

**BİS-İNDOL ALKALOİT CAULERPİN'İN YAPISAL
İZOMERLERİNİN VE YENİ İNDENO[1,2-*b*]İNDOL
ANALOGLARININ SENTEZİ**

Oktay TALAZ

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

2009

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

BİS-İNDOL ALKALOİT CAULERPİN'İN YAPISAL İZOMERLERİNİN
VE YENİ İNDENO[1,2-*b*]İNDOL ANALOGLARININ SENTEZİ

Oktay TALAZ

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM

2009

Her hakkı saklıdır.

Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU danışmanlığında, **Oktay TALAZ** tarafından hazırlanan bu çalışma **18/12/2008** tarihinde aşağıdaki juri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

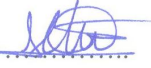
Başkan : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Mustafa CEYLAN

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Hamdullah KILIÇ

İmza : 

Üye : Doç. Dr. İlhami GÜLÇİN

İmza : 

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

.....

Prof.Dr. Ömer AKBULUT
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1. Alkaloidler.....	3
2.2. İndol Alkaloidler.....	4
2.3. Bisindol Alkaloidler.....	5
2.4. İndol Sentez Yöntemleri.....	8
2.5. Fischer İndol Sentezi Kullanılarak Yapılan Sentezler.....	12
2.6. Fischer İndolizasyonunun Total Sentezlerde Kullanımı.....	15
2.7. Çalışmanın Amacı.....	21
3. MATERYAL ve YÖNTEM	24
3.1. Caulerpin (27)'nin Yapısal Analoglarının Sentezi.....	24
3.2. Siklik İndol-Tetramerin Basamak Basamak Sentezi.....	37
3.3. 5,10-Dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indol Türevlerinin Sentezi ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi.....	47
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	57
4.1. Saflaştırma.....	57
4.2. Kromatografik Ayrımlar.....	57
4.3. Spektrumlar.....	57
4.4. Deneysel Kısım.....	58
4.4.1. 7,8,10,11-Tetrahidro-5 <i>H</i> -siklookta[<i>b</i>]indol-9(6 <i>H</i>)-on (139).....	58
4.4.2. 7,8,10,11-Tetrahidro-5 <i>H</i> -siklookta[<i>b</i>]indol-9(6 <i>H</i>)-on (139)'un İndolizasyonu.....	58

4.4.3. Siklooktan-1,5-dion (138)’in Fischer indolizasyonu:	
Prosedür A-D.....	59
4.4.4. 140’ın <i>p</i> -Kloranil ile oksidasyonu.....	61
4.5.5. 7a,14a-Diasetil-6,7,13,14-tetrahidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2- <i>b</i>] indol (152).....	62
4.4.6. 5,12-Dimetil-5,6,7,12,13,14-hekzahidroindolo[2',3':5,6]siklookta [1,2- <i>b</i>] indol (153).....	62
4.4.7. 5,12-Dimetil-5,12-dihidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2- <i>b</i>]indol (154).....	63
4.4.8. 5,12-Dibenzil-5,6,7,12,13,14-hekzahidroindolo[2',3':5,6] siklookta[1,2- <i>b</i>]indol (155).....	64
4.5.9. (Z)-7,8-dihidro-5H-siklookta[b]indol-9(6H)-on (159).....	65
4.4.10. 2,3,5,6-Tetrahidropentalen-1(4H)-on (168).....	65
4.4.11. 6,7,8,9,10,11-Hekzahidro-5H-siklookta[b]indol (184).....	66
4.4.12. 7,8,9,10-Tetrahidro-5H-siklookta[b]indol-11(6H)-on (185).....	67
4.4.13. 5,6,7,8,9,14-Hekzahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2- <i>b</i>]indol (186).....	67
4.4.14. 5,14-Dimetil-5,6,7,8,9,14-hekzahidroindolo[2',3':3,4]siklookta [1,2- <i>b</i>]indol (187).....	68
4.4.15. 6,7,8,14-Tetrahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2- <i>b</i>] indol-9(5H)-on (216).....	69
4.4.16. 10,11,12,17-Tetrahidro-5H-diindolo[2',3':3,4:2',3':5,6] siklookta[1,2- <i>b</i>] indol (217)	70
4.4.17. 5,11,12,17-Tetrahidro-10H-diindolo[2',3':3,4:2',3':5,6] siklookta[1,2- <i>b</i>] indol-10-on (218).....	71
4.4.18. 5,10,15,20-Tetrahidrotriindolo[2',3':3,4:2',3':5,6:2',3':7,8] siklookta[1,2- <i>b</i>]indol (212).....	72
4.4.19. 5,6,12,13-Tetrahidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2- <i>b</i>] indol-7,14-dion (219).....	73
4.4.20. Tetramer 212 ’nin 222 ’den sentezi.....	73
4.4.21. 5,10-Dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol türevlerinin sentezi için genel prosedür.....	74

4.4.22. 5,10-Dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol-ol türevlerinin sentezi için genel prosedür.....	74
4.4.23. 5,10-dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indol (134a).....	75
4.4.24. 1-Metoksi-5,10-dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indol (134b).....	75
4.4.25. 2-Metoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol (134c).....	76
4.4.26. 3-Metoksi-5,10-dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indol (134d).....	76
4.4.27. 1,2-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol (134e).....	77
4.4.28. 1,4-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol (134f).....	77
4.4.29. 2,3-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol (134g).....	78
4.4.30. 2,4-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol (134ğ).....	78
4.4.31. 5,10-Dihidro[1,3]dioksolo[5,6]indeno[1,2- <i>b</i>]indol (134h)	79
4.4.32. 2-Flor-5,10-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol (134ı).....	79
4.4.33. 2-Brom-5,10-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol (134i).....	80
4.4.34. 2-Klor-5,10-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol (134j).....	80
4.4.35. 5,10-dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indol-1-ol (134k).....	81
4.4.36. 5,10-Dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indol-2-ol (134l).....	81
4.4.37. 5,10-Dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indol-3-ol (134m).....	82
4.4.38. 5,10-dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indol-4-ol (134n).....	82
4.4.39. 5,10-Dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol-1,2-diol (134o).....	83
4.4.40. 5,10-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol-1,4-diol (134ö).....	83
4.4.41. 5,10-Dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol-2,3-diol (134p).....	84
4.4.42. 5,10-Dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]indol-2,4-diol (134r).....	84
4.4.43. Fe ³⁺ -Fe ²⁺ indirgeme kapasitesi.....	85
4.4.44. Cu ²⁺ -Cu ⁺ indirgeme kapasitesi (Kuprak metodu).....	85
4.4.45. 1,1-Difenil 2-pikril hidrazil (DPPH) serbest radikalleri giderme aktivitesi.....	85
4.4.46. 2,2-Azino-bis (3-etilbenzo-tiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikali giderme aktivitesi.....	86
4.4.47. <i>N,N'</i> -dimetil-p-fenilendiamin dihidroklorür (DMPD) radikali giderme aktivitesi.....	86
4.4.48. Süperoksit anyon radikali (O ₂ ^{•-}) giderme aktivitesi.....	87

4.4.49. Ferröz iyonları (Fe^{+2}) şelatlama aktivitesi.....	87
4.4.50. Hidrojen peroksit giderme aktivitesi.....	87
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	89
KAYNAKLAR.....	94
EKLER.....	103
EK1.....	103
ÖZGEÇMİŞ.....	147

ÖZET

Doktora Tezi

BİS-İNDOL ALKALOİT CAULERPIN'İN YAPISAL İZOMERLERİNİN VE YENİ İNDENO[1,2-*b*]İNDOL ANALOGLARININ SENTEZİ

Oktay TALAZ
Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

Bis-indol alkaloid Caulerpin'in yapısal izomerlerinin sentezi araştırıldı. Caulerpin iskeletinin analogları uygun siklooktadionlar ve siklooktanon'dan Fischer indolizasyon reaksiyonu ile sentezlendi. Siklik indol tetramer yapısında mümkün olan dört izomerden bir tanesinin basamak basamak sentezi gerçekleştirildi.

Çalışmamızın ikinci aşamasında; indeno kısmında metoksil, hidroksil ve halojen (F, Cl ve Br) sübstitüentleri içeren 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indol'ler yüksek verimlerle sentezlendi.

2009, 146 sayfa

Anahtar Kelimeler: Fischer indol sentezi, indol, alkaloid, doğal ürün, caulerpin, tetramer

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

SYNTHESES OF STRUCTURAL ISOMERS OF BIS-INDOLE ALKALOID CAULERPIN AND NEW INDENO[1,2-*b*]INDOLES ANALOGS

Oktaý TALAZ

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

Supervisor: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

The syntheses of structural isomers of bis-indole alkaloid caulerpin are sought. Construction of the caulerpin skeleton is based on the Fischer indolization reaction of the appropriate cyclooctane-diones or cyclooctanone. In addition, a step-by-step synthesis of one isomer of possible four cyclic indole-tetramers has first been described.

In the second part of study, an efficient synthesis of 5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indoles containing substituents such as methoxy, hydroxy group and halogen atom (F, Cl and Br) on indeno part is described.

2009, 146 pages

Keywords: Fischer indole synthesis, indole, natural product, alkaloid, caulerpin, tetramer

TEŞEKKÜR

Doktora Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU'na,

Tez çalışmamda, Tez İzleme Komitesi Üyesi değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL'e ve Sayın Doç. Dr. Hamdullah KILIÇ'a,

NMR spektrumlarının alınmasında Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ ve değerli arkadaşım Sayın Uzm. Barış ANIL, antioksidan özelliklerin incelenmesinde Sayın Doç. Dr. İlhami GÜLÇİN ve Sayın Fevzi TOPAL'a, teorik hesaplamalarda Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa ARIK'a elementel analiz ve kütle spektrumlarının alınmasında Sayın Dr. Ebru METE'ye, IR spektrumlarının alınmasında Sayın Ali YEŞİLDAĞ'a

Laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Gör. Murat GÜNEY, Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat ŞENTÜRK, Sayın Dr. Kani ZİLBEYAZ, Sayın Öğr. Gör. Cemalettin ALP, Sayın Arş. Gör. Tayfun ARSLAN, Sayın Enes SADAK, Sayın Arş. Gör. Erdin DALKILIÇ, Sayın Arş. Gör. Bilal NİŞANCI, Sayın Arş. Gör. Sinan BAYINDIR, Sayın Haydar KILIÇ ve depo sorumlusu Sayın Fatih AKIN'a

Dostluğunu, arkadaşlığını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ÇAVDAR'a

Ayrıca çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Oktay TALAZ

Aralık, 2009

SİMGELER DİZİNİ

9-BBN	9-borabisiklo[3.3.1]nonan
ATBS	2,2'-azino-bis(3-etillbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
bd	Geniş dublet
BHA	Bütillenmiş hidroksianisol
BHT	Bütillenmiş hidroksitoluen
bs	Geniş singlet
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
dk	Dakika
DABCO	1,4-diazobisiklo[2.2.2]oktan
DMF	Dimetil formamit
DMPD	<i>N,N</i> -dimetil- <i>p</i> -fenilenediamin dihidroklorür
DPPH	1,1-difenil-2-pikril-hidrazil serbest radikali
m	Multiplet
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirolidon
PCC	Piridinyum klora kromat
PDC	Pridinyum dikromat
ppm	Milyonda bir kısım
PPSE	Polifosforik asit trimetilsilil ester
PTSA	<i>p</i> -Toluen sülfonik asit
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
TBAF	Tetrabütil amonyum florür
TBAF	Tetrabütil amonyum florür
TCDD	2,3,7,8-tetraklordibenzo- <i>p</i> -dioksin
TFA	Triflorasetik asit
THF	Tetrahidro furan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. 1,5-siklooktadien (135)’den siklooktan-1,5-dion (138) eldesi.....	24
Şekil 3.2. Siklooktan-1,5-dion bileşiği 138 ’in Fischer indolizasyon tepkimesi.....	25
Şekil 3.3. Diketon 138 ’in değişik reaksiyon şartlarında yapılan deneylerde elde edilen 140 , 141 ve 142 ürün karışımları.....	25
Şekil 3.4. 140 , 141 ve 142 ’nin 400 MHz ¹ H-NMR spektrumları.....	26
Şekil 3.5. 140 ve 141 ’in oluşumu mekanizması.....	27
Şekil 3.6. 141 ’in Oksidasyon ürünü 142a-142b ’nin simetrik yapıları.....	28
Şekil 3.7. Bisindol 140 ’ın benzen içerisinde kloranil ile oksidasyon reaksiyonu.....	29
Şekil 3.8. 140 ’ın asetik asit içerisinde asetilklorür ile reaksiyonu sonucu oluşan C-3 asetilasyon ürünü.....	29
Şekil 3.9. Bismetil 153 ’ün kloranil ile oksidasyonu.....	30
Şekil 3.10. Oksidasyon ürünü 154 ’ün 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu.....	30
Şekil 3.11. Bisindol 140 ’ın benizlasyon reaksiyonu.....	31
Şekil 3.12. Fenilhidrazinin sodyum amitle reaksiyonu ve benzilbromür ile tepkimesi.....	31
Şekil 3.13. Benzilfenilhidrazin 157 ’nin 139 bileşiği ile AcOH-ZnCl ₂ reaksiyonu.....	32
Şekil 3.14. Monoketon 140 bileşiğinin DDQ ile benzen içerisinde oda sıcaklığında oksidasyonu.....	32
Şekil 3.15. Siklooktan-1,4-dion (160) yapısının Caulerpin’in yapısal analogları 161 ve 162 ’nin sentezi için uygunluğu.....	32
Şekil 3.16. 1,5-siklooktadien (135)’den 1,4-siklooktadion(160)’un sentezi.....	33
Şekil 3.17. 1,4-diketon (160)’dan siklopentenon türevi 168 ’in eldesi.....	33
Şekil 3.18. Siklooktan (170)’den siklooktan-1,2-dion (171)’in sentezi.....	34
Şekil 3.19. Siklookten (172) molekülü ile sentezlenen diketon fenilhidrazinin DDQ ve kloranil ile oksidasyon denemeleri.....	35
Şekil 3.20. İndolün 3 pozisyonundaki –CH ₂ ve –CH ₃ grublarının DDQ-H ₂ O sistemi ile seçici oksidasyonu.....	35

Şekil 3.21. DDQ-H ₂ O sistemi ile oksidasyon mekanizması.....	35
Şeki 3.22. Caulerpin'in doymuş analogu 186 'nın eldesi ve oksidasyon denemeleri.....	36
Şekil 3.23. Bisindol 186 bileşiğinin metilasyonu ve 187 bileşiğinin oksidasyonu.....	37
Şekil 3.24. Bazı indol oligomerleri, simetrik, simetrik olmayan siklik trimer ve tetramer yapıları.....	38
Şekil 3.25. <i>orto</i> -İyotanilin (51)'den 2,2-dimerik bisindol 188 'in sentezi.....	39
Şekil 3.26. 2,3-Dimerik bisindol 189 'un eldesi.....	39
Şekil 3.27. Tosilindol 200 'den 3,3-dimerik bisindol 190 molekülünün sentezi.....	40
Şekil 3.28. İndol (1)'den 2,3-dimerik 189 ve trimerik indol yapısı 204 'ün sentezi.....	40
Şekil 3.29. 205 ve 206 molekülünden trimerik 207 yapısının eldesi.....	41
Şekil 3.30. Tetramer 209 'un indol-3-karbinol (208)'den eldesi.....	41
Şekil 3.31. Siklik indol-tetramerin ilk türevi 211 'in sentezi.....	42
Şekil 3.32. İndol biriminin 2- ve 3- pozisyonlarından sekizli halka oluşturmak üzere bağlanması sonucu izomerik dört tane siklik indol-tetramer yapısı.....	42
Şekil 3.33. Tetramer 212 'nin eldesinde kullanılan reaksiyonlar.....	43
Şekil 3.34. Molekül 218 'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu.....	44
Şekil 3.35. Molekül 218 'in AM1 optimize edilmiş geometrisi.....	44
Şekil 3.36. 140 bileşiğinden diketon 219 'un sentezi.....	45
Şekil 3.37. Diketon 219 'un 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu.....	45
Şekil 3.38. Diketon 219 'un AM1 optimize edilmiş geometrisi.....	45
Şekil 3.39. Tetramer 212 'nin 400 Mhz ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 3.40. Tetramer 212 'nin AM1 optimize edilmiş geometrisi.....	46
Şekil 3.41. Lipit oksidasyon mekanizması.....	47
Şekil 3.42. Tripeptid yapısındaki glutatyon (GSH) molekülünün okdidasyon redüksiyon döngüsü.....	48
Şekil 3.43. C vitamini (227)'nin dehidroaskorbat (230)'a dönüşümü.....	49

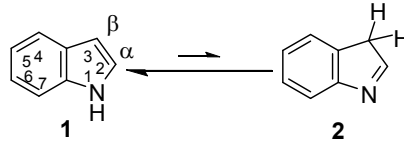
Şekil 3.44. E Vitamini (231) molekülünün $^3\text{O}_2$ ile reaksiyona girerek α - tokoferolkinon 238 'e dönüşümü.....	50
Şekil 3.45. Antioksidan ve radikal giderme özelliğinin belirlenmesinde kullanılan radikal yapıları.....	51
Şekil 3.46. 5,10-dihidroindeno[1,2- <i>b</i>]indol-1-ol eldesi.....	52

ÇİZELGELER DİZİNİ

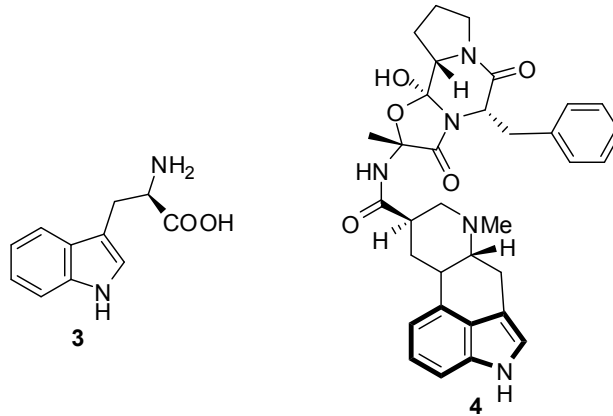
Çizelge 3.3.1. (134a-r) bileşiklerinin Fe^{3+} ve Cu^{2+} iyonlarını indirgeme potansiyelleri.....	53
Çizelge 3.3.2. BHA, BHT, α -tokoferol, troloks ve (134a-r) bileşiklerinin şelat oluşturma ve radikal giderme aktiviteleri.....	54

1. GİRİŞ

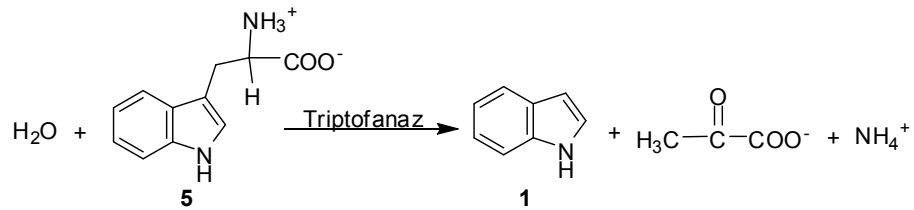
İndol (**1**) iskeleti, benzen halkasının, pirolün 2,3-pozisyonundan kondenzasyonundan oluşup, doğal ürünlerde ve biyolojik aktif bileşiklerin yapısında en çok bulunan gruplardan biridir. İndol molekülünün enamin **1** ve imin **2** olmak üzere iki tautomerik yapısı vardır. Enamin yapısı daha kararlı olup imin formu reaksiyonlarda ara ürün olarak oluşur veya süstitüe gruplar içerdiği zaman izole edilebilir. İndol azotu üzerindeki hidrojen alifatik alkol hidrojeni kadar asidiktir ($pK_a=16.2$). Aromatik bir bileşik olan indol (**1**), benzen molekülünde olduğu gibi elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu verir ve benzenden daha reaktiftir. Elektrofille karşı reaktivitesi fenolle yaklaşık olarak aynıdır. İndol hava oksijeni ile çok yavaş reaksiyona girmesine rağmen, birçok oksitleyici reaktif ile polimerik ürünler vermektedir (Saxton 1983; Feniuk and Humphery 1992; Moloney *et al.* 1997; Rawson *et al.* 2002; Kinsman *et al.* 2003; Somei and Yamada 2005).



Canlı organizmalardan izole edilen alkaloitlerin önemli bir kısmı yapısında indol iskeleti içermektedir. Bu alkaloitlerin büyük bir çoğunluğu fizyolojik aktivite göstermektedir. Örneğin indol grubu aminoasit triptofanın (**3**) ana iskeletini oluşturmaktadır. İndol alkalitlerin büyük bir kısmı triptofandan ve 3-pozisyonundaki aminoetil grubundan türemiştir (Insel 1996). Ergotamine (**4**) kompleks yapılı indol alkalitlerden birisidir (Giannini and Slaby 1989).



İndol molekülü bazı bakteri türlerinin belirlenmesinde kullanılan biyokimyasal bir teste de adını vermiştir. İndol testi triptofan aminoasitinin parçalanmasıyla indol oluşmasıdır. Bu parçalanma birçok hücre içi enzimleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Bunlar genel olarak triptofanaz olarak tanımlanır. İndol, triptofanın (5) redüktif deaminasyonu ile indol pirüvik asit ara ürünü üzerinden oluşur. Triptofanaz enzimi deaminasyon reaksiyonunu katalizler ve triptofan molekülündeki amino (-NH₂) grubunun çıkışını sağlar. Sonuç ürünler indol, pirüvik asit, amonyak ve enerjidir. Burada koenzim olarak piridoksal fosfat gereklidir. İndol testinin pozitif çıkması *Aeromonos hydrophilia*, *Aeromonos punctata*, *Pasturella multocida* ve *Streptococcus faecalis* gibi bakterilerin varlığını göstermektedir. Negatif indol testi *Actinobacillus*, *Aeromonos salmonicida*, *Pasturella ureae* ve *Entrobacter* gibi bakterilerin varlığını işaret eder (Mac and Jean 1980).



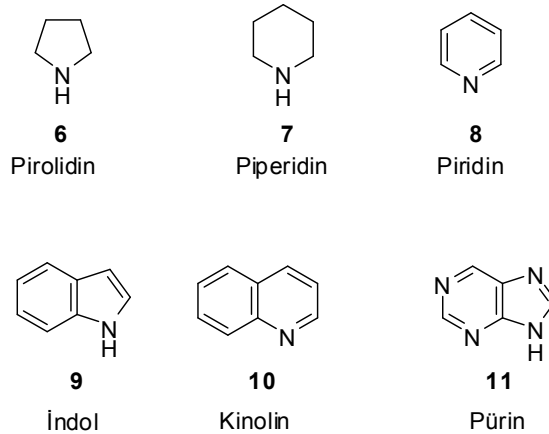
2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Alkaloitler

Doğal kaynaktan izole edilmiş temel bir azot atomu içeren bileşikler alkaloit diye adlandırılır. Alkaloitlerin çoğu aminler olup, zayıf veya kuvvetli baz olarak davranırlar. Asitlerle muamele edildiğinde suda çözünebilir tuzlar verirler. Bu yüzden alkaloit terimi 1819 yılında eczacı W. Meissner tarafından alkali-benzerinden türetilmiştir (Hosztafi 1997; Winterstein and Trier 1910).

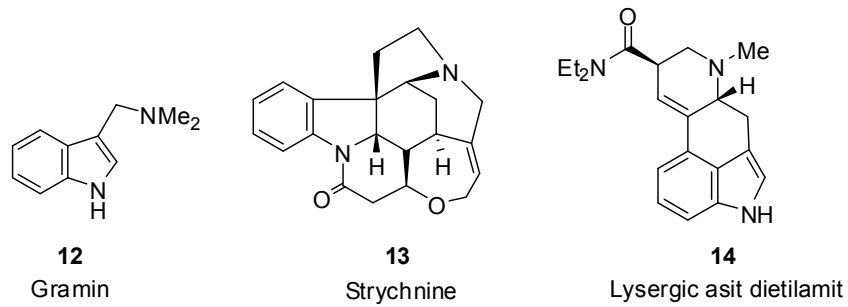
Günümüzde alkaloitlerin basit olarak tanımlanması şu şekilde yapılmaktadır: Alkaloit canlı organizmalarda belirli oranlarda bulunan, negatif oksidasyon basamağına sahip azot atomu içeren siklik organik bileşiklerdir (Pelletier 1983).

Alkaloitlerin kimyasal sınıflanması iskeletlerindeki karbon ve azot atomlarına dayalı bir şekilde yapılmaktadır. En yaygın alkaloit yapılarına örnekler aşağıda verilmiştir.

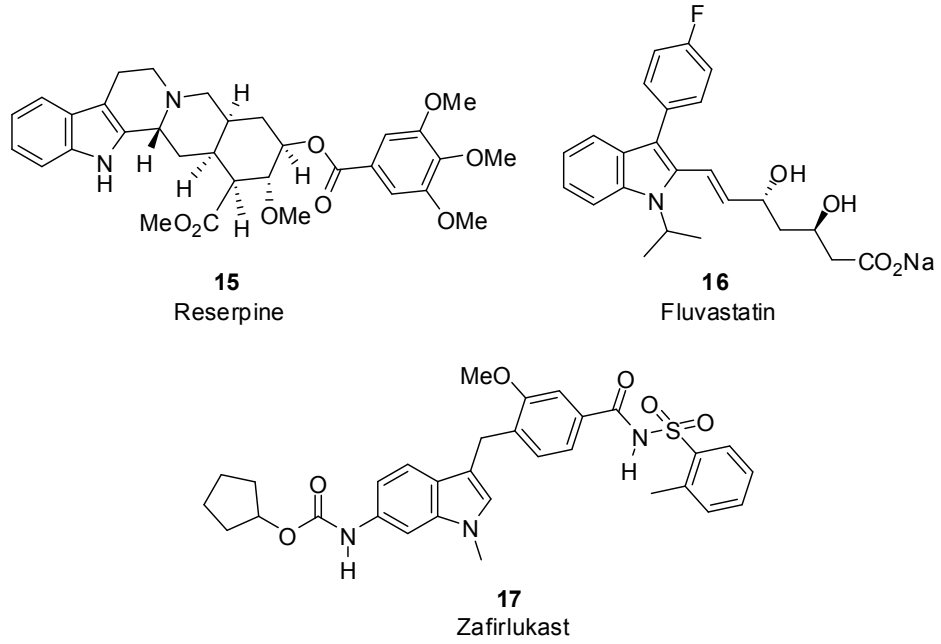


2.2. İndol Alkaloitler

Bilinen alkaloitlerin yaklaşık dörtte birini indol temelli alkaloitlerin oluşturduğu tahmin edilmektedir. İndol alkaloitlerin binlercesi bilinmekte ve bunların büyük bir kısmı önemli fizyolojik aktiviteye sahiptir. Yapısında indol içeren alkaloitler büyük yapı ve karmaşık gruplar içeren bileşiklerdir (Robinson 1981). İndol alkaloitler arpadan izole edilen gramin (**12**)’de olduğu gibi çok basit yapıya olabileceği gibi, *Strychnos nux-vomica* tohumlarından izole edilmiş zehirleyici özelliği olan strychnine (**13**) gibi çok karmaşık yapıya da sahip olabilir (Purves *et al.* 2008). Lysergic asit dietilamit (LSD) (**14**) fizyolojik aktivitesi en iyi bilinen indol alkaloitlerin sentetik türevlerine diğer bir örnektir (Greiner *et al.* 1958).

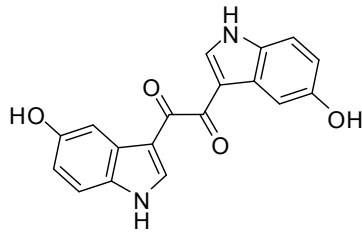


Reserpine (**15**) sakinleştirici olarak kullanılan indol alkaloitlerden birisi olup karmaşık yapı ve optikçe aktif (*S*)-triptofan türevidir (Nicolaou and Soresen 1996). Fluvastatin (**16**) hiperkolesterol, kardiovaskular ve hepatit C’ye karşı antiviral aktivite gösteren bir indol alkaloit yapısıdır (Li *et al.* 2004). Zafirlukast (**17**) leukotriene reseptör antiagoniste (LTRA) karşı etkin olup astım tedavisinde kullanılır (Li and Gribble 2000).

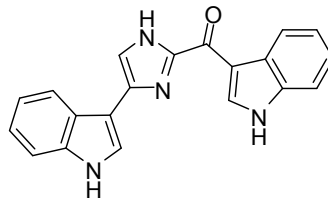


2.3. Bisindol Alkaloitler

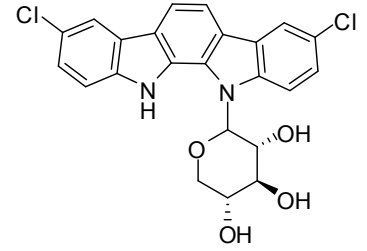
Deniz organizmaları doğal ürünler için değerli bir kaynaktır. Bisindol alkaloitlerde iki indol birimi açık zincirin iki ucunda veya bir halkaya süstitüe konumda bulunur ya da altılı, yedili ve sekizli bir halkaya kaynaşmış durumda olabilir. Hyrtiosin B (**18**), topsentin (**19**), tjipanazol (**20**) gibi biyoaktif bisindol alkaloitlerin büyük bir kısmı süngerler ve tek hücreli deniz organizmalarından izole edilmişlerdir. Bisindol alkaloitlerin çoğu yüksek biyolojik aktivitelerinin yanı sıra, yapılarının belirlenmesi ve sentezinde karşılaşılan problemlerden dolayı araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Katritzky and Reese 1984; Hibino and Choshi 2001; Knölker and Reddy 2002; Aygün and Pindur 2003; Blunt *et al.* 2004; Somei and Yamada 2005).

**18**

Hrytiosin B

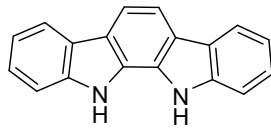
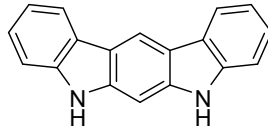
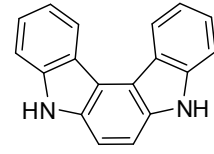
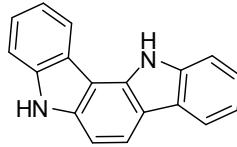
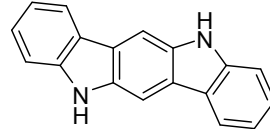
**19**

Topsentin

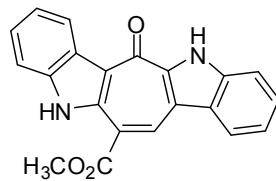
**20**

Tjipanazol

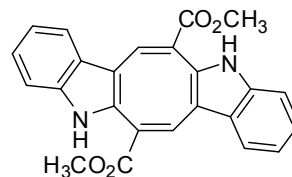
Benzen halkasına kondenze iki indol molekülü içeren indolo karbazollar da bisindol alkaloit yapısına sahip bileşiklerdir. İndolo karbazol ailesi 5 farklı (**21-25**) izomerik halka sistemine sahiptir (Bergman and Rahman 1988; Pindur and Lemster 1997; Herz *et al.* 1987). Bunlar arasında en ilginç olanı indolo[2,3-*a*]karbazol (**21**) yapısıdır. İndolo[2,3-*a*]karbazol (**21**) iskeleti pek çok doğal üründe bulunmakla birlikte, antifungal, antimikrobial, antitümör ve antihipertansif aktivite gibi geniş bir yelpazede biyolojik aktivite gösterirler (Omura *et al.* 1978, Bush *et al.* 1987). Bu molekülün protein kinaz C (PKC) inhibitör özelliği araştırmacıların ilgisini özel olarak çekmektedir (Tamaoki *et al.* 1986; Davis *et al.* 1990). İndolo karbazollar **22**, **23**, **24** ve **25**'in biyolojik aktivitelerinin bilinmemesi ve doğal ürünlerde bulunmamasından dolayı nispeten daha az çalışılmıştır. Buna karşın **24**'ün azo analogları güçlü benzodiazepin reseptör ligantlarıdır. Üstelik indolo[3,2-*b*]karbazol (**25**) 2,3,7,8-tetraklordibenzo-*p*-dioksin (TCDD) reseptörlerine karşı gösterdiği afinite ve önemli fizyolojik rollerinden dolayı son yıllarda araştırmacıların ilgisini daha fazla çekmiştir (Gillner *et al.* 1986; Gillner *et al.* 1993; Okey *et al.* 1994; Hankinson 1995; Poellinger 1995; Schmidt *et al.* 1996).

**21**İndolo[2,3-*a*]karbazol**22**İndolo[2,3-*b*]karbazol**23**İndolo[2,3-*c*]karbazol**24**İndolo[3,2-*a*]karbazol**25**İndolo[3,2-*b*]karbazol

Yedi ve sekiz üyeli merkezi bir halkaya kaynaşmış serilerde yaygın yapısal özellik iki indol halkasının anti konumda bulunmalarıdır. Ayrıca yedi ve sekiz üyeli halkanın bulunduğu moleküllerin sayısı oldukça azdır. Bisindol alkaloit caulersin (**26**) yosun *Caulerpa serulata*'dan izole edilmiş ve iki indol halkası arasında fonksiyonel yedi üyeli halka (tropon) taşıyan bisindollerin alışılmamış yapısal sınıfının ilk üyesidir (Pindur and Eitel 1988; Pindur *et al.* 1989; Eitel *et al.* 1990; Joseph *et al.* 2000; Lopez *et al.* 2001; Alonso *et al.* 2003; Su *et al.* 1997; Zhang 2006). Yeşil su yosunu *Caulerpa racemosa*'dan izole edilen bisindol alkaloit caulerpin (**27**) bitki büyümesini teşvik ettiği ve aynı zamanda da *in vitro*'da antitümör aktivite gösterdiği bulunmuştur (Pindur and Eitel 1988; Pindur 1995; Higa and Kuniyoshi 2000; Padwa *et al.* 2005).

**26**

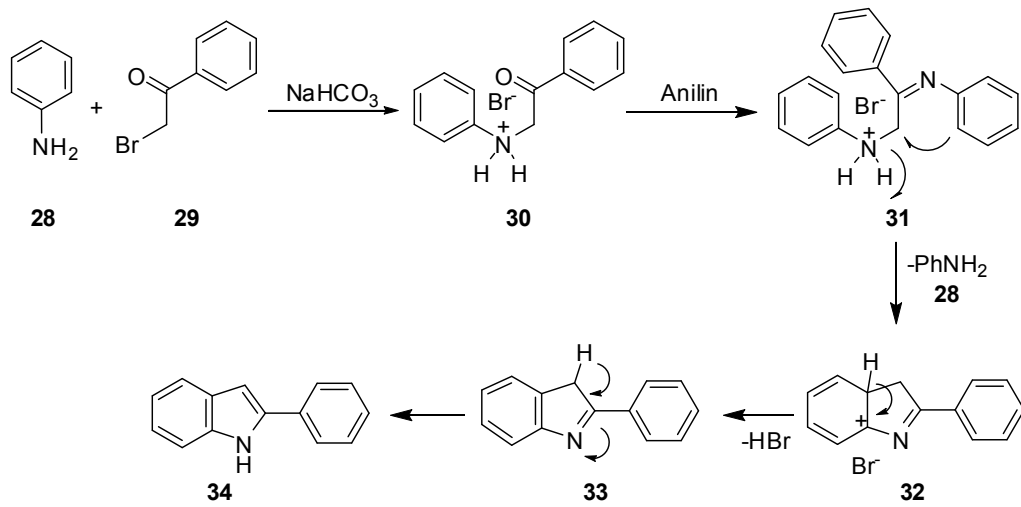
Caulersin

**27**

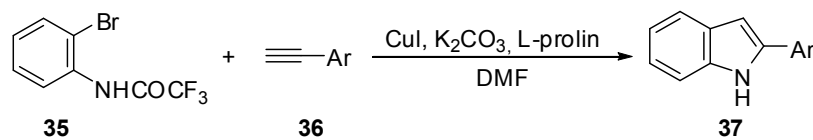
Caulerpin

2.4. İndol Sentez Yöntemleri

Bischler-Möhlau yaklaşımı ilgi çekici indol sentez yöntemlerinden birisidir. 2 mol anilin (**28**) ile α -bromo asetofenon (**29**)'un reaksiyonundan oluşan imin yapısının sigmatropik düzenlenmesiyle indol yapısı elde edilmektedir (Bischler *et al.* 1892; Sridharan *et al.* 2006).

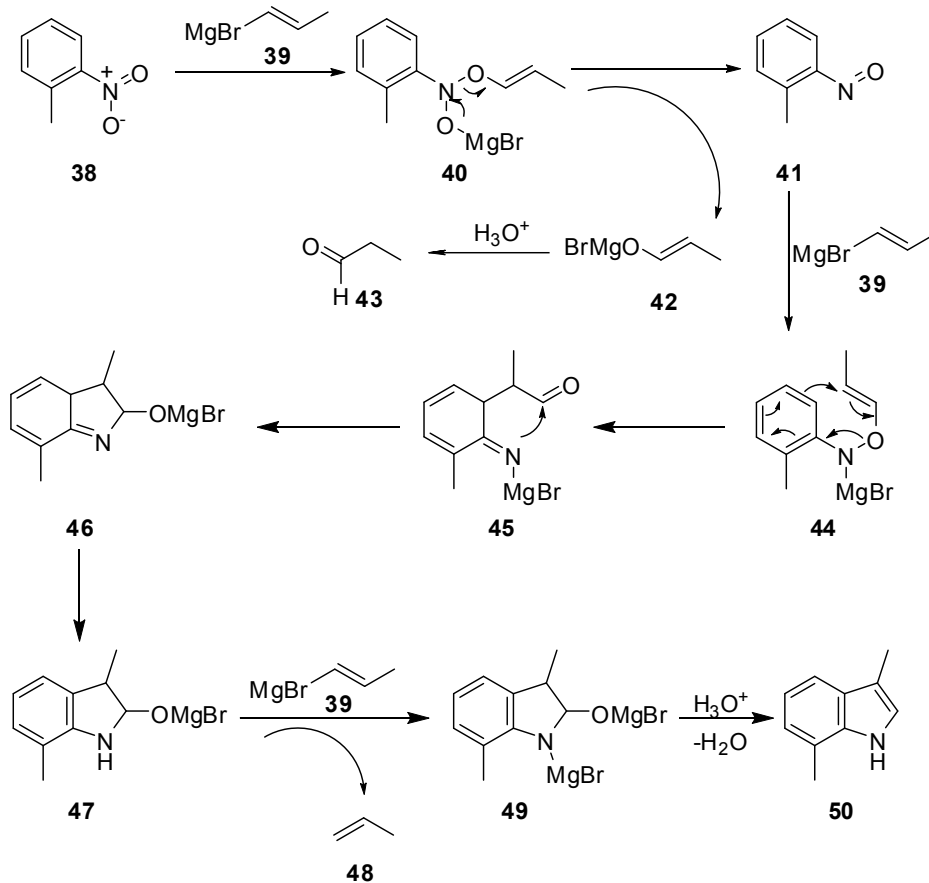


DMF içerisinde 2-bromtrifloroasetanilit (**35**), fenilasetilen türevi **36**, CuI , L-pirolin ve K_2CO_3 karışımının ısıtılmasıyla ilgili indol oluşmaktadır. Bu dönüşümde ilk önce arilbromür ve fenilasetilen türevi moleküllerinin CuI , L-pirolin katalize kaplingi gerçekleşir. Daha sonra CuI ortamında siklizasyon ile proses tamamlanır (Liu and Ma 2007).

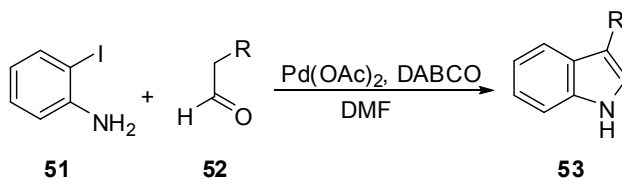


Bartoli indol sentezi, *orto*-süstitüe nitroarenlerin vinil grignard reaktifleriyle süstitüe indolleri oluşturan kimyasal bir reaksiyondur. *Orto* pozisyonunda nitro grubu olmayan moleküllerde reaksiyon başarısız olmaktadır. Bu yöntem, özellikle 7-süstitüe indollerin

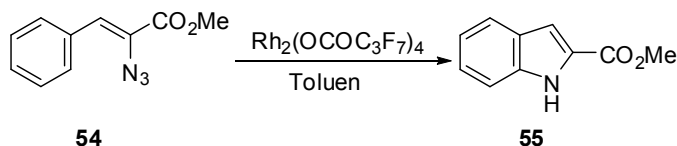
en kestirme yoldan sentez yöntemi olmuştur. 3,7-Dimetil indol (**50**) molekülünün *o*-nitrotoluen (**38**) ve propenilgrignard (**39**) reaktifi ile Bartoli indol sentezinin reaksiyon mekanizması aşağıda verilmiştir. İlk önce grignard reaktifi nitroarene katılır. Oluşan ara ürün kendiliğinden nitrosoaren **41** ve magnezyum tuzuna parçalanır. Nitrosoaren **41**'e ikinci bir grignard reaktifinin katılması sonucu *orto* gruplar arasındaki sterik itmeden dolayı [3,3]-sigmatropik düzenlenme olmaktadır. Siklizasyon ve tautomerleşmenin ardından üçüncü mol grignard reaktifıyla reaksiyon sonucu dimagnezyum indol tuzu oluşur. Hidroliz ve su eliminasyonu ile ilgili indol elde edilir (Bartoli *et al.* 1989; Dobbs 2001).



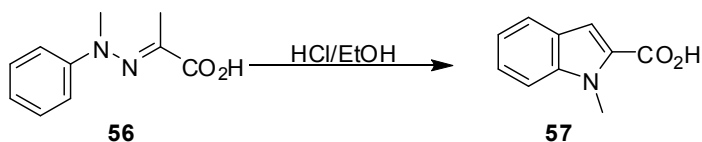
orto-İyotanilinlerin aldehitlerle reaksiyonundan oluşan imin yapısındaki iyot ile imin grubunun α -protonunun palladyum asetat katalizörlüğünde kaplingi sonucu da süstitüe indol **53**'ün türevlerinin sentezi gerçekleşmektedir (Jia and Zhu 2006).



Rodyum (II) perflorobutirat katalizörlüğünde vinil azid **54** türevlerinden oluşan nitren yapısının aromatik halka ile inersiyonu sonucu indol **55** türevleri elde edilebilmektedir (Stokes *et al.* 2007).

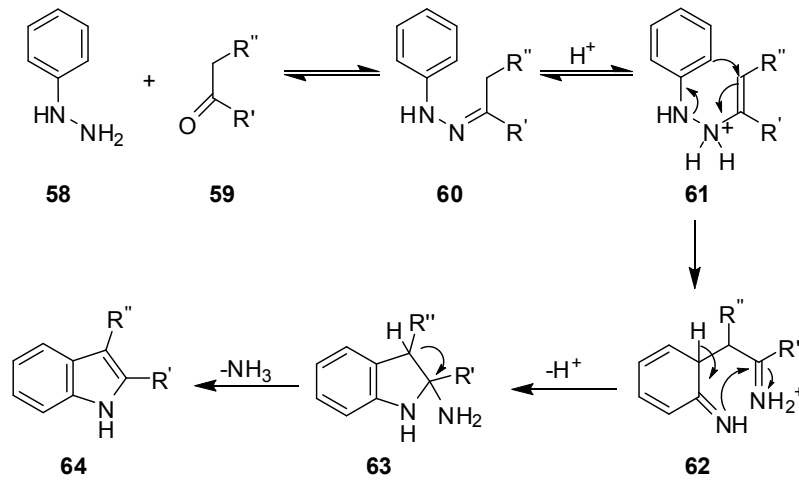


İndol türevlerinin sentezinde uygulanan en yaygın yöntem, indolün pirol halkasını oluşturmak üzere halka kapanmasını içeren yöntemdir. 1883 yılında Fischer ve Jourdan ilk kez bir arilhidrazonun indolizasyonunu belirtmişlerdir (Fischer and Jourdan 1883). Pürivik asit 1-metilfenilhidrazon (**56**) molekülü etanol ve hidroklorik asit çözeltisi içerisinde ısıtılmasıyla 1-metilindol-2-karboksilik asit (**57**)'yi elde ettiler. Buna karşın ürünün yapısı takip eden birkaç yıl sonra Fischer ve Hess tarafından belirlendi (Fischer and Hess 1884). Keşfinin üzerinden yüz yıldan fazla zaman geçmesine rağmen, Fischer indolizasyonu indol eldesinde kullanılan en yaygın metottur.

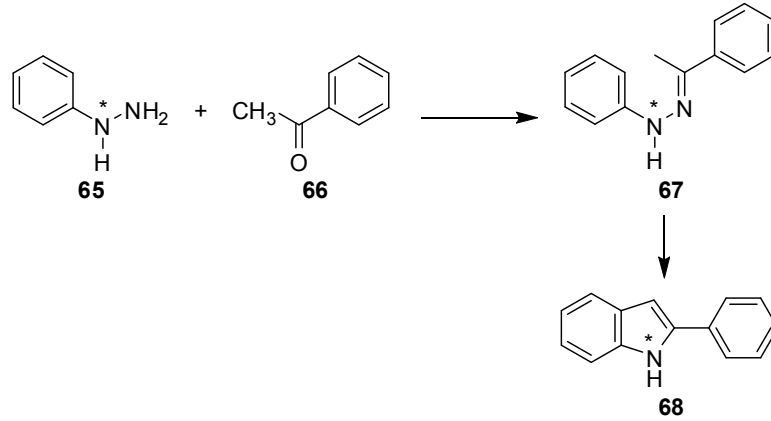


Fischer indolizasyonu, fenilhidrazinle bir aldehitten (veya ketondan) oluşturulan aril hidrazonun Brønsted veya Lewis asitleri varlığında yüksek sıcaklıklara ısıtılmasıyla gerçekleşmektedir. Fischer indol sentez yönteminde asitlerin seçimi çok önemlidir. HCl, H₂SO₄ veya polifosforik asit gibi Brønsted asitlerinin yanı sıra bortriflorür, çinko klorür, demir (III) klorür ve alüminyum klorür gibi Lewis asitleri de başarıyla kullanılmıştır. Reaksiyon mekanizmasını aydınlatmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. En yaygın

olarak kabul gören reaksiyon mekanizması aşağıda verilmiştir. Buna göre öncelikle fenilhidrazin (**58**) ile bir aldehitin (veya keton) reaksiyonu sonucu fenilhidrazon **60** oluşmaktadır. Fenilhidrazon asit katalizörlüğünde tautomerleşmeye uğrayarak enhidrazon **61**'e dönüşür. Enhidrazon **61**'in [3,3]-sigmatropik düzenlenmesi bisimin ara ürünü **62**'yi oluşturur. Molekül içerisinde siklizasyon, aromatisasyon ve halkalaşma ile aminoasetal **63** yapısı oluşur. Bu yapıdan amonyak ayrılması ile ilgili indol türevi oluşur (Robinson and Robinson 1924).

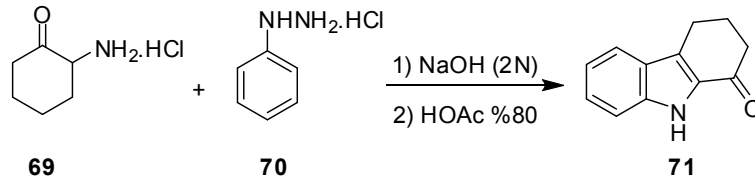


Hermann Emil Fischer'in bu tip indol sentezini 1883'te keşfetmesine karşın ilginç olan reaksiyon mekanizması ve fenilhidrazon oluşuktan sonra hangi azot atomunun amonyak olarak açığa çıktığı sorusu 1943 yılında Allen ve Wilson tarafından aydınlatılmıştır. Bu soruyu aydınlatmak için ^{15}N izotopu içeren fenilhidrazin (**65**) kullanılmıştır. Reaksiyon sonunda oluşan üründe gözlemlenen ^{15}N izotopu hangi azot atomunun NH_3 olarak ayrıldığını ve reaksiyon mekanizmasını kesin olarak ortaya koymuştur (Allen and Wilson 1943). Carlin ve Fischer'de 1948 yılında reaksiyon mekanizmasını perisiklik mekanizmaya göre açıklamışlardır (Carlin and Fischer 1948).

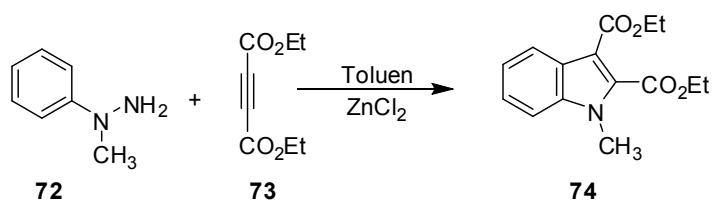


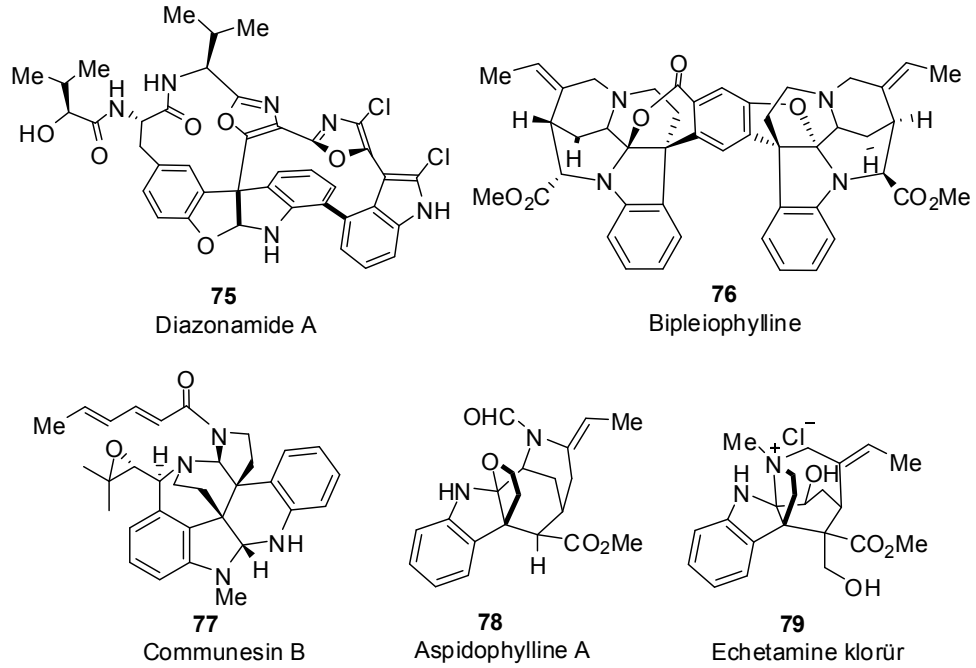
2.5. Fischer İndol Sentezi Kullanılarak Yapılan Sentezler

Fischer sentezi literatürlerde genellikle süstitüe grup içermeyen ketonların indolizasyonu için kullanılır. 2-Aminosikloheksanon.HCl (69) ve fenilhidrazin hidroklorür (70) ile reaksiyonu sonucu 1-okso-tetrahidrokarbazol türevi 71'in sentezi literatüre kazandırılmıştır (Sheng *et al.* 2009).

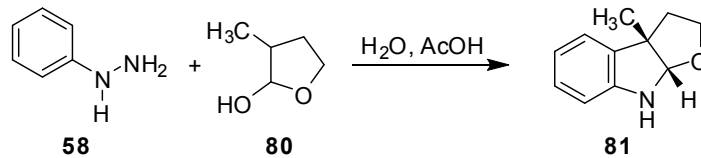


Fischer indol sentezinin ilgi çekici kullanımlarından biri de *N*-metil-*N*-fenilhidrazin (72) ve dimetil asetilendikarboksilat (73)'ün hidrazon yapısı üzerinden indolizasyonudur. Böylece biyolojik aktif indol türevleri ve kompleks heterosiklik bileşiklerin sentezi için önemli bir anahtar molekül olan indol-2,3-dikarboksilat ester 74 bileşiği sentezlenmiştir (İlyas 2007).



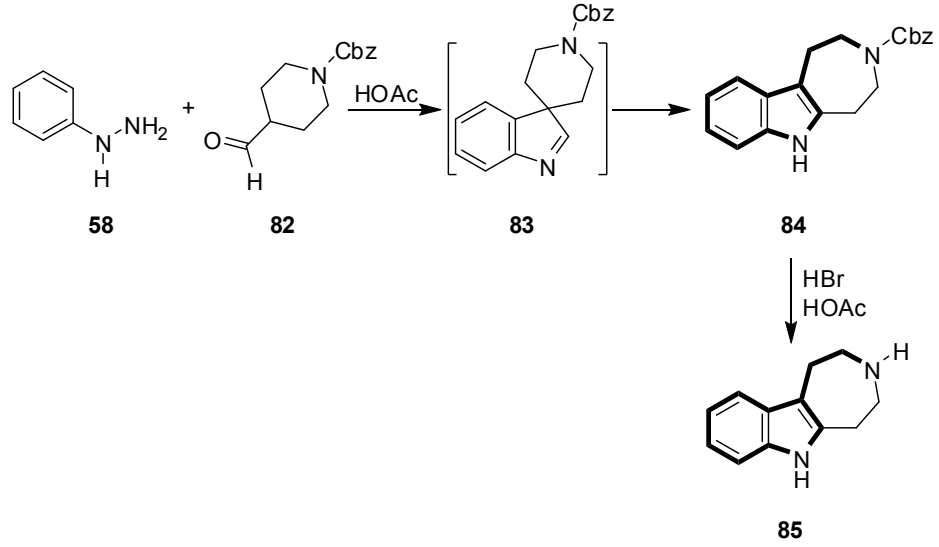


Diazonamide A (**75**), bipleiophylline (**76**), communesin B (**77**), aspidophylline A (**78**) ve echetamine klorür (**79**) bileşikleri, indol halkasına kondenze heterosiklik furan ve piroolidin halka sistemi içeren antikanser ilaçlarıdır (Ramirez and Silvina 2003; Lachia and Moody 2008; Siengalewicz 2008). Bu tip sistemlerin sentezi için günümüzde pek çok yöntem geliştirilmiştir. Fischer indolizasyonunun ilginç modifikasyonlarıyla, bu tip yapıların sentezleri amaçlanmıştır. Laktol yapısı asidik reaksiyon şartlarında hidroksialdehitte denge halinde olup, aldehit yapısının fenilhidrazin ile reaksiyonu sonucu indolin yapısına kondenze heterosiklik furan halkası içeren bileşikler sentezlenmiştir (Ben *et al.* 2009).

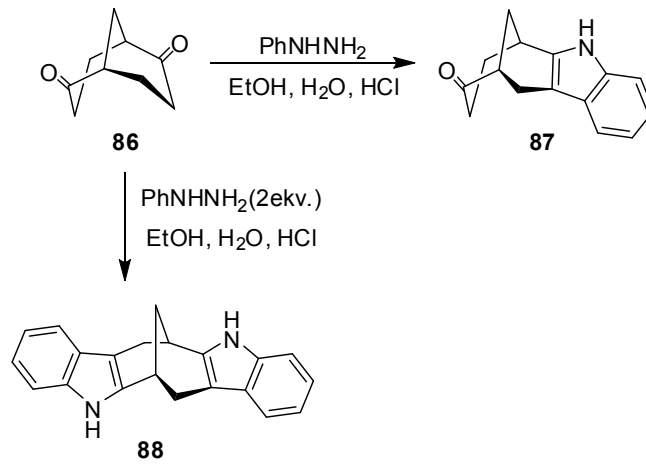


Triptamin türevi olan azepinoindoller 5-HT₆ reseptörleri anksiyete, depresyon, şizofreni, epilepsi, obezite ve anormal beslenme bozuklukları gibi geniş bir spektrumdaki hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Holenz *et al.* 2006). Merkezi sinir sistemi

hastalıklarında ilaç olarak kullanıldıkları için azepinoindollerin sentezi önemlidir (Glennon 2003). Fenilhidrazin ile azot atomu benzil grubuyla korunmuş piperidin-4-karbaldehit **82**'nin Fischer indolizasyonundan regiospesifik olarak azepinoindol (**85**) yapısı sentezlenebilmiştir (Kevin *et al.* 2008).

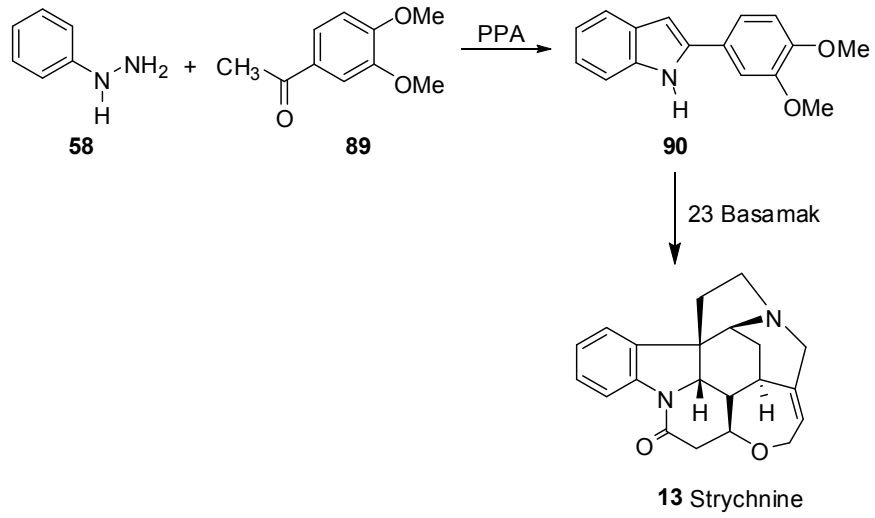


Bisiklik enantiyomerik diketon **86**'nın, fenilhidrazin ile siklizasyon reaksiyonu sonucu mono ve bisindol türevlerinin Fischer indol sentezi başarıyla gerçekleştirmiştir (Eugenius *et al.* 2000).

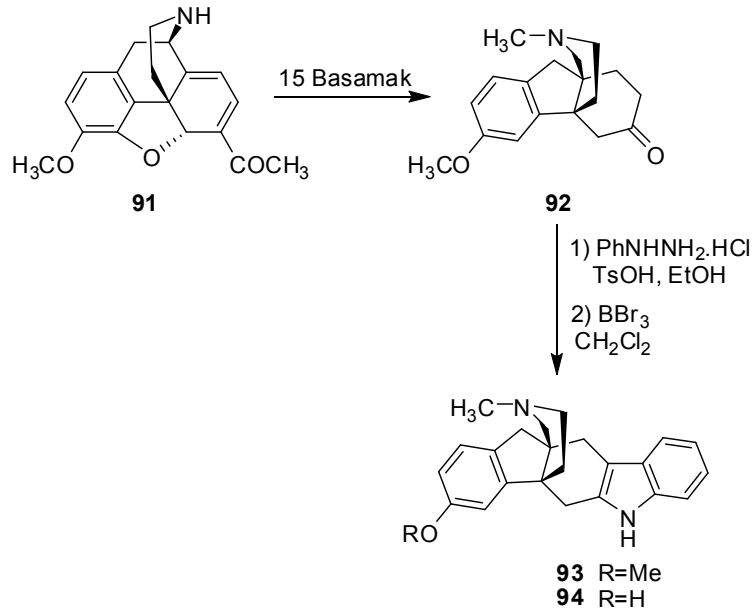


2.6. Fischer İndolizasyonunun Total Sentezlerde Kullanımı

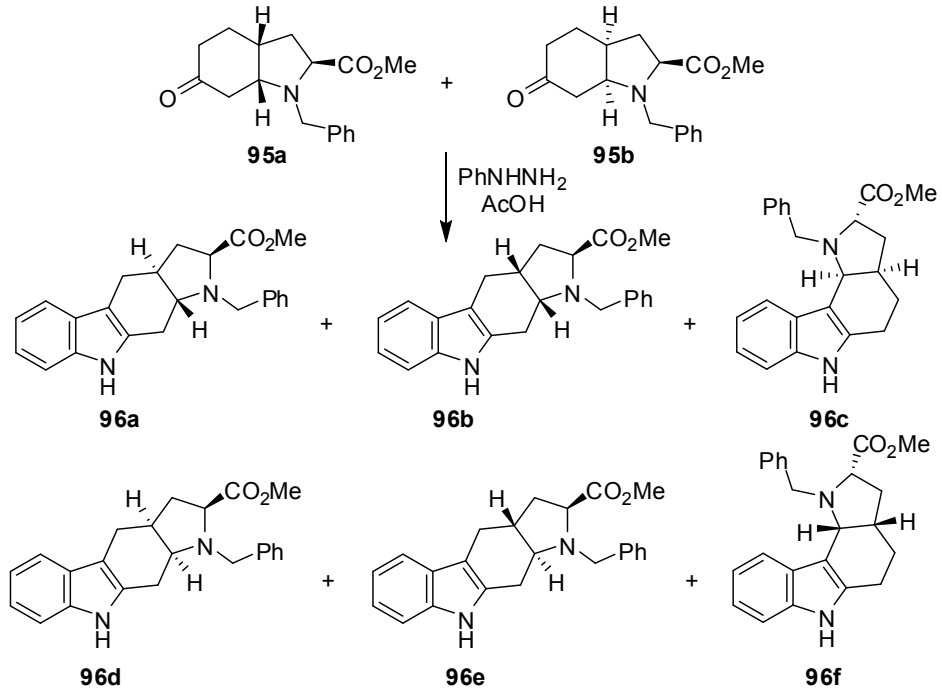
Organik kimyanın en göze çarpan total sentezlerinden birisi, 1954 yılında Woodward tarafından gerçekleştirilen strychnine (**13**)'ün total sentezidir. Bu sentezin ilk basamağı Fischer indolizasyonu ile başlamaktadır (Woodward *et al.* 1954).



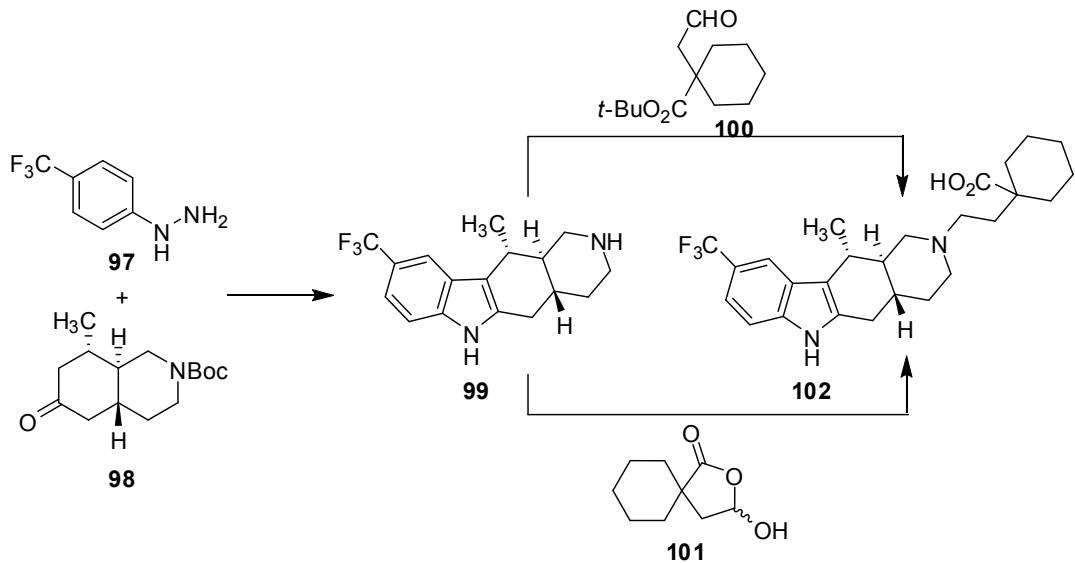
Morfinin 6,7-indol analogları, δ -opioid reseptörlerine çok güçlü bağlanma selektivitesi gösterirler (Menkens *et al.* 1992; Schiller *et al.* 1999). 6-Ketomorfinlerin fenilhidrazin hidroklorür ile Fischer indolizasyonu, bu tip indolpropallen **94** bileşiklerini vermektedir. Bu bileşikler δ -reseptörlerinin karakterizasyonunda ve birçok merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır (Fuying *et al.* 2009; June *et al.* 1999).



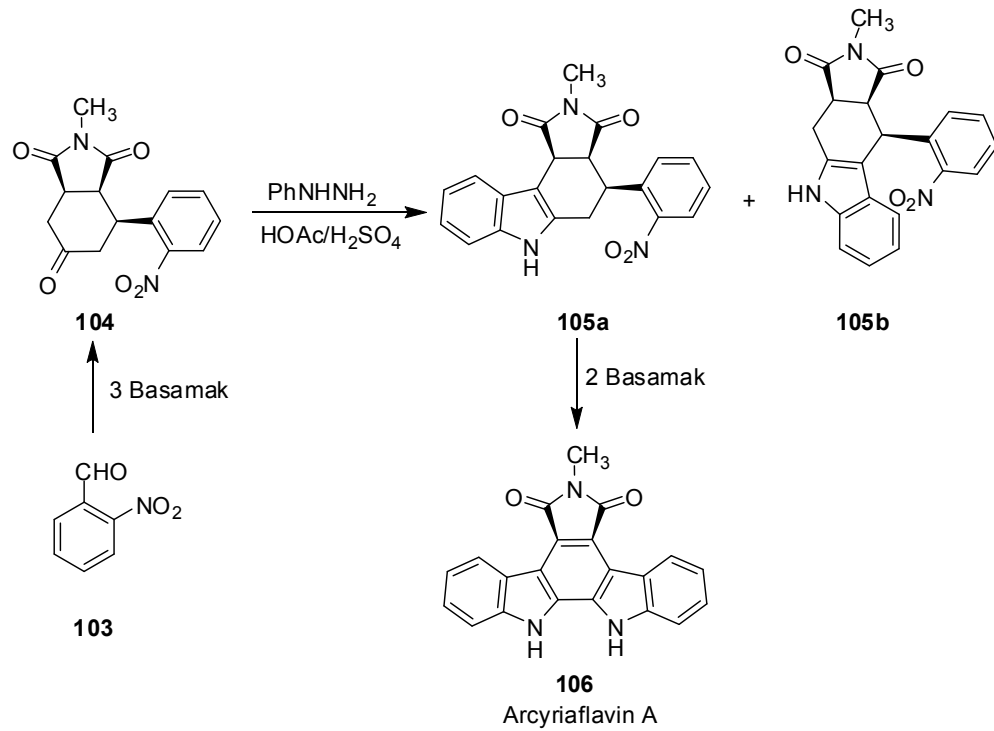
β -Amino keton **95a** ve **95b**'nin fenilhidrazin ile Fischer indolizasyonu, indol alkolitlerden aspidopermidine ve ibogamine'nin sentezinde önemli bir basamaktır (Sally 1967; Coldham *et al.* 2007). Bu siklizasyon reaksiyonun en zayıf yanı, regioselektivite olup, enantiyosaf β -amino ketonlar kullanıldığında halkalaşmadan sonra mutlak konfügrasyonlarda değişimler gözlenmiştir (Ban and Lijima 1969). Bu konformasyon değişimlerini incelemek için *ekzo*- ve *endo*-izomerlerin Fischer indolizasyonunda stereokimya seçimi araştırılmıştır (Mohapatra *et al.* 2008).



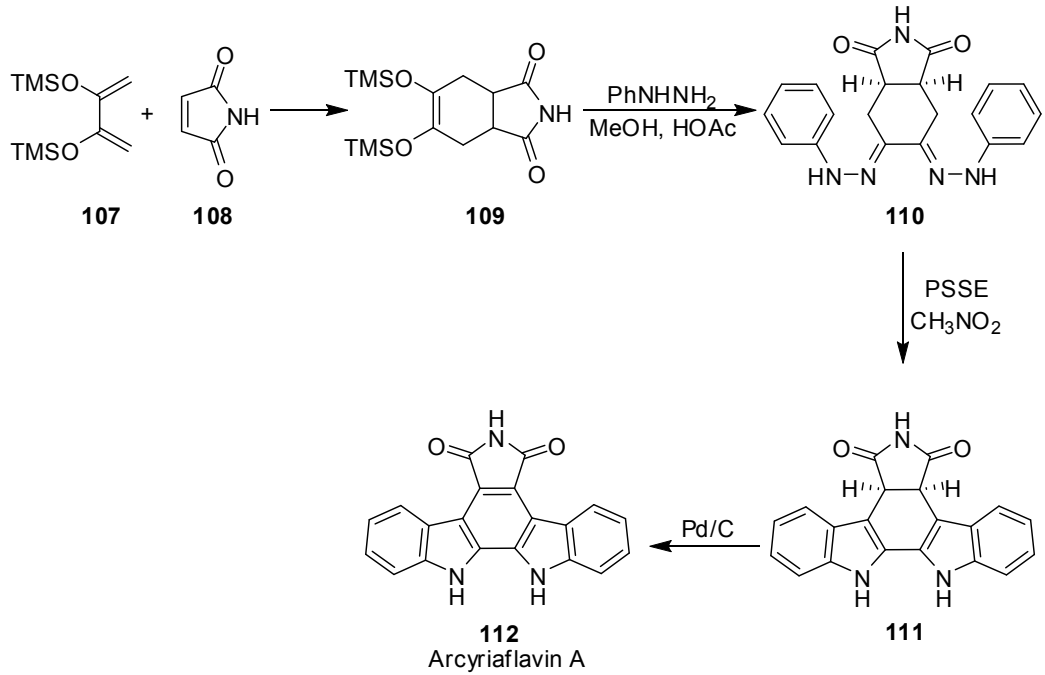
Melanin artırıcı hormon (MCH) hem memelilerde, hem de insanlarda beslenme alışkanlıklarını düzenler (Cambers *et al.* 1999; Saito *et al.* 1999). Sentezlenen sonuç ürün AMG 076 **102** MCH'nin inhibitörü olduğu için obezite tedavisinde kullanılmaktadır (Tavares *et al.* 2006). Fenilhidrazin **97** ile oktahidroizokinolinon **98** bileşiğinin Fischer indolizasyonu sonucu elde edilen indol **99** bileşiğinin aldehit **100** veya laktol **101** bileşiğiyle redüktif aminasyonu sonucu AMG 076 **102** sentezlenmiştir (Denise 2009).



Ticari olarak elde edilebilen 2-nitrobenzalhit (**103**)’ten çıkılarak 3 basamakta elde edilen perhidroizoindol-1,3,5-trion (**104**) bileşiğinin fenilhidrazin ile indolizasyonundan iki yapısal izomer elde edilmiştir. Bu izomerlerden **105a**’nın 2,3-diklor-5,6-disiyanbenzokinon (DDQ) ile dehidrojenasyonunun ardından trietilfosfin ile ısıtılması sonucu doğal ürün olan Arcyriaflavin A (**106**) sentezlenmiştir (Adeva 2000).

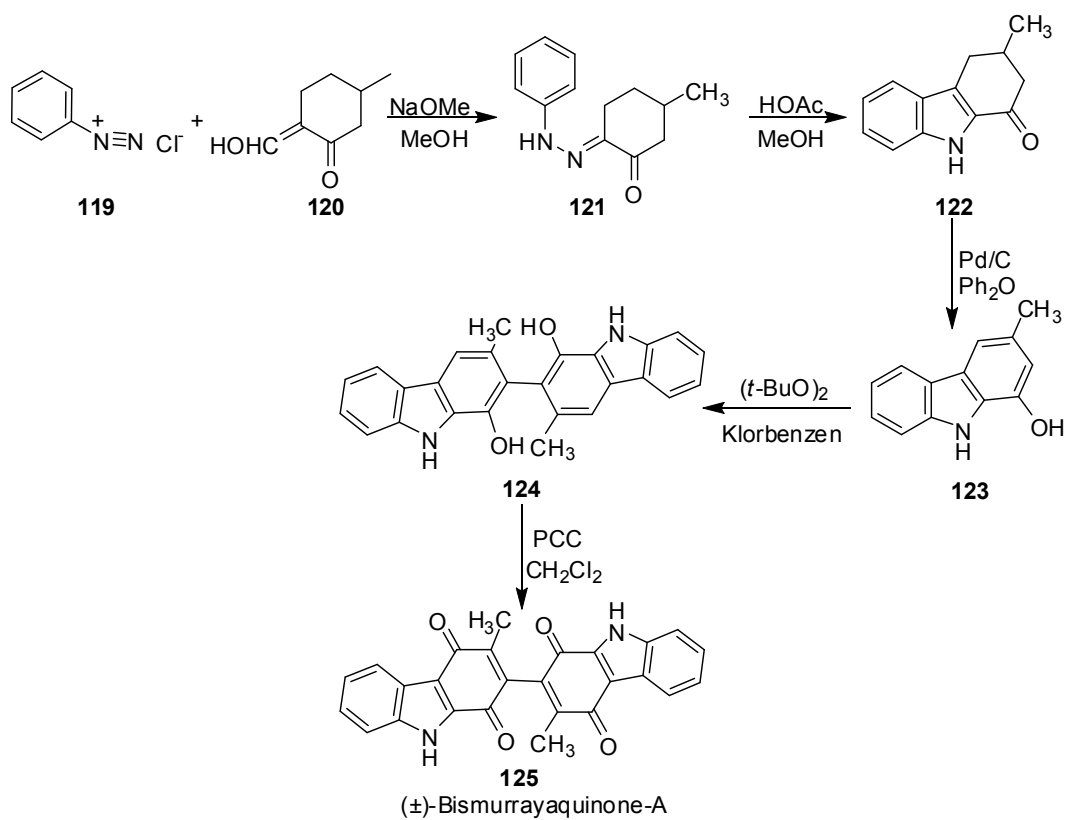
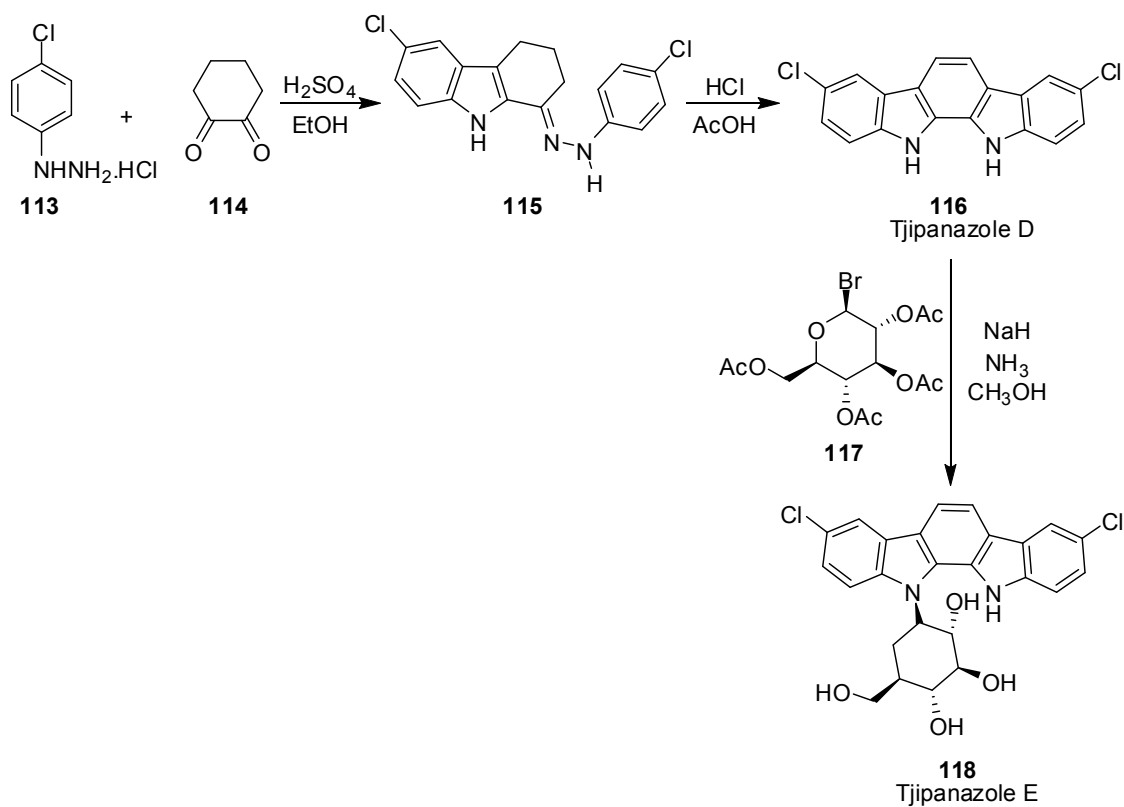


Bergman ve Pelcman çift Fischer indolizasyon ile Arcyriaflavin A’nın direkt sentezini başarmışlardır. 2,3-Bis(trimetilsililoksi)bütadien (**107**) ile maleimid (**108**)’in Diels-Alder reaksiyonundan elde edilen (**109**) bileşiğinin asetik asit içerisinde fenilhidrazin ile kondenzasyonu sonucu bis(fenilhidrazon) **110** yapısı elde edilmiştir. Bishidrazonun polifosforik asit trimetilsilil ester (PPSE) ile reaksiyonu sonucu 4c,7a-dihidroarcyriaflavin A (**111**) elde edilmiştir. İzole edilmeksizin **111**’in Pd/C ile dehidrojenasyonu Arcyriaflavin A (**112**)’yi vermiştir (Bergman and Pelcman 1989).



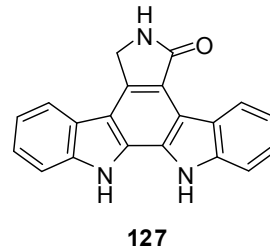
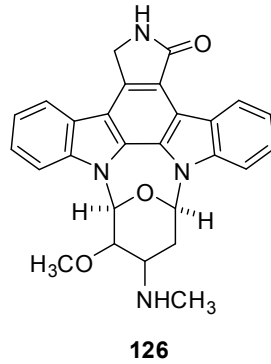
1,2-Sikloheksadion (**114**)'ün *p*-klorfenilhidrazin hidroklorür **113** ile adım adım kondenzasyonu, tjipanazole D (**116**)'yı vermiştir. Tjipanazole D (**116**)'nın 1-bromo-*R*-D-glukopiranosil-2,3,4,6-tetraasetat (**117**) ile kapling reaksiyonu ve ardından metanol içerisinde asetil gruplarının hidrolizi sonucu tjipanazole E (**118**) de sentezlenmiştir (Bonjouklian *et al.* 1991).

Fischer indolizasyonunun önemli uygulamalarından birisi de bisindol alkolid ($\pm$)-bismurrayaquinone-A'nın sentezidir. Fenildiazonyum klorür **119** ile 2-hidroksimetilen-5-metilsikloheksanon (**120**)'nin reaksiyonundan oluşan monomerik karbazol **122** yapısının Pd/C katalizörlüğünde dehidrojenasyonu 1-hidroksi-3-metilkarbazol (**123**)'ü vermektedir (Chakraborty and Chowdhury 1968). Monomer karbazolün di-*tert*-bütil peroksit ile oksidatif dimerizasyonu *o*-dimetilmurrayafolin-A (**124**) yapısını vermiştir. *o*-Dimetilmurrayafolin-A (**124**)'ün PCC ile oksidasyonu sonucu ($\pm$)-bismurrayaquinone-A (**125**) sentezlenmiştir (Bringmann *et al.* 1995).

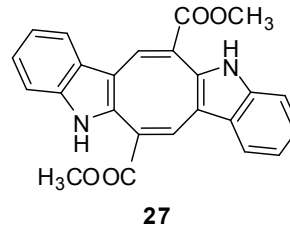
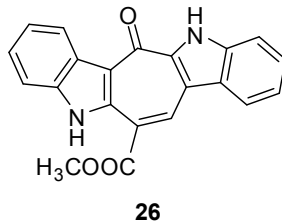


2.7. Çalışmanın Amacı

İki indol birimi arasında altı, yedi ve sekiz üyeli halkalara anule dimerik indol alkaloitler bulunmaktadır (Pindur and Lemster 2001). Altı üyeli serinin bir temsilcisi staurosporine (**126**)'dır (Steglich *et al.* 1980; Pindur *et al.* 1999; Higa and Kuniyoshi 2000). Örneğin indolo[3,2-*a*]karbazol alkaloit **127** antitümör özellik gösterir ve özellikle de protein kinaz C'nin inhibisyonunda rol oynar (Pindur *et al.* 1999). İndolokarbazollerin bu serisinin bütün üyelerinde indol halkaları birbirine paralel konumu tercih ederler.

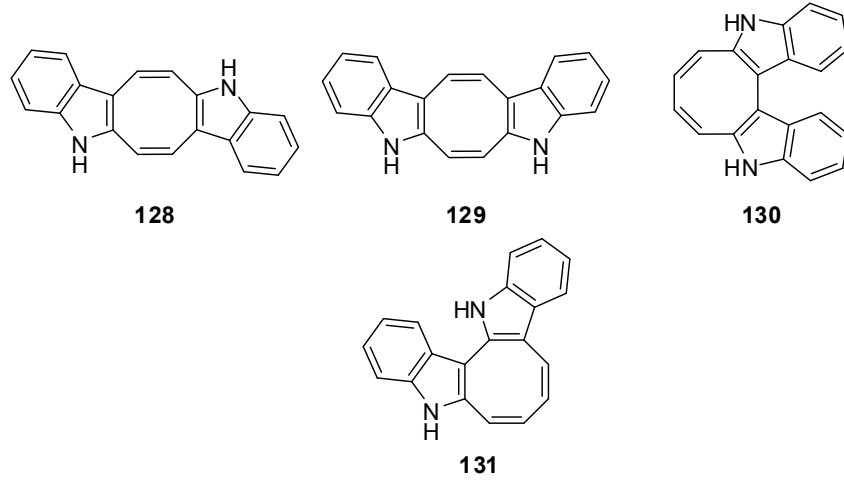


Yedi ve sekiz üyeli serilerde yaygın yapısal özellik iki indol halkasının anti konumda bulundukları belirtilmişti. Bisindol alkaloit caulersin (**26**) ve caulerpin (**27**) iki indol halkasının anti konumda bulunduğu en ilgi çekici örnekleridir (Su *et al.* 1997; Higa and Kuniyoshi 2000).

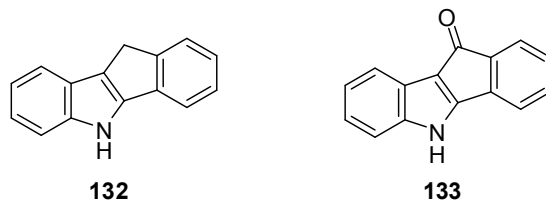


Daha önce belirtildiği gibi bisindol alkaloitlerin çoğu yüksek biyolojik aktivite gösterirler ve bunların yapılarının belirlenmesi ve sentezinde karşılaşılan problemlerden

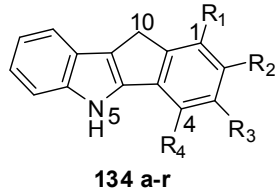
dolayı araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. Çalışmanın birinci aşamasında bisindol alkaloid olan caulerpin (27)'nin yapısal izomerleri **128**, **129**, **130** ve **131**'in sentezi amaçlanmaktadır.



Çoğu yaygın hastalıklarda radikalik prosesler önemli bir rol oynar. Reaktif oksijen türlerinden türetilen serbest radikaller canlı bir organizmada sürekli bir şekilde üretilirler. Bu serbest radikaller DNA, proteinler ve lipitlere zarar vererek sayısız yenilenen ve kronikleşen hastalıklara sebep olmaktadır. Bu yüzden farklı yapıları antioksidanların sentezlenmesi için çok büyük çaba sarf edilmektedir. İndeno[1,2-*b*]indol'ler ve indeno[1,2-*b*]indol-10-on'lar **132** ve **133** potansiyel nontoksik antioksidanlar olarak bilinirler (Brown *et al.* 1991). Bundan başka bu tür yapılar membranı kararlı kılan reaktifler (Shertzer and Sainsbury 1988) ve hepatoksik ortamlarda kimyasallara karşı koruyucu olarak da etki ederler (Shertzer and Sainsbury 1991). Aynı zamanda da bazı seçici östrojen reseptör ayarlayıcıların da anahtar ürünleridirler (Graupner *et al.* 1991).



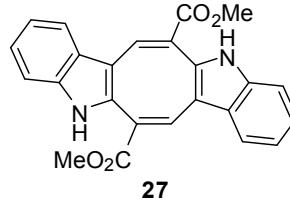
Çalışmamızın ikinci aşamasında ise potansiyel antioksidan özelliğe sahip indeno[1,2-*b*]indol (**134**)'ün türevlerinin sentezi amaçlanmaktadır. Sentezlenen moleküllerin antioksidan özellikleri de araştırılacaktır.



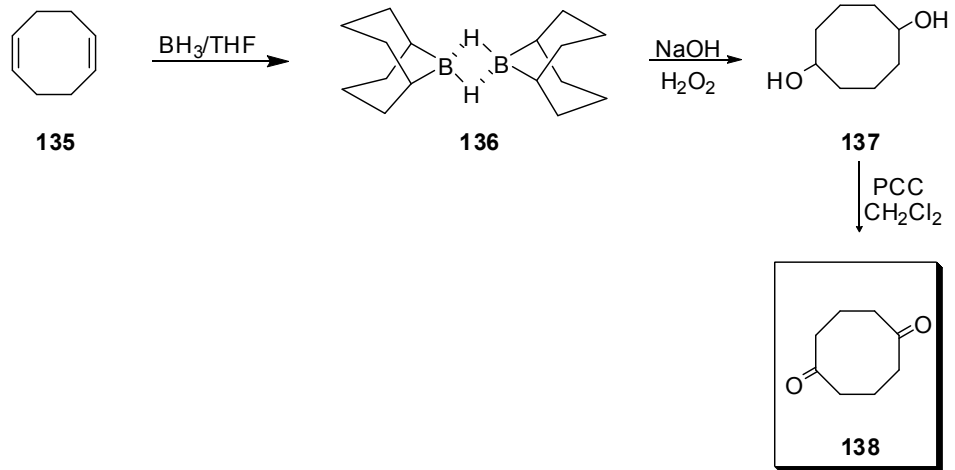
$R_1 = \text{OMe, OH, H}$
 $R_2 = \text{OMe, OH, H, Br, Cl, F}$
 $R_3 = \text{OMe, OH, H}$
 $R_4 = \text{OMe, OH, H}$
 $R_2-R_3 = \text{OCH}_2\text{O}$

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. Caulerpin (27)'nin Yapısal Analoglarının Sentezi

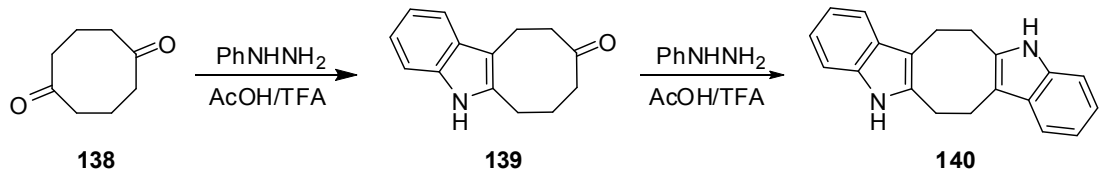


Caulerpin (**27**)'nin yapısal analoglarını sentezlemek için ilk önce siklooktan-1,5-dion (**138**) sentezlendi. Bunun için 1,5-siklooktadien (**135**)'in BH_3/THF çözeltisinde oksidadif hidroborasyon reaksiyonundan dimerik boran bileşiği 9-borabisiklo[3.3.1]nonan (9-BBN, **136**) elde edildi. Oluşturulan köprülü boran bileşiği NaOH ve H_2O_2 ile tepkimeye sokularak siklooktan-1,5-diol (**137**) sentezlendi. Bu molekülün piridinyumklorokromat (PCC) ile oksidasyonu, siklooktan-1,5-dion (**138**)'i verdi (Matthew *et al.* 1989).

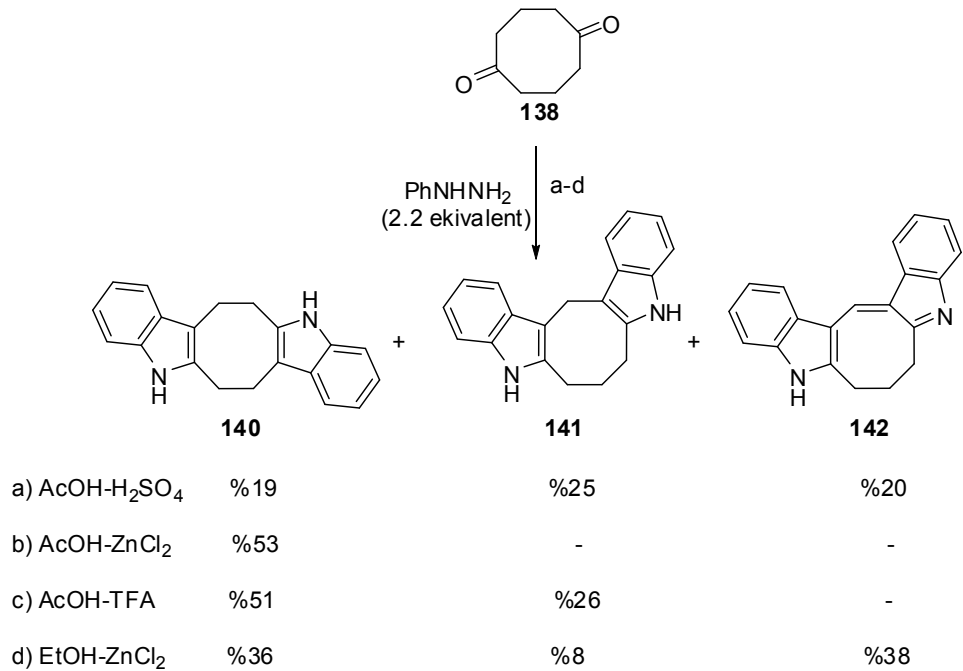


Şekil 3.1. 1,5-Siklooktadien (**135**)'den siklooktan-1,5-dion (**138**) eldesi

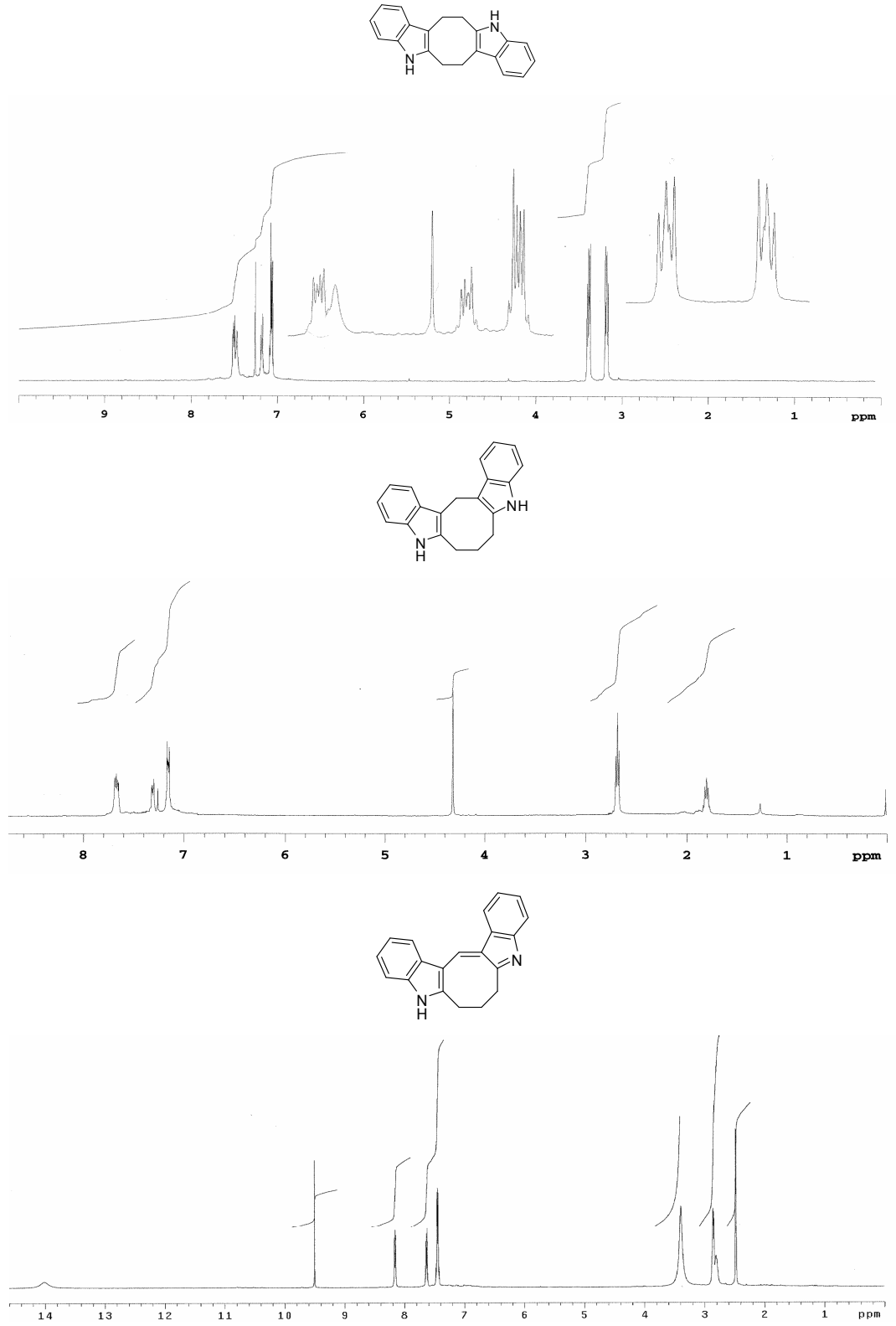
İndol türevi sentezlemek için siklooktan-1,5-dion (**138**) bileşiği Fischer indolizasyon tepkimesine tabii tutuldu. Molekülde iki keton grubu olduğu için reaksiyonun gidişatını kontrol etmek amacıyla **138** molekülü ve 1 ekivalent fenilhidrazin asetik asit içerisinde triflorasetik asit varlığında kaynatıldı. Reaksiyonun sonucunda ketonlardan sadece birisinin indole dönüştüğü monoketon bileşiği **139** %95 verimle elde edildi (Xenikaki *et al.* 1986). Daha sonra bileşikteki sekizli halkaya ikinci indol halkasının kondenzasyonu için çalışıldı. **139**'un fenilhidrazin ile AcOH/TFA içerisinde kaynatılması sonucu bisindol **140** yapısı elde edildi (Şekil 3. 2).



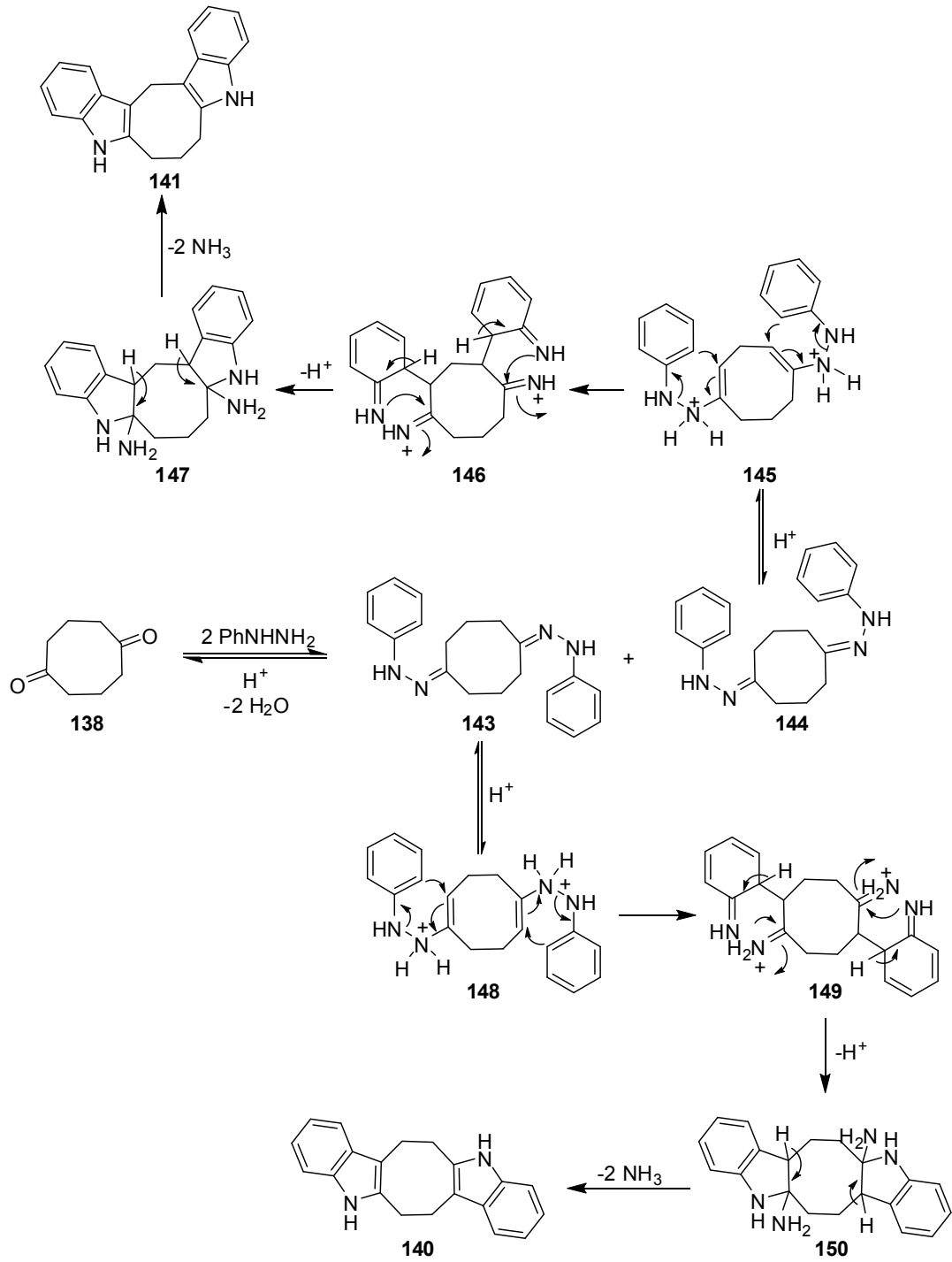
Şekil 3.2. Siklooktan-1,5-dion bileşiği **138**'in Fischer indolizasyon tepkimesi



Şekil 3.3. Diketon **138**'in değişik reaksiyon şartlarında yapılan deneylerde elde edilen **140**, **141** ve **142** ürün karışımları



Şekil 3.4. **140** (CDCl₃), **141** (CDCl₃) ve **142** (d₆-DMSO)'nin 400 MHz ¹H-NMR spektrumları (EK 1)

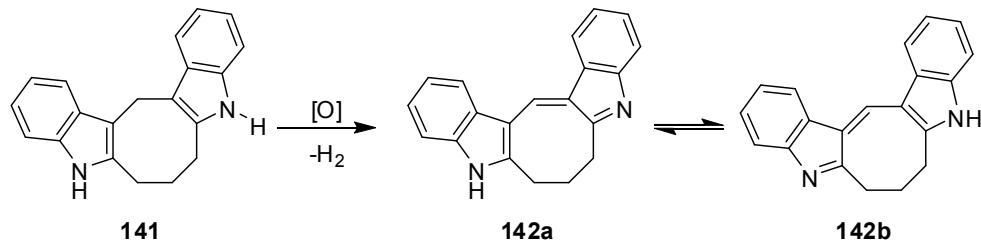


Şekil 3.5. 140 ve 141'in oluşumu mekanizması

Diketon **138**'in 2 ekivaklent fenilhidrazin ile reaksiyonu da incelendi. Bu aşamada tüm denemelerimize rağmen bisfenilhidrazon yapısı izole edilemedi. Bu yüzden hidrazon yapısı izole edilmeden indolizasyon reaksiyonları üzerine yoğunlaşıldı. Değişik reaksiyon şartlarında yapılan deneylerde **140**, **141** ve **142** ürün karışımları elde edildi (Şekil 3. 3).

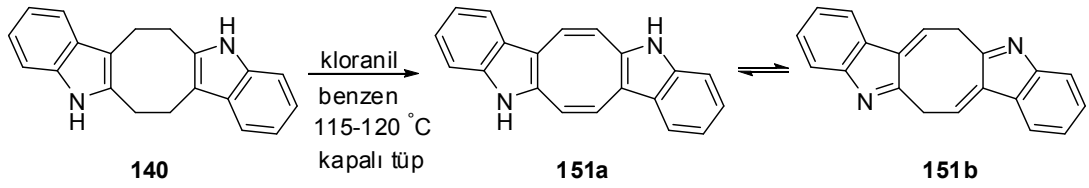
140 ve **141**'in oluşumu için Şekil 3.5'de gösterilen mekanizma önerilmiştir. Bu mekanizmaya göre hidrazonların birbirlerine göre konumları farklı olan iki tane bishidrazon yapısı **143** ve **144** oluşmaktadır. Her iki bishidrazon yapısının asidik ortamda ısıyla benzidin (ya da 3,3-cope) düzenlenmesi ve ardından iki mol amonyak çıkışıyla **140** ve **141** bileşikleri oluşmaktadır.

142 bileşiğinin sekonder bir ürün olduğu düşünülmektedir. Bu bileşik **141**'in dehidrojenasyonu sonucu oluşmaktadır. Oksidasyon ürünü **142a**'nın ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde molekülün simetrik olduğu görülmektedir. İndol azotundaki protonun diğer azot atomuna kayması ve çift bağ izomerizasyonlarının gerçekleşmesiyle moleküldeki simetri açıklanabilmektedir (Şekil 3. 6).



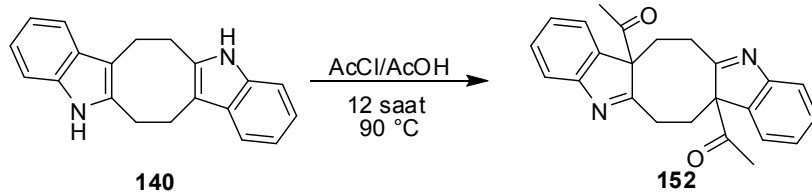
Şekil 3.6. **141**'in oksidasyon ürünü **142a-142b**'nin simetrik yapıları

Caulerpin'in yapısal analogu **151a**'nın sentezi için bisindol **140**'ın benzen içerisinde kloranil ile oksidasyon reaksiyonu incelendi. Çıkış bileşiği **140**'ın reaksiyon sonucunda, sentezi hedeflenen **151a**'nın **151b** ile dengede olduğu bir karışım elde edildi. **140**'ın tamamen tükenmesi için reaksiyon süresinin uzatılması ve kloranil ilave edilmesi denemeleri kompleks polimerik materyallerin oluşumu ile sonuçlandı (Şekil 3. 7).



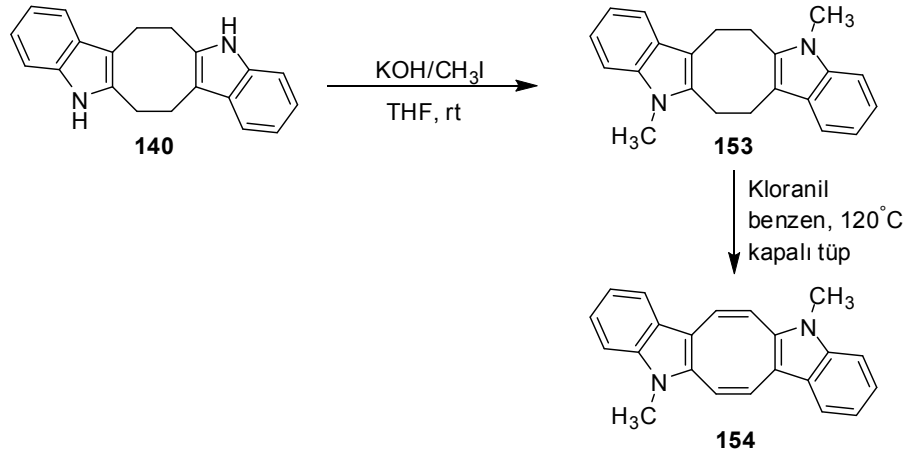
Şekil 3.7. Bisindol **140**'ın benzen içerisinde kloranil ile oksidasyon reaksiyonu

Moleküldeki –NH gruplarına elektron çekici ve verici gruplar takılmak suretiyle dengenin engellenip engellenmeyeceği de araştırıldı. Bisindol molekülü **140**'ı asetillemek için farklı prosedürler denendi. Her defasında ya reaksiyonun olmadığı ya da çıkış molekülünün bozulduğu gözlemlendi. Ancak asetik asit içerisinde asetilklorür ile maddenin reaksiyonundan beklenen *N*-asetilasyon ürünü yerine C-3 asetilasyonunun olduğu molekül **152** elde edildi. ^{13}C -NMR spektrumundaki 4 alifatik sinyal ve bu sinyallerden 29.9 ppm'deki kuarterner karbon sinyali asetilasyonun indol halkasının 3 nolu pozisyonundan olduğunu ortaya koymaktadır (EK1. Şekil 3. 7).



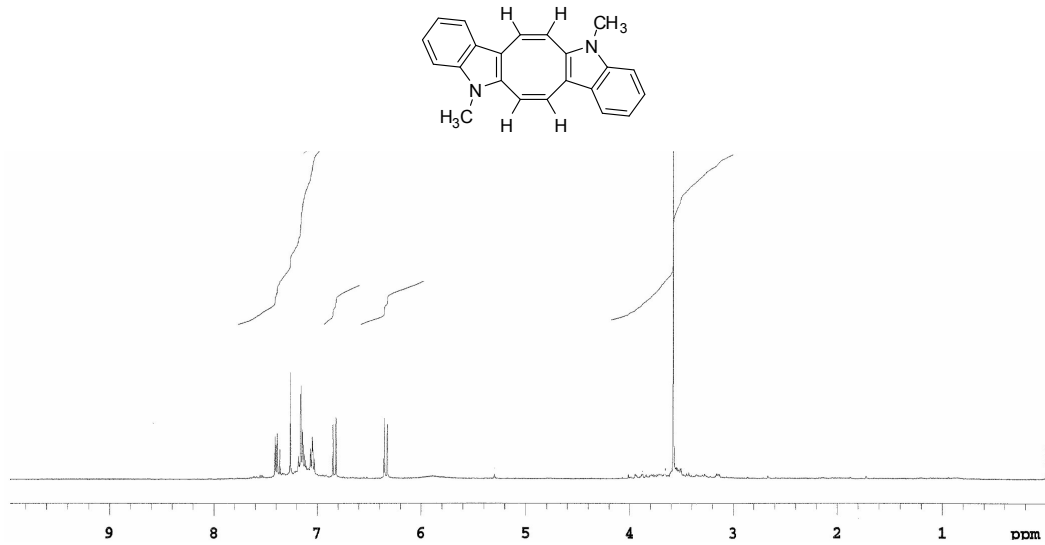
Şekil 3.8. **140**'ın asetik asit içerisinde asetilklorür ile reaksiyonu sonucu oluşan C-3 asetilasyon ürünü

Asetilasyon gerçekleştirilemeyince moleküldeki azotların metilasyonu hedeflendi. **140** bileşiği THF içerisinde KOH ile 30 dakika kaynatıldıktan sonra, ortama CH_3I ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. THF uzaklaştırılıp saflaştırma işlemi yapıldıktan sonra ham ürün silikajel kolondan süzüldü. Reaksiyondan beklenen metilasyon ürünü elde edildi. Moleküle ait ^{13}C -NMR spektrumunda iki metilenik karbon ve bir metil karbonu rezonansı öngörülen yapıyı doğrulamaktadır. Sentezlenen **153** bileşiğinin benzen içerisinde kloranil ile reaksiyonu sonucu hedeflenen siklooktatetraen oksidasyonu gerçekleştirildi (Şekil 3. 9).



Şekil 3.9. Bismetil **153**'ün kloranil ile oksidasyonu

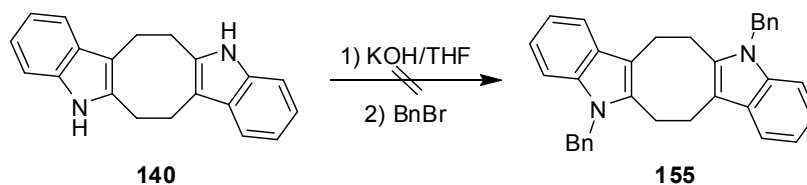
Oksidasyon ürünü **154**'ün ^1H -NMR spektrumunda göze batan en önemli sinyaller 6.83 ve 6.34 ppm rezonans olan visinal olefinik protonlara ait AB sistemidir (Şekil 3. 10).



Şekil 3.10. Oksidasyon ürünü **154**'ün 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3) (EK 1)

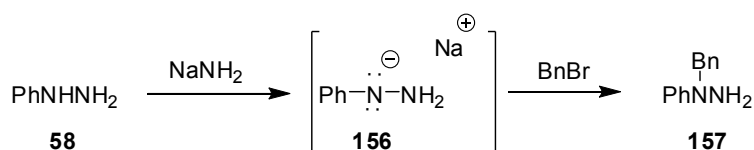
140 molekülünün azot atomlarının benzil gruplarıyla korunarak da ilgili molekülün oksidasyon reaksiyonunun incelenmesi de hedeflendi. Bunun için **140** molekülü THF/KOH içerisinde benzilbromür ile reaksiyona sokuldu. Ancak tüm denemelerimize

rağmen benzilasyon gerçekleştirilemedi. Her seferinde çıkış molekülü geri kazanıldı (Şekil 3. 11).



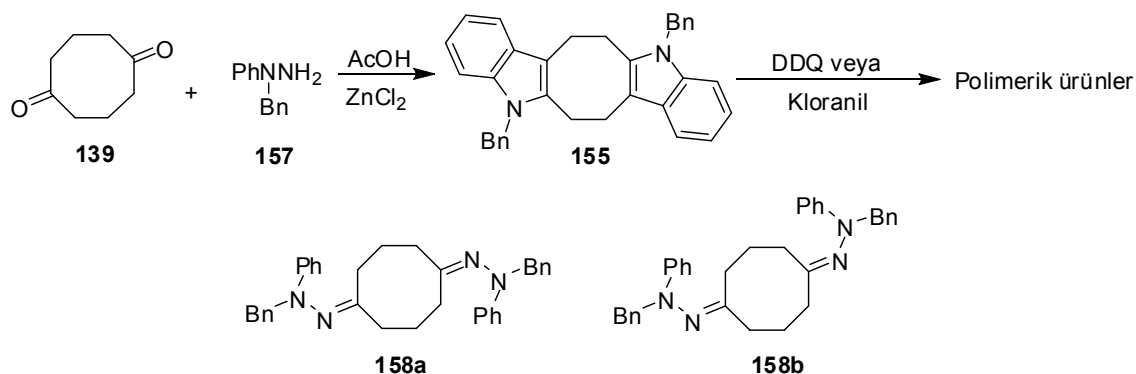
Şekil 3.11. Bisindol **140**'ın benzilasyon reaksiyonu

Bu yüzden sentez stratejimizde değişikliğe giderek 1-benzil-1-fenilhidrazin sentezlenip diketonun bu hidrazin türeviyle Fischer indolizasyonu amaçlandı. Fenilhidrazinin sodyum amitle reaksiyonunun ardından, benzilbromür ile tepkimesi sonucu **157** bileşiği elde edildi (Asensio 1988).



Şekil 3.12. 1-Benzil-1-fenilhidrazin **157**'nin sentezi

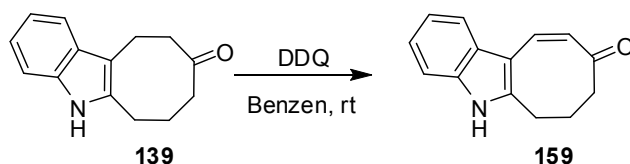
1-Benzil-1-fenilhidrazin **157**'nin **139** bileşiği ile AcOH-ZnCl₂ reaksiyon şartlarında tek ürün olarak **155** molekülü elde edildi. Burada diketonun fenilhidrazin ile reaksiyonundan elde edilen **142** bileşiğine benzer molekülün oluşmadığı görüldü. İzomerik **141**'in oluşmamasını **158b** yapısındaki bisfenilhidrazon yapısının oluşmamasıyla açıklayabiliriz. Benzil grubunun böyle bir hidrazon yapısındaki sterik kalabalıklaşmayı arttırdığını ve bu hidrazon yapısını kararsız hale getirdiği düşünülmektedir (Şekil 3. 13).



Şekil 3.13. Caulerpin analogu **155**'in sentezi ve muhtemel bishidrazon yapıları

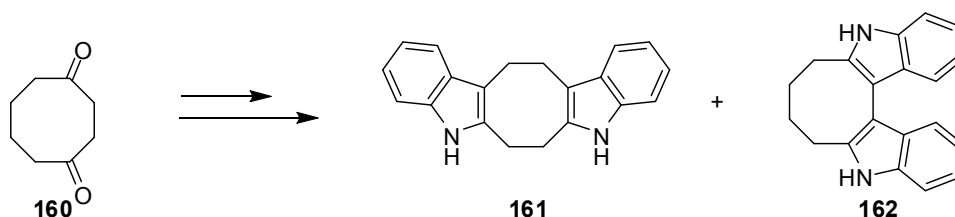
Bisindol benzil ürünü **155**'in DDQ ve kloranil gibi oksidasyon reaktifleri ile ilgili siklooktatetraen türevine dönüştürülemedi.

Monoketon **139** bileşiğinin DDQ ile benzen içerisinde oda sıcaklığında oksidasyonundan α,β -doymamış keton **159** bileşiği elde edildi (Şekil 3. 14).



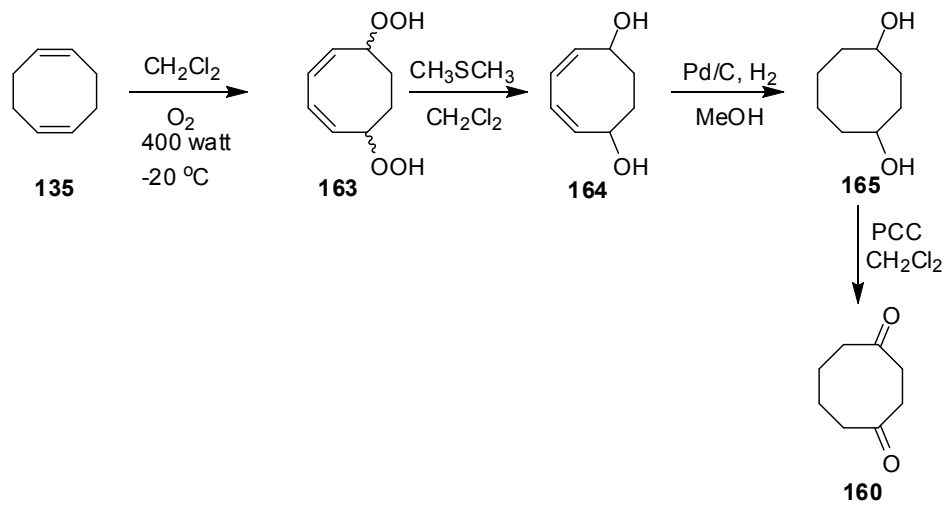
Şekil 3.14. Monoketon **140** bileşiğinin DDQ ile benzen içerisinde oda sıcaklığında oksidasyonu

Siklooktan-1,4-dion (**160**) yapısındaki karbonil grupları Caulerpin'in yapısal analogları **161** ve **162**'nin sentezi için uygun konumdadırlar (Şekil 3. 15).

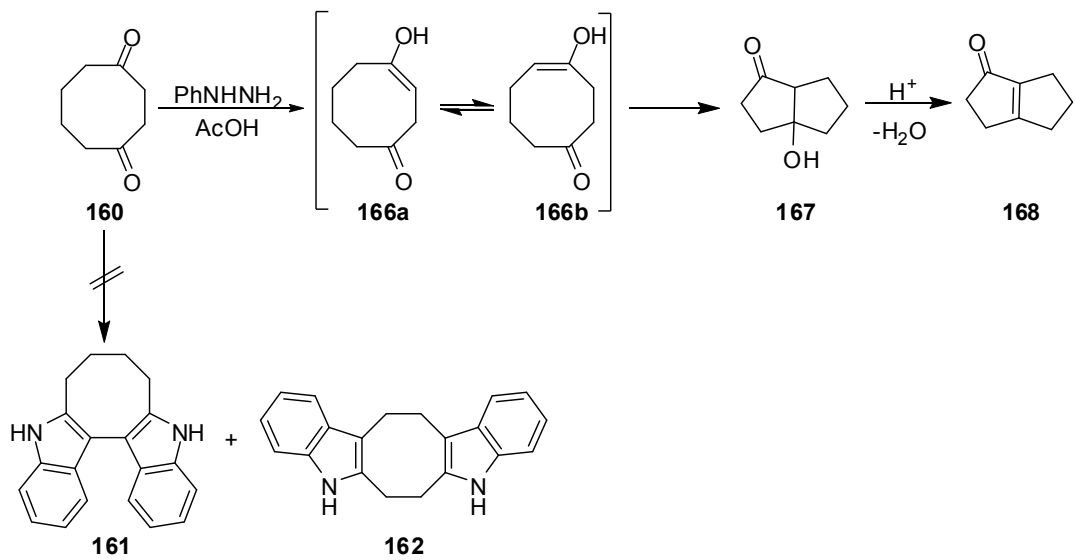


Şekil 3.15. Siklooktan-1,4-dion (**160**) yapısının Caulerpin'in yapısal analogları **161** ve **162**'nin sentezi için uygunluğu

Diketonun sentezi için ilk önce 1,5-siklooktadien (**135**) singlet oksijen ile metilen klorür içerisinde -20°C 'de dihidroperoksit **163**'e dönüştürüldü. Dihidroperoksit **163** bileşiği dimetilsülfürle indirgendi ve silikajel kolonda %50 $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ ile elüe edilerek diol **164** bileşiği elde edildi. Diol **164** metanol içerisinde Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutuldu. 1,4-Sikloktandiol (**165**), 1,4-siklooktadion (**160**)'a PCC ile yükseltgendi (Matsuura *et al.* 1971; Adam and Eggelte 1977; Adam and Bakker 1979).

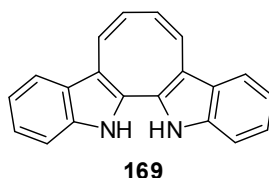


Şekil 3.16. 1,5-Siklooktadien (**135**)'den 1,4-siklooktadion (**160**)'un sentezi

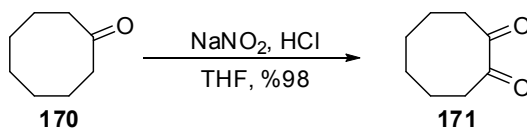


Şekil 3.17. 1,4-Diketon (**160**)'dan siklopentenon türevi **168**'in eldesi

1,5-Diketon'dan elde edilen tecrübelerin ışığında, 1,4-diketon (**160**) fenilhidrazin ile asetik asit içerisinde ZnCl_2 katalizörlüğünde Fischer indolizasyonuna tabi tutuldu. Reaksiyondan sonra elde edilen ham üründe, diketon (**160**)'ın tamamen reaksiyona girdiği $^1\text{H-NMR}$ 'den anlaşıldı. Reaksiyon karışımı silikajel kromotografide saflaştırıldı. Sırasıyla fraksiyonlardan fenilhidrazin ve siklopentenon türevi **168** elde edildi. Diketon **160**'ın indolizasyonu için kullanılan Lewis asitleri değiştirilerek reaksiyonlar tekrarlandı. Ancak her defasında siklopentenon türevi **168** elde edildi. Hedeflenen caulerpin iskeletleri **161** ve **162**'nin oluşmamasını 1,4-diketon'un asidik ortamda molekül içi kondenzasyona maruz kalarak α,β -doymamış keton **168**'i vermesiyle açıklamaktayız (Şekil 3. 17).

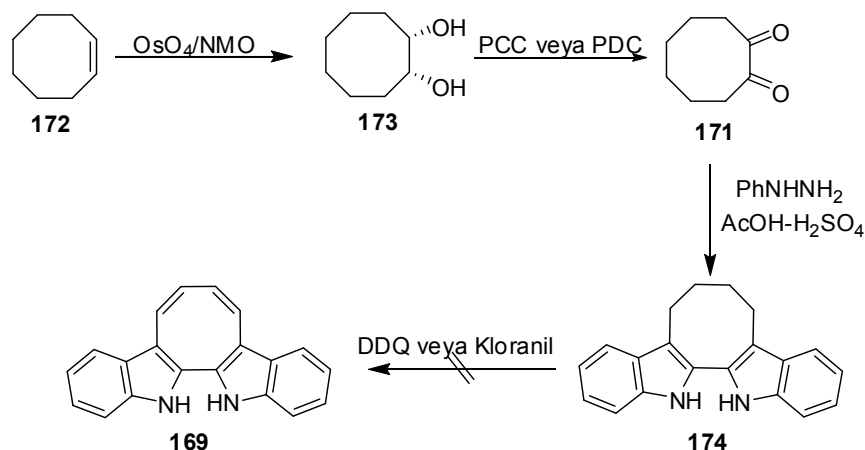


Caulerpin'in diğer bir analogu **169**'un sentezi için çıkış molekülü olarak kullanılacak siklooktan-1,2-dion bileşiğinin sentezi amaçlandı. Siklooktan-1,2-dion (**171**) Rüedi ve grubu tarafından siklooktan (**170**)'den sentezlenmiştir. (Rüedi *et al.* 2004). Ancak tüm denemelerimize rağmen bu yöntemle siklooktan-1,2-dion (**171**) bileşiği sentezlenemedi (Şekil 3. 18).



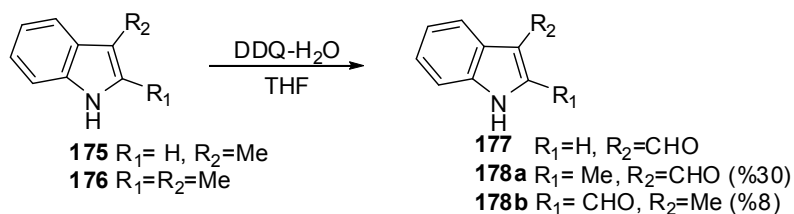
Şekil 3.18. Siklooktan (**170**)'dan siklooktan-1,2-dion (**171**)'in sentezi

Siklookten (**172**) bileşiğinin OsO_4 katalizli cis-hidroksilasyonla siklooktandiol (**173**) elde edildi. Diolün oksidasyonu, PCC ve PDC gibi reaktiflerle çok düşük verimlerde (1-2%) gerçekleştirildi. Sentezlenen diketon **171**, fenilhidrazin ile indolizasyona tabi tutuldu (Randolph and Vidyadhar 1989). İndolizasyon ürünü **174**'ün DDQ ve kloranil ile oksidasyon denemelerimizde, her seferinde çıkış bileşiği geri kazanıldı (Şekil 3. 19).

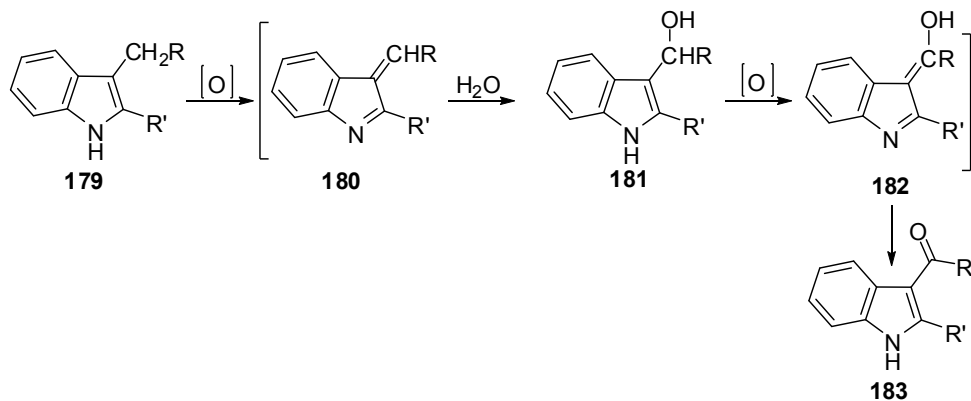


Şekil 3.19. Bisindol **174**'ün sentezi ve DDQ ve kloranil ile oksidasyon denemeleri

Oikawa ve Yonemitsu indolün 3 pozisyonundaki $-\text{CH}_2$ ve $-\text{CH}_3$ gruplarının DDQ- H_2O sistemi ile selektif okidasyonu sonucu keton ve aldehit bileşikleri elde etmişlerdir. Bu selektif oksidasyon reaksiyonu DDQ'nun hidrojen eliminasyonu ile başlar, su katılması, ikinci bir hidrojen eliminasyonu ve izomerizasyonu ile tamamlanır (Oikawa and Yonemitsu 1976).

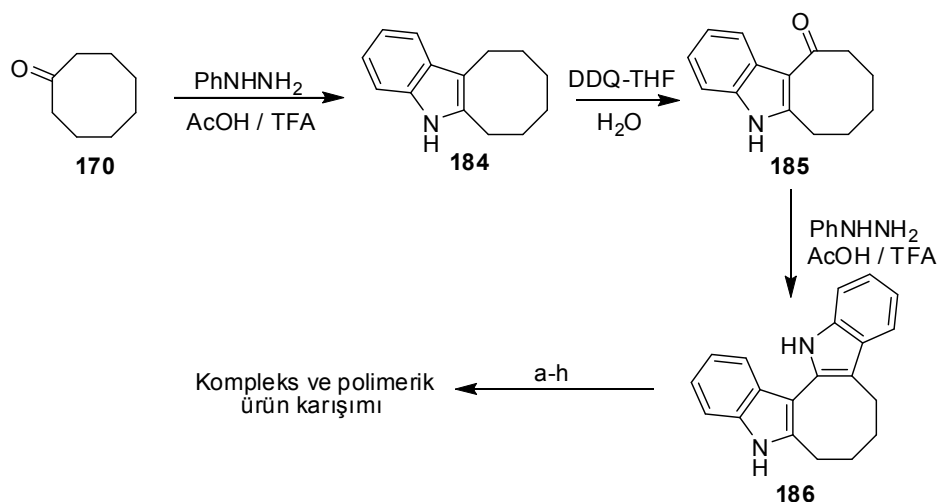


Şekil 3.20. İndolün 3 pozisyonundaki $-\text{CH}_2$ ve $-\text{CH}_3$ gruplarının DDQ- H_2O sistemi ile seçici oksidasyonu



Şekil 3.21. DDQ- H_2O sistemi ile oksidasyon mekanizması

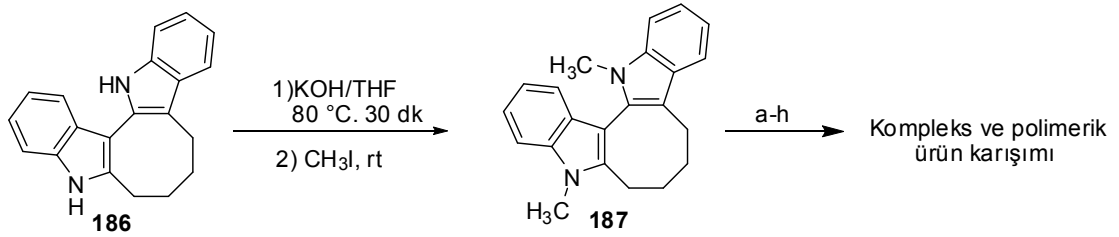
Diketon **171** bileşiğini yüksek verimlerde sentezleyemediğimiz için çalışma **186**'nın sentezi üzerine yoğunlaştırıldı. Siklooktanon (**170**) bileşiğinin fenilhidrazinle asetik asit varlığında ısıtılarak **184** bileşiği %95 verimle elde edildi. Bu bileşiğin DDQ-H₂O sistemi ile oksidasyonu ile keton bileşiği **185**'i verdi. Keton bileşiğinin indolizasyonu sonucu Caulerpin'in doymuş analogu **186** elde edildi. Bisindol **186** bileşiğindeki sekizli halka yükseltgendiğinde yeni bir caulerpin'in yapısal analogu sentezlenmiş olacaktır. Bu yüzden **186** önce DDQ ile toluen içerisinde oksidasyon reaksiyonuna tabi tutuldu. Ancak polimerik bir ürün karışımı elde edildi. Kloranil ile yapılan oksidasyon reaksiyonu da polimerik materyal oluşturdu (Şekil 3. 22).



Şekil 3.22. Caulerpin'in doymuş analogu **186**'nın eldesi ve oksidasyon denemeleri

*a) DDQ, benzen, 120°C, b) DDQ, benzen, 60°C, c) DDQ, toluen, 120°C, d) DDQ, toluen, 60°C, e) Kloranil, benzen, 120°C, f) Kloranil, benzen, 60°C, g) Kloranil, toluen, 120°C, h) Kloranil, toluen, 60°C

Bisindol **186** bileşiğinin oksidasyonu ile polimerik ürünlerle karşılaşınca indol halkasındaki azot atomlarının metillenerek korunması amaçlandı. Bunun için THF içerisinde **186** önce KOH ile reaksiyona sokuldu. Çözeltiye MeI verildi ve %91 verimle korunmuş **187** elde edildi. Metille korunmuş bileşik **187**'nin DDQ ve kloranil gibi oksidantlarla reaksiyonları polimerik materyal verdi (Şekil 3. 23).

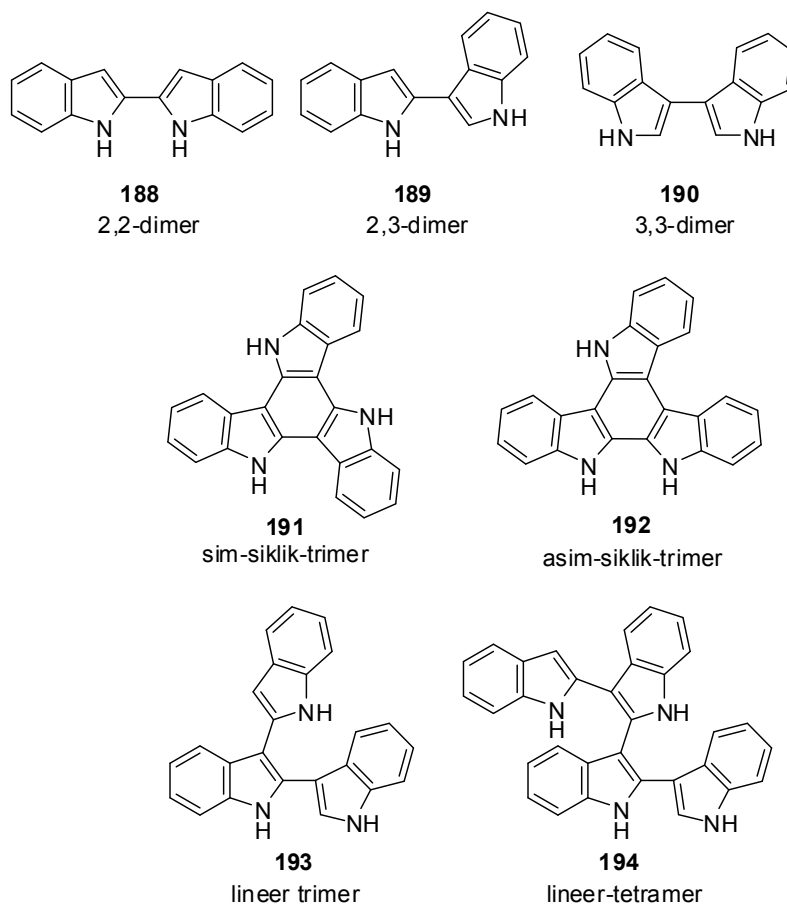


Şekil 3.23. Bisindol **186** bileşiğinin metilasyonu ve **187** bileşiğinin oksidasyonu

* a) DDQ, benzen, 120°C, b) DDQ, benzen, 60°C, c) DDQ, toluen, 120°C, d) DDQ, toluen, 60°C, e) Kloranil, benzen, 120°C, f) Kloranil, benzen, 60°C, g) Kloranil, toluen, 120°C, h) Kloranil, toluen, 60°C

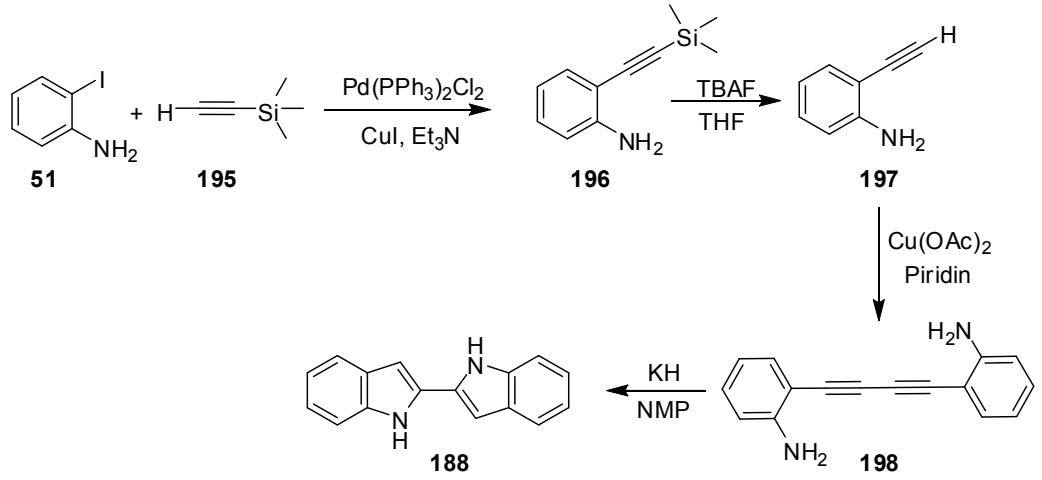
3.2. Siklik İndol-Tetramerin Basamak Basamak Sentezi

İndol biyolojik aktif doğal ürünler arasında en önemli heterosiklik bileşikler arasındadır. Sayısız tipte türevi sentezlenerek, farmakoloji, renklendirici ve boya alanında kullanılmıştır. Son yıllarda indol oligomerleri ve polimerleri elektroorganik ve elektrooptik potansiyellerinden dolayı araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Mackintosh and Mount 1994; Mackintosh *et al.* 1996). Siklik indol-trimerleri ve poliindoller katot bataryalarda ve elektroiletken polimerlerde aktif bileşen olarak kullanılmıştır (Hosseini and Ali 2003). Sentezi bilinen bazı indol oligomerleri, simetrik, simetrik olmayan siklik trimer ve tetramer yapıları aşağıda belirtilmiştir (Bergman and Eklund 1980; Black *et al.* 1996; Manini *et al.* 1998; Greci *et al.* 2000; Neil *et al.* 2000).



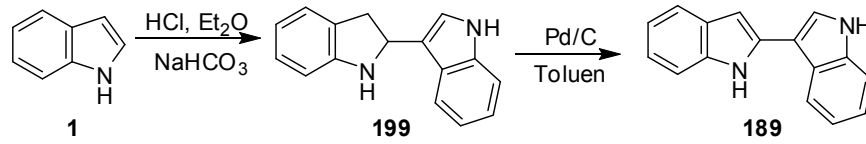
Şekil 3.24. Bazı indol oligomerleri, simetrik, simetrik olmayan siklik trimer ve tetramer yapıları

orto-İyotanilin (**51**) ile trimetilsilil asetilen (**195**)'in $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ve CuI katalizörlüğünde Sonogashira kapling reaksiyonundan 2,2-dimerik bisindol elde edilmiştir. **196**'nın TBAF ile destilasyonu sonucu **197** sentezlenmiştir. **197**'nin $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ katalize homokaplingi sonucu **198** oluşmuştur. **198**'in $-\text{NH}_2$ grublarının üçlü bağlara baz katalize intramoleküler nükleofilik reaksiyonu sonucu 2,2-dimerik bisindol **188** sentezlenmiştir (Koradin *et al.* 2003; Lin *et al.* 2007).



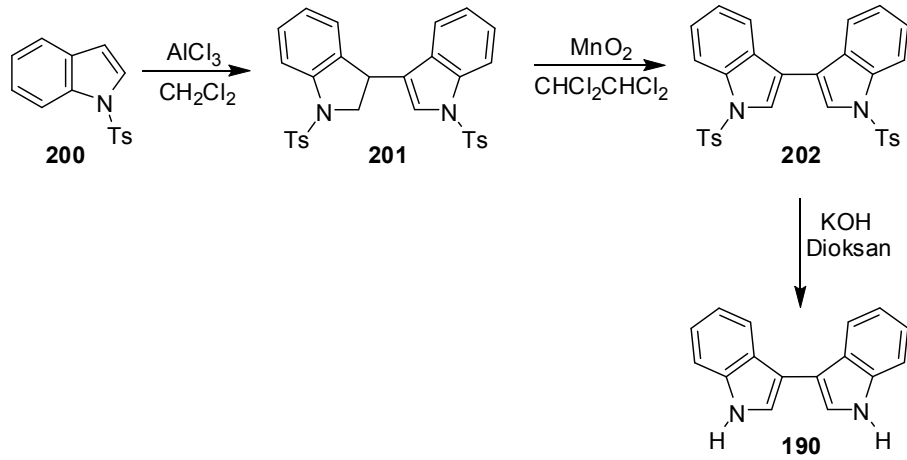
Şekil 3.25. *ortho*-İyotanilin (**51**)’den 2,2-dimerik bisindol **188**’in sentezi

2,3-Dimerik bisindol yapısı indol (**1**)’in HCl ile mumelesi sonucu elde edilmiştir. Pd/C ile **199**’un oksidasyonu, 2,3-dimerik bisindol **189**’u vermektedir (Weinmann 1964; Niklas *et al.* 2007).



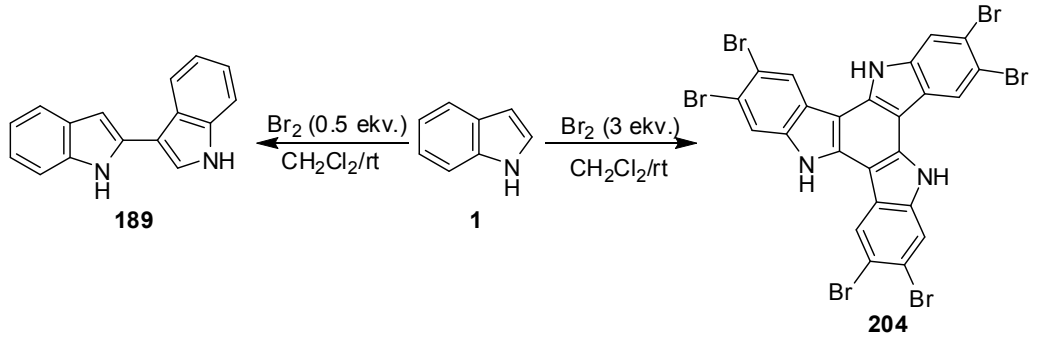
Şekil 3.26. 2,3-Dimerik bisindol **189**’un eldesi

Tosilindol **200**’ün AlCl_3 varlığında dimerleşmesinden **201** elde edilmiştir. **201**’in MnO_2 ile oksidasyonu sonucu **202** elde edilmiştir. Tosil gruplarının KOH ile hidrolizinden 3,3-dimerik bisindol **190** molekülü sentezlenmiştir (Gabriel *et al.* 1923; Berens *et al.* 1996; Odda and Raffa 1939; Kazutaka 2004).



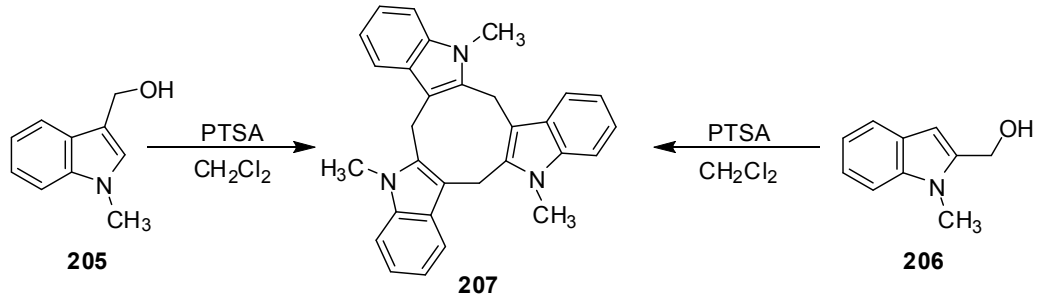
Şekil 3.27. Tosilindol **200**'den 3,3-dimerik bisindol **190** molekülünün sentezi

İndol (**1**)'in 0.5 ekivalent Br_2 ile reaksiyonundan 2,3-dimerik bisindol **189** elde edilmiştir. İndol (**1**)'in 3 ekivalent Br_2 ile reaksiyonundan trimerik indol yapısı **204** sentezlenmiştir (Bocchi and Pala 1986; Neil *et al.* 2000).



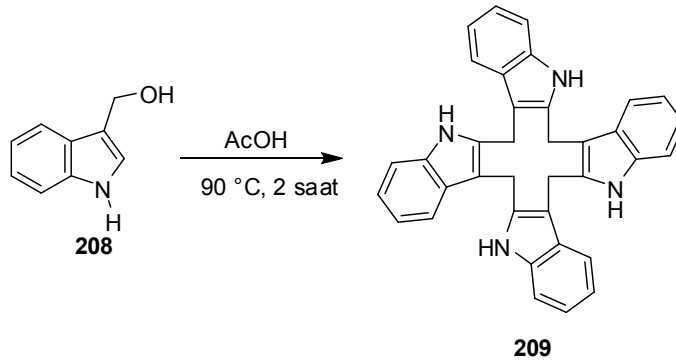
Şekil 3.28. İndol (**1**)'den 2,3-dimerik bisindol **189** ve trimerik indol yapısı **204**'ün sentezi

205 veya **206** molekülünün oda sıcaklığında metilen klorür içerisinde *p*-toluen sülfonik asitle (PTSA) trimerizasyonu sonucu trimerik **207** yapısı elde edilmiştir (Raverty *et al.* 1977; Santoso *et al.* 2009).



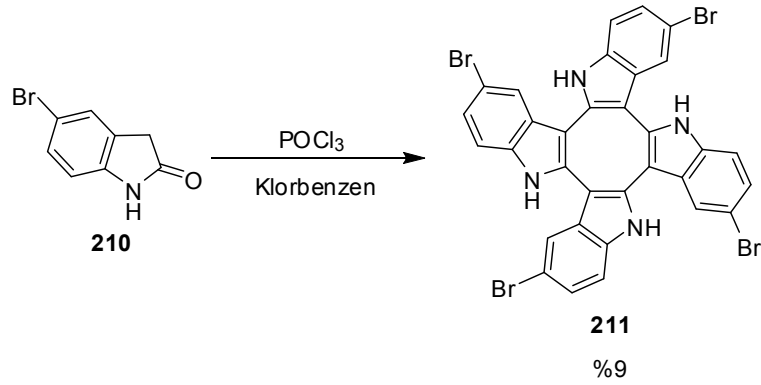
Şekil 3.29. **205** veya **206** molekülünden trimerik **207** yapının eldesi

İndol-3-karbinol (**208**)'in asetik asit içerisinde oda sıcaklığında reaksiyonundan ise tetramerik yapıda ki **209** bileşiğinin oluştuğu Brandi ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Brandi *et al.* 2003).

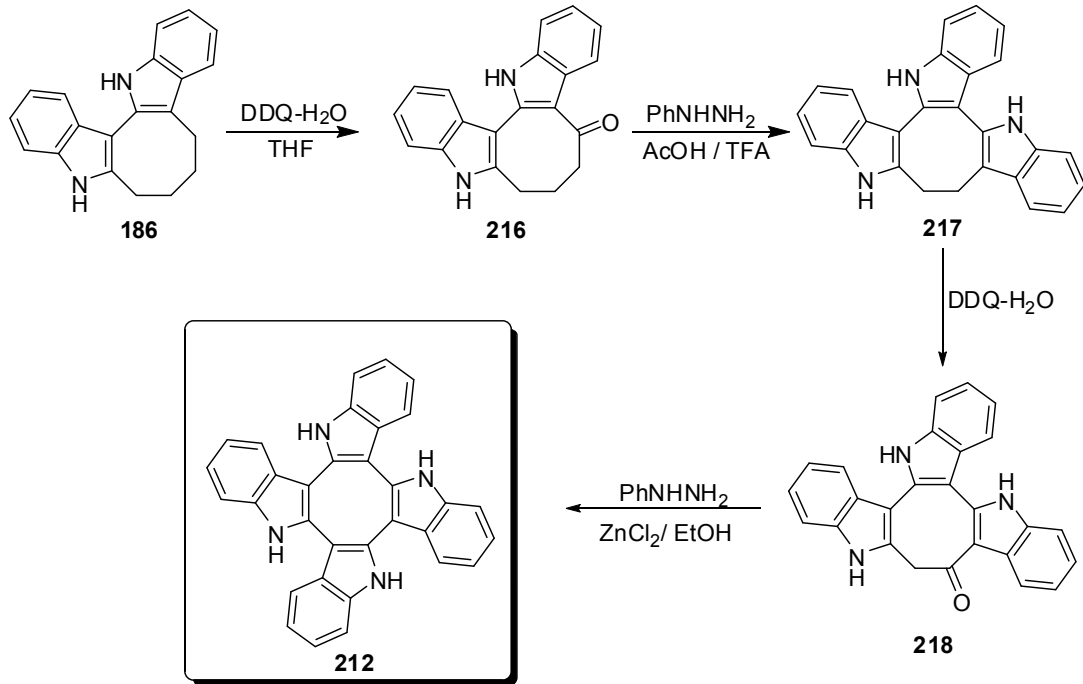


Şekil 3.30. Tetramer **209**'un indol-3-karbinol (**208**)'den eldesi

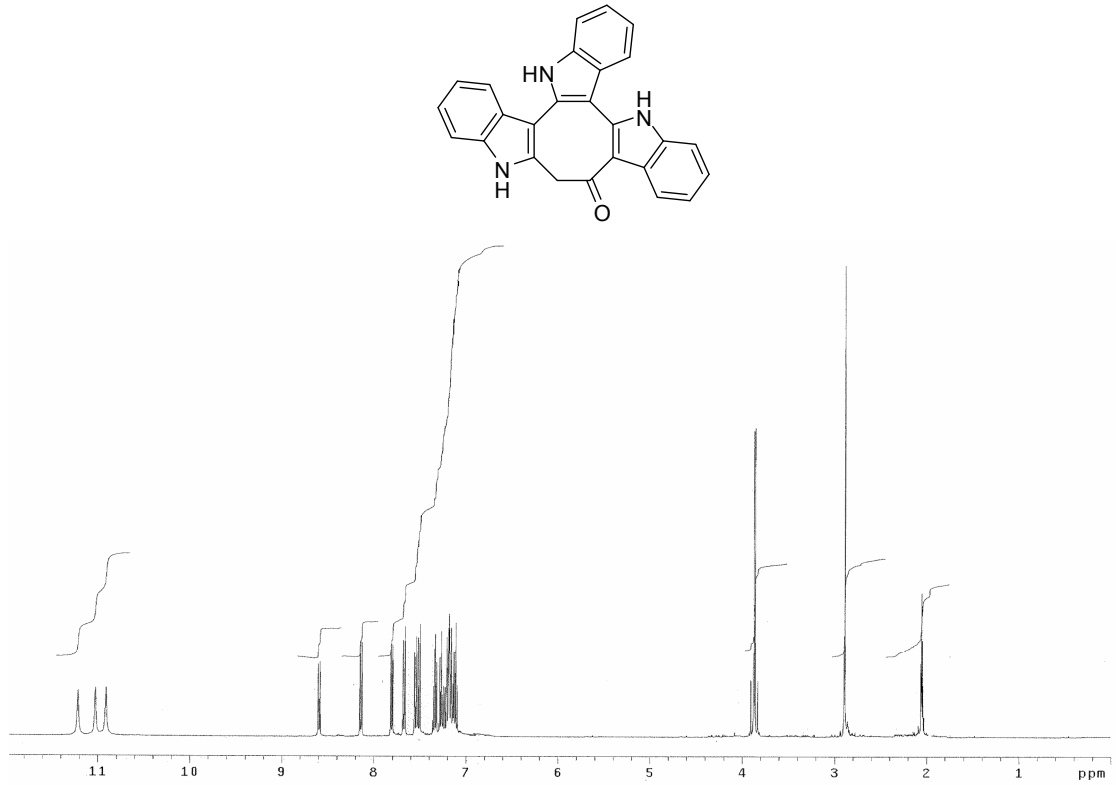
Hidetaka ve arkadaşları 5-bromoindolin-2-on (**210**) bileşiğinin klorbenzen içerisinde POCl_3 ile 100°C 'deki reaksiyonundan bir siklik indol-tetramerin ilk türevi olan **211**'i %9 verimle sentezlemiştir (Hidetaka *et al.* 2006).



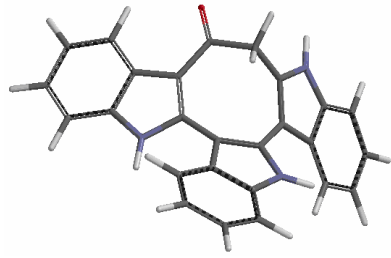
DDQ-H₂O sistemiyle oksidasyon reaksiyonu ile triindol keton yapısı **218** elde edildi. ¹H-NMR spektrumu (Şekil 3.34) incelendiğinde **218** molekülüne ait karbonil grubuna komşu CH₂ protonları 3.88 ve 3.85 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuştur. **218** molekülüne optimize edilmiş geometrik yapısı ve moleküle ait geminal protonların AB sistemi (²J= 12.3 Hz) vermesi moleküldeki bükülmeyi ortaya koymaktadır. Triindol keton **218**'in ZnCl₂/EtOH ortamında fenilhidrazinle indolizasyon reaksiyonu sonucu siklik indol-tetramer izmomerlerinden ana iskelet **212**'nin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3. 33).



Şekil 3.33. Tetramer **212**'nin eldesinde kullanılan reaksiyonlar

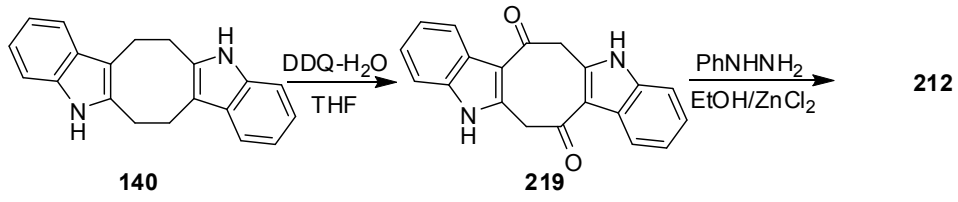


Şekil 3.34. Molekül **218**'in 400 MHz ^1H NMR spektrumu (d_6 -Aseton) (EK 1)

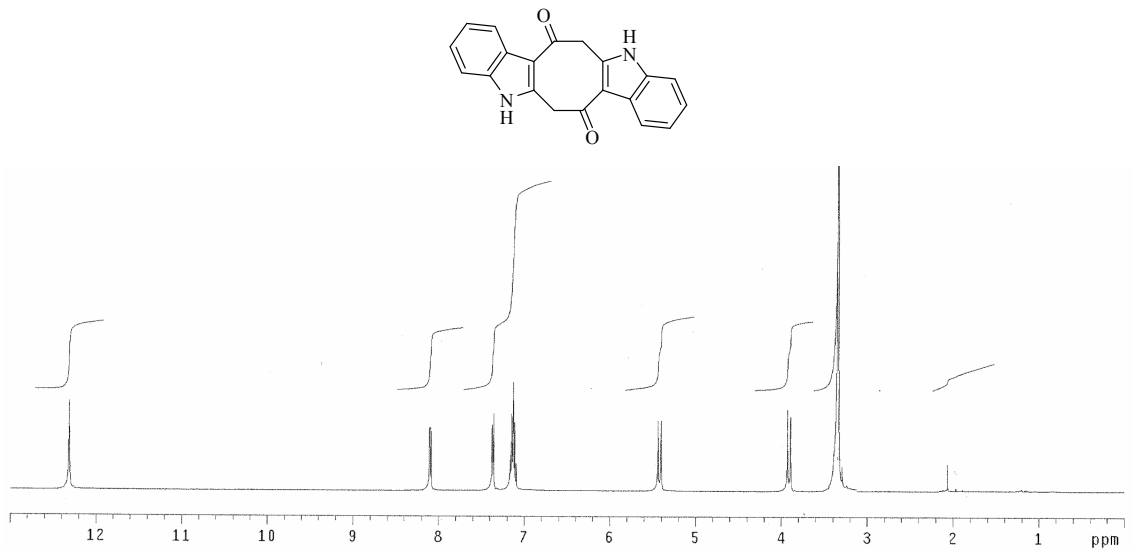


Şekil 3.35. Molekül **218**'in AM1 optimize edilmiş geometrisi

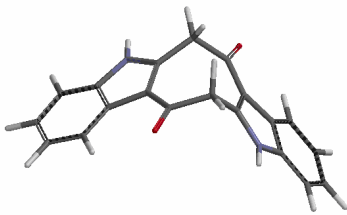
Tetramer molekülü **212**'nin sentezine ikinci yaklaşım olarak **140** bileşiğinin DDQ- H_2O sistemi ile oksidasyonu sonucu diketon bileşiği **219** sentezlendi. Bu diketon bileşiğinin $\text{ZnCl}_2/\text{EtOH}$ ortamında fenilhidrazinle siklizasyonu tetramer bileşiği **212**'yi verdi. Molekül **219**'un ^1H -NMR spektrumunda metilenik protonlara ait AX sistemi 5.42 ve 3.91 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır (Şekil 3. 37).



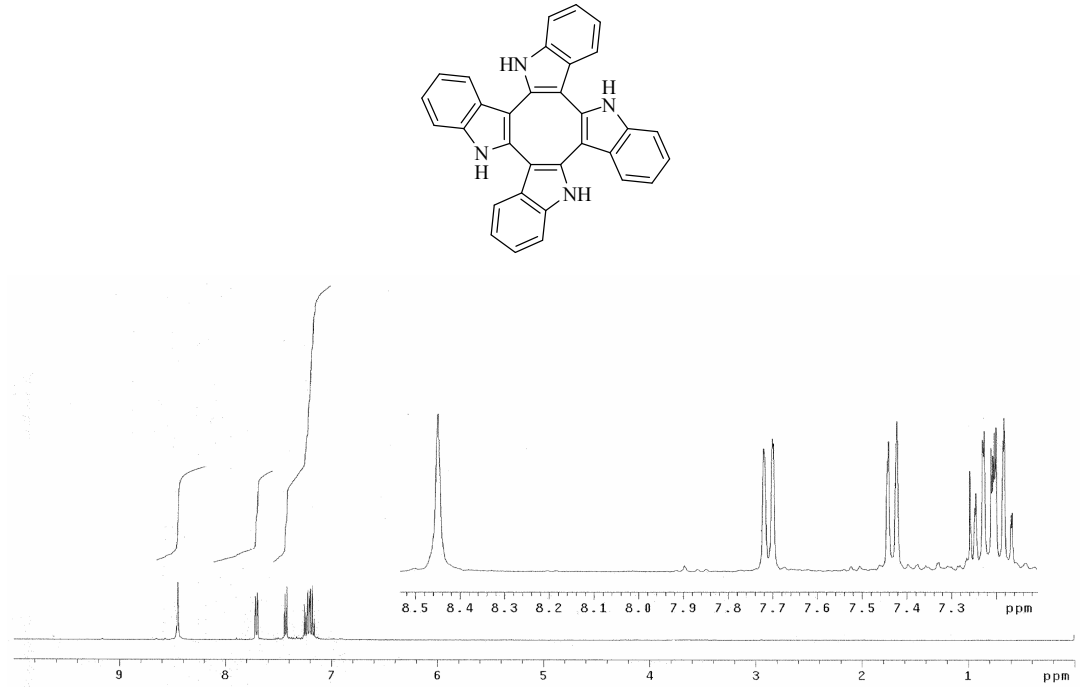
Şekil 3.36. Bisindol **140** bileşiğinden diketon **219**'un sentezi ve yeniden indolizasyonu



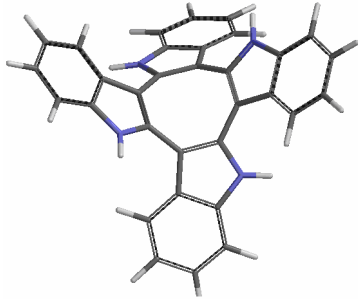
Şekil 3.37. Diketon **219**'un 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (d₆-DMSO) (EK 1)



Şekil 3.38. Diketon **219**'un AM1 optimize edilmiş geometrisi



Şekil 3.39. Tetramer **212**'nin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃) (EK 1)

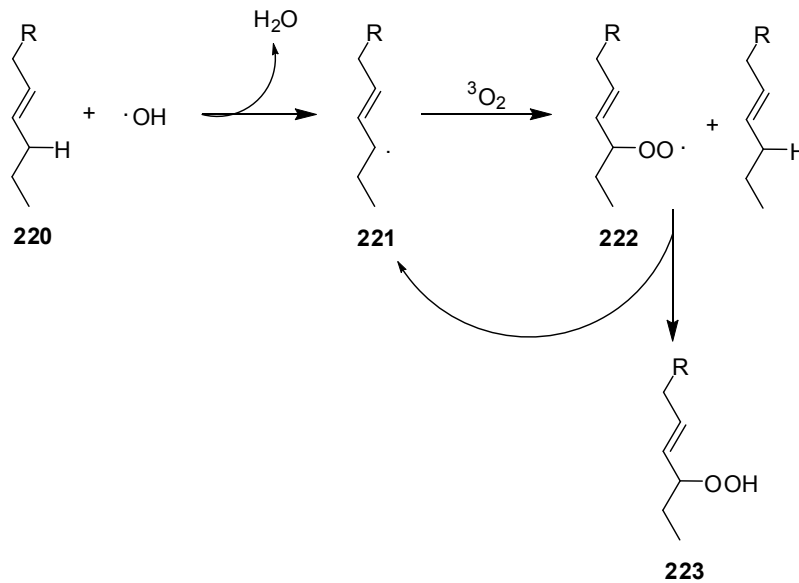


Şekil 3.40. Tetramer **212**'nin AM1 optimize edilmiş geometrisi

İndol-tetramer **212** molekülünün ¹H-NMR spektrumunda NH protonları 8.45 ppm'de multipler, beş üyeli halkaya yakın aromatik CH protonları 7.70 ppm ve 7.43 ppm'de kalın dublet, diğerleri de 7.25-7.18 ppm'de multipler şeklinde rezonans olmaktadır.

3.3. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol Türevlerinin Sentezi ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi

Antioksidanlar, diğer moleküllerin oksidasyonunu yavaşlatma veya tamamen önleme kapasitesine sahip moleküllerdir (Sies 1997). Serbest oksijen radikal reaksiyonları, hücrelere zarar veren bir oksidasyon türüdür. Antioksidanlar reaksiyon esnasında oluşan serbest radikallerle reaksiyona girerek onları inhibe edip kendileri oksitlenir. Oksidasyon reaksiyonu canlı yaşamı için çok önemli olmasına rağmen bazen de zararlı olabilir (Matill 1947). Canlı metabolizmasındaki kimyasal süreçlerde oksidasyon sırasında serbest radikaller oluşmaktadır (David *et al.* 1996). Yüksek derecede reaktif olan serbest radikaller, farklı moleküller ile kolayca reaksiyona girebilir ve böylece hücrelere zarar verebilir. Antioksidanlar ise serbest radikallerle reaksiyona girerek hücrelere zarar vermelerini önler (Vertuani *et al.* 2004; Rhee 2006). Canlı sistemlerde C vitamini, E vitamini, glutatyon, enzim olarak süperoksit dismutaz ve çeşitli peroksidaz enzimleri antioksidan olarak görev yapmaktadır. Biyolojik antioksidanlar üzerine ilk çalışmalar doymamış yağların oksidasyonu sonucu oluşan kokuyu önlemek amacıyla yapılmıştır (German 1999). Antioksidan aktivite tayini en basit olarak yağların, oksijen içeren kapalı bir kaptaki azalttığı oksijen miktarı belirlenerek yapılır (Moreau and Dufraisse 1922).

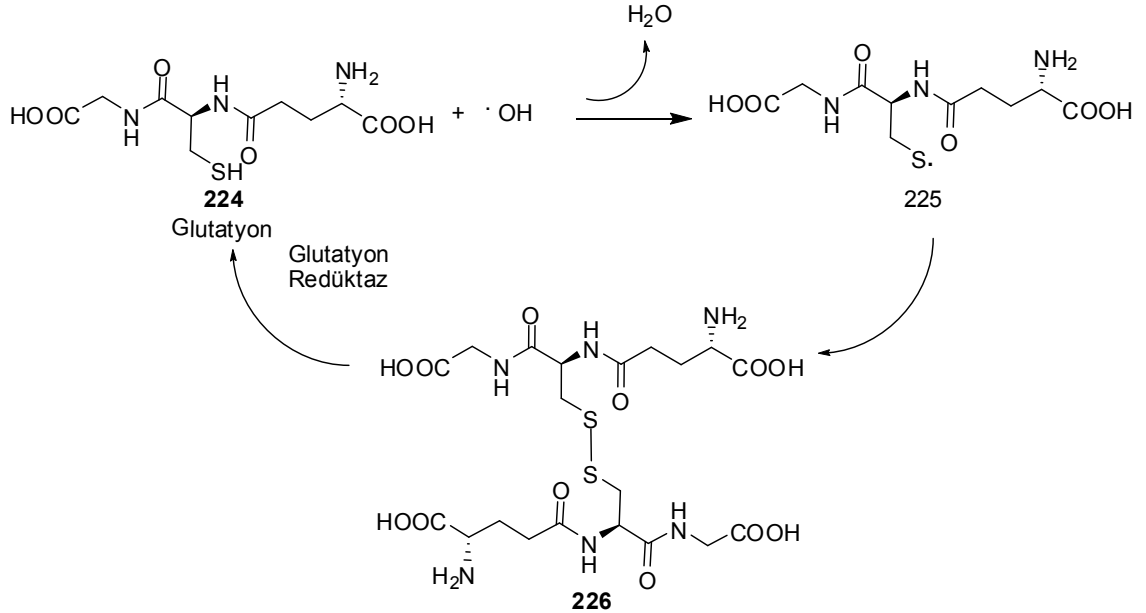


Şekil 3.41. Lipit oksidasyon mekanizması

A, C ve E vitaminlerinin antioksidan özelliklerinin belirlenmesi biyokimya alanına çok büyük yenilikler getirmiştir (Jacob 1996; Knight 1998). Antioksidanların tespit edilen ilk özelliği onların kolay oksitlendiğidir (Moreau and Dufraisse 1922). Lipit peroksidasyonun önlenmesi konusundaki çalışmalarda bir antioksidan olan E vitamininin indirgenme reaktifi olarak davrandığı belirlenmiştir. E vitamini, reaktif oksijen türlerini çoğunlukla hücreye zarar vermeden indirgeyerek zararsız hale getirmektedir (Wolf 2005).

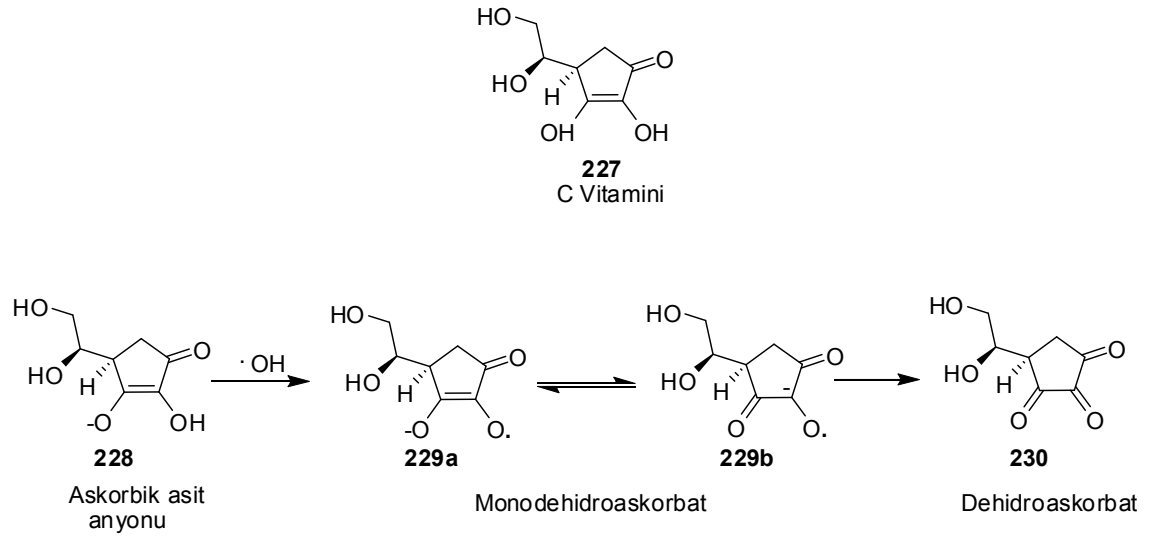
3.3.2. Bazı Antioksidan Bileşikler

Tripeptid yapısındaki glutatyon (GSH) molekülü; peroksitler ve serbest radikaller gibi reaktif oksijen türlerine karşı hücreyi koruyan önemli bir antioksidandır. Glutatyon serbest radikale bir H[•] verip radikalik yapıya dönüşmektedir. Radikalik glutatyon yapısı dimerleşerek oksitlenmiş haldeki glutatyon disülfid yapısına dönüşmektedir. Disülfid yapısında glutatyon redüktaz enzimi ile tekrar glutatyon dönüşür (Pastore *et al.* 2003).



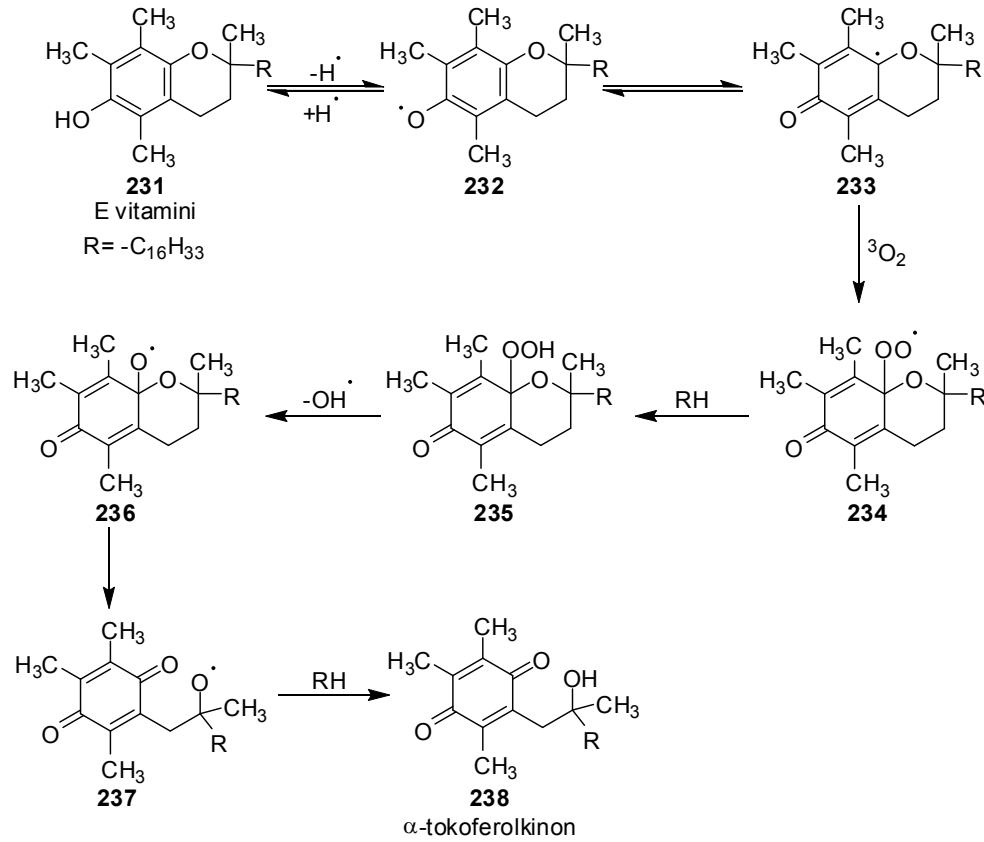
Şekil 3.42. Tripeptid yapısındaki glutatyon (GSH) molekülünün oksidasyon-redüksiyon döngüsü

C vitamini de yapısal olarak oksidasyona uygun bir moleküldür. İnsanlarda ve bitkilerde nükleik asit, protein ve lipitlerle reaksiyona giren eşlenmemiş elektron içeren reaktif oksijen türlerine karşın oldukça etkilidir. Reaktif oksijen türlerinden bir elektron vererek monodehidroaskorbat (**229**)'a, tekrar bir elektron vererek dehidroaskorbat (**230**)'a dönüşür (Louis and Albert 1932).



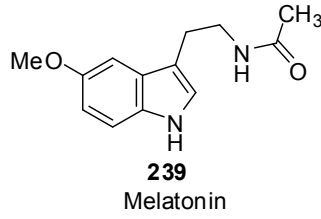
Şekil 3.43. C vitamini (**227**)'nin dehidroaskorbat (**230**)'a dönüşümü

E vitamini (**231**) molekülünde reaktif oksijen ve azot molekülleri ile reaksiyona girerek bunların hücreye zarar vermesini önler. E vitamini singlet oksijen ve $O_2^{\cdot -}$ radikali ile reaksiyona girerek α -tokoferolkinon **238**'e dönüşmektedir (Halliwell *et al.* 1985).

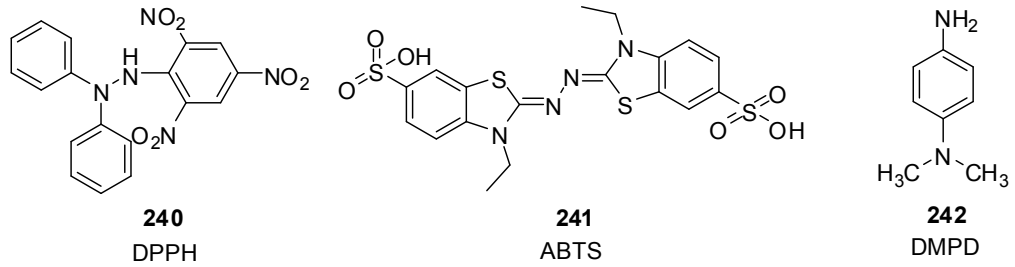


Şekil 3.44. E vitamini (231) molekülünün ³O₂ ile reaksiyona girerek α -tokoferolkinon 238'e dönüşümü

Melatonin (239) insanlarda biyolojik ritmi düzenlemesinin yanı sıra, 1993 yılında antioksidan aktivitesi belirlenen çok önemli ve güçlü bir antioksidandır (Tan *et al.* 1993). Melatonin hücre membranları ve beyin hücre duvarlarından kolayca geçebilmesinden dolayıda önemli bir antioksidandır (Hardeland 2005). Melatonin reaktif oksijen ve azot radikallerini direk söndürdüğü için önemlidir. Melatonin'in diğer antioksidanlardan farkı redoks döngüsüne tabi olmamasıdır. Molekül yapısı dolayısıyla indirgenme ve yükseltgenmeye uygun bir moleküldür. Melatonin diğer antioksidanlar gibi kararlı bir kaç üründen sonra eski yapısını kazanmaz bu yüzden terminal bir antioksidandır (Tan *et al.* 2000).



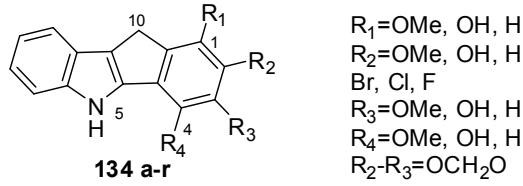
Bir molekülün antioksidan ve radikal giderme özelliğinin belirlenmesinde, 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil serbest radikali (DPPH[•]), 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit radikali (ABTS^{•+}), *N,N*-dimetil-*p*-fenilendiamin dihidroklorür radikali (DMPD^{•+}) ve süperoksit anyon radikalleri (O₂^{•-}) kullanılır.



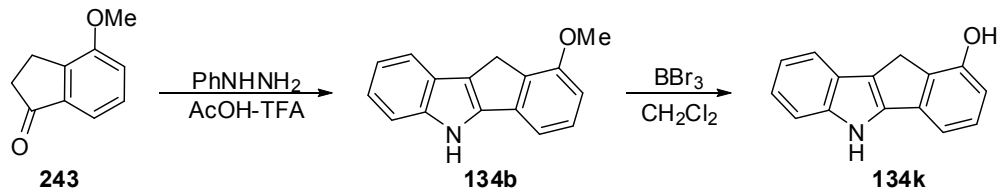
Şekil 3.45. Antioksidan ve radikal giderme özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan radikal yapıları

Bir molekülün indirgeme özelliği Fe³⁺'ün Fe²⁺'ye ve Cu²⁺'nin Cu⁺'e indirgenme reaksiyonlarıyla belirlenir. H₂O₂ radikal giderme ve Fe²⁺ iyonları ile şelat oluşturma özellikleri ile bir molekülün in vitro antioksidan özellikleri olarak incelenir. Elde edilen sonuçlar standart antioksidanlar BHA, BHT, α -tokoferol ve troloks bileşikleriyle karşılaştırılır.

Son yıllarda indol türevlerinin antioksidan aktiviteleri ile bunların mekanizması araştırılmaktadır. Çalışmanın bu kısmında, yeni indol türevleri (**134a-r**) sentezlenerek antioksidan özellikleri incelendi.



Değişik pozisyonlarda monometoksi, dimetoksi ve halojen içeren indan-1-on'lar AcOH-TFA içerisinde kaynatılarak indolizasyona tabi tutuldu. Reaksiyonlardan %90-95 verimlerle 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoller sentezlendi. Sentezlenen monometoksi ve dimetoksi 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoller BBr₃ ile oda sıcaklığında metilen klorür içerisinde demetilasyona tabi tutuldu. Demetilasyon ürünleri olan fenolik yapıdaki 5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indoller %70-75 verimle elde edildi (Şekil 3. 46).



Şekil 3.46. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol-1-ol **134k**'nın eldesi

Sentezlediğimiz moleküller (**134a-r**)'nin antioksidan ve radikal giderme etkileri in vitro olarak çeşitli biyoanalitik yöntemlerle Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilimdalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. İlhami GÜLÇİN tarafından incelendi. Antioksidan ve radikal giderme etkileri BHA, BHT, α -tokoferol ve tokoferolün suda çözünebilir analogu olan troloks ile karşılaştırıldı (Gülçin 2009). Bu karşılaştırma DPPH[•], ABTS^{•+}, DMPD^{•+} ve O₂^{•-} radikalleri ile radikal giderme aktiviteleri, Fe³⁺-Fe²⁺ ve Cu²⁺-Cu⁺ dönüşümleri ile indirgenme potansiyelleri, Fe³⁺ iyonu şelatlama ve H₂O₂ giderme aktiviteleri in vitro olarak incelendi (Gülçin 2006).

Biyoaktif bileşiklerin elektron verme kapasiteleri antioksidan ile ilgili indirgenme potansiyellerini verir. Bir bileşiğin indirgenme kapasitesi Fe[(CN)₆]³⁻ iyonunun Fe[(CN)₆]²⁻'ye dönüştürmesi ile belirlenebilir. İndirgenmiş ürüne Fe³⁺ iyonları ilave edilerek 700 nm'de absorbans veren Perl's Prussian mavi kompleksi Fe₄[Fe(CN)₆]₃'e

dönüşür (Oyaizu 1986). Çizelge 3.1’de (**134a-r**) bileşiklerinin Fe^{3+} ve Cu^{2+} moleküllerinin indirgenme potansiyelleri verilmiştir. Fe^{3+} iyonunu en güçlü indirgenme potansiyeli **134f** ve **134g**, Cu^{2+} iyonunu indirgenme potansiyeli en iyi **134j** bileşikleri olduğu belirlendi.

Çizelge 3.1. (134a-r) bileşiklerinin Fe^{3+} ve Cu^{2+} iyonlarını indirgenme potansiyelleri

Test edilen bileşikler	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	$\text{Fe}^{3+}\text{--Fe}^{2+}$ indirgeme kapasitesi ^a	$\text{Cu}^{2+}\text{--Cu}^{+}$ indirgeme kapasitesi ^a
BHA					1.470	0.454
BHT					0.856	0.352
Troloks					1.129	0.302
α -Tocoferol					0.785	0.319
134a	H	H	H	H	0.546	0.302
134b	OMe	H	H	H	0.546	0.452
134c	H	OMe	H	H	0.638	0.392
134d	H	H	OMe	H	0.476	0.177
134e	OMe	OMe	H	H	0.545	0.183
134f	OMe	H	H	OMe	1.009	0.209
134g	H	OMe	OMe	H	0.361	0.258
134ğ	H	OMe	H	OMe	0.190	0.179
134h	H	O-CH ₂ -O		H	0.422	0.346
134i	H	F	H	H	0.566	0.236
134ı	H	Cl	H	H	0.284	0.203
134j	H	Br	H	H	0.409	0.306
134k	OH	H	H	H	0.725	0.263
134l	H	OH	H	H	0.722	0.363
134m	H	H	OH	H	0.566	0.271
134n	H	H	H	OH	0.795	0.432
134o	OH	OH	H	H	1.009	0.396
134ö	OH	H	H	OH	0.783	0.540
134p	H	OH	OH	H	0.393	0.252
134r	H	OH	H	OH	0.228	0.104

^aDeğerler absorbans olarak verilmiştir. Yüksek absorbans yüksek indirgenme kapasitesini göstermektedir.

Çizelge 3.2. BHA, BHT, α -tokoferol, troloks ve (134a-r) bileşiklerinin şelat oluşturma ve radikal giderme aktiviteleri

Test edilen bileşikler	Radikal giderme (IC ₅₀) ^a					Metal şelatlama aktivitesi
	DPPH $\cdot$	ABTS ^{•+}	DMPD ^{•+}	O ₂ ^{•-}	H ₂ O ₂	
BHA	16.67	4.65	32.92	68.82	2.65	34.31
BHT	42.91	52.81	17.45	49.48	5.97	13.72
Troloks	10.03	62.32	195.11	—	8.06	16.17
α -Tokoferol	13.41	73.15	—	33.17	11.82	16.31
134a	65.91	58.66	32.92	12.64	7.14	17.15
134b	38.16	29.91	28.50	21.99	3.74	31.60
134c	37.79	68.03	17.45	24.37	9.08	29.73
134d	48.57	54.15	15.01	19.86	7.02	10.05
134e	33.16	81.39	46.44	12.42	25.43	12.13
134f	51.67	32.76	24.87	15.75	3.92	17.31
134g	25.76	73.99	52.83	17.09	13.86	17.93
134ğ	33.31	23.04	60.46	20.43	3.35	12.06
134h	13.07	23.67	18.62	16.11	3.39	16.05
134i	49.73	39.10	31.47	16.49	4.41	16.05
134ı	44.18	82.87	57.89	16.20	30.52	19.56
134j	64.12	63.63	15.34	14.39	8.47	19.32
134k	36.27	64.69	26.75	18.67	8.82	16.58
134l	11.67	39.85	130.07	26.61	4.47	13.54
134m	27.40	20.71	14.76	18.55	3.25	14.51
134n	10.12	9.72	127.21	21.69	2.80	25.85
134o	9.47	79.02	34.79	31.14	3.16	17.72
134ö	11.92	21.56	22.20	15.49	3.28	17.93
134p	29.44	45.98	76.58	14.10	5.09	11.57
134r	72.89	49.04	39.38	11.46	5.47	20.72

^aDeğerler $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonu olarak verilmiştir. Düşük IC₅₀ değeri yüksek radikal giderme aktivitesini göstermektedir.

Biyolojik sistemlerde ve gıdalarda demir iyonları en güçlü pro-oksidadlardır. Demir iyonlarının iyi şelat oluşturarak dolaşım sistemindeki serbest demir iyonlarının oksidasyonu ile oluşan stres temelli hastalıklarını önler. Demir iyonu şelat oluşturduğu zaman oksidatif özelliğini kayıp eder. Demir iyonları doğada Fe^{3+} ve Fe^{2+} şeklinde bulunup gıdalarda Fe^{3+} iyonları daha baskındır (Dinis 1994; Gülçin 2009). Sentezlenen (**134a-r**) bileşikler ile BHA, BHT, α -tokoferol ve troloks bileşiklerinin demir iyonları ile şelatlama aktiviteleri Çizelge 3.2’de gösterilmiştir. Sentezlenen (**134a-r**) bileşiklerin IC_{50} değeri referans antioksidanlara yakın veya düşük çıkmıştır.

Lipit oksidasyonu genellikle radikalik reaksiyon mekanizması üzerinden olmaktadır. Radikal söndürücüler peroksit radikalleri ile doğrudan etkileşmektedir. Peroksil radikallerin radikal söndürücüler tarafından söndürülmesi peroksidasyon reaksiyonlarını engelleyerek gıdaların dayanıklılığını artırmaktadır. Moleküllerin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan spektroskopik tayin yöntemlerinde kullanılan en yaygın $\text{DPPH}^{\cdot}$, $\text{ABTS}^{\cdot+}$, $\text{DMPD}^{\cdot+}$, ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikalleri kullanılır. Bu radikaller antioksidanlarla direk etkileşir. Antioksidan aktivite tayininde bu radikaller basit, hızlı, hassas ve yeniden tekrarlanması kolay prosedür olduğu için tercih edilir (Fogliano 1999). Bu testler spesifik bileşiklerin antioksidan tayininde ve radikal söndürme aktivitesi özelliğini belirlemede hızlı bir tekniktir. Bu nedenlerden dolayı sentezlenen (**134a-r**) bileşiklerinin radikal söndürme özelliklerini belirlemek için $\text{DPPH}^{\cdot}$, $\text{ABTS}^{\cdot+}$, $\text{DMPD}^{\cdot+}$ ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikalleri kullanıldı. Çizelge 2’de $\text{DPPH}^{\cdot}$, $\text{ABTS}^{\cdot+}$, $\text{DMPD}^{\cdot+}$ ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikalleri ile sentezlenen (**134a-r**) bileşiklerinin radikal söndürme kapasiteleri verilmiştir. IC_{50} değeri ne kadar düşük ise o kadar yüksek radikal söndürme kapasitesi gösterir.

Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksit üretebilir. Polifenol bakımından zengin olan içeceklerden de fizyolojik şartlarda H_2O_2 üretilir ve bu durum inkübasyon zamanı ile artar. H_2O_2 oluşumu çeşitli bakteri ve fungal türlerinin ölümüne neden olan patojenler tarafından aktive edilir. H_2O_2 ayrıca süperoksit dismutaz gibi enzimler tarafından in vivo olarak oluşturulur. H_2O_2 kuvvetli bir oksidandır. Toksik olarak bilinir ve in vitro olarak hücre ölümüne neden olur. H_2O_2 pek çok hücre içi enerji üreten sistemde atak

gerçekleştirir. Bu nedenlerden dolayı hidrojen peroksit ve süperoksit anyonlarının uzaklaştırılması farmakoloji de ve gıda sistemlerinde çok önemlidir (Zhishen 1999; Ruch 1989). Çalışmamızda en etkili H₂O₂ giderme aktivitesinin **134i** molekülünde olduğu belirlendi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Armarego 1996).

4.2. Kromatografik Ayrımlar

1.4.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi

Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Alüminyum oksit 90 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Florosil Mesh:60-100/pr (Sigma)

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 60 MHz Spektrometre

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

¹H-NMR Varian 200 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 50 MHz Spektrometre

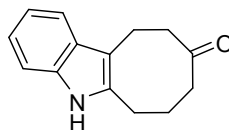
Matson 1000 FTIR Spektrometre

LECO CHNS -932 Elementel Analiz Cihazı

4.4. Deneysel Kısım

4.4.1. 7,8,10,11-Tetrahidro-5*H*-siklookta[*b*]indol-9(6*H*)-on (139)

Siklooktan-1,5-dion (**138**) (1.00 g, 7.14 mmol) ve fenilhidrazin (772 mg, 7.14 mmol) 20 mL glasial asetik asitte çözüldü ve üzerine 0.5 mL triflorasetik asit ilave edildi. Karışım 117°C'deki yağ banyosunda 2 saat karıştırıldıktan sonra asit vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün CH₂Cl₂ (150 mL) ile çözülerek önce doymuş NaHCO₃ (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. MgSO₄ ile kurutulan organik çözeltinin çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat/hekzan (%10) karışımıyla silikajel (100 g) kolondan elüe edildi. Organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi (1.28 g, %90). Sarı renkli kristallerin erime noktası 159-160°C olarak bulundu.

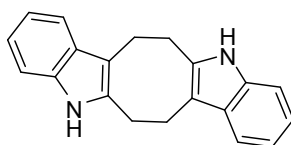


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.91 (m, NH, 1H), 7.49-7.47 (m, =CH, 1H), 7.26-7.20 (m, =CH, 1H), 7.14-7.01 (m, =CH, 2H), 3.15-3.12 (m, CH₂, 2H), 2.79-2.72 (m, CH₂, 2H), 2.72-2.69 (m, CH₂, 2H), 2.46-2.43 (m, CH₂, 2H), 1.86-1.80 (m, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 215.3, 135.2, 134.9, 128.0, 121.6, 119.6, 117.8, 111.4, 110.9, 48.2, 40.2, 26.7, 26.1, 19.5. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3406, 3048, 2926, 2874, 2852, 1651, 1583, 1525, 1457, 1432, 1258, 1152, 1097, 842, 750. **Hesaplanan:** C₁₄H₁₅NO: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.57. **Bulunan:** C, 78.63; H, 6.99; N, 6.75.

4.4.2. 7,8,10,11-Tetrahidro-5*H*-siklookta[*b*]indol-9(6*H*)-on (139)'un indolizasyonu

7,8,10,11-tetrahidro-5*H*-siklookta[*b*]indol-9(6*H*)-on (**139**) (300 mg, 1.40 mmol) ve fenilhidrazin (152 mg, 1.40 mmol) 20 mL mutlak etanolde çözüldü ve üzerine 4 damla glasial asetik asit ilave edildi. Karışım 100°C'de 3 saat karıştırıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Oluşturulan hidrazon üzerine 20 mL glasial asetik asit ve 5

damla triflorasetik asit ilave edildi. Karışım 110°C'de 4 saat karıştırıldıktan sonra asit vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etilasetat (100 mL) ile çözülerek önce doymuş NaHCO₃ (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. MgSO₄ ile kurutulan organik çözeltinin çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat/hekzan (%10) karışımıyla silikajel (30 g) kolondan elüe edildi. Organik çözücü vakumda uzaklaştırılarak (181 mg, %45) **140** elde edildi. Sarı renkli kristallerin erime noktası 210-211°C olarak bulundu.



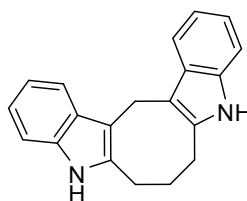
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.52-7.50 (m, =CH, 2H), 7.48 (m, NH, 2H), 7.19-7.17 (m, =CH, 2H), 7.09-7.06 (m, =CH, 4H), 3.41-3.38 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, CH₂, 4H), 3.20-3.17 (m, AA'BB' sisteminin, BB' kısmı, CH₂, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 135.4, 134.9, 129.5, 121.1, 119.1, 117.4, 110.3, 110.3, 29.1, 21.5. IR (KBr, cm⁻¹) 3397, 3053, 2919, 1670, 1462, 1334, 1262, 1007, 748. **Hesaplanan:** C₂₀H₁₈N₂: C, 83.88; H, 6.34; N, 9.78. **Bulunan:** C, 84.07; H, 6.39; N, 9.75.

4.4.3. Siklooktan-1,5-dion (138)'in Fischer indolizasyunu: Prosedür A: Siklooktan-1,5-dion (**138**) (1.70 g, 12.41 mmol) ve fenilhidrazin (2.88 mg, 26.60 mmol) asetik asitte (50 mL) çözüldü ve üzerine ZnCl₂ (8.85 g, 65 mmol) ilave edildi. Karışım 115°C'de 2 saat karıştırıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün CH₂Cl₂ (250 mL) ile çözülerek önce doymuş NaHCO₃ (3x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. MgSO₄ ile kurutulan organik çözeltinin çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat/hekzan (%10) karışımıyla silikajel (80 g) kolondan elüe edildi. Organik çözücü vakumda uzaklaştırılarak (1.84 g, %53) 5,6,7,12,13,14-hekzahidroindolo [2',3':5,6]sikloloookta[1,2-*b*]indol **140** elde edildi.

Prosedür B: Siklooktan-1,5-dion (**138**) (379 mg, 2.70 mmol) ve fenilhidrazin (712 mg 26.60 mmol) 80°C'de 1 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma 6.50 mL

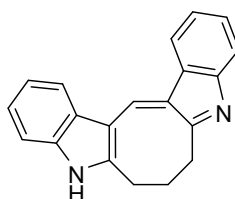
glasial asetik asit ve 30 damla %98'lik H_2SO_4 ilave edildi. Karışım 80°C 'de 4.5 saat karıştırıldıktan sonra asit vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün CH_2Cl_2 (200 mL) ile çözülerek önce doygun NaHCO_3 (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. MgSO_4 ile kurutulan organik çözeltinin çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat/hekzan (%10) karışımıyla silikajel (50 g) kolondan elüe edildi.

1. Fraksiyonda **140** (150 mg, %19) elde edildi.
2. Fraksiyondan **141** (197 mg, %25) elde edildi. Ürün CH_2Cl_2 /hekzan'dan kristallendirildi. Kırmızı renkli kristallerin erime noktası $205\text{-}206^\circ\text{C}$ olarak bulundu.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.69-7.65 (m, =CH, 2H), 7.38-7.30 (m, =CH, 2H), 7.18-7.12 (m, =CH, 4H), 4.32 (s, CH_2 , 2H), 2.69 (t, $J = 6.4$ Hz, CH_2 , 4H), 1.8 (p, $J = 6.4$ Hz, CH_2 , 2H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm):** 135.1, 133.4, 129.4, 121.3, 119.4, 118.2, 111.0, 110.5, 26.18, 25.0, 20.3. **IR (KBr, cm^{-1})** 3367, 2930, 2857, 1709, 1608, 1569, 1488, 1362, 1320, 1186, 1136, 1099, 1052, 929, 744. **Hesaplanan:** $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2$: C, 83.88; H, 6.34; N, 9.78. **Bulunan:** C, 83.74; H, 6.51; N, 9.99.

3. Fraksiyondan **142** (154 mg, %20) elde edildi. Ürün etilasetat/hekzan'dan kristallendirildi. Turuncu renkli kristallerin erime noktası $239\text{-}240^\circ\text{C}$ olarak bulundu.



^1H NMR (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$), δ (ppm): 14.00 (m, NH, 1H), 9.49 (s, =CH, 1H), 8.17-8.15 (m, =CH, 2H), 7.65-7.62 (m, =CH, 2H), 7.46-7.44 (m, =CH, 4H), 2.86-2.84

(m, CH₂, 4H), 2.49-2.47 (m, CH₂, 2H). ¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm): 161.3, 146.2, 138.0, 128.9, 126.7, 125.1, 120.9, 120.0, 114.2, 42.9, 27.7. IR (KBr, cm⁻¹) 3271, 3014, 2924, 2846, 1737, 1670, 1594, 1564, 1452, 1438, 1407, 1366, 1203, 1139, 926, 747. **Hesaplanan:** C₂₀H₁₆N₂: C, 84.48; H, 5.67; N, 9.85. **Bulunan:** C, 84.40; H, 5.49; N, 9.79.

Prosedür C: Siklooktan-1,5-dion (**138**) (380 mg 2.70 mmol) ve fenilhidrazin (712 mg 6.59 mmol) 95°C'de 3 saat karıştırıldıktan sonra ZnCl₂ (5.80 g 42.50 mmol) ve 15 mL mutlak etanol ilave edildi. Karışım 95°C'de 11 saat karıştırıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün CH₂Cl₂ (200 mL) ile çözülerek su (1x50 mL) ile yıkandı. MgSO₄ ile kurutulan organik çözeltinin çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat/hekzan (%10) karışımıyla silikajel (70 g) kolondan elüe edildi. Kolondan sırasıyla **140** (400 mg, %51), **141** (200 mg, %26) elde edildi.

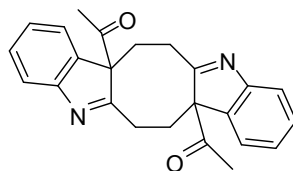
Prosedür D: Siklooktan-1,5-dion (**138**) (500 mg, 3.5 mmol) ve fenilhidrazin (756 mg, 3.50 mmol) glasial asetik asitte (20 mL) çözüldü ve üzerine 5 damla triflorasetik asit ilave edildi. Karışım 100°C'de 3 saat karıştırıldıktan sonra asit vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etilasetat (200 mL) ile çözülerek önce doygün NaHCO₃ (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. Çözelti süzgeç kağıdı ile dekante edilerek oda sıcaklığında kurutularak **142** (500 mg, %38) elde edildi. MgSO₄ ile kurutulan organik çözeltinin çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat/hekzan (%10) karışımıyla silikajel (70 g) kolondan elüe edildi. İlk olarak **140** (450 mg, %36), ikinci olarak **141** (100 mg, %8) elde edildi.

4.4.4. 140'ın *p*-Kloranil ile oksidasyonu

Bisindol **140** (100 mg, 0.35 mmol) ve *p*-kloranil (172 mg, 0.70 mmol) 10 mL benzen ile termoliz tüpünde çözüldü. Karışım 115-120°C'de 12 saat kaynatıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel (20 g) kolonda etilasetat/hekzan (%10) ile elüe edildi. Organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. ¹H-NMR spektrumunda **151a** ve **151b** görüldü fakat karışım ayrılamadı.

4.5.5. 7a,14a-Diasetil-6,7,13,14-tetrahidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol (152)

Bisindol **140** (100 mg, 0.35 mmol) 5 mL asetik asit içerisinde çözülerek karışıma asetil klorür (1.00 mL, 14 mmol) ilave edildi. Karışım 90°C'de 12 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel (15 g) kolondan CH₂Cl₂/hekzan (%25) ile elüe edildi. Ürün **152** CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirildi (85 mg, %64). Elde edilen beyaz kristallerin erime noktası 237-239°C olarak bulundu.

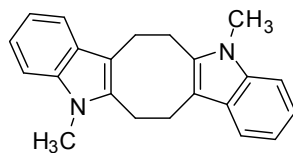


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.61-7.59 (m, =CH, 2H), 7.51-7.49 (m, =CH, 2H), 7.23-7.20 (m, =CH, 4H), 3.59-3.55 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, CH₂, 4H), 3.45-3.42 (m, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, CH₂, 4H), 2.70 (s, CH₃, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 170.5, 137.1, 131.3, 123.8, 122.8, 118.8, 118.8, 118.2, 114.2, 29.9, 29.2, 28.2, 21.8. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3273, 3059, 2931, 2851, 1705, 1603, 1572, 1493, 1423, 1263, 1228, 1138, 1127, 1104, 1050, 1010, 943, 743. **Hesaplanan:** C₂₄H₂₂N₂O₂: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56. **Bulunan:** C, 77.89; H, 6.11; N, 7.39.

4.4.6. 5,12-Dimetil-5,6,7,12,13,14-hekzahidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol (153)

Bisindol **140** (250 mg, 0.87 mmol) ve KOH (1.50 g, 1, 38 mmol) tetrahidrofuran içerisinde 80°C'de 30 dakika karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutularak CH₃I (1.50 mL, 24 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra karışımın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün CH₂Cl₂ (100 mL) çözüldü. Organik faz su (3x50 mL) ile yıkanıp, MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Organik çözücü

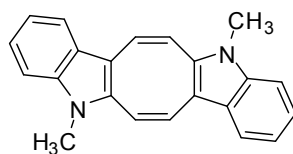
vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ürün CH_2Cl_2 /hekzan'dan kristallendirildi (250 mg, %91). Gri renkli kristallerin erime noktası $205-206^\circ\text{C}$ olarak bulundu.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, =CH, 2H), 7.26-7.10 (m, CH_2 , 6H), 3.60-3.57 (m, $J = 6.3$ Hz, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, CH_2 , 2H), 3.53 (s, CH_3 , 6H), 3.19-3.16 (m, $J = 6.3$ Hz, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, CH_2 , 2H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm):** 136.3, 128.3, 120.7, 118.7, 117.2, 109.9, 108.7, 29.6, 29.2, 20.2. **IR (KBr, cm^{-1})** 3048, 2932, 1612, 1472, 1379, 1365, 1314, 1240, 1013, 738. **Hesaplanan:** $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2$: C, 84.04; H, 7.05; N, 8.91. **Bulunan:** C, 84.33; H, 7.15; N, 9.01.

4.4.7. 5,12-Dimetil-5,12-dihidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol (154)

5,12-Dimetil-5,6,7,12,13,14-hekzahidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol (**153**) (150 mg, 0.53 mmol) ve *p*-kloranil (258 mg, 1.05 mmol) termoliz tüpü içinde 10 mL mutlak benzende çözülerek, karışım 120°C 'de 12 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel (30 g) kolonda etilasetat/hekzan (%10) karışımı ile elüe edildi. Organik çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ürün CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirildi (120 mg, %80). Kahve renkli kristallerin erime noktası $175-176^\circ\text{C}$ olarak bulundu.

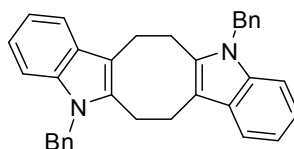


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.39 (d, $J = 8.1$, =CH, 2H), 7.18-7.09 (m, =CH, 4H), 7.07-7.03 (m, =CH, 2H), 6.83 (d, $J = 11.5$ Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 6.34 (d, $J = 11.5$ Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 3.58 (s, CH_3 , 6H). **^{13}C NMR**

(100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.5, 140.9, 138.8, 131.4, 122.33, 122.3, 120.0, 119.1, 118.0, 109.4, 29.8. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3356, 3053, 2936, 1687, 1561, 1469, 1404, 1351, 1234, 1163, 1111, 1015, 884, 739. **Hesaplanan:** C₂₂H₁₈N₂: C, 85.13; H, 5.85; N, 9.03. **Bulunan:** C, 84.89; H, 5.99; N, 9.23

4.4.8. 5,12-Dibenzil-5,6,7,12,13,14-hekzahidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol (155)

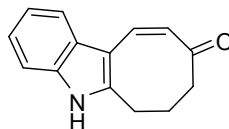
Siklooktan-1,5-dion (**138**) (500 mg, 3.57 mmol) ve 1-benzil-1-fenilhidrazin (1.55 g, 7.85 mmol) 20 mL glasiyal asetik asit içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına ZnCl₂ (5.00 g, 38 mmol) eklenerek 120°C'de 75 dakika kaynatıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat (200 mL) ile çözüldükten sonra NaHCO₃ (2x50 mL) ve (1x50 mL) su ile yıkandı. MgSO₄ üzerinden kurutulan organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel (50 g) kolondan etilasetat/hekzan (%15) ile elüe edildi. Organik çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristalendirildi (500 mg, %30). Kırmızı renkli kristallerin erime noktası 235-236°C olarak bulundu.



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.50-7.45 (m, =CH, 2H), 7.26-7.02 (m, =CH, 12), 6.98-6.74 (m, =CH, 4H), 5.22 (s, CH₂, 4H), 3.53-3.47 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, CH₂, 4H), 3.19-3.13 (m, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, CH₂, 4H). **¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 139.9, 138.5, 137.9, 130.5, 130.4, 128.9, 127.8, 122.7, 120.9, 119.2, 112.4, 110.8, 49.2, 29.5, 22.9. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3289, 3053, 2925, 2846, 1699, 1611, 1454, 1351, 1262, 1071, 750. **Hesaplanan:** C₃₄H₃₀N₂: C, 87.52; H, 6.48; N, 6.00. **Bulunan:** C, 87.35; H, 6.59; N, 6.10.

4.5.9. (Z)-7,8-Dihidro-5H-sikloloookta[b]indol-9(6H)-on (159)

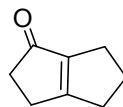
Monoindol **139** (100 mg, 0.46 mmol) 10 mL kuru benzende çözülüp karışıma DDQ (106 mg, 0.46 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün CH_2Cl_2 (100 mL) ile çözülüp doymuş NaHCO_3 (2x50 mL) çözeltisi ve su (1x50 mL) ile yıkandı. MgSO_4 üzerinden kurutulup organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ürün CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirilerek elde edildi (90 mg, %91). Kırmızı renkli kristallerin erime noktası 160-161°C olarak bulundu.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.74 (m, NH, 1H), 7.65 (dd, $J = 6.2$ Hz, 2.2 Hz, =CH, 1H), 7.44 (d, $J = 11.7$ Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 7.40-7.36 (m, =CH, 1H), 7.26-7.21 (m, =CH, 2H), 6.00 (d, $J = 11.7$ Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 2.88 (t, $J = 6.5$ Hz, CH_2 , 2H), 2.62 (t, $J = 6.81$ Hz, CH_2 , 2H), 2.42-2.36 (m, CH_2 , 2H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm):** 207.4, 142.1, 135.2, 134.8, 128.1, 125.6, 123.0, 121.5, 118.2, 112.5, 111.3, 38.26, 35.11, 26.5. **IR (KBr, cm^{-1})** 3256, 3157, 2936, 1789, 1590, 1489, 1474, 1381, 1273, 1193, 1161, 1005, 888, 749. **Hesaplanan:** $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 79.59; H, 6.20; N, 6.63. **Bulunan:** C, 79.55; H, 6.18; N, 6.64.

4.4.10. 2,3,5,6-Tetrahidropentalen-1(4H)-on (168)

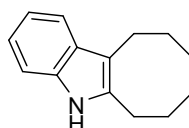
Siklooktan-1,4-dion (**160**) (200 mg, 1.42 mmol) ve fenilhidrazin (307 mg, 2.84 mmol) 15 mL glacial asetik asit içerisinde çözülerek ZnCl_2 (1.00 g, 7.33 mmol) ilave edildi. Karışım 95°C'de 2 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat (200 mL) ile çözülerek doymuş NaHCO_3 (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. Organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün sonra silikajel (20 g) kolondan etilasetat/hekzan (%5) karışımında süzüldü ve ürün (165 mg, %95) sıvı olarak elde edildi.



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.74-2.72 (m, CH₂, 2H), 2.52-2.49 (m, CH₂, 4H), 2.37-2.35 (m, CH₂, 4H), **¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 205.7, 189.1, 150.9, 43.1, 34.0, 29.8, 27.6, 26.4. **IR (KBr, cm⁻¹)** 2924, 2852, 1734, 1687, 1598, 1267, 750. **Hesaplanan:** C₈H₁₀O: C, 78.65; H, 8.25. **Bulunan:** C, 78.47; H, 8.28.

4.4.11. 6,7,8,9,10,11-Hekzahidro-5H-siklookta[b]indol (184)

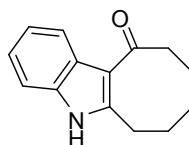
Siklooktanon (**170**) (1.00 g, 7.93 mmol) ve fenilhidrazin (0.86 g, 7.93 mmol) 20 mL glasial asetik asit içerisinde çözüldükten sonra 5 damla triflorasetik asit ilave edildi. Reaksiyon karışımı 90°C'de 2 saat karıştırıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat (150 mL) ile çözüldükten sonra NaHCO₃ (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. Organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün etilasetat/hekzan (%10) karışımı ile silikajel (100 g) kolonda elüe edildi. Ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi (1.50 g, %95). Kahve renkli kristallerin erime noktası 73-74°C olarak bulundu.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.66 (m, NH, 1H), 7.53 (dd, *J* = 6.1 Hz, 2.9 Hz, =CH, 1H), 7.30-7.26 (m, =CH, 1H), 7.15-7.09 (m, =CH, 1H), 2.91-2.84 (m, CH₂, 4H), 1.81-1.73 (m, CH₂, 4H), 1.53-1.42 (m, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 135.8, 135.3, 128.9, 120.7, 119.2, 117.9, 111.9, 110.5, 29.8, 29.7, 26.3, 26.1(2C), 22.5. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3402, 3054, 2923, 2849, 1683, 1619, 1584, 1468, 1440, 1339, 1309, 1278, 1262, 1236, 1193, 1155, 1141, 1009, 954, 742. **Hesaplanan:** C₁₄H₁₇N: C, 84.37; H, 8.60; N, 7.03. **Bulunan:** C, 84.23; H, 8.55; N, 7.14.

4.4.12. 7,8,9,10-Tetrahidro-5*H*-siklookta[*b*]indol-11(6*H*)-on (185)

6,7,8,9,10,11-Hekzahidro-5*H*-siklookta[*b*]indol (**184**) (500 mg, 2.50 mmol) %10'luk sulu THF (100 mL) içerisinde çözüldükten sonra karışım tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Karışımın üzerine (1.14 g, 5.00 mmol) DDQ 10 mL THF içerisinde çözülerek ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz banyosunda 1 saat karıştırıldı. Çözücü kuruluğa kadar vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat (200 mL) ile çözüldükten sonra doygun NaHCO₃ (2x50 mL) ve (1x50 mL) su ile yıkandı. Organik faz vakumda uzaklaştırılarak ham ürün silikajel (20 g) kolonda etilasetat/hekzan (%30) karışımı ile elüe edildi. 500 mg ürün (%95) elde edildi. Sarı renkli kristallerin erime noktası 237-238°C olarak bulundu.

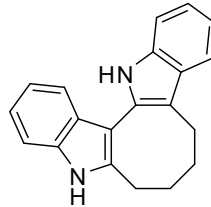


¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm): 11.74 (m, NH, 1H), 8.22-8.20 (m, =CH, 1H), 7.35-7.34 (m, =CH, 1H), 7.13-7.10 (m, =CH, 2H), 3.32-3.24 (m, CH₂, 2H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 2H), 1.70-1.69 (m, CH₂, 4H), 1.39-1.37 (m, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm):** 196.2, 147.1, 135.3, 127.8, 122.7, 122.1, 121.9, 116.7, 111.8, 41.9, 27.6, 25.4, 24.1, 23.6. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3236, 2943, 1706, 1616, 1457, 1327, 1230, 1176, 1068, 1017, 749. **Hesaplanan:** C₁₄H₁₅NO: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.57. **Bulunan:** C, 79.03; H, 6.91; N, 6.63.

4.4.13. 5,6,7,8,9,14-Hekzahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2-*b*]indol (186)

7,8,9,10-Tetrahidro-5*H*-siklookta[*b*]indol-11(6*H*)-on (**185**) (1.00 g, 4.69 mmol) ve fenilhidrazin (557 mg, 5.16 mmol) glasial asetik asit (20 mL) içerisinde çözüldükten sonra 5 damla triflorasetik asit ilave edildi. Karışım 90°C'de 4 saat karıştırılıp, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat (200 mL) ile çözülerek doygun NaHCO₃ (2x50 mL) ve (1x50 mL) su ile yıkandı. MgSO₄ üzerinden kurutulan organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Daha sonra etilasetat/hekzan (%15) karışımı ile silikajel (100 g)

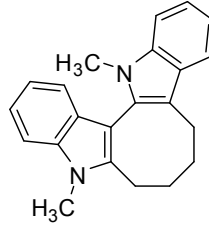
kolondan elüe edildi. Ürün CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirildi (1.21 g, %90). Kahve renkli kristallerin erime noktası 170-171°C olarak bulundu.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.20 (m, NH, 1H), 8.00 (m, NH, 1H), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, =CH, 1H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, =CH, 1H), 7.42-7.40 (m, =CH, 1H), 7.38-7.36 (m, =CH, 1H), 7.23-7.13 (m, =CH, 4H), 2.97-2.95 (m, CH_2 , 4H), 1.89 (m, CH_2 , 4H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm):** 136.5, 135.6, 130.5, 129.3, 127.4, 122.1(2C), 121.5, 120.6(2C), 119.4, 118.9, 118.2, 111.1, 110.7, 105.8, 27.0(2C), 23.2.(2C) **IR (KBr, cm^{-1})** 3395, 3054, 2925, 2852, 1704, 1622, 1593, 1488, 1467, 1321, 1283, 1265, 1010, 745. **Hesaplanan:** $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2$: C, 83.88; H, 6.34; N, 9.78. **Bulunan:** C, 84.03; H, 6.44; N, 9.55.

4.4.14. 5,14-Dimetil-5,6,7,8,9,14-hekzahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2-*b*]indol (187)

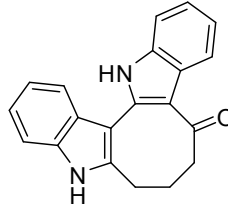
5,6,7,8,9,14-Hekzahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2-*b*]indol (**186**) (500 mg, 1.74 mmol) ve KOH'in (2.00 g, 50 mmol) 30 mL THF içerisindeki çözeltisi 80°C'de 30 dakika karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulup CH_3I (2 mL 32 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün CH_2Cl_2 (100 mL) ile çözülüp, su (3x50 mL) ile yıkandı. MgSO_4 üzerinden kurutulan organik fazın çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirildi (671 mg, %91). Sarı renkli kristallerin erime noktası 195-196°C olarak bulundu.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.65 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.1 Hz, =CH, 1H), 7.50 (bd, $J = 7.7$ Hz, =CH, 1H), 7.49-7.43 (m, =CH, 1H), 7.412-7.41 (m, =CH, 2H), 7.32-7.26 (m, =CH, 2H), 7.22-7.17 (m, =CH, 2H), 3.83 (s, CH₃, 3H), 3.76 (s, CH₃, 3H), 3.23-3.17 (m, CH₂, 1H), 3.08-3.02 (m, CH₂, 1H), 2.66-2.60 (m, CH₂, 1H), 2.34-2.27 (m, CH₂, 1H), 2.10-1.99 (m, CH₂, 2H), 1.60-1.47 (m, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 142.1, 138.0, 137.2, 133.4, 128.4, 127.1, 121.3, 121.1, 120.2, 119.9, 119.0, 118.2, 114.3, 109.5, 109.4, 109.3, 31.6, 29.9, 27.3, 26.6, 24.7, 24.0. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3050, 2924, 2849, 1736, 1713, 1647, 1614, 1584, 1538, 1471, 1399, 1368, 1318, 1265, 1240, 1191, 1089, 1014, 968, 746, 714. **Hesaplanan:** C₂₂H₂₂N₂: C, 84.04; H, 7.05; N, 8.91. **Bulunan:** C, 84.23; H, 6.92; N, 8.99.

4.4.15. 6,7,8,14-Tetrahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2-*b*]indol-9(5*H*)-on (216)

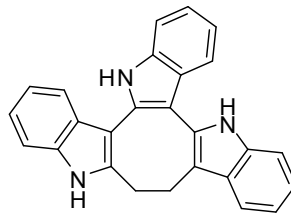
5,6,7,8,9,14-Hekzahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2-*b*]indol (**186**) (5 g 17.50 mmol) %10'luk sulu THF içerisinde çözüldükten sonra karışım tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Karışımın üzerine (7.95 g, 55 mmol) DDQ'nun 30 mL THF içerisindeki çözeletisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz banyosunda 2 saat karıştırıldı. Çözücü kuruluğa kadar vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat (300 mL) ile çözüldükten sonra doygun (2x50 mL) NaHCO₃ ve su (1x50 mL) ile yıkandı. Organik faz vakumda uzaklaştırılarak ham ürün silikajel (100 g) kolonda etilasetat/hekzan (%40) karışımı ile elüe edildi. Ürün etilasetat/hekzan karışımından kristallendirilerek (4.88 g, %93) elde edildi. Sarı renkli kristallerin erime noktası 330-331°C olarak bulundu.



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.36-8.33 (m, =CH, 1H), 7.92-7.90 (m, =CH, 1H), 7.47-7.43 (m, =CH, 2H), 7.24-7.16 (m, =CH, 4H), 2.94 (m, CH₂, 4H), 2.28-2.24 (m, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD), δ (ppm):** 200.5, 143.2, 141.3, 137.2, 136.1, 127.4, 125.9, 122.8, 122.0, 121.9, 121.7, 120.5, 118.8, 114.3, 111.3, 110.9, 105.7, 38.8, 33.2, 24.7. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3188, 3053, 1701, 1592, 1564, 1457, 1424, 1139, 749. **Hesaplanan:** C₂₀H₁₆N₂O: C, 79.98; H, 5.37; N, 9.33. **Bulunan:** C, 80.13; H, 5.27; N, 9.50.

4.4.16. 10,11,12,17-Tetrahidro-5H-diindolo[2',3':3,4:2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol (217)

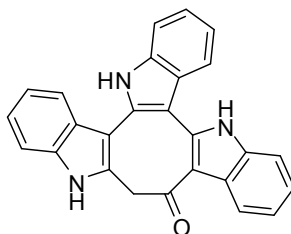
7,8,9,10-Tetrahidro-5H-siklookta[*b*]indol-11(6H)-on (**216**) (3.00 g, 10 mmol) ve fenilhidrazin (1.19 g, 11 mmol) 40 mL glasiyal asetik asit içerisinde çözüldükten sonra 0.3 mL triflorasetik asit ilave edildi. Karışım 90°C'de 3 saat karıştırılıp, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat (300 mL) ile çözülerek doygun NaHCO₃ (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. MgSO₄ üzerinden kurutulan organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Daha sonra etilasetat/hekzan (%20) karışımı ile silikajel (100 g) kolondan elüe edildi. Ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilerek elde edildi (3.17 g, %80). Kahve renkli kristallerin erime noktası 303-304°C olarak bulundu.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.55 (m, NH, 1H), 8.20 (m, NH, 1H), 8.15 (m, NH, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.35-7.25 (m, =CH, 4H), 7.19-7.12 (m, =CH, 4H), 3.35 (s, CH₂, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 139.8, 136.7, 136.0, 135.5, 132.6, 129.7, 129.4, 127.9, 127.5, 122.5, 122.0, 120.8, 120.76, 119.43, 119.4, 118.7, 118.0, 114.1, 111.9, 111.2, 111.0, 110.6, 106.0, 105.2 CH, 27.1, 24.2. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3391, 3042, 2919, 1592, 1458, 1368, 1326, 1241, 1203, 1147, 1007, 746. **Hesaplanan:** C₂₆H₁₉N₃: C, 83.62; H, 5.13; N, 11.25. **Bulunan:** 83.52; H, 5.09; N, 11.42.

4.4.17. 5,11,12,17-Tetrahidro-10*H*-diindolo[2',3':3,4:2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol-10-on (218)

10,11,12,17-Tetrahidro-5*H*-diindolo[2',3':3,4:2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol (**217**) (500 mg, 1.33 mmol) %10'luk 15 mL sulu THF içerisinde çözdükten sonra karışım tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Karışımın üzerine (603 mg, 2.66 mmol) DDQ'nun 15 mL THF'deki çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz banyosunda 3 saat karıştırıldı. Çözücü kuruluğa kadar vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat (200 mL) ile çözüldükten sonra doygun NaHCO₃ (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. Organik faz süzgeç kağıdına dekante edilerek oda sıcaklığında kurutuldu. Ürün aseton/hekzan karışımından kristalendirilerek (487 mg, %94) elde edildi. Sarı renkli kristallerin erime noktası 345-346°C olarak bulundu.

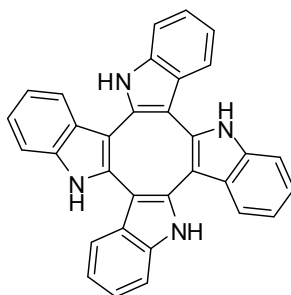


¹H NMR (400 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm): 11.22 (m, NH, 1H), 11.03 (m, NH, 1H), 10.91 (m, NH, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, =CH, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH,

1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 1H), 7.34 (td, $J = 7.5$ Hz, 1.0 Hz, =CH, 1H), 7.29-7.20 (m, =CH, 1H), 7.19-7.09 (m, =CH, 5H), 3.88 (d, $J = 12.3$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 3.85 (d, $J = 12.3$ Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm):** 205.5, 189.1, 141.5, 137.5, 136.8, 136.3, 135.9, 135.7, 128.9, 127.5, 126.1, 123.1, 123.0, 122.4, 122.3, 121.5, 120.7, 120.4, 120.1, 118.9, 114.2, 111.8, 111.1, 105.8, 105.4, 41.6. **(KBr, cm⁻¹)** 3261, 1704, 1602, 1544, 1411, 1228, 746. **Hesaplanan:** C₂₆H₁₇N₃O: C, 80.60; H, 4.42; N, 10.85. **Bulunan:** C, 80.77; H, 4.50; N, 10.82.

4.4.18. 5,10,15,20-Tetrahidrotriindolo[2',3':3,4:2',3':5,6:2',3':7,8]siklookta[1,2-*b*]indol (212)

5,11,12,17-Tetrahidro-10*H*-diindolo[2',3':3,4:2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol-10-on (218) (100 mg, 0.26 mmol) ve fenilhidrazin (28 mg, 0.26 mmol) 95°C'de 2 saat karıştırıldı. Karışıma 10 mL mutlak etanol ve ZnCl₂ (150 mg, 1.10 mmol) ilave edilip 95°C'de 16 saat karıştırılıp, çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün CH₂Cl₂ (100 mL) ile çözülerek doygun NaHCO₃ (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. MgSO₄ üzerinden kurutulan organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Daha sonra etilasetat/hekzan (%20) karışımı ile silikajel (15 g) kolondan elüe edildi. Ürün etilasetat/hekzan karışımından kristallendirilerek elde edildi (95 mg, %95). Kahve renkli kristallerin erime noktası >350°C olarak bulundu.

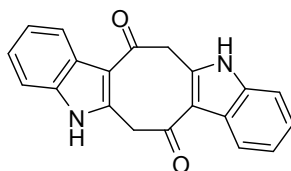


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.45 (m, NH, 4H), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, =CH, 4H), 7.43 (bd, $J = 7.3$ Hz, =CH, 4H), 7.25-7.18 (m, =CH, 8H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 137.3, 135.4, 127.8, 122.6, 121.1, 118.6, 111.4, 106.3. **IR (KBr, cm⁻¹)**

¹) 3384, 3249, 3053, 2919, 2852, 1718, 1606, 1491, 1452, 1373, 1315, 1284, 1236, 1046, 744. **Hesaplanan:** C₃₂H₂₀N₄: C, 83.46; H, 4.38; N, 12.17. **Bulunan:** 83.29; H, 4.25; N, 12.21.

4.4.19. 5,6,12,13-Tetrahidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol-7,14-dion (219)

Bisindol **140** (400 mg, 1.39 mmol) sulu THF (%10, 20 mL) içerisinde çözüldükten sonra karışım tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Karışımın üzerine DDQ'nun (634 mg 2.79 mmol) 10 mL THF'deki çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz banyosunda 4 saat karıştırıldı. Çözücü kuruluğa kadar vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat (200 mL) ile çözüldükten sonra doygun NaHCO₃ (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. Organik faz süzgeç kağıdına dekante edilerek oda sıcaklığında kurutuldu. Ürün aseton/hekzan karışımından kristallendirilerek (395 mg, %94) elde edildi. Sarı renkli kristallerin erime noktası 280-281°C olarak bulundu.



¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm): 12.32 (m, NH, 2H), 8.09 (bd, *J* = 7.7 Hz, =CH, 2H), 7.36 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, =CH, 2H), 7.15-7.11 (m, =CH, 2H), 5.42 (d, *J* = 13.9 Hz, AX sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.9 Hz, AX sisteminin X kısmı, CH₂, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm):** 188.8, 143.3, 135.4, 127.8, 123.6, 122.8, 121.9, 112.1, 111.0, 44.5. IR (KBr, cm⁻¹) 3014, 2975, 1739, 1432, 1366, 1217, 1032, 901, 778, 710. **Hesaplanan:** C₂₀H₁₄N₂O₂: C, 76.42; H, 4.49; N, 8.91. **Bulunan:** C, 76.60; H, 4.58; N, 8.99.

4.4.20. Tetramer 212'in 222'den sentezi

5,6,12,13-Tetrahidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol-7,14-dion (**219**) (120 mg, 0.38 mmol) ve fenilhidrazin (82 mg, 0.76 mmol) 95°C'de 2 saat karıştırıldı. Karışıma 10

mL mutlak etanol ve ZnCl_2 (150 mg, 1.10 mmol) ilave edilip 95°C 'de 16 saat karıştırıldı ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün CH_2Cl_2 (100 mL) ile çözülerek doygun NaHCO_3 (2x50 mL) ve su (1x50 mL) ile yıkandı. MgSO_4 üzerinden kurutulan organik faz vakumda uzaklaştırıldı. Daha sonra etilasetat/hekzan (%20) karışımı ile silikajel (20 g) kolondan elüe edildi. Ürün etilasetat/hekzan karışımından kristallendirilerek elde edildi (144 mg, %82). Kahve renkli kristallerin erime noktası $>350^\circ\text{C}$ olarak bulundu.

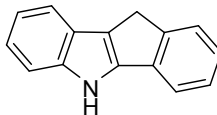
4.4.21. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol türevlerinin sentezi için genel prosedür:

İndan-1-on (1.00 mmol, 132 mg) ve fenilhidrazin (1.50 mmol, 162 mg) 5 mL asetik asit 5 damla triflorasetik asit çözeltisi ile 2-12 saat (monometoksitler 2 saat, dimetoksitler 6 saat, halojenler 12 saat) kaynatıldı. Asit vakumda uzaklaştırıldı. Karışım silikajel kolonda EtOAc/hekzan (%20) ile elüe edilidi. %98 verimle 5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol türevleri elde edildi.

4.4.22. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol-ol türevlerinin sentezi için genel prosedür:

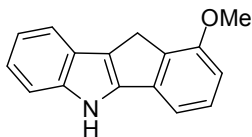
Metoksi veya dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol (100 mg, 0.38 mmol) bileşiği 10 mL CH_2Cl_2 'de çözülüp tuz-buz banyosunda soğutuldu. Monometoksiler için (188 mg, 0.75 mmol), dimetoksitler için (376 mg 1.51 mmol) BBr_3 'ün 10 ml CH_2Cl_2 'de çözülüp reaksiyon ortamına ilave edildi. Azot atmosferinde 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. BBr_3 'ün fazlasını imha etmek için reaksiyon ortamına 5 ml CH_3OH ilave edildi. Çözücü vakumda uzaklaştırılıp, dietil eterle (100 mL) çözülüp su (2x15 mL) ile yıkandı ve MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Her bir fenolik bileşik aşağıda belirtilen çözücü karışımlarından kristallendirilerek elde edildi.

4.4.23. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol (134a):



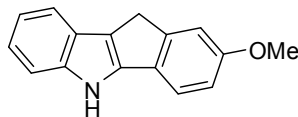
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.33 (bs, NH, 1H), 7.65-7.62 (m, =CH, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, =CH, 1H), 7.45-7.42 (m, =CH, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.3, =CH, 1H), 7.23-7.14 (m, =CH, 2H), 3.73 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 148.1, 143.6, 140.9, 135.3, 126.8, 125.7, 125.0, 122.1, 122.9, 120.5, 119.2, 117.5, 112.3, 30.5. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3406, 3047, 1608, 1499, 1455, 1401, 1379, 1303. **C₁₆H₁₃NO:** Hesaplanan C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. Bulunan: C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen, yeşil renkli **134a** (302 mg %98) molekülünün erime noktası 230-232°C'dir.

4.4.24. 1-Metoksi-5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indol (134b):



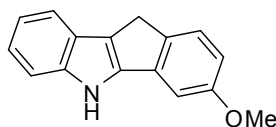
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.28 (bs, NH, 1H), 7.68-7.66 (m, =CH, 1H), 7.43-7.41 (m, =CH, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.9, =CH, 1H), 7.26-7.16 (m, =CH, 2H), 7.11 (dd, *J* = 7.3 Hz, 0.73 Hz, =CH, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, =CH, 1H), 3.96 (s, OCH₃, 3H), 3.70 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 156.3, 143.5, 140.9, 136.7, 134.5, 128.5, 125.0, 122.1, 121.9, 120.4, 119.2, 112.3, 111.0, 108.1, 55.6, 27.8. **IR (KBr, cm⁻¹)**: 3396, 1608, 1588, 1527, 1469, 1446, 1309, 1259, 1144, 1083. **C₁₆H₁₃NO:** Hesaplanan C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. Bulunan: C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli, **134b** (272 mg, %94) molekülünün erime noktası 156-158°C'dir.

4.4.25. 2-Metoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol (134c):



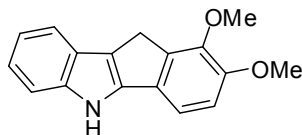
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.30 (bs, NH, 1H), 7.63 (bd, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.44-7.41 (m, =CH, 2H), 7.21-7.14 (m, =CH, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, =CH, 1H), 6.76 (dd, J = 8.2 Hz, 2.6 Hz, =CH, 1H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.67 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 159.2, 143.3, 140.8, 140.1, 136.4, 126.0, 125.0, 123.4, 122.0, 120.5, 119.2, 112.3, 110.1, 104.1, 55.8, 29.8. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3391, 1611, 1577, 1527, 1462, 1437, 1398, 1370, 1309, 1275, 1250, 1032. **C₁₆H₁₃NO:** Hesaplanan: C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. Bulunan: C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134c** (281 mg, %97) molekülünün erime noktası 213-214°C'dir.

4.4.26. 3-Metoksi-5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indol (134d):



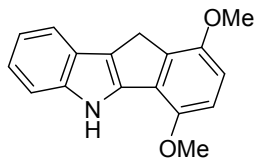
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.30 (bs, NH, 1H), 7.63 (dd, J = 7.0 Hz, 2.6 Hz, =CH, 1H), 7.44-7.41 (m, =CH, 2H), 7.21-7.14 (m, =CH, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, =CH, 1H), 6.76 (dd, J = 8.1 Hz, 2.2 Hz, =CH, 1H), 3.88 (s, OCH₃, 3H), 3.67 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 159.3, 143.3, 140.9, 140.1, 136.4, 126.0, 125.0, 123.5, 122.0, 120.5, 119.2, 112.3, 110.2, 104.1, 55.8, 29.8. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3114, 2924, 1742, 1574, 1502, 1401, 1362, 1191, 1183. **C₁₆H₁₃NO:** Hesaplanan: C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. Bulunan: C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134d** (278 mg, %96) molekülünün erime noktası 192-193°C'dir.

4.4.27. 1,2-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol (134e):



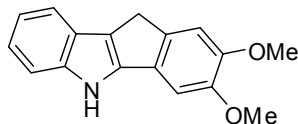
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.32 (bs, NH, 1H), 7.62-7.60 (m, =CH, 1H), 7.41-7.37 (m, =CH, 1H), 7.18-7.14 (m, =CH, 2H), 7.11 (d, J = 6.3 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 6.87 (d, J = 6.3 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 4.01 (s, OCH₃, 3H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.77 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 151.0, 146.5, 143.2, 140.7, 140.1, 129.7, 125.1, 121.5, 120.7, 120.4, 118.8, 112.9, 112.2, 111.2, 60.6, 56.5, 28.1. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3109, 2929, 1742, 1574, 1488, 1401, 1362, 1191, 1211. **C₁₇H₁₅NO₂:** Hesaplanan: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. Bulunan: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134e** (257 mg, %96) molekülünün erime noktası 186-187°C'dir.

4.4.28. 1,4-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol (134f):



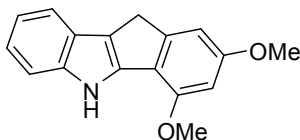
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.65 (bs, NH, 1H), 7.66-7.64 (m, =CH, 1H), 7.46- 7.44 (m, =CH, 1H), 7.17-7.15 (m, =CH, 2H), 6.80 (d, J = 8.6, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 6.71 (d, J = 8.6, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 3.95 (s, OCH₃, 3H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.70 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 151.0, 147.3, 142.4, 140.8, 136.0, 125.6, 124.8, 121.3, 120.2, 120.1, 120.0, 118.9, 112.3, 109.7, 108.5, 56.1, 28.3. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3443, 2975, 1683, 1603, 1540, 1424, 1325, 1154. **C₁₇H₁₅NO₂:** Hesaplanan: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. Bulunan: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134f** (259 mg, %97) molekülünün erime noktası 135-137°C'dir.

4.4.29. 2,3-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol (134g):



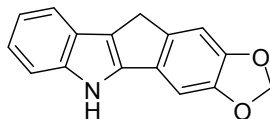
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm): 11.39 (bs, NH, 1H), 4.47 (bd, $J = 7.0$ Hz, =CH, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.4$ Hz, 3.2 Hz, =CH, 1H), 7.22 (s, =CH, 1H), 7.20 (s, =CH, 1H), 7.02-6.98 (m, =CH, 2H), 3.82 (s, OCH₃, 3H), 3.79 (s, OCH₃, 3H), 3.57 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm):** 148.7, 147.6, 144.7, 140.9, 140.5, 128.5, 125.1, 120.8, 119.9, 119.3, 118.6, 112.9, 111.3, 103.1, 56.6, 56.4, 30.4. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3375, 1608, 1510, 1278, 1254, 1244, 1124, 1065, 1032. **C₁₇H₁₅NO₂:** Hesaplanan: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. Bulunan: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134g** (261 mg, %98) molekülünün erime noktası 232-233°C'dir.

4.5.30. 2,4-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol (134ğ):



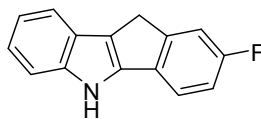
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.55 (bs, NH, 1H), 7.59-7.57 (m, =CH, 1H), 7.44-7.41 (m, =CH, 1H), 7.16-7.11 (m, =CH, 2H), 6.79 (bs, =CH, 1H), 6.48 (bd, $J = 1.4$ Hz, =CH, 1H), 3.96 (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.71 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 159.8, 152.8, 150.9, 142.7, 140.3, 125.0, 120.5, 120.2, 118.3, 117.8, 117.6, 112.1, 112.0, 103.9, 97.1, 56.0, 55.7, 31.3. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3355, 2918, 1683, 1600, 1457, 1325, 1213, 1153. **C₁₇H₁₅NO₂:** Hesaplanan: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. Bulunan: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134ğ** (261 mg, %98) molekülünün erime noktası 190-192°C'dir.

4.4.31. 5,10-Dihidro[1,3]dioksolo[5,6]indeno[1,2-*b*]indol (134h):



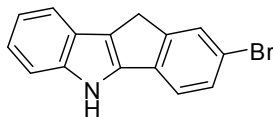
¹H NMR (400 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm): 10.52 (bs, NH, 1H), 7.54-7.52 (m, =CH, 1H), 7.44-7.42 (m, =CH, 1H), 7.13-7.02 (m, =CH, 4H), 6.01 (s, CH₂, 2H), 3.61 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm):** 147.0, 145.9, 144.0, 142.0, 141.0, 129.5, 125.2, 120.8, 120.1, 119.7, 118.3, 112.3, 107.2, 101.3, 99.2, 30.0. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3375, 2907, 1507, 1482, 1381, 1275, 1068. **C₁₆H₁₁NO₂:** Hesaplanan: C, 77.10; H, 5.62; N, 4.45. Bulunan: C, 77.10; H, 5.62; N, 4.45. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134h** (271 mg, %96) molekülünün erime noktası 240-241°C'dir.

4.4.32. 2-Flor-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol (134i):



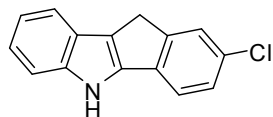
¹H NMR (400 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm): 7.59-7.55 (m, =CH, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, =CH, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.16 Hz, 2.2 Hz, =CH, 1H), 7.13-7.05 (m, =CH, 3H), 3.72 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm):** 162.6, 160.2, 150.7, 150.6, 142.9, 141.2, 132.12, 132.1, 124.9, 121.5, 120.8, 120.7, 119.9, 118.8, 118.4, 118.3, 113.5, 113.3, 113.2, 113.1, 112.4, 30.9. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3400, 1742, 1503, 1447, 1404, 1300, 1267, 1248, 1135, 1111. **C₁₅H₁₀FN:** Hesaplanan: C, 80.70; H, 4.51; N, 6.27. Bulunan: C, 80.70; H, 4.51; N, 6.27. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134i** (282 mg, %95) molekülünün erime noktası 152-154°C'dir.

4.4.33. 2-Brom-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol (134i):



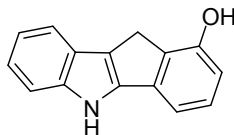
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.29 (bs, NH, 1H), 7.66 (bs, =CH, 1H), 7.63 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 7.9$ Hz, =CH, 1H), 7.47-7.42 (m, =CH, 2H), 7.31 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 7.9$ Hz, =CH, 1H), 7.26-7.15 (m, =CH, 2H), 3.72 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 150.0, 142.5, 141.0, 134.2, 129.8, 129.0, 124.8, 122.4, 120.7, 119.3, 118.7, 118.5, 112.4, 30.6. IR (KBr, cm⁻¹) 3406, 1888, 1597, 1434, 1398, 1311, 1247, 1138, 1099. **C₁₅H₁₀BrN:** Hesaplanan: C, 63.40; H, 3.55; N, 4.93. Bulunan: C, 63.40; H, 3.55; N, 4.93. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134i** (263 mg, %98) molekülünün erime noktası 176-177°C'dir.

4.4.34. 2-Klor-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol (134j):



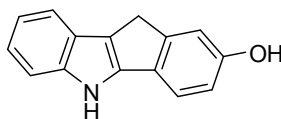
¹H NMR (400 MHz, d₆-Aseton) δ (ppm): 10.72 (bs, NH, 1H), 7.60-7.54 (m, =CH, 3H), 7.48-7.46 (m, =CH, 1H), 7.35-7.33 (m, =CH, 1H), 7.15-7.06 (m, =CH, 2H), 3.73 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-Aseton) δ (ppm):** 150.1, 142.8, 141.6, 134.5, 130.0, 126.8, 125.9, 124.8, 121.8, 121.5, 120.0, 119.0, 112.6, 30.10. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3422, 3378, 1602, 1437, 1398, 1317, 1247, 1138, 1065. **C₁₅H₁₀ClN:** Hesaplanan: C, 75.16; H, 4.21; N, 5.84. Bulunan: C, 75.16; H, 4.21; N, 5.84. CH₂Cl₂/hekzan'dan kristallendirilen sarı renkli **134j** (282 mg, %98) molekülünün erime noktası 147-148°C'dir.

4.4.35. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol-1-ol (**134k**):



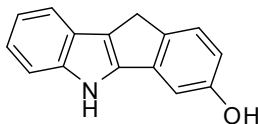
¹H NMR (400 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm): 10.63 (bs, NH, 1H), 8.37 (bs, 1H, OH), 7.59 (bd, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1.3 Hz, =CH, 1H), 7.21-7.12 (m, =CH, 2H), 7.10-7.04 (m, =CH, 2H), 6.75 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1.4 Hz, =CH, 1H), 3.66 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm):** 153.8, 144.2, 141.4, 137.3, 132.2, 128.3, 125.0, 121.3, 120.7, 119.7, 118.7, 113.0, 112.4, 110.3, 27.0. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3534, 3400, 1592, 1464, 1439, 1404, 1265. **C₁₅H₁₁NO:** Hesaplanan: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Bulunan: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Etilasetat/hekzan'dan kristallendirilen beyaz renkli **134k** (156 mg, %83) molekülünün erime noktası 201-202°C'dir.

4.4.36. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol-2-ol (**135l**):



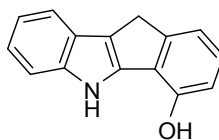
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 7.47-7.45 (m, =CH, 1H), 7.36-7.31 (m, =CH, 2H), 7.03-6.97 (m, =CH, 3H), 6.74 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, =CH, 1H), 3.58 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD), δ (ppm):** 155.4, 150.2, 144.1, 141.0, 127.9, 125.1, 120.1, 119.2, 118.2, 117.8, 117.7, 113.3, 112.9, 111.8, 29.7. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3403, 2913, 1591, 1453, 1409, 1247, 1130. **C₁₅H₁₁NO:** Hesaplanan: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Bulunan: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Etilasetat/hekzan'dan kristallendirilen beyaz renkli **134l** (154 mg, %82) molekülünün erime noktası 267-268°C'dir.

4.4.37. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol-3-ol (134m):



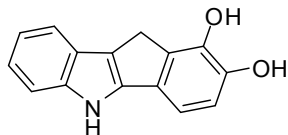
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm): 7.51 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.3 Hz, =CH, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.1 Hz, =CH, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.08-7.00 (m, =CH, 3H), 6.61 (dd, *J* = 8.1 Hz, 2.2 Hz, =CH, 1H), 3.56 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm):** 156.4, 143.8, 141.3, 138.8, 136.8, 125.4, 124.7, 121.5, 120.8, 119.2, 118.2, 111.9, 111.2, 104.9, 28.8. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3391, 2923, 1693, 1600, 1472, 1445, 1429, 1388, 1309, 1266, 1248. **C₁₅H₁₁NO:** Hesaplanan: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Bulunan: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Eter/hekzan'dan kristallendirilen beyaz renkli **135m** (150 mg, %80) molekülünün erime noktası erime noktası 265-267°C'dir.

4.4.38. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol-4-ol (134n):



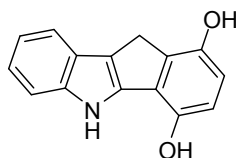
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 7.50-7.47 (m, =CH, 1H), 7.44-7.42 (m, =CH, 1H), 7.05-7.00 (m, =CH, 4H), 6.76 (dd, *J* = 6.6 Hz, 2.2 Hz, =CH, 1H), 3.62 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD), δ (ppm):** 149.9, 149.8, 142.8, 141.3, 125.8, 124.6, 123.4, 120.1, 119.2, 117.9, 117.8, 117.1, 113.2, 112.0, 29.9. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3534, 3400, 1592, 1464, 1439, 1404, 1289. **C₁₅H₁₁NO:** Hesaplanan: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Bulunan: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Eter/hekzan'dan kristallendirilen beyaz renkli **134n** (150 mg, %80) molekülünün erime noktası 201-202°C'dir.

4.4.39. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol-1,2-diol (134o):



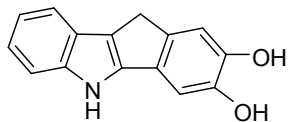
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 7.49-7.47 (m, =CH, 1H), 7.36-7.33 (m, =CH, 1H), 7.04-6.96 (m, =CH, 2H), 6.91 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 7.9$ Hz, =CH, 1H), 6.76 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 7.9$ Hz, =CH, 1H), 3.57 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD), δ (ppm):** 144.3, 143.8, 142.2, 141.1, 133.5, 128.8, 125.1, 120.0, 119.1, 118.4, 117.6, 113.5, 111.7, 109.3, 26.6. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3428, 3001, 1656, 1437, 1407, 1314, 1024, 954. **C₁₅H₁₁NO₂:** Hesaplanan: C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90. Bulunan: C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90. Eter/hekzan'dan kristallendirilen mor renkli **134o** (152 mg, %85) molekülünün erime noktası 295-296°C'dir.

4.4.40. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol-1,4-diol (134ö):



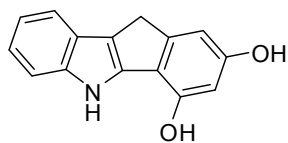
¹H NMR (400 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm): 10.38 (bs, NH, 1H), 8.13 (bs, 1H, OH), 7.81 (bs, 1H, OH), 7.57-7.52 (m, =CH, 2H), 7.08- 7.03 (m, =CH, 2H), 6.69 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.6$ Hz, =CH, 1H), 6.58 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.6$ Hz, =CH, 1H), 3.64 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, d₆-Aseton), δ (ppm):** 147.4, 143.6, 143.0, 141.5, 133.6, 124.8, 124.3, 120.6, 119.6, 118.6, 118.3, 114.8, 113.6, 112.6, 27.5. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3291, 2928, 1607, 1476, 1459, 1336, 1308, 1245, 1149, 1083. **C₁₅H₁₁NO₂:** Hesaplanan: C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90. Bulunan: C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90. Eter/hekzan'dan kristallendirilen beyaz renkli **135ö** (152 mg, %85) molekülünün erime noktası 244-245°C'dir.

4.4.41. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol-2,3-diol (134p):



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 7.45-7.43 (m, =CH, 1H), 7.36-7.33 (m, =CH, 1H), 7.02-6.96 (m, =CH, 4H), 3.50 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD), δ (ppm):** 144.4, 143.9, 143.0, 140.9, 139.8, 127.9, 125.1, 119.9, 119.1, 118.8, 117.6, 113.1, 111.7, 105.1, 29.1. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3416, 2924, 1600, 1474, 1448, 1313. **C₁₅H₁₁NO₂:** Hesaplanan: C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90. Bulunan: C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90. Eter/hekzan'dan kristallendirilen beyaz renkli **134p** (150 mg, %84) molekülünün erime noktası 298-299°C'dir.

4.4.42. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol-2,4-diol (134r):



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 7.44-7.403 (m, =CH, 1H), 7.40-7.36 (m, =CH, 1H), 7.00-6.95 (m, =CH, 2H), 6.56-6.55 (m, =CH, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.83 Hz, =CH, 1H), 3.58 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD), δ (ppm):** 156.7, 151.2, 150.3, 143.2, 140.8, 124.8, 119.2, 119.0, 117.1, 115.7, 115.5, 111.7, 105.1, 100.6, 30.0. **IR (KBr, cm⁻¹):** 3412, 2923, 1734, 1626, 1457, 1376, 1146. **C₁₅H₁₁NO₂:** Hesaplanan: C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90. Bulunan: C, 75.94; H, 4.67; N, 5.90. Eter/hekzan'dan kristallendirilen yeşil renkli **135r** (146 mg, %82) molekülünün erime noktası 217-219°C'dir.

4.4.43. Fe^{3+} - Fe^{2+} indirgeme kapasitesi

Bileşiklerin $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-3}$ 'ü $\text{Fe}(\text{CN})_6^{-2}$ 'ye indirgeme potansiyelleri küçük modifikasyonlar yapılarak Oyaizu yöntemi ile belirlendi (Oyaizu 1986, Gülçin *et al.* 2006). 0.75 mL destile su içerisindeki (**134a-r**) bileşikler, pH'sı 6.6 olan 0.2 M'lık 1.25 mL fosfat tamponu ve %1'lik $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ile karıştırıldı. Karışım 50°C 'de 20 dakika inkübe edildi. Karışım 1.25 %10'luk triklorasetik asitle asitlendirildi. Bu solüsyona 0.5 mL %0.1'lik FeCl_3 çözeltisi ilave edildi. Absorbans değerleri 700 nm'de spektroskopik olarak alındı (Gülçin *et al.* 2006).

4.4.44. Cu^{2+} - Cu^{+} indirgeme kapasitesi (Kuprak metodu)

Bileşikler (**134a-r**)'nin Cu^{+2} iyonu indirgeme kapasitesi Apak ve arkadaşlarının belirlediği yöntemle yapıldı (Apak *et al.* 2006; Gülçin *et al.* 2006). 0.25 mL 0.001 M CuCl_2 solüsyonuna 0.25 mL $7.5 \cdot 10^{-3}$ M etanolik neokuprin ve 0.25 mL 0.1 M NH_4OAc karışımı test tüpüne alındı ve 10 $\mu\text{g/mL}$ (**134a-r**) bileşiklerinin çözeltisi ilave edildi. Daha sonra total hacim destile su ile 2 mL'ye tamamlanıp şiddetli bir şekilde karıştırıldı. Karıştırma durdurulup 30 dakika bekletildi. Karışımların köre karşı 450 nm'de absorbans değerleri ölçüldü.

4.4.45. 1,1-Difenil 2-pikril hidrazil (DPPH) serbest radikalleri giderme aktivitesi

DPPH serbest radikal giderme aktivitesi 0.5 mL 0.01 M DPPH $^{\bullet}$ radikal solüsyonu 1.5 mL etanolde çözülmüş 10-30 $\mu\text{g/mL}$ aralığında farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış (**134a-r**) bileşiklerine ilave edildi. Karışım vorteks yardımı ile karıştırıldıktan sonra karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. 517 nm'de köre karşı numunelerin absorbansı alındı. Farklı konsantrasyonlarda DPPH $^{\bullet}$ solüsyonu kullanılarak standart eğri oluşturuldu. DPPH $^{\bullet}$ serbest radikal giderme aktivitesi mM olarak lineer regresyon ile oluşturulan standart eğriden hesaplandı.

$$\text{Absorbans } (\lambda_{517}) = 0.5869 \times [\text{DPPH}^{\bullet}] + 0.0134$$

4.4.46. 2,2-Azino-bis (3-etilbenzo-tiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikali giderme aktivitesi

ABTS^{•+} gidermek için karakteristik olarak mavi yeşil kromoforler kullanıldı. Önceden hazırlanmış ABTS^{•+} çözeltisine antioksidan ilave edilerek sabit bir süre sonra kalan ABTS^{•+} miktarını belirlemek için 734 nm’de absorbansı ölçüldü (Gülçin *et al.* 2006). ABTS^{•+} radikali 2 mM’lık ATBS ile 2.45 mM K₂S₂O₈ çözeltilerinin karışımının oda sıcaklığında karanlıkta bekletilmesiyle elde edildi. 0.5 mL ABTS^{•+} solüsyonuna (**134a-r**) bileşiklerinin 1.5 mL etanol içerisinde 10-30 µg/mL aralığında farklı konsantrasyon çözeltileri ilave edildi. 30 dakika karıştırıldıktan sonra her bir konsantrasyonun köre karşı absorbansı alındı. Renk kaybı oranı absorbansdan indirgenme yüzdesi olarak hesaplandı. Standart eğri hazırlanmasında 0.033-0.33 mM aralığında farklı konsantrasyonlarda ABTS^{•+} kullanıldı. ABTS^{•+} konsantrasyonu kalibrasyon eğrisinden faydalanılarak aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Absorbans } (\lambda_{734}) = 2.5905 \times [\text{ABTS}^{\bullet+}]$$

4.4.47. N,N'-dimetil-p-fenilendiamin dihidroklorür (DMPD) radikali giderme aktivitesi

Bileşikler **134a-r**’nin N,N'-dimetil-p-fenilendiamin dihidroklorür (DMPD) radikali giderme aktivitesi Fogliona ve arkadaşlarının metoduna göre belirlendi (Fogliona *et al.* 1999, Gülçin 2009). 209 mg. DMPD 10 mL deiyonize su ile çözüldükten sonra, 1 mL 100 mM DMPD pH’sı 5.5 olan 100 mL 0.1 M asetat tampon çözeltisine ekledi. Daha sonra karışıma 0.2 mL 0.05 M FeCl₃ ekledi. Elde edilen karışım (DMPD^{•+}) radikal katyonlarından dolayı renklendi. 10-30 µg/mL farklı konsantrasyon aralığında 1.5 mL (**134a-r**) çözeltilerine 0.5 mL destile su ilave edilip 10 dakika sonra 505 nm’de absorbansları ölçüldü. 1 mL (DMPD^{•+}) solüsyonu karışımlara ilave edilip, 505 nm’de absorbansları alındı. Tampon çözelti kör olarak kullanıldı. DMPD^{•+} radikalinin konsantrasyonu (mM) olarak aşağıdaki eşitlikle lineer regresyon ile kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.

$$\text{Absorbans } (\lambda_{505}) = 0.0088 \times [\text{DMPD}^{\bullet+}]$$

4.4.48. Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$) giderme aktivitesi

Bileşikler **134a-r**'nin süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$) giderme aktivite tayinleri, 0.05 M, pH=7 fosfat tamponu içerisinde $1,33 \times 10^{-5}$ M'lık riboflavin, $4,46 \times 10^{-5}$ M'lık metiyonin, $8,15 \times 10^{-8}$ M'lık nitroblue tetrazolium (NBT) ilave edilerek 20 W'lık ışıktaki fotokimyasal yöntemle süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşturuldu (Zhishen 2009, Gülçin 2009). Fotokimyasal tepkimeye bırakılmamış çözeltinin 560 nm'de absorbans değeri kör olarak alındı. Hazırlanan karışıma 30 µg/mL (**134a-r**) bileşikler ilave edilerek 25°C'de 40 dakika fotokimyasal reaksiyonla süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşturularak absorbans alınarak aktivite tayini yapıldı. Meydana gelen absorbans azalması süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$) giderme aktivitesinin artışı göstermektedir (Zheishen 2009).

4.4.49. Ferröz iyonları (Fe^{+2}) şelatlama aktivitesi

Ferröz iyonları (Fe^{+2}) şelatlama aktivitesi (**134a-r**) bileşiklerinin ferröz (Fe^{+2}) iyonları ile muamele edildikten sonra ferröz-ferrozin kompleksi oluşturması esasına dayanarak belirlendi (Dinis *et al.* 1994). 0.6 mM 0.1 mL $FeCl_2$ çözeltisine 0.4 mL metanol içerisindeki 10 µg/mL (**134a-r**) karışımları ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Solüsyonun 562 nm'de absorbansları spektroskopik olarak alındı. (**134a-r**) bileşiklerinin ferröz iyonları (Fe^{+2}) ile şelatlama aktivitelerinin (%) tayini aşağıdaki eşitlik kullanılarak yapıldı. A_c ferrozin ve $FeCl_2$ 'den oluşan kontrol absorbansı, A_s ise ferrozin, $FeCl_2$ ve (**134a-r**) karışımlarının absorbans değeridir.

$$\text{Ferröz iyonları şelatma aktivite tayini (\%)} = \left(1 - \frac{A_s}{A_c}\right) \times 100$$

4.4.50. Hidrojen peroksit giderme aktivitesi

Hidrojen peroksit giderme aktivitelerinin tayini H_2O_2 oksidasyonu ile hidrojen peroksitin absorbansın azalması esasına göre belirlendi (Ruch *et al.* 1989). Bunun için pH'sı 7,4 olan fosfat tamponunda 40 mM'lık hidrojen peroksit çözeltisi hazırlandı. 3.4

mL fosfat tamponuna (**134a-r**) bileşiklerinden (10-30 µg/mL) aralığında değişik konsantrasyonlarda ilave edildi. Daha sonra 40 mM'lık hazırlanan H₂O₂ çözeltisinden 0.6 mL ilave edildi. Kör olarak fosfat tamponu kullanılarak 230 nm'de hidrojen peroksitin azalan miktarı azalan absorbans olarak kayıt edildi. Ortamdaki hidrojen peroksit (mM) miktar tayini standart bir grafik kullanılarak yapıldı $r^2=0.9956$.

$$\text{Absorbans}(\lambda_{230}) = 0.505 \times [\text{H}_2\text{O}_2]$$

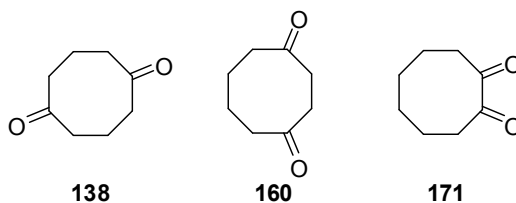
Sentezlediğimiz (**134a-r**) bileşiklerinin hidrojen peroksit giderme yüzdesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak yapıldı. A_c kontrol absorbansı, A_s bileşiklerin hidrojen peroksit giderme absorbansıdır (Ak ve Gülçin 2008).

$$\text{H}_2\text{O}_2 \text{ giderme etkisi (\%)} = \left(1 - \frac{A_s}{A_c}\right) \times 100$$

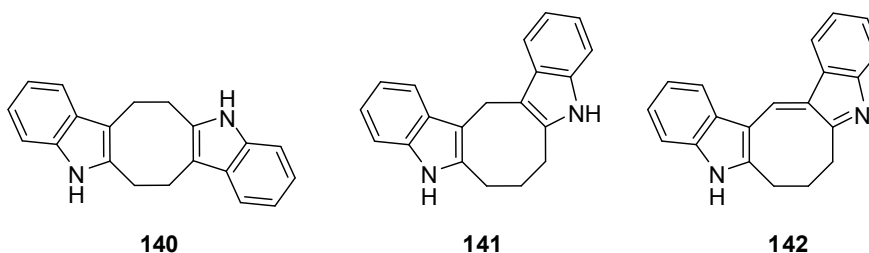
5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Biyolojik aktiviteye sahip pek çok alkaloitin yapısında bisindol yapısı ana iskelet olarak bulunmaktadır. Caulerpin’de sekizli halkada anti konumda iki indol halkası içeren bisindol alkaloitlerdendir. Bu yüzden çalışmamızda caulerpinin yapısal izomerlerinin sentezi amaçlandı.

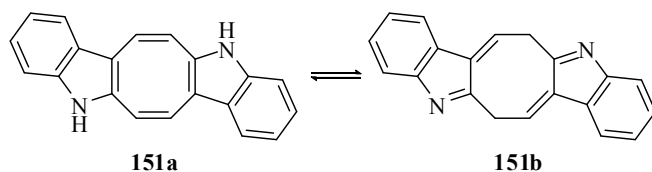
Fischer indol sentezi, günümüzde pek çok indol sentez yöntemi olmasına rağmen, en çok tercih edilen yöntem olma özelliğini korumaktadır. Caulerpin molekülünün yapısal izomerlerinin sentezi için 1,5-, 1,4- ve 1,2-sikloooktadion’lar **138**, **160** ve **171** potansiyel çıkış reaktifleridir. Bu moleküller literatürdeki gibi sentezlendi ve Fischer indolizasyon reaksiyonları incelendi.



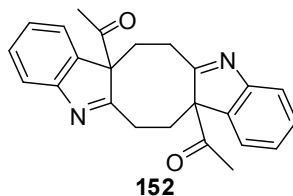
Sikloooktan-1,5-dion (**138**)’in fenilhidrazinle indolizasyonu sonucu caulerpin yapısal analogları olan **140**, **141** ve **142** elde edildi. Bu ürünlerden **142** molekülü sekonder bir üründür ve **141**’in dehidrojenasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir.



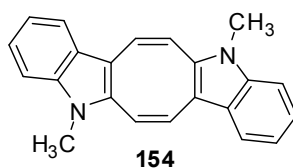
Caulerpin ana iskeletine sahip olan **140** molekülünün oksidasyon reaksiyonundan hedeflenen **151a**’nın **151b** molekülü ile denge halinde bulunduğu ¹H-NMR spektroskopisinde belirlendi. Fakat her iki molekülün izolasyonu gerçekleştirilemedi.



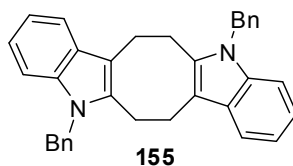
Molekül **140**'ın oksidasyonunda gözlenen dengeyi azot atomlarına elektron çekici ve verici gruplar takılmak suretiyle engellenip engellenemeyeceği de incelendi. Bunun için ilk önce moleküldeki azot atomlarının asetillenmesi amaçlandı. Ancak yapılan reaksiyonlardan sentezi hedeflenen *N*-asetil ürünü yerine, C3-asetil ürünü **152** elde edildi.



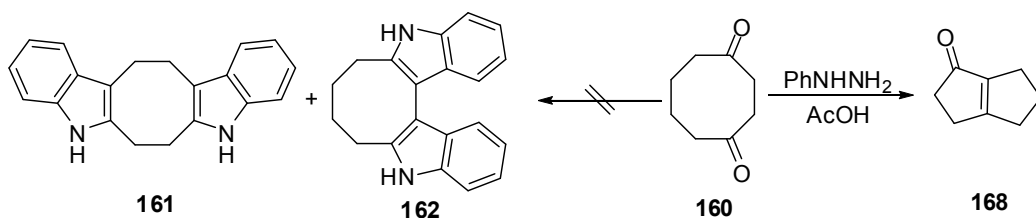
Ayrıca azot atomlarına metil ve benzil gibi gruplar bağlayarak oksidasyon reaksiyonlarının bu moleküller üzerinde denenmesi de amaçlandı. Molekül **140**'ın metilasyonu bazik ortamda metil iyodür ile gerçekleştirildi. Bismetil **153** molekülünün kloranil ile oksidasyonu sonucu siklooktatetraen yapısındaki caulerpin'in yapısal analogu **154** sentezlendi.



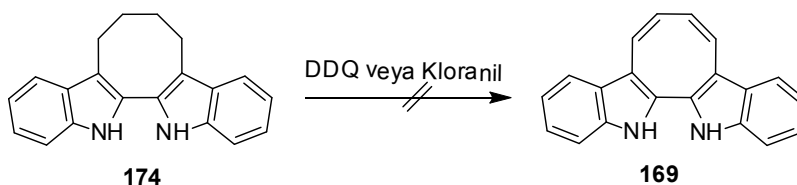
Molekül **140**'a benzil grupları normal yollarla gerçekleştirilemeyince hedeflenen molekülün sentezi için başka bir strateji geliştirildi. Buna bisbenzil molekülü **155**, 1,5-diketon **138**'in 1-benzil-1-fenilhidrazin **157** ile direkt indolizasyonundan elde edildi. Ancak bu molekülün değişik oksidantlarla yapılan reaksiyonundan hedeflenen ürün elde edilemedi.



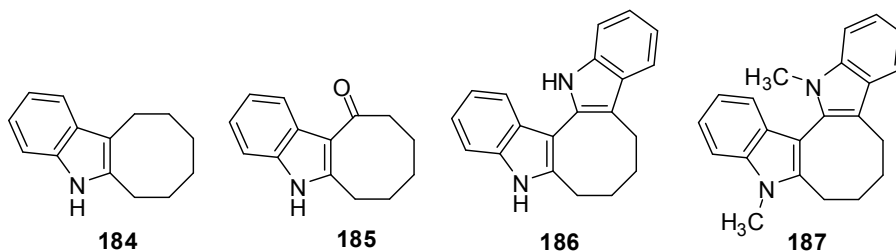
Diğer bir diketon **160**'ın indolizasyonundan sentezi hedeflenen caulerpin diğer yapısal analogları **161** ve **162**'nin yerine molekül içi kondenzasyonla doymamış bisiklik keton **168**'in oluştuğu belirlendi.



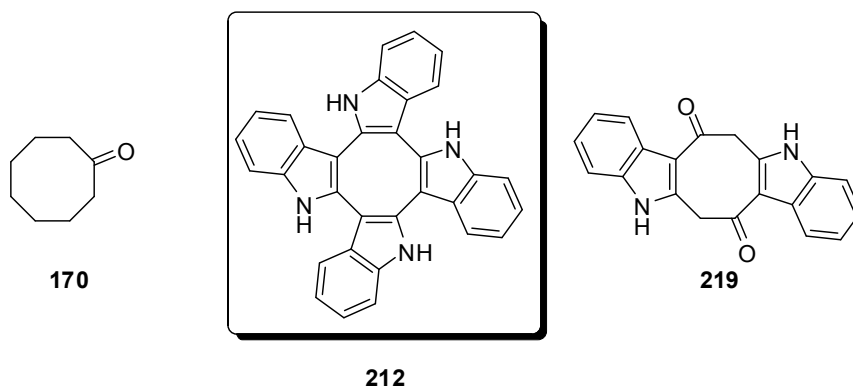
Siklooktan-1,2-dion (**160**)'ın indolizasyonundan sentezlenen caulerpin analogu **174**'ün oksidasyonu çalışmalarından da hedeflenen **169** molekülü yerine polimerik bir materyalin oluşumu gözlemlendi.



Çalışmamızın diğer bir hedef molekülü olan **186**'nın sentezi için, ilk önce siklooktanon'un fenilhidrazinle indolizasyonundan **184** elde edildi. Bu bileşiğin DDQ-H₂O sistemiyle oksidasyonundan keton **185** sentezlendi. **185** molekülünün indolizasyonu sonucu Caulerpin'in doymuş analogu **186** elde edildi. Bu molekülün oksidasyonu polimerik bir materyal verdiği için azot atomlarının metil gruplarıyla korunduğu **187** molekülü sentezlendi. Ancak metil gruplarıyla korunmuş molekülün de oksidasyon sırasında polimerleştiği görüldü.

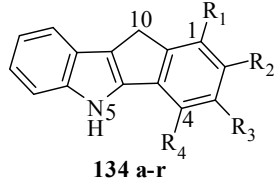


Molekül **184**'ten bisindol molekülü **186**'nın sentezlenebilmesi, çalışmamızın seyrinin siklik indol tetramer **212**'nin sentezi üzerine kaymasına sebep oldu. Bu molekül hem bir caulerpin analogu hem de siklik indol tetramerlerin dört izomerinden birisidir. Bu molekülün sentezi bilinmemesine rağmen bu molekülün brom türevi **211** için literatürde sadece bir yöntemin olması ve bu yöntemin veriminin çok düşük olması da bizi bu molekülün sentezine teşvik etmiştir. Bunun için bisindol **186** DDQ-H₂O oksidasyon sistemiyle oksitlenerek keton **216** elde edildi. Sırasıyla indolizasyon, benzilik oksidasyonla ilgili keton **218**'in sentezi ve son indolizasyon ile ilgili siklik indoltetramer **212** sentezlenmiştir. Tetramer **212** diketon **219**'un indolizasyondan da elde edilmiştir. Çalışmamızın ilk kısmını oluşturan caulerpin doğal ürününün yapısal analoglarının çoğu siklooktatetraen halinde olmasa da siklooktadien halkasının etrafında iki indol biriminin birbirlerine farklı konumlarda ana iskelet sentezlenebilmiştir.



Çalışmanın ikinci kısmında ise potansiyel antioksidanlar olarak indeno[1,2-*b*]indol **134** iskeletine sahip 20 tane molekül sentezlendi. Hedeflenen bu moleküller çeşitli indanon türevlerinin fenilhidrazin ile indolizasyonundan elde edildi. Fenolik moleküllerin büyük bir çoğunluğu ise ilgili metoksi indeno[1,2-*b*]indol'lerin demetilasyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen indeno[1,2-*b*]indol iskeletine sahip moleküllerin antioksidan

özellikleri Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. İlhami Gülçin tarafından incelenmiştir. Yapılan çalışmalar moleküllerin büyük bir çoğunluğunun kuvvetli antioksidan özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir.



$R_1 = \text{OMe, OH, H}$
 $R_2 = \text{OMe, OH, H}$
 Br, Cl, F
 $R_3 = \text{OMe, OH, H}$
 $R_4 = \text{OMe, OH, H}$
 $R_2-R_3 = \text{OCH}_2\text{O}$

KAYNAKLAR

- Adam, W., Bakker, B. H., **1979**. Singlet oxygenation of cis-cis-1,5-cyclooctadiene: a convenient synthetic entry into 5,8-difunctionalized oxygen derivatives of 1,3-cyclooctadiene. *Tetrahedron Lett.*, 43, 4171-4174.
- Adam, W., Eggelte, H. J., **1977**. Cyclic peroxides. 57. Prostanoid endoperoxide model compounds: 2,3-dioxabicyclo[2.2.1]heptane via selective diimide reduction. *J. Org. Chem.*, 42, 3987-3988.
- Adeva, M., Buono, F., Caballero, E., Medarde, M., Tome, F., **2000**. New synthetic approach to arcylriaflavin-A and unsymmetrical analogs. *Synlett*, 6, 832-834.
- Allen, C. F. H., Wilson, C. V., **1943**. The Use of N¹⁵ as a tracer element in chemical reactions. The mechanism of the Fischer indole synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 611-612.
- Alonso, M. A., Lopez-Alvarado, P., Avendano, C., Menendez, J. C., **2003**. Regioselective Diels-Alder reactions of 3-indolylquinones. *Tetrahedron*, 59, 2821-2830.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Karademir, S. E., Erça E., **2006**. The cupric ion reducing antioxidant capacity and polyphenolic content of some herbal teas. *Int. J. Food Sci. Nut.*, 57, 292-304.
- Armarego, W.L.F., **1996**. Purification of Laboratory Chemicals.
- Asensio, G., **1988**. Simple preparation of N-alkyl-N-arylhydrazines from diazotable N-arylamines. *Synth. Commun.*, 18, 1225-1229.
- Aygün, A., Pindur, U., **2003**. Recent developments of chemistry and biology of marine alkaloids containing an indole or carbazole framework. *Curr. Med. Chem.*, 10, 1113-1127.
- Ban, Y., Lijima, I., **1969**. THY synthesis of a racemic stereoisomer of aspidospermine. *Tetrahedron Letters*, 10, 2523-2525.
- Bartoli, G., Palmieri, G., Bosco, M., Dalpozzo, R., **1989**. The reaction of vinyl grignard reagents with 2-substituted nitroarenes: A new approach to the synthesis of 7-substituted indoles. *Tetrahedron Lett.*, 30, 2129-2132.
- Ben, W. B., Alex, W. S., Neil, K., **2009**. An interrupted Fischer indolization approach toward fused indoline-containing natural products. *Org. Lett.*, 11, 3458-3461.
- Berens, U., Brown, J. M., Long, J., Sekle, R., **1996**. Synthesis and resolution of 2-2'-bis-diphenylphosphina-[3,3']biindolyl; a new atropisomeric ligand for transition metal catalysis. *Tetrahedron Asymm.*, 7, 285-292.
- Bergman, J., Eklund, N., **1980**. Synthesis of 2,2'-biindolyls by coupling reactions. *Tetrahedron*, 36, 1439-1443.
- Bergman, J., Pelcman, B., **1989**. Synthesis of indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazoles by double Fischer indolizations. *J. Org. Chem.*, 54, 824-828.
- Bergman, J., Rahman A. U., **1988**. Stereoselective synthesis (Part A), studies in natural product chemistry, Ed. Elsevier: Amsterdam, 1, 3.
- Bischler, A., **1892**. Ueber die entstehung einiger substituierter indole. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 25, 2860-2879.

- Black, D., Andrew, J. I., Naresh, K., **1996**. Synthesis of biindolyls by the reaction of indoles with indolin-2-ones and phosphoryl chloride or trifluoromethanesulfonic anhydride. *Tetrahedron*, 52, 4697-4708.
- Blunt, J.W., Copp, B.R., Munro, M.H.G., Northcote, P.T. and Prinsep, M.R. **2004**. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.*, 21, 1-49.
- Bocchi, A., Palla, G., **1986**. Synthesis and characterization of new indole trimers and tetramers. *Tetrahedron*, 42, 5019-5024.
- Bonjouklian, R., Smitka, T. A., Doolin, L. E., Molloy, R. M., Debono, M., Shaffer, S. A., Moore, R. E., Stewart, J. B., Patterson, G. M. L., **1991**. Tjipanazoles, new antifungal agents from the blue-green-alga *tolypothrix-tjipanasensis*. *Tetrahedron*, 7, 7739-7750.
- Brandi, G., Mikro, P., Barbara, C., Chiara, F., Paolino, F., Cinzia, D. M., Nadia, Z., Mauro, M., **2003**. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G₁ cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines. *Cancer Res.*, 63, 4028-4036.
- Bringmann, G., Ledermann, M., Stahl, M., Gulden, K., **1995**. Bismurrayaquinone-a - synthesis, chromatographic enantiomer resolution, and stereoanalysis by computational and experimental cd investigations. *Tetrahedron*, 51, 9353-9360.
- Brown, D. W., Graupner, P. G., Sainsbury, M., Shertzer, G. H., New antioxidants incorporating indole and indoline chromophores. **1991**. *Tetrahedron*, 47, 4383-4408.
- Bush, J. A., Long, B. H., Catino, J., Bradner, W. T., **1987**. Production and biological-activity of rebeccamycin, a novel antitumor agent. *J. Antibiot.*, 40, 668-678.
- Carlin, R. B., Fischer, E., **1948**. Studies on the Fischer indole synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3421-3424.
- Chakraborty, D. P., Chowdhury, B. K., **1968**. Synthesis of murrayanine. *J. Org. Chem.*, 33, 1265-1268.
- Chambers, J., Ames, R. S., Bergsma, D., Muir, A., Fitzgerald, L. R., Hervieu, G., **1999**. Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1. *Nature*, 400, 261-265.
- Coldham, I., Adam, J. M., Burrell, L. E., White, H. A., Niall, O., **2007**. Highly efficient synthesis of tricyclic amines by a cyclization/cycloaddition cascade: total syntheses of Aspidospermine, Aspidospermidine, and Quebrachamine. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 6159-6162.
- David G., Meyers, M. D., Pierre, A., Maloley, P. D., **1996**. Safety of antioxidant vitamins. *Arch. Intern. Med.*, 156, 925-935.
- Davis, P. D., Bit, R. A., Hurst, S. A., **1990**. A convenient synthesis of bisindolylmaleic and indolylarylmalic anhydrides. *Tetrahedron Lett.*, 31, 2353-2356.
- Denise, A., Thomas, S., Pingli, L., Xin, W., Leping, L., Pingchen, F., Xiaoqi, C., Alan, A., Alain, B., Jason, T., Jean, B., Ying, C., Rich, C., Liang, H., Rashid, S., Robert, D. L., Mike, M., **2009**. Stereoselective synthesis of a MCHr1 antagonist. *J. Org. Chem.*, 74, 4603-4606.
- Dinis, T. C., Maderia, V. M., Almeida, L. M., **1994**. Action of phenolic derivatives (acetaminophen, salicylate, and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1, 161-169.

- Dobbs, A., **2001**. Total synthesis of indoles from *Tricholoma* species via Bartoli/heteroaryl radical methodologies. *J. Org. Chem.*, 66, 638-641.
- Eitel, M., Pindur, U., **1990**. Reactions of 2-vinylindoles with carbodienophiles - synthetic and mechanistic aspects. *J. Org. Chem.*, 55, 5368-5374.
- Eugenius, B., Ulf, B., Julè, M., Jan, S., **2000**. Synthesis and chiroptical properties of methanocycloocta[b]indoles. *J. Org. Chem.*, 65, 1353-1358.
- Feniuk, W., Humphrey, P. A., **1992**. The development of a highly selective 5-HT₁ receptor agonist, sumatriptan, for the treatment of migraine. *Drug Dev. Res.*, 26, 235-240.
- Fischer, E., Hess, O., **1884**. Synthese von indolderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 17, 559-568.
- Fischer, E., Jourdan, F., **1883**. Ueber die hydrazine der brenztraubensäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 16, 2241-2245.
- Foglina, V. G., Randazzo, V. V., Ritine, A., **1999**. A method for measuring antioxidant activity and its application to monitoring the antioxidant capacity of wine. *J. Agric. Food Chem.* 47, 1035-1040.
- Fuying, L., Linghuan, G., Chenlei, Y., Jie, C., Jinggen, L., Xin Xie, Ao, Z., **2009**. Synthesis and opioid receptor activity of indolopropellanes. *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 4517-4886.
- Gabriel, S., Gerhard, W., Walter, W., **1923**. *o*-Nitro benzyl-acetoacetic ester and its transformations. *Chem. Ber.*, 56, 1024-1036.
- German, J., **1999**. Food processing and lipid oxidation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 459 23-50.
- Giannini, A. J., Slaby, A. E., **1989**. Drugs of abuse, Oradell, NJ, Medical Economics Books.
- Gillner, M., Bergman, J., Cambillau, C., Alexandersson, M., Fernstro, M., Gustafsson, B. J. A., **1993**. Regulation of *CYP1A1* transcription via the metabolism of the tryptophan-derived 6-formylindolo[3,2-*b*]carbazole. *Mol. Pharmacol.*, 44, 336-345.
- Gillner, M., Fernstro, M. B., Gustafsson, J. A., Bergman, J., Cambillau, C., **1986**. A new structure-affinity relationship for TCDD receptor binding. *Chemosphere*, 15, 1673-1680.
- Glenon, R. A., **2003**. Higher-end serotonin receptors: 5-HT₅, 5-HT₆, and 5-HT₇. *J. Med. Chem.*, 46, 2795-2812.
- Greci, L., Giampaolo, T., Rita, P., Giancarlo, M., Antonio, T, Paolo, S., Lara, R., Angelo, A., **2000**. Oxidative trimerization of indole: on the formation of dications and radical cations by reaction of indole and nitrosobenzene in the presence of acids. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2337-2342.
- Greiner, T., Burch, N. R., Edelberg, R., **1958**. AMA Arch, psychopathology and psychophysiology of minimal LSD-25 dosage; a preliminary dosage-response spectrum. *Neurol Psychiatry*, 79, 208-210.
- Graupner, P. R., Mahon, M. F., Ninan, A., Sainsbury, M., Shertzer, H. G., **1991**. The structure and synthesis of bis(5H-indeno[1,2-*b*]indol-10-ylidene), an enhancer of TCDD-induced gene expression. *Tetrahedron Lett.*, 4, 5827-5830.
- Gülçin, I., **2009**. Antioxidant activity of L-adrenaline: a structure-activity insight. *Chem. Biol. Interact.* 179, 71-81.

- Gülçin, İ., **2006**. Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology*, 217, 213-220.
- Halliwell, B., and Gutteridge, J., **1985**. The chemistry of oxygen radicals and other oxygen-derived species. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York: Oxford University Press, 20-64.
- Hankinson, O., **1995**. The aryl hydrocarbon receptor complex. *Annu. Rev. Pharmacol. Tox.*, 35, 307-340.
- Hardeland, R., **2005**. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine*, 27, 119-130.
- Herz, W., Grisebach, H., Kirby, G. W., **1987**. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. 42. Ed. Springer Wien, 1, 216.
- Hibino, S., Choshi, T., **2001**. The First total synthesis of (R)-(-)-pyridindolol K2 and Its enantiomer. *Nat. Prod. Rep.*, 18, 66-87.
- Hidetaka, H., Takaaki, S., Shuntaro, M., **2006**. Synthesis of novel symmetric cyclic indole-tetramers. *Heterocycles*, 68, 763-769.
- Higa, T., Kuniyoshi, M., **2000**. Toxins associated with medicinal and edible seaweeds. *J. Toxicol. Toxin Rev.*, 19, 119-137.
- Holenz, J., Pauwela, P. j., Merce. R., Codony, X., Buschamnn, H., **2006**. Obesity intervention device receives approval for weight loss that leads to improvement or remission of type 2 diabetes. *Drug Discov. Today*, 11, 283-299.
- Hossein, H. S., Ali, E. A., **2003**. Synthesis of conducting poly[di-heteroaromatics from pyrrole, indole, and carbazole, and their mixed hydroxamates, and studies of their metal complexes. *J. Appl. Poly. Sci.*, 90, 63-71.
- Hosztafi, S., **1997**. The discovery of alkaloids. *Pharmize.*, 52, 546-550.
- Iliyas, A. S., Karolin, A., Annegret, T., Nicole, S., Dirk, M., Matthias, B., **2007**. A convenient and general method for the synthesis of indole-2,3-dicarboxylates and 2-arylindole-3-carboxylates. *Eur. J. Org.*, 27, 4525-4528.
- Insel, P. A., **1996**. Analgesic-antipyretin and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. 617-657
- Jacob, R., **1996**. Three eras of vitamin C discovery. *Subcell Biochem.*, 25, 1-16.
- Jia, Y., Zhu, J., **2006**. Palladium-catalyzed, modular synthesis of highly functionalized indoles and tryptophans by direct annulation of substituted o-haloanilines and aldehydes. *J. Org. Chem.*, 71, 7826-7834.
- Joseph, B., Costa, D. H., Merour, J. Y., Leonce, S., **2000**. Synthesis of pyrido[2,3-b]indole derivatives via Diels–Alder reactions of 2- and 3-vinylpyrrolo[2,3-b]pyridines. *Tetrahedron*, 56, 3189-3196.
- June, H. L., Shannan, R., Cane, M., Richard, W. Z., Philip, S. P., Ting-Kai, L., Janice, C. F., **1999**. The δ 2-opioid receptor antagonist naltriben reduces motivated responding for ethanol. *Psychopharmacology*, 147, 81-89.
- Katritzky, R. A., Reese, W., **1984**. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, p114.
- Kazutaka, F., Emiko, Y., Shin, N., **2004**. Oligomiraztion of *N*-tosylindole with aluminum chloride. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 68, 764-766.
- Kevin, G. Li., Jennifer, R. L., Thomas, A. C., Guo, M. Z., Jean, Y. Z., Dianne, M. K., Deborah, L. S., Li, D., Edward, H. K., Lee, E., Albert, J., Robichaud, A., **2008**. A regiospecific synthesis of a series of 1-sulfonyl azepinoindoles as potent 5-HT₆ ligands. *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 3929-3931.

- Kinsman, A. C., Kerr, M. A., **2003**. The total synthesis of (+)-hapalindole Q by an organomediated Diels–Alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 14120-14125.
- Knight, J., **1998**. Free radicals: their history and current status in aging and disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 28, 331-346.
- Knölker, H. J., Reddy, K. R., **2002**. Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids. *Chem. Rev.*, 102, 4303-4428.
- Koradin, C., Dohle, W., Rodriguez, A. L., Schmid, B., Knochel, P., **2003**. Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases *Tetrahedron*, 59, 1571-1589.
- Lachia, M., Moody, C. J., **2008**. The synthetic challenge of diazonamide A, a macrocyclic indole bis-oxazole marine natural product. *Nat. Prod. Rep.*, 25, 227-253.
- Li, J. J., Gribble, G. W., **2000**. Palladium in Heterocyclic Chemistry, Elsevier Science, Amsterdam.
- Li, Z., Masaru, I., Lan, W., Hong-Wei, L., Rui, C., Toyohisa, J., Jun, S., Masahiro, T., Xin-Yu, G., Midori, O., Tai-Xing, C., Masatsugu, H., **2004**. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective AT₁ receptor blocker, valsartan, on atherosclerosis. *Hypertension*, 44, 758-763.
- Lin, C., Srinivasan, S., Jim, F., Tai, C., Chin-Hung, L., Yi-Ming, C., **2007**. Pyreno[2,1-*b*]pyrrole and bis(pyreno[2,1-*b*]pyrrole) as selective chemosensors of fluoride ion: A mechanistic study. *J. Org. Chem.*, 72, 5465-5467.
- Liu, F., Ma, D., **2007**. Assembly of conjugated enynes and substituted indoles via CuI/Amino acid-catalyzed coupling of 1-alkynes with vinyl iodides and 2-bromotrifluoroacetanilides. *J. Org. Chem.*, 72, 4844-4850.
- Lopez, A. P., Alonso, M. A., Avendano, C., Menendez, J. C., **2001**. One-pot assembly of large heterocyclic quinones through three-component reactions., *Tetrahedron Lett.*, 42, 7971-7974.
- Louis, S. J., Albert, S. G., **1932**. The chemical nature of vitamin c. Part of the National Library of Medicine collection.
- Mac, F., and Jean, F., **1980**. Biochemical tests for identification of medical bacteria. Williams & Wilkins, 173-183.
- Mackintosh, J. G., Mount, A. R., **1994**. Electropolymerisation of indole-5-carboxylic acid. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 90, 1121-1125.
- Mackintosh, J. G., Scott, J. W., Patrick, R. R., Langridge, S. Mount, A. R., **1996**. Electrochemical copolymerisation of 5-substituted indoles. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 92, 4109-4114.
- Manini, P., Marco, I., Mario, M., Giuseppe, P., **1998**. Acid-Promoted Competing Pathways in the oxidative polymerization of 5,6-dihydroxyindoles and related compounds: straightforward cyclotrimerization routes to diindolocarbazole derivatives. *J. Org. Chem.*, 63, 7002-7008.
- Matill, H. A., **1947**. Antioxidants. *Annu. Rev. Biochem.*, 16, 177-192.
- Matsuura, T., Horinaka, A., Yoshida, H., Butsugan, Y., **1971**. Photoinduced reactions-XLIX : Photosensitized oxygenation of *cis,cis*-1,5-cyclooctadiene and *cis*-cyclooctene. *Tetrahedron*, 27, 3095-3100.
- Matthew, H. L., Andrew, S., Michael, J. M., **1989**. 1,5-Disubstituted cyclooctatetraenes. *J. Org. Chem.*, 54, 2331-2335.

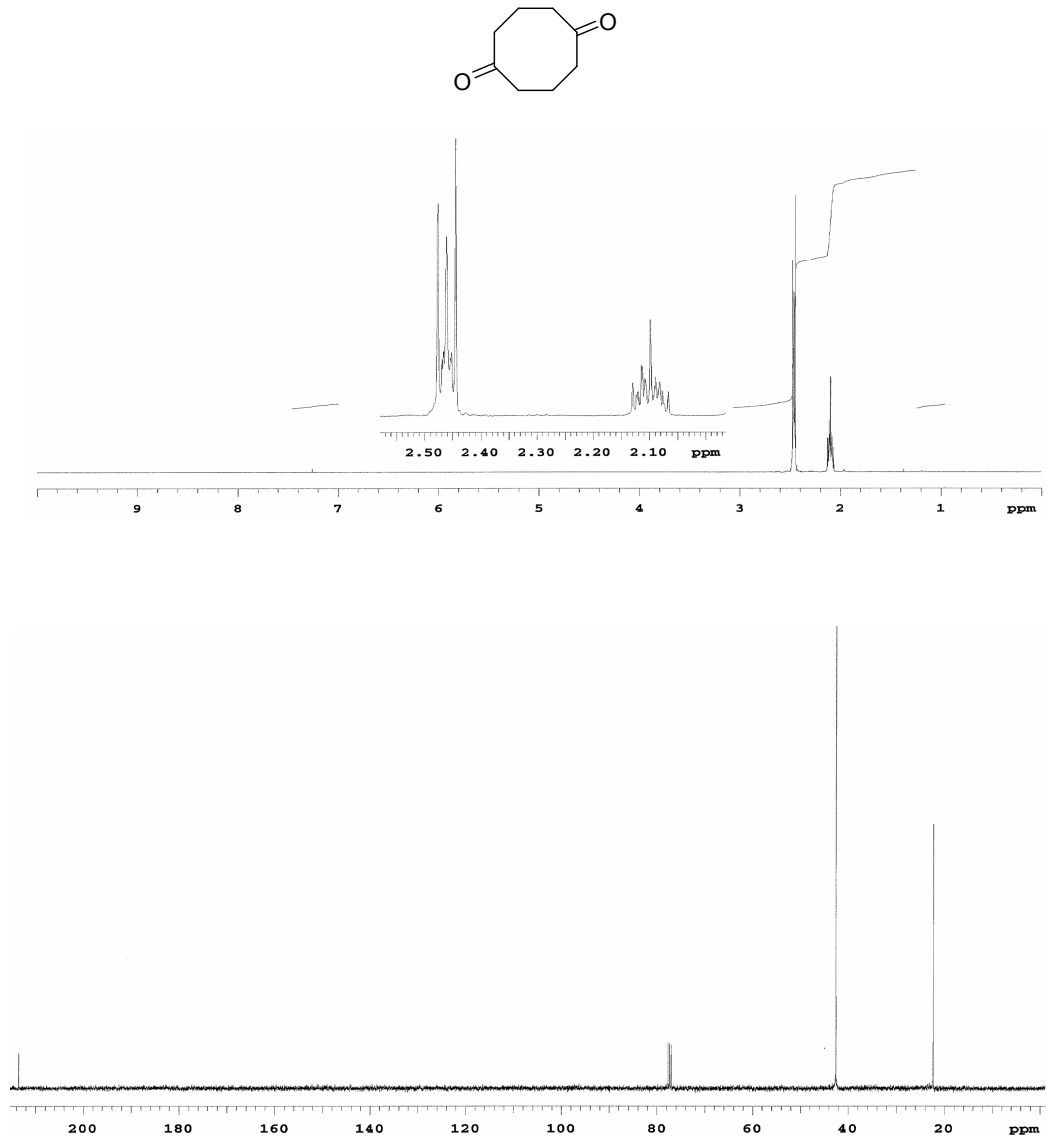
- Menkens, K., Edward, J., Bilsky, K. D., Wild, P. S., Portoghesi, L. D., Frank, P., **1992**. Cocaine place preference is blocked by the δ -opioid receptor antagonist, naltrindole. *Eur. J. Pharmac.*, 219, 345-346.
- Mohapatra, D. K., Sahoo, G., Sankar, K., Gurjar, M., **2008**. Carbohydrate templates for the synthesis of prototype renin inhibitors. *Tetrahedron Asymm.*, 19, 2123-2129.
- Moloney, G. P., Robertson, A. D., Martin, G. R., MacLennan, S., Mathews, N., Dodsworth, S., **1997**. A novel series of 2,5-substituted tryptamine derivatives as vascular 5HT_{1B/1D} receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 40, 2347-2362.
- Moreau, G., Dufraisse, A., **1922**. The possible mechanisms of action of antioxidants. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **86**, 321.
- Neil, R., Parsons, S., Maclean E. J., Coxall, R. A., Mount A. R., **2000**. Preparation, X-ray structure and properties of a hexabrominated, symmetric indole trimer and its TCNQ adduct: a new route to functional molecular systems. *J. Mater. Chem.*, 10, 2043-2047.
- Nicolaou, K., Sorensen E. J., **1996**. Classics in Total Synthesis. Weinheim, Germany: VCH, p55.
- Niklas, W., Johnny, S., Birgitta, S., Anne, E., Jan, B., Tomasz, J., **2007**. Synthetic applications of cyanoacetylated bisindoles: synthesis of novel cycloheptadiindoles, indolocarbazoles, and related aza analogues. *J. Org. Chem.*, 72, 5886-5889.
- Odda, B., Raffa, L., **1939**. The pyrrole-indole group. II. Dehydrogenation by means of sulfur. β - β' -biindolyl from indole. *Gazz. Chim. Ital.*, 69, 562-568.
- Oikawa, Y., Yonemitsu, O., **1977**. Selective oxidation of the side chain at C-3 of indoles. *J. Org. Chem.*, 42, 1213-1216.
- Okey, A. B., Riddick, D. S., Harper, P. A., **1994**. Molecular biology of the aromatic hydrocarbon (dioxin) receptor. *Trends Pharmacol. Sci.*, 15, 226-232.
- Omura, S., Iwai, Y., Hirano, A., Ger. Offen., *Chem. Abstr.*, **1978**. 89, 5834.
- Oyaizu, M., **1986**. Studies on products of browning reaction: Antioxidant activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *Jpn. J. Nut.*, 44, 307-315.
- Padwa, A., Lynch, S. M., Mejia, J. M., Zhang, H., **2005**. Cycloaddition chemistry of 2-vinyl-substituted indoles and related heteroaromatic systems. *J. Org. Chem.*, 70, 2206-2218.
- Pastore, A., Piemonte, F., Locatelli, M., Lo, R. A., Gaeta, L. M., Tozzi, G., Federici, G., **2003**. Determination of blood total, reduced, and oxidized glutathione in pediatric subjects. *Clin. Chem.*, 47, 1467-1469.
- Pelletier, S. W., **1983**. Alkaloids, John Wiley & Sons, New York, page 64.
- Pindur, U., **1995**. In Advances in Nitrogen Heterocycles. JAI Pres, 1, 121-172.
- Pindur, U., Eitel, M., **1988**. First synthesis of 2-vinylindole and its Diels-Alder reactions with CC-dienophiles. *Helvetica Chim. Acta*, 71, 1060-1064.
- Pindur, U., Kim, Y. S., Mehrabani, F., **1999**. Advances in indolo[2,3-a]carbazole chemistry: design and synthesis of protein kinase C and topoisomerase I inhibitors. *Curr. Med. Chem.*, 6, 609-613.
- Pindur, U., Lemster, T., **1997**. Recent advances in the synthesis of carbazoles and annelated indoles with antitumor activity: DNA binding ligands and protein kinase inhibitors. *Recent Res. Devel. Org. Bioorg. Chem.*, 1, 33-54.

- Pindur, U., Lemster, T., **2001**. Advances in marine natural products of the indole and annellated indole series: Chemical and biological aspects. *Curr. Med. Chem.*, 8, 1681-1698.
- Pindur, U., Pfeuffer, L., Kim, M. H., **1989**. Locoselective [4 + 2] cycloadditions of vinylindoles with inverse electron demand: A new access of indolyl-substituted and annellated pyridazines. *Helv. Chim. Acta.*, 72, 65-72.
- Poellinger, L., **1995**. Mechanisms of signal transduction by the basic helix-loop-helix dioxin receptor in. *Inducible Gene Expression*, 1, 177-205.
- Purves, D., George, J. A., David, F., William, C. H., Anthony, S. L., James, O., Leonard, E. **2008**. Neuroscience. 4th ed.. Sinauer Associates. 137-138.
- Ramirez, A., Silvina, G. R., **2003**. Current progress in the chemistry and pharmacology of akuammiline alkaloids. *Curr. Med. Chem.*, 10, 1891-1915.
- Randolph, P. T., Vidyadhar, H., **1989**. Polyaza-cavity shaped molecules. 14. annellated 2-(2'-Pyridyl)indoles, 2,2'-biindoles, and related systems. *J. Org. Chem.*, 54, 1720-1725.
- Raverty, W. D., Thomson, R. H., King, T. J., **1977**. Metabolites from the sponge *Pachymatisma johnstoni*; L-6-bromohypaphorine, a new amino-acid (and its crystal structure). *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1204-1211.
- Rawson, D. J., Dack, K. N., Dickinson, R. P., James, K., **2002**. The design and synthesis of a novel series of indole derived selective ET_A antagonists. *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 125-128.
- Rhee, S. G., **2006**. Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science*, 312, 1882-1883.
- Robinson, G. M., Robinson, R., **1924**. The mechanism of E. Fischer's synthesis of indoles. Application of the method to the preparation of a pyrindole derivative. *J. Chem. Soc., Trans.*, 125, 827-840.
- Robinson, T., **1981**. The Biochemistry of Alkaloids, Springer-Verlag, New York.
- Ruch, R. J., Cheng, S. J., Klaunig, J. E., **1989**. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis*, 10, 1003-1008.
- Rüedi, G., Oberli, M. A., Nagel, M., Weymuth, C., Hansen, H., **2004**. A practical and user-friendly method for the selenium-free one-step preparation of 1,2-diketones and their monoxime analogs. *Synlett*, 13, 135-138.
- Saito, Y., Nothacker, H. P., Wang, Z., Lin, S. H., Leslie, F., Civelli, O., **1999**. Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor. *Nature*, 400, 265-269.
- Sally, S. I., **1967**. Total synthesis of dl-ibogamine. *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 6762-6763.
- Santoso, M., Kittiya, S., Naresh, K., David, C. B., **2009**. Synthesis of indolocyclotrivenatrylenes. *Tetrahedron*, 65, 5977-5983.
- Saxton, J. E., **1983**. Indoles monoterpene indole alkaloids. The Chemistry of Heterocyclic Compounds., Wiley, New York, 25, part IV.
- Schiller, P. W., Marian, E. F., Lisa, M., Grazyna, W., Thi M. D., Nguyen, C. L., **1999**. The opioid μ agonist/ δ antagonist DIPP-NH₂[Ψ] produces a potent analgesic effect, no physical dependence, and less tolerance than morphine in rats. *J. Med. Chem.*, 42, 3520-3526.
- Schmidt, J. V., Bradfield, C. A., **1996**. Ah receptor signaling pathways. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 12, 55-89.

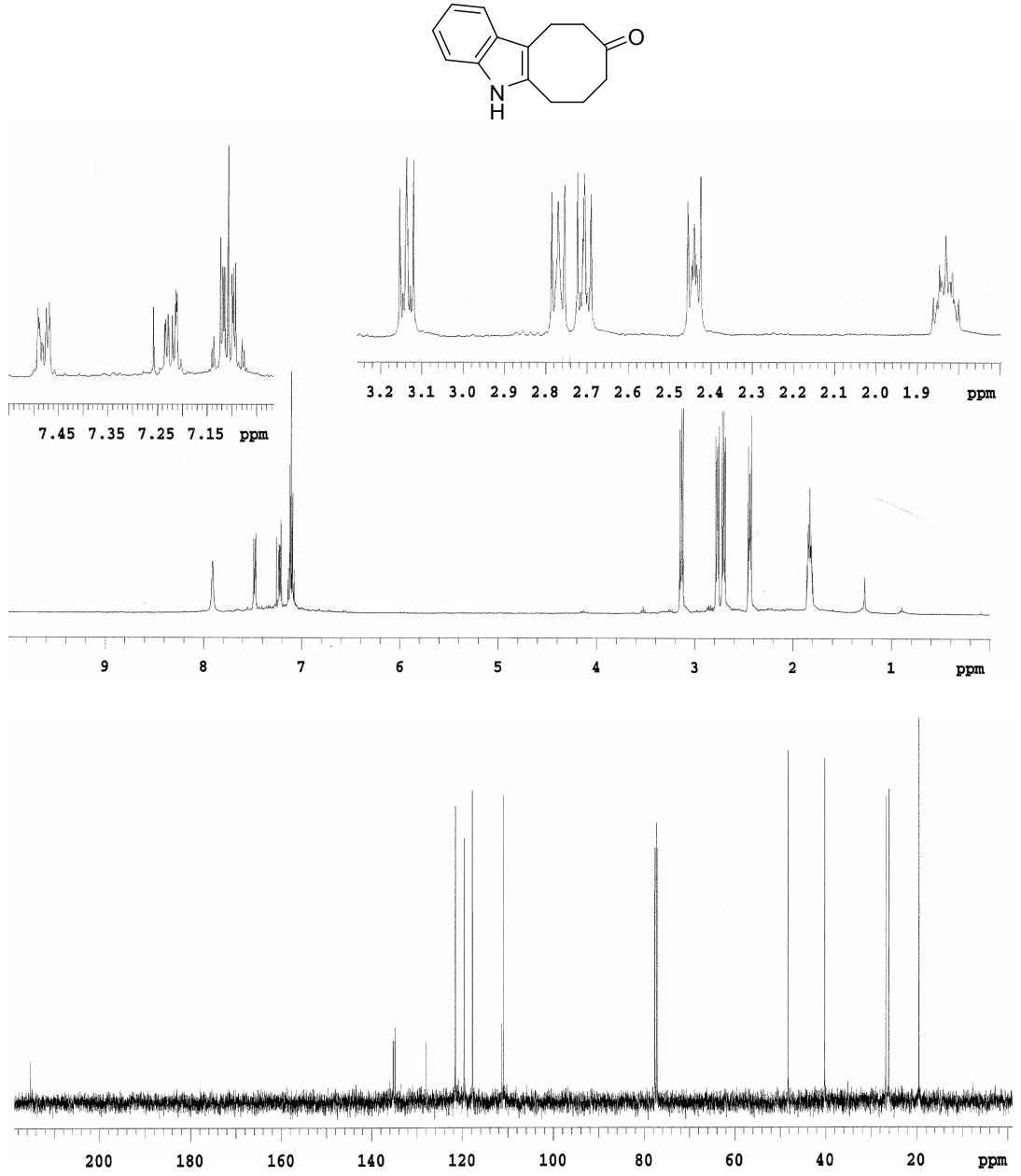
- Sheng, R., Shen, L., Chen, Y., Hu, Y., **2009**. Convenient and efficient synthesis of 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles via Fischer indole synthesis. *Synthetic Com.*, 39, 1120-1127.
- Shertzer, H. G., Sainsbury, M., **1991**. Chemoprotective and hepatic enzyme induction properties of indole and indenoindole antioxidants in rats. *Food Chem. Toxicol.* 29, 391-400.
- Shertzer, H.G., Sainsbury, M. **1988**. Protection against carbon tetrachloride hepatotoxicity by 5,10-dihydroindeno[1,2-b]indole, a potent inhibitor of lipid peroxidation. *Food Chem. Toxicol.* 26, 517-522.
- Siengalewicz, P., Tanja, G., Johann, M., **2008**. It all began with an error: The nomofungin/communesin story. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 8170-8176.
- Sies, H., **1997**. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol.*, 82, 291-295.
- Somei, M., Yamada, F., **2005**. For examples of relevant natural products and potential medicinal agents. *Nat. Prod. Rep.*, 22, 73-103.
- Sridharan, S., Perumal, C., Avendaño, J., Menéndez, C., **2006**. Microwave-assisted, solvent-free Bischler indole synthesis. *Synlett*, 1, 91-95.
- Steglich, W., Bert, S., Lothar, K., Gerd, E., **1980**. Indole pigments from the fruiting bodies of the slime mold *arcyria denudata*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 19, 459-460.
- Stokes, B. J., Dong, H., Leslie, B. E., Pumphrey, A. L., Driver, T. G., **2007**. Intramolecular C–H amination reactions: Exploitation of the Rh₂(II)-catalyzed decomposition of azidoacrylates. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 7500-7501.
- Su, J.Y., Zhu, Y., Zeng, L. M., Xu, X. H., **1997**. A new bisindole from alga *Caulerpa serrulata*. *J. Nat. Prod.*, 60, 1043-1044.
- Tamaoki, T., Nomoto, H., Takahashi, I., Kato, Y., Morimoto, M., Tomita, F., **1986**. Staurosporine, a potent inhibitor of phospholipid/Ca⁺⁺-dependent protein kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 135, 397-402.
- Tan, D. X., Manchester, L. C., Reiter, R. J., Cabrera, J., Burkhardt, S., Phillip, T., **2000**. Melatonin suppresses autoxidation and hydrogen peroxide induced lipid peroxidation in monkey brain homogenate. *Neuro Endocrinal Lett.*, 21, 361-365.
- Tan, D. X., Chen, L. D., Poeggeler, B., Manchester, L. C., Reiter, R. J., **1993**. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr. J.*, 1, 57-60.
- Tavares, F. X., Barazanji, K. A., Bishop, M. J., Britt, C. S., Carlton, D. L., **2006**. 6-(4-chlorophenyl)-3-substituted-thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one-based melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonist. *J. Med. Chem.* 49, 7108-7118.
- Vertuani, S., Angusti, A., Manfredini, S., **2004**. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr. Pharm. Des.*, 10, 1677-1694.
- Weinmann, J. M., **1964**. *Ph.D. Thesis*, University of Minnesota.
- Winterstein, E., und Trier, G., **1910**. Die alkalioide. eine mono- graphie der natürlichen basen. *Berlin, Gebr. Bornträger. Gross*, 8, 390.
- Wolf, G., **2005**. The discovery of the antioxidant function of vitamin E. *J. Nutr.* 135, 3, 363-366.
- Woodward, R., B., Cava, M., P., Ollis, W., D., Hunger, A., Daeniker, H., U., Schenker, K., **1954**. The total synthesis of strychnine. *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4749-4751.
- Xenikaki, E., Alexandrou, N., **1986**. Study on the transannular lead tetraacetate oxidation of some medium-sized ring diketone bis(arylhydrazones). *Liebigs Ann. Chem.*, 1, 280-286.

- Zhang, Y., **2006**. Synthesis of vinylpyrroles, vinylfurans and vinylindoles via a Brønsted acid catalyzed highly regio- and stereoselective cis-hydroarylation of ynamides. *Tetrahedron*, 62, 3917-3927.
- Zhishen, J., Mengcheng, T., Jianming, W., **1999**. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effect on superoxide radicals. *Food Chem.* 164, 555-559.

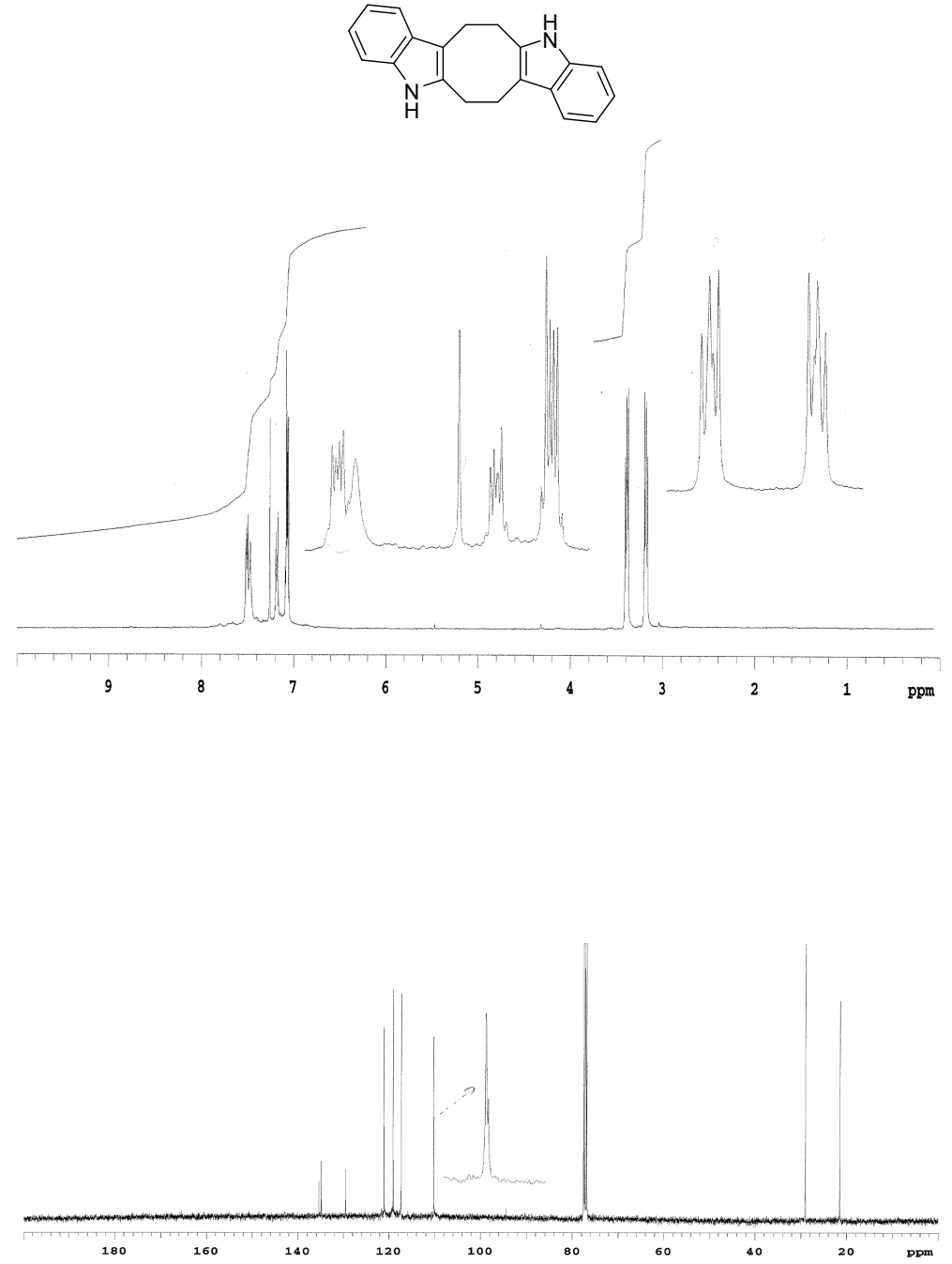
EKLER

EK 1. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR SPEKTRUMLARI

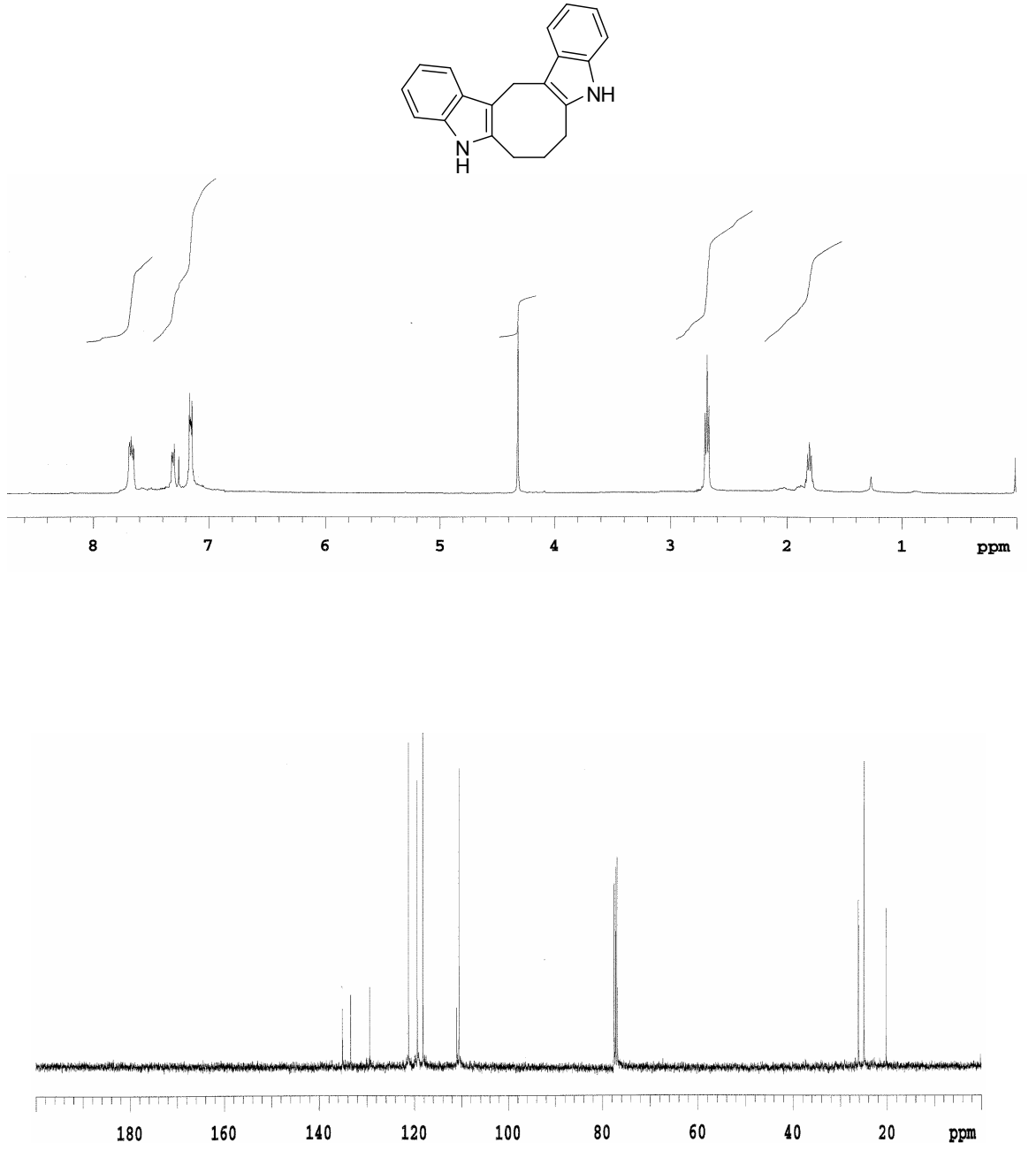
EK 1. Şekil 1. Siklooktan-1,5-dion bileşiği **138**'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



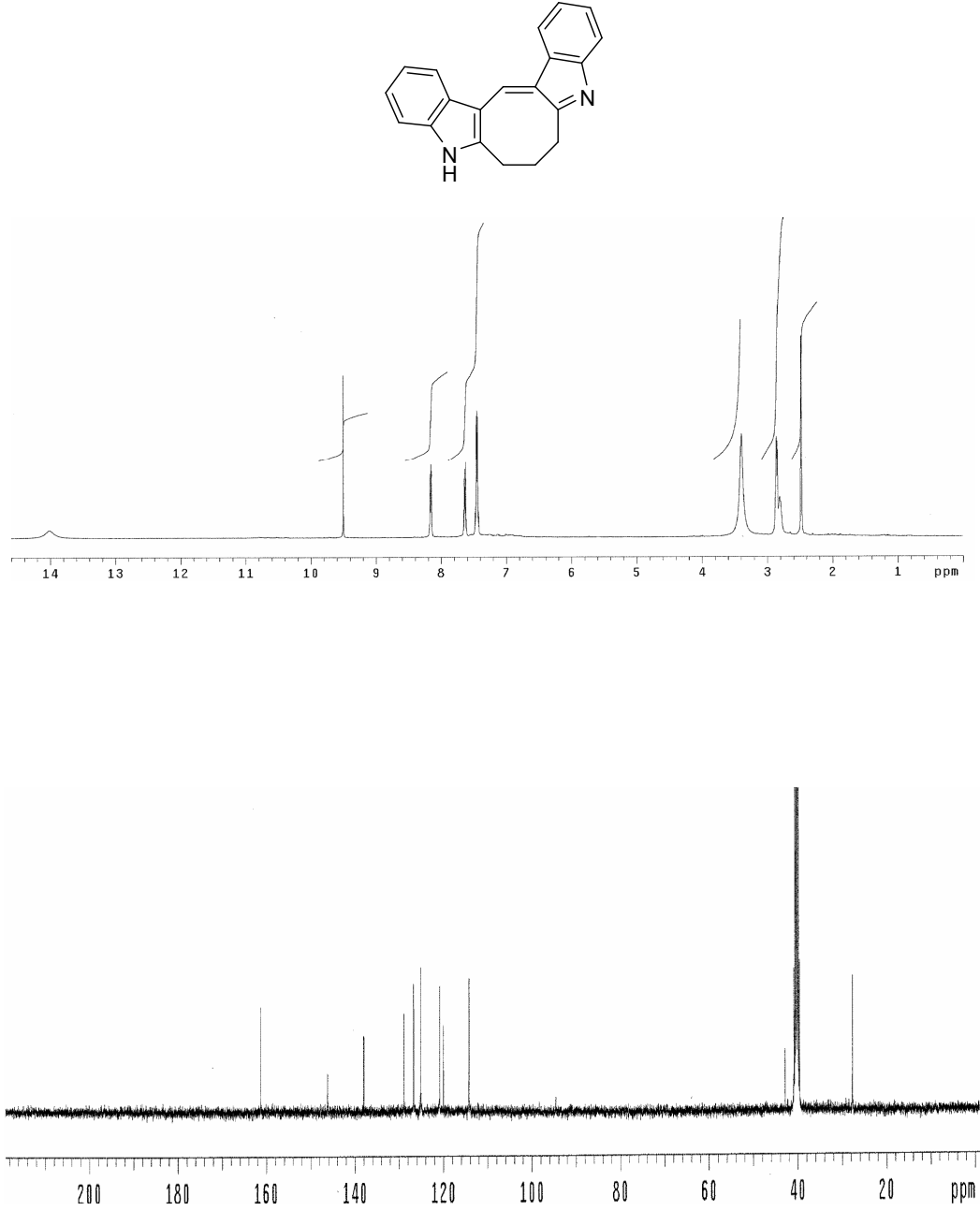
EK 1. Şekil 2. Monoketon bileşiği **139**'un 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



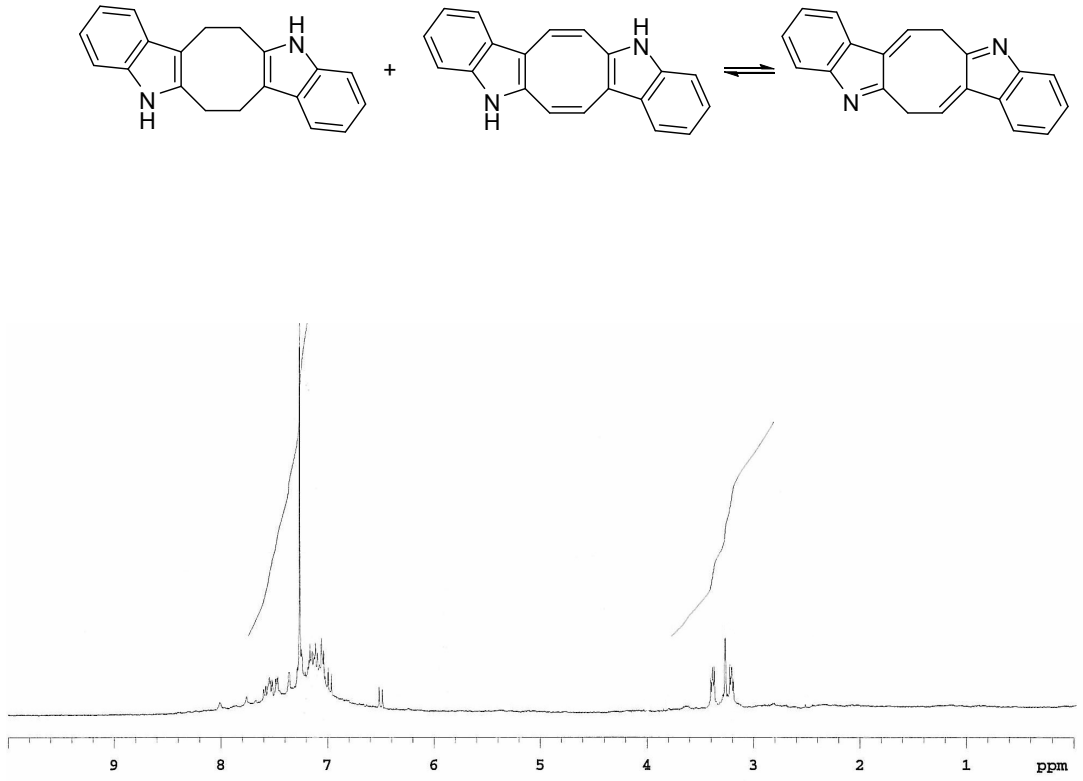
EK 1. Şekil 3. Bisindol 140'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



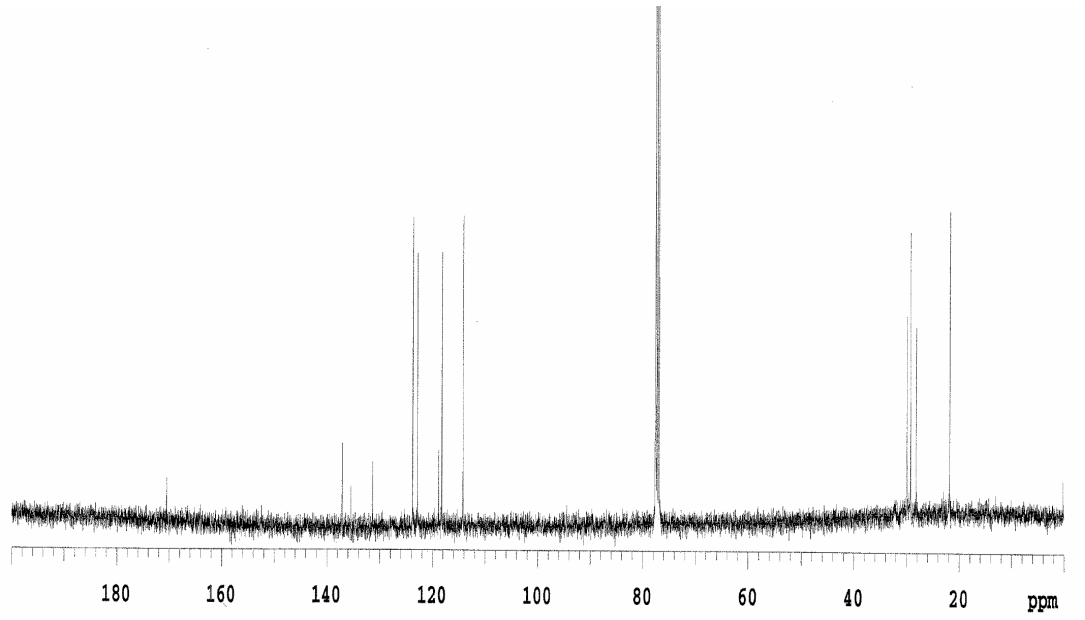
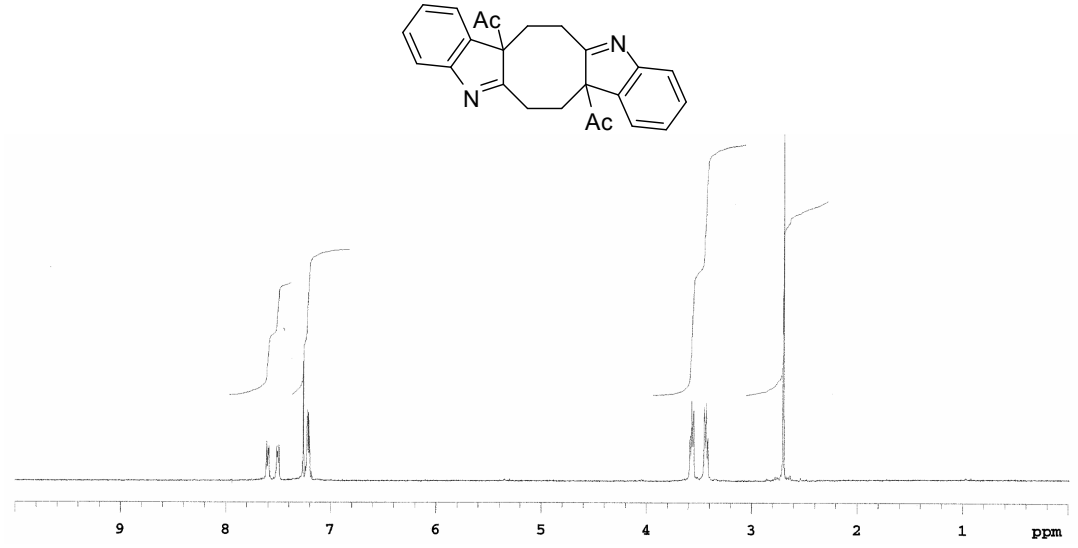
EK 1. Şekil 4. Bisindol **141**'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



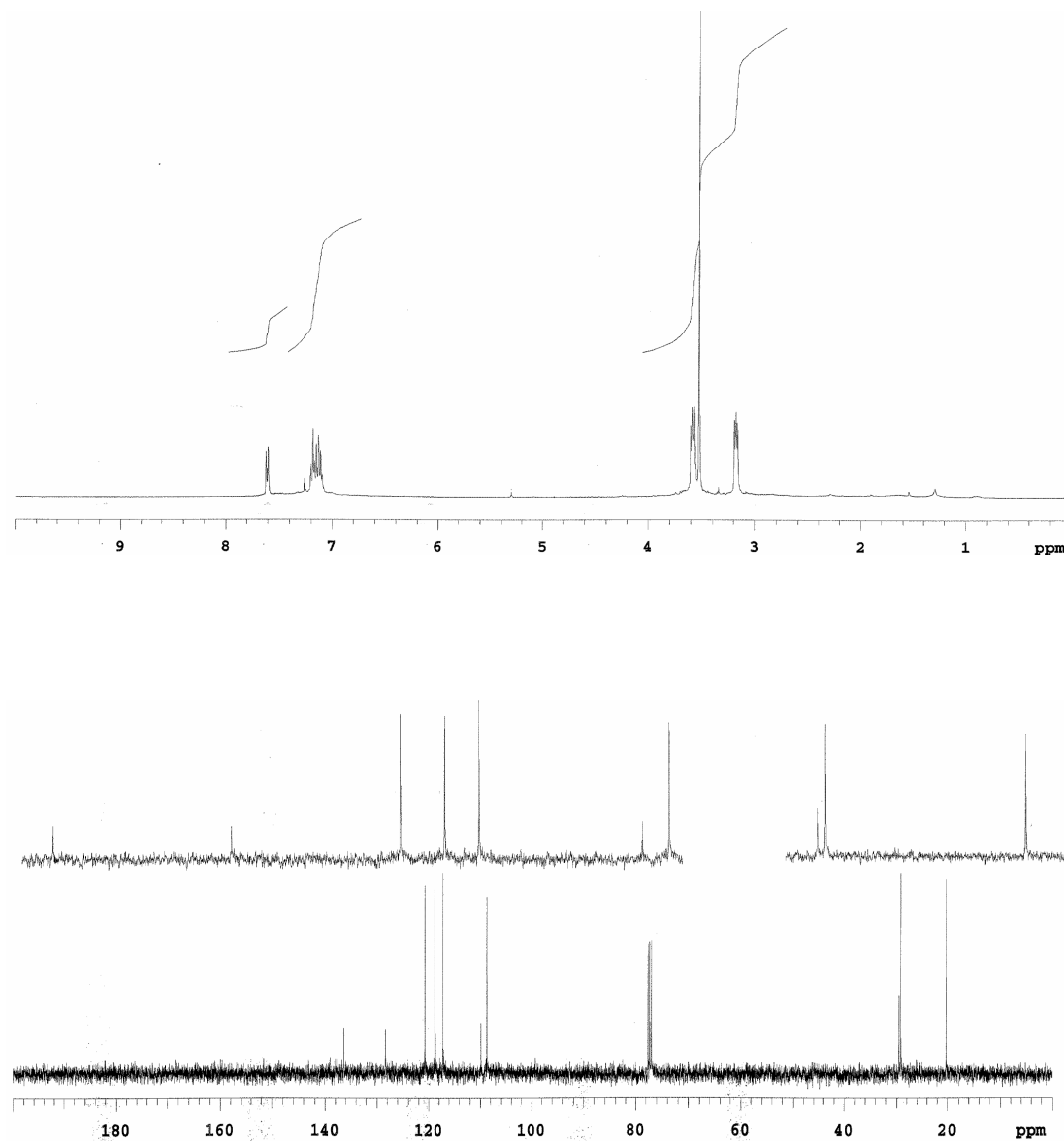
EK 1. Şekil 5. Bisindol **142**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO)



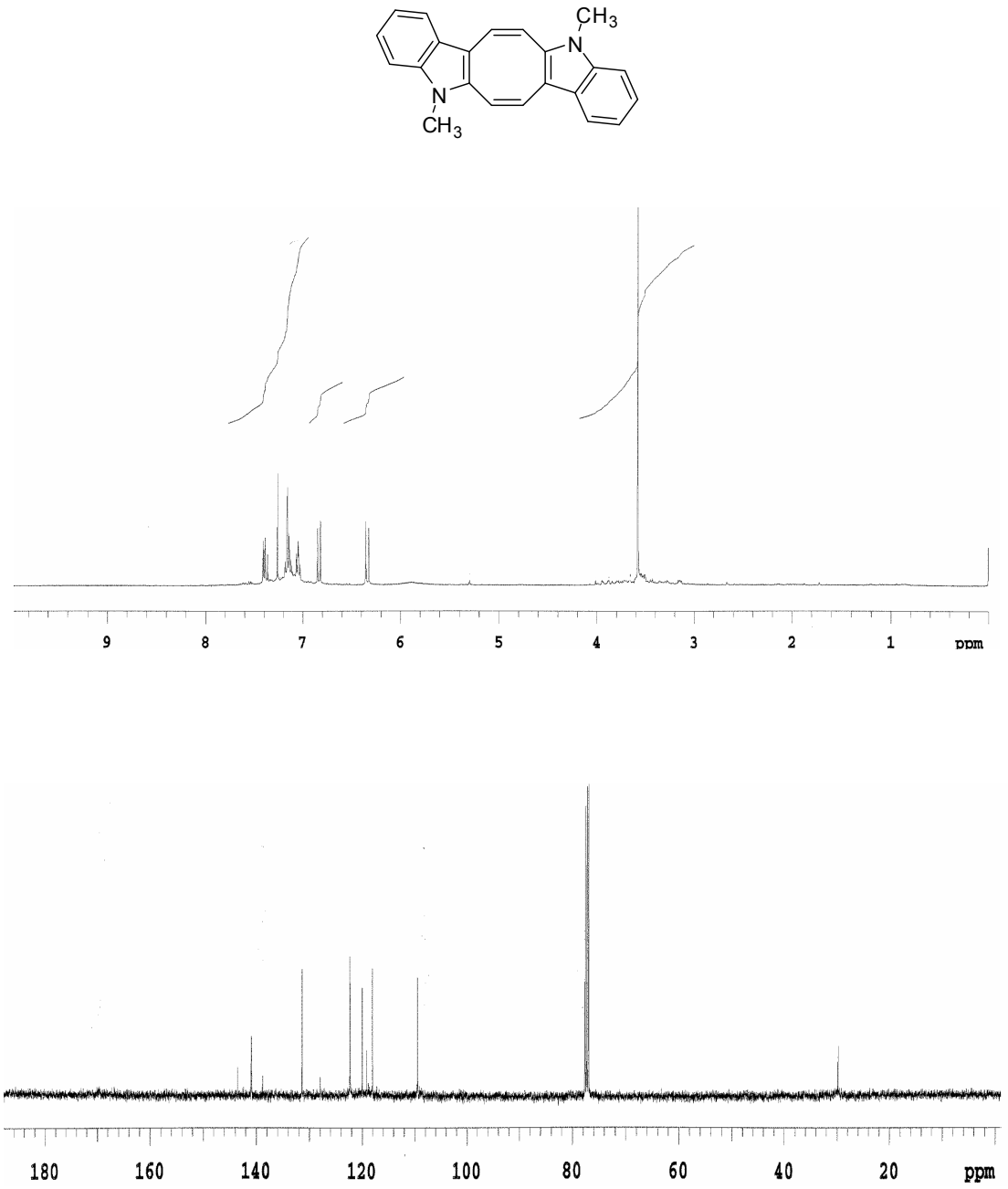
EK 1. Şekil 6. 151a ve 151b denge karışımının 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



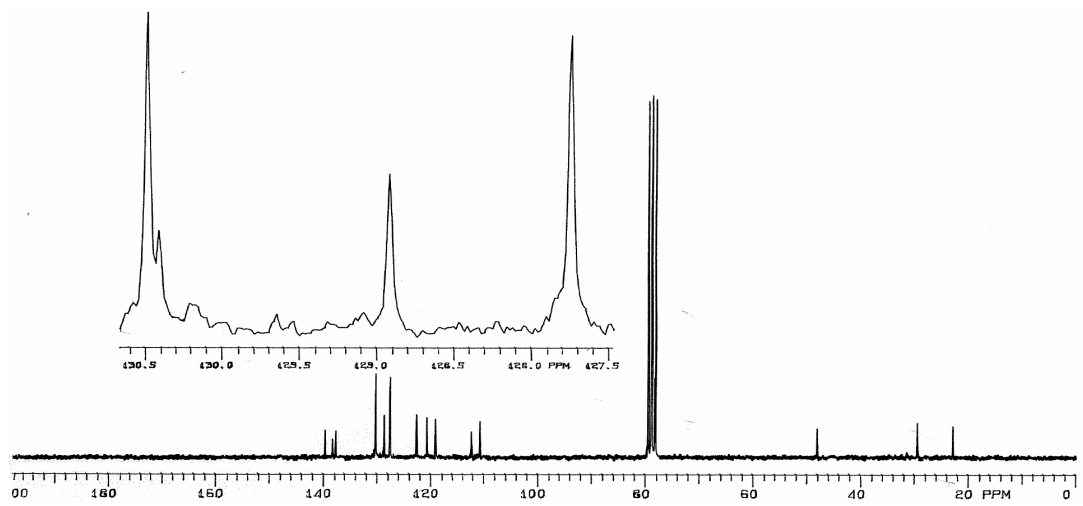
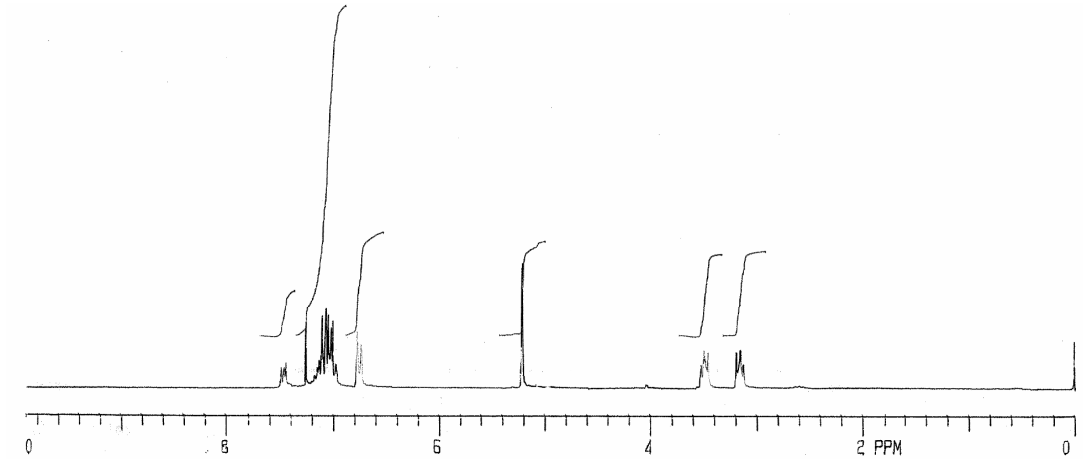
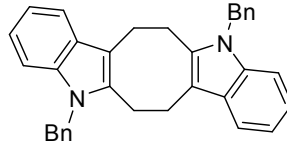
EK 1. Şekil 7. C-3 asetilasyon ürünü **152**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



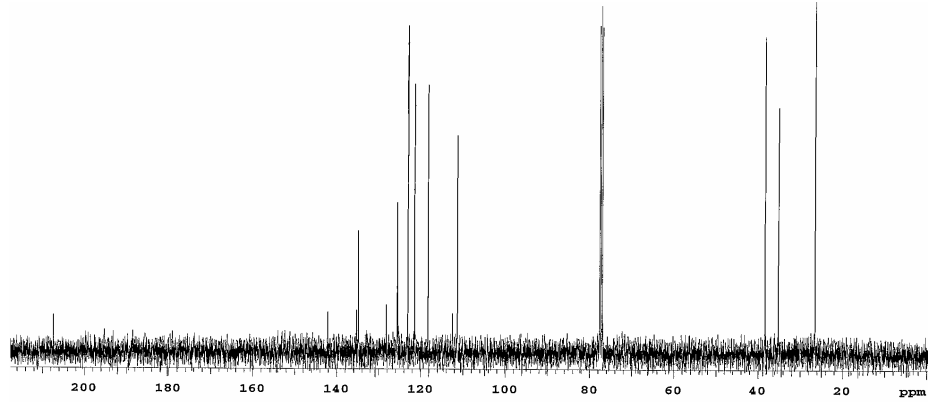
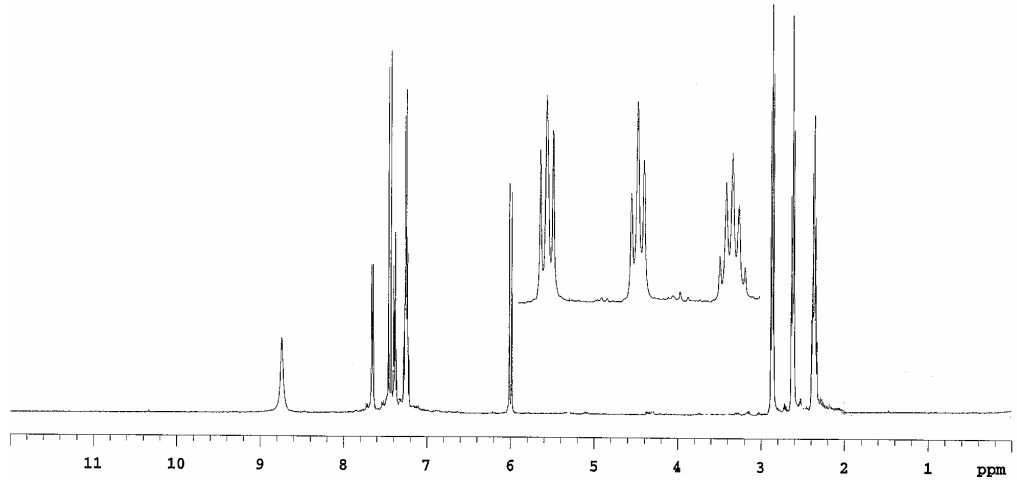
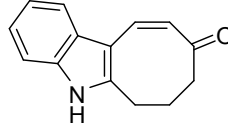
EK 1. Şekil 8. Bismetil **153**'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



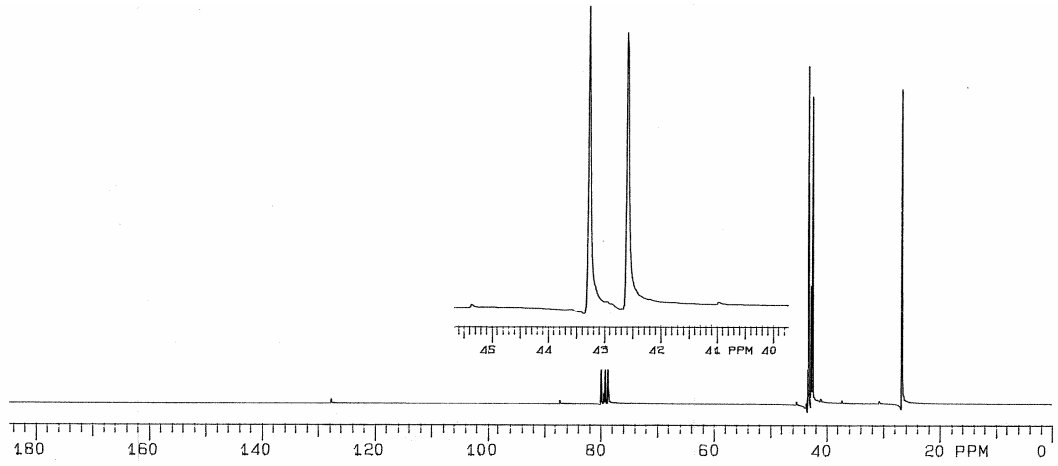
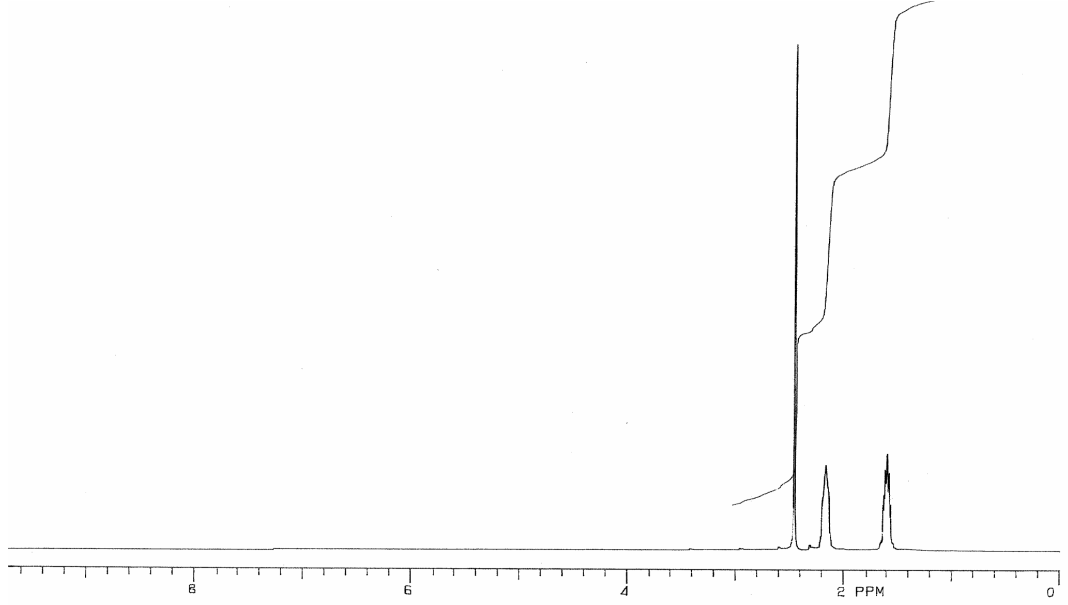
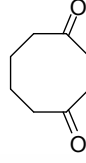
EK 1. Şekil 9. Oksidasyon ürünü **154**'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



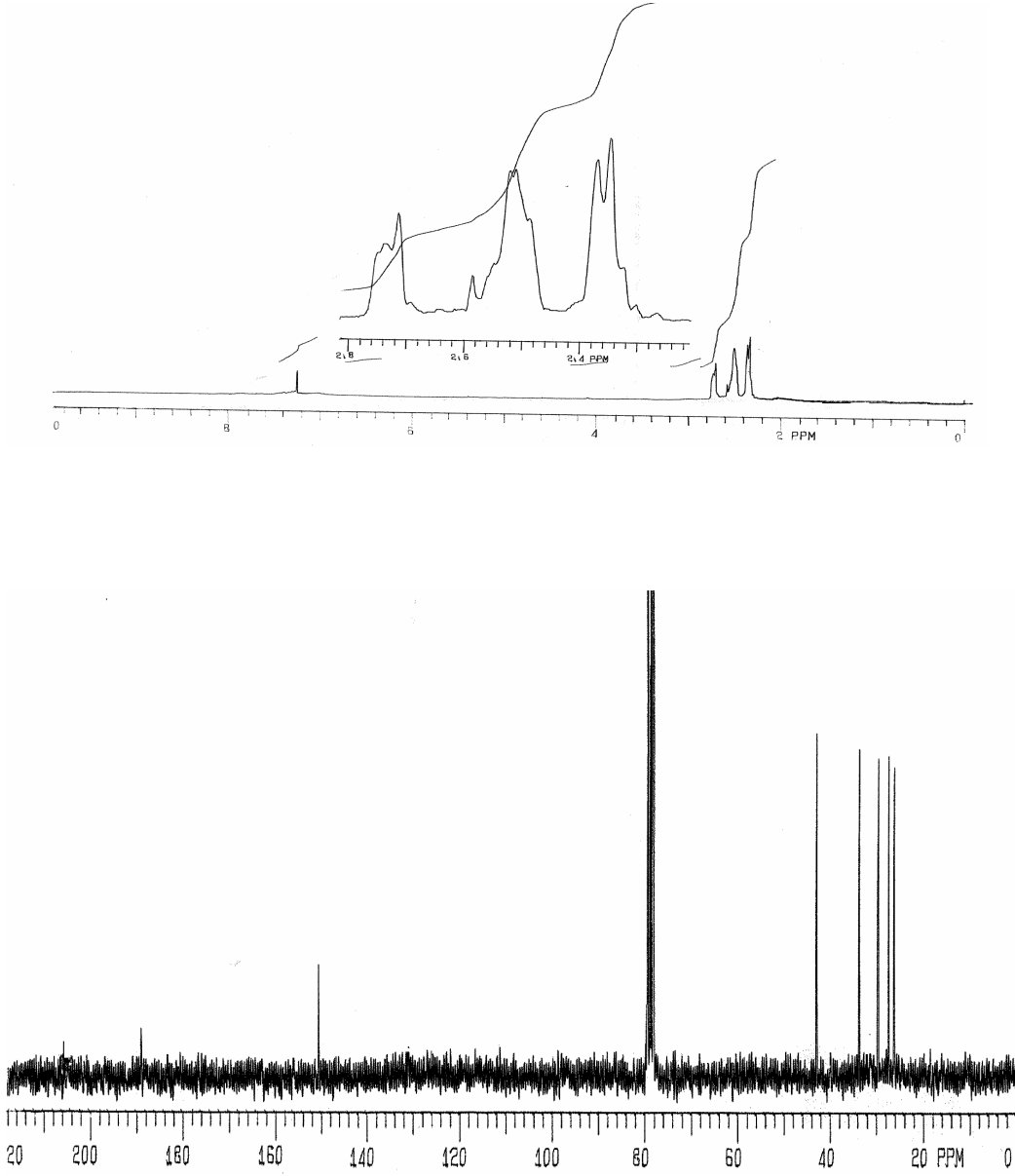
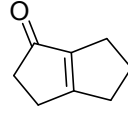
EK 1. Şekil 10. Bisbenzil **155**'ün 200 MHz ^1H -NMR ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



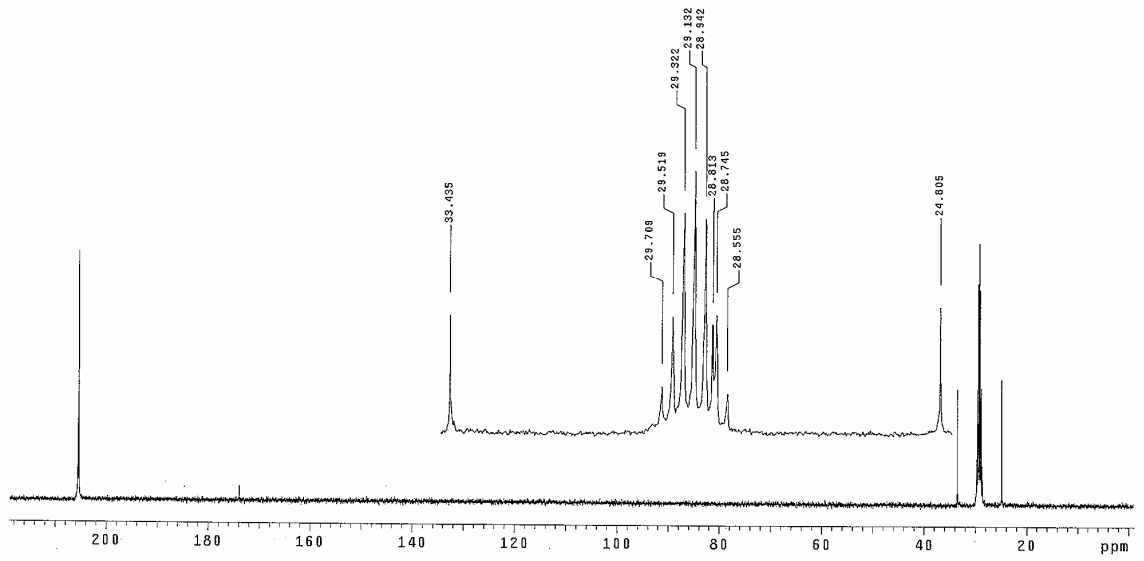
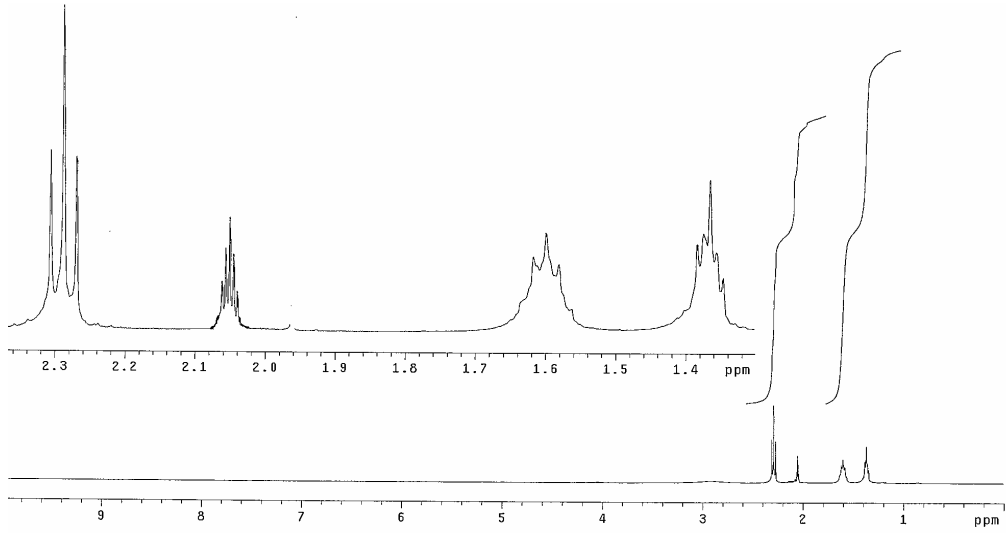
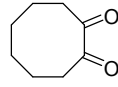
EK 1. Şekil 11. (Z)-7,8-dihidro-5*H*-sikloloookta[b]indol-9(6*H*)-on **159**'un 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



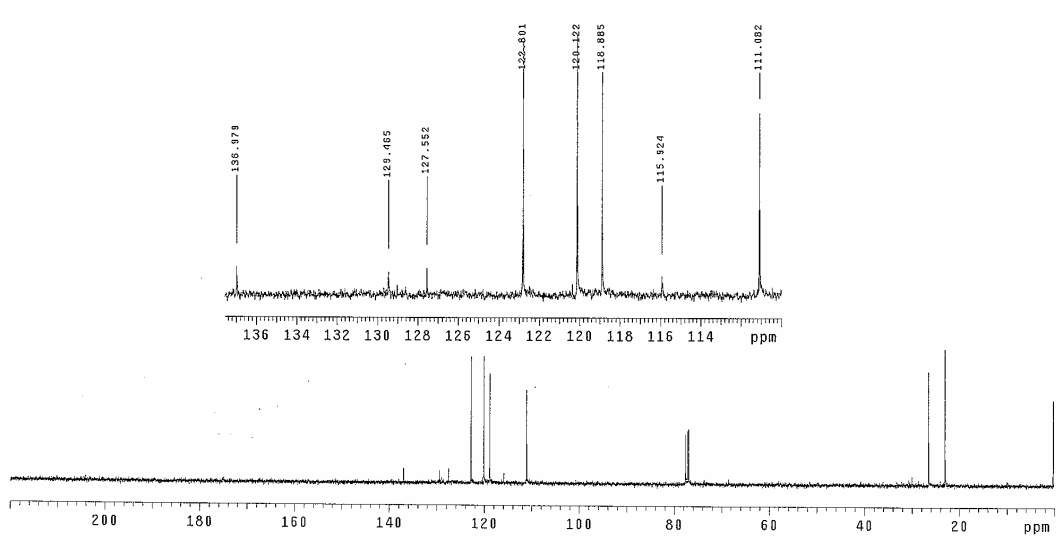
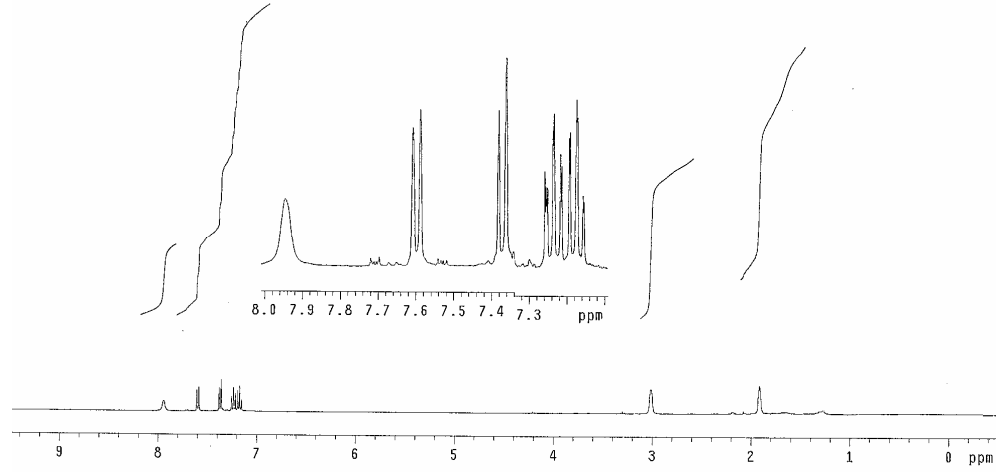
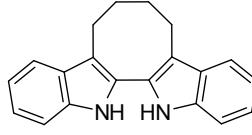
EK 1. Şekil 12. Siklooktan-1,2-dion (**160**) 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



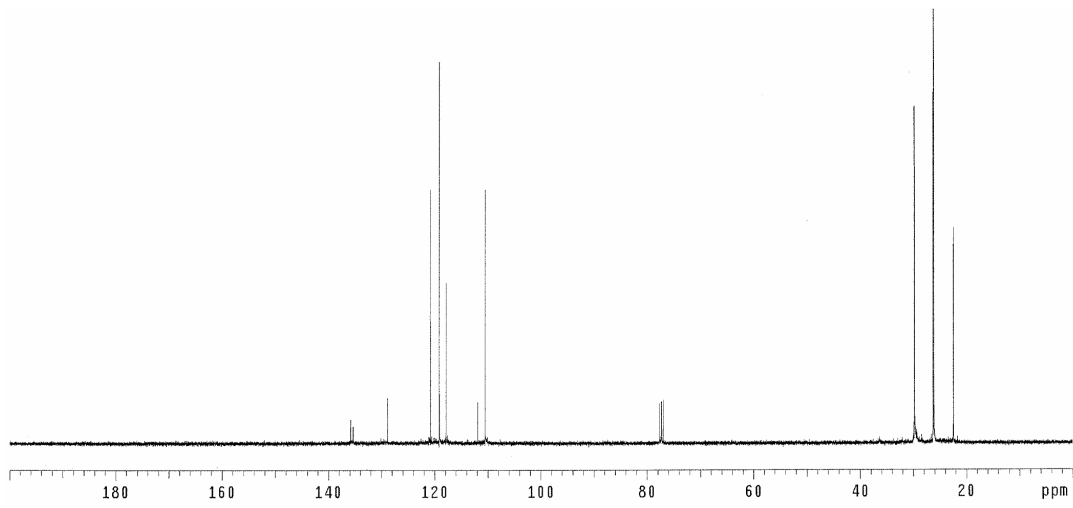
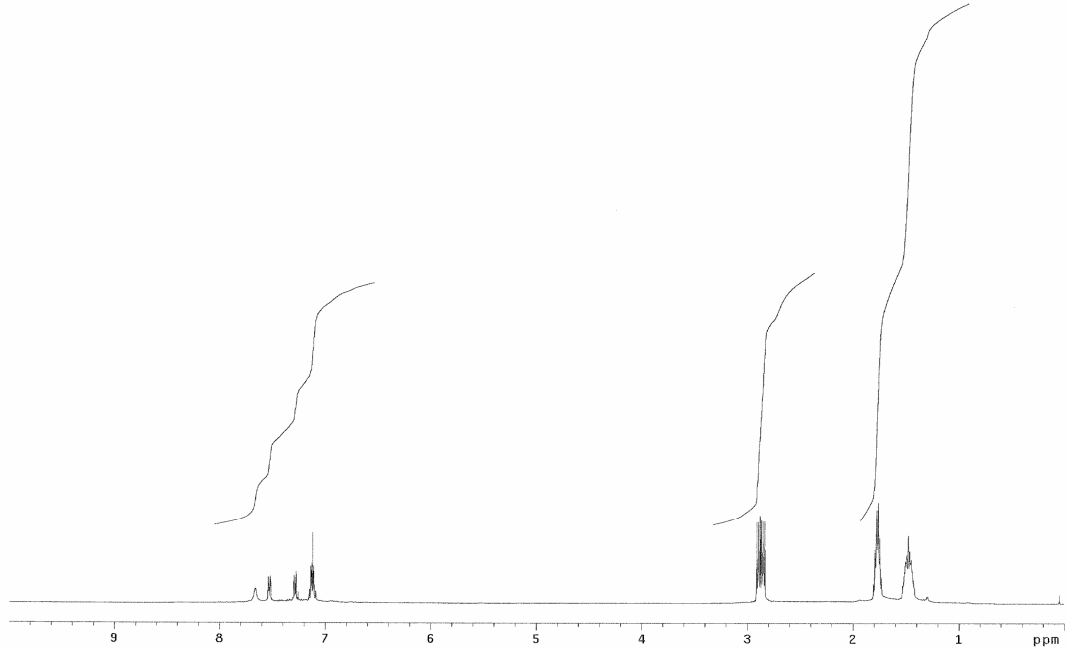
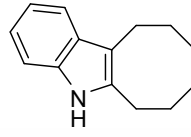
EK 1. Şekil 13. 2,3,5,6-Tetrahidropentalen-1(4*H*)-on **168**'in 200 MHz ^1H -NMR ve 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



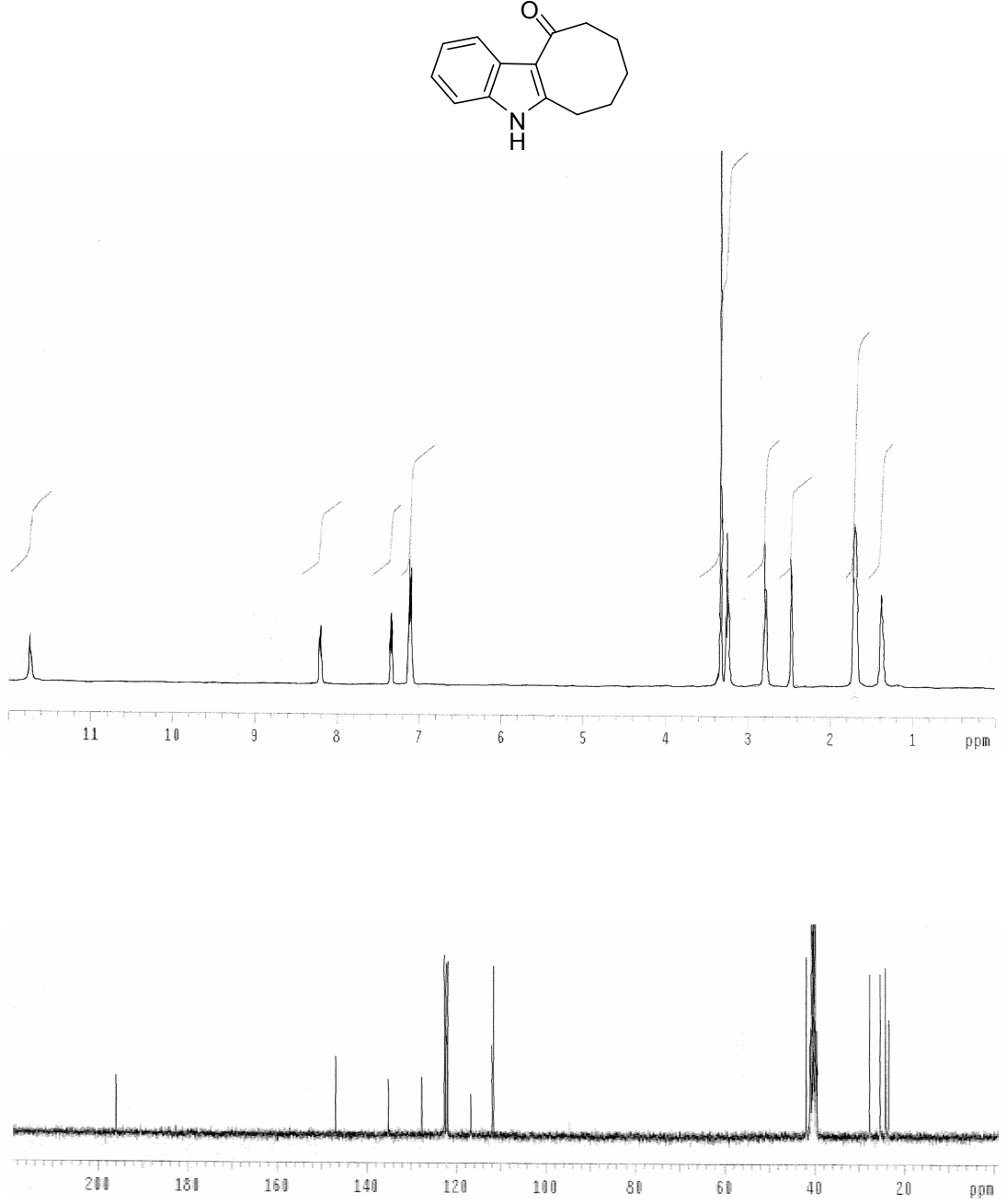
EK 1. Şekil 14. Siklooktan-1,2-dion (171) 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -Aseton)



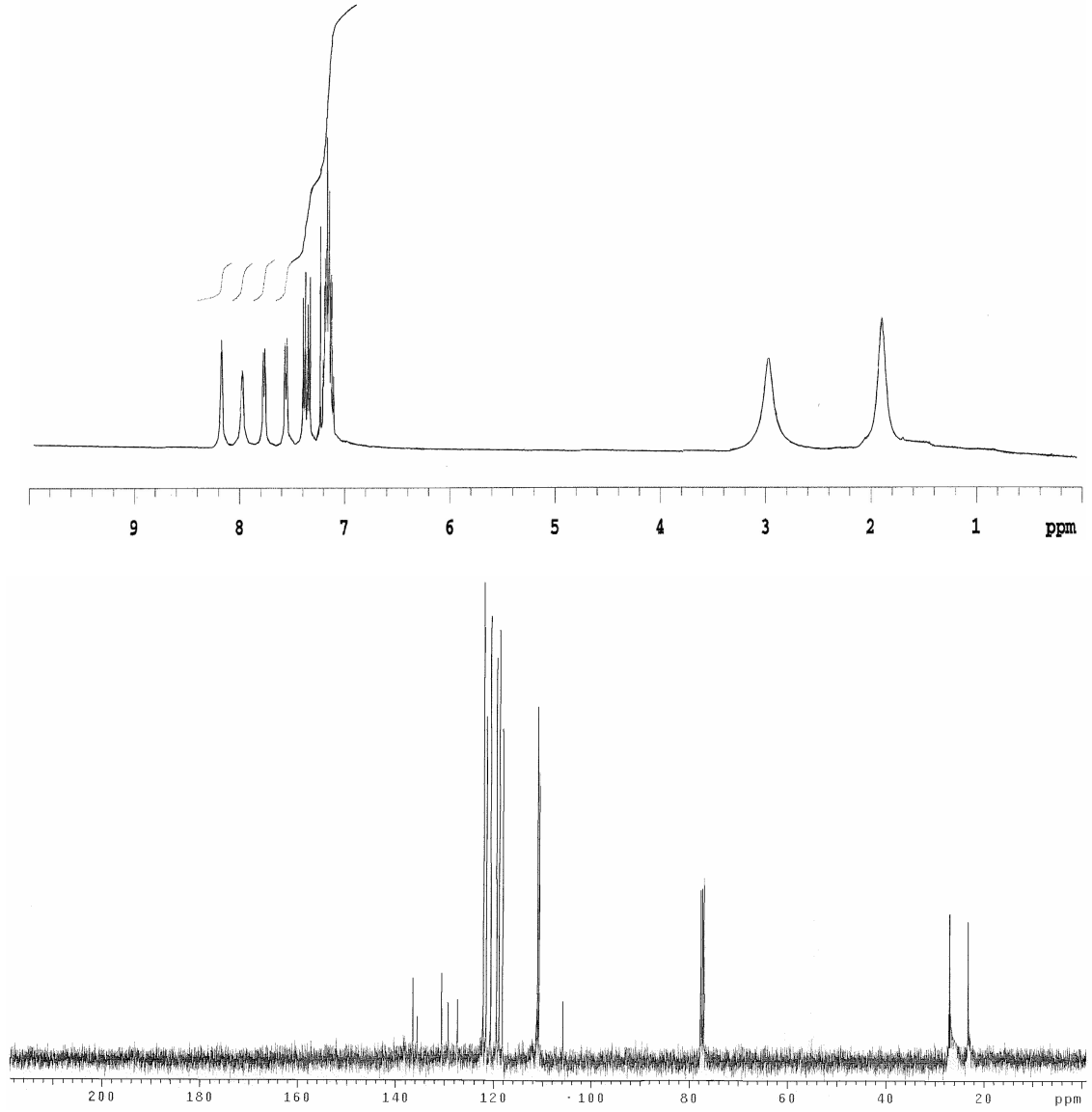
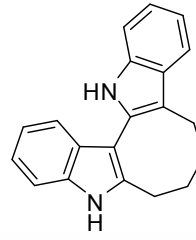
EK 1. Şekil 15. Bisindol 174'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



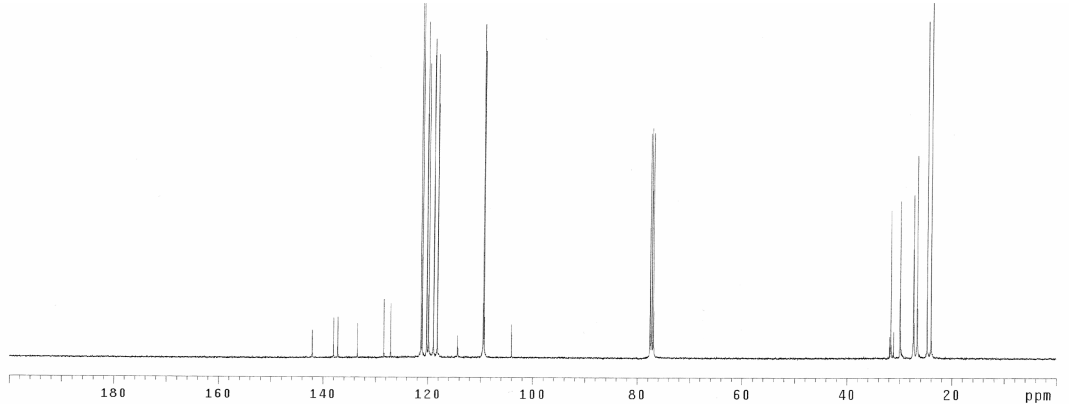
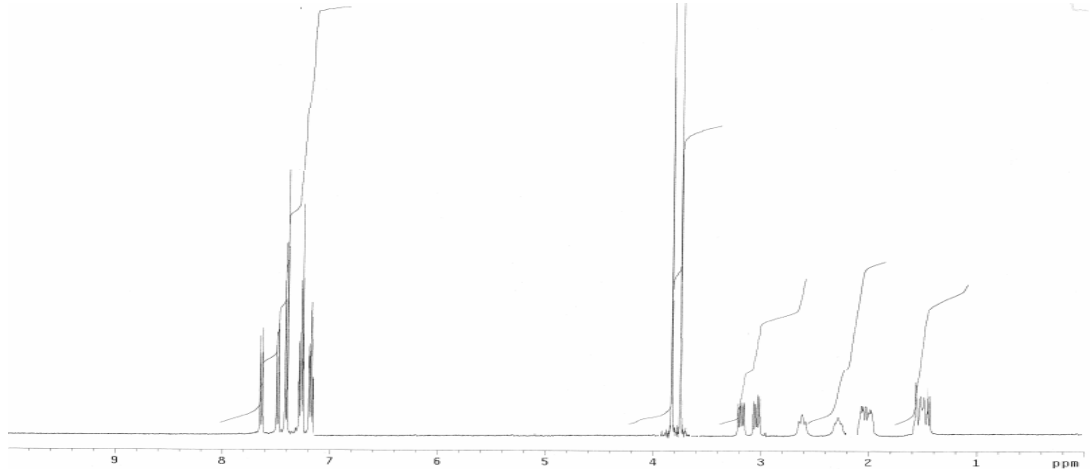
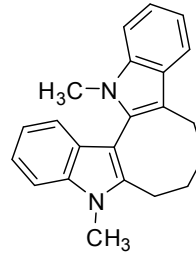
EK 1. Şekil 16. 6,7,8,9,10,11-Hekzahidro-5*H*-siklookta[*b*]indol **184**'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



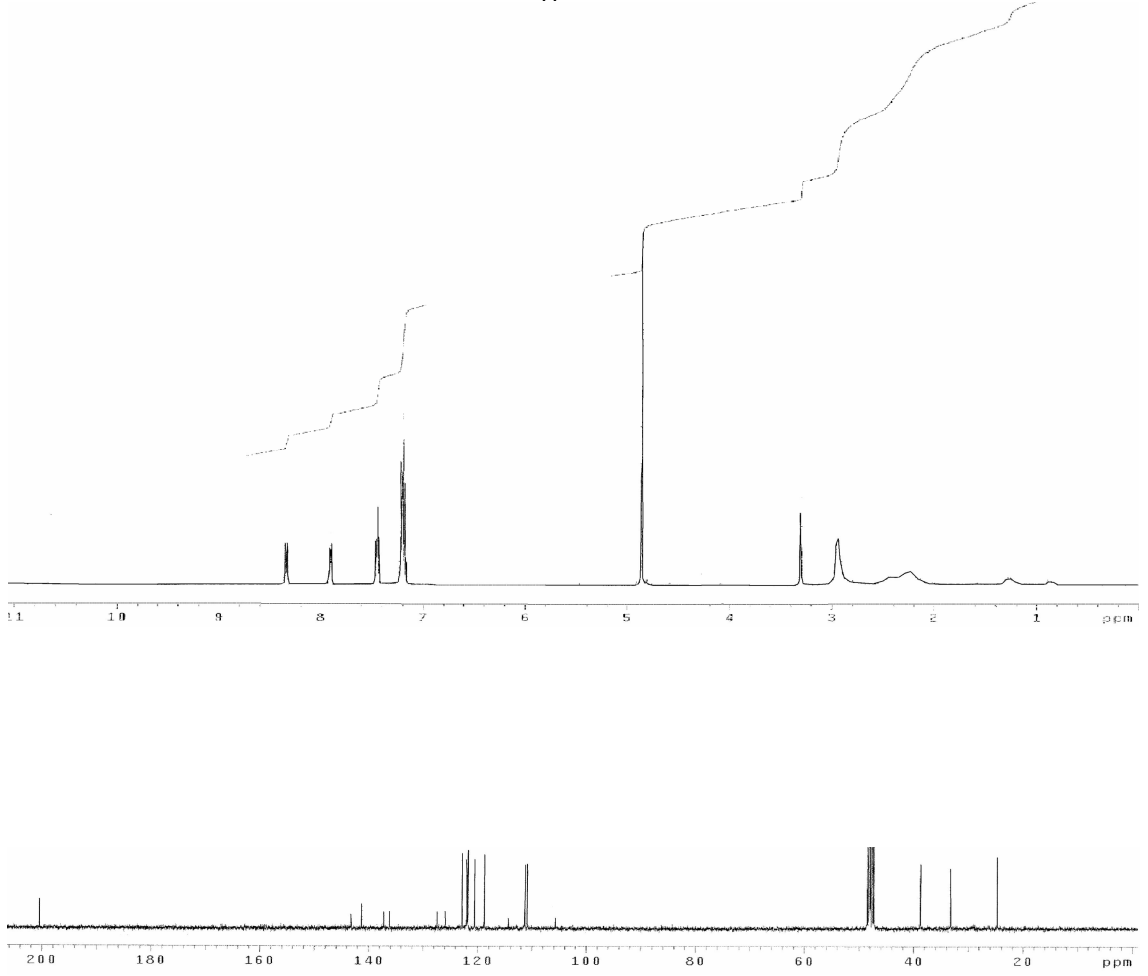
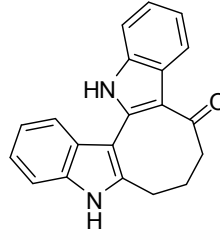
EK 1. Şekil 17. 7,8,9,10-Tetrahidro-5*H*-siklookta[*b*]indol-11(6*H*)-on **185**'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



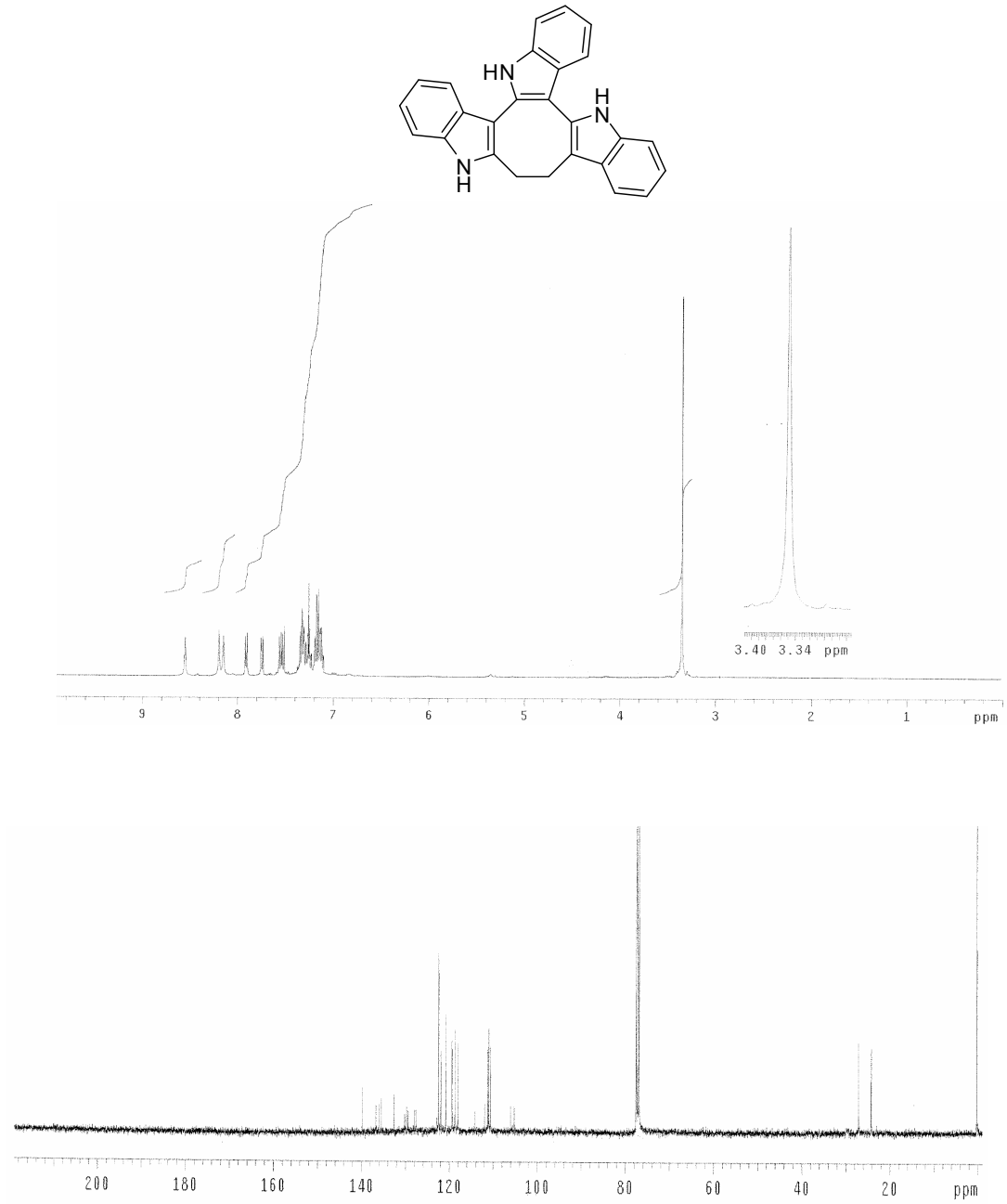
EK 1. Şekil 18. 5,6,7,8,9,14-Hekzahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2-*b*]indol **186**'nın 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



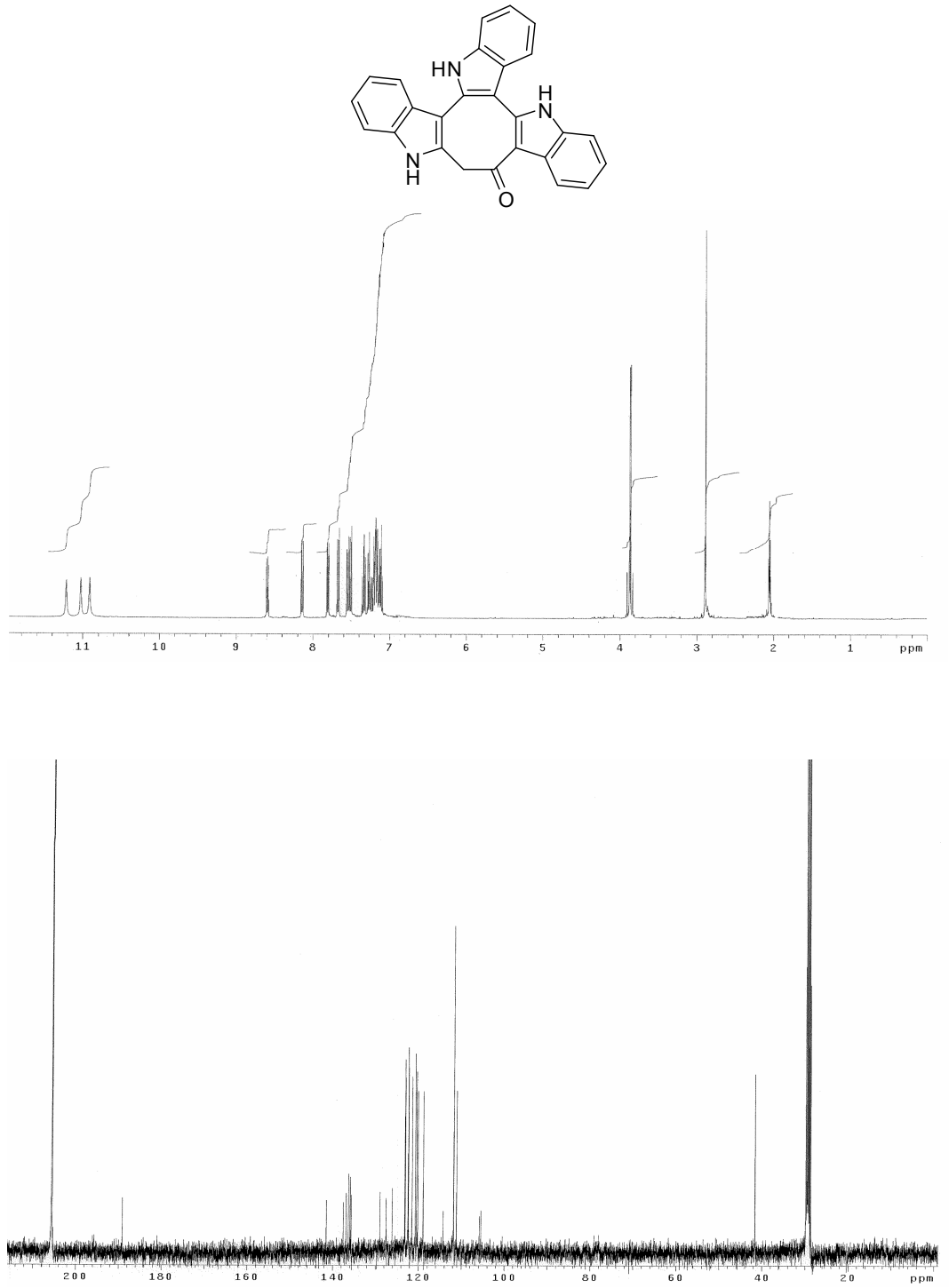
EK 1. Şekil 19. 5,14-Dimetil-5,6,7,8,9,14-hekzahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2-*b*]indol **187**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



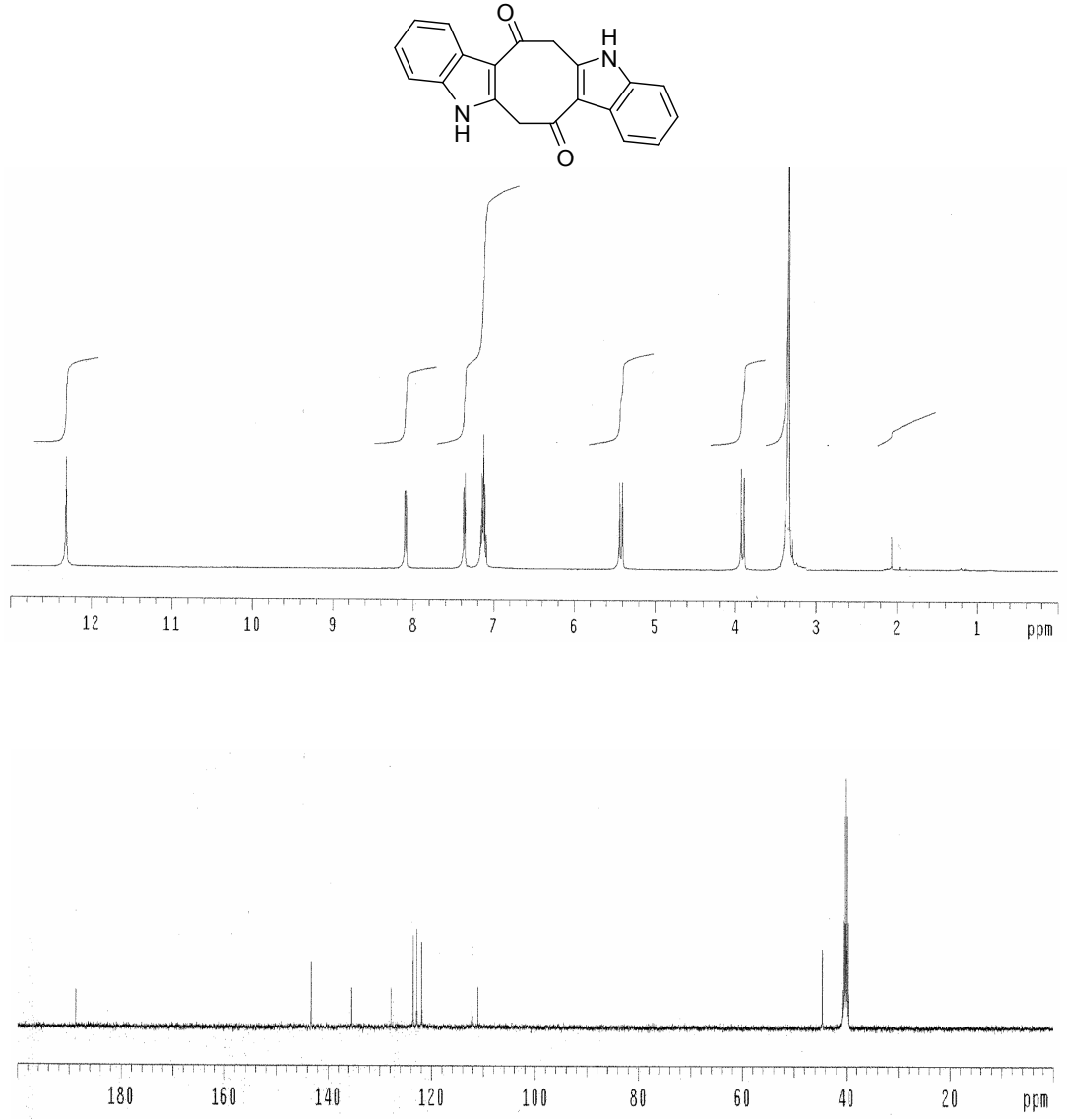
EK 1. Şekil 20. 6,7,8,14-Tetrahidroindolo[2',3':3,4]siklookta[1,2-*b*]indol-9(5*H*)-on **216**'nın 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)



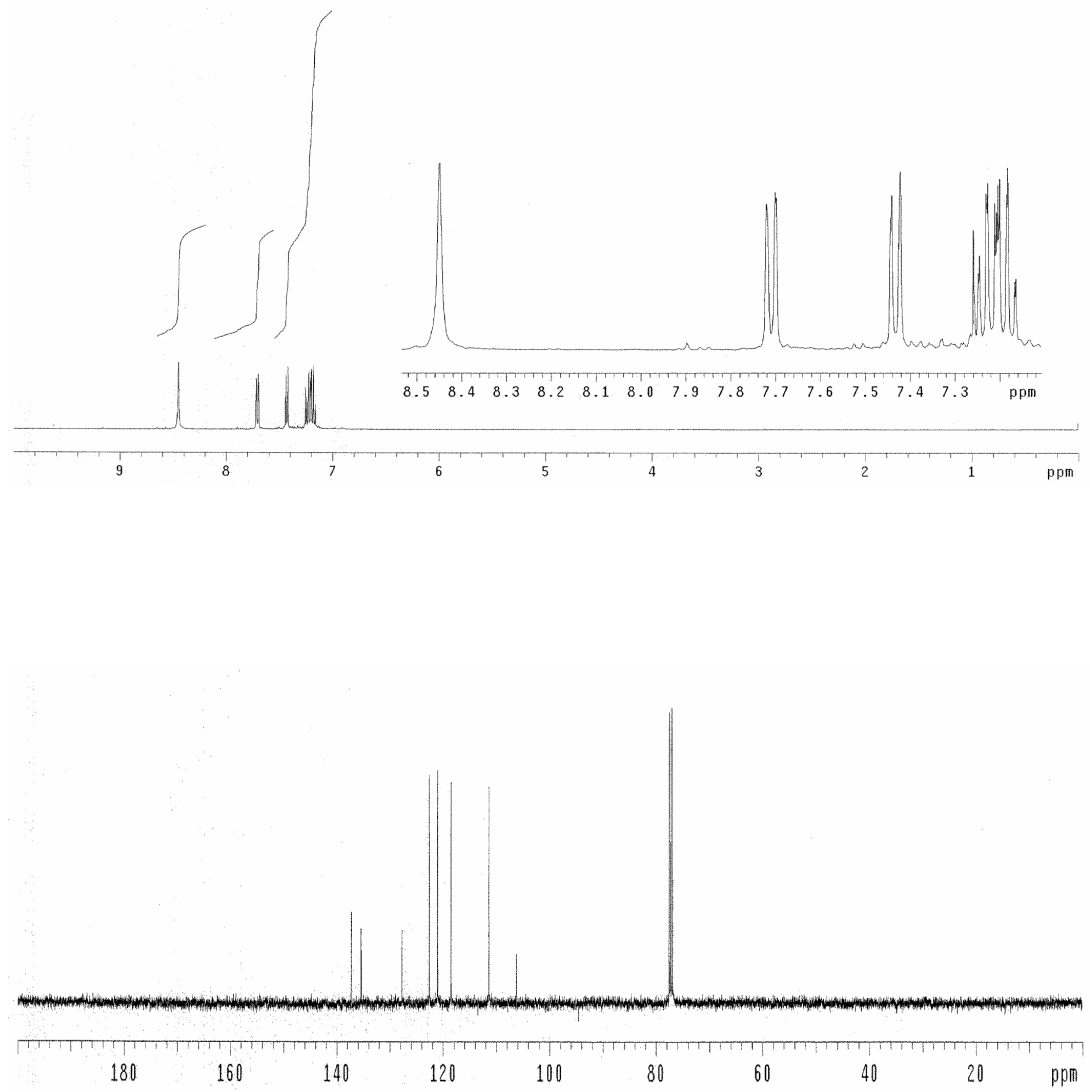
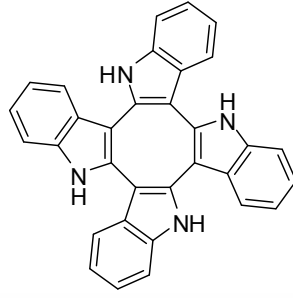
EK 1. Şekil 21. 10,11,12,17-Tetrahidro-5*H*-diindolo[2',3':3,4:2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol **217**'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



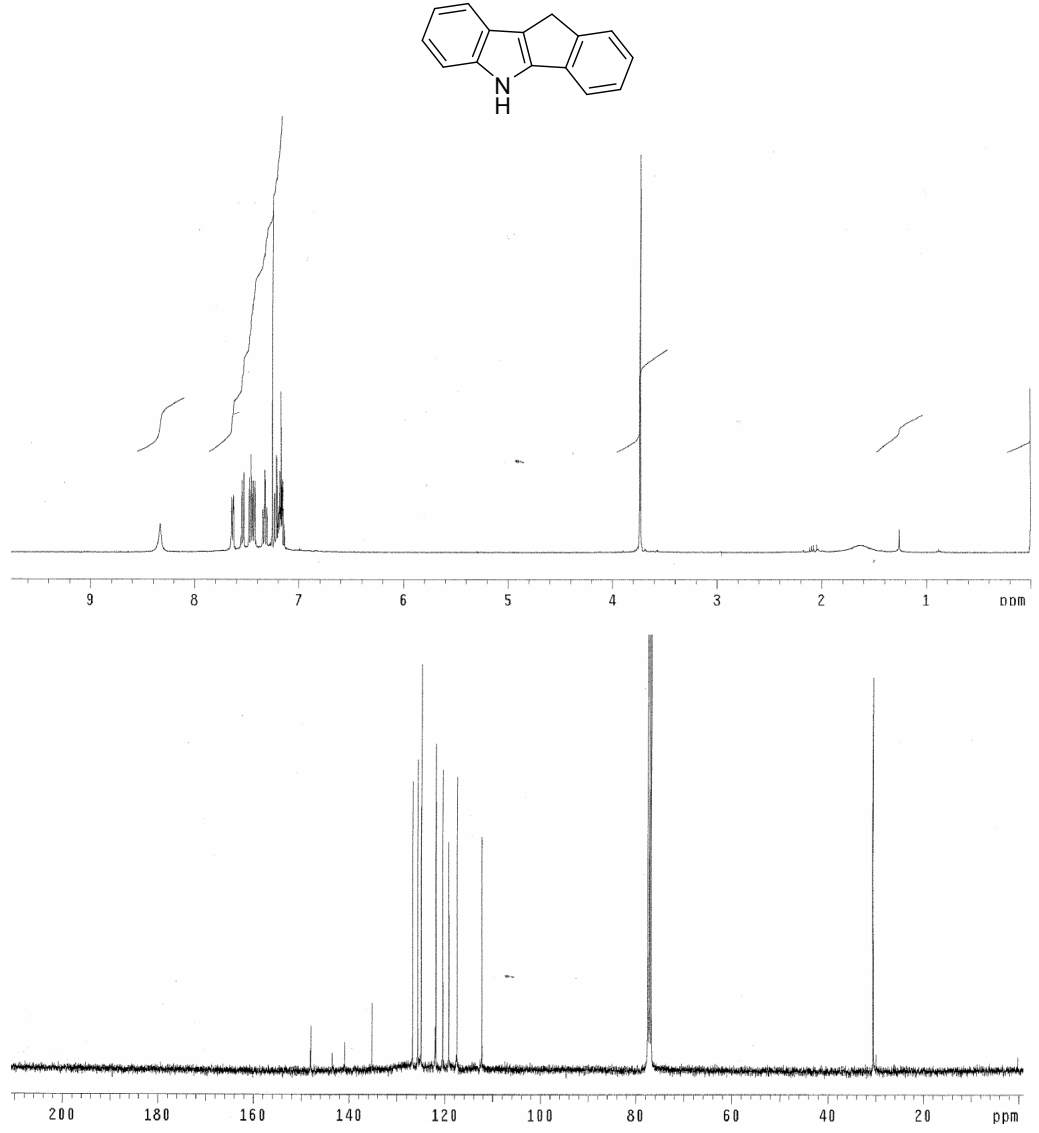
EK 1. Şekil 22. 5,11,12,17-Tetrahidro-10*H*-diindolo[2',3':3,4:2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol-10-on **218**'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (d₆-Aseton)



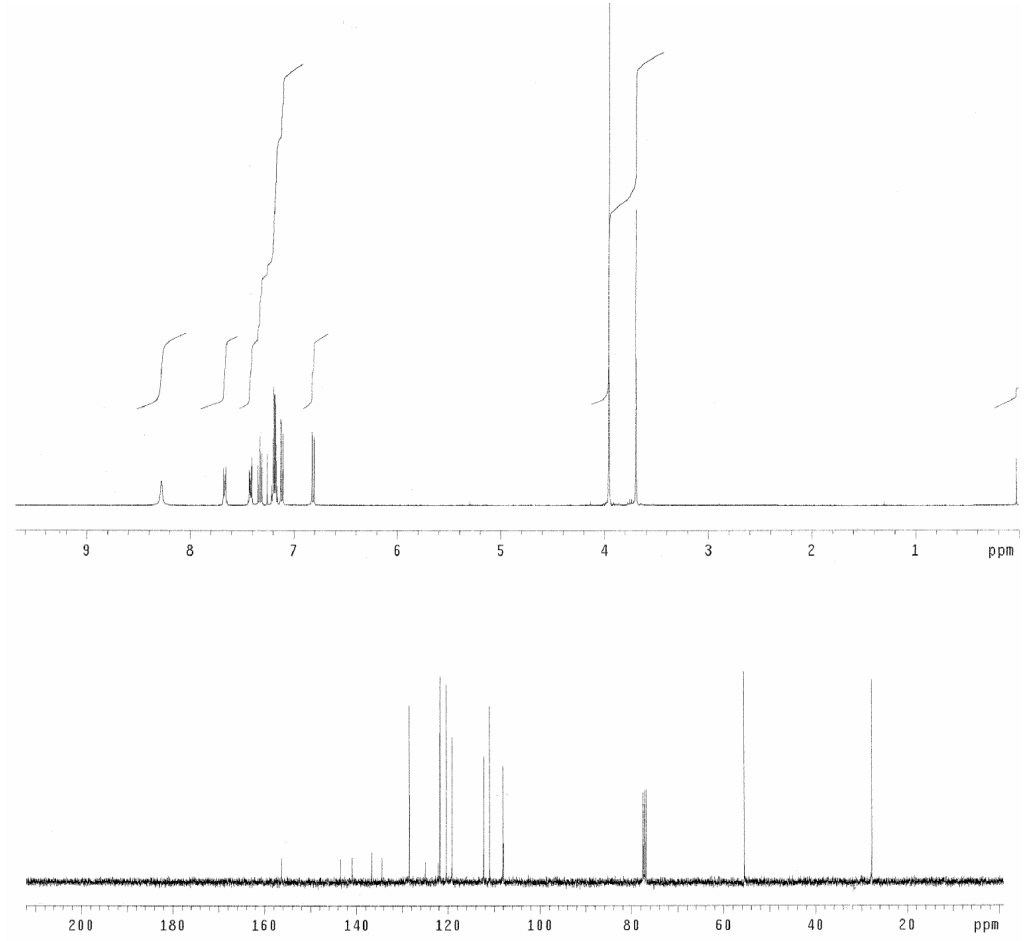
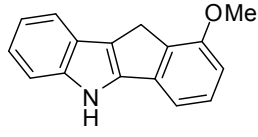
EK 1. Şekil 23. 5,6,12,13-Tetrahidroindolo[2',3':5,6]siklookta[1,2-*b*]indol-7,14-dion 219'un 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (d_6 -DMSO)



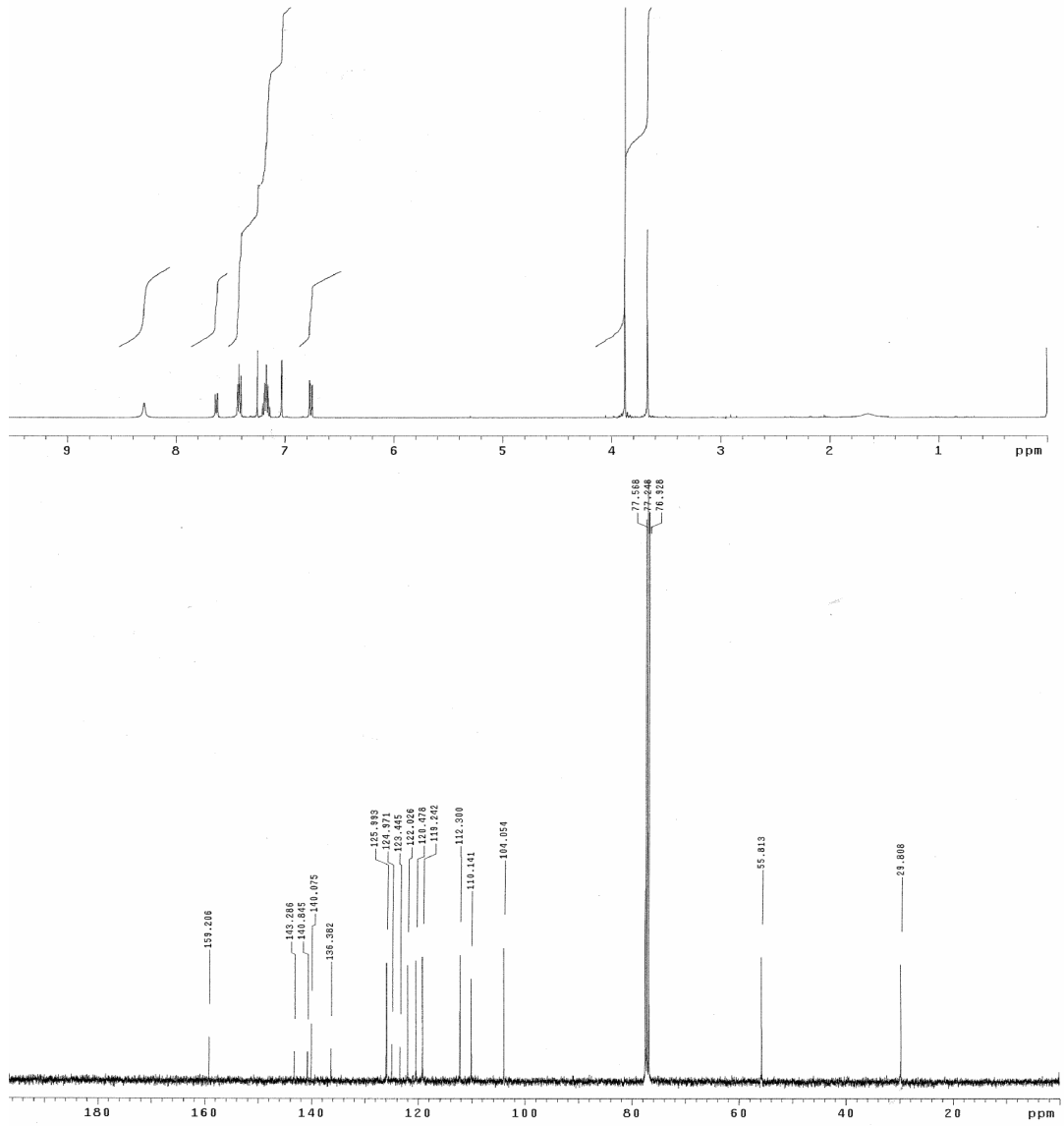
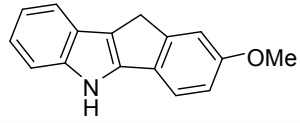
EK 1. Şekil 24. Tetramer **212**'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



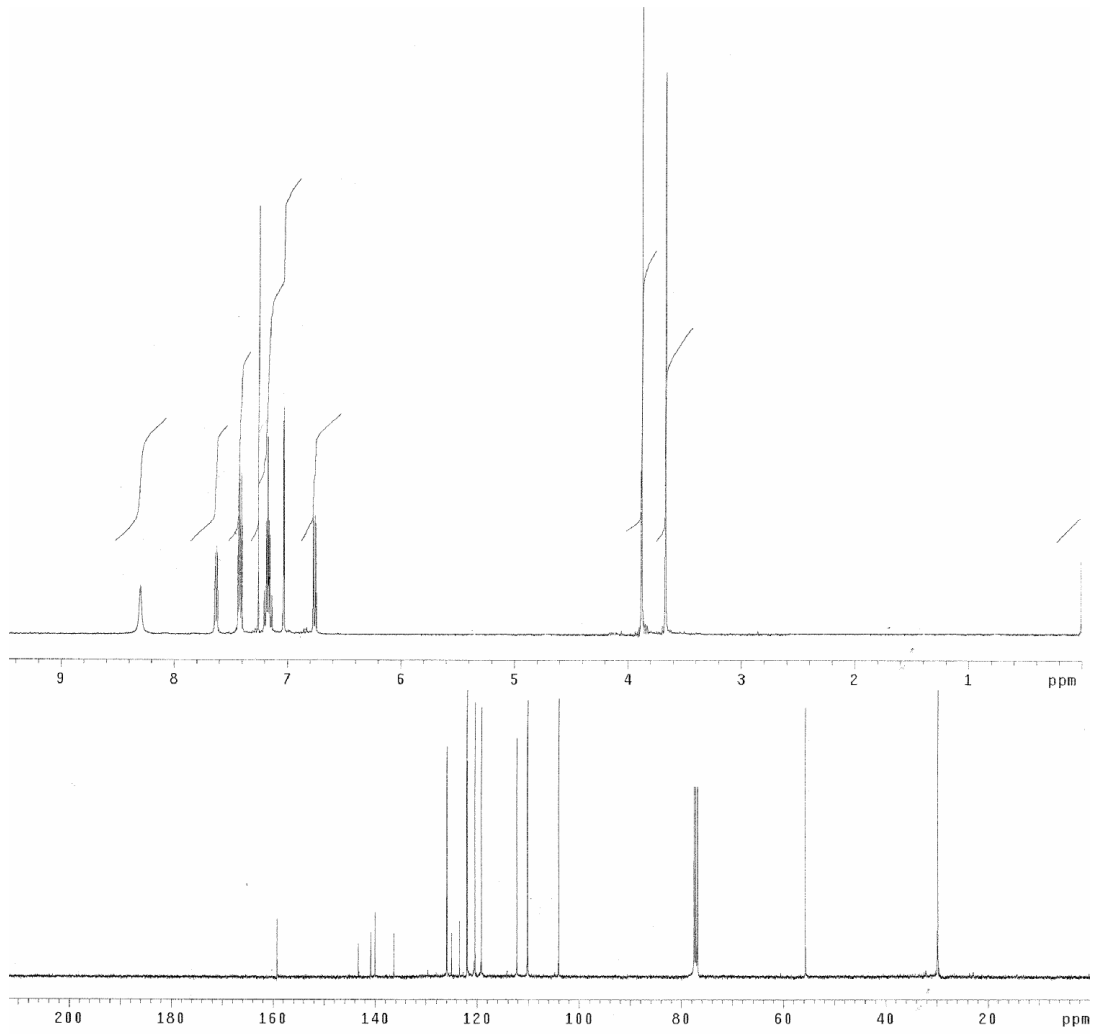
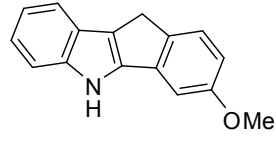
EK 1. Şekil 25. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol **134a**'nın 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



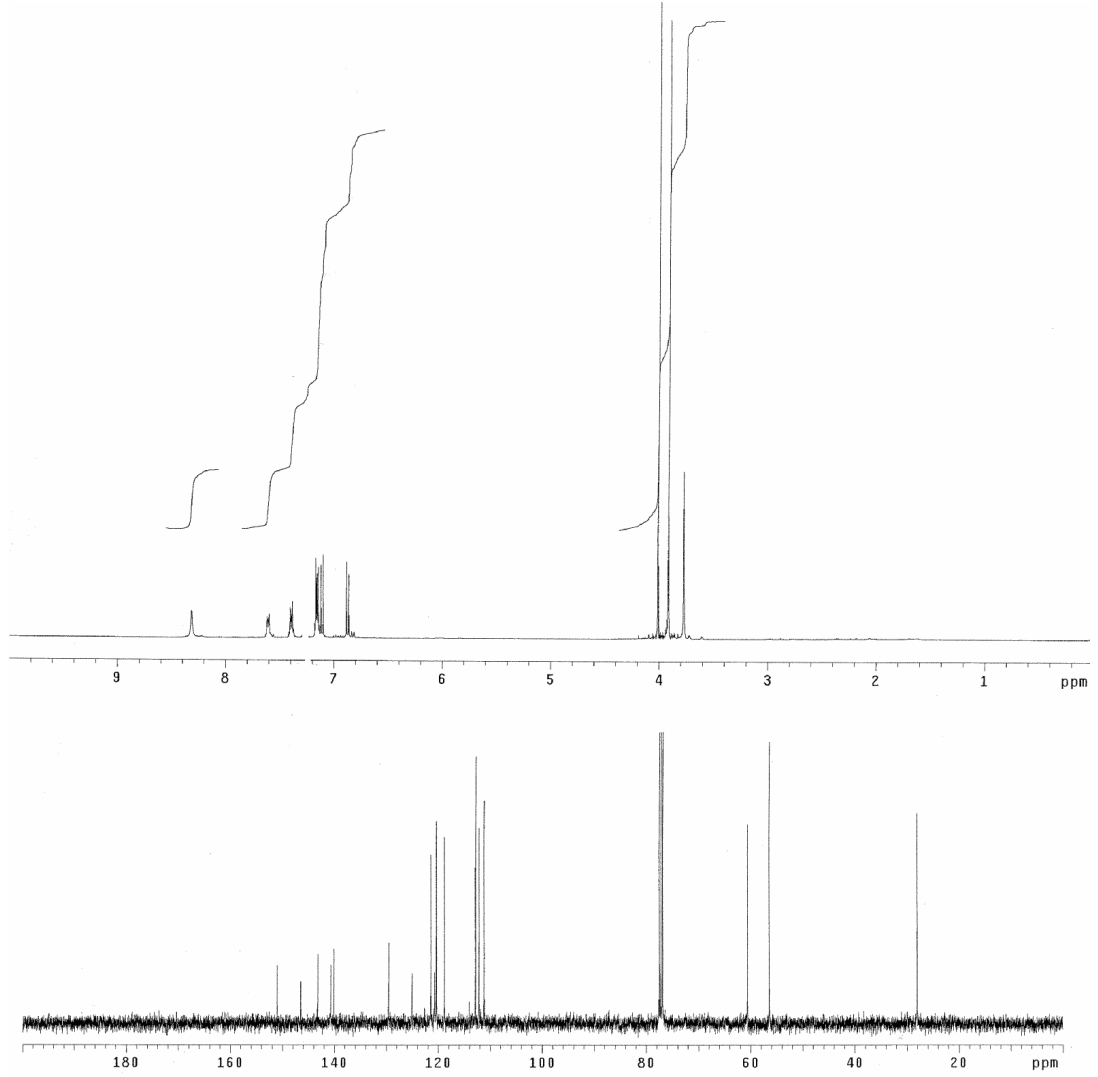
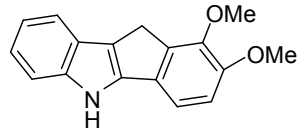
EK 1. Şekil 26. 1-Metoksi-5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indol **134b**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



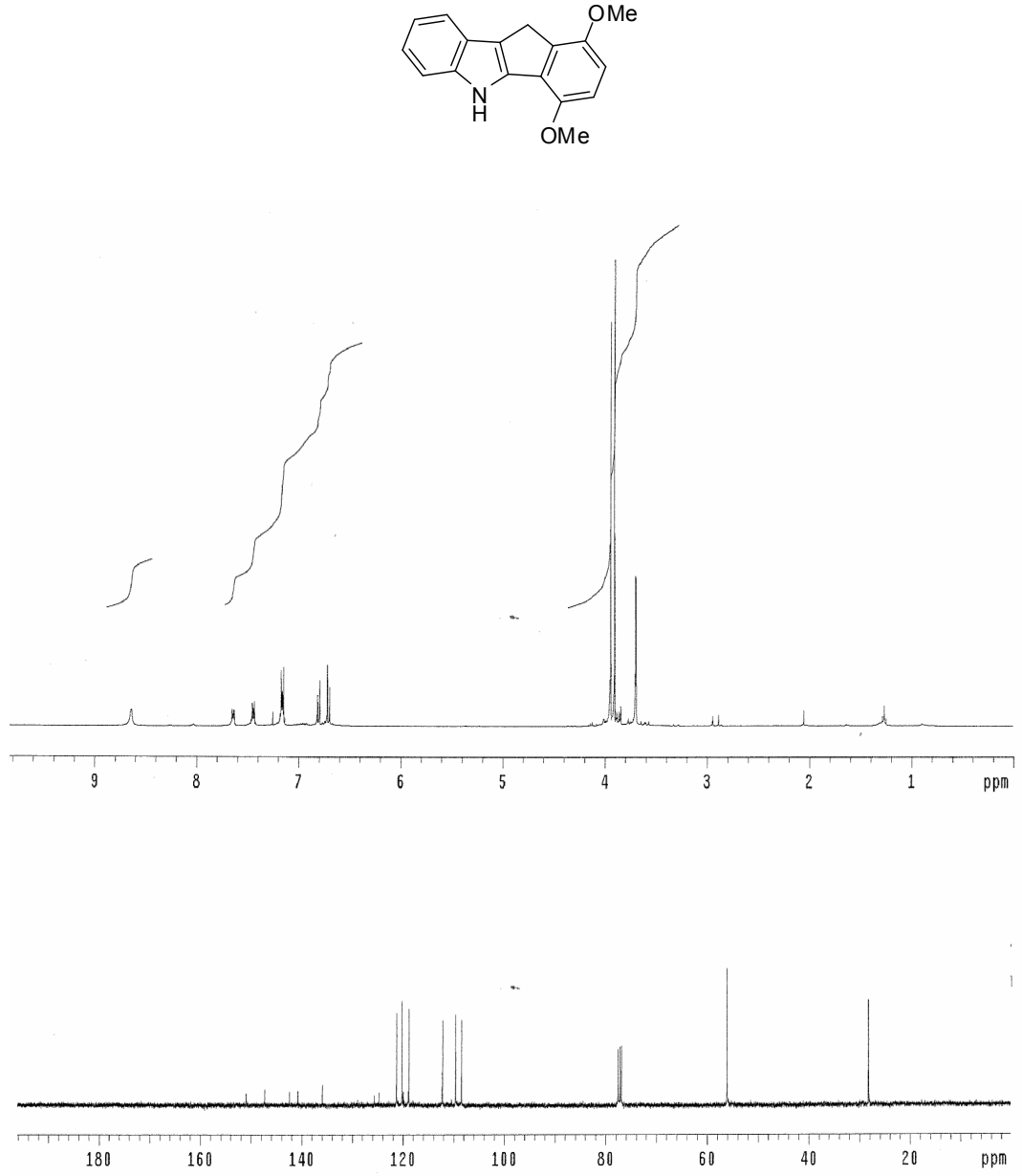
EK 1. Şekil 27. 2-Metoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol **134c**'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



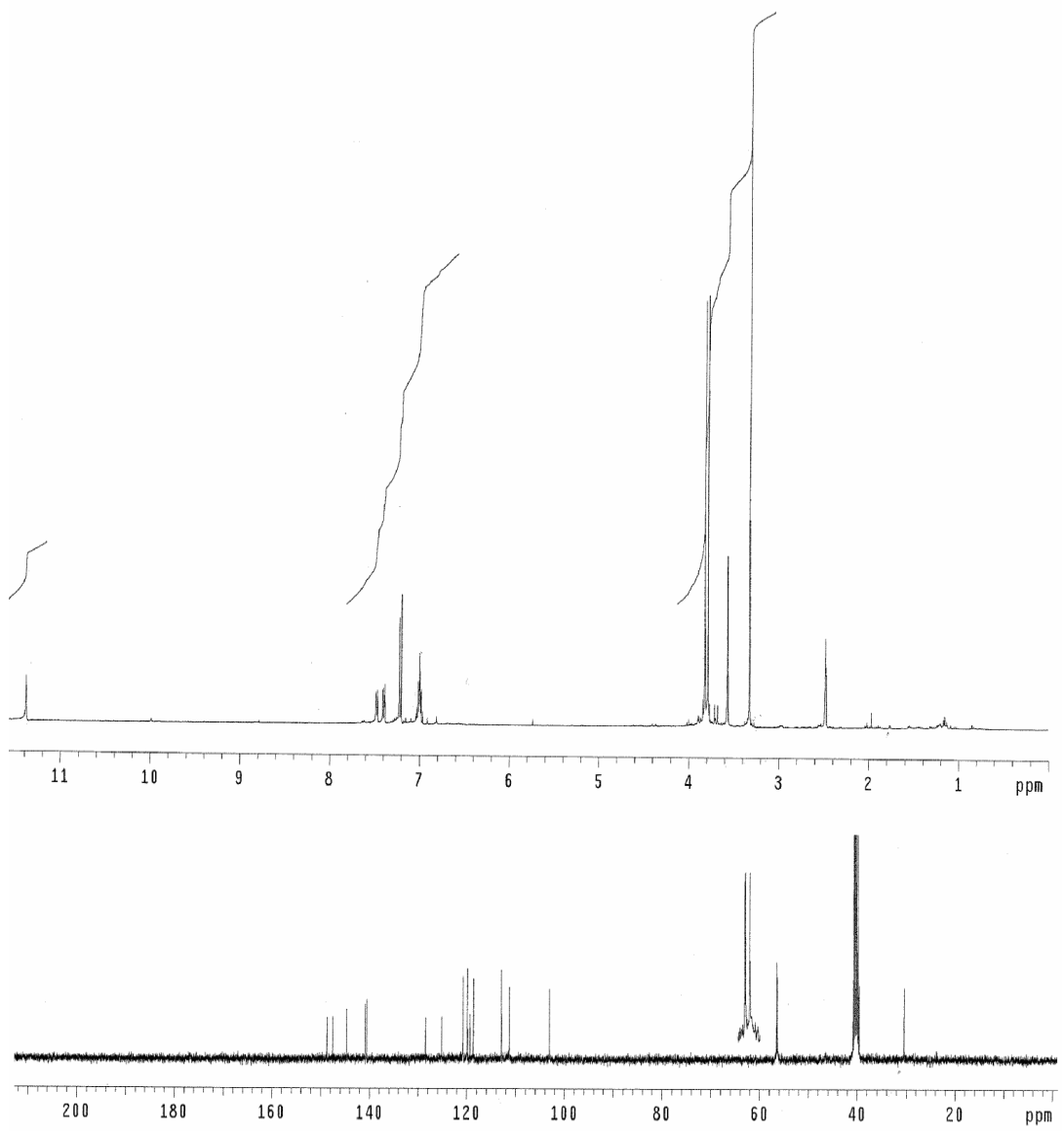
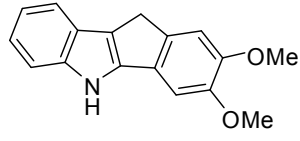
EK 1. Şekil 28. 3-Metoksi-5,10-dihidroindeno[1,2-*b*]indol **134d**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



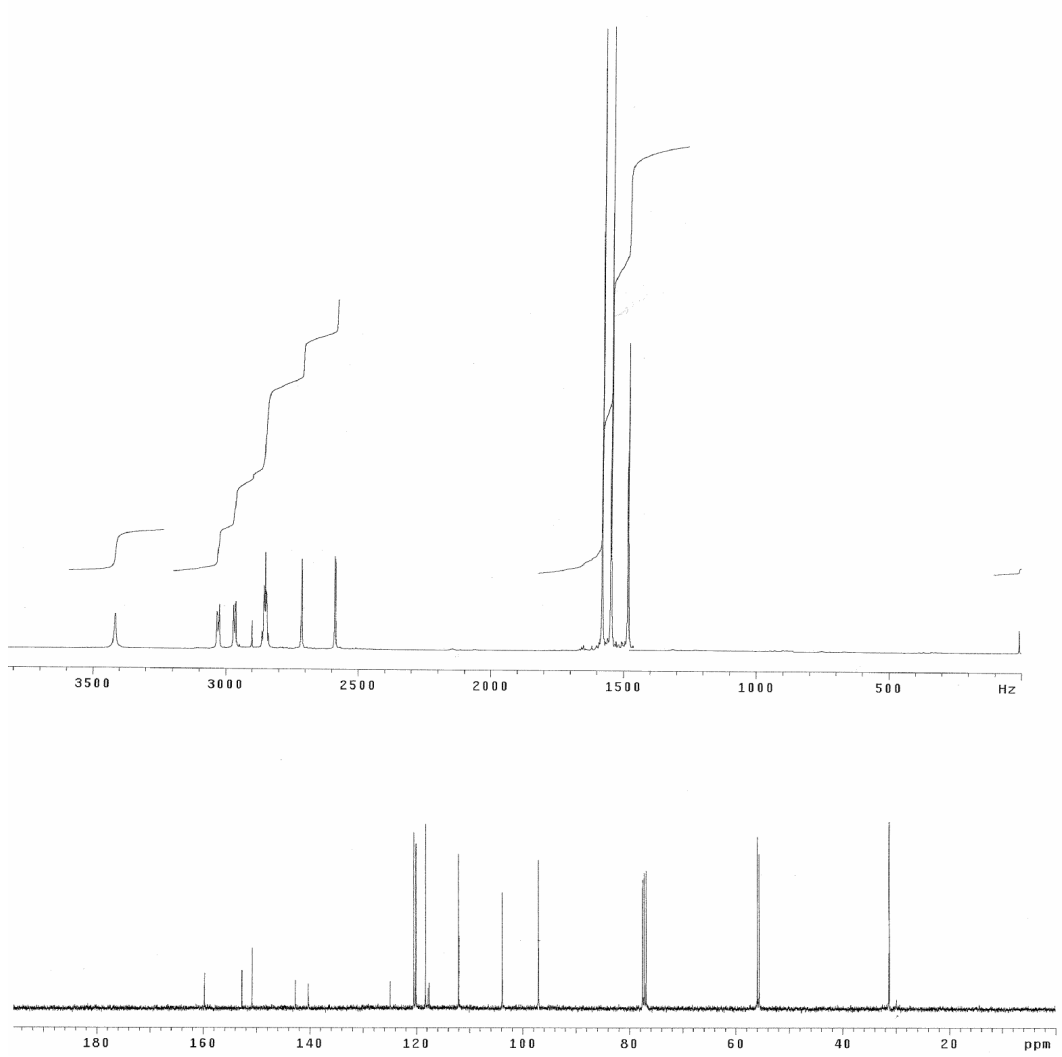
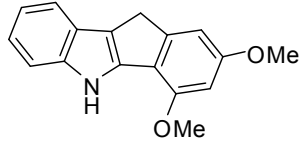
EK 1. Şekil 29. 1,2-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol **134e**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



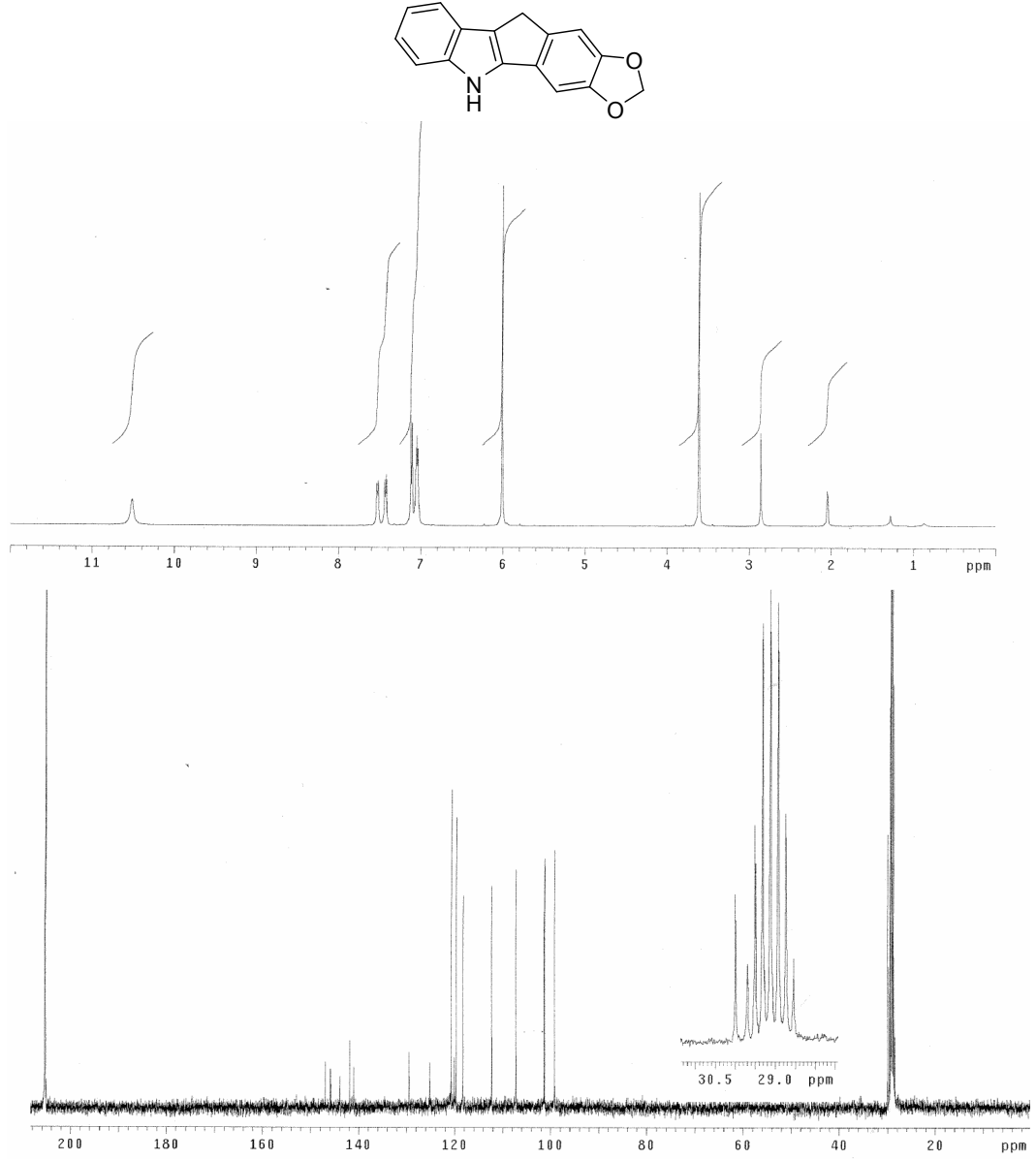
EK 1. Şekil 30. 1,4-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol **134f**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



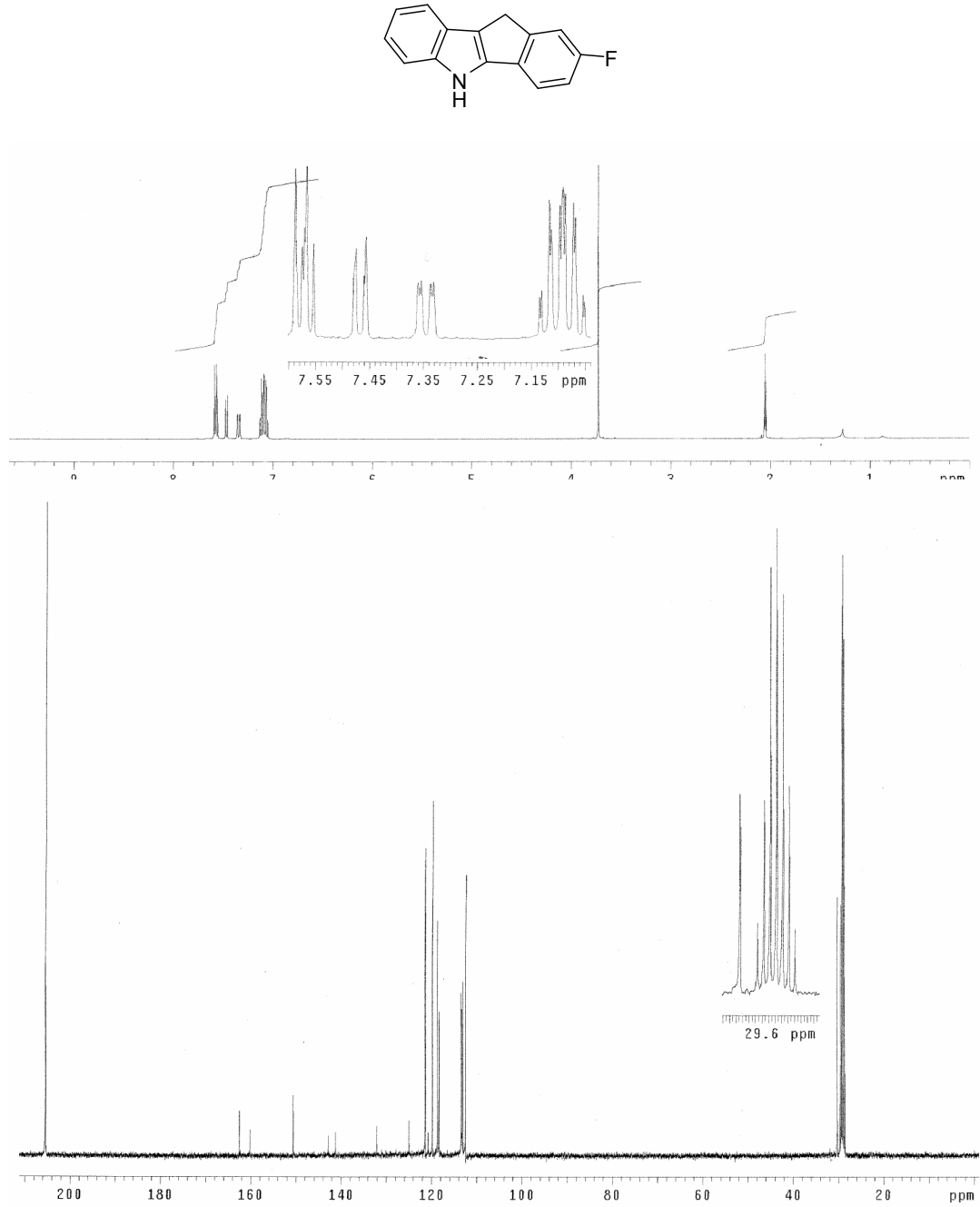
EK 1. Şekil 31. 2,3-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol **134g**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -DMSO)



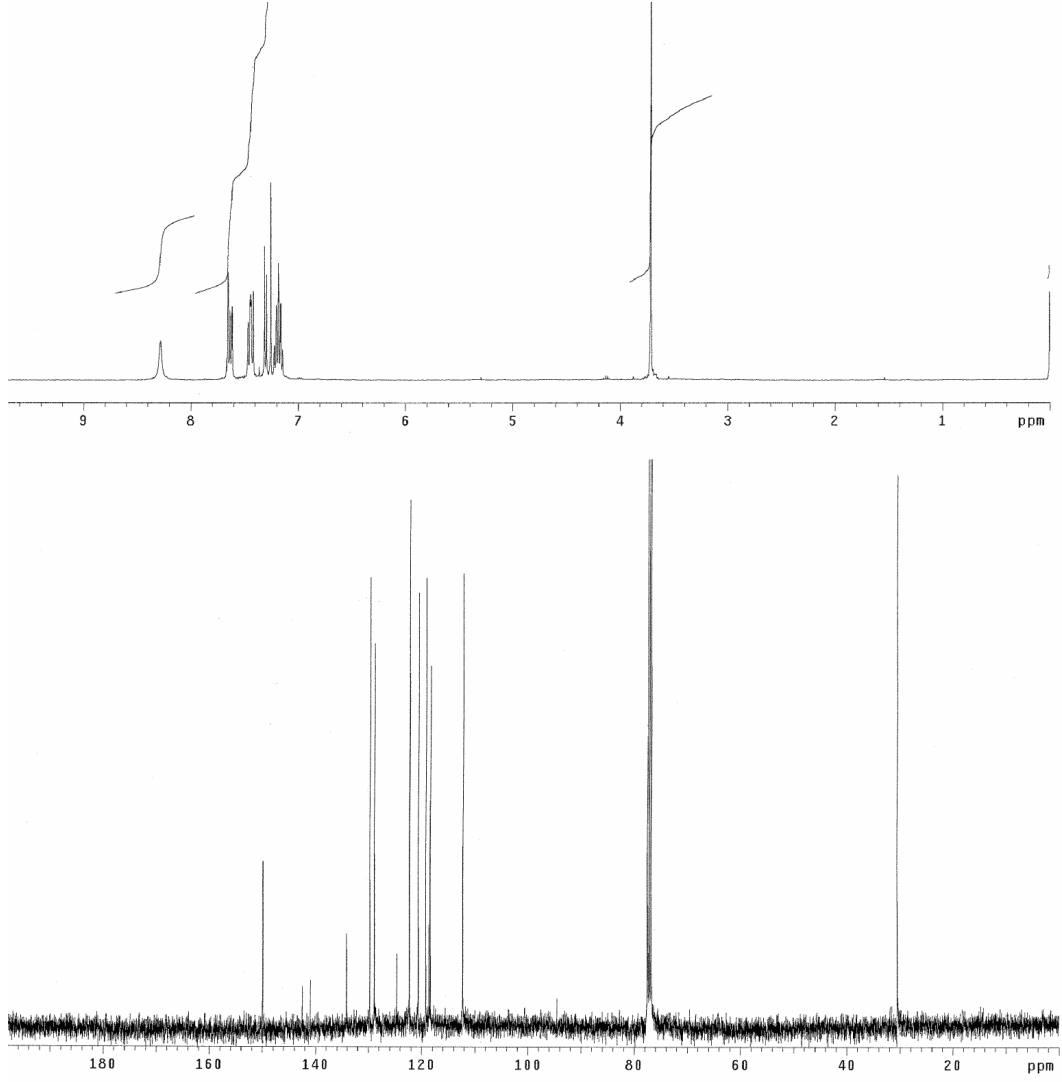
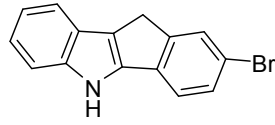
EK 1. Şekil 32. 2,4-Dimetoksi-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol **134g**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



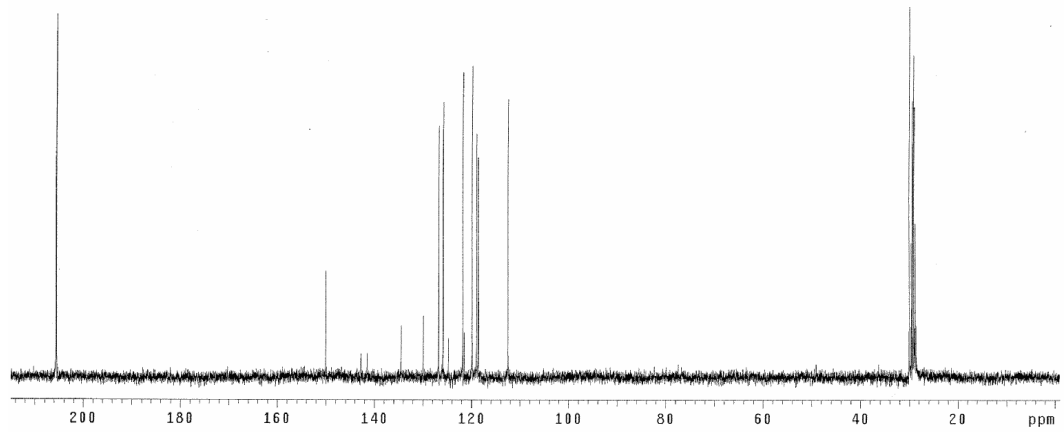
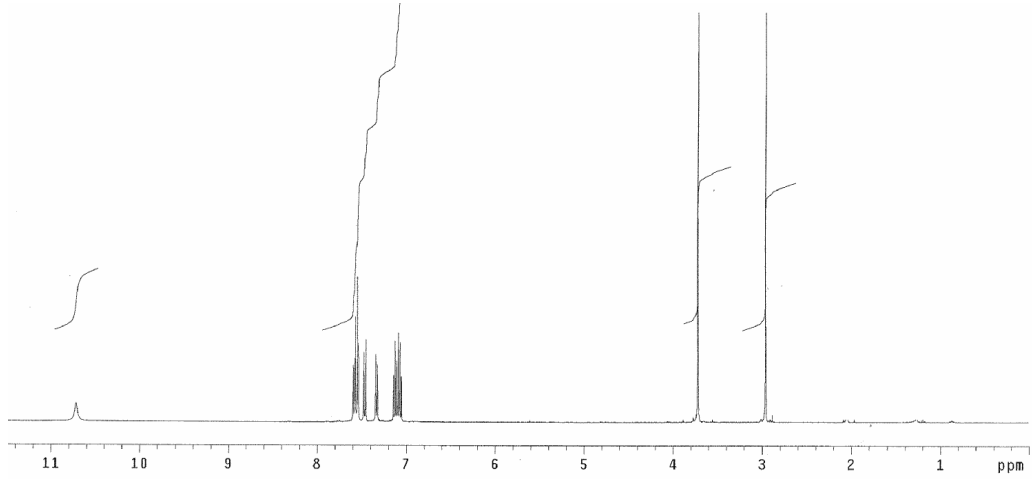
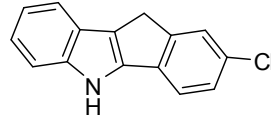
EK 1. Şekil 33. 5,10-Dihidro[1,3]dioksolo[5,6]indeno[1,2-*b*]indol **134h**'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -Aseton)



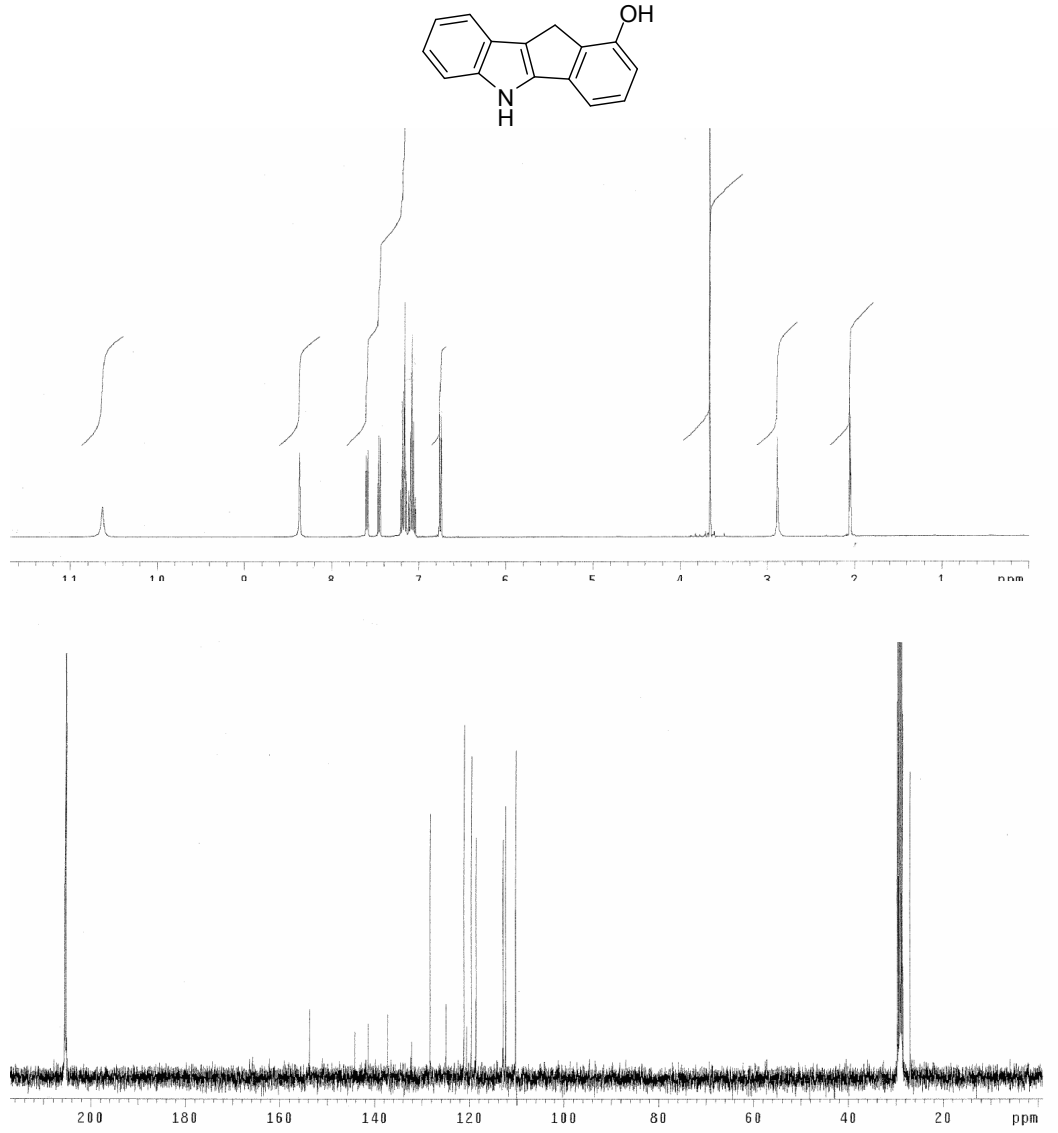
EK 1. Şekil 34. 2-Flor-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol **134i**'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (d₆-Aseton)



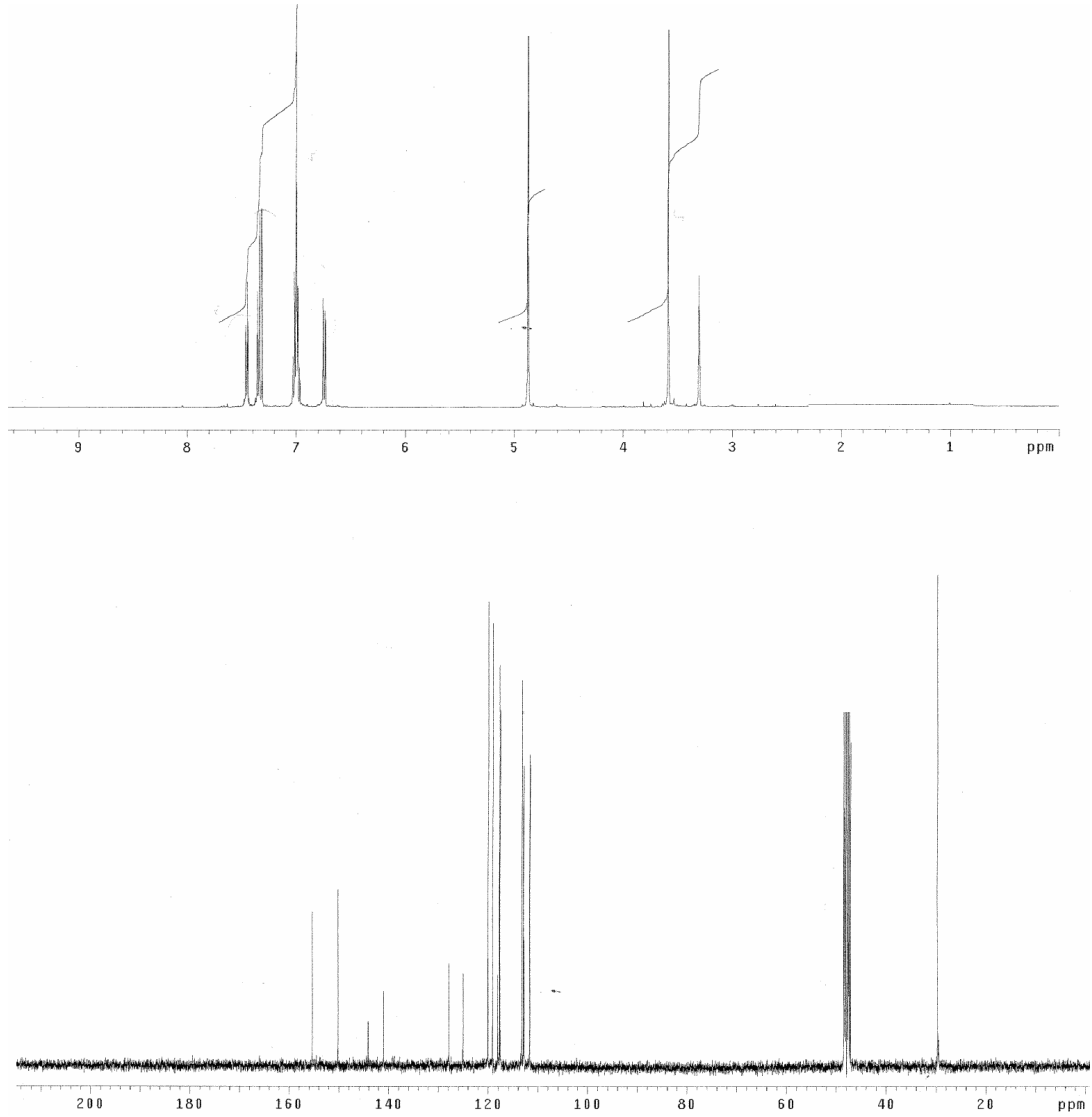
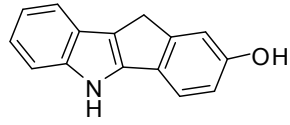
EK 1. Şekil 35. 2-Brom-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol **134i**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



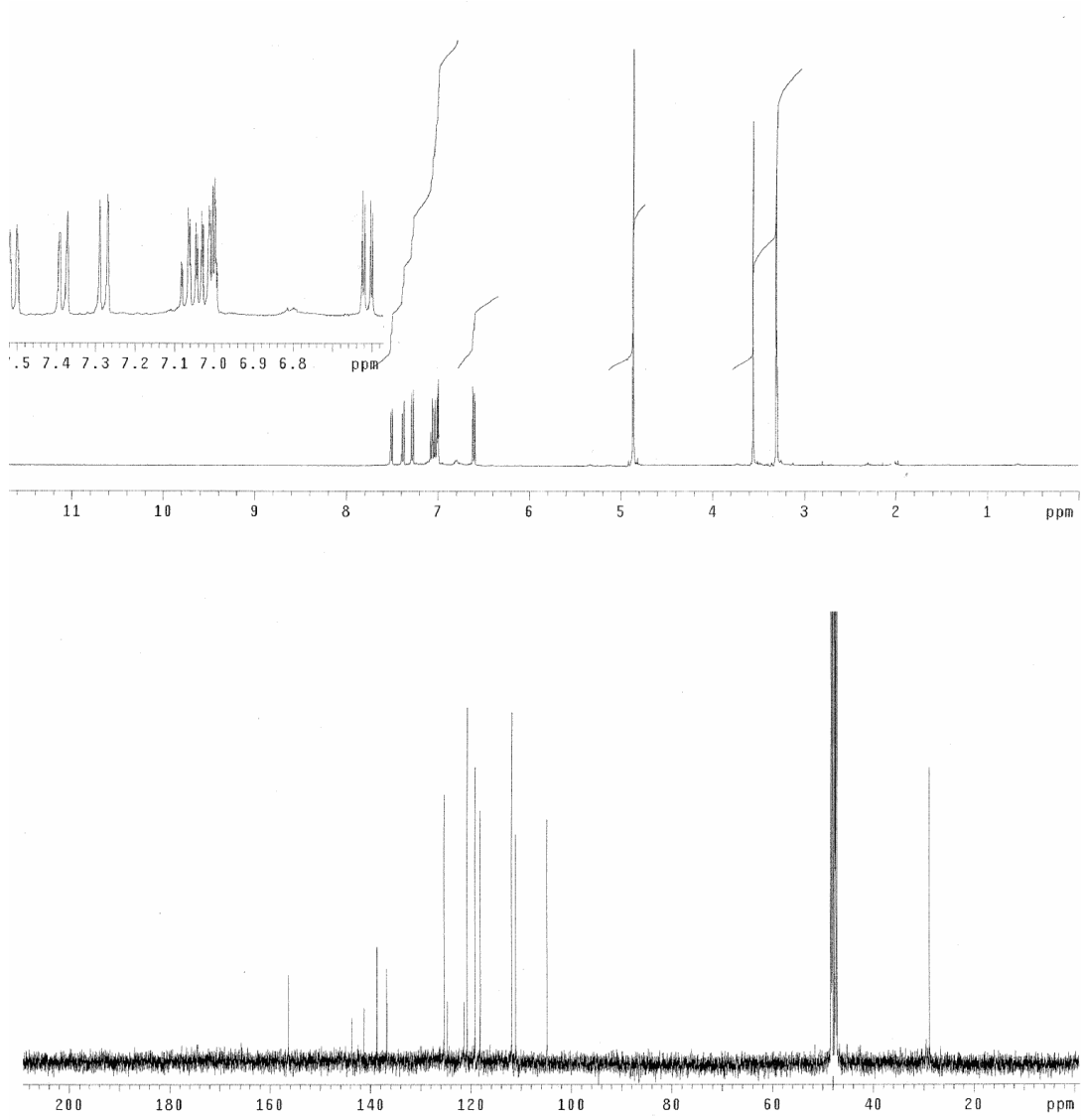
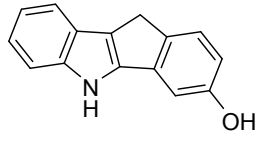
EK 1. Şekil 36. 2-Klor-5,10-dihidro-indeno[1,2-*b*]indol **134j**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -Aseton)



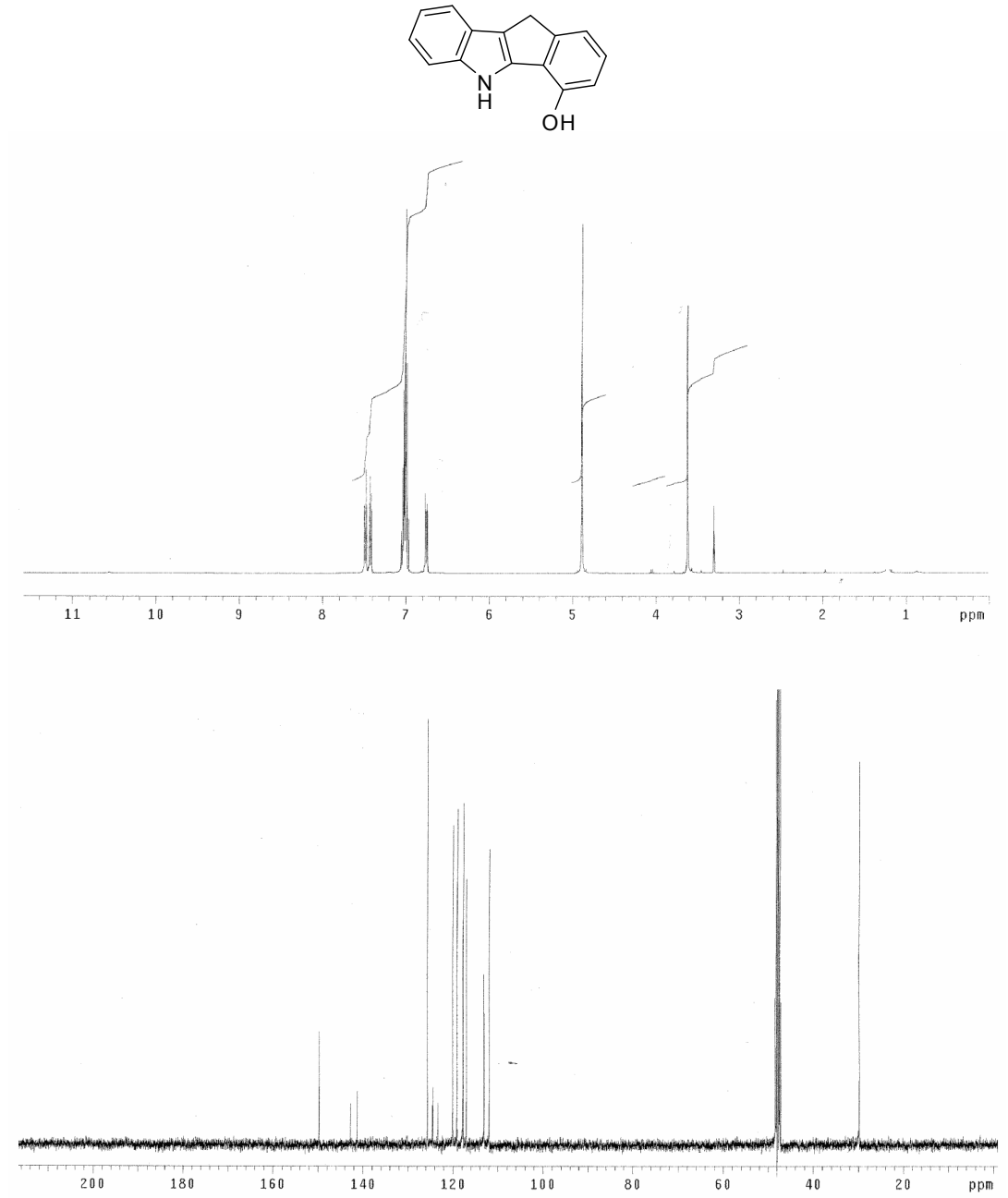
EK 1. Şekil 37. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol-1-ol **134k**'nın 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (d_6 -Aseton)



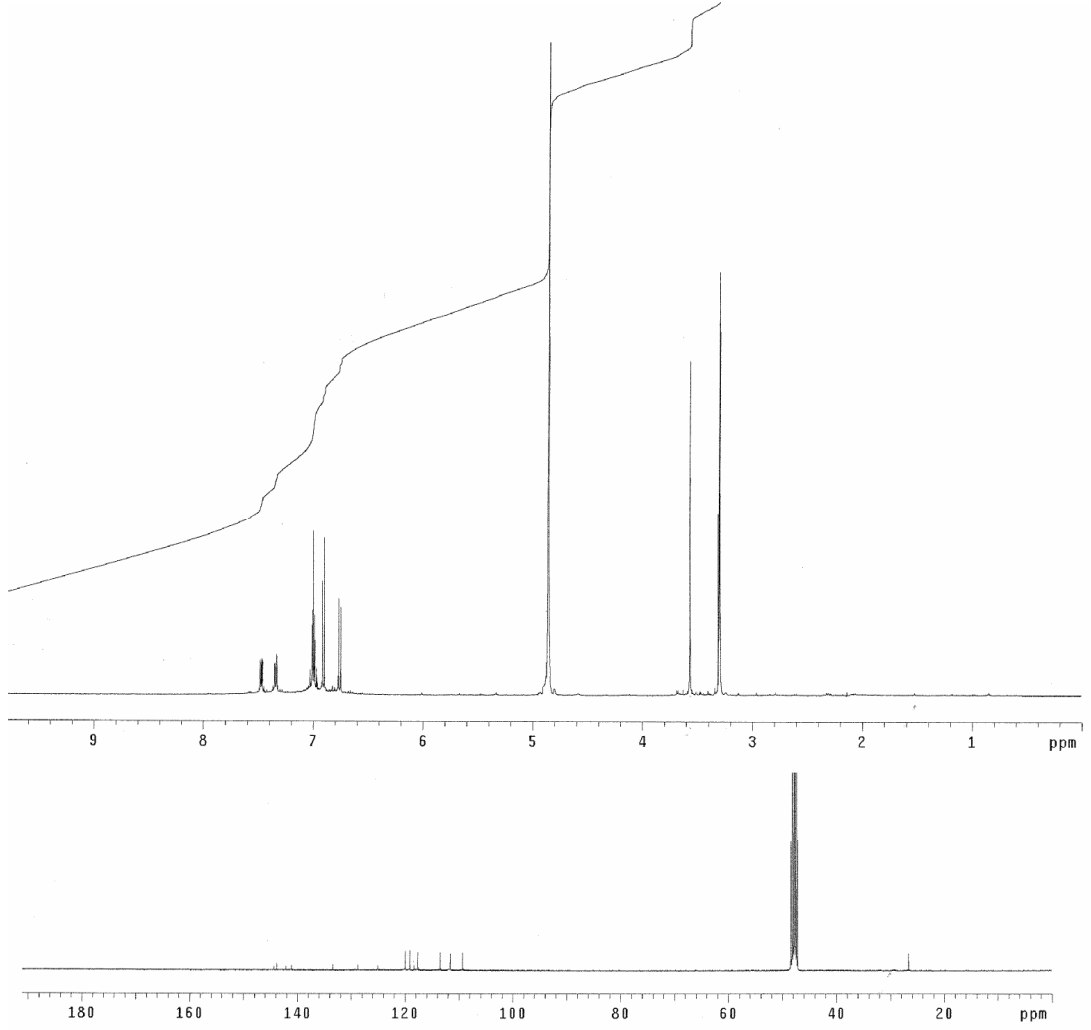
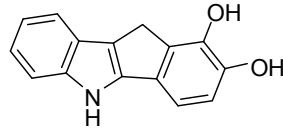
EK 1. Şekil 38. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol-2-ol **135I**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)



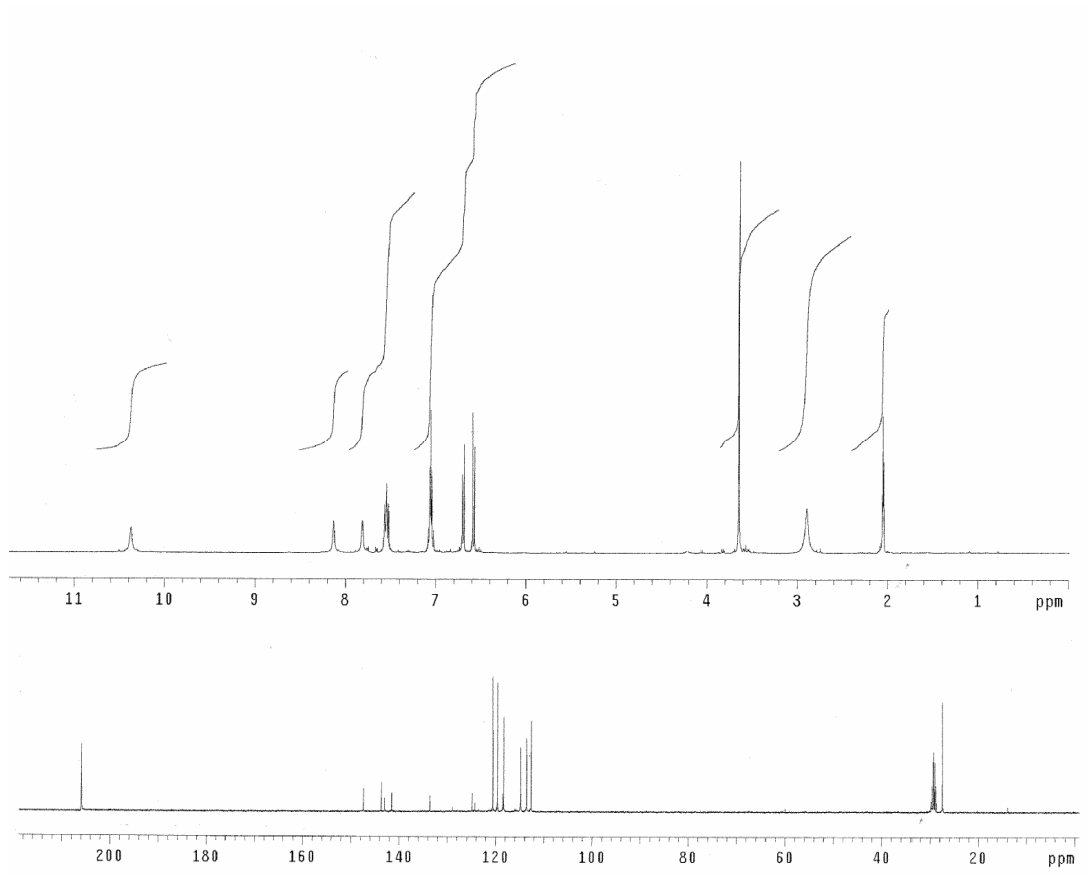
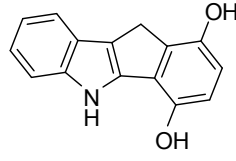
EK 1. Şekil 39. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol-3-ol **134m**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)



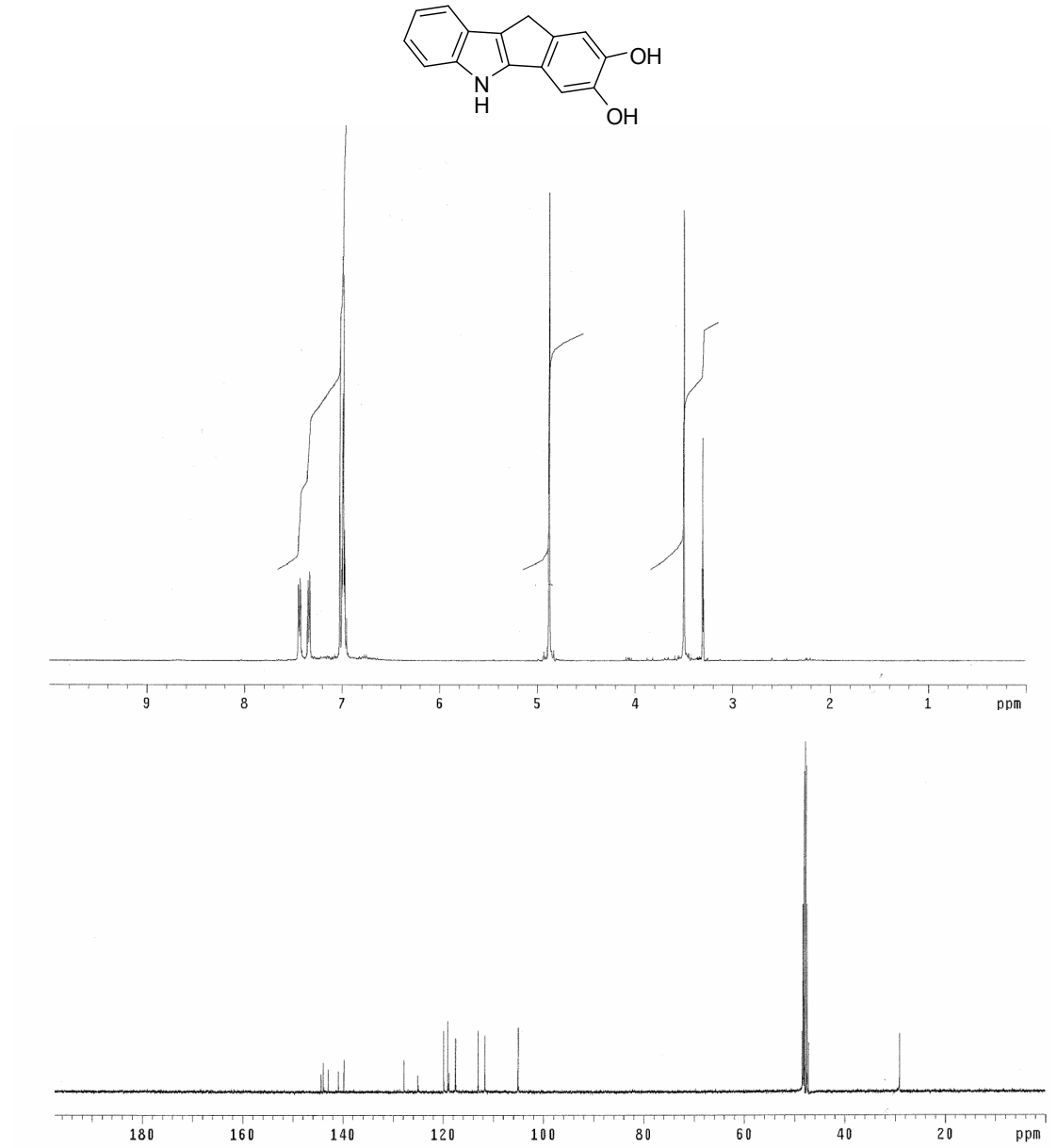
EK 1. Şekil 40. 5,10-Dihidroindeno[1,2-*b*]indol-4-ol **134n**'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CD₃OD)



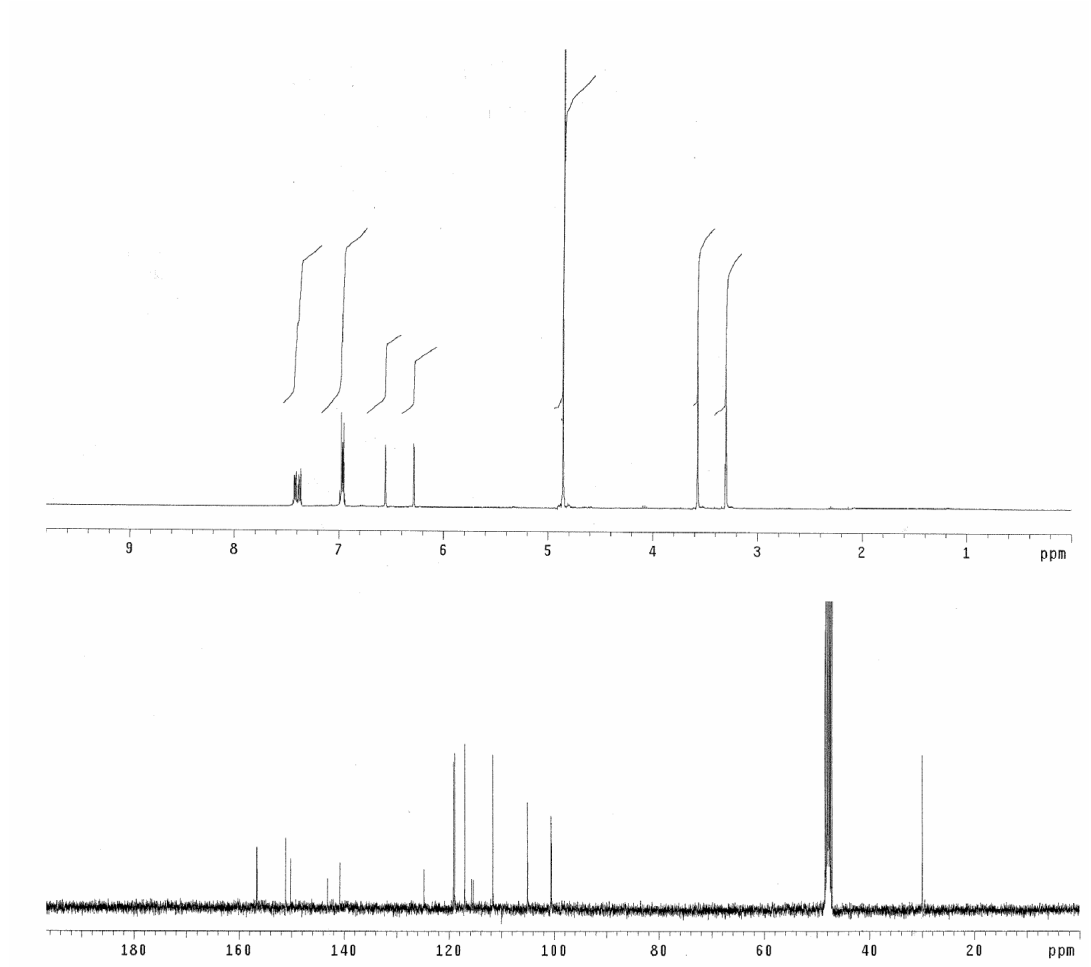
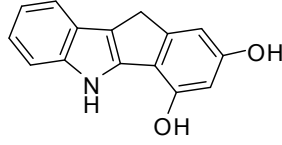
EK 1. Şekil 41. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol-1,2-diol **134o**'nun 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)



EK 1. Şekil 42. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol-1,4-diol **134ö**'nün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (d_6 -Aseton)



EK 1. Şekil 43. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol-2,3-diol **134p**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)



EK 1. Şekil 44. 5,10-Dihidro-indeno[1,2-*b*]indol-2,4-diol **134r**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Adıyaman Besni’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Uşak’ta tamamladı. 1995 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 1999 yılında mezun oldu. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimini 2003 yılında tamamladı. 2003 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı.

1999 yılından beri Milli Eğitim Bakanlığında öğretmen olarak görev yapmaktadır.