

**İNDOL TÜREVLENDİRİLMESİNDE
YENİ STRATEJİLER ve DİTİYENİLETEN
TEMELLİ ORGANİK NANOYAPILARIN İNŞASI**

Haydar KILIÇ

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

2015

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**İNDOL TÜREVLENDİRİLMESİNDE YENİ STRATEJİLER ve
DİTİYENİLETEN TEMELLİ ORGANİK NANOYAPILARIN
İNŞASI**

Haydar KILIÇ

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2015
Her hakkı saklıdır**



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ ONAY FORMU



**İNDOL TÜREVLENDİRİLMESİNDE YENİ STRATEJİLER ve
DİTİYENİLETEN TEMELLİ ORGANİK NANOYAPILARIN İNŞASI**

Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU danışmanlığında, Haydar KILIÇ tarafından hazırlanan bu çalışma, 17/04/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENİĞİL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İmza :

Üye : Prof. Dr. Arif DAŞTAN

İmza :

Üye : Doç. Dr. Murat GÜNEY

İmza :

Üye : Doç. Dr. Özgür Altan BOZDEMİR

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 22.04/2015 tarih ve 16. / 615 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ertan YILDIRIM
Enstitü Müdürü

Bu çalışma TÜBİTAK projeleri ve TÜBİTAK 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 111T998 ve 108T433

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü 25240 ERZURUM Telefon: +90 (442) 2314742 Faks: +90 (442) 2314741

ÖZET

Doktora Tezi

İNDOL TÜREVLENDİRİLMESİNDE YENİ STRATEJİLER ve DİTİYENİLETEN TEMELLİ ORGANİK NANOYAPILARIN İNŞASI

Haydar KILIÇ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

Doktora Tez çalışması iki ana bölümden oluşmaktadır. Bunlardan ilki indolin ve indol türevlerinin kapsamlı sentezi ve enantiyoselektif çalışmalardır. İkincisi ise fotokromik organik moleküllerden organik nanoyapıların inşasıdır. İndol türevlerinin sentezi kapsamında öncelikli olarak *N*-süstitüe indolin ve indol türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Sonrasında *N*-süstitüe indolin ve indollerin enantiyoselektif sentezleri ile ilgili çalışmalar gerçekleştirildi. Bu çalışmalarda hem sentezi gerçekleştirilen yeni tür kiral indolin ve indol temelli üre/tiyoüre organokatalizörler hem de ticari olarak mevcut kiral katalizörler kullanıldı. Ayrıca yeni tür organokatalizörlerin indol ve 4,7-dihidroindol'ün asimetrik Michael katılma reaksiyonlarında katalitik aktiviteleri test edildi. İndolin'in β -nitrostiren ile olan $Zn(OTf)_2$ katalizli reaksiyonunda bir C5 süstitüe indolinin beklenmedik oluşumu gözlemlendi. Bu sonuçların ışığında C5 süstitüe indolin ve indollerin kantitatif verimlerle sentezi gerçekleştirildi. İndol türevlerinin senteziyle ilgili son olarak siklohekzanon ve indol türevlerinin $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ katalizli reaksiyonundan 1,3-di(1*H*-indol-3-il)benzen ve 3-siklohekzil indol türevleri sentezlenmiştir. Doktora tez çalışmasının ikinci kısmı organik nanoyapıların kendiliğinden düzenlenmesidir. Bu kapsamda amfifobik ve bolaamfifilik iki türden oluşan fotokromik organik moleküllerin sentezleri gerçekleştirildi. Fotokromik moleküllerin fizikokimyasal özellikleri incelendi ve kendiliğinden düzenlenmeleri ile ilgili çalışmalar yürütüldü. Bu moleküllerin hem açık formları hem de kapalı formları için çalışmalar yapıldı. Çalışmaların sonucunda fotokromik moleküllerin açık ve kapalı formunda nanoyapıların oluşumu gözlemlendi.

2015, 255 sayfa

Anahtar Kelimeler: Organokatalizör, üre, tiyoüre, konjuge katılma, nanoküre, nanolif, ditiyenileten

ABSTRACT

Ph. D Thesis

NEW STRATEGIES FOR DERIVATIZATION INDOLE and THE BUILDING of DITHIENYLETHENE BASED ORGANIC NANOSTRUCTURES

Haydar KILIÇ

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

Supervisor: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

This dissertation consists of two main parts. The first of these is the comprehensive synthesis of indoline and indole derivatives. The second is about the building of organic nanostructures from organic photochromic molecules. In the scope of studies for the synthesis of indole derivatives, *N*-substituted indoline and indole derivatives were synthesized. Then the enantioselective studies of the *N*-substituted indolines and indoles were carried out. In these studies, both newly synthesized indoline and indole based urea/thiourea organocatalysts and commercially available chiral catalysts were used. In addition the activity of new organocatalysts were tested for the asymmetric Michael addition reaction of indole and 4,7-dihydroindole. The formation of an unexpected C5 substituted indoline was observed in the Zn(OTf)₂ catalyzed reaction of indoline with β -nitrostyrene. As a result of these studies, C5 substituted indolines and indoles were synthesized in quantitative yields. Also 1,3-di(1*H*-indol-3-yl)benzene and 3-cyclohexyl-1*H*-indole derivatives were synthesized from the Bi(NO₃)₃·5H₂O catalyzed reaction of cyclohexanone and indole derivatives. The second part of my PhD studies is on the self-assembly of organic nanostructures. To that and, amphiphobic and bolaamphiphilic photochromic organic compounds were synthesized. The physical properties of the photochromic compounds were investigated and their self-assembly studies were carried out. All measurements were conducted for both open and closed forms of these compounds. As a results, the formation of nanostructures was observed on the open and closed forms of these novel photochromic compounds.

2015, 255 pages

Keywords: Organocatalyst, urea, thiourea, conjugate addition, nanosphere, nanofiber, dithienylethene

TEŞEKKÜR

Doktora Tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (Proje no: 111T998 ve Proje no:108T433) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca TÜBİTAK 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs programı tarafından sağlanan destek ile Amerika Birleşik Devletleri Ohio Eyaleti The Ohio State Üniversitesi'nde bir yıl süre ile tez çalışmaları yürütülmüştür. Çalışmalarımı maddi açıdan destekleyen bu iki kuruma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

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

Supramoleküler kimya alanındaki engin bilgilerinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. Özgür Altan BOZDEMİR'e,

The Ohio State Üniversitesi'nde yapılan çalışmalarda tecrübelerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Jonathan Parquette'e ve UV-vis spektrum, TEM ve AFM görüntülerinin alınmasında yardımcı olan doktora öğrencisi Sayın Kwang Soo Lee'ye,

Birçok çalışmayı birlikte yürüttüğüm Sayın Arş. Gör. Sinan BAYINDIR'a, çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. Murat GÜNEY, Sayın Arş. Gör. Erdin DALKILIÇ, Sayın Arş. Gör. Bilal NİŞANCI'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tayfun ARSLAN'a laboratuvar çalışmalarını birlikte yürüttüğüm çok değerli arkadaşlarım Sayın Farrokh LAFZI, Berrak ERTUĞRUL, Ömer AYDIN, ve laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarıma,

NMR spektrumlarının alınmasında Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ, Sayın Uzm. Barış ANIL, Sayın Uzm. Murat ACAR'a, elementel analiz spektrumlarının alınmasında göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzm. Ufuk ATMACA'ya ve IR spektrumlarının alınmasında Sayın Arş. Gör. Kader DAĞCI ve Tuba SARUHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ailem ve Eşim Deryanur KILIÇ'a ve tez yazımım esnasında dünyaya gelmesiyle moral kaynağı olan oğlum Burak KILIÇ'a sonsuz teşekkür ederim.

Haydar KILIÇ

Nisan, 2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. İndolin ve İndol Türevleri	1
1.2. Organokataliz	3
1.3. Moleküler Self-Assembly (Kendiliğinden Düzenlenme) ve Organik Nanoyapılar.....	4
1.3.1. Organik nanotüpler.....	5
2. KAYNAK ÖZETLERİ	7
2.1. İndolin ve İndol Türevlerinin Sentezi	7
2.1.1. İndolin ve indol'ün Michael katılma reaksiyonları	7
2.1.2. İndol'ün C2 sübstitüe türevlerinin sentezi.....	8
2.1.3. İndolün benzen halkasının fonksiyonellendirilmesi.....	8
2.1.4. İndolinin benzen halkasının fonksiyonellendirilmesi.....	9
2.1.5. C-Aril indoller	10
2.1.6. İndolin ve indol'ün asimetrik Michael katılma reaksiyonları	11
2.2. Organokatalizörlerin Uygulama Reaksiyonları	13
2.3. Organik Nanoyapıların İnşası.....	16
2.3.1. Organik fotokromik moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi	19
2.4. Amaç	22
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	28
3.1. İndolin ve Maleik Anhidrit (91)'in Reaksiyonunun İncelenmesi ve 4-(İndolin-1-il)-4-oksobüt-2-enoik asit (92)'nin Sentezi.....	28
3.2. İndolin (12) ve PTAD (94)'ün Reaksiyonunun İncelenmesi	29
3.3. İndolin (12) ve Dietil azodikarboksilat (96)'nın Reaksiyonunun İncelenmesi ...	29

3.4. Dimetil 2-(1 <i>H</i> -indol-1-il)maleat (62)	31
3.5 2-(İndolin-1-il)eten-1.1.2-trikarbonitril (104)’ün Sentezi ve Oksidasyonunun İncelenmesi	32
3.6. 1-(2,2-Bis(fenilsülfonil)etil)-1 <i>H</i> -indol (64).....	33
3.7. 3-(1 <i>H</i> -indol-1-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-dion (60)	34
3.8. Metil 6-okso-6 <i>H</i> -pirrol[3,2,1- <i>ij</i>]kinolin-4-karboksilat (112)	34
3.9. Dimetil 2-(1 <i>H</i> -indol-1-il)maleat (102)’nin Kenetlenme Reaksiyonunun İncelenmesi	36
3.10. İndolin ve İndol Türevi Üre/Tiyoüre Organik Katalizörlerin Sentezi.....	36
3.11. (S)- <i>N</i> -(1-Feniletıl)-1 <i>H</i> -indol-1-karbotiyoamit (68)’in Sentezi	42
3.12. 1-((S)-İndolin-2-ilmetıl)-3-((S)-1-feniletıl)üre (69) ve 1-(((S)-indolin-2-il)metıl)-3-((S)-1-feniletıl)tiyoüre (70)	45
3.13. Sentezlenen Üre/Tiyoüre Türevlerinin Asimetrik Konjuge Katılmalarda Organokatalizör Uygulamaları.....	46
3.14. İndol (8) ve β -Nitrostiren (11)’in Konjuge Katılma Reaksiyonu.....	47
3.15. 4,7- Dihidroindol (10) ve β -Nitrostiren (11)’in Konjuge Katılma Reaksiyonu	48
3.16. İndolin (12) ve β -Nitrostiren (11)’in Konjuge Katılma Reaksiyonu.....	49
3.17. İndolin (12)’in Sikloheks-2-enon (139) ile Enantiyoselektif Michael Katılma Tepkimelerinin İncelenmesi.....	50
3.18. İndolin (12)’nin β -Nitrostiren (11) ile Enantiyoselektif Michael Katılma Tepkimelerinin İncelenmesi.....	53
3.19. C5 Süstitüe İndolin ve İndollerin Sentezi.....	57
3.20. 1,3-Di(1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen ve 3-Sikloheksil İndol’lerin Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O Katalizli Sentezi	62
3.21. Triazatruksen Temelli Suda Çözünebilir Organik Moleküllerin Sentezi ve Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Yapılan Çalışmalar	67
3.22. Amfifobik ve Amfifilik Fotokromik Ditiyeniletan Türevlerinin Sentezi ve Nanoyapıların İnşası	75
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	97
4.1. Genel Yöntemler	97
4.2. Deneyler	98
4.2.1. İndolin (12) ile maleik anhidrit (91)’in reaksiyonu (92)	98

4.2.2. İndolin (12) ile DEAD (96)'nın reaksiyonu	98
4.2.3. Dimetil 2-(indolin-1-il)maleat (102)	99
4.2.4. Dimetil 2-(1 <i>H</i> -indol-1-il)maleat (62)	100
4.2.5. 2-(İndolin-1-il)eten-1,1,2-trikarbonitril (104)	101
4.2.6. 1-(2,2-Bis(fenilsülfonil)etil)indolin (108)	102
4.2.7. 1-(2,2-Bis(fenilsülfonil)etil)1 <i>H</i> -indolin (64)	103
4.2.8. 3-(İndolin-1-il)pirrolidin-2,5-dion (110)	104
4.2.9. 3-(1 <i>H</i> -İndol-1-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-dion (60)	105
4.2.10. Metil 6-okso-2,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirolo[3,2,1- <i>ij</i>]kuinolin-4-karboksilat (111) ..	106
4.2.11. Metil 6-okso-6 <i>H</i> -pirolo[3,2,1- <i>ij</i>]kuinoline-4-karboksilat (112)	107
4.2.12. (S)-(1-İzosiyanatetil)benzen (115)	107
4.2.13. (S)-(1-İzotiyosiyanatetil)benzen (116)	109
4.2.14. (S)- <i>N</i> -(1-Feniletıl)indolin-1-karboksiamid (65)	110
4.2.15. (S)- <i>N</i> -(1-Feniletıl)-1 <i>H</i> -indol-1-karboksiamid (67)	112
4.2.16. (S)- <i>N</i> -(1-Feniletıl)indolin-1-karbotiyoamid (66)	113
4.2.17. (S)- <i>N</i> -(1-Feniletıl)indolin-1-karbotiyoamid (66)'nın MnO ₂ ile oksidasyonu	114
4.2.18. (S)- <i>N</i> -(1-Feniletıl)-1 <i>H</i> -indol-1-karboksitiyoamid (68)	115
4.2.19. (S)-İndolin-2-ilmetanol (130)	116
4.2.20. (S)- <i>tert</i> -Butil 2-(hidroksimetıl)indolin-1-karboksilat (131)	118
4.2.21. (S)- <i>tert</i> -Butil 2-((tosiloksi)metıl)indolin-1-karboksilat (132)	118
4.2.22. (S)- <i>tert</i> -Butil 2-(azidometıl)indolin-1-karboksilat (133)	119
4.2.23. (S)- <i>tert</i> -Butil 2-(aminometıl)indolin-1-karboksilat (134)	120
4.2.24. 1-((S)-İndolin-2-ilmetıl)-3-((S)-1-feniletıl)üre (69)	120
4.2.25. 1-(((S)-İndolin-2-il)metıl)-3-((S)-1-feniletıl)tiyoüre (70)	122
4.2.26. İndol ve β-nitrostiren'in reaksiyonunda organik katalizör uygulaması için genel prosedür	123
4.2.27. 4,7-Dihidroindol ve β-nitrostiren'in reaksiyonunda organik katalizör uygulaması için genel prosedür	123
4.2.28. İndolin ve β-nitrostiren'in reaksiyonunda organik katalizör uygulaması için genel prosedür	124

4.2.29. İndolin (12) ve sikloheks-2-enon (139)’un enantiyoselektif Michael katılma tepkimeleri üzerine yapılan çalışmalar.....	124
4.2.30. İndolin (12) ve β -nitrostiren (11)’in enantiyoselektif Michael katılma tepkimeleri üzerine yapılan çalışmalar.....	127
4.2.31. İndol (8) ve β -nitrostiren (11)’in bisoksazolin [(S)tBuBOX)]-Zn(OTf) ₂ katalizli reaksiyonu	131
4.2.32. İndolin (12) ve β -nitrostiren (11)’in Zn(OTf) ₂ katalizli reaksiyonu.....	132
4.2.33. C5-süstitüe <i>N</i> -benzil indolinlerin sentezi için genel prosedür.....	133
4.2.33.a. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)indolin (144)	133
4.2.33.b. 1-Benzil-5-(1-(4-bromfenil)-2-nitroetil)indolin (145)	134
4.2.33.c. 3-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (146)	135
4.2.34. C5-Süstitüe <i>N</i> -benzil indollerin sentezi için genel prosedür	135
4.2.34.a. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol (147).....	136
4.2.34.b. 1-Benzil-5-(1-(4-bromfenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (148)	136
4.2.35. İndol türevlerinin sikloheksanon ile olan reaksiyonu için genel prosedür...	137
4.2.35.a. 3-Sikloheksil-1 <i>H</i> -indol (8a)	137
4.2.35.b. 1-Benzil-3-sikloheksil-1 <i>H</i> -indol (78a).....	138
4.2.35.c. 1,3-Bis(1-benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (78b)	138
4.2.35.d. 3-Sikloheksil-2-metil-1 <i>H</i> -indol (79a)	139
4.2.35.e. 1,3-Bis(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (79b)	140
4.2.35.f. 3-Sikloheksil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol (80a).....	140
4.2.35.g. 1,3-Bis(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (80b)	141
4.2.35.h. 3-(Sikloheks-1-en-1-il)-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol (151)	141
4.2.35.i. 3-Sikloheksil-5-metoksi-1 <i>H</i> -indol (81a).....	142
4.2.35.j. 1,3-Bis(5-metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (81b).....	143
4.2.35.k. 3-Sikloheksil-7-flor-1 <i>H</i> -indol (82a).....	143
4.2.35.l. 1,3-Bis(7-flor-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (82b).....	144
4.2.35.m. 7-(Benziloksi)-3-sikloheksil-1 <i>H</i> -indol (83a)	144
4.2.35.n. 1,3-Bis(7-(benziloksi)-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (83b)	145
4.2.35.o. 7-(Benziloksi)-3-sikloheksil-1-metil-1 <i>H</i> -indol (84a)	146
4.2.35.p. 1,3-Bis(7-(benziloksi)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (84b)	146
4.2.35.r. 5-Brom-3-sikloheksil-1 <i>H</i> -indol (85a).....	147

4.2.35.s. 1,3-Bis(5-brom-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (85b)	148
4.2.35.t. 5-Brom-3-sikloheksil-1-metil-1 <i>H</i> -indol (86a)	148
4.2.35.u. 1,3-Bis(5-brom-1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (86b)	149
4.2.35.v. 1,3-di(1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (8b)	149
4.2.36. 1 <i>H</i> -İndol-5-karboksilik asit (158)’in Br ₂ ile olan reaksiyonu: 2,3-Dibromo-1 <i>H</i> -indol-5-karboksilik asit (164)	150
4.2.37. 10,15-Dihidro-5 <i>H</i> -diindol[3,2-a:3',2'-c]karbazol-3,8,13- trikarboksilikasit (159)	151
4.2.38. Benzil (1 <i>H</i> -indol-5-il)karbamat (169)	151
4.2.39. 1 <i>H</i> -İndol-5-amin (170)	152
4.2.40. (9 <i>H</i> -Floren-9-il)metil (2-((1 <i>H</i> -indol-5-il)amin)-2-oksoetil)karbamat (171)	153
4.2.41. 2-Amin- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-5-il)asetamid (172)	153
4.2.42. Naftalinmonoimid-Boc-lisin (163)	154
4.2.43. İndol-NDI-Boc-lisin (165)	155
4.2.44. 2-Klor-5-metiltiyofen (179)	155
4.2.45. 1,5-Bis(5-klor-2-metiltiyofen-3-il)pentan-1,5-dion (181)	156
4.2.46. 1,2-Bis(5-klor-2-metiltiyofen-3-il)siklopent-1-en (182)	157
4.2.47. 4,4'-(Siklopent-1-en-1,2-diil)bis(5-metiltiyofen-2-karboksilik asit) (DTE-diasit) (90)	158
4.2.48. (((9 <i>H</i> -Floren-9-il)metoksi)karbonil)- <i>L</i> -lisin (Fmoc-Lys-OH) (184)	159
4.2.49. Metil (((9 <i>H</i> -Floren-9-il)metoksi)karbonil)- <i>L</i> -lisinat (185)	160
4.2.50. Fmoc-Lys-OMe-DTE-OMe-Lys-Fmoc (186)	161
4.2.51. Fmoc-Lys-OMe-DTE-OMe-Lys-Fmoc (186)’nın ile (CH ₃) ₃ SnOHreaksiyonu	162
4.2.51.a. Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (187)	162
4.2.51.b. Fmoc-Lys-DTE-Lys (188)	163
4.2.51.c. Lys-DTE-Lys (189)	163
4.2.52. <i>tert</i> -Butil (2-aminoetil)karbamat (191)	164
4.2.53. Di- <i>tert</i> -butil(((4,4'-(siklopent-1-en-1,2-diil)bis(5-metiltiyofen-4,2-diil-2- karbonil))bis(azandiil))bis(etan-2,1-diil))dikarbamat (NBoc-DTE-NBoc) (193)	164

4.2.54. 4,4'-(Siklopent-1-en-1,2-diil)bis(<i>N</i> -(2-aminetil)-5-metiltiyofen-2-karboksamid) (NH ₂ -DTE-NH ₂) (194).....	165
4.2.55. Fmoc-γNBocLys-DTE-γNBocLys-Fmoc (195)	166
4.2.56. Fmoc-γLys-DTE-γLys-Fmoc (196)	167
4.2.57. Lys-NDI-DTE-NDI-Lys (198)	168
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	169
5.1. <i>N</i> -Süstitüe İndolin ve İndol Türevlerinin Sentezi ve Enantiyoselektif Çalışmalar.....	169
5.2. Organokatalizörlerin Sentezi ve Uygulama Çalışmaları	170
5.3. İndolin'in Metal Kompleksli Kiral Katalizörler Varlığında Asimetrik Michael Katılma Tepkimesinin İncelenmesi.....	171
5.4. C5 Süstitüe İndolin ve İndollerin Sentezi.....	172
5.5. 1,3-Di(1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen ve 3-Sikloheksil İndol Türevlerinin Sentezi.....	173
5.6. Kendiliğinden Düzenlenme ile Organik Nanoyapıların İnşası.....	174
KAYNAKLAR	176
EKLER.....	180
EK 1	180
EK 2	251
ÖZGEÇMİŞ	256

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

bd	Geniş dublet
bs	Geniş singlet
d	Dublet
de	Diastereomerik zenginlik (diastereomeric excess)
dd	Dubletin dubleti
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
DMSO	Dimetil sülfoksit
dt	Dubletin tripleti
ee	Enantiyomerik zenginlik (enantiomeric excess)
m	Multiplet
quint	Pentet
PIFA	Feniliyodin bis(trifloroasetat)
ppm	Milyonda bir kısım (Part Per Million)
q	Kuvarted
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahidrofuran
DEAD	Dietilazodikarboksilat
Fmoc	Florenilmetiloksikarbonil

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Organik nanotüplerin yapısı ve oluşum mekanizmaları (Kameta <i>et al.</i> 2011)'un izni ile alıntı yapılmıştır, telif hakkı The Royal Society of Chemistry (RSC)'ye aittir.....	6
Şekil 2.1. Boloamfifil A'nın oluşturduğu nanotüp yapısını gösteren TEM ve AFM görüntüleri (Shao <i>et al.</i> 2010)'un izni ile alıntı yapılmıştır, telif hakkı 2010 Wiley'e aittir.....	17
Şekil 2.2. Molekül 55'in TEM ve AFM görüntüleri. (Tu <i>et al.</i> 2011)'in izni ile alıntı yapılmıştır, telif hakkı 2010 American Chemical Society(ACS)'ye aittir.	19
Şekil 2.3. Yıllara göre nano konulu yayınların artış grafiği	26
Şekil 3.1. Dimetil 2-(indolin-1-il)maleat (62)'nin 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu ve 400 MHz NOE-DIFF ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).	32
Şekil 3.2. Molekül 66'nın MnO ₂ ile reaksiyonu sonucunda alınan kiral HPLC kromatogramı	39
Şekil 3.3. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü 140 için kiral HPLC kromatogramı	52
Şekil 3.4. Rasemat olarak elde edilen Michael katılma ürünü 140 için kiral HPLC kromatogramı	53
Şekil 3.5. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü 71 için kiral HPLC kromatogramı	54
Şekil 3.6. Rasemat olarak elde edilen Michael katılma ürünü 71 için kiral HPLC kromatogramı	55
Şekil 3.7. İndolün 2,3 konumu ve benzen halkasından fonksiyonellendirilmesi.....	57
Şekil 3.8. C5 süstitüe indollerin sentez şeması	60
Şekil 3.9. Monomer 165 molekülünün su ve trifloroetanol içerisindeki UV/vis spektrumları	74
Şekil 3.10. Molekül 186'nın 500 µM'lık çözeltisi için için zamanla alınan UV/vis spektrumu UV/vis spektrumu	79
Şekil 3.11. Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (187)'nin TFE (pH=8.6) içerisindeki çözeltisi için açık ve kapalı formu için alınan UV/vis spektrumu.....	82

Şekil 3.12. Molekül 187 'nin açık ve kapalı formlarına ait TEM görüntüleri	82
Şekil 3.13. Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (187)'nin %10 THF/H ₂ O içerisindeki çözeltisi için alınan TEM görüntüleri. a) Açık formda oluşan nanoplakalar, b ve c) kapalı formda kendiliğinden düzenlenme ile oluşan düzensiz nanoküreler, d, e ve f) 12 saat bekletildikten sonra kapalı formda oluşan nanoküre yapılar	83
Şekil 3.14. Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (187)'nin %10 THF/H ₂ O içerisindeki çözeltisinin UV ile uyarıldıktan sonra alınan a) SEM ve b) AFM görüntüleri	83
Şekil 3.15. Fmoc-Lys-DTE-Lys (188)'in 1 mg'nın TFE (2 mL) (pH=8.2) içerisindeki çözeltisi için alınan UV/vis spektrumu.....	84
Şekil 3.16. Lys-DTE-Lys (189)'un su içerisindeki çözeltisi için alınan UV/vis spektrumu	84
Şekil 3.17. Fmoc-γLys-DTE-γLys-Fmoc (196)'nın su içerisindeki 500 µM'lık çözeltisi için zamanla alınan UV/vis spektrumu	89
Şekil 3.18. Molekül 196 'nın açık ve kapalı formlarına ait TEM görüntüleri	89
Şekil 3.19. a, b ve c) Molekül 196 'nın (20mM, su içerisinde) açık formunun kendiliğinden düzenlenmesi ile oluşan basit nanoyapıların TEM görüntüleri, d,e ve f) Molekül 196 'nın (10 mM, su içerisinde) kapalı formundan oluşan nanoliflerin TEM görüntüleri, g,h ve i) Molekül 196 'nın (10 mM, su içerisinde) kapalı formundan oluşan nanoliflerin AFM görüntüleri.	90
Şekil 3.20. Ditiyeniolen 196 'nın açık halka ve kapalı halka izomerleri	91
Şekil 3.21. Molekül 196 'nın kapalı formundan oluşan nanolif yapının şematik gösterimi.....	92
Şekil 3.22. Molekül 187 , 189 ve 196 'nın fotokimyasal reaksiyona uğrama süreleri ve UV/vis spektrumları	93
Şekil 3.23. Molekül 196 'nın fatik direnç grafiği	94
Şekil 3.24. Lys-NDI-DTE-NDI-Lys (198)'in su içerisindeki 500 µM'lık çözeltisi için UV/vis titrasyon çalışması	96
Şekil 4.1. (S)-(1-İzosiyanatetil)benzen (115) için kiral HPLC kromatogramı	108
Şekil 4.2. (S)-(1-İzotiyosiyanatetil)benzen (63) için kiral HPLC kromatogramı	110

Şekil 4.3. (S)-N-(1-Feniletil)indolin-1-karboksiamid (65) için kiral HPLC	
kromotogramı	111
Şekil 4.4. (S)-N-(1-Feniletil)-1 <i>H</i> -indol-1-karboksiamid (67) için kiral HPLC	
kromotogramı	113
Şekil 4.5. (S)-N-(1-Feniletil)indolin-1-karbotiyoamid (66) için kiral HPLC	
kromotogramı	114
Şekil 4.6. (S)-N-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol-1-karboksitiyoamid (68) için kiral HPLC	
kromatogramı	116
Şekil 4.7. (S)-İndolin-2-ilmetanol (130) için kiral HPLC kromatogramı	117
Şekil 4.8. 1-((S)-İndolin-2-ilmetil)-3-((S)-1-feniletil)üre (69) için kiral HPLC	
kromatogramı	121
Şekil 4.9. <i>tert</i> -Butil (S)-2-(aminometil)indolin-1-karboksilat (70) HPLC	
kromatogramı	123
Şekil 4.10. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü 140 için kiral HPLC	
kromatogramı	126
Şekil 4.11. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü 135 için kiral HPLC	
kromatogramı	127
Şekil 4.12. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü 71 için HPLC	
kromatogramı	129
Şekil 4.13. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü 71 için HPLC	
kromatogramı	130
Şekil 4.14. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü 72 için kiral HPLC	
kromatogramı	132

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. İndol (8) ve β -nitrostiren (11)'in konjuge katılma reaksiyonuna ait veriler	48
Çizelge 3.2. 4,7-Dihidroindol (10) ve β -nitrostiren (11)'in konjuge katılma reaksiyonuna ait veriler	49
Çizelge 3.3. İndolin (12) ve β -nitrostiren (11)'in konjuge katılma reaksiyonuna ait veriler	50
Çizelge 3.4. <i>N</i> -benzilindolin'in β -nitrostiren (11) ile olan reaksiyonuna ait olan veriler	60
Çizelge 3.5. Çeşitli indol türevlerinin siklokezanon ile $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizli ve çözücüsüz şartlarda 140°C 'deki reaksiyonuna ait veriler	64

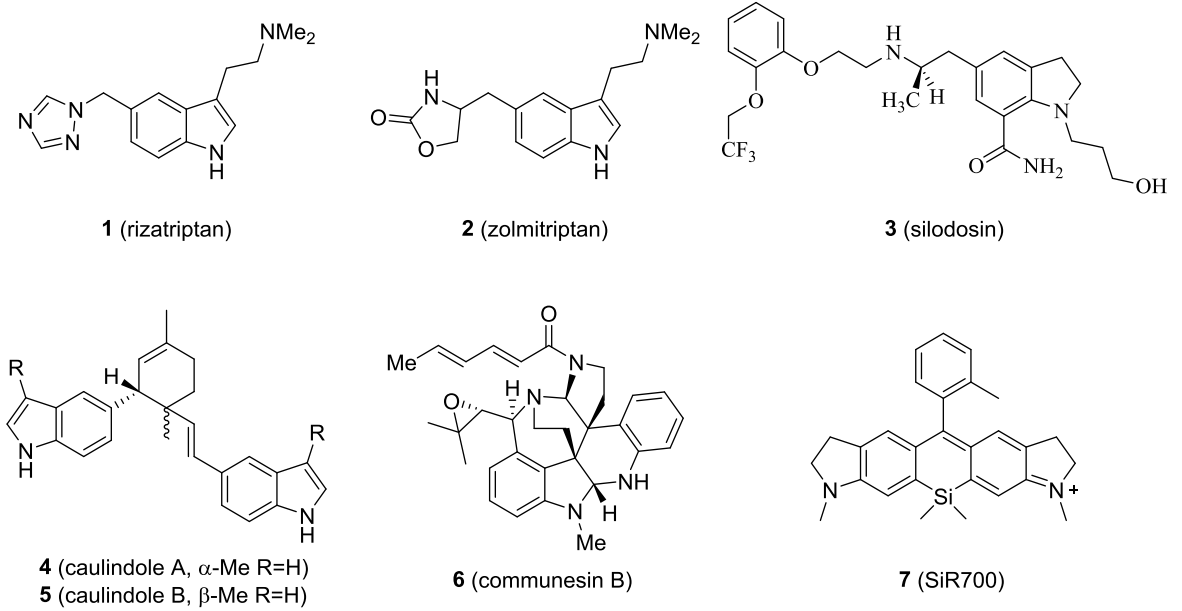
1. GİRİŞ

1.1. İndolin ve İndol Türevleri

1869 yılında Adolf von Baeyer organik ve tıbbi kimyada devrim yapan heterosiklik bir bileşik olan indol yapısını önerdi. Bu zamandan beri indolün kendisi ve onun doğal olarak meydana gelen türevlerinin karmaşıklığı sentetik organik kimyadaki gelişmeleri etkilemeye ve bu çalışmalara ilham vermeye devam etmektedir. Özellikle ilaçlarda, tarım ilaçlarında ve yaşamsal maddelerde indol halkasının bulunması indol türevlerinin sentezi için yeni ve etkili sentetik yolların dizaynında artan ilgiye sebep olmaktadır (Bandini and Eichholzer 2009).

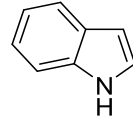
Hem indolin hem de indol doğada yaygın olarak bulunan ve çok önemli fizyolojik aktivitelere sahip olan maddelerdir. Ayrıca indol yapısı bulunduran kimyasallar tarım ilaçlarının, farmasötiklerin ve biyoaktif moleküllerin sentezi için önemli ara ürünlerdir. Bu yüzden son zamanlarda indolin ve indol türevlerinin sentezi ve fonksiyonellendirilmesi üzerine araştırmacıların ilgisi artarak devam etmektedir. İndolin ve indol içeren doğal ürünler, ilaç ve materyal kimyada kullanılan bazı indolin ve indol türevleri Şema 1’de görülmektedir. Rizatriptan 1998’den beri benzoat formunda satılan ve migren ağrılarınin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (He *et al.* 2014). Yine Zolmitriptan da triptan ailesine ait olan ve migren ataklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Senthilkumar *et al.* 2014). Hem rizatriptan hem de zolmitriptan C5 süstitüe indol türevleridir. 1,5,7 trisüstitüe indolin türevi olan Silodosin ise iyi huylu prostatik hücre çoğalması tedavisinde kullanılan çeşitli isimler altında satılan bir ilaçtır (Barve *et al.* 2013). Caulindole A ve B Cauliflora’dan izole edilen doğal C5 süstitüe dimerik indollerdir. Bununla birlikte Caulindole A antifungal ve antimalarial aktiviteye sahiptir (Dethe *et al.* 2014). Communesin B anti-kanser aktiviteye sahip bir alkaloiddir (Im *et al.* 2010). SiR700 son zamanlarda sentezlenen ve yüksek kuantum verimine sahip ve yakın IR bölgede absorbsiyon gösteren floresans dimerik indolin türevi bir boyar maddedir. SiR700 suda çözünebilen bir yapıya sahip floresans bir boyadır ve derialtı

zenograft tümörlerinin görüntülenmesinde başarılı sonuçlar vermiştir (Koide *et al.* 2012) (Şema 1).



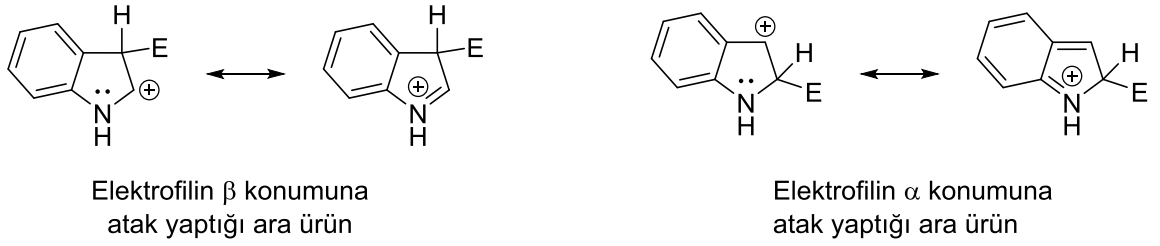
Şema 1

İndol halkası pirol ve benzenin kaynaşık durumda olduğu aromatik heterosiklik bir bileşiktir (Şema 2). İndol elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarını seçici olarak C3 pozisyonundan verir. Elektrofilik reaksiyonlar için olan bu seçicilik Wheland ara ürünleri ile açıklanır. Elektrofilin β konumuna atak yapması ile oluşan ara ürün daha karardır. Ayrıca indolün C2 konumuna elektrofilin atak yapmasıyla oluşan ara üründe benzen halkasının aromatikliği bozulurken; C3 konumuna yapılan atakla oluşan ara üründe benzen halkasının aromatikliği korunmaktadır. Bu yüzden elektrofiller indolün C3 pozisyonuna seçici olarak atak yaparlar (Şema 3). Bununla birlikte indol için yapılan sınır elektron popülasyon hesaplamaları indolün HOMO'sunda C3 pozisyonundaki elektron yoğunluğunun C2 pozisyonundakinden daha fazla olduğunu göstermektedir (Saraçoğlu 2007) (Şema 4).

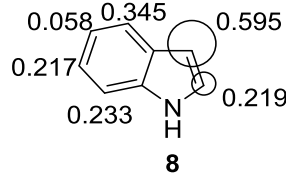


8 İndol

Şema 2



Şema 3



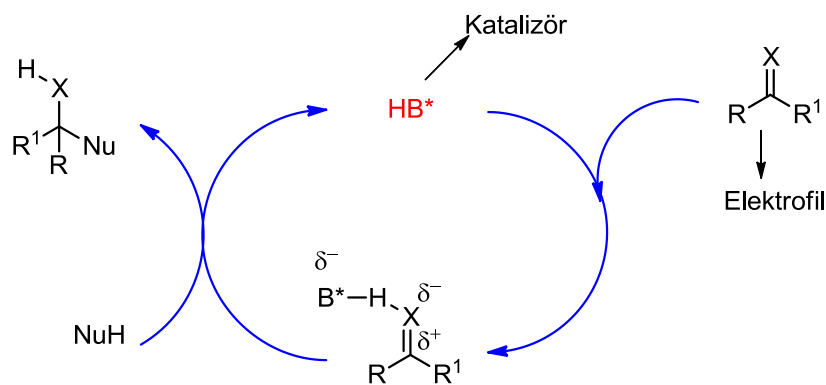
Şema 4

1.2. Organokataliz

Organik katalizörler, başlıca karbon, hidrojen, azot, kükürt ve fosfor içeren “organik” moleküllerdir. Geçiş metal komplekslerinde kullanılan organik ligantların aksine, organik katalizörler düşük molekül ağırlığına sahiptirler ve geçiş metallerini kullanmaya gerek yoktur. Organokatalizörlerin birçok avantajı vardır (Melchiorre *et al.* 2008). Bunlar genellikle sağlam, ucuz, kolayca elde edilebilir ve toksik değildirler. Neme ve oksijene karşı duyarlı olmadıkları için inert atmosfer, düşük sıcaklık, susuz çözücü gibi zorlu reaksiyon şartları gerektirmez. Geçiş metallerinin kullanılmamasından dolayı, metal kirliliğin istenmediği ilaç ürünlerin hazırlanmasında organokatalitik metotların kullanılması özellikle ilgi çekmektedir.

Organokataliz organik dönüşümler için son yıllarda ortaya çıkan güçlü bir araçtır (MacMillan 2008). Son yüzyılda organik reaksiyonların katalizinde kinkona alkolidleri ve pirolinin kullanımı birçok makalede rapor edilmiştir (Kerb *et al.* 1971; Hajos and Parrish 1974). 2000 yılında List ve arkadaşları prolin katalizli enantiyoselektif molekül içi aldol reaksiyonunu gerçekleştirdi (List *et al.* 2000). MacMillan ve arkadaşları ise yüksek enetiyoseçici imidazolidinon katalizli Diels-Alder siklokatılma reaksiyonunu gerçekleştirdiler (Ahrendt *et al.* 2000). Bu etkili ve çevre dostu katalizörlerin kullanımı çok hızlı bir şekilde artmaktadır.

Elektrofilik substratların Brønsted asitleri ile zayıf hidrojen bağı kurarak aktive edilmesi asimetrik organokatalizdeki en son akımlardan biridir. Bunun yanında hidrojen bağı etkileşimi birçok sayıdaki biyolojik sistemde de bulunur. Genel olarak hidrojen bağı katalizde katalizör elektrofille hidrojen bağı yaparak LUMO enerji seviyesini düşürerek elektrofili reaktivitesini artırmaktadır. Asimetrik hidrojen bağı kataliz için genel mekanizma Şema 5’de gösterilmiştir (Giacalone *et al.* 2012).



Şema 5

1.3. Moleküler Self-Assembly (Kendiliğinden Düzenlenme) ve Organik Nanoyapılar

Moleküler self-assembly nonkovalent etkileşimlerle moleküllerin kendiliğinden düzenlenerek bir araya gelmesidir. Nanoyapılar ise moleküllerin bir araya gelmesiyle

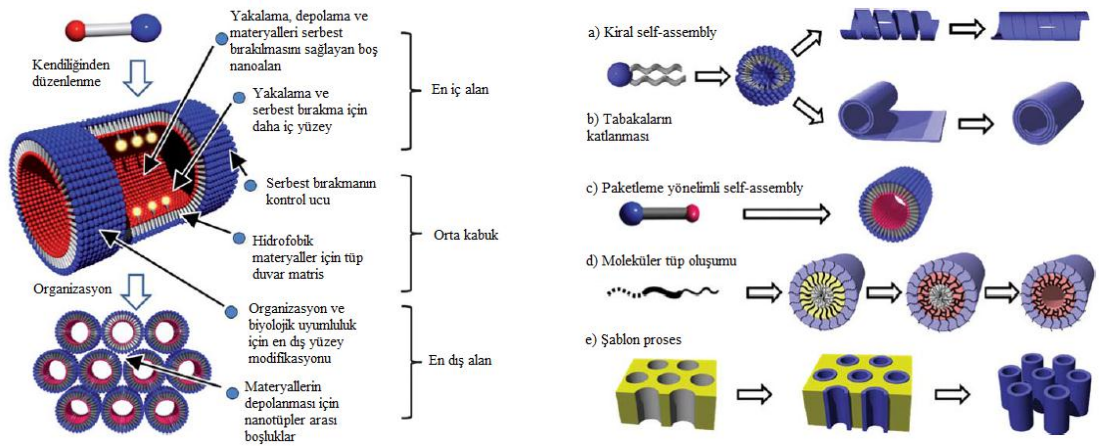
oluşturduğu 1-100 nm ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m} = 10 \text{ Å}$) arası boyuta sahip olan yapılardır. Nanoyapılar biyologlara göre biyolojik yapılarla aynı büyüklüğe sahip yapılardır. Çünkü proteinlerden hücre organallerine kadar çeşitli biyolojik yapılar 1 ile 100 nm arasında boyutlara sahiptirler. Kimyacılar göre ise nanoyapılar, 10^3 ile 10^9 arasında atom içerdiğinden ve 10^4 ile 10^{10} dalton arasında değişen atom ağırlıklarına sahip olduklarından dolayı büyük yapılardır (Whitesides *et al.* 1991). Yapı ve fonksiyonları iyi tanımlanmış supramoleküler yapıların oluşturulması nanokimya, materyal bilimi ve biyomimetik alanlarında en ilgi çekici konulardan biridir. Hem kovalent hem de nonkovalent kimyasal etkileşimler bu yapıların oluşturulmasında önemli bir rol oynar. Moleküllerin kendiliğinden bir araya gelmesiyle (self-assembly) iyi tanımlanmış supramoleküler yapıların oluşumunda hidrojen bağı, π - π etkileşimleri, metal ligand bağları, hidrofilik ve hidrofobik etkileşimler, van der Waals kuvvetleri gibi nonkovalent etkileşimler önemli bir role sahiptirler. Moleküllerin bir araya gelmesiyle oluşan nanoyapıları nanoskopik DNA ve proteinlere ve makroskopik virüs ve bakterilere benzetmek için bilim insanları çok çaba harcamışlardır. Bu çabaların sonucunda da farklı büyüklük, şekil ve fonksiyonlarda yapay supramoleküler yapıların dizaynında çok sayıda başarı sağlanmıştır (Whitesides *et al.* 1991; Muthukumar *et al.* 1997; Reinhoudt and Crego-Calama 2002; Elemans *et al.* 2003).

1.3.1. Organik nanotüpler

Organik nanotüpler sentetik amfifilik moleküllerin kendiliğinden bir araya gelmesiyle oluşan materyaller olarak (Wakasugi *et al.* 2011) veya küçük organik moleküllerden ya da makro moleküllerden hazırlanan boru şeklindeki nano yapılar olarak tanımlanırlar (Kameta *et al.* 2011). İlk olarak 1984 yılında, amfifilik moleküllerin self-assembly ile bir araya gelerek amfifilik organik bir nanotüp türü olan lipid nanotüpleri oluşturması, birbirinden bağımsız olarak çalışan üç grup tarafından rapor edilmiştir (Nakashima *et al.* 1984; Yager and Schoen 1984; Yamada *et al.* 1984). Bu çalışmalar, 1991 yılında karbon nanotüplerin keşfine de öncü olmuşlardır (Iijima 1991). Bu tarihten beri organik moleküllerden ve makromoleküllerden oluşan çeşitli nanotüpler Organik Nanotüpler olarak adlandırılmaktadır. Organik nanotüplerin iç ve dış yüzeyleri potansiyel

uygulamalar için eşsiz özellikler gösterdiklerinden, bu yapılara karşı giderek artan bir ilgi vardır. Örneğin, proteinlerin organik nanotüplerdeki nano boşluklara kapsüllenmesi ile termal ya da kimyasal denatürasyondan korunmaları sağlanabilmektedir. Dahası, kapsüllenmiş materyallerin pH ya da sıcaklık gibi bir dış uyaran tarafından serbest bırakılabilmeleri de mümkündür. Organik nanotüplerin bu eşsiz özellikleri, biyomateryaller ve ilaç taşıma uygulamaları için kullanılmalarına olanak sağlamaktadır (Kameta *et al.* 2011).

Masuda ve grubu organik nanotüplerin silindirik formda bir iç ve dış nano alana sahip olduğunu ve organik nanotüplerin oluşum mekanizmasını sırasıyla aşağıdaki şekilde göstermiştir (Kameta *et al.* 2011) (Şekil 1.1).



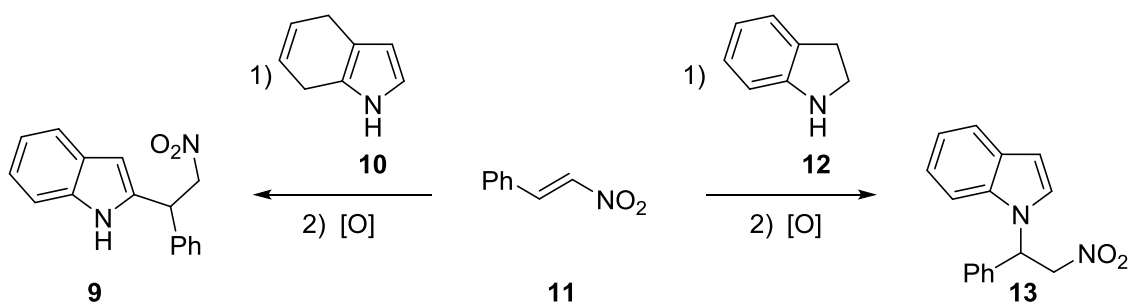
Şekil 1.1. Organik nanotüplerin yapısı ve oluşum mekanizmaları (Kameta *et al.* 2011)'un izni ile alıntı yapılmıştır, telif hakkı The Royal Society of Chemistry (RSC)'ye aittir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. İndolin ve İndol Türevlerinin Sentezi

2.1.1. İndolin ve indol'ün Michael katılma reaksiyonları

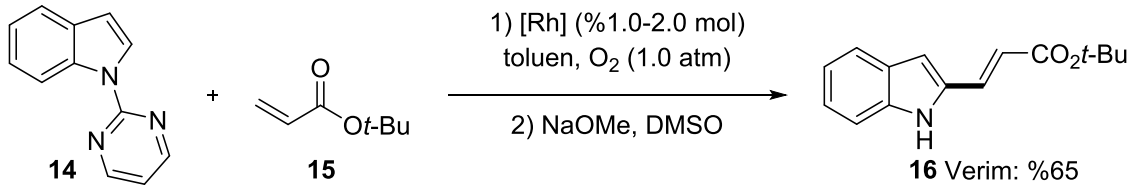
İndol kimyasında en önemli karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağı oluşturma yöntemlerinden birisi Michael katılma reaksiyonudur (Saraçoğlu 2007). Friedel-Crafts alkilasyonu olarak adlandırılan konjuge katılma reaksiyonlarında kiral ve akiral Bronsted asitleri, organokatalizörler, organometalik katalizörler ve Lewis asitleri yaygın bir şekilde katalizör olarak kullanılmaktadırlar. İndol'ün N1 ve C2 pozisyonlarını türevlendirmek indol halkasının reaktivitesinden dolayı oldukça zordur. İndolün C2 pozisyonun alkilasyonu Saraçoğlu ve Çavdar tarafından indol molekülünün indirgenmesiyle oluşan 4,7-dihidroindol molekülünün Michael akseptörleri olan reaksiyonuyla etkili bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Cavdar and Saracoglu 2005) (Şema 6). Saraçoğlu ve grubu N1 pozisyonu türevlendirmek için İndolin molekülünün çeşitli Michael akseptörleri olan reaksiyonlarını incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda Saraçoğlu ve grubu N1 süstitüe indolin ve indol türevlerinin etkili bir şekilde sentezini literatüre kazandırmışlardır (Bayindir *et al.* 2010; Kilic *et al.* 2012) (Şema 5).



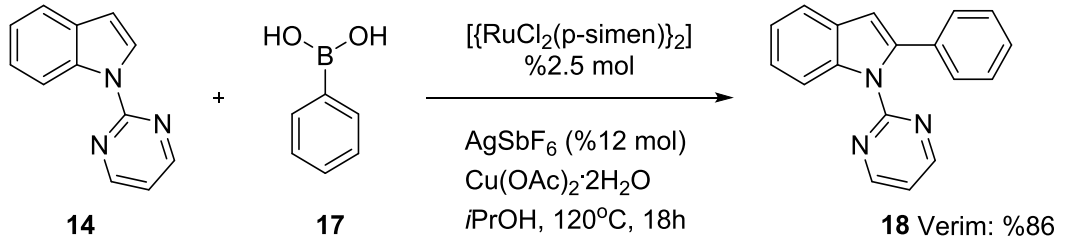
Şema 6

2.1.2. İndol'ün C2 süstitüe türevlerinin sentezi

Yakın zamanda direkt ve seçici olarak C2 süstitüe indollerin sentezi rodyum (III) katalizli olarak gerçekleştirmiştir. Geliştirilen bu metotta *N*-pirimidil indollerin çeşitli alkenlerle olan reaksiyonu rodyum/oksijen katalizli olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada pirimidil grubu C2 yönlendirici olarak görev yapmaktadır. Bunun yanında bu metot geniş bir indol ve alken türevlerine uygulanabilmektedir (Yang *et al.* 2014) (Şema 7). Pilarski ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise aynı çıkış bileşiğinden 2-aril süstitüe indollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Pilarski *et al.* 2015) (Şema 8).



Şema 7

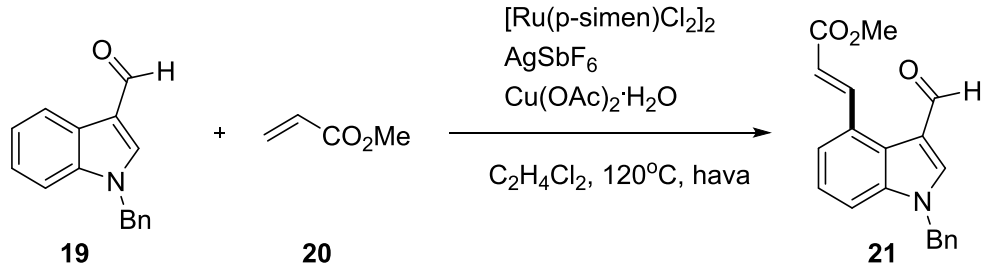


Şema 8

2.1.3. İndolün benzen halkasının fonksiyonellendirilmesi

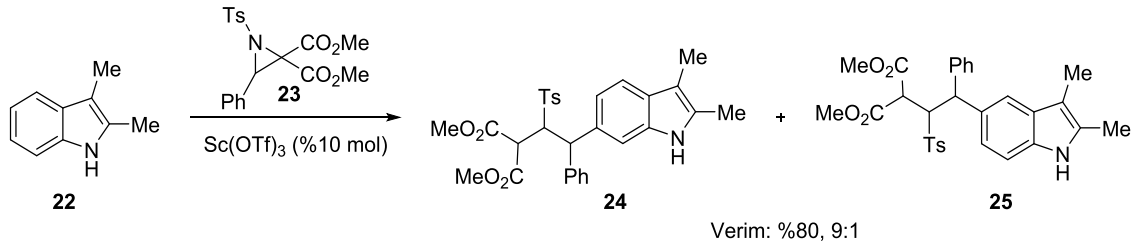
İndol molekülünün benzen halkasının türevlendirilmesi için kısa sentetik bir yol belirlemek oldukça zordur. Prabhu ve grubu Ru katalizörlüğünde açık bir reaksiyon balonunda ılıman şartlar altında bir aldehit fonksiyonel grubun yönlendirici olarak bulunduğu indol bileşiğinin 4 pozisyonunu bölge seçici olarak fonksiyonellendirmişlerdir. Sentezlenen bu C4 süstitüe indol türevleri biyolojik aktif

olan ve ilaç olma potansiyeline sahip ergot alkoloitleri olarak bilinen moleküllerin iskeletini bulundurmaktadırlar (Lanke and Prabhu 2013) (Şema 9).



Şema 9

2,3-disüstitüe indollerin C6 pozisyonunun doğrudan türevlendirilmesi ile ilgili bir çalışma yakın bir zaman önce rapor edildi. Bu çalışmada 2,3-disüstitüe indoller ile *N*-tosil aziridinlerin reaksiyonu ılıman koşullarda $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir. C6 alkilasyon ürünlerinin yanında C5 alkilasyon ürünlerinin de az oranda meydana geldiği belirlenmiştir (Liu *et al.* 2014) (Şema 10).

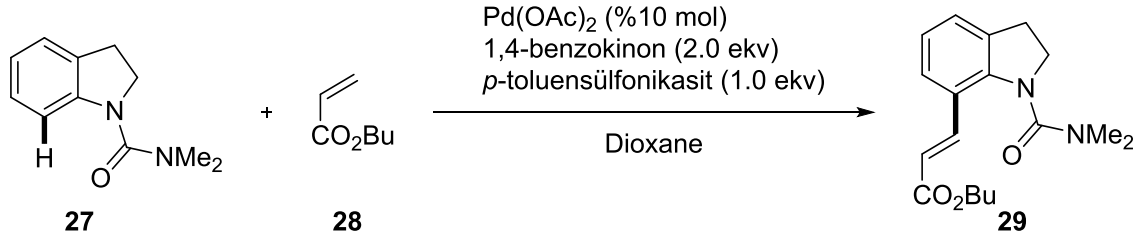


Şema 10

2.1.4. İndolinin benzen halkasının fonksiyonellendirilmesi

İndolin bileşiğinin benzen halkasında C-C bağ oluşumu oldukça ilgi çekici bir reaksiyondur. Benzen halkasında C-H arilasyonu, alkenilasyonu ya da alkilasyonu özellikle ilgi çekicidir, fakat bu tür çalışmalar oldukça nadirdir. İndolin benzen halkasının alkenilasyonuna örnek olan çalışma Oestreich ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada oksidatif palladyum (II) katalizliğinde C7 seçici C-H

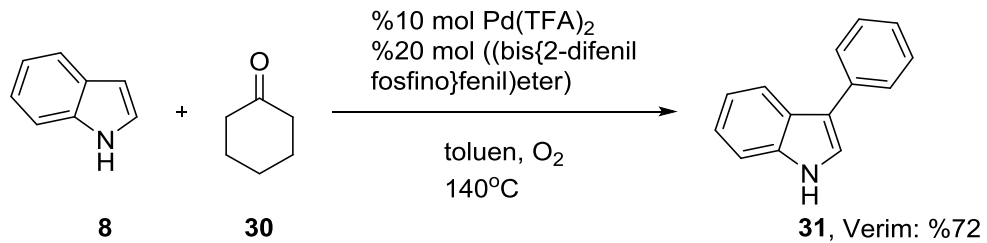
alkenilasyonu rapor edilmiştir. İndolin azot atomunun karbomoilasyonu ile oluşan tamamen süstitüe üre grubu yönlendirici olarak davranmaktadır. Reaksiyonda oksidant olarak 1,4-benzokinon, O₂ ve Na₂S₂O₈ kullanılmıştır (Jiao and Oestreich 2013) (Şema 11).



Şema 11

2.1.5. C-Aril indoller

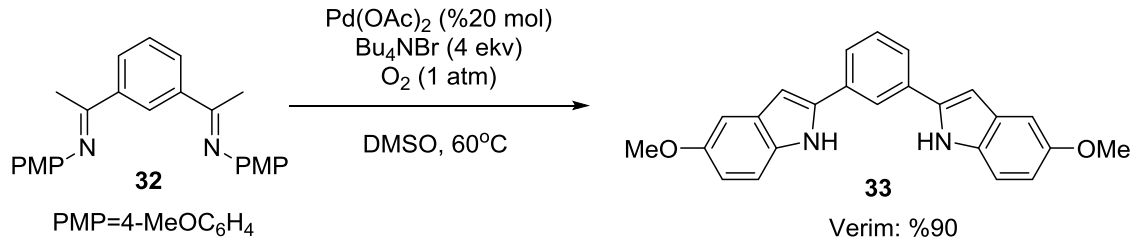
C-Aril indoller farmasötiklerde özellikle antikanser ilacı olarak büyük bir potansiyele sahiptir. Son zamanlarda geçiş metal katalizli olarak aktive edilmiş arenler ile indollerin direkt arilasyonu için çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu metotta iki aromatik kaplink (kenetlenme) reaktifine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun aksine Chen ve arkadaşları indolün arilasyonunu ucuz ve kolay bulunan siklo hekzanon ile başarı ile ortaya koymuşlardır (Chen *et al.* 2014) (Şema 12).



Şema 12

Yoshikai ve arkadaşları 32'den 2-aril indollerin sentezini oksidant olarak kullanılan O₂'nin varlığında Pd(OAc)₂ katalizli olarak yapmışlardır. Bu reaksiyon sonucunda 1,3-

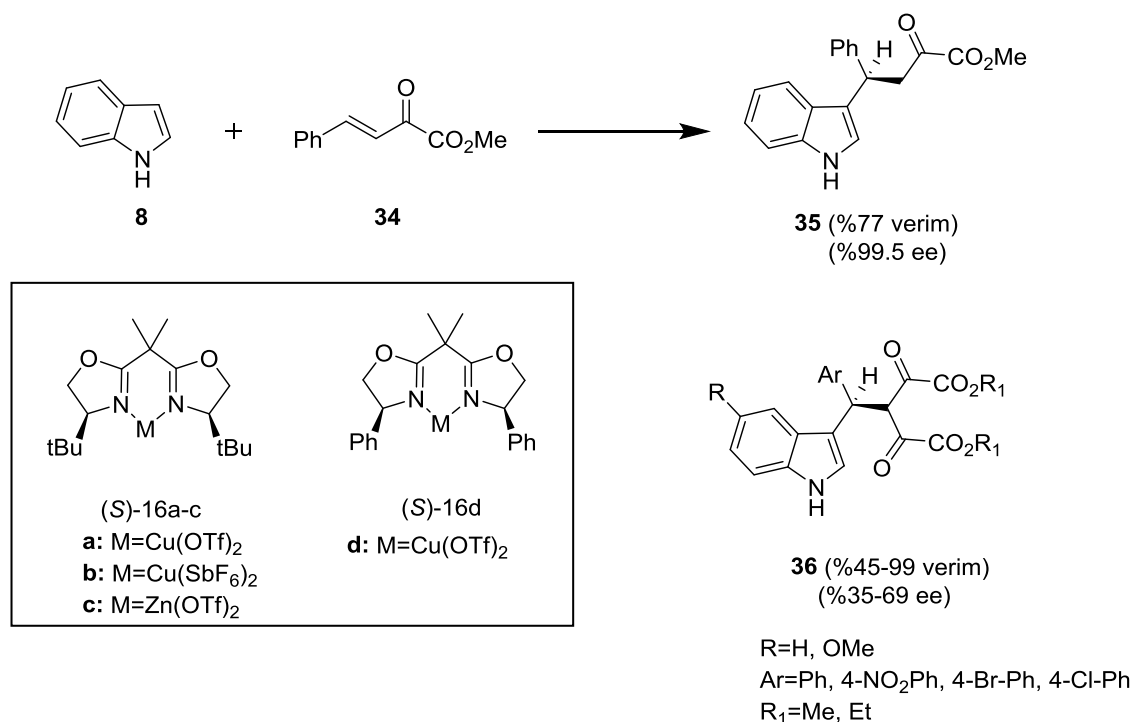
diasetil benzenden elde edilen **32**'nin iki kat oksidatif halkalaşma reaksiyonu sonucunda 1,3-(bisindolil)benzen (**33**) %90 verimle sentezlenmiştir (Wei *et al.* 2012) (Şema 13).



Şema 13

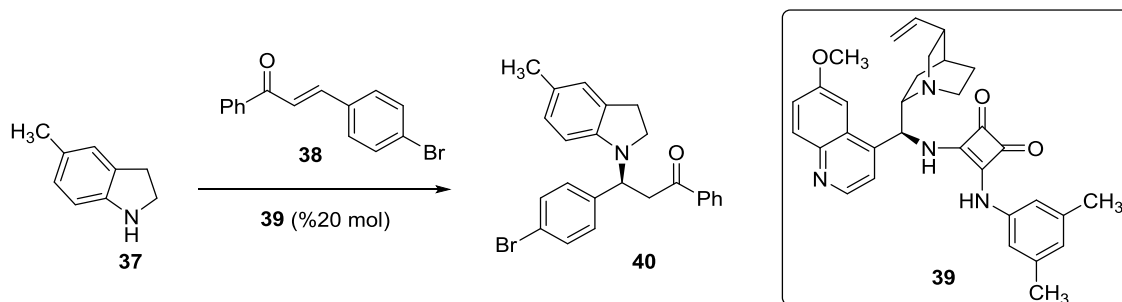
2.1.6. İndolin ve indol'ün asimetrik Michael katılma reaksiyonları

İndollerin katalitik ve yüksek enantiyoselektif Michael katılması ilk defa Jensen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Jensen *et al.* 2001). Michael akseptörü olarak α - β -doymamış β -ketoesterler ve alkiliden malonatların kullanıldığı reaksiyonlar kiral bisoksazolin (BOX)-metal(II) kompleksleriyle katalizlenmiştir (Jensen *et al.* 2001; Zhuang *et al.* 2001) (Şema 14).



Şema 14

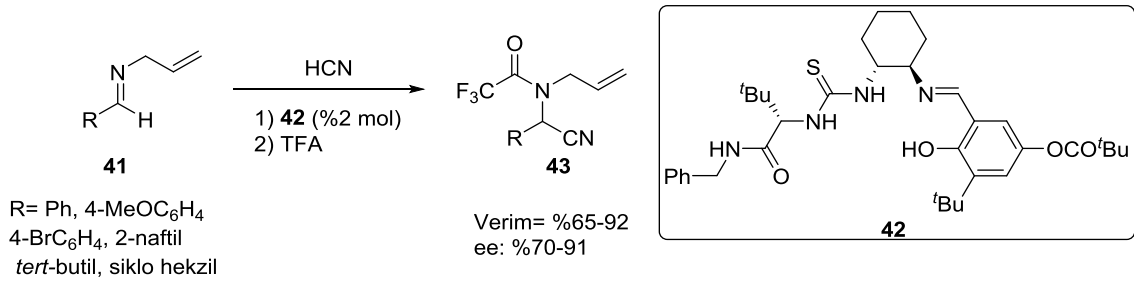
5-Metil-indolin (**37**) molekülünün *N*(1) pozisyonundan kiral moleküllerin sentezi için literatürde çok az çalışma bulunmaktadır. Yakın bir zaman önce Ghosh ve Zhou tarafından yapılan bir çalışmada 5-metil-indolin (**37**) molekülünün α,β -doymamış ketonlar ile olan Asimetrik Michael katılma tepkimeleri incelenmiştir. Bu çalışmada kiral katalizör olarak bifonksiyonel kinkona alkaloid-skuaramid türevi (**39**) kullanılmış ve yapılan çalışmalar sonucunda *N*-süstitüe indolin türevinin sentezini yüksek verim (%94) ve enantiyoselektivite (%99 ee) ile gerçekleştirmeyi başarmışlardır (Gosh and Zhou 2013) (Şema 15).



Şema 15

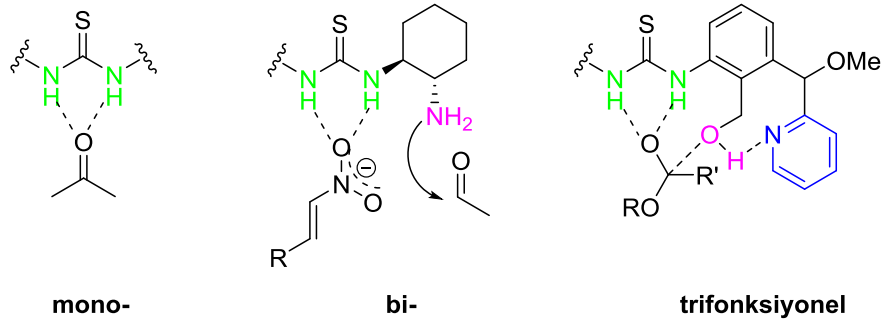
2.2. Organokatalizörlerin Uygulama Reaksiyonları

Tiyoüre türevleri, heteroatom içeren elektrofillerle en iyi hidrojen bağı yapıcı katalizörlerdendir. Bu yüzden tiyoüre türevleri reaktiviteyi artırır. Ayrıca moleküle bağlanacak olan kiral bir grup ile oluşturulan asimetrik çevre enantioselektiviteyi kontrolünü sağlamaktadır. Hidrojen bağı katalizinin ilk örneği 1998 yılında Sigman ve Jacobsen tarafından resin destekli ve homojen Schiff-bazı organokatalizör ile Strecker reaksiyonunda kullanıldı (Sigman and Jacobsen 1998) (Şema 16).



Şema 16

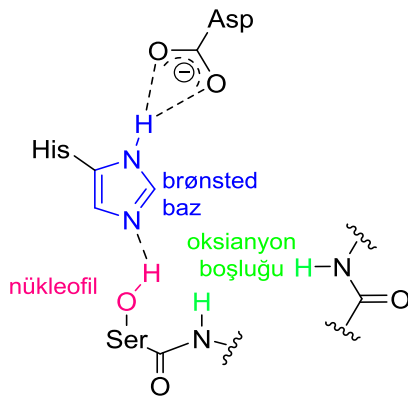
Son on yıldan fazla bir zamandır organik katalizörler birçok hedef bileşiğin sentezini yüksek verimlerle ve enantioselektivite ile gerçekleştirmede kullanıldı. Özellikle bifonksiyonel organik katalizörler asimetrik reaksiyonlarda başarılı bir şekilde kullanıldı. Fakat organik katalizörlerin yüksek oranlarda (%20-30 mol) kullanımı ve düşük sıcaklıklarda çalışılması bu alandaki sınırlamalardandır. Son çalışmalar trifonksiyonel organik katalizörlerin bu eksikliklerin üstesinden geldiğini göstermektedir. Fonksiyonel grup sayısının artması ilave etkileşimlerle geçiş kompleksinin kararlılığını yani efektif konsantrasyonunu artırmaktadır. Şema 17’de mono-, bi- ve trifonksiyonel yapılar görülmektedir.



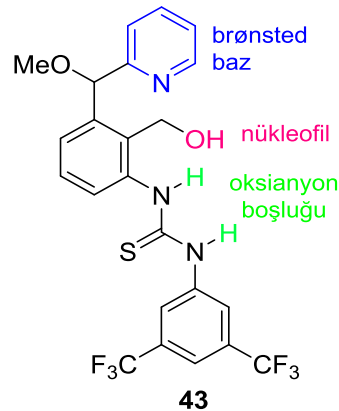
Şema 17

Enzimler asimetrik reaksiyonlarda çok yüksek katalitik aktiviteye sahiptir. Ema ve arkadaşları organik katalizörlerin katalitik aktivitesini artırmak için enzim benzeri trifonksiyonel organik katalizör **43**'ün sentezini gerçekleştirmişler ve bu katalizörün katalitik aktivitesini transesterleşme reaksiyonunda test etmişlerdir (Ema *et al.* 2008) (Şema 18). Reaksiyon katalizörsüz ve sentezlenen trifonksiyonel organik katalizör **43** ile gerçekleştirilmiş. Sonuçlar karşılaştırıldığında trifonksiyonel organik katalizör **43**'ün katalizörsüz reaksiyona göre katalitik aktiviteyi oldukça fazla oranda artırdığı görülmektedir (Şema 19).

Aynı reaksiyon katalizördeki fonksiyonel grupların her biri tek tek uzaklaştırılıp tekrar edildiğinde reaksiyonun çok az hızlandığı ya da bir hızlanma olmadığı gözlenmiştir. Bu da fonksiyonel grup sayısının önemini göstermektedir.

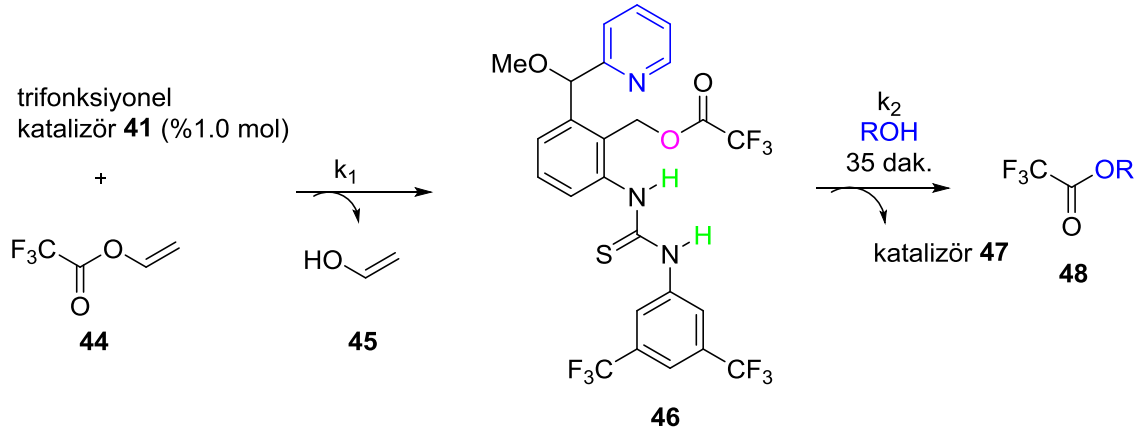


Lipaz enziminin üçlü aktif kısmı



Enzim benzeri trifonksiyonel organokatalizör

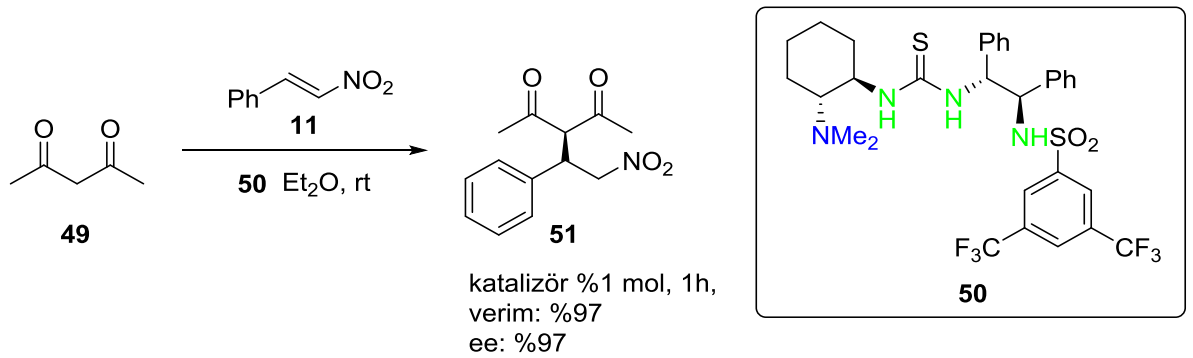
Şema 18



R	$k_{\text{katalizörsüz}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_1 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_2 (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_1/k_{\text{katalizörsüz}}$	$k_2/k_{\text{katalizörsüz}}$
Me	7.6×10^{-5}	14.4	0.63	1.9×10^5	8.3×10^3
<i>i</i> -Pr	4.0×10^{-6}	14.9	0.61	3.7×10^6	1.5×10^5

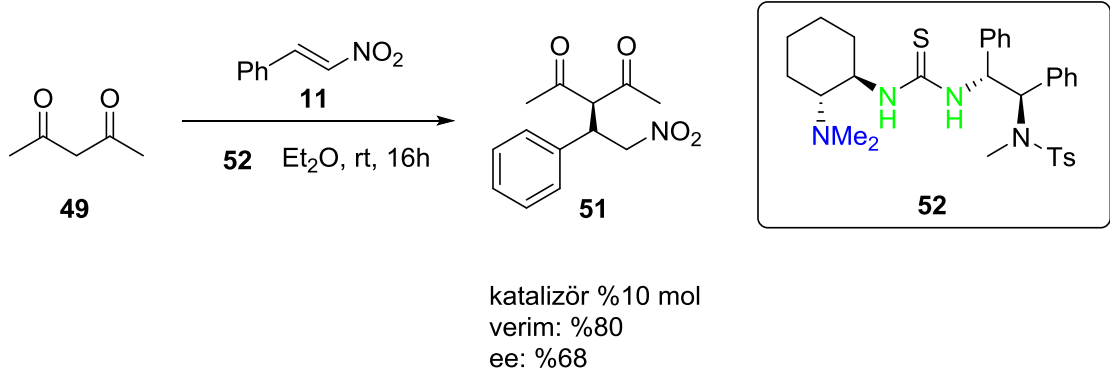
Şema 19

Asetil aseton (**49**)'un β -nitrostiren (**11**) ile olan konjuge katılma reaksiyonu trifonksiyonel bir tiyoüre-sülfonilamid organik katalizör **50**'den %1 mol oranında kullanılarak gerçekleştirilmiş. Reaksiyon sonucunda %97 verim ve %97 enantiyoseçicilik sağlanmıştır (Wang *et al.* 2008) (Şema 20).



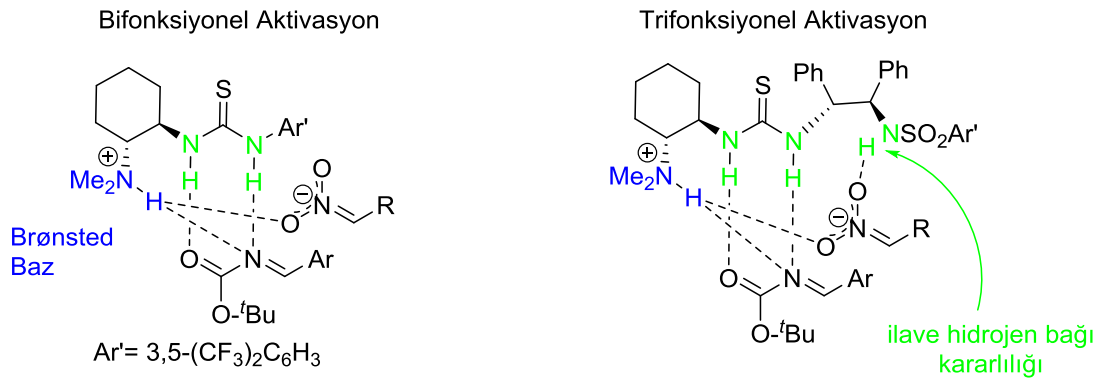
Şema 20

Aynı reaksiyon sülfonilamid grubundaki ilave hidrojen bağı kararlılığı sağlayan hidrojenin bloke olduğu organik katalizör **52** ile gerçekleştirilmiş. Reaksiyonda bir önceki reaksiyona nazaran %10 mol oranında katalizör kullanılmasına rağmen verim %80 e enantiyoseçicilik %68 e düşmüştür (Wang *et al.* 2008) (Şema 21).



Şema 21

Bifonksiyonel ve trifonksiyonel organik katalizörler için önerilen örnek geçiş kompleks yapıları Şema 22’de verilmiştir.

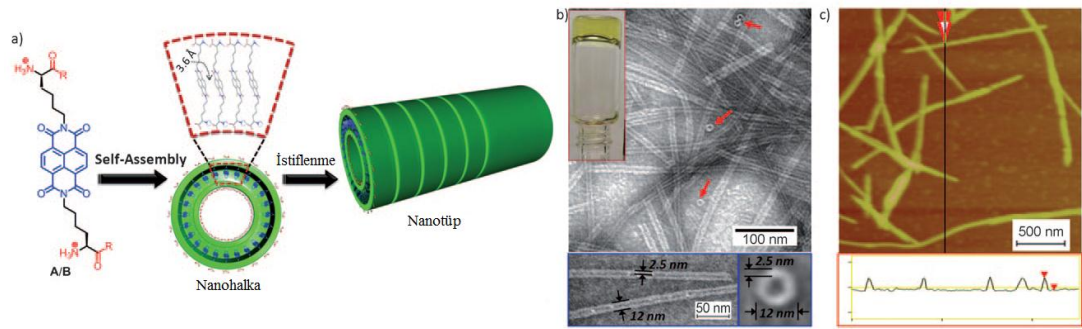


Şema 22

2.3. Organik Nanoyapıların İnşası

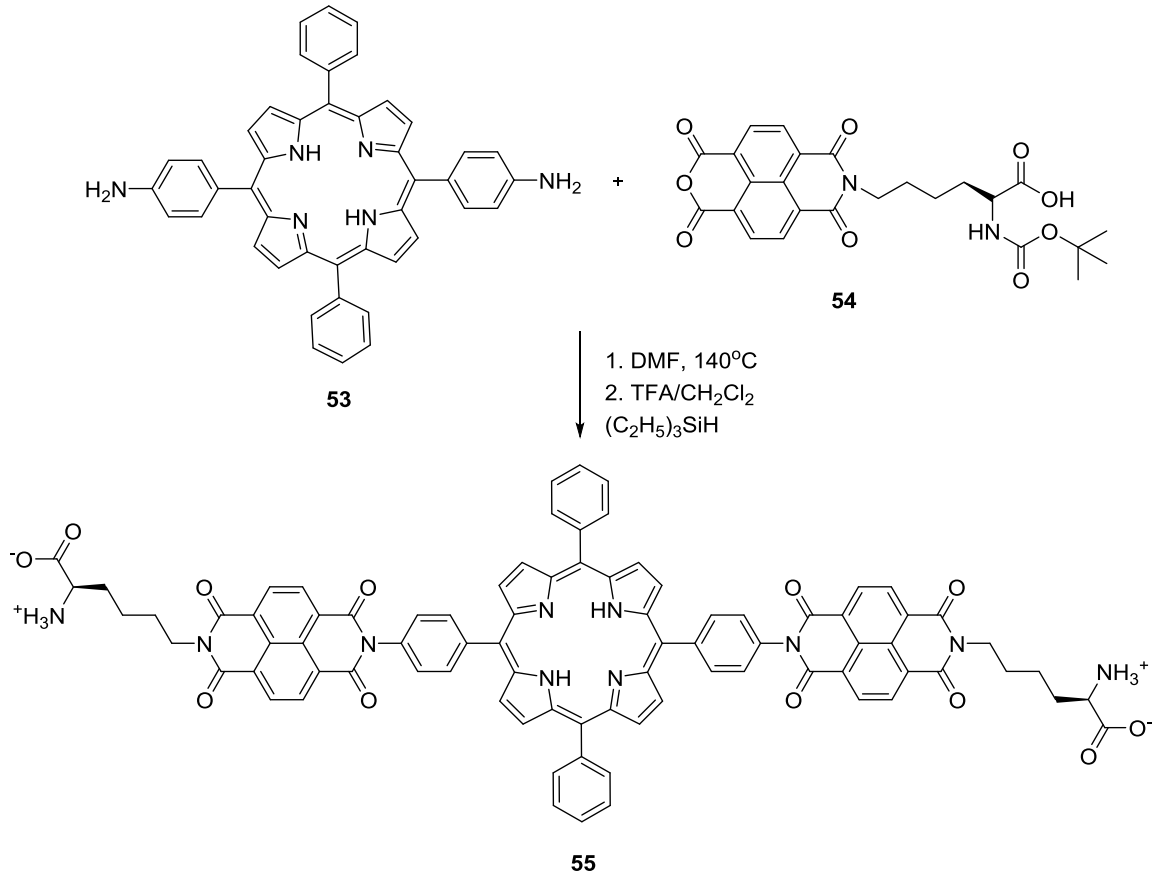
Karbon nanotüplerin olağanüstü elektronik karakteristikleri onlara karşı yoğun ilgi duyulmasına sebep olmuştur. Parquette ve grubu L-lisin baş gruplarına sahip 1,4,5,8-

naftalentetrakarboksilik asitdiimid'in kendiliğinden düzenlenmesi ile oluşan 1D n-tip bolaamfifilik nanotüplerin sentezini başarıyla gerçekleştirmişlerdir. Şekil 2.1'de Parquette ve grubunun sentezlediği lizin-temelli bolaamfifillerin yapıları A ($R=O^-$) ve B ($R=OMe$) ile A yapısının halkalara düzenlenmesi ve bu halkaların nanotüpleri vermek üzere istiflenmesi ve boloamfifil A'nın oluşturduğu nanotüp yapısını ispatlayan TEM ve AFM görüntüleri verilmiştir (Shao *et al.* 2010).



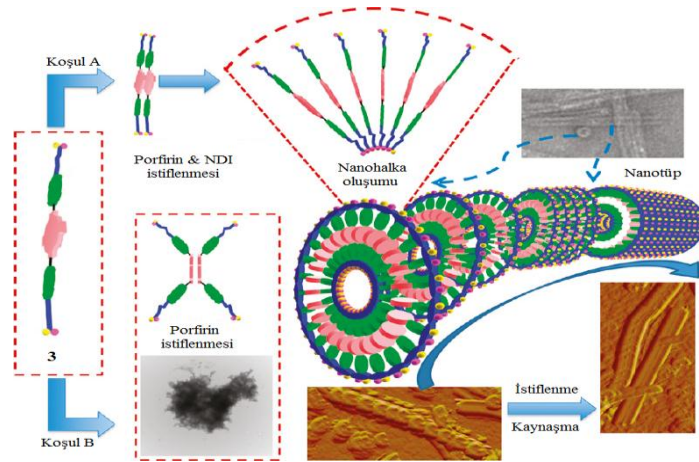
Şekil 2.1. Boloamfifil A'nın oluşturduğu nanotüp yapısını gösteren TEM ve AFM görüntüleri (Shao *et al.* 2010)'un izni ile alıntı yapılmıştır, telif hakkı 2010 Wiley'e aittir.

Yine Parquette ve grubu tarafından bir bolaamfifil 5,15-bis(4-aminofenil)-10,20-difenilporfirin ile 2 ekivalent *N*-Boc-L-lisin baş grupları içeren mono amidin reaksiyonu ile sentezlenen ve öncünün kendiliğinden düzenlenerek istiflenmesi ile oluşan nanotüp yapısı AFM ve TEM görüntüleri yardımıyla belirlenmiştir (Tu *et al.* 2011) (Şekil 2.2).



Şema 23

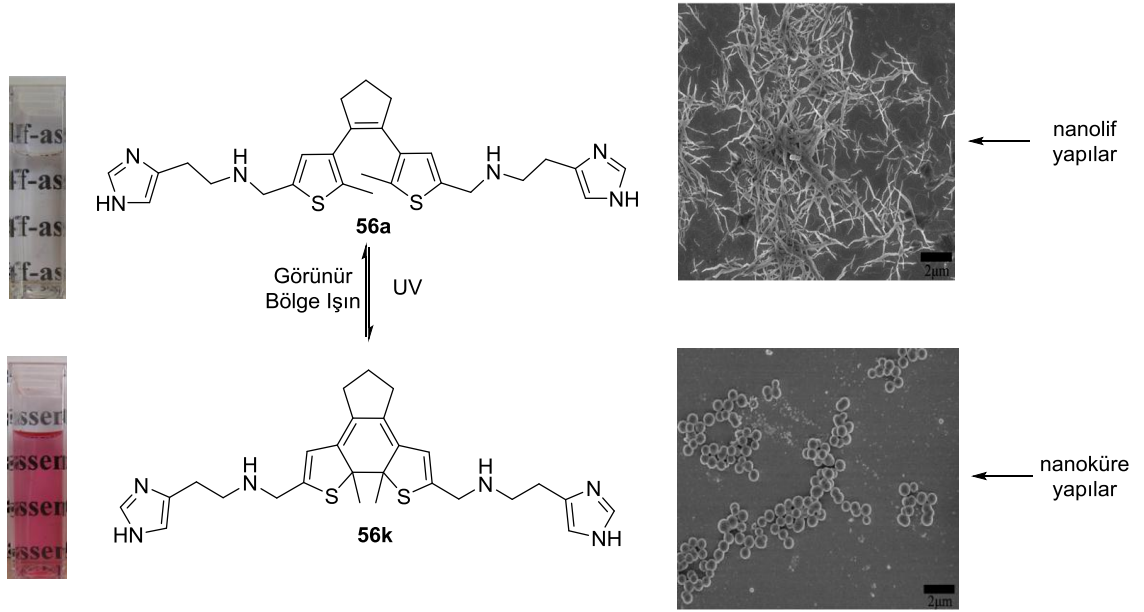
Parquette ve grubu tarafından sentezlenen boloamfifil 55'in kendiliğinden düzenlenmesinin şematik gösterimi Şekil 2.2'de verilmiştir (Tu *et al.* 2011). A koşulunda %10 MeOH/H₂O içerisinde boloamfifil 55 molekülünün kendiliğinden düzenlenmesi ile tek tabakalı nano halkaların meydana gelmesi ve ardından nano halkaların istiflenmesi ile de nanatüpün oluşması görülmektedir. B koşulunda ise, saf metanol içerisinde porfirin üzerinden gerçekleşen düzenli olmayan istiflenmenin TEM görüntüsü verilmiştir. Sağ üstteki TEM görüntüsü ise oluşan nanohalka ve nanatüplerin varlığını kanıtlamaktadır. Sağ alttaki AFM görüntüsünün bir parçasında ise nanohalkaların nanotüplere supramoleküler istiflenmesi görülmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Molekül 55'in TEM ve AFM görüntüleri. (Tu *et al.* 2011)'in izni ile alıntı yapılmıştır, telif hakkı 2010 American Chemical Society(ACS)'ye aittir.

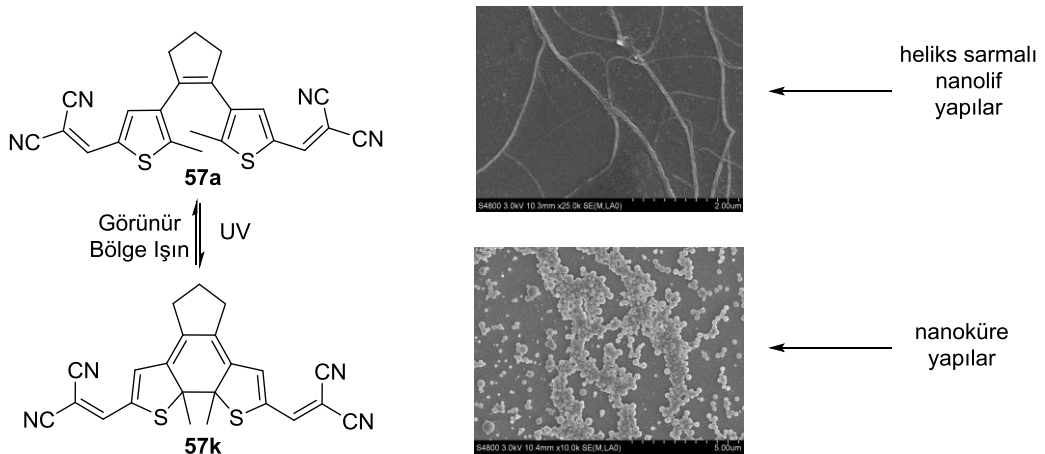
2.3.1. Organik fotokromik moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi

Organik fotokromik moleküller optik bellekler ve foto-anahtarlardaki potansiyel uygulamalarından dolayı çok fazla ilgi çekmektedirler. Diariletenler optoelektronik cihazlar ve moleküler anahtarlar için yeni materyaller olarak oldukça umut vadeden moleküllerdir. Moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesiyle bir supramoleküler yapının inşası kimyadan biyolojiye ve materyal bilime kadar birçok bilim alanının ilgisini çekmektedir. Kendiliğinden bir araya gelen yapılar arasında dış uyarana karşı duyarlı olan bir nanoyapı akıllı materyaller için umut vadeden bir aday olarak özel bir ilgi uyandırmaktadır. Amfifilik diarileten moleküllerinin kendiliğinden bir araya gelmesi ile nanoyapıları oluşturması hakkında yapılan çalışmalar nadirdir. Cui ve arkadaşları tarafından yan grup olarak histamin bulunduran diarileten türevi fotokromik bir molekül sentezlenmiştir. Bu molekülün su içerisindeki (pH=6.4) açık formunun çözeltisinde moleküllerin kendiliğinden bir araya gelmesi ile nanolif yapıları oluşturduğu gözlenmiştir. Molekülün UV ile uyarıldıktan sonra elde edilen kapalı formunun su içerisindeki çözeltisinde ise nanoküre yapıların olduğu SEM görüntüleri ile belirlenmiştir (Zhou *et al.* 2011) (Şema 24).



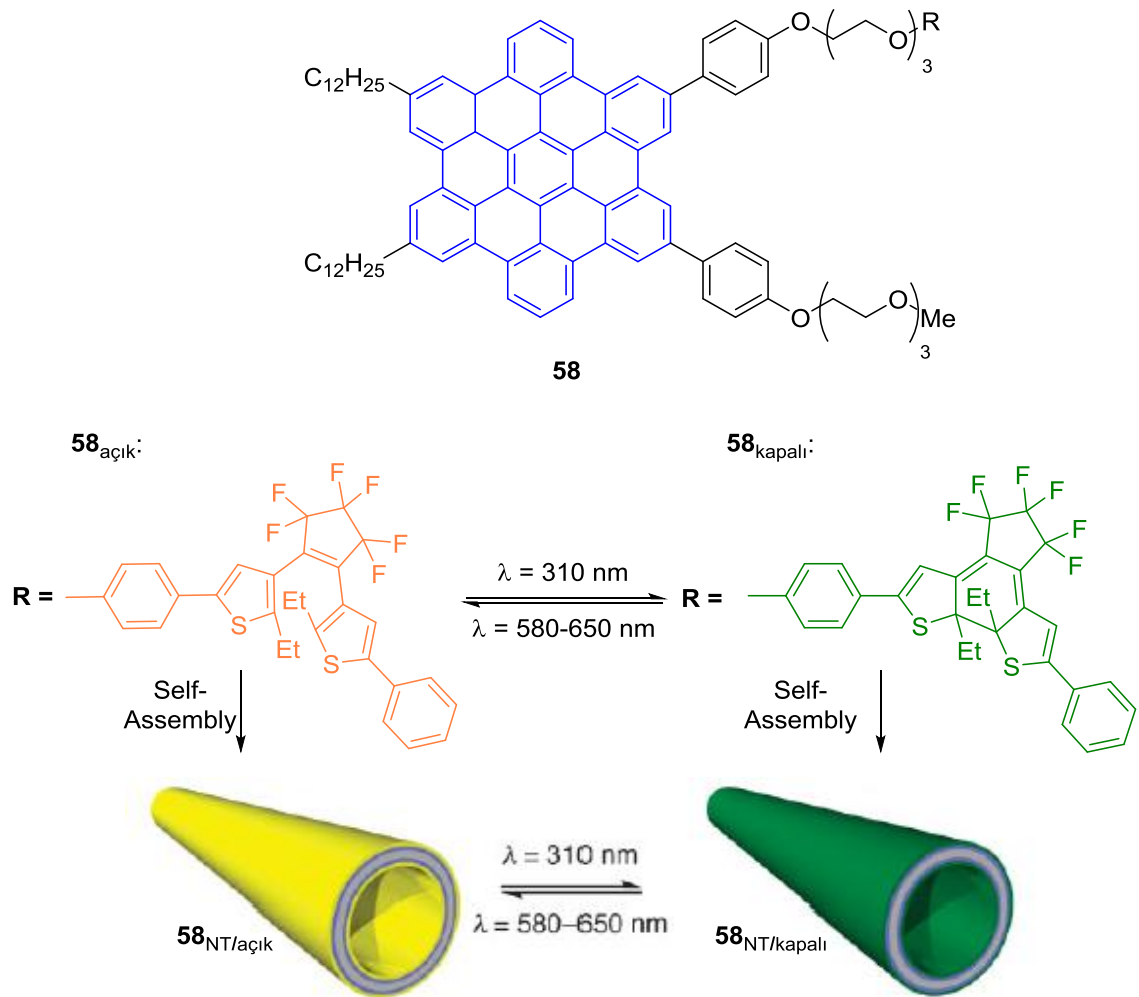
Şema 24 (Zhou *et al.* 2011)'in izni ile alıntı yapılmıştır, telif hakkı 2010 RSC'ye aittir.

Yine aynı çalışmada elde edilen sonuçların doğruluğunu kanıtlamak için histamin grupları malonitril grupları ile değiştirilmiştir. Elde edilen yeni molekül ile yapılan kendiliğinden bir araya gelme çalışmalarında yine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yeni molekülün su ve THF içerisindeki açık formunun çözeltisinde heliks sarmalı şeklinde nanolif yapılar meydana gelirken; molekülün UV ile uyarılması sonucunda elde edilen kapalı formunun su içerisindeki çözeltisinde nanoküre yapıların elde edildiği SEM görüntüleri yardımıyla belirlenmiştir (Şema 25) (Zhou *et al.* 2011).



Şema 25 (Zhou *et al.* 2011)'in izni ile alıntı yapılmıştır, telif hakkı 2010 RSC'ye aittir.

He ve arkadaşları gemini biçimli tetraetilen glikol yan zincirine sahip amfifilik heksabenzokoronan ditiyenileten (DTE) türevi molekülü sentezlediler (Şema 24). Bu çalışmada DTE **58**'in kontrollü self-assembly'si ile nanotüp oluşumunu elde ettiler. Yine DTE **58**'in diklorektan içerisindeki çözeltisinin açık ve kapalı formlarının birbirine dönüşebildiğini göstermişlerdir. DTE **58**'in açık ve kapalı formlarından oluşan nanotüpler farklı fotoiletkenlikler gösterirler. Dahası DTE biriminin fotoizomerizasyonu nanotüplerde fotoiletkenliğin devamlı kontrolünü sağlar (He *et al.* 2010) (Şema 26).

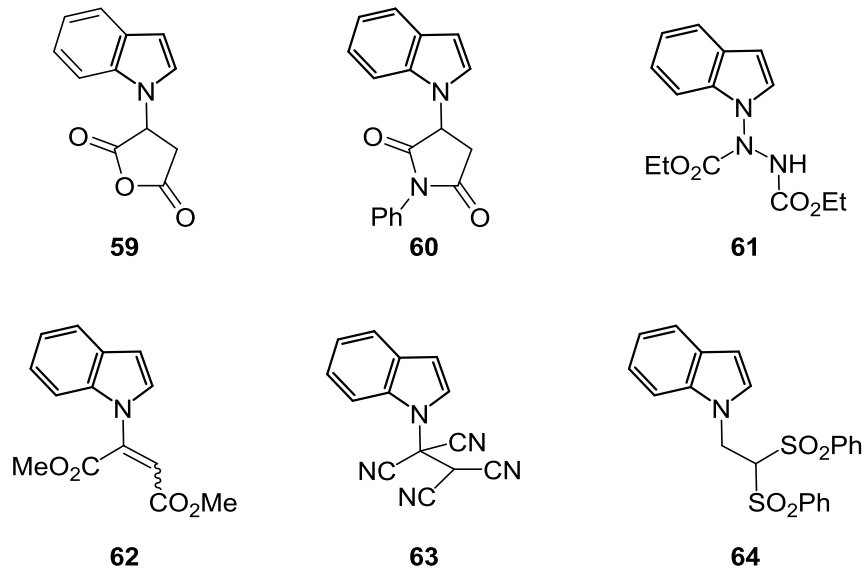


Şema 26 (He *et al.* 2010)'un izni ile alıntı yapılmıştır, telif hakkı 2010 Wiley'e aittir.

2.4. Amaç

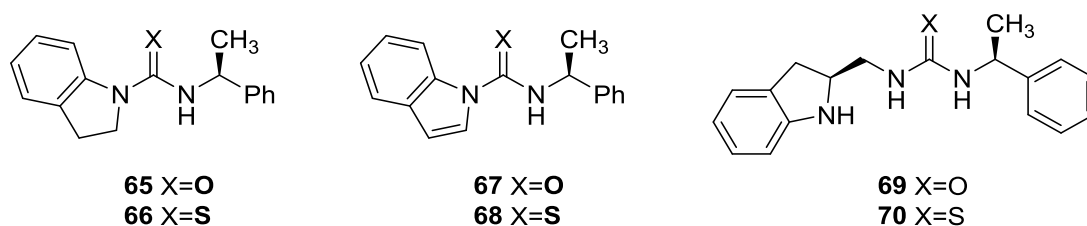
İndol tartışmasız şekilde heterosiklik bileşiklerin en önemlilerindendir. İndol'ün önemi, hakkındaki yayın sayısından (114 yılda yaklaşık 117.000) ve onun farmasötiklerde, tarım ilaçlarında, organik elektroniklerde ve geniş sayıdaki doğal ürünlerin yapısında bulunmasıyla anlaşılabilir. İndol'ün birçok doğal ürünün ve farmasötiğin yapısında bulunması bugün araştırmacıların neden artan bir şekilde indol ile ilgilendiğinin göstergesidir (Neochoritis and Domling 2014).

Tez çalışmasının bu kısmında indolin ve indol türevlerinin sentezi hakkında çok kapsamlı bir çalışma amaçlandı. İndol türevlerinin sentezi ile ilgili ilk olarak indolin molekülünün çeşitli siklik ve asiklik simetrik Michael akseptörleri ile $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde Michael katılma reaksiyonu sonucunda *N*-süstitüe indolin türevleri eldesi ve elde edilen katılma ürününün oksidasyonu ile *N*-süstitüe indollerin sentezi gerçekleştirilecektir (Şema 27).



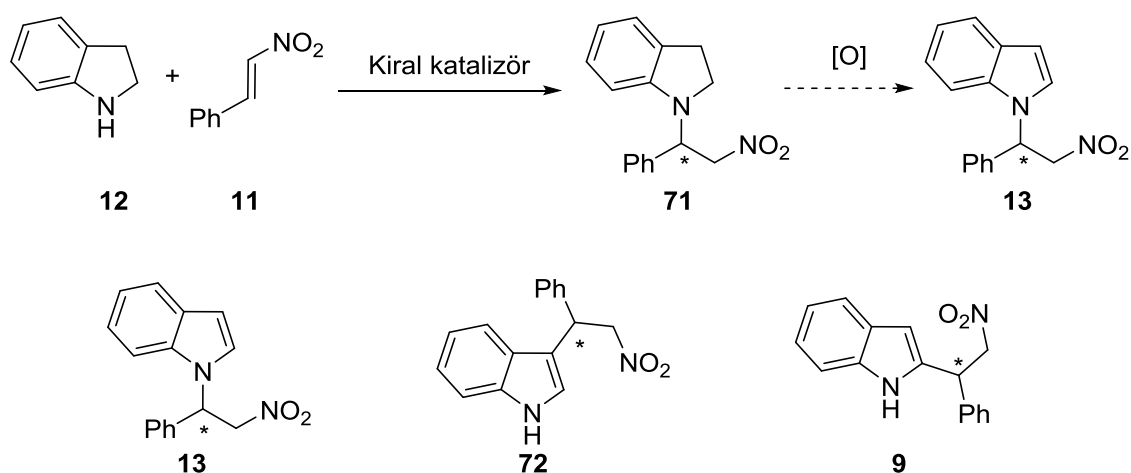
Şema 27

İndolin ve indol türevlerinin sentezinin ikinci kısmında ise indolin ve indol temelli üre/tiyöüre organik katalizörlerin sentezi hedeflendi (Şema 28).



Şema 28

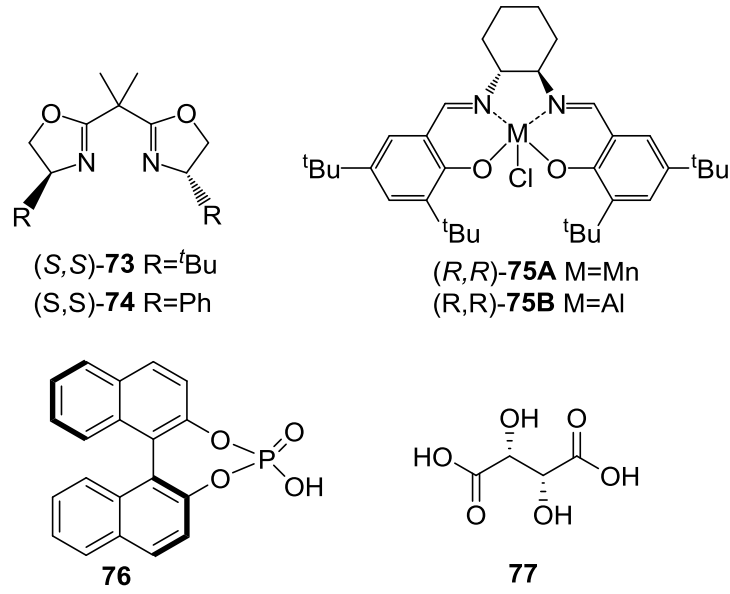
Sentezlenecek olan katalizörlerin indolin, indol ve 4,7-dihidroindol moleküllerinin β -nitrostiren ile olan enantiyoselektif Michael katılma reaksiyonunda katalitik aktivitesi incelenecektir (Şema 29).



Kiral Michael katılma ürünleri

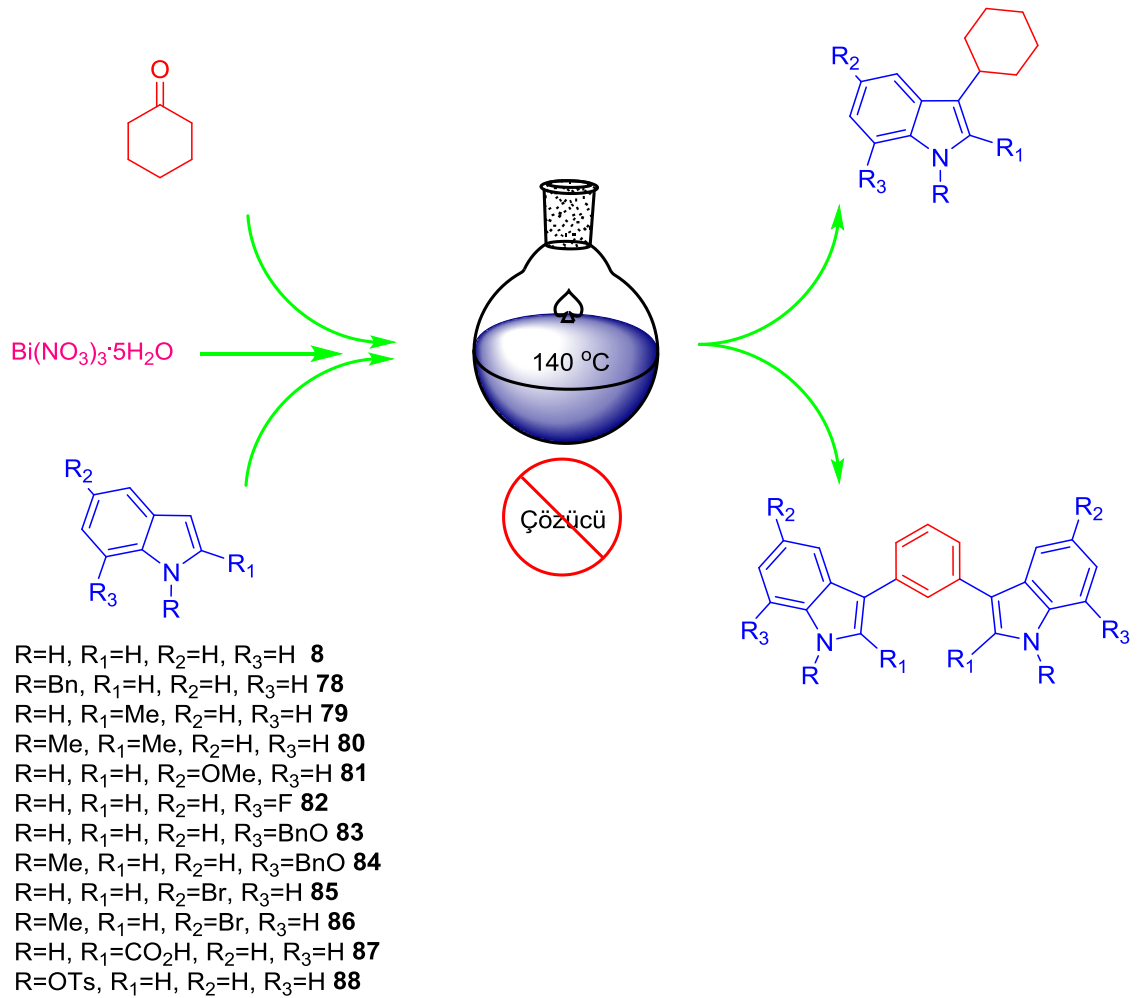
Şema 29

Çalışmanın üçüncü kısmında indolin molekülünün β -nitrostiren ve sikloheks-2-enon ile olan enantiyoselektif katılma reaksiyonu ticari olarak mevcut kiral [(S)-*t*Bu-BOX] 73 ve [(S)-Ph-BOX] 74, kiral (*R,R*)-[Al(salen)Cl] ve (*R,R*)-[Mn(salen)Cl] kompleksleri (*R,R*-Jacobsen's katalizörleri) 75A-75B, (S)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrojenfosfat 76 ve L-(+)-tartarik asit 77 katalizörlerin kullanılması ile incelenecektir (Şema 30).



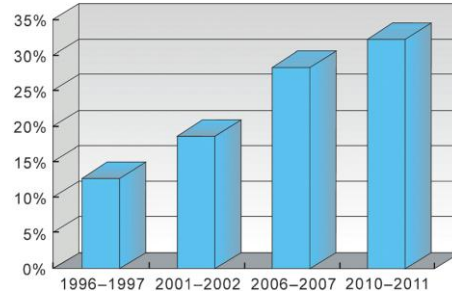
Şema 30

İndol türevlerinin sentezi ile ilgili olan son çalışmada daha önce yüksek lisans tez çalışmasında başlanılan çalışmanın kapsamının genişletilmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmada indol'ün çeşitli pozisyonlarında bulunan elektron çekici ve elektron sağlayıcı grupların bulunduğu indol türevlerinin sikloheksanon ile olan reaksiyonu çözücü kullanılmaksızın 140°C'de Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizli olarak incelenecektir (Şema 31).



Şema 31

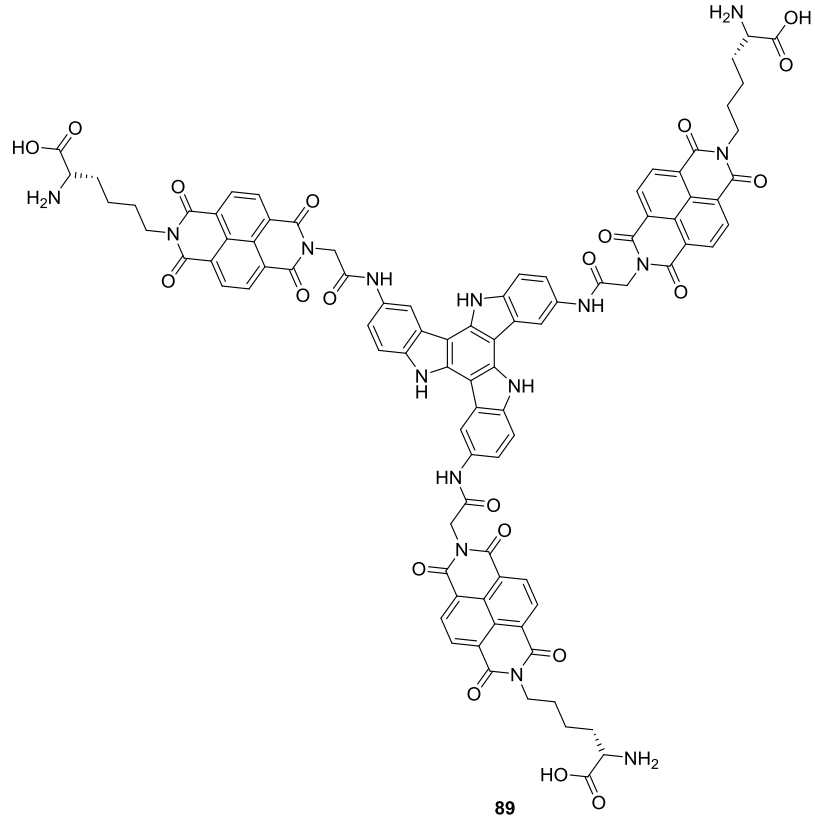
Kimya bilimi, nanobilimin gelişimine büyük katkı sağlamıştır ve aynı şekilde nanobilim de kimya biliminin gelişimi için birçok fırsatlar sağlamaktadır. Nanobilimin başlangıcından beri kimya dergilerinde bu konu ile ilgili yayınlara karşı giderek artan ilgiyle birlikte nano konulu yayınlarda da sürekli bir artış gözlenmektedir. Birkaç yıl önce IUPAC tarafından yapılan bir araştırmada kimya dergilerinde nanoteknoloji ile ilgili yayınlar dikkate alınarak kimyada nanoteknolojinin etkisi araştırılmıştır (Bai and Liu 2013). Bu araştırma sonuçlarına göre 1996 yılından beri kimya dergilerindeki nano konulu yayın sayısının hızlı bir şekilde arttığı görülmektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Yıllara göre nano konulu yayınların artış grafiği

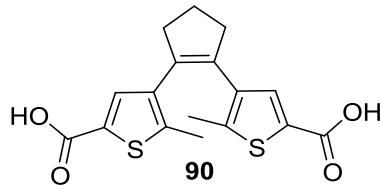
Son yıllarda yeni nanoporlara sahip olan ve nanotüplerden ve metal-organik iskeletlerden oluşan materyaller geliştirilmiştir (Kitagawa and Matsuda 2007; Tranchemontagne et al. 2008). Bu nanoporlara sahip materyaller nanomateriyalleri yakalama, depolama ve serbest bırakma yeteneğine sahip nano boşluklara sahiptirler. Bu yüzden bu nanoporlu organik materyaller ilaç taşımada, doku mühendisliğinde, gaz depolamada, kataliz için iskelet ya da matris olarak ve diğer uygulamalarda kullanılabilir niteliktedirler (Kameta *et al.* 2011).

Doktora tez çalışmasının son kısmında triazatruksen temelli suda çözünabilir moleküllerin sentezi ve bu moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi ile nanoyapıların oluşturulması hedeflendi. Ardından amfifilik ve amfifobik fotokromik ditiyenileten türevlerinin sentezi ve yine bu moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi sonucunda nanoyapıların oluşumu amaçlanmıştır. Çalışmalar kapsamında ilk önce triazatruksen temelli suda çözünabilir indol trimerinin sentezi ve kendiliğinden düzenlenmesi üzerine çalışmalar gerçekleştirilecektir (Şema 32).



Şema 32

Nanoyapıların oluşturulmasının son kısmında sentezlenen fotokromik ditiyenilen türevlerinin fizikokimyasal özellikleri incelenecek ve ardından bu moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu nanoyapıların oluşumu araştırılacaktır. Sentezlerde anahtar molekül olarak 4,4'-(siklopent-1-en-1,2-diil)bis(5-metiltiyofen-2-karboksilik asit) (**90**) molekülü kullanılacaktır (Şema 33).

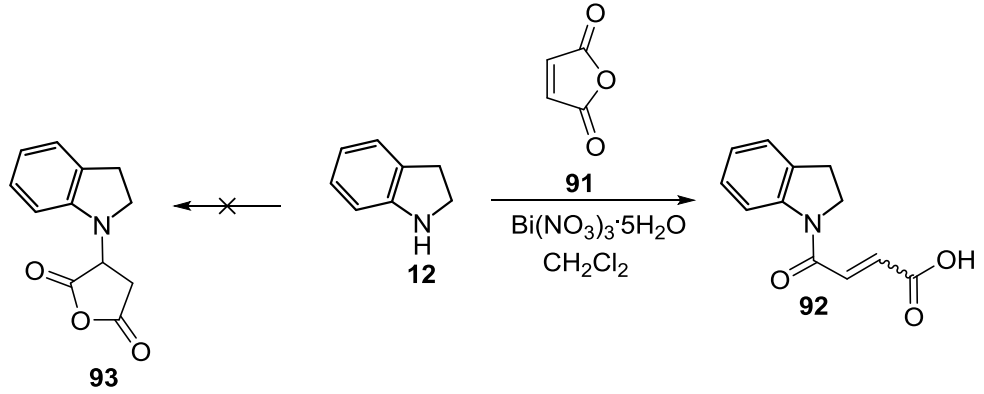


Şema 33

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. İndolin ve Maleik Anhidrit (91)'in Reaksiyonunun İncelenmesi ve 4-(İndolin-1-il)-4-oksobüt-2-enoik asit (92)'nin Sentezi

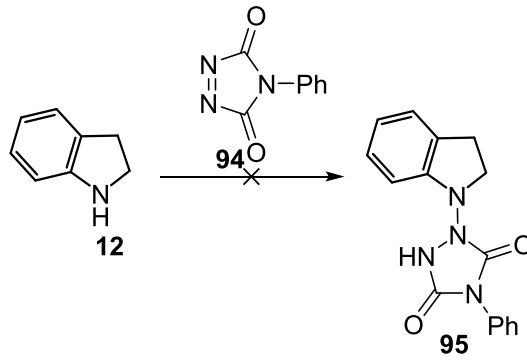
Tez çalışması kapsamında ilk olarak maleikanhidrit (**91**) ile indolin molekülünün Michael katılma tepkimesi incelendi. İndolin ve maleikanhidrit'in metilen klorürdeki çözeltisine katalitik miktarda $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katıldı. Oda sıcaklığındaki devam ettirilen reaksiyon 5 saatte tamamlandı. Elde edilen ürün karışımı kromatografik olarak ve kristallendirmek suretiyle birbirinden ayıramadı. Reaksiyon ürün karışımının ^1H -NMR spektrumu beklenen Michael katılma tepkimesinin olmadığını göstermektedir. Bunun yerine indolin molekülünün maleikanhidrit'in karbonil grubuna katılması sonucu *E*- ve *Z*-izomerik açıl-indolin türevleri **92**'nin (85:15 oranındaki karışım) oluştuğu tahmin edilmektedir (Şema 34). Çünkü karışıma ait spektrumda yaklaşık 6.00-6.80 ppm aralığında olefinik protonlara ait sinyaller görülmektedir (**EK 1.1**). Halbuki oluşmasını beklediğimiz Michael katılma ürünü **93**'de olefinik bölgede sadece aromatik protonlar bulunmaktadır. Katılma ürünü **93**'deki süksinik anhidrit halkasına ait CH_2 ve CH protonlarına ait sinyallerde yine alifatik bölgede görülmemektedir. Alifatik bölgede 3.30-4.00 ppm aralığında indolin halkasına ait metilenik protonlara ait karakteristik iki triplet mevcuttur. Bu tripletlerin integrasyon oranları ve 3.20 ppm civarındaki triplet iki ürünün varlığını göstermektedir. Karışıma ait ^{13}C -NMR spektrumunda da ana ürüne ait toplam 12 karbon rezonans sinyali görülmektedir. Bunun dışında az olan izomere ait rezonans sinyalleri de spektrumda görülmektedir. Maleikanhidrit'in indolin ile reaksiyonu ZrCl_4 ve CuBr_2 gibi Lewis asitleri ve DMAP ve $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ gibi bazların varlığında da denendi. Her seferinde yine açılasyon ürünü **92** elde edildi.



Şema 34

3.2. İndolin (12) ve PTAD (94)'ün Reaksiyonunun İncelenmesi

İndolin molekülü ile 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-dion (**94**)'ün (PTAD) reaksiyonu hem bazık ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ve DMAP) hem de asidik ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) şartlar altında denendi (Şema 35). Ancak beklenen Michael katılma ürünü elde edilemezken, PTAD molekülünün bozunduğu tespit edildi. İndolin molekülü ise her seferinde geri kazanıldı.

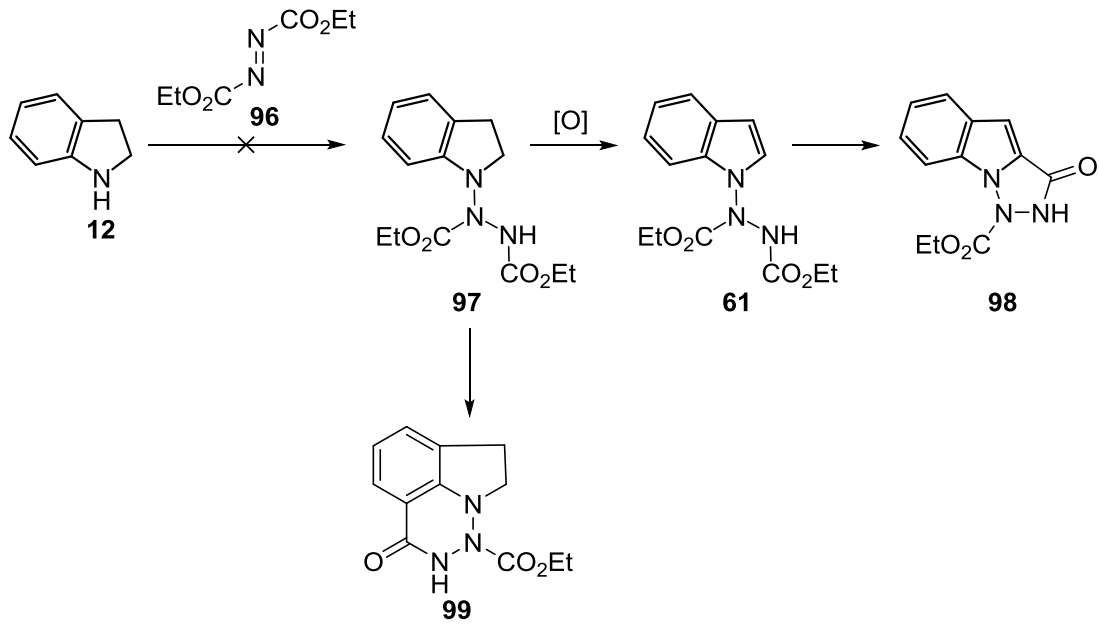


Şema 35

3.3. İndolin (12) ve Dietil azodikarboksilat (96)'nın Reaksiyonunun İncelenmesi

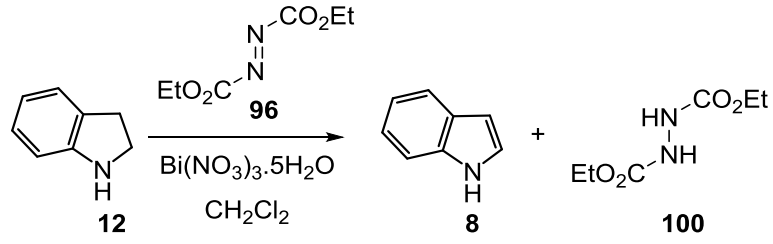
Tez çalışması kapsamında indolin (**12**) molekülünün Michael katılma reaksiyonunun incelenmesinin düşünüldüğü diğer bir molekülde dietil azodikarboksilat (**96**)'dır. Bu

reaksiyondan beklenen Michael katılma ürünü **97**'nin oluşması halinde bu molekülün molekül içi Friedel-Crafts açılasyon reaksiyonu ile **99** molekülünün sentezi hedeflenmekteydi (Şema 36). Ayrıca Michael katılma ürünü **97**'nin oksidasyon ile *N*-süstitüe indol **61** ve bu molekülün molekül içi açılasyonu sonucu molekül **98**'in sentezi öngörülmüştü.



Şema 36

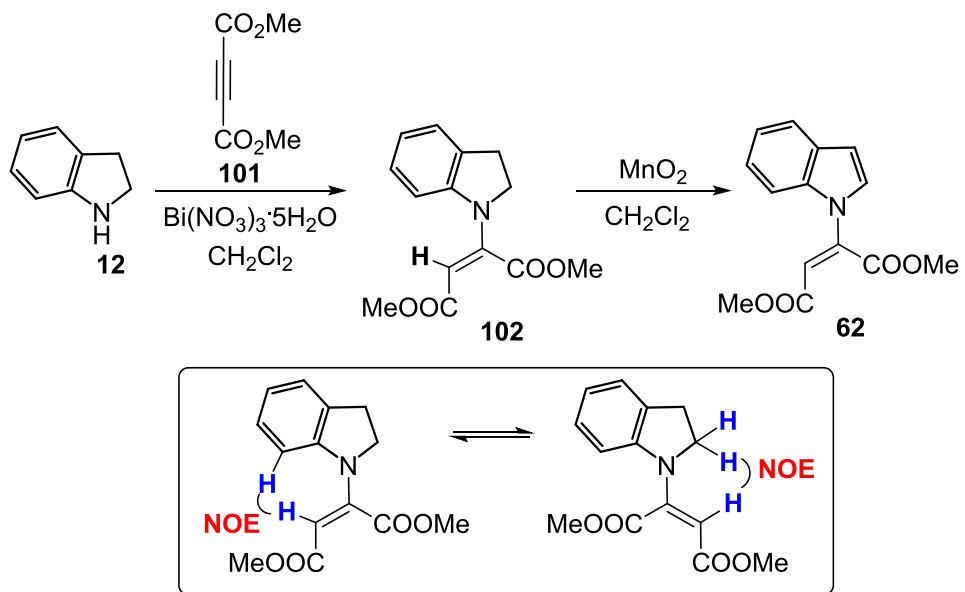
Bu yüzden indolin ve DEAD moleküllerinin metilen klorürdeki çözeltisine katalitik miktarda $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ilave edildi (Şema 37). Reaksiyona oda sıcaklığında 12 saat devam edildi. Daha sonra karışım su ile yıkandıktan sonra kalıntı silika jel kolonda etil asetat/hekzan (%20) ile elüe edildi. İlk fraksiyonda indol (%35), ikinci fraksiyonda indolin (%50) ve son fraksiyonda ise indirgenmiş DEAD molekülü **100** (%44.5) elde edildi. Bu reaksiyondan elde edilen maddeler beklenen Michael katılma tepkimesinin olmadığını göstermektedir. Bunun yerine DEAD molekülü yükseltgen olarak davranarak indolini indole yükseltgerken kendisi de molekül **100**'e indirgenmiştir (Cavdar and Saracoglu 2005). Reaksiyon başka asidik ve bazik ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, SiO_2 , SnCl_2 , ZrCl_4 ve CuBr_2) şartlar altında da denendi. Yine sentezi hedeflenen Michael katılma ürünü **97**'nin oluşmadığı bunun yerine bir redoks tepkimesinin gerçekleştiği görüldü.



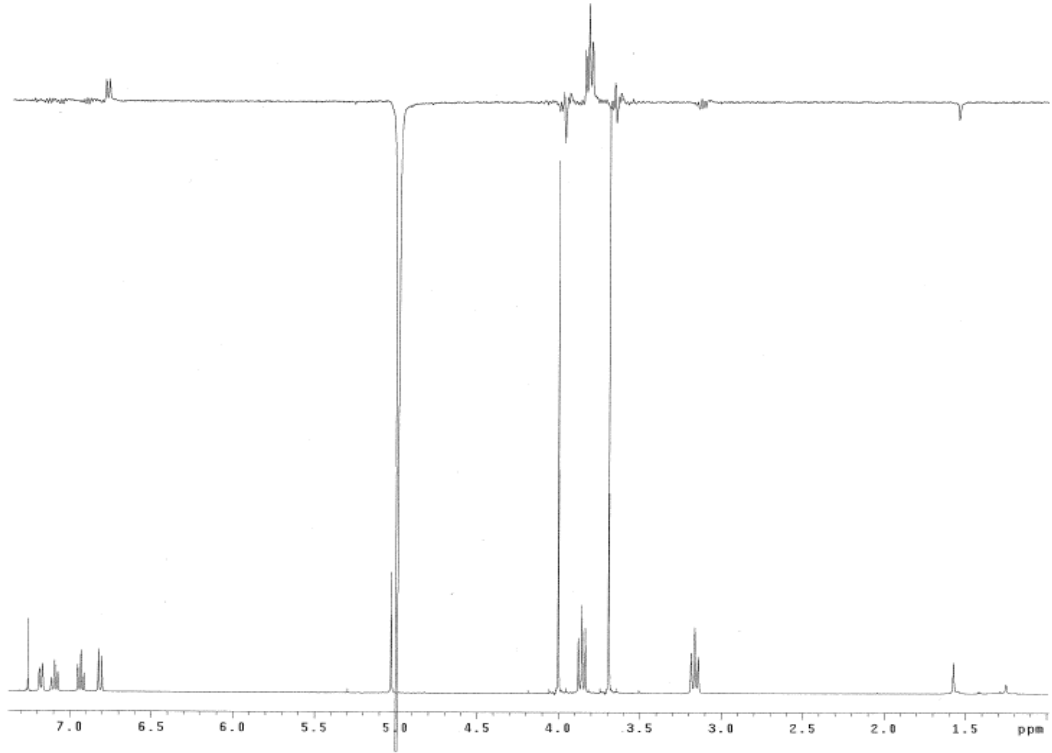
Şema 37

3.4. Dimetil 2-(1*H*-indol-1-il)maleat (**62**)

İndolin ve simetrik DMAD'ın Michael katılma tepkimesi $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Metilen klorür içerisinde gerçekleştirilen reaksiyon 6 saatte tamamlandı. Saflaştırma ve kromatografik ayrimından sonra %90 verimle Michael katılma ürünü **102** elde edildi (Şema 38). Michael katılma ürünü **102**'deki çift bağın konfigürasyonu NOE deneyi ile belirlendi. NOE aynı uzayı paylaşan protonların belirlenebildiği NMR tekniğidir. 5.03 ppm'deki çift bağ sinyali NOE yapıldığında komşudaki ester metoksi protonlarının sinyalinde artış gözlenmedi. Ancak beklenildiği gibi metilenik (3.86 ppm) protonlar ve aromatik (6.81 ppm) protonun sinyallerinde artış gözlemlendi (Şekil 3.1). Michael katılma ürünü **102** metilen klorür içerisinde MnO_2 ile indol türevi **62**'ye yükseltgendi (Şema 38).



Şema 38

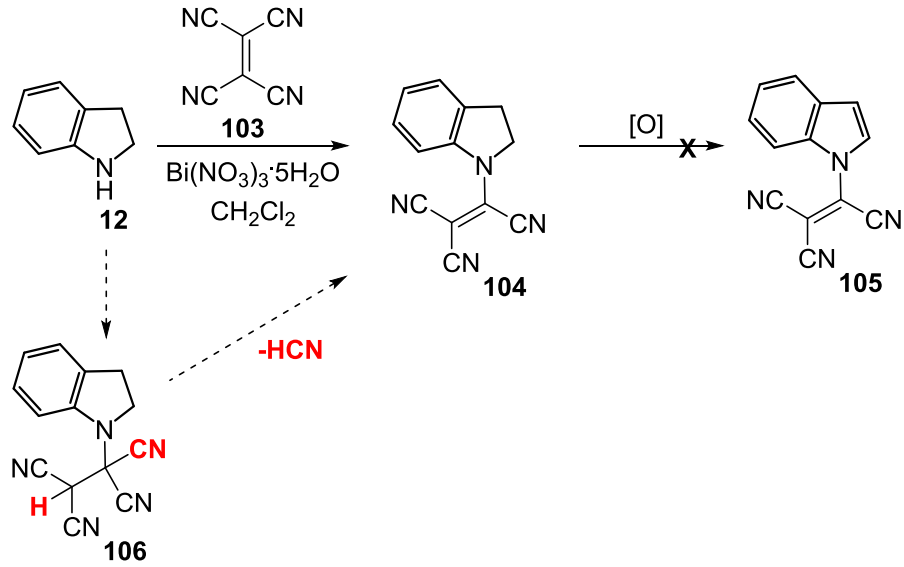


Şekil 3.1. Dimetil 2-(indolin-1-il)maleat (**62**)’nin 400 MHz ^1H -NMR spektrumu ve 400 MHz NOE-DIFF ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).

3.5 2-(İndolin-1-il)eten-1.1.2-trikarbonitril (**104**)’ün Sentezi ve Oksidasyonunun İncelenmesi

Simetrik Michael akseptör tetrasiyanoetilen (TCNE) ile indolin molekülünün reaksiyonu da $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyonun metilen klorür içerisinde 5 saatte tamamlandığı belirlendi. Saflaştırma işlemlerinden sonra elde edilen molekülün ^1H -NMR spektrumu elde edilen ürünün sekonder bir ürün olduğunu göstermektedir. Çünkü Michael katılma ürünü **104**’de üç farklı alifatik proton sinyali gözlenmelidir. Ürünün proton NMR spektrumunda sadece metilenik protonlara ait rezonans sinyalleri görülürken iki siyan grubunun bağlı olduğu karbondaki protona ait sinyalin olmadığı görülmektedir. Aynı şekilde ^{13}C -NMR spektrumunda da üç alifatik karbon sinyali olması gerekirken ikisi alifatik toplam on üç karbon sinyali gözlenmektedir. Bu veriler molekülden bir karbonun ayrıldığını göstermektedir. Şema 39’da da gösterildiği gibi primer Michael katılma ürünü **106**’dan bir mol hidrojen siyanür ayrılması sonucu sekonder ürün **104** oluşmaktadır. Hem ^1H - hem de ^{13}C -NMR

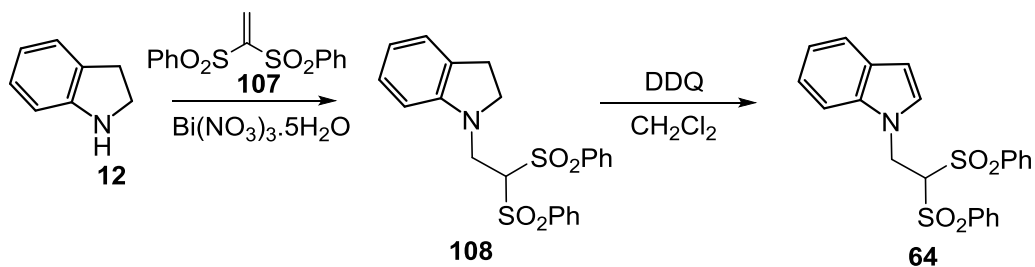
spektrumu önerilen sekonder ürün **104**'ün yapısını desteklemektedir (EK 1.5). Ancak tüm çabalara rağmen TCNE katılma ürünü **104**'deki indolin halkasının indol halkasına yükseltgemesi başılamadı. Oksidasyon reaksiyonu için MnO_2 , DDQ, Pd-C, PIFA, elementel S gibi oksidantlar kullanıldı.



Şema 39

3.6. 1-(2,2-Bis(fenilsülfonil)etil)-1H-indol (**64**)

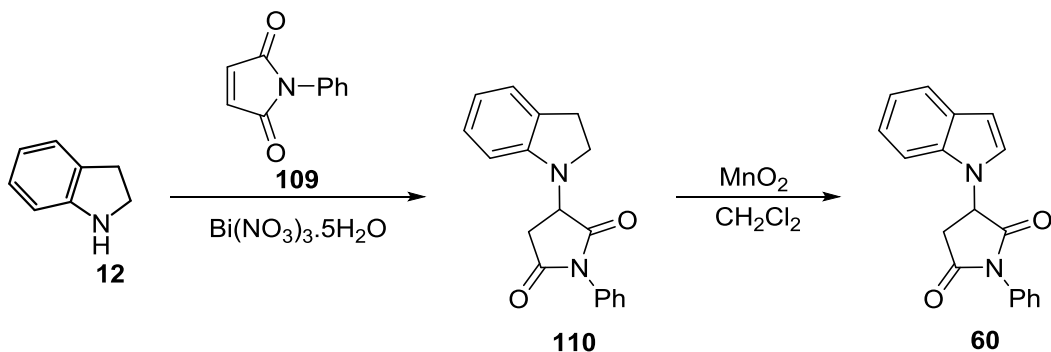
1,1-Bis(fenilsülfonil)etilen (**107**) ve indolin (**12**)'nin Michael katılma tepkimesi metilen klorür içerisinde $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Katılma ürünü **108**, etil asetat/hekzan ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Michael katılma ürünü **108**'in oksidasyonu DDQ ile gerçekleştirildi (Şema 40).



Şema 40

3.7. 3-(1*H*-indol-1-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-dion (**60**)

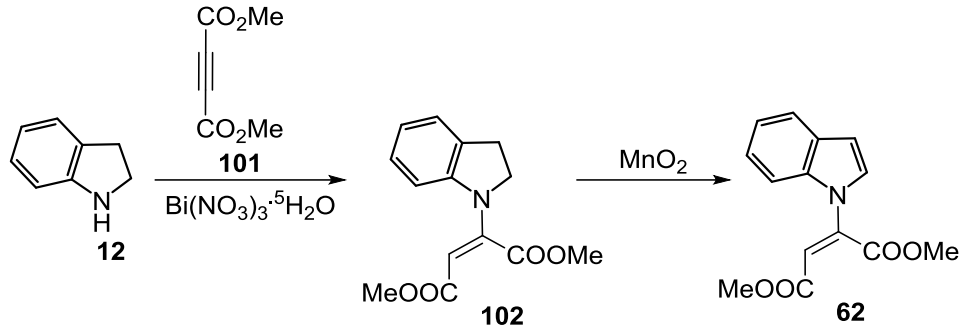
İndolin (**12**) ve *N*-fenilmaleilimid (**109**)'un Micheal katılma tepkimesi $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Ham ürün kısa bir silika jel kolondan etil asetat/hekzan karışımı ile yürütülerek saflaştırıldı. Michael katılma ürünü **110**'un *N*-süstitüe indol türevi **60**'a oksidasyonu MnO_2 ile gerçekleştirildi (Şema 41).



Şema 41

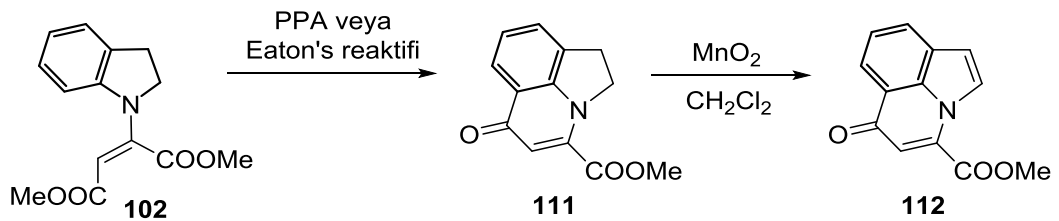
3.8. Metil 6-okso-6*H*-pirrol[3,2,1-ij]kinolin-4-karboksilat (**112**)

Daha önce sentezi verilen indolin (**12**) ve dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) (**101**)'in Michael katılma ürünü **102** ve *N*-süstitüe indol türevi **62** molekül içi Friedel-Crafts açılasyon reaksiyonu yapmak için ilginç moleküllerdir (Şema 42).



Şema 42

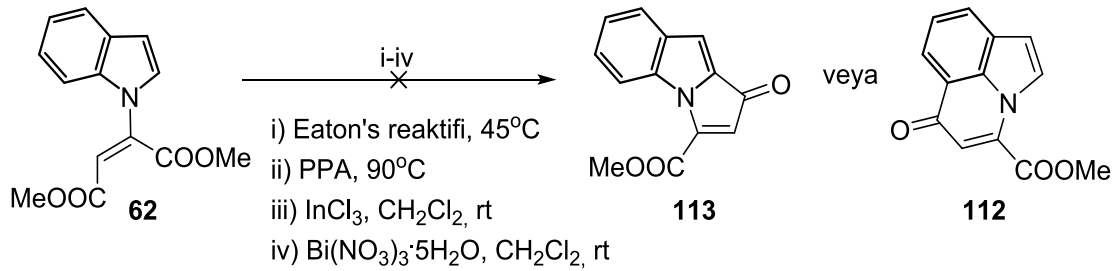
Michael katılma ürünü **102**'deki ester karbonil grubuyla aromatik halkayı kenetlemek için ilk önce polifosforik asit (PPA) kullanıldı (Şema 43). 90°C sıcaklıkta gerçekleştirilen reaksiyondan sonra yapılan saflaştırma ve kristallendirme işleminden sonra Friedel-Crafts açılasyon ürünü **111** düşük bir verimle (%26) elde edildi. Bu yüzden ilgili kenetleme reaksiyonu için alternatif olarak Eaton's reaktifi ($\text{P}_2\text{O}_5/\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}=10/90$) kullanıldı (Şema 43). Saflaştırma ve kristalizasyon işlemlerinden sonra %90 verimle hedeflenen açılasyon ürünü **111** elde edildi. Kenetlenme ürünü **111**'deki indolin yapısı indole yükseltgenmesi, metilen klorür içerisinde MnO_2 kullanılarak gerçekleştirildi (Şema 43).



Şema 43

3.9. Dimetil 2-(1*H*-indol-1-il)maleat (**102**)'nin Kenetlenme Reaksiyonunun İncelenmesi

DMAD katılma ürünü **102**'nin oksidasyon ürünü **62**'nde molekül içi Friedel-Crafts açılasyon reaksiyonu incelendi (Şema 44). Bu molekülün reaksiyonunda iki farklı kenetlenme ürünü (**113** ve **112**) oluşabilir. Ancak indol molekülündeki beş üyeli halkanın elektron yoğunluğu daha fazla olduğu için bu halkaya kenetlenmenin olduğu ürünün (**113** nolu molekül) oluşması beklenmektedir. Çeşitli Lewis ve Arrhenius asitleriyle ilgili kenetlenme ürün/ürünlerinin sentezi amaçlandı. Ancak Eaton's reaktifi ve PPA ile yapılan reaksiyonlardan çok kompleks bir karışım oluşurken, indiyum(III) klorür ve bizmut nitrat katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonda çıkış bileşiğinin değişmeden kaldığı gözlemlendi.

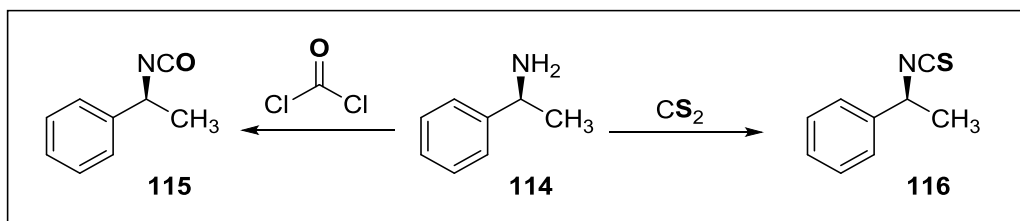


Şema 44

3.10. İndolin ve İndol Türevi Üre/Tiyoüre Organik Katalizörlerin Sentezi

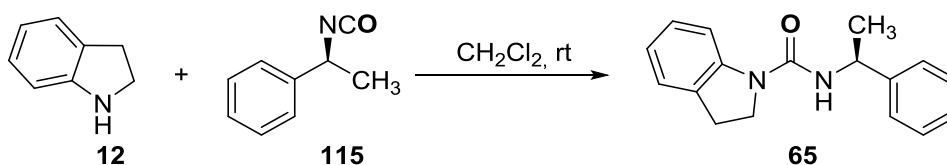
Tez çalışmasının enantiyoselektif çalışmalarla ilgili kısmı indolin ve indol temelli üre ve tiyoüre türevlerinin sentezi ve bu moleküllerin Michael katılma tepkimelerinde organokatalitik aktivitesinin incelenmesini içermektedir. İlk önce çalışma boyunca kullanılacak izosiyanat ve izotiyosiyanatlar (S)-(-)-(1-izosiyanatetil)benzen (**115**) ve (S)-(+)-(1-izotiyosiyanatetil)benzen (**116**) sentezleri yapıldı. (S)-(-)-(1-İzosiyanatetil)benzen (**115**) molekülünün sentezi (S)-1-feniletanamin (**114**) ve fosgenin reaksiyonundan elde edildi (Rodis and Digenis 2001). (S)-(+)-(1-İzotiyosiyanatetil)benzen (**116**) karbondisülfür ile (S)-1-feniletanamin (**114**)'ün reaksiyonundan elde edildi (Wong and

Dolman 2007) (Şema 45). Hem izosiyanat hem de izotiyosiyanatın yapısı NMR ve kiral HPLC ile karakterize edildi.



Şema 45

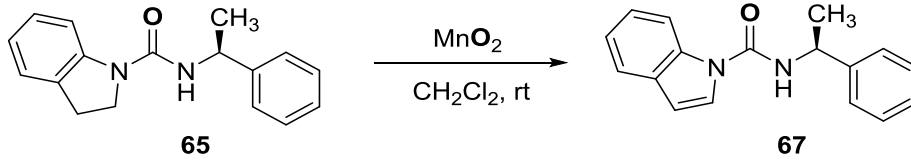
Üre türevi **65**, indolin (**12**) ve izosiyanat **115**'in metilen klorürdeki reaksiyonundan kantitatif verimle elde edildi (Şema 46). Ürünün yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopisi ile belirlendi. Molekülün ¹H-NMR spektrumunda metil protonları 1.56 ppm'de dublet olarak rezonans olurken kiral karbondaki proton 5.10 ppm'de pentet olarak rezonans olmuştur. Üre yapısındaki NH protonu 4.78 ppm'de dublet olarak rezonans olurken aromatik halkadaki dokuz proton 6.88 ile 7.87 ppm aralığında rezonans olmuştur. Molekülün ¹³C-NMR spektrumunda dört tanesi alifatik bölgede olmak üzere on beş karbon rezonansı ürünün yapısını doğrulamaktadır. Sentezlenen katalizörün optik saflığı kiral HPLC ile ortaya konulmuştur.



Şema 46

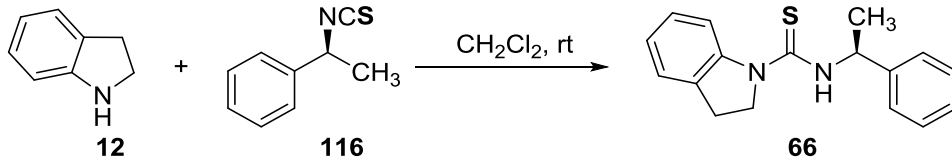
Üre türevi **65**'deki indolin halkasını indole yükseltgemek için MnO₂ ile reaksiyon gerçekleştirildi. Metilen klorür içerisinde 10 ekivalent MnO₂ ile gerçekleştirilen reaksiyondan %91 verimle indol türevi **67** elde edildi (Şema 47). Molekülün ¹H-NMR spektrumundan indol halkasının beşli üyesindeki olefinik protonlar 7.36 ve 6.50 ppm'de dublet (*J* = 3.6 Hz) vererek rezonans olduğu görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda beklenildiği gibi iki alifatik karbon rezonans sinyali varken, olefinik bölgede on üç

karbona ait rezonans sinyalleri bulunmaktadır. Üre yapısındaki karbonil karbonu 151.6 ppm’de rezonans olmuştur. Kiral HPLC ile de molekülün tek bir enantiyomer olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca polarimetreden çevirme açısının -16.0° olduğu belirlenmiştir.



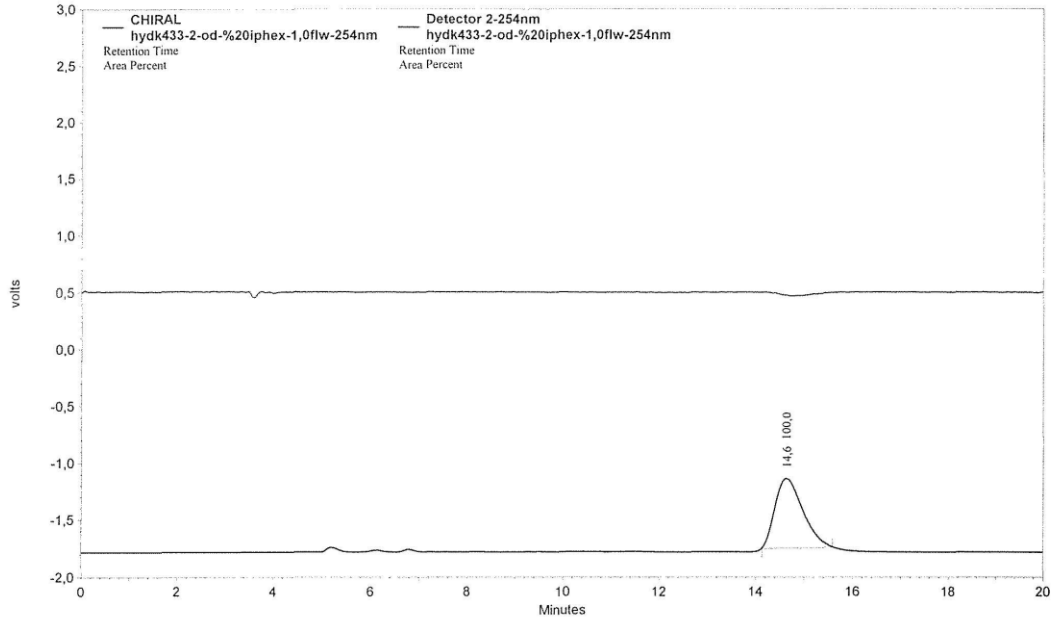
Şema 47

Yukarıda sentezi verilen indolin ve indol temelli üre türevleri **65** ve **67** moleküllerinin tiyoüre analoglarının sentezi için de benzer strateji izlenmiştir. İndolin (**12**) ve izotiyosiyanat **116**’nın oda sıcaklığında metilen klorürdeki reaksiyonundan tek ürün olarak tiyoüre türevi **66** elde edildi (Şema 48). Tiyoüre türevi **66**’nın yapısı ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopisi ile belirlenirken, optik saflığı ise kirale HPLC ile ortaya konulmuştur.



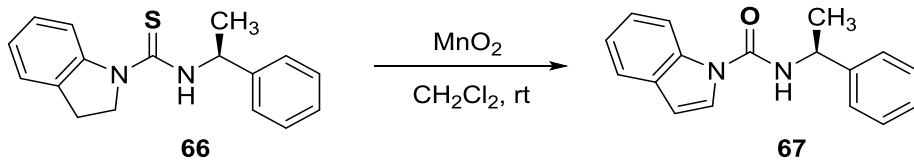
Şema 48

İndolin iskeletine sahip tiyoüre türevi **66**’nın oksidasyonu ile hedeflenen indol-tiyoüre türevi **68**’in sentezi için üre türevi **67**’nin sentezinde olduğu gibi oksidant olarak MnO_2 kullanıldı. Oda sıcaklığında 10 ekivalent MnO_2 ile 12 saat reaksiyondan sonra elde edilen ürünün beklenen tiyoüre türevi **68** olmadığı bunun yerine yukarıda sentezi verilen üre türevi **67**’nin oluştuğu NMR (^1H ve ^{13}C) spektroskopisi ve kirale HPLC kromatogramı ile belirlendi (Şekil 3.2).

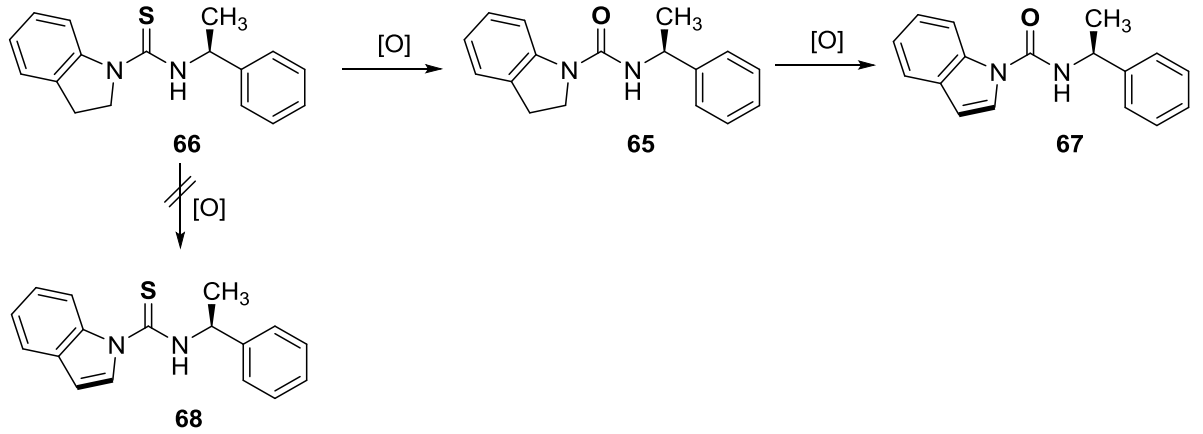


Şekil 3.2. Molekül **66**'nın MnO_2 ile reaksiyonu sonucunda alınan kiral HPLC kromatogramı

Bu reaksiyonda moleküldeki kükürdün MnO_2 'in varlığında oksijen ile yer değiştirdiğini ve indolin-üre türevi **65**'in oluştuğu düşünülmektedir. Ardından ortamdaki oksidantın aşırısı ile indolin yapısı indole yükseltgenmektedir. Kükürt ile oksijenin değişimi, bir hidroliz tepkimesi mi yoksa oksidasyon tepkimesi mi? olduğu sorusu karşımıza çıkmıştır. Burada mangan dioksitin, ya Lewis asidi olarak hidroliz tepkimesini katalizlediği ya da oksidant olarak tiyoüreyi üreye yükselttiği varsayılmaktadır. Reaksiyonun katalitik miktarda (hatta 1 ekivalent miktarda) MnO_2 ile tekrarlandığında herhangi bir tepkimenin gerçekleşmediği görülmüştür. Mangan dioksit miktarı artırıldığında (3 ekivalent) ilk önce tiyoürenin üreye ardından da indolinin indole yükselttiği görülmüştür. Bu sonuçlar reaksiyonun hidroliz tepkimesi olmayıp oksidasyon tepkimesi olduğunu göstermektedir (Şema 49-50).

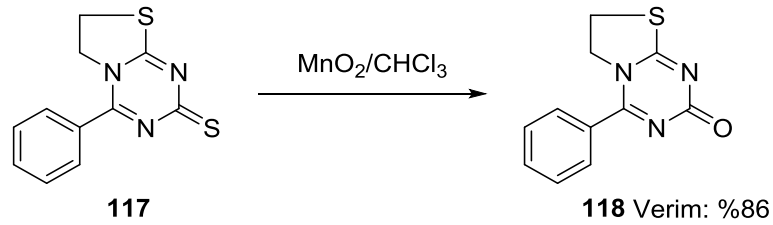


Şema 49



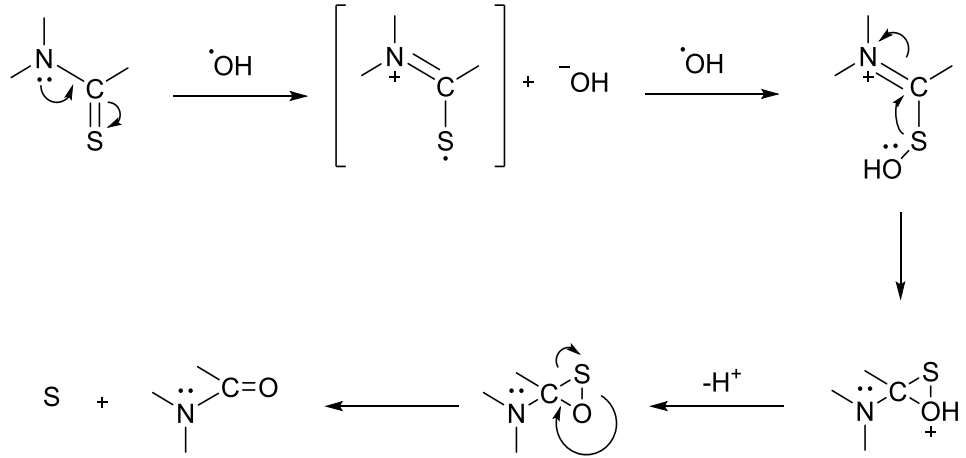
Şema 50

Meydana gelen kükürt-oksijen değişiminin literatürde daha önce Radha ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada görülmüştür (Radha *et al.* 1992). Bu çalışmada çeşitli tiyoamitlerin MnO_2 ile reaksiyonu sonucunda tiyoamitlerden amitlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 51).



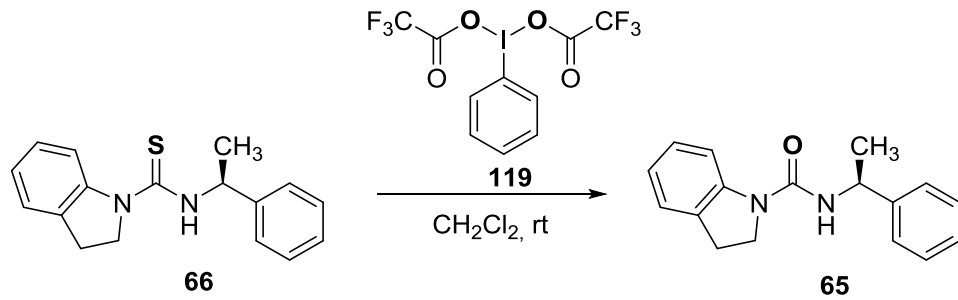
Şema 51

Yapılan çalışmada tiyoamitlerden amitlerin oluşumu için önerilen mekanizma şema 52’de verilmiştir.



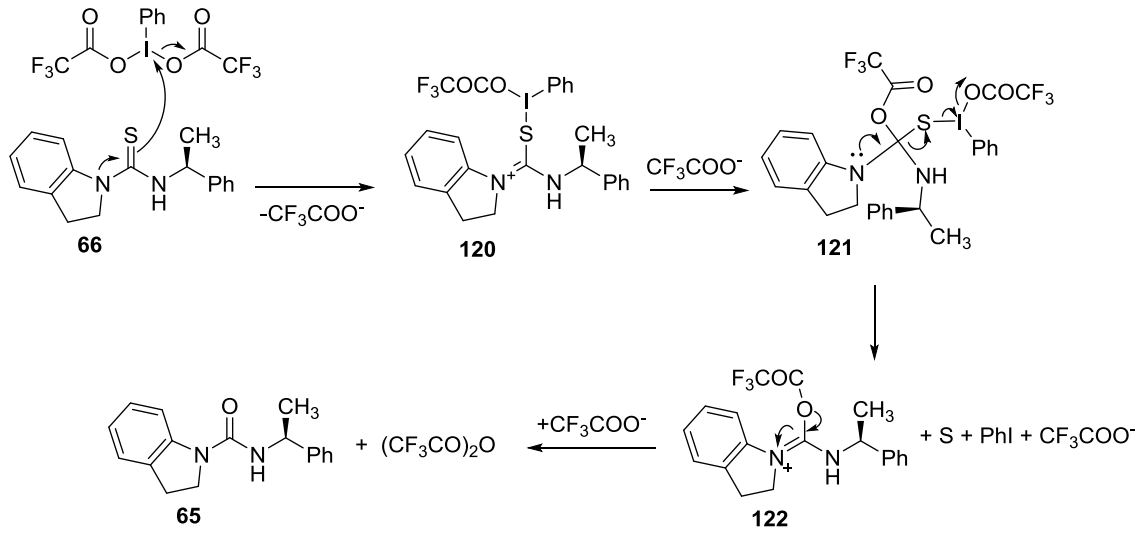
Şema 52

Tiyoüre türevi **66**'daki indolin halkasını indole yükseltgemek için yükseltgeyici reaktif olarak (bis(trifloroasetoksi)iyodo)benzen (PIFA) (**119**)'da kullanıldı. Bir ekivalent PIFA ile yapılan reaksiyondan indolin halkasının indole yükseltgenmediği beklenen ürün yerine kükürt-oksijen değişiminin olduğu molekül tek ürün olarak elde edildi (Şema 53).



Şema 53

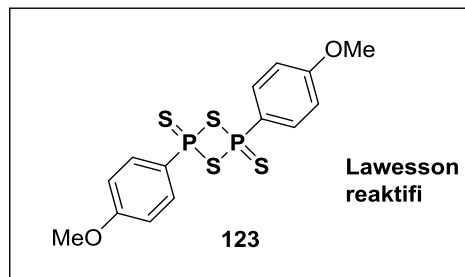
Molekül **66**'nın PIFA ile reaksiyonundan **67**'nin oluşumu için muhtemel mekanizma şema 54'de verilmiştir.



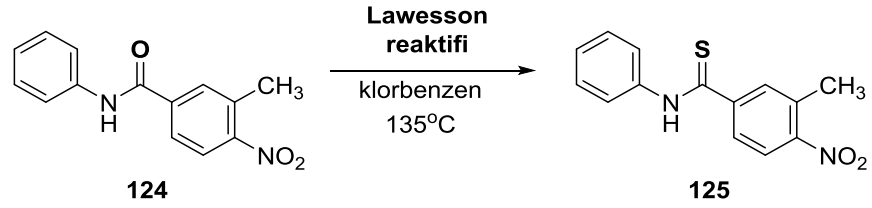
Şema 54

3.11. (S)-N-(1-Feniletil)-1H-indol-1-karbotiyoamit (68)'in Sentezi

İndolin halkasını indole yükseltgerken tiyoüre türevindeki kükürdün oksijenle yer değiştireceği öngörülmeleyen bir reaksiyondur. Keton, ester ve amitleri tiyoketon, tiyoester ve tiyoamidlere ılımlı ve uygun bir kükürtleme reaktifi olan Lawesson reaktifi [(2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiyafosfetan-2,4-disulfit)] (123) kullanılmaktadır (Şema 55). Örneğin amit 124 bu reaktif ile tiyoamit bileşiği 125'e dönüştürülmüştür (Şema 56) (Lo *et al.* 2010).

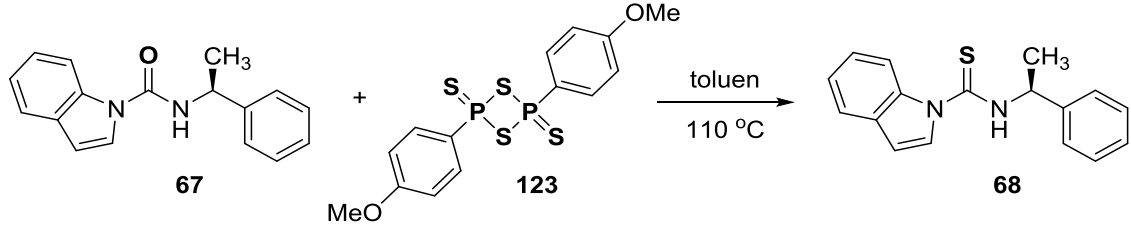


Şema 55

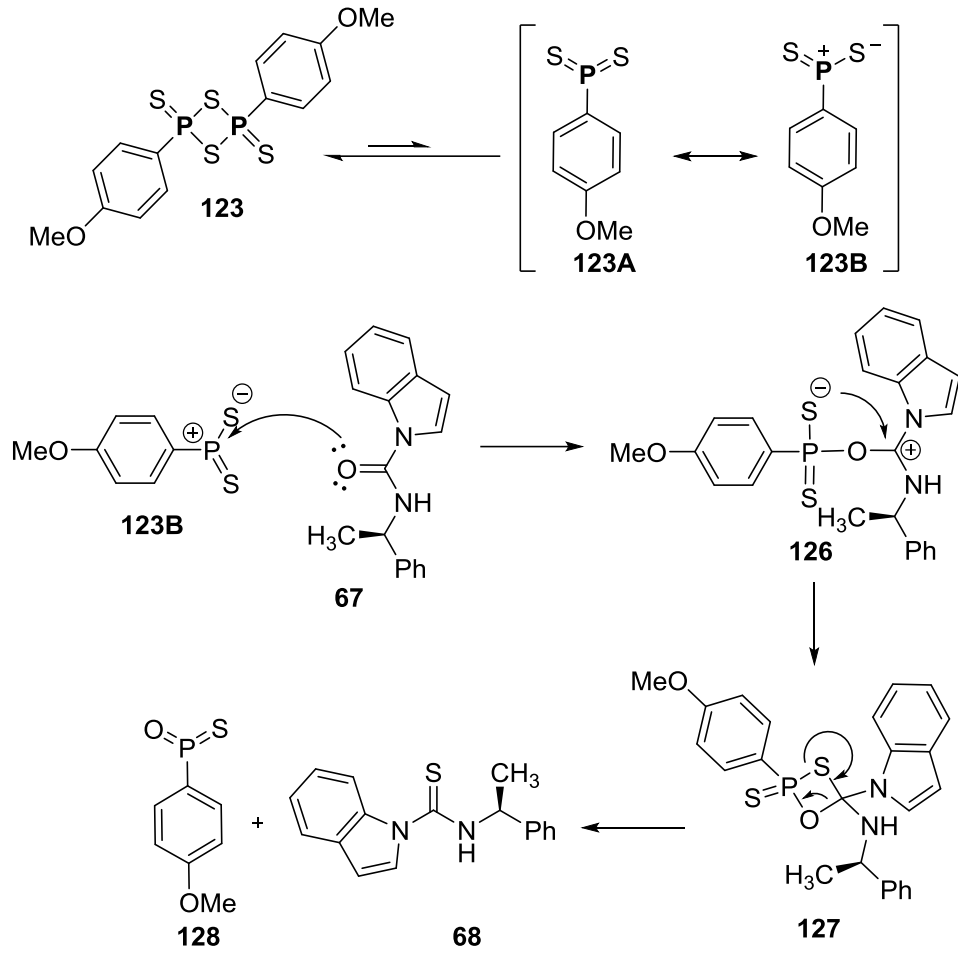


Şema 56

Bu yüzden literatürde ılımlı bir kükürtleme reaktifi olarak keton, ester ve amitleri tiyoketon, tiyoester ve tiyoamitlere dönüştürülmesinde kullanılan Lawesson reaktifi [(2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiyafosfetan-2,4-disülfid)] (**123**) üre türevi molekül **67**'den tiyoüre türevi **68**'i sentezlemek için kullanıldı. Üre türevi **67**'nin Lawesson reaktifi ile toluen içerisindeki reaksiyonundan hedeflenen tiyoüre türevi **68** elde edildi. Tiyoure türevi **68**'in yapısı NMR spektroskopisi ve kiral HPLC ile karakterize edildi (Şema 57).



Şema 57

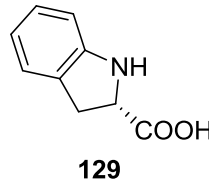


Şema 58

Üre türevi **67**'nin Lawesson reaktifi ile tiyoüre türevi **99**'a dönüşümü için önerilen mekanizma Şema 58'de verilmiştir. Lawesson reaktifi ısıtılınca merkezi fosfor-kükürt dörtlü halka daha reaktif ditiyofosfin ylidleri **123A** ve **123B**'ye açılmaktadır. Üre karbonili ile reaksiyon tiyaoksafosfetan ara ürünü **127**'yi vermektedir. Son basamakta ise dörtlü halkanın parçalanmasıyla üre türevi oluşmaktadır. Dörtlü halkanın parçalanmasındaki itici güç kararlı P=O bağının oluşmasıdır.

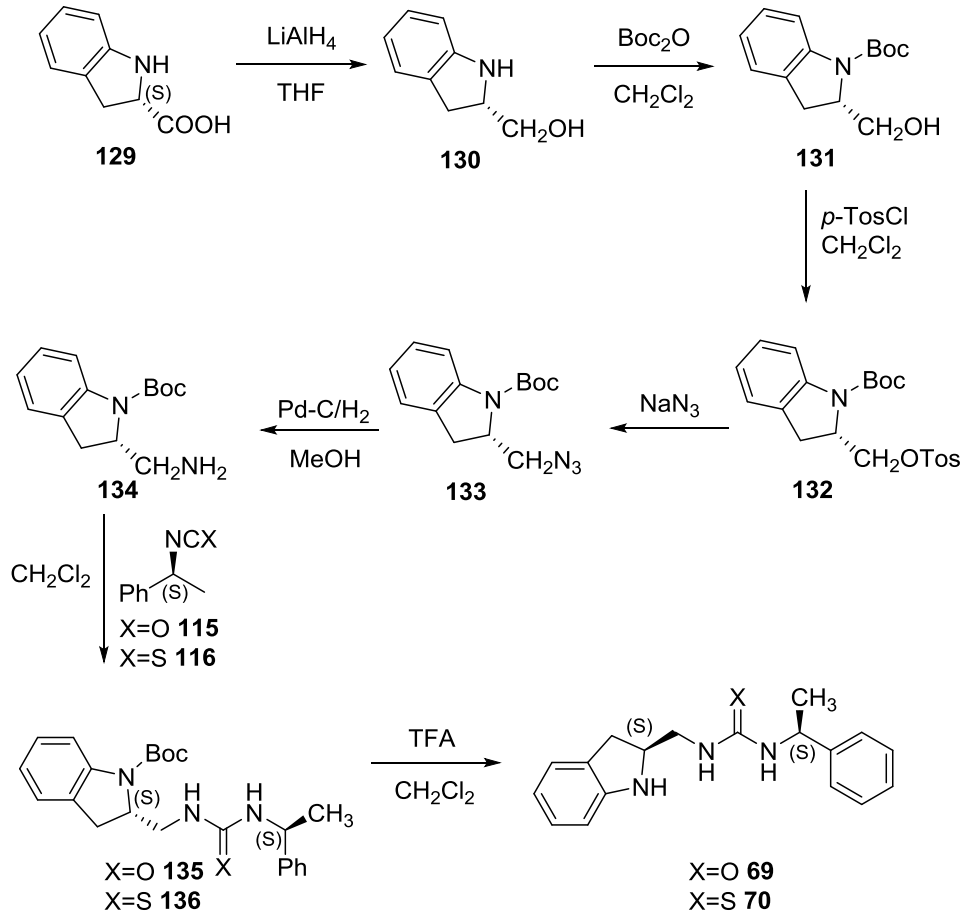
3.12. 1-((S)-İndolin-2-ilmetil)-3-((S)-1-feniletıl)üre (69) ve 1-(((S)-indolin-2-il)metil)-3-((S)-1-fenililetıl)tiyoüre (70)

Sentezde çıkış reaktifi olarak ticari olarak elde edilebilen (S)-(-)-indolin-2-karboksilik asit (**129**) çıkış reaktifi olarak kullanılmıştır (Şema 59).



Şema 59

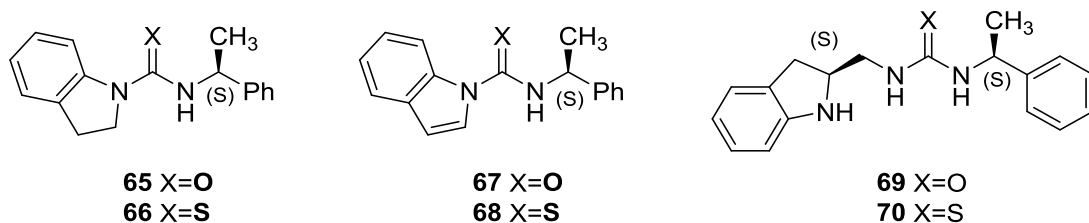
(S)-(-)-İndolin-2-karboksilik asit (**129**) LiAlH_4 'ün indirgeyici reaktif olarak kullanıldığı reaksiyonda ile ilgili alkol molekülü **130**'a indirgendi. Alkol grubunu amin grubuna çevirmek için daha kolay çıkan bir grup haline getirmek için *p*-toluensülfonil klorür (*p*-TosCl) ile tosil esterine çevrilmesi ardından da tosilatın sodyum azid ile ilgili azid bileşiğine çevrilmesi planlandı. Öncelikli olarak tosil esterini sentezi aşamasında indolin halkasındaki azot atomu da tosil amite dönüşeceğiinden azot atomu di-*tert*-butil dikarbonat (Boc_2O) ile korundu (Şema 60). *N-tert*-butoksikarbonil (*t*-Boc) grubu ile korunmuş tosilat bileşiği NaN_3 ile THF içerisinde reaksiyonundan azidometil indolin bileşiği **133**'ün sentezi gerçekleştirildi. Azidometil bileşiğin Pd-C katalizli hidrojenasyonundan amin bileşiği **134** elde edildi. Ardından amin bileşiğinin sırasıyla (S)-(-)-(1-izosiyanatetil)benzen (**115**) ve (S)-(+)-(1-izotiyosiyanatetil)benzen (**116**) ile reaksiyonu korunmuş üre bileşiği **135** ve **136**'yı verdi. Korunmuş üre bileşiğindeki Boc grubunu uzaklaştırmak için metilen klorür içerisinde triflorasetik asit ile reaksiyonu gerçekleştirildi ve reaksiyon sonucunda hedeflenen üre ve tiyoüre türevleri **69** ve **70** elde edildi (Şema 60).



Şema 60

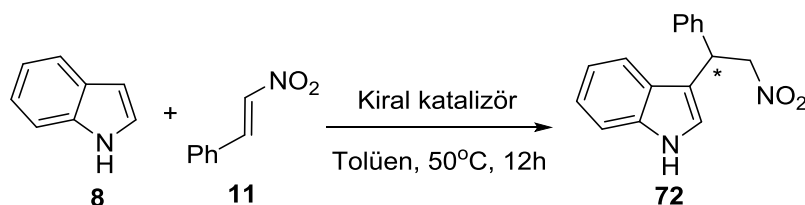
3.13. Sentezlenen Üre/Tiyoüre Türevlerinin Asimetrik Konjuge Katılımlarda Organokatalizör Uygulamaları

Tez çalışmasının organokatalizörlerin sentezi ile ilgili kısmında monofonksiyonel ve bifonksiyonel üre ve tiyoüre türevi indolin ve indol türevi **65-70** organik katalizörlerinin sentezi gerçekleştirildi (Şema 61). Sentezlenen üre ve tiyoüre türevlerinin enantiyoselektif konjuge katılma tepkimelerinde katalitik aktivitelerinin test edilmesi için üç tane model reaksiyon seçilmiştir. Bunlar indol (**8**), 4,7-dihidroindol (**10**) ve indolin (**12**)'nin β -nitrostiren (**11**) ile konjuge katılma reaksiyonlarının incelenmesidir. Aşağıda sırasıyla bu reaksiyonlar ve elde edilen sonuçlar verilmiştir.



Şema 61

3.14. İndol (8) ve β-Nitrostiren (11)'in Konjuge Katılma Reaksiyonu

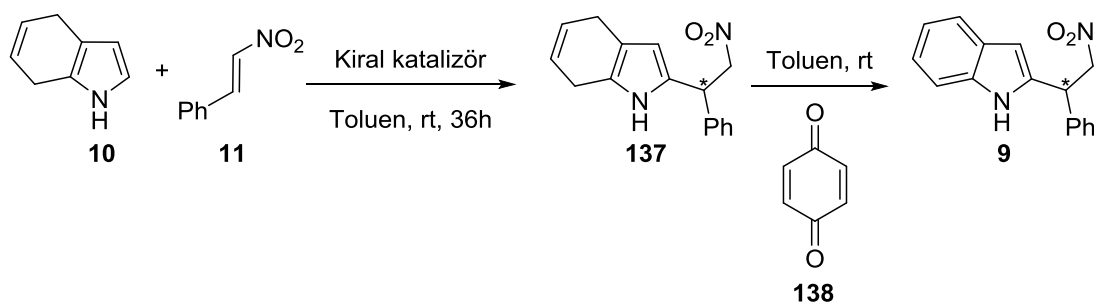


Şema 62

Model reaksiyonlardan birisi olan indol (**8**) ve β-nitrostiren (**11**) ile yapılan konjuge katılma reaksiyonlarının sonuçları Çizelge 3.1’de verilmiştir. Reaksiyonlar oda sıcaklığında gerçekleşmediği için toluen içerisinde 50°C’de gerçekleştirilmiştir. **66**, **69** ve **70** ile yapılan reaksiyonlar sırasıyla %82, 89 ve 91 verimle gerçekleşirken, diğer üre ve tiyoüre türevleriyle reaksiyonun gerçekleşmediği gözlemlendi. Ayrıca **66**, **69** ve **70** ile yapılan reaksiyonlardan izole edilen konjuge katılma ürünü **72**’nin kiral HPLC kromatogramlarından rasemik karışımların oluştuğu belirlendi.

Çizelge 3.1. İndol (**8**) ve β -nitrostiren (**11**)’in konjuge katılma reaksiyonuna ait veriler

Reaksiyon Numarası	Katalizör	Sıcaklık	Zaman	Verim	Enantiyomerik Oran
1	65	50°C	12	-	-
2	66	50°C	12	82	50.7:49.3
3	67	50°C	12	-	-
4	68	50°C	12	-	-
5	69	Oda sıcaklığı	48	89	50.2:49.8
6	70	Oda sıcaklığı	48	91	50.4:49.6

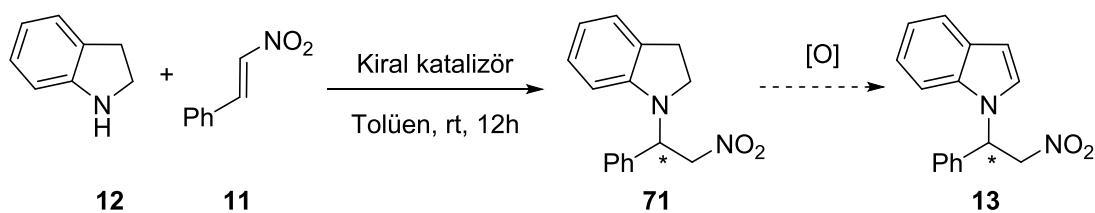
3.15. 4,7- Dihidroindol (10) ve β -Nitrostiren (11)’in Konjuge Katılma Reaksiyonu**Şema 63**

Diğer bir model reaksiyon 4,7-dihidroindol (**10**) ve β -nitrostiren (**11**)’in konjuge katılma reaksiyonudur. Reaksiyon tamamlandıktan sonra dihidroindol halkası *p*-benzokinon ile indole yükseltgendi. Bütün katalizörler ile reaksiyonun gerçekleştiği gözlenirken, her bir reaksiyondan elde edilen ürünlerin kiral HPLC kromatogramları rasemik bir karışımın olduğunu göstermektedir. Reaksiyon verimlerinin %70-73 aralığında olduğu görülmektedir. Burada oksidasyon basamağında madde kaybının olduğu düşünülmektedir. Sonuçlar Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3.2. 4,7-Dihidroindol (**10**) ve β -nitrostiren (**11**)’in konjuge katılma reaksiyonuna ait veriler

Reaksiyon Numarası	Katalizör	Sıcaklık	Zaman	Verim	Enantiyomerik Oran
7	65	Oda sıcaklığı	36	67	50.7:49.3
8	66	Oda sıcaklığı	36	73	50.1:49.9
9	67	Oda sıcaklığı	36	71	49.9:50.1
10	68	Oda sıcaklığı	36	70	51.2:48.8
11	69	Oda sıcaklığı	36	73	51.4:48.6
12	70	Oda sıcaklığı	36	73	50.9:49.1

3.16. İndolin (**12**) ve β -Nitrostiren (**11**)’in Konjuge Katılma Reaksiyonu



Şema 64

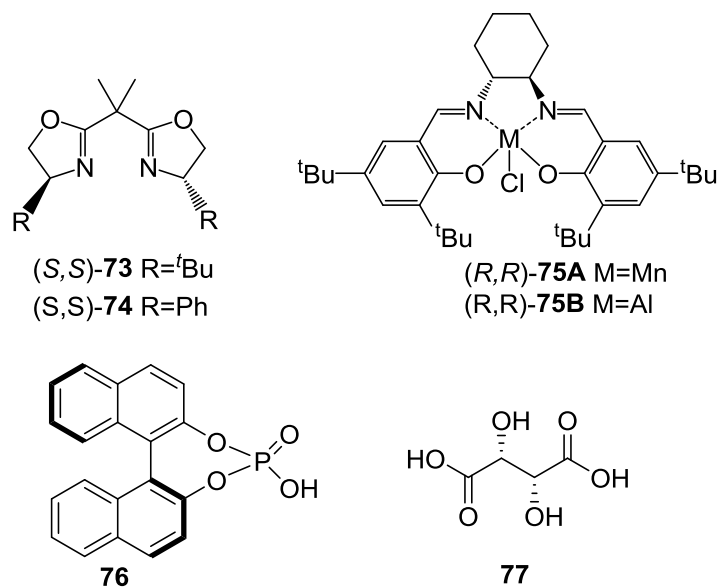
Model reaksiyon olarak seçilen diğer reaksiyonda indolin (**12**) ve β -nitrostiren (**11**)’in konjuge katılma reaksiyonunun incelenmesidir. Sonuçlar Çizelge 3.3’de özetlenmiştir. Bu sonuçlara göre hem kullanılan üre hem de tiyoüre türevlerinin reaksiyonları katalizlediği görülmektedir. Ancak bu model reaksiyonda da kullanılan kiral üre ve tiyoüre türevlerinin istenen seçiciliğin sağlanmadığı görüldüğünden indolin türevi **71**’in indol türevi **13**’e oksidasyonu gerçekleştirilmemiştir.

Çizelge 3.3. İndolin (**12**) ve β -nitrostiren (**11**)'in konjuge katılma reaksiyonuna ait veriler

Reaksiyon Numarası	Katalizör	Sıcaklık	Zaman	Verim	Enantiyomerik Oran
13	65	Oda sıcaklığı	12	91	49.5:50.5
14	66	Oda sıcaklığı	12	92	49.7:50.3
15	67	Oda sıcaklığı	12	89	49.4:50.6
16	68	Oda sıcaklığı	12	85	49.1:50.9
17	69	Oda sıcaklığı	12	90	51.5:48.5
18	70	Oda sıcaklığı	12	91	50.8:49.2

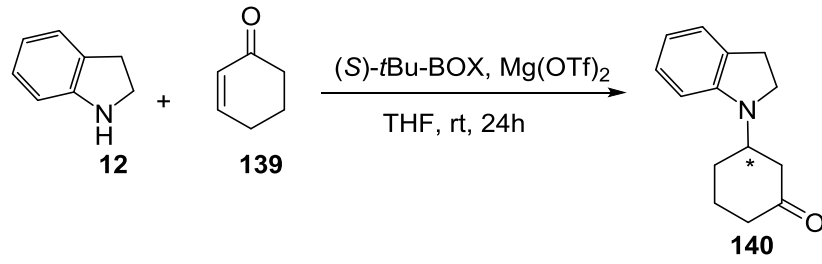
3.17. İndolin (**12**)'in Sikloheks-2-enon (**139**) ile Enantiyoselektif Michael Katılma Tepkimelerinin İncelenmesi

Optikçe aktif 1(*N*)-süstitüe indollerin ticari olarak elde edilebilen metal kompleksli katalizörlerin kullanılmasıyla sentezi tez çalışmasının bir diğer amacını oluşturmaktadır. Bunun için son yıllarda katalitik enantiyoselektif konjuge katılma reaksiyonlarında etkin bir şekilde kullanılan bisoksazolin [(*S*)-*t*Bu-BOX] **73** ve [(*S*)-Ph-BOX] **74**, kiral (*R,R*)-[Al(salen)Cl] ve (*R,R*)-[Mn(salen)Cl] kompleksleri **75A-75B**, (*S*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrojenfosfat (**76**) ve L-(+)-tartarik asit (**77**) katalizörleri kullanıldı (Şema 65). Çalışmalarda Michael akseptörü olarak sikloheks-2-enon (**139**) ve β -nitrostiren (**11**) molekülleri model olarak seçildi.

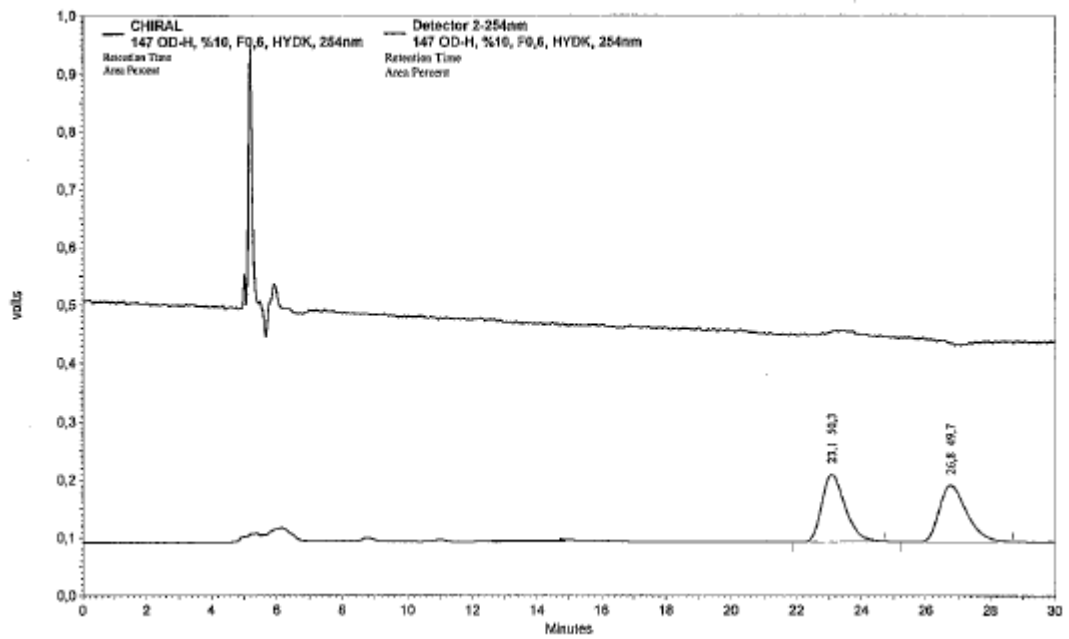


Şema 65

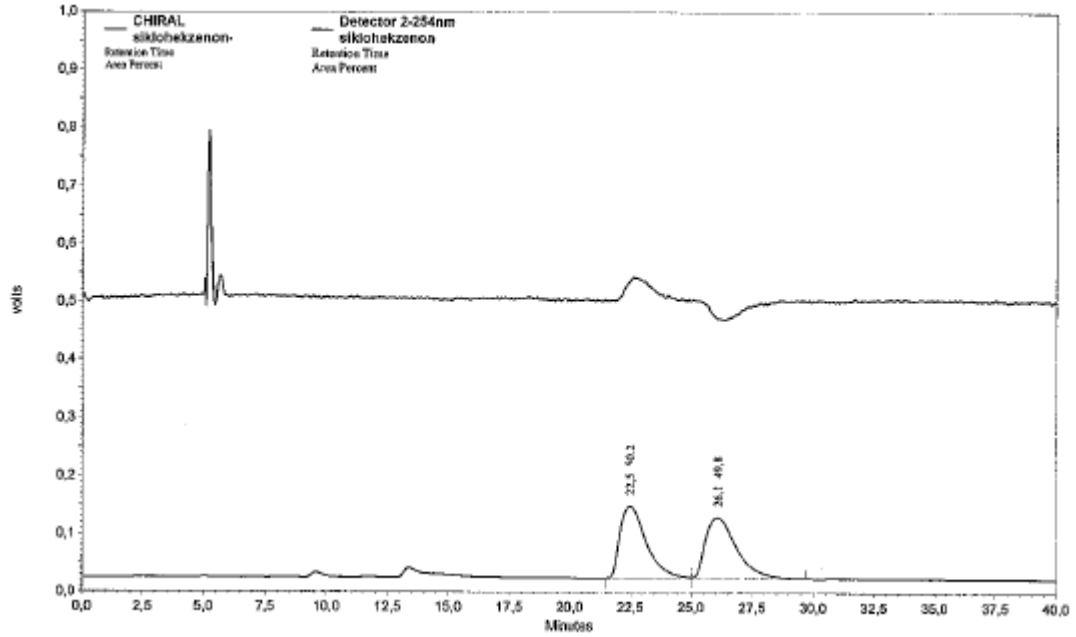
Bisoksazolin **73**, magnezyum triflat ($\text{Mg}(\text{OTf})_2$) ve çinko triflorasetat ($\text{Zn}(\text{OCOCF}_3)_2$) ile birlikte kullanıldı. Tetrahidrofuran (THF) içerisinde (S)-*t*Bu-BOX ve $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ oda sıcaklığında azot atmosferinde 1 saat karıştırıldıktan sonra ortama sikloheks-2-enon (**137**) ilave edildi. Yarım saat ilave karıştırmanın ardından indolin (**12**) ilave edilerek 1 gün karıştırıldı. Saflaştırma işleminden sonra elde edilen Michael katılma ürünü **140**'daki enantiyomer oranlarını belirlemek için kiral HPLC kolon (Kiral kolon: OD-H, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (10:90), akış hızı: 0,6 mL/dak, 254 nm; t_r (+) = 23.1 dak, t_r (-) = 26.8 dak) yapıldı. Kiral HPLC'den enantiyomer oranları (+) izomer için 50.3 ve (-) izomer için 49.7 olarak bulundu. Bu sonuçlar enantiyomerlerin hemen hemen aynı oranda oluştuğunu göstermektedir (Şekil 3.3). Yani enantiyoseçiciliğin olmadığı görülmektedir. Kiral katalizör kullanılmadan sentezlenen Michael katılma ürünü **140** için kiral HPLC'den elde edilen kromatogram sonucu da Şekil 3.4'de verilmiştir. Kiral bisoksazolin **73**'ün $\text{Zn}(\text{OCOCF}_3)_2$ varlığında kullanılmasından (+) izomer için 50.8 ve (-) izomer için 49.2 oranı gözlemlendi (Şekil 4.10). Kiral (R,R)-[Mn(salen)Cl] kompleksi (R,R-Jacobsen's katalizörü) **75B**'nin kullanıldığı reaksiyonda ise enantiyomer oranları (+) izomer için 50.3 ve (-) izomer için 49.7 olarak bulundu (Şekil 4.11).



Şema 66



Şekil 3.3. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü **140** için kiral HPLC kromatogramı

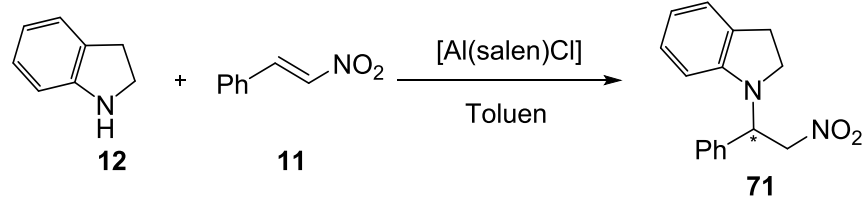


Şekil 3.4. Rasemat olarak elde edilen Michael katılma ürünü **140** için kiral HPLC kromatogramı

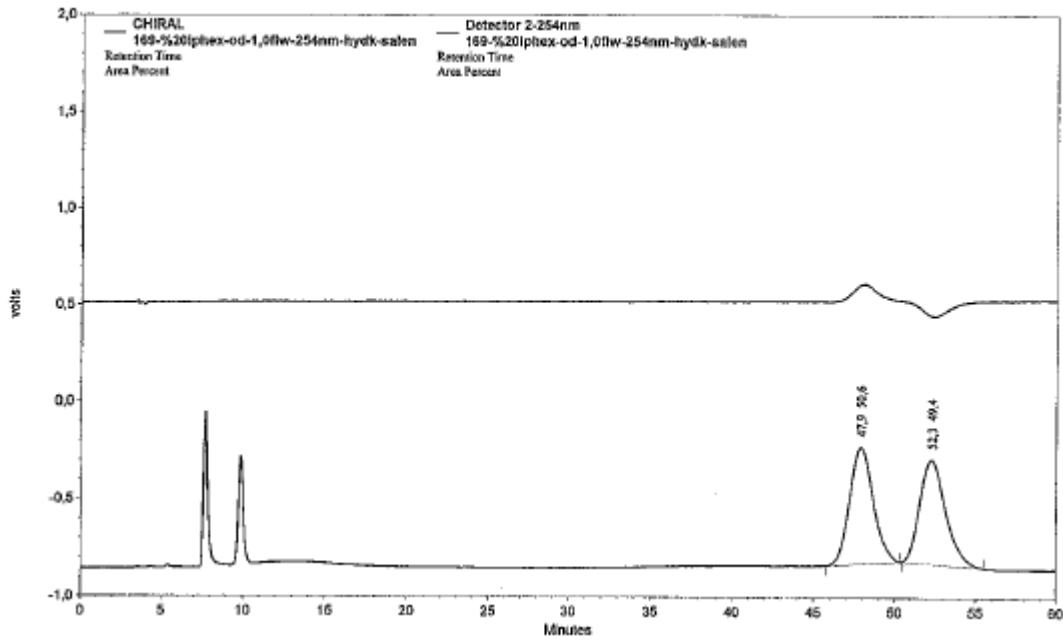
3.18. İndolin (**12**)'nin β -Nitrostiren (**11**) ile Enantiyoselektif Michael Katılma Tepkimelerinin İncelenmesi

İndolin (**12**)'nin enantiyoselektif Michael katılma tepkimesinin incelendiği model moleküllerden ikincisi β -nitrostiren (**11**) molekülü oldu . Bunun için indolin (**12**)'nin β -nitrostiren (**11**) ile olan reaksiyonu [Al(salen)Cl] **75A**'nın katalizörlüğü altında gerçekleştirildi (Şema 67). Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü etil asetat/hekzan dan kristallendirilerek saflaştırıldı. Saflaştırma işleminden sonra elde edilen Michael katılma ürünü **71**'deki enantiyomer oranlarını belirlemek için kiral HPLC kolon (Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), akış hızı: 1,0 mL/dak, 254 nm; $t_r(+)$ = 47.9 dak, $t_r(-)$ = 52.3 dak) yapıldı. Kiral HPLC'den enantiyomer oranları (+) izomer için 50.6 ve (-) izomer için 49.4 olarak bulundu. Bu sonuçlar enantiyomerlerin oranının hemen hemen eşit olduğunu ve enantiyoseçiciliğin sağlanamadığını göstermektedir (Şekil 3.5). Kiral katalizör kullanılmadan sentezlenen Michael katılma ürünü **71** için kiral HPLC'den elde edilen kromatogram sonucu da Şekil 3.6'da verilmiştir. Kiral (S)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrojenfosfat **76** varlığında

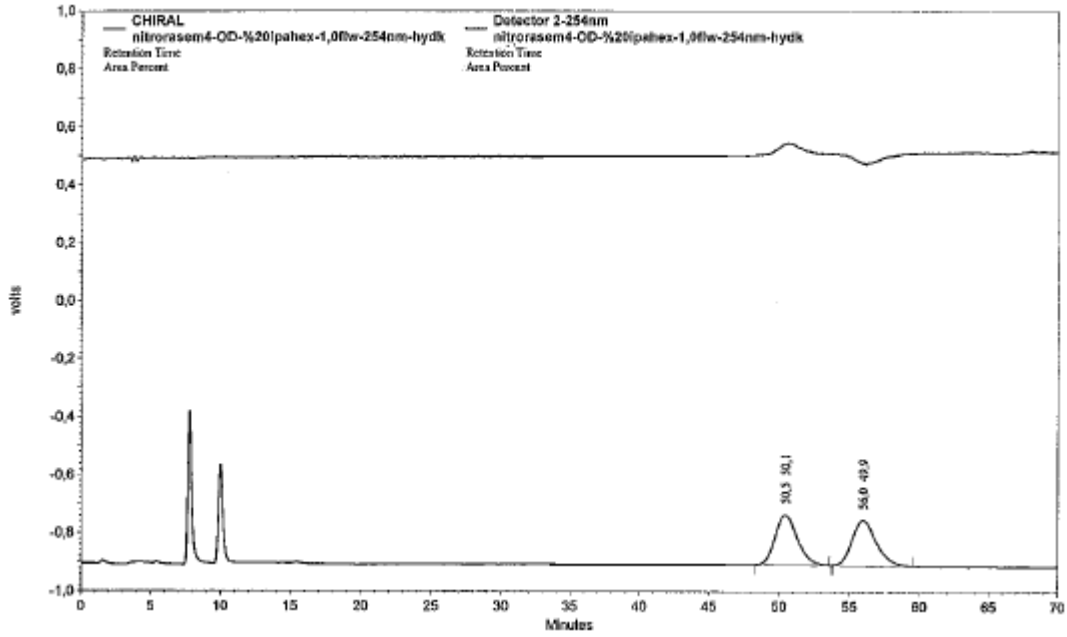
gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen Michael katılma ürünü için kiral HPLC kolondan (+) izomer için 50.5 ve (-) izomer için 49.5 oranı gözlemlendi (Şekil 4.12). Kiral L-(+)-tartarik asit (**77**)'nin kullanıldığı reaksiyonda ise enantiyomer oranları (+) izomer için 50.3 ve (-) izomer için 49.7 olarak bulundu (Şekil 4.13).



Şema 67



Şekil 3.5. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü **71** için kiral HPLC kromatogramı

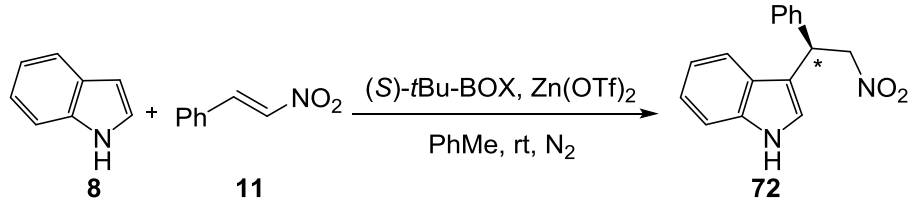


Şekil 3.6. Rasemat olarak elde edilen Michael katılma ürünü **71** için kiral HPLC kromatogramı

İndolin (**12**)'nin β -nitrostiren (**11**) ile olan reaksiyonu kiral [(S)-Ph-BOX] **74**'ün $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ile toluen içerisinde hazırlanan kompleks ile denendi. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ile oluşturulan kompleks katalizörlüğünde yapılan reaksiyon sonucunda kompleks bir karışımın oluştuğu gözlemlendi.

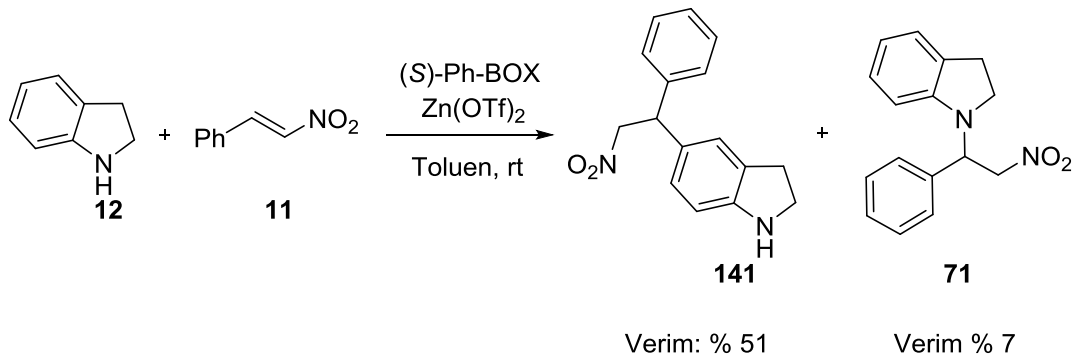
İndolin'in sikloheks-2-enon ve β -nitrostiren ile kiral katalizörler eşliğinde yapılan çalışmalarda hiçbir enantiyoseçiciliğin olmadığı gözlemlendi. Enantiyoseçicilik gözlenememesi ya kullanılan katalizörlerden ya da indolin molekülünün yapısından kaynaklandığı düşünülebilir. Kullanılan katalizörler literatürde sıkça kullanılan sistemlerdir. Katalizörden ve bizim reaksiyon şartlarımızdan kaynaklanan herhangi bir problemin olup olmadığını test etmek için literatürde indol ile yapılmış bir çalışma tekrar edildi (Şema 68). Buna göre indol (**8**) ve β -nitrostiren (**11**) bisoksazolin [(S)-*t*Bu-BOX)] **73**- $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyon için ürünün saflaştırıldıktan sonraki kiral HPLC sonucu (+) izomer 85,9 ve (-) izomer 14,1 oranında oluştuğu belirlendi (Şekil 4.14). Buna göre molekül %71.8 ee (ee=enantiyomerik aşırılık) ile oluşmuştur. Aynı reaksiyon için literatürde %84 ee verilmiştir. Kullanılan katalizör miktarı literatürde verilen miktardan daha az olduğu için literatürdeki

enantiyomer oranından daha az çıkmıştır. Yine aynı katalizör ve diğer katalizör sistemleriyle indol ve başka Michael akseptörleriyle de denemeler yapıldı. Sonuçlar katalizör sistemlerinin çalıştığını göstermektedir.



Şema 68

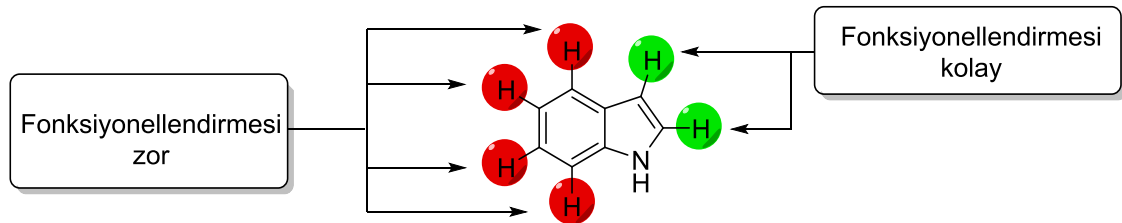
İndolin molekülünün kiral katılma reaksiyonlarının incelenmesi kapsamında indolin (12)'nin β -nitrostiren (11) ile olan reaksiyonu kiral [(S)-Ph-BOX] 74'ün $Zn(OTf)_2$ ile toluen içerisinde hazırlanan kompleks ile denendi. Bu reaksiyon sonucunda beklenen *N*-süstitüe indolin türevi 71 katılma ürünü yan ürün olarak oluşurken bunun yanında indolin'in 5 pozisyonundan Michael katılması sonucu oluşması beklenilmeyen 5-süstitüe indolin türevi 141'in oluştuğu tespit edildi. Literatürde indolin bileşiğinin 5 pozisyonundan Michael katılmasının meydana geldiği bir reaksiyon bulunmamaktadır. Bu yüzden reaksiyon indolin molekülünün 5 pozisyonundan Michael katılmasının gerçekleştiği ilk reaksiyon olma özelliğini taşımaktadır (Şema 69).



Şema 69

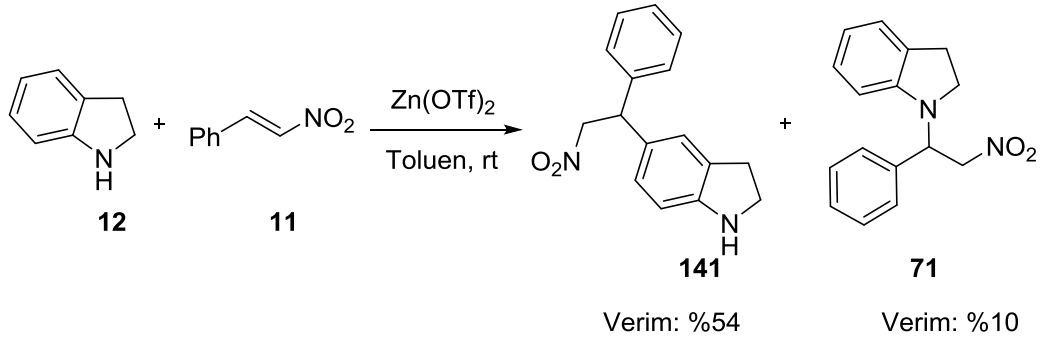
3.19. C5 Sübstitüe İndolin ve İndollerin Sentezi

İndol molekülünü 2 ve 3 konumlandırından fonksiyonellendirmek kolay iken benzen halkasından indolü fonksiyonellendirmek oldukça zordur (Şekil 3.7). Aynı zamanda indolin molekülünün 5 pozisyonundan Michael katılmasının literatürde örneğinin olmamasından dolayı, bu reaksiyon indolin ve indol kimyası açısından oldukça önemli bir sonuçtur. Bu sebepten dolayı bu katılmalar ile ilgili çalışmalara da odaklanıldı. Reaksiyon aynı şartlarda (S)-Ph-BOX kullanılmadan toluen içerisindeki indolin ve β -nitrostiren (**11**) karışımına katalizör olarak sadece $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ eklenerek reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda *N*-sübstitüe indolin türevi **71** tek ürün olarak elde edilirken 5-sübstitüe katılma ürünü **139**'un oluşmadığı gözlemlendi.



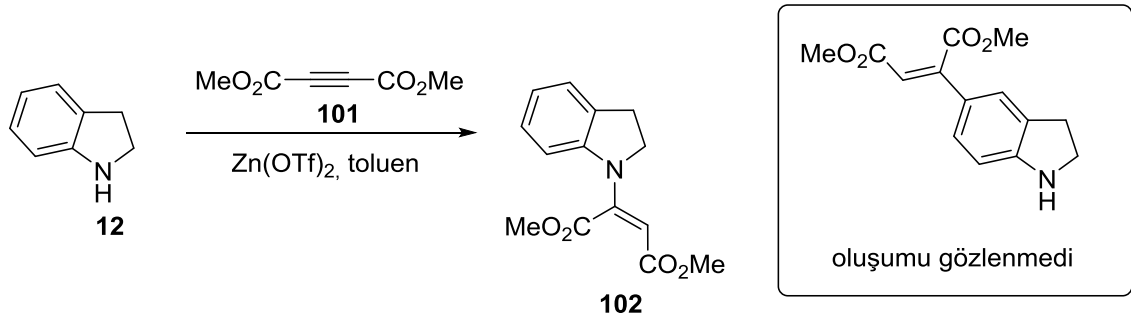
Şekil 3.7. İndolün 2,3 konumu ve benzen halkasından fonksiyonellendirilmesi

Yalnızca $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ kullanılarak yapılan reaksiyon sonucunda *N*-sübstitüe katılma ürünü tekrardan tek ürün olarak elde edildiğinden dolayı reaksiyonda maddelerin ilave edilmiş sıralaması kiral katalizli olan reaksiyonda olduğu şekilde yapılarak reaksiyon tekrar edildi. Aynı reaksiyon β -nitrostiren (**11**) ve $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 'ın toluen içerisindeki karışımına indolin (**12**)'nin toluen içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edilerek gerçekleştirildiğinde ise 5-sübstitüe indolin türevi katılma ürünü **141** ana ürün olarak oluştuğu *N*-sübtitüe katılma ürünü **71**'in ise yan ürün olarak oluştuğu gözlemlendi. Bu veriler ışığında indolin (**12**)'nin 5-pozisyonundan Michael katılma reaksiyonunun oluşmasında itici gücün $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ katalizörü olduğu belirlenmiştir (Şema 70).



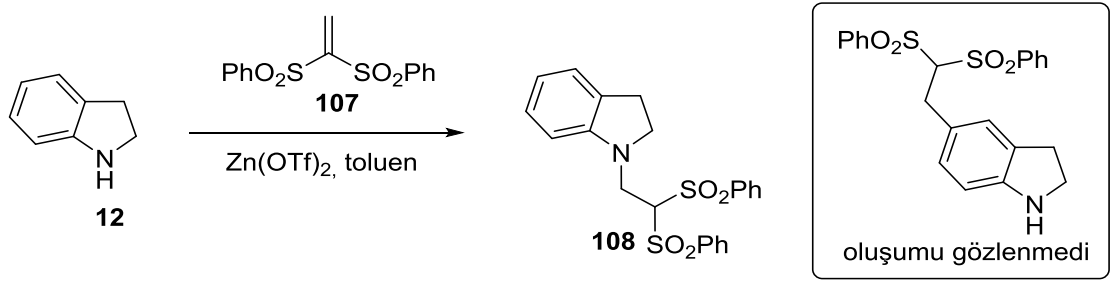
Şema 70

Bu denemeler sonucunda indolin molekülünün 5-pozisyonundan Michael katılmasının diğer α,β -doymamış sistemlerde etkinliğini tespit etmek amacıyla indolin (**12**)'nin dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) (**101**) ile olan reaksiyonu incelendi. Reaksiyon Zn(OTf)_2 katalizli olarak 5-süstitüe katılma ürününün daha önce ana ürün olarak elde edildiği reaksiyon şartlarında gerçekleştirildi. Bu reaksiyon sonucunda daha önce sentezi gerçekleştirilen *N*-süstitüe katılma ürünü **102** tek ürün olarak elde edilirken indolin molekülünün 5 pozisyonundan bir katılma meydana gelmediği ortaya konuldu (Şema 71).



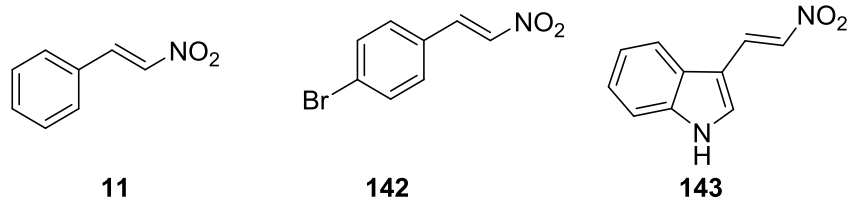
Şema 71

Başka bir reaksiyonda DMAD (**101**) yerine 1,1-bis(fenilsülfonil)etilen (**107**) molekülü oluşturulan reaksiyon şartlarında test edildi. Fakat bu reaksiyon sonucunda da yalnızca daha önce sentezi gerçekleştirilen indolin (**12**)'nin *N* pozisyonundan Michael katılmasının gerçekleştiği ürün **108**'in oluştuğu belirlendi (Şema 72).



Şema 72

Bu sonuçlar sonrasında indolin (**12**)'nin 5 pozisyonundan Michael katılmasının yalnızca nitro olefin **11** ile Zn(OTf)_2 katalizli olarak gerçekleştiği sonucuna varıldı. Bundan dolayı bundan sonraki çalışmalarda indolin molekülünün çeşitli nitroolefinler ile olan reaksiyonlarına odaklanıldı. Bunun için kullanılan nitroolefinler Şema 73'de verilmiştir.

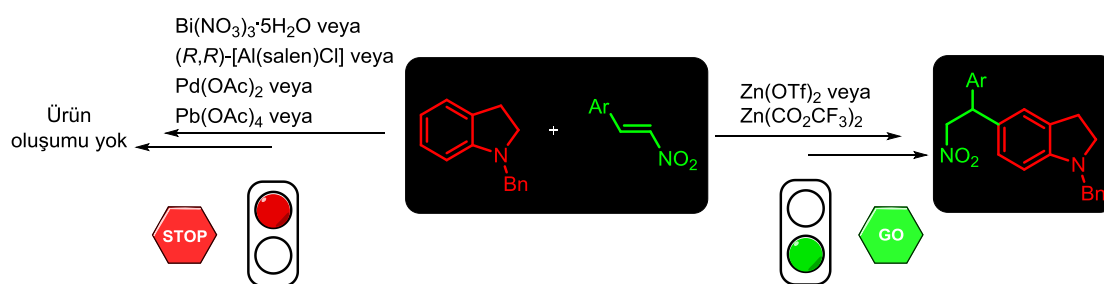


Şema 73

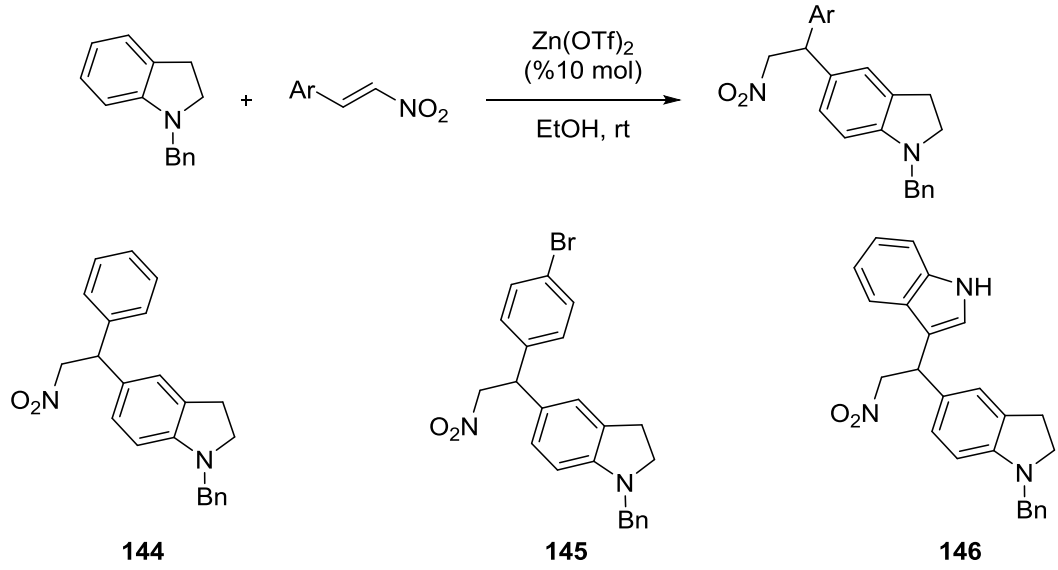
Yalnızca indolin'in nitroolefinlerle olan reaksiyonunda seçicilik sağlanamadığından dolayı indolin'in azot ataomu benzil grubu ile korunarak reaksiyon gerçekleştirildi. Öncelikli olarak *N*-benzilindolin'in β-nitrostiren (**11**) ile olan reaksiyonunda optimize şartlar belirlendi. Bunun için katalizör olarak reaksiyonları $\text{Bi(NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Al(salen)Cl}]$, Pd(OAc)_2 , Pb(OAc)_4 , $\text{Zn(CO}_2\text{CF}_3)_2$ ve Zn(OTf)_2 bileşikleri kullanıldı (Şekil 3.8). *N*-benzilindolin ile β-nitrostirenin reaksiyonu için yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda en yüksek dönüşüm Zn(OTf)_2 katalizörlüğünde etanol içerisinde sağlandı. Optimizasyon çalışmaları sonucunda elde edilen sonuçlar Çizelge 3.4'de görülmektedir.

Çizelge 3.4. *N*-benzilindolin'in β -nitrostiren (**11**) ile olan reaksiyonuna ait olan veriler

Reaksiyon numarası	Katalizör	Çözücü	Zaman	Verim
1	Zn(OTf) ₂	Toluen	5	90
2	Zn(OTf)₂	EtOH	5	98
3	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	EtOH	12	-
4	Cu(OTf) ₂	EtOH	12	-
5	Zn(CF ₃ CO ₂) ₂	EtOH	5	95
6	Pd(OAc) ₂	EtOH	12	-
7	[Al(salen)Cl]	EtOH	12	-
8	Pb(OAc) ₄	EtOH	12	-

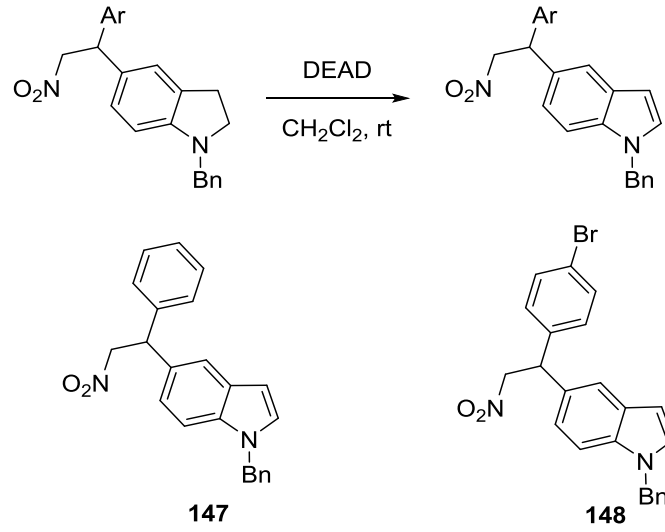
**Şekil 3.8.** C5 süstitüe indollerin sentez şeması

N-benzilindolin'in nitroolefinler β -nitrostiren (**11**), (*E*)-1-brom-4-(2-nitrovinil)benzen (**142**) ve (*E*)-3-(2-nitrovinil)-1*H*-indol (**143**) ile olan reaksiyonları Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Bu reaksiyonlar sonucunda 5-süstitüe indolinler kantitatif verimlerle sentezlendi. Yapılan literatür taramalarına göre bu reaksiyon, indolinin 5 pozisyonundan gerçekleştirilen ilk Michael katılma tepkime özelliğini taşımaktadır. C5 süstitüe indolinlerin sentezi ılımlı şartlar altında ucuz bir yöntemle, tek basamakta ve düşük oranda katalizör kullanımı ile gerçekleştirilmiştir (Şema 74).



Şema 74

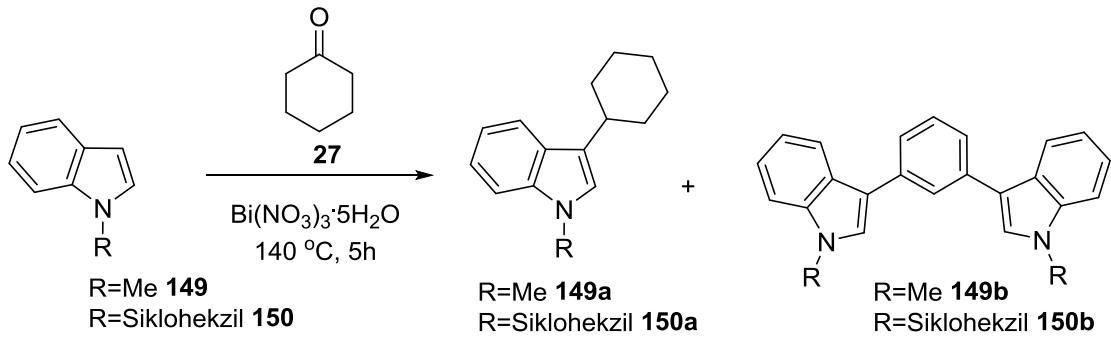
1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)indolin'in oksidasyonu önce DDQ kullanıldı, fakat reaksiyon sonucunda hedeflenen indol türevi oluşmazken kompleks bir ürün karışımı elde edildi. DEAD molekülünün indolin çekirdeğini indole yükseldiği daha önceki yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştu. Bundan dolayı oksidasyon reaksiyonu için daha ılımlı bir reaktif olan DEAD molekülü kullanıldı. Reaksiyon sonucunda C5 süstitüe indol türevi 1-benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (**147**)'nin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi (Şema 75).



Şema 75

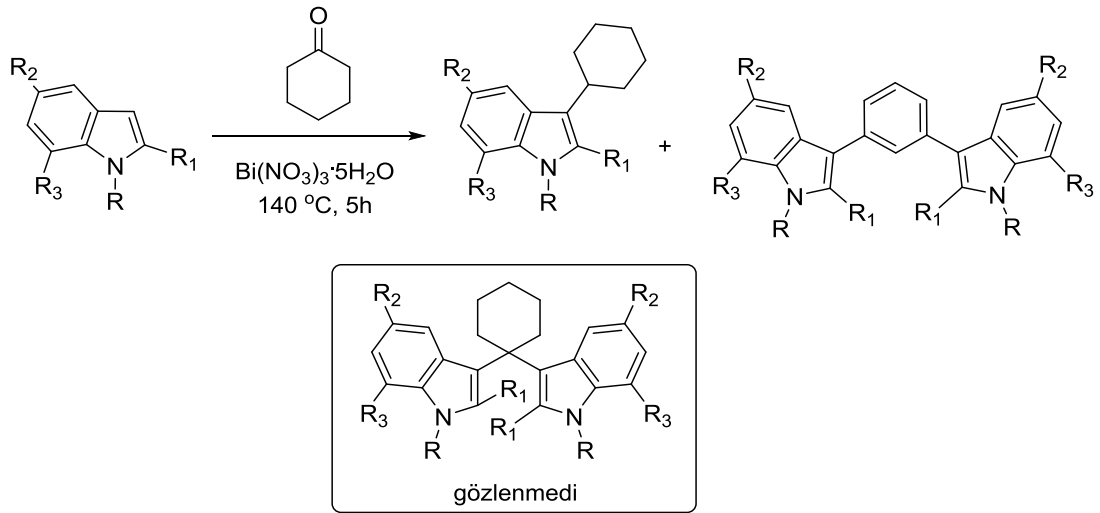
3.20. 1,3-Di(1*H*-indol-3-il)benzen ve 3-Sikloheksil İndol'lerin $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ Katalizli Sentezi

N-Metil indol ve *N*-sikloheksil indol moleküllerinin sikloheksanon ile reaksiyonu $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizli ve çözücüsüz olarak 140°C'de gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sonucunda 3-sikloheksil indol türevlerinin yanısıra 1,3-diindol benzen türevlerinin de oluştuğu gözlenmiştir. Oluşan yapıların karakterizasyonu 1 ve 2 boyutlu NMR spektrumları yardımıyla yapılmıştır (Erdoğan 2011) (Şema 76).



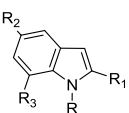
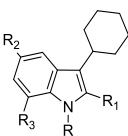
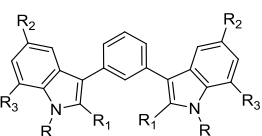
Şema 76

Tez çalışması, yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışmanın diğer elektron çekici ve elektron sağlayıcı gruplar içeren indol türevleri ile kapsamının genişletilmesini içermektedir. Bu maksatla çeşitli indol türevlerinin sikloheksanon ile reaksiyonu çözücüsüz olarak 140°C’de incelenmiştir (Şema 77). Bu reaksiyonlar sonucunda muhtemel bisindol metan türevlerinin oluşumu gözlenmemiştir. C3 alkilasyon ürününün indol’ün C3 pozisyonundan sikloheksanon ile redüktif Friedel-Crafts alkilasyonu sonucu oluştuğu kesin iken; diğer ürünün ise muhtemelen iki indol nükleofilinin bölge seçici oksidatif arilasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Çeşitli pozisyonlarında elektron sağlayıcı ve elektron çekici grupların bulunduğu indol türevleri ile sikloheksanon’un reaksiyon sonuçları Çizelge 3.5’de verilmiştir.



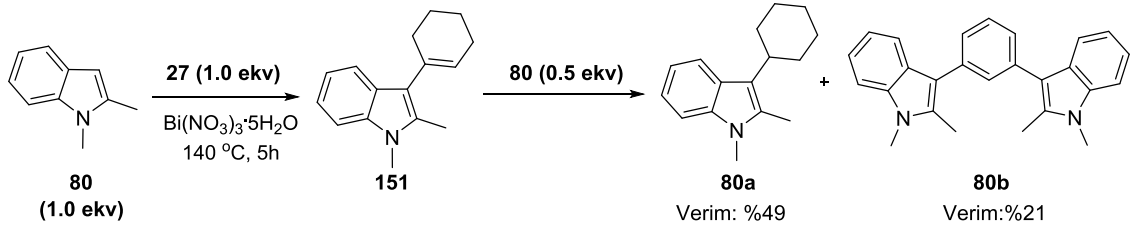
Şema 77

Çizelge 3.5. Çeşitli indol türevlerinin siklokezanon ile $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizli ve çözücüsüz şartlarda 140°C 'deki reaksiyonuna ait veriler

Reaksiyon numarası	 İndol	R	R ₁	R ₂	R ₃	 Numara / Verim(%)	 Numara / Verim (%)
1	8	H	H	H	H	8a / 49	8b / 18 ^a
2	78	Bn	H	H	H	78a / 52	78b / 21
3	79	H	Me	H	H	79a / 52	79b / 20
4	81	H	H	MeO	H	81a / 46	81b / 21
5	82	H	H	H	F	82a / 46	82b / 18
6	83	H	H	H	BnO	83a / 50	83b / 21
7	84	Me	H	H	BnO	84a / 53	84b / 19
8	85	H	H	Br	H	85a / 51	85b / 22
9	86	Me	H	Br	H	86a / 50	86b / 18
10	87	H	CO ₂ H	H	H	87a / -	87b / -
11	88	OTs	H	H	H	88a / -	88b / -

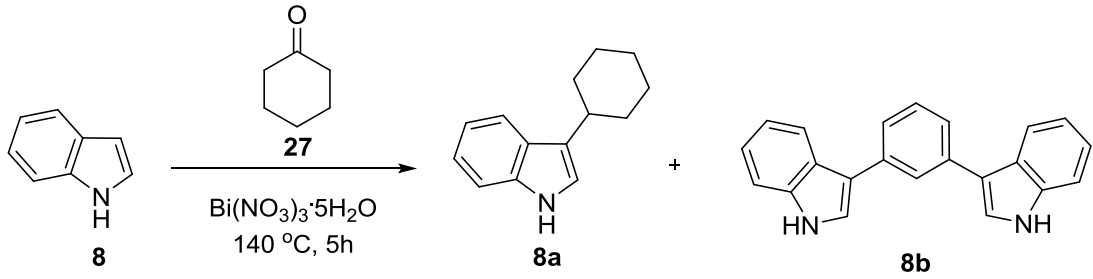
^a Verim NMR'dan hesaplandı.

Reaksiyonlar sonucunda birbirine paralel sonuçlar elde edildi, fakat elektron çekici grupların bulunduğu indol türevleri ile yapılan reaksiyonlarda herhangi bir ürün oluşumu gözlenmedi. Ayrıca 1,2-dimetil indol (**80**) ile sikloheksanon (**27**)'nin reaksiyonunda alkilasyon ürünü **151**'in oluştuğu gözlemlendi. Elde edilen alkilasyon ürününe 0.5 ekivalent daha 1,2-dimetil indol ilave edilip reaksiyon devam ettirildiğinde diğer sonuçlarla paralel şekilde 3-sikloheksil-1,2-dimetil-1*H*-indol (**80a**) ve 1,3-bis(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-il)benzen (**80b**)'nin oluştuğu belirlendi (Şema 78).



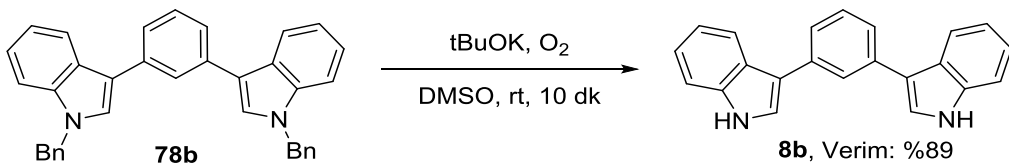
Şema 78

İndol molekülünün sikloheksan ile reaksiyonu sonucunda hem alkilasyon ürünü hem de diarilindol türevinin oluştuğu karışım NMR'ından belirlenmiştir. Ancak saflaştırma sonucunda alkilasyon ürünü izole edilebilirken diarilindol bileşiği izole edilememiştir. Bu bileşiğin kolonda saflaştırma esnasında bozunduğu düşünülmektedir (Şema 79).



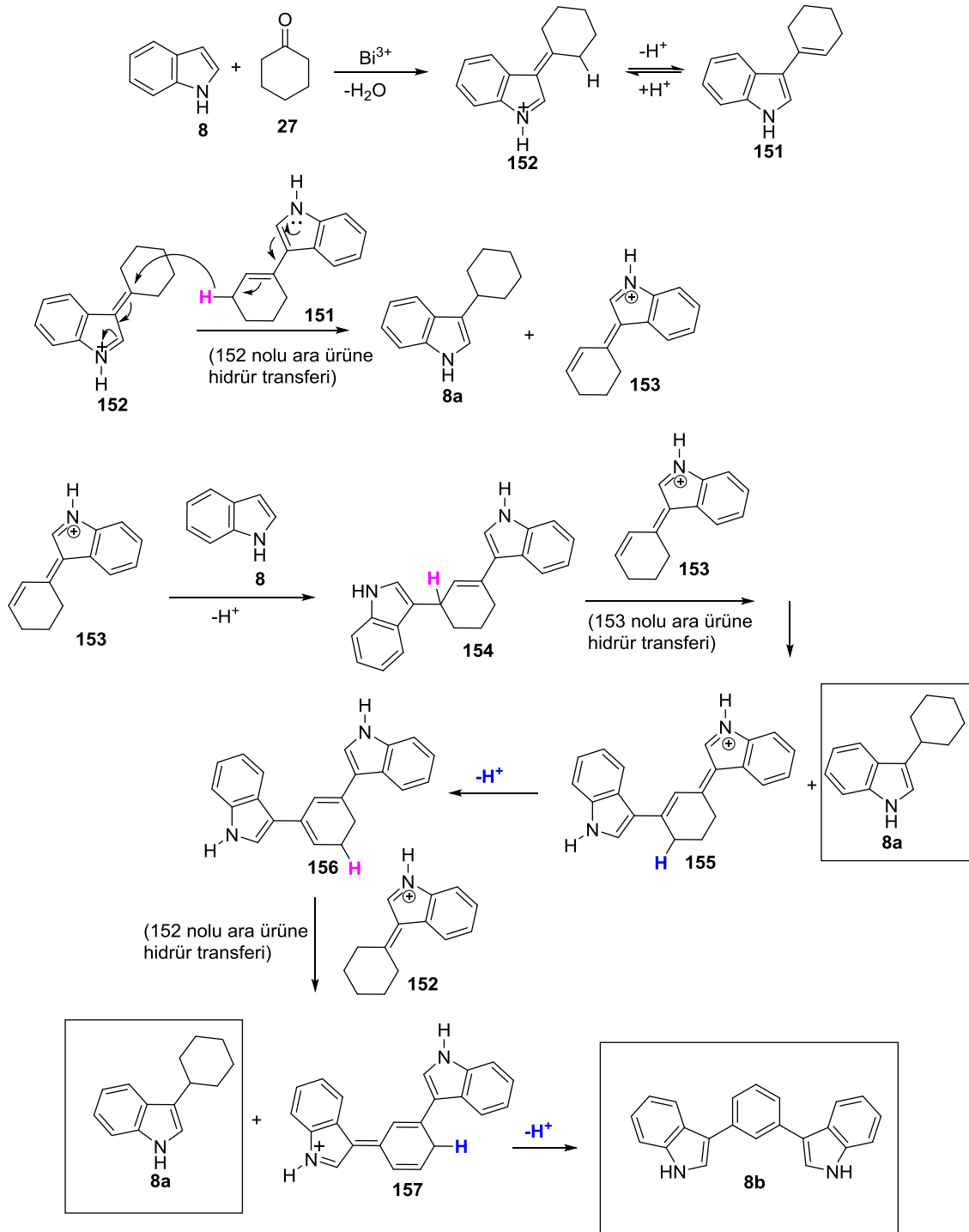
Şema 79

İzole edilemeyen diarilindol türevini sentezlemek için başka bir yol kullanıldı. Bu amaçla daha önce sentezlenen 1,3-bis(1-benzil-1H-indol-3-il)benzen (78b) molekülünün potasyum tert-bütoksit bileşiği ile olan reaksiyonu sonucunda debenzilasyonu işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen ürün kristallendirme vasıtasıyla saflaştırıldı (Şema 80).



Şema 80

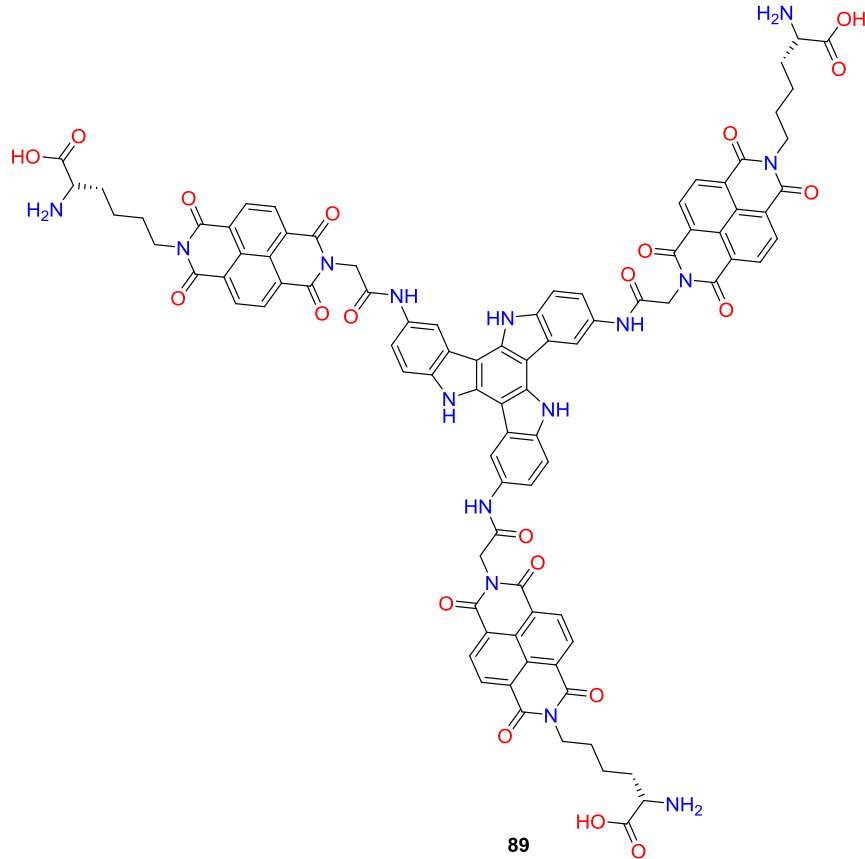
Reaksiyon sonucunda meydana gelen ürünlerin elde edilen **151** üzerinden oluştuğu düşünülmektedir. Ürünlerin oluşumuna yönelik reaksiyon mekanizması Şema 81’de verilmiştir.



Şema 81

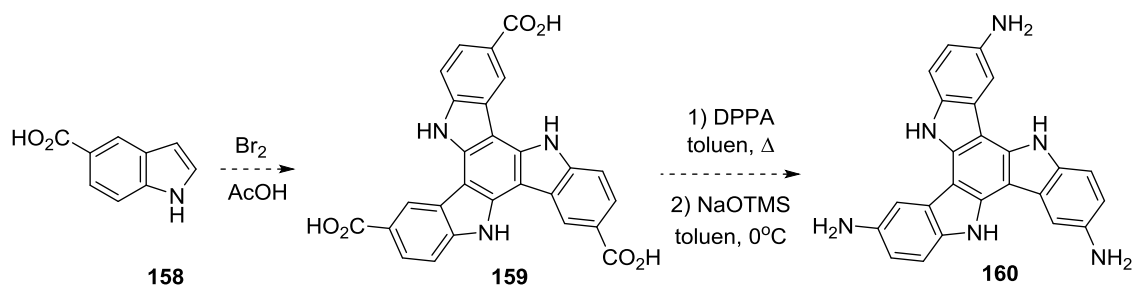
3.21. Triazatruksen Temelli Suda Çözünebilir Organik Moleküllerin Sentezi ve Kendiliğinden Düzenlenmesi Üzerine Yapılan Çalışmalar

Tez çalışmasının bu kısmında triazatruksen temelli disk benzeri C3 simetriye sahip suda çözünebilir indol trimeri molekülün sentezlenmesi hedeflendi. Bu molekülde bulunan karbozol birimi ve üç tane naftalin diimid, π - π etkileşimi yapma kapasitesine sahiptir. Lisin yan grupları ile molekülün hidrojen bağları ve van der Waals etkileşimleri ile bir araya gelme kabiliyetine sahip olması ve suda çözünürlüğünün yüksek olması amaçlanmıştır (Şema 82).

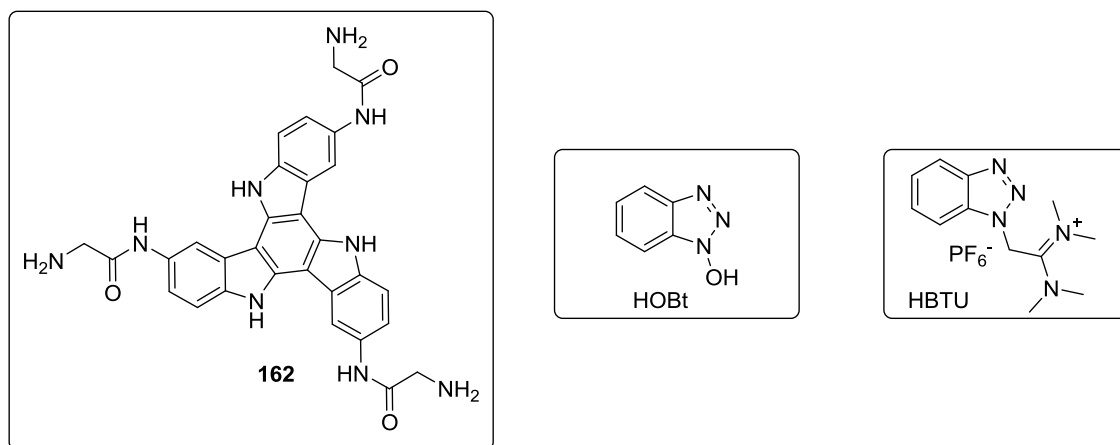
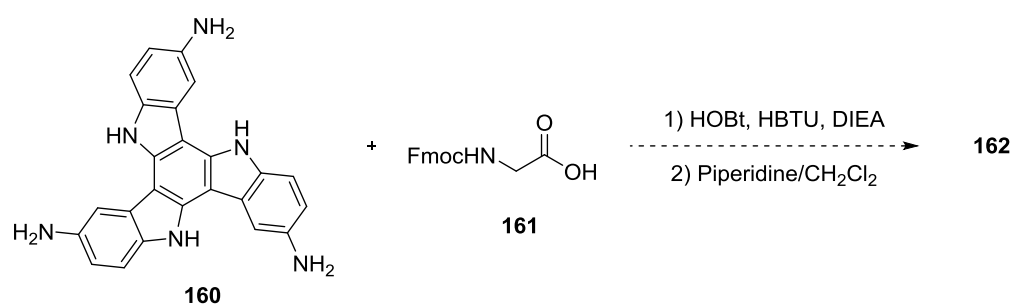


Şema 82

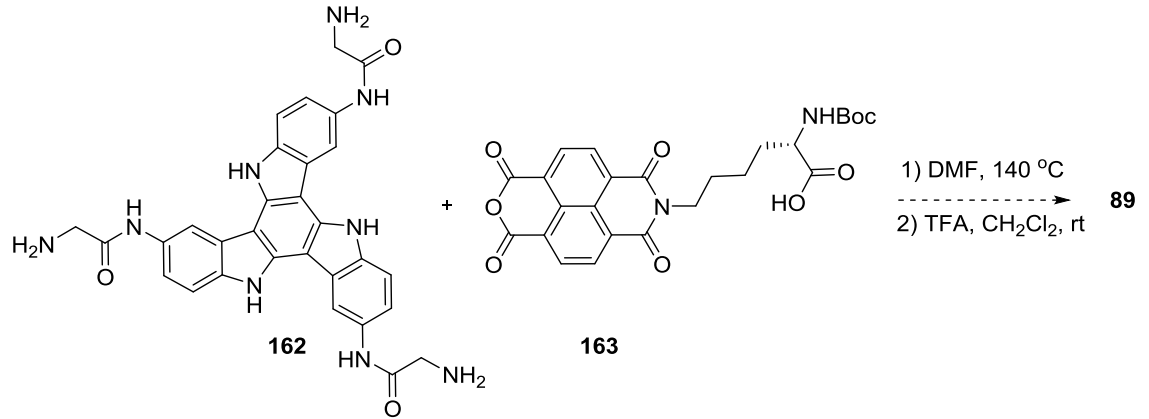
Hedef molekül **89**'un sentezi için Şema 83-85'de olduğu gibi bir sentez yolu belirlendi.



Şema 83

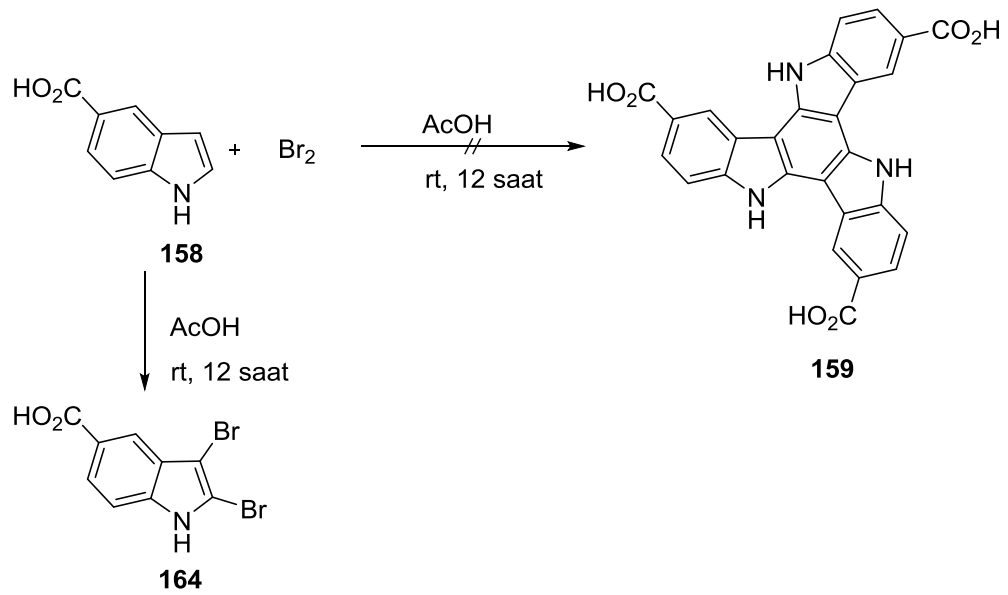


Şema 84



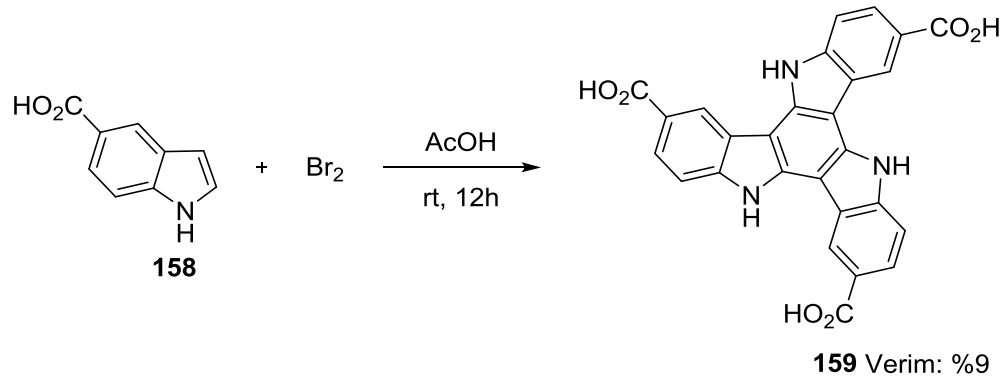
Şema 85

İndol karboksilik asit trimeri **159**'un sentezi literatürde rapor edildiği gibi gerçekleştirilmeye çalışıldı (Valentine *et al.* 2012). Br₂ molekülünün asetik asit içerisindeki çözeltisinin yine 1*H*-indol-5-karboksilik asit (**158**) molekülünün çözeltisine 5 dakika boyunca damlatılmasıyla reaksiyon gerçekleştirildi ve reaksiyon sonucunda trimer **159** molekülünün yerine 2,3-dibromo-1*H*-indol-5-karboksilik asit (**164**) molekülünün oluştuğu gözlemlendi (Şema 86).



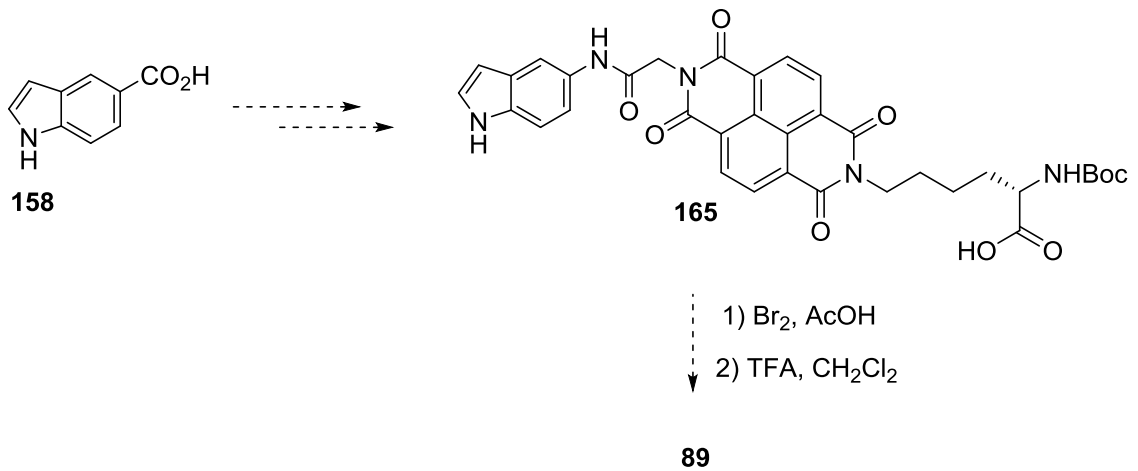
Şema 86

Bu yüzden Br₂ molekülün asetik asit içerisindeki çözeltisinin eklenme süresi uzatılarak reaksiyon ortamına 12 saat süre ile ilave edildi. Bunun sonucunda hedeflenen trimer **157**'nin sentezi gerçekleştirildi (Şema 87).

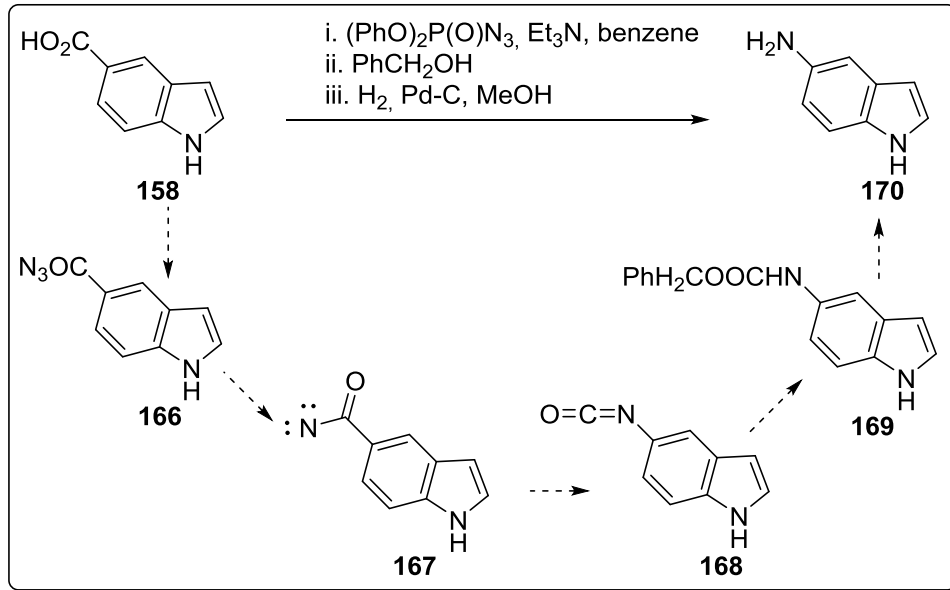


Şema 87

Bu reaksiyonda trimer molekülün sentezi %9 verim ile gerçekleştirildi. Bu reaksiyon sonucunda elde edilen verimin düşük olmasından dolayı sentez yolu değiştirildi. Hedef molekülün sentezlenmesi için öncelikli olarak monomerik yapı **165** molekülünün sentezlenmesi hedeflendi (Şema 88). Bu yeni yolda ilk önce 1*H*-indol-5-karboksilik asit (**158**) molekülünden 1*H*-indol-5-amin (**170**) molekülünün sentezi Curtius Düzenlenmesi ile gerçekleştirildi (Şema 89).

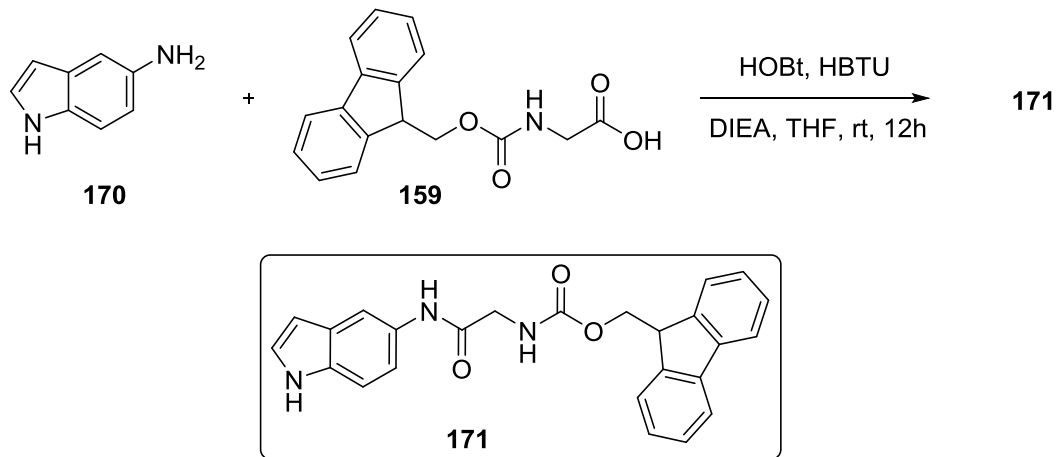


Şema 88



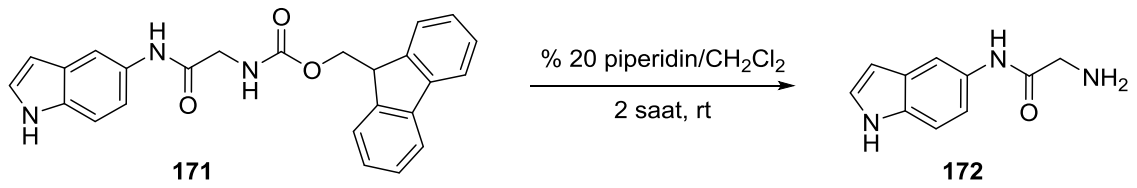
Şema 89

Hedef molekülde bulunan esnekliği sağlayan glisin grubunun moleküle bağlanması için 1H-indol-5-amin (**170**)'nin Fmoc-glisin-OH (**159**) ile olan reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu reaksiyonda amit kaplink reaktifleri 1-hidroksibenzotriazol (HOBt) ve *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)üronyum hekzaflorofosfat (HBTU) kullanıldı (Şema 90).



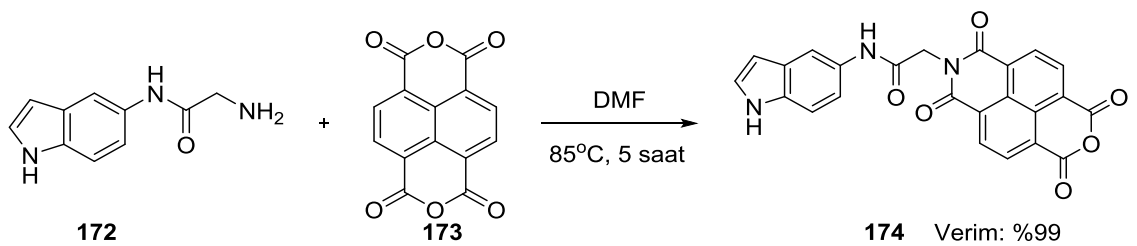
Şema 90

Bileşik **171**'in sentezinin ardından molekülde bulunan Fmoc grubunun uzaklaştırılması için %20'lik piperidin/CH₂Cl₂ karışımı ile reaksiyon gerçekleştirildi. Bu şartlar altında reaksiyon tam dönüşümle gerçekleşmedi. Bu yüzden reaksiyon %20'lik piperidin/DMF içerisinde ve tam dönüşümle gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda 2-amino-*N*-(1*H*-indol-5-*il*)asetamit (**172**) %89 verim ile elde edildi (Şema 91).

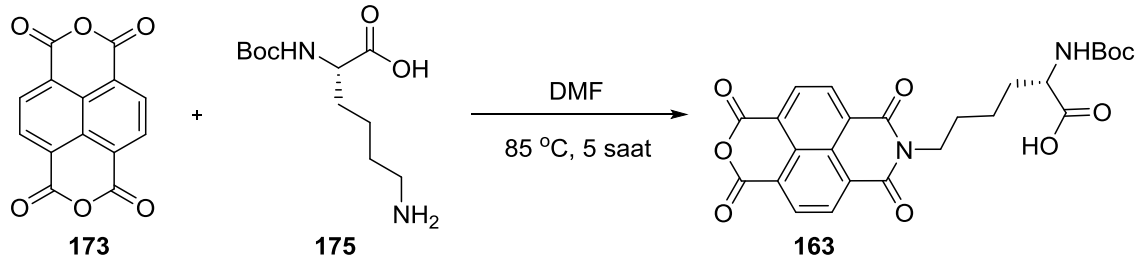


Şema 91

2-Amino-*N*-(1*H*-indol-5-*il*)asetamit (**172**) ve izokromen[6,5,4-*def*]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**173**)'ün reaksiyonu DMF içerisinde gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda sentezlenen **174** molekülü %99'luk bir verimle sentezlendi. Molekül **174**'ün sentezinin ardından kısa bir sürede bozunmaya başladı (Şema 92). Bu yüzden **165** molekülünü farklı bir yoldan sentezlemek için literatürde mevcut olan **163** molekülü sentezlendi (Şema 93).

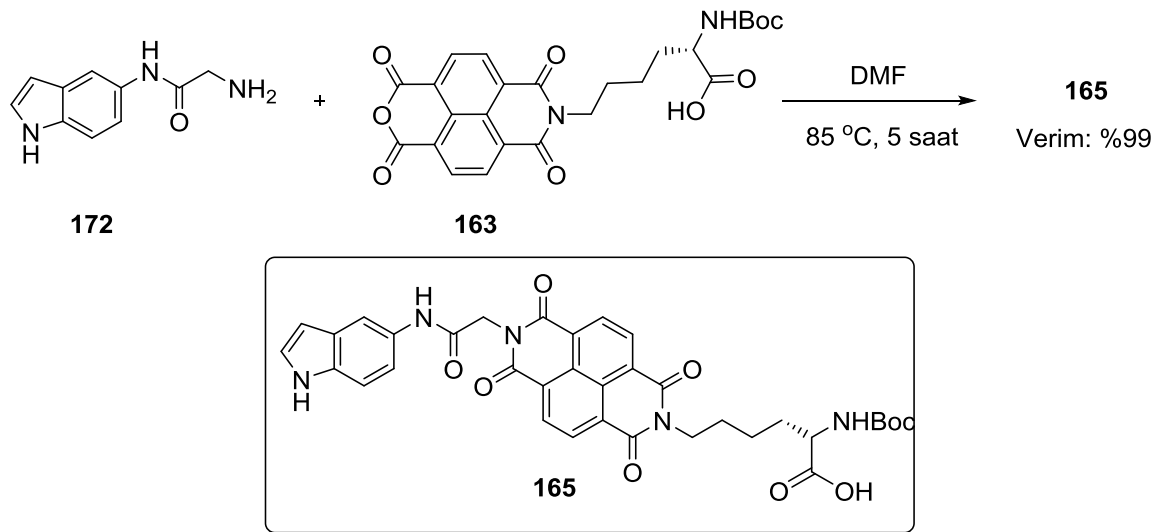


Şema 92



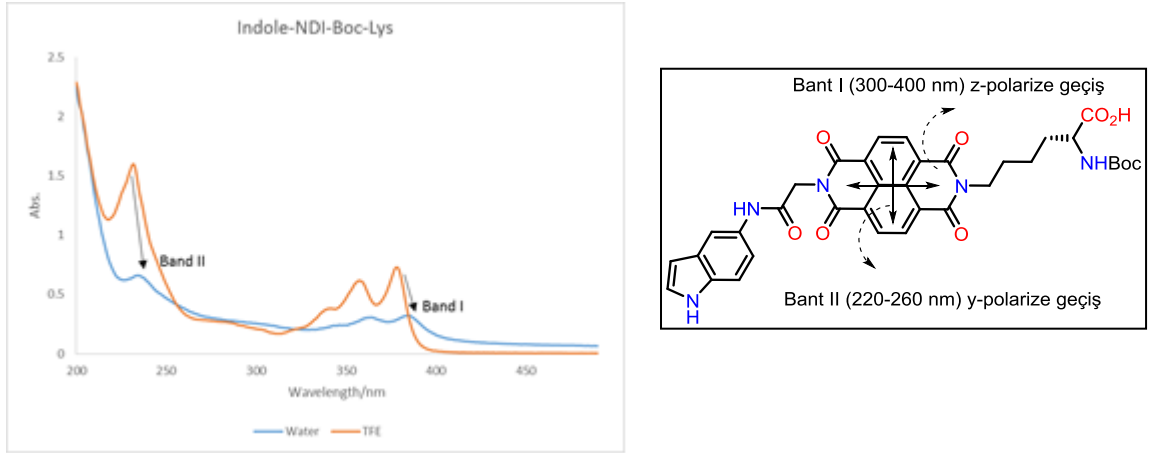
Şema 93

2-Amino-*N*-(1*H*-indol-5-yl)asetamit (172) ve naftalin monoimid Boc-lisin (NMI-BocLys) (163) molekülünün DMF içerisindeki reaksiyonu sonucunda trimer öncüsü monomer 165'in sentezi kantitatif olarak gerçekleştirildi (Şema 94).



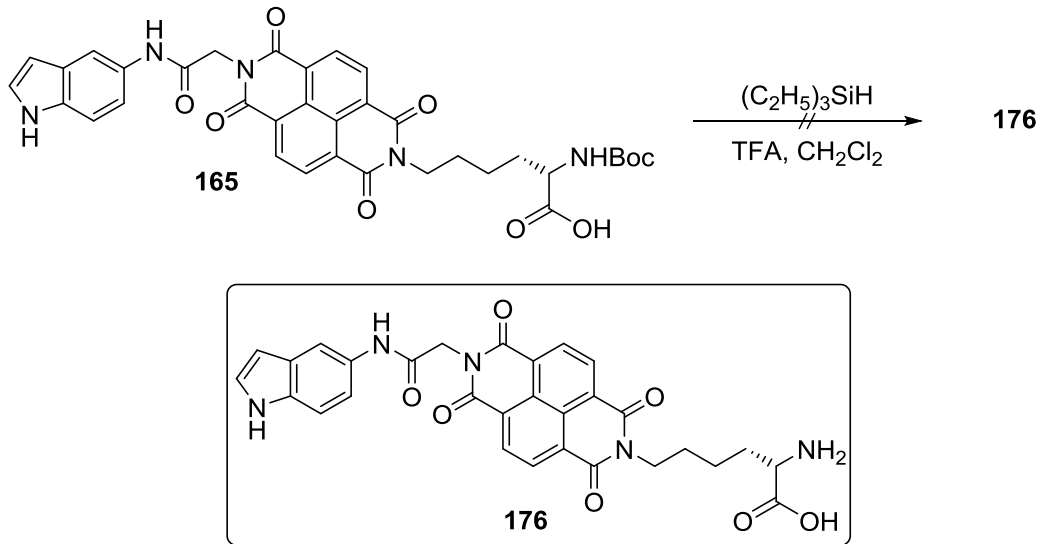
Şema 94

Sentezi gerçekleştirilen 165 molekülünün su ve trifloroetanol içerisindeki UV spektrumları incelendi. Su içerisinde alınan UV spektrumundaki kırmızı alana olan bant kayması molekülde π - π etkileşiminin olduğunu kanıtlamaktadır (Şekil 3.9).



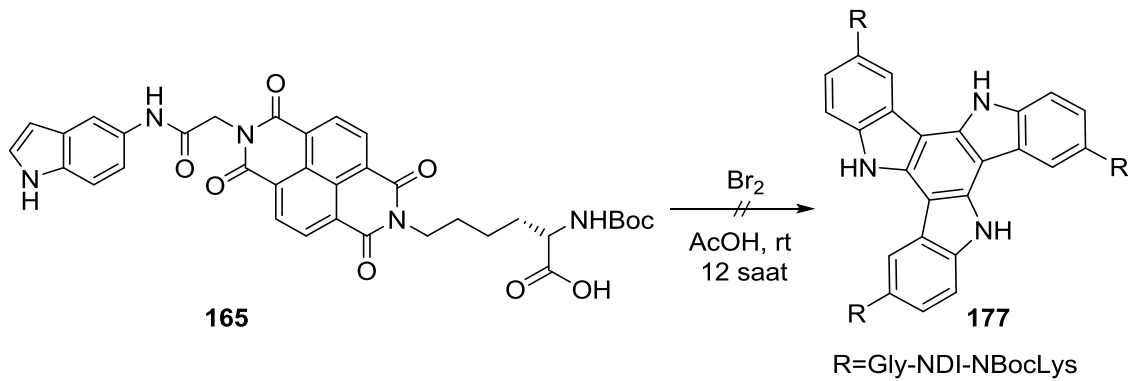
Şekil 3.9. Monomer **165** molekülünün su ve trifloroetanol içerisindeki UV/vis spektrumları

Monomer **165**'deki Boc grubunu uzaklaştırmak için molekülün diklorometan içerisindeki çözeltisine TFA/trietilsilan karışımının ilavesi ile reaksiyon gerçekleştirildi. Bu reaksiyon sonucunda hedef ürün **89**'un sentezi gerçekleştirilemedi ve kompleks bir ürün karışımı elde edildi (Şema 95). Aynı zamanda monomer **165** molekülünün oda koşullarında ya da dondurucuda 24 saat içerisinde tamamen bozunarak kompleks bir yapıya dönüştüğü NMR spektrumları vasıtasıyla belirlenmiştir.



Şema 95

Monomer **165**'in bir süre sonra bozunmaya başlamasından dolayı bu trimer öncüsü molekülün sentezinin hemen ardından bu molekülün iki farklı çözücüdeki trimerleşme reaksiyonu incelendi. Hem asetik asit hem de CH₃CN içerisinde gerçekleştirilen trimerleşme reaksiyonlarında hedeflenen trimer molekülü **177**'nin sentezi gerçekleştirilemezken çıkış molekülü **165**'in yine kompleks bir yapıya dönüştüğü belirlendi (Şema 96).



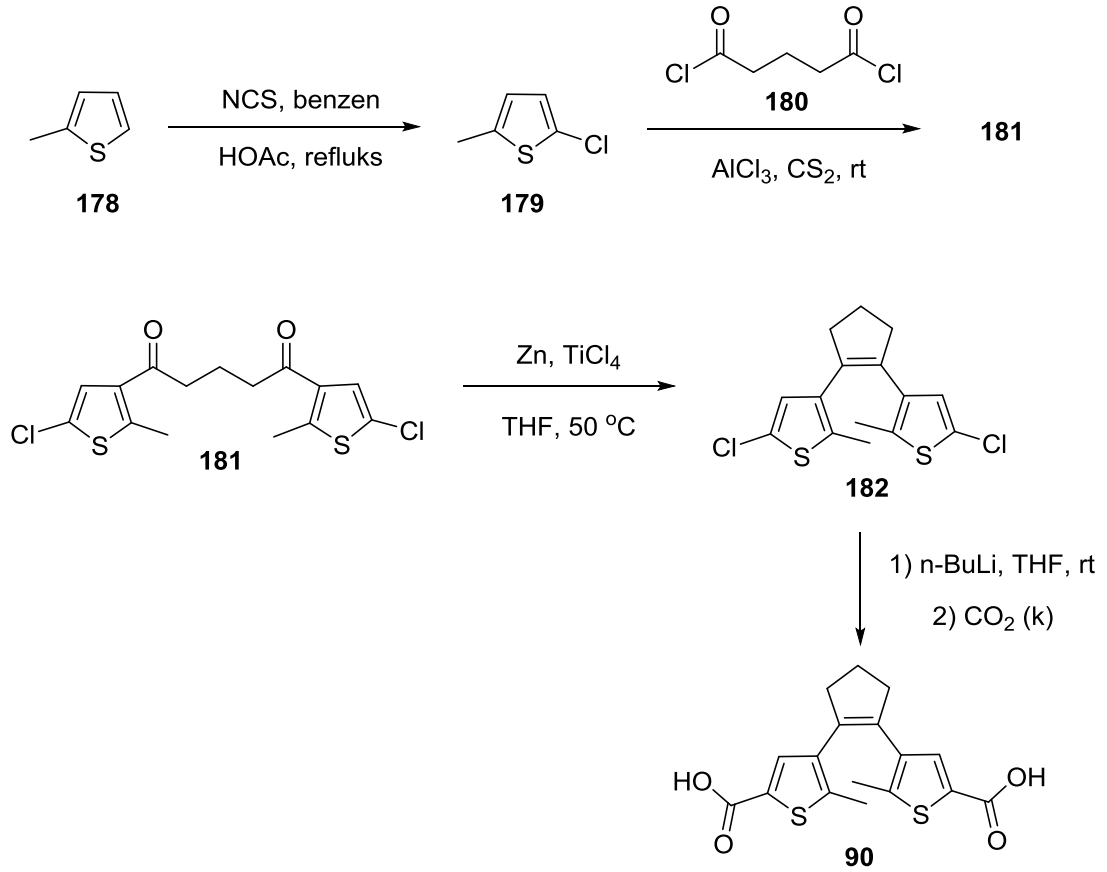
Şema 96

Yapılan bu çalışmalar sonucunda triazatruksen temelli suda çözünebilir indol trimerinin sentezi için trimer öncüsü monomer **165**'in kararsız olduğundan dolayı hedeflenen molekülden nanoyapıların oluşturulması için çalışmalar gerçekleştirilemedi.

3.22. Amfifobik ve Amfifilik Fotokromik Ditiyenileten Türevlerinin Sentezi ve Nanoyapıların İnşası

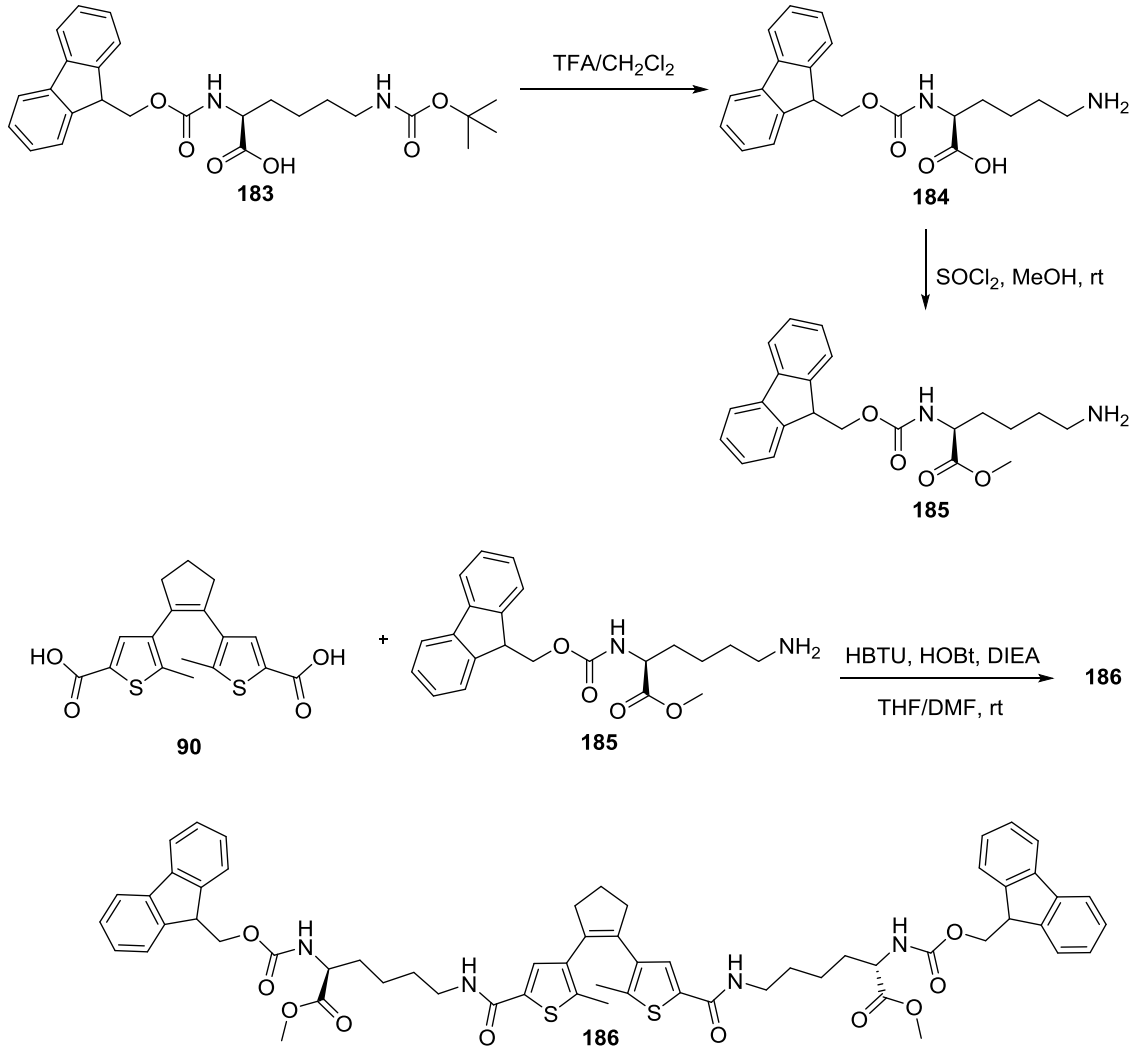
Tez çalışması kapsamında kendiliğinden düzenlenme ile nanoyapıların inşasının ikinci kısmında yapısı ışık ile kontrol edilebilen ditiyenileten türevlerinin sentezi hedeflendi. Bunun için suda çözünmeyen ve suda çözünebilir yeni türde fotokromik ditiyeniletenlerin sentezi ve bu moleküllerin kendiliğinden bir araya gelmesiyle nanoyapıların oluşturulması üzerine çalışmalar yapıldı. Bu çalışmada 4,4'-(siklopent-1-en-1,2-diil)bis(5-metiltiyofen-2-karboksilik asit) (DTE-diasit) (**90**) literatürde mevcut olan

yöntemlere göre sentezlenmiş ve hedef yapıların sentezi için anahtar molekül olarak kullanılmıştır (Dijken *et al.* 2014) (Şema 97).



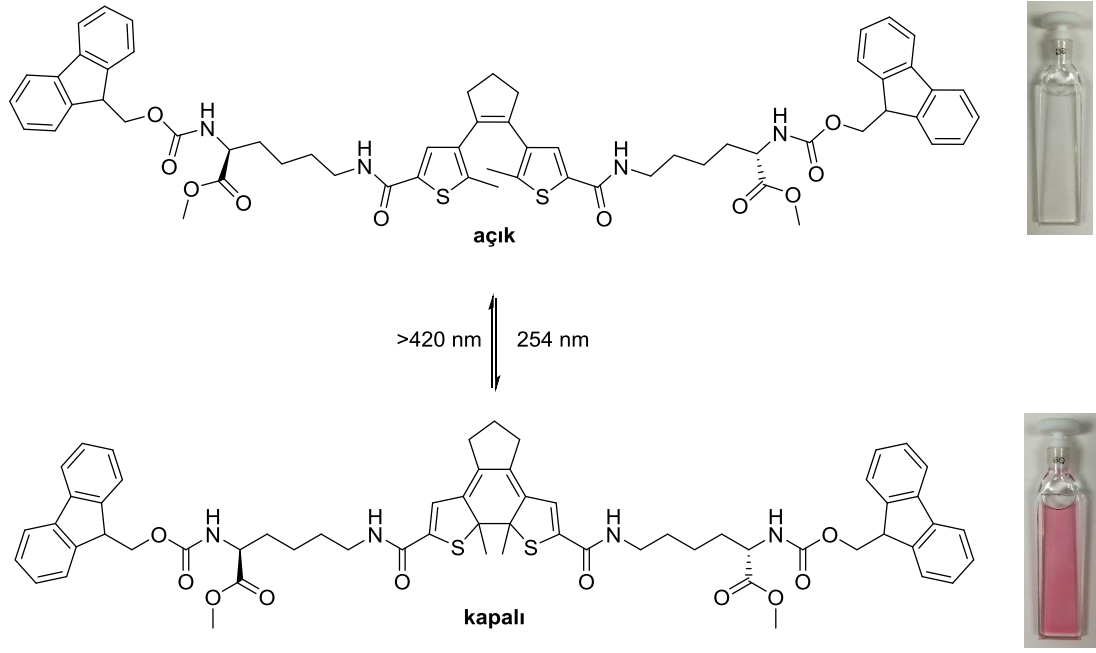
Şema 97

İkinci kısım kendiliğinden düzenlenme çalışmaları kapsamında ilk olarak DTE-diasit (**90**) ile metil (((9*H*-florene-9-*il*)metoksi)karbonil)-*L*-lisinat (Fmoc-Lys-OMe) (**185**)'in reaksiyonundan Fmoc-Lys-OMe-DTE-OMe-Lys-Fmoc (**186**)'nin sentezi gerçekleştirildi (Şema 98).



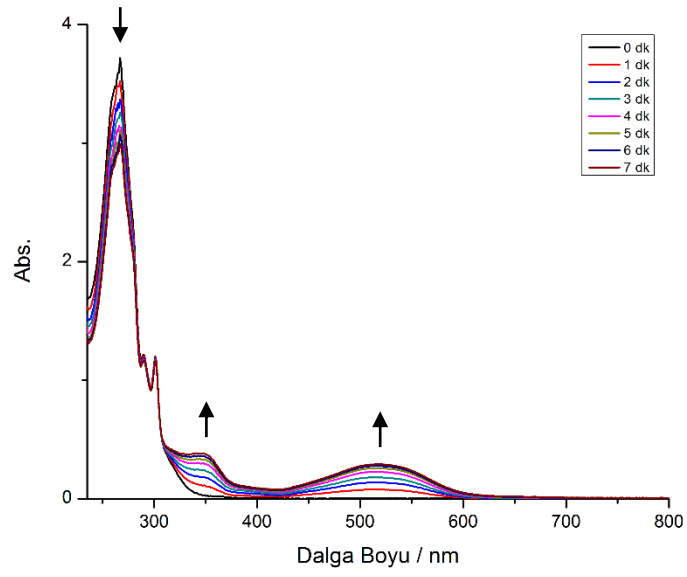
Şema 98

Molekül **186**'nın kloroform içerisindeki $500\ \mu\text{M}$ 'lık çözeltisinin fotokromik özellikleri incelendi. Molekülün açık formu renksiz bir çözeltiye sahipken $254\ \text{nm}$ 'lik UV ışını ile uyarıldığında pembe renkli kapalı formuna dönüştü. Molekülün kapalı formu, görünür bölge ışığa maruz bırakıldığında tekrar açık formuna dönüşmektedir. Molekül **186**'nın kapalı formunun karanlıkta bir hafta saklandığında dahi açık forma dönüşmeden kararlı bir şekilde kalabildiği belirlendi (Şema 99).



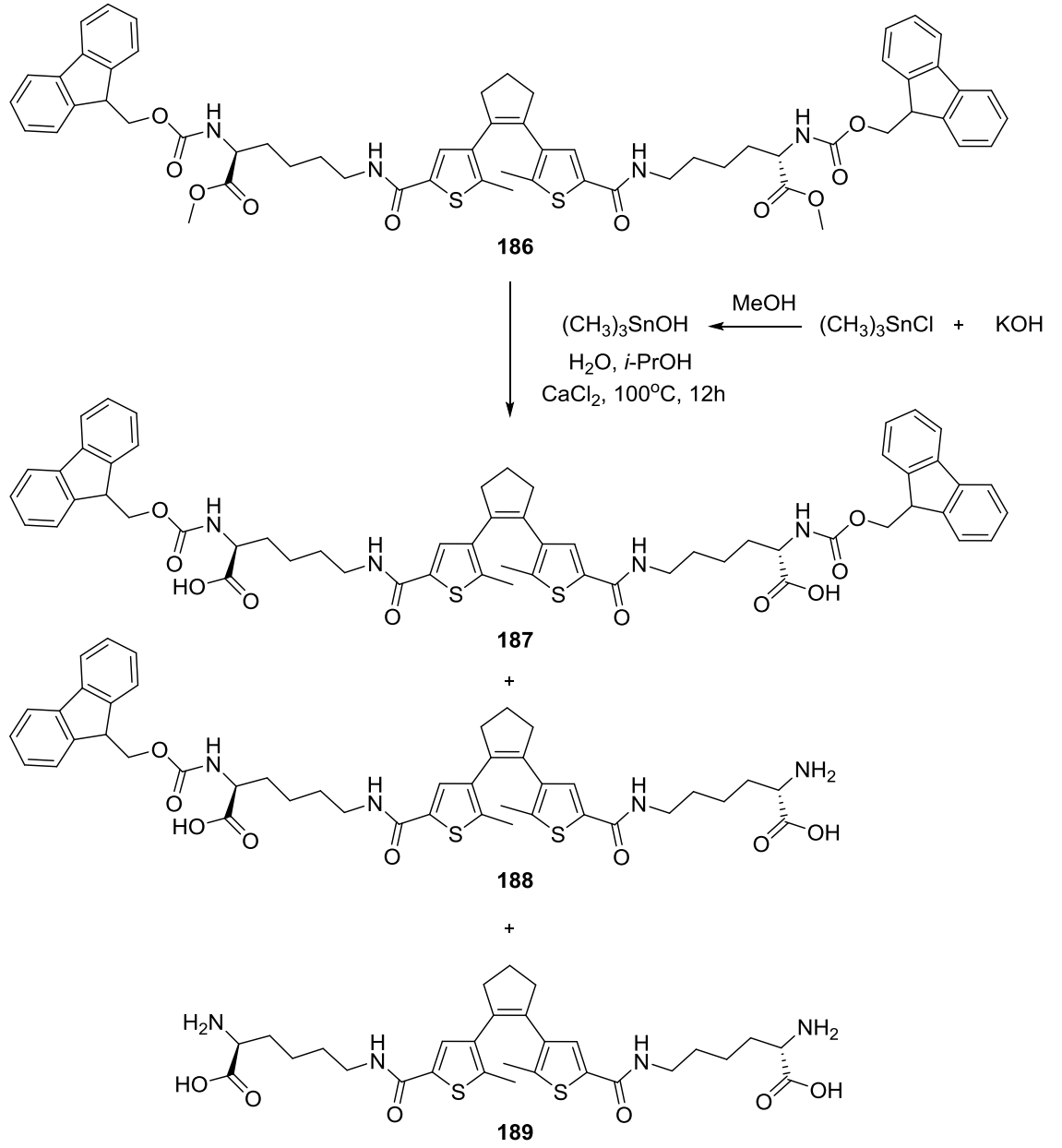
Şema 99

Molekül **186**'nın 500 μM 'lık çözeltisinin UV/vis spektrumu incelendi. Molekül UV ile uyarılmadan önce 230-280 nm arasında bir maksimum gösterdi. Daha sonra 60 saniyelik periyotlarla uyarılmaya başlandığında 330-380 nm arasında ve 430-600 nm arasında kapalı forma ait absorpsiyon band şiddeti artmaya başlarken 230-280 nm arasındaki açık forma ait molekülün absorpsiyon band şiddeti azalmaya başladı (Şekil 3.10).



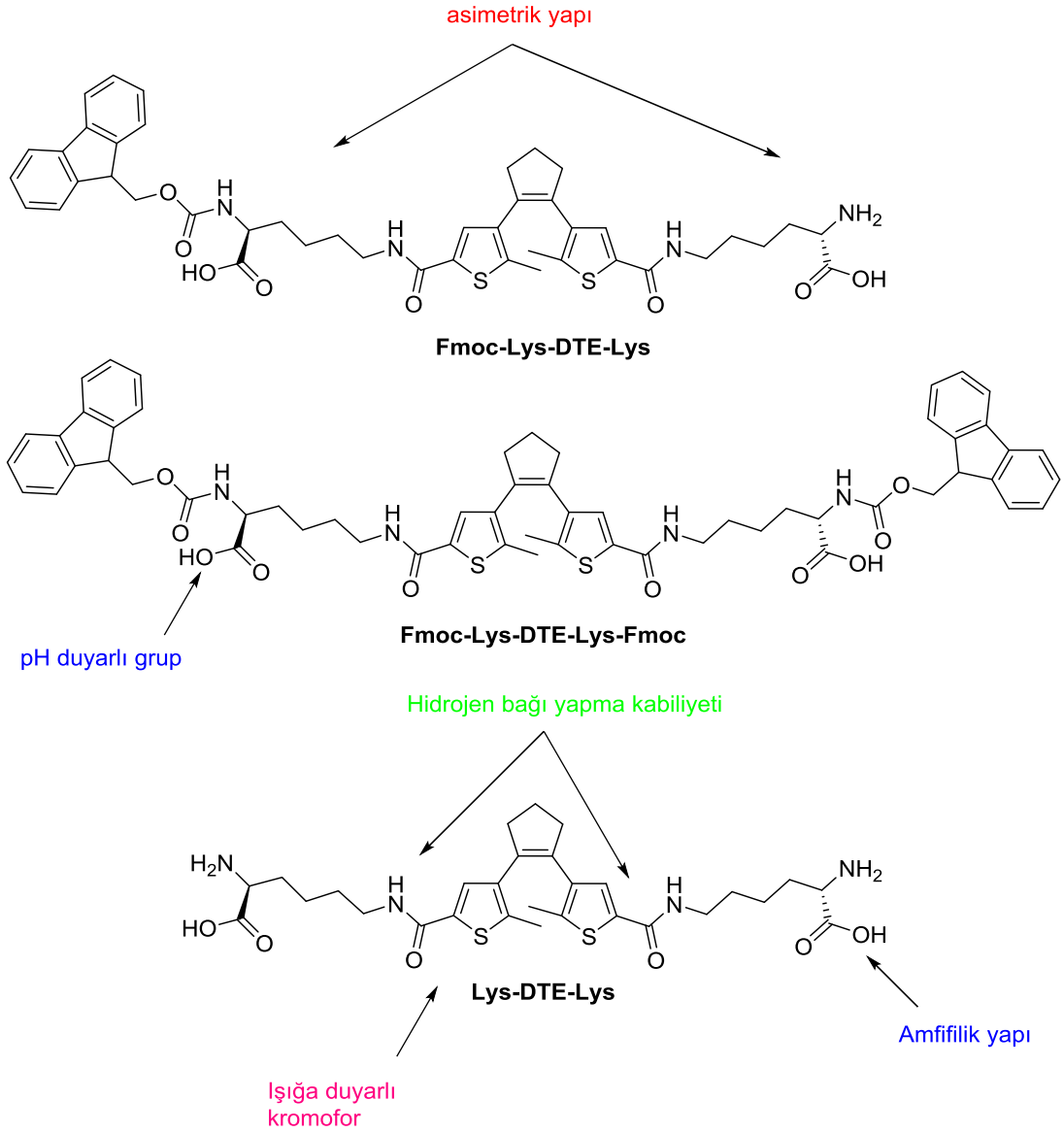
Şekil 3.10. Molekül **186**'nın 500 μM'lık çözeltisi için için zamanla alınan UV/vis spektrumu UV/vis spektrumu

Fmoc-Lys-OMe-DTE-OMe-Lys-Fmoc (**186**)'nin $(\text{CH}_3)_3\text{SnOH}$ ile reaksiyonundan üç farklı ve self-assembly çalışmaları için önemli olan ditiyeniletan moleküllerinin sentezi gerçekleştirildi (Şema 100).



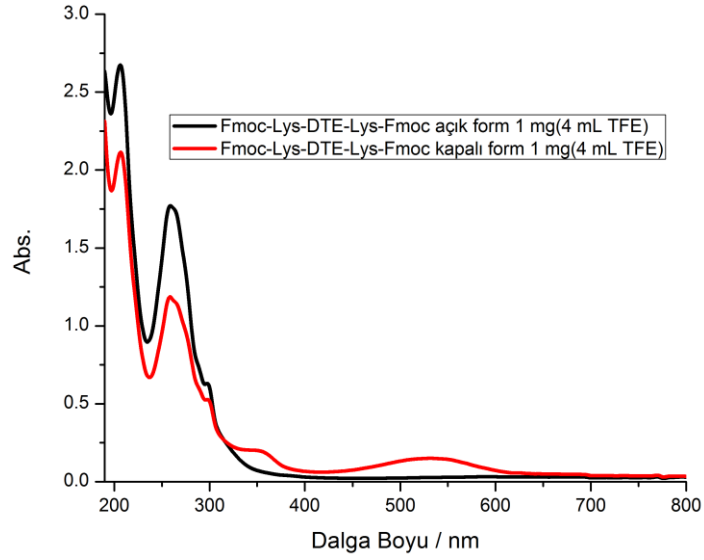
Şema 100

Sentezlenen bu üç molekül (**187-189**), **186**'dan farklı olarak suda çözünme kapasitesine sahip ve kendiliğinden düzenlenme için oldukça önemli olan ve moleküller arası etkileşimi sağlayan yan gruplara sahiptirler (Şema 101).



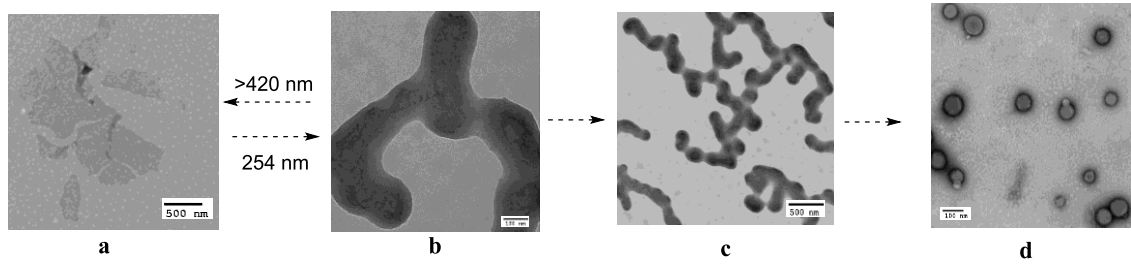
Şema 101

Sentezlenen bu üç molekülün (**187-189**) fotokimyasal özellikleri UV/vis spektroskopisi ile belirlendi. Her üç molekülde tersinir fotokimyasal açılıp kapanma davranışını gösterdi. Açık formdaki moleküller için ve 254 nm UV ışık kaynağı ile çözeltilerin uyarılması sonucu absorbans spektrumları alındı. UV ile uyarma sonucunda tüm bileşikler için 260 nm civarındaki sinyallerin şiddeti azalırken, 350-520 nm arasında yeni absorbans bandlarının oluştuğu gözlemlendi (Şekil 3.11, 3.15 ve 3.16).

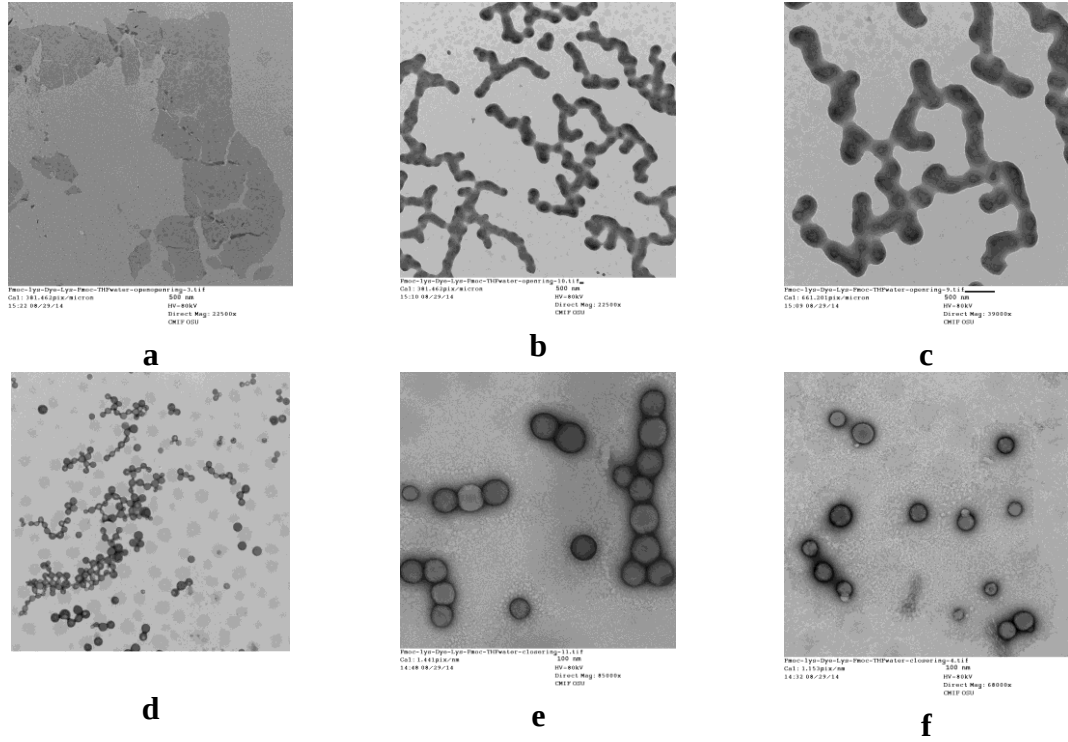


Şekil 3.11. Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (**187**)’nin TFE (pH=8.6) içerisindeki çözeltisi için açık ve kapalı formu için alınan UV/vis spektrumu

Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (**187**)’nin %10 THF/H₂O içerisindeki çözeltisi için kendiliğinden düzenlenme çalışmaları yapıldı. Bunun için hazırlanan çözelti ilk önce UV ışınına maruz bırakılmadan TEM görüntüleri alındı. Açık form için alınan görüntülerde nanoplaka benzeri yapıların oluştuğu belirlendi. Çözelti UV ışını ile uyarıldıktan sonra elde edilen kapalı form için alınan TEM görüntülerinde ise ilk başta düzensiz formdaki nanokürelerin oluştuğu belirlendi. Kapalı form 12 saat bekletildikten sonra düzensiz nanokürelerden düzenli yapıdaki nanokürelerin oluştuğu gözlemlendi. Bu sonuçlara göre moleküldeki polar grupların artmasının kendiliğinden düzenlenme ile nanoyapıların oluşmasına büyük oranda katkı sağladığı düşünülmektedir (Şekil 3.12, 3.13).

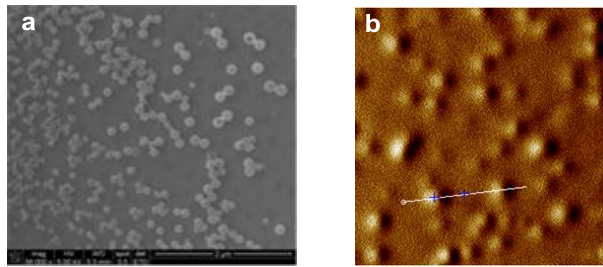


Şekil 3.12. Molekül **187**’nin açık ve kapalı formlarına ait TEM görüntüleri

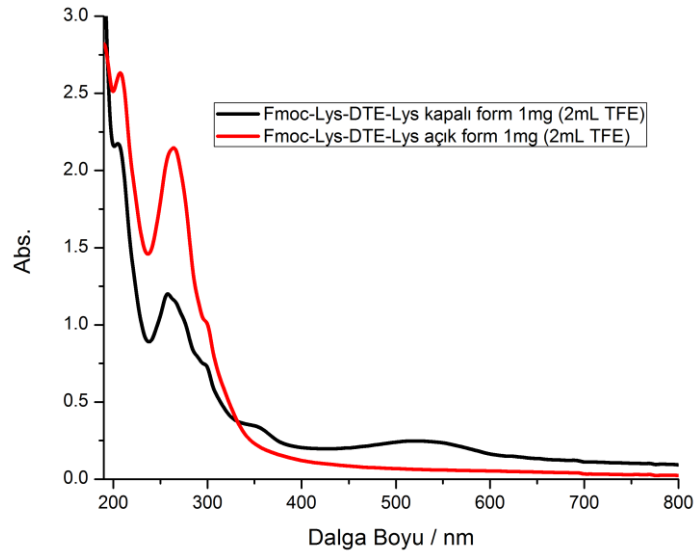


Şekil 3.13. Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (**187**)'nin %10 THF/H₂O içerisindeki çözeltisi için alınan TEM görüntüleri. a) Açık formda oluşan nanoplakalar, b ve c) kapalı formda kendiliğinden düzenlenme ile oluşan düzensiz nanoküreler, d, e ve f) 12 ssat belketildikten sonra kapalı formda oluşan nanoküre yapılar

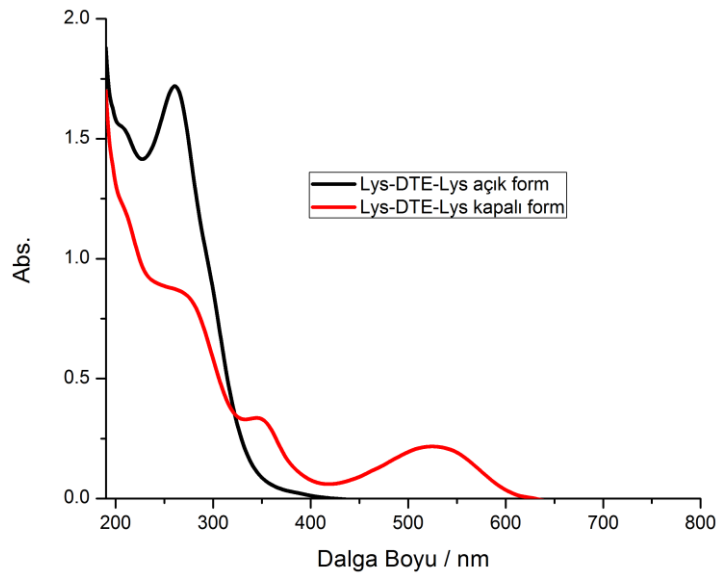
Ayrıca molekül **187**'nin UV ile uyarılmasından sonra için TEM görüntülerin alındığı şartlarda alınan SEM ve AFM görüntülerinden de nanoküre yapıların net görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (**187**)'nin %10 THF/H₂O içerisindeki çözeltisinin UV ile uyarıldıktan sonra alınan a) SEM ve b) AFM görüntüleri



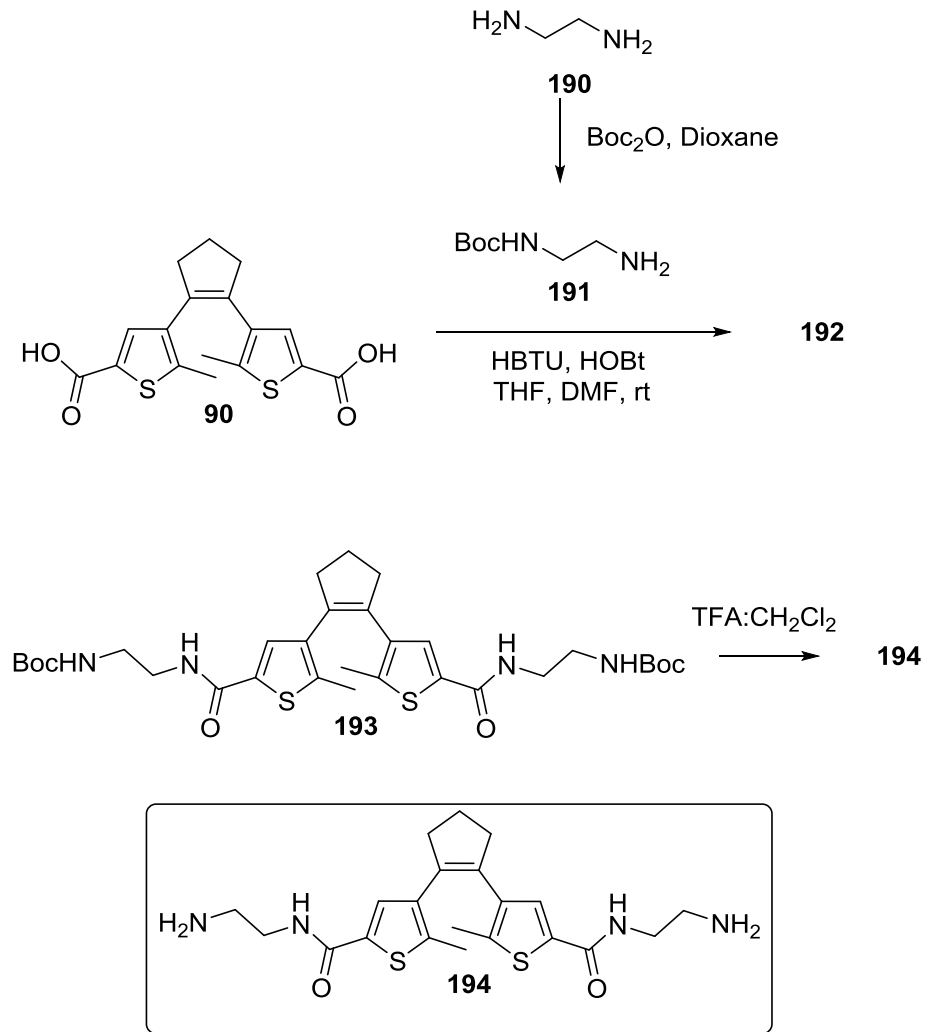
Şekil 3.15. Fmoc-Lys-DTE-Lys (**188**)'in 1 mg'nın TFE (2 mL) (pH=8.2) içerisindeki çözeltisi için alınan UV/vis spektrumu



Şekil 3.16. Lys-DTE-Lys (**189**)'un su içerisindeki çözeltisi için alınan UV/vis spektrumu

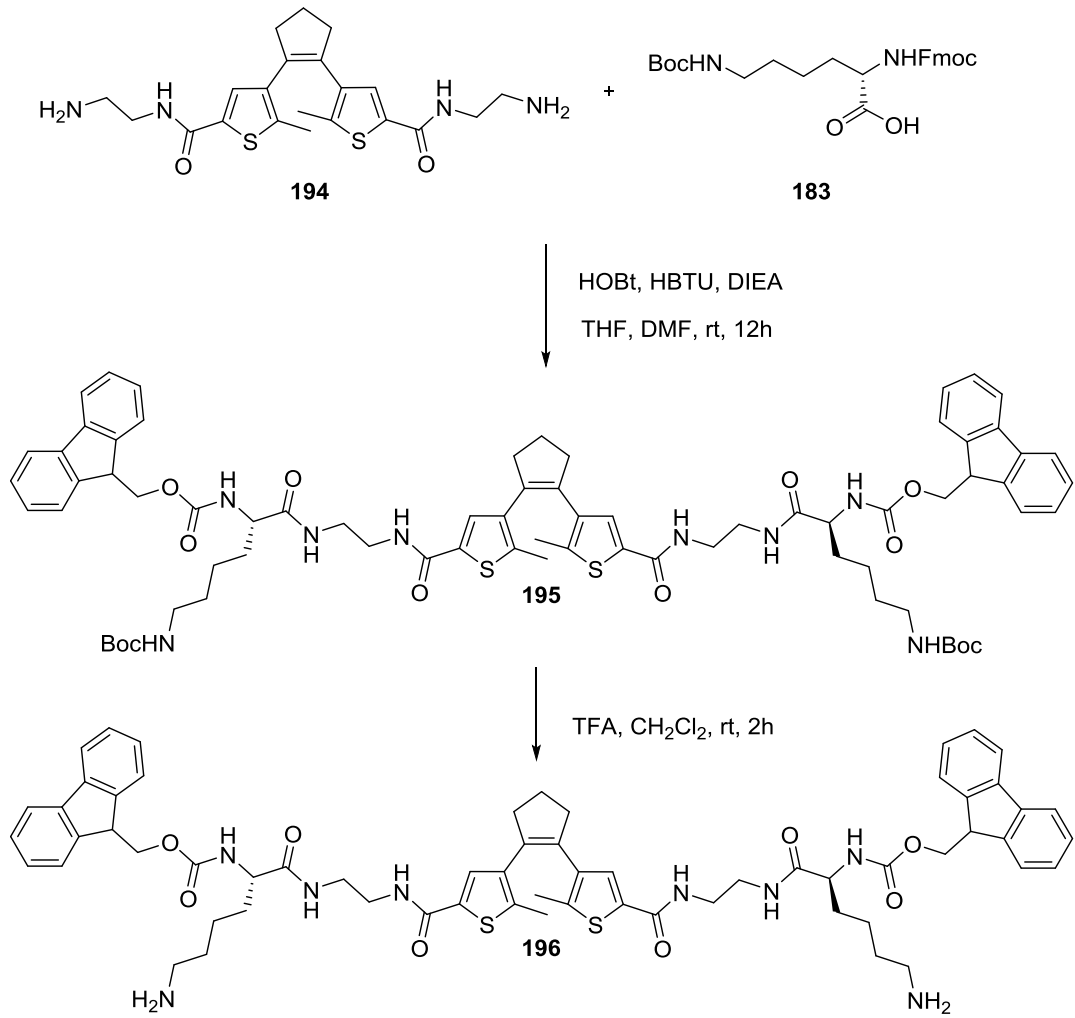
Nano boyuttaki yapıların oluşumu için suda çözünebilir tarzda moleküllerin sentezi oldukça önem arz etmektedir. Bu yüzden çalışma kapsamında suda çözünebilen moleküllerin sentezine ayrı bir önem verilmiştir. Bu maksatla yeni suda çözünebilir

yapıları sentezlemek için DTE-diasit (**90**) ile *t*-butil (2-aminoetil)karbamatin (**191**) reaksiyonu gerçekleştirildi ve oluşan molekül **193**'teki Boc grubunun uzaklaştırılmasıyla esnek yapıda ve suda çözünebilir moleküllerin sentezini gerçekleştirmek için olanak sağlayan çıkış molekülü **194**'ün sentezi gerçekleştirildi (Şema 102).



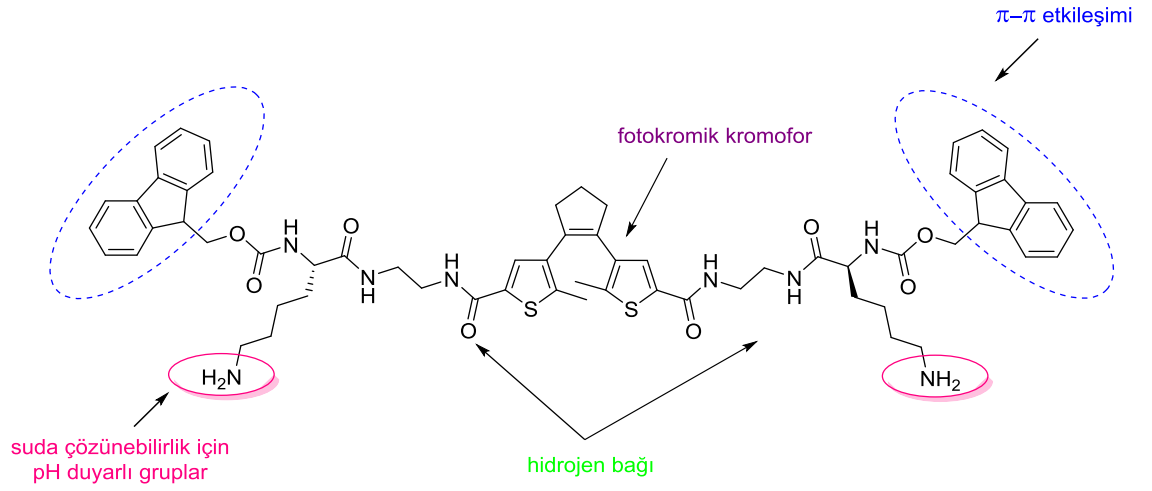
Şema 102

Molekül **194**'ün Fmoc-Lys(Boc)-OH (**34**) ile olan reaksiyonundan elde edilen moleküldeki Boc grubunun uzaklaştırılmasıyla suda çözünebilir Fmoc-γLys-DTE-γLys-Fmoc (**196**)'nın sentezi gerçekleştirildi (Şema 103).



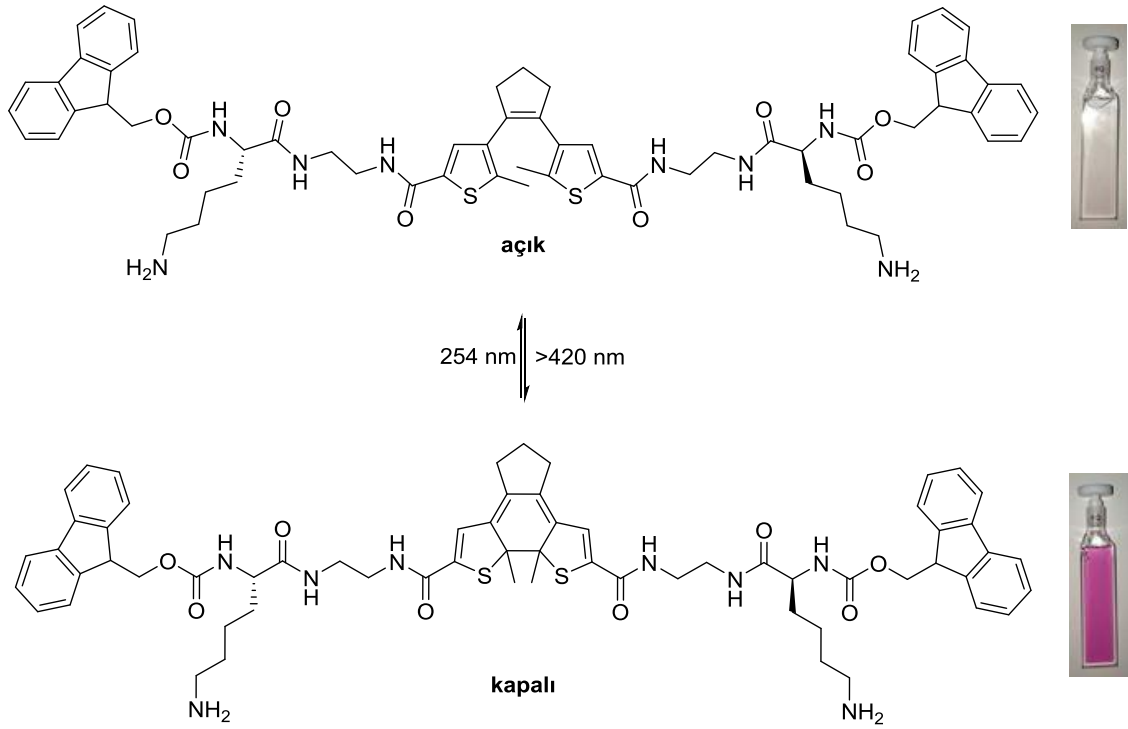
Şema 103

Fmoc- γ Lys-DTE- γ Lys-Fmoc (**196**) moleküler self-assembly ile nano yapıların oluşturulması için oldukça önemli yan gruplara sahiptir. Molekül su içerisinde nötral pH'da iyi bir şekilde çözünebilme yeteneğine sahiptir (Şema 104).

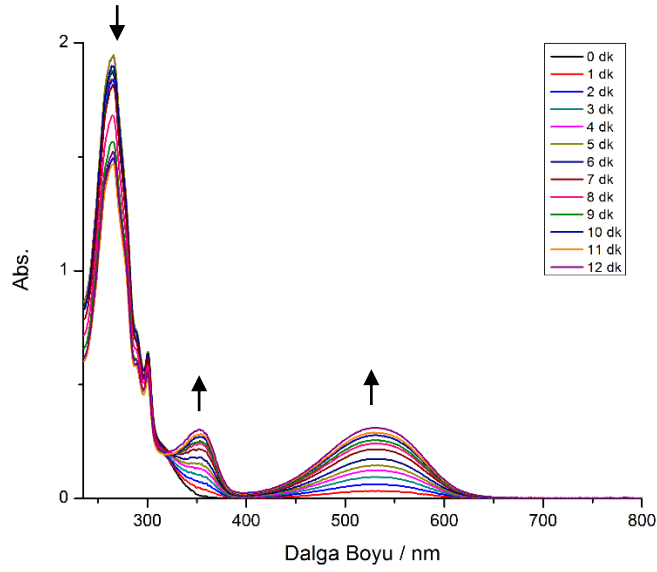


Şema 104

Fmoc- γ Lys-DTE- γ Lys-Fmoc (**196**)'in su içerisindeki çözeltisi, 254 nm dalga boyuna sahip UV ışınına maruz bırakıldı ve çözeltinin renksiz formundan pembe renkli bir çözelti oluşmaya başladı (Şema 105). Bu renk değişimi molekülün kapalı formunun oluştuğunu göstermektedir. Molekülün kapalı formunun oluşması alınan UV spektrumları ile de belirlenmiştir.

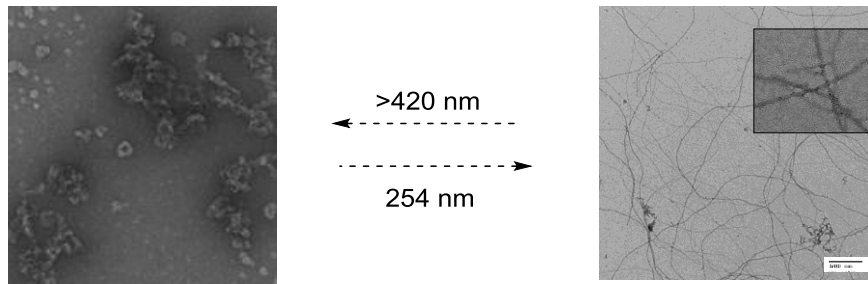


Fmoc- γ Lys-DTE- γ Lys-Fmoc (**196**)’nın su içerisindeki 500 μM ’lık çözeltisi için UV/vis titrasyon çalışması yapıldı. Molekülün su içerisindeki çözeltisi uyarılmadan absorpsiyon spektrumu alınmaya başlandı. Ardından her bir dakika süre ile uyarılması sonucu absorpsiyon spektrumları alındı. Molekül UV ile uyarılmadan önce yalnızca 0-300 nm arasında bir absorbans bandına sahip. Uyarılmaya başlandıktan sonra molekül açık formdan kapalı forma geçmeye başladı. Bu esnada 300-400 nm ve 400-650 nm arasında molekülün kapalı formuna ait absorbans bandının şiddeti her uyarılmadan sonra artmaya başladı (Şekil 3.17).

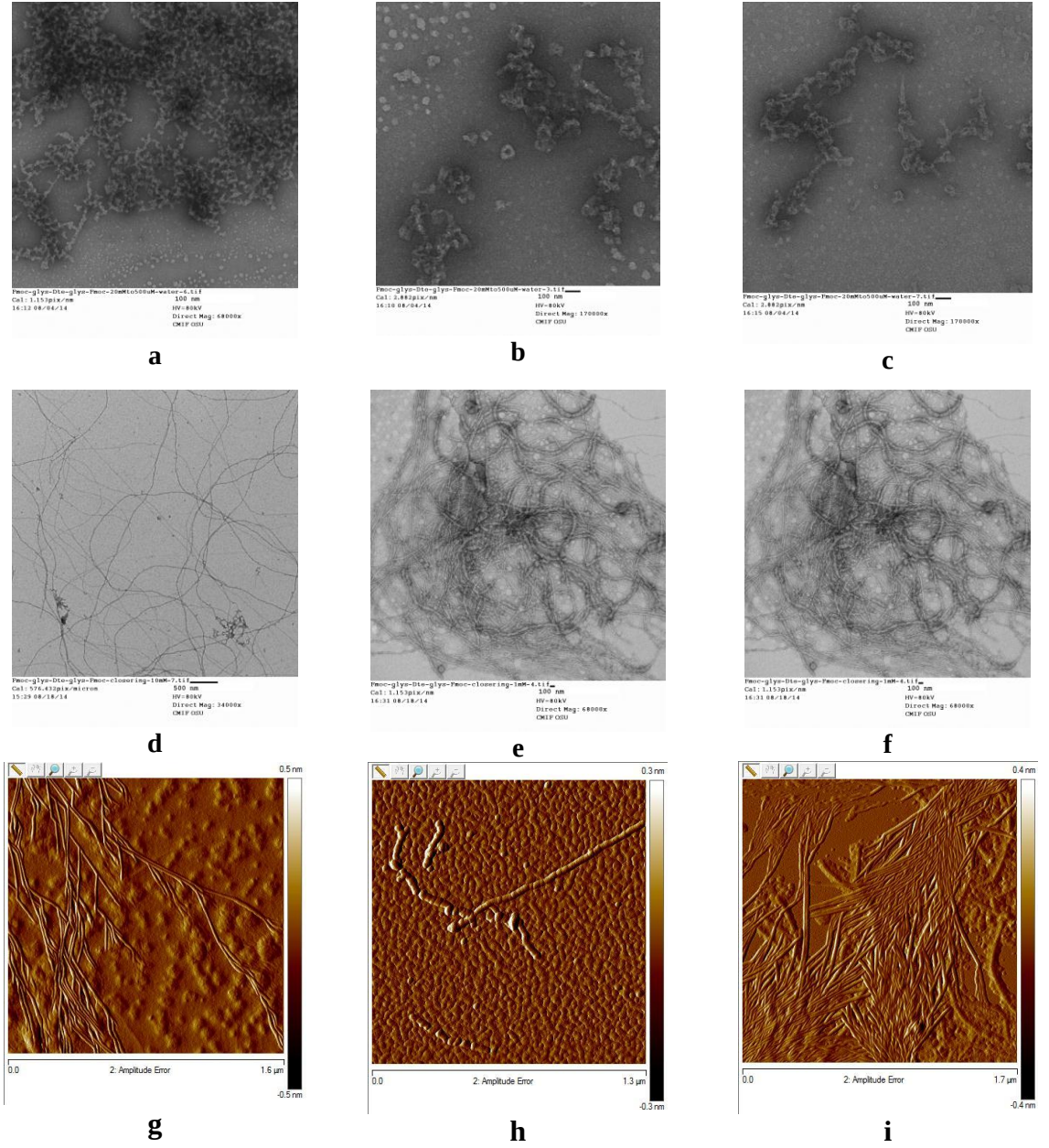


Şekil 3.17. Fmoc- γ Lys-DTE- γ Lys-Fmoc (**196**)’nın su içerisindeki 500 μ M’lık çözeltisi için zamanla alınan UV/vis spektrumu

Fmoc- γ Lys-DTE- γ Lys-Fmoc (**196**)’nın su içerisindeki nötral pH’daki 10 mM’lık çözeltisinin hem açık formunun hem de UV ile uyarıldıktan sonra elde edilen kapalı formu için TEM ve AFM görüntüleri alındı. Alınan görüntülere bakıldığında molekülün açık formu için bu şartlar altında basit nanoyapıların oluşumu gözlemlendi. UV ile uyarıldıktan sonra basit yapıları nanoyapıların nanolif yapılara dönüştüğü gözlemlendi (Şekil 3.18, 3.19).

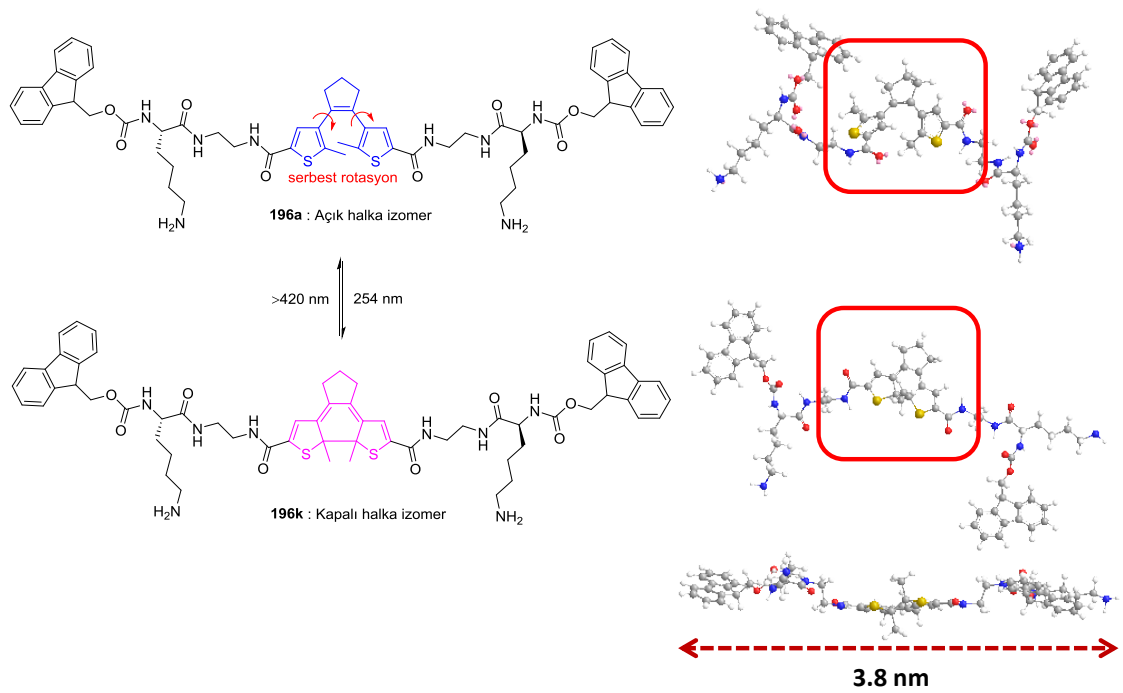


Şekil 3.18. Molekül **196**’nin açık ve kapalı formlarına ait TEM görüntüleri



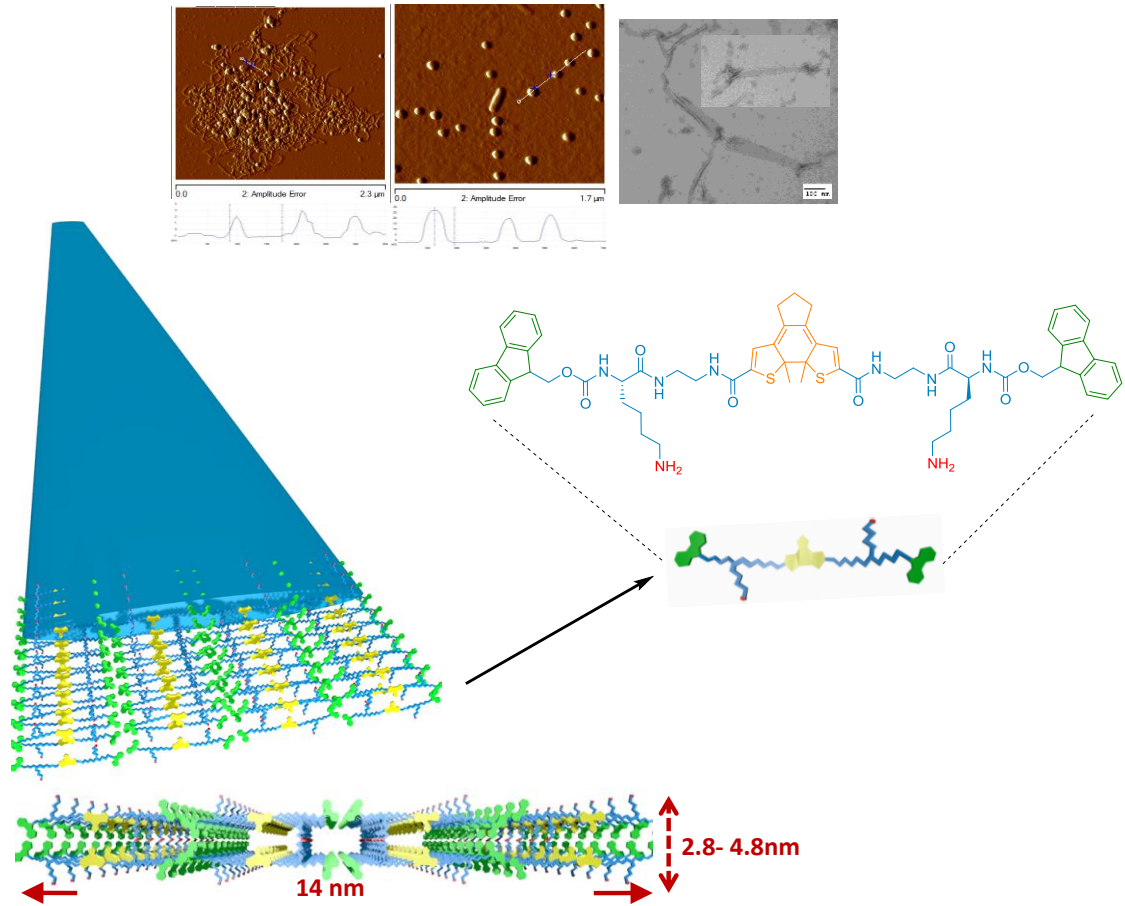
Şekil 3.19. a, b ve c) Molekül **196**'nın (20mM, su içerisinde) açık formunun kendiliğinden düzenlenmesi ile oluşan basit nanoyapıların TEM görüntüleri, d,e ve f) Molekül **196**'nın (10 mM, su içerisinde) kapalı formundan oluşan nanoliflerin TEM görüntüleri, g,h ve i) Molekül **196**'nın (10 mM, su içerisinde) kapalı formundan oluşan nanoliflerin AFM görüntüleri.

Molekül **196**'nın açık formunda tiyofen halkalarındaki serbest rotasyondan dolayı molekül daha esnek bir hal almaktadır. Bunun sonucunda moleküllerin düzgün bir geometri ile bir araya gelerek düzenli nanoyapıları oluşturması zorlaşmaktadır. Bunun aksine molekülün kapalı formu daha rijid bir haldedir. Bu yüzden kapalı halka izomer açık halka izomerden daha güçlü π - π etkileşimi sağlar ve bu da kendiliğinden bir araya gelme işlemini ve düzenli nanoyapıların oluşmasını kolaylaştırmaktadır (Şekil 3.20).



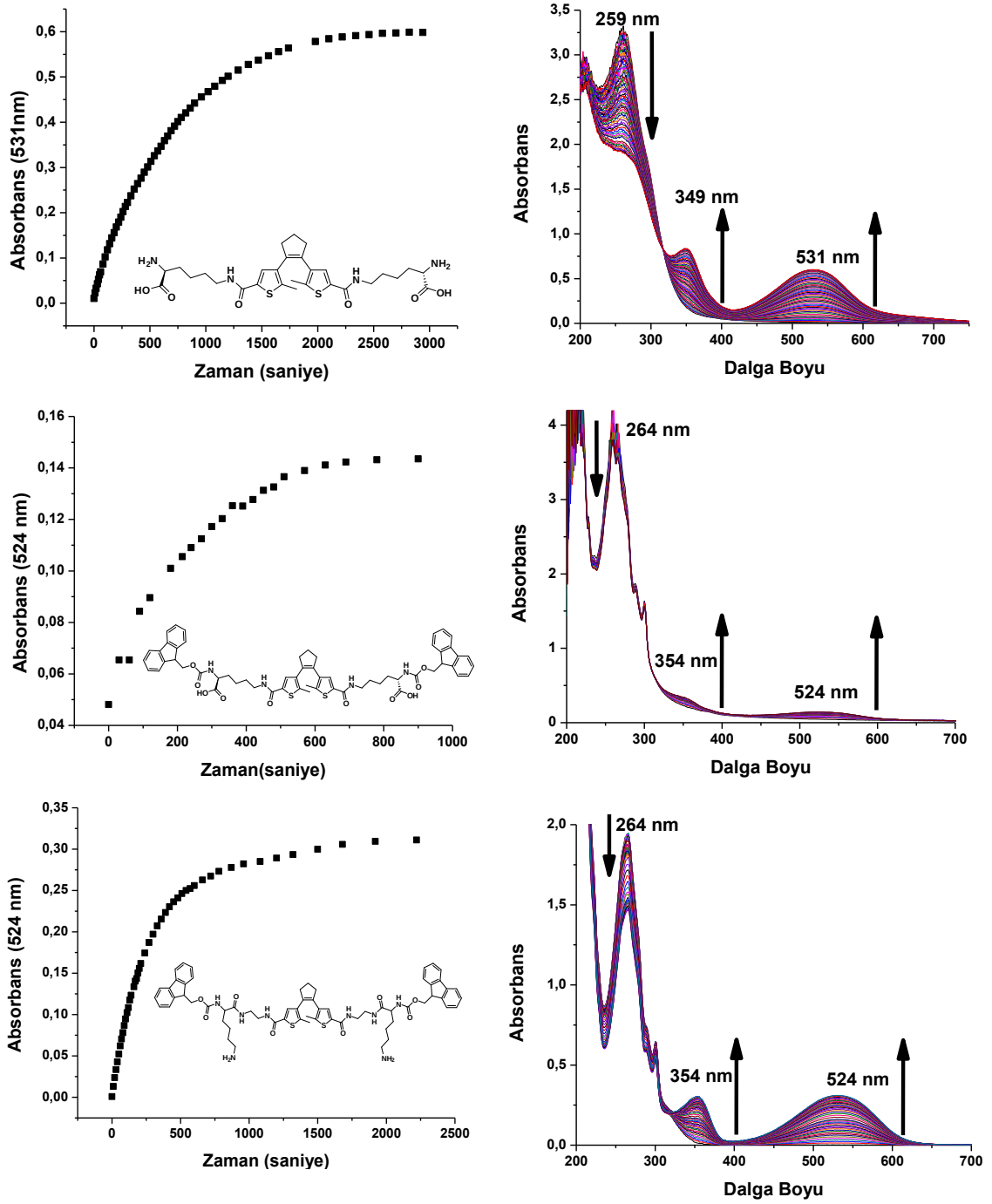
Şekil 3.20. Ditiyeniletlen **196**'nın açık halka ve kapalı halka izomerleri

Molekül **196**'nın kapalı halka izomeri için alınan AFM görüntülerinden elde edilen nanofiber yapıların yüksekliklerinin 2.8-4.8 nm arasında ve TEM görüntülerinden genişliklerinin 14 nm civarında olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. Molekül **196**'nın kapalı formundan oluşan nanolif yapının şematik gösterimi

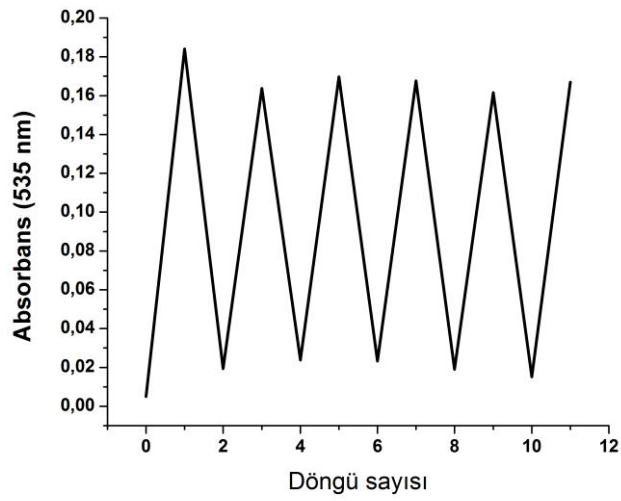
Molekül **187**, **189** ve **196**'nın 254 nm UV ışını ile uyarılması sonucunda açık halka izomerinin tamamının kapalı halka izomerine dönüşmesi için toplam süreler UV-Vis spektrumlarından belirlendi. Molekül 196'nın fotokimyasal reaksiyona uğrama hızı ilk 10 dakika boyunca çok hızlı bir şekilde gerçekleşirken bu süre sonunda reaksiyon hızı yavaşlamıştır ve reaksiyonun tamamlanması 35 dakikanın üzerinde bir zaman almıştır. Bunun aksine molekül **187** ve **189** hızlı bir fotokimyasal reaksiyon göstermemişlerdir. (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. Molekül 187, 189 ve 196'nın fotokimyasal reaksiyona uğrama süreleri ve UV/vis spektrumları

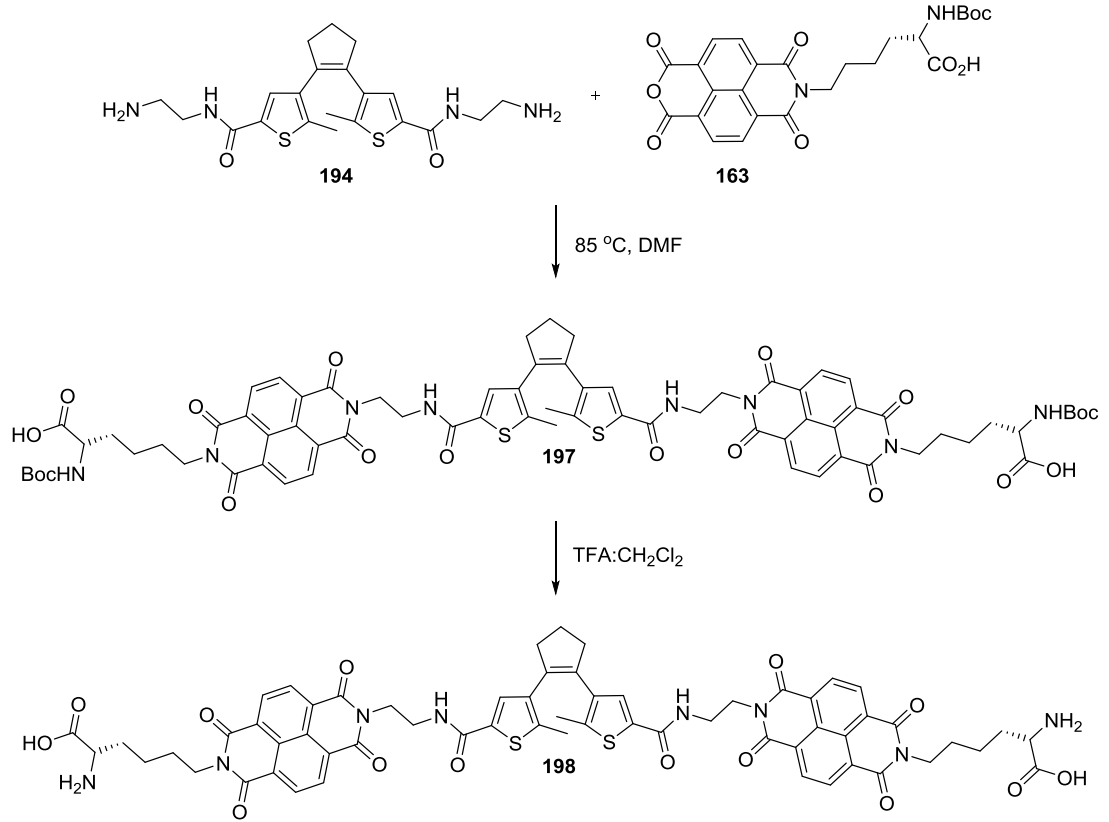
Fotokromik moleküllerin uyarılması sonucunda elde edilen izomerin tekrar başka bir kaynakla uyarılması sonucunda başlangıç izomerine geri dönülmesi işleminin tekrar edilebilmesi oldukça önem arz etmektedir. Fotokromik moleküllerin bu işlem

esnasındaki kararlılık direncine fatik direnç denilmektedir. Molekül **196**'nın fatik direncini belirlemek için bir çalışma yapılmıştır. Bunun için molekül hem UV ışını ile uyarıldıktan sonra tekrar görünür bölge ışını uyarıldıktan sonra UV/vis spektrumları alındı. Bu döngü altı defadan daha fazla tekrar edildi ve molekül kararlılığını korudu (Şekil 3.23).



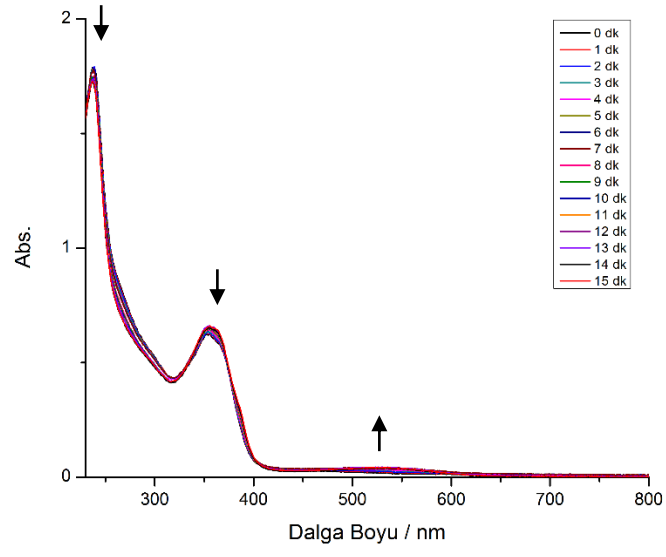
Şekil 3.23. Molekül **196**'nın fatik direnç grafiği

4,4'-(Siklopent-1-en-1,2-diil)bis(*N*-(2-aminoetil)-5-metiltiyofen-2-karboksiamid) (**194**)'ün NMI-BocLys (**163**) ile olan reaksiyonundan elde edilen moleküldeki Boc grubunun uzaklaştırılmasıyla başka bir suda çözünebilir molekül Lys-NDI-DTE-NDI-Lys (**46**)'nın sentezi gerçekleştirildi (Şema 106).



Şema 106

Lys-NDI-DTE-NDI-Lys (**198**)'in su içerisindeki (pH=14) 500 μ M'lık çözeltisi için UV/vis titrasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Molekül UV ile uyarılmadan önce alınan absorpsiyon spektrumunda 0-260 nm ve 300-400 nm arasında açık forma ait UV sinyalleri mevcuttur. Molekülün 300-400 nm arasındaki absorpsiyon bandı NDI çekirdeğine ait olan sinyaldir. Titrasyon deneyi molekülün bir dakika boyunca uyarılması ile toplam 15 dakikada gerçekleştirilmiştir. Çözelti UV ile uyarılmaya başlandıktan sonra 0-260 nm ve 300-400 nm arasındaki absorpsiyon bandının şiddeti azalmaya başlarken 400-600 nm arasında kapalı forma ait olan absorpsiyon bandı ilk uyarımdan sonra ortaya çıktı ve her uyarım sonucunda bandın şiddeti artmaya başlamıştır. Band şiddetindeki artışın daha önceki sentezlenen moleküller için yapılan UV-vis titrasyonlarındaki artıştan biraz daha zayıf olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. Lys-NDI-DTE-NDI-Lys (**198**)’in su içerisindeki 500 μM ’lık çözeltisi için UV/vis titrasyon çalışması

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Genel Yöntemler

^1H ve ^{13}C NMR spektrumları 400 MHz Varian Mercury ve 400 MHz Bruker marka cihazlarda alınmış ve kloroform standart alınarak δ ölçü biriminde verilmiştir. Katı maddelerin erime noktası Gallenkamp MPD 350 erime noktası tayin cihazı ile belirlenmiştir. IR spektrumları Perkin-Elmer FT-IR spektrofotometresinde KBr peletleri ile kaydedilmiş ve dalga sayıları cm^{-1} biriminde verilmiştir. Elementel analiz için Leco CHNS-932 cihazı kullanılmıştır. TEM (Geçirimli Elektron Mikroskobu) görüntüleri, SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) görüntüleri, AFM (Atomik Kuvvet Mikroskobu) görüntüleri ve HRMS (yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu) analizleri The Ohio State Üniversitesi Kimya ve Biyokimya Bölümünde alınmıştır. Sentezlenen optikçe aktif maddelerin enantiomerik aşırılıkları kiral dedektör ile kombine edilmiş kiral HPLC (OD ve OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH, 220-254nm) ve kiral GC (Supelco beta-DEX 120 kolon, 30 m $\times$ 0.25 mm i.d.) analizleri ile tayin edildi. Çevirme açıları ise Bellingham + Stanley ADP220 spektrofotometresi ile belirlendi. Saflaştırma işlemleri kolon kromatografisi (Merck Silika Jel 60 (70-230 mesh)) ve kromatatron (Harrison Research Chromatotron, Silikajel 60 PF254, 1, 2 ve 4 mm) ile gerçekleştirildi. TLC (İnce tabaka kromatografisi) analizleri silika jel kaplanmış alüminyum tabakalar (Merck, Silikajel 60 PF254, 20 $\times$ 20 cm) ile yapılmış ve 254 ve 356 nm UV lambası ile görüntülenmiştir. Kullanılan çözücüler standart metodlar ile saflaştırılmış ve düşük basınçta (20°C, 20 Torr) uzaklaştırılmıştır (Amarego 1996).

4.2. Deneyler

4.2.1. İndolin (12) ile maleik anhidrit (91)'in reaksiyonu (92)

İndolin (12) (200 mg, 1.68 mmol) ve maleik anhidrit (168 mg, 1.68 mmol) 15 mL CH_2Cl_2 'de çözüldü ve katalitik miktarda (8 mg) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ilave edildi. Oda sıcaklığında devam ettirilen reaksiyon 5 saatte tamamlandı. Reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 50 mL etil asetatda çözüldükten sonra organik faz su (3×30 mL) ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ürün karışımı silika jel kolondan etil asetat/hekzan (%25, %50), CH_2Cl_2 /hekzan (%25), eter/hekzan (%35) ve aseton/hekzan (%25) ile saflaştırılmaya çalışıldı. Ancak ürünleri ayırma girişimleri başarısız oldu.

Karışımın molekül 92'ye ait bulunan spektral veriler;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (d, $J = 7.7$ Hz, =CH, 1H), 7.34-7.26 (m, =CH, 2H), 7.21-7.14 (m, =CH, 1H), 6.68 (d, $J = 12.8$ Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 6.47 (d, $J = 12.8$ Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 4.28 (t, $J = 8.2$ Hz, CH_2 , 2H), 3.31 (t, $J = 8.2$ Hz, CH_2 , 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-D_6): δ 116.9, 165.1, 142.9, 137.0, 132.9, 127.7, 126.1, 125.6, 124.5, 116.7, 48.4, 28.1; **IR** (KBr, cm^{-1}) 3048, 2952, 2862, 2286, 2095, 1717, 1623, 1558, 1485, 1460, 1381, 1222, 841, 758.

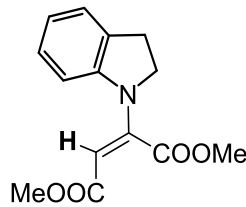
4.2.2. İndolin (12) ile DEAD (96)'nın reaksiyonu

200 mg (1.68 mmol) İndolin (12) ve 292 mg (1.68 mmol) dietil azodikarboksilat (96) CH_2Cl_2 (20 mL) içerisinde çözüldü ve 8 mg $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışımın çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün karışımı etil asetat (50 mL) ile çözüldü, su (3×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürünler silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan (%20, 400 mL) ile yürütülerek saflaştırıldı. İlk fraksiyonda 70 mg (%35) indol (8), ikinci fraksiyonda 100

mg reaksiyona girmeyen indolin ve son fraksiyonda ise 130 mg (%44.5) indirgenmiş DEAD molekülü (**100**) elde edildi.

100 için; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.49 (m, NH, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.0 Hz, CH₂, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₃, 6H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 156.9, 62.5, 14.6.

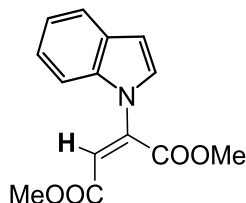
4.2.3. Dimetil 2-(indolin-1-il)maleat (**102**)



İndolin (**12**) (200 mg, 1.68 mmol) ve dimetil asetilendikarboksilat (**101**) (239 mg, 1.68 mmol) 15 mL CH₂Cl₂'de çözüldü ve katalitik miktarda (8 mg) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Oda sıcaklığında devam ettirilen reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve 6 saat sonra reaksiyon tamamlandı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 50 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan (%20, 350 mL) ile süzülde. Elde edilen 402 mg katılma ürünü **102** etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi (395 mg, %90). Sarı renkli kristallerin erime noktası 134–135°C olarak bulundu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.09 (td, *J* = 8.1, 0.7 Hz, =CH, 1H), 6.93 (bt, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 5.03 (s, =CH, 1H), 4.04 (s, OCH₃, 3H), 3.86 (t, *J* = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 3.69 (s, OCH₃, 3H), 3.16 (t, *J* = 8.4 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 167.8, 165.6, 147.4, 142.7, 132.4, 127.9, 125.7, 123.1, 111.5, 91.6, 53.3, 51.3, 51.3, 27.4; **IR** (KBr, cm⁻¹) 2952, 2852, 1734, 1684, 1600, 1575, 1496, 1436, 1415, 1389, 130, 1214, 1171, 974, 867, 793, 746; **Elementel Analiz** C₁₄H₁₅NO₄ için hesaplanan: C, 64.36; H, 5.79; N, 5.33, bulunan: C, 64.22; H, 5.76; N, 5.26.

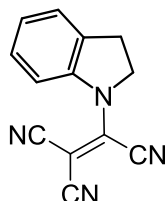
4.2.4. Dimetil 2-(1*H*-indol-1-il)maleat (**62**)



Dimetil 2-(indolin-1-il)maleat (**102**) (300 mg, 1.16 mmol) CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine 1.0 gram (11.50 mmol) MnO₂ ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon karışımı mavi bant filtre kâğıdından süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün 50 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün etil asetat/hekzan (%20, 300 mL) karışımı ile silika jel kolonda (20 g) yürütüldü. İlk fraksiyonda yükseltgenmeden kalan eser miktardaki yükseltgenmemiş çıkış molekülü kazanılırken; ikinci fraksiyondan yağimsı yükseltgenme ürünü **62** (255 mg, %84) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 7.1 Hz, =CH, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, =CH, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, =CH, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.1 Hz, =CH, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.7 Hz, =CH, 1H), 6.69 (dd, *J* = 3.7, 0.8 Hz, =CH, 1H), 6.25 (s, =CH, 1H), 4.01 (s, OCH₃, 3H), 3.81 (s, OCH₃, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 166.0, 164.7, 143.7, 135.6, 130.9, 126.4, 124.2, 122.7, 122.0, 112.3, 108.0, 107.1, 53.6, 52.2; **IR** (KBr, cm⁻¹) 2952, 2846, 1745, 1717, 1625, 1537, 1458, 1436, 1374, 1292, 1258, 1197, 1166, 1025, 980, 869, 764, 743; **Elementel Analiz** C₁₄H₁₃NO₄ için hesaplanan: C, 64.86; H, 5.05; N, 5.40, bulunan: C, 64.63; H, 5.01; N, 5.40.

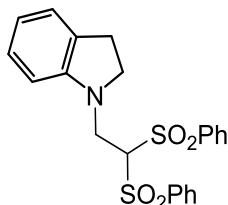
4.2.5. 2-(İndolin-1-il)eten-1,1,2-trikarbonitril (**104**)



İndolin (**12**) (200 mg, 1.68 mmol) ve tetrasiyano etilen (**103**) (215 mg, 1.68 mmol) 15 mL CH_2Cl_2 'de çözüldü ve katalitik miktarda (8 mg) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ilave edildi. Oda sıcaklığında devam ettirilen reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve 5 saatte tamamlandı. Reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 50 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (360 mg) etil asetat/hekzan (%24, 300 mL) ile silika jel kolondan (20 g) saflaştırıldı. Katılma ürünü **104** etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi (351 mg, %95). Açık yeşil renkli kristallerin erime noktası $143\text{--}145^\circ\text{C}$ olarak bulundu.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 1H), 7.38-7.26 (m, =CH, 3H), 4.51 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2 , 2H), 3.34 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2 , 2H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 140.8, 133.7, 133.6 (2C), 128.7, 128.2, 126.4, 115.5, 113.3, 112.9, 110.5, 56.0, 29.0; **IR** (KBr, cm^{-1}) 2922, 2852, 2217, 1550, 1463, 1407, 1329, 1264, 756, 523; **Elementel Analiz** $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4$ için hesaplanan: C, 70.90; H, 3.66; N, 25.40, bulunan: C, 70.67; H, 3.44; N, 25.34.

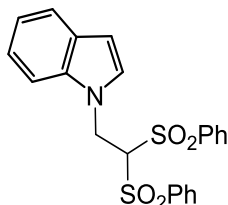
4.2.6. 1-(2,2-Bis(fenilsülfonil)etil)indolin (108)



200 mg (1.68 mmol) İndolin (**12**), 25 ml'lik şilifli bir balona alınarak oda sıcaklığında 15 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Daha sonra bu karışıma 518 mg (1.68 mmol) 1,1-bis(fenilsülfonil) etilen (**107**) ilave edildi. Katalitik miktarda (8 mg) Bi(NO₃)₃.5H₂O bu karışıma ilave edildi. Karışım bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Başlangıç maddesinin reaksiyon ortamda bulunup bulunmadığı TLC ile kontrol edildi CH₂Cl₂ reaksiyon karışımından uzaklaştırıldı. Etil asetat ile (3×30 ml) ekstrakte edildi. Çözücüsü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (715 mg) kısa bir bazık Al₂O₃ kolondan (30 g) etil asetat/hekzan (%10, 450 mL) ile yürütülerek saflaştırıldı. Elde edilen katılma ürünü **108** etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi (709 mg, %98). Beyaz renkli kristallerin erime noktası 122–123°C olarak bulundu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.93 (m, =CH, 4H), 7.68 (m, =CH, 2H), 7.50 (m, =CH, 4H), 7.30-7.00 (m, =CH, 2H), 6.69 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, =CH, 1H), 4.82 (t, *J* = 6.2 Hz, CH, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.2 Hz, CH₂, 2H), 3.19 (t, *J* = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 2.71 (t, *J* = 8.4 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 150.6, 138.9, 134.7, 129.6, 129.5, 129.3, 127.6, 124.8, 119.0, 107.3, 82.0, 53.7, 47.7, 28.6; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3070, 2930, 2846, 2325, 2297, 1606, 1488, 1446, 1329, 1264, 1153, 1079, 744, 688; **Elementel Analiz** C₂₂H₂₁NO₄S₂ için hesaplanan: C, 61.80; H, 5.95; N, 3.28, bulunan: C, 61.65; H, 5.78; N, 3.18.

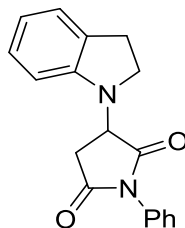
4.2.7. 1-(2,2-Bis(fenilsülfonil)etil)1*H*-indolin (**64**)



200 mg (0.50 mmol) 1-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)indolin (**108**) oda sıcaklığında 15 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma 106 mg (0.50 mmol) DDQ ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp doygun NaHCO_3 (3×30 mL) çözeltisi ile yıkandı ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra, ham ürün (196 mg) kısa bir bazik Al_2O_3 kolondan (20 g) etil asetat/hekzan (%10, 275 mL) ile yürütülerek saflaştırıldı. Hedeflenen yükseltgenme ürünü **64** etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi (195 mg, %98). Beyaz renkli maddenin erime noktası $150\text{--}151^\circ\text{C}$ 'dir.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79-7.93 (m, =CH, 4H), 7.64-7.57 (m, =CH, 2H), 7.56 (d, $J = 0.8$ Hz, =CH, 1H), 7.49-7.45 (m, =CH, 4H), 7.24-7.09 (m, =CH, 4H), 6.43 (d, $J = 2.6$ Hz, =CH, 1H), 5.07 (d, $J = 5.1$ Hz, CH_2 , 2H), 4.69 (t, $J = 5.1$ Hz, CH, 1H); **^{13}C -NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 138.1, 135.5, 135.0, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 122.5, 121.5, 120.5, 109.2, 102.9, 82.7, 42.7; **IR** (KBr, cm^{-1}) 3062, 2924, 1580, 1513, 1448, 1401, 1332, 1156, 1079, 998, 815, 736, 686, 620; **Elementel Analiz** $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$ için hesaplanan: C, 62.10; H, 4.50; N, 3.29, bulunan: C, 62.08; H, 4.74; N, 3.26.

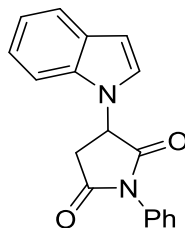
4.2.8. 3-(İndolin-1-il)pirrolidin-2,5-dion (110)



119 mg (1.0 mmol) İndolin (**12**), 25 ml'lik şilifli bir balona alınarak oda sıcaklığında 15 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Daha sonra bu karışıma 172 mg (1,0 mmol) N-fenil maleilimid (**109**) ilave edildi. Katalitik miktarda (8 mg) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ bu karışıma ilave edildi. Karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Başlangıç maddesinin reaksiyon ortamda bulunup bulunmadığı TLC ile kontrol edildi. CH_2Cl_2 reaksiyon karışımından uzaklaştırıldı. Etil asetat ile (3×30 ml) ekstrakte edildi. Çözücüsü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (270 mg) kısa bir silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan (%15, 300 mL) ile yürütülerek saflaştırıldı. Elde edilen katılma ürünü **110** etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi (266 mg, %98). Sarı renkli kristallerin erime noktası 114-115°C olarak bulundu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.39 (m, =CH, 3H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 2H), 7.14-7.07 (m, =CH, 2H), 6.76 (t, $J = 7.5$ Hz, =CH, 1H), 6.48 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 1H), 4.88-4.84 (m, =CH, 1H), 3.54-3.45 (m, CH_2 , 2H), 3.18 (dd, $J = 18.4, 9.3$ Hz, CH_2 , 1H), 3.07 (t, $J = 8.2$ Hz, CH_2 , 2H), 2.94 (dd, $J = 18.4, 5.7$ Hz, CH_2 , 1H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 174.7, 173.8, 131.7, 130.5, 129.5, 129.2, 129.1, 127.7, 126.6, 125.3, 119.6, 107.6, 56.0, 50.0, 31.4, 28.6; **IR** (KBr, cm^{-1}) 3048, 2961, 2849, 1777, 1715, 1606, 1500, 1488, 1458, 1382, 1260, 1177, 1063, 1027, 827, 747, 698; **Elementel Analiz** $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ için hesaplanan: C, 73.95; H, 5.52; N, 5.40, bulunan: 73.87; H, 5.40; N, 9.45.

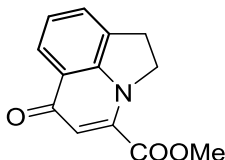
4.2.9. 3-(1*H*-İndol-1-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-dion (**60**)



292 mg (1.0 mmol) 3-(İndolin-1-il)pirrolidin-2,5-dion (**110**) CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldükten sonra 868 mg (10 mmol) MnO₂ ilave edildi. Oda sıcaklığında bir gün süreyle karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra mangandioksiti uzaklaştırmak için reaksiyon karışımı süzgeç kâğıdından süzüldü. Reaksiyonun tamamlandığı NMR ile takip edildi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra 276 mg ham ürün elde edildi. Ham ürün etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi (270 mg, %93). Molekül **60**'a ait açık sarı renkli kristallerin erime noktası 130-131°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (bd, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.54-7.51 (m, =CH, 2H), 7.49-7.43 (m, =CH, 2H), 7.27-7.16 (m, =CH, 4H), 7.12 (br d, *J*=3.3 Hz, =CH, 1H), 6.63 (bd, *J* = 4.1 Hz, =CH, 1H), 5.57 (t, *J* = 4.1 Hz, CH, 1H), 3.51 (dd, *J* = 18.6, 9.3 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 3.15 (dd, *J* = 18.6, 5.8 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 172.6, 172.5, 135.4, 131.4, 129.4, 129.3, 129.2, 126.3, 125.9, 122.7, 121.8, 120.6, 108.9, 104.0, 54.7, 35.8; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3437, 3448, 2961, 2848, 1777, 1715, 1606, 1500, 1488, 1382, 1260, 1177, 827, 748, 699, 627; **Elementel Analiz** C₁₈H₁₄N₂O₂ için hesaplanan: C, 74.47; H, 4.86; N, 9.65, bulunan: 74.30; H, 4.80; N, 9.44.

4.2.10. Metil 6-okso-2,6-dihidro-1*H*-pirolo[3,2,1-*ij*]kuinolin-4-karboksilat (**111**)

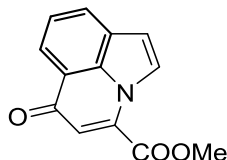


Prosedür A: 1.80 gram (18.40 mmol) PPA, 90°C'de 5 dakika süre ile bir beher içerisinde cam çubukla karıştırıldı. PPA'nın üzerine dimetil 2-(indolin-1-il) maleat (**102**) (800 mg, 3.07 mmol) ilave edildi ve 90°C'de 1 saat süre ile sarı çıkış molekülü tamamen koyu mavi renkli hale gelinceye kadar cam çubukla karıştırıldı. Reaksiyon soğuk su (25 mL) ile durduruldu. Koyu mavi renkli karışım etil asetat (100 mL) ve doymuş NaHCO₃ çözeltisi (2×50 mL) ile ekstrakte edildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen turuncu renkli ham ürün metanol içerisinde kristallendirilerek hedeflenen kenetlenme ürünü **111** elde edildi (185 mg, %26). Saflaştırmadan sonra elde edilen açık sarı renkli kristallerin erime noktası 226–227°C olarak bulundu.

Prosedür B: Dimetil 2-(indolin-1-il) maleat (**102**) (500 mg, 1.91 mmol) ve Eaton's reaktifi (5 mL) 50°C'de 5 saat süre ile ısıtıldı. Reaksiyon soğuk su (25 mL) ile durduruldu. Ham ürün etil asetat (100 mL) ve doymuş NaHCO₃ çözeltisi (2×50 mL) ile ekstrakte edildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen turuncu renkli ham ürün metanol içerisinde kristallendirilerek hedeflenen kenetlenme ürünü **111** saf olarak elde edildi (395 mg, %90).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, =CH, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.2, 1.1 Hz, =CH, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, =CH, 1H), 6.99 (s, =CH, 1H), 4.83 (t, *J* = 7.8 Hz, CH₂, 2H), 3.96 (s, CH₃, 3H), 3.49 (t, *J* = 7.3 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 178.7, 163.2, 145.5, 137.0, 133.4, 127.2, 125.4, 125.0, 122.4, 115.2, 53.4, 52.9, 28.3; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3529, 3468, 3020, 2941, 1732, 1622, 1582, 1514, 1449, 1278, 1256, 775; **Elementel Analiz** C₁₃H₁₁NO₃ için hesaplanan: C, 68.11; H, 4.84; N, 6.11, bulunan: 68.05; H, 4.76; N, 6.02.

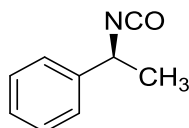
4.2.11. Metil 6-okso-6*H*-pirolo[3,2,1-*ij*]kuinoline-4-karboksilat (**112**)



Metil 6-okso-2,6-dihidro-1*H*-pirol[3,2,1-*ij*]kinolin-4-karboksilat (**111**) (185 mg, 0.80 mmol), 15 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra üzerine 702 mg (8.00 mmol) MnO₂ ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında iki gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı mavi bant filtre kâğıdından süzülerek katı kısım ayrıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün 50 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra katı kısım hekzan ile yıkandı açık yeşil renkli yükseltgenme ürünü **112** (170 mg, %92) saf olarak elde edildi. Açık yeşil renkli katının erime noktası 159–160°C olarak bulundu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, *J* = 3.7 Hz, =CH, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.15 (s, =CH, 1H), 6.89 (d, *J* = 3.7 Hz, =CH, 1H), 4.04 (s, OCH₃, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 180.9, 162.8, 135.7, 134.9, 130.1, 128.2, 127.9, 125.5, 123.2, 122.7, 120.0, 110.4, 53.7; IR (KBr, cm⁻¹) 3165, 3120, 2997, 2947, 2852, 2297, 1732, 1635, 1524, 1441, 1378, 1264, 1240, 1137, 822, 772, 741; **Elementel Analiz** C₁₃H₉NO₃ için hesaplanan: C, 68.72; H, 3.99; N, 6.16, bulunan: 68.45; H, 3.73; N, 6.04.

4.2.12. (S)-(1-İzosiyanatetil)benzen (**115**)

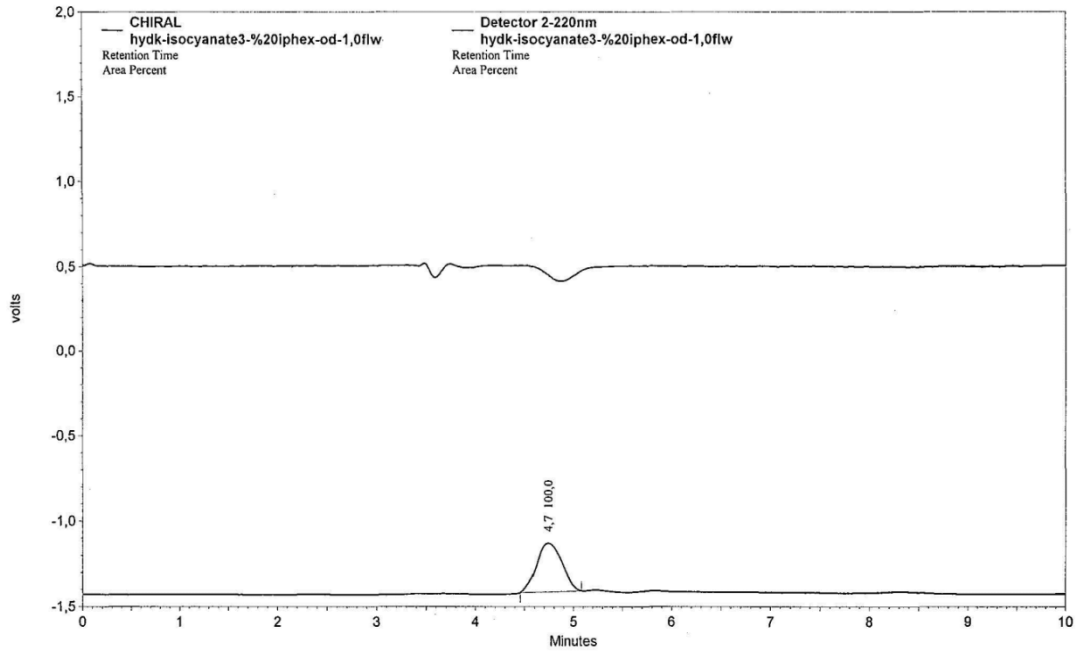


(S)-Metilbenzil aminin (**114**) (2.0 g, 16.5 mmol) tolüen (50 mL) içerisindeki çözeltisine fosgenin tolüen içerisindeki %20'lik çözeltisi (9.6 mL, 18.2 mmol) damla damla 1 saat süre ile -15°C'da ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon oda

sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon bir gece karıştırıldıktan sonra fosgenin fazlası reaksiyondan azot gazı geçirilerek uzaklaştırıldı ve son olarak 6N KOH (10 mL) ilave edildi. Oluşan çökelti mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü ve süzgeç kağıdında kalan çökelti CH_2Cl_2 (5 mL) ile yıkandı. Elde edilen süzüntüler birleştirildi. Oluşan ürün vakumlu destilasyon ($55\text{-}56^\circ\text{C}$) ile saflaştırıldı. 1.8 g (%74) (S)-(1-izosiyanatetil)benzen (**115**) renksiz bir sıvı olarak elde edildi.

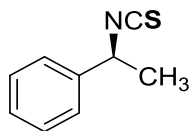
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.26 (m, =CH, 5H), 4.74 (q, J = 6.7 Hz, CH, 1H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, CH_3 , 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 142.5, 128.8, 127.8, 125.4, 123.4, 54.6, 26.1.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 220 nm; $t_r(-)$ =4.7 dak, Enantiyomer oranları: (+) = 0.0 ve (-) = 100.0



Şekil 4.1. (S)-(1-İzosiyanatetil)benzen (**115**) için kiral HPLC kromatogramı

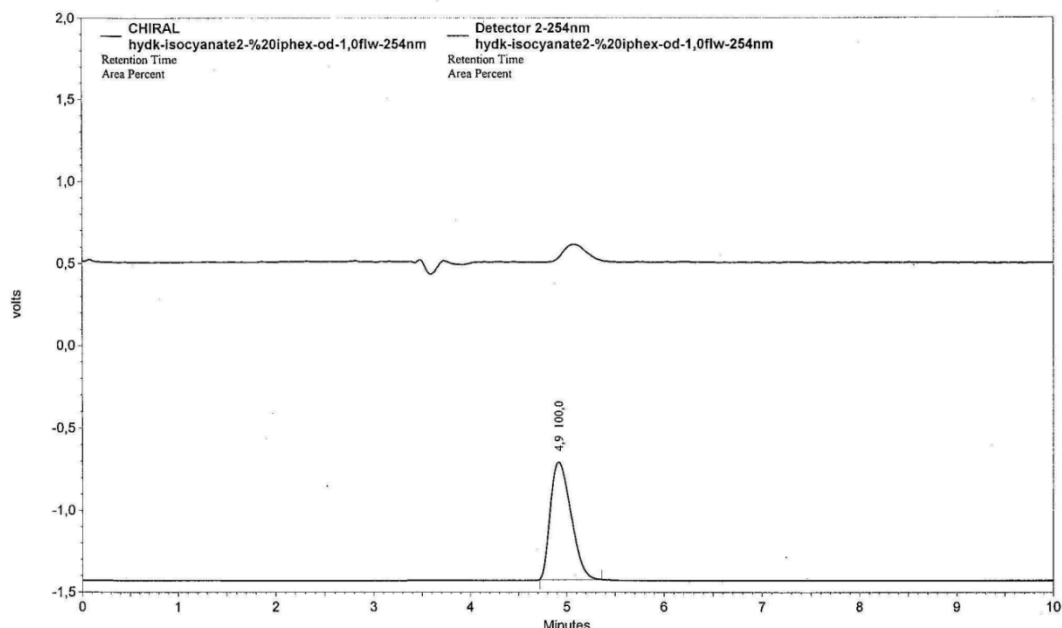
4.2.13. (S)-(1-İzotiyosiyanatetil)benzen (116)



2.0 g (16.5 mmol) (S)-metilbenzil amin (**114**) (5.5 g, 54.5 mmol) ve trietil amin bir buz banyosunda azot atmosferi altında THF içerisinde çözüldü. Daha sonra 1.3 gram (16.6 mmol) karbon disülfid bir enjektör vasıtasıyla reaksiyon ortamına yarım saat süre ile ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı ve ardından tekrar buz banyosuna alınarak ortama 3.5 gram (18.2 mmol) *p*-toluensülfonil klorür (TsCl) ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon tekrar oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 1 saat süre ile karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı 1 N HCl (10 mL) ve dietil eter (15 mL) ile yıkandı. Su fazı tekrar dietil eter (15 mL) ile yıkandıktan sonra organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün (2.7 g) silika jel kolon (40 g) üzerinden hekzan (400 mL) ile saflaştırıldı ve 2.2 g (%82) (S)-(1-izotiyosiyanatetil)benzen (**116**) renksiz sıvı olarak elde edildi.

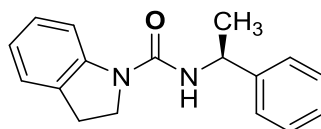
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.27 (m, =CH, 5H), 4.85 (q, *J* = 6.8 Hz, CH, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, CH₃, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.2, 132.3, 128.9, 128.2, 125.5, 57.1, 25.0.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; t_r(+)=4.9 dak, Enantiyomer oranları: (+) = 100.0 ve (-) = 0.0



Şekil 4.2. (S)-(1-İzotiyosiyanatetil)benzen (**63**) için kiral HPLC kromotogramı

4.2.14. (S)-N-(1-Feniletıl)ındolin-1-karboksiamid (**65**)

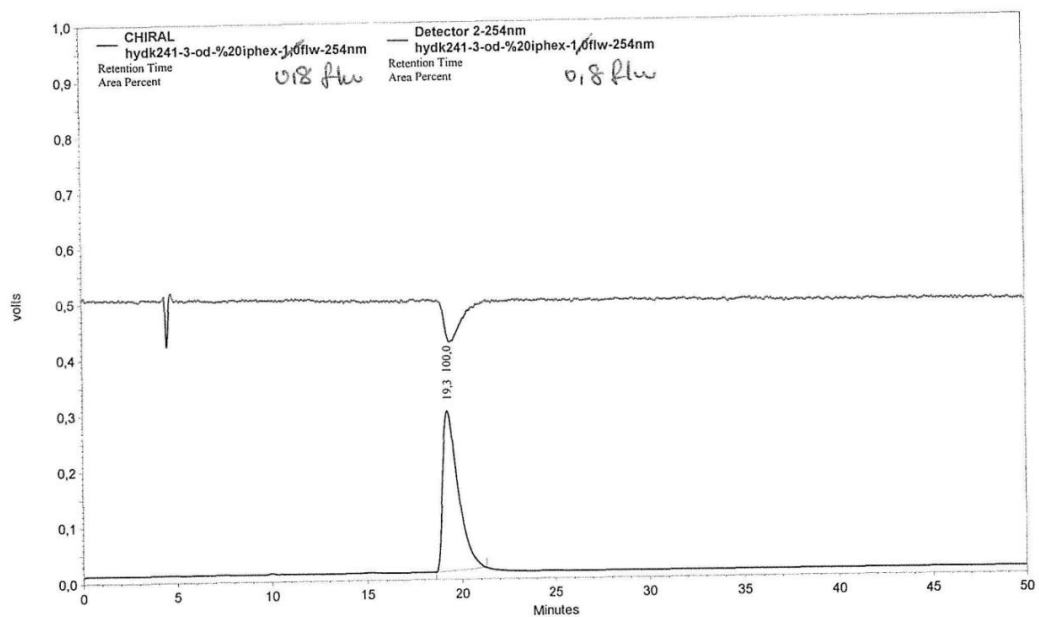


123.5 mg (0.84 mmol) (S)-(1-izosiyanatetil)benzen (**115**) 10 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü ve üzerine 100 mg (0.84 mmol) indolin aynı şartlar altında ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat süre ile karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda olup olmadığı TLC ile kontrol edildi. Çözücüsü vakumda uzaklaştırılan ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Katılma ürünü CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi (219 mg, %98). Beyaz renkli kristallerin erime noktası 121-122°C olarak bulundu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, =CH, 1H), 7.40-7.32 (m, =CH, 4H), 7.29-7.23 (m, =CH, 1H), 7.16-7.12 (m, =CH, 2H), 6.91-6.88 (m, =CH, 1H), 5.10 (p, *J* = 7.0 Hz, CH, 1H), 4.78 (bd, *J* = 7.0 Hz, NH, 1H), 3.96-3.89 (m, CH₂, 2H), 3.16 (t,

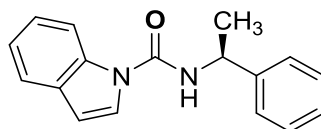
$J = 8.6$ Hz, CH_2 , 2H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, CH_3 , 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.7, 144.2, 143.9, 130.5, 128.9, 127.8, 127.5, 126.4, 124.8, 122.0, 114.9, 50.0, 47.3, 28.0, 22.8; IR (KBr, cm^{-1}) 3293, 3032, 2968, 2854, 1634, 1599, 1523, 1480, 1460, 1386, 1342, 1319, 1289, 1209, 1099, 919, 698; **Elementel Analiz** $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ için hesaplanan: C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52, bulunan: 76.60; H, 6.76; N, 10.60.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 0.8 mL/dak, 254 nm; $t_r(-)$ =19.3 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 0.0 ve (-) = 100.0 **Çevirme Açısı:** $[\alpha]_D^{20} = -40.0$ ($c = 0.25$, CH_2Cl_2) **Rf** = 0.29 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm)



Şekil 4.3. (S)-N-(1-Feniletil)indolin-1-karboksiamid (65) için kiral HPLC kromatogramı

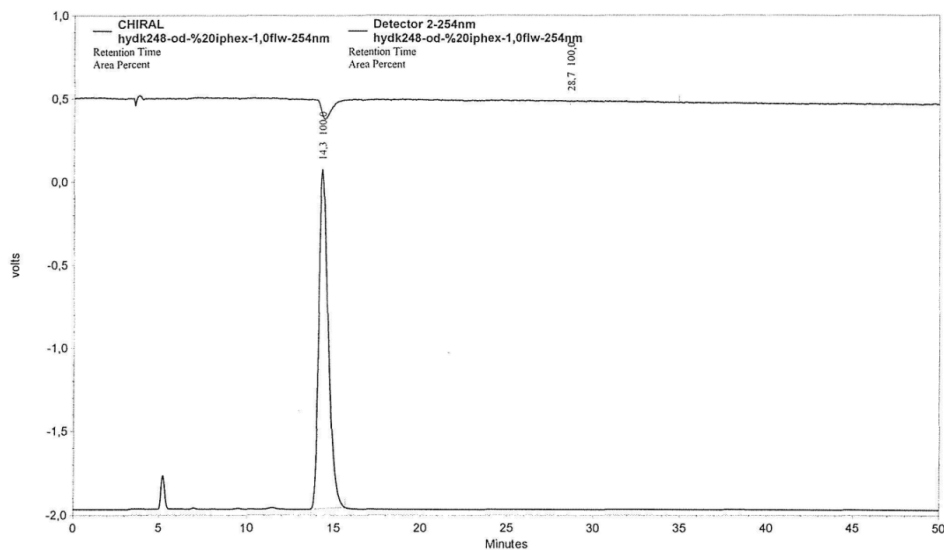
4.2.15. (S)-N-(1-Feniletil)-1H-indol-1-karboksiamid (67)



(S)-N-(1-Feniletil)indolin-1-karboksiamid (**65**) (100 mg, 0.38 mmol) CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine 326 mg (3.75 mmol) MnO₂ ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon karışımı mavi bant filtre kâğıdından süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Katılma ürünü CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi (90 mg, %91). Beyaz renkli kristallerin erime noktası 82-83°C olarak belirlendi.

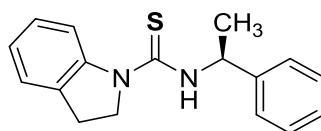
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.6 Hz, =CH, 1H), 7.37-7.30 (m, =CH, 4H), 7.29-7.26 (m, =CH, 2H), 7.24-7.16 (m, =CH, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.6 Hz, =CH, 1H), 6.04 (bd, *J* = 7.0, NH, 1H), 5.17 (p, *J* = 7.0, CH, 1H), 1.56 (d, *J* = 7.0, CH₃, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 151.6, 143.0, 135.3, 130.5, 129.1, 127.9, 126.4, 124.4, 124.4, 122.5, 121.5, 114.3, 107.3, 50.8, 22.3; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3303, 3142, 3030, 2979, 1658, 1524, 1451, 1338, 1291, 1261, 1208, 1126, 1100, 1018, 882, 829, 740; **Elementel Analiz** C₁₇H₁₆N₂O için hesaplanan: C, 77.25; H, 6.10; N, 10.60, bulunan: C, 77.18; H, 6.06; N, 10.52.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; *t_r*(-)=14.3 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 0.0 ve (-) = 100.0; **Çevirme Açısı:** [α]_D²⁰ = -16.0 (*c* = 0.25, CH₂Cl₂); **R_f** = 0.31 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm)



Şekil 4.4. (S)-N-(1-Feniletil)-1H-indol-1-karboksiamid (**67**) için kiral HPLC kromotogramı

4.2.16. (S)-N-(1-Feniletil)indolin-1-karbotiyoamid (**66**)

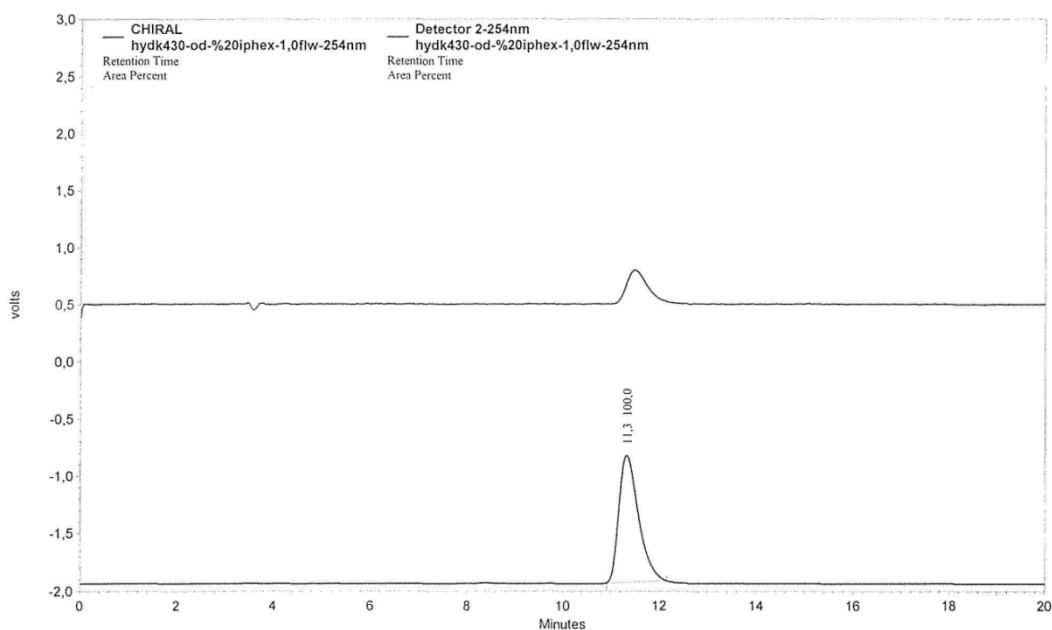


137.0 mg (0.84 mmol) (S)-(1-izotiyosiyanatetil)benzen (**116**) 10 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü ve üzerine 100 mg (0.84 mmol) indolin ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat süre ile karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda olup olmadığı TLC ile kontrol edildi. Çözücüsü vakumda uzaklaştırılan ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik fazın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (235 mg) kısa bir silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan (%20, 300 mL) ile saflaştırıldı ve 225 mg (%95) açık sarı renkli yağimsı katılma ürünü elde edildi. Molekül kristallendirilemedi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.43-7.35 (m, =CH, 4H), 7.31-7.23 (m, =CH, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.6, =CH, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.6, =CH, 1H), 6.42 (bd, *J* = 7.1, NH, 1H), 5.83 (p, *J* = 7.1, CH, 1H), 4.44-4.32 (m, CH₂, 2H), 3.04 (t, *J*

= 8.3, CH₂, 2H), 1.66 (d, J = 7.1, CH₃, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.5, 142.7, 142.0, 134.5, 128.8, 127.6, 127.3, 126.5, 126.2, 123.5, 113.8, 54.2, 54.1, 27.3, 21.5; IR (KBr, cm⁻¹) 3302, 3142, 3115, 3028, 2977, 2931, 1657, 1516, 1451, 1337, 1259, 1208, 1127, 1099, 1018, 756, 743; **Elementel Analiz** C₁₇H₁₈N₂S için hesaplanan: C, 72.30; H, 6.42; N, 9.92, bulunan: 72.28; H, 6.38; N, 9.87.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; t_r (+)=11.3 dak, Enantiyomer oranları: (+) = 100.0 ve (-) = 0.0; **Çevirme Açısı:** $[\alpha]_D^{20}$ = +136.0 (c = 0.25, CH₂Cl₂); **Rf** = 0.54 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm)



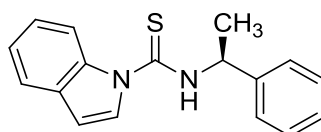
Şekil 4.5. (S)-N-(1-Feniletil)indolin-1-karbotiyoamid (**66**) için kiral HPLC kromatogramı

4.2.17. (S)-N-(1-Feniletil)indolin-1-karbotiyoamid (**66**)'nın MnO₂ ile oksidasyonu

(S)-(-)-N-(1-feniletil)indolin-1-karbotiyoamid (**66**) (100 mg, 0.35 mmol) CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine 308 mg (3.54 mmol) MnO₂ ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı mavi bant filtre

kâğıdından süzildükten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik fazın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda (S)-N-(1-feniletil)-1H-indol-1-karboksiamid (**67**) (81 mg, %87) elde edildi.

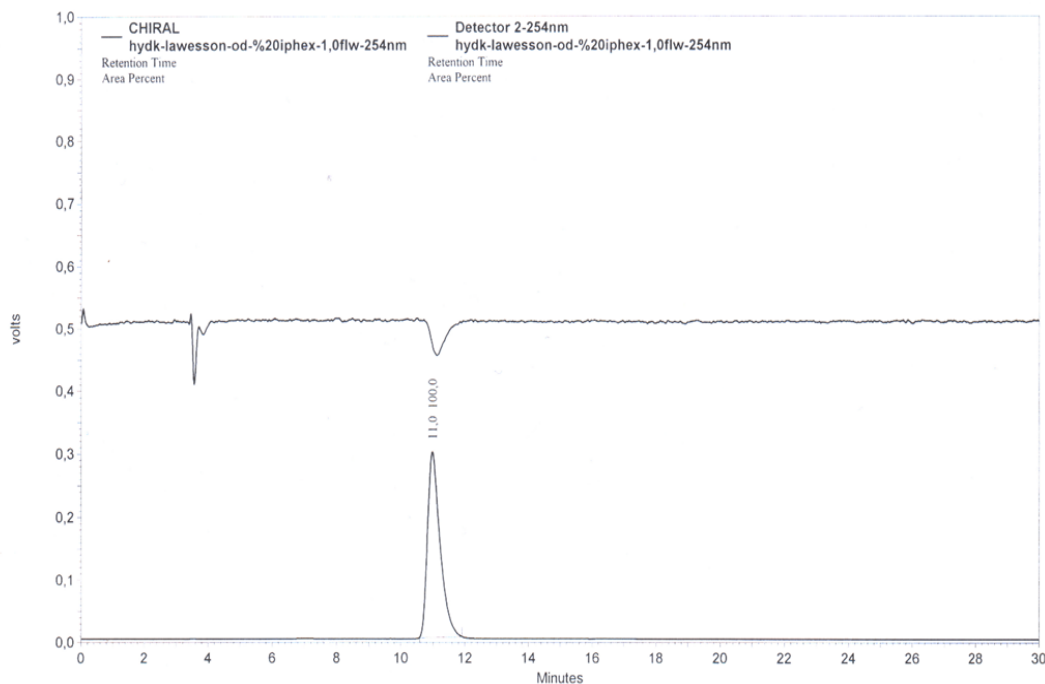
4.2.18. (S)-N-(1-Feniletil)-1H-indol-1-karboksitiyoamid (**68**)



100 mg (0.4 mmol) (S)-N-(1-feniletil)-1H-indol-1-karboksiamit (**67**) 10 mL tolüen içerisinde çözülde ve üzerine 306 mg (0.8 mmol) Lawesson Reaktifi ilave edildi. Reaksiyon kapalı tüp içerisinde 110°C’de 12 saat süre ile karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda olup olmadığı TLC ile kontrol edildi. Çözücüsü vakumda uzaklaştırılan ham ürün etil asetat (2×30 mL) ile çözülüp yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (330 mg) kısa bir silika jel kolondan (20 g) metilen klorür/hekzan (%40, 370 mL) ile saflaştırıldı ve 83 mg (%78) renksiz yağimsı indol türevi karboksitiyoamid ürünü elde edildi. Molekül kristallendirilemedi.

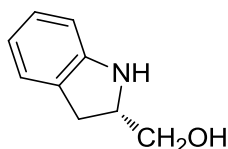
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, *J* = 3.6 Hz, =CH, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.48-7.41 (m, =CH, 4H), 7.36 (t, *J* = 6.0 Hz, =CH, 1H), 7.32 (bd, *J* = 8.0 Hz, NH, 1H), 7.28-7.20 (m, =CH, 2H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, =CH, 1H), 5.88 (p, *J* = 7.0 Hz, CH, 1H), 1.79 (d, *J* = 7.0 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 179.2, 141.4, 133.9, 132.0, 129.6, 129.3, 128.4, 126.8, 124.2, 123.0, 122.4, 112.3, 107.1, 55.5, 20.9; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3368, 2976, 1505, 1448, 1402, 1367, 1316, 1204, 1120, 935, 361, 744; **Elementel Analiz** C₁₇H₁₆N₂S için hesaplanan: C, 72.82; H, 5.75; N, 9.99, bulunan: 72.77; H, 5.76; N, 9.93.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; $t_r(-)$ =11.0 dak, Enantiyomer oranları: (+) = 0.0 ve (-) = 100.0; **R_f** = 0.43 (%40 CH₂Cl₂/hekzan, 254 nm); **Çevirme Açısı:** $[\alpha]_D^{20} = +24.24$ ($c = 0.33$, CH₂Cl₂).



Şekil 4.6. (S)-N-(1-feniletıl)-1*H*-indol-1-karboksitiyoamit (**68**) için kiral HPLC kromatogramı

4.2.19. (S)-İndolin-2-ilmetanol (**130**)

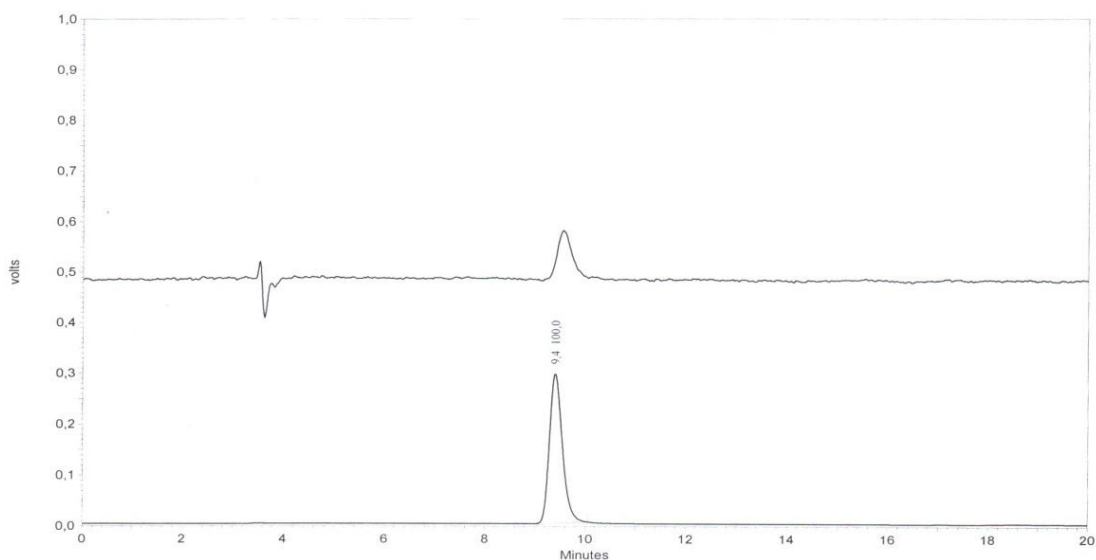


698 mg (18.39 mmol) LiAlH₄ azot atmosferinde 15 mL THF içerisinde çözüldü. Daha sonra 1 g (6.1 mmol) (S)-indolin-2-karboksilik asidin 20 mL THF içerisindeki çözeltisi 0°C’de reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 5 saat 0°C’de devam ettirildikten sonra NH₄Cl çözeltisi ile durduruldu ve etil asetat (3×30 mL) ile yıkandı ve ardından organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. İndirgenme ürünü silika jel kolondan (30 g) etil asetat/hekzan (%40, 425

mL) karışımından saflaştırıldı. 780 mg (%85) indirgenme ürünü **130** elde edildi. Açık kahve renkli katının erime noktası 65–67°C olarak bulundu.

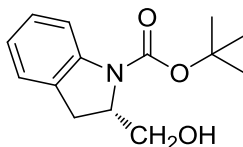
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 3.97-3.90 (m, CH, 1H), 3.7 (br, NH, 1H), 3.62 (dd, *J* = 3.8, 10.9 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 3.49 (dd, *J* = 7.1, 10.9 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.04 (dd, *J* = 9.2, 15.8 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.72 (dd, *J* = 7.6, 15.8 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 150.5, 128.8, 127.5, 124.9, 119.2, 110.10, 65.4, 60.5, 32.1.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OJ, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; *t_r*-(+)=9.4 dak. Enantiyomer oranları: (-) = 0.0 ve (+) = 100.0; **R_f** = 0.17 (%40 EtOAc/hekzan, 254 nm)



Şekil 4.7. (S)-İndolin-2-ilmetanol (**130**) için kiral HPLC kromatogramı

4.2.20. (S)-tert-Butil 2-(hidroksimetil)indolin-1-karboksilat (131)

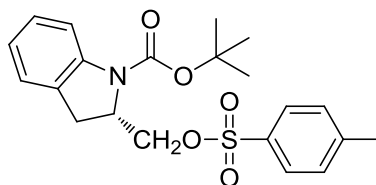


780 mg (5.3 mmol) (S)-indolin-2-ilmetanol (**130**) 20 mL asetonitril içerisinde çözüldü. 10 mL 0.5 M NaOH reaksiyon ortamına ilave edildi ve ardından 1.26 g (5.8 mmol) di-*tert*-butil dikarbonat'ın 10 mL asetonitril içerisindeki çözeltisi damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50°C'de 19 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Ortamın pH'sı sitrik asit ile 3'e ayarlandı ve etil asetat (3×20 mL) ile yıkandıktan sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik fazın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Korunmuş ürün **131** silika jel kolondan (30 g) etil asetat/hekzan (%30, 475 mL) karışımından saflaştırıldı. 1.12 g (%86) korunmuş ürün elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (bs, =CH, 1H), 7.18-7.13 (m, =CH, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 4.61 (bs, CH, 1H), 3.78-3.69 (m, CH₂, 2H), 3.34 (dd, *J* = 10.2, 16.4 Hz, CH₂, 1H), 2.80 (bs, CH₂, 1H), 1.59 (s, CH₃, 9H).

R_f = 0.52 (%30 EtOAc/hekzan, 254 nm)

4.2.21. (S)-tert-Butil 2-((tosiloksi)metil)indolin-1-karboksilat (132)



1.12 g (4.5 mmol) (S)-*tert*-butil 2-(hidroksimetil)indolin-1-karboksilat (**131**) 11 mL piridin ve 5 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülüp 0°C'de üzerine 1.71 g (9.0 mmol) tosil klorür eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırılmadan önce 30 mL su reaksiyona ilave edilip karıştırıldı ve dietil eter (3×30

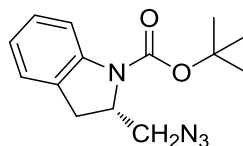
mL) ile yıkandı. Organik fazlar birleştirilip 6 M HCl (30 ml), doymuş NaHCO₃ çözeltisi ve su ile yıkanıp, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. 1.55 g (%85) tosillemeye ürünü elde edildi. Kirli beyaz renkli katının erime noktası 77-79°C olarak bulundu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, =CH 2.5H*), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, =CH, 2.5H*), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 4.60 (bs, CH, 1H), 4.20 (dd, *J* = 3.7, 9.6 Hz, CH₂, 1H), 3.99 (bs, CH₂, 1H), 3.28 (dd, *J* = 10.0, 16.5 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.95 (dd, *J* = 2.0, 16.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 2.43 (s, CH₃, 3H), 1.49 (s, 9H).

*Molekülde azot atomuna bağlı *tert*-butoksi karbonil grubu rotamerizasyona sebep olmaktadır. Bu yüzden protonlara ait integrasyon bu şekilde çıkmaktadır.

R_f = 0.52 (%30 EtOAc/hekzan, 254 nm)

4.2.22. (*S*)-*tert*-Butil 2-(azidometil)indolin-1-karboksilat (**133**)



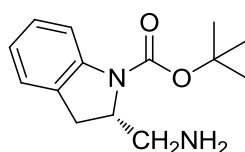
1.55 g (3.8 mmol) (*S*)-*tert*-butil 2-((tosiloksi)metil)indolin-1-karboksilat (**132**) 50 mL DMSO içerisinde çözülüp üzerine 1.50 g (23.0 mmol) sodyum azid eklendi ve 19 saat 64°C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına getirildikten sonra 200 mL dietil eterle seyreltilip su (3×100 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. 950 mg (%90) kahverenkli yağimsı **133** elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (br, =CH, 0.5H), 7.50 (br, =CH, 0.5H), 7.20-7.15 (m, =CH, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 4.60 (br, CH, 1H), 3.51-3.49 (m, CH₂,

2H), 3.34 (dd, $J = 9.9, 16.4$ Hz, AB sisteminin A kısmı CH_2 , 1H), 2.92 (dd, $J = 2.5, 16.4$ Hz, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 1.60 (s, CH_3 , 9H).

Rf = 0.8 (%30 EtOAc/hekzan, 254 nm)

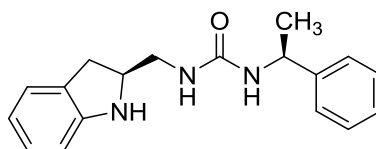
4.2.23. (S)-tert-Butil 2-(aminometil)indolin-1-karboksilat (**134**)



1.0 g (3.6 mmol) (S)-tert-Butil 2-(azidometil)indolin-1-karboksilat (**133**) 25 mL MeOH içerisinde çözülüp üzerine 33 mg (%10) Pd-C eklendi. Reaksiyon H_2 atmosferinde 30 dakika boyunca karıştırıldı. Mavi bant süzgeç kâğıdından süzildükten sonra organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 800 mg (%88) kahverenkli yağimsı **134** elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (br, =CH, 1H), 7.18-7.14 (m, =CH, 2H), 6.94 (t, $J = 8.0$ Hz, =CH, 1H), 4.42 (br, CH, 1H), 3.32 (dd, $J = 12.0$, AB sisteminin A kısmı 16.0 Hz, CH_2 , 1H), 2.94-2.83 (m, CH_2 , 2H), 1.57 (s, CH_3 , 9H), 1.44 (bs, CH_2 , 1H).

4.2.24. 1-((S)-İndolin-2-ilmetil)-3-((S)-1-feniletıl)üre (**69**)

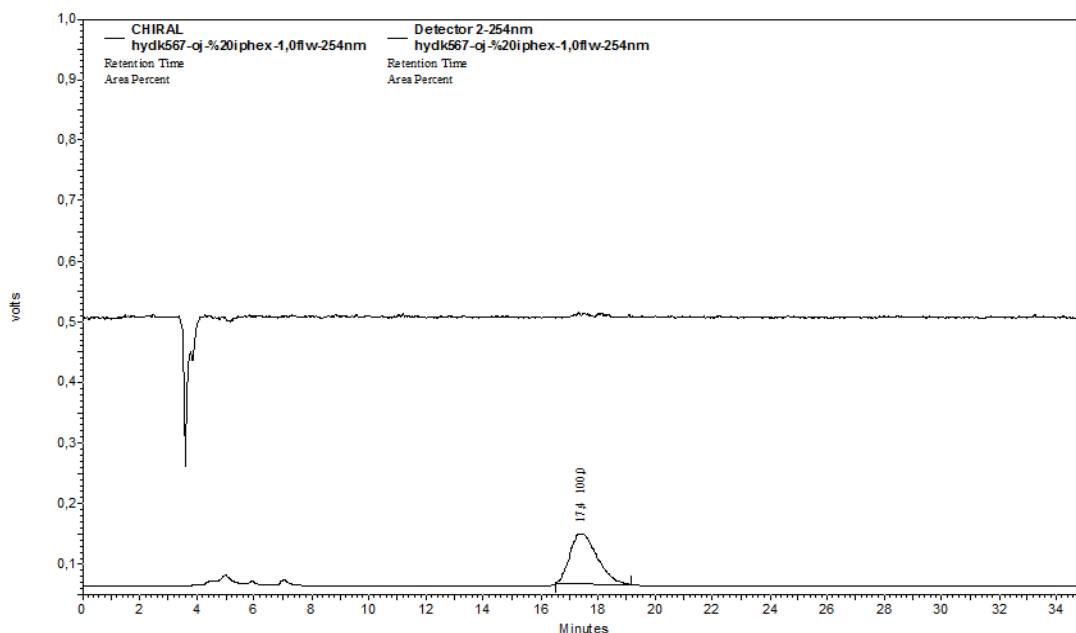


100 mg (0.4 mmol) (S)-tert-butil 2-(aminometil)indolin-1-karboksilat (**134**)'ün 20 mL CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisine (S)-(1-izosiyanatetil)benzenin 5 mL CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süre ile karıştırıldıktan sonra oluşan ürün **135** izole edilmeden üzerine 1 mL TFA ilave edildi ve oda sıcaklığında 3 saat süre ile karıştırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra etil asetat ile çözülüp doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden

kurutuldu. Organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. 105 mg (%88) kahverenkli yağimsı **69** elde edildi.

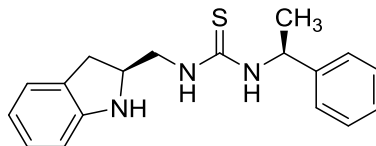
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.93 (bs, NH, 1H), 7.29-7.12 (m, =CH, 9H), 6.64 (br, NH, 1H), 4.76-4.73 (m, CH, 1H), 4.22-4.73 (m, CH, 1H), 3.36-3.26 (m, CH₂, 2H), 3.21-3.14 (m, CH₂, 1H), 2.96-2.86 (m, CH₂, 1H), 1.36 (d, *J* = 4.0 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 160.5, 144.3 (2C), 136.7, 133.9, 128.5, 128.4, 126.9, 125.8, 125.6, 118.6, 61.5, 50.1, 42.7, 32.3, 23.1; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3336, 3029, 2956, 2924, 1995, 1713, 1630, 1608, 1567, 1486, 1454, 1374, 1315, 1289, 1245, 1208, 1079, 1053, 950, 923, 844, 748, 700; **Elementel Analiz** C₁₈H₂₁N₃O için hesaplanan: C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23, bulunan: 73.17; H, 7.13; N, 14.28.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OJ, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; tr(-)=17.4 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 0.0 ve (-) = 100.0; **Rf**= 0.68 (%10 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm); **Çevirme açısı:** $[\alpha]_D^{20} = +18$ (*c* = 1, CH₂Cl₂)



Şekil 4.8. 1-((S)-İndolin-2-ilmetil)-3-((S)-1-feniletıl)üre (**69**) için kiral HPLC kromatogramı

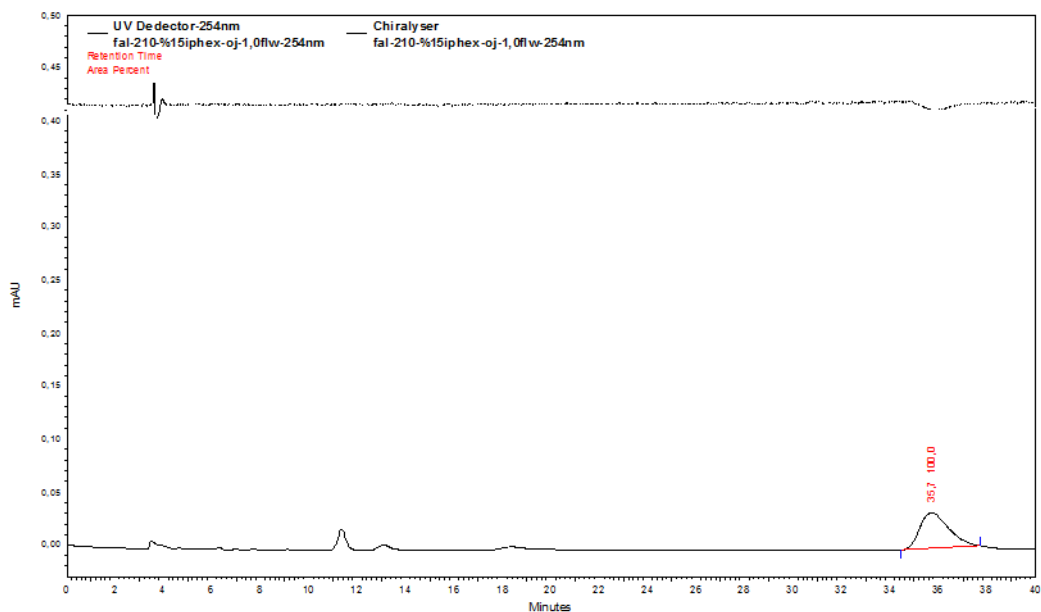
4.2.25. 1-(((S)-İndolin-2-il)metil)-3-((S)-1-feniletıl)tiyoüre (70)



400 mg (1.6 mmol) *tert*-butil (S)-2-(aminometil)indolin-1-karboksilat (**134**) 15 mL metilen klorür içerisinde çözüp üzerine 237 mg (1.6 mmol) (S)-(1-izotiyosiyanatetil)benzen eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Ham ürün **136**'nın üzerine 1 mL TFA ilave edildi ve oda sıcaklığında 3 saat süre ile karıştırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra etil asetat ile çözülüp doygun NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon (35 g) üzerinden ilk önce etil asetat/hekzan (%30, 300 mL) karışımı daha sonra metanol (100 mL) ile elüe edilerek saflaştırıldı. Kahverenkli yağimsı ürün **70** (280 mg, %74) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32–7.04 (m, =CH, 5H), 7.02–6.95 (m, =CH, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.4 Hz, =CH, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.4 Hz, =CH, 1H), 6.15 (bs, NH, 1H), 4.65 (bs, NH, 1H), 4.05–3.93 (m, CH, 1H), 3.66–3.58 (m, CH, CH₂, 3H), 2.91–2.88 (m, CH₂, 1H), 2.35–2.37 (m, CH₂, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 181.1, 150.2, 141.9, 129.0, 128.7, 127.8, 127.4, 125.7, 124.8, 119.5, 110.0, 58.5, 53.9, 48.9, 32.7, 23.5; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3325, 3260, 3029, 2952, 2918, 2002, 1713, 1606, 1498, 1454, 1313, 1208, 1183, 1053, 950, 844, 748, 699; **Elementel Analiz** C₁₈H₂₁N₃O için hesaplanan: C, 69.42; H, 6.80; N, 13.49, bulunan: 69.49; H, 6.77; N, 13.55.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OJ, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (10:90), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; tr(-)=43.3 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 0.0 ve (-) = 100.0; **Rf**= **0.72** (%10 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm); **Çevirme açısı:** [α]_D²⁰= +6 (*c* = 1, CH₂Cl₂).



Şekil 4.9. *tert*-Butil (S)-2-(aminometil)indolin-1-karboksilat (**70**) HPLC kromatogramı

4.2.26. İndol ve β -nitrostiren'in reaksiyonunda organik katalizör uygulaması için genel prosedür

Organik katalizör (0.05 ekv) 2 mL tolüen içerisine alındı ve üzerine β -nitrostiren (63.7 mg, 0.4 mmol, 1.0 ekv) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma indol (50 mg, 0.4 mmol, 1,0 ekv) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50°C'de 24 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Ham ürün kısa bir silika jel kolondan (10 g) etil asetat/hekzan (%20, 50 mL) ile saflaştırıldı ve HPLC analizi yapıldı.

4.2.27. 4,7-Dihidroindol ve β -nitrostiren'in reaksiyonunda organik katalizör uygulaması için genel prosedür

Organik katalizör (0.05 ekv) 2 mL toluen içerisine alındı ve üzerine β -nitrostiren (62.6 mg, 0.4 mmol, 1.0 ekv) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma 4,7-dihidroindol (50 mg, 0.4 mmol, 1.0 ekv) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 12

saat süre ile karıştırıldı. Konjüge katılma ürününün tam oluşumu TLC ile belirlendikten sonra reaksiyon karışımına *p*-benzokinon (67.7 mg, 0.6 mmol, 1.5 ekv) ilave edildi ve reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra tolüen evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz önce 2M NaOH (1×30 mL) ile ardından su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün kısa bir silika jel kolondan (10 g) metilen klorür/hekzan (%10, 50 mL) ile saflaştırıldı ve HPLC analizi yapıldı.

4.2.28. İndolin ve β-nitrostiren'in reaksiyonunda organik katalizör uygulaması için genel prosedür

Organik katalizör (0.05 ekv) ve β-nitrostiren (62.6 mg, 0.4 mmol) 2 mL tolüen içerisine alındı. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma indolin (50 mg, 0.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün etil asetat/hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı ve HPLC analizi yapıldı.

4.2.29. İndolin (12) ve sikloheks-2-enon (139)'un enantiyoselektif Michael katılma tepkimeleri üzerine yapılan çalışmalar

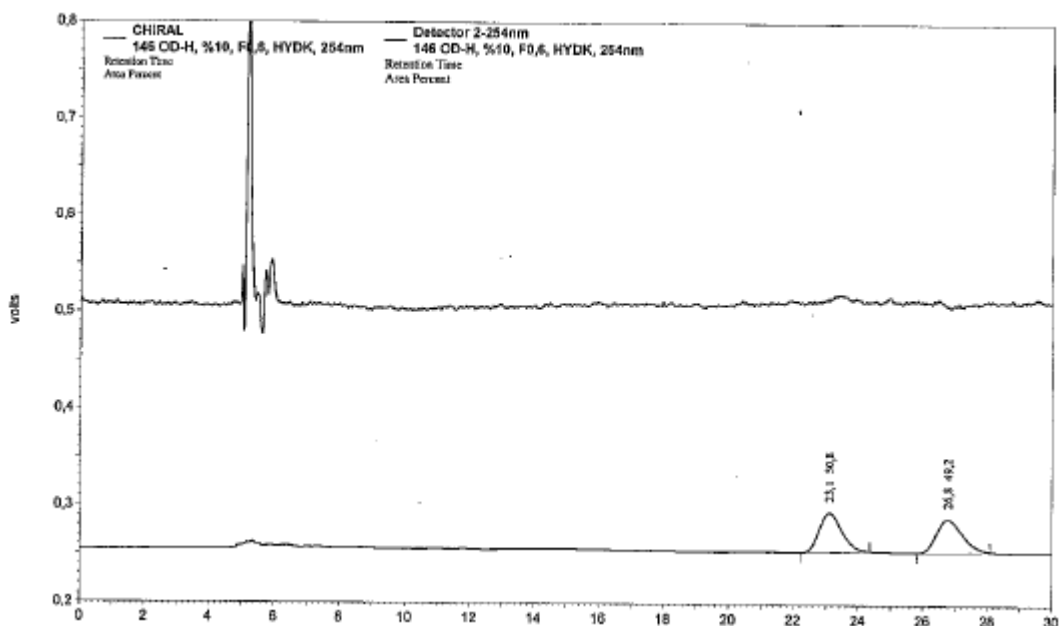
A: (S)-*t*Bu-BOX (30.60 mg, 0.14 mmol) ve Mg(OTf)₂ (33.50 mg, 0.14 mmol) 2 mL THF içerisinde oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında 1 saat süreyle karıştırıldı ve üzerine sikloheks-2-enon (**139**) (100 mg, 1.04 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma indolin (124 mg, 1.04 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün (186 mg) kısa bir silika jel kolondan (10 g) etil asetat/hekzan (%5, 50 mL) ile yürütülerek saflaştırıldı (178 mg, %79) ve HPLC analizi yapıldı.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08-7.03 (m, =CH, 2H), 6.64 (t, J = 7.6 Hz, =CH, 1H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, =CH, 1H), 3.82-3.75 (m, CH, 1H), 3.49-3.43 (m, CH₂, 1H), 3.38-3.31 (m, CH₂, 1H), 2.98 (t, J = 8.2 Hz, CH₂, 2H), 2.60-2.57 (m, CH₂, 1H), 2.56-2.50 (m, CH₂, 1H), 2.47-2.41 (m, CH₂, 1H), 2.33-2.25 (m, CH₂, 1H), 2.16-2.07 (m, CH₂, 2H), 1.86-1.70 (m, CH₂, 1H), 1.69-1.60 (m, CH₂, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 210.0, 150.2, 130.1, 127.6, 124.8, 117.9, 107.3, 55.0, 46.7, 43.9, 41.3, 28.5, 28.4, 22.9.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD-H, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (10:90), Akış hızı: 0.6 mL/dak, 254 nm; t_r (+)=23.1 dak, t_r (-)=26.8 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 50.3 ve (-) = 49.7

B: (*S*)-*t*Bu-BOX (30.60 mg, 0.14 mmol) ve Zn(OCOCF₃)₂ (40.80 mg, 0.14 mmol) 2 mL THF içerisinde oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında 1 saat süreyle karıştırıldı ve üzerine sikloheks-2-enon (**139**) (100 mg, 1.04 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında yaklaşık yarım saat karıştırılan karışıma indolin (124 mg, 1.04 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı tam oluşum için oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün (190 mg) kısa bir silika jel kolondan (10 g) etil asetat/hekzan (%5, 50 mL) ile yürütülerek saflaştırıldı (180 mg, %80) ve HPLC analizi yapıldı.

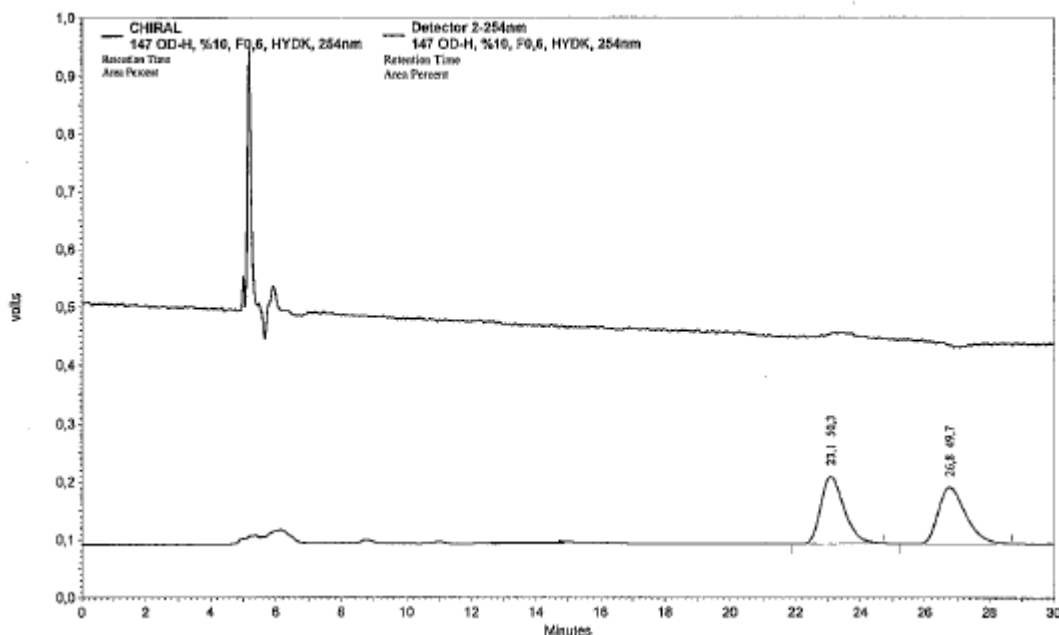
Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD-H, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (10:90), Akış hızı: 0.6 mL/dak, 254 nm; t_r (+)=23.1 dak, t_r (-)=26.8 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 50.8 ve (-) = 49.2



Şekil 4.10. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü **140** için kiral HPLC kromatogramı

C: (*R,R*)-[Mn(salen)Cl] (44.50 mg, 0.07 mmol) ve sikloheks-2-enon (**139**) (100 mg, 1.04 mmol) azot atmosferi altında 1 mL CH₂Cl₂'deki çözeltisi oda sıcaklığında yaklaşık yarım saat karıştırıldı. Bu karışıma indolin (124 mg, 1.04 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün (170 mg) kısa bir silika jel kolondan (10 g) etil asetat/hekzan (%5, 50 mL) ile yürütülerek saflaştırıldı (165 mg, %74) ve HPLC analizi yapıldı.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD-H, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (10:90), Akış hızı: 0.6 mL/dak, 254 nm; t_r(+)=23.1 dak, t_r(-)=26.8 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 50.3 ve (-) = 49.7



Şekil 4.11. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü **135** için kiral HPLC kromatogramı

4.2.30. İndolin (**12**) ve β -nitrostiren (**11**)'in enantiyoselektif Michael katılma tepkimeleri üzerine yapılan çalışmalar

A: [Al(salen)Cl] (35 mg, 0.06mmol) 2 mL tolüen içerisine alındı ve üzerine β -nitrostiren (62.60 mg, 0.42mmol) (**11**) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma indolin (50 mg, 0.42mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Ürün **71** etil asetat/hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı (106 mg, %94) ve HPLC analizi yapıldı.

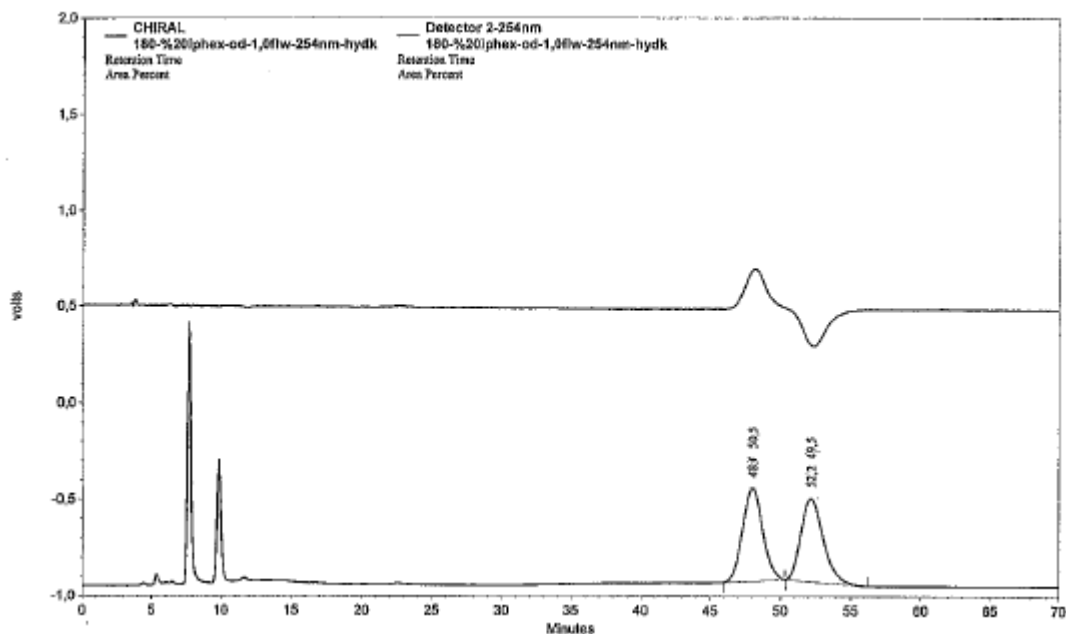
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.32 (m, =CH, 3H), 7.30-7.26 (m, =CH, 2H), 7.11-7.04 (m, =CH, 2H), 6.70-6.66 (m, =CH, 2H), 5.62 (t, $J = 7.6$ Hz, CH, 1H), 5.01 (dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH_2 , 1H), 4.92 (dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 3.46-3.41 (m, AB sisteminin A kısmı, CH_2 , 1H), 3.17-3.13 (m, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 2.96-2.90 (m, CH_2 , 2H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100

MHz, CDCl₃): δ 150.1, 135.1, 129.8, 129.2, 128.8, 127.8, 127.7, 125.0, 118.6, 107.3, 75.6, 57.7, 47.5, 28.4.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; $t_r(+)$ =47.9 dak, $t_r(-)$ =52.3 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 50.6 ve (-) = 49.4

B: İndolin (50 mg, 0.42 mmol) (**12**) 2 mL toluen içerisine alındı ve üzerine (*S*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrojenfosfat (40 mg, 0.11 mmol) (**76**) ilave edildi. Oda sıcaklığında yaklaşık yarım saat karıştırılan karışıma β -nitrostiren (62.60 mg, 0.42 mmol) (**11**) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Katılma ürünü **71** etil asetat/hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı (101 mg, %90) ve HPLC analizi yapıldı.

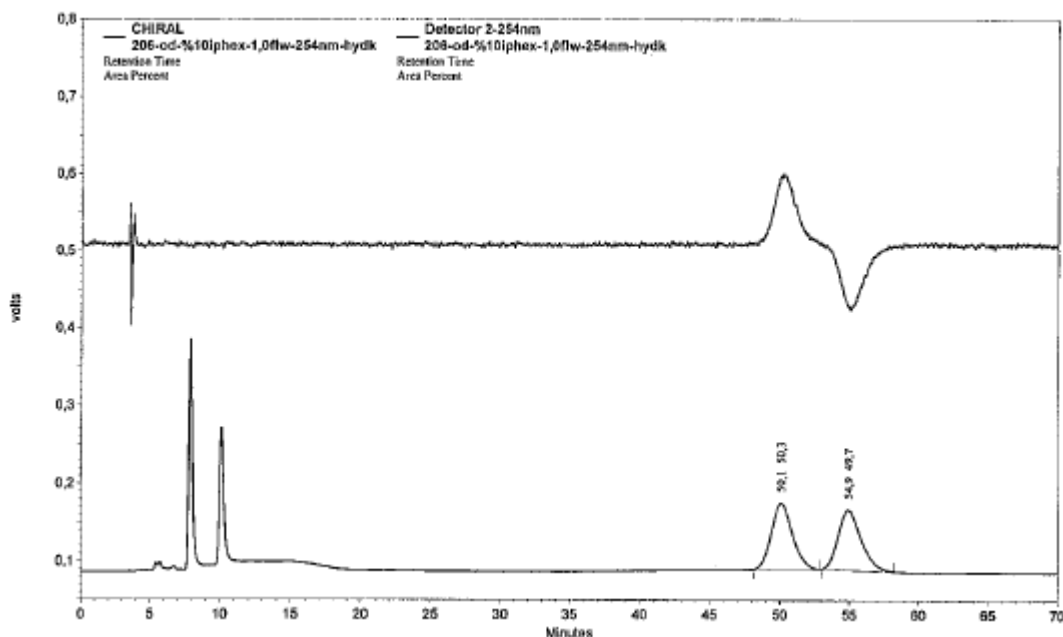
Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; $t_r(+)$ =48.0 dak, $t_r(-)$ =52.2 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 50.5 ve (-) = 49.5



Şekil 4.12. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü **71** için HPLC kromatogramı

C: L-(+)-tartarik asit (**77**) (30 mg, 0.2 mmol) 2 mL toluen içerisine alındı ve üzerine β -nitrostiren (62.60 mg, 0.42 mmol) (**11**) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma indolin (50 mg, 0.42 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Elde edilen ürün **71** etil asetat/hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı (103 mg, %92) ve HPLC analizi yapıldı.

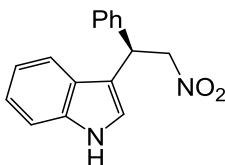
Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), Akış hızı: 1.0 mL/dak, 254 nm; $t_r(+)$ =50.1 dak, $t_r(-)$ =54.9 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 50.3 ve (-) = 49.7



Şekil 4.13. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü **71** için HPLC kromatogramı

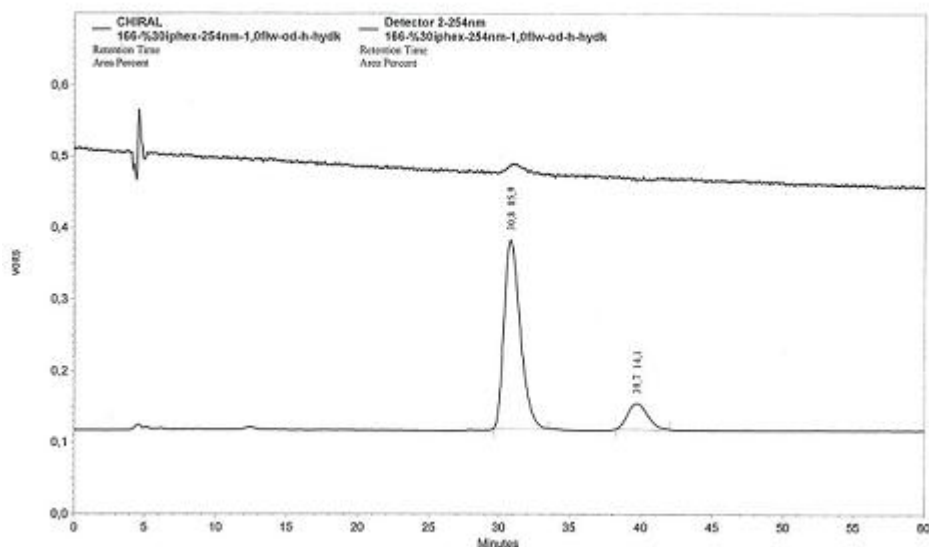
D: (S)-Ph-BOX (20 mg, 0.06 mmol) ve $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (18.50 mg, 0.05 mmol) 2 mL toluen içerisinde oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında 1 saat süreyle karıştırıldı ve üzerine β -nitrostiren (76 mg, 0.51 mmol) (**11**) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma indolin (61 mg, 0.51 mmol) (**12**) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Ham ürün (125 mg) silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan (%5, 380 mL) ile saflaştırıldı. Kolondan önce oluşması beklenen *N*-süstitüe indolin türevi 1-(2-nitro-1-feniletıl)indolin (**71**) sarı renkli katı 9 mg (%7) ve daha sonra beklenmeyen ürün olan kırmızı renkli yağimsı 5-(2-nitro-1-feniletıl)indolin (**141**) 70 mg (%51) elde edildi.

4.2.31. İndol (8) ve β -nitrostiren (11)'in bisoksazolin [(S)*t*BuBOX]-Zn(OTf)₂ katalizli reaksiyonu



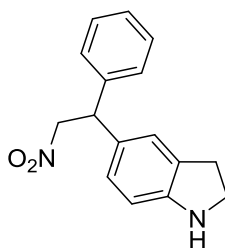
(S)-*t*Bu-BOX (20 mg, 0.06 mmol) ve Zn(OTf)₂ (18.50 mg, 0.05 mmol) 2 mL toluen içerisinde oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında 1 saat süreyle karıştırıldı ve üzerine β -nitrostiren (76.40 mg, 0.51 mmol) (**11**) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma indol (60 mg, 0.51 mmol) (**8**) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün (128 mg) kısa bir silika jel kolondan (10 g) etil asetat/hekzan (%5, 50 mL) ile süzüldü. Turuncu renkli yağimsı madde **72** 125 mg (%91) elde edildi.

Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD-H, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (30:70), Akış hızı: 0.7 mL/dak, 254 nm; *t_r*(+)=23.1 dak, *t_r*(-)=26.8 dak. Enantiyomer oranları: (+) = 85.9 ve (-) = 14.1



Şekil 4.14. Kiral olarak elde edilen Michael katılma ürünü **72** için kiral HPLC kromatogramı

4.2.32. İndolin (**12**) ve β -nitrostiren (**11**)'in $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ katalizli reaksiyonu



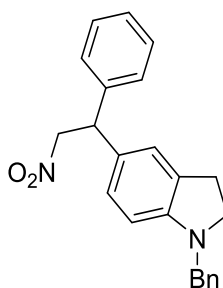
β -nitrostiren (76 mg, 0.51 mmol) (**11**)'in 2 mL tolüen içerisindeki çözeltisine $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (18.50 mg, 0.05 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma indolin (61 mg, 0.51 mmol) 3 mL tolüen içerisindeki çözeltisi damla damla 5 dakika boyunca eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 25 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Ham ürün (130 mg) silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan (%5, 350 mL) ile saflaştırıldı. Kolondan önce 1-(2-nitro-1-feniletıl)indolin (**71**) 13 mg (%10) ardından kırmızı renkli yağmsı 5-(2-nitro-1-feniletıl)indolin (**141**) 74 mg (%54) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.28 (m, =CH, 2H), 7.26 – 7.20 (m, =CH, 3H), 6.95 (s, =CH, 1H), 6.87 (bd, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 4.95 (dd, J = 11.7, 7.3 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.90 (dd, J = 11.7, 7.3 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.79 (t, J = 8.2 Hz, CH, 1H), 3.53 (t, J = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, CH₂, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 151.3, 140.3, 130.4, 129.5, 129.1, 127.8, 127.5, 126.8, 124.3, 109.5, 79.9, 48.9, 47.6, 30.0; **Elementel Analiz** C₁₆H₁₆N₂O₂ için hesaplanan: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44, bulunan: C, 71.65; H, 6.15; N, 10.74.

4.2.33. C5-süstitüe *N*-benzil indolinlerin sentezi için genel prosedür

β -Nitrostiren (1.0 mmol, 1 ekv) (**11**)'in etanol (10 mL) içerisindeki çözeltisine Zn(OTf)₂ (0.01 mmol, 0.01 ekv) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma *N*-benzil indolin (1.0 mmol, 1 ekv) etanol (5 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla 5 dakika boyunca eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 30 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel kolondan (30 g) etil asetat/hekzan (%20, 350 mL) ile saflaştırıldı.

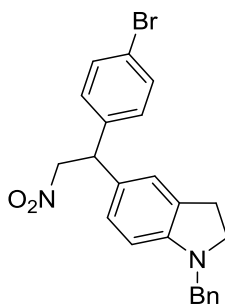
4.2.33.a. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletıl)indolin (**144**)



1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletıl)indolin (**144**) açık sarı renkli yağmsı madde (350 mg, %97) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 – 7.21 (m, =CH, 9H), 6.94 – 6.87 (m, =CH, 3H), 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 4.94 (dd, *J* = 11.7, 7.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.89 (dd, *J* = 11.7, 7.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.78 (t, *J* = 8.2 Hz, CH, 1H), 4.20 (s, CH₂, 2H), 3.30 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H), 2.91 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 152.0, 140.1, 138.3, 130.9, 128.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.3, 127.2, 126.6, 124.0, 106.9, 79.7, 53.7, 53.6, 48.7, 28.5; **Elementel Analiz** C₂₃H₂₂N₂O₂ için hesaplanan: C, 77.07; H, 6.19; N, 7.82, bulunan: C, 77.35; H, 6.03; N, 7.73.

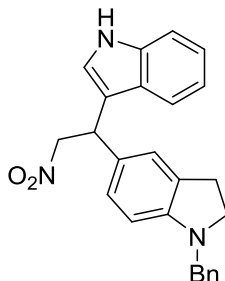
4.2.33.b. 1-Benzil-5-(1-(4-bromfenil)-2-nitroetil)indolin (145)



1-Benzil-5-(1-(4-bromfenil)-2-nitroetil)indolin (**145**) sarı renkli yağmsı madde (436 mg, %99) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, =CH, 2H), 7.35 – 7.23 (m, =CH, 5H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, =CH, 2H), 6.89 – 6.83 (m, =CH, 2H), 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 4.91 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.86 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.78 – 4.71 (m, CH, 1H), 4.21 (s, CH₂, 2H), 3.32 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H), 2.92 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 152.2, 139.1, 138.2, 132.0, 131.1, 129.3, 128.5, 127.8, 127.5, 127.2, 126.6, 123.8, 121.3, 106.9, 79.4, 53.6, 53.4, 48.1, 28.4; **IR** (KBr, cm⁻¹): 2913, 2835, 1611, 1552, 1497, 1376, 1267, 1075, 734; **Elementel Analiz** C₂₃H₂₁BrN₂O₂ için hesaplanan: C, 63.17; H, 4.84; N, 6.41, bulunan: C, 63.69; H, 4.05; N, 6.76.

4.2.33.c. 3-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1*H*-indol (146)



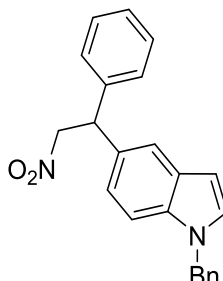
3-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1*H*-indol (**146**) sarı renkli yağimsı madde (379 mg, %95) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (s, NH, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.35 – 7.23 (m, =CH, 5H), 7.21 – 7.15 (m, =CH, 2H), 7.10 – 6.98 (m, =CH, 4H), 6.41 (d, *J* = 8.7 Hz, =CH, 1H), 5.10 – 4.97 (m, CH₂, 2H), 4.90 – 4.82 (m, CH, 1H), 4.19 (s, CH₂, 2H) 3.31 – 3.24 (m, CH₂, 2H), 2.92 – 2.86 (m, CH₂, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 152.6, 138.4, 136.5, 130.8, 128.5, 128.3, 127.9, 127.2, 126.8, 126.3, 124.0, 122.6, 121.4, 119.8, 119.2, 115.3, 111.3, 106.9, 80.1, 53.7 (2C), 41.2, 28.5; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3421, 1617, 1549, 1496, 1378, 742; **Elementel Analiz** C₂₅H₂₃N₃O₂ için hesaplanan: C, 75.55; H, 5.83; N, 10.57, bulunan: C, 74.98; H, 5.86; N, 10.11.

4.2.34. C5-Süstitüe *N*-benzil indollerin sentezi için genel prosedür

C5-süstitüe *N*-benzil indolin türevinin (1.0 mmol, 1 ekv) CH₂Cl₂ içerisindeki çözeltisine DEAD (1.0 mmol, 1.0 ekv) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süre ile karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silika jel kolondan etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı.

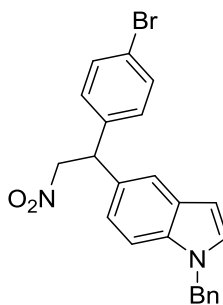
4.2.34.a. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (147)



1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (**147**) açık yeşil renkli yağimsı madde (195 mg, %55) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 – 7.49 (m, =CH, 1H), 7.34 – 7.19 (m, =CH, 10H), 7.14 – 7.07 (m, =CH, 3H), 7.03 – 6.99 (m, =CH, 1H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, =CH, 1H), 5.27 (s, CH₂, 2H), 5.10 – 4.96 (m, CH, CH₂, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 140.1, 137.2, 135.6, 130.4, 129.03, 129.0, 128.9, 128.8, 127.72, 127.7, 127.3, 126.8, 121.7, 119.8, 110.3, 101.8, 79.8, 50.2, 49.1; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3019, 2913, 2846, 1551, 1377, 1110, 702; **Elementel Analiz** C₂₃H₂₀N₂O₂ için hesaplanan: C, 77.51; H, 5.66; N, 7.86, bulunan: C, 77.23; H, 5.15; N, 7.97.

4.2.34.b. 1-Benzil-5-(1-(4-bromfenil)-2-nitroetil)-1*H*-indol (148)



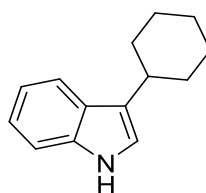
1-Benzil-5-(1-(4-bromfenil)-2-nitroetil)-1*H*-indol (**148**) kahverenkli yağimsı madde (320 mg, %90) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 – 7.39 (m, =CH, 2H), 7.33 – 7.11 (m, =CH, 8H), 7.10 – 6.89 (m, =CH, 3H), 6.49 (d, J = 3.2 Hz, =CH, 1H), 5.26 (s, CH₂, 1H), 5.03 – 4.91 (m, CH, CH₂, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 139.2, 137.2, 135.6, 132.0, 129.8, 129.4, 129.3, 129.0, 128.8, 127.8, 126.8, 121.5, 121.3, 119.7, 110.5, 101.8, 79.5, 50.3, 48.5; **Elementel Analiz** C₂₃H₁₉BrN₂O₂ için hesaplanan: C, 63.46; H, 4.40; N, 6.44, bulunan: C, 63.01; H, 4.28; N, 6.32.

4.2.35. İndol türevlerinin sikloheksanon ile olan reaksiyonu için genel prosedür

İndol türevi (1.5 ekv) ve sikloheksanon (1.0 ekv) termoliz tüpü içerisine alındı ve ardından karışım üzerine Bi(NO₃)₃·5H₂O (0.1 ekv) ilave edildikten sonra termoliz tüpünün kapağı kapatıldı ve 140°C'deki yağ banyosunda 5 saat süre ile karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham ürün silika jel kolondan (35 g) CH₂Cl₂/hekzan (%30, 400 mL) ile saflaştırıldı. Saflaştırma sonucunda ilk fraksiyonda 3-sikloheksil indol türevleri elde edilirken ikinci fraksiyonda 1,3-di(1*H*-indol-3-il)benzen türevleri elde edildi.

4.2.35.a. 3-Sikloheksil-1*H*-indol (8a)

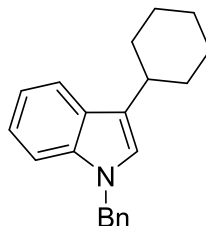


3-Sikloheksil-1*H*-indol (**8a**) (83 mg, %49) beyaz renkli kristal olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 170-171°C olarak bulundu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (bs, NH, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 6.95 (bs, =CH, 1H), 2.85-2.81 (m, CH, 1H), 2.15-2.05 (m, CH₂, 2H), 1.86-1.76 (m, CH₂, 3H), 1.55-1.42 (m, CH₂, 3H), 1.33-1.26 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 136.6, 127.0, 123.5, 122.0, 119.6 (2C), 119.2, 111.3, 35.6, 34.2, 27.2, 26.7.

IR (KBr, cm^{-1}): 3402, 2921, 2851, 1627, 1456, 1439, 1355, 1323, 1163, 1122, 1084, 1052, 979, 908, 858, 811.

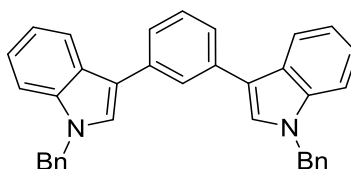
4.2.35.b. 1-Benzil-3-sikloheksil-1*H*-indol (78a)



1-Benzil-3-sikloheksil-1*H*-indol (**78a**) (72 mg, %52) beyaz renkli kristal olarak elde edildi (CH_2Cl_2 /hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 71-73°C olarak bulundu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 7.33 – 7.21 (m, =CH, 4H), 7.18 – 7.04 (m, =CH, 4H), 6.87 (s, =CH, 1H), 5.27 (s, CH_2 , 2H), 2.88 – 2.79 (m, CH, 1H), 2.16 – 2.05 (m, CH_2 , 2H), 1.88 – 1.80 (m, CH_2 , 2H), 1.80 – 1.72 (m, CH_2 , 1H), 1.53 – 1.38 (m, CH_2 , 3H), 1.34 – 1.20 (m, CH_2 , 2H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 138.2 (2C), 137.0, 128.9, 127.7, 127.0, 124.0, 122.7, 121.8, 119.8, 118.9, 109.9, 50.1, 35.7, 34.4, 27.2, 26.8; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3042, 2925, 2852, 2342, 1729, 1602, 1547, 1465, 1346, 1265, 1176, 740; **LC-MS** $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 290.1909, bulunan: 290.1939.

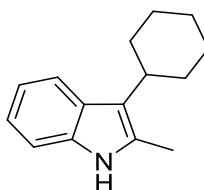
4.2.35.c. 1,3-Bis(1-benzil-1*H*-indol-3-il)benzen (78b)



1,3-Bis(1-benzil-1*H*-indol-3-il)benzen (**78b**) beyaz renkli kristal (50 mg, %21) olarak elde edildi (CH_2Cl_2 /hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 148-150°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 7.2 Hz, =CH, 2H), 7.97 – 7.96 (m, =CH, 1H), 7.61 – 7.55 (m, =CH, 2H), 7.53 – 7.46 (m, =CH, 1H), 7.39 – 7.14 (m, =CH, 18H), 5.37 (s, CH₂, 4H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 137.5, 137.3, 136.2, 129.4, 129.1, 128.0, 127.1, 126.8, 126.6, 126.3, 125.3, 122.4, 120.4, 120.4, 117.8, 110.3, 50.4; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3030, 2923, 2851, 1613, 1453, 1466, 1354, 1331, 1175, 737; **LC-MS** C₃₆H₂₉N₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 489.2331, bulunan: 489.2364.

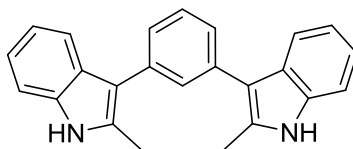
4.2.35.d. 3-Sikloheksil-2-metil-1*H*-indol (79a)



3-Sikloheksil-2-metil-1*H*-indol (**79a**) renksiz yağimsı madde (72 mg, %52) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, J = 7.6 Hz, =CH, 1H), 7.60 (bs, NH, 1H), 7.26 – 7.21 (m, =CH, 1H), 7.10 – 6.99 (m, =CH, 2H), 2.78 – 2.68 (m, CH, 1H), 2.37 (s, CH₃, 3H), 1.95 – 1.75 (m, CH₂, 7H), 1.48 – 1.23 (m, CH₂, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 135.3, 129.5, 127.3, 120.5, 119.5, 118.7, 117.3, 110.3, 36.6, 33.1, 27.4, 26.4, 12.3; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3333, 2928, 2852, 1688, 1645, 1606, 1584, 1519, 1451, 1304, 1245, 751.

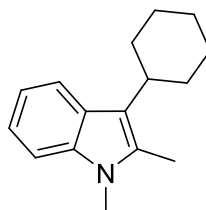
4.2.35.e. 1,3-Bis(2-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (79b)



1,3-Bis(2-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (**79b**) açık sarı renkli kristal (52 mg, %20) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 226-228°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (bs, NH, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 2H), 7.64 (s, =CH, 1H), 7.59 – 7.54 (m, =CH, 2H), 7.48 – 7.46 (m, =CH, 2H), 7.36 – 7.26 (m, =CH, 2H), 7.19 – 7.10 (m, =CH, 3H), 2.58 (s, CH₃, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 135.8, 135.4, 131.7, 130.6, 128.8, 128.2, 127.2, 121.7, 120.2, 119.2, 114.9, 110.5, 13.0; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3397, 3053, 2913, 2852, 1602, 1488, 1459, 1421, 1306, 1242, 794, 744, 711.

4.2.35.f. 3-Sikloheksil-1,2-dimetil-1*H*-indol (80a)

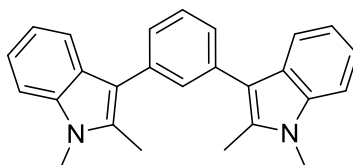


3-Sikloheksil-1,2-dimetil-1*H*-indol (**80a**) açık sarı renkli kristal (76 mg, %49) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 163-164°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.14 – 7.08 (m, =CH, 1H), 7.05 – 6.99 (m, =CH, 1H), 3.62 (s, CH₃, 3H), 2.81 – 2.70 (m, CH, 1H), 2.36 (s, CH₃, 3H), 2.01 – 1.83 (m, CH₂, 4H), 1.82 – 1.70 (m, CH₂, 3H), 1.48 – 1.30 (m, CH₂, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 136.7, 131.5,

126.6, 120.1, 119.6, 118.2, 116.6, 108.7, 37.0, 33.3, 29.4, 27.5, 26.5, 10.6; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3069, 2918, 2852, 1734, 1613, 1562, 1471, 1443, 730; **LC-MS** $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 228.1752, bulunan: 228.1791.

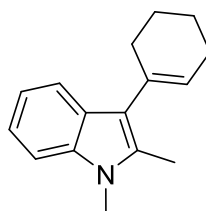
4.2.35.g. 1,3-Bis(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-il)benzen (**80b**)



1,3-Bis(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-il)benzen (**80b**) beyaz renkli kristal (52 mg, %21) olarak elde edildi (CH_2Cl_2 /hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 190-191°C olarak bulundu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, =CH, 2H), 7.60 – 7.59 (m, =CH, 1H), 7.57 – 7.52 (m, =CH, 1H), 7.44 – 7.42 (m, =CH, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, =CH, 2H), 7.24 – 7.18 (m, =CH, 2H), 7.13 – 7.08 (m, =CH, 2H), 3.75 (s, CH_3 , 6H), 2.55 (s, CH_3 , 6H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 136.8, 136.1 (2C), 133.6, 131.19, 128.7, 127.4, 121.3, 119.8, 199.1, 114.5, 108.9, 29.9, 11.5; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3064, 2922, 2851, 2067, 1613, 1472, 1367, 1325, 1216, 1130, 740; **LC-MS** $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 365.2018, bulunan: 365.2095.

4.2.35.h. 3-(Sikloheks-1-en-1-il)-1,2-dimetil-1*H*-indol (**151**)

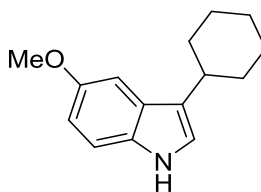


1,2-Dimetil indol (300 mg, 2.1 mmol) ve sikloheksanon (203 mg, 2.1 mmol) termoliz tüpü içerisine alındı ve ardından karışım üzerine $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (96 mg, 0.2 mmol) ilave edildikten sonra termoliz tüpünün kapağı kapatıldı ve 140°C'deki yağ banyosunda

5 saat süre ile karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham ürün kısa bir silika jel kolondan CH₂Cl₂/hekzan süzüldü ve sarı renkli yağimsı **151** (450 mg, %97) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.16 – 7.10 (m, =CH, 1H), 7.07 – 7.02 (m, =CH, 1H), 5.69 – 5.67 (m, =CH, 1H), 3.66 (s, CH₃, 3H), 2.39 (s, CH₃, 3H), 2.38 – 2.31 (m, CH₂, 2H), 2.26 – 2.21 (m, CH₂, 2H), 1.84 – 1.77 (m, CH₂, 2H), 1.76 – 1.70 (m, CH₂, 2H).

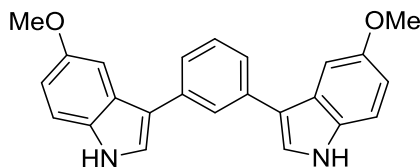
4.2.35.i. 3-Sikloheksil-5-metoksi-1*H*-indol (**81a**)



3-Sikloheksil-5-metoksi-1*H*-indol (**81a**) renksiz yağimsı madde (71 mg, %46) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (bs, NH, 1H), 7.24 – 7.21 (m, =CH, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 6.86 – 6.81 (m, =CH, 1H), 3.87 (s, CH₃, 3H), 2.83 – 2.73 (m, CH, 1H), 2.14 – 2.08 (m, CH₂, 2H), 1.92 – 1.81 (m, CH₂, 2H), 1.80 – 1.73 (m, CH₂, 1H), 1.54 – 1.35 (m, CH₂, 4H), 1.35 – 1.21 (m, CH₂, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 153.7, 131.6, 127.2, 123.0, 120.3, 111.8, 111.8, 101.5, 56.1, 35.4, 34.0, 27.0, 26.6; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3415, 2925, 2851, 1651, 1517, 1484, 1450, 1283, 1210, 1169, 1030, 830, 796, 756.

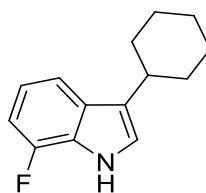
4.2.35.j. 1,3-Bis(5-metoksi-1*H*-indol-3-il)benzen (**81b**)



1,3-Bis(5-metoksi-1*H*-indol-3-il)benzen (**81b**) beyaz renkli kristal (52 mg, %21) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 117-118°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (bs, NH, 2H), 7.92 – 7.90 (m, =CH, 1H), 7.61 – 7.50 (m, =CH, 3H), 7.47 (d, *J* = 2.5 Hz, =CH, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz, =CH, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, =CH, 2H), 6.95 – 6.90 (m, =CH, 2H), 3.86 (s, CH₃, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 154.8, 136.2, 131.8, 129.3, 126.4, 126.3, 125.1, 122.7, 118.3, 112.6, 112.1, 101.9, 56.1; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3411, 2933, 1623, 1603, 1484, 1265, 1211, 1176, 1111, 1031, 920, 791; **LC-MS** C₂₄H₂₀N₂O₂: [M+Na]⁺ için hesaplanan: 391.1422, bulunan: 391.1443.

4.2.35.k. 3-Sikloheksil-7-flor-1*H*-indol (**82a**)

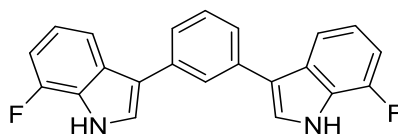


3-Sikloheksil-7-flor-1*H*-indol (**82a**) beyaz renkli kristal (74 mg, %46) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 56-57°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (bs, NH, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, =CH, 1H), 7.04 – 6.95 (m, =CH, 2H), 6.90 – 6.85 (m, =CH, 1H), 2.86 – 2.75 (m, CH, 1H), 2.15 – 2.04 (m, CH₂, 2H), 1.87 – 1.83 (m, CH₂, 2H), 1.81 – 1.74 (m, CH₂, 1H), 1.53 – 1.39 (m, CH₂, 4H), 1.36 – 1.21 (m, CH₂, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 150.9, 148.5,

130.6, 130.6, 124.8, 124.6, 124.1, 120.1, 119.2, 119.1, 115.1, 115.1, 106.6, 106.5, 35.5, 34.0, 26.9, 26.5; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3470, 3424, 2924, 2849, 2337, 1639, 1578, 1447, 1223, 1080, 782, 731; **LC-MS** $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 218.1345, bulunan: 218.1385.

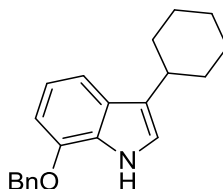
4.2.35.l. 1,3-Bis(7-flor-1*H*-indol-3-il)benzen (**82b**)



1,3-Bis(7-flor-1*H*-indol-3-il)benzen (**82b**) açık sarı renkli kristal (45 mg, %18) olarak elde edildi (CH_2Cl_2 /hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 217-218°C olarak bulundu.

^1H **NMR** (400 MHz, Aseton- d_6): δ 10.95 (bs, NH, 2H), 8.06 – 8.04 (m, =CH, 1H), 7.82 – 7.80 (m, =CH, 4H), 7.69 – 7.63 (m, =CH, 2H), 7.59 – 7.53 (m, =CH, 1H), 7.16 – 7.09 (m, =CH, 2H), 7.03 – 6.96 (m, =CH, 2H); ^{13}C **NMR** (100 MHz, Aseton- d_6): δ 152.1, 149.7, 137.0, 130.6, 130.6, 130.5, 130.1, 126.9, 125.8, 124.9, 124.7, 121.0, 121.0, 121.0, 119.1, 119.1, 116.3, 116.3, 107.4, 107.2; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3411, 2921, 1732, 1641, 1578, 1499, 1443, 1234, 1104, 1049, 956, 782, 751, 705. **LC-MS** $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ için hesaplanan: 368.1101, bulunan: 368.1709.

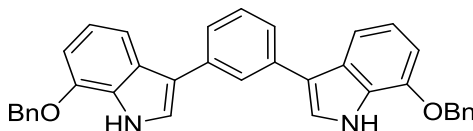
4.2.35.m. 7-(Benziloksi)-3-sikloheksil-1*H*-indol (**83a**)



7-(Benziloksi)-3-sikloheksil-1*H*-indol (**83a**) pembe renkli kristal (68 mg, %50) olarak elde edildi (CH_2Cl_2 /hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 112-113°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (bs, NH, 1H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, =CH, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, =CH, 2H), 7.37 – 7.32 (m, =CH, 1H), 7.30 – 7.21 (m, =CH, 1H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 5.19 (s, CH₂, 2H), 2.84 – 2.76 (m, CH, 1H), 2.16 – 2.01 (m, CH₂, 2H), 1.90 – 1.81 (m, CH₂, 2H), 1.80 – 1.70 (m, CH₂, 1H), 1.52 – 1.37 (m, CH₂, 4H), 1.35 – 1.22 (m, CH₂, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 145.5, 137.3, 128.6, 128.3, 128.1, 127.8, 127.0, 123.7, 119.3, 119.0, 112.5, 102.9, 70.2, 35.6, 34.1, 26.9, 26.5; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3421, 2923, 2850, 1576, 1498, 1446, 1377, 1258, 1039, 732; **LC-MS** C₂₁H₂₄NO: [M+H]⁺ için hesaplanan: 306.1858, bulunan: 306.1903.

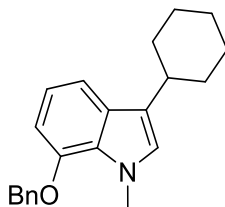
4.2.35.n. 1,3-Bis(7-(benziloksi)-1H-indol-3-il)benzen (83b)



1,3-Bis(7-(benziloksi)-1H-indol-3-il)benzen (**83b**) beyaz renkli kristal (48 mg, %21) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 187-188°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (bs, NH, 2H), 7.98 (s, =CH, 1H), 7.64 – 7.58 (m, =CH, 4H), 7.54 – 7.48 (m, =CH, 5H), 7.46 – 7.34 (m, =CH, 8H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, =CH, 2H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, =CH, 2H), 5.25 (s, CH₂, 4H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 145.5, 137.1, 136.1, 129.1, 128.7, 128.2, 127.8, 127.5, 127.3, 126.5, 125.2, 121.4, 120.7, 119.0, 113.0, 103.4, 70.3; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3445, 3059, 3033, 2923, 2851, 1573, 1499, 1462, 1383, 1256, 1109, 1027, 728; **LC-MS** C₃₆H₂₉N₂O₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 521.2229, bulunan: 521.2315.

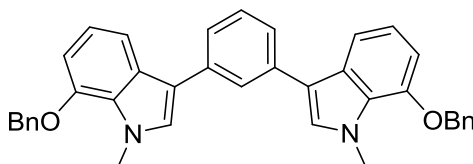
4.2.35.o. 7-(Benziloksi)-3-sikloheksil-1-metil-1*H*-indol (**84a**)



7-(Benziloksi)-3-sikloheksil-1-metil-1*H*-indol (**84a**) beyaz renkli kristal (71 mg, %53) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 87-88°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, J = 7.3 Hz, =CH, 2H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, =CH, 2H), 7.36 – 7.29 (m, =CH, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.66 - (m, =CH, 2H), 5.16 (s, CH₂, 2H), 3.98 (s, CH₃, 3H), 2.84 – 2.66 (m, CH, 1H), 2.11 – 2.01 (m, CH₂, 2H), 1.86 – 1.79 (m, CH₂, 2H), 1.79 – 1.69 (m, CH₂, 1H), 1.51 – 1.35 (m, CH₂, 4H), 1.33 – 1.20 (m, CH₂, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 147.0, 137.4, 129.7, 128.6, 127.8, 127.5, 126.7, 125.7, 121.7, 118.9, 112.5, 103.4, 70.4, 36.4, 35.4, 34.2, 27.0, 26.6; **IR (KBr, cm⁻¹)** 3059, 3033, 2923, 2851, 1615, 1573, 1499, 1462, 1383, 1256, 1109, 1027, 995, 728; **LC-MS** C₂₂H₂₆NO: [M+H]⁺ için hesaplanan: 320.2014, bulunan: 320.2065.

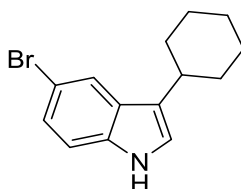
4.2.35.p. 1,3-Bis(7-(benziloksi)-1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (**84b**)



1,3-Bis(7-(benziloksi)-1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (**84b**) beyaz renkli kristal (44 mg, %19) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 118-119°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (s, =CH, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 7.55 – 7.45 (m, =CH, 7H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, =CH, 4H), 7.38 – 7.32 (m, =CH, 2H), 7.15 (s, =CH, 2H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 5.21 (s, CH₂, 4H), 4.10 (s, CH₃, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 147.1, 137.2, 136.0, 129.0, 128.8, 128.6, 128.77, 128.62, 127.5, 127.2, 126.6, 125.0, 120.3, 117.0, 113.1, 103.9, 70.5, 36.9; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3059, 3033, 2925, 1603, 1571, 1498, 1454, 1382, 1258, 1112, 1069, 779, 733; **LC-MS** C₃₈H₃₃N₂O₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 549.2542, bulunan: 549.2608.

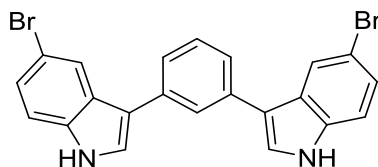
4.2.35.r. 5-Brom-3-sikloheksil-1H-indol (85a)



5-Brom-3-sikloheksil-1H-indol (**85a**) beyaz renkli kristal (72 mg, %51) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 69-70°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (bs, NH, 1H), 7.76 (bs, =CH, 1H), 7.25 – 7.17 (m, =CH, 3H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, =CH, 1H), 2.80 – 2.71 (m, CH, 1H), 2.09 – 2.02 (m, CH₂, 2H), 1.87 – 1.80 (m, CH₂, 2H), 1.80 – 1.73 (m, CH₂, 1H), 1.52 – 1.35 (m, CH₂, 4H), 1.34 – 1.18 (m, CH₂, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 135.0, 128.6, 124.6, 123.1, 121.9, 120.6, 112.5, 112.3, 35.3, 34.0, 26.8, 26.4; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3430, 2924, 2850, 1635, 1458, 1097, 793, 755.

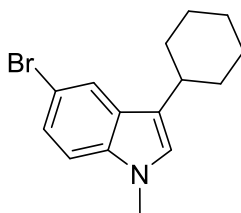
4.2.35.s. 1,3-Bis(5-brom-1*H*-indol-3-il)benzen (85b)



1,3-Bis(5-brom-1*H*-indol-3-il)benzen (**85b**) açık sarı renkli kristal (51 mg, %22) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 193-194°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (bs, NH, 2H), 8.08 (s, =CH, 2H), 7.78 (s, =CH, 1H), 7.56 – 7.51 (m, =CH, 3H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, =CH, 2H), 7.35 – 7.23 (m, =CH, 4H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 135.4, 135.3, 129.5, 127.6, 126.6, 125.7, 125.4, 123.0, 122.4, 118.2, 113.8, 112.9; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3426, 2927, 2342, 1726, 1603, 1546, 1458, 1265, 1100, 792, 737, 582.

4.2.35.t. 5-Brom-3-sikloheksil-1-metil-1*H*-indol (86a)

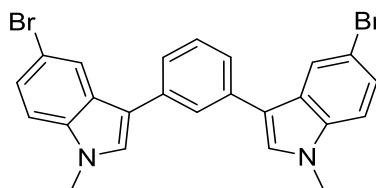


5-Brom-3-sikloheksil-1-metil-1*H*-indol (**86a**) beyaz renkli kristal (69 mg, %50) olarak elde edildi (CH₂Cl₂/hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 55-56°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (bs, =CH, 1H), 7.25 (bd, *J* = 8.7 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 6.78 (s, =CH, 1H), 3.69 (s, CH₃, 3H), 2.79 – 2.69 (m, CH, 1H), 2.06 – 2.03 (m, CH₂, 2H), 1.87 – 1.80 (m, CH₂, 2H), 1.80 – 1.72 (m, CH₂, 1H), 1.51 – 1.34 (m, CH₂, 4H), 1.33 – 1.20 (m, CH₂, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 135.6, 128.8, 125.6, 124.1, 121.9, 121.5,

111.8, 110.6, 35.2, 34.2, 32.8, 26.9, 26.4; **IR** (KBr, cm^{-1}): 2923, 2850, 1841, 1633, 1477, 1448, 1374, 1263, 863, 788; **LC-MS** $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 292.0701, bulunan: 292.0742.

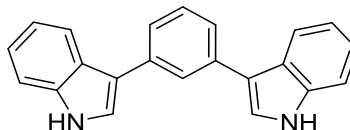
4.2.35.u. 1,3-Bis(5-brom-1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (**86b**)



1,3-Bis(5-brom-1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (**86b**) beyaz renkli kristal (42 mg, %18) olarak elde edildi (CH_2Cl_2 /hekzan). Elde edilen kristallerin erime noktası 89-90°C olarak bulundu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (bs, =CH, 2H), 7.76 (bs, =CH, 1H), 7.52 – 7.51 (m, =CH, 3H), 7.37 – 7.34 (m, =CH, 2H), 7.26 – 7.21 (m, =CH, 4H), 3.83 (s, CH_3 , 6H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 136.1, 135.5, 129.4, 127.9, 127.7, 126.3, 125.3, 124.9, 122.5, 116.5, 113.5, 111.1, 33.1; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3052, 2923, 1849, 1726, 1602, 1542, 1474, 1372, 1283, 1213, 1144, 1093, 867, 789, 737, 704; **LC-MS** $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 492.9915, bulunan: 492.9942.

4.2.35.v. 1,3-di(1*H*-indol-3-il)benzen (**8b**)

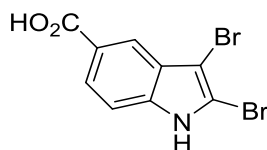


1,3-Bis(1-benzil-1*H*-indol-3-il)benzen (**78b**)'nin (80 mg, 1.6 mmol) 1 mL DMSO içerisindeki çözeltisine *t*-BuOK (128.6 mg, 1.2 mmol) ilave edildi ve reaksiyon balonuna 10 dakika boyunca O_2 gazı transfer edildi. Reaksiyon doygun NH_4Cl çözeltisi ile sonlandırıldı. Ham ürün karışımı 20 mL EtOAc ile seyreltilip su (3×30 mL) ile

yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen beyaz renkli kristallerin (45 mg, %89) erime noktası 164-165°C olarak bulundu.

^1H NMR (400 MHz, Aseton- d_6): δ 10.55 (bs, NH, 2H), 8.06 (s, =CH, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (s, =CH, 2H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 7.56 – 7.50 (m, =CH, 3H), 7.23 – 7.11 (m, =CH, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, Aseton- d_6): δ 137.6, 137.5, 136.9, 129.3, 126.0, 124.6, 123.1, 122.0, 120.0, 119.5, 117.5, 112.03; IR (KBr, cm^{-1}): 2925, 2854, 1717, 1603, 1456, 1368, 1291, 1019, 742.

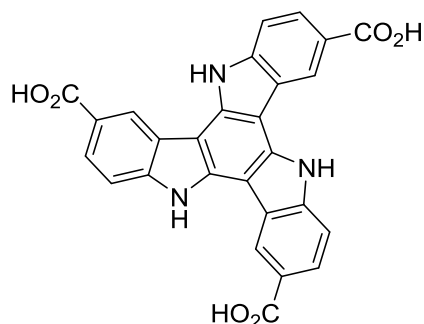
4.2.36. 1*H*-İndol-5-karboksilik asit (158)'in Br_2 ile olan reaksiyonu: 2,3-Dibromo-1*H*-indol-5-karboksilik asit (164)



1*H*-İndol-5-karboksilik asit (156) (0.5 mmol, 80.6 mg) AcOH içerisinde çözüldü ve üzerine Br_2 'un (1.1 mmol, 164 mg) AcOH (20 mL) içerisindeki çözeltisi 5 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Karışım 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. AcOH vakumda uzaklaştırıldı ve CH_3CN (5 mL) ile yıkandı ve açık kırmızı renkli katı 2,3-dibromo-1*H*-indol-5-karboksilik asit (164) (145 mg, %91) elde edildi.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, COOH, 1H), 8.00 – 7.96 (m, =CH, 1H), 7.78 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H).

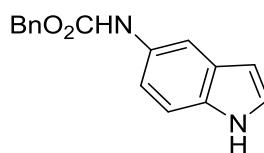
4.2.37. 10,15-Dihidro-5*H*-diindol[3,2-*a*:3',2'-*c*]karbazol-3,8,13-trikarboksilikasit (159)



1*H*-İndol-5-karboksilik asit (**156**) (5 mmol, 800 mg) AcOH (300 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine Br₂'un (11 mmol, 1.64 g) AcOH (200 mL) içerisindeki çözeltisi 12 saat boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat daha karışmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra koyu yeşil renkli süspansiyon süzgeç kağıdından süzüldü ve CH₃CN (5 mL) ile yıkandı. Trimer **157** koyu yeşil renkli (73 mg, %9) olarak elde edildi.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.57 (bs, NH, 3H), 9.34 (bs, =CH, 3H), 8.04 (bd, *J* = 8.8 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 3H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 3H).

4.2.38. Benzil (1*H*-indol-5-il)karbamat (169)

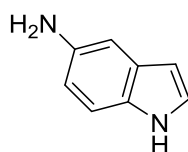


1*H*-İndol-5-karboksilik asit (**156**)'nın (500 mg, 3.1 mmol) benzen (15 mL) içerisindeki çözeltisine Et₃N (0.5 mL, 3.72 mmol) eklendi ve 5 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra karışıma DPPA (0.8 mL, 3.72 mmol) ilave edildi ve gece boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımına benzil alkol (1.0 mL, 9 mmol) ilave edildi ve 80°C'de 24 saat süre ile karıştırmaya devam edildi. Ardından reaksiyon çözücüsü vakum altında

uzaklaştırıldı ve ham ürün aseton/hekzan karışımından (%40, 450 mL) ile silika jel kolondan (30 g) saflaştırıldı. Benzil (1*H*-indol-5-il)karbamat (**169**)'un beyaz renkli kristallerinin (606 mg, %77) erime noktası 109-110°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (bs, NH, 1H), 7.72 (s, =CH, 1H), 7.48 – 7.36 (m, =CH, 6H), 7.32 – 7.28 (m, =CH, 2H), 7.21 – 7.18 (m, =CH, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.70 (s, NH, 1H), 6.52-6.51 (m, =CH, 1H), 5.25 (s, CH₂, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 154.2, 136.4, 133.0, 130.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.3, 128.1, 125.2, 111.2, 102.7, 66.9.

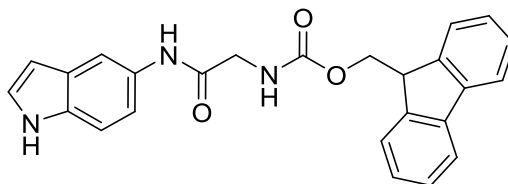
4.2.39. 1*H*-İndol-5-amin (**170**)



(1*H*-İndol-5-il)karbamat (**169**)'un (606 mg, 2.28 mmol) in CH₃OH (50 mL) içerisindeki çözeltisine azot atmosferi altında Pd/C (%10 Pd) (250 mg, 0.2 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımının bulunduğu balonun içerisindeki vakum yardımıyla çözünmüş gaz çıkışı bitinceye kadar uzaklaştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına bir plastik balon içerisindeki hidrojen gazı bağlandı ve ardından tekrar ortamdaki çözünmüş gaz vakumla uzaklaştırıldı. Son olarak hidrojen balonu reaksiyona bağlandı ve 3 saat boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım bir süzgeç kağıdından süzüldü. Vakum altında çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kırmızı renkli katı 1*H*-indol-5-amin (**170**)'in (270 mg, %90) erime noktası 124-125°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (bs, NH, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, =CH, 1H), 7.15 – 7.14 (m, =CH, 1H), 6.98 – 6.97 (m, =CH, 1H), 6.71 – 6.68 (m, =CH, 1H), 6.41 – 6.39 (m, =CH, 1H), 3.53 (bs, NH₂, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 139.6, 130.7, 128.8, 124.7, 113.0, 111.5, 105.6, 101.6.

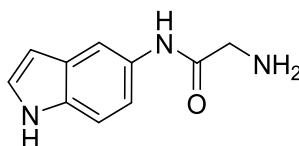
4.2.40. (9H-Floren-9-il)metil (2-((1H-indol-5-il)amin)-2-oksoetil)karbamat (171)



HOBt (1.12 g, 4.5 mmol), HBTU (1.7 g, 4.5 mmol), Fmoc-Glisin (1.12 g, 3.8 mmol) ve DIEA'in (1.5 mL, 9.1 mmol) susuz THF (9 mL) içerisindeki çözeltisine 1H-indol-5-amin (**170**)'in (500 mg, 3.8 mmol) susuz THF (3 mL) içerisindeki çözeltisi azot atmosferi altında ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı ve daha sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc (100 mL) içerisinde çözöldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (3.2 g) silika jel kolondan (40 g) aseton/hekzan (%20, 500 mL) ile saflaştırıldı. Elde edilen beyaz renkli katı **171**'in (1.2 g, %77) erime noktası 118-119°C'dir.

¹H NMR (400 MHz, Aseton-d₆): δ 10.17 (bs, NH, 1H), 9.02 (bs, NH, 1H), 7.98 (bs, =CH, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, =CH, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, =CH, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, =CH, 2H), 7.38–7.27 (m, =CH, 5H), 6.82–6.75 (m, NH, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.1 Hz, =CH, 1H), 4.40 – 4.38 (m, CH₂, 2H), 4.32–4.25 (m, CH, 1H), 4.01 – 4.00 (m, CH₂, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, Aseton-d₆): δ 167.78, 167.77, 145.1, 142.1, 134.1, 132.0, 129.0, 128.5, 128.0, 126.2, 126.2, 120.8, 115.9, 112.0, 111.9, 102.4, 67.3, 48.0, 45.4; **ESI-MS** C₂₅H₂₁N₃NaO₃: [M+Na]⁺ için hesaplanan: 434.1481, bulunan: 434.1145.

4.2.41. 2-Amin-N-(1H-indol-5-il)asetamid (172)

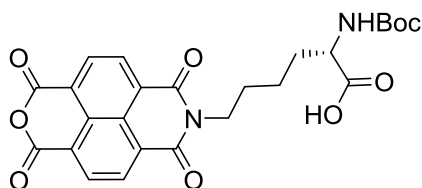


(9H-floren-9-il)metil (2-((1H-indol-5-il)amino)-2-oksoetil)karbamat (**171**) (1.0 g, 2.43 mmol) üzerine 10 mL piperidin/DMF (%20) çözeltisi ilave edildi ve reaksiyon karışımı

oda sıcaklığında 2 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silika jel flash kolondan (35 g) CH₃OH/CHCl₃ (%10, 450 mL) ile saflaştırıldı. Elde edilen beyaz renkli katının (410 mg, %89) erime noktası 110-112°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.99 (bs, NH, 1H), 9.65 (bs, NH, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.8 Hz, =CH, 1H), 7.32–7.29 (m, =CH, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, =CH, 1H), 6.37–6.36 (m, =CH, 1H), 3.27 (s, CH₂, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-d₆): δ 170.7, 132.6, 130.7, 127.4, 125.8, 114.6, 111.2, 110.3, 101.0, 45.1; **ESI-MS** C₁₀H₁₂N₃O: [M+H]⁺ için hesaplanan: 190.0980, bulunan: 190.0838.

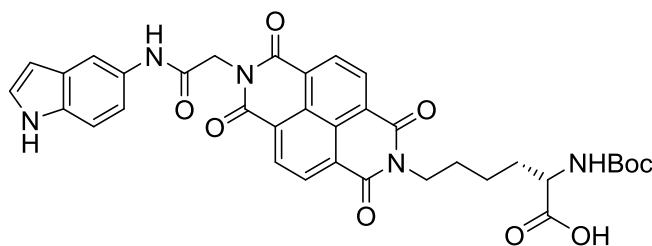
4.2.42. Naftalinmonoimid-Boc-lisin (163)



İzokromen[6,5,4-def]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**173**) (1.0 g, 3.7 mmol) DMF (100 mL) içerisinde çözüldü 80°C’de azot atmosferi altında karıştırılmaya başlandıktan sonra üzerine N-Boc-lisine (**175**) (765 mg, 3.11 mmol) 3 saat süre ile parça parça ilave edilerek karıştırılmaya devam edildi. Lisinin tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C’ye getirildi ve 18 saat süre karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C’de vakum altın uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün CHCl₃/MeOH (10:1, 400 mL) ile silika jel kolondan (40 g) saflaştırıldı. Elde edilen sarı renkli katının (1.3 g, %84) erime noktası 160-162°C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86–8.81 (m, =CH, 4H), 5.15 (d, *J* = 7.8 Hz, NH, 1H), 4.34–4.16 (m, CH, CH₂, 3H), 2.03–1.74 (m, CH₂, 4H), 1.63–1.50 (m, CH₂, 2H), 1.44 (s, CH₃, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 176.1, 162.3, 158.8, 155.7, 133.1, 131.3, 128.9, 127.8, 126.9, 122.9, 80.2, 53.2, 40.6, 31.9, 28.3, 27.5, 22.7.

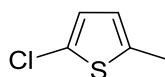
4.2.43. İndol-NDI-Boc-lisin (165)



2-Amin-*N*-(1*H*-indol-5-yl)asetamid (**172**) (75 mg, 0.4 mmol) and naftalinmonoimid-Boc-lisin (**163**) (197 mg, 0.4 mmol) DMF (15 mL) içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı 85°C’de 5 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü destilasyon yoluyla uzaklaştırıldı ve koyu kırmızı renkli katı (262 mg, %99) elde edildi. Molekül **165** kısa zamanda bozunmaya başladığından dolayı erime noktası belirlenemedi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.01 (bs, NH, 1H), 10.13 (bs, NH, 1H), 8.79–8.66 (m, =CH, 4H), 7.84–7.83 (d, =CH, 1H), 7.35–7.29 (m, =CH, 1H), 7.23–7.18 (m, =CH, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, NH, 1H), 6.37–6.34 (m, =CH, 1H), 4.93–4.92 (m, CH₂, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.8 Hz, CH₂, 2H), 3.90–3.81 (m, CH, 1H), 1.76–1.55 (m, CH₂, 4H), 1.48–1.39 (m, CH₂, 2H), 1.36 (s, CH₃, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 174.1, 164.4, 162.6, 162.5, 155.5, 132.8, 130.8, 130.7, 130.5, 130.5, 127.4, 126.7, 125.9, 125.9, 114.8, 111.2, 110.9, 102.6, 101.0, 77.9, 53.3, 43.3, 43.2, 30.6, 28.2, 27.0, 23.1; ESI-MS C₃₅H₃₃N₅NaO₉: [M+Na]⁺ için hesaplanan: 690.2176, bulunan: 690.1709.

4.2.44. 2-Klor-5-metiltiyofen (179)

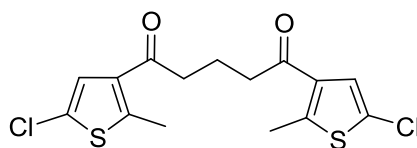


Bu molekül literatürde anlatıldığı şekilde sentezlendi (Dijken *et al.* 2014). 2-Metiltiyofen (50 mL, 0.52 mol, 1.0 ekv) ve *N*-klorsüksinimid (76 g, 0.52 mol, 1.1 ekv) kuvvetli bir şekilde karışan benzen (200 mL) ve asetik asit (200 mL) karışımına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1 saat süre ile reflüks sıcaklığında karıştırıldı. Karışım soğutulduktan sonra 3M NaOH

çözültisinin (150 mL) üzerine döküldü. Organik faz 3M NaOH çözeltisi (3×150 mL) ile yıkandı, MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve ardından süzgeç kağıdından süzüldü. Solvent vakumda uzaklaştırıldıktan sonra açık sarı renkli sıvı ham ürün elde edildi. Ham ürünün vakum destilasyonu ile saflaştırılması sonucunda 2-klor-5-metiltiyofen (**179**) renksiz bir sıvı (58.0 g, %84) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.69 (d, =CH, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.54 – 6.51 (m, =CH, 1H), 2.41 (s, CH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.5, 126.5, 125.8, 124.4, 15.5. Veriler literatür verileri ile uyumlu (Dijken *et al.* 2014).

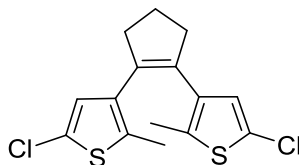
4.2.45. 1,5-Bis(5-klor-2-metiltiyofen-3-il)pentan-1,5-dion (**181**)



Bu molekül literatürde anlatıldığı şekilde sentezlendi (Dijken *et al.* 2014). 2-klor-5-metiltiyofen (**179**) (26.7 mL, 0.2 mol, 2.0 ekv) ve glutaril klorür (**180**)'in (15.7 mL, 0.1 mol, 1.0 ekv) buzla soğutulan CS₂ (300 mL) içerisindeki çözeltisine AlCl₃ porsiyonlar halinde yavaş yavaş ilave edildi. AlCl₃'ün tamamı eklendikten sonra reaksiyon karışımı 2 saat süre ile oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon buzla soğutulmuş su ile çok dikkatli bir şekilde sonlandırıldı ve sulu faz Et₂O (3×75 mL) ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar su ile yıkandı (100 mL), MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı yarı katı kahverenkli 1,5-Bis(5-klor-2-metiltiyofen-3-il)pentan-1,5-dion (**181**) (26 g, %60) elde edildi. Elde edilen ürün bir sonraki basamakta saflaştırılmadan kullanıldı.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (s, =CH, 1H), 2.89 (t, *J* = 6.8 Hz, CH₂, 4H), 2.69 (s, CH₃, 6H), 2.07 (kuint, *J* = 6.8 Hz, CH₂, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.0, 147.8, 134.9, 126.8, 125.4, 40.5 (2C), 18.2, 16.0. Veriler literatür verileri ile uyumlu (Dijken *et al.* 2014).

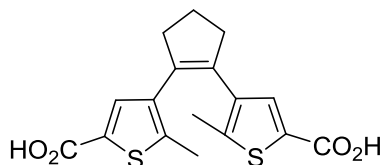
4.2.46. 1,2-Bis(5-klor-2-metiltiyofen-3-il)siklopent-1-en (**182**)



Bu molekül literatürde anlatıldığı şekilde sentezlendi (Dijken *et al.* 2014). THF (200 mL) ve Zn tozu (7.1 g, 0.1 mol, 1.5 ekv) üç boyunlu bir balona yerleştirildi ve azot atmosferi altında karıştırılmaya başlandı. Karışım üzerine damlatma hunisine alınan TiCl_4 (12.0 mL, 0.1 mol, 1.5 ekv) çok dikkatli bir şekilde damla damla ilave edildi. Çözeltinin rengi koyu mavi renge döndü ve 1 saat süre ile reflüks sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon bir buz banyosuna yerleştirildi ve 1,5-bis(5-klor-2-metiltiyofen-3-il)pentan-1,5-dion (**181**) (26.2 g, 0.07 mol, 1.0 ekv) porsiyonlar halinde yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 2 saat süre tekrar reflüks sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon 1M sulu NH_4Cl (150 mL) ile söndürüldü ve Et_2O (4×60 mL) ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar su (100 mL) ile yıkandı, MgSO_4 üzerinden kurutuldu ve süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra sarı renkli ham ürün elde edildi. Ham ürün silika jel flash kolondan (100 g) hekzan (1 L) ile saflaştırıldı. Elde edilen açık sarı renkli 1,2-bis(5-klor-2-metiltiyofen-3-il)siklopent-1-en (**182**)'nin (13 g, %54) erime noktası 77-78°C olarak bulundu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.60 (s, =CH, 2H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2 , 4H), 2.04 (kuint, $J = 7.5$ Hz, CH_2 , 2H), 1.91 (s, CH_3 , 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 134.8, 134.4, 133.3, 126.7, 125.3, 38.3, 22.8, 14.2. Veriler literatür verileri ile uyumlu (Dijken *et al.* 2014).

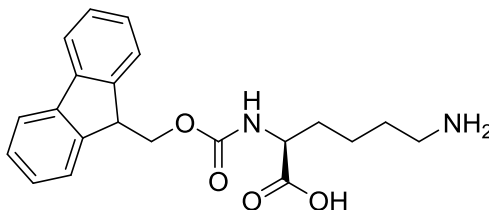
4.2.47. 4,4'-(Siklopent-1-en-1,2-diil)bis(5-metiltiyofen-2-karboksilik asit) (DTE-diasit) (90)



Bu molekül literatürde anlatıldığı şekilde sentezlendi (Dijken *et al.* 2014). 1,2-Bis(5-klor-2-metiltiyofen-3-il)siklopent-1-en (**182**)'nin (2.0 g, 6.0 mmol, 1.0 ekv) destile THF (60 mL) içerisindeki çözeltisine *n*-BuLi (6.1 mL, 2.5 M hekzan içerisinde, 2.5 ekv) damla damla azot atmosferi altında oda sıcaklığında ilave edildi ve reaksiyon karışımının rengi siyaha döndü. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına ezilmiş katı CO₂'in (kuru buz) aşırısı ilave edildi ve oluşan kahverengi solisyon 30 dakika boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortama su ilave edildi ve sulu faz Et₂O (60 mL) ile yıkandı ve su fazı ardından %30'luk HCl çözeltisi ile pH=1 oluncaya kadar asitlendirildi. Asitlendirilen su fazı CH₂Cl₂ (3×60 mL) ile yıkandı, MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra kahverenkli katı 4,4'-(siklopent-1-en-1,2-diil)bis(5-metiltiyofen-2-karboksilik asit) (**90**) (1.8 g, %85) elde edildi. Elde edilen ürün sonraki basamaklarda saflaştırılmadan kullanıldı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.94 (bs, COOH, 2H), 7.42 (s, =CH, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 4H) 2.02 (kuint, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 2H), 1.93 (s, CH₃, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-d₆): δ 162.6, 141.7, 136.4, 134.3, 133.8, 130.4, 37.8, 22.3, 14.3. Veriler literatür verileri ile uyumlu (Dijken *et al.* 2014).

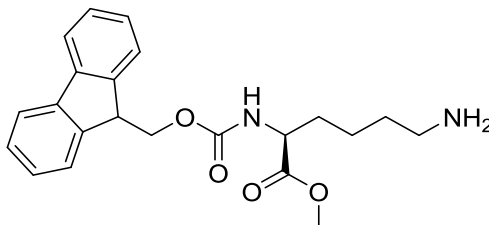
4.2.48. (((9H-Floren-9-il)metoksi)karbonil)-L-lisin (Fmoc-Lys-OH) (**184**)



Bu molekül literatürde anlatıldığı şekilde sentezlendi (Ludwig *et al.* 2007). N^2 -(((9H-floren-9-il)metoksi)karbonil)- N^6 -(*tert*-bütoksikarbonil)-L-lisin (**183**)'ün (1.0 g, 2.1 mmol) üzerine 50 mL (TFA:CH₂Cl₂ (1:1)) karışımı ilave edildi ve 2 saat süre ile oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon sonucunda çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün Et₂O (5×20 mL) ile yıkandı ve çözücü her seferinde vakumda uzaklaştırılarak TFA'in fazlası tamamen uzaklaştırıldı. Son olarak çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra beyaz renkli katı (((9H-floren-9-il)metoksi)karbonil)-L-lisin (**184**) (750 mg, %95) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.76-7.71 (m, =CH, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, NH, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 4.34-4.26 (m, CH₂, 2H), 4.23 (t, J = 6.5 Hz, CH, 1H), 3.97-3.91 (m, CH, 1H), 2.78 (dd, J = 12.6, 6.5 Hz, CH₂, 2H), 1.76-1.72 (m, CH₂, 2H), 1.64-1.51 (m, NH₂, CH₂, 4H), 1.39-1.35 (m, CH₂, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 173.8, 156.2, 143.8, 140.7, 127.6, 127.0, 125.2, 120.1, 65.6, 53.6, 46.6, 38.6, 30.1, 26.5, 22.5. Veriler literatür verileri ile uyumlu (Ludwig *et al.* 2007).

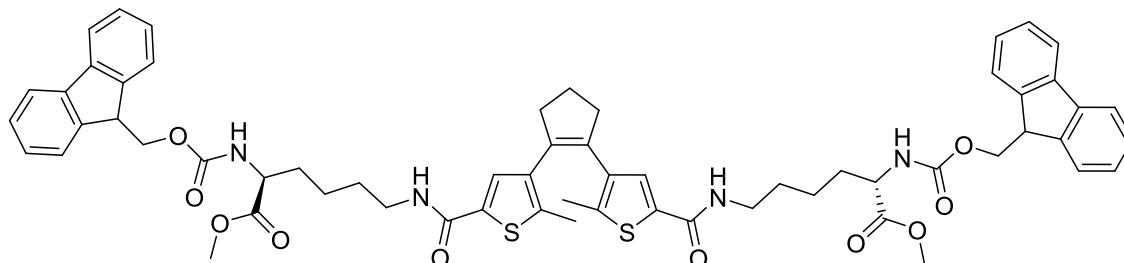
4.2.49. Metil (((9H-Floren-9-il)metoksi)karbonil)-L-lisinat (185)



Bu molekül literatürde anlatıldığı şekilde sentezlendi (Ludwig *et al.* 2007). (((9H-Floren-9-il)metoksi)karbonil)-L-lisin (185)'in (500 mg, 1.4 mmol) MeOH (20 mL) içerisindeki çözeltisine SOCl₂ (0.4 mL, 5.1 mmol) damla damla ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat boyunca karışmaya bırakıldı ve ardından reaksiyon çözücüsü vakumda kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. Daha sonra ham ürün tekrar MeOH (10 mL) içerisinde çözülde ve damla damla Et₂O ilave edildi ve metil (((9H-floren-9-il)metoksi)karbonil)-L-lisinat (185) çökmeye başladı. Metil (((9H-floren-9-il)metoksi)karbonil)-L-lisinat (185) (503 mg, %97) beyaz reklı katı olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.91-7.87 (m, =CH, NH, 3H), 7.78-7.70 (m, =CH, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 2H), 4.38 – 4.26 (m, CH₂, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, CH, 1H), 4.05 – 3.97 (m, CH, 1H), 3.63 (s, CH₃, 3H), 2.75 (bs, NH₂, 2H), 1.76 – 1.48 (m, CH₂, 6H), 1.43 – 1.27 (m, CH₂, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 172.8, 156.1, 143.8, 140.7, 127.6, 127.0, 125.2, 120.1, 66.6, 53.6, 51.9, 46.6, 38.4, 30.0, 26.4, 22.4. Veriler literatür verileri ile uyumlu (Ludwig *et al.* 2007).

4.2.50. Fmoc-Lys-OMe-DTE-OMe-Lys-Fmoc (186)



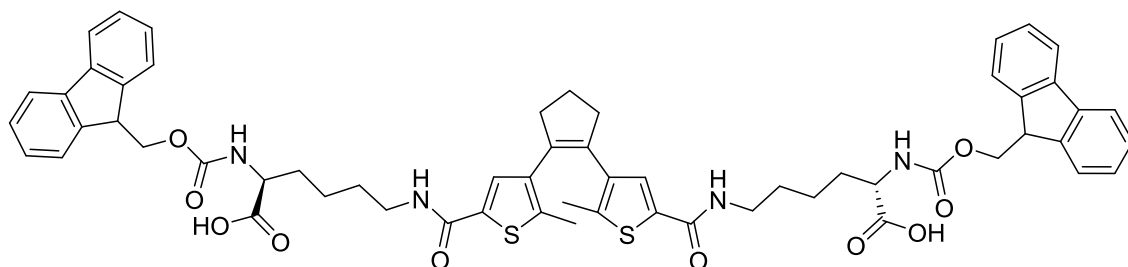
HOBt (155 mg, 1.2 mmol), HBTU (435 mg, 1.2 mmol), DTE-diasit (**90**) (200 mg, 0.6 mmol) ve DIEA'in (0.4 mL, 2.3 mmol) susuz THF (9 mL) içerisindeki çözeltisine Metil (((9*H*-florene-9-il)metoksi)karbonil)-*L*-lisinat (**185**)'in (439 mg, 1.2 mmol) susuz DMF (3 mL) içerisindeki çözeltisi azot atmosferi altında ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı ve daha sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc (100 mL) içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün aseton/hekzan (%20, 450 mL) silika jel flash kolondan (35 g) saflaştırıldı. Elde edilen pembe renkli katı **186**'nın (555 mg, %90) erime noktası 137-138°C'dir.

¹H NMR (400 MHz, Aseton-d₆): δ 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, =CH, 4H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, =CH, 4H), 7.62 (t, *J* = 5.6 Hz, NH, 2H), 7.46 (s, =CH, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 4H), 7.35 – 7.29 (m, =CH, 4H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, NH, 2H), 4.39 – 4.19 (m, CH, CH₂, 6H), 3.68 (s, CH₃, 6H), 3.38 – 3.33 (m, CH₂, 4H), 2.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.01 – 1.94 (m, CH₂, 2H), 1.89 (s, CH₃, 6H), 1.86 – 1.71 (m, CH, CH₂, 6H), 1.67 – 1.41 (m, CH₂, 8H); ¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆): δ 173.7, 162.2, 157.1, 145.1, 145.0, 142.1, 140.1, 137.2, 137.0, 135.5, 129.4, 128.6, 128.0, 126.2, 126.2, 120.8, 67.2, 55.0, 52.3, 48.0, 39.9, 39.7, 32.0, 30.0, 23.9, 23.5, 14.7; ESI-MS C₆₁H₆₄N₄NaO₁₀S₂: [M+Na]⁺ için hesaplanan: 1099.3962, bulunan: 1100.3161.

4.2.51. Fmoc-Lys-OMe-DTE-OMe-Lys-Fmoc (**186**)'nın ile (CH₃)₃SnOH reaksiyonu

(CH₃)₃SnCl (370 mg, 1.9 mmol) MeOH içerisinde çözüldü ve üzerine KOH (104 mg, 1.9 mmol) ilave edildi ve 1 saat süre ile oda sıcaklığında karıştılmaya bırakıldı. Reaksiyon sonucunda (CH₃)₃SnOH beyaz renkli bir katı olarak çöktü. Reaksiyon karışımı su vakumunda süzöldükten sonra süzöntünün çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı ve üzerine CaCl₂'ün su ve *i*-PrOH (20 mL) içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Daha sonra bu karışım Fmoc-Lys-OMe-DTE-OMe-Lys-Fmoc (**186**) (100 mg, 0.1 mmol) üzerine ilave edildi ve reaksiyon 100°C'de 12 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün H₂O:CH₃CN (1:1, 40 mL) karışımında çözüldü. Ürünün tamamen çözünmesi için ortama birkaç damla TFA ilave edildi ve ters faz HPLC (preparatif Varian Dynamax C18 kolon) ile CH₃CN:H₂O (20:80) saflaştırıldı. Toplanan fraksiyonlar HRMS vasıtasıyla yapı ve saflık dereceleri belirlendikten sonra 3 parça halinde bir araya getirilerek CH₃CN vakumda uzaklaştırıldı ve kalan sulu çözelti örnek kaplarına alındıktan sonra kuru buz içerisinde donuncaya kadar soğutuldu ve örnek kapları suyun uzaklaştırılması için liyofilizatöre konuldu. 3 gün boyunca liyofilizatörde kalan maddeler tamamen kurumuş olarak elde edildi. Elde edilen 3 fraksiyondan sırasıyla kirli beyaz renkli Lys-DTE-Lys (**189**) (20mg, %35), beyaz renkli katı Fmoc-Lys-DTE-Lys (**188**) (10 mg, %13) ve açık pembe renkli Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (**187**) (25 mg, %26) elde edildi.

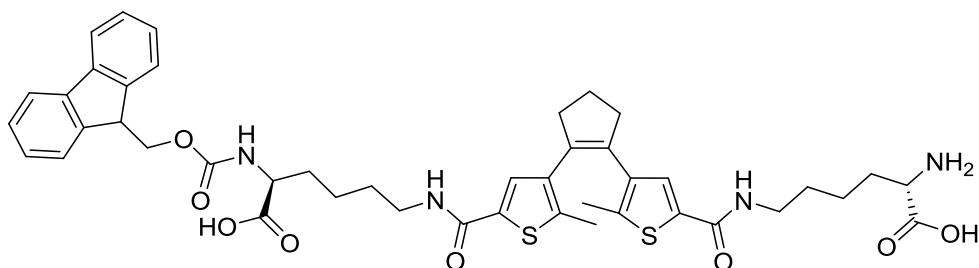
4.2.51.a. Fmoc-Lys-DTE-Lys-Fmoc (**187**)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD (1/1)): δ 7.96 – 7.92 (m, =CH, 4H), 7.81 – 7.74 (m, =CH, 8H), 7.59 – 7.52 (m, =CH, 4H), 7.50 – 7.45 (m, =CH, 4H), 4.62 – 4.35 (m,

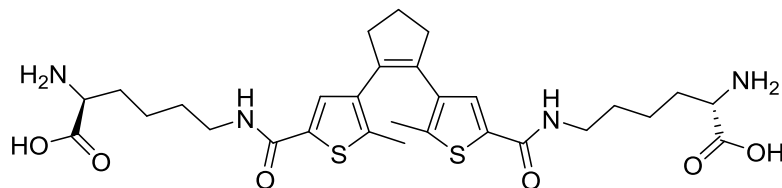
CH, CH₂, 10H), 3.00 – 2.87 (m, CH₂, 4H), 2.28 – 2.15 (m, CH₂, 4H), 2.06 (s, CH₃, 6H), 1.99 – 1.36 (m, CH₂, 12H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃/CD₃OD (1/1)): δ 162.5, 156.6, 143.4, 143.3, 140.8, 139.7, 136.0, 134.2, 134.0, 129.0, 127.0, 126.5, 124.5, 119.3, 66.4, 53.3, 46.6, 38.9, 37.9, 31.0, 28.4, 22.4, 22.2, 13.7; **ESI-MS** C₅₉H₆₁N₄O₁₀S₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 1049.3929, bulunan: 1049.3457.

4.2.51.b. Fmoc-Lys-DTE-Lys (188)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD (1/1)): δ 8.21 – 8.10 (m, =CH, 2H), 8.08 – 7.94 (m, =CH, 2H), 7.88 – 7.83 (m, =CH, 1H), 7.81 – 7.64 (m, =CH, 5H), 4.65 – 4.55 (m, CH, CH₂, 6H), 3.87 – 3.59 (m, CH, CH₂, 5H), 3.29 – 2.98 (m, CH, CH₂, 3H), 2.51 – 2.43 (m, CH₂, 2H), 2.34 (s, CH₃, 3H), 2.31 (s, CH₃, 3H), 2.16 – 1.61 (m, CH, CH₂, 11H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃/CD₃OD (1/1)): δ 143.4, 140.9, 140.9, 140.0, 139.9, 136.2, 136.1, 134.5, 133.9, 133.8, 129.4, 129.3, 127.3, 126.7, 124.7, 119.5, 66.6 (2C), 46.8, 46.7, 39.1, 38.7, 37.9, 37.9, 31.2, 29.6, 28.4, 22.4 (3C), 21.8, 14.0, 13.9; **ESI-MS** C₄₄H₅₀N₄O₈S₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 827.3148, bulunan: 827.2836.

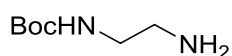
4.2.51.c. Lys-DTE-Lys (189)



¹H NMR (400 MHz, D₂O/CD₃OD (1/1)): δ 7.40 (s, =CH, 2H), 4.01 – 3.83 (m, CH, CH₂, 6H), 3.02 – 2.95 (m, CH₂, 4H), 2.87 – 2.72 (m, CH₂, 4H), 2.11 – 1.89 (m, CH₂,

2H), 1.87 (s, CH₃, 6H), 1.71 – 1.36 (m, 8H); ¹³C-NMR (100 MHz, D₂O/CD₃OD (1/1)): δ 172.6, 164.7, 141.9, 138.1, 136.3, 135.7, 131.0, 54.1, 40.4, 39.6, 31.2, 30.1, 23.9, 23.4, 14.8; **ESI-MS** C₂₉H₄₁N₄O₆S₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 605.2468, bulunan: 605.2256.

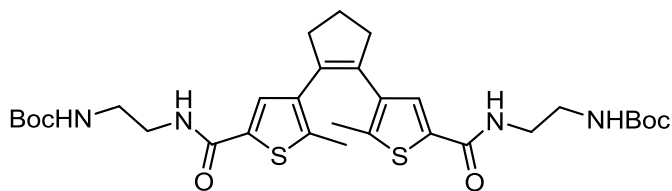
4.2.52. *tert*-Butil (2-aminoetil)karbamat (**191**)



tert-Butil (2-aminoetil)karbamat (**191**) literatürde belirtildiği şekilde sentezlendi (Hamed et al. 2013). Di-*tert*-butil dikarbonat (5.0 g, 23 mmol)'ın 1,4-dioksan (7 mL) içerisindeki çözeltisi etan-1,2-diamin (**190**) (4.6 mL, 69 mmol) üzerine 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon esnasında beyaz bir çökelti oluştu. Oda sıcaklığında 4 saat süre ile karıştırılan karışım filtre kağıdından süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra *tert*-butil (2-aminoetil)karbamat (**191**) düşük erime noktasına sahip beyaz katı (3.20 g, %87) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.93 (bs, NH, 1H), 3.17 (q, *J* = 5.9 Hz, CH₂, 2H), 2.80 (t, *J* = 5.9 Hz, CH₂, 2H), 1.45 (s, CH₃, 6H), 1.22 (bs, NH₂, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.2, 79.2, 43.5, 41.9, 28.4. Veriler literatür verileri ile uyumlu (Hamed et al. 2013).

4.2.53. Di-*tert*-butil(((4,4'-(siklopent-1-en-1,2-diil)bis(5-metiltiyofen-4,2-diil-2-karbonil))bis(azandiil))bis(etan-2,1-diil))dikarbamat (NBoc-DTE-NBoc) (**193**)

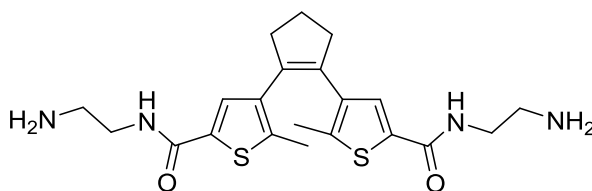


HOBt (231 mg, 1.7 mmol), HBTU (653 mg, 1.7 mmol), DTE-diasit (**90**) (300 mg, 0.9 mmol) ve DIEA'in (0.6 mL, 3.4 mmol) susuz THF (15 mL) içerisindeki çözeltisine *tert*-

butil (2-aminetil)karbammat (191)'in (290 mg, 1.8 mmol) susuz THF (5 mL) içerisindeki çözeltisi azot atmosferi altında ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı ve daha sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc (100 mL) içerisinde çözöldükten sonra organik faz su (2×40 mL) ile yıkandı ve MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün aseton/hekzan (%30, 450 mL) silika jel flash kolondan (35 g) saflaştırıldı. Elde edilen pembe renkli katı **193**'ün (258 mg, %47) erime noktası 123-124°C'dir.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.14 (s, =CH, 2H), 7.02 (bs, NH, 2H), 5.20 (bs, NH, 2H), 3.34 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Hz, CH₂, 4H), 3.22 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Hz, CH₂, 4H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 4H), 1.99 – 1.90 (quint, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 2H), 1.83 (s, CH₃, 6H), 1.33 (s, CH₃, 18H); **¹³C NMR** (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 162.8, 157.7, 140.5, 136.8, 135.2, 134.9, 129.6, 79.9, 41.9, 40.5, 38.8, 28.5, 23.3, 14.8; **ESI-MS** C₃₁H₄₄N₄NaO₆S₂: [M+Na]⁺ için hesaplanan: 655.2600, bulunan: 655.2342.

4.2.54. 4,4'-(Siklopent-1-en-1,2-diil)bis(*N*-(2-aminetil)-5-metiltiyoferen-2-karboksamid) (NH₂-DTE-NH₂) (**194**)

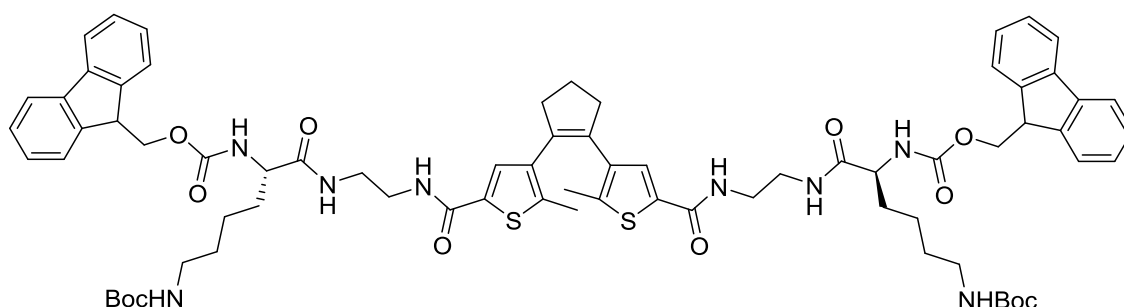


NBoc-DTE-NBoc (**193**)'ün (324 mg, 0.5 mmol) üzerine TFA:CH₂Cl₂ (1:1, 8 mL) karışımı ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat süre ile oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra TFA'nın fazlasını uzaklaştırmak için Et₂O (5×20 mL) ile yıkanan ham ürünün çözücüsü her defasında vakumda uzaklaştırıldı. Kırmızı renkli yağimsı NH₂-DTE-NH₂ (**194**)'ün (220 mg, %99) elde edildi.

¹H NMR (250 MHz, CD₃OD): δ 7.39 (s, =CH, 2H), 3.50 (t, *J* = 5.9 Hz, CH₂, 4H), 3.04 (t, *J* = 5.9 Hz, CH₂, 4H), 2.72 (t, *J* = 7.4 Hz, CH₂, 4H), 2.07 – 1.93 (m, CH₂, 2H), 1.83

(s, CH₃, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 162.6, 140.2, 137.1, 136.1, 135.1, 130.3, 80.1, 38.0, 31.7, 27.8, 15.2; ESI-MS C₂₁H₂₉N₄O₂S₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 433.1732, bulunan: 433.1554.

4.2.55. Fmoc-γNBocLys-DTE-γNBocLys-Fmoc (195)

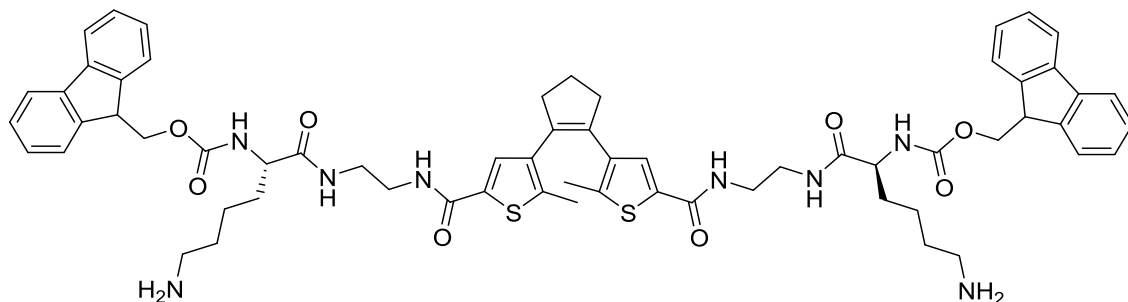


HOBt (131 mg, 1.0 mmol), HBTU (379 mg, 1.0 mmol), *N*²-(((9*H*-florene-9-il)metoksi)karbonil)-*N*⁶-(*tert*-bütoksikarbonil)-*L*-lisin (**183**) (453 mg, 1.0 mmol) ve DIEA'in (0.4 mL, 1.9 mmol) susuz THF:DMF (5:5 mL) içerisindeki çözeltisine NH₂-DTE-NH₂ (**194**)'ün (209 mg, 0.5 mmol) susuz THF (5 mL) içerisindeki çözeltisi azot atmosferi altında ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı ve daha sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc (100 mL) içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×40 mL) ile yıkandı ve MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün aseton/hekzan (%40, 350 mL) silika jel flash kolondan (30 g) saflaştırıldı. Elde edilen pembe renkli katı **195**'in (379 mg, %59) erime noktası 156-157°C'dir.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, *J* = 7.3 Hz, =CH, 4H), 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, =CH, 4H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, =CH, 4H), 7.30 – 7.23 (m, =CH, 6H), 7.17 (bs, NH, 2H), 6.09 (bs, NH, 2H), 4.87 (bs, NH, 2H), 4.41 – 4.07 (m, NH, CH, CH₂, 8H), 3.56 – 3.35 (m, CH₂, 8H), 3.03 – 3.02 (m, CH₂, 4H), 2.64 – 2.61 (m, CH₂, 4H), 1.96 (s, CH₃, 6H), 1.94 – 1.84 (m, CH₂, 2H), 1.83 – 1.50 (m, CH, CH₂, 8H), 1.41 (s, CH₃, 18H), 1.37 – 1.30 (m, CH₂, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 162.7, 156.5, 156.3, 143.8, 141.2, 140.3, 136.3, 135.0, 134.0, 130.0, 127.7, 127.1, 125.1, 120.0, 79.2, 67.1, 55.2,

54.0, 47.1, 42.2, 37.9, 28.4, 22.9, 22.7, 18.5, 17.4, 14.6, 11.9; **ESI-MS** $C_{73}H_{88}N_8NaO_{12}S_2$: $[M+Na]^+$ için hesaplanan: 1355.5861, bulunan: 1355.4784.

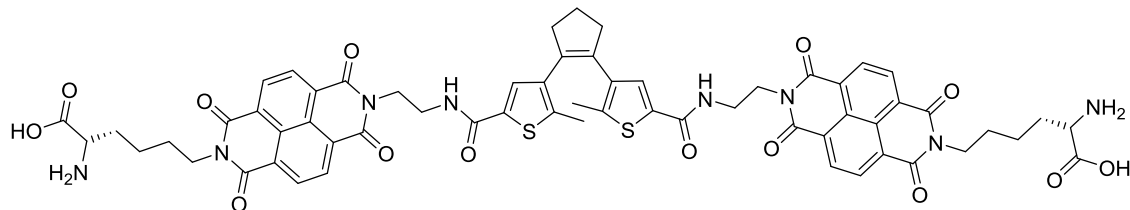
4.2.56. Fmoc- γ Lys-DTE- γ Lys-Fmoc (196)



Fmoc- γ NBocLys-DTE- γ NBocLys-Fmoc (**195**)'in (330 mg, 0.3mmol) üzerine 10 mL 1:1 TFA:CH₂Cl₂ karışımı ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süre ile karıştırıldıktan sonra reaksiyon çözütüsü vakumda uzaklaştırıldı. TFA'nın fazlasını uzaklaştırmak için ham ürün Et₂O (5×20 mL) içerisinde çözöldükten sonra her defasında çözütüsü vakumda uzaklaştırıldı. Kırmızı renkli ham ürün ters faz HPLC (preparatif Varian Dynamax C18 kolon) ile %0.1 TFA içeren CH₃CN:H₂O (20:80) karışımından saflaştırıldı. Elde edilen açık pembe renkli katı Fmoc- γ Lys-DTE- γ Lys-Fmoc (**196**)'nın (249 mg, %89) erime noktası 138-140°C olarak belirlendi.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.80 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 4H), 7.67 – 7.64 (m, =CH, 4H), 7.43 (s, =CH, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 4H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 4H), 4.45 – 4.33 (m, CH₂, 4H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, CH, 2H), 4.08 – 4.00 (m, CH, 2H), 3.55 – 3.37 (m, CH₂, 8H), 2.93 (t, J = 6.6 Hz, CH₂, 4H), 2.72 – 2.69 (m, CH₂, 4H), 2.04 – 1.92 (m, CH₂, 2H), 1.84 (s, CH₃, 6H), 1.73 – 1.62 (m, CH₂, 8H), 1.52 – 1.37 (m, CH₂, 4H); **¹³C NMR** (100 MHz, CD₃OD): δ 175.3, 164.7, 145.4, 145.3, 142.8, 141.8, 138.0, 136.3, 135.9, 131.1, 129.0, 128.3, 126.3, 121.1, 68.1, 56.6, 48.6, 40.6, 40.6, 40.4, 39.6, 32.5, 28.3, 24.0, 23.9, 14.9; **ESI-MS** $C_{63}H_{73}N_8O_8S_2$: $[M+H]^+$ için hesaplanan: 1133.4993, bulunan: 1133.4540.

4.2.57. Lys-NDI-DTE-NDI-Lys (198)



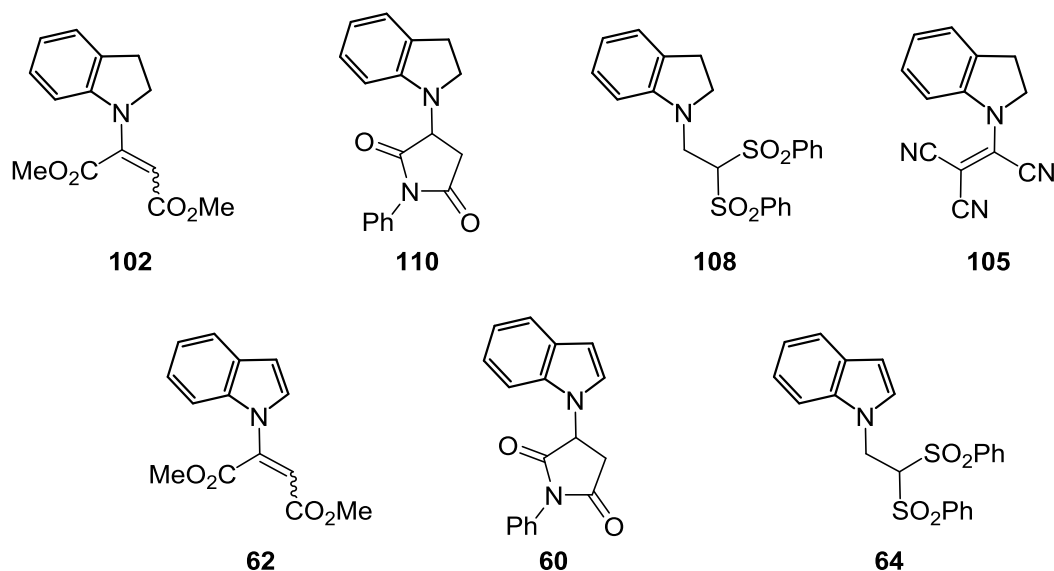
NH₂-DTE-NH₂ (**194**) (281 mg, 0.7 mmol) and naftalinmonoimid-Boc-lisin (**163**) (655 mg, 1.3 mmol) DMF (15 mL) içerisinde çözöldü ve reaksiyon karışımı 85°C’de 5 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon çözöcüsü destilasyon yoluyla uzaklaştırıldı ve 1:1 TFA ve CH₂Cl₂ karışımı (10 mL) içerisinde çözöldükten sonra reaksiyon karışımı 2 saat süre ile karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon çözöcüsü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün CH₃CN:H₂O (1:1) karışımında (120 mL) çözöldü. Çözünörlüğü artırmak için ortama 2-3 mL TFA ilave edildi. Çözelti terz faz HPLC (preparatif Varian Dynamax C18 kolon) ile % 0.1 TFA içeren CH₃CN:H₂O (20:80) karışımından saflaştırıldı. Toplanan fraksiyonlar HRMS vasıtasıyla yapı ve saflık dereceleri belirlendikten sonra bir araya getirilerek CH₃CN vakumda uzaklaştırıldı ve kalan sulu çözelti örnek kaplarına alındıktan sonra kuru buz içerisinde donuncaya kadar soğutuldular ve örnek kapları suyun uzaklaştırılması için liyofilizatöre konuldu. 3 gün boyunca liyofilizatörde kalan maddeler tamamen kurumuş olarak elde edildi. Elde edilen sarı renkli Lys-NDI-DTE-NDI-Lys (**198**)’in (250 mg, %32) erime noktası 300°C’den daha büyük değere sahip olduğı belirlendi.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.55 – 8.17 (m, 8H), 6.79 (s, 2H), 4.41 – 3.98 (m, CH, CH₂, 8H), 3.81 – 3.38 (m, CH₂, 8H), 2.81 – 2.33 (m, CH₂, CH₃, 12H), 2.25 – 1.49 (m, CH₂, 10H); **¹³C NMR** (100 MHz, CD₃OD): δ 172.5, 164.8, 164.2, 163.8, 141.6, 141.3, 137.8, 137.5, 137.4, 136.28, 136.25, 135.5, 135.4, 131.9, 127.1, 54.2, 41.5, 38.8, 31.3, 28.7, 28.6, 23.7, 23.7, 23.6, 23.6, 14.8; **ESI-MS** C₆₁H₅₆N₈O₁₄S₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 1188.3357, bulunan: 1189.2810.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. *N*-Süstitüe İndolin ve İndol Türevlerinin Sentezi ve Enantiyoselektif Çalışmalar

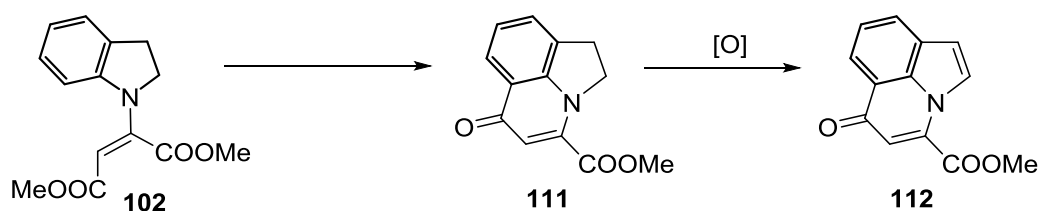
N-süstitüe indolin ve indollerin sentezi üzerine yapılan çalışmalar nadirdir. Özellikle indol molekülünün C3 konumunun nükleofililiği yüksek olduğundan dolayı elektrofillerle C3 konumundan tepkime verirler. Bu yüzden *N*-süstitüe indollerin doğrudan sentezi zordur. Tez çalışması kapsamında indolin ile simetrik Michael akseptörlerinin $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde Michael tipi katılma reaksiyonları incelenerek *N*-süstitüe indollerin sentezi ve ardından bu indolin halkasının indole oksidasyonu ile *N*-süstitüe indollerin etkili bir şekilde sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 107).



Şema 107

Dimetil asetilendikarboksilat (**101**)'in indolin (**12**), $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğündeki tepkimesinden ilgili indolin katılma ürünü **102** yüksek bir verimle sentezlendi. Sentezlenen *N*-süstitüe indolin türevi **102**'nin PPA ile sıcakta muamelesinden

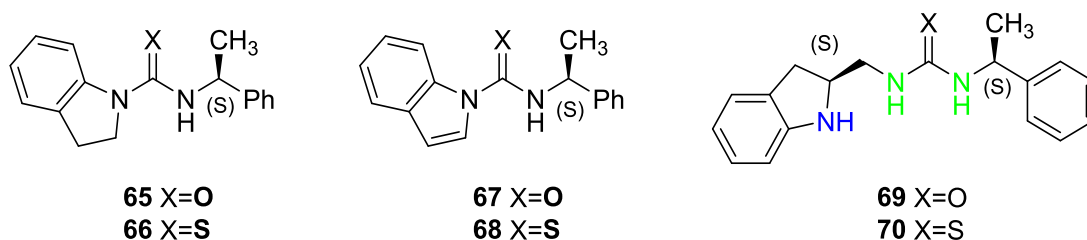
kenetlenme ürünü **111** düşük bir verimle (%26) elde edildi. Verimin düşük olması nedeniyle ilgili kenetleme reaksiyonu için alternatif olarak Eaton's reaktifi ($P_2O_5/CH_3SO_3H=10/90$) kullanıldı. Yapılan reaksiyon sonucunda oldukça yüksek bir verimle (%90) kenetlenme ürünü **111** elde edildi. Daha sonrasında kenetlenme ürünü **110**'un MnO_2 ile yükseltgenmesinden yükseltgenme ürünü olan **112** elde edildi (Şema 108).



Şema 108

5.2. Organokatalizörlerin Sentezi ve Uygulama Çalışmaları

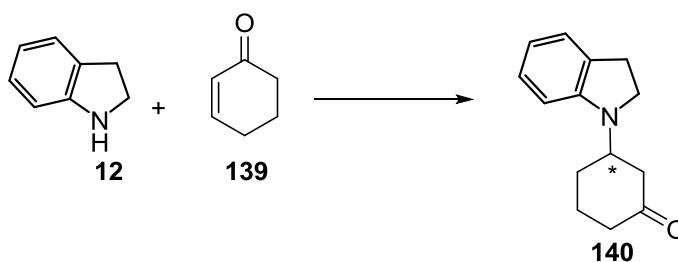
Tez çalışmasının bir diğer konusu olan organokatalizörlerin sentezi ile ilgili olarak altı farklı organokatalizör sentezlendi (Şema 109). Sentezlenen bu katalizörlerin uygulamaları indolin, indol ve 4,7-dihidroindol'ün β -nitrostiren ile olan reaksiyonlarında test edildi. Katalizörler katalitik olarak etki ederek reaksiyonların gerçekleşmesini sağlarken; elde edilen katılma ürünlerinde enantiyoseçicilik sağlanamadı.



Şema 109

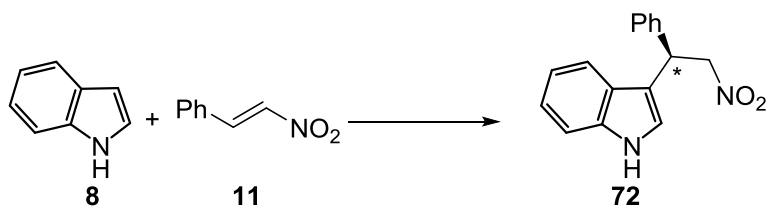
5.3. İndolin'in Metal Kompleksli Kiral Katalizörler Varlığında Asimetrik Michael Katılma Tepkimesinin İncelenmesi

Tez çalışmasının başka bir hedefi ise optikçe aktif *N*-süstitüe indollerin enantiyoselektif sentezi olarak belirlendi. Bunun için ticari olarak elde edilebilen ve son yıllarda katalitik enantiyoselektif konjuge katılma reaksiyonlarında etkin bir şekilde kullanılan kiral katalizörler kullanıldı. Model olarak kullanılan sikloheksen-2-on (**139**) ve β -nitro stiren (**11**)'in indolin (**12**) ile olan enantiyoselektif katılma reaksiyonları sonucunda elde edilen HPLC sonuçlarına göre arzu edilen seçiciliğin sağlanamadığı gözlemlendi (Şema 110).



Şema 110

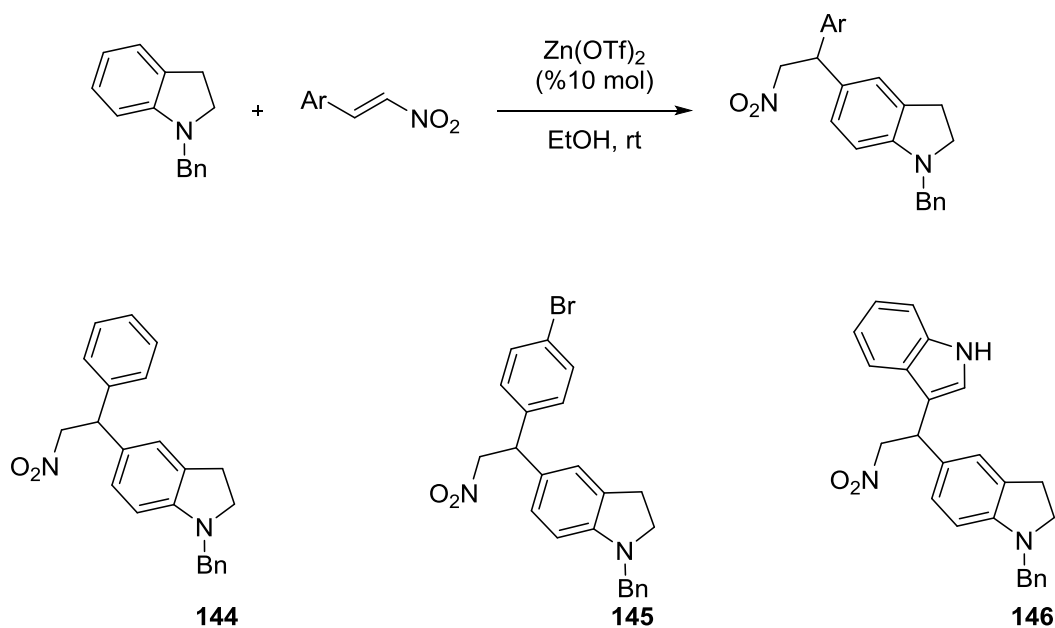
Enantiyoseçicilik gözlenememesi ya kullanılan katalizörlerden ya da indolin molekülünün yapısından kaynaklandığı düşünülebilir. Katalizörden ve bizim reaksiyon şartlarımızdan kaynaklanan her hangi bir problemin olup olmadığını test etmek için literatürde indol ile yapılmış bir çalışma tekrar edildi. Buna göre indol (**8**) ve β -nitrostiren (**11**) bisoksazolin [(*S*)-*t*Bu-BOX)] **73**-Zn(OTf)₂ ile reaksiyonu sonucunda oluşan molekülün %71,8 ee (ee=enantiyomerik aşırılık) ile oluşmuştur (Şema 111). Sonuçlar katalizör sistemlerinin çalıştığını göstermektedir. Mevcut veriler indolin'in kullandığımız katalizörler ile enantiyoseçici bir reaksiyon oluşturmak için uygun bir molekül olmadığını gösteriyor.



Şema 111

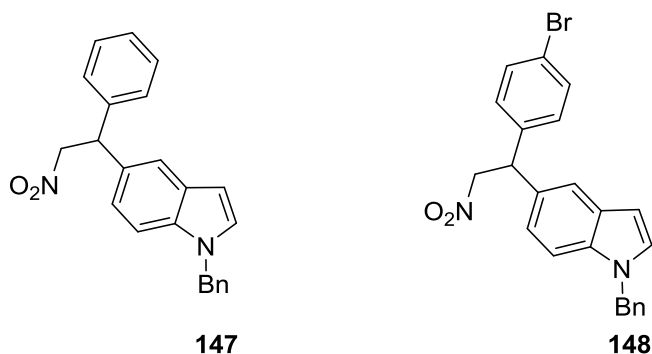
5.4. C5-Süstitüe İndolin ve İndollerin Sentezi

İndolin'in ve β -nitrostiren (**11**)'in (S)-Ph-BOX, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ katalizli reaksiyonu sonucunda Michael katılma ürününün yanında beklenmedik ürün olan C5-süstitüe indolin türevi **141**'in oluştuğu gözlemlendi. Aynı reaksiyon yalnız $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ katalizörlüğünde gerçekleştirildiğinde de benzer sonuçlar elde edildi. İndolin molekülünün azot atomu benzil grubu ile korunarak *N*-benzilindolin elde edildi ve ardından *N*-benzilindolin molekülünün Çeşitli Michael akseptörleri ile olan katılma tepkimeleri incelendi. Sonuçta yeni C5 süstitüe indolin türevleri kantitatif verimlerle sentezlendi (Şema 112).



Şema 112

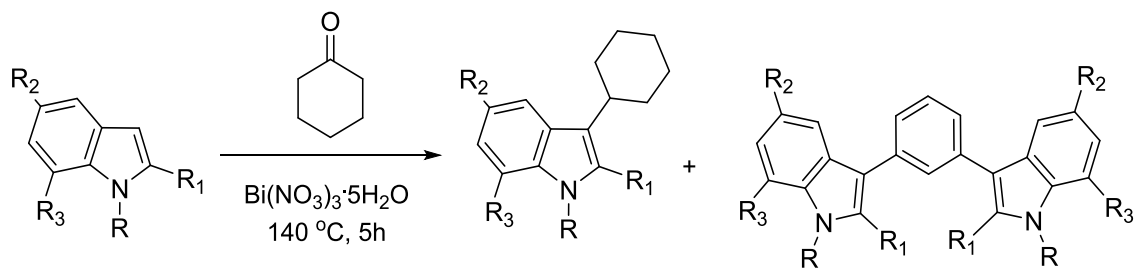
Sentelenen C5 süstitüe indolin türevlerinin indol türevlerine oksidasyonu DEAD ile gerçekleştirildi (Şema 113).



Şema 113

5.5. 1,3-Di(1*H*-indol-3-il)benzen ve 3-Sikloheksil İndol Türevlerinin Sentezi

Tez çalışmasının bu kısmında daha önce yüksek lisans tez çalışması olarak sunulan bir çalışmanın tamamlanması için gerekli çalışmalar yapıldı. Daha önce yapılan çalışmada yalnızca *N*-metil indol ve *N*-sikloheksil indol moleküllerinin sikloheksanon ile olan reaksiyonları incelenmişti. Bu tez çalışmasında ise hem indol'ün hem de çeşitli pozisyonlarında elektron sağlayıcı ve elektron çekici grupların bulunduğu indol türevlerinin sikloheksanon ile olan reaksiyonu $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizli olarak çözücü kullanılmaksızın 140°C 'de gerçekleştirildi. Reaksiyonlar sonucunda indol'ün kendisi ile yapılan reaksiyon sonucunda oluşan 1,3-di(1*H*-indol-3-il)benzen (**8b**)'nin oluşumu NMR spektrumundan belirlenmesine rağmen, izolasyonu esnasında bozunduğu belirlendi. Diğer tüm elektron sağlayıcı grupların bulunduğu indol türevlerinin reaksiyonlarında daha önce yapılan tez çalışmasındaki sonuçlara ilave olarak yeni 1,3-di(1*H*-indol-3-il)benzen ve 3-sikloheksil indol türevleri sentezlendi. Ancak elektron çekici grupların yer aldığı indol türevleri ile yapılan reaksiyonlar sonucunda herhangi bir ürün oluşumu gözlenemezken çıkış molekülleri tekrar elde edildi (Şema 114). Elektron çekici grupların indol'ün nükleofilliğini düşürdüğü için reaksiyonların gerçekleşmediği sonucuna varılmıştır.



Şema 114

5.6. Kendiliğinden Düzenlenme ile Organik Nanoyapıların İnşası

Tez çalışmasının son kısmı organik nanoyapıların oluşturulması üzerine yapılan çalışmaları içermektedir. Bu amaçla hedeflenen moleküllerin sentezi ve uygulama çalışmaları gerçekleştirildi. Çalışmalarda öncelikli olarak triazatruksen temelli indol trimeri türevi suda çözünebilir molekülün sentezi hedeflendi. Sentezlerde çıkış molekülü olarak 1*H*-indol-5-karboksilik asit (**158**) kullanıldı. İlk olarak 1*H*-indol-5-karboksilik asit (**158**)’dan trimer **159** sentezlendi. Trimerin verimi çok düşük olduğundan (%9) hedef molekülün sentezi için yeni bir yol belirlendi. Belirlenen yeni yol ile trimer öncüsü molekül **165** etkili bir şekilde sentezlendi, ancak bu sefer de sentezlenen molekül **165** kararlı olmadığından dolayı hedef molekülün öncüsü trimer **177**’nin sentezi tüm çabalara rağmen gerçekleştirilemedi. Ayrıca çalışmanın bir diğer hedefi olan fotokromik ditiyenileten kromoforuna sahip suda çözünebilir ve çözünemeyen moleküller sentezi üzerine çalışmalar yapıldı. Çalışma kapsamında amfifilik ve amfifobik fotokromik ditiyenileten molekülleri sentezlendi. Sentezlenen moleküllerin fizikokimyasal özellikleri incelendi ve bu moleküllerin ışık etkili kendiliğinden düzenlenme davranışları incelendi. Amfifobik bir tür olan molekül **186** için yapılan çalışmalarda açık ve kapalı forma ait TEM görüntüleri alındı, fakat herhangi bir nanoyapının oluşumu gözlenmedi. Amfifilik karakterdeki moleküller için yapılan çalışmalarda ise hem açık hem de kapalı formda düzenli nanoyapılar elde edildi. Molekül **187** için yapılan çalışmada UV ile uyarılma sonucunda morfolojinin nanoplaka yapılar ve düzensiz nanoküre yapılardan nanoküre yapılara dönüştüğü TEM görüntüleri ile belirlendi. Molekül **196** için yapılan çalışmada ise UV ile uyarılma sonucunda

morfolojinin basit nanoyapılardan nanolif yapılara değiştiği TEM ve AFM görüntüleri vasıtasıyla belirlendi. Işığa duyarlı bu nanoyapıların akıllı materyaller ve cihazlar için yüksek bir potansiyele sahip olabileceğinden supramoleküler kimya ve malzeme bilimi açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahrendt, K.A., Borths, C.J. and MacMillan, D.W.C., 2000. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 122 (17), 4243-4244.
- Armarego, W.L.F., 1996. Purification of Laboratory Chemicals.
- Bandini, M. and Eichholzer, A., 2009. Catalytic Functionalization of Indoles in a New Dimension. *Angewandte Chemie-International Edition*, 48 (51), 9608-9644.
- Bai, C.L. and Liu, M.H., 2013. From Chemistry to Nanoscience: Not Just a Matter of Size. *Angewandte Chemie-International Edition*, 52 (10), 2678-2683.
- Barve, I.J., Chen, L.H., Wei, P.C.P., Hung, J.T. and Sun, C.M., 2013. Enantioselective synthesis of (-)-(R) Silodosin by Ultrasound-Assisted Diastereomeric Crystallization. *Tetrahedron*, 69 (13), 2834-2843.
- Bayindir, S., Erdogan, E., Kilic, H. and Saracoglu, N., 2010. An Efficient Synthesis of New Aza-Substituted Indoles via Michael-Type Addition. *Synlett* (10), 1455-1458.
- Cavdar, H. and Saracoglu, N., 2005. A New Approach for the Synthesis of 2-Substituted Indole Derivatives via Michael Type Adducts. *Tetrahedron*, 61 (9), 2401-2405.
- Chen, S.P., Liao, Y.F., Zhao, F., Qi, H.R., Liu, S.W. and Deng, G.J., 2014. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Indoles with Cyclohexanones. *Organic Letters*, 16 (6), 1618-1621.
- Dethe, D.H., Erande, R.D. and Dherange, B.D., 2014. Remarkable Switch of Regioselectivity in Diels-Alder Reaction: Divergent Total Synthesis of Borreverine, Caulindoles, and Flinderoles. *Organic Letters*, 16 (10), 2764-2767.
- Dijken, D.J., Beierle, J.M., Stuart, M.C.A., Szymanski, W., Browne, W.R. and Feringa, B.L., 2014. Autoamplification of Molecular Chirality through the Induction of Supramolecular Chirality. *Angewandte Chemie-International Edition*, 53 (20), 5073-5077.
- Elemans, J.A.A.W., Rowan, A.E. and Nolte, R.J.M., 2003. Mastering Molecular Matter. Supramolecular Architectures by Hierarchical Self-Assembly. *Journal of Materials Chemistry*, 13 (11), 2661-2670.
- Ema, T., Tanida, D., Matsukawa, T. and Sakai, T., 2008. Biomimetic Trifunctional Organocatalyst Showing a Great Acceleration for The Transesterification Between Vinyl Ester and Alcohol. *Chemical Communications* (8), 957-959.
- Erdoğan, E., 2011. Yeni N-Süstitüe İndol Türevlerinin Sentezi. Y. Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Giacalone, F., Gruttadauria, M., Agrigento, P. and Noto, R., 2012. Low-loading Asymmetric Organocatalysis. *Chemical Society Reviews*, 41 (6), 2406-2447.
- Gosh, A. K., Zhou, B., 2013. Bifunctional Cinchona Alkaloid-Squaramide-Catalyzed Highly Enantioselective Aza-Michael Addition of Indolines to α,β -Unsaturated Ketones. *Tetrahedron Letters*, 54 (27), 3500-3502.
- Hajos, Z.G. and Parrish, D.R., 1974. Synthesis and Conversion of 2-Methyl-2-(3-Oxobutyl)-1,3-Cyclopentanedione to Isomeric Racemic Ketols of

- [3.2.1]Bicyclooctane of Perhydroindan Series. *Journal of Organic Chemistry*, 39 (12), 1612-1615.
- Hamed, R.B., Henry, L., Gomez-Castellanos, J.R., Asghar, A., Brem, J., Claridge, T.D.W. and Schofield, C.J., 2013. Stereoselective Preparation of Lipidated Carboxymethyl-Proline/Pipelicolic Acid Derivatives via Coupling of Engineered Crotonases with an Alkylmalonyl-CoA Synthetase. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11 (47), 8191-8196.
- He, Y., Li, X.L., Li, J., Li, X.C., Guo, L., Hai, L. and Wu, Y., 2014. A Novel and Convenient Route for The Construction of 5-((1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)methyl)-1*H*-Indoles and Its Application in The Synthesis of Rizatriptan. *Tetrahedron Letters*, 55 (29), 3938-3941.
- He, Y.N., Yamamoto, Y., Jin, W.S., Fukushima, T., Saeki, A., Seki, S., Ishii, N. and Aida, T., 2010. Hexabenzocoronene Graphitic Nanotube Appended with Dithienylethene Pendants: Photochromism for the Modulation of Photoconductivity. *Advanced Materials*, 22 (7), 829-832.
- Iijima, S., 1991. Helical Microtubules of Graphitic Carbon. *Nature*, 354 (6348), 56-58.
- Im, G.Y.J., Bronner, S.M., Goetz, A.E., Paton, R.S., Cheong, P.H.Y., Houk, K.N. and Garg, N.K., 2010. Indolyne Experimental and Computational Studies: Synthetic Applications and Origins of Selectivities of Nucleophilic Additions. *Journal of the American Chemical Society*, 132 (50), 17933-17944.
- Jensen, K.B., Thorhauge, J., Hazell, R.G. and Jorgensen, K.A., 2001. Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Beta,Gamma-Unsaturated Alpha-Ketoesters: Enantioselective Addition of Aromatic C-H Bonds to Alkenes. *Angewandte Chemie-International Edition*, 40 (1), 160-163.
- Jiao, L.Y. and Oestreich, M., 2013. Oxidative Palladium(II)-Catalyzed C-7 Alkenylation of Indolines. *Organic Letters*, 15 (20), 5374-5377.
- Kameta, N., Minamikawa, H. and Masuda, M., 2011. Supramolecular Organic Nanotubes: How to Utilize The Inner Nanospace and The Outer Space. *Soft Matter*, 7 (10), 4539-4561.
- Kerb, U., Berndt, H.D., Eder, U., Wiechert, R., Buschsch.P, Furlenme.A, Furst, A. and Muller, M., 1971. Synthesis of Batrachotoxinin - Synthesis of 3beta Acetoxy-16beta, 20beta Dihydroxy-4'-Methyl-18-nor-5beta, 14beta Pregnano(13,14-F)Hexahydrol-1' ,4'-Oxazepin-3' -One(20a). *Experientia*, 27 (7), 759-761.
- Kilic, H., Bayindir, S., Erdogan, E. and Saracoglu, N., 2012. Synthesis of Highly *N*-Substituted Indole Library via Conjugate Additions of Indoline and Their Synthetic Tool Potentials. *Tetrahedron*, 68 (27-28), 5619-5630.
- Kitagawa, S. and Matsuda, R., 2007. Chemistry of Coordination Space of Porous Coordination Polymers. *Coordination Chemistry Reviews*, 251 (21-24), 2490-2509.
- Koide, Y., Urano, Y., Hanaoka, K., Piao, W., Kusakabe, M., Saito, N., Terai, T., Okabe, T. and Nagano, T., 2012. Development of NIR Fluorescent Dyes Based on Si-rhodamine for in Vivo Imaging. *Journal of the American Chemical Society*, 134 (11), 5029-5031.
- Lanke, V. and Prabhu, K.R., 2013. Regioselective Synthesis of 4-Substituted Indoles via C-H Activation: A Ruthenium Catalyzed Novel Directing Group Strategy. *Organic Letters*, 15 (24), 6262-6265.

- List, B., Lerner, R.A. and Barbas, C.F., 2000. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 122 (10), 2395-2396.
- Liu, H., Zheng, C. and You, S.L., 2014. Catalytic C6 Functionalization of 2,3-Disubstituted Indoles by Scandium Triflate. *Journal of Organic Chemistry*, 79 (3), 1047-1054.
- Lo, W.S., Hu, W.P., Lo, H.P., Chen, C.Y., Kao, C.L., Vandavasi, J.K. and Wang, J.J., 2010. Synthesis of Sulfur-Sulfur Bond Formation from Thioamides Promoted by 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone. *Organic Letters*, 12 (23), 5570-5572.
- Ludwig, V., Krebs, A., Stoll, M., Dietrich, U., Ferner, J., Schwalbe, H., Scheffer, U., Durner, G. and Gobel, M.W., 2007. Tripeptides from Synthetic Amino Acids Block The Tat-TAR Association and Slow Down HIV Spread in Cell Cultures. *Chembiochem*, 8 (15), 1850-1856.
- MacMillan, D.W.C., 2008. The advent and development of organocatalysis. *Nature*, 455 (7211), 304-308.
- Melchiorre, P., Marigo, M., Carlone, A. and Bartoli, G., 2008. Asymmetric Aminocatalysis - Gold rush in Organic Chemistry. *Angewandte Chemie-International Edition*, 47 (33), 6138-6171.
- Muthukumar, M., Ober, C.K. and Thomas, E.L., 1997. Competing Interactions and Levels of Ordering in Self-Organizing Polymeric Materials. *Science*, 277 (5330), 1225-1232.
- Nakashima, N., Asakuma, S., Kim, J.M. and Kunitake, T., 1984. Helical Superstructures Are Formed from Chiral Ammonium Bilayers. *Chemistry Letters* (10), 1709-1712.
- Neochoritis, C.G. and Domling, A., 2014. Towards a Facile and Convenient Synthesis of Highly Functionalized Indole Derivatives Based on Multi-Component Reactions. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12 (10), 1649-1651.
- Radha Rani, B., Rahman, M. F., Bhalerao, U. T., 1992. Manganese Dioxide in a New Role of Sulfur Extrusion in Thioamides. *Tetrahedron*, 48, 1953-1958.
- Reinhoudt, D.N. and Crego-Calama, M., 2002. Synthesis Beyond The Molecule. *Science*, 295 (5564), 2403-2407.
- Saraçoglu N., 2007. Functionalization of Indole and Pyrrole Cores via Michael-Type Additions. *Top. Heterocycl. Chem.*, 11, 1-61.
- Senthilkumar, G., Neelakandan, K. and Manikandan, H., 2014. An Efficient Simple One-Pot Synthesis, Characterization and Structural Studies of Some 1,2,3,5-Tetraarylpentane-1,5-diones. *Journal of Molecular Structure*, 1058, 1-8.
- Shao, H., Seifert, J., Romano, N.C., Gao, M., Helmus, J.J., Jaroniec, C.P., Modarelli, D.A. and Parquette, J.R., 2010. Amphiphilic Self-Assembly of an n-Type Nanotube. *Angewandte Chemie-International Edition*, 49 (42), 7688-7691.
- Sigman, M.S. and Jacobsen, E.N., 1998. Schiff Base Catalysts for The Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *Journal of the American Chemical Society*, 120 (19), 4901-4902.
- Solert, C., Deveraj, K., Orthaber, A., Gates, P. J and Pilarski, L. T., 2015. Ru-Catalysed C-H Arylation of Indoles and Pyrroles with Boronic Acids: Scope and Mechanistic Studies. *Chem. Eur. J.*, 21, 1-8.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Ankara’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Ankara’da tamamladı. 2002 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliğinden 2007 yılında mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında doktora programına yerleşti. İngilizce hazırlığı başarı ile tamamladıktan sonra 2008’de Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU’nun grubuna katılarak doktora çalışmalarına başladı. 2010 yılında Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri, The Ohio State Üniversitesi Kimya ve Biyokimya Bölümünde Prof. Jonathan PARQUETTE’nin grubunda bir yıl süreyle Organik Nano yapıların inşası üzerine misafir araştırmacı olarak çalıştı. Haydar KILIÇ’ın SCI kapsamında beş (5) adet bilimsel makalesi bulunmaktadır. Haydar KILIÇ evli ve bir çocuk babasıdır.