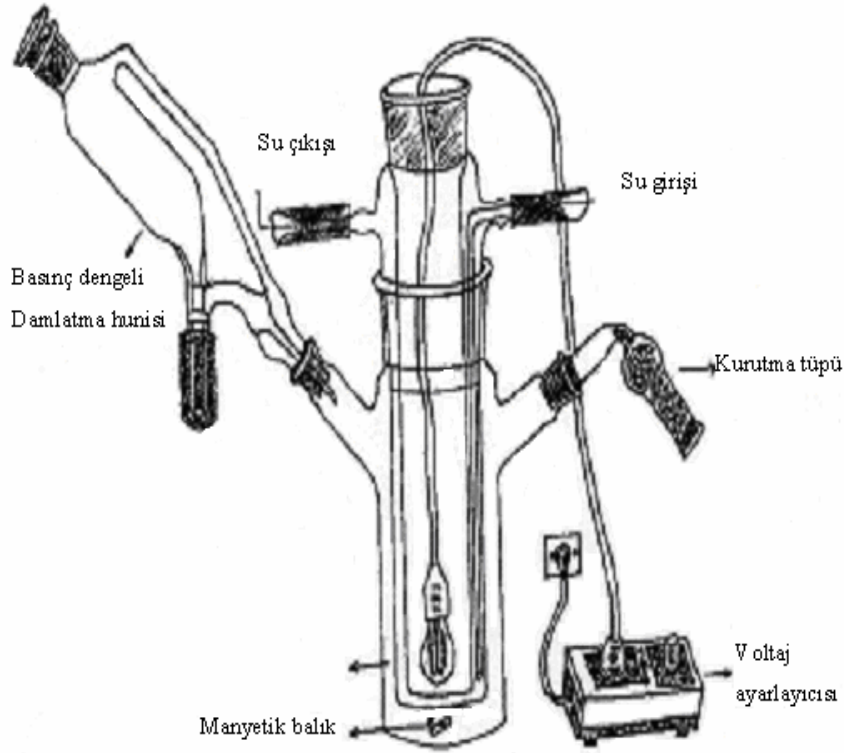
Özellikle benz[f]indanonun α -konumunda bromlanması için uygulanacak bir yöntemdir. Bunun için uygun polar çözücü (kloroform, metilen klorür, asetonitril, asetik asit v.b.) seçilir. Daldırmalı soğutucu, buz-su banyosu, buz-tuz banyosu veya aseton-sıvı azot karışımı ile oluşturulan düşük sıcaklıklarda (0 ile -40°C) gerçekleştirilen bu metot, iyonik mekanizma ile yürür. Reaksiyon takibinin TLC ile yapılmasıyla beklenen ürünün oluşup oluşmadığı takip edilir. Klasik saflaştırma işlemleri uygulanır.

3.2.1.3. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği

Bütün brominasyonlar bir dimrot geri soğutucu ve damlatma hunisi monte edilmiş, içerisine bir tüp daldırılmış bir borosilikat cam silindirik kaptan ibaret olan fotobrominasyon düzeneğinden gerçekleştirilmiştir. Işık kaynağı olarak OSRAM markalı 150 watt, 100 watt ve 50 watt'lık bir projektör lambası kullanılmıştır. Açığa

çıkan hidrojen bromürü absorbe etmek için kurutma tüpü bir dimrot soğutucunun üst kısmına takılmıştır.

Grubumuz tarafından geliştirilen bu fotobrominasyon düzeneği (Şekil 3.1), en içe projeksiyon lambasının daldırıldığı bir silindirik yuva ve bu yuvanın hemen dışında lambadan kaynaklanan ısının engellenmesi amacıyla bir su haznesinin bulunduğu şilifli bir parça ile bu parçanın şilifli orta boynuna oturtulduğu üç boyunlu reaksiyon reaktiflerinin konulduğu bir hazneden ibarettir. 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 da içten de soğutma yapılabilmekte ve fotobrominasyon reaksiyonunun tüm sıcaklıklarda gerçekleştirilebilmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca sistem etrafı alüminyum folyo ile sarılarak ışık kaçağı engellenebilmekte ve reaksiyon karışımının ışıkla etkin şekilde muamelesi sağlanabilmektedir. Grubumuzca gerçekleştirilen bu fotokimya reaktörü ile hem moleküler brom hem de NBS ile oldukça etkili brominasyon reaksiyonları gerçekleştirilmektedir.



Şekil 3.1. Fotobrominasyon düzeneği

3.2.1.4. Oda sıcaklığında radikalik brominasyon

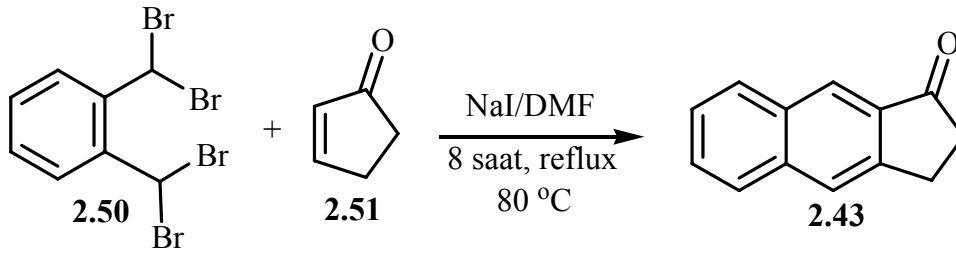
İçten ve dıştan su soğutmalı şekilde soğutulan fotobrominasyon düzeneğinde bulunan çözelti 150 W ampül ile ışıklandırılırken bromlu çözelti damla damla ilave edilir.

3.2.1.5. NBS ile brominasyon

NBS nin benzilik ve allilik pozisyonlara radikalik katılma reaksiyonları ders kitaplarına girecek kadar klasikleşmiştir. Böyle bir prosedür için NBS ve bir radikal başlatıcı bromlanacak madde ile birlikte apolar çözücünün reflüks sıcaklığında 1-2 saat karıştırılır. Optimum radikalik şartlar elde etmek için hem oda sıcaklığında hem çözücünün kaynama sıcaklığında içten ışıklandırma yapılır. Çalışmada brom kaynağı olarak hem moleküler brom hem de NBS kullanıldı. Gerek NBS ve gerekse de moleküler bromla hem iyonik hem de radikalik katılmalar gerçekleştirilebilmektedir.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Benz[f]indanon Sentezi



Şekil 4.1. Benz[f]indanonun sentez şeması

Benz[f]indanon (2.43), 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.

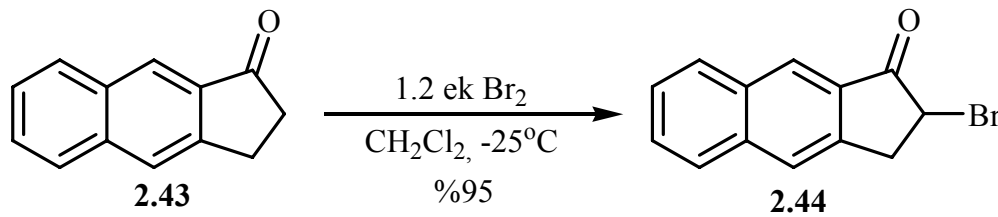
Çalışmamızda başlangıç maddesi olarak kullandığımız benz[f]indanon (2.43) literatürdeki yöntem modifiye edilerek aşağıdaki gibi sentezlenmiştir

İçerisinde 15 mL DMF (bazen yeni destillenmiş bazen de destilleme yapılmaksızın) olan yuvarlak dipli reaksiyon balonuna; (1.50 g, 3,55 mmol) $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromksilen (2.50), (0,41 g, 3,55 mmol) 2-siklopenten-1-on (2.51) ve (48,3 g, 23,20 mmol) NaI hassas terazide tartılarak konuldu. Reaksiyon 80°C de 8 saat boyunca sürdürüldü. Literatürde bir gece bekletilerek yapıldığı rapor edilmesine rağmen, literatüre göre yapılan reaksiyonlarda düşük verimle ürün elde edildiği gözlemlendi. Bu yüzden reaksiyon süresi daha kısa tutuldu ve yaklaşık 8 saatin daha uygun olduğu belirlendi. Reaksiyon sonunda oluşan koyu kahverengi renkli sıcak çökelti buz/su karışımına (15 mL) döküldü. Sodyum bisülfid ilave edilerek sarı renkli çökeleğin oluşması sağlandı. Sodyum bisülfid ya kristal halde ya da %39 luk çözelti (8 mL) halinde kullanıldı. Sodyum bisülfid ilave edilirken dikkat edilmesi gereken husus, sarı

renkli çökeleğin oluşumu durana kadar sodyum bisüfitin ilave edilmesidir. Reaksiyon çözeltisi nuçe hunisinden süzülerek sarı çökeleğin süzme kağıdı üzerinde toplanması sağlandı. Sarı çökelek CHCl_3 (1-2 mL) da çözülerek kolonla saflaştırma işlemine tabii tutuldu. Çözücü karışımı olarak %10 etil asetat ve %90 hekzan kullanıldı. Kolon işleminde 60 gram silikajel (Silikajel 60, 70-230 mesh) den yararlanıldı. Yaklaşık 25 mL lik 30 adet fraksiyon alındı. İnce tabaka kromatografisi incelemesinde 3 farklı maddenin geldiği tespit edildi. Fraksiyonlarda ikinci (8 ile 20 fraksiyonlar arası) gelen maddenin benz[f]indanon olduğu belirlendi. Kromotografi kolonundan alınan fraksiyonların çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen sarımsı katı madde hekzan içerisinde oda sıcaklığında bir gece bekletilmek suretiyle kristallendirildi. Benz[f]indanonun UV kabininde uzun dalga (366 nm) lambası altında mavi leke şeklinde floresans özellik gösterdiği görüldü. Elde edilen numunenin hem $^1\text{H-NMR}$ hem de $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları literatürde önerilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Saf olarak izole edilen bileşiğin benz[f]indanon (2.43) olduğu belirlendi. Yapı aydınlatılmasında 300 MHz NMR cihazı kullanıldı. $^1\text{H NMR}$ (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. α -Monobrombenz[f]indanon sentez çalışmaları



Şekil 4.2. α -Monobrombenz[f]indanonun sentezi

Benz[f]indanon (2.43) (0,182 g, 1 mmol) metilen klorür (10 mL) içinde çözüldü. Daldırmalı soğutucu içerisinde kondu ve -25°C ye kadar soğutuldu. Başka bir kaptaki metilen klorür (15 mL) içerisinde benz[f]indanonun (2.43) 1.2 ekvivalentine karşılık gelen moleküler brom (1.2 mmol, 0.191 g) çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan brom çözeltisi, basınç dengeli damlatma hunisi ile benz[f]indanon (2.43) -25°C deki

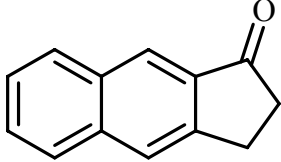
metilen klorür çözeltisine 5 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Bromun kırmızı rengi çözeltiliye temas eder etmez kaybolduğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar ısınmasına izin verilen reaksiyon çözeltisi rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katımsı maddenin (0,30 g) $^1\text{H-NMR}$ incelemesinde %95 α -monobrombenz[*f*]indanon (2.44) ve %5 α,α' -dibrombenz[*f*]indanonun (2.45) olduğu tespit edildi. Monobrom 2.44 bileşiği saf olarak elde etmek için silikajel kolon kromatografisine (Silikajel 60, 70-230 mesh, 60 g) tabi tutuldu. Kromatografi kolonunda yürütücü faz olarak hekzan-etil asetat (9:1) karışımı kullanıldı. Fraksiyonlar 20 mL lik deney tüplerine toplandı ve 40 fraksiyon alındı. İlk 11 fraksiyonda dibrom 2.45 bileşiği saf olarak alınırken 12-14. fraksiyonlarda iki ürünün karışım halde geldiği TLC incelemesinde belirlendi. Geri kalan fraksiyonlarda ise α -monobrombenz[*f*]indanon (2.44) saf olarak geldiği görüldü. Tüm fraksiyonlardaki çözücüler evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım gelen kısmının tekrar kolonu yapıldı ve monobrom 2.44 kısımlar birleştirildi. Hekzan-kloroform çözücü karışımı ile kristallendirildi. Açık kahve renkli kristal elde edildi (0,245 g, %95). Erime noktası 119°C olduğu ölçüldü. Monobrom 2.44 bileşiğinin feniltrimetilamonyum bromür kullanılarak sentezine literatürde rastlanılmaktadır. Ancak; erime noktası, elementel analiz ve NMR gibi değerlere yer verilmemiştir (IJpeij ve ark., 2002).

Monobrombenz[*f*]indanon (2.44) bileşiğinin sentezini kantitatif verimle elde edebilmek için literatürler esas alınarak bir dizi deneme yapılmıştır. Yapılan denemeler özet olarak Tablo 4.1 de verilmiştir. Bütün bu denemeler neticesinde en yüksek verimin yukarıda anlatılan ve ilk kez kullanılan yöntemle olduğu anlaşılmıştır.

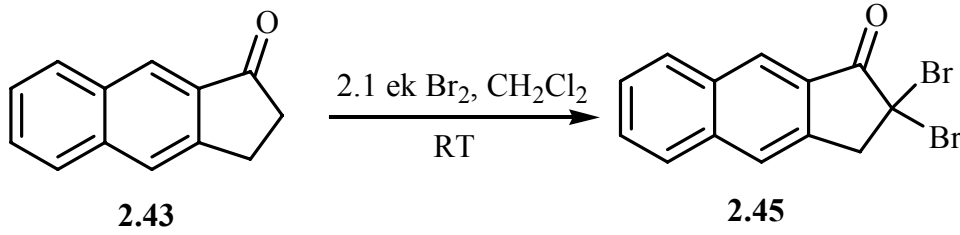
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ 'ı incelendiğinde alifatik bölgede görülen 4.8 ppm civarındaki sinyalin α -hidrojenine ait olan sinyal olduğu görüldü. 3.6 ve 4 ppm civarındaki sinyallerin ise β -hidrojenlerine ait olduğu tespit edilmiştir. Aromatik bölgede toplam 6 hidrojene denk gelen sinyal grupları görülmüştür. 8.4 ve 7.8 ppm de bulunan singlet piklerinin varlığı orta benzen halkasındaki hidrojenlere ait olduğu görülmüştür.

IR spekturumu incelendiğinde 1700 civarında karbonil gurubuna ait sinyal, 3000' in hemen altında alifatik C-H gerilmelerine ait sinyaller ile 1600 civarında aromatik C-H titreşimleri görülmektedir.

Tablo 4.1: α -Brombenz[f]indanon (2.44) ve α,α' -Dibrombenz[f]indanon (2.46) için sentez şeması

Başlangıç maddesi	Kullanılan reaktifler	Ürün dağılımı	
		2.44	2.45
 <p>Benz[f]indanon (2.43)</p>	1.1 ek Br ₂ , CH ₂ Cl ₂ -25°C, 20 dak	%75	%25
	1.1 ek Br ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -25°C, 5 dak	%95	% 5
	1.1 ek Br ₂ , CH ₂ Cl ₂ , LiClO ₄ , -25°C, 20 dak	%86,6	%13,4
	1.1 ek NBS, MeCN TMS.OTf, RT, 10 gün	%50	-
	1.1 ek NBS, PEG 400 N ₂ , RT, 3 gün	%28	%1
	1.3 ek NBS, PEG 400 N ₂ , RT, silikajel, 3 gün	%20	-
	1.3 ek NBS, PEG 400, N ₂ RT, silikajel-LiClO ₄ , 3gün	%87,5	%12,5
	1.1 ek NBS, CCl ₄ , 3 saat RT, hu (50 W)	%14	%17
	1.1 ek NBS, NaClO ₄ -SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 4 gün	%37	-
	1.1 ek NBS, Na ₂ S ₂ O ₄ -SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 5 gün	%29	%11
	1 ek NBS, KHSO ₄ -SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 5 gün	%29	%11

4.2.2. α,α' -Dibrombenz[f]indanon sentez çalışmaları



Şekil 4.5. α,α' -Dibrombenz[f]indanon (2.45) oda sıcaklığında sentezi

İki boyunlu dibi yuvarlak bir balon (50 mL) içindeki benz[f]indanon (2.43) (2 g, 11 mmol) metilen klorür de (20 mL) çözüldü. Reaksiyon esnasında oluşan HBr ü ortamdan uzaklaştırmak için balonun boyunlarından biri su trompuna bağlandı. Diğer boynuna ise basınç dengeli damlatma hunisi monte edildi. Damlatma hunisine etkin çeker ocakta 50 mL lik erlende hazırlanan bromun (3.69 g; 23.1 mmol) metilen klorürdeki (20 mL) çözeltisi aktarıldı. Balon alüminyum folyo ile sarılarak karanlık bir ortam oluşturuldu. Balondaki çözelti manyetik balık ile kuvvetli bir şekilde karıştırılırken, damlatma hunisindeki brom çözeltisi damla damla 25 dakika içerisinde ilave edildi. Damlatma işlemi biter bitmez TLC incelemesi yapıldı. TLC işlemi sonunda başlangıç maddesinin bittiği ve tek spot oluştuğu gözlemlendi. Bromun aşırısı ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Koyu yağimsı bir ham ürün elde edildi. Kısa kolon kromatografisi ile yaklaşık 30 g silikajel kullanılarak (Silikajel 60, 70-230 mesh) (hekzan/etil asetat 10:1) süzüldü. Organik çözücüler vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen sarımsı katı madde hekzan-metilen klorür çözücü karışımında kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi (3,73 g, %100). Erime noktası 162°C olarak tespit edilmiştir.

Benz[f]indanonun diğer brominasyon reaksiyonlarında da dibrom (2.45) bileşiğinin oluştuğu belirlenmiştir. Yapılan reaksiyonlar ve elde edilen dibrom 2.45 oranları Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

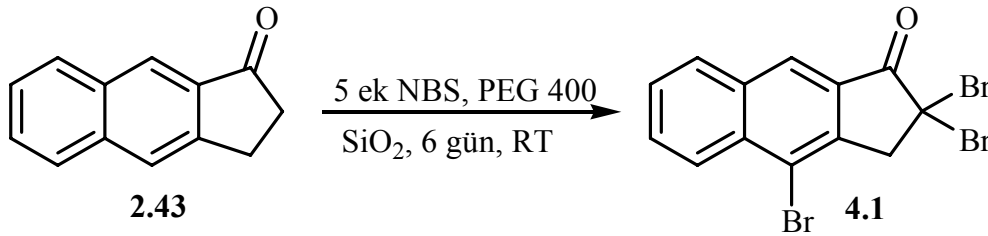
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda hem aromatik bölgede hem de alifatik bölgede sinyal grupları görülmektedir. Alifatik bölgede (3-5 ppm arası) her biri birer hidrojen integrasyonuna karşılık gelen toplam 3 hidrojen için 3 ayrı sinyal gözlemlenmiştir. Bu

sinyallerden en yukarı alanda yer alanlar AB sistemi vermiştir. Bu piklerin de benzilik karbonlara ait olduğuna karar verildi. Kimyasal kayma değeri 4,8 ppm'e karşılık gelen dubletin dubleti yarılanması sinyal grubu bromun bağlı olduğu α hidrojenine ait olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Aromatik bölgede 6 protona karşılık gelen dört farklı sinyal grubu gözlenmiştir. Bu sinyal gruplarından iki tanesi singlet olup ayrı ayrı yerlerde rezonans olması ortadaki benzen halkasının bozulmadığı anlaşılmaktadır. Uçtaki benzen halkasındaki AA'BB' yarılanmanın gözlenmesi yapı ile uyum içindedir.

IR spekturumu incelendiğinde 1727 civarında karbonil gurubuna ait sinyal, 3000' in hemen altında alifatik C-H gerilmelerine ait sinyaller ile 1600 civarında aromatik C-H titreşimleri görülmektedir.

4.2.3. 2,2,4-Tribrombenz[f]indanon bileşiği sentez çalışmaları

4.2.3.1. Benz[f]indanondan 2,2,4-Tribrombenz[f]indanon bileşiği sentezi



Şekil 4.8. 2,2,4-Tribrombenz[f]indanonun (4.1) benz[f]indanondan (2.43) sentezi

İki boyunlu dibi yuvarlak bir balondaki (50 mL) PEG-400 çözücüsü (2g) içerisinde benz[f]indanon 2.43 (0,546 g, 3 mmol), NBS (15 mmol, 2,67 g) ve SiO₂ bulamacı oda sıcaklığında 6 gün boyunca manyetik karıştırıcıda etkin bir şekilde karıştırıldı. PEG-400 çözücüsünün yoğunluğundan dolayı reaksiyonun TLC ile takibi pek sağlıklı gerçekleştirilemedi. Karıştırma işlemine son verildikten sonra saf su (25 mL) ilave edildi. Eterle (3x75 mL) ekstrakte edilerek maddenin organik faza alınması sağlandı. Çözücü oda sıcaklığında rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Katımsı madde eterle yıkandı ve beyaz kristaller elde edildi. Çözücü dekante edildi. Beyaz kristaller kurutuldu ve 0,47 g tartıldı. Organik çözücü de kalan kısımdaki madde de yaklaşık 40 g silikajel kullanılarak kolon kromatografisi (Silikajel 60, 200-400 mesh) (hekzan/etil asetat 10:1) saf olarak izole edildi. Kolon esnasında 20 mL lik deney tüplerinde 15 fraksiyon alındı. İlk 13 fraksiyonda tribrom 4.1 bileşiği saf olarak alınırken 9-16. fraksiyonlarda ürünün safsızlıklarla geldiği TLC incelemesinde belirlendi. Tüm fraksiyonlardaki çözücüler evaporatörde uzaklaştırıldı. Saf halde gelen 4.1 bileşiğine ait fraksiyonlar birleştirilerek beyaz katı madde elde edildi . Hekzan-kloroform çözücü karışımı ile kristallendirildi. Beyaz renkli kristal elde edildi (0,31 g). Toplam elde edilen madde miktarı 0,78 gram olup o da %62 lik izole verime tekabül eder. EN: 122°C olarak tespit edilmiştir.

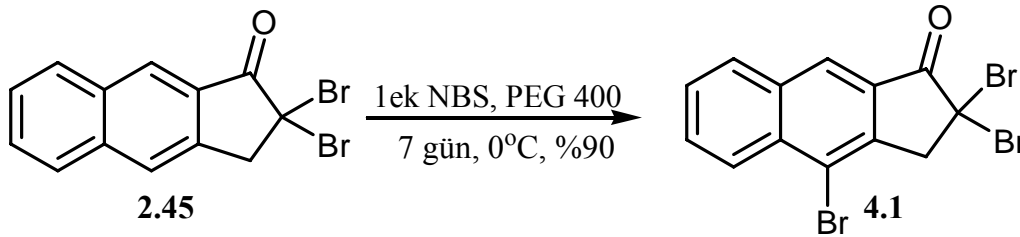
Tribromur 4.1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu dibromun 2.45 spektrumu ile karşılaştırıldığında hemen hemen benzer yarılmalar gözlenmektedir. Ancak, tribromürün aromatik bölgesindeki singletlerden bir tanesi kaybolmuştur. Bu üçüncü bromun ortadaki benzen halkasına bağlandığını göstermektedir. Alifatik bölgede

kimyasal kayma değeri 4,4 ppm olan singlet benzilik hidrojenlere ait olup integrasyon değeri 2 protona karşılık gelmektedir. Aromatik bölgede gözlenen sinyal gruplarındaki AB sistemi uçtaki benzen halkasının içteki protonlarına ait olduğu sanılmaktadır. Ayrıca, aromatik bölgede 7 hidrojene ait sinyallerin gözlenmesi de yapı ile uyum içinde olduğu göstermektedir.

Tribromürün ^{13}C -NMR spektrumunda beklenildiği gibi 13 çizgi görülmektedir. Bunlardan bir tanesi karbonil bölgesinde, iki tanesi alifatik bölgede rezonans olmuştur. Aromatik bölgede ise kimyasal kayma değerleri birbirine oldukça yakın toplam 10 sinyal bulunmaktadır. Bu da yapının doğruluğunu ispatlamaktadır. IR spektrumları diğer bileşiklerin spektrumları ile benzerlik göstermiştir.

Çalışmamızda başka denemelerde de elde edilen 4.1 bileşiği için en iyi verim burada tespit edilmiştir.

4.2.3.2. α,α' -Dibrombenz[f]indanonun 2,2,4-Tribrombenz[f]indanon bileşiği sentezi

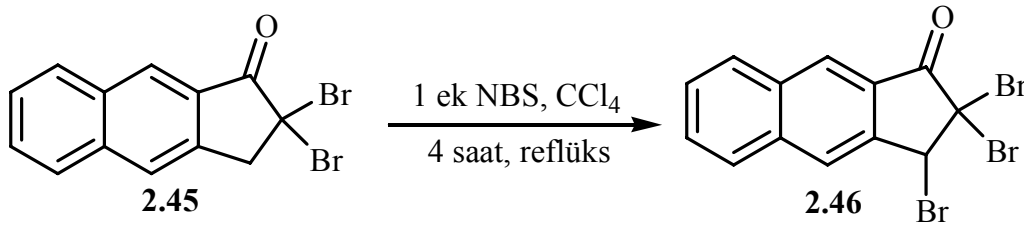


Şekil 4.9. 2,2,4-Tribrombenz[f]indanonun (4.1) α,α' -Dibrombenz[f]indanon (2.45) dan sentezi

İki boyunlu dibi yuvarlak bir balondaki (25 mL) PEG-400 çözücüsü (2g) içerisinde α,α' -dibrombenz[f]indanon 2.45 (0,34 g, 1 mmol), NBS (1 mmol, 0,178 g) ve SiO_2 bulamacı ile oda sıcaklığında 7 gün boyunca manyetik karıştırıcıda etkin bir şekilde karıştırıldı. PEG-400 çözücüsünün yoğunluğundan dolayı reaksiyonun TLC ile takibi pek sağlıklı gerçekleştirilemedi. Karıştırma işlemine son verildikten sonra saf su (25 mL) ilave edildi. Eterle (3x75mL) ekstrakte edilerek maddenin organik faza alınması sağlandı. Çözücü oda sıcaklığında rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Yağimsı madde hekzan-metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında bekletilmek suretiyle kristallendirildi. Beyaz küp şeklindeki kristaller 0.38 g (%90) tartıldı.

4.3. α,α' -Dibrombenz[f]indanonun Brominasyon Reaksiyonları

4.3.1. α,α',β -Tribrombenz[f]indanon sentezi

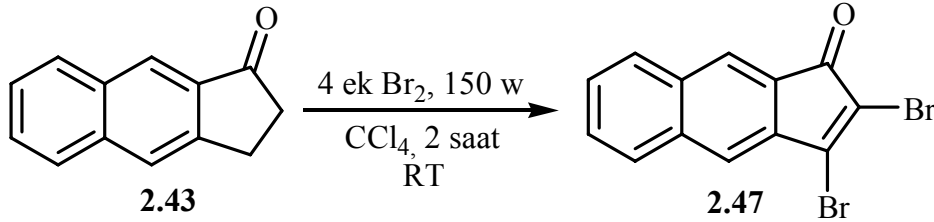


Şekil 4.12. 2,2,3-Tribrombenz[f]indanonun (2.46) sentez şeması

İki boyunlu dibi yuvarlak bir balondaki (50 mL karbon tetraklorür (15 mL) içerisinde çözülmüş α,α' -Dibrombenz[f]indanon 2.45 (0,20 g, 0.58mmol) bileşiği, NBS (0.67 mmol, 0.12 g) ve benzoil peroksit ile radikalik şartlarda reflüks edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Ancak beklenen α,α',β -Tribrombenz[f]indanon (2.46) bileşiğin, başlangıç maddesi olan 2.45 ile Rf değerinin birbirine çok yakın olduğu tahmin edildiğinden bu reaksiyon için TLC ile takibinde sıkıntılar yaşandı. Bu reaksiyon birkaç kez yapıldı. Reaksiyon süresi 5-7 saat sürdürüldüğünde maddenin tamamen bozunduğu ve hiçbir ürünün oluşmadığı belirlendi. Reaksiyon süresi 1-3 saat sürdürüldüğünde ise başlangıç maddenin çoğunlukla değişmeden kaldığı tespit edildi. En iyi reaksiyon süresinin 4 saat olduğu anlaşıldı. Dört saatlik reaksiyon sonunda oluşan süksinimit süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Kahverengi renkli yağimsı madde elde edildi (0,314 g). Ham ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda yapılan integrasyon incelemelerinde tribromun 2.46 %70 oranında oluştuğu ve çıkış bileşiği 2.45 ile 2.47 bileşiğinin ise %30 oranında olduğu belirlendi. Birkaç kez kolon kromatografisi ile (Silikajel 60, 70-230 mesh ve 200-400 mesh) tribrom 2.46 bileşiğinin saf olarak izolesine çalışıldı. Ancak, yapılan tüm kolonlarda benzer sonuçlar elde edildi ve hiç tribrom 2.46 bileşiği izole edilemedi.

4.3.3. 2,3-Dibrombenz[f]indenonun sentez yöntemleri

4.3.3.1 Benz[f]indanondan sentezi



Şekil 4.14. 2,3-Dibrombenz[f]indenonun (2.47) sentez şeması

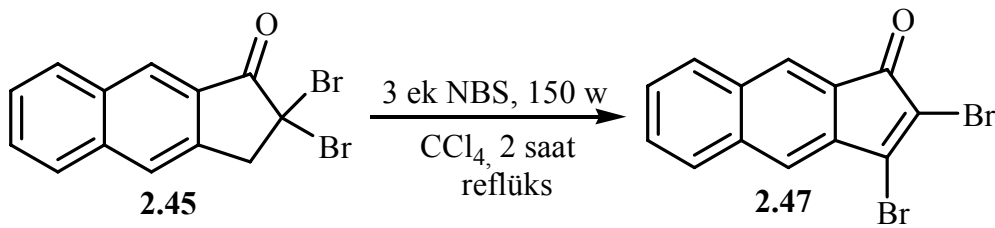
Buz banyosu üzerine yerleştirilmiş halde bulunan içten ve dıştan soğutmalı fotokimya reaksiyon düzeneğinde (100 mL) benz[f]indanon 2.43 (0,5 g, 2,75 mmol) CCl₄ (20 mL) içerisinde çözüldü. İçerisinde CCl₄ (20 mL) de çözülmüş haldeki Br₂ (12,1 mmol, 1,93 g) bulunan basınç dengeli damlatma hunisi fotokimya düzeneğinin bir boynuna yerleştirildi. Diğer boynuna ise oluşan HBr çıkışını kolaylaştırmak için su vakumu bağlandı. Fotokimya reaksiyonu ışığın etkin bir şekilde kullanılabilmesi için dıştan alüminyum folyo ile sarıldı. Sistemin iç haznesine 150 W şiddetinde projeksiyon ampulü sarkıtıldı. Etkin karıştırma altında ışık vermeye başlandı. Ampulün hava sirkülasyonu ile soğutulması sağlandı. Oda sıcaklığında toplam 2 saat ışıklandırmaya devam edildi. TLC incelemesinde başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Oda sıcaklığındaki reaksiyon çözeltisi adi süzgeç kağıdı ile süzülerek süksinimidin uzaklaştırılması sağlandı. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan yağimsı madde (1,25g), 60 g silikajel (Silikajel 60, 70-230 mesh) ile kolon işlemine tabi tutuldu. Yaklaşık 25 mL lik 42 adet fraksiyon alındı. Fraksiyonlar TLC ile takip edildi. Alınan 42 fraksiyondan 10-33 arasındakilerde hedeflenen maddenin olduğu anlaşıldı. Çözücüsü uçurulduktan sonra oluşan katı sarı madde hekzan-kloroform içerisinde kristallendirilerek sarı renkli kristaller elde edildi (0,70, %75). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,247-7,927 (m, 6H). (¹³C NMR 75 MHz, CDCl₃), 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.

Dibromindenonun 2.47 ¹H-NMR spektrumunda alifatik bölgede hiç sinyal grubu yoktur. Bütün protonların aromatik bölgede sinyal olduğu görülmektedir. Aromatik

bölgedeki sinyallerin de iki farklı yerde yarılmaları yapı ile uyum içinde olduğu anlaşılmaktadır.

Dibromun 2.47 ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında toplam 13 adet sinyal grubu görülmektedir. Bu sinyal grupların bir tanesi karbonil pikine ait olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Diğer 12 sinyalin de aromatik bölgede olması yapının doğruluğunu teyit etmektedir.

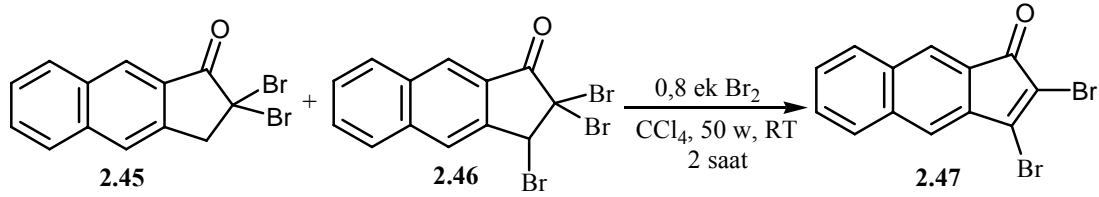
4.3.3.2 α,α' -Dibrombenz[f]indanonun sentezi



Şekil 4.15. 2,3-Dibrombenz[f]indenonun (2.47) dibromdan 2.45 sentez şeması

Fotokimya reaksiyon düzeneğindeki (100 mL) CCl_4 (40 mL) içerisine α,α' -Dibrombenz[f]indanon 2.45 (0,56 g, 1,65 mmol), NBS (4,95 mmol, 0,88 g) ve eser miktarda benzoil peroksit kondu. Fotokimya reaksiyon düzeneği dıştan alüminyum folyo ile sarıldı. Reaksiyon düzeneğinin boyunlarından bir tanesine etkin geri soğutucu takıldı. Geri soğutucunun üstüne parafin yağı yerleştirildi. Sistemin iç haznesine 150 W şiddetinde projeksiyon ampulü sarkıtıldı. Etkin karıştırma altında ışık vermeye başlandı. Ampulün hava sirkülasyonu ile soğutulması sağlandı. Işık verildikten 5 dakika sonra reaksiyon çözeltisinin kaynamaya başladığı görüldü. Toplam 2 saat reflüks edilmeye devam edildi. Bu süre sonunda yapılan TLC incelemesinde başlangıç maddesinin 2.45 bittiği görüldü. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon çözeltisi adi süzgeç kağıdı ile süzülerek süksinimidin uzaklaştırılması sağlandı. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan yağimsı madde (0,70g), 60g silikajel (Silikajel 60, 70-230 mesh) ile kolon işlemine tabi tutuldu. Yaklaşık 25 mL lik 30 adet fraksiyon alındı. Fraksiyonlar TLC ile takip edildi. Alınan 25 fraksiyondan 4-20 arasındakilerde hedeflenen maddenin olduğu anlaşıldı. Çözücüsü uçurulduktan sonra oluşan katı sarı madde 2.47 hekzan-kloroform içerisinde kristallendirilerek sarı renkli kristaller elde edildi (verim %80).

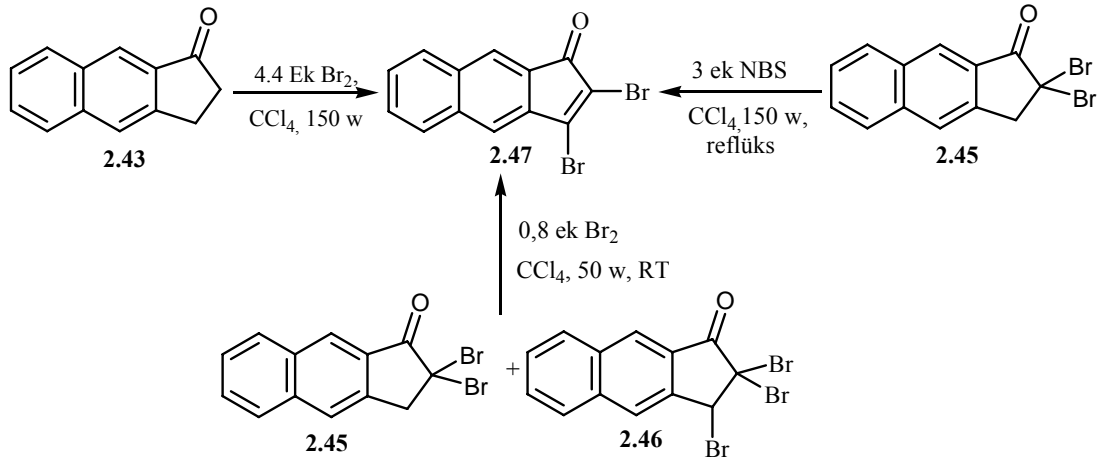
4.3.3.3 α,β -Dibrombenz[f]indanon ve 2,2,3-Tribrombenz[f]indanon karışımından sentezi



Şekil 4.16. 2,3-Dibrombenz[f]indenonun (2.47) dibrom 2.45 ve tribrom 2.47 karışımından sentezi

İçten ve dıştan soğutmalı fotokimya reaksiyon düzeneğinde (100 mL) α,α' -Dibrombenz[f]indanon (2.45) ve 2,2,3-Tribrombenz[f]indanon (2.46) karışımı (0,082 g, 0,24 mmol) CCl_4 (20 mL) içerisinde çözüldü. CCl_4 (20 mL) de çözülmüş halde bulunan Br_2 (0,193 mmol, 30,83 mg) çözeltisi basınç dengeli damlatma hunisine doldurularak fotokimya düzeneğinin bir boynuna yerleştirildi. Diğer boynuna ise oluşan HBr çıkışını kolaylaştırmak için su vakumu bağlandı. Fotokimya reaksiyonu ışığın etkin bir şekilde kullanılabilmesi için dıştan alüminyum folyo ile sarıldı. Reaksiyonun oda sıcaklığında gerçekleştirilebilmesi için içten ve dıştan soğutma yapıldı. Sistemin iç haznesine 50 W şiddetinde projeksiyon ampulü sarkıtıldı. Etkin karıştırma altında ışık vermeye başlandı. Ampulün hava sirkülasyonu ile soğutulması sağlandı. Oda sıcaklığında toplam 2 saat ışıklandırılmaya devam edildi. TLC incelemesinde başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Oda sıcaklığındaki reaksiyon çözeltisi adi süzgeç kağıdı ile süzülerek süksinimidin uzaklaştırılması sağlandı. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan yağimsı madde (0,105g), 40 g silikajel (Silikajel 60, 70-230 mesh) ile kolon işlemine tabi tutuldu. Yaklaşık 25 mL lik 15 adet fraksiyon alındı. Fraksiyonlar TLC ile takip edildi. Alınan fraksiyonlardan 4-11 arasındakilerde hedeflenen maddenin olduğu anlaşıldı. Çözücüsü uçurulduktan sonra oluşan katı sarı madde hekzan-kloroform içerisinde kristallendirilerek sarı renkli kristaller elde edildi (60 mg, %75). Erime noktası 170°C olarak tespit edilmiştir.

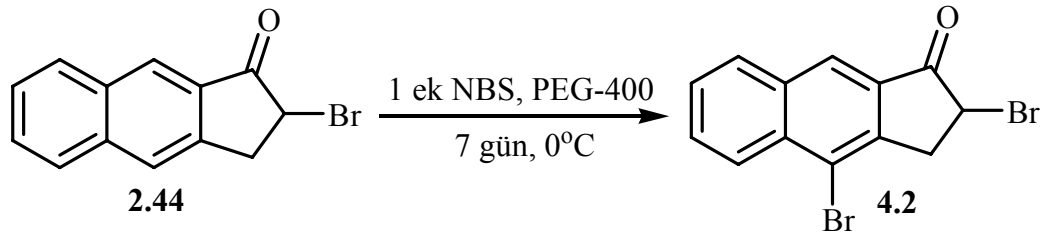
Çeşitli yöntemlerle elde edilen doymamış dibrom 2.47 bileşiği sentez yöntemleri Şekil 4.17 da verilmiştir.



Şekil 4.17. 2,3-Dibrombenz[f]indenonun (2.47) için özet sentez şeması

4.4. α -Brombenz[f]indanonun Brominasyon Reaksiyonları

4.4.1. 2,4-Dibrombenz[f]indanonun sentezi



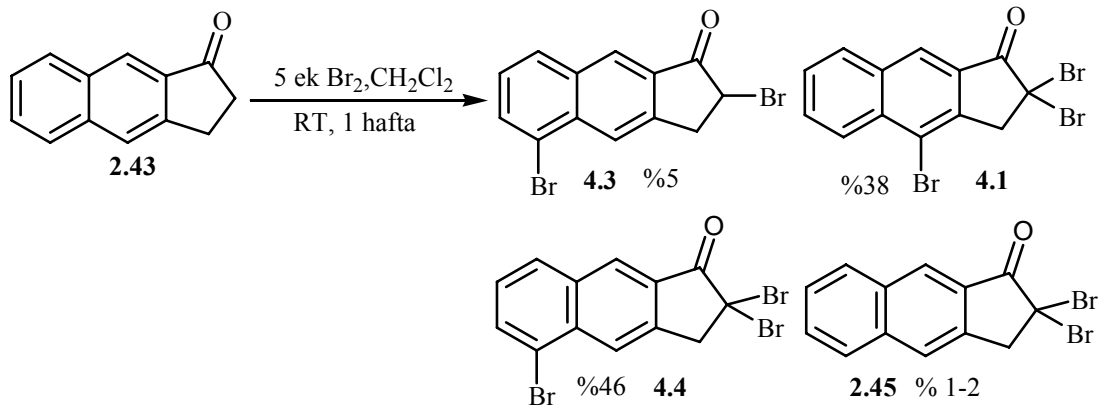
Şekil 4.20. 2,4-Dibrombenz[f]indenonun (4.2) sentezi

İki boyunlu dibi yuvarlak bir balon (25 mL) içindeki 2 g Merck PEG-400 çözücüsü içerisinde çözülmüş Benz[f]indanon 2.43 (0,182 g, 1 mmol) bileşiği, NBS (2 mmol, 0,356 g) ve SiO₂ varlığında reaksiyona sokulmak üzere oda sıcaklığında 1 hafta boyunca bekletildi. PEG-400 çözücüsünün yoğunluğundan dolayı reaksiyonun TLC ile takibi güçlükle yapılabildiği. Bu süre sonunda saf su ve eterle (3x75 mL) ekstrakte edilerek çözücünün ortamdaki uzaklaşması sağlanmıştır. Ekstraksiyon işleminden sonra organik fazın çözücü kısmı rotari evaporatörde uzaklaştırılarak katımsı (4.2) madde elde edildi (0,39g). Oluşan ham ürünün saflaştırabilmesi için 40g silikajel (Silikajel 60, 70-230 mesh) ile kolon işlemi yapıldı. Yaklaşık 25 mL lik 20 adet fraksiyon alındı. Fraksiyonlar TLC ile takip edildi. Alınan 20 fraksiyondan 3-8 arasındakilerde dibromun 4.2 olduğu anlaşıldı. Diğer 9-16 arasındaki fraksiyonlarda ürünümüzün safsızlıklarla birlikte geldiği tespit edildi. Saf olan kısım

birleştirilerek çözücüsü uçurulduktan sonra yağimsı sarı madde elde edildi (izole verim 0,190g, %56).

Maddeye ait ^1H NMR spektrumunda 3 tanesi alifatik bölgede olmak üzere toplam 8 hidrojen olduğu anlaşılmaktadır. Bu dibrom 4.2 bileşiğinin yapısı ile uyum içinde olduğunu göstermektedir. 2.44 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda bulunan 7.8 ppm civarındaki orta benzen halkasındaki hidrojen sinyallerinden birinin kaybolmuş olması, diğer beş protona ait olan sinyalin görülüyor olması yapının doğruluğunu ispatlamaktadır.

4.5. Benz[f]indanonun aşırı brominasyonu



Şekil 4.22. Benz[f]indanonun (2.43) bileşiğinin aşırı brominasyonu

Benz[f]indanonda (2.43) bulunan uçtaki benzen halkasının bromlu türevlerinin sentezi amaçlanarak yapılan bu denemede indanonun 2.43 oda sıcaklığında polar klorlu çözücüler içerisinde aşırı brominasyon reaksiyonları incelendi.

İki boyunlu dibi yuvarlak bir balon (50 mL) içindeki benz[f]indanon (2.43) (1 g, 5,5 mmol) metilen klorür de (20 mL) çözüldü. Balonun bir boynuna basınç dengeli damlatma hunisi monte edildi. Damlatma hunisine etkin çeker ocakta 50 mL lik erlende hazırlanan bromun (4.4 g; 27.5 mmol) metilen klorürdeki (25 mL) çözeltisi aktarıldı. Balon alüminyum folyo ile sarılarak karanlık bir ortam oluşturuldu. Balondaki çözelti manyetik balık ile kuvvetli bir şekilde karıştırılırken, damlatma hunisindeki brom çözeltisi damla damla 25 dakika içerisinde ilave edildi. Oda

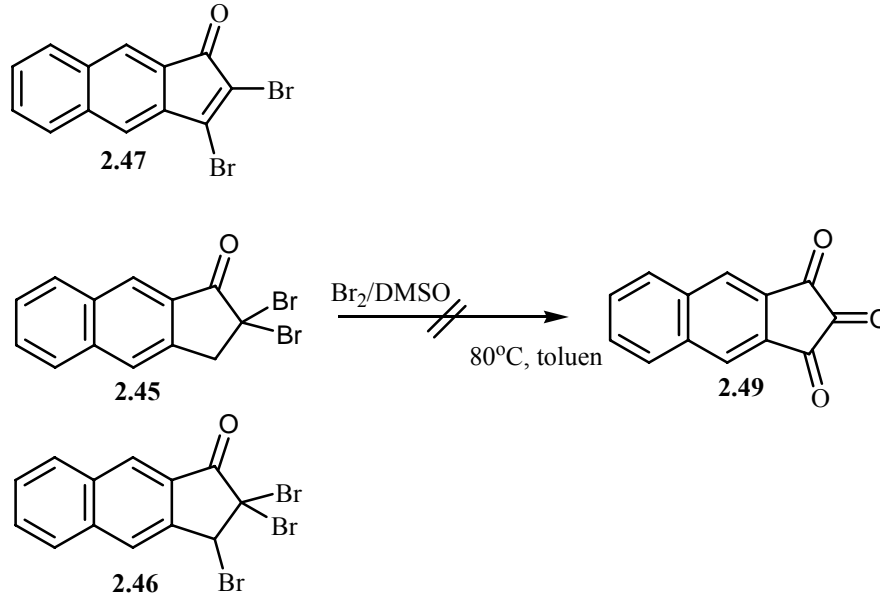
sıcaklığında etkili karıştırma 1 hafta boyunca sürdürüldü. Bir hafta sonra yapılan TLC incelemelerinde birkaç farklı ürüne ait spotlar gözlemlendi. Çözücüsü uçurulan reaksiyonda koyu yağimsı bir ham ürün elde edildi (2,46 g). Uzun kolon kromatografisi ile yaklaşık 120 g silikajel kullanılarak (Silikajel 60, 200-400 mesh) (hekzan/etil asetat 10:1) süzüldü. Alınan 60 fraksiyondan ilk 9 fraksiyonda 2,2,4-Tribrombenz[f]indanon (4.1) bileşiğinin geldiği tespit edildi. Çözücüsü uçurulan bu kısım için izole verim % 38 olarak tespit edildi (0,87 g). 16-29 arasındaki fraksiyonlarda 2,2,5-Tribrombenz[f]indanon (4.4) bileşiğinin tek olarak elde edildiği görüldü. Çözücülerini uçurulan bu kısım için izole verim %46 (1,05 g) olarak hesaplandı. Kolon işlemine devam edildiğinde 32-38 fraksiyonlarında α,α' -Dibrombenz[f]indanon (2.45) bileşiğinin yaklaşık izole olarak %1-2 oranında elde edildiği görüldü. 46-50 fraksiyonlarında ise 2,5-Dibrombenz[f]indanon (4.3) bileşiğinin varlığı tespit edildi. Çözücüsü uçurularak tartılan bu kısım için ise izole verim %5 (0,09g) olarak saptanmıştır. Organik çözücüler vakumda uzaklaştırıldıktan sonra her bir madde için elde edilen yağimsı maddeler hekzan-metilen klorür çözücü karışımında kristallendirilmek istendi ancak yağimsı maddeler kristallenmedi.

Bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde spektrumların beklenen yapılarla uyum içinde olduğu görülmüştür. 4.4 bileşiğinin spektrumunun 2.45 bileşiğinin spektrumuna benzer şekilde 4.4 ppm civarında 2 hidrojene denk gelen bir singlet görülmektedir. Aynı zamanda orta benzen halkasındaki hidrojenlere ait singletlerin 8.2 ve 8.4 civarında görüldüğü belirlenmiştir. 4.3 bileşiğinin spektrumunun 2.44 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile benzerlik gösterdiği görülmüştür.

4.6. DMSO ile oksidasyon çalışmaları

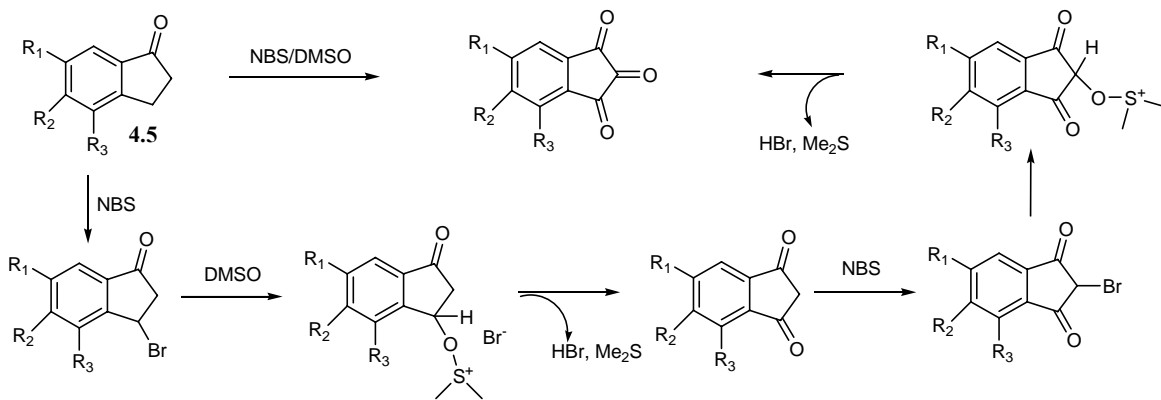
İkinci bölümde literatür özetlerinde belirtildiği gibi indenon ve indanon türü bileşiklerin bromlu türevleri DMSO ile oksitlenerek ilgili triketonlara gittiği görülmüştür. Bu çalışmada benz[f]indenon ve benz[f]indanonun bromlu türevlerini benzer metotlarla DMSO ile yükseltgenme reaksiyonları yapıldı (Şekil 4.25). Çok sayıda ve farklı şartlarda deneme yapılmasına rağmen, çalışmamızda sentezlenmesi

önerilen başlıca bileşiklerden biri olan triketon 2.49 bileşiği bu yöntemlerle elde edilememiştir.



Şekil 4.26. DMSO ile oksidasyon çalışmaları

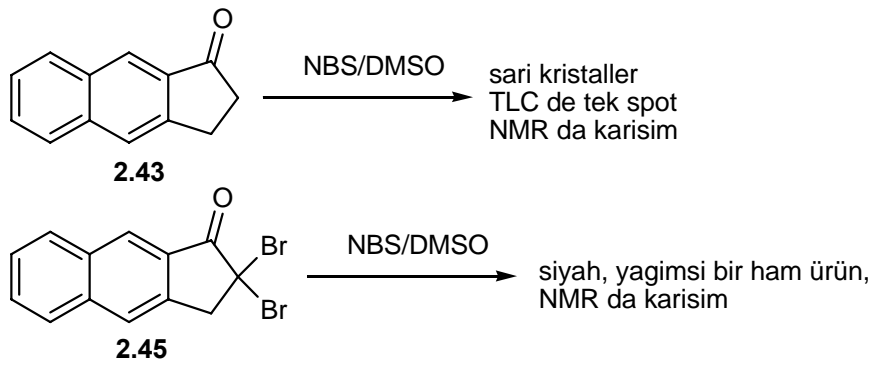
Son zamanlarda 1-indanon (4.5) türü bileşiklerin DMSO içerisinde NBS ile reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve karşılık gelen triketonlar one-spot olarak sentezlendiği rapor edilmiştir (Tatsugi ve Izawa, 1998). Söz konusu çalışmada triketonların sentezi için de bir mekanizma önerilmiştir (Şekil 4.27).



Şekil 4.27. Tatsugi ve Izawa'nın triketon sentezi için önerdiği metot

Söz konusu literatürde rapor edilen deneysel prosedür, benz[f]indanon (2.43) ve dibromindanon (2.45) e uygulanmıştır. Benz[f]indanonda (2.43) sarı bir reaksiyon çözeltisinden sonra TLC de tek spot görülen sarı kristaller elde edilirken

dibromindanonda 2.45 ise siyahımsı çok kirli bir karışım elde edilmiştir (Şekil 4.27.). Bu reaksiyon sonuçlarında da beklenen ninhidrin bileşiğinin oluşmaması da oldukça ilginç bulunmuştur.



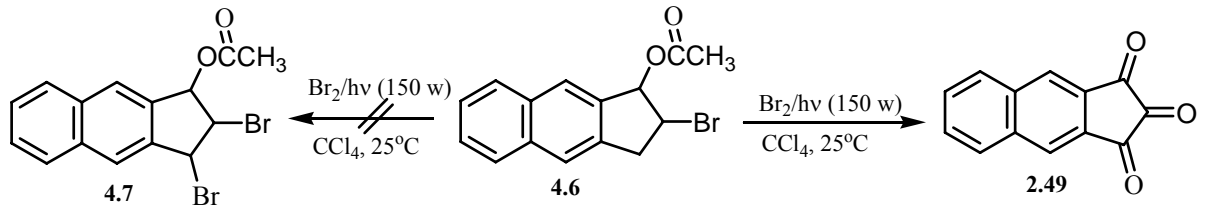
Şekil 4.28. Benz[f]indanon (2.43) ve dibromindanon (2.45) için DMSO uygulamaları

Çalışmalarımız devam ederken üniversitemize ziyarette bulunan Prof. Dr. Jean-François BILLMAN'a triketon 2.49 sentezi için karşılaşılan zorluklar anlatıldı. Biellmann tarafından düşük sıcaklıkta sulu ve susuz ortamda benzer reaksiyonların yapılması önerildi ve onun önerdiği şekilde reaksiyonlar yapıldı fakat hedeflenen triketon bileşiğinin sentezine ulaşamadı. DMSO ile yapılan tüm oksidasyon çalışmalarında elde edilen ham ürünlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelemesinde benzer sonuçların olduğu görüldü. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda yapısı aydınlatılamayacak ilginç bir bileşiğin olduğu belirlendi (Şekil 4.29). Bu bileşiğin yapı aydınlatma çalışmalarına devam edilmektedir.

4.7. Trikarbonilin 2.49 beklenmedik bir yolla sentezi

Çalışmalarımız sırasında sentezlenen 2-bromasetoksi (4.6) bileşiği bromlanarak 2,3-dibromasetoksi (4.7) bileşiğinin sentezi hedeflenmiştir. Bromlama reaksiyonunun ayırma ve saflaştırma işleminin sonucunda yapılan NMR incelemelerinde beklenen

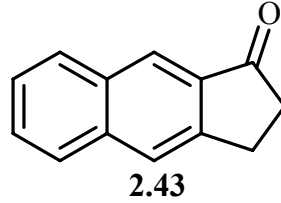
dibrom bileşiği değil de trikarbonil 2.49 bileşiğinin oluğuğu belirlenmiştir (şekil 4.30).



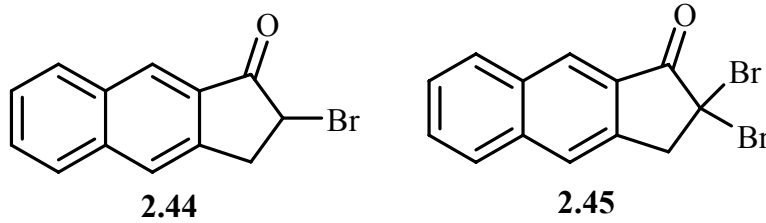
şekil 4.30 2-bromasetoksi (4.6) bileşiğinin bromlanarak tesadüfen triketon bileşiğinin sentezi

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

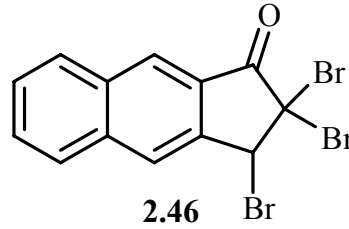
Çalışmamızda kullanılan başlangıç maddesi benz[f]indanon (2.43) literatüre uygun bir şekilde sentezlenmiştir. Literatürde saflaştırma sadece kristallendirme ile yapıldığı önerilirken, çalışmamızda daha saf elde etmek için elde edilen ham ürün önce kolon kromatografisine tabi tutuldu sonra kristallendirildi.



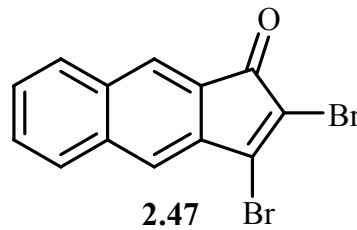
Benz[f]indanon (2.43) düşük sıcaklıkta (-25°C) metilen klorür içerisinde 1.2 ekivalent moleküler bromla reaksiyona maruz bırakıldı ve α -monobrom 2.44 bileşiği oldukça yüksek verimle izole edildi. Benz[f]indanonun (2.43) oda sıcaklığında 2.1 ekivalent moleküler bromla etkileştirildi ve dibrom 2.45 bileşiği kantitatif verimle tek ürün olarak sentezlendi.



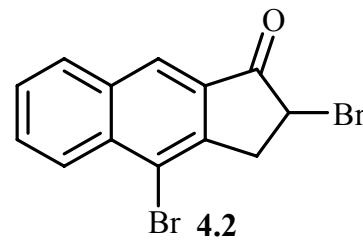
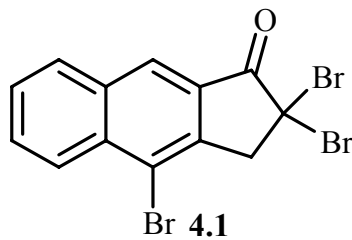
Dibrom 2.45 bileşiği NBS ile karbon tetraklorürün reflüks sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Tribrom 2.46 bileşiğinin oluştuğu NMR incelemelerinde belirlendi. Ortamda tükenmeden kalan dibrom 2.45 bileşiğinin de olduğu tespit edildi. Bu reaksiyon sonunda tribrom 2.46 bileşiği, %70 dönüşüm sonucunda %100 verimle sentezlenmesi başarıldı.



Çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri de 2,3-dibrombenz[f]indenon (2.47) bileşiğinin sentezidir. Bileşik üç farklı yolla oldukça yüksek verimle sentezlenmiştir. Birinci sentez yönteminde, benz[f]indanon (2.43) oda sıcaklığında aşırı moleküler bromla 150 W şiddetinde bir ışıkla etkileştirildi ve kantitatif verimle 2.47 bileşiği elde edildi. İkinci olarak dibrom 2.45 NBS ile ışıklandırıldı ve benzer sonuç elde edildi. Son olarak da tribrom 2.46 az miktarda brom içerisinde oda sıcaklığında düşük ışık şiddetinde ışıklandırıldı ve dibrom 2.47 tek ürün olarak sentezlendi.

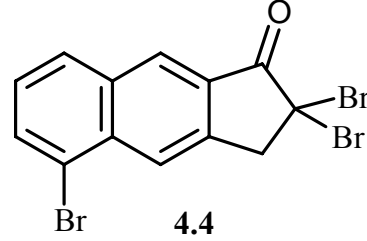
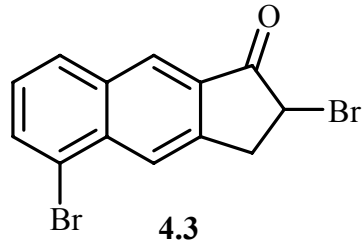


Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda brom beşli halkaya katılmıştır. Bileşik 2.43 ün ortadaki ve uçtaki benzen halkalarına da katılma reaksiyonları gerçekleştirildi. Dibrom 2.45 in PEG-400 içerisinde NBS ile elektrofilik brominasyonunda bromun ortadaki benzen halkasındaki karbonlardan bir tanesine katılarak tribrom 4.1 oldukça yüksek verimle sentezlenmiştir. Benzer çalışma monobrom 2.44 için yapıldı ve dibrom 4.2 kantitatif verimle elde edildi.

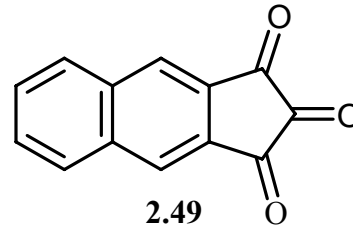
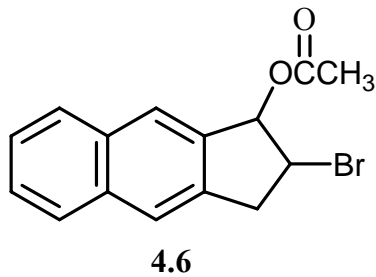


Benz[f]indanonun (2.43) brominasyon reaksiyonları bölümünde son olarak oda sıcaklığında polar çözücü içerisinde aşırı brominasyon reaksiyonu incelendi. Dikkatli

ve tekrarlı kolon kromatografisi sonucunda dibrom 2.45 ile tribrom 4.1 in yanında uçtaki benzen halkasına katıldığı düşünülen dibrom 4.3 ve tribrom 4.4 izole edildi.



Benz[f]ninhidrinin (2.49) sentezinin gerçekleştirilmesi amacıyla benz[f]indanonun bromlu bileşiklerinin DMSO ile yükseltgenme reaksiyonları yapıldı. Çok sayıda reaksiyon denenmesine rağmen söz konusu bileşiği elde edilmesi mümkün olmadı. Ancak çalışmalarımız sırasında elde edilen monobromasetoksi 4.6 bileşiğin radikalik şartlarda brominasyonu sonucu benz[f]ninhidrinin susuz tautomeri olan trikarbonil 2.49 izole edildi.



BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Karbonil bileşiklerin bromlu türevleri oldukça önemli sentetik ara ürünlerdir. Bu çalışmada, benz[f]indanon (2.43) farklı şartlarda brominasyon reaksiyonları incelendi. Bromlu türevlerin tamamı selektif olarak yüksek verimle sentezlendi. Benz[f]indanonun (2.43) bromlama reaksiyonları yapılırken birçok güçlüklerle karşılandı. Özellikle reaksiyon sonunda oluşan ham ürünün ayırma ve saflaştırma işlemleri oldukça yorucu ve sıkıcıydı. Bunun yanında uygun reaksiyon şartları belirleyerek her bir türevin sentezi tek ürün şeklinde gerçekleştirildi. En ideal şartların düşük sıcaklıkta fotobrominasyon ve düşük sıcaklıkta PEG-400 içerisinde iyonik reaksiyon olduğu belirlendi. Literatürde indanon türü bileşiklerin bromlu türevlerinin DMSO ile oksidasyonu sonucu ilgili trikarbonil bileşiklerin elde edildiği rapor edilmesine rağmen, benz[f]indanonun bromlu türevleri benzer sonuçların vermediği anlaşıldı. Bunun nedeninin 2.43 nolu bileşiğin oldukça kararsız bir yapıya sahip olabileceği düşünüldü. Adli tıpta son derece önemli olan ve hala uygun sentez yöntemi bulunamadığından oldukça pahalı olan benz[f]ninhidrin için uygun sentez yolları araştırılmalıdır. Oksidasyonunun tamamen nötr ortamda gerçekleştirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Buna göre uygun yükseltgenme reaktifinin bulunması için yoğun çalışmalar yapılmalıdır. Bundan sonraki çalışmalarımızda benz[f]ninhidrinin sentezi için uygun oksidasyon reaktifi bulmaya çalışılacaktır. Benz[f]indanonun bileşikleri birçok alanda büyük önemi olduğundan dolayı yeni türevlerin sentezine gidilmelidir. Bunun için bromlu türevleri anahtar bileşik olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

ALDRICH, 2004. Aldrich kataloğunda benzo[*f*]ninhidrinin 25 mg 18,20 £ 100 mg 1 45,6£ olarak satışa sunulmaktadır. Ancak, 2004 yılından sonraki kataloglarda ürün yer almamaktadır.

ALLEN, C. F. H.; VAN ALLEN, Organic Syntheses, *J. Org. Syn. Coll.* 1955, 3, 783

ALMOG, J.; HIRSHFELD, A; KLUG J.T. J., Reagents for the Chemical Development of Latent Fingerprints: Synthesis and Properties of Some Ninhydrin Analogues, *Forensic Sci.* 1982, 27, 912.

ANSTEAD, G.M., ENSIGN, J.L., PETERSON, C.S., KATZENELLENBOGEN, J.A., 2-Arylindenes and 2-arylindenones. Synthesis of probes to study the binding orientation of unsymmetrical nonsteroid ligands to the estrogen receptor, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1485.

BECKER, H.; RUSSELL, G.A., Preparation and Pummerer Rearrangement of β -Ketosulfoxides, *J. Org. Chem.* 1963, 28, 1896.

BUCKLE, D.; MORGAN, N.J.; ROSS, J.W.; SMITH, H.; SPICER, B., Antiallergic activity of 2-nitroindan-1, 3-diones, *A. J. Med. Chem.* 1973, 16, 1334.

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.

CHRISOPHERSEN, C., *Acta Chem. Scand.* 1985, 517, 39 B.

CARPINO, L.A.; LIN Y., Benz [*f*] indene, *J. Org. Chem.* 1990a, 55, 247.

CARPINO, L.A.; COHEN, B. J.; LIN Y. STEPHENS, K. E.; TRIOL, S. S., The 2-chloro-3-indenylmethyloxycarbonyl and benz [*f*] inden-3-ylmethyloxycarbonyl base-sensitive amino-protecting groups, *J. Org. Chem.* 1990b, 55, 251-259

DANISHEFSKY, S.; KITAHARA, T.; YAN, C.F.; MORRIS, J., Diels-Alder reactions of trans-1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1, 3-butadiene, *J. Am.Soc.* 1979, 101, 6996.

FRITSCHKE, J., Thiazolon-(2-)-bis (1-chloroethyl)-hydrazone und 2-Amino-4-(1-chloroethyl)-dihydro-1, 3, 4- thiadiazine, *Prak. Chem.* 1967, 101, 333-343.

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

GRIGG, R.; MALNE, J. F.; MONGKOLAUSSAVARATANA, T.; THIANPANTAGUL, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, 421. GONZALES, J. M., BARDEN, C. J., BROWN, S. T., SCHLEYER, P. V. R., SCHAEFER, H. F., LI, Q-S. "Cyclopentadiene Annulated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Investigations of Electron Affinities", *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 1064-1071, 2003.

GONZALES, J. M., BARDEN, C. J., BROWN, S. T., SCHLEYER, P. V. R., SCHAEFER, H. F., LI, Q-S. "Cyclopentadiene Annulated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Investigations of Electron Affinities", *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 1064-1071, 2003.

HANSEN, D. B.; JOULLIE, M. M. The development of novel ninhydrin analogues, *Chem. Soc. Rev.*, 2005, **34**, 408-417.

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

JONES, D. W.; WIFE, R. L., O-quinonoid compounds. Part V. Derivatives of 2, 3-naphthoquinone dimethide, *J. Chem. Soc. Perkin I.* 1972, 2772.

JOULLIE, M. M.; HEFFNER, R. J., A Synthesis of Two Novel Benzo[f]ninhydrin Analogs: 6-Methoxybenzo[f]ninhydrin and Thieno[f]ninhydrin, *Synth. Commun* 1991, **21**, 1055.

JOULLIE, M. M.; HEFFNER, A new synthesis of benzo [f] ninhydrin, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 6539

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.

KIM, D. H., LEE, J. A., SON, S. U., CHUNG, Y. K., CHOI, C. H. "Synthesis and photoluminescence study of benz[f]indene derivatives", *Tetrahedron Letters* **46**, 4627-4631, 2005.

KITANI, Y., MORITO, A., KUMAMOTO, T.; ISHIKAWA, T. "Synthetic Studies on Kinamycin Antibiotics: Synthesis of a Trioxxygenated Benz[f]indenone and its Diels-Alder Reaction to a Kinamycin Skeleton", *Helv. Chim. Acta*, **85**, 1186-1195, 2002,

LASKAR, S.; BASAK, B., Detection of amino acids on thin layer plates *J. Chromatogr.* 1988, **436**, 431.

LAROCK, R. C.; DOTY, M. J., Synthesis of indenones via palladium-catalyzed annulation of internal alkynes, *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 4579-4583.

LENNARD, C.J.; MARGOT, P.A.; STOILOVIC, M WARRENER, R.N., Synthesis and evaluation of ninhydrin analogues as reagents for the development of latent fingerprints, *Forensic Sci.* 1988, 3-23.

LENNARD, C.J.; MARGOT, P.A.; STOILOVIC, M WARRENER, R.N., Synthesis of Ninhydrin Analogues and Their Application to Fingerprint Development: Preliminary Results, *Forensic Sci.* 1986, 26, 323.

McQUILLIN, F.; ROBINSON, R., Experiments on the synthesis of substances related to the sterols. Part XXXIX. (A) Some derivatives of hydrindene. (B) Reduction of 1- δ -ketobutyl-2-naphthol, *J.Chem. Soc.* 1941, 586.

MEIER, R.; LOTTER, H., Über benz-und naphthoindantrione, *Chem. Berichte* 1957, 90, 222.

MENZEL, E.R.; ALMOG, J., Latent Fingerprint Development by Frequency-Doubled Neodymium: Itrium Aluminum Garnet (Nd:YAG) Laser: Benzo(f)ninhydrin, *J. Forensic Sci.* 1985, 30, 371.

MORRIS, L.; BECKER, C.; FRONCZEK, F.; DALY, W.; McLAUGHLIN, M., Synthesis of Extended Linear Aromatics Using Tandem Diels-Alder Aromatization Reactions, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6484-6486.

ODEN, S.; von HOFSTEN, Detection of fingerprints by the ninhydrin reaction, *B. Nature*, 1954, 173, 449.

REGITZ, M.; ADOLPH, H., Selective Oxidation of Phosphorus Ylides by Dimethyldioxirane. Application to the Formation of Vicinal Trikarbonyls, *Chem. Ber.* 1968, 101, 3604.

RUHEMANN, S., Cyclic di- and tri-ketones, *Trans. Chem. Soc.* 1910, 97, 1438.

RUHEMANN, S., Triketohydrindene Hydrate, *Trans. Chem. Soc.* 1910, 97, 2025.

RUSSELL, G.A.; SABOURIN, E.T., HAMPRECHT, Beta-Keto sulfoxides. V. Condensation of dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone with dibasic esters G. *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2339-2345.

SPALECK, W.; KUEBER, F.; WINTER, A.; ROHRMAN, J.; BACHMANN, B.; ANTBERG, M.; DOLLE, V.; PAULUS, E.F. *Organometallics*, 1994, 13, 954.
Tatsugi J., Izawa I., *Synthetic Communications*, 28(5), 859-864 (1998)

TEETERS, W. O.; SHRINER, R. L., A New Preparation of Ninhydrin, *J. Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 3026.

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

WANAG, G.; LODE, β -Oxim des Indandions-(1.3) oder 2-Nitroso-indandion-(1.3), A. Ber. 1938, 71, 1267.

ÖZGEÇMİŞ

Cihansel Sancak Ünlü, 24 Nisan 1982 tarihinde, İstanbul’ da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul’da tamamladı. 1996 yılında Haydarpaşa Lisesi, Fen Bölümünden mezun oldu. 2000 yılında başladığı YTÜ Kimya bölümünü 2005 yılında bitirdi. 2005 yılında YTÜ, Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2006 yılında Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü’ne geçiş yapan Cihansel SANCAK ÜNLÜ evlidir.