

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

**BROM TÜREVLİ İNDANONLARIN
BROMİNASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özlem BAŞGÜL YAVUZ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet TUTAR

Temmuz 2007

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BROM TÜREVLİ İNDANONLARIN BROMİNASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özlem BAŞGÜL YAVUZ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

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

Doç.Dr. Ahmet TUTAR
Jüri Başkanı

Y.Doç.Dr. Mahfuz ALTINTAŞ
Üye

Y.Doç.Dr. Hüseyin KARACA
Üye

TEŞEKKÜR

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

Çalışma süresince gösterdikleri büyük yardımları için Sayın Yrd. Doç. Dr. Kudret YILDIRIM'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Abdil ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana destek olan Canan IŞIK ve Cihansel ÜNLÜ SANCAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Bengü ÖZYÜREK ŞAHİN, P.Ütgm Fevzi ÖZTÜRK ve P.Ütgm Hasan GÖKDUMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

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

Temmuz 2007

Özlem BAŞGÜL YAVUZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İndanon.....	2
2.2. Benzen Sübstitüentli Brom-1-İndanonlar.....	3
2.3. Bromlu İndanon Türevlerinin Kullanım Alanları.....	3
2.3.1. İndanonlardan ninhidrin sentezi.....	4
2.3.2. Bromoindanonlardan benzofluorenon sentezi.....	4
2.3.3. Bromoindanonlardan truksenonların sentezi.....	5
2.4. Brominasyon Reaktifleri ve Brominasyon Mekanizmaları.....	6
2.4.1. Moleküler brom.....	6
2.4.2. NBS (N-bromsüksinimit).....	8
2.5. İndanonlardan Ninhidrin Sentezi.....	10
2.6. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı.....	12

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOT.....	16
3.1. Materyal.....	16
3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar.....	16
3.1.2. Saflaştırma.....	16
3.1.3. Kromatografik yöntemler.....	18
3.1.4. Spektroskopik yöntemler.....	18
3.1.5. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği.....	18
3.1.6. UV lambası ve kabini.....	20
3.1.7. Rotari evaporator.....	20
3.1.8. Hassas terazi.....	20
3.2. Metot.....	20
3.2.1. Brominasyon reaksiyonları.....	20

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR.....	22
4.1 4-Brom-1-İndanon (4-Bİ) (2.2) Brominasyon Reaksiyonları.....	22
4.1.1 4-Brom-1-indanonun moleküler brom ile iyonik brominasyonu.....	22
4.1.2 4-Bromindanonun (2.2) moleküler brom ile radikalik brominasyonu..	26
4.1.3 4-Bromindanonun (2.2) NBS ile radikalik brominasyonu.....	28
4.2 5-Brom-1-İndanon (5-Bİ) (2.3) Brominasyon Reaksiyonları.....	31
4.2.1 5-Brom-1-indanonun (2.3) moleküler brom ile iyonik brominasyonu..	31
4.2.2 5-Bromindanonun (2.3) moleküler brom ile radikalik brominasyonu..	34
4.2.3 5-Bromindanonun (2.3) NBS ile radikalik brominasyonu.....	36
4.3 6-Brom-1-indanon (6-Bİ) (2.4) Brominasyon Reaksiyonları.....	40
4.3.1 6-Brom-1-indanonun moleküler brom ile iyonik brominasyonu.....	40
4.3.2 6-Bromindanonun (2.4) moleküler brom ile radikalik brominasyonu..	43

BÖLÜM 5.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AIBN	: Azoizobütironitril.
¹³ C-NMR	: Karbon 13-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
D	: Dublet
Dd	: Dubletin dubleti
DMSO	: Dimetil süfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Ek	: Ekvivalent
G	: Gram
IR	: Infrared
¹ H-NMR	: Proton-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
M	: mol
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
Mmol	: Milimol
NBS	: N-bromsüksinimit
Ph	: Fenil
PHP	: Piridinyum hidrobromür perbromür
Ppm	: Milyonda bir (kimyasal kayma birimi)
Rf	: İnce tabakada lekenin hareket ettiği uzaklık
S	: Singlet
δ	: Delta
TAK-375	: Melatonin receptor agonist
TBHP	: t-butilhidroperoksit
TEA	: Trietilamin
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV	: Ultraviyole

4-BI : 4-Brom-1-indanon
5-BI : 5-Brom-1-indanon
6-BI : 6-Brom-1-indanon

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1	1-indanonun yapısı.....	2
Şekil 2.2.	Benzen süstitüentli brom-1-indanonlar.....	3
Şekil 2.3.	İndanonlardan ninhidrin sentez reaksiyonları.....	4
Şekil 2.4.	Bromoindenonlardan benzo[c]fluorenon sentezi.....	5
Şekil 2.5.	Truksenon sentezi.....	6
Şekil 2.6.	Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma	7
Şekil 2.7.	Olefinlerin elektrofilik brominasyonu.....	8
Şekil 2.8.	NBS ile radikalik bromlama reaksiyon mekanizması.....	8
Şekil 2.9.	NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması	9
Şekil 2.10.	İndanonun iyonik ve radikalik katılması.....	9
Şekil 2.11.	Asaroneunun yapısı.....	10
Şekil 2.12.	Crixivanın yapısı.....	11
Şekil 2.13.	Antihipertansivin yapısı.....	11
Şekil 2.14.	Thrombin inhibitörü ve TAK-375'in yapısı.....	11
Şekil 2.15.	Ariseptinin sentezi.....	12
Şekil 2.16.	İndanonların sentezi.....	12
Şekil 2.17	4-bromindanon, 5-bromindanon ve 6-bromindanonun yapısı.....	14
Şekil 2.18.	Sentezlenmesi hedeflenen bileşikler.....	15
Şekil 3.1.	Fotobrominasyon düzeneği	19
Şekil 4.1.	Tribromindanonun 4.1 sentezi.....	22
Şekil 4.2.	4-Bromindanon ve 2,2,4-tribromindanonun (4.1) ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	23
Şekil 4.3.	Tribromindanonun 4.1 ¹³ C-NMR spektrumu.....	24
Şekil 4.4.	İyonik şartlarda brominasyon.....	25
Şekil 4.5.	2,2,4 Tribromindanon (4.1) IR spektrumu (KBr/cm ⁻¹).....	26
Şekil 4.6.	2,4-Dibromun moleküler brom ile sentezi.....	27

Şekil 4.7.	2,4-Dibromindenonun 4.2 sentezi.....	28
Şekil 4.8.	3,4-Dibromindenon ve 2,3,4-tribromindenonun yapısı.....	29
Şekil 4.9.	2,4-Dibromindenon (4.2) ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	30
Şekil 4.10.	2,4 Dibromindenon (4.2) IR spektrumu (KBr/cm ⁻¹).....	31
Şekil 4.11.	2,2,5-Tribromindanonun (4.6) sentezi.....	31
Şekil 4.12.	2,2,5-Tribromindanonun (4.6) ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	32
Şekil 4.13.	2,2,5-Tribromindanon (4.6) ¹³ C-NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.14.	2,2,5-Tribromindanon (4.6) IR spektrumu (KBr/cm ⁻¹).....	34
Şekil 4.15.	2,3,5-Tribromindenonun sentezi.....	35
Şekil 4.16.	2,3,5-Tribromindanonun (4.7) sentezi.....	36
Şekil 4.17.	3-Brom-5-metoksiindenonun sentezi.....	37
Şekil 4.18.	2,3,5-Tribromindenonun (4.7) ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	38
Şekil 4.19.	2,3,5-Tribromindenonun (4.7) ¹³ C-NMR spektrumu.....	39
Şekil 4.20.	2,3,5-Tribromindenonun (4.7) IR spektrumu (KBr/cm ⁻¹).....	40
Şekil 4.21.	Tribromindanonun 4.14 sentezi.....	40
Şekil 4.22.	2,2,6-Tribromindanonun (4.14) ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	41
Şekil 4.23.	2,2,6-Tribromindanonun (4.14) ¹³ C-NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.24.	2,2,6-Tribromindanonun (4.14) IR spektrumu (KBr/cm ⁻¹).....	43
Şekil 4.25.	2,3,6-Tribromindenonun (4.14) ¹ H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl ₃).....	44
Şekil 4.26.	2,3,6-Tribromindenonun sentezi.....	45
Şekil 4.27.	2,3,6-Tribromindenonun (4.15) ¹³ C-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.28.	2,3,6-Tribromindenonun (4.15) IR spektrumu (KBr/cm ⁻¹).....	46
Şekil 5.1.	2,2,4-Tribromindanon ve 2,4-dibromoindenonun yapısı.....	48
Şekil 5.2.	2,2,5-tribromindanon ve 2,3,5-tribromoindenonun yapısı.....	48
Şekil 5.3.	2,2,6-tribromindanon ve 2,3,6-tribromoindenonun yapısı.....	49

ÖZET

Anahtar kelimeler: fotobrominasyon, bromindanonlar, bromindenonlar

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

Bu çalışmada, 4-bromindanon (2.2), 5-bromindanon (2.3) ve 6-bromindanon (2.4) bileşikleri moleküler brom ve N-bromsüksinimit ile düşük sıcaklık ve yüksek sıcaklık brominasyonu araştırıldı. Bromsüstitüe indanonlar türevleri için spesifik ve selektif sentez yolları geliştirildi. İlk önce 4-bromindanonun (2.2) elektrofilik brominasyonunu çalıştık. Tribromindanon (4.1) tek ürün şeklinde yüksek verimle sentezlendi. 4-Bİ'nin (2.2) hem NBS hem de brom ile fotolitik brominasyonu sonucu 2,4-dibromoindenon elde edildi. İkinci olarak 5-bromindanonun (2.3) metilen klorür içerisinde düşük sıcaklık brominasyonu yapıldı ve flaş kolon kromatografisinden sonra 2,2,5-tribromoindenon (4.6) tek ürün olarak %90 verimle izole edildi. Bileşik 2.3'ün NBS ve brom ile radikalik brominasyonu ve ardından trietilamin ile eliminasyonu sonucu 2,3,5-tribromindanon (4.7) %58 verimle sentezlendi. Daha sonra, 6-bromindanonun (2.4) brom ve NBS kullanarak hem iyonik hem de radikalik şartlarda reaksiyonları çalışıldı ve sırasıyla 2,2,6-tribromindanon (4.14) ile 2,3,6-tribromindenon (4.15) tek ürün olarak elde edildi.

BROMINATION OF BROMOSUBSTITUTED INDANONES

SUMMARY

Key Words: photobromination, bromoindanones, bromoindenones

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

In this study, the low and high temperature bromination reactions of 4-bromoindanone (2.2), 5-bromoindanone (2.3) ve 6-bromoindanone (2.4) molecules were investigated with molecular bromine and N-bromosuccinimide. Spesific and selective routes were developed for derivatives of bromosubstituted indanones. First, we studied the electrophilic bromination of 4-bromoindanone (2.2). The 2,2,4-tribromoindanone (4.1) was obtained as the sole product in high yield. Photolytic bromination of 4-Bİ (2.2) both bromine and NBS gave 2,4-dibromoindenone (4.2) as the sole product. Second, we investigated the low temperature bromination of 5-bromoindanone (2.3) in methylene chloride and we isolated 2,2,5-tribromoindanone (4.6) in a yield of 90% yield as the sole product after flash column chromatography. The radicalic bromination of bileşik 2.3 using excess amount of NBS and bromine followed by elimination with triethylamine gave 2,3,5-tribromindanon (4.7) in 58% yield. We also have studied both ionic and radicalic bromination of 6-bromoindanone (2.4) using NBS and bromine, and we obtained 2,2,6-tribromondanone (4.14) and 2,3,6-tribromoindenone (4.15) as sole product respectively.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

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

Ninhidrin ve türevleri parmak izi tespitinde yoğun ve etkili bir şekilde kullanıldığı için adli tıpta son derece önemli yeri vardır. Ninhidrin ve türevlerinin sentezi için indanonlar çıkış bileşiği olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Joullie, 1991).

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

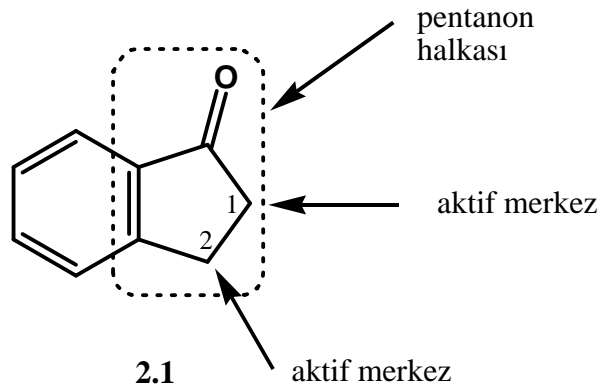
Organik bileşiklerin bromlu türevleri böcek öldürücülerde, plastiklerde, yangın söndürücülerde ve farmokolojik kimyasallarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

İndanonların bromlu türevleri materyal kimyasında yaygın olarak kullanılan truksenonların yapı taşıdır.

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

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

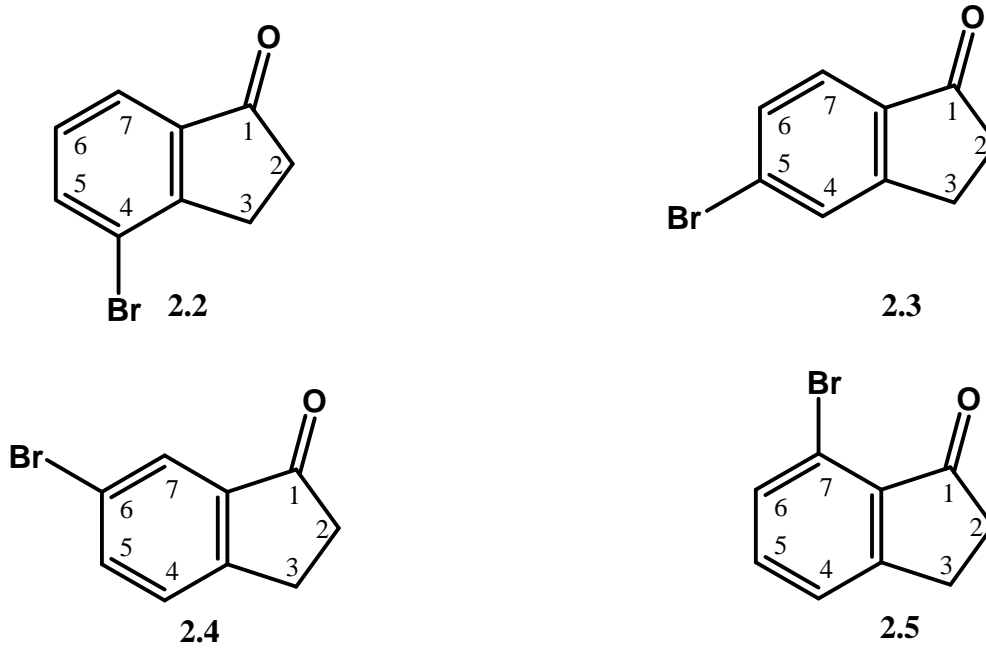
2.1. 1-İndanon



Şekil 2.1. 1-İndanonun yapısı

1-İndanon (2.1) yapısında kararsız siklopentanon ve benzen bulunduran bir bileşiktir. Aynı zamanda yapısında karbonil grubu içeren bileşiğin iki aktif merkezi vardır. Reaksiyon şartlarına göre (iyonik ve radikal) katılan grup bu merkezlere yönelir. İyonik şartlarda katılmalar bir nolu merkezde gerçekleşirken radikalik şartlarda iki nolu merkezde meydana gelir.

2.2. Benzen Süstitüentli Brom-1-İndanonlar



Şekil 2.2. Benzen süstitüentli brom-1-indanonlar

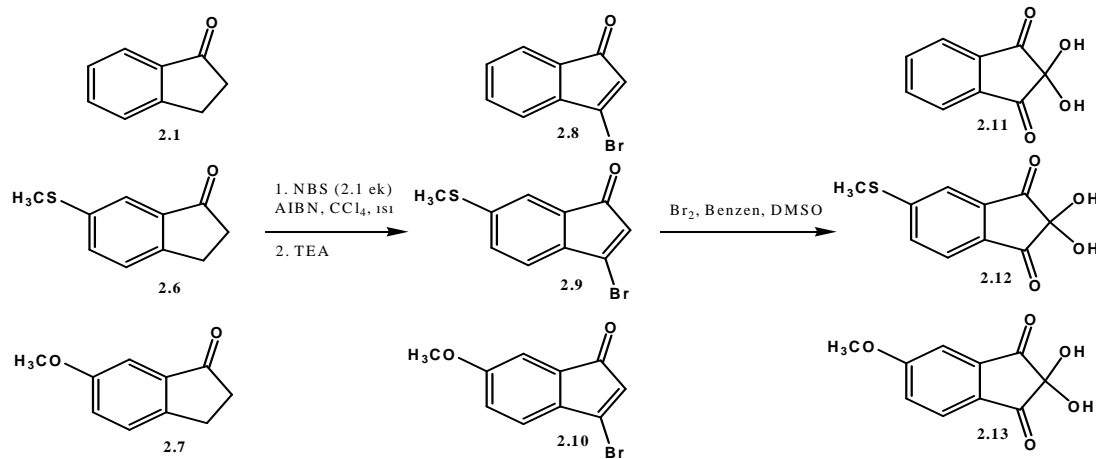
İndanonlarda numaralandırma karbonil karbonundan başlar. Buna göre benzen halkasında dört farklı karbon bulunur. Bu karbonlara mono brom dört farklı şekilde bağlanarak dört brom türevli bileşik oluşturur. Bunlar; 4-brom-1-indanon (2.2), 5-brom-1-indanon (2.3), 6-brom-1-indanon (2.4) ve 7-brom-1-indanon (2.5) dur. Bu çalışmada 2.2, 2.3 ve 2.4 nolu bileşiklerin çeşitli ortamlarda brominasyon reaksiyonları incelenecektir.

2.3. Bromlu İndanon Türevlerinin Kullanım Alanları

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

2.3.1. İndanonlardan ninhidrin sentezi

Ninhidrin, analog ve türevleri parmak izi tespitinde yaygın olarak kullanıldığı için Adli Tıp'ta önemli bileşiklerdir. Bu tür bileşiklerin sentezi için son 20 yıldır yoğun

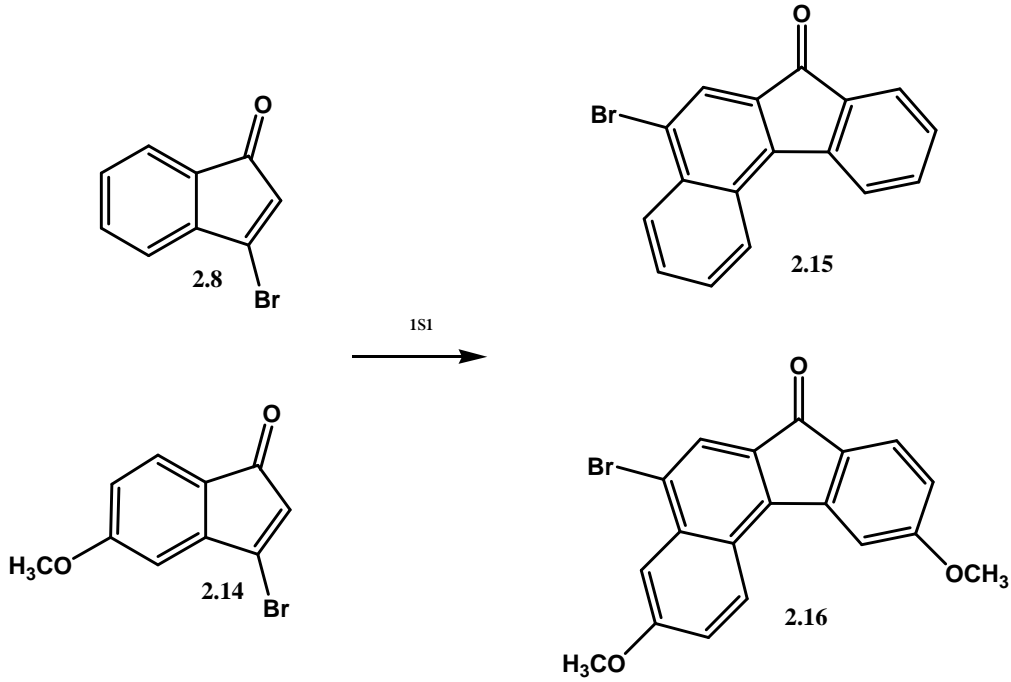


Şekil 2.3. İndanonlardan ninhidrin sentez reaksiyonları

çalışmalar yapılmaktadır (Hark, 2001). Ninhidrinlerin sentezinde çok sayıda metod önerilmesine rağmen en etkili ve kullanışlı yöntemler indanon ve türevlerinin bromlanarak yapılan sentezlerdir (Heffner, 1991). İlgili literatürde söz konusu grup 1-indanon (2.1), 6-(metiltiyo)-1-indanon (2.6) ve 6-metoksi-1-indanon (2.7) önce bromlanmış ve bromlu bileşikler DMSO ile oksitlenerek ninhidrin türevlerine gidilmiştir (Şekil 2.3).

2.3.2. Bromoindanonlardan benzofluorenon sentezi

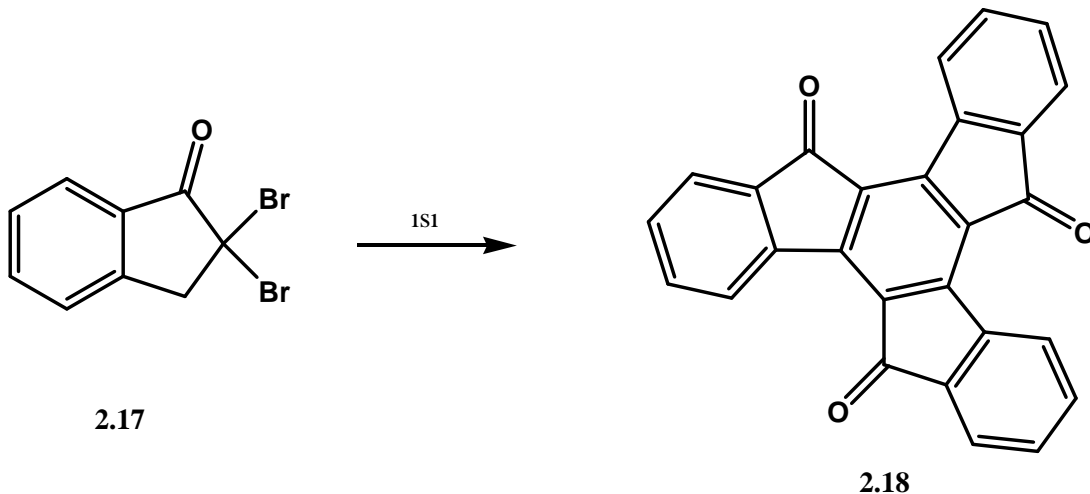
Benzofluorenonlar doğal ürünlerin yapısında bulunmasıyla birlikte antibiyotik, antibakteriyel ve antitümer özellik göstermesi nedeniyle de oldukça ilgi gören bileşiklerdir (Qabaja, 2000 ve Rodriguez, 2002). Literatürde benzofluorenonların birkaç laboratuvar sentezine rastlanılsa da bilinen en iyi yöntem grubumuzca geliştirilmiştir (Tutar, 2001 ve Tutar, 2007a). 3-Bromindenon (2.8) dan 5-brombenzo[c]fluorenenon 2.15 elde edilirken 2.14 nolu bileşikten dimetoksifluorenon 2.16 izole edilmiştir (Şekil 2.4).



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

2.3.3. Bromoindanonlardan truksenonların sentezi

Fonksiyonel materyallerin yapı taşı olan truksenonlar son zamanlarda oldukça yoğun bir ilgi görmektedir. Truksenonların laboratuvar sentezi genelde ketonların trimerleştirilmesiyle yapılmaktadır. 2,2-Dibromindanon (2.17) bir reaksiyon balonunda yağ banyosu altında 220 °C de yaklaşık bir saat ısıtıldığında trimerleşerek truksenona 2.18 e dönüşmüştür (Sunguinet, 2006), (Şekil 2.5).



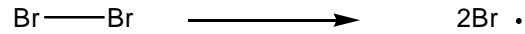
Şekil 2.5. Truksenon sentezi

2.4. Brominasyon Reaktifleri ve Brominasyon Mekanizmaları

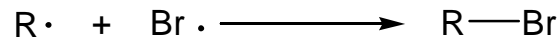
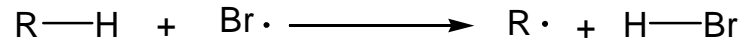
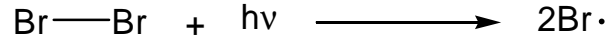
Literatürde birçok bromlama reaktifi [Br_2 , NBS (N-bromsüksinimit, HBr/TBHP (t-butilhidroperoksit), PHP (pidinyum hidrobromür perbromür), KBr/NaBO_3 v.s.] bulunmasına rağmen en çok kullanılan reaktifler moleküler brom ve NBS dir. Her iki reaktifle hem radikalik hem de elektrofilik bromlama reaksiyonları yapılabilmektedir. Işık, ısı, çözücü polaritesi ve derişimi, bromlama reaktifi gibi parametreler değiştirilerek reaksiyon yönü elektrofilik veya radikalik mekanizmaya kaydırılabilir. Düşük sıcaklık, karanlık ve polar çözücülerde reaksiyon elektrofilik mekanizma üzerinden yürürken, yüksek sıcaklık, ışık ve apolar çözücülerde radikalik katılmalar meydana gelmektedir.

2.4.1. Moleküler brom

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

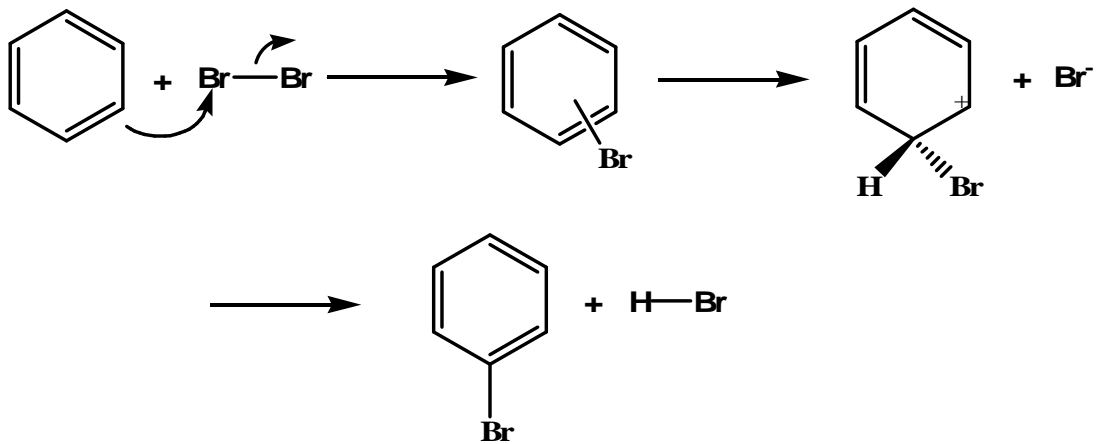


Işığın veya bir radikal başlatıcısının etkisiyle brom radikalinin oluşumu, bir alkanın varlığında bir alkil bromürün oluşumuyla sonuçlanan bir reaksiyon zinciri başlatır.



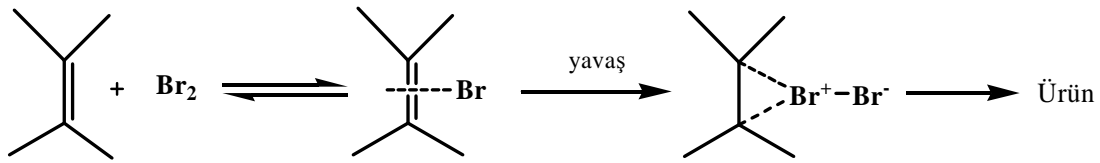
İyonik katılma iki şekilde gerçekleşir;

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



Şekil 2.6. Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma

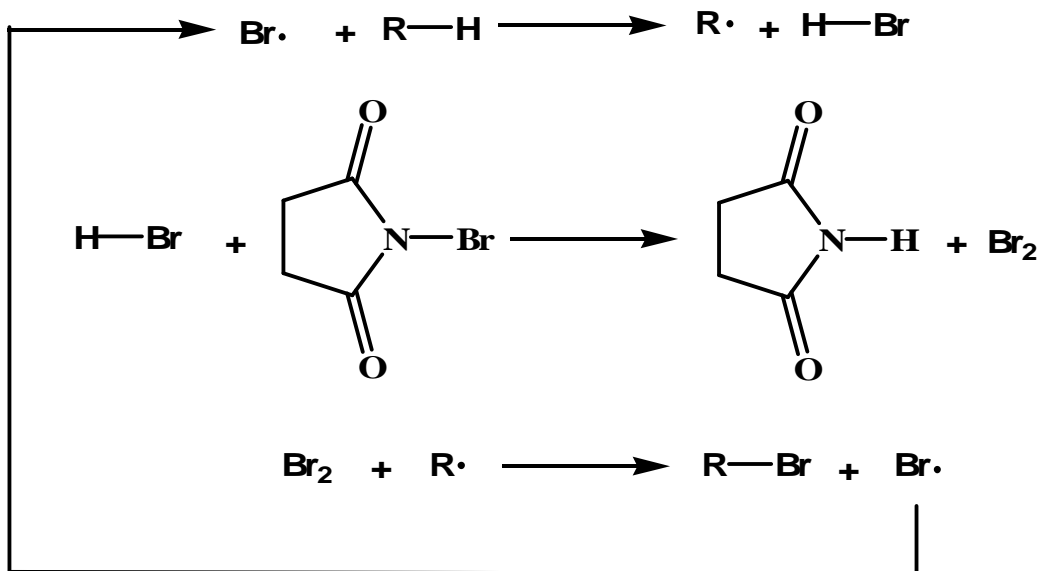
2.Olefinlerin elektrofilik brominasyonu: Bromun olefinlere elektrofilik katılmasının bromonyum iyonu ara ürünü (Şekil 2.7) üzerinden yürür.



Şekil 2.7. Olefinlerin elektrofilik brominasyonu

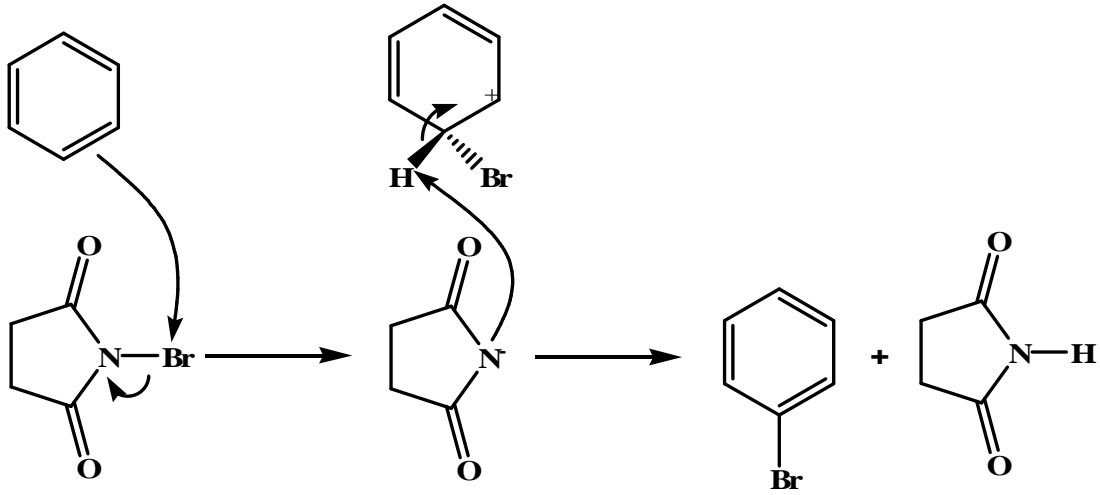
2.4.2. NBS (N-bromsüksinimit)

NBS katı olması sebebiyle kullanımı toksik bir sıvı olan bromun kullanımından daha kolaydır. NBS özellikle benzilik ve alilik brominasyon için yaygın bir kullanıma sahiptir. Bunun yanı sıra karbonil grubuna alfa pozisyonlarının bromlanması, aromatik halkaların brominasyonunda ve aynı zamanda alkanların bromlanmasında da kullanılabilir (Advanced Org. Chem.). Mekanik çalışmalar NBS brominasyonu için kullanılan şartlar altında aktif halojenleme reaktifinin moleküler brom olduğunu göstermiştir (Şekil 2.8). Moleküler brom NBS ile düşük derişimde tutulur ve eser miktarda HBr oluşur (Carey, 1990).



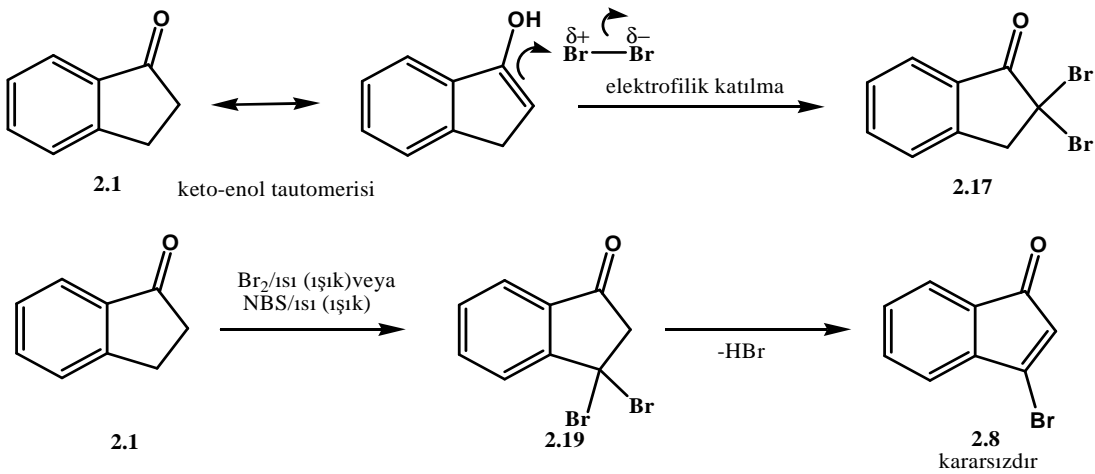
Şekil 2.8. NBS ile radikalik bromlama reaksiyon mekanizması

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



Şekil 2.9. NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması

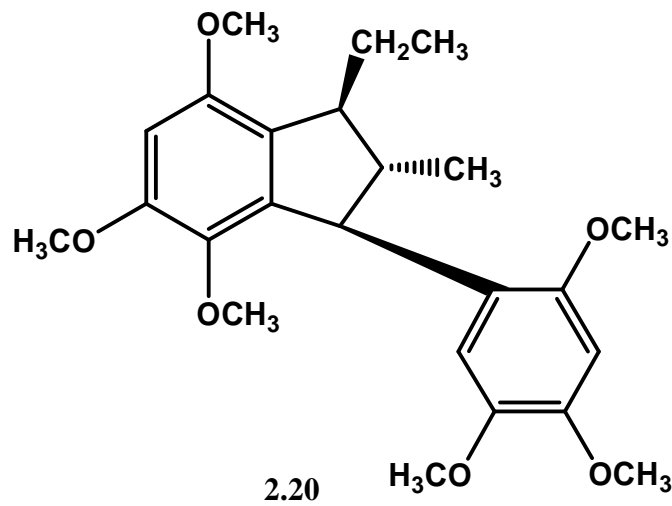
İndanon türü bileşiklere katılma radikalik veya iyonik mekanizmaya göre yürümektedir. İyonik şartlarda (polar çözücü, düşük sıcaklık, karanlık ve asit katalizörü gibi) katılma α -karbon üzerinden gerçekleşirken radikalik şartlarda (ısı, ışık, apolar çözücü, radikalik başlatıcı gibi) benzilik karbonda meydana gelir (Boger, 1994; Heffner, 1991) (Şekil 2.10). Elektrofilik katılma keto-enol dengesi üzerinden yürür ve brom enol forma katılır. İkinci brom da birincisine benzer bir şekilde katılma verir ve 2,2-dibromindanon (2.17) bileşiği oluşur. Bu tür bileşikler oldukça kararlı olup, hidroliz ve eliminasyon reaksiyonları vermezler. Radikalik şartlarda oluşan 3,3-dibromindanon (2.19) oldukça kararsızdır. Kolayca HBr eliminasyonuna uğrayarak oda sıcaklığında bile bozunabilen 3-bromindenon (2.8) a dönüşür (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. İndanonun iyonik ve radikalik katılması

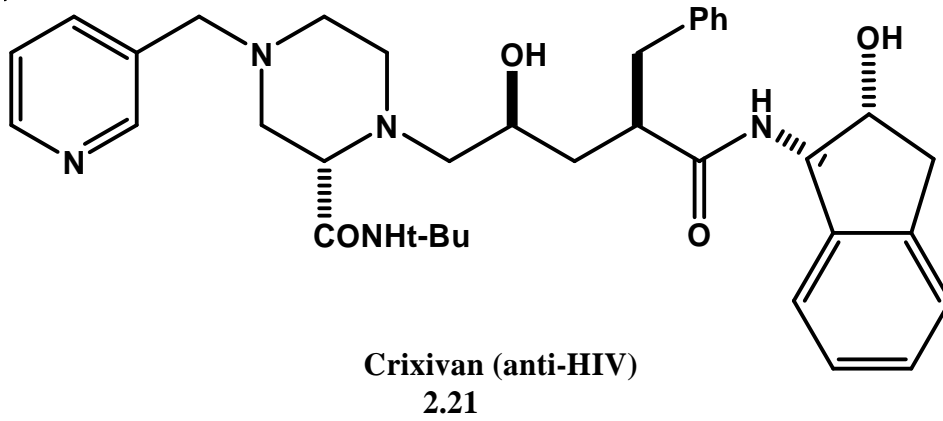
2.5. İnden, İndenon ve İndan Türevlerinin Sentezleri ve Önemi

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

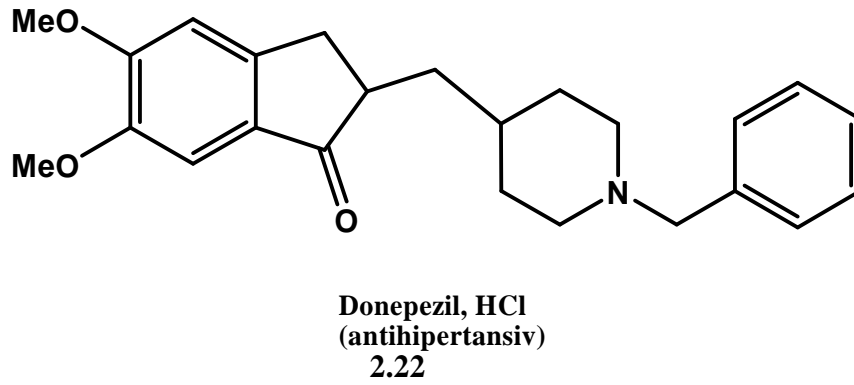


Şekil 2.11. Asaroneunun yapısı

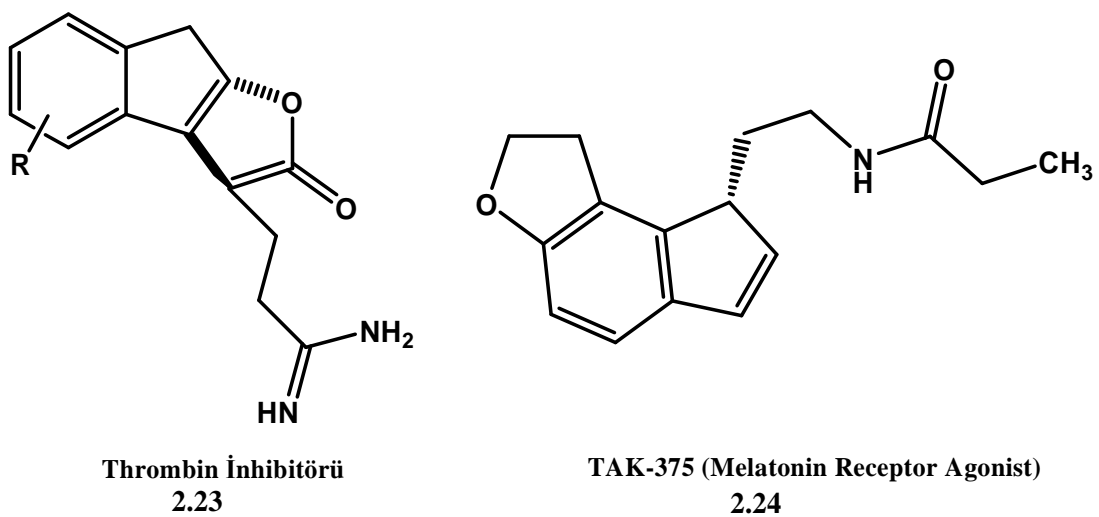
İndanlar gibi bir aromatik kısım içeren kaynaşık karboksiklik bileşikler, biyolojik olarak aktif nötral bileşiklerin farmakolojik özellik sergileyen bileşiklerin önemli bir bileşenidir ve sık sık bu sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. Genellikle bu bileşikler nanaromatik parçada bir veya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



Şekil 2.12. Crixivanın yapısı

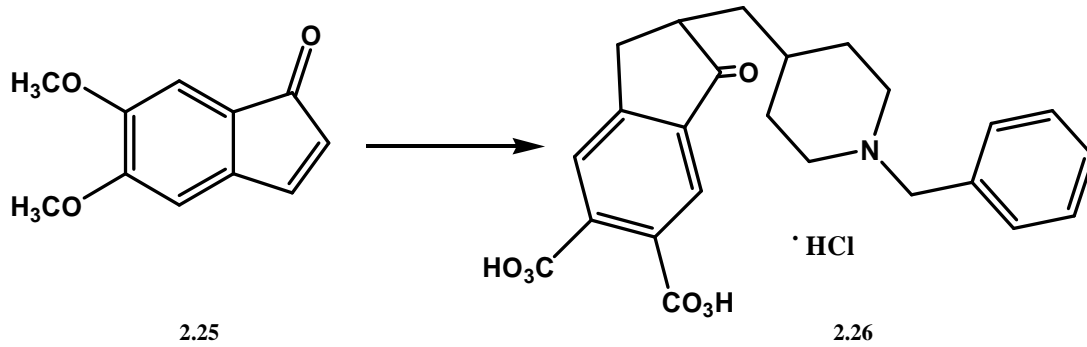


Şekil 2.13. Antihipertansivin yapısı



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

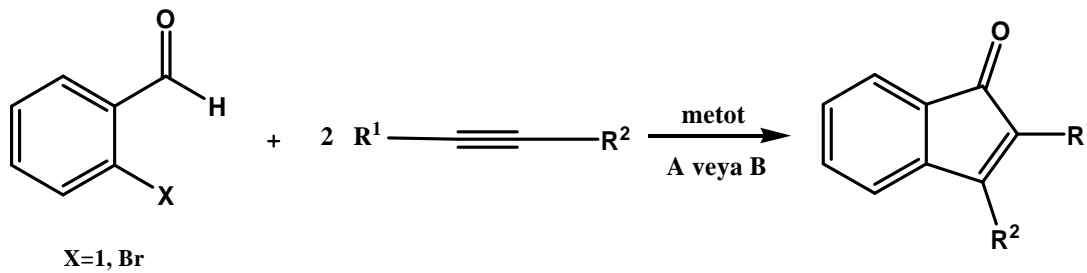
Alzheimer ve akıl hastalığının önlenmesinde ılımlı bir tedavi için kullanılan Aricept (Donepezil Hidroklorit) (2.26), 5,6-dimetoksi-1-indanon'un (2.25) 1-Benzilpiperidin-4-karboksialdehit ile kondenzasyonu ile başlayan bir sentezle hazırlanmaktadır (Şekil 2.15) (Galatsis, 1998).



Şekil 2.15. Ariseptinin sentezi

İndan yapısını içeren bileşikler biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı sentetik olarak oldukça ilgi çekmişlerdir. (Ly, 1999; Nolan, 1992). İndan türevi kiral ligandlar geçiş metal-katalizi yönteminde uygulama alanı bulmuştur (Davies, 1996).

Larock ve Doty (1993), o-halobenzaldehitlerden ve internal alkinlerden çıkarak oldukça yüksek verimlerle indenonların sentezi için iki metot geliştirmişlerdir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. İndanonların sentezi

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

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

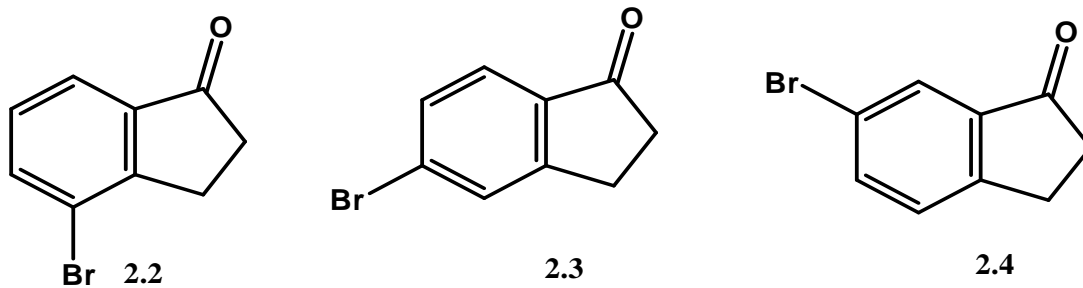
2.5. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı

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

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

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

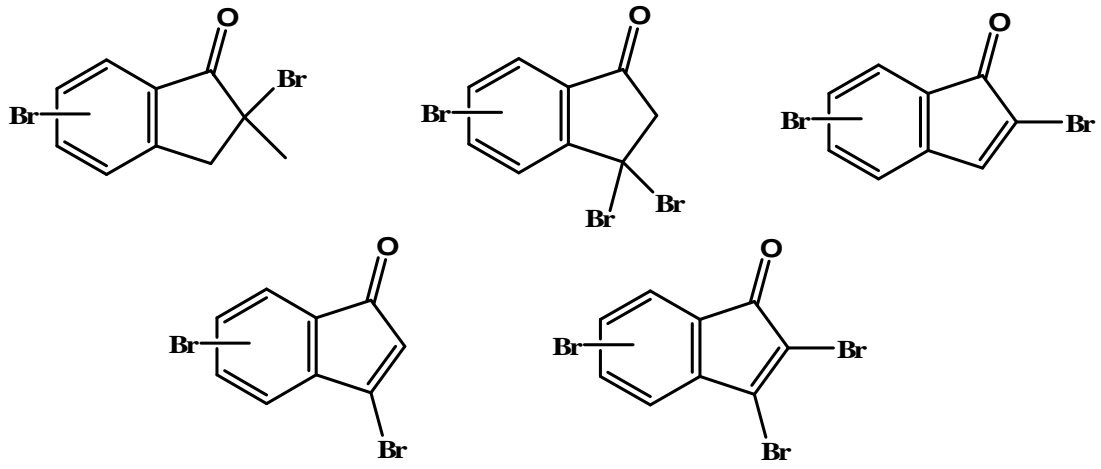
Bu çalışmamızda, benzen halkasında mono bromun bağlı ve ticari olarak bulunan 4-bromindanon (2.2), 5-bromindanon (2.3) ve 6-bromindanon (2.4) un brominasyon reaksiyonları incelenecektir. Bromlama iyonik ve radikalik reaksiyon şartlarında yapılacaktır. Bilindiği üzere reaksiyon şartları değiştirilerek reaksiyonunun yönüne etki edilmektedir. İyonik şartlarda α -katılma meydana gelirken radikalik şartlarda β -katılma oluşur.



Şekil 2.17. 4-bromindanon (2.2), 5-bromindanon (2.3) ve 6-bromindanon (2.4) un yapısı

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

Çalışmamızda 3-bromindenon, 2,3-dibromindenon ve 2,2-dibromindanon bileşiklerin sentezi gerçekleştirilecektir. Bu bileşiklerin termal kararlılıkları araştırılarak dimerleşmesi ve trimerleşmesi sağlanacaktır. Özellikle 3-bromindenonun ısıtılmasıyla benzo[c]fluorenenonun oluşması beklenilmektedir. Çünkü daha önce yaptığımız çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Böylece, benzo[c]fluorenenon oluşması daha farklı bileşiklerle de oluşabileceği gösterilmiş olacaktır. Elde edilen bileşiklerin yapı ve analizleri aydınlatılacaktır. Bu çalışmamızda sentezlemeyi planladığımız bileşiklerin bazıları Şekil 2.18 de gösterilmiştir.



Şekil 2.18. Sentezlenmesi hedeflenen bileşikler

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar

Deneylerde kullanılan çözücü ve kimyasalların hemen hemen tamamı yurt dışından getirilmiştir. Alımlar genellikle Merck ve Aldrich markalarından olmakla birlikte Alfa-Aesar markasıyla da gerçekleştirilmiştir. Sentezlerde kristallendirmelerde ithal etme yoluyla temin edilen ve oldukça saf olan çözücüler kullanılırken kolon kromatografisi ve yıkamalarda teknik (yerli) çözücüler uygun kurtucular üzerinden destile edildikten sonra kullanılmıştır.

Çözücüler

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

Kimyasallar

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

3.1.2. Saflaştırma

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

CCl₄

P₂O₅ üzerinden destile edilir (Mitrockine, 1997) ya da derişik H₂SO₄ ile çalkalandıktan sonra, organik faz CaCl₂ ve MgSO₄ üzerinden kurutulur.

Kloroform

Su ile iyice yıkandıktan sonra K₂CO₃ veya CaCl₂ üzerinden kurutulur. P₂O₅, CaCl₂, CaSO₄ veya Na₂SO₄ ile reflüks edilir ve daha sonra destillenir.

Metilen Klorür

Derişik H₂SO₄ ile çalkalandıktan sonra, %5 NaHCO₃, Na₂CO₃ veya NaOH ile yıkanır. CaCl₂ üzerinden kurutulur ve CaSO₄, CaH₂, P₂O₅ üzerinden destillenir.

Aseton

AgNO₃ ile muamele edildikten sonra NaOH çözeltisi ile yıkanır, süzülür ve CaSO₄ ile kurutulur. Destillendikten sonra kullanılır.

Dietil Eter

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

Hekzan

Derişik H_2SO_4 ile birkaç kez yıkandıktan sonra $KMnO_4$ rengi kaybolana kadar %10 luk H_2SO_4 ile tekrar yıkanır. Sulu Na_2CO_3 ile çalkalanır ve $CaCl_2$ veya Na_2SO_4 ile kurutulur. Destile edildikten sonra kullanılır.

3.1.3. Kromatografik yöntemler

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

3.1.4. Spektroskopik yöntemler

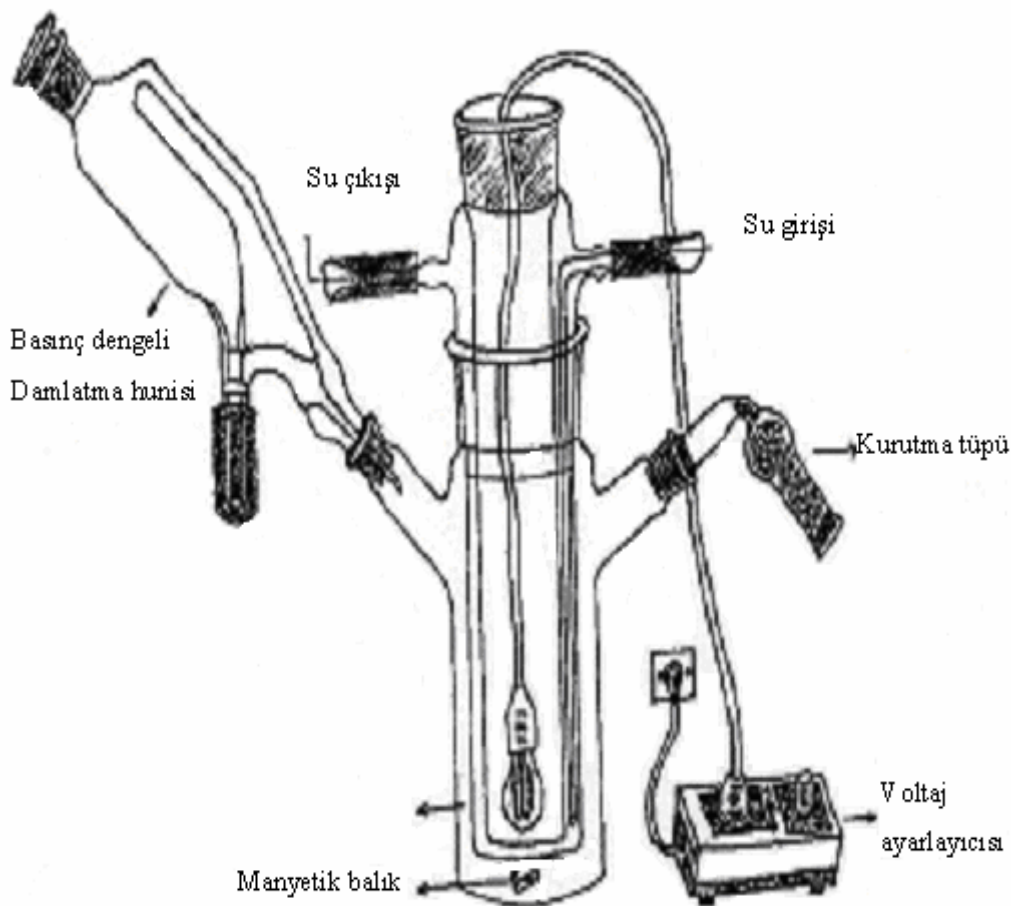
Çalışmalarımız sonunda elde saf olarak elde edilen bileşiklerin yapı analizi için gerekli olan 1H -NMR ve ^{13}C -NMR ölçümleri bölümümüzde bulunan Varian Mercury 300 NMR spektroskopisi kullanılarak alınmıştır. İnfrared spektrumlar ise bölümümüzde bulunan ATI Mattson Infinity Series FT-IR spektroskopisinden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

3.1.5. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği

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

Grubumuz tarafından geliştirilmiş olan fotobrominasyon düzeneği, en içe projeksiyon lambasının daldırıldığı bir silindirik yuva ve bu yuvanın hemen dışında lambadan kaynaklanan ısının engellenmesi amacıyla bir su haznesinin bulunduğu

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



Şekil 3.1. Fotobrominasyon düzeneği

3.1.6. UV lambası ve kabini

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

3.1.7. Rotari evaporatör

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

3.1.8. Hassas terazi

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

3.2. Metot

3.2.1. Brominasyon reaksiyonları

Yüksek sıcaklık brominasyonu: Etkin geri soğutucu altında CCl₄, brombenzen veya nitrobenzenin kaynama sıcaklığındaki reaksiyon çözeltisine basınç dengeli damlatma hunisindeki gerekli olan oranda hazırlanmış brom çözeltisi damla damla ilave edilir. Bromun aşırısı ve çözücü vakumda uzaklaştırılır. Gerek görüldüğünde silikajel kolonlarında madde saflaştırılır ve kristallendirmeye bırakılır.

Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon: Özellikle inden ve indanonun iki konumunda bromlanması için uygulanacak bir yöntemdir. Bunun için uygun polar çözücü (kloroform, metilen klorür, aseto nitril, asetik asit v.b) seçilir. Daldırmalı soğutucu, buz-su banyosu, buz-tuz banyosu veya aseton-sıvı azot karışımı ile oluşturulan düşük sıcaklıklarda (0 ile -40 °C) polar gerçekleştirilen bu metot, iyonik

mekanizma ile yürür. Reaksiyon takibinin TLC ile yapılmasıyla beklenen ürünün oluşup oluşmadığı takip edilir. Klasik saflaştırma işlemleri uygulanır.

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

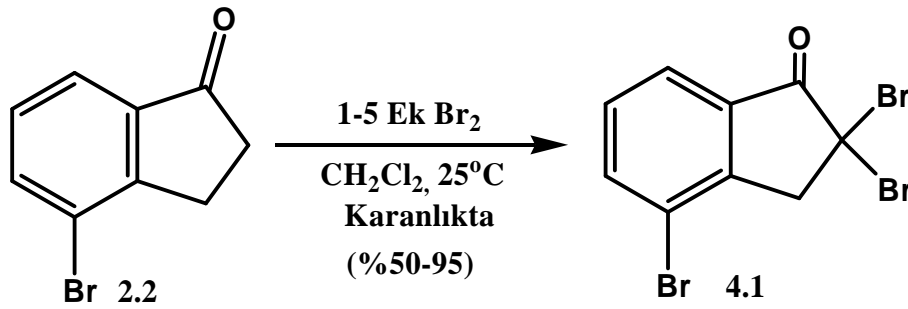
NBS ile brominasyon: NBS nin benzilik ve alilik pozisyonlara radikalik katılma reaksiyonları ders kitaplarına girecek kadar klasikleşmiştir. Böyle bir prosedür için NBS ve bir radikal başlatıcı bromlanacak madde ile birlikte apolar çözücünün reflüks sıcaklığında 1-2 saat karıştırılır. Optimum radikalik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

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

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1 4-Brom-1-İndanon (4-Bİ) (2.2) Brominasyon Reaksiyonları

4.1.1 4-Brom-1-İndanonun moleküler brom ile iyonik brominasyonu

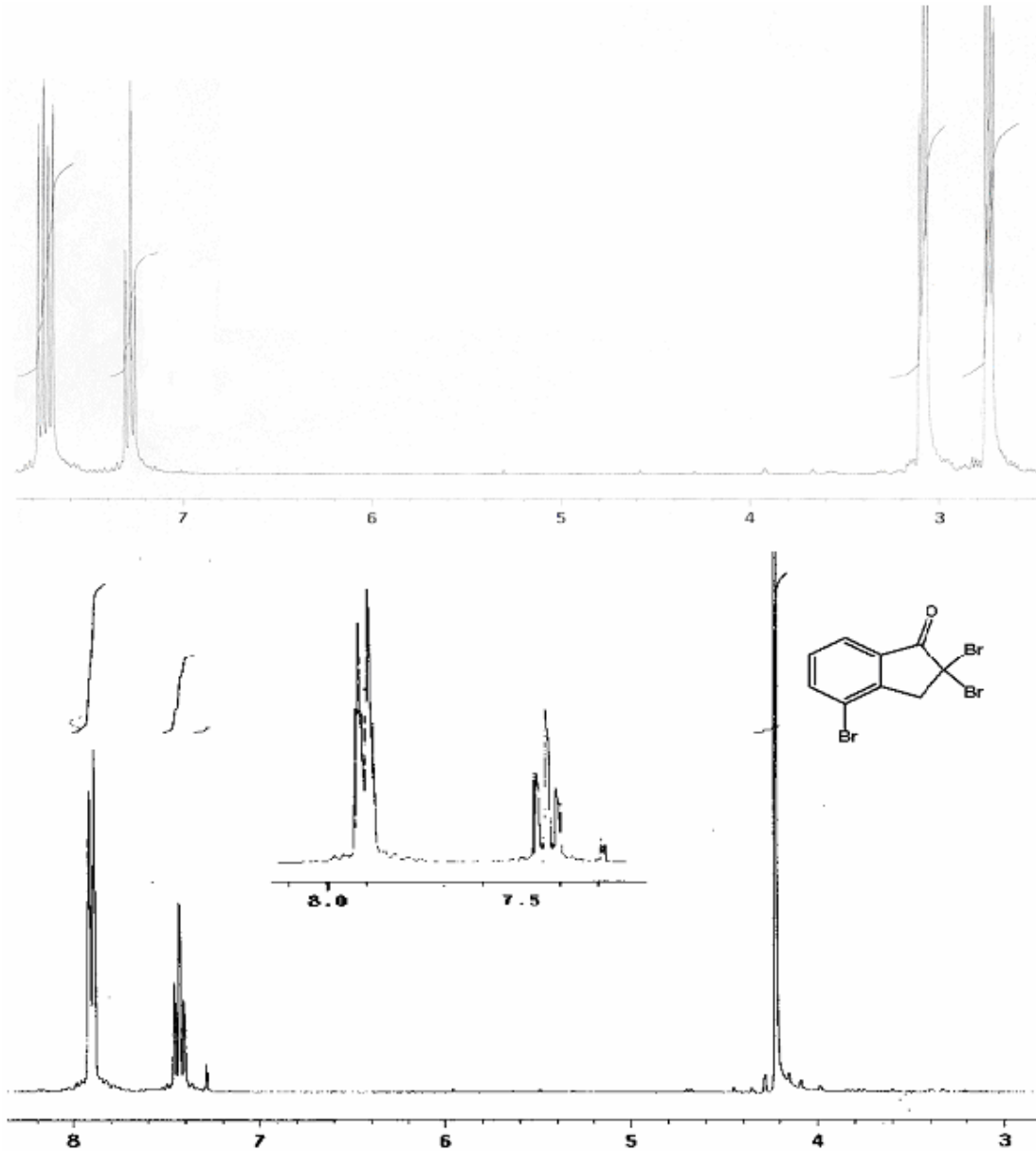


Şekil 4.1. Tribromindanonun 3.1 sentezi

4-Brom-1-İndanon değişik oranlarda (1-5 ekivalent) moleküler brom ile metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında karanlıkta brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi ve 2,2,4-tribromindanon (4.1) %50-%95 verimle sentezlendi. Tüm deneyler bromun miktarı hariç aynı şartlarda yapıldı. Örnek olarak 2,2 ekivalent Br₂ ile yapılan deneysel prosedür aşağıdaki gibidir.

Alüminyum folyo ile çevrilmiş yuvarlak tipli tek boyunlu (50 mL) bir balondaki oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile etkin bir şekilde karıştırılan metilen klorür (25 mL) içerisindeki 0,16 g (0,75 mmol) 4-Bİ çözeltisine, basınç dengeli damlatma hunisindeki 0,26 g (1,65 mmol) bromun metilen klorürdeki (25 mL) çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi biter bitmez reaksiyon çözeltisinin TLC ile incelenmesi yapıldığında başlangıç maddesinin bittiği gözlemlendi. Damlatma işlemi bittikten sonra, reaksiyon çözeltisi 90 dakika daha oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Çözücü rotari evaporatörde düşük basınçta uzaklaştırıldı. Sarı kristalimsi madde elde edildi. Kristalimsi madde buzdolabında metilen klorür-hekzan karışımı (1/9) ile yeniden kristallendirildi.

Çözücü dekante edildi. Kristaller kurutuldu, tartıldı ve kantitatif verimle (0,26 g, %95) tribromindanonun 4.1 sentezlendiği belirlendi. Sarı kübik kristallerin erime noktasının 88°C olduğu bulundu. Elde edilen bileşiğin hem proton hem de karbon NMR incelemesi yapıldı. ¹H-NMR spektrumunun, aromatik bölgesinde iki, alifatik bölgesinde ise bir olmak üzere toplam üç sinyal grubu gözlenmiştir (Şekil 4.2).

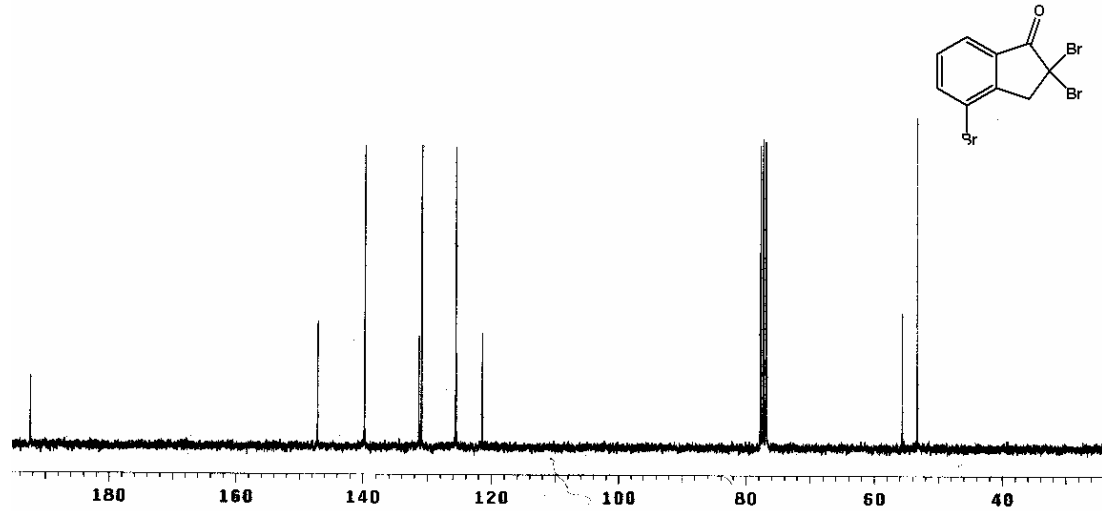


Şekil 4.2. 4-Bromindanon ve 2,2,4-tribromindanonun (4.1) ¹H-NMR spektrumu (300 MHz/CDCl₃)

Tribromindanonun 4.1 proton NMR spektrumu başlangıç bileşiği olarak kullanılan 4-bromindanonun (2.2) ¹H-NMR spektrumu ile kıyaslandığında aromatik bölgedeki sinyallerin değişmeden kalması bromun alifatik bölgedeki 2 veya 3 nolu karbonların

herhangi birine bağlandığı anlaşılmaktadır. Aromatik bölgedeki kimyasal kayma değerlerinin de değişmeden kalması bromun 2 nolu karbona bağlanmış olabileceği tahmin edilebilir. Eğer 3 nolu karbona bağlansaydı sterik itmeden dolayı aromatik protonların biraz daha aşağı alanda rezonans olması beklenirdi. Ayrıca, iki bromda 3 nolu karbona bağlansaydı ısıtıldığında kolaylıkla HBr eliminasyonu yaptıktan sonra bozunmaya uğrardı.. Çünkü 3 nolu karbona bağlı bromlu bileşiklerin bozulduğu daha önce yapılan çalışmalarımızda rapor edilmiştir (Tutar, 2001; Tutar, 2007b). Halbuki, tribromindanonun 130-140°C sıcaklık aralığında 1-2 saat süreyle ısıtıldığında herhangi bir dönüşüm gözlenmemiştir. Alifatik bölgedeki sinyalin singlet olarak gözlenmesi ise iki bromunda aynı karbona bağlandığı anlaşılmaktadır. Literatür araştırmalarımızda indanon türü bileşiklerinin iyonik şartlardaki brominasyonda her iki bromunda 2 nolu karbona bağlandığı rapor edilmiştir (Sanguinet, 2006). Ayrıca, tribromindanon 4.1 nin ¹H-NMR spektrum sinyallerinin integrasyon oranlarının, yapıda üçü aromatik bölgede olmak üzere beş protonun olduğunu göstermesi, yapı ile uyum içindedir.

¹³C-NMR spektrum değerleri incelendiğinde 3 ayrı bölgede toplam 9 çizgi görülmesi yapının doğruluğunu teyit etmektedir (Şekil 4.3).

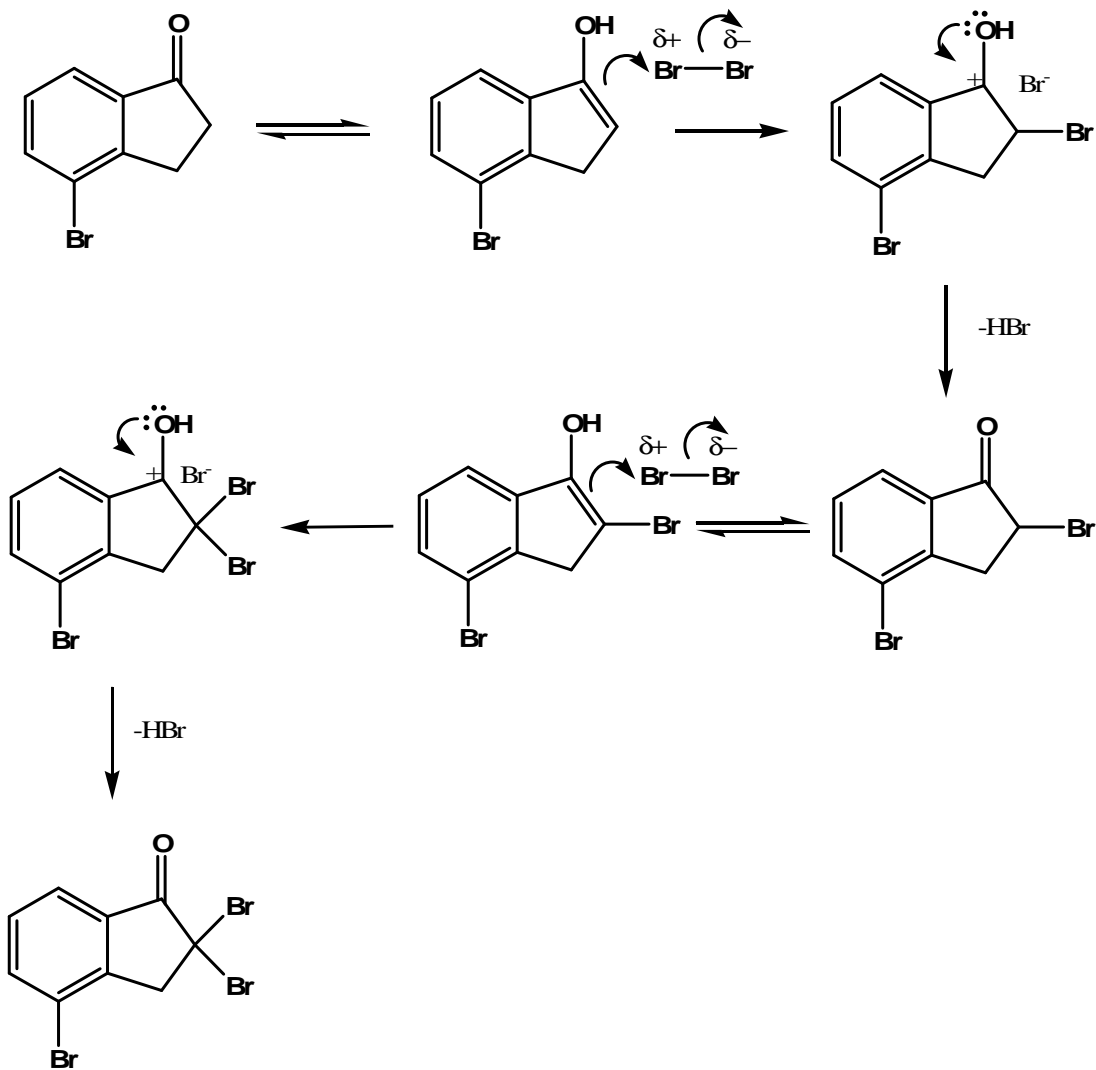


Şekil 4.3. Tribromindanonun 4.1 ¹³C-NMR spektrumu

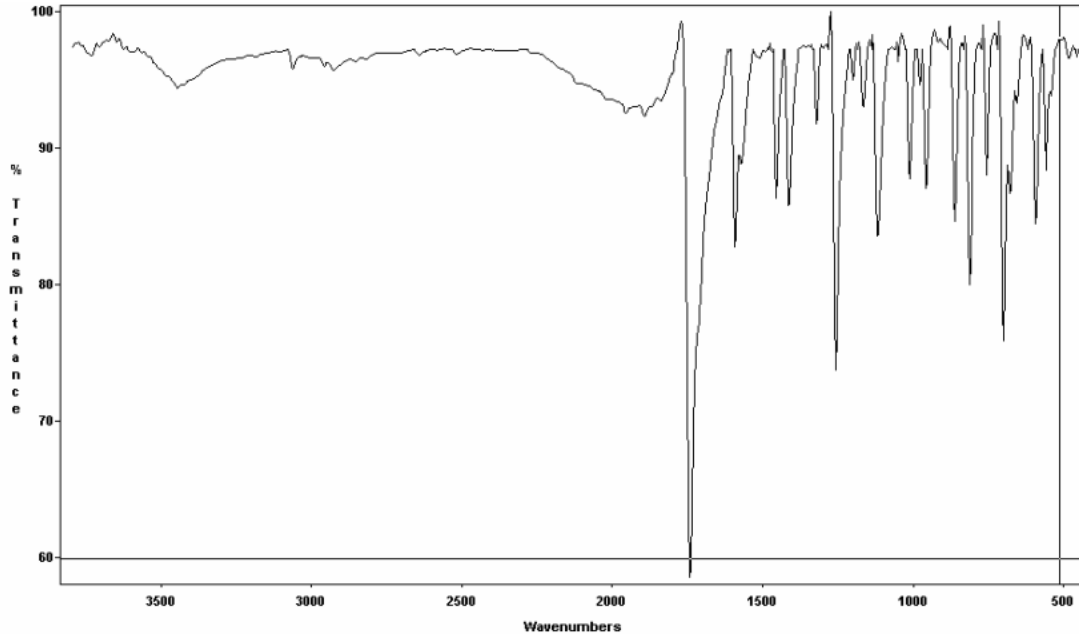
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); 7,92 – 7,86 (m,2H), 7,44 – 7,38 (m,1H) , 4,20 (s, CH₂ benzik). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃); 192,42, 147,18, 139,76, 131,35, 130,94,

125,58, 121,42, 55,63, 53,31. IR (KBr, cm^{-1}); 3444, 1743, 1593, 1454, 1415, 1257, 1118, 1010, 956, 860, 814, 698, 594, 559

Karbonil karbonu beklenen standart bölgesinde rezonans olmaktadır. Alifatik bölgede iki sinyalin varlığı iki adet doymuş hidrokarbonun varlığına işaret etmektedir. 150 ile 120 ppm arasında 6 adet çizgi normal benzen sinyalleri ile örtüşmektedir. İyonik şartlarda brominasyon mekanizmasının aşağıda görüldüğü gibi yürüdüğü tahmin edilmektedir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. İyonik şartlarda brominasyon



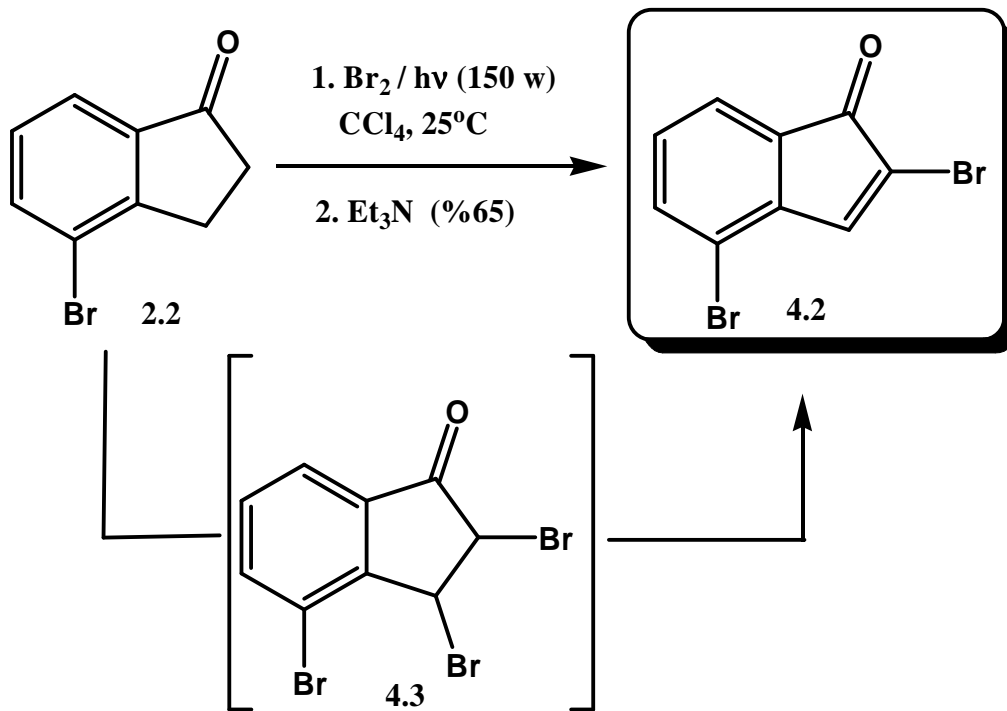
Şekil 4.5. 2,2,4 Tribromindanon (4.1) IR spektrumu ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$)

4.1.2 4-Bromindanonun (2.2) moleküler brom ile radikalik brominasyonu

4-Brom indanonun fotobrominasyon sisteminde ışık eşliğinde 2-3 ekivalent moleküler brom ile brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Hemen hemen tüm reaksiyonlarda 2,4-dibromindenon (4.2) un olduğu yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda belirlendi. Moleküler brom ile yapılan radikalik brominasyon reaksiyonu aşağıda anlatıldığı gibi gerçekleştirildi.

İçten ışıklandırılmalı ve su soğutmalı pyrex camdan özel olarak yaptırılan 50 mL fotokimya reaktöründe 4-Bİ 2.2 (0,35 g, 1,7 mmol) karbon tetraklorür (15 mL) de çözüldü. Başka bir balonda moleküler bromun (0,6 g, 3,74 mmol) CCl_4 (15 mL) içerisinde çözeltisi hazırlandı. Üç boyunlu fotobrominasyon düzeneğinin (Bkz. Şekil 3.1) ortadaki geniş boyunlu kısmın içerisine 150 W şiddetindeki projektör lambası yerleştirildi. Fotobrominasyon düzeneğinin iki yanında bulunan 24/13 şilifli boyunlardan birine içerisinde kalsiyum klorür bulunan kurutma tüpü, diğerine ise 25 mL lik basınç dengeli damlatma hunisi monte edildi. Karbon tetraklorürde hazırlanan brom çözeltisi damlatma hunisine aktarıldı. Fotokimya düzeneği dıştan alüminyum folyo ile sarıldı. Fotokimya balonundaki 2.2 nolu bileşiğin CCl_4 deki çözeltisi ışıklandırılırken damlatma hunisindeki brom çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Bu esnada ısınmayı önlemek için fotokimya reaksiyon

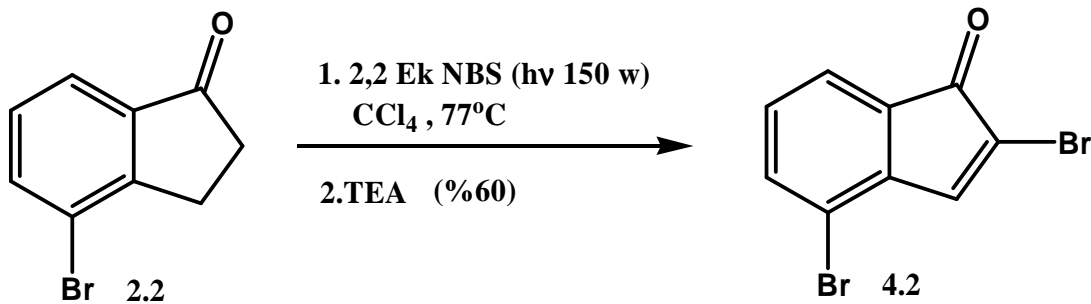
balonu içten ve dıştan su sirkülasyonu ile soğutuldu. Damlatma işlemi bittikten sonra ışıklandırma işlemine son verildi. Açık kırmızı renkli reaksiyon çözeltisinin TLC incelemesinde tek spot tespit edildi. Reaksiyon çözeltisindeki aşırı brom ve reaksiyon ortamında oluşan HBr rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu yağimsı ham ürün herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan HBr eliminasyonu reaksiyonu gerçekleştirildi. Bunun için ham ürün karbon tetraklorür (10 mL) içinde çözüldü. Karbon tetraklorürdeki reaksiyon çözeltisi 50 mL lik tek boyunlu yuvarlak bir balona aktarıldı. İçerisinde trietilaminin (TEA) (0,19 g, 1,87 mmol) karbon tetraklorürdeki (10 mL) çözeltisi bulunan damlatma hunisi yerleştirildi. Buz-su banyosuna yerleştirilen reaksiyon çözeltisi manyetik olarak karıştırılırken TEA 15 dakika içinde ilave edildi. İlave etme işlemi ile birlikte ani bulanıklık ve zamanla sarı bir çökelti oluştuğu gözlemlendi. Buz-su banyosu reaksiyon çözeltisi altından uzaklaştırıldı. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında bir gece manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Çökelek süzme ile uzaklaştırıldı. Katı CCl_4 ile yıkandı. Çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu yağimsı sarı bir madde elde edildi (0,32 g, %65). Birkaç kez silikajel kolonu yapılmasına rağmen mutlak saflaştırma işlemi gerçekleştirilemediğinden madde kristal olarak elde edilemedi. Genelde bu tür bileşiklerin reaksiyonlarında R_f değerleri aynı olan çok sayıda izomerik karışım elde edilir.



Şekil 4.6. 2,4-Dibromun moleküler brom ile sentezi

4.1.3 4-Bromindanonun (2.2) NBS ile radikalik brominasyonu

Moleküler bromla elde edilen sonucun doğruluğunu test etmek için NBS ile radikalik brominasyon reaksiyonları yapıldı. NBS'nin 1-3 ekivalent oranları ile yapılan tüm reaksiyonlarda verim farklılığı hariç benzer sonuçlar elde edildi. En iyi sonuç 2,2 ekivalent NBS ile yapıldığında elde edildi. Reaksiyon prosedürü aşağıdaki gibidir.

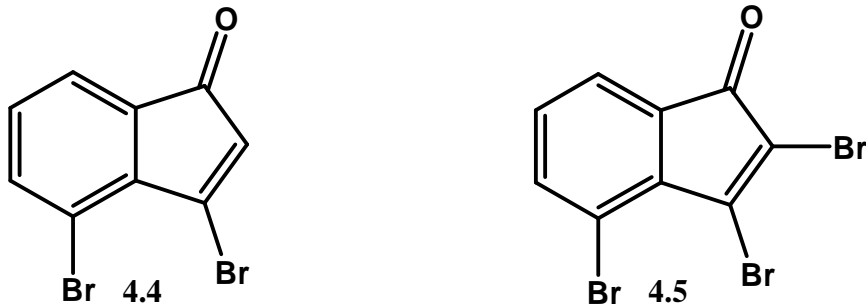


Şekil 4.7. 2,4-Dibromindanonun 4.2 sentezi

Yuvarlak tipli bir balondaki 4-bromindanonun (2.2) (0,25 g, 1,18 mmol) CCl₄ (30 mL) çözeltisine oda sıcaklığında (25°C) NBS (0,46 g, 2,6 mmol) ve katalitik miktarda benzoil peroksit ilave edildi. Reaksiyon balonuna etkin dimrot geri soğutucu monte edildi. Soğutucuya içinde CaCl₂ ve NaOH bulunan kurutma tüpü takıldı. Reaksiyon çözeltisi manyetik karıştırıcı ile karıştırılırken karbon tetraklorürün kaynama sıcaklığında 2 saat reflüks edildi. Reaksiyon karışımı önce oda sıcaklığına daha sonra buz banyosu ile 5°C ye soğutuldu. Soğuk reaksiyon çözeltisi süzgeç kağıdından süzülerek süksinimit uzaklaştırıldı. Süzüntü dibi yuvarlak bir balona (50 mL) aktarıldı. Buz banyosunda soğutulan reaksiyon çözeltisi manyetik olarak karıştırılırken CCl₄ (5 mL) içerisindeki TEA (0,13 g, 1,3 mmol) 15 dakikada damla damla ilave edildi. İlave etme işlemi ile birlikte ani bulanıklık ve zamanla sarı bir çökelti oluştuğu gözlemlendi. Buz-su banyosu reaksiyon çözeltisi altından uzaklaştırıldı. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında bir gece manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Çökelek süzme ile uzaklaştırıldı. Katı CCl₄ ile yıkandı. Çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu yağimsı sarı bir madde elde edildi

(0,20 g, %60). Birkaç kez silikajel kolonu yapılmasına rağmen mutlak saflaştırma işlemi gerçekleştirilemediğinden madde kristal olarak elde edilemedi.

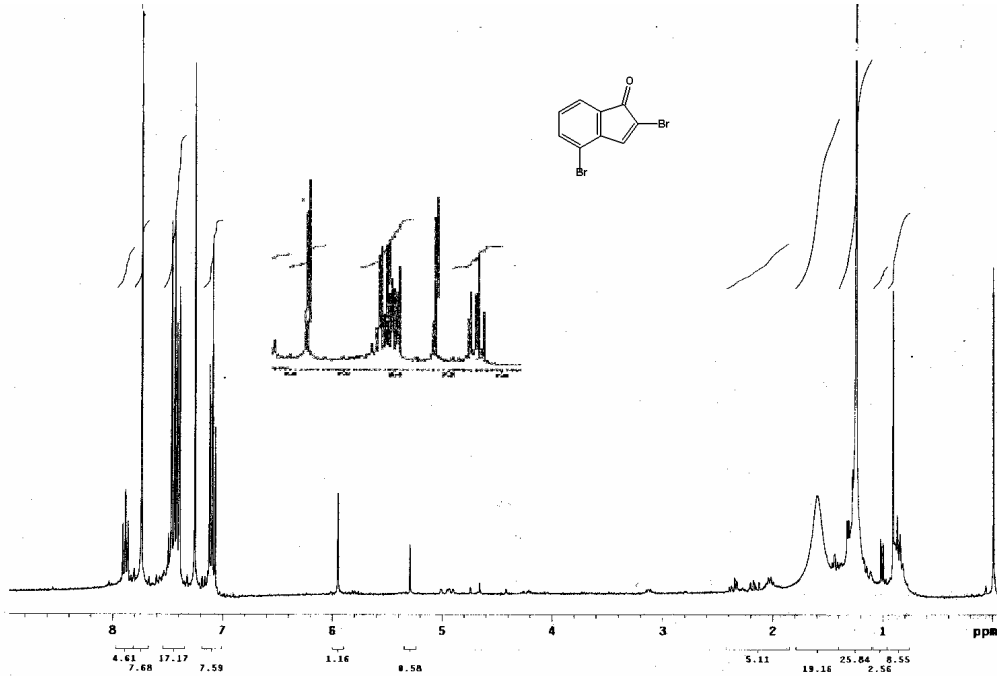
Çözücü, ısı, ışık ve polarite gibi parametreler değiştirilerek reaksiyon farklı yöne kaydırılabilir. Isı, ışık ve apolar çözücülerde moleküler bromla yapılan reaksiyonlar genelde radikalik mekanizma ile yürür. N-Bromsüksinimit (NBS) ise radikalik brominasyonunda kullanılan yegane reaktiflerden biridir. Hem moleküler bromla ışıklı ortamda yapılan reaksiyon hem de NBS ile yapılan brominasyon reaksiyonunda tamamen aynı sonuçlar elde edilmiştir. NBS reaksiyonu yüksek sıcaklıkta yapıldığı için bozulmalar olması verimi düşürdüğü tespit edilmiştir. Ayrıca, süksinimiti uzaklaştırmak için yapılan süzme işlemleri de madde kaybına yol açtığı ve verimin düşük olmasına neden olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada Br_2 ile yapılan reaksiyonların NBS'ye göre daha temiz ve daha yüksek bir verimle sonuçlandığı görülmüştür. 4-Bromindanonun (2.2) her iki brominasyonla elde edilen dibrom 4.2 bileşiği 2,3-dibromindanon üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir (Şekil 4.6). Dibromindanon 2.2 ye bir brom önce benzilik karbona bağlanır. İkinci bromda normalde benzilik karbona takılması beklenir. Ancak, benzen halkasındaki bromun sterik kompresyonu ikinci bromun bağlanmasına izin vermemektedir. 4-Bromindanonun (2.2) radikalik brominasyon sonucu 3,4-dibromindenon (4.4) ve 2,3,4-tribromindenon (4.5) oluşması beklenirdi (Şekil 4.8). Ancak, tüm ayırma ve saflaştırma işlemlerinde bu maddeler izole edilemedi. Belki eser miktarlarda oluşmuş olabilirler. Bu iki bileşik, reaksiyon sonucu elde edilen dibrom 4.2 ile benzer R_f değerleri ile benzer spektroskopik verilere sahip olacağından olup olmadıkları belirlenememiştir.



Şekil 4.8. 3,4-dibromindenon ve 2,3,4-tribromindenonun yapısı

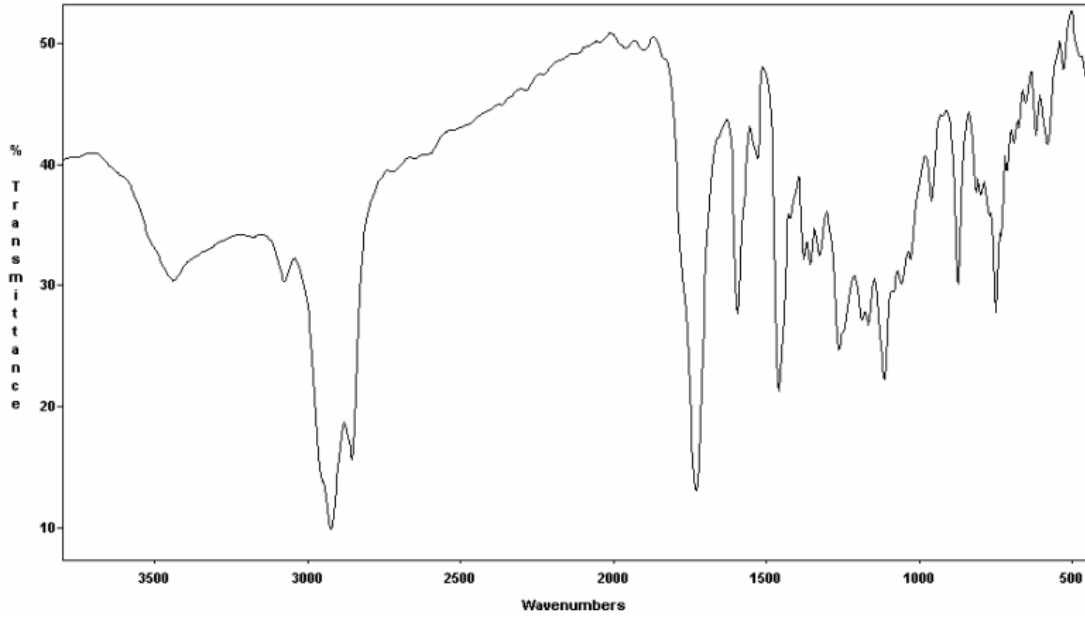
Gerçekten de 4 nolu karbondaki herhangi bir süstitüent takılı iken iki bromun da benzilik karbona bağlanmadığı Tutar ve arkadaşlarının yaptığı ve halen devam eden diğer çalışmalarda da gözlenmiştir (Tutar, 2007b).

Dibromindenon 4.2'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde sadece aromatik bölgede sinyal grubuna rastlanılmaktadır. Bu da bromların beşli halkaya katıldığını göstermektedir. Bromların beşli halkaya katılması ardından eliminasyonu sonucu 4.2 nolu bileşiğin oluştuğu tahmin edilmektedir. Aromatik bölgedeki sinyal grubu 4-bromindanonun (2.2) $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun aromatik bölgesindeki sinyal grubu ile aynıdır. Ancak, tek farklılık δ 7,75 ppm'deki singlettir. Singlet pik benzilik karbonundaki hidrojene (H3) ait olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 4.9. 2,4-Dibromindenon (4.2) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)

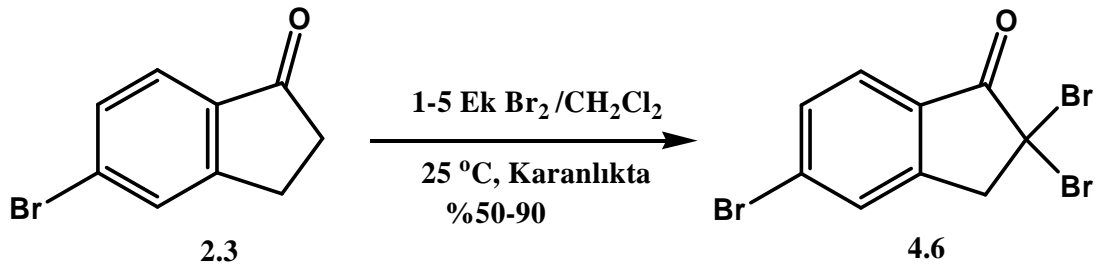
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3); 7,8 (s, 1H), 7,35-7,45 (m,2H), 7,05 – 7,12 (m,1H). IR (KBr, cm^{-1}); 3440, 3078, 2923, 2854, 1728, 1593, 1458, 1358, 1265, 1111, 872, 748, 578



Şekil 4.10. 2,4 Dibromindenon (4.2) IR spektrumu ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$)

4.2 5-Brom-1-İndanon (5-Bİ) (2.3) Brominasyon Reaksiyonları

4.2.1 5-Brom-1-indanonun (2.3) moleküler brom ile iyonik brominasyonu



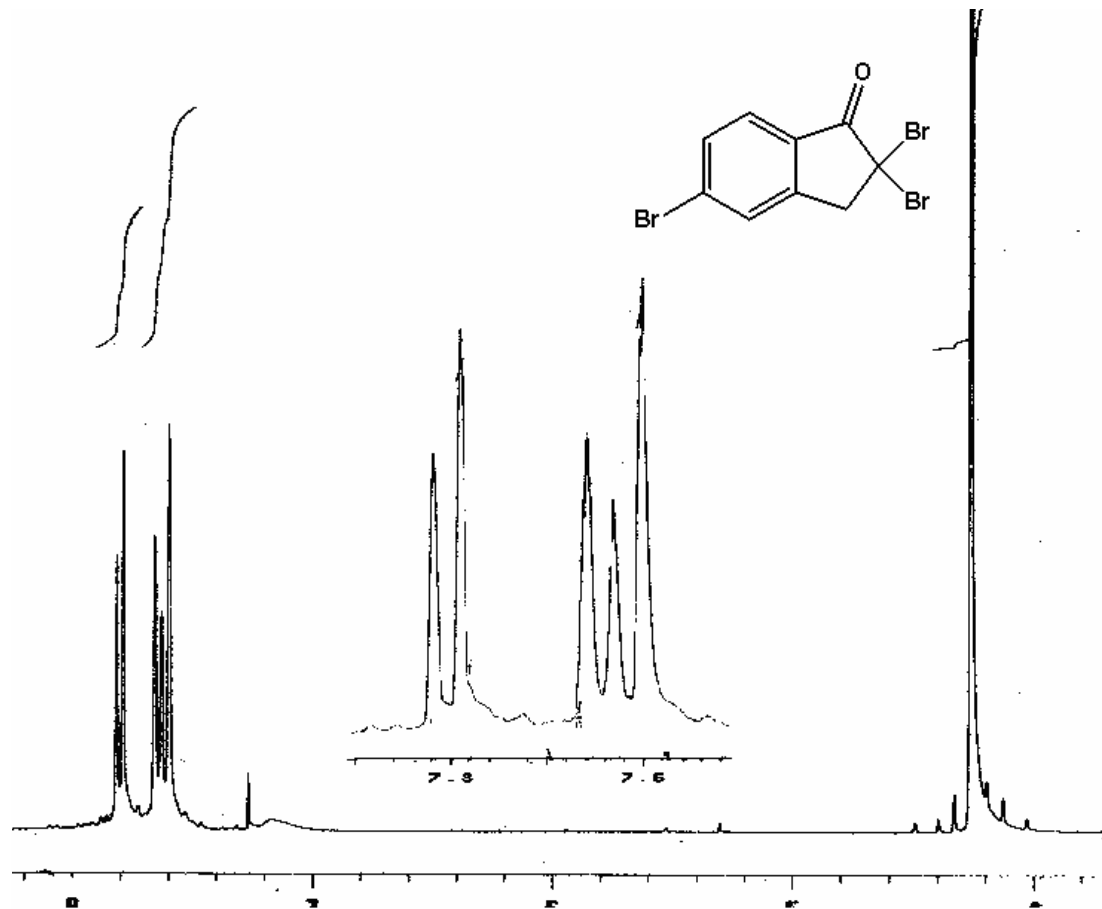
Şekil 4.11. 2,2,5-Tribromindenonun (4.6) sentezi

5-Brom-1-indanon değişik oranlarda (1-5 ekivalent) moleküler brom ile metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında karanlıkta brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi ve 2,2,5-tribromindenon (4.6) %50-%95 verimle sentezlendi. Tüm deneyler bromun miktarı hariç aynı şartlarda yapıldı. Örnek olarak 2,2 ekivalent Br_2 ile yapılan deneysel prosedür aşağıdaki gibidir.

Alüminyum folyo ile çevrilmiş yuvarlak tipli tek boyunlu (50 mL) bir balondaki oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile etkin bir şekilde karıştırılan metilen klorür (25 mL) içerisindeki 0,24 g (1,13 mmol) 5-Bİ çözeltilisine, basınç dengeli damlatma

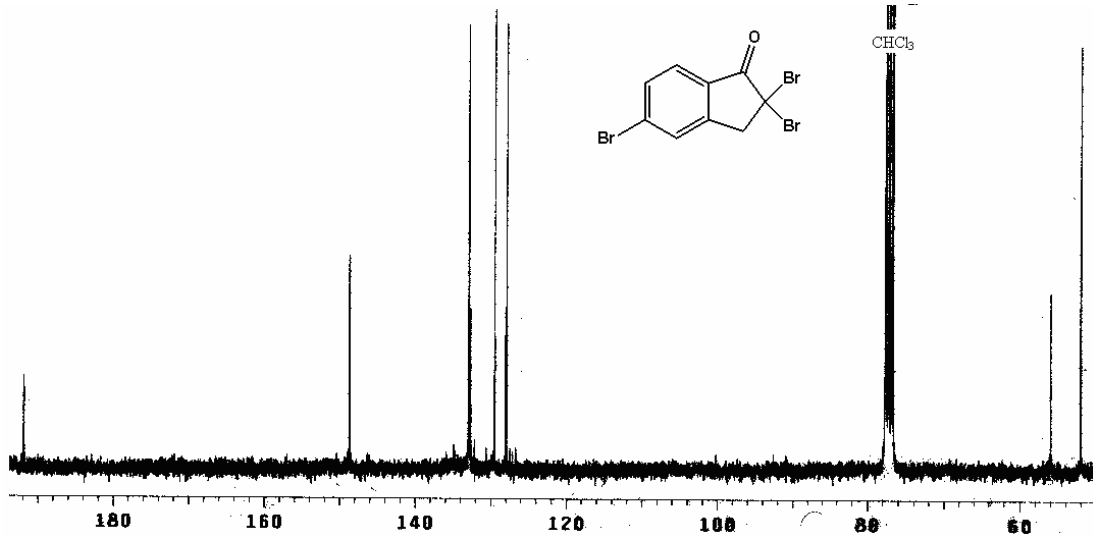
hünesindeki 0,4 g (2,5 mmol) bromun metilen klorürdeki (25 mL) çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra TLC incelemesi yapıldığında başlangıç maddesinin bittiği gözlemlendi. Damlatma işlemi bittikten sonra, reaksiyon çözeltisi 90 dakika daha oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Çözücü rotari evaporatörde düşük basınçta uzaklaştırıldı. Beyaz kristalimsi madde elde edildi. Kristalimsi madde buzdolabında metilen klorür-hekzan karışımı (1/9) ile yeniden kristallendirildi. Çözücü dekante edildi. Kristaller kurutuldu, tartıldı ve kantitatif verimle (0,38g, %90) tribromindanonun 4.6 sentezlendiği belirlendi. Beyaz kübik kristallerin 97°C eridiği tespit edildi.

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde aromatik bölgedeki sinyal grubu üç hidrojene ait olduğu anlaşılmaktadır. İntegrasyonu iki protona karşılık gelen δ 4,2 ppm'deki singlet iki bromunda aynı karbonu bağlanmış olduğunu göstermektedir (Şekil 4.12).



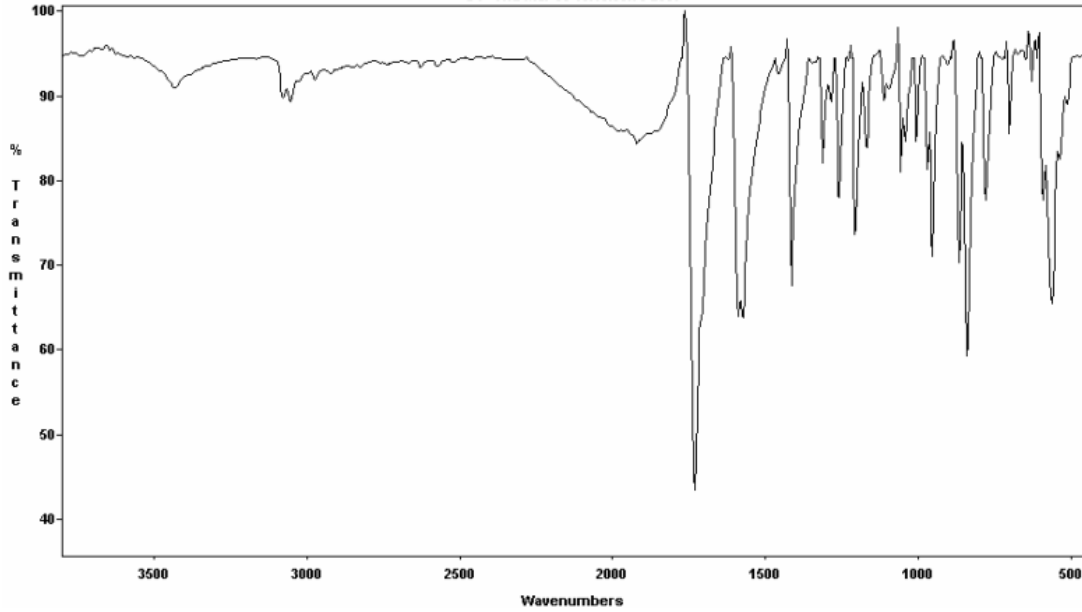
Şekil 4.12. 2,2,5-Tribromindanonun (4.6) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)

^{13}C -NMR spektrumunda toplam 9 adet çizgi görülmektedir. Bu piklerin 191,92 ppm'deki klasik karbonil pikidir. Aromatik bölgede 6 adet sinyal grubunun bulunması beşli halkanın tamamen doymuş hidrokarbon olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca alifatik bölgedeki 2 adet pikin varlığı da beşli halkanın doymuş hidrokarbon olduğunu ispatlamaktadır (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. 2,2,5-Tribromindanon (4.6) ^{13}C -NMR spektrumu

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3); 7,82 – 7,78 (d, 1H), 7,66 – 7,58 (dd, 2H), 4,20 (s, CH_2 benzik). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3); 191,92, 148,75, 132,96, 132,74, 129,54, 128,08, 127,96, 56,03, 52,05. IR (KBr, cm^{-1}); 3433, 3055, 2360, 1921, 1731, 1589, 1415, 1257, 1207, 1169, 1057, 953, 868, 841, 779, 702, 563.



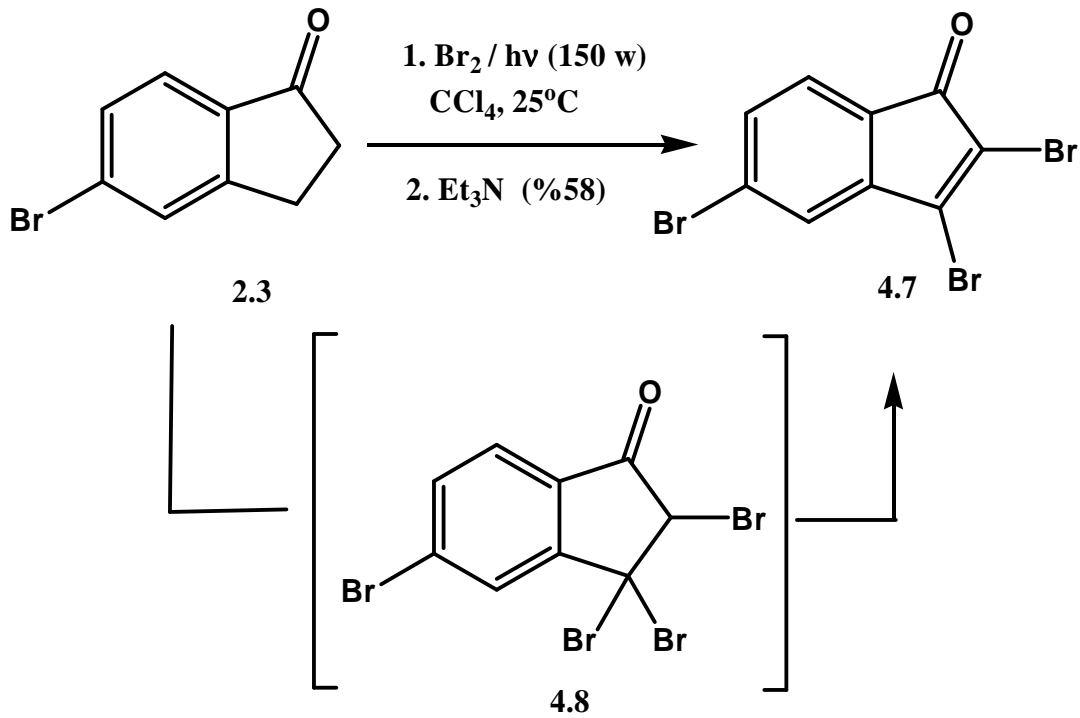
Şekil 4.14. 2,2,5-Tribromindanon (4.6) IR spektrumu (KBr/cm⁻¹)

4.2.2 5-Bromindanonun (2.3) moleküler brom ile radikalik brominasyonu

5-Bromindanonun (2.3) fotobrominasyon sisteminde ışık eşliğinde 2-3 ekivalent moleküler brom ile brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Hemen hemen tüm reaksiyonlarda 2,3,5-tribromindenon (4.7) un oluştuğu yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda belirlendi. Moleküler brom ile yapılan radikalik brominasyon reaksiyonu aşağıda anlatıldığı gibi gerçekleştirildi.

İçten ışıklandırılmalı ve su soğutmalı pyrex camdan özel olarak yaptırılan 50 mL fotokimya reaktöründe 5-Bİ 2.3 (0,3 g, 1,42 mmol) karbon tetraklorür (15 mL) de çözüldü. Başka bir balonda moleküler bromun (0,72 g, 4,54 mmol) CCl₄ (15 mL) içerisinde çözeltisi hazırlandı. Üç boyunlu fotobrominasyon düzeneğinin (Bkz. Şekil 3.1) ortadaki geniş boyunlu kısmın içerisine 150 W şiddetindeki projektör lambası yerleştirildi. Fotobrominasyon düzeneğinin iki yanında bulunan 24/13 şilifli boyunlardan birine, içerisinde kalsiyum klorür bulunan kurutma tüpü, diğerine ise 25 mL lik basınç dengeli damlatma hunisi monte edildi. Karbon tetraklorürde hazırlanan brom çözeltisi damlatma hunisine aktarıldı. Fotokimya düzeneği dıştan alüminyum folyo ile sarıldı. Fotokimya balonundaki 2.3 nolu bileşiğin CCl₄ deki çözeltisi ışıklandırılırken damlatma hunisindeki brom çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Bu esnada ısınmayı önlemek için fotokimya reaksiyon

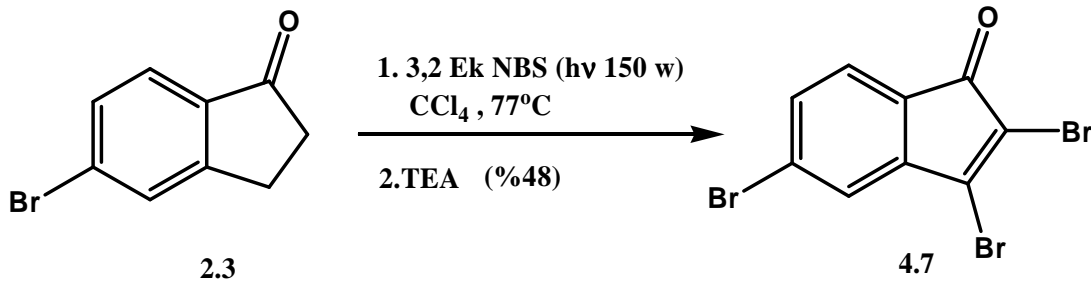
balonu içten ve dıştan su sirkülasyonu ile soğutuldu. Damlatma işlemi bittikten sonra ışıklandırma işlemine son verildi. Açık kırmızı renkli reaksiyon çözeltisinin TLC incelemesinde tek spot tespit edildi. Reaksiyon çözeltisindeki aşırı brom ve reaksiyon ortamında oluşan HBr rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan HBr eliminasyonu reaksiyonu gerçekleştirildi. Bunun için ham ürün karbon tetraklorür (10 mL) içinde çözüldü. Karbon tetraklorürdeki reaksiyon çözeltisi 50 mL lik tek boyunlu yuvarlak bir balona aktarıldı. İçerisinde trietilaminin (TEA) (0,16 g, 1,56 mmol) karbon tetraklorürdeki (10 mL) çözeltisi bulunan damlatma hunisi yerleştirildi. Buz-su banyosuna yerleştirilen reaksiyon çözeltisi manyetik olarak karıştırılırken TEA 15 dakika içinde ilave edildi. İlave etme işlemi ile birlikte ani bulanıklık ve zamanla sarı bir çökelti oluştuğu gözlemlendi. Buz-su banyosu reaksiyon çözeltisi altından uzaklaştırıldı. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında bir gece manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Çökelek süzme ile uzaklaştırıldı. Katı CCl_4 ile yıkandı. Çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Küçük silikajel kolonunda süzüldü. Sarı, kübik kristaller elde edildi (0,30 g, %58). Yapılan incelemede 155°C de eridiği tespit edildi.



Şekil 4.15. 2,3,5-Tribromindenonun sentezi

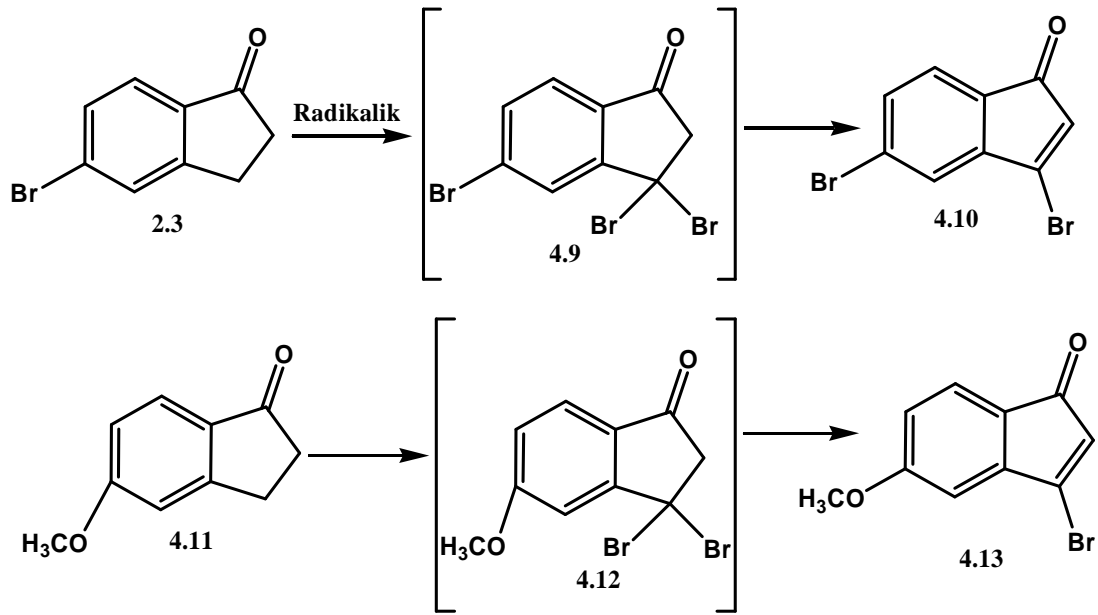
4.2.3 5-Bromindanonun (2.3) NBS ile radikalik brominasyonu

Moleküler bromla elde edilen sonucun doğruluğunu test etmek için NBS ile radikalik brominasyon reaksiyonları yapıldı. NBS'nin 2-4 ekivalent oranları ile yapılan tüm reaksiyonlarda verim farklılığı hariç benzer sonuçlar elde edildi. En iyi sonuç 3,2 ekivalent NBS ile yapıldığında elde edildi. Reaksiyon prosedürü aşağıdaki gibidir.



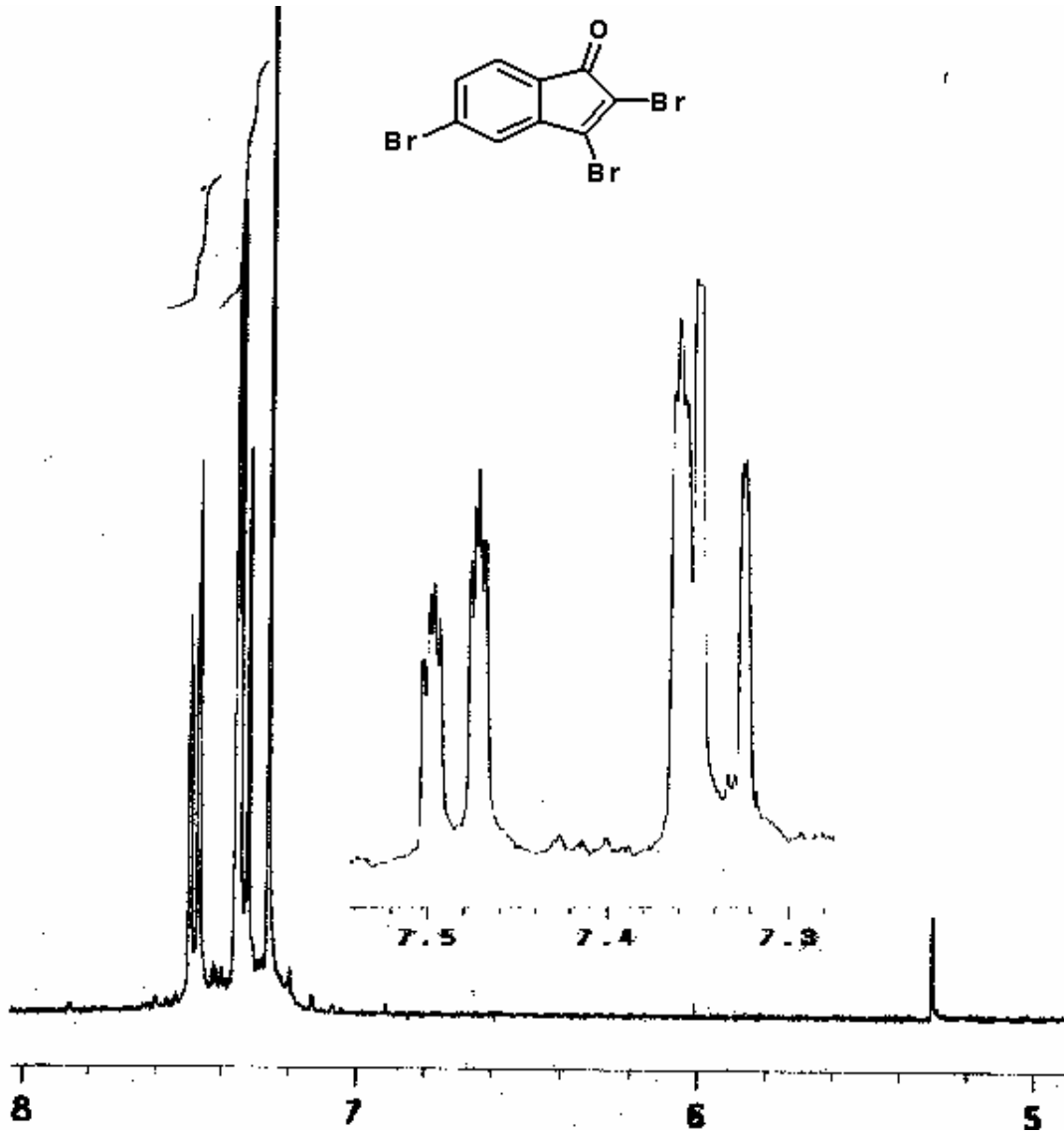
Şekil 4.16. 2,3,5-Tribromindanonun (4.7) sentezi

Yuvarlak tipli bir balondaki 5-bromindanonun (2.3) (0,4 g, 1,89 mmol) CCl₄ (30 mL) çözeltilisine oda sıcaklığında (25°C) NBS (1,1 g, 6,04 mmol) ve katalitik miktarda benzoil peroksit ilave edildi. Reaksiyon balonuna etkin dimrot geri soğutucu monte edildi. Soğutucuya içinde CaCl₂ ve NaOH bulunan kurutma tüpü takıldı. Reaksiyon çözeltilisi manyetik karıştırıcı ile karıştırılırken karbon tetraklorürün kaynama sıcaklığında 2 saat reflüks edildi. Reaksiyon karışımı önce oda sıcaklığına daha sonra buz banyosu ile 5°C ye soğutuldu. Soğuk reaksiyon çözeltilisi süzgeç kağıdından süzülerek süksinimit uzaklaştırıldı. Süzüntü dibi yuvarlak bir balona (50 mL) aktarıldı. Buz banyosunda soğutulan reaksiyon çözeltilisi manyetik olarak karıştırılırken CCl₄ (5 mL) içerisindeki TEA (0,21 g, 2,08 mmol) 15 dakikada damla damla ilave edildi. İlave etme işlemi ile birlikte ani bulanıklık ve zamanla sarı bir çökelti oluştuğu gözlemlendi. Buz-su banyosu reaksiyon çözeltilisi altından uzaklaştırıldı. Reaksiyon çözeltilisi oda sıcaklığında bir gece manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Çökelek süzme ile uzaklaştırıldı. Katı CCl₄ ile yıkandı. Çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Küçük silikajel kolonunda süzüldü. Sarı renkte iğnemsî kristal bir madde elde edildi (0,33 g, %48). Yapılan incelemede 155°C de eridiği tespit edildi.



Şekil 4.17. 3-Brom-5-metoksiindenonun sentezi

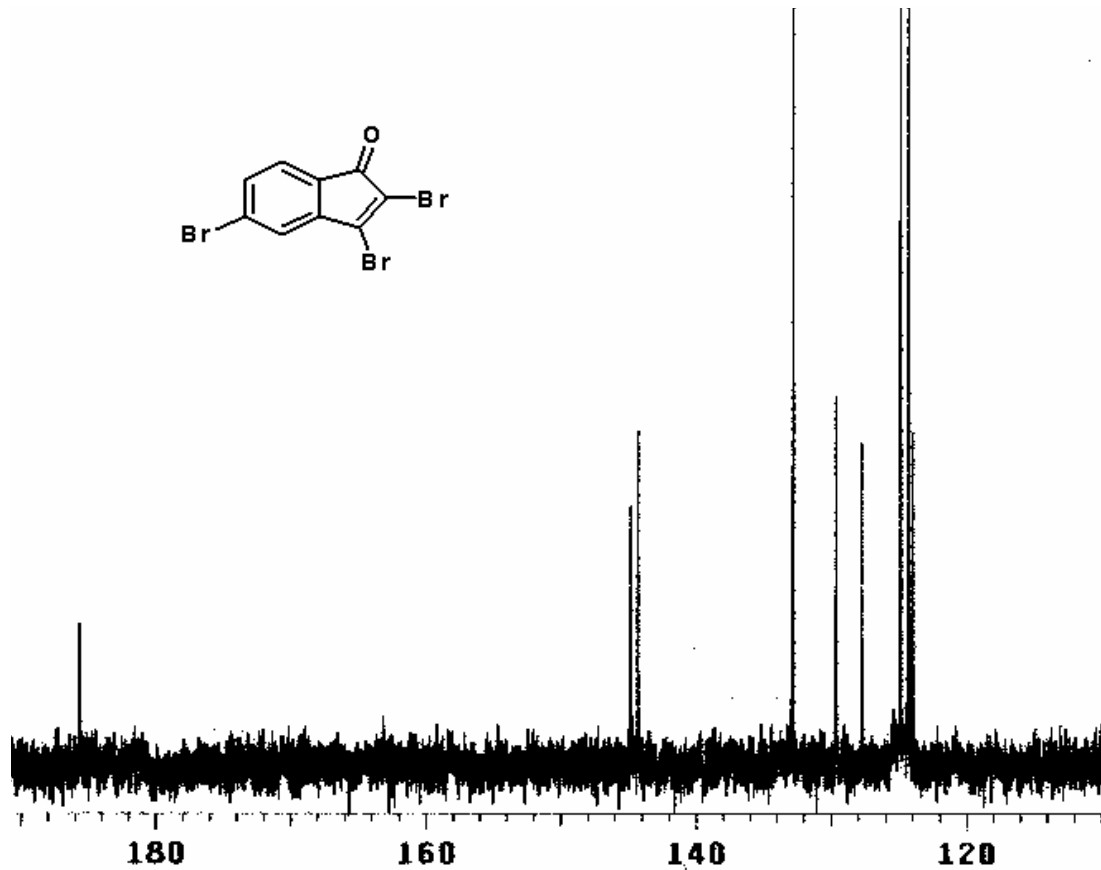
Gerek moleküler brom gerekse NBS ile yapılan reaksiyonda elde edilen ham ürün silikajel kolonunda süzöldükten sonra TEA ile muamelesinden ve ısıtılmasında sonra aynı ürün olan tribromindenon 4.7 elde edildiği yapılan spektroskopik ölçümünden tespit edilmiştir. Bu ürünün 4.8 nolu ara ürün üzerinden oluşulabileceği düşünülmektedir.



Şekil 4.18. 2,3,5-Tribromindenonun (4.7) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)

Bu çalışmada 4.9 nolu ara ürün üzerinden 3,5-dibromindenonun 4.10 oluşması beklenilmekteydi. Çünkü, daha önce benzer bileşiklerde yapılan çalışmalarda benzilik konumdaki karbona brom bağlı bileşiklerin sentezlendiği rapor edilmiştir. Örneğin, bir çalışmada 5-metoksiindanonun çıkılarak 3-brom-5-metoksiindenonun (4.13) sentezlendiği belirtilmiştir (Tutar 2007a) (Şekil 4.17).

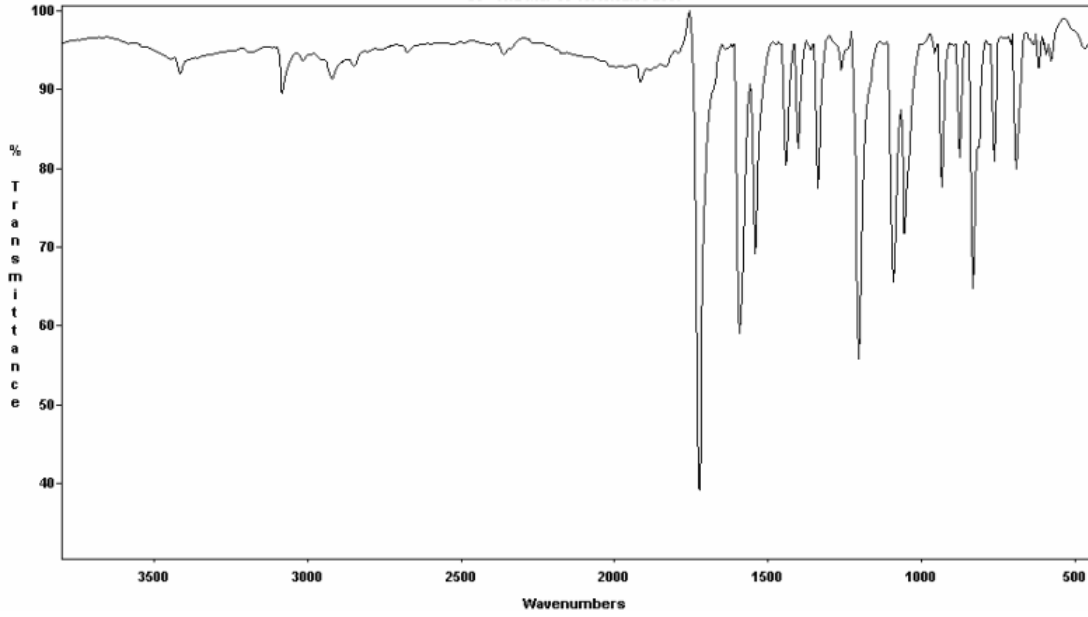
Bu çalışmada monobromun (4.10) oluşabileceği düşünülmektedir. Ancak, mono brom çok kararsız yapıda olması nedeniyle ayırma ve saflaştırma işlemleri sırasında bozulmuş olabilir.



Şekil 4.19. 2,3,5-Tribromindenonun (4.7) ¹³C-NMR spektrumu

¹H- NMR spektrumuna bakıldığında sadece aromatik bölgede integrasyonu 3 protona karşılık gelen iki adet sinyal grubu gözlenmektedir (Şekil 4.18). Bu da beşli halkanın çift bağ karakterinde olduğu ve hiç hidrojen içermediğini gösterir. ¹³C NMR spektrumu δ 185,65 ppm'deki karbonil piki ile birlikte tüm sinyallerin 120-145 ppm arasında olmak üzere toplam 9 adet çizgiden ibaret olması yapının doğruluğunu ispatlamaktadır. Aromatik bölgedeki 8 sinyalden 5'nin quaternar karbona ait olduğu da görülmektedir (Şekil 4.19). Böylece beşli halkadaki karbonlarda hem hidrojenin olmadı hem de bunlara brom atomların bağlı olduğu anlaşılır.

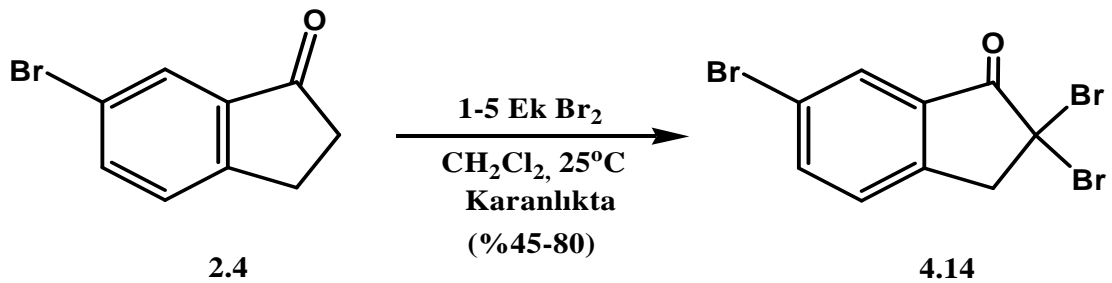
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); 7,50 – 7,46(m,1H), 7,34 – 7,26 (m,2H), ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃); 185,64, 144,83, 144,28, 132,81, 129,63, 127,74, 124,87, 124,28, 123,99. IR (KBr, cm⁻¹); 3417, 3082, 1724, 1593, 1543, 1442, 1400, 1338, 1203, 1091, 1057, 933, 875, 833, 764, 690.



Şekil 4.20. 2,3,5-Tribromindenonun (4.7) IR spektrumu ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$)

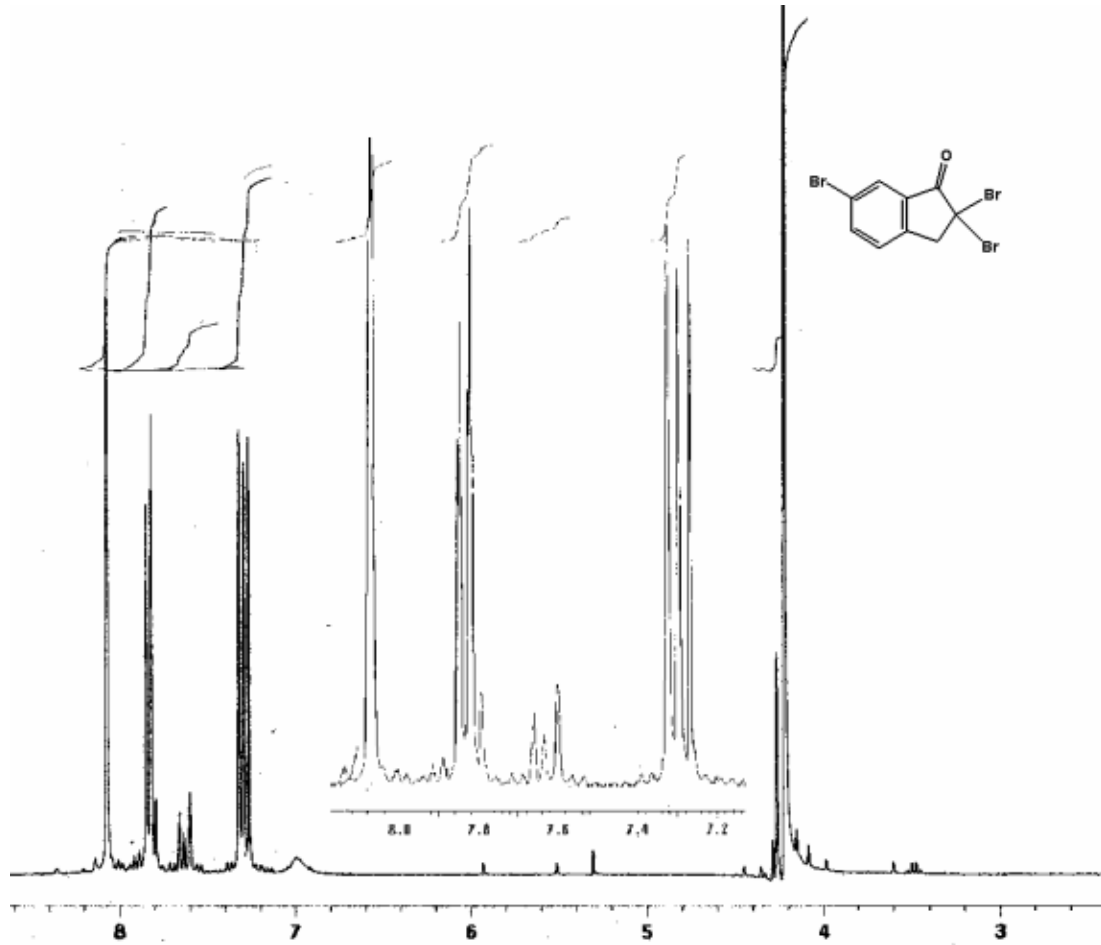
4.3 6-Brom-1-İndanon (6-Bİ) (2.4) Brominasyon Reaksiyonları

4.3.1 6-Brom-1-indanonun moleküler brom ile iyonik brominasyonu



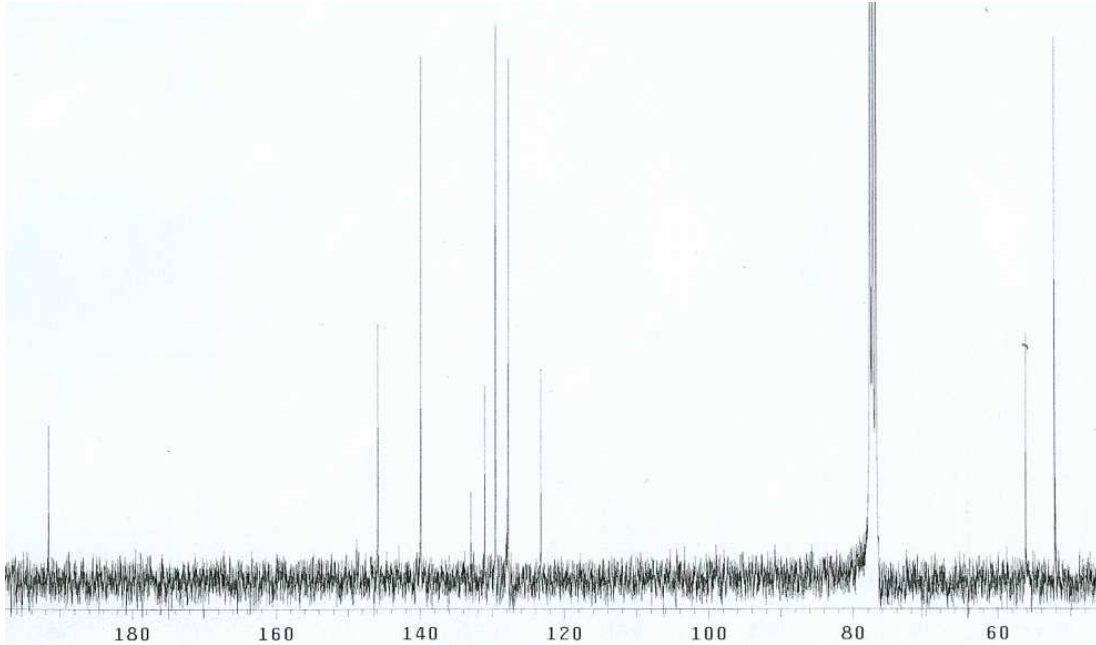
Şekil 4.21. Tribromindanonun 4.14 sentezi

6-Brom-1-indanon (2.4) değişik oranlarda (1-5 ekivalent) moleküler brom ile metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında karanlıkta brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi ve 2,2,6-tribromindanon (4.14) %45-%80 verimle sentezlendi. Tüm deneyler bromun miktarı hariç aynı şartlarda yapıldı. Örnek olarak 2,2 ekivalent Br_2 ile yapılan deneysel prosedür aşağıdaki gibidir.



Şekil 4.22. 2,2,6-Tribromindanonun (4.14) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)

Alüminyum folyo ile çevrilmiş yuvarlak tipli tek boyunlu (50 mL) bir balondaki oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile etkin bir şekilde karıştırılan metilen klorür (25 mL) içerisindeki 0,46 g (2,18 mmol) 6-Bİ 2.4 çözeltisine, basınç dengeli damlatma hunisindeki 0,77 g (4,8 mmol) bromun metilen klorürdeki (25 mL) çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi biter bitmez reaksiyon çözeltisinin TLC ile incelenmesi yapıldığında başlangıç maddesinin bittiği gözlemlendi. Damlatma işlemi bittikten sonra, reaksiyon çözeltisi 90 dakika daha oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Çözücü rotari evaporatörde düşük basınçta uzaklaştırıldı. Küçük silikajel kolonunda süzülde. Renksiz kristalimsi madde elde edildi. Ham ürün buzdolabında metilen klorür-hekzan karışımı (1/9) ile yeniden kristallendirildi. Çözücü dekante edildi. Kristaller kurutuldu, tartıldı ve kantitatif verimle (0,64 g, %80) tribromindanonun 4.14 sentezlendiği yapılan spektroskopik incelemelerde belirlendi. Beyaz kübik kristallerin erime noktasının 80°C olduğu bulundu.

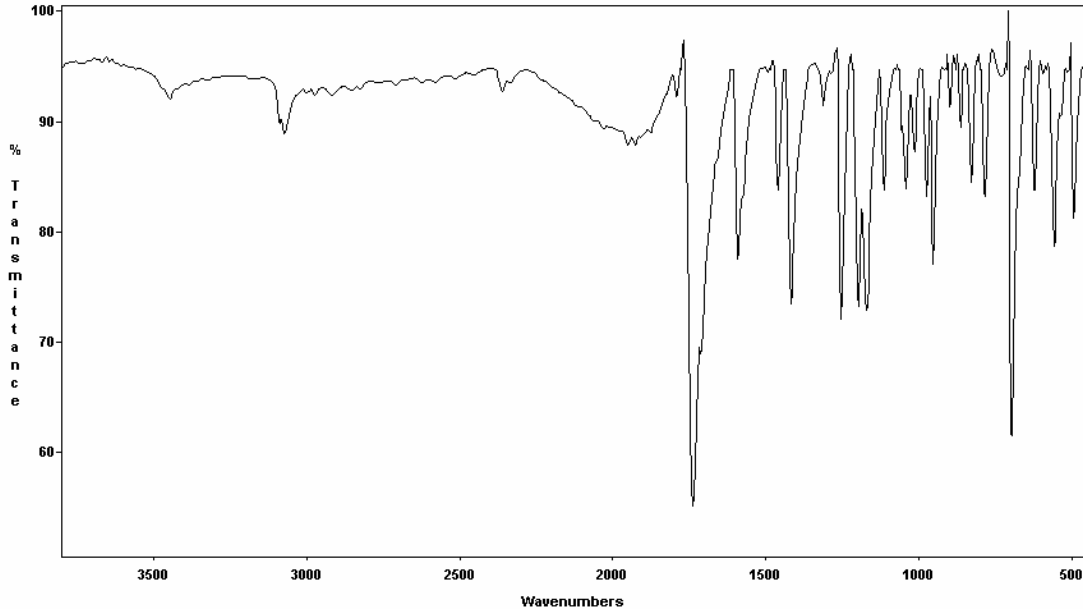


Şekil 4.23. 2,2,6-Tribromindanonun (4.14) ^{13}C -NMR spektrumu

Bu bileşiğin hem iyonik hem de radikalik şartlarda reaksiyonu incelenmiş olup iyonik şartlarda beklenen 2,2,6-tribromindanon elde edilirken radikalik şartlarda ise 2,3,6-tribromindenon elde edilmiştir.

^1H -NMR spektrumuna bakıldığında aromatik bölgede her biri birer protona ait 3 sinyal grubu gözlenmiştir. Alifatik bölgede metilenik protona ait sinyal singlet olarak belirlenmiştir (Şekil 4.22). ^{13}C -NMR' ı incelendiğinde toplam 9 pik beklendiği yerlerde sinyal vermiştir (Şekil 4.23).

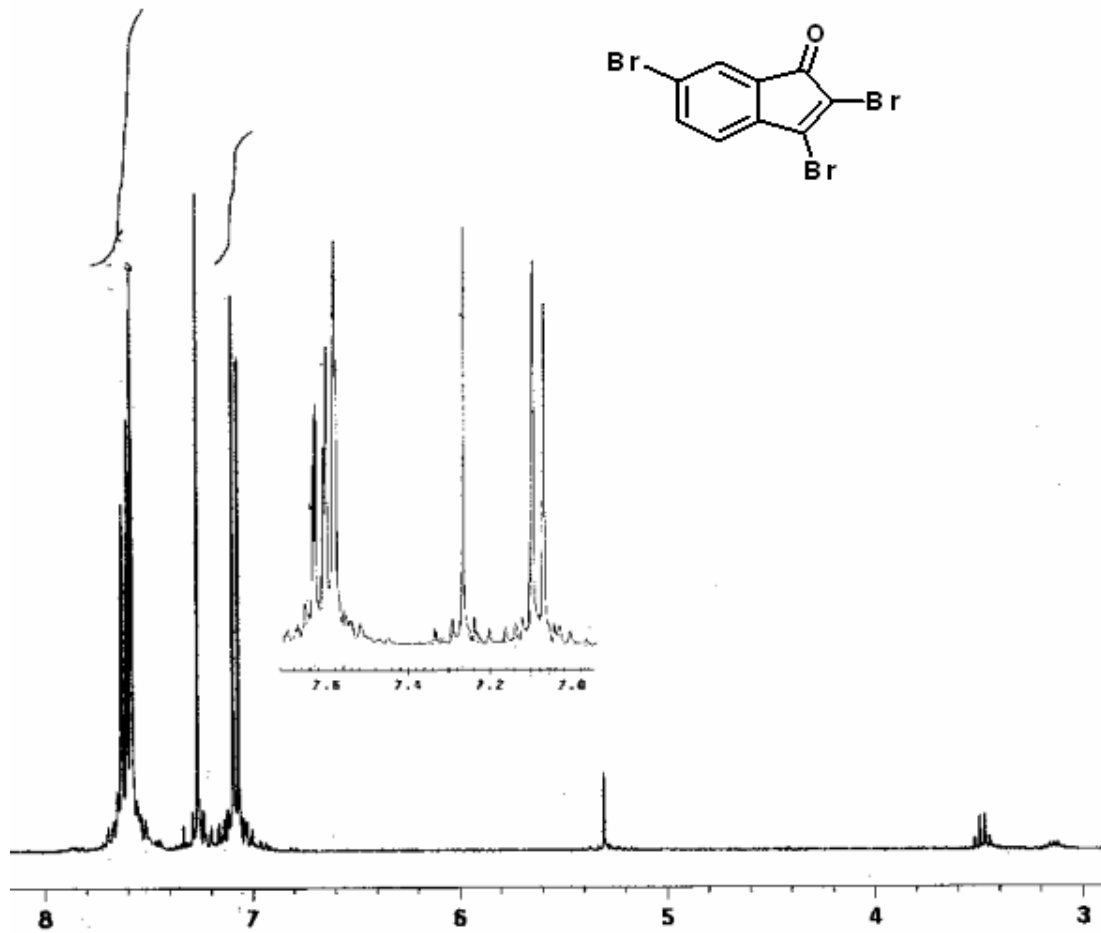
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 8.10 (s, 1H), 7,80 – 7,90 (m,1H), 7,25 – 7,35 (m,1H), 4,20 ppm (s, 2H, CH_2 -) ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3); 191,62, 145,84, 139,90, 131,07, 129,58, 127,78, 123,35, 56,10, 52,16. IR (KBr, cm^{-1}); 3448, 3074, 2360, 1739, 1593, 1458, 1419, 1253, 1173, 1115, 952, 829, 782, 694, 559, 493.



Şekil 4.24. 2,2,6-Tribromindanonun (4.14) IR spektrumu ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$)

4.3.2 6-Bromindanonun (2.4) moleküler brom ile radikalik brominasyonu

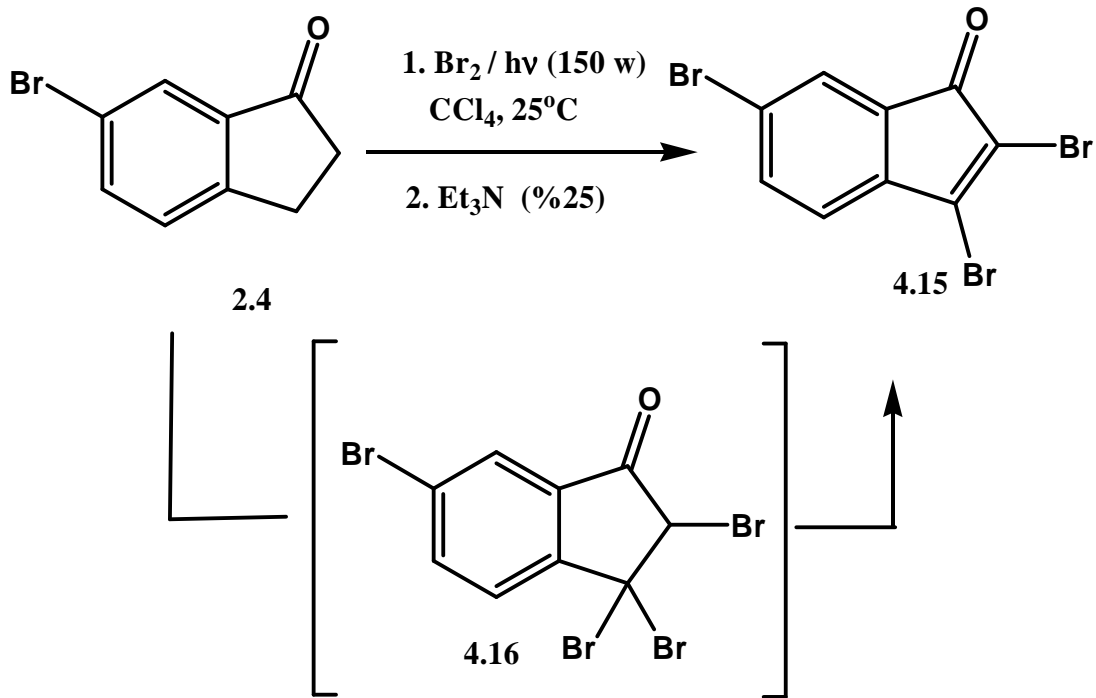
6-Bromindanonun (2.4) fotobrominasyon sisteminde ışık eşliğinde 2-4 ekivalent moleküler brom ile brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Hemen hemen tüm reaksiyonlarda 2,3,6-tribromindenon (4.15) un oluştuğu yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda belirlendi. Moleküler brom ile yapılan radikalik brominasyon reaksiyonu aşağıda anlatıldığı gibi gerçekleştirildi.



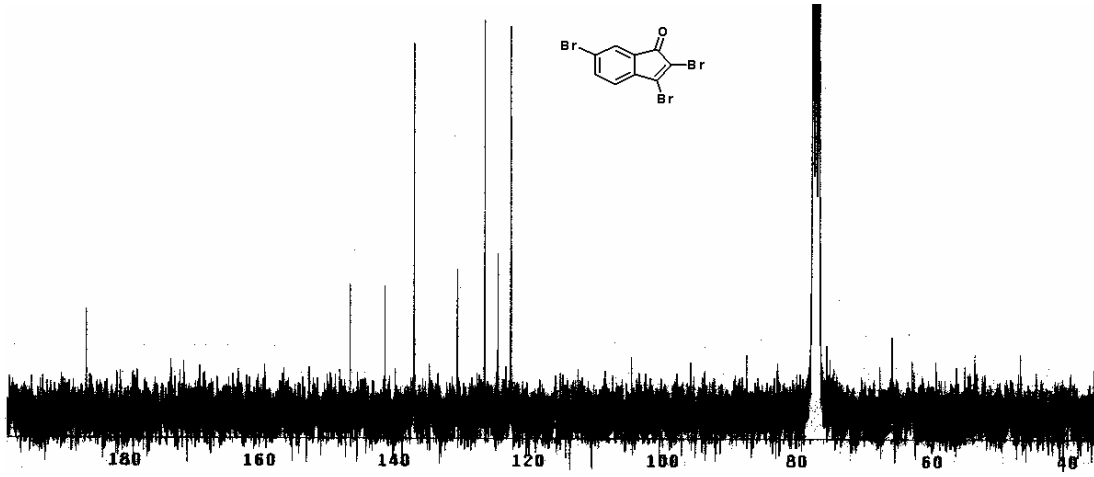
Şekil 4.25. 2,3,6-Tribromindenonun (4.15) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (300 MHz/ CDCl_3)

İçten ışıklandırılmalı ve su soğutmalı pyrex camdan özel olarak yaptırılan 50 mL fotokimya reaktöründe 6-Bİ 2.4 (0,20 g, 0,94 mmol) karbon tetraklorür (15 mL) de çözüldü. Başka bir balonda moleküler bromun (0,48 g, 3,01 mmol) CCl_4 (15 mL) içerisinde çözeltisi hazırlandı. Üç boyunlu fotobrominasyon düzeneğinin (Bkz. Şekil 3.1) ortadaki geniş boyunlu kısmın içerisine 150 W şiddetindeki projektör lambası yerleştirildi. Fotobrominasyon düzeneğinin iki yanında bulunan 24/13 şilifli boyunlardan birine içerisinde kalsiyum klorür bulunan kurutma tüpü, diğerine ise 25 mL lik basınç dengeli damlatma hunisi monte edildi. Karbon tetraklorürde hazırlanan brom çözeltisi damlatma hunisine aktarıldı. Fotokimya düzeneği dıştan alüminyum folyo ile sarıldı. Fotokimya balonundaki 2.4 nolu bileşiğin CCl_4 deki çözeltisi ışıklandırılırken damlatma hunisindeki brom çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Bu esnada ısınmayı önlemek için fotokimya reaksiyon balonu içten ve dıştan su sirkülasyonu ile soğutuldu. Damlatma işlemi bittikten sonra

ışıklandırma işlemine son verildi. Açık kırmızı renkli reaksiyon çözeltisinin TLC incelemesinde tek spot tespit edildi. Reaksiyon çözeltisindeki aşırı brom ve reaksiyon ortamında oluşan HBr rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu yağimsı ham ürün herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan HBr eliminasyonu reaksiyonu gerçekleştirildi. Bunun için ham ürün karbon tetraklorür (10 mL) içinde çözüldü. Karbon tetraklorürdeki reaksiyon çözeltisi 50 mL lik tek boyunlu yuvarlak bir balona aktarıldı. İçerisinde trietilaminin (TEA) (0,10 g, 1,03 mmol) karbon tetraklorürdeki (10 mL) çözeltisi bulunan damlatma hunisi yerleştirildi. Buz-su banyosuna yerleştirilen reaksiyon çözeltisi manyetik olarak karıştırılırken TEA 15 dakika içinde ilave edildi. İlave etme işlemi ile birlikte ani bulanıklık ve zamanla sarı bir çökelti oluştuğu gözlemlendi. Buz-su banyosu reaksiyon çözeltisi altından uzaklaştırıldı. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında bir gece manyetik olarak karıştırılmaya bırakıldı. Çökelek süzme ile uzaklaştırıldı. Katı CCl_4 ile yıkandı. Çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Sarı kristal bir madde elde edildi (0,09 g, %25). Erime noktası 144°C bulundu.

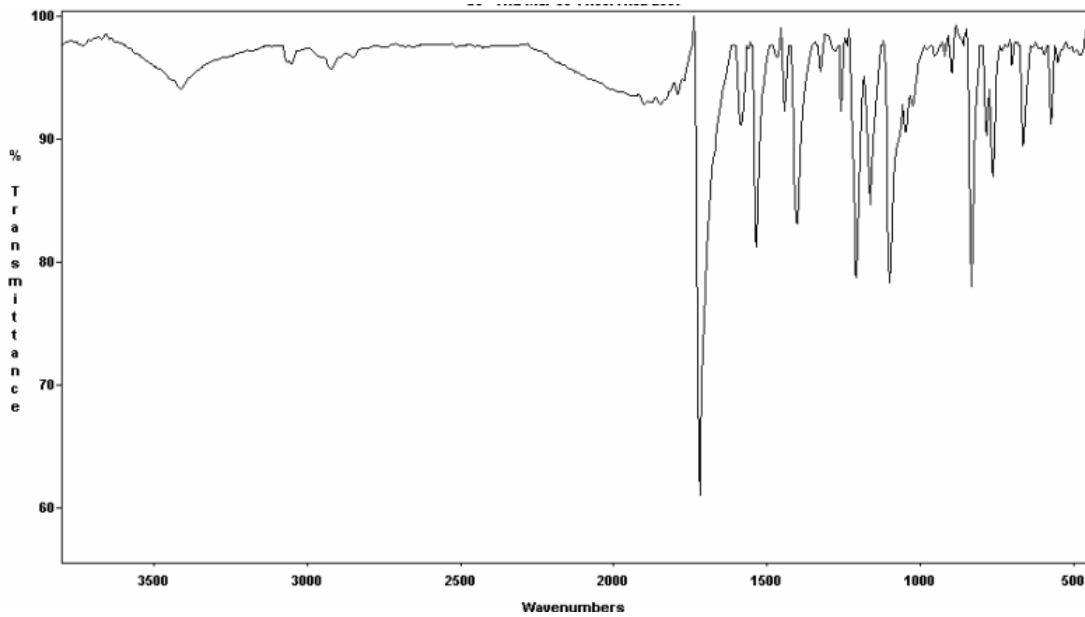


Şekil 4.26. 2,3,6-Tribromindenonun sentezi



Şekil 4.27. 2,3,6-Tribromindenonun (4.15) ^{13}C -NMR spektrumu

^1H -NMR spektrumu ve ^{13}C -NMR spektrumunda alifatik bölgede hiç sinyal görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunun aromatik bölgesinde üç hidrojene karşılık gelen rezonanslara rastlanılmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda ise karbonil piki hariç tüm karbonlar çift bağ bölgesinde sinyal verdikleri anlaşılmaktadır.



Şekil 4.28. 2,3,6-Tribromindenonun (4.15) IR spektrumu ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3); 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,10– 7,06 (m, 1H). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3); 185,76, 146,48, 141,32, 136,96, 130,52, 126,48, 124,50, 122,60, 122,55 ppm. IR (KBr , cm^{-1}); 3413, 1720, 1585, 1535, 1442, 1400, 1257, 1165, 1099, 833, 764, 667, 575

BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

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

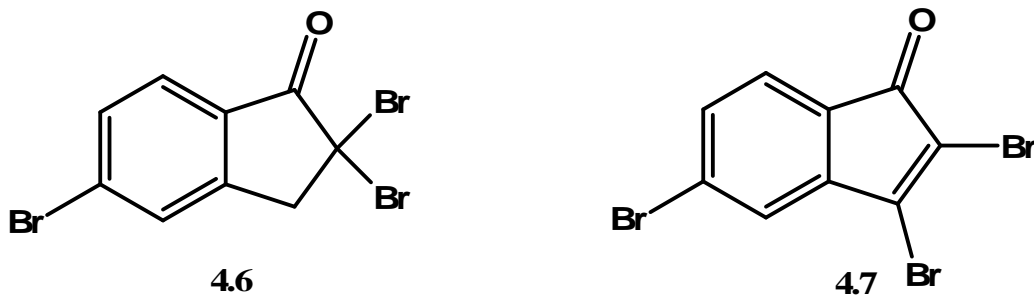
Bu çalışmada, 4-bromindanon (2.2), 5-bromindanon (2.3) ve 6-bromindanon (2.4) bileşikleri moleküler brom ve N-bromsüksinimit ile düşük sıcaklık ve yüksek sıcaklık brominasyonu araştırıldı. Bromsüstitüe indanonlar türevleri için spesifik ve selektif sentez yolları geliştirildi.

Çalışmamızda ilk önce 4-bromindanonun (2.2) brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Moleküler bromun metilen klorür içerisindeki düşük sıcaklık brominasyonu sonucu tribromindanon 4.1 tek ürün halinde yüksek verimle sentezlendi. Böylece 2,2,4-tribromindanonun (4.1) için yer seçimli sentezi geliştirilmiş oldu. 4-Bİ'nin (2.2) hem NBS hem de brom ile fotobrominasyonu yapıldı. Bromun ve NBS nin çeşitli miktarları kullanılarak yapılan fotobrominasyon reaksiyonları sonucunda 2,4-dibromoindenon (4.2) tek ürün olarak elde edildi. Fotobrominasyon grubumuzca geliştirilen içten ışıklandırılmalı ve hem içten hem de dıştan soğutmalı bir düzenekte gerçekleştirildi.



Şekil 5.1. 2,2,4-tribromindanon ve 2,4-dibromoindenonun yapısı

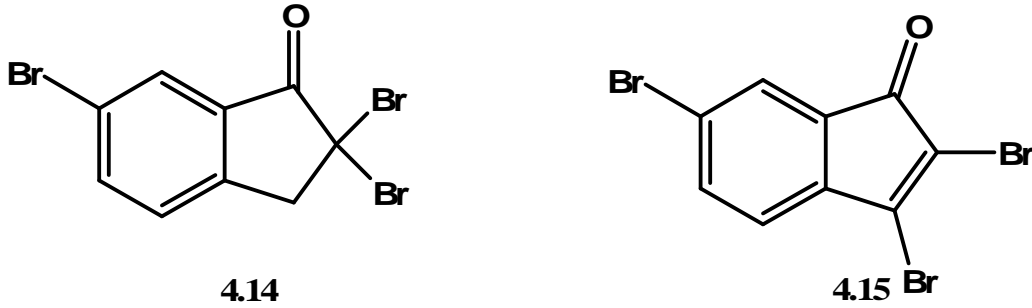
Çalışmamızda yer alan ikinci bileşik ise 5-bromindanonun (2.3) dur. Metilen klorür içerisinde düşük sıcaklık sıcaklıkta moleküler bromun çeşitli oranlarıyla yaptığımız tüm denemelerde 2,2,5-tribromindanon (4.6) elde edildi. Brominasyon reaksiyonları akabinde basit flash kromatografisi ile yapılan süzme neticesinde tribrom 4.6 bileşiği yüksek verimle izole edildi. Özellikle 2 ile 3 ekivalent brom kullanılarak yapılan reaksiyonlarda dönüşümün hemen hemen kantitatif miktarlarda olduğu tespit edildi. Bileşiğin oldukça kararlı olduğu yapılan ısıtma işlemleri sonucunda belirlendi. 5-Bromindanonun (2.3) NBS ve brom düşük sıcaklıkta ışık ortamında radikalik brominasyonu ve ardından trietilamin ile eliminasyonu gerçekleştirildi. Tüm denemeler neticesinde hemen hemen aynı verimle 2,3,5-tribromoindenon (4.7) izole edildi. Ancak, NBS ile yapılan fotobrominasyon reaksiyonlarında verimin düştüğü ve saflaştırma işlemlerinin uzun ve sıkıcı olduğu belirlendi. Böylece her iki bileşik içinde uygun sentez yolları geliştirildi.



Şekil 5.2. 2,2,5-tribromindanon ve 2,3,5-tribromoindenonun yapısı

Çalışmamızda ele aldığımız üçüncü bileşik ise 6-bromindanonun (2.4). Bileşik 2.4'ün de hem iyonik hem de radikalik şartlarda brominasyon reaksiyonları incelendi.

İyonik şartlardaki reaksiyon metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında moleküler brom kullanılarak gerçekleştirildi. Reaksiyon çözeltisini ışıktan korumak için reaksiyon balonu alüminyum folye ile sarıldı. Brom miktarları değiştirilerek yapılan denemelerde 2,2,6-tribromindanon (4.14) kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %45-%80 verimle tek ürün olarak elde edildi. Bileşik 2.4'ün brom ve NBS kullanarak yapılan radikalik brominasyon reaksiyonlarında 2,3,6-tribromindenon (4.15) kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma sonucu elde edildi. Ancak, verim diğer bileşiklerin reaksiyonların sonucu elde edilen verimlerden düşük olarak belirlendi.



Şekil 5.3. 2,2,6-tribromindanon ve 2,3,6-tribromindenonun yapısı

Bu çalışmada brom süstitüe indanonların çeşitli reaksiyon ortamlarında brominasyonları sonucu indenon ve indanonun bromlu türevleri için uygun sentez yöntemleri geliştirildi. Parmak izi tespitinde kullanılan ninhidrin türevlerin sentezinde anahtar bileşik olarak kullanılabilecek bileşikler sentezlendi. Ayrıca, indenonların diğer türevlerine yol açacak başlangıç materyalleri elde edildi. Bundan sonraki çalışmalarda çalışmamızda sentezlenen bileşikler kullanılarak ninhidrin türevlerin sentezleri, metoksi, asetoksi ve siyano gibi diğer türevlerin eldesine gidilebilir.

KAYNAKLAR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DAVIES, I. W., SENANAYAKE, C. H., LARSEN, R. D., VERHOEVEN, T. R., REIDER, P. J. Application of Indane-Derivative C2- Symmetric bis(axazolines) in Two-Point Binding Assymmetric Diels-Alder Reaction, *Tetrahedron Lett.*, 37, 1725-1726, 1996

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LAROCK, R.C., DOTY, M.J., 1993. Synthesis of Indenones via Palladium Catalyzed Annulation of Internal Alkynes. *J. Org. Chem.*, 58, 4579-4583, 1996 ve 1993

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TUTAR, A., BERKİL, K., ÇAKMAK, O., HARK, R. R., BALCI, M., Photobromination of 5-methoxyindan and 5-methoxyindanone: preparation of bromoindenones and ready access to 5-bromo-3,10-dimethoxy-7H-benzo[c]fluorene-7-one, yayına sunuldu, 2007a.

TUTAR, A., 4-nitroindanın brominasyonu, devam eden çalışmalar, 2007b.

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

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

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

ÖZGEÇMİŞ

Özlem BAŞGÜL YAVUZ, 23.09.1977 de Ankara'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Konya'da tamamladı. 1994 yılında Konya Meram Gazi Lisesi, Fen Bölümünden mezun oldu. 1995 yılında başladığı Selçuk Üniversitesi Kimya Öğretmenliği bölümünü 1999 yılında bitirdi. 2002 yılında öğretmenliğe başladı. Şu anda Altınekin Çok Programlı Lisesi'nde Kimya Öğretmeni olarak görev yapan Özlem BAŞGÜL YAVUZ evlidir.