



**2-(1-OKSO-2,3-DİHİDRO-1H-İNDEN-2-İL)
(ARİL)(METİL) MALONONİTRİL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Betül ŞAHİN

**Y. Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mustafa CEYLAN
2014**

Her hakkı saklıdır

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2-(1-OKSO-2,3-DİHİDRO-1H-İNDEN-2-İL) (ARİL)(METİL) MALONONİTRİL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Betül ŞAHİN

TOKAT
2014

Her Hakkı Saklıdır

Bu tez çalışması;

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (**Proje No: 2014/73**).

Prof. Dr. Mustafa CEYLAN danışmanlığında, Betül ŞAHİN tarafından hazırlanan bu çalışma 21/11/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile çokluğu ile Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

İmza :

Üye: Yrd. Doç. Dr. M. Burcu GÜRDERE

İmza :

Üye: Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR

İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Yrd. Doç. Dr. Cemal KAYA

Müdür Vekili

25/11/2014

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Betül ŞAHİN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

2-(1-OKSO-2,3-DİHİDRO-1H-İNDEN-2-İL) (ARİL)(METİL) MALONONİTRİL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Betül ŞAHİN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

Bu çalışmanın ilk bölümünde 1-indanon (**1**) ile aromatik aldehitler (**3a-k**) bazik ortamda aldol kondenzasyonu (Claisen-Schmidt) yöntemiyle etkileştirilerek 11 adet 2-benziliden-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**4a-k**) türevleri % 63-84 arasında değişen verimlerle elde edildi. Çalışmanın ikinci aşamasında ise elde edilen kalkon türevlerine malononitril katılma reaksiyonları KOt-Bu katalizörlüğünde benziltriethylamonyum klorür varlığında gerçekleştirildi Reaksiyonlar sonucunda 2'şer izomerin olduğu belirlendi. İzomerler, değişik çözücüler (2:1 Eter:Etanol; CH₂Cl₂/Hekzan) ile kristallendirilerek, kolon kromatografisi ve HPLC ile saflaştırılarak birbirlerinden ayrıldı. Elde edilen tüm bileşiklerin karakterizasyonu ¹H ve ¹³C-NMR spektroskopisi ve FT-IR spektroskopisi yardımıyla yapıldı.

2014, 105 Sayfa

Anahtar Kelimeler: İndanon, Malononitril α,β -doymamış karbonil bileşikler, Disiyano katılma ürünleri

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 2-(1-OXSO-2,3-DIHYDRO-1H-INDEN-2-YL)(ARYL)(METHYL) MALONONITRYLE DERIVATIVES

Betül ŞAHİN

Gaziosmanpasa University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

In the first stage of in this study, 2-benzylidene-2,3-dihydro-1H-indem-1-one derivatives (**4a-k**) were synthesized from the treatment of indanone (**1**) with corresponding benzaldehyde derivatives (**3a-k**) via aldol condensation (Claisen-Schmidt) in basic medium in yield of 63-84. In the second stage, adiiion of malononitril to synthesized chalcone derivatives were performed in presence of *KOt*-Bu as catalyst and benzyltriethylamonium chloride. Occurred 2 isomers were determined after reactions. İsomers were purificated and separated to each other's via crystallization (using different solvet mixture: 2:1 ether:ethanol; CH₂Cl₂:hexane), colon chromatography, İTK (thin layer chromatography) and HPLC. Characterzion of sythesized all compounds were done using the spectroscopic methods (NMR, IR).

2014, 105 pages

Keywords: Indanone, Malononitrile, α , β -unsaturated carbonyl compounds, Diciyano adducts

ÖNSÖZ

Çalışmalarım süresince eşsiz sabrı, üstün bilgisi ve deneyimlerinden faydalandığım, karşılaştığım zorlukların üstesinden gelmemde çok emeği olan, danışman hocam Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'a,

Her zaman, her konuda, kişisel görüş ve önerileri ile yardımcı olan, değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. M. Burcu GÜRDERE'ye, Doç. Dr. Yakup BUDAK'a ve Doç. Dr. Esra KOÇ'a,

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, her konuda yardımlarını esirgemeyen hocalarım Arş. Gör. Dr. Hayrettin GEZEĞEN'e ve Arş. Gör. Dr. Osman Nuri ASLAN'a,

Tezimin değerlendirilmesi ve düzeltilmesinde kişisel görüşlerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR'a,

Laboratuar arkadaşlarım Belma GÜRBÜZLÜ ve Dursun ERGÜNTÜRK'e,

Araştırma Laboratuarlarını bize hazırlayan Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne,

Ve eğitim hayatım boyunca beni her konuda destekleyen aileme sonsuz teşekkürler...

Betül ŞAHİN

TOKAT

KASIM 2014

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
SİMGE ve KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
ŞEMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ	4
2.1. İndanonlar	4
2.2. Piridinler	7
2.2.1. Siyanopiridinler	9
2.2.2. Siyanopiridinlerin Sentez Yöntemleri	11
2.2.3. Katılma Reaksiyonları	13
3. MATERYAL ve YÖNTEM	17
3.1. Kullanılan Materyaller	17
3.1.1. Araç ve Malzemeler	17
3.1.2. Kimyasal Maddeler	17
3.1.3. Saflaştırma	17
3.1.4. Spektroskopik Yöntemler	17
3.2. Saflaştırma Yöntemleri	18
3.2.1. Kolon Kromatografisi	18
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi	18
3.2.3. Kristallendirme	18
3.2.4. PHPLC	18
3.3. Deneysel Kısım	19
3.3.1. 2-(benziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on Türevlerinin (4a-k) Sentezi için Genel Yöntem	19
3.3.2. Malononitril Katılması: 2-((1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(fenil)metil) malononitril Türevlerinin Sentezi.....	21

4. BULGULAR ve TARTIŞMA	27
4.1. α,β -Doymamış Karbonil Türevlerinin (4a-k) Sentezi.....	27
4.1.1. 2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4i) Sentezi	27
4.1.2. 2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4a) Sentezi	29
4.1.3. 2-(4-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4b) Sentezi	30
4.1.4. 2-(4-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4c) Sentezi	30
4.1.5. 2-(3-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4d) Sentezi	31
4.1.6. 2-(3-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4e) Sentezi	31
4.1.7. 2-(3-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4f) Sentezi	32
4.1.8. 2-(3-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4g) Sentezi	32
4.1.9. 2-(2-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4h) Sentezi	33
4.1.10. 2-(2-metoksi-5metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4j) Sentezi	33
4.1.11. 2-(2-klor-nitrobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4k) Sentezi	34
4.2. 2-((1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril Türevlerinin (6a-k) Sentezi.....	35
4.2.1. 2-((S)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6c, 1. İzomer) Sentezi	35
4.2.2. 2-((R)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6c, 2. İzomer) Sentezi.....	38
4.2.3. 2-((S)-(4-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malonitril (6a, 1. İzomer) Sentezi.....	41
4.2.4. 2-((R)-(4-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6a, 2. İzomer) Sentezi.....	41
4.2.5. 2-((S)-(3-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6b, 1. İzomer)	42
4.2.6. 2-((R)-(3-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6b, 2. İzomer) Sentezi.....	42
4.2.7. 2-((4-metoksifenil)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6d, karışım) Sentezi.....	43
4.2.8. 2-((R)-(4-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6d, 2. İzomer) Sentezi.....	43
4.2.9. 2-((4-bromofenil)(1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6e, karışım) Sentezi	44
4.2.10. 2-((R)-(4-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6e, 2. İzomer) Sentezi.....	44
4.2.11. 2-((S)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)(m-tolyl) (metil) malononitril (6f, 1. İzomer) Sentezi.....	45
4.2.12. 2-((R)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)(m-tolyl) (metil) malononitril (6f, 2. İzomer) Sentezi.....	46
4.2.13. 2-((S)-(3-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6g, 1. İzomer) Sentezi.....	46
4.2.14. 2-((S)-(3-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6g, 2. İzomer) Sentezi.....	47
4.2.15. 2-((3-klorofenil)-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6h, karışım) Sentezi.....	47

4.2.16.	2-((R)-(3-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il(fenil)(metil) malononitril (6h, 2. İzomer) Sentezi.....	48
4.2.17.	2-((1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(o-tolyl)metil) malononitril (6i, karışım) Sentezi	48
4.2.18.	2-((1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(o-tolyl)metil) malononitril (6i, 2. İzomer) Sentezi.....	49
4.2.19.	2-((S)-(2-kloro-5-nitrofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil) malononitril (6j, 1. İzomer) Sentezi.....	49
4.2.20.	2-((R)-(2-kloro-5-nitrofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil) malononitril (6j, 2. İzomer) Sentezi.....	50
4.2.21.	2-((S)-(2,5-dimetoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil) malononitril (6k, 1. İzomer) Sentezi.....	51
4.2.22.	2-((R)-(2,5-dimetoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil) malononitril (6k, 2. İzomer) Sentezi.....	51
5. SONUÇ ve TARTIŞMA		53
KAYNAKLAR		55
EK 1		58
SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN NMR ve IR SPEKTRUMLARI.....		58
ÖZGEÇMİŞ		105

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Simgeler	Açıklama
δ	: Kimyasal Kayma
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletin dubleti
Hz	: Hertz
J	: Etkileşme sabiti
m	: Multiplet
s	: Singlet
q	: Kuartet
t	: Triplet

Kısaltmalar

Kısaltmalar	Açıklama
AcOH	: Asetik asit
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IR	: Infrared
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
<i>p</i> -	: para konumda
ppm	: Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)
SmI ₃	: Samaryum(III)İyodür

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1.	2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4i) Bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	27
Şekil 4.2.	2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4a) Bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃).....	28
Şekil 4.3.	2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4i) Bileşiğine ait IR Spektrumu	29
Şekil 4.4.	2-((S)-(2-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil malononitril (6c, 1. İzomer) Bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	35
Şekil 4.5	2-((S)-(2-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil malononit- ril (6c, 1. izomer) Bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	36
Şekil 4.6.	2-((S)-(2-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil malononitril (6c, 1. izomer) bileşiğine ait IR Spektrumu	37
Şekil 4.7.	2-((R)-(2-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) metil malononitril (6c, 2. izomer) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	38
Şekil 4.8.	2-((R)-(2-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil malono- nitril'in (6c, 2. izomer) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	39
Şekil 4.9.	2-((R)-(2-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil malononitril'in (6c, 2. izomer) bileşiğine ait IR Spektrumu	40
Şekil E.1.	2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4a) (a) ¹ H-NMR Spektrumu (b) ¹³ C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu	60
Şekil E.2.	2-(4-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4b) (a) ¹ H-NMR Spektrumu (b) ¹³ C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu	61
Şekil E.3.	2-(4-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4c) (a) ¹ H-NMR Spektrumu (b) ¹³ C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu.....	63

Şekil E.4.	2-(3-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4c) (a)1H-NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu (d) PHPLC Spektrumu	65
Şekil E.5.	2-(3-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4e) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu.....	66
Şekil E.6.	2-(3-brombenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4f) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu.....	68
Şekil E.7.	2-(3-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4g) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu.....	69
Şekil E.8.	2-(2-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4h) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu.....	71
Şekil E.9.	2-(2-metoksi-5-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4j) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu	72
Şekil E.10.	2-(2-kloro-5-nitrobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4k) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu	74
Şekil E.11.	2-((S)-(4-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2- il)metil)malononitril (6a, 1. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu	75
Şekil E.12.	2-((R)-(4-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2- il)metil)malononitril (6a, 2. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu	77
Şekil E.13.	2-((S)-(4-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2- il)metil)malononitril (6a, 1. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu)	78
Şekil E.14.	2-((R)-(4-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2- il)metil)malononitril (6b, 2. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu	80
Şekil E.15.	2-((4-metoksifenil)(1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2- il)metil)malononitril (6d, karışım) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu	81

Şekil E.16.	2-((R)-(4-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6d, 2. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu 83	83
Şekil E.17.	2-((2-bromofenil)(1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6e, karışım) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu 84	84
Şekil E.18.	2-((R)-(4-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6e, 2. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu 86	86
Şekil E.19.	2-((S)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(m-tolyl)metil)malononitril (6f, 1. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu) 87	87
Şekil E.20.	2-((R)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(m-tolyl)metil)malononitril (6f, 2. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu) 89	89
Şekil E.21.	2-((S)-(3-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6g, 1. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu) 90	90
Şekil E.22.	2-((R)-(3-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6g, 2. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu) 92	92
Şekil E.23.	2-((2-klorofenil)(1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6h, karışım) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu) 93	93
Şekil E.24.	2-((R)-(3-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6h, 2. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu) 95	95
Şekil E.25.	2-((1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(o-tolyl)metil)malononitril (6i, karışım) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu 96	96
Şekil E.26.	2-((R)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(o-tolyl)metil)malononitril (6i, 2. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu) 98	98
Şekil E.27.	2-((S)-(2-kloro-5-nitrofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6j, 1. İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu 99	99

Şekil E.28.	2-((R)-(2-kloro-5-nitrofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6j, 2.İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu 101
Şekil E.29.	2-((S)-(2,5-dimetoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6k, 1.İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu 102
Şekil E.30.	2-((R)-(2,5-dimetoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6k, 2.İzomer) (a)1H- NMR Spektrumu (b)13C-NMR Spekturumu (c) IR Spektrumu 104

ÇİZELGELER DİZİNİ

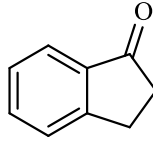
	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1.	Farklı alkol çözücüleriyle malononitril (5) ile kalkonun (27a) reaksiyonu..... 12
Çizelge 2.2.	Michael katılma reaksiyonu ile kalkonlara malononitril katılması 13
Çizelge 2.3.	2-amino-3hidroksi-3,5diaril -1-siklopenten-1-karbonitrillerin (32, 33) sentezi % verimleri 14
Çizelge 2.4.	α,α -bis (2-naftil) prolinol varlığında asimetric malononitril katılması 16
Çizelge 3.1.	2-(benziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (4a-k) bileşiklerinin türevleri..... 20
Çizelge 3.2.	Farklı katalizörler eşliğinde malononitril türevleri (6a-k)..... 22
Çizelge 3.3.	Sentezlenen malononitril türevleri (6a-k)..... 24

ŞEMALAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şema 1.1. α,β doymamış karbonil türevlerinin (4a-k) sentezi.....	2
Şema 1.2. Malononitril türevlerinin sentezi.....	3
Şema 2.1. 2,4,6-triarilpiridin türevlerinin sentezi-2.....	8
Şema 2.2. 2,4,6-triarilpiridin türevlerinin sentezi-1.....	9
Şema 2.3. Amonyum asetat varlığında siyanopiridin türevlerinin sentezi	12
Şema 2.4. 2-alkoksi-4-aril-6-ferrosenil-3-siyanopiridinlerin sentezi	12
Şema 2.5. Michael katılma reaksiyonu ile bir seri kalkona (27a-h) malononitril (5) katılması	13
Şema 2.6. 2-amino-3hidroksi-3,5diaril -1-siklopenten-1-karbonitrillerin (32,33) sentezi	14
Şema 2.7. (2R,6R)-2,6-dimetil-4-oksosikloheksan-1,1-dikarbonitril türevlerinin sentezi	14
Şema 2.8. 2-(4-oksopent-2-en-2-il) malononitril sentezi.....	15
Şema 3.1. α,β doymamış karbonil türevlerinin (4a-k) sentezi.....	19
Şema 3.2. α,β -doymamış karbonil bileşikleri (4a-k) için genel sentez mekanizması	21
Şema 3.3. 2-((1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(fenil)metil) malononitril türevlerinin (6a-k) sentezi için genel yöntem).....	23
Şema 3.4. Malononitril türevlerinin (6a-k) genel oluşum mekanizması	26
Şema 5.1. α,β doymamış karbonil türevlerinin (4a-k) sentezi.....	53
Şema 5.2. Malononitril türevlerinin (6a-k) sentezi.....	53

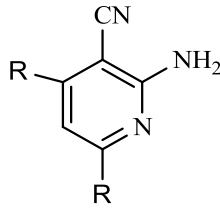
1. GİRİŞ

İndanon (1) gibi aromatik birim içeren karbosiklik bileşikler, farmakolojik özellik gösteren bileşiklerin önemli bileşenleridir ve sıklıkla sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. İndanon türevleri Alzheimer gibi akıl hastalıkları ve kanser tedavisinde ilaç olarak da kullanılmaktadırlar. Aynı zamanda indanonlar, diskotik sıvı kristaller ve olefinik polimerizasyon katalizörlerinin ligantları (Saxena ve ark., 2008) , ilaç ara ürünü (Pinkerton ve ark., 2005) olarak önemli bileşikler arasında yer alırlar.



1

2-Amino-3-siyanopiridin türevlerinin (2) antimikrobiyal (Vyas ve ark., 2009), kardiyotik (Bekhit ve ark., 2005), anti-inflammatör (Murata ve ark., 2003) ve anti-parkinsonizm (Mantri ve ark., 2008) gibi güçlü biyolojik aktivitelere sahip oldukları bulunmuştur (Zhang ve ark., 2011).

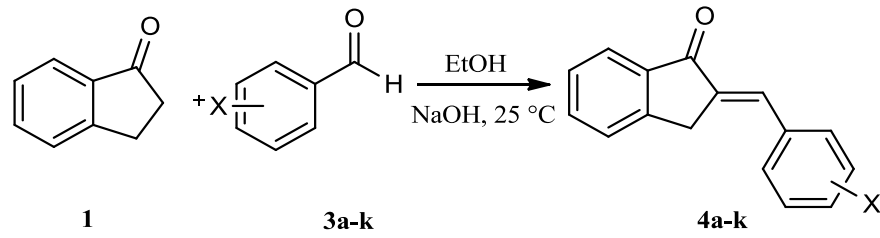


2

Biyolojik olarak aktif birimleri tek bir molekülde bir arada bulunduran bileşiklerin aktivitelerinin daha da arttığı literatürlerde görülmektedir. İndanon ve siyanopiridin birimlerinin aynı molekülde bulunması elde edilecek bileşiğin aktivitesini artıracığı düşünülebilir.

2-Amino-3-siyano-piridin türevlerinin (2) sentezi için kullanılan en elverişli yöntem doymamış karbonil bileşiklerine malononitril katılma ürünlerinin değişik reaktifler ile reaksiyonlarıdır.

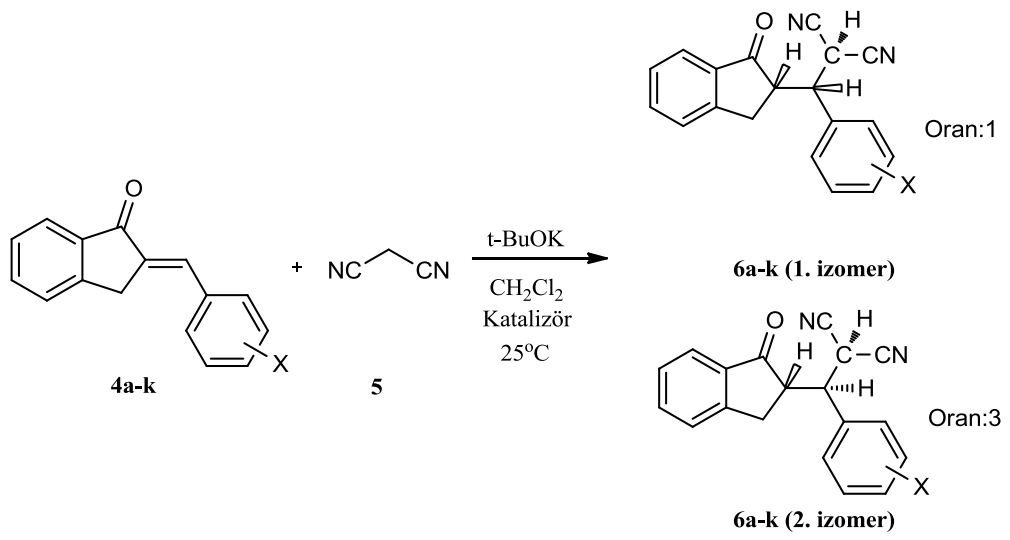
Bu çalışmada 1-indanona aldehit türevleri katılarak doymamış karbonil bileşiklerinin hazırlanması ve bu bileşiklere malononitril katılarak 2-amino-3-siyanopiridin türevlerinin sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanılacak olan malononitril türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Bunun için önce 1-İndanon (**1**) bazik ortamda farklı benzaldehit türevleri (**3a-k**) ile kondanze edilerek oldukça yüksek verimlerle α,β -doymamış karbonil bileşikleri (**4a-k**) sentezlendi.



X= (a) 4-OMe, (b) 4-Cl, (c) 4-Br, (d) 3-Me, (e) 3-OMe, (f) 3-Br, (g) 3-Cl, (h) 2-Me, (i) 2-Br, (j) 2,5-OMe, (k) 2-Cl-5NO₂

Şema 1.1. α,β doymamış karbonil türevlerinin (**4a-k**) sentezi

Elde edilen doymamış karbonil bileşiklerine malononitril (**5**) katılması oda sıcaklığında eser miktarda baz varlığında ve faz transfer katalizörlüğü eşliğinde gerçekleştirildi. Yapılan spektroskopik çalışmalar sonucunda iki diastreomerin (yaklaşık 3:1 oranında) oluştuğu belirlendi. Diastreomerler **6a-k** (1. izomer) ve **6a-k** (2. izomer) kristallendirme kolon kromatografisi, ince tabaka kromatografisi ve HPLC ile ayırmaya çalışıldı. Yapılan ayırma çalışmalarında toplam 18 izomer saf olarak izole edilirken 4 izomer saf olarak izole edilemedi. Saf olarak izole edilemeyen izomerlerin verileri karışım olarak verildi.

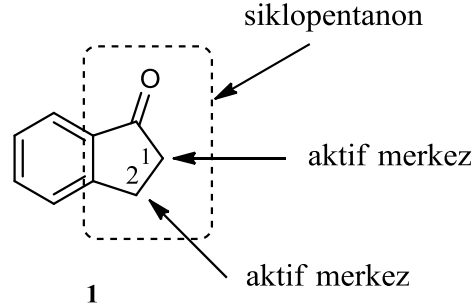


X= (a) 4-OMe, (b) 4-Cl, (c) 4-Br, (d) 3-Me, (e) 3-OMe, (f) 3-Br, (g) 3-Cl, (h) 2-Me, (i) 2-Br, (j) 2,5-OMe, (k) 2-Cl-5NO₂

Şema 1.2. Malononitril türevlerinin sentezi

2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

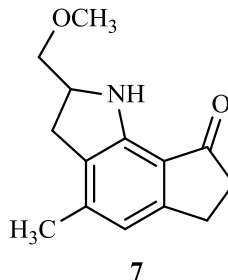
2.1. İndanonlar



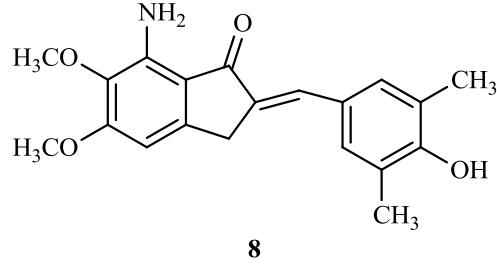
1-İndanon (1) bileşiği yapısında benzen ve siklopentanon bulundurur. Siklopentanon halkası karbonil grubu benzilik ve α -keto hidrojen atomları içerdikleri için çok yönlü bir aktiviteye sahiptir. 1-İndanon benzilik konumda radikalik yer değiştirmeler ve α -hidrojen atomunun asitliğinden yararlanılarak kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirirken, karbonil grubu üzerinden katılma reaksiyonu verirler. İndanon gibi aromatik kısım bulduran karboksiklik bileşikler, farmakolojik özellikteki bileşiklerin önemli bileşenleridirler ve sıklıkla sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar.

İndanon ve türevleri Alzheimer gibi akıl hastalıkları ve kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Aynı zamanda indanonlar, diskotik sıvı kristaller ve olefinik polimerizasyon katalizörlerinin ligantları (Saxena ve ark., 2008), ilaç ara ürünü (Pinkerton ve ark., 2005) olarak kullanılmaktadırlar.

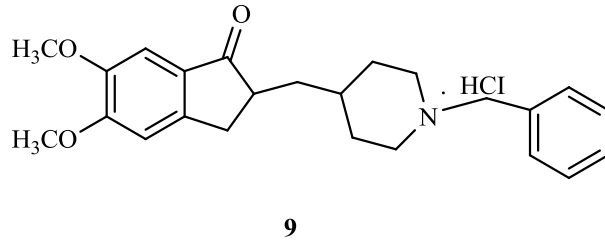
Örneğin, Beukes ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (1998), Dilemmaone A(7), bitkilerden izole edilmiş bir diğer indanon türevi olup bu bileşiğin önemli ölçüde anti kanser aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir.



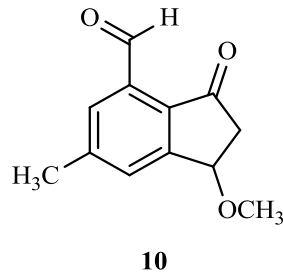
Leoni ve arkadaşları (2000), indanocine (**8**) ve bunun türevlerinin ilaç dayanıklılığını artırıcı özelliğe sahip olduğunu rapor etmişlerdir.



Dimetoksi indanon türevinden çıkılarak sentezlenen Aricept (Donepezil Hidroklorit), 5,6-dimetoksi-1-indanon'un (**9**), Alzheimer ve akıl hastalığının önlenmesinde tedavi amaçlı kullanıldığı belirlenmiştir. (Saxena ve ark., 2008).

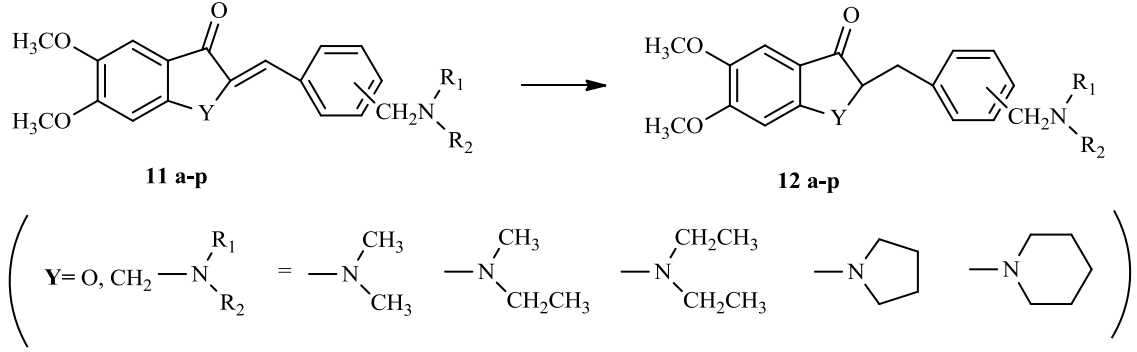


Nagle ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2000) *Lingbia majuscula*' dan yeni bir indanon türevi (**10**) izole edilmiş ve bu bileşiğin in vitro ortamda Hep3B insan karaciğer tümörü hücrelerinde, vasküler endotelial büyüme faktörü geninin hipoksia ile indüklenen aktivasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü önemli bir tümör anjiyogenezi düzenleyicisidir.

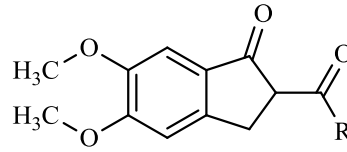


Sheng ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2009) in vitro ortamda AChE inhibitör aktivitelerini test etmiş ve birçoğunun rivastigmin için üstün

AChE inhibitör aktivite gösterdikleri belirleyerek yeni indanon türevleri sentezlemişlerdir.



Ali ve arkadaşları (2009) sentezledikleri indanon türevlerinin 2-aroil-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on), antimikobakteriyal mikobakterium tüberküloz H37Rv ve INH (isonikotinilhidrazin) dirençli M. tüberküloz' a karşı aktif olduğunu belirlemişlerdir.



13 a-n

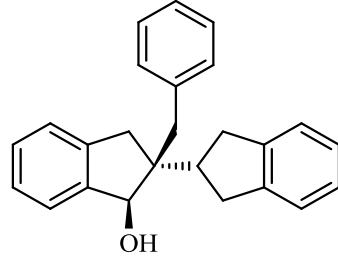
R = **13 a-g**

- a** : 4-Metoksi fenil-
- b** : 4-Kloro fenil-
- c** : 4-Dimetil aminofenil-,
- d** : Fenil
- e** : 3,4-Dimetoksi fenil-
- f** : 3,4,5-Trimetoksi fenil-
- g** : 4-Floro fenil-

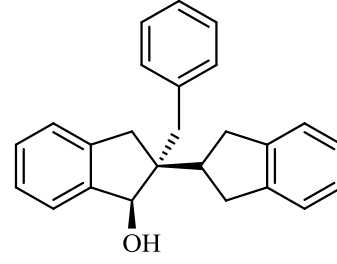
13 h-n

- h** : 2-Kloro fenil-
- i** : 2,6-Dikloro fenil-
- j** : 3-Nitro fenil-
- k** : Furi-
- l** : Tiyofenil
- m** : 4-Bromo fenil-
- n** : 4-Siyano fenil-

Sheridan ve arkadaşları (2009), 1- indanondan çıkarak sentezledikleri 2-benzil-2,3-dihidro- 2-(1*H*-inden-2-il)-1*H*-inden-1-ol (14-15) diastereoizomerik ürünlerin in vivo ve in vitro ortamlarda önemli ölçüde anti-inflammatör aktivite gösterdiğini gözlemlemişlerdir.

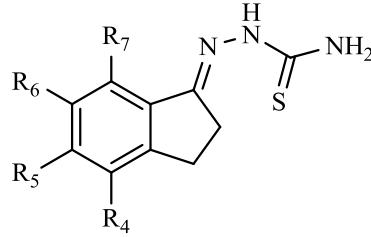


14



15

Finkielsztejn çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2008), 1-indanonun tiyosemikarbazon türevlerinin hepatit C virüsü için vekil model olarak gösterilen BVD (Bovine Viral Diarrhoea) virüsüne karşı antiviral aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



16

R₄: -H, -CH₃, -Br, -OCH₃

R₅: -H, -CH₃, -Br, -OCH₃, -Cl

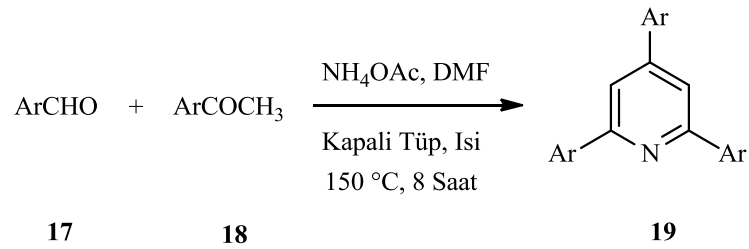
R₆: -H, -CH₃, -Cl, -OCH₃

R₇: -H, -CH₃

2.2. Piridinler

Doymuş ve kısmen doymuş piridin türevleri, doğal olarak da bulunan NAD nükleotidler, piridoksol (vitamin B₆) ve piridin alkaloidlerden dolayı büyük bir ilgi odağı olmuşlardır (Balasubramanian ve ark., 1996). Piridin türevleri ilaç olarak (antimalarial, vasodilator, anestetik, antikonvülzon, antipileptik), boyalarda, katkı maddesi olarak (antioksidan), tarım ilaçlarında (fungusidal, pestisidal ve herbisidal), veterinerlik de (antelmintik, antibakteriyal, antiparaziter), kalitatif ve kantitatif analizlerde (Kim ve ark., 2004) ve bazı piridin türevleri ise π -stacking (kordine) yeteneklerinden dolayı supramoleküler kimyada da kullanılmaktadır (Constable ve ark., 2000).

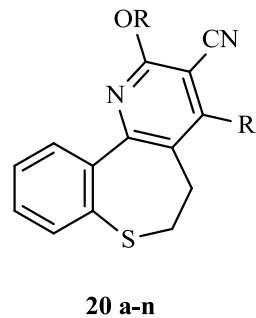
Fındık ve arkadaşları (2009), 2,4,6-triaril- ve tripiridilpiridinleri sentezleyerek spektroskopik ve fotofiziksel özelliklerini incelemişler , güçlü floresans özellikte olduklarını belirlemişler. Floresan problemları ve floresan belirteçleri olarak kullanılmaları açısından gelecek için umut verici olduğunu belirlemişlerdir.



19 a-h	Ar	Ar'
a	Ph	Ph
b	<i>p</i> -OH-Ph	<i>p</i> -OH-Ph
c	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph
d	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph
e	2-Piridil	3-Piridil
f	2-Piridil	2-Piridil
g	3-Piridil	3-Piridil
h	4-Piridil	4-Piridil

Şema 2.1. 2,4,6-triarilpiridin Türevlerinin Sentezi-2

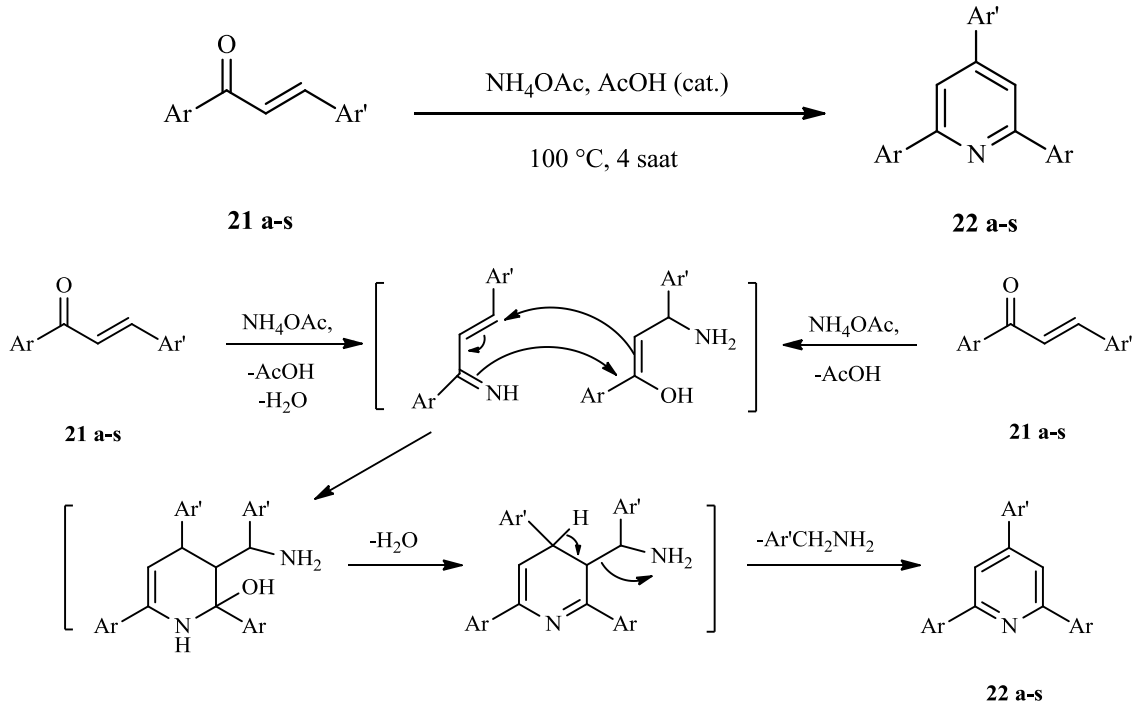
Girgis ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2007), [1]-benzotiyepino[5,4-*b*]piridin-3-karbonitril (**20a-n**) türevlerini sentezleyerek, bunların anti-inflamatuar özelliklerini incelemişlerdir. Fareler üzerinde yaptıkları testlerde, sentezlenen bileşiklerin önemli ölçüde anti-inflamatuar aktivitelere sahip olduklarını belirlemişlerdir.



R =

a: C ₆ H ₅	b: C ₆ H ₅
c: 4-ClC ₆ H ₄	d: 4-ClC ₆ H ₄
e: 4-BrC ₆ H ₄	f: 4-BrC ₆ H ₄
g: 4-FC ₆ H ₄	h: 4-FC ₆ H ₄
i: 4-H ₃ CC ₆ H ₄	j: 4-H ₃ CC ₆ H ₄
k: 4-H ₃ COC ₆ H ₄	l: 4-H ₃ COC ₆ H ₄
m: 2-tienil	n: 2-furanil

Adib ve arkadaşları (2006), buradan yola çıkarak 2,4,6-triarilpiridin türevlerini (**Şema 2.2.**), bilinen uzun ve daha maliyetli yöntemlerin aksine, çözücüsüz ortamda kalkan ve amonyum asetat arasında yeni bir reaksiyon ile yüksek verimde basit ve etkili bir şekilde sentezleyerek literatüre önemli bir metod kazandırmışlardır.

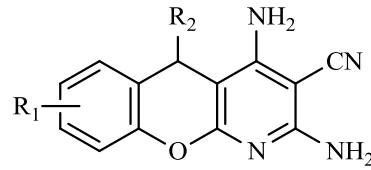


Şema 2.2. 2,4,6-Triarilpiridin Türevlerinin Sentezi-1

2.2.1. Siyanopiridinler

Dünya çapında kalp hastalıklarından sonra hastalık ve ölüm oranının en fazla kanser hastalıklarından olduğu görülmektedir (Heron ve ark., 2007-2010). Bu yüzden terapötik alanda yeni örnek bileşikler için talep gittikçe artmaktadır. Bu talepler bilim insanlarını yeni metodlar ile yeni kimyasal anti-tümör ajanlar bulmaya sevketmektedir. Yapılan çalışmalar, sentezlenen yeni siyanopiridin türevlerinin kanser hastalıkları tedavisinde bir umut ışığı olabileceğini göstermektedir. Örneğin, 2-amino-3-siyanopiridin türevlerinin antimikrobiyal (Vyas ve ark., 2009), kardiotonik (Bekhit ve ark., 2005), anti-inflammatör (Murata ve ark., 2003) ve anti-parkinsonizm (Mantri ve ark., 2008) gibi güçlü biyolojik aktivitelere sahip oldukları bulunmuştur (Zhang ve ark., 2011).

Anderson ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2005), sentezledikleri aminosiyanopiridin türevininin MK-2 inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir. TNF α 'nın insan vücudunda bazı ateşli hastalıklara sebep olduğu düşünülmektedir (Camussi ve ark., 1998). Romatoid ve psoriatik artrit gibi hastalıkların tedavisinde biyolojik anti-TNF α terapisi etkin olmuştur (Braun ve ark., 2003). Birçok potansiyel biyolojik hedef TNF α 'nın biyosentezinin inhibisyonu için belirlenmiş ve ateşli hastalıkların tedavisinde etkili olmuştur. Bu hedefler arasında en iyisi p38 MAPK olmuş ve p38 kinaz inhibitörü klinik çalışmalarda romatoid arthritus hastalıklarında etkinlik göstermiştir (Chen ve ark., 2001; Haddad ve ark., 2001). Mitojen aktif protein ve kinaz-aktif protein kinaz 2 (MK-2), p38 kinaz enziminin doğrudan substratıdır ve TNF α ye bağlıdır (Neininger ve ark., 2002). MK-2 nin artrit modelindeki hastalıklara karşı direnç gösterdiği bildirilmiştir (Kotlyarov ve ark., 1999).



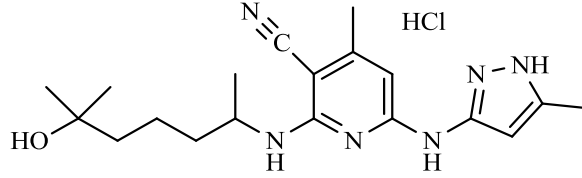
MK-2 inhibitörü olan benzopiranopiridin

23

Aurora kinaz, çoklu mitotik olaylarda (Fu ve ark., 2007) içerebilen önemli ölçüde korunmuş serin/treonin protein kinazın (Glover ve ark., 1995) ailesidir. İnsanda üç homolog vardır. Aurora A ve Aurora B her yerde görülen çeşitli hücrelerde mevcuttur, oysaki Aurora C yüksek oranda sadece testislerde olduğu ifade edilir (Lin ve ark., 2006). Aurora A ya da Aurora B kinaz kanser tedavisi için cazip hedeflerden biridir. Klinik çalışmalarda bazı Aurora kinaz inhibitörlerinin, tümör türleri üzerinde geniş bir yelpazede etkili olduğu bildirilmektedir. Bu klinik veriler yapısal olarak farklı Aurora kinaz inhibitörlerinin gelişimi için çok teşvik edici ve umut vericidir (Ando ve ark., 2010).

Ando ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2010) sentezlemiş oldukları siyanopiridin türevi olan 3-siyano-6-(5-metil-3-pirazolamin)piridin (24), potansiyel Aurora A kinaz inhibitör aktivitesi gösterdiği, Aurora B ve diğer 60 kinaz

enziminde mükemmel seçicilik gösterdiği belirlenmiştir. Sentezlenen maddelerin fareler üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarında antitümör etki gösterdikleri de gözlemlenmiştir.

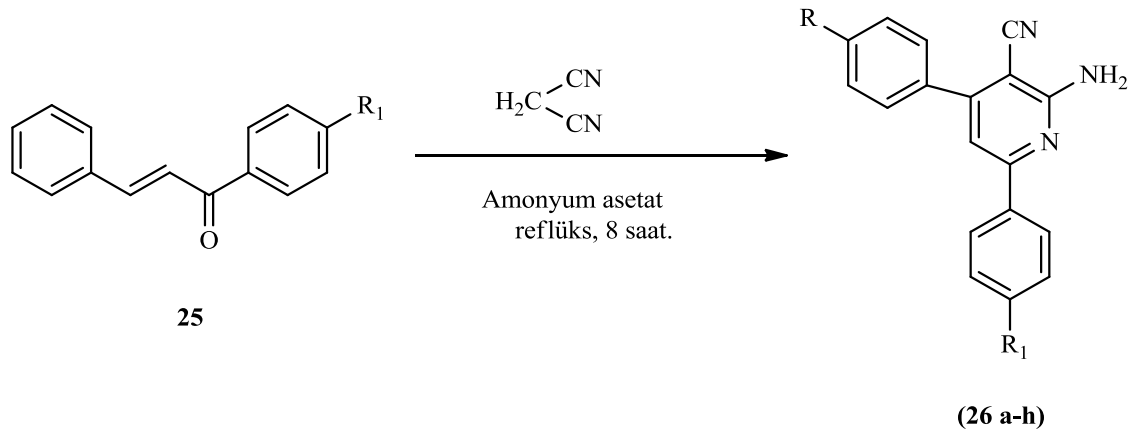


2.2.2. Siyanopiridinlerin Sentez Yöntemleri

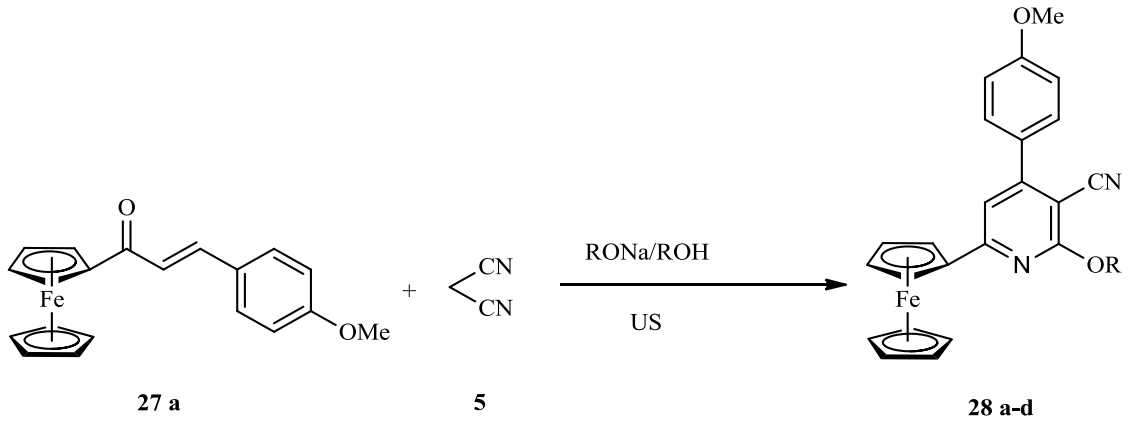
Kalkonlar, anti-inflammatör, bakteriyal (Ambekar ve ark., 1961), fungusidal, gumisidal, kanserojen, analjezik ve insektisidal aktiviteler gibi farklı farmakolojik özellikler gösteren doğal olarak da bulunan benziliden asetofenonların bir sınıfını oluştururlar (Kumar ve ark., 2011). Ayrıca kalkonlar içerdikleri α,β -doymamış karbonil yapıdan dolayı kimyasal olarak da reaktif bileşiklerdir. Kolayca nükleofilik katılma reaksiyonları verdikleri için çok sayıda yeni bileşiklerin sentezine imkan tanırırlar.

Kalkon türevleri gibi, kalkon türevlerinden elde edilen siyanopiridin türevlerinin de önemli ölçüde mikrobiyal aktivite gösterdikleri gözlemlenmiştir (Kumar ve ark., 2011).

Kumar ve grubu (2011), 2-amino-4,6-substitüe difenilpiridin-3-karbonitril (**26 a-h**) sentezleyerek anti-inflammatör ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden bazıları (**26d**, **26e**, **26f**, **26h**) standart ilaç olan oflaksakin ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde bir anti-inflammatör aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden **26h**, gram- olan E. Coli bakterisine karşı önemli derecede aktivite gösterdiği gözlenirken, **26d**, **26f** bileşikleri ise, gram+ olan S.aureus bakterisine çok iyi aktiviteler gösterdikleri belirlemişlerdir.



Zhou ve arkadaşları (2006), 2-Alkoksi-4-aril-6-ferrosenil-3-siyanopiridinlerin etkili bir sentezini ultrasonik ışın altında, sodyum alkoksit çözücü ortamında malononitril ile ferrosenil sübstitüte kalkonların kondenzasyonu aracılığıyla gerçekleştirmişlerdir.



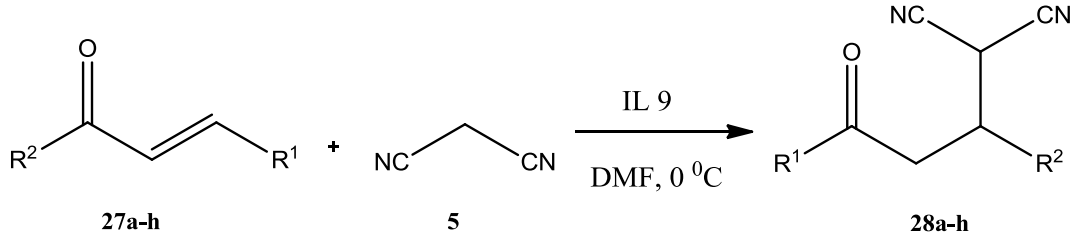
Çizelge 2.1. Farklı alkol çözücülerıyla malononitril (**5**) ile kalkonun (**27a**) reaksiyonu

No	Çözücü	Zaman	Ürün	Verim (%)
1	MeOH	18	28a	67
2	<i>n</i> -PrOH	10	28c	66
3	<i>n</i> -BuOH	5	28d	67
4	EtOH	4	28b	68
5	EtOH	8	28b	70

Reaksiyonlar ultrasonik ışınlama ile gerçekleştirilmiştir.

2.2.3 Katılma Reaksiyonları

Duan Hai-feng ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2009), bir dizi kalkon (**27**) ile malononitril (**5**) reaksiyonu yapmış ve çok yüksek verimlerde ürünler elde etmişlerdir. Ürünlerin ^1H ^{13}C spektrumlarına göre yüksek saflıkta elde edildiğini görmüşlerdir.

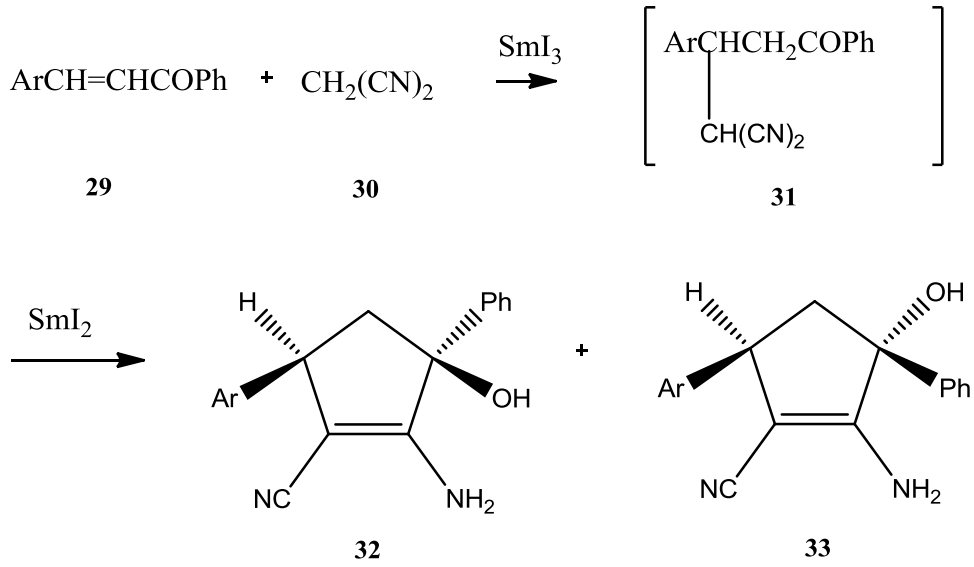


Şema 2.5. Michael katılma reaksiyonu ile bir seri kalkona (**27a-h**) malononitril (**5**) katılması

Çizelge 2.2. Michael katılma reaksiyonu ile kalkonlara malononitril katılması

No	Kalkon	R ¹	R ²	Time/h	Ürün	%
1	1a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2.3	3a	99
2	1b	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4.1	3b	99
3	1c	C ₆ H ₅	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	3.2	3c	98
4	1d	C ₆ H ₅	2-OCH ₃ C ₆ H ₄	3.3	3d	99
5	1e	C ₆ H ₅	3,4-O ₂ CH ₂ C ₆ H ₃	4.5	3e	99
6	1f	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	2.5	3f	97
7	1g	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	1.6	3g	99
8	1h	4-ClC ₆ H ₄	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2.5	3h	98

Zhanga ve arkadaşları (2002), kalkon türevlerine SmI₃ katalizörlüğünde malononitril katmayı başarmış ve malononitril katılma ürünü üzerinden 1-amino 2-siyanosiklopentan türevlerini elde etmişlerdir.

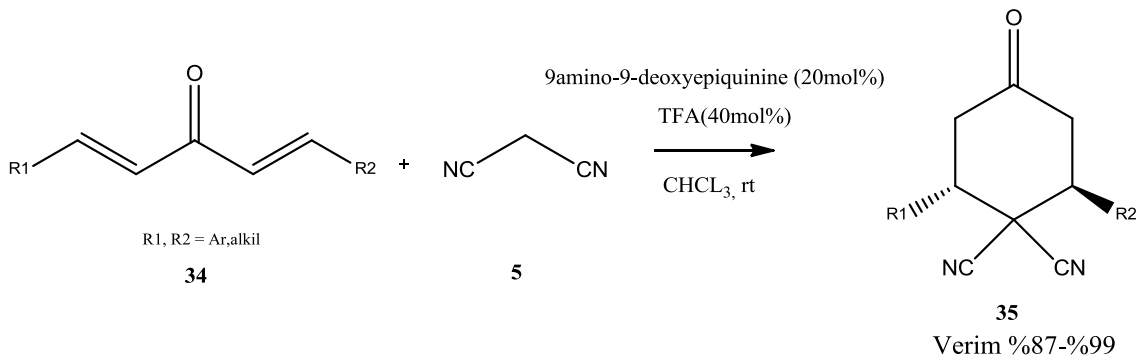


Şema 2.6. 2-amino-3hidroksi-3,5diaril -1-siklopenten-1-karbonitrillerin (32, 33) sentezi

Çizelge 2.3. 2-amino-3hidroksi-3,5diaril -1-siklopenten-1-karbonitrillerin (32, 33) sentezi % verimleri

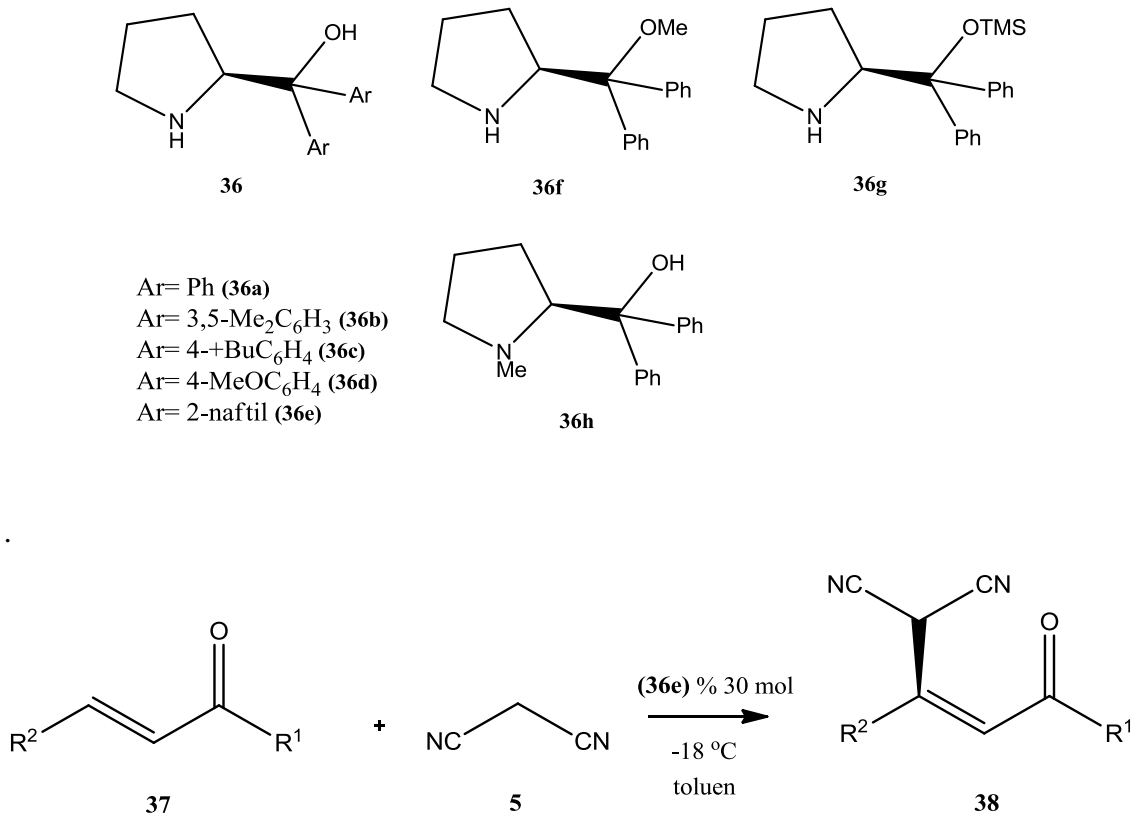
No	Ar	%	
		32	33
a	C ₆ H ₅	18	40
b	4-ClC ₆ H ₄	20	47
c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	15	51
d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	20	48
e	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃	18	41
f	2-ClC ₆ H ₄	16	48

Li ve arkadaşları (2011), biskalkona 9-amino-9-deoxyepiquinine, TFA, CHCl₃ eşliğinde malononitrilin duble konjuge katılmasıyla asimetrik sikloheksanon türevlerini elde etmişlerdir.



Şema 2.7. (2R,6R)-2,6-dimetil-4-oksosikloheksan-1,1-dikarbonitril türevlerinin sentezi

Lattanzi ve arkadaşları (2011), kalkonlara malononitril katılma reaksiyonunu gerçekleştirerek asimetrik katılma ürünlerini sentezlemeyi hedeflemişlerdir. Yaptıkları çalışmada kiral katalizör olarak α,α -1-diaril prolinols kullanmışlardır . Ve % 39'a varan enantiyomerik saflıkta katılma izomeri elde etmişlerdir Katalizör olarak Ar = 2-naftil kullanıldığında enantiyomerik saflığın % 75'e çıktığı gözlemlenmiştir.



Şema 2.8. 2-(4-oksopent-2-en-2-il) malononitril sentezi

Çizelge 2.4. α,α -bis (2-naftil) prolinol varlığında asimetrik malononitril katılması

No	R1	R2	4	Verim[%]	ee [%]
1	Ph	Ph	4a	80	67
2	Ph	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	4b	50	51
3	Ph	<i>p</i> ClC ₆ H ₄	4c	50	75
4	Ph	<i>p</i> BrC ₆ H ₄	4d	63	62
5	Ph	<i>p</i> CF ₃ C ₆ H ₄	4e	71	66
6	Ph	<i>p</i> CNC ₆ H ₄	4f	40	59
7	Ph	<i>p</i> CNC ₆ H ₄	4f	98	65
8	<i>p</i> MeOC ₆ H ₄	Ph	4g	75	50
9	<i>m</i> MeC ₆ H ₄	Ph	4h	60	53
10	<i>m,p</i> Cl ₂ C ₆ H ₃	Ph	4i	87	57
11	Ph	Me	4j	30	49
12	Ph	Me	4j	70	39
13	Ph	sikloheksil	4k	66	55

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Yüksek lisans tez projesi kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Sentez ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Kullanılan Materyaller

3.1.1. Araç ve Malzemeler

Manyetik karıştırıcı, döner buharlaştırıcı, cam malzemeler, termometre, UV lambası.

3.1.2. Kimyasal Maddeler

Reaktifler

1-İndanon, 4-metoksi benzaldehit, 4-kloro benzaldehit, , 4-bromo benzaldehit, 3-metoksi benzaldehit, 3-bromo benzaldehit, 3-kloro benzaldehit, 2-metil benzaldehit, 2-bromo benzaldehit, 2-metil benzaldehit, 2,5- dimetoksi benzaldehit, 2klor-5 nitro benzaldehit, malononitril sodyum hidroksit (NaOH), potasyum tersiyer bütoksit (Kot-Bu). Bu reaktifler ticari olarak (Merck, Aldrich ve Fluka) temin edildi.

Çözücü ve Kurutucular

Metilenklorür, kloroform, petrol eteri, etil alkol, dietil eter, sodyum sülfat, formik asitli su- asetonitril (PHPLC mobil fazı).

Kolon Dolgu Maddeleri

Silika Jel 60 (0,063-0,200 mm) (Merck).

3.1.3. Saflaştırma

Kolon kromatografisinde ve kristallendirme sırasında kullanılan çözücülerin saflaştırma işlemleri literatürde belirtildiği şekilde modern yöntemlerle yapıldı (Armergo, W. L. F. Perin, D. D., 2003 Purification of Laboratory Chemicals. An Imprint of Elsevier Science).

3.1.4. Spektroskopik Yöntemler

Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR), (Bruker 400 MHz)

İnfrared Spektroskopisi (IR) (Jasco 430 FT/IR)

Erime noktası Tayini (Elektrotermal 1A-9100)

PHPLC (Perkin ELMER Series 200)

3.2. Saflaştırma Yöntemleri

Elde edilen ham ürünlerin ve çözücülerin ayırma ve saflaştırma işlemlerinde, destilasyon, kristallendirme ve kolon kromatografisi (KK), İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) teknikleri ve PHPLC (Perkin ELMER Series 200) kullanıldı.

3.2.1 Kolon Kromatografisi (KK)

Silika jel 60 (0,063-0,200 mm) (Merck)

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Silika jel 60 GF₂₅₄ (Merck)

3.2.3. Kristallendirme

Reaksiyon sonunda oluşan ürünler karbontetraklorür/petrol eteri, kloroform/petrol eteri karışımı çözücü sistemlerinde kristallendirildi.

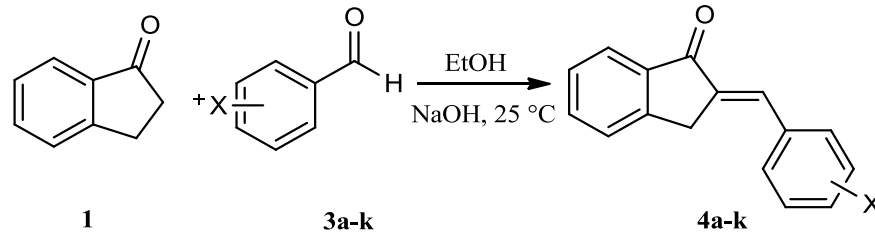
3.2.4. PHPLC (PerkinELMER Series 200)

Karışım halindeki madde PHPLC ile uygun mobil faz kullanılarak ayrıldı.

3.3. Deneysel Kısım

3.3.1. 2-(benziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on Türevleri (4a-k) Sentezi İçin Genel Yöntem

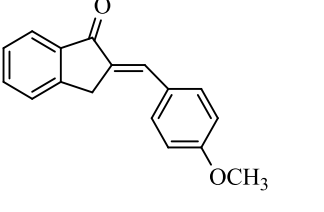
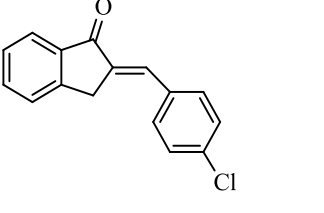
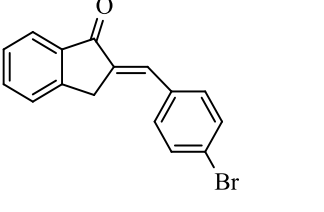
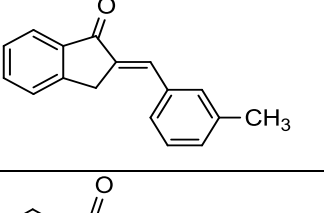
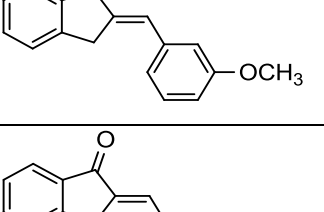
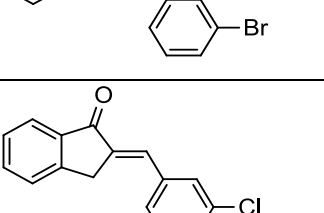
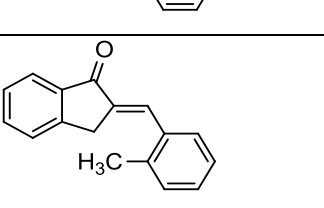
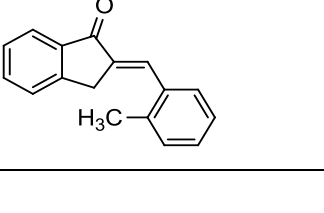
Yapılan çalışmanın ilk bölümünde 1-indanon (**1**) ile aromatik aldehytlar (**3a-k**) bazik ortamda etkileştirilerek 2-benziliden-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**4a-k**) türevleri sentezlendi. 1-İndanon 2,64 g (20 mmol) 80 ml etanoldaki çözeltisine ilgili benzaldehit türevinden eşdeğer miktarda (20 mmol) ilave edildi. Bu karışım üzerine sodyum hidroksitin 5M'lık çözeltisinden 1 mL ilave edilerek 3,5 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Sodyum hidroksit ilavesinden yaklaşık 15 dakika sonra sarı-turuncu renkli çökelek oluşmaya başladı. Reaksiyon sonunda etanol evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı 50 mL CHCl₃' da çözülerek ayırma hunisine alındı. Daha sonra karışım % 5'lik HCl ile nötralleştirilerek ham ürünün organik faza geçmesi sağlandı, 20 mL CHCl₃ ile üç kez ekstrakte edildi. Karışım Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı ürün CHCl₃-hekzan (3:1) karışımından kristallendirildi.



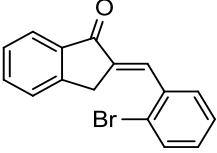
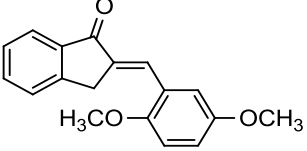
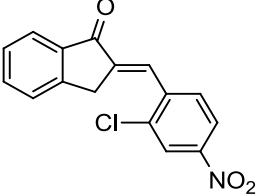
X= (a)4-OMe, (b) 4-Cl, (c) 4-Br, (d) 3-Me, (e) 3-OMe, (f) 3-Br, (g) 3-Cl, (h) 2-Me, (i) 2-Br, (j) 2,5-OMe, (k) 2-Cl-5NO₂

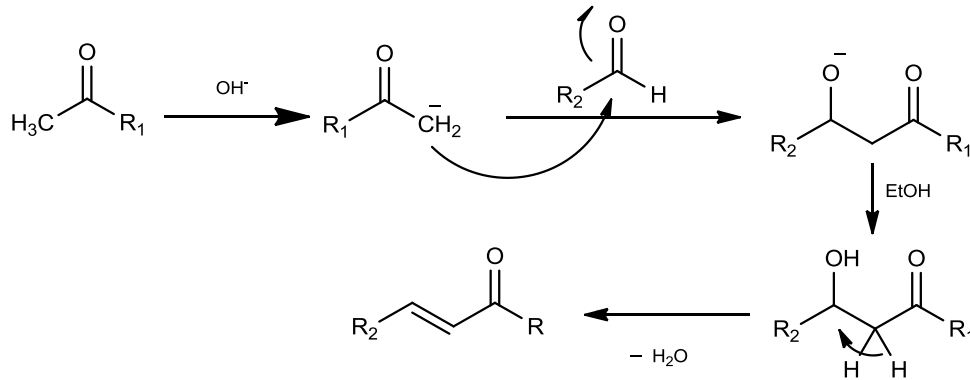
Şema 3.1. α,β doymamış karbonil türevlerinin (**4a-k**) sentezi

Çizelge 3.1. 2-(benziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (4a-k) Bileşiklerinin Türevleri

Kodu	Ürünün Yapısı	Verim (%)	Erime Noktası
4a		% 84	139-142 °C
4b		% 70	177-180 °C
4c		% 83	180-184 °C
4d		% 77	110-114 °C
4e		% 83	134-138 °C
4f		% 83	113-116 °C
4g		% 73	124-127 °C
4h		% 70	98-100 °C

Çizelge 3.1. 2-(benziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (**4a-k**) Bileşiklerinin Türevleri

4i		% 68	120-122 °C
4j		% 75	110-113 °C
4k		% 63	197-200 °C

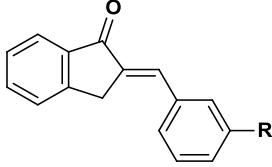
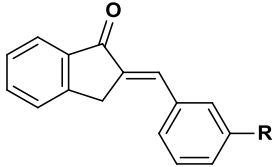
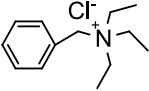
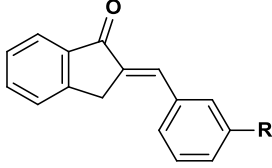
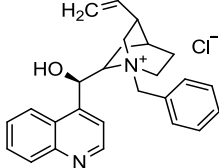


Şema 3.2. α,β -doymamış karbonil bileşikleri (**4a-k**) için genel sentez mekanizması

3.3.2. Malonitril Katılımı: 2-((1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)(fenil)metil) malonitril Türevlerinin Sentezi

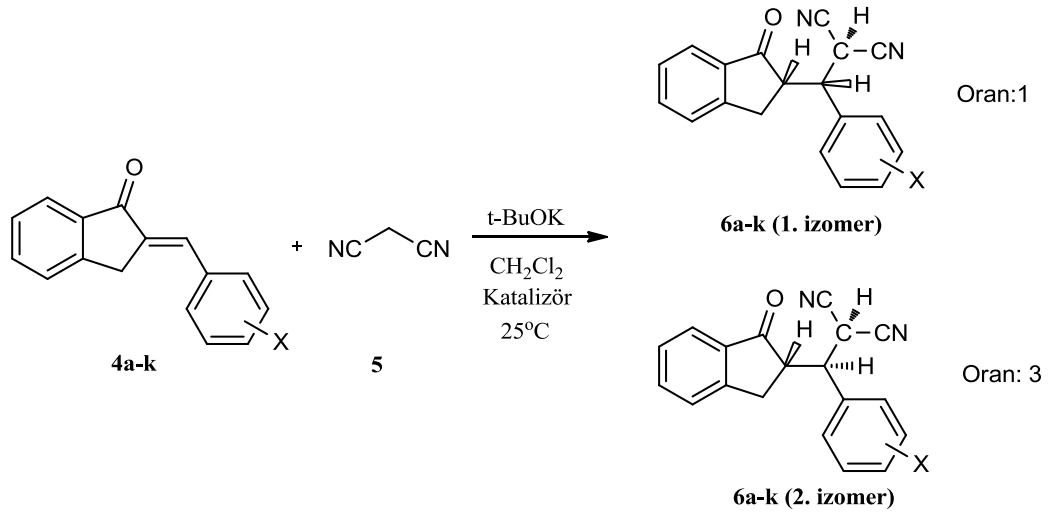
Malonitril katılma reaksiyonlarında optimum şartlar belirlemek için sırasıyla denemeler yapıldı. En iyi sonuç benziltriethylamonyumklorür varlığında elde edildi. Yapılan denemeler çizelge 3.2. de verilmektedir.

Çizelge 3.2. Farklı katalizörler eşliğinde malononitril türevleri (**6a-k**)

Kalkon	Katalizör	Süre	Dönüşüm (%)	Oran (1:2)
	—	24 h	20	1:1
	 (Benziltriethylamonyum klorür)	6 h	100	1:3
	 (N-Benzilsinkonidinyum klorür)	6 h	100	1:3

Projenin birinci aşamasında sentezlenen indanon birimi içeren kalkon türevlerinden (4a-k) 0,5 g. (0.91 mmol) ve malononitril 0.16 g. (1.2 mmol) 5 ml CH₂Cl₂ de çözülüp üzerine % 10 mmol katalizör (benziltriethylamonyum klorür) ve Kot-Bu (% 20 mmol) ilave edilip 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım % 5'lik HCl çözeltisi ile yıkanıp organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünler değişik çözücüler (2:1 Eter:Etanol) ile kristallendirilerek İTK kolon kromatografisi ve PHPLC ile saflaştırılarak izomerler birbirlerinden ayrıldı.

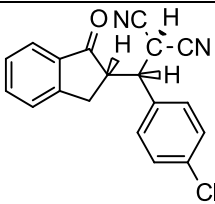
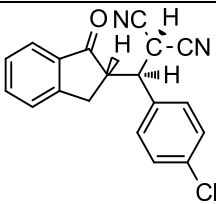
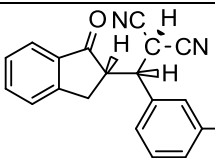
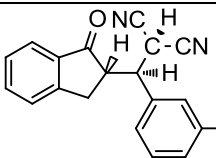
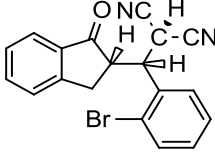
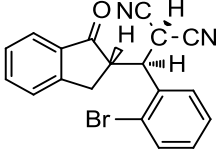
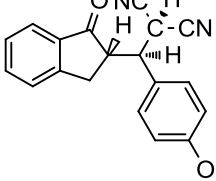
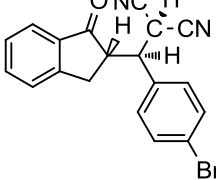
HPLC ile ayırma işleminde program oluşturuldu. Dedektörün algıladığı sinyal kontrollü olarak izlendi. 15' 27" de gelen ilk büyük pik 6 (1. İzomer) ve 18' 01" 6 (2. İzomer) de gelen ikinci büyük deney tüplerinde toplandı. Çözücü uzaklaştırılıp NMR'ları alındı.



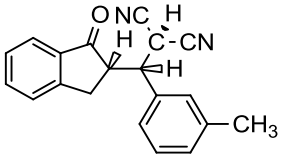
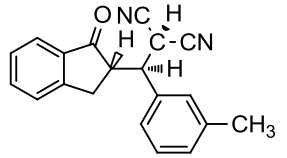
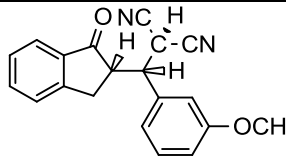
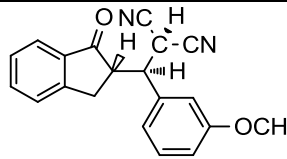
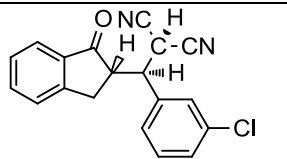
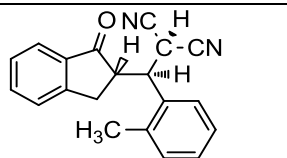
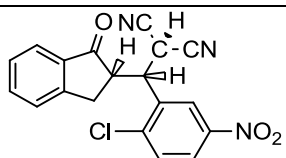
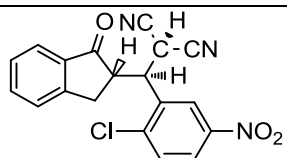
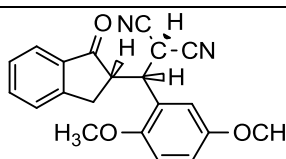
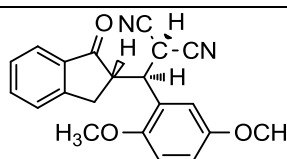
X= (a)4-OMe, (b) 4-Cl, (c) 4-Br, (d) 3-Me, (e) 3-OMe, (f) 3-Br, (g) 3-Cl, (h) 2-Me, (i) 2-Br, (j) 2,5-OMe, (k) 2-Cl-5NO₂

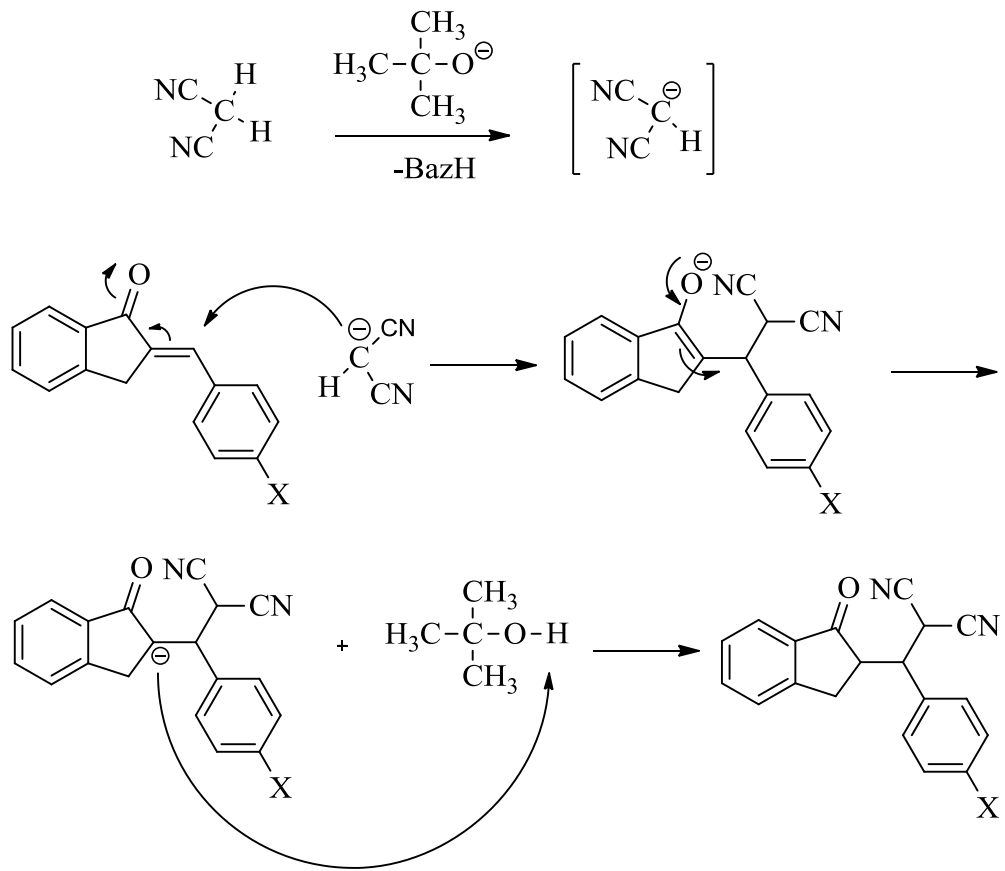
Şema 3.3. 2-((1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(fenil)metil) Malononitril Türevlerinin (**6a-k**) Sentezi İçin Genel Yöntem

Çizelge 3.3. Sentezlenen malononitril türevleri (6a- k)

No	1. İzomer	E.N.°C	Verim	2. İzomer	E.N °C	Verim
6a		129-132	% 25		118-121	% 65
6b		123-126	% 17		146-149	% 43
6c		196-199	% 15		145-148	% 40
6d	Karışım	—	—		147-149	% 55
6e	Karışım	—	—		138-140	% 45

Cizelge 3.3. Sentezlenen malononitril türevleri (**6a- k**)

6f		138-140	% 23		137-139	% 64
6g		150-153	% 21		122-124	% 56
6h	Karışım	—	—		172-175	% 60
6i	Karışım	—	—		171-174	% 40
6j		145-147	% 16		198-200	% 45
6k		188-190	% 18		154-157	% 47



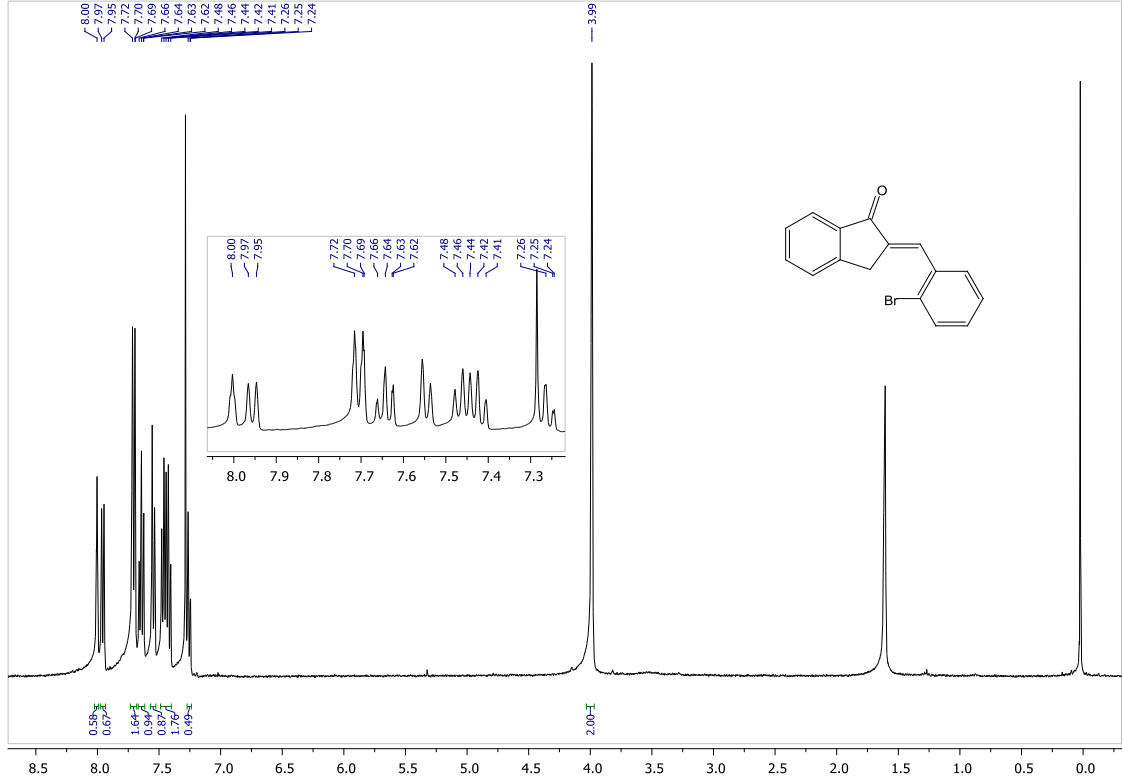
Şema 3.4. Malononitril türevlerinin (**6a-k**) genel oluşum mekanizması

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. α,β -Doymamış Karbonil Türevlerinin (4a-k) Sentezi

4.1.1. 2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4i) Sentezi

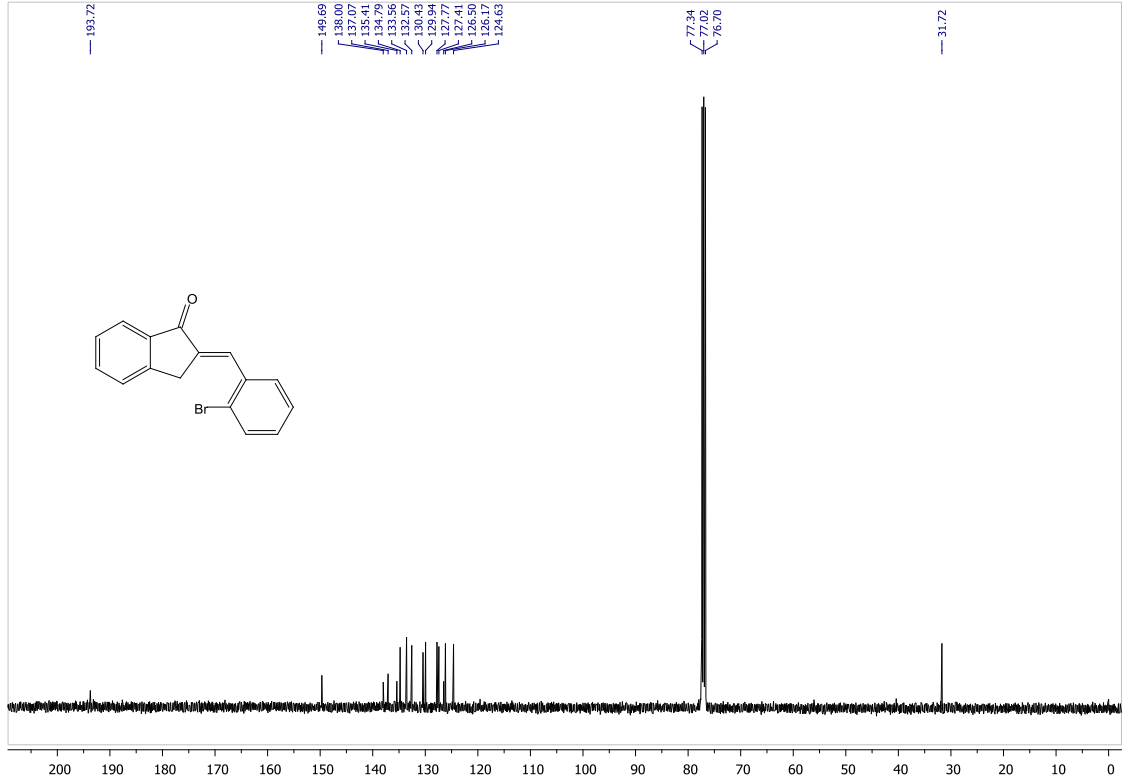
Beyaz Kristal, Verim: % 68, Erime Noktası: 120-122 °C



Şekil 4.1. 2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4i) Bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

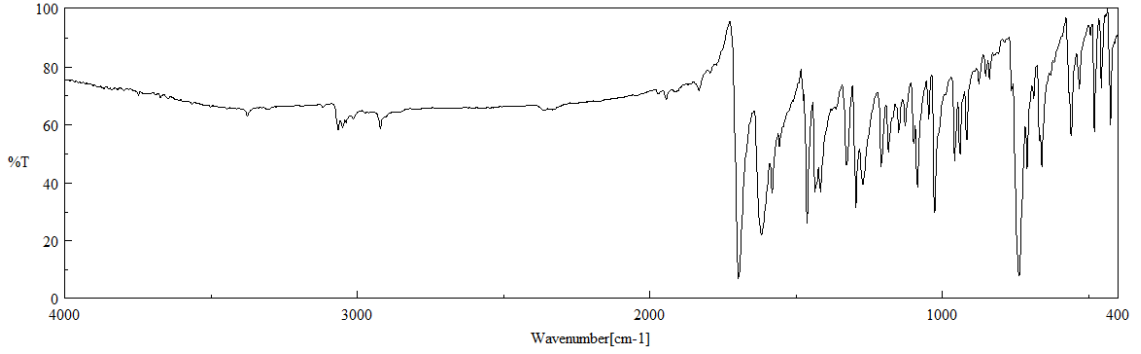
2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4i) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 8.0$ ppm'de singlet olarak görülen sinyal yapıdaki doymamış sistemin β protonuna aittir. İnden halkasındaki 2 numaralı proton $\delta = 7.96$ ppm'de dublet ($J = 7.6$ Hz) vererek, 4 numaralı proton ise $\delta = 7.64$ ppm'de ($J = 7.2$ Hz) triplet vererek rezonans olmaktadır. İnden halkasındaki 5 numaralı proton ile bromofenil halkasındaki 3 numaralı proton çakışarak $\delta = 7.70$ ppm'de dublet ($J = 8.0$ Hz) verirken, inden halkasındaki 3 numaralı ve bromofenil halkasındaki 5 numaralı protonlar çakışarak $\delta = 7.50 - 7.39$ ppm arasında multipler vermektedirler. Bromofenil halkasındaki 6 numaralı ve 4 numaralı protonlar ise sırası ile $\delta = 7.55$ ppm'de triplet ($J = 7.6$ Hz) $\delta = 7.26$ ppm'de

dublet ($J = 7.6$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. İnden halkasındaki metilenik proton ise $\delta = 3.99$ ppm'de singlet vermektedir.



Şekil 4.2. 2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**4i**) Bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4i) ait ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 193.7$ ppm'de görülen sinyal yapıdaki karbonil grubuna aittir. Yapıdaki kuvarterner karbonlar sırası ile $\delta = 149.6, 138.0, 137.0, 135.4$ ve 126.5 ppm'de rezonans olurken diğer aromatik protonlar ise $\delta = 134.7, 133.5, 132.5, 130.4, 129.9, 127.7, 127.4, 126.1$ ve 124.6 ppm'de sinyal vermektedirler. Yapıdaki metilenik karbon atomu ise $\delta = 31.7$ ppm'de rezonans olmaktadır. Spektrumdaki sinyaller yapıyla uyum içerisinde olup yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.3. 2-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on(4i) Bileşiğine ait IR Spektrumu

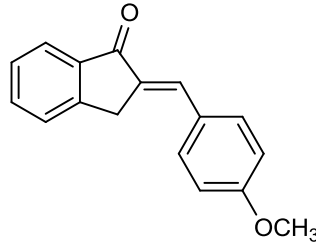
¹H NMR (¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,00 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 10,6, 4,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (dt, *J* = 15,2, 7,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 3,99 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 193,7; 149,6; 138,0; 137,0; 135,4; 134,7; 133,5; 132,5; 130,4; 129,9; 127,7; 127,4; 126,5; 126,1; 124,6; 31,7.

IR (KBr, cm⁻¹): 3066, 2921, 1943, 1697, 1617, 1463, 1295, 1085, 1027, 958, 738, 659.

4.1.2. 2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4a) Sentezi

Verim: % 84, Erime Noktası: 139-142 °C



4a

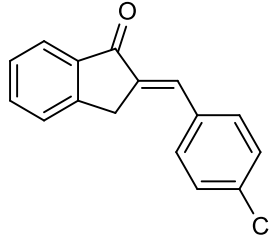
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 3H), 7,58 (dd, *J* = 18,1, 7,3 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 194,3; 160,8; 149,5; 138,2; 134,3; 133,8; 132,5; 132,4; 128,1; 127,5; 126,1; 124,3; 114,4; 55,4; 32,4.

IR (KBr, cm⁻¹): 3081, 2996, 2910, 2840, 1693, 1625, 1600, 1515, 1465, 1257, 1184, 1099, 1024, 956, 821, 734, 524.

4.1.3. 2-(4-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4b) Sentezi

Verim: % 70, Erime Noktası: 177-180 °C



4b

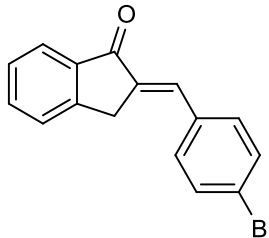
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 6H), 7,46 (td, *J* = 6,3, 1,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 194,1; 149,4; 137,8; 135,6; 135,1; 134,7; 133,8; 132,4; 131,8; 129,2; 127,8; 126,1; 124,5; 32,3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3374, 3068, 3031, 1905, 1697, 1625, 1490, 1405, 1270, 1093, 954, 821, 728, 512.

4.1.4. 2-(4-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4c) Sentezi

Verim: % 83, Erime Noktası: 180-184 °C



4c

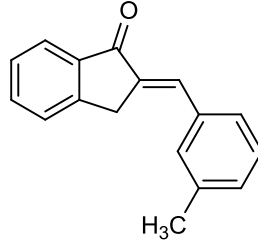
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (ddt, *J* = 26,7, 24,1, 8,0 Hz, 7H), 7,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 194,0; 149,4; 137,8; 135,3; 134,8; 134,2; 132,5; 132,18; 131,9; 127,8; 126,2; 124,5; 124,0; 32,3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3378, 3027, 2929, 1916, 1832, 1693, 1621, 1486, 1400, 1272, 1095, 1072, 954, 819, 738, 671, 512.

4.1.5. 2-(3-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4d) Sentezi

Verim: % 77, Erime Noktası: 111-114 °C



4d

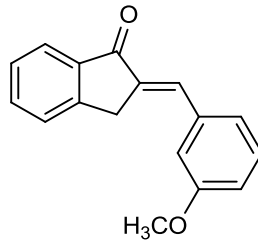
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 194,3; 149,6; 138,5; 138,1; 135,3; 134,5; 134,5; 134,1; 131,5; 130,5; 128,8; 127,8; 127,6; 126,1; 124,3; 32,48; 21,51.

IR (KBr, cm⁻¹): 3376, 3048, 3018, 2919, 1945, 1695, 1625, 1463, 1272, 1089, 943, 736.

4.1.6. 2-(3-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4e) Sentezi

Verim: % 83, Erime Noktası: 135-138 °C



4e

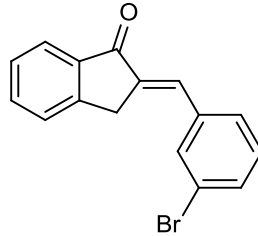
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 194,3; 159,8; 149,6; 137,9; 136,6; 134,9; 134,6; 133,8; 129,9; 127,6; 126,2; 124,4; 123,2; 116,1; 115,1; 55,3; 32,4.

IR (KBr, cm⁻¹): 3374, 2923, 2360, 1841, 1691, 1625, 1253, 1033, 975, 850, 779, 732, 671.

4.1.7. 2-(3-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4f) Sentezi

Verim: % 83, Erime Noktası: 113-116 °C



4f

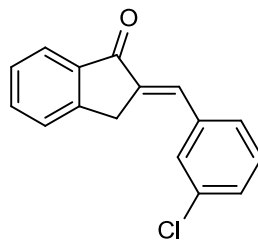
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 4H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 7,2 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 193,9; 166,8; 149,4; 137,7; 137,4; 135,9; 134,8; 133,0; 132,4; 132,0; 130,4; 129,2; 127,8; 126,4; 126,2; 124,5; 123,0; 108,2; ; 66,0; 48,6; 38,8; 32,2; 31,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 3058, 2923, 2358, 1695, 1629, 1463, 1295, 1203, 1091, 954, 779, 734, 669.

4.1.8. 2-(3-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4g) Sentezi

Verim: % 73, Erime Noktası: 124-127 °C



4g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (ddd, *J* = 23,2, 12,8, 4,3 Hz, 5H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 4,06 (s, 2H).

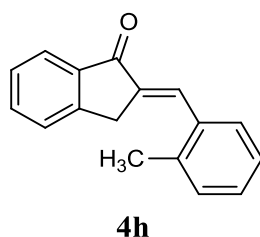
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 194,0; 149,4; 137,7; 137,1; 135,9; 134,9; 132,2; 130,1; 130,0; 129,5; 128,9; 127,8; 126,2; 124,5; 32,3.

3382, 3060, 2886, 1947, 1789, 1697, 1631, 1417, 1295, 1201, 1093, 956, 898, 734, 480.

IR (KBr, cm^{-1}): 3382, 3060, 2886, 1947, 1789, 1697, 1631, 1417, 1295, 1201, 1093, 956, 898, 734, 480.

4.1.9. 2-(2-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4h) Sentezi

Verim: % 70, Erime Noktası: 98-100 °C



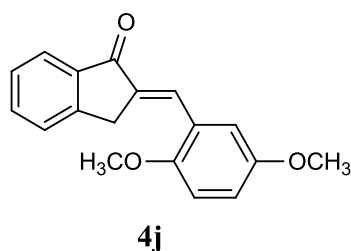
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194,2; 149,9; 139,2; 138,1; 135,5; 134,5; 134,2; 131,6; 130,8; 129,4; 128,6; 127,6; 126,1; 126,0; 124,4; 32,0; 20,1.

IR (KBr, cm^{-1}): 2954, 1941, 1697, 1621, 1465, 1295, 1085, 939, 736, 669, 478.

4.1.10. 2-(2-metoksi-5-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4j) Sentezi

Verim: % 75, Erime Noktası: 110-113 °C



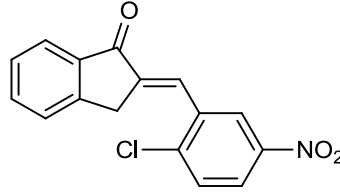
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,12 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,94 (dt, J = 18,7, 5,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,89 (t, J = 8,0 Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194,2; 153,6; 153,2; 149,6; 138,2; 134,9; 134,4; 128,3; 127,5; 126,1; 125,2; 124,4; 115,6; 115,5; 112,0; 77,36; 77,04; 76,73; 56,1; 55,8; 32,2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3066, 2942, 2838, 1826, 1697, 1621, 1490, 1292, 1245, 1130, 1020, 910, 808, 742, 673, 478.

4.1.11. 2-(2-kloro-5-nitrobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4k) Sentezi

Verim: % 63, Erime Noktası: 197-200 °C



4k

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,61 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,69 (dt, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H).

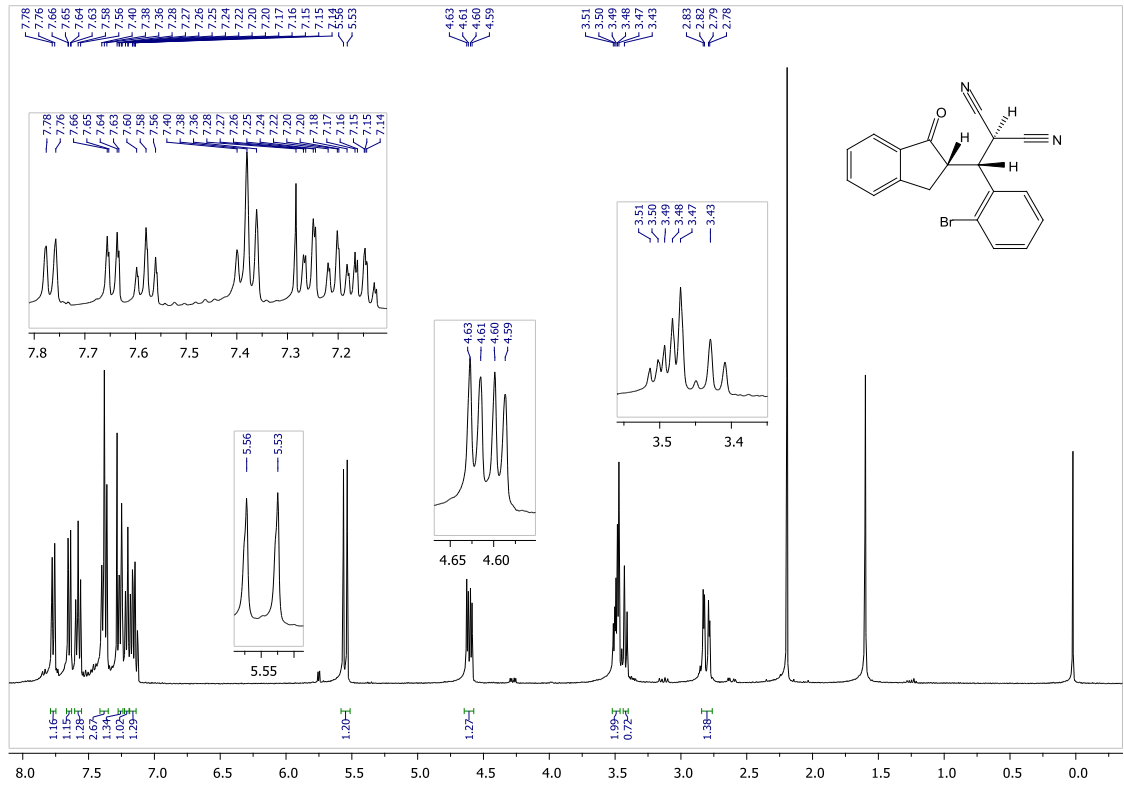
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 193,1; 149,3; 146,5; 142,5; 139,4; 137,5; 135,3; 135,0; 131,2; 128,1; 127,2; 126,3; 125,0; 124,8; 124,4; 123,3; 31,6.

IR (KBr, cm⁻¹): 3394, 3116, 2902, 1928, 1832, 1706, 1602, 1525, 1348, 1268, 1049, 914, 836, 736, 582.

4.2. 2-((1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(fenil)metil)malononitril Türevlerinin (6a-k) Sentezi

4.2.1. 2-((S)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6c, 1. izomer) Sentezi

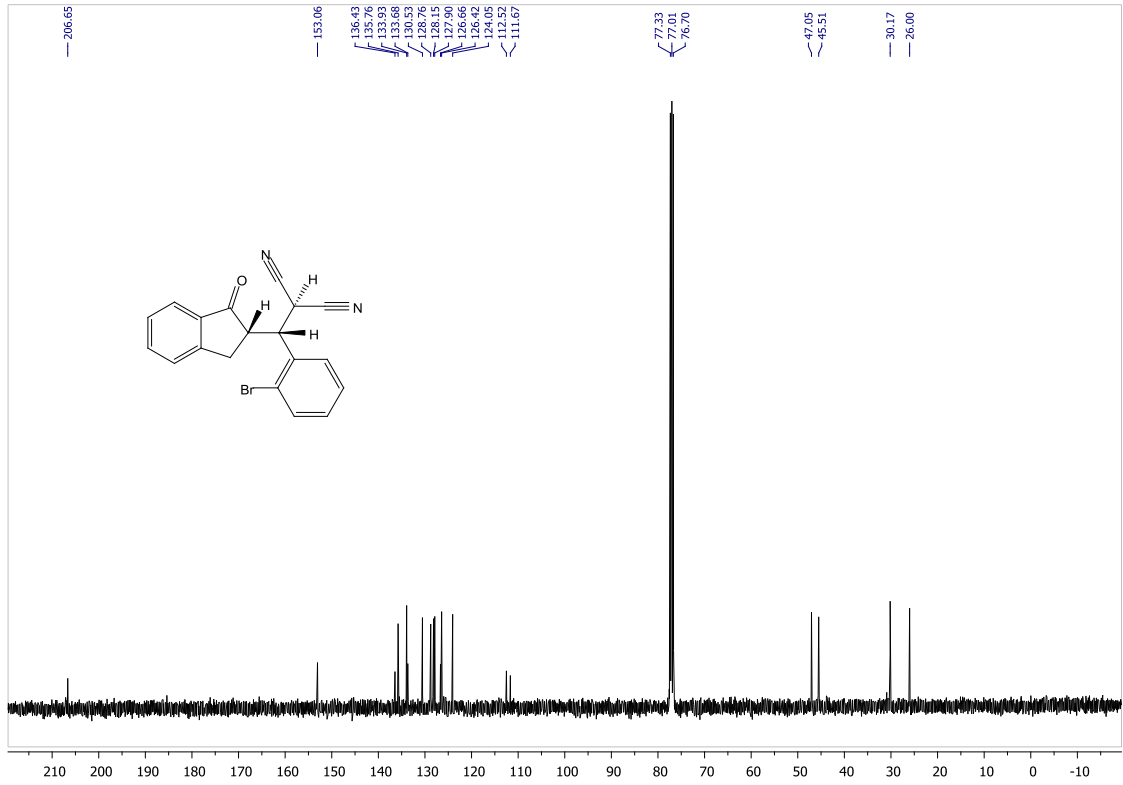
1. İzomer: Verim: % 15, Erime Noktası: 196-199 °C, Kristallendirme ile



Şekil 4.4. 2-((S)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6c, 1.izomer) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

2-((S)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6c) ¹H NMR spektrumu Şekil 4. 3'de görülmektedir. Spektrumda 7.76 ppm de görülen dublet (J=8.0 Hz) indanonun benzen halkasındaki ketona komşu protonuna aittir. Benzen halkasının CH₂'ye komşu olan protonu 7.65 ppm de yine dublet (J=8.0 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Diğer iki proton ise sırasıyla 7.57 ve 7.20 ppm de triplet (J=8.0 Hz) vererek rezonans olmaktadır. Bromun bağlı olduğu fenil halkasında ki

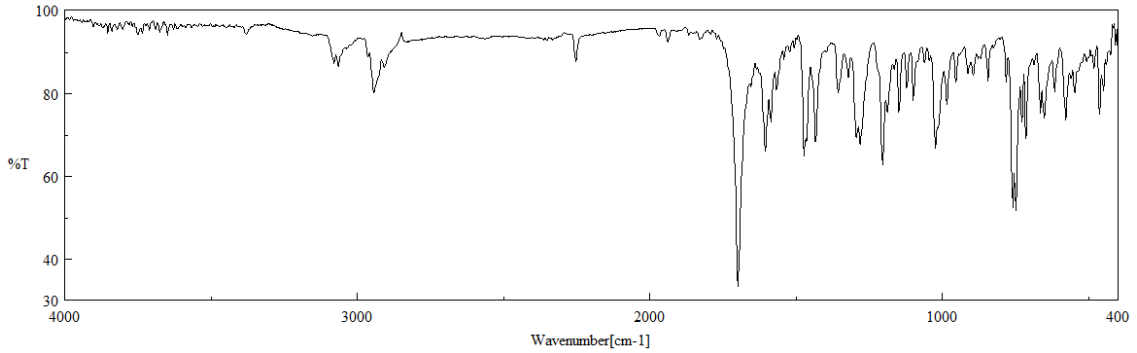
protonlardan Bromo göre 3 ve 4 nolu protonlar çakışık olarak 7.38 ppm de geniş triplet şeklinde ($J= 7.6$ Hz) rezonans olmaktadır. Diğer iki proton ise 7.26 ppm de dubletin dubleti ($J= 7.6, 1.6$ Hz) ve 7.14 ppm de dubletin tripletini ($J= 7.6, 2.0$ Hz) vermektedirler. Siyanür gruplarının bağlı olduğu CH protonu 5.55 ppmde dublet ($J = 11.2$ Hz) vermektedir. Bu protona komşu proton ise 4.6 ppmde dubletin dubleti şeklinde rezonans olmaktadır. Dubletin etkileşme sabiti 11.2 Hz, dubletin dubletinin etkileşme sabitleri ise 11.2 ve 4.8 Hz dir. Bu etkileşim sabitleri bu iki protonun birbirleriyle trans etkileştiğini göstermektedir. Karbonil grubuna komşu proton ise metilenik protonlardan birisi ile çakışarak 3.51-3.41 ppm arasında multipler olarak rezonans olmaktadır. Diğer metilenik proton ise 2.80 ppm de dubletin dubleti vermektedir. Aslında bu dubletin dubleti AB sisteminin B kısmına aittir. Etkileşme sabitleri ($J= 16.0$ ve 4.0 Hz) olarak görülmekte ve yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.5. 2-((S)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil) malononit-
ril (**6c**, **1. izomer**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)

2-((S)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6c**) ¹³C NMR spektrumu şekil 4.4’de görülmektedir. Spektrumda beklenildiği gibi 4’ü alifatik bölgede olmak üzere toplam 19 sinyalin gözlenmesi yapıyı doğrulamaktadır. Karbonil

karbonunu sinyali 206.6, brom atomunun bağlı olduğu karbon sinyali 153.1, CN gruplarının karbon sinyalleri ise beklenildiği gibi 112.5 ve 111.6 da görülmektedir. Diğer aromatik karbon atomlarının sinyalleri ise sırasıyla 136.4, 135.7, 133.9, 133.6, 130.5, 128.7, 128.1, 127.9, 126.6, 126.4, 124.0 ppm'de görülmektedir. Alifatik karbon sinyalleri ise sırayla 47.0, 45.5, 30.1, 26.0 dadır.



Şekil 4.6. 2-((S)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil) malononit- ril (**6c**, **1. izomer**) bileşiğine ait IR Spektrumu

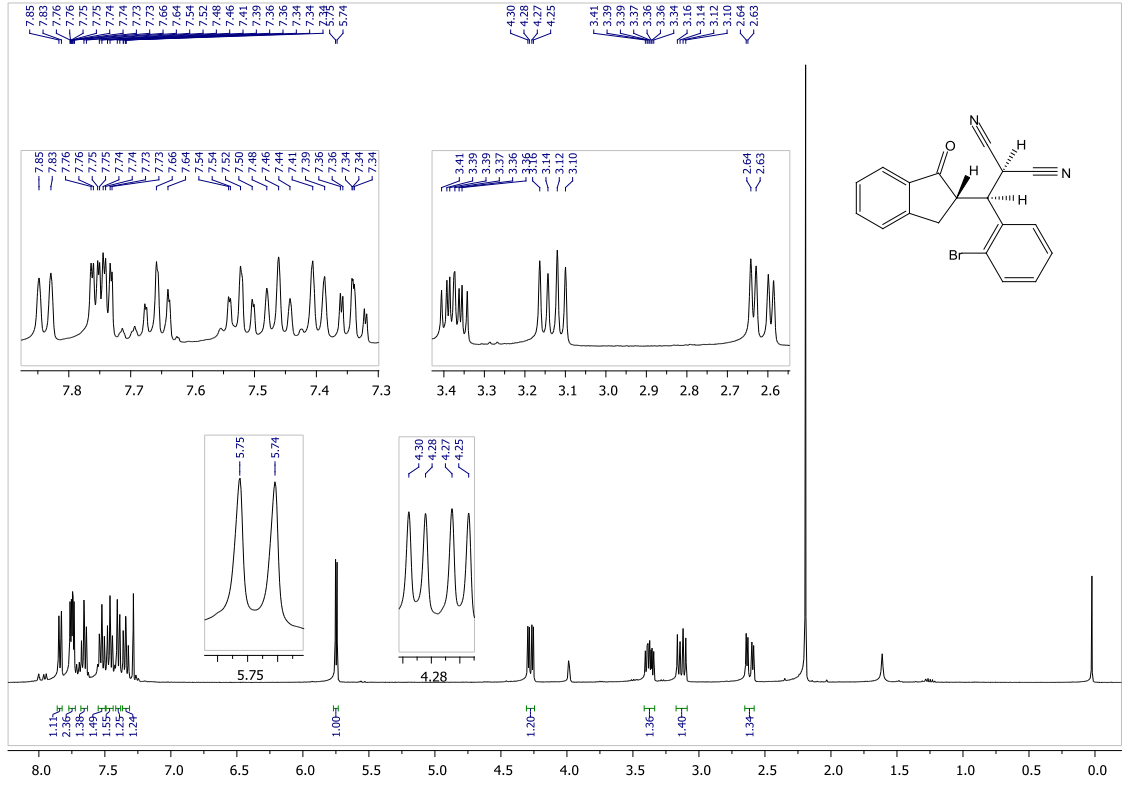
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 5,55 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 3,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 16,1, 3,8 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206,6; 153,0; 136,4; 135,7; 133,9; 133,6; 130,5; 128,7; 128,1; 127,9; 126,6; 126,4; 124,0; 112,5; 111,6; 47,0; 45,5; 30,1; 26,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 3079, 3064, 2942, 2252, 1698, 1604, 1473, 1434, 1294, 1280, 1205, 1024, 759, 750, 715, 651, 578.

4.2.2. 2-((R)-(2-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6c, 2. izomer) Sentezi

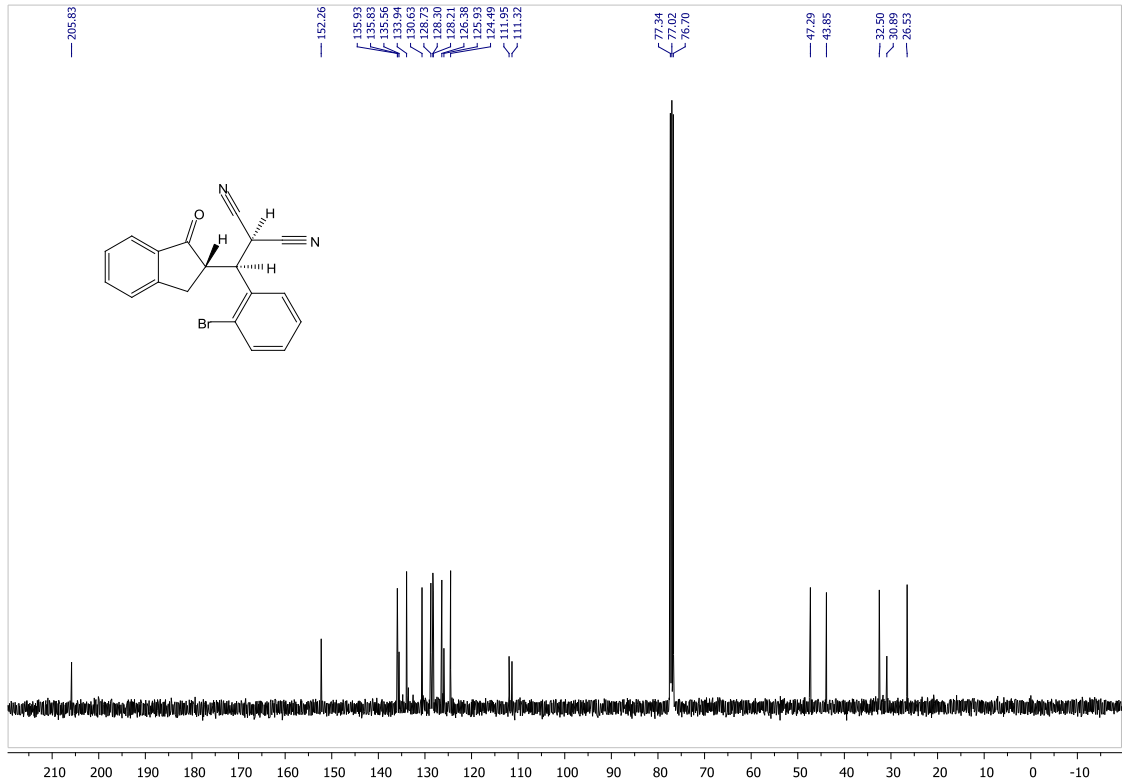
2. İzomer: Verim: % 40, Erime Noktası: 145-148 °C, Kristallendirme ile



Şekil 4.7. 2-((R)-(2-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil) malononitril (6c, 2. izomer) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

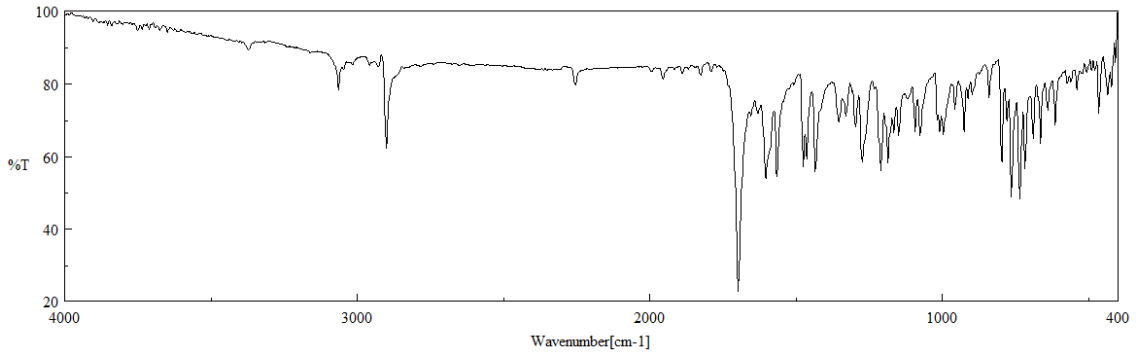
2-((R)-(2-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril'in ¹H NMR spektrumu görülmektedir. Spektrumda 7.83 ppm de görülen dublet ($J = 8.0$ Hz) indanonun benzen halkasındaki ketona komşu protonuna aittir. Benzen halkasının CH₂ 'ye komşu olan protonu 7.37 ppm de yine dublet ($J=8.0$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. Diğer iki proton ise sırasıyla 7.65 ve 7.46 ppm de triplet ($J=8.0$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. Bromun bağlı olduğu fenil halkasında ki protonlardan brom göre 3 ve 4 nolu protonlar çakışık olarak 7.75 ppm de dubletin dubletinin dubletini ($J=8.0, 4.0, 1.6$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. Diğer iki proton ise 7.52 ve 7.34

ppm de dubletin tripletini. ($J = 8.0, 1.6$ Hz) vermektedirler. Siyanür gruplarının bağlı olduğu CH protonu 5.75 ppmde dublet ($J = 4.8$ Hz) vermektedir. Bu protona komşu proton ise 4.27 ppmde dubletin dubleti şeklinde rezonans olmaktadır. Dubletin etkileşme sabiti 4.8 Hz, dubletin dubletinin etkileşme sabitleri ise 4.8 ve 12.4 Hz dir. Bu etkileşim sabitleri bu iki protonun birbirleriyle cis etkileştiğini göstermektedir. Karbonil grubuna komşu proton ise 3.37 ppm de dubletin dubletinin dubleti vermektedir. Etkileşme sabitleri sırası ile 12.4, 8.0 ve 6.0 Hz dir. Beşli halkada ki metilenik protonlar ise sırası ile 3.13 ve 2.61 ppm de AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. AB sisteminin A kısmı 3.13 ppmde dubletin dubleti ($J= 8.0, 6.0$ Hz) iken B kısmı 2.61 ppmde dubletin dubleti ($J= 8.0, 6.0$ Hz) vermektedir. AB sisteminde ki etkileşme sabitleri 3.27 ppmdeki dubletin dubleti etkileşme sabitleri incelendiğinde karbonil grubuna komşu protonun benzilik proton ile trans etkileştiği açıkça görülmektedir. Elde edilen sonuçlar ve etkileşme sabitleri ileri sürdüğümüz yapıyı net bir şekilde doğrulamaktadır.



Şekil 4.8. 2-((R)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril'in (**6c**, **2. izomer**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)

2-((R)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril'in ^{13}C (6c, 2. izomer) Şekil 4.6'deki ^{13}C NMR spektrumunda yapıdaki karakteristik olan karbonil ve siyanür gruplarına ait sinyaller beklenildiği gibi 205.8, 111.9 ve 111.3 ppmde görülmektedir. Yapıdaki alifatik karbonlar sırasıyla 47.3, 43.8, 30.9, 26.5 ppm de rezonans olmaktadır. Aromatik karbonlar sırasıyla 152.3, 135.9, 135.8, 135.5, 133.9, 133.5, 130.6, 128.7, 128.3, 128.21, 126.4, 125.9, 124.5. Spektrumda görülen 19 pik yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 4.9. 2-((R)-(2-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril'in (6c, 2. izomer) bileşiğine ait IR Spektrumu

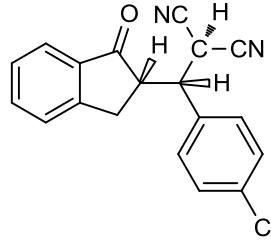
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,0, 4,2, 1,4 Hz, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 8,9, 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 12,1, 4,7 Hz, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 17,3, 8,1 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 205,8; 152,2; 135,9; 135,8; 135,5; 133,9; 130,6; 128,7; 128,3; 128,2; 126,3; 125,9; 124,4; 111,9; 111,3; 47,2; 43,8; 32,5; 30,8; 26,5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3064, 2900, 2254, 1697, 1602, 1565, 1475, 1463, 1434, 1274, 1211, 1186, 1076, 997, 925, 796, 763, 736, 665, 615.

4.2.3. 2-((S)-(4-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6a, 1. izomer) Sentezi

Verim: % 25, Erime Noktası: 129-132 °C, Kristallendirme ile



6a (1. izomer)

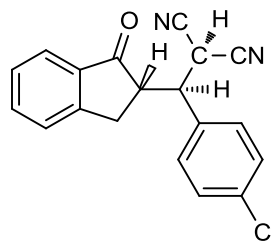
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,28 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 5,52 (dd, *J* = 11,4, 1,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,78 (dd, *J* = 16,2, 3,7 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,5; 152,7; 136,5; 135,8; 135,3; 132,2; 130,1; 129,9; 129,6; 128,0; 126,4; 124,1; 112,5; 112,0; 48,1; 46,8; 30,5; 26,5.

IR (KBr, cm⁻¹): 2938, 2258, 1697, 1606, 1496, 1430, 1278, 1095, 1014, 813, 752, 539

4.2.4. 2-((R)-(4-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6a, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 65 , Erime Noktası: 118-121 °C Kristallendirme ile



6a (2.izomer)

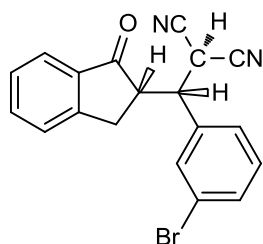
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 8,7 Hz, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 5,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,40 - 3,22 (m, 2H), 2,63 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,0; 152,3; 136,0; 135,7; 135,6; 134,7; 133,9; 132,4; 131,7; 129,9; 129,6; 129,2; 128,2; 127,8; 126,3; 126,1; 124,4; 111,9; 111,5; 46,8; 46,13; 32,6; 32,3; 27,3.

IR (KBr, cm^{-1}): 2896, 2252, 1697, 1604, 1490, 1274, 1093, 1014, 835, 773, 507.

4.2.5. 2-((S)-(3-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6b**, 1. izomer) Sentezi

Verim: % 17, Erime Noktası: 123-126 °C, Kristallendirme ile



6b (1. izomer)

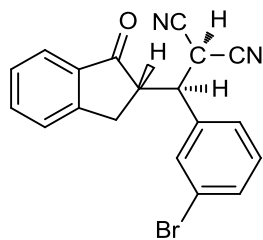
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 5,53 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 4,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 206,3; 152,7; 136,4; 135,9; 135,8; 132,5; 132,1; 130,9; 128,0; 127,0; 126,4; 124,1; 123,3; 112,4; 111,9; 53,4; 48,1; 46,8; 30,5; 26,4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 3052, 2960, 2931, 2252, 1951, 1702, 1606, 1567, 1475, 1430, 1553, 1297, 1270, 1201, 1151, 1097, 1074, 997, 792, 750, 586, 464.

4.2.6. 2-((R)-(3-bromofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6b**, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 43, Erime Noktası: 146-149 °C, Kristallendirme ile



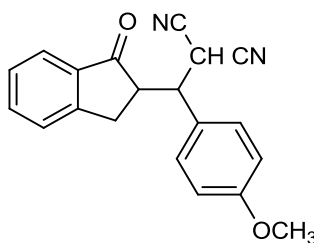
6b (2.izomer)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 5,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 3H), 3,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 16,9, 3,1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 206,0; 152,3; 137,6; 136,0; 135,6; 132,6; 131,6; 130,9; 128,2; 127,1; 126,3; 124,4; 123,4; 111,8; 111,5; 46,8; 46,1; 32,6; 27,2,
IR (KBr, cm^{-1}): 3064, 2900, 2254, 1697, 1602, 1565, 1475, 1463, 1434, 1274, 1211, 1186, 1093, 1076, 997, 925, 796, 763, 736, 615.

4.2.7. 2-((4-metoksifenil)(1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6d, karışım) Sentezi

Verim: % 76, Erime Noktası: Yağımsı



6d

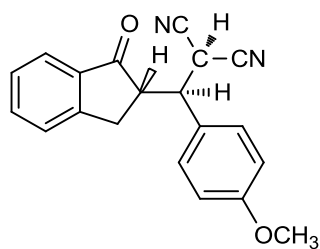
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,83 - 6,75 (m, 16H), 5,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 5H), 3,73 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,43 - 3,20 (m, 5H), 2,86 - 2,60 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 207,0; 206,5; 160,9; 160,2; 153,2; 152,5; 138,2; 135,8; 135,6; 129,9; 129,7; 128,1; 127,6; 127,4; 126,31; 125,9; 124,4; 123,9; 114,7; 114,6; 112,5; 112,2; 112,1; 111,9; 55,3; 55,1; 46,6; 46,5; 32,7; 32,4; 27,7; 26,9.

IR (KBr, cm^{-1}): 2931, 2906, 2838, 1697, 1600, 1513, 1465, 1255, 1178, 1099, 1029, 956, 833, 757, 738, 532.

4.2.8. 2-((R)-(4-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6d, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 55, Erime Noktası: 196-199 °C, Kristallendirme ile



6d (2.izomer)

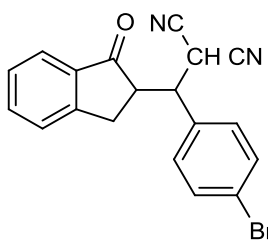
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 7,00 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 5,75 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 3,27 (dd, *J* = 17,0, 7,3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,5; 160,2; 152,5; 135,8; 129,7; 128,1; 127,4; 126,3; 124,4; 114,7; 112,2; 111,9; 55,3; 46,7; 32,7; 27,7.

IR (KBr, cm⁻¹): 3378, 2908, 2252, 1697, 1608, 1513, 1465, 1253, 1025, 838, 755, 653.

4.2.9. 2-((4-bromofenil)(1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6e, karışım) Sentezi

Verim: % 64, Erime Noktası: 121-124 °C



6e

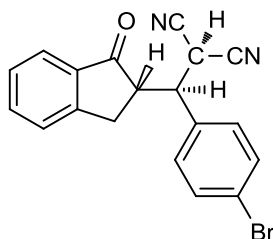
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,97 - 7,06 (m, 16H), 5,80 (dd, *J* = 6,3, 4,3 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,68 (dd, *J* = 11,4, 4,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,22 (m, 5H), 2,81 - 2,59 (m, 1H),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,5; 206,1; 152,8; 152,3; 136,4; 136,0; 135,9; 135,7; 134,8; 134,4; 132,7; 132,6; 130,4; 130,1; 129,1; 128,2; 126,4; 126,3; 126,2; 124,5; 124,1; 123,7; 123,6; 112,2; 112,0; 111,9; 111,5; 47,0; 46,8; 46,7; 46,0; 32,6; 32,3; 27,2; 26,5.

IR (KBr, cm⁻¹): 3070, 2892, 2254, 1697, 1606, 1488, 1434, 1276, 1184, 1074, 1010, 831, 771, 617, 503.

4.2.10. 2-((R)-(4-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6e, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 45, Erime Noktası: 138-140 °C, Kristallendirme ile



6e (2.izomer)

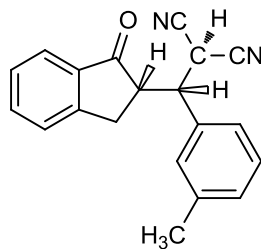
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 5,80 (dd, *J* = 2,2, 1,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ=206,1; 152,3; 136,0; 135,7; 134,4; 132,6; 130,1; 128,2; 126,3; 124,5; 123,7; 111,9; 111,5; 46,8; 46,0; 32,6; 27,2.

IR (KBr, cm⁻¹): 3070, 2884, 2252, 1700, 1604, 1488, 1276, 1074, 1010, 835, 769, 617, 503.

4.2.11. 2-((S)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(m-tolyl)metil)malononitril (**6f**, 1. izomer)

Verim: % 23, Erime Noktası: 138-140 °C, PHPLC ile



6f (1. izomer)

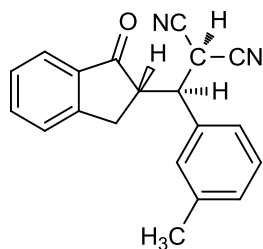
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,53 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 11,5, 4,7 Hz, 1H), 3,49 - 3,33 (m, 2H), 2,83 (dd, *J* = 16,6, 4,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,8; 153,0; 139,1; 136,6; 135,5; 133,6; 130,0; 129,5; 129,2; 127,8; 126,3; 125,5; 123,9; 112,9; 112,3; 48,6; 46,9; 30,5; 26,6; 21,4.

IR (KBr, cm⁻¹): 2944, 2254, 1698, 1608, 1465, 1430, 1276, 1207, 1151, 1099, 782, 765, 705, 464.

4.2.12. 2-((R)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(m-tolyl)metil)malononitril (6f, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 64 , Erime Noktası: 137-139 °C, Kristallendirme ile



6f (2.izomer)

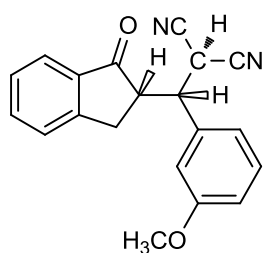
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 5,78 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,44 - 3,23 (m, 1H), 2,66 (dd, *J* = 17,4, 4,5 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,6; 152,6; 139,1; 135,8; 135,4; 130,1; 129,2; 128,1; 126,3; 125,5; 124,4; 112,1; 111,8; 47,2; 46,3; 32,7; 27,4; 21,5.

IR (KBr, cm⁻¹): 2919, 2254, 1702, 1604, 1461, 1274, 1203, 1093, 1029, 761, 709, 464.

4.2.13. 2-((S)-(3-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6g, 1. izomer) Sentezi

Verim: % 21, Erime Noktası: 150-153 °C, kolon kromatografisi ile



6g (1. izomer)

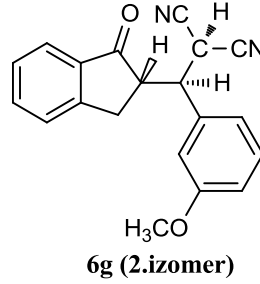
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 16,0, 7,6 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 2H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,70 (m, 3H), 3,67 (dd, *J* = 11,5, 4,7 Hz, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 2,84 (dd, *J* = 16,6, 4,3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 160,0; 153,0; 136,6; 135,6; 135,1; 130,5; 127,8; 126,4; 124,0; 120,9; 114,5; 55,1; 48,6; 46,8; 30,6; 26,6.

IR (KBr, cm⁻¹): 2933, 2252, 1698, 1583, 1490, 1297, 1153, 1049, 769, 703, 566.

4.2.14. 2-((R)-(3-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6g, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 56, Erime Noktası: 122-124 °C, kolon kromatografisi ile



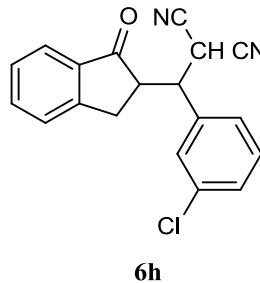
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 7,06 - 6,98 (m, 3H), 5,76 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,33 (ddt, *J* = 19,5, 16,8, 6,0 Hz, 3H), 2,72 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,4; 160,1; 152,6; 136,9; 135,8; 135,8; 130,4; 128,1; 126,3; 124,4; 120,7; 114,7; 114,3; 112,1; 111,8; 55,3; 47,3; 46,4; 32,6; 27,3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3056, 2915, 2886, 2252, 1700, 1606, 1438, 1290, 1149, 1047, 877, 755, 711, 455.

4.2.15. 2-((3-klorofenil)(1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6h, karışım) Sentezi

Verim: % 83, Erime Noktası: Yağimsı



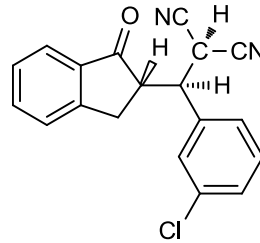
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,99 - 6,96 (m, 16H), 5,81 (dd, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J* = 20,4, 11,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,84 (ddd, *J* = 20,0, 15,2, 7,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,14 (m, 4H), 2,79 - 2,60 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206.8; 205,9; 152.3; 152,0; 138,6; 137,4; 136,1; 136,0; 135,8; 135,6; 135,3; 135,0; 130,7; 130,2; 129,7; 129,5; 128,7; 128,5; 128,2; 127,9; 126,9; 126,7; 126,3; 126,2; 124,6; 124,5; 111,9; 111,8; 111,7; 111,5; 47,2; 46,9; 46,2; 46,0; 32,6; 32,3; 27,3; 27,1.

IR (KBr, cm⁻¹): 3070, 2929, 2352, 1700, 1606, 1465, 1432, 1276, 1211, 1093, 1014, 755, 696.

4.2.16. 2-((R)-(3-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6h, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 60, Erime Noktası: 172-175 °C, Kristallendirme ile



6h (2.izomer)

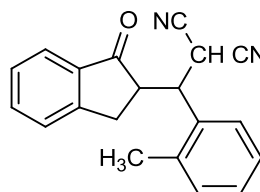
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 5,81 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,39 - 3,24 (m, 4H), 2,65 (dd, *J* = 17,0, 3,2 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,0, 152,3, 137,4, 136,0, 135,6, 135,3, 130,7, 129,7, 128,7, 128,2, 126,7, 126,3, 124,5, 111,8, 111,5, 46,9, 46,0, 32,6, 27,1.

IR (KBr, cm⁻¹): 3070, 2900, 2252, 1953, 1700, 1604, 1434, 1274, 1211, 1095, 1008, 929, 765, 738, 615.

4.2.17. 2-((1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(o-tolyl)metil)malononitril (6i, karışım) Sentezi

Verim: % 66, Erime Noktası: Yağimsı



6i

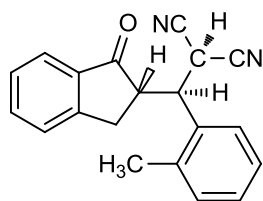
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,04 - 7,22 (m, 16H), 5,78 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 18,1 Hz, 2H), 3,67 - 3,34 (m, 4H), 2,62 - 2,39 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,7; 204,4; 152,4; 150,0; 136,9; 136,8; 135,8; 135,5; 134,6; 134,3; 131,6; 131,4; 129,1; 128,8; 128,3; 128,1; 127,6; 127,2; 126,7; 126,5; 126,3; 126,1; 124,4; 124,3; 112,1; 112,0; 47,5; 47,3; 40,9; 39,1; 32,8; 32,1; 26,9; 26,3; 20,2; 20,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 3019, 2350, 2319, 2219, 1698, 1625, 1606, 1465, 1294, 1268, 1222, 1089, 954, 752, 738, 669, 584.

4.2.18. 2-((R)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(o-tolyl)metil)malononitril (6i, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 40, Erime Noktası: 171-174 °C, Kristallendirme ile



6i (2.izomer)

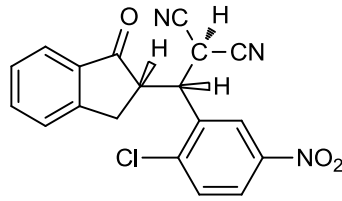
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 7,32 (dd, *J* = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,18 (dd, *J* = 17,5, 8,1 Hz, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,7; 152,4; 136,8; 135,8; 134,3; 131,4; 128,8; 128,1; 127,2; 126,7; 126,3; 124,4; 112,0; 47,3; 40,9; 32,8; 26,9; 20,0.

IR (KBr, cm⁻¹): 3617, 2908, 2252, 1697, 1606, 1463, 1295, 1216, 1022, 765, 742, 649.

4.2.19. 2-((S)-(2-kloro-5-nitrofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6j, 1. izomer) Sentezi

Verim: % 16, Erime Noktası: 145-147 °C, Kolon kromatografisi ile



6j (1. izomer)

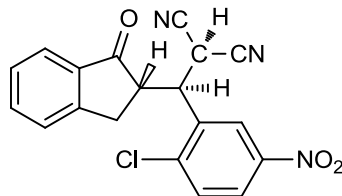
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,63 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 8,35 - 8,18 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 12,8, 4,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 1H), 7,73 - 7,59 (m, 2H), 7,53 - 7,38 (m, 1H), 5,89 (dd, *J* = 4,5, 2,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,50 - 3,18 (m, 1H), 2,55 (dd, *J* = 17,1, 5,1 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 205,3; 151,5, 147,4, 141,5, 136,4, 135,5, 135,3, 134,1, 131,6, 128,6, 126,3, 125,0, 124,8, 123,8, 111,3; 110,9, 46,6, 41,7, 32,6, 26,4.

IR (KBr, cm⁻¹): 2942, 2869, 2350, 2312, 1700, 1606, 1525, 1346, 1270, 1207, 1153, 1093, 1045, 914, 835, 759, 740, 640, 613.

4.2.20. 2-((R)-(2-kloro-5-nitrofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (6j, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 45, Erime Noktası: 196-199 °C, Kolon kromatografisi ile



6j (2.izomer)

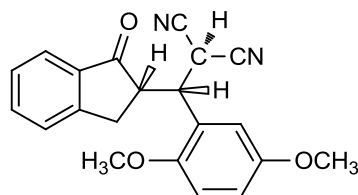
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 12,1, 4,5 Hz, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 1H), 3,24 (dd, *J* = 17,0, 8,1 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 17,1, 5,2 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 205,1; 151,7; 147,2; 141,7; 136,2; 135,6; 135,5; 131,7; 128,5; 126,4; 125,1; 124,6; 123,6; 111,2; 111,0; 46,4; 41,5; 32,5; 26,2.

IR (KBr, cm^{-1}): 2915, 2254, 1700, 1608, 1523, 1465, 1344, 1276, 1267, 1186, 1045, 902, 860, 831, 761, 738, 651, 613.

4.2.21. 2-((S)-(2,5-dimetoksifenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilmalononitril (**6k**, 1. izomer) Sentezi

Verim: % 22, Erime Noktası: 188-190 °C, Kristallendirme ile



6k (1. izomer)

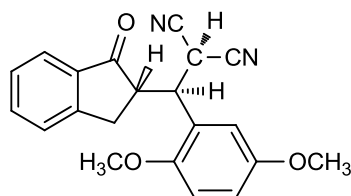
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 16,3, 7,6 Hz, 2H), 6,82 – 6,73 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,5, 5,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,45 – 3,31 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 16,7, 3,9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 206,7; 153,7; 153,1; 151,6; 136,7; 135,3; 127,6; 126,3; 123,8; 123,0; 115,0; 114,5; 113,1; 112,4; 55,9; 55,5; 46,5; 41,0; 30,5; 25,5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 3012, 2929, 2834, 2252, 1700, 1608, 1587, 1502, 1463, 1361, 1292, 1232, 1160, 1047, 1027, 921, 879, 806, 782, 754, 715, 655, 566.

4.2.22. 2-((R)-(2,5-dimetoksifenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilmalononitril (**6k**, 2. izomer) Sentezi

Verim: % 63, Erime Noktası: 154-157 °C kristallendirme ile



6k (2.izomer)

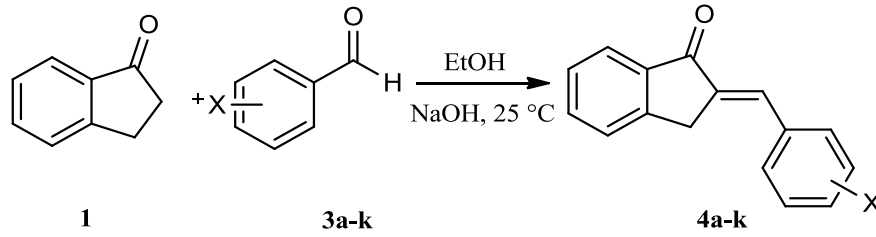
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,09 - 7,07 (m, 1H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,10 (dd, J = 11,9, 4,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 5,5 Hz, 8H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 17,4, 8,1 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 17,3, 4,8 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 206,7; 153,9; 152,6; 151,5; 136,0; 135,6; 127,9; 126,3; 125,0; 124,3; 114,8; 114,4; 112,5; 112,3; 112,2; 56,0; 55,8; 46,6; 38,8; 32,5; 26,8.

IR (KBr, cm⁻¹): 3388, 3079, 2927, 2832, 2254, 1702, 1604, 1589, 1500, 1465, 1432, 1284, 1230, 1182, 1049, 1018, 943, 871, 806, 769, 746, 723, 707, 653, 578.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

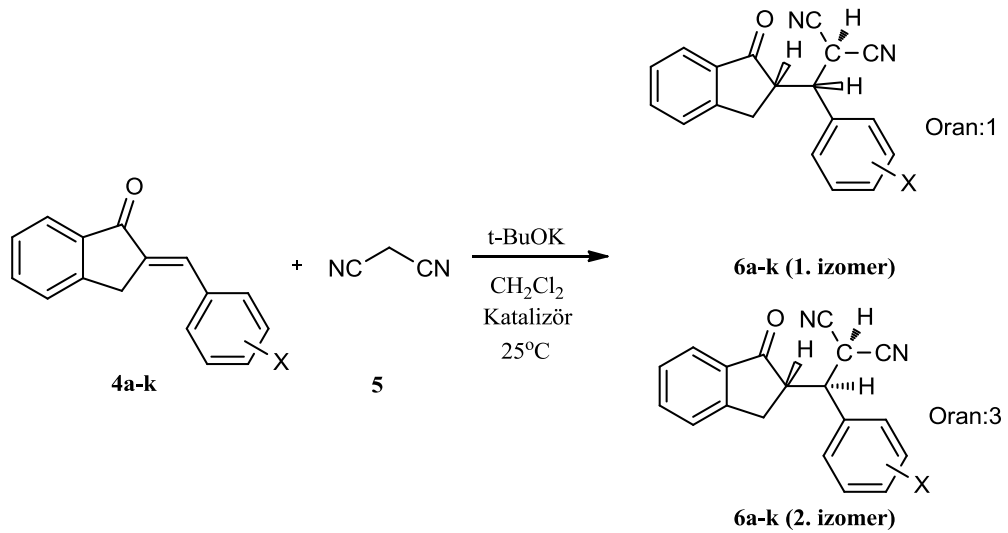
Bu çalışmanın ilk bölümünde 1-indanon (1) ile aromatik aldehitler (3a-k) bazık ortamda aldol kondenzasyonu (Claisen-Schmidt) yöntemiyle etkileştirilerek 11 adet 2-benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (4a-k) türevi % 63-84 arasında değişen verimlerle elde edildi. Elde edilen kalkan türevlerinin karakterizasyonu 1H ve 13C-NMR spektroskopisi ve FT-IR spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi.



X= (a) 4-OMe, (b) 4-Cl, (c) 4-Br, (d) 3-Me, (e) 3-OMe, (f) 3-Br, (g) 3-Cl, (h) 2-Me, (i) 2-Br, (j) 2,5-OMe, (k) 2-Cl-5NO₂

Şema 5.1. α,β doymamış karbonil türevlerinin (4a-k) sentezi

Çalışmanın ikinci aşamasında ise elde edilen kalkan türevlerine malononitril katılma reaksiyonları gerçekleştirildi.



X= (a)4-OMe, (b) 4-Cl, (c) 4-Br, (d) 3-Me, (e) 3-OMe, (f) 3-Br, (g) 3-Cl, (h) 2-Me, (i) 2-Br, (j) 2,5-OMe, (k) 2-Cl-5NO₂

Şema 5.2. Malononitril türevlerinin(6a-k) sentezi

Yapılan denemelerde yalnızca baz (Kot-Bu) kullanıldığında reaksiyon 24 saat devam ettirildi ve katılmanın % 20 oranında gerçekleştiği ve 2 izomerin oluştuğu ayrıca

izomer oranlarının 1:1 olduğu belirlendi. Yine baz eşliğinde ve faz transfer katalizörü olarak benziltriethylamonyum klorür varlığında yapılan denemede 6 saat içerisinde dönüşümün % 100'e yakın ve izomer oranlarının yaklaşık 3:1 olduğu tespit edildi. Tek bir izomer elde etmek amacıyla katalizör olarak daha hacimli olan N-Benzil sinkonidinyum klorür kullanıldı ancak izomer dağılımında herhangi bir değişme olmadığı gözlemlendi. Bunun üzerine malononitril katılma reaksiyonları benziltriethylamonyum klorür varlığında gerçekleştirildi. Elde edilen ham ürünler değişik çözücüler (2:1 Eter:Etanol; CH₂Cl₂/Hekzan) ile kristallendirilerek, kolon kromatografisi, İTK ve HPLC ile saflaştırılarak izomerler birbirlerinden ayrıldı. Saflaştırma işlemlerinden sonra 7 tane 1. İzomer. 11 tane 2. izomer saf izole edilirken, 1. İzomerlerden 4 tanesi saf olarak izole edilemedi.

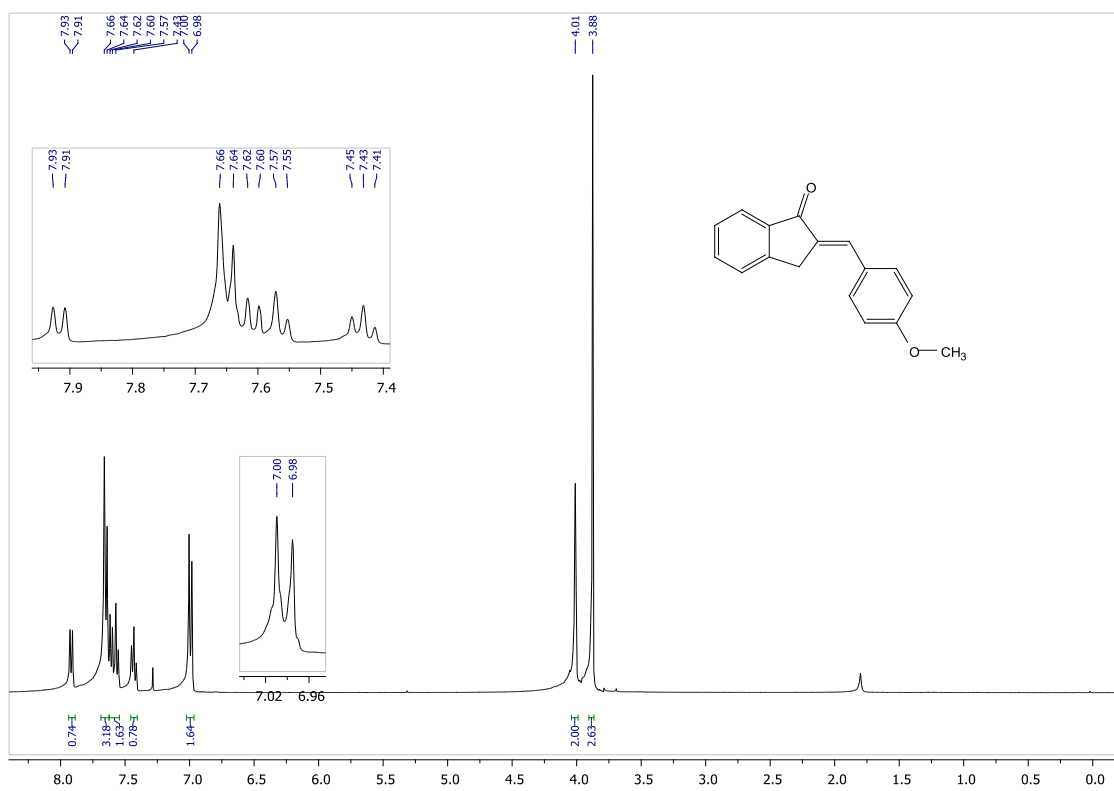
KAYNAKLAR

- Adib, M., Tahermansouri, H., Koloogani, S. A., Mohammadia, B., Bijanzadehb, H. R., 2006, Kröhnke pyridines: an efficient solvent-free synthesis of 2,4,6-triarylpyridines, *Tetrahedron Letters*, (47), 5957–5960.
- Ali, M. A., Samy J. G., Manogaran, E., Sellappan, V., Hasan, M. Z., Ahsan, M. J., Pandian, S., ShaharYar, M., 2009, Synthesis and antimycobacterial evaluation of novel 5,6-dimethoxy-1-oxo-2,5-dihydro-1H-2-indenyl-5,4-substituted phenyl methanone analogues, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (19), 7000–7002.
- Ambekar, S., Vernekar, S. S., Rajgopal, S., 1961, A note on the antibacterial action of some halogen substituted chalkones, *J. Pharm Pharmacol*, (13), 698.
- Anderson, D.R., Hegde, S., Reinhard, E., Gomez, L., Vernier, W. F., Lee, L., Liu, S., Sambandam, A., Snider, P.A., Masih, L., 2005, Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase activated protein kinase 2 (MK-2), *Bioog. and Med. Chem.*, (15), 1587-1590.
- Ando, R., Ikegami, H., Sakiyama, M., Ooike, S., Hayashi, M., Fujino, Y., Abe, D., Nakamura, H., Mishina, T., Kato, H., Iwase, Y., Tomozane, H., Morioka, M., 2010, 3-Cyano-6-(5-methyl-3-pyrazoloamino)pyridines: Selective Aurora A, kinase inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (20), 4709–4711.
- Balasubramanian, M., Keay, J. G., Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. V. F., 1996, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (5), 245–300, London.
- Beukes, D. R., Davies-Coleman, M. T., Kelly-Borges, M., Harper, M. K., Faulkner, D. J., 1998, Dilemmaones A-C, unusual indole alkaloids from a mixed collection of south african sponges, *J. Nat. Prod.*, (61), 699-701.
- Braun, J., Sieper, J., 2003, Role of novel biological therapies in psoriatic arthritis: effects on joints and skin? *Biodrugs*, (17), 187.
- Bekhit, A. A., Baraka, A .M., 2005, Novel milrinone analogs of pyridine-3-carbonitrile derivatives as promising cardiotoxic agents, *Eur. J. Med. Chem.*, (40), 1405-1413.
- Camussi, G., Lupia, E., 1998, The future of anti-TNF products in the treatment of rheumatoid arthritis, *Drugs*, (55), 613.
- Chen, Z., Gibson, T. B., Robinson, F., Silvestro, L., Pearson, G., Xu, B., Wright, A., Vanderbilt, C., Cobb, M., 2001, MAP kinases, *Chem. Rev.*, (101), 2449.
- Constable, E. C., Housecroft, C. E., Neuburger, M., Phillips, D., Raithby, P. R., Schofield, E., Sparr, E., Tocher, D. A., Zehnder, M., Zimmermann, Y., 2000, Development of supramolecular structure through alkylation of pendant pyridyl functionality, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2219.
- Duan, H., Liang, D., Xin, X., Gao, H., Lin, Y., 2009, Guanidinium Lactate Ionic Liquid: An Efficient and Recycling Catalyst for Michael Addition Reaction, *Chem. Res. Chinese Universities*, 25(2), 169–173.
- Findik, E., Arık, M., Ceylan, M., 2009, A systematic study on the absorption and fluorescence properties of 2,4,6-triaryl and tripyridylpyridines, *Turk J. Chem.*, (33), 677–684.
- Finkielstein, L. M., Castro, E. F., Fabia, L. E., Moltrasio, G. Y., Campos, R.H., Cavallaro, L. V., Moglioni, A. G., 2008, New 1-indanone thiosemicarbazone derivatives active against BVDV, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (43), 1767-1773.

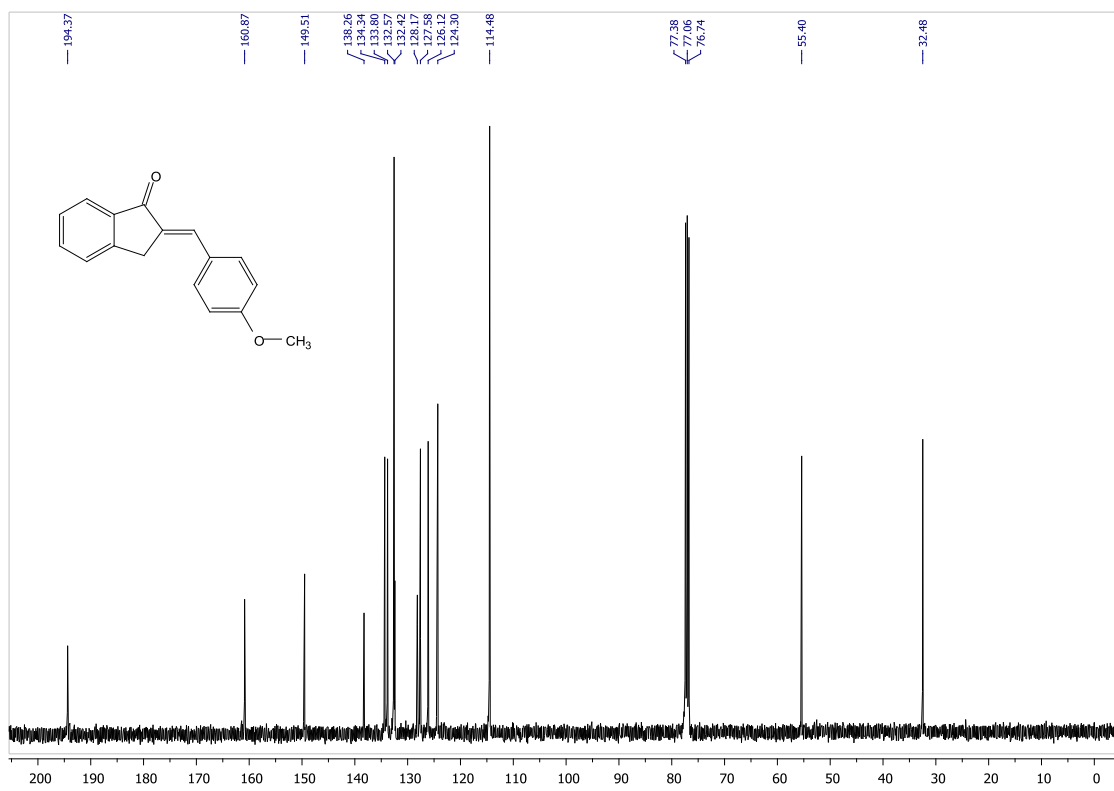
- Fu, J., Bian, M., Jiang, Q., Zhang, C., 2007, Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis, *Mol. Cancer Res.*, (5), 1.
- Girgis, A. S., Kalmouch, A., Hosni, H. M., 2004, Synthesis of novel 3-pyridinecarbonitriles with amino acid function and their fluorescence properties, *Amino Acids*, (26), 139-46.
- Girgis, A. S., Mishriky, N., Ellithey, M., Hosnia, H.M., F, H., 2007, Novel synthesis of [1]-benzothiepine[5,4-b]pyridine-3-carbonitriles and their anti-inflammatory properties, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (15), 2403–2413.
- Glover, D. M., Leibowitz, M. H., McLean, D. A., Parry, H., 1995, Mutations in aurora prevent centrosome separation leading to the formation of monopolar spindles, *Cell*, (81), 95.
- Haddad, J., 2001, VX-745 (Vertex Pharmaceuticals), *Curr. Opin. Invest. Drugs*, (1), 1070.
- Heron, M., 2007, National Vital Statistics Reports, (56), 1-96.
- Heron, M., 2010, National Vital Statistics Reports, (58), 1-100.
- Kim, B. Y., Ahn, J. B., Lee, H. W., Kang, S. K., Lee, J. H., Shin, J. S., Ahn, S. K., Hong, C. I., Yoon, S. S., 2004, Synthesis and biological activity of novel substituted pyridines and purines containing 2,4-thiazolidinedione, *Eur. J. Med. Chem.*, (39), 433.
- Kotlyarov, A., Neininge, A., Schubert, C, Eckert, R, Birchmeier, C., Volk, H., 1999, MAPKAP kinase 2 is essential for LPS-induced TNF – biosynthesis, *Nat. Cell Biol.*, (1), 94.
- Kumar, A., Koul, S., Razdan, T. K., Kapoor, K. K., 2006, A new and convenient one-pot solid supported synthesis of 2,4,6-triarylpyridines, *Tetrahedron Lett.*, (47), 837-842.
- Kumar, N., Chauhan, A., Drabu, S., 2011, Synthesis of cyanopyridine and pyrimidine analogues as new anti-inflammatory and antimicrobial agents, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, (65), 375–380.
- Lattanzi, A., Russo A., Capobianco A., Perfetto, A., Peluso, A., 2011, Enantioselective Conjugate Addition of Malononitrile to Chalcones Promoted by α,α -L-Diaryl Prolinols: Noncovalent versus Covalent Catalysis, *Eur. J. Org. Chem.*, 1922–1931.
- Leoni, L. M., Hamel, E., Genini, D., Shih, H., Carrera, C. J., Cottam, H. B., Carson, D. A., 2000, Indonocine, a microtubule-binding indanone and a selective inducer of apoptosis in multidrug-resistant cancer cells., *J. Natl. Cancer Inst.*, (92), 217-24.
- Li X., Wang, B., Zhang J., Ming Yan 2011, Asymmetric Organocatalytic Double-Conjugate Addition of Malononitrile to Dienones: Efficient Synthesis of Optically Active Cyclohexanones, *Organic Letters*, Vol.13, No.3 374-377.
- Lin, Y., Su, L., Yu, C. R., Wong, F., Yeh, H., Chen, S., Wu, J., Lin, W., Shiue, Y., Liu, H., Hsu, S., Lai, J., Huang, C. F., 2006, Gene expression profiles of the aurora family kinases, *Gene Expr.*, (13), 15-26.
- Mantri, M., De Graaf, O., Van Veldhoven, J., Göblyös, A., Von Frijtag Drabbe Künzel, J. K., Mulder-Krieger, T., Link, R., De Vries, H., Beukers, M. W., Brussee, J., Ijzerman, A. 2008, 2-Amino-6-furan-2-yl-4-substituted nicotinonitriles as A2A adenosine receptor antagonists. *J Med Chem.*, (51), 4449-55.
- Murata, T., Shimada, M., Sakakibara, S., Yoshino, T., Kadono, H., Masuda, T., Shimazaki, M., Shintani, T., Fuchikami, K., Sakai, K., Inbe, H., Takeshita, K., Niki, T., Umeda, M., Bacon, K. B., Ziegelbauer, K. B., Lowinger, T., 2003, Discovery of

- novel and selective IKK- β serine-threonine protein kinase inhibitors., *B. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (13), 913-8.
- Murata, T., Shimada, M., Kadono, H., Sakakibara, S., Yoshino, T., Masuda, T., Shimazaki, M., Shintani, T., Fuchikami, K., Bacon, K. B., Ziegelbauer, K. B., Lowinger, T. B., Synthesis and structure-activity relationships of novel IKK-beta inhibitors.Improvement of in vitro activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (14), 4013-7.
- Nagle, D. G., Zhou, Y., Park, P. U., Paul, V. J., Rajbhandari, I., Duncan, C. J. G., Pasco, D. S., 2000, A New Indanone from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya majuscula* That Inhibits Hypoxia-Induced Activation of the VEGF Promoter in Hep3B Cells, *J. Nat. Prod.*, (63), 1431-1433.
- Neininger, A., Kontoyiannis, D., Kotlyarov, A., Winzen, R., Eckert, R., Volk, H., 2002, MK2 targets AU-rich elements and regulates biosynthesis of tumor necrosis factor and interleukin-6 independently at different post-transcriptional levels, *J. Biol. Chem.*, (277), 3065.
- Pinkerton, A. B., Cube, R. V., Hutchinson, J. H., James, J. K., Gardner, M. F., Rowe, B. A., Schaffhauser, H., Rodriguez, D. E., Campbell, U. C., Daggett, L. P., Vernier, J. M., 2005, Allosteric Potentiators of the Metabotropic Glutamate Receptor 2 (mGlu2). Part 3: Identification and Biological Activity of Indanone Containing mGlu2 Receptor Potentiators., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* , (15), 1565–1571.
- Saxena, A., Faridi, U., Srivastava, S., Kumar, j., Darokar, M., Luqman, S., Chanotiya, S., Krishna, V., Negi, S., Khanuja, S., 2008, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (18), 3914–3918.
- Sheng, R., Xu, Y., Hu, C., Zhang, J., Lin, X., Li, J., Yang, B., He, Q., Hu, Y., 2009, Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, (44), 7-17.
- Sheridan, Helen., Walsh, J. J., Cogan, C., Jordan, M., McCabe, T., Passante, E., Frankish, N. H., 2009, Diastereoisomers of 2-benzyl-2, 3-dihydro-2-(1H-inden-2-yl)-1H-inden-1-ol: Potential anti-inflammatory agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (19), 5927–5930.
- Vyas, D. H., Tala, S. D., Akbari, J.D., 2009, Synthesis and antimicrobial activity of some new cyanopyridine and cyanopyrans towards mycobacterium tuberculosis and other microorganism *Indian J. Chem. Sect.*, (48B), 833-839.
- Zhang, F., Zhao, Y., Sun, L., Ding, L., Gu, Y., Gong, P., 2011, Synthesis and anti-tumor activity of 2-amino-3-cyano-6-(1H-indol-3-yl)-4-phenylpyridine derivatives in vitro., *European Journal of Medicinal Chemistry*, (46), 3149-3157.
- Zhanga Y., Ma, Y., 2002 A novel tandem reaction of chalcone with malononitrile or ethylcyanoacetate promoted by samarium (III) iodide and followed by samarium (II) iodide, *J. Chem. Research (S)*, 288–290.
- Zhou, W. J., Ji, S. J., Shen, Z. L., 2006, An efficient synthesis of ferrocenyl substituted 3-cyanopyridine derivatives under ultrasound irradiation, *Journal of Organometallic Chemistry*, (691), 1356–1360.
- Wang, H., Helgeson, R., Ma, B., Wudl, F., 2000, Synthesis and optical properties of cross-conjugated bis(dimethylaminophenyl)pyridylvinylene derivatives, *J. Org. Chem.*, (65), 5862-7.

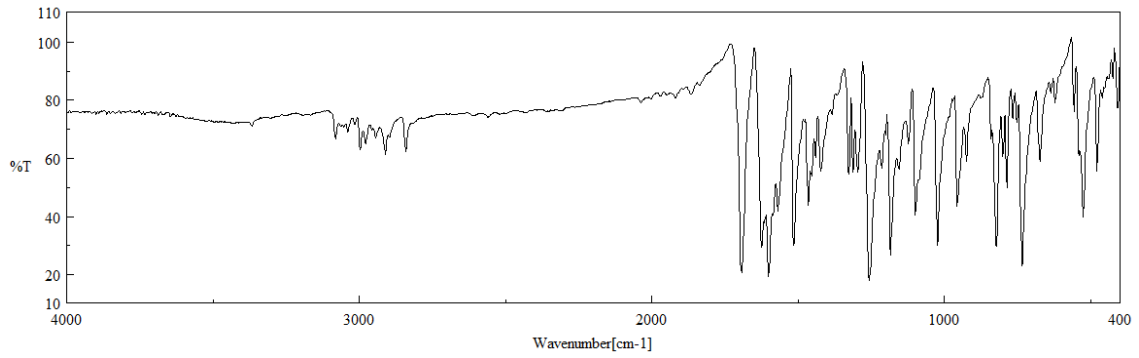
EK 1
SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN NMR ve IR SPEKTRUMLARI



(a)



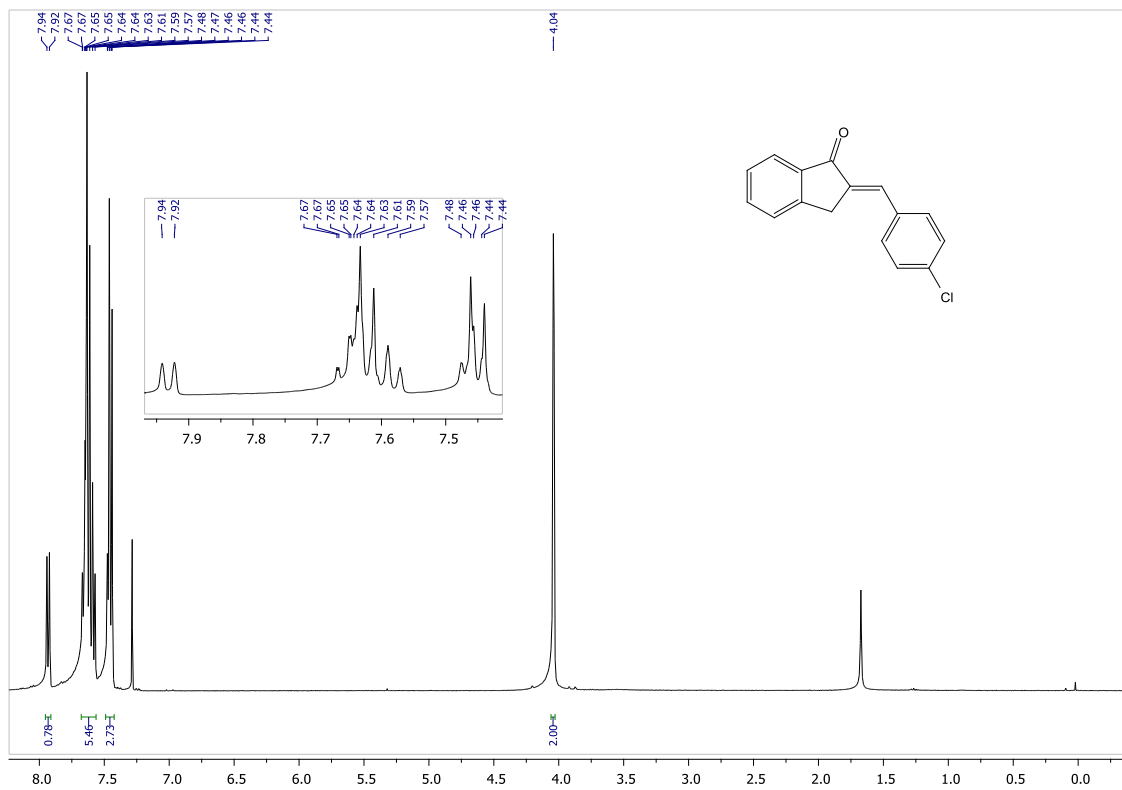
(b)



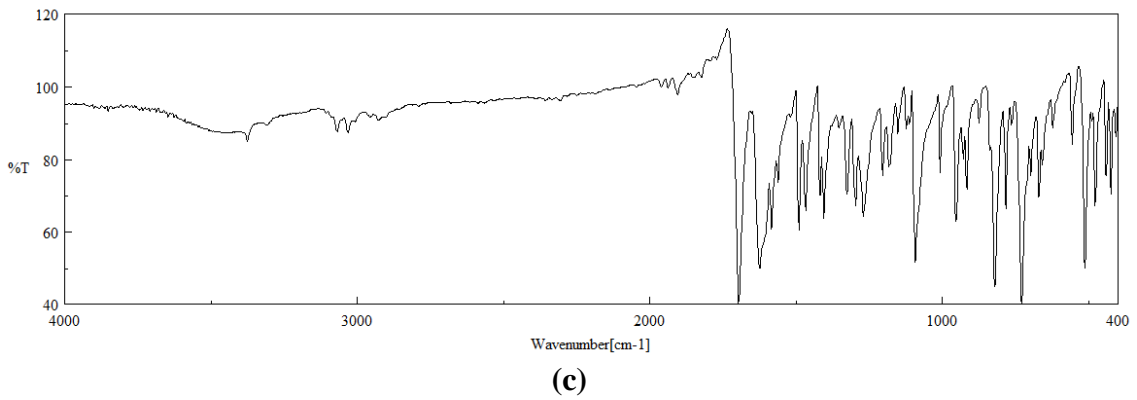
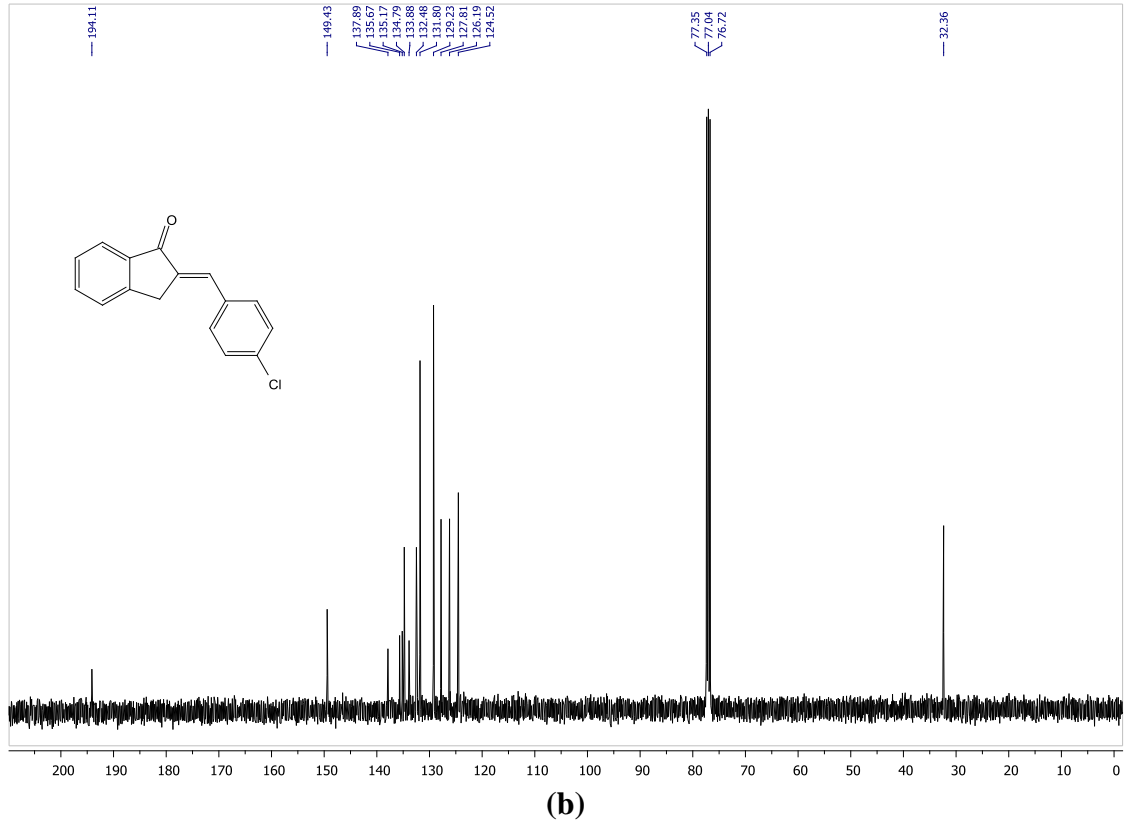
(c)

Şekil E.1. 2-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**4a**)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

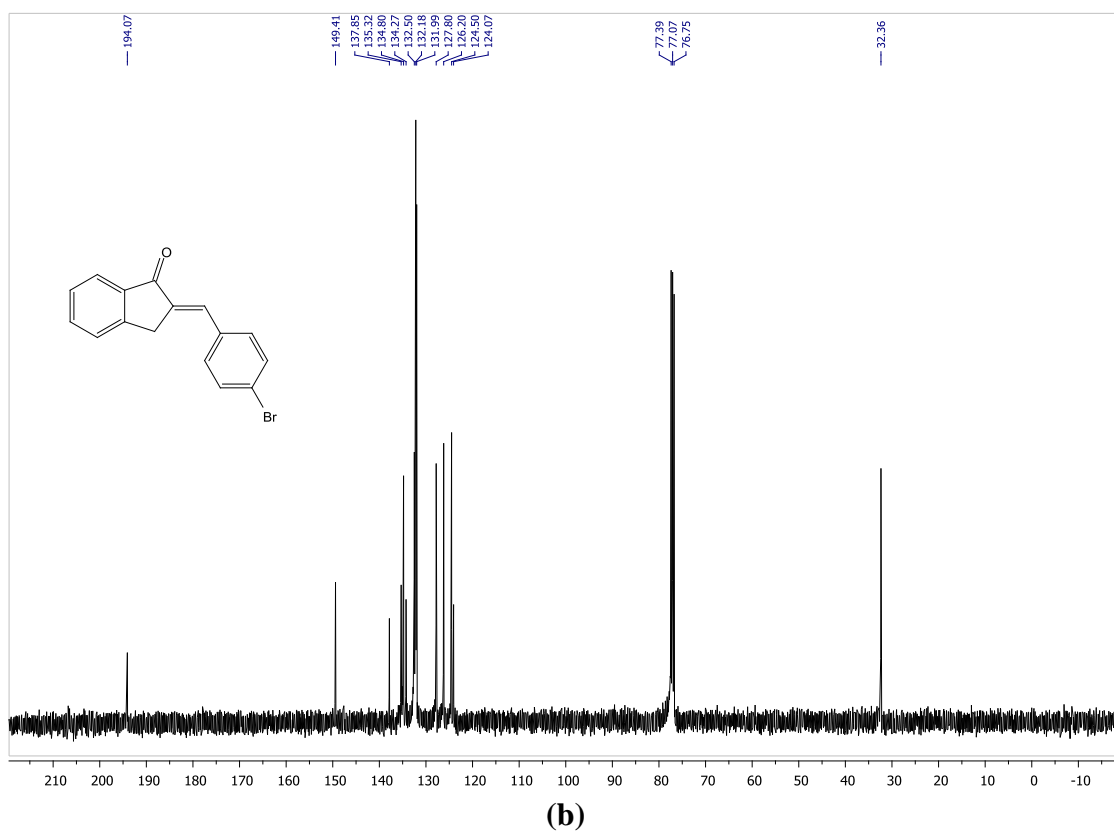
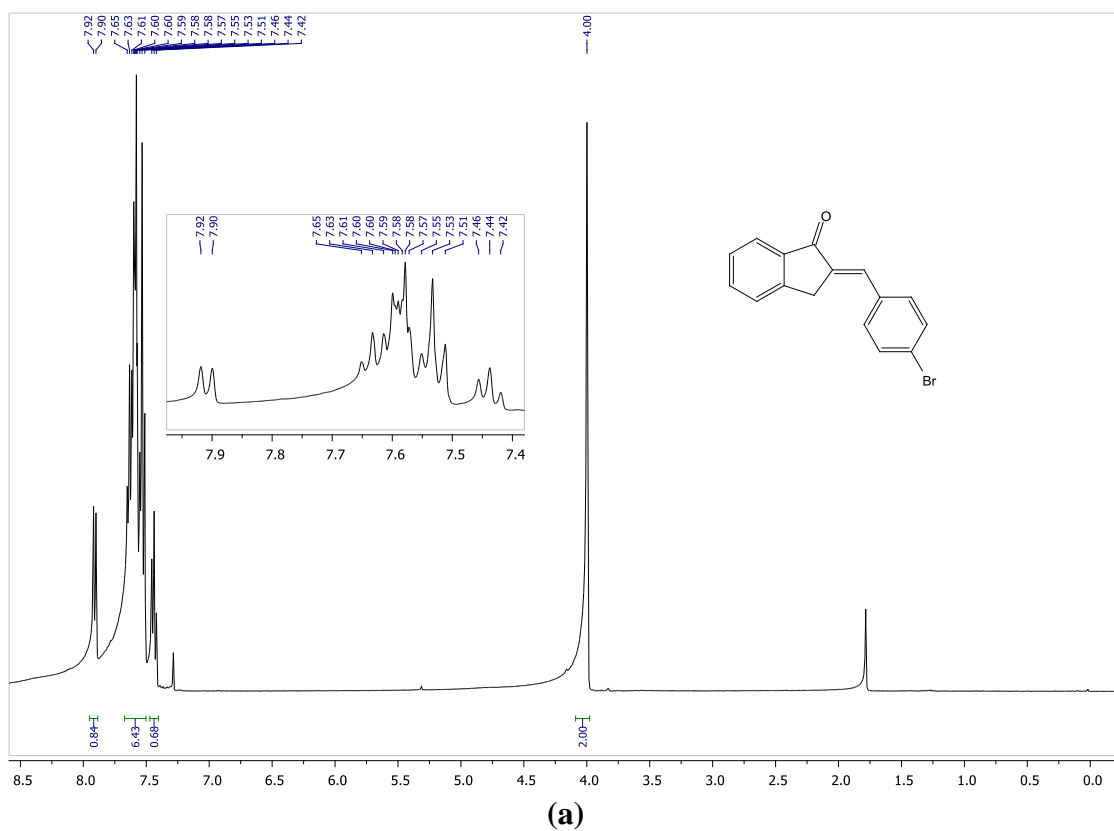


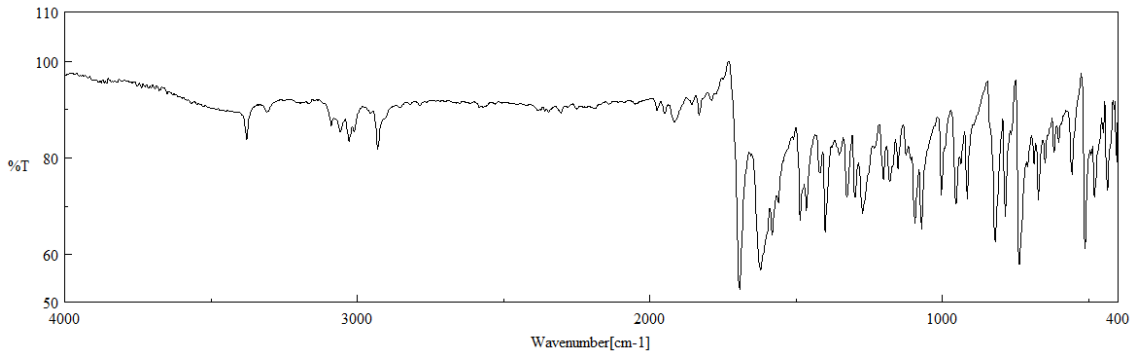
(a)



Şekil E.2. 2-(4-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-one (**4b**)

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu c) IR Spektrumu

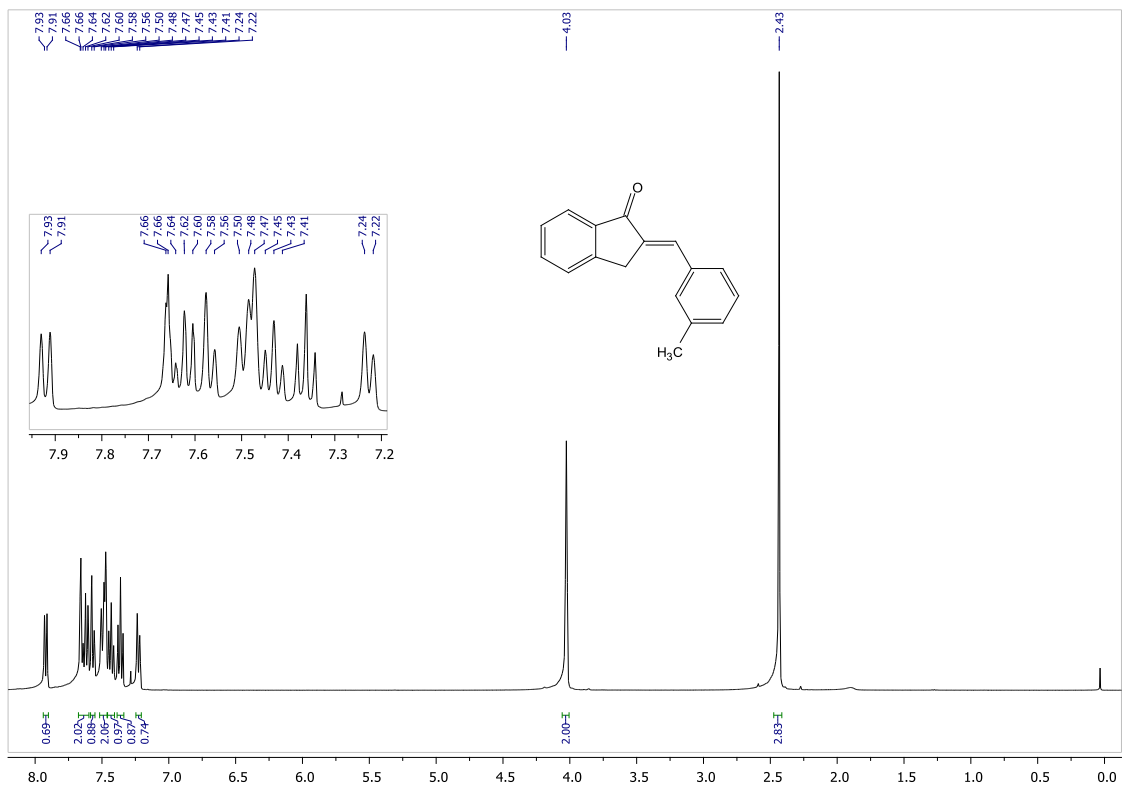




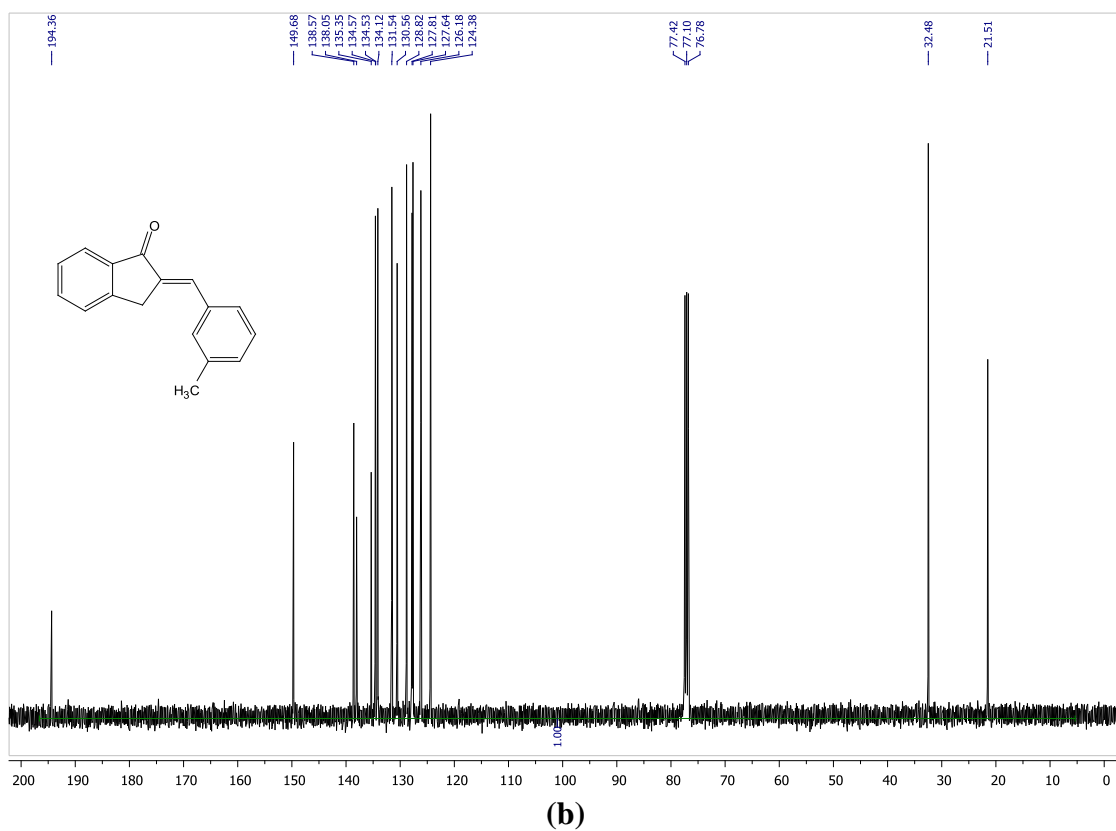
(c)

Şekil E.3. 2-(4-bromobenzilidene)-2,3-dihidro-1H-inden-1-one (4c)

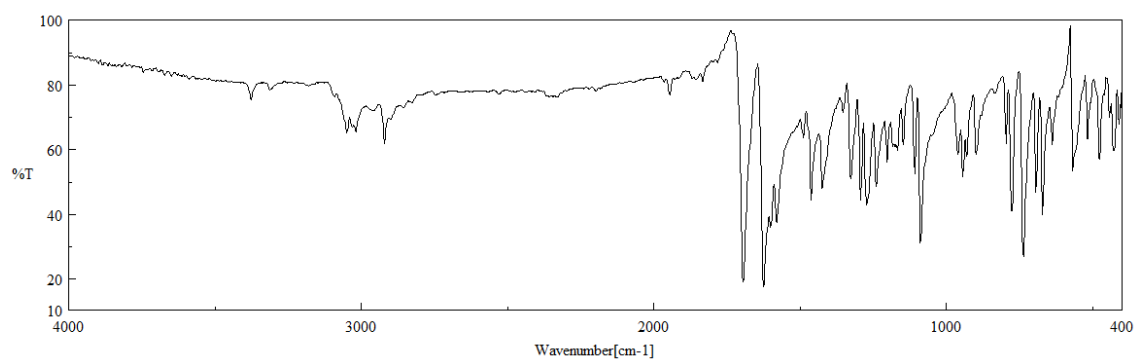
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu



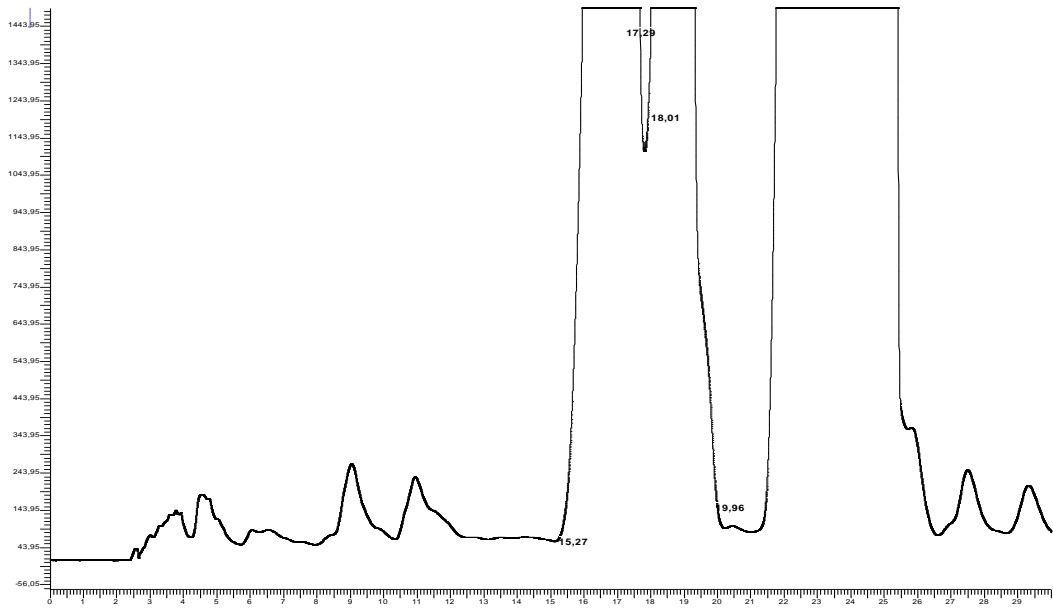
(a)



(b)



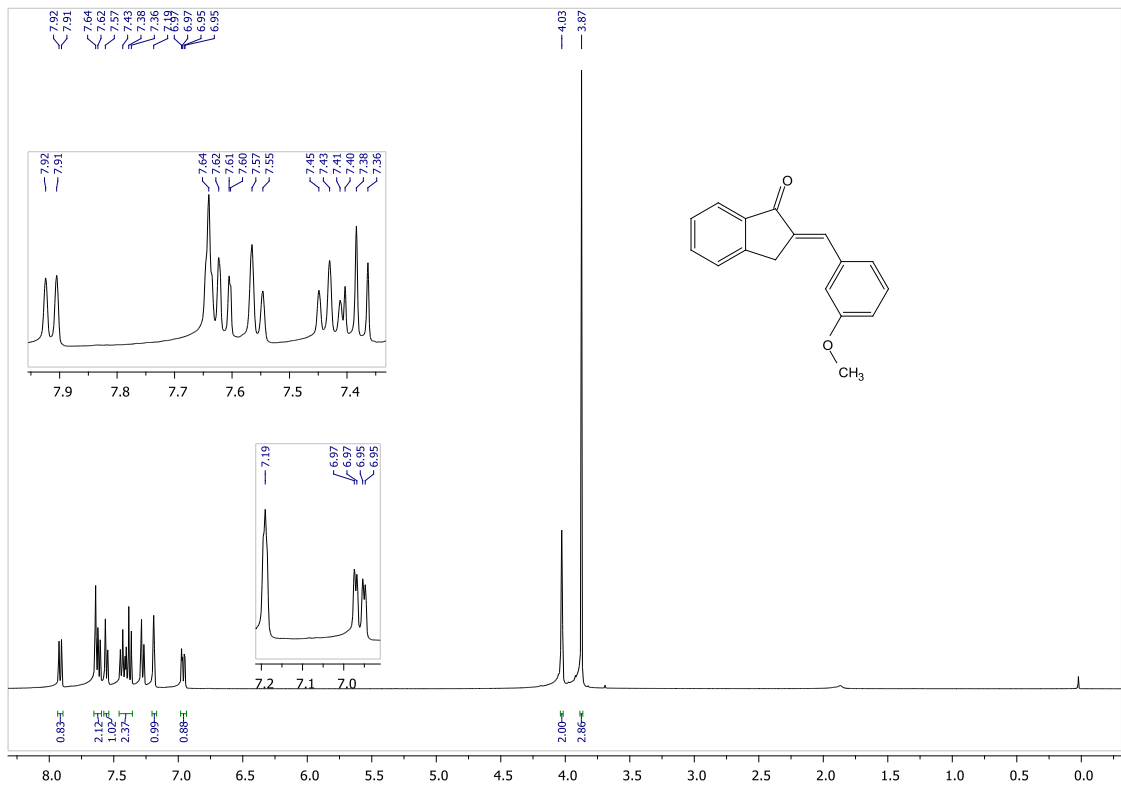
(c)



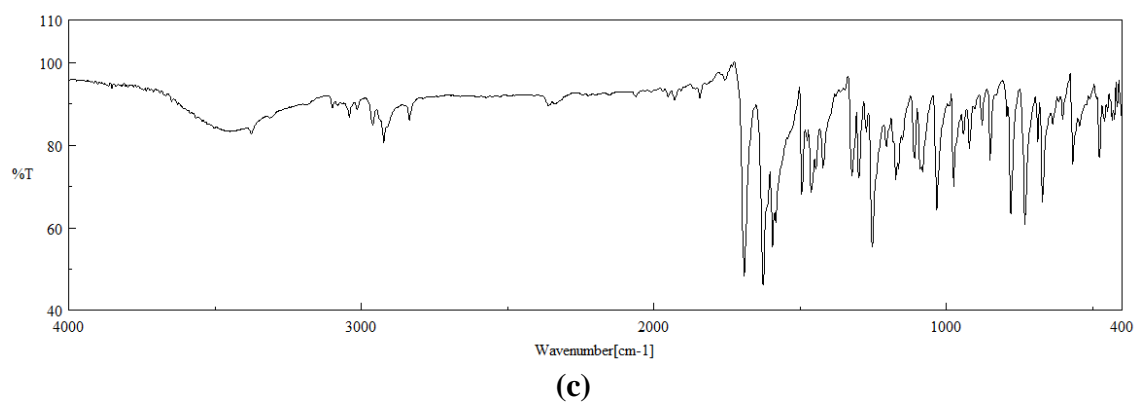
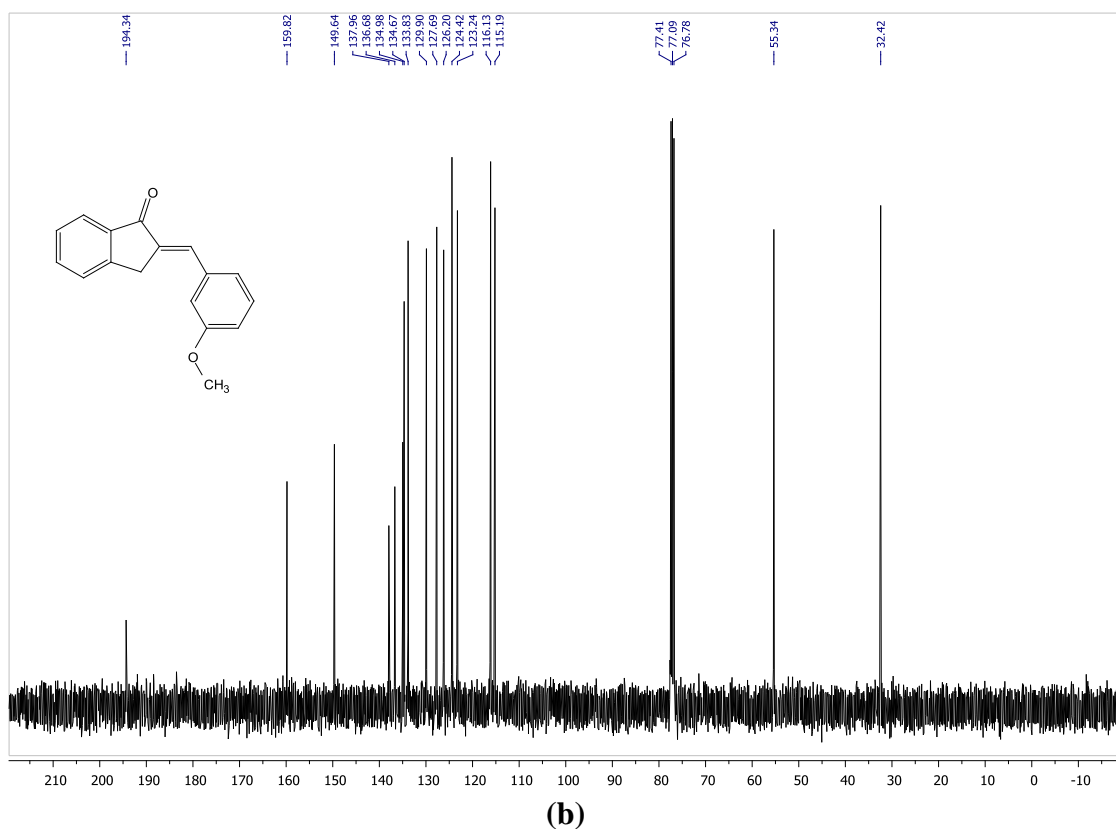
(d)

Şekil E.4. 2-(3-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-one (4d)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu (d) PHPLC spektrumu

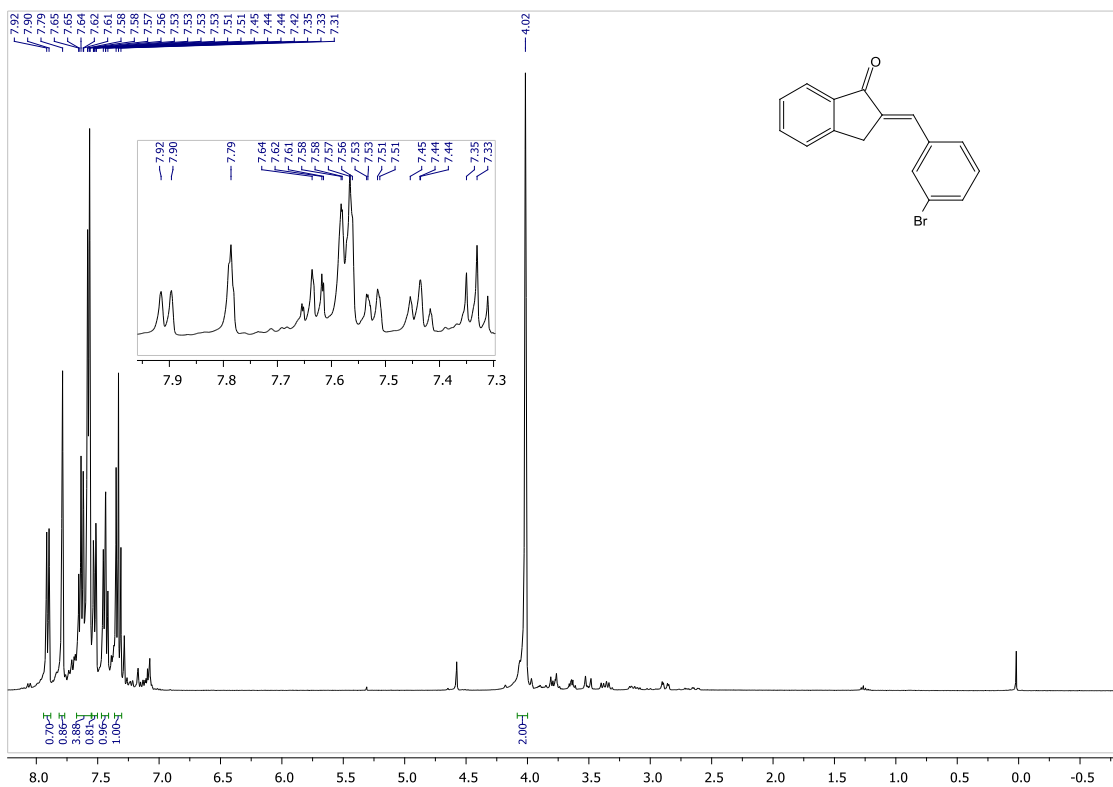


(a)

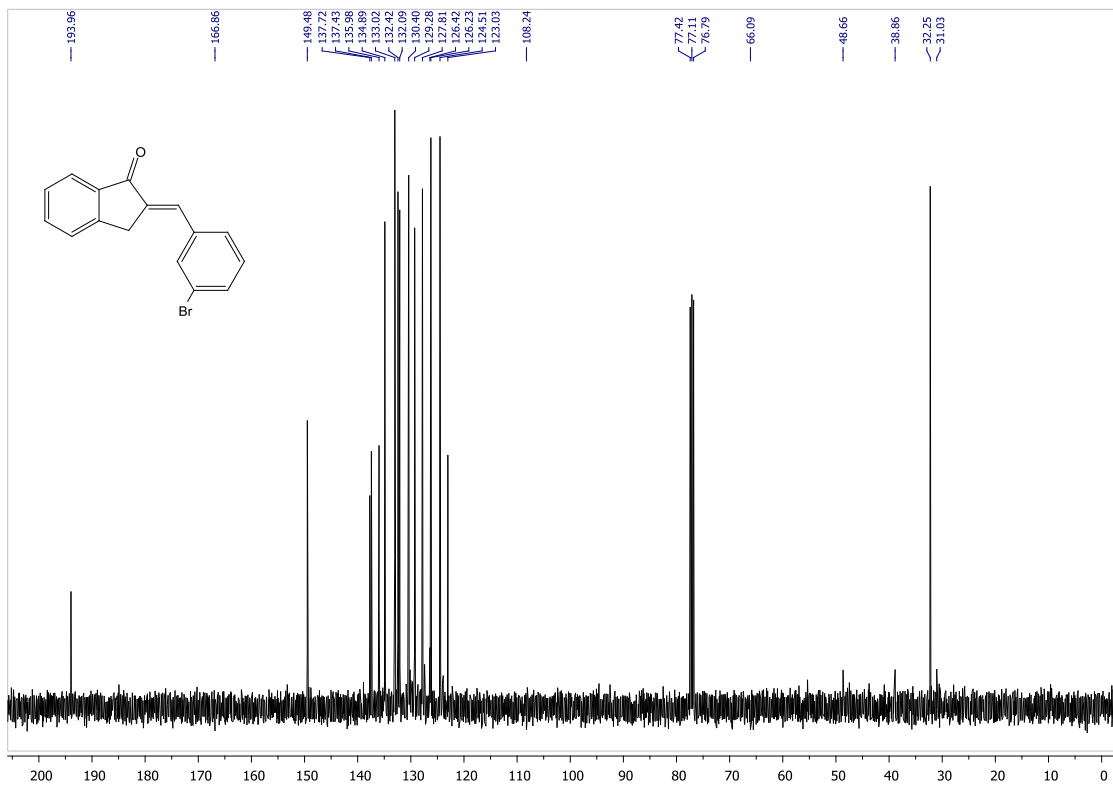


Şekil E.5. 2-(3-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-one (**4e**)

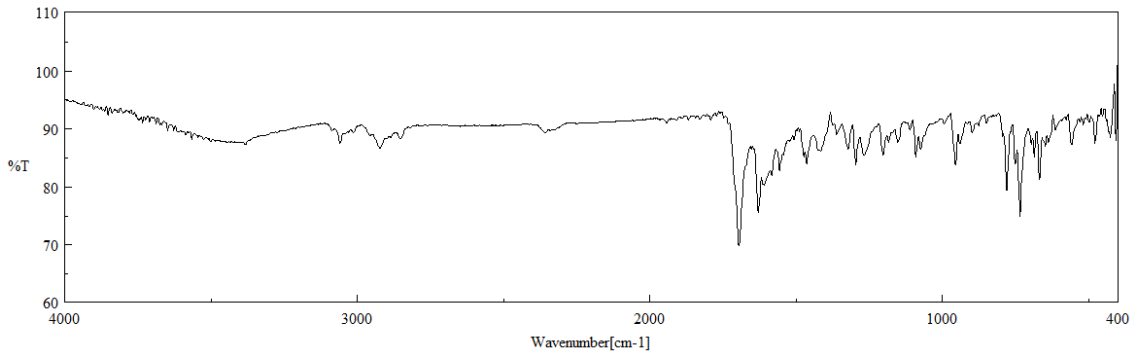
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu



(a)



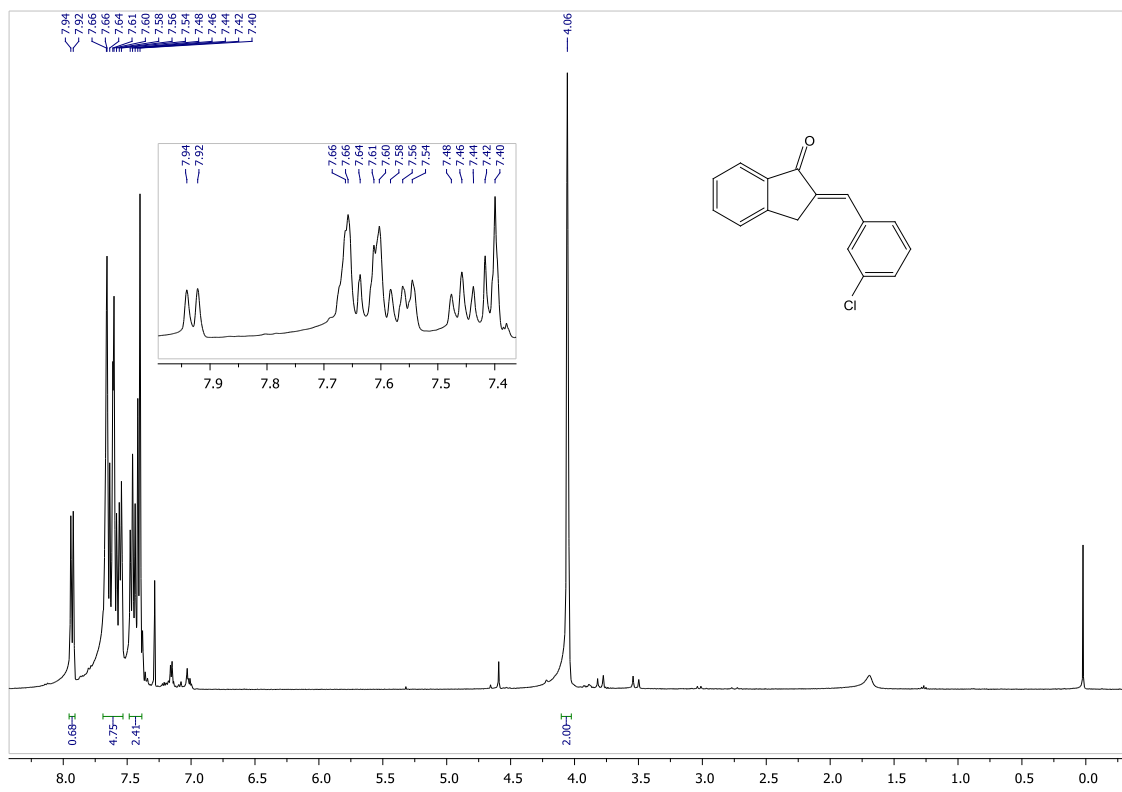
(b)



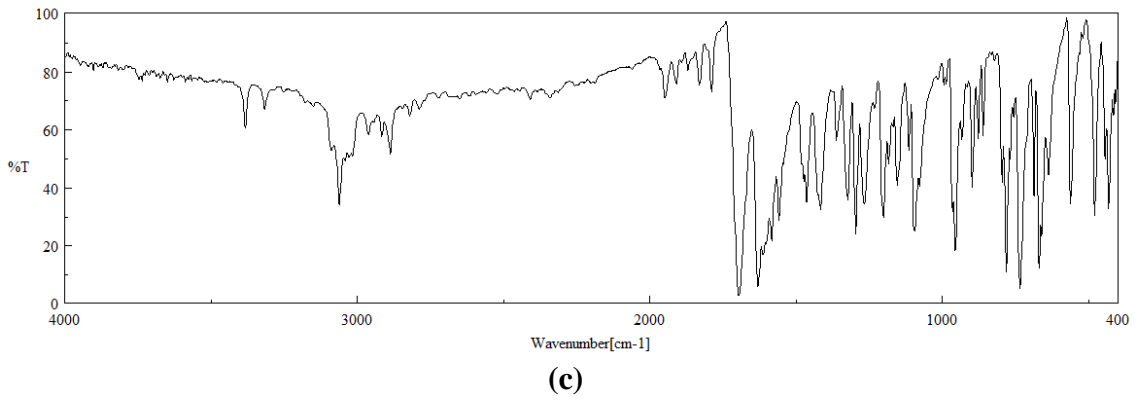
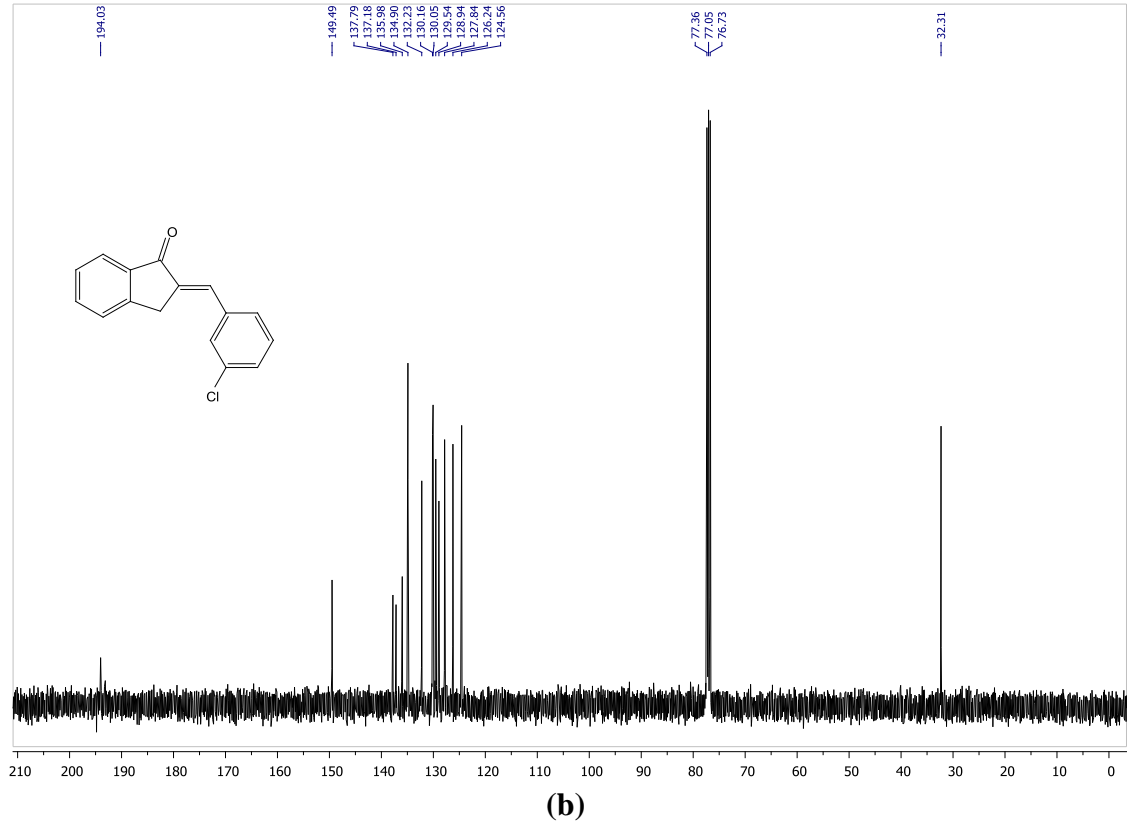
(c)

Şekil E.6. 2-(3-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-one (4f)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

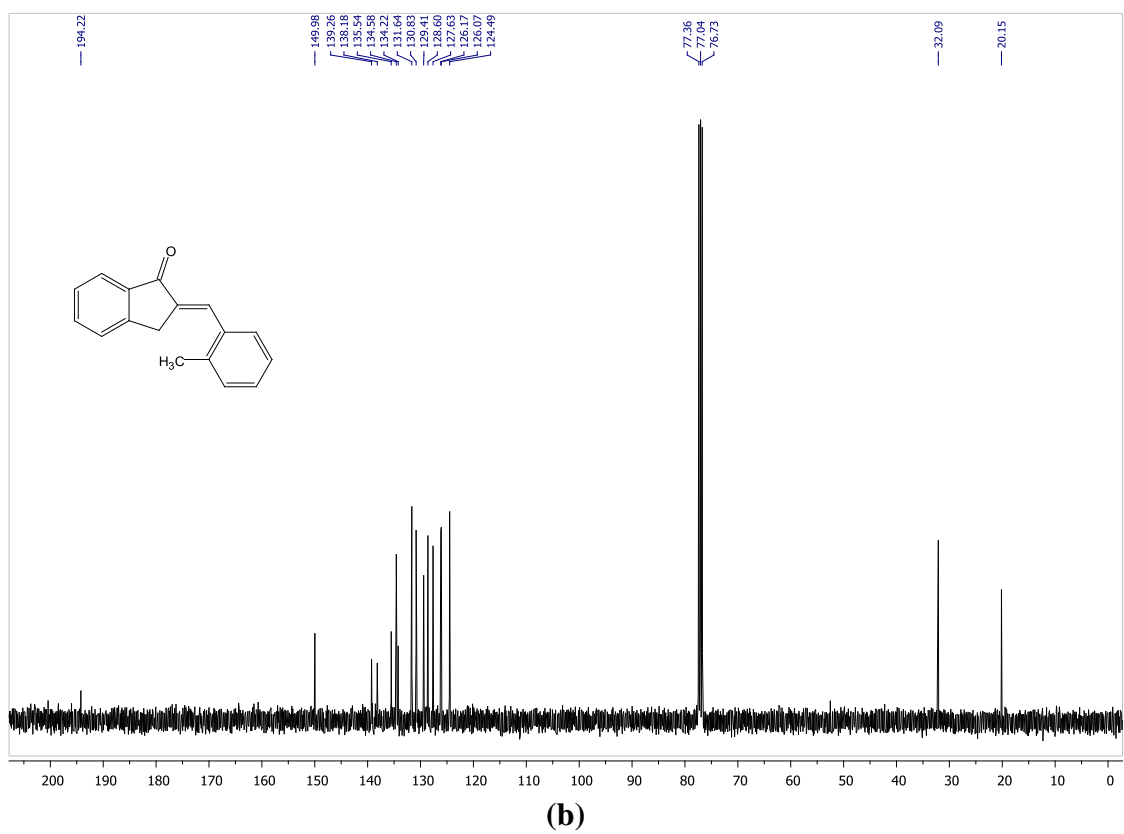
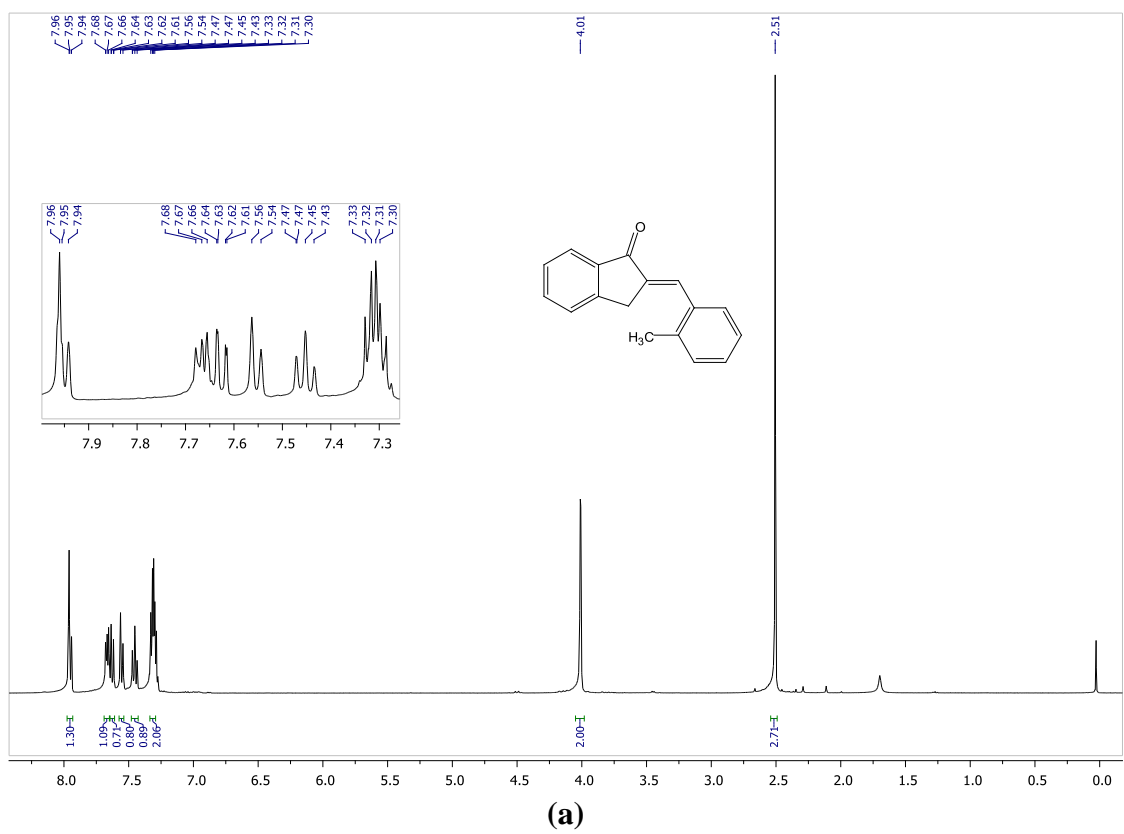


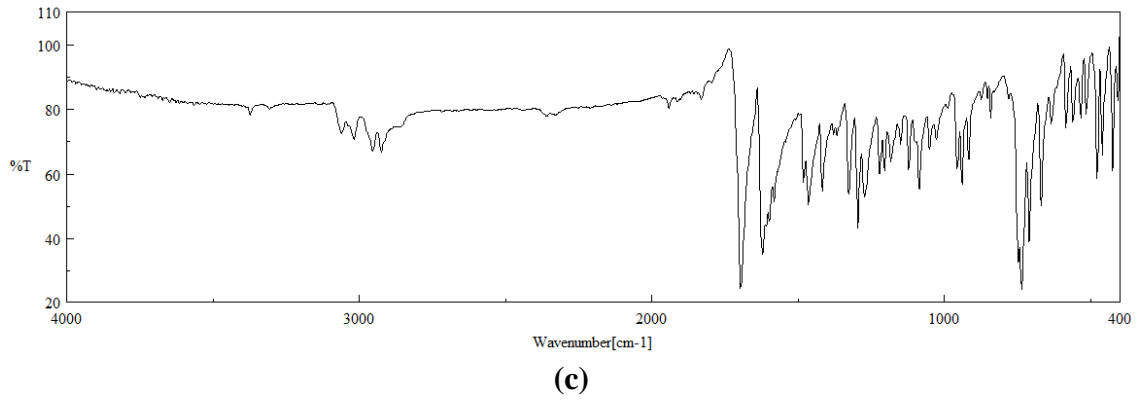
(a)



Şekil E.7. 2-(3-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**4g**)

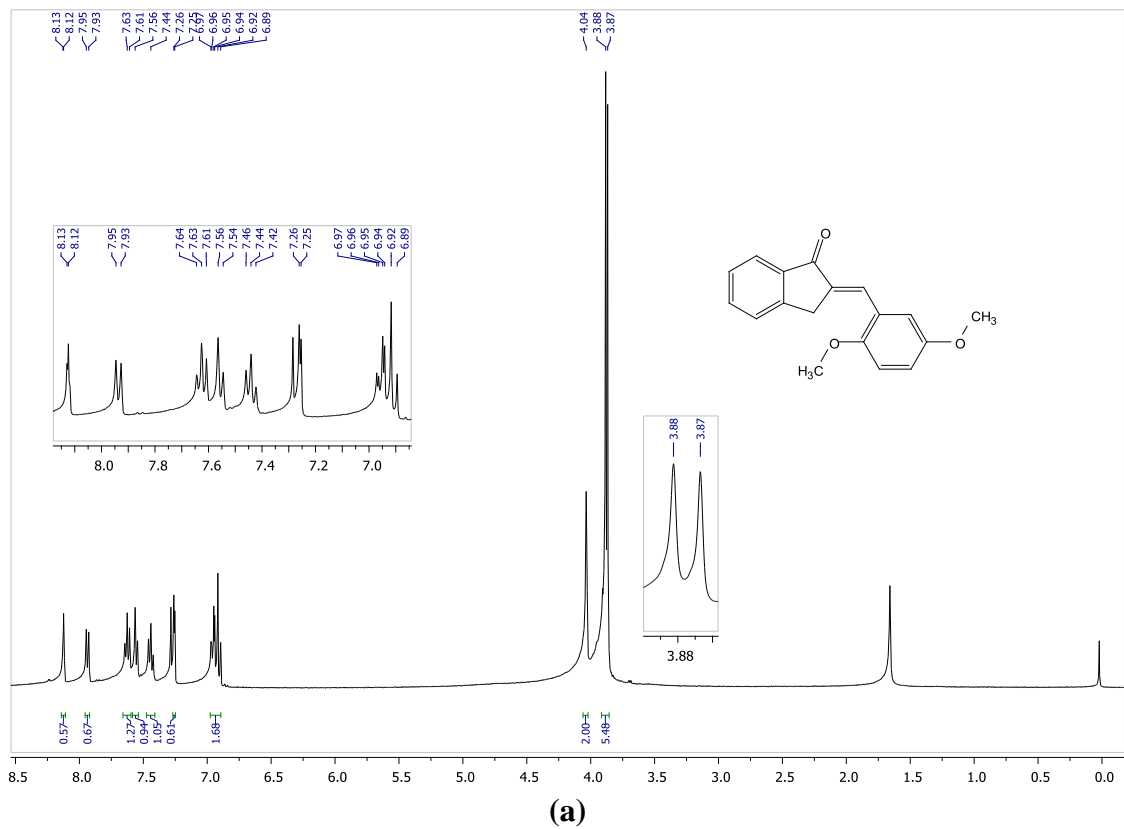
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

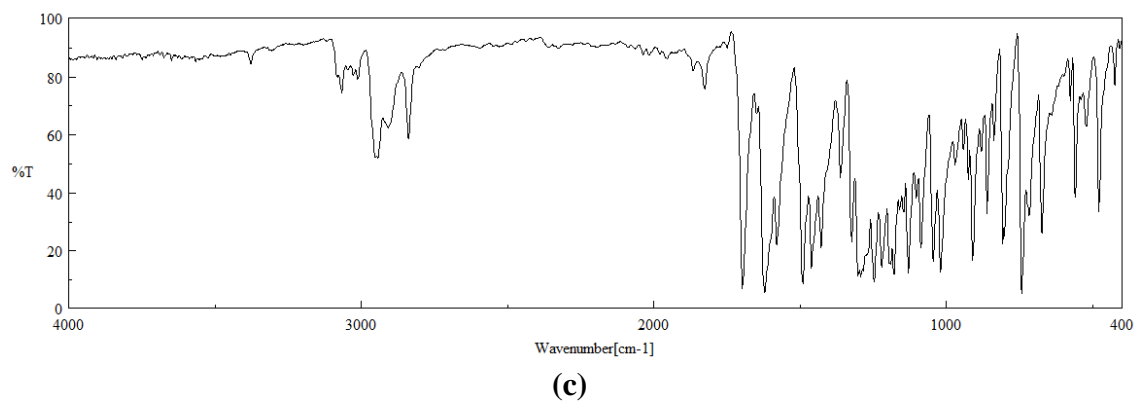
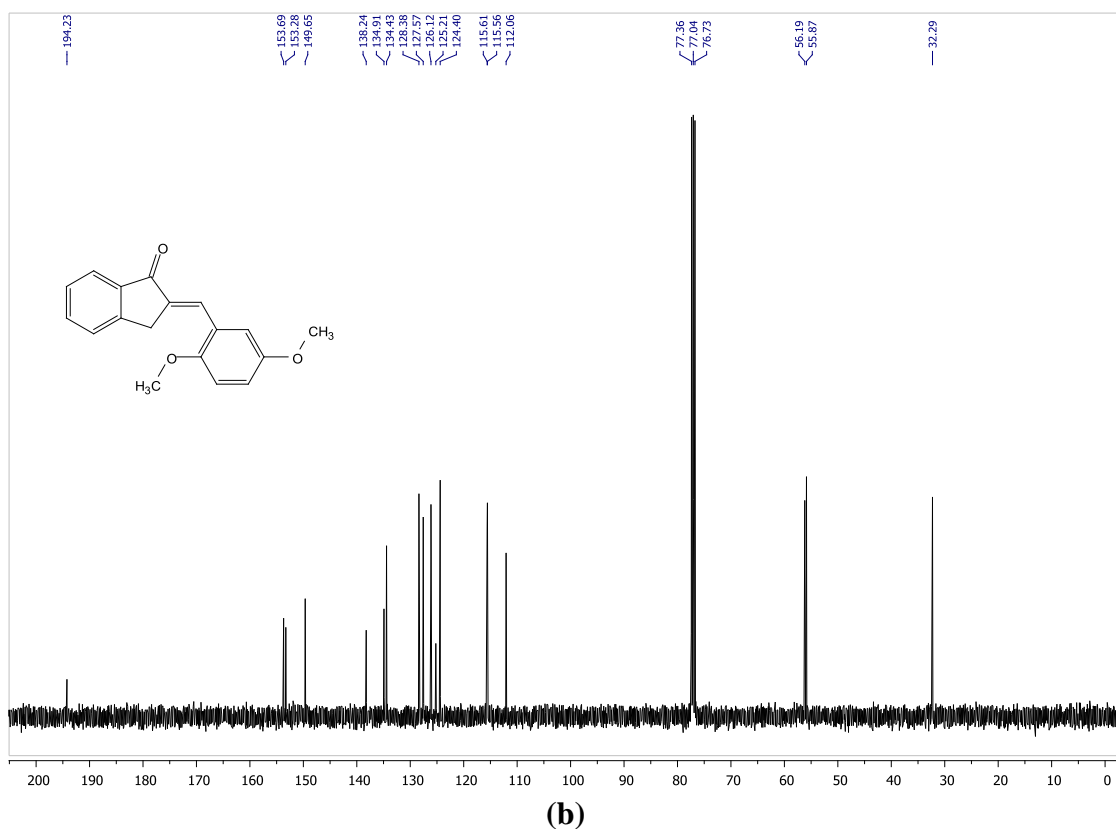




Şekil E.8. 2-(2-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**4h**)

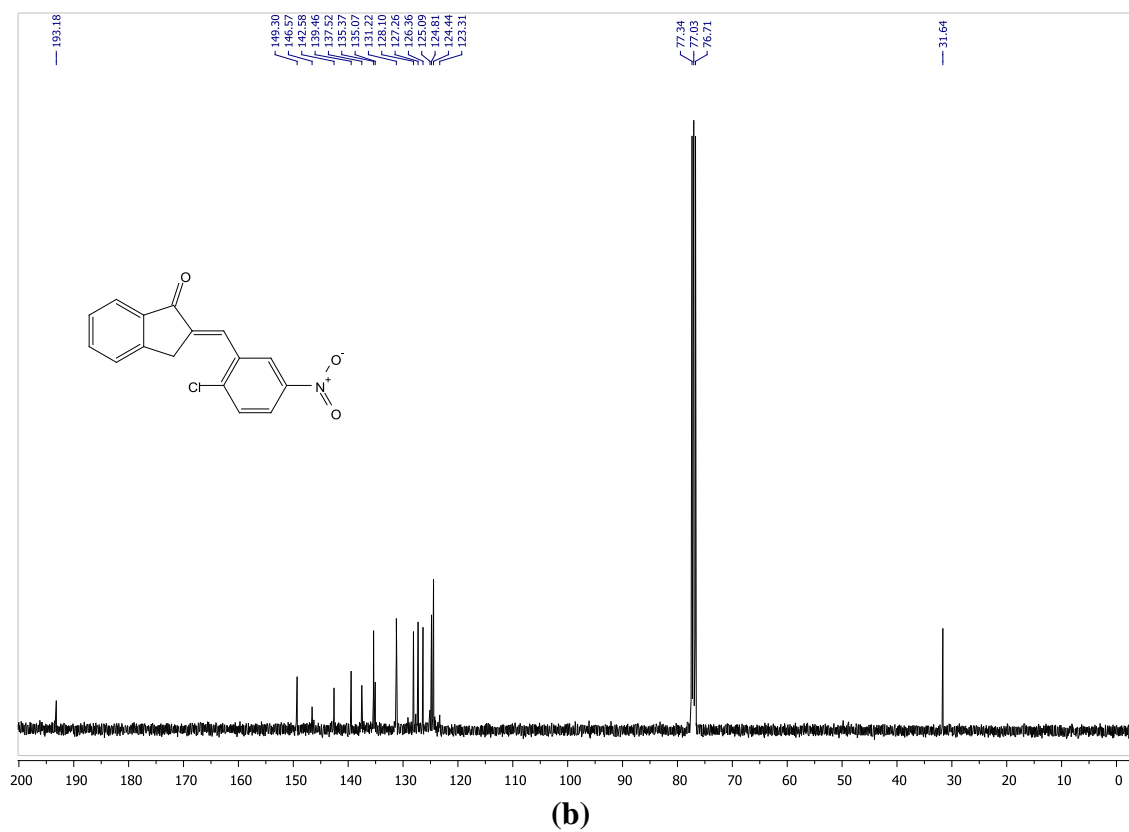
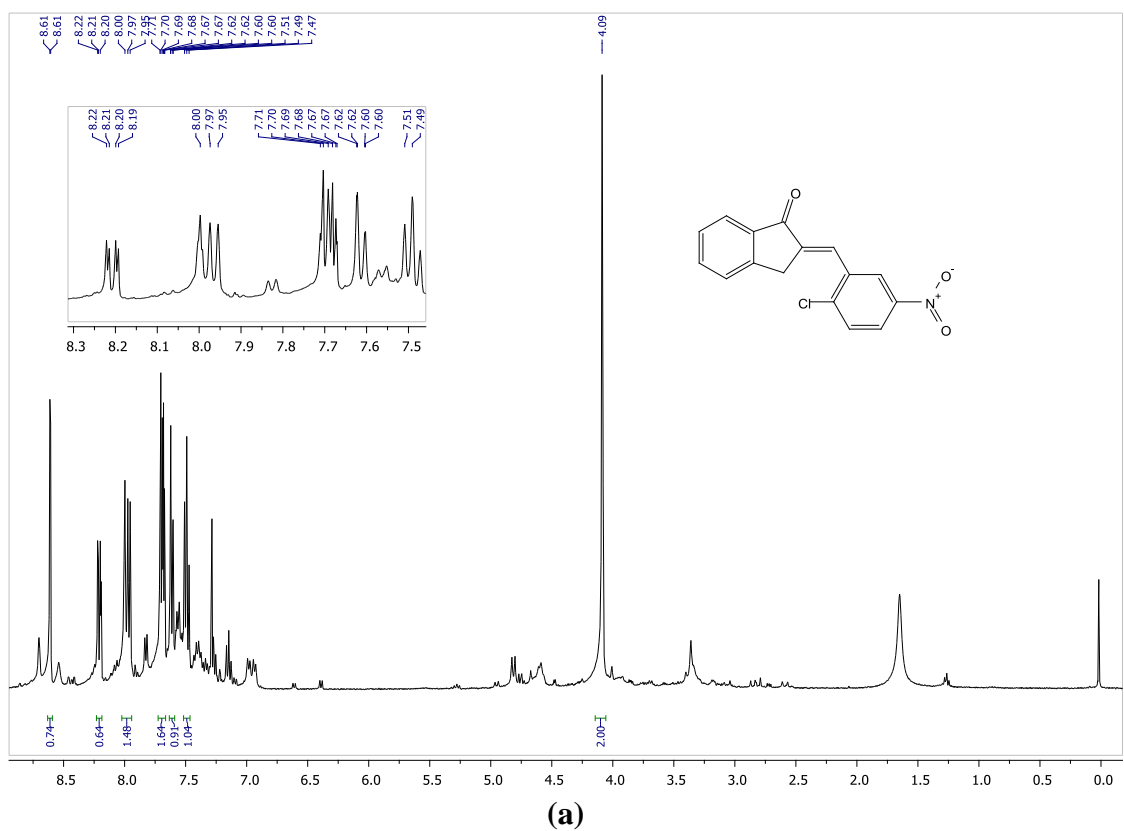
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

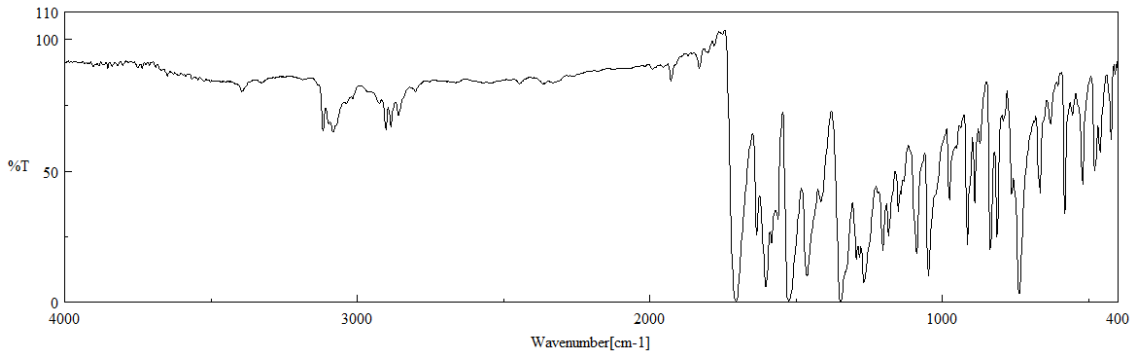




Şekil E.9. 2-(2-metoksi-5-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**4j**)

a) ^1H -NMR Spektrumu b) ^{13}C -NMR Spektrumu c) IR Spektrumu

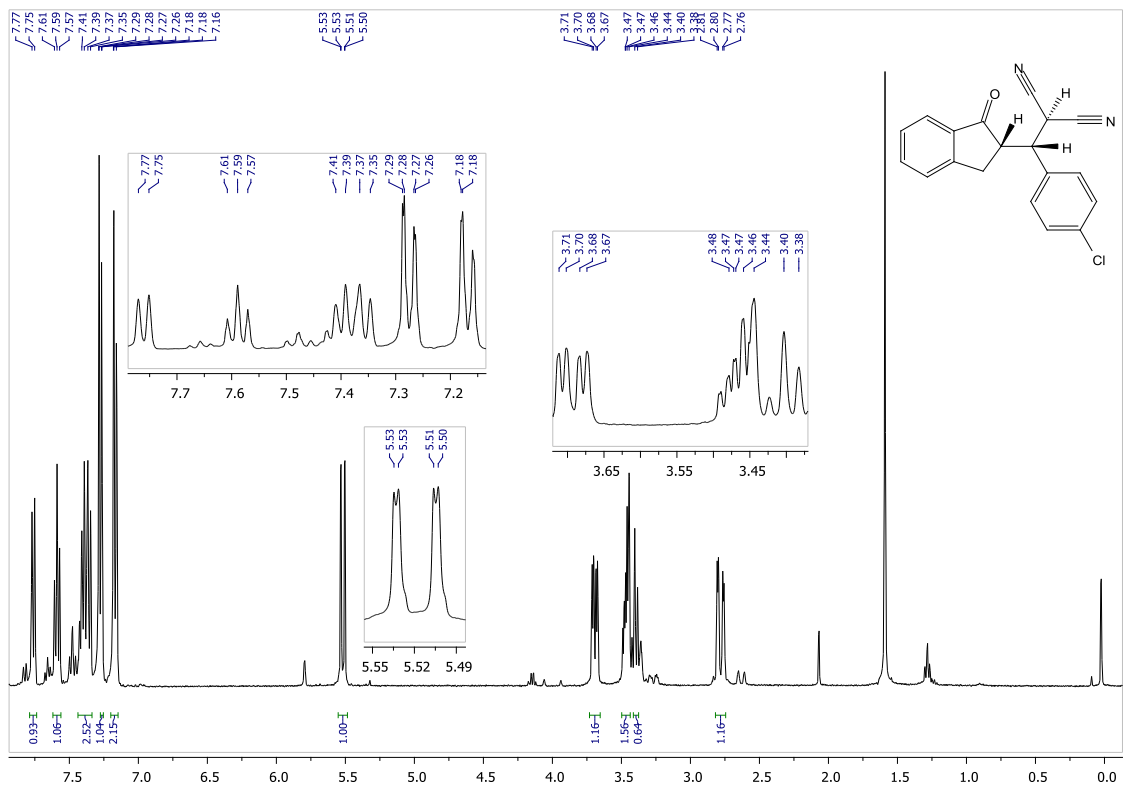




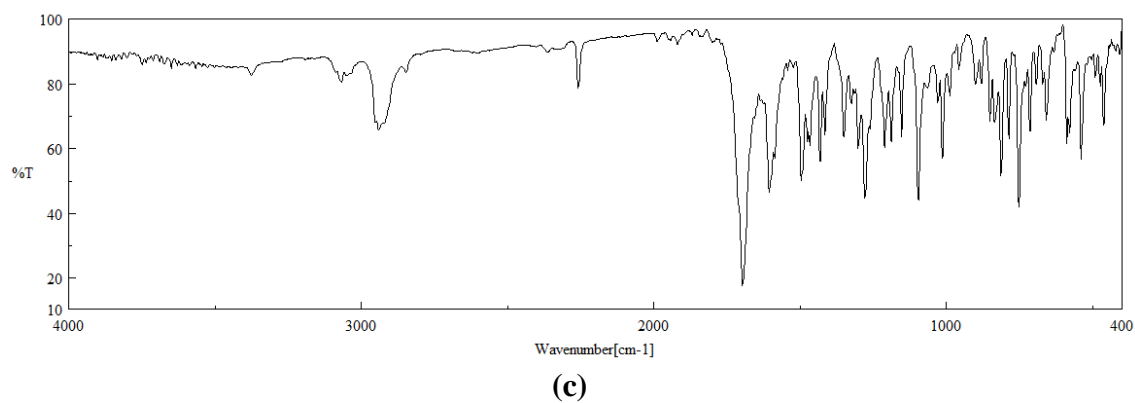
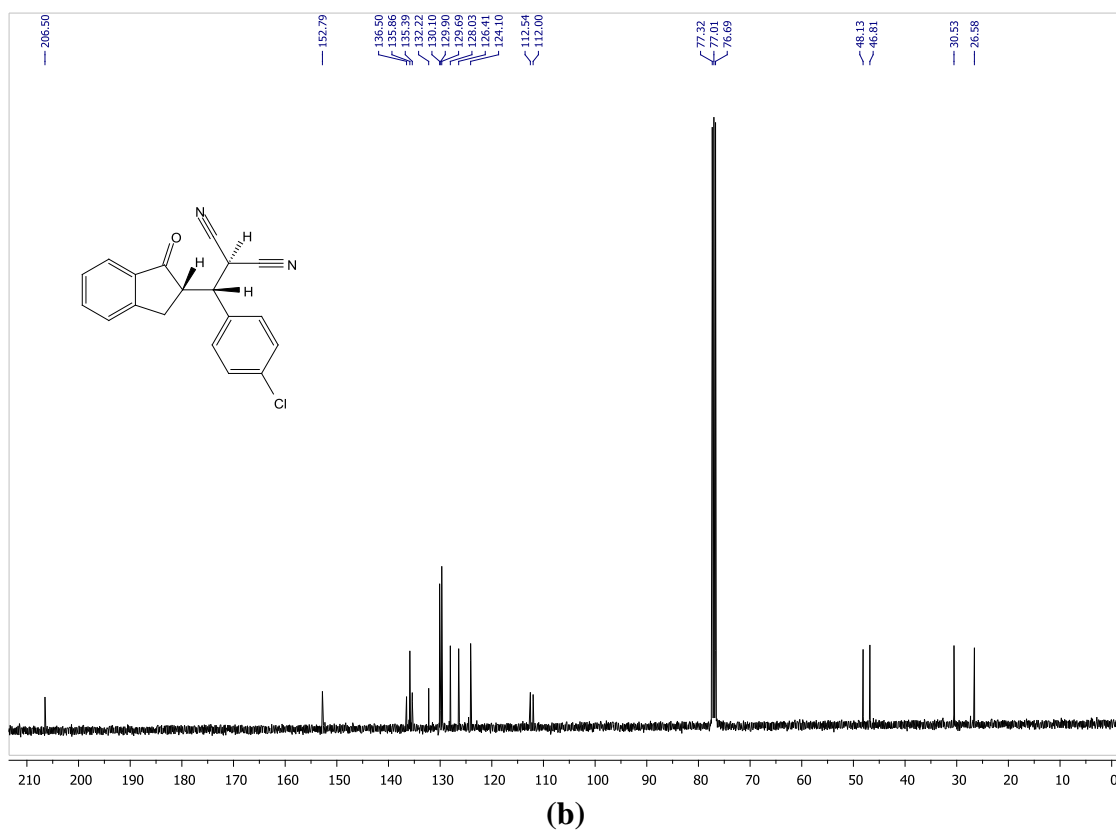
(c)

Şekil E.10. 2-(2-kloro-5-nitrobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (4k)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

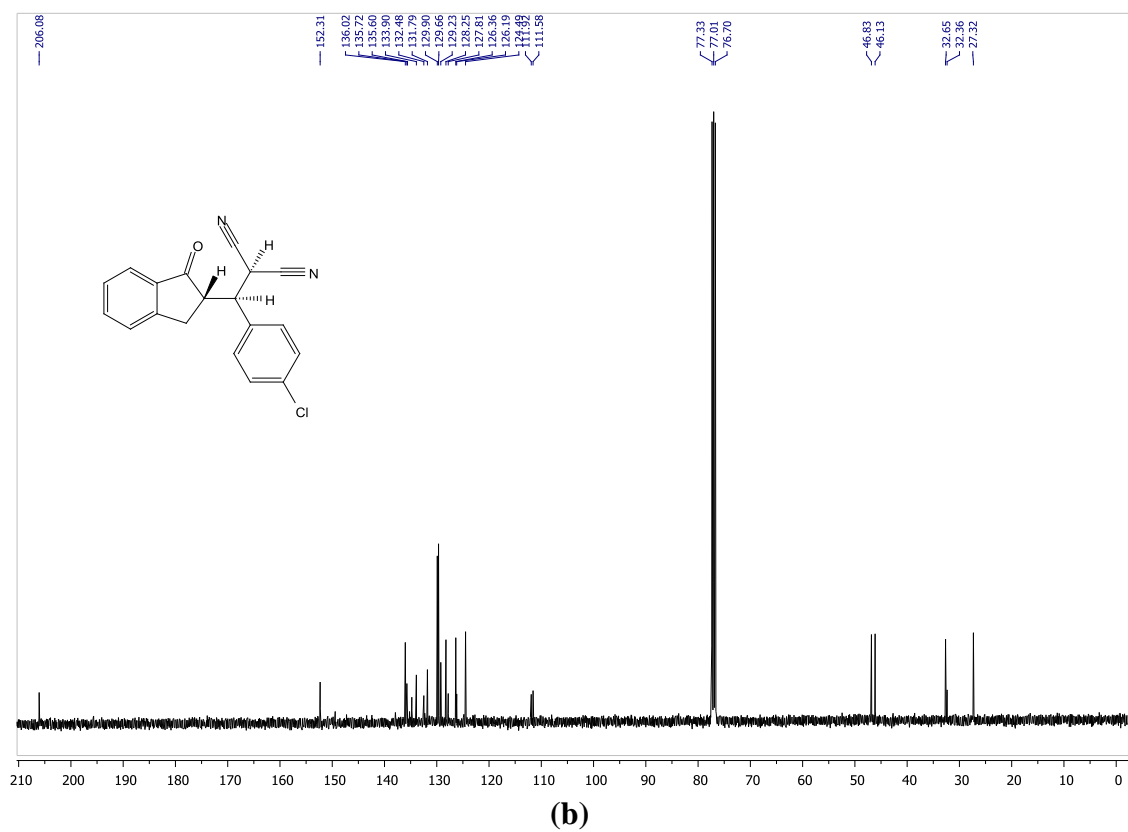
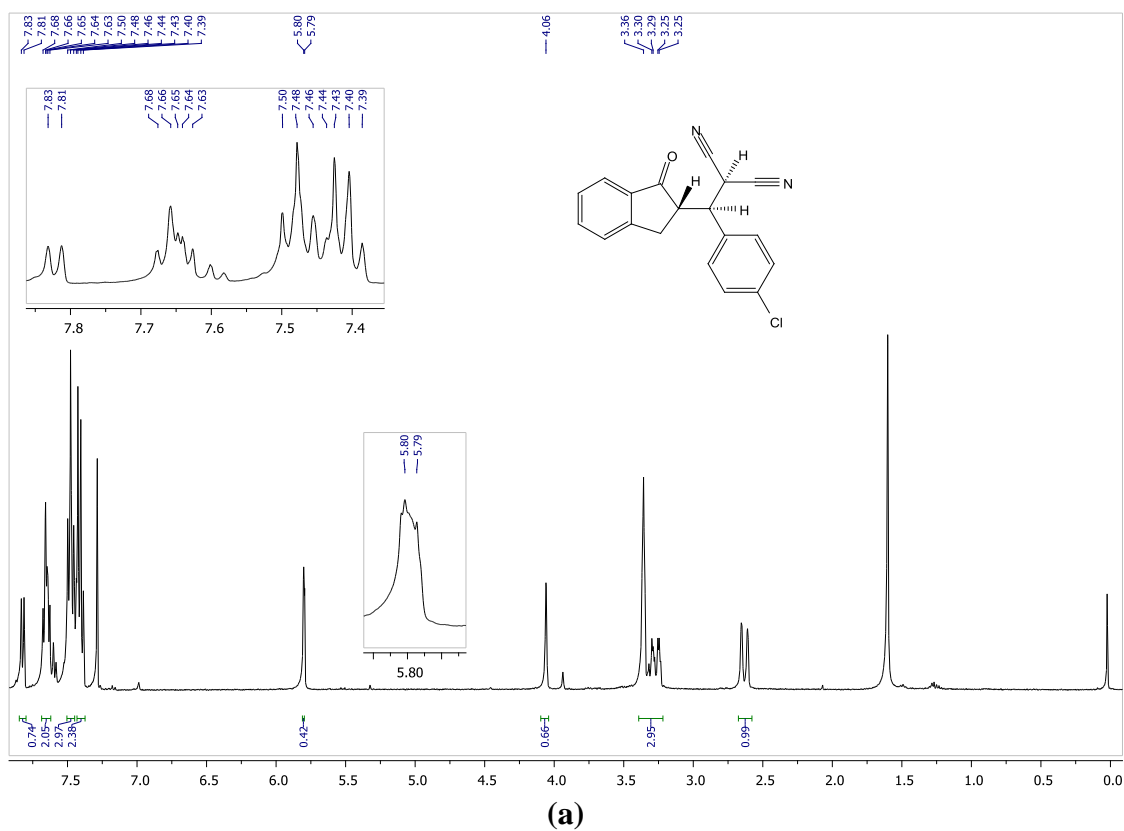


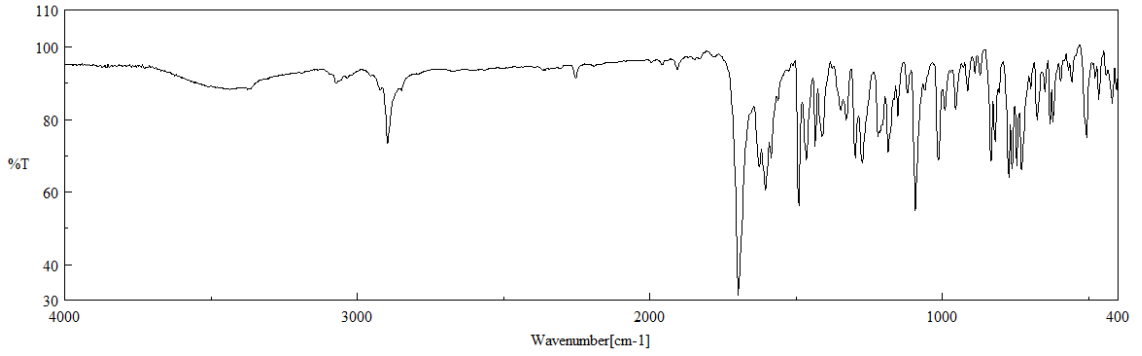
(a)



Şekil E.11. 2-((S)-(4-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6a,1.izomer**)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

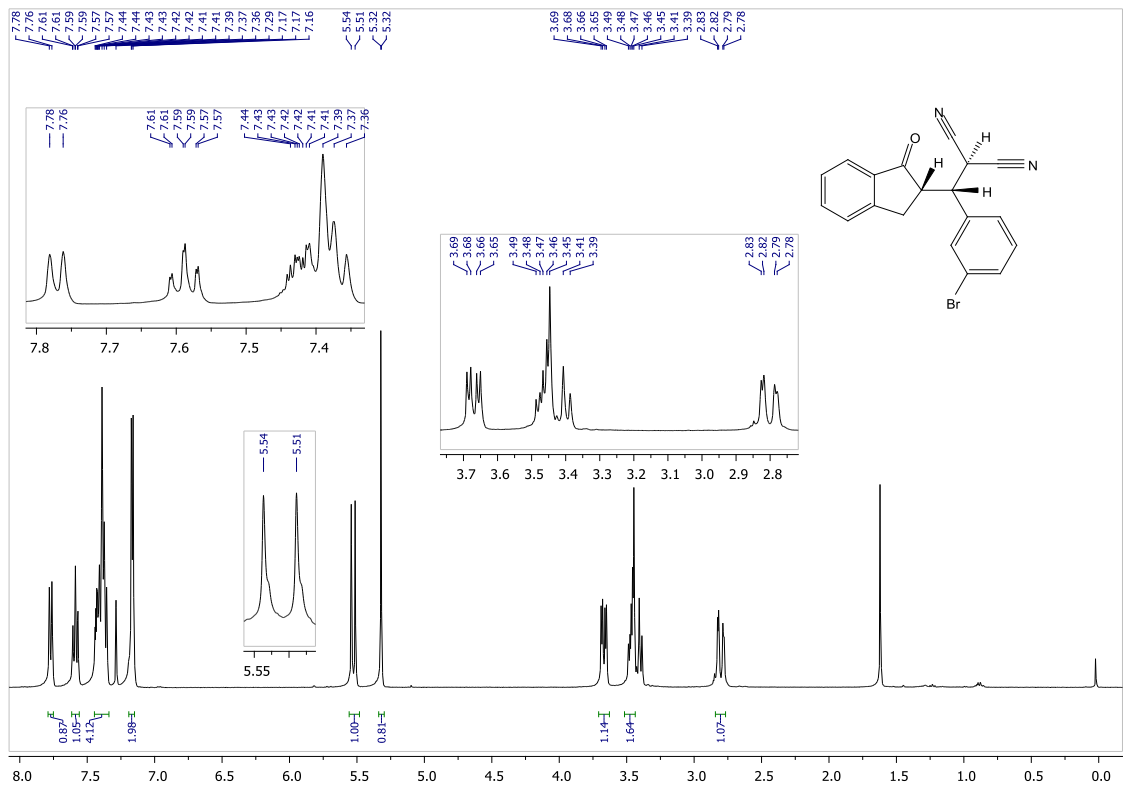




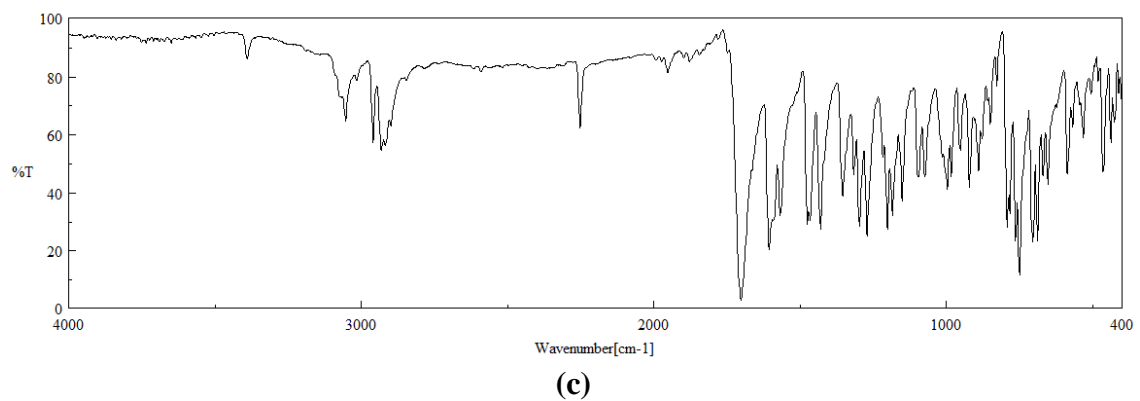
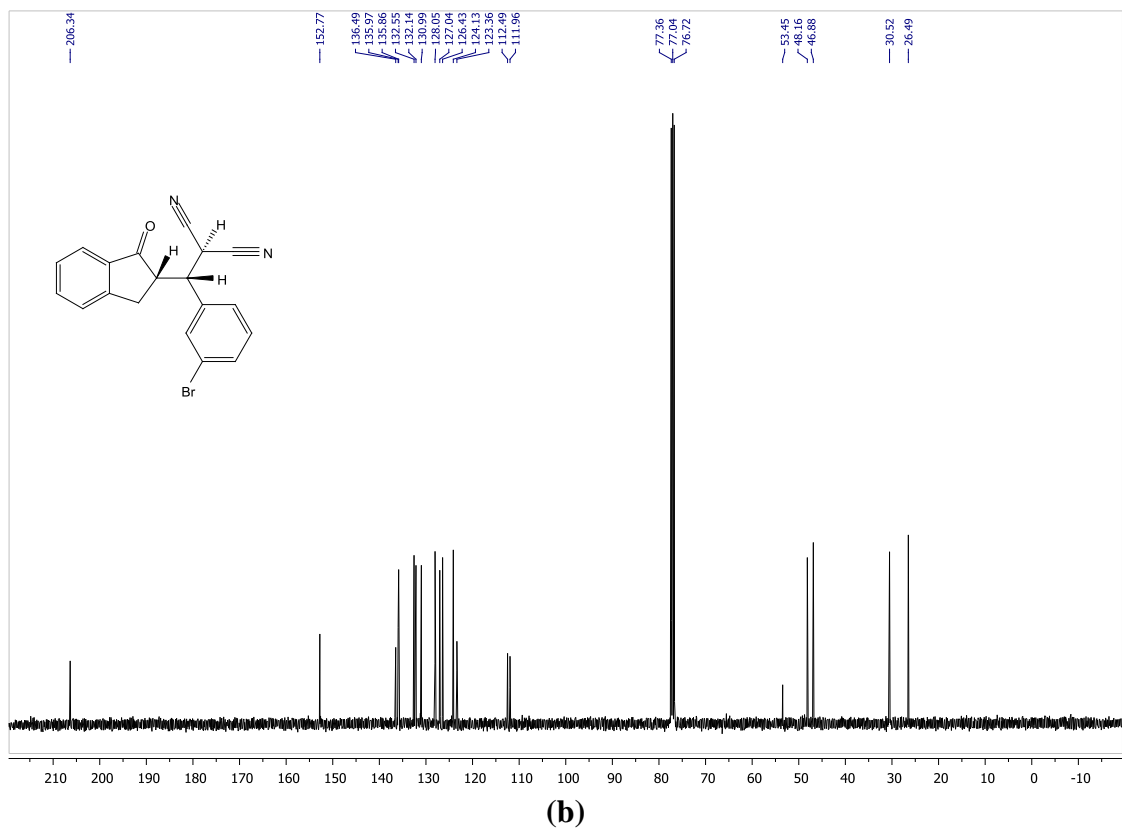
(c)

Şekil E.12. 2-((R)-(4-klorofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)methylmalononitril (**6a,2.izomer**)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

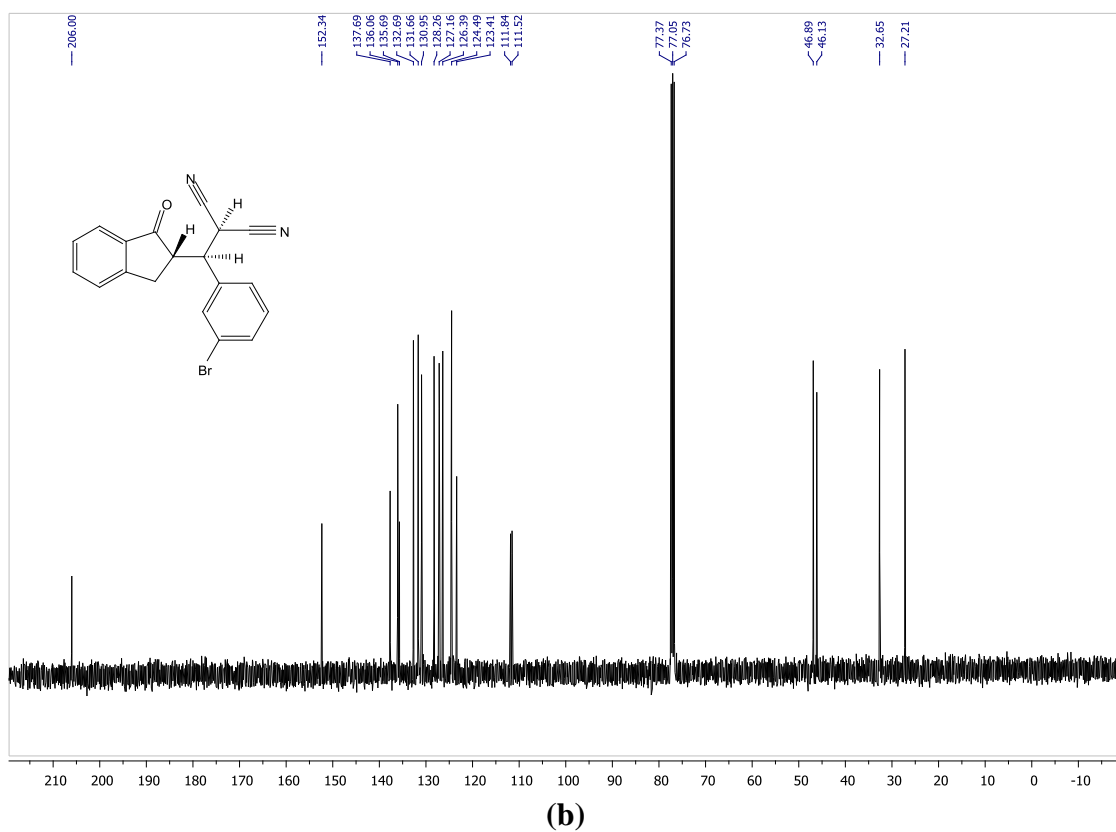
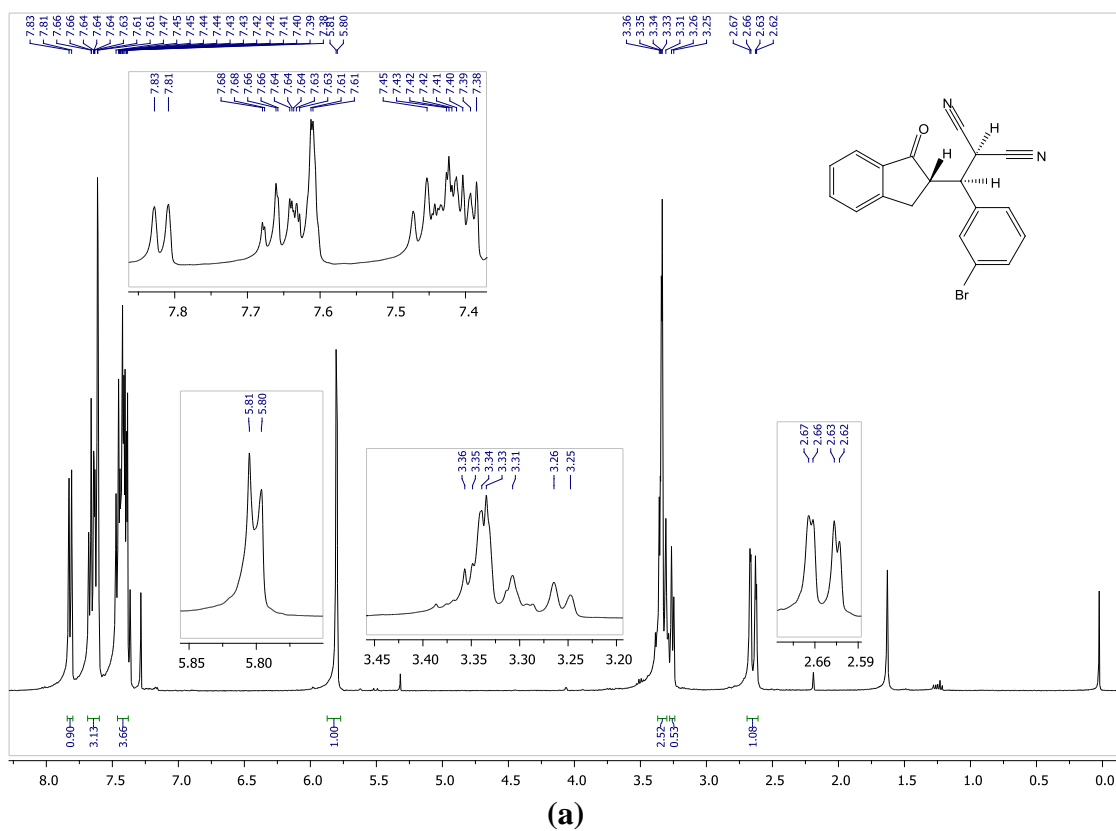


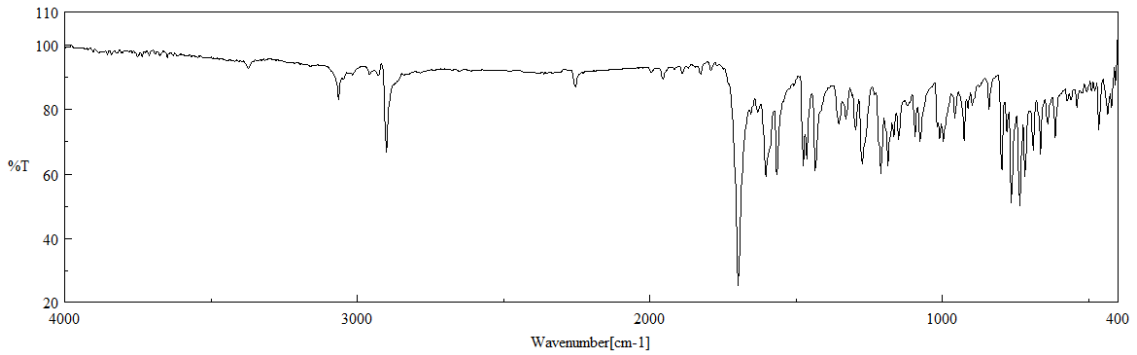
(a)



Şekil E.13. 2-((S)-(3-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6b,1.izomer**)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

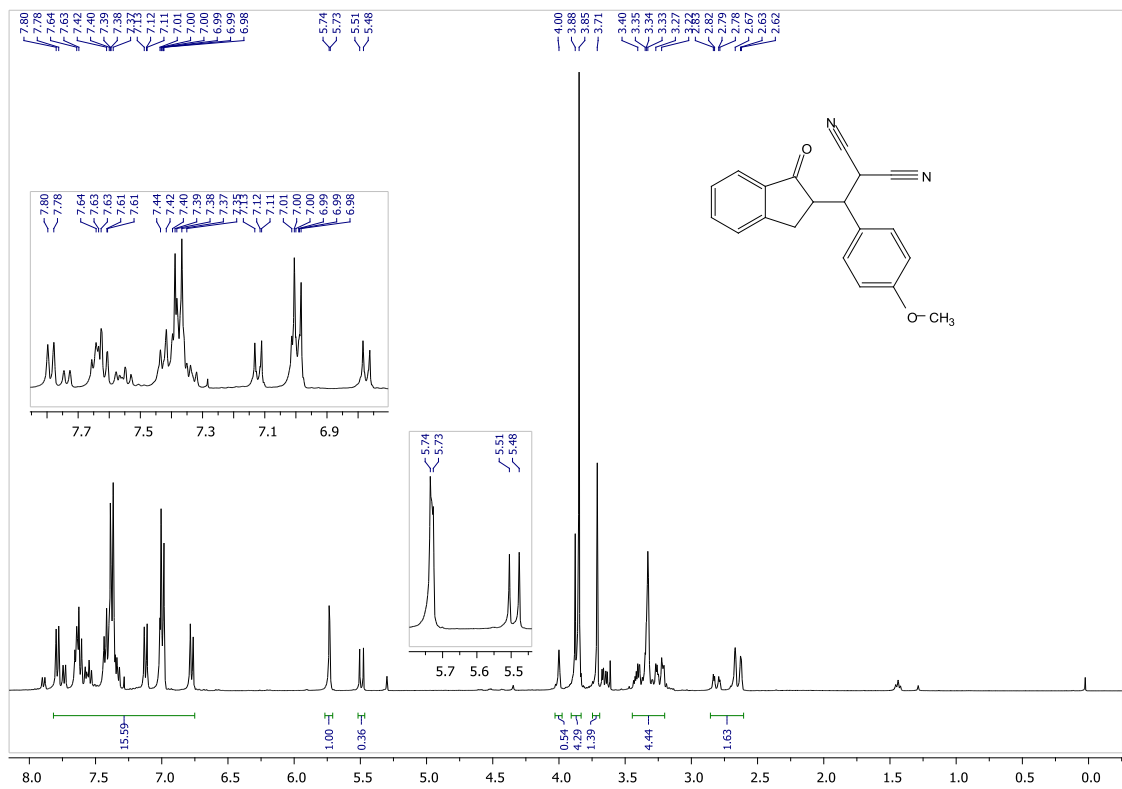




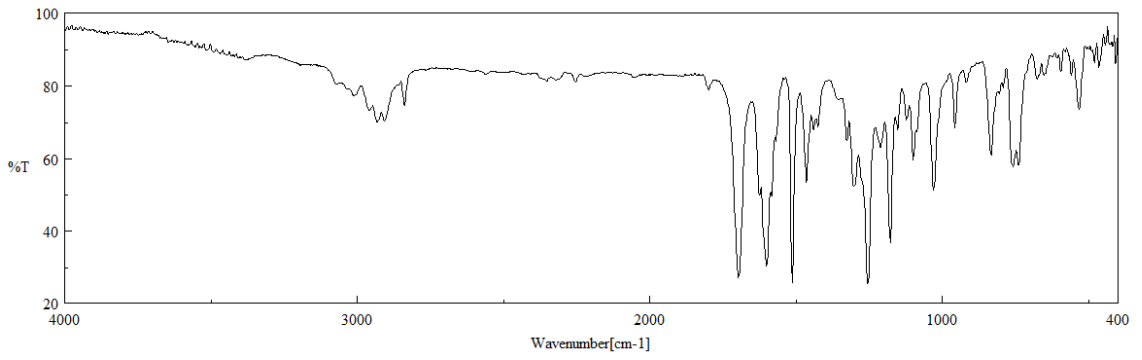
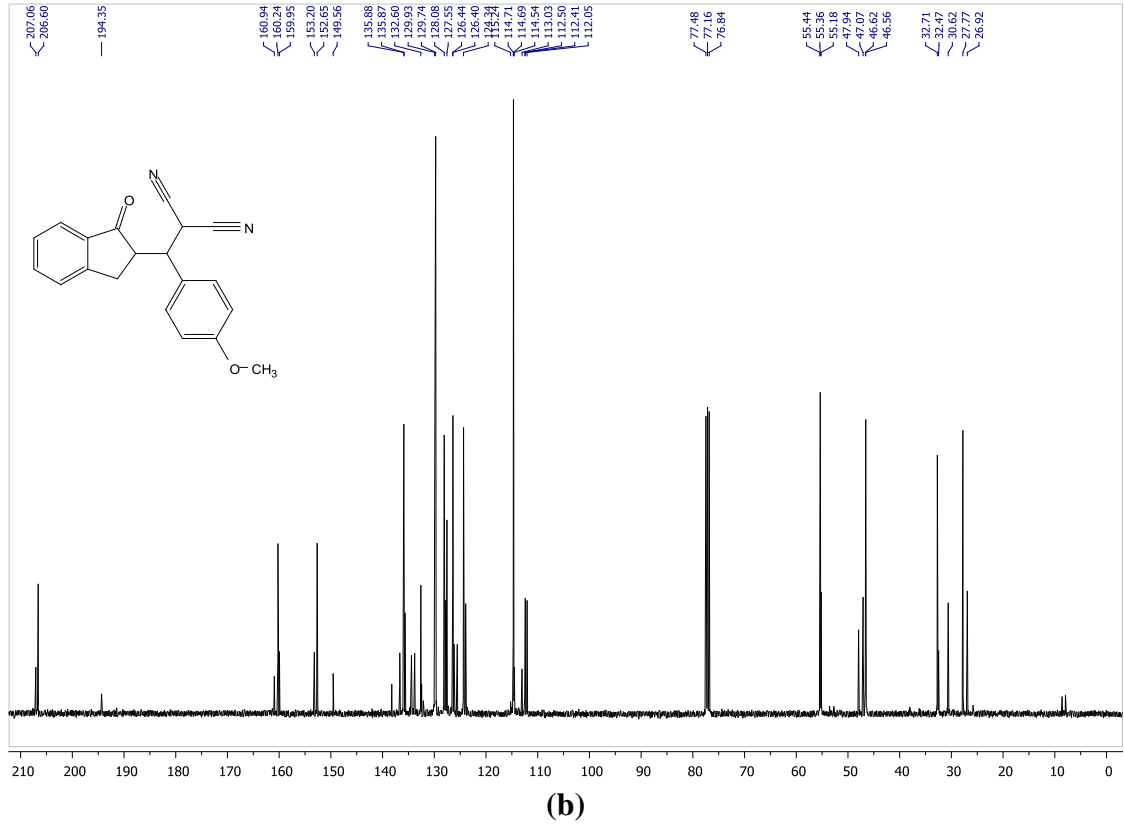
(c)

Şekil E.14. 2-((R)-(3-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6b,2.izomer**)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

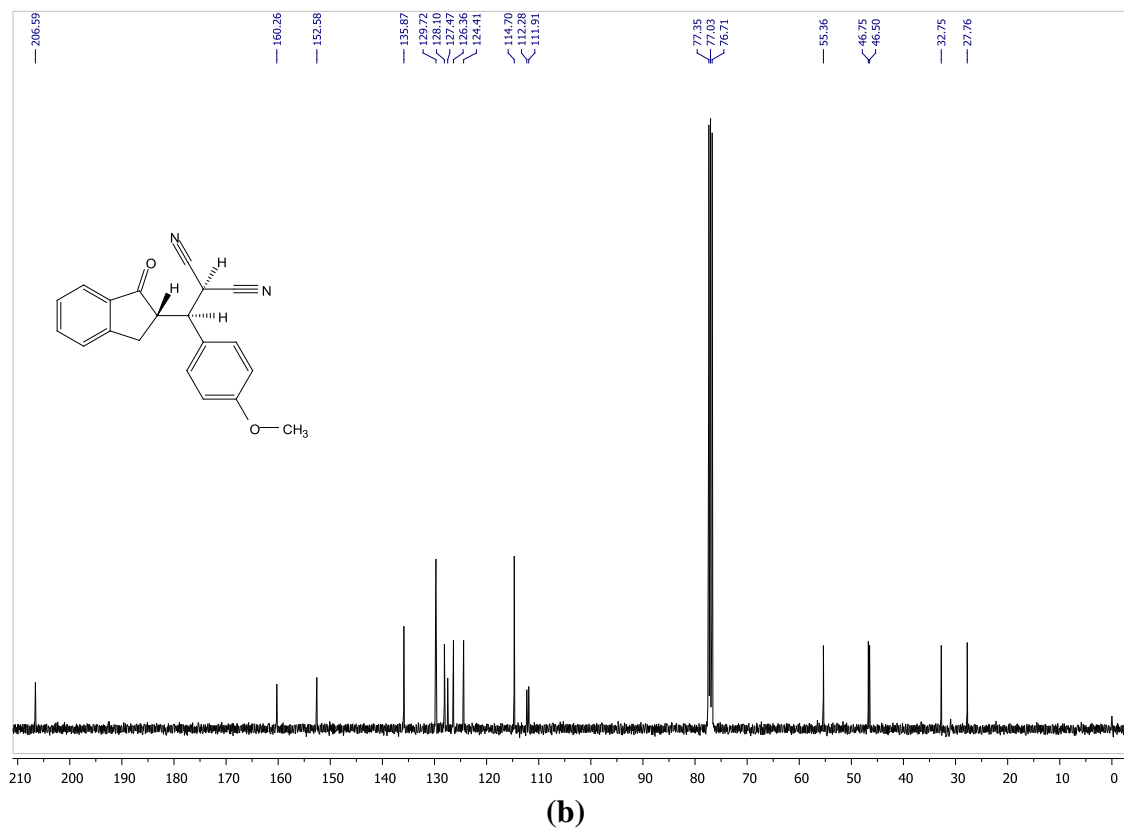
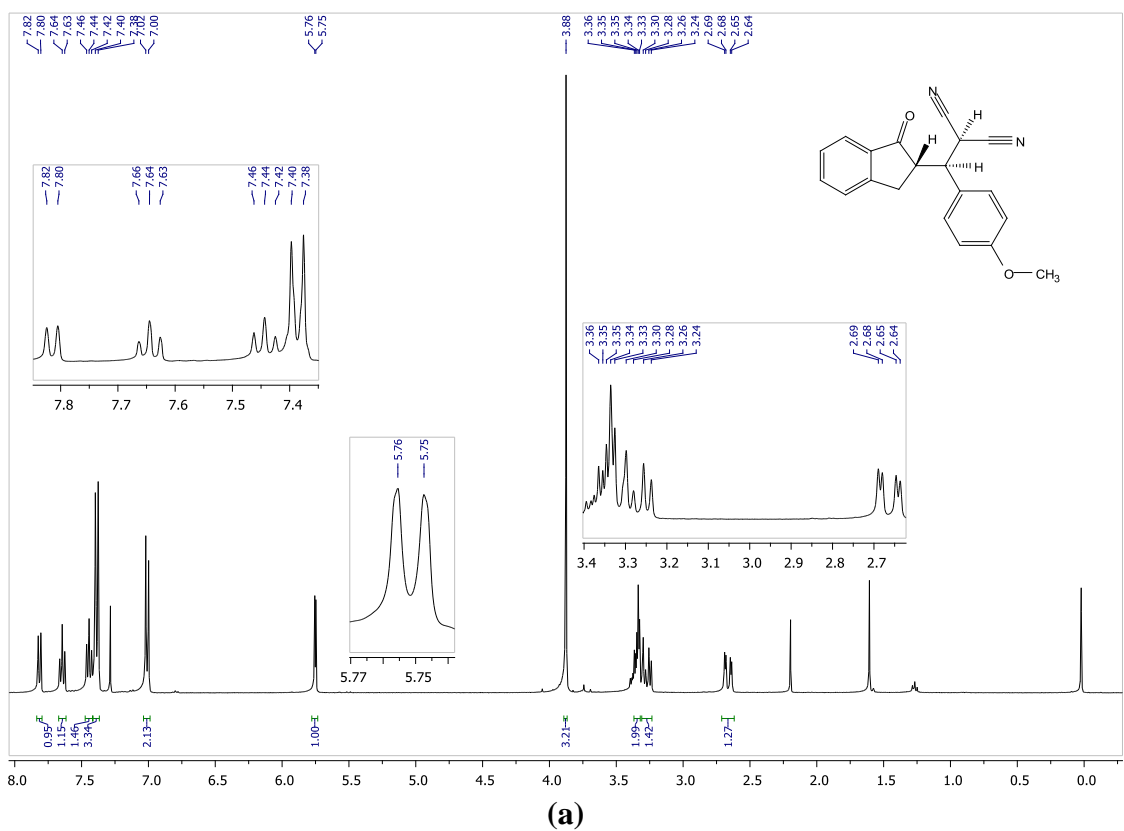


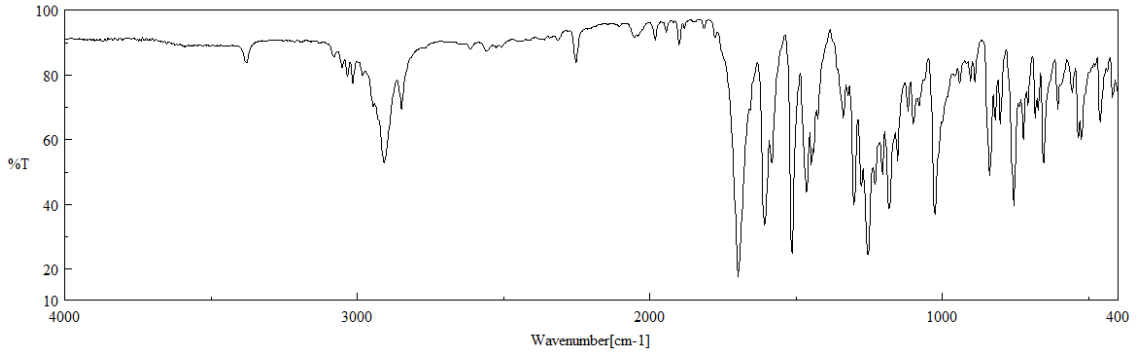
(a)



Şekil E.15. 2-((4-metoksifenil)(1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril
(6d, karışım)

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu

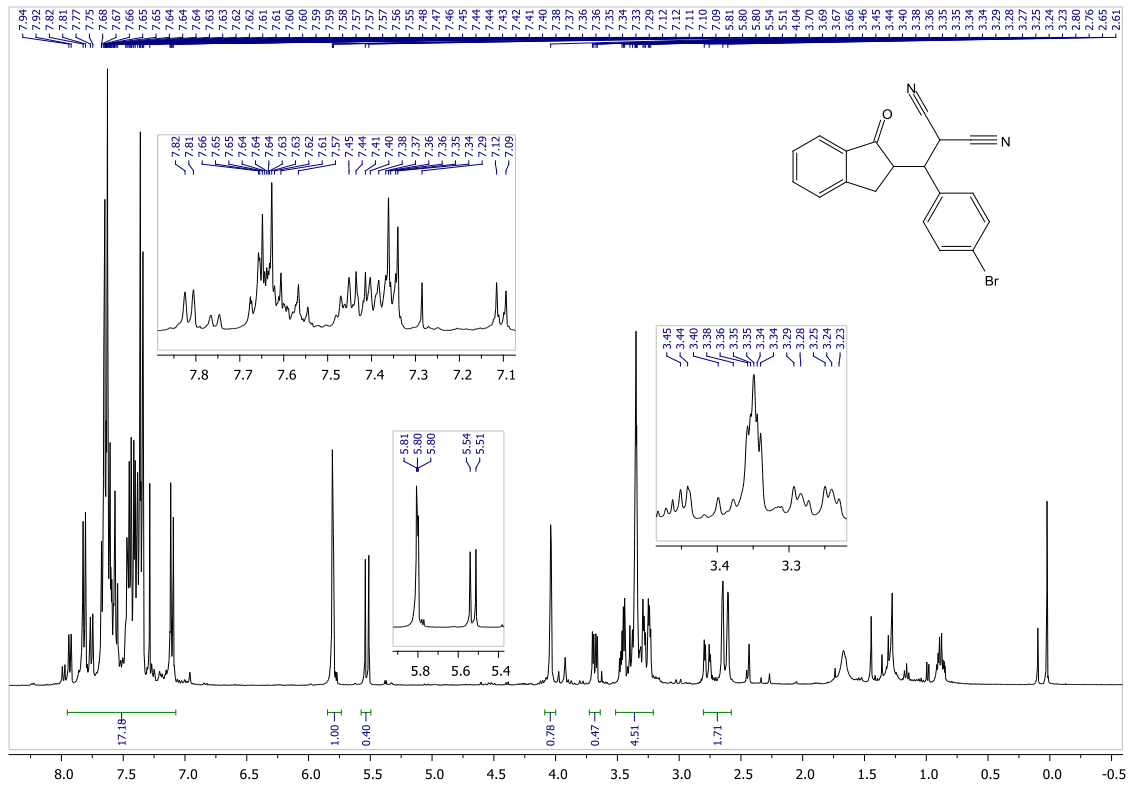




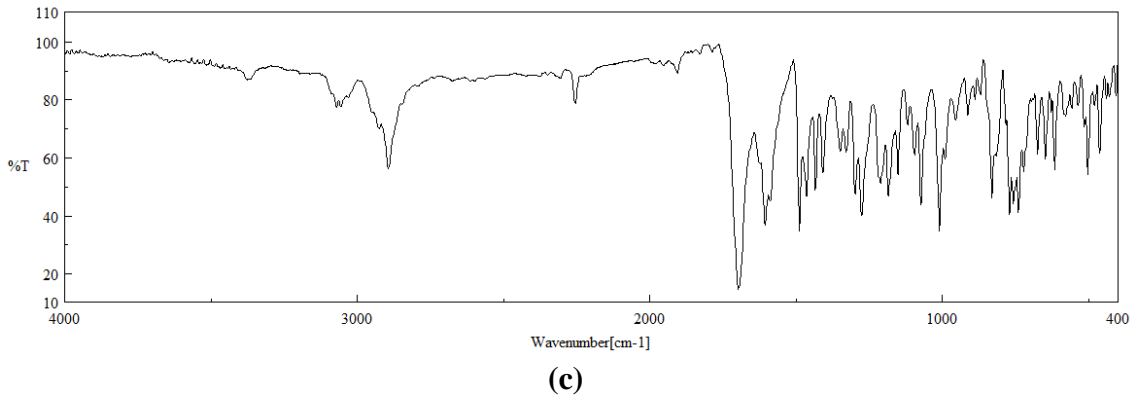
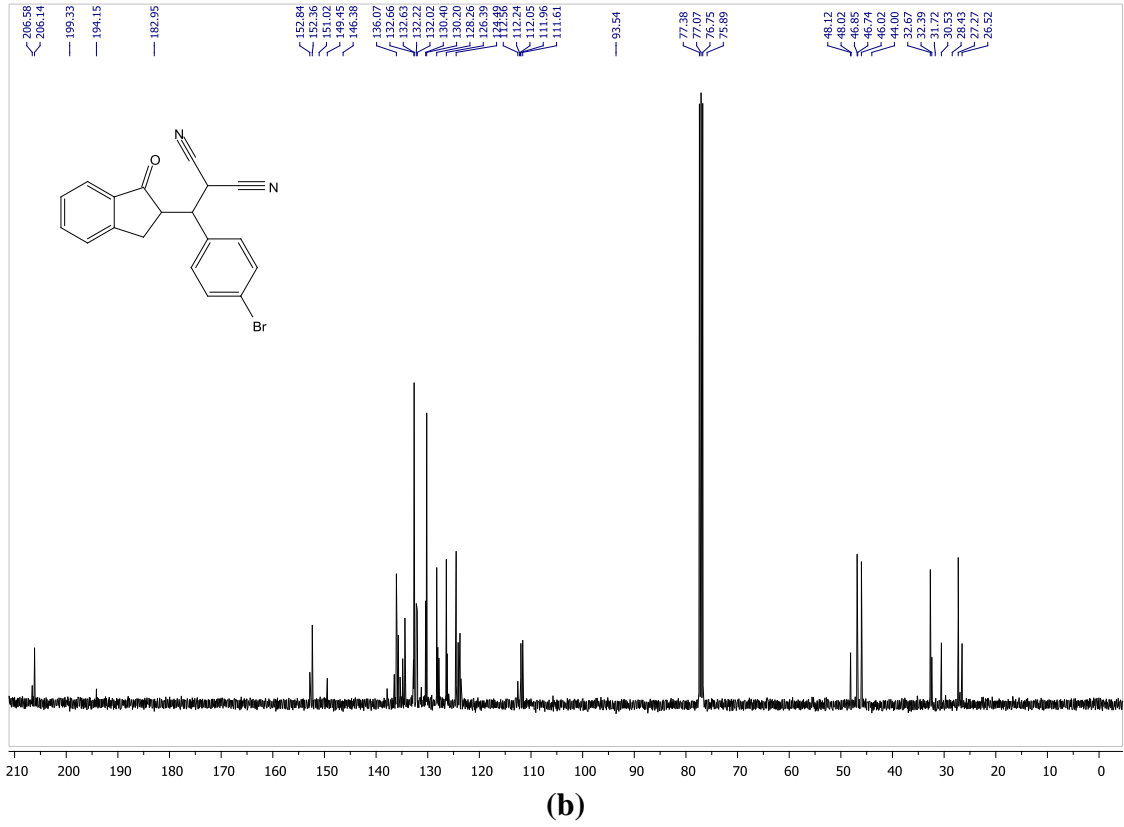
(c)

Şekil E.16. 2-((R)-(4-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6d,2.izomer**)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

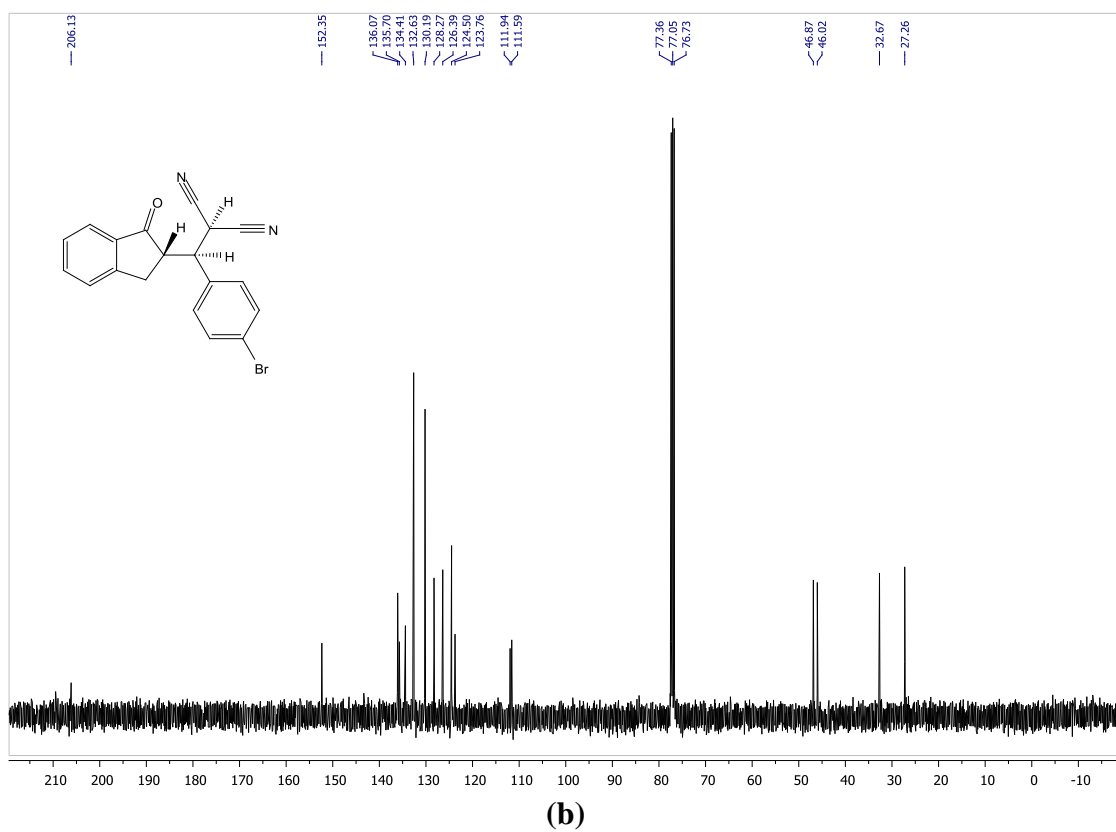
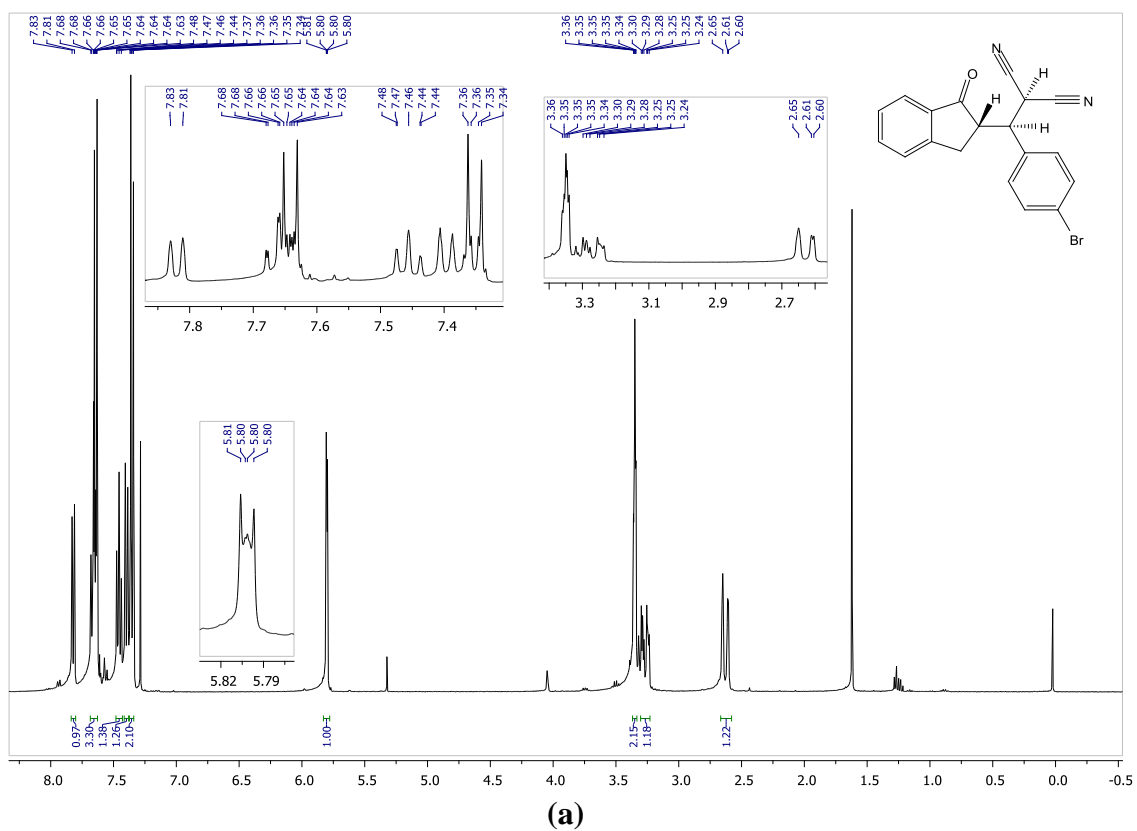


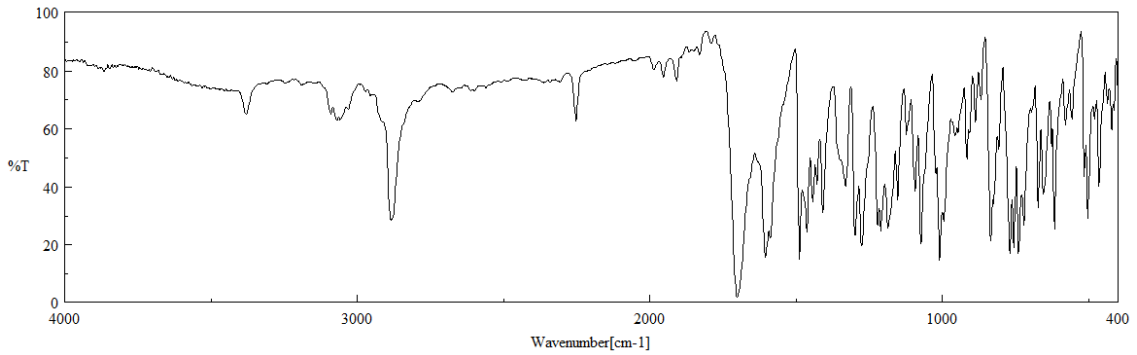
(a)



Şekil E.17. 2-((4-bromofenil)(1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6e**, karışım)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

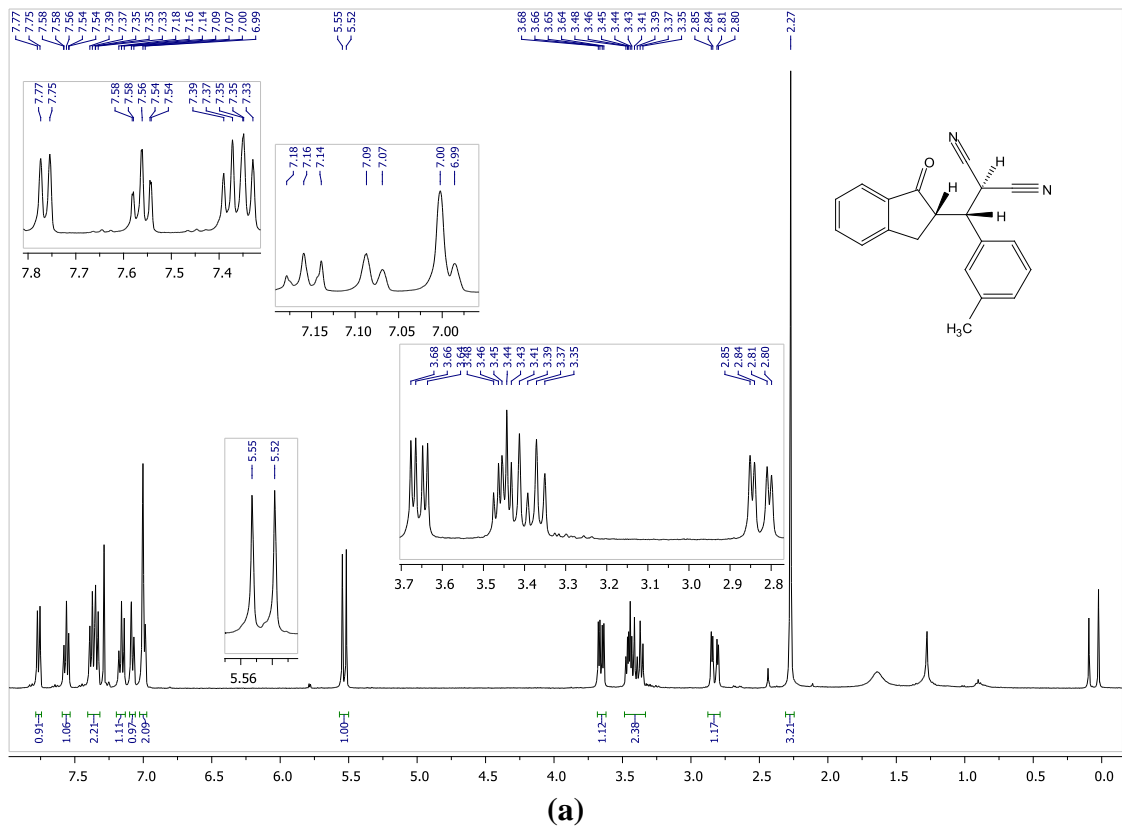




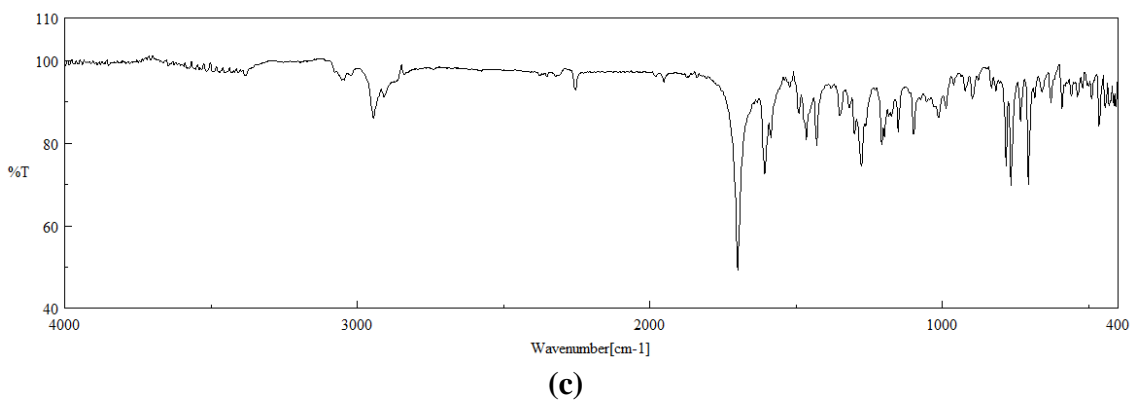
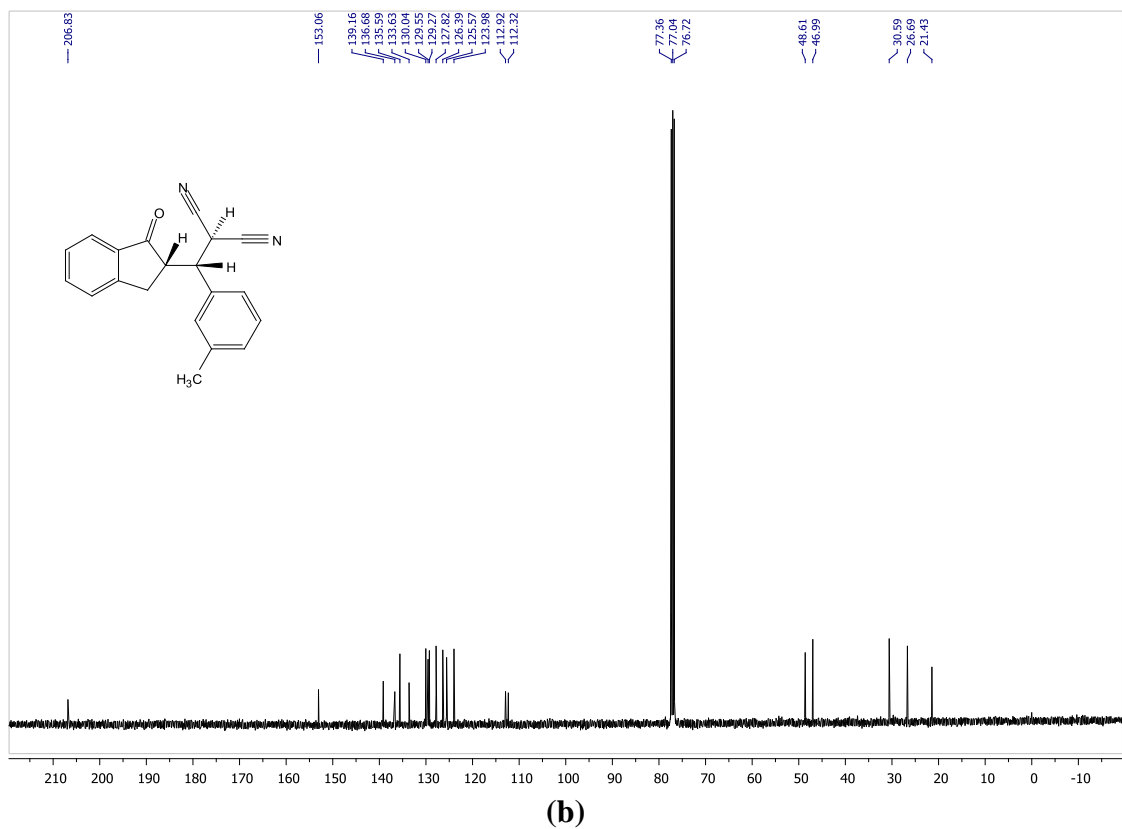
(c)

Şekil E.18. 2-((R)-(4-bromofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6e**, **2.izomer**)

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu

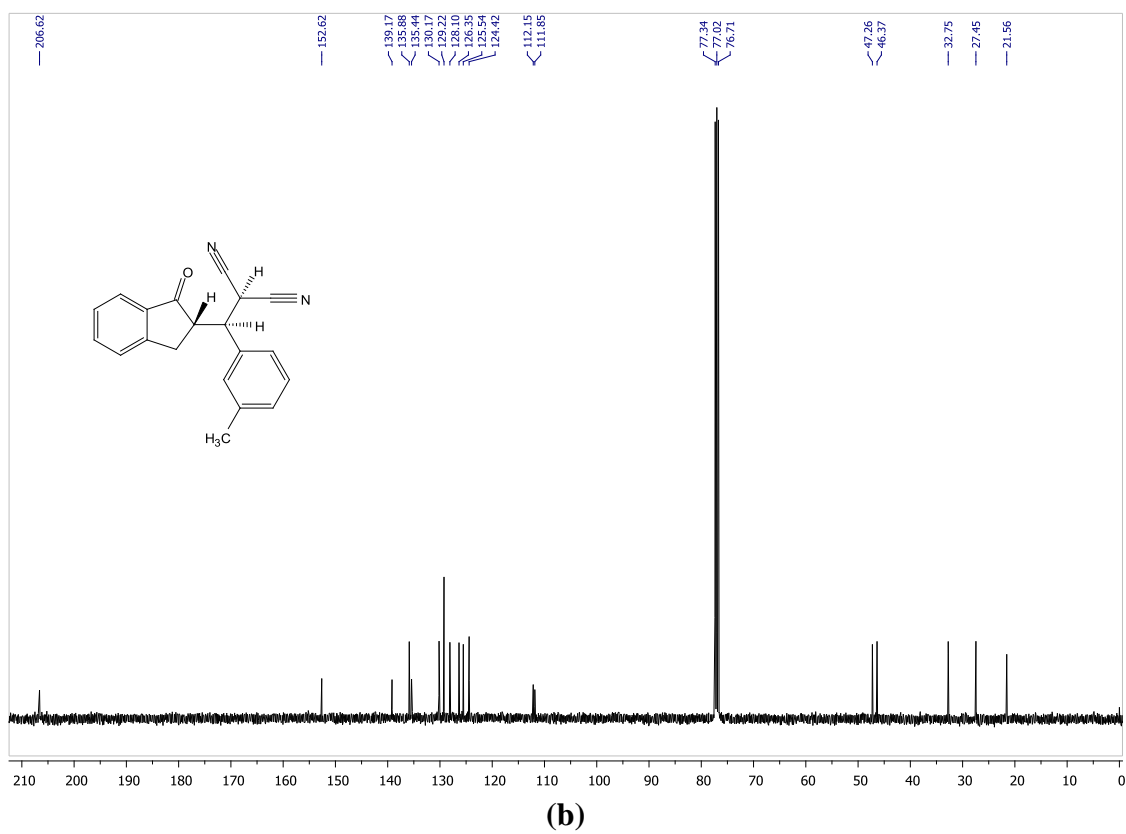
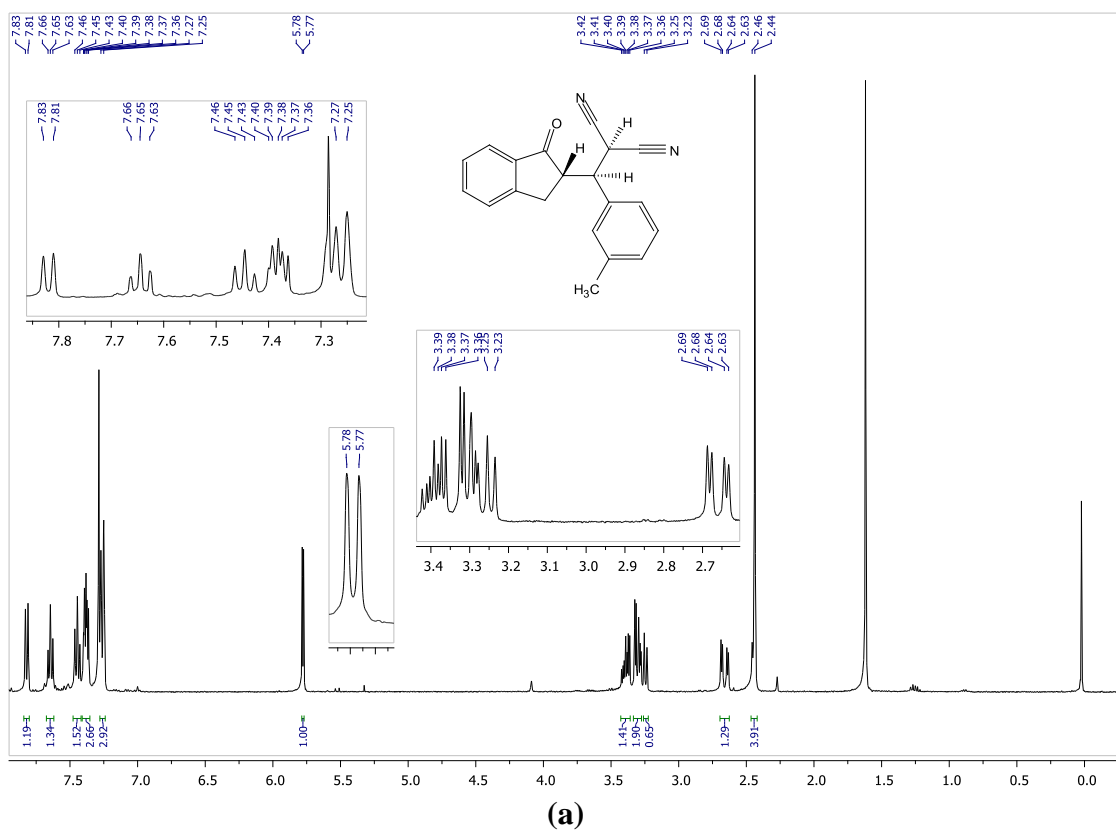


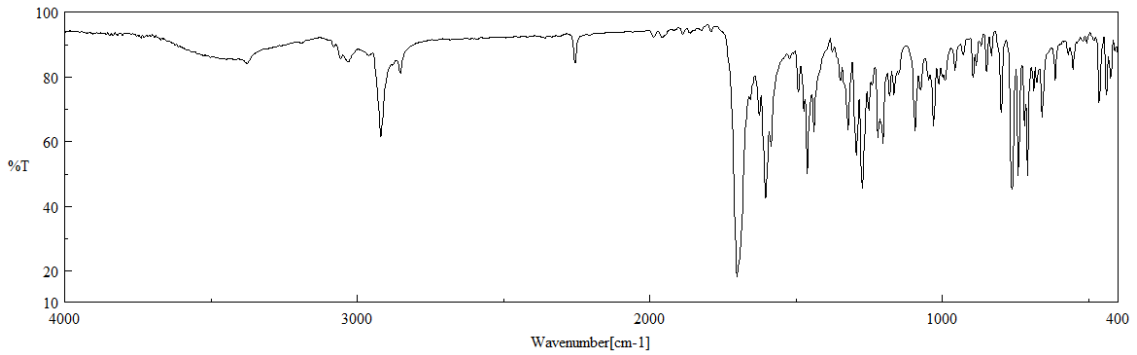
(a)



Şekil E.19. 2-((S)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(m-tolyl)metil)malononitril
(6f, 1.izomer)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

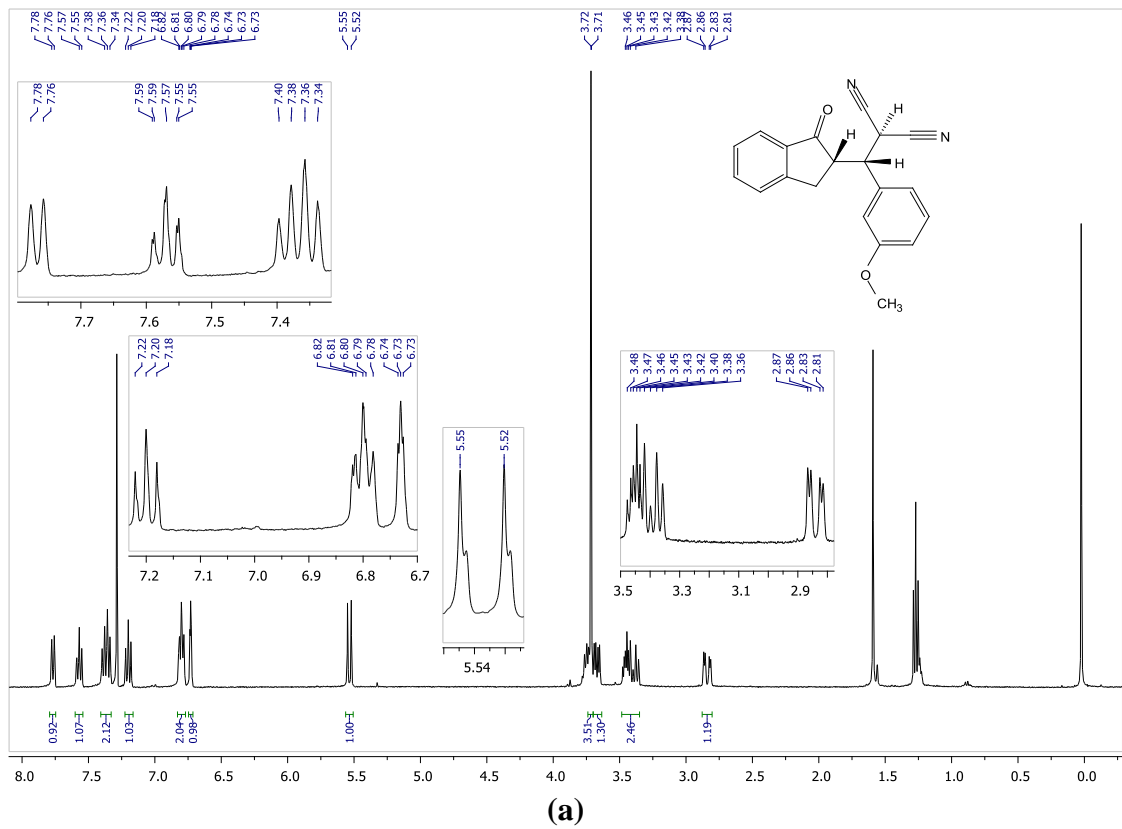




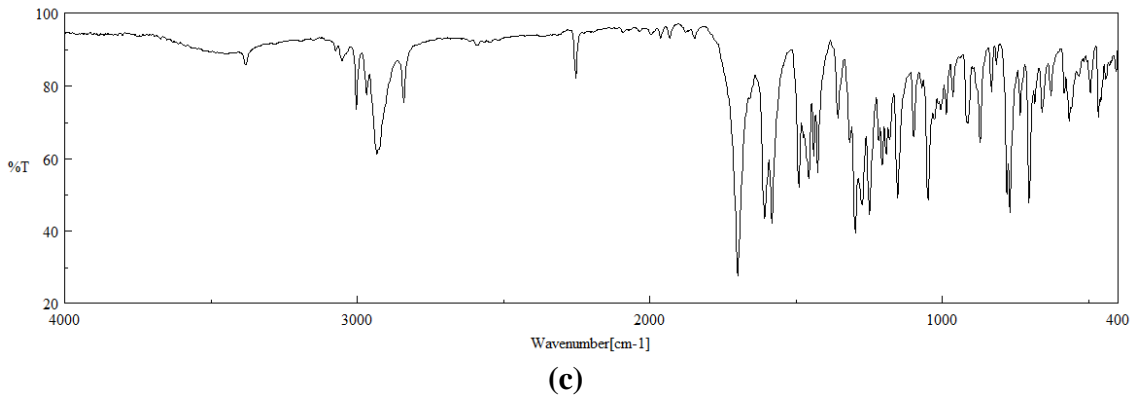
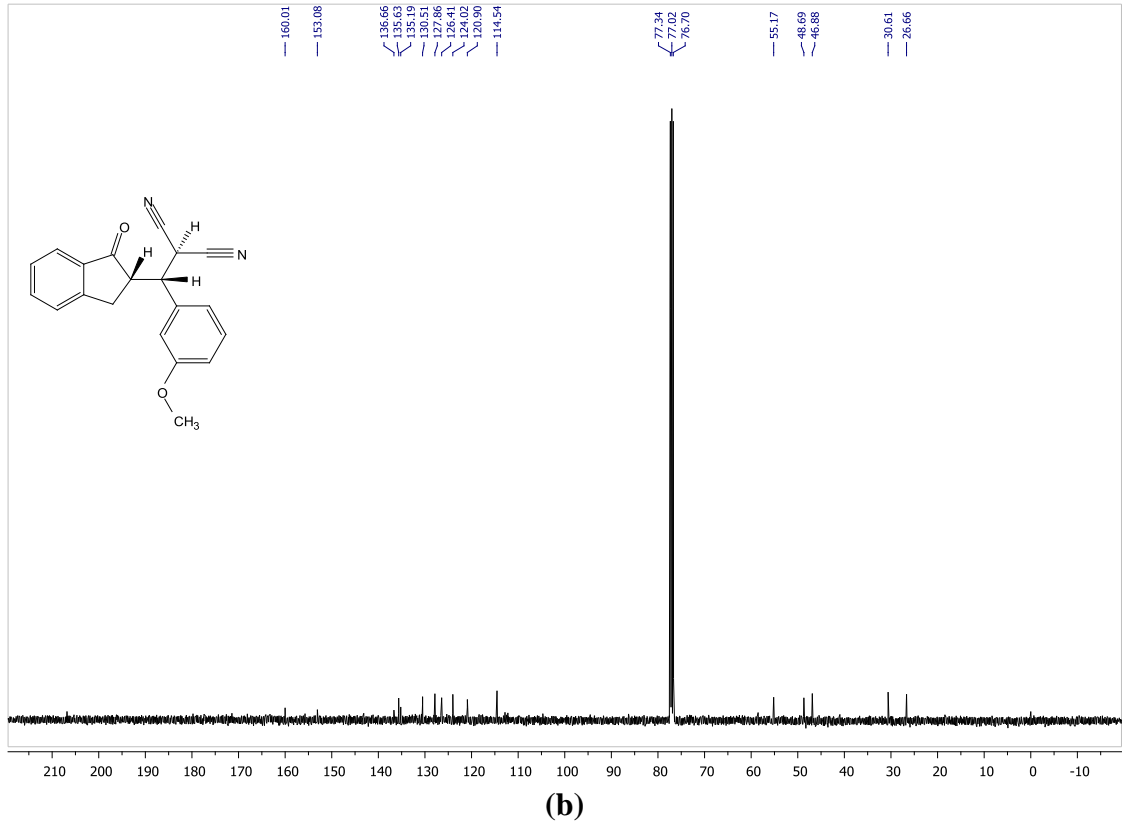
(c)

Şekil E.20. 2-((R)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(m-tolyl)metil)malononitril
(6f, 2.izomer)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

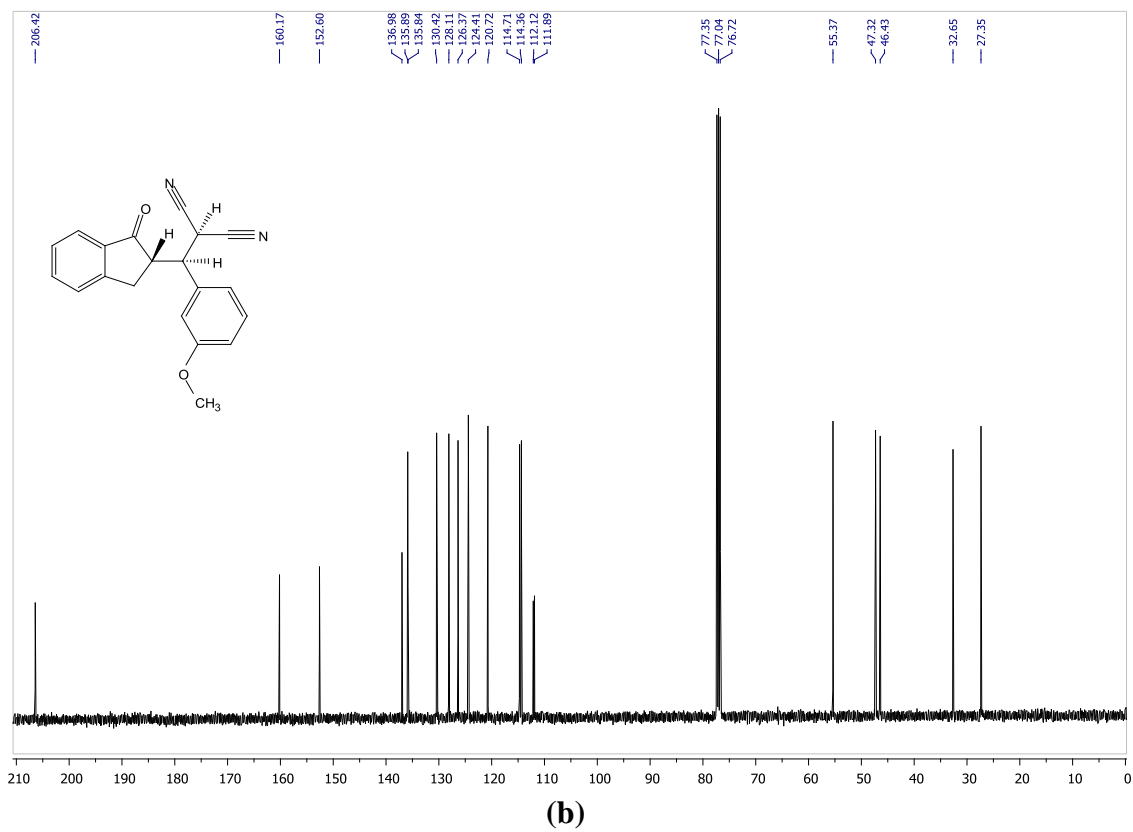
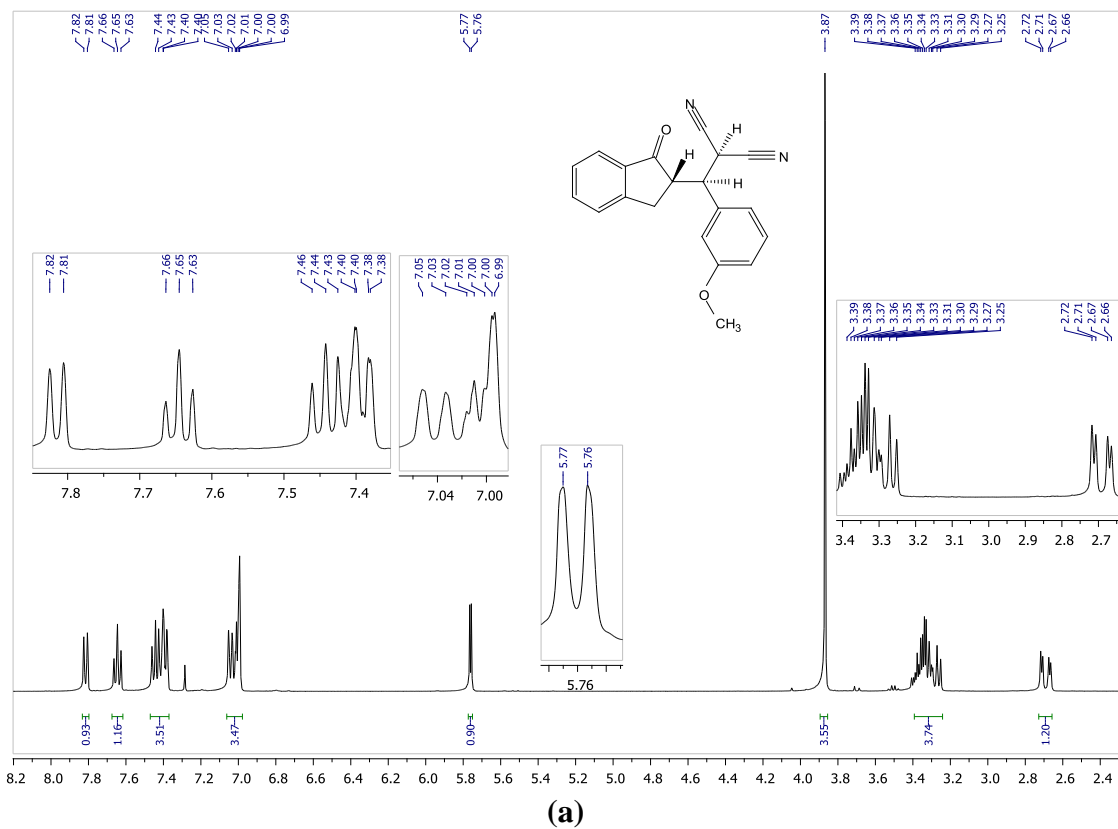


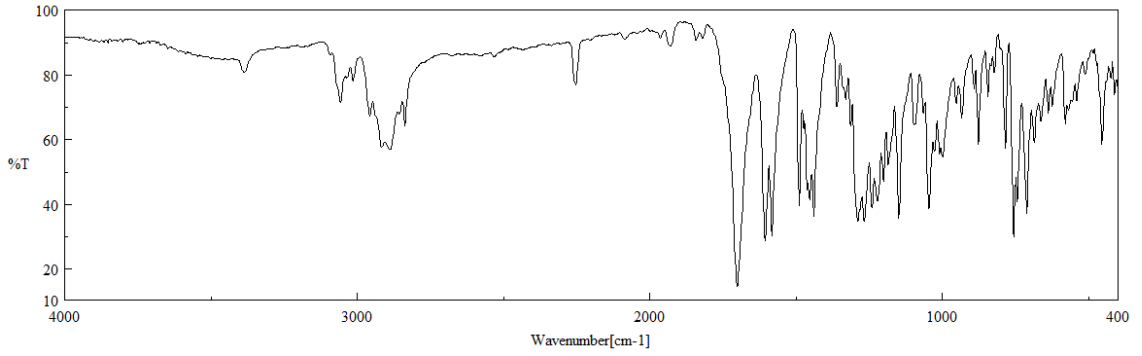
(a)



Şekil E.21. 2-((S)-(3-metoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6g**, **1.izomer**)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

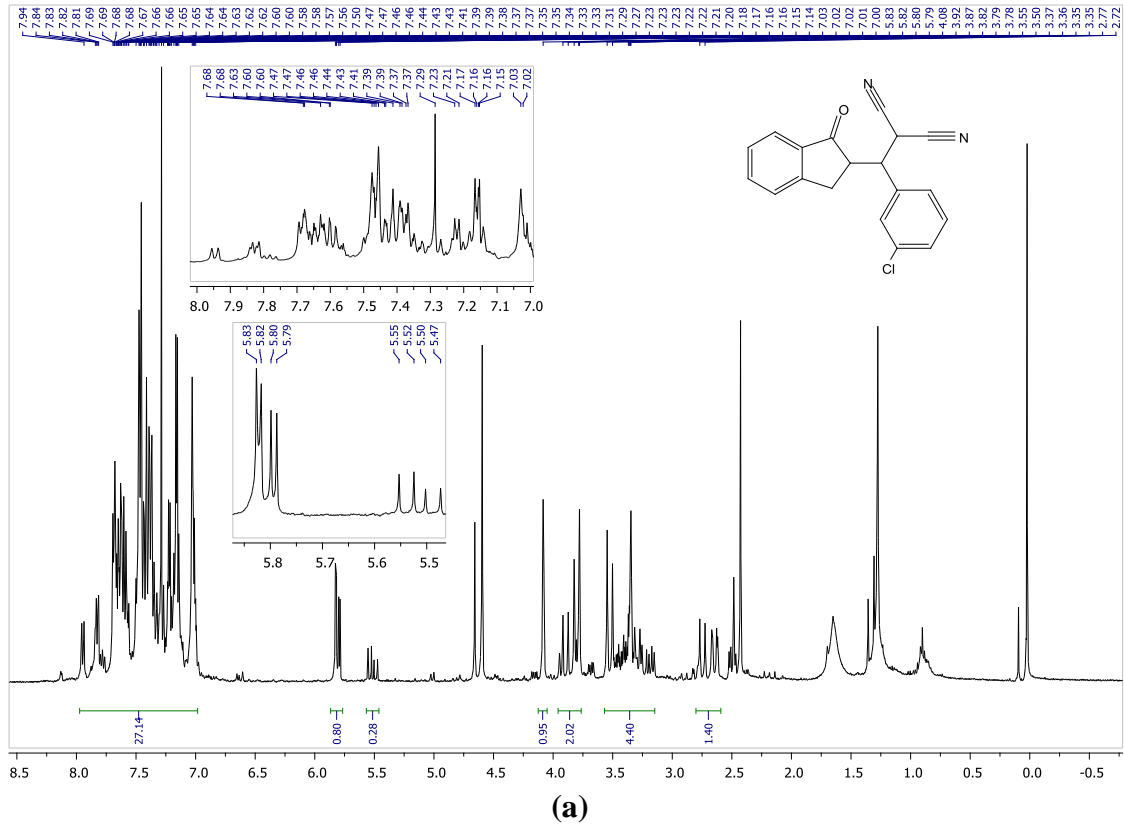




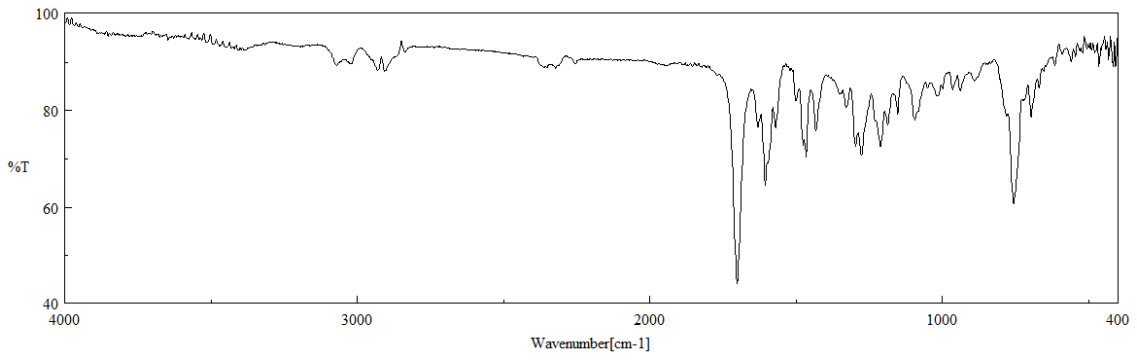
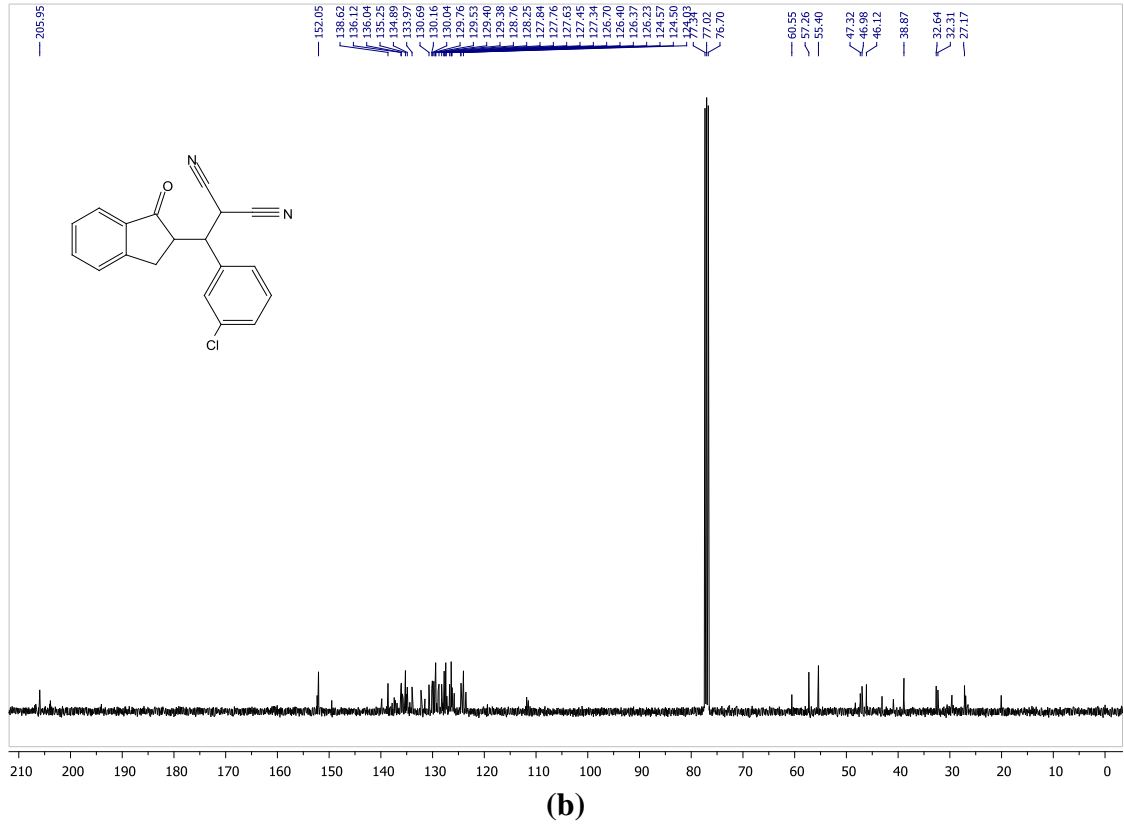
(c)

Şekil E.22. 2-((R)-(3-metoksifenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6g**, **2.izomer**)

a) ¹H-NMR Spektrumu b) ¹³C-NMR Spektrumu c) IR Spektrumu

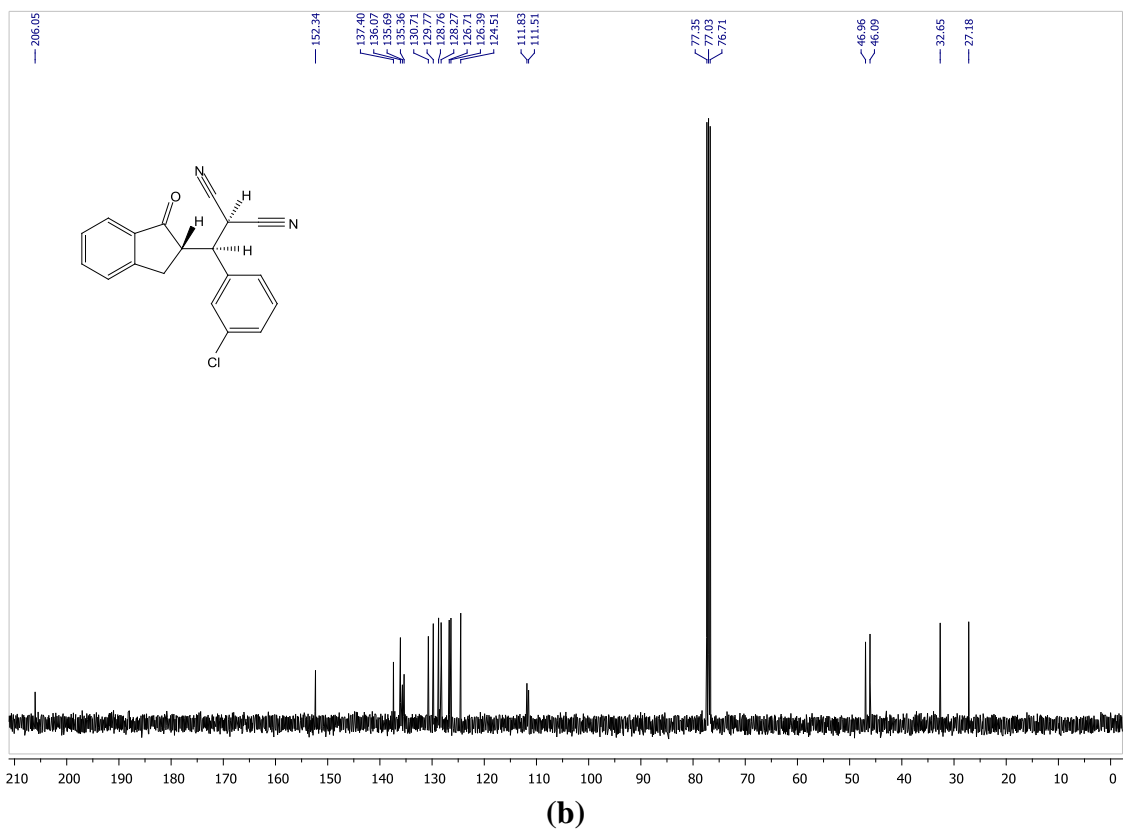
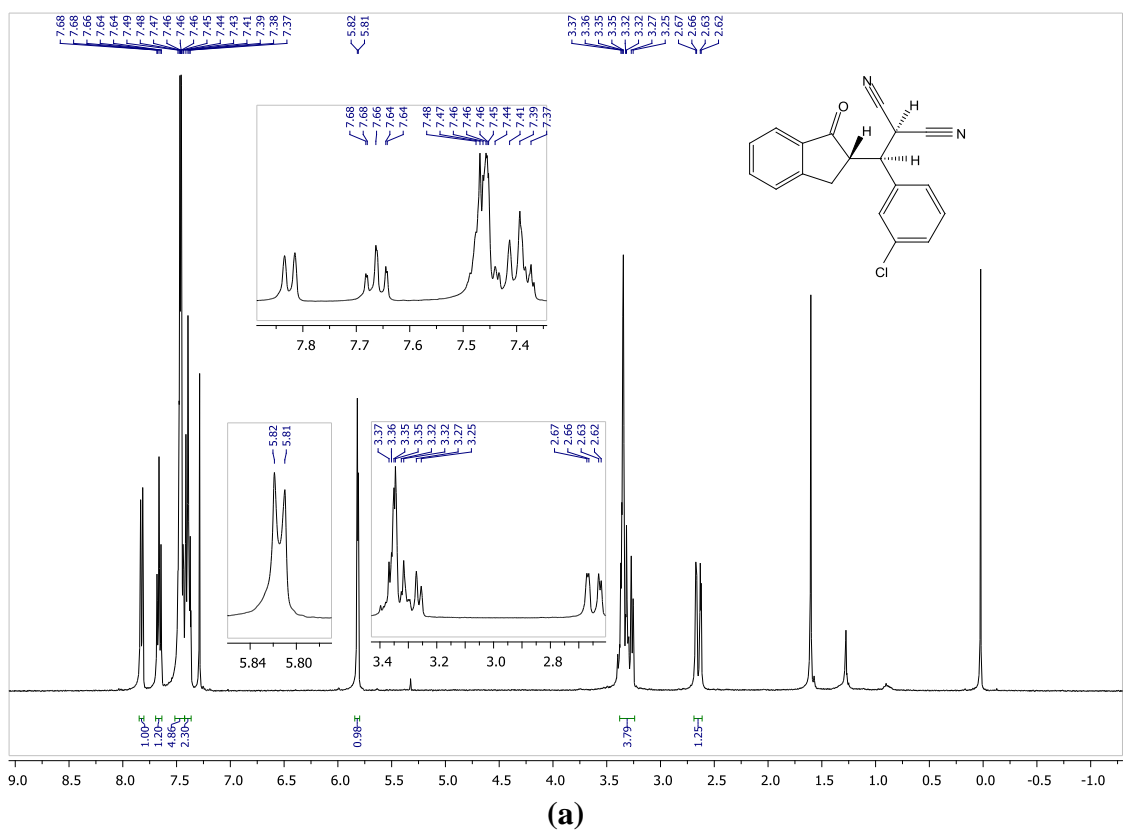


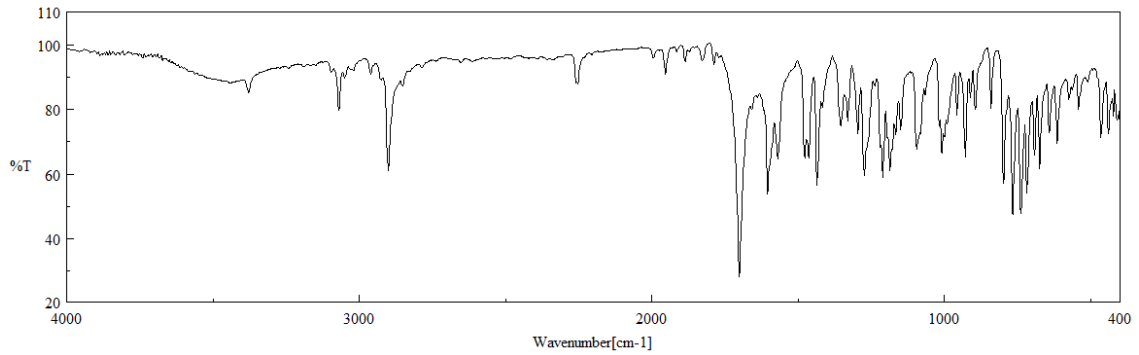
(a)



Şekil E.23. 2-((2-klorofenil)(1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6h**, karışım)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

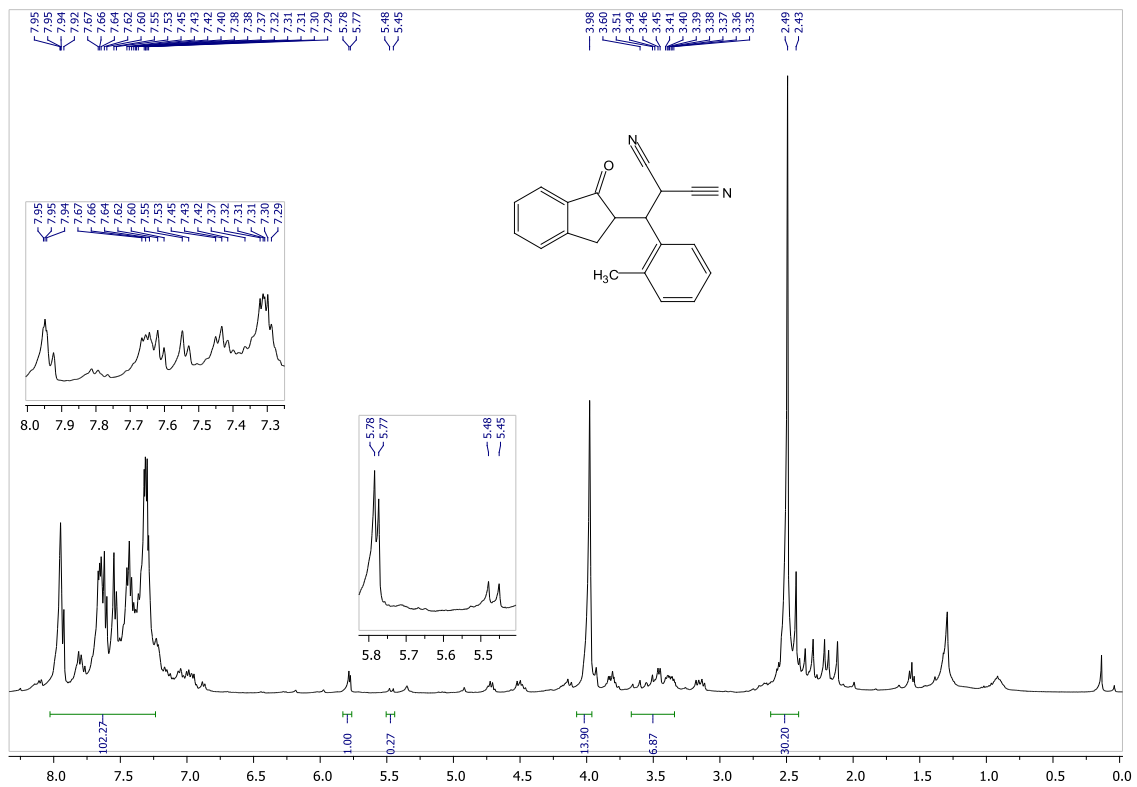




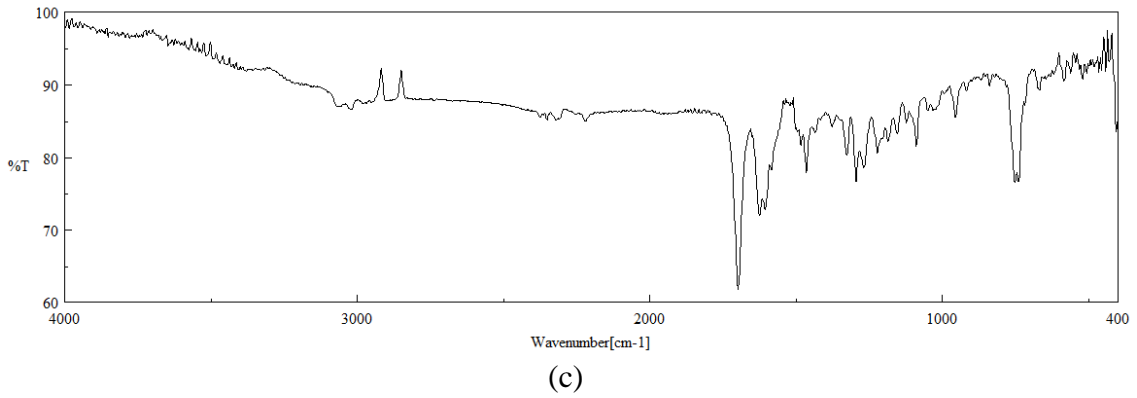
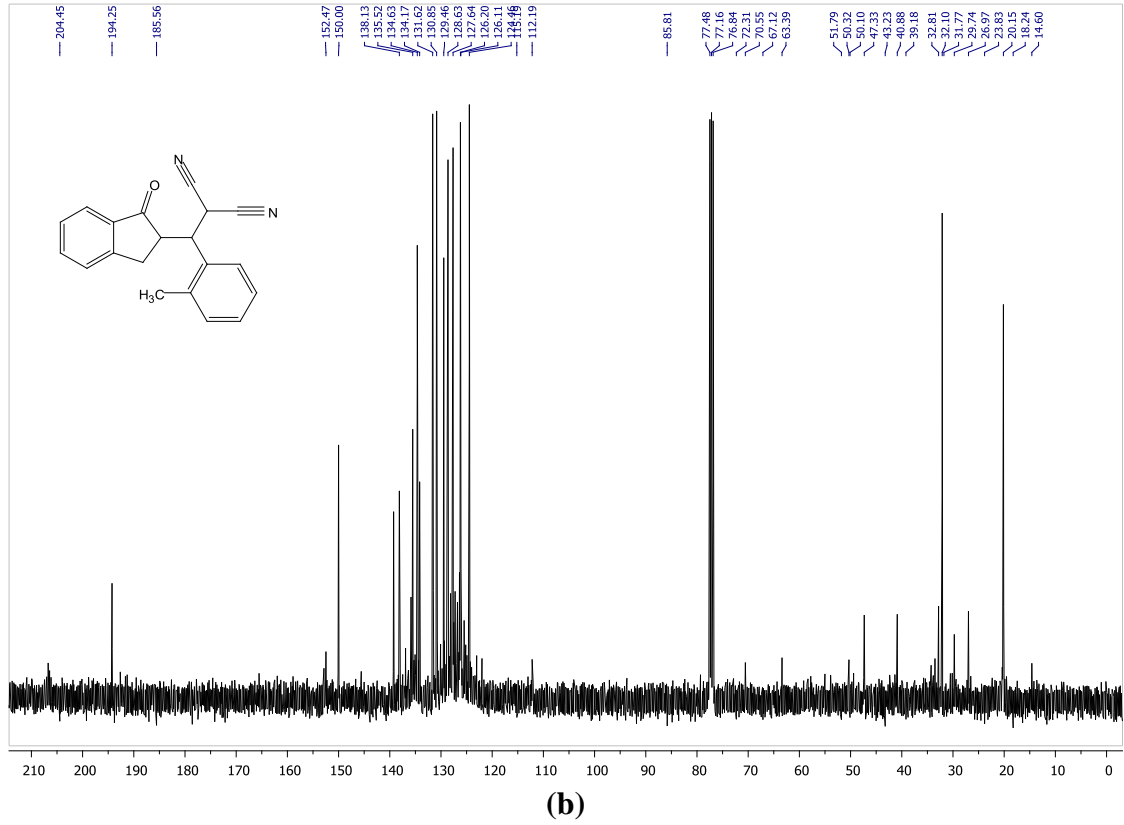
(c)

Şekil E.24. 2-((R)-(3-klorofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6h**, 2.izomer)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

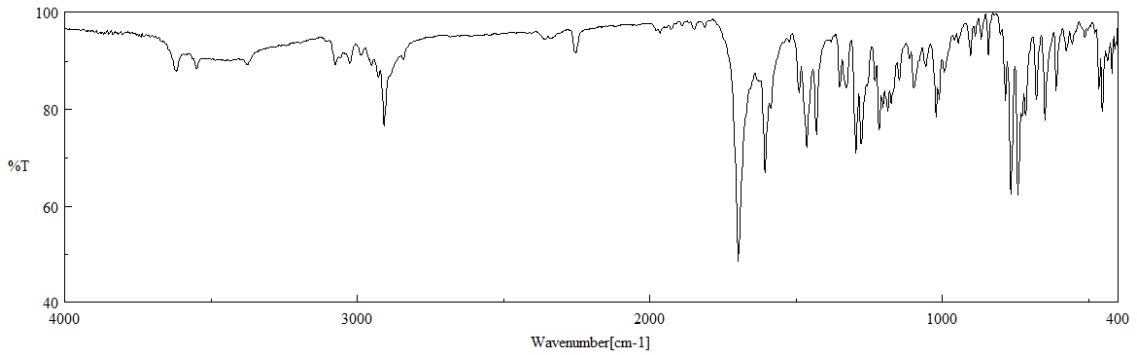


(a)



Şekil E.25. 2-((1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(o-toly1)metil)malononitril (6i, karışım)

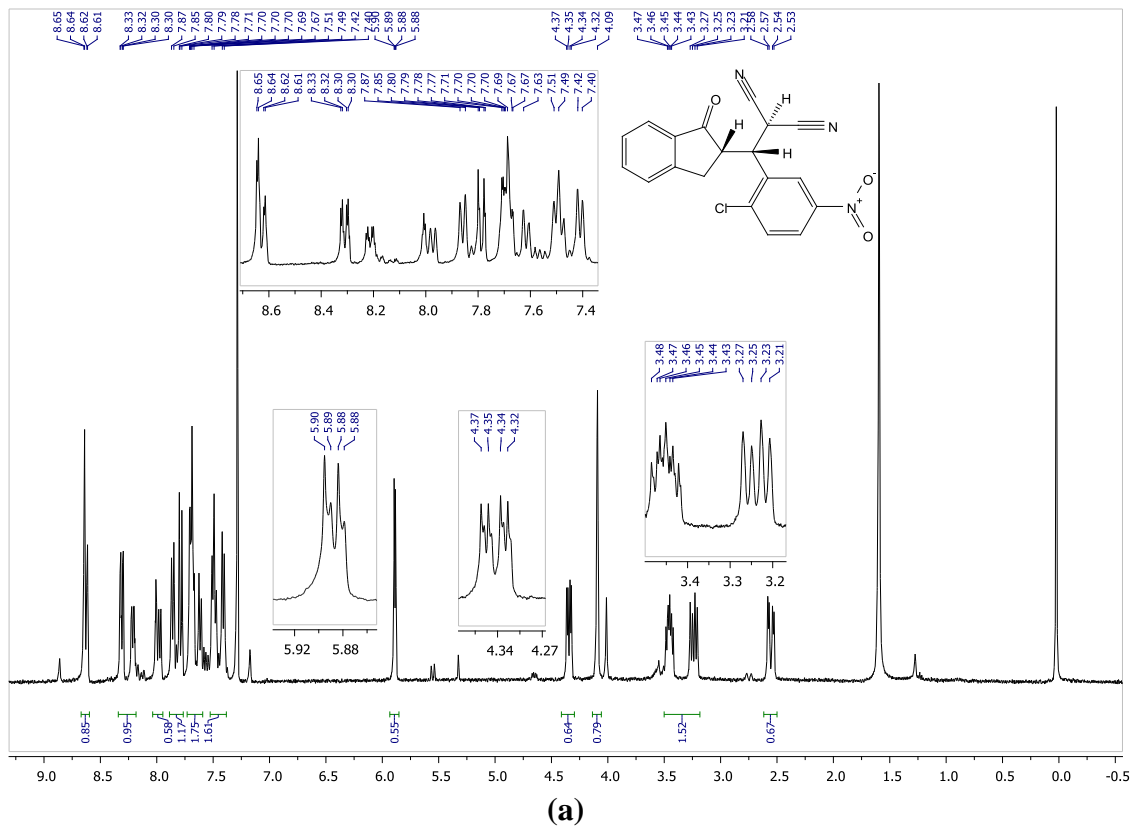
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu



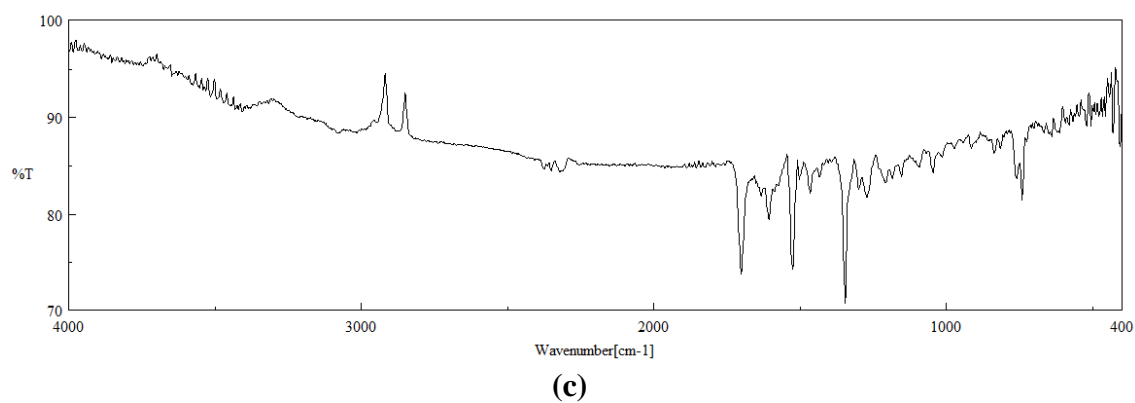
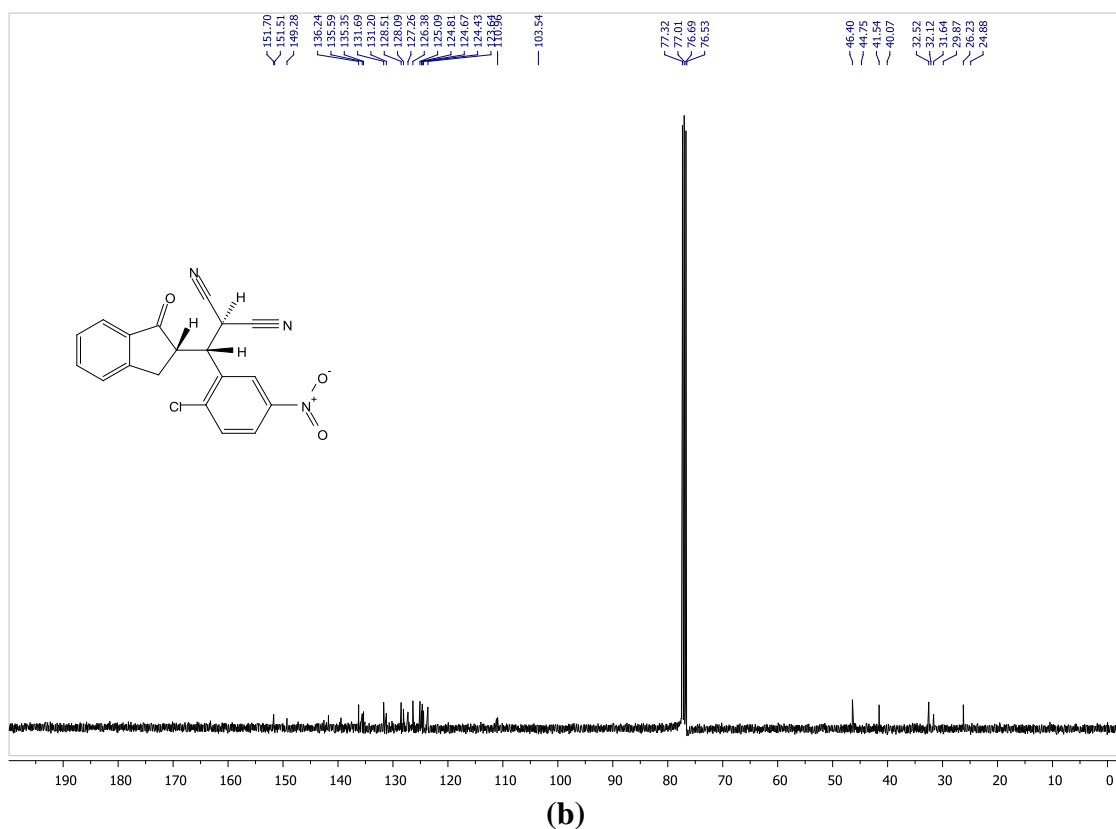
(c)

Şekil E.26. 2-((R)-((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)(o-tolyl)metil)malononitril (**6i**, 2.izomer)

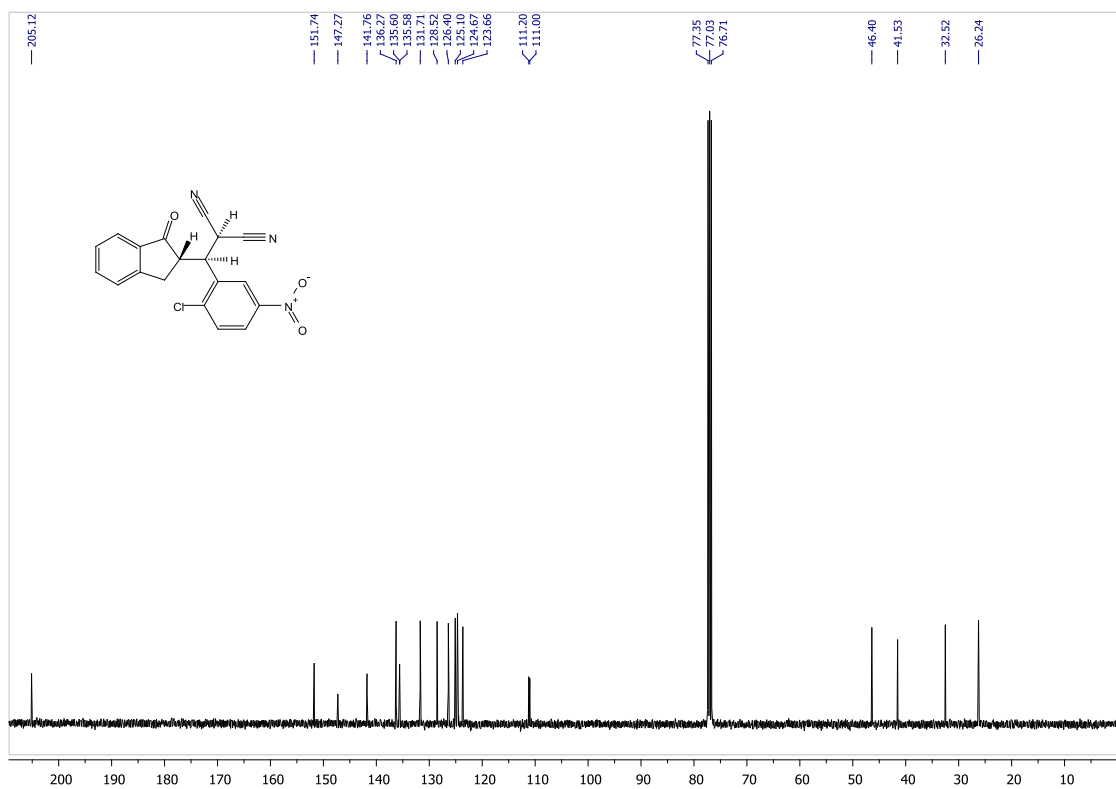
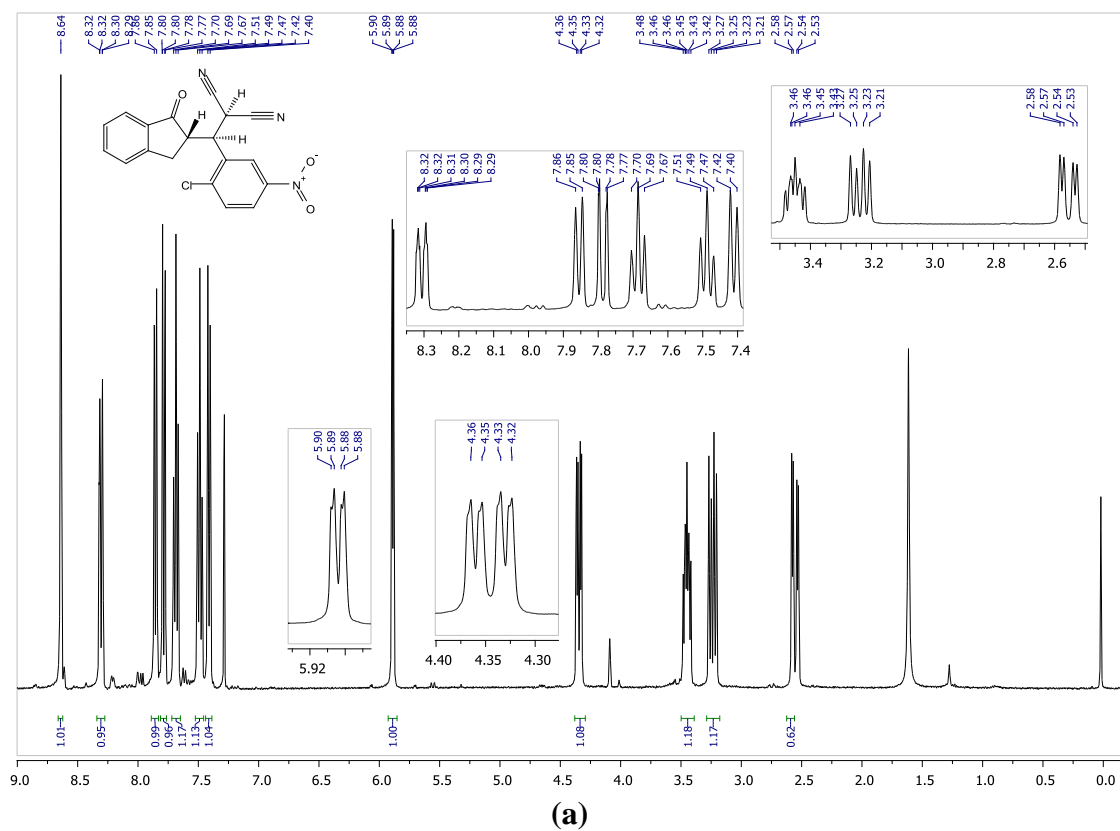
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu



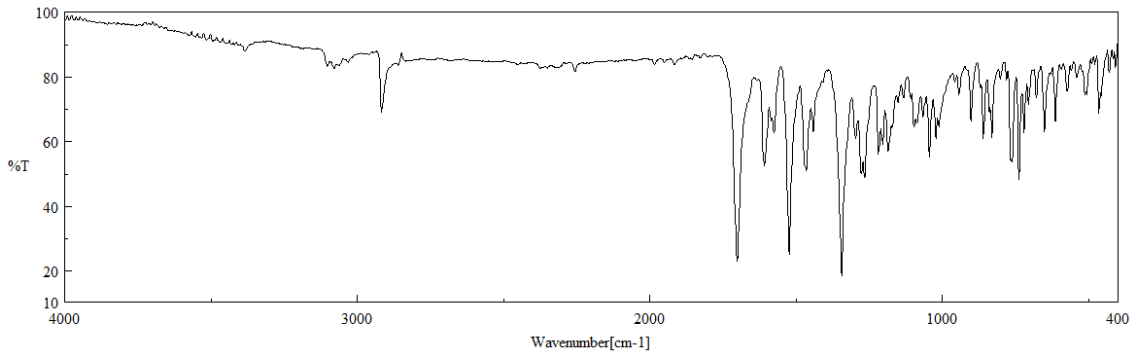
(a)



Şekil E.27. 2-((S)-(2-kloro-5-nitrofenil))((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6j**, **1.izomer**)



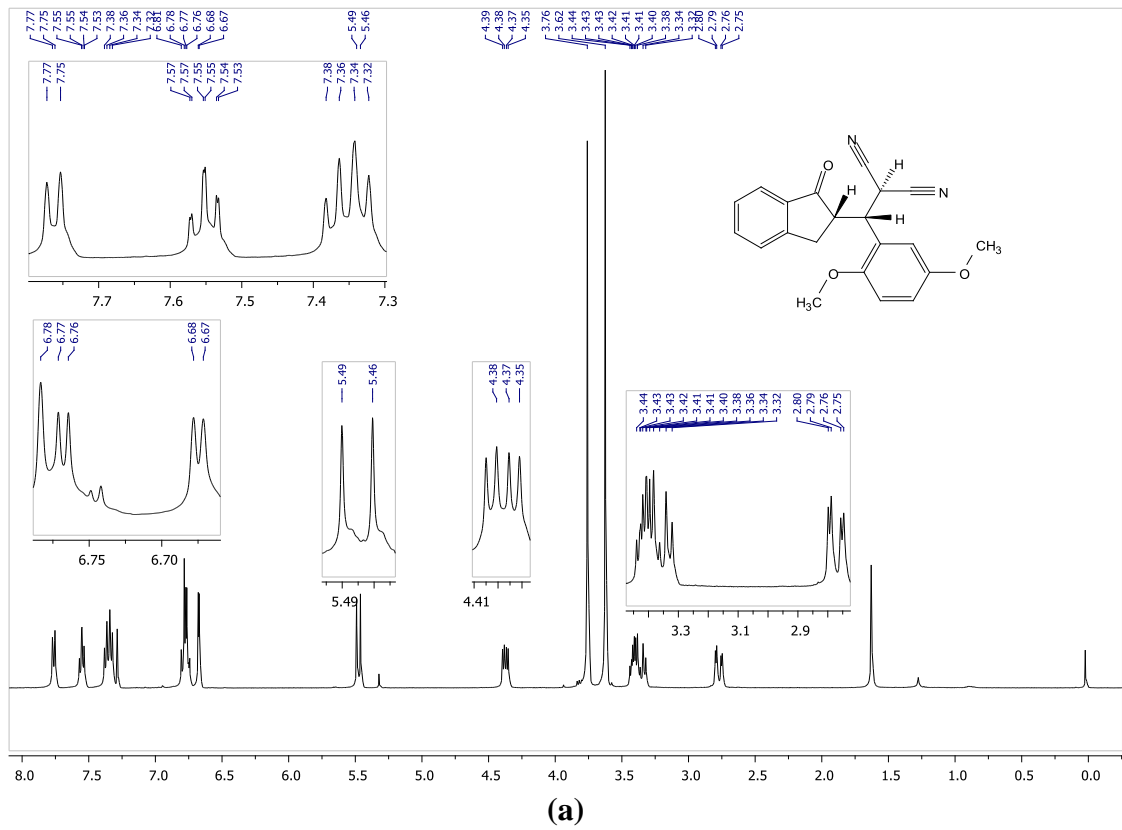
(b)

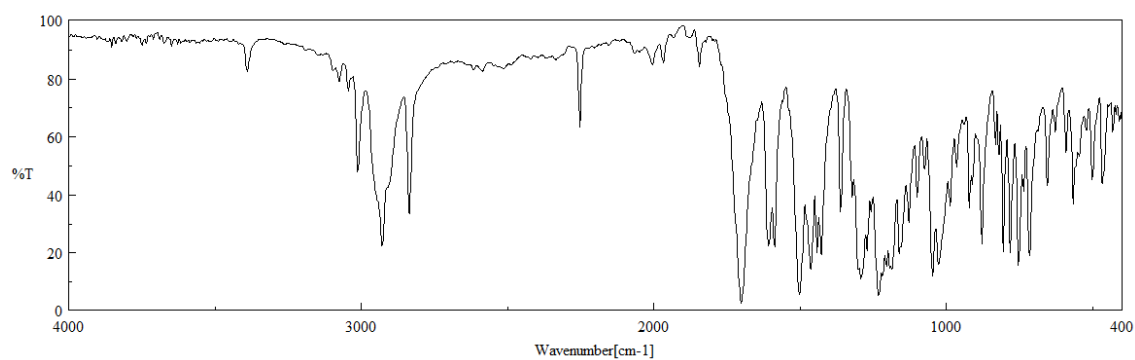
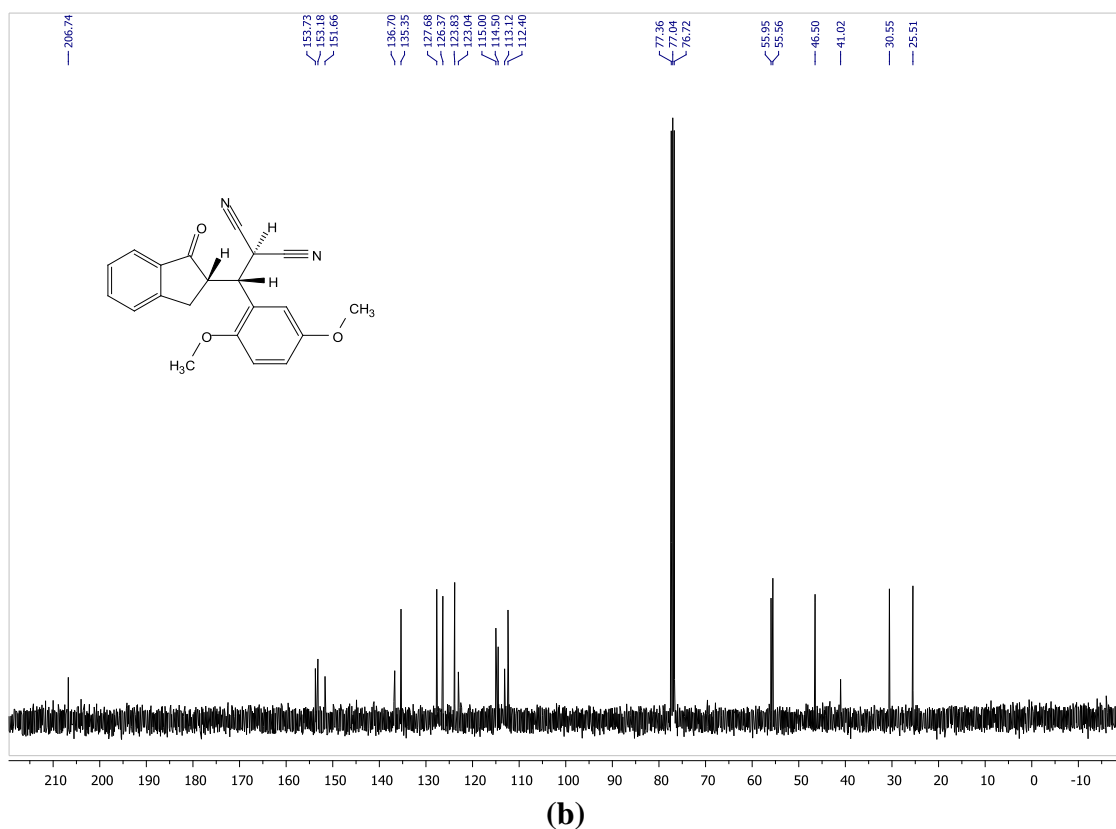


(c)

Şekil E.28. 2-((R)-(2-kloro-5-nitrofenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6j**, **2.izomer**)

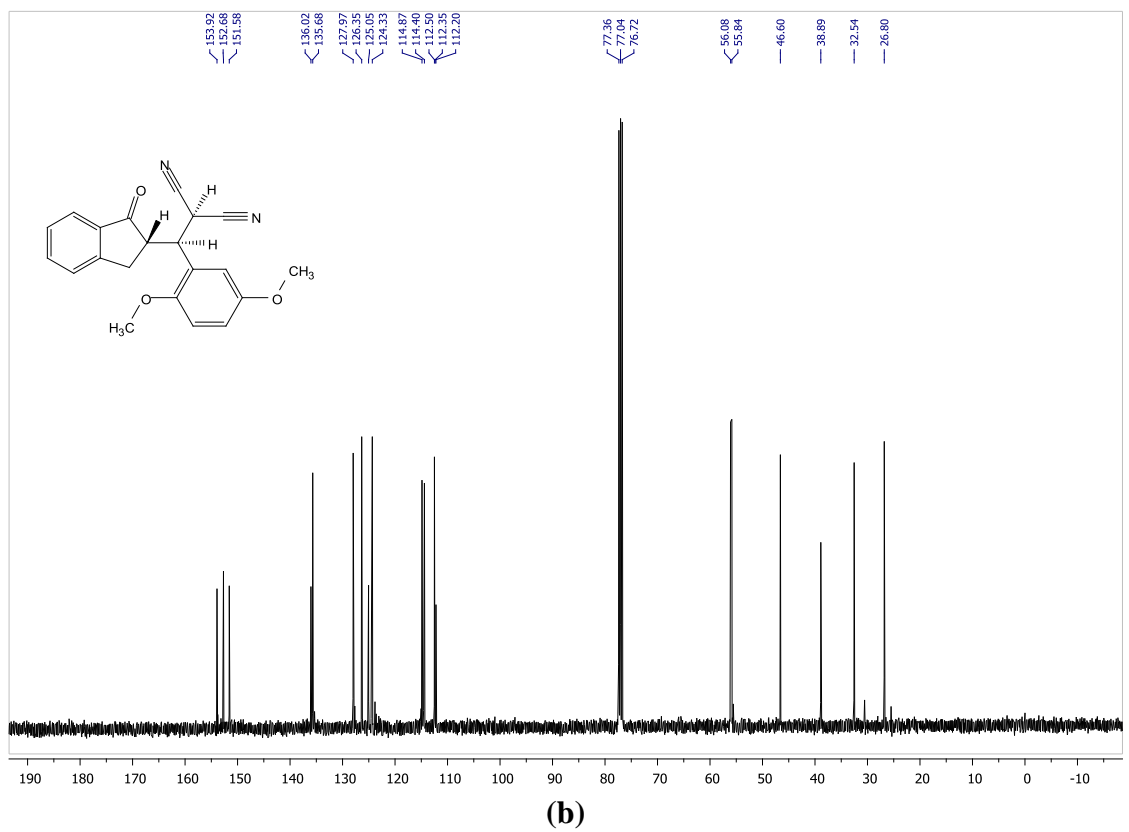
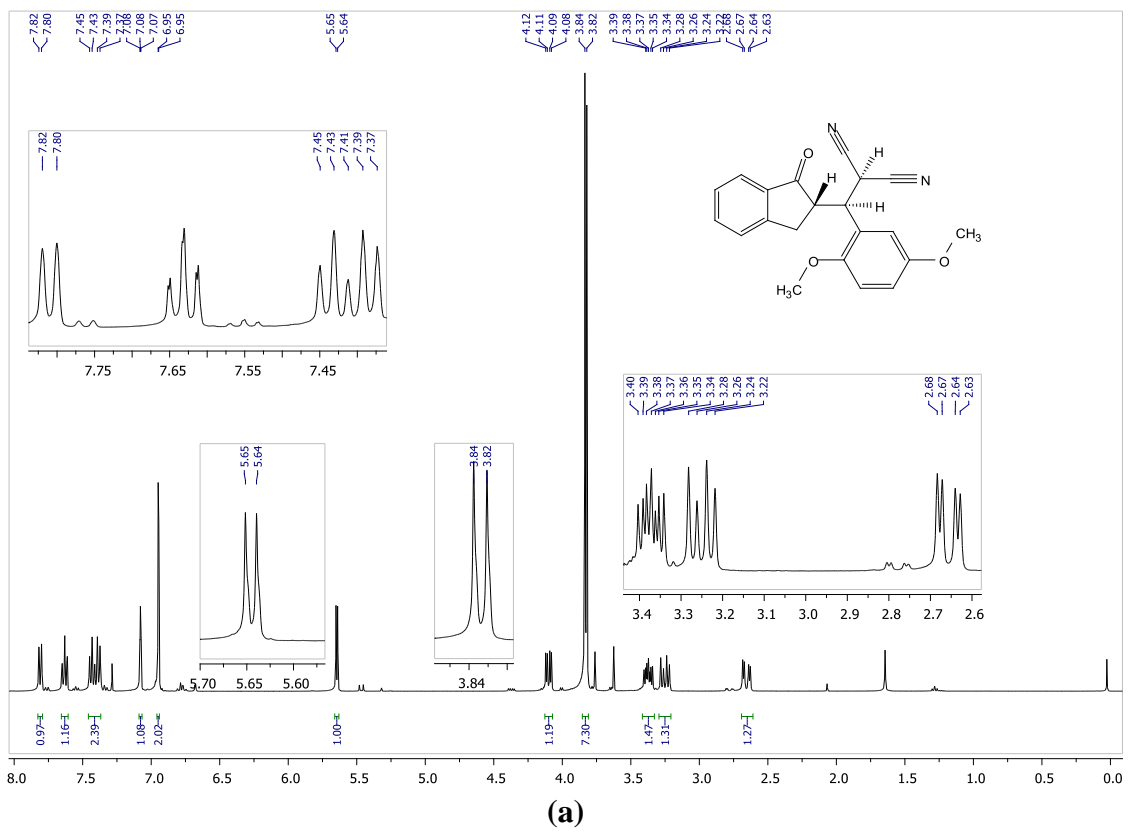
a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu

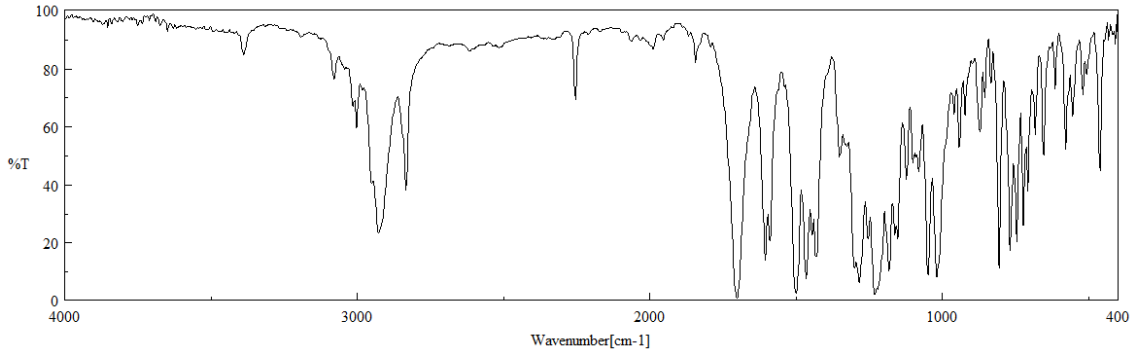




Şekil E.29. 2-((S)-(2,5-dimetoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6k**, **1.izomer**)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu b) $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu c) IR Spektrumu





(c)

Şekil E.30. 2-((R)-(2,5-dimetoksifenil)((S)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)malononitril (**6k**, **2.izomer**)

a) $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu **b)** $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu **c)** IR Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Betül ŞAHİN

Doğum Tarihi ve Yeri: 24.12.1990 / ZONGULDAK

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dili: İngilizce

Telefon: 0506 104 25 14

E-mail: btlshn1990@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Yılı
Yüksek Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya- Organik Kimya Anabilim Dalı - TOKAT	2013-2014
Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü - TOKAT	2008-2013
Lise	Kozlu Lisesi - ZONGULDAK	2004-2007