

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**TİYENO[c]KARBAZOL TÜREVLERİNİN YENİ VE UYGULANABİLİR
METOTLAR İLE SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Halil KOCA
DANIŞMAN: Doç. Dr. Arif KIVRAK

VAN-2017

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**TİYENO[c]KARBAZOL TÜREVLERİNİN YENİ VE UYGULANABİLİR
METOTLAR İLE SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Halil KOCA

VAN-2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Arif KIVRAK danışmanlığında, Halil KOCA tarafından sunulan “**TİYENO[c]KARBAZOL TÜREVLERİNİN YENİ VE UYGULANABİLİR METOTLAR İLE SENTEZİ**” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 18/05/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Metin ZORA

İmza:



Üye: Doç. Dr. Tekin ŞAHAN

İmza:



Üye: Doç. Dr. Arif KIVRAK

İmza:



Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../..... tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İmza

Halil KOCA



ÖZET

TİYENO[c]KARBAZOL TÜREVLERİNİN YENİ VE UYGULANABİLİR METOTLAR İLE SENTEZİ

KOCA, Halil

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arif KIVRAK

Mayıs 2017, 58 sayfa

Karbazol ve türevleri sahip oldukları analjezik, ateş düşürücü, anti-bakteriyel antiparazitik, hipoglisemik, antitümör ve antikanser aktivitelerinden dolayı ilaç uygulamaları için çok büyük öneme sahiptirler. Bu heterosiklik yapıların sentezi için farklı sentetik metotlar kullanılmakla birlikte bu yapılar doğal ürün olarak çeşitli bitkilerden de elde edilebilmektedirler. Karbazol türevleri birçok hastalığın tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak, bir karbazol türevi olan ve potansiyel olarak biyolojik öneme sahip tiyeno[c]karbazoller hakkında çok az çalışma mevcuttur. Tiyeno[c]karbazoller antikanser, antibakteriyel ve antifungal gibi aktivitelere sahip piridokarbazollerin bioizosteri olmasından dolayı oldukça yüksek biyolojik potansiyele sahip yapılar olarak düşünülebilir. Bu çalışmada tiyeno[c]karbazollerin sentezi için yeni yöntem geliştirilerek, tepkime koşulları belirlenmiştir. Buna göre ışık ortamında ve iyot katalizörlüğünde intramoleküler halkalaşma tepkimesi ile hedeflenen ürünler yüksek verimler ile sentezlenmiştir. Ayrıca paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri kullanılarak tiyeno[3,2-c]karbazoller türevlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Halkalaşma tepkimeleri, Heterosiklik bileşikler, Kenetlenme tepkimeleri, Tiyenokarbazoller.



ABSTRACT

SYNTHESIS OF THIENO[c]CARBAZOLE DERIVATIVES BY NEW AND APPLICABLE METHODS

KOCA, Halil

M. Sc.Thesis, Chemistry Engineering Department

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Arif KIVRAK

May 2017, 58 pages

Heteroaromatics like carbazoles have emerged as central candidates for pharmaceutical applications since they show remarkable analgesic, anti-inflammatory, anti-bacterial antiparasitic, antitussive, hypoglycemic, antitümör and/or anticancer activities. A variety of synthetic methods have been employed for the synthesis of carbazoles and they have also been isolated from different kinds of plants and used to treat different diseases for many years. On the otherhand, there are a few studies for thieno[c]carbazoles which may have critical biological properties. Thieno[c]carbazoles are bioisosters of pyridocarbazoles which have a broad range of biological activities including anticancer, antibacterial and antifungal properties. In this study, we developed new methodologies for the synthesis of potentially biologically active thienocarbazole derivatives containing fused heteroaromatics. Moreover, thieno[c]carbazole derivatives were synthesized by using coupling reactions.

Keywords: Cyclization reactions, Heterocyclic compounds, Coupling reactions, Thienocarbazoles.



ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimi yöneten, tez konumun belirlenmesinden başlayarak çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, gerek teorik gerek pratik açıdan bilgilerini benimle paylaşan, hoşgörü ve ilgisiyle bana her zaman destek veren, danışman hocam Sayın Doç. Dr. Arif KIVRAK'a, Kimya Bölümü Organik Kimya hocalarıma, Kimya Mühendisliği Bölümü hocalarıma ve Organik Kimya araştırma laboratuvarında çalışan tüm arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmalarım esnasında daima yanımda olarak beni destekleyen değerli arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemde büyük emek ve çabaları olan anne ve babama teşekkür ederim. Ayrıca projede kullanılan kimyasalların ve cihazların temininde maddi destek veren Tübitak (114Z042 nolu proje)'a teşekkür ederim.

Mayıs 2017

Halil KOCA



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
EKLERİN DİZİNİ.....	xvi
SİMGELER VE AÇIKLAMALAR.....	xix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Araştırmaya Giriş.....	1
1.1.1. Tiyenokarbazoller.....	1
1.1.2. Tiyeno[c]karbazollerin sentezi.....	1
1.1.3. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri.....	2
2. KAYNAK BİLDİRİLERİ.....	3
2.1. Karbazol alkaloidleri ve biyolojik önemi.....	3
2.2. Tiyenokarbazoller.....	5
2.3. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri.....	9
2.4. Paladyum katalizörlü çapraz-kenetlenme tepkimeleri.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	12
3.1. Deneyde faydalanılan araç ve cihazlar.....	12
3.2. Yöntemler.....	12
3.2.1. <i>N,N</i> -Dimetil-2-iyodoanilin sentezi.....	12
3.2.2. <i>N,N</i> -Dimetil-2-((trimetilsilil)etinil)anilin sentezi.....	13

3.2.3. <i>N,N</i> -Dimetil-2-etinilanilin <i>N,N</i> -dimetil-2-((trimetilsilil)etinil)anilin sentezi.....	14
3.2.4. Tiyeno[3,2-C]Karbazollerin sentezi için kullanılan yöntemler.....	14
3.2.4.1. <i>N,N</i> -Dimetil-2(feniletinil)anilin sentezi (3.5).....	14
3.2.4.2. 3-İyodo-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol sentezi.....	15
3.2.4.3. 3-Bromo-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol sentezi (3.8).....	16
3.2.4.4. 1-Metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -indol sentezi.....	16
3.2.4.5. 8-Metil-8 <i>H</i> -benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol sentezi.....	18
3.2.4.6. 2-Bromo-8-metil-8 <i>H</i> -benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol sentezi.....	19
3.2.4.7. 3-(5-Bromo-4,5-dihidrotiyofen-2-il)-1-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -indol sentezi.....	20
3.2.4.8. 2-Bromo-8-metil-8 <i>H</i> -benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol (3.11) sentezi.....	20
3.2.4.9. 8-Metil-2-(tiyofen-2-il)-8 <i>H</i> -benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol sentezi.....	21
3.2.4.10. 2-(Furan-2-yl)-8-metil-8 <i>H</i> -benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol sentezi.....	22
3.2.4.11. 4-Bromo-2-iyodo- <i>N,N</i> -dimetilanilin sentezi.....	22
3.2.4.12. 5-Bromo-1-metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -indol sentezi.....	23
3.2.4.13. 11-Bromo-8-metil-8 <i>H</i> -benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol sentezi.....	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. Tiyeno[C]Karbazol Türevlerinin sentezi.....	26
4.1.1. Tiyeno[c]karbazol Türevlerinin Sentezi için 3-iyodo (bromo)indol türevlerinin sentezi.....	26
4.1.2. 3-Haloindol türevlerinin sentezi için alternatif tepkimeler.....	28
4.1.3. Tiyeno[3,2-c]karbazollerin sentezi.....	29
4.1.3.1. 1-Methyl-2-Fenil-3-(tiyofen-2-il)-1 <i>H</i> -indolün sentezi.....	29

4.1.3.2. Tiyyeno[3,2-C]Karbazolün sentezi için tepkime koşullarının bulunması.....	30
4.2.Tiyyeno[3,2-C]Karbazollerin türevlendirilebilir hale getirilmesi.....	33
4.2.1. 2-Substitüe-8-metil-8 <i>H</i> -benzo[a]tiyyeno[3,2-c]karbazollerin sentezi.....	33
4.2.2. 11-Substitüe-8-metil-8 <i>H</i> -benzo[a]tiyyeno[3,2-c]karbazoller.....	36
4.2.3.Mekanizma	37
4.2.3.1. Tiyyeno[3,2-c]karbazollerin arenyum ara ürünü ile oluşum mekanizması	38
4.2.3.2. Tiyyeno[3,2-c]karbazollerin radikal katyon ara ürünü ile oluşum mekanizması.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	42
EKLER.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	46

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1: Tepkime Koşullarının Bulunması.....	32





ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Tiieno[c]karbazollerin sentezi.....	2
Şekil 2.1. Tiyenokarbazol ve Piridokarbazol tetrasiklik yapıları.....	4
Şekil 2.2. İlaç olarak kullanılan karbazol türevi örneği.....	5
Şekil 2.3. Polisiklik karbazollerin adlandırılması.....	6
Şekil 2.4. Tiyenokarbazollerin yapısal izomerleri.....	6
Şekil 2.5. Tiieno[2,3-c]karbazolün 2-((karboksimetil)amino)benzoik asitten (2.7) başlayarak elde edilmesi.....	7
Şekil 2.6. Sakamoto intramoleküler halkalaşma tepkimesi ile tiieno[c]karbazol sentezi.....	8
Şekil 2.7. Tiyeneo[c]karbazolün 4-methoksianilin 2.18 den başlanarak sentezi.....	8
Şekil 2.8. Tiieno[3,2-c]karbazolün sentezi.....	9
Şekil 2.9. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri.....	9
Şekil 2.10. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri.....	11
Şekil 4.1. 3-İyodoindol türevlerinin elektrofilik halkalaşma tepkimesiyle elde edilmesi.....	26
Şekil 4.2. <i>N,N</i> -Dimetilanilin sentezi.....	27
Şekil 4.3. 2.4. Nolu bileşiğin sonogashira kenetlenme tepkimesi ile sentezi.....	27
Şekil 4.4. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile 3-iyodoindolün sentezi.....	28
Şekil 4.5. İndolün halojenlenmesi.....	29
Şekil 4.6. 3.52 nolu bileşiğin sentezi.....	30
Şekil 4.7. Tiieno[3,2-c]karbazollerin iyot ortamında sentezi.....	31
Şekil 4.8. Tiieno[3,2-c]karbazolün ¹ H-NMR spektrumu kıyaslanması.....	32
Şekil 4.9. Tiieno[3,2-c]karbazolün bromlanması.....	34

Şekil	Sayfa
Şekil 4.10. Tiyeno[3,2-c]karbazolün ve bromlama sonraki ürünün NMR karşılaştırması.....	34
Şekil 4.11. 3.54 ün farklı bir yöntem ile elde edilmesi.....	35
Şekil 4.12. Tiyeno[3,2-c]karbazolün türevlendirilmesi.....	35
Şekil 4.13. 3.18 nolu bileşiğin elde edilmesi.....	36
Şekil 4.14 11-bromo-8-metil-8 <i>H</i> -benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol 3.20 Sentezi.....	36
Şekil 4.15. Oksidatif aromatik kenetlenme tepkimesi.....	37
Şekil 4.16. Scholl tepkimesi.....	37
Şekil 4.17. Arenyum katyonu oluşumu için önerilen mekanizma.....	38
Şekil 4.18. Radikal katyon oluşumu için önerilen mekanizma.....	38
Şekil 4.19. Tiyeno[3,2-c]karbazollerin arenyum araürünü ile oluşum mekanizması.....	39
Şekil 4.20. Tiyeno[3,2-c]karbazollerin radikal katyon araürünü ile oluşum mekanizması.....	40



EKLERİN DİZİNİ

Ek	Sayfa
Ek-1. 2-iyodo- <i>N,N</i> -dimethylaniline nin ^1H NMR spektrumu.....	47
Ek-2. 2-iyodo- <i>N,N</i> -dimethylaniline nin ^{13}C NMR spektrumu.....	48
Ek-3. 3-bromo-1-methyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -indole ^1H NMR spektrumu.....	48
Ek-4. 3-bromo-1-methyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -indole un ^{13}C NMR spektrumu.....	49
Ek-5. 1-methyl-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-1 <i>H</i> -indole un ^1H NMR spektrumu.....	49
Ek-6. 1-methyl-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-1 <i>H</i> -indole un ^{13}C NMR spektrumu.....	50
Ek-7. 8-Methyl-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2- <i>c</i>]carbazole un ^1H NMR spektrumu.....	50
Ek-8. 8-Methyl-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2- <i>c</i>]carbazole un ^{13}C NMR spektrumu.....	51
Ek-9. 2-bromo-8-methyl-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2- <i>c</i>]carbazole un ^1H NMR spektrumu.....	51
Ek-10. 2-bromo-8-methyl-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2- <i>c</i>]carbazole un ^{13}C NMR spektrumu.....	52
Ek-11. (s)-3-(5-bromo-4,5-dihidrothiophen-2-yl)-1-methyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -indole un ^1H NMR spektrumu.....	52
Ek-12. (s)-3-(5-bromo-4,5-dihidrothiophen-2-yl)-1-methyl-2-phenyl-1 <i>H</i> -indole un ^{13}C NMR spektrumu.....	53
Ek-13. 8-methyl-2-(thiophen-2-yl)-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2- <i>c</i>]carbazole un ^1H NMR spektrumu.....	53
Ek-14. 8-methyl-2-(thiophen-2-yl)-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2- <i>c</i>]carbazole un ^{13}C NMR spektrumu.....	54
Ek-15. 2-(furan-2-yl)-8-methyl-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2- <i>c</i>]carbazol un ^1H NMR spektrumu.....	54
Ek-16. 2-(furan-2-yl)-8-methyl-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2- <i>c</i>]carbazol un ^{13}C NMR spektrumu.....	55
Ek-17. 4-bromo-2-iodo- <i>N,N</i> -dimethylaniline nin ^1H NMR spektrumu.....	55
Ek-18. 4-bromo-2-iodo- <i>N,N</i> -dimethylaniline nin ^{13}C NMR spektrumu.....	56
Ek-19. 5-bromo-1-methyl-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-1 <i>H</i> -indole un ^1H NMR spektrumu.....	56

Ek	Sayfa
Ek-20. 5-bromo-1-methyl-2-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-1 <i>H</i> -indole un ¹³ C NMR spektrumu.....	57
Ek-21. 11-bromo-8-methyl-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2-c]carbazole un ¹ H NMR spektrumu.....	57
Ek-22. 11-bromo-8-methyl-8 <i>H</i> -benzo[a]thieno[3,2-c]carbazole un ¹³ C NMR spektrumu.....	58





SİMGELER VE AÇIKLAMALAR

Simgeler	Açıklama
Cm	Santimetre
Gr	Gram
Mg	Miligram
mL	Mililitre
°C	Santigrat derece sıcaklığı
mmol	Milimol
dk	Dakika
h	Saat
T	Sıcaklık
IR	İnfraret spektrumu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
MW	Microdalga
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsulfoksit
KBr	Potasyumbromur
DCM	Diklorometan
NBS	N-Bromosuksinamit
TCNE	Tetrasiyanoeten
THF	Tetrahidrofuran
TMS	Trimetilsilan
Et₃N	Trietilamin
CuI	Bakır iyodür

Simgeler	Açıklama
MeOH	Metilhidroksit
KOH	Potasyumhidroksit
NaHCO₃	Sodyumbikarbonat
Na₂CO₃	Sodyumkarbonat
Et₂NH	Dietilamin
POCl₃	Potasyumoksiklorat
NaOH	Sodyumhidroksit
NaOAc	Sodyumasetat
DCE	Dikloroetan
KI	Potasyumiyodür
KClO₃	Potasyumklorat
CH₂Cl₂	Diklorometan
Au	Altın
CuCl₂	Bakır (II) klorür
Br	Brom

1. GİRİŞ

1.1. Araştırmaya Giriş

1.1.1. Heteroaromatik bileşikler ve önemi

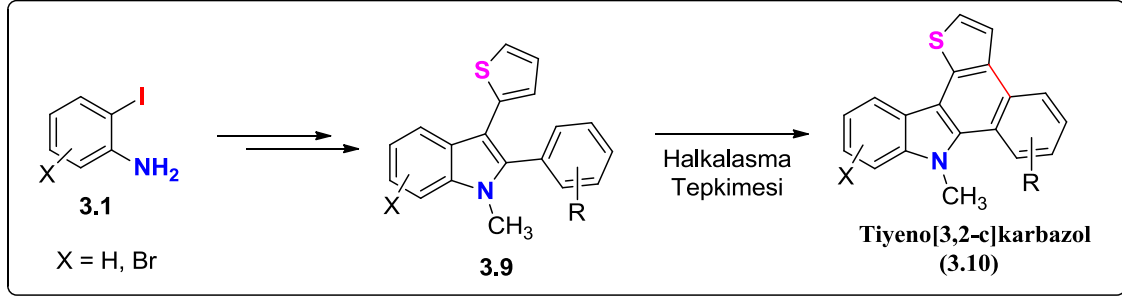
Tıbbi ve farmakolojik öneme sahip organik bileşiklerin büyük çoğunluğunun yapısında heterosiklik ve karbosiklik halka yapıları bulunmaktadır. 2010 yılı en çok satan 200 ilaç listesinde yer alan yapıların hemen hemen hepsi yapısında bir heteroatom bulundurmaktadır. Bunun en önemli nedeni heteroatomların bulundukları yapıları daha kararlı hale getirmeleri ve uygulandıkları bölgede bağlanma kuvvetine olan etkileridir. Uzun yıllar boyunca hem doğadan hem de sentetik olarak elde edilen ilaçlar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Joule, 2010). Ancak yeni ve biyolojik aktiviteleri güçlü yeni türevlerin sentezi günümüzde birçok hastalığın tedavisi için gereklidir.

Bu çalışmada potansiyel biyolojik aktiviteye sahip tiyenokarbazol türevleri geliştireceğimiz yeni ve uygulanabilir yöntemler ile sentezlendi. Yapılan literatür araştırması sonucuna göre bu tür yapılar hakkında belirli sayıda çalışma mevcuttur ve oldukça sınırlı sayıda sentez yöntemi bulunmaktadır. Bununla beraber bu türevlerin aktiviteleri hakkında yok denecek kadar az çalışma mevcuttur (Fiji, 2017). Tiyenokarbazollerin elde edilmesinde kullanılan mevcut sentez yöntemleri sınırlı türev, zor tepkime koşulları, düşük verimler, pahalı katalizör ve çok basamaktan oluşması gibi dezavantajlara sahiptir. Bu türevlerin sentezi ve yeni türevlerinin yüksek verimlerle elde edilmesi özellikle biyolojik aktivite araştırmaları için önemlidir.

1.1.2. Tiyeno[c]karbazollerin sentezi

Tiyeno[c]karbazol türevleri 2-iyodoanilin'den (3.1) başlanarak elde edildi (Şekil 1.1). Bunun için paladyum katalizörlü Sonogashira ve Suzuki-Miyaura Kenetlenme tepkimeleri yanında ayrıca iyot ortamında elektrofilik halkalaşma tepkimeside kullanıldı. Son basamakta ise metal katalizörlü (Pd, Au, Fe, Ag v.b.) intramoleküler halkalaşma

tepkimesi gerçekleştirilerek hedeflenen ürünlerin sentezi gerçekleştirildi. Bu türevlerin eldesi için kullandığımız yeni metot ile farklı türevler sentezlendi.



Şekil 1.1. Tiyeno[c]karbazollerin sentezi.

1.1.3. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri

Projenin son bölümünde, elde edilen bromo-tiyenokarbazol türevleri Sonogashira, Suzuki-Miyaura gibi paladyum katalizörlü çapraz-kenetlenme tepkimeleri kullanılarak türevlendirildi. Kenetlenme tepkimeleri paladyum katalizörlüğünde ve oldukça yüksek verimlerle yapısında halojen (iyot, brom, klor, flor) bulunan organik maddeler kullanılarak gerçekleştirildi. Bu kenetlenme tepkimelerinden birincisi olan Sonogashira Çapraz-Kenetlenme tepkimesi bromo-tiyenokarbazoller ile terminal alkin türevleri arasında paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Bu tepkime sonucunda yapısında alkin bulunan yeni tiyenokarbazoller elde edildi. Suzuki-Miyaura Çapraz-Kenetlenme tepkimesinde ise yine paladyum katalizörlüğünde bu sefer bromo-tiyenokarbazol ile boronik asit türevleri arasında yeni bir karbon-karbon bağı oluşturuldu. Sonogashira ve Suzuki-Miyaura Çapraz-Kenetlenme tepkimeleri kullanılarak bromo-tiyenokarbazollerin yapısına farklı ve biyolojik etkisi yüksek yapılar bağlanarak tiyenokarbazollerin biyolojik aktiviteleri değiştirildi.

2. KAYNAK BİLDİRİLLERİ

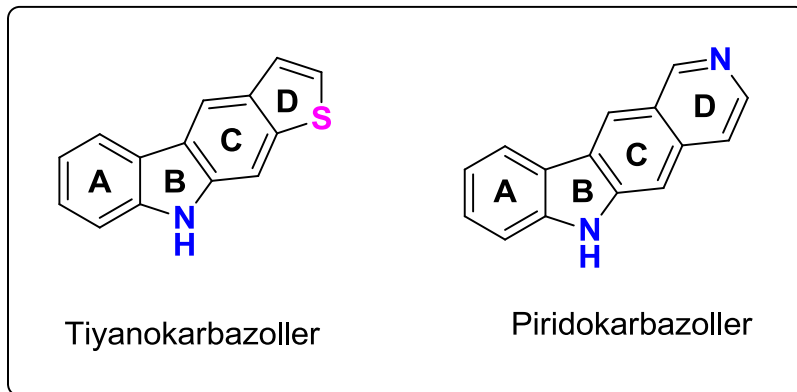
2.1. Karbazol Alkaloidleri ve Biyolojik Önemi

İnsanoğlunun yüzyıllardan beri doğadan elde ettikleri ilaçları çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanmaktadır (Kaur, 2012). Birçok bitkiden izole edilen organik bileşikler değişik kanser türü tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Günümüzde ise, bilim insanları yoğun araştırmalar ile hem yeni türevler izole etmekte hem de izole edilen bileşiklerin kesin yapıları bulunmaktadır. Böylece kanser tedavisinde kullanılabilecek yeni, etkili ilaçların keşfi gerçekleştirilmektedir. Şu ana kadar birçok bitkiden elde edilen doğal alkaloidlerin anti-kanser olarak kullanılabileceği bulunmuştur. Bununla beraber bu doğal ürünler organik kimyacılar tarafından sentezleri de 'total sentez' ile gerçekleştirilmektedir.

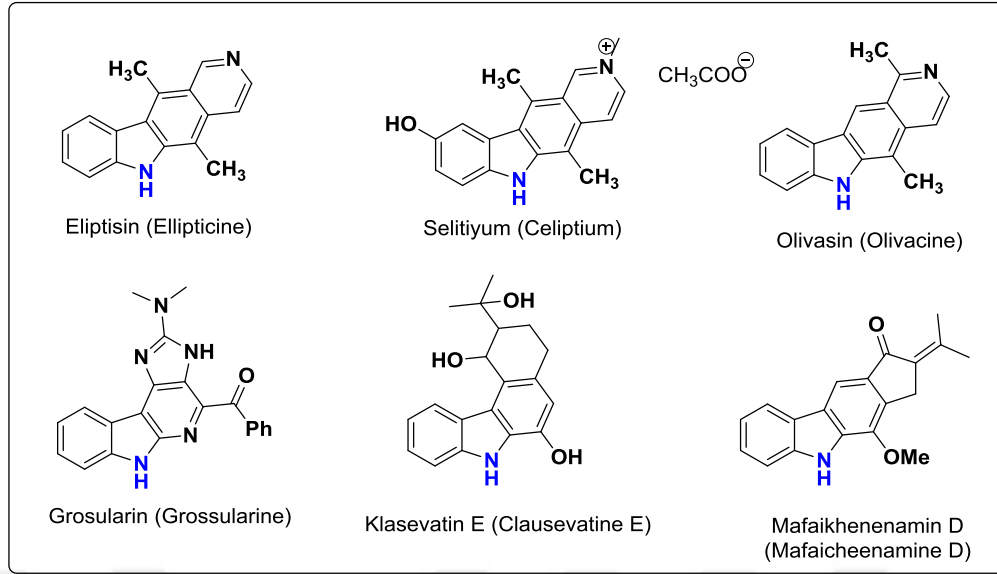
Doğada bulunan çoklu halkalara sahip heterosiklikler sahip oldukları biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı yeni ilaçların bulunmasında ve geliştirilmesinde önemli bir role sahiptirler. Doğada yer alan alkaloidlerin bir sınıfını karbazoller oluşturmaktadır. Farklı doğal kaynaklardan izole edilmelerine karşın bunların elde edilmesi için yeni ve etkili yöntemlerin geliştirilmesi, yeni türevlerinin sentezlenmesi hem sentez kimyası hem de kanser tedavisi gibi hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılması için önemlidir. Bu ana yapıya sahip alkaloidlerin çok farklı biyolojik ve farmakolojik özellikleri olduğu bilinmektedir. Bu yapıların antikanser, antitümör, antiparasitik, anti bakteriyel, ateş düşürücü aktivitelerinin yanında güçlü lipit peroksidasyon inhibitörü, potasyum kanal açıcı, DNS interkalatorü ve topoizomera II inhibitörü, L1210 hücrelerini seçiciliği gibi aktiviteleri de bulunmuştur. Ayrıca bu yapıların özellikle DNA yapısı üzerinde etkili olması nedeniyle bu bileşiklerin antitümör aktivitesine sahip ilaçların tasarımı için önemli oldukları bilinmektedir (Fang, 2012).

Son zamanlar yapılan çalışmalar ile yeni karbazol türevleri sentetik olarak ya da doğadan izole edilerek bunların biyolojik önemleri ortaya çıkarılmaya devam edilmektedir (Indumathi, 2011). Tiyenokarbazoller karbazol sınıfında yer alan oldukça yeni bir türevdir (Şekil 2.1). Tiyenokarbazol türevleri için literatür de sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen bunun bioizosteri olan piridokarbazoller hakkında oldukça fazla

çalışma mevcuttur (Fiji, 2017). Piridokarbazoller hem doğadan izole edilebilen hem de sentezi gerçekleştirilebilen önemli bir alkaloid sınıfını oluşturmaktadır. Piridokarbazoller anti-kanser ve anti-bakteriyel gibi birçok uygulama alanına sahiptir (Knolker, 2012). Örneğin; bir bitki alkaloidi olan Elliptisin ve türevleri (Şekil 2.2) Apocynaceae bitkilerinden (*Ochrosia borbonica*, *Excavatia coccinea*, *Ochrosia elliptica*) izole edilmektedirler (Fang, 2009; Ma, 2012). Klinik araştırmalarda, Eliptisin ve birçok sentetik türevinin farklı kanser tiplerinde etkili oldukları bulunmuştur. Eliptisin türevlerinden Celiptium (*N*-metil-9-hidroksi-elipitisinin asetat tuzu) metastatik meme kanserine karşı kullanılmakta olan bir ilaçtır (Grummitt, 2003). Ayrıca bu ilacın bazı lösemi ve melanoma hücreleri üzerinde de belirgin etkisi olduğu bulunmuştur. Eliptisinin yapısında hidroksi ve metil substituenti bulunan türevlerin belirgin antiviral etkilerinden dolayı anti-AIDS çalışmalarında da kullanılmaktadır. Bu türeve benzer diğer bir türev ise Olavisindir. Olavisin 1958 yılında Schmutz ve Huzicker tarafından *Aspidosperma olivaceum* bitkisinden ilk defa izole edilmiştir (Tylinska, 2010). Bu türevin anti-kanser olarak özellikle kolon kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve yumurtalık kanserinin tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Geçenlerde yapılan bir çalışmada ise, iki yeni karbazol türevi Tayland'da yetişen *Clausena lansium* bitkisinin kökünden izole edilmiştir. Bu türevlerin özellikle öksürük, astım ve ülser gibi hastalıkların tedavisinde etkisi olduğu bilinmektedir. Bunlarla birlikte Grosularin (Choshi, 1995), Klasevatin E (Wu, 1998) ve Mafaikhenenamin D (Maneerat, 1992) gibi karbazol alkaloidleride önemli biyolojik aktivitelere sahip örneklerdir.



Şekil 2.1. Tyanokarbazol ve piridokarbazol tetrasiklik yapıları.

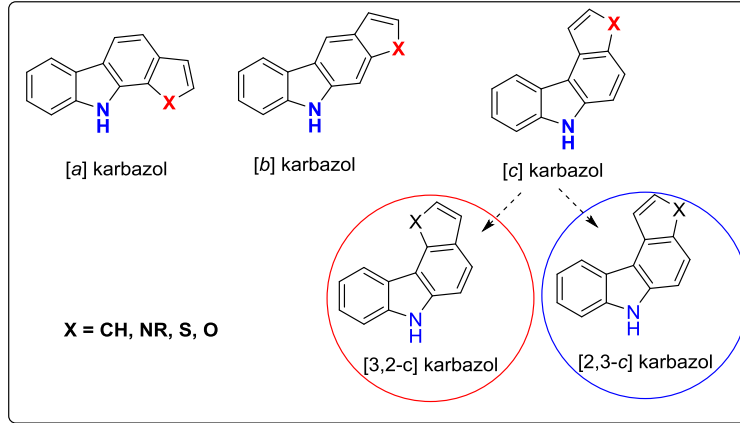


Şekil 2.2. İlaç olarak kullanılan karbazol türevi örnekleri.

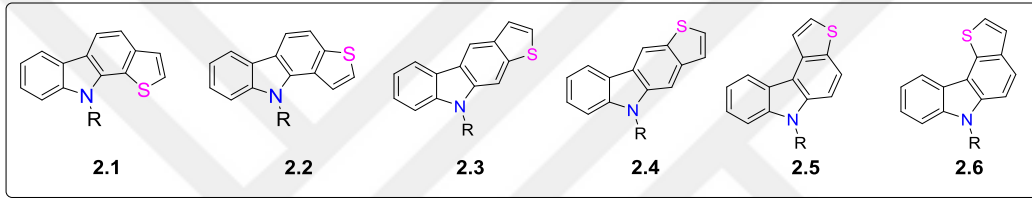
2.2. Tiyenokarbazoller

Tiyenokarbazollerin doğal olarak var olup olmadığı bilinmemekle beraber bu yapıların potansiyel olarak önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu düşünülmektedir (Beccalli, 1992). Tiyenokarbazollerin farklı izomerleri sentezlenmesine rağmen bunların biyolojik özellikleri hakkında çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda anti-bakteriyel özelliklerine sahip oldukları bulunmuştur. Bu yüzden de bu yapıların hangi aktivitelere sahip olduğu ve ne gibi yeni özellikler gösterileceği araştırılmayı bekleyen bir konudur.

Şekil 2.3'te görüldüğü üzere tiyenokarbazoller tetrasiklik yapılardır. Yapısında fused-heteroaromatik halka bulunduran karbazoller, bağlı heteroatomun konumuna göre [a], [b] ve [c] halkalaşmış olarak sınıflandırılırlar (Şekil 2.3) (Agarwal, 2005; Schmidt, 2012). Heteroatomun konumuna göre de her izomer için en küçük numara verilerek isimlendirme gerçekleştirilmektedir (Tsuchimoto, 2008). Örneğin tetrasiklik heteroaril[3,2-c] karbazole ve heteroaril[2,3-c]karbazol gibi. Tiyenokarbazoller altı farklı izomer yapısına sahiptirler (Şekil 2.4).

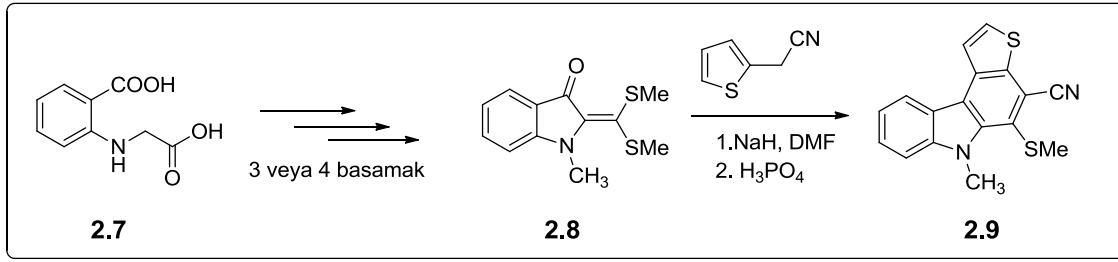


Şekil 2.3. Polisiklik karbazollerin adlandırılması.



Şekil 2.4. Tiyenokarbazollerin yapısal izomerleri.

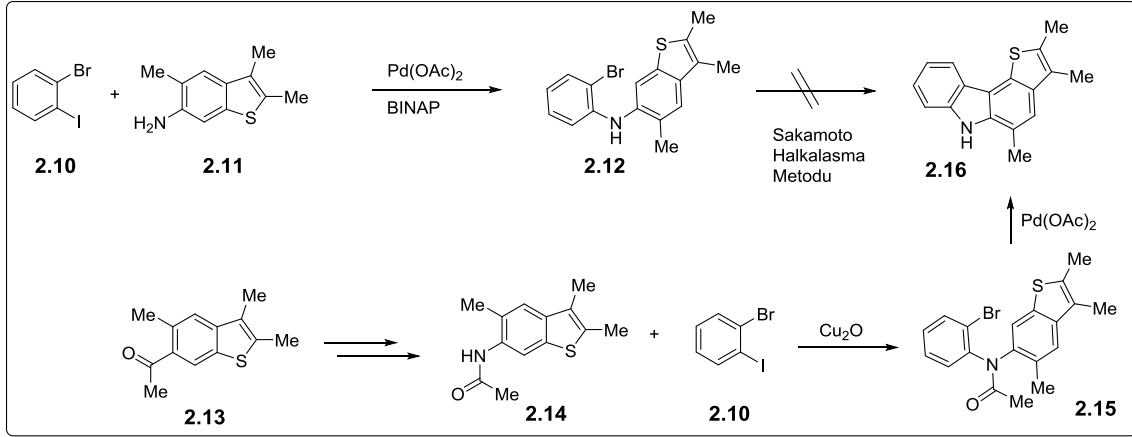
Tiyeno[c]karbazolün ilk sentezi 1999 yılında Junjappa ve grubu tarafından tek bir türev (2.7) sentezlenerek gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5). Tiyeno[2,3-*c*]karbazol halka sistemine ait sentezlemeyi başaran bu araştırma grubu benzer metodoloji kullanarak farklı karbazol türevlerini de sentezlemeyi başarmışlardır. Bu tepkimeye göre ilk olarak 2-(bis(metiltiyo)metilen)-1-metilindolin-3-on (2.8) nolu başlangıç maddesini sentezlemeleri gerekmektedir. Bunun için 2-((karboksimetil)amino)benzoik asit (2.7) nolu maddeden başlayarak üç veya dört basamakta istenilen 2.8 nolu madde elde edilmiştir. Son basamakta ise izole edilen 2.8 nolu yapı NaH katalizörlüğünde 2-(tiyofen-2-il)-asetonitril ile tepkimeye sokularak %67 gibi bir verimle tiyeno[2,3-*c*]karbazolü (2.9) sentezlemişlerdir (Rao, 1999).



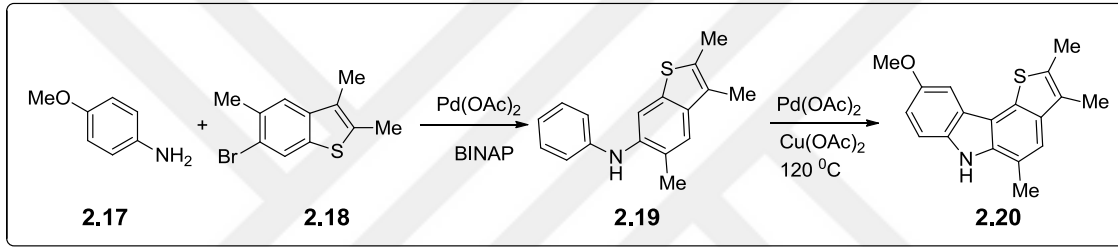
Şekil 2.5. Tiyeno[2,3-c]karbazolün 2-((karboksimetil)amino)benzoik asitten (2.7) başlayarak elde edilmesi.

2002 yılında Queiroz ve araştırma grubu geliştirdikleri yeni sentez yöntemine göre ilk olarak o-bromo-iyodobenzen (2.10) ve 6-aminobenzo[b]tiyofen (2.11) toluen içerisinde $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP ve t-BuONa katalizörlüğünde o-bromodiarilaminin (2.12) sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bu amin Sakamoto intramoleküler halkalaşma tepkimesine sokularak istenilen tiyenokarbazolün sentezi yapılmak istenmiştir. Ne yazık ki bu tepkime istenildiği gibi bir halkalaşma vermemiştir. Bunun üzerine 2.12 nolu yapı üzerindeki azota bağlı hidrojen yerine asetat grubu bağlanarak azotun korunması gerektiği düşünülerek 1-(2,3,5-trimetilbenzo[b]tiyofen-6-yl)etanon (2.13)'den başlayarak gerekli amit olan 2.14 nolu benzotiyofenin sentezi yapılmıştır. İzole edilen bu madde (2.14) ile o-bromo-iyodobenzen (2.10) Cu_2O katalizörlüğünde tepkimeye sokularak istenilen diaril-amit (2.15) sentezlenmiştir. Son basamakta ise Sakamoto koşulu kullanılarak istenilen ürün sentezlenmiştir (Şekil 2.6) (Ferreira, 2003). Bu yöntemin en büyük dezavantajı çok basamaktan oluşmasının yanında gerekli benzotiyofenin çok türevlendirilememesidir. Bu çalışmada bu yöntemi kullanarak sadece aşağıdaki gösterilen 2.16 nolu türevin elde edilmiş olmasında bunun bir göstergesidir.

Bu çalışmada ayrıca farklı bir yol olarak, 6-bromobenzotiyofenin (2.17) 4-methoksianilin (2.18) ile tepkimesinden 2.19 nolu diarilamin elde edilmiş, daha sonra bu elde edilen amin $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ katalizörlüğünde intramoleküler halkalaşma tepkimesine sokularak %30 gibi bir verimle tiyeno[c]karbazol türevi elde edilmiştir (Şekil 2.7) (Ferreira, 2002).

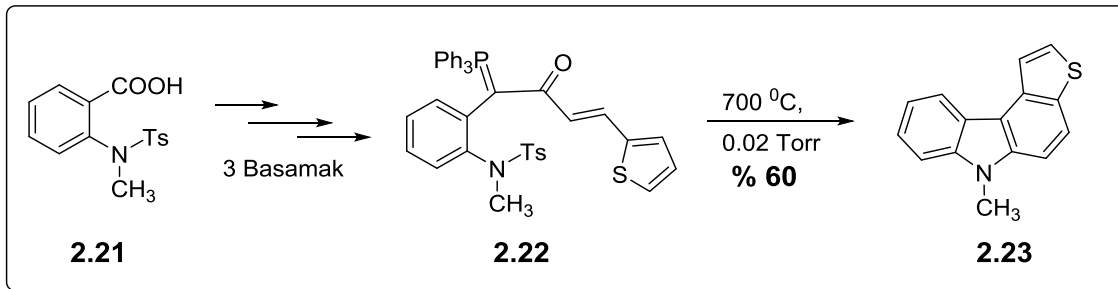


Şekil 2.6. Sakamoto intramoleküler halkalaşma tepkimesi ile tiyeno[c]karbazol sentezi.



Şekil 2.7. Tiyeno[c]karbazolün 4-methoksianilin 2.18 den başlanarak sentezi.

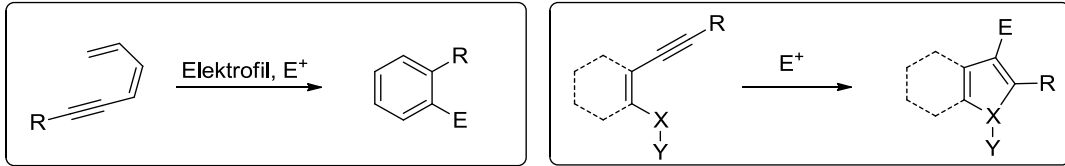
Aitken ve grubu gaz faz halkalaşma prosesini kullanarak 2.21 nolu bileşikten başlayarak 700 $^\circ\text{C}$ ve 0.02 torr basınçta hetero veya benzo[c]karbazolleri sentezlemişlerdir. Bu halkalaşma için gerekli olan fosforlu bileşik (2.22) üç basamakta elde edilmektedir. Son basamakta ise halkalaşma tepkimesi kullanılarak %60 gibi bir verimle tiyeno[3,2-c]karbazölü (2.23) tek örnek olarak elde etmişlerdir (Şekil 2.8) (Aitken, 2008).



Şekil 2.8. Tiyeno[3,2-c]karbazol'ün sentezi.

2.3. Elektrofilik Halkalaşma Tepkimeleri

Son zamanlarda elektrofilik halkalaşma tepkimeleri oldukça büyük önem kazanmıştır. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri kullanılarak biyolojik öneme sahip bir çok yeni heterosiklik/aromatik yapılar sentezlenmiştir. Bunların bazıları indoller, benzofuranlar, benzopiranlar, izokumaranlar, pironlar, izokinolinler, piridinler, karbolinler, karbazoller, dibenzofuranlar, pirazoller ve değişik heterosikliklerdir (indenler, fluoren-9-onler, indenonlar, vb.) (Zora, 2011; Dubrovskiy, 2012). Elektrofilik halkalaşma tepkimesi sonucunda elde edilen organik maddenin yapısında elektrofİL (iyot, brom, selenil, v.b.) bulunur (Şekil 2.9). Örneğin elektrofİL olarak iyot kullanılırsa oluşan ürün yapısında iyot bulundurulur. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi sonucunda yapısında halojen bulunduran yapıların elde edilmesi, bunların kenetlenme tepkimeleri yardımıyla türevlendirilmesine olanak verdiği için de oldukça önemlidir. Bilindiği gibi yapısında halojen bulunduran yapılar paladyum katalizörlüğünde çapraz kenetlenme tepkimeleri vermektedirler. Paladyum katalizörlü yeni karbon-karbon bağı oluşumu için Heck (Heck, 1972), Sonogashira (Sonogashira, 1975) ve Suzuki-Miyaura (Miyaura, 1995) gibi çapraz kenetlenme tepkimeleri en çok kullanılan tepkimelerdir.



Şekil 2.9. Elektrofilik halkalaşma tepkimeleri.

2.4. Paladyum Katalizörlü Çapraz-Kenetlenme Tepkimeleri

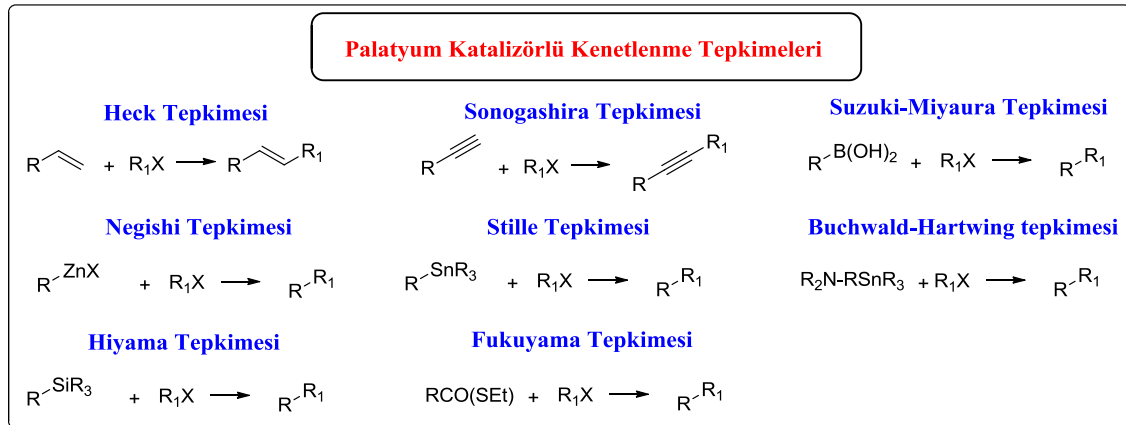
Kenetlenme tanım olarak metal katalizörlüğünde farklı iki molekül arasında yeni bir karbon-karbon veya karbon-heteroatom bağıının oluşması ile yeni bir yapının oluştuğu tepkimeler olarak tanımlanabilir. Kenetlenme tepkimesi için genellikle geçiş metali katalizörler kullanılmaktadır. Paladyum metali kenetlenme tepkimelerinde çoğunlukla katalizör olarak kullanılmaktadır. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerinden en

çok bilinenler Heck (Heck, 1972), Sonogashira (Sonogashira, 1975), Suzuki-Miyaura (Miyaura, 1995), Stille (Ferraccioli, 2012), ve Negishi (Li, 2012) tepkimeleridir. Bunların dışında Fukuyama (Tokuyama, 1998), Buchwald-Hartwig (Surry, 2011) ve Hiyama (Hatanaka, 1988) kenetlenme tepkimeleri gibi yeni karbon-karbon bağı oluşturan tepkimelerde mevcuttur. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerini iki gruba ayırabiliriz;

i) Çapraz Kenetlenme (Cross Coupling) yani farklı yapıların verdiği tepkimeler. Örneğin iyodobenzen ile fenil asetilen (terminal alkin) arasında gerçekleşen Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile difenilasetilen oluşması gibi.

ii) Homokenetlenme tepkimeleri (Homocouplings) yani aynı yapının kendi kendine verdiği kenetlenme tepkimeleridir. Örneğin iyodobenzen de bifenil oluşması gibi.

Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri kullanılarak önemli aktivite ve özelliklere sahip çok değişik türevler sentezlenebilmektedir. 2010 yılı Kimya Nobel ödülünü Negishi, Suzuki ve Heck paladyum katalizörlü çapraz-kenetlenme çalışmalarından dolayı almıştır. Bu paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimelerinin ne kadar önemli olduğunun bir göstergesi sayılabilir. Kenetlenme tepkimeleri için kullanılan birçok paladyum türevi mevcuttur. Bu tuzlar genellikle Pd (0) ve Pd (II) değerliğine sahiptirler. Kullanıldıkları tepkimeye göre yardımcı katalizörler ve/veya değişik tuzlar (NaCl, NaHCO₃, Na₂CO₃ vb.) da yüksek verim için tepkime ortamında yer alabilirler. Günümüzde kenetlenme tepkimeleri yeni türevlerin sentezlenmesi için kullanılan bir metod olarak önemini korumaktadır. Aşağıdaki şekilde kenetlenme tepkimeleri gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Paladyum katalizörlü kenetlenme tepkimeleri.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

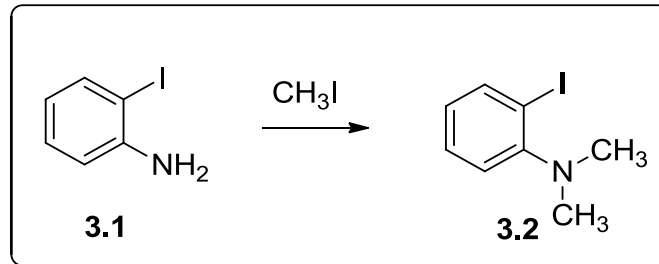
3.1. Deneyde Faydalanılan Araç ve Cihazlar

Tepkimeler Heidolph MR-Hei Standart marka magnetik ısıtıcılı karıştırıcılarda gerçekleştirildi. Tepkime ve saflaştırma işlemleri sonunda organik çözücülerin düşük vakum altında uzaklaştırılması için IKA HB10 marka Rotary evaporatör kullanıldı. Mikro dalga tepkimeleri Anton Paar Monowave 300 Mikrodalga reaktöründe yapıldı.

Yapısal karakterizasyon için Agilent NMR (400 MHz) spektrometresinden yararlanıldı. Kimyasal kayma değerleri TMS referans çözücüsüne göre ppm olarak verildi. Yapılardaki yarılmaya değerleri Hertz olarak hesaplandı ve pikler singlet (s), dublet (d), trilet (t), quartet (q) ve multiplet (m) olarak kısaltıldı. Flaş kolon kromatografisi için Merck 230-400 mesh silika jel kullanıldı. Tepkimeler ve saflaştırma sırasında ürünlerin takip edilmesi için ticari olarak satın alınan İnce Tabaka Kromatografisi kullanıldı, kısa dalga boyunda UGVL-58 Handheld UV Lamb ile analiz edildi. Infrared analizleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

3.2. Yöntemler

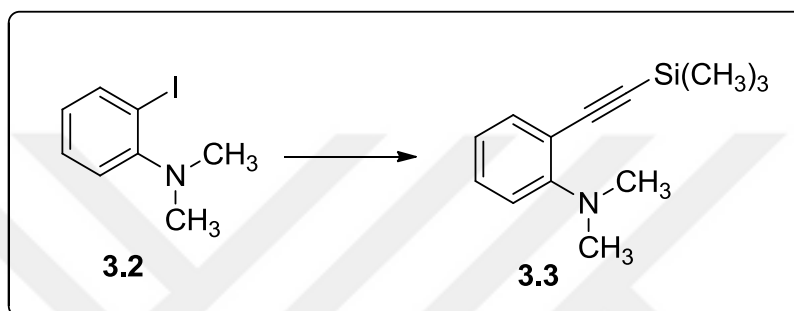
3.2.1. *N,N*-Dimetil-2-iyodoanilin sentezi



N,N-dimetil-2-iyodoanilin sentezi için 2-iyodoanilin (**3.1**) (2.19 g, 10 mmol), K₂CO₃ (3.45g, 25 mmol) ve iyodometan (1.87 mL, 30 mmol) 10 mL CH₃CN içerisinde 24 saat kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulup, karışıma su (50 mL) eklenip, diklorometan (2×30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz, MgSO₄ ile

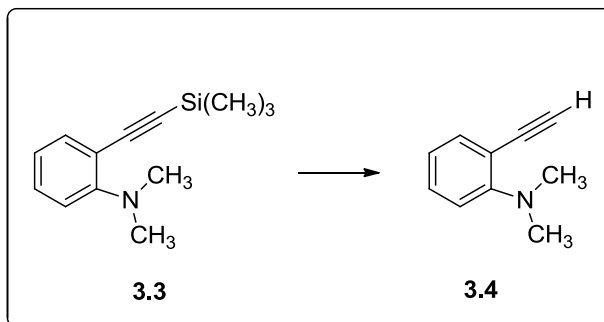
kurutulur, süzülür ve vakum altında uçuruldu. Karışım kolon kromatografisi yöntemi kullanılarak (Etilasetat/hexane 1:19) saflaştırıldı ve 2.37 g, % 96 verim ile ürün alındı. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 7.84, 1.48$ Hz), 7.31 (m, 1H), 7.1 (dd, $J = 8.04, 1.56$ Hz 1H), 6.77 (m, 1H), 2.77 (s, 1H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 140.2, 129.1, 125.0, 120.5, 97.2, 45.0.

3.2.2. *N,N*-Dimetil-2-((trimetilsilil)etinin)anilin sentezi



5 mL DMF içerisinde *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (2.47 g, 10 mmol) çözülür ve başka bir balon içerisinde hazırlanan trietilamin (1.4 mL, 10 mmol), bis(trifenilfosfin)paladyum(II)diklorür (70.1 mg, 0.1 mmol), CuI (57 mg, 0.3 mmol), ve (trimetilsilil)asetilen (11-15 mmol), argon altında karışıma ilave edildi. Daha sonra 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı, doymuş amonyum klorür çözeltisi (50 mL) ile dietil eter (50 mL) eklendi. Organik faz tuzlu su ile yıkandı, kuru magnezyum sülfat ile kurutulup filtre edildi. Organik çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen karışım kolon kromatografisi ile (hekzan/dietileter 100:1) *N,N*-dimetil-2-((trimetilsilil)etinin)anilin saflaştırıldı. (1.96 g, %93). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43(dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz 1H), 7.24 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 0.28 (s, 9H).

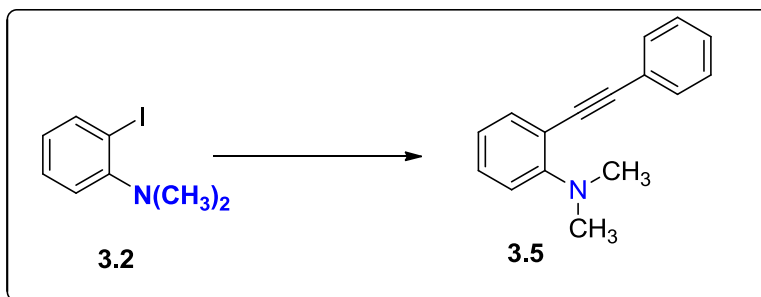
3.2.3. *N,N*-Dimetil-2-etinilanilin sentezi



Metanol (100 mL) içerisinde (1.99 g, 9.15 mmol) **3.3** karıştırılır, üzerine potasyum karbonat (3.79 g, 27.5 mmol) eklenir. Daha sonra 3 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Karışımın üzerine dietil eter eklenir. Ekstraksiyon işleminde tuzlu su ile organik faz yıkanır, kuru magnezyum sülfat ile kurutulur, filtre edildikten sonra çözücü düşük vakum altında uzaklaştırılır. Daha sonra, *N,N*-dimetil-2-etinilanilin (**3.4**) %88 verim ile elde edilir. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dd, $J = 7.6, 1.27$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.93 (s, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 134.9, 129.7, 120.8, 117.2, 114.5, 82.9, 82.5, 43.7.

3.2.4. Tiyeno[3,2-c]Karbazollerin sentezi için kullanılan yöntemler

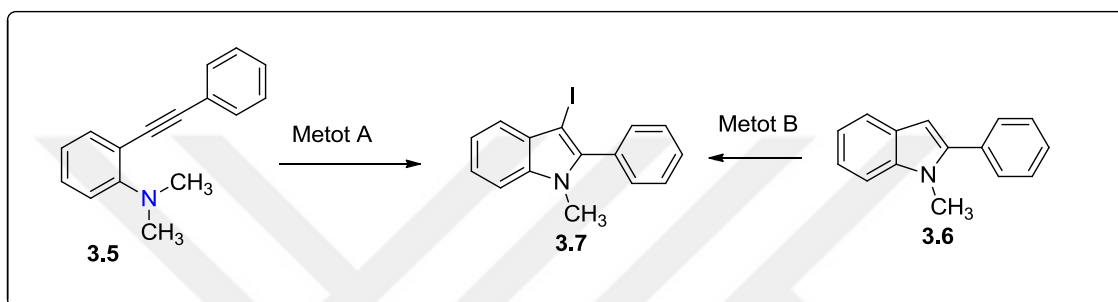
3.2.4.1. *N,N*-Dimetil-2(feniletinil)anilin sentezi (3.5)



30'luk Mikrodalga reaktör tüpüne *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (1.7 mmol, 417 mg) ve üzerine Et_3N (6 mL) eklenir. İnert gaz ortamında fenilasetilen (1.9 mmol, 190 mg), daha sonra $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.05 mmol, 36 mg) ve CuI (0.3 mmol, 6.4 mg) sırasıyla

ilave edilir. Karışım Mikrodalga reaktöründe 60 °C 30 dakika bekletilip tepkime gerçekleştirilir. Tepkime sonunda karışım diklorometan ile ekstrakte edilerek organik faz MgSO₄ ile kurutulur. Organik çözücü düşük vakum altında uzaklaştırılarak, ürün kolon kromatografisi ile Hekzan/Etilasetat (19:1) çözücü sisteminde alınır. Tek ürün olarak alınan madde bir sonraki deneyde doğrudan kullanılır.

3.2.4.2. 3-İyodo-1-metil-2-fenil-1*H*-indol sentezi



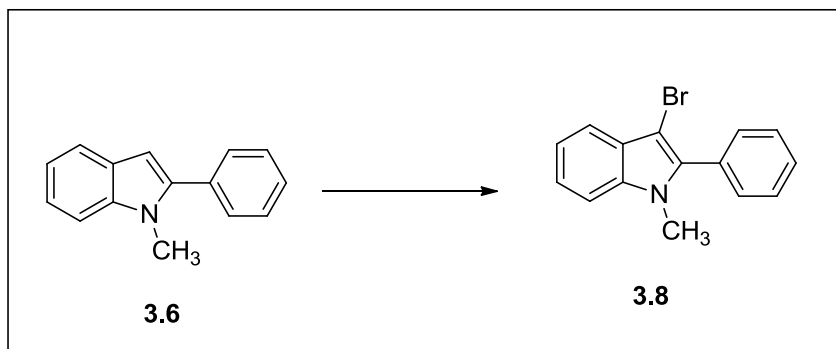
Metot A;

100 ml'lik balon içerisine 3.5 (4.0 mmol, 0.85 gr) diklorometan içerisinde çözülür, daha sonra inert gaz ortamında üzerine moleküler iyot (12.0 mmol, 3.0 gr) eklenerek tepkime başlatılır. Tepkime ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edilerek başlangıç maddesinin bitip bitmediği kontrol edilir. Tepkime oda sıcaklığında 2 saatte tamamlandıktan sonra, karışım sodyum tiyosülfat çözeltisi ile ekstrakte edilir, çözücü düşük vakum altında uzaklaştırılır. Kolon kromatografisi ile ürün Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %85 verim ile elde edilir.

Metot B;

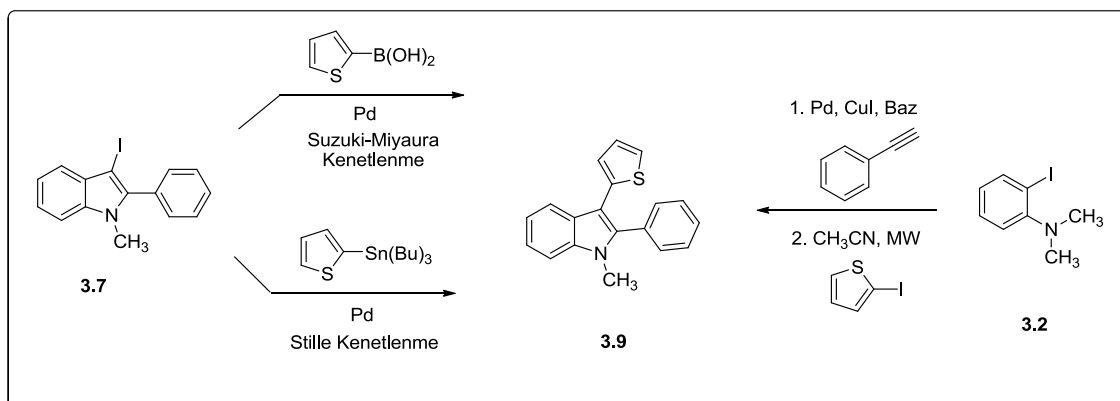
100 ml'lik balon içine 1-metil-2-fenil-1*H*-indol (3.6) (4.0 mmol, 0.85 gr) toluen (30 mL) ile çözülür, daha sonra inert gaz ortamında sonra selektflörür (8.0 mmol, 2.9 gr), KI (4.4 mmol, 0.74 gr) ve NaHCO₃ (4.0 mmol, 0.34 gr) maddeleri sırasıyla eklenir. Karışım oda koşullarında 48 saat bekletilip tepkime gerçekleştirilir, çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra kolon kromatografisi ile ürün Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %67 verim ile elde edilir.

3.2.4.3. 3-Bromo-1-metil-2-fenil-1H-indol sentezi (3.8)



100 mL'lik balon içine 1-metil-2-fenil-1H-indol (3.6) (10 mmol, 2 gr) inert gaz ortamında DMSO (0.85 μ L) ve etilasetat (40 mL) ile karıştırılır. Daha sonra HBr (1.4 μ L) ilave edilerek ve karışım yarım saat reflaks edilir. Daha sonra Karışım oda sıcaklığına getirilip, K_2CO_3 (2 gr) eklendikten sonra tekrar yarım saat reflaks yapılır. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırılır ve kolon kromatografisi ile ürünü Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %94 verim ile katı ve koyu beyaz renkte elde edilir. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.96 (m, 1H), 7.96 (m, 5H), 7.56 (m, 3H), 3.75 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 137.9, 136.8, 130.7, 130.6, 130.3, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 127.2, 122.9, 120.6, 119.3, 109.9, 31.6.

3.2.4.4. 1-Metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1H-indol sentezi



Metot A: Suzuki Miyaura kenetlenme tepkimesi ile sentezi;

100 mL'lik balon içine 3-iyodo-1-metil-2-fenil-1*H*-indol (3.7) (1.5 mmol, 500 mg) eklenir ve inert gaz ortamında Toluen (20 mL) ile çözülür, daha sonra 2-tiyenilboronik asit (1.8 mmol, 670 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.08 mmol, 53 mg) maddeleri sırasıyla ilave edilir. Karışım 5 saat reflaks yapılarak tepkime gerçekleştirilir. kloroform ve su (3x30 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapılır, MgSO₄ ile organik faz kurutulduktan sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırılır, sonra kolon kromatografisi ile ürün Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %67 verim ile yoğun sıvı ve sarı renkte elde edilir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04 (d, *J* = 7.44 Hz, 1H), 7.39 (m, 10H), 7.02 (m, 2H), 3.66 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 138.4, 137.4, 137.1, 131.8, 131.4, 128.8, 128.7, 126.9, 126.8, 124.9, 123.4, 122.5, 120.6, 120.0, 116.4, 109.7, 109.2, 108.6, 31.0.

Metot B: Stille kenetlenme tepkimesi ile sentezi;

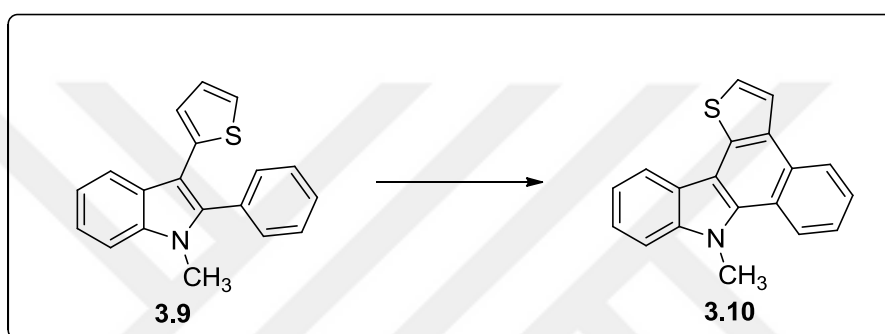
100 mL'lik balon içine 3-bromo-1-metil-2-fenil-indol (3.7) (3.5 mmol, 1 gr) eklenir, ve inert gaz ortamında toluen (30 mL) ile çözülür, daha sonra 2-(tribütilkalay)tiyofen (3.5 mmol, 1.3 gr), Pd(PPh₃)₄ (0.2 mmol, 0.2 gr) sırasıyla ilave edilir. Karışım 24 saat reflaks işlemi yapılır ve tepkime gerçekleştirilir. Karışım diklorometan ve su (3x30 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapılır, MgSO₄ ile organik faz kurutulduktan sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırılır, sonra kolon kromatografisi ile ürün Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %60 verim ile yoğun sıvı ve sarı renkte elde edilir.

Metot C: Tek kapta mikrodalga ile sentezi;

1.Aşama: 30'luk Mikrodalga tüpüne *N,N*-dimetil-2-iyodoanilin (**3.2**) (1.7 mmol, 417 mg) ve Et₃N (6 mL) eklenir. İnert gaz ortamında ilk olarak fenilasetilen (1.9 mmol, 190 mg), daha sonra PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 mmol, 36 mg) ve CuI (0.3 mmol, 7 mg) sırasıyla eklenir. Karışım Anton Paar Mikrodalga reaktöründe 60 °C 30 dakika tepkime gerçekleştirilir ve ikinci aşamaya geçilir.

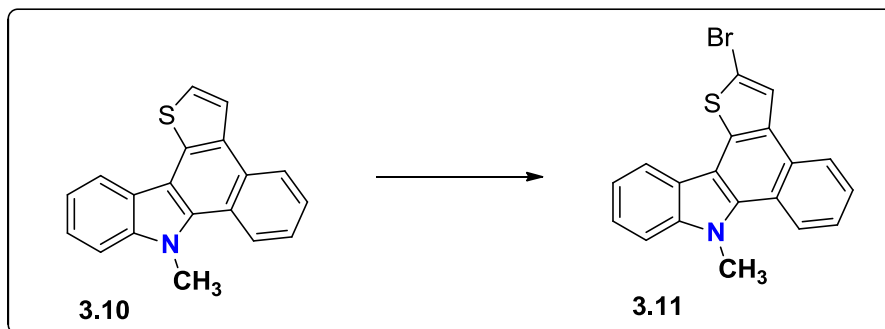
2.Aşama: 30'luk MW tüpündeki karışıma, 2-iyodotiyofen (4.9 mmol, 1 gr) ve asetonitril (3 mL) eklenir. Karışım Mikrodalga reaktörün de 90 °C 30 dakikada tepkime gerçekleştirilir, karışım diklorometan ile ekstrakte edildikten sonra, organik faz MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve düşük vakum altında çözücü uzaklaştırılır. Daha sonra kolon kromatografisi ile ürün Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %66 verim ile elde edilir.

3.2.4.5. 8-Metil-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol sentezi



Kapalı tepkime kabında 1-metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1H-indol (3.9) (0.2 mmol, 53 mg) diklorometan ile çözülür, daha sonra üzerine I₂ (0.02 mmol, 5 mg) ilave edilir, karışım gün ışığında 10 gün boyunca bırakılarak tepkime gerçekleştirilir. Tepkime tamamlandıktan sonra karışım diklorometan ve sodyumtiyosülfat (3x30 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapılır, MgSO₄ ile organik faz kurutulduktan sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı, sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %79 verim ile elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.69 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 4.34 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 140.4, 133.66, 132.20, 130.69, 129.16, 125.17, 125.06, 124.60, 124.41, 122.72, 122.15, 122.03, 121.72, 121.62, 120.88, 119.91, 113.44, 109.13, 34.20.

3.2.4.6. 2-Bromo-8-metil-8*H*-benzo[*a*]tiyeno[3,2-*c*]karbazol sentezi



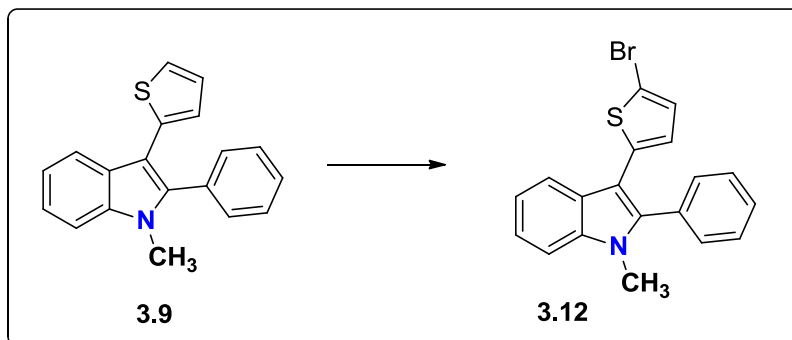
Metot A:

100 mL'lik balon içine 8-metil-8*H*-benzo[*a*]tiyeno[3,2-*c*]karbazol (**3.10**) (0.3 mmol, 85 mg) kloroform (15 ml) içerisinde çözülür, karışım 1 saat karıştırıldıktan sonra, *N*-bromosüksinimit (NBS) (0.3 mmol, 52 mg) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 2 saat bekledikten sonra tepkime bitirilir. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı, sonra kolon kromatografisi ile ürün Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %41 verim ile katı ve koyu beyaz renkte elde edilir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.68 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 138.7, 137.46, 131.35, 131.25, 131.07, 129.33, 129.19, 129.10, 127.86, 123.50, 121.19, 120.00, 110.37, 32.32.

Metot B:

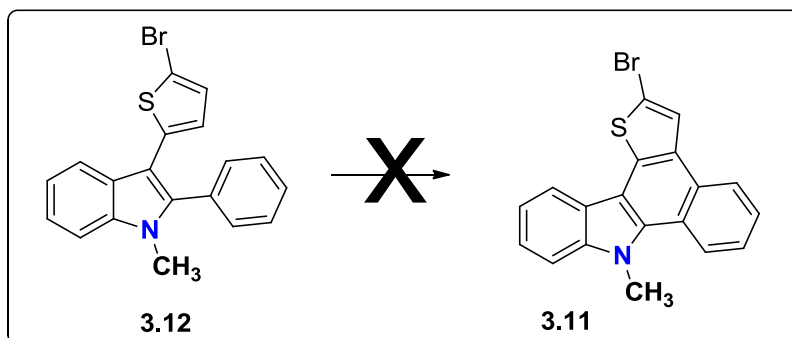
100 mL'lik balon içine 8-metil-8*H*-benzo[*a*]tiyeno[3,2-*c*]karbazol (**3.10**) (0.3 mmol, 95 mg) kloroform (10 ml) ile çözülüp 1.5 saat oda koşullarında karıştıktan sonra üzerine asetik asit (3mL) ve Br₂ (0.5 mmol, 80 mg) sırasıyla eklenir, karışım 2 saat bekletilerek tepkime gerçekleştirilir. Karışım kloroform ve su (3x30 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapılır, MgSO₄ ile organik faz kurutulduktan sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırılır, sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %84 verim ile katı ve beyaz renkte elde edilir.

3.2.4.7. 3-(5-Bromo-4,5-dihidrotiyofen-2-il)-1-metil-2-fenil-1*H*-indol sentezi



100 mL'lik balon içine 1-metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1*H*-indol (3.9) (2.3 mmol, 680 mg) diklorometan (20mL) ile çözüldü, daha sonra NBS (2.3 mmol, 420 mg) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 17 saat bekleddikten sonra tepkime gerçekleştirildi. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı, sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü etilasetat-hekzan (19:1) çözücü sisteminde %99 verim ile katı ve beyaz renkte elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.92 (m, 1H), 7.46 (m, 7H), 7.35 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 138.8, 136.6, 130.9, 130.9, 129.4, 128.6, 128.34, 128.1, 126.2, 124.7, 122.6, 120.4, 119.3, 109.4, 109.1, 30.6.

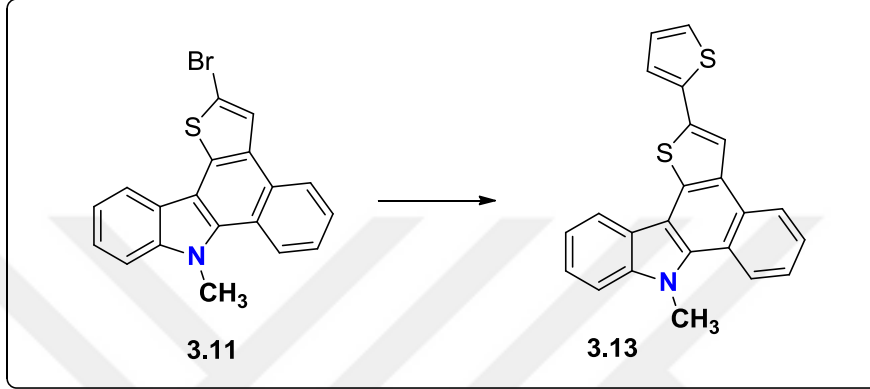
3.2.4.8. 2-Bromo-8-metil-8*H*-benzo[*a*]tiyeno[3,2-*c*]karbazol (3.11) sentezi



100 mL'lik balon içerisinde 3-(5-bromo-4,5-dihidrotiyofen-2-il)-1-metil-2-fenil-1*H*-indol (3.12) (1.4 mmol, 500 mg) diklorometan (20 mL) ile çözülür ve I_2 (0.2 mmol, 34,7 mg) ilave edilir, karışım gün ışığında 5 gün bekletildi. Karışım diklorometan ve

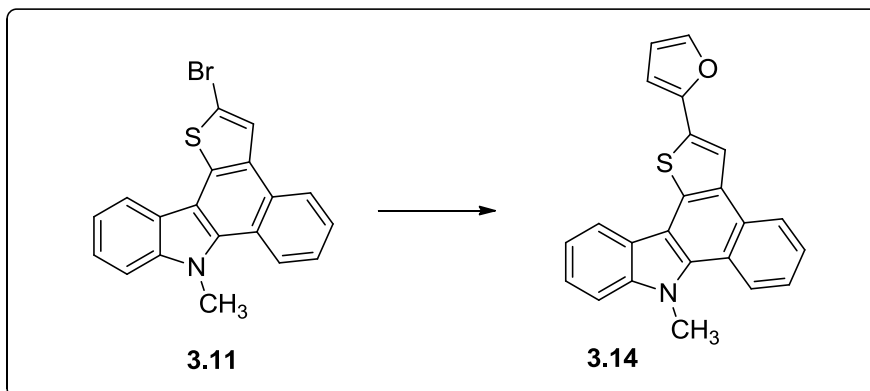
sodyumtiyosülfat (3x30 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapıldı, MgSO₄ ile organik faz kurutulduktan sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. İTK sonucuna göre hiç bir ürün oluşumu gözlemlenmediği için saflaştırma yapılmadı.

3.2.4.9. 8-Metil-2-(tiyofen-2-il)-8*H*-benzo[a]tiyeno[3,2-*c*]karbazol sentezi



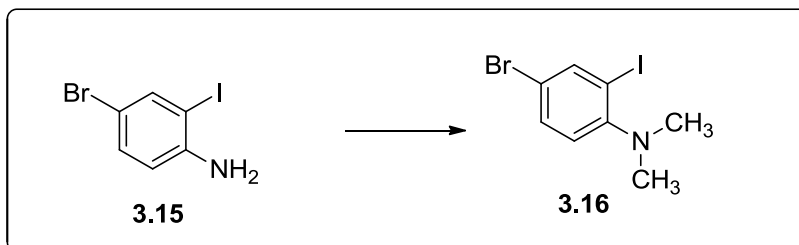
100 mL'lik balon içine 2-bromo-8-metil-8*H*-benzo[a]tiyeno[3,2-*c*]karbazol (**3.11**) (0.13 mmol, 47 mg) toluen (15 mL) ile inert gaz ortamında çözüldü, daha sonra 2-(tribütilkalay)tiyofen (0.2 mmol, 71.8 mg) eklendi, karışım 2 saat reflax ile bekletilerek tepkime gerçekleştirildi. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı, sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü etilasetat-hekzan (19:1) çözücü sisteminde %81 verim ile katı ve beyaz renkte elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.61 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 4.96 Hz, *J* = 5.08 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 140.0, 137.9, 133.5, 133.0, 131.11, 130.8, 128.5, 127.7, 124.8, 124.7, 124.4, 124.2, 124.0, 123.5, 122.4, 121.33, 121.17, 120.9, 119.6, 118.0, 112.7, 108.8, 33.8.

3.2.4.10. 2-(Furan-2-il)-8-metil-8*H*-benzo[*a*]tiyeno[3,2-*c*]karbazol sentezi



100 mL'lik balon içine 2-bromo-8-metil-8*H*-benzo[*a*]tiyeno[3,2-*c*]karbazol (3.11) (0.13 mmol, 48 mg) toluen (15 mL) ile inert gaz ortamında çözülür, daha sonra 2-(tri-*n*-bütilkalay)furan (0.2 mmol, 70.2 mg) eklendi, karışım 2 saat reflaks ile bekletilerek tepkime gerçekleştirilir. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı, sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü Etülasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %78 verim ile katı ve koyu kırmızı renkte elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.63 (dd, *J* = 7.98 Hz, *J* = 7.48 Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.19 (dt, *J* = 7.76 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 2.17 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 149.6, 141.5, 140.7, 133.5, 130.9, 130.6, 129.3, 128.7, 128.6, 127.9, 124.9, 124.7, 124.4, 124.2, 122.4, 121.4, 121.2, 120.6, 119.7, 117.9, 111.6, 108.8, 33.8.

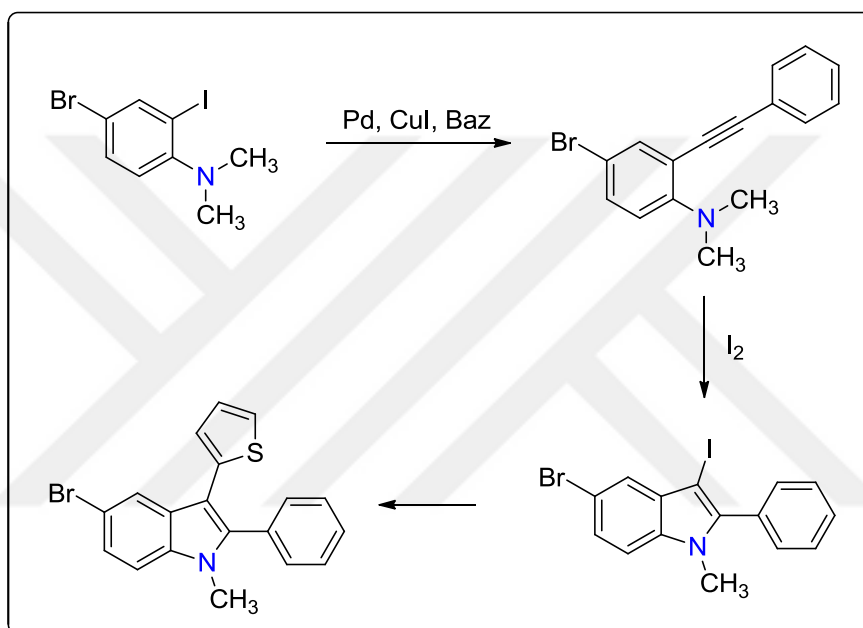
3.2.4.11. 4-Bromo-2-iyodo-*N,N*-dimetilanilin sentezi



100 mL'lik balon içine 4-bromo-2-iyodoanilin (10.0 mmol, 3 gr) eklendi, inert gaz ortamında Asetonitril (25 mL) ile çözüldü, daha sonra metil iyodür (30.2 mmol, 4.3 gr) ve K₂CO₃ (25.2 mmol, 3.5 gr) eklendi, karışım 4 gün reflaks yapıldı. Çözücü düşük

vakum altında uzaklaştırıldı, sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü etilasetat-hekzan (19:1) çözücü sisteminde %91 verim ile sıvı ve açık kırmızı renkte elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.94 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.56$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 2.72 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 154.2, 141.9, 131.9, 121.4, 116.3, 97.5, 44.8.

3.2.4.12. 5-Bromo-1-metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1H-indol sentezi



4-Bromo-*N,N*-dimetil-2-(feniletinil)anilin sentezi

100 mL'lik balon içine 4-bromo-2-iyodo-*N,N*-dimetilanilin (3.16) (3.0 mmol, 1 gr) eklendi, daha sonra Et_3N (10 mL) ile çözüldü ve fenil asetilen (3.4 mmol, 0.35 gr), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.06 mmol, 0.05 gr), CuI (0.06 mmol, 0.02 gr) madeleri sırasıyla eklendi, Karışım oda sıcaklığında 2.5 saat bekletilerek tepkime gerçekleştirildi. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı, sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %75 verim ile sıvı ve açık kırmızı renkte elde edildi.

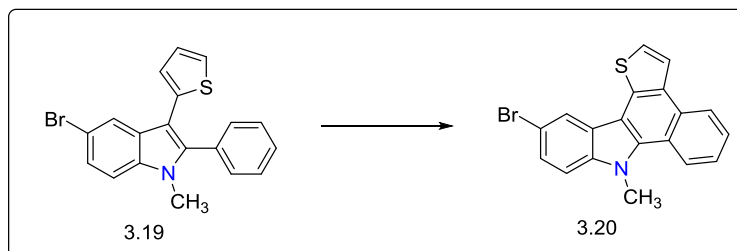
5-Bromo-3-iyodo-1-metil-2-fenil-1*H*-indol sentezi

100 mL'lik balon içine 4-bromo-*N,N*-dimetil-2-(feniletinil)anilin (3.17) (2.5 mmol, 0.8 gr) diklorometan (15 mL) çözüldü, ve I₂ (14.5 mmol, 3.7 gr) eklendi. Karışım oda koşullarında yarım saat bekletilerek tepkime gerçekleştirildi. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı, sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü etilasetat-hekzan (19:1) çözücü sisteminde %54 verim ile elde edildi.

5-Bromo-1-metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1*H*-indol sentezi

30 mL lik reaksiyon tüpüne 5-bromo-3-iyodo-1-metil-2-fenil-1*H*-indol (3.18) (0.6 mmol, 255 mg) eklendi, daha sonra tiyofen-2-ilboronik asit (0.07 mmol, 87.07 mg), DMF (5 mL), EtOH (5 mL) ve H₂O (1 mL) içerisinde inert gaz ortamında çözüldü. Karışım Mikrodalga reaktörün'de 90 °C de 30 dakika bekletilerek tepkime gerçekleştirildi. Karışım etilasetat ve su (3x30 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapıldı, MgSO₄ ile organik faz kurutulduktan sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı, daha sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %16 verim ile yoğun sıvı ve açık kırmızı renkte elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 5.16 Hz, *J* = 5.16 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.16 Hz, *J* = 5.12 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 3.56 Hz, *J* = 3.56 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 139.3, 136.3, 135.7, 131.1, 131.05, 128.9, 128.6, 128.4, 126.9, 125.2, 125.1, 123.8, 122.3, 113.8, 111.0, 108.1, 31.0.

3.2.4.13. 11-Bromo-8-metil-8*H*-benzo[*a*]tiyeno[3,2-*c*]karbazol sentezi



Tepkime kabına 5-bromo-1-metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-yl)-1*H*-indol (3.19) (0.9 mmol, 35 mg) eklendi, daha sonra DCM (10 mL) ile çözüldü ve I₂ (0.01 mmol, 2.4 mg) eklendi. Karışım gün ışığı ve lamba ışığı altında 10 gün bekletilerek tepkime gerçekleştirildi. Karışım diklorometan ve su (3x30 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapıldı, MgSO₄ ile organik faz kurutulduktan sonra düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı, daha sonra kolon kromatografisi ile ürünümüzü Etilasetat-Hekzan (19:1) çözücü sisteminde %95 verim ile yoğun sıvı ve koyu kırmızı renkte elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.70 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.84 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.92 Hz, *J* = 7.84 Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 4.12 (m, 3H).

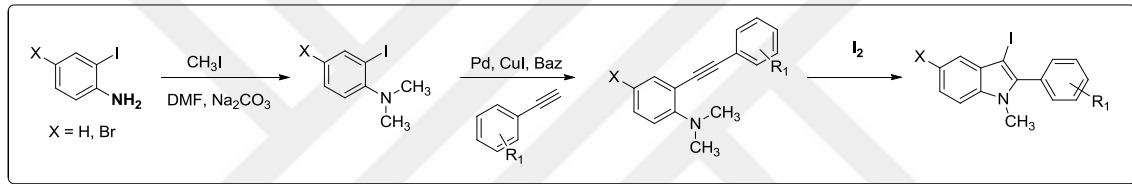


4. BULGULAR

4. 1. Tiyeno[c]Karbazol Türevlerinin Sentezi

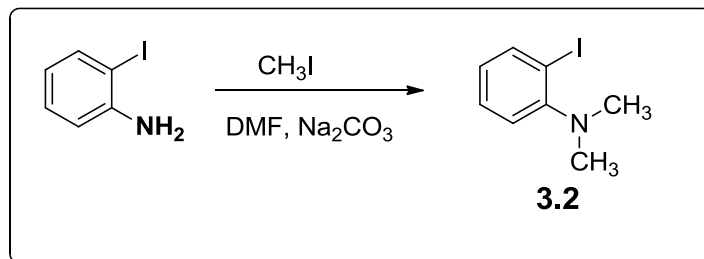
4.1.1. Tiyeno[c]karbazol türevlerinin sentezi için 3-iyodo (bromo)indol türevlerinin sentezi

Tiyeno[c]karbazol türevlerinin sentezi için 2-iyodoanilinden (3.1) başlangıç maddesi olarak kullanıldı. Aşağıda şekilde yer alan tepkimeler kullanılarak 3-iyodoindol yapısı sentezlenmiştir (Şekil 4.1).



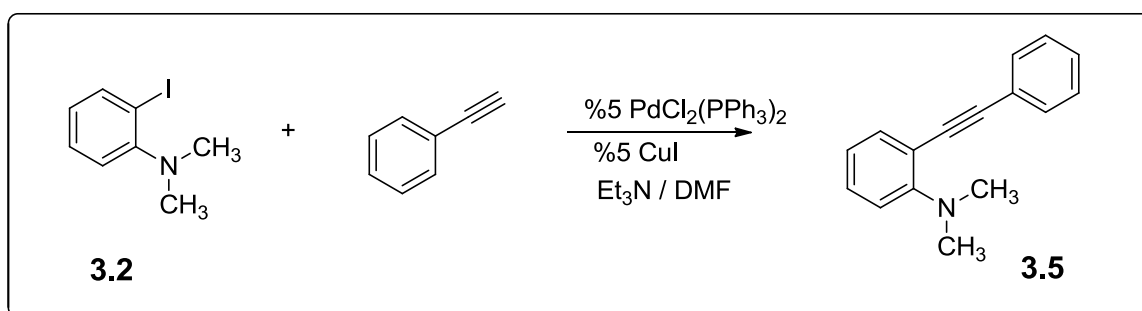
Şekil 4.1. 3-İyodoindol türevlerinin elektrofilik halkalaşma tepkimesiyle elde edilmesi.

İlk olarak 2-iyodoanilin metiliyodür ile çözücü içerisinde tepkimeye sokularak N,N -dimetil-2-iyodoanilin (3.2) elde edildi. Bu tepkimede $65\text{ }^\circ\text{C}$ ve 2 gün sürekli karıştırılarak gerçekleştirildi. Yeterli miktarda metiliyodür ortama eklenmediğinde N -metilanilin oluştuğu için tepkime süresince sürekli olarak İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile takip edilerek başlangıç maddesinin tamamen bitmesi ve N,N -dimetilanilin (3.2) oluşması sağlandı (Şekil 4.2). Alınan karışım ilk olarak etilasetat ve su ile ekstrakte edildi. Daha sonra flash kolon kromatografisi kullanılarak (Etil asetat/hekzan) %85 verim ile elde edildi. Yapısal analizi ^1H ve ^{13}C NMR ile kesin olarak bulundu. Elde edilen NMR sonuçları literatür ile karşılaştırılarak yapının kesinliği kanıtlanmış oldu.



Şekil 4.2. 2-Iodo-*N,N*-Dimetilanilin sentezi.

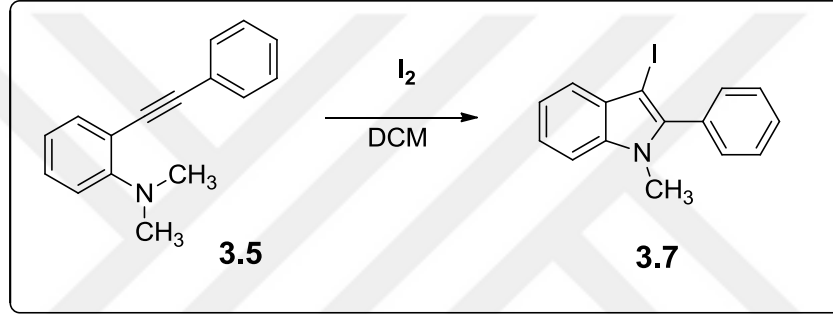
Daha sonra *N,N*-dimetilanilin (3.2) ile fenilasetilen arasında paladyum katalizörlü Sonogashira tepkimesi gerçekleştirildi. Sonogashira kenetlenme tepkimesi katalitik miktarda paladyum ve bakır ortamında birincil alkinlerin halo-substitüe-“aromatikler ile arasında gerçekleşmektedir. Tepkime sonucunda yeni karbon-karbon bağı oluşmaktadır. Sonogashira kenetlenme tepkimesi genellikle $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ve CuI katalizörlüğünde ve bazik ortamda meydana gelmektedir. Bizim tepkimemiz için ilk olarak 3.2 ve fenilasetilen trietilamin ve DMF içerisinde argon gazı altında karıştırıldı. Bu karışıma %5 Pd katalizörü ve %5 bakır katalizörü ilave edilerek tepkime oda sıcaklığında 24 saat boyunca homojen olarak çevrildi. Tepkime sonunda İTK ile başlangıç maddesinin bitip bitmediği kontrol edildi. Etilasetat ve su ile ekstraksiyonu yapıldıktan sonra flash kolon kromatografisi kullanılarak etil asetat ve hekzan çözücü sisteminde istenilen alkin türevi (3.5) %80 gibi bir verim ile elde edildi (Şekil4.3).



Şekil 4.3. 3.5 Nolu bileşiğin Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile sentezi.

Bir sonraki basamakta ise elde edilen 3.5 türevi elektrofilik halkalaşma tepkimesine sokularak yapısında iyot bulunduran indolün 3.7 sentezi gerçekleştirildi. Bu

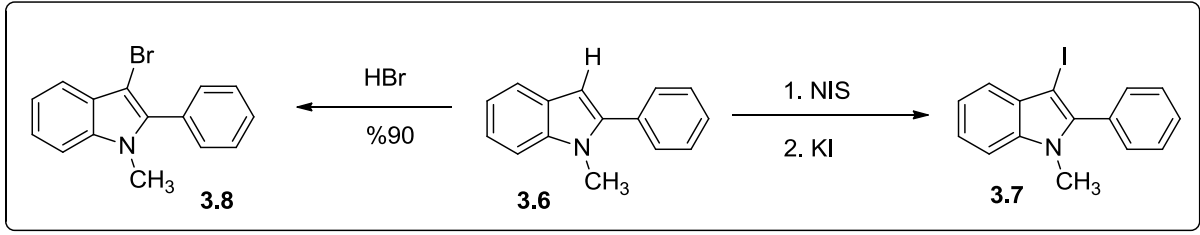
tepkimede elektrofil olarak moleküler iyot kullanıldı. Tepkime diklorometan içerisinde ve 2 saat gibi kısa bir sürede oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Tepkime sonucunda rejiyoseçici olarak 3-iyodoindol 3.7 türevi elde edildi (Şekil 4.4). Elektrofilik halkalaşma tepkimesi sonucunda elde ettiğimiz ürünün yapısal analizi NMR spektrometresi kullanılarak ve literatürdeki veriler ile karşılaştırılarak kesin bir şekilde bulunmuştur. Proton NMR da en belirgin pik olarak 3.8 ppm’de gelen 3 hidrojenlik metile ait olan piktir. Bu bileşik için en önemli analiz ise karbon NMR da gelen ve 59 ppm de yer alan iyodun bağlı bulunduğu piktir. İyodun etkisi ile bu karbon oldukça yukarı alana kaymaktadır.



Şekil 4.4. Elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile 3-iyodoindolün sentezi.

4.1.2 3-Haloindol türevlerinin sentezi için alternatif tepkimeler

3-Haloindollerin elde edilmesi için farklı yöntemlerde literatürde bulunmaktadır. Bunlardan birincisi ticari olarak satılan 2-fenilindolün iyotlanmasıdır. Bu tepkimeye göre KI katalizörlüğünde *N*-iyodosüksinimid ilave edildiğinde seçici olarak 3-iyodo-2-fenilindol elde edilmektedir. Diğer bir yöntem ise indolün bromlanmasıdır. Burada hem brom hem de HBr tepkimelerde kullanılabilir. Her iki tepkimede de yüksek verim ile 3-bromoindol türevi elde edilmiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. İndolün halojenlenmesi.

4.1.3. Tiyeno[3,2-c]karbazollerin sentezi

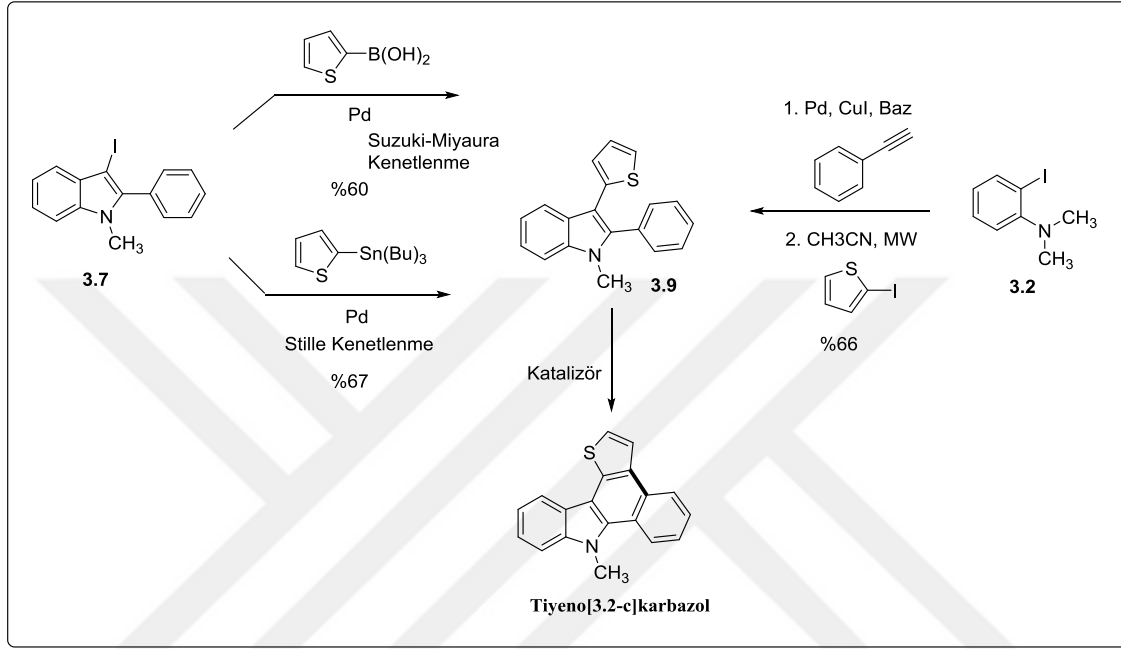
4.1.3.1. 1-Methyl-2-Fenil-3-(tiyofen-2-il)-1H-indolün sentezi

Şekil 4.6 da sentez basamakları gösterilmiştir. Buna göre ilk olarak 1-methyl-2-fenil-3-(thiophen-2-yl)-1H-indole (3.7) başlangıç maddesi olarak sentezlenmiştir. Bu yapının sentezi için 3 farklı alternatif metot kullanılmıştır. Bunlar sırası ile;

- i. Suzuki-Miyaura Kenetlenme Tepkimesi
- ii. Stille Kenetlenme tepkimesi
- iii. Tek-Kapta üç bileşenli halkalaşma tepkimesi' dir.

Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesinde boronik asit, Stille Kenetlenme tepkimesinde ise 2-kalay-tributiltiyofen palladyum katalizörlüğünde kenetlenme tepkimesine sokulmuştur. Bu tepkimeler sonucunda yüksek seçicilik ile 3 konumuna tiyofen bağlanmıştır. Bu iki tepkime karşılaştırıldığında Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesinde %60 verim ile ürün izole edilir iken, Stille kenetlenme tepkimesi ile %67 verim ile ürün elde edilmiştir. Tepkime koşulları ve kullanılan ilave reaktantlar düşünüldüğünde Stille kenetlenme tepkimesi daha iyi bir yöntem olduğu söylenebilir. Bu yöntemin tek dezavantajı tepkime için 24 saate ihtiyacı olmasıdır. Bu ürünün sentezi için test ettiğimiz yöntemlerden diğeri ise tek kapta (one-pot) üç bileşenli halkalaşma tepkimesidir. Larock ve araştırma grubunun 2009 yılında yayınladıkları çalışmadaki yöntem kullanılarak gerçekleştirilen bu yöntemle göre ilk olarak fenil aseten ile *N,N*-dimetilanilin (3.2) paladyum katalizörlüğünde ve bazik ortamda Mikrodalga radyasyonu altında tepkimeye sokulmaktadır. Yarım saat gibi kısa bir süre sonunda tepkime kabına 2-iyodotiyofen ve asetonitrile ilave edilerek tepkime ilave 30 dakika ve 120 °C sıcaklıkta

tamamlanmaktadır. Bu tepkime sonunda yine hedeflenen başlangıç maddesi %66 gibi bir verim ile sentezlenmektedir. İzole edilen 1-Methyl-2-Fenil-3-(tiyofen-2-il)-1*H*-indolün (3.9) yapısal karakterizasyonu çeşitli spektroskopik yöntemler ile kesin olarak belirlenmiştir (Bkz ekler).



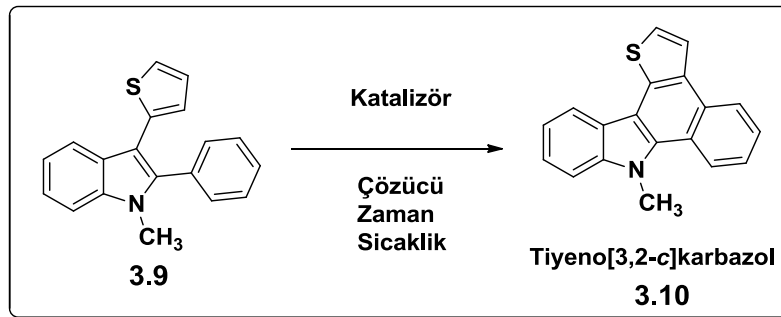
Şekil 4.6. Tiyeno[c]karbazol sentezi.

4.1.3.2. Tiyeno[3,2-c]Karbazolün sentezi için tepkime koşullarının bulunması

Suzuki-Miyaura kenetlenme tepkimesi ile elde edilen 3-tiyenilindol (3.9) bileşiği halkalaşma tepkimesinin tepkime koşullarının bulunması için kullanılacak olan ilk türevimizdir. Projede bu halkalaşma tepkimeleri için metal katalizörleri kullanacağımızı söylemiştik. Bu metaller paladyum, gümüş, altın gibi pahalı olan metal tuzlarıydı. Diğer taraftan bu halkalaşmanın gerçekleşebilmesi için daha ucuz katalizörlerde söz konusudur. Örneğin iyot ve demirklorür de bu halkalaşmayı gerçekleştirebilme potansiyeline sahiptirler. Bu yüzden biz ilk olarak iyot kullanarak tepkime koşullarını bulmaya çalıştık. Ayrıca verimin arttırılması için çözücü, sıcaklık ve diğer metaller de test edilerek en yüksek verim için türevlendirme tepkimeleri gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.1). İlk olarak oda koşullarında %10 iyot ortamında tepkimeyi 10 gün beklettiğimizde ne yazık ki hiçbir

ürün oluşumu gözlemleyemedik. Diğer taraftan aynı tepkime koşullarında tepkimeyi gün ışığında gerçekleştirdiğimizde 4 gün sonunda %33 gibi bir verim ile ürünü almayı başardık. Buna göre tepkime süresinin uzatılması ile tepkime veriminin artabileceğini düşündük. Aynı tepkime koşullarında 10 gün tepkimeyi gerçekleştirdiğimizde %79 gibi bir verim ile ürünü almayı başardık. Aynı tepkimeyi Asetonitril içerisinde gerçekleştirdiğimizde ise bu sefer %63 ile ürün oluştuğunu gördük. Halkalaşma tepkimeri için Lewis asitlerinin kullanılacağını biliyorduk. Bu yüzden FeCl_3 gibi bir Lewis asidi tepkimede kullandığımızda başlangıç maddesi de dahil olmak üzere tüm yapıların bozunduğunu bulduk. Metal tuzlarının Au, Ag gibi ve onların karışımlarının tepkimeye olan etkisi yine güneş ışığı altında test edildi. Bu katalizör sistemlerinde ortalama %30 civarında ürün oluşumu olduğu bulduk. Bu sonuçlara göre en iyi katalizörümüz %10 iyot olarak bulunmuştur. İyodun en iyi olmasının getirdiği önemli avantajlar söz konusudur. İyot diğer katalizörler göre oldukça ucuzdur, çevreye zararı oldukça azdır ve insan sağlığına etkisi de diğerleriyle kıyaslandığında oldukça azdır. Kolay bulunabilir olması ve katalitik miktarda kullanılması da bizim için çok önemlidir.

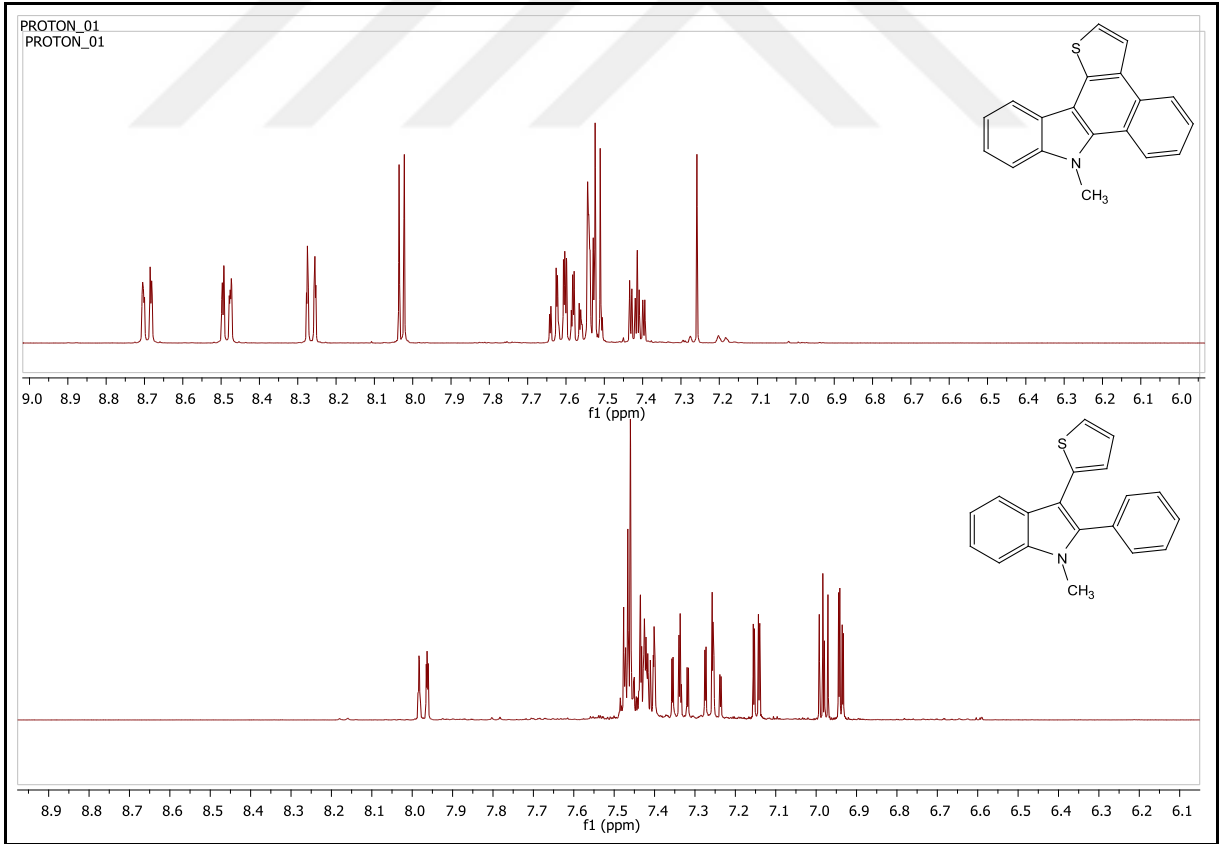
Sentezi gerçekleştirilen tiyeno[3,2-c]karbazolün (3.10) yapısal analizi ilk olarak ^1H NMR ve ^{13}C NMR yöntemleri ile gerçekleştirildi. Buna göre poliheterosiklik bileşiğimizde 13 hidrojen mevcuttur. Ayrıca metil piki hariç (4.41 ppm) hepsi aromatik piklerdir. Karbon NMR da ise 19 farklı pik mevcuttur (Şekil 4.8). Buna göre halka kapanması gerçekleşmiştir. Hedeflenen bileşiğimiz %79 gibi bir verimle sentezlenmiştir.



Şekil 4.7. Tiyeno[3,2-c]karbazollerin iyot ortamında sentezi.

Çizelge 4.1. Tepkime koşullarının bulunması.

No	Katalizör (%)	Işık	zaman	sıcaklık	Çözücü	% verim
1	I ₂ (10)	-	10 gün	O.S.	Diklorometan	-
2	I ₂ (10)	hV	4 gün	O.S.	Diklorometan	33
3	FeCl ₃	-	30 dk	O.S.	Diklorometan Nitrometan	-
4	I ₂ (10)	hV	10 gün	O.S.	Diklorometan	79
5	I ₂ (10)	hV	10 gün	O.S.	Asetonitril	63
6	FeCl ₃	-	30 dk	O.S.	Nitrometan	-
7	AuCl ₃	hV	10 gün	O.S.	Diklorometan	37
8	AgCO ₃	hV	10 gün	O.S.	Diklorometan	38
9	I ₂ (%5)/AgCO ₃ (%5)	hV	10 gün	O.S.	Diklorometan	32
10	AuCl (%5)/AgCO ₃ (%5)	hV	10 gün	O.S.	Diklorometan	30
11	I ₂ (10)	UV	4 gün	O.S.	Diklorometan	-

Şekil 4.8. Tienyo[3,2-c]karbazolün ¹H-NMR spektrumu kıyaslanması.

4.2. Tiyeno[3,2-c]Karbazollerin Türevlendirilebilir Hale Getirilmesi

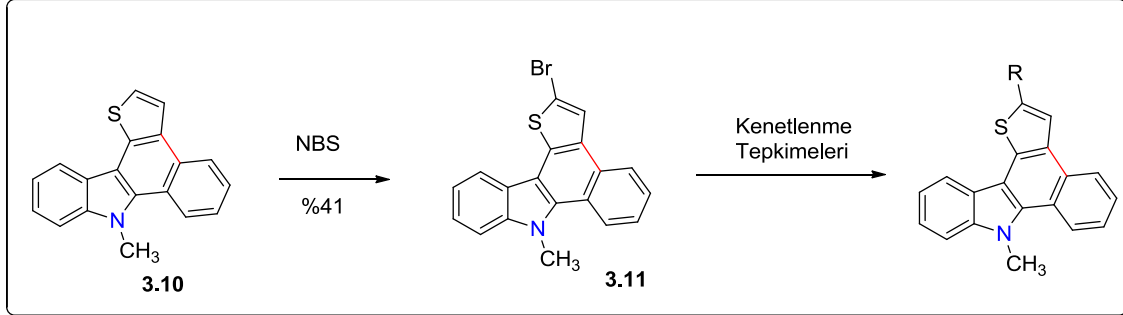
Sentezlenen tiyeno[3,2-c]karbazoller ana yapısına farklı yapıların bağlanması özellikle farklı özelliklerinin araştırılması için kritik öneme sahiptir. Ana yapı olarak Lipiskii kurallarına uygun olan molekülümüze yeni heteroyapıların veya önceden biyolojik özellikleri bilenen yapıların bağlanması ile sahip oldukları aktiviteleri arttırılabileceği gibi, yeni biyolojik özelliklerde kazandırabilir. Geliştirdiğimiz yönteme göre tiyeno[3,2-c]karbazoller 2 farklı konumdan türevlendirme potansiyelimiz vardır. Ve bu türev sayısı farklı kenetlenme tepkimeleri kullanılarak binlerce türeve çıkartılabilir. Biz bu projede kenetlenme tepkimelerinin sentezlediğimiz ürünü etkilemediğini ve bu yapının türevlendirilebilir olduğunu göstermek için belli sayıda yapmayı planladık. Aşağıdaki detayları anlatılan tepkimeler kullanılarak hedeflenen moleküller sentezlenmiştir.

4.2.1. 2-Substitüe-8-metil-8*H*-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazollerin sentezi

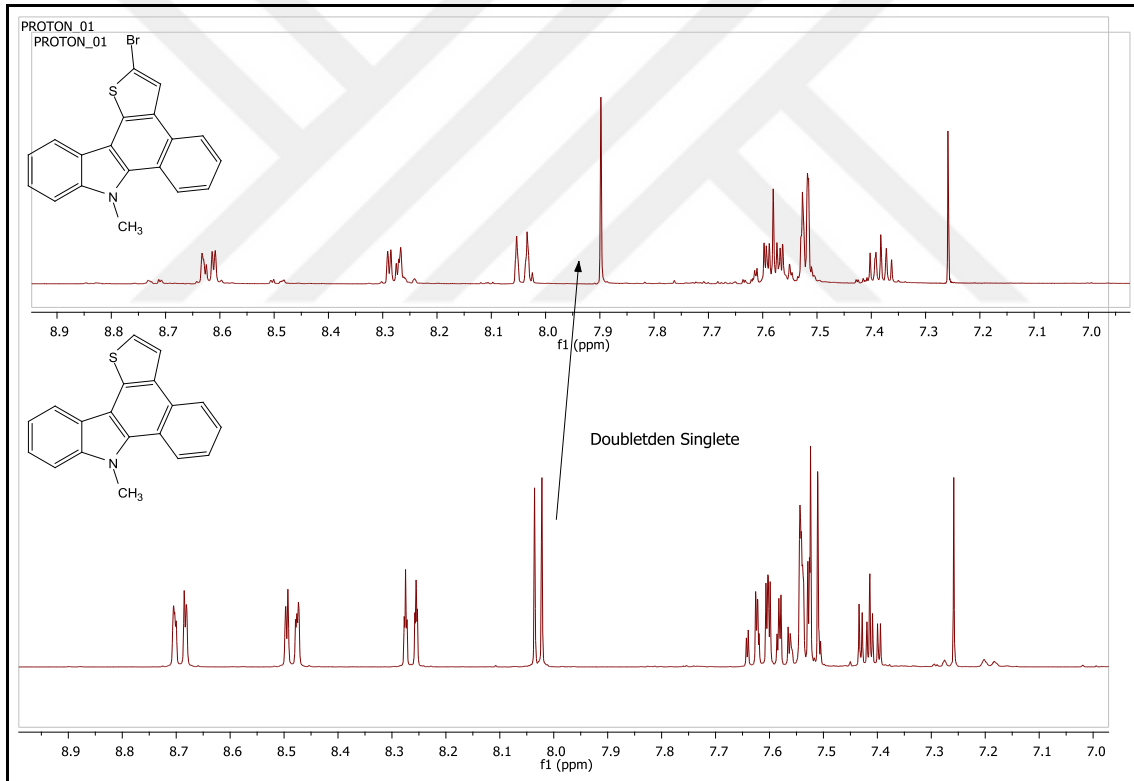
Tiyeno[3,2-c]karbazollerin türevlendirilebilmesi kenetlenme tepkimeleri kullanılmıştır. Kenetlenme tepkimeleri genellikle Pd gibi bir katalizör ortamında yeni karbon-karbon oluşumu sağlayan tepkimelerdir. Suzuki-Miyaura, Stille ve Sonogashira vb. kenetlenme tepkimeleri ile yeni bağların oluşumu sağlanmaktadır. Genellikle kenetlenme tepkimeleri için yapısında bir halojen bulunan bileşik kullanılarak tepkime daha uygun koşullarda gerçekleştirilebilmektedir. Bunlardan iyot ve brom oldukça hızlı kenetlenme tepkimeleri verebilen halojenlerdir. Diğer taraftan klor oldukça yavaş kenetlenme vermesine rağmen, flor en zor tepkime veren halojendir. Özellikle yapısında iyot veya brom bulunduran yapıların elde edilmesi ile kenetlenme tepkimelerinde kullanılabilecek aday moleküller hazırlanmış olmaktadır.

Projemizde biz yapısında brom bulunduran tiyeno[3,2-c]karbazollerin sentezini gerçekleştirdik. Bunun için ilk olarak N-bromo süksinimit ile yer değiştirme tepkimesi gerçekleştirildi (Şekil 4.9). Tepkime son ucunda %41 gibi bir verim ile bileşiğin 2-konumundan bromlanması sağlandı. Elde edilen ürün ile başlangıç maddesi kıyaslandığında net olarak tiyofenin 2 konumundan bağlandığı görülmektedir. NMR

incelendiğinde çok belirgin 2 tiyofen piki görülmektedir. Bromlama tepkimesinden sonra ise sadece singlet pik görülmektedir (Şekil 4.10).



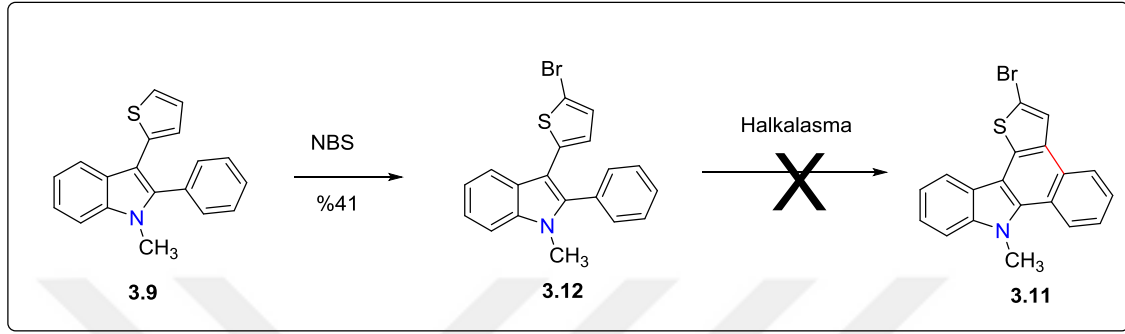
Şekil 4.9. Tiyeno[3,2-c]karbazol'ün bromlanması.



Şekil 4.10. Tiyeno[3,2-c]karbazol'ün ve bromlama sonraki ürünün NMR karşılaştırılması.

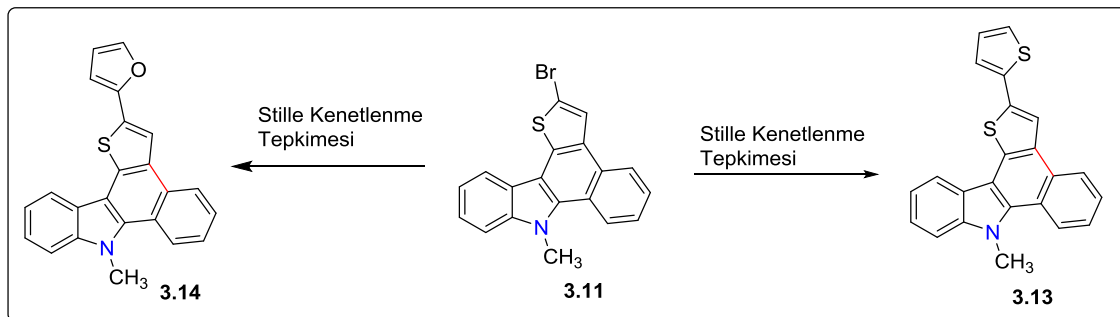
Yapısında brom bulunan yapının sentezi için farklı bir yol daha test edilmiştir. Buna göre ilk olarak 1-metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1H-indol (**3.9**) ile NBS tepkimeye sokularak bromlanması sağlanmıştır. Ürün izole edildikten sonra en yüksek verimi veren

tepkime koşulumuz ile deney yapılmıştır. Ne yazık ki %10 iyot ve gün ışışında 10 gün sonunda halka kapanmasının gerçekleşmediği bulunmuştur (şekil 4.11). Bu yüzden ürün elde edildikten sonra bromlama tepkimesi ile bromo substitüe bileşiğin sentezinin en iyi yöntem olduğunu söyleyebiliriz.



şekil 4.11. 3.11'in farklı bir yöntem ile elde edilmesi.

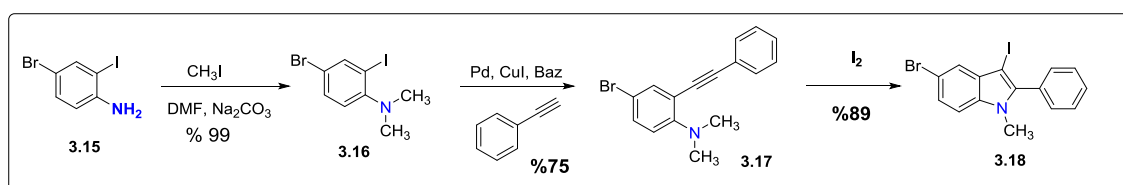
2-Substitüe-8-metil-8*H*-benzo[*a*]tiyeno[3,2-*c*]karbazollerin sentezi için paladyum katalizörlü Stille Kenetlenme tepkimesi seçilmiştir. Bu tepkimeye göre %10 Pd katalizörlüğünde, Toluen içerisinde tributil(2-tiyenil)kalay ve ya tributil(2-furanil)kalay ilave edilerek tepkime gerçekleştirilmiştir. Tributil(2-tiyenil)kalay ile tepkimesinden 3.13 nolu bileşik %81 ile sentezlenmiştir. Diğer bir türev ise tributil(2-furanil)kalay ile gerçekleşen kenetlenme tepkimesidir. Bu tepkime sonucunda da yapısında furan hetero bileşiği bulunan tiyeno[3,2-*c*]karbazol (3.14) %78 gibi oldukça yüksek bir verim ile elde edilmiştir. Elde edilen türevlerin yapısal karakterizasyonları spektroskopik yöntemler ile bulunmuştur. Suzuki Miyaura ve Sonogashira kenetlenme tepkimeleri ise önümüzdeki günlerde gerçekleştirilecektir. Elde ettiğimiz sonuca göre bu ana yapımızın 2-konumundan türevlendirilebilir olduğu kanıtlanmıştır (şekil 4.12).



Şekil 4.12. Tiyeno[3,2-c]karbazolün türevlendirilmesi.

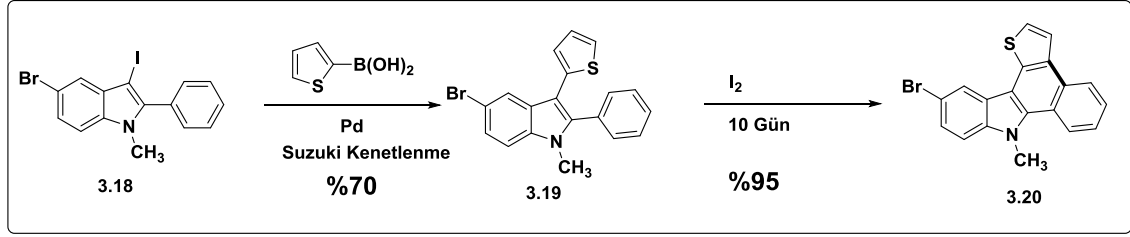
4.2.2. 11-Substitüe-8-metil-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazoller

Tiyeno[3,2-c]karbazolün 11 konumundan türevlendirilebilir olması için farklı bir sentetik yol izlenmesi gerekmektedir. Bunun için en başta kullandığımız 2-iyodo anilin (3.1) türevi yerine 4-bromo-2-iyodoanilin (3.15) başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. İlk olarak yine metiliyodür ile metilleme tepkimesi gerçekleştirilmiş, daha sonra yapıya Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile alkin bağlanmıştır. Elde edilen 2-alkinil-anilin (3.17) bileşiği iyot ortamında elektrofilik halkalaşma tepkimesine sokularak 5-bromo-3-iodo-1-methyl-2-fenil-1H-indole (3.18) elde edilmiştir.



Şekil 4.13. 3.18 nolu bileşiğin elde edilmesi.

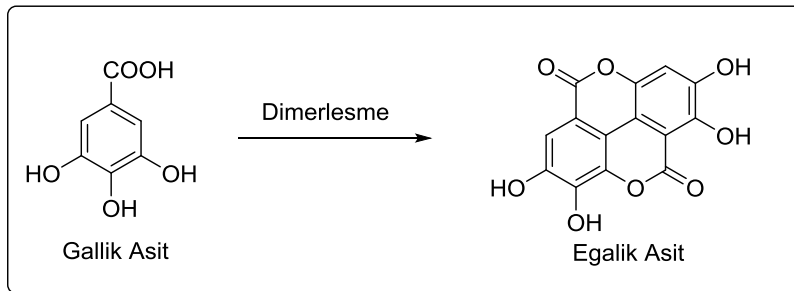
5-Bromo-3-iyodo-1-metil-2-fenil-1H-indol (3.18) ile 2-tiyenilboronik asit Suzuki Miyaura kenetlenme tepkimesine sokularak Pd katalizörlüğünde %70 verim ile istenilen başlangıç maddesi elde edilmiştir. Gerekli saflaştırma işlemleri tamamlandıktan sonra %10 iyot ortamında, 10 gün diklorometan içerisinde güneş ışığı altında tepkime gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.14) Tepkime sonunda 11-bromo-8-metil-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol %95 gibi yüksek bir verim ile tek ürün olarak izole edilmiştir.



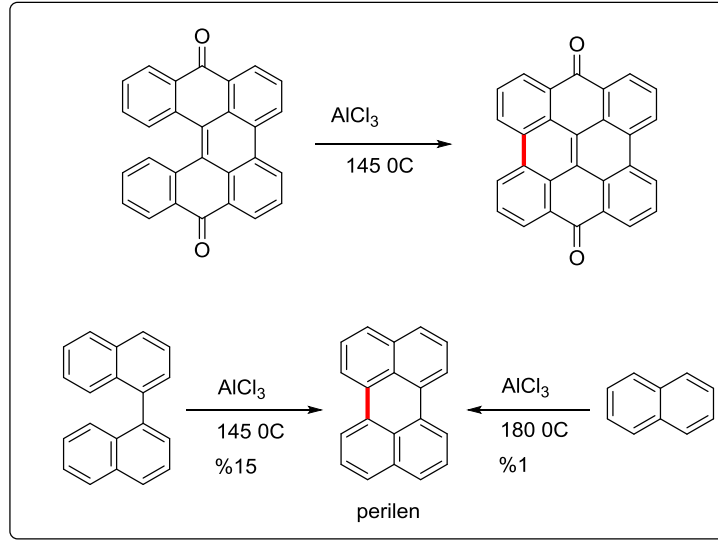
Şekil 4.14. 11-bromo-8-metil-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol 3.20 Sentezi.

4.2.3. Mekanizma

Yapılan literatür araştırmasına göre bu yapılar yeni ve bilinmeyen oldukları için mekanizmaları bulunmamaktadır. Yaptığımız detaylı araştırmalara göre bu tip halkalaşma tepkimeleri Oksidatif Aromatik kenetlenme tepkimeleri olarak bilinmektedirler. İlk olarak 1868 yılında Löve ün gerçekleştirdiği Gallik asitin dimerleşme tepkimesi ile Egalık asitin elde edilmesinde ortaya çıkan bir tepkimedir. Daha sonra Scholl Lewis asit katalizörlüğünde bu tarz halkalaşma tepkimeleri farklı aromatik yapıların sentezinde kullanmıştır. Günümüzde ise **Scholl Tepkimesi** Elektronca Zengin Aromatik Bileşiklerin Oksidatif Kenetlenmesi olarak bilinmektedir (Şekil 15). Geçen yıllarda yapılan bir çalışmada da ise bu tepkimelerin mekanizmaları üzerine çalışma yapılmasına rağmen, kesin olarak bir mekanizma önerilememiştir.



Şekil 4.15. Oksidatif aromatik kenetlenme tepkimesi.

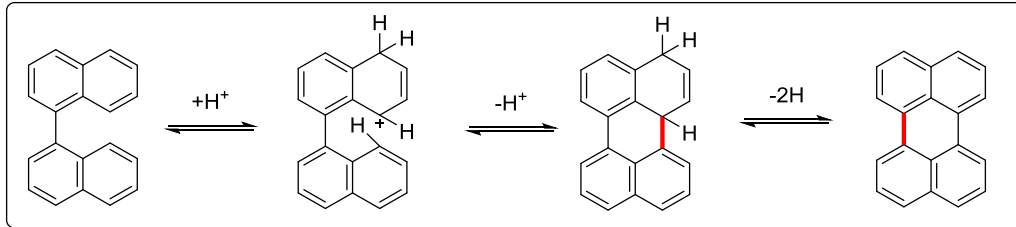


Şekil 4.16. Scholl Tepkimesi.

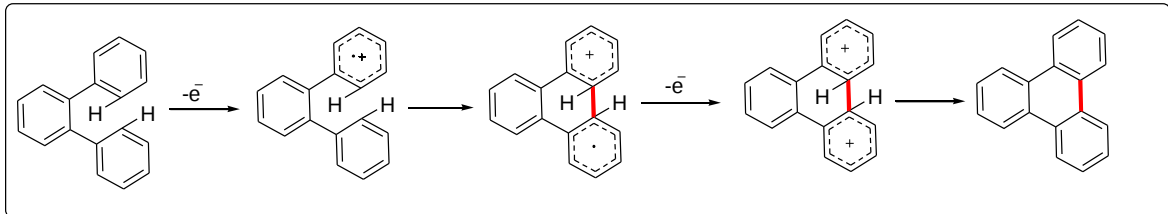
Bu halkalaşma tepkimeleri için iki alternatif mekanizma önerilebilmektedir.

Bunlar sırası ile;

- i. Arenyum Katyonu oluşumu ile
- ii. Radikal Katyon oluşumu ile



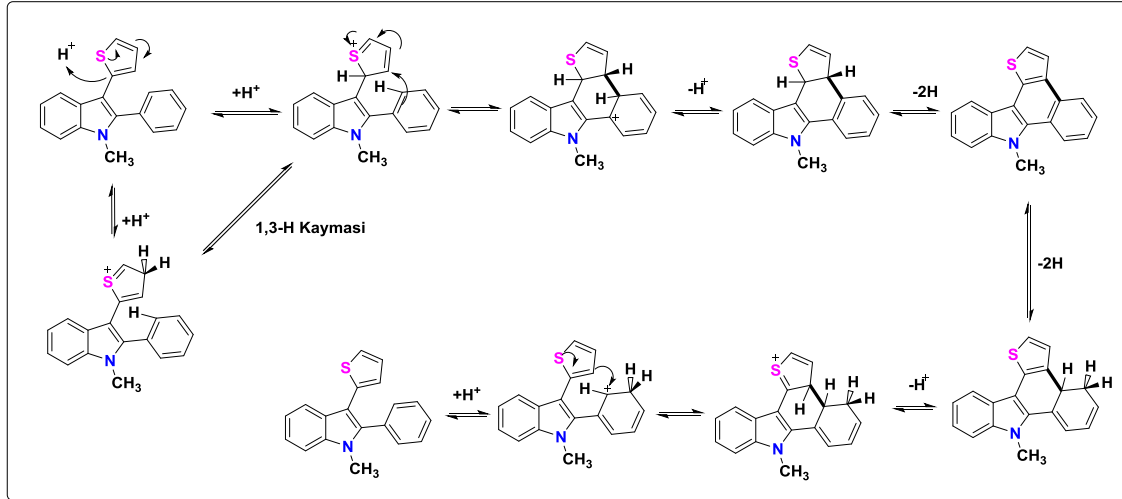
Şekil 4.17. Arenyum katyonu oluşumu için önerilen mekanizma.



Şekil 4.18. Radikal katyon oluşumu için önerilen mekanizma.

4.2.3.1. Tiyeno[3,2-c]karbazollerin arenyum araürünü ile oluşum mekanizması

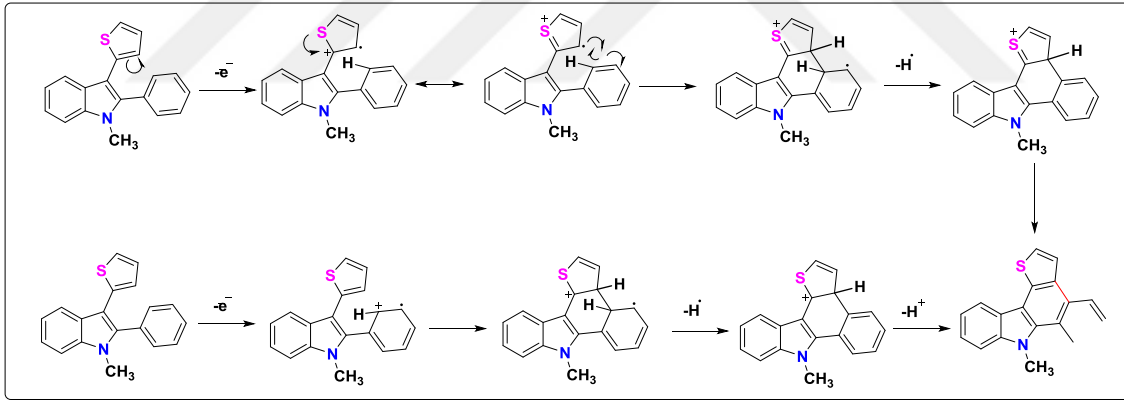
Arenyum ara ürünü için iki alternatif mekanizma önerilebilir. Bunlardan birincisi tiyofen üzerinden gerçekleşen, diğeri ise fenil aromatik yapısı üzerinden gerçekleşen mekanizmadır. Buna göre ilk olarak asit katalizör ile arenyum ara ürünleri oluşmakta, düzenlenme tepkimesi ile oluşan karbokasyon tiyofen üzerinde en uygun konuma kaymaktadır. Fenil yapısındaki bir çift elektron ile fenil ile tiyofen arasında bağ meydana geldikten sonra tekrar düzenlenme tepkimesi ve son olarak yapıdan hidrojenler ayrılarak yapı aromatikliğini tekrar kazanmaktadır. Benzer mekanizma benzen halkası içinde söz konusu olabilir. Buna göre ilk olarak katalizör ile benzen arenyum ara ürünü oluşturmakta, daha sonra tiyofen 3 konumundan bu halkaya katılma tepkimesi vererek karbokasyon tiyofen üzerine kaymaktadır. En sonunda yine yapıdaki hidrojenler uzaklaşarak aromatik polihetero bileşiği oluşturmaktadır. Bu iki olası mekanizmadan hangisinin ürün oluşumunda kullanıldığı önümüzdeki günlerde gerçekleştireceğimiz bilgisayar destekli hesaplamalar ile kesin olarak bulunacaktır. Bu sayede hetero atomların Scholl tepkimesinde nasıl bir etki yaptığı açıkça ortaya konulacaktır. Bunun literatür de önemli bir eksikliği de gidereceği kesindir.



Şekil 4.19. Tiyeno[3,2-c]karbazollerin Arenyum Araürünü ile Oluşum mekanizması.

4.2.3.2. Tiyeno[3,2-c]karbazollerin radikal katyon araürünü ile oluşum mekanizması

Radikalik olarak gerçekleştiği de varsayılan Scholl tepkimesi için bizim yine iki farklı mekanizmamız söz konusudur. İlk olarak radikalın tiyofen halkası üzerinde oluştuğu mekanizmadan bahsedecek olursak, ilk önce katalizör yardımı ile yapıdan bir elektron ayrılarak radikal ve karbokasyon ara ürünü oluşmaktadır. Daha sonra tiyofen halkası içerisinde düzenlenme tepkimesi gerçekleşerek radikal 3 konumuna kaymaktadır. Benzen halkası ile bu radikal yeni karbon bağı oluşturur iken benzen üzerinde radikal oluşmaktadır. Daha sonra yapıdan bir hidrojen ve son olarak ta tiyofenin aromatikleşmesi ile hedeflenen molekül elde edilmektedir. Buna benzer bir mekanizma benzen halkası üzerinde radikal oluşumu, daha sonra tiyofenin 3 konumundan elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi vermesi ve düzenlenme tepkimeleri, yapıdan hidrojenlerin ayrılması ile molekülün oluşumu içinde söz konusu olabilir.



Şekil 4.20. Tiyeno[3,2-c]karbazollerin Radikal Katyon Araürünü ile Oluşum mekanizması.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tıbbi ve farmakolojik öneme sahip organik bileşiklerin büyük çoğunluğunun yapısında hetero ve karbo halka yapıları bulunmaktadır. 2010 yılında en çok satan 200 ilaç listesinde yer alan yapıların hemen hemen hepsi yapısında bir heteroatom bulundurmaktadır. Bunun en önemli nedeni heteroatomların bulundukları yapıları daha kararlı hale getirmeleri ve uygulandıkları bölgede bağlanma kuvvetine olan etkileridir. Uzun yıllar boyunca hem doğadan hem de sentetik olarak elde edilen ilaçlar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ancak yeni ve biyolojik aktiviteleri güçlü yeni türevlerin sentezi günümüzde birçok hastalığın tedavisi için gereklidir.

Bu çalışmada potansiyel biyolojik aktiviteye sahip tiyeno[c]karbazol türevleri geliştirdiğimiz yeni ve uygulanabilir yöntemler ile sentezlendi. Yapılan literatür araştırması sonucuna göre bu tür yapılar hakkında belirli sayıda çalışma mevcuttur ve oldukça sınırlı sayıda sentez yöntemi bulunmaktadır. Bununla beraber bu türevlerin aktiviteleri hakkında neredeyse yok denecek kadar az çalışma mevcuttur. Tiyeno[c]karbazol'lerin elde edilmesinde kullanılan mevcut sentez yöntemleri sınırlı türev, zor tepkime koşulları, düşük verimler, pahalı katalizör ve çok basamaktan oluşması gibi dezavantajlara sahiptir. Bu türevlerin sentezi ve yeni türevlerinin yüksek verimlerle elde edilmesi özellikle biyolojik aktivite araştırmaları için önemlidir.

2-İyodoanilin başlangıç maddesi olarak kullanılarak ve bu proje kapsamında tiyeno[3,2-c]karbazol sentezi için yeni bir metodoloji geliştirilmiştir. İyot ortamında ve ışık yardımıyla gerçekleşen bu intramoleküler halkalaşma tepkimesi hem oluşan ürün bakımından hem de ürünün oluşum mekanizması bakımından çok önemlidir. Elde edilen ürünün oluşum mekanizması da çalışmada önerilmiştir. Ayrıca biyolojik araştırmalar için önemli bir faktör olan türevlendirilebilme potansiyelide araştırılmıştır. Ve yapısında brom bulunan yapı Suzuki-Miyaura Kenetlenme tepkimesine sokularak türevlendirilmesi sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Agarwal, S., Cammerer, S., Filali, S., Frohner, W., Knoll, J., Krah, M. P. 2005. Novel routes to pyrroles, indoles and carbazoles - Applications in natural product synthesis, *Current Organic Chemistry*, **9**(15): 1601-14.
- Aitken, R. A., Murray, L. 2008. New Gas-Phase Cascade Reactions of Stabilized Phosphorus Ylides Leading to Ring-Fused Indoles and to Quinolines, *Journal of Organic Chemistry*, **73**(24): 9781-3.
- Beccalli, E. M., Marchesini, A., Pilati, T. 1992. Synthesis of a annulated carbazoles from indol-2(3H)-one, *Synthesis-Stuttgart*, **9**, 891-4.
- Choshi, T., Yamada, S., Sugino, E., Kuwada, T., Hibino, 1995. S. The total synthesis of the marine antitumor grossularine-2, *Synlett*, (2): 147-8.
- Dubrovskiy, A. V., Markina, N. A., Larock, R. C. 2012. Iodocyclization, Followed by Palladium-Catalyzed Coupling: A Versatile Strategy for Heterocyclic Library Construction, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **15**(6): 451-72.
- Fang, K., Chen, S. P., Lin, C. W., Cheng, W. C., Huang, H. T. 2009. Ellipticine-induced apoptosis depends on Akt translocation and signaling in lung epithelial cancer cells, *Lung Cancer*, **63** (2): 227-34.
- Fang, X. B., Fang, L., Gou, S. H. 2012. Progresses in Synthetic Methods of Carbazole and Its Derivatives, *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **32**(7): 1217-31.
- Ferracili, R. 2012. Heterocycle Synthesis Based on Palladium-Catalyzed C-H Bond Functionalization Methods, *Current Organic Synthesis*, **9**(1): 96-113.
- Ferreira, I., Queiroz, M., Kirsch, G. 2003. Palladium-catalyzed amination and cyclization to heteroannellated indoles and carbazoles, *Tetrahedron*, **59**(21): 3737-43.
- Ferreira, I., Queiroz, M., Kirsch, G. 2002. Novel synthetic routes to thienocarbazoles via palladium or copper catalyzed amination or amidation of arylhalides and intramolecular cyclization, *Tetrahedron*, **58**(39): 7943-9.

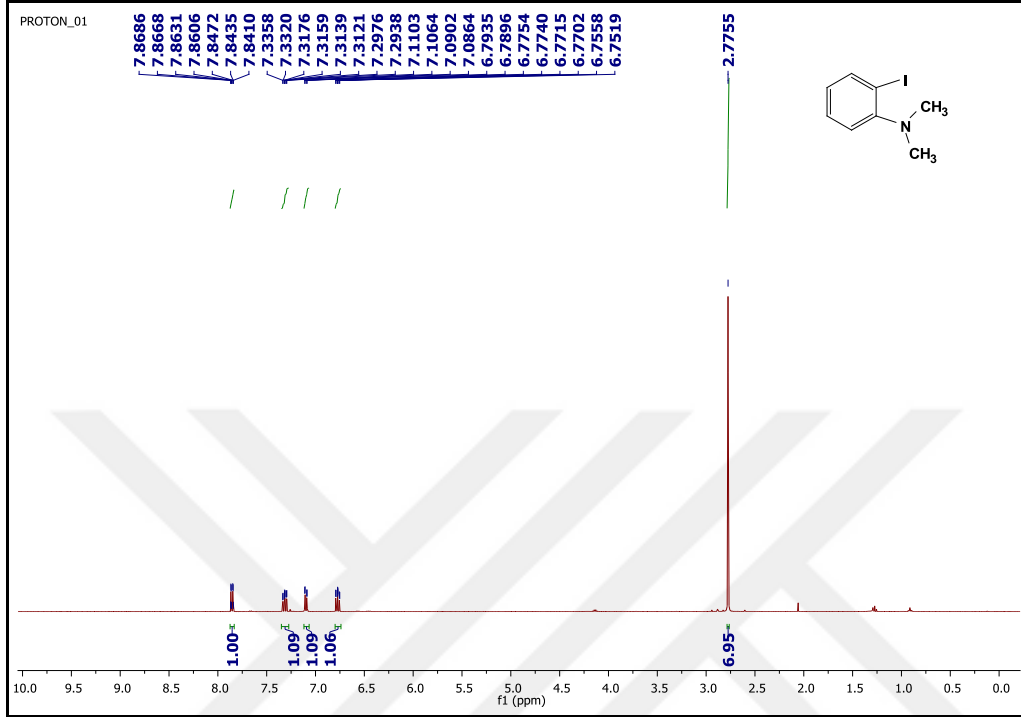
- Grummitt, A. R., Harding, M. M., Anderberg, P. I., Rodger, A. 2003. Carbohydrate derivatives of the antitumour alkaloid 9-hydroxyellipticine, *European Journal of Organic Chemistry*, (1): 63-71.
- Hatanaka, Y., Hiyama, T. 1988. Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate, *Journal of Organic Chemistry*, 53(4): 918-20.
- Heck, R. F., Nolley, J. P. 1972. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides, *Journal of Organic Chemistry*, 37(14): 2320-&.
- Indumathi, T., Ahamed V. S. J., Moon, S. S., Fronczek, F. R., Prasad K. J. R. 2011. L-Proline anchored multicomponent synthesis of novel pyrido 2,3-a carbazoles; investigation of in vitro antimicrobial, antioxidant, cytotoxicity and structure activity relationship studies, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(11): 5580-90.
- Joule, J. A.; Mills, K., 2010. *Heterocyclic*; 5th Ed.; John Wiley&Sons; United Kingdom.
- Kaur, A., Kumar S. 2012. Plants and plant products with potential antipsoriatic activity - a review, *Pharmaceutical Biology*, 50(12): 1573-91.
- Knolker, H. J., Reddy, K. R., 2002. Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids, *Chemical Reviews*, 102 (11): 4303-4427.
- Li, H. B., Seechurn, C., Colacot, T. J. 2012. Development of Preformed Pd Catalysts for Cross-Coupling Reactions, Beyond the 2010 Nobel Prize, *Acs Catalysis*, 2(6): 1147-64.
- Maneerat, W., Ritthiwigrom, T., Cheenpracha, S., Laphookhieo, S. 2012. Carbazole alkaloids and coumarins from *Clausena lansium* roots, *Phytochemistry Letters*, 5(1): 26-8.
- Ma, W. N., Lu, S., Pan, P., Sadatmousavi, P., Yuan, Y. F., Chen, P. 2012. Pharmacokinetics of Peptide Mediated Delivery of Anticancer Drug Ellipticine, *Plos One*, 7(8).

- Miyaura, N., Suzuki, A. 1995. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds, *Chemical Reviews*, **95**(7): 2457-83.
- Rao, M. V. B., Kumar, U. K. S., Ila, H., Junjappa, H. 1999. Synthesis and reactions of 2-bis(methylthio)methylene-1-methyl-3-oxoindole: A facile access to benzo- and heterocyclo-fused carbazoles and indoles, *Tetrahedron*, **55**(38): 11563-78.
- Schmidt, A. W., Reddy, K. R., Knolker, H. J. 2012. Occurrence, Biogenesis, and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids, *Chemical Reviews*, **112**(6): 3193-328.
- Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N. 1975. Convenient synthesis of acetylenes - catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes, and bromopyridines, *Tetrahedron Letters*, (50): 4467-70.
- Tokuyama, H., Yokoshima, S., Yamashita, T., Fukuyama, T. 1998. A novel ketone synthesis by a palladium-catalyzed reaction of thiol esters and organozinc reagents, *Tetrahedron Letters*, **39**(20): 3189-92.
- Tsuchimoto, T., Matsubayashi, H., Kaneko, M., Nagase, Y., Miyamura, T., Shirakawa, E. 2008. Indium-Catalyzed Annulation of 2-Aryl- and 2-Heteroarylindoles with Propargyl Ethers: Concise Synthesis and Photophysical Properties of Diverse Aryl- and Heteroaryl-Annulated carbazoles, *Journal of the American Chemical Society*, **130**(47): 15823-35.
- Tylinska, B., Jaszold-Howorko, R., Mastalarz, H., Klopotoska, D., Filip, B., Wietrzyk, J. 2010. Synthesis and structure-activity relationship analysis of new olivacine derivatives, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **67**(5): 495-502.
- Surry, D. S., Buchwald, S. L. 2011. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide, *Chemical Science*, **2**(1): 27-50.
- Wu, T. S., Huang, S. C., Wu, P. L. 1998. Lactonic carbazole alkaloids from the root bark of *Clausena excavata*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **46**(9): 1459-61.
- Viji, M., Nagarajan, R. 2012. CAN-Catalyzed Regioselective Synthesis of Pyrido 2,3-c carbazoles by the Povarov Reaction, *Synthesis-Stuttgart*, **44** (2): 253-8.

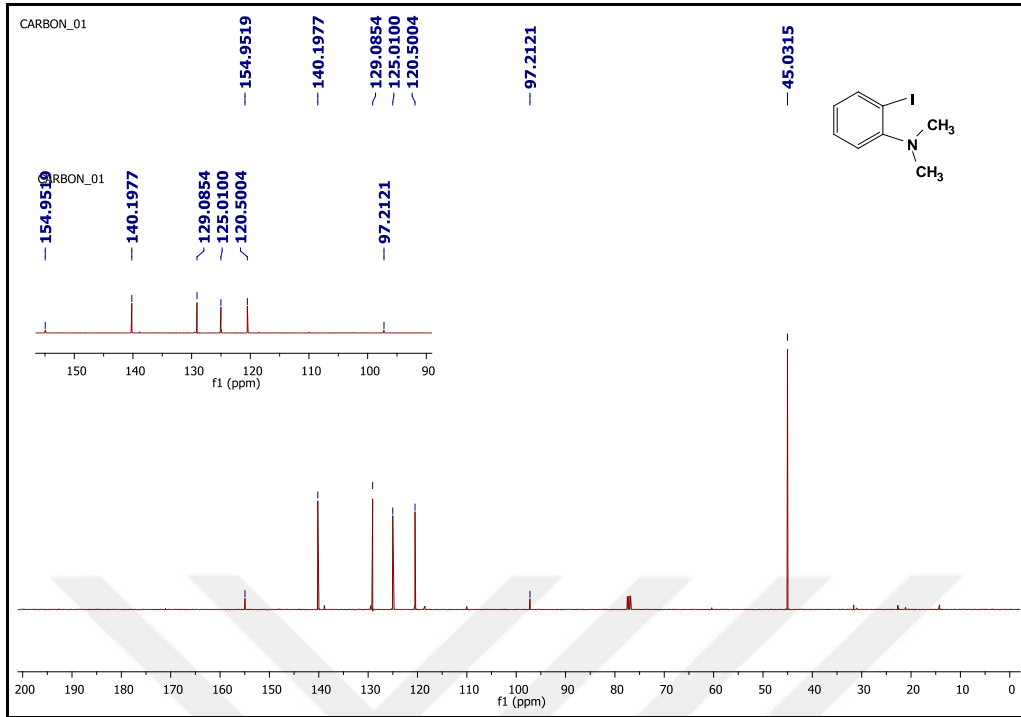
- Zora, M., Kivrak, A., Yazici, C. 2011. "Synthesis of Pyrazoles via Electrophilic Cyclization", *Journal of Organic Chemistry*, **76**(16): 6726-42.
- Zora, M., Kivrak, A. 2011. Synthesis of Pyrazoles via CuI-Mediated Electrophilic Cyclizations of α,β -Alkynic Hydrazones, *Journal of Organic Chemistry*, **76**(22): 9379-90.



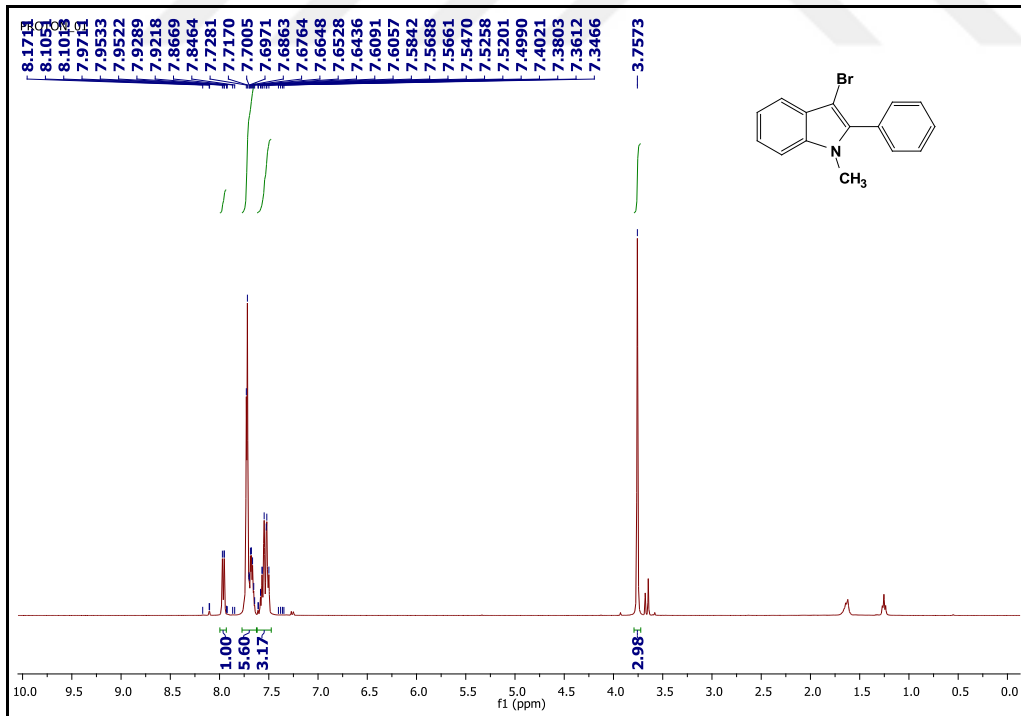
EKLER



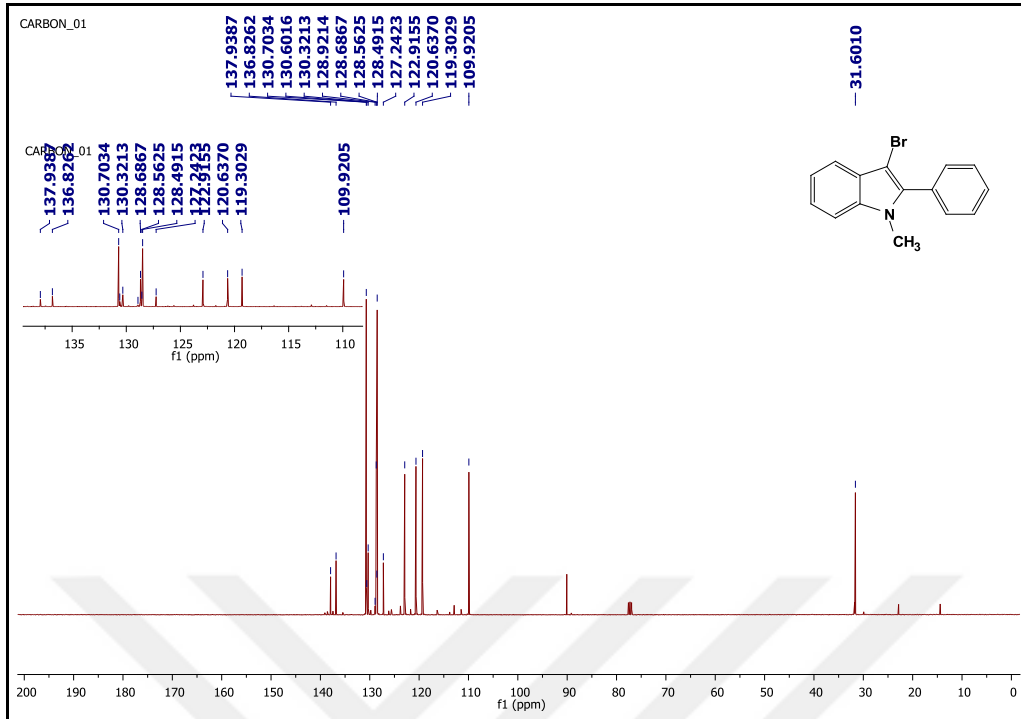
Ek-1. 2-iyodo-*N,N*-dimethylanilin'in ^1H NMR spektrumu.



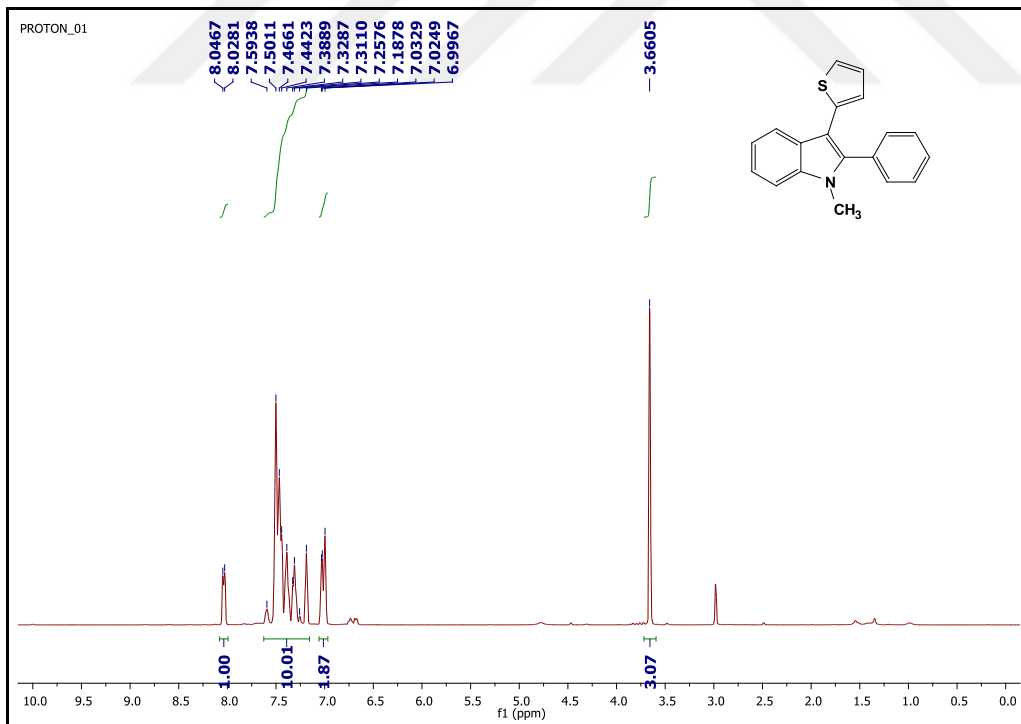
Ek-2. 2-Iyodo-*N,N*-dimetilanilin'in ^{13}C NMR spektrumu.



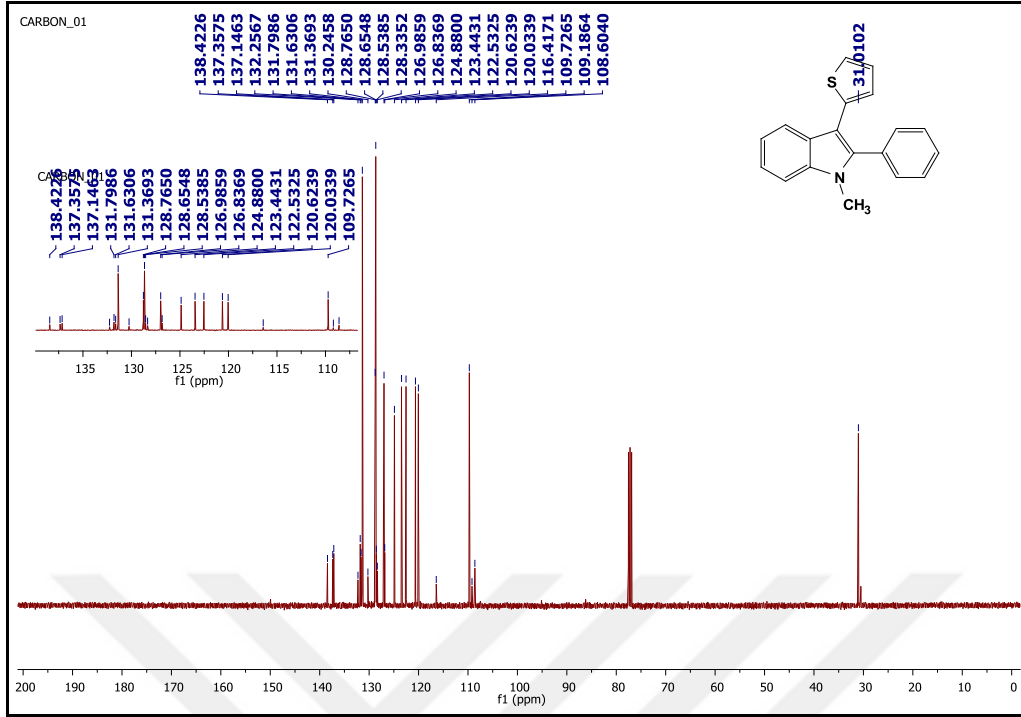
Ek-3. 3-Bromo-1-metil-2-fenil-1*H*-indol ün ^1H NMR spektrumu.



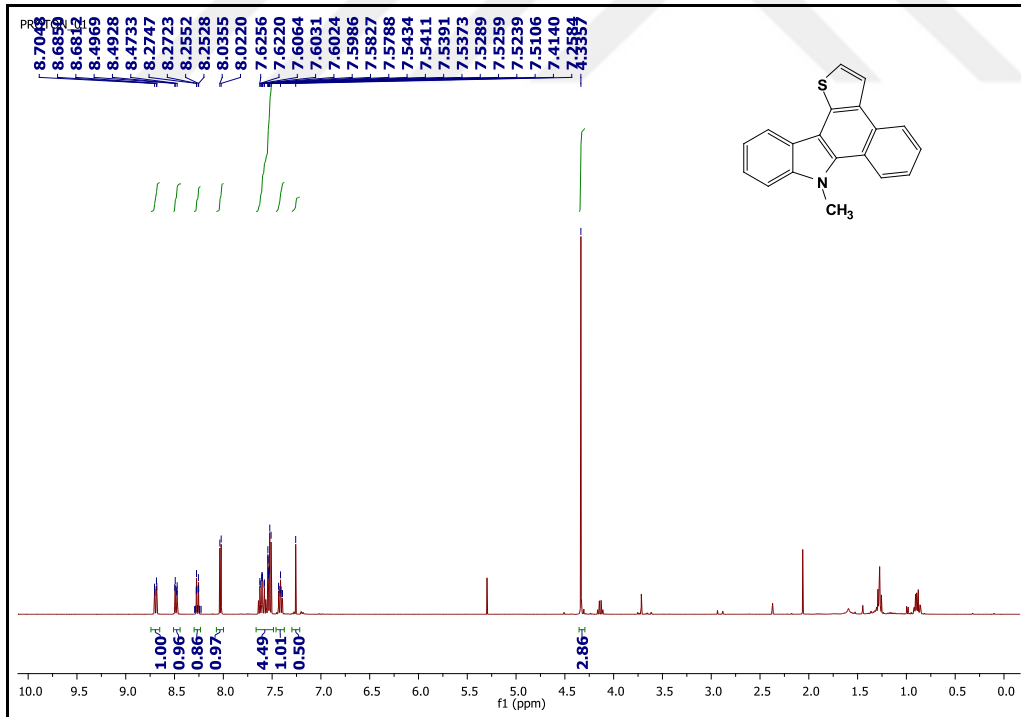
Ek-4. 3-Bromo-1-metil-2-fenil-1*H*-indol un ^{13}C NMR spektrumu.



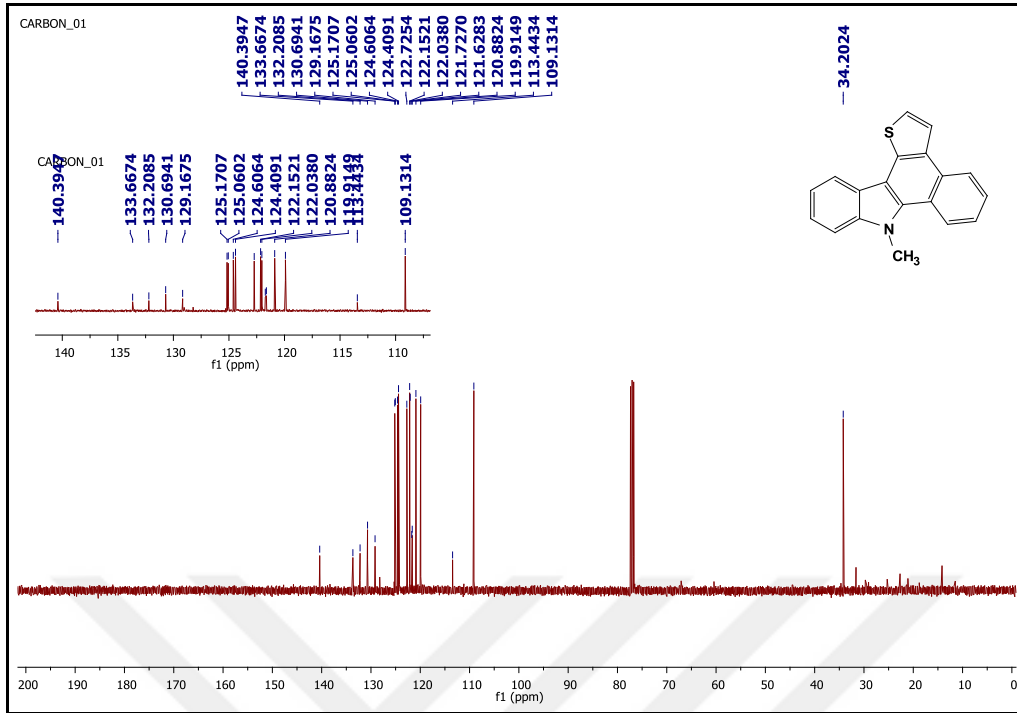
Ek-5. 1-Metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1*H*-indol'un ^1H NMR spektrumu.



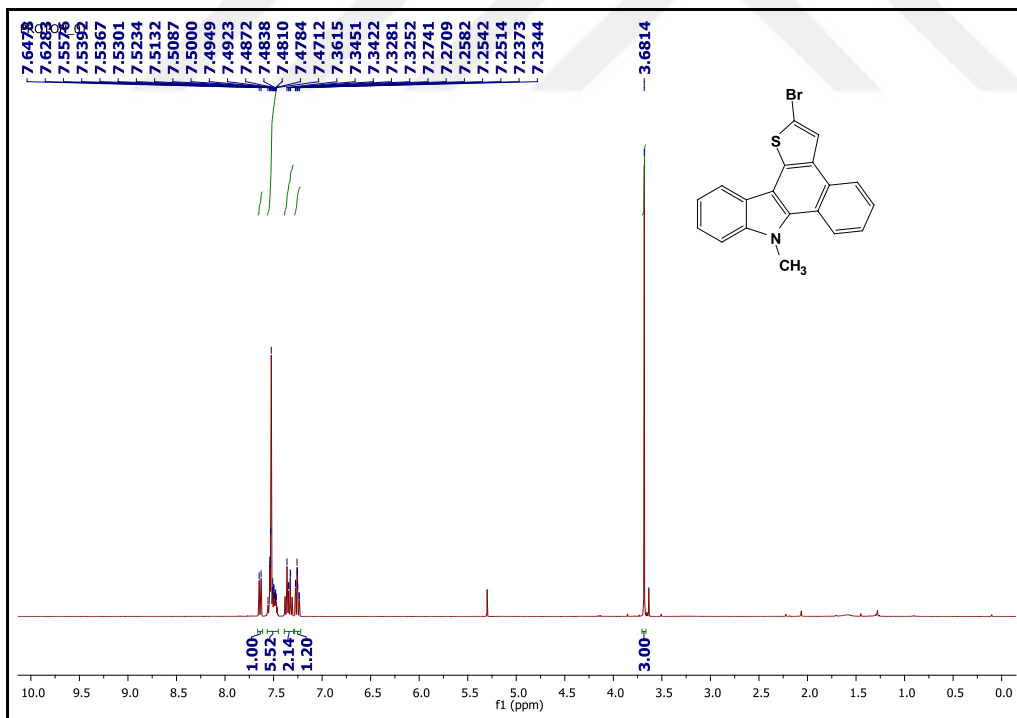
Ek-6. 1-Metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1*H*-indol ün ^{13}C NMR spektrumu.



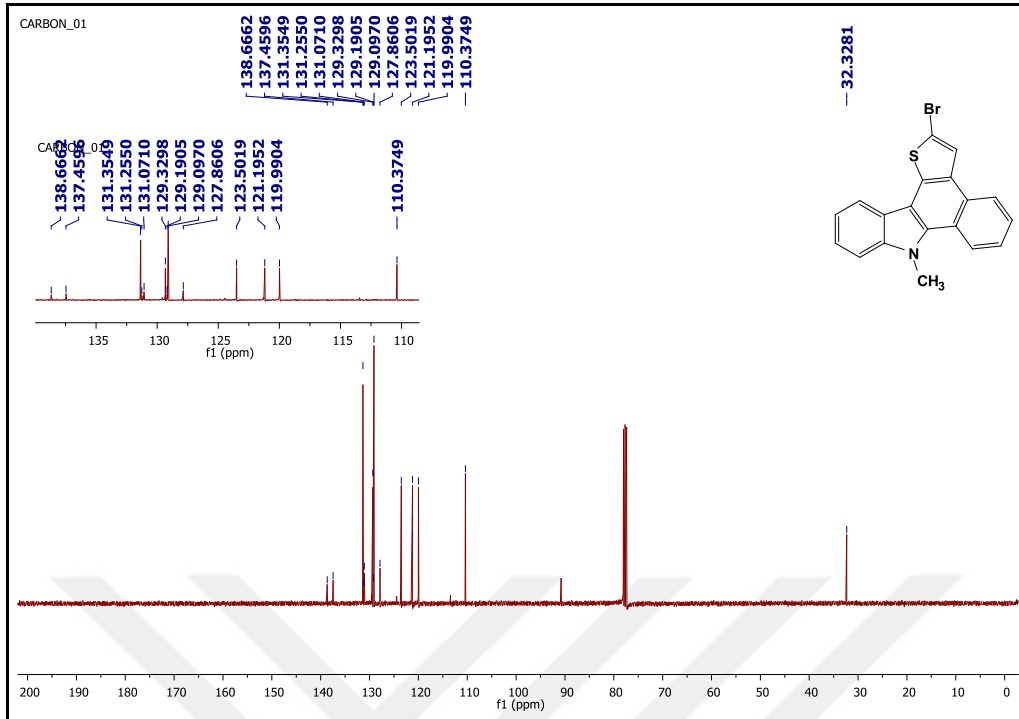
Ek-7. 8-Metil-8*H*-benzo[*a*]tiyeno[3,2-*c*]karbazol ün ^1H NMR spektrumu.



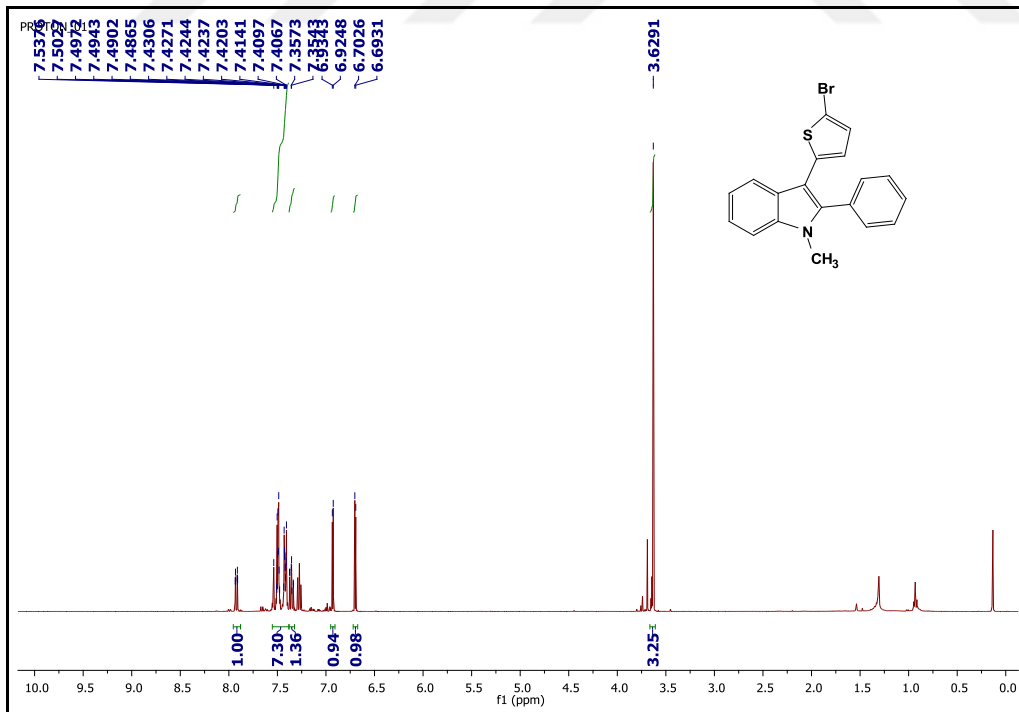
Ek-8. 8-Metil-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazolun ^{13}C NMR spektrumu.



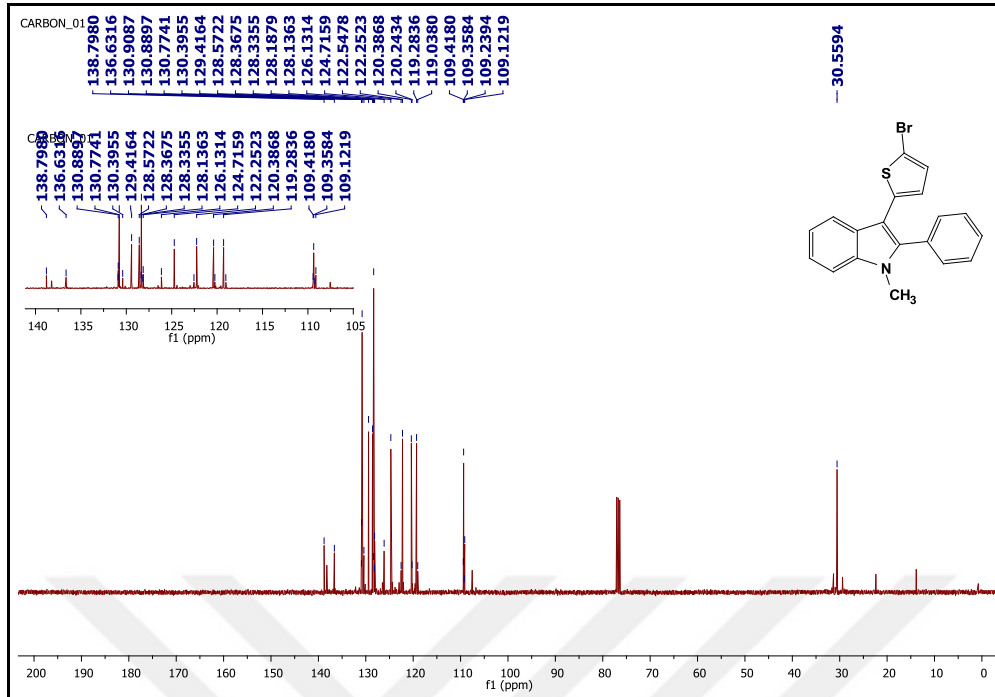
Ek-9. 2-Bromo-8-metil-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol'un ^1H NMR'ı.



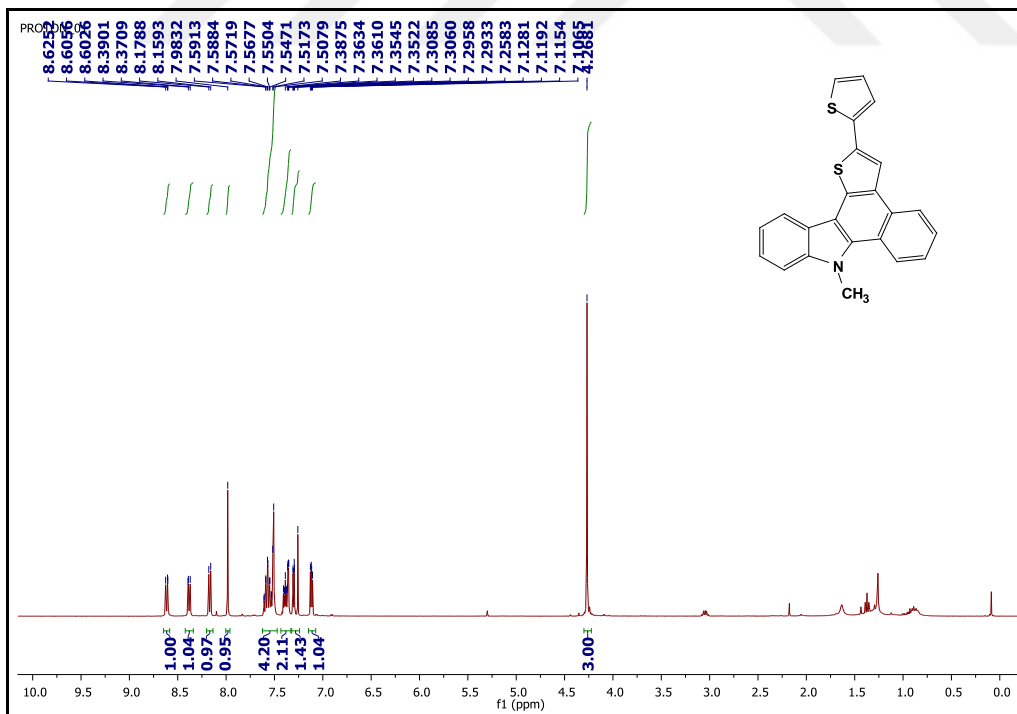
Ek-10. 2-Bromo-8-metil-8*H*-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol'un ^{13}C NMR spektrumu.



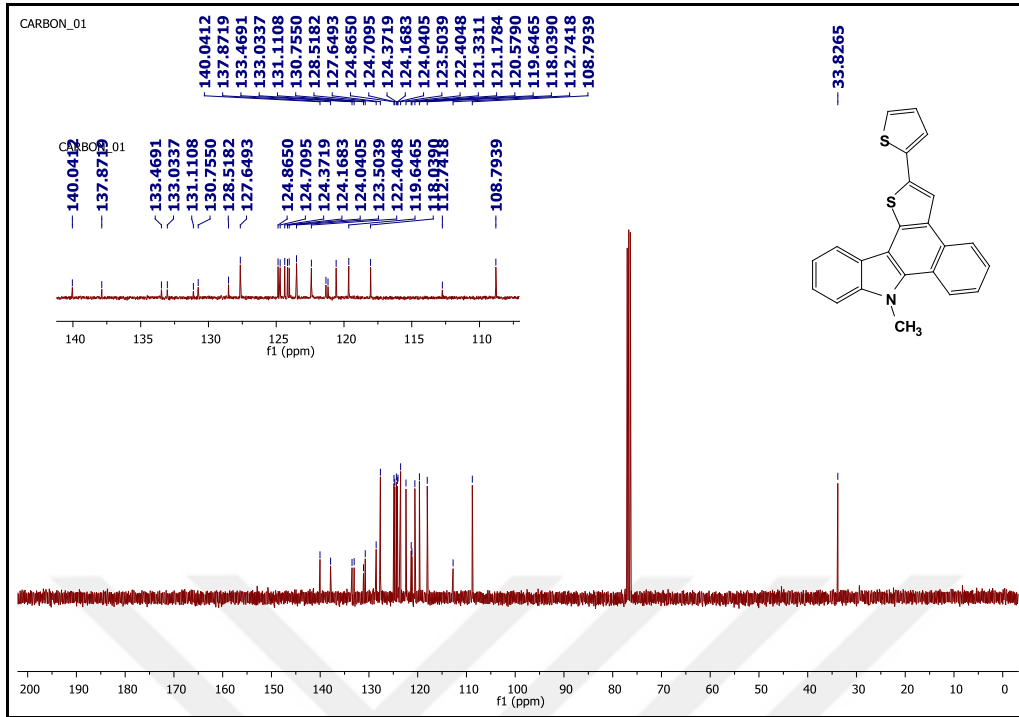
Ek-11. 3-(5-Bromo-4,5-dihidrotiyofen-2-il)-1-metil-2-fenil-1*H*-indol'un ^1H NMR spektrumu.



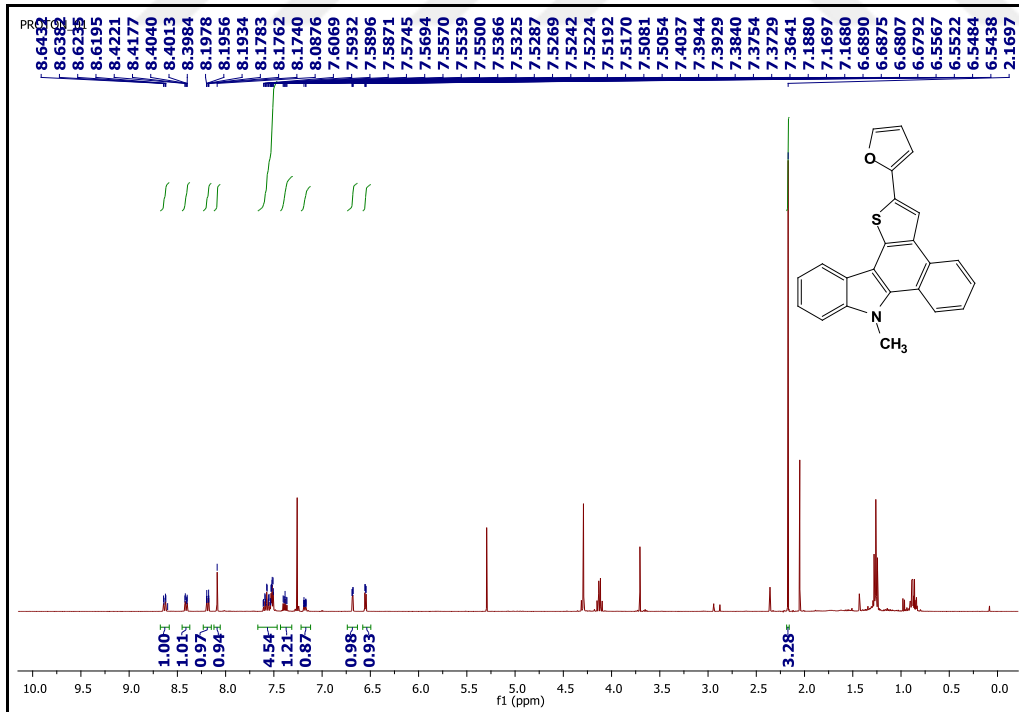
Ek-12. 3-(5-Bromo-4,5-dihidrotiyofen-2-il)-1-metil-2-fenil-1*H*-indol'un ^{13}C NMR spektrumu.



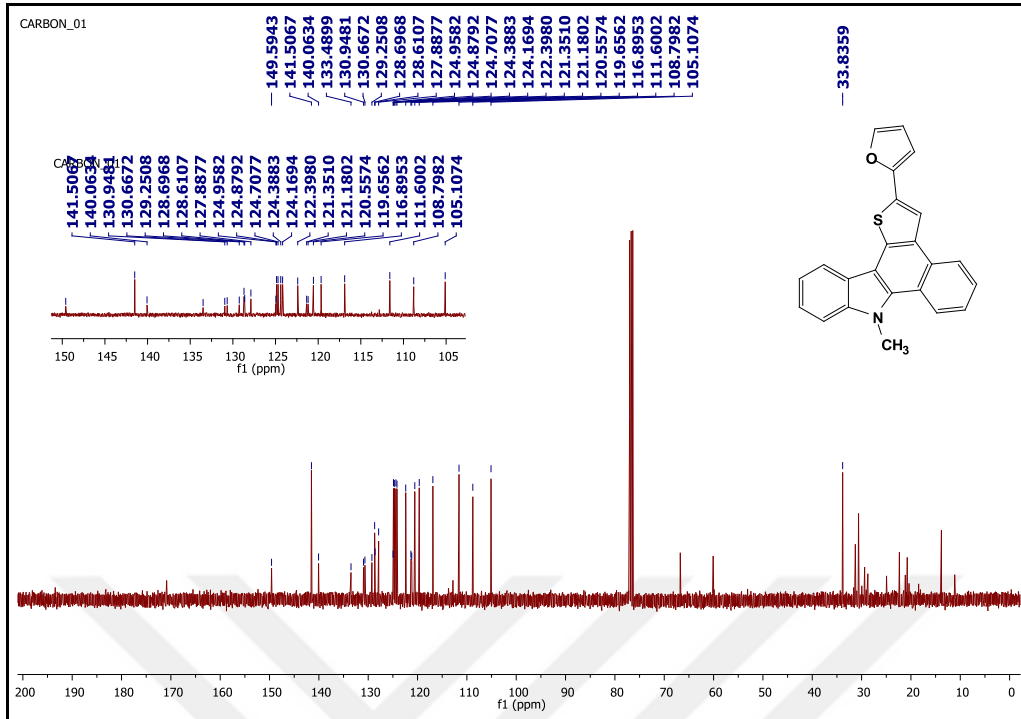
Ek-13. 8-Metil-2-(tiyofen-2-il)-8*H*-benzo[a]tiyeno[3,2-c]kרבazol un ^1H NMR spektrumu.



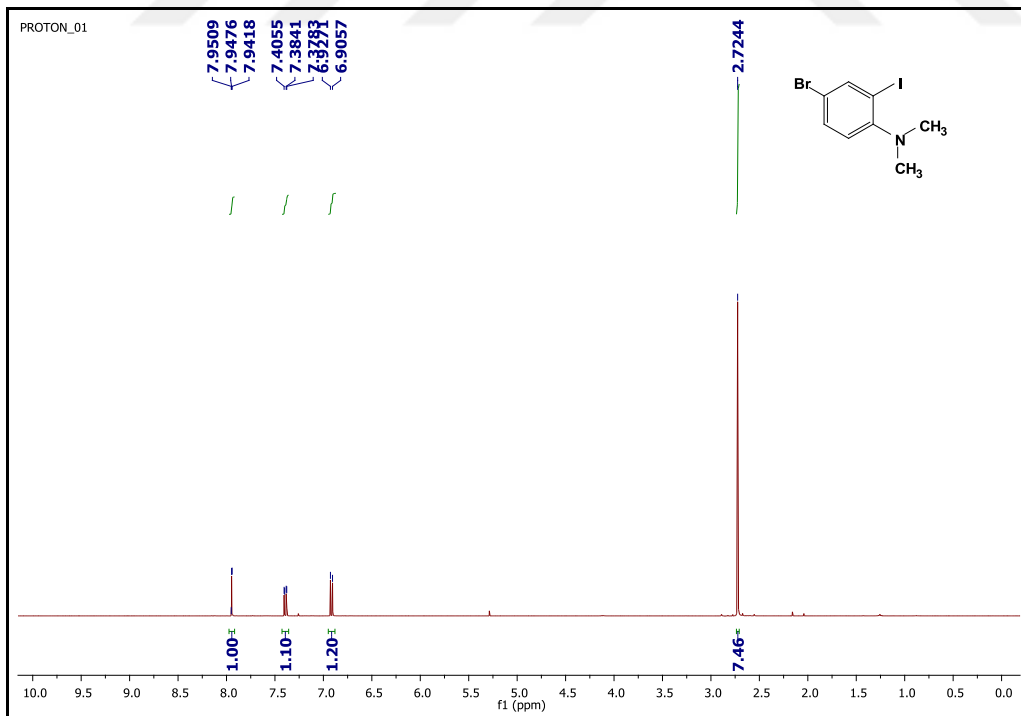
Ek-14. 8-Metil-2-(tiyofen-2-il)-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol un ^{13}C NMR spektrumu.



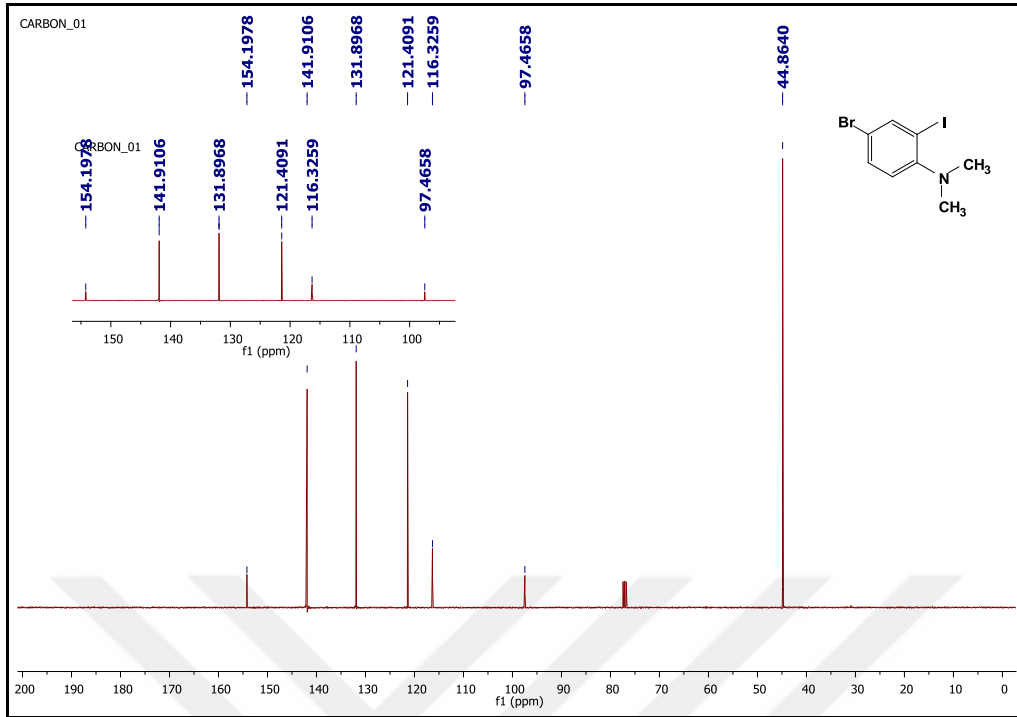
Ek-15. 2-(Furan-2-il)-8-metil-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol'un ^1H NMR spektrumu.



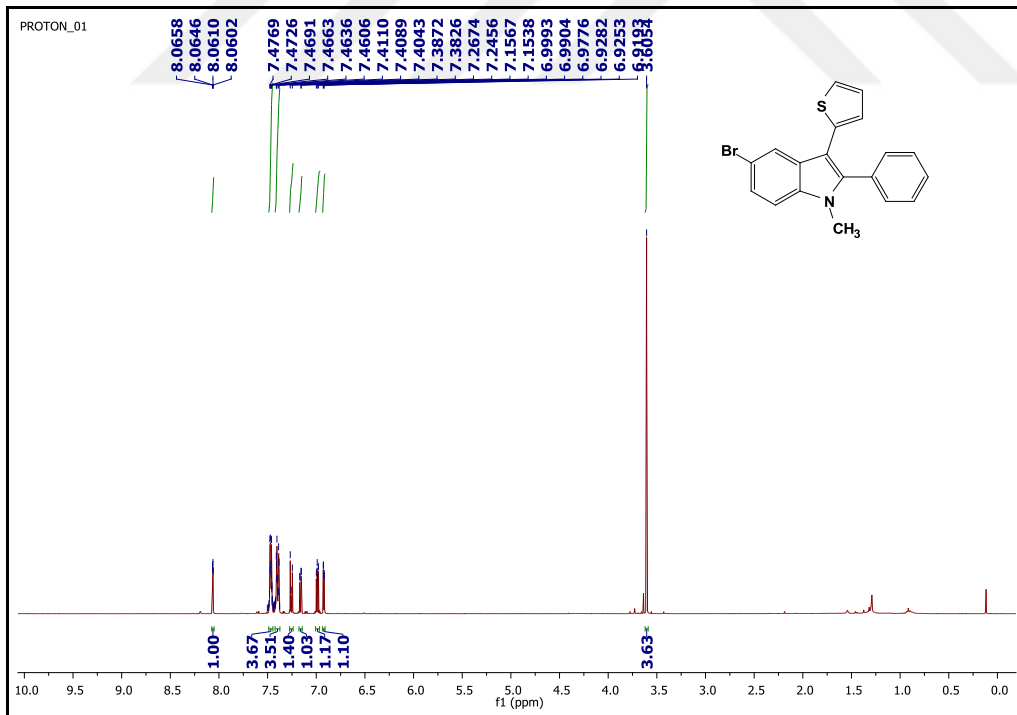
Ek-16. 2-(Furan-2-il)-8-metil-8*H*-benzo[a]tiyeno[3,2-*c*]karbazol'un ^{13}C NMR spektrumu.



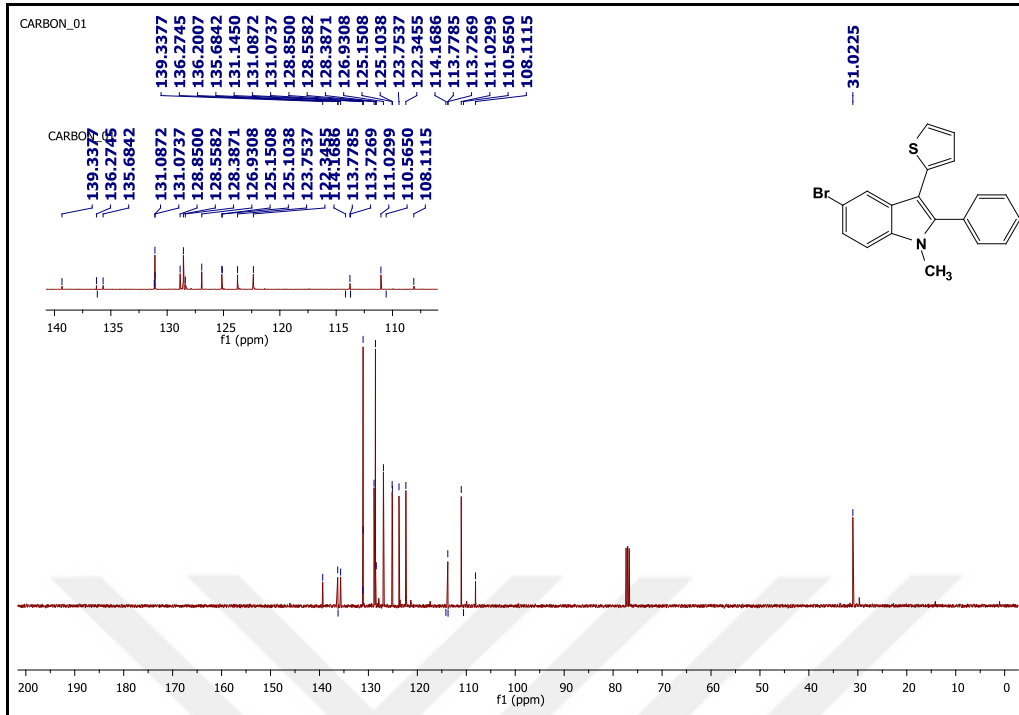
Ek-17. 4-Bromo-2-iyodo-*N,N*-dimetilanilin'in ^1H NMR spektrumu.



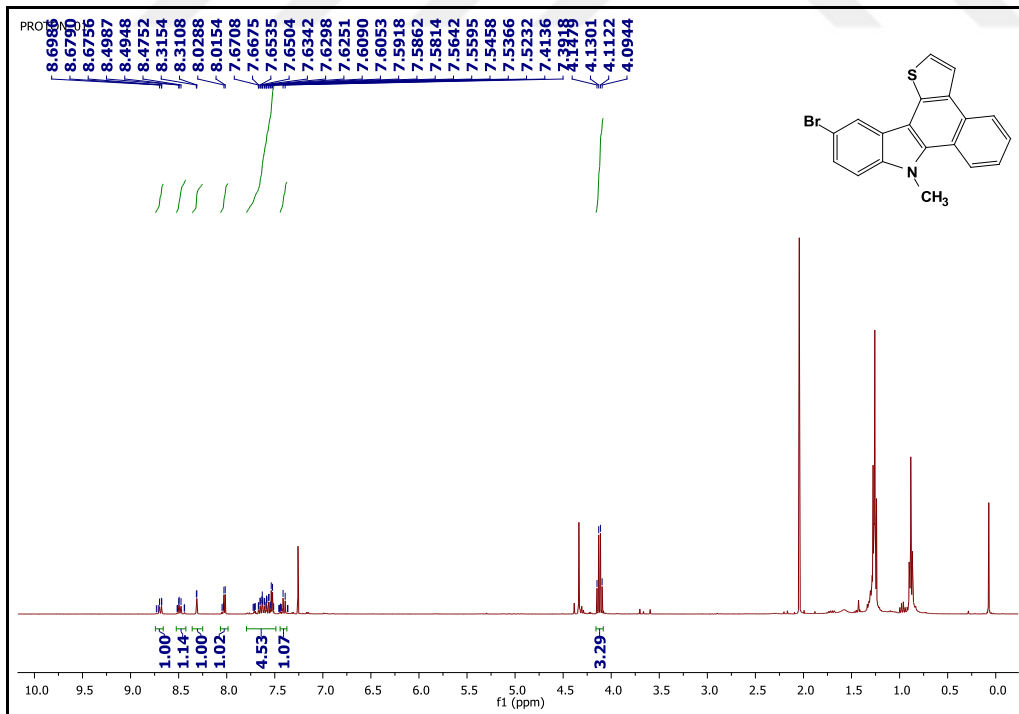
Ek-18. 4-Bromo-2-iyodo-*N,N*-dimetilanilin'in ^{13}C NMR spektrumu.



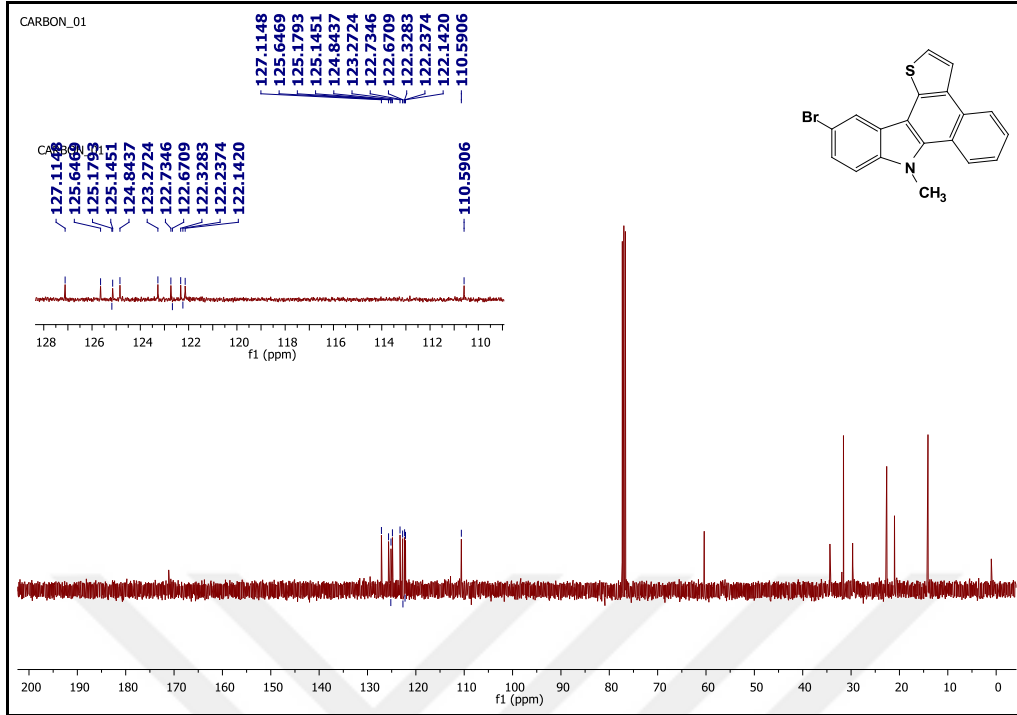
Ek-19. 5-Bromo-1-metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1*H*-indol'un ^1H NMR spektrumu.



Ek-20. 5-Bromo-1-metil-2-fenil-3-(tiyofen-2-il)-1H-indol'un ^{13}C NMR spektrumu.



Ek-21. 11-Bromo-8-metil-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol'un ^1H NMR spektrumu.



Ek-22. 11-Bromo-8-methyl-8H-benzo[a]tiyeno[3,2-c]karbazol'un ^{13}C NMR spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

25 Haziran 1987’te Mardin/Derik’te doğdum. 2010 yılında LYS ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü’nü kazandım. 2014 yılında, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümünden mezun oldum. 2015 yılında, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladım.



YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 24/05/2017

Tez Başlığı / Konusu: TİYENO[c]KARBAZOL TÜREVLERİNİN YENİ VE
UYGULANABİLİR METOTLAR İLE SENTEZİ

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 84 sayfalık kısmına ilişkin, 24/05/2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 1 (Bir) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

24/05/2017

Adı Soyadı: Halil KOCA
Öğrenci No: 149101226
Anabilim Dalı: Kimya Mühendisliği
Programı: Tezli
Statüsü: Y. Lisans ☒ Doktora ☐

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

Doç. Dr. Arif KIVRAK