

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMAKOLOJİK AÇIDAN AKTİF OLABİLECEK YENİ ARİLPİPERAZİN
SUBSTİTUE BİSİNDOLİLMETANLARIN SENTEZİ**

BÜŞRA ARVAS

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2018

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARMAKOLOJİK AÇIDAN AKTİF OLABİLECEK YENİ ARİLPİPERAZİN
SUBSTİTUE BİSİNDOLİLMETANLARIN SENTEZİ**

Büşra ARVAS tarafından hazırlanan tez çalışması 05.06.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zuhâl TURGUT
İstanbul Üniversitesi

Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK
Yıldız Teknik Üniversitesi

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca benimle özenle ilgilenen, bilgileriyle beni yönlendiren ve her konuda yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım boyunca yardımlarından ve katkılarından dolayı hocam Arş. Gör. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA'ya, Öznur EYİLCİM ve Müge GÜLELİ' ye teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, yardımlarını, desteklerini, iyi dileklerini ve sevgilerini esirgemeyen aileme ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Haziran, 2018

Büşra ARVAS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	1
1.3 Hipotez	2
BÖLÜM 2	
BİSİNDOLİLMETANLAR	3
BÖLÜM 3	
PİPERAZİN	10
3.1 Piperazinin Kimyası	10
3.2 Piperazin Türevlerinin Genel Sentetik Yöntemleri	10
3.2.1 <i>N</i> -Benzilaminoetanolden Oluşumu	11
3.2.2 Dietanolaminden Sentezi	11
3.2.3 Anilinden Oluşumu (A)	11
3.2.4 <i>N</i> -Fenil etanolaminden Oluşumu	12
3.3 Piperazinin Reaksiyonları	12
3.3.1 2,5-Dioksopiperazinler.....	12
3.3.2 O-Alkilasyon	13
3.3.3 Piperazinin Alkilasyonu	14
3.3.4 Etilen Oksit ile Reaksiyon.....	14
3.3.5 İzosiyonatlarla Piperazinin Reaksiyonu	15

3.3.6	Nükleofilik Reaksiyon.....	15
3.4	Piperazinin Biyolojik Aktivitesi	16
3.4.1	Antidepresan ve Anksiyolitik (Kaygı ve Korku Gidericiler) Olarak	16
3.4.2	Anti-Alzheimer Olarak	17
3.4.3	Antimalarial Olarak	17
3.4.4	Antioksidan Olarak	18
3.4.5	Antiparkinson Olarak	19
3.4.6	Antihipertansif Olarak	19
3.4.7	Antidiyabetik Olarak	20
3.4.8	Antikolvülsan ve Antidepresan Olarak	20
3.4.9	Antihistaminik Olarak	21
3.4.10	Antiproliferatif Aktivite	21
3.4.11	Antiplalet Agresif Aktivitesi	22
3.4.12	Antimikrobiyal Olarak	22

BÖLÜM 4

MATERYAL VE YÖNTEM	25
4.1 Deneylerde Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler	25
4.2 Deneylerde Kullanılan Kimyasallar	26
4.3 DeneySEL Çalışma ve Bulgular	27
4.3.1 1-(4-Bromobütil)-1 <i>H</i> -indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 1, C ₁₂ H ₁₄ BrN)	27
4.3.1.1 Bileşik 1' in Spektroskopik Verileri	27
4.3.2 3,3'-((4-Klorofenil)metilen)bis(1(4-bromobütil)-1 <i>H</i> -indol) Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C ₃₁ H ₃₁ Br ₂ CIN ₂)	29
4.3.2.1 Bileşik 2' nin Spektroskopik Analiz Verileri	31
4.3.3 1-(4-Bromobütil)-3-((4-klorofenil)(1-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-indol-3-il)metil)-1 <i>H</i> -indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 3, C ₃₉ H ₄₂ BrCIN ₆)	34
4.3.3.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Verileri.....	35
4.3.4 1-(4-Bromobütil)-3-((4-klorofenil)(1-(4-(4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il)bütil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-1 <i>H</i> -indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 4, C ₄₁ H ₄₂ BrCl ₃ N ₄)	38
4.3.4.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Verileri.....	39
4.3.5 3,3'-((4-Florofenil)metilen)bis(1-(4-bromobütil)-1 <i>H</i> -indol) Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C ₃₁ H ₃₁ Br ₂ FN ₂).....	42
4.3.5.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	44
4.3.6 1-(4-Bromobütil)-3-((4-florofenil)(1-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)bütil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-1 <i>H</i> -indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 6, C ₃₉ H ₄₂ BrFN ₆)	47
4.3.6.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	48
4.3.7 3,3'-((Fenantren-9-ilmetilen)bis(1-(4-bromobütil)-1 <i>H</i> -indol) Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 7, C ₃₉ H ₃₆ Br ₂ N ₂).....	51
4.3.7.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	53
4.3.8 1-(4-Bromobütil)-3-((1-(4-(4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il)bütil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)(fenantren-9-il)metil)-1 <i>H</i> -indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 8, C ₄₉ H ₄₇ BrCl ₂ N ₄)	56

4.3.8.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	57
4.3.9 3,3'-((Naftalen-2-ilmetilen)bis(1-(4-bromobütil)-1 <i>H</i> -indol) Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 9, C ₃₅ H ₃₄ Br ₂ N ₂).....	60
4.3.9.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	62
4.3.10 1-(4-Bromobütil)-3-((1-(4-(4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il)bütil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)(naftalen-2-il)metil)-1 <i>H</i> -indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 10, C ₄₅ H ₄₅ BrCl ₂ N ₄)	65
4.3.10.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri	66
4.3.11 1-(4-(4-(3-(Triflorometil)fenil)piperazin-1-il)bütil)-1 <i>H</i> -indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 11, C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃)	69
4.3.11.1 Bileşik 11' in Spektroskopik Analiz Verileri	70
4.3.12 3,3'-(Fenilmetilen)bis(1-(4-(4-(3-(triflorometil)fenil)piperazin-1-il)bütil)-1 <i>H</i> -indol) Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 12, C ₅₃ H ₅₆ F ₆ N ₆)	73
4.3.12.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri	74
BÖLÜM 5	
SONUÇ VE ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR.....	80
ÖZGEÇMİŞ.....	86

KISALTMA LİSTESİ

BIMs	Bisindolilmetanlar
DBDMH	1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoin
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC-MS	Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Doğal kaynaklardan elde edilmiş bis(indolil)metan türevlerinin yapıları.....	4
Şekil 2.2 Doğal kaynaktan elde edilen yapının açıklanması için kullanılmış	5
Şekil 2.3 Trisindolün (3) ilk sentezi.....	6
Şekil 2.4 Streptindol ve vibrindolün sentezi için Vallée' nin ilk yöntemi	6
Şekil 2.5 Vibrindol A sentezi için Chakrabarty'in yöntemi	6
Şekil 2.6 Vibrindol A sentezi için Kumar'ın yöntemi	7
Şekil 2.7 Vibrindol A sentezi için Surasani'nin yöntemi	7
Şekil 2.8 Arsindolin A ve Arsindolin B sentezi için Jella' nın yöntemi	8
Şekil 2.9 Asit katalizli bis(indolil)metan sentezi	8
Şekil 2.10 Asit katalizli bis(indolil)metan sentezi mekanizması	9
Şekil 3.1 Piperazin	10
Şekil 3.2 N-benzilaminoetanolden 1-benzilpiperazin sentezi.....	11
Şekil 3.3 Dietanolaminden aril piperazin sentezi.....	11
Şekil 3.4 Anilinden 1-metil-4-fenilpiperazin sentezi	11
Şekil 3.5 N-Fenil etanolaminden 1-metil-4-fenilpiperazin sentezi	12
Şekil 3.6 Dioksopiperazin sentezi.....	12
Şekil 3.7 Siklizasyon ile diketopiperazin sentezi	13
Şekil 3.8 Diketopiperazinin baz katalizli alkilasyonu	13
Şekil 3.9 Dioksopiperazinlerin O-alkilasyonu	13
Şekil 3.10 Piperazinin alkilasyonu	14
Şekil 3.11 Etilen oksit ile reaksiyon	14
Şekil 3.12 İzosiyonatlar ile piperazinin reaksiyonu	15
Şekil 3.13 Nükleofilik reaksiyon	15
Şekil 3.14 Benzhidrilpiperazinler.....	16
Şekil 3.15 Siklik imid 5-HT _{1A} reseptör ligand türevlerinin hazırlanışı	16
Şekil 3.16 1-[Bis(4-florofenil)metil]piperazin türevleri	17
Şekil 3.17 N'-(7-kloro-4-kinolinil)-1,4-bis(3-aminopropil)piperazin türevleri.....	18
Şekil 3.18 (2R,3S)-4-(arilmetil)-1-(4-fenil-3-amino-2-hidroksibütil)piperazin türevleri..	18
Şekil 3.19 Difenilalkil piperazin türevleri	18
Şekil 3.20 1-[2-(Difenilmetoksi)etil]-4-(3-fenil-propil)-piperazin.....	19
Şekil 3.21 (1,4-Benzotiyaziniloksi)alkil piperazin türevleri	19
Şekil 3.22 Yeni antidiyabetik bileşikler.....	20
Şekil 3.23 Sübstitüe (E)-4-[3-(2-benzofuranil)akriloil]piperazin hidroklorürleri.....	20
Şekil 3.24 3-Hidroksi-6-metil-2-sübstitüe 4H piran-4-on türevleri	21

Şekil 3.25 Histamin reseptörleri üzerine etki gösteren piperazin türevlerinin sentezi ..	21
Şekil 3.26 1-Benzilhidrilpiperazin türevleri	22
Şekil 3.27 1-(4-Bromobenzil)piperidin-3-il)(4-(2-klorofenil)piperazin-1-il)metanon	22
Şekil 3.28 1-(4-((4-Klorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanon	23
Şekil 3.29 1-(4-(4-Klorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanon	23
Şekil 3.30 1-(4-Klorofenil)(fenil)metil)-4-(naftalen-1-ilsülfonil)piperazin.....	24
Şekil 3.31 1-(4-Klorofenil)(fenil)metil)-4-(naftalen-2-ilsülfonil)piperazin.....	24
Şekil 4.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)	28
Şekil 4.2 Bileşik 1'in GC-MS spektrumu	28
Şekil 4.3 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR).....	32
Şekil 4.4 Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	32
Şekil 4.5 Bileşik 2'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	33
Şekil 4.6 Bileşik 2'nin LCMS (ESI-QTOF) spektrumu	33
Şekil 4.7 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR).....	36
Şekil 4.8 Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	36
Şekil 4.9 Bileşik 3'ün APT spektrumu (CDCl ₃).....	37
Şekil 4.10 Bileşik 3'ün LCMS (ESI-QTOF) spektrumu.....	37
Şekil 4.11 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR).....	40
Şekil 4.12 Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	40
Şekil 4.13 Bileşik 4'ün APT spektrumu (CDCl ₃).....	41
Şekil 4.14 Bileşik 4'ün LCMS (ESI-QTOF) spektrumu.....	41
Şekil 4.15 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR).....	45
Şekil 4.16 Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	45
Şekil 4.17 Bileşik 5'in APT spektrumu (CDCl ₃).....	46
Şekil 4.18 Bileşik 5'in LCMS spektrumu	46
Şekil 4.19 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR).....	49
Şekil 4.20 Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	49
Şekil 4.21 Bileşik 6'nın APT spektrumu (CDCl ₃).....	50
Şekil 4.22 Bileşik 6'nın LCMS (ESI-QTOF) spektrumu	50
Şekil 4.23 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR).....	54
Şekil 4.24 Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	54
Şekil 4.25 Bileşik 7'nin APT spektrumu (CDCl ₃).....	55
Şekil 4.26 Bileşik 7'nin LCMS spektrumu	55
Şekil 4.27 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR).....	58
Şekil 4.28 Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	58
Şekil 4.29 Bileşik 8'in APT spektrumu (CDCl ₃).....	59
Şekil 4.30 Bileşik 8'in LCMS (ESI-QTOF) spektrumu	59
Şekil 4.31 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR).....	63
Şekil 4.32 Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	63
Şekil 4.33 Bileşik 9'un APT spektrumu (CDCl ₃).....	64
Şekil 4.34 Bileşik 9'un LCMS spektrumu	64
Şekil 4.35 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (ATR).....	67
Şekil 4.36 Bileşik 10'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	67
Şekil 4.37 Bileşik 10'un APT spektrumu (CDCl ₃).....	68
Şekil 4.38 Bileşik 10'un LCMS (ESI-QTOF) spektrumu.....	68

Şekil 4.39 Bileşik 11 'in FTIR spektrumu (ATR).....	71
Şekil 4.40 Bileşik 11 'in ¹ H NMR spektrumu (ATR).....	71
Şekil 4.41 Bileşik 11 'in GC-MS spektrumu	72
Şekil 4.42 Bileşik 12 'nin FTIR spektrumu (ATR).....	75
Şekil 4.43 Bileşik 12 'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	75
Şekil 4.44 Bileşik 12 'nin APT spektrumu (CDCl ₃).....	76
Şekil 4.45 Bileşik 12 'nin LCMS (ESI-QTOF) spektrumu.....	76



ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 4.1 Deneyde kullanılan kimyasallar	26

FARMAKOLOJİK AÇIDAN AKTİF OLABİLECEK YENİ ARİLPİPERAZİN SUBSTİTUE BİSİNDOLİLMETANLARIN SENTEZİ

Büşra ARVAS

Organik Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Bisindolilmetanlar (BIMs), 3 ve 3' pozisyonundaki tek karbon tarafından köprülenmiş iki indol grubunun temel iskeletine sahip alkaloidlerin önemli bir grubudur. Bazı indol türevlerinin antibakteriyel, nörotoksik, antioksidan, antiviral gibi umut verici biyolojik özellikler gösterdiği bilinir. Bileşiklerin birkaçı depresyon ve kaygı tedavisi için öncülük eden yeni ilaç olarak hizmet verirken çok az miktarı böcek ilacı olarak kullanılır. Yapısal olarak basit bir bis(3-indolil)metan (BIM) bile [doğal olarak meydana gelen indol-3-karbinolün bir metaboliti] kanser kemoterapisinde etkili bulunmuştur. BIMs, çeşitli kanser hücre dizisi ve tümörlerde tümör engelleme, apoptoz (programlı hücre ölümü) ve antiangiyojenik aktivitelere neden olur. 1,1-Bis(3-indolil)-1-(*p*-bromofenil)metan, kolon kanser hücresi ve tümör gelişimini durdurur.

Bis(indolil)metanların yaygın sentez yöntemi; indollerin aromatik veya alifatik aldehit ya da ketonlar ile protik asit veya Lewis asidi katalizli elektrofilik aromatik substitüsyon reaksiyonudur. Lewis asidi reaksiyon ortamında bulunabilecek az miktardaki nem varlığında bile bozunabildiğinden ya da heterohalkadaki azot atomu tarafından tutulup aktivitesini kaybedebildiğinden, reaksiyon ortamında Lewis asidinin aşırısı gereklidir.

Son yıllarda bu moleküllerin sentezi $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, TCBDA, PCBS, silika- H_2SO_4 , $\text{P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$, SbCl_3 , alum gibi desteklerle gerçekleştirilmiştir.

Piperazin dört karbon atomu ile 1 ve 4-pozisyonunda iki azot içeren heterohalkalı bir bileşiktir, 1,4-hekzahidropiperazin olarak adlandırılır. Piperazinler birçok önemli farmakolojik özellikleriyle kimyasal bileşiklerin geniş bir sınıfını oluşturur. Piperazin halkasındaki azot biyolojik araştırmalarda önemli bir rol oynar ve antihelmintik, antialerjik, antibakteriyel, antihisteminik, antiemetik ve antimigrenik ajanların önemli kısmında yer alır.

Son yıllarda, bisindolilmetanlara yönelik birçok organokatalitik/metal içermeyen sentetik yollar bildirilmiştir. Bu çalışmada, farmakolojik olarak değerlendirilebilecek ve hali hazırda aktif bisindolilmetan alkaloidlerden daha aktif olabilecek yeni heterosiklik molekülleri (bileşikler **2-12**) elde etmek için bisindolilmetanlar arilpiperazinler ile hidrofobik kısım (alkil zinciri) kullanılarak kombine edildi. Tüm yeni bileşiklerin spektroskopik çalışmaları yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Bisindolilmetanlar, Arilpiperazinler, Biyolojik olarak aktif olabilecek moleküller.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF ARYLPIPERAZINE SUBSTITUTED BISINDOLYLMETHANES AS POSSIBLE PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Büşra ARVAS

Thesis Department of Organic Chemistry

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Nüket ÖCAL

Bisindolyl methanes (BIMs) are a group of alkaloids which has a basic skeleton of two indole groups bridged by single carbon at 3 and 3' position. Several Indole derivatives are known to display promising biological properties such as antibacterial, neurotoxic, antioxidant, antiviral, etc. A few of these compounds are used as pesticides while some serve as new drug leads for treatment of depression and anxiety. Even the structurally prosaic bis(3-indolyl)methane (BIM), a metabolite of naturally occurring indole-3-carbinol, was effective in cancer chemotherapy. It induces unique responses such as growth inhibition, apoptosis, and antiangiogenic activities in various cancer cell lines and tumors. 1,1-Bis(3-indolyl)-1-(*p*-bromophenyl)methane, in its turn, inhibits colon cancer cell and tumor growth.

The common route for the synthesis of bis(indolyl)methanes is electrophilic substitution reaction of indoles with the aromatic or aliphatic aldehyde and ketones catalyzed by protic acids or Lewis acids. However, Lewis acids are required in excess because it is destroyed by the presence of even small amount of moisture or when trapped by nitrogen present in heterocycles. In recent years, synthesis of this class of molecules under mild conditions have been reported with promoters such as $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, TCBD, PCBS, Silica- H_2SO_4 , $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$, SbCl_3 , Alum etc.

Piperazine is a heterocyclic compound containing four carbon atoms and two nitrogen at 1 and 4 position (as called 1,4-hexahydropyrazine). Piperazines are a broad class of chemical compounds with many important pharmacological properties. Nitrogen in piperazine ring plays an important role in biological research and drug manufacturing industry including the proportion of anthelmintic, antiallergic, antibacterial, antihistaminic, antiemetic and antimigrainic agent.

In recent years, many organocatalytic/metal free synthetic pathways towards bisindolylmethanes have been reported. In the present work, we combined bisindolylmethanes with arylpiperazines using hydrophobic moiety (alkyl chain) to obtain new heterocyclic molecules (compounds **2-12**) that can be evaluated in pharmacologically and may be more active than the already active bisindolylmethane alkaloids.

Keywords: Bisindolylmethanes, Arylpiperazines, Biologically active compounds.



1.1 Literatür Özeti

2012 yılında bu alanda çalışma yapan Surasani ve Kalita, vibrindol **(2)** ve streptindolün **(1)** sentezi için Indion Ina 225H reçinesi kullandı. Indion Ina 225H reçinesi iyi verimlerle BIMs veren çeşitli aldehit ve indolün elektrofilik sübstitüsyonu için yeni, seçici, tekrar kullanılabilir ve tehlikesiz katalizör olarak tanıtıldı [1]. Bis(indolil)metanlar; turpgillerde bulunan, östrojen metabolizmasını düzenleyici ve anti-kanser özelliğe sahip bileşiklerdir [2]. Bazı indol türevlerinin antibakteriyel, nörotoksik, antioksidan, antiviral gibi umut verici biyolojik özellikler gösterdiği bilinir. Bileşiklerin birkaçı depresyon ve kaygı tedavisi için öncülük eden yeni ilaç olarak hizmet verirken çok azı böcek ilacı olarak kullanıldı [3]. Diğer taraftan, piperazin dört karbon atomu ile 1 ve 4-pozisyonunda iki azot içeren heterohalkalı bir bileşiktir, 1,4-hekzahidropiperazin olarak adlandırılır. Piperazinler birçok önemli farmakolojik özellikleriyle kimyasal bileşiklerin geniş bir sınıfını oluşturur. Piperazin halkasındaki azot biyolojik araştırmalarda önemli bir rol oynar ve antihelmintik, antialerjik [4], antibakteriyel, antihisteminik [5], antiemetik ve antimigrenik ajanların önemli kısmında yer alır.

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmada; hem bisindolilmetanların ve hem de arilpiperazinlerin çeşitli biyolojik aktivite göstermelerinden yola çıkılarak, elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu ile bisindolilmetan sentezleri ve ardından azot bağına arilpiperazin modifiye nükelofilik sübstitüsyon reaksiyonları incelenmiştir. Bu amaçla başlatılan çalışma,

başlıca dört basamaktan oluşmaktadır. İlk basamak, başlangıç maddesi olarak kullanılacak 1-(4-bromobütil)-1*H*-indol bileşiğinin sentezlenmesidir, ikinci basamak ise bu bileşiğin 4-klorobenzaldehit, 4-florobenzaldehit, fenantren-9-karbaldehit, 2-naftaldehit ile Lewis asidi (DBDMH) katalizli elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonudur. Ayrıca 1-*H*-indol ve aynı aldehitlerle AuCl₃ katalizli elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu verim karşılaştırması yapmak üzere gerçekleştirilmiştir. Üçüncü basamakda ise sentezlenen bileşiklerin (2-(1-piperazinil)pirimidin, 1-(2,3-diklorofenil)piperazin hidroklorür, 1-(3-(trifenil)fenil)piperazin) gibi çeşitli arilpiperazinlerle reaksiyonudur. Son basamakta, sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları sırasıyla FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, GC-MS ve LC-MS/QTOF spektrofotometrik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

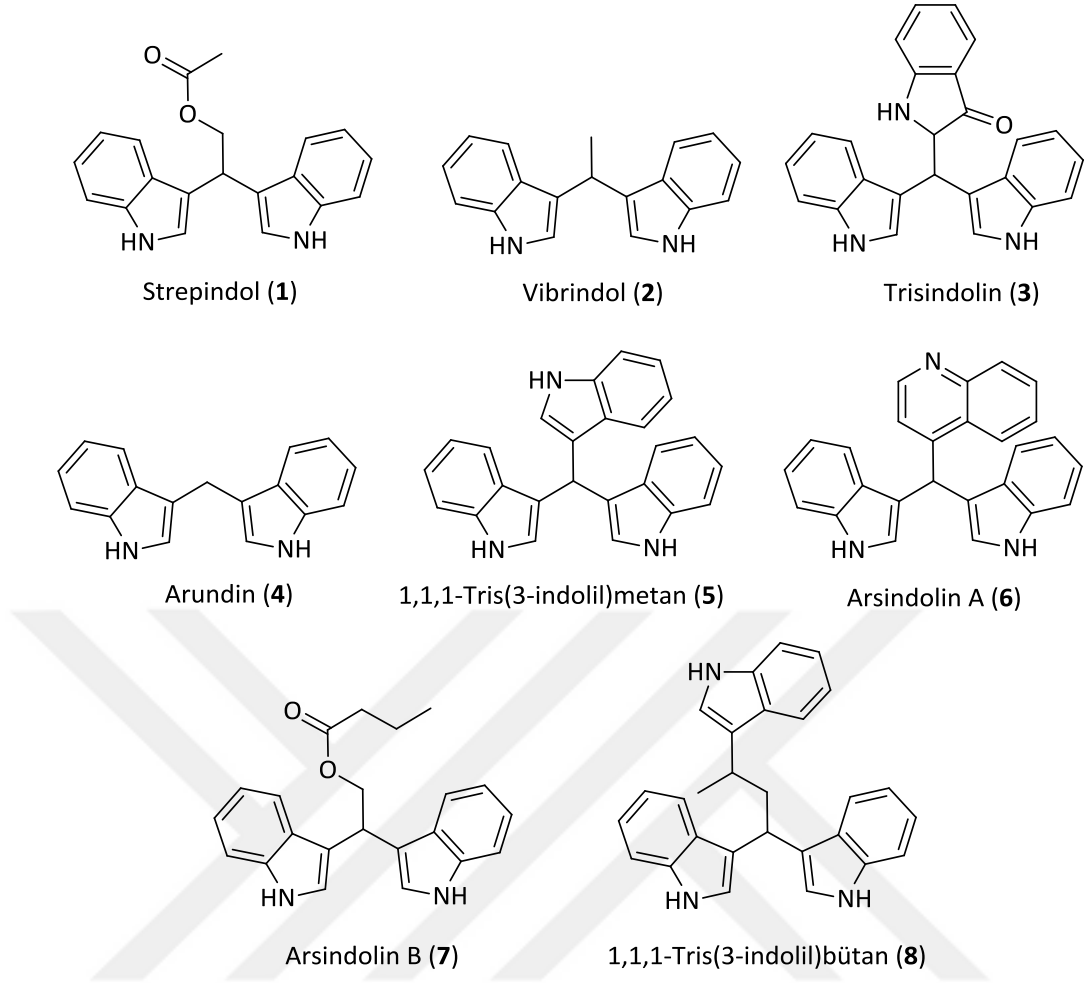
1.3 Hipotez

Bu çalışmada literatüre kazandırılacak yeni bisindolilmetanlarla ve bu moleküllerin arilpiperazinlerin alkil zinciri kullanarak kombine edilmesi ile de yeni sentezlenen moleküllerin ileri çalışmalarda farmakolojik olarak değerlendirilebileceği ve bu alanda aktivitelerinin yüksek olması beklenmektedir.

BÖLÜM 2

BİSİNDOLİLMETANLAR

Bisindolilmetanlar (BIMs), 3 ve 3' pozisyonundaki tek karbon tarafından köprülenmiş iki indol grubunun temel iskeletine sahip alkaloidlerin önemli bir grubudur. Köprüdeki karbon atomuna bağlanmış süstitüe gruplara göre farklı isimlendirilirler. Bu bileşiklerin çoğu, deniz ve karasal organizmaların her ikisinde yaygın bir şekilde bulunurken, çok azının yalnızca karasal veya deniz organizmalarında bulunduğu bildirilmiştir. Tıbbi kimya, ilaç keşfi ve zirai mücadelede geniş uygulamaları nedeniyle bisindolilmetanların sentezi ve izolasyonu son yıllarda kimyacıların dikkatini çekmiştir. BIMlerin simetrik yapıları nedeniyle asit ve baz katalizörü kullanılarak 2 mol indol ve 1 mol aldehit/ keton' dan sentezlemek kolaydır. Fakat geniş ölçekli sentezler için, yöntem çevre dostu ve uygun maliyetli olmalıdır. Günümüzde, aldehit ve keton üzerindeki süstitüentlere bağlı olarak çeşitli reaktivite taşımalarına rağmen zararlı kimyasallardan başlayıp, sulu ortamda çevre dostu olan yeşil sentezlere giden BIMlerin sentezleri bilinmektedir. Bazı indol türevlerinin antibakteriyel, nörotoksik, antioksidan, antiviral gibi umut verici biyolojik özellikler gösterdiği bilinir. Bileşiklerin birkaçı depresyon ve kaygı tedavisi için öncülük eden yeni ilaç olarak hizmet verirken çok azı böcek ilacı olarak kullanılır [3]. Böylece, Caledonian süngerinden izole edilen bromlu trisindol alkaloidler KB hücrelerine karşı sitotoksikite göstermiştir [6]. Vinblastin, vincristine, vindesine gibi Vinca alkaloidler, günümüzde klinik kullanımda önemli anti-tümör indol alkaloidlerdir (Şekil 2.1) [7].



Şekil 2.1 Doğal kaynaklardan elde edilmiş bis(indolil)metan türevlerinin yapıları

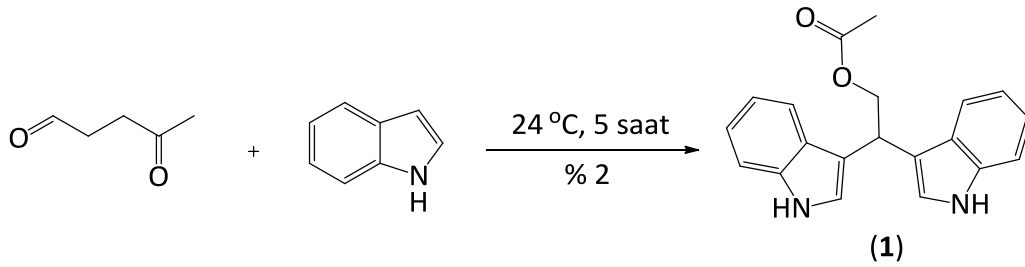
İndol halkası doğal kaynaklardan izole edilen çeşitli bileşiklerinin biyoaktif metabolitlerinde büyük ölçüde bulunan çeşitli bis- ve tetra(indolil)metanlar için temel oluşturur [8]. Yapısal olarak basit bir bis(3-indolil)metan (BIM) bile [doğal olarak meydana gelen indol-3-karbinolün bir metaboliti] kanser kemoterapisinde etkili bulunmuştur [9], [10]. BIM, çeşitli kanser hücre dizisi ve tümörlerde tümör engelleme, apoptoz (programlı hücre ölümü) ve antiangiyojenik aktivitelere neden olur [9]. 1,1-Bis(3-indolil)-1-(*p*-bromofenil)metan, kolon kanser hücresi ve tümör gelişimini durdurur [10].

Bis ve tetra(indolil)metanların biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinden dolayı [BIM türevlerinin seçmeli(selektif) sentezi için tanımlanan çeşitli sentetik yöntemlerin bolluğu vardır.] karbonil bileşikleriyle indollerin asit destekli elektrofilik sübstitüsyonunu içeren sentetik reaksiyonları yaygındır [11]. Bu reaksiyonlar oldukça

verimlidir fakat toksik ve pahalı reaktiflerin kullanımı ve uçucu çözücüler bu prosedürlerin çoğunun arttırılmasını sınırlandıran dezavantajlardır. Son zamanlarda bis(indolil)metanların hazırlanmasında daha yeşil kimya yaklaşımları çalışılmıştır [12]. Bunlar FeCl₃ esaslı iyonik sıvı, modifiye zirkonyum dioksit [13], çinko oksit [14], oksalik asit [15], tritil klorür [16], katalitik [bmin][MeSO₄] [17], çözücüsüz koşullar altında gliserin/CeCl₃.7H₂O [18], suda dodesilsülfonik asit ve PEG-destekli sülfonik asitin [19] kullanımını içerir. HBF₄/SiO₂ [20], CeCl₃.7-H₂O/NaI/SiO₂ [21], HClO₄/SiO₂ [22] BIM türevlerinin bir dizisinin selektif sentezi için silika destekli katalitik sistemler heterojen olarak başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

Diğer taraftan, bisindolilmetanların insan kanser hücrelerinde apoptozu uyardığı ve önemli östrojen metabolizmasını desteklediği bilinir [23]. Geçiş metal katalizinin istisnai kapasitesi, çeşitli heterosiklik iskeletler için hazırlayıcı metotlara yardım eden geçiş metalleriyle yapılan sentezlere yol açmıştır [24].

1983 yılında, Osawa ve Namiki tarafından izole edilen Streptindol (**1**) insan bağırsak bakterilerinin genotoksik bir metabolitidir. Bu maddenin sentetik prosedürü oda sıcaklığında glikoaldehidin asetilasyonu ile ürünün 2 mol indol ile oda sıcaklığında beş saat karıştırılmasını içerir (Şekil 2.2) [25].

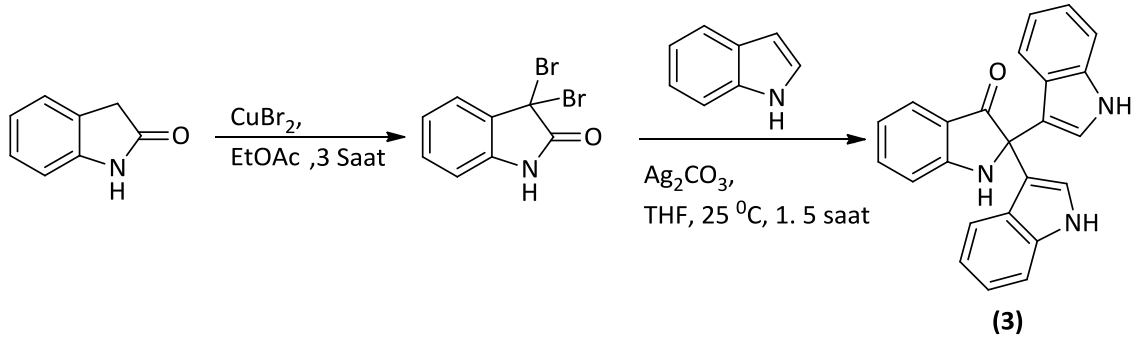


Şekil 2.2 Doğal kaynaktan elde edilen yapının açıklanması için kullanılmış

Streptindolün ilk sentezi

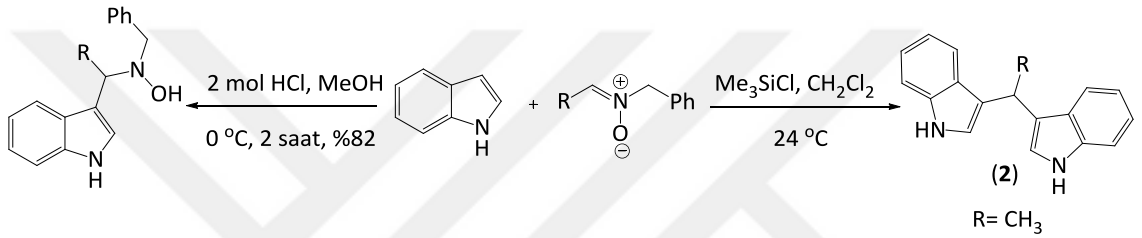
1994 yılında, Bell ve Carmeli deniz bakterisi *Vibrio parahaemolyticus* dan vibrindol A (**2**) yı izole ettiler. Araştırmacılar, SLB agar içeren petri kabın üzerine beyaz köpüklü mukusu topladılar [26].

1994 yılında Kobayashi ve çalışma grubu deniz süngeri *Hyrtios altum* dan bir antibiyotik indol trimer olan trisindolini (**3**) izole ettiler (Şekil 2.3) [27].



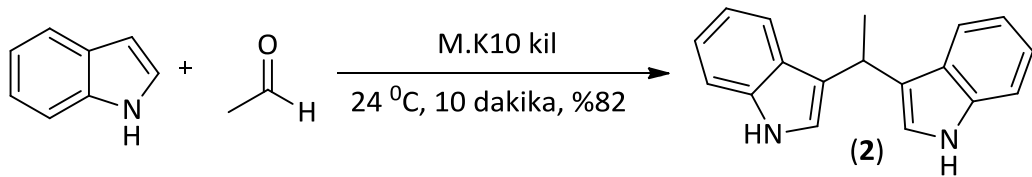
Şekil 2.3 Trisindolün **(3)** ilk sentezi

Vallée ve çalışma grubu, indolü çeşitli nitronlarla reaksiyona sokarak bir dizi bisindolilalkan hazırladılar (Şekil 2.4) [28].



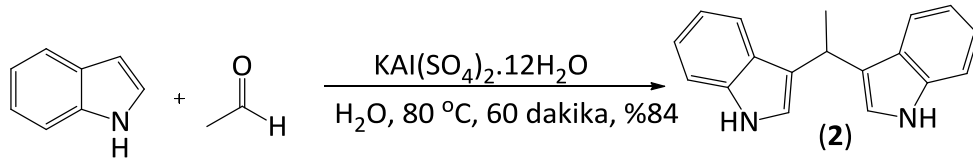
Şekil 2.4 Streptindol ve vibrindolün sentezi için Vallée' nin ilk yöntemi

Rabarty ve çalışma grubu, asetaldehidi indole eklemek için katalizör olarak montmorilonit K10 kil (M.K10) kullanarak vibrindol sentezlediler. Ayrıca, bu yöntemi kullanarak çeşitli süstitüe BIM lerin sentezini rapor ettiler. M.K10 (2 g/1 mmol indol) kullanarak çözücüsüz koşullar altında aldehitli indol işlemleri 10 dakika reaksiyon süresinde % 82 verimle vibrindol **(2)** verdi (Şekil 2.5) [29].



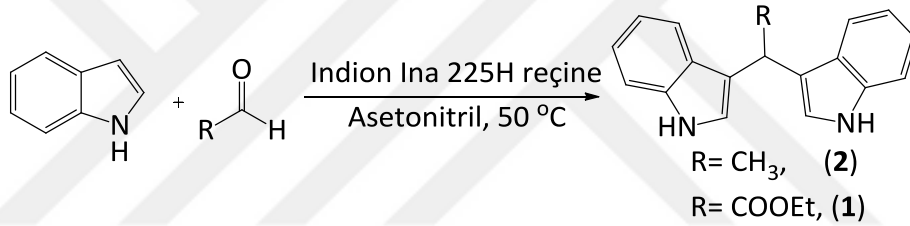
Şekil 2.5 Vibrindol A sentezi için Chakrabarty'in yöntemi

2009 yılında, Kumar ve Grover ucuz ve tekrar kullanılabilen katalizör olan alüm [KA1(SO₄)₂.12H₂O] kullanarak sulu ortamda vibrindol **(2)** sentezledi. 1 ekivalan asetaldehit ile 2 ekivalan indolün suda % 30 mol alüm ile 80 °C de 1 saatte % 84 verimle vibrindol **(2)** elde edildi (Şekil 2.6) [30].



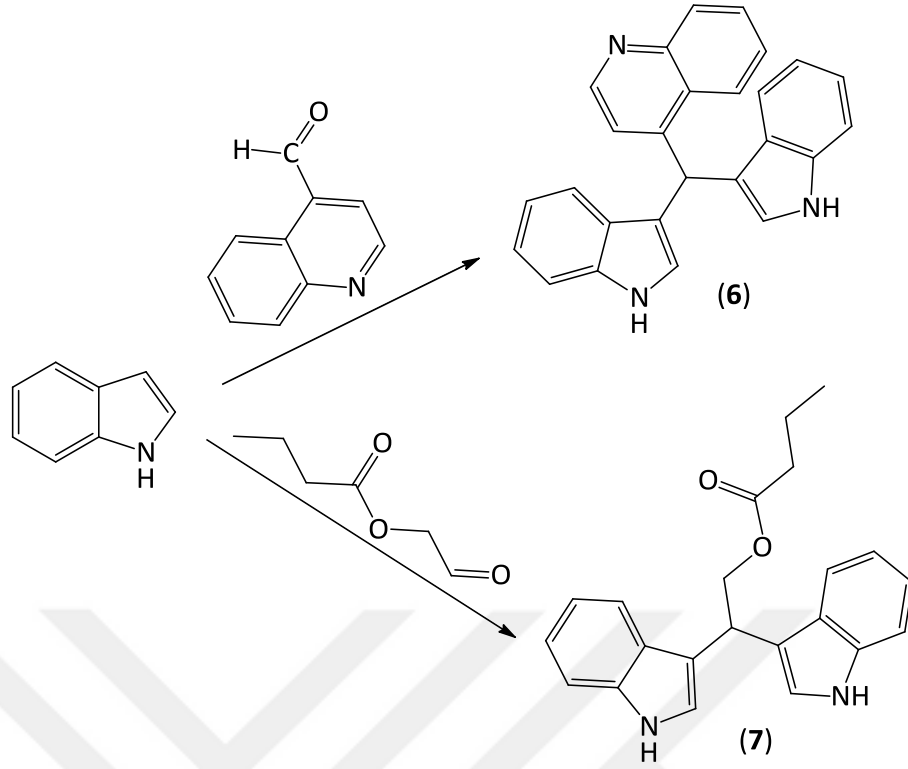
Şekil 2.6 Vibrindol A sentezi için Kumar'ın yöntemi

2012 yılında, Surasani ve Kalita vibrindol A (**2**) ve streptindolün (**1**) sentezi için Indion Ina 225H reçine kullandı. Indion Ina 225H reçinesi iyi verimlerle BIMs veren çeşitli aldehit ve indolün elektrofilik süstitüsyonu için yeni, seçici, tekrar kullanılabilir ve tehlikesiz katalizör olarak tanıtıldı. Indion Ina 225H reçinenin varlığında indolün aetaldehit ile reaksiyonu vibrindol (**2**) oluşturdu. Etil gliyokzalat ile bis(indolil)asetatin azalması FeF_3/Ac_2O ile strepindol (**2**) veren asetilasyonu takip eden BH_3 kullanımını azaltan etil(bis(indolil)asetatı % 85 verimle verdi. Bu yöntem, bugüne kadar 3 adımda strepindol sentezi için en yüksek verimi göstermektedir (Şekil 2.7) [1].



Şekil 2.7 Vibrindol A sentezi için Surasani'nin yöntemi

2013 yılında, R.R. Jella ve R. Nagarajan arsendolin A (**6**) ve arsendolin B (**7**)' yi düşük erime noktalı karışım kullanarak sentezlediler. Jella ve ekibi, çeşitli aldehitlerle indolün iki molekülünün bağlanması ve düşük erime noktasına sahip çeşitli karışımların kullanıldığı reaksiyonun optimizasyonu için eriyik bileşenlerinden biri organik asit olan düşük erime noktasına sahip karışımı kullandılar. L-(+)-tartarik asit-dimetil üre reaksiyon süresi ve verimi açısından en iyi reaksiyon ortamı olarak belirtildi. Arsendolin iskeleti oluşturmak için 2 saat süren aldehit (1 mmol) ve indol (2 mmol) reaksiyonundan net bir erime elde etmek için L-(+)-tartarik asit-dimetil üre (30:70) $70\text{ }^{\circ}C$ ' ye ısıtıldı (Şekil 2.8) [31].



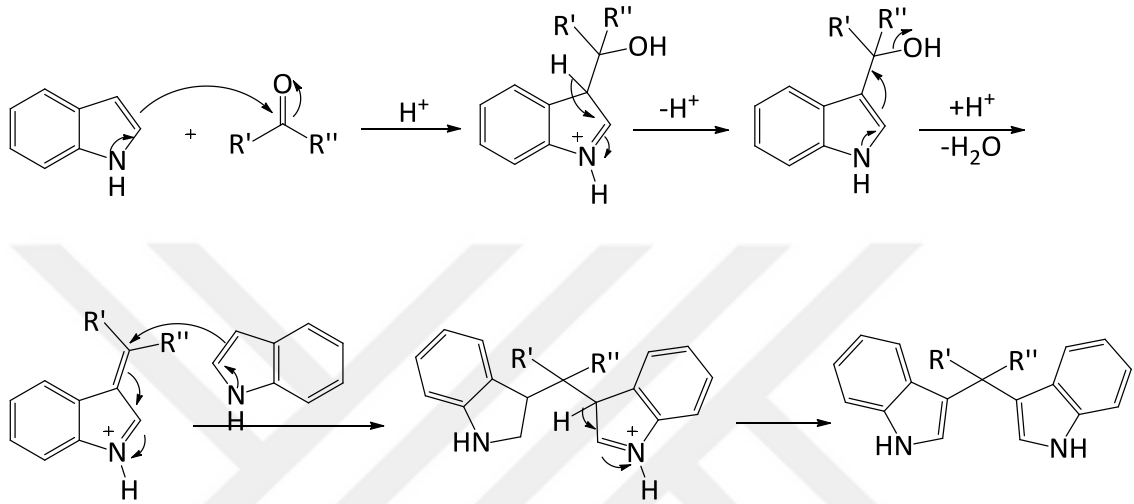
Şekil 2.8 Arsindolin A ve Arsindolin B sentezi için Jella' nın yöntemi

Bis(indolil)metanlar; turpgillerde bulunan, östrojen metabolizmasını düzenleyici ve anti-kanser özelliğe sahip bileşiklerdir [2]. Son yıllarda antikanser [32], antimikrobiyal [25], antifungal, ağrı kesici, antiinflamatuvar ve kardiyovasküler özellikte umut verici biyolojik aktivitesi olan birçok bis(indolil)metan türevi sentezlenmiştir. 3,3-bis(indolil)metanların prostat ve meme kanserinin önlenmesinde faydalı oldukları rapor edilmiştir [33], [34]. Bu özelliklerinden ötürü bis(indolil)metan bileşikleri sentetik organik kimyada önemli moleküller haline gelmiştir. Literatürde bis(indolil)metanların indollerden ve karbonil bileşiklerinden protik asit [35] ve Lewis asitleri kullanılarak [36] tek basamakta veya çok basamaklı olmak üzere birçok sentez yöntemi yer almaktadır. 1886' da Fischer asit katalizli Friedel-Crafts reaksiyonu ile indol ve karbonil bileşiklerinden aldehit ve ketonları kullanarak 3,3-bis(indolil)metanları sentezlemiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 Asit katalizli bis(indolil)metan sentezi

Elektronca zengin indol, pirol gibi heterohalkalı bileşiklerin *p*-dimetilaminobenzaldehit ile asit katalizli reaksiyonu Ehrlich testi olarak bilinmektedir. Bu reaksiyonda 3,3-bis(indolil)metanlar genellikle indolün alifatik ya da aromatik bir keton veya aldehit, asit katalizi varlığında, Ehrlich testine benzer bir reaksiyona girerek, sonradan ikinci bir indol molekülüne katılarak bis(indolil)metan verecek olan azofulvenyum tuzlarını oluştururlar (Şekil 2.9) [37].

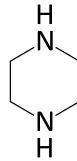


Şekil 2.10 Asit katalizli bis(indolil)metan sentezi mekanizması

Bis(indolil)metanların yaygın sentez yöntemi; indollerin aromatik veya alifatik aldehit ya da ketonlar ile protik asit veya Lewis asidi katalizli elektrofilik aromatik substitüsyon reaksiyonudur. Lewis asidi reaksiyon ortamında bulunabilecek az miktardaki nem varlığında bile bozunabildiğinden ya da heterohalkadaki azot atomu tarafından tutulup aktivitesini kaybedebildiğinden, reaksiyon ortamında Lewis asidinin aşırısı gereklidir. Son yıllarda bu moleküllerin sentezi $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [38], TCBDA [39], PCBS [40], silika- H_2SO_4 [41], P_2O_5 - SiO_2 [42], SbCl_3 [20], alum [43] gibi desteklerle gerçekleştirilmiştir.

3.1 Piperazinin Kimyası

Piperazin dört karbon atomu ile 1 ve 4-pozisyonunda iki azot içeren heterohalkalı bir bileşiktir, 1,4-hekzahidropiperazin olarak adlandırılır (Şekil 3.1). Piperazinler veya siklizinler, siklik etilendiaminler (siklizinler) veya siklik etilendiamin türevleri olarak da bilinirler. Piperazinler birçok önemli farmakolojik özellikleriyle kimyasal bileşiklerin geniş bir sınıfını oluşturur. Bu yapıdaki iki azot, ilaç dizaynı için oldukça önemlidir. Piperazin, piperidinle kimyasal benzerlik sağlar, *Piper nigrum* adı verilen siyah karpuz bitkisindeki bileşenlerden biridir. Piperazin ürik asit için bir çözücü olarak ilaç dünyasına sunulmuştur. Piperazin halkasındaki azot biyolojik araştırmalarda önemli bir rol oynar ve antihelmintik, antialerjik [4], antibakteriyel, antihisteminik [5], antiemetik ve antimigrenik ajanların önemli kısmında yer alır.

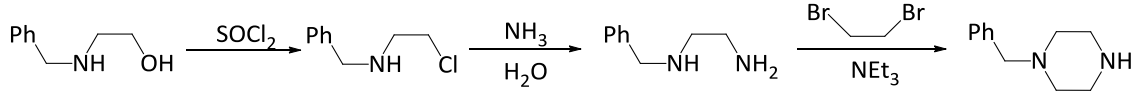


Şekil 3.1 Piperazin

3.2 Piperazin Türevlerinin Genel Sentetik Yöntemleri

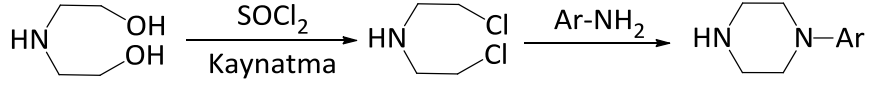
Piperazinler, *N,N'*-disüstitüe etilendiamin türevleri olarak ele alınabilirler.

3.2.1 N-Benzilaminoetanolden Oluşumu



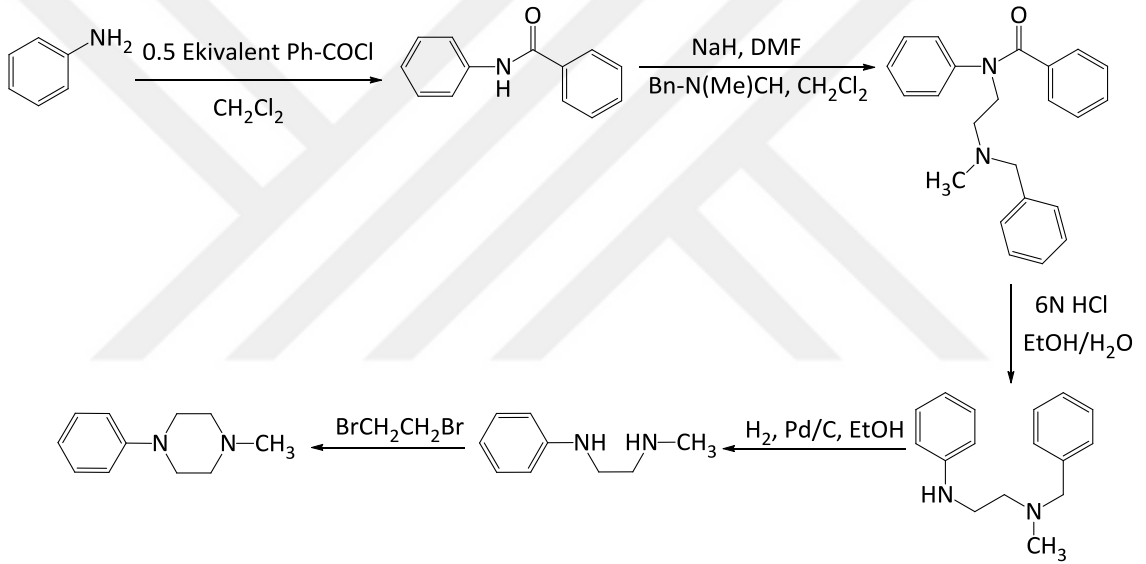
Şekil 3.2 N-benzilaminoetanolden 1-benzilpiperazin sentezi

3.2.2 Dietanolaminden Sentezi



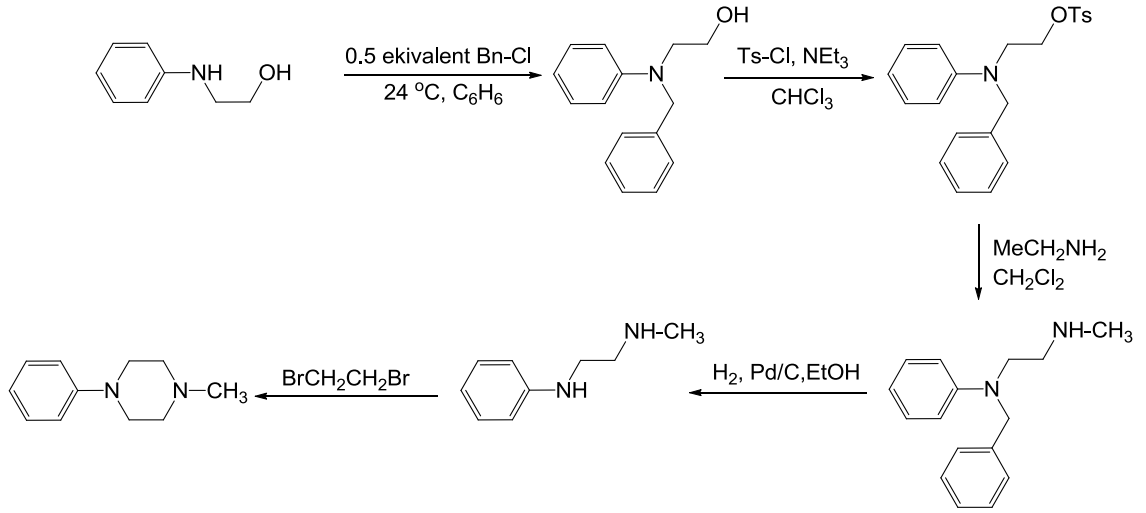
Şekil 3.3 Dietanolaminden aril piperazin sentezi

3.2.3 Anilinden Oluşumu (A)



Şekil 3.4 Anilinden 1-metil-4-fenilpiperazin sentezi

3.2.4 N-Fenil etanolaminden Oluşumu

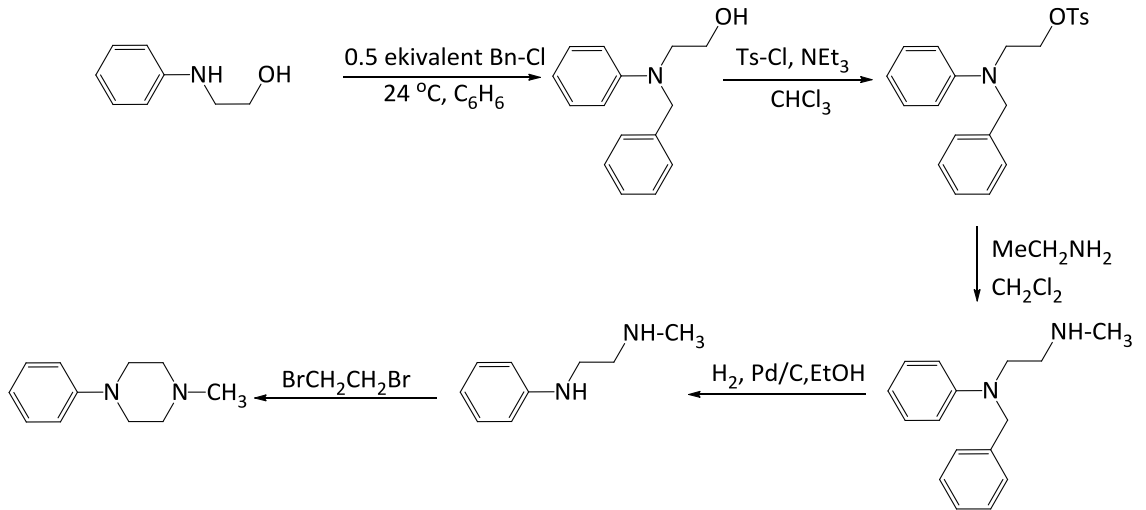


Şekil 3.5 N-Fenil etanolaminden 1-metil-4-fenilpiperazin sentezi

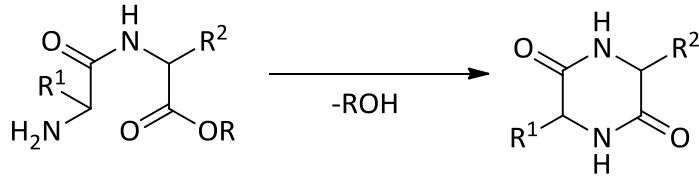
3.3 Piperazinin Reaksiyonları

3.3.1 2,5-Dioksopiperazinler

2,5-Dioksopiperazinler (diketopiperazinler), amino asitlerin ve onların esterlerinin siklo kondesasyon dimerizasyonu veya simetrik olmayan süstitüsyonla sonuçlanan dipeptit esterlerin siklizasyonu ile oluşturulurlar (Şekil 3.6 ve Şekil 3.7).

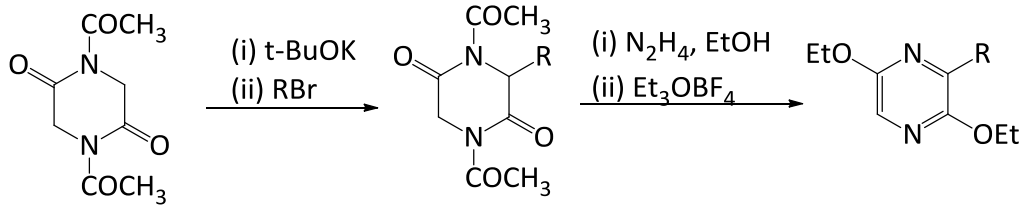


Şekil 3.6 Dioksopiperazin sentezi



Şekil 3.7 Siklizasyon ile diketopiperazin sentezi

N-açıl dioksopiperazinler baz katalizörlü C-3 alkilasyonuna uğrar (Şekil 3.8):

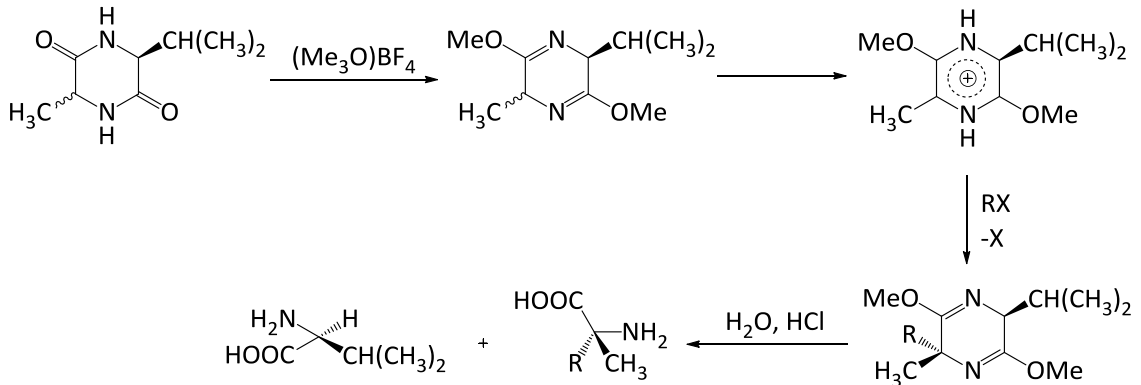


Şekil 3.8 Diketopiperazinin baz katalizli alkilasyonu

Bu reaksiyon, dioksopiperazinelere uygulandığında 2,5-dialkoksipiperazinin sentezine sebep olabilir [44].

3.3.2 O-Alkilasyon

Amino asitlerin asimetrik sentezi için reaktif olarak kullanılan bislaktim eterler, oksonyum tuzları ile dioksopiperazinlerin O-alkilasyonu verirler (Şekil 2.9).



Şekil 3.9 Dioksopiperazinlerin O-alkilasyonu

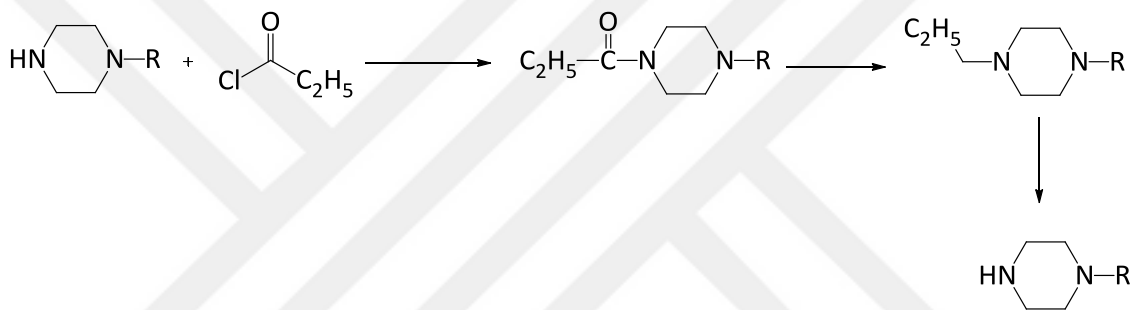
Yöntem: Kiral bislaktim eter, *rac*-bütilityum tarafından anyonuna (kinetik kontrollü) dönüştürülür. Alkilasyon yüksek stereoselektiviteyle (%95 den daha fazla) ilerler. Alkilasyonun asidik hidrolizi (*R*)-amino asitleri (sentetik) verir ve dioksopiperazinden başlayarak kiral valin yan ürün olarak geri kazanılır.

Her iki amin, azot atomu üzerinde alkilenebilir. Alkil halojenürler, dialkil sülfatlar ve aldehit ile formik asitin birleşimi (Leuckart-Wallach reaksiyonu) bu amaçla kullanılmıştır.

Alkilasyonun kullanışlı bir yöntemi de nikel, bakır ve krom oksitleri içeren bir katalizör ve hidrojen varlığında 1° ve 2° alkolden hazırlanmasıdır [45].

3.3.3 Piperazinin Alkilasyonu

Piperazinin alkilasyonu, birçok *N,N'*-disüstitüe bileşikler verir. Önce etil kloroformat ile bir azot bloke edilir, bir alkil halojenürle diğer azotun reaksiyonu ve monoalkillenmiş bileşiği açığa çıkarmak için hidrolizlemek gerekir (Şekil 3.10).

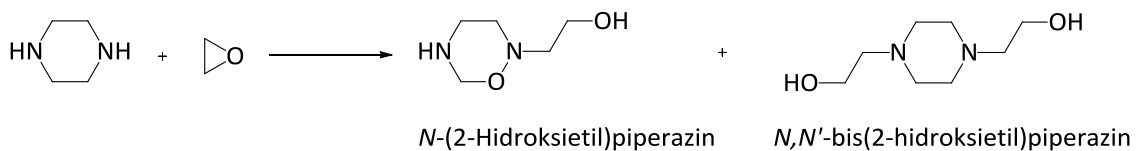


Şekil 3.10 Piperazinin alkilasyonu

Benzoil klorür de ayrıca bloke edici ajan olarak kullanılabilir (Bu durumda, ajan katalitik hidrojenasyonla uzaklaştırılır.) [46].

3.3.4 Etilen Oksit ile Reaksiyon

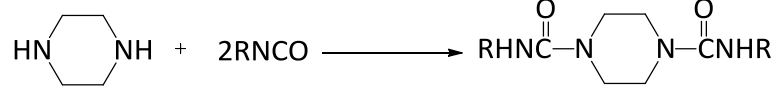
Etilen oksit ve propilen oksit kendilerine karşılık gelen amin alkollerini oluşturmak için reaksiyona girerler. Bu alkoller azot atomları üzerinde uzun polialkoksizincirlerinin elde edilmesi için alkoksilasyona yardım edebilirler (Şekil 3.11).



Şekil 3.11 Etilen oksit ile reaksiyon

3.3.5 İzosiyonatlarla Piperazinin Reaksiyonu

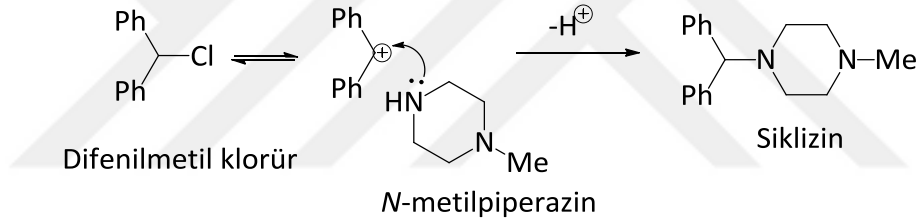
Süstitüe üreler izosiyonat veya izotiyosiyonatlarla piperazinin reaksiyonundan hazırlanabilirler (Şekil 3.12).



Şekil 3.12 İzosiyonatlar ile piperazinin reaksiyonu

3.3.6 Nükleofilik Reaksiyon

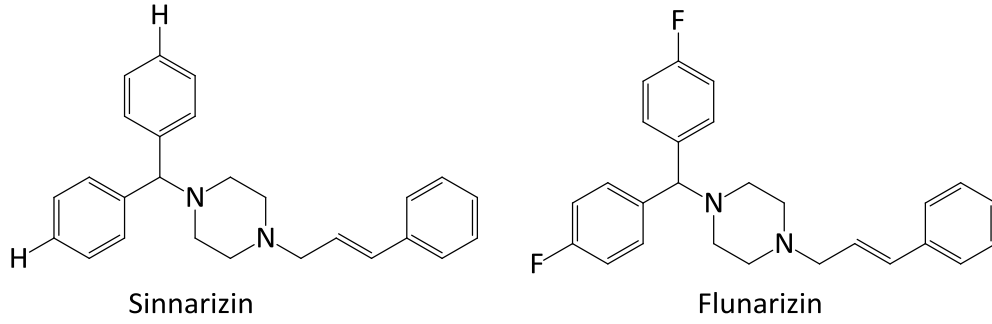
Çoğu reaksiyonda basit doymuş azot heterohalkalı bileşikler (piperazin) halka oluşturacak sekonder aminler gibi davranır. Piperazinler katılma ve süstitüsyon reaksiyonlarındaki nükleofiller gibi davranan diğer aminlerin yaptığı her reaksiyonu yapabilir. *N*-metilpiperazin siklizini vermek üzere difenilmetil klorür ile S_{N}^1 reaksiyonuna uğrayarak alkillenebilir (Şekil 3.13).



Şekil 3.13 Nükleofilik reaksiyon

Piperazin tuzları (sitrat, fosfat, adipat) veya hekzahidratları antihelmintik (solucan düşürücü) olarak kullanılır. Piperazin halkası farmasötik endüstri için bir blok yapıcı olarak sıklıkla kullanılır.

Sinnarazin ve sinnarizinin difloro analogu flunarizin gibi benzhidrilpiperazinler periferik ve serebral vazodilatör (damar genişletici) aktiviteye sahiptirler. Hidroksizin sakinleştirici madde olarak kullanılır (Şekil 3.14) [47].

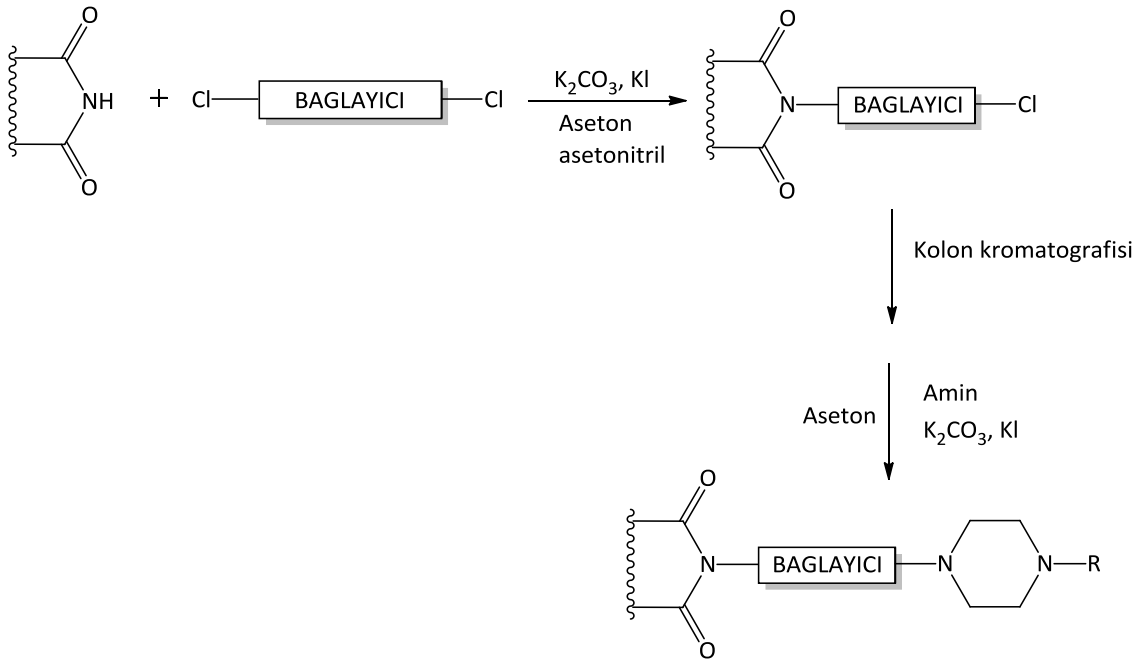


Şekil 3.14 Benzhidrilpiperazinler

3.4 Piperazinin Biyolojik Aktivitesi

3.4.1 Antidepresan ve Anksiyolitik (Kaygı ve Korku Gidericiler) Olarak

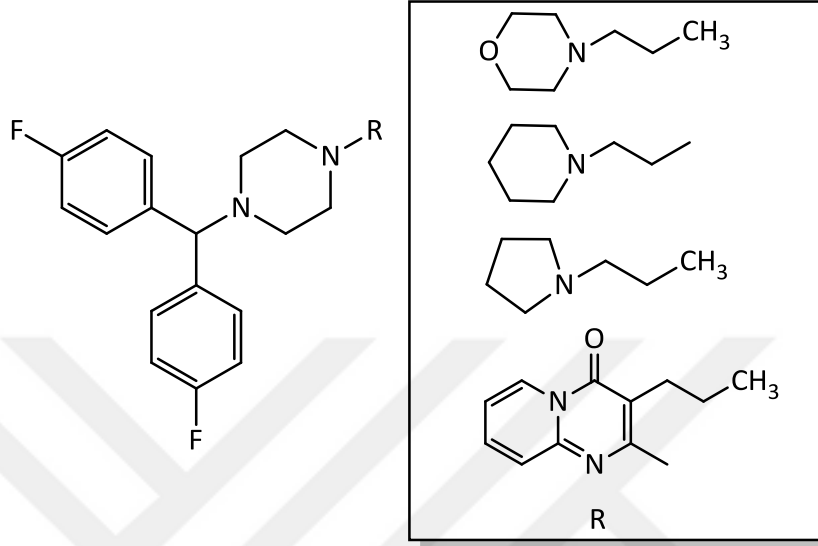
2006 yılında, Kossakowski ve Kraweck siklik imid 5-HT_{1A} reseptör ligand türevlerinin hazırlanışını rapor ettiler. Bu yapılar aromatik benzen halkası veya doymamış bağları içeren halkalı bağlayıcılar nedeniyle şekilsel olarak kısıtlıdır. Bu bileşiklerin anksiyolitik ve antidepresan aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir. Bağlayıcılar olarak cis- ve trans-1,4-dikloro-2-büten, 1,2-bis(klorometil)benzen, 1-(2-metoksifenil)piperazinler kullanılmıştır (Şekil 3.15) [48].



Şekil 3.15 Siklik imid 5-HT_{1A} reseptör ligand türevlerinin hazırlanışı

3.4.2 Anti-Alzheimer Olarak

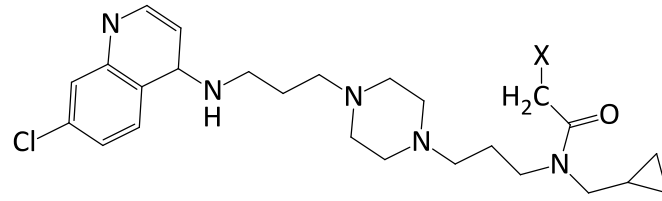
2006 yılında, Rangappa ve Malviya, 1-[bis(4-florofenil)metil]piperazin türevlerinin sentezi ve Alzheimer hastalığında merkezi kolinorjik nörotransmisyonun uyarıcısı olarak asetilkolinesteraz inhibisyonuna etkileri üzerinde çalıştılar (Şekil 3.16) [49].



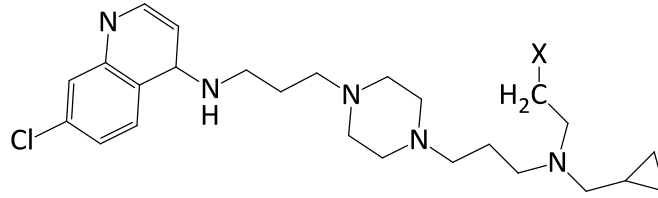
Şekil 3.16 1-[Bis(4-florofenil)metil]piperazin türevleri

3.4.3 Antimalarial Olarak

2005 yılında, Ryckebusch ve Debreu-Fontaine, yeni *N'*-(7-kloro-4-kinolinil)-1,4-bis(3-aminopropil)piperazin türevlerinin sentezi ve antimalarial etkisini rapor ettiler (Şekil 3.17) [50].



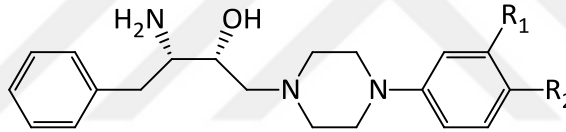
X= Siklopropil, COOH, OH, CONH₂



X= CN, NHBoc, NH₂

Şekil 3.17 *N'*-(7-kloro-4-kinolinil)-1,4-bis(3-aminopropil)piperazin türevleri

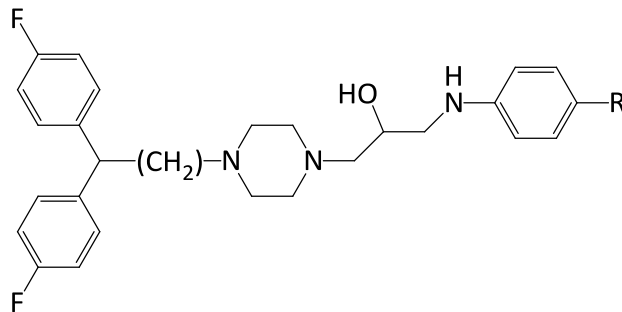
Wilson Cunico ve grubu, (2*R*,3*S*)-4-(arilmetil)-1-(4-fenil-3-amino-2-hidroksibütil)piperazin türevlerinin potansiyel antimalarial ajanlar olduklarını bildirdiler (Şekil 3.18) [45].



Şekil 3.18 (2*R*,3*S*)-4-(arilmetil)-1-(4-fenil-3-amino-2-hidroksibütil)piperazin türevleri

3.4.4 Antioksidan Olarak

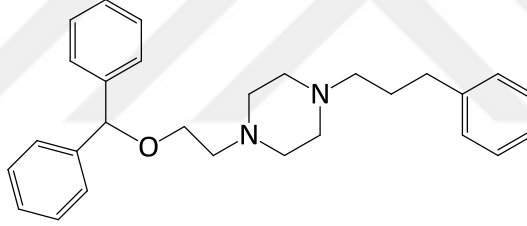
2004 yılında, Kimura ve grubu, dopamin taşıyıcılığı için yüksek ilgisi olan difenilalkil piperazin türevlerinin antioksidan aktivitelerini bildirdiler (Şekil 3.19) [51].



Şekil 3.19 Difenilalkil piperazin türevleri

3.4.5 Antiparkinson Olarak

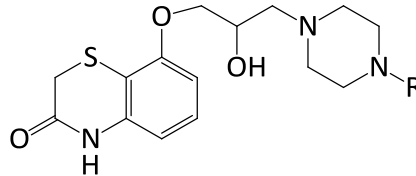
1996 yılında, Acri JB ve grubu, dopamin alım taşıyıcısında farmakolojik etkilerle bağlantılı kokainin davranış üzerine olan etkilerini gördüler. Benztropin (Cogentin), dopamin alımını engelleme etkisine rağmen kokain bağımlılığının tedavisi için aday olarak önerilmiş olan bir antiparkinson ajanıdır. Tek başına ve kokain ile birlikte benztropinin toksik etkilerini ve davranışlarda oluşan değişiklikleri değerlendirmek için prelinik çalışmalar yürütülmüştür. Dopamin ile beraber harekete geçen antimuskarinik içeren benztropinin karışık farmakolojisi nedeniyle atropin ve seçici dopamin alım inhibitörü olan, GBR 12935 (1-[2-(difenilmetoksi)etil]-4-(3-fenil-propil)-piperazin) ile paralel deneylerden elde edilen sonuçlar uygulanmıştır. İlaçların tamamı farelerin locomotor aktivitesini uyarmıştır. Fakat atropin ve benztropin daha az etki göstermiştir. Kokainin locomotor uyarıcı etkilerine GBR 12935 etki gösterirken benztropin ve atropin bu etkileri göstermemiştir. GBR 12935 ve atropin sıçanlardaki daha düşük kokain dozunun ayırt edici stimulus etkilerini artırmıştır (Şekil 3.20) [52].



Şekil 3.20 1-[2-(Difenilmetoksi)etil]-4-(3-fenil-propil)-piperazin

3.4.6 Antihipertansif Olarak

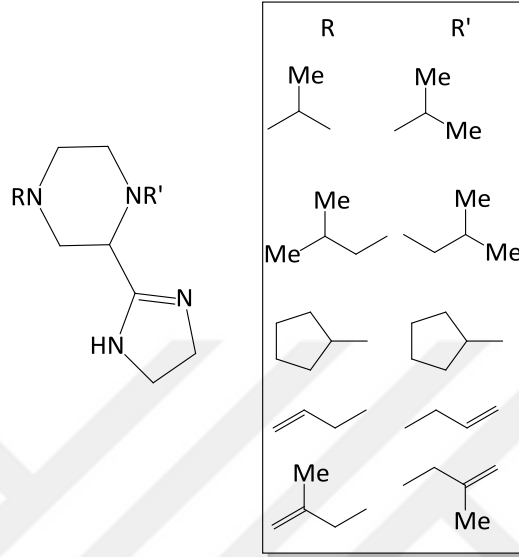
2000 yılında, Cecchetti ve grubu, (1,4-benzotiyaziniloksi)alkil piperazin türevlerini potansiyel antihipertansif ajanlar olarak tanımladılar (Şekil 3.21) [53].



Şekil 3.21 (1,4-Benzotiyaziniloksi)alkil piperazin türevleri

3.4.7 Antidiyabetik Olarak

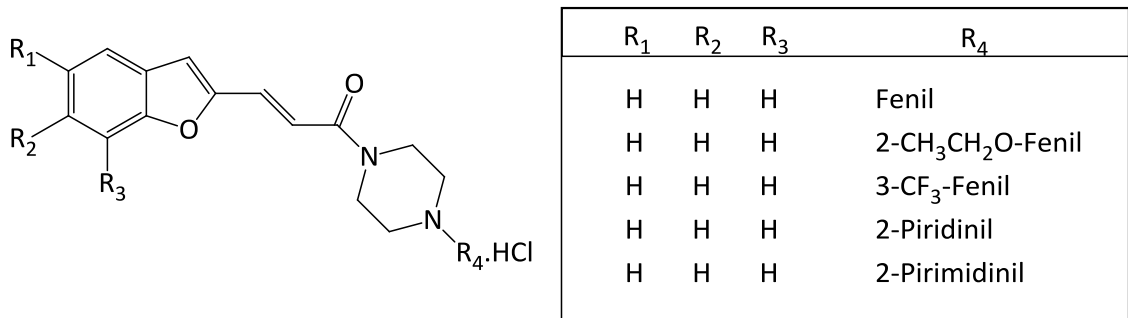
1999 yılında, Bihan ve grubu, çeşitli dallanmış, dallanmamış alkil grupları ve imidazolin halkası bağlı benzil grupları ile her iki azot atomu sübstitüsyona uğramış piperazin türevlerinin yeni antidiyabetik bileşikler olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 3.22) [54].



Şekil 3.22 Yeni antidiyabetik bileşikler

3.4.8 Antikolvülsan ve Antidepresan Olarak

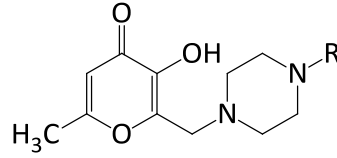
1995 yılında, Dauzonne ve grubu, yeni benzofuranil akriloilpiperazinin CNS aktiviteleri ve sentezini rapor ettiler. Bu ekip, N-1 ve benzofuran halkasında çeşitli yollarla sübstitüe olmuş (E)-4-[3-(2-benzofuranil)akriloil]piperazinin yeni serilerini hidroklorürleri şeklinde sentezleyip farmakolojik özelliklerini incelediler (Şekil 3.23).



Şekil 3.23 Sübstitüe (E)-4-[3-(2-benzofuranil)akriloil]piperazin hidroklorürleri

Bu bileşiklerin biyolojik testleri, antikolvülsan ve antidepresan aktiviteye sahip olduklarını kanıtlamıştır [55].

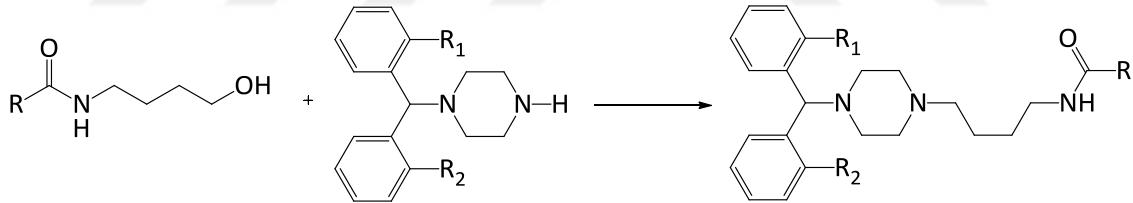
2010 yılında, M. D. Aytemir ve çalışma grubu da 3-hidroksi-6-metil-2-sübstitüe 4H piron-4-on türevlerinin antikolülün aktivitelerrinin değlerlendirilmesi ve piron halkası üzerinde 2-pozisyonunda metil grubu içeren 4-(3-triflorometilfenil)piperazin-1-il bileşiklerinin sentezi üzerine çalıştılar (Şekil 3.24) [56].



Şekil 3.24 3-Hidroksi-6-metil-2-sübstitüe 4H piron-4-on türevleri

3.4.9 Antihistaminik Olarak

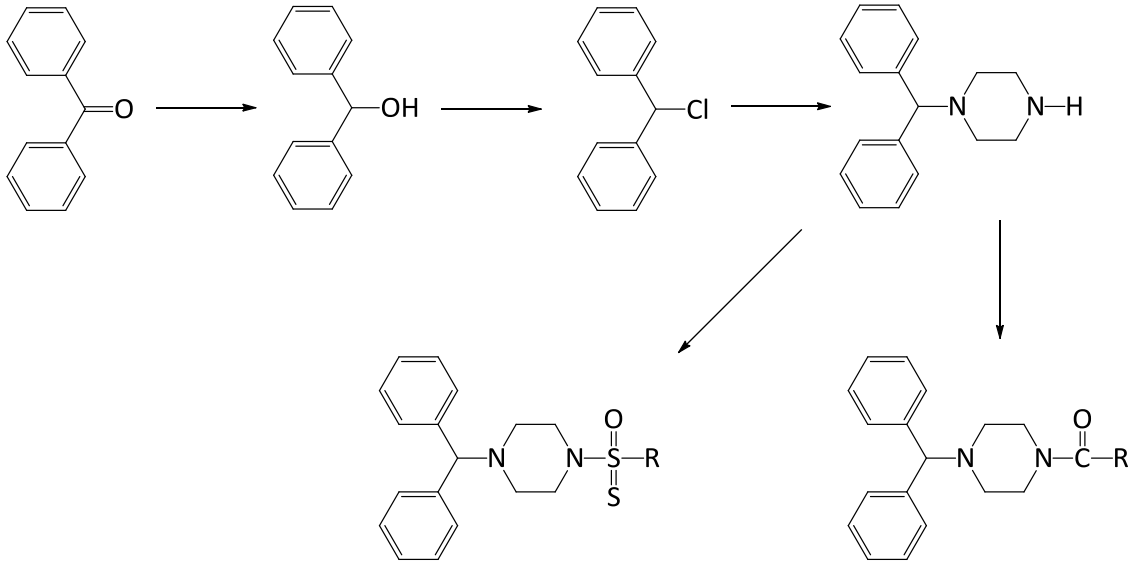
Piperazinlerin histamin reseptörleri üzerinde etki gösterdikleri bilinir. 2006 yılında, Britta C. Sasse, Ulrich R. Mach ve Leppanen, dopamin D3 reseptöre bağı biyojenik aminle bağılantılı ligantlar gibi ileri bağılayıcı olarak Cetirizin, Mianserin, Ketotifen, Loratadin ve Bamipin olmak üzere histamin H1 reseptör antagonistleri olarak bilinen bileşik serilerini sentezlediler. Farmakolojik tarama dopamin D2 ve D3 reseptörlerine uygulanmıştır (Şekil 3.25) [57].



Şekil 3.25 Histamin reseptörleri üzerine etki gösteren piperazin türevlerinin sentezi

3.4.10 Antiproliferatif Aktivite

2009 yılında, C. S Anada Kumar, S. B Benaka Prasad ve Vinaya S. B, piperazin bağılantılı sentezlenmiş çeşitli 1-benzilhidrilpiperazin türevlerinin antiproliferatif olduğunu buldular. Piperazinin azot atomlarına farklı grupların takılması ile sülfonil, amid ve tiyoüre sırasıyla oluşabilir (Şekil 3.26) [58].

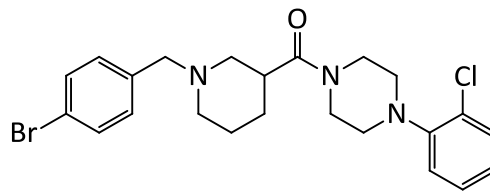


Şekil 3.26 1-Benzilhidrilpiperazin türevleri

3.4.11 Antiplatelet Agresif Aktivitesi

2011 yılında, Khairia M. Youssef ve Al-Omar, platelet agresif inhibitör aktiviteleri için nipekotik asit içeren yeni karbamoilpiperidin, karbamoilpiperidin analoglarını tasarladılar ve sentezlediler. Moleküler modelleme araştırması yapılmış ve aktivite üzerine lipofilisitenin etkisi tartışılmıştır. Bu serinin yapı aktivite ilişkisi elde edilmiştir.

Bu çalışmada her birinin konsantrasyonu 0.06 μM olan N^1 -[1-(4-bromobenzil)-3-piperidinokarbonil]- N^4 -(2-klorofenil)-piperazin hidrobromür ve 1,4-bis-[3-[N^4 -(2-klorofenil)- N^1 -(piperazinokarbonil)]-piperidin-1-il-metil]-benzen dibromür çok aktif antiplatelet bileşikler olarak saptanmıştır (Şekil 3.27) [59].



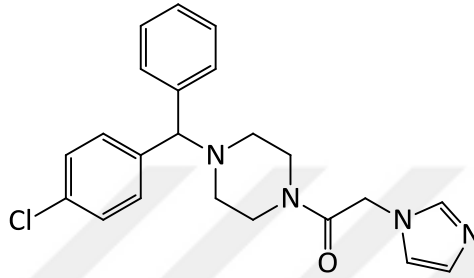
Şekil 3.27 (1-(4-Bromobenzil)piperidin-3-il)(4-(2-klorofenil)piperazin-1-il)metanon

3.4.12 Antimikrobiyal Olarak

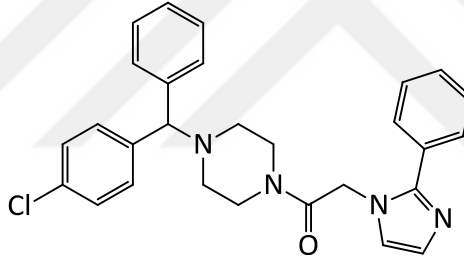
2010 yılında, Lin-Ling Gan ve grubu, azol içeren piperazin türevlerinin bir serisini tasarladılar ve sentezlediler. Elde edilen bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve

stotoksik aktiviteleri *in vitro* çalışmaları ile araştırıldı. İlk sonuçlar, çoğu bileşiğin önemli antibakteriyel ve antifungal aktivite sergilediğini göstermiştir.

1-(4-((4-Klorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon ve 1-(4-((4-klorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-fenil-1*H*-imidazol-1-il)etanon, 3.1 µg/mL'den 25 µg/mL' ye değişen MIC değerleriyle test edilmiş geniş antimikrobiyal etki ve kloramfenikol ve flukonazol standart ilaçlarıyla kıyaslanabilir aktivite sergilemişlerdir (Şekil 3.28 ve Şekil 3.29) [60].

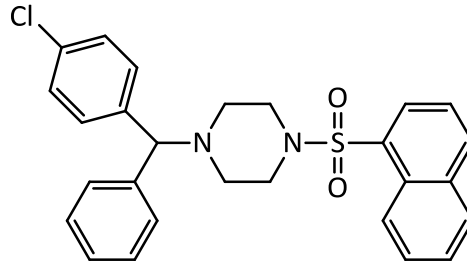


Şekil 3.28 1-(4-((4-Klorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon

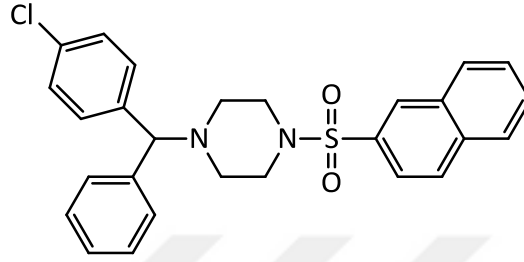


Şekil 3.29 1-(4-((4-Klorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-fenil-1*H*-imidazol-1-il)etanon

2007 yılında, A. Dayalan, P. Gurumurthy ve grubu, izomerik naftal sülfonil bileşiklerini sentezlediler. 1- ve 2-[4-{{(4-klorofenil)fenilmetil}-1-piperazinil}sülfonil naftalenler, başlangıç maddesi piperazin köprüsü olan *p*-klorobenzofenon ve naftalden sentezlenmiştir ve yapıları spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri de çalışılmıştır (Şekil 3.30 ve Şekil 3.31) [61].



Şekil 3.30 1-(4-Klorofenil)(fenil)metil-4-(naftalen-1-ilsülfonil)piperazin



Şekil 3.31 1-(4-Klorofenil)(fenil)metil-4-(naftalen-2-ilsülfonil)piperazin

MATERYAL VE YÖNTEM

4.1 Deneylerde Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılmasında, "IKA, RV 05-ST 1BP" model döner buharlaştırıcı kullanıldı. Elde edilen saf maddelerin erime noktaları açık kapiler tüplerle "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası cihazında tayin edildi.

Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60" (70-230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile "Camag" (254/366 nm) UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları ATR cihazı kullanılarak, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda "Perkin Elmer, FT-IR" spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H NMR ve ^{13}C NMR) Yıldız Teknik Üniversitesi'nde "Bruker-500 MHz NMR" cihazlarıyla, CDCl_3 ' da alındı.

Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda, Agilent 6890N GC-System-5973 MSD cihazı ile ölçüldü. QTOF ölçümleri Yıldız Teknik Üniversitesi Analiz Laboratuvarı'nda, Agilent 6200 series TOF/6500 series Q-TOF B.05.01 cihazı ile yapıldı.

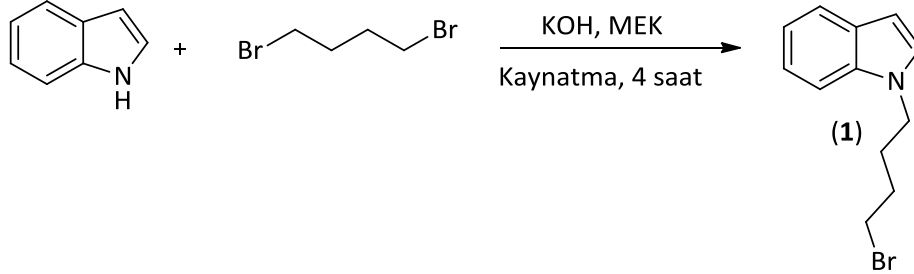
4.2 Deneylerde Kullanılan Kimyasallar

Çizelge 4.1 Deneyde kullanılan kimyasallar

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NUMARASI
Altın(III) klorür	Aldrich	1001840920
Asetonitril	Merck	100030
Benzaldehit	Aldrich	736406
2-Bütanon	Merck	106014
Deniz kumu	Merck	107711
1,4-Dibromobütan	Merck	803275
1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoin	Aldrich	101330117
1-(2,3-Diklorofenil)piperazin hidroklorür	Merck	843925
Diklorometan	Merck	106050
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	Merck	822275
Etil asetat	Teknik	-
Fenantren-9-karbaldehit	Alfa Aesar	B25648
İndol	Alfa Aesar	L06893
Kalsiyum sülfat	Merck	101987
Metanol	Merck	106008
2-Naftaldehit	Merck	820845
<i>n</i> -Hekzan	Teknik	-
<i>p</i> -Florobenzaldehit	Aldrich	150142
<i>p</i> -Klorobenzaldehit	Merck	802453
Potasyum hidroksit	Merck	105012
2-(1-Piperazinil)pirimidin	Alfa Aesar	L15884
3-Triflorometil- <i>N</i> -fenilpiperazin	Merck	814832

4.3 Deneysel Çalışma ve Bulgular

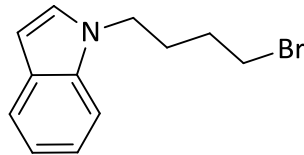
4.3.1 1-(4-Bromobütil)-1*H*-indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 1, C₁₂H₁₄BrN)



İki boyunlu balonda indol (117 mg, 1 mmol) 2-bütanonda (MEK) (5 mL) çözüldü, karışıma KOH (112 mg, 2 mmol) ilave edildikten sonra 82 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferi altında 20 dakika kaynatıldı. Septumdan enjektör yardımıyla 1,4-dibromobütan (864 mg, 4 mmol) tek seferde ilave edildi ve 3 saat boyunca kaynatılmaya devam edildi. Reaksiyon, TLC kontrolüyle sonlandırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra kalan kısım, etil asetat/*n*-hekzan (1:5) çözücü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

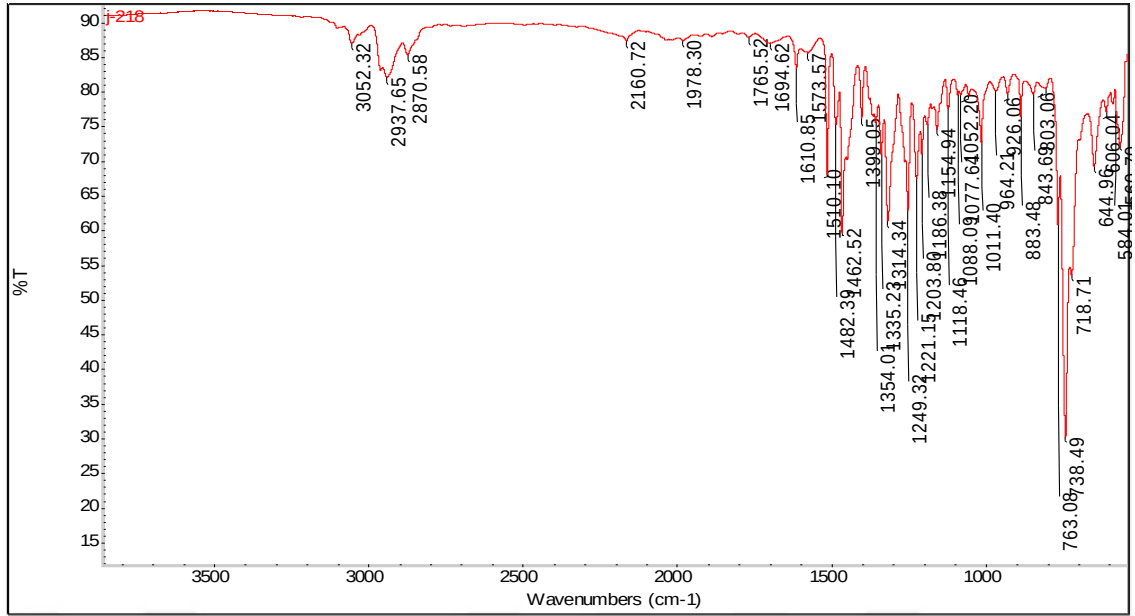
Renksiz sıvı; R_f = 0.70 (1:5, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %70 [62].

4.3.1.1 Bileşik 1' in Spektroskopik Verileri

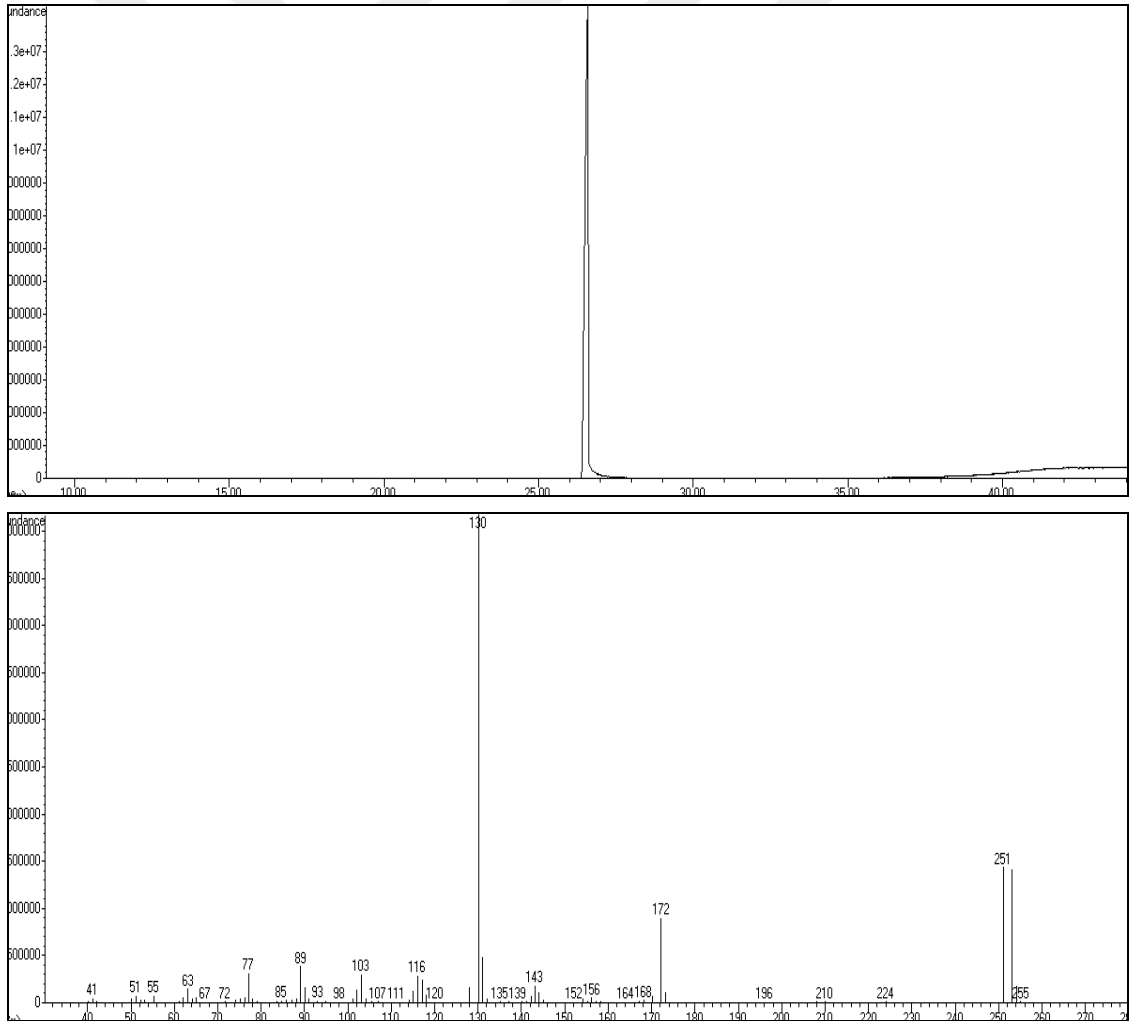


FTIR (ATR): ν = 3052 (aromatik, =C-H gerilimi), 2937 ve 2870 (alifatik, -CH gerilimleri), 1610 ve 1510 (C=C gerilimleri), 1482 ve 1462 (alifatik, düzlem içi CH eğilimleri), 1088 (C-N salınımı), 765, 738 ve 718 (substituearomatik halka, düzlem dışı CH eğilimleri) cm⁻¹.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 251 (M⁺).



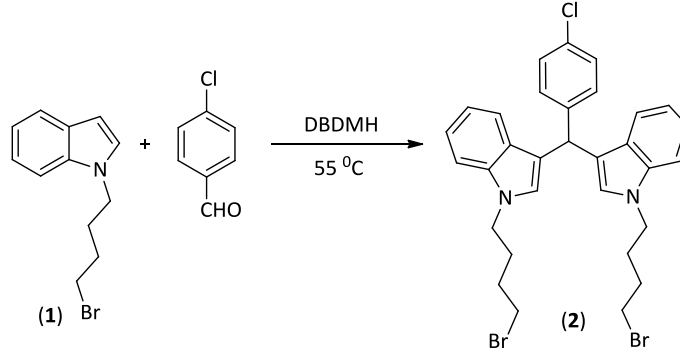
Şekil 4.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.2 Bileşik 1'in GC-MS spektrumu

4.3.2 3,3'-((4-Klorofenil)metilen)bis(1(4-bromobütil)-1*H*-indol) Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C₃₁H₃₁Br₂ClN₂)

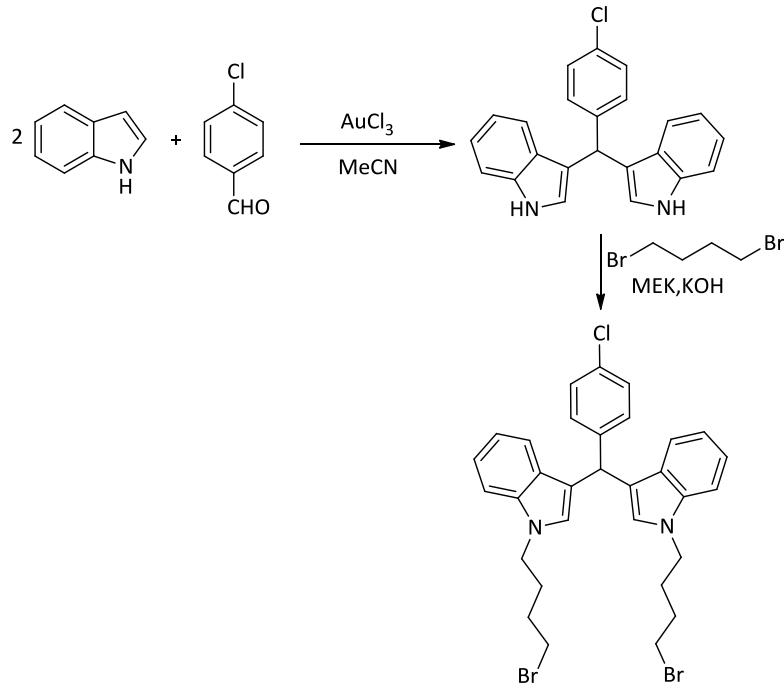
1.Yöntem



p-Klorobenzaldehyt (62 mg, 0.4 mmol) , bileşik 1 (222 mg, 0.9 mmol) ve 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin (DBDMH) (1 mg, 0.004 mmol) 55 °C'de çözücüsüz olarak karıştırıldı. 16 saat sonra TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandırıldı. Madde etil asetat/*n*-hekzan (4:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Pembe renkli katı madde; E.N= 50 °C; R_f= 0.58 (1:5, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %70.

2.Yöntem

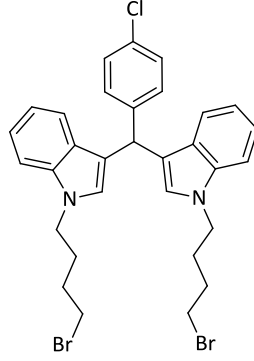


Azot atmosferi altında indol (176 mg, 1.5 mmol) ve *p*-klorobenzaldehit (70 mg, 0.5 mmol) asetonitril (2.5 mL) içerisinde çözüldükten sonra karışımının üzerine asetonitril (1 mL) içerisinde AuCl₃ (2 mg, 0.005 mmol (1mol %)) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra çözünmeyen safsızlıklar süzülerek uzaklaştırıldı ve madde etil asetat/*n*-hekzan (1:5) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Açık pembe katı madde; R_f= 0.18 (1:5, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %72.

Daha sonra saf madde (80 mg, 0.2 mmol) 2-bütanonda (MEK) (10 mL) çözüldü, karışıma KOH (38 mg, 0.7 mmol) ilave edildikten sonra 82 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferi altında 20 dakika kaynatıldı. Septumdan enjektör yardımıyla 1,4-dibromobütan (170 mg, 0.8 mmol) tek seferde ilave edildi ve 3 saat boyunca kaynatılmaya devam edildi. Reaksiyon, TLC kontrolüyle sonlandırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra kalan kısım, etil asetat/*n*-hekzan (1:5) çözücü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

4.3.2.1 Bileşik 2' nin Spektroskopik Analiz Verileri

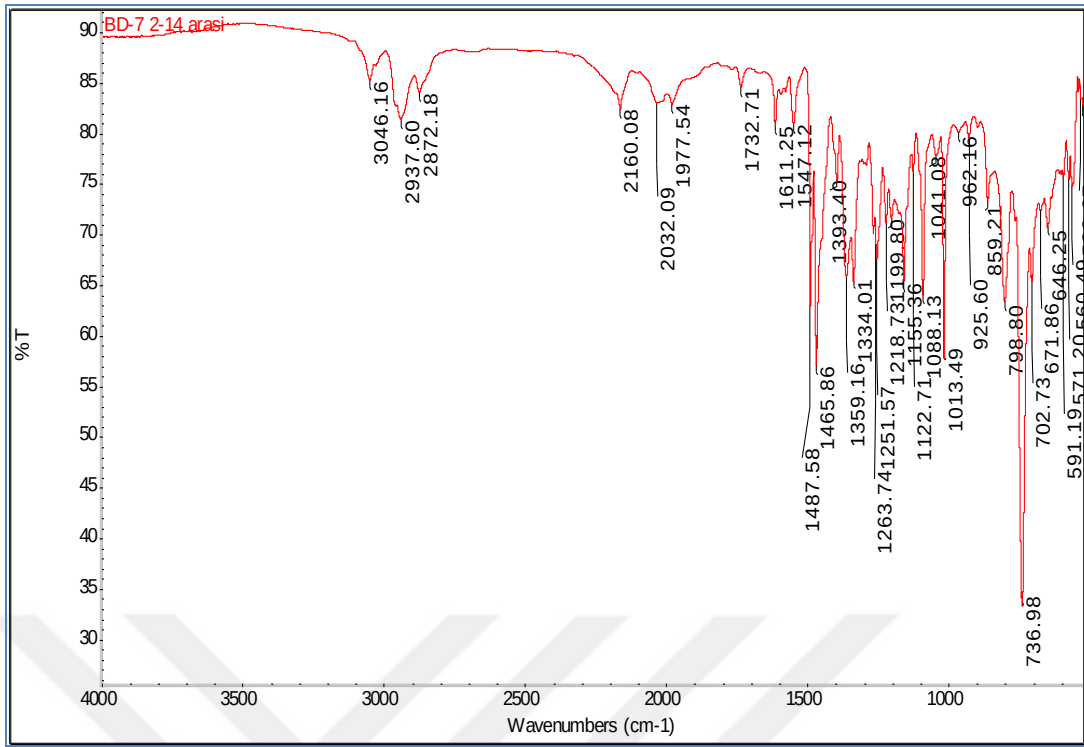


FTIR (ATR): γ = 3046 (aromatik, =C-H gerilimi), 2937 ve 2872 (alifatik, -CH gerilimleri), 1611 ve 1547 (C=C gerilimleri), 1487 ve 1465 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1088 (C-N salınımı), 798, 736 ve 702 (substituearomatik halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

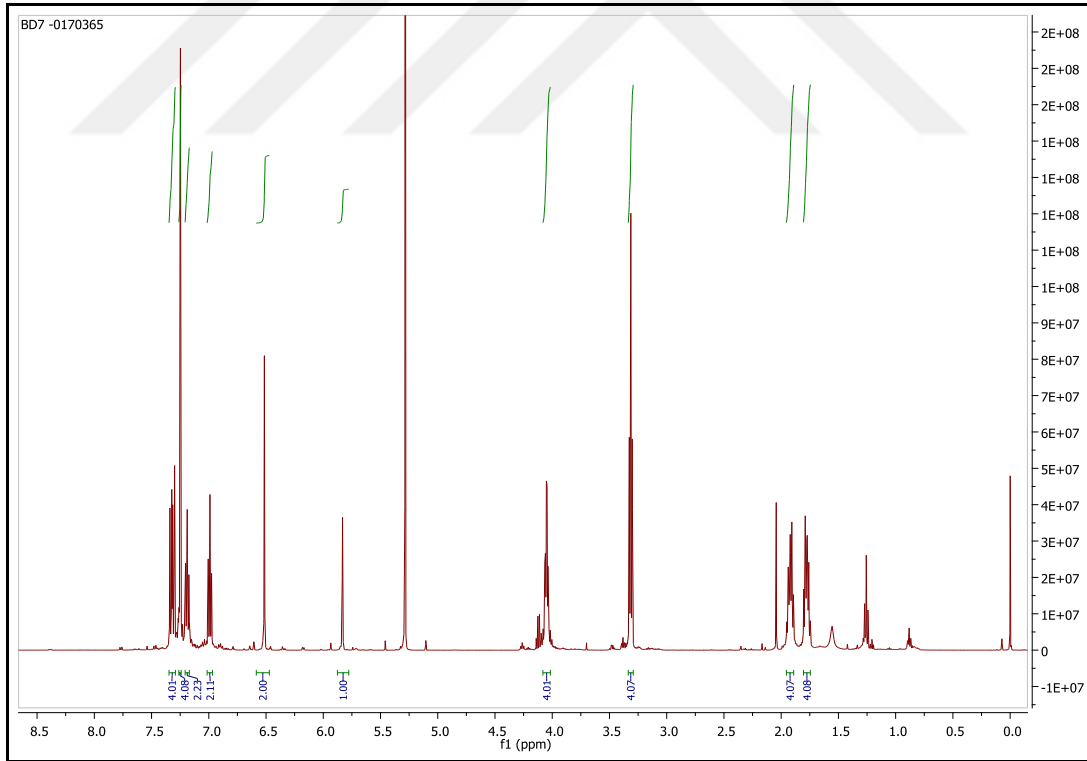
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.74-1.80 (m, 4H, CH_2), 1.89-1.95 (m, 4H, CH_2), 3.31 (t, 4H, J = 6.62 Hz, CH_2), 4.05 (dt, 4H, J = 2.52; 6.62 Hz, CH_2), 5.83 (s, 1H, CH), 6.51 (s, 2H, =CH), 6.99 (dt, 2H, J = 0.94; 7.88 Hz, ArH), 7.18 (dt, 2H, J = 0.94; 7.88 Hz, ArH), 7.24-7.26 (m, 4H, ArH), 7.31 (dd, 4H, J = 8.19; 12.29 Hz, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 28.7 (2x CH_2), 29.9 (2x CH_2), 32.9 (2x CH_2), 39.5 (CH), 45.3 (2x CH_2), 109.2 (2xCAr), 117.9 (CAr), 118.8 (CAr), 120.0 (2xCAr), 121.6 (CAr), 127.0 (4xC), 127.4 (CAr), 128.3 (2xCAr), 130.0 (2xCAr), 131.7 (2xC), 131.8 (C), 136.6 (2xCAr), 142.7 (C) ppm.

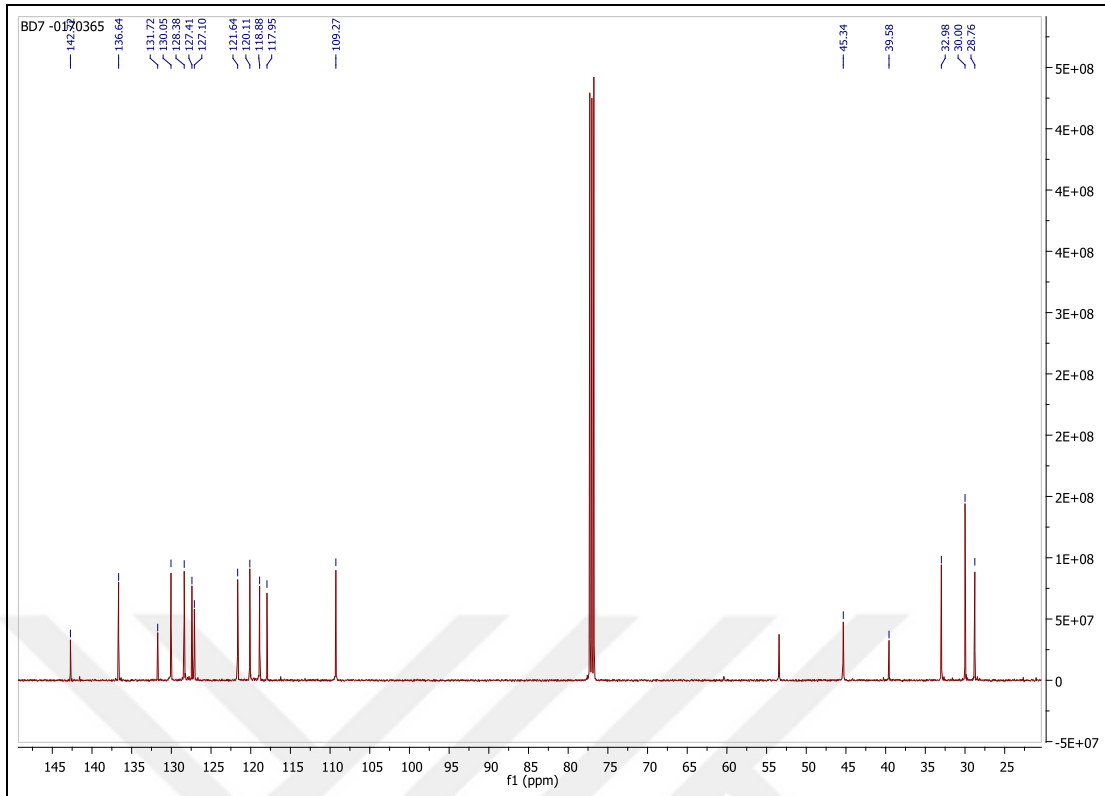
LCMS (ESI-QTOF): m/z = $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{ClN}_2$ için hesaplanan: 626.8522; bulunan: 627.0408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Şekil 4.3 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR)

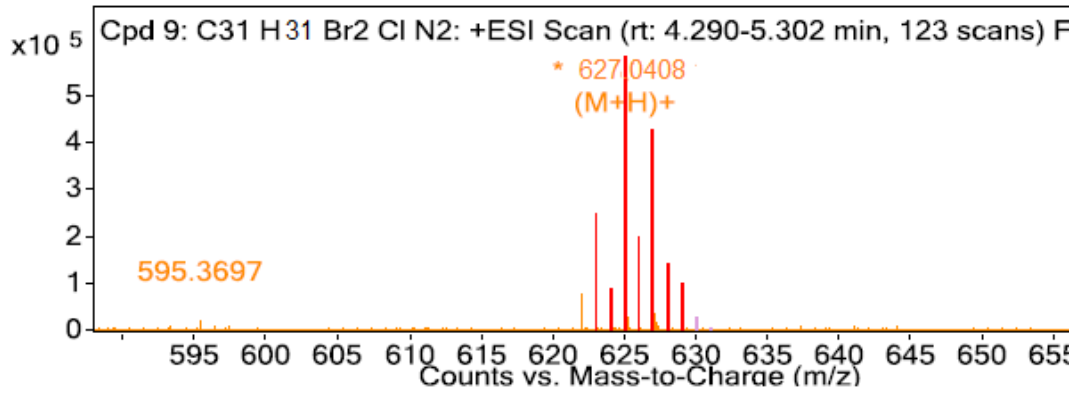


Şekil 4.4 Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



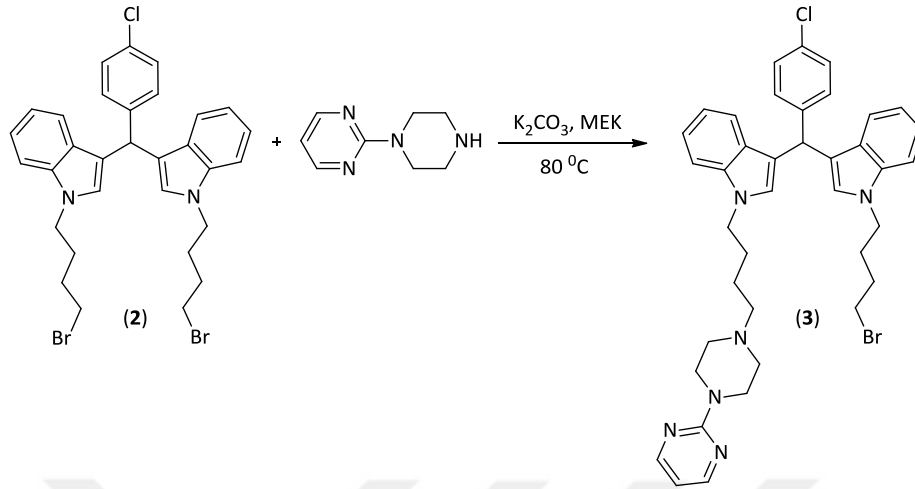
Şekil 4.5 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

MS Zoomed Spectrum



Şekil 4.6 Bileşik 2'nin LCMS (ESI-QTOF) spektrumu

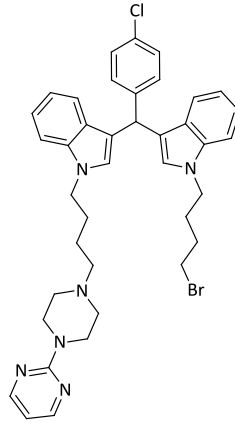
4.3.3 1-(4-Bromobütil)-3-((4-klorofenil)(1-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-indol-3-il)metil)-1H-indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 3, C₃₉H₄₂BrClN₆)



100 mL' lik iki boyunlu balondaki 2-(1-piperazinil)pirimidin (133 mg, 0.8 mmol) üzerine 2-bütanon (MEK) (2 mL) ilave edilerek 80 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferinde geri soğutucu altında 2-(1-piperazinil)pirimidin çözünene kadar kaynatıldı. Karışımın üzerine, porselen kroze içinde kızdırılan K₂CO₃ (84 mg, 0.6 mmol) eklendi. Yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2-bütanon (MEK)' da (3 mL) çözülen Bileşik 2 (225 mg, 0.4 mmol) tek seferde eklendi. 16 saat sonunda TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırıldı. Maddeye etil asetat/*n*-hekzan (10:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulandı. Daha sonra etil asetat/*n*-hekzan (10:1) çözücü sistemiyle ince tabaka kromatografisiyle saflaştırıldı.

Kırmızı katı madde; E.N= 64 °C; R_f= 0.22 (10:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %53.

4.3.3.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Verileri

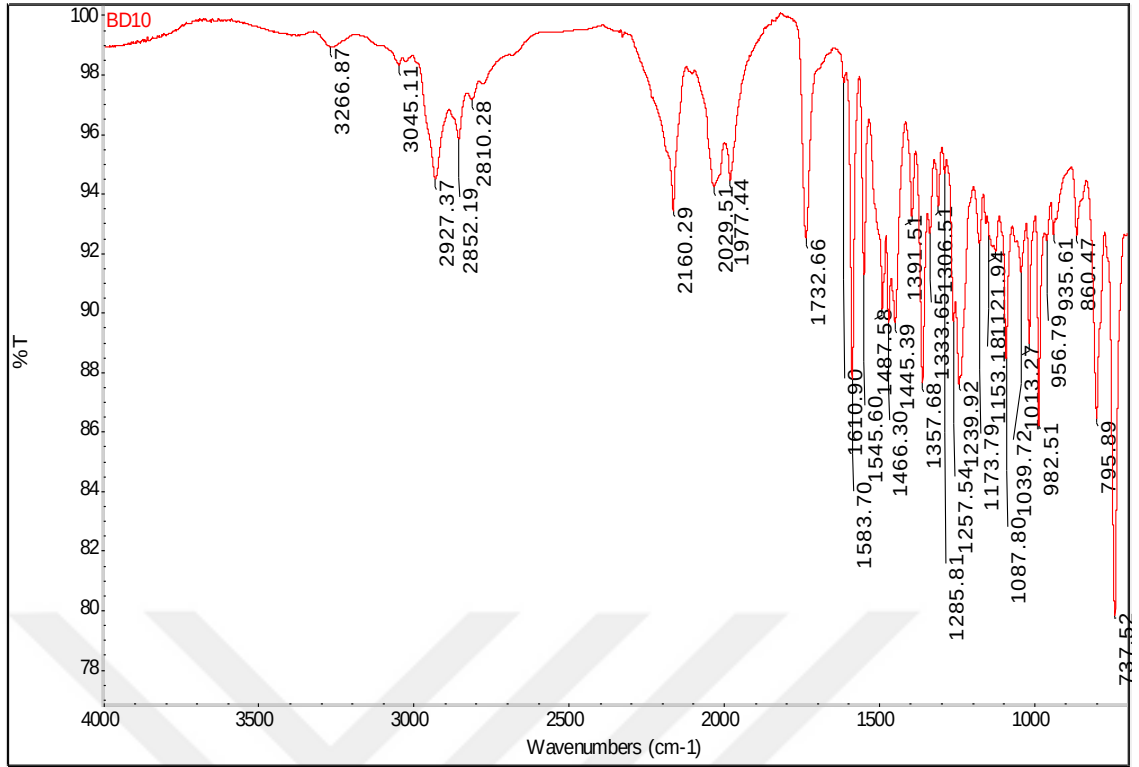


FTIR (ATR): ν = 3045 (aromatik, =C-H gerilimi), 2927, 2852 ve 2810 (alifatik, -CH gerilimleri), 1610, 1583 ve 1545 (C=C gerilimleri), 1487, 1466 ve 1445 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1087 (C-N salınımı), 795 ve 737 (substituearomatik halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

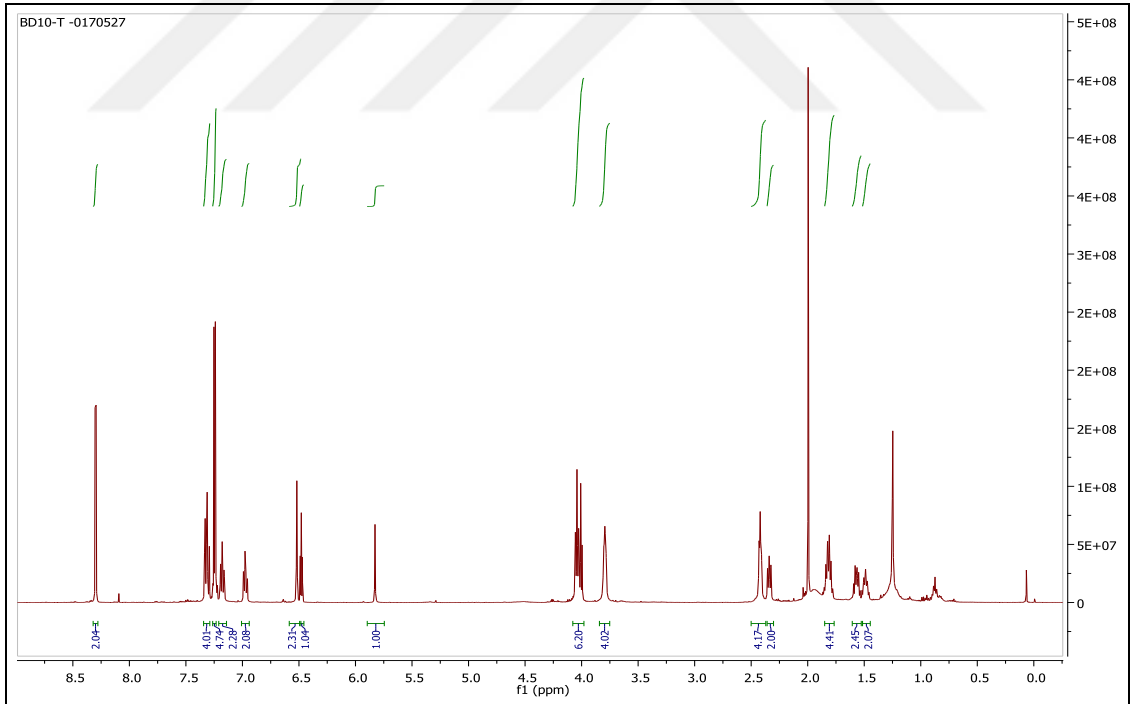
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.49 (pt, 2H, J = 7.56 Hz, CH_2), 1.57 (pt, 2H, J = 7.56 Hz, CH_2), 1.81 (pt, 4H, J = 7.56 Hz, CH_2), 2.34 (t, 2H, J = 7.56 Hz, CH_2), 2.42 (t, 4H, J = 5.04 Hz, CH_2), 3.80 (t, 4H, J = 4.41 Hz, CH_2), 4.00-4.06 (m, 6H, CH_2), 5.83 (s, 1H, CH), 6.48 (t, 1H, J = 4.72 Hz, ArH), 6.52 (s, 2H, =CH), 6.90 (dt, 2H, J = 2.83; 7.56 Hz, ArH), 7.11 (dt, 2H, J = 1.26; 8.51 Hz, ArH), 7.17 (brd, 4H, J = 1.26 Hz, ArH), 7.23-7.25 (m, 4H, ArH), 8.30 (d, 2H, J = 4.72 Hz, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 23.9 (CH_2), 26.0 (2x CH_2), 26.8 (CH_2), 28.0 (CH_2), 29.6 (CH_2), 39.6 (CH), 43.4 (CH_2), 45.7 (CH_2), 46.0 (CH_2), 52.9 (CH_2), 57.9 (CH_2), 63.8 (CH_2), 109.2 (CAr), 109.3 (CAr), 109.8 (CAr), 117.6 (C), 117.8 (C), 118.6 (CAr), 118.7 (CAr), 120.0 (2x CAr), 121.4 (CAr), 121.5 (CAr), 127.1 (CAr), 127.2 (CAr), 127.3 (C), 127.4 (C), 128.3 (2xCAr), 130.0 (2xCAr), 131.6 (C), 136.6 (2xC), 142.8 (C), 157.7 (2xCAr), 161.56 (C) ppm.

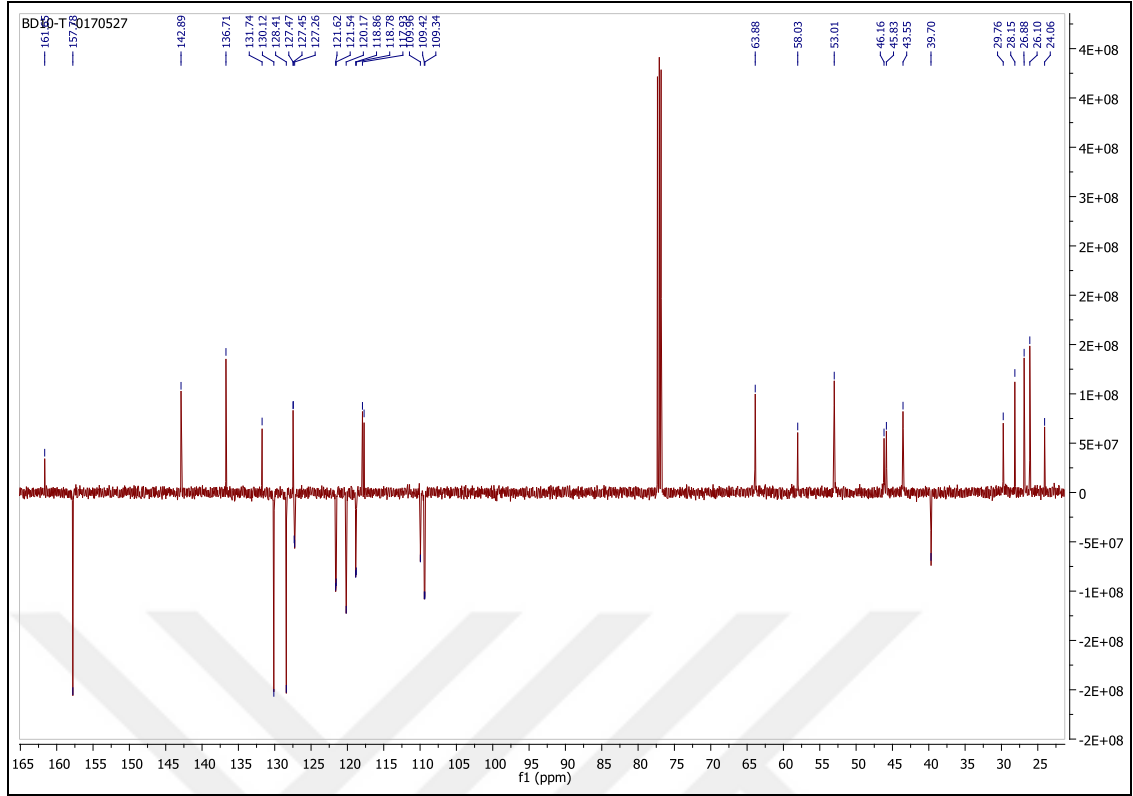
LCMS (ESI-QTOF): m/z = $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{BrClN}_6$ için hesaplanan: 708.2369; bulunan: 747.2048 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



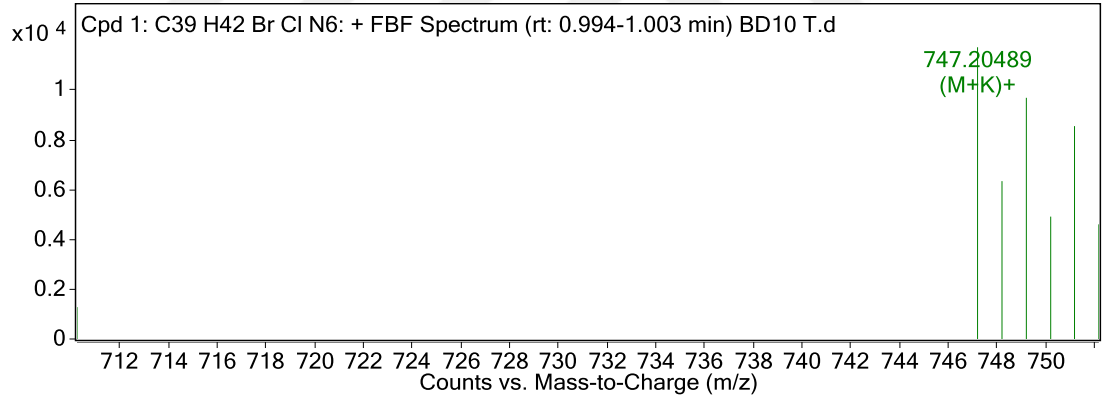
Şekil 4.7 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.8 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

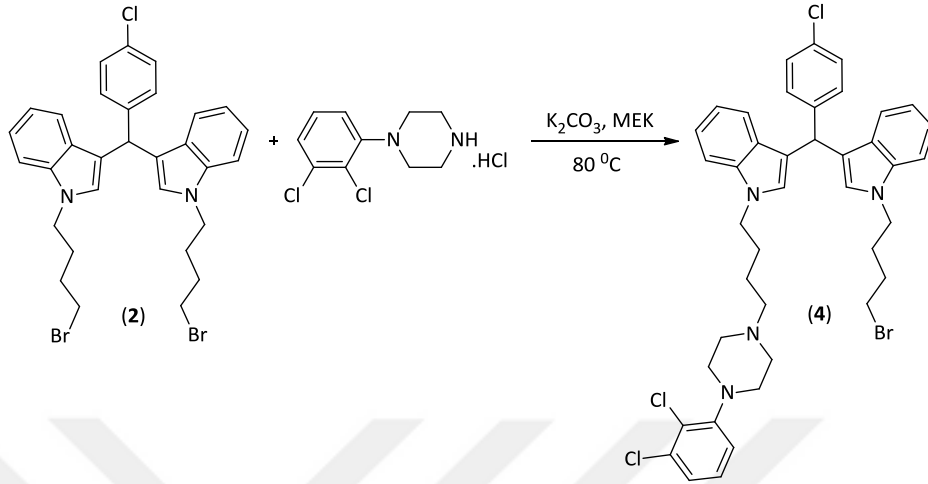


Şekil 4.9 Bileşik 3'ün APT spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.10 Bileşik 3'ün LCMS (ESI-QTOF) spektrumu

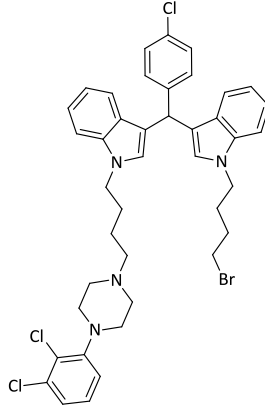
4.3.4 1-(4-Bromobütil)-3-((4-klorofenil)(1-(4-(4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il)bütil)-1*H*-indol-3-il)metil)-1*H*-indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 4, $C_{41}H_{42}BrCl_3N_4$)



100 mL' lik iki boyunlu balondaki 1-(2,3-diklorofenil)piperazin hidroklorür (89 mg, 0.3 mmol) üzerine 2-bütanon (MEK) (2 mL) ilave edilerek 80 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferinde geri soğutucu altında 1-(2,3-diklorofenil)piperazin hidroklorür çözünene kadar kaynatıldı. Karışımın üzerine, porselen kroze içinde kızdırılan K_2CO_3 (46 mg, 0.3 mmol) eklendi. Yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2-bütanon (MEK)' da (3 mL) çözülen Bileşik **2** (105 mg, 0.2 mmol) tek seferde eklendi. 16 saat sonunda TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırıldı. Maddeye etil asetat/*n*-hekzan (2:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulandı. Daha sonra etil asetat/*n*-hekzan (2:1) çözücü sistemiyle ince tabaka kromatografisiyle saflaştırıldı.

Açık pembe katı madde; E.N= 57 °C; R_f = 0.38 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %61.

4.3.4.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Verileri

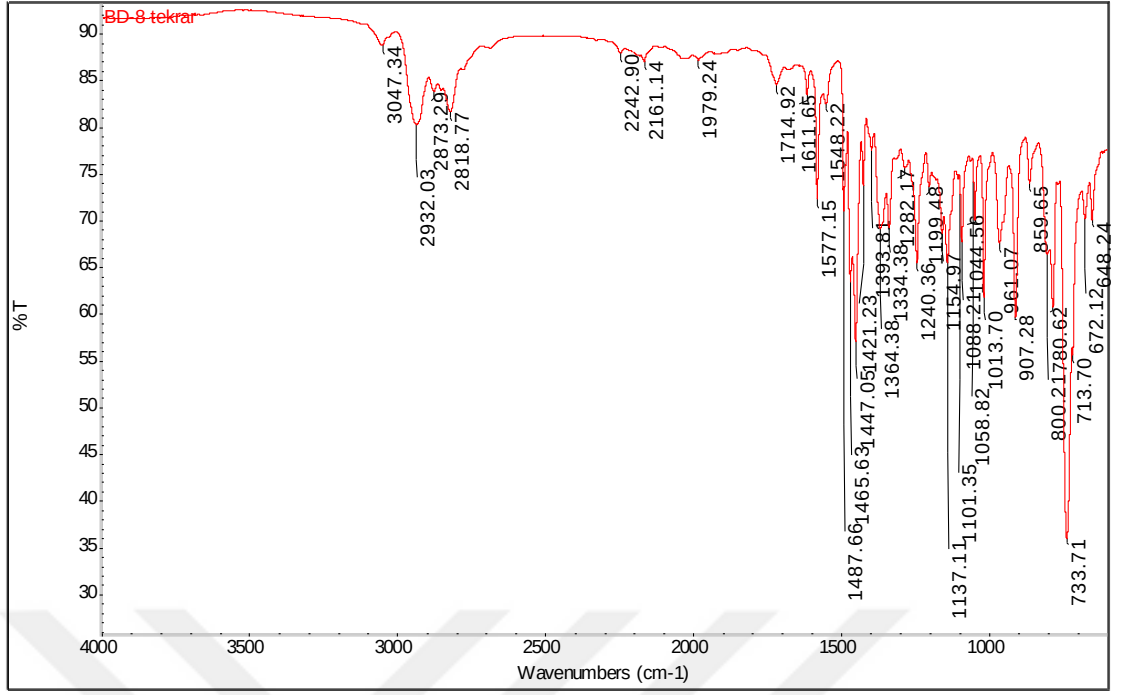


FTIR (ATR): γ = 3047 (aromatik, =C-H gerilimi), 2932, 2873 ve 2818 (alifatik, -CH gerilimleri), 1611, 1577 ve 1548 (C=C gerilimleri), 1487, 1465 ve 1447 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1013 (C-N salınımı), 780, 733 ve 713 (substituearomatik halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

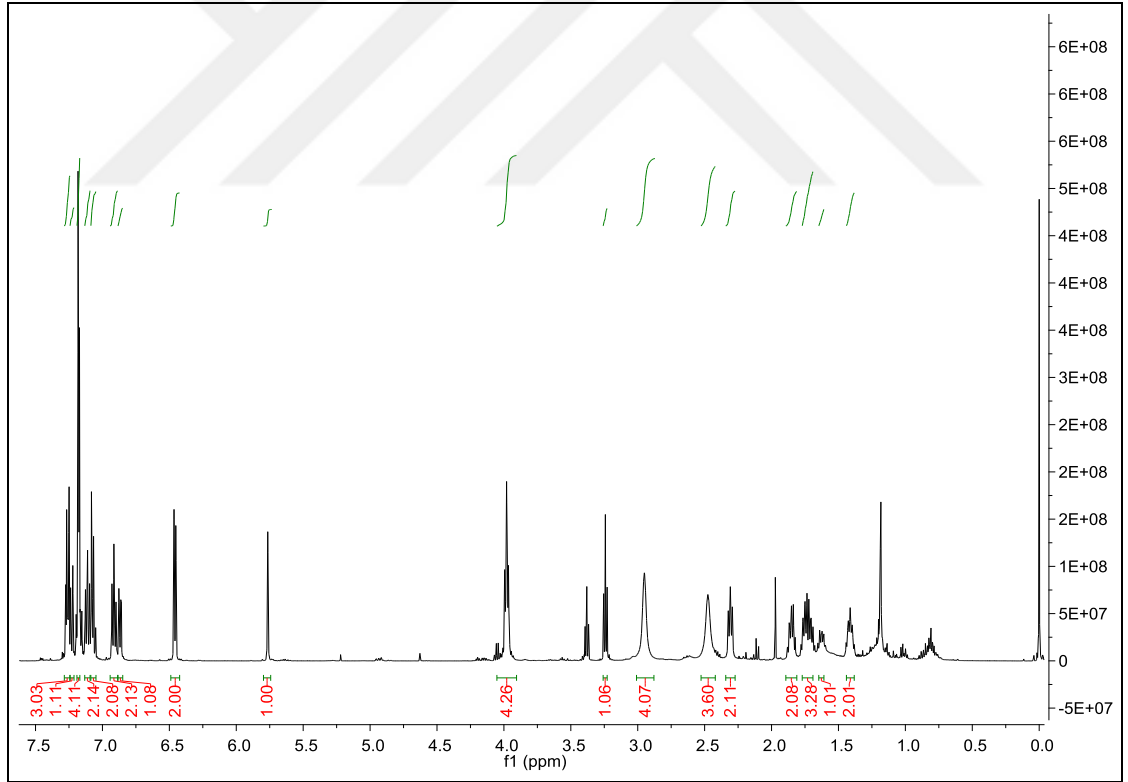
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.49 (pt, 2H, J = 6.93 Hz, CH_2), 1.68-1.73 (m, 1H, CH_2), 1.76-1.85 (m, 3H, CH_2), 1.92 (pt, 2H, J = 6.93 Hz, CH_2), 2.38 (t, 2H, J = 7.56 Hz, CH_2), 2.55 (brs, 4H, CH_2), 3.02 (brs, 4H, CH_2), 3.31 (t, 1H, J = 6.62 Hz, CH_2), 4.05 (t, 5H, J = 6.93 Hz, CH_2), 5.84 (s, 1H, CH), 6.53 (s, 2H, =CH), 6.95 (dd, 1H, J = 2.52; 6.93 Hz, ArH), 6.99 (t, 2H, J = 7.25 Hz, ArH), 7.15 (d, 2H, J = 7.88 Hz, ArH), 7.18 (t, 2H, J = 7.25 Hz, ArH), 7.25 (d, 4H, J = 3.46 Hz, ArH), 7.30 (d, 1H, J = 8.19 Hz, ArH), 7.32-7.35 (m, 3H, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 24.1 (CH_2), 28.1 (CH_2), 28.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.9 (CH_2), 32.9 (CH_2), 39.6 (CH), 44.3 (CH_2), 45.3 (CH_2), 46.1 (CH_2), 51.2 (CH_2), 53.1 (CH_2), 57.8 (CH_2), 109.2 (CAr), 109.4 (CAr), 117.6 (C), 117.9 (C), 118.0 (C), 118.5 (CAr), 118.7 (CAr), 118.8 (CAr), 120.0 (CAr), 120.1 (CAr), 121.4 (CAr), 121.6 (CAr), 124.5 (CAr), 127.0 (CAr), 127.2 (CAr), 127.3 (C), 127.4 (CAr), 127.5 (C), 128.3 (2xCAr), 130.0 (2xCAr), 131.7 (C), 134.0 (C), 136.6 (C), 136.7 (C), 142.8 (C), 151.2 (C) ppm.

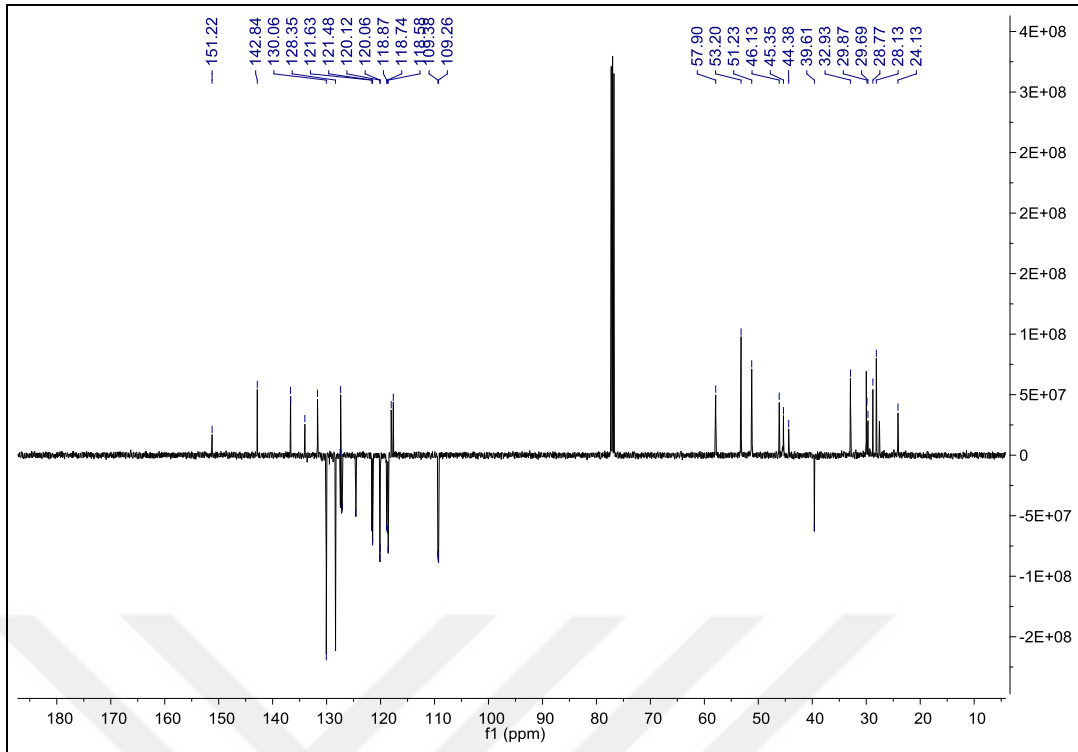
LCMS (ESI-QTOF): m/z = $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{BrCl}_3\text{N}_4$ için hesaplanan: 774.1658; bulunan: 775.1992 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



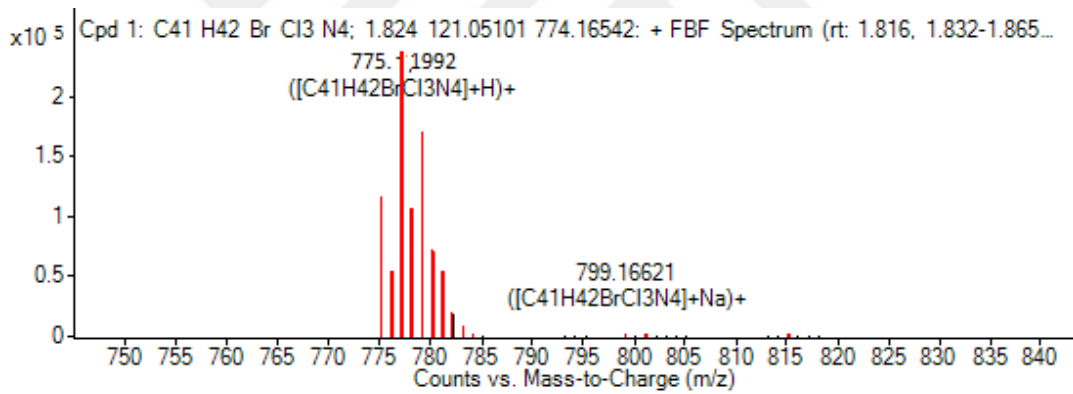
Şekil 4.11 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.12 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



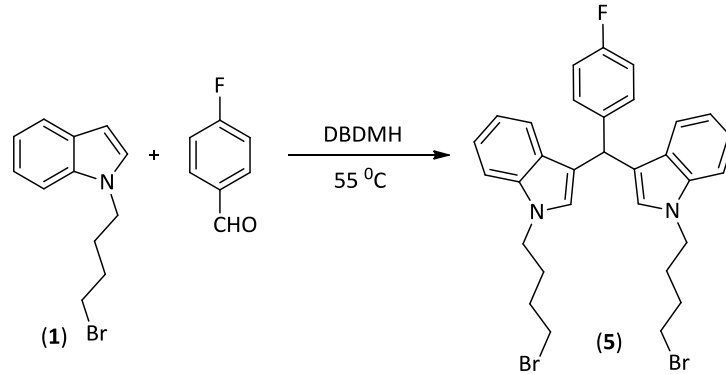
Şekil 4.13 Bileşik 4'ün APT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.14 Bileşik 4'ün LCMS (ESI-QTOF) spektrumu

4.3.5 3,3'-((4-Florofenil)metilen)bis(1-(4-bromobütil)-1*H*-indol) Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C₃₁H₃₁Br₂FN₂)

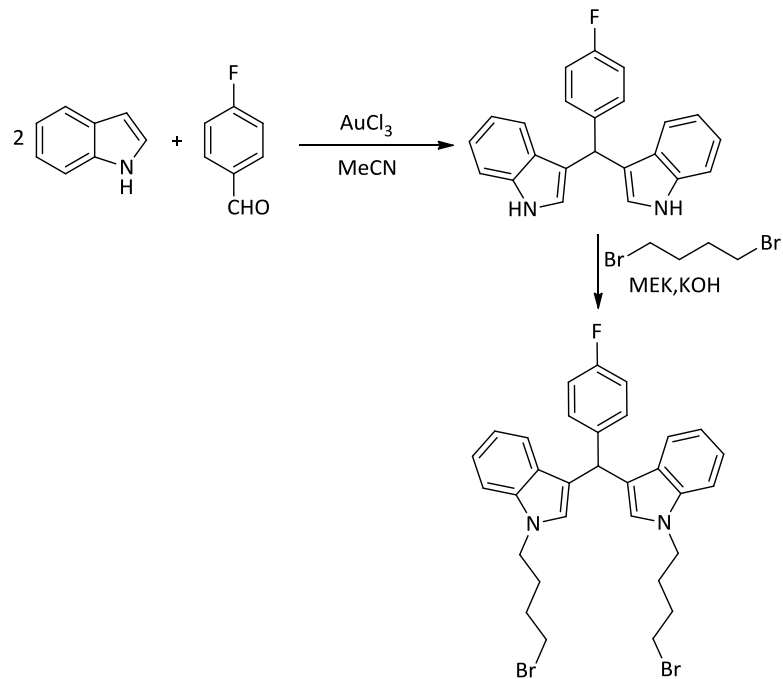
1.Yöntem



p-Florobenzaldehyt (51 mg, 0.4 mmol), bileşik 1 (206 mg, 0.8 mmol) ve 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin (DBDMH) (1 mg, 0.004 mmol) 55 °C'de çözücüsüz olarak karıştırıldı. 16 saat sonra TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandırıldı. Madde etil asetat/*n*-hekzan (1:3) çözücü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Koyu pembe renkli katı madde; E.N= 53 °C; R_f= 0.56 (1:3, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %61.

2.Yöntem

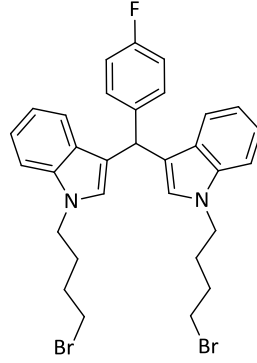


Azot atmosferi altında indol (176 mg, 1.5 mmol) ve *p*-florobenzaldehit (62 mg, 0.5 mmol) asetonitril (1 mL) içerisinde çözüldükten sonra karışımının üzerine asetonitril (1 mL) içerisinde AuCl₃ (2 mg, 0.005 mmol (1mol %)) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra çözünmeyen safsızlıklar süzülerek uzaklaştırıldı ve madde etil asetat /*n*-hekzan da kristallendirildi.

Pembe katı madde; R_f= 0.30 (3:10, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %74.

Daha sonra saf madde (176 mg, 0.5 mmol) 2-bütanonda (MEK) (10 mL) çözüldü, karışıma KOH (87 mg, 1.8 mmol) ilave edildikten sonra 82 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferi altında 20 dakika kaynatıldı. Septumdan enjektör yardımıyla 1,4-dibromobütan (390 mg, 1.5 mmol) tek seferde ilave edildi ve 3 saat boyunca kaynatılmaya devam edildi. Reaksiyon, TLC kontrolüyle sonlandırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra kalan kısım, etil asetat/*n*-hekzan (1:3) çözücü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

4.3.5.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

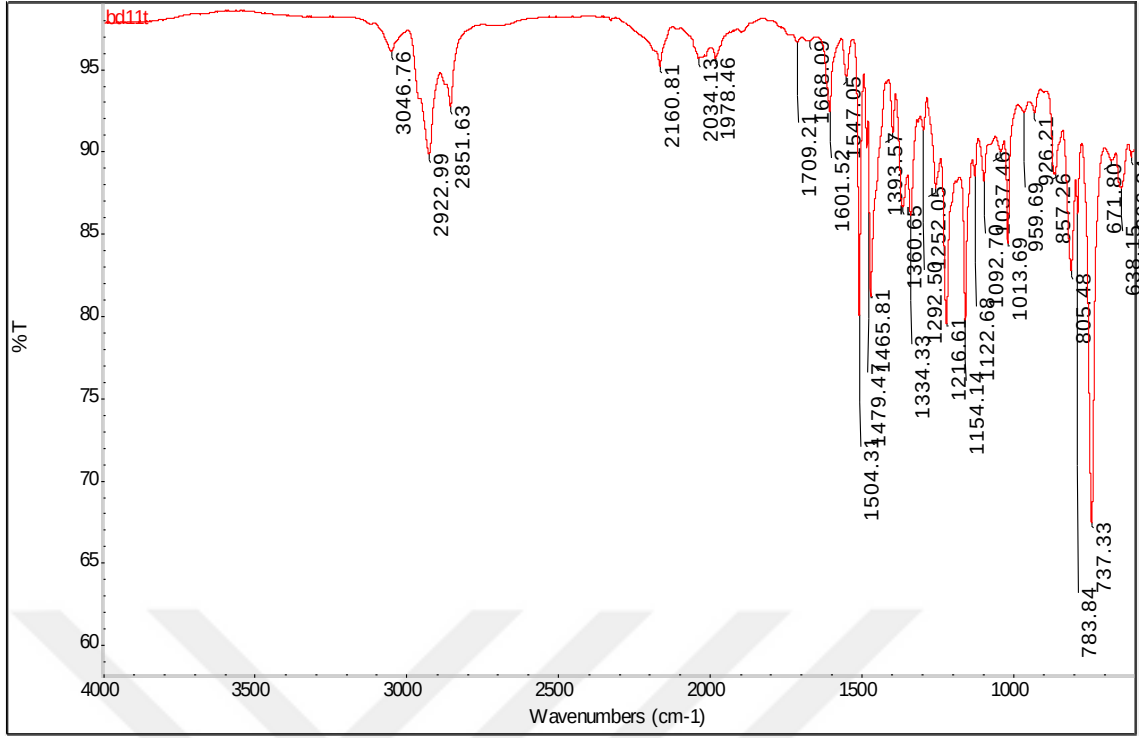


FTIR (ATR): ν = 3046 (aromatik, =C-H gerilimi), 2922 ve 2851 (alifatik, -CH gerilimleri), 1601 ve 1547 (C=C gerilimleri), 1504, 1479 ve 1465 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1092 (C-N salınımı), 805, 783 ve 737 (substituearomatik halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

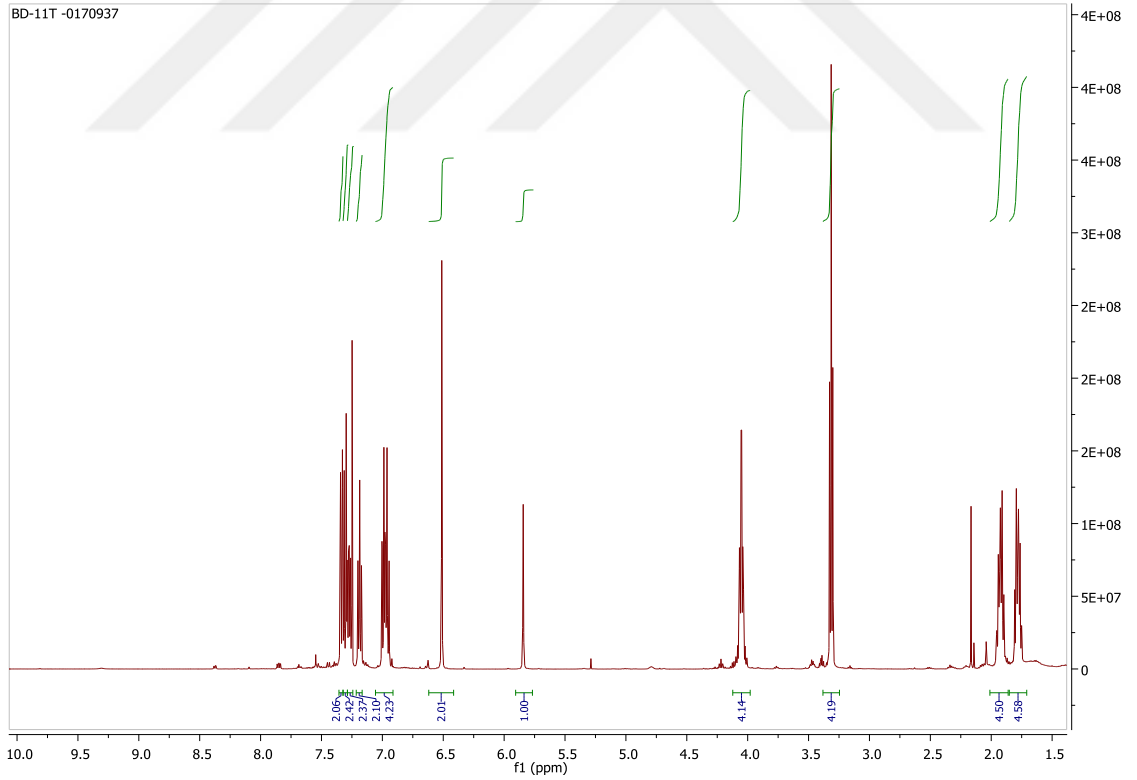
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.78 (pt, 4H, J = 6.93 Hz, CH_2), 1.92 (pt, 4H, J = 6.93 Hz, CH_2), 3.31 (t, 4H, J = 6.62; Hz, CH_2), 4.04 (dt, 4H, J = 2.20; 6.62 Hz, CH_2), 5.84 (s, 1H, CH), 6.51 (s, 2H, =CH), 6.94-7.00 (m, 4H, ArH), 7.18 (t, 2H, J = 7.25 Hz, ArH), 7.27 (dt, 2H, J = 2.20; 5.67 Hz, ArH), 7.30 (d, 2H, J = 8.19 Hz, ArH), 7.33 (d, 2H, J = 7.88 Hz, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 28.7 (2x CH_2), 29.9 (2x CH_2), 32.9 (2x CH_2), 39.4 (CH), 45.3 (2x CH_2), 109.2 (2xCAr), 114.8 (CAr), 115.0 (CAr), 118.3 (C), 118.8 (2xCAr), 120.1 (2xCAr), 121.6 (2xCAr), 127.0 (2xCAr), 127.4 (2xC), 129.9 (CAr), 130.0 (CAr), 136.6 (2xC), 139.8 (C), 160.4 (C), 162.3 (C) ppm.

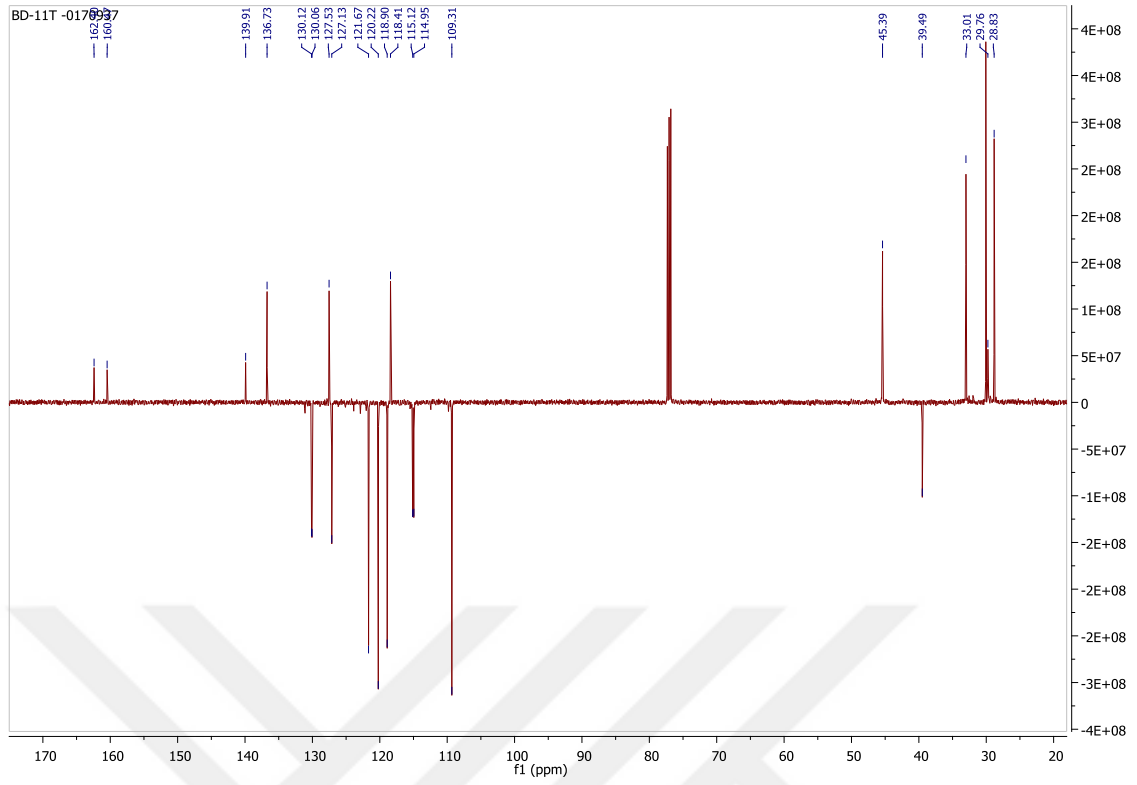
LCMS (ESI): m/z = $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{FN}_2$ için hesaplanan: 608.0837; bulunan: 609.1000 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



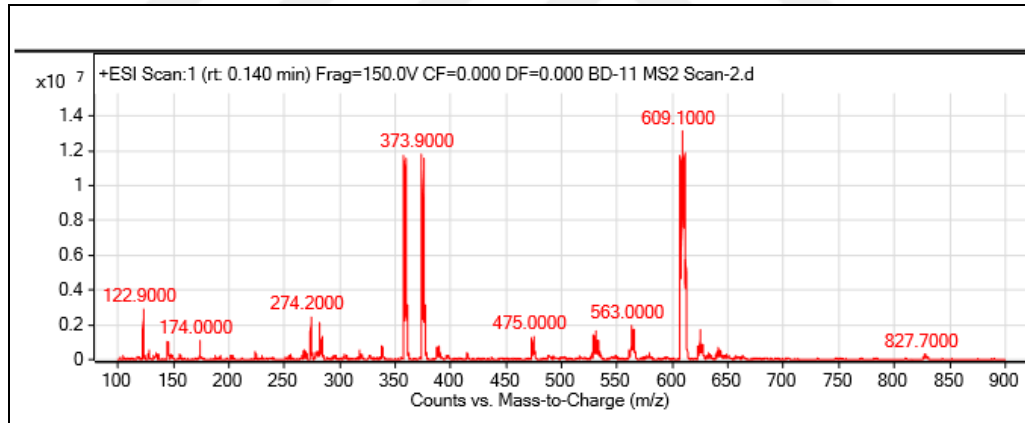
Şekil 4.15 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.16 Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

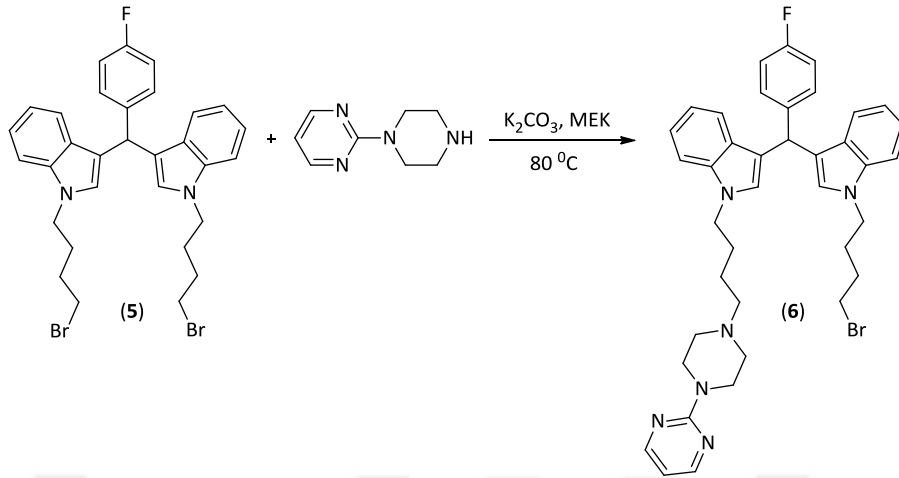


Şekil 4.17 Bileşik 5'in APT spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.18 Bileşik 5'in LCMS spektrumu

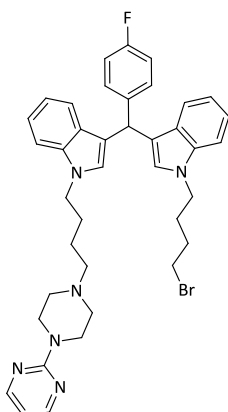
4.3.6 1-(4-Bromobütil)-3-((4-florofenil)(1-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)bütil)-1H-indol-3-il)metil)-1H-indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 6, C₃₉H₄₂BrFN₆)



100 mL' lik iki boyunlu balondaki 2-(1-piperazinil)pirimidin (316 mg, 2 mmol) üzerine 2-bütanon(MEK) (2 mL) ilave edilerek 80 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferinde geri soğutucu altında 2-(1-piperazinil)pirimidin çözünene kadar kaynatıldı. Çözelti üzerine, porselen kroze içinde kızdırılan K₂CO₃ (200 mg, 1.5 mmol) eklendi. Yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2-bütanon (MEK)' da (3 mL) çözülen Bileşik 5 (230 mg, 1 mmol) tek seferde eklendi. 16 saat sonunda TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırıldı. Maddeye etil asetat/*n*-hekzan (12:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulandı. Daha sonra etil asetat/diklorometan (8:1) çözücü sistemiyle ince tabaka kromatografisiyle saflaştırıldı.

Sarı katı madde; E.N= 84 °C; R_f= 0.25 (12:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %47.

4.3.6.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

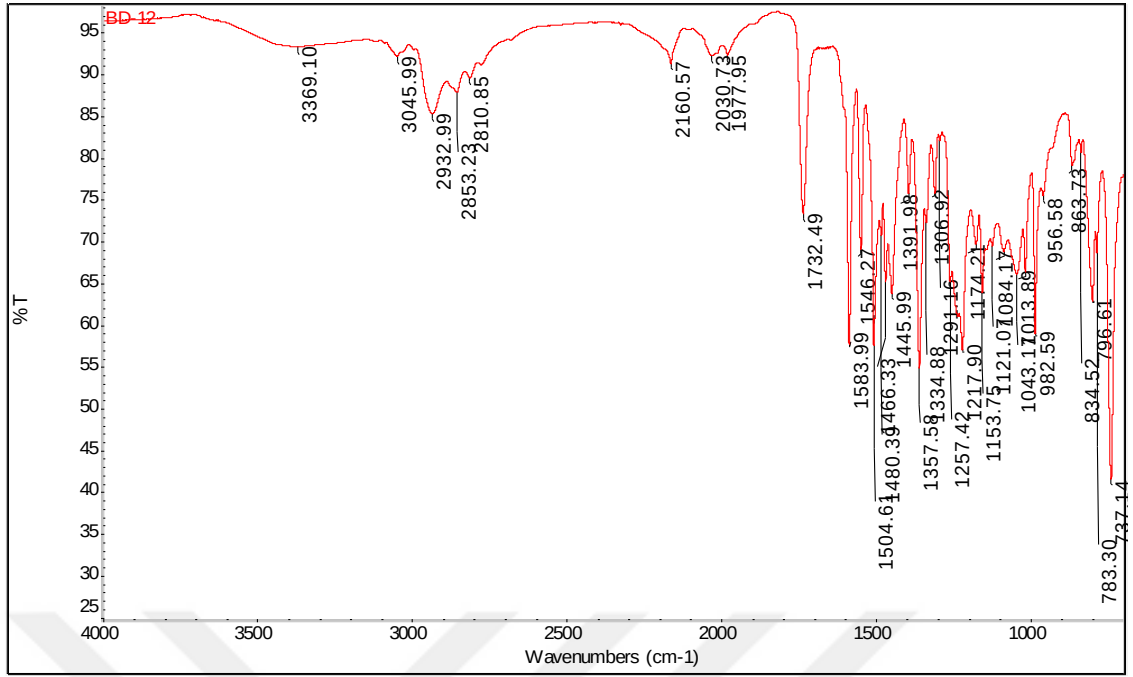


FTIR (ATR): γ = 3045 (aromatik, =C-H gerilimi), 2932, 2853 ve 2810 (alifatik, -CH gerilimleri), 1583, 1546 ve 1504 (C=C gerilimleri), 1480, 1466 ve 1445 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1043 (C-N salınımı), 834, 795 ve 737 (substituearomatik halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

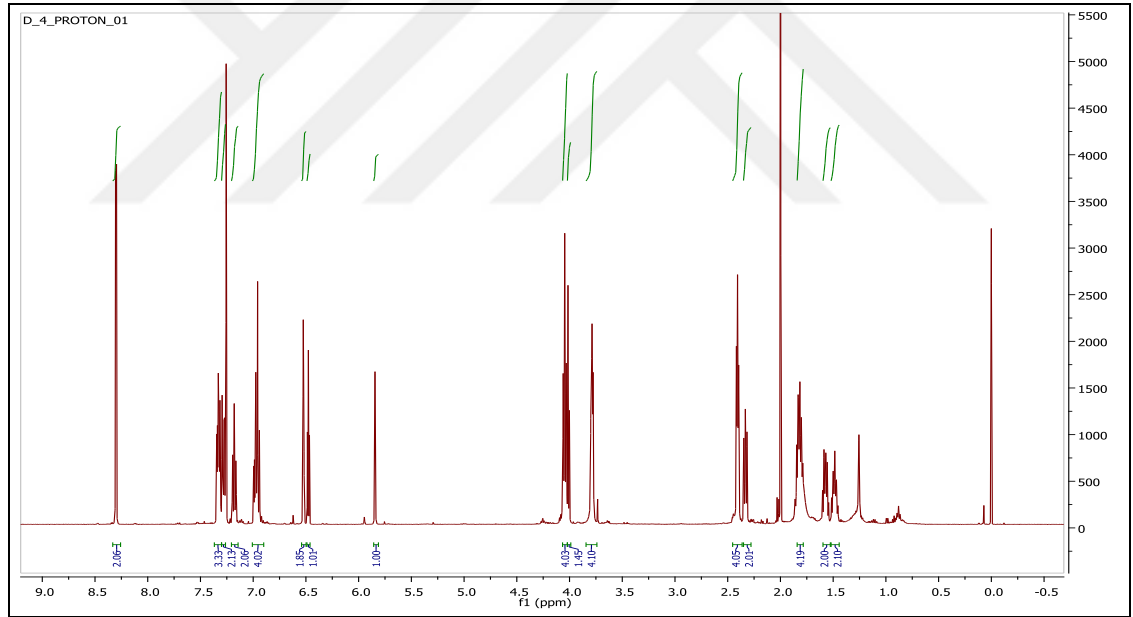
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.48 (pt, 2H, *J* = 7.33 Hz, CH₂), 1.56 (pt, 2H, *J* = 6.84 Hz, CH₂), 1.81 (pt, 4H, *J* = 6.84 Hz, CH₂), 2.33 (t, 2H, *J* = 7.33 Hz, N-CH₂), 2.40 (t, 4H, *J* = 5.38 Hz, N-CH₂), 3.78 (t, 4H, *J* = 5.38 Hz, N-CH₂), 4.01 (t, 2H, *J* = 6.84 Hz, N-CH₂), 4.04 (t, 4H, *J* = 6.84 Hz, N-CH₂), 5.84 (s, 1H, CH), 6.47 (t, 1H, *J* = 4.89 Hz, ArH), 6.52 (brd, 2H, *J* = 1.95 Hz, =CH), 6.94-6.99 (m, 4H, ArH), 7.17 (t, 2H, *J* = 7.82 Hz, ArH), 7.28 (dd, 2H, *J* = 2.93; 8.31 Hz, ArH), 7.32-7.36 (m, 4H, ArH), 8.32 (d, 2H, *J* = 4.89 Hz, ArH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 24.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.8 (CH₂), 28.1 (CH₂), 39.5 (CH), 43.6 (2x CH₂), 45.7 (CH₂), 46.0 (CH₂), 53.0 (CH₂), 58.0 (CH₂), 63.8 (2x CH₂), 109.2 (CAr), 109.3 (CAr), 109.8 (CAr), 114.8 (CAr), 114.9 (CAr), 118.0 (C), 118.2 (C), 118.6 (CAr), 118.7 (CAr), 120.1 (CAr), 120.2 (CAr), 121.4 (CAr), 121.5 (CAr), 127.1 (CAr), 127.2 (CAr), 127.4 (C), 127.5 (C), 129.9 (CAr), 130.0 (CAr), 136.6 (C), 139.9 (C), 157.6 (2xCAr), 160.3 (C), 161.6 (C), 162.3 (C) ppm.

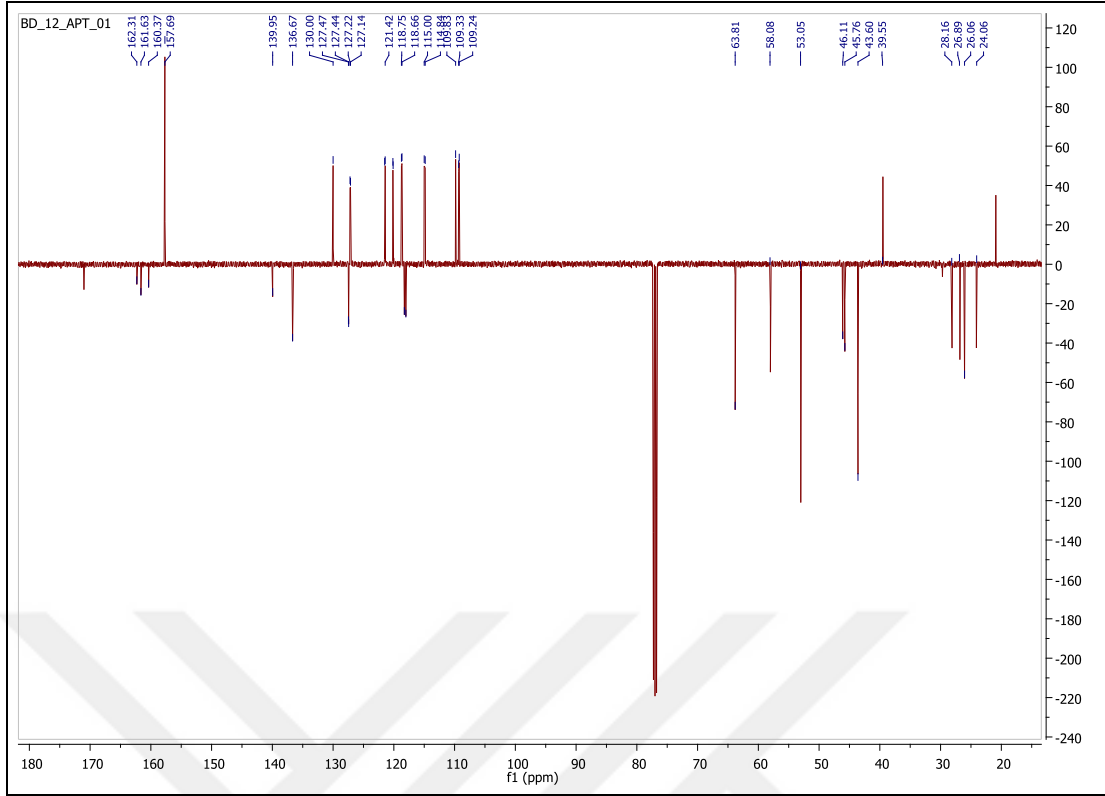
LCMS (ESI-QTOF): m/z = $C_{39}H_{42}BrFN_6$ için hesaplanan: 693.2675; bulunan: 694.2655 $[M+H]^+$.



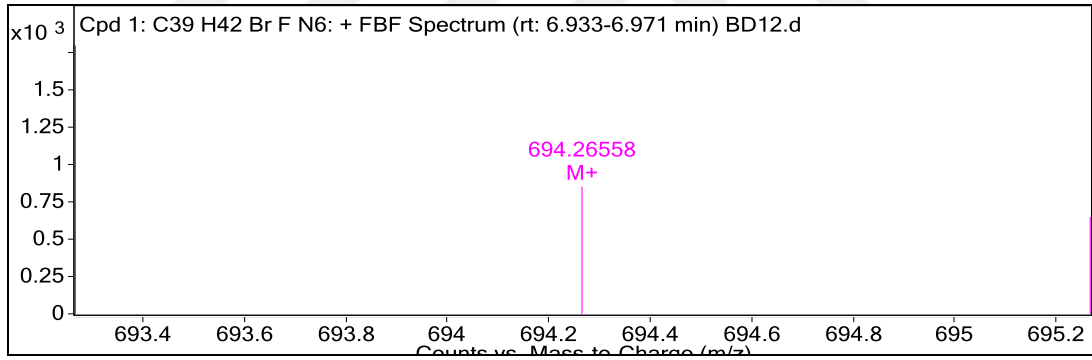
Şekil 4.19 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.20 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



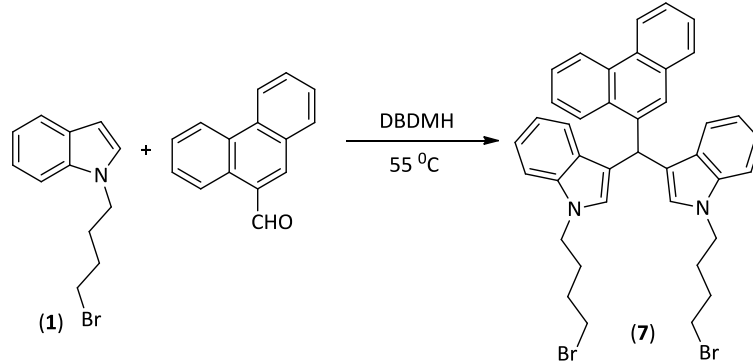
Şekil 4.21 Bileşik 6'nın APT spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.22 Bileşik 6'nın LCMS (ESI-QTOF) spektrumu

4.3.7 3,3'-(Fenantren-9-ilmetlen)bis(1-(4-bromobütil)-1H-indol) Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 7, C₃₉H₃₆Br₂N₂)

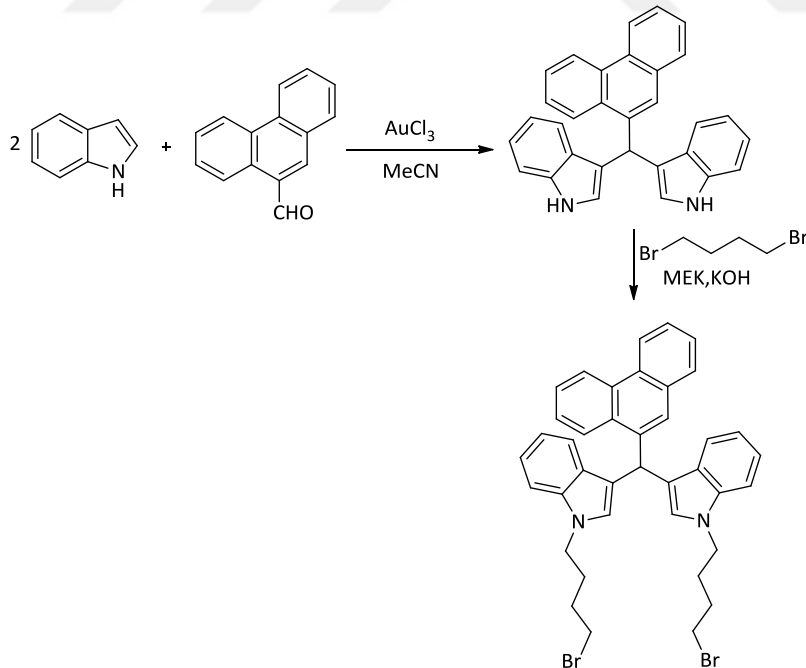
1.Yöntem



Fenantren-9-karbaldehit (46 mg, 0.2 mmol), bileşik 1 (111 mg, 0.4 mmol) ve 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin (DBDMH) (0.6 mg, 0.002 mmol) 55 °C'de çözücüsüz olarak karıştırıldı. 16 saat sonra TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyonda oluşan yan ürünler etil asetat/*n*-hekzan (1:5) çözücü sistemi ile maddeden ayrıldı.

Pembe katı madde; E.N= 89 °C; R_f= 0.45 (1:5, etil asetat/*n*-hekzan) ; verim: %57.

2.Yöntem

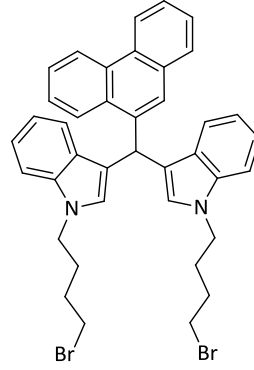


Azot atmosferi altında indol (176 mg, 1.5 mmol) ve fenantren-9-karbaldehit (103 mg, 0.5 mmol) asetonitril (1 mL) içerisinde çözüldükten sonra karışımının üzerine asetonitril (1 mL) içerisinde AuCl_3 (2 mg, 0.005 mmol (1 mol %)) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra çözünmeyen safsızlıklar süzülerek uzaklaştırıldı ve madde etil asetat/*n*-hekzan (3:10) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Kirli beyaz katı madde; $R_f = 0.32$ (1:5:0.5, etil asetat/*n*-hekzan/diklorometan); verim: %72.

Daha sonra saf madde (200 mg, 0.5 mmol) 2-bütanonda (MEK) (5 mL) çözüldü, karışıma KOH (80 mg, 1.4 mmol) ilave edildikten sonra 82 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferi altında 20 dakika kaynatıldı. Septumdan enjektör yardımıyla 1,4-dibromobütan (358 mg, 1.7 mmol) tek seferde ilave edildi ve 3 saat boyunca kaynatılmaya devam edildi. Reaksiyon, TLC kontrolüyle sonlandırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra kalan kısım, etil asetat/*n*-hekzan/diklorometan (1:5:0.5) çözücü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

4.3.7.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

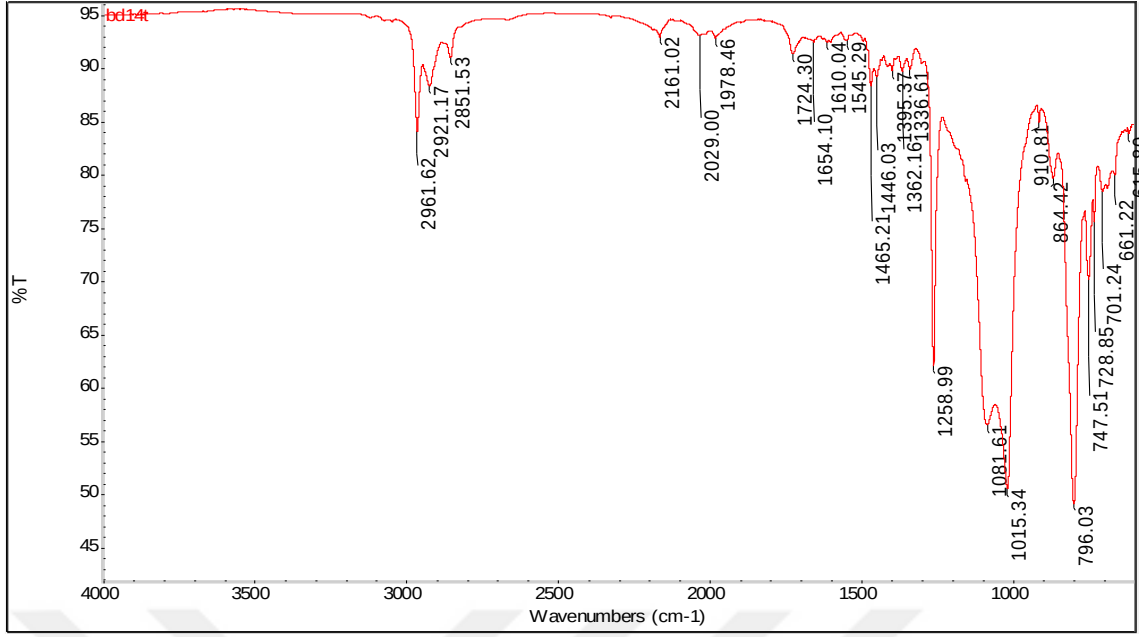


FTIR (ATR): γ = 3015 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2961, 2921 ve 2851 (alifatik, -CH gerilimleri), 1654, 1610 ve 1545 (C=C gerilimleri), 1465 ve 1446 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1081 (C-N salınımı), 864, 796, 747 ve 728 (substituearomatik halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

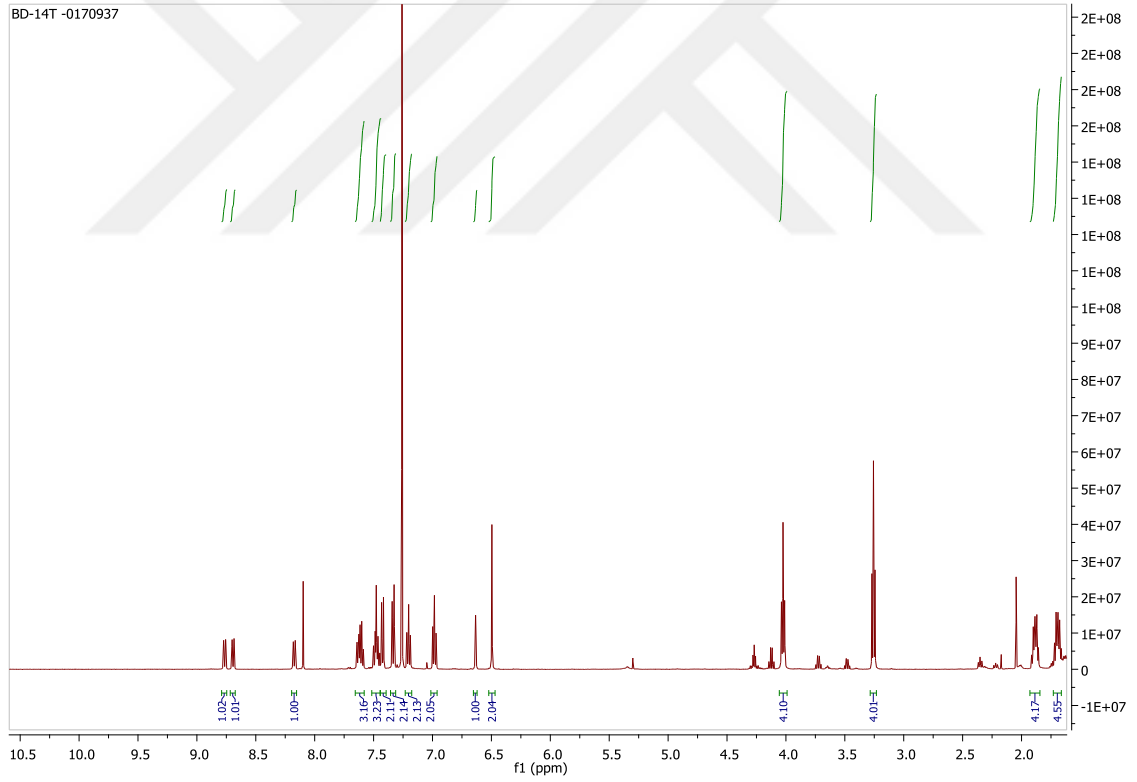
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.69 (pt, 4H, J = 6.62 Hz, CH_2), 1.88 (pt, 4H, J = 6.62 Hz, CH_2), 3.25 (t, 4H, J = 6.62 Hz, CH_2), 4.02 (t, 4H, J = 6.62 Hz, CH_2), 6.49 (s, 2H, =CH), 6.63 (s, 1H, CH), 6.98 (dt, 2H, J = 0.94; 7.88 Hz, ArH), 7.20 (dt, 2H, J = 0.94; 8.19 Hz, ArH), 7.33 (d, 2H, J = 8.19 Hz, ArH), 7.42 (d, 2H, J = 7.88 Hz, ArH), 7.44-7.50 (m, 3H, ArH), 7.58-7.64 (m, 3H, ArH), 8.17 (d, 1H, J = 8.19 Hz, ArH), 8.69 (d, 1H, J = 8.19 Hz, ArH), 8.76 (d, 1H, J = 8.19 Hz, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 28.7 (2x CH_2), 29.7 (CH_2), 29.9 (2x CH_2), 32.9 (2x CH_2), 38.9 (CH), 45.2 (CH_2), 109.2 (2xCAr), 117.7 (2xCAr), 118.8 (CAr), 120.1 (CAr), 121.5 (2xCAr), 122.3 (CAr), 122.9 (CAr), 125.1 (CAr), 125.9 (CAr), 126.1 (CAr), 126.3 (CAr), 126.5 (CAr), 126.7 (CAr), 127.7 (2xC), 128.0 (2xCAr), 128.7 (2xCAr), 129.5 (CAr), 129.8 (C), 130.8 (C), 131.3 (C), 131.7 (C), 136.7 (2xC), 137.8 (C) ppm.

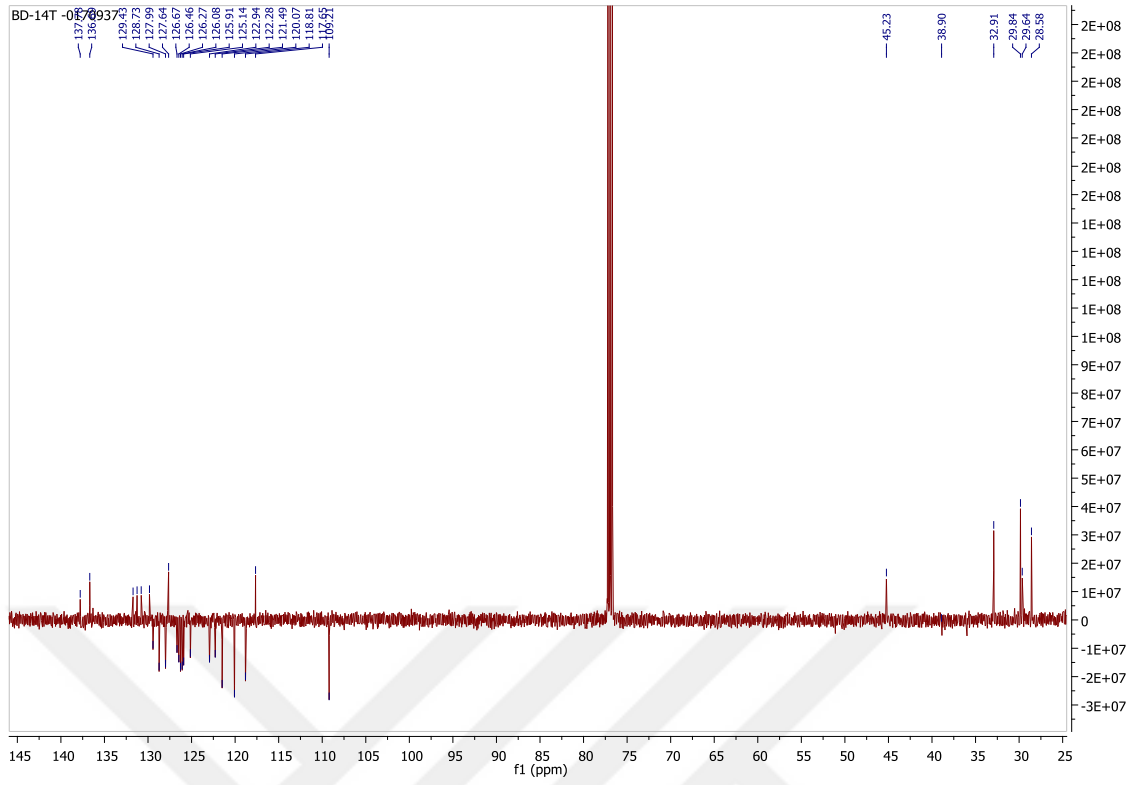
LCMS (ESI): m/z = $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_2$ için hesaplanan: 690.1245; bulunan: 691.1000 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



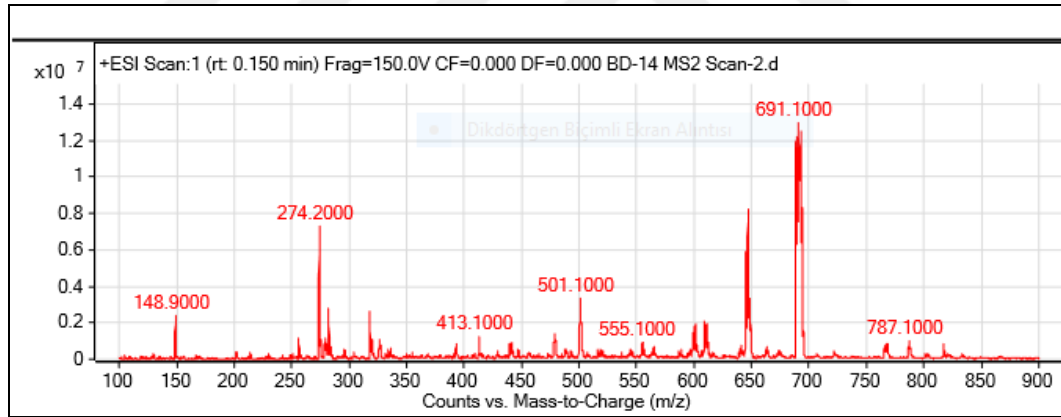
Şekil 4.23 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.24 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

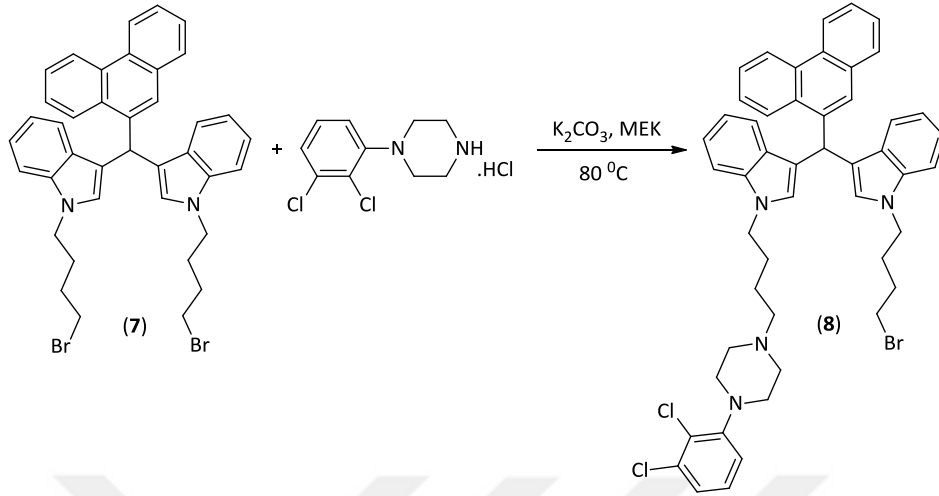


Şekil 4.25 Bileşik 7'nin APT spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.26 Bileşik 7'nin LCMS spektrumu

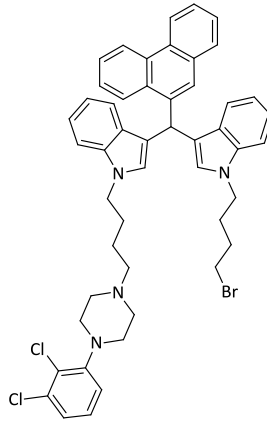
4.3.8 1-(4-Bromobütil)-3-((1-(4-(4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il)bütil)-1*H*-indol-3-il)(fenantren-9-il)metil)-1*H*-indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 8, C₄₉H₄₇BrCl₂N₄)



100 mL' lik iki boyunlu balondaki 1-(2,3-diklorofenil)piperazin hidroklorür (65 mg, 0.2 mmol) üzerine 2-bütanon (MEK) (2 mL) ilave edilerek 80 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferinde geri soğutucu altında 1-(2,3-diklorofenil)piperazin hidroklorür çözünene kadar kaynatıldı. Çözeltinin üzerine, porselen kroze içinde kızdırılan K₂CO₃ (33 mg, 0.2 mmol) eklendi. Yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2-bütanon (MEK)' da (3 mL) çözülen Bileşik **7** (83.8 mg, 0.1 mmol) tek seferde eklendi. 16 saat sonunda TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırıldı. Maddeye etil asetat/*n*-hekzan (10:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulandı. Daha sonra etil asetat/diklorometan (20:1) çözücü sistemiyle ince tabaka kromatografisiyle saflaştırıldı.

Açık pembe katı madde; E.N= 76 °C; R_f= 0.63 (20:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %78.

4.3.8.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

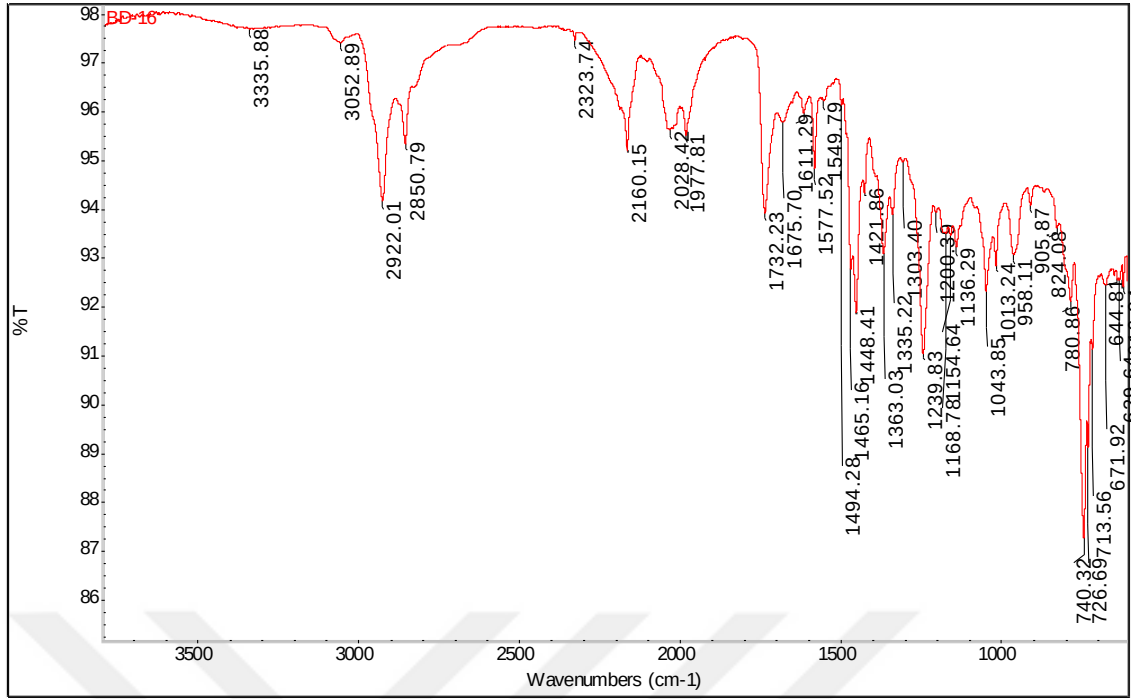


FTIR (ATR): γ = 3052 (aromatik, =C-H gerilimi), 2922 ve 2850 (alifatik, -CH gerilimleri), 1611 ve 1577 (C=C gerilimleri), 1465, 1448 ve 1421 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1043 (C-N salınımı), 780, 740, 726, 713 ve 671 (substituearomatik halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

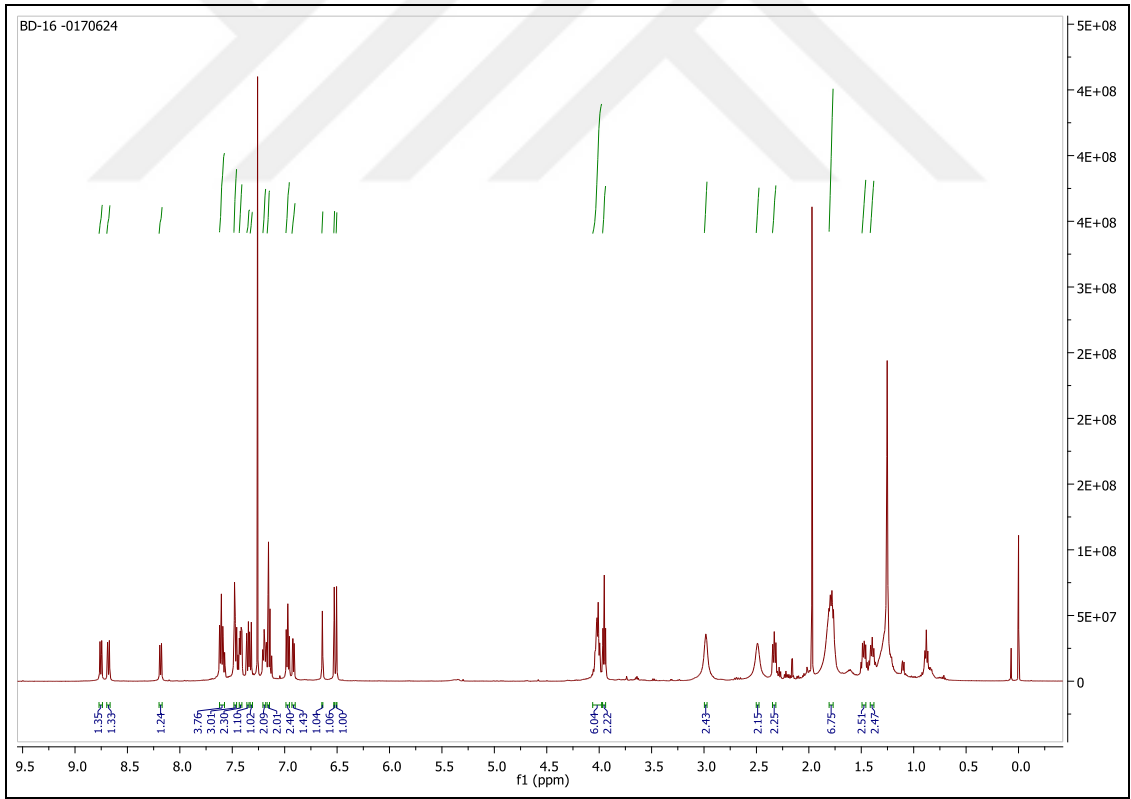
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.39 (pt, 2H, J = 7.56 Hz, CH_2), 1.47 (pt, 2H, J = 6.30 Hz, CH_2), 1.76-1.80 (m, 6H, CH_2), 2.33 (t, 2H, J = 7.56 Hz, CH_2), 2.47-2.50 (m, 2H, CH_2), 2.96-2.99 (m, 2H, CH_2), 3.95 (t, 2H, J = 6.30 Hz, CH_2), 3.99-4.04 (m, 6H, CH_2), 6.50 (s, 1H, =CH), 6.52 (s, 1H, =CH), 6.64 (s, 1H, CH), 6.91 (dd, 1H, J = 2.20; 7.25 Hz, ArH), 6.97 (t, 2H, J = 7.88 Hz, ArH), 7.15 (d, 2H, J = 2.20 Hz, ArH), 7.19 (ddd, 2H, J = 2.20; 4.49; 9.77 Hz, ArH), 7.32 (d, 1H, J = 8.19 Hz, ArH), 7.35 (d, 1H, J = 8.19 Hz, ArH), 7.41 (dd, 2H, J = 3.78; 7.78 Hz, ArH), 7.44-7.48 (m, 3H, ArH), 7.57-7.62 (m, 3H, ArH), 8.18 (d, 1H, J = 8.19 Hz, ArH), 8.68 (d, 1H, J = 8.51 Hz, ArH), 8.75 (d, 1H, J = 8.19 Hz, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 25.8 (CH_2), 26.7 (2x CH_2), 28.0 (CH_2), 29.7 (2x CH_2), 36.0 (CH), 45.7 (CH_2), 46.0 (CH_2), 51.0 (CH_2), 53.0 (CH_2), 57.8 (CH_2), 63.8 (CH_2), 109.2 (CAr), 109.3 (CAr), 117.3 (C), 117.6 (C), 118.5 (CAr), 118.6 (CAr), 118.7 (CAr), 120.0 (2xCAr), 121.3 (CAr), 121.4 (CAr), 122.3 (CAr), 122.9 (CAr), 124.6 (CAr), 125.2 (CAr), 125.9 (CAr), 126.1 (CAr), 126.2 (CAr), 126.5 (CAr), 126.7 (CAr), 127.4 (CAr), 127.6 (2xC), 127.7 (C), 128.1 (2xCAr), 128.7 (CAr), 129.8 (2xC), 130.8 (C), 131.3 (C), 131.7 (C), 134.0 (C), 136.7 (2xC), 137.9 (C) ppm.

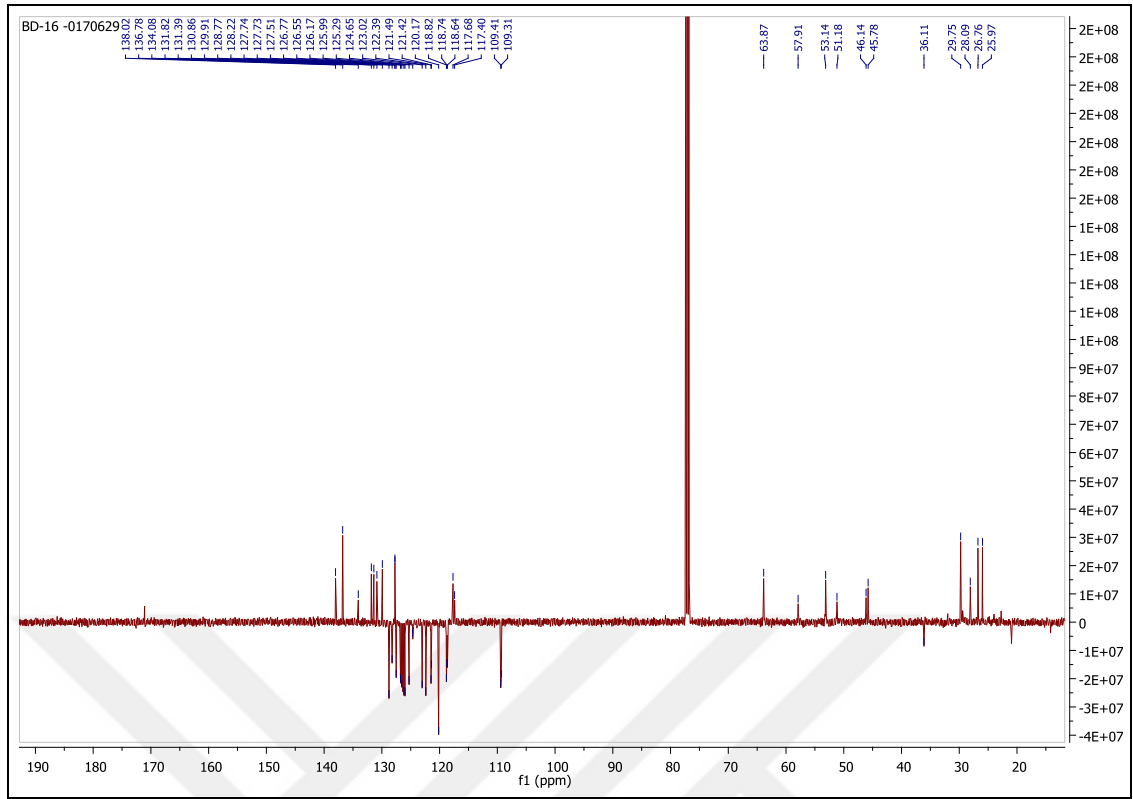
LCMS (ESI-QTOF): m/z = $\text{C}_{49}\text{H}_{47}\text{BrCl}_2\text{N}_4$ için hesaplanan: 842.7343; bulunan: 843.2392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



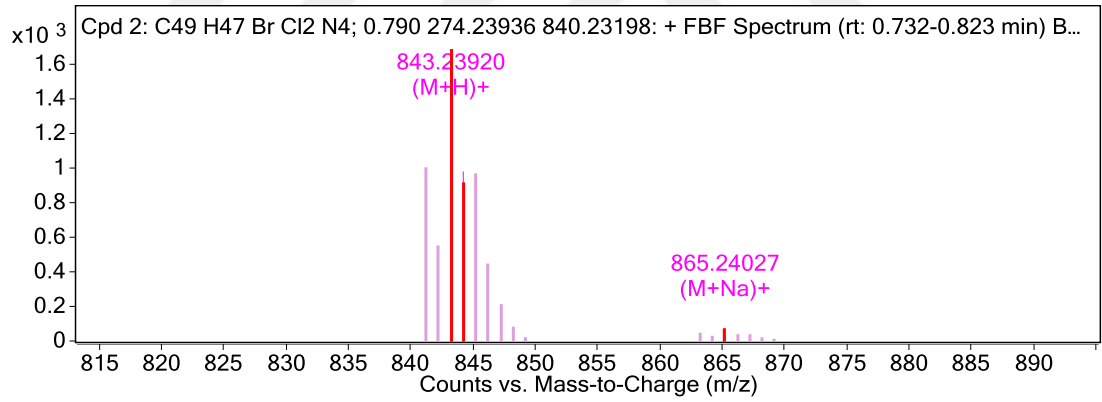
Şekil 4.27 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.28 Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



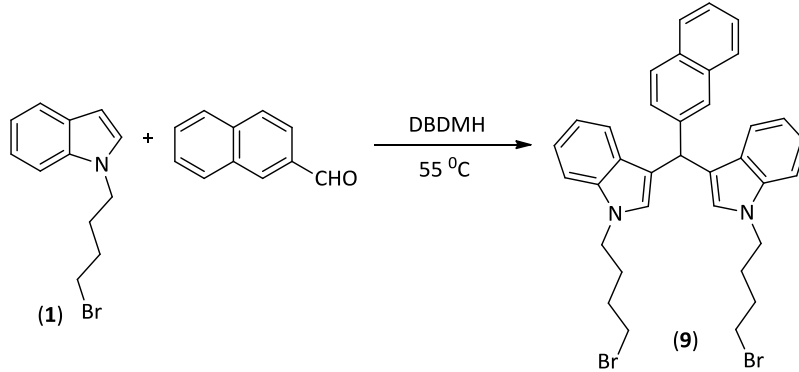
Şekil 4.29 Bileşik 8'in APT spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.30 Bileşik 8'in LCMS (ESI-QTOF) spektrumu

4.3.9 3,3'-((Naftalen-2-ilmetilen)bis(1-(4-bromobütil)-1*H*-indol) Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 9, C₃₅H₃₄Br₂N₂)

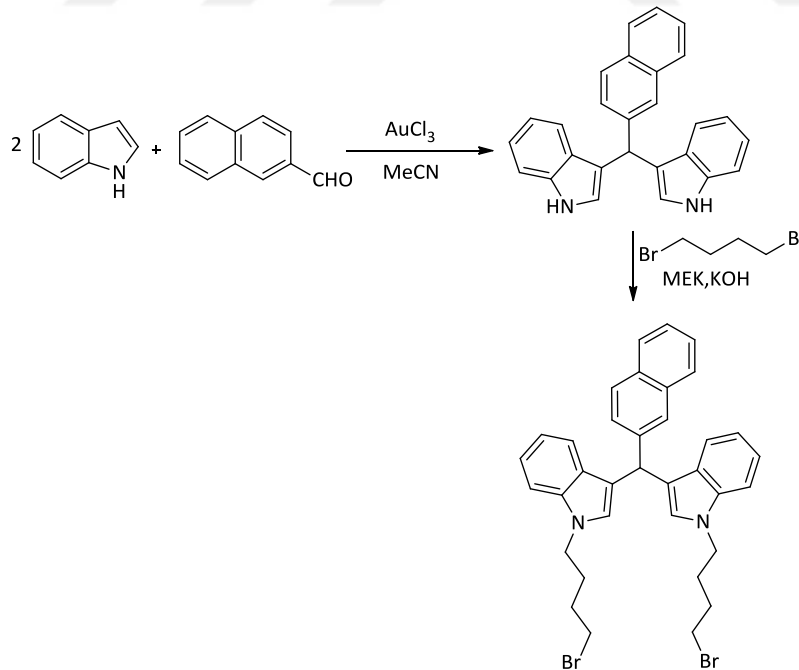
1.Yöntem



2-Naftaldehit (35 mg, 0.2 mmol), bileşik 1 (111 mg, 0.4 mmol) ve 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin (DBDMH) (0.6 mg, 0.002 mmol) 55 °C'de çözücüsüz olarak karıştırıldı. 16 saat sonra TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyonda oluşan yan ürünler etil asetat/*n*-hekzan (1:5) çözücü sistemi ile maddeden ayrıldı.

Açık pembe katı madde; E.N= 142 °C; R_f= 0.45 (1:5, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %83.

2.Yöntem

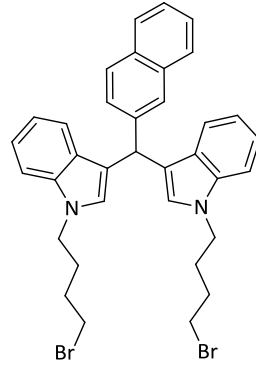


Azot atmosferi altında indol (176 mg, 1.5 mmol) ve 2-naftaldehit (78 mg, 0.5 mmol) asetonitril (1 mL) içerisinde çözüldükten sonra karışımının üzerine asetonitril (1 mL) içerisinde AuCl_3 (2 mg, 0.005 mmol (1mol %)) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat sürdürüldü. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra çözünmeyen safsızlıklar süzülerek uzaklaştırıldı ve madde etil asetat/*n*-hekzan (1:3) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Pembe katı madde; $R_f = 0.30$ (1:3, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %45.

Daha sonra saf madde (123 mg, 0.3 mmol) 2-bütanonda (MEK) (5 mL) çözüldü, karışıma KOH (55 mg, 1 mmol) ilave edildikten sonra 82 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferi altında 20 dakika kaynatıldı. Septumdan enjektör yardımıyla 1,4-dibromobütan (252 mg, 1.2 mmol) tek seferde ilave edildi ve 3 saat boyunca kaynatılmaya devam edildi. Reaksiyon, TLC kontrolüyle sonlandırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra kalan kısım, etil asetat/*n*-hekzan (1:5) çözücü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

4.3.9.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

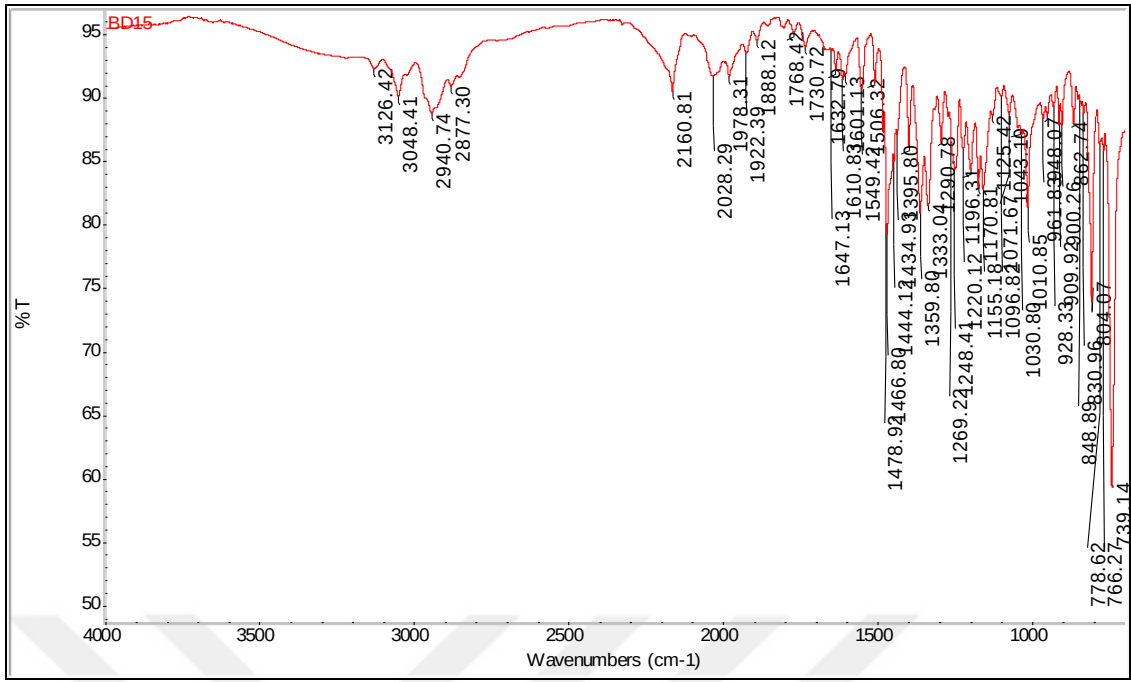


FTIR (ATR): ν = 3126 ve 3048 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2940 ve 2877 (alifatik, -CH gerilimleri), 1610, 1601 ve 1549 (C=C gerilimleri), 1478, 1466, 1444 ve 1434 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1096 (C-N salınımı), 830, 804, 778, 766 ve 739 (aromatik substitue halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

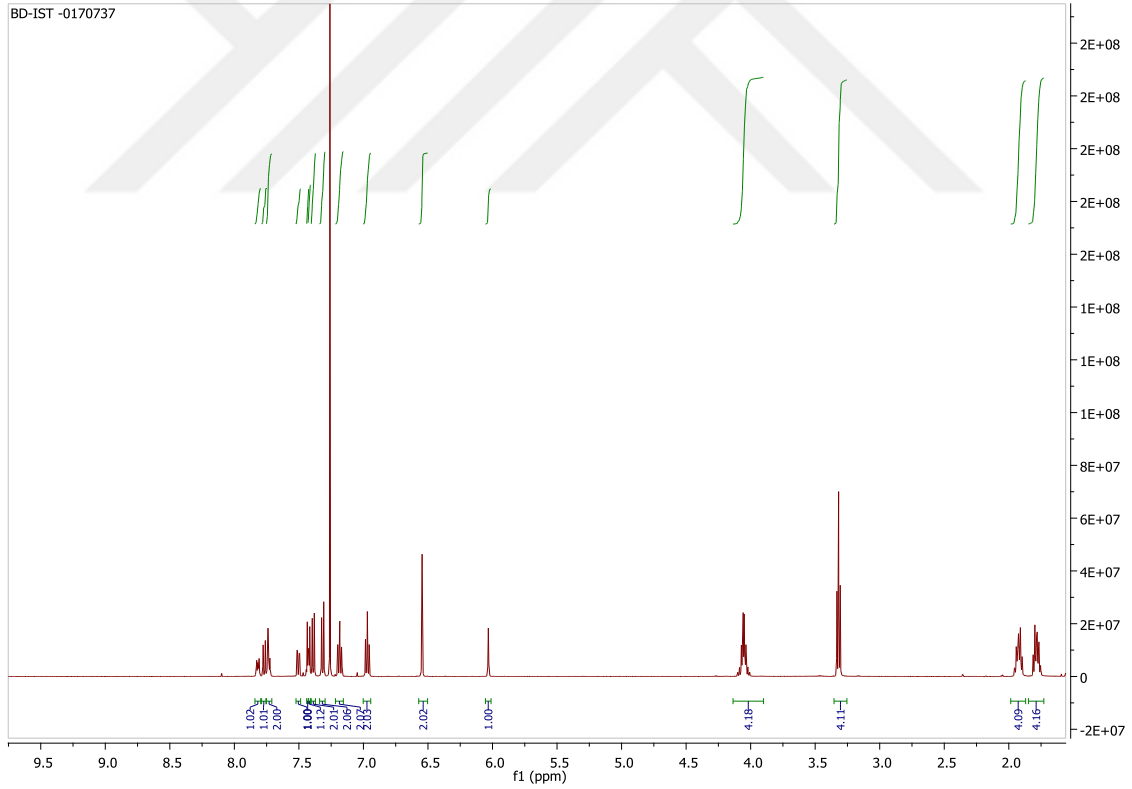
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.78 (pt, 4H, J = 6.62 Hz, CH_2), 1.92 (pt, 4H, J = 6.62 Hz, CH_2), 3.31 (t, 4H, J = 6.62 Hz, CH_2), 4.03-4.07 (m, 4H, CH_2), 6.03 (s, 1H, CH), 6.54 (s, 2H, =CH), 6.97 (dt, 2H, J = 0.94; 7.88 Hz, ArH), 7.18 (dt, 2H, J = 0.94; 8.19 Hz, ArH), 7.31 (d, 2H, J = 8.19 Hz, ArH), 7.39 (d, 2H, J = 7.88 Hz, ArH), 7.42 (dd, 1H, J = 1.26; 3.15 Hz, ArH), 7.43 (d, 1H, J = 9.45 Hz, ArH), 7.50 (dd, 1H, J = 1.57; 8.19 Hz, ArH), 7.72-7.74 (m, 2H, ArH), 7.77 (d, 1H, J = 8.51 Hz, ArH), 7.80-7.82 (m, 1H, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 28.7 (2x CH_2), 30.0 (2x CH_2), 33.0 (2x CH_2), 40.2 (CH), 45.3 (2x CH_2), 109.1 (2xCAr), 118.2 (2xCAr), 118.8 (2xCAr), 120.2 (2xCAr), 121.5 (2xCAr), 125.2 (CAr), 125.6 (CAr), 126.7 (CAr), 127.3 (CAr), 127.4 (CAr), 127.5 (CAr), 127.6 (2xCAr), 127.7 (2xCAr), 127.9 (CAr), 132.3 (2xC), 133.5 (C), 136.6 (C), 141.7 (C) ppm.

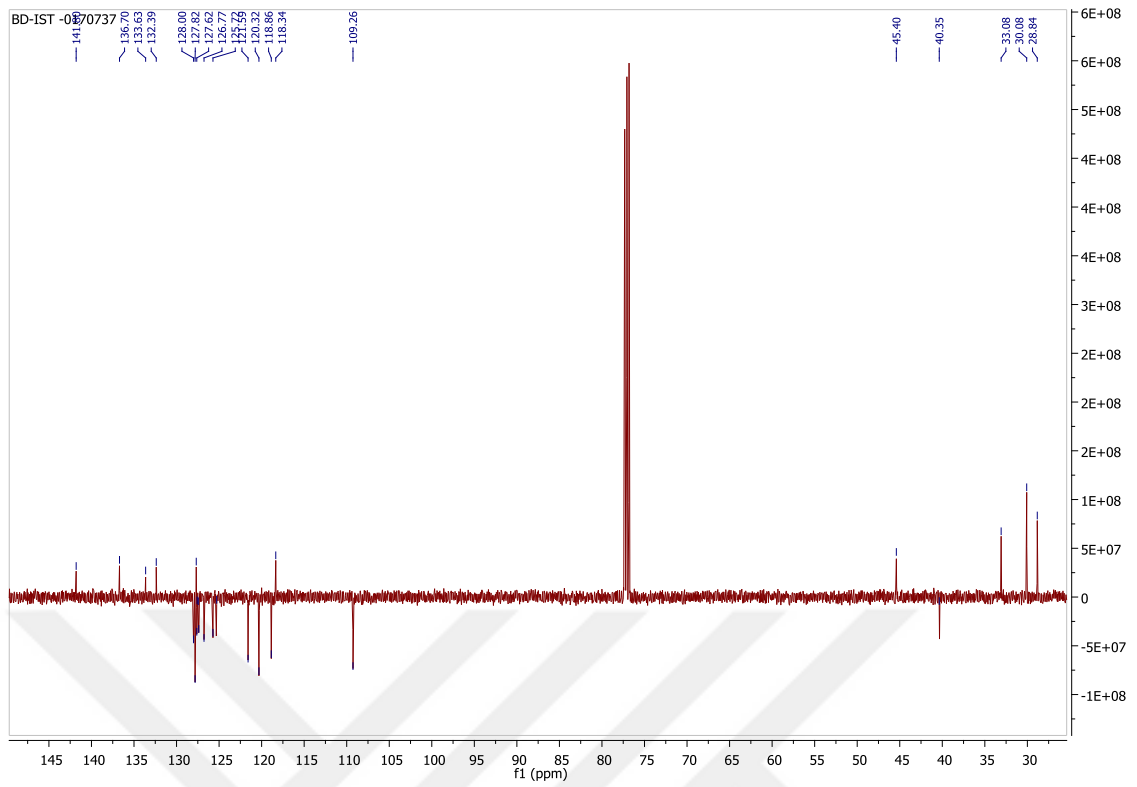
LCMS (ESI): m/z = $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{N}_2$ için hesaplanan: 640.1088; bulunan: 640.9000 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



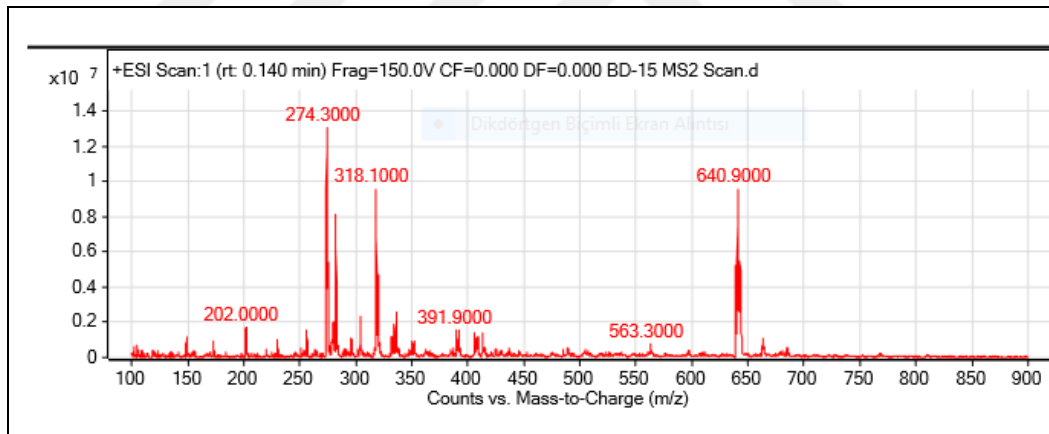
Şekil 4.31 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.32 Bileşik 9'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

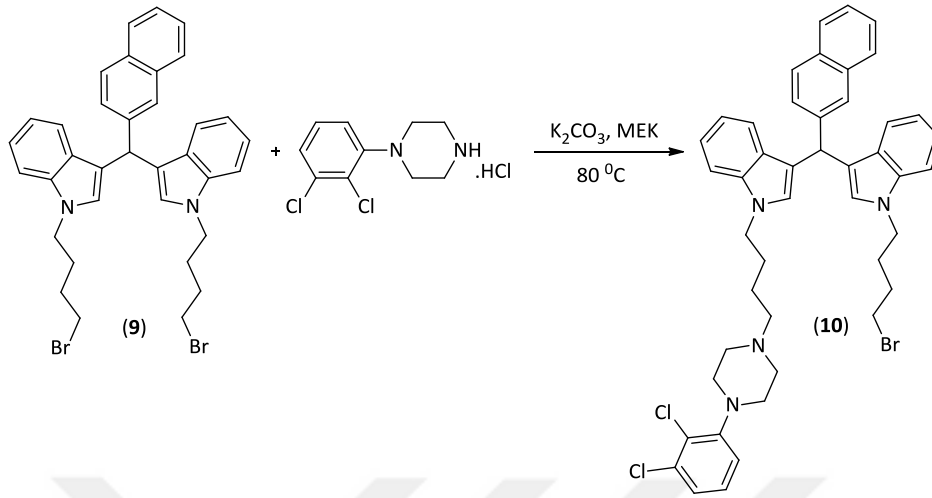


Şekil 4.33 Bileşik 9'un APT spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.34 Bileşik 9'un LCMS spektrumu

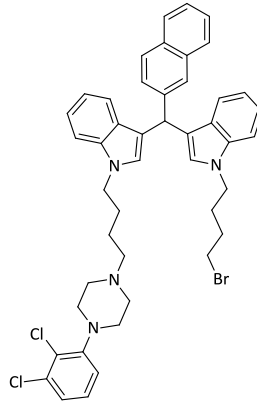
4.3.10 1-(4-Bromobütil)-3-((1-(4-(4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il)bütil)-1H-indol-3-il)(naftalen-2-il)metil)-1H-indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 10, C₄₅H₄₅BrCl₂N₄)



100 mL' lik iki boyunlu balondaki 1-(2,3-diklorofenil)piperazin hidroklorür (97 mg, 0.4 mmol) üzerine 2-bütanon (MEK) (2 mL) ilave edilerek 80 °C'deki yağ banyosunda azot atmosferinde geri soğutucu altında 1-(2,3-diklorofenil)piperazin hidroklorür çözünene kadar kaynatıldı. Karışımın üzerine, porselen kroze içinde kızdırılan K₂CO₃ (50 mg, 0.4 mmol) eklendi. Yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 2-bütanon (MEK)' da (3 mL) çözülen Bileşik 9 (113 mg, 0.2 mmol) tek seferde eklendi. 16 saat sonunda TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırıldı. Maddeye etil asetat/*n*-hekzan (30:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulandı. Daha sonra madde petrol eterinde kristallendirildi.

Kirli beyaz katı madde; E.N= 87 °C; R_f= 0.30 (8:1, etil alkol/*n*-hekzan); verim: %81.

4.3.10.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

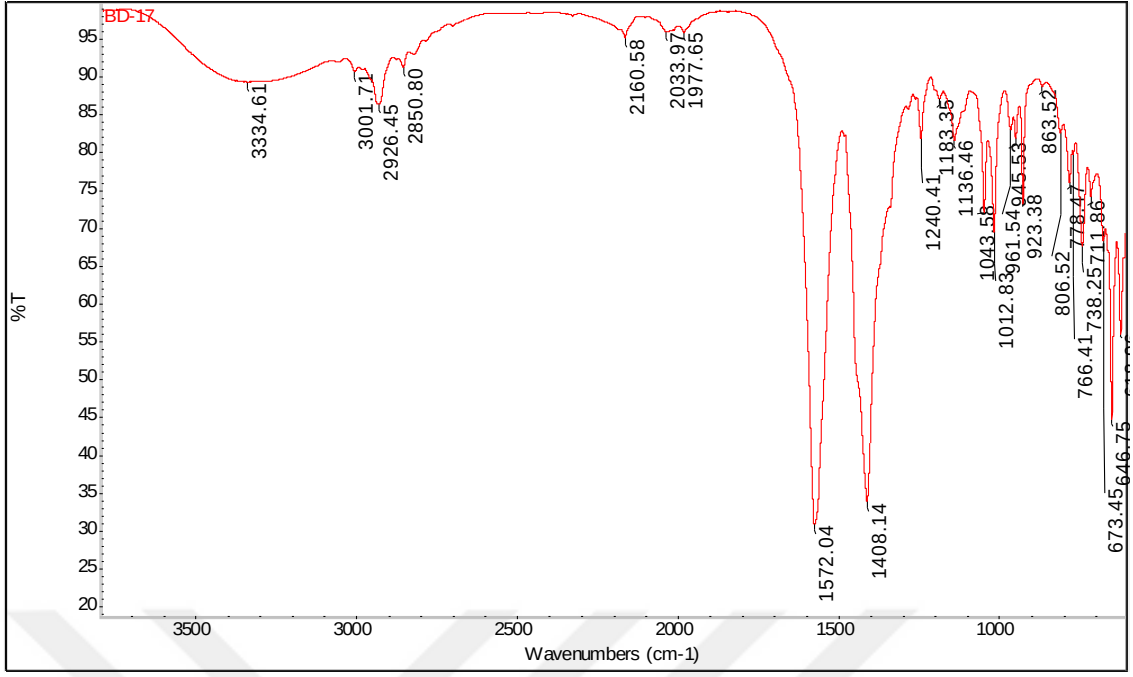


FTIR (ATR): γ = 3001 (aromatik, =C-H gerilimi), 2926 ve 2850 (alifatik, -CH gerilimleri), 1572 (C=C gerilimi), 1408 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimi), 1012 (C-N salınımı), 738, 673 ve 646 (substituearomatik halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

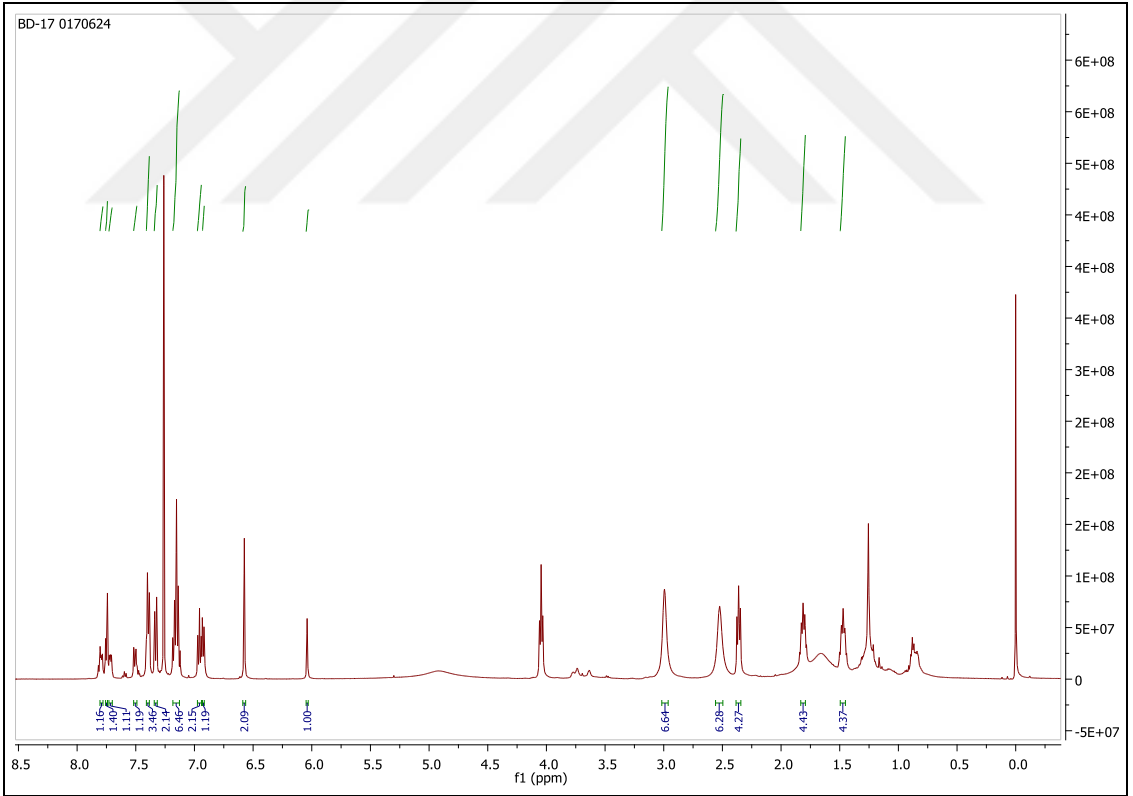
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.47 (pt, 4H, J = 7.56 Hz, CH_2), 1.81 (p, 4H, J = 7.56 Hz, CH_2), 2.36 (t, 4H, J = 7.56 Hz, CH_2), 2.52 (brs, 6H, CH_2), 2.99 (brs, 6H, CH_2), 6.03 (s, 1H, CH), 6.57 (s, 2H, =CH), 6.92 (dd, 1H, J = 2.20; 6.93 Hz, ArH), 6.95 (t, 2H, J = 7.56 Hz, ArH), 7.12-7.18 (m, 6H, ArH), 7.32 (d, 2H, J = 8.19 Hz, ArH), 7.38-7.40 (m, 3H, ArH), 7.49-7.51 (m, 1H, ArH), 7.70-7.72 (m, 1H, ArH), 7.74-7.77 (m, 1H, ArH), 7.78-7.80 (m, 1H, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 24.1 (CH_2), 28.1 (2x CH_2), 29.6 (CH_2), 40.3 (CH), 46.1 (CH_2), 51.2 (4x CH_2), 53.1 (2x CH_2), 57.9 (CH_2), 109.2 (CAr), 117.9 (2xC), 118.5 (2xCAr), 118.6 (CAr), 120.1 (2xCAr), 121.3 (2xCAr), 124.5 (CAr), 125.2 (CAr), 125.6 (CAr), 126.6 (CAr), 127.4 (2xCAr), 127.5 (CAr), 127.6 (2xC), 127.7 (CAr), 127.8 (CAr), 127.9 (CAr), 128.2 (CAr), 130.0 (CAr), 132.2 (C), 133.5 (C), 133.9 (C), 136.6 (2xC), 141.9 (C), 151.2 (2xC) ppm.

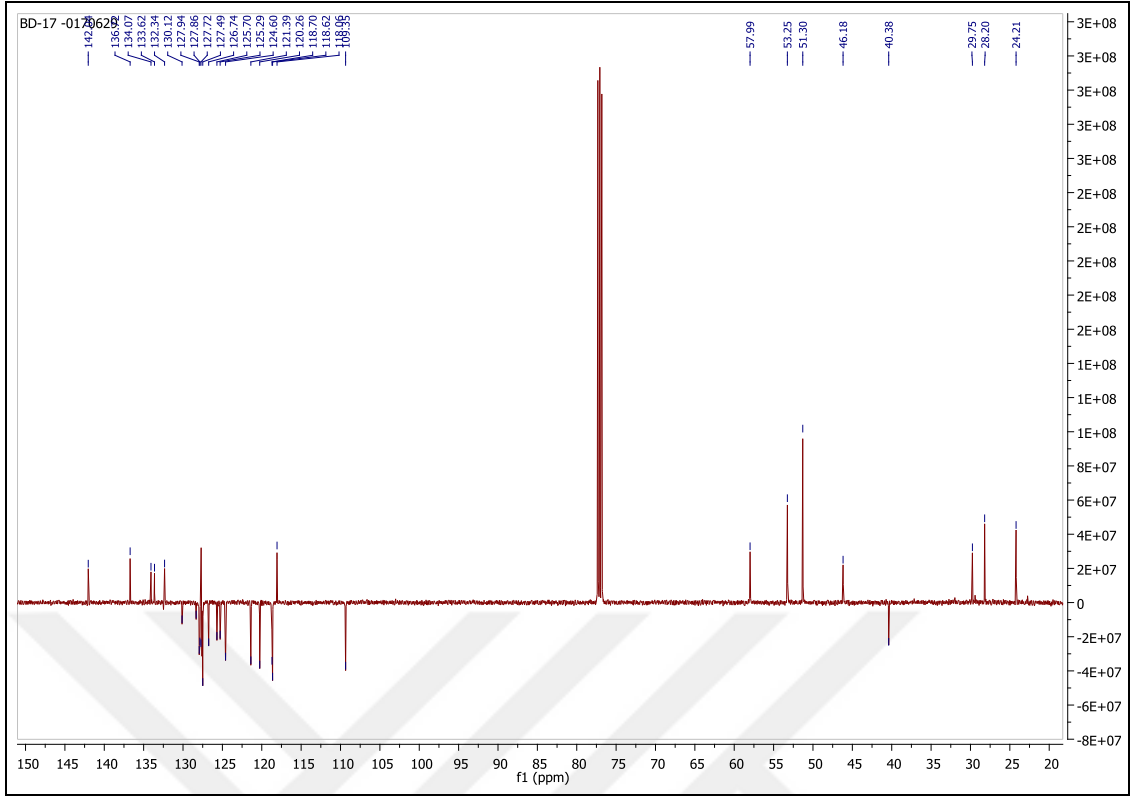
LCMS (ESI-QTOF): m/z = $\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{BrCl}_2\text{N}_4$ için hesaplanan: 792.6756; bulunan: 793.2226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



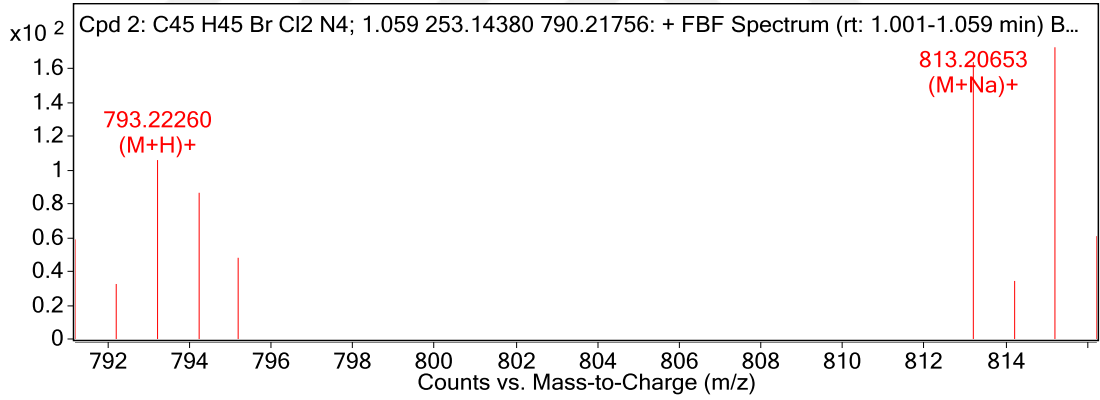
Şekil 4.35 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.36 Bileşik 10'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

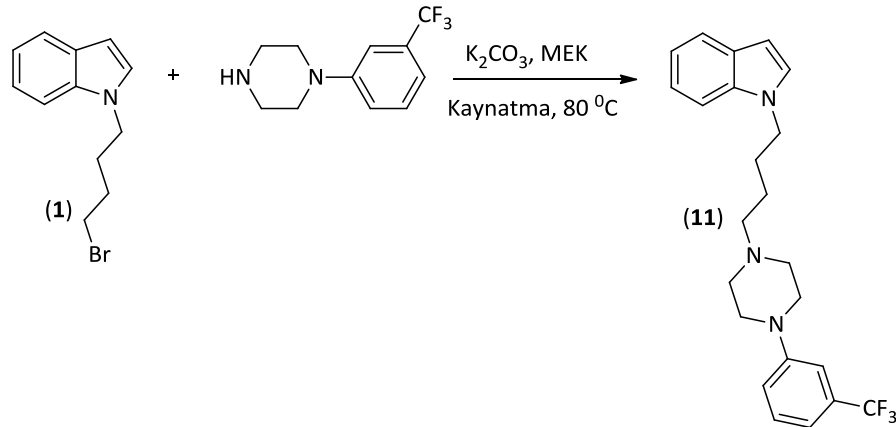


Şekil 4.37 Bileşik 10'un APT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.38 Bileşik 10'un LCMS (ESI-QTOF) spektrumu

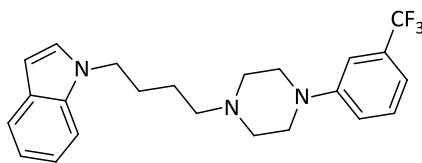
4.3.11 1-(4-(4-(3-(Triflorometil)fenil)piperazin-1-il)bütıl)-1*H*-indol Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 11, C₂₃H₂₆F₃N₃)



100 mL' lik iki boyunlu balondaki 1-(3-(triflorometil)fenil)piperazin (230 mg, 1 mmol) üzerine 2-butanon (MEK) (2 mL) ilave edilerek 80 °C'deki yağ banyosunda ve geri soğutucu altında azot atmosferinde kaynatıldı. Çözeltinin üzerine, porselen kroze içinde kızdırılan K₂CO₃ (193 mg, 1.4 mmol) eklendi. Yaklaşık 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına 2-butanon (MEK)' da (3 mL) çözölen Bileşik **1** (251 mg, 1 mmol) tek seferde eklendi. 16 saat sonunda TLC kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırıldı. Madde etil asetat/*n*-hekzan (1:1) çözöcü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; K.N = 523 °C; R_f = 0.36 (1:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %75.

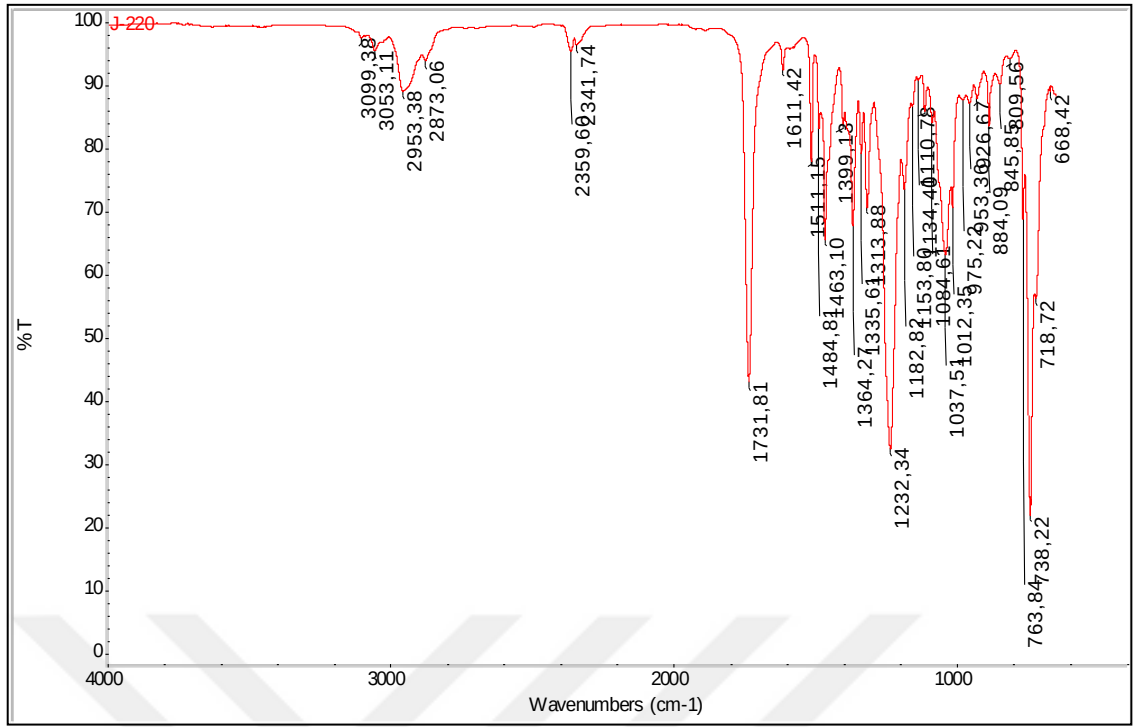
4.3.11.1 Bileşik 11' in Spektroskopik Analiz Verileri



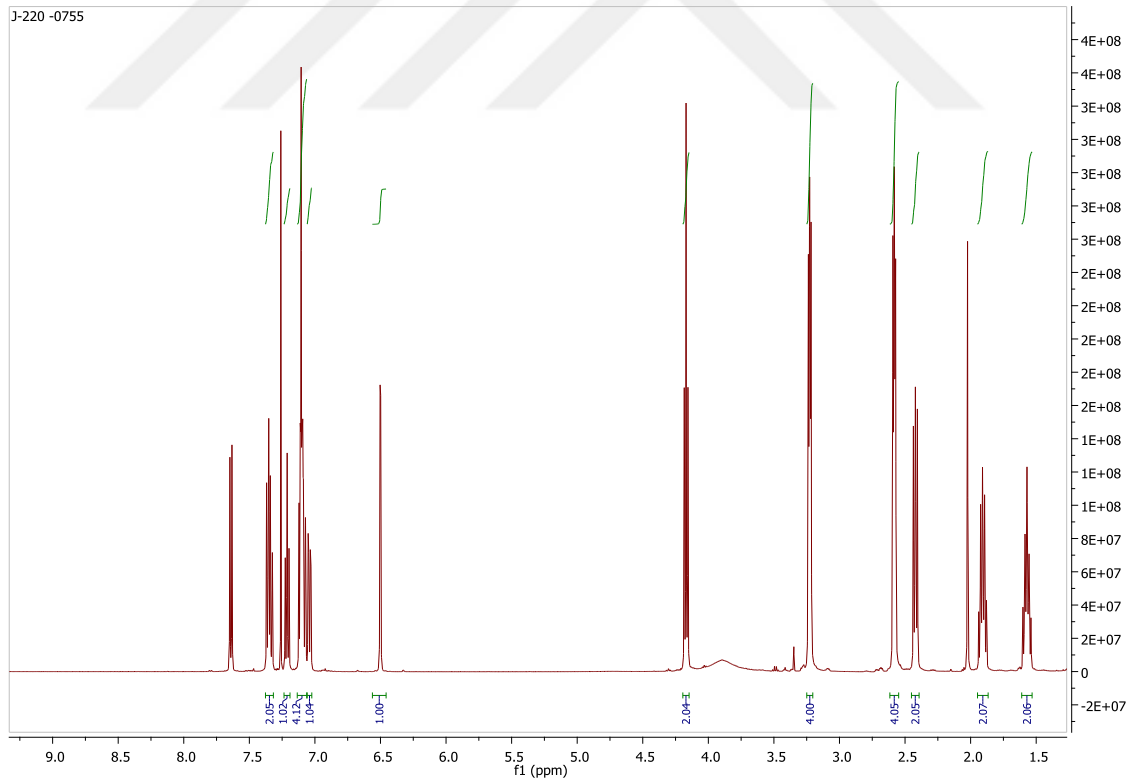
FTIR (ATR): ν = 3099 ve 3053 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2953 ve 2873 (alifatik, -CH gerilimleri), 1611 ve 1515 (C=C gerilimleri), 1484 ve 1463 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1084 (C-N salınımı), 763, 738 ve 718 (substituearomatik halka, düzlem dışı CH eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.57 (pt, 2H, J = 7.25 Hz, CH_2), 1.90 (pt, 2H, J = 7.25 Hz, CH_2), 2.42 (t, 2H, J = 7.56 Hz, CH_2), 2.58 (t, 4H, J = 5.04 Hz, CH_2), 3.22 (t, 4H, J = 5.04 Hz, CH_2), 4.17 (t, 2H, J = 7.25 Hz, CH_2), 6.49 (dd, 1H, J = 0.94; 3.15 Hz, ArH), 7.04 (dd, 1H, J = 2.52; 8.51 Hz, ArH), 7.07-7.12 (m, 4H, ArH), 7.21 (ddd, 1H, J = 1.26; 8.19; 15.44 Hz, ArH), 7.32-7.36 (m, 2H, ArH), 7.64 (d, 1H, J = 7.88 Hz, ArH) ppm.

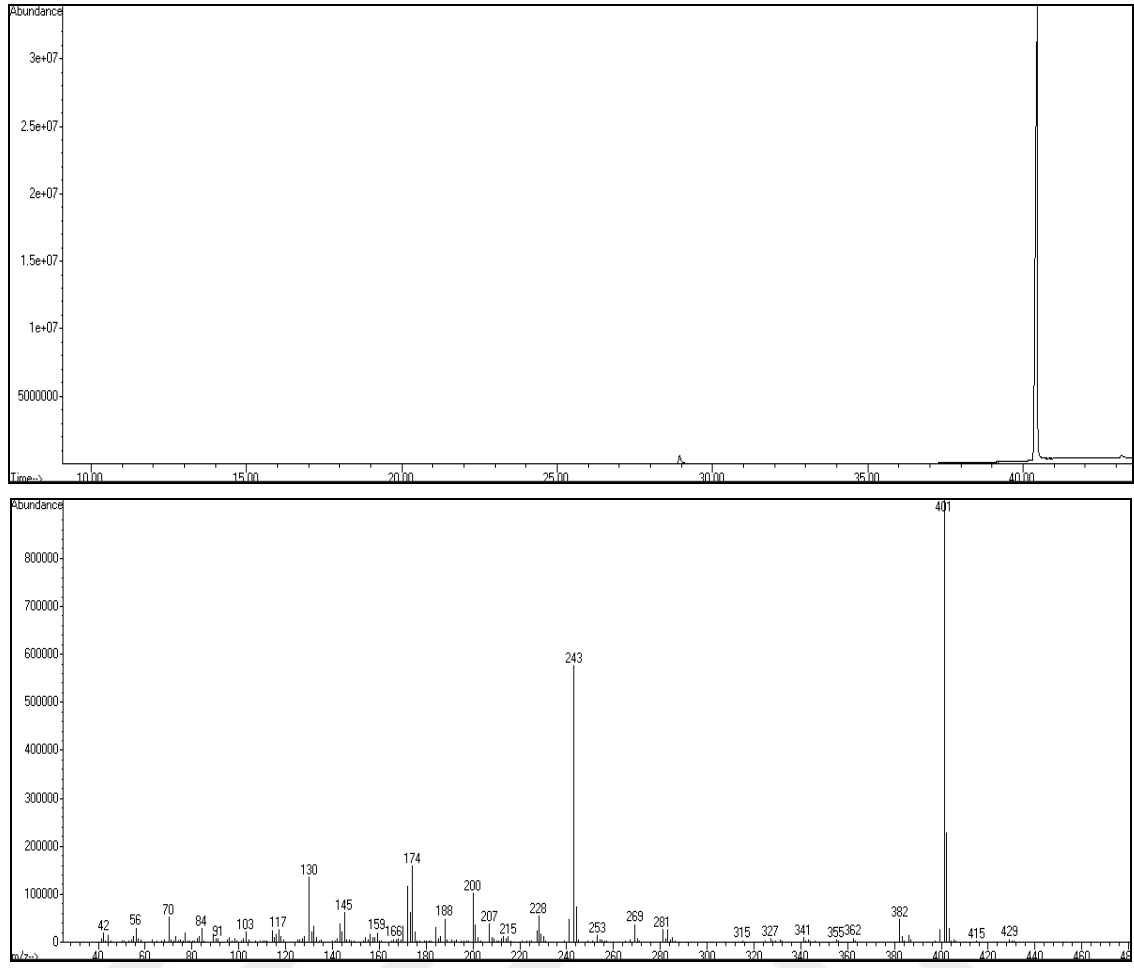
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 401 (M^+).



Şekil 4.39 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR)

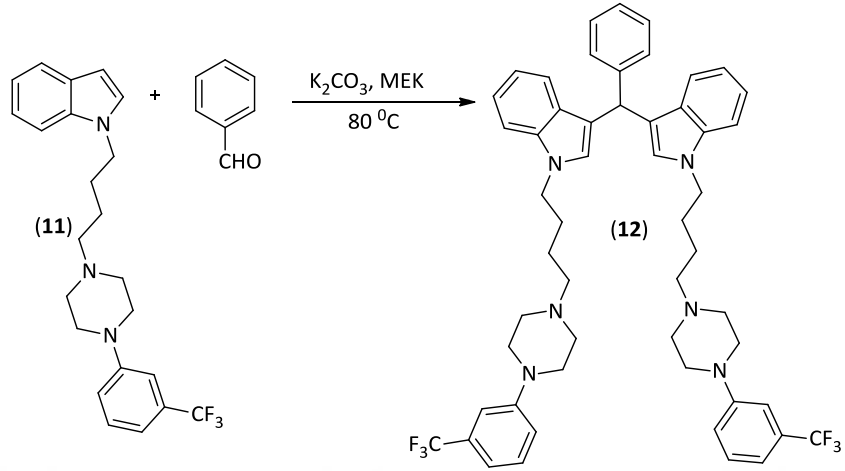


Şekil 4.40 Bileşik 11'in ¹H NMR spektrumu (ATR)



Şekil 4.41 Bileşik 11'in GC-MS spektrumu

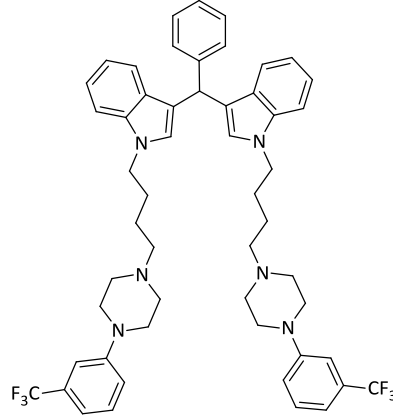
4.3.12 3,3'-(Fenilmetilen)bis(1-(4-(4-(3-(triflorometil)fenil)piperazin-1-il)bütıl)-1H-indol) Bileşiğinin Sentezlenmesi (Bileşik 12, C₅₃H₅₆F₆N₆)



Benzaldehit (13.2 mg, 0.1 mmol), bileşik **11** (100 mg, 0.3 mmol) ve 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin (DBDMH) (0.6 mg, 0.005 mmol) 55 °C'de çözücüsüz olarak karıştırıldı. 16 saat sonra TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandırıldı. Madde etil asetat/*n*-hekzan (5:1) çözücü sistemiyle kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Açık pembe katı madde; E.N= 73 °C; R_f= 0.18 (5:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim: %48.

4.3.12.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

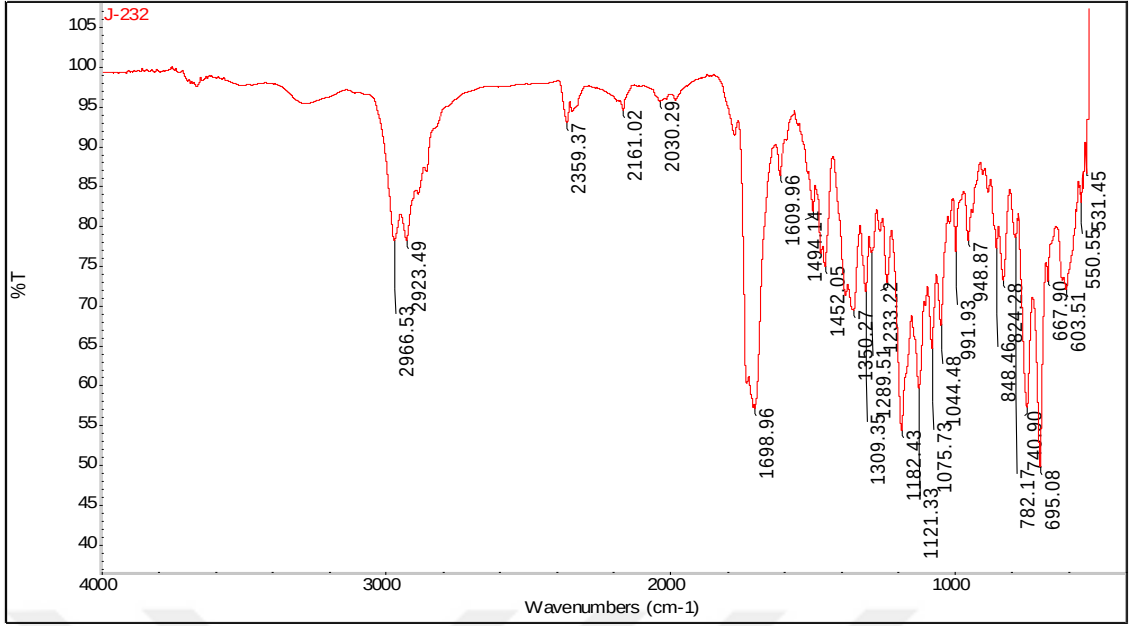


FTIR (ATR): γ = 3015 (aromatik, =C-H gerilimi), 2966, 2923, 2882 ve 2853 (alifatik, -CH gerilimleri), 1609 ve 1494 (C=C gerilimleri), 1466 ve 1452 (alifatik, düzlem içi -CH eğilimleri), 1098 (C-N salınımı), 782, 740 ve 695 (substituearomatik halka, düzlem dışı -CH eğilimleri) cm^{-1} .

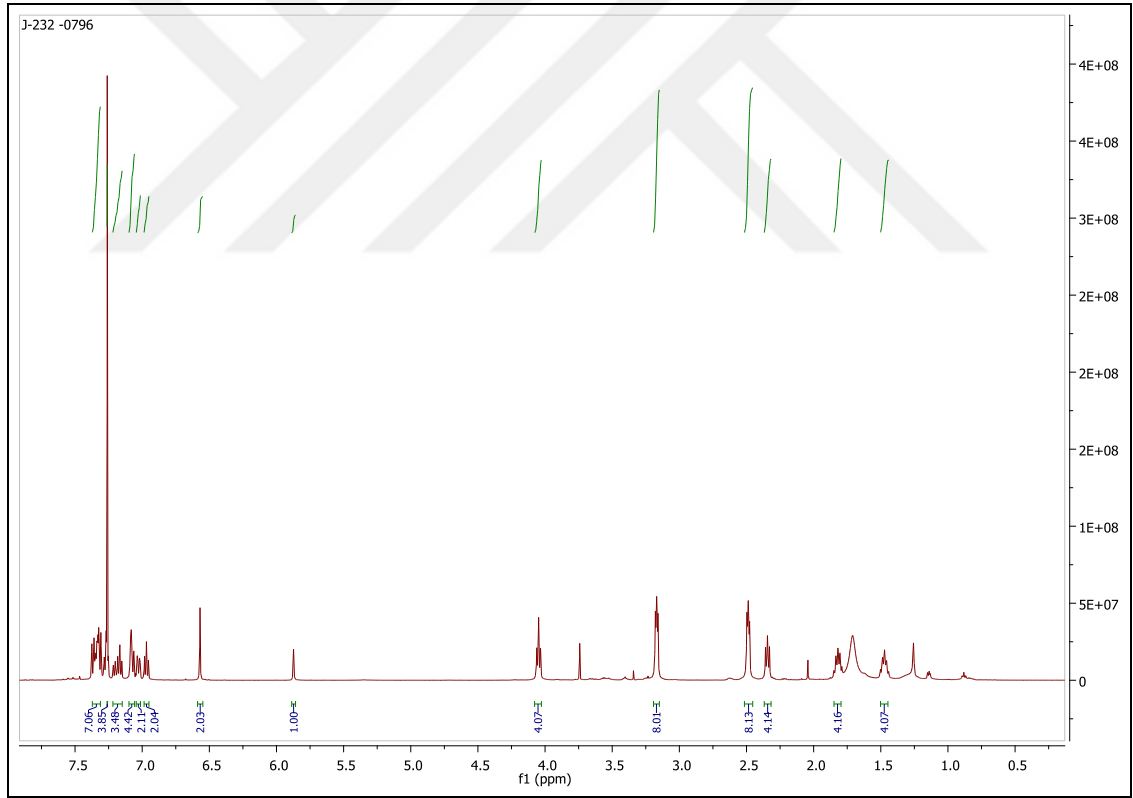
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.47 (pt, 4H, J = 7.56; Hz, CH_2), 1.81 (pt, 4H, J = 7.56 Hz, CH_2), 2.34 (t, 4H, J = 7.56 Hz, CH_2), 2.48 (t, 8H, J = 5.04 Hz, CH_2), 3.16 (t, 8H, J = 5.04 Hz, CH_2), 4.04 (t, 4H, J = 6.93 Hz, CH_2), 5.87 (s, 1H, CH), 6.56 (s, 2H, =CH), 6.96 (dt, 2H, J = 0.94; 7.88 Hz, ArH), 7.02 (dd, 2H, J = 2.20; 8.51 Hz, ArH), 7.06-7.08 (m, 4H, ArH), 7.15-7.21 (m, 3H, ArH), 7.25-7.28 (m, 3H, ArH), 7.30-7.37 (m, 7H, ArH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 24.0 ($2\times\text{CH}_2$), 28.0 ($2\times\text{CH}_2$), 40.2 (CH), 46.0 ($2\times\text{CH}_2$), 48.5 ($4\times\text{CH}_2$), 52.8 ($4\times\text{CH}_2$), 57.8 ($2\times\text{CH}_2$), 109.2 ($2\times\text{CAr}$), 112.0 (CAr), 112.1 (CAr), 115.7 (CAr), 115.8 (CAr), 118.2 ($2\times\text{C}$), 118.6 ($4\times\text{CAr}$), 120.2 ($2\times\text{CAr}$), 121.3 ($2\times\text{CAr}$), 126.0 (CAr), 127.2 ($2\times\text{CAr}$), 127.6 ($2\times\text{C}$), 128.1 ($2\times\text{CAr}$), 128.7 ($2\times\text{CAr}$), 129.5 ($4\times\text{CAr}$), 131.2 (C), 131.5 (C), 132.5 (C), 136.6 ($2\times\text{C}$), 144.3 (C), 151.3 (C) ppm.

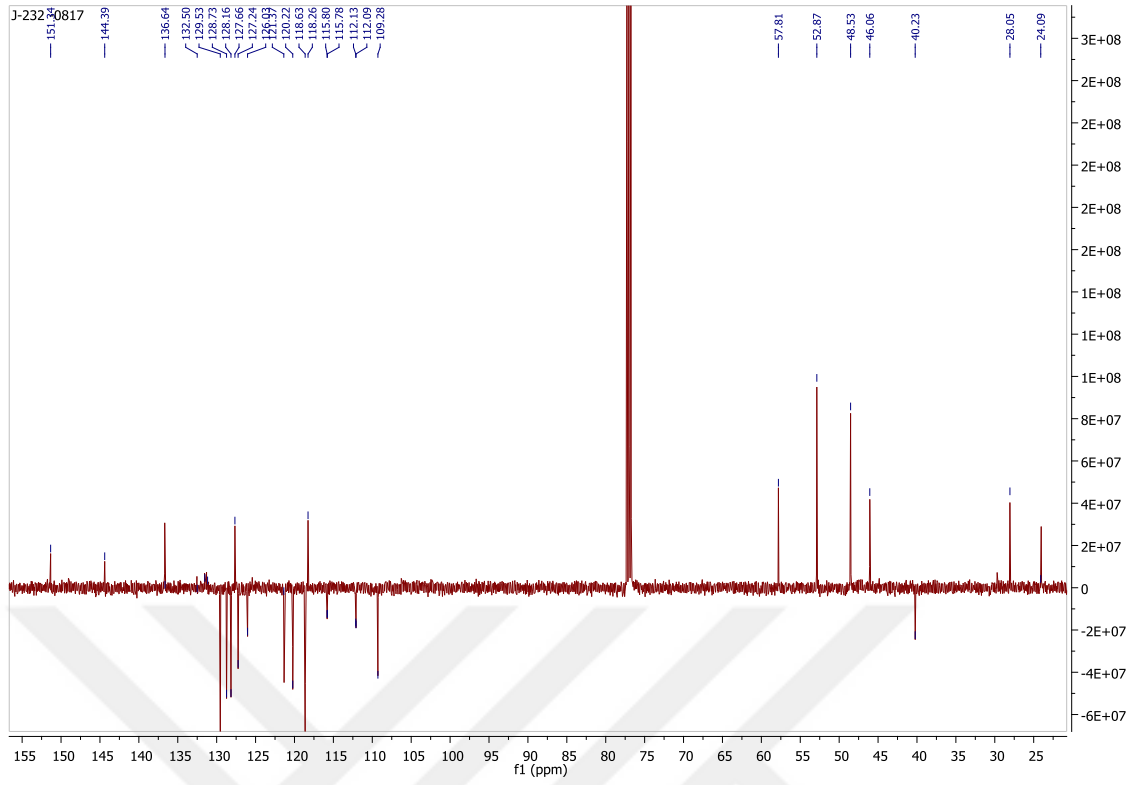
LCMS (ESI-QTOF): m/z = $\text{C}_{53}\text{H}_{56}\text{F}_6\text{N}_6$ için hesaplanan: 891.4548; bulunan: 892.4575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



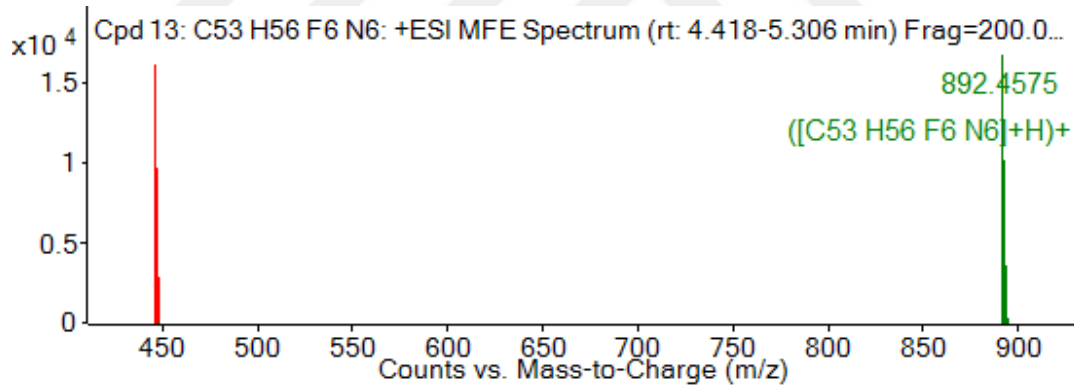
Şekil 4.42 Bileşik **12**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 4.43 Bileşik **12**'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.44 Bileşik 12'nin APT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.45 Bileşik 12'nin LCMS (ESI-QTOF) spektrumu

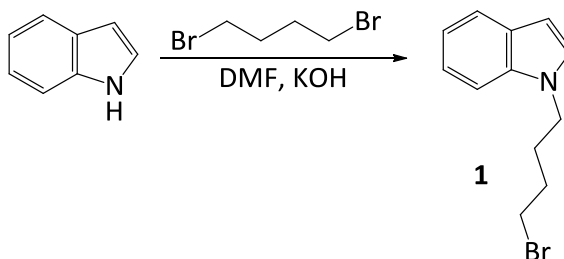
BÖLÜM 5

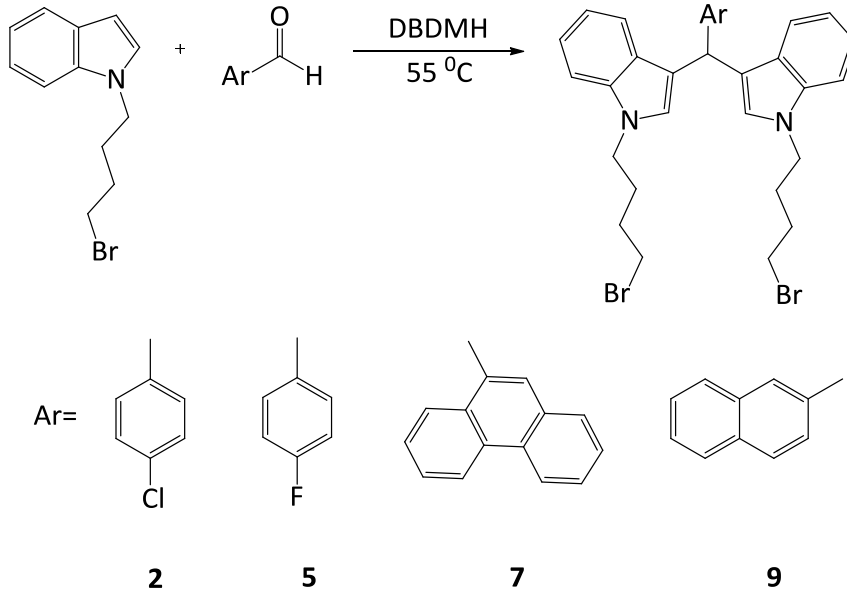
SONUÇ VE ÖNERİLER

İndol molekülü farmakolojik ve biyolojik açıdan aktif birçok bileşikde yaygın olarak yer alan biyoaktif metabolitlerde bulunur. Bu nedenle günümüze kadar bu bileşiklerin sentezine ilgi duyulmuş ve indollerin aromatik ya da alifatik aldehit ve ketonlarla reaksiyonunu teşvik etmek için Lewis asitleri, Bronsted asitleri başta olmak üzere çok çeşitli katalizörler kullanılmıştır.

Bu çalışmada; birinci yöntemle indol ile aromatik aldehitleri bağlayıcı olarak DBDMH (1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin) kullanıldı. İkinci yöntemde ise AuCl_3 'den yararlanıldı.

1*H*-indol ile 1,4-dibromobütanı, KOH ve DMF' li ortamda reaksiyona sokarak 1-(4-bromobutil)-1*H*-indol (**1**) bileşiği elde edildi. Bu bileşik, sırasıyla *p*-klorobenzaldehit, *p*-florobenzaldehit, fenantren-9-karbaldehit ve 2-naftaldehit ile DBDMH varlığında reaksiyona sokularak **2, 5, 7, 9** bileşikleri elde edildi.





İndoldeki azot hidrojenine butil bromür grubunun bağlanmasının sebebi, çok çeşitli biyolojik aktivite gösteren aril substitue piperazinlerin bağlanarak moleküllerin aktivitelerinin daha da artmasını sağlamaktır. Aril sübstitue piperazinler başta anti-depresan özellikleri olmak üzere çok çeşitli ilaç moleküllerinin yapılarında yer almaktadırlar.

Sıcaklık, çözücü, katalizör başta olmak üzere çeşitli koşulların denendiği reaksiyonlarda her seferinde tek bir aril substitue piperazin grubunun bağlandığı bileşikler sentezlenmiştir.

Aril substitue piperazinler olarak, 2-(piperazin-1-il)pirimidin, 1-(2,3-diklorofenil)piperazin ve 1-(3-triflorometil)piperazin kullanılmıştır.

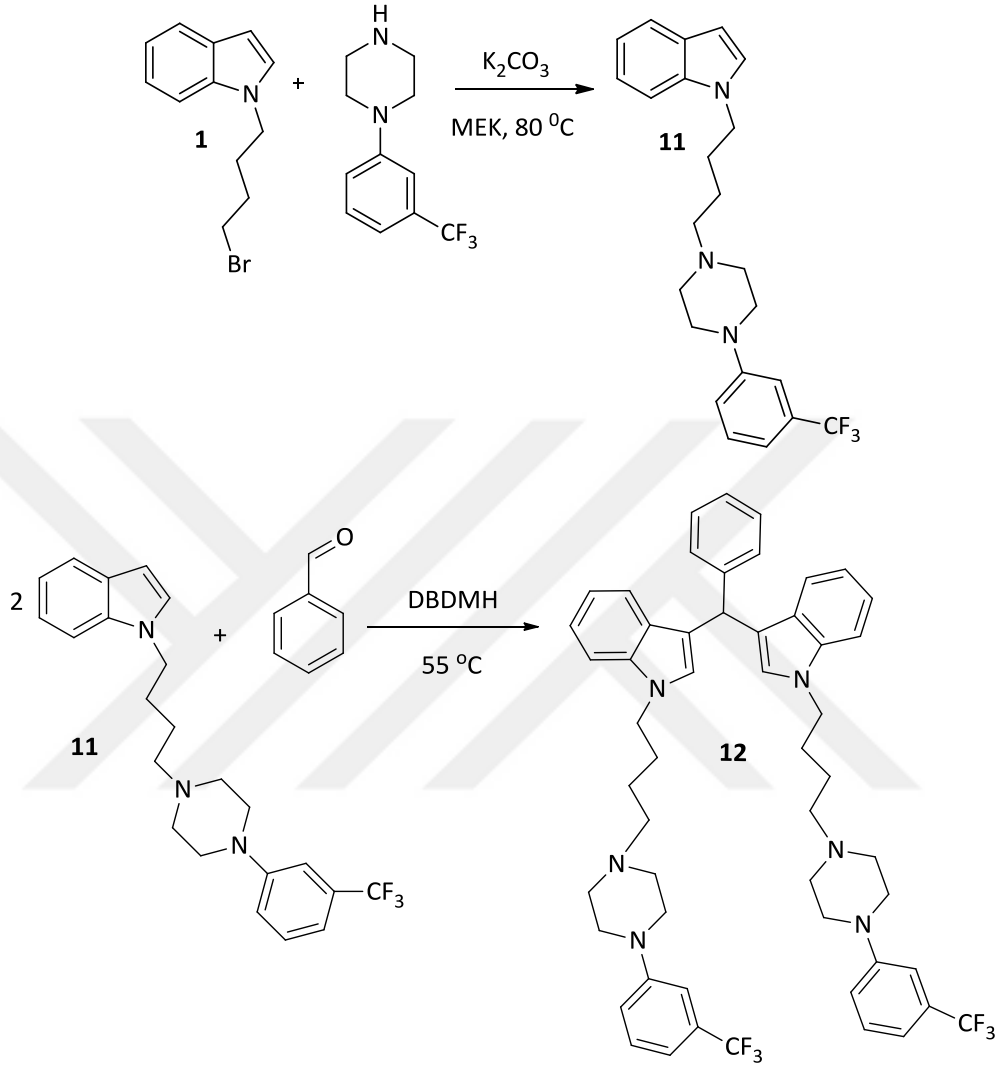
Bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde; 5.80-6.00 ppm civarında singlet CH protonunun (indol halkalarını bağlayan) ve 6.00-6.50 ppm civarında dublet olarak =CH ın gözlenmesi (indoldeki çifte bağlar) yapının bağlandığını göstermektedir.

Piperazin halkasına bağlı aril gruplarının sayısının çift olmaması yapıda tek grup olduğunu belirlemektedir.

^{13}C NMR spektrumları da yapıları doğrulamaktadır. HRMS (QTOF) ölçümleri yapıların molekül ağırlığını ve formülünü tam olarak vermektedir.

Bütün bunlara ilaveten, her iki tarafta da piperazin halkaları elde etmek için önce 1-(4-bromobütıl)-1*H*-indol bileşiği 1-(3-triflorometil)piperazin ile reaksiyona sokulmuş ve

daha sonra bisindolilmetan elde edilmeye çalışılmıştır. Bu şekilde bileşik **12** sentezlenmiştir. Ancak verimin düşük olması ve reaksiyonun uzun sürmesi nedeniyle bu yoldan devam edilmemiştir.



Tezin tamamında **10** tane bisindolilmetan türevi sentezlenmiş ve spektroskopik datalarla yapısı aydınlatılmıştır. Yeni moleküllerin yüksek aktivitelerinin olması beklendiğinden canlı sistemler üzerine etkileri ileri çalışma olarak değerlendirilecektir.

KAYNAKLAR

- [1] Guo, X. Pan, S. Liu, J. ve Li, Z., (2009). "One-pot synthesis of symmetric and unsymmetric 1,1-Bis-indolylmethanes via tandem iron-catalyzed C–H bond oxidation and C–O bond cleavage", *Journal of Organic Chemistry*, 74: 8848-8851.
- [2] Wang, S.Y. ve Ji, S.J., (2008). "Facile synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by ferric dodecyl sulfonate [Fe(DS)₃] in water at room temperature", *Synthetic Communications*, 38: 1291-1298.
- [3] Kochanowska-Karamyan, A.J. ve Hamann, M.T., (2010). "Marine indole alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety", *Chemical Reviews*, 110: 4489-4497.
- [4] Lien, J.-C. Huang, L.-J. Wang, J.-P. Teng, C.-M. Lee, K.-H. ve Kuo, S.-C., (1997). "Synthesis and antiplatelet, antiinflammatory, and antiallergic activities of 2-substituted 3-chloro-1,4-naphthoquinone derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 5: 2111-2120.
- [5] Shishoo, C.J. Shirsath, V.S. Rathod, I.S. ve Yande, V.D., (2000). "Design, synthesis and antihistaminic (H₁) activity of some condensed 3-aminopyrimidin-4 (3H)-ones", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35: 351-358.
- [6] Bifulco, G. Bruno, I. Minale, L. Riccio, R. Calignano, A. ve Debitus, C., (1994). "(±)-Gelliusines A and B, two diastereomeric brominated tris-indole alkaloids from a deep water New Caledonian marine sponge (Gellius or Orina sp.)", *Journal of Natural Products*, 57: 1294-1299.
- [7] May, V., (2008). *Charge and energy transfer dynamics in molecular systems: John Wiley & Sons, Second Edition, Litges & Dopf Buchbinder GmbH, Mörlenbach.*
- [8] Lucarini, S. Antonietti, F. Tontini, A. Mestichelli, P. Magnani, M. ve Duranti, A., (2011). "A practical and expeditious method for the preparation of the potential anticancer agent 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 24-octahydrocyclododeca [1, 2-b: 4, 5-b': 7, 8-b'': 10, 11-b'''] tetraindole (CTet)", *Tetrahedron Letters*, 52: 2812-2814.

- [9] Qi, S. Liu, C.Y. Ding, J.Y. ve Han, F.S., (2014). "Chiral phosphoramidate-catalyzed enantioselective synthesis of 2,3'-diindolylarylmethanes from indol-2-yl carbinols and indoles", *Chemical Communications*, 50: 8605-8608.
- [10] Lei, P. Abdelrahim, M. Cho, S.D. Liu, S. Chintharlapalli, S. ve Safe, S., (2008). "1,1-Bis(3'-indolyl)-1-(*p*-substituted phenyl)methanes inhibit colon cancer cell and tumor growth through activation of c-jun N-terminal kinase", *Carcinogenesis*, 29: 1139-1147.
- [11] Deb, M.L. ve Bhuyan, P.J., (2008). "An efficient method for the synthesis of indolo[3,2-*b*]carbazoles from 3,3'-bis(indolyl)methanes catalyzed by molecular iodine", *Synlett*, 325-328.
- [12] Silveira, C.C. Mendes, S.R. Líbero, F.M. Lenardão, E.J. ve Perin, G., (2009). "Glycerin and CeCl₃.7H₂O: a new and efficient recyclable medium for the synthesis of bis(indolyl)methanes", *Tetrahedron Letters*, 50: 6060-6063.
- [13] Nadkarni, S.V. Gawande, M.B. Jayaram, R.V. ve Nagarkar, J.M., (2008). "Synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by surface modified zirconia", *Catalysis Communications*, 9: 1728-1733.
- [14] Jagannath, K.V., (2014). "Studies on chemical synthesis of heterocyclic compounds using microwaves and ionic liquids", *Letters in Organic Chemistry*, 10: 744-751.
- [15] Dolle, R.E. Bourdonnec, B.L. Goodman, A.J. Morales, G.A. Thomas, C.J. ve Zhang, W., (2009). "Comprehensive survey of chemical libraries for drug discovery and chemical biology: 2008", *Journal of Combinatorial Chemistry*, 11: 739-790.
- [16] Khalafi-Nezhad, A. Parhami, A. Zare, A. Zare, A.M. Hasaninejad, A. ve Panahi, F., (2008). "Trityl chloride as a novel and efficient organic catalyst for room temperature preparation of bis(indolyl)methanes under solvent-free conditions in neutral media", *Synthesis*, 2008: 617-621.
- [17] Chakraborti, A.K. Roy, S.R. Kumar, D. ve Chopra, P., (2008). "Catalytic application of room temperature ionic liquids:[bmim][MeSO₄] as a recyclable catalyst for synthesis of bis(indolyl)methanes. Ion-fishing by MALDI-TOF-TOF MS and MS/MS studies to probe the proposed mechanistic model of catalysis", *Green Chemistry*, 10: 1111-1118.
- [18] Hazarika, P. Sharma, S.D. ve Konwar, D., (2008). "Efficient synthesis of bis-and tris-indolylalkanes catalyzed by a Brønsted acid-surfactant catalyst in water", *Synthetic Communications*, 38: 2870-2880.
- [19] Sheng, S.R. Wang, Q.Y. Ding, Y. Liu, X.L. ve Cai, M.Z., (2009). "Synthesis of bis(indolyl)methanes using recyclable PEG-supported sulfonic acid as catalyst", *Catalysis Letters*, 128: 418.
- [20] Bandgar, B. Patil, A.V. ve Kamble, V., (2007). "Fluoroboric acid adsorbed on silica gel catalyzed synthesis of bisindolyl alkanes under mild and solvent-free conditions", *Arkivoc*, 16: 252-259.

- [21] Bartoli, G. Bosco, M. Foglia, G. Giuliani, A. Marcantoni, E. ve Sambri, L., (2004). "Solvent-Free indoles addition to carbonyl compounds promoted by $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ - NaI - SiO_2 : An efficient method for the synthesis of streptindole", *Synthesis*, 24: 895-900.
- [22] Alinezhad, H. ve Ardestani, E., (2007). "Reductive Amination of Carbonyl Compounds with NaBH_4 - $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ in THF and Under Solvent-Free Conditions", *Letters in Organic Chemistry*, 4: 473-477.
- [23] Minich, D.M. ve Bland, J.S., (2007). "A review of the clinical efficacy and safety of cruciferous vegetable phytochemicals", *Nutrition Reviews*, 65: 259-267.
- [24] Eilbracht, P. Bäracker, L. Buss, C. Hollmann, C. Kitsos-Rzychon, B.E. Kranemann, C.L. Rische, T. Roggenbuck, R. ve Schmidt, A., (1999). "Tandem reaction sequences under hydroformylation conditions: new synthetic applications of transition metal catalysis", *Chemical Reviews*, 99: 3329-3366.
- [25] Osawa, T. ve Namiki, M., (1983). "Structure elucidation of streptindole, a novel genotoxic metabolite isolated from intestinal bacteria", *Tetrahedron Letters*, 24: 4719-4722.
- [26] Bell, R. Carmeli, S. ve Sar, N., (1994). "Vibrindole A, a metabolite of the marine bacterium, *Vibrio parahaemolyticus*, isolated from the toxic mucus of the boxfish *Ostracion cubicus*", *Journal of Natural Products*, 57: 1587-1590.
- [27] Fattorusso, E. ve Tagliatela-Scafati, O., (2008). *Modern alkaloids: structure, isolation, synthesis, and biology*: John Wiley & Sons, Weinheim.
- [28] Denis, J.N. Mauger, H. ve Vallée, Y., (1997). "The reaction of nitrones with indoles. Synthesis of asymmetrical diindolylalkanes", *Tetrahedron Letters*, 38: 8515-8518.
- [29] Chakrabarty, M. Ghosh, N. Basak, R. ve Harigaya, Y., (2002). "Dry reaction of indoles with carbonyl compounds on montmorillonite K10 clay: a mild, expedient synthesis of diindolylalkanes and vibrindole A", *Tetrahedron Letters*, 43: 4075-4078.
- [30] Kumar, S., (2009). "An efficient one pot syntheses of arly-3,3'-bis(indolyl)methanes and studies on their spectral characteristics, DPPH radical scavenging, antimicrobial activity", *Indian J. Chem. Sect. B*, 48: 585.
- [31] Jella, R.R. ve Nagarajan, R., (2013). "Synthesis of indole alkaloids arsindoline A, arsindoline B and their analogues in low melting mixture", *Tetrahedron*, 69: 10249-10253.
- [32] Stresser, D.M., (1994). *Mechanisms of inhibition of chemical carcinogenesis by indole-3-carbinol in the rat*, Phd. Thesis, Oregon State University, Corvallis.
- [33] Leong, H. Firestone, G.L. ve Bjeldanes, L.F., (2001). "Cytostatic effects of 3, 3'-diindolylmethane in human endometrial cancer cells result from an estrogen receptor-mediated increase in transforming growth factor- α expression", *Carcinogenesis*, 22: 1809-1817.

- [34] Nachshon-Kedmi, M. Yannai, S. Haj, A. ve Fares, F.A., (2003). "Indole-3-carbinol and 3, 3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells", *Food and Chemical Toxicology*, 41: 745-752.
- [35] Niknam, K. Zolfigol, M. Sadabadi, T. ve Nejati, A., (2006). "Preparation of indolylmethanes catalyzed by metal hydrogen sulfates", *Journal of the Iranian Chemical Society*, 3: 318-322.
- [36] KK, C., (2004). "Catalysis by materials for fine chemicals production", *Bulletin of the Catalysis Society of India*, 3: 23-42.
- [37] Ehrlich, P. ve Pröscher, F., (1901). "Dimethylamidobenzaldehydreaction", *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 40: 193-193.
- [38] Shaikh, K. Mohammed, Z. Patel, N. Syed, S. ve Patil, V., (2010). "SnCl₂. 2H₂O; a precious addition to catalyst range for synthesis of bis(indolyl)methanes", *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1: 730-736.
- [39] Veisi, H. Ghorbani-Vaghei, R. ve Zolfigol, M.A., (2011). "Recent progress in the use of N-halo compounds in organic synthesis", *Organic Preparations and Procedures International*, 43: 489-540.
- [40] Pore, D. Desai, U.V. Thopate, T. ve Wadgaonkar, P., (2006). "A mild, expedient, solventless synthesis of bis(indolyl)alkanes using silica sulfuric acid as a reusable catalyst", *Arkivoc*, 12: 75-80.
- [41] Hasaninejad, A. Zare, A. Sharghi, H. Niknam, K. ve Shekouhy, M., (2007). "P₂O₅/SiO₂ as an efficient, mild, and heterogeneous catalytic system for the condensation of indoles with carbonyl compounds under solvent-free conditions", *Arkivoc*, 14: 39-50.
- [42] Sonar, S.S. Sadaphal, S.A. Kategaonkar, A.H. Pokalwar, R.U. Shingate, B.B. ve Shingare, M.S., (2009). "Alum catalyzed simple and efficient synthesis of bis(indolyl)methanes by ultrasound approach", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 30: 825-828.
- [43] Zahran, M. Abdin, Y. ve Salama, H., (2008). "Eco-friendly and efficient synthesis of bis(indolyl)methanes under microwave irradiation", *Arkivoc*, 11: 256-265.
- [44] Capasso, S. Vergara, A. ve Mazzarella, L., (1998). "Mechanism of 2,5-dioxopiperazine formation", *Journal of the American Chemical Society*, 120: 1990-1995.
- [45] Cunica, W., ve Claudia, R.B., 2005. "Structure of (2R,3S)-4-(arylmethyl)-1-(4-phenyl-3-amino-2-hydroxybutyl)piperazine, potential anti malarial agents", *Zeitschrift für Kristallographie*, 224(9): 461-470.
- [46] Brown, D.A. Mishra, M. Zhang, S. Biswas, S. Parrington, I. Antonio, T. Reith, M.E. ve Dutta, A.K., (2009). "Investigation of various N-heterocyclic substituted piperazine versions of 5/7-{[2-(4-aryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-propyl-amino}-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol: Effect on affinity and selectivity for dopamine D3 receptor", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17: 3923-3933.

- [47] Zaugg, H.E. ve Michaels, R.J., (1958). "Tertiary Carbinols of the Piperazine Series. III. Reaction of 1,1-Diphenylethylene Oxide with Piperazines and Other Polyamines", *Journal of the American Chemical Society*, 80: 2770-2773.
- [48] Kossakowski, J. Krawiecka, M. ve Kuran, B., (2006). "Synthesis of conformationally constrained aryl-or heteroarylpiperazinyl derivatives of selected imides as 5-HT_{1A} receptor ligands", *Molecules*, 11: 615-626.
- [49] Malviya, M. Kumar, Y.S. Mythri, R. Venkateshappa, C. Subhash, M. ve Rangappa, K., (2009). "Muscarinic receptor 1 agonist activity of novel *N*-aryl carboxamide substituted 3-morpholino arecoline derivatives in Alzheimer's presenile dementia models", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17: 5526-5534.
- [50] Ryckebusch, A. Debreu-Fontaine, M.-A. Mouray, E. Grellier, P. Sergheraert, C. ve Melnyk, P., (2005). "Synthesis and antimalarial evaluation of new N1-(7-chloro-4-quinolyl)-1,4-bis(3-aminopropyl) piperazine derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15: 297-302.
- [51] Kimura, M. Masuda, T. Yamada, K. Kawakatsu, N. Kubota, N. Mitani, M. Kishii, K. Inazu, M. Kiuchi, Y. ve Oguchi, K., (2004). "Antioxidative activities of novel diphenylalkyl piperazine derivatives with high affinities for the dopamine transporter", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14: 4287-4290.
- [52] Acri, J.B. Siedleck, B. ve Witkin, J.M., (1996). "Effects of benztropine on behavioral and toxic effects of cocaine: comparison with atropine and the selective dopamine uptake inhibitor 1-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-piperazine", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277: 198-206.
- [53] Cecchetti, V. Schiaffella, F. Tabarrini, O. ve Fravolini, A., (2000). "(1,4-Benzothiazinyloxy) alkylpiperazine derivatives as potential antihypertensive agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10: 465-468.
- [54] Rondu, F. Le Bihan, G. Wang, X. Lamouri, A. Touboul, E. Dive, G. Bellahsene, T. Pfeiffer, B. Renard, P. ve Guardiola-Lemaitre, B., (1997). "Design and synthesis of imidazoline derivatives active on glucose homeostasis in a rat model of type II diabetes. 1. Synthesis and biological activities of *N*-benzyl-*N'*-(arylalkyl)-2-(4',5'-dihydro-1'H-imidazol-2'-yl)piperazines", *Journal of Medicinal Chemistry*, 40: 3793-3803.
- [55] Dauzonne, D. Gillardin, J. Lepage, F. Pointet, R. Risse, S. Lamotte, G. ve Demerseman, P., (1995). "Synthesis and some CNS activities of new benzofuranylacryloylpiperazines", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30: 53-59.
- [56] Aytemir, M.D. Septioğlu, E. ve Çalış, Ü., (2010). "Synthesis and anticonvulsant activity of new kojic acid derivatives", *Arzneimittelforschung*, 60: 22-29.
- [57] Sasse, B.C. Mach, U.R. Leppaenen, J. Calmels, T. ve Stark, H., (2007). "Hybrid approach for the design of highly affine and selective dopamine D₃ receptor ligands using privileged scaffolds of biogenic amine GPCR ligands", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15: 7258-7273.

- [58] Kumar, C.A. Prasad, S.B. Vinaya, K. Chandrappa, S. Thimmegowda, N. Kumar, Y.S. Swarup, S. ve Rangappa, K., (2009). "Synthesis and in vitro antiproliferative activity of novel 1-benzhydrylpiperazine derivatives against human cancer cell lines", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 1223-1229.
- [59] Youssef, K.M. Al-Omar, M.A. El-Subbagh, H.I. Abou-Zeid, L.A. Abdel-Gader, A.-G.M. Haress, N.G. ve Al-Tuwaijri, A.S., (2011). "Synthesis, antiplatelet aggregation activity, and molecular modeling study of novel substituted-piperazine analogues", *Medicinal Chemistry Research*, 20: 898-911.
- [60] Gan, L.L. Fang, B. ve Zhou, C.H., (2011). "Synthesis of Azole-Containing Piperazine Derivatives and Evaluation of Their Antibacterial, Antifungal and Cytotoxic Activities", *ChemInform*, 42: 53-59.
- [61] Singh, K. Siddiqui, H. Shakya, P. Kumar, A. Khalid, M. Arif, M. ve Alok, S., (2015). "Piperazine Biologically Active Scaffold", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6: 4145.
- [62] Peng, D.Y. Sun, Q. Zhu, X.L. Lin, H.Y. Chen, Q. Yu, N.X. Yang, W.C. ve Yang, G.F., (2012). "Design, synthesis, and bioevaluation of benzamides: novel acetylcholinesterase inhibitors with multi-functions on butylcholinesterase, A β aggregation, and β -secretase", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20: 6739-6750.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Büşra ARVAS
Doğum Tarihi ve Yeri :28.06.1992, Konak/İZMİR
Yabancı Dili :İngilizce
E-posta :bsraarvas@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Yıldız Teknik Üniversitesi	2018
Lisans	Yıldız Teknik Üniversitesi	2015
Lise	Çengelköy Lisesi	2010

YAYINLARI

Bildiri

Arvas, B., GÜNKARA, Ö.T. ve ÖCAL N., “Farmakolojik Açıdan Aktif Olabilecek Yeni Arilpiperazin Substitue Bisindolilmetanların Sentezi”, 6ıncı İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, 22 Mart- 25 Mart 2018, Antalya (sözlü bildir, poster).

