

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZO[C]FLUORENONUN BROMLU
TÜREVLERİNİN YENİ VE ETKİLİ YÖNTEMLERLE
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kim.Öğrt. Derya ÇELİK

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

Haziran 2012

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZ[C]FLUORENONUN BROMLU
TÜREVLERİNİN YENİ VE ETKİLİ YÖNTEMLERLE
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ


Kim.Öğrt. Derya ÇELİK

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 27 / 06 /2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Ahmet TUTAR
Jüri Başkanı



Yrd.Doç.Dr. Kıymet BERKİL AKAR
Üye



Yrd.Doç.Dr. Semra YILMAZER KESKİN
Üye



TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı destekleyen Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na;

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

Çalışmamdaki katkılarından dolayı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ramazan Erenler'e;

Laboratuar çalışmalarım sırasında NMR ve ölçümlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Araştırma Görevlileri Fatih Sönmez, Hayriye Genç'e;

Tez çalışmamın tüm aşamasında her türlü desteği veren, Düzce Üniversitesi Arş. Gör. Makbule YILMAZ'a;

Çalışmalarım boyunca beni destekleyen ve birçok fedakarlıkta bulunan sevgili eşim Cahit ÇELİK'e;

Maddi ve manevi desteğini hiç bir zaman eksik etmeyen aileme;

Teşekkürü borç bilirim.

Haziran 2012
Derya Çelik

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ..... | vi |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | vii |
| TABLolar LİSTESİ..... | x |
| ÖZET..... | xi |
| SUMMARY..... | xii |
| BÖLÜM 1. | |
| GİRİŞ..... | 1 |
| BÖLÜM 2. | |
| GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. İndanon Bileşiklerinin Sentezi ve Önemi..... | 3 |
| 2.2. Bromindanon Bileşiklerinin Sentezi ve Önemi..... | 10 |
| 2.3. İndenonların Sentezi ve Önemi..... | 14 |
| 2.3.1. Ninhidrin Türevlerinin Sentezi ve Önemi..... | 16 |
| 2.4. Arillenmiş İndenonların Sentezi ve Önemi | 17 |
| 2.5. Benzfluorenlerin Sentezi ve Önemi..... | 19 |
| 2.6. Brominasyon Reaktifleri ve Brominasyon Mekanizmaları..... | 26 |
| 2.6.1. Moleküler Brom..... | 26 |
| 2.6.1.1. Radikali Katılma..... | 26 |
| 2.6.1.2. İyonik Katılma..... | 27 |
| 2.6.2. NBS(N-bromsüksinimit)..... | 28 |
| 2.7. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı..... | 31 |

BÖLÜM 3.

| | |
|--|----|
| MATERYAL VE METOT..... | 33 |
| 3.1. Materyal..... | 33 |
| 3.1.1. Çözücüler ve Kimyasallar..... | 33 |
| 3.1.2. Saflaştırma | 34 |
| 3.1.3. Kromatografik yöntemler..... | 34 |
| 3.1.4. Spektroskopik yöntemler | 34 |
| 3.1.5. UV lambası ve kabini..... | 35 |
| 3.1.6. Rotari evaporatör..... | 35 |
| 3.1.7. Hassas terazi..... | 35 |
| 3.2. Metot..... | 35 |
| 3.2.1. Brominasyon Reaksiyonları | 35 |
| 3.2.1.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu..... | 35 |
| 3.2.1.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyonu..... | 35 |
| 3.2.1.3. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği..... | 36 |
| 3.2.1.4 NBS ile brominasyon..... | 37 |

BÖLÜM 4.

| | |
|---|----|
| DENEYSEL BULGULAR | 38 |
| 4.1. Bromindanon Bileşiklerinin Brominasyon Çalışmaları..... | 38 |
| 4.1.1. 6-Bromindan-1-on'un NBS ile Radikalik Brominasyonu | 38 |
| 4.1.2. 5-Bromindan-1-on' un NBS ile Radikalik Brominasyonu | 42 |
| 4.2. Bromindanon Bileşiklerinin Etilen Glikol ile Reaksiyonu | 46 |
| 4.2.1. 5-Bromindan-1-on' dan 5'-brom-2',3' dihidrospiro [[1,3] dioxolan-2,1'-inden] eldesi | 46 |
| 4.2.2. 5-Bromindanoketal' in Moleküler Brom ile Radikalik Brominasyonu..... | 50 |
| 4.3. Dibromindenon' ların Isı ile Termolizi..... | 52 |
| 4.3.1.3,6-Dibrominden-1-on'dan 2,5,9-tribrom-7H benz[c]fluoren-7-on Sentezi..... | 52 |
| 4.3.2. 3,5 -Dibromindenon' dan 3,5,10-tribrom-7H benz[c]fluoren-7-on Sentezi..... | 55 |

| | |
|---------------------------|----|
| BÖLÜM 5. | |
| SONUÇLAR VE TARTIŞMA..... | 58 |
| KAYNAKLAR..... | 61 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 69 |

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|---------------------|--|
| $^{13}\text{C-NMR}$ | : Karbon 13-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi |
| g | : Gram |
| IR | : Infrared Spektroskopisi |
| $^1\text{H-NMR}$ | : Proton-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi |
| $h\nu$ | : Işık (foton enerjisi) |
| MHz | : Megahertz |
| mL | : Mililitre |
| mmol | : Milimol |
| NBS | : N-bromsüksinimit |
| α | : Alfa |
| <i>o</i> | : Orto |
| <i>p</i> | : Para |
| W | : Watt |
| ppm | : Milyonda bir kısım |
| d | : dublet |
| m | : multiplet |
| s | : singlet |
| ν | : frekans |
| TLC | : İnce Tabaka Kromatografisi |
| Ek | : Ekivalent |
| 5-Bİ | : 5-Bromindanon |
| 6-Bİ | : 6-Bromindanon |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | | |
|-------------|--|----|
| Şekil 1.1. | Anti-HIV-1 in yapısı..... | 2 |
| Şekil 2.1. | İndanon bileşiğinin yapısı..... | 3 |
| Şekil 2.2. | Arilpropiyonik asit Molekül içi Friedel-Craft açılasyonuna dayanan indanon sentezi..... | 4 |
| Şekil 2.3. | 3-Clorpropiyonil klorit molekülüçü Friedel-Craft açılasyonuna dayanan 1-indanon sentezi..... | 5 |
| Şekil 2.4. | 1,2-dien indandimerlerinin sentezi..... | 5 |
| Şekil 2.5. | Tiyosemikarbazit Sentezi | 6 |
| Şekil 2.6. | 1-oxo-2,3-dihidro-1- <i>H</i> -inden-2-fosfonik asitbileşiklerinin genel sentezi | 7 |
| Şekil 2.7. | Yapısında indan içeren önemli biyolojik aktif bileşik örnekleri ... | 8 |
| Şekil 2.8. | 3-alkil/aril-9-metilinden [1,2-e] [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazinler ve 3-alkil/aril-9-metil-10,10a-dihidroinden [1,2-e] [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazinlerin sentezi..... | 9 |
| Şekil 2.9. | Bromlu indan bileşiklerinin sentezi..... | 11 |
| Şekil 2.10. | İndanon'un bromlu türevlerinin sentezi..... | 12 |
| Şekil 2.11. | 6-Aril-8- <i>H</i> -inden-[1,2-d] tiyazol-2-ilamin hidroyodit sentezi..... | 12 |
| Şekil 2.12. | 5-etilindolobenzazepinon' un indan türevinin sentezi..... | 13 |
| Şekil 2.13. | İndenonların sentezi..... | 14 |
| Şekil 2.14. | 5-Metoksi indandan indenonların sentezi..... | 15 |
| Şekil 2.15. | 3-Brom-5-metoksi indandan benz[c]fluoren sentezi..... | 16 |
| Şekil 2.16. | Ninhidrin türevinin sentezi..... | 17 |
| Şekil 2.17. | 2,3,5-Tribrominden sentezi..... | 18 |
| Şekil 2.18. | 2,3,5-Triaril-indenon türevlerinin sentezi..... | 18 |
| Şekil 2.19. | Benzfluorenon bileşiğinin genel yapısı..... | 19 |
| Şekil 2.20. | Benzen grubunun bağlanma şekline göre benzfluorenonlar..... | 20 |

| | | |
|-------------|--|----|
| Şekil 2.21. | Biyolojik aktif özellik gösteren çeşitli fluorenon türevleri..... | 20 |
| Şekil 2.22. | Benz[<i>b</i>]fluorenon'dan benz[<i>a</i>]fluorenon sentezi..... | 21 |
| Şekil 2.23. | 2-Bromobenzaldehit ve 2-bromofenilboranikasitin halka kapanması ile benz[<i>c</i>]fluorenon sentezi..... | 22 |
| Şekil 2.24. | 3-Amino-1-aril-8-brom-2,4-disiyano-9 <i>H</i> -fluorenon sentezi..... | 23 |
| Şekil 2.25. | Biyotransformasyonda kullanılan çeşitli benz[<i>c</i>]fluorenon türevleri..... | 23 |
| Şekil 2.26. | <i>o</i> -Haloaldehitlerden benz[<i>c</i>]fluorenon sentezi..... | 24 |
| Şekil 2.27. | 9-Brom-7 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]fluorenon-7-on sentezi..... | 24 |
| Şekil 2.28. | 9-Bromspiro[benz[<i>c</i>]fluorenon-7,9'-fluorenon] sentezi..... | 25 |
| Şekil 2.29. | Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma..... | 27 |
| Şekil 2.30. | Olefinlerin elektrofilik brominasyonu..... | 28 |
| Şekil 2.31. | NBS ile radikalik bromlama reaksiyonunun mekanizması..... | 29 |
| Şekil 2.32. | NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması..... | 29 |
| Şekil 2.33. | İndanonun iyonik ve radikalik katılması..... | 30 |
| Şekil 2.34. | Sentezlenmesi hedeflenen brom türevli bileşikler..... | 32 |
| Şekil 3.1. | Fotobrominasyon düzeneğinde reflüks sıcaklığında brominasyon | 37 |
| Şekil 4.1. | 3,6-Dibromindenon'un (4) sentezi..... | 38 |
| Şekil 4.2. | 3,6-Dibromindenon'un (4) ¹ H-NMR spektrumu..... | 40 |
| Şekil 4.3. | 3,6-Dibromindenon'un (4) ¹³ C-NMR spektrumu..... | 41 |
| Şekil 4.4. | 3,6-Dibromindenon'un (4) IR spektrumu..... | 42 |
| Şekil 4.5. | 3,5-Dibromindenon'un (3) sentezi..... | 42 |
| Şekil 4.6. | 3,5-Dibromindenon'un (3) ¹ H-NMR spektrumu..... | 44 |
| Şekil 4.7. | 3,5-Dibromindenon'un (3) ¹³ C-NMR spektrumu..... | 45 |
| Şekil 4.8. | 3,5-Dibromindenon'un (3) IR spektrumu..... | 46 |
| Şekil 4.9. | 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] (85) sentezi. | 46 |
| Şekil 4.10. | Bromindanon bileşiğinin ketalleme mekanizması..... | 47 |
| Şekil 4.11. | 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] (85) ¹ H-NMR spektrumu..... | 48 |
| Şekil 4.12. | 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] (85) ¹³ C-NMR spektrumu..... | 49 |
| Şekil 4.13. | 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] (85) IR spektrumu..... | 50 |

| | | |
|-------------|--|----|
| Şekil 4.14. | 5-Bromindanoketal (85)'in Moleküler Brom ile Radikalik Brominasyonu..... | 50 |
| Şekil 4.15. | 5-Bromindanoketal (85)'in radikalik bromlanma mekanizması... | 51 |
| Şekil 4.16. | 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) Sentezi..... | 52 |
| Şekil 4.17. | 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) [2+4] siklo katılma mekanizması..... | 53 |
| Şekil 4.18. | 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) ¹ H-NMR spektrumu... | 53 |
| Şekil 4.19. | 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) IR spektrumu..... | 54 |
| Şekil 4.20. | 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]flore-n-7-on (5) Sentezi..... | 55 |
| Şekil 4.21. | 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]flore-n-7-on [2+4] siklo katılma mekanizması..... | 56 |
| Şekil 4.22. | 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]flore-n-7-on (5) ¹ H-NMR spektrumu... | 56 |
| Şekil 4.23. | 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]flore-n-7-on (5) IR spektrumu..... | 57 |
| Şekil 5.1. | Sentezlenmesi hedeflenen 3,5-dibromindenon (3) ve 3,6-dibromindenon (4) bileşiklerinin yapısı..... | 59 |
| Şekil 5.2. | Sentezlenmesi hedeflenen 5-brom-2',3'-dihidrospiro [[1,3]dioxolan-2,1'-inden] bileşiğinin (85) yapısı..... | 59 |
| Şekil 5.3. | Sentezlenmesi hedeflenen 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) ve 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]flore-n-7-on(5) bileşiklerinin yapısı..... | 60 |

TABLÖLAR LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2.1. 2,3,5-Triaril-indanon (4a-g) Sentezi..... | 19 |
|--|----|

ÖZET

Anahtar kelimeler: fotobrominasyon, 5- bromindanon, benz[*c*]fluorenon

İndanonlar doğal ürünlerde bulunmakta ve biyolojik aktivite göstermektedirler. Bu çalışmada 5-bromindanon ve 6-bromindanon'un değişik şartlarda brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi ve 3,5-dibrominden ve 3,6-dibrominden bileşikleri yüksek verimle ve seçici olarak elde edildi.

Elde edilen indenler termoliz yapılarak [2+4] siklo katılma reaksiyonu ile dimerleşme ürünleri elde edildi. Elde edilen moleküllerin izolasyonu kromatografik yöntemle (kolon kromatografisi) ve yapıları spektroskopik metotlarla (¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, elementel analiz) belirlendi.

THE SYNTHESIS OF BROMOBENZO[C]FLUORENONE DERIVATIVES WITH NEW AND EFFICIENT METHODS

SUMMARY

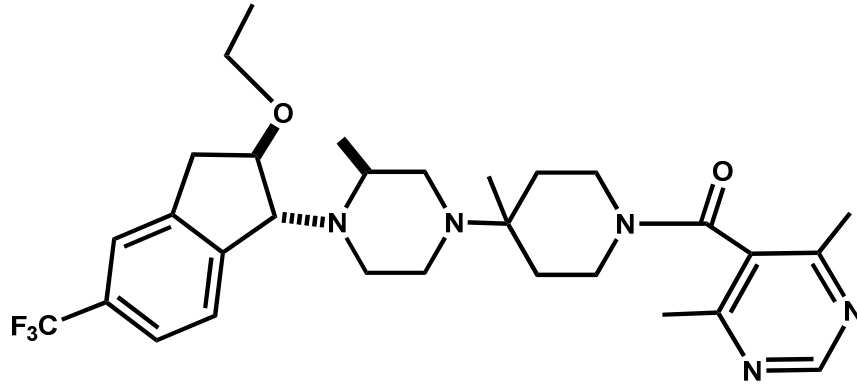
Key Words: photobromination, 5-bromoindanone, 6-bromoindanone, benzo[c]fluorenone.

Natural products exhibiting biological activities contain indanon moiety. In this work, Bromination reaction of 5-bromoindanone and 6-bromoindanone were carried out in various reaction conditions yielded the 3,5-dibromoidene and 3,6-dibromoidene selectively in high yield respectively. The dimerised products were obtained by thermolisation of indenenes with cycloaddition [2+4] reaction. All synthesised molecules were isolated by chromatographic technique (column chromatography) and elucidated by spectroscopic methods ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, elemental analysis)

BÖLÜM 1. GİRİŞ

İndanonlar yapısında siklopentan ve benzen halkası bulunduran bileşiklerdir. Bir indanon yapısı doğal ürünlerde bulunabilir ve bileşiklerden sentetik olarak elde edilebilir (Vasilyev ve arkadaşları, 2004; Ernst-Russell ve arkadaşları, 2000; Arnone ve arkadaşları, 1975; Zimmerman, 1956). Literatürde indenonların sentezine ait bir çok prosedür mevcuttur (Tutar ve arkadaşları, 2008; Tutar ve arkadaşları, 2006; Gevorgyan ve arkadaşları, 1999; Johnson ve Shellberg, 1945). İndanın fotokimyasal bromlanması bromindenonu verir (Adam ve arkadaşları, 1994). Bromindenon benz[c]fluorenon iskeletinin yapımı için görev alabilir (Tutar ve arkadaşları, 2001).

İndanonlar ilaç üretimine ait ve kimyasal tarım maddesi ara ürünleri olarak önemli bir kimyasallardır (Yamamoto ve arkadaşları,1994; Chun-Sing ve arkadaşları,1995; Anderson ve arkadaşları, 2004; Pinkerton ve arkadaşları, 2005). Birçok doğal bitki ürünlerinde (Clark ve arkadaşları, 1998; Lago ve arkadaşları, 1996) ve deniz kaynaklarında (Senaiar ve arkadaşları,2007) çeşitli indanon yapıları geniş ölçüde bulunmaktadır. Birçok indanon türevi bileşiklerin biyolojik aktiviteye sahip oldukları ispatlanmıştır (Clark ve arkadaşları, 1996; Senaiar ve arkadaşları, 2007; Duan ve arkadaşları, 2010). Örneğin alzheimer hastalığının iyileştirilmesi için kullanılan Donapezil (Aricept) biyolojik aktive gösteren indanonlara örnektir (Fernandez, 2001; Moraes ve arkadaşları, 2008). 5-Cloro-1-indanon indoxacarb (böcek ilacı olan İnsektisit yapısı) sentezinde anahtar ara üründür (Annis, 1996; Annis ve arkadaşları, 1999).



anti-HIV-1

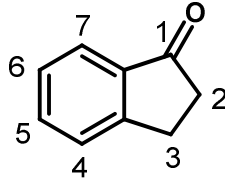
Şekil.1.1. Anti-HIV-1 in yapısı

Benzofluoren yapısı fluorenon bileşiklerine benzen halkasının bağlanmasıyla oluşur. Benzofluorenonlar potansiyel antineoplastik (tümör hücrelerinin gelişimini önleyen inhibitör) bir ajandır ve biyotransformasyonlarda kullanılmıştır. Benzofluorenonlar doğal ürünlerin yapısında bulunmasıyla birlikte antibiyotik, antibakteriyel ve antitümör özellik göstermesi nedeniyle de oldukça ilgi gören bileşiklerdir (Rodriguez, 2002).

Bu çalışmamızda bromindanon bileşiğinin çeşitli reaksiyon şartları altında brominasyonu gerçekleştirilmiştir. 6-Bromindanondan yola çıkılarak 3,6-dibrominden bileşiği sentezlenecektir. Elde edilen bileşiğin dimerleştirilmesiyle 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (3) bileşiği sentezlenecektir. Aynı şekilde 5-bromindanondan yola çıkarak 3,5-dibrominden-1-on bileşiği sentezlenecektir. Elde edilen bu bileşiğin dimerleştirilmesi ile de 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]floreon-7-on (2) bileşiği sentezlenecektir. Ayrıca 5-bromindanondan çıkılarak etilen glikol ile deanstark reaksiyonu ile 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] bileşiği sentezlenecektir. Elde edilen ürünün brominasyon reaksiyonu gerçekleştirilerek 3,5-dibrominden-1-on ürünü elde edilecektir. Elde edilen bu bileşiklerin reaksiyonları araştırılarak uygun sentez yolları belirlenecektir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. İndanon Bileşiklerinin Sentezi ve Önemi



16

Şekil 2.1. İndanon bileşiğinin yapısı

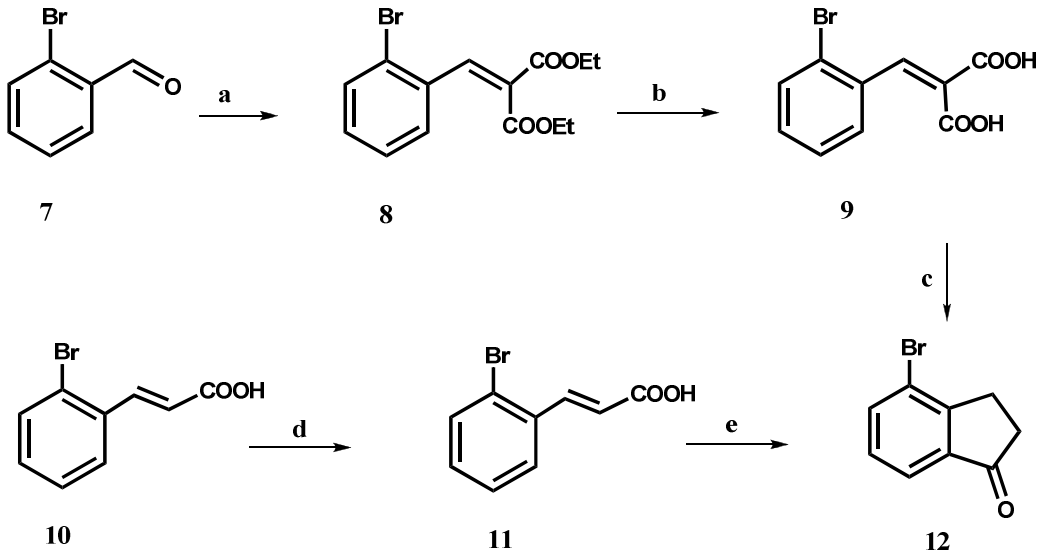
İndanon (16), yapısında kararsız siklopentan ve benzen bulunduran bir bileşiktir. Aynı zamanda yapısında karbonil grubu içerir. İsimlendirme işlemi karbonil karbonundan başlar.

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

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

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

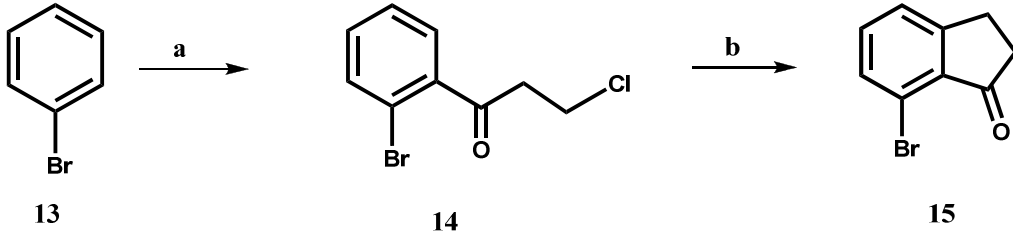
Huang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada anahtar araürünler olan indanonları arilpropionik asit vasıtasıyla molekül içi Friedel-Craft açillemesi ile benzoik asitten yola çıkılarak sentezlenmiştir (2011) (Şekil 2.2).



Şartlar: (a) NaEt / dietil monolat, reflüks; (b) NaOH; (c) H₂ / Pd-C, (e) PPA

Şekil 2.2. Arilpropiyonik asit Molekülüçi Friedel-Craft açilasyonuna dayanan indanon sentezi

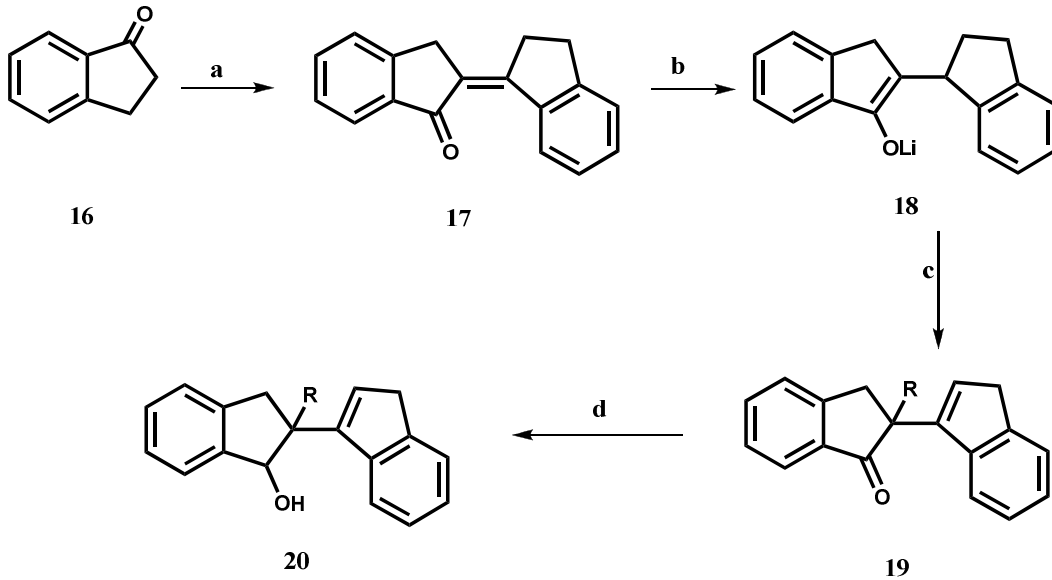
Aynı grup tarafından yapılan çalışmada yine indanon sentezi molekül içi Friedel-Craft alkilasyonu ile 3-klor-1-fenilpropan-1-on'a dayanarak sentezlenmiştir (Şekil 2.3).



Şartlar: (a) 3-Clorpropiyonil klorür / AlCl_3 , 0°C ; (b) AlCl_3 , 160°C

Şekil 2.3. 3-Clorpropiyonil klorür molekülüçi Friedel-Craft açilasyonuna dayanan 1-indanon sentezi

Sheridan ve arkadaşları histaminin serbest kalmasını sağlayan önemli bir inhibitör ve kas gevşetici aktiviteye sahip olan 1,2-indandien dimerleri ile ilgili bir seri çalışma yapmışlardır. Çalışmalarının başlangıcında sentetik monomerik indanonları, önemli derecede kas gevşetici aktivite sunan doğal ürünlerin ailesi pterosin ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir (2009). Daha sonraki çalışmalarında da birçok sentetik dimerik ürünlerinde benzer etkileri olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmalarındaki hedef bileşik 1,2- indandien dimerleri olmuştur (Şekil 2.18).

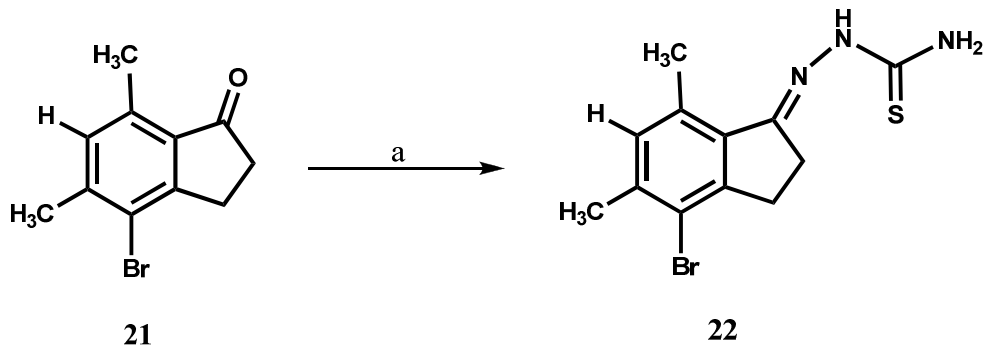


Şartlar: (a) tBuOK , t-BuOH , Et_2O , rt ; b) LDA / THF , -78°C ; c) R-Hal ; d) NaBH_4 / MeOH

Şekil 2.4. 1,2-dien indandimerlerinin sentezi

Finkielsztein ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada virüs hastalıklarının tedavisi için iyileştirici yeni ajanlar belirlenmiştir. Yeni antivirüs bileşiklerini geliştirmek için 1-indanon tiyosemikarbazon türevlerini sentezini gerçekleştirmişler (2009).

1946'dan beri tiyosemikarbazon türevlerinin biyolojik özellikleri ile ilgili çalışılmıştır (Domagk ve arkadaşları, 1946) (Şekil 2.5). Tiyosemikarbazon türevlerinin tüberküloz mikrobakterisine karşı aktivitesi olduğu rapor edilmiştir. Bu ve diğer biyolojik çalışmalarda tiyosemikarbazonların antibakteriyel (Kasuga ve arkadaşları, 2003), antitümör (Feun ve arkadaşları, 2002), antiprotozoal (Bharti ve arkadaşları, 2002), ve sitotoksit (Karah, 2002) aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir.

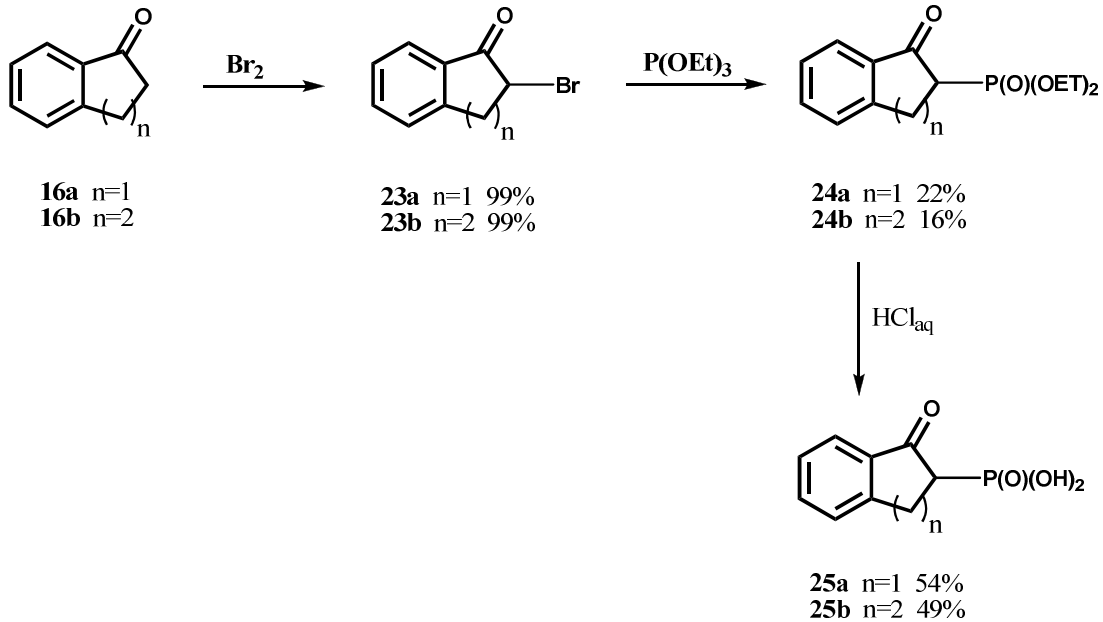


Şartlar: (a) NH₂NHCSN₂, EtOH, reflüks

Şekil 2.5. Tiyosemikarbazit Sentezi

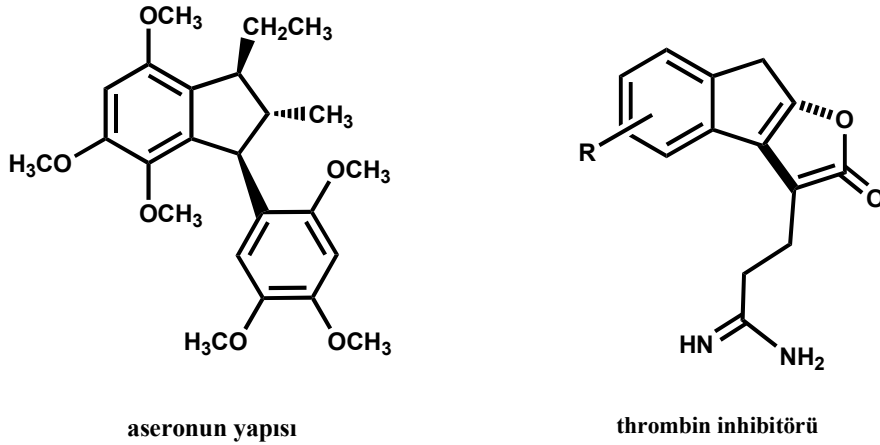
2,3,-Dihidroinden iskeleti anoksamik ve hipoksik (kanda oksijen azlığı) semptomlarda ve bunlara eşlik eden sendromların iyileştirilmesi için tıpta kullanılan önemli bir ajandır. Bu yapı ayrıca beyin aktif edici olarak, hafıza kaybı ve buna bağlı psikiyatrik semptomların iyileştirilmesi için ilaç olarak kullanılırlar. Dahası inden türevleri soluğun kesilmesine karşı, KCN zehirlenmesi eşliğinde (Oshiro ve Ueda, 1986) kanın oksijensiz kalmasına karşı ve iltihap söktürücü olarak potansiyel bir ilaçtır (Noda ve arkadaşları, 1984; Fülöp ve arkadaşları, 2004). Bu bileşiklerin temsilcileri sinir dokusunu uyaran dopamine β -hidrokilazinhibitörleri ve kalsiyum kanal modulatörleri olarak uygulanmıştır (Yang ve arkadaşları, 1995; Neubert ve arkadaşları, 2007). Bileşiklerin bu sınıfının antibakteriyel özellikte olduğu ayrıca rapor edilmiştir (Sharaf el Din, 1999).

Prokopowicz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada β -ketofosfanatların hazırlanması Arbusov reaksiyonu ile elektrofilik fosforoz reaktiflerine bağlıdır. Bu çalışmada 1-indenonun bromlanmasıyla kantatif verimle 2-brom-1-indenon'u elde etmiştir. Ardından trietilfosfit ve devamında hidroliz ile fosfonik asit elde edilmiştir.



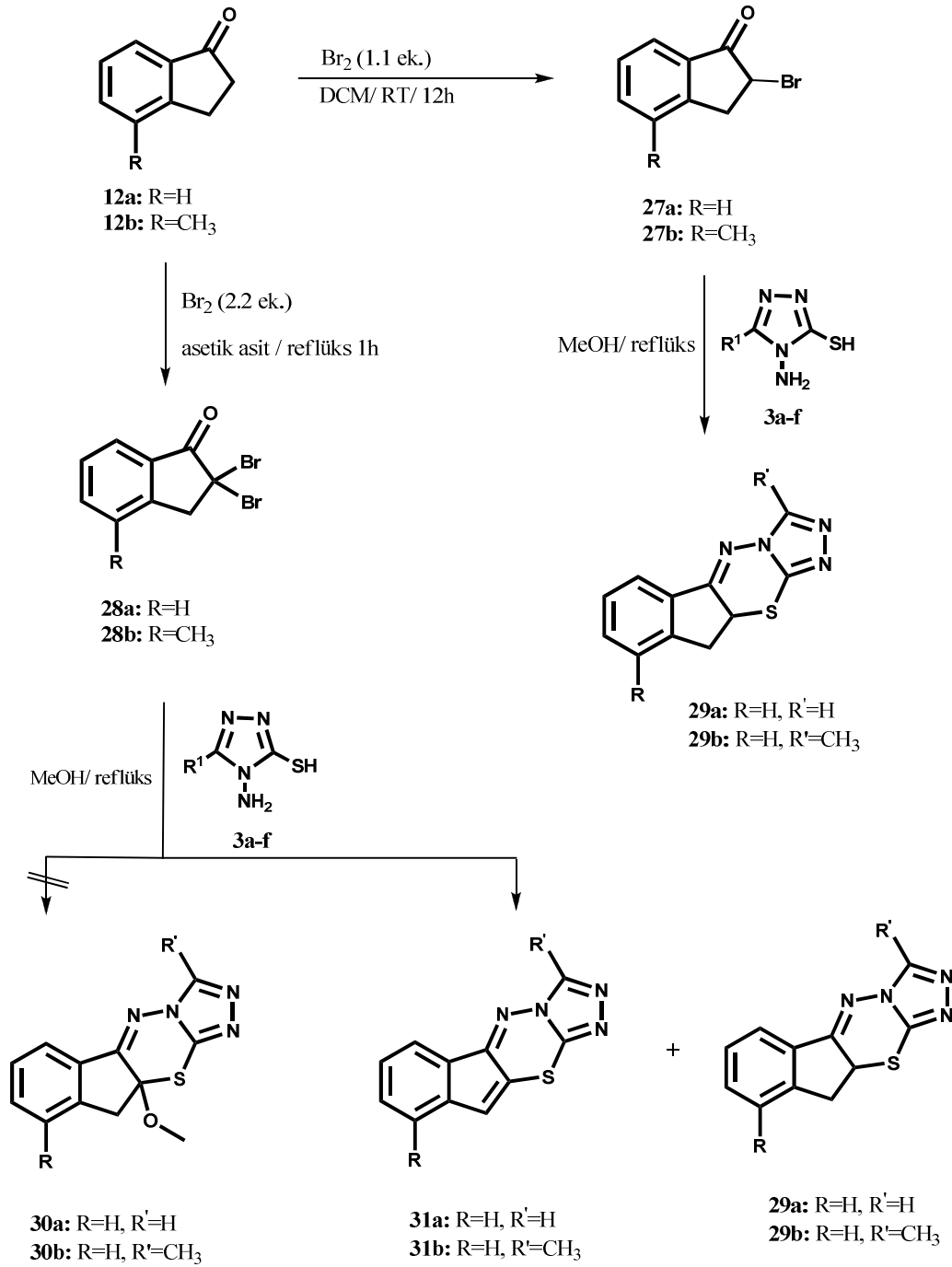
Şekil 2.6. 1-oxo-2,3-dihidro-1-*H*-inden-2-fosfonik asitbileşiklerinin genel sentezi

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



Şekil 2.7. Yapısında indan içeren önemli biyolojik aktif bileşik örnekleri

Prakash ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada azot içeren heterosiklik sistemlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. α -Bromindanon (26 a-b) ve α,α -dibromindenonlar (27 a-b) çeşitli 3-alkil/aryl-4-amin-5-merkapt-1,2,4-s-triazol ile metanol içerisinde reaksiyona girerek dihidroindenon ve indenon [1,2-e][1,2,4] triazo [3,4-b] [1,3,4] tiadizinler sentezlenmiştir (Şekil 2.8). Kaynaşık halkalı triazolar ve thiadiazinler triazolotiyadiazinler olarak isimlendirilir. Bu bileşikler azot köprü başı heterosiklik bileşiklerinin önemli bir temsilcisidir. Bu bileşikler antifungal, antibakteriyel, antiviral, antihelmintik, antitümör, antitüberkular, diüretikler, analjezik, antiinflammatory, antiviral, CNS-uyarıcı, PDE4 inhibitörler ve hipoglisemik olarak geniş ölçüde aktivite gösterirler (Prohit ve arkadaşları, 2011; Kaplancıklı ve arkadaşları, 2008; Foroumadi ve arkadaşları, 2001; Zou ve arkadaşları, 2000; Ammar ve arkadaşları, 2002; Aytaç ve arkadaşları, 2009; Shehry ve arkadaşları, 2010).



Şekil 2.8. 3-alkil/aryl-9-metilinden [1,2-e] [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazinler ve 3-alkil/aryl-9-metil-10,10a-dihidroinden [1,2-e] [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazinlerin sentezi

2.2.Bromindanon Bileşiklerinin Sentezi ve Önemi

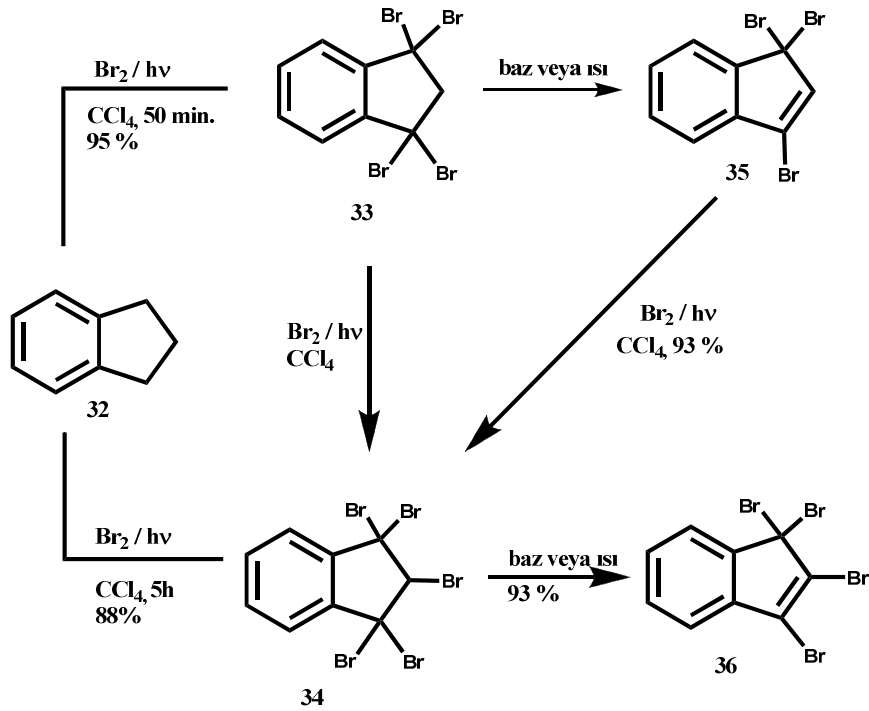
Hidrokarbonların bromlanması önemli bir işlemdir. Çünkü bu ürünler çeşitli bromorganik bileşiklerin sentezi için kullanışlı ara ürünler verir (Paquette ve Burke; Altundas ve Balcı; Adam ve arkadaşları; Hileman, 1993; Barkhash, 1984, Daştan ve arkadaşları, 2004; De Lucchi ve arkadaşları, 2004). Bu bileşikler pestisitler, plastikler, yangın söndürücü ve ilaç kimyasalları olarak çok sayıda endüstriyel uygulamalara sahiptirler (Little J.R. ; Nudenberg ve arkadaşları).

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

Aril bromürler genellikle aril esterlerin, aril olefinlerin ve diğer kullanışlı bileşiklerin sentezinde kullanılırlar. Halojenlenmiş aromatik bileşikler doğal ürünlerin, zirai kimyasalların ve farmakolojik olarak önemli bileşiklerin sentezinde endüstriyel ara ürünler olarak geniş oranda kullanılır. Bu nedenle literatürde aromatik bileşiklerin bromlanması için çeşitli şartlar altında çeşitli bromlama reaktiflerinin kullanıldığı pek çok çeşitli metot geliştirilmiş ve rapor edilmiştir (Schmid, 1946; Lambert ve ark., 1965; Konishi ve ark., 1989; Bovonsombat ve McNelis, 1993; Auerbach ve ark., 1993; Paul ve ark., 1994; Choudary ve ark., 1994; Goldberg ve Alper, 1994; Smith ve Bahzad, 1996; Oberhauser, 1997; Barhate ve ark., 1998; Singh ve ark., 1999; Park ve ark., 2004).

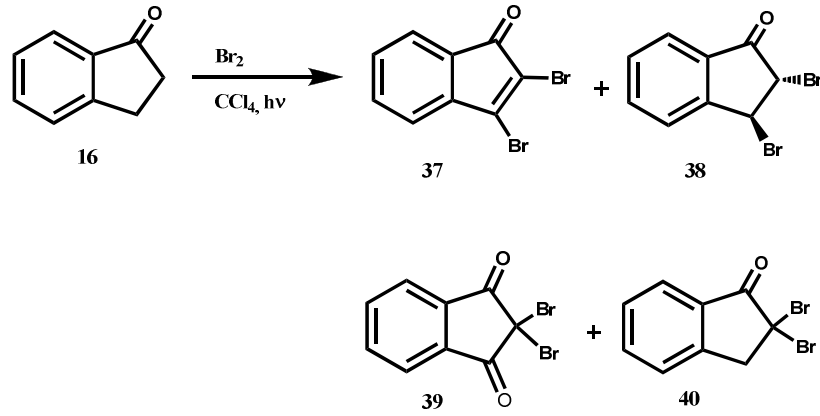
Karbon-brom bağı nispeten zayıf olduğundan (C-Br: 276 kJ/mol), broma bağlı karbon atomları nükleofilik saldırıya karşı oldukça hassas davranır. Bu sebeple aril bromürler oldukça kolay yer değiştirme reaksiyonu verirler. Metal-halojen değişimine de kolaylıkla imkan verdiklerinden, aromatik bromürler elektrofilik yer değiştirme ile hemen her türlü bileşiğe geçiş imkanı sunarlar. Bu özellikleri ile aril bromürler, diğer türevlere dönüşümde aracı ve anahtar rol üstlenirler.

Organobrom bileşiklerinin büyük bir çoğunluğu kullanışlı ara ürünler olarak bilinmesinden dolayı hidrokarbonların brominasyonu önemli bir süreçtir. Başlangıç maddesi olarak indandan (32) başlayarak, indan türevlerinin yüksek verimle brominasyonu için uygun ve kısa metotlar geliştirilmiştir. İndanın fotokimyasal brominasyonu anahtar bileşik olarak bir benzofluorenon yapısını verebilen bromlu indanonları vermiştir (Tutar ve ark., 2001) (Şekil2.9).



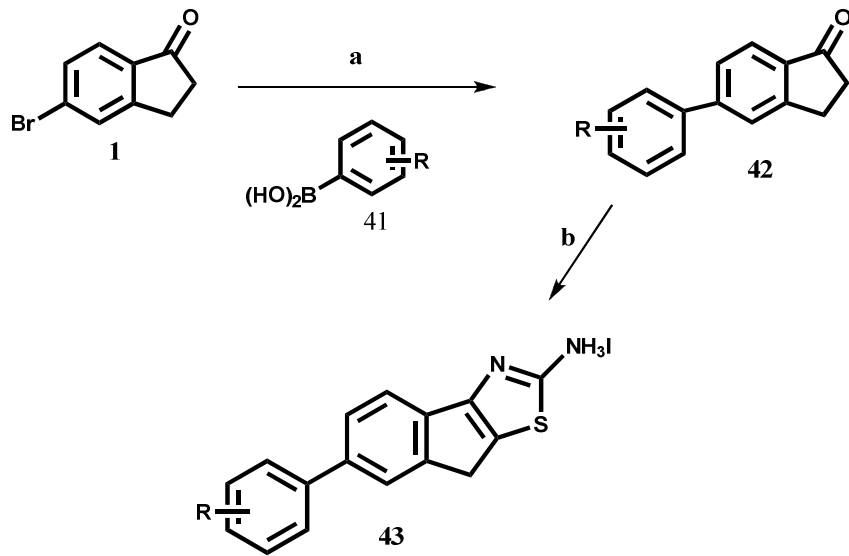
Şekil 2.9. Bromlu indan bileşiklerinin sentezi

Kuş tarafında yapılan çalışmada indan-1-on (16) bileşiğinin fotobrominasyonu sonucu dört ürün karışımı elde edilmiştir (Şekil2.10). Kristallendirme ve kolon kromatografisi yöntemleriyle oluşan ürünler saflaştırılmıştır (2008).



Şekil 2.10. İndanon'un bromlu türevlerinin sentezi

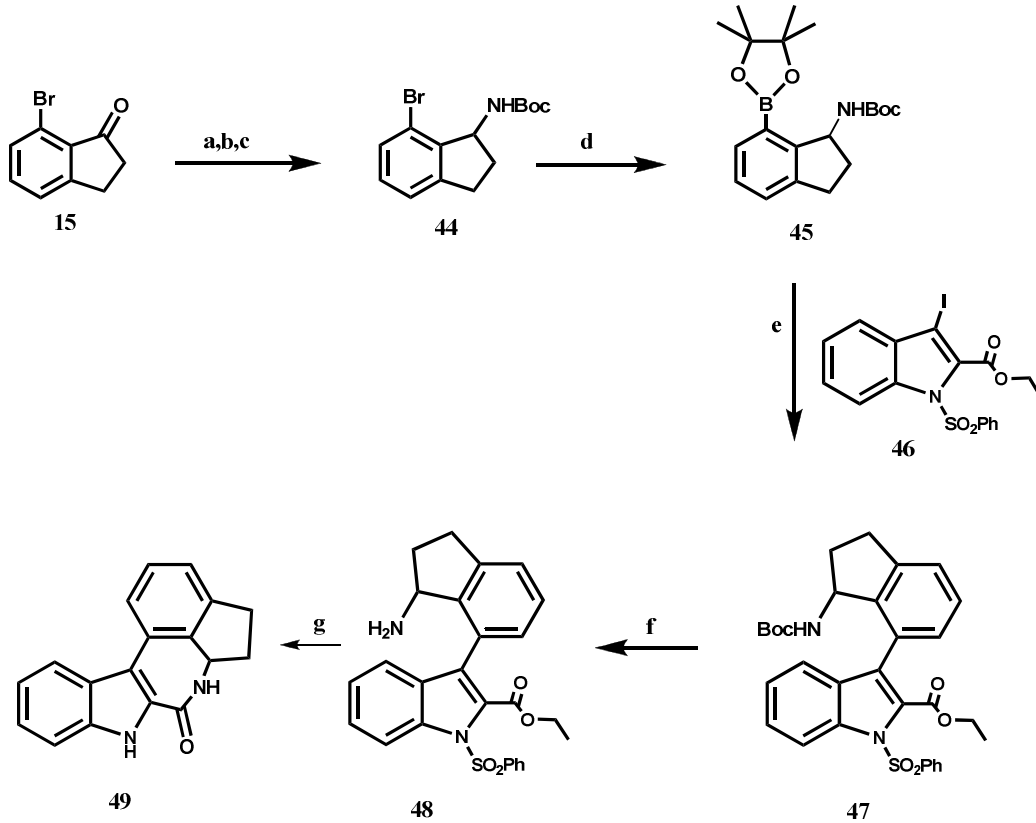
Chordia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sentezlenen 6-aril-8-*H*-indeno [1,2-*d*] tiazol-2-ylamine'in adonosin reseptörde allosterik artırıcı olduğu rapor edilmiştir (2004). A1 adenosin reseptörünün (A1AR) allosterik artırıcıları (AE) nörolojik, kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarının iyileştirilmesi için tedavi edici özelliğe sahiptir. Çalışmada paladyum aracılığı ile aril boranik asit ve 5-bromindan-1-on arilindanon olarak kümelendi. Daha sonra tiyoüre ile iyodin katalizli kondenzasyon sonucu 2-aminotiazolyum tuzu oluşturulmuştur (Şekil2.11).



Şartlar: (a) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, Bu₄NBr, H₂O, 70-80 °C; (b) I₂, tiyoüre, DMF veya EtOH, 151

Şekil 2.11. 6-Aril-8-*H*-inden-[1,2-*d*] tiazol-2-ilamin hidroiyodit sentezi

Tubulin türevleri (49) klinik yararlı antikanser bileşikler için önemli terapötik hedeflerden biri olmaya devam etmektedir (Jordan ve arkadaşları, 2004). Pons ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada düşük molekül ağırlıklı ve uygulanabilir sentezi olan antimitotik (kanserin ilaçla tedavisinde kullanılan hücre çoğalmasını engelleyen ilaç) ajanların sentezi hedeflenmiştir. Bunun için 7-brom indanondan yola çıkılmıştır (Şekil2.12).



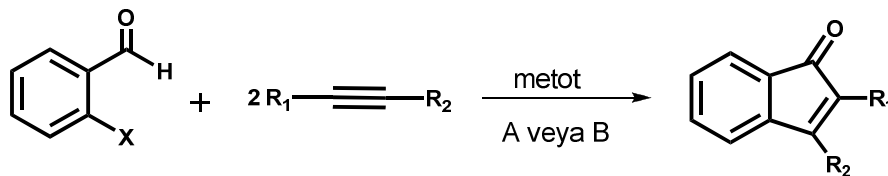
Şartlar: (a) $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, EtOH içinde 2 M NH_3 . (b) NaBH_4 THF/ MeOH. (c) Boc_2O , Net_3 , THF, 0 °C oda sıcaklığında (d) Net_3 , (pin)BH, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, S-Phos, diokzan, 80 °C. (e) Bileşik 10, CsF, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, dppf, dioksan, 80 °C. (f) TFA, CH_2Cl_2 . (g) Na/EtOH,reflüks

Şekil 2.12. 5-etilindolobenzazepinon' un indan türevinin sentezi

2.3. İndenonların Sentezi ve Önemi

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

Larock ve Doty (1993), *o*-halobenz aldehytlerden ve internal alkinlerden çıkarak oldukça yüksek verimlerle indenonların sentezi için iki metot geliştirmişlerdir (Şekil 2.13).

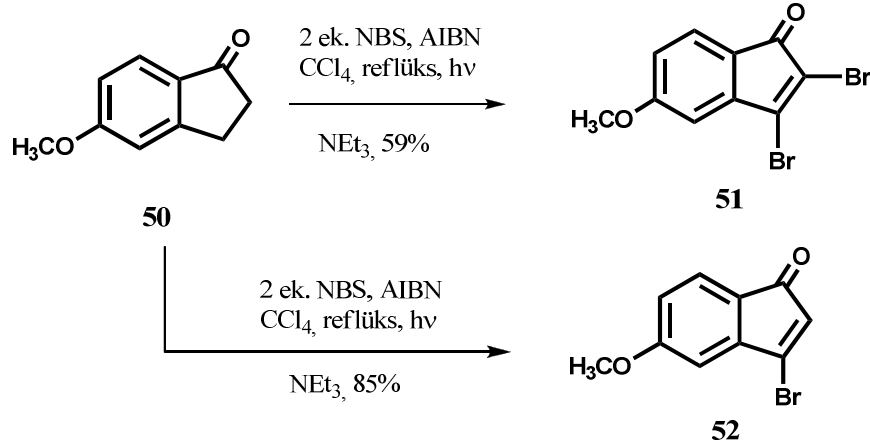


Metot A: 5 mol % Pd(OAc)₂, 4 eq. NaOAc, 1 eq. N-Bu₄NCl, 10 mL DMF, 100°C

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

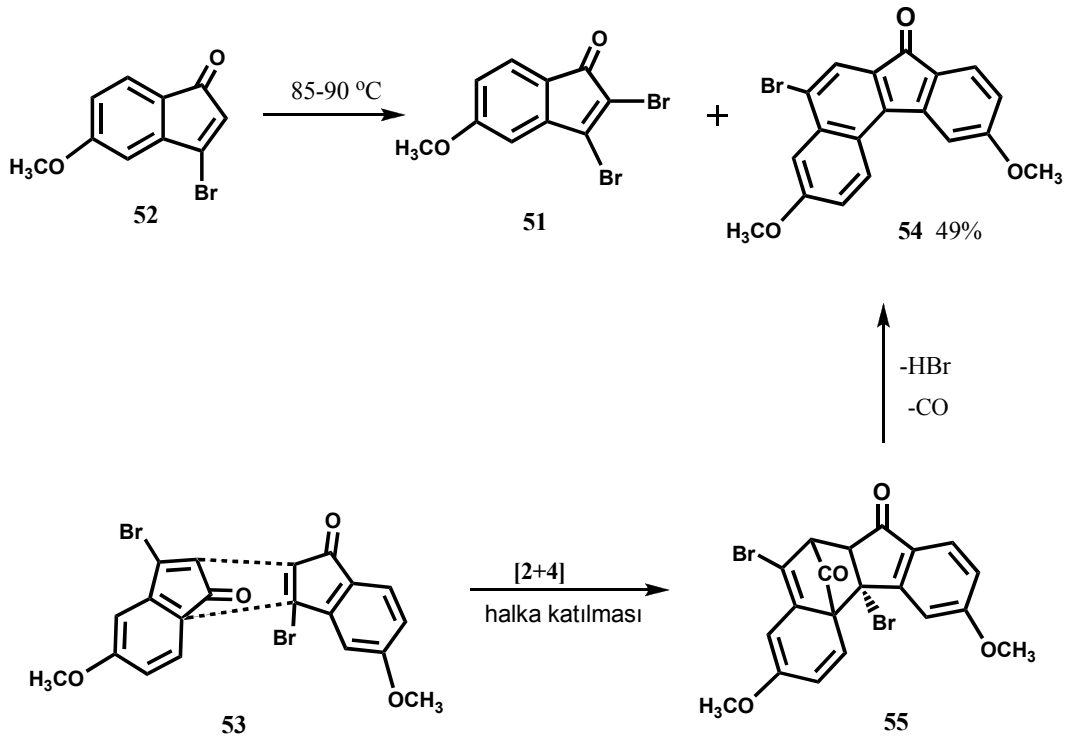
Şekil 2.13. İndenonların sentezi

Tutar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 5-Metoksiindan-1-on'un 2 veya 3 ek. NBS ile radikalik bromlanması ve ardından trietilamin ile eliminasyonu sonucu kararsız ürün monobrom indenon ve dibrom indenon sentezi gerçekleştirilmiştir (2008) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. 5-Metoksi indandan indenonların sentezi

Aynı grup tarafından yapılan çalışmanın devamında elde edilen **52** numaralı monobrom indenon bileşiğinin ısı ile [2+4] siklo katılma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Ara ürün olan **55** kolayca HBr eliminasyonu ve takiben CO çıkışıyla hedef bileşik olan dimer ürünü elde edilmiştir (Şekil 2.15).

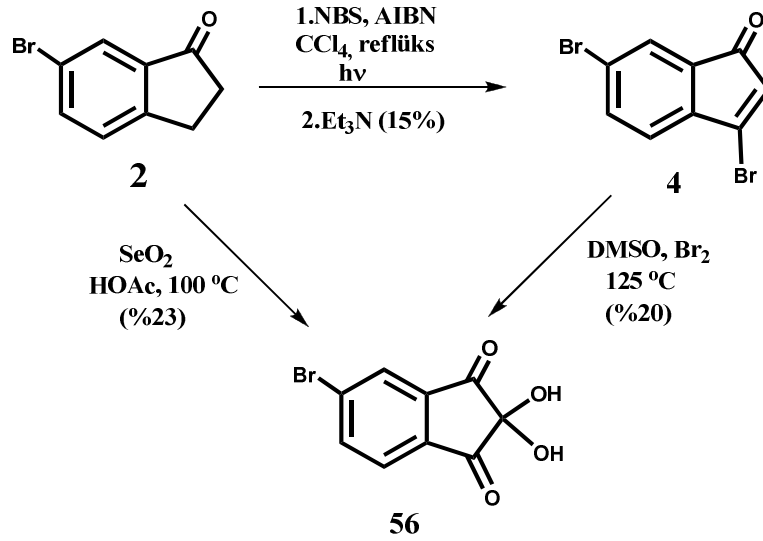


Şekil 2.15. 3-Brom-5-metoksi indandan benz[c]fluoren sentezi

2.3.1. Ninhidrin türevlerinin sentezi ve önemi

Ninhidrin veya 2,2-dihidroksi-1,3-indandion parmak izi kalıntılarında bulunan aminler ve aminoasitlerle verdiği reaksiyondan dolayı kimya, biyokimya ve adli bilimler alanlarında önemli bir yer edinmiştir (Almog, 1991). Bu ilginç bileşiğin kimyası birçok araştırmanın konusu olmuştur (McCaldin, 1960; Rubin, 1975; Schönberg ve Singer, 1978; Jollie, 1991; Rubin ve Gleiter, 2000). Ruheman tarafından kazara keşfedilmesinden (Ruheman, 1910) bu yana kimyanın çeşitli alanlarında yaygın olarak kullanılan bir reaktif olmuştur. Her ne kadar ninhidrin çeşitli yapıları vermek üzere çokça reaksiyon verse bile bilinen en iyi reaksiyonu aminlerle ve amino asitlerle Ruheman pembesi olarak bilinen renkli bileşiği verdiği reaksiyondur (Khan ve arkadaşları, 1996; Dietz ve arkadaşları, 1993).

Hark ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan çalışmada çeşitli ninhidrin türevleri sentezlenmiştir. Çalışmada 6-brom indenonun radikalik şartlarda NBS ile brominasyonu ile 3,6-dibrominden bileşiği elde edilmiş ve sonrasında DMSO ve Br₂ ile muamelesi sonucu 56 numaralı ninhidrin türevi sentezlenmiştir (Şekil 2.16).

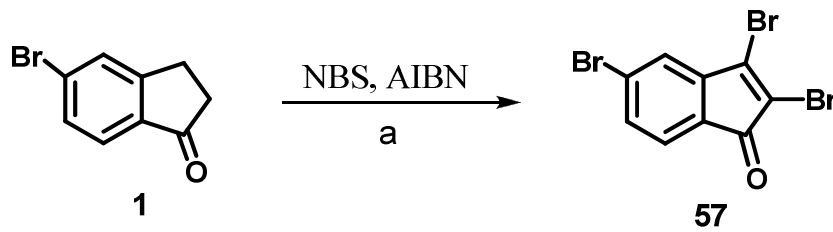


Şekil.2.16. Ninhidrin türevinin sentezi

2.4. Arillenmiş İndenonların Sentezi ve Önemi

Arillenmiş indenonlar önemli farmakolojik moleküller olarak görülürler (Anstead ve arkadaşları, 1989; McDevitt ve arkadaşları, 2005). Örneğin 2,3,-diarilindanon, östrajen resöptörü için ligant olarak kullanılmıştır. 3-Aril indenon-2-karboksilik asit türevleri tiyozin kinaz fibroblast büyüme faktörünün seçici inhibitörü olarak çalışılmıştır (Barvian ve arkadaşları, 1997). Hem benzofuran hem de indenon yapısını içeren eupлектin gibi birçok biyolojik aktif doğal ürünlerin yapısında indenonlar bulunmaktadır (Mal ve Ranjan, 2009).

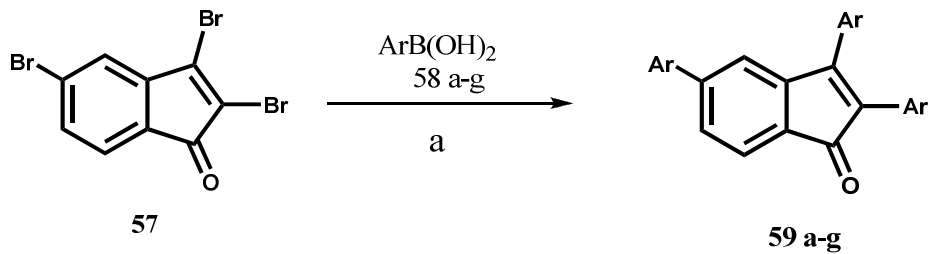
Zinad ve arkadaşları halojenlenmiş inden-1-on'ların palladyum katalizörlüğünde çapraz kapling reaksiyonlarını araştırmıştır. 5-Bromindandan çıkarak NBS ile radikalik brominasyon ürünü olan 2,3,5-tribrominden-1-on elde edilmiştir. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonları referans alınarak aril indenonları sentezlemişlerdir. Zinad ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 5-bromindanon dan çıkılarak NBS ile radikalik brominasyon yapılarak %62 verimle 2,3,5-tribrominden-1-on sentezlenmiştir (2011) (Şekil2.17).



Şartlar: (a) 6-Bromindanon (1ek.), NBS (3,5 ek.), AIBN (10mol-%), benzen, reflüks, 7 saat

Şekil 2.17. 2,3,5-Tribrominden sentezi

Aynı grup çalışmanın devamında elde edilen 2,3,5-tribromindenon'un site-selective Suzuki-Miyaura (SM) reaksiyonu ile arillenmesi çalışmaları yapılmıştır. Reaksiyon arilboranikasinin çeşitli ekivalenti ile gerçekleştirilerek farklı verimlerde 2,3,5,-triaril-1*H*-inden-1-on sentezi gerçekleştirilmiştir(Şekil 2.18; Tablo 2.1).



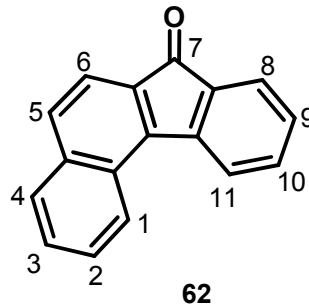
Şekil 2.18. 2,3,5-Triaril-indenon türevlerinin sentezi

Tablo 2.1. 2,3,5-triaril- indenon Sentezi (4a-g)

| 58 - 59 | Ar | verim 4 [%] ^[a] |
|---------|--|----------------------------|
| a | Ph | 83 |
| b | 4-EtC ₆ H ₄ | 88 |
| c | 4-tBuC ₆ H ₄ | 85 |
| d | 3-(MeO)C ₆ H ₄ | 76 |
| e | 3-ClC ₆ H ₄ | 79 |
| f | 4-F C ₆ H ₄ | 81 |
| g | 3-(CF ₃) C ₆ H ₄ | 78 |

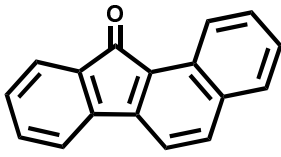
2.5. Benzfluorenler Bileşiklerinin Sentezi ve Önemi

Benzfluorenonların yapısı ve adlandırma: Benzofluorenon bileşikleri, fluorenona benzen grubunun bağlanmasıyla oluşur. Adlandırma işlemi şekilde görüldüğü gibi 1 numaralı karbondan başlar. Şekle göre yapı 7*H*-Benz[*c*]fluoren-7-on (65) şeklinde isimlendirilir.

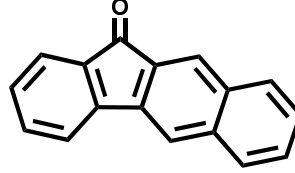


Şekil 2.19. Benzfluorenon bileşiğinin genel yapısı

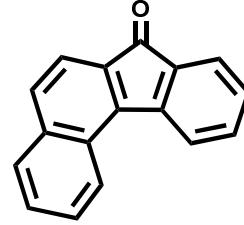
Benzofluorenon bileşikleri, fluorenona benzer grubunun bağlanma şekline göre üç gruba ayrılırlar.



60 11-*H*-Benz[*a*]fluoren-9-one



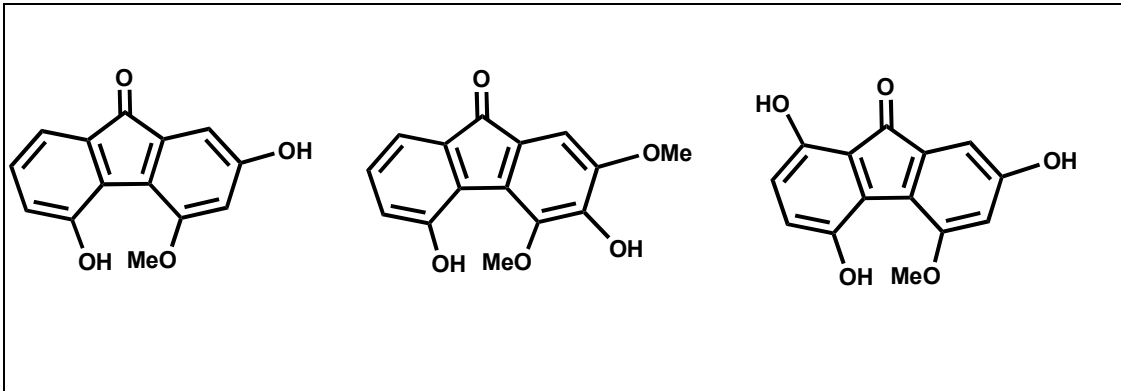
61 11-*H*-Benz[*b*]fluoren-9-one



62 11-*H*-Benz[*c*]fluoren-9-one

Şekil 2.20. Benzen grubunun bağlanma şekline göre benzofluorenonlar

Benzofluorenonlar birçok biyolojik aktif bileşiklerin yapısında bulunması sebebiyle önem kazanmıştır. Örneğin doğal ürün olan ve biyolojik aktivite gösteren dengibsin, dengibsinin, dendroflorin ve kinobscuinonlar yapılarında fluorenon içerirler (Jayanta K. Ray).



Dengibsin

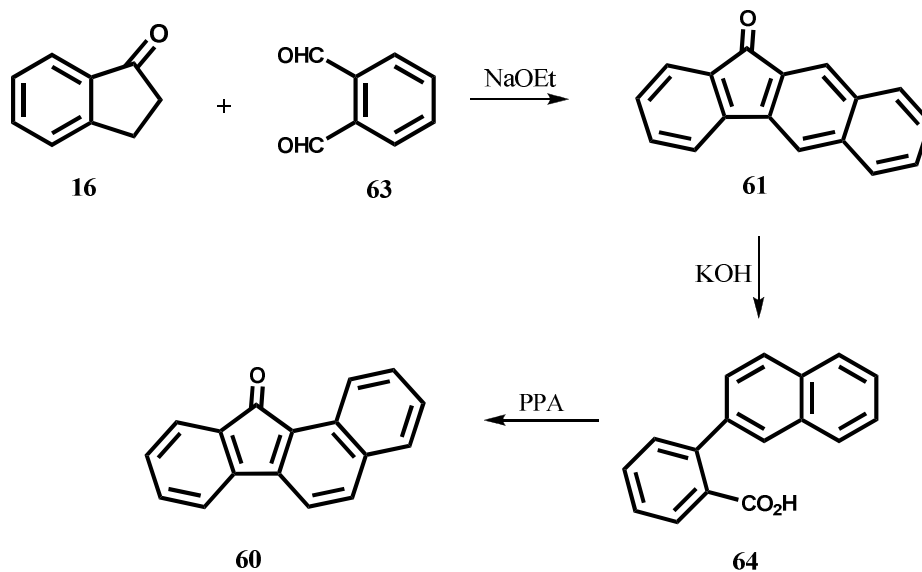
Dengibsinin

Dendroflorin

Şekil 2.21. Biyolojik aktif özellik gösteren çeşitli fluorenon türevleri

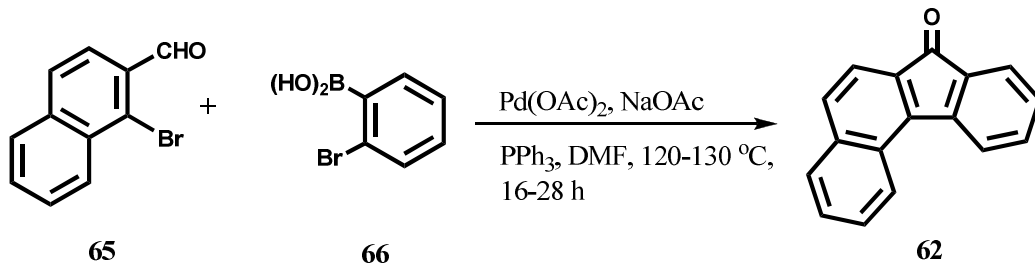
Fluorenon türev ve analogları doğal ürünlerin yapısında, büyük molekülü organik bileşiklerin yanma ürünlerinde bulunduğu son zamanlarda literatürde rapor edilmiştir (Streitwieser, 1988). Günümüzde hala bu tür bileşiklerin sentezine ilgi artarak devam etmektedir. Birkaç uzun sentez yolu rapor edilse de en uygun yöntem bromindenonların termal olarak dimerleşmesiyle oluştuğu belirtilmiştir (Tutar,2001). Benzofluorenonlar birçok organik maddenin yanması sonucu oluşan maddelerde yaygın şekilde bulunmasından dolayı son derece önem kazanmıştır. Bu hidrokarbonlar karbon asitliğini ölçmede kullanılan çok faydalı indikatörlerdir (Streitwieser ve Brawn, 1987)

Streitwieser ve Brawn tarafından yapılan çalışmada 1-indanonun ftalaldehit ile kondenzasyonu yapılmıştır. Oluşan benz[*b*]fluorenon KOH ile muamele edilerek halka açılması yapılmış ve ardından PPA ile Fridel-Craft halka kapanma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Böylelikle benz[*b*]fluorenonun farklı bir yapısı olan benz[*a*]fluorenon oluşturulmuştur (Şekil2.22).



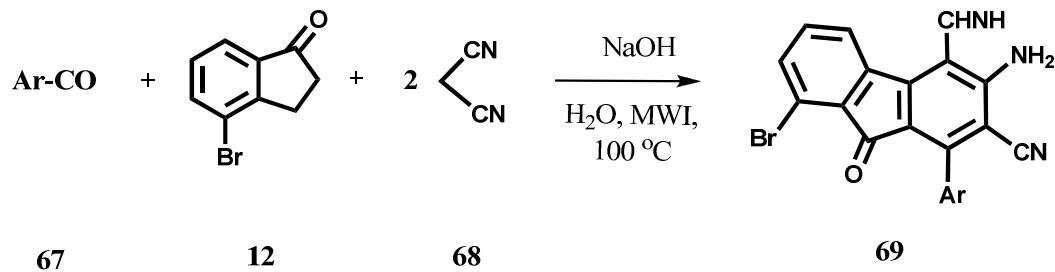
Şekil 2.22. Benz[*b*]fluorenon dan benz[*a*]fluorenon sentezi

Paul ve arkadaşları fluoren-9-on türevlerinin hazırlanması için palladyum katalizörlüğünde 2-bromobenzaldehit ve 2-bromofenilboranikasitin halka kapanması reaksiyonunu gerçekleştirmiştir. Paul, fluoren-9-on'un türevi olan fluoren-7-on (62)'u aşağıda gösterilen reaksiyonla elde etmiştir (2010) (Şekil 2.23).



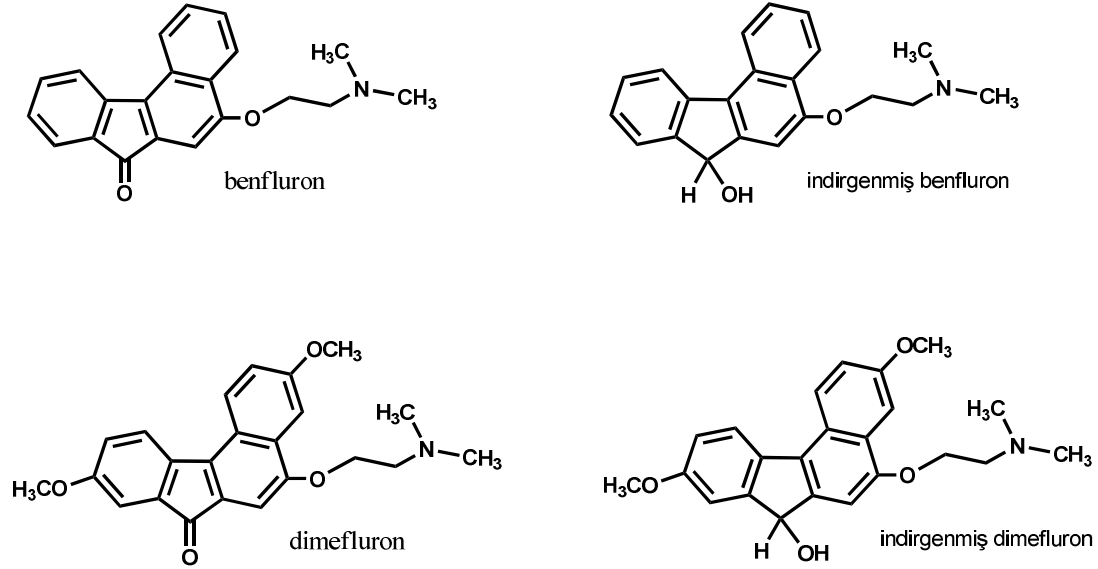
Şekil 2.23. 2-Bromobenzaldehit ve 2-bromofenilboranikasitin halka kapanması ile Benz[*c*]fluorenon sentezi

Zhou ve arkadaşları tarafından sentezlenen 3-amino-1-aril-2,4-disiyano-9H-fluorenler tipik alıcı-verici-alıcı sistemleridir (Cui ve arkadaşları, 2005). A-D-A sistemleri ışık emici diyotlarda olduğu gibi, ışık-indüklemiş molekül içi transfer çalışmalarında 1 elektron vericisi, 2 elektron alıcısı içerir (Dumur ve arkadaşları, 2004; Chen ve arkadaşları, 2008). Işık yayan diyotlarda olduğu gibi elektron araçlarının potansiyel uygulamalarında (Ochi ve arkadaşları, 2007; Kulkarni ve arkadaşları, 2006) ve alan etkili transitörlerde (Brawn ve arkadaşları, 1995) kullanılırlar. Bunun yanı sıra, 9H-fluoren türevleri kolosterol biyosentezinde güçlü bir inhibitör etki gösterirler ve iltihap önleyicidirler (Weitzberg ve Burch, 1990). Zhou ve arkadaşları sentezi çevreye uygun tekniklerle su içinde mikrodalga ışınlaması ile aril aldehit (67) ve 4-brom-indan-1-one (26) malononitril (68) ile gerçekleştirmişler (2011) (Şekil2.24).



Şekil 2.24. 3-Amino-1-aril-8-brom-2,4-disiyano-9H-fluoren sentezi

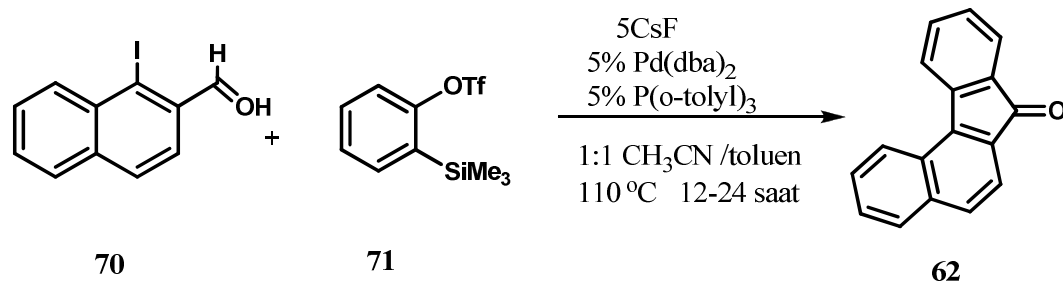
Benzo[*c*]fluoren türevli çeşitli bileşikler antineoplastik ajan özelliği gösterdiğinden dolayı birçok sentez çalışmasında hem ara ürün hem de ürün olarak kullanılmıştır (Skalova ve arkadaşları, 2002) (Şekil 2.25).



Ş

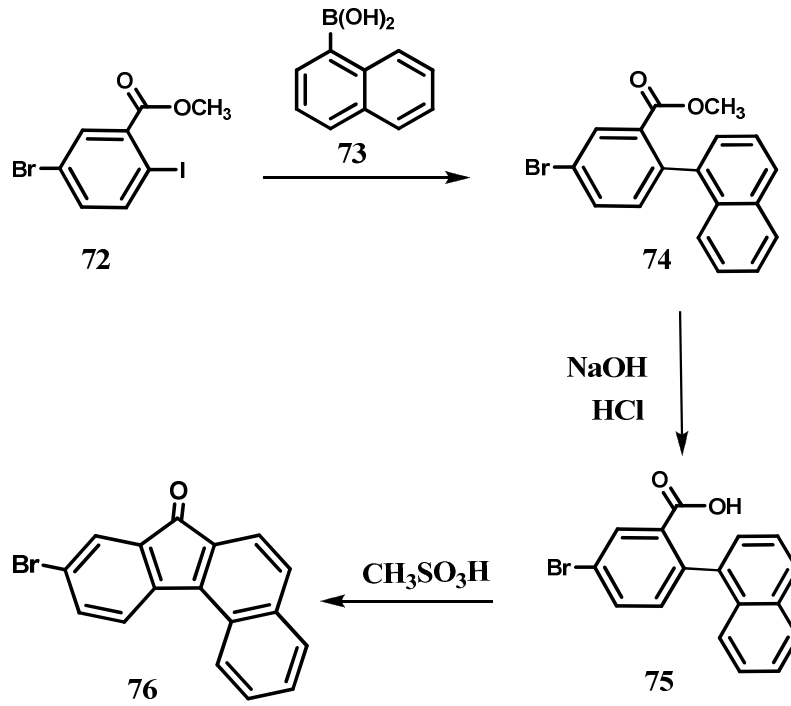
ekil 2.25. Biyotransformasyonda kullanılan çeşitli benz[*c*]fluorenon türevleri

Waldo ve arkadaşları tarafından farmakolojik önemi olan ve karboksil gruplarının önemli bir sınıfı olan fluoren-9-one türevi olan benz[*c*]fluoren-7-one uygun sentezi için 70 numaralı *o*-haloaldehit ile arinlerin pd (0) metal katalizörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir (2008) (Şekil 2.26).



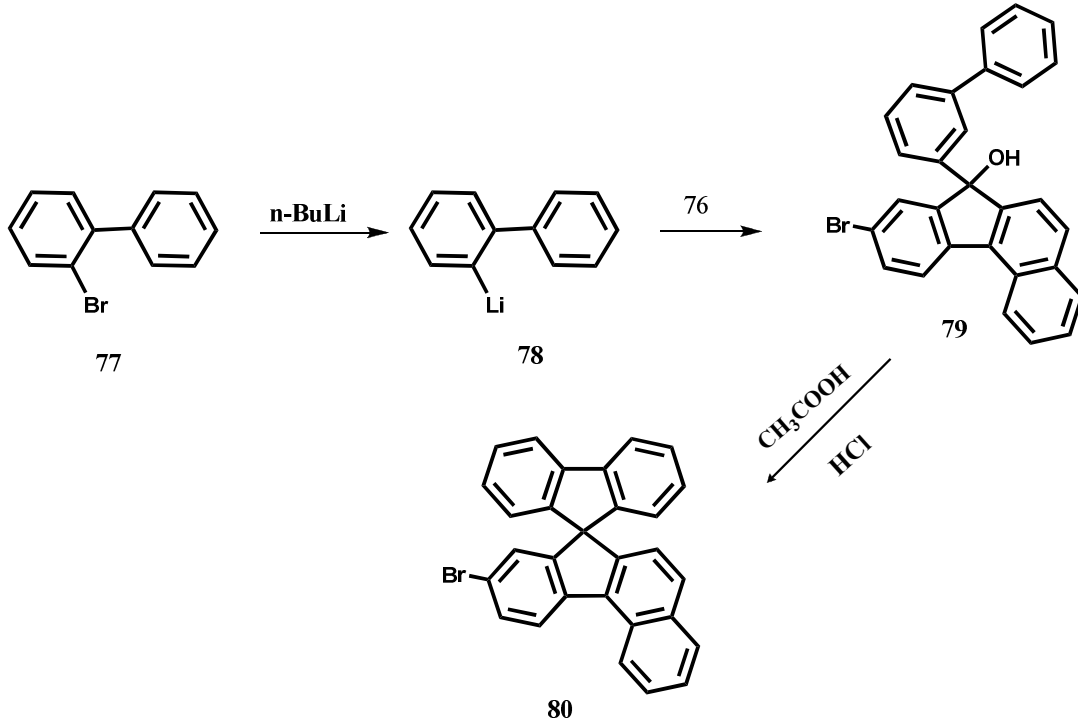
Şekil 2.26. *o*-Haloaldehitlerden benz[*c*]fluorenon sentezi

Myoung-Seon Gong ve arkadaşları OLED (çok sayıda organik film tabakaları ve 2 yarı iletkenin 1 araya gelerek oluşturdukları yapıya verilen isim) floresan mataryelleri olarak benzofluoren ve fluorenler içeren spiro şekilli türevleri çok dikkat çektiğini farketmişlerdir. Bunun için de yeni konuk mataryellerin sentezini Suziki reaksiyonlarıyla gerçekleştirmişlerdir (2010) (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. 9-Brom-7H-benzo[c]fluoren-7-on sentezi

Gong ve arkadaşları 9-bromospiro[benzo[c]fluoren-7,9'-fluoren] sentezinde benzo[c]fluoren (76) türevi araürün olarak kullanılmıştır (2010) (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. 9-Bromospiro[benz[c]fluoren-7,9'-fluoren] sentezi

Fluoren-9-on'un organik kimyadaki önemi, biyolojik aktif özellik göstermesinden dolayı artmıştır. Fluoren-9-on türevleri çeşitli farmasötiklerin temel yapısını oluşturur (Tierney ve Grinstaff, 2000). Bununla birlikte doğal ürünlerin birçoğunda çekirdek yapı olarak fluoren-9-on(1) bulunmuştur. Bu doğal ürünlere örnek olarak dengibsinin, dendroflorin, kinobscurinone gibi biyolojik aktif ürünler gösterilebilir (Talapatra ve arkadaşları, 1985, Fan ve arkadaşları, 2001). Fluorenone-9-one türevlerinin elektriksel ve ışıksal özellikleri olması sebebiyle organik foto iletici araçlarda fotosensitör olarak kullanılması önemlidir. (Atsumi ve arkadaşları, 1998, Li ve arkadaşları, 2008). Bu yüzden Fluoren-9-one türevlerinin hazırlanması için metotlar hem akademi hem endüstriyel alanda çok dikkat çekmiştir.

2.6. Brominasyon Reaktifleri ve Brominasyon Mekanizmaları

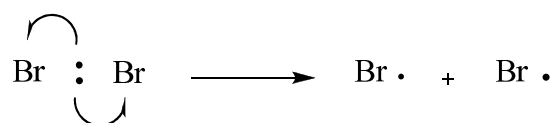
Literatürde kullanılan bromlama reaktifleri olarak [Br₂, NBS (N-bromsüksinimit), HBr/TBHP (*t*-butilhidroperoksit), PHP (piridinyum perbromür), KBr / NaBO₃ v.s.] bulunmasına rağmen bunlar arasında en çok kullanılan bromlama reaktifleri moleküler brom ve NBS'dir. Her iki reaktifle hem radikalik hem elektrofilik bromlama reaksiyonları yapılabilmektedir. Reaksiyonun akışı; ışık, ısı, çözücü polaritesi ve derişimi, bromlama reaktifi gibi reaksiyona etki eden etmenler değiştirilerek elektrofilik veya radikalik mekanizmaya kaydırılabilir. Brominasyon reaksiyonları karanlıkta, düşük sıcaklıkta ve polar çözücülerde elektrofil katılma üzerinden yürürken, ışıktta, yüksek sıcaklıkta ve apolar çözücülerde radikalik katılma üzerinden meydana gelmektedir.

2.6.1. Moleküler Brom

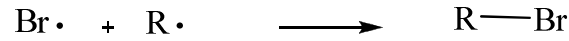
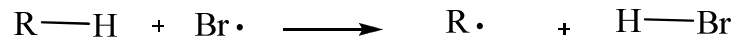
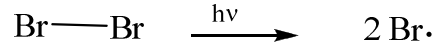
Moleküler bromun kullanıldığı reaksiyonlar katalizör gerektirmez ve bu reaksiyonlar diğer halojenlenme reaksiyonlarına göre oldukça seçicilik gösterir. Diğer bir deyişle brom tepkimeye girdiğinde atağı alkanın neresine olacağı konusunda diğer halojenlere göre daha seçicidir. Brom, farklı tipteki hidrojen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

2.6.1.1. Radikalik katılma

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

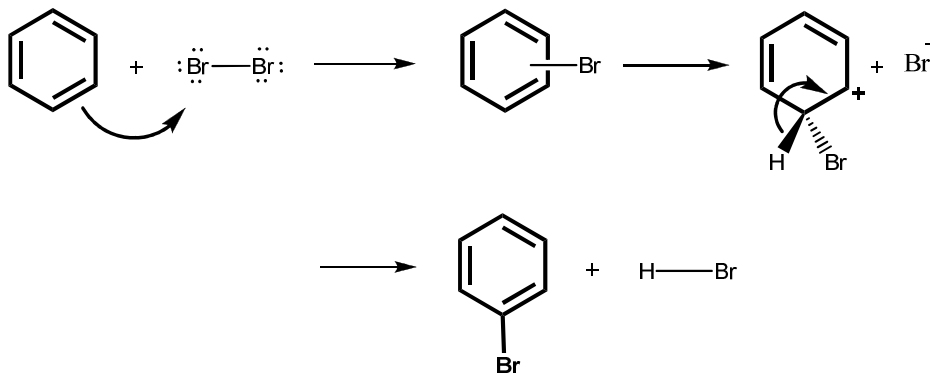


Işık ve bir radikal başlatıcının etkisiyle ilk önce brom radikalinin oluşumuyla başlayan başlama basamağı, yeni radikallerin oluştuğu bir dizi tepkimeyle gelişme basamağı ve radikallerin yok olmasıyla sonuçlanan sonlama basamağıyla radikalik tepkimeler gerçekleşir.



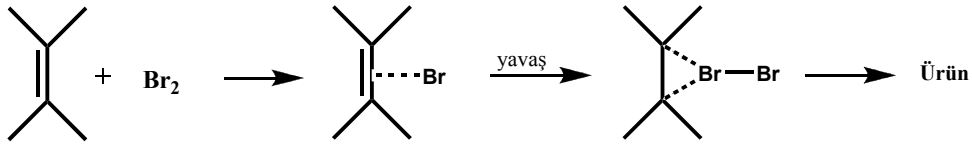
2.6.1.2. İyonik katılma

Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma ve olefinlere elektrofilik katılma olmak üzere iyonik katılma iki şekilde gerçekleşir: Elektrofilik aromatik brominasyonda brom molekülü (elektrofil) etkin benzen halkasının π elektron sistemi ile polarlanır ve bir π kompleksi oluşturur. Br^+ katyonu kompleksten ayrılarak halkaya bağlanır ve sonra proton ayrılarak yer değiştirme tamamlanır(Şekil 2.29).



Şekil 2.29. Aromatik bileşiklere elektrofilik aromatik katılma

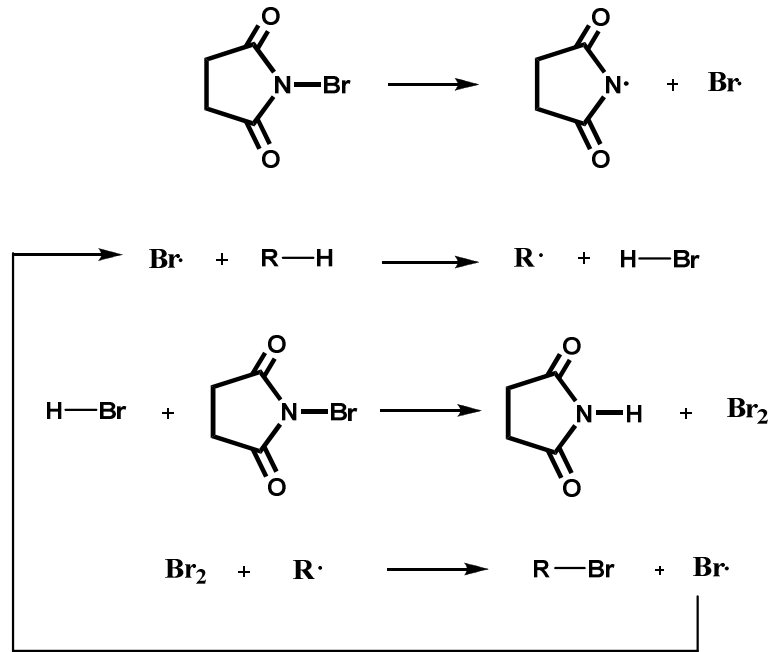
Bromun olefinlere elektrofilik katılması ise bromonyum iyonu ara ürünü (Şekil 2.25) üzerinden yürür.



Şekil 2.30. Olefinlerin elektrofilik brominasyonu

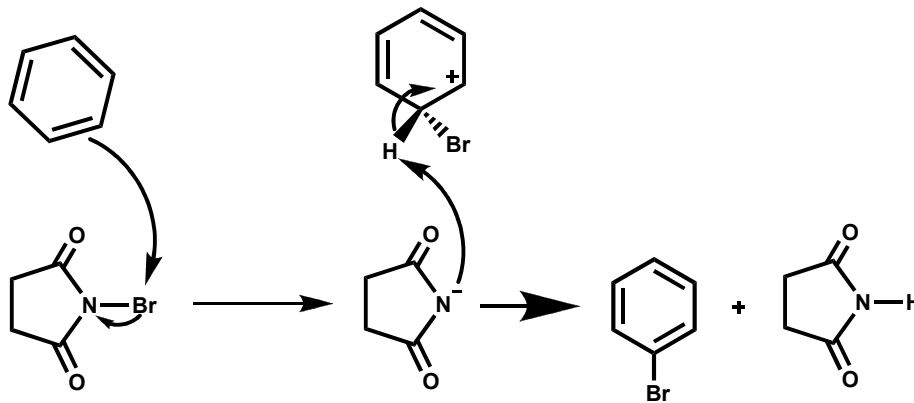
2.6.2. NBS (*N*-bromsüksinimit)

NBS katı olması sebebiyle kullanımını toksik bir sıvı olan bromun kullanımından daha kolaydır. NBS özellikle benzilik ve alilik brominasyon için yaygın bir kullanıma sahiptir. Bunun yanında karbonil grubunun alfa pozisyonlarında bromlanması, aromatik halkaların brominasyonunda ve aynı zamanda alkanların brominasyonunda da kullanılabilir (Carey, 1990). Mekanik çalışmalar NBS ile brominasyonda, kullanılan reaksiyon şartları altında aktif halojenleme reaktifinin NBS olmadığı ve sadece moleküler brom taşıyıcısı olduğunu göstermiştir (Şekil 2.29). Moleküler brom NBS ile düşük fakat sabit derişimde tutulur ve eser miktarda HBr oluşur (Carey, 1990).



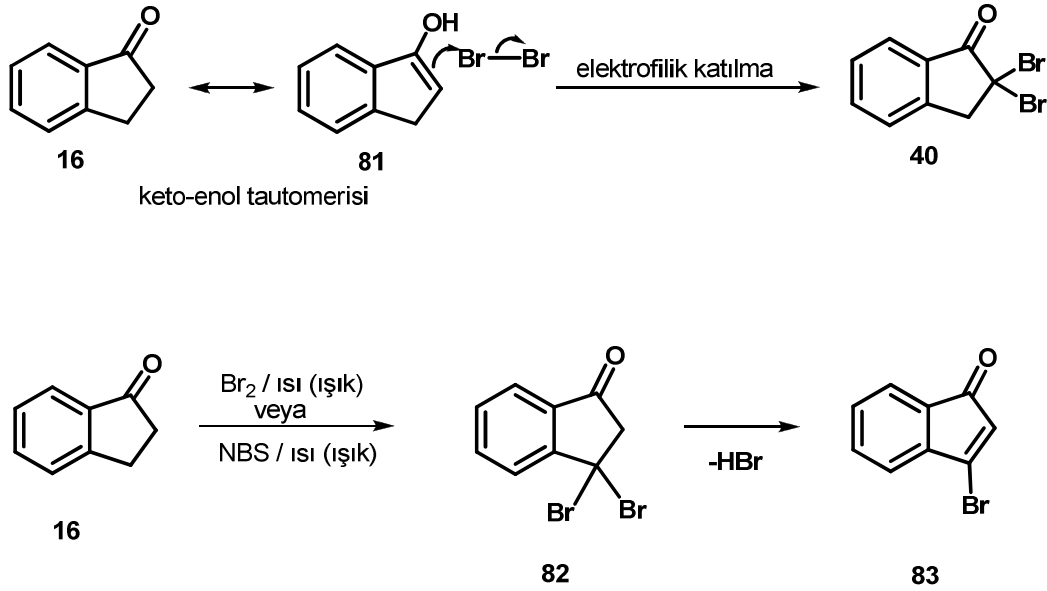
Şekil 2.31. NBS ile radikalik bromlama reaksiyonunun mekanizması

Literatürde NBS nin yaygın alilik ve benzilik radikalik katılmasının yanında elektrofilik olarak da katıldığı örnekleri vardır (Gruter ve arkadaşları, 1994) (Şekil 2.32).



Şekil 2.32. NBS ile elektrofilik bromlama reaksiyon mekanizması

İndenon türevli bileşiklerde katılma radikalik veya iyonik mekanizmaya göre yürümektedir. Katılma tepkimeleri iyonik şartlarda (polar çözücü, düşük sıcaklık, karanlık ve asit katalizörü gibi) α -karbon üzerinden gerçekleşirken, radikalik şartlarda (ısı, ışık, apolar çözücü, radikalik başlatıcı gibi) ise benzilik karbonda meydana gelir (Boger, 1994; Heffner, 1991) (Şekil 2.27). Elektrofilik katılma keto-enol dengesi üzerinden yürür ve brom enol şekline katılır. İkinci brom da birincisine benzer bir şekilde katılma verir ve 2,2-dibromindanon (40) bileşiği oluşur. Bu tür bileşikler oldukça kararlı olup, hidroliz ve eliminasyon reaksiyonları vermezler. Radikalik şartlarda oluşan 3,3-dibromindanon (82) oldukça kararsızdır. Kolayca HBr çıkışıyla eliminasyona uğrayarak oda sıcaklığında bile bozunabilen 3-bromindenon (84) bileşiğine dönüşür (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. İndanonun iyonik ve radikalik katılması

2.8. Çalışmanın Amacı, Önemi ve Kapsamı

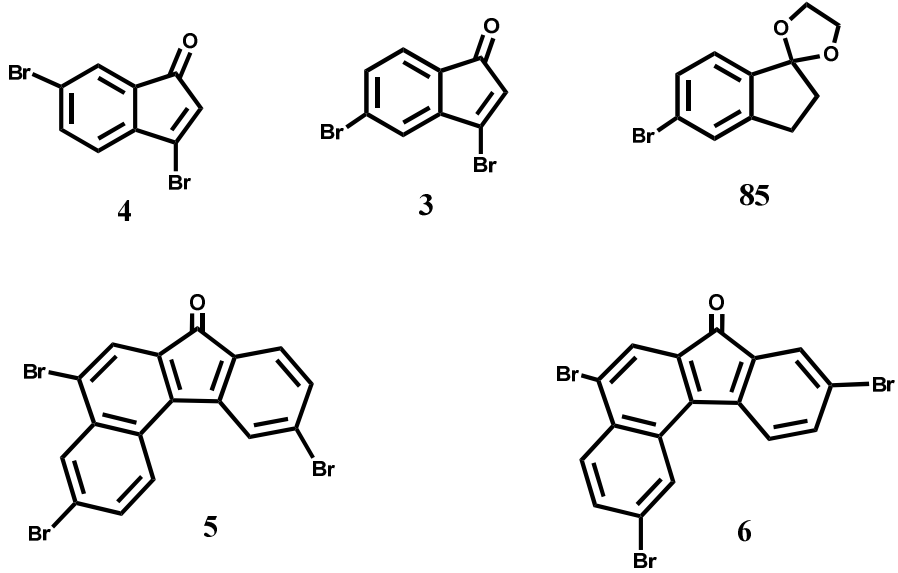
İndanlar gibi aromatik kısım içeren kaynaşık karboksiklik bileşikler, biyolojik olarak aktif nötral bileşiklerin ve farmakolojik özellik sergileyen bileşiklerin önemli bir bileşenidir. Yaygın olarak sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar.

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

Fluorenon türev ve analoglarının doğal ürünlerin yapısında, büyük moleküllü organik bileşiklerin yanma ürünlerinde bulunduğu son zamanlarda literatürde rapor edilmistir (Streitwieser, 1988). Günümüzde hala bu tür bileşiklerin sentezine ilgi artarak devam etmektedir. Birkaç uzun sentez yolu rapor edilse de en uygun yöntem brom indenonların termal olarak dimerleşmesiyle oluştuğu belirtilmiştir (Tutar, 2001). Çalışmamızda bromlama işlemi iki kısımda gerçekleştirilecektir. İlk olarak 5-bromindanon (1) ve 6-bromindanonun (2) radikalik şartlarda NBS bromlama reaktifi kullanılarak bromlama reaksiyonları gerçekleştirilecektir. Bromlamada amacımız, bromun beşli halkaya doğrudan kolay bir yolla etkin bir şekilde bağlanmasını sağlamak olacaktır. Bu şekilde 5-bromindanon'dan (1) 3,5-dibromindenon (3) bileşiği 6-bromindanondan ise 3,6-dibromindenon (4) bileşiği elde edilecektir.

İkinci kısımda ise başlangıç bileşiği olan 5-bromindanonun keton grubunun korunmasıyla bromlama işlemi gerçekleştirilecektir. Bu işlemde moleküler brom kullanılarak radikalik bromlama yapılacaktır. Bu yoldan da istenilen ürün olan 3,5-dibromindenon (85) bileşiği elde edilmeye çalışılacaktır.

Elde edilen inden bileşikleri kuru kuruya ısıtılarak dimerleşmeleri sağlanacaktır. Böylece dimer ürünleri elde edilecektir.



Şekil 2.34. Sentezlenmesi hedeflenen brom türevli bileşikler

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çözücüler ve kimyasallar

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

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

Çalışmada moleküler brom, NBS, SiO₂, etilen glikol, AgClO₄, AgSO₄, Na₂CO₃, asetik anhidrit, NaOH, CrO₃, LiClO₄, H₂SO₄, trifloroasetik asit gibi kimyasallar ve CaCl₂, Na₂SO₄ gibi kurutucular kullanılmıştır.

3.1.2 Saflaştırma

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

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

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

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

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

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

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.

Kristallendirme işleminde dimetilformamid olarak ithal çözücü doğrudan kullanılmıştır.

3.1.3 Kromatografik yöntemler

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

3.1.4 Spektroskopik yöntemler

Çalışmalarımız sonunda saf olarak elde edilen bileşiklerin yapı analizi için gerekli olan $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ ölçümleri bölümümüzde bulunan Varian Mercury 300

MHz NMR spektroskopisi kullanılarak alınmıştır. İnfrared spektrumlar ise bölümümüzde bulunan Prestige 21 FT-IR spektroskopisinden kaydedilmiştir.

3.1.5 UV lambası ve kabini

Reaksiyon takibi CAMAG markalı UV lambası ve kabininde yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisine (TLC, Silica gel 60 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 çözücülerini düşük vakumda uzaklaştırmak için Heidolph marka 4003-G3 dik tipli rotari evaporatör kullanılmıştır.

3.1.7. Hassas terazi

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

3.2. Metot

3.2.1. Brominasyon reaksiyonları

3.2.1.1. Yüksek sıcaklık brominasyonu

Etkin geri soğutucu altında CCl_4 , kaynama sıcaklığındaki reaksiyon çözeltilisine basınç dengeli damlatma hunisindeki gerekli olan oranda hazırlanmış brom çözeltilisi damla damla ilave edildi. Bromun aşırısı ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Gerek görüldüğünde silikajel kolonlarında madde saflaştırılarak kristallendirilmeye bırakıldı.

3.2.1.2. Düşük sıcaklıkta iyonik brominasyon

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

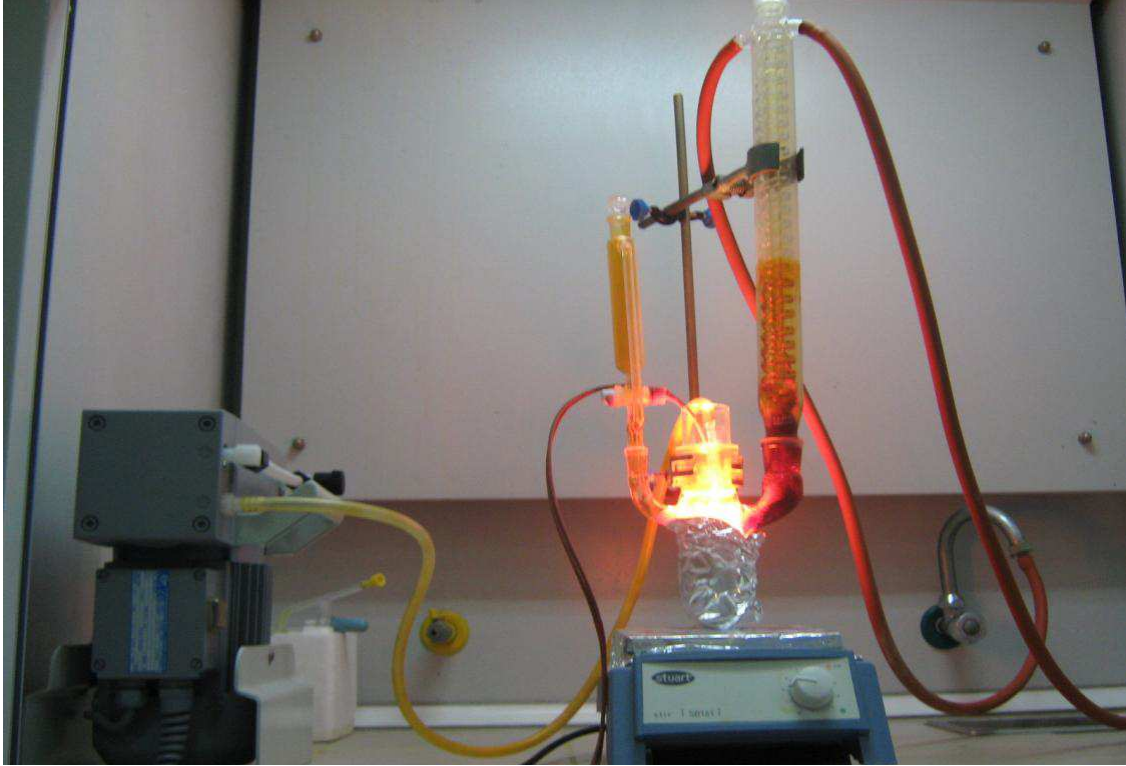
3.2.1.3. Fotobrominasyon reaktörü ve fotobrominasyon reaksiyon tekniği

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

Grubumuz tarafından geliştirilen bu fotobrominasyon düzeneği, en içte 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 haznedan oluşmaktaydı. İki hazne arasında alttan manyetik olarak karıştırılabilmesinin sağlanması amacıyla manyetik barın dönebileceği kadar bir boşluk bırakıldı. İçteki su haznesi sayesinde dışardan olduğu gibi aynı zamanda da içten de soğutma yapılabilmekte ve fotobrominasyon reaksiyonunun tüm sıcaklıklarda gerçekleştirilebilmesi mümkün oldu.

Ayrıca sistem etrafı alüminyum folyo ile sarılarak ışık kaçağı engellenebildi ve reaksiyon karışımının ışıkla etkin şekilde muamelesi sağlanabildi. Grubumuzca gerçekleştirilen bu fotokimya reaktörü ile hem moleküler brom hem de NBS ile oldukça etkili brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Bromlu çözelti basınç dengeli damlatma hunisine konuldu (Şekil 3.1). Daha önceden tespit edilmiş

reaksiyon sıcaklığına göre ışık eşliğinde brom çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon şartlarına göre, damlatma bittikten sonrada ışıklandırma işlemine devam edildi.



Şekil 3.1. Fotobrominasyon düzeneğinde reflüks sıcaklığında brominasyon

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

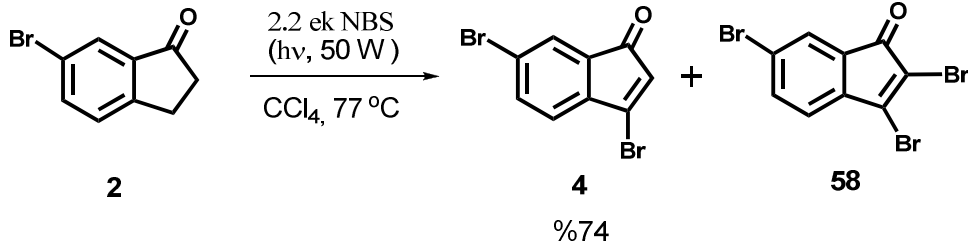
3.2.1.4. NBS ile brominasyon

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

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Bromindanon Bileşiklerinin Brominasyon Çalışmaları

4.1.1. 6-Bromindan-1-on'un NBS ile Radikalik Brominasyonu



Şekil.4.1. 3,6-Dibromindenon'un (4) sentezi

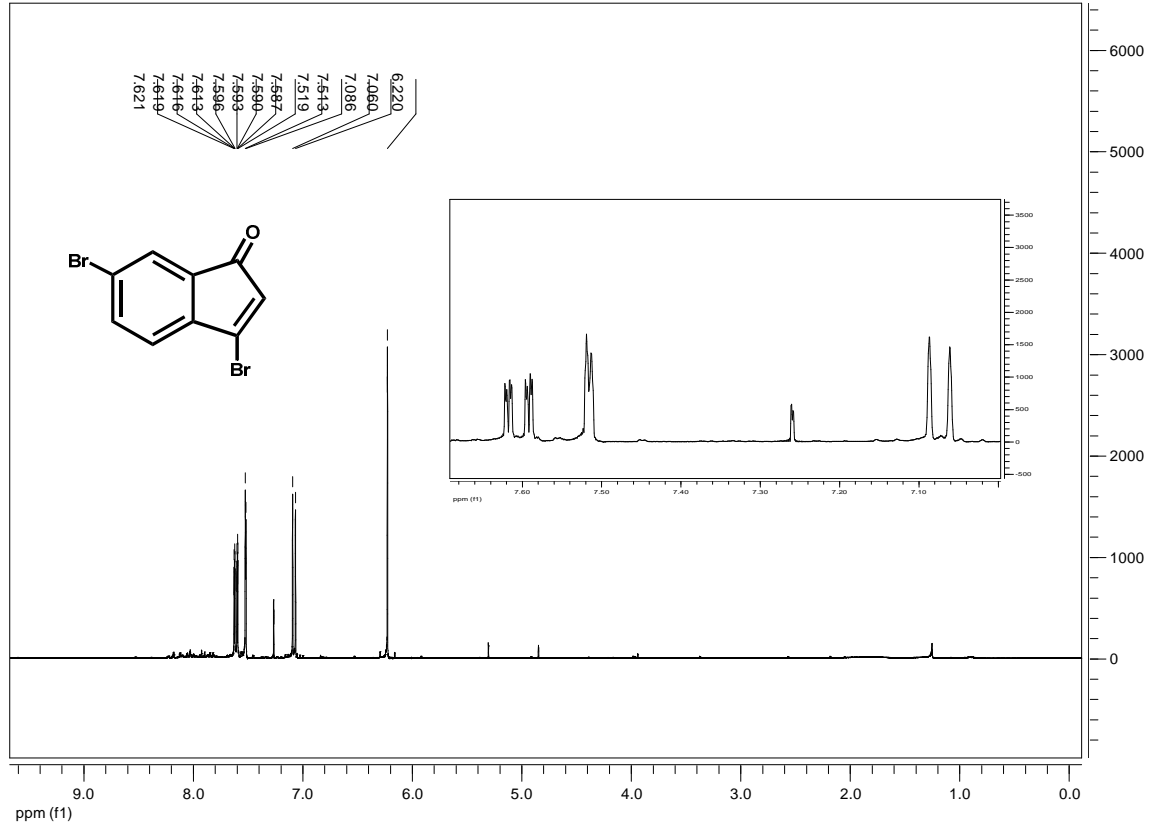
İçten ışıktandırılmalı ve su soğutmalı pyrex camdan özel olarak yaptırılan fotokimya reaktöründe (100 mL) 6-Bİ (117) un (0,25 g, 1,18 mmol) CCl₄ (30 mL) deki çözeltisine oda sıcaklığında (25 °C) 2,2 ek. NBS (0,46 g, 2,6 mmol) ve katalitik miktarda benzoil peroksit ilave edildi. Reaksiyon balonuna etkin dimrot geri soğutucu monte edildi. Soğutucuya içinde CaCl₂ ve NaOH bulunan kurutma tüpü takıldı. Fotokimya reaksiyonunda ışığın etkin bir şekilde kullanılabilmesi için düzenek dış kısımdan alüminyum folyo ile sarıldı. Sistem iç haznesine 50 W şiddetinde projeksiyon ampulü sarkıtıldı. Etkin karıştırma altında ışık verilmeye başlandı. Ampulün soğutulması hava sirkülasyonu ile sağlandı. Işık verildikten 10 dakika sonra reaksiyon çözeltisinin kaynamaya başladığı görüldü. Reaksiyon karışımı toplam 2 saat refluks edildi. TLC incelemesinde başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Fotokimya reaktöründe kalan katı kısımlar metilen klörür ile alındı. Açık kahverengi katımsı madde elde edildi.

Elde edilen katı, yaklaşık 30 g silikajel (silikajel 60, 70-230 mesh) ile kolon işlemine tabi tutuldu. Kolon 5:1 hekzan: metilen klorür karışımı ile yürütüldü. 50 mL lik şişelere 30 fraksiyon toplandı. İlk 8 fraksiyonlardan tribromindenon (58) bileşiği alındı. 9-12 arası fraksiyonlarda iki ürünün (dibromindenon ve tribromindenon) karışımı alındı. 13.fraksiyon ve sonrasında dibromindenon (4) bileşiği olan temiz sarı madde (0,25 g, %74) elde edildi. Sarı renkli kristalimsi maddenin bozunma ısı 118 °C olarak ölçüldü. 3,6-Dibrominden-1-on (4) bileşiğinin saf olarak elde edildiği yapılan spektroskopik ölçümlerle anlaşıldı. Oluşan ürün herhangi bir kristallendirme işlemine tabi tutulmadan dimerleştirme işleminde kullanıldı.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃); δ 7.62 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H5), 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H7), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H4), 6.20 (s, 1H, H2)

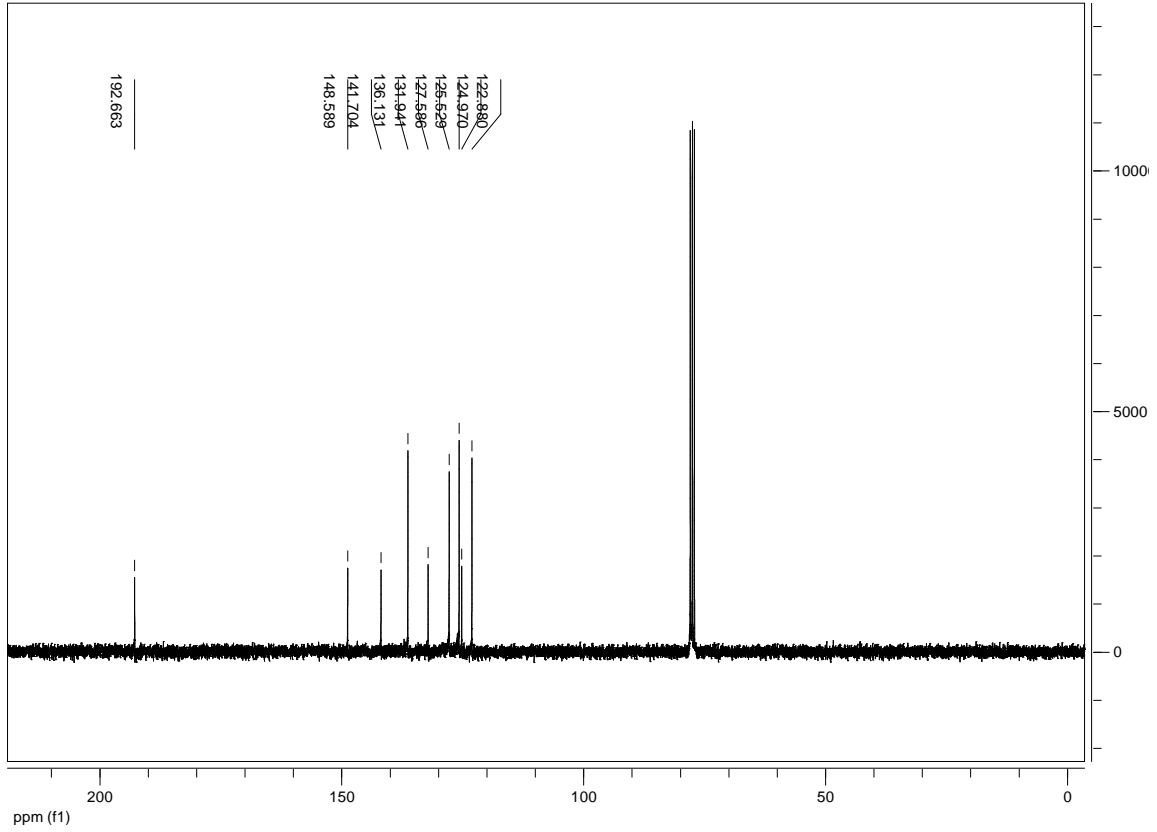
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃); δ192.2, 148.2, 141.3, 135.8, 131.6, 127.3, 125.1, 124.6, 122.5.

IR (KBr, cm⁻¹); 3055, 2360, 1921, 1731, 1589, 1415, 1257, 1207, 1169, 1057, 953, 868, 841, 779, 702, 563.



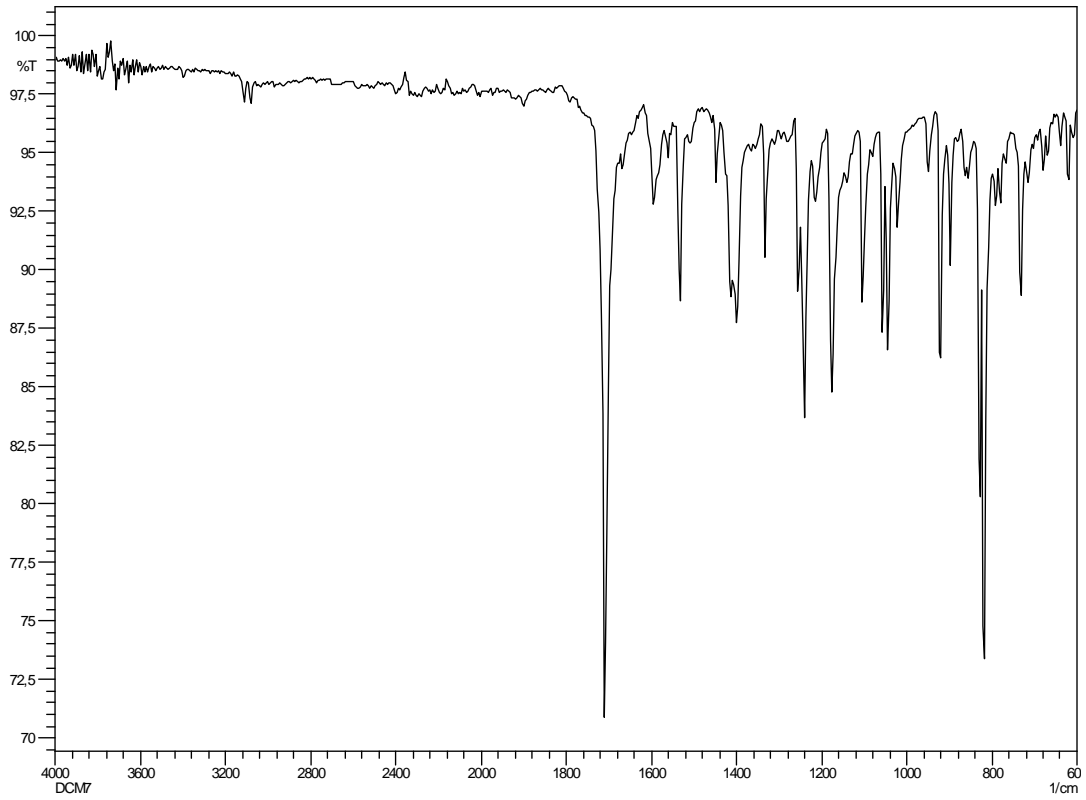
Şekil 4.2. 3,6-Dibromindenon'un (4) ^1H -NMR spektrumu

Bileşiğin ^1H NMR spektrumuna bakıldığında aromatik bölgede üç olefinik bölgede bir adet olmak üzere toplam 4 adet sinyal grubu görülmektedir. İntegrasyon değerleri yapı ile uyum içerisindedir. Karbonil grubuna komşu olan olefinik proton karbonil grubunun manyetik anizotropisinden etkilenerek aşağı alanda 6.22 ppm'de rezonans olmuştur. Alifatik protonun 2 numaralı karbona bağlı olduğu aşağı alanda rezonans olmasıyla anlaşılmaktadır. Daha önceki çalışmalarda 3 numaralı karbona bağlı olan benzilik protonun 6.22 ppm'den daha aşağı alanda 7.80 ppm'de rezonans olduğu bulunmuştur. Ayrıca ısıtma işlemiyle de kararsız olan yapının dönüşüme uğradığı görülmüştür. Aromatik bölgede bulunan H_4 protonu H_5 protonu ile orto etkileşmeye uğrayarak 7.08 ppm'de dublet ($J = 7.8$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. H_7 protonu H_5 protonu ile meta etkileşmesi sonucu 7.51 ppm'de dublet ($J = 1.8$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. H_5 protonu H_4 ve H_7 protonu ile etkileşerek dubletin dubleti şeklinde ($J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz) rezonans olmaktadır.



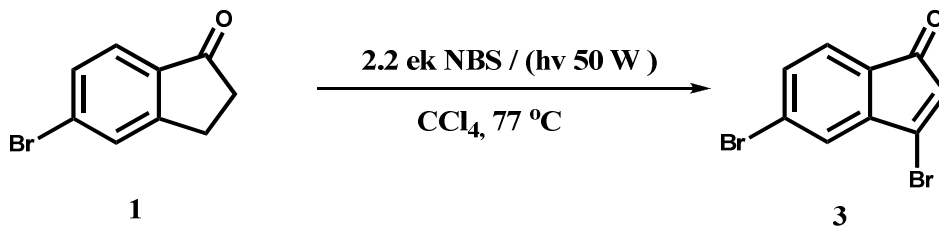
Şekil 4.3. 3,6-Dibromindenon'un (4) ^{13}C -NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında spektrumun yapı ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Spektrumdaki 9 adet pikin kimyasal kayma değerleri yapı ile uyumludur. 192.2 ppm'de görülen pik karbonil grubunun varlığını göstermektedir. Olefinik ve aromatik karbon atomları 148.2, 141.3, 135.8, 131.6, 127.3, 125.1, 124.6, 122.5 ppm'de rezonans olmaktadır. Karbonil grubu haricinde tüm karbon atomlarının çift bağ bölgesinde sinyal verdiği görülmektedir. Bu da alifatik bölgede çift bağ olduğunu kanıtlamaktadır. Yapıdaki karbonil grubunun varlığı 192.2 ppm'de görülen pik ile anlaşıldığı gibi, IR analizinde 1724 cm^{-1} deki absorpsiyon bandıyla da tespit edilmiştir.



Şekil 4.4. 3,6-Dibromindenon'un (4) IR spektrumu

4.1.2. 5-Bromindan-1-on' un NBS ile Radikalik Brominasyonu



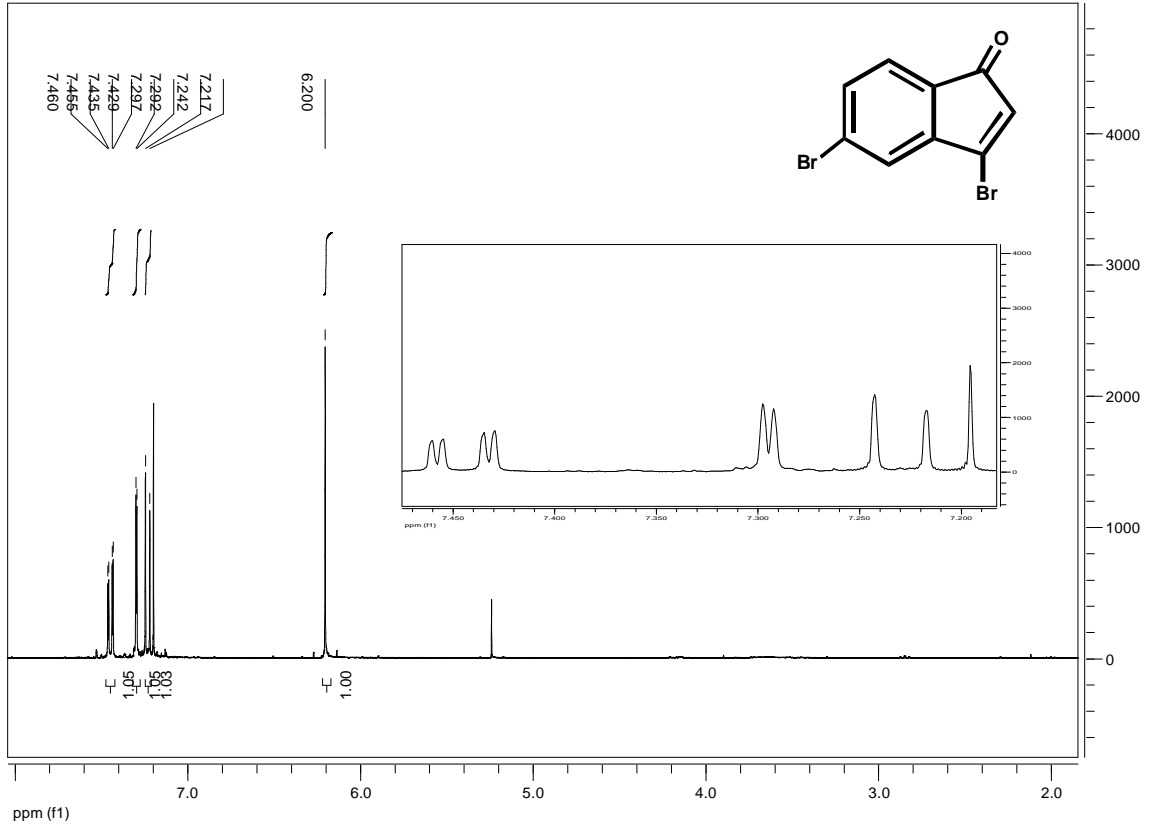
Şekil 4.5. 3,5-Dibromindenonun (3) sentezi

İçten ışıklandırılmalı ve su soğutmalı pyrex camdan özel olarak yaptırılan fotokimya reaktöründe (100 mL) 5-Bİ (1)'un (0,25 g, 1,18 mmol) CCl_4 (30 mL) deki çözeltisine oda sıcaklığında (25 °C) 2,2 ek. NBS (0,46 g, 2,6 mmol) ve katalitik miktarda benzoil peroksit ilave edildi. Reaksiyon balonuna etkin dimrot geri soğutucu monte edildi. Soğutucuya içinde CaCl_2 ve NaOH bulunan kurutma tüpü takıldı. Fotokimya reaksiyonunda ışığın etkin bir şekilde kullanılabilmesi için düzenek dış kısımdan alüminyum folyo ile sarıldı. Sistem iç haznesine 50 W şiddetinde projeksiyon ampulü sarkıtıldı. Etkin karıştırma altında ışık verilmeye başlandı. Ampulün soğutulması hava sirkülasyonu ile sağlandı. Işık verildikten 10 dakika sonra reaksiyon çözeltisinin kaynamaya başladığı görüldü. Reaksiyon karışımı toplam 2 saat refluks edildi. TLC incelemesinde başlangıç maddesinin bittiği görüldü. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Fotokimya reaktöründe kalan katı kısımlar metilen klörür ile alındı. Oluşan açık kahverengi katı yaklaşık 15g silikajel (60, 70-230 mesh) kolonundan geçirilerek temizlendi. 3,5-Dibrominden-1-on (3) bileşiği saf olarak elde edildiği yapılan spektroskopik ölçümlerle anlaşıldı. Sarı renkli kristalimsi madde (0,22g, %65) elde edildi. Bozunma ısısı 135 °C olarak ölçüldü. Oluşan ürün herhangi bir kristallendirme işlemine tabi tutulmadan dimerleştirme işlemine kullanıldı.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 7,42 (dd, $J=7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H6), 7.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H4), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H7), 6.20 (s, 1H, H2).

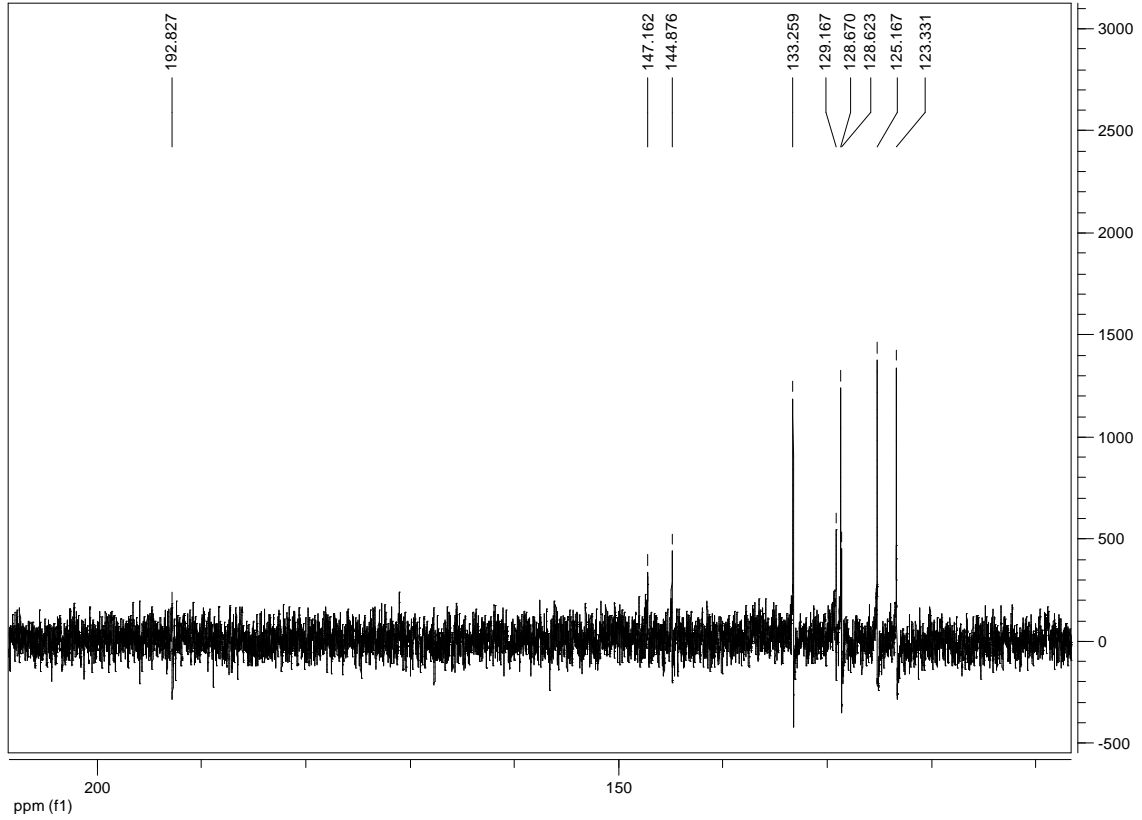
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3); 192.798, 147.165, 144.882, 133.267, 129.170, 128.678, 128.628, 125.173, 123.336

IR (KBr, cm^{-1}); 3091, 2848, 1700, 1591, 1535, 1446, 1334, 1253, 1178, 821.



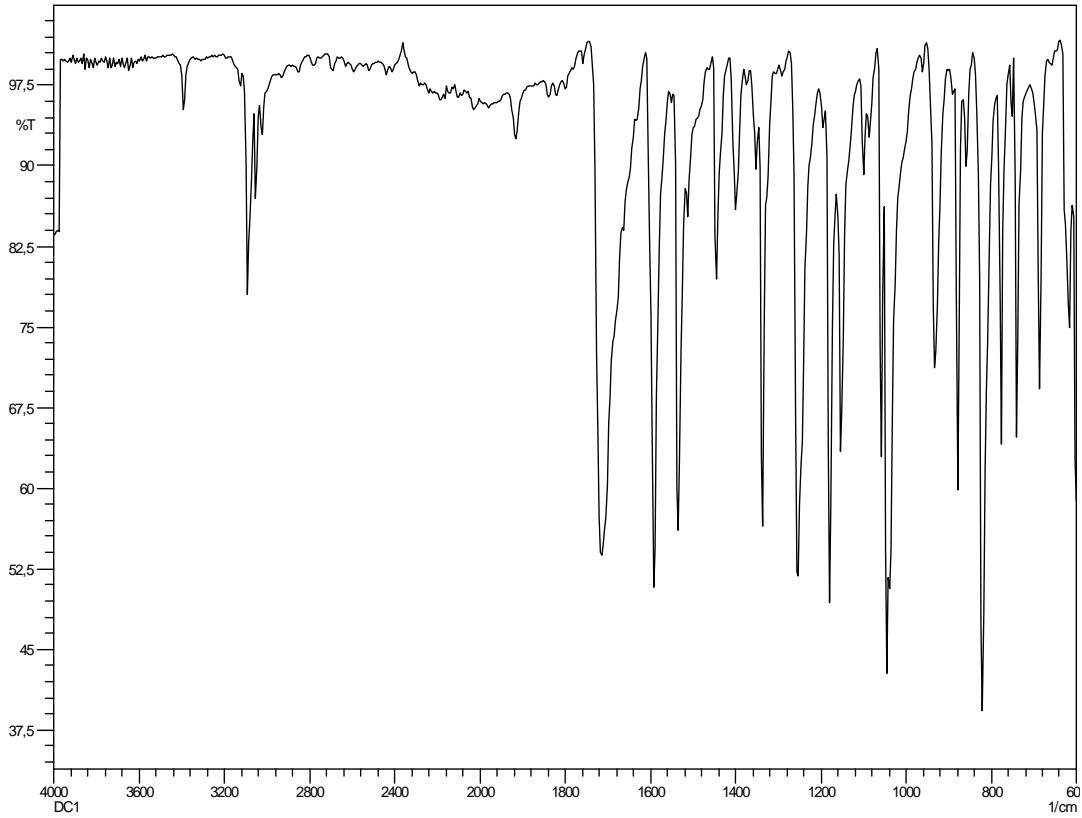
Şekil 4.6. 3,5-Dibromindenon'un (3) ¹H-NMR spektrumu

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında integrasyon değerleri yapı ile uyum göstermektedir. ¹H-NMR spektrumunun aromatik bölgesinde üç protona karşılık gelen rezonanslara rastlanılmaktadır. Bu da bromun alifatik bölgeye bağlandığını göstermektedir. Oluşan ürünün aromatik bölge pikleri başlangıç bileşiğine göre biraz daha aşağı alana kaymıştır. Bu da bromun 3 numaralı karbona bağlandığını göstermektedir. Eğer 2 numaralı karbona bağlanmış olsaydı aromatik bölge piklerinin kimyasal kayma değerlerinin değişmemesi beklenirdi. Karbonil grubuna komşu olan olefinik proton karbonil grubunun manyetik anizotropisinden etkilenerek aşağı alanda 6.20 ppm'de singlet şeklinde rezonans olmuştur. Aromatik bölgede H₆ protonu H₇ ve H₄ protonları ile etkileşerek dubletin dubleti ($J=7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz) şeklinde 7.42 ppm'de rezonans olmaktadır. H₄ protonu H₆ protonu ile meta etkileşmesi sonucu 7.29 ppm'de dublet ($J = 1.5$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. H₇ protonu ise H₆ protonu ile orto etkileşmeye uğrayarak 7.24 ppm'de dublet ($J = 7.5$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır.



Şekil 4.7. 3,5-Dibromindenon'un (3) ^{13}C -NMR spektrumu

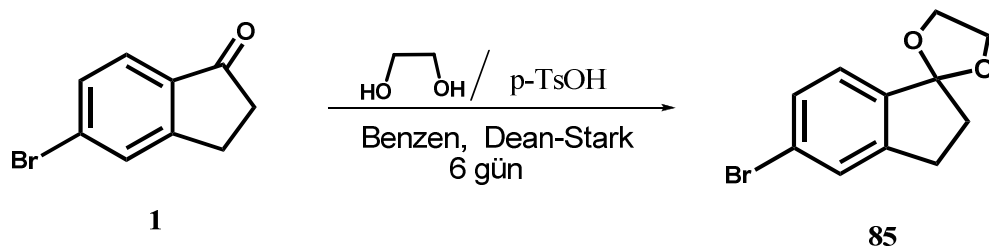
^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında spektrumun yapı ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Spektrumdaki 9 adet pikin kimyasal kayma değerleri yapı ile uyumludur. 192.2 ppm'de görülen pik karbonil grubunun varlığını göstermektedir. Olefinik ve aromatik karbon atomları 148.2, 141.3, 135.8, 131.6, 127.3, 125.1, 124.6, 122.5 ppm'de rezonans olmaktadır. Karbonil grubu haricinde tüm karbon atomlarının çift bağ bölgesinde sinyal verdiği görülmektedir. Bu da alifatik bölgede çift bağ olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 4.8. 3,5-Dibromindenon'un (3) IR spektrumu

4.2. Bromindanon Bileşiklerinin Etilen Glikol ile Reaksiyonu

4.2.1. 5-Bromindanon-1-on (1)'dan 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] (85) eldesi



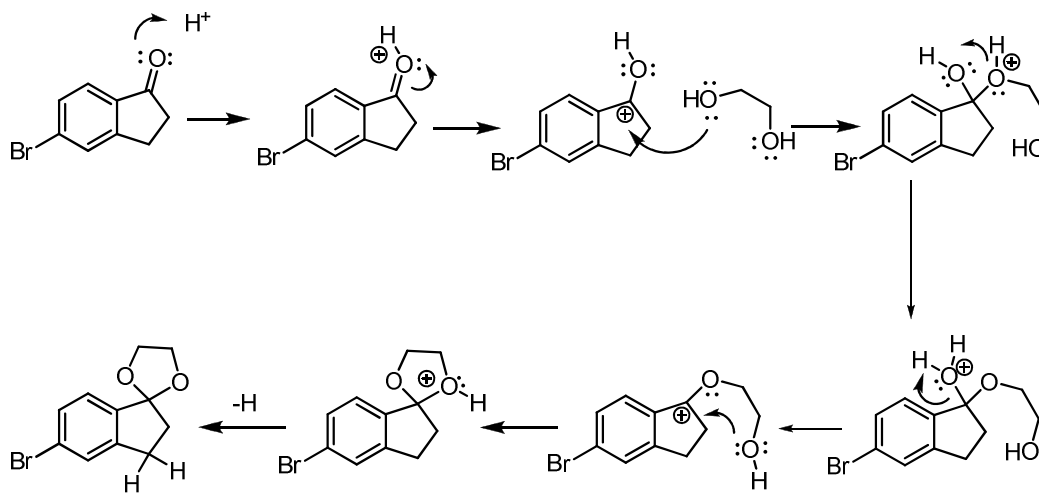
Şekil 4.9. 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] (85) sentezi

Yuvarlak tipli çift boyunlu bir balonda (50 mL) 5-Bİ (1) (0,5g, 2,4 mmol) taze destile edilmiş benzende (30 mL) çözüldü. Üzerine etilenglikol (1,25g, 20 mmol) ilave edildi. Daha sonra katalitik miktarda (1 spatül ucu) *p*-TsOH ilave edildikten sonra Dean-Stark köprüsü sisteme monte edildi. Köprü cam pamuğu ile sarıldı. Köprüye etkin dimrot geri soğutucu takıldı. Soğutucunun üst kısmına dışarıdan nemin girmemesi için içerisinde parafin sıvısı olan rezervuar yerleştirildi. Sistemin cam eklem yerleri silikon yağ ile yağlandı. Sistem benzenin azeotropik kaynama sıcaklığında (86 °C) 6 gün kaynatıldı. Kaynatılmaya başladıktan 2 gün sonra bir miktar daha etilen glikol ve *p*-TsOH ilavesi yapıldı. Kaynama işlemi bittikten sonra %5'lik NaHCO₃ (3x20 mL) çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik kısım MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Yağ yeşili çözücü rotari evoperatörde uzaklaştırıldı. Açık sarı kristalimsi madde (0.43 g , %72) elde edildi. Ürünün erime noktası 115 °C olarak ölçüldü. Oluşan ürünün 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] (85) olduğu yapılan spektroskopik incelemelerle tespit edilmiştir.

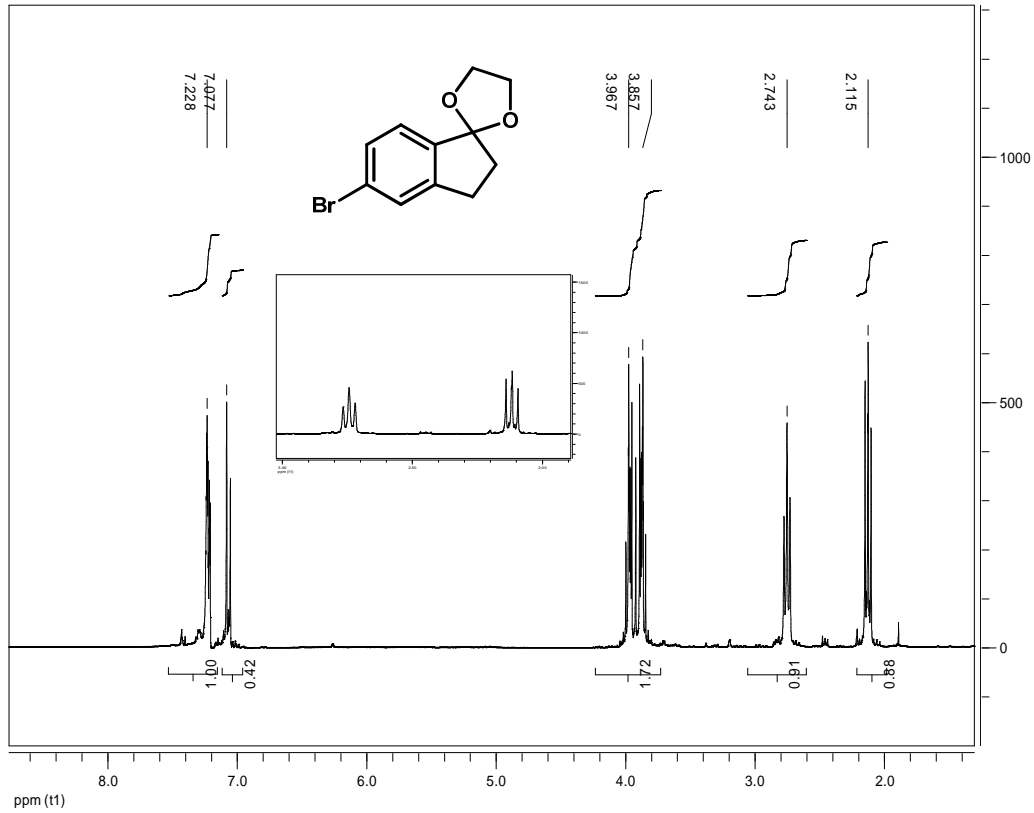
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): =7.23-7.07 (m, 3H, aril), 3.96 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, OCH₂), 3.86 (AA'BB'sistemini BB' kısmı, 2H, OCH₂), 2.74 (t, 2H, *J*=6.9 Hz, CH₂), 2.15(t, 2H, *J*=6.9 Hz, CH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): = 146.141, 141.468 (2xAr-C), 130.285, 128.527, 124.968, 123.823(4xAr-CH), 116.752(O-C-O), 66.441(2xCH₂), 37.349, 28.550 (2xCH₂).

IR(KBr cm⁻¹); 3390, 2922, 1700, 1591, 1570, 1435, 1411, 1317, 1265, 1051.

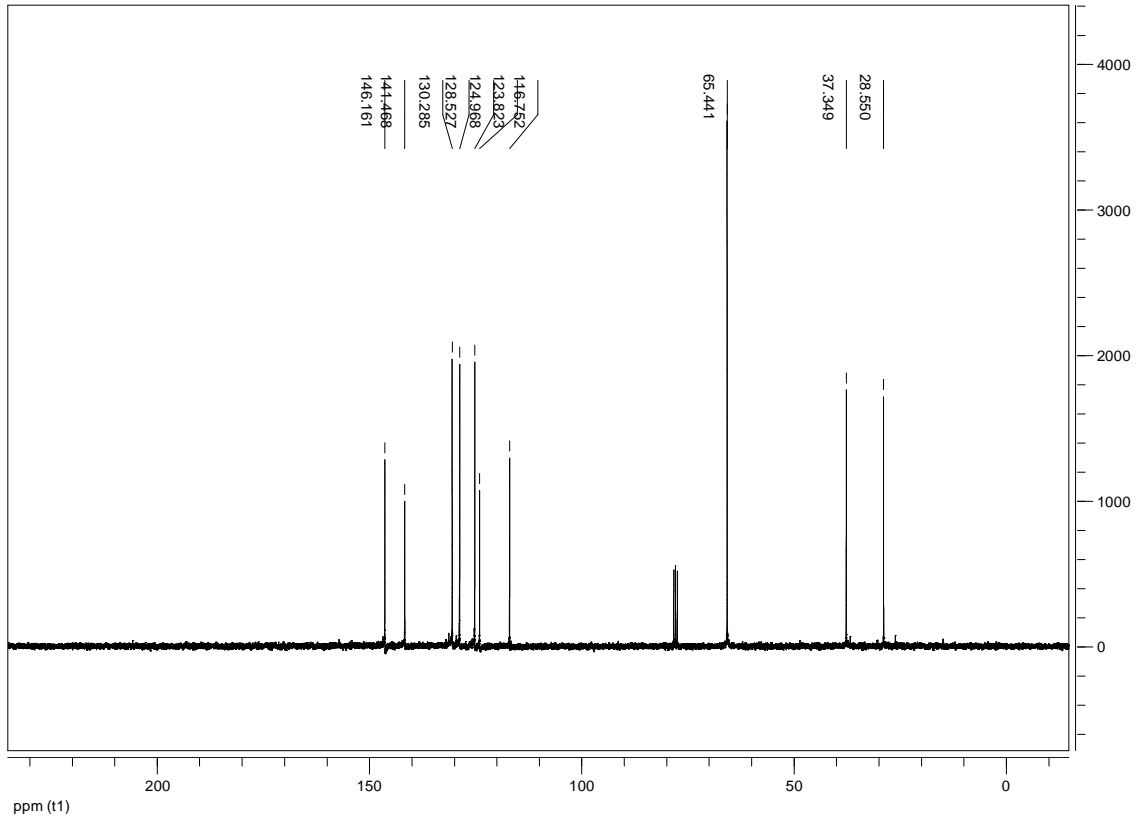


Şekil 4.10. Bromindanon bileşiğinin ketalleme mekanizması



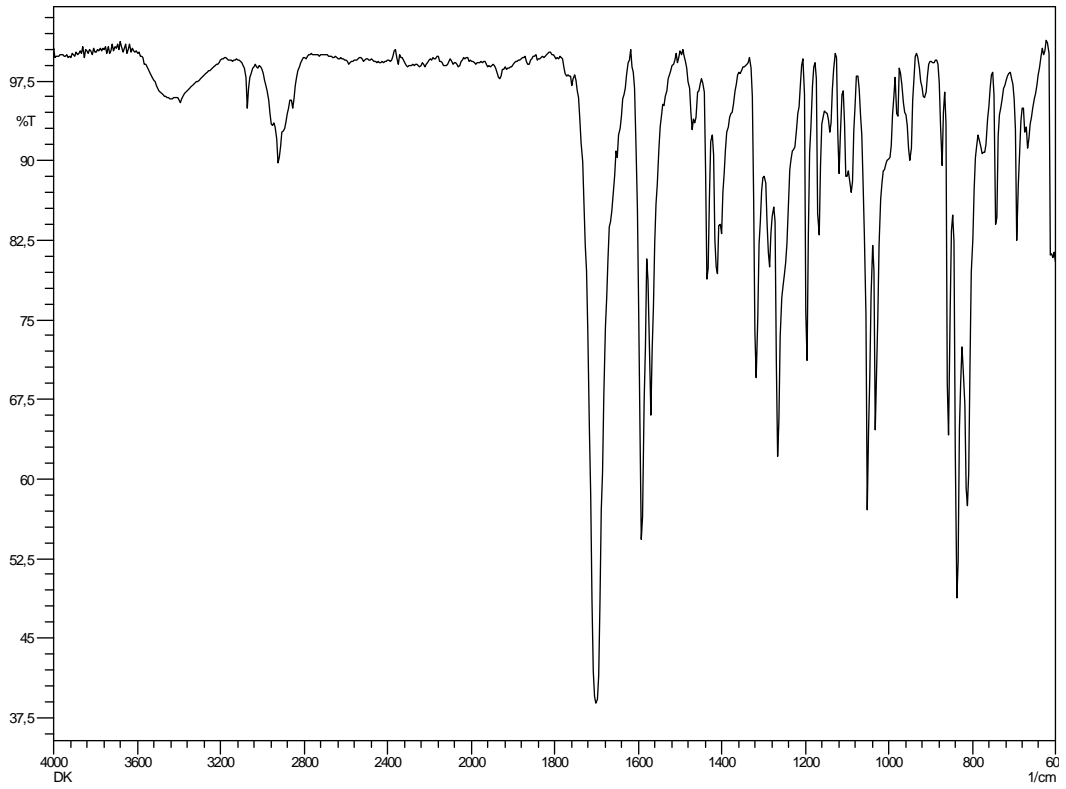
Şekil 4.11. 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden]'in (85) ^1H -NMR spektrumu

Bileşiğin ^1H -NMR değerleri incelendiğinde integrasyon değerleri yapı ile uyum içerisindedir. Bileşiğin metilen protonları AA'BB'sistemi olarak rezonans olmaktadır. Bu metilen protonlarından (H_A, H_A') 2.15 ppm'de triplet olarak rezonans vermektedir. Bu AA'BB' sisteminin AA' kısmını, 2.74 ppm'deki benzik olan protonlar (H_B, H_B') ise sistemin BB' kısmını oluşturmaktadır. Bu protona ait pikler daha geniş pik aralığına sahip olmaktadır. Bu da protonların başka protonlarla etkileştiğinin fakat bu etkileşmenin protonları yaracak kadar etkili olmayıp pikleri genişlemesine sebep olacak kadar küçük olduğu görülmektedir. Buradan BB¹ protonlarının aromatik halkaya komşu protonlar olduğu anlaşılmaktadır. Hesaplanan etkileşme sabitleri (6.9 Hz) yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır. $2 \times \text{OCH}_2$ protonları AA'BB' sistemi olarak rezonans olmaktadır. 3.96 ppm'de değer AA'BB' sisteminin AA' kısmı olan iki protona aittir. 3.96 ppm'deki değer ise AA'BB' sisteminin BB' kısmı olan iki protona aittir. Aromatik protonlar 7.23-7.07 ppm arasında multipler şeklinde rezonans olmaktadır.



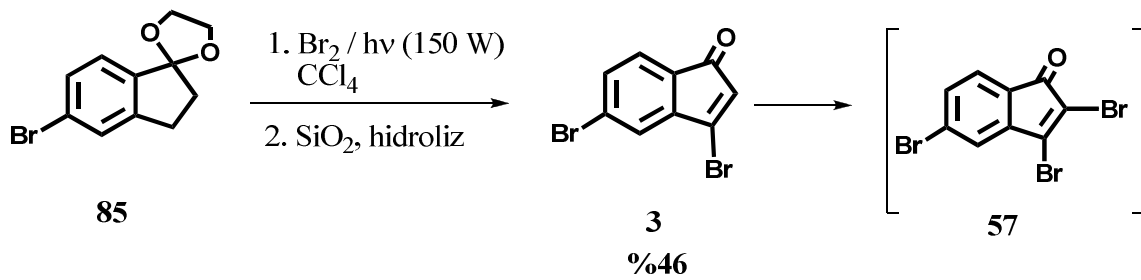
Şekil 4.12. 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] (85) ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşiğin ^{13}C -NMR değerleri incelendiğinde yapı ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir. 11 adet sinyal grubu yapıyı doğrulamaktadır. 6 adet aromatik karbon atomlarına ait sinyal bulunmaktadır. 116.52 ppm'deki değer O-C-O yapısının varlığını kanıtlamaktadır. 66.4 ppm değeri 2 adet etilen glikol karbonlarına aittir. Alifatik bölgedeki iki sinyal grubu da metilen karbonlarına ait sinyallerdir.



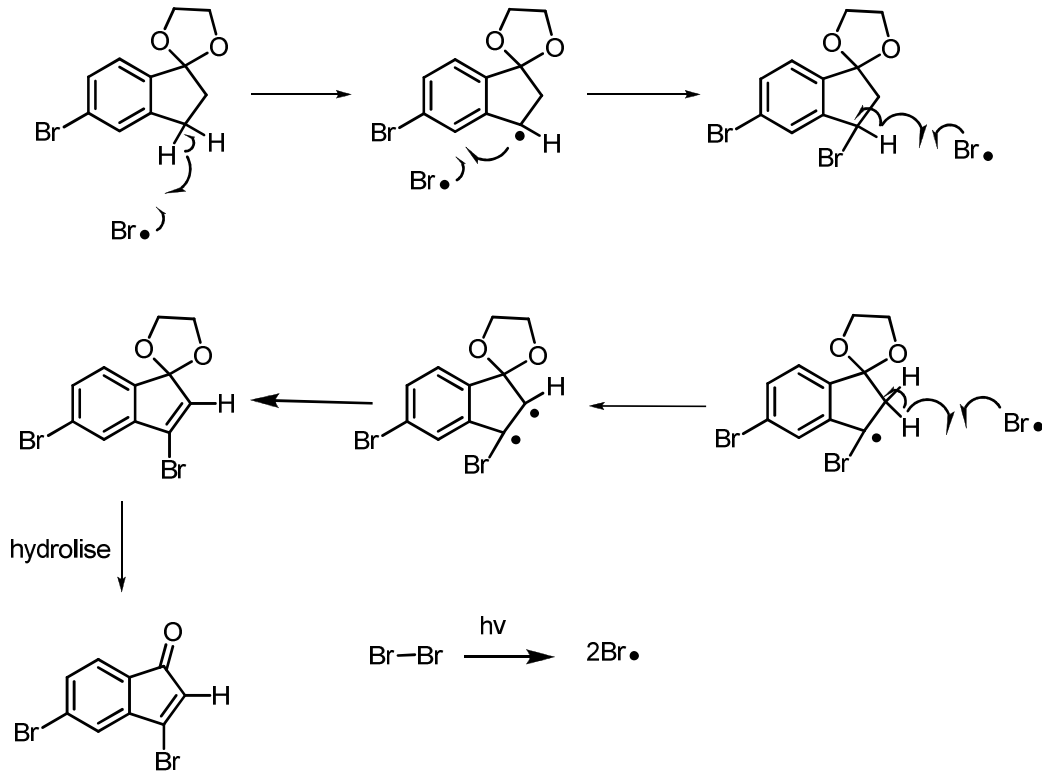
Şekil 4.13. 5'-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] (85) IR spektrumu

4.2.2. 5-Bromindanoketal (85)' in Moleküler Brom ile Radikalik Brominasyonu



Şekil 4.14. 5-Bromindanoketal (85)' in Moleküler Brom ile Radikalik Brominasyonu

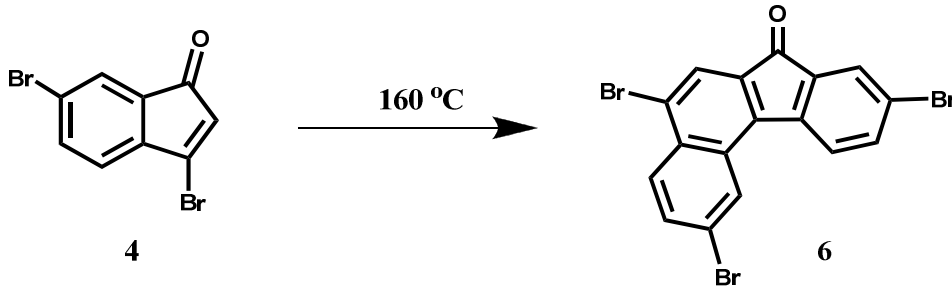
Fotokimya reaksiyon düzeneğinde (100 mL), CCl_4 (30 mL) içerisinde 5-bromindanketal (0,5 g, 1,95 mmol) çözüldü. CCl_4 (20 mL) de çözülmüş halde bulunan Br_2 (0,76 g, 4,3 mmol) çözeltisi basınç dengeli damlatma hunisine doldurularak fotokimya düzeneğinin bir boynuna yerleştirildi. Diğer boynuna ise etkin geri soğutucu takıldı. Geri soğutucuya içinde CaCl_2 ve NaOH bulunan kurutma tüpü yerleştirildi. Fotokimya reaksiyonunda ışığın etkin bir şekilde kullanılabilmesi için düzenek dışarıdan alüminyum folyo ile sarıldı. Sistem iç haznesine 150 W şiddetinde projeksiyon ampulü sarkıtıldı. Etkin karıştırma altında ışık verilmeye başlandı. Ampulün soğutulması hava sirkülasyonu ile sağlandı. CCl_4 içerisinde çözülmüş halde bulunan brom çözeltisi 1 saat süreyle damla damla ilave edildi. Işık verildikten 10 dakika sonra reaksiyon çözeltisi kaynamaya başladı. Işıklandırma 2 saat sonra sonlandırıldı. Organik çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan ham ürün hidroliz için yaklaşık 10g küçük silikajel (60, 70-230 mesh) kolonunda 1 gün bekletildi. Sarı kristalimsi madde (0,3 g, %46) elde edildi. Elde edilen (3) numaralı dibromindenon bileşiğinin kararsız ürün olduğu için zamanla (57) numaralı tribromindenon bileşiğine dönüştüğü gözlemlendi.



Şekil 4.15. 5-Bromindanketal (85)' in radikalik bromlanma mekanizması

4.3. Dibromindanon' ların Isı ile Termolizi

4.3.1. 3,6-Dibrominden-1-on (4)'dan 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) Sentezi



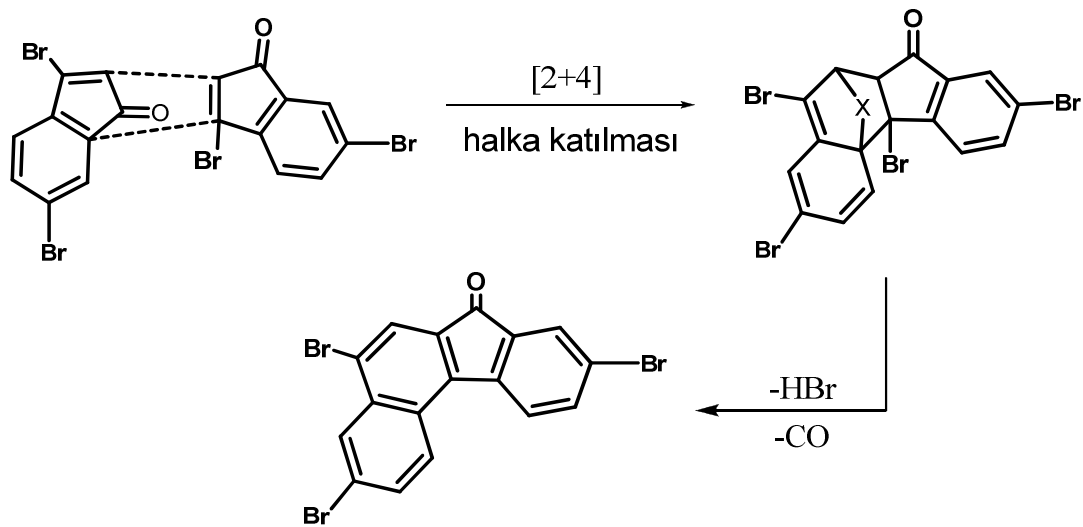
Şekil 4.16. 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) Sentezi

3,6-Dibromoinden-1-on (4) (0,1g, 0,21mmol) yağ banyosunda deney tüpünde, 160 °C de kuru kuruya 3 saat boyunca ısıtıldı. Isıtma işlemi sırasında deney tüpünün orta kısımlarında sarı kristalimsi maddeler oluştu. Katımsı siyah bir ham ürün elde edildi. Ham ürün metilen klorür ile yıkandı. Organik faz (metilen klorür) pasteur pipet ile dekante edildi. Reaksiyon tüpünde çözünmeden kalan portakal renkli kristalimsi madde elde edildi (0,08g, %50). Elde edilen maddenin erime noktasının 310 °C olduğu bulundu. Oluşan ürünün 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) olduğu yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda tespit edildi.

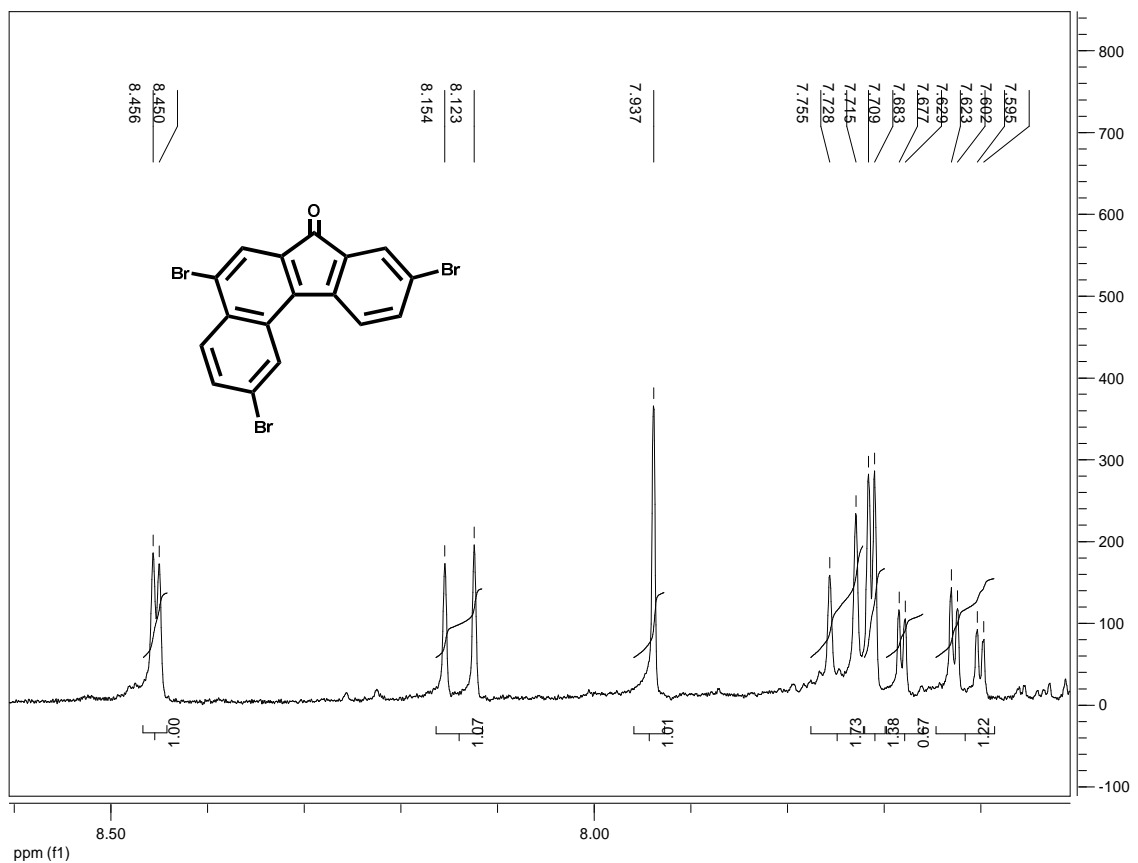
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.450 (d, $J= 1.8$ Hz, 1H, H1), 8.138 (d, $J= 9.3$ Hz, 1H, H4), 7.937 (s, 1H, H6), 7.741 (d, $J= 5.1$ Hz, 1H, H11), 7.696 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, H8), 7.674 (dd, $J=1.8$ Hz, $J=5.1$ Hz, 1H, H10), 7.598 (dd, $J= 1.8$ Hz, $J= 9.3$ Hz, 1H, H3).

Elementel Analiz: Hesaplanan C, 43.73; H, 1.51; Br, 51.34; O, 3.43. Bulunan C, 44.0034, H, 1.5088.

IR(KBr cm⁻¹): 3074, 1713, 1608, 1429, 812.

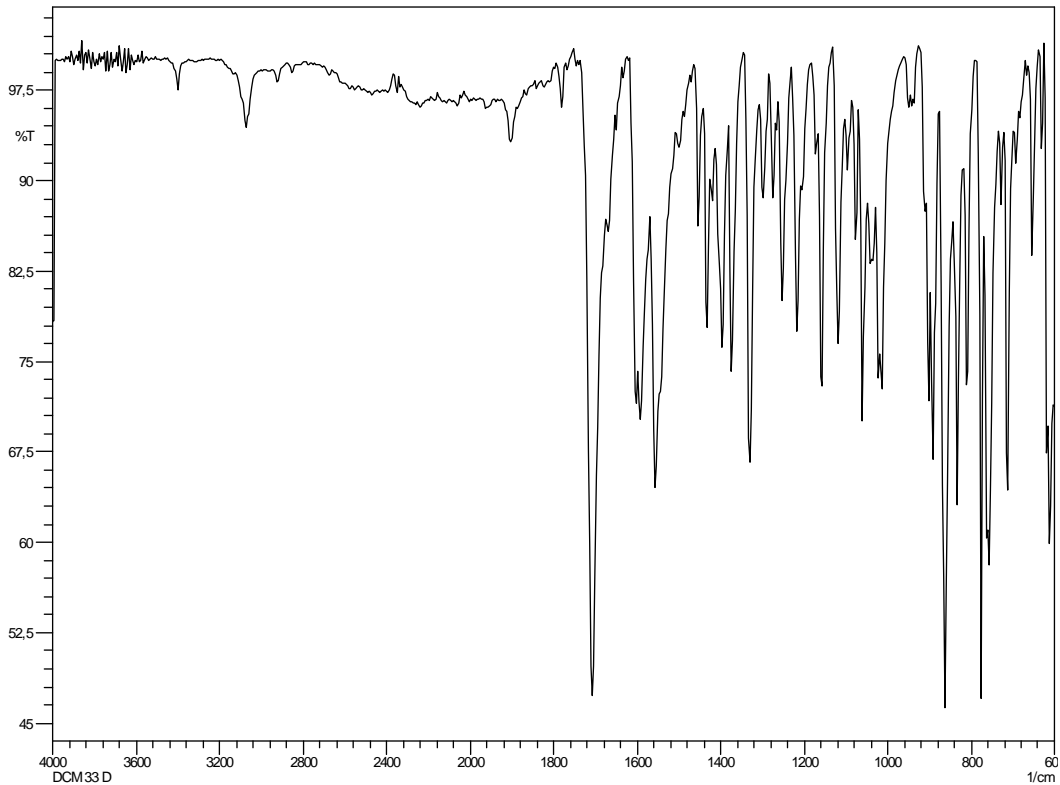


Şekil 4.17. 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) [2+4] siklo katılma mekanizması



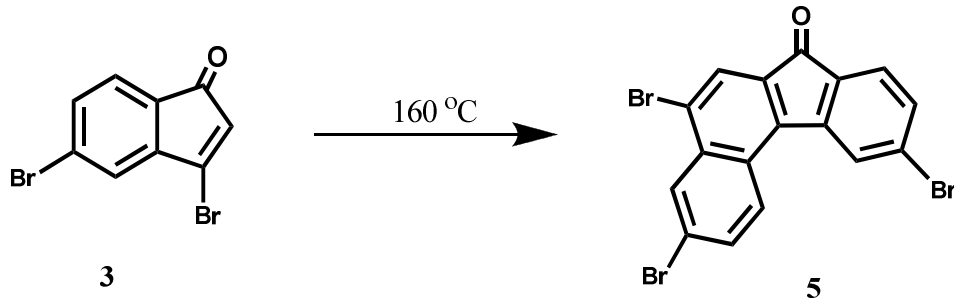
Şekil 4.18. 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (6) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu 2,5,9-tribrom-7H-benz[*c*]fluoren-7-on yapısı ile uyum içerisindedir. H_1 protonu H_3 protonuna meta pozisyonda bulunmasından dolayı aşağı alanda 8,450 ppm'de dublet ($J= 1.8$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. H_4 protonu H_3 protonu ile orto etkileşerek aşağı alanda 8.138 ppm'de dublet ($J= 9.3$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. H_6 protonu karbonil grubunun manyetik anizotropisinden dolayı aşağı alanda 7,937 ppm'de singlet şeklinde rezonans olmuştur. H_{11} protonu H_{10} protonu ile orto etkileşmesi sonucu 7,741 ppm'de ($J= 5.1$ Hz) dublet şeklinde rezonans olmaktadır. H_8 protonu H_{10} protonu ile meta etkileşmeye uğrayarak 7,696 ppm'de ($J=1.8$ Hz) dublet şeklinde rezonans olmaktadır. H_{10} protonu H_{11} protonu ile orto ve H_8 protonu ile meta etkileşmeye uğrayarak 7.674 ppm'de dubletin dubleti ($J=1.8$ Hz, $J=5.1$ Hz) olarak rezonans olmuştur. H_8 protonunun sinyali ile bu sinyal çakışık haldedir. H_3 protonu H_4 ve H_1 protonları ile etkileşerek 7,598 ppm'de dubletin dubleti ($J= 1.8$ Hz, $J= 9.3$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır.



Şekil 4.19. 2,5,9-tribrom-7H-benz[*c*]fluoren-7-on (6) IR spektrumu

4.3.2. 3,5-Dibromindenon (3)'dan 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (5) Sentezi



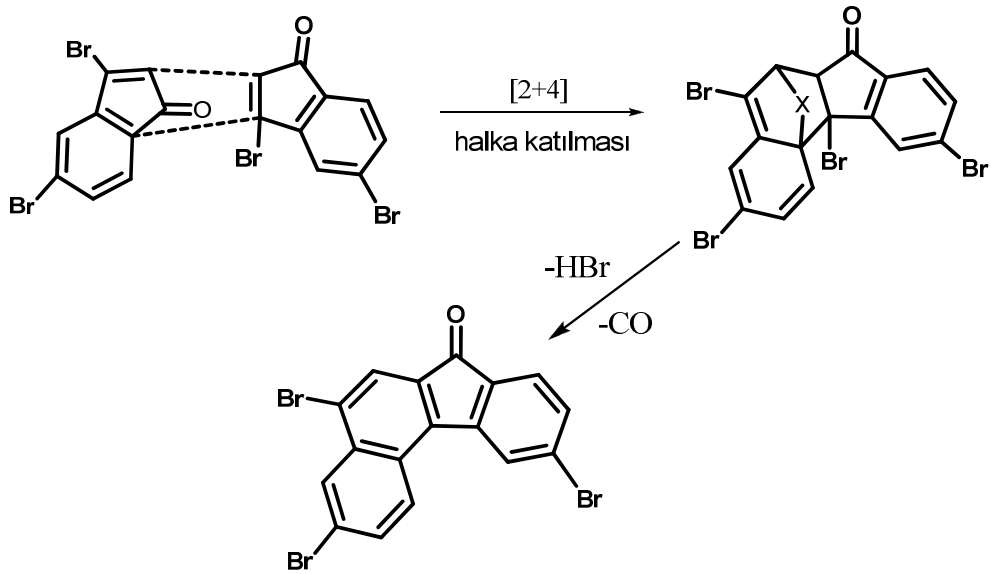
Şekil 4.20. 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (5) Sentezi

3,5 Dibromindenon (0,15g, 0,32 mmol) yağ banyosunda 160 °C de kuru kuruya 3 saat boyunca ısıtıldı. Isıtma işlemi sırasında deney tüpünün orta kısımlarında sarı kristalimsi maddeler oluştu. Katımsı siyah bir ham ürün elde edildi. Ham ürün metilen klorür ile yıkandı. Organik faz (metilen klorür) pasteur pipet ile dekante edildi. Reaksiyon tüpünde çözünmeden kalan açık kahve renkli kristalimsi madde (0,12g, % 62,5) elde edildi. Elde edilen maddenin erime noktasının 318 °C olduğu bulundu. Oluşan ürünün 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on (5) olduğu yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda tespit edildi.

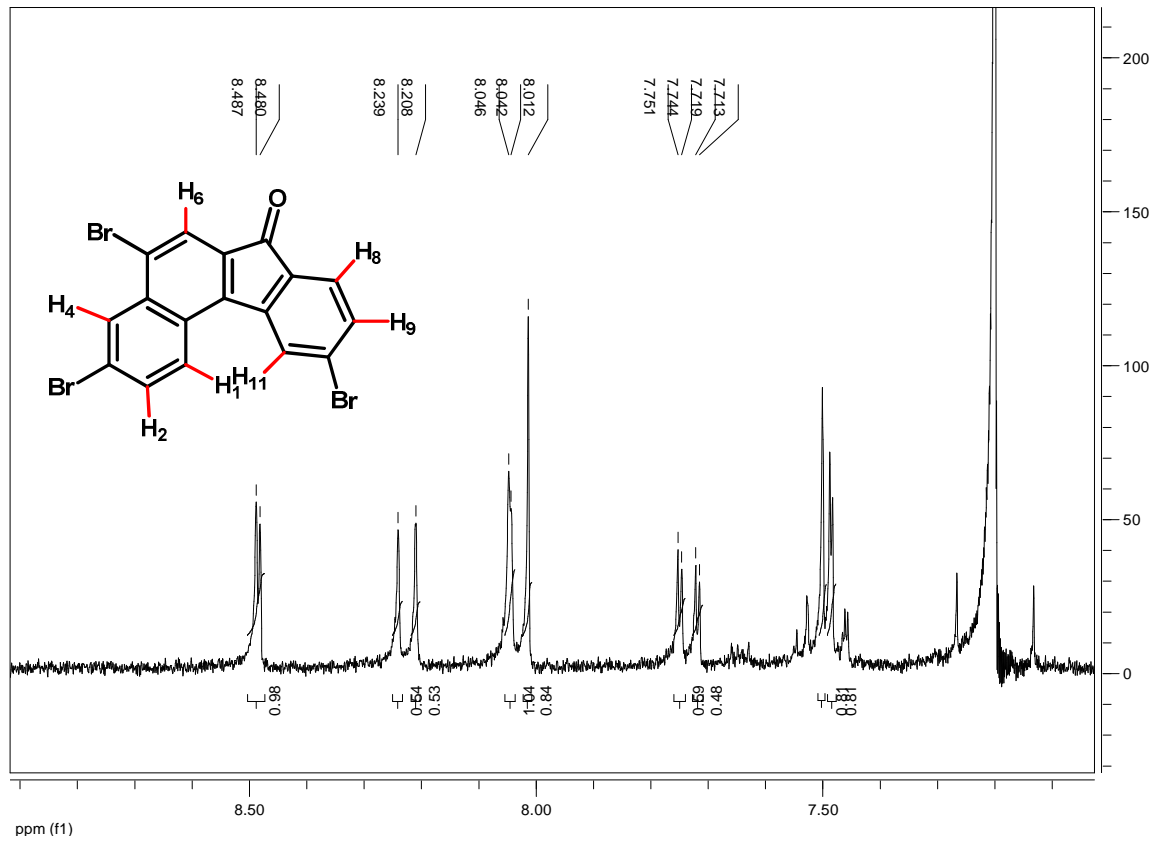
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,487 (d, $J= 2,1$ Hz, 1H, H4), 8,223 (d, $J= 9,3$ Hz, 1H, H1), 8,044 (d, $J= 1,5$ Hz, 1H, H11), 8,012 (s, 1H, H6), 7,731 (dd, $J= 2,1$ Hz, 9,3 Hz, 1H, H2), 7,590 (d, $J= 7,2$ Hz, 1H, H8), 7,550 (dd, $J= 7,2$ Hz, $J= 1,5$ Hz, 1H, H9),

Elementel Analiz: Hesaplanan C, 43.73; H, 1.51; Br, 51.34; O, 3.43. Bulunan C, 43.9509, H, 1.5328.

IR(KBr cm⁻¹): 3080, 1710, 1605, 1370-1330, 862, 775.

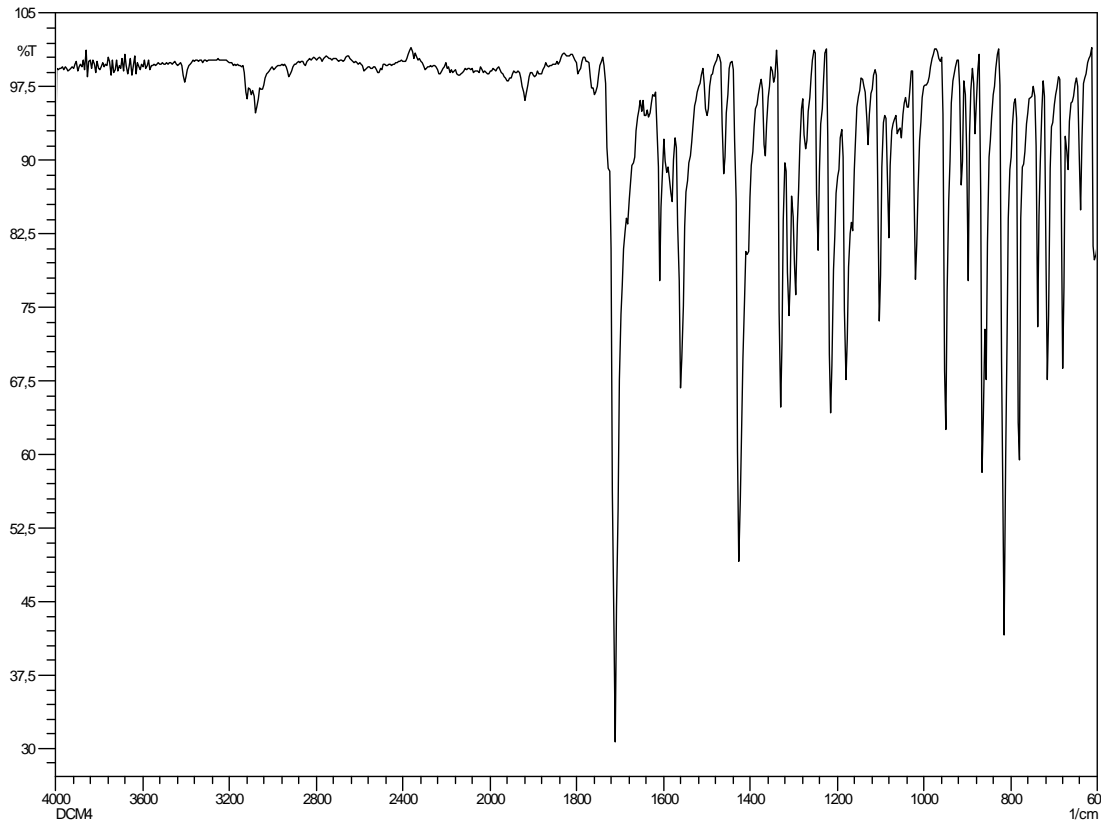


Şekil.4.21. 3,5,10-tribrom-7H-benz[*c*]florene-7-on [2+4] siklo katılma mekanizması



Şekil 4.22. 3,5,10-tribrom-7H-benz[*c*]florene-7-on (5) ^1H -NMR spektrumu

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu 3,5,10-tribrom-7H-benz[*c*]flore-7-on yapısı ile uyum içerisinde. H_4 protonu iki brom atomunun orta pozisyonunda olması nedeniyle aşağı alanda ve H_2 protonu ile meta etkileşmesi sonucu dublete ($J= 2,1$ Hz) yarılarak 8,483 ppm'de rezonans olmaktadır. Kimyasal kayma değerleri hesaplanması ile H_1 protonunun H_2 protonu ile orto etkileşmesi sonucu 8,223 ppm'de dublet ($J= 9,3$ Hz) şeklinde rezonans olduğu görülmektedir. H_{11} protonu H_9 protonu ile meta etkileşmeye uğrayarak 8,044 ppm'de dublet ($J= 1,5$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. H_6 protonu karbonil grubunun manyetik anizotropisinden etkilenerek aşağı alanda 8,012 ppm'de singlet şeklinde rezonans vermektedir. H_2 protonu H_1 protonu ve H_4 protonu ile etkileşerek 7,731 ppm'de dubletin dubleti ($J= 2,1$ Hz, 9,3 Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. H_8 ve H_9 protonu bir AB sistemi şeklinde rezonans olmaktadır. H_8 protonu H_9 protonu ile orto etkileşmesi sonucu 7,590 ppm'de dublet ($J= 7,2$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. H_9 protonunun H_8 protonu ve H_{11} protonu ile etkileşerek 7,550 ppm de dubletin dubleti ($J= 7,2$ Hz, $J= 1,5$ Hz) şeklinde rezonans verdiği görülmüştür.



Şekil.4.23. 3,5,10-tribrom-7H-benz[*c*]flore-7-on (5) IR spektrumu

BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

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

Bromindanon bileşikler pestisitler, plastikler, yangın söndürücü ve ilaç kimyasalları olarak çok sayıda endüstriyel uygulamalara sahiptirler. Bu bromindanon bileşikler birçok biyolojik aktif ve farmakolojik önemi olan çeşitli bileşiklerin sentezi için kullanışlı ara ürünler verir.

Benzofluorenonlar birçok biyolojik aktif bileşiklerin yapısında bulunması sebebiyle önem kazanmıştır. Birkaç uzun sentez yolu rapor edilse de en uygun yöntem bromindenonların termal olarak dimerleşmesiyle oluştuğu düşünülmektedir.

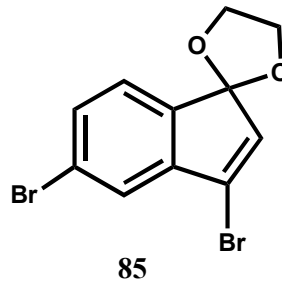
Çalışmamızda yukarıda belirtilen kaynaklar için anahtar yapılar olabilecek bileşiklerin sentezini hedefledik. Elde ettiğimiz maddeler Tutar ve grubunun geliştirmiş olduğu brominasyon sistemleri ile yapılmıştır. Bu bileşikler için ninhidrin, truksenon, benzofluorenon ve indanon türevleri sentezlenebilir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

Çalışmamızın amacı biyolojik aktif bileşiklerin sentezine imkan sağlayacak 5-bromindanon ve 6-bromindanon bileşiklerinin bromlu türelerinin sentezidir. Çalışmamızda ilk önce 6-bromindanon (2) ve 5-bromindanon (1)'un yüksek sıcaklıkta brominasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Bromlama aracı olarak kullandığımız NBS ile yaptığımız seçici denemeler sonucu brom alifatik halkaya bağlanarak 3,5-dibromindenon (3) ve 3,6-dibromindenon (4) bileşikler yüksek verimlerde sentezlendi.



Şekil 5.1. Sentezlenmesi hedeflenen 3,5-dibromindenon (3) ve 3,6-dibromindenon (4) bileşiklerinin yapısı

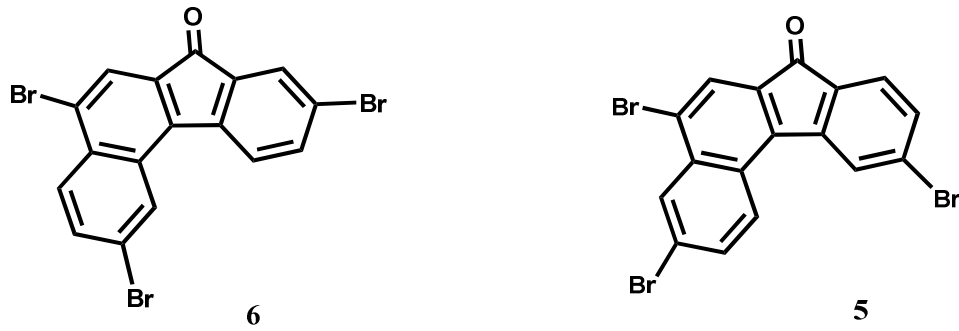
Ayrıca literatürden farklı olarak başlangıç bileşiği olan 5-bromindanon bileşiğinin ketal şeklinde korunmasıyla bromlama işlemi gerçekleştirildi. Bunun için ilk olarak Dean-Stark düzeneği kurularak etilen glikol varlığında azeotropik kaynatma yapılarak 5-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] bileşiği (85) elde edildi. Elde edilen ürünün 2.1 eşdeğer moleküler brom ile radikalik brominasyonu gerçekleştirilerek 3,5-dibromindenon bileşiği sentezlenmiş oldu.



Şekil 5.2. Sentezlenmesi hedeflenen 5-brom-2',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolan-2,1'-inden] bileşiğinin (85) yapısı

Böylelikle 3,5-dibromindenon bileşiği iki yolla sentezlenmiş oldu. Deney sonuçlarına bakılarak kıyaslama yapıldığında doğrudan başlangıç bileşiği olan 5-Bİ bileşiğinin 50 W ışık altında NBS ile brominasyonu sonucu 3,5-dibromindenon bileşiğinin % 65 verimle elde edildiği görüldü. Diğer taraftan 5-Bİ bileşiğinin öncelikle ketal oluşturularak ardından da 150 W ışık altında yapılan fotobrominasyon reaksiyonu sonucu 3,5-dibromindenon bileşiğinin % 46 verimle elde edildiği görüldü. Sonuç olarak NBS ile ve 50 W altında gerçekleşen reaksiyonun daha etkili ve kısa yolla gerçekleştiği belirlendi.

Elde edilen bromindenon ürünleri literatürde belirtilen uzun ve karmaşık yöntemlerin aksine grubumuzca belirlenen etkin ve kısa yöntem ile fluorenon yapılarına dönüştürüldü. Bu çalışmalarda 3,5-dibromindenon ve 3,6-dibromindenon ürünleri kuru kuruya yüksek ısı altında (150 °C) dimerleştirilerek benzfluorenonun bromlu türevleri olan 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on(6) ve 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]flore-n-7-on(5) elde edildi.



Şekil 5.3. Sentezlenmesi hedeflenen 2,5,9-tribrom-7H-benz[c]fluoren-7-on(6) ve 3,5,10-tribrom-7H-benz[c]flore-n-7-on(5) bileşiklerinin yapısı

KAYNAKLAR

ADAM, W., BALCI, M., ÇAKMAK, O., PETERS, K., SAHA-MÖLLER, C. R., SCHULZ, M. *Tetrahedron*, 50, 9009-9094, 1994.

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

ALMOG, J., Fingerprint development by ninhydrin and its analogues. In *Advances in fingerprint technology*. Edited by: H.C. Lee and R.E. Gaensslen. *Elsevier Science Publishing Co., Inc.*, New York, 1991.

ALTUNDAŞ, R., BALCI, M., *Tetrahedron*, 49, 6521-6526, 1993.

AMMAR, Y.A., GHORAB, M.M., EL-SHARIEF, A.M.S., MOHAMED, S.I., *Heteroat. Chem.*, 13, 199-206, 2002.

ANDERSON, E. A., ALEXANDER, E. J., SORESEN, E. J. Synthesis of the furanosteroidal antibiotic viridian. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 1998-2001.

ANNIS, G. D. Arthropodocidal oxadiazine intermediate. US Patent 5,510,505, April, 1996.

ANNIS, G. D., MACANN, S. F., SHARPIRO, R. Process of preparing diltiazem. US Patent 5, 869,657, February, 1999.

ANSTEAD, G.M., WILSON, S.R., KARZENELLENBOGEN, J.A., *J. Med. Chem.*, 32, 2163, 1989.

ARNONE, A., CAMARDA, M. L., NAZHINI, G. *Gazz. Ital.* 1975, 105, 1093.

ATSUMI, T., MURATA, J., KAMIYANAGI, I., FUJISAWA, S., UEDA, T. *Arch. Oral Biol.* 1998, 43, 73.

AYTAC, S.P., TOZKOPARAN, B., KAYNAK, F.B., AKTAY, G., GOKTAŞ, O., UNUVAR, S., *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 4528-4538, 2009.

VASILYEV, A.V., WALSPURGER, S., PALE, P., SOMMER, J. *Tetrahedron Lett.*, 455, 3379-3381, 2004.

- BARKHASH, V.A., *Top. Cur. Chem.*, 115-117, 1-265, 1984.
- BARVIAN, M.R., PANEK, R.L., LU, L.H., KRAKER, A.J., AMAR, A., HARTL, B., HAMBY, J.M., SHOWALTER, H.D.H., *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 2903, 1997.
- BHARTI, N., HUSAIN, K., GONZALEZ GARZA, M.T., CRUZ-VEGA, D.E.C., CASTRO-GARZA, J., MATA-CARDENAS, B.D., NAQVI, F., AZAM, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12, 3475-3478, 2002.
- BISCHOFF, G., GROMANN, U., LINDAU, S., SKOLZIGER, R., WITKOWSKI, W., BOHLEY, C., NAUMANN, S., SAGI, J., MEISTER, W. V., HOFFMANN, S. *Biomol. Struct. Dyn.*, 18, 199, 2000.
- BOGER, D. L., ZHU, Y., Diels-Alder Reaction of Cyclopropenone Ketals; A Concise Tropolone Annulation Applicable to Rubrolone C Ring Introduction, *J. Org. Chem.*, 59, 3453-3458, 1994.
- BRAWN, A. R., POMP, A., HART, C. M., LEEUW, D. M., Logic Gates made from polymer transistors and their use in ring oscillators. *Science*, 270, 972-974, 1995.
- CAMPBELL, U. C., DAGGET, L. P., VERNIER, J. Allosteric potentiators of the metabotropic glutamate receptor 2 (mGlu2). Part 3: Identification and biological activity of indenone containing mGlu2 receptor potentiators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 1565-1571, 2005.
- CLARK, W. M., TICKNER-ELDRIDGE, A. M. HUANG, G. K., PRIDGEN, L. N., OLSEN, M. A., MILLS, R. J., LANTOS, I., BAINE, N. H. A catalytic enantioselective of the endothelin receptor antagonist SB-209670 and SB-217242. A base-catalyzed stereospecific formal 1,3-hydrogen transfer of a chiral 3-arylindenol. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 4550-4551, 1998.
- CHATTERJEE, A., BANERJEE, S., Synthesis of 4-Methyl-5-metoksiindane-1-one, *Tetrahedron*, 26, 2599-2608, 1970.
- CHEN, X.-H., ZHAU, Z., LIU, Y., LU, P., WANG, Y.-G., Synthesis and properties of 1-(4-aminophenyl)-2,4-dicyano-3-diethylamino-9,9-diethylfluorenes: Potential fluorescent material. *Chem. Lett.*, 37, 570-571, 2008.
- CHORDIA, M.D., ZIGLER, M., MURPHREE, L.J., FIGLER, H., MacDONALD, T.L., 6-Aril-8-H-indeno [1,2-d] thiazol-2-ylamines: A₁ Adenosine Receptor Agonist Allosteric Enhancers Having Improved Potency, *J. Med. Chem.*, 48, 5131-5139, 2005.
- CHOUDARY, B. M., SOMESHWAR, T., REDDY, C.V., KANTAM, M. L., RATNAM, K. J., SIVAJL, L. V., The First Example of Bromination of Aromatic Compounds with Unprecedented Atom Economy Using Molecular Bromine, *Applied Catalysis A*, 251, 397-409, 2003.

CHUN-SING, L., BLACK, W. C., CHAN, C., HUTCHINSON, A.W., GAUTHIER, J., QUIMET, N., ROY, P., WONG, E., YOUNG, R. N., ZAMBONI, R., PRASIT, P. Cyclooxygenase-2 inhibitors synthesis and pharmacological activities of 5-metanesulfonamido-1-indanone derivatives. *J. Med. Chem.*, 38, 4897-4905, 1995.

CUI, S.-L., LIN, X.-F., WANG, Y.-G., Parallel synthesis of strongly fluorescent poly substituted 2,6-dicyanoanilines via microwave-promoted multicomponent reaction., *J. Org. Chem.*, 70, 2866-2869, 2005.

DAŞTAN, A., UZUNDUMLU, E., BALCI, M., FABRIS, F., DE LUCCHI, O., *Eur. J. Org. Chem.*, 183-192, 2004.

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.

DOMAGK, G., BEHNISCH, R., MIETZCH, F., SCHMIDT, H., *Naturwissenschaften* 10, 315, 1946.

DUAN, Y., LIU, J., WANG, J. Progress in the studies of indanones, *Chin. J. Org. Chem.*, 30, 988-986, 2010.

DUMUR, F., GAUTIER, N., GALLEGO-PLANAS, N., SAHIN, Y., LEVILLIAN, E., MERCIER, N., HUDHOMME, P., Novel fused D-A dyad and A-D-A triad incorporating tetrathiafulvalene and p-benzoquinone. *J. Org. Chem.*, 69, 2164-2177, 2004.

ERNSR-RUSSELL, M. A., CHAI, C. L. L., WARDLAW, J. H., ELIX, J. A. *J. Nat. Prod.*, 63, 129-134, 2000.

FAN, C., WANG, V., WANG, Y., QIN, G., ZHAO, W. *Phytochemistry*, 57, 1255, 2001.

FEUN, L., MODIANO, M., LEE, K., MAO, J., MARINI, A., SAVARAJ, N., PLEZIA, P., ALMASSIAN, B., COLACINO, E., FISCHER, C., MacDONAL, S., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 50, 223-229, 2002.

FERNANDEZ, R. Successful of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann. Pharmacother.*, 35, 202-205, 2001.

FINKIELSZTEIN L.M., CASTRO, E.F., FABIAN, L.E., MOLTRASIO, G.Y., CAMPOS, R.H., CAVALLARO, L.V., MOGLIONI, A.G., New 1-indanone thiosemicarbazone derivatives active against BVDV, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1767-1773, 2008.

FOROUMADI, A., MIRZAEI, A., SHAFIEE, A., *Pharmazie*, 56, 610-612, 2001.

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

FÜLÖP, F., LAZAR, L., SZAKONYI, Z., PHILAVISTO, M., ALARANTA, S., VAINIO, P. J., JOHAKOSKI, J., MARJAMAKI, A., SMITH, D., *J. Pure Appl. Chem.*, 76, 965-972, 2004.

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

GEVORGIAN, V., QUAN, L. G., YAMAMOTO, Y. *Tetrahedron Lett.*, 40, 4089-4092, 1999.

GONG, M. -S., LEE, H. -S., JEON, Y. -M., Higly efficient blue OLED based on 9-anthracene-spirobenzofluorene derivatives as host materials, *J. Mater. Chem.*, 20, 10735-10746, 2010.

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., *Photochemistry*, 25, 1498, 1986.

HAJELA, K., KAPIL, R.S., *Ind. J. Chem. Sect. B* 34, 361, 1995.

HAN, Y., BISELLO, A., NAKAMOTO, C., ROSENBLATT, M. *J. Pept. Res.*, 55, 230, 2000.

HARK, R.R., HAUZE, D.B., PETROVSKAIA, 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.

HILEMAN, B., *Chem. Eng. News.*, 19, 11-13, 1993.

HUANG, Y. S., LIU, J. Q., ZHANG, L. J., LU, H. L. Synthesis of 1-Indanones from Benzoic Asit, *Ind. Eng. Chem. Res.* 51, 1105-1109, 2012.

JOHNSON, W. S., SHELLBERG, W. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1745-1754, 1945.

JORDAN, M.A., WILSON, L., Microtubules as a target for anticancer drugs., *Nat. Rev. Cancer*, 4, 253-265, 2004.

JOULLIE, M.M., THAMPSON, T.R., NEMEROFF, N.H., *Tetrahedron*, 47, 8791, 1991.

KAPLANCIKLI, Z.A., TURAN-ZITOUNI, G., ÖZDEMİR, A., REVIAL, G., *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 155-159, 2008.

KARAH, N., *Eur. J. Med. Chem.* 37, 909-918, 2002.

KASUGA, N.C., SEKINO, K., ISHIKAWA, M., HONDA, A., YOKOYAMA, M., NAKANO, S., SHIMADA, N., KOUMA, C., NOMIYA, K., *J. Inorg. Biochem.* 96, 298-310, 2003.

KHAN, Z., RAFIENICE, Z.A., KHAN, A.A., *J. Indian Chem. Soc.*, 73, 305, 1996.
ZINAD, D.S., HUSSAIN, M., VILLINGER, A., LANGER, P., Site-Selective Synthesis of Arylated Indenones by Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of 2,3,5-Tribromoinden-1-one, *Eur. J. Org. Chem.*, 4212-4221, 2011.

KULKARNI, A.P., KONG, X., JENEKHE, S.A., High-performance organic light-emitting diodes based on intramolecular charge-transfer emission from donor-acceptor molecules: Significance of electron-donor strength and molecular geometry. *Adv. Funct. Mater.*, 16, 1057-1066, 2006.

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

LAGO, M. A., LUENGO, J. I.; PEISHOFF, C. E., ELLIOT, J. D. Central Nervous System Diseases, Chapter 9. Endothelin Antagonist. *Annu. Rep. Med. Chem.*, 31, 81-90, 1996.

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

LI, Y.C., HUANG, F.M., LEE, S.-S., LIN, R.H., CHOU, M.Y., CHANG, Y.-C., *J. Biomed. Mater. Res.*, Part B, 84B, 58, 2008.

LITTLE J.R., NUDENBERG, W., RIM, Y.S., Fire Reterdants for Polymer. *Ger. Offen.*, 210pp. CODEN:GWXXBXDE 2151072 19720420 CAN 77: 49488 1972.

MAL, D., RANJAN, D., *Org. Lett.*, 11, 5450, 2009.

McCALDIN, D.J., *Chem. Rev.*, 60, 39, 1960.

MCDEVITT, R.E., MALAMAS, M.S., MANAS, E.S., UNWALLA R.J., XU, Z.B., MILLER, C.P., HARRIS, H.A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 3137, 2005.

MORAES, W., POYARES, D., SULKS-CLAUDINO, L., GUILLEMINAULT, C., TUFİK, S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest*, 133, 677-683, 2008.

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.

NODA, K., NAKAGAWA, A., YAMAGATA, K., NAKASHIMA, Y., TSUJI, M., AOKI, T., IDE, H., U.S. Patent 4443626, 1984, *Chem. Abstr.*, 100, 138786a, 1984.

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.

OCHI, T., YAMAGUCHI, Y., KOBAYASHI, S., WAKAMIYA, T., MATSUBARA, Y., YOSHIDA, Z., Rod-shaped oligophenyleneethynyls modified by donor and acceptor groups in a block manner: Synthesis and light emitting characteristics. *Chem. Lett.*, 36, 794-795, 2007.

OSHIRO, Y., UEDA, H., EP 173331, 1986, *Chem. Abstr.*, 105, 42509q, 1986.
PAUL, S., SAMANTA, S., RAY, J.K., Palladium-catalyzed one-pot Suzuki coupling followed by arylpalladium addition to aldehyde: a convenient route to fluoren-9-one derivatives, *Tetrahedron Letters*, 51, 5604-5608, 2010.

PAQUETTE, L.A., BURKE, L.D., *J. Org. Chem.*, 52, 2674-2679, 1987.

PINKERTON, A. B., CUBE, R. V., HUTCHINSON, J. H., JAMES, J. K., GARDNER, M. F., ROWE, B. A., SCHAFFHAUSER, H., RODRIGUEZ, D. E., PONS, V., BEAUMONT, S., HUU DAU, M.E.T., IORGA, B.I., DODD, R.H., Rigid Analogues of Antimitotic Indolobenzazepinones: New Insights into Tubulin Binding via Molecular Modeling, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2, 565-570, 2011.

PRAKASH, O., ANEJA, D.K., HUSSAIN, K., LOHAN, P., RANJAN, P., ARORA, S., SHARMA, C., ANEJA, K.R., Synthesis and biological evaluation of dihydroindeno and indeno [1,2-e] [1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4] thiadiazines as antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 5065-5073, 2011.

PROHIT, D.H., DODIYA, B.L., GHETYA, R.M., VEKARIYA, P.B., JOSHI, H.S., *Acta Chim. Slov.*, 58, 53-59, 2011.

PROKOPOWICZ, M., MLYNARZ, P., KAFARSKI, P., Synthesis of phosphonate derivatives of 2,3-dihydroindene, *Tetrahedron Lett.*, 50, 7314-7317, 2009.

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.

RUBIN, M.B., GLEITER, R., *Chem. Rev.*, 100, 1121, 2000.

RUBIN, M.B., *Chem. Rev.*, 75, 177, 1975.

SENAIAR, R. S., TESKE, J.A., YOUNG, D. D., DEITERS, A. Synthesis of indanones via solid-supported [2 + 2+2] cyclotrimerization. *J. Org. Chem.*, 72, 7801-7804, 2007.

SCHÖNBERG, A., SINGER, L., *Tetrahedron*, 34, 1285, 1978.

SHARAF El Din, N., *Acta Pharm*, 49, 119-125, 1999.

SHEHRY, M.F.E., ABU-HASHEM, A.A., EI-TELBANI, E.M., *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 3191-3195, 2010.

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

SKALOVA, L., NOBILIS, M., SZATAKOVA, B., KONDROVA, E., SAVLIK, M., WSOL, V., PICHARD-GARCIA, L., MASER, E., Carbonyl reduction of the potential cytostatic drugs benfluron and 3,9-dimethoxybenfluron in human in vitro, *Biochemical Pharmacology*, 64, 297-305, 2002.

STREITWIESER, A., JR, BROWN, S.M., Convenient Preparation of 11H-Benzo[a] fluorenone and 11H-Benzo[b]fluorenone *J. Org. Chem.*, 53, 904-906, 1998.

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

TALAPATRA, S. K., BOSE, S., MALLIK, A. K., TALAPATRA, B. *Tetrahedron*, 41, 2765, 1985.

TIERNEY, M. T., GRINSTAFF, M. W. *J. Org. Chem.*, 65, 5355, 2000.

TUTAR, A., ÇAKMAK, O., BALCI, M. *J. Chem. Res.*, 507-511, 2006.

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

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

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

WALDO, J., ZHANG, X., SHI, F., LAROCK, R. C., Efficient Synthesis of Fluoren-9-ones by the Palladium-Catalyzed Annulation of Arynes by 2-Haloarene-carboxaldehydes, *J. Org. Chem.*, 73, 6679-6685, 2008.

WEITZBERG, M., BURCH, R. M., Pharmaceutical compositions and methods for treating inflammation. WO Patent 9015602, 1990.

WU, X. Y., QIN, G. W., FAN, D. J., XU, R. S. *Phytochemistry*. 36, 477, 1994.

YANG, L.-M., SHWU-JIUAN, L., TSANG-HSIUNG, Y., KUO-HSIUNG, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5, 941-944, 1995.

YAMAMOTO, Y., ISHIHARA, Y., KUNTA, I. Docking analysis of a series of benzylamino acetylcholinesterase inhibitors with a phthalimide, benzoyl, or indanone moiety. *J. Med. Chem.*, 37, 3141-3153, 1994.

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

ZHOU, Y., WANG, J., DU, R., ZHANG, G., WANG, W., GUO, C., Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of synthetic Organic Chemistry, *Synthetic Communications*, 41, 3169-3176, 2011.

ZOU, X. J., JIN, G.Y., ZHANG, Z.X., *J. Agric. Food Chem.*, 48, 5312-5315, 2000.

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

ÖZGEÇMİŞ

Derya ÇELİK, 25.06.1986 de Düzce'de doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Düzce'de tamamladı. 2005 yılında Düzce Anadolu Öğretmen Lisesi, Fen Bölümünden mezun oldu. 2005-2006 yılında başladığı Marmara Üniversitesi Kimya Öğretmenliği bölümündeki lisans eğitimini 2009-2010 yılında bitirdi. 2010-2011 yılında Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans eğitimine başladı.