

**İNDOL MOLEKÜLÜNÜN TÜREVLENDİRİLMESİ İÇİN
YENİ SENTETİK YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ
VE POTANSİYEL UYGULAMALARININ
ARAŞTIRILMASI**

Sinan BAYINDIR

**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 MOLEKÜLÜNÜN TÜREVLENDİRİLMESİ İÇİN YENİ
SENTETİK YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ VE POTANSİYEL
UYGULAMALARININ ARAŞTIRILMASI**

Sinan BAYINDIR

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2015
Her hakkı saklıdır**



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ



TEZ ONAY FORMU

**İNDOL MOLEKÜLÜNÜN TÜREVLENDİRİLMESİ İÇİN YENİ SENTETİK
YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ ve POTANSİYEL UYGULAMALARININ
ARAŞTIRILMASI**

Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU danışmanlığında, Sinan BAYINDIR tarafından hazırlanan bu çalışma, 04/06/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Engin Umut AKKAYA

İmza :

Üye : Prof. Dr. Viktorya AVİYENTE

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İmza :

Üye : Doç. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 18.06/2015 tarih ve 29 / 808 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.

ÖZET

Doktora Tezi

İNDOL MOLEKÜLÜNÜN TÜREVLENDİRİLMESİ İÇİN YENİ SENTETİK YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ VE POTANSİYEL UYGULAMALARININ ARAŞTIRILMASI

Sinan BAYINDIR

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

Danışman: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İndol türevleri, biyolojik aktiviteleri ve teknolojik uygulamalarından dolayı büyük öneme sahiptirler. Bu tez iki ana bölümden oluşmaktadır. Bunlardan ilki, geniş yelpazede indol türevlerinin sentezi için etkili yöntemler geliştirmektir. Diğer ise, elde edilen indol türevlerinin teknolojik uygulamalarını içermektedir. İndolün C3-alkilasyonu çeşitli katalitik yöntemler ile elde edilebilmesine rağmen, indollerin direk regioselektif N1 ve C2-alkilasyonu için genel bir protokol hala çözülmesi gereken bir sorundur. İndol türevlerinin sentezi kapsamında ilk olarak, yeni *N*-süstitüe indol türevlerinin sentezi için etkili bir metod geliştirilmiştir. Bu metod, indolin molekülünün çeşitli akseptörlerle reaksiyonundan Michael tipi katılma ürünlerinin elde edilmesi ve elde edilen Michael katılma ürünlerinin *N*-süstitüe indollerini vermek üzere oksidasyonudur. Daha sonra elde edilen *N*-süstitüe indol türevlerinin ketonlarla reaksiyonundan yeni 1,3-disüstitüe indol türevlerinin sentezi için etkili bir yöntem geliştirilmiştir. Ayrıca farklı doğaya sahip indol türevleri ile 1,4-sikloheksandionun reaksiyonları katalizör, sıcaklık, ekvalent ve çözücü gibi parametreler değiştirilerek incelenmiştir. Reaksiyonlar neticesinde yeni indol iskeletlerinin sentezi için yeni bir yol geliştirilmiştir. Mevcut sentetik yöntemler ile hazırlanamayan 2-alkilindol ve 2,2'-bis(indolil)metan türevleri de etkili bir şekilde sentezlenmiştir. Yöntem elektrofilik süstitüsyona karşı indol halkasının dipol değişimi esasına dayanmaktadır. İndol türevlerinin sentezi üzerine gerçekleştirilen son çalışma ise; indol, NDI (Naftalen diimid) ve *L*-lisin üçlüsünü ihtiva eden amfifilik indol türevlerinin elde edilmesidir. Sentezlenen indol türevlerinin kemosensör ve kendiliğinden düzenlenme (self-assembly) uygulamaları üzerine de çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bunun için, 2-alkil indol ve 2,2'-bis(indolil)metan türevlerinin anyon veya katyon sensör uygulamaları gerçekleştirilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sentezlenen indol temelli amfifilik moleküllerin self-assembly olarak düzenlenmesinden nanotüp, nanoküre, nanolif, nano-plaka ve nanomisel gibi nano yapılar elde edilmiştir. Ayrıca sentezlenen amfifilik moleküllerden elde edilen nanoyapıların sensör uygulamaları, moleküllerin nanosensör özelliğine sahip olduğunu da göstermiştir.

2015, 402 sayfa

Anahtar Kelimeler: İndol, konjuge katılma, kendiliğinden düzenlenme, kemosensör, nanotüp, nanosensör.

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

THE DEVELOPMENT OF NEW EFFECTIVE SYNTHETIC METHODS FOR INDOLE DERIVATIZATION AND INVESTIGATION OF POTENTIAL APPLICATIONS

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

Supervisor: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

Indole derivatives have a great importance due to their biological activity and technological applications. In this context, the doctorate dissertation consist of two main parts. The first part is developing effective methods for the synthesis of very wide range indole derivatives. The other involves technological applications of the obtained indole derivatives. Although the C3-alkylation of indole can be achieved by numerous catalytic methods, a general protocol for the direct regioselective *N*1- and C2-alkylation of indoles are still a challenge. In terms of the synthesis of indole derivatives, firstly an effective and novel synthetic method for a new *N*1-substituted indoles was developed. The method is the two steps. The first step is to obtain the Michael-type addition products of indoline with various acceptors. The second step is the oxidation of Michael addition products to yield *N*1-substituted indoles. Then, the synthesis of new 1,3-disubstituted indole derivatives has been accomplished by reaction of the obtained *N*-substitute indole derivatives with α,β -unsaturated ketones. Moreover, reactions of 1,4-cyclohexanedione with indole derivatives having different natures were investigated by changing parameters such as catalyst, temperature, equivalent and solvent. In the reaction results, a new route for the construction of new indole skeletons were developed. The synthesise effectively of 2-alkyl indole and 2,2'-bis(indolyl)methane derivatives that can not be synthesized by the present methods was also developed by a method that is based on the dipole exchange of the indole ring towards electrophilic substitution. Recent work on the synthesis of indole derivatives, the synthesis of amphiphilic indole derivatives that are containing trio of indole, NDI (naphthalene diimide) and *L*-lysine is obtained. The second main part of the thesis are studies carried out over chemosensor and self-assembly application of the indole derivatives are synthesized. In this context, firstly, the anion or cation sensor applications of 2-alkyl-indole and 2,2'-bis(indolyl)methane derivatives were performed, and very successful results were obtained. The self-assembly of prepared amphiphilic molecules were obtained very successful nano structures such as, nanotube, nanospheres, nanofiber, nano-plate and nanomisel. Also, the sensor application of nanostructures obtained from this amphiphilic molecules show that they have nanosensors property.

2015, 402 pages

Keyword: Indole, conjugated addition, self-assembly, chemosensor, nanotube, nanosensor.

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,

The Ohio State Üniversitesi'nde yapılan çalışmalarda tecrübelerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Jonathan PARQUETTE ile TEM, SEM ve AFM görüntülerinin alınmasında yardımcı olan doktora öğrencisi Sayın Kwang Soo-LEE'ye,

Laboratuvar çalışmalarını birlikte yürüttüğümüz çok değerli arkadaşlarım Sayın Arş. Gör. Hayday KILIÇ, Sayın Farrokh LAFZI, Sayın 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'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme ve eşim Ayşegül BAYINDIR'a sonsuz teşekkür ederim.

Sinan BAYINDIR

Haziran, 2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. İndol.....	1
1.2. Biyoaktif İndoller	2
1.2.1. Monoindoller	2
1.2.2. Bisindoller	3
1.2.3. Kopleks Yapılı İndoller	5
1.3. İndol'ün Reaktivitesi	6
1.4. Nanomalzemeler ve Önemi	7
1.4.1. Organik Nanoyapılar	8
1.5. Kemosensörler ve Önemi	10
2. KAYNAK ÖZETLERİ	12
2.1. N1-Süstitüe İndol Türevleri.....	12
2.2. C2-Süstitüe İndol Türevleri.....	16
2.3. Bisindolilmetan Türevleri.....	20
2.4. Aril İndol Türevleri	25
2.5. Karbazol türevleri.....	28
2.6. Organik Nanoyapılar	30
2.6.1. İndol Temelli Organik Nano Yapılar	35
2.7. Kemosensörler ve Uygulamaları	38
2.7.1. İndol Temelli Kemosensörler	39
2.8. Amaç	43
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	47
3.1. N1-Süstitüe İndol Türevlerinin Sentezi	47

3.1.1. 4-(1 <i>H</i> -İndol-1-il)pentan-2-on (171)	47
3.1.2. 3-(1 <i>H</i> -indol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (179)	49
3.1.3. 4-(1 <i>H</i> -İndol-1-il)bütan-2-on (182)	50
3.1.4. 4-(1 <i>H</i> -İndol-1-il)-4-fenilbütan-2-on (185)	51
3.1.5. 3-(İndolin-1-il)butanoat (188)	51
3.1.6. Metil 3-(1 <i>H</i> -indol-1-il)propanoate (191).....	52
3.1.7. (<i>E</i>)-Metil 3-(1 <i>H</i> -indol-1-il)akrilat (194).....	52
3.1.8. 1-(2-Nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol (196).....	53
3.1.9. 1-(2-Nitro-1-feniletil)indolin (195)'in MnO ₂ ile Reaksiyonu	53
3.1.10. 1-(1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (204)	55
3.1.11. 1-(2-Nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1 <i>H</i> -indol (207)	56
3.1.12. 2-(1 <i>H</i> -İndol-1-il)-2-feniletan-1-amin (208)	56
3.2. 1,3-Disübstitüe İndol Türevlerinin Sentezi	58
3.2.1. Molekül 191 ile <i>trans</i> -β-nitrostiren (148)'in enantiyoselektif Michael tepkimleri üzerine yapılan çalışmalar	62
3.3. İndol türevleri ve Siklik Ketonların Reaksiyonlarının İncelenmesi	67
3.3.1. 3-Metil-1 <i>H</i> -indol (109) ve Sikloheksanon (150)'nin Reaksiyonu	67
3.3.2. 3-Metil-1 <i>H</i> -indol (109) ile Siklopentanon (238)'in Reaksiyonu	72
3.3.3. 3-Metil-1 <i>H</i> -indol (109) ile Sikloheptanon (241)'in Reaksiyonu	73
3.3.4. İndol (5) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu	75
3.3.5. 5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol (256) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu.....	85
3.3.6. 5-Brom-1 <i>H</i> -indol (258) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu.....	86
3.3.7. C7-Sübstitüe İndol Türevleri ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonları	91
3.3.8. N1-Metil-1 <i>H</i> -indol (149) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu	92
3.3.9. 2-Metil-1 <i>H</i> -indol (267) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu	94
3.3.10. 3-Metil-1 <i>H</i> -indol (109) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu	96
3.4. 4,7-Dihidroindol'ün Yeni Sentetik Uygulamaları: 2-Alkilindol ve 2,2'- Bis(indolil)metan Türevlerinin Sentezi.....	98
3.4.1. 4,7-Dihidro-1 <i>H</i> -indol (36)'nın Sentezi.....	98
3.4.2. 2-Sikloheksil-1 <i>H</i> -indol (282)'nin Sentezi.....	99

3.4.3. 4,7-Dihidro-1 <i>H</i> -indol (36)'nın Siklik/Asiklik Alifatik Ketonlarla Reaksiyonu.....	101
3.4.4. 4,7-Dihidro-1 <i>H</i> -indol (36) ile 1-İndanon (249) ve 2-İndanon (247)'nin Reaksiyonları	102
3.4.5. 4,7-Dihidro-1 <i>H</i> -indol (36)'nın Bisaril Ketonlarla Reaksiyonu	102
3.4.6. 4,7-Dihidro-1 <i>H</i> -indol (36)'nın Aril-Alkil Ketonlarla Reaksiyonu.....	103
3.4.7. 4,7-Dihidro-1 <i>H</i> -indol (36)'nın Hetero Aril-Alkil Ketonlarla Reaksiyonu....	104
3.4.8. 2-(Di(piridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -indol (307)	108
3.4.9. 2,2'-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (313)	109
3.4.10. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indole) (314).....	112
3.4.11. 2,2'-(Siklopentan-1,1-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (322).....	118
3.4.12. 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (323)	118
3.4.13. 4,7-Dihidro-1 <i>H</i> -indol (36, 2 ekiv.)'nin Hetero Aril-Alkil Ketonlarla Reaksiyonu.....	122
3.5. İndol Temelli Amfifilik Moleküllerin Sentezi ve Self-Assembly (Kendiliğinden Düzenlenme) Olarak Nano Yapıların Eldesi	123
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	163
4.1. Genel Yöntemler	163
4.2. Deneyler	164
4.2.1. <i>N</i> 1-Süstitüe İndolin Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	164
4.2.2. <i>N</i> 1-Süstitüe İndol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedürler.....	168
4.2.3. 1-(2-Nitro-1-feniletil)indolin (58)'in MnO ₂ ile Yükseltgenmesi	176
4.2.4. (1 <i>H</i> -indol-1-il)(fenil)metanon (198).....	176
4.2.5. 2-(1 <i>H</i> -İndol-1-il)-2-feniletan-1-amin (208)	177
4.2.6. 1,3-Disüstitüe İndol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	178
4.2.6.a. Metil-3-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)propanoat (191)'in enantiyo-selektif sentez çalışmaları	184
4.2.7. 3-Metil-1 <i>H</i> -indol (35) ile siklik ketonların reaksiyonu için genel prosedür ..	188
4.2.8. İndol türevlerinin sikloheksan-1,4-dion (153) ile olan reaksiyonları için genel prosedür	191
4.2.9. 4,7-Dihidro-1 <i>H</i> -indol (36).....	201
4.2.10. 2-Alkil İndol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	202

4.2.11. 2-((4-Nitrofenil)(2,3,4,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-4,7-dihidro-1 <i>H</i> -indol (330)	218
4.2.12. 2,2'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1 <i>H</i> -indol) (331)	218
4.2.13. 4-(Di(1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)anilin (332)	219
4.2.14. <i>N</i> ^α -Boc- <i>L</i> -lisin naftalinmonoimid (336)	220
4.2.15. 2,2'-Bisindol-NDI monoimid (334).....	221
4.2.16. 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol (161).....	222
4.2.17. <i>N</i> ^α -Boc- <i>L</i> -lisin-NDI-2,2'-bisindol (159).....	223
4.2.18. NH ₂ - <i>L</i> -Lisin-NDI-2,2'-bisindol (160)	224
4.2.19. 4,5,6,7-Tetrahidro-1 <i>H</i> -indol (281)	225
4.2.20. 2,2'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -indol) (337).....	225
4.2.21. 4-(Bis(4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)anilin (338)	226
4.2.22. NH ₂ - <i>L</i> -Lisin-NDI-2,2'-tetrahidrobisindol (162).....	227
4.2.23. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1 <i>H</i> -indol) (340)	228
4.2.24. 4-(Di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)anilin (341)	229
4.2.25. 3,3'-Bisindole-NDI monoimid (342)	230
4.3.26. 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol (166).....	231
4.3.27. <i>N</i> ^α -Boc- <i>L</i> -lisin-NDI-3,3'-Bisindol (163)	232
4.3.28. NH ₂ - <i>L</i> -lisin-NDI-3,3'-bisindol (164).....	233
4.2.29. (((9 <i>H</i> -florein-9-il)metoksi)karbonil)- <i>L</i> -lisin (<i>N</i> ^α -Fmoc-lys-OH) (344).....	234
4.2.30. <i>N</i> ^α -Fmoc- <i>L</i> -lisin-NDI-3,3'-Bisindol (165)	235
4.2.31. 2,2'-(Piridin-4-il)metilen)bis(4,7-dihidro-1 <i>H</i> -indol) (347).....	236
4.2.32. 2,2'-(Piridin-4-il)metilen)bis(1 <i>H</i> -indol) (348).....	237
4.2.33. 12-(4-Nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3- <i>b</i>]karbazol (346) ..	238
4.2.34. 4-(6-(Piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3- <i>b</i>]karbazol-12-il)anilin (349)	239
4.2.35. Piridin-İndolo[2,3- <i>b</i>]karbazol-NDI monoimid (350)	240
4.2.36. <i>N</i> ^α -Fmoc- <i>L</i> -lisin-NDI-indolo[2,3- <i>b</i>]karbazol-piridin (168)	241
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	243
5.1. Yeni <i>N</i> 1-Süstitüe İndolin ve İndol Türevlerinin Etkili Bir Yöntemle Sentezi.....	243
5.2. 1,3-Disüstitüe İndol Türevlerinin Sentezi	244
5.3. 3-Metil-1 <i>H</i> -indol (109) ve Siklik Ketonların Reaksiyonlarının İncelenmesi ...	247

5.4. İndol Türevlerinin Sikloheksan-1,4-dion (153) ile Reaksiyonlarının İncelenmesi	249
5.5. 4,7-Dihidroindol'ün Yeni Sentetik Uygulamaları.....	251
5.6. İndol Temelli Amfifilik Moleküllerin Sentezi ve Kendiliğinden Düzenlenme ile Nano Yapıların Eldesi.....	253
KAYNAKLAR	263
EKLER	272
EK 1.....	272
EK 2.....	394
ÖZGEÇMİŞ.....	403

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

bd	Geniş dublet
bs	Geniş singlet
d	Dublet
Boc	Tert-butiloksikarbonil
<i>de</i>	Diastereomerik zenginlik (diastereomeric excess)
dd	Dubletin dubleti
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
DMSO	Dimetil sülfoksit
dt	Dubletin tripleti
<i>ee</i>	Enantiyomerik zenginlik (enantiomeric excess)
Fmoc	Florenilmetiloksikarbonil
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	Tetrahidrofur

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. İndol (5)'in indigo (1)'den elde edilmesi	1
Şekil 1.2. Önemli indol alkaloidleri	2
Şekil 1.3. Monoindol türevleri	3
Şekil 1.4. Bisindol türevleri	4
Şekil 1.5. Kompleks yapıllı indol türevleri	6
Şekil 1.6. İndol (5), indolin (35) ve 4,7-dihidroindol (36)'nın yapısı.....	7
Şekil 1.7. Organik temelli nanoyapı türleri.....	10
Şekil 1.8. Kemosensörlerin çalışma prensibi.....	11
Şekil 2.1. (a) Dipeptid-NDI (131) ve (b) Boloamfifil <i>L</i> -Lisin-NDI- <i>L</i> -Lisin (132) yapıları (c) Dipeptid-NDI (131)'in oluşturduğu nanoplakaların şematik gösterimi ve (d) Boloamfifil <i>L</i> -Lisin-NDI- <i>L</i> -Lisin (131)'in su içerisinde oluşan nanotüp yapısını gösteren TEM görüntüleri	31
Şekil 2.2. Boloamfifil NDI-TPP-NDI (135)'in sentezi ve oluşturduğu nanotüp yapısını gösteren TEM ve AFM görüntüleri	32
Şekil 2.3. TPP-NDI- <i>L</i> -lisin (139)'un sentezi ve CHCl ₃ içerisindeki oluşan nanotüp yapısını gösteren TEM ve AFM görüntüleri	33
Şekil 2.4. <i>L</i> -Lisin-4ClPBI- <i>L</i> -Lisin (140) ve <i>L</i> -Lisin-4ClPBI- <i>L</i> -Lisin-Cu kompleksinin kendiliğinden düzenlenmesi ile monokatmanlı ve çok katmanlı tabakaların oluşunun gösterimi.....	34
Şekil 2.5. OPV:PDI:OPV (141) supramolekülünün yapısı kendiliğinden düzenlenmesi ile sarmal (heliks) nano yapının oluşumunu gösteren AFM görüntüsü ve sarmal (heliks) istifleme modeli.....	35
Şekil 2.6. İndol-3-asetik asit difenilalanin (142)'nin yapısı ve 142 hidrojelinin kendiliğinden düzenlenmesi ile nano yapının oluşumunu gösteren TEM görüntüleri	36
Şekil 2.7. a) Peptid temelli bolaamphiphile 143'ün yapısı b) hidrojel oluşumu ve c) kendiliğinden düzenlenmesi ile nano yapıların oluşumunu gösteren TEM ve AFM görüntüleri	37

Şekil 2.8. DCQ (144)'ün yapısı ve kendiliğinden düzenlenmesi ile nanofiber oluşumunu gösteren TEM görüntüsü	38
Şekil 2.9. İmidazo antrakinon türevi 145 'in F^- ve Fe^{+3} anyonları ile etkileşimi ve artan ekivalentleriyle titrasyonunun UV-vis spektrumları.....	39
Şekil 2.10. Bis(indolil)metan türevleri (a-d)'nin yapıları, ligantlar ile $Cu(OTf)_2$ 'nin CH_3CN/H_2O içerisinde etkileşimleri ve $[a-Cu(MeCN)_2]_2$ kompleksinin teorik olarak hesaplanan geometrisi	40
Şekil 2.11. Bis(indolil)metan türevleri [L1-L4], [L2]'nin katyonlar (tetraflorborat veya perklorat tuzları) ile CH_3CN/H_2O (7:1) içerisinde etkileşimleri ve [L2]'nin Hg^{+2} katyonunun artan ekivalenti ile titrasyonu ve Job's Plot diyagramı	41
Şekil 2.12. Bis(indolil)metan türevleri (Z)-3-((1 <i>H</i> -indol-3-il)(fenil)metilen)-3 <i>H</i> -indol (146)'nin yapısı ve anyonlarla etkileşimini gösteren UV-vis spektrumları	41
Şekil 2.13. Tris(indolil)metan türevi 147 'in yapısı, 147 'nin ile artan tetrabutilamonyum florür ekivalentiyle CH_3CN içerisinde etkileşimleri ve 1H -NMR spektrumları	42
Şekil 2.14. İndol temelli amfifilik makro moleküller	46
Şekil 3.1. İndol, 2-metilindol, 3-metilindol ve 2,3-dimetilindol bileşiklerin C2 ve C3 karbon sinyalleri.....	78
Şekil 3.2. 1,4-Di(1 <i>H</i> -indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -1,4-etano karbazol (250)'nin COSY 1H -NMR spektrumu	79
Şekil 3.3. 1,4-Di(1 <i>H</i> -indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -1,4-etano karbazol (250)'nin DEPT-90 ve DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumları.....	80
Şekil 3.4. 1,4-Di(1 <i>H</i> -indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -1,4-etano karbazol (250)'nin HMQC spektrumu	81
Şekil 3.5. 1,4-Di(1 <i>H</i> -indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -1,4-etano karbazol (250)'nin HMBC spektrumu	82
Şekil 3.6. 1,4-di(1 <i>H</i> -indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -1,4-etano karbazol (250)'nin HMBC, 1H - 1H COSY ve 1H - ^{13}C HMQC korrelasyonlarının şematik gösterimi.....	82

Şekil 3.7. 1,4-Bis(indolil)tetrahidro karbazol türevi 259 'un HMBC, ^1H - ^1H COSY ve ^1H - ^{13}C HMQC şematik korelasyonu	89
Şekil 3.8. 1,4-Bis(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)sikloheksan (264)'ün konformasyonları	93
Şekil 3.9. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1 <i>H</i> -indol (301 , L , 1×10^{-5} M)'in MeCN içerisinde anyonlarla (tetrabutilamonyum tuzları, 5×10^{-5} M) etkileşiminin renk değişimi	105
Şekil 3.10. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1 <i>H</i> -indol (301 , 1×10^{-5} M)'in MeCN içerisinde, anyonlar (tetrabutil amonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile etkileşiminin UV-vis spektrumu	105
Şekil 3.11. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1 <i>H</i> -indol (301 , L , 1×10^{-5} M)'in MeCN içerisinde F^- (tetrabutilamonyum tuzu) anyonunun artan ekivalenti ile etkileşmesinin UV-vis spektrumu	106
Şekil 3.12. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1 <i>H</i> -indol (301 , 1.0×10^{-2} M)'in CD_3CN içerisinde artan tetrabutilamonyum florür ile ^1H -NMR titrasyonu	107
Şekil 3.13. 2,2'-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (313 , L , 1×10^{-5} M)'in anyonlar (tetrabutil amonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1 v/v) içerisindeki etkileşimi sonucu renk değişimi.....	111
Şekil 3.14. 2,2'-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (313 , 1×10^{-5} M)'in $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1 v/v) içerisinde anyonlarla (tetrabutilamonyum tuzları; 5×10^{-5} M) etkileşiminin UV-vis spektrumu.....	112
Şekil 3.15. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (314 , L , 1×10^{-5} M)'ün anyonlar (tetrabutil amonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile MeCN içerisindeki etkileşimi sonucu renk değişimi	115
Şekil 3.16. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (314 , L , 1×10^{-5} M)'ün CH_3CN içerisinde anyonlar (tetrabutilamonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile etkileşiminin UV-vis spektrumu	116
Şekil 3.17. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (314 , 1×10^{-5} M)'ün CH_3CN içerisinde HSO_4^- (tetrabutilamonyum tuzu) anyonun artan ekivalenti ile etkileşmesinin UV-vis spektrumu	116
Şekil 3.18. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (314 , 1.0×10^{-2} M)'ün CD_3CN içerisinde artan tetrabutilamonyum bisülfat ile ^1H -NMR titrasyonu	117

Şekil 3.19. 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (323 , L , 1×10^{-5} M)'nın anyonlar (tetrabutil amonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile MeCN içerisindeki etkileşimi sonucu renk değişimi	119
Şekil 3.20. 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (323 , L , 1×10^{-5} M)'ün MeCN içerisinde anyonlarla (tetrabutilamonyum tuzları, 5×10^{-5} M) etkileşiminin UV-vis spektrumu	120
Şekil 3.21. 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (323 , 1×10^{-5} M)'ün MeCN içerisinde HSO_4^- (tetrabutilamonyum tuzu) anyonun artan ekivalenti ile etkileşmesinin UV-vis spektrumu	120
Şekil 3.22. 2,2'-(Butan-2,2-diil)bis(1 <i>H</i> -indol) (323 , 1×10^{-2} M)'ün CD_3CN içerisinde artan tetrabutilamonyum bisülfat ile ^1H -NMR titrasyonu	121
Şekil 3.23. 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol 161 'in değişik çözücü sistemleri içerisindeki UV-vis spektrumu.....	126
Şekil 3.24. 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol 161 'in a) molekül yapısı b) %20 MeOH/ H_2O içerisindeki TEM görüntüsü	126
Şekil 3.25. NH_2 - <i>L</i> -lisin-NDI-2,2'-bisindol 160 'ın değişik çözücü sistemleri içerisindeki a) UV-vis ve b) CD spektrumları	129
Şekil 3.26. NH_2 - <i>L</i> -lisin-NDI-2,2'-bisindol 160 'ın a) H_2O (pH=7) içerisindeki b) %10 TFA- H_2O (pH=2) içerisindeki çözeltisi için alınan TEM görüntüleri.....	129
Şekil 3.27. NH_2 - <i>L</i> -lisin-NDI-2,2'-bisindol 160 , (L , 1×10^{-5} M)'ın katyonlar (klorür tuzları, 5×10^{-5} M) ile etkileşmelerinin a) UV-vis spektrumu ve b) renk değişimi.....	130
Şekil 3.28. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1 <i>H</i> -indol) (340 , 1×10^{-5} M)'in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde katyonlar (klorür tuzları, 1×10^{-5} M) ile etkileşiminin a) renk değişimi ve b) UV-vis spektrumu.....	134
Şekil 3.29 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1 <i>H</i> -indol) (340)'nın $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde artan Cu^{+2} ekivalenti ile a) spektrofotometrik titrasyonu b) 517 ve 280 nm'de absorpsiyon şiddetinin değişimi	135

- Şekil 3.30.** 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**) ile Cu^{2+} kompleksi için Job's plot diyagramı. Toplam, $[\text{L} + \text{Cu}^{+2}] = 5,0 \times 10^{-5} \text{ M}$... 135
- Şekil 3.31.** 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**, $1 \times 10^{-5} \text{ M}$)'ın anyonlarla (tetra amonyum tuzları, $5 \times 10^{-5} \text{ M}$) **a**) THF içerisindeki etkileşiminin UV-vis spektrumu **c**) THF içerisindeki renk değişimi **b**) THF/H₂O (4:1, v/v) içerisindeki etkileşimlerinin UV-vis spektrumu **d**) THF/H₂O (4:1, v/v) içerisindeki renk değişimi 136
- Şekil 3.32.** 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın 1 ekivalentinin F^- (tetrabutil amonyum tuzu) anyonunun artan ekivalentiyle etkileşmesinin UV-vis spektrumu 138
- Şekil 3.33.** 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**, $1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$)'ın CD_3CN içerisinde artan tetrabutilamonyum bisülfat ile $^1\text{H-NMR}$ titrasyonu 139
- Şekil 3.34.** 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol (**166**, $1 \times 10^{-5} \text{ M}$)'nin $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde katyonlar (klorür tuzları, $1 \times 10^{-5} \text{ M}$) ile etkileşmelerinin renk değişimi (b) ve UV-vis spektrumu (a ve c) 141
- Şekil 3.35.** **a**) 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166**'nın **b**) 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol (**166**)- Cu^{+2} kompleksinin $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=7) içerisindeki çözeltileri için alınan TEM görüntüleri 141
- Şekil 3.36.** **a**) N^α -Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=7 ve pH=11) içerisindeki çözeltilerinin **a**) UV-vis ve **b**) CD spektrumları. 143
- Şekil 3.37.** N^α -Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün Cu^{+2} anyonuyla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=7 ve pH=11) içerisindeki etkileşimine ait **a**) UV-vis ve **b**) CD spektrumları 145
- Şekil 3.38.** N^α -Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ içerisinde (7:3, v/v) **a**) pH=7, **b**) pH=11, **c**) Cu^{+2} anyonlarıyla etkileşiminin (pH=7) ve **d**) Cu^{+2} anyonlarıyla etkileşiminin (pH=11) TEM görüntüleri 145
- Şekil 3.39.** NH_2 -*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=7 ve pH=2) içerisindeki çözeltilerinin **a**) UV-vis ve **b**) CD spektrumları 147

Şekil 3.40. NH ₂ -L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 164 'ün CH ₃ CN/H ₂ O (7:3, v/v) içerisinde a) TEM (pH=7), b-d) TEM (pH=2) e) SEM (pH=2) ve f) AFM (pH=2) görüntüleri	147
Şekil 3.41. NH ₂ -L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 164 'ün Cu ⁺² anyonuyla CH ₃ CN/H ₂ O (7:3, v/v, pH=2, pH=7 ve pH=11) içerisindeki etkileşimine ait a) UV-vis ve b) CD spektumları	148
Şekil 3.42. NH ₂ -L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 164 'ün CH ₃ CN/H ₂ O (7:3, v/v) içerisinde Cu ⁺² iyonları ile etkileşiminin a-b) TEM (pH=7), c-e) TEM (pH=2) f) AFM (pH=2) görüntüleri	149
Şekil 3.43. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 'in molekül yapısı	151
Şekil 3.44. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 'in CH ₃ CN/H ₂ O (7:3, v/v, pH=2, pH=7 ve pH=11) içerisinde alınan UV-vis spektumu	152
Şekil 3.45. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 'in CH ₃ CN/H ₂ O (7:3, v/v, pH=2, pH=7 ve pH=11) içerisinde alınan CD spektumu	153
Şekil 3.46. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 'in CH ₃ CN/H ₂ O (7:3, v/v) içerisinde a) TEM (pH=11) b, c) TEM (pH=2), d, e) TEM (pH=7) f) SEM (pH=7) görüntüleri	153
Şekil 3.47. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 'in CH ₃ CN/H ₂ O (7:3, v/v) içerisinde artan Cu ⁺² ekivalenti ile a) spektrofotometrik titrasyonu b) 509 ve 359 nm'de absorpsiyon şiddetinin değişimi	154
Şekil 3.48. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 ile Cu ⁺² kompleksi için Job's plot diyagramı. Toplam, [L+Cu ⁺²] = 5,0 × 10 ⁻⁵ M.....	154
Şekil 3.49. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 ile Cu ⁺² kompleksi için XPS diyagramı.	155
Şekil 3.50. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol (165 , L), Ligant-Cu ⁺² ve Cu ⁺² için XPS spektumu	156
Şekil 3.51. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 'in CH ₃ CN/H ₂ O (7:3, v/v) içerisinde Cu ⁺² iyonları ile etkileşiminin a) UV-vis ve b) CD spektumları.....	157
Şekil 3.52. N ^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 'in CH ₃ CN/H ₂ O (7:3, v/v) içerisinde Cu ⁺² iyonları ile etkileşiminin a) TEM (pH=11)	

b) TEM (pH=2), c) TEM (pH=7) d, e) SEM (pH=7) f) AFM (pH=7) görüntüleri	158
Şekil 3.53. <i>N</i> ^α -Fmoc- <i>L</i> -lisin-NDI-karbazol-piridin 168 'in (1×10^{-5} M)'in THF/H ₂ O (9:1, v/v) içerisinde katyonlar (klorür tuzları, 1×10^{-5} M) ile etkileşmelerinin a) UV-vis spektrumu b) renk değişimi c) CD spektrumu	162
Şekil 3.54. <i>N</i> ^α -Fmoc- <i>L</i> -lisin-NDI-karbazol-piridin 168 'in THF/H ₂ O (9:1, v/v) içerisindeki a) pH=7 b, c) pH=2 şartlarında alınan TEM görüntüleri	162
Şekil 4.1. Rasem metil 3-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)propanoat (212) molekülüne ait HPLC kromatogramı	185
Şekil 4.2. Zn(OTf) ₂ ve (S)-Ph-bisoksazolin katalizörlüğünde a) -70°C b) -30°C ve c) oda sıcaklığında sentezlenen metil-3-(3-(2-nitro-1-feniletil)- 1 <i>H</i> -indol-1-il)propanoat (212)'ye ait HPLC kromatogramları	186
Şekil 5.1. Sentezi gerçekleştirilen 2-sübstitüe indol türevleri	252
Şekil 5.2. a) 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol 161 ve b) NH₂-<i>L</i>-lisin-NDI-2,2'- bisindol 160 'ın TEM görüntüleri.....	254
Şekil 5.3. <i>N</i> ^α -Boc- <i>L</i> -lisin-NDI-3,3'-bisindol 163 'ün değişik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano yapılar	257
Şekil 5.4. NH ₂ - <i>L</i> -lisin-NDI-3,3'-bisindol 164 'ün değişik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano yapılar.....	258
Şekil 5.5. <i>N</i> ^α -Fmoc- <i>L</i> -lisin-NDI-3,3'-bisindol 165 'in değişik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano yapılar	260
Şekil 5.6. <i>N</i> ^α -Fmoc- <i>L</i> -lisin-NDI-karbazol-piridin 168 'in asidik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano yapılar.	262

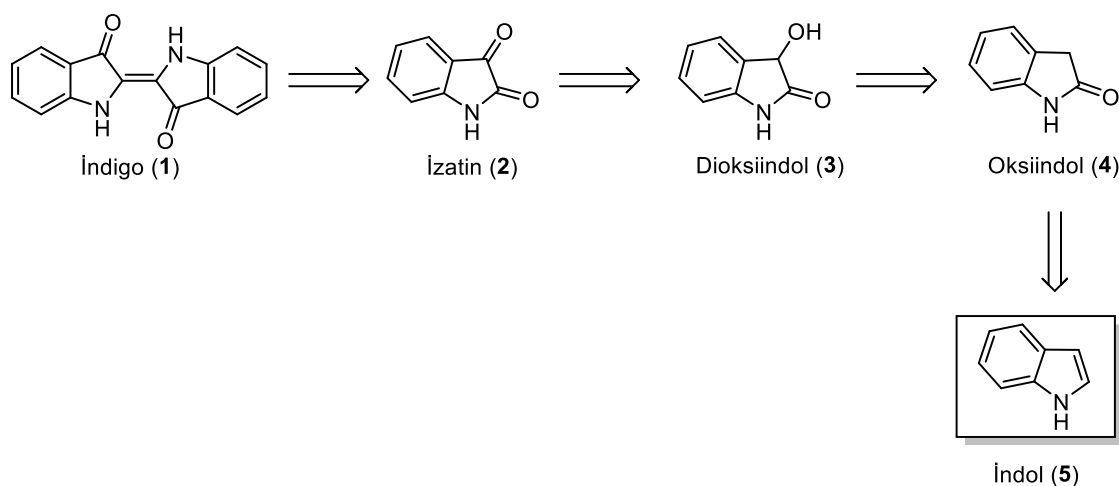
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Sentezi gerçekleştirilen yeni <i>N</i> 1-süstitüe indolin ve indoler	57
Çizelge 3.2. 4-(1 <i>H</i> -İndol-1-il)butan-2-on (182) ile <i>trans</i> -β-nitrositiren (148)’in reaksiyonu için optimum şartların belirlenmesi.....	59
Çizelge 3.3. Asimetrik metil-3-(3-(2-nitro-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -indol-1-il)propanoat (212)’ nin Sentezi.....	64
Çizelge 3.4. Sentezi gerçekleştirilen yeni 1,3-disüstitüe indol türevleri.....	66
Çizelge 3.5. Sikloheksanon (150) ile 3-metil-1 <i>H</i> -indol (109) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar	69
Çizelge 3.6. İndol (5) ile sikloheksan-1,4-dion (153) arasında farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar	76
Çizelge 3.7. 1,4-Di(1 <i>H</i> -indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1 <i>H</i> -1,4-etano karbazol (250)’nin ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ve ¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) kimyasal kayma değerleri ile ¹ H- ¹ H COSY ve HMBC korrelasyonları	83
Çizelge 3.8. Sikloheksan-1,4-dion (153) ile 5-brom-1 <i>H</i> -indol (258) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar	88
Çizelge 3.9. 1,4-Bis(indolil)tetrahidro karbazol türevi 259 için ¹ H-NMR (400 MHz, Aseton- <i>d</i> ₆) ve ¹³ C-NMR (100 MHz, Aseton- <i>d</i> ₆) kimyasal kayma değerleri ile ¹ H- ¹ H COSY ve HMBC korelasyonları	90
Çizelge 3.10. Sikloheksan-1,4-dion (153) ile 2-metil-1 <i>H</i> -indol (267) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar	96
Çizelge 3.11. Sikloheksanon (150) ile 4,7-dihidro-1 <i>H</i> -indol (36) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar	100
Çizelge 3.12. Sikloheksanon (150 , 1 ekiv.) ile 4,7-dihidro-1 <i>H</i> -indol (36 , 2 ekiv.) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar.....	110

1. GİRİŞ

1.1. İndol

Heteroaromatik bileşikler kimyada oldukça önemli bir yer tutarlar. Heteroaromatik bir molekül olan indol (5) ile ilgili çalışmalar 19. yüzyılın ortalarında kimyacılar için oldukça değerli doğal bir boya olan indigo (1)'in nitrik asitle izatine (2)'ye oksitlenmesi ile başlamıştır. İlerleyen yıllarda izatinin indirgenmesi sonucu elde edilen oksiindol (4)'ün çinko tuzlarıyla ısıtılmasıyla indol (5) molekülü elde edilmiştir (Bandini and Eichholzer 2009) (Şekil 1.1).

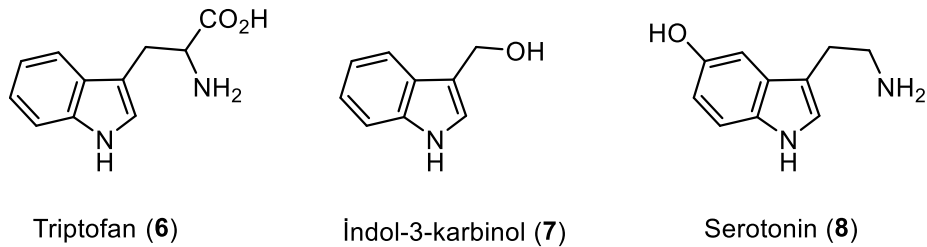


Şekil 1.1. İndol (5)'in indigo (1)'den elde edilmesi

Doğal yolla oluşmuş birçok indol türevi, klinik öneme sahiptir ve deneysel çalışmalar bunların önemli biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu yüzden indol türevleri farmakologlar ve kimyacıların ilgisini çekmiştir. Dolayısıyla araştırmacılar, çalışmalarını yeni türevlerinin etkili ve ekonomik sentez yöntemlerinin geliştirilmesi üzerine yoğunlaştırmışlardır (Lynn *et al.* 2006; Williams *et al.* 2010; Shan *et al.* 2013; Tan *et al.* 2014).

1.2. Biyoaktif İndoller

Alkaloitler, insanlar ve hayvanlar üzerine farmakolojik etkisi olan azotlu organik moleküllerdir. İndol alkaloitleri, yapısında bir indol grubu içeren ayrıca kimyasal yapıları ve farmakolojik özellikleri ile ilgi çekmektedirler. Litaretür verilerine göre günümüzde indol iskeleti içeren basit veya karmaşık olarak fonksiyonlandırılmış yaklaşık 1500 indol alkaloiti bilinmektedir (Horton *et al.* 2003; Bronner *et al.* 2009; He *et al.* 2014). Şekil 1.2’de bazı indol alkaloidleri verilmiştir. Triptofan (**6**) temel bir amino asittir. İndol-3-karbinol (**7**) lahana ve brokoli sebzelerinde doğal olarak meydana gelen ve meme kanseri riskini azaltırken aynı zamanda deri kanseri tedavisinde de yararlı bir etki gösterdiği tespit edilen doğal bir alkaloitdir. Serotonin (**8**) sinir hücreleri arasında sinyallerin iletilmesi ve daralan kan damarlarının açılması gibi işlevlerinden dolayı biyokimyasal bir haberci ve düzenleyici olarak isimlendirilmektedir (Chang *et al.* 2005; Higdon *et al.* 2007; Berger *et al.* 2009; Whiting *et al.* 2009; Perez *et al.* 2014; Wiggins *et al.* 2015) (Şekil 1.2).



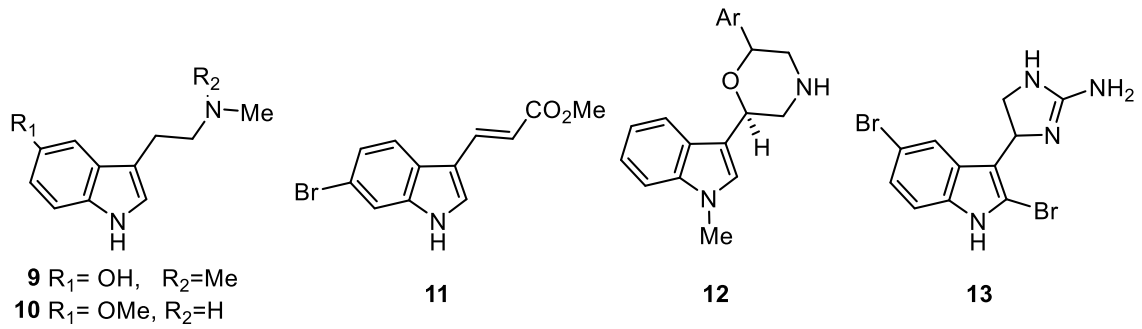
Şekil 1.2. Önemli indol alkaloidleri

Yapısında indol iskeleti içeren alkaloitler büyük yapı ve karmaşık bileşikler olduğu gibi, basit yapı bileşikler de olabilirler.

1.2.1. Monoindoller

Doğa biyolojik aktif indol bileşikleri yönünden oldukça zengindir (Bao *et al.* 2007). Bitkilerde bulunan bufotenin (**9**) ve 5-metoksi-*N*-metiltriptamin (**10**) gibi bir çok indol türevinin, insanlarda fizyolojik fonksiyonların ritminin dayanıklı olmasını kontrol ettiği

bilinmektedir (Fusetani *et al.* 1991; Pindur and Lemster, 2001). Deniz organizmaları doğal ürünler için değerli bir kaynaktır (Pauletti *et al.* 2010). Deniz ürünlerinden izole edilen çok sayıda indol birimi içeren doğal ürün rapor edilmiştir (Kochanowska-Karamyan and Hamann 2010; Cai *et al.* 2010; Tanaka *et al.* 2014). Bir süngerden izole edilen metil-(*E*)-3-(6-brom-3-indolil)-3-propenoat (**11**) iyi bilinen bir sünger metabolitidir (Montagner *et al.* 1993). Bir deniz ürünü olan *Chenolaplysilla*'dan izole edilen ($\pm$)-chelonin A (**12**) güçlü antimikrobial ve iltihap önleyici olarak aktivite gösterirken (Somei *et al.* 1995; Lawrence and Bushell 2001; Gharpure and Prasad 2011), *Discodermia polydiscus*'tan izole edilen discodermintol (**13**)'ün orta derecede sitotoksik aktivite gösterdiği belirtilmiştir (He *et al.* 2013; Ruiz *et al.* 2013), (Şekil 1.3).

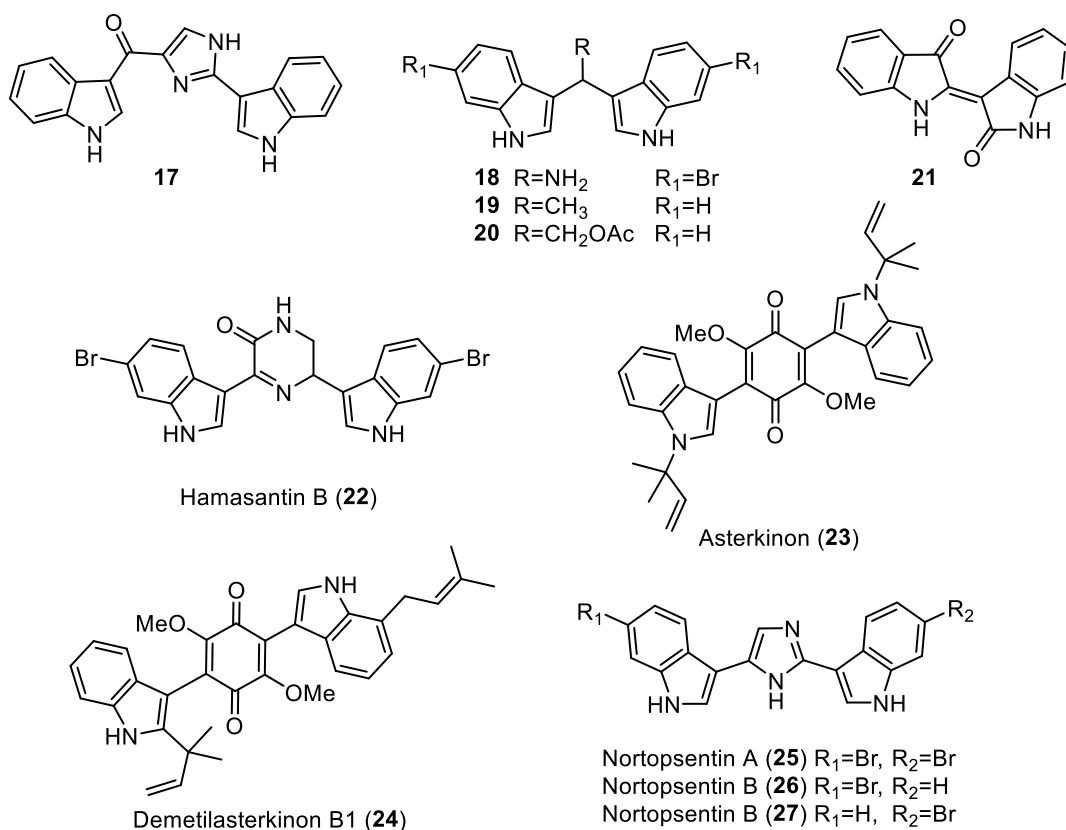


Şekil 1.3. Monoindol türevleri

1.2.2. Bisindoler

Bisindol alkaloidler keşfedilmiş önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler (Wang and Ji 2006). Bisindol alkaloidlerdeki iki indol birimi açık zincirin iki ucunda veya bir halkaya süstitüe konumda bulunurlar. Yapısal olarak farklı bis-indol iskeleti ihtiva eden birçok doğal ürün deniz ürünlerinden izole edilmiştir (Yan *et al.* 2014). Antitümör, antiviral ve anti-iltihabik aktiviteleri keşfedilen ve nadir görülen bir Akdeniz süngeri olan topsentia genitriks (**17**), *Californian*, *Didemnum* ve *New Caledonian* sünger canlılarından izole edilen meme ve prostat kanseri tedavisinde aktif olarak kullanılan 3,3'-diindolilmetan türevleri etilamin (**18**), vibrindole A (**19**) ve streptindole (**20**) ile glikojen sentaz kinaz- (GSK-3) ve aurora kinaz reseptörü olarak bilinen indirubin (**21**) ve analogları, total

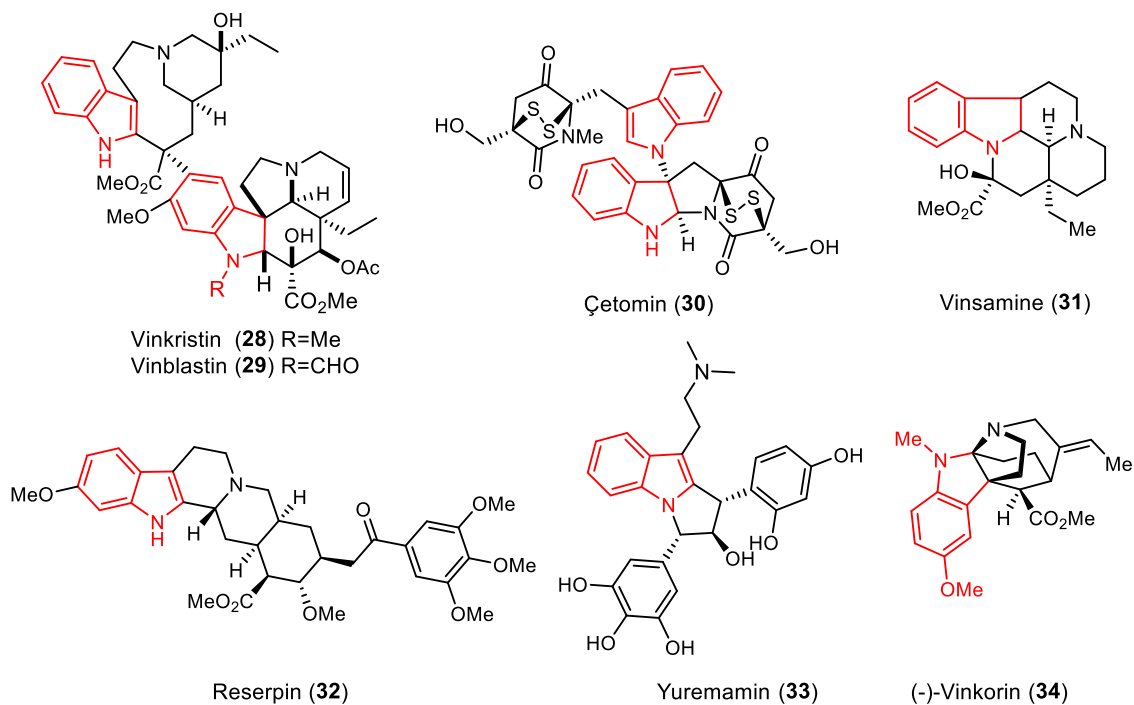
sentezleri üzerine pek çok çalışma bulunan bis-indol türevleridir (Bao *et al.* 2007; Armstrong *et al.* 2013; Shi *et al.* 2013; Mari *et al.* 2014) (Şekil 1.4). Araştırmacılar için iki indol ünitesi arasında beş ya da altı-üyelı arıl veya heteroarıl halkası bulunan bisindol türevlerinin sentezi ilgi odağı olmuştur (Diana *et al.* 2007; Baumann *et al.* 2011; Carbone *et al.* 2014). Tümör hücrelerine karşı duyarlı olan hamacanthin B (22), antitümör aktivitesi bilinen asterkinon (23), antidiyabetik tedavisinde kullanılan demetilasterriqinon B1 (24) ve deniz ürünleri *Spongosorites ruetzlerden* izole edilen ve canlı dokularda P388 hücrelerine karşı duyarlı olan nortopsentinler A-C (25-27), izole edilmelerinin ardından yüksek biyolojik aktivitelerinin yanı sıra, yapılarının belirlenmesi ve sentezinde karşılaşılan problemlerden dolayı araştırmacıların oldukça fazla ilgisini çekmektedir (Liu *et al.* 1999; Jiang *et al.* 2002; Yadav *et al.* 2003; Bao *et al.* 2007; Tanoue *et al.* 2008; Carbone *et al.* 2013; Alvarado *et al.* 2013; Carbone *et al.* 2015) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Bisindol türevleri

1.2.3. Kompleks Yapılı İndoller

İndol iskeleti doğal yollardan elde edilmiş ve tedavi amaçlı olarak kullanılan çok sayıda molekülün yapısında yer almaktadır. İndol iskeleti taşıyan biyolojik aktif bileşikler, yukarıda belirtildiği gibi basit yapılı bileşikler olabileceği gibi oldukça kompleks yapılı bileşikler de olabilirler. İndol nükleofilik reaksiyonlarını genellikle C3 seçimli olmak üzere, N1 ve C2 pozisyonlarından vermektedir. İndolün etkili ve enantiyoselektif olarak türevlendirilmesi için yeni yolların geliştirilmesi bizim ve diğer bir çok araştırmacının geçmişten günümüze kadar ilgisini çekmiştir. İndolün ilk keşfinden günümüze kadar indol birimi ihtiva eden biyoaktif moleküllerin izolasyonu ve karakterizasyonunun yanında ilgili moleküllerin veya analoglarının total sentezi de oldukça popüler olmuş ve günümüzde bu popularitesini korumaktadır (Ruiz *et al.* 2013; Laforteza *et al.* 2013; Teng *et al.* 2014). İndol iskeleti içeren ve günümüzde aktif olarak bir çok önemli hastalığın tedavisinde kullanılan bileşiklerden bir kaç Şekil 1.5’de gösterilmiştir. Madagaskar deniz mantarlarından izole edilen vinkristin (**28**) ve vinblastin (**29**) kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurduğundan dolayı özellikle lösemi hastalığının kemoterapi tedavisinde kullanılan anti-kanser ajanıdır (Ishikawa *et al.* 2009; Sasaki *et al.* 2010). İlk olarak 1944 yılında izole edilen çetomin (**30**) tümörlü hücrelerin yok edilmesi için kullanılmaktadır (Newhouse *et al.* 2010). Vinsamin (**31**) beyinde kan akışını hızlandıran doğal bir üründür ve indolin iskeletine sahiptir (Steinhauser 1986). Bir diğer indol alkaloidi olan reserpin (**32**) sakinleştirici olarak kullanılan ve optikçe aktif bir (S)-triptofan türevidir (Vicente 2011). Bir $[\alpha]$ -kaynaşık indol türevi olan yuremamin (**33**)’ün antrojen reseptör ve antitümör aktivitesi olduğu bilinmektedir (Cheng *et al.* 2013). Bisiklik diğer bir indol türevi olan (-)-vinkorin (**34**)’ün de anti-tümör aktivite göstermektedir (Horning and MacMillan 2013).

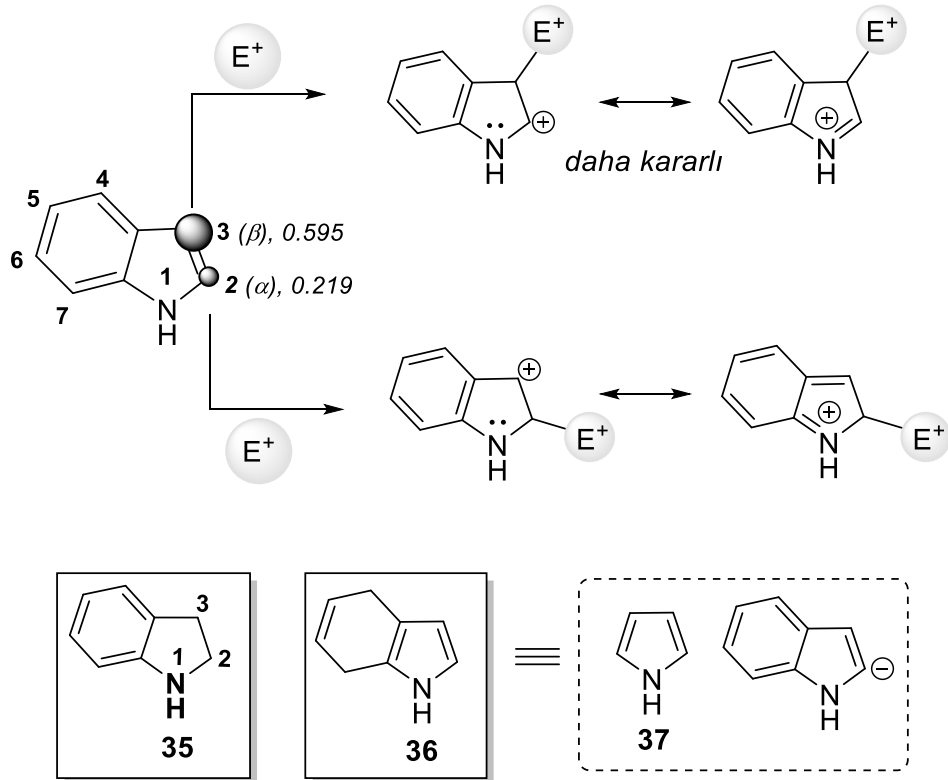


Şekil 1.5. Kompleks yapılı indol türevleri

1.3. İndol'ün Reaktivitesi

Pirol'ün 2,3-pozisyonuna bir benzen halkasının kaynaşmasıyla en önemli heterosiklik sistemlerden birisi olan indol (5) oluşur. İndol (5), benzen molekülü ile kıyaslandığında, elektrofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonlarına karşı daha reaktiftir. İndoldeki beş üyeli heterosiklik halka benzen halkasına kıyasla elektronca daha zengindir ve elektrofillerle reaksiyonu bu halkadan gerçekleşmektedir. C3 pozisyonu indol halkasının nükleofilliği en yüksek olan yeridir ve indol elektrofilik süstitüsyon reaksiyonunu tercihli olarak β -pozisyonundan vermektedir. İndol molekülü için yapılan sınır elektron popülasyon hesaplamaları indolün HOMO'sunda C3 pozisyonundaki elektron yoğunluğunun C2 pozisyonunununkinden daha fazla olduğunu göstermiştir. Elektrofilin 3-ya da β -pozisyonuna bağlanmasıyla daha kararlı Wheland ara ürünlerinin oluşması da diğer bir sebep olarak gösterilebilir. Elektrofilin C-2 pozisyonuna atağı sonucu oluşan ara ürün kararlı bir benzilik katyon olmasına karşın yük rezonansla halkaya dağıtılırken benzen halkasının aromatikliği bozulmaktadır. Elektrofilin C-3 pozisyonuna bağlanması sonucu oluşan katyon azotun üzerindeki elektron çiftlerinin rezonansa katılması sonucu

kararlı kılınırken, benzen halkasının aromatikliği de korunmaktadır. Dolayısıyla indol kimyasal tepkimelerini büyük oranda C-3 pozisyonundan verir (Saracoglu 2007). C2 ve N1-Sübstitüe indol türevlerinin sentezi için indol halkasındaki dipolün yerinin değiştirilmesi gerekmektedir. İndol (5)'in Birch indirgenmesinden elde edilen ve bir pirol halkası eşdeğeri olan 4,7-dihidroindol (36) elektrofilik sübstütüsyon reaksiyonlarını 2-pozisyonundan verirken, 2,3-dihidroindol olarak ta isimlendirilen indolin (35) N1 pozisyonundan vermektedir. Daha sonra elde edilen C2-sübstitüe 4,7-dihidro indol ve N1-sübstitüe indolin türevleri kolaylıkla indol türevlerine yükselgenebilmektedir (Bayindir *et al.* 2010; Kilic *et al.* 2014) (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. İndol (5), indolin (35) ve 4,7-dihidroindol (36)'nın yapısı

1.4. Nanomalzemeler ve Önemi

Nanomalzemeler ilk olarak doksanlı yılların başında keşfedilmesinin ardından yapılan araştırmalar neticesinde sıradışı özelliklerinin fark edilmesi sonucu araştırılmaya

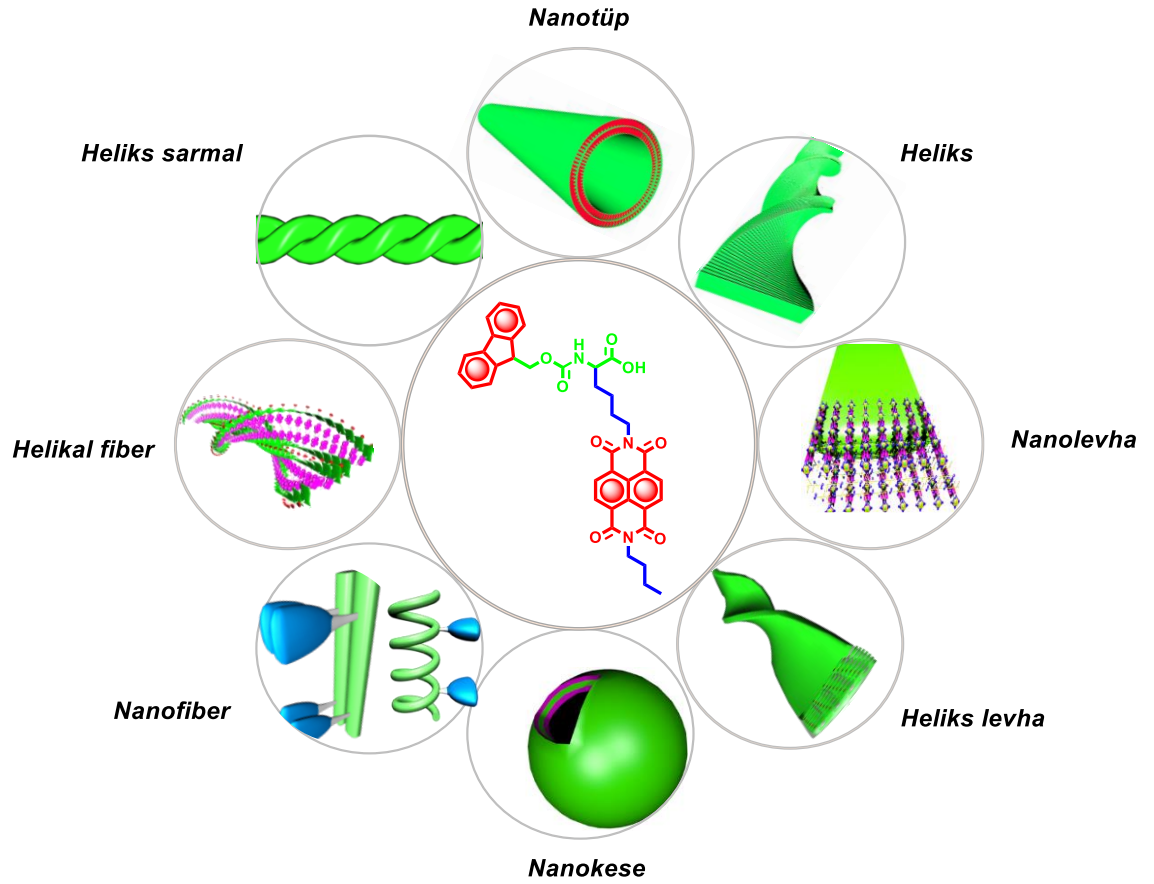
başlanmış ve bu ilgi özellikle nanobilim olmak üzere çok farklı sahada bir "fenomene" dönüşmesine sebep olmuştur (Lehn 1999). Hem uygulamalı hem de kuramsal birçok çalışmada nanotüpler, nanoteknoloji için vazgeçilmez bir model olmuştur (Babu *et al.* 2014). Bu sahada kaydedilen ilerlemeler oldukça çarpıcıdır. Öyle ki, bir malzemenin herhangi bir özelliğinin keşfedilmesi, bu özellikten açığa çıkan bir uygulamanın geliştirilmesi ve nihai hedef olarak da uygulamanın ticari bir ürüne dönüşmesi birkaç yıllık süre zarfında mümkün olabilmektedir. Özellikle son yıllarda nanotüp esaslı malzemelerin sentezi ve uygulamaları üzerine araştırmalarını sürdüren dünya çapındaki sayısız araştırma grubunun yanı sıra birçok dev şirket nanotüp esaslı ürünleri geliştirmek ve piyasaya sürmek için yarışmaktadır (Zhang *et al.* 2012).

Nano kelimesi Yunanca cüce, bodur, küçük anlamlarındaki “*vovoc*” kelimesinden türetilmiş ve en az bir boyutu 100 nm’nin ($1\text{ nm} = 10^{-9}\text{ m} = 10\text{ Å}$) altında olan maddesel sistemler olarak tanımlanmaktadır (Kuchibhatla *et al.* 2007). Değişik kullanım sahası bulunan nano parçacıklar için biyolog ve kimyacılar değişik tanımlar yapmaktadırlar. Biyologlar, nano parçacıkları boyutları 1 ile 102 nm arasında olan glikoz molekülü ve hücre organelleri gibi biyolojik yapılarla aynı büyüklüğe sahip yapılar olarak isimlendirilirler. Kimyacılar ise, 103 ile 109 arasında atom içeren ve 104 ile 1010 dalton arasında değişen atom ağırlıklarına sahip makro yapılar olarak adlandırırlar (Whitesides *et al.* 1991). Nanoparçacıklar, sensör, katalizör, teşhis ve ilaç taşıma araçlarının yapımında ana malzemeler olarak kullanılırlar (Miyake *et al.* 2008; Kim and Parquette 2012; Joseph *et al.* 2012). Ancak nanoparçacıklardan düzenli ve istenilen bir şekilde bir araya getirilerek 2 veya 3 boyutlu nano yapıların tasarlanması araştırmacılar için hala bir sorundur (Reinhoudt and Crego-Calama 2002; Elemans *et al.* 2003).

1.4.1. Organik Nanoyapılar

Organik nanotüpler, küçük organik moleküllerden ya da makro moleküllerden hazırlanan boru şeklindeki nano yapılardır (Whitesides *et al.* 1991). Organik nanotüpler, yapılarında yüzey molekülleri gibi hem suda çözünebilen (hidrofilik) hem de yağda çözünebilen (hidrofobik) kısımları içeren amfifilik moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu

oluşan oyuk-fiber yapılardır (Miyake *et al.* 2008; Kameta *et al.* 2011) (Şekil 1.7). Lehn tarafından “moleküller ötesinde kimya” olarak tanımlanan supramoleküler kimya, moleküller arasındaki non-kovalent etkileşimlerden yararlanılarak daha ucuz ve kolay bir şekilde 1D, 2D ve 3D moleküllerin oluşturulması konusunda ilgi duyulan bir alandır (Lehn 1999, 2007). Supramoleküler kimyanın bir dalı olan Moleküler Self-Assembly (kendiliğinden düzenlenme) keşfedildiğinden beri biyoloji ve materyal bilimi için önemli olan 1D, 2D ve 3D nano yapıların oluşturulmasında ilgi duyulan ve yeni yaklaşımların geliştirildiği bir alan haline geldi (Sangeetha and Maitra 2005). Nano yapıların elde edilmesinde iki ana yaklaşım vardır. Bunlardan birisi yukarıdan-aşağıya yani büyük moleküllerden küçük nano yapıların eldesidir. Bu yaklaşım ile düzenli yapılar yapma zorluğu, sınırlı ölçek kullanımı, karmaşık ve oldukça pahalı cihazlara ihtiyaç duyulmasından dolayı yeni ve daha etkili yöntemlerin geliştirilmesine ilgiyi artırmıştır. Buna alternatif olarak aşağıdan-yukarıya, yani moleküllerin non-kovalent etkileşimlerle uygun şartlar altında kendiliğinden düzenlenmesiyle nano yapıların oluşturulmasıdır. Bu yöntem diğeri için belirtilen zorluk ve kısıtlamalardan muafır. Doğada yaygın olarak rastlanan bu yaklaşım, labaratuvar ortamında sağlam, yüksek verimli ve kullanışlı nano yapıların elde edilmesi için kimyacıların ilgi duyduğu bir yaklaşımdır. Kendiliğinden düzenlenme yaklaşımında iki büyük metodoloji kullanılmaktadır. Bunlardan birisi, nano yapıların eldesinde veya oluşturulmasında klavuz olarak doğayı kullanmaktır. Diğeri ise kimyacılar ve nano teknolojinin gelişmesinde daha önemli ve etkili olan tamamen sentetik ve doğal olmayan makro molekülerin sentezlenmesi ve amfifilik gruplar ihtiva eden bu moleküllerin uygun çözücü sistemleri, pH, sıcaklık, konsantrasyon gibi şartlar altında kendiliğinden düzenlenerek nano yapıların elde edilmesidir (Ding *et al.* 2011; Kameta *et al.* 2011). Moleküler self-assembly yaklaşımıyla nano yapıların elde edilmesinde ve oluşacak muhtemel nano yapının geometrisinde metal-ligant etkileşimi, π - π etkileşimleri, moleküllerin fotokromik özellikleri, hidrofilik ve hidrofobik etkileşimler, van Der Waals kuvvetleri, çözücü etkisi, H-bağı, elektrostatik etkileşimler, ısıtma, soğutma, çözelti karışım sistemleri (polar-apolar), pH, organik molekülün yapısı ve konsantrasyon gibi faktörlerin ayrı ayrı veya birlikte kullanılmasının oldukça önemli bir etkisi olduğu rapor edilmiştir (Yan *et al.* 2014) (Şekil 1.7).

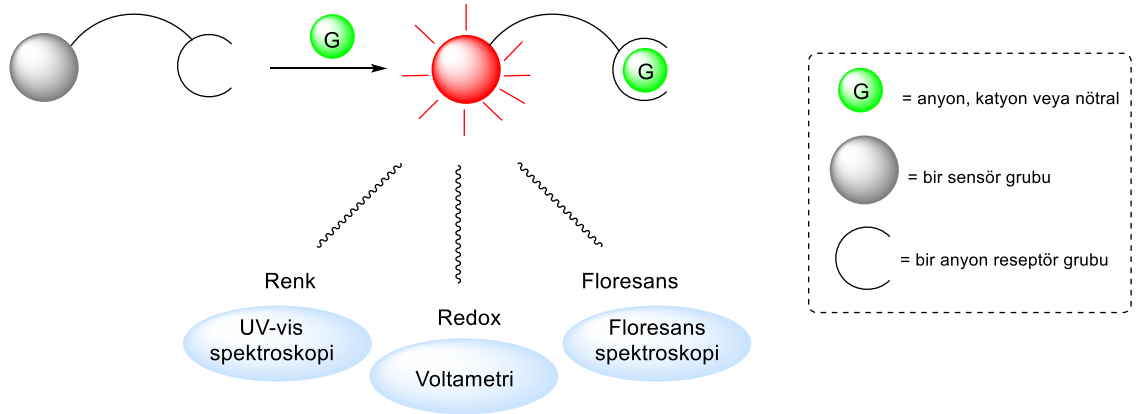


Şekil 1.7. Organik temelli nanoyapı türleri

1.5. Kemosensörler ve Önemi

Supramoleküler kimyanın önemli diğer bir kolu ise kemosensörlerin eldesi ve uygulamalarıdır (Batista *et al.* 2009; Duong and Kim 2010; Formica *et al.* 2012). Analit ile seçici ve geri dönüşebilir bir şekilde bağlanması sonucu sistemin bir veya daha fazla özelliğinin değişmesiyle anyon, katyon veya nötr analitin kalitatif veya kantitatif olarak tespit edilmesine olanak sağlayan uygun işlevlere sahip optik (renk; *kolorimetrik* ve floresan) veya elektrokimyasal (redoks potansiyeli) moleküller kemosensör olarak isimlendirilir (Kaur and Kumar 2011). Biyolojik olarak önemli ve çevreye zararlı anyon, katyon veya nötr kirleticiler için kemosensörlerin tasarım ve sentezi supramoleküler kimyada büyük ilgi görmüştür (Duong and Kim 2010; Kaur *et al.* 2012). Lehn ve arkadaşları kendiliğinden düzenlenme, supramoleküler nano metaryellerin sensör

özellikleri ve moleküler tanıma gibi bu alanda çağ atlatan ve kemosensörleri bugünkü modern haline kavuşturan çalışmalarından dolayı 1987 yılında Nobel ödülü almışlardır. Son yıllarda kimyacılar moleküler tanıma özelliğine sahip ve yeniden kullanılabilen sentetik moleküllerin dizaynı ve sentezi için yoğun bir çaba sarfetmişlerdir (Gale 2003; Kaur *et al.* 2011; Bhalla *et al.* 2013; Santos *et al.* 2014). Sentetik reseptörlerin dizaynında dikkat edilmesi gereken en önemli şey reseptörle substrat arasındaki bağlanmanın non-kovalent etkileşimlerden oluşmasını sağlamaktır (Kim *et al.* 2012). Bu bağlamda, kolorimetrik kemosensörler basit ve yeniden kullanılabilir olmalarından dolayı özel bir öneme sahip olurlar (Quinlan *et al.* 2007). Ayrıca pahalı herhangi bir cihaza gerek kalmadan ve hatta herhangi bir donanıma ihtiyaç duymaksızın gözle tespit edilebilir renk değişiklikleri, anyon, katyon ve nötral moleküllerin belirlenmesi için oldukça önemli ve değerlidir (Marin-Hernandez *et al.* 2014) (Şekil 1.8).



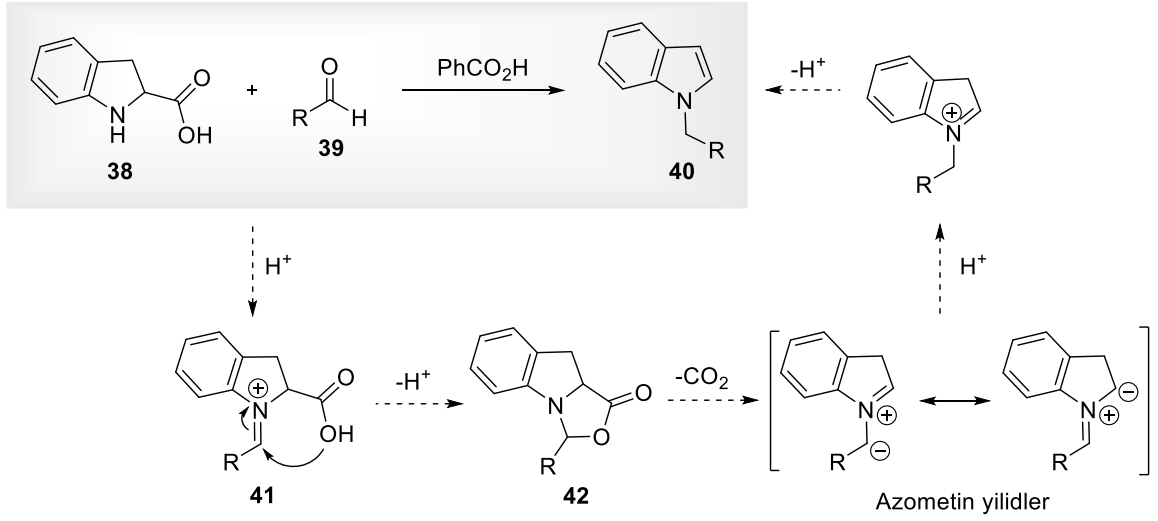
Şekil 1.8. Kemosensörlerin çalışma prensibi

2. KAYNAK ÖZETLERİ

İndol çekirdeği muhtemelen doğada en yaygın bulunan ve en önemli heterosiklik bileşiklerden birisidir. Keşfedilmiş biyolojik ve fiziksel özellikleri, indol birimi bulunduran moleküller üzerine araştırmalar gerçekleştirmeyi oldukça popüler bir hale getirmiştir. İndol ana iskeletinin fonksiyonalizasyonu da araştırmacılar için geçmişten günümüze kadar artan bir ilgi görmüştür (Inman and Moody 2013).

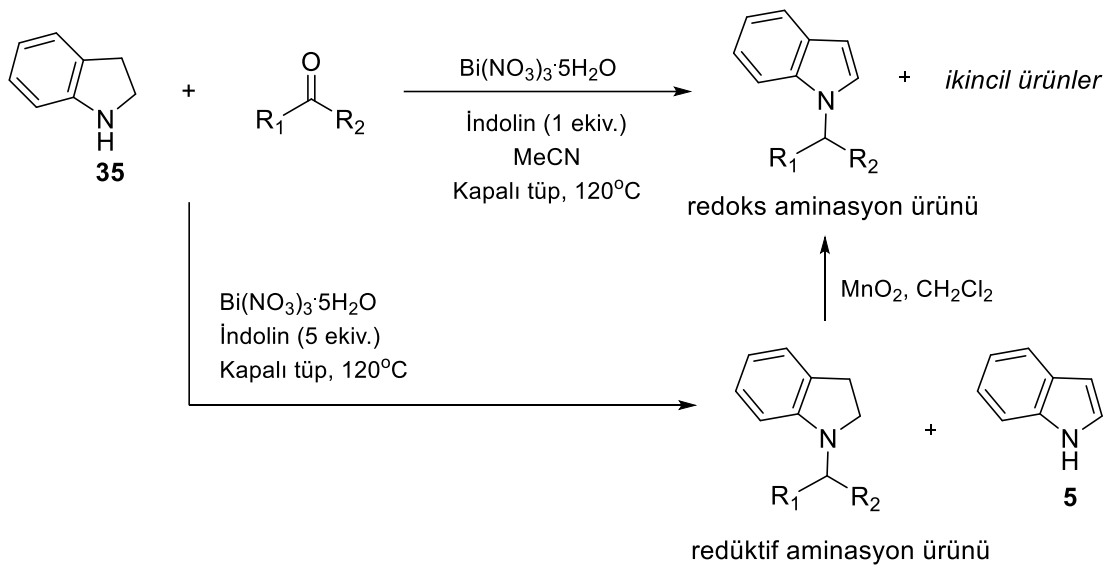
2.1. N1-Süstitüe İndol Türevleri

İndol'ün N1 pozisyonunu türevlendirmek indol halkasının reaktivitesinden dolayı oldukça zordur. Bu nedenle N-süstitüe indollerin sentezi üzerine sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. N1-Süstitüe indol türevlerinin sentezi için en çok kullanılan yaklaşım indol sentez yöntemleridir. Birçok grup N1-süstitüe indol türevlerinin sentezinde bu pahalı ve sınırlı yolu tercih etmişlerdir (Willis *et al.* 2006; Rull *et al.* 2015). Sınırlı sayıda çalışmalardan birisi Pan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadır. Bir aldehit veya ketonun aminler ile NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, piridin- BH_3 , $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4\text{-NaBH}_4$, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2\text{-SiO}_2$, Bu_3SnH , Bu_2SnClH , Bu_2SnIH , Et_3SiH -triflorasetik asit ve $\text{PhSiH}_3/\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$ gibi indirgeyici reaktifler varlığında kondensasyonu olarak isimlendirilen redüktif aminasyon, sentetik organik kimyacılar için karbon-azot bağlarının inşa edilmesinde kullanılan önemli araçlardan birisidir. Pan ve grubu tarafından 2-karboksiindolin ile aldehitlerin Bronsted asit katalizli dekarboksilatif redoks aminasyonundan N1-alkilindollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Mao *et al.* 2010) (Şema 1). Burada, 2-karboksiindolin ve aldehitlerin dekarboksilatif kondenzasyonu ile *in situ* olarak azomethin yilidlerin oluştuğu ve daha sonra yilidin izomerizasyonu ile N1-alkilindollere dönüşüm sağladığı önerilmektedir.



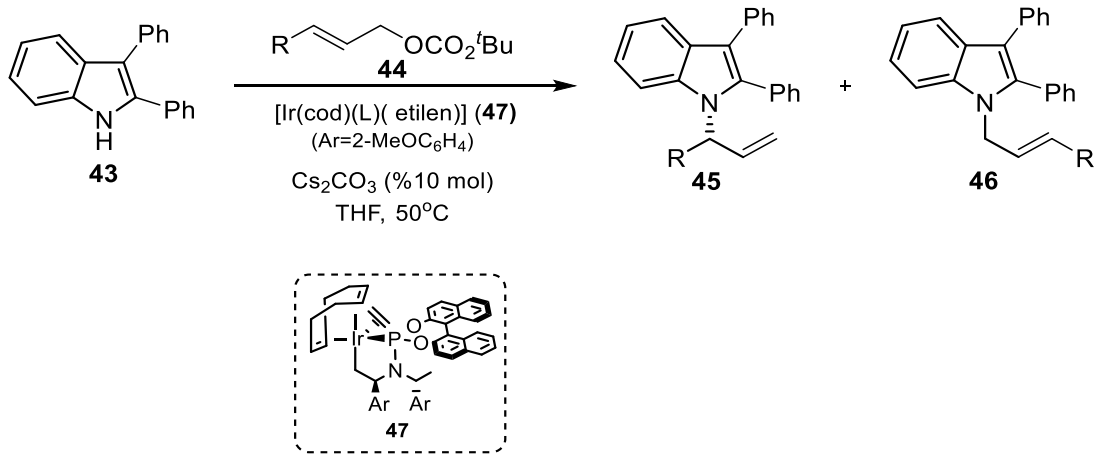
Şema 1

Son zamanlarda, redoks izomerizasyonu C-N bağı oluşumunda çok güçlü bir araç olmuştur. Saraçoğlu ve grubu, katalizör olarak bizmut nitrat kullanarak indolin ile geniş yelpazede ketonların redoks aminasyon reaksiyonlarını incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlar neticesinde ketonların doğasına bağlı olarak genellikle yarışmalı bir şekilde redoks aminasyonu ve redüktif aminasyon prosesleri üzerinden *N*1-alkil süstitüe indol/indolin türevlerinin oluştuğunu rapor etmişlerdir (Bayindir *et al.* 2015) (Şema 2).



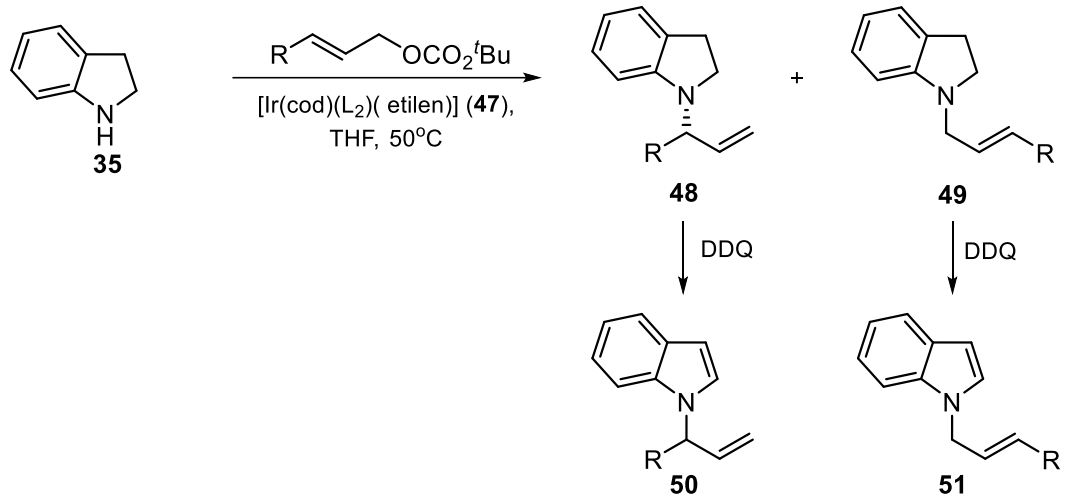
Şema 2

*N*1-Sübstitüe indol türevlerinin sentezlenmesinde diğer bir yaklaşım ise indol molekülünün C2 ve C3 pozisyonları doluyken gerçekleştirilen reaksiyonlardır. Hartwig ve grubu 2,3-disübstitüe indol türevlerinin baz varlığında iridyum-fosforamidit kompleksi [Ir(cod)-(L)(etilen)] (**47**) katalizörlüğünde sinnamil karbonat türevleri (**44**) ile reaksiyonundan asimetric *N*1-sübstitüe indol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Stanley and Hartwig 2009) (Şema 3). Bu yaklaşımda 3-sübstitüe veya 2,3-disübstitüe indol türevlerinin kullanılmış olması bir kısıtlama olarak görülmektedir.

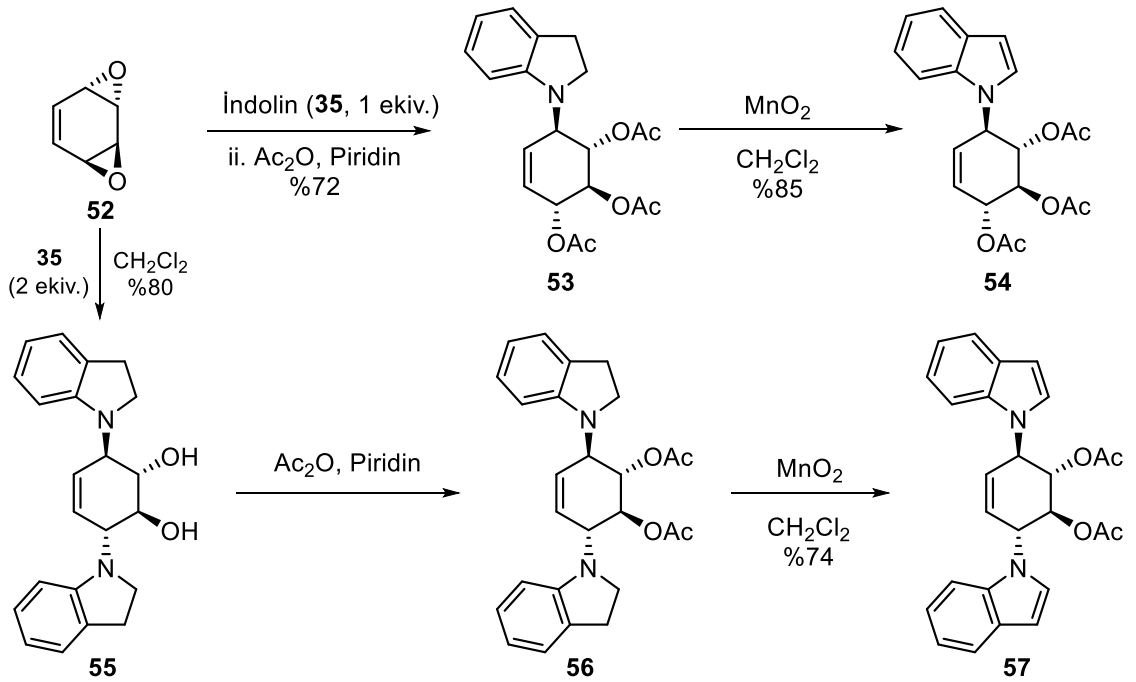


Şema 3

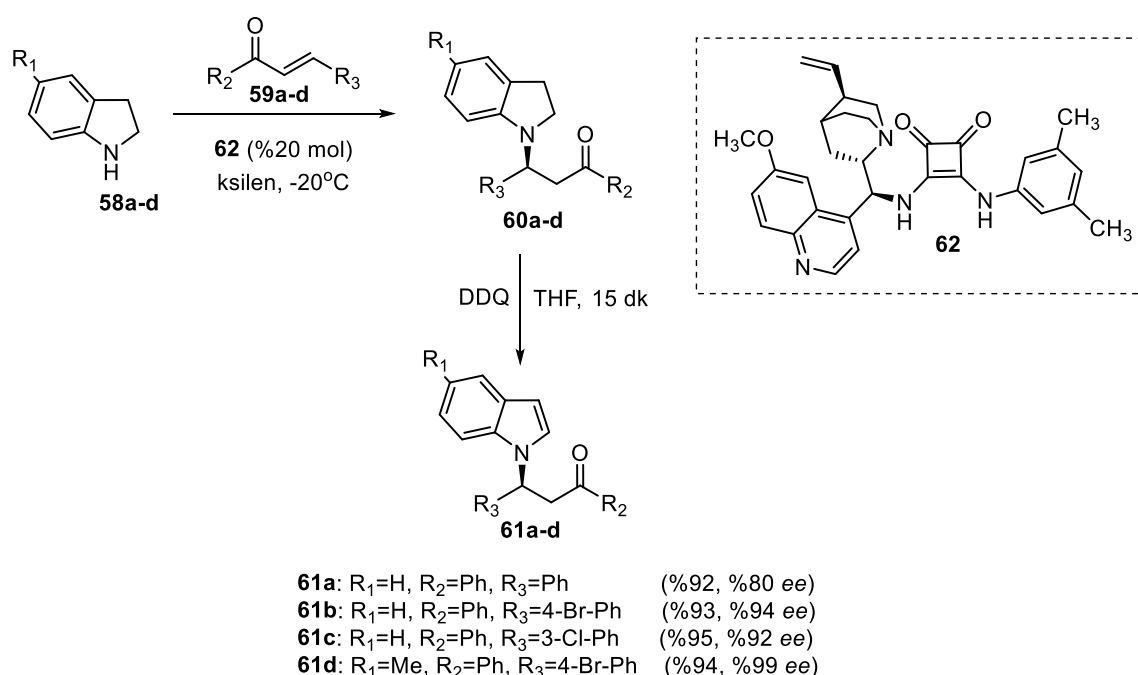
Bu tez kapsamında gerçekleştirilerek literatüre kazandırılan *N*1-sübstitüe indol türevlerinin etkili bir yöntemle sentezini içeren çalışmamızın ardından bir çok grup indolün *N*1 pozisyonunu türevlendirmek için literatüre kazandırılan bu yeni ve etkili yöntemi kullanmışlardır (Bayindir *et al.* 2010; Kilic *et al.* 2012). You ve arkadaşları, Hartwig ve grubunun 2009 yılında yapmış oldukları çalışmayı geliştirerek asimetric *N*1-sübstitüe indollerin sentezini indolin (**35**)'yı kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Bu sayede daha geniş yelpazede indol türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. İndolin (**35**)'in [Ir(cod)(L2)(etilen)] (**47**) katalizörlüğünde, sinnamil karbonat türevleri ile reaksiyonundan asimetric *N*1-sübstitüe indol türevlerinin sentezini yüksek verim ve enantiyoselektivite ile başarmışlardır (Liu *et al.* 2012) (Şema 4).



Çavdar ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, 1,2,3,4-siklohekzentetrol ve indol birimlerini ihtiva eden bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bunun için, indolin (35)'in bir ve iki ekivalentinin anti-bisepoksit (52) ile reaksiyonlarından elde edilen indolin türevlerinin MnO_2 ile yükseltgenmesi sonucu N1-sübstitüe indol ve aynı zamanda aminokonduritol türevleri olan 54 ve 37'yi oldukça yüksek verimlerle elde etmişlerdir (Cavdar *et al.* 2012) (Şema 5).



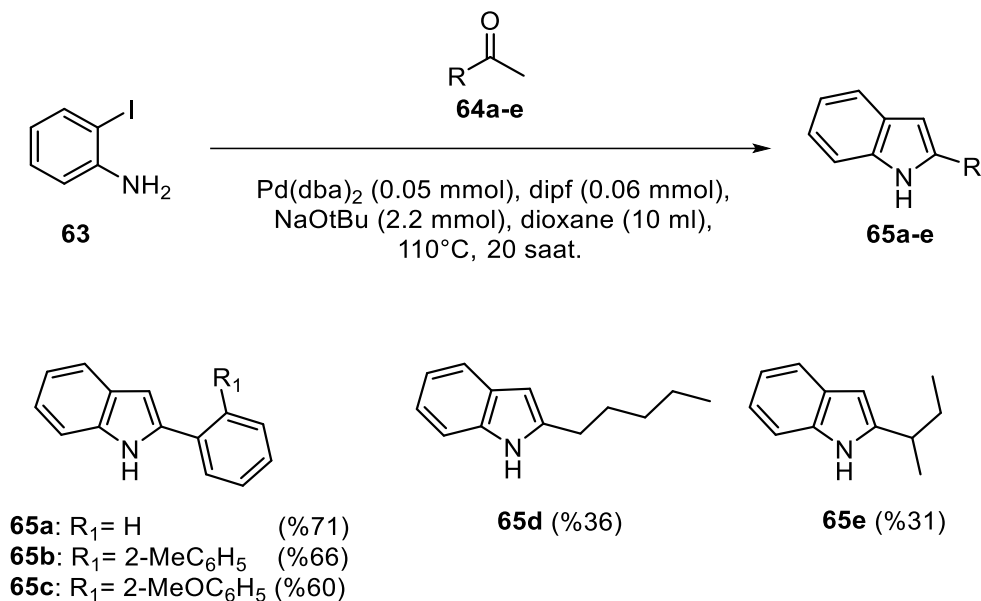
İndollerin katalitik ve yüksek enantiyoselektif türevlerinin elde edilmesi de oldukça büyük öneme sahiptir. Ghosh ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada indolin türevlerinin α,β -doymamış ketonlar ile olan asimetrik Michael katılma tepkimesi incelenmiştir. Bu çalışmada kiral katalizör olarak bifonksiyonel kinkona alkaloid-skuaramid türevi (**62**) kullanılmış ve yapılan çalışmalar sonucunda *N*1-sübstitüe indolin türevinin sentezini yüksek verim ve enantiyoselektivite (ee) ile gerçekleştirmeyi başarmışlardır (Ghosh and Zhou 2013) (Şema 6).



Şema 6

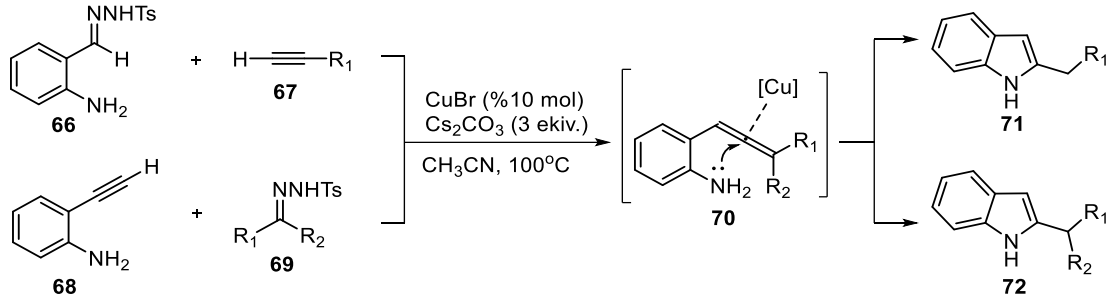
2.2. C2-Sübstitüe İndol Türevleri

2-Sübstitüe indol türevlerinin doğrudan indol üzerinden gerçekleştirildiği sentezler oldukça zor ve sınırlıdır. Bu yaklaşımlardan birisi doğrudan indol halka sentezlerini içermektedir. Shem ve grubu yapmış oldukları bir çalışmada, 2-iyodoanilin (**63**) ile keton türevlerinin reaksiyonlarını $Pd(dba)_2$ (dba =dibenzilidin acetone) ve 1,1'-bis(di-izopropilfosfino) ferrosin (dipf) katalizörlüğünde incelemişler ve 2-alkil indol türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Cho *et al.* 2004) (Şema 7).



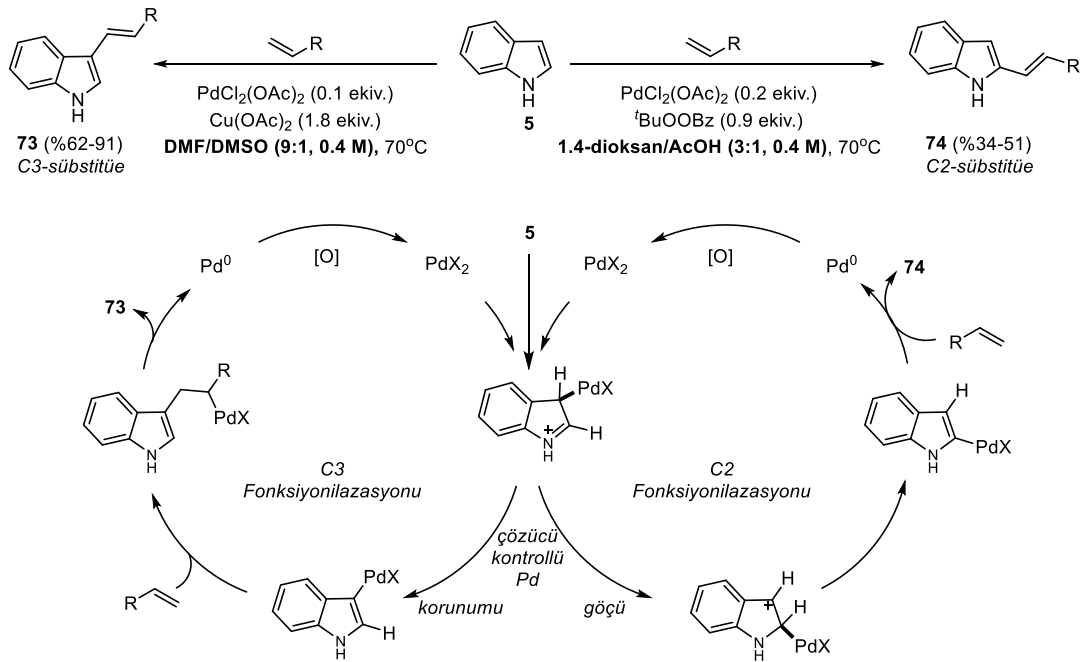
Şema 7

İndolün C2 pozisyonunun türevlendirilmesi için doğrudan indol halka sentezi yöntemi pahalı katalizörler, sınırlı elektrofil seçimi ve düşük verim gibi dezavantajlarına karşın bilim adamlarının ısrarla kullandıkları bir metod olmuş ve günümüzde halen daha bu ilgi devam etmektedir. Zhou ve arkadaşları 2-sübstitüe indol türevlerinin sentezlenmesinde son yıllarda iki yol geliştirmişlerdir. İlk çalışmada (2011) salisil *N*-tosilhidrazonlar ve terminal alkinlerin CuBr katalizörlüğündeki reaksiyonundan 2-sübstitüe indol türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu yaklaşımda terminal alkin türevleri yalnızca primer aril veya alkil grupları ihtiva edebildiğinden dolayı sınırlı sayıda 2-aril veya alkil indol türevleri sentezlenebilmektedir (Zhou *et al.* 2011). Diğer çalışmada (2013) ise 2-sübstitüe indol türevlerinin çeşitliliğinin de artıracak bir yol geliştirmişlerdir (Xiao *et al.* 2013). Bu çalışmada, CuBr katalizörlüğünde *o*-amino fenilasetilin (45)'in önemli *N*-tosilhidrazonlar ile reaksiyonlarından nispeten daha geniş bir yelpazede 2-alkil veya aril indol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Şema 8). Bu reaksiyonlarda oluşan allen ara ürününe NH grubunun atağı sonucunda molekül içi siklizasyon ile hedeflenen 2-alkil indoller elde edilmiştir.



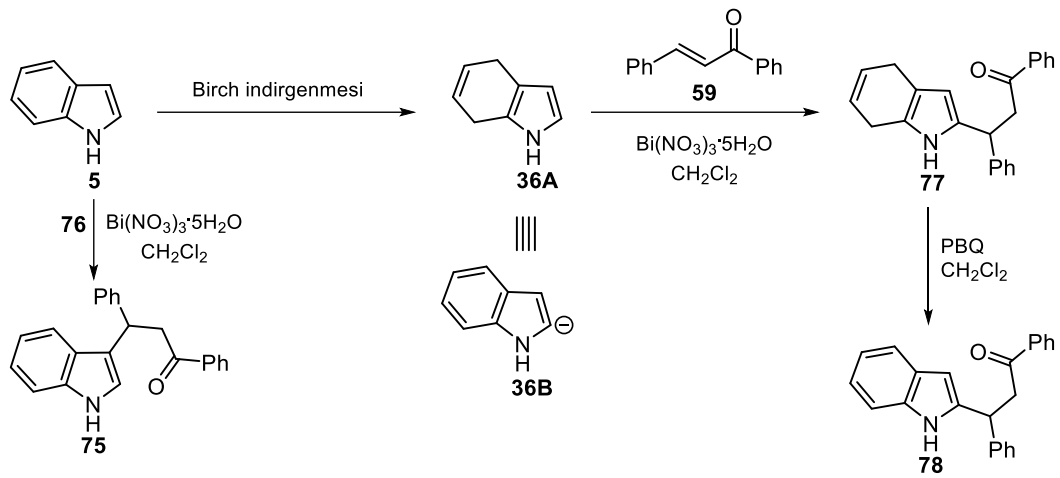
Şema 8

2-Sübstiüe indol türevlerinin sentezi üzerine bir başka çalışma Gaunt ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir. Gaunt ve grubu Fujiwara-Moritani oksidatif Heck reaksiyonu üzerinden indol (5)'in çözücü kontrollü olarak regioselektif alkinilasyon reaksiyonları üzerine çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. Oldukça fazla sayıda deneme neticesinde direk indol (5) üzerinden uygun çözücü sistemlerini kullanarak Pd katalizliğinde kayda değer verimlerle (% 34-51) 2-sübstiüe indol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Gaunt ve arkadaşları yaptıkları optimizasyon çalışması neticesinde *t*BuOOBz (*tert*-bütil benzoil peroksit) oksidantı ve Pd(OAc)₂ katalizörlüğünde 1.4-dioksan/AcOH (3:1) çözeltisi içerisindeki reaksiyonundan en yüksek dönüşüm (%58) ve (7:1) oranında C2-sübstiüe indol türevini elde etmeyi başarmışlardır (Grimster *et al.* 2005) (Şema 9).



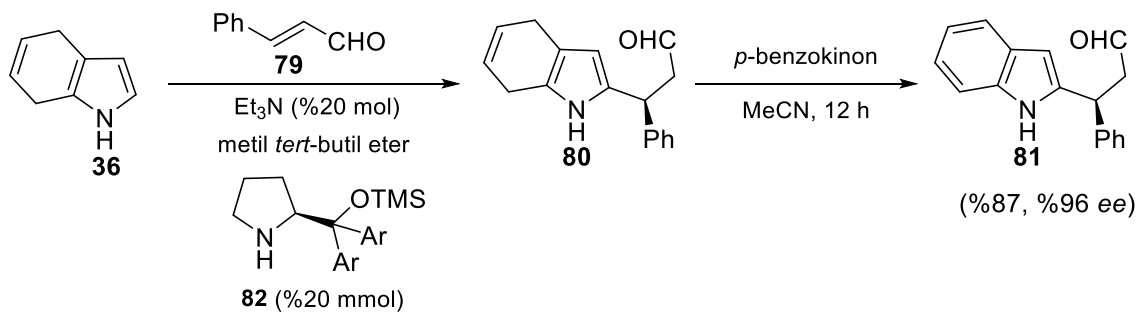
Şema 9

İndol halkasının 2-pozisyonunun alkilasyonu için en etkin metotlardan birisi Saraçoğlu ve Çavdar tarafından gerçekleştirilmiştir. Metodun esası indolün polaritesini değiştirmeye dayanmaktadır. Birch indirgenmesi ile indolden elde edilen ve aynı zamanda bir indolil-2-anyon sinton (**36B**) ekivalenti olan 4,7-dihidroindol (**36**)'in Michael katılma tepkimesi ve ardından oksidasyonu ile rasemik formda 2-sübstitüe indoller sentezlenmiştir (Cavdar and Saracoglu 2005) (Şema 10).



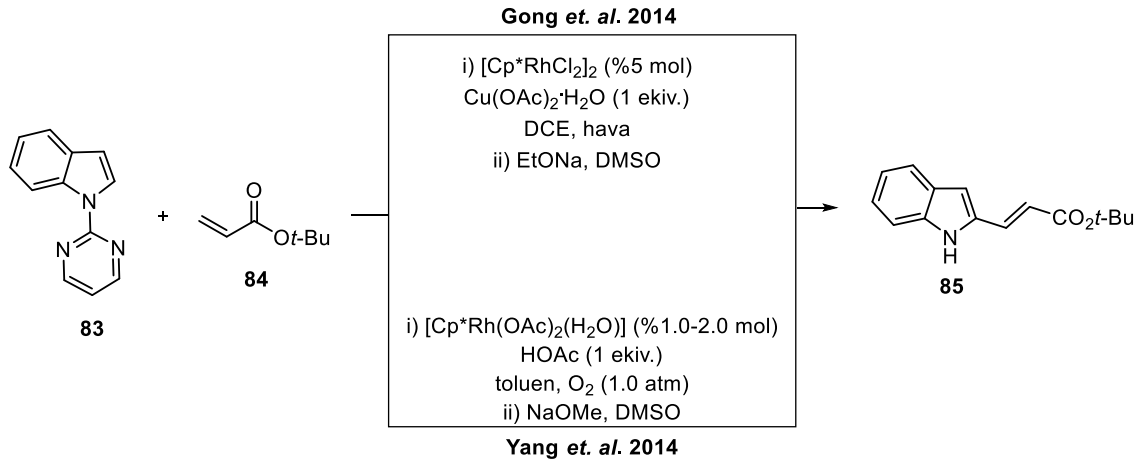
Şema 10

Saraçoğlu ve grubunun literatüre kazandırdıkları bu metot birçok grup tarafından enantiyoselektif 2-sübstitüe indol türevlerinin sentezinde başarı ile kullanılmıştır. Aynı metotla Wang ve grubu difenilprolinol eter organokatalizörünü kullanarak enantiyoselektif 2-sübstitüe indol türevlerini başarı ile sentezlenmiştir (Hong *et al.* 2009) (Şema 11).



Şema 11

Yakın zamanda direk ve seçici olarak C2 süstitüe indollerin sentezi aynı yıl içerisinde iki farklı grup tarafından rodyum (III) katalizli olarak eş zamanlı gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen bu metotta *N*-pirimidil indollerin çeşitli alkenlerle olan reaksiyonu rodyum/oksijen katalizli olarak gerçekleştirilmiştir. Bu iki çalışmayı birbirinden ayıran tek nokta kullanılan rodyum katalizörünün çeşidi ve çözücüdür. Yang ve arkadaşları Heck tipi Fujivara-Moritani reaksiyonu üzerinden oksidant olarak AcOH varlığında $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})]$ katalizörünü kullanarak O_2 atmosferinde toluen içerisinde gerçekleştirirken, Gong ve arkadaşları aynı reaksiyonu oksidant olarak $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ varlığında $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ katalizörlüğünde hava atmosferinde DCE içerisinde gerçekleştirmişlerdir. Her iki metot da geniş yelpazede indol ve alken türevlerine uygulanabilmiştir (Gong *et al.* 2014; Yang *et al.* 2014) (Şema 12).



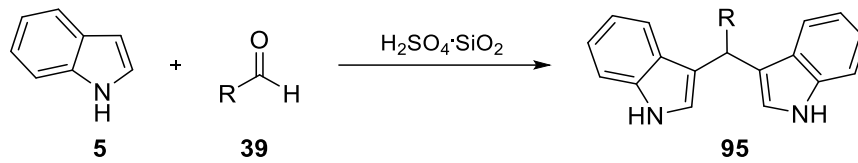
Şema 12

2.3. Bisindolilmetan Türevleri

Bisindolilmetan yapı iskeleti kara ve deniz ürünlerinden izole edilen ve antikanser aktivite başta olmak üzere önemli biyolojik aktiviteye sahip pek çok doğal ürünün ana iskeletini oluşturmaktadır. Sentetik bisindolilmetanlar sadece biyolojik uygulamalarda değil materyal kimyası açısından da oldukça önemlidirler. Yaygın kullanım alanlarına rağmen, simetrik 3,3'-indolilmetanların sentezi dışında, simetrik olmayan 3,3'-bisindolil

metanlar ile simetrik ve simetrik olmayan 2,2'-indolilmetanların etkili sentezleri günümüzde halen bir sorun olmaya devam etmektedir.

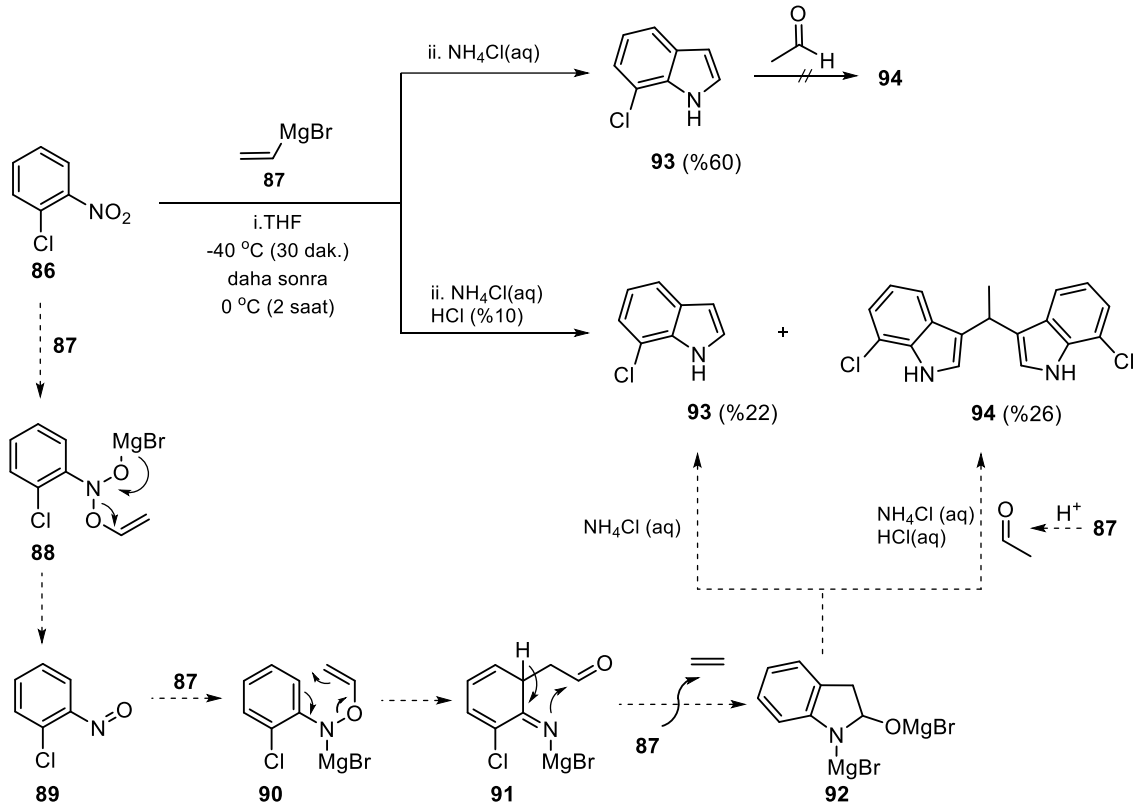
Zhang ve grubu indol (**5**)'in alkil/aril aldehidlerle H_2SO_4 katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonlarından bis(indolil)metan türevlerinin sentezi için etkili bir yöntem geliştirmişlerdir (Zhang *et al.* 2011) (Şema 13).



Şema 13

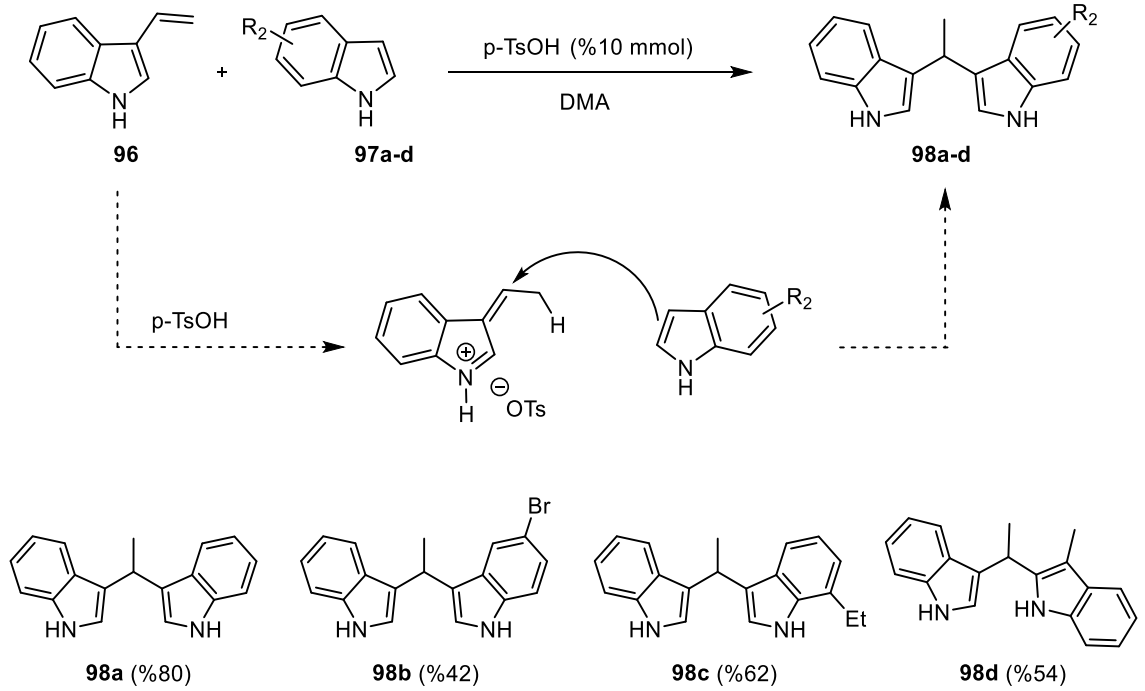
Doğal olarak oluşan bir bisindolilmetan türevi Vibrindole A (**98a**) lif dokusu iltihabı ve kronik yorgunluk tedavisinde kullanılmaktadır. Bütün bu özellikleri vibrindol A ve türevlerinin etkili sentezine olan ilgiyi artırmış. Bisindolilmetan türevlerinin direk indol (**5**) ve türevleri üzerinden gerçekleştirilen sentezlerinin yanında indol sentez yöntemleride kullanılmıştır. İshikura ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada Bartoli indol sentez yöntemini kullanarak 7-süstitüe bisindolilmetan türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Esasen Bartoli indol sentezi 7-süstitüe indol türevlerinin sentezlenmesi için en etkili yöntemlerden birisidir. İshikura ve grubu yapmış oldukları çalışmada 2-kloro-nitrobenzen molekülünün vinil magnezyum bromür ile THF içerisindeki reaksiyonunu incemişlerdir. Reaksiyon sonrasında reaksiyonu sonlandırmak için NH_4Cl çözeltisi kullandıklarında beklenen 7-klorindol (**93**, %60) molekülünü elde etmişlerdir. Aynı reaksiyonu sonlandırmak için %10 HCl ihtiva eden NH_4Cl çözeltisini kullandıklarında ise hedeflenen 7-klorindol (**93**, %22) molekülünün yanında bisindolilmetan türevi 3,3'-(etan-1,1-diil)bis(7-klor-1*H*-indol) (**94**, %26)'in de oluştuğunu görmüşlerdir. Ürünlerin oluşumu için öngörülen mekanizma Şema 14'te gösterilmiştir. Tipik bir Bartoli reaksiyon mekanizmasında HCl konsantre NH_4Cl ilavesinde vinil magnezyumun, asetaldehide dönüşmesi ve asidik ortamda asetaldehid ile magnezyum 2-oksidindolin-1-id-dibromit (**92**)'nin reaksiyonundan beklenmeyen 3,3'-(etan-1,1-diil)bis(7-klor-1*H*-indole) (**94**) oluştuğu ileri sürülmüştür. Bunun sağlamasını

yapmak amacıyla, indol türevi 7-klorindol (**93**)'ün HCl ve MgBr₂ varlığında asetaldehit ile reaksiyonunu incelemişlerdir. Reaksiyon sonrasında ilgili bisindolilmetan türevinin oluşmaması mekanizmalarını doğrular niteliktedir (Abe *et al.* 2013) (Şema 14).



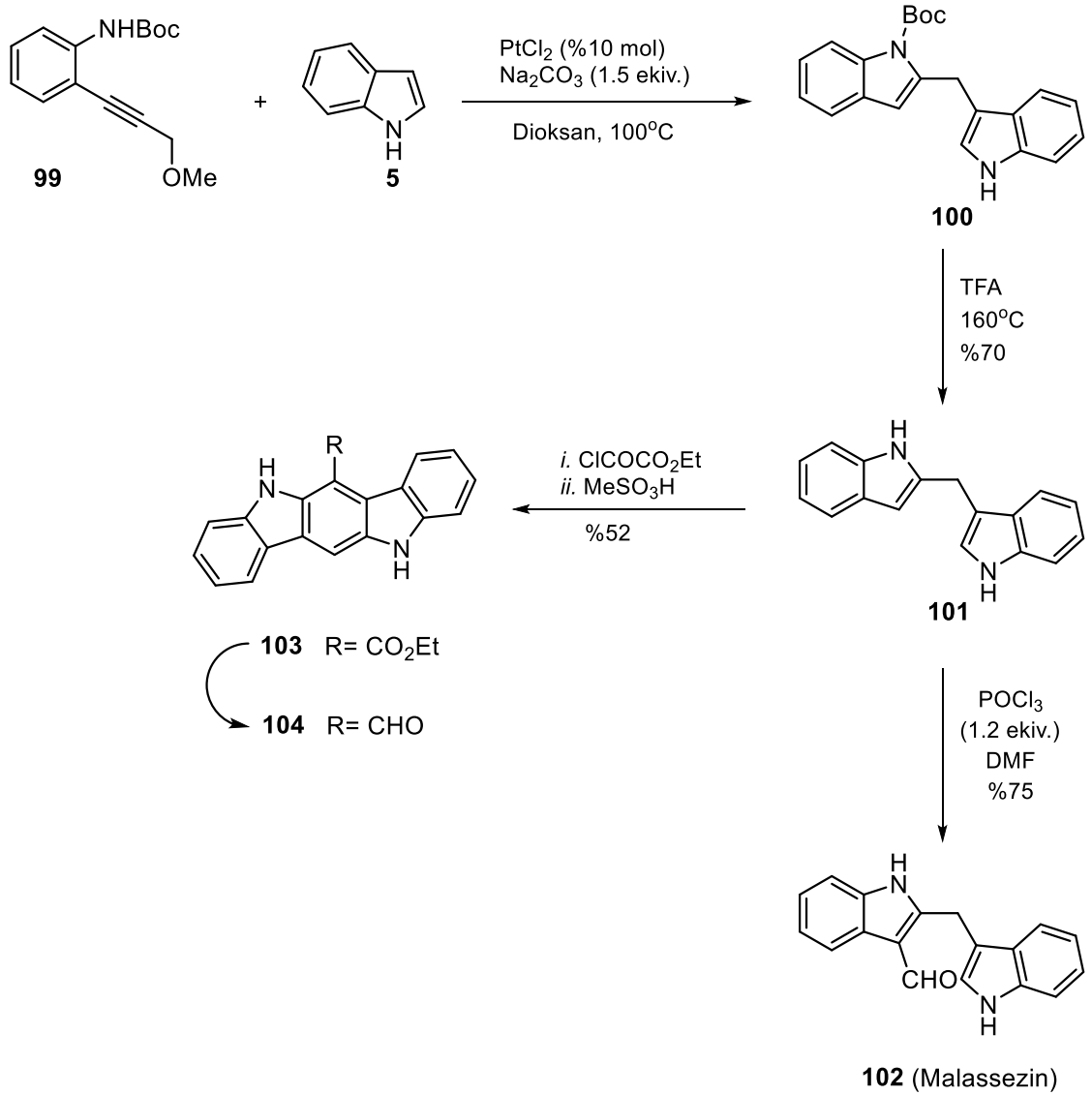
Şema 14

Simetrik olmayan 3,3'-bisindolilmetanların sentezi oldukça zordur. Bu amaçla yapılan çalışmalardan birisinde Sigman ve grubu tarafından DMA (dimetilasetamid) içerisinde vinilindollerin asit katalizli hidroarilasyonu ile 3,3'-bisindolilmetanları sentezlenmiştir (Şema 15). Bu çalışma neticesinde elde edilen bazı türevlerin MCF-7 meme kanser hücrelerine karşı seçici olarak aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir. Bu metotla yalnızca asimetric 3,3'-bisindolilmetanlar değil aynı zamanda 2,3'-bisindolilmetan türevleri de sentezlenebilmektedir (Pathak *et al.* 2012).



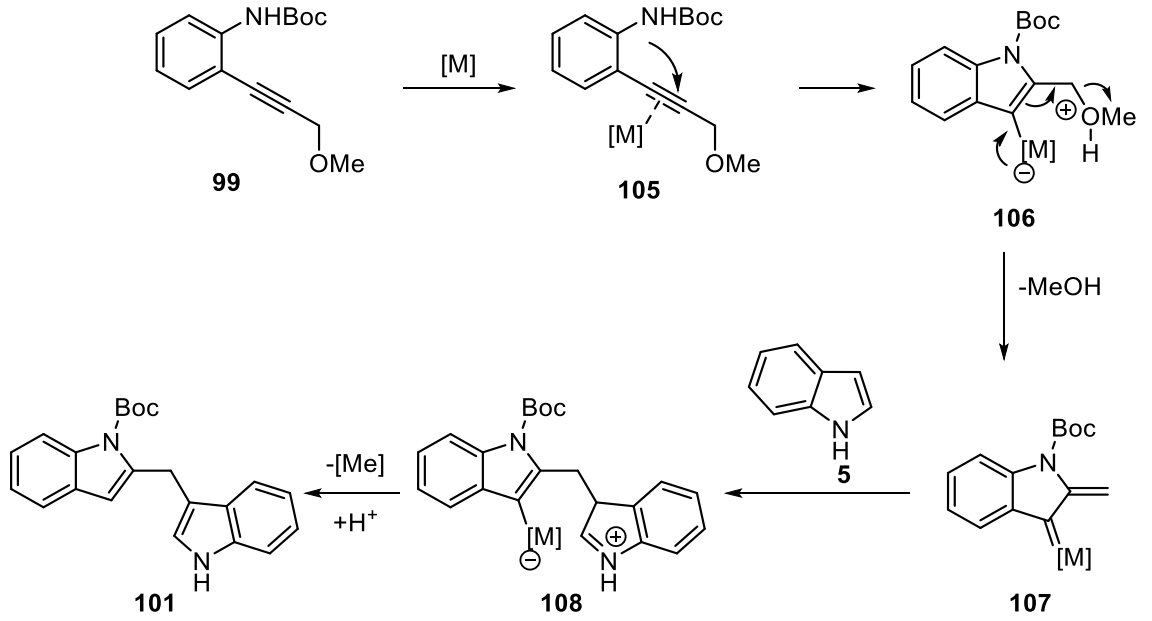
Şema 15

Malassezin (**102**) ve indolo[3,2-b]karbazol türevi **104** 2,3,7,8-tetraklordibenzo-pdioksin (TCDD) reseptörlerine karşı gösterdiği afinite, astım tedavisinde kullanılması ve prostat tümör hücrelerinin inhibe edilmesi gibi önemli fizyolojik rollerinden dolayı bu moleküllerin veya türevlerinin etkili bir şekilde sentezi araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Malassezin (**102**) bir 2,3'-bisindolil metan türevidir. Aynı zamanda 2,3'-bisindolil metan türevleri indolo[3,2-b]karbazol türevlerinin sentezlenmesinde önemli çıkış molekülleridir. Bu bağlamda 2,3'-bisindolil metan türevlerinin etkili bir şekilde sentezlenmesi için yeni etkili yöntemlerin ortaya konması kaçınılmaz bir ihtiyaçtır. Tang ve grubu yakın zamanda yapmış oldukları bir araştırmada, Malassezin (**102**) ve indolo[3,2-b]karbazol türevleri **103** ve **104**'ün sentezi için anahtar çıkış molekülü olan 2,3'-bisindolil metan türevlerinin sentezinde yeni ve etkili bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu çalışmada proparjilik eter (**99**) ve süstitüe indol türevlerinin platin katalizörlüğünde ardışık reaksiyonundan 2,3'-bisindolil metan türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Shu *et al.* 2013) (Şema 16).



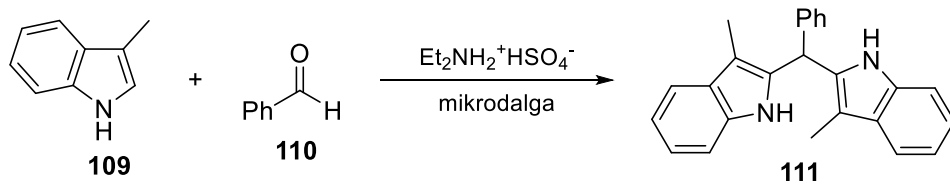
Şema 16

Reaksiyon için önerilen mekanizmaya göre metal katalizörün propargilik eter ile etkileşmesinin ardından oluşan metal kompleksin 5-endo halkalaşması sonucu indol ara ürünü **106** oluşmuş ve oluşan bu ara üründen bir MeOH biriminin eliminasyonu ile metal karben ara ürünü **107** elde edilmektedir. Ortamda bulunan diğer indol türevlerinin nükleofilik atağı ve oluşan ara ürünün aromatzasyonu ile nihai hedef ürün 2,3'-bisindolil metan elde edildiği rapor edilmiştir (Şema 17)



Şema 17

Literatürde 2,2'-bis(indolil)metan türevlerinin sentezi ile ilgili çalışmalar çok fazla değildir. Mevcut sentezlerde ise 3-pozisyonunda süstitüent olan indollerin kullanıldığı görülmektedir. Das ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada 3-metil indol (skatol) ile aldehit ve ketonların reaksiyonundan ilgili bisindolilmetanlar sentezlenmiştir (Das and Das 2012) (Şema 18).

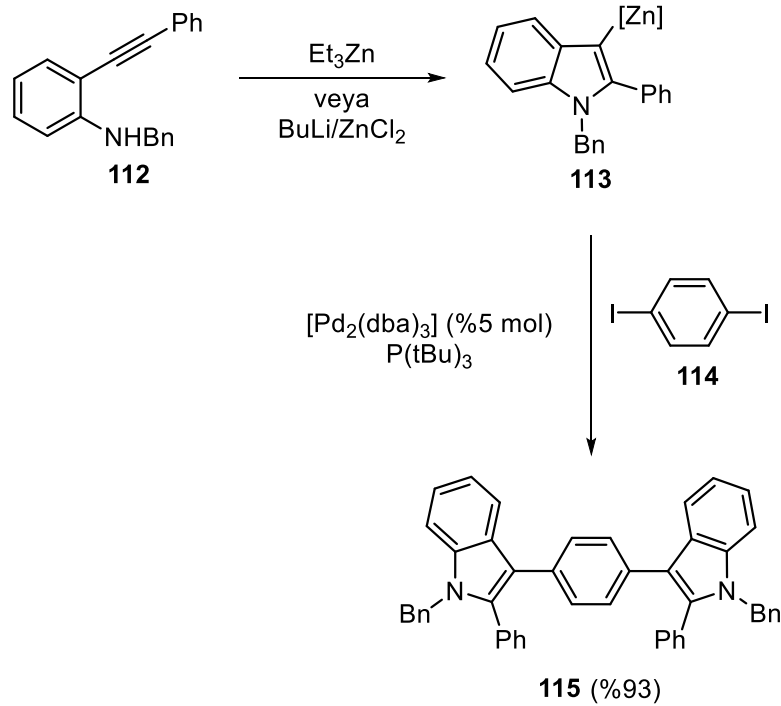


Şema 18

2.4. Aril İndol Türevleri

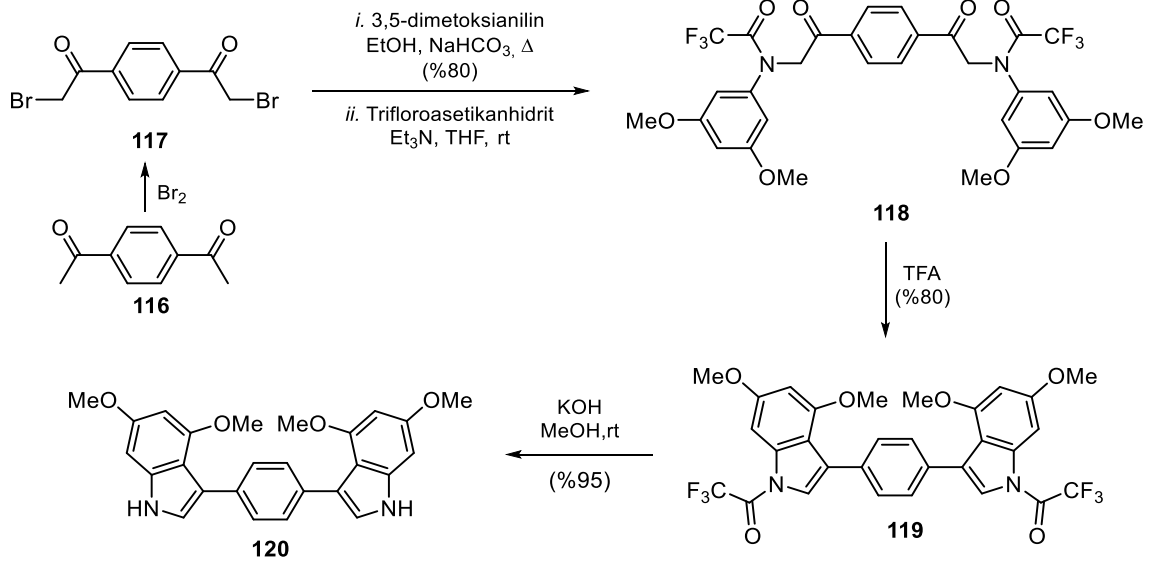
Aril indol türevleri ilaç kimyasında özellikle antikanser ilacı olarak büyük bir potansiyele sahiptir. Bu nedenle, aril indol türevlerinin sentezi oldukça önem taşımaktadır. Aril indol türevlerinin sentezlenmesinde genellikle indol sentez yöntemleri kullanılmaktadır.

Bunlardan bir tanesi Nakamura ve grubunun yaklaşımıdır. Buna göre, 2-vinil fenolat (**112**)'nin Et_2Zn veya $\text{BuLi}/\text{ZnCl}_2$ katalizörlüğündeki reaksiyonundan 3-metalobenzoindol (**113**) ara ürünün oluşması ve ardından oluşan bu ara ürünün $\text{P}(\text{tBu})_3$ varlığında Pd katalizörlüğünde bir elektrofile reaksiyonu ise C3 aril indol bileşiğini sağlamaktadır. Bu çalışmada çok sayıda benzofuran türevleri sentezlenirken, indol türevi ise yalnızca *N*-benzil-2-(feniletinil)anilin (**115**) çıkış molekülü olarak kullanıldığında elde edilmiştir (Nakamura *et al.* 2006) (Şema 19).



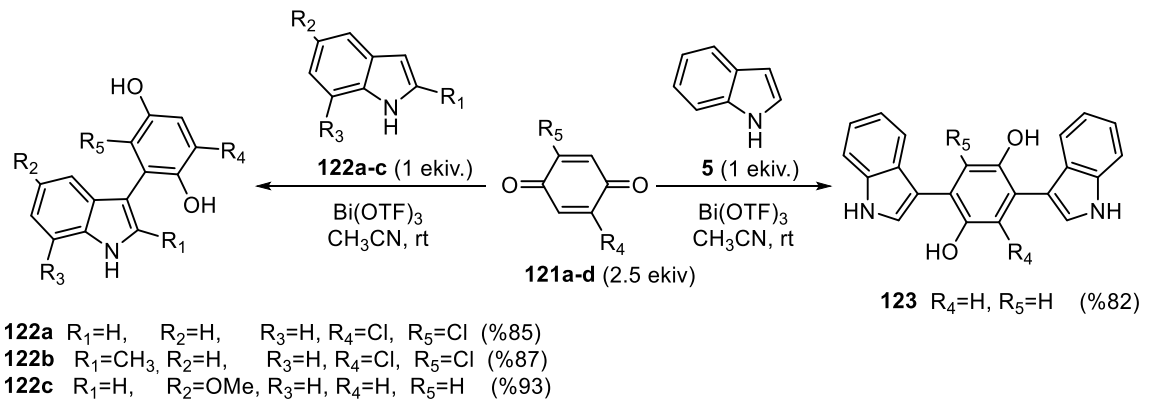
Şema 19

Bisindol alkaloidlerin potansiyel biyolojik aktivitelerinden dolayı 1,4-di(3-indolil)-aril türevlerinin etkili yöntemlerle sentezlenmesi üzerine ilaç dizaynı ile uğraşan araştırmacıların oldukça fazla ilgisi vardır. İndolün C3 pozisyonunun aktivitesinden dolayı 3-süstitüe bisindol türevlerinin sentezi daha yaygındır. Black ve grubu biyolojik açıdan önemli olan 1,4-di(3-indolil)-benzen (**120**)'nin sentezini Bischler indol sentez yöntemiyle, 1,4-diasetilbenzen (**116**)'dan çıkarak beş basamaklı bir reaksiyon serisi sonucunda gerçekleştirmişlerdir (Sengul *et al.* 2012) (Şema 20).



Şema 20

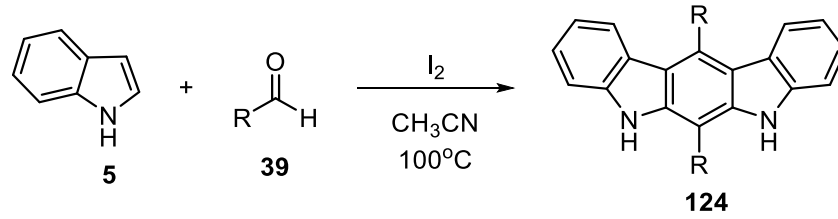
3-İndolil benzokinon analoğu asterrikinonlar biyolojik açıdan oldukça önemli doğal ürünlerin temel iskeletini oluşturmaktadırlar. Asterrikinonlar ve dimetilasterrikinonlar antitümör aktivite ve HIV transkriptaz inhibitörü de dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik etkinliğe sahiptirler. Yadav ve grubu $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ katalizörlüğünde indol türevleri ile *p*-benzokinon türevlerinin reaksiyonlarını incelemişlerdir. Reaksiyonlar neticesinde indol (5) ve *p*-benzokinonun reaksiyonundan 1,4-bisindolobenzen türevi oluşurken sübstitüe indol türevleri ile sübstitüe *p*-benzokinon türevlerinin reaksiyonlarından ise indol-3-il benzokinon türevlerinin oluştuğunu belirlemişlerdir (Yadav *et al.* 2003) (Şema 21).



Şema 21

2.5. Karbazol türevleri

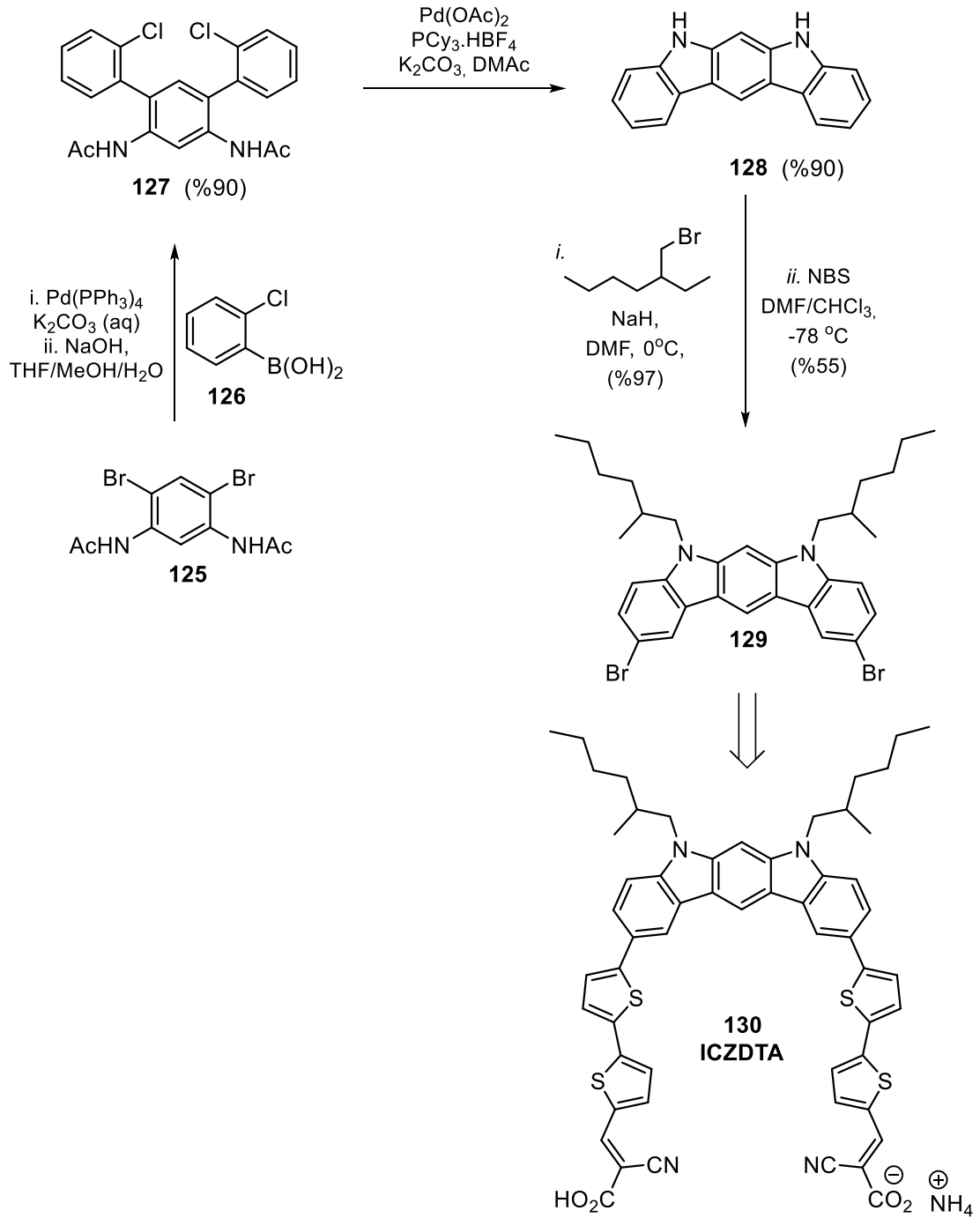
Karbazol çekirdeği biyolojik aktif doğal veya doğal olmayan moleküller ve fonksiyonel organik malzemelerin yapısında sıklıkla bulunan heteroaromatik bir bileşiktir. Bu nedenle karbazol türevlerinin etkili bir şekilde sentezlenmesi için çok sayıda çalışma yapılmıştır (Boominathan *et al.* 2015). Karbazol bileşiklerin önemli sınıflarından birisi de indolokarbazol bileşikleridir. İndolokarbazol alkaloidinin 1977 yılında ilk izolasyonundan sonra antitümör ve antibiyotik gibi biyolojik aktivitelerinin tespit edilmesiyle indolokarbazol ve türevleri kimyacı, biyolog ve eczacıların ilgisini çekmiştir. Deb ve arkadaşları indol ve aldehit türevlerinin iyot katalizli reaksiyonlarından 6,12-disüstitüe-5,7-dihidroindolo[2,3-*b*]karbazol türevlerinin etkili bir sentezini gerçekleştirmişlerdir (Deb *et al.* 2008) (Şema 22).



Şema 22

Biyolojik özelliklerinin yanı sıra indolo karbazollerin rijit, düzlemsel ve elektron açısından oldukça zengin π -konjuge sisteme sahip olması ve HOMO enerji düzeyinin yüksek olması gibi yapısal özelliklerinden dolayı FET (Field Effect Transistor) ve OLED (Organic Light Emitting Diode) gibi uygulamalar için uygun optoelektronik malzemeler olmuşlardır. İndolo karbazollerin sentezinde iki ana yaklaşımı mevcuttur. Bunlardan ilki indol sentez yöntemleri üzerinden, diğeri ise direk olarak indol üzerinden gerçekleştirilen reaksiyonlardır. Chou ve grubu yakın bir zamanda indol[2,3-*b*]karbazol (**128**)'in sentezini molekül içi Buchwald–Hartwig reaksiyonu üzerinden gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca ana iskeleti indolo[2,3-*b*]karbazol olan ve π -köprülü olarak bağlanmış iki bitiyofen-2-siyanoakrilik asit birimi içeren *N*-alkil indolo[2,3-*b*]karbazol (**130**, ICZDTA)'nın sentezini de gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra sentezi gerçekleştirilen ICZDTA (**130**)'un HOMO'sundan TiO₂ nano kümelerinin LUMO'suna elektron transferi sonucu %6.02'lik

güç dönüşüm verimliliği ile ICZDTA tabanlı bir DSSC (dye-sensitized solar cell: boya duyarlı güneş hücresi) sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir (Su *et al.* 2014) (Şema 23).

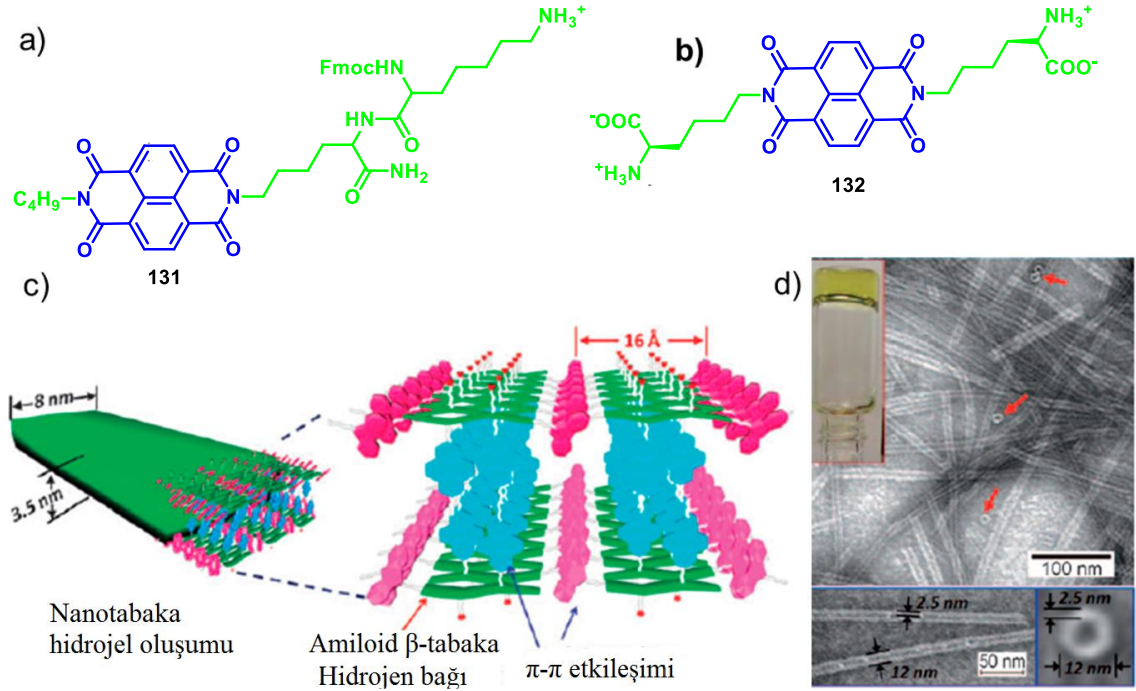


Şema 23

2.6. Organik Nanoyapılar

Organik nano yapılar, nano bilim ve nano teknoloji alanlarına yeni katılmış olmasına rağmen yeni ve güçlü malzemelerin oluşturulmasında etkili bir araçtır. Kontrollü ve öngörülebilir bir biçimde 1D, 2D ve 3D nano yapılar oluşturmak amacıyla organik yapıların kullanılmasına artan bir ilgi vardır. Daha öncede belirtildiği gibi, organik nano yapılar; metal-ligant etkileşimi, π - π etkileşimleri, moleküllerin fotokromik özellikleri, hidrofilik ve hidrofobik etkileşimler, solvent etkisi, H-bağı, elektrostatik etkileşimler, ısıtma, soğutma, çözelti karışım sistemleri (polar-apolar), pH, organik molekülün yapısı ve konsantrasyonuna bağlı olarak oluşmaktadırlar (Yan *et al.* 2014). Bu özelliklerin bir arada veya ayrı ayrı kullanılmasıyla nano yapıların inşası bilim adamlarının oldukça ilgisini çekmiştir (Chattopadhyay *et al.* 2010; Lozano *et al.* 2011).

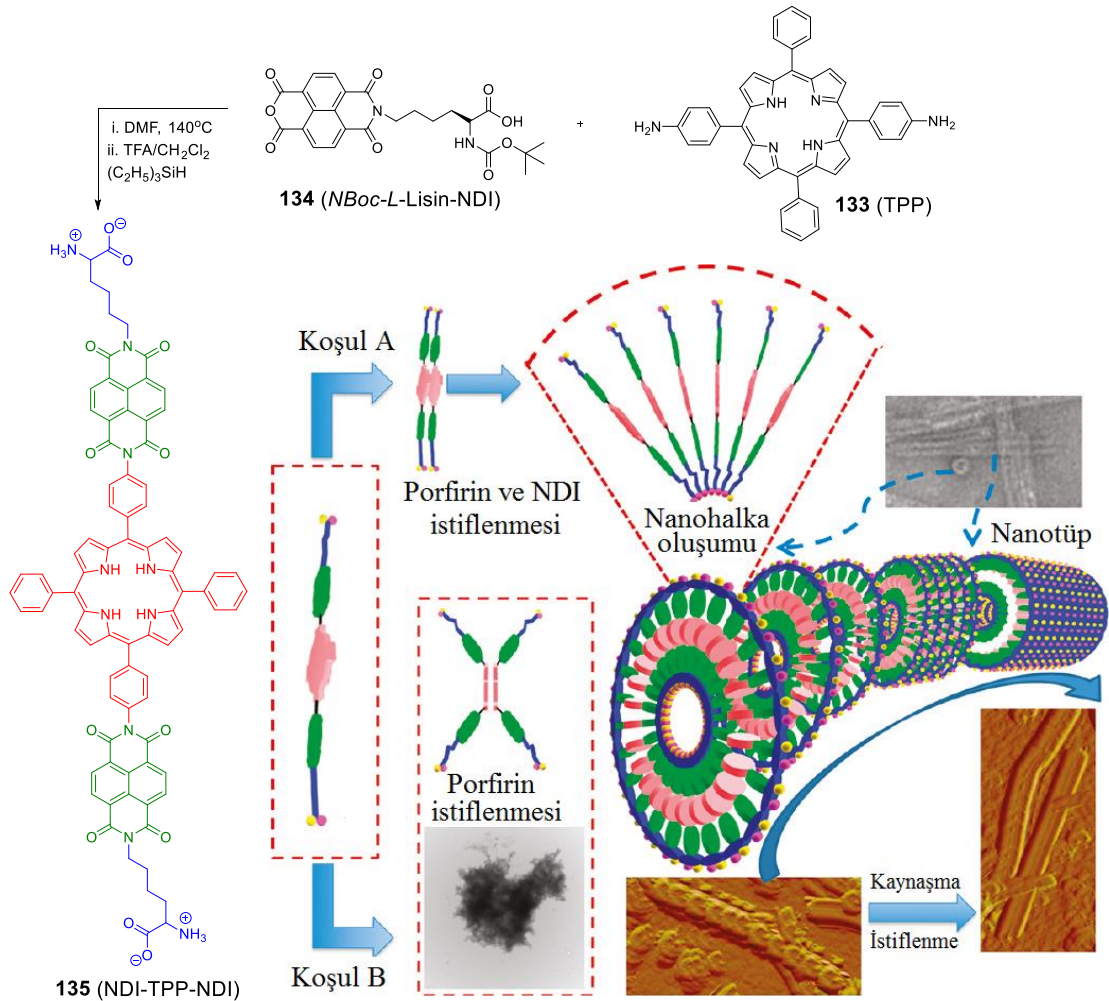
Nano yapıların oluşmasında çözücü etkisi, üzerinde en çok durulan parametredir. Perilen diimid (PDI) ve naftalin diimid (NDI) gibi organik aromatik bileşikler π - π etkileşim kapasitelerinden dolayı organik nano malzemelerin üretilmesinde araştırmacılar tarafından oldukça sık kullanılan organik bileşiklerdir. Ancak bu tür moleküllerin çözünürlüklerinin sınırlı olması nedeniyle istenilen nano düzenlenmelerin oluşumunda ciddi sorunlarla karşılaşmaktadır. Araştırmacılar suda çözünebilir gruplarla türevlendirilmiş molekülleri sentezleyerek bu dezavantajın üstesinden gelmişlerdir. Parquette ve grubu NDI molekülünün her iki ucunda hidrofilik gruplar ihtiva eden simetrik veya asimetrik organik moleküller **131** ve **132**'yi sentezleyerek self-assembly davranışlarını incelemişlerdir. Denemeler neticesinde su içerisinde nano yapıların oluştuğunu gözlemişlerdir. Şekil 2.1'de verilen moleküllerde NDI grubu π - π etkileşimlerin olduğu hidrofobik non-polar kısmı oluştururken, *L*-lisin grupları ise hem kiral hidrofilik hem de polar baş kısmı oluşturmaktadır. Ayrıntılı morfolik ve optik çalışmalar, oluşan nano tüplerin daha önce oluşan nano halkaların tek tabaka halinde istiflenmesi sonucu oluştuğunu ortaya koymuştur. Ayrıca yapılan floresans çalışmaları neticesinde elde edilen nano yapıların enerji transfer özelliğine sahip olduğunu da ortaya koymuşlardır. Burada nano yapıların oluşumda itici güç suda çözünebilir grupların varlığında çözücü etkisidir (Shao *et al.* 2010).



Şekil 2.1. (a) Dipeptid-NDI (**131**) ve (b) Boloamfifil *L*-Lisin-NDI-*L*-Lisin (**132**) yapıları (c) Dipeptid-NDI (**131**)'in oluşturduğu nanoplakaların şematik gösterimi ve (d) Boloamfifil *L*-Lisin-NDI-*L*-Lisin (**131**)'in su içerisinde oluşan nanotüp yapısını gösteren TEM görüntüleri (Shao *et al.* 2010'dan uyarlanmıştır)

Bolamfifilik molekül bir hidrofobik çekirdeğin her iki ucunda da suda çözünebilir baş grupların bulunduğu yapıların genel adıdır. Parquette ve grubu NDI molekülünün her iki ucunda suda çözünebilen amino asit grupların bulunduğu yapıların sentezi ve bu moleküllerin su içerisinde elektrostatik ve π - π etkileşimleri sonucu kendiliğinden düzenlenerek nano yapıları oluştuğunu gösterdiler. Aynı grup porfirin molekülünün her iki ucunda suda çözünebilen amfifilik gruplar ihtiva eden boloamfifil **135**'in sentezini 5,15-bis(4-aminofenil)-10,20-difenilporfirin ile iki ekivalent *N*-Boc-*L*-lisin-NDI (**134**)'ün amitleşme reaksiyonu sonucunda gerçekleştirmiş ve sentezlenen bu molekülün su içerisinde kendiliğinden düzenlenerek istiflenmesi ile oluşan nanotüp yapısını AFM ve TEM görüntüleri yardımıyla belirlemişlerdir (Şekil 2.2). Parquette ve grubu tarafından sentezlenen boloamfifil **135**'in kendiliğinden düzenlenmesinin şematik gösterimi şekil 2.2'de verilmiştir (Tu *et al.* 2011). A koşulunda %10 MeOH/H₂O içerisinde boloamfifil **135** molekülünün kendiliğinden düzenlenmesi ile tek tabakalı nano halkaların meydana gelmesi ve ardından nano halkaların istiflenmesi ile de nanotüpün oluşması görülmektedir. B koşulunda ise, saf metanol içerisinde porfirin üzerinden gerçekleşen

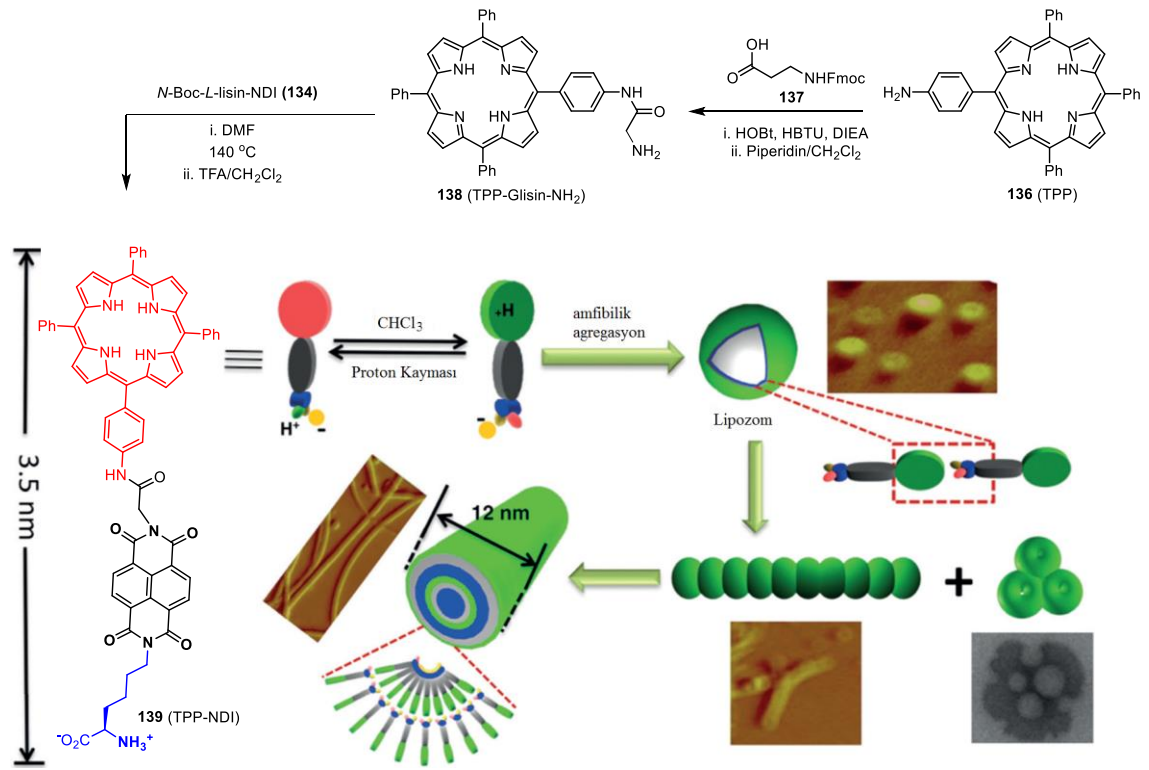
düzenli olmayan istiflenmenin TEM görüntüsü verilmiştir. Sağ üstteki TEM görüntüsü ise oluşan nanohalka ve nanatüplerin varlığını kanıtlamaktadır. Sağ alttaki AFM görüntüsünün bir parçasında ise nanohalkaların nanotüplere supramoleküler istiflenmesi görülmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Boloamfil NDI-TPP-NDI (**135**)'in sentezi ve oluşturduğu nanotüp yapısını gösteren TEM ve AFM görüntüleri (Tu *et al.* 2011'den uyarlanmıştır)

Parquette ve grubunun yapmış oldukları diğer bir çalışmada TPP-NDI (33, tetraphenylporphyrin-1,4,5,8-naphthalenedimide) molekülünü, TPP-Glisin-NH₂ ve *N*-Boc-*L*-lisin-NDI (**134**)'ün imidasyon reaksiyonundan sentezlemişlerdir. Sentezi gerçekleştirilen TPP-NDI-*L*-lisin (**139**) suda çözünebilir *L*-lisin grubu bulundurmasına karşın TPP kromoforunun varlığı, sentezlenen molekülün sudaki çözünürlüğünü

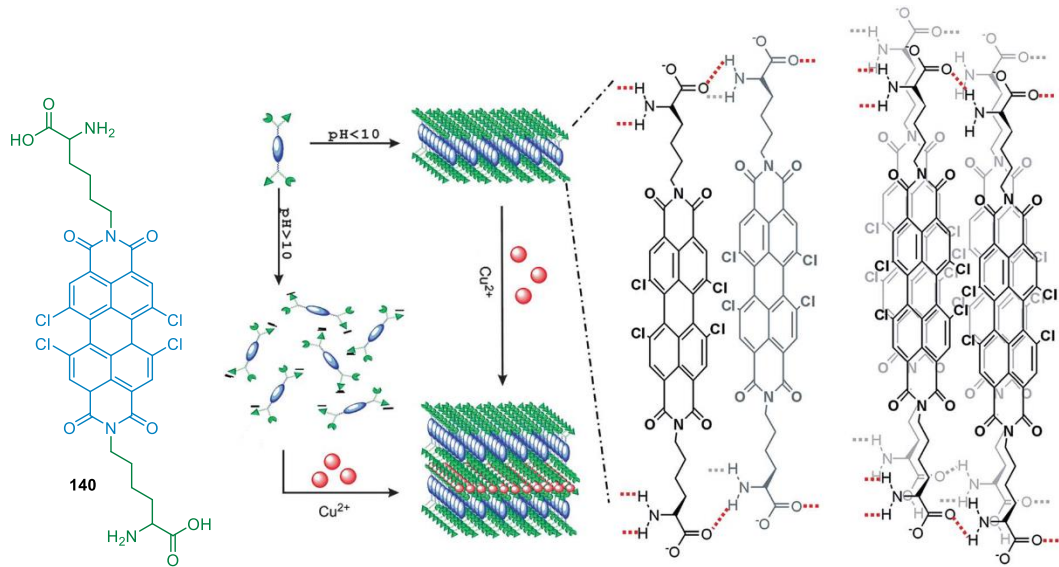
düşürmüştür. Bu nedenle TPP-NDI- *L*-lisin (**139**)'un self-assembly çalışmaları CHCl_3 içerisinde gerçekleştirmiştir. TPP-NDI- *L*-lisin (**139**)'un CHCl_3 içerisindeki çözeltisinin dört ile altı günlük bir süre içerisinde kendiliğinden düzenlenmesi sonucunda düzgün nano çubukların oluştuğunu TEM görüntülerinden belirlemişlerdir (Tu *et al.* 2013). Parquet ve grubu TPP-NDI- *L*-lisin (**139**)'un CHCl_3 içerisindeki nanoformların nasıl olduğunu anlamak için bir hafta süreyle gözlemlemişlerdir. Taze hazırlanmış örnekler 60-200 nm genişliğinde düz içi boş küre yapılar oluştururken, 4-5 günün sonunda bu nanokürelerin birleşerek kalın nano çubuklara dönüştüğünü rapor etmişlerdir. Burada nano yapıların oluşmasında etkin olan kuvvetler hidrojen bağı ve π - π etkileşimlerinin yanı sıra çözücü ve konsantrasyonun ise diğer etkiler olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. TPP-NDI- *L*-lisin (**139**)'un sentezi ve CHCl_3 içerisindeki oluşan nanotüp yapısını gösteren TEM ve AFM görüntüleri (Tu *et al.* 2013'den uyarlanmıştır)

Metal-ligant koordinasyonu çok yönlü ve sağlam kovalent olmayan bir güçtür ve nano yapının oluşması için, moleküllerin etkili ve anlamlı kümelenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Wang ve grubu sentezini gerçekleştirdikleri *L*-lisin-tetrakloroperilen

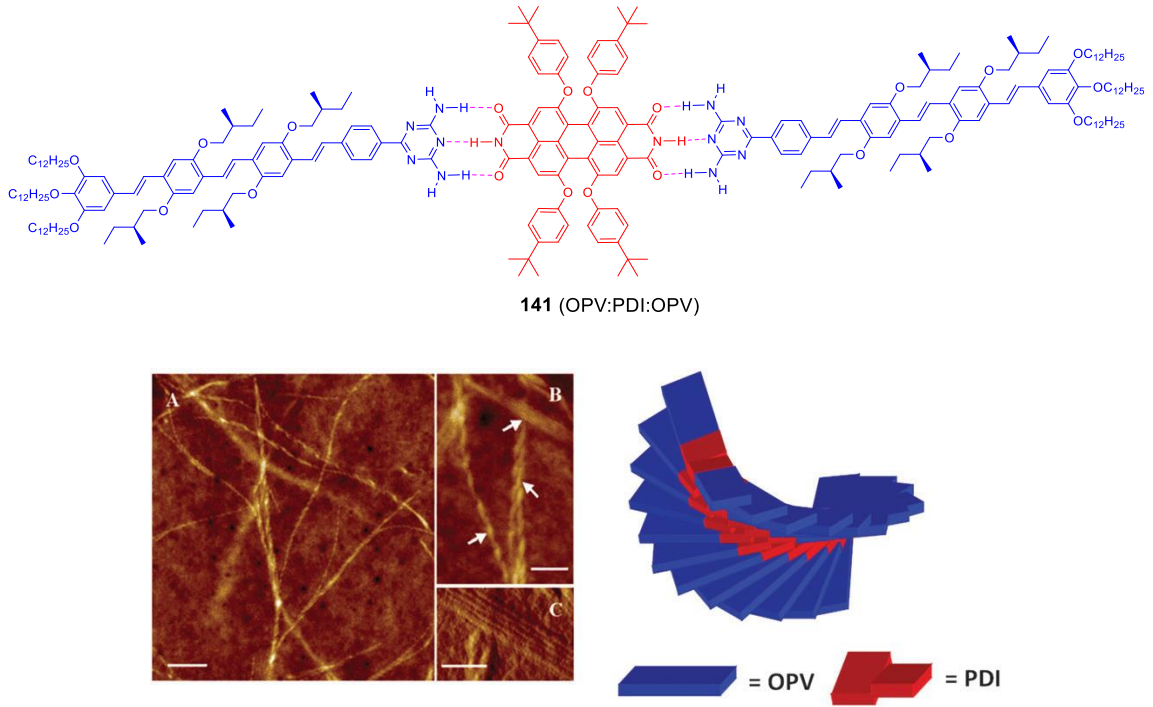
bisimid (**140**, Lys-4ClPBI-Lys)'in değişik pH değerlerinde su içerisindeki self-assembly davranışlarını incelemişlerdir. Zwitter iyonik *L*-Lisin-4ClPBI- *L*-Lisin (**140**) pH=1-9 aralığında su içerisinde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu muntazam tek tabakalı film halinde nano yapılar oluşurken pH>10 üzerinde herhangi bir oluşum gözlenmemiştir. Burada tek katmanlı nano yapıların oluşmasında hidrojen bağı, π - π etkileşimleri ve pH kuvvetleri etkin rol oynamıştır. Bunun aksine *L*-Lisin-4ClPBI- *L*-Lisin-Cu kompleksinin herhangi bir pH değerinde kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından çok katmanlı tabakaların oluştuğu da belirlenmiştir (Sun *et al.* 2012) (şekil 2.4).



şekil 2.4. *L*-Lisin-4ClPBI- *L*-Lisin (**140**) ve *L*-Lisin-4ClPBI-*L*-Lisin-Cu kompleksinin kendiliğinden düzenlenmesi ile monokatmanlı ve çok katmanlı tabakaların oluşunun gösterimi (Sun *et al.* 2012'den uyarlanmıştır)

Metal ligant koordinasyonu ve π - π etkileşimlerinin yanı sıra hidrojen bağı supramoleküler düzenlenmelerde en çok kullanılan diğer bir önemli non-kovalent etkileşimdir. Hidrojen bağları oldukça güçlü bir non-kovalent etkileşim olmasının yanı sıra hidrojen bağı yapabilecek yapıların oldukça fazla olması da önemli bir etkidir. Würthner ve arkadaşları dnor olarak OPV (oligo fenilenvinilen) ve akseptör olarak PDI (perilen diimid) içeren (OPV-PDI) supramoleküler l veya ikililerinin self-assembly davranışlarını araştırmışlardır (şekil 2.5). Dnor ve akseptör gruplar olan PDI ve OPV'nin birbirine hidrojen bağları ile bağlanması sonucu ilginç özelliklere sahip supramoleküler bir yapıyı oluşturmayı başarmışlardır. PDI ve OPV'nin uygun çözücüler

içerisinde donör-akseptör-dönör veya donör-akseptör supramoleküllerini oluşturmaları hidrojen bağları ile sağlanmış ve π - π etkileşimleri sonucu kendiliğinden düzenlenmesi ile sarmal (heliks) nano yapılar elde edilmiştir (Würthner *et al.* 2004).

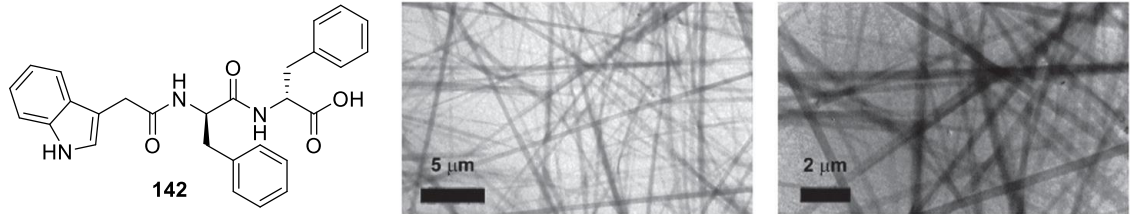


Şekil 2.5. OPV:PDI:OPV (**141**) supramolekülünün yapısı kendiliğinden düzenlenmesi ile sarmal (heliks) nano yapının oluşumunu gösteren AFM görüntüsü ve sarmal (heliks) istifleme modeli (Würthner *et al.* 2004'den uyarlanmıştır)

2.6.1. İndol Temelli Organik Nano Yapılar

Doku mühendisliği, biyosensör, ilaç salınımı, yara onarımı gibi uygulamaları bulunan ve gittikçe önem kazanan supramoleküller veya kendiliğinden düzenlenen hidrojeller materyal kimyasının önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. İndolün çok yönlü ve tartışılmaz bir öneme sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir. Ayrıca doğal bir amino asit olan triptofan bir çok doğal ürünün yapısında yaygın olarak bulunmaktadır. 3-İndol asetik asit iyi bir oksin sınıfı hormonudur ve bitkilerin büyümesinde önemli bir rol oynar. İndol üzerine oldukça fazla çalışma yapılmış olmasına karşın indol grubu ihtiva eden supramoleküler hidrojeller ve onların kendiliğinden düzenleme çalışmaları üzerine yok denecek kadar az çalışma mevcuttur. İndol biriminin π - π etkileşimi ve hidrojen bağ

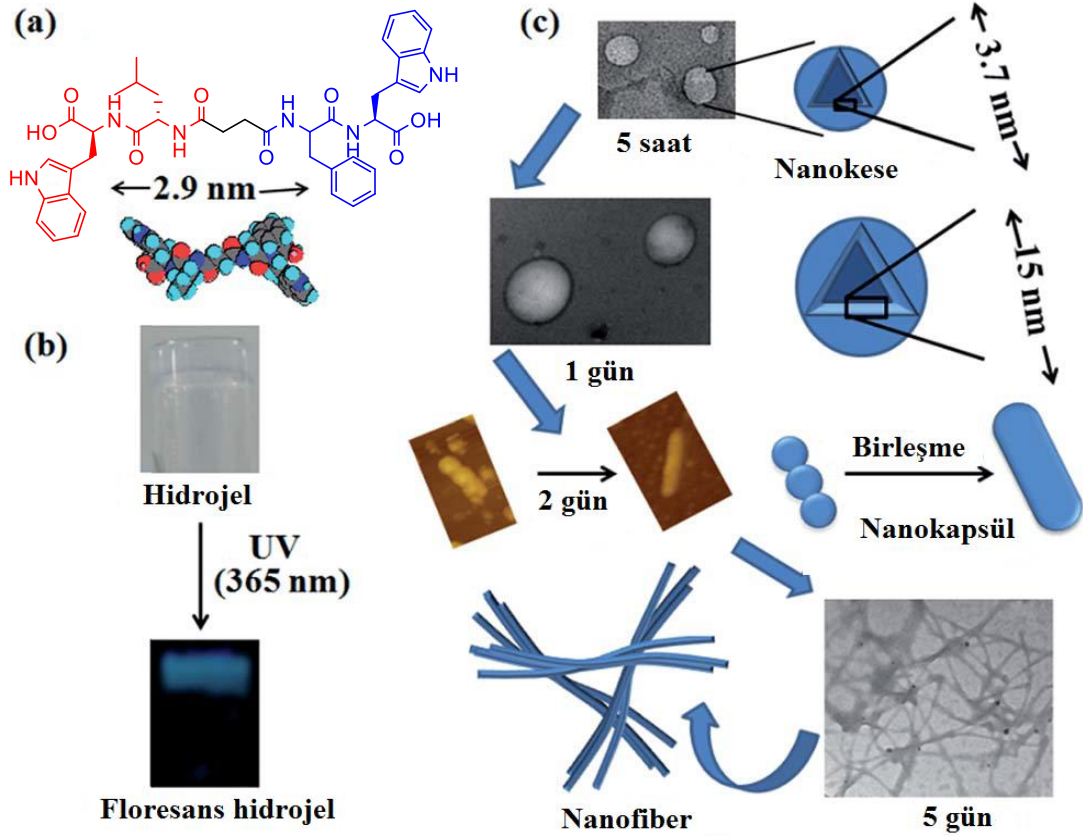
potansiyeline sahip olması göz önüne alındığında bu molekül üzerine kendiliğinden düzenlenme çalışmalarının yapılmamış olması şaşırtıcıdır. İki veya üç peptit bağı içeren hidrojel materyal kimyasının önemli bir alt sınıfını oluşturmaktadır. Bu tür moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan ilginç nano yapılar aromatik grupların π - π etkileşimlerinin yanı sıra moleküllerde bulunan amit grupları arasındaki hidrojen bağlarına dayanmaktadır. Son zamanlarda, iki fenil grubu ve bir peptit bağı bulunduran difenil alanin (FF) dizisinin kendiliğinden düzenlenmesi ile nano yapıları oluşturduğu rapor edilmiştir. Bu yüzden araştırmacılar ilaç salınımı ve hücre kültürü gibi kullanım alanları keşfedilen Fmoc-FF (Fmoc = florenilmetoksikarbonil) biyokatalizini rapor etmişlerdir. Thordarson ve grubu da indol birimi ve dipeptit bağı ihtiva eden indol-3-asetik asit difenilalanin (**142**)'nin sentezi, supramoleküler hidrojel oluşumu ve bu hidrojin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nanoyapıların karakterizasyonu, fiziksel ve toksikolojik özelliklerini ilk kez rapor etmişlerdir (Martin *et al.* 2014) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. İndol-3-asetik asit difenilalanin (**142**)'nin yapısı ve **142** hidrojelinin kendiliğinden düzenlenmesi ile nano yapının oluşumunu gösteren TEM görüntüleri (Martin *et al.* 2014'den uyarlanmıştır)

Peptit temelli bolaamfifilik moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesiyle nano yapıları vermesi oldukça zordur ve hassas kontrol gerektirmektedir. Das ve grubu yapmış oldukları bir çalışmada indol iskeleti ihtiva eden peptit temelli bolaamfifil **143**'ün sentezi, hidrojel oluşumu ve bu hidrojin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nanolif ve nano keseciklerin oluşumunu spektroskopik çalışmalarla belirlemişlerdir. Nano keseciklerin zamana ve ortam şartlarına bağlı olarak birleşmesi ile nano kapsüllere ve nano kapsüllerinde nano fiberlere dönüşümü gözlenmiştir (Şekil 2.7). Peptit temelli bolaamfifil molekül hidrojelieri hücre içerisindeki uygulamaları oldukça ilginçtir bu

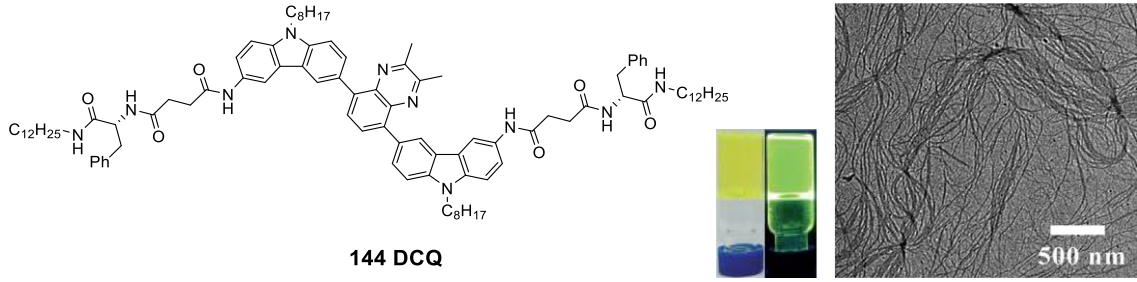
nedenle oluşan bolaamfifil **143**'ün doza bağımlı sitooksite ve hücre çoğalması çalışmalarını da rapor etmişlerdir (Maity *et al.* 2014).



Şekil 2.7. a) Peptid temelli bolaamfiphile **143**'ün yapısı **b)** hidrojel oluşumu ve **c)** kendiliğinden düzenlenmesi ile nano yapıların oluşumunu gösteren TEM ve AFM görüntüleri (Maity *et al.* 2014'den uyarlanmıştır)

Düşük molekül ağırlığına sahip fonksiyonel supramoleküler organojeller moleküler tanıma, güneş hücreleri ve nano yapılardaki pratik uygulamalarından dolayı son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Organojel molekülleri non-kovalent (hidrojen bağı, π - π etkileşimi, Van der Waals, koordinasyon ve yük transferi gibi) etkileşimlerle fiber (lif), çubuk, şeritler ve nihai olarak borular gibi nano ölçekli yapılara düzenlendiği bilinmektedir. Bu ikincil etkileşimler kovalent etkileşimlerden daha zayıftır. Bu nedenle organojellerin kendiliğinden nano yapılara düzenlenmesi ve fotofiziksel özellikleri metal iyonları, anyonlar, küçük organik bileşikler, proton, ışık, ses ve mekanik kuvvetler gibi harici kimyasal ya da fiziksel uyarılar tarafından ayarlanabilmektedir. Xue ve

arkadaşları bir *L*-fenilalanin türevi olan; 5,8-bis[2-(karbazol-3-il)]-2,3-dimetilkinoksalin (**144**, **DCQ**) molekülünü sentezleyerek fotofiziksel özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 2.8). Uygun çözücülerle yapılan denemeler neticesinde oldukça yoğun yeşil bir renge sahip DCQ jelini elde ederek, TFA, HCl ve AcOH gibi uçucu asitlerin varlığında davranışlarını izlemişlerdir. TFA (triforasetik asit) varlığında koyu yeşil renkli organojelin kahve renkli bir sıvıya dönüştüğü ve emisyonunda söndüğünü gözlenmiştir. Ancak DCQ organojelin TFA, HCl ve AcOH uçucu asitlerin düşük konsantrasyonlarında kendiliğinden düzenlenmesi neticesinde 1D nanofiber yapıların elde edilmesi aynı grup tarafından başarılmıştır (Xue *et al.* 2014).

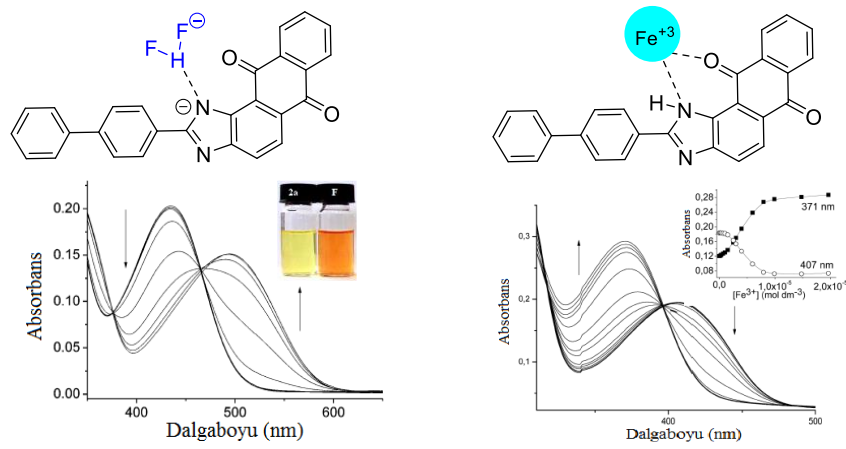


Şekil 2.8. DCQ (**144**)'ün yapısı ve kendiliğinden düzenlenmesi ile nanofiber oluşumunu gösteren TEM görüntüsü (Xue *et al.* 2014'den uyarlanmıştır)

2.7. Kemosensörler ve Uygulamaları

Kemosensörler olarak isimlendirilen hem kromojenik hem de floresans özelliğe sahip optik moleküller katyon, anyon veya nötral bileşiklerin analizinde veya belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kemosensörler düşük maliyet, hızlı, basit ve etkili bir şekilde uygulanabilir olması nedeniyle çevre, sağlık ve biyokimya alanlarının yanı sıra sanayide de kullanılmaktadır. Bütün bu avantajlarının yanı sıra, herhangi pahalı bir cihaza ihtiyaç duymaksızın çıplak gözle tespit imkânı sağlayan organik sensörlerin sentezine büyük bir ilgi vardır. Raposo ve arkadaşları bir imidazo antrakinon türevi **145**'in sentezini gerçekleştirerek, bu molekülün geniş yelpazede anyon ve katyonlara karşı koordinasyon davranışını incelemişlerdir. İlk olarak anyon sensör özelliği çok sayıda önemli anyonlar ile çalışılmış ve **145**'in F^- anyonuna karşı seçicilik gösterdiğini kırmızıya kayan yeni bir

absorpsiyon bandı oluşması ile tespit edilmiştir. Ayrıca, **145**'in katyonlara karşı ilgisini test etmek amacıyla önemli metallerin varlığında UV-vis ve emisyon davranışlarını incelemiştir (Şekil 2.9). Denemeler neticesinde, sensör **145**'in sadece Fe^{+3} katyonuyla etkileşmesini maviye kayan bant yardımıyla belirlemiştir. Raposo ve grubu, bu çalışma neticesinde hem anyon hem de katyonlarla etkileşebilen kemosensör sentezini gerçekleştirmişlerdir (Marin-Hernandez *et al.* 2014).

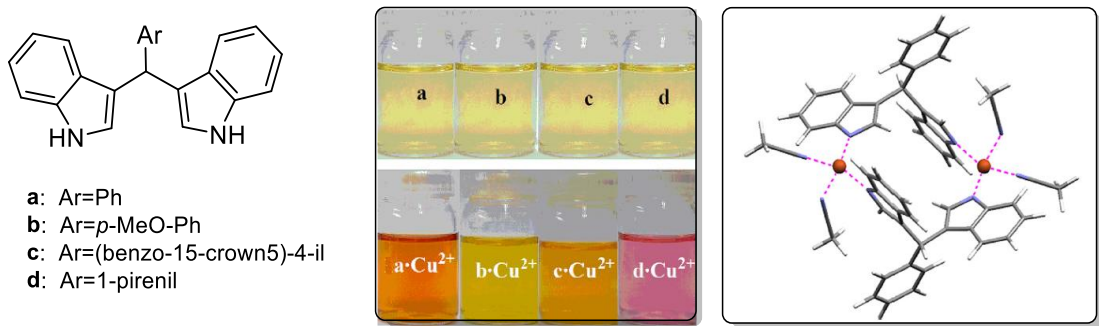


Şekil 2.9. İmidazo antrakinon türevi **145**'in F^- ve Fe^{+3} anyonları ile etkileşimi ve artan ekivalentleriyle titrasyonunun UV-vis spektrumları (Marin-Hernandez *et al.* 2014'ten uyarlanmıştır)

2.7.1. İndol Temelli Kemosensörler

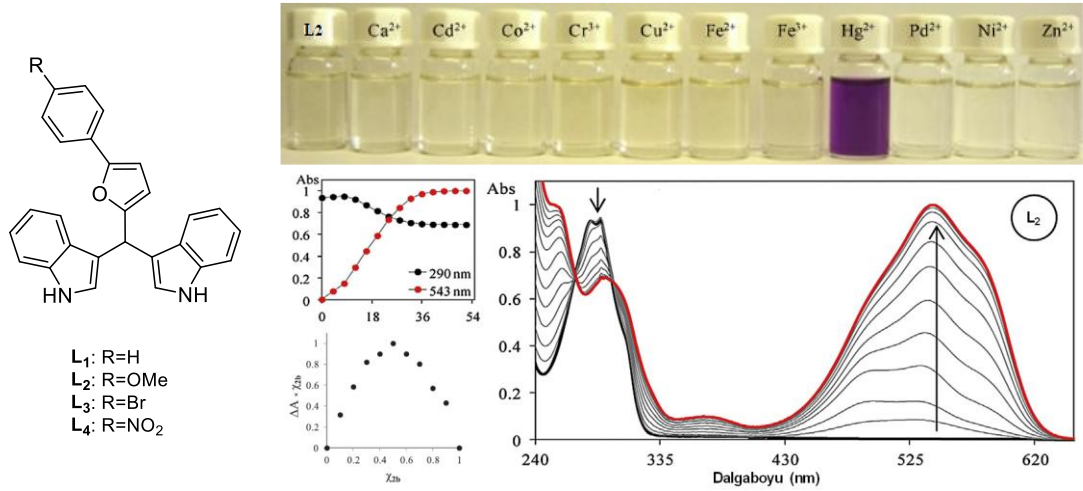
İndol, karbazol, bisindol ve indolokarbazol gibi gruplar içeren moleküller bir NH hidrojen bağ vericisi içermektedir ve sensör dizaynında önemli bir sınıfı oluşturmaktadırlar. Metal iyonlarının belirlenmesi için floresan sensör moleküllerin geliştirilmesine artan bir ilgi vardır. İki değerlikli bakır iyonlarının tespiti ve ölçümüne yönelik moleküler sensörler özellikle dikkat çekmektedir. Öte yandan Cu^{+2} biyolojik sistemler için toksik olabilir. Menkes ve Wilson hastalıkları, hücre içi dengelerin korunumun bozulması ve Alzheimer dahil olmak üzere birçok ciddi hastalığın sebebi olabildiği klinik çalışmalarla belirlenmiştir. Molina ve grubu indol türevi olan bis(indolil)metan türevlerinin oldukça yüksek verimlerle sentezleyerek bu moleküllerin ağır metallere karşı olan ilgisini incelemiştir (Şekil 2.10). $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ içerisinde yaptıkları denemeler neticesinde türevlerin spesifik olarak Cu^{+2} iyonlarına ilgisinin olduğu belirlenmiştir. Bu tür ligantların

$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ile etkileşimleri neticesinde turuncudan mora doğru bir renk değişimi ile çıplak gözle görülebilen bir değişiklik olmasının yanında UV-vis çalışmaları neticesinde kırmızıya kayma değerleri belirlenmiştir. Ayrıca sensör ile metalin etkileşme oranını belirlemek amacıyla $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 'in artan ekivalentleri ile titrasyon yapılmış ve elde edilen sonuçlar için çizilen Job's plot grafiklerinden her bir metal-ligant etkileşiminin 1:1 olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, **a** ligantının Cu^{+2} ile oluşturduğu kompleksin geometrisinin teorik hesaplaması sonucu doğrulanmıştır (Martinez *et al.* 2008).



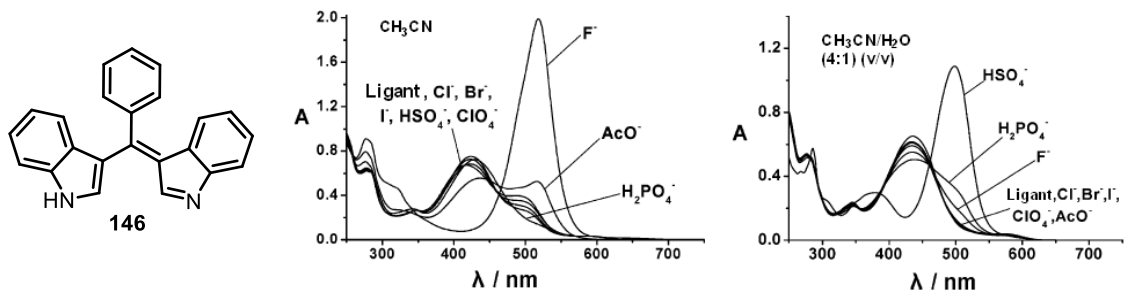
Şekil 2.10. Bis(indolil)metan türevleri (**a-d**)'nin yapıları, ligantlar ile $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 'nin $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ içerisinde etkileşimleri ve $[\text{a-Cu}(\text{MeCN})_2]_2$ kompleksinin teorik olarak hesaplanan geometrisi (Martinez *et al.* 2008'den uyarlanmıştır)

Yüksek hassasiyet ve seçicilikleri sayesinde kemosensörlerin çevre ve sağlık açısından zararlı ağır metallerin belirlenmesi ilgi çeken bir alandır. Civa ağır metaller içerisinde en toksik olan elementtir. Araştırmacılar genel itibariyle su, hava ve toprak içerisinde yayılan çok sayıda insan ve canlıların sağlığına ciddi zarar verebilecek civa metalinin belirlenmesi için bir çok sensör dizaynı yapmışlardır. Raposo ve grubu önce arilfuril-bis(indolil)metan türevlerini iyi bir verimle H_2SO_4 katalizörlüğünde furil aldehydlerle indol (5)'in reaksiyonundan sentezlemiş ve geniş bir yelpazede metallerle etkileşimlerini $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3) içerisinde incelemişlerdir. Bu çalışmada sentezlenen ligantların spesifik olarak çevreye zararı çok iyi bilinen Hg^{+2} anyonuyla etkileştiğini çıplak gözle görülen renk değişimi ve UV-vis çalışmaları ile belirlemişlerdir. Titrasyon çalışmalarından elde edilen Job's Plot diyagramından metal-ligant bağlanmanın da (1:1) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bağlanmanın ne şekilde olduğunu $^1\text{H-NMR}$ titrasyonu ile belirlemişlerdir (Batista *et al.* 2014) (Şekil 2.11).



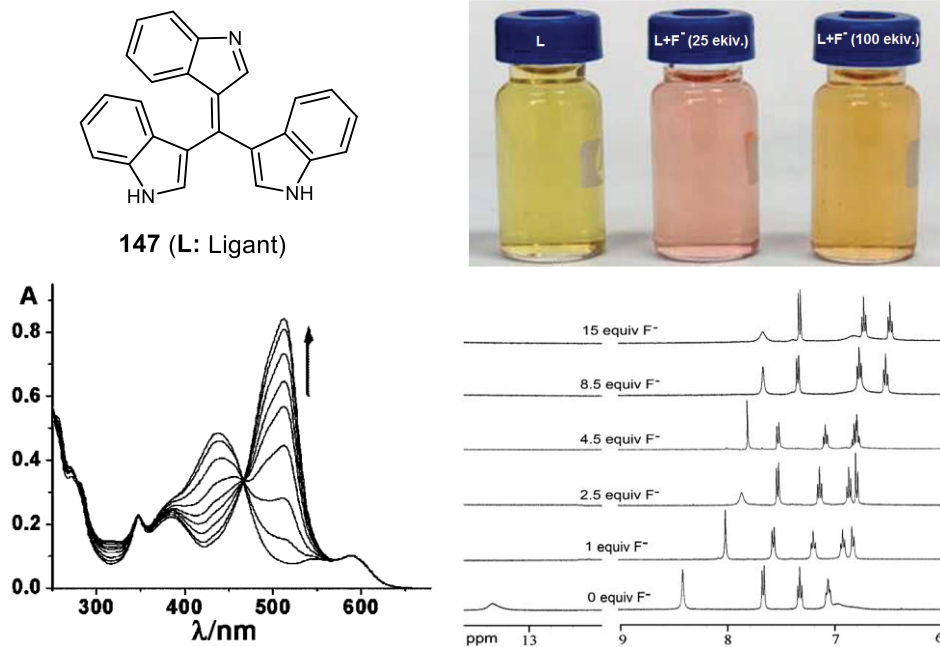
Şekil 2.11. Bis(indolil)metan türevleri [**L**₁-**L**₄], [**L**₂]'nin katyonlar (tetraflorborat veya perklorat tuzları) ile CH₃CN/H₂O (7:1) içerisinde etkileşimleri ve [**L**₂]'nin Hg⁺² katyonunun artan ekivalenti ile titrasyonu ve Job's Plot diyagramı (Batista *et al.* 2014'den uyarlanmıştır)

Katyonlarda olduğu gibi kimyasal veya biyolojik açıdan önemli anyonların tespiti için kolorometrik sensörlerin sentezlenmesine artan bir ilgi vardır. Kemosensörler genellikle hidrojen bağı yapabilme kapasitelerinden dolayı F⁻, AcO⁻, H₂PO₄⁻ ve HSO₄⁻ anyonlarına seçicilik göstermektedir. Shao ve grubu bir okside bis(indolil)metan türevi (Z)-3-((1*H*-indol-3-il)(fenil)metilen)-3*H*-indol (**146**)'nın sentezini gerçekleştirmişler ve hem asidik hidrojen bağı vericisi hem de bazik hidrojen bağı alıcısına sahip **146**'nın çok sayıdaki anyonlara olan ilgisini farklı çözücü sistemlerinde incelemişlerdir (Şekil 2.12). CH₃CN içerisinde F⁻ anyonuna, CH₃CN/H₂O (4:1) içerisinde ise HSO₄⁻ anyonuna seçicilik gösterdiği rapor edilmiştir (He *et al.* 2006).



Şekil 2.12. Bis(indolil)metan türevleri (Z)-3-((1*H*-indol-3-il)(fenil)metilen)-3*H*-indol (**146**)'nın yapısı ve anyonlarla etkileşimini gösteren UV-vis spektrumları (He *et al.* 2006'dan uyarlanmıştır)

Sentetik kemosensörlerin çoğu genel olarak bir veya daha fazla hidrojen bağı yapabilen üre, tiyoüre, amid, fenol veya pirol alt birimleri ihtiva etmektedir. İndol ve türevleri de hidrojen bağı yapma kapasitelerinden dolayı ilgi görmektedir. Shao ve arkadaşları hidrojen bağı yapma kapasitesi olan indol türevi tris(indolil)metan türevini sentezleyerek, CH_3CN içerisinde anyonlara karşı ilgisini incelemişlerdir. UV-vis çalışmaları neticesinde **147**'nin yalnızca F^- anyonuna karşı seçicilik gösterdiği belirlenmiş ve anyonun artan ekivalenti ile rengin kırmızıya doğru kaydığı da titrasyon çalışmaları ile belirlenmiştir. Kemösensör çalışmalarında ligant-anyon etkileşiminin olup olmadığı ve daha da önemlisi ne şekilde olduğunun belirlenmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden biriside ^1H -NMR titrasyon yöntemidir. Shao ve grubu DMSO-d_6 içerisinde bir ekivalent liganta karşı tetrabutilamonyum florürün artan ekivalentinin titaryonunu ^1H -NMR ile takip etmiş ve spekturumlardan 13.3 ppm'de bulunan NH sinyalinin kaybolduğu ve π konjuge sistem üzerine bir elektron transferinden dolayı aromatik bölge proton sinyallerinin sürekli yukarı alana kaydığını göstermişlerdir (Wang *et al.* 2011) (Şekil 2.13).

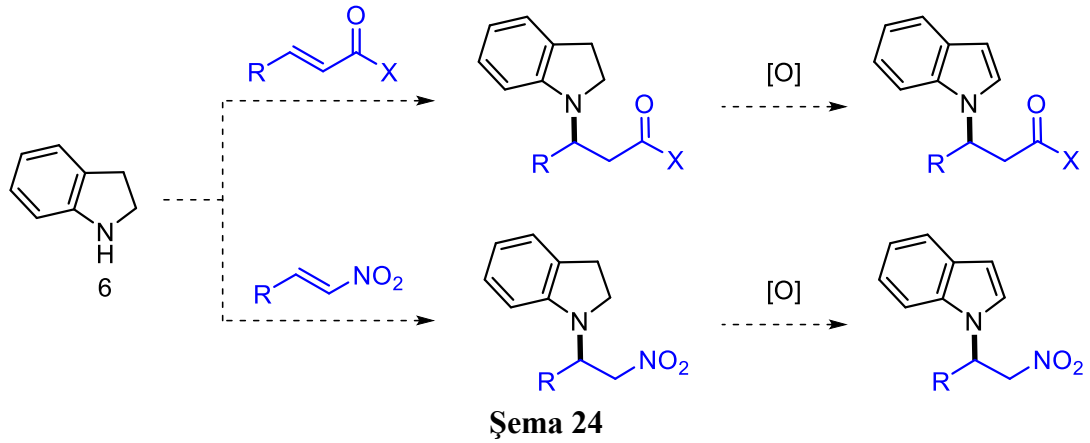


Şekil 2.13. Tris(indolil)metan türevi **147**'in yapısı, **147**'nin ile artan tetrabutilamonyum florür ekivalentiyle CH_3CN içerisinde etkileşimleri ve ^1H -NMR spekturumları (Wang *et al.* 2011'den uyarlanmıştır)

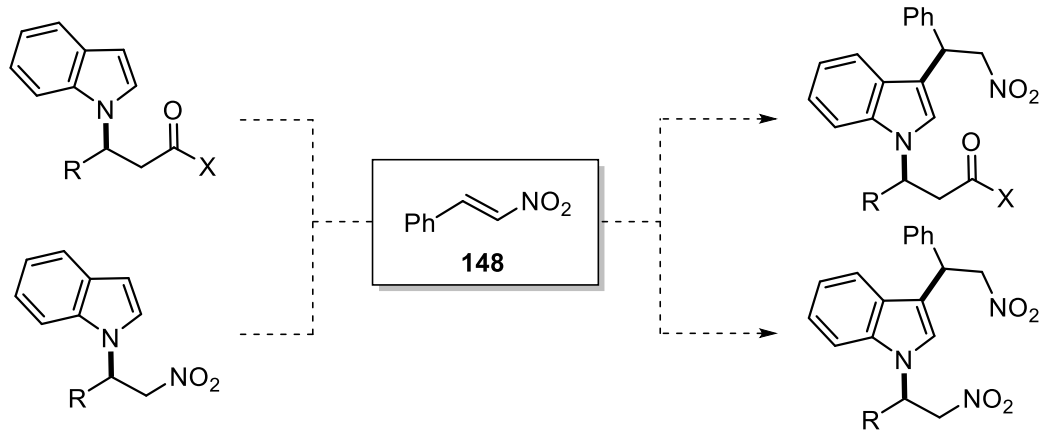
2.8. Amaç

İndol (5) keşfedildiği günden beri indol birimi ihtiva eden moleküllerin gerek biyolojik aktiviteleri, gerekse ilginç kimyasal ve fiziksel özelliklerinden dolayı araştırmacılar için ilham kaynağı olmuştur. İndol içeren doğal ürünün ilaç olarak kullanılması araştırmacıların neden artan bir şekilde indol ile ilgilendiğinin göstergesidir (Inman *et al.* 2013; Beukeaw *et al.* 2015; Zhu *et al.* 2015)

İndol bileşiklerinin C3 pozisyonu ile kıyaslandığında N1 pozisyonunun direkt olarak türevlendirilmesi üzerine yapılan çalışmalar daha sınırlı sayıdadır. Dolayısıyla N1-süstitüe indol türevlerinin etkili bir şekilde hazırlanması için yeni ve etkili yaklaşımlar geliştirilmesi büyük bir önem taşımaktadır. Bu yüzden tezin ilk kısmını N1-süstitüe indollerin etkili bir şekilde sentezlenmesi için yeni bir metod geliştirilmesi hedeflenmektedir (Şema 24).

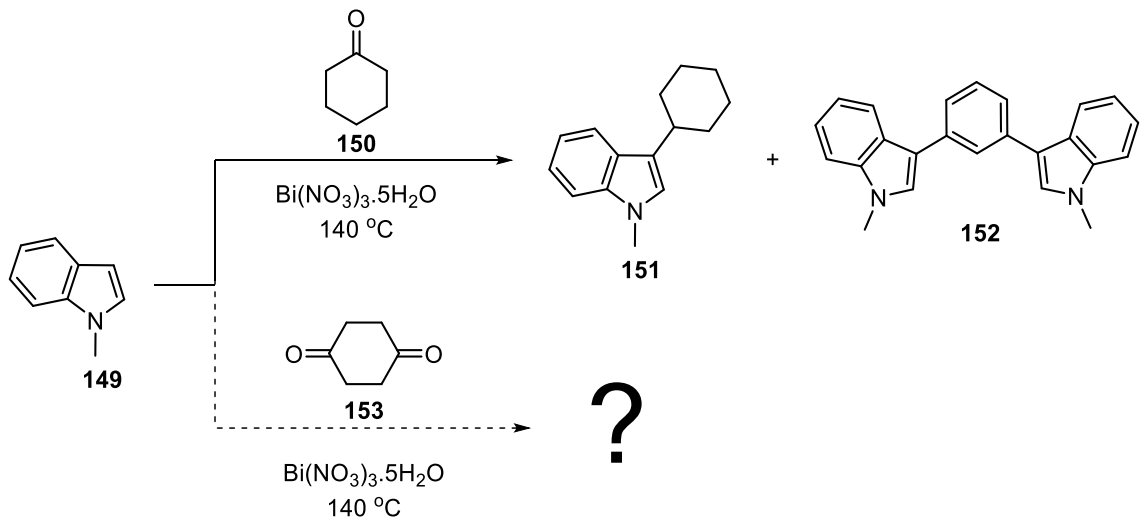


İndolin (45)'in asiklik keton, ester, aldehit ve nitro-olefinler gibi çok sayıda Michael akseptörleriyle reaksiyonlarından, N1-süstitüe indolinler ve indollerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, N1-süstitüe indol türevlerinin Lewis asit katalizörlüğünde nitro olefin türevi trans- β -nitrositiren (**148**) ile gerçekleştirilecek reaksiyonlarından, yeni 1,3-disüstitüe indol türevlerinin elde edilmesi de tez çalışmalarının ikinci kısmını oluşturmaktadır (Şema 25).



Şema 25

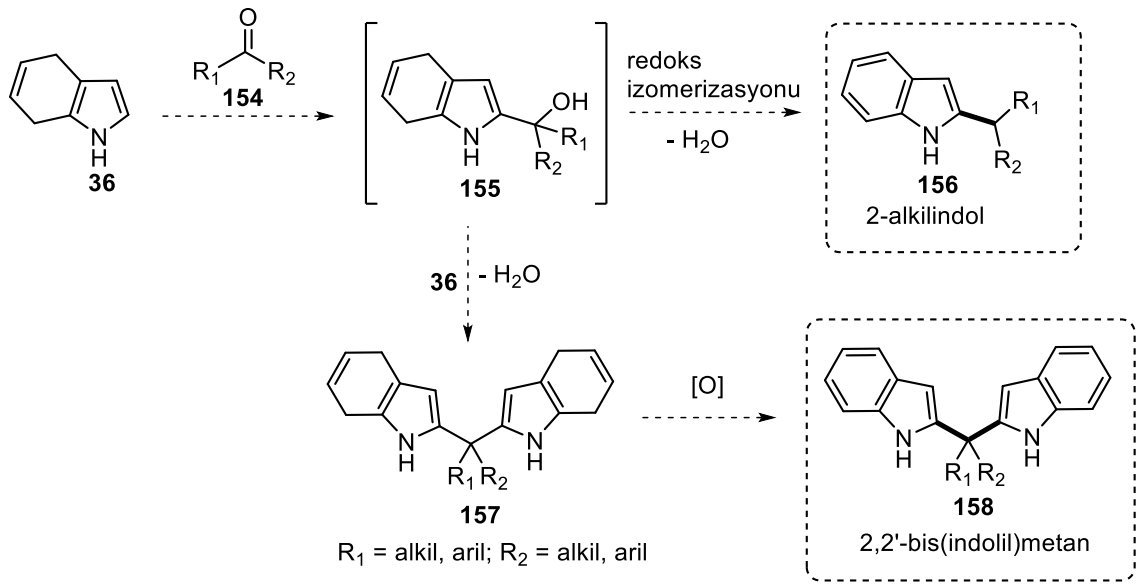
Bisindol alkaloidlerin önemli biyolojik aktiviteye sahip olduğu yapılan araştırmalar neticesinde rapor edilmiştir. Tez çalışmalarının diğer bir kısmı ise, grubumuzca gerçekleştirilen ve yüksek lisans tezi olarak sunulan bir çalışmadan elde edilen bisindol türevlerinin kapsamının genişletilmesi amacıyla, çok sayıda elektron çekici ve elektron sağlayıcı grup içeren indol türevinin sikloheksan-1,4-dion (**153**) ile reaksiyonlarının incelenmesidir (Erdoğan 2011) (Şema 26).



Şema 26

İndol ve bis(indolil)alkanlar, sentetik uygulamaları ve biyolojik aktivitelerinden dolayı oldukça önemli heterosiklik bileşiklerdir. 2-Alkilindollere yönelik sınırlı sayıdaki

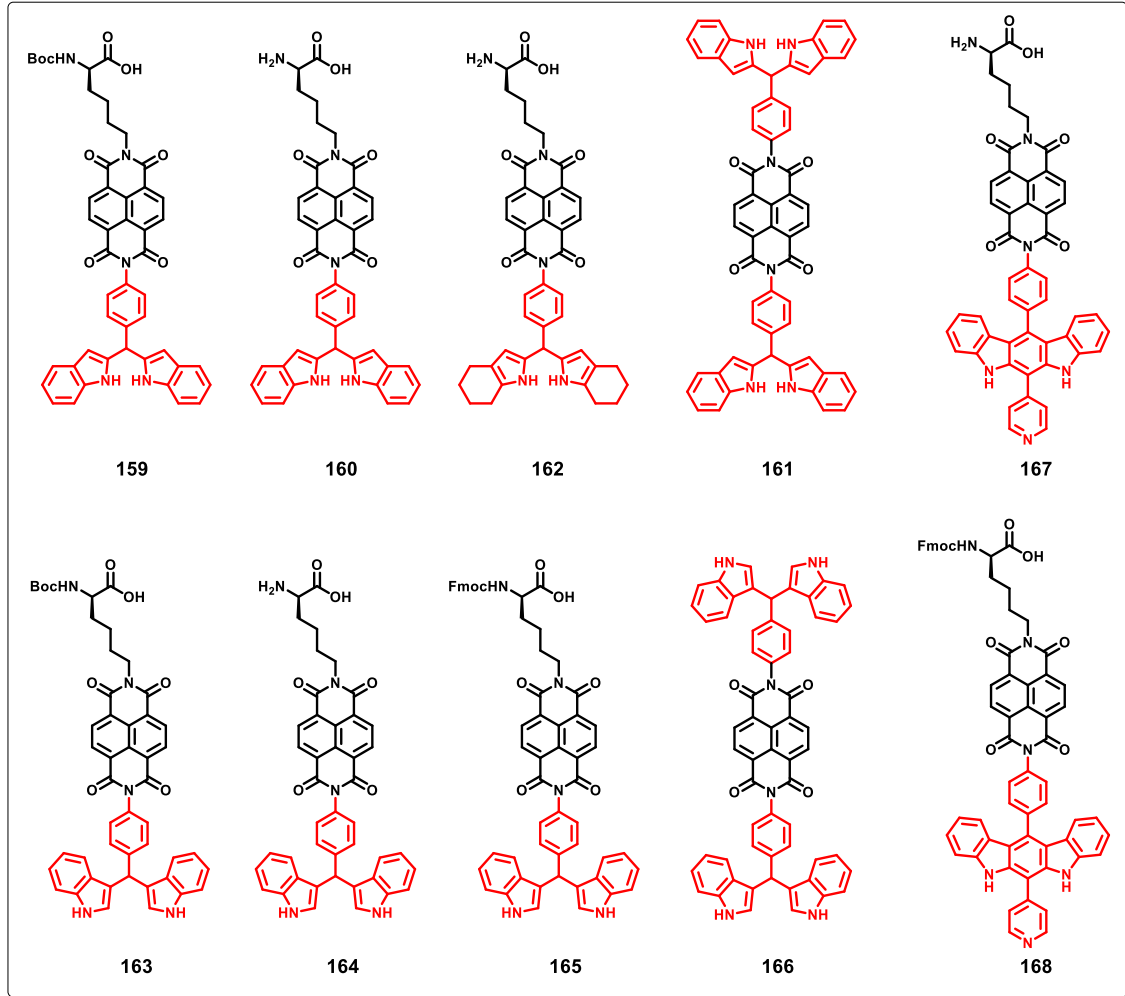
sentetik yol göz önüne alındığında, basit yaklaşımlara her zaman ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, **2-alkilindol** ve **2,2'-bis(indolil)metan** türevlerinin sentezi için etkili bir yöntem geliştirilmesi ve bu yöntemle sentezi gerçekleştirilecek bazı türevlerin kemosensör özelliklerinin incelenmesi de yine bu tez çalışmaları kapsamında hedeflenmiştir (Şema 27).



Şema 27

Nano-teknoloji oldukça hızlı bir biçimde gelişmekte ve 21. yüzyılın endüstriyel devrimi olarak görülmektedir. Organik nanoyapılar (nanoteller ve nano tüpler), nano bilim ve nano teknoloji dünyasına yeni dâhil olmuştur. Küçük moleküllerin büyük fonksiyonel nanoyapıları kendi kendine oluşturması, biyolojik sistemlerin temel taşları arasındadır. Son yıllarda, kontrollü ve öngörülebilir tek boyutlu (1D) nano yapılar oluşturmak amacıyla suda çözülebilir organik moleküllerin kullanılmasına artan bir ilgi vardır. Ülkemizde ve diğer gelişmiş ülkelerde organik nano yapıların dizaynı ve geliştirilmesi yakın bir tarihe dayanmakta ve ilgi artarak devam etmektedir. Gerek kimyacıların gerekse ilaç tasarımı ve sentezi üzerine araştırmalarını sürdüren grupların ilgisini çeken indol molekülünün nano yapılara entegrasyonu ve uygulamaları neticesinde bilim ve teknoloji açısından önemli çalışmaların yapılabilmesi için önemlidir. Bu amaçla, tez çalışmalarının son kısmını, anyon sensör özelliği muhtemel indol temelli suda

çözünebilen makro moleküllerin sentezi, sentezi gerçekleştirilecek bu moleküllerin kendiliğinden nanotüplere düzenlenmesi ve karakterizasyon çalışmaları oluşturmaktadır. Ayrıca bu nano yapıların sensör özelliklerinin incelenmesi ve varsa başka davranışlarının araştırılması da hedeflenmiştir (Şekil 2.14).

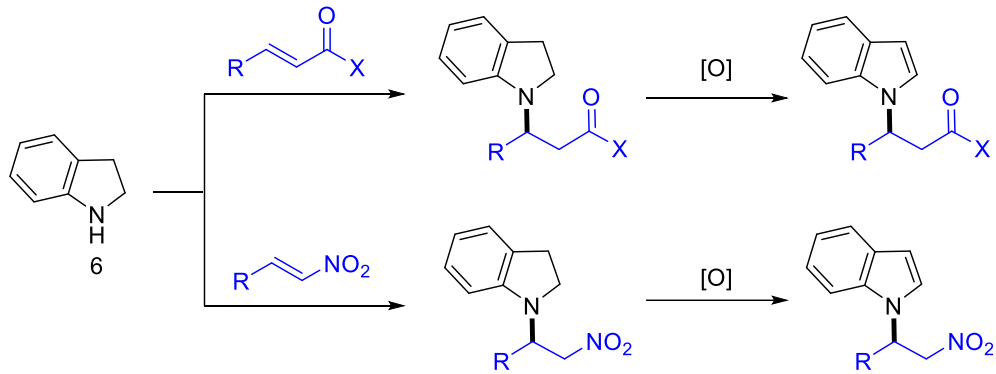


Şekil 2.14. İndol temelli amfifilik makro moleküller

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. N1-Süstitüe İndol Türevlerinin Sentezi

İndol halkasında bulunan azot atomunun nükleofilik gücü oldukça düşüktür. Bu nedenle, N1-süstitüe indollerin sentezi, özel bir sentetik tasarım gerektirir. Bu tez kapsamında; çıkış molekülleri olarak asiklik keton, ester, aldehit ve nitro-olefinler gibi Michael akseptörleri ile indolin (**35**)'in, Lewis asitleri $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}]$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, ZrCl_4 , InCl_3] veya Lewis bazları $[\text{KF} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3]$, DMAP] katalizörlüğünde, Michael katılma tepkimesi sonucu N1-süstitüe indolin türevlerinin sentezi ve N1-süstitüe indolin türevlerinin DDQ (2,3-diklor-5,6-disiyanbenzokinon), *p*-benzokinon veya MnO_2 gibi yükseltgeyicilerle oksidasyonu sonucu N1-süstitüe indol türevlerinin sentezi üzerine çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Şema 28).

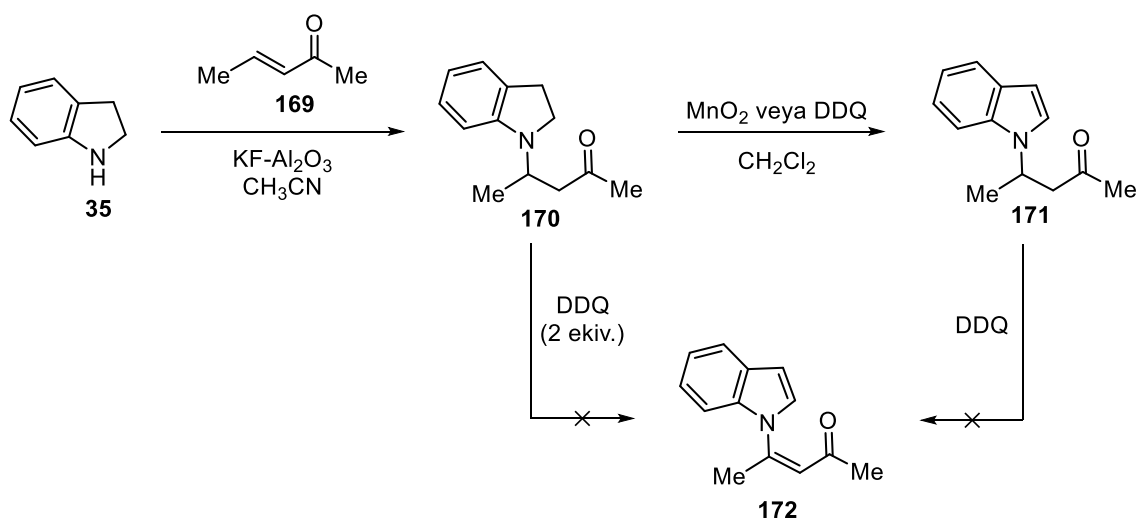


Şema 28

3.1.1. 4-(1H-İndol-1-il)pentan-2-on (171)

İndolin (**35**) ve (*E*)-pent-3-en-2-on (**169**)'un Michael katılma tepkimesi ilk önce Lewis asit (InCl_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CuBr_2 , ZrCl_4 , SnCl_2) katalizli şartlarda denendi. Fakat beklenen Michael katılma ürününün oluşmadığı gözlemlendi. Bunun üzerine reaksiyon, katalitik miktarda taze hazırlanmış $\text{KF} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ katalizörlüğünde ve asetonitril içerisinde 24 saat süreyle kaynatılarak gerçekleştirildi (Şema 29). N1-Süstitüe indolin türevi 4-

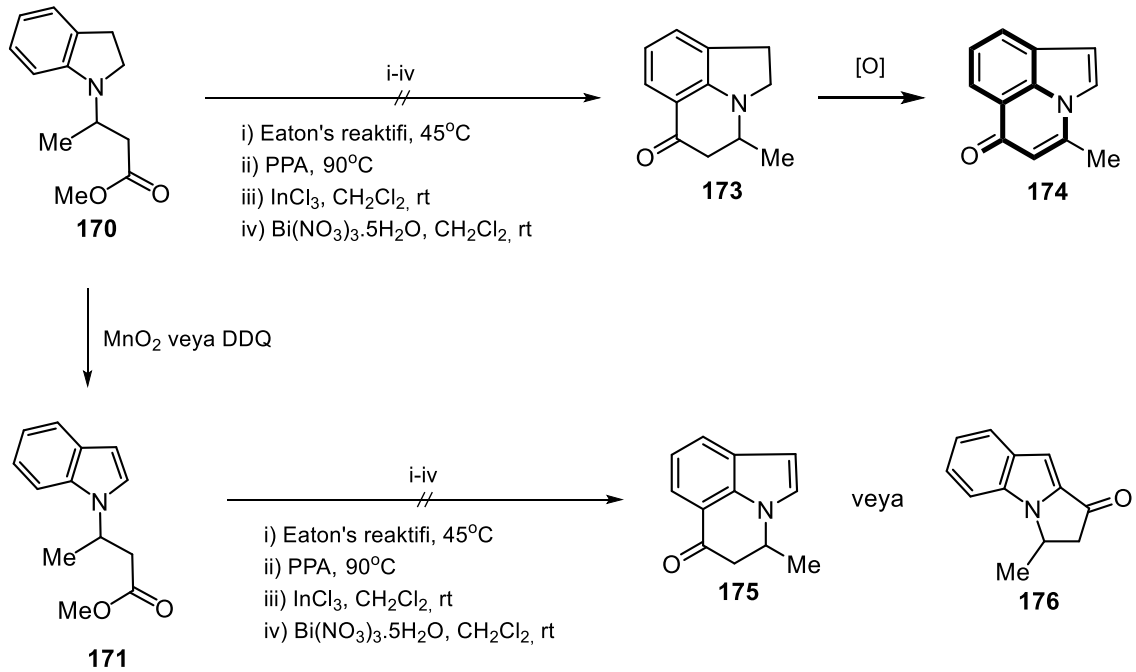
(indolin-1-il)pentan-2-on (**170**) silika jel kolondan elüe edilerek yüksek bir verimle (%92) elde edildi. Daha sonra elde edilen **170** MnO_2 ile ilgili *N*1-sübstitüe indol türevi 4-(1*H*-indol-1-il)pentan-2-on (**171**)'e yüksek bir verimle (%92) yükseltgendi (Şema 29). Ürün silika jel kolon üzerinden saflaştırılarak karakterize edildi. Molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, metilenik protonlar 3.04 ve 2.90 ppm'de AB sistemi verdiği ve dubletin dubleti olarak rezonans olduğu görülmektedir. Ayrıca Michael katılma ürünü **170**'in *N*1-sübstitüe indol türevi **171**'e oksidasyonu bir ekivalent DDQ ile de gerçekleştirildi. Güçlü bir oksidant olan DDQ'nun iki ekivalenti kullanılarak, molekül **172**'nin oluşup oluşmayacağı araştırıldı. Ancak iki ve daha fazla ekivalent DDQ kullanıldığında kompleks ürün karışımının oluştuğu gözlemlendi. Aynı oksidasyon denemeleri *N*1-sübstitüe indol türevi **170** ile de denendi ve benzer şekilde kompleks bir karışım oluştuğu gözlemlendi.



Şema 29

Sentezi gerçekleştirilen Michael katılma ürünü **170** ve *N*1-sübstitüe indol türevi **171**'in molekül içi Friedel-Crafts açılasyon reaksiyonları da incelendi. Michael katılma ürünü **170**'in reaksiyonundan kenetlenme ürünü **173** ve elde edilen **173**'ün yükseltgenmesi ile Friedel-Crafts açılasyon ürünü **174** elde edilirken, *N*1-sübstitüe indol türevi **171**'in reaksiyonundan ise **175** veya **176**'nın oluşması beklenmektedir (Şema 30). Michael katılma ürünü **170** ve *N*1-sübstitüe indol türevi **171**'in molekül içi Friedel-Crafts

açılasyon reaksiyonları için ilk önce polifosforik asit (PPA) kullanıldı. 90°C sıcaklıkta gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda hedeflenen Friedel-Crafts açılasyon ürününün oluşmadığı gözlemlendi. Daha sonra ilgili kenetleme reaksiyonları için alternatif olarak Eaton's reaktifi ($P_2O_5/CH_3SO_3H=10/90$) kullanıldığında ise kompleks bir ürün karışımları gözlemlendi. Friedel-Crafts açılasyon ürünleri **174**, **175** ve **176**'nın sentezi için $AlCl_3$, BF_3 , $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$, $Zn(OTf)_2$, $InCl_3$ ve $SnCl_2$ gibi Lewis ve Arrhenius asitleri kullanılarak 0°C, oda sıcaklığı ve yüksek sıcaklıklarda denemeler yapıldı. Ancak her defasında Michael katılma ürünü **170** ve N1-süstitüe indol türevi **171** geri kazanılırken reaksiyonların gerçekleşmediği gözlemlendi.

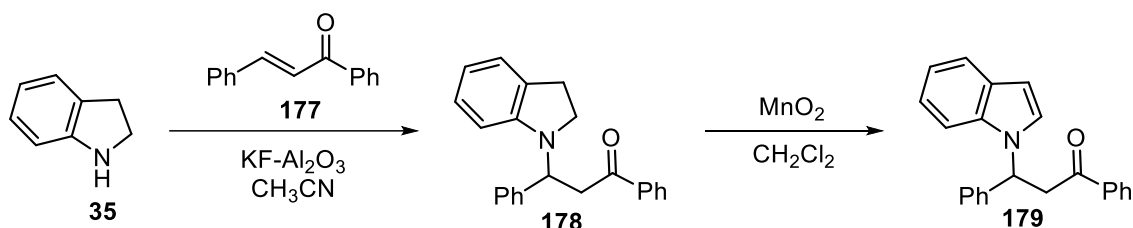


Şema 30

3.1.2. 3-(1H-indol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (179)

İndolin (**35**) ve benzalasetofenon (**177**)'nin reaksiyonu ilk önce yukarıda belirtilen Lewis asit katalizli şartlar altında denendi. Bu şartlar altında reaksiyonun çok yavaş ilerlediği ve çıkış reaktiflerinin bitmediği gözlemlendi. Değişik oranlarda indolin (1 ekivalent veya 5 ekivalent) ve benzalasetofenon (5 ekivalent veya 1 ekivalent) alınarak gerçekleştirilen

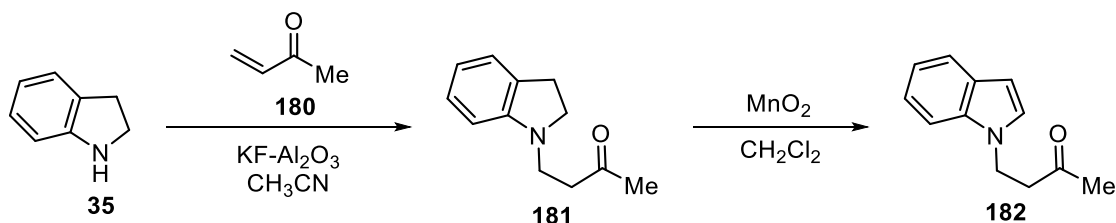
reaksiyonlarda da çıkış reaktiflerinin bitmediği görüldü. Bunun üzerine, indolin (**35**) ve benzalasetofenon (**177**)'nin reaksiyonu taze hazırlanmış KF-Al₂O₃ baz sisteminin katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 24 saat süre ile kaynatıldı (Şema 31). Ham ürün silika jel kolon üzerinden elüe edildi. Ancak Michael katılma ürününün silika jele karşı kararlı olmadığı görüldü. Aynı maddenin bazik Al₂O₃ kolanda da kararlı olmadığı tespit edilmesi üzerine, tepkimeden elde edilen karışım, MnO₂ ile oksidasyona tabi tutuldu ve indolin halkası indole yükseltgendi (Şema 31) ve hedeflenen *N*1-süstitüe indol türevi **179** bazik Al₂O₃ kolan üzerinden saflaştırılarak karakterize edildi.



Şema 31

3.1.3. 4-(1*H*-İndol-1-il)bütan-2-on (**182**)

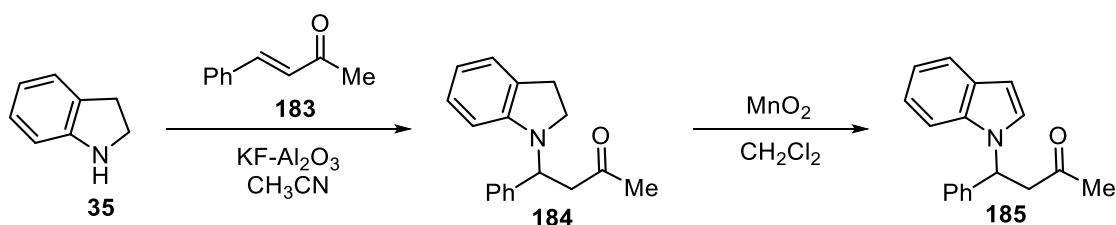
İndolin (**35**) ve but-3-en-2-on (**180**)'nin Michael katılma tepkimesi Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde oda sıcaklığında gerçekleştirildi. *N*1-Süstitüe indolin türevi **181** kısa bir Al₂O₃ kolon üzerinden yüksek bir verimle (%97) saflaştırıldı ve karakterize edildi. Katılma ürünü **181**'in **182**'ye oksidasyonu ise MnO₂ ile gerçekleştirildi (Şema 32). Hem ilk katılma ürünü **181** hem de oksidasyon ürünü **182**'nin yapısı spektroskopik olarak aydınlatıldı.



Şema 32

3.1.4. 4-(1*H*-İndol-1-il)-4-fenilbütan-2-on (185)

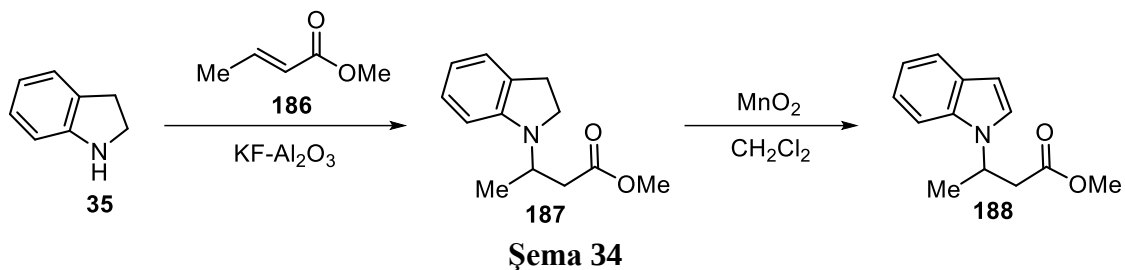
İndolin (35) ve (*E*)-4-fenillbut-3-en-2-on (183)'ün Michael katılma tepkimesi KF/Al₂O₃ katalizörlüğünde asetonitrilin kaynama sıcaklığında gerçekleştirildi. Ham ürün karışımından Michael katılma ürünü (184) saflaştırılamadığı için oda sıcaklığında metilen klorür içerisinde MnO₂ veya DDQ ile oksidasyona tabi tutuldu. Yükseltgenme ürünü 185 bazik Al₂O₃ kolondan etil asetat/hekzan karışımı ile yürütülerek saflaştırıldı (Şema 33).



Şema 33

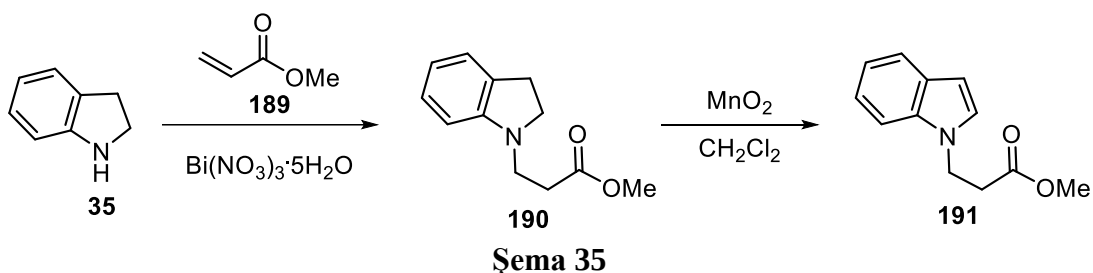
3.1.5. 3-(İndolin-1-il)butanoat (188)

Asiklik α,β -doymamış ketonların yanı sıra asiklik α,β -doymamış esterlerin Michael katılma reaksiyonları da incelenmiştir. İndolin (35) ve metil krotonat (186)'nın Michael tepkimesi çözücü içerisinde hem Lewis asidik şartlarda hem de bazik şartlarda gerçekleştirildi. Ancak reaksiyonun gerçekleşmediği gözlemlendi. Aynı reaksiyon, KF-Al₂O₃ baz sistemi katalizörlüğünde, çözücü kullanılmaksızın, 80°C'de gerçekleştirilerek hedeflenen *N*1-süstitüe indolin türevi 187 yüksek bir verimle elde edildi (Şema 34). Reaksiyon karışımının etil asetat ile ekstraksiyondan sonra kısa bir bazik Al₂O₃ kolon üzerinden etil asetat/hekzan karışımıyla yürütülerek saflaştırıldı. Michael katılma ürünü 187'nin metilen klorür içerisinde MnO₂ veya DDQ ile oksidasyonundan sentezi hedeflenen *N*1-süstitüe indol türevi metil 3-(1*H*-indol-1-il)butanoat (188) %95 verimle elde edildi (Şema 34). Sentezlenen moleküllerin yapısı spektroskopik olarak aydınlatıldı.



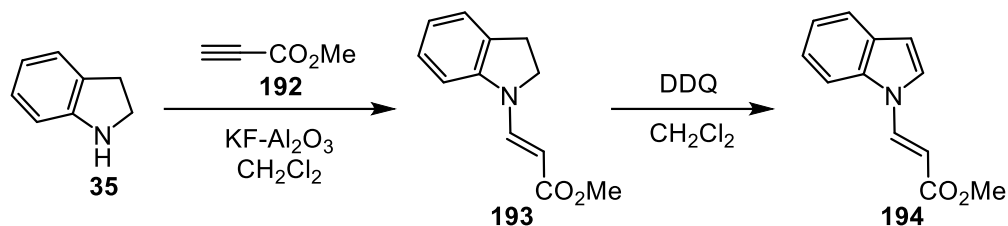
3.1.6. Metil 3-(1*H*-indol-1-il)propanoate (**191**)

İndolin (**35**) ve metil akrilat (**189**)'un Michael katılma tepkimesi $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Michael katılma ürünü **190** bazik Al_2O_3 kolon üzerinden saflaştırılarak karakterize edildi. Katılma ürünü **190**'nın **191**'e oksidasyonu MnO_2 veya DDQ ile gerçekleştirildi (Şema 35).



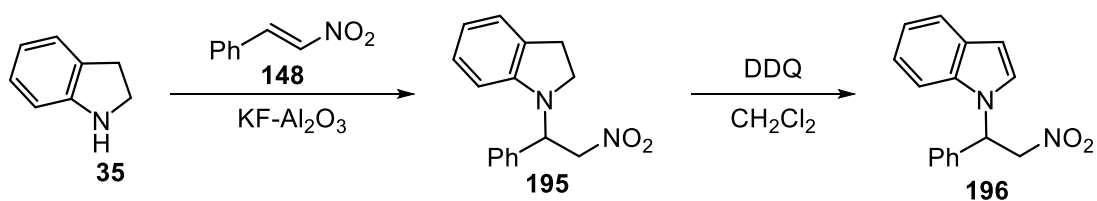
3.1.7. (*E*)-Metil 3-(1*H*-indol-1-il)akrilat (**194**)

İndolin molekülü ile Michael tipi katılma reaksiyonu incelenen diğer bir Michael akseptörü ise metil propilat (**192**)'dir. Reaksiyon metilen klorür içerisinde $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ baz sistemiyle katalizlenerek gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında yapılan reaksiyon iki saat içerisinde tamamlandı. Ürün **193** bazik Al_2O_3 kolon üzerinden etil asetat/hekzan karışımıyla elüe edilerek saflaştırıldı. Molekülün yapısı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisi ile aydınlatıldı. Moleküldeki çift bağın konfigürasyonunun *E* olduğu çift bağ protonlarına ait AB sisteminin $^3J = 13.0$ Hz olan etkileşme sabitinden anlaşıldı. Daha sonra Michael katılma ürünü **193** oda sıcaklığında metilen klorür içerisinde DDQ ile oksidasyona tabi tutuldu ve indol türevi **194** elde edildi (Şema 36).



3.1.8. 1-(2-Nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (196)

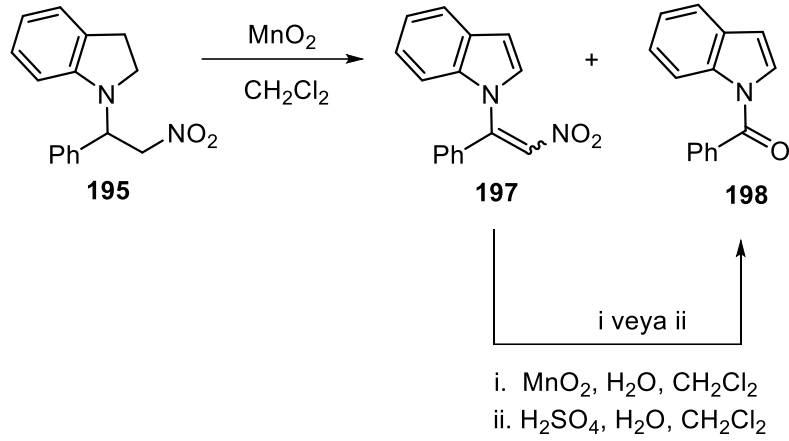
İndolin (35) ile reaksiyonları incelenen diğer bir Michael akseptör grubu ise, nitro olefinlerdir. İndolin (35) ile bir nitro olefin türevi olan *trans*- β -nitrositiren (148)'in reaksiyonu metilen klorür içerisinde KF/Al₂O₃ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrasında *N*1-sübstitüe indolin türevi 195 kısa bir bazık Al₂O₃ kolon üzerinden saflaştırıldı. Elde edilen Michael katılma ürünü 195'in *N*1-sübstitüe indol türevi 196'ya oksidasyonu ilk olarak metilen klorür içerisinde MnO₂ ile denendi. Reaksiyon sonrasında hedeflenen *N*1-sübstitüe indol türevi 196 oluşmazken ilginç sonuçlar elde edildi (Şema 38). Michael katılma ürünü 195'in *N*1-sübstitüe indol türevi 196'ya oksidasyonu ise DDQ ile gerçekleştirildi (Şema 37).



3.1.9. 1-(2-Nitro-1-feniletil)indolin (195)'in MnO₂ ile Reaksiyonu

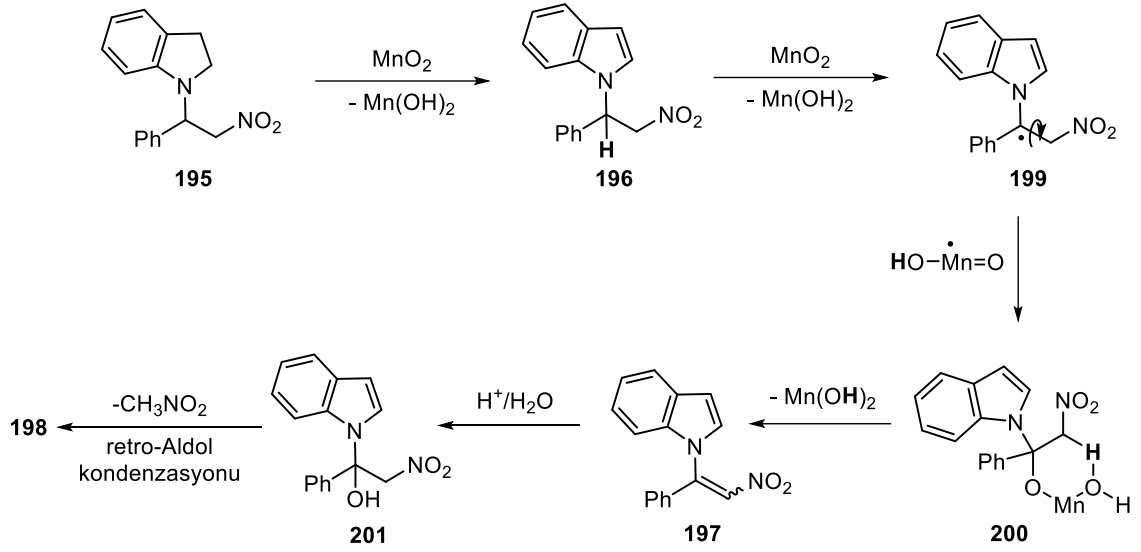
1-(2-Nitro-1-feniletil)indolin (195)'in CH₂Cl₂ içerisinde MnO₂ (10 ekiv.) ile reaksiyonu sonrasında stereo izomer karışımı 197 ve amit ürünü 198'in oluştuğu gözlemlendi. Elde edilen stereo izomer karışımı 197'nin MnO₂ veya H₂SO₄ ile CH₂Cl₂-H₂O (9:1) içerisindeki tepkimesinden aşırı oksidasyon ürünü 198 yüksek verimlerle elde edilmiştir

(Şema 38). Reaksiyon karışımı SiO_2 varlığında $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1) içerisinde de aynı dönüşümü verdiği gözlemlendi. Bütün ayırma çabaları kondenzasyon ürününün aşırı oksidasyon ürünü **198**'e parçalandığını gösterdi.



Şema 38

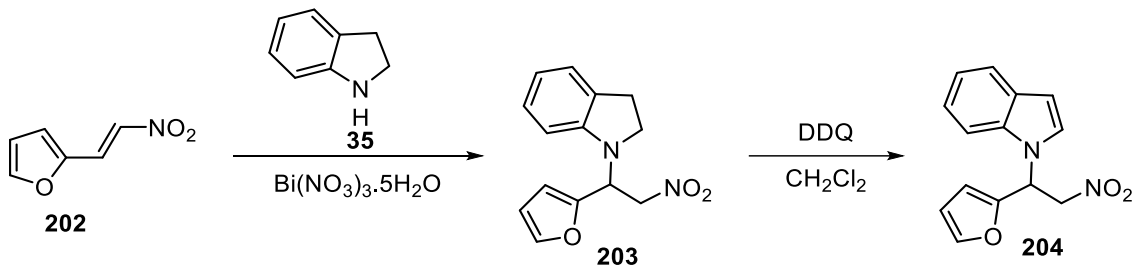
Bu durum Şema 39'da gösterildiği gibi açıklanmıştır. Önerilen mekanizmaya göre MnO_2 ile katılma ürünü **195**'in reaksiyonundan benzilik radikal oluşmaktadır. Benzilik radikal üzerinden bir seri reaksiyon sonucu $\text{Mn}(\text{OH})_2$ çıkışı ile **197** oluşmaktadır. Kondenzasyon ürünü suya karşı hassas bir moleküldür. Bu yüzden H_2O 'nun asidik ortamda oksidasyon ürünü **197**'ye Michael katılması ve retro-Aldol kondenzasyon reaksiyonu sonucu amit ürünü **198** elde edilmektedir (Şema 39). Amit bileşiği **198**'in ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında, 8.41 ile 6.62 ppm aralığında 10 tane aromatik CH protonunun rezonans olduğu görülmektedir. Molekülün ^{13}C -NMR spektrumunda birisi 168.9 ppm'de rezonans olan karbonil grubu olmak üzere 4 kuaterner ve 9 aromatik CH karbon sinyali de **198**'in yapısını desteklemektedir.



Şema 39

3.1.10. 1-(1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-1H-indol (204)

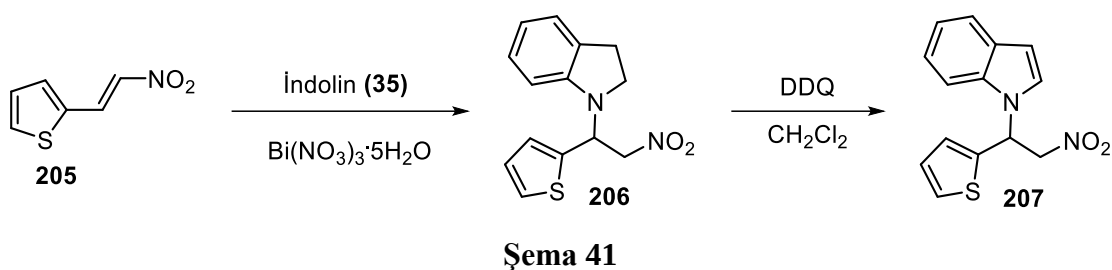
2-(2-Nitrovinil)furan (**202**)'nin indolin (**35**) ile Michael katılma tepkimesi metilen klorür içerisinde $\text{Bi(NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrası elde edilen Michael katılma ürünü **203** kısa bir bazık Al_2O_3 kolon üzerinden saflaştırılmaya çalışıldı fakat her defasında az miktarda da olsa ortamda indolin (**35**)'in olduğu görüldü. Bunun üzerine reaksiyon karışımı herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan DDQ ile oksidasyona tabi tutuldu ve hedeflenen *N*1-süstitüe indol türevleri 1-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-1*H*-indol (**204**) %93 verimlerle elde edildi (Şema 40).



Şema 40

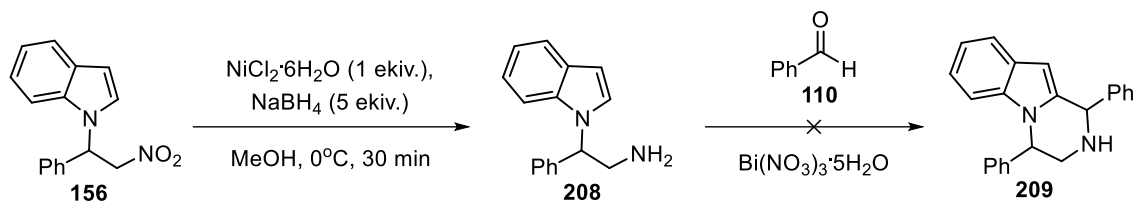
3.1.11. 1-(2-Nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (207)

2-(2-Nitrovinil)tiyofen (**205**)'in indolin (**35**) ile Michael katılma tepkimesi de metilen klorür içerisinde $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyondan sonra elde edilen Michael katılma ürünü **206** DDQ ile oksidasyona tabi tutuldu ve hedeflenen *N*1-sübstitüe indol türevi 1-(2-nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**207**) yüksek bir verimle elde edildi (Şema 41).



3.1.12. 2-(1*H*-İndol-1-il)-2-feniletan-1-amin (208)

Pictet-Spengler tipi reaksiyonlar olarak adlandırılan, β -arinilamin bileşiklerinin aldehit veya ketonlarla asit katalizli reaksiyonları sonucu tetrahidropiridin türevlerinin elde edildiği reaksiyonlar ve elde edilecek ürünler kimyacılar için ilgi çekicidir. Bu nedenle, daha önce elde edilen *N*1-sübstitüe indol türevi **156**'daki nitro grubunun metanol içerisinde $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde NaBH_4 ile reaksiyonundan elde edilen amin bileşiği **208**'in benzaldehid (**110**) ile Pictet-Spengler tipi reaksiyonu sonucunda Friedel-Crafts ürünü **209**'un oluşumu gerçekleştirilmek istendi. Ancak yapılan reaksiyonlar neticesinde her defasında kompleks ürün karışımlarının oluştuğu görüldü (Şema 42). Sentezi gerçekleştirilen indirgenme ürünü **208**'in ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında, yapıda bulunan $-\text{NH}_2$ grubuna ait iki protonun 1.21 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir. Molekülün APT ^{13}C -NMR spektrumunda da 3 kuaterner, 9 aromatik CH, 1 alifatik CH, 1 alifatik CH_2 olmak üzere 14 karbon sinyali yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 42

*N*1-süstitüe indol türevlerinin indolinden başlayarak Michael katılma tepkimeleri ve oksidasyonunu içeren iki basamaklı sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar toplu olarak Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Sentezi gerçekleştirilen yeni *N*1-süstitüe indolin ve indoler

Akseptör	Ürün	Verim (%)	Ürün	Verim (%)
	$R_1=\text{H}, R_2=\text{Me}$	93 ^a , 97 ^b , 95 ^c		97 ^d , 95 ^e
	$R_1=\text{Me}, R_2=\text{Me}$	0 ^a , 92 ^b , 90 ^c		92 ^d , 90 ^e
	$R_1=\text{Ph}, R_2=\text{Me}$	0 ^a , 87 ^{b,f} , 86 ^{c,f}		87 ^d , 85 ^e
	$R_1=\text{Ph}, R_2=\text{Ph}$	0 ^a , 60 ^{b,f} , 58 ^{c,f}		60 ^d , 65 ^e
	$R_1=\text{H}, R_2=\text{OMe}$	97 ^a , 90 ^b , 87 ^c		96 ^d , 93 ^e
	$R_1=\text{Me}, R_2=\text{OMe}$	0 ^a , 95 ^b , 87 ^c		95 ^d , 92 ^e
	$R_1=\text{H}, R_2=\text{Me}$	81 ^a , 95 ^b , 87 ^c		97 ^d , 95 ^e
	$R_1=\text{Ph}, R_2=\text{Et}$	0 ^a , 0 ^b , 0 ^c		0 ^d , 0 ^e
	$R=\text{Ph}$	95 ^a , 94 ^b , 87 ^c		95 ^d , 0 ^{e,g}
	$R=\text{Furanil}$	96 ^{b,f} , 95 ^{b,f} , 83 ^{c,f}		93 ^d , 65 ^e
	$R=\text{Tiyofenil}$	90 ^{b,f} , 87 ^{b,f} , 82 ^{c,f}		94 ^d , 0 ^e

^a Bi(NO₃)₃·5H₂O (%10 mmol) ^b KF/Al₂O₃ (%10 mmol) ^c DMAP (%10 mmol)

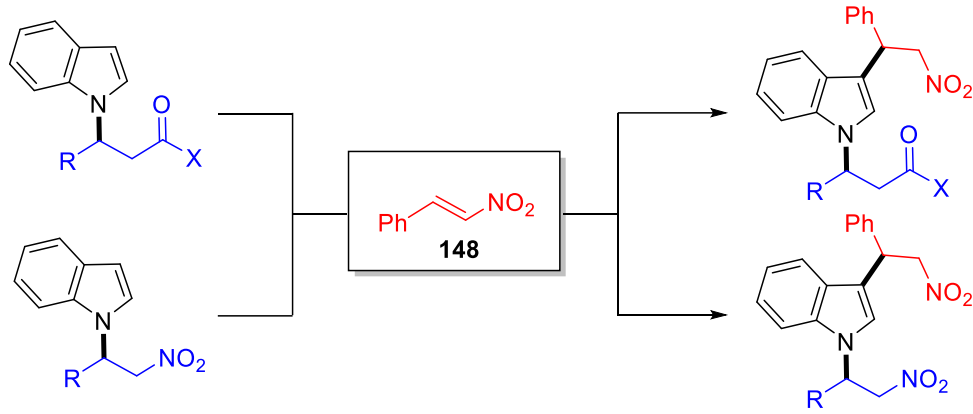
^d DDQ (1 mmol) ^e MnO₂ (10 mmol)

^f Verimler, ¹H-NMR spektrumdan belirlendi.

^g Beklenmeyen ürün oluşumu gözlemlendi.

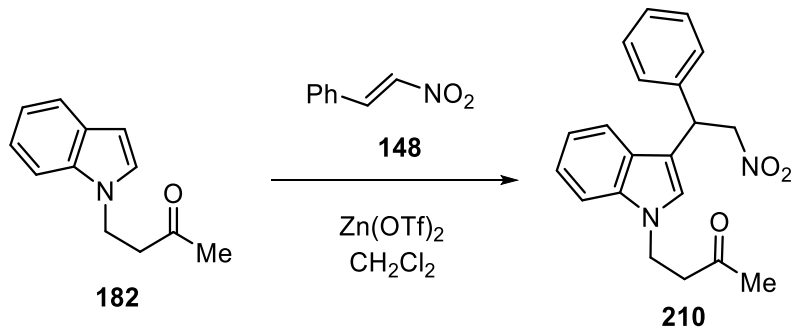
3.2. 1,3-Disüstitüe İndol Türevlerinin Sentezi

Daha sonra *N*1-süstitüe indol türevlerinin $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ katalizörlüğünde nitro olefin türevi *trans*- β -nitrositiren (**148**) ile reaksiyonlarından, 1,3-disüstitüe indol türevlerinin sentezi üzerine çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Şema 43).



Şema 43

Bu bağlamda ilk olarak, 4-(1*H*-indol-1-il)butan-2-on (**182**) ile *trans*- β -nitrositiren (**148**)'in Michael katılma tepkimesi $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrasında ^1H -NMR spektrumundan reaksiyonun gerçekleşmediği belirlendi. Bunun üzerine reaksiyon Lewis asit [InCl_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, AlCl_3 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ve ZrCl_4] veya baz [DMAP ve $\text{KF} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$] katalizörlüğünde, sıcaklık ve çözücü gibi parametreler değiştirilerek optimum şartlar belirlendi.



Şema 44

Yapılan optimizasyon çalışmaları neticesinde CH_2Cl_2 içerisinde ve oda sıcaklığında $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyon şartlarının en uygun reaksiyon şartları olduğu belirlendi (Çizelge 3.2).

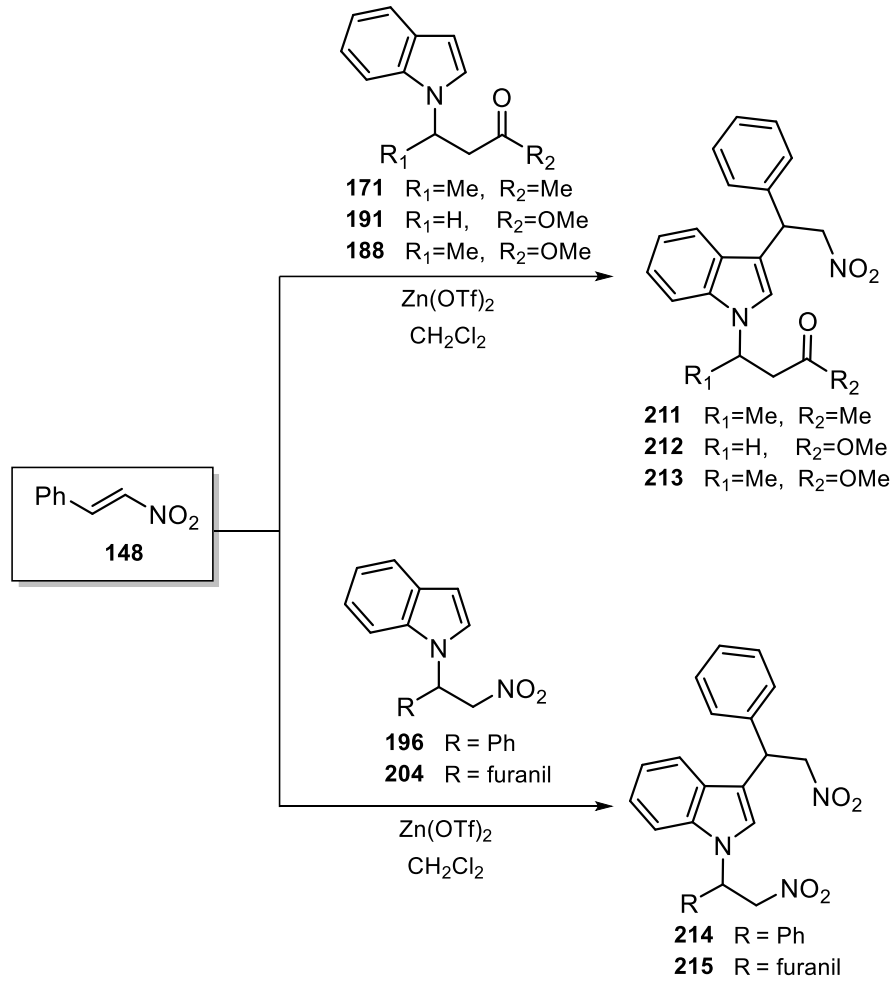
Çizelge 3.2. 4-(1*H*-İndol-1-il)butan-2-on (**182**) ile *trans*- β -nitrositiren (**148**)'in reaksiyonu için optimum şartların belirlenmesi

Reaksiyon	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman	Verim (210)
1	DMAP	CH_3CN	80	2 gün	0
2	$\text{KF-Al}_2\text{O}_3$	CH_3CN	80	2 gün	0
3	ZrCl_4	CH_3CN	80	30 dak.	0 ^[a]
4	AlCl_3	CH_2Cl_2	25	1 saat	0 ^[a]
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	CH_3CN	80	12 saat	10
6	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	CH_2Cl_2	25	12 saat	0
7	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	CH_3CN	80	4 gün	0
8	InCl_3	CH_3CN	80	2 gün	0
9	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	CH_2Cl_2	25	10 saat	85

^[a] Kompleks ürün karışımı

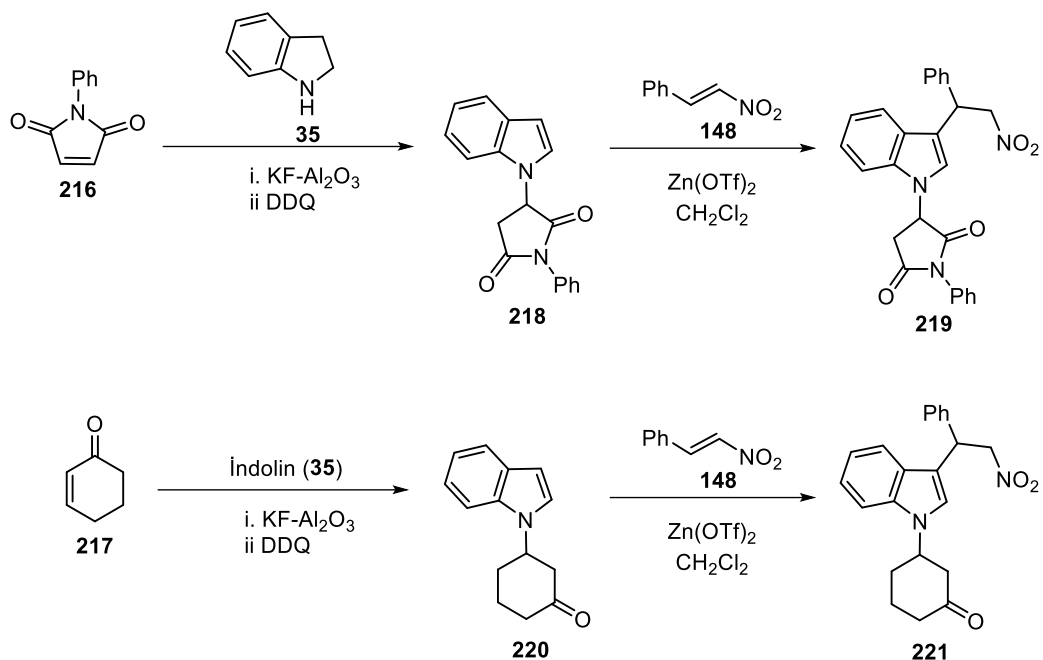
1,3-Disüstitüe indol türevi **210**'ün ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 10 aromatik protonun 7.44 (bd, $J = 8.5$ Hz, =CH, 1H), 7.34-7.20 (m, =CH, 7H), 7.07 (t, $J = 7.6$ Hz, =CH, 1H) ve 6.99 (s, =CH, 1H) ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. İndolün C3 pozisyonuna süstitüe olan grupta yer alan kiral benzilik proton 5.16 (t, $J = 8.1$ Hz, CH, 1H) ppm'de rezonans olurken, optikçe aktif merkeze komşu metilenik protonların asimetrik çevreye sahip olmasından dolayı, 5.04 (dd, $J = 12.4, 7.7$ Hz, CH_2 , 1H) ve 4.93 (dd, $J = 12.4, 7.7$ Hz, CH_2 , 1H) ppm'de AB sistemi verdiği görülmektedir. İndole N1-pozisyonundan süstitüe olan grupta yer alan, 4 alifatik proton 4.37 (t, $J = 6.6$ Hz, CH_2 , 2H) ve 2.92 (t, $J = 6.6$ Hz, CH_2 , 2H) ppm'de rezonans olurken, yapıda bulunan metil protonlarının 2.11 (s, CH_3 , 3H) ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Molekülün ^{13}C -NMR spekturumunda birisi 206.4 ppm'de gözlenen karbonil grubuna ait rezonans sinyali beş kuaterner karbona ait sinyaller ve sekiz aromatik CH, bir alifatik CH, iki CH_2 , bir CH_3 olmak üzere toplam 18 rezonans sinyali önerilen yapıyı desteklemektedir.

Sentezi gerçekleştirilen diğer *N*1-süstitüe indol türevleri, 4-(1*H*-indol-1-il)pentan-2-on (**171**), metil 3-(1*H*-indol-1-il)propanoat (**191**) ve metil 3-(1*H*-indol-1-il)bütanoat (**188**) ile *trans*- β -nitrostiren (**148**)'in Michael katılma tepkimeleri de katalitik miktarda Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde, metilen klorür içerisinde ve oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Ham ürünler silika jel kolon üzerinden elüe edilerek, hedeflenen 1,3-disüstitüe Michael katılma ürünleri **211-213** yüksek verimlerle elde edildi (Şema 45). Elde edilen Michael katılma ürünleri **211** ve **213** moleküllerinde iki kiral merkez bulunduğundan diastreoizomer karışımı olarak elde edilmişlerdir. Bu yüzden moleküllerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarında beklenenden fazla rezonans sinyali bulunmaktadır. *N*1-Süstitüe indol türevleri, 1-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (**196**) ve 1-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-1*H*-indol (**204**) ile *trans*- β -nitrostiren (**148**)'in Michael katılma tepkimeleri de yine metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında ve katalitik miktarda Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyonlar sonrasında hedeflenen Michael katılma ürünleri ($\pm$)-1,3-bis(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (**214**) ve ($\pm$)-1-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (**215**) yüksek verimlerle diastreoizomer karışımları olarak elde edildi (Şema 45).



Şema 45

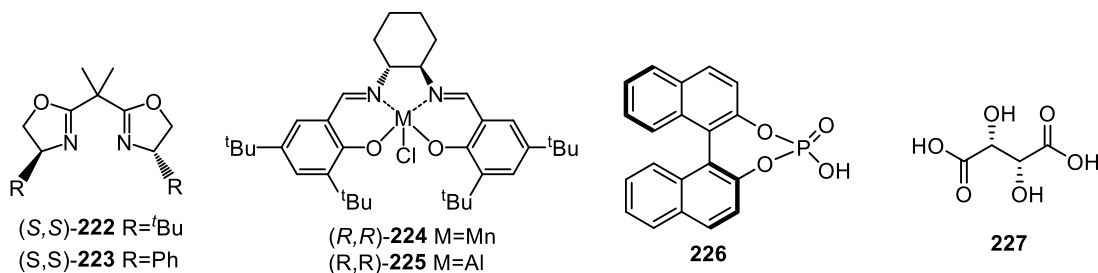
1-Fenil-1*H*-pirrol-2,5-dion (**216**) ve indolin (**35**)'in metilen klorür içerisinde $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonundan elde edilen Michael katılma ürünü **218A**'nın DDQ ile yükseltgenmesi sonucu indol türevi **218B** elde edilmiştir (Kilic *et al.* 2012). Daha sonra 3-(1*H*-indol-1-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-dion (**218B**) ile *trans*-β-nitrostiren (**148**)'in Michael katılma tepkimesi metilen klorür içerisinde katalitik miktarda Zn(OTf)_2 katalizörlüğünde ve 12 saatte oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Ham ürün silika jel kolondan etil asetat/hekzan karışımından yürütülerek Michael katılma ürünü **219** elde edilmiştir. 1,3-Disüstitüe indol türevi **221**'e benzer şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucu elde edilmiştir (Şema 46).



Şema 46

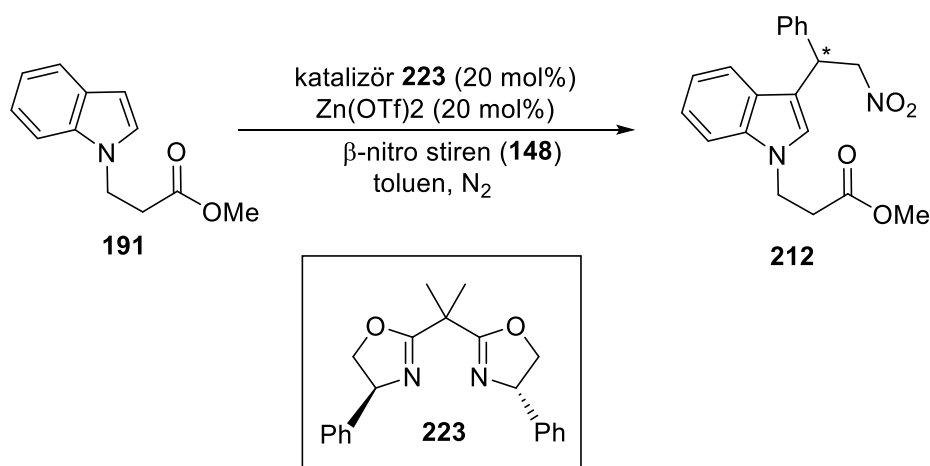
3.2.1. Molekül 191 ile *trans*- β -nitrostiren (148)'in enantiyoselektif Michael tepkimeleri üzerine yapılan çalışmalar

3-Süstitüe indol türevlerinin asimetrik sentezleri literatürde önemli bir yer tutmaktadır. Tez çalışmaları kapsamında ayrıca Michael katılma ürünü **191** ile *trans*- β -nitrostiren (**148**)'in enantiyoselektif katılma tepkimeleride incelendi. Bunun için katalitik enantiyoselektif konjuge katılma reaksiyonlarında etkin bir şekilde kullanılan ve ticari olarak elde edilen bisoksazolin [(*S*)-*t*Bu-BOX] **222** ve [(*S*)-Ph-BOX] **223**, kiral (*R,R*)-[Al(salen)Cl] ve (*R,R*)-[Mn(salen)Cl] kompleksleri **224A-255B**, (*S*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrojenfosfat (**226**) ve *L*-(+)-tartarik asit (**227**) katalizörleri kullanıldı (Şema 47).



Şema 47

Optikçe aktif 1,3-disübstitüe indol türevi metil-3-(3-(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol-1-il)propanoat (**212**)’nin sentezi için ilk olarak, kiral katalizör [(*S*)-Ph-BOX] (**223**) çınko triflat (Zn(OTf)₂) ile birlikte kullanıldı. Kuru bir balon içerisine konan Zn(OTf)₂ ve (*S*)-Ph-bisoksazolin (**223**) azot atmosferinde toluen (5 mL) içerisinde karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığında N₂ atmosferinde 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra *trans*-β-nitrositiren (**148**) ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra metil 3-(1*H*-indol-1-il) propanoat (**182**) molekülü ilave edildi. Değişik sıcaklıklarda reaksiyonu sonucunda %85-90 aralığında verimler elde edildi (Şema 48, Çizelge 3.3).



Şema 48

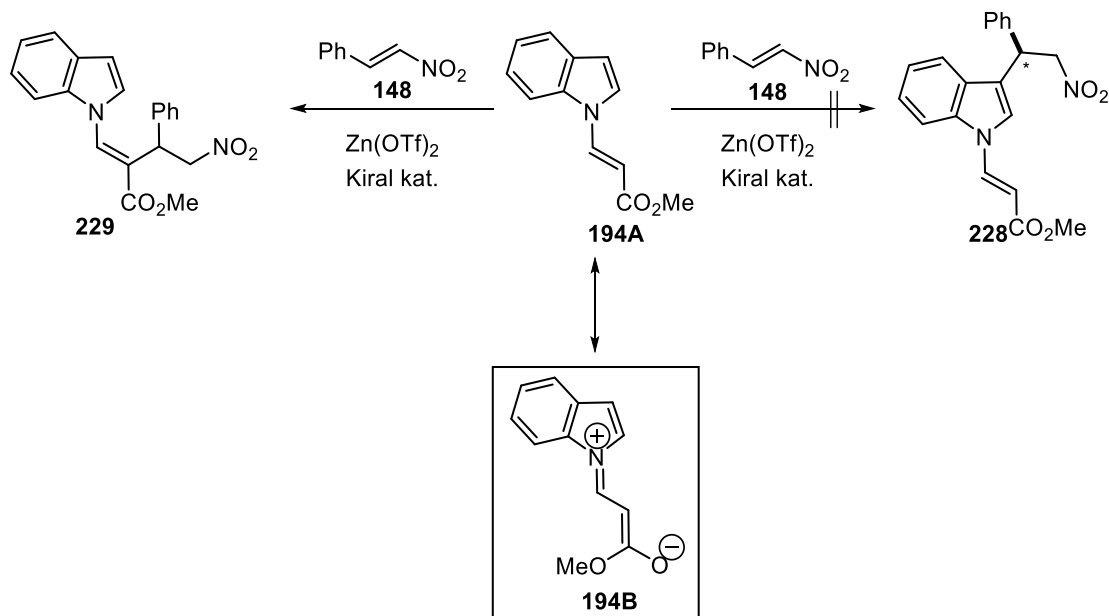
Rasemik Michael katılma ürünü **212**’deki enantiyomer oranlarını belirlemek için kiral HPLC kolon (Kiral kolon: OD-H, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), akış hızı: 1,0 mL/dak, 254 nm; tr-(+) = 45.9 dak, tr-(-) = 48.5 dak) yapıldı. Kiral HPLC kromotogramından enantiyomer oranları (+) izomer için 49.2 ve (-) izomer için 50.8 olarak bulundu. Değişik sıcaklık şartlarında (-70°C, -30°C ve 25°C) gerçekleştirilen reaksiyonlardan elde edilen Michael katılma ürünü **212**’deki enantiyomer oranlarını da yine kiral HPLC kolon (Kiral kolon: OD-H, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), akış hızı: 1,0 mL/dak, 254 nm) ile belirlendi. Kiral HPLC kromotogramlarından her bir reaksiyon için belirlenen enantiyomer oranları Çizelge 3.3’te gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Asimetrik metil-3-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol-1-il)propanoat (**212**)’nin Sentezi

Deney	Zaman	Sıcaklık	Verim (%)	Enantiyomerik Oran
1	12 saat	Rt	90	64:36
2	24 saat	-30	88	60:40
3	24 saat	-70	85	58:42

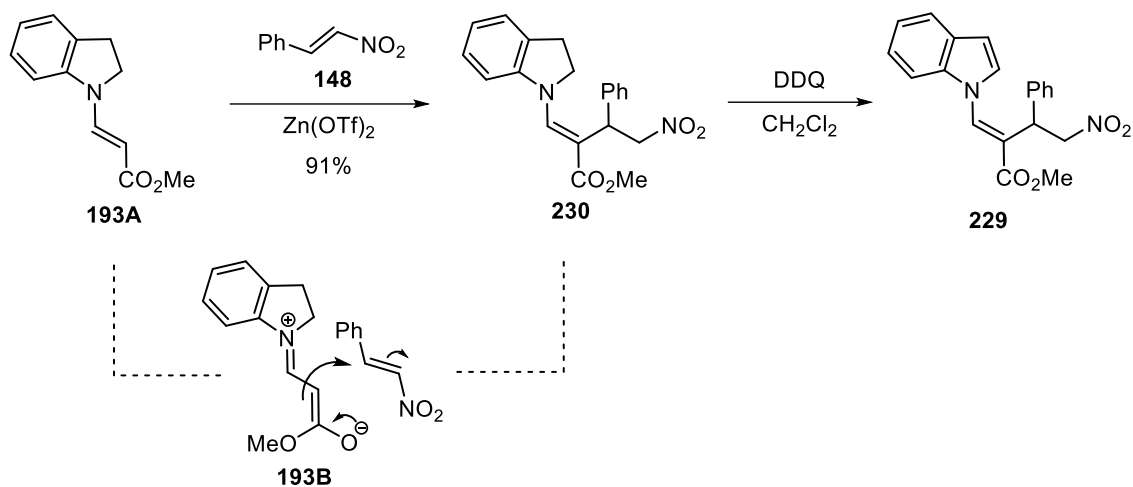
Elde edilen sonuçlardan reaksiyonun gerçekleştirildiği ortam sıcaklığının artmasının hem reaksiyon verimini hem de enantiyosektif seçiciliği artırdığı görülmektedir (Çizelge 3.3). Elde edilen sonuçlar her ne kadar bir seçiciliğin olduğunu gösterse de, bu sonuçlar istenilen düzeyde değildir. Enantiyoselektiviteyi artırmak için [(*S*)-Ph-BOX] **74** ve Zn(OTf)₂ kompleksinin yanı sıra; (*R,R*)-[Al(salen)Cl] ve (*R,R*)-[Mn(salen)Cl] kompleksleri **224A-225B**, (*S*)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrojenfosfat (**226**) ve *L*-(+)-tartarik asit (**227**) gibi katalizörler kullanıldığında ise reaksiyonun gerçekleşmediği görüldü (Şema 47).

Asimetrik 1,3-disübstütüe indol türevlerinin sentezi üzerine çalışılan diğer bir molekül ise, kiral bir merkez ihtiva etmeyen *N*1-sübstütüe indol türevi olan (*E*)-metil 3-(1*H*-indol-1-il)akrilat (**194**)’dür. Bunun için Zn(OTf)₂ (0.10 mmol) ve (*S*)-Ph-bisoksazolin (**223**) (0.10 mmol) N₂ gazı atmosferinde toluen içerisinde karıştırıldı. Daha sonra sırasıyla oda sıcaklığında N₂ atmosferinde *trans*-β-nitrositiren (**148**) ve (*E*)-metil-3-(1*H*-indol-1-il)akrilat (**194**) reaksiyon karışımına aralıklarla ilave edildi. Reaksiyon sonrasında NMR spektrumundan hedeflenen asimetrik 1,3-disübstütüe ürünü (*E*)-Metil-3-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol-1-il)akrilat **228**’in oluşmadığı gözlenirken, oldukça düşük bir verimle Baylis-Hillman tipi katılma ürünü **229**’un oluştuğu görüldü (Şema 49). Hedeflenen 1,3-disübstütüe indol türevi **228**’in oluşmamasının sebebi, *N*1-sübstütüe indol türevi **194A**’nın rezonans yapısı **194B**’ye bakıldığında anlaşılabilir. Buna göre, elektron çekici fonksiyonel grubun rezonansla indol türevi **194A**’nın C-3 pozisyonunun nükleofilik özelliğini azalttığı düşünülmektedir (Şema 49).



Şema 49

Bunun üzerine, (*E*)-metil-3-(indolin-1-il)akrilat (**193**)'ün Zn(OTf)_2 katalizörlüğünde *trans*-β-nitrostiren (**148**) ile reaksiyonu CH_2Cl_2 içerisinde gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrasında Baylis-Hillman tipi katılma ürünü **230** yüksek bir verimle (%91) elde edildi. Elde edilen indolin türevi **230**'un MnO_2 ile yükseltgenmesi sonucunda indol türevi **229** elde edildi (Şema 50). Sentezi gerçekleştirilen **229**'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında, 11 aromatik CH protonunun; 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, =CH, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, =CH, 1H), 7.37-7.25 (m, =CH, 8H) ve 6.71 (d, $J = 3.5$ Hz, =CH, 1H) ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Olefinik CH protonu ise 8.44 (s, =CH, 1H) ppm'de rezonans olmaktadır. Çift bağa sübsitüte olan gruba ait benzilik alifatik CH protonu 5.27 (t, $J = 7.2$ Hz, CH, 1H) ppm'de rezonans olurken, bu optikçe aktif merkeze komşu olan alifatik CH_2 protonları ise farklı çevreyi gördüklerinden 5.36 (dd, $J = 12.5, 7.2$ Hz, CH_2 , 1H) ve 5.12 (dd, $J = 12.5, 7.2$ Hz, CH_2 , 1H) ppm'de AB sistemi vermektedir. Ester grubuna ait metoksi protonları 3.84 ppm'de rezonans olmaktadır. Molekülün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 5 kuaterner, 10 aromatik CH, 1 alifatik CH, 1 alifatik CH_3 ve 1 alifatik CH_2 olmak üzere toplam 18 karbon rezonansı da önerilen yapıyı desteklemektedir.



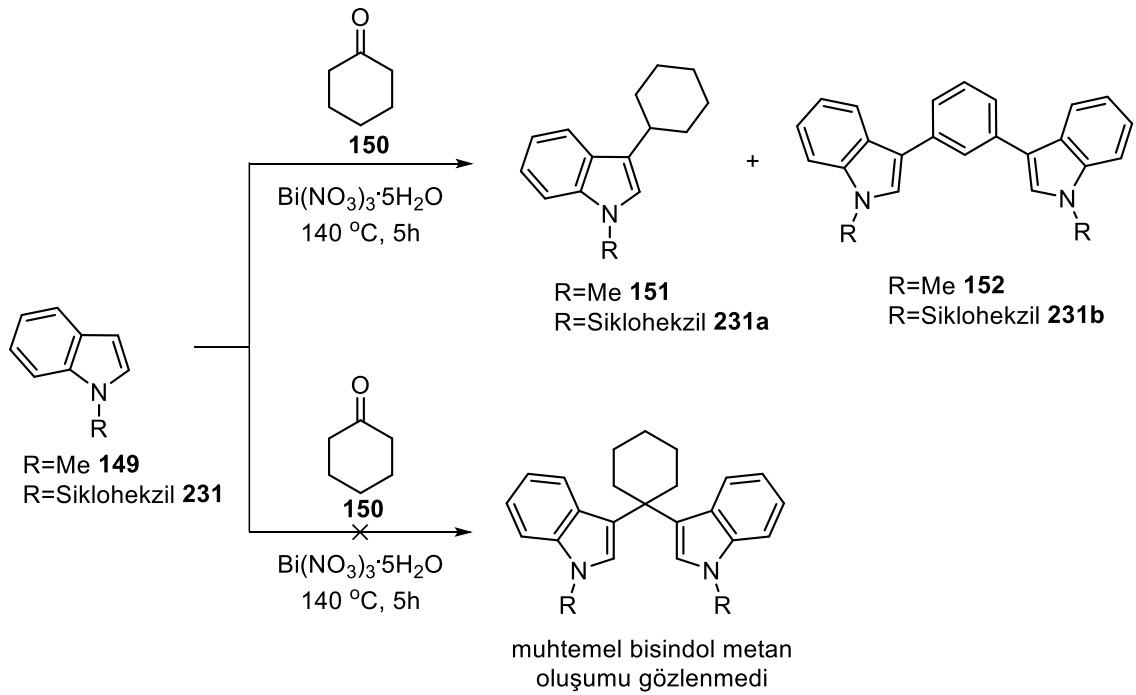
1,3-Disubstitüe indol türevlerinin sentezi ile ilgili sonuçlar Çizelge 3.4’de toplu olarak verilmiştir.

Çizelge 3.4. Sentezi gerçekleştirilen yeni 1,3-disubstitüe indol türevleri

Akseptör	Ürün	Verim (%)
	$R_1=H, R_2=Me$	85
	$R_1=Me, R_2=Me$	77
	$R_1=H, R_2=OMe$	91
	$R_1=Me, R_2=OMe$	71
	$R=Ph$	88
	$R=Furanil$	82
		93
		90

3.3. İndol türevleri ve Siklik Ketonların Reaksiyonlarının İncelenmesi

Saraçoğlu ve grubu tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, *N*1-metil indol (**149**) ve *N*1-sikloheksil indol (**231**) moleküllerinin sikloheksanon (**150**) ile $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizli zörlüğünde ve 140°C 'de çözücüsüz olarak gerçekleştirilen reaksiyonundan 3-alkilindol türevleri (**151**, **231a**) ve 1,3-diindolbenzen türevleri (**152**, **231b**)'nin oluştuğu rapor edilerek oluşan yapıların karakterizasyonu, 1 ve 2 boyutlu NMR spektrumları yardımıyla gerçekleştirilmiştir (Erdoğan 2011) (Şema 51). Yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışmanın önemi, reaksiyonlar sonucunda muhtemel bisindol metan türevlerinin oluşumunun gözlenmemiş olmasıdır. Belirtilen çalışmanın kapsamını genişletmek amacıyla çok sayıda indol ve siklik keton türevinin reaksiyonları incelenmiştir.

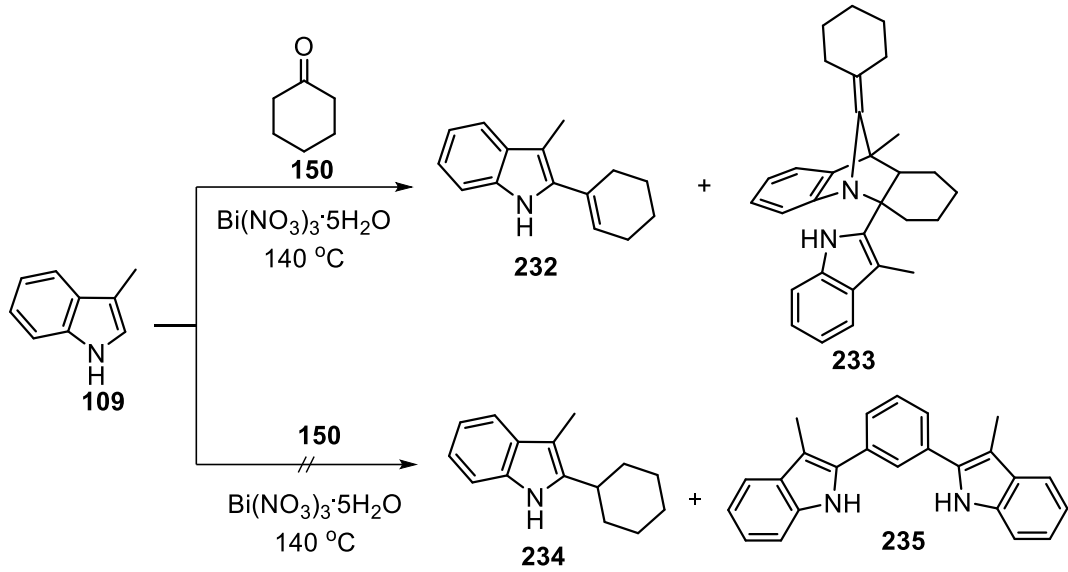


Şema 51

3.3.1. 3-Metil-1*H*-indol (**109**) ve Sikloheksanon (**150**)'nin Reaksiyonu

Yukarıda belirtilen çalışmanın kapsamının genişletilmesi amacıyla, C2-süstitüe indol türevlerinin sentezi için önemli bir çıkış molekülü olan 3-metil-1*H*-indol (**109**)'un

sikloheksanon ile reaksiyonu $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde çözücüsüz olarak 140°C sıcaklıkta kapalı bir tüp içerisinde gerçekleştirildi. Gerçekleştirilen reaksiyon neticesinde beklenen ürünler; 1,3-bis(3-metil-1*H*-indol-2-il)benzen (**234**) ve 2-sikloheksil-3-metil-1*H*-indol (**235**) oluşmazken, eliminasyon ürünü 2-(sikloheks-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (**232**)'nin yanı sıra polisiklik yapıdaki Diels-Alder katılma ürünü **233**'ün oluştuğu NMR spektrumundan belirlendi. Silika jel kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma işlemlerinde 2-(sikloheks-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (**232**) izole edilemezken, Diels-Alder ürünü **233** saflaştırılarak karakterize edildi (Şema 52). 3-Metil-1*H*-indol (**109**)'un sikloheksanon (**150**) ile reaksiyonundan hedeflenen 1,3-bis(3-metil-1*H*-indol-2-il)benzen (**235**) ve 2-sikloheksil-3-metil-1*H*-indol (**234**) yerine Diels-Alder ürünü (**233**)'ün oluşması üzerine aynı reaksiyon diğer siklik ketonlar olan siklopentanon (**241**) ve sikloheptanon (**238**) ile de denendi.



Şema 52

Bu noktada diğer ketonlar ile ilgili yapılan reaksiyonlara geçmeden önce reaksiyon için en uygun şartları belirlemek amacıyla sikloheksanon (**150**) ile 3-metil-1*H*-indol (**109**)'un reaksiyonu katalizör, çözücü ve sıcaklık parametreleri değiştirilerek çok sayıda deneme yapılarak optimize edilmeye çalışıldı. Katalizör olarak $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ZrCl_4 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, PhCOOH , CF_3COOH (TFA) gibi Lewis ve Bronsted asitleri kullanılmıştır. Yapılan optimizasyon çalışmalarında oda sıcaklığında gerçekleştirilen tepkimelerde katalizörün

hiç bir etkisinin olmadığı ve herhangi bir ürünün oluşmadığı görülmüştür. Bunun üzerine, reaksiyonlar asetonitrilin kaynama sıcaklığı ve daha yüksek sıcaklıklarda kapalı tüp içerisinde çözücü olarak asetonitril veya toluen kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Çizelge 3.5). Ayrıca kapalı tüp içerisinde ve çözücüsüz olarak 3-metil-1*H*-indol (**109**)'un değişik ekivalentleri kullanılarak da tepkimeler gerçekleştirilmiştir. Kapalı tüpte 120°C'de asetonitril içerisinde ve Bi(NO₃)₃·5H₂O veya Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonlar neticesinde, ham ürün NMR spektrumundan, katılma-eliminasyon ürünü 2-(sikloheks-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (**232**)'nin oluştuğu görüldü. Ancak **232**'nin kromatografik saflaştırma esnasında tekrar su katılması ve retro-Friedel-Crafts reaksiyonu sonucu başlangıç maddelerine dönüşmektedir. Silika jel kolon kromatografisi ile **232** izole edilemezken başlangıç molekülleri aynen geri kazanıldı. Gerçekleştirilen optimizasyon çalışmaları neticesinde oluşmasını Diels-Alder ürünü **233**'ün oluşumu için en uygun şartların Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde, 140°C'de ve çözücüsüz olarak gerçekleştirilen reaksiyon şartlarının olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.5)

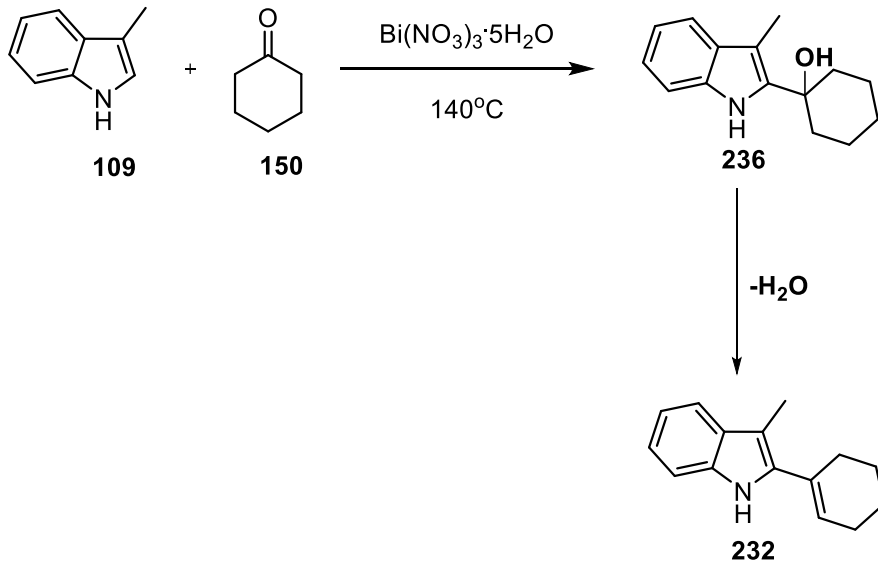
Çizelge 3.5. Sikloheksanon (**150**) ile 3-metil-1*H*-indol (**109**) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar

Reaksiyon	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman	Verim (233)
1	TFA	CH ₃ CN	120	30 dak.	0 ^[a]
2	PhCOOH	CH ₃ CN	120	30 dak.	0 ^[a]
3	ZrCl ₄	CH ₃ CN	120	30 dak.	0 ^[b]
4	ZrCl ₄	-	140	30 dak.	0 ^[a]
5	Zn(OTf) ₂	CH ₃ CN	120	12 saat	0 ^[b]
6	Zn(OTf) ₂	-	140	12 saat	25
7	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	CH ₃ CN	80	12 saat	0 ^[b]
8	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	CH ₃ CN	120	12 saat	0 ^[b]
9	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	Toluen	160	12 saat	31
10	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	-	140	1 saat	20
11	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	-	140	10 saat	55
12	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	-	140	2 gün	70

^[a] Kompleks ürün karışımı

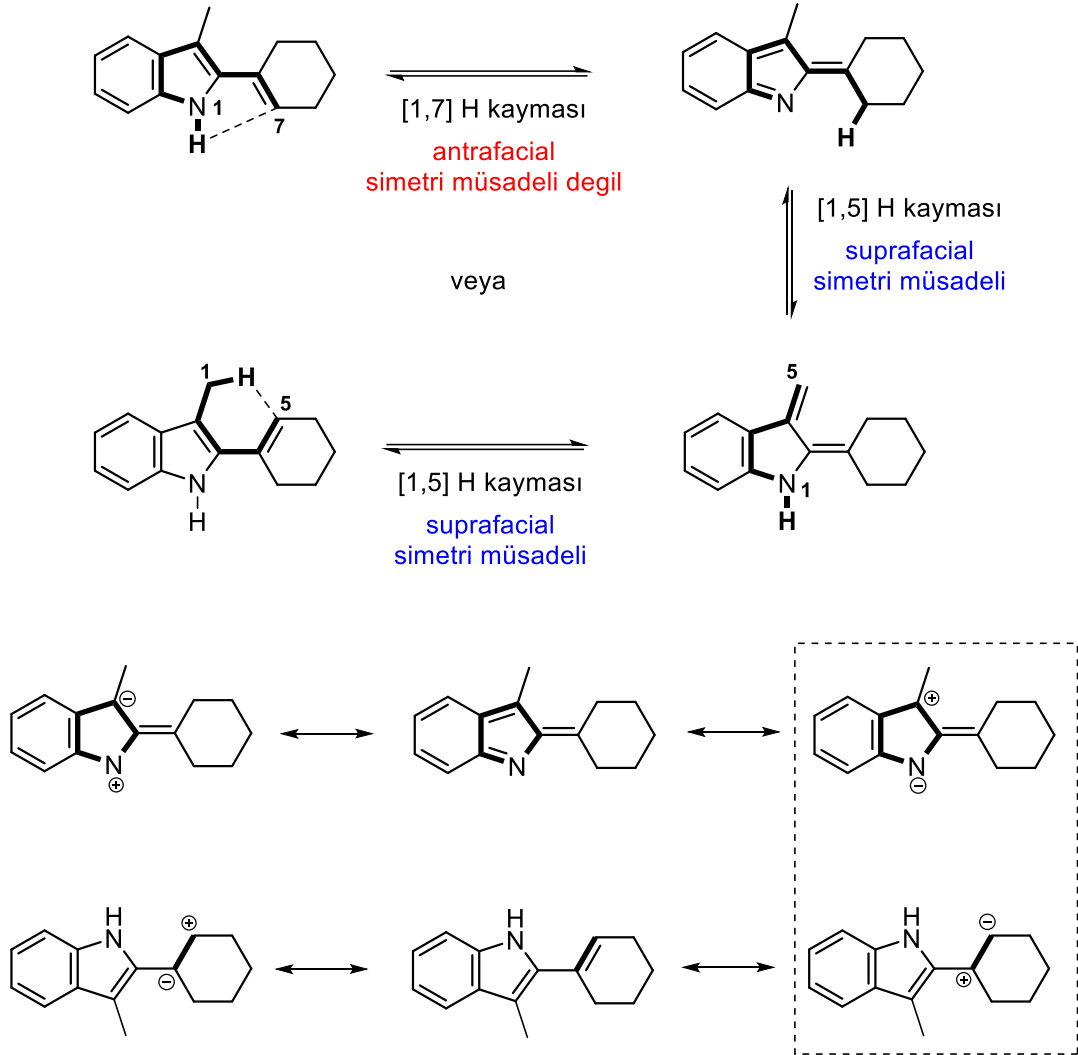
^[b] Reaksiyon karışımının NMR spektrumundan **232**'nin oluşumu gözlemlendi.

3-Metil-1*H*-indol (**109**) ve sikloheksanon (**150**)'nin reaksiyonundan meydana gelen ürünlerin oluşumu için önerilen mekanizma Şema 53'de gösterilmiştir. Buna göre, 3-metil-1*H*-indol (**109**) ile sikloheksanon molekülü arasındaki Lewis asit katalizli reaksiyonu sonucu Friedel-Crafts ürünü **236** oluşmaktadır. Bir su çıkışı sonucu eliminasyon ürünleri **232** oluşmaktadır (Şema 53).



Şema 53

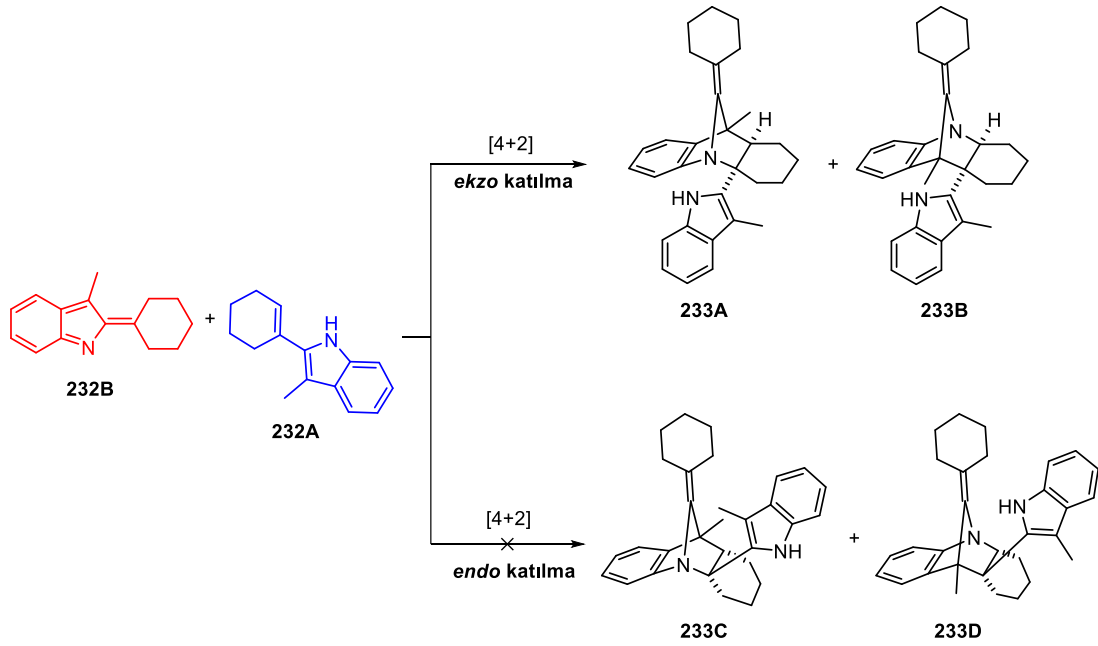
Diels-Alder katılma ürünü **233**'ün oluşum mekanizması Şema 54 ve 55'te verilmiştir. Buna göre alkilasyon ürünü **232A**'nın yüksek sıcaklıklarda hidrojen kayması sonucu aza-fulven **232B** ile bir denge oluşturduğu düşünülmektedir. Hidrojen kayması iki şekilde gerçekleşebilir. Birincisi [1,7] hidrojen kayması ile aza-fulven yapısı oluşabilir. Ancak termal olarak [1,7] hidrojen kayması antrafacial olarak gerçekleşeceği için simetri müsadeli değildir. İkinci olarak molekülde iki defa [1,5] hidrojen kayması olabilir. Termal şartlarda [1,5] hidrojen suprafacial simetri müsadeli olduğu için ikinci yol ile aza-fulven yapısının oluştuğu önerilmektedir.



Şema 54

Daha sonra azafulven ve sikloheksen arasında [4+2] siklo katılma tepkimesi ilgili Diels-Alder ürününü vermek üzere gerçekleşmektedir. Ancak reaksiyon mekanizmasından görüldüğü gibi dört tane Diels-alder katılma ürünü oluşabilir. Bunların ikisi ekzo katılma ürünü ikiside endo katılma ürünüdür. Katılmada ekzo yaklaşımın daha uygun bir yaklaşım olduğu düşünüldüğü için indol halkasının endo olduğu **233A** ve **233B** oluşabilir. Elektronik etkide göz önüne alındığında indol halkasının trisiklik halka sisteminde azota yakın ve endo konumda olduğu ürün (**233A**)'nın tek ürün olarak oluştuğu tahmin edilmektedir (Ondrus *et al.* 1995). Diels-Alder ürünü **233A**'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik halkadaki sekiz proton 7.62 ile 7.01 ppm aralığında multipler olarak rezonans olmaktadır. Moleküldeki bir NH protonu ise 7.15 ppm'de singlet olarak rezonans

olmaktadır. Sikloheksil halkasındaki CH protonu 3.48 ppm’de dubletin dubleti olarak rezonans olurken, indolün C3 pozisyonundaki CH₃ protonları 2.53 ppm’de singlet, köprü başındaki CH₃ protonları ise 2.38 ppm’de singlet vermiştir. 2.36-1.15 ppm aralığındaki multiplerler ise sikloheksil halkasındaki diğer metilenik protonların rezonans sinyalleridir. Molekülün bünyesinde bulunan bir NH pikini daha belirgin olarak gözleyebilmek amacıyla aseton-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda ise NH protonun 8.79 ppm’de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir. APT ¹³C-NMR spektrumunda gözlenen sekizi kuaterner on altı aromatik karbon rezonans sinyali molekülün yapısıyla uyumludur. Ayrıca ikisi kuaterner on üç alifatik karbon sinyali de molekülün yapısını desteklemektedir.

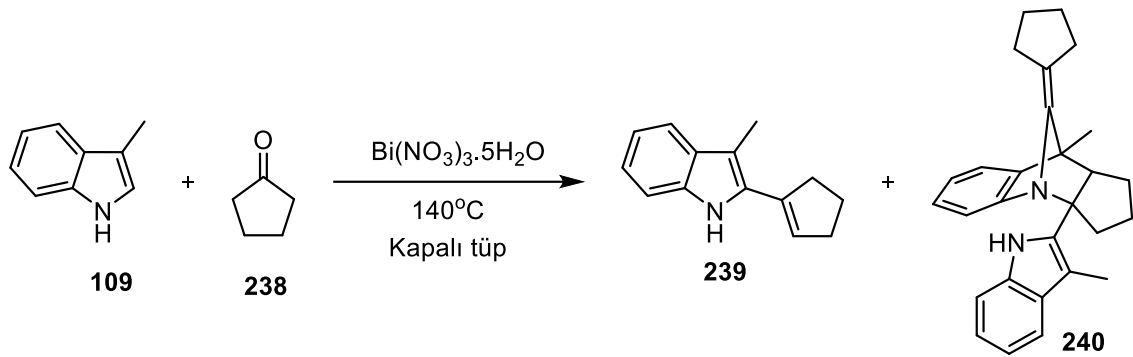


Şema 55

3.3.2. 3-Metil-1H-indol (109) ile Siklopentanon (238)’in Reaksiyonu

3-Metil-1H-indol (109) ve siklopentanon (238)’in reaksiyonu da aynı şartlarda incelendi. İlk önce 3-metil-1H-indol ve siklopentanonun reaksiyonu kapalı bir tüpte CH₃CN içerisinde 120°C’de Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrasında ham ürünün NMR spektroskopisi incelendiğinde benzer şekilde yalnızca eliminasyon ürünü 2-(siklopent-1-en-1-il)-3-metil-1H-indol (239)’un oluştuğu gözlemlendi.

Silika jel kolon kromatografisi ile 2-(siklopent-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (**239**) izole edilemedi (Şema 56). 3-Metil-1*H*-indol (**109**) ve siklopentanon (**238**)'in kapalı tüp içerisinde 140°C sıcaklıkta gerçekleştirilen reaksiyonu 3-metil-1*H*-indol ve sikloheksanon (**150**)'nin reaksiyonuna benzer şekilde alkilasyon ürünü 2-(siklopent-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (**239**) ve polisiklik Diels-Alder ürünü **240**'ı vermektedir. Elde edilen Diels-Alder ürünü **240** silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak karakterize edildi (Şema 56).

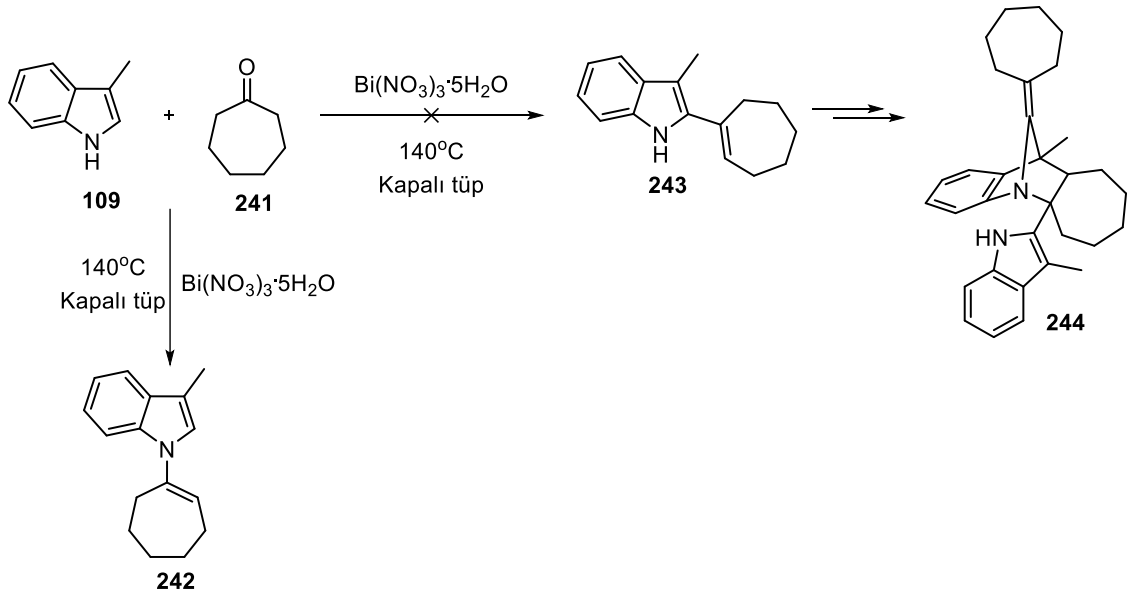


Şema 56

3.3.3. 3-Metil-1*H*-indol (**109**) ile Sikloheptanon (**241**)'in Reaksiyonu

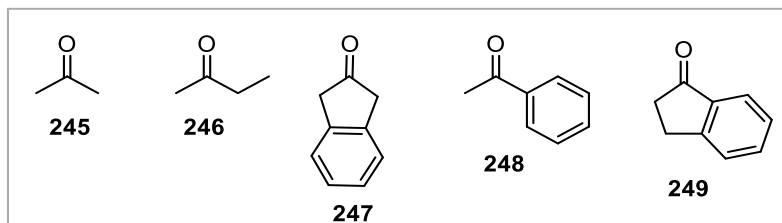
3-Metil-1*H*-indol (**109**) ve sikloheptanon (**241**)'in reaksiyonu 140°C sıcaklıkta, kapalı bir tüp içerisinde $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyonun gidişatı diğer ketonlardan farklı olurken 1-(siklohept-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (**242**) tek ürün olarak oluştu ve Diels-Alder ürünü (**244**)'ün oluşmadığı gözlemlendi. 3-Metil-1*H*-indol (**109**) ile sikloheptanon (**241**)'in değişik ekivalentleri ile reaksiyonundan da benzer sonuçlar elde edildi. 2-(Siklopent-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (**242**) silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şema 57). Elde edilen ürün sekonder amin ve ketonun reaksiyonundan elde edilen tipik bir enamin bileşiğidir. İndol halkasının Lewis asidik şartlarda azot üzerinden ketona katılması ve bir mol su çıkışı ile ilgili enamin oluşmaktadır. Sikloheptanon sikloheksanon ve siklopentanona göre daha esnek bir yapıya sahiptir. Bu yüzden keton ve metil grubu arasındaki siterik gerilim ketonun C2 pozisyonundan katılmasını engellediği düşünülmektedir. Enamin bileşiği 2-(siklopent-1-en-1-il)-3-metil-

1*H*-indol (**242**)'nin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde onbir farklı sinyal grubunun varlığı görülmektedir. Bu sinyal gruplarından *N*1-süstitüe yedili halkada bulunan 10 proton; 2.67-2.64, 2.48-2.05, 1.89-1.84, 1.78-1.72 ve 1.69-1.60 ppm'de multiplet olarak rezonans olurken, yedili halkada bulunan bir olefinik protonun ise 5.95 ppm'de triplet olarak rezonans olduğu görülmektedir. İndol biriminin benzen halkasına ait dört proton sırasıyla δ 7.56 ve 7.36 ppm'de dublet, 7.18 ve 7.10 ppm'de triplet ve C2 pozisyonunda bulunan proton ise 6.90 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. APT ¹³C-NMR spektrumunda gözlenen 4 kuaterner, 6 aromatik CH, beş alifatik CH₂ ve bir de CH₃ olmak üzere 16 karbon rezonans sinyali molekülün yapısıyla uyumludur.



Şema 57

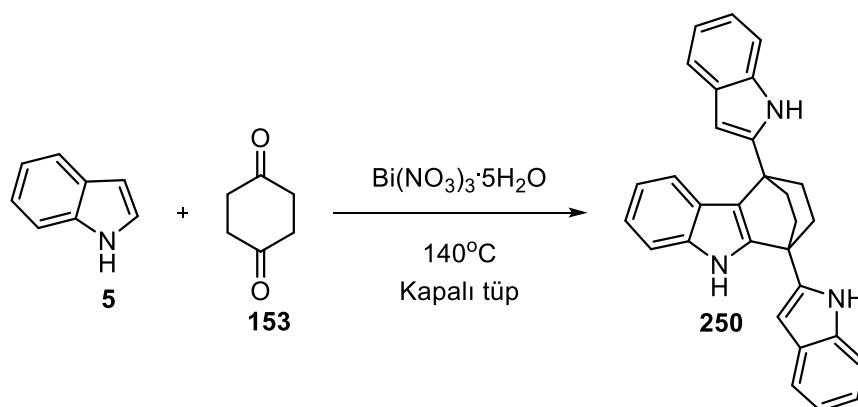
Siklik ketonların dışında aseton (**245**), butan-2-on (**246**), 2- indanon (**247**), asetofenon (**248**) ve 1-indanon (**249**) moleküllerinin 3-metil-1*H*-indol (**109**) ile reaksiyonları da incelendi. Aseton (**245**) ve butan-2-on (**246**) ile yapılan reaksiyonlardan kompleks ürün karışımları gözlemlendi. Fakat kromatografik olarak ürünler saflaştırılamadı. 1-İndanon (**249**) ve 2-indanon (**247**) ile yapılan reaksiyonlardan herhangi bir ürün oluşumu gözlenmezken, asetofenon (**248**) ile yapılan reaksiyonda enamin ürünü oluşumu gözlemlendi (Şema 58). Silika jel üzerinden gerçekleştirilen saflaştırma çalışmalarında ürünlerin çıkış moleküllerine bozunduğu tespit edildi.



Şema 58

3.3.4. İndol (5) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu

Sikloheksanon (**109**) yerine keton olarak sikloheksan-1,4-dion (**153**) kullanıldığı zaman reaksiyon gidişatının ne olacağını araştırmak için indol (**5**, 2 ekiv.) ile sikloheksan-1,4-dion (**153**, 1 ekiv.)'ün reaksiyonu ilk olarak 140°C'de Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde çözücüsüz olarak gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrasında beklenmeyen bir ürün olarak bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi **250**'nin oluştuğu gözlemlendi. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (**250**) silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak karakterize edildi (Şema 59). Saflaştırma işlemi sonrasında **250**'nin yanı sıra çıkış molekülü sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün bir kısmı da reaksiyona girmeden geri kazanıldı. Bunun üzerine reaksiyon, indol (**5**)'in 3 ekivalenti ile sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün 1 ekivalenti kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonundan da **250**'nin tek ürün olarak oluştuğu görüldü (Şema 59).



Şema 59

İndol (5) ile sikloheksan-1,4-dion (153)'ün reaksiyonundan elde edilen bu beklenmeyen sonuç üzerine, sikloheksan-1,4-dion (153)'ün indol (5) ile reaksiyon şartlarını optimize etmek için katalizör, çözücü ve sıcaklık gibi parametreler değiştirilerek reaksiyon gerçekleştirildi. Katalizör olarak $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, BiCl_3 , InCl_3 , ZrCl_4 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, PhCOOH , CF_3COOH (TFA) gibi Lewis ve Bronsted asitleri kullanıldı (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. İndol (5) ile sikloheksan-1,4-dion (153) arasında farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar

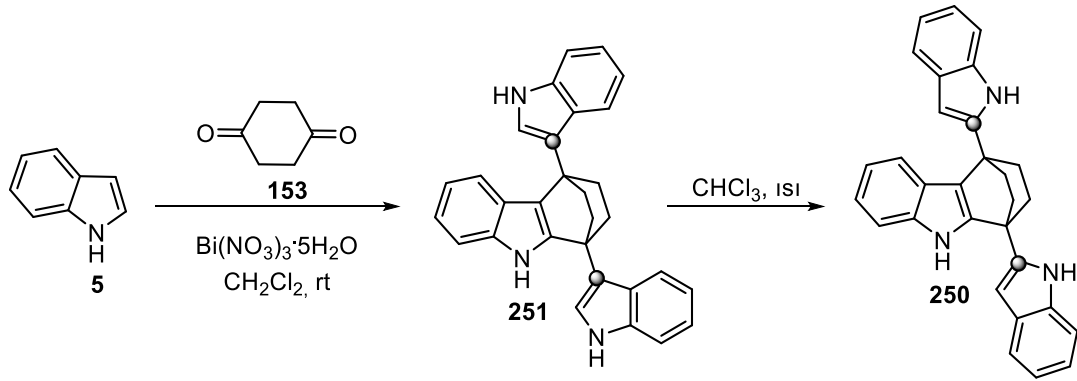
Reaksiyon	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman	Verim (250)
1	-	-	140	2 gün	0
2	TFA	CH_3CN	120	30 dak.	0 ^[a]
3	PhCOOH	CH_3CN	120	12 saat	11
4	PhCOOH	-	140	12 saat	25
5	ZrCl_4	CH_3CN	120	2 saat	40
6	ZrCl_4	-	140	2 saat	65
7	InCl_3	CH_3CN	120	2 saat	5
8	InCl_3	-	140	2 saat	20
9	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	CH_3CN	120	2 saat	65
10	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	-	140	2 saat	79
11	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	CH_3CN	120	12 saat	60
12	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	-	140	12 saat	75
13	BiCl_3	CH_3CN	120	12 saat	55
14	BiCl_3	-	140	12 saat	70
15	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	CH_2Cl_2	25	12 saat	68 ^[b]
16	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	CH_3CN	120	2 saat	61
17	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Toluen	150	10 saat	75
18	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	-	140	30 dak.	90

^[a] Kompleks ürün karışımı

^[b] Reaksiyondan 251'in oluşumu gözlemlendi.

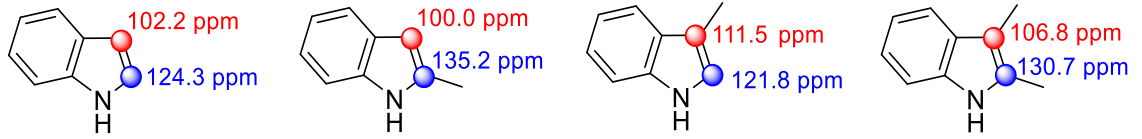
Optimizasyon çalışmaları neticesinde, reaksiyon katalizörsüz gerçekleşmezken, TFA katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyondan kompleks ürün karışımı elde edilmiştir. Diğer katalizörler ile gerçekleştirilen reaksiyonlarından birbirine paralel sonuçlar elde

edilmiştir. Sikloheksan-1,4-dion (**153**) ile indol (**5**)'in oda sıcaklığında CH_2Cl_2 içerisindeki reaksiyonundan ise $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ dışındaki katalizörlerle herhangi bir reaksiyon oluşumu gözlenmezken, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyondan farklı şekilde 3,3'-bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi 1,4-di(1*H*-indol-3-*il*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (**251**)'in oluştuğu gözlemlendi. Bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi **251** silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şema 60). Bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi **251**'in ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi **250**'den farklı olarak, bisiklik tetrahidrokarbazole köprü başlarından süstitüe olan iki indol molekülün C2 aromatik karbonları 122.0 ve 121.9 ppm'de rezonans olmaktadır. Elde edilen bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi **251**'in ısıtıldığında veya zamanla bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi (**250**)'ye dönüştüğü belirlendi (Şema 60). Sonuç olarak $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizli, 140°C sıcaklık ve çözücüsüz reaksiyon şartları optimum reaksiyon şartları olarak belirlendi.



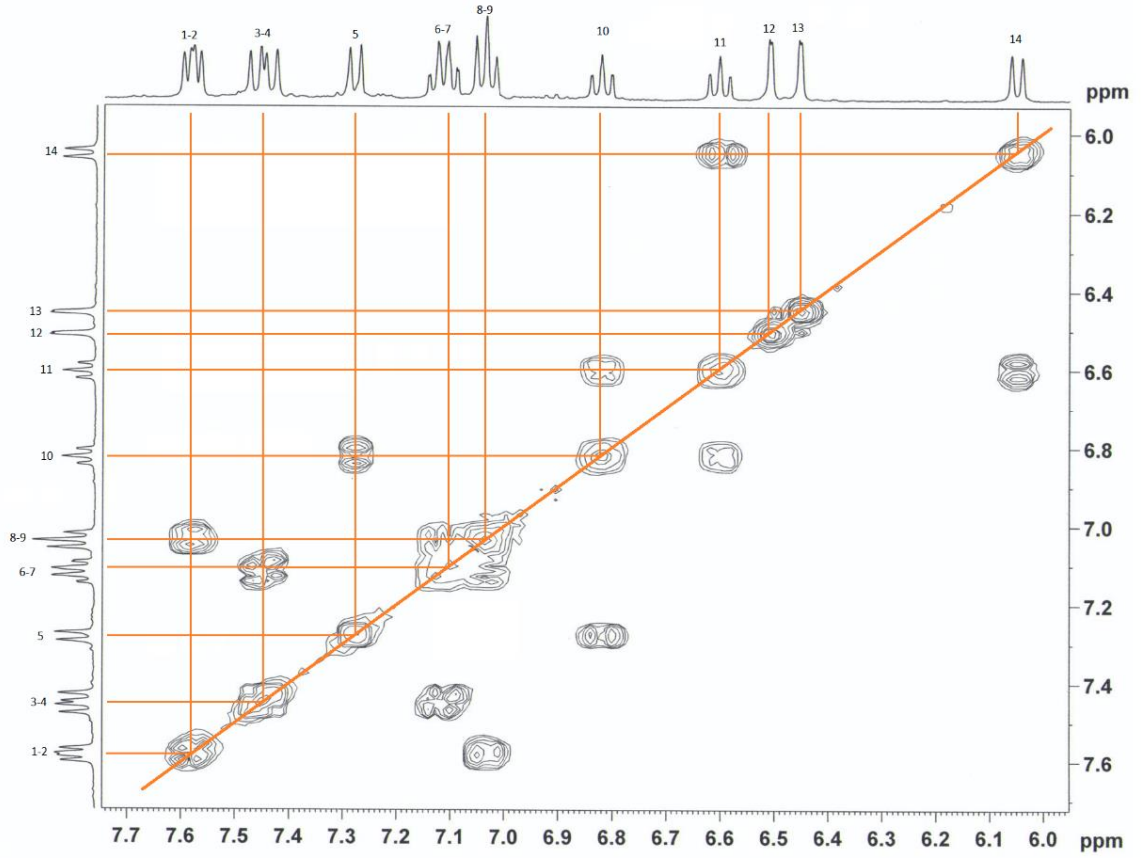
Şema 60

1,4-Di(1*H*-indol-2-*il*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (**250**)'nin yapısının karakterizasyonunda, indol, 2-metilindol, 3-metilindol ve 2,3-dimetilindolinin C2 ve C3 karbonlarının rezonansları önemli ipuçları vermektedir. Bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi **250**'nin yapı analizi Şekil 3.1'deki kimyasal kayma değerleri ve molekülün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri kıyaslaması ve ileri NMR teknikleri kullanılarak yapılmıştır.



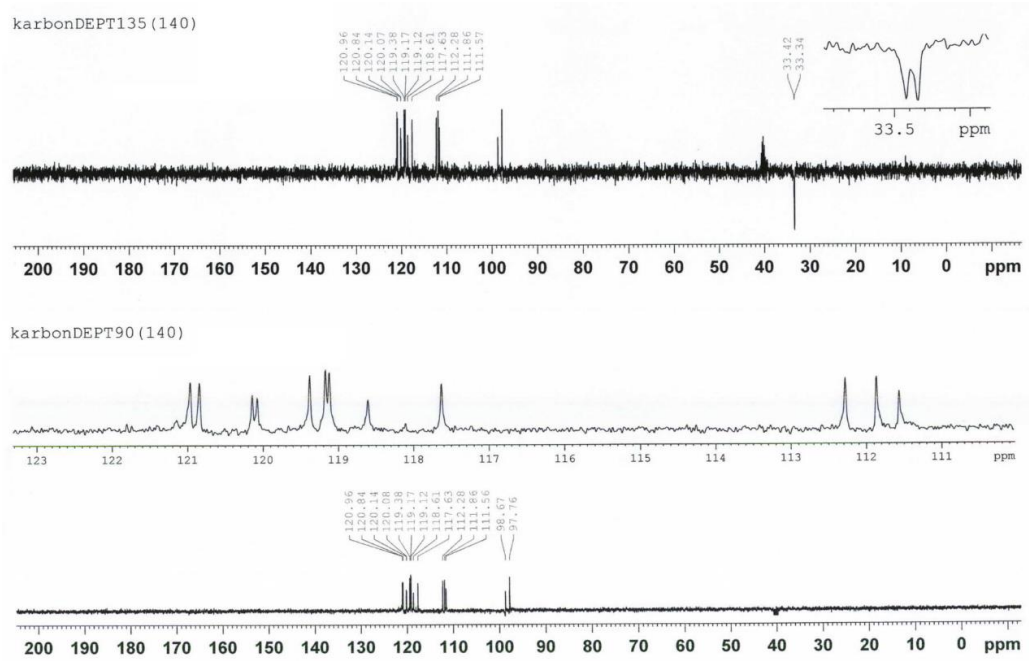
Şekil 3.1. İndol, 2-metilindol, 3-metilindol ve 2,3-dimetilindol bileşiklerin C2 ve C3 karbon sinyalleri

Beyaz bir katı olarak elde edilen ve kaba formülü $C_{30}H_{25}N_3$ olan 1,4-di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-ethanokarbazol (**250**)'nin LC-MS ile belirlenen molekül kütlesi $C_{30}H_{25}N_3$: $[M+H]^+$ 428.2164 (hesaplanan molekül kütlesi $C_{30}H_{25}N_3$: $[M+H]^+$, m/z 428.2127) önerilen molekül yapısını desteklemektedir. Bununla birlikte önerilen yapıyı karakterize etmek için; 1D (¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, APT) ve 2D (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMQC, HMBC) NMR teknikleri kullanılmıştır. ¹H-NMR spektrogramunda 2.18-2.12 ppm arasında rezonans olan multiplet bisiklik sistemdeki etano köprüsündeki sekiz metilenik protona aittir. Moleküldeki üç adet NH rezonans sinyalleri 11.36, 11.35 ve 10.60 ppm'de bulunmaktadır. Aromatik bölgede on dört protona ait integrasyon bulunmaktadır. Bu protonlar 7.57 ve 6.02 ppm arasında rezonans olmuşlardır. 7.57 ve 6.02 ppm aralığındaki rezonans sinyallerinin hangi protona ait olduğunu belirlemek için 2D NMR tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bileşiğin, ¹H-¹H COSY spektrogramu incelendiğinde 7.57 ile 6.02 ppm arasında rezonans olan protonlar arasında korrelasyonların olduğu görülmektedir. 6.43 ve 6.49 ppm'de rezonans olan H-12 ve H-13 protonlarına ait sinyallerin diğer herhangi bir proton rezonans sinyali ile korrele olmadığı görülmektedir. Bu yüzden ilgili protonlar köprübaşındaki indol süstituentlerine ait C3-H protonlarıdır. ¹H-NMR spektrogramunda 7.57 ile 6.02 ppm arasındaki rezonans sinyallerinin korrelasyonundan köprübaşındaki indol birimlerine ait protonlar 7.57-7.54 (H-1/H-2), 7.45-7.40 (H-3/H-4), 7.12-7.07 (H-6/H-7), 7.03-6.99 (H-8/H-9) ppm'de multipletler şeklinde rezonans olurken, bisiklik halkaya ait C2 ve C3 pozisyonlarından kaynaşık olan indol biriminin 7.26 (H-5) ppm'de dublet, 6.80 (H-10) ile 6.58 (H-11) ppm'de iki triplet ve 6.03 (H-14) ppm'de dublet olarak rezonans oldukları görülmektedir (Şekil 3.2 ve Çizelge 3.7).



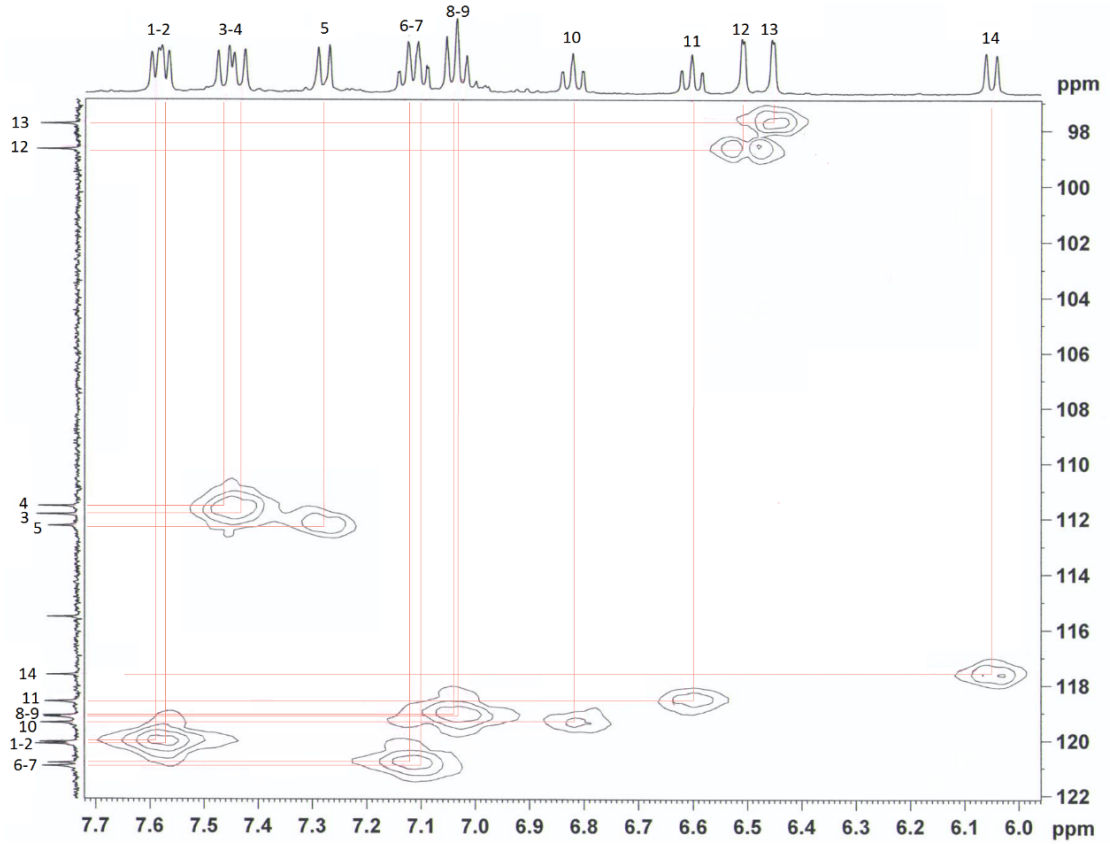
Şekil 3.2. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-ethano karbazol (**250**)'nin COSY ^1H -NMR spektrumu

Moleküle ait ^{13}C -NMR ve APT spektrumu incelendiğinde 10 kuaterner, 14 aromatik CH olmak üzere toplam 24 adet olefinik karbon rezonansı bulunmaktadır. Alifatik bölgede ise 4 farklı karbon sinyali mevcuttur. Bu veriler önerilen yapıyı destekliyor olsada, daha doğru bilgiye ulaşmak için DEPT-90 ve DEPT-135 spektrumlarının da incelenmesi gerekmektedir. Triindol türevi **250**'nin DEPT-90 spektrumundan önerilen molekül yapısına uyumlu olarak on dört CH pikinin varlığı görülmektedir. DEPT-135 spektrumu incelendiğinde ise; on dört pozitif CH aromatik pikinin yanı sıra iki negatif CH_2 karbon sinyalinin olduğu görülmektedir. Buradan alifatik bölgede yer alan dört karbon sinyalinden 38.8 ve 38.0 ppm'de rezonans olan iki karbonun kuaterner diğer iki karbonun ise CH_2 olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 3.3).



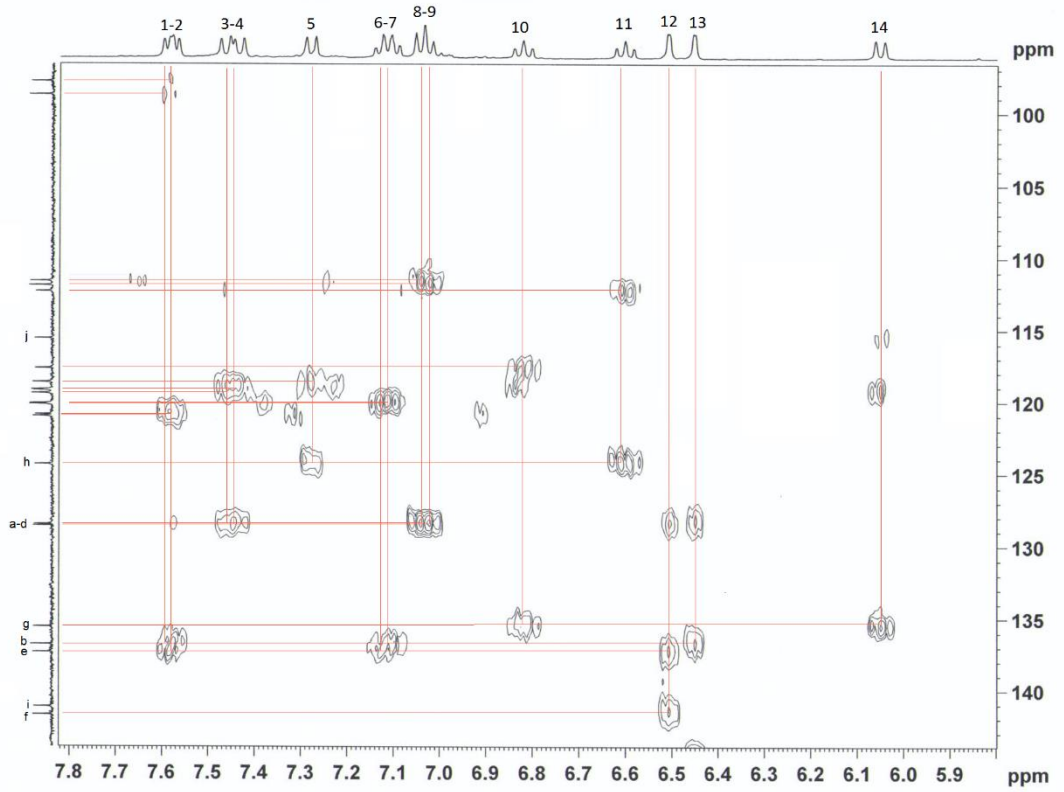
Şekil 3.3. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etano karbazol (**250**)'nin DEPT-90 ve DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumları

HMQC karbon-proton korrelasyon spektrumu olduğundan, hangi protunun hangi karbona ait olduğunun analizinde kullanılır. Bu noktadan hareketle kuaternerler dışındaki karbon sinyallerinin hangi karbona ait olduğu HMQC spektrumu kullanılarak belirlenebilir. ^1H -NMR ve ^1H - ^1H COSY spektrumlarından önerilen yapıdaki hangi rezonans sinyallerin hangi protonlara ait olduğunu belindi (Şekil 3.3 ve Çizelge 3.4). H-12 ve H-13 protonları ile 98.7 ve 97.8 ppm'de rezonans olan karbon piklerinin bisiklik tetrahidrokarbazole köprübaşlarına C2 pozisyonundan bağlanmış olan iki indol biriminin C3 karbon sinyalleri olduğu görülmektedir. 2-Metilindol ve 3-metilindol moleküllerinin ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri incelendiğinde; 2-metil indol'ün C3 karbon sinyalinin 100.0 ppm, 3-metil indol'ün C2 karbon sinyalinin ise 121.6 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (Şekil 3.1). Bütün bu veriler önerilen yapının doğruluğunu göstermektedir. Ayrıca, sikloheksan-1,4-dion (**153**) ve indol (**5**)'in oda sıcaklığında CH_2Cl_2 içerisindeki reaksiyonundan elde edilen, 1,4-di(1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etano karbazol (**251**)'in ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında; **250**'den farklı olarak, bisiklik tetrahidrokarbazole köprübaşlarından süstitüe olan iki indol molekülün C2 aromatik karbonları 122.0 ve 121.9 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir.

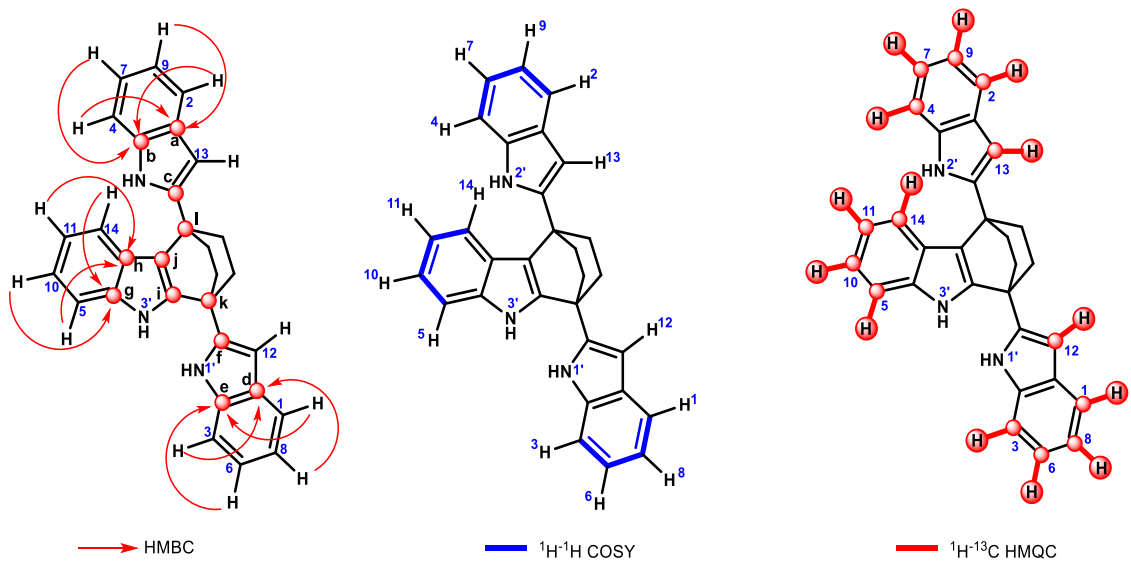


Şekil 3.4. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etano karbazol (**250**)'nin HMQC spektrumu

Son olarak 1,4-di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-ethanokarbazol (**250**)'nin HMBC spektrumunu inceleyerek, diğer NMR (^1H -NMR, ^1H - ^1H COSY, ^{13}C -NMR, APT, DEPT-90, DEPT-135 ve HMQC) spektrumlarından elde edilen verilerin bir sağlamasının yapılmasının yanında, kuaterner karbonların rezonans sinyalleri belirlendi (Şekil 3.5 ve Çizelge 3.7). HMBC spektrumuna göre ilk göze çarpan noktalardan birisinin H-1 ve H-2 proton sinyallerinin, bisiklik tetrahidrokarbazole köprübaşından süstitüe olan iki indol molekülün C2 aromatik karbonları ile korrelasyon vermesidir. Bu veri bize H-1 ve H-2 protonlarının indol biriminin C4 pozisyonlarında olduğunu göstermektedir. Bisiklik tetrahidrokarbazole köprübaşından süstitüe olan iki indol molekülün C3 protonları H-12 ve H-13'ün etkileştiği kuaterner karbonlarında önerilen yapıyla uyumlu olduğunu göstermektedir. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (**250**)'nin, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H COSY ve HMBC korrelasyonu Çizelge 3.7 ve Şekil 3.6'da özet olarak gösterilmiştir (EK 1.36, EK 1.37, EK 1.38 ve EK 1.39).



Şekil 3.5. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etano karbazol (250)'nin HMBC spektrumu



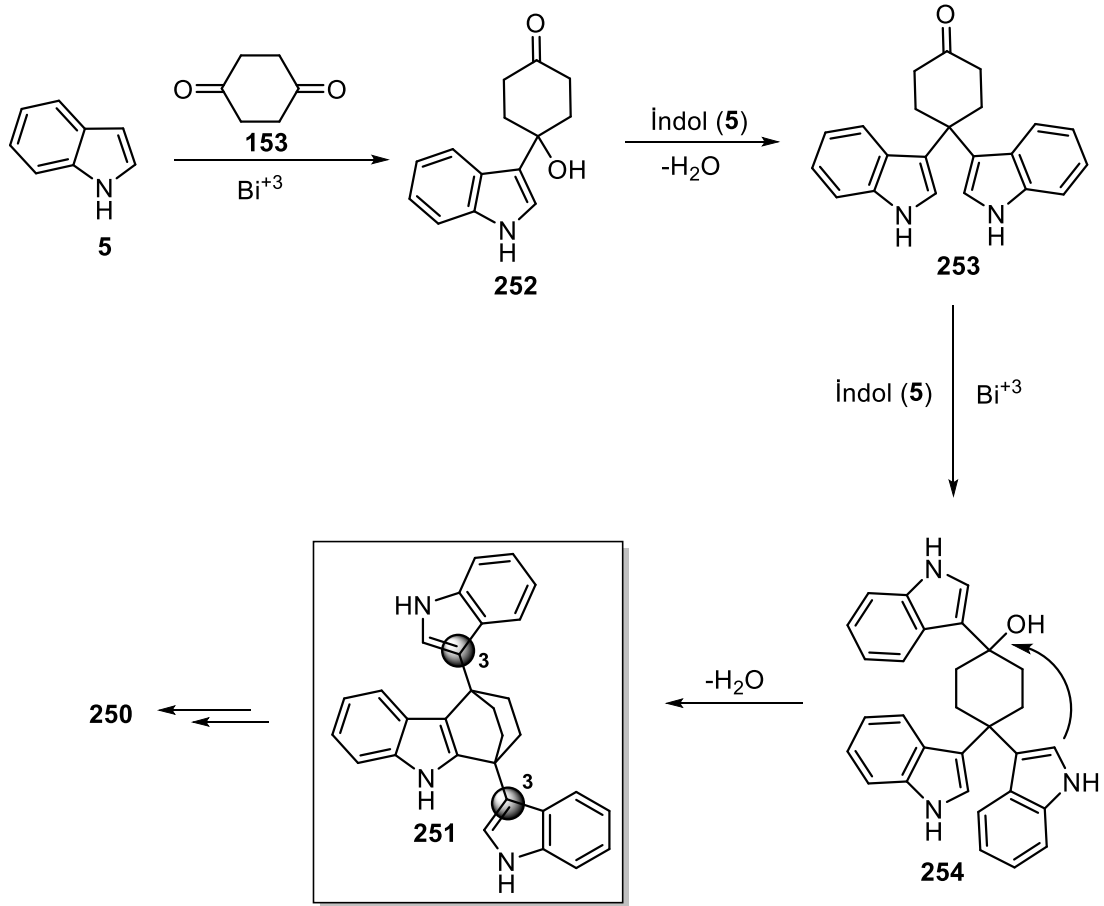
Şekil 3.6. 1,4-di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etano karbazol (250)'nin HMBC, ^1H - ^1H COSY ve ^1H - ^{13}C HMQC korrelasyonlarının şematik gösterimi

Çizelge 3.7. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etano karbazol (**250**)’nin ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ve ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) kimyasal kayma değerleri ile ¹H-¹H COSY ve HMBC korrelasyonları

Pozisyon	¹ H-NMR (δ _H)	¹³ C-NMR(δ _C)	¹ H- ¹ H COSY	HMBC
c	-	144.6 (C)	-	-
f	-	141.7 (C)	-	-
i	-	141.1 (C)	-	-
e	-	137.3 (C)	-	-
b	-	136.8 (C)	-	-
g	-	135.5 (C)	-	-
a	-	128.4 (C)	-	-
1'	11.36 (bs, NH, 1H)	-	-	C-12, C-d, C-e, C-f
2'	11.35 (bs, NH, 1H),	-	-	C-13, C-a, C-b, C-c
3'	10.60 (bs, NH, 1H)	-	-	C-g, C-h, C-i, C-j
1-2	7.57-7.54 (m, =CH, 2H)	120.10-120.07 (CH-CH)	H-8/H-9	C-12, C-6, C-e/C-13, C-7, C-b
3-4	7.45-7.40 (m, =CH, 2H)	111.9-111.6 (CH-CH)	H-6/H-7	C-8, C-d/C-9, C-a
5	7.26 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, =CH, 1H)	112.3 (CH)	H-10	C-11, C-h
6-7	7.12-7.07 (m, =CH, 2H)	121.0-119.2 (CH-CH)	H-3, H-8/H-4, H-9	C-1, C-e/C-2, C-b
8-9	7.03-6.99 (m, =CH, 2H)	119.2-119.1 (CH-CH)	H-1, H-6/H-2, H-7	C-3, C-d/C-4, C-a
10	6.81 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, =CH, 1H)	119.4 (CH)	H-5, H-11	C-14, C-g
11	6.59 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, =CH, 1H)	118.6 (CH)	H-10, H-14	C-5, C-h
j	-	115.6 (C)	-	-
12	6.49 (s, =CH, 1H)	98.7 (CH)	NH-1'	C-d, C-e, C-f
13	6.43 (s, =CH, 1H)	97.8 (CH)	NH-2'	C-a, C-b, C-c
14	6.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, =CH, 1H)	117.6 (CH)	H-11	C-j, C-g
k	-	38.2 (C)	-	-
l	-	38.0 (C)	-	-
15-16	2.18-2.12 (m, CH ₂ , 8H).	33.43-33.35 (CH ₂ -CH ₂)	H-16/H-15	C-15, C-16, C-k, C-l

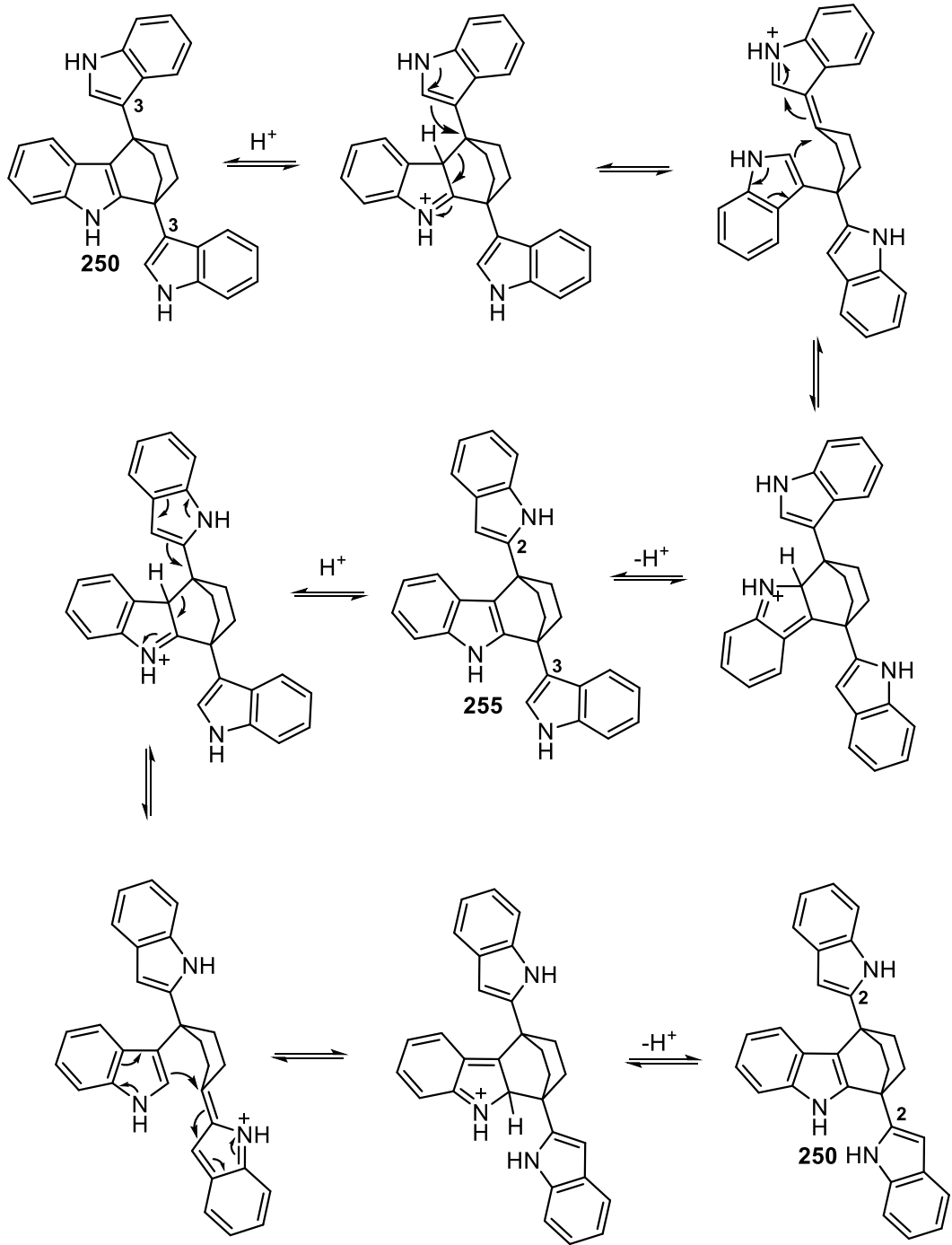
Diğer indol türevleri ile gerçekleştirilen çalışmalara geçmeden önce indol (**5**) ve sikloheksan-1,4-dion (**153**)’ün reaksiyonundan meydana gelen ürünün oluşumu için önerilen mekanizma verilecektir. Bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevleri **250** ve **251** için önerilen oluşum mekanizmaları şema 61 ve 62’de verilmiştir. Buna göre,

katalizör varlığında indol molekülünün karbonil grubuna atağı sonucu tris indol sikloheksanol ara ürünü **254**'ün oluşması ve indollerden birisinin C2 pozisyonundan atağıyla bir yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi 1,4-di(1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (**251**) oluşmaktadır.



Şema 61

Trisindol yapısı **251** oda sıcaklığında zamanla veya ısıtıldığında termodinamik olarak daha kararlı olduğu düşünülen bisiklik bis-indol tetrahidrokarbazol türevi 1,4-di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (**250**)'ye dönüşmektedir (Şema 62). Yüksek sıcaklıklarda bu ürünün **250**'ye bozunması ve **250**'nin çözücüsüz ortamda oluşması **250**'nin termodinamik açıdan daha kararlı bir yapı olduğunu göstermektedir. **251**'in **250**'ye dönüşümü için önerilen mekanizma Şema 62'de verilmiştir.

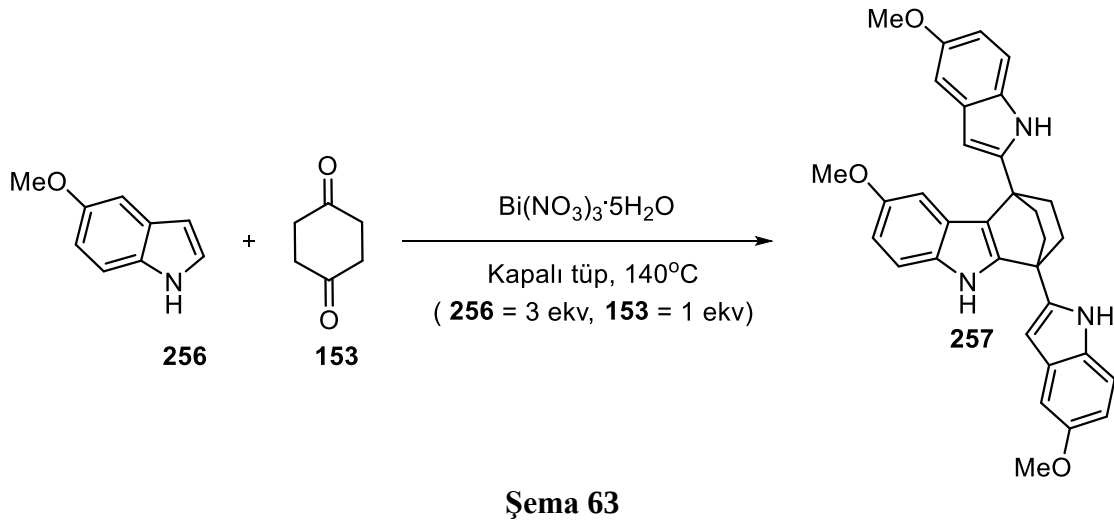


Şema 62

3.3.5. 5-Metoksi-1H-indol (256) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu

5-Metoksi-1H-indol (256) ile sikloheksan-1,4-dion (153)'ün reaksiyonları $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ katalizörlüğünde oda sıcaklığında CH_2Cl_2 , $120^\circ C$ 'de MeCN içerisinde ve

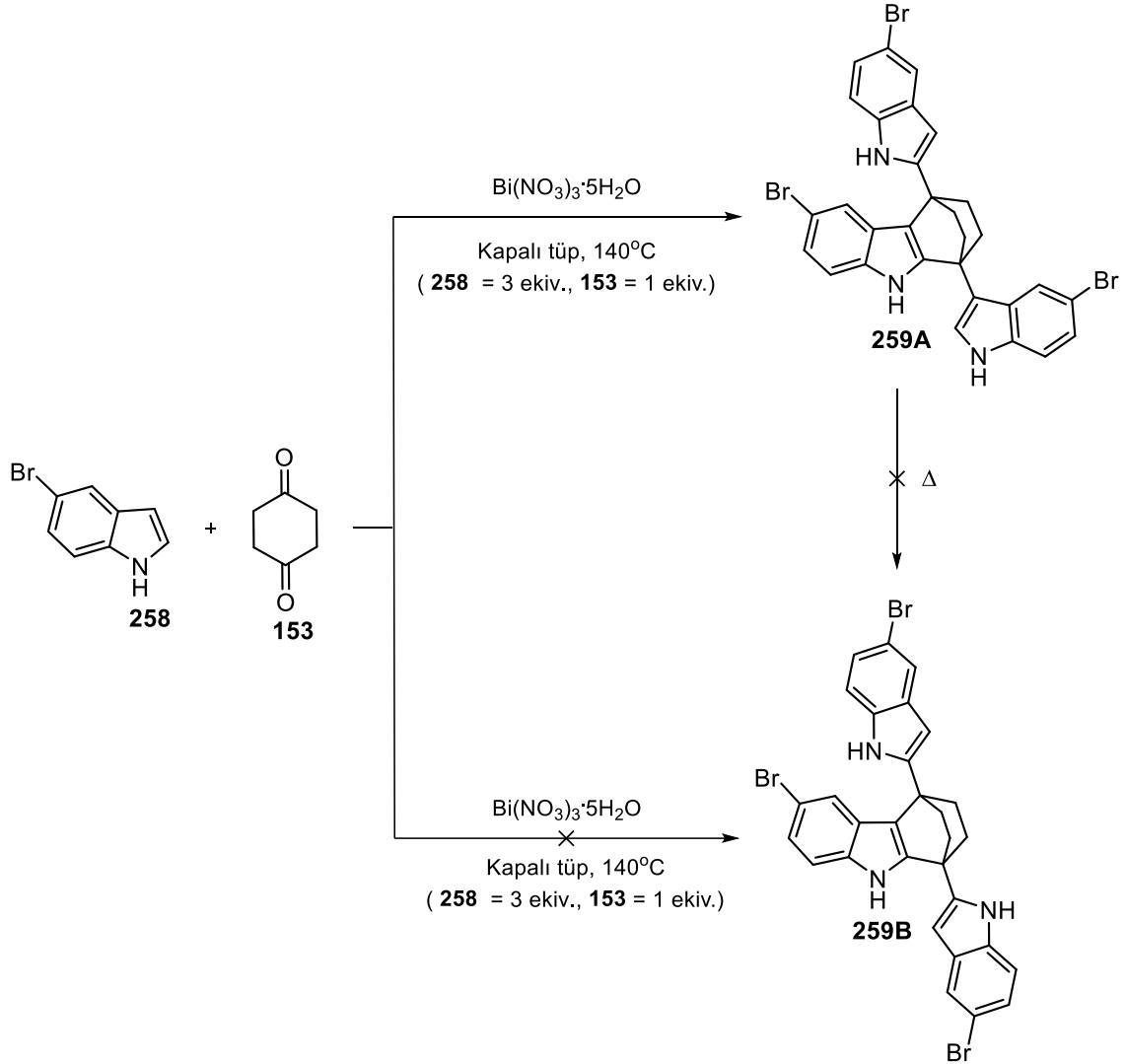
140°C’de çözücüsüz olarak gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında herhangi bir ürün oluşumu gözlenmezken, diğer şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlardan 2,2’-bisindol tetrahidro karbazol türevi **257**’nin oluşumu gözlemlendi (Şema 63). Molekülün yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile spektroskopik olarak karakterize edildi. Bisiklik halkaya köprübaşlarından süstitüe olan iki indol molekülün beşli halkasındaki aromatik CH karbon sinyallerinden birisinin 99.5 ppm değerinin ise 99.1 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. Bu kimyasal kayma değerleri köprübaşlarındaki indol moleküllerinin her ikisinin de C2 pozisyonundan bağlandığı ve yapının bir 2,2’-bisindol tetrahidro karbazol türevi olduğunu desteklemektedir.



3.3.6. 5-Brom-1*H*-indol (**258**) ile Siklohekzan-1,4-dion (**153**)’ün Reaksiyonu

Siklohekzan-1,4-dion (**153**) ve 5-brom-1*H*-indol (**258**)’in reaksiyonu ilk olarak oda sıcaklığında CH₂Cl₂ içerisinde Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyondan oluşan **259A** düşük verimle (%8) silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak elde edildi (Şema 64). Bisindol tetrahidrokarbazol türevi **259A**’nın ¹³C-NMR spektrumundan köprübaşlarındaki indol süstitüentlerinin pirol halkasındaki CH karbonlarının 123.1 ve 98.9 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. Bu kimyasal kayma değerleri köprübaşındaki indollerden birisinin C2 değerinin ise C3 pozisyonundan bağlandığını göstermektedir. Elde edilen 2,3’-bisindol tetrahidrokarbazol türevi,

259A'nın yüksek sıcaklıklara ısıtıldığında 2,2'-bisindol tetrahidro karbazol yapısına dönüşmediği görüldü. 5-Brom-1*H*-indol (**258**) ve sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün çözücüsüz olarak 140°C'de Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizli reaksiyonundan da yine aynı ürünün oluştuğu gözlemlendi (Şema 64).



Şema 64

Reaksiyon Çizelge 3.8'de verilen şartlarda da gerçekleştirildi. Buna göre katalizörsüz olarak reaksiyon gerçekleşmezken, katalizör, çözücü ve sıcaklık parametrelerinin değiştirilmesi aynı ürünü verirken reaksiyon süresi ve verimi değişmiştir.

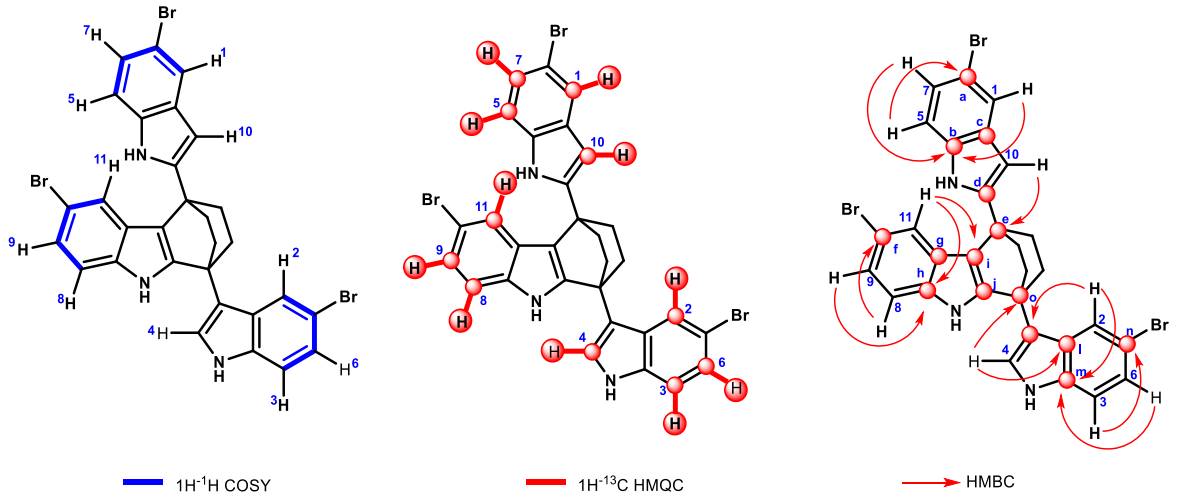
Çizelge 3.8. Sikloheksan-1,4-dion (153) ile 5-brom-1*H*-indol (258) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar

Reaksiyon	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman	Verim (259)
1	BiCl ₃	-	140	12 saat	60
2	Zn(OTf) ₂	-	140	12 saat	72
3	Cu(OTf) ₂	-	140	12 saat	65
4	ZrCl ₄	-	140	12 saat	50
5	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	25	12 saat	8
6	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	THF	80	12 saat	25
7	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	MeCN	120	12 saat	68
8	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	Toluen	150	12 saat	85
9	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	-	140	30 dak.	70
10	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	-	140	2 saat	89
11	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	-	140	12 saat	80
12	-	-	140	12 saat	0

Yukarıda bahsedildiği gibi ürün 2,3'-bisindol tetrahidrokarbazol iskeletine sahiptir. Ancak köprübaşında bulunan indollerden hangisinin C2 hangisinin C3 pozisyonundan bağlandığı normal ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarından belirlenemediğinden yapıyı karakterize etmek için 1D (¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, APT) ve 2D (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMQC, HMBC) NMR teknikleri kullanılmıştır. Bileşiğin, ¹H-¹H COSY spektrumu incelendiğinde 6.56 ve 7.45 ppm'de rezonans olan protonlara ait sinyallerinin diğer herhangi bir proton sinyali ile çakışmaması bu protonların köprü başındaki indol birimlerinde bulunan H-10 ve H-4 protonları olduğunu göstermektedir. Bu protonların rezonans olduğu kimyasal kayma değerleri de 2,3'-bisindol tetrahidrokarbazol iskeletine sahip olduğunu kesin olarak göstermektedir. ¹H-¹H COSY spekturumunda 7.77 ile 6.38 ppm arasında rezonans olan aromatik protonlarının birbirleri ile çakışmalarından komşu proton sinyalleri belirlenmiştir (Çizelge 3.9, Şekil 3.7). Ayrıca, HMQC spektrumu kullanılarak hangi protonun hangi karbona ait olduğu da belirlenmiştir (Çizelge 3.9, Şekil 3.7). Molekülün HMBC spektrumundan köprübaşına C3 pozisyonundan bağlı olan indol biriminin C2 konumunda bulunan protonun (H-4)'ün 38.4 ppm'deki kuaterner karbon (C-

o) ile arasında bir korrelasyon olduğu görülmektedir. Bu sonuç yapıda köprü başına sübstitüe durumda bulunan indol birimlerinden hangisinin C2-sübstitüe veya C3-sübstitüe olduğunu kesin olarak göstermiştir. Ayrıca bu sonuç, bisiklik bisindol tetrahidrokarbazol türevinin oluşumu için önerilen mekanizmayı da destekler niteliktedir (Şema 62). Yine HMBC spekturumundan yararlanılarak kuaterner karbonların yerleride belirlenmiştir (Çizelge 3.9, Şekil 3.7) (EK 1.43, EK 1.44, EK 1.45 ve EK 1.46).

Triindol **259**'un; ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H COSY ve HMBC korrelasyonu Şekil 3.7 ve Çizelge 3.9'da verilmiştir.



Şekil 3.7. 1,4-Bis(indolil)tetrahidro karbazol türevi **259**'un HMBC, ^1H - ^1H COSY ve ^1H - ^{13}C HMQC şematik korelasyonu

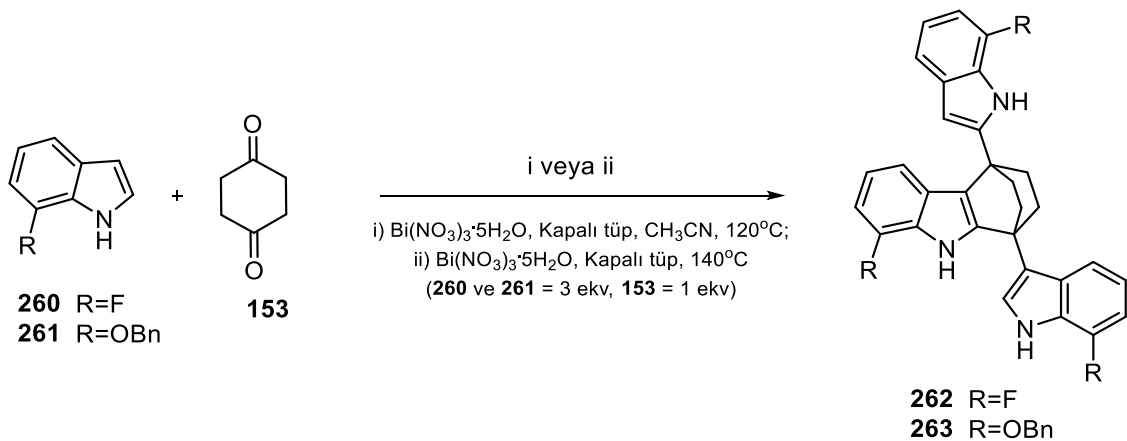
Çizelge 3.9. 1,4-Bis(indolil)tetrahidro karbazol türevi **259** için ^1H -NMR (400 MHz, Aseton- d_6) ve ^{13}C -NMR (100 MHz, Aseton- d_6) kimyasal kayma değerleri ile ^1H - ^1H COSY ve HMBC korelasyonları

Pozisyon	^1H -NMR (δ_{H})	^{13}C -NMR(δ_{C})	^1H - ^1H COSY	HMBC
d	-	143.0 (C)	-	-
j	-	142.96 (C)	-	-
m	-	136.3 (C)	-	-
b	-	136.0 (C)	-	-
h	-	134.6 (C)	-	-
c	-	130.8 (C)	-	-
l	-	129.2 (C)	-	-
g	-	126.7 (C)	-	-
k	-	120.1 (C)	-	-
i	-	113.1 (C)	-	-
n	-	112.1 (C)	-	-
a	-	111.64 (C)	-	-
f	-	111.62 (C)	-	-
1'	10.72 (bs, NH, 1H)	-	-	-
2'	10.49 (bs, NH, 1H),	-	-	-
3'	10.28 (bs, NH, 1H)	-	-	-
1	7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, =CH, 1H)	122.6 (CH)	H-7*	C-b, C-7, C-a, C-10
2	7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, =CH, 1H)	123.81 (CH)	H-6*	C-m, C-k, C-n, C-6,
3	7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, =CH, 1H)	113.7 (CH)	H-6	C-l, C-6, C-n
4	7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, =CH, 1H)	123.1 (CH)	-	C-l, C-k, C-o
5	7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, =CH, 1H)	113.2 (CH)	H-7	C-c, C-a
6-7	6.81 (m, =CH, 2H)	124.2-123.84 (CH-CH)	H-3, H-2*/ H-5, H-1*	C-m, C-2/C-b, C-1
8	7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, =CH, 1H)	113.1 (CH)	H-9	C-g, C-f
9	6.96 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, =CH, 1H)	122.0 (CH)	H-8, H-11*	C-h, C-11
10	6.56 (d, $J = 2.0$ Hz, =CH, 1H)	98.9 (CH)	-	C-d, C-b, C-c
11	6.38 (d, $J = 2.0$ Hz, =CH, 1H)	121.5 (CH)	H-9*	C-h, C-9, C-C-f
o	-	38.4 (C)	-	-
e	-	37.6 (C)	-	-
12-13	2.84-2.21 (m, CH_2 , 8H).	34.5-33.2 (CH_2 - CH_2)	H-12/H-13	C-15, C-16, C-k, C-l

* Zayıf etkileşim

3.3.7. C7-Süstitüe İndol Türevleri ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonları

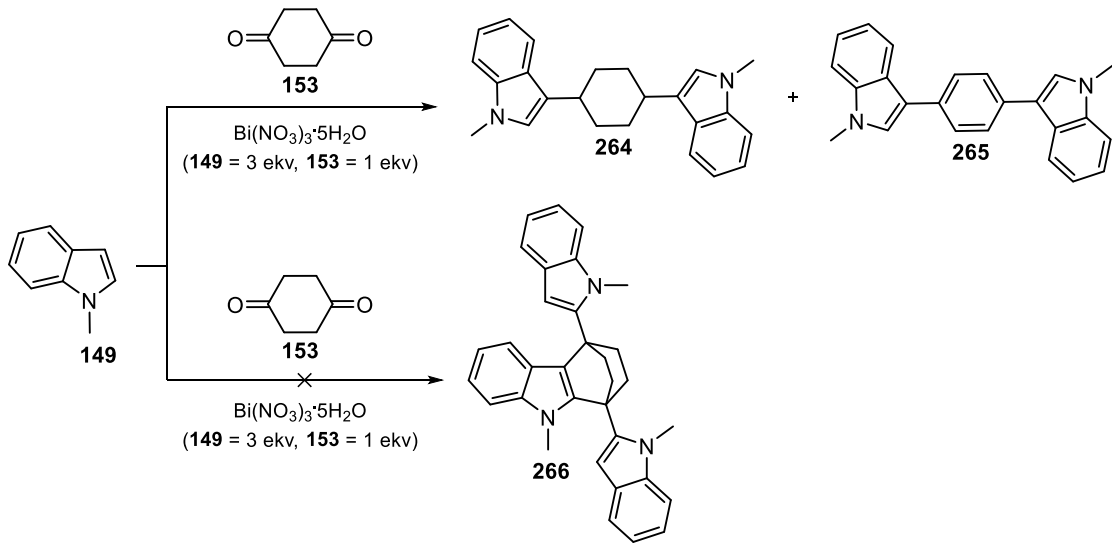
Sikloheksan-1,4-dion (153) ile reaksiyonu gerçekleştirilen diğer indol türevleri ise, 7-flor-1*H*-indol (260) ve 7-benziloksi-1*H*-indol (261) molekülleridir. 7-Süstitüe indol türevleri 260 ve 261'in, sikloheksan-1,4-dion (153) ile reaksiyonları da Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde oda sıcaklığında CH₂Cl₂, 120°C'de CH₃CN içerisinde ve 140°C'de çözücüsüz olarak gerçekleştirilmiştir. Düşük sıcaklıklarda herhangi bir ürün oluşumu gözlenmezken, çözücüsüz olarak 140°C'de gerçekleştirilen reaksiyonlarından bisindol tetrahidrokarbazol türevi 262 ve 263'ün oluştuğu belirlenmiştir. Her iki reaksiyondan elde edilen ürünler silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bisindol tetrahidrokarbazol türevi 262'nin ¹³C-NMR spektrumunda köprübaşlarındaki iki indol süstitüentinin beşli halkasındaki aromatik CH karbonları 123.0 ve 100.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Benzer şekilde triindol 263'ün ¹³C-NMR spektrumundaki 125.3 ve 99.5 ppm'de ki rezonanslar indol süstitüentlerindeki beş üyeli halkada bulunan olefinik CH karbonlarına aittir. Her iki molekülün köprübaşlarındaki indol süstitüentlerine ait bu rezonanslar indollerden birisinin C2 diğerinin ise C3 pozisyonundan bağlandığı ve birer 2,3'-bisindol tetrahidrokarbazol türevleri olduklarını göstermektedir. 2,3'-Bisindol tetrahidrokarbazol türevleri 262 ve 263 yüksek sıcaklıklara ısıtılmasına karşın yapıların 2,2'-bisindol tetrahidrokarbazol yapılarına dönüşmediği görüldü.



Şema 65

3.3.8. N1-Metil-1*H*-indol (149) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu

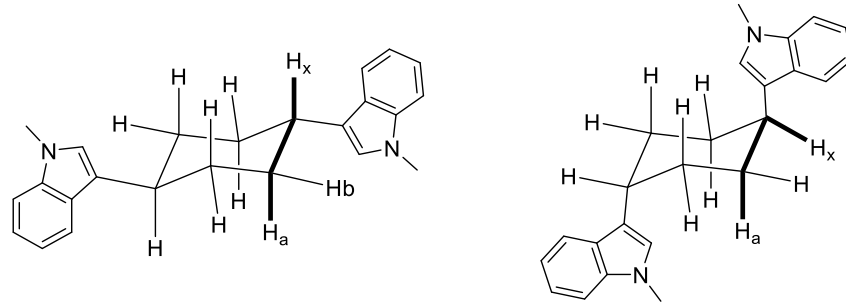
Sikloheksan-1,4-dion (153) ve N1-metil-1*H*-indol (149)'un reaksiyonu $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde CH_3CN kaynama sıcaklığında ve 140°C 'de çözücüsüz olarak gerçekleştirildi. N1-Metil-1*H*-indol (149)'un üç ekivalentine karşılık sikloheksan-1,4-dion (153)'ün bir ekivalenti ile gerçekleştirilen reaksiyon neticesinde, yukarıda reaksiyonları incelenen diğer indol türevlerinin aksine bisindol tetrahidro karbazol türevi 266'nın oluşmadığı görüldü. Asetonitrilin kaynama sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürünün silika jel kolon üzerinden saflaştırıldığında 1,4-diindol sikloheksan türevi 1,4-bis(1-metil-1*H*-indol-3-il)sikloheksan (264) düşük bir verimle (%8) elde edilirken, ham ürünün ^1H -NMR spektrumuna göre oluştuğu düşünülen 1,4-diindol benzen türevi 265 elde edilemedi (Şema 66).



Şema 66

1,4-Bis(1-metil-1*H*-indol-3-il)sikloheksan (264)'ün ^1H -NMR spekturumunda sikloheksan halkasındaki sekiz proton 2.95 (t, $J = 8.0$ Hz, CH, 2H), 2.26 (d, $J = 8.0$ Hz, CH_2 , 4H) ve 1.73 (t, $J = 8.0$ Hz, CH_2 , 4H) ppm'de rezonans olurken, CH_3 grupları 3.77 (s, CH_3 , 6H) ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. İndol halkasına ait protonlar 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, =CH, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, =CH, 2H), 7.26-7.21 (m, =CH, 2H), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, =CH, 2H) ve 6.87 (s, =CH, 2H) ppm'de rezonans olmuştur. Simetrik

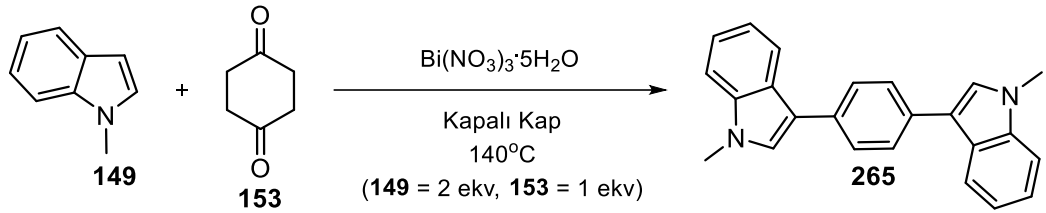
yapıdan dolayı 1,4-diindol sikloheksan türevi **264**'ün APT ^{13}C -NMR spektrumunda ise 3 kuaterner, 5 aromatik CH, bir CH_3 , bir CH_2 ve bir alifatik CH olmak üzere toplam 11 karbon rezonans sinyali bulunmaktadır. Sikloheksan halkasına bağlı *N*1-metil indol gruplarının trans mı yoksa cis mi olduğu ^1H -NMR etkileşme sabitlerinden belirlendi. Sikloheksan halkasında vicinal aksiyal-aksiyal trans etkileşme sabiti aksiyal-ekvatoryal cis etkileşme sabitinden daha büyüktür. Buna göre 1.73 ppm'de rezonans olan proton ile *N*1-metilindol grubunun sikloheksan halkasına bağlı olduğu karbona ait protonun rezonans sinyali. Bu proton için bulunan etkileşme sabiti $J_{ax} = 8.0 \text{ Hz}$ 'dir Bu etkileşme sabiti indol birimlerinin ekvatoryal konumda yani trans olduğunu göstermektedir. Ayrıca 1,4-bis süstitüe sikloheksan türevleri üzerine gerçekleştirilen teorik çalışmalarda da süstitüentlerin ekvatoryal konumda bulundukları trans yapıların daha kararlı olduğu rapor edilmiştir (Kleinpeter and Thielemann 2007).



$$J_{xa}(\text{a,a}) \gg J_{xa}(\text{e,e})$$

Şekil 3.8. 1,4-Bis(1-metil-1*H*-indol-3-il)sikloheksan (**264**)'ün konformasyonları

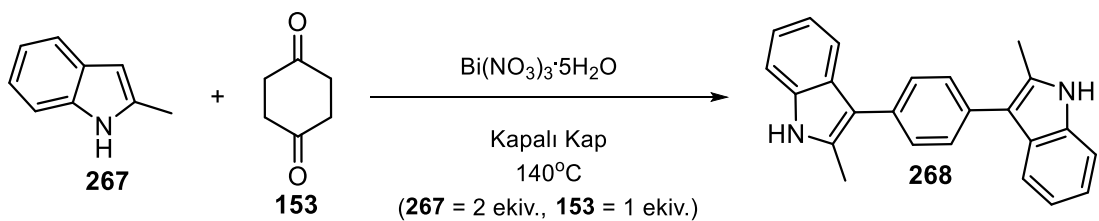
Aynı reaksiyon *N*1-metil-1*H*-indol (**149**)'un iki ekivalentine karşılık sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün bir ekivalenti ile $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde çözcüsüz olarak 140°C 'de gerçekleştirildiğinde ise 1,4-bis(indolil)benzen türevi, 1,4-bis(1-metil-1*H*-indol-3-il) benzen (**265**)'in tek ürün olarak oluştuğu görüldü (Şema 67). Ham ürünün silika jel kolondan saflaştırılması esnasında, 1,4-bis(1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (**265**)'in bozunduğu görüldü. Bu yüzden 1,4-diindol benzen türevi; 1,4-bis(1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (**265**) eter/heksan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı ve yapısı spektroskopik olarak karakterize edildi.



Şema 67

3.3.9. 2-Metil-1H-indol (267) ile Sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Reaksiyonu

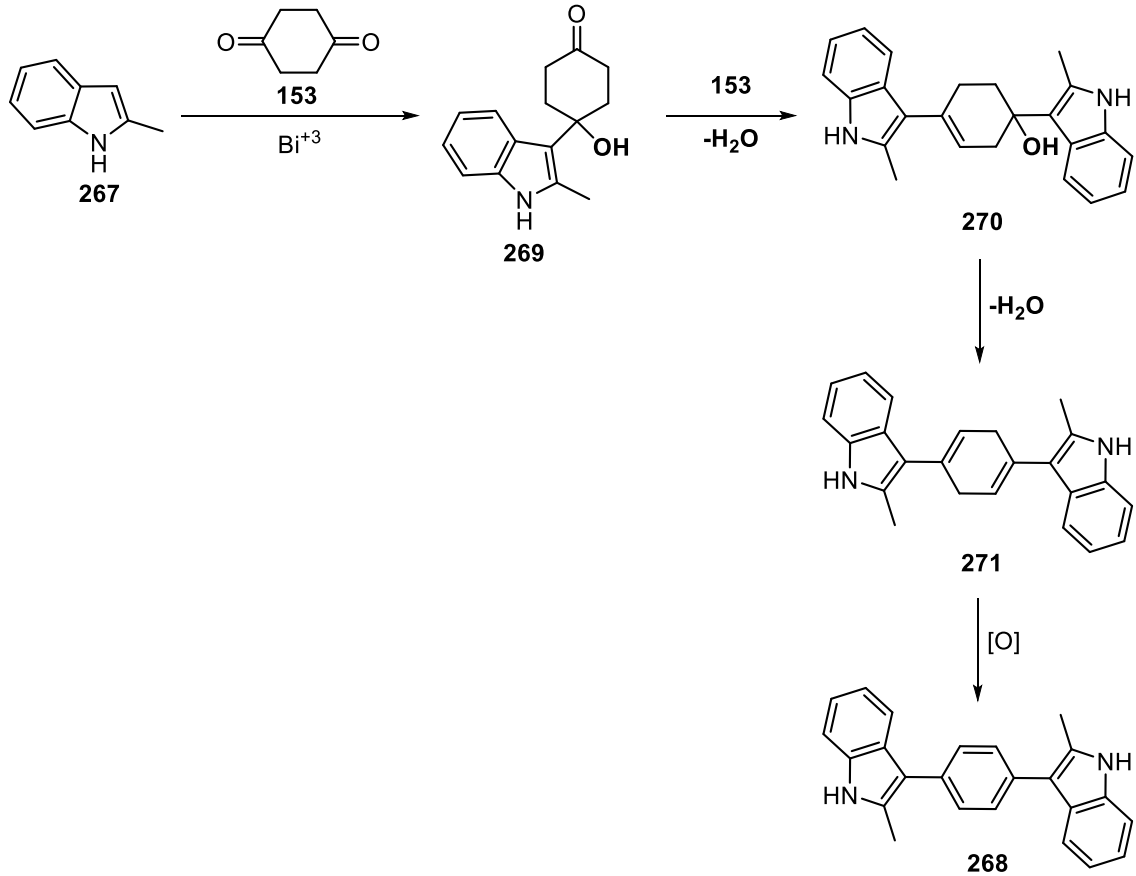
2-Metil-1H-indol (**267**) ve sikloheksan-1,4-dion (**153**) $\text{Bi(NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde MeCN kaynama sıcaklığında ve 140°C'de çözücüsüz olarak iki farklı şartta reaksiyona sokulmuştur. $\text{Bi(NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde, iki ekivalent 2-metil-1H-indol (**267**) ve bir ekivalent sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün asetonitrilin kaynama sıcaklığındaki reaksiyonundan bir ürün oluşumu gözlenmezken, 140°C'de çözücüsüz olarak gerçekleştirilen reaksiyonundan 1,4-bis(2-metil-1H-indol-3-il)benzen (**268**) yüksek bir verimle (%92) tek ürün olarak elde edildi. 1,4-Bis(indolil) benzen türevi **268**'in, $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan molekülün yapısında bulunan metil protonları 2.53 (s, CH_3 , 6H) ppm'de rezonans olurken, NH protonlarının ise 10.24 (bs, NH, 2H) ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. İndol halkasına ait protonlar 7.69-7.03 ppm aralığında rezonans olurken, benzen halkasındaki özdeş dört aromatik CH 7.64'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Molekülün APT $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda beş tanesi kuaterner olmak üzere 10 olefinik ve bir alifatik karbon rezonansıda önerilen yapıyı desteklemektedir (Şema 68).



Şema 68

Şema 69'da, 1,4-bis(indolil) benzen türevi **268** için oluşum mekanizması görülmektedir. Buna göre, katalizör varlığında indol molekülünün karbonil grubu ile Friedel-Crafts

alkilasyonu ve ardından dehidratasyon ile dien yapısı oluşmaktadır. Dien yapısındaki **271**'in reaksiyon ortamında yükseltgenmesi sonucu 1,4-bis(indolil) benzen türevi **268** oluşmaktadır (Şema 69).



Şema 69

Sikloheksan-1,4-dion (**153**) ve 2-metil-1*H*-indol (**267**)'nin reaksiyonu katalizör olarak $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, BiCl_3 , InCl_3 , ZrCl_4 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, PhCOOH , CF_3COOH (TFA) gibi Lewis ve Bronsted asitleri ile çözücü içerisinde ve çözücüsüz olarak farklı sıcaklıklarda da gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında ve MeCN kaynama sıcaklığında reaksiyon gerçekleşmezken, 140°C 'de çözücüsüz olarak gerçekleştirilen reaksiyonlar için elde edilen sonuçlar çizelge 3.10'da verilmiştir.

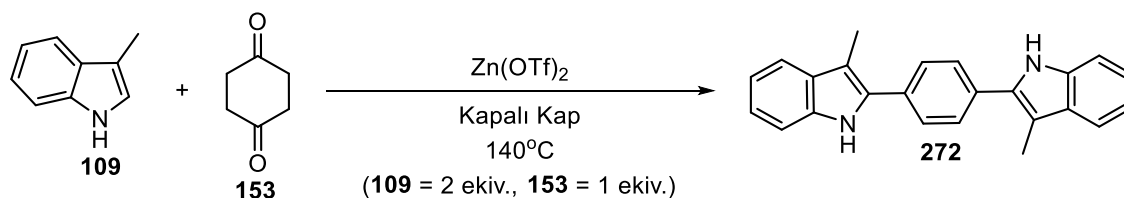
Çizelge 3.10. Sikloheksan-1,4-dion (**153**) ile 2-metil-1*H*-indol (**267**) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar

Reaksiyon	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman	Verim (268)
1	-	-	140	2 gün	0
2	TFA	CH ₃ CN	120	30 dak.	0 ^[a]
3	PhCOOH	-	140	12 saat	68
4	ZrCl ₄	-	140	2 saat	15
5	InCl ₃	-	140	2 saat	52
6	Cu(OTf) ₂	-	140	12 saat	65
7	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	-	140	30 dak.	80
8	Zn(OTf) ₂	-	140	2 saat	91
9	BiCl ₃	-	140	12 saat	70

^[a] Kompleks ürün karışımı

3.3.10. 3-Metil-1*H*-indol (**109**) ile Sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün Reaksiyonu

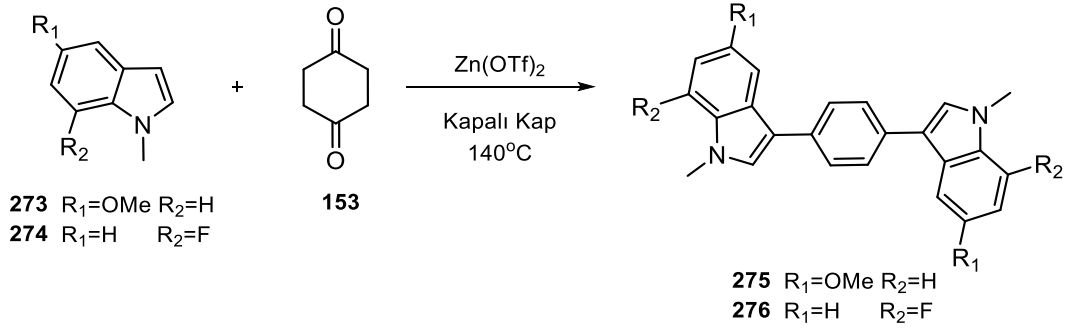
Sikloheksan-1,4-dion (**153**) ile reaksiyonu gerçekleştirilen diğer bir indol türevi de 3-metil-1*H*-indol (**109**)'dur. Sikloheksan-1,4-dion (**153**) ile 3-metil-1*H*-indol (**109**)'un reaksiyonu Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde, çözücüsüz olarak 140°C'de gerçekleştirildi. Reaksiyon neticesinde oluşan 1,4-bis(indolil) benzen türevi **272** düşük bir verimle (%16) elde edilebildi (Şema 70). Diğer katalizörlerle çözücüsüz olarak 140°C'de gerçekleştirilen reaksiyonlarda da benzer sonuçlar elde edildi.



Şema 70

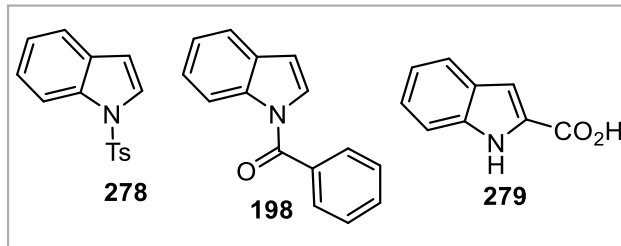
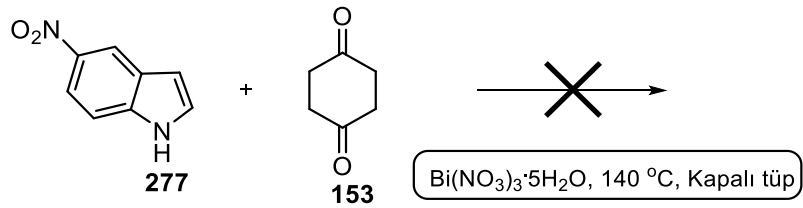
Ayrıca 7-flor-1-metil-1*H*-indol (**274**) ve 5-metoksi-1-metil-1*H*-indol (**273**) ile sikloheksan-1,4-dion (**153**) Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde ve çözücüsüz olarak 140°C'de reaksiyona tabi tutuldu. İlgili reaksiyonlardan 1,4-bis(5-metoksi-1-metil-1*H*-indol-3-

il)benzen (**275**) ve 1,4-bis(7-flor-1-metil-1*H*-indol-3-il) benzen (**276**) tek ürün olarak elde edildi (Şema 71).



Şema 71

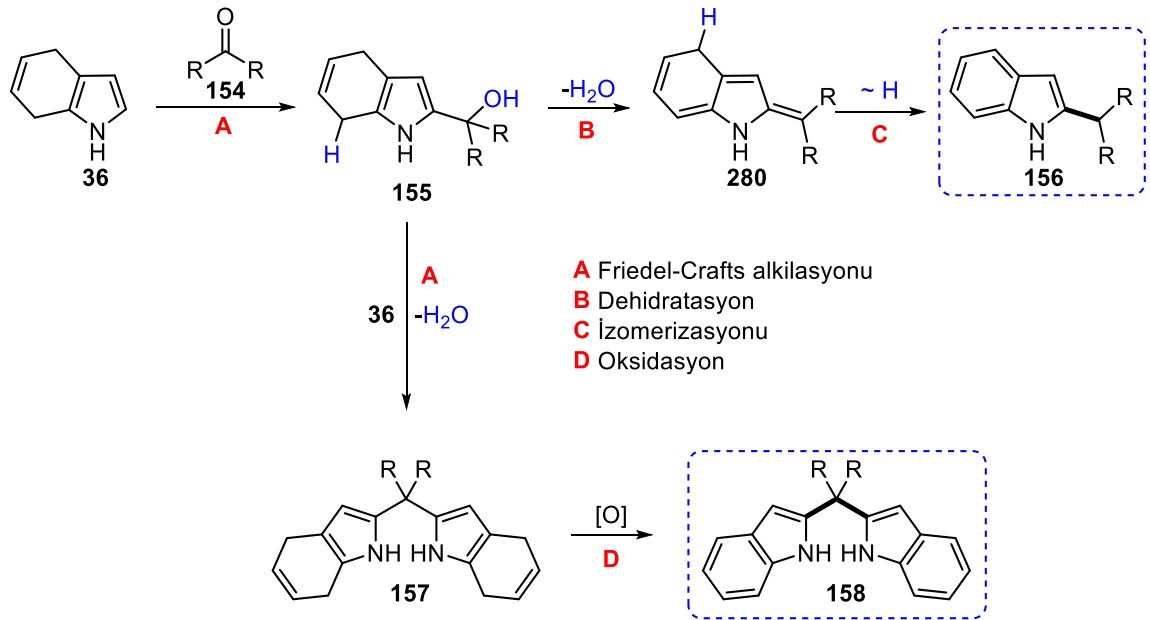
Reaksiyon elektron çekici gruplar ihtiva eden 1-tosil-1*H*-indol (**278**), (1*H*-indol-1-il)(fenil)metanon (**198**), 5-nitro-1*H*-indol (**277**) ve 1*H*-indol-2-karboksilik asit (**279**) ile de denendi. Reaksiyonlar neticesinde herhangi bir ürün oluşumu gözlenmezken başlangıç molekülleri her defasında geri kazanıldı (Şema 72). Reaksiyonların gerçekleşmemesinin elektron çekici grupların indolün reaktivitesini düşürmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şema 72

3.4. 4,7-Dihidroindol'ün Yeni Sentetik Uygulamaları: 2-Alkilindol ve 2,2'-Bis(indolil)metan Türevlerinin Sentezi

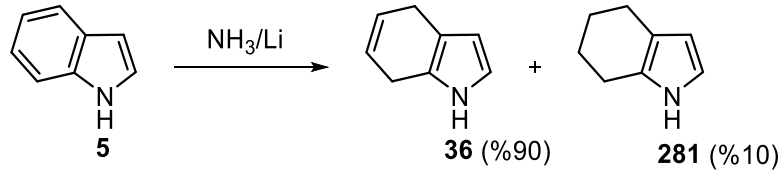
Tez çalışmalarının bu kısmında ise, 4,7-dihidroindol (**36**) ile siklik, asiklik alifatik ketonlar, bisaril ketonlar ve aril-alkil ketonların reaksiyonları incelendi. Alkilasyon ürünlerinin *in situ* olarak dehidratasyon ve hidrojen kayması basamaklarını içeren redoks izomerizasyonunun sonucu hedeflenen 2-alkilindoller, iki eşdeğer 4,7-dihidroindol ile ketonların ardışık iki Friedel-Crafts alkilasyonu ve takip eden bir oksidasyon basamağı sonucu ise 2,2'-bis(indolil)metanların sentezi öngörülmüştür (Şema 73).



3.4.1. 4,7-Dihidro-1H-indol (**36**)'nın Sentezi

2-Süstitüe indol türevlerinin sentezinde 4,7-dihidro-1H-indol (**36**) çıkış bileşiği olarak kullanıldı. İndoller yüksek rezonans enerjisi ve elektron yoğunluğundan dolayı nötral şartlar altında indirgenmeye karşı dirençlidir. Sıvı amonyak içerisinde alkali metaller çok kuvvetli indirgen sistemlerdir. İndol (**5**)'in dietil eter içerisinde sıvı amonyak ve lityum metaliyle reaksiyonu sonucu, indirgenme ürünleri; 4,7-dihidroindol (**36**) ve 4,5,6,7-

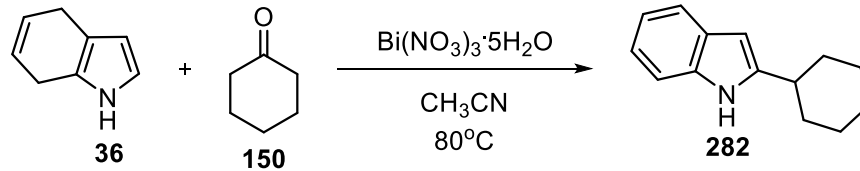
tetrahidroindol (**281**) elde edildi (Şema 74). İndirgenme ürünleri **36** ve **281**'in karışımının kristalizasyonu ile çıkış bileşiği 4,7-dihidroindol (**36**) elde edildi.



Şema 74

3.4.2. 2-Sikloheksil-1H-indol (**282**)'nin Sentezi

2-Alkil indollerin sentezinde ilk olarak, sikloheksanon (**150**) ile 4,7-dihidro-1H-indol (**36**)'nın reaksiyonu incelenmiştir. Sikloheksanon (**150**) ile 4,7-dihidro-1H-indol (**36**)'nın birer ekivalentlerinin katalitik miktarda $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde oda sıcaklığındaki reaksiyonundan herhangi bir ürün oluşumu gözlenmezken TFA ve PhCOOH katalizörlüğünde kompleks ürün karışımları elde edildi. Bunun üzerine, 2-alkil indollerin etkili bir şekilde sentezini gerçekleştirmek için en uygun şartların belirlenmesi amacıyla bir optimizasyon çalışmasına ihtiyaç duyuldu. Reaksiyonlar oldukça geniş yelpazede katalizör ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, InCl_3 , AlCl_3 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, ZrCl_4 , BiCl_2 , PhCOOH ve TFA), sıcaklık ve çözücü gibi parametreler değiştirilerek optimize edilmeye çalışılmıştır (Çizelge 3.13).



Şema 75

Reaksiyonlar neticesinde, TFA, PhCOOH ve AlCl_3 ile gerçekleşen reaksiyonlarda oldukça düşük verimlerde hedef ürün oluşumu gerçekleşse de büyük oranda kompleks ürünlerin oluşumu gözlenmiştir. Diğer katalizörlerle oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonlarından herhangi bir ürün oluşumu gözlenmezken, MeCN kaynama

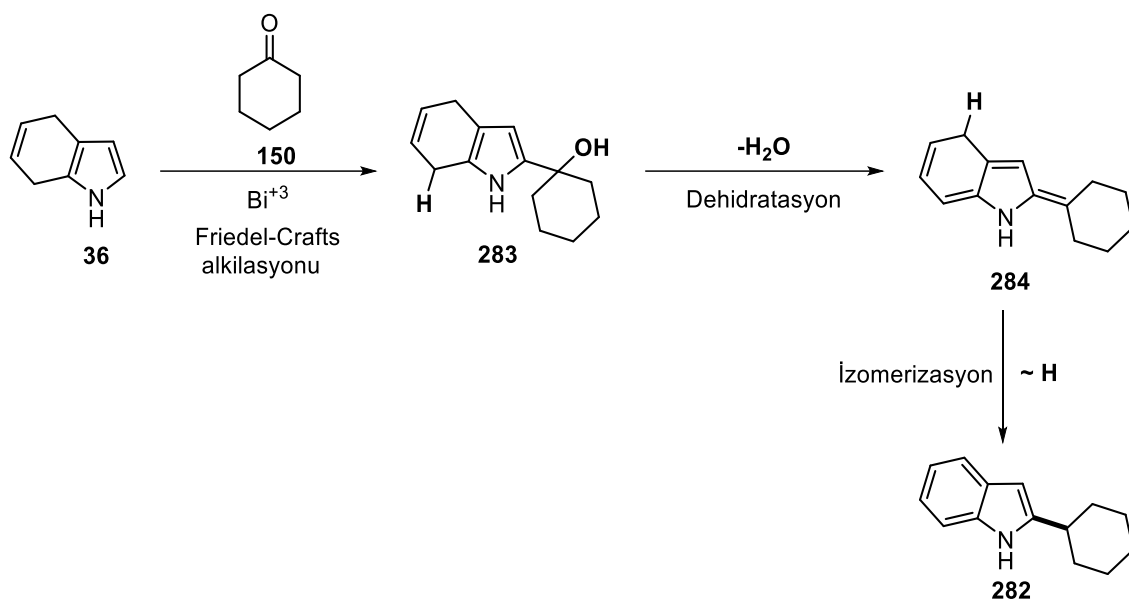
sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonlarından birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir. Optimizasyon çalışmaları neticesinde, en uygun reaksiyon şartlarının; $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde asetonitrilin kaynama sıcaklığı olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Sikloheksanon (**150**) ile 4,7-dihidro-1H-indol (**36**) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar

Reaksiyon	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman	Verim (282)
1	TFA	CH_2Cl_2	25	30 dak.	0 ^[a]
2	AlCl_3	CH_2Cl_2	25	30 dak.	5 ^[a]
3	ZrCl_4	CH_2Cl_2	25	5 saat	25
4	ZrCl_4	MeCN	80	30 dak.	15 ^[a]
5	PhCOOH	MeCN	80	30 dak.	17 ^[a]
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	MeCN	80	5 saat	80
7	InCl_3	MeCN	80	5 saat	75
8	BiCl_3	MeCN	80	5 saat	78
9	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	MeCN	80	5 saat	88
10	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	MeCN	25	12 saat	-
11	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	MeCN	80	5 saat	97

^[a] Kompleks ürün karışımı

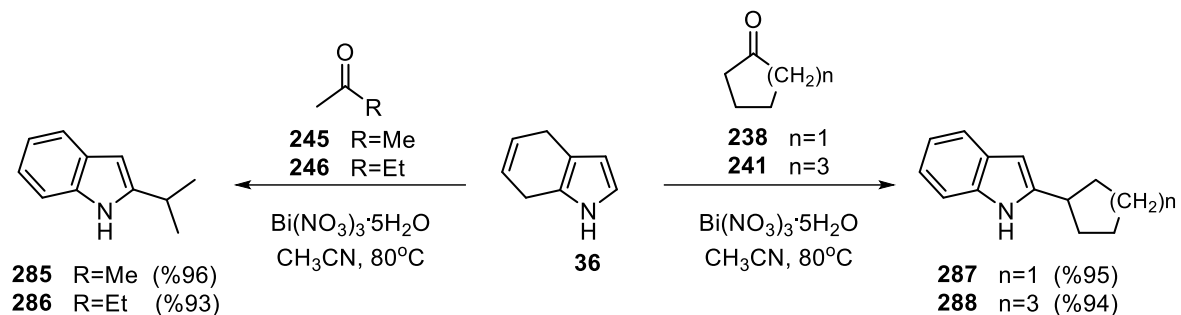
Diğer ketonlarla reaksiyonlarına geçmeden önce, 2-alkil indol türevi **282**'nin oluşumu için önerilen mekanizma Şema 76'da verilmiştir. 4,7-Dihidro-1H-indol (**36**) katalizör varlığında ilk olarak Friedel-Crafts alkilasyonu ve ardından oluşan ürünün sırasıyla, redoks izomerizasyonu ve proton kayması sonucunda hedef ürün oluşmaktadır.



Şekil 76

3.4.3. 4,7-Dihidro-1H-indol (36)'nın Siklik/Asiklik Alifatik Ketonlarla Reaksiyonu

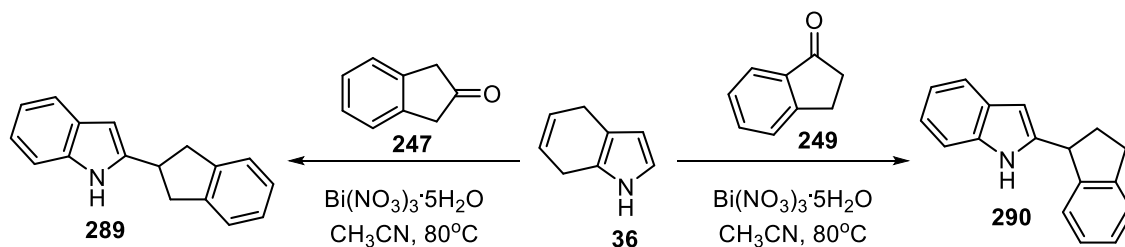
4,7-Dihidro-1H-indol (36) ile asiklik ve siklik alifatik ketonlar aseton (245), butan-2-on (246), siklopentanon (238), sikloheptanon (241) ile reaksiyonlar, MeCN kaynama sıcaklığında $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyonlar sonrasında, hedef ürünler; 2-izopropil-1H-indol (285), 2-(*sec*-butil)-1H-indol (286), 2-siklopentil-1H-indol (287) ve 2-sikloheptil-1H-indol (288) yüksek verimlerle elde edilerek karakterize edilmişlerdir (Şema 77). Sentezi gerçekleştirilen 2-izopropil-1H-indol (285)'in ^1H -NMR spektrumunda NH protonu 7.88 (bs, NH, 1H) ppm'de rezonans olmaktadır. İndol iskeletinin benzen halkasında protonlar 7.53-7.04 ppm aralığında rezonans olmaktadır. İndolün beşli halkasındaki olefinik CH protonun 6.24 ppm'de singlet olarak rezonans olması indolün C-2 pozisyonundan süstitüe olduğunu göstermektedir. Molekülün ^{13}C -NMR spektumunda bulunan 10 karbon rezonansı yapıyla uyumludur. Burada indol biriminin üç pozisyonunda bulunan CH karbon sinaylinin 97.5 ppm'de gelmiş olması yapının 2-süstitüe alkil türevi olduğunu desteklemiştir.



Şema 77

3.4.4. 4,7-Dihidro-1H-indol (36) ile 1-İndanon (249) ve 2-İndanon (247)'nin Reaksiyonları

1-İndanon (**249**) ve 2-indanon (**247**)'nin 4,7-dihidro-1H-indol (**36**) ile reaksiyonları da asetonitrilin kaynama sıcaklığında ve $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Hedef ürünler 2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-indol (**290**, %95) ve 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-indol (**289**, %92) yüksek verimlerle elde edildi (Şema 78).

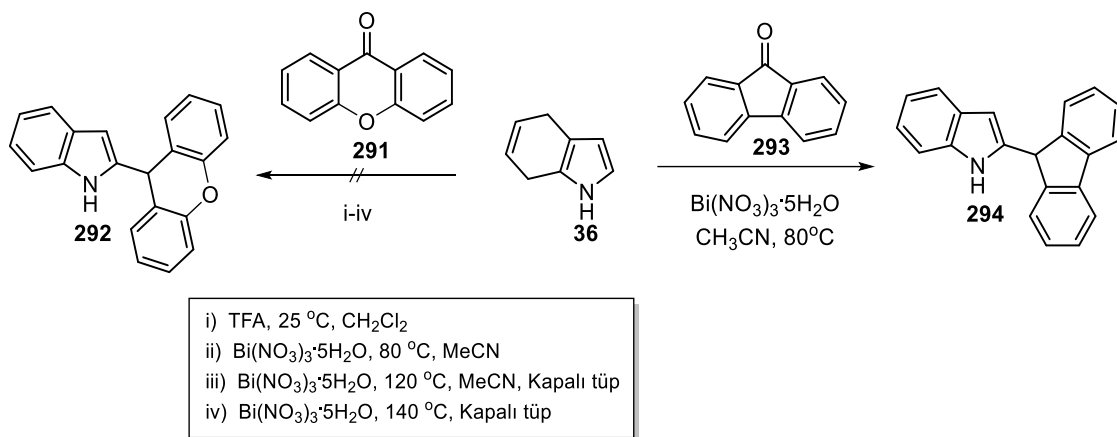


Şema 78

3.4.5. 4,7-Dihidro-1H-indol (36)'nın Bisaril Ketonlarla Reaksiyonu

4,7-Dihidro-1H-indol (**36**) ile reaksiyonları incelenen diğer ketonlar 9H-floren-9-on (**293**) ve 9H-ksanten-9-on (**291**) olmuştur. Asetonitrilin kaynama sıcaklığında $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. 4,7-Dihidro-1H-indol (**36**) ile 9H-floren-9-on (**293**)'ün bu şartlardaki reaksiyonundan 2-(9H-floren-9-il)-1H-indol (**294**,

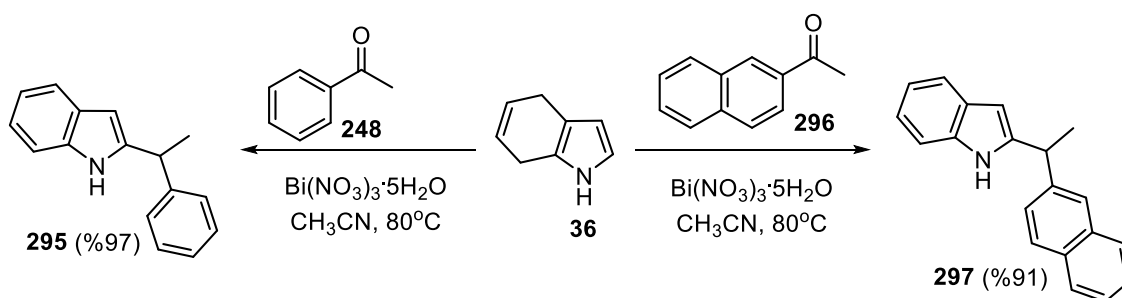
%81) elde edildi. Ancak 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ile 9*H*-ksanten-9-on (**291**)'in reaksiyonundan ise herhangi bir ürün oluşumu gözlenmedi (Şema 79).



Şema 79

3.4.6. 4,7-Dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın Aril-Alkil Ketonlarla Reaksiyonu

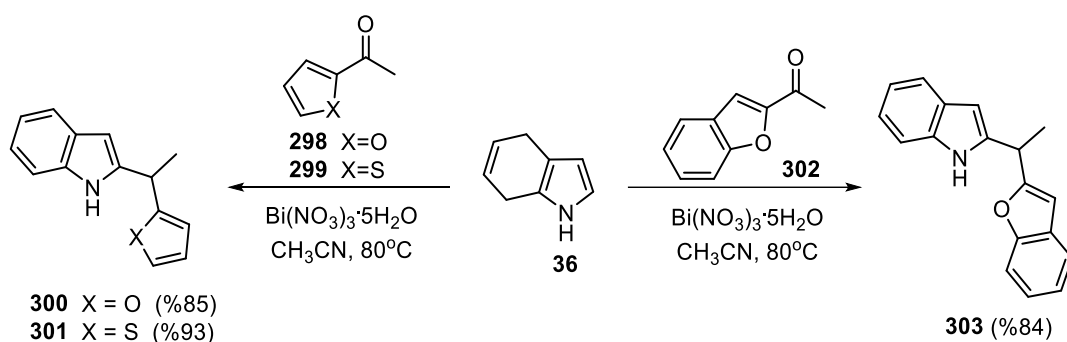
4,7-Dihidro-1*H*-indol (**36**) ile asetofenon (**248**) ve 2-asetonafton (**296**) Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde MeCN kaynama sıcaklığında gerçekleştirildi. Her iki reaksiyondan da alkilasyon ürünleri 2-(1-feniletıl)-1*H*-indol (**295**) ve 2-(1-(naftalen-2-il)etil)-1*H*-indol (**297**) elde edildi (Şema 80).



Şema 80

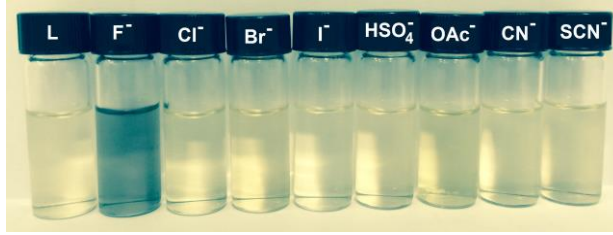
3.4.7. 4,7-Dihidro-1*H*-indol (36)'nın Hetero Aril-Alkil Ketonlarla Reaksiyonu

4,7-Dihidro-1*H*-indol (36)'nın 2-asetilbenzofuran (302), 2-asetilfuran (298) ve 2-asetiltiyofen (299) ile MeCN kaynama sıcaklığında $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonlarından hedeflenen 2-alkil indol türevleri; 2-(1-(benzofuran-2-il)etil)-1*H*-indol (303), 2-(1-(furan-2-il)etil)-1*H*-indol (300) ve 2-(1-(tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (301) elde edildi (Şema 81). Bu moleküllerin kemosensör özellikleri üzerinden bir dizi çalışma gerçekleştirildi. 2-Alkil indol türevleri 2-(1-(benzofuran-2-il)etil)-1*H*-indol (303) ve 2-(1-(furan-2-il)etil)-1*H*-indol (301)'in önemli katyon (metallerin klorür, nitrat veya trifilat tuzları) ve anyonlar (anyonların tetrabutil amonyum tuzları) ile değişik çözücü sistemleri (CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, DMSO, THF, THF/ H_2O vb.) içerisinde ve farklı pH değerlerinde gerçekleştirilen sensör çalışmalarında herhangi bir seçiciliğin olmadığı UV-vis çalışmaları neticesinde belirlenmiştir.



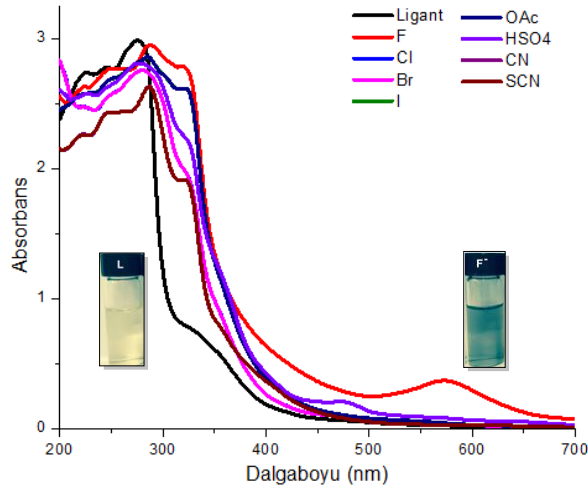
Şema 81

2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (301)'in katyonlar (metallerin klorür, nitrat veya trifilat tuzları) ile değişik çözücü sistemleri (MeCN , $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, DMSO, THF, THF/ H_2O vb.) içerisinde ve farklı pH değerlerinde gerçekleştirilen sensör çalışmalarında bir seçicilik gözlenmezken, MeCN içerisinde anyonlar (tetrabutil amonyum tuzları) ile gerçekleştirilen çalışmalarda F^- iyonuna karşı seçiciliğin olduğu hem çıplak gözle numunedeki renk değişiminden hem de UV-vis ile belirlenmiştir. Bunun üzerine, 2-(1-(tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (301, L , $1 \times 10^{-5} \text{ M}$)'nın MeCN içerisinde anyonlarla (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , HSO_4^- , AcO^- , CN^- ve SCN^- ; tetra amonyum tuzları, $5 \times 10^{-5} \text{ M}$) olan bağlanma ve etkileşimleri UV-vis spektroskopisi teknikleri kullanılarak incelenmiştir (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**, **L**, 1×10^{-5} M)'in MeCN içerisinde anyonlarla (tetrabutylamonyum tuzları, 5×10^{-5} M) etkileşiminin renk değişimi

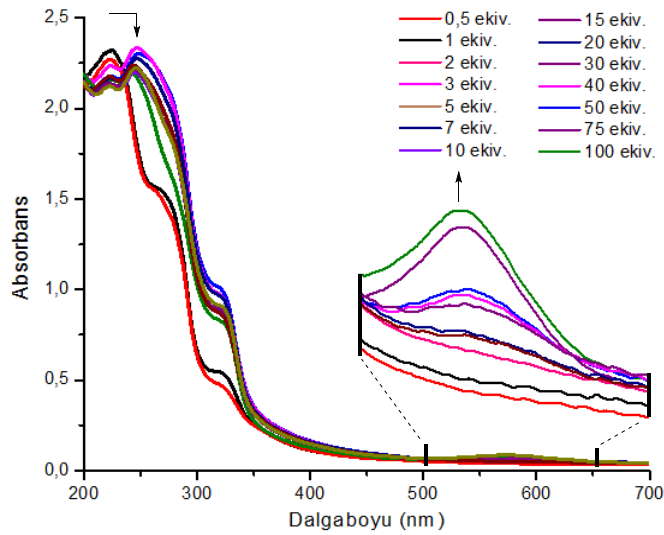
2,2'-Bisindolil metan türevi (**301**)'in MeCN içerisinde UV-vis spektrumu incelendiğinde 226 ve 273 nm'de iki tane keskin pik görülmektedir. 2,2'-Bisindolil metan türevi **301** (**L**, 1×10^{-5} M) ile anyonların etkileşmesi sonucu bu bölgede değişikliklerin olduğu göze çarpmaktadır. Ligant ile F^- iyonlarının etkileşmesinden çıplak gözle görülebilen bir renk değişimi gözlemlendi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**, 1×10^{-5} M)'in CH_3CN içerisinde, anyonlar (tetrabutyl amonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile etkileşiminin UV-vis spektrumu

2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**, Ligant) ile F^- iyonlarının etkileşimi UV-vis titrasyon yöntemi kullanılarak detaylı bir şekilde incelenmiştir. Ligant ile F^- iyonlarının titrasyonu 0.5 ile 100 ekivalente kadar artan F^- konsantrasyonunda gerçekleştirilmiştir. Ligant ile 2 ekivalent F^- anyonunun etkileşmesi sonucu, liganta ait 226 ve 273 nm'de bulunan keskin piklerin 270 ve 320 nm'ye kaydığı ve artan F^- konsantrasyonuna bağlı olarak 573 nm'de yeni bir kırmızıya kayma absorpsiyon pikinin oluştuğu ve şiddetinin de

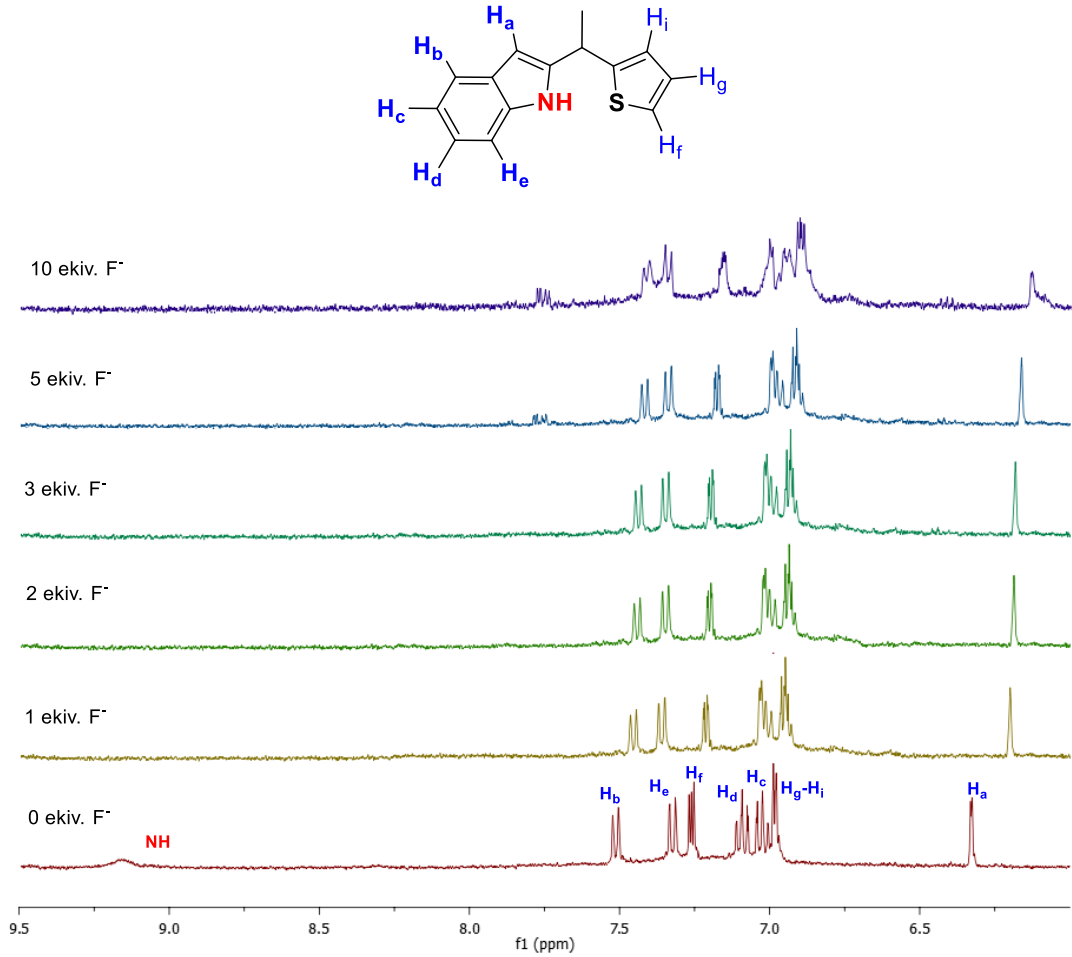
artan F^- konsantrasyonu ile arttığı görüldü. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**) ile F^- iyonlarının etkileşimi sonucu 573 nm’de ortaya çıkan bu yeni pikin protonu uzaklaşmış ligant (**301**)’e ait olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla, 2-(1-(tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**)’in kromojenik özelliklerini değiştirmenin bir sonucu olarak oldukça radikal bir renk değişimi indol biriminde bulunan protonun uzaklaşması sonucu gerçekleştiği ve bundan da F^- anyonlarının sorumlu olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.11). Renk değişimi veya 573 nm’de oluşan yeni pikin, asetonitril-anyon etkileşmesinden kaynaklanıyor olabileme ihtimaline karşılık bir dizi kontrol deneyi yapılmıştır. Anyonların MeCN içerisindeki çözeltilerinde herhangi bir renk değişiminin olmadığı çıplak gözle ve UV-vis ile belirlenmiştir.



Şekil 3.11. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**, L , 1×10^{-5} M)’in MeCN içerisinde F^- (tetrabutylamonyum tuzu) anyonunun artan ekivalenti ile etkileşmesinin UV-vis spektrumu

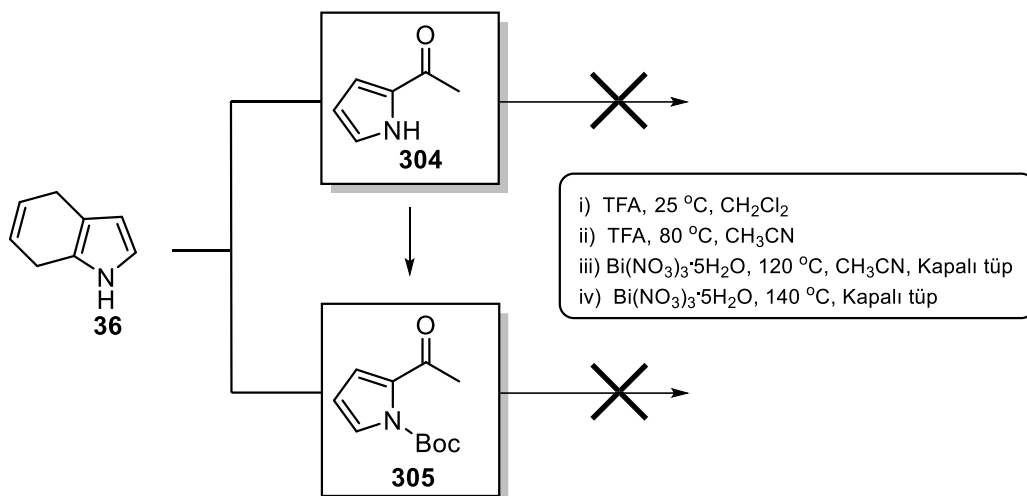
2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**, 1.0×10^{-2} M)’in CD_3CN içerisinde ve 298 K’de F^- anyonunun artan ekivalenti ile olan etkileşiminin 1H -NMR titrasyon çalışması da gerçekleştirilmiştir. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**)’in CD_3CN içerisindeki çözeltisine 1 ekivalent tetrabutylamanyum florür ilave edilerek aynı sıcaklıkta numunenin 1H -NMR spektrumu alındı. 1H -NMR spektrumu incelendiğinde etkileşim sonucu ligant **301**’in yapısında bulunan NH proton sinyalinin kaybolduğu görülmektedir. Bu ligant ile F^- anyonunun etkileşimi neticesinde yapıda bulunan **NH** protonun koptuğunu ve HF_2^- iyonunun oluştuğunu göstermektedir. Ligant ile F^- iyonlarının artan ekivalentinin

etkileşimleri sonucu, 2-(1-(tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**)'in yapısında bulunan **H_a**, **H_b**, **H_c** (indol) ve **H_f** (tiyofen) sinyallerinin etkileşim sonucu yukarı alana, **H_e** (indol) sinyalinin ise aşağı alana kaydığı görülmektedir (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**, 1.0×10^{-2} M)'in CD₃CN içerisinde artan tetrabutylamanyum florür ile ¹H-NMR titrasyonu

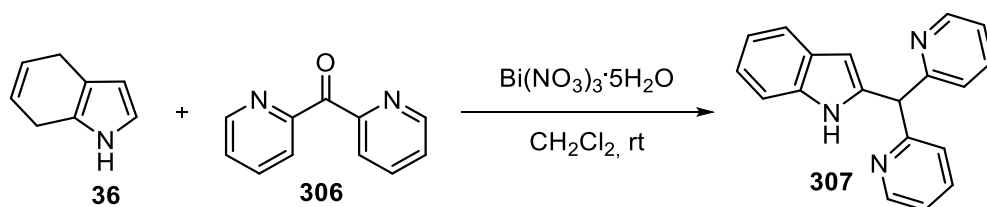
4,7-Dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 2-asetil pirol (**304**)'ün reaksiyonu şema 82'de verilen şartlarda gerçekleşmediği gözlemlendi. Konjugasyondan dolayı karbonil grubunun reaktivitesinin düştüğü varsayımıyla pirol halkasındaki azot grubu *t*-Boc (*tert*-butoksikarbonil) grubuyla korundu. Bunun için 2-asetil pirol (**304**), di-*tert*-butil dikarbonat ve NaH'ün reaksiyonu THF içerisinde oda sıcaklığında ve azot atmosferinde gerçekleştirildi. Korunmuş pirol **305** ve 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın reaksiyonunu da gerçekleşmedi (Şema 82).



Şema 82

3.4.8. 2-(Di(piridin-2-il)metil)-1*H*-indol (307)

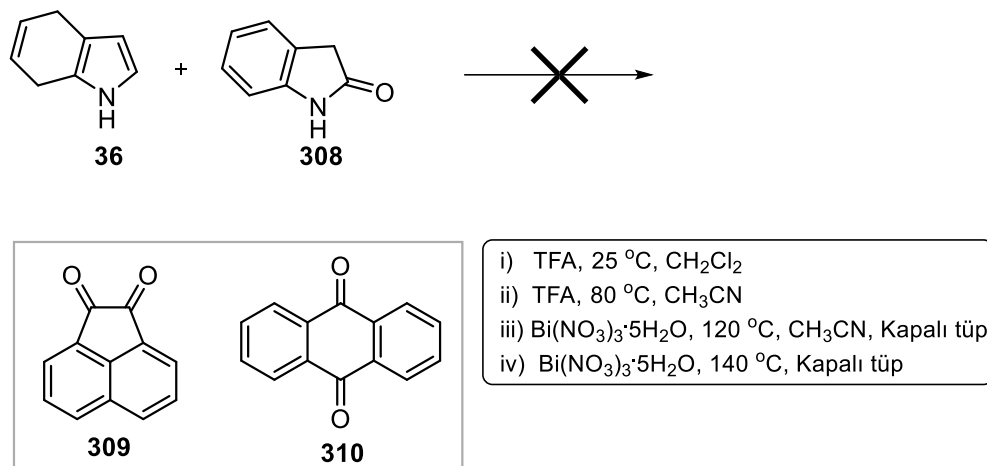
4,7-Dihidro-1*H*-indol (36) ile di(piridin-2-il)metanon (306)'nın CH₂Cl₂ içerisinde ve Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonundan, 2-(di(piridin-2-il)metil)-1*H*-indol (307) yüksek bir verimle (%99) elde edildi (Şema 83).



Şema 83

Sentezi gerçekleştirilen 2-alkil indol türevi 307'nin karakterizasyonu yapıldıktan sonra, kemosensör özellikleri üzerine de bir dizi çalışma gerçekleştirildi. Bunun için, 2-(di(piridin-2-il)metil)-1*H*-indol (307)'nin önemli katyon (metallerin klorür, nitrat veya trifilat tuzları) ve anyonlar (anyonların tetrabutyl amonyum tuzları) ile değişik çözücü sistemleri (CH₃CN, CH₃CN/H₂O, DMSO, THF, THF/H₂O vb.) ve farklı pH değerlerinde gerçekleştirilen kemosensör çalışmalarından herhangi bir seçiciliğin olmadığı da yine UV-vis çalışmaları neticesinde belirlenmiştir.

Reaksiyonları incelen bütün bu ketonların dışında 2-oksiindol (indolin-2-on, **308**), asenaftilen-1,2-dion (**309**) ve antrasen-9,10-dion (**310**) gibi farklı doğaya sahip ketonların da 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ile reaksiyonları incelendi (Şema 84). Ancak bu ketonlar ile beklenen reaksiyonların gerçekleşmediği görüldü.



Şema 84

3.4.9. 2,2'-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (**313**)

2,2'-Bisindolil metan türevlerinin sentezinde ilk olarak, sikloheksanon (**150**) ve 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın reaksiyonu incelendi. sikloheksanon (**150**) ve 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın reaksiyonu optimum şartları belirlemek için katalizör, sıcaklık ve çözücü parametreleri değiştirilerek gerçekleştirildi (Çizelge 3.12). Reaksiyonlar neticesinde, TFA, PhCOOH ve AlCl₃ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonlardan düşük verimlerde 2-alkil indol türevi **282** oluşurken çoğunlukla kompleks bir karışımın oluşması beklenen ürün 2,2'-(sikloheksan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (**313**)'ün ise oluşmadığı görüldü (Çizelge 3.12).

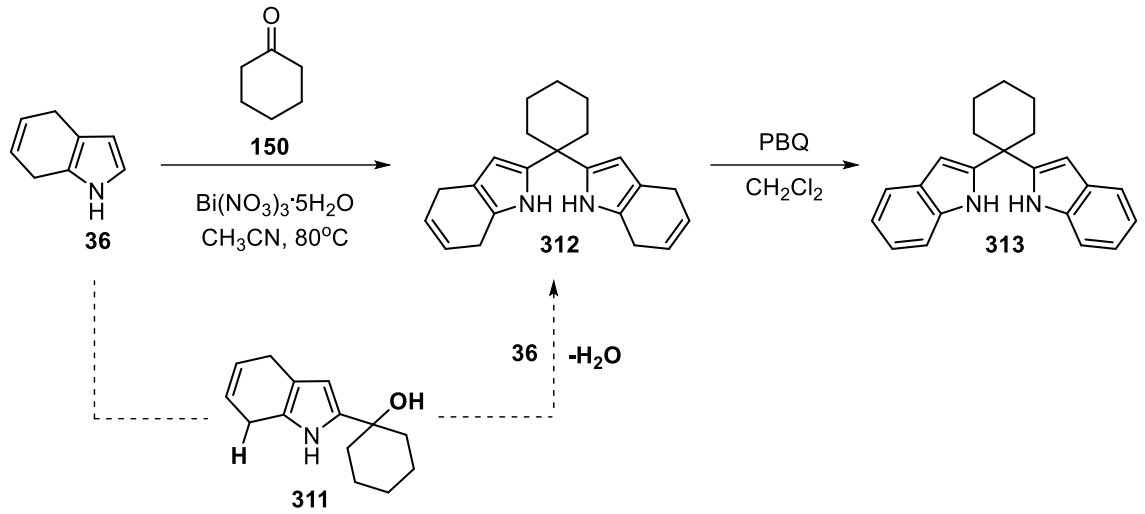
Çizelge 3.12. Siklohekzanon (**150**, 1 ekiv.) ile 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**, 2 ekiv.) arasındaki farklı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlar

Reaksiyon	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman	Verim (313)
1	TFA	CH ₂ Cl ₂	25	30 dak.	0 ^[a]
2	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	25	30 dak.	10 ^[a,b]
3	ZrCl ₄	CH ₂ Cl ₂	25	5 saat	12 ^[b]
4	ZrCl ₄	CH ₃ CN	80	30 dak.	34 ^[a,b]
5	PhCOOH	CH ₃ CN	80	30 dak.	27 ^[a]
6	Cu(OTf) ₂	CH ₃ CN	80	5 saat	25
7	InCl ₃	CH ₃ CN	80	5 saat	55
8	BiCl ₃	CH ₃ CN	80	5 saat	71
9	Zn(OTf) ₂	CH ₃ CN	80	5 saat	70
10	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	CH ₃ CN	80	5 saat	74

^[a] Kompleks ürün karışımı

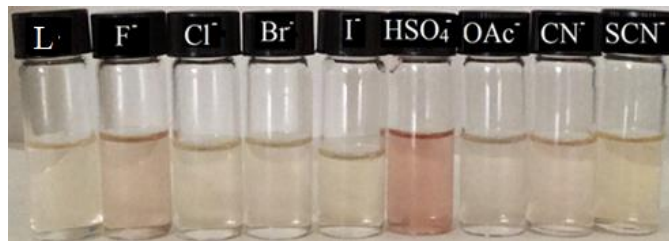
^[b] 2-Sikloheksil indol (**282**) oluşumu gözlemlendi.

Optimizasyon çalışmaları ışığında bir ekivalent siklohekzanon (**150**) ve iki ekivalen 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın en iyi reaksiyon şartı olarak belirlenen MeCN kaynama sıcaklığında ve Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde reaksiyona sokuldu (Şema 85). Ham reaksiyon karışımının silika jel kolon üzerinden gerçekleştirilen saflaştırma işleminde 2,2'-(siklohekzan-1,1-diil)bis(4,7-dihidro-1*H*-indol) (**312**) elde edilemedi. 2,2'-bis(4,7-dihidroindolil)metan türevi **312**'nin kolon materyaline karşı kararsız olduğu belirlendi. Bu yüzden reaksiyondan sonra elde edilen reaksiyon karışımı herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan PBQ (*p*-benzokinon) ile yükselgenme reaksiyonuna tabi tutuldu ve bisindol türevi olan 2,2'-(siklohekzan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (**313**) tek ürün olarak elde edildi. Bisindol metan türevi **313**'ün oluşum mekanizması şema 85'te verilmiştir. Buna göre, 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) katalizör varlığında ilk olarak siklohekzanon (**150**) ile Friedel-Crafts alkilasyon ürünü olan alkol türevini vermektedir. Alkol türevi **311** ve 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın ikinci bir Friedel-Crafts alkilasyonu ile 2,2'-(siklohekzan-1,1-diil)bis(4,7-dihidro-1*H*-indol) (**312**) oluşmaktadır. Daha sonra, **312**'nin PBQ ile yükseltgenmesi 2,2'-bisindolil metan türevi **313**'i vermektedir.



Şema 85

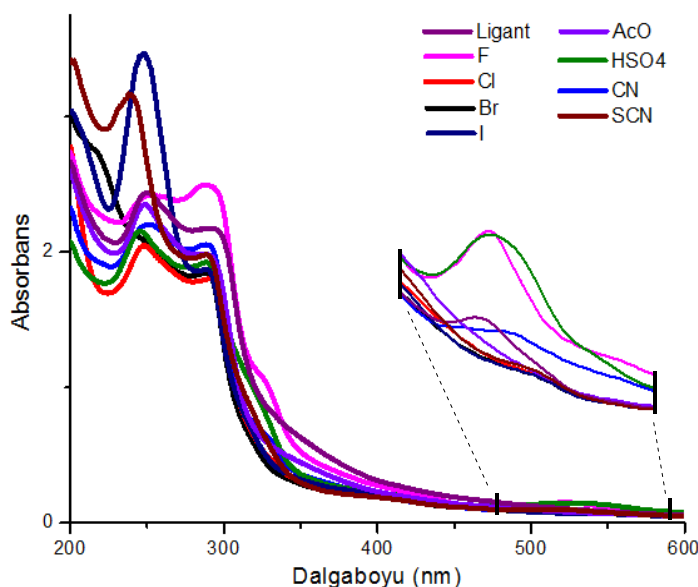
2,2'-bisindolil metan türevi **313**'ün önemli katyonlar (metallerin klorür, nitrat veya trifilat tuzları) ile değişik çözücü sistemleri (CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, DMSO, THF, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ vb.) içerisinde ve farklı pH değerlerinde ki sensör çalışmalarından herhangi bir etkileşim gözlenmedi. $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, v/v) içerisinde anyonlar (anyonların tetrabutil amonyum tuzları) ile gerçekleştirilen çalışmalarda ise molekülün HSO_4^- , SCN^- , CN^- ve F^- iyonlarına karşı ilgisinin olduğu çıplak gözle numunedeki renk değişiminden ve UV-vis ile belirlendi (Şekil 3.13 ve 3.14). Aynı işlemler farklı çözücü (DMSO, THF, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ vb.) sistemlerinde de denenmiş fakat benzer şekilde bir seçicilik gözlenmemiştir.



Şekil 3.13. 2,2'-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1H-indol) (**313**, **L**, 1×10^{-5} M)'in anyonlar (tetrabutil amonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1 v/v) içerisindeki etkileşimi sonucu renk değişimi

2,2'-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1H-indol) (**313**)'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, v/v) içerisinde anyonların beş ekivalentiyle olan bağlanma ve etkileşimleri UV-vis spektroskopisi kullanılarak incelendi (Şekil 3.14). 2,2'-Bisindolil metan türevi **313**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1,

v/v) içerisinde UV-vis spektrumunda 250 ve 290 nm’de iki tane keskin karakteristik pikinin varlığı göze çarpmaktadır. 2,2’-Bisindolil metan türevi **313**’ün SCN^- ile etkileşmesinden 515 nm, F^- ile etkileşmesinden 525 nm, HSO_4^- ile etkileşmesinden 530 nm ve CN^- ile etkileşmesinden ise 540 nm’de yeni etkileşim piklerinin oluştuğu görüldü (Şekil 3.14). 2,2’-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (**313**)’ün anyonlarla etkileşmesi sonucu kırmızıya kayma gerçekleşmiş olmasına rağmen, sadece bir anyona karşı spesifik seçiliğin oluşmamasından dolayı değişik çözücü ve pH sistemleri ile çalışıldı. Ancak spesifik bir seçiciliğin gerçekleşmediği görüldü.

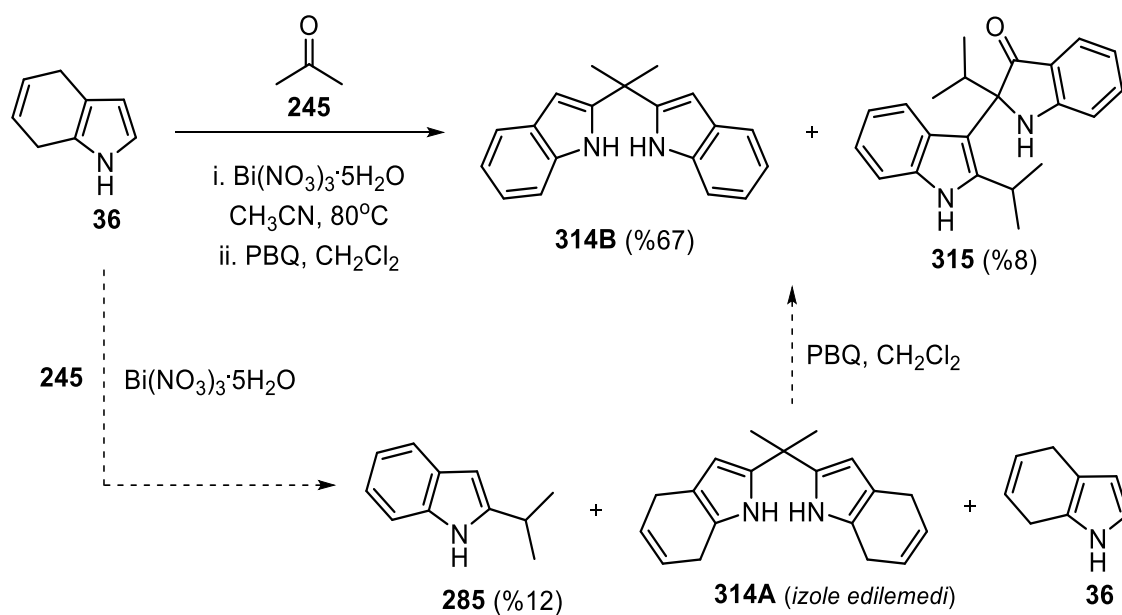


Şekil 3.14. 2,2’-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (**313**, 1×10^{-5} M)’in $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1 v/v) içerisinde anyonlarla (tetrabutilamonyum tuzları; 5×10^{-5} M) etkileşiminin UV-vis spektrumu

3.4.10. 2,2’-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**)

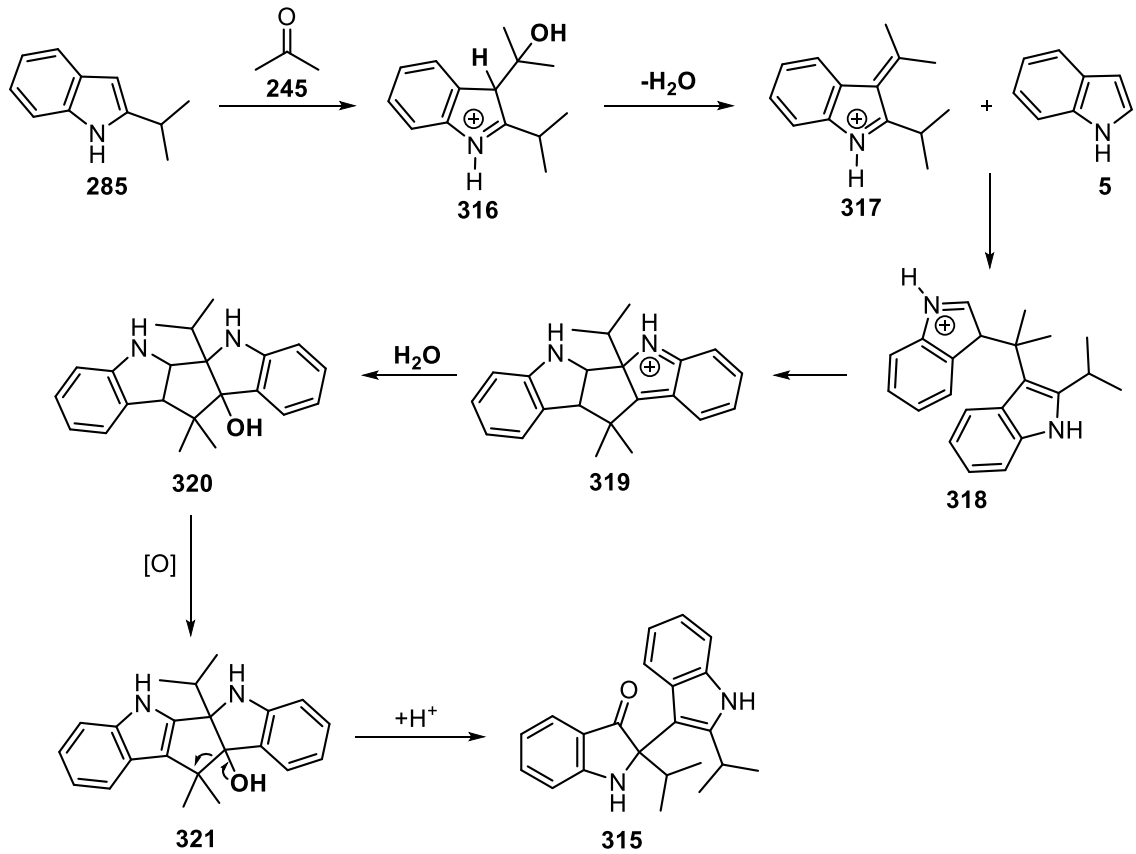
2,2’-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**)’ü sentezlemek için, 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)’nın iki ekivalentine karşılık aseton (**245**)’in bir ekivalentinin reaksiyonu kapalı bir kaptaki MeCN içerisinde 80°C ’de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Karışımın ^1H -NMR spektrumundan 2,2’-(propan-2,2-diil)bis(4,7-dihidro-1*H*-indol) (**314A**) ana ürün olarak oluştuğu gözlenirken çok az miktarda 2-alkil indol türevi **285**’in oluştuğu da görülmüştür. Saflaştırma işlemlerinden sonra yalnızca 2-izopropil-1*H*-indol

(**285**, %12) elde edilirken 2,2'-bis(4,7-dihidroindolil)metan türevi **314A**'nın kararsız olduğu belirlendi. Bunun üzerine reaksiyon karışımı hiç bir ayırım işlemine tabi tutulmadan, CH₂Cl₂ içerisinde PBQ ile yükseltgendi. Ham ürünün silikajel kolondan elüe edilmesiyle 2,2'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314B**) ana ürün olarak elde edilirken, diğer bir bisindol türevi **315**'in yan ürün olarak oluştuğu görüldü (Şema 86). Bisindol türevi **315**'in ¹H-NMR spektrumunda NH gruplarının, 7.95 (bs, NH, 1H) ve 5.08 (bs, NH, 1H) ppm'de rezonans oldukları görülmektedir. İndol birimde bulunan sekiz proton 8.02-6.77 ppm arasında rezonans olmaktadır. Ayrıca yapıda bulunan izopropil gruplarındaki alifatik CH protonları 3.97-3.93 ve 3.15-3.12 ppm'de multipler olarak rezonans olurken, metil protonları 1.32, 1.22, 0.95 ve 0.88 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır. Bisindol türevi **315**'in APT ¹³C-NMR spektrumundaki 203.4 ppm'de bulunan karbon rezonansı molekülde bir keton grubunun varlığını gösterirken, olefinik bölgede 14 tane karbon rezonans sinyali önerilen yapıyı desteklemektedir. Önerilen yapıda yer alan alifatik bölge kuaterner karbon sinyalinin ise 75.0 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Kuaterner karbondaki kiralite ve izopropil gruplarından dolayı iki indol arasında bulunan bağdaki serbest dönmenin engellenmesi ve buna bağlı olarak alifatik bölgede iki CH ve dört CH₃ karbon rezonansı daha bulunmaktadır.



Şema 86

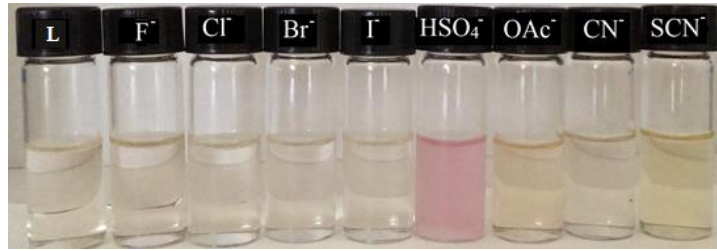
Beklenmeyen ürün 2-izopropil-2-(2-izopropil-1*H*-indol-3-il)indolin-3-on (**315**)'in oluşumu için şema 87'de ki mekanizma önerilmiştir. Bu ürünün 2-izopropilindol, aseton ve indol arasındaki bir dizi reaksiyon sonrasında meydana geldiği düşünülmektedir. Yükseltgeyici olarak kullanılan PBQ bisindolil metan türevini yükseltgerken aynı zamanda ortamda bulunan 4,7-dihidroindo (**35**)'i de indol (**5**)'e yükseltmiştir. Diğer reaksiyon basamaklarının tamamlanmasıyla ilgili bisindol ürünü **315** oluşmaktadır (Şema 87).



Şema 87

2,2'-Bisindolil metan türevi **314**'ün katyonlar (metallerin klorür, nitrat veya trifilat tuzları) ile farklı çözücü sistemleri (CH_3CN , CH_3CN/H_2O , DMSO, THF, THF/H_2O vb.) içerisinde ve farklı pH değerlerindeki sensör çalışmalarında herhangi bir seçicilik gözlenmezken, MeCN içerisinde anyonların (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , HSO_4^- , AcO^- , CN^- ve SCN^- tetra amonyum tuzları) beş ekvivalenti ile gerçekleştirilen çalışmalarında HSO_4^- iyonuna

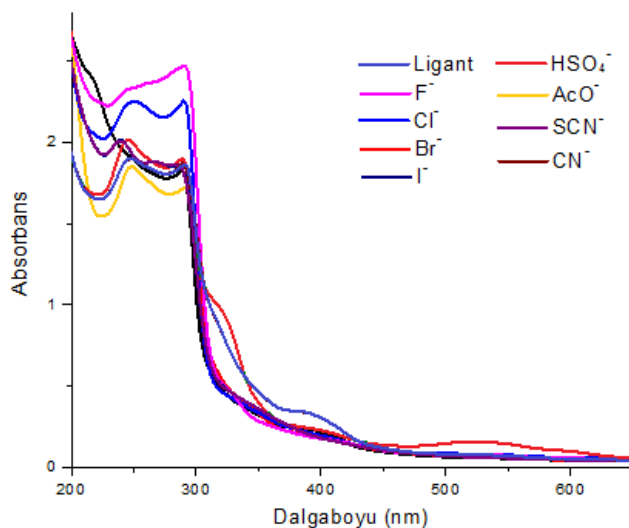
karşı seçiciliğin olduğu numunedeki renk değişimi ve UV-vis ile belirlendi (Şekil 3.15). 2,2'-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (**314**)'ün MeCN/H₂O (4:1, v/v), DMSO ve THF gibi çözücü sistemlerinde gerçekleştirilen çalışmalarından da benzer sonuçlar elde edildi. Ayrıca HSO₄⁻ anyonu ve MeCN etkileşiminden her hangi bir renk değişimin olmadığıda test edilmiştir.



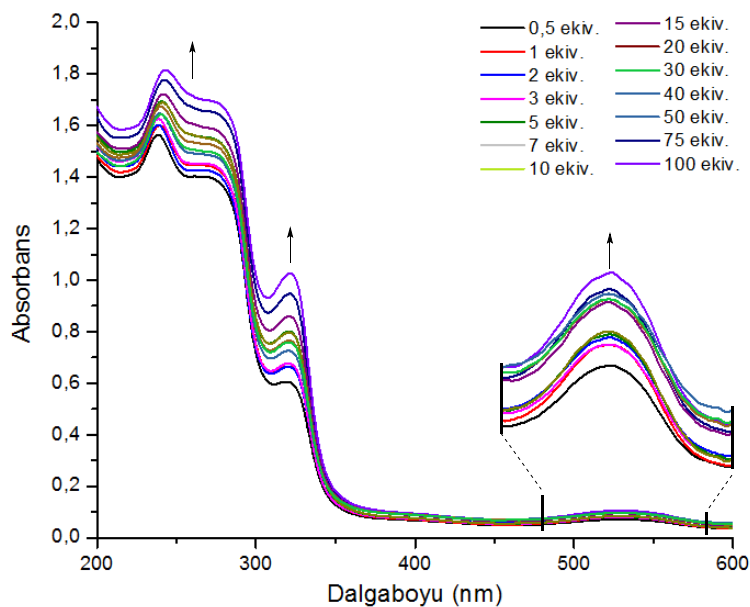
Şekil 3.15. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**, L, 1×10^{-5} M)'ün anyonlar (tetrabutyl amonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile MeCN içerisindeki etkileşimi sonucu renk değişimi

2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**, L, 1×10^{-5} M)'nın CH₃CN içerisinde anyonlarla (F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, HSO₄⁻, AcO⁻, CN⁻ ve SCN⁻ tetra amonyum tuzları; 1×10^{-5} M) olan bağlanma ve etkileşimleri UV-vis spektroskopisi kullanılarak incelendi (Şekil 3.16). 2,2'-Bisindolil metan türevi **314**'ün asetonitril içerisindeki çözeltisinin UV-vis spektrumunda 246 ve 293 nm'de iki tane keskin karakteristik pikinin varlığı göze çarpmaktadır. 2,2'-Bisindolil metan türevi **314** ile HSO₄⁻ iyonunun etkileşmesi sonucu renk değişimi gözlenirken, UV-vis spektrumunda ise 246-293 nm'de bulunan iki pikin şiddetinin artarak 248-294 nm'ye kaydığı (kırmızıya kayma) ve 520 nm'de yeni bir etkileşim absorpsiyon pikinin (kırmızıya kayma) oluştuğu görüldü (Şekil 3.16). Bu sonuçlardan sonra, 2,2'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**, 1×10^{-5} M) ile HSO₄⁻ iyonunun artan ekivalenti ile etkileşimi UV-vis titrasyon yöntemi kullanılarak detaylı bir şekilde incelendi. Ligant ile HSO₄⁻ iyonunun titrasyonu; 0.5 ile 100 ekivalente kadar artan HSO₄⁻ konsantrasyonunda gerçekleştirildi. Ligant ile 1 ekivalent HSO₄⁻ anyonunun etkileşmesi sonucu liganta ait 246 ve 293 nm'de ki keskin piklerin şiddetinin arttığı ve kırmızıya kaydığı görülürken HSO₄⁻ konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak 520 nm'de yeni bir kırmızıya kayma pikinin oluştuğu ve şiddetinin de artan HSO₄⁻ konsantrasyonu ile arttığı UV-vis ile belirlendi (Şekil 3.17). Ayrıca, 2,2'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**)'ün

floresans özelliklerinin araştırılması için gerçekleştirilen floresans çalışmaları neticesinde ligant-anyon kompleksinin emisyon göstermediği de belirlendi.

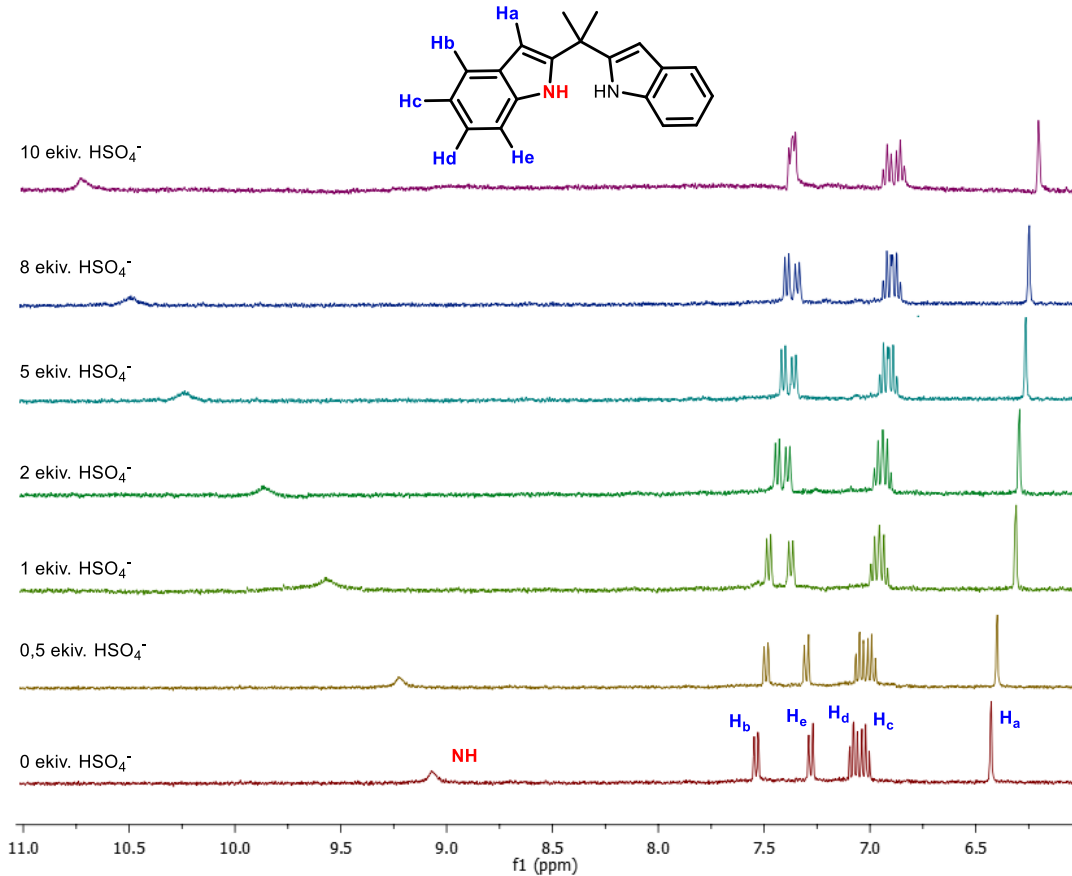


Şekil 3.16. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**, 1×10^{-5} M)'ün CH₃CN içerisinde anyonlar (tetrabutilamonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile etkileşiminin UV-vis spektrumu



Şekil 3.17. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**, 1×10^{-5} M)'ün CH₃CN içerisinde HSO₄⁻ (tetrabutilamonyum tuzu) anyonun artan ekivalenti ile etkileşmesinin UV-vis spektrumu

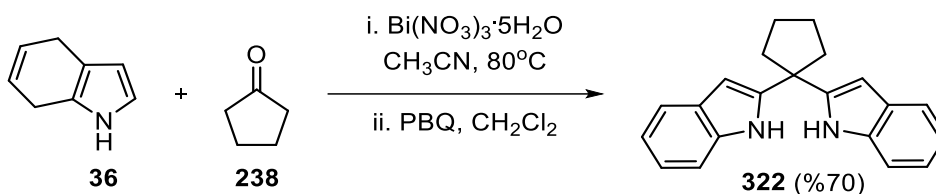
2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**, 1.0×10^{-2} M)'ün HSO_4^- anyonunun artan ekivalenti (0.5 ile 10 ekivalent) ile olan etkileşimi için ^1H -NMR titrasyon çalışmaları CD_3CN içerisinde ve 298 K'de gerçekleştirildi. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**)'ün CD_3CN içerisindeki çözeltisine artan miktarlarda tetrabutilamanyum bisülfat ilave edilerek aynı sıcaklıkta numunelerin ^1H -NMR spektrumları alındı. ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde etkileşim sonucu ligantın yapısında bulunan **NH** protonunun kimyasal kayma değeri sürekli olarak aşağı alana kaydığı görülmektedir. Bu sonuç ligant **314** ile HSO_4^- anyonunun arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Ayrıca 2,2'-(propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**)'ün yapısında bulunan **H_a**, **H_b**, **H_d** protonlarının kayma değerleri yukarı alana, **H_e** protonunun kimyasal kayma değerinin ise aşağı alana kaydığı görüldü (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**, 1.0×10^{-2} M)'ün CD_3CN içerisinde artan tetrabutilamanyum bisülfat ile ^1H -NMR titrasyonu

3.4.11. 2,2'-(Siklopentan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (322)

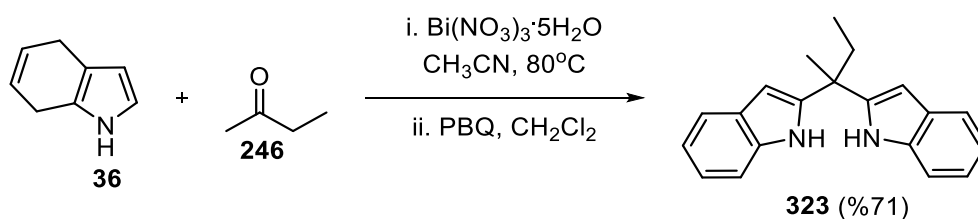
İki ekivalent 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve bir ekivalent siklopentanon (**238**) MeCN içerisinde, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde ve 80°C 'de reaksiyona sokuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına CH_2Cl_2 içerisinde PBQ ilave edildi. Reaksiyon sonrasında 2,2'-bisindolil metan türevi 2,2'-(siklopentan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (**322**) yüksek bir verimle elde edildi (Şema 88).



Şema 88

3.4.12. 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (323)

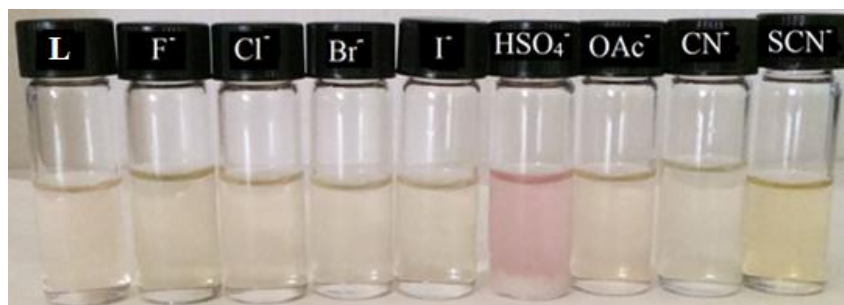
4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve bütan-2-on (**246**) benzer şartlarda reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucu elde edilen ham ürünün insitu olarak PBQ ile oksidasyonu sonucu 2,2'-bisindolil metan türevi **323** elde edildi (Şema 89).



Şema 89

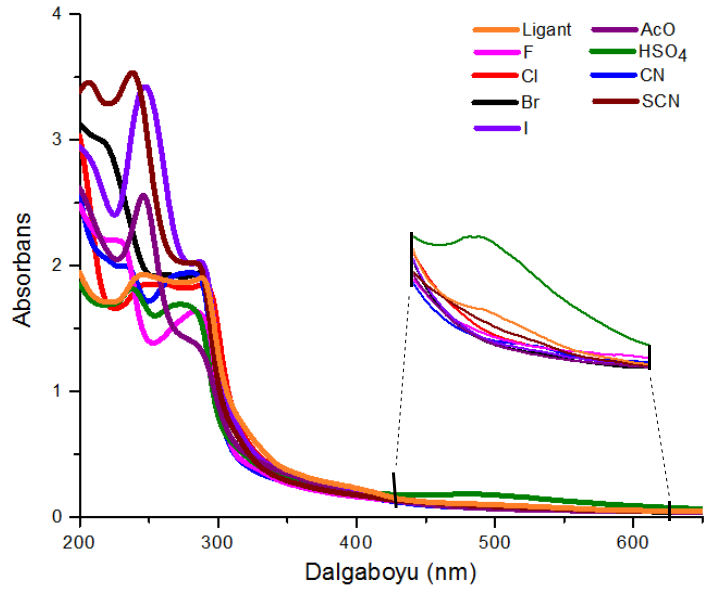
2,2'-Bisindolil metan türevi **323**'ün önemli katyonlar (metallerin klorür, nitrat veya trifilat tuzları) ile farklı çözücü sistemleri (CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, DMSO, THF, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ vb.) içerisinde ve pH değerlerindeki sensör çalışmalarında herhangi bir seçicilik gözlenmedi. 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**323**)'ün bir ekivalentinin MeCN içerisindeki çözeltisi

ile önemli anyonların (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , HSO_4^- , AcO^- , CN^- ve SCN^- tetra amonyum tuzları) beş ekvivalenti ile etkileşmeler sonucu oluşan renk değişimleri belirlendi. Şekil 3.19’da görüldüğü gibi HSO_4^- ile etkileşiminden renk değişimi gözlenirken diğer anyonlar için renk değişimi gözlenmedi.

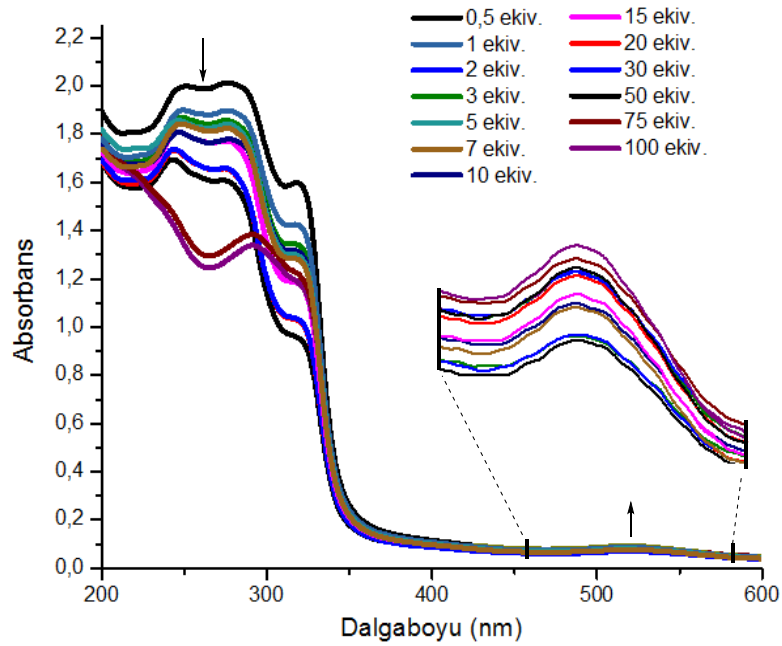


Şekil 3.19. 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1H-indol) (**323**, **L**, 1×10^{-5} M)’nin anyonlar (tetrabutil amonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile MeCN içerisindeki etkileşimi sonucu renk değişimi

2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1H-indol) (**323**)’ün de MeCN içerisinde (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , HSO_4^- , AcO^- , CN^- ve SCN^- ; tetrabutilamonyum tuzları) anyonlarının beş ekvivalentiyle olan etkileşimleri UV-vis spektroskopisi kullanılarak incelendi (Şekil 3.20). 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1H-indol) (**323**)’ün asetonitril içerisinde alınan UV-vis spektrumunda diğer bisindol türevlerine benzer şekilde 245 ve 289 nm’de iki tane keskin karakteristik pik görülmektedir. 2,2'-Bisindolil metan türevi **323** ile HSO_4^- iyonunun beş ekvivalentinin etkileşmesi sonucu alınan UV-vis spektrumunda karakteristik piklerin şiddetinin azalarak 237 ve 272 nm’ye kaydığı (maviye kayma) görülmektedir. Yine benzer şekilde etkileşim sonucu 505 nm’de yeni bir kırmızıya kayma etkileşim pikinin oluştuğu da görülmektedir (Şekil 3.20). Ligant ile HSO_4^- iyonlarının titrasyonu; 0.5 ile 100 ekivalente kadar artan HSO_4^- konsantrasyonunda gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.21).



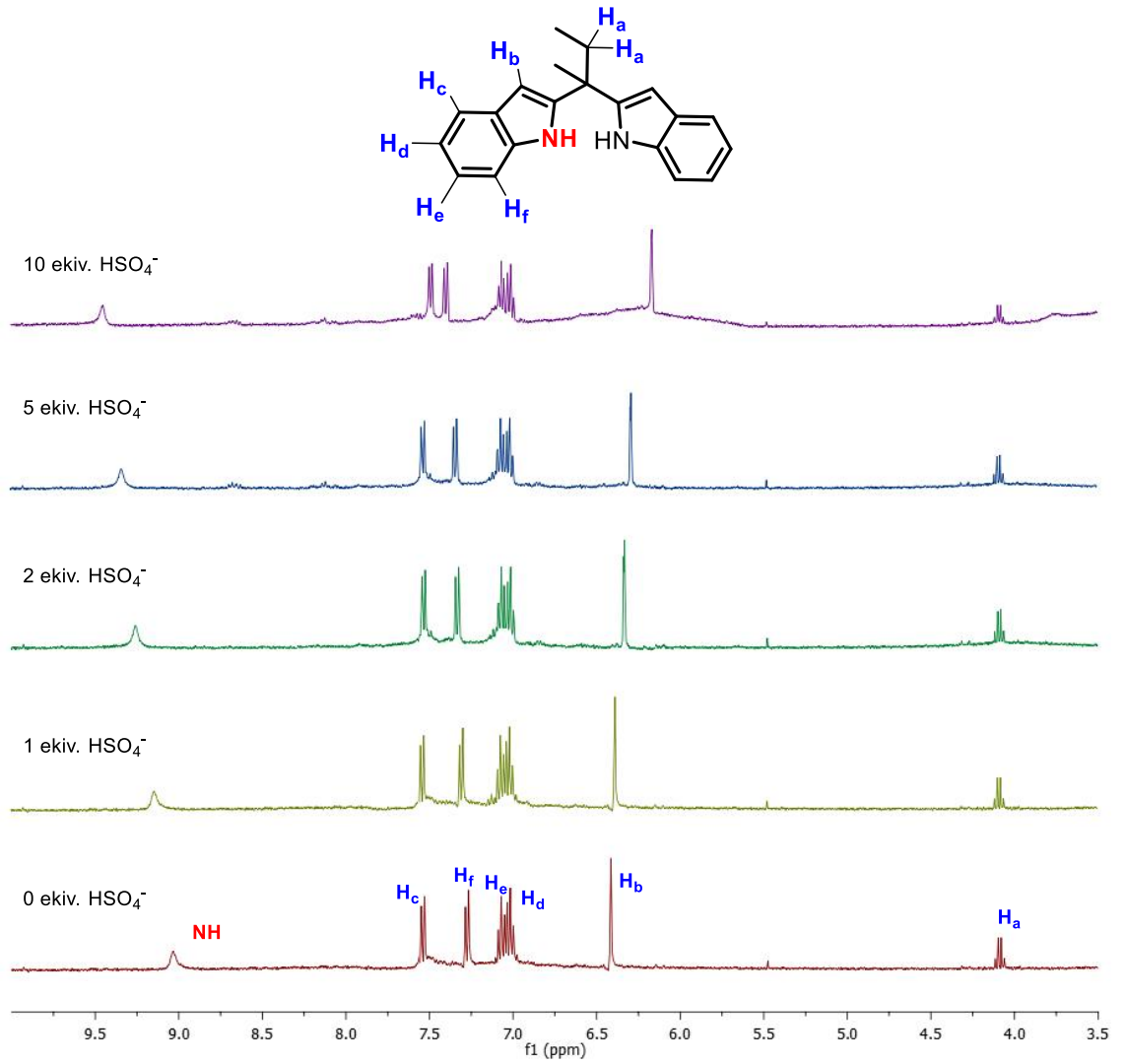
Şekil 3.20. 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**323**, **L**, 1×10^{-5} M)'ün MeCN içerisinde anyonlarla (tetrabutilamonyum tuzları, 5×10^{-5} M) etkileşiminin UV-vis spektrumu



Şekil 3.21. 2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**323**, 1×10^{-5} M)'ün MeCN içerisinde HSO_4^- (tetrabutilamonyum tuzu) anyonun artan ekivalenti ile etkileşmesinin UV-vis spektrumu

2,2'-(Bütan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**323**, 1.0×10^{-2} M)'ün HSO_4^- anyonunun artan ekivalenti (0.5 ile 10 ekivalent) ile olan etkileşiminin ^1H -NMR titrasyon çalışmaları da CD_3CN içerisinde ve 298 K'de gerçekleştirildi. Bisindol **323** ile HSO_4^- iyonlarının artan

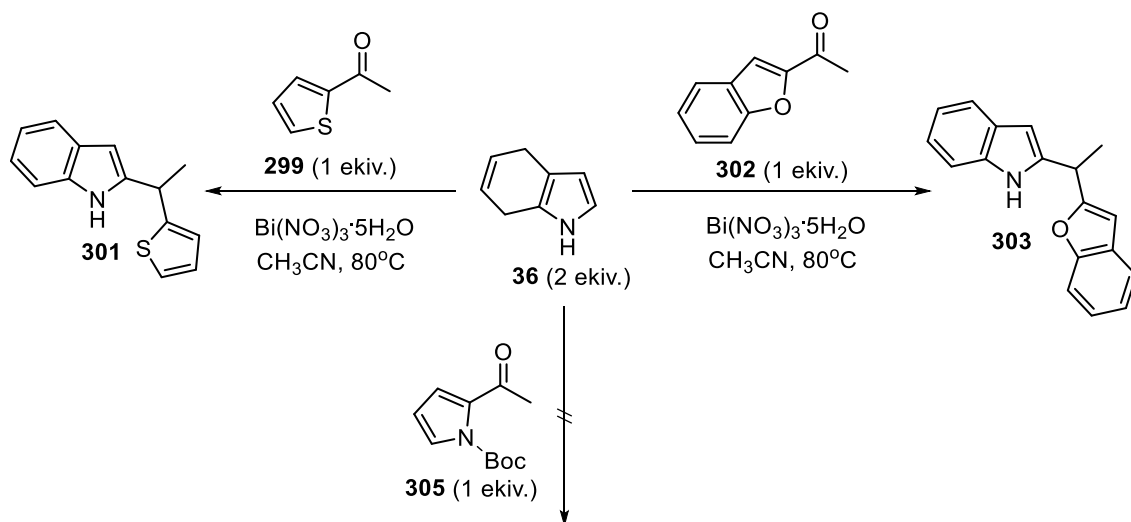
ekivalentinin etkileşimleri sonucu, 2,2'-(bütan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**323**)'ün yapısında bulunan **H_b** ve **H_e** protonlarının kimyasal kayma değerlerinin etkileşim sonucu yukarı alana, **NH** ve **H_f** protonlarının kimyasal kayma değerlerinin ise aşağı alana kaydığı görülmektedir (Şekil 3.22). Bütün bu veriler ligant ile HSO₄⁻ anyonunun arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir.



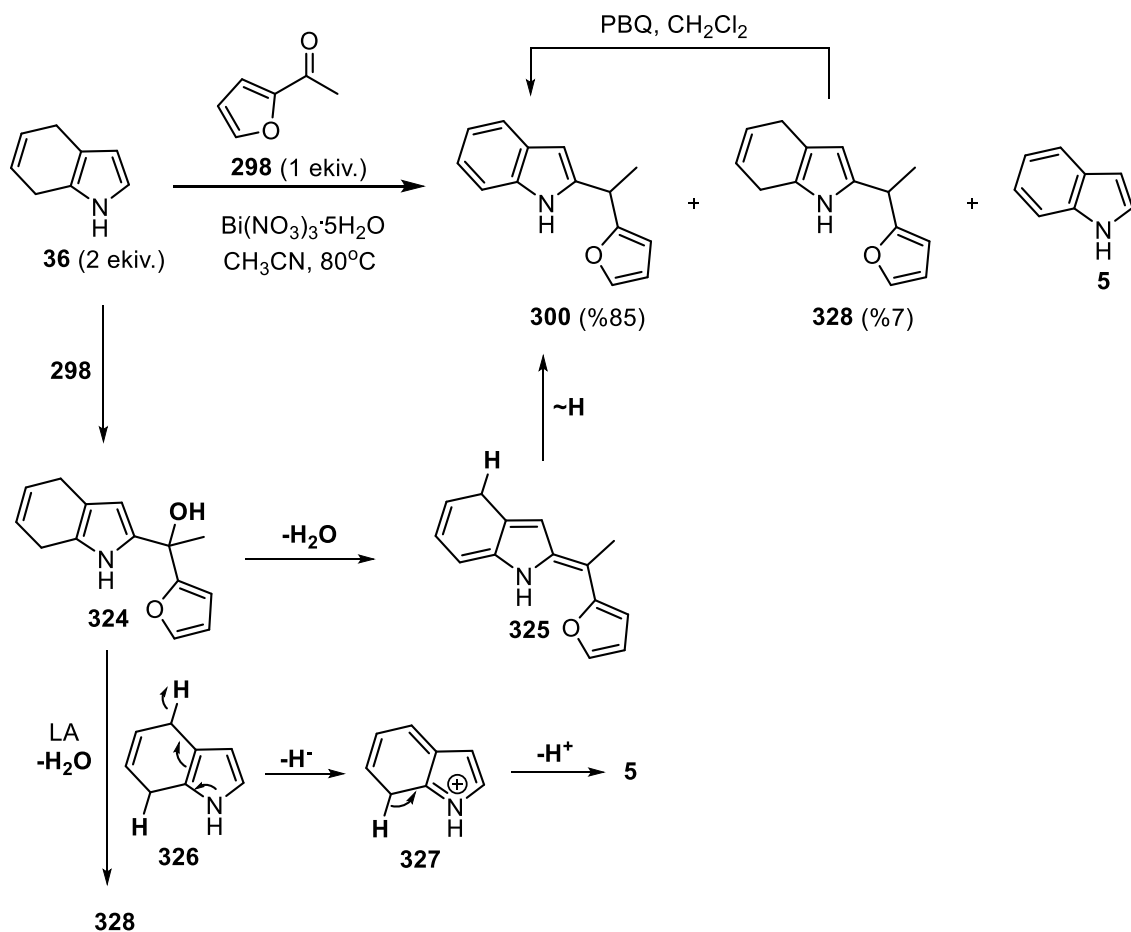
Şekil 3.22. 2,2'-(Butan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**323**, 1×10^{-2} M)'ün CD₃CN içerisinde artan tetrabutylamonyum bisülfat ile ¹H-NMR titrasyonu

3.4.13. 4,7-Dihidro-1*H*-indol (36, 2 ekiv.)'nın Hetero Aril-Alkil Ketonlarla Reaksiyonu

4,7-Dihidro-1*H*-indol (36) ile 2-asetil benzofuran (302), 2-asetilfuran (298), korunmuş pirol (305) ve 2-asetiltiyofen (299)'un reaksiyonları da benzer şartlarda gerçekleştirildi. Ancak 4,7-dihidro-1*H*-indol (36) ile 2-asetilbenzofuran (302) ve 2-asetiltiyofen (299)'un reaksiyonlarından yalnızca 2-alkil indol türevleri; 303 ve 301'in oluşumu gözlenirken korunmuş pirol (305) ile gerçekleştirilen reaksiyondan herhangi bir ürün oluşumu gözlenmedi (Şema 90).



2-Asetilfuran (298) ile 4,7-dihidro-1*H*-indol (36)'nın reaksiyonundan 2-alkil indol türevi 300'ün yanında 2-alkil-4,7-dihidro indol türevi 328 ve indol (5)'in oluştuğu görüldü (Şema 91). Ürünlerden 2-alkil indol türevi 300 beklenen ürünken, 2-alkil-4,7-dihidro indol türevi 328 redüktif alkilasyon ürünüdür. Redüktif alkilasyon için hidrür kaynağı olarak 4,7-dihidro-1*H*-indol (36) indirgeyici olarak davranarak kendisi indole yükseltgenmektedir. 2,2'-Bisindolil metan türevlerini sentezlemek için oluşmaması üzerine reaksiyonlar farklı katalizörler (InCl_3 , AlCl_3 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, ZrCl_4 , BiCl_2 , PhCOOH ve TFA) ve sıcaklıklarda (120°C ve 140°C) da gerçekleştirildi, ancak her defasında 2-alkil indol türevlerinin elde edildiği görüldü.



Şema 91

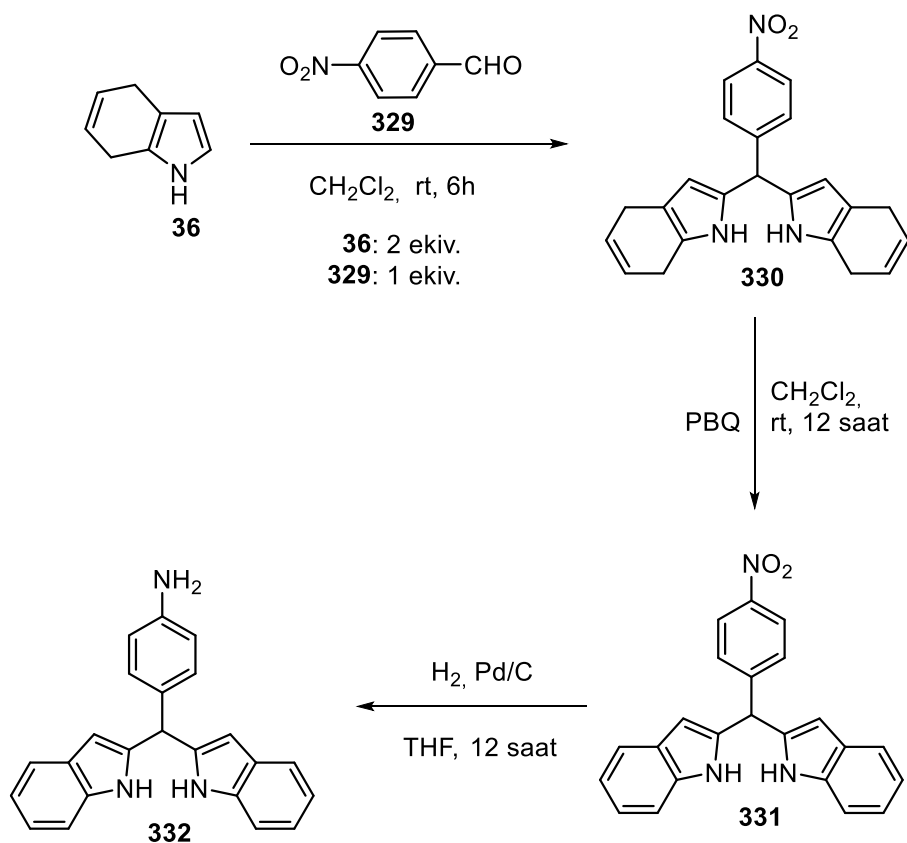
İki ekivalent 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ile 1-indanon (**249**), 2-indanon (**247**) ve di(piridin-2-il)metanon (**306**)'nın reaksiyonlarından da 2-alkil indol türevleri elde edilirken 2,2'-bisindolin metan türevleri elde edilememiştir.

3.5. İndol Temelli Amfifilik Moleküllerin Sentezi ve Self-Assembly (Kendiliğinden Düzenlenme) Olarak Nano Yapıların Eldesi

Nano parçacıklar, sensör ve katalizör özellikleri, yeni ve güçlü malzemelerin dizaynında kullanılmaları gibi birçok uygulama alanına sahiptirler. Diğer taraftan biyolojik aktiviteleri ve fotokromik özelliklerinden dolayı indol ve sübtitüe indollere de artan bir ilgi vardır. Bu yüzden indol temelli, *L*-lisin-NDI (Naftalen diimid) üçlüsünü ihtiva eden

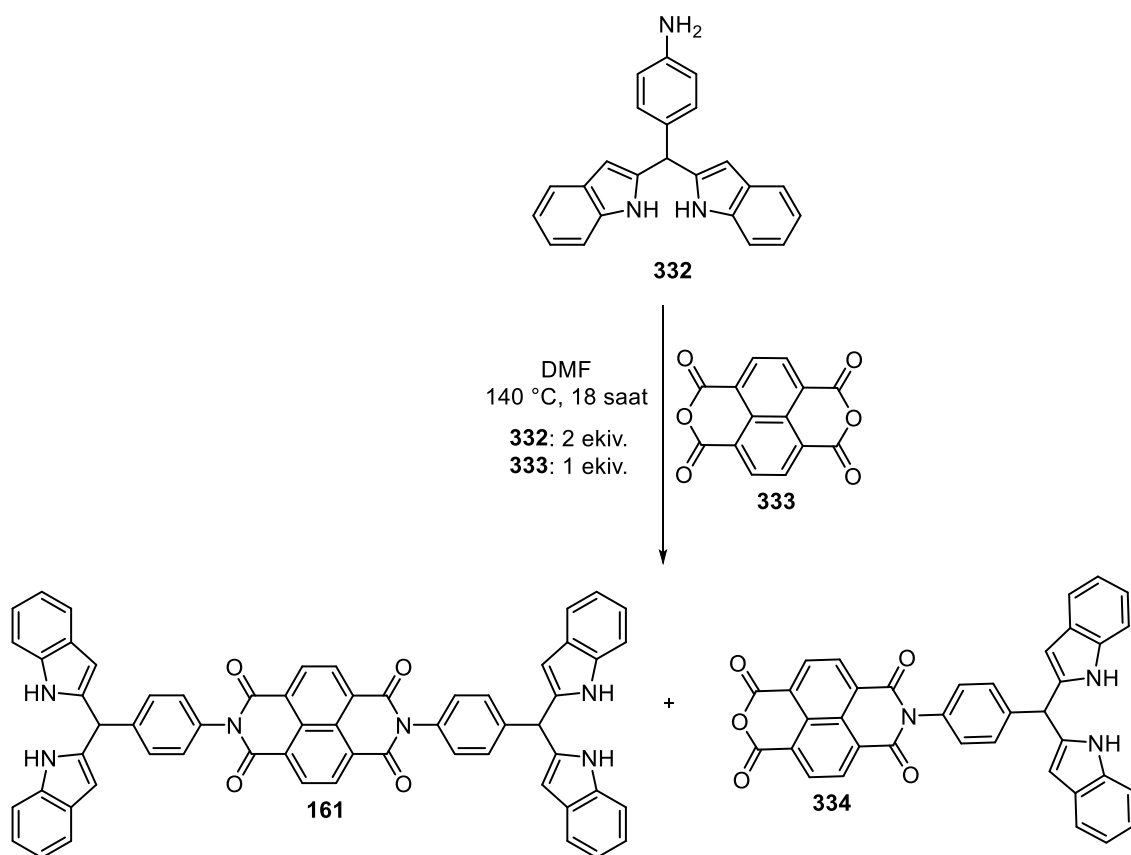
amfifilik organik moleküllerin sentezi, tek boyutlu (1D) nano tüplere düzenlenmesi, karakterizasyonu ve uygulama alanları incelendi.

İndol temelli amfifilik moleküllerin sentezi ve kendiliğinden düzenlenmesi ile nanomateriyallerin eldesi için üzerine çalışılan ilk moleküller, 2,2'-bisindol birimi ihtiva eden; **159**, **160** ve **161** molekülleri olmuştur. Moleküllerin sentezi için 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**) çıkış bileşiğidir. Ortak çıkış bileşiği olan **332**'nin sentezi için ilk olarak, indol (**5**)'in Birch reaksiyonu sonucu elde edilen, 4,7-dihidroindol (**36**)'nın iki ekivalenti ile *p*-nitrobenzen (**329**)'un bir ekivalentinin CH₂Cl₂ içerisinde katalizörsüz olarak reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda yüksek bir verimle elde edilen 2,2'-bis-4,7-tetrahidro indol türevi **330**'un yükseltgenmesi ile 2,2'-bisindol türevi, 2,2'-((4-nitrofenil)metil)bis(1*H*-indol) (**331**) elde edildi. Daha sonra elde edilen molekülde bulunan nitro grubunun indirgenmesi sonucu 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**)'nin sentezi gerçekleştirildi (Şema 92).



Şema 92

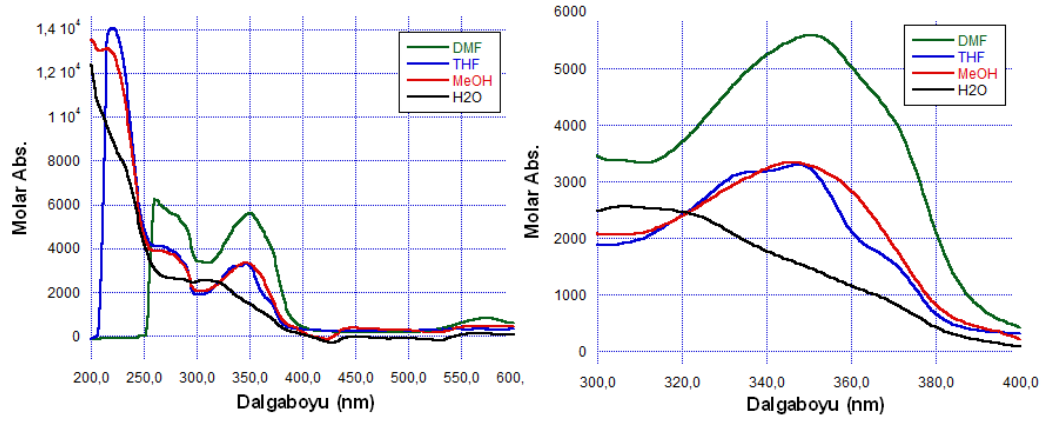
İlk hedef molekül olan 2,2'-bisindol-NDI-2,2'-bisindol **161**'in sentezi için, 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**)'nin iki ekivalenti ile izokromen[6,5,4-def]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**333**)'ün bir ekivalentinin reaksiyonu DMF içerisinde gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda hedeflenen 2,2'-bisindol-NDI-2,2'-bisindol türevi **161**'in yanı sıra düşük bir verimle 2,2'-bisindol-NDI monoimid (**334**)'ün de oluştuğu görüldü (Şema 93).



Şema 93

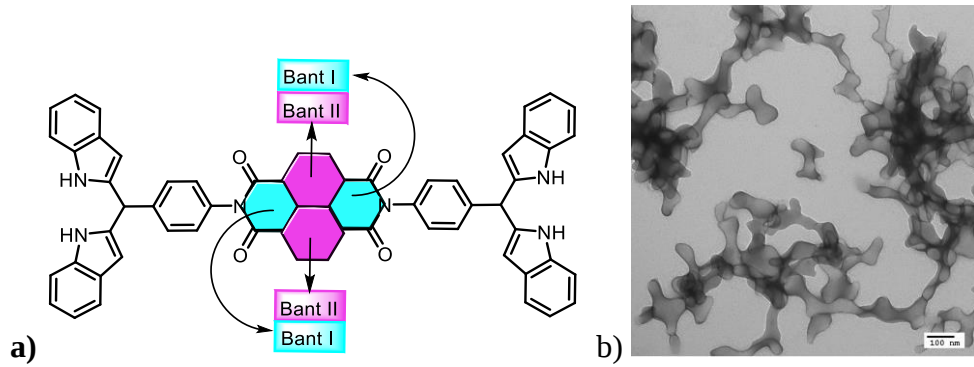
Elde edilen 2,2'-bisindol-NDI-2,2'-bisindol türevi **161**'in değişik çözücü sistemleri içerisinde UV spektrumları incelendi. MeOH içerisinde gerçekleştirilen denemelerde her ne kadar kırmızıya kayma gözlemlense de molekülün kendiliğinden düzenlenerek nano yapıların oluşumunun gerçekleşmediği TEM görüntüleri ile belirlendi. Su içerisinde gerçekleştirilen çalışmalarda ise molekülün doğası gereği çözünürlük problemi ile karşılaşıldı. Ayrıca elde edilen 2,2'-bisindol-NDI-2,2'-bisindol **161**'in çok sayıda metallerle (Ni^{+2} , Co^{+2} , Cd^{+2} , Mg^{+2} , Sn^{+2} , Fe^{+2} , Cu^{+2} , Hg^{+2} , Mn^{+2} , Zn^{+2} ; klorür tuzları)

etkileşimleri incelendi ve herhangi bir etkileşimin olmadığı UV-vis çalışmaları neticesinde belirlendi (Şekil 3.23).



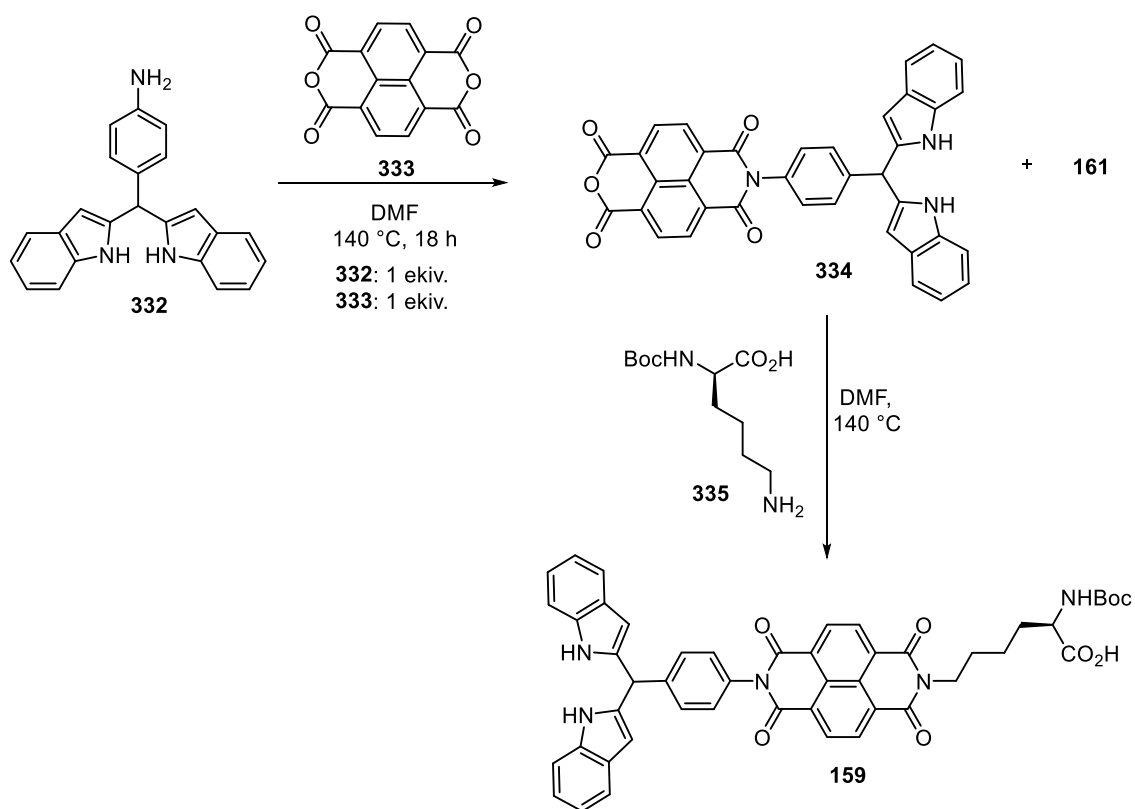
Şekil 3.23. 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol **161**'in değişik çözücü sistemleri içerisindeki UV-vis spektrumu

Sentezi gerçekleştirilen **161**'in değişik çözücü sistemleri içerisindeki UV spektrumları incelendiğinde, su içerisinde alınan UV spektrumundaki kırmızı alana olan bant I ve bant II kayması molekülde π - π etkileşiminin olduğunu göstermektedir (Şekil 3.24a). 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol **161**'in su ve %20 MeOH/H₂O içerisindeki çözeltileri için kendiliğinden düzenlenme çalışmaları yapıldı. TEM görüntülerinden düzensiz nanoplaka benzeri yapıların oluştuğu belirlendi (Şekil 3.24b).



Şekil 3.24. 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol **161**'in a) molekül yapısı b) %20 MeOH/H₂O içerisindeki TEM görüntüsü

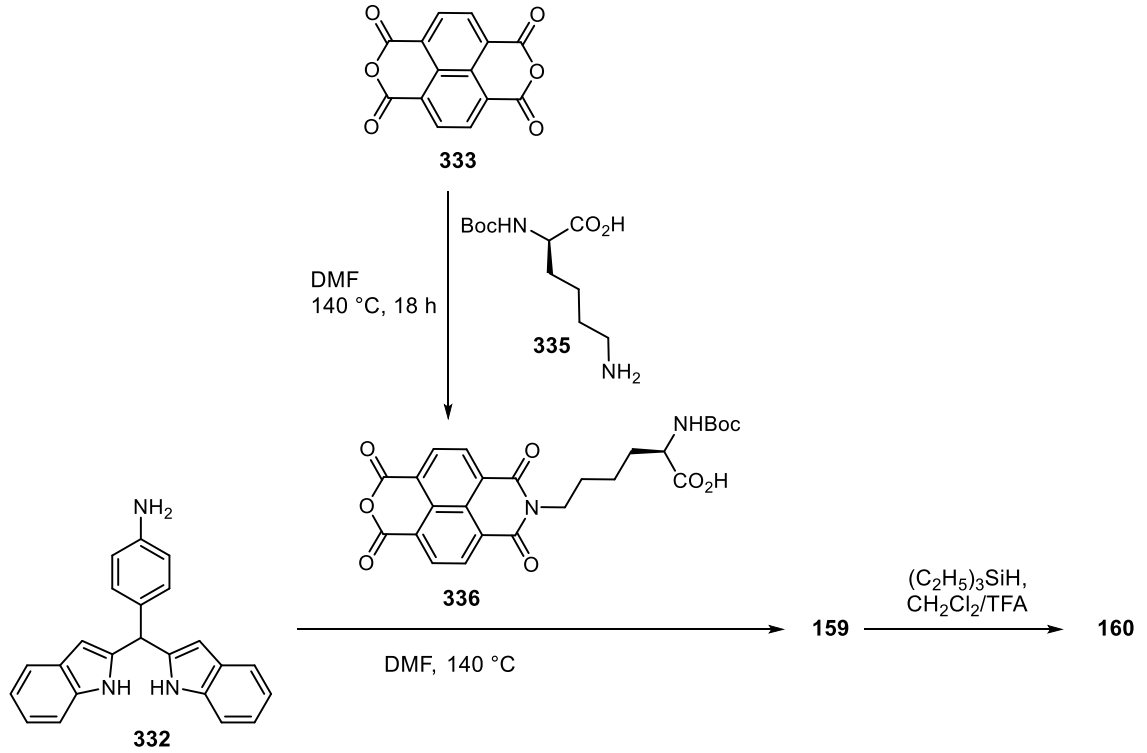
Nano boyuttaki yapıların oluşumu için suda çözünebilir tarzda moleküllerin sentezi oldukça büyük önem arz etmektedir. Sentezi hedeflenen diğer bir hedef molekül olan, N^{α} -Boc-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **159**'ün sentezi için iki farklı sentez yolu tasarlanmıştır. İlk olarak sentezi daha önce gerçekleştirilen, 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**)'nin bir ekivalenti ile naftalen diimid **333**'ün bir ekivalentinin DMF içerisinde, 140°C'de gerçekleştirilen reaksiyonundan, 2,2'-bisindol-NDI monoimid **334** elde edilmiştir. Ancak burada **334**'ün yanı sıra 2,2'-bisindol-NDI-2,2'-bisindol **161**'in de oluştuğu görüldü. Daha sonra elde edilen, 2,2'-bisindol-NDI **334**'ün bir ekivalenti ile N^{α} -Boc-*L*-lisin (**335**)'in bir ekivalentinin reaksiyonundan N^{α} -Boc-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **159** elde edilmiştir (Şema 94).



Şema 94

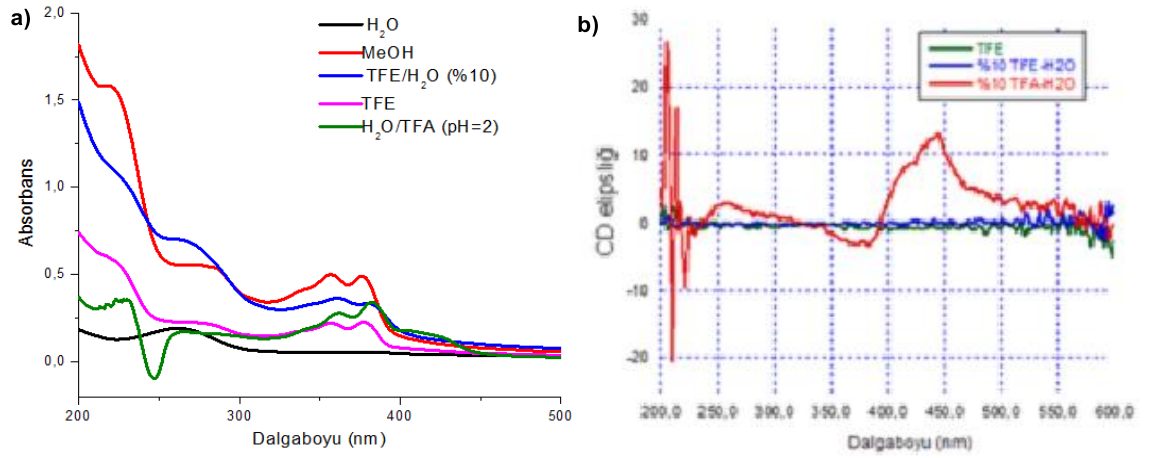
N^{α} -Boc-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **159**'ün diğer bir sentez yöntemi ise Şema 95'te verilmiştir. Buna göre 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**) ile N^{α} -Boc-*L*-lisin-NDI monoimid **336**'nın DMF içerisindeki reaksiyonundan yine yüksek bir verimle elde

edilmiştir. Daha sonra, elde edilen *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **159**'daki koruyucu Boc grubunun uzaklaştırılması sonucu NH₂-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160** elde edilerek karakterize edildi (Şema 95).

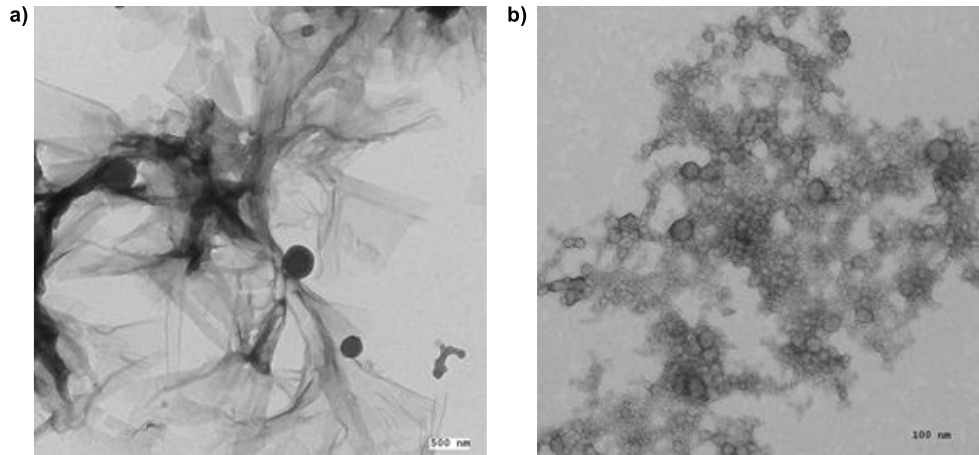


Şema 95

Sentezi gerçekleştirilen hedef molekül NH₂-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın değişik çözelti sistemleri içerisinde kendiliğinden düzenlenme çalışmaları gerçekleştirildi. Su içerisinde alınan UV-vis ve CD spektrumları incelendiğinde pH=7 ve pH=11 şartlarında herhangi bir değişim gözlenmezken, su içerisinde asidik ortamda (pH=2) alınan CD spektrumundan, moleküllerin π - π etkileşiminin bir sonucu olarak kiral bir simetriye sahip olacak şekilde düzenlendiği görüldü (Şekil 3.25 a ve b). NH₂-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın su ve %10 TFA/H₂O içerisindeki çözeltilerinin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu alınan TEM görüntülerinden nötral şartlarda (pH=7) su içerisinde nanoplakaya benzer basit ve düzensiz nano yapıların, %10 TFA-H₂O (pH=2) şartlarında ise düzensiz nanoküre yapıların oluşmaya başladığı görülmektedir (Şekil 3.26 b).



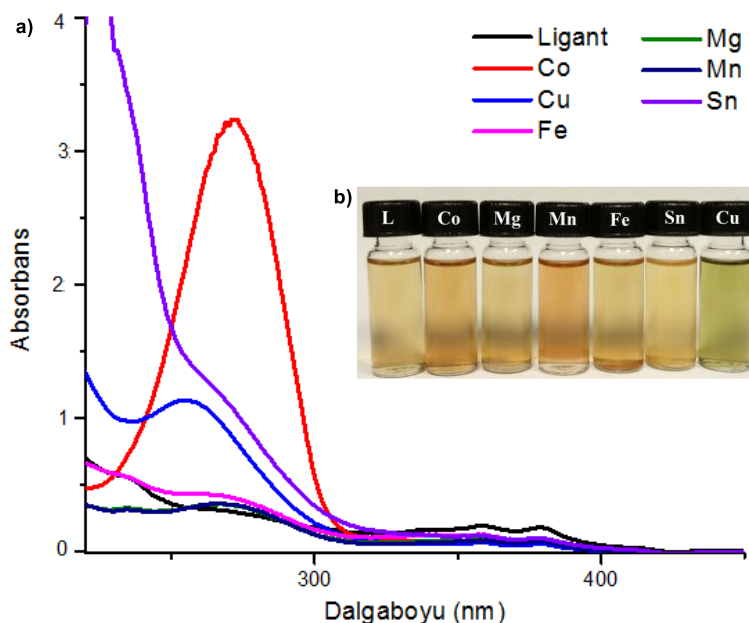
Şekil 3.25. NH₂-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın değişik çözücü sistemleri içerisindeki **a)** UV-vis ve **b)** CD spektrumları



Şekil 3.26. NH₂-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın **a)** H₂O (pH=7) içerisindeki **b)** %10 TFA-H₂O (pH=2) içerisindeki çözeltisi için alınan TEM görüntüleri

Asidik ortamda su içerisinde gün aşırı bekletilen çözeltiden düzensiz nano kürelerin elde edilmesi üzerine ilgili çözelti sisteminin iki gün sonrasında da kendiliğinden düzenlenme çalışmaları gerçekleştirildi. Ancak iki gün sonrasında alınan TEM görüntülerinden herhangi bir nano oluşum gözlenmedi. Bunun üzerine ligantın asitle olan etkileşimi incelendiğinde NH₂-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın asidik ortamda kararlı olmadığı ve zamanla bozunduğu belirlendi. Her ne kadar tam manasıyla bir nano küre veya nano tüp yapısı elde edilemese de, %10 TFA-H₂O içerisinde oluşan bu düzensiz nano küre yapıların gözlenmesi üzerine, NH₂-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın metallerle olan

etkileşimi ve kendiliğinden düzenlenme çalışmaları da gerçekleştirildi. Bu amaçla, ligant ile geniş yelpazede metallerin etkileşimleri $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ içerisinde incelendi. Gerçekleştirilen denemeler sonrasında, ligant ile metaller arasında herhangi bir etkileşimin olmadığı hem çıplak gözle hem de UV-vis ile belirlendi (Şekil 3.27).

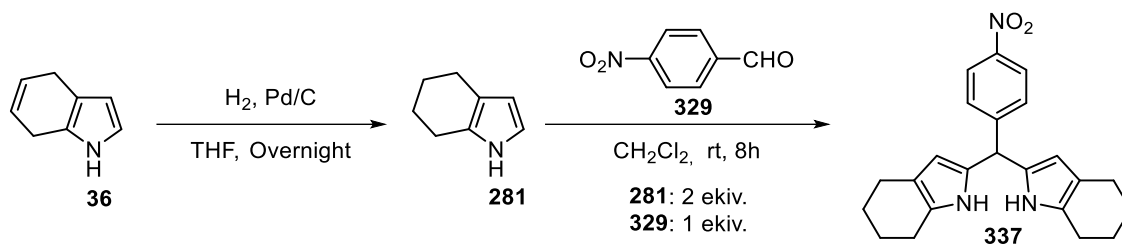


Şekil 3.27. NH_2 -*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**, (**L**, 1×10^{-5} M)'ın katyonlar (klorür tuzları, 5×10^{-5} M) ile etkileşmelerinin **a)** UV-vis spektrumu ve **b)** renk değişimi

NH_2 -*L*-Lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın mezo pozisyonunun yükseltgenmesi molekülün fotokimyasal özelliklerini ne şekilde değiştireceğinin ve elde edilecek olan bu molekülün metallerle etkileşiminin incelenmesi amacıyla **160**'ın CH_3CN içerisinde DDQ ile reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyonlar neticesinde hedeflenen yükseltgenmenin olmadığı görüldü. DDQ'nun aşırısı ile yapılan reaksiyonlardan ise yapının bozunduğu belirlendi.

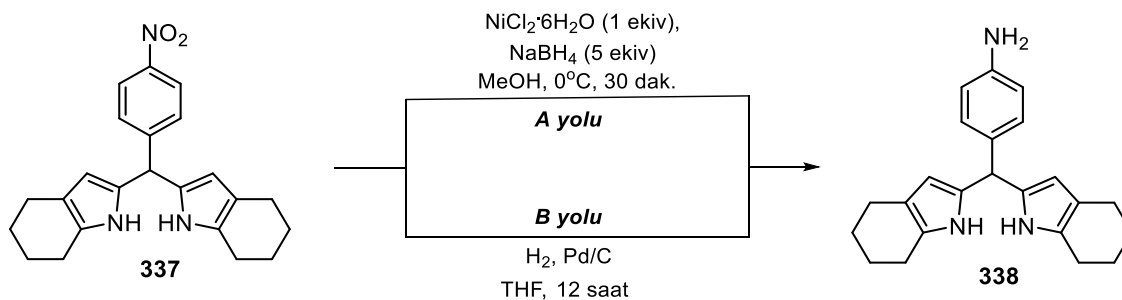
Bunun üzerine mezo pozisyonun **160**'a kıyasla kolaylıkla yükselgeneceği öngörülen diğer bir amfifilik indol türevi NH_2 -*L*-lisin-NDI-2,2'-bis-4,5,6,7-tetrahidroindol **162**'nin sentezi gerçekleştirildi. Bunun için ilk olarak, indol (**5**)'in Birch reaksiyonundan elde edilen 4,7-dihidroindol (**36**)'nın Pd/C katalizörlüğünde ve H_2 varlığında indirgenmesi ile 4,5,6,7-tetrahidroindol (**281**) elde edildi. Elde edilen **281**'in iki ekivalenti ile *p*-

nitrobenzen (**329**)'un bir ekivalentinin katalizörsüz olarak gerçekleştirilen reaksiyonundan 2,2'-((4-nitrofenil)metilen)bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol) (**337**) yüksek bir verimle elde edilmiştir (Şema 96).



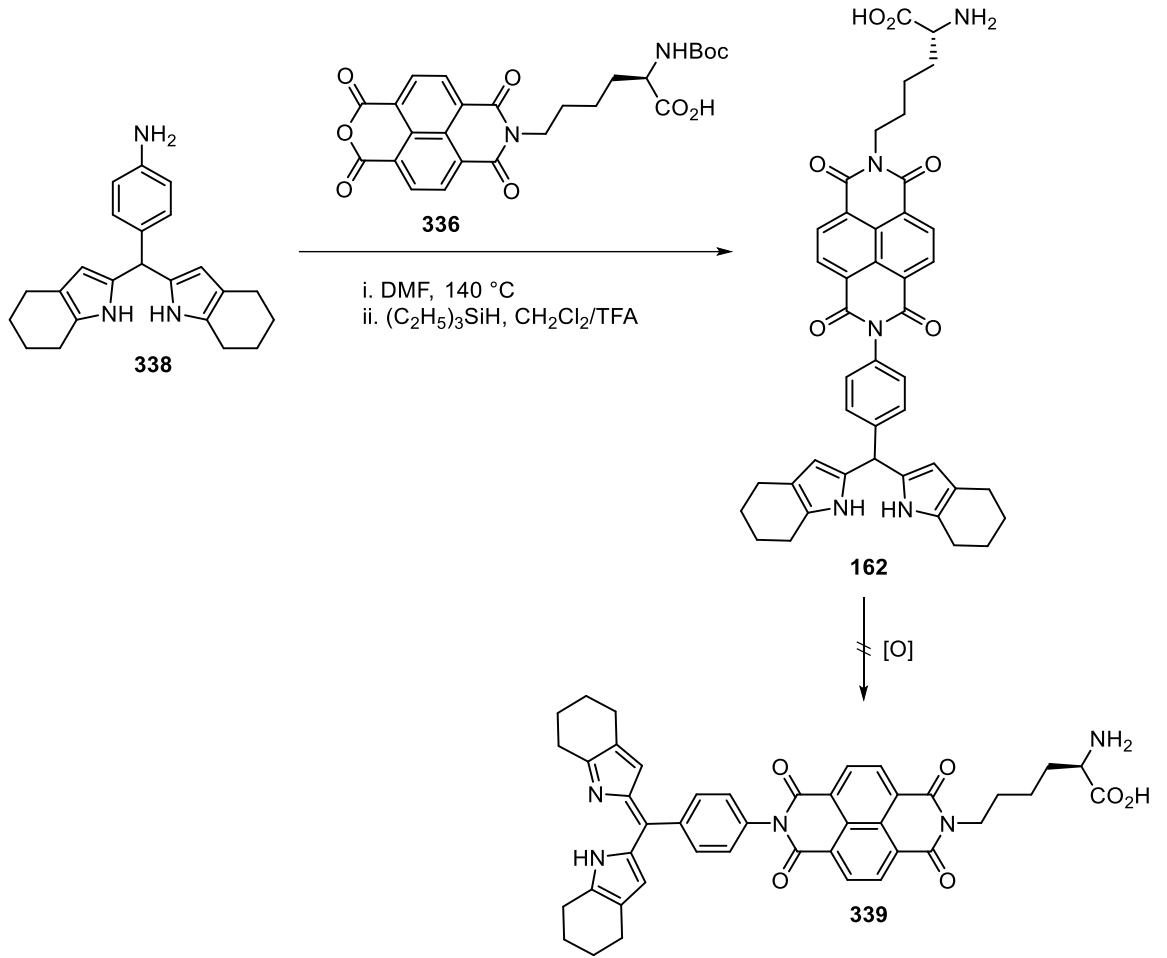
Şema 96

Sentezi gerçekleştirilen, 2,2'-((4-nitrofenil)metilen)bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol) (**337**)'nin yapısında bulunan nitro grubunun iki farklı yolla ve birbirine yakın verimlerle indirgenmesi sonucu hedef molekül NH_2 -*L*-lisin-NDI-2,2'-bis-4,5,6,7-tetrahidroindol **162**'nin sentezi için çıkış molekülü olan 4-(bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**338**)'in sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 97).



Şema 97

NH_2 -*L*-lisin-NDI-2,2'-bis-4,5,6,7-tetrahidroindol **162**'nin sentezi ise elde edilen 4-(bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**338**)'in DMF içerisinde *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI monoimid (**336**) ile reaksiyonundan gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrasında elde edilen NH_2 -*L*-lisin-NDI-2,2'-bis-4,5,6,7-tetrahidroindol **162**'nin oldukça kararsız olduğu görüldü. İndol türevi **162**'nin DDQ ile olan reaksiyonundan da oldukça kompleks ürün karışımlarının oluştuğu NMR spektrumundan belirlendi (Şema 98).

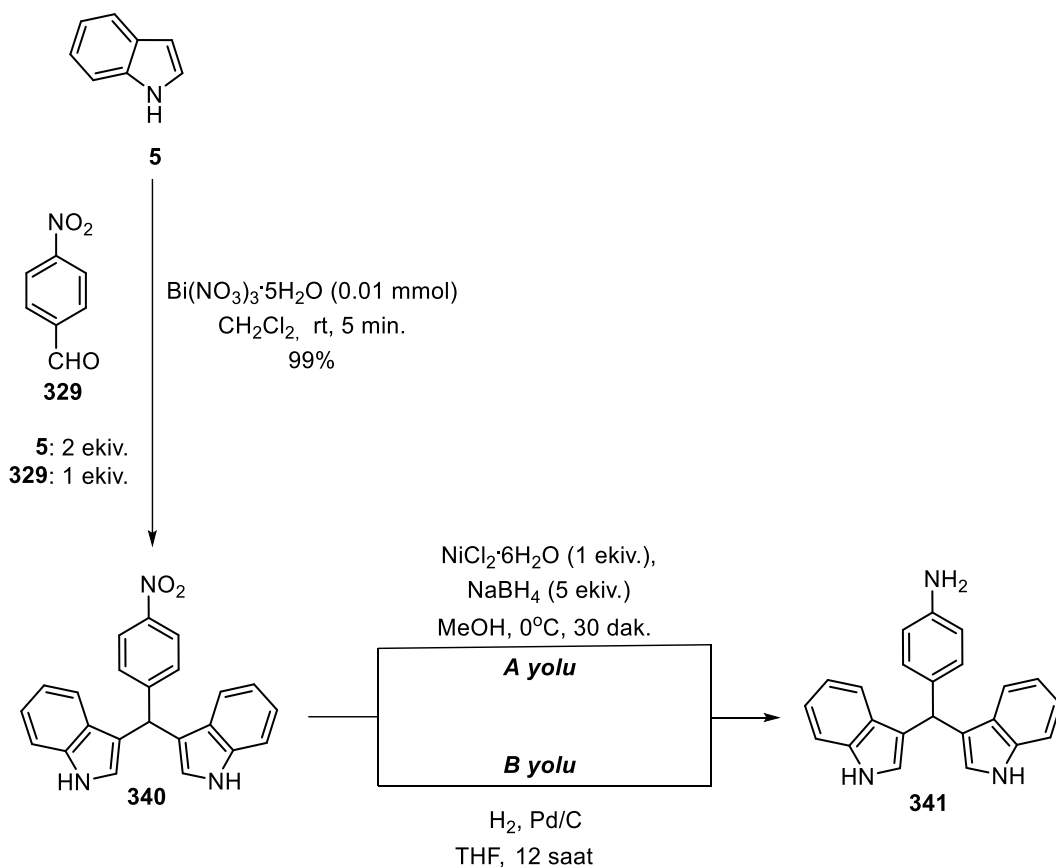


Şema 98

Sentezi gerçekleştirilen amfililik 2,2'-bisindol temelli indol türevlerinin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu nano yapıların oluşturulması çalışmalarında her ne kadar basit nano yapıların oluşumu gözlenirse de bunların daha düzenli nano (nano tüp, nano halka, misel, nano fiber v.b.) yapılara düzenlenemediği görüldü. Bunun sebebinin ise moleküllerin çözücü ortamına ve değişik pH şartlarında kararlı olmamasından kaynaklandığı belirlendi.

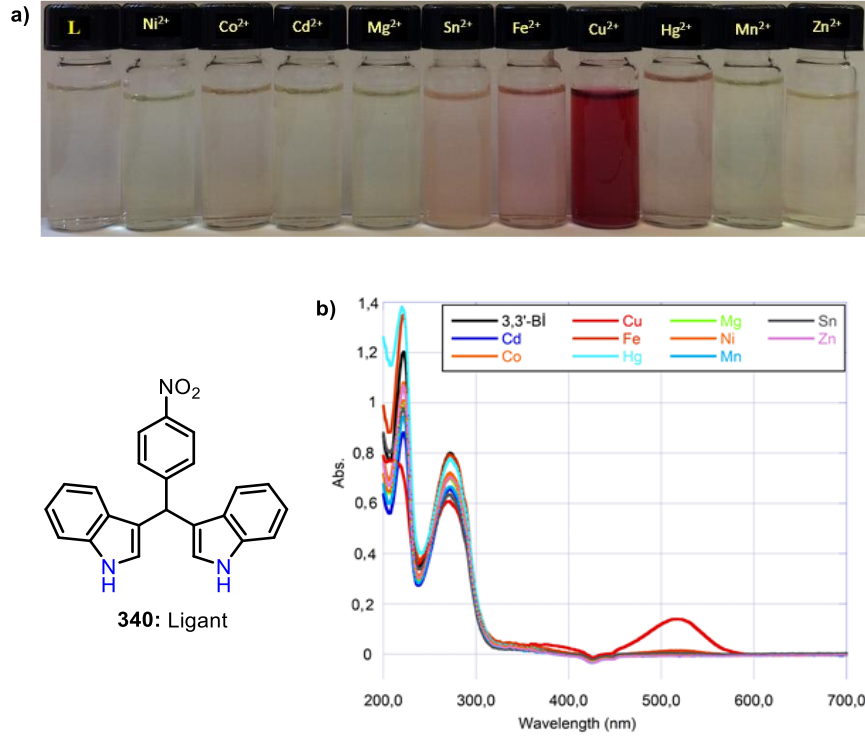
Sentezi ve kendiliğinden düzenlenerek nano yapıların elde edilmesi üzerine çalışılan diğer moleküller ise, 3,3'-bisindol birimi bulunduran, *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**, NH₂-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**, *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165** ve 3,3'-bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166** bileşikleridir. Bu amaçla ilk olarak; **163-166**'nın sentezi

için çıkış molekülü olan, 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**)'in sentezi Şema 99'da gösterildiği gibi gerçekleştirildi.



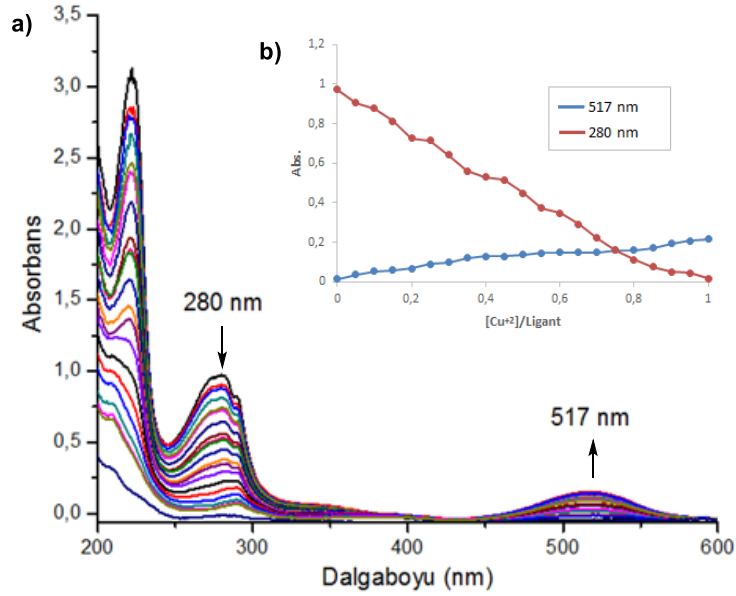
Şema 99

3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**) ve 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**) yüksek verimlerle sentezlenerek karakterize edildi. Amfifilik indol türevleri (**163-166**)'nın sentezine geçmeden önce 3,3'-bisindol türevi **340**'ın geniş yepazede katyonlar (Ni⁺², Co⁺², Cd⁺², Mg⁺², Sn⁺², Fe⁺², Cu⁺², Hg⁺², Mn⁺², Zn⁺²; klorür tuzları) ile değişik çözücü sistemleri (CH₃CN, CH₃CN/H₂O, DMSO, THF, THF/H₂O vb.) ve farklı pH değerlerinde sensör çalışmaları gerçekleştirildi. Gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde CH₃CN:H₂O (7:3, v/v) çözücü sisteminde ligantın Cu⁺² iyonlarına karşı seçicilik gösterdiği hem çıplak gözle renk değişiminden hem de UV-vis çalışmalarından belirlendi (Şekil 3.28).



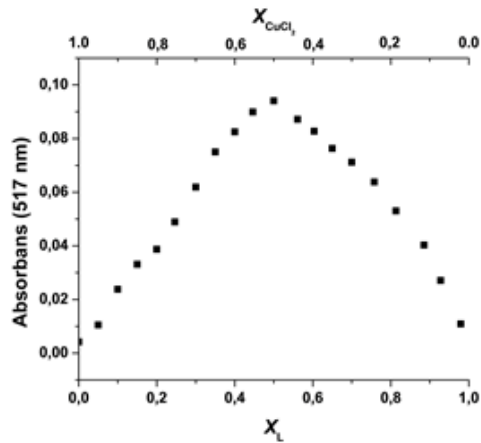
Şekil 3.28. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**, 1×10^{-5} M)'in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde katyonlar (klorür tuzları, 1×10^{-5} M) ile etkileşiminin **a)** renk değişimi ve **b)** UV-vis spektrumu

3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisindeki UV-vis spektrumu incelendiğinde, 218 ve 280 nm'de iki keskin karakteristik absorpsiyon pikinin varlığı göze çarpmaktadır. Etkileşme sonucu 280 nm'de ki pik şiddeti düşerken 517 nm'de yeni bir kırmızıya kayma absorpsiyon pikinin olduğu görülmektedir. Daha sonra, 3,3'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde Cu^{+2} iyonlarının artan ekivalenti ile gerçekleştirilen spektrofotometrik titrasyonu sonucu Cu^{+2} 'nin artan ekivalentinde 216 nm ve 280 nm'de bulunan pik şiddetleri azalırken 517 nm'de ki kırmızıya kayma pik şiddetinin ise arttığı görüldü (Şekil 3.29).



Şekil 3.29 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'nın $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde artan Cu^{+2} ekivalenti ile **a**) spektrofotometrik titrasyonu **b**) 517 ve 280 nm'de absorpsiyon şiddetinin değişimi

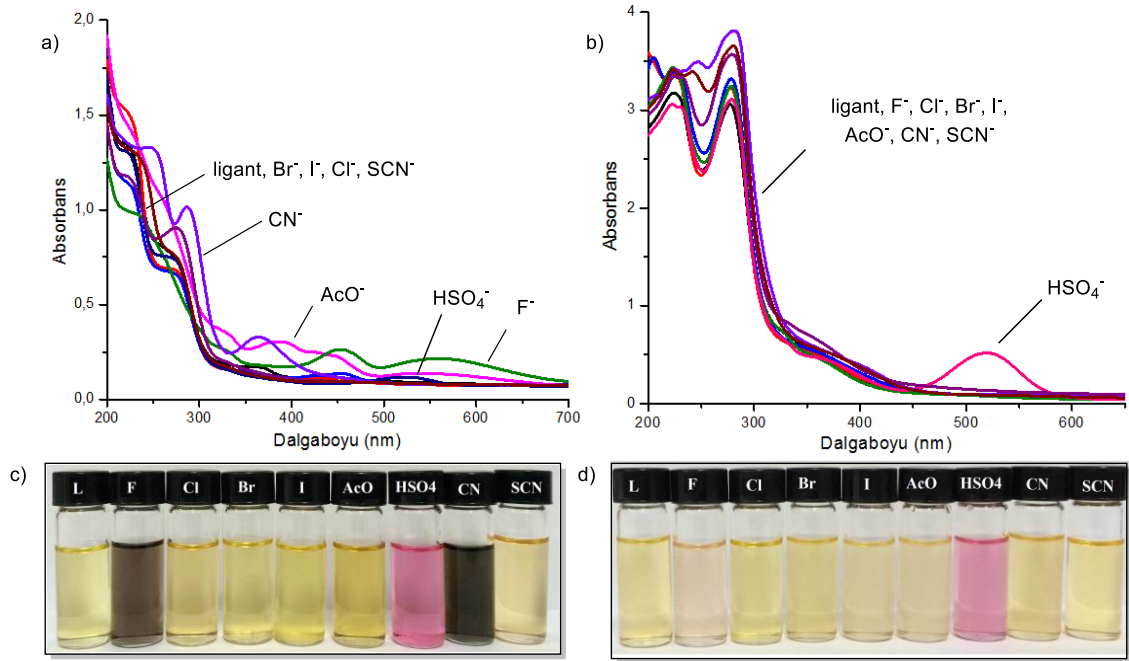
Ayrıca **340**'ın Cu^{+2} ile bağlanmasının stokiyometrisi, **340**'ın varlığında değişen Cu^{+2} iyonlarının kolorometrik titrasyonu sonucu elde edilmiştir. Titrasyon sonrasında elde edilen veriler, metal-ligant (M:L) etkileşiminin (1:1) olduğunu göstermiştir (Şekil 3.30).



Şekil 3.30. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**) ile Cu^{2+} kompleksi için Job's plot diyagramı. Toplam, $[\text{L} + \text{Cu}^{+2}] = 5,0 \times 10^{-5} \text{ M}$

3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın değişik çözücü sistemleri içerisinde anyonlar (anyonların tetrabutil amonyum tuzları) ile gerçekleştirilen çalışmalarından da

ilginç sonuçlar elde edildi. 3,3'-Bisindol türevi **340** (**L**, 1×10^{-5} M)'ın THF ve THF/H₂O (4:1 v/v) içerisinde anyonlar (F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, HSO₄⁻, AcO⁻, CN⁻ ve SCN⁻; tetraamonyum tuzları, 5×10^{-5} M) ile etkileşimleri UV-vis spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir (Şekil 3.31).



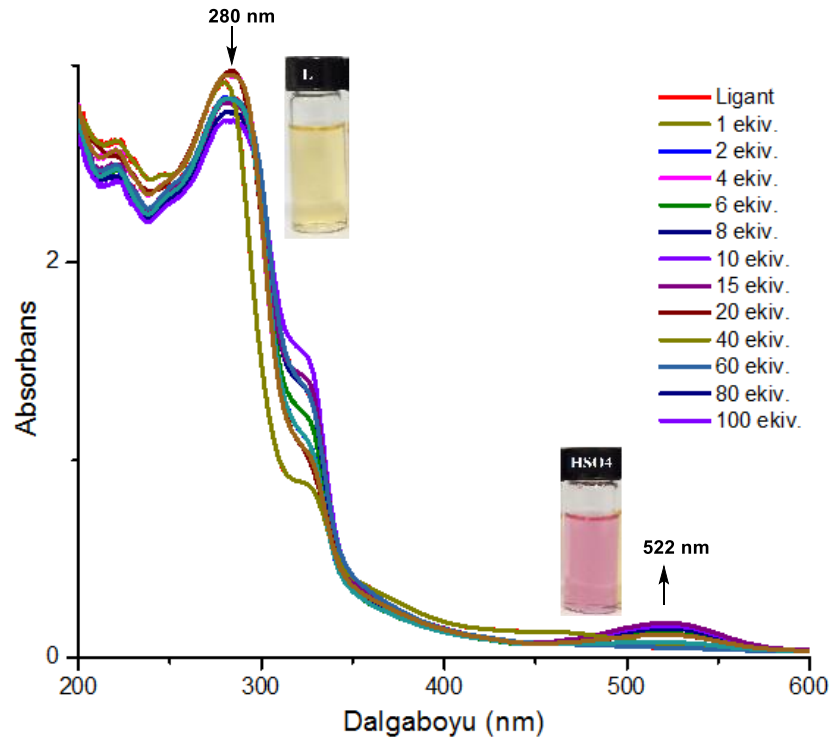
Şekil 3.31. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**, 1×10^{-5} M)'ın anyonlarla (tetra amonyum tuzları, 5×10^{-5} M) **a)** THF içerisindeki etkileşiminin UV-vis spektrumu **c)** THF içerisindeki renk değişimi **b)** THF/H₂O (4:1, v/v) içerisindeki etkileşimlerinin UV-vis spektrumu **d)** THF/H₂O (4:1, v/v) içerisindeki renk değişimi

3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın THF içerisindeki absorpsiyon spektroskopisi incelendiğinde 227 nm ve 280 nm'de iki keskin karakteristik absorpsiyon piki görülmektedir. THF içerisinde ligant ile anyonların etkileşimleri sonucu çözeltilerin renk değişiminden F⁻, HSO₄⁻ ve CN⁻ anyonlarının ligantla etkileşmiş olabileceği ihtimali görülmektedir. Ligant ile anyonların THF içerisindeki çözeltileri için alınan UV-vis spektrokopisinden, ligantın F⁻ iyonları ile etkileşmesi sonucu 280 nm'de ki pik tamamen kaybolurken, 451 nm ve 553 nm'de iki tane yeni kırmızıya kayma absorpsiyon pikinin olduğu görülmektedir. Ligant **340**'ın AcO⁻ iyonları ile etkileşmesi sonucu ise 280 nm'de bulunan karakteristik pik şiddeti azalırken, 375 ve 451 nm'de iki yeni kırmızıya kayma absorpsiyon pikinin olduğu görülmektedir (Şekil 3.31 a ve c). Hazırlanan çözeltiler için

alınan UV-vis spektrumundan THF içerisinde ligant **340**'ın etkileştiği diğer anyonların ise; CN^- ve HSO_4^- olduğu görülmektedir. Ligant **340**'ın CN^- iyonları ile etkileşimden 280 nm'de bulunan pikinin kaybolurken, 390, 451 ve 541 nm'de yeni kırmızıya kayma absorpsiyon pikleri olduğu görülmektedir. Ligant **340**'ın HSO_4^- iyonları ile etkileşmesinden ise 280 nm'de bulunan karakteristik pikin şiddetinin azaldığı ve 522 nm'de yeni bir kırmızıya kayma absorpsiyon pikinin olduğu görülmektedir (Şekil 3.31. a ve c). Ayrıca test amaçlı olarak bütün anyonların çalışılan çözücü ve pH sitemlerinde ligant olmaksızın UV-vis spektrumları alınmış ve herhangi bir etkileşimin olmadığı görülmüştür. Kemosensör çalışmalarının hedefi ligantın spesifik olarak tek bir anyona veya katyona karşı seçicilik göstermesidir. Bunun üzerine, 3,3'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın bir ekivalenti ile anyonların beş ekivalentinin etkileşimleri THF/ H_2O (4:1, v/v) içerisinde çalışıldı. Ligant **340**'ın THF/ H_2O (4:1, v/v) içerisindeki çalışmalarından diğerlerinden farklı olarak spesifik olarak HSO_4^- iyonuna karşı seçicilik gösterdiği hem çıplak gözle renk değişiminden hem de UV-vis spektroskopisinden belirlendi. Ligantın THF/ H_2O (4:1, v/v) içerisinde HSO_4^- iyonları ile etkileşmesinin UV-vis spektrumu incelendiğinde 225 nm ve 280 nm'de bulunan karakteristik pik şiddetleri azalırken 522 nm'de yeni bir kırmızıya kayma absorpsiyon pikinin olduğu görülmektedir (Şekil 3.31 b ve d).

3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**) ile HSO_4^- iyonlarının etkileşimi UV-vis titrasyon yöntemi kullanılarak detaylı bir şekilde incelenmiştir. Ligant ile HSO_4^- iyonlarının titrasyonu 1 ile 100 ekivalente kadar artan HSO_4^- konsantrasyonunda gerçekleştirildi. Ligant ile 1 ekivalent HSO_4^- anyonunun etkileşmesi sonucu, liganta ait 280 nm'de bulunan keskin pikin şiddeti azalırken artan HSO_4^- konsantrasyonuna bağlı olarak 522 nm'de oluşan yeni kırmızıya kayma absorpsiyon pikinin şiddetinin arttığı görüldü. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**) ile HSO_4^- iyonlarının etkileşimi sonucu 522 nm'de ortaya çıkan bu yeni pik ligant (**340**)'ın kromojenik özelliklerinin değişmesinin bir sonucudur (Şekil 3.32). Renk değişimi veya 522 nm'de oluşan yeni pikin, THF-anyon etkileşmesinden kaynaklanıyor olabilme ihtimaline karşılık bir dizi kontrol deneyi yapılmıştır. HSO_4^- iyonunun, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, v/v) içerisindeki çözeltilerinde herhangi bir renk değişiminin olmadığı çıplak gözle ve UV-vis

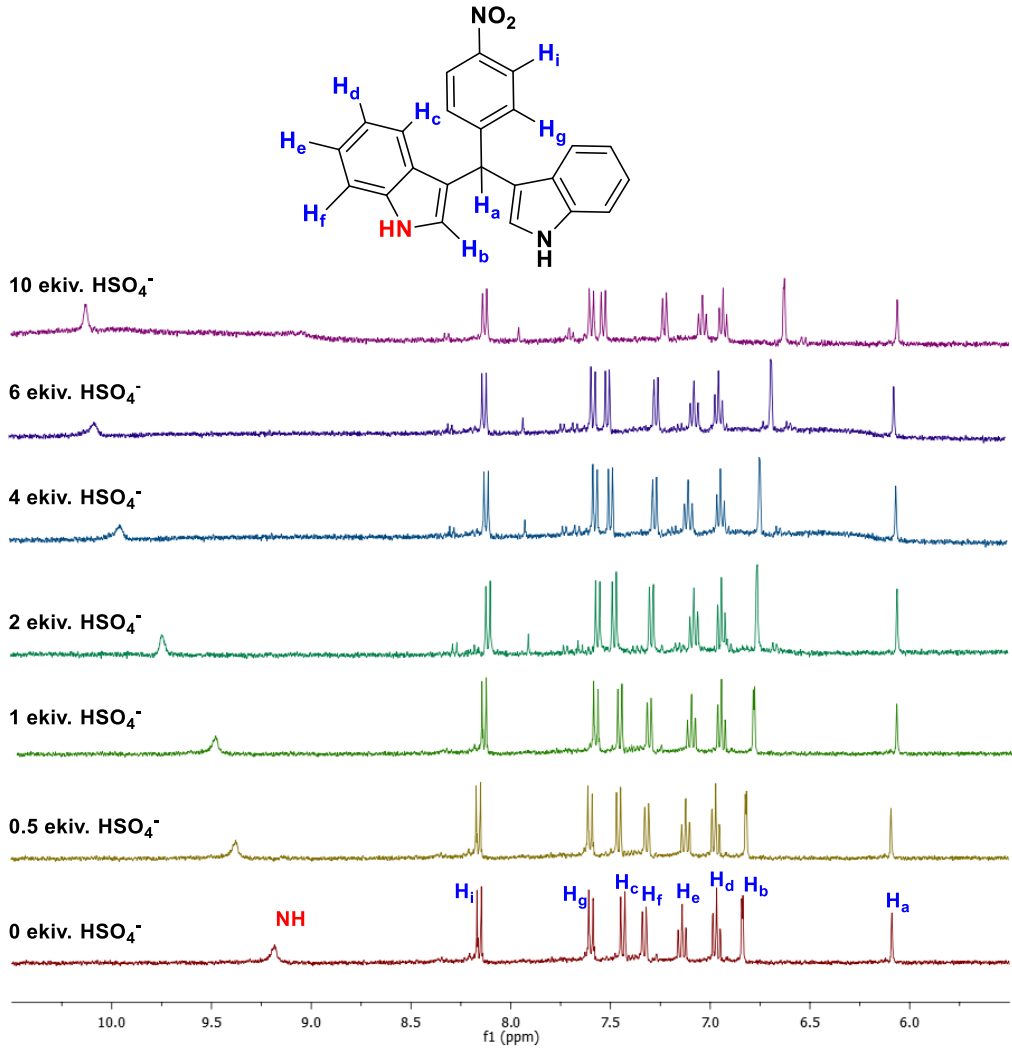
çalışmalarından belirlenmiştir. Öte yandan ligant üzerine NEt_3 (Trietil amin) gibi organik bazların etkisinin test edilmesi amacıyla da kontrol deneyleri yapılmış ve herhangi bir etkileşmenin olmadığı UV-vis çalışmalarından belirlenmiştir.



Şekil 3.32. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1H-indol) (**340**)'ın 1 ekivalentinin F^- (tetrabutylamonyum tuzu) anyonunun artan ekivalentiyle etkileşmesinin UV-vis spektrumu

3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1H-indol) (**340**, **L**, $1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$)'ın HSO_4^- anyonunun artan ekivalenti (0.5 ile 10 ekivalent) ile olan etkileşiminin ^1H -NMR titrasyon çalışmaları CD_3CN içerisinde ve 298 K'de gerçekleştirildi. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1H-indol) (**340**)'ın CD_3CN içerisindeki çözeltisine artan miktarlarda tetrabutylamonyum bisülfat ilave edilerek aynı sıcaklıkta numunelerin ^1H -NMR spektrumları alındı. ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde etkileşim sonucu ligantın yapısında bulunan **NH** protonunun kimyasal kayma değerinin sürekli olarak aşağı alana kaydığı görülmektedir. Bu sonuç, ligant ile HSO_4^- anyonunun arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Bunun dışında ligant ile HSO_4^- iyonlarının artan ekivalentinin etkileşimleri sonucu, 3,3'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1H-indol) (**340**)'ın yapısında bulunan **H_a**, **H_b**, **H_f** (indol)

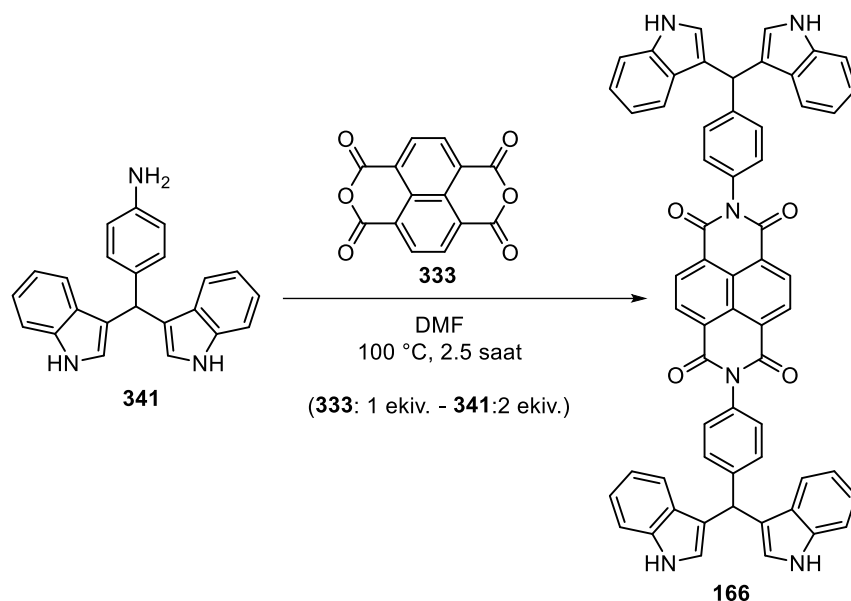
sinyallerinin etkileşim sonucu yukarı alana H_c (indol) sinyalinin ise aşağı alana kaydığı görülmektedir (Şekil 3.33).



Şekil 3.33. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**, 1.0×10^{-2} M)'in CD_3CN içerisinde artan tetrabutilamoniyum bisülfat ile 1H -NMR titrasyonu

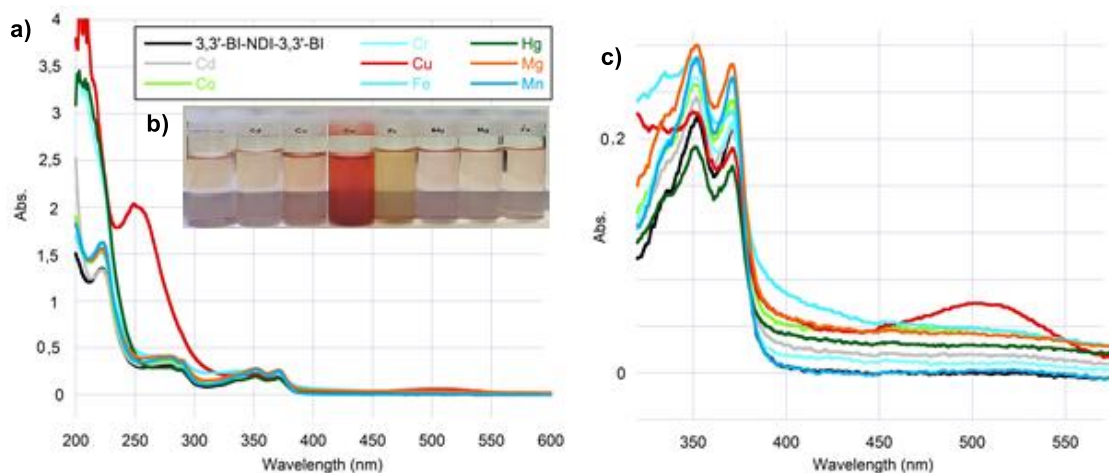
3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın bu uygulamaları uygun çözücü sistemleri içerisinde hem katyon (Cu^{+2}) hem de anyon (HSO_4^-) sensörü olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar sentezi gerçekleştirilecek olan 3,3'-bisindol birimi ihtiva eden (**163-166**)'nın kemosensör çalışmaları neticesinde supramoleküler kimyanın en popüler ayaklarından birisi olan nano sensörler konusuna etkili nano malzemeler kazandırılmış olacaktır. Bu bağlamda, ilk olarak 3,3'-bisindol-NDI-3,3'-

bisindol **166**, 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**)’in iki ekvivalenti ile izokromen [6,5,4-*def*]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**333**)’ün bir ekvivalentinin DMF içerisinde ve 100°C’deki reaksiyonundan yüksek bir verimle (%98) elde edildi (Şema 100).

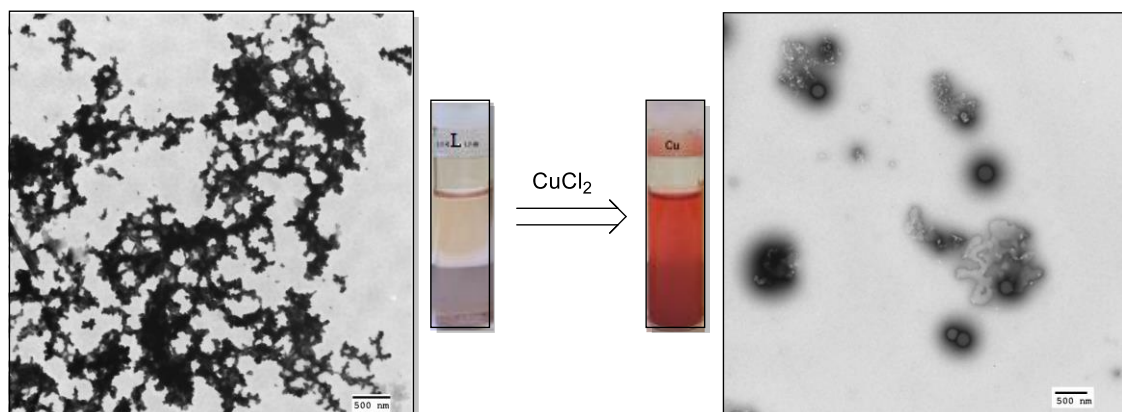


Şema 100

3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166**'nın değişik metallerle (Ni^{+2} , Co^{+2} , Cd^{+2} , Mg^{+2} , Sn^{+2} , Fe^{+2} , Cu^{+2} , Hg^{+2} , Mn^{+2} , Zn^{+2} ; klorür tuzları) olan çalışmaları, değişik çözücü sistemleri (CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, DMSO , THF , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ vb.) içerisinde ve farklı pH değerlerinde gerçekleştirildi. Gerçekleştirilen alışmalar neticesinde $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) özücü sisteminde ligantın Cu^{+2} iyonlarına karşı seçicilik gösterdiği hem çıplak gözle renk değişiminden hem de UV-vis çalışmalarından belirlendi (şekil 3.34). 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166**'nın sensör çalışmalarının ardından değişik çözücü sistemlerinde ($\text{TFE}/\text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ v.b) ve farklı pH değerlerinde gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmaların neticesinde basit nano yapılarının oluştuğu TEM görüntülerinden belirlendi. Öte yandan ligant **166**'nın, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde Cu^{+2} iyonları ile etkileşmesinin ardından gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından ise nanoküre yapıların oluştuğu alınan TEM görüntülerinden belirlendi (şekil 3.35). Yapılan UV-vis titrasyon işlemleri neticesinde metal-ligant etkileşiminin (1-1) olduğu belirlenmiştir.

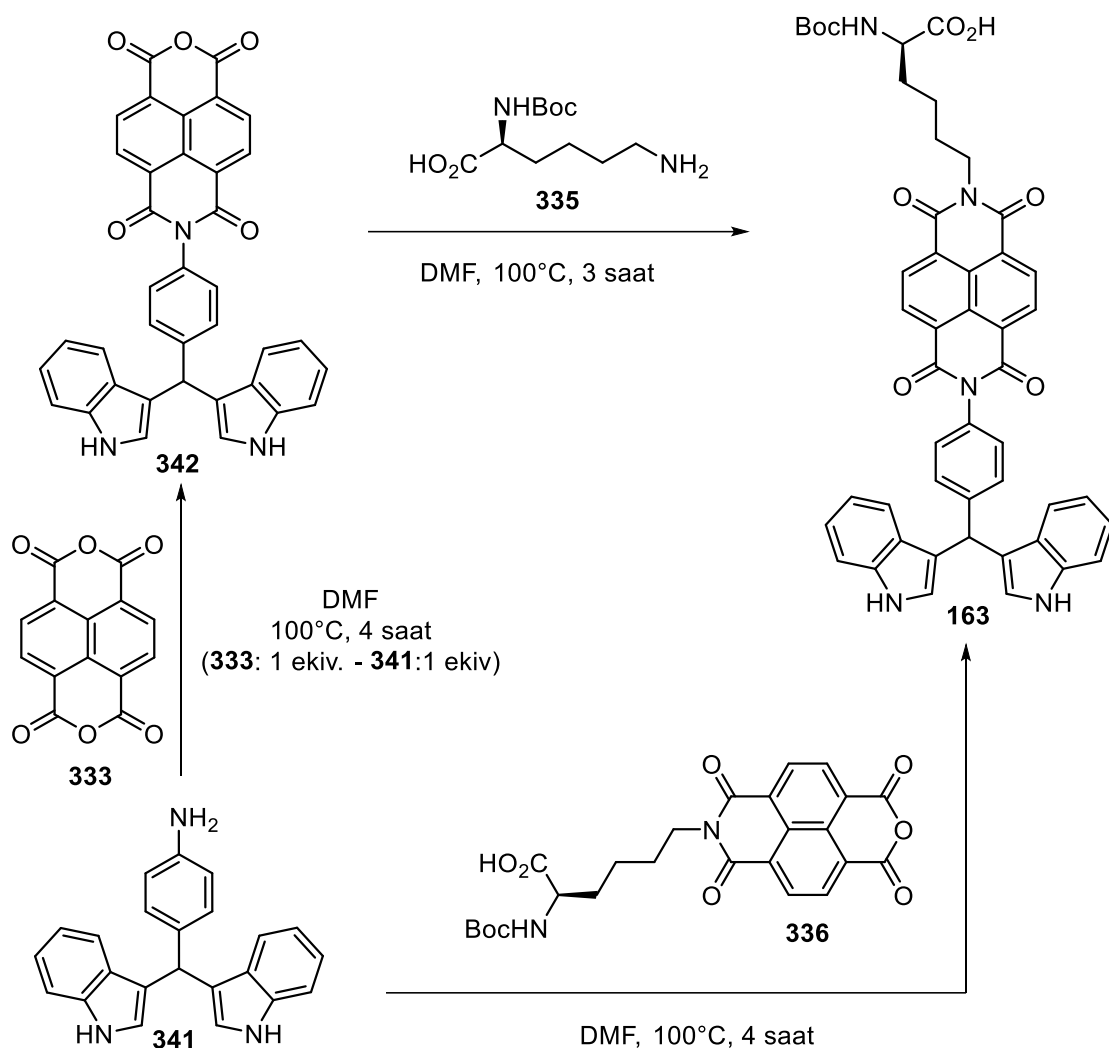


Şekil 3.34. 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol (**166**, 1×10^{-5} M)'nin $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde kanyonlar (klorür tuzları, 1×10^{-5} M) ile etkileşmelerinin renk değişimi (b) ve UV-vis spektrumu (a ve c)



Şekil 3.35. a) 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166**'nın **b)** 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol (**166**)- Cu^{+2} kompleksinin $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=7) içerisindeki çözeltileri için alınan TEM görüntüleri

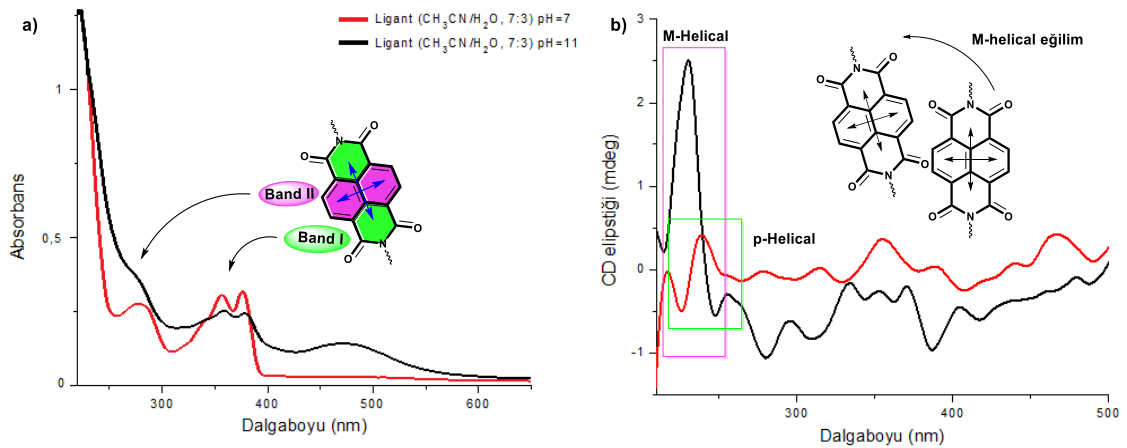
Sentezi gerçekleştirilen diğer bir molekül ise, N^α -Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'dür. Amfilik indol türevi **163**'ün sentezi için iki farklı yol kullanılmıştır. Bunlardan ilki, 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**) ile izokromen [6,5,4-def]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**333**)'ün birer ekivalentinin DMF içerisinde 100°C 'de ki reaksiyonundan elde edilen 3,3'-bisindol-NDI monoimid (**342**)'nin yine aynı reaksiyon şartlarında N^α -Boc-*L*-lisin (**335**) ile reaksiyonundan, diğeri ise; 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**)'in N^α -Boc-*L*-lisin-NDI monoimid (**336**) ile reaksiyonundan sentezlenmiştir (Şema 101).



Şema 101

N^α-Boc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün kendiliğinden düzenlenme çalışması ilk olarak değişik pH değerlerinde (pH=2, pH=7 ve pH=11) trifloretilanol (TFE) ve MeOH içerisinde gerçekleştirilmeye çalışıldı fakat TEM görüntülerinden anlamlı bir toplanmanın oluşmadığı görüldü. Bunun üzerine değişik çözücü ve pH sistemleri üzerine çalışıldı. Ligant **163**'ün CH₃CN/H₂O (7:3, v/v, pH=7) içerisindeki çalışmalarından da herhangi bir anlamlı toplanmanın olmadığı gözlenirken, bazik şartlar altında CH₃CN/H₂O (7:3, v/v, pH=11) içerisinde gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından nanotüp oluşumu gözlemlendi (Şekil 3.36 a ve c). Molekül yapısı olarak değişik non-kovalent etkileşimler yapma kapasitesine sahip gruplar ihtiva etmektedir. Ligant **163**'ün nötral şartlar altında CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisindeki çözeltisinin UV-vis spektrumu

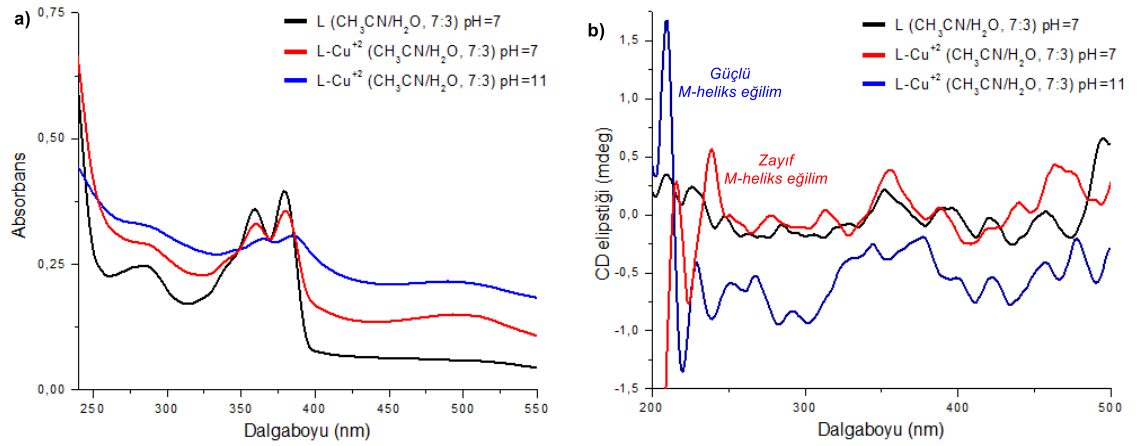
incelendiğinde, ligantın yapısında bulunan NDI birimine ait Bant II (232 nm, y-polarize $\pi-\pi^*$ geçişleri) ve Bant I (356-378 nm, z-polarize $\pi-\pi^*$ geçişleri) karakteristik piklerinin varlığı göze çarpmaktadır. Ligant **163**'ün bazık ortamda $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde hazırlanan çözeltisinin UV-vis spektroskopisi incelendiğinde ise NDI birimine ait Bant I (356 nm ile 378 nm) piklerin şiddetinin azaldığı ve kırmızı alana kayarak 359 ve 381 nm'de rezonans oldukları görülmektedir (Şekil 3.36a). Kırmızı alana olan bu bant kayması molekülde $\pi-\pi$ etkileşiminin olduğunu kanıtlamaktadır. Ligant **163**'ün nötral şartlarda $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde alınan CD spektrumu incelendiğinde, 232 nm'de (Bant II) zayıf bir *p*-helikal eğilim sergilediği görülmekte ve buna bağlı olarak birikmenin düzensiz bir şekilde olduğunu ve dolayısıyla amorf bir yapının oluştuğu görülmektedir (Şekil 3.37 b). Öte yandan ligantın bazık ortamda $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisindeki çözeltisi için alınan CD spektumundan ise, nötral şartların aksine; 232 nm'de (Bant II) şiddetli *M*-helikal eğilimin olduğu görülmektedir. Bu sonuç, molekülde $\pi-\pi$ etkileşiminin olduğunu gösterirken buna bağlı olarak moleküllerin düzenli ve kiral birikiminin bir sonucu olarak nanotüp yapısının oluşumunu açıklamaktadır (Şekil 3.36b).



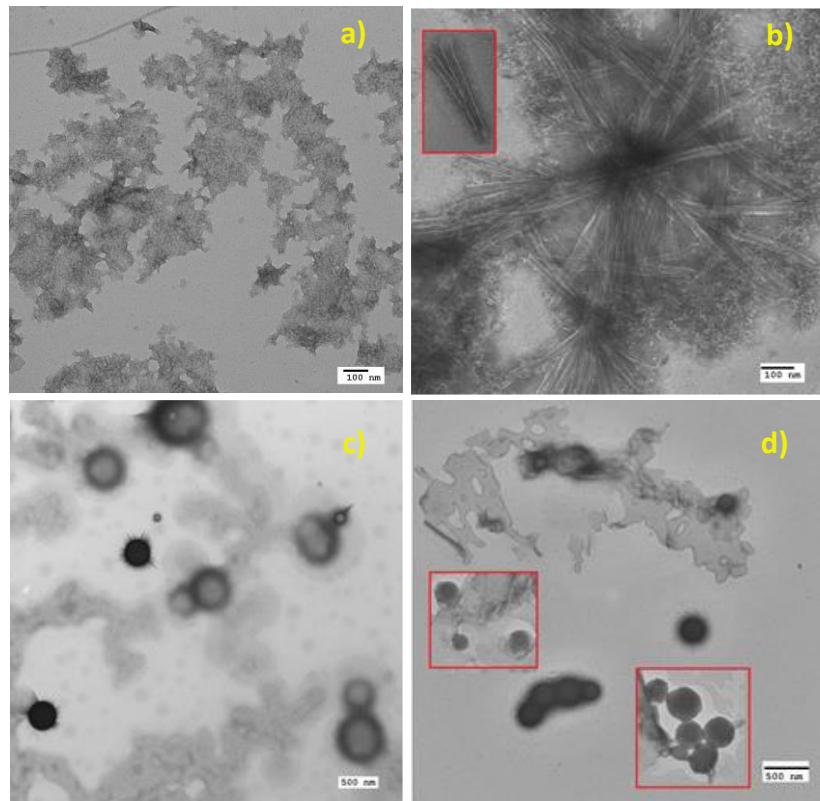
Şekil 3.36. a) *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=7 ve pH=11) içerisindeki çözeltilerinin a) UV-vis ve b) CD spektumları.

N^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol (**163**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde metallerle olan etkileşimleri de incelenmiş ve ligantın Cu^{+2} anyonuyla etkileştiği UV-vis ve çözeltideki renk değişiminden belirlenmiştir (Şekil 3.37a). Ligant-Cu kompleksinin değişik çözücü sistemlerinde kendiliğinden düzenlenme çalışmaları gerçekleştirildiğinde

asidik ortamda herhangi anlamlı bir birikmenin olmadığı buna karşın nötral şartlarda düzensiz nanomiseller oluşurken, bazik şartlarda gerçekleştirilen çalışmalarda toplanmanın nispeten daha düzenli olduğu ve nanokese yapıların olduğu TEM görüntülerinden belirlenmiştir (Şekil 3.38 b ve d). *N^α*-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün nötral ve bazik şartlarda metal iyonları ile etkileşmesinin UV-vis ve CD spektrumları da nanoyapıların oluşumunda etken gücün NDI birimleri arasındaki π - π etkileşimlerinin olduğunu göstermektedir (Şekil 3.37). *N^α*-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün nötral şartlarda alınan UV-vis spektrumu incelendiğinde, ligantın yapısında bulunan NDI grubuna ait Bant II (282 nm) ve Bant I (358 nm ve 381 nm) karakteristik pikleri nötral şartlarda Cu^{+2} iyonlarıyla etkileşmesinin ardından yaklaşık 10 nm kayarak (kırmızıya) 289 (Bant II) ve 360-382 (Bant I) nm'de gelirken, 498 nm'de küçük bir etkileşim pikinin olduğu görülmektedir. UV-vis ve CD spektrumlarından elde edilen bu veriler, ligant ile Cu^{+2} iyonlarının $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde nötral şartlarda π - π etkileşimlerin olduğunu göstermektedir. Bu non-kovalent etkileşimlerin bir sonucu olarak moleküllerin kiral bir birikme gerçekleştirdiği ve düzenli nano yapıların olduğu TEM görüntülerinden de belirlenmiştir (Şekil 3.38b). Ligant ile Cu^{+2} iyonlarının içerisinde bazik şartlarda ki etkileşiminden ise, NDI grubuna ait karakteristik Bant II (292 nm) ve Bant I (365 nm ve 386 nm) piklerinin yaklaşık 16 nm kırmızıya kaydığı ve dahası 501 nm'de yeni bir kırmızıya kayma etkileşim pikinin olduğu görülmektedir. CD spektrumundan da anlamlı yığılmaların olduğu görülmektedir. Bütün bu veriler *N^α*-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde bazik şartlarda π - π etkileşimlerinin olduğunu ve diğer non-kovalent etkileşimlerle birlikte moleküllerin anlamlı bir şekilde birikmesini ve bunun bir sonucu olarak nanomisel yapıların olduğu görülmektedir. TEM görüntüleri incelendiğinde, ligantın bazik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano tüpün iç çapının 19.0 nm, dış çapının 23.8 nm ve çeper kalınlığının ise 4.8 nm olduğu görülmektedir (Şekil 3.38b). Böylelikle pH ve metallere karşı duyarlı bir ligant sentezlenerek kendiliğinden nano yapılara düzenlenmesi incelenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.



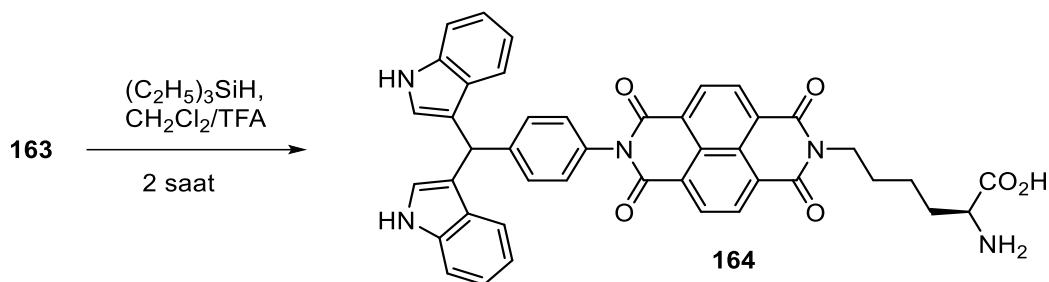
Şekil 3.37. N^{α} -Boc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün Cu^{2+} anyonuyla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=7 ve pH=11) içerisindeki etkileşimine ait a) UV-vis ve b) CD spektumları



Şekil 3.38. N^{α} -Boc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ içerisinde (7:3, v/v) a) pH=7, b) pH=11, c) Cu^{2+} anyonlarıyla etkileşiminin (pH=7) ve d) Cu^{2+} anyonlarıyla etkileşiminin (pH=11) TEM görüntüleri

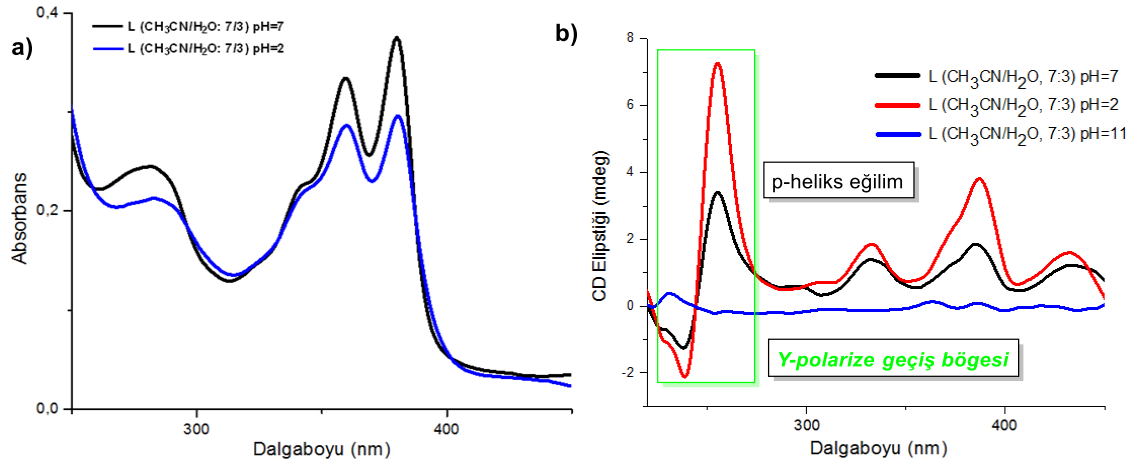
N^{α} -Boc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiH}$ varlığında, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ içerisindeki reaksiyonuyla yapıdaki Boc grubunun uzaklaştırılması sonucu diğer bir hedef

amfifilik indol türevi $\text{NH}_2\text{-Boc-L-lisin-NDI-3,3'}$ -bisindol **164**'ün sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 102).

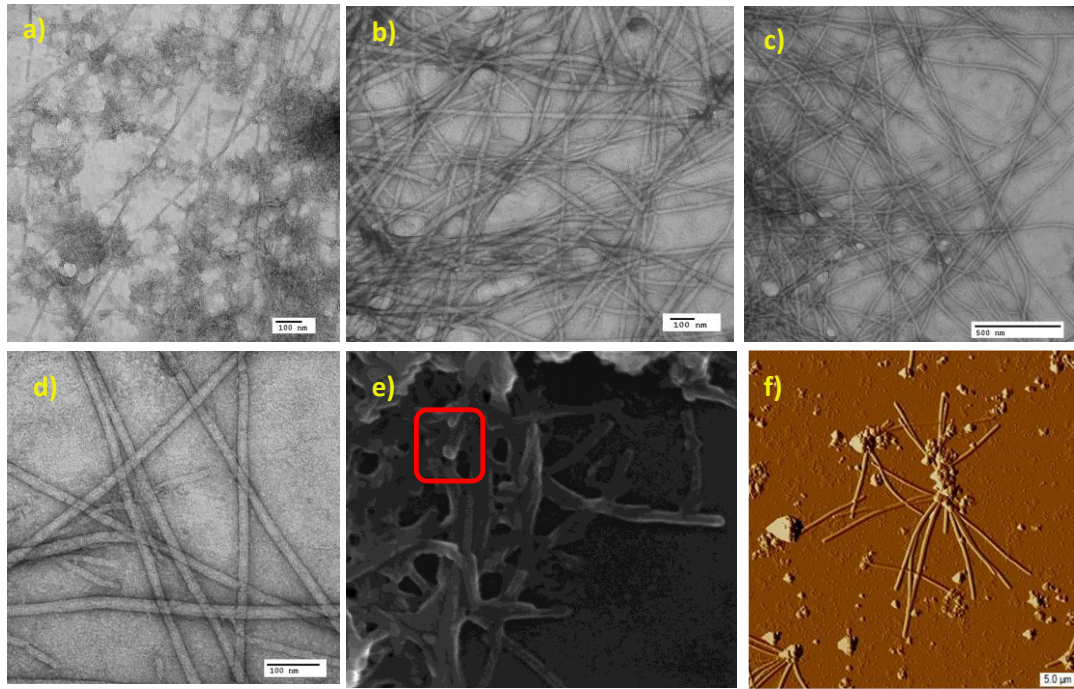


Şema 102

$\text{NH}_2\text{-Boc-L-lisin-NDI-3,3'}$ -bisindol **164**'ün değişik çözelti sistemlerinde (TFE, TFE/ H_2O , MeOH, MeOH/ H_2O , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ vb.) kendiliğinden düzenlenme çalışmaları gerçekleştirildi. Ligant **164**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisindeki kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından nano yapıların oluştuğu TEM görüntülerinden belirlendi. $\text{NH}_2\text{-Boc-L-lisin-NDI-3,3'}$ -bisindol **164**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde nötral şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oldukça düzensiz nano fiber oluşumlar gözlemlendi. Değişik pH değerlerinde gerçekleştirilen çalışmalarından ise bazik şartlarda (pH=11) herhangi bir etkileşimin olmadığı belirlenirken düzenli bir nano oluşum da gözlemlenmedi. Asidik şartlarda (pH=2) gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından ise; 21.2 nm dış çap, 4.8 nm iç çap ve 16.4 nm kalınlığında oldukça düzenli nanotüplerin oluştuğu TEM, AFM ve SEM görüntülerinden belirlendi (Şekil 3.40 b-f). Ligant **20**'nin asidik (pH=2) ve nötral (pH=7) şartlarda alınan UV-vis spektrumundan, molekülde bulunan NDI grubuna ait Bant II (232 nm) ve Bant I (356-378 nm) piklerinin nötral şartlara kıyasla asidik ortamda kırmızıya kaydığı görülmektedir. CD spektrumuna bakıldığında da NDI grubuna ait bant I ve II piklerinin hem şiddetinin arttığı hem de *p*-helikal bir eğilimin olduğu görülmektedir (Şekil 3.39). Bütün bu veriler $\text{NH}_2\text{-L-lisin-NDI-3,3'}$ -bisindol (**20**)'nin $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde asidik ve nötral şartlarda $\pi\text{-}\pi$ etkileşimlerinin olduğunu ve diğer non-kovalent etkileşimlerle birlikte moleküllerin anlamlı ve kiral bir şekilde birikmesiyle nanotüp yapıların oluştuğu görülmektedir (Şekil 3.40 b-f).



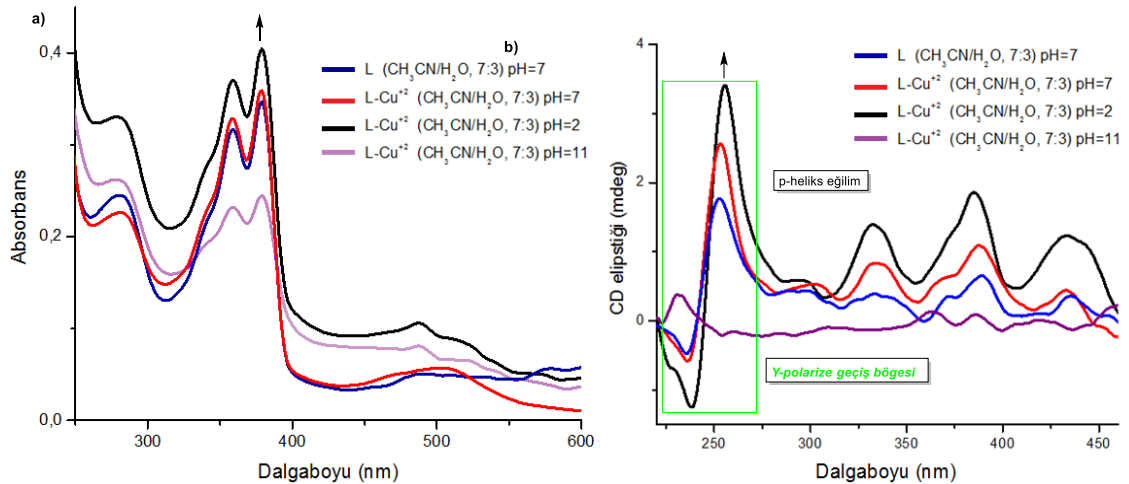
Şekil 3.39. NH₂-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün CH₃CN/H₂O (7:3, v/v, pH=7 ve pH=2) içerisindeki çözeltilerinin a) UV-vis ve b) CD spektumları



Şekil 3.40. NH₂-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisinde a) TEM (pH=7), b-d) TEM (pH=2) e) SEM (pH=2) ve f) AFM (pH=2) görüntüleri

NH₂ -L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün sentezi ve değişik pH şartlarında gerçekleştirilen çalışmalarının yanı sıra, geniş yelpazede metallerle (Zn⁺², Co⁺², Hg⁺², Mg⁺², Mn⁺², Fe⁺², Sn⁺², Cu⁺²; klorür tuzları) olan etkileşimleri de incelendi. Yapılan çalışmalar neticesinde

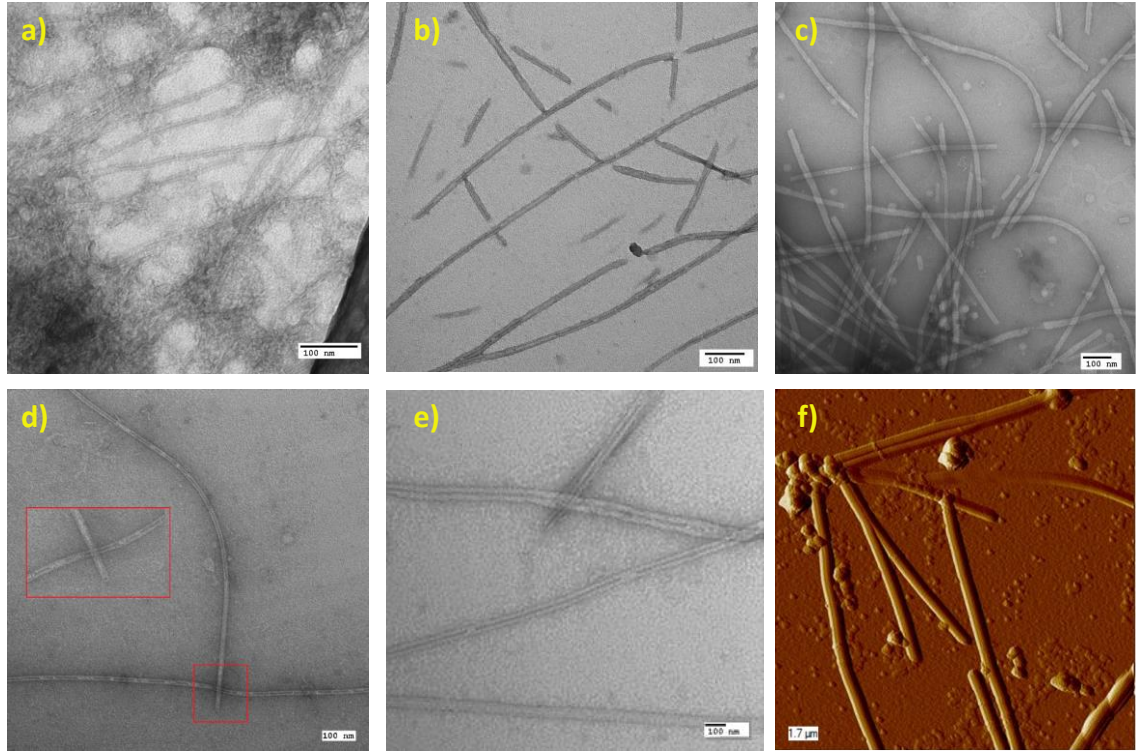
ligant **164**'ün Cu^{+2} iyonlarına karşı seçici olduğu UV-vis spektroskopisi ile belirlendi. Ligant **164**'ün Cu^{+2} iyonları ile $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde değişik pH değerlerindeki çalışmalarından, bazik şartlarda herhangi bir etkileşim gözlenmezken, nötral ve asidik şartlarda molekülün yapısında bulunan NDI grubuna ait Bant I piklerinin şiddetinin arttığı ve bununla birlikte kırmızı alana kaydığı, dahası asidik şartlarda 494 nm'de nötral şartlarda ise 502 nm'de ligant ile Cu^{2+} 'ın etkileşmesinden kaynaklandığı düşünülen, kırmızıya kayma absorpsiyon piklerinin olduğu görüldü. CD spektrumuna bakıldığında da NDI grubuna ait bant I ve II piklerinin hem şiddetinin arttığı hem de p-helikal bir eğilimin olduğu görülmektedir (Şekil 3.41). Bütün bu veriler ligant **164**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde asidik ve nötral şartlarda π - π ve diğer non-kovalent etkileşimlerle birlikte moleküllerin anlamlı bir şekilde birikmesi ve bunun bir sonucu olarakta nanotüp yapıların oluştuğunu göstermektedir. Burada önemli diğer bir nokta ise, ligant ve ligant- Cu^{+2} kompleksinin, nötral ve asidik ortamda gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarının aynı davranışı sergiliyor olmalarıdır. UV-vis ve CD spektrumlarındaki kaymalar ve pik şiddetlerin artması yalnızca oluşan nano yapının kalitesini etkilediği, türüne herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir (Şekil 3.41).



Şekil 3.41. NH_2 -*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün Cu^{+2} anyonuyla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=2, pH=7 ve pH=11) içerisindeki etkileşimine ait **a)** UV-vis ve **b)** CD spektumları

NH_2 -*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün Cu^{+2} iyonları ile etkileşmesinin stokiyometrisini belirlemek amacıyla, ligant **164**'ün belirli bir ekivalentine karşılık Cu^{+2} 'nin artan ekivalenti ile gerçekleştirilen UV-vis titrasyon çalışmalarından oldukça tutarsız sonuçlar

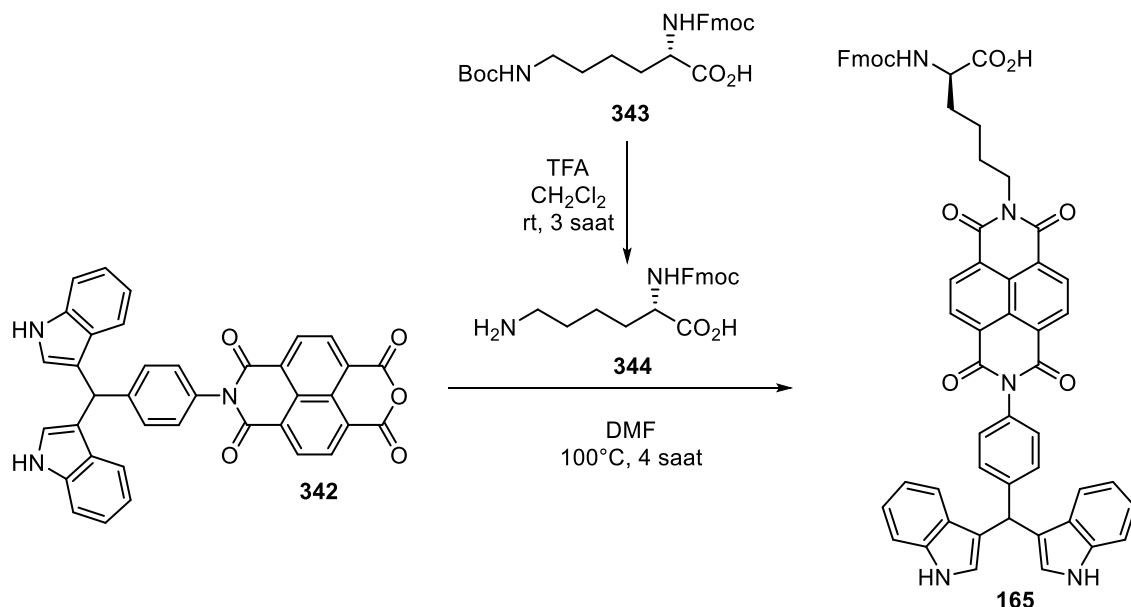
elde edildi. Ayrıca, moleküle ait XPS (X-ray Photoelectron Spectroscopy) spektrumundan da Cu^{+2} iyonları ile ligant arasında bir kompleksin oluşmadığı belirlendi. Öte yandan, ligant ile Cu^{+2} iyonlarının etkileşmesi sonucu, 21.2 nm çapında iki nano yapının birbirine kaynaşması ve bunun sonucu olarak 66.5 nm çapında bir dimerik nano tüp oluşumu görülmektedir (Şekil 3.42). Bu durum, ligant **164**'de bulunan lizin grupları ile Cu^{+2} iyonlarının etkileşmesi sonucu ligantın asidik ve nötral şartlarda oluşan nano tüplerin birbirine kaynaşmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir ve bu durum Wang ve grubu tarafından gerçekleştirilen bir çalışmayla da desteklenmektedir (Sun *et al.* 2012).



Şekil 3.42. NH_2 -L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde Cu^{+2} iyonları ile etkileşiminin **a-b)** TEM (pH=7), **c-e)** TEM (pH=2) **f)** AFM (pH=2) görüntüleri

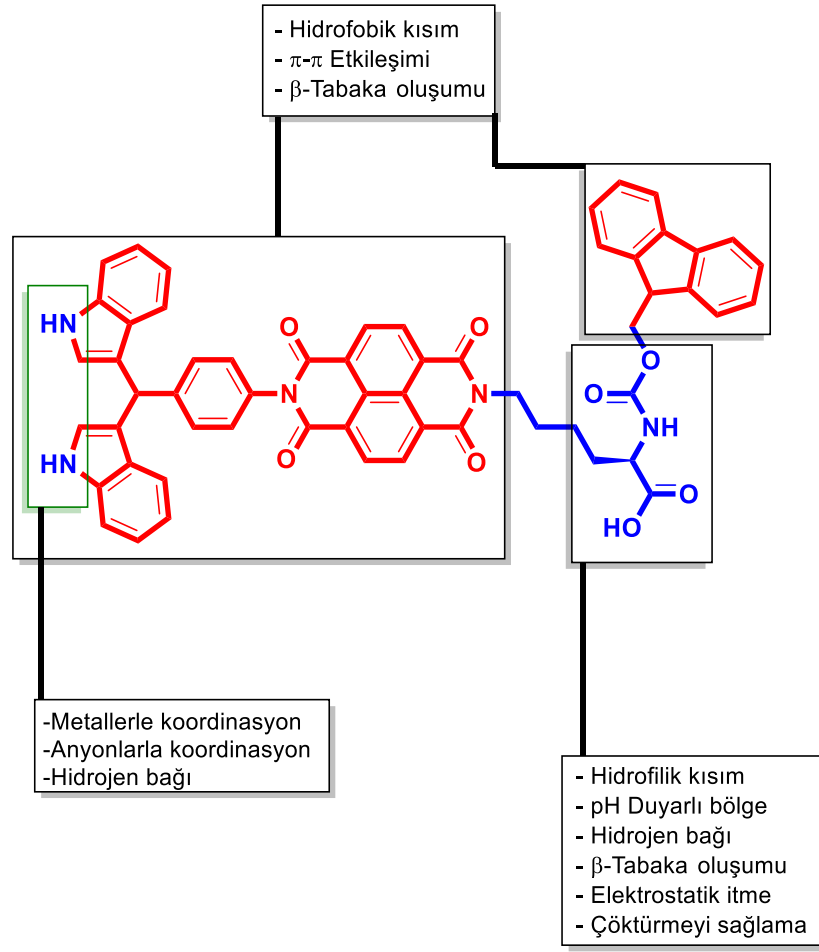
Sentezi ve kendiliğinden düzenlenmesi üzerine çalışılan diğer bir amfifilik molekül ise N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'dir. N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol (**165**); 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**) ile izokromen [6,5,4-def]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**333**)'ün birer ekivalentinin DMF içerisinde 100°C 'deki reaksiyonundan elde edilen 3,3'-

bisindol-NDI monoimid (**342**)'nin N^α -Fmoc-*L*-lisin (**344**) ile aynı şartlardaki reaksiyonundan yüksek bir verimle elde edilmiştir (Şema 103).



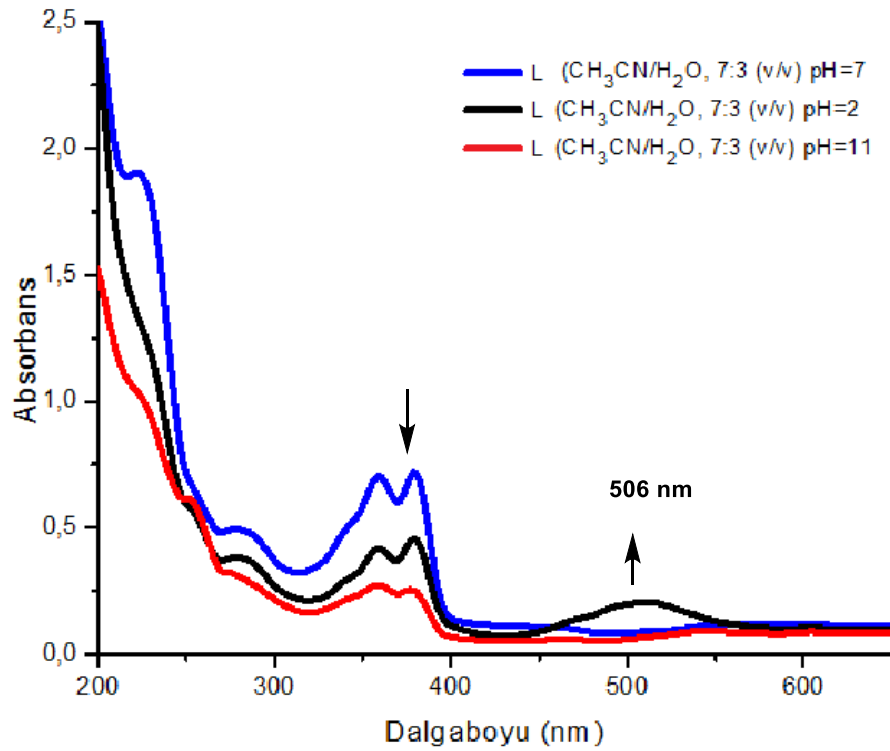
Şema 103

Nano boyuttaki yapıların oluşumu için suda çözünebilir tarzda moleküllerin sentezi oldukça büyük önem arz etmektedir. Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bütün indol temelli moleküller, kendiliğinden düzenlenme için oldukça önemli olan; suda çözünme kapasitesi, moleküller arası etkileşimi sağlayan yan gruplar ve metallerle koordinasyon yapabilecek gruplar ihtiva etmelerinden dolayı değişik çözücü ve pH değerlerinde oldukça farklı ve ilginç davranışlar sergilemektedirler. Sentezlenen moleküllerde bulunan *L*-lisin baş grupları hidrofilik kısımları oluştururken, yapısında bulunan NH_2 grubunun serbest veya korunmuş (N^α -Boc-*L*-lisin veya N^α -Fmoc-*L*-lisin) türevleri suda çözünebilirliği etkilemesinin yanı sıra pH duyarlı gruplar olmalarından dolayı, değişik pH şartlarında farklı davranışlar sergiledikleri görüldü. NDI ve 3,3'-bisindol grupları ise hidrofobik kısmı oluşturmalarının yanında nano yapıların oluşumunda önemli bir itici güç olan π - π etileşimlerinden sorumludur. Ayrıca yapıda bulunan 3,3'-bisindol biriminin diğer bir işlevi ise metal veya anyonlara karşı koordinasyon yapabilme özelliğidir (Şekil 3.43).



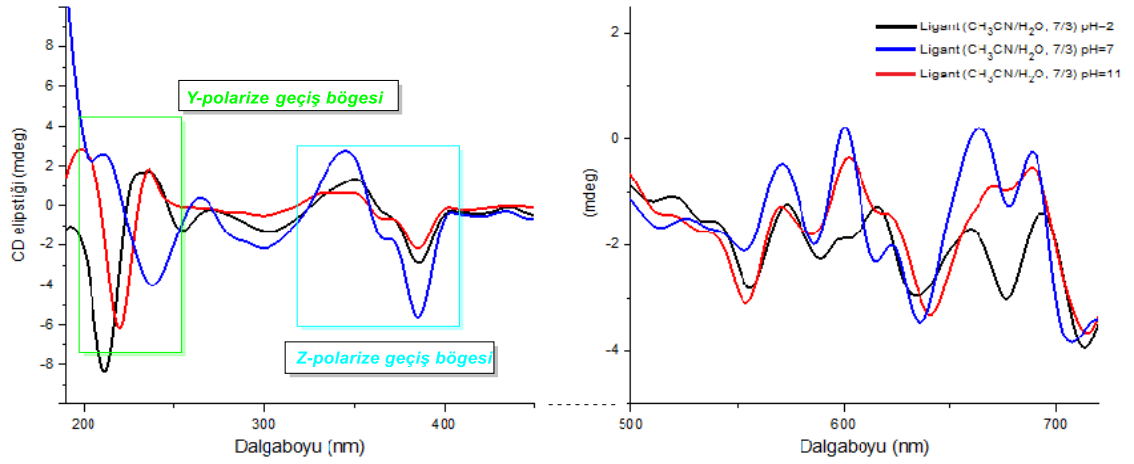
Şekil 3.43. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in molekül yapısı

Sentezi gerçekleştirilen *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in kendiliğinden düzenmesi sonucu nano yapıları oluşturması çalışmaları da ilk olarak farklı çözücü sistemlerinde ve pH şartlarında gerçekleştirildi. Ligant **165**'in değişik pH şartlarında CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisinde gerçekleştirilen çalışmalarından oldukça ilginç davranışlar gözlemlendi. Ligant **165**'in bazik (pH=11) şartlarda hazırlanan çözeltisi için alınan UV-vis spektrumuna bakıldığında yapıda bulunan NDI grubuna ait Bant I ve Bant II karakteristik piklerinin şiddetinin azalmasının dışında herhangi bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Öte yandan asidik şartlarda hazırlanan çözeltinin UV-vis spektrumundan ise, NDI grubuna ait Bant I ve Bant II pik şiddetlerin azaldığı ve kırmızı alana [356-378 nm'den (pH=7) 359-381 nm'ye (pH=2) yaklaşık 3 nm] kaydığı belirlenirken 506 nm'de yeni bir kırmızıya kayma etkileşim pikinin de oluştuğu görüldü (Şekil 3.44).

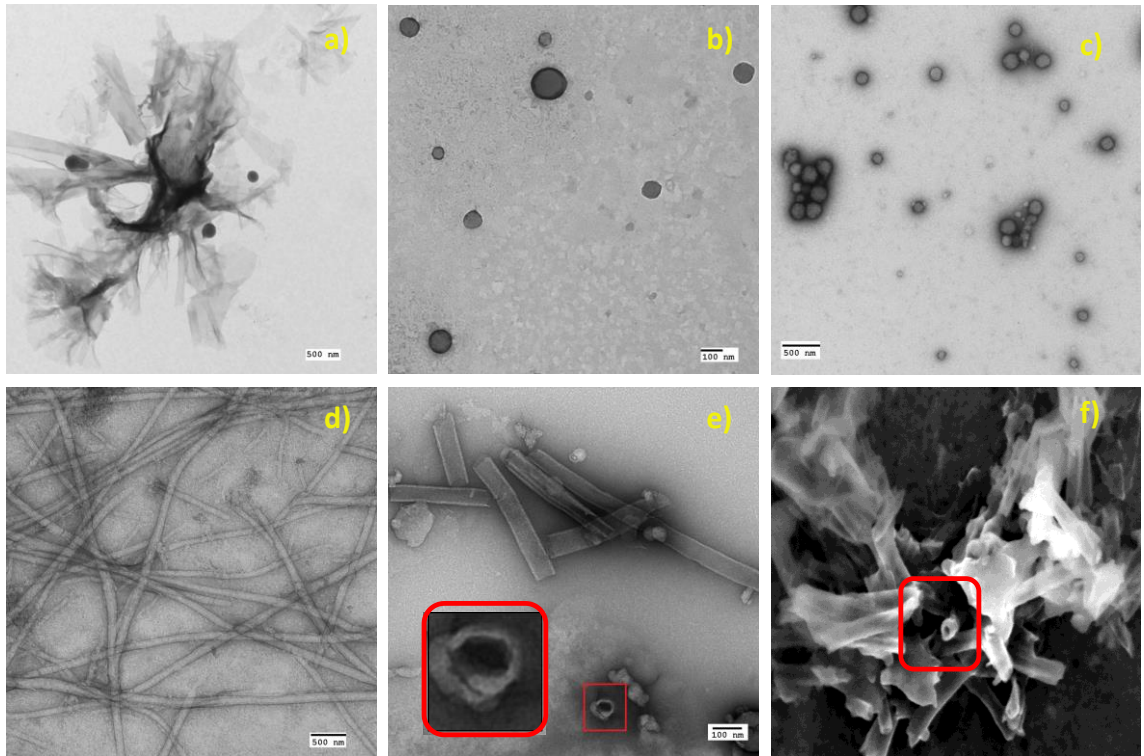


Şekil 3.44. N^{α} -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=2, pH=7 ve pH=11) içerisinde alınan UV-vis spektumu

N^{α} -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in değişik pH şartlarında, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisindeki çözeltileri için alınan CD spektrumlarından elde edilen nano yapıların oluşumuyla alakalı da ilginç veriler elde edilmiştir. Ligant **165**'in nötral şartlarda alınan CD spektrumundan, Y-polarize (Bant II) bölgesinin *M*-helical eğilim sergilediği gözlenirken, asidik (pH=2) ve bazik (pH=11) şartlarında Y-polarize (Bant II) bölgesinin *p*-helical eğilim sergilediği görülmektedir (Şekil 3.45). Bütün bu veriler, ligant **165**'in farklı şartlarda ve $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde π - π ve diğer non-kovalent etkileşimlerin bir sonucu olarak birbirinden farklı bir kiral büyüme eğiliminde olduğunu göstermektedir. N^{α} -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in nötral şartlar altında gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından 58.1 nm dış çap, 40.9 nm iç çap ve 8,6 nm kalınlığında nano tüp oluşumu gözlenirken, asidik şartlarda nanoküre yapıların, bazik şartlarda ise düzensiz nanomisel yapıların oluştuğu TEM ve SEM görüntülerinden belirlendi (Şekil 3.46 a-f).



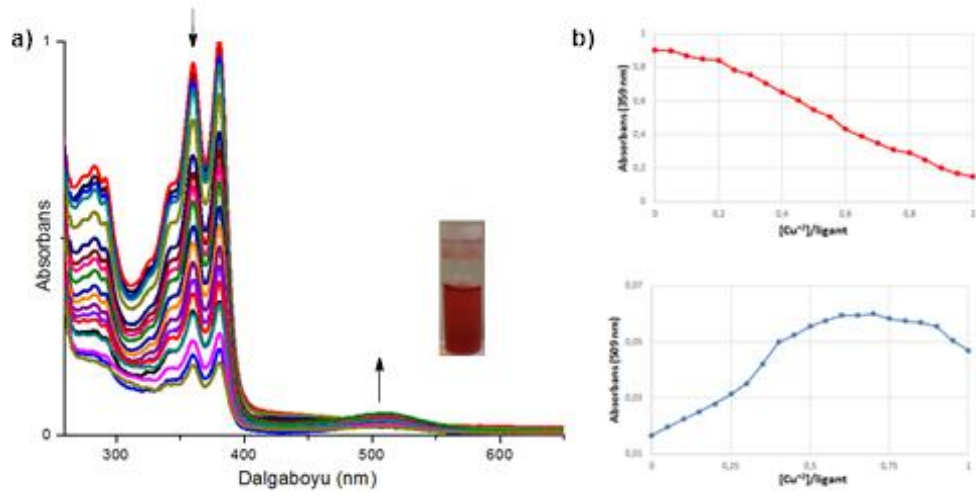
Şekil 3.45. N^α -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v, pH=2, pH=7 ve pH=11) içerisinde alınan CD spektumu



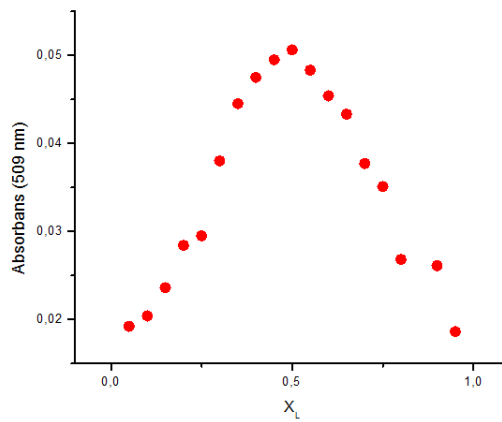
Şekil 3.46. N^α -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde **a)** TEM (pH=11) **b), c)** TEM (pH=2), **d), e)** TEM (pH=7) **f)** SEM (pH=7) görüntüleri

N^α -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in metallerle olan etkileşimleri de incelendi. Ligant **165**'in bir ekivalentine karşılık metallerin bir ekivalenti ile gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde ligantın seçimli olarak Cu^{+2} iyonlarıyla etkileştiği çıplak gözle

numunedeki renk değişimi ve UV-vis spektroskopisinden belirlendi. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in yapısında bulunan Bant I ve Bant II bölge karakteristik piklerinin şiddeti azalırken, 509 nm'de yeni bir etkileşim pikinin oluştuğu belirlendi (Şekil 3.47). *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in Cu⁺² ile bağlanmasının stokiyometrisi, ligant **165**'in varlığında değişen Cu⁺² iyonlarının kolorometrik titrasyonu sonucu elde edilmiştir. Titrasyon sonrasında elde edilen veriler, metal-ligant (M:L) etkileşiminin (1:1) olduğunu göstermiştir (Şekil 3.48).

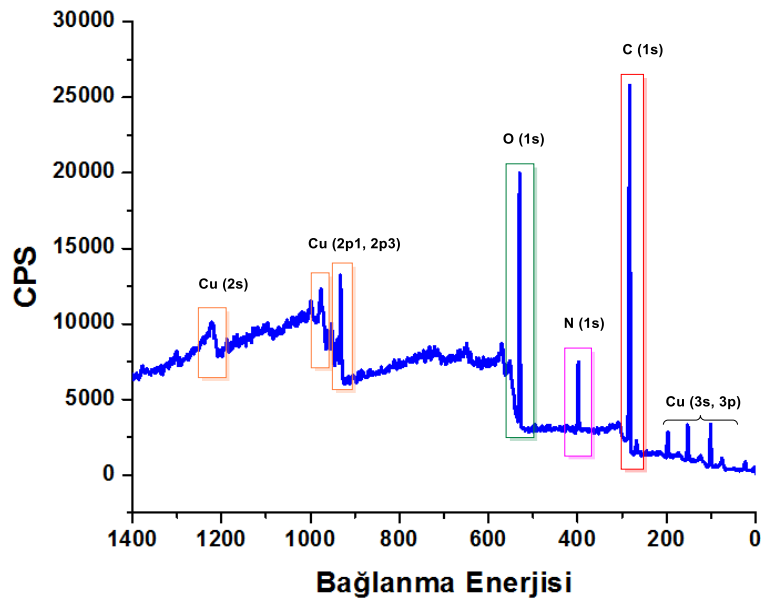


Şekil 3.47. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisinde artan Cu⁺² ekivalenti ile **a)** spektrofotometrik titrasyonu **b)** 509 ve 359 nm'de absorpsiyon şiddetinin değişimi



Şekil 3.48. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165** ile Cu⁺² kompleksi için Job's plot diyagramı. Toplam, [L+Cu⁺²] = 5,0 × 10⁻⁵ M

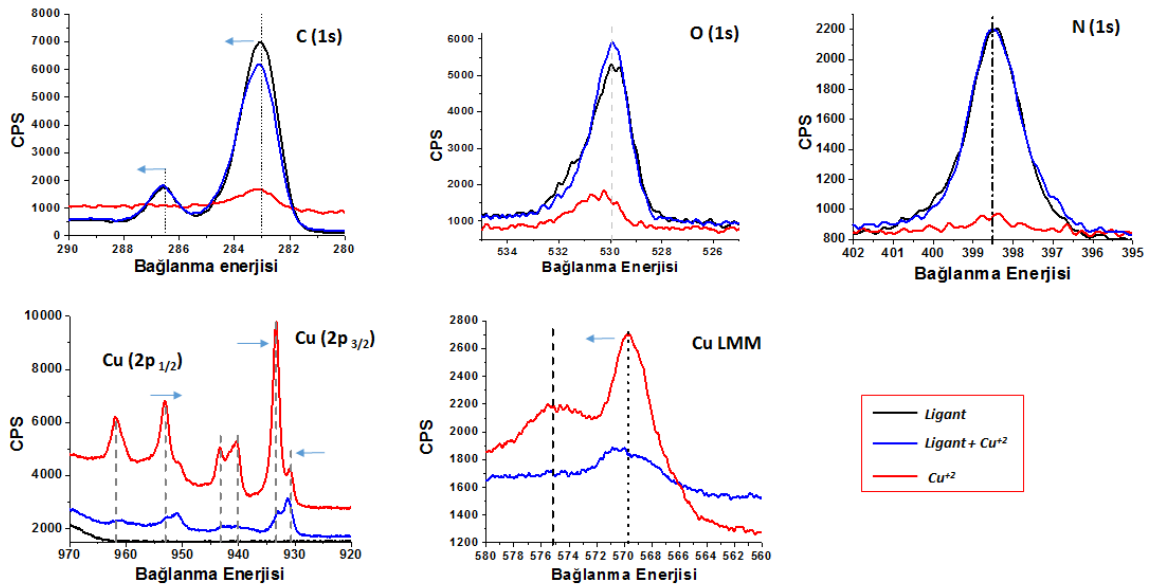
Ayrıca, ligant ile Cu^{+2} iyonlarının yaptığı kompleks için alınan XPS spektrumuna bakıldığında molekülün yapısında bulunan C (1s), N (1s) ve O (1s) pikleri literatürle uyumlu bir şekilde; 283 (C), 399 (N) ve 531 (O) eV'ta görülmektedir. Metal-ligant kompleksinin yapısında bulunan Cu iyonlarına ait; Cu (2s), Cu (2p1) ve Cu(2p3) pikleri ise yine literatürle uyumlu bir şekilde sırasıyla 1224, 975 ve 931 eV'ta görülmektedir (Şekil 3.49).



Şekil 3.49. N^9 -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165** ile Cu^{+2} kompleksi için XPS diyagramı.

XPS analizi ligant- Cu^{+2} kompleksinin koordineli yapısının belirlenmesi için yapılmıştır. Bunun için Cu^{+2} varlığında ve yokluğunda ligant **165**'in yapısında bulunan C (1s), N (1s) ve O (1s) atonlarına ait piklerin değişimleri kıyaslanarak bağlanmanın olup olmadığının yanı sıra bağlanmanın ne şekilde olduğuda belirlenebilir. Ligant, ligant- Cu^{+2} kompleksi ve Cu^{+2} iyonlarına ait XPS spektrumları Şekil 3.50'de verilmiştir. Buna göre, ligant **165**'in Cu^{+2} iyonları ile etkileşmeden önce 283.026 ve 286.435 eV'da bulunan C (1s) piklerinin yaklaşık 0.2 eV'luk bir kayma ile 283.226 ve 286.635 eV'ta iki tane tepe şeklinde görülmektedir. Ligant **165**'in Cu^{+2} ile etkileşmesinin ardından C (1s) pikleri daha yüksek bir enerji düzeyine kayma göstermesi Cu^{+2} iyonları ile etkileşimin en önemli göstergesidir. Öte yandan ligant **165**'in Cu^{+2} iyonları ile etkileşmeden önce 530.00 ve

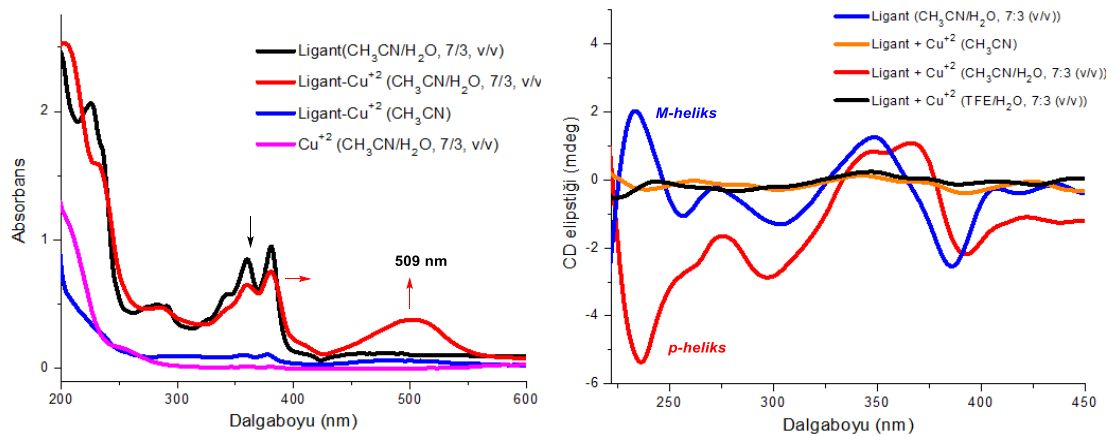
529.624 eV'ta bulunan O (1s)'e ait olan dubletin etkileşimin ardından 529,919 eV'ta singlet olarak gelmeside yine bir etkileşimin olduğunu göstermektedir. Ligant **165**'in Cu^{+2} iyonları ile etkileşmesi sonucunda ligantın yapısında bulunan ve 398.279 eV'ta gelen N (1s) pikinin yaklaşık 0.32 eV'luk bir kaymayla 398.581 eV'a kayması Cu^{+2} iyonlarının N-H grubuyla etkileştiğinin en önemli göstergesidir. Ayrıca Cu^{+2} iyonları için alınan XPS spektumu ile ligant- Cu^{+2} etkileşimi için alınan XPS spektrumu kıyaslandığında Cu^{+2} iyonları ile ligant **165**'in etkileştiği görülmektedir. Etkileşim sonucu 962.039 ve 953.272 eV'ta bulunan Cu (2p $_{1/2}$) pikleri yaklaşık 2 eV kayarak 960.956 ve 951.002 eV'ta geldiği görülürken, 933.076 ve 930.702 eV'ta bulunan Cu (2p $_{3/2}$) piklerinin ise yaklaşık 0.3 eV aşağıya ve yukarıya kayarak 932.972 ve 931.301 eV'ta pik vermeside yine ligant **165**'in Cu^{+2} iyonları ile etkileştiğinin en önemli göstergesidir (Şekil 3.50).



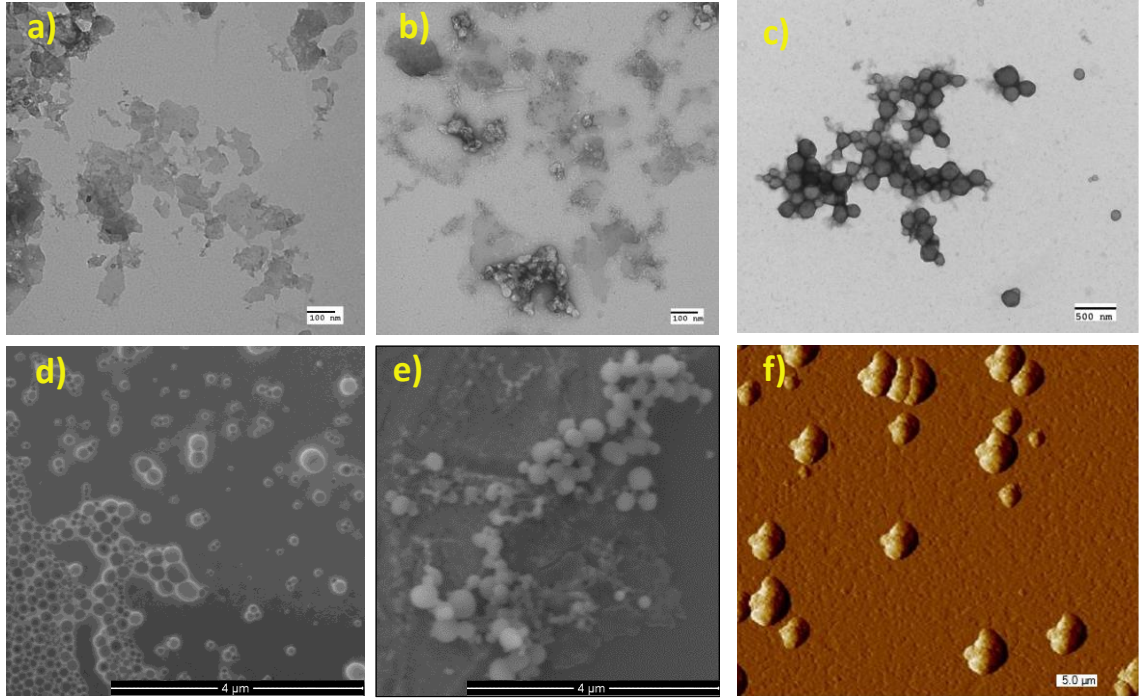
Şekil 3.50. N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol (**165**, **L**), Ligant- Cu^{+2} ve Cu^{+2} için XPS spektrumu

N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165** ile Cu^{+2} iyonlarının değişik çözücü sistemlerinde kendiliğinden düzenlenme çalışmaları da gerçekleştirildi. UV-vis çalışmalarından, ligant ile Cu^{+2} iyonlarının CH_3CN içerisindeki çalışmalarından herhangi bir etkileşimin olmadığı görülürken molekülde bulunan NDI grubuna ait Bant I ve Bant II pik şiddetlerinin azaldığı görüldü. N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol (**165**) ile Cu^{+2}

iyonlarının $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde (1:1) oranında etkileşmesi sonucu oluşan ligant metal kompleksinde bulunan NDI Bant I ve Bant II şiddetlerinin ise azaldığı görülmektedir. N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde nötral şartlarda alınan CD spektrumundan Y-polarize (Bant II) bölgesinin *M*-helical eğilim sergilediği ve bunun bir sonucu olarak molekülün $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu nanotüp oluşumları gözlemlendi. CD spektrumundan, ligant ile Cu^{+2} iyonlarının (1:1) oranında CH_3CN ve $\text{TFE}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde hazırlanan metal-ligant komplekslerine ait herhangi bir etkileşim gözlenmezken, buna bağlı olarak düzenli bir birikmenin de olmadığı TEM görüntülerinden belirlenmiştir (Şekil 3.51 ve 3.52). N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in Cu^{+2} iyonları ile (1:1) oranında $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde nötral şartlarda alınan CD spektrumundan ise Y-polarize (Bant II) bölgesinin *p*-helical eğilim sergilediği görülmektedir. Bu veriler bize ligant ile Cu^{+2} iyonlarından oluşan metal-ligant kompleksinin nötral şartlarda $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde π - π etkileşimlerinin olduğunu ve bunun bir sonucu olarak düzenli bir şekilde biriktiğini yani kiral bir büyüme eğiliminde olduğunu göstermektedir. N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in Cu^{+2} iyonları ile (1:1) oranında $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisindeki kendiliğinden düzenlenme çalışmaları neticesinde nanoküre yapıların oluştuğu TEM, SEM ve AFM görüntülerinden belirlenmiştir (Şekil 3.52).

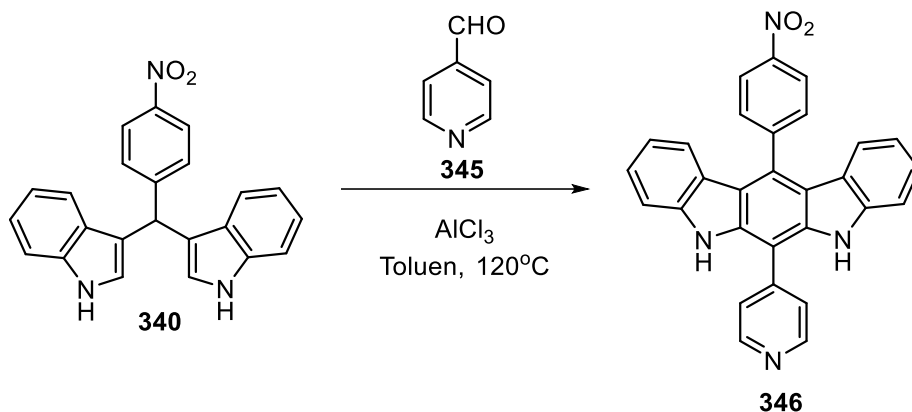


Şekil 3.51. N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde Cu^{+2} iyonları ile etkileşiminin a) UV-vis ve b) CD spektumları



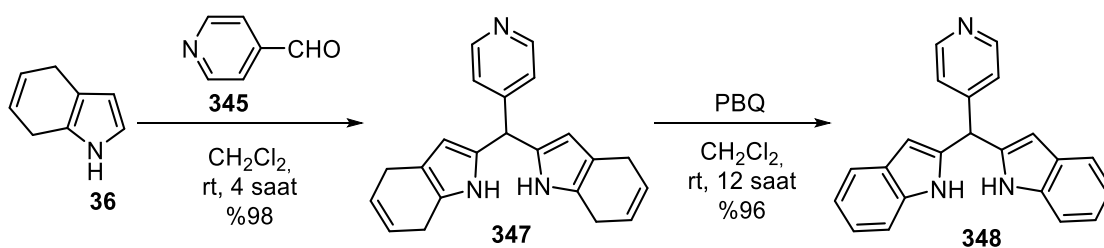
Şekil 3.52. N^α -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3, v/v) içerisinde Cu^{+2} iyonları ile etkileşiminin **a)** TEM (pH=11) **b)** TEM (pH=2), **c)** TEM (pH=7) **d, e)** SEM (pH=7) **f)** AFM (pH=7) görüntüleri

Sentezi ve kendiliğinden düzenlenme çalışmaları gerçekleştirilecek son amfifilik indol türevleri NH_2 -*L*-lisin-NDI-karbazol-piridin **167** ve N^α -Fmoc-*L*-lisin-NDI-karbazol-piridin **168** molekülleridir. Hedef moleküller **167** ve **168**'in sentezi için çıkış molekülü olan **346**'nın sentezini gerçekleştirmek için, 3,3'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**) ile 4-piridinal (**345**)'in değişik çözücü (CH_2Cl_2 , tolüen ve CH_3CN), katalizör (I_2 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ve AlCl_3) ve sıcaklık (rt, 120°C ve 90°C) şartlarında reaksiyonları gerçekleştirildi (Şema 104). Gerçekleştirilen reaksiyonlar neticesinde yalnızca AlCl_3 katalizörlüğünde ve tolüen içerisinde 120°C gerçekleştirilen reaksiyondan hedef ürün oldukça düşük bir verimle elde edilirken diğer şartlarda reaksiyonun gerçekleşmediği görüldü. Daha sonra ürün karışımı silikajel kolon üzerinden yürütülerek, 12-(4-nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo [2,3-*b*]karbazol (**346**) saflaştırılarak karakterize edildi.



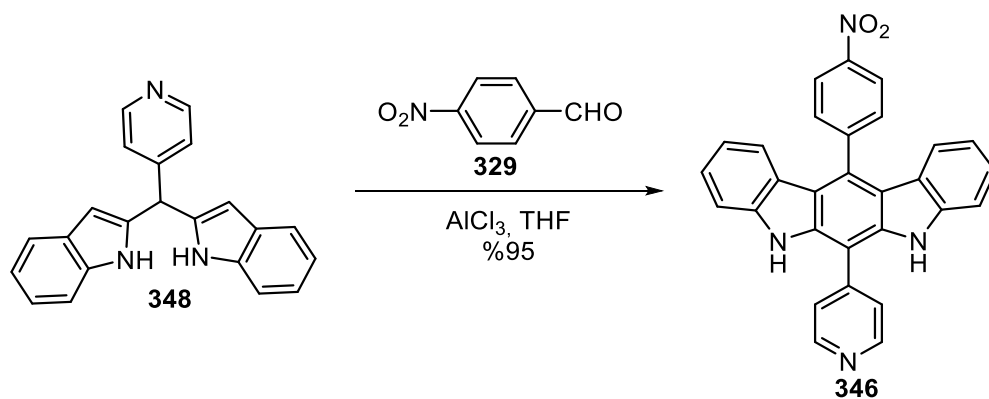
Şema 104

Sentezi hedeflenen amfifilik indol türevleri **167** ve **168**'in sentezi için çıkış molekülü olan, karbazol türevi **346**'nın çok düşük bir verimle sentezlenmesi ilerleyen reaksiyon basamakları için büyük bir problem oluşturmaktadır. Bu nedenle, karbazol türevi **346**'nın daha etkili sentezi için alternatif bir sentez yolu geliştirildi. Buna göre ilk olarak, 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın iki ekivalentine karşılık 4-piridinal (**345**)'in bir ekivalentinin CH_2Cl_2 içerisinde katalizörsüz olarak gerçekleştirilen reaksiyonundan yüksek bir verimle elde edilen 2,2'-(piridin-4-il-metilen)bis(4,7-dihidro-1*H*-indol) (**347**)'in *p*-benzokinon ile yükseltgenmesinden 2,2'-(piridin-4-il-metilen)bis(1*H*-indol) (**348**) yine yüksek bir verimle elde edildi (Şema 105).



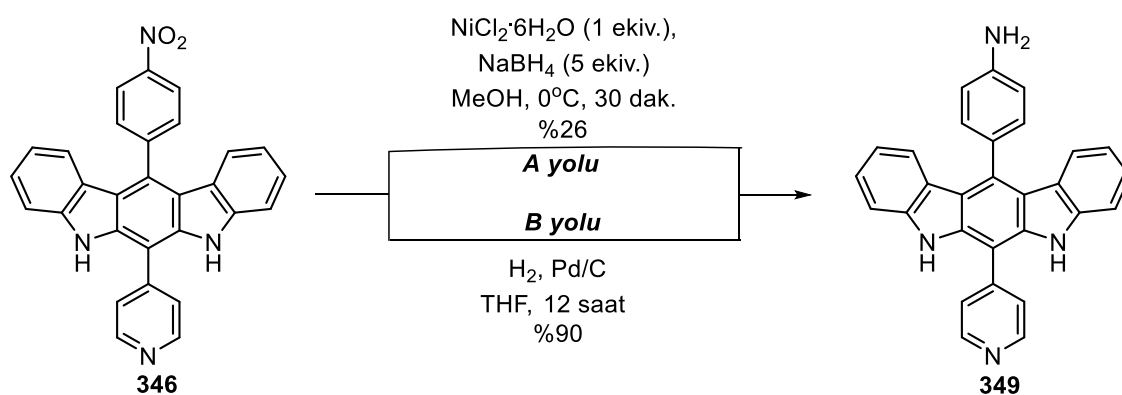
Şema 105

Daha sonra elde edilen 2,2'-bisindol metan türevi **348**'in 4-nitrobenzaldehyd (**329**) ile reaksiyonundan hedeflenen karbazol türevi 12-(4-nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol (**346**) yüksek bir verimle sentezlendi (Şema 106).



Şema 106

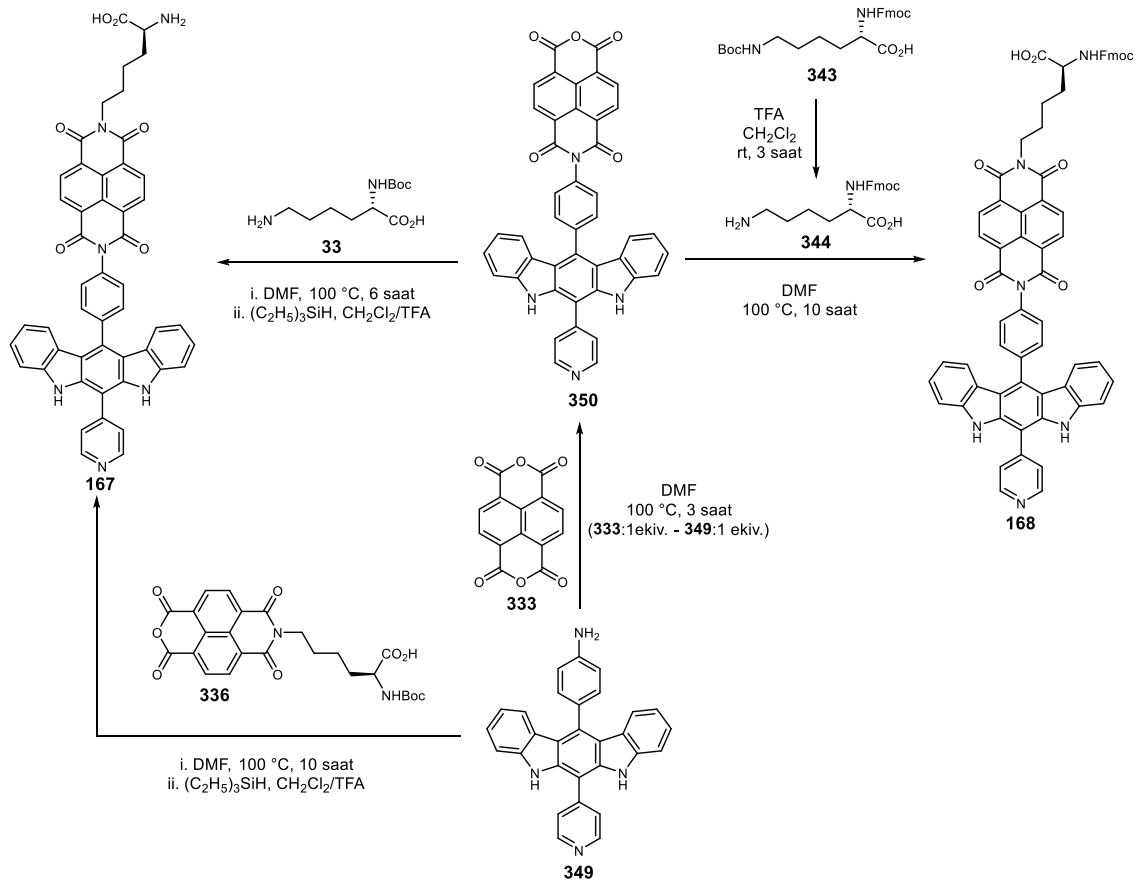
12-(4-Nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b] karbazol (**346**)'nın yapısında bulunan nitro grubunun iki farklı yolla indirgenmesi sonucu 4-(6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol-12-il)anilin (**349**)'un sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 107).



Şema 107

Hedef indol türevleri **167** ve **168**'in sentezi için, ilk olarak 4-(6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol-12-il) anilin (**349**) ile izokromen[6,5,4-def]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**333**)'ün birer ekivalentinin DMF içerisinde 100°C'deki reaksiyonundan, piridin-karbazol-NDI-monoimid **350**'nin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 108). Amfifilik indol türevi N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-karbazol-piridin **168**'in sentezi için, piridin-karbazol-NDI-monoimid (**350**) ile N^α -Fmoc-L-lisin (**344**)'ün reaksiyonu da yine DMF içerisinde gerçekleştirilmiştir (Şema 108). NH_2 -L-lisin-NDI-karbazol-piridin **167**'nin

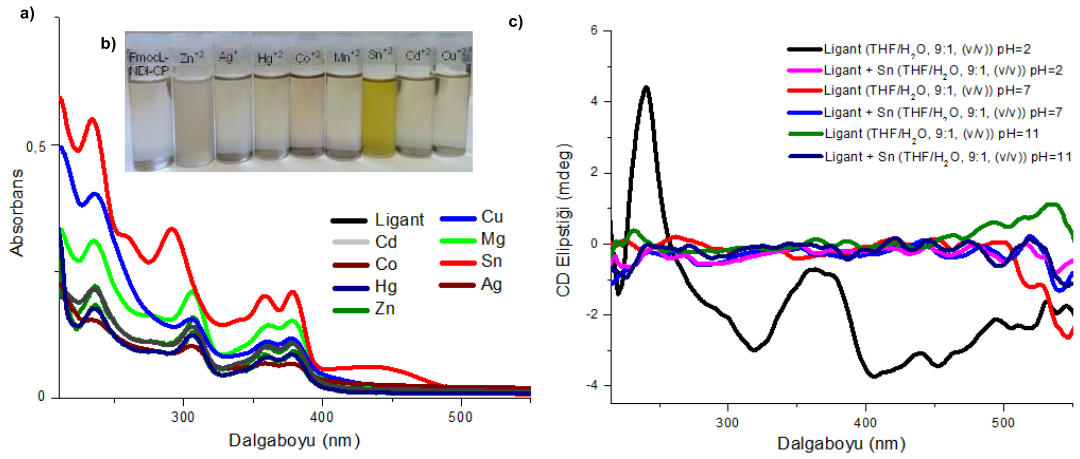
sentezide Şema 108’de gösterildiği gibi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar sonrasında karışım NMR spektrumundan oluştuğu belirlenen **167**’nin saflaştırma işlemleri neticesinde kararsız olduğu görüldü.



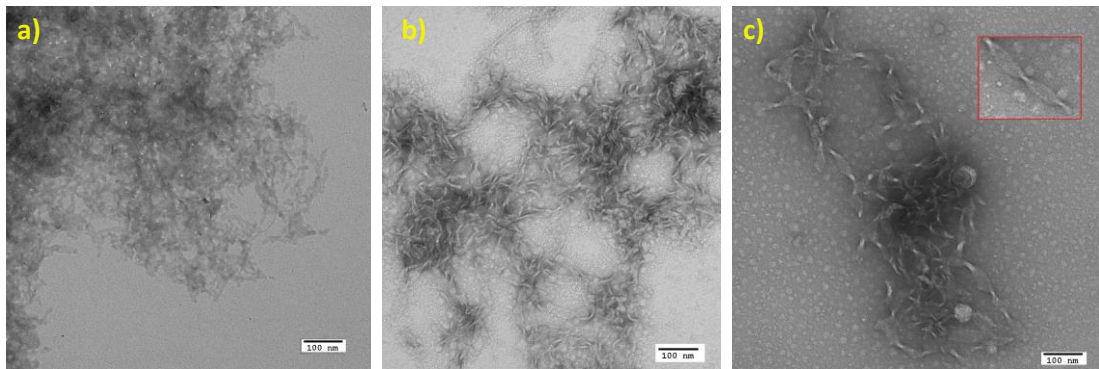
Şema 108

N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-karbazol-piridin **168**’in değişik metallerle (Ni^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , Mg^+ , Sn^{+2} , Fe^{+2} , Cu^{+2} , Hg^{+2} , Mn^{+2} , Zn^{+2} ; klorür tuzları) olan çalışmaları, değişik çözücü sistemleri (CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, DMSO, THF, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ vb.) ve pH değerlerinde gerçekleştirildi. Gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde THF/ H_2O (9:1, v/v) çözücü sisteminde liganın Sn^{+2} iyonlarına karşı seçicilik gösterdiği hem çıplak gözle renk değişiminden hem de UV-vis çalışmalarından belirlendi (Şekil 3.53 a ve b). N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-karbazol-piridin **168**’in sensör çalışmalarının ardından THF/ H_2O (9:1, v/v) içerisinde ve değişik pH değerlerinde hazırlanan çözeltilerinin kendiliğinden düzenlenme çalışmaları gerçekleştirildi. Hazırlanan çözeltilerin, CD spektrumumları incelendiğinde

asidik şartlarda ligant **168**'in yapısında bulunan NDI biriminin Y-polarize (Bant II) bölgesinin *M*-helical eğilim sergilediği ve bu ise molekülün, THF/H₂O (9:1, v/v) içerisinde π - π ve diğer non-kovalent etkileşimlerin bir sonucu olarak bir kiral büyüme eğiliminde olduğunu göstermektedir (Şekil 3.53c). Bu sonuç üzerine ligant **168**'in THF/H₂O (9:1, v/v) içerisinde ve asidik (pH=2) şartlarda gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmaları sonucu alınan TEM görüntülerinden 33 nm genişlik ve 12 nm kalınlığında heliks nano plakaların oluştuğu belirlendi (Şekil 3.54).



Şekil 3.53. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-karbazol-piridin **168**'in (1×10^{-5} M)'in THF/H₂O (9:1, v/v) içerisinde katyonlar (klorür tuzları, 1×10^{-5} M) ile etkileşmelerinin **a)** UV-vis spektrumu **b)** renk değişimi **c)** CD spektrumu



Şekil 3.54. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-karbazol-piridin **168**'in THF/H₂O (9:1, v/v) içerisindeki **a)** pH=7 **b), c)** pH=2 şartlarında alınan TEM görüntüleri

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 TMS 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. GC-MS analizleri Thermofinnigan Trace GC/Trace DSQ /A1300, (E.I Quadrupole), EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapiler kolon ($30\text{ m} \times 0.25\text{ mm}$ i.d.) ile yapılmıştır. TEM (Geçirimli Elektron Mikroskobu, Technai G2 Spirit TEM) görüntüleri, SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) görüntüleri, AFM (Atomik Kuvvet Mikroskobu, NS 14/AI S, MikroMasch) görüntüleri, CD (Circular Dichroism, Jasco CD) spektrumları, XPS (X-Işını Fotoelektron Spektroskopisi, SPECS EA 300) ve HRMS (yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu) analizleri The Ohio State Üniversitesi Kimya ve Biyokimya Bölümünde alınmıştır. Sentezlenen optikçe aktif maddelerin enantiyomerik 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, $30\text{ m} \times 0.25\text{ mm}$ i.d.) analizleri ile tayin edilmiştir. 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, $20 \times 20\text{ cm}$) 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).

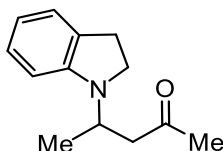
4.2. Deneyler

4.2.1. N1-Süstitüe İndolin Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

İndolin (**12**, 1.0 mmol) ve Michael akseptörü (1.0 mmol) uygun çözücü (10 mL) içerisinde çözülerek Lewis asit/baz (0.1 mmol) katalizörü ilave edildi. Başlangıç maddesinin reaksiyon ortamında bulunup bulunmadığı TLC ile kontrol edilmiştir. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra karışımın çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün karışımı etil asetat (50 mL) ile çözülerek su (3×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürünler silika jel kolondan (30 g) etil asetat/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı.

Metil 3-(indolin-1-il) butanoat (**170**)

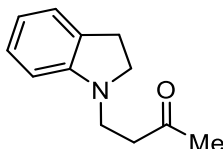
Katalitik miktarda taze hazırlanmış KF/Al₂O₃ katalizörlüğünde CH₃CN içerisinde oda sıcaklığında ve 24 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyondan 187 mg (%92) katılma ürünü **170** açık sarı renkli sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08-7.05 (m, =CH, 2H), 6.64 (t, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 6.48 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 4.21-4.16 (m, CH, 1H), 3.37 (dd, J = 16.7, 8.4 Hz, CH₂, AB sisteminin A kısmı, 1H), 3.27 (dd, J = 16.7, 8.1 Hz, CH₂, AB sisteminin B kısmı, 1H), 2.97-2.91 (m, CH₂, 2H), 2.70 (dd, J = 15.7, 5.9 Hz, CH₂, AB sisteminin A kısmı, 1H), 2.55 (dd, J = 15.7, 8.4 Hz, CH₂, AB sisteminin B kısmı, 1H), 2.17 (s, CH₃, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 207.7, 150.8, 130.5, 127.6, 124.7, 117.8, 107.4, 47.4, 47.3, 46.6, 30.4, 28.4, 16.2; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2968, 2845, 2319, 1713, 1607, 1488, 1460, 1389, 1361, 1259, 1157, 1022, 868, 748, 714, 549; **Elementel Analiz** C₁₃H₁₇NO için hesaplanan: C, 76.83; H, 8.43; N, 6.89, bulunan: C, 76.67; H, 8.25; N, 6.78; **TLC:** R_f = 0.56 (% 15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.1)

4-(İndolin-1-il)butan-2-on (181)

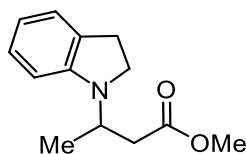
Taze hazırlanmış $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ katalizörlüğünde CH_2Cl_2 içerisinde 12 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyondan 183 mg (%97) katılma ürünü **181** turuncu renkli sıvı olarak elde edildi.



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09-7.05 (m, =CH, 2H), 6.67 (dd, $J = 7.5, 0.7$ Hz, =CH, 1H), 6.49 (d, $J = 7.5$ Hz, =CH, 1H), 3.39 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2 , 2H), 3.33 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2 , 2H), 2.95 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2 , 2H), 2.73 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2 , 2H), 2.20 (s, CH_3 , 3H); **^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 207.8, 152.1, 130.2, 127.6, 124.7, 118.0, 107.1, 53.5, 44.1, 41.3, 30.5, 28.8; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3048, 2958, 2919, 2846, 1715, 1607, 1489, 1361, 1266, 1165, 747; **Elementel Analiz** $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ için hesaplanan: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40, bulunan: C, 76.45; H, 8.02; N, 7.52; **TLC:** $R_f = 0.68$ (% 15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.4).

Metil 3-(indolin-1-il) butanoat (187)

Taze hazırlanmış $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ katalizörlüğünde CH_3CN içerisinde 80°C 'de ve 4 gün süreyle gerçekleştirilen reaksiyondan 208 mg (%95) katılma ürünü **187** açık sarı renkli sıvı olarak elde edildi.

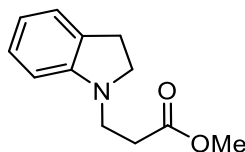


^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09-7.05 (m, =CH, 2H), 6.64 (td, $J = 7.8, 0.7$ Hz, =CH, 1H), 6.51 (d, $J = 7.8$ Hz, =CH, 1H), 4.20-4.18 (m, CH, 1H), 3.67 (s, OCH_3 , 3H), 3.40-3.35 (m, CH_2 , AB sisteminin A kısmı, 1H), 3.35-3.31 (m, CH_2 , AB sisteminin B kısmı, 1H), 2.95 (bt, $J = 8.1$ Hz, CH_2 , 2H), 2.64 (dd, $J = 14.5, 6.6$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH_2 , 1H), 2.41 (dd, $J = 14.5, 8.1$ Hz, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 1.22 (d, $J = 6.6$

Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 172.7 (CO), 150.9, 130.3, 127.6 (=CH), 124.7 (=CH), 117.7 (=CH), 107.5 (=CH), 51.9 (OCH₃), 48.3 (CH), 46.2 (CH₂), 38.3 (CH₂), 28.4 (CH₂), 16.3 (CH₃); **IR (KBr, cm⁻¹)**: 3025, 2963, 2925, 2850, 1736, 1607, 1489, 1436, 1393, 1260, 1160, 1091, 1018, 799, 745; **Elementel analiz** C₁₃H₁₇NO₂ için hesaplanan: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39, bulunan: C, 71.05; H, 7.83; N, 6.30; **TLC**: R_f = 0.46 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.7).

Metil 3-(1*H*-indol-1-il)propanoat (190)

Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde oda sıcaklığında 3 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyondan 199 mg (%97) katılma ürünü **190** açık yeşil renkli sıvı olarak elde edildi.

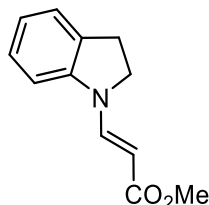


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.09-7.06 (m, =CH, 2H), 6.67 (t, *J* = 7.4 Hz, =CH, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.4 Hz, =CH, 1H), 3.70 (s, CH₃, 3H), 3.43 (t, *J* = 7.7 Hz, CH₂, 2H), 3.36 (t, *J* = 7.7 Hz, CH₂, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.7 Hz, CH₂, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.7 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 172.9, 152.0, 130.1, 127.6, 124.7, 118.1, 107.2, 53.3, 52.0, 45.3, 32.6, 28.8; **IR (KBr, cm⁻¹)**: 2951, 2925, 1737, 1513, 1484, 1464, 1438, 1399, 1368, 1315, 1262, 1208, 1171, 1062, 1014, 988, 841, 764, 743. 3048, 2958, 2919, 2846, 1715, 1607, 1489, 1361, 1266, 1165, 747; **Elementel Analiz** C₁₂H₁₅NO₂ için hesaplanan: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Bulunan: C, 70.11; H, 7.23; N, 6.98; **TLC**: R_f = 0.25 (% 15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.9).

(*E*)-Metil 3-(indolin-1-il)akrilat (193)

Taze hazırlanmış KF/Al₂O₃ katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde oda sıcaklığında 2 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyondan 193 mg (%95) katılma ürünü **193** elde edildi.

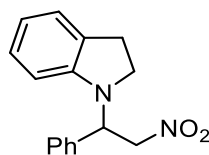
CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen sarı rekli kristallerin erime noktası 133-134°C'dir.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, J = 13.0 Hz, AX sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 7.19-7.16 (m, =CH, 2H), 6.97 (bd, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 6.91 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 4.87 (d, J = 13.0 Hz, AX sisteminin X kısmı, =CH, 1H), 3.78 (t, J = 8.5 Hz, CH₂, 2H), 3.73 (s, OCH₃, 3H), 3.21 (t, J = 8.5 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 169.5, 144.3, 140.8 (=CH), 130.7, 128.1 (=CH), 125.7 (=CH), 122.4 (=CH), 108.5 (=CH), 90.0 (=CH), 51.0 (OCH₃), 48.0 (CH₂), 27.8 (CH₂); **IR (KBr, cm⁻¹):** 3052, 1687, 1633, 1505, 1426, 1310, 1265, 1166, 977, 791, 744; **Elementel Analiz** C₁₂H₁₃NO₂ için hesaplanan: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89, bulunan: C, 70.53; H, 6.46; N, 6.95; **TLC:** R_f = 0.47 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.11).

1-(2-Nitro-1-feniletıl)indolin (195)

Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde oda sıcaklığında 1 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyondan 255 mg (%95) katılma ürünü **195** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen turuncu renkli katının erime noktası 125-126°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, CH₂, AB sisteminin A kısmı, 1H), 4.92 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, CH₂, AB sisteminin B kısmı, 1H), 3.46-3.41 (m, CH₂, AB sisteminin A kısmı, 1H), 3.17-3.13 (m, CH₂, AB sisteminin B kısmı, 1H), 2.96-2.90 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz,**

CDCl₃: δ 150.1, 135.1, 129.8, 129.2 (=CH), 128.8 (=CH), 127.8 (=CH), 127.7 (=CH), 125.0 (=CH), 118.6 (=CH), 107.3 (=CH), 75.6 (CH), 57.7 (CH₂), 47.5 (CH₂), 28.4 (CH₂); **IR (KBr, cm⁻¹)**: 3025, 2913, 2846, 2325, 1608, 1555 1457, 1373, 1309, 1231, 1194, 1083, 742; **Elementel Analiz** C₁₆H₁₆N₂O₂ için hesaplanan: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44, bulunan: C, 71.46; H, 6.00; N, 10.47; **TLC**: R_f = 0.42 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.13).

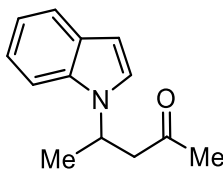
4.2.2. N1-Süstitüe İndol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedürler

Prosedür A: N1-Süstitüe indolin türevi (1.0 mmol) bir balona alınarak CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma MnO₂ (10.0 mmol) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında gün aşırı karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı süzgeç kağıdından filtre edildi. Ürünler silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı.

Prosedür B: N1-süstitüe indolin türevi (1.0 mmol) bir balona alınarak CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma DDQ (1 mmol) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında gün aşırı karıştırmaya bırakıldı. Çıkış maddesinin reaksiyon ortamda bulunup bulunmadığı TLC ile kontrol edildi. Ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp doygun NaHCO₃ (3×30 mL) çözeltisi ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürünler silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı.

4-(1H-İndol-1-il)pentan-2-on (171)

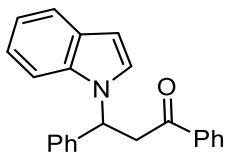
4-(1H-İndol-1-il)pentan-2-on (**170**) prosedür B üzerinden yükseltgendi. Reaksiyondan 184 mg (%97) N1-süstitüe indol türevi **171** açık sarı renkli sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, J = 7.4 Hz, =CH, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, =CH, 1H), 7.22 (bt, J = 7.4 Hz, =CH, 1H), 7.18 (d, J = 3.3 Hz, =CH, 1H), 7.11 (bd, J = 7.4 Hz, =CH, 1H), 6.53 (d, J = 3.3 Hz, =CH, 1H), 5.08-5.03 (m, CH, 1H), 3.04 (dd, J = 16.9, 5.5 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.90 (dd, J = 16.9, 5.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 2.07 (s, CH₃, 3H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 206.1, 135.6, 128.9, 124.4, 121.8, 121.3, 119.8, 109.8, 102.2, 50.6, 47.6, 30.8, 21.1; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3048, 2976, 2928, 1716, 1611, 1510, 1477, 1461, 1412, 1364, 1308, 1219, 1164, 764, 742; **Elementel Analiz** C₁₃H₁₅NO için hesaplanan: C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96, bulunan: C, 77.47; H, 7.57; N, 6.97; **TLC:** R_f = 0.32 (%25 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.2).

3-(1*H*-İndol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (179)

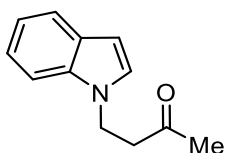
119 mg (1.0 mmol) indolin (**35**), 15 mL CH₃CN içerisinde çözüldü. Daha sonra bu karışıma 209 mg (1.0 mmol) benzalasetofenon (**177**) ilave edildi. Katalitik miktarda (4 mg) taze hazırlanmış KF/Al₂O₃ bu karışıma ilave edildikten sonra, 80°C’de dört gün geri soğutucu altında kaynatıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat (50 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünü (540 mg), etil asetat/hekzan ile silika jel ve bazik Al₂O₃ kolonda saflaştırılmaya çalışıldı. Ancak Michael katılma ürününün kararlı olmadığı anlaşıldı. Ham ürün (311 mg) karışımı prosedür A üzerinden yükseltgendi. Reaksiyondan 211 mg (%65) N1-süstitüe indol türevi **179** CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Beyaz renkli katının erime noktası 106-107°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.92 (m, =CH, 2H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.47-7.37 (m, =CH, 4H), 7.32-7.22 (m, =CH, 5H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, =CH, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 6.53 (d, J = 3.3 Hz, =CH, 1H), 6.41 (t, J = 7.0 Hz, CH, 1H), 3.98 (d, J = 7.0 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 196.5, 140.6, 136.7, 133.7, 129.0, 128.95, 128.6 (2C), 128.3, 128.0, 126.7, 125.6, 122.0, 121.2, 120.0, 110.4, 102.4, 55.4, 44.1. **IR (KBr, cm⁻¹):** 2923, 2852, 1685, 1594, 1459, 1306, 1197, 742; **Elementel Analiz** C₂₃H₁₉NO için hesaplanan: C, 84.89; H, 5.89; N, 4.30, bulunan: C, 84.72; H, 5.89; N, 4.10; **TLC:** R_f = 0.66 (%25 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.3).

4-(1H-İndol-1-il)bütan-2-on (182)

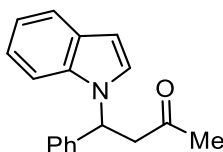
4-(İndolin-1-il)butan-2-on (**181**) prosedür B üzerinden yükseltgendi. Reaksiyondan 181 mg (%97) N1-sübstütüe indol türevi **182** açık yeşil renkli sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, J = 8.2 Hz, =CH, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, =CH, 1H), 7.25-7.19 (m, =CH, 1H), 7.13-7.08 (m, =CH, 2H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, =CH, 1H), 4.42 (t, J = 6.4 Hz, CH₂, 2H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, CH₂, 2H), 2.10 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 206.4, 135.9, 128.9, 128.3, 121.8, 121.3, 119.7, 109.2, 101.7, 40.8, 30.6, 20.1; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3053, 2908, 2319, 1715, 1464, 1357, 1314, 1164, 743; **Elementel Analiz** C₁₂H₁₃NO için hesaplanan: C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48, bulunan: C, 76.75; H, 7.01; N, 7.38; **TLC:** R_f = 0.43 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.5).

4-(1*H*-indol-1-il)-4-fenilbutan-2-on (185)

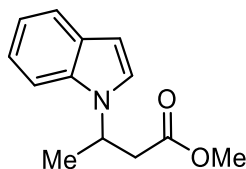
119 mg (1.0 mmol) indolin (35), CH₃CN (15 mL) içerisinde çözüldü. Daha sonra bu karışıma 147 mg (1.0 mmol) (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-on (183) aynı şartlar altında ilave edildi. Katalitik miktarda (4 mg) taze hazırlanmış KF/Al₂O₃ bu karışıma ilave edildi. Karışım 80°C’de iki gün kaynatıldı. Başlangıç maddesinin reaksiyon ortamında bulunup bulunmadığı TLC ile kontrol edildi. Çözücü uzaklaştırıldı ve ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Michael katılma ürününün kolon kromatografisiyle saflaştırması başarısız oldu. Bu yüzden ham ürün (254 mg) karışımı prosedür B üzerinden yükseltgendi. Reaksiyondan 228 mg (%87) *N*1-sübstitüe indol türevi **185** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 103-104°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, =CH, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, =CH, 1H), 7.31-7.20 (m, =CH, 3H), 7.19-7.11 (m, =CH, 4H), 7.09-7.07 (m, =CH, 1H), 6.55 (dd, J = 3.3, 0.7 Hz, =CH, 1H), 6.15 (t, J = 7.2 Hz, CH, 1H), 3.46 (dd, J = 16.9, 7.2 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 3.41 (dd, J = 16.9, 7.2 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 2.12 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 205.0, 140.4, 136.2, 129.03 (=CH), 129.0, 128.1 (=CH), 126.5 (=CH), 125.4 (=CH), 122.0 (=CH), 121.2 (=CH), 120.0 (=CH), 110.3 (=CH), 102.5 (=CH), 55.3 (CH), 48.9 (CH₂), 30.7 (CH₃); **IR (KBr, cm⁻¹):** 3048, 2913, 2302, 1715, 1459, 1307, 1013, 742; **Elementel Analiz** C₁₈H₁₇N₄ için hesaplanan: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32, bulunan: C, 82.12; H, 6.49; N, 5.30; **TLC:** R_f = 0.62 (%25 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.6).

Metil 3-(1*H*-indol-1-il)butanoat (**188**)

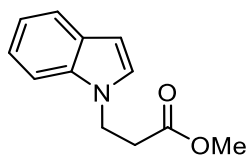
Metil 3-(indolin-1-il)butanoat (**187**) prosedür B üzerinden yükseltgendi. Reaksiyondan 206 mg (%95) *N*1-süstitüe indol türevi **188** açık sarı renkli sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, =CH, 1H), 7.47 (bd, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.29-7.26 (m, =CH, 1H), 7.22 (d, J = 3.3, =CH, 1H), 7.18-7.14 (m, =CH, 1H), 6.58 (bd, J = 3.3 Hz, =CH, 1H), 5.11-5.03 (m, CH, 1H), 3.64 (s, OCH₃, 3H), 2.95 (dd, J = 15.5, 6.6 Hz, CH₂, AB sisteminin A kısmı, 1H), 2.80 (dd, J = 15.5, 7.6 Hz, CH₂, AB sisteminin B kısmı, 1H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 171.4, 135.8, 128.9, 124.2 (=CH), 121.8 (=CH), 121.3 (=CH), 119.8 (=CH), 109.8 (=CH), 102.4 (=CH), 52.1 (OCH₃), 48.6 (CH), 41.9 (CH₂), 21.0 (CH₃); **IR (KBr, cm⁻¹):** 3053, 2969, 2951, 1736, 1608, 1460, 1410, 1365, 1307, 1217, 1194, 1172, 1088, 1013, 739; **Elementel Analiz** C₁₃H₁₅NO₂ için hesaplanan: C, 71.87; H, 6.69; N, 6.45, bulunan: C, 71.72; H, 6.74; N, 6.56; **TLC:** R_f = 0.39 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.8).

4-(1*H*-İndol-1-il)butan-2-on (**191**)

Metil 3-(indolin-1-il)butanoat (**190**) prosedür B üzerinden yükseltgendi. Reaksiyondan 195 mg (%96) *N*1-süstitüe indol türevi **191** açık yeşil renkli sıvı olarak elde edildi.

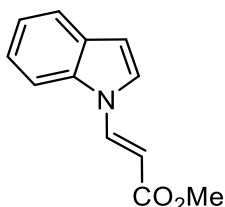


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, =CH, 1H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.16-7.13 (m, =CH, 2H), 6.52 (d, J = 3.3 Hz, =CH, 1H), 4.47 (t, J = 7.0 Hz, CH₂, 2H), 3.69 (s, OCH₃, 3H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 171.9, 135.9, 129.0, 128.2, 121.9, 121.3, 119.8, 109.3,

101.9, 52.2, 42.0, 35.0; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2951, 2925, 1737, 1513, 1484, 1464, 1437, 1368, 1315, 1262, 1208, 1171, 1062, 1014, 988, 841, 764, 743; **Elementel Analiz** C₁₂H₁₃NO₂ için hesaplanan: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89, bulunan: C, 70.90; H, 6.40; N, 6.98; **TLC:** R_f = 0.42 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.10).

(E)-Metil 3-(1H-indol-1-il)akrilat (**194**)

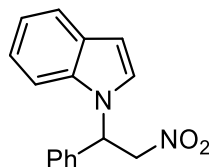
(E)-Metil-3-(indolin-1-il)akrilat (**193**) prosedür A üzerinden yükseltgendi. Reaksiyondan 195 mg (%97) N1-süstitüe indol türevi **194** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 80-81°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, *J* = 13.9 Hz, AX sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 7.62-7.58 (m, =CH, 2H), 7.38 (d, *J* = 3.5 Hz, =CH, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, =CH, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, =CH, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.5 Hz, =CH, 1H), 5.95 (d, *J* = 13.9 Hz, AX sisteminin X kısmı, =CH, 1H), 3.82 (s, OCH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 168.1 (CO), 137.6 (=CH), 136.4, 130.1, 124.2 (=CH), 123.8 (=CH), 122.7(=CH), 121.7 (=CH), 110.3 (=CH), 109.1(=CH), 100.4 (=CH), 51.8 (OCH₃); **IR (KBr, cm⁻¹):** 3053, 2969, 2951, 1736, 1608, 1460, 1410, 1365, 1307, 1217, 1194, 1172, 1088, 1013, 739; **Elementel Analiz** C₁₂H₁₁NO₂ için hesaplanan: C, 71.63; H, 5.51; N, 6.96, bulunan: C, 71.53; H, 5.31; N, 6.87; **TLC:** R_f = 0.61 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.12).

1-(2-Nitro-1-feniletil)-1H-indol (**196**)

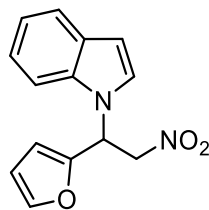
1-(2-Nitro-1-feniletil)indolin (**195**) prosedür B üzerinden yükseltgendi. Reaksiyondan 253 mg (%95) N1-süstitüe indol türevi **196** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen açık sarı renkli katının erime noktası 97-98°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (dd, J = 6.9, 0.9 Hz, =CH, 1H), 7.38-7.34 (m, =CH, 4H), 7.23-7.15 (m, =CH, 4H), 7.13 (dd, J = 6.9, 0.9 Hz, =CH, 1H), 6.61 (d, J = 3.3 Hz, =CH, 1H), 6.44 (dd, J = 9.0, 6.1 Hz, =CH, 1H), 5.23 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, CH₂, AB sisteminin A kısmı, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 6.1 Hz, CH₂, AB sisteminin B kısmı, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 136.2, 135.9, 129.6 (=CH), 129.3 (=CH), 129.1, 126.7 (=CH), 124.6 (=CH), 122.6 (=CH), 121.5 (=CH), 120.6 (=CH), 109.7 (=CH), 103.9 (=CH), 77.4 (CH), 57.3 (CH₂); **IR (KBr, cm⁻¹):** 3025, 2913, 2846, 2325, 1608, 1555, 1457, 1373, 1309, 1231, 1194, 1083, 742; **Elementel Analiz** C₁₆H₁₄N₂O₂ için hesaplanan: C, 72.16; H, 5.30; N, 10.52, bulunan: C, 72.08; H, 5.30; N, 10.40; **TLC:** R_f = 0.36 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.14).

1-(1-(Furan-2-yl)-2-nitroetil)-1H-indol (204)

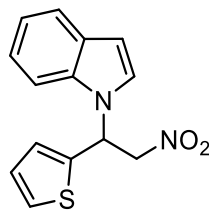
119 mg (1.0 mmol) indolin (35)'in CH₂Cl₂ (15 mL) içerisindeki çözeltisine 139 mg (1.0 mmol) (*E*)-2-(2-nitrovinil)furan (202) aynı şartlar altında ilave edildi. Katalitik miktarda (8 mg) Bi(NO₃)₃·5H₂O bu karışıma ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında bir gün karıştırıldı. Başlangıç maddesinin reaksiyon ortamında bulunup bulunmadığı TLC ile kontrol edildi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Michael katılma ürünü kolon kromatografisiyle saflaştırılamadığı için ham ürün (246 mg) karışımı prosedür B üzerinden yükseltildi. Reaksiyondan 238 mg (%93) N1-süstitüe indol türevi **204** mavi renkli sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, J = 7.3 Hz, =CH, 1H), 7.45-7.42 (m, =CH, 2H), 7.26-7.24 (m, =CH, 1H), 7.17-7.13 (m, =CH, 2H), 6.58 (d, J = 3.3 Hz =CH, 1H), 6.44 (t, J = 7.5 Hz, CH, 1H), 6.38 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz =CH, 1H), 6.33 (d, J = 3.3 Hz =CH, 1H) 5.18 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 5.10 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H); **¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 148.3, 143.7, 135.8, 129.1, 125.3, 122.7, 121.6, 120.7, 111.1, 109.6, 109.3, 104.1, 76.0, 51.8; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3053, 2913, 1646, 1556, 1458, 1373, 1307, 1236, 1194, 1146, 1014, 742; **Elementel analiz** C₁₄H₁₂N₂O₃ için hesaplanan: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93, bulunan: C, 65.85; H, 4.66; N, 10.72; **TLC:** R_f = 0.26 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.15).

1-(2-Nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1H-indol (207)

119 mg (1.0 mmol) indolin (35)'in CH₂Cl₂ (15 mL) içerisindeki çözeltisine 155 mg (1.0 mmol) (*E*)-2-(2-nitrovinil)tiyofen (205) aynı şartlar altında ilave edildi. Katalitik miktarda (8 mg) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında bir gün karıştırıldı. Başlangıç maddesinin reaksiyon ortamda bulunup bulunmadığı TLC ile kontrol edildi. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (3 x 30 mL) ile çözülüp su (3 x 30 mL) ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Michael katılma ürününün kolon kromatografisiyle saflaştırması başılamadı. Ham ürün (264 mg) karışımı prosedür B üzerinden yükseltgendi. Reaksiyondan 258 mg (%94) N1-süstitüe indol türevi **207** kırmızı renkli sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (dd, J = 7.0, 0.8 Hz, =CH, 1H), 7.41 (bd, J = 8.4 Hz, =CH, 1H), 7.31-7.30 (m, =CH, 1H), 7.25-7.22 (m, =CH, 1H), 7.17-7.13 (m, =CH, 2H), 7.03-6.98 (m, =CH, 2H), 6.64 (t, J = 7.5 Hz, CH, 1H), 6.60 (d, J = 3.3 Hz, =CH, 1H), 5.25-5.14 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 138.6, 135.9, 129.2, 127.5, 126.8, 126.2, 124.7, 122.8, 121.7, 120.8, 109.5, 104.3, 77.8, 53.5; **IR (KBr, cm⁻¹)** 3025, 2913, 2846, 2325, 1608, 1555 1457, 1373, 1309, 1231, 1194, 1083, 743; **Elementel Analiz** C₁₄H₁₂N₂O₂S için hereplanan: C, 61.75; H, 4.44; N, 10.29; S, 11.77, bulunan: C, 62.01; H, 4.40; N, 10.44; **TLC:** R_f = 0.35 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.16).

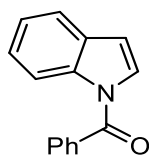
4.2.3. 1-(2-Nitro-1-feniletil)indolin (58)'in MnO₂ ile Yükseltgenmesi

1-(2-Nitro-1-feniletil)indolin (**195**, 1 mmol, 268 mg) CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde çözültisine MnO₂ (10 mmol, 870 mg) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün karışımı (258 mg) silika jel kolondan (30 g) etil asetat/hekzan (%10) karışımından elüe edilerek saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi neticesinde, 169 mg (%64) stereo izomer karışımı **197** ve aşırı oksidasyon ürünü (1*H*-indol-1-il)(fenil)metanon **198** mg (%31) elde edildi.

4.2.4. (1*H*-indol-1-il)(fenil)metanon (**198**)

Stereo izomer karışımı (*Z*)-1-(2-nitro-1-fenilvinil)-1*H*-indol ve (*E*)-1-(2-nitro-1-fenilvinil)-1*H*-indol (**197**)'nin CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözültisine MnO₂/H₂O ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄

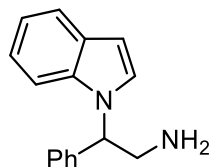
üzerinden kurutuldu. Çözücüsü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün kısa bir bazik Al_2O_3 kolondan etil asetat/hekzan (%10) ile yürütülerek saflaştırıldı ve 210 mg (%95) hedeflenen aşırı yükseltgenme ürünü **198** elde edildi. CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirilen açık sarı renkli maddenin erime noktası 58-59 °C olarak bulundu.



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (bd, $J = 7.6$ Hz, =CH, 1H), 7.75-7.73 (m, =CH, 2H), 7.63-7.59 (m, =CH, 2H), 7.55-7.51 (m, =CH, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, =CH, 1H), 7.34-7.25 (m, =CH, 2H), 6.62 (d, $J = 3.7$ Hz, =CH, 1H); **^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 168.9, 136.3, 134.9, 132.1, 131.0, 129.4, 128.8, 127.8, 125.1, 124.1, 121.1, 116.6, 108.8; **IR (KBr, cm^{-1}):** 2917, 2849, 1731, 1684, 1450, 1376, 1337, 1178, 1055, 937, 884, 749; **Elementel Analiz** $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ için hesaplanan: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33, bulunan: C, 81.30; H, 4.92; N, 6.44; **TLC:** $R_f = 0.55$ (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.18) ve (EK 1.18).

4.2.5. 2-(1H-İndol-1-il)-2-feniletan-1-amin (208)

269 mg (1.13 mmol) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve 300 mg (1.13 mmol) *N*-(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol (**156**)'nın metanol (10 mL) içerisinde 0°C'deki çözeltisine 213 mg (5.63 mmol) NaBH_4 ilave edilerek karışım 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi ve aynı sıcaklıkta reaksiyon üzerine NH_4Cl (aq) ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı ve reaksiyon çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Daha sonra ham ürün CH_2Cl_2 (3×30 mL) ile ekstrakte edildi ve su (3×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün karışımı (251 mg) silika jel kolondan (35 g) etil asetat/hekzan (%5, 25 mL) ile yürütülerek 242 mg (%91) 2-(1*H*-indol-1-il)-2-feniletan-1-amin (**208**) elde edildi.



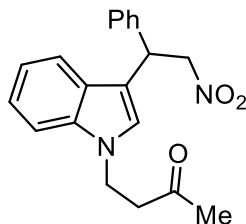
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.40-7.37 (m, =CH, 2H), 7.35-7.30 (m, =CH, 2H), 7.27-7.20 (m, =CH, 5H) 6.70 (d, J = 3.3 Hz, =CH, 1H), 5.52 (t, J = 5.5 Hz, CH, 1H), 3.59 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 3.50 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.21 (bs, NH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 139.8, 137.0, 129.1, 129.0, 128.1, 126.8, 125.1, 122.1, 121.3, 120.1, 110.3, 102.6, 63.0, 46.5; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3325, 3004, 2923, 2856, 2127, 1708, 1655, 1457, 1301, 1238, 1154, 1083, 749; **Elementel Analiz** C₁₆H₁₆N₂ için hesaplanan: C, 81.32; H, 6.82; N, 11.85, bulunan: C, 81.30; H, 6.85; N, 11.44; **TLC:** R_f = 0.41 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.19).

4.2.6. 1,3-Disüstitüe İndol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

N1-Süstitüe indol türevi (1.0 mmol) ve *trans* β -nitro stiren (1.0 mmol) CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde çözülerek Zn(OTf)₂ (0.1 mmol) katalizörü ilave edildi. Başlangıç maddesinin reaksiyon ortamında bulunup bulunmadığı TLC ile kontrol edilerek çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün karışımı etil asetat (50 mL) ile çözülerek, su (3×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürünler silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı.

4-(3-(2-Nitro-1-feniletil)-1H-indol-1-il)butan-2-on (210)

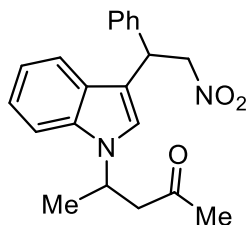
187 mg (1.0 mmol) 4-(1H-İndol-1-il)butan-2-on (**182**) ile 149 mg (1.0 mmol) β -nitrostiren (**148**)'nin Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde 12 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 286 mg (%85) katılma ürünü **210** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen kahverenkli katının erime noktası 92-93°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (bd, J = 7.6 Hz, =CH, 1H), 7.34-7.20 (m, =CH, 7H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, =CH, 1H), 6.99 (s, =CH, 1H), 5.16 (t, J = 8.1 Hz, CH, 1H), 5.04 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.93 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.37 (t, J = 6.6 Hz, CH₂, 2H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, CH₂, 2H), 2.11 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 206.4, 139.5, 136.4, 129.1, 128.0, 127.7, 127.1, 125.9, 122.6, 119.9, 119.5, 113.4, 109.6, 79.8, 43.5, 41.7, 40.8, 30.6; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2919, 1716, 1551, 1469, 1454, 1432, 1377, 1165, 745, 702; **Elementel Analiz** C₂₀H₂₀N₂O₃ için hesaplanan: C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33, bulunan: C, 71.38; H, 5.80; N, 8.20; **TLC:** R_f = 0.35 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.20).

(±)-4-(3-(2-Nitro-1-feniletıl)-1H-indol-1-il)pentan-2-on (211)

201 mg (1.0 mmol) 4-(1H-indol-1-il)pentan-2-on (**171**) ile 149 mg (1.0 mmol) β -nitrostiren (**148**)'in Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde 1 gün süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 270 mg (%77) katılma ürünü **211** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen turuncu renkli katının erime noktası 109-110°C olarak bulundu.

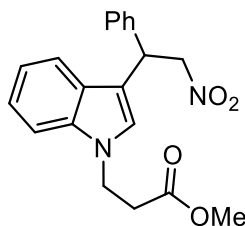


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.44-7.38 (m, =CH, 2H), 7.34-7.26 (m, =CH, 3H), 7.24-7.19 (m, =CH, 2H), 7.08-7.02 (m, =CH, 2H), 6.98 (s, =CH, 1H), 5.20-5.15 (m, CH, 1H), 5.08-4.90 (m, CH, CH₂, 3H), 2.98 (dd, J = 17.0, 7.8 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.88 (dd, J = 17.0, 7.8 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 2.07 (s, CH₃, 3H), 1.56 (d, J = 4.4 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 205.9, 139.5, 136.2, 129.1,

128.0, 127.8, 127.0, 122.5, 122.1, 120.0, 119.4, 113.8, 110.2, 79.8, 50.4, 47.8, 41.9, 30.8, 21.1; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3422, 3055, 2854, 1717, 1612, 1554, 1463, 1432, 1378, 1314, 1266, 1164, 909, 739, 702; **Elementel Analiz** C₂₁H₂₂N₂O₃ için hesaplanan: C, 71.98; H, 6.33; N, 7.99, bulunan: C, 71.84; H, 6.32; N, 7.89; **TLC:** R_f = 0.29 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.21).

Metil 3-(3-(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol-1-il)propanoat (212)

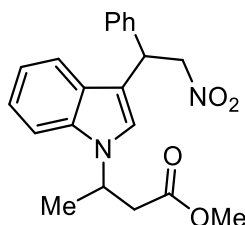
203 mg (1.0 mmol) 3-(1*H*-indol-1-il)propanoat (**191**) ile 149 mg (1.0 mmol) β-nitrostiren (**148**)'in Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde 10 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 321 mg (%91) katılma ürünü **212** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen kahverengi katının erime noktası 100-101°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (bd, *J* = 8.5 Hz, =CH, 1H), 7.35-7.21 (m, =CH, 7H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.97 (s, =CH, 1H), 5.17 (t, *J* = 8.1 Hz, CH, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.4, 7.7 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.93 (dd, *J* = 12.4, 7.7 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.8 Hz, CH₂, 2H), 3.66 (s, OCH₃, 3H), 2.80 (t, *J* = 6.8 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 171.8, 139.5, 136.5, 129.1, 128.0, 127.7, 127.1, 125.7, 122.7, 120.0, 119.5, 113.7, 109.6, 79.7, 52.1, 42.1, 41.7, 35.0; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3028, 2951, 1735, 1551, 1469, 1454, 1436, 1378, 1334, 1204, 1173, 744, 702; **Elementel Analiz** C₂₀H₂₀N₂O₄ için hesaplanan: C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95, bulunan: C, 68.09; H, 5.77; N, 7.88; **TLC:** R_f = 0.48 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.22).

(±)-Metil 3-(3-(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol-1-il)butanoat (213)

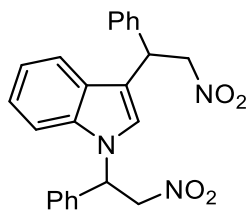
217 mg (1.0 mmol) 3-(1*H*-indol-1-il)bütanoat (**188**) ile 149 mg (1.0 mmol) β-nitrostiren (**148**)'in Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde 12 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 260 mg (%71) katılma ürünü **213** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen kahverengi katının erime noktası 110-111°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.37 (m, =CH, 2H), 7.33-7.32 (m, =CH, 3H), 7.29-7.20 (m, =CH, 3H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.01 (s, =CH, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.1 Hz, CH, 1H), 5.08-4.92 (m, CH, CH₂, 3H), 3.58 (d, *J* = 14.3 Hz, CH₃, 3H), 2.88 (dd, *J* = 15.5, 8.8 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.76 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.7 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 171.8, 139.5, 136.4, 129.1, 128.0, 127.8, 127.0, 125.5, 121.7, 120.0, 119.4, 114.0, 110.1, 79.8, 52.1, 48.8, 41.9, 41.8, 20.9; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3058, 3030, 2953, 1736, 1612, 1553, 1463, 1436, 1378, 1292, 1197, 1089, 1014, 912, 843, 742, 702; **Elementel Analiz** C₂₁H₂₂N₂O₄ için hesaplanan; C, 68.84; H, 6.05; N, 7.65, bulunan: C, 68.79; H, 6.07; N, 7.68; **TLC:** R_f = 0.46 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.23).

(±)-1,3-Bis(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol (214)

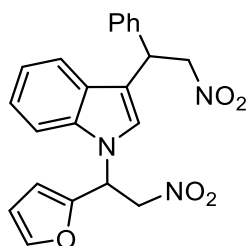
266 mg (1.0 mmol) 1-(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol (**196**) ile 149 mg (1.0 mmol) β-nitrostiren (**148**)'in Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde 12 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 366 mg (%88) katılma ürünü **214** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen sarı renkli katının erime noktası 164-165°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.24 (m, =CH, 9H), 7.21-7.15 (m, =CH, 3H), 7.10-7.05 (m, =CH, 2H), 7.04 (s, =CH, 1H), 6.37 (t, J = 7.7 Hz, CH, 1H), 5.23-5.12 (m, CH, 3H), 5.04 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.92 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 138.9, 136.9, 135.5, 129.7, 129.4, 129.3, 127.9, 127.3, 126.5, 123.4, 122.5, 120.9, 119.8, 115.5, 110.2, 57.6, 57.5, 41.8, 41.7; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2958, 2918, 2871, 1552, 1494, 1461, 1433, 1378, 1262, 1185, 745, 702; **Elementel Analiz** C₂₄H₂₁N₃O₄ için hesaplanan: C, 69.39; H, 5.10; N, 10.11, bulunan: C, 69.31; H, 5.14; N, 9.98; **TLC:** R_f = 0.51 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.24).

(±)-1-(1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-3-(2-nitro-1-feniletıl)-1H-indol (215)

256 mg (1.0 mmol) 1-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-1H-indol (**204**) ile 149 mg (1.0 mmol) β -nitrostiren (**148**)'in Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde 12 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 332 mg (%82) katılma ürünü **215** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen siyah renkli katının erime noktası 159-160°C olarak bulundu.

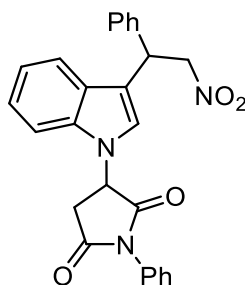


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, =CH, 1H), 7.40-7.32 (m, =CH, 2H), 7.31-7.27 (m, =CH, 2H), 7.26-7.22 (m, =CH, 4H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.00 (s, =CH, 1H), 6.41-6.37 (m, =CH, 2H), 6.31 (s, CH, 1H), 5.19-5.00 (m, CH, CH₂, 5H), 4.99-4.88 (m, CH₂, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 147.9, 143.9, 138.9, 136.4, 129.2, 128.0, 127.9, 127.4, 123.5, 122.9, 120.9, 119.9, 115.7, 111.2, 109.8, 109.6, 79.6, 75.9, 52.0,

41.7; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3030, 2958, 2923, 1554, 1499, 1461, 1431, 1378, 1189, 1015, 742, 702; **Elementel Analiz** C₂₂H₁₉N₃O₅ için hesaplanan: C, 69.18; H, 4.72; N, 10.37, bulunan: C, 69.12; H, 4.66; N, 10.15; **TLC:** R_f = 0.55 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.25).

(±)-3-(3-(2-Nitro-1-feniletıl)-1H-indol-1-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-dion (219)

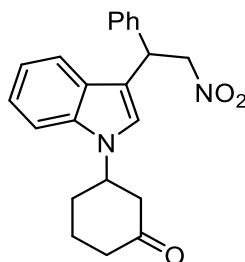
290 mg (1.0 mmol) 3-(1H-indol-1-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-dion (**218**) ile 149 mg (1.0 mmol) β-nitrostiren (**148**)'in Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde 12 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 409 mg (%93) katılma ürünü **219** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen sarı renkli katının erime noktası 101-102°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.43 (m, =CH, 4H), 7.39-7.33 (m, =CH, 5H), 7.30-7.24 (m, =CH, 3H), 7.18-7.11 (m, =CH, 2H), 6.95 (s, =CH, 1H), 5.52-5.47 (m, CH, 1H), 5.18 (t, *J* = 7.9 Hz, CH, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.5, 7.9 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.94 (dd, *J* = 12.5, 7.9 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.45 (dd, *J* = 14.3, 4.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 3.13 (dd, *J* = 6.0, 4.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 172.7, 172.4, 138.9, 138.8, 136.3, 136.2, 131.5, 129.6, 129.4, 129.3, 128.0, 127.8, 126.5, 124.0, 123.8, 123.7, 121.0, 120.2, 115.8, 109.5, 109.4, 79.6, 55.1, 41.7, 35.9, 35.8; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3499, 3056, 2956, 2926, 2856, 2305, 1791, 1724, 1598, , 1499, 1463, 1378, 1265, 1182, 1080, 910, 742, 702; **Elementel Analiz** C₂₆H₂₁N₃O₄ için hesaplanan: C, 71.06; H, 4.82; N, 9.56, bulunan: C, 70.86; H, 4.70; N, 10.03; **TLC:** R_f = 0.55 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.26, EK 1.27 ve EK 1.28).

(±)-3-(3-(2-Nitro-1-feniletil)-1*H*-indol-1-il)sikloheksanon (221)

213 mg (1.0 mmol) 3-(1*H*-indol-1-il)sikloheksanon (**220**) ile 149 mg (1 mmol) β-nitrostiren (**148**)'in Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içerisinde 12 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 348 mg (%96) katılma ürünü **221** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen siyah renkli katının erime noktası 130-131°C olarak bulundu.

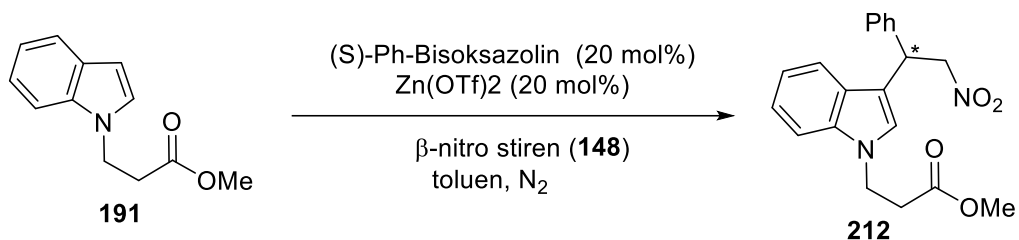


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), δ 7.33-7.25 (m, =CH, 7H), 7.22-7.20 (m, =CH, 1H), 7.10-7.02 (m, =CH, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.1 Hz, CH, 1H), 5.08-5.03 (m, CH, 1H), 4.97-4.90 (m, CH₂, 1H), 4.64-4.62 (m, CH₂, 1H), 2.90-2.80 (m, CH₂, 1H), 2.78-2.72 (m, CH₂, 1H), 2.55-2.40 (m, CH₂, 1H), 2.31-2.28 (m, CH₂, 2H), 2.20-2.17 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 208.2, 139.2, 136.2, 129.2, 128.0, 127.9, 127.0, 122.8, 121.3, 120.3, 119.6, 114.2, 109.8, 79.8, 54.5, 48.4, 41.9, 41.1, 31.6, 30.1, 22.5; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3058, 3030, 2953, 1736, 1612, 1553, 1463, 1436, 1378, 1292, 1197, 1089, 1014, 912, 843, 742, 702; **Elementel Analiz** C₂₂H₂₂N₂O₃ için hesaplanan: C, 72.91; H, 6.12; N, 7.73, bulunan: C, 72.89; H, 6.15; N, 7.63; **TLC:** R_f = 0.43 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.29 ve EK 1.30).

4.2.6.a. Metil-3-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol-1-il)propanoat (191)'in enantiyo-selektif sentez çalışmaları

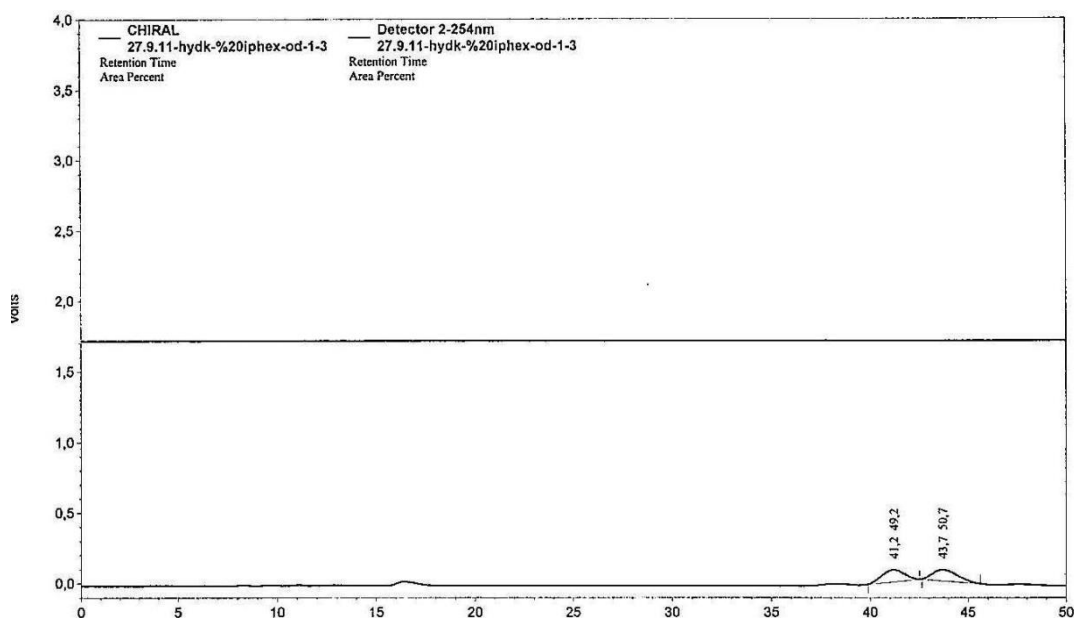
Kuru bir balona Zn(OTf)₂ (0.10 mmol) ve (*S*)-Ph-Bisoksazolin (0.10 mmol) N₂ gazı atmosferinde toluen (5 mL) içerisinde karıştırıldı. Karışım farklı sıcaklıklarda N₂ atmosferinde 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra 149 mg (1.0 mmol) *trans*-β-nitrostiren ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra 203 mg (1.0 mmol) metil-3-(1*H*-indol-1-il) propanoat (**191**) reaksiyona ilave edildi. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol

edildi. Çözücü uzaklaştırıldı ve ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (446 mg) kısa bir bazık Al₂O₃ kolondan etil asetat/hekzan (%5) ile saflaştırıldı.

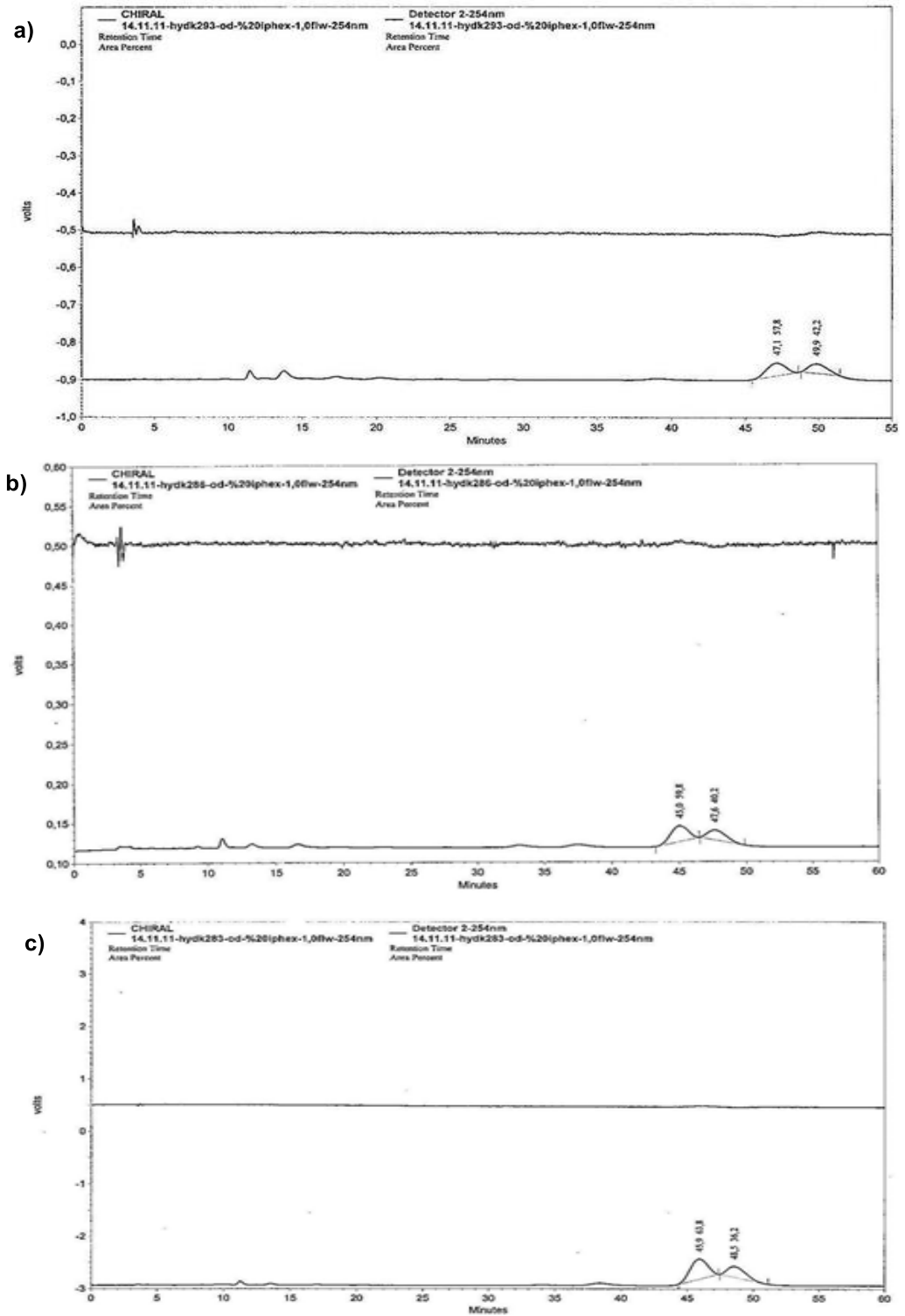


Şema 109

Rasemik karışım için Kiral HPLC analizi: Kiral kolon: OD-H, Çözücü: *i*-PrOH/hekzan (20:80), akış hızı: 1,0 mL/dak, 254 nm; tr-(+) = 45.9 dak, tr-(-) = 48.5 dak). Enantiyomer oranları: (+) = 49.2 ve (-) = 50.8



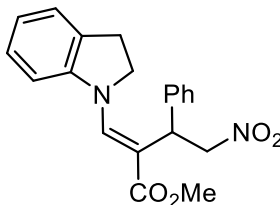
Şekil 4.1. Rasem metil 3-(3-(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol-1-il)propanoat (212) molekülüne ait HPLC kromotogramı



Şekil 4.2. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ve (S)-Ph-bisoksazolin katalizörlüğünde **a)** -70°C **b)** -30°C ve **c)** oda sıcaklığında sentezlenen metil-3-(3-(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol-1-il)propanoat (**212**)'ye ait HPLC kromotogramları

(±)-(Z veya E)-Metil-2-(indolin-1-il-metilen)-4-nitro-3-fenilbutanoat (230)

203 mg (1.0 mmol) (*E*)-metil 3-(indolin-1-il)akrilat (**193**) ve 149 mg (1.0 mmol) β-nitrostiren (**148**) CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldü. Katalitik miktarda (0.1 mmol) Zn(OTf)₂ bu karışıma ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülerek su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (333 mg) kısa bir bazık Al₂O₃ kolondan etil asetat/hekzan (%5) ile saflaştırıldı. Katılma ürünü **230** CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi (321 mg, %91). Turuncu renkli katının erime noktası 134-135°C'dir.

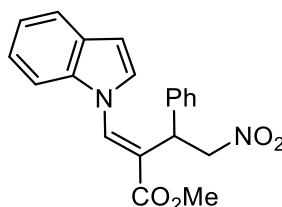


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, =CH, 1H), 7.35-7.31 (m, =CH, 4H), 7.29-7.18 (m, =CH, 3H), 6.99-6.95 (m, =CH, 2H), 5.39-5.33 (m, CH, 1H), 5.18-5.11 (m, CH₂, 2H), 4.37 (dd, *J* = 17.5, 9.0 Hz, CH₂, 1H), 4.18 (dd, *J* = 17.5, 9.0 Hz, CH₂, 1H), 3.69 (s, OCH₃, 3H), 3.25 (t, *J* = 9.0 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 169.1, 146.2, 140.7, 140.4, 129.8, 128.9, 128.2, 127.3, 127.2, 125.6, 123.2, 109.9, 99.9, 79.0, 51.5, 50.5, 40.6, 29.1; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2957, 2925, 2854, 1686, 1620, 1590, 1548, 1488, 1435, 1380, 1348, 1291, 1256, 1187, 1107, 749, 699; **Elementel Analiz** C₂₀H₂₀N₂O₄ için hesaplanan: C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95, bulunan: C, 68.06; H, 5.95; N, 7.88; **TLC:** R_f = 0.25 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.31).

(±)-(Z veya E)-Metil-2-(indolin-1-il-metilen)-4-nitro-3-fenilbutanoat (229)

352 mg (1.0 mmol) (*Z* veya *E*)-metil-2-(indolin-1-il-metilen)-4-nitro-3-fenilbutanoat (**230**) oda sıcaklığında CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma 225 mg (1.0 mmol) DDQ ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp doygun NaHCO₃ (3×30 mL) çözeltisi ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü

vakumda uzaklaştırıldıktan sonra, ham ürün (330 mg) kısa bir bazık Al_2O_3 kolondan etil asetat/hekzan (%10) ile yürütülerek 305 mg (%87) yükseltgenme ürünü **229** elde edildi. CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli maddenin erime noktası 141-142 °C olarak belirlendi.



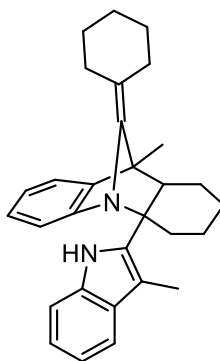
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.44 (s, =CH, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 7.37-7.25 (m, =CH, 8H), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, =CH, 1H), 5.36 (dd, J = 12.5, 7.2 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH_2 , 1H), 5.27 (t, J = 7.2 Hz, CH, 1H), 5.12 (dd, J = 12.5, 7.2 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 3.84 (s, OCH_3 , 3H). **^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 169.1, 146.2, 140.4, 136.7, 129.8, 129.4, 128.1, 127.7, 126.2, 124.0, 122.8, 121.6, 110.5, 108.5, 100.0, 78.3, 52.4, 41.9; **IR (KBr, cm^{-1}):** 2956, 2925, 2854, 1710, 1632, 1555, 1461, 1377, 1265, 909, 740, 705; **Elementel Analiz** $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ için hesaplanan: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00, bulunan: C, 68.42; H, 5.02; N, 7.82; **TLC:** R_f = 0.31 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.32).

4.2.7. 3-Metil-1H-indol (35) ile siklik ketonların reaksiyonu için genel prosedür

3-Metil-1H-indol (**109**, 1.0 mmol) ve siklik keton (1.0 mmol) termoliz tüpü içerisine konuldu. Karışım üzerine $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.1 mmol) ilave edildikten sonra termoliz tüpünün kapağı kapatıldı ve 140°C'deki yağ banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silika jel kolondan (25 g) etil asetat/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı.

(4aR,9S,10R)-11-Sikloheksilidin-9-metil-4a-(3-metil-1H-indol-2-il)-2,3,4,4a,9,9a-hekzahidro-1H-9,10-metanoakridin (233)

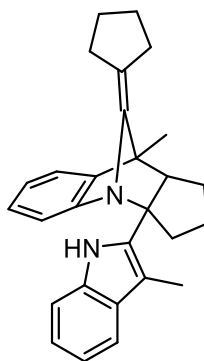
117 mg (1.0 mmol) 3-metil-1H-indol (**109**) ile 98 mg (1.0 mmol) sikloheksanon (**150**) Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 2 gün karıştırıldı. Ham ürün (202 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden hekzan ile yürütüldü. İlk fraksiyonda 147 mg (%70) Diels Alder ürünü **233** sarı renkli katı (erime noktası; 115-116°C, hekzan) olarak elde edildi. Daha sonra kolon etil asetat/hekzan (4:6) ile elüe edildi ve ikinci fraksiyonda çıkış moleküllerinden sikloheksanon (**150**) (31 mg), üçüncü fraksiyonda ise 3-metil-1H-indol (**109**) (22 mg) elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆): δ 8.79 (bs, NH, 1H), 7.55-7.52 (m, =CH, 1H), 7.45-7.40 (m, =CH, 2H), 7.13-7.10 (m, =CH, 1H), 7.09-7.03 (m, =CH, 2H), 6.99-6.95 (m, =CH, 2H), 3.48 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, CH, 1H), 3.06-3.01 (m, CH₂, 1H), 2.53-2.37 (m, CH₂, 1H), 2.36 (s, CH₃, 3H), 2.35 (bs, CH₃, 3H), 2.34-2.03 (m, CH₂, 4H), 1.76-1.67 (m, CH₂, 5H), 1.54-1.15 (m, CH₂, 7H); **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.64-7.62 (m, =CH, 1H), 7.53-7.51 (m, =CH, 1H), 7.48-7.46 (m, =CH, 1H), 7.21-7.16 (m, =CH, 2H), 7.15 (bs, NH, 1H), 7.14-7.01 (m, =CH, 3H), 3.41 (dd, *J* = 10.1, 5.0 Hz, CH, 1H), 3.09-3.05 (m, CH₂, 1H), 2.53 (s, CH₃, 3H), 2.38 (s, CH₃, 3H), 2.36-2.35 (m, CH₂, 1H), 2.11-2.00 (m, CH₂, 3H), 1.77-1.67 (m, CH₂, 5H), 1.54-1.20 (m, CH₂, 8H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 147.9, 140.6, 134.3, 133.6, 132.2, 130.7, 121.5, 121.4, 119.3 (2C), 118.9, 118.2, 111.1, 110.0, 103.8, 102.5, 66.0, 50.3, 46.7, 35.3, 34.6, 31.4, 26.2, 25.8, 23.83, 23.81, 23.79, 21.7, 10.3, 8.6; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3451, 2924, 2854, 1723, 1697, 1603, 1457, 1377, 1015, 737; **LC-MS** C₃₀H₃₄N₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 423.2800, bulunan: 428.2832; **TLC:** R_f = 0.87 (Hekzan, 254 nm) (EK 1.33).

(4aR,9S,10R)-11-sikopentilidin-9-metil-4a-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-2,3,4,4a,9,9a-pentahidro-1*H*-9,10-metanoakridin (240)

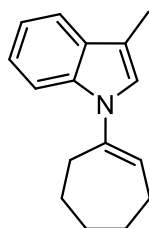
117 mg (1.0 mmol) 3-metil-1*H*-indol (**109**) ile 84 mg (1.0 mmol) siklopentanon (**238**) Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 2 saat karıştırıldı. Ham ürün (187 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden hekzan ile yürütüldü. İlk fraksiyonda 132 mg (%67) Diels Alder ürünü **240** beyaz renkli katı (erime noktası; 104-105°C, hekzan) olarak elde edildi. Daha sonra kolon etil asetat/hekzan (4:6) ile elüe edildi ve ikinci fraksiyonda çıkış moleküllerinden siklopentanon (**239**) (21 mg), üçüncü fraksiyonda ise 3-metil-1*H*-indol (**109**) (34 mg) elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.54-7.50 (m, =CH, 2H), 7.25-7.00 (m, =CH, 6H), 3.17 (t, *J* = 7.8 Hz, CH, 1H), 2.85 (p, *J* = 7.8 Hz, CH₂, 1H), 2.66-2.61 (m, CH₂, 1H), 2.35 (s, CH₃, 3H), 2.34 (s, CH₃, 3H), 2.31-2.29 (m, CH₂, 1H), 2.19-2.00 (m, CH₂, 2H), 1.98-1.94 (m, CH₂, 1H), 1.92-1.43 (m, CH₂, 6H), 1.38-1.23 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 147.4, 138.1, 134.6, 133.9, 130.8, 130.6, 121.4, 121.0, 119.4, 119.3, 118.9, 118.1, 111.0, 110.4, 104.6, 100.9, 71.7, 68.0, 51.9, 41.4, 38.7, 32.4, 30.7, 26.8, 25.5, 25.2, 9.7, 8.5; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3411, 3048, 2953, 2862, 1701, 1617, 1495, 1365, 1331, 739; **LC-MS** C₂₈H₃₀N₂: [M] için hesaplanan: 394.2409, bulunan: 394.2724; **TLC:** R_f = 0.89 (Hekzan, 254 nm) (EK 1.34).

1-(Siklohept-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (242)

117 mg (1.0 mmol) 3-metil-1*H*-indol (**109**) ile 100 mg (1.0 mmol) sikloheptanon (**241**) Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 8 saat karıştırıldı. Ham ürün (198 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%5) ile yürütülerek 194 mg (%97) enamin ürünü **242** açık sarı renkli viskoz sıvı olarak elde edildi.



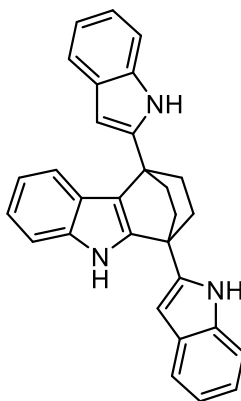
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 6.90 (s, =CH, 1H), 5.94 (t, *J* = 6.8 Hz, =CH, 1H), 2.67-2.64 (m, CH₂, 2H), 2.48-2.05 (m, CH₂, CH₃, 5H), 1.89-1.84 (m, CH₂, 2H), 1.78-1.72 (m, CH₂, 2H), 1.69-1.60 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 142.4, 136.0, 129.3, 125.5, 125.4, 121.8, 119.2, 119.1, 111.3, 111.1, 34.1, 32.4, 27.3, 27.2, 26.6, 6.8; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2953, 2862, 2921, 2851, 1627, 1456, 1439, 1397, 1356, 1206, 1323, 1163, 1122, 1084, 979, 908, 858, 811; **LC-MS** C₁₆H₁₉N₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 226.1596, bulunan: 226.1791; **TLC:** R_f = 0.64 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.35).

4.2.8. İndol türevlerinin sikloheksan-1,4-dion (**153**) ile olan reaksiyonları için genel prosedür

İndol türevi (3.0 ekiv.) ve sikloheksan-1,4-dion (**153**, 1.0 ekiv.) termoliz tüpü içerisine alındı ve ardından karışım üzerine katalizör olarak bir Lewis asiti (0.1 mmol) ilave edildikten sonra termoliz tüpünün kapağı kapatıldı ve 140°C'deki yağ banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham ürün etil asetat (3×30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolondan (35 g) etilasetat/hekzan ile saflaştırıldı.

1,4-Di(1H-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-1,4-etanokarbazol (250)

500 mg (4.27 mmol) indol (5) ve 160 mg (1.42 mmol) sikloheksan-1,4-dion (153)'ün $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde 3 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 549 mg (%90) bisiklik tetrahidrokarbazol türevi **250** elde edildi. Hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 180-181°C olarak bulundu.

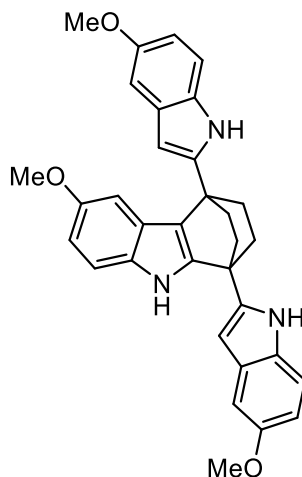


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.36 (bs, NH, 1H), 11.35 (bs, NH, 1H), 10.60 (bs, NH, 1H), 7.57-7.54 (m, =CH, 2H), 7.45-7.40 (m, =CH, 2H), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, =CH, 1H), 7.12-7.07 (m, =CH, 2H), 7.03-6.99 (m, =CH, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, =CH, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz =CH, 1H), 6.49 (s, =CH, 1H), 6.43 (s, =CH, 1H), 6.03 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 1H), 2.18-2.12 (m, CH_2 , 8H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6):** δ 144.6, 141.7, 141.1, 137.3, 136.8, 135.5, 128.5, 128.4, 124.3, 121.0, 120.8, 120.2, 120.1, 119.4, 119.2, 119.1, 118.6, 117.6, 115.6, 112.3, 111.9, 111.6, 98.7, 97.8, 38.2, 38.0, 33.43, 33.35; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3404, 3052, 2943, 2862, 1710, 1458, 1417, 1101, 744; **LC-MS** $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 428.2127, bulunan: 428.2164; **TLC:** $R_f = 0.46$ (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.36)

6-Metoksi-1,4-bis(5-metoksi-1H-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-1,4-etanokarbazol (257)

500 mg (3.40 mmol) 5-metoksi indol (256) ve 127 mg (1.13 mmol) sikloheksan-1,4-dion (153)'ün $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde 3 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan

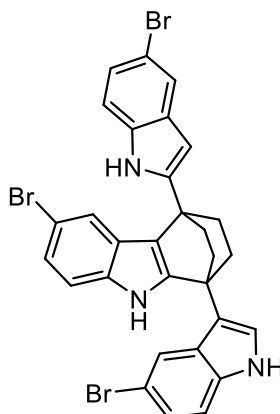
501 mg (%85) bisiklik tetrahidrokarbazol türevi **257** elde edildi. Hekzan karışımından kristallendirilen sarı renkli katının erime noktası 155-156°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (bs, NH, 1H), 8.15 (bs, NH, 1H), 7.84 (bs, NH, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, =CH, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 7.26 (s, =CH, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, =CH, 1H), 7.00 (s, =CH, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, =CH, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 6.54 (s, =CH, 1H), 5.73 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 3.90 (s, OCH₃, 3H), 3.72 (s, OCH₃, 3H), 3.28 (s, OCH₃, 3H), 2.30-2.29 (m, CH₂, 2H), 2.22-2.20 (m, CH₂, 4H), 2.18-2.12 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 154.5, 154.2, 154.1, 144.5, 142.1, 132.5, 131.3, 129.9, 129.3, 126.5, 124.7, 122.2, 118.1, 115.9, 112.8, 112.7, 112.0, 111.7, 111.4, 110.4, 102.8, 102.7, 99.5, 99.1, 56.3, 56.2, 55.3, 38.2, 37.3, 33.7 (2C); **IR (KBr, cm⁻¹):** 3404, 3051, 2942, 2862, 1711, 1545, 1458, 1415, 1245, 1100, 962, 807, 744, 701. **LC-MS** C₃₃H₃₁N₃O₃: [M+H]⁺ için hesaplanan: 518.2444, bulunan: 518.2444; **TLC:** R_f = 0.31 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.41).

6-Brom-1-(5-brom-1*H*-indol-2-il)-4-(5-brom-1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etano karbazol (259)

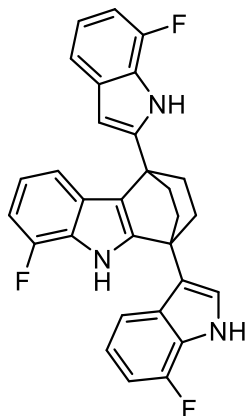
500 mg (2.55 mmol) 5-brom indol (**258**) ve 95 mg (0.85 mmol) sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 2 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 505 mg (%89) bisiklik tetrahidrokarbazol türevi **259** elde edildi. Hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 146-147°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆): δ 10.72 (bs, NH, 1H), 10.49 (bs, NH, 1H), 10.29 (bs, NH, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, =CH, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, =CH, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, =CH, 1H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, =CH, 1H), 7.31-7.21 (m, =CH, 3H), 6.97-6.94 (m, =CH, 1H), 6.56 (d, J = 1.8 Hz, =CH, 1H), 6.38 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 2.84-2.21 (m, CH₂, 8H); **¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆):** δ 143.0, 142.9, 136.3, 136.0, 130.8, 129.2, 126.7, 124.2, 123.8 (2C), 123.1, 122.6, 122.0, 121.6, 120.1, 115.5, 113.7, 113.2, 113.1, 113.0, 112.1, 111.6 (2C), 98.9, 38.4, 37.6, 34.5, 33.2; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3404, 3053, 2944, 2861, 1709, 1547, 1487, 1458, 1416, 1324, 1298, 1101, 1012, 961, 933, 744, 701; **LC-MS** C₃₀H₂₂Br₃N₃: [M] için hesaplanan: 660.9394, bulunan: 660.9425; **TLC:** R_f = 0.35 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.42).

8-Fluor-4-(7-fluor-1H-indol-2-yl)-1-(7-fluor-1H-indol-3-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-1,4-etano karbazol (262)

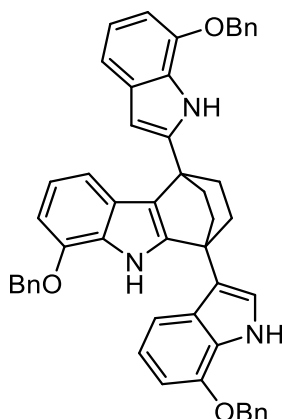
500 mg (3.70 mmol) 7-fluoro indol (**260**) ve 138 mg (1.23 mmol) sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 2 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 433 mg (%73) bisiklik tetrahidrokarbazol türevi **262** elde edildi. Hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 177-179°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (bs, NH, 1H), 8.48 (bs, NH, 1H), 8.05 (bs, NH, 1H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 7.12-7.01 (m, =CH, 4H), 6.99-6.72 (m, =CH, 2H), 6.63 (t, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 6.21 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 2.33-2.29 (m, CH₂, 2H), 2.25-2.18 (m, CH₂, 4H), 2.17-2.14 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 150.2 (d, J = 244.9), 149.8 (d, J = 242.1), 149.7 (d, J = 242.1), 144.1, 141.9, 132.4 (2C), 129.7, 129.6, 127.9 (2C), 126.0, 125.8, 124.4, 124.3, 123.0, 122.9, 122.2, 120.7, 120.5 (2C), 120.3 (2C), 120.2, 118.8, 116.6, 116.5, 116.4 (2C), 113.9 (2C), 107.7, 107.5, 106.9, 106.7, 105.6, 100.1, 38.4, 37.4, 34.0, 33.8; **IR (KBr, cm⁻¹)** 3405, 3052, 2943, 2862, 1710, 1488, 1458, 1416, 1324, 1298, 1101, 1012, 962, 807, 744, 702; **LC-MS** C₃₀H₂₂F₃N₃: [M+H]⁺ için hesaplanan: 482.1844, bulunan: 482.1920; **TLC:** R_f = 0.61 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.47).

8-Benziloksi-4-(7-benziloksi-1H-indol-2-il)-1-(7-benziloksi-1H-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-1,4-atano karbazol (263)

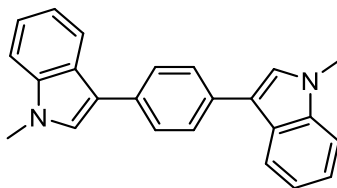
500 mg (2.24 mmol) 7-benziloksi indol (**261**) ve 84 mg (0.750 mmol) siklohekzan-1,4-dion (**153**)'ün Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 4 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 437 mg (%79) bisiklik tetrahidrokarbazol türevi **263** elde edildi. Hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 158-159°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (bs, NH, 1H), 8.49 (bs, NH, 1H), 8.21 (bs, NH, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.47-7.42 (m, =CH, 8H), 7.40-7.27 (m, =CH, 8H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 7.09-7.02 (m, =CH, 2H), 6.81-6.71 (m, =CH, 3H), 6.58 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 1H), 6.53 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 6.18 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 5.27 (s, OCH₂, 2H), 5.24 (s, OCH₂, 2H), 5.11 (s, OCH₂, 2H), 2.28-2.12 (m, CH₂, 8H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 146.0, 145.5 (2C), 143.5 (2C), 141.2, 137.5, 137.4, 137.2, 130.3 (2C), 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0 (2C), 127.7, 127.6, 126.7, 125.8, 125.3, 120.9, 120.2, 120.1, 118.9, 116.3, 114.0, 113.6, 111.7, 103.4, 102.9, 100.4, 99.5, 70.5, 70.4 (2C), 38.3, 37.4, 34.2, 34.0; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3404, 3052, 2943, 2924, 2862, 2854, 1710, 1603, 1488, 1458, 1416, 1324, 1298, 1245, 1100, 1012, 961, 934, 807, 744, 702; **LC-MS** C₅₁H₄₃N₃O₃: [M+H]⁺ için hesaplanan: 746.3383, bulunan: 746.3428; **TLC:** R_f = 0.43 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.48).

1,4-Bis(1-metil-1H-indol-3-il)benzen (265)

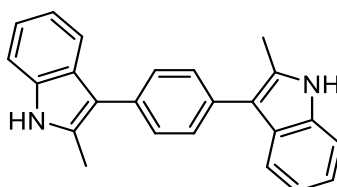
250 mg (1.92 mmol) *N*1-metil indol (**149**) ve 106 mg (0.96 mmol) sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde 4 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 274 mg (%85) 1,4-bisindolil benzen türevi **265** eter/hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Siyah renkli katının erime noktası 196-197°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.75 (s, =CH, 4H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.34-7.22 (m, =CH, 6H), 3.85 (s, CH₃, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 137.7, 133.3, 127.9, 126.7, 126.5, 122.2, 120.3, 120.1, 116.9, 109.8, 33.1; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3065, 2952, 2861, 2067, 1613, 1472, 1367, 1324, 1216, 1135, 740; **LC-MS** C₂₄H₂₀N₂: [M] için hesaplanan: 336.1626, bulunan: 336.1645 (EK 1.49).

1,4-Bis(2-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (268)

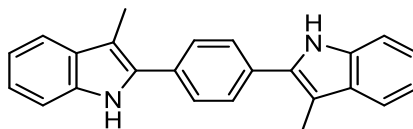
250 mg (1.92 mmol) 2-metil indol (**267**) ve 106 mg (0.96 mmol) sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde 2 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 293 mg (%91) 1,4-bisindolil benzen türevi **268** elde edildi. Hekzan üzerinden kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 215-216°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆): δ 10.02 (bs, NH, 2H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 7.64 (s, =CH, 4H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 7.10-7.05 (m, =CH, 4H), 2.59 (s, CH₃, 6H); **¹³C-NMR (400 MHz, Aseton-d₆):** δ 136.1, 133.4, 131.8, 129.4, 125.0, 121.1, 119.5, 118.4, 116.1, 110.8, 12.0; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3425, 3055, 2903, 2832, 1602, 1460, 1420, 1316, 1242, 784, 744; **FT-MS** C₂₄H₂₀N₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 337.1705, bulunan: 337.18101; **TLC:** R_f = 0.19 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.51).

1,4-Bis(3-metil-1*H*-indol-2-il)benzen (272)

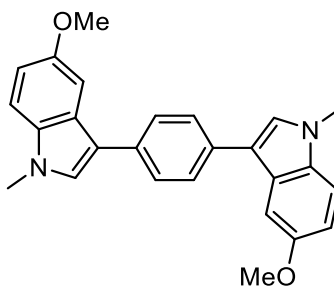
250 mg (1.92 mmol) 3-metil indol (**109**) ve 106 mg (0.96 mmol) sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde 4 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 51 mg (%16) 1,4-bisindolil benzen türevi **272** eter/hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Kahverengi katının erime noktası 136-137°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (bs, NH, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.62 (s, =CH, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.20-7.12 (m, =CH, 4H), 2.37 (s, CH₃, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 136.1, 134.5, 132.4, 130.4, 128.2, 121.7, 119.5, 118.4, 111.1, 110.5, 9.7; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3324, 3067, 2913, 2732, 1605, 1462, 1430, 1318, 1252, 780; **FT-MS** C₂₄H₂₀N₂: [M] için hesaplanan: 336.1626, bulunan: 336.18119 (EK 1.52).

1,4-Bis(5-metoksi-1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (275)

250 mg (1.56 mmol) 5-Metoksi-1-metil-1*H*-indol (**273**) ve 87 mg (0.78 mmol) sikloheksan-1,4-dion (**153**)'ün Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde 2 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 285 mg (%93) 1,4-bisindolil benzen türevi **275** elde edildi. Eter/hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 110-111°C olarak bulundu.

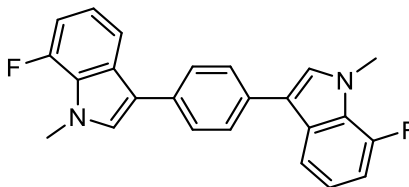


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (s, =CH, 4H), 7.50 (s, =CH, 2H), 7.26-7.24 (m, =CH, 4H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, =CH, 2H), 3.90 (s, OCH₃, 6H), 3.83 (s, CH₃, 6H); **¹³C-**

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.8, 133.4, 133.1, 127.8, 127.3, 126.7, 116.4, 112.4, 110.5, 102.1, 56.3, 33.3; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3411, 3201, 2930, 1613, 1605, 1484, 1265, 1176, 1106, 1031, 920, 780; **FT-MS** C₂₆H₂₄N₂O₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 397.1916, bulunan: 397.19101; **TLC:** R_f = 0.21 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.53).

1,4-Bis(7-flor-1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (276)

250 mg (1.68 mmol) 7-flor-1-metil-1*H*-indol (274) ve 94 mg (0.84 mmol) sikloheksan-1,4-dion (153)'ün Zn(OTf)₂ katalizörlüğünde 4 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyondan 224 mg (%72) 1,4-bisindolil benzen türevi 276 elde edildi. Hekzan üzerinden kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 132-133°C olarak bulundu.

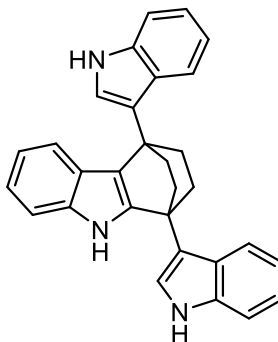


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 2H), 8.02 (s, =CH, 4H), 7.56 (s, =CH, 2H), 7.32-7.28 (m, =CH, 2H), 7.06-7.03 (m, =CH, 2H), 4.09 (s, CH₃, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 149.2 (d, *J* = 240.2 Hz), 132.4 (2C), 129.7 (2C), 126.4, 125.0, 122.9, 120.5, 120.3, 119.8, 117.6, 116.5, 106.9, 106.8, 31.8; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3415, 2924, 1742, 1655, 1582, 1500, 1453, 1236, 1108, 966, 780; **FT-MS** C₂₄H₁₈F₂N₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 373.1516, bulunan: 373.09818; **TLC:** R_f = 0.35 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.54).

1,4-Di(1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (251)

500 mg (4.27 mmol) indol (5) ve 160 mg (1.42 mmol) sikloheksan-1,4-dion (153) CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldükten sonra 50 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edilerek reaksiyon çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (585 mg) silika jel (25 g) kolon üzerinden

etil asetat/hekzan (2:8) karışımı ile yürütüldü. İlk fraksiyonda 415 mg (%68) 1,4-di(1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (**251**) açık sarı renkli katı (erime noktası = 81-82°C; hekzan) olarak elde edildi. Daha sonra kolon etil asetat/hekzan (4:6) ile elüe edildi ve ikinci fraksiyonda çıkış moleküllerinden sikloheksan-1,4-dion (**153**) (38 mg), üçüncü fraksiyonda ise indol (**5**) (120 mg) elde edildi.

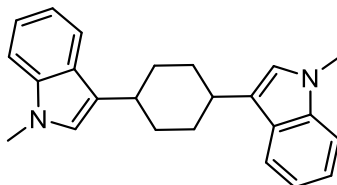


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (bs, NH, 1H), 8.07 (bs, NH, 1H), 7.88 (bs, NH, 1H), 7.71-7.68 (m, =CH, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.33-7.20 (m, =CH, 4H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 6.64 (t, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 2.34-2.32 (m, CH₂, 2H), 2.25-2.14 (m, CH₂, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 141.4, 137.2, 137.0, 134.7, 127.5, 126.2, 125.2, 122.4, 122.3, 122.0, 121.9, 121.3, 121.2, 120.4, 119.6, 119.5, 119.4, 119.2, 118.9, 118.8, 116.2, 111.7, 111.1, 110.8, 37.7, 37.0, 34.6, 33.9; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3404, 3052, 2943, 2862, 1709, 1546, 1458, 1417, 1324, 1101, 961, 744; **LC-MS** C₃₀H₂₅N₃: [M] için hesaplanan: 427.2048, bulunan: 427.2100; **TLC:** R_f = 0.55 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.40).

1,4-Bis(1-metil-1*H*-indol-3-il)sikloheksan (**264**)

250 mg (1.92 mmol) *N*1-Metilindol (**149**) ve 106 mg (0.96 mmol) sikloheksan-1,4-dion (**153**) CH₃CN (15 mL) içerisinde çözüldükten sonra 50 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80°C'de altı saat kaynatıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözümlü su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (325 mg) silika jel (25 g) kolon üzerinden etil

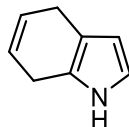
asetat/hekzan (2:8) karışımı ile yürütüldü. İlk fraksiyonda 25 mg (%8) 1,4-bis(1-metil-1*H*-indol-3-il)sikloheksan (**264**) beyaz renkli katı (erime noktası = 93-94°C; hekzan) olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.26-7.21 (m, =CH, 2H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, =CH, 2H), 6.87 (s, =CH, 2H), 3.77 (s, CH₃, 6H), 2.96-2.15 (m, CH, 2H), 2.26 (d, J = 8.9 Hz, CH₂, 4H), 1.73 (t, J = 8.9 Hz, CH₂, 4H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 137.1, 127.2, 124.4, 121.4, 121.3, 119.4, 118.4, 109.2, 35.3, 34.5, 32.6; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2921, 2851, 1627, 1456, 1439, 1397, 1356, 1206, 1323, 1163, 1122, 1084, 979, 908, 858, 811; **LC-MS** C₂₄H₂₆N₂: [M] için hesaplanan: 342.2096, bulunan: 342.2155; **TLC:** R_f = 0.85 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.50).

4.2.9. 4,7-Dihidro-1*H*-indol (**36**)

Azot atmosferi altında üç boyunlu bir balon dışardan soğutularak 500 mL amonyak gazı sıvılaştırıldı. Daha sonra 25 g (0.21 mol) indol (**5**)'in 100 mL Et₂O içerisindeki çözeltisi ve 90 mL *t*-bütanol dikkatli bir şekilde reaksiyon kabına aktarıldı. Homojen bir karışımın elde edilmesi için 10 dakika karıştırılan karışıma 6 g (0.84 mol) lityum küçük parçalar halinde 5 dakika içinde dikkatlice ilave edildi. Lityum ilave edildikten sonra reaksiyon bu sıcaklıkta 10 dakika daha karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek bir saat süreyle devam ettirildi. Reaksiyonu sonlandırmak için doygun NH₄Cl çözeltisi dikkatli bir şekilde reaksiyon karışımına ilave edildi. Karışıma eter (3×50 mL) ilave edilerek, organik faz doygun NaHCO₃ (2×100 mL) çözeltisiyle yıkandı. Son olarak, su (2×50 mL) ile yıkanan organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulup, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürünün (25 g) hekzan içerisinde kristallendirilmesiyle 19 g (%75) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) saflaştırıldı. Açık sarı renkli kristallerin erime noktası 35-36°C olarak bulundu. Ayrıca, bu molekül oda sıcaklığında erimektedir (Çavdar and Saraçoğlu 2005).



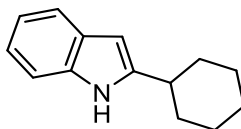
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (m, NH, 1H), 6.72 (t, J = 2.5 Hz, =CH, 1H), 6.07 (t, J = 2.5 Hz, =CH, 1H), 5.95 (bd, J = 10.1 Hz, =CH, 1H), 5.87 (bd, J = 10.1 Hz, =CH, 1H), 3.30 (bs, CH₂, 4H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 128.0, 127.9, 125.98, 118.3, 115.9, 108.8, 27.1, 26.0.

4.2.10. 2-Alkil İndol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

4,7-Dihidro-1H-indol (**36**, 1.0 ekiv.) ve keton türevi (1.0 ekiv.) asetonitril (10 mL) içerisinde çözüldükten sonra katalizör olarak 50 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80°C sıcaklıkta geri soğutucu altında karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolondan (20 g) etil asetat/hekzan ile yürütülerek 2-alkil indol türevleri saflaştırıldı.

2-Sikloheksil-1H-indol (282)

200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1H-indol (**36**) ve 165 mg (1.68 mmol) sikloheksanon (**150**)'nin Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 5 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 325 mg (%97) 2-alkil indol türevi **282** açık sarı renkli viskoz sıvı olarak elde edildi.

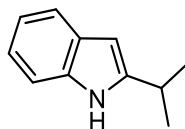


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 bs, NH, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.13-7.04 (m, =CH, 2H), 6.23 (s, =CH, 1H), 2.75-2.69 (m, CH, 1H), 2.10-2.07 (m, CH₂, 2H), 1.87-1.74 (m, CH₂, 2H), 1.54-1.29 (m, CH₂, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 145.3, 135.7, 128.8, 121.1, 120.1, 119.8, 110.5, 97.7, 37.5, 29.9,

26.5, 26.3; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3335, 2921, 2871, 1624, 1452, 1431, 1397, 1356, 1163, 1122, 908, 858, 811; **Elementel Analiz** C₁₄H₁₇N için hesaplanan: C, 84.37; H, 8.60; N, 7.03, bulunan: C, 84.32; H, 8.10; N, 7.27; **TLC:** R_f = 0.72 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.56).

2-İzopropil-1*H*-indol (285)

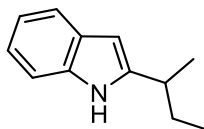
200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 116 mg (2.0 mmol) aseton (**245**)'in Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 1 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 256 mg (%96) 2-alkil indol türevi **285** açık sarı renkli viskoz sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 bs, NH, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.13-7.04 (m, =CH, 2H), 6.24 (s, =CH, 1H), 3.10-3.03 (m, CH, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.0 Hz, CH₃, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 145.9, 135.7, 128.6, 121.0, 119.9, 119.6, 110.3, 97.5, 27.7, 22.4; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3356, 2925, 2852, 2341, 1672, 1631, 1627, 1607, 1397, 1206, 1165, 1083, 980, 909; **Elementel Analiz** C₁₁H₁₃N için hesaplanan: C, 82.97; H, 8.23; N, 8.80, bulunan: C, 82.92; H, 8.31; N, 8.86; **TLC:** R_f = 0.85 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.57).

2-(*sec*-Butil)-1*H*-indol (286)

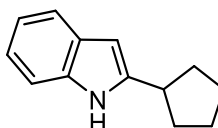
200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 121 mg (1.68 mmol) bütan-2-on (**246**)'nın Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 1 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 270 mg (%96) 2-alkil indol türevi **286** beyaz renkli viskoz sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (bs, NH, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.13-7.04 (m, =CH, 2H), 6.23 (s, =CH, 1H), 2.83-2.77 (m, CH, 1H), 1.73-1.61 (m, CH₂, 2H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, CH₃, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 144.7, 135.7, 128.7, 120.9, 119.9, 119.6, 110.4, 98.3, 34.9, 29.9, 20.1, 11.8; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3348, 2928, 2340, 1627, 1605, 1453, 1432, 1323, 1292, 1253, 1206, 1164, 1085, 980, 870; **Elementel Analiz** C₁₂H₁₅N için hesaplanan: C, 83.19; H, 8.73; N, 8.08, bulunan: C, 83.14; H, 8.75; N, 8.15; **TLC:** R_f = 0.81 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.58).

2-Siklopentil-1H-indol (287)

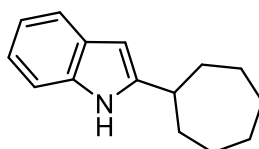
200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1H-indol (**36**) ve 141 mg (1.68 mmol) siklopetanon (**238**)'in Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 4 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 295 mg (%95) 2-alkil indol türevi **287** açık sarı renkli viskoz sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (bs, NH, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.13-7.04 (m, =CH, 2H), 6.25 (s, =CH, 1H), 3.20-3.17 (m, CH, 1H), 2.13-2.11 (m, CH₂, 2H), 1.83-1.70 (m, CH₂, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 144.2, 136.1, 128.9, 121.2, 120.0, 119.8, 110.4, 98.2, 39.1, 33.1, 25.5; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3018, 2920, 2844, 1608, 1581, 1430, 1447 1230, 1198, 1116, 1023, 883; **Elementel Analiz** C₁₃H₁₅N için hesaplanan: C, 84.28; H, 8.16; N, 7.56, bulunan: C, 84.21; H, 8.13; N, 7.69; **TLC:** R_f = 0.73 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.59).

2-Sikloheptil-1*H*-indol (288)

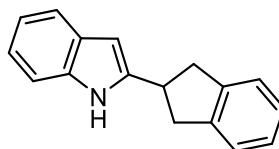
200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 188 mg (1.68 mmol) sikloheptanon (**241**)'in Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 5 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 346 mg (%97) 2-alkil indol türevi **288** sarı renkli viskoz sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (bs, NH, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.12-7.03 (m, =CH, 2H), 6.22 (s, =CH, 1H), 2.94-2.86 (m, CH, 1H), 2.12-2.05 (m, CH₂, 2H), 1.82-1.52 (m, CH₂, 10H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 146.4, 135.8, 128.8, 121.1, 120.1, 119.8, 110.5, 97.8, 39.7, 35.1, 28.5, 26.6; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3318, 2921, 2861, 1647, 1556, 1397, 1356, 1206, 1323, 1163, 1122, 1084, 811; **Elementel Analiz** C₁₅H₁₉N için hesaplanan: C, 84.46; H, 8.98; N, 6.57, bulunan: C, 84.40; H, 8.92; N, 6.68; **TLC:** R_f = 0.75 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.60).

2-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol (289)

200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 222 mg (1.68 mmol) 2-indanon (**247**)'nin Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 5 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 361 mg (%92) 2-alkil indol türevi **289** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 111-112°C olarak bulundu.

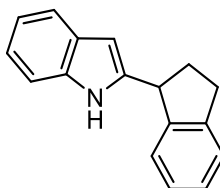


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (bs, NH, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.30-7.25 (m, =CH, 3H), 7.24-7.20 (m, =CH, 2H), 7.14-7.04 (m, =CH, 2H), 6.31 (s, =CH, 1H), 3.88-3.79 (m, CH, 1H), 3.41 (dd, J = 15.3, 7.9 Hz, CH₂, 2H), 3.15 (dd, J = 15.3, 7.9 Hz, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 142.9, 142.3, 135.9, 128.4, 126.7, 124.5,

121.3, 120.0, 119.8, 110.4, 98.7, 39.6, 38.6; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3318, 2919, 2848, 2605, 2525, 2445, 1680, 1550, 1445, 1249, 1199, 938, 883, 870; **Elementel Analiz** $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}$ için hesaplanan: C, 87.52; H, 6.48; N, 6.00, bulunan: C, 87.56; H, 6.46; N, 6.03; **TLC:** $R_f = 0.45$ (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.61).

2-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-il)-1*H*-indol (290)

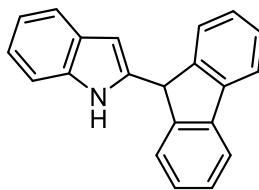
200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 222 mg (1.68 mmol) 1-indanon (**249**)'un $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde 5 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 372 mg (%95) 2-alkil indol türevi **290** elde edildi. CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirilen açık yeşil renkli katının erime noktası 76-77°C olarak bulundu.



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (bs, NH, 1H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, =CH, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, =CH, 1H), 7.27-7.22 (m, =CH, 2H), 7.18-7.06 (m, =CH, 4H), 6.36 (s, =CH, 1H), 4.59 (t, $J = 8.1$ Hz, CH, 1H), 3.08-2.98 (m, CH_2 , 2H), 2.66-2.58 (m, CH_2 , 1H), 2.25-2.17 (m, CH_2 , 1H); **^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 144.6, 144.4, 141.9, 136.4, 128.8, 127.4, 126.9, 125.1, 124.9, 121.5, 120.2, 119.9, 110.7, 100.6, 45.0, 35.0, 31.9; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3325, 3027, 2918, 2851, 2625, 1605, 1483, 1458, 1255, 1022, 938, 883, 870; **Elementel Analiz** $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}$ için hesaplanan: C, 87.52; H, 6.48; N, 6.00, bulunan: C, 87.47; H, 6.51; N, 5.97; **TLC:** $R_f = 0.55$ (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.62).

2-(9*H*-Floren-9-il)-1*H*-indol (294)

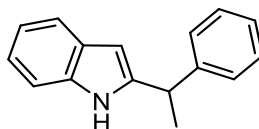
200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 222 mg (1.68 mmol) 9*H*-floren-9-on (**293**)'ün $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde 8 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 381 mg (%81) 2-alkil indol türevi **294** elde edildi. CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 125-126°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, J = 7.1 Hz, =CH, 2H), 7.62-7.60 (m, =CH, 1H), 7.44-7.42 (m, =CH, 4H), 7.40 (bs, NH, 1H), 7.30-7.25 (m, =CH, 2H), 7.10-7.06 (m, =CH, 3H), 6.72 (s, =CH, 1H), 5.34 (s, CH, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 145.3, 140.9, 137.2, 136.3, 128.5, 128.0, 127.6, 125.5, 121.6, 120.1, 120.0, 119.7, 110.6, 102.2, 48.0; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3426, 2918, 2876, 2851, 2725, 2685, 1605, 1526, 1468, 1205, 870, 740; **Elementel Analiz** C₂₁H₁₅N için hesaplanan: C, 89.65; H, 5.37; N, 4.98, bulunan: C, 89.57; H, 5.31; N, 4.97; **TLC:** R_f = 0.42 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.63).

2-(1-Feniletıl)-1H-indol (295)

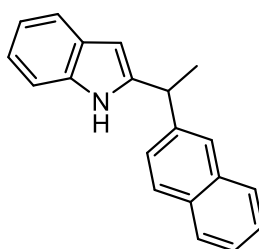
200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1H-indol (**36**) ve 202 mg (1.68 mmol) asetofenon (**248**)'in Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 4 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 362 mg (%97) 2-alkıl indol türevi **295** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen siyah renkli katının erime noktası 63-64°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 7.68 (bs, NH, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, =CH, 1H), 7.36-7.32 (m, =CH, 2H), 7.28-7.21 (m, =CH, 4H), 7.14-7.07 (m, =CH, 2H), 6.44 (s, =CH, 1H), 4.28-4.26 (m, CH, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 144.8, 143.3, 136.4, 129.0, 128.7, 127.8, 127.0, 121.6, 120.3, 119.9, 110.7, 99.8, 39.4, 21.5; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3225, 2978, 2109, 1609, 1526, 1462, 1467, 1301, 1218, 1122, 1081, 981, 870, 740; **Elementel Analiz** C₁₆H₁₅N için hesaplanan: C, 86.84; H, 6.83; N, 6.33, bulunan: C, 86.82; H, 6.86; N, 6.28; **TLC:** R_f = 0.65 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.64).

2-(1-(Naftalen-2-il)etil)-1*H*-indol (**297**)

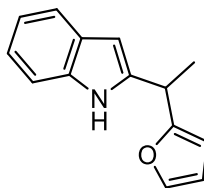
200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 286 mg (1.68 mmol) 1-(naftalen-2-il)etan-1-on (**296**)'nın Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 5 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 415 mg (%91) 2-alkil indol türevi **297** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 86-87°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : δ 7.84-7.78 (m, =CH, 3H), 7.71 (s, =CH, 1H), 7.68 (bs, NH, 1H), 7.61 (d, J = 6.8 Hz, =CH, 1H), 7.50-7.44 (m, =CH, 2H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, =CH, 1H), 7.20-7.18 (m, =CH, 1H), 7.13-7.06 (m, =CH, 2H), 6.49 (s, =CH, 1H), 4.43-4.39 (m, CH, 1H), 1.81 (d, J = 7.3 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 143.1, 142.2, 136.4, 133.8, 132.7, 128.8, 128.7, 127.9 (2C), 126.5, 126.3, 126.1, 126.0, 121.6, 120.3, 120.0, 110.7, 99.9, 39.5, 21.2; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3375, 3033, 2924, 1615, 1564, 1453, 1381, 1331, 1249, 1177, 1159, 1107, 1053, 1023, 938, 870, 811, 740; **Elementel Analiz** C₂₀H₁₇N için hesaplanan: C, 88.52; H, 6.31; N, 5.16, bulunan: C, 88.44; H, 6.38; N, 5.12; **TLC:** R_f = 0.43 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.65).

2-(1-(Furan-2-il)etil)-1*H*-indol (**300**)

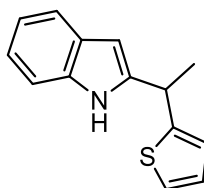
200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 184 mg (1.68 mmol) 1-(furan-2-il)etan-1-on (**298**)'in Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 6 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 301 mg (%91) 2-alkil indol türevi **300** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 68-69°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 8.04 (bs, NH, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 1H), 7.37 (d, J = 1.4 Hz, =CH, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 1H), 7.14-7.05 (m, =CH, 2H), 6.35 (d, J = 1.4 Hz, =CH, 1H), 6.32 (t, J = 1.4 Hz, =CH, 1H), 6.11 (s, =CH, 1H), 4.37-4.32 (m, CH, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 157.0, 141.7, 140.6, 136.0, 128.4, 121.5, 120.2, 119.7, 110.6, 110.2, 105.1, 99.1, 32.8, 18.6; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3374, 3321, 2976, 2944, 2847, 1613, 1574, 1493, 1474, 1453, 1371, 1321, 1249, 1177, 1159, 1107, 1053, 1023, 938, 870; **Elementel Analiz** C₁₄H₁₃NO için hesaplanan: C, 79.59; H, 6.20; N, 6.63, bulunan: C, 79.49; H, 6.18; N, 6.58; **TLC:** R_f = 0.54 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.66).

2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1H-indol (301)

200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1H-indol (**36**) ve 212 mg (1.68 mmol) 1-(tiyofen-2-il)etan-1-on (**299**)'un Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde 5 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 355 mg (%93) 2-alkil indol türevi **301** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen açık kırmızı renkli katının erime noktası 65-66°C olarak bulundu.

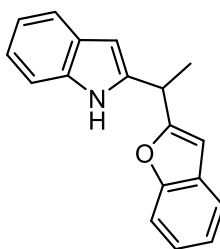


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 7.82 (bs, NH, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.27-7.26 (m, =CH, 1H), 7.25 (d, J = 1.1 Hz, =CH, 1H), 7.15-7.06 (m, =CH, 2H), 6.98-6.96 (m, =CH, 1H), 6.91-6.90 (m, =CH, 1H), 6.41 (s, =CH, 1H), 4.59-4.54 (m, CH, 1H), 1.80 (d, J = 7.0 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 148.4, 142.5, 136.2, 128.7, 127.0, 124.4, 124.3, 121.8, 120.5, 120.0, 110.8, 99.4, 34.8, 22.5; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3082, 3028, 2972, 2839, 1605, 1479, 1452, 1384, 1332, 1309, 1256, 1232, 1184, 1023,

882, 824; **Elementel Analiz** $C_{14}H_{13}NS$ için hesaplanan: C, 73.97; H, 5.76; N, 6.16; S, 14.11, bulunan: C, 73.88; H, 5.72; N, 6.24; S, 14.13; **TLC**: $R_f = 0.52$ (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.67).

2-(1-(Benzofuran-2-il)etil)-1*H*-indol (303)

200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 267 mg (1.68 mmol) 1-(benzofuran-2-il)etan-1-on (**302**)'in $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ katalizörlüğünde 6 saat süreyle gerçekleştirilen reaksiyonundan 370 mg (%84) 2-alkil indol türevi **303** elde edildi. CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirilen açık sarı renkli katının erime noktası 87-88°C olarak bulundu.

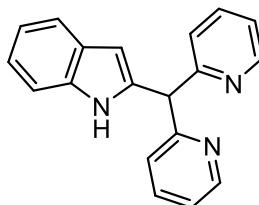


1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ : 8.12 (bs, NH, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 1H), 7.25-7.19 (m, =CH, 2H), 7.16-7.06 (m, =CH, 2H), 6.51 (s, =CH, 1H), 6.44 (s, =CH, 1H), 4.49-4.47 (m, CH, 1H), 1.83 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 , 3H); **^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.2, 155.1, 139.9, 136.3, 128.6 (2C), 124.1, 123.0, 121.9, 120.9, 120.5, 120.0, 111.3, 110.8, 102.5, 99.8, 33.6, 18.8; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3374, 3325, 2934, 2846, 1615, 1576, 1494, 1464, 1453, 1177, 1159, 1107, 1053, 1023, 938, 870, 811, 740; **Elementel Analiz** $C_{18}H_{15}NO$ için hesaplanan: C, 82.73; H, 5.79; N, 5.36; O, 6.12, bulunan: C, 82.63; H, 5.72; N, 5.34; **TLC**: $R_f = 0.38$ (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.68).

2-(Di(piridin-2-il)metil)-1*H*-indol (307)

200 mg (1.68 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 309 mg (1.68 mmol) di(piridin-2-il)metanon (**306**)'nın $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ katalizörlüğünde 1 saat süreyle oda sıcaklığında

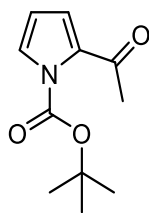
gerçekleştirilen reaksiyonundan 471 mg (%98) 2-alkil indol türevi **307** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen kırmızı renkli katının erime noktası 77-78°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : δ 9.88 (bs, NH, 1H), 8.59-8.57 (m, =CH, 2H), 7.68-7.64 (m, =CH, 2H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.18-7.12 (m, =CH, 4H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 6.47 (s, =CH, 1H), 5.91 (s, CH, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 160.8, 149.0, 137.8, 137.4, 136.6, 128.4, 124.1, 122.4, 121.8, 120.5, 119.9, 111.4, 102.1, 54.3; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3405, 3052, 3025, 1947, 1709, 1648, 1621, 1599, 1558, 1462, 1437, 1390, 1372, 1326, 1153, 1134, 1084, 1069, 961, 870; **Elementel Analiz** C₁₉H₁₅N₃ için hesaplanan: C, 79.98; H, 5.30; N, 14.73, bulunan: C, 79.86; H, 5.32; N, 14.64; **TLC:** R_f = 0.38 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.69).

***tert*-Butil 2-asetil-1*H*-pirol-1-karboksilat (305)**

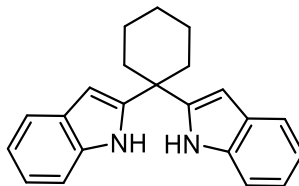
500 mg (4.58 mmol) 2-asetil pirol (**304**) THF (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra 10 dakika sürecince azot atmosferi altında 30 ml THF içerisinde çözülmüş 132 mg (5.5 mmol) NaH yavaş yavaş ilave edildi ve reaksiyon karışımı 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımına 1.10 g (5.0 mmol) di-*tert*-butil dikarbonat ilave edilerek oda sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra ham ürün NH₄Cl (50 mL) çözeltisi ve etil asetat (30 mL) ile çözülüp yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (958 mg) silika jel (25 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (3:20) ile yürütülerek *tert*-butil 2-asetil-1*H*-pirol-1-karboksilat (**305**) (renksiz viskoz sıvı, 912 mg, % 95) elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.23 (m, =CH, 1H), 6.78 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, =CH, 1H), 6.08 (t, J = 3.6 Hz, =CH, 1H), 2.36 (s, CH₃, 3H), 1.50 (s, CH₃, 9H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 188.3, 148.9, 134.1, 127.8, 121.1, 109.9, 84.7, 27.8, 27.4, 27.4; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3150, 2982, 2936, 2906, 1749, 1618, 1544, 1477, 1442, 1390, 1372, 1339, 1300, 1251, 1166, 1126, 1066, 1016, 894, 846; **TLC:** R_f = 0.53 (%15 EtOAc/Hekzan, 254 nm) (EK 1.70).

2,2'-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1H-indol) (313)

300 mg (2.52 mmol) 4,7-dihidro-1H-indol (**36**) ve 124 mg (1.26 mmol) sikloheksanon (**150**) asetonitril (10 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon karışımına katalizör olarak 50 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80°C sıcaklıkta geri soğutucu altında iki saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edilerek reaksiyon çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkanarak organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (405 mg) etil asetat/hekzan (%25) ile silika jel kolon üzerinden saflaştırılmaya çalışıldı. Hedeflenen 2,2'-(sikloheksan-1,1-diil)bis(4,7-dihidro-1H-indol) (**312**)'nin kararlı olmadığı anlaşıldı. Bunun üzerine, ham ürün (405 mg) CH₂Cl₂ (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine 164 mg (1.53 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne 30 mL etilasetat ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2×30 mL) daha sonra tuzlu su (2×30 mL) ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (395 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%15) ile yürütülerek 292 mg (%74) 2,2'-(sikloheksan-1,1-diil)bis(1H-indol) (**313**) elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen kırmızı renkli katının erime noktası 101-102°C olarak bulundu.

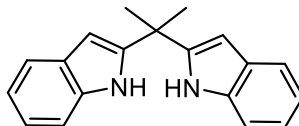


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (bs, NH, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 7.13-7.07 (m, =CH, 4H), 6.55 (s, =CH, 2H), 2.34-2.31 (m, CH₂, 4H), 1.72-1.67 (m, CH₂, 4H), 1.57-1.55 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 144.1, 136.1, 128.5, 121.9, 120.4, 120.0, 111.0, 99.5, 41.0, 36.8, 26.2, 23.0; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3039, 2968, 2928, 2109, 1509, 1464, 1451, 1305, 1228, 1163, 1122, 1084, 979, 908, 870, 811; **Elementel Analiz** C₂₂H₂₂N₂ için hesaplanan: C, 84.04; H, 7.05; N, 8.91, bulunan: C, 84.06; H, 7.01; N, 8.87; **TLC:** R_f = 0.29 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.71).

4,7-Dihidro-1H-indol (36) ile aseton (245)'in Reaksiyonu

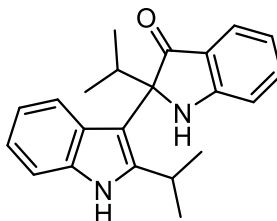
300 mg (2.52 mmol) 4,7-dihidro-1H-indol (36) ve 105 mg (1.26 mmol) aseton (245) termoliz tüpü içerisinde asetonitril (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon karışımına katalizör olarak 50 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80°C sıcaklıkta geri soğutucu altında üç saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (335 mg) CH₂Cl₂ (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine 241 mg (2.41 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne etilasetat (30 mL) ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2×30 mL) daha sonra tuzlu su (2×30 mL) ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (395 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (% 15) ile yürütüldü. İlk fraksiyonda 2,2'-(propan-2,2-diil)bis(1H-indol) (314, kırmızı renkli katı, erime noktası; 111-112°C, 231 mg, %67) ve ikinci fraksiyonda 2-izopropil-2-(3-izopropil-1H-indol-2-il)indolin-3-on (315, siyah renkli katı, erime noktası; 125-126°C, 32 mg, %8) elde edildi.

2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (314)'e ait spektral veriler;



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (bs, NH, 2H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 7.14-7.06 (m, =CH, 4H), 6.51 (s, =CH, 2H), 1.85 (s, CH₃, 6H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 145.3, 136.4, 128.3, 122.1, 120.5, 120.1, 110.9, 98.8, 36.6, 28.8; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3016, 3004, 2946, 2841, 1615, 1461, 1442, 1248, 1240, 740; **Elementel Analiz** C₁₉H₁₈N₂ için hesaplanan: C, 83.18; H, 6.61; N, 10.21 bulunan: C, 83.21; H, 6.57; N, 10.13; **TLC:** R_f = 0.58 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.72).

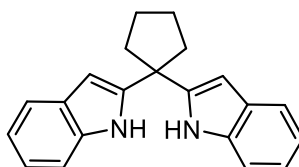
2-İzopropil-2-(3-izopropil-1*H*-indol-2-il)indolin-3-on (315)'e ait spektral veriler;



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.95 (bs, NH, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.27-7.25 (m, =CH, 1H), 7.11-7.02 (m, =CH, 2H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 6.77 (t, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 5.08 (s, NH, 1H), 3.97-3.93 (m, CH, 1H), 3.15-3.12 (m, CH, 1H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, CH₃, 3H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, CH₃, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, CH₃, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 203.4, 160.5, 142.5, 137.2, 135.5, 127.2, 125.2, 121.8, 121.7, 121.3, 119.6, 118.7, 111.6, 110.7, 107.7, 75.0, 34.7, 26.7, 23.7, 23.1, 18.2, 16.4; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3028 (NH), 3005, 2940, 2448, 1716 (C=O), 1605, 1543, 1481, 1248, 1230, 1123, 870; **Elementel Analiz** C₂₂H₂₄N₂O için hesaplanan: C, 79.48; H, 7.28; N, 8.43; bulunan: C, 79.51; H, 7.28; N, 8.38; **TLC:** R_f = 0.45 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.73).

2,2'-(Siklopentan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (322)

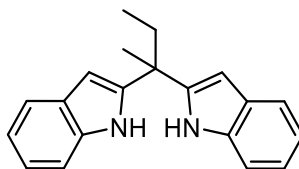
300 mg (2.52 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (36) ve 105 mg (1.26 mmol) siklopentanon (238) asetonitril (10 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon karışımına katalizör olarak 50 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80°C sıcaklıkta bir saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyonun çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (265 mg) CH₂Cl₂ (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine 188 mg (1.74 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne 30 mL etilasetat ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2×30 mL) daha sonra tuzlu su (2×30 mL) ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün (395 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%15) ile yürütülerek 264 mg (%70) 2,2'-(siklopentan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (322) elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen koyu kırmızı renkli katının erime noktası 98-99°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (bs, NH, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, =CH, 2H), 7.22-7.19 (m, =CH, 2H), 7.14-7.06 (m, =CH, 4H), 6.52 (s, =CH, 2H), 2.42-2.38 (m, CH₂, 4H), 1.91-1.88 (m, CH₂, 4H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 143.9, 135.2, 128.3, 122.0, 120.4, 120.1, 110.9, 99.2, 46.0, 31.5, 24.9; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3125, 3024, 2890, 2858, 1615, 1581, 1480, 1455, 1238, 1123, 870, 740; **Elementel Analiz** C₂₁H₂₀N₂ için hesaplanan: C, 83.96; H, 6.71; N, 9.33, bulunan: C, 83.91; H, 6.68; N, 9.38; **TLC:** R_f = 0.29 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.74).

2,2'-(Butan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (323)

300 mg (2.52 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**) ve 91 mg (1.26 mmol) bütan-2-on (**246**) asetonitril (10 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon karışımına katalizör olarak 50 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80°C sıcaklıkta bir saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyonun çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (345 mg) CH₂Cl₂ (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine 255 mg (2.36 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne etilasetat (30 mL) ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2×30 mL) daha sonra tuzlu su (2×30 mL) ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (298 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%15) ile yürütülerek 259 mg (%71) 2,2'-(bütan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**323**) elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen kırmızı renkli katının erime noktası 78-79°C olarak bulundu.

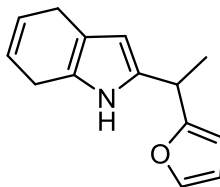


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (bs, NH, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, =CH, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, =CH, 2H), 7.14-7.08 (m, =CH, 4H), 6.51 (s, =CH, 2H), 2.25 (q, *J* = 7.4 Hz CH₂, 2H), 1.76 (s, CH₃, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 144.1, 136.1, 128.1, 121.8, 120.2, 119.8, 110.7, 99.6, 40.4, 32.7, 25.0, 8.8; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3024, 2830, 2147, 1601, 1584, 1439, 1455, 1348, 870, 740; **Elementel Analiz** C₂₀H₂₀N₂ için hesaplanan: C, 83.30; H, 6.99; N, 9.71 bulunan: C, 83.31; H, 6.98; N, 9.68; **TLC:** R_f = 0.35 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.75).

4,7-Dihidro-1*H*-indol (36, 2 ekiv.) ile 1-(furan-2-il)etan-1-on (298, 1 ekiv.)'in reaksiyonu

300 mg (2.52 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (36) ve 139 mg (1.26 mmol) 1-(furan-2-il)etan-1-on (298) asetonitril (10 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon karışımına katalizör olarak 50 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80°C sıcaklıkta bir saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyonun çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (298 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%15) ile yürütüldü. İlk fraksiyonda 4,7-dihidro-1*H*-indol (36, 80 mg), ikinci fraksiyonda 2-(1-(furan-2-il)etil)-4,7-dihidro-1*H*-indol (328, açık sarı renkli yoğun sıvı, 19 mg, %7) ve üçüncü fraksiyonda 2-(1-(furan-2-il)etil)-1*H*-indol (300, beyaz renkli katının erime noktası 68-69°C, 226 mg, %85) elde edildi. Daha sonra kolon etil asetat/hekzan (%20) ile elüe edildi ve indol (5) (12 mg, %8) elde edildi.

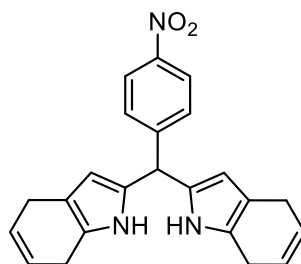
2,2' - (Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (328)'e spektral veriler;



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (bs, NH, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.3 Hz, =CH, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.3 Hz, =CH, 2H), 6.07 (d, *J* = 3.4 Hz, =CH, 1H), 5.89-5.78 (m, =CH, 2H), 4.18-4.13 (m, CH, 1H), 3.24-3.17 (m, CH₂, 4H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 158.1, 141.4, 132.4, 125.9, 123.2, 122.7, 113.7, 110.1, 104.4, 103.1, 32.3, 25.0, 24.0, 18.9; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3475, 3351, 3215, 2975, 2943, 2857, 1617, 1578, 1498, 1252, 1237, 1145, 1117, , 938, 870; **Elementel Analiz** C₁₄H₁₅NO için hesaplanan: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.57, bulunan: C, 78.81; H, 7.08; N, 6.68; **TLC:** R_f = 0.62 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.76).

4.2.11. 2-((4-Nitrofenil)(2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)metil)-4,7-dihidro-1*H*-indol (330)

1.0 g (8.40 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisine 634 mg (4.20 mmol) 4-nitrobenzaldehid (**329**) ilave edilerek reaksiyon karışımı azot atmosferi altında oda sıcaklığında 6 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (1.55 g) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%5) ile yürütülerek 1.51 g (% 96) 2-((4-nitrofenil)(2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)metil)-4,7-dihidro-1*H*-indol (**330**) elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 119-120°C olarak bulundu.

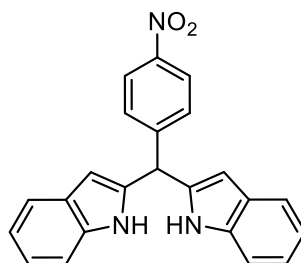


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, =CH, 2H), 7.49 (s, NH, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, =CH, 2H), 5.76-5.66 (m, =CH, 4H), 5.50 (d, *J* = 2.4 Hz, =CH, 2H), 5.31 (s, CH, 1H), 3.05-3.04 (m, CH₂, 8H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 150.2, 146.7, 129.8, 129.2, 125.7, 124.1, 123.6, 122.7, 114.2, 106.3, 44.0, 24.8, 23.8; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3451, 3034, 3032, 2988, 2901, 2405, 2353, 1605, 1360, 1200, 1057; **ESI-MS** C₂₃H₂₁N₃O₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 372.1634, bulunan: 372.1712; **TLC:** R_f = 0.48 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.77).

4.2.12. 2,2'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (331)

1.50 g (4.04 mmol) 2-((4-nitrofenil)(2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)metil)-4,7-dihidro-1*H*-indol (**330**)'un CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine 650 mg (6.06 mmol) *p*-

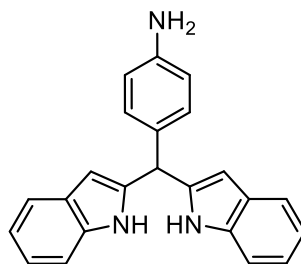
benzokinon azot atmosferinde ilave edilerek reaksiyon 12 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat (30 mL) içerisinde çözülerek organik faz önce 2N NaOH (2×30 mL) daha sonra tuzlu su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü vakumda uzaklaştırılan ham ürün (1.46 g) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (% 10) ile yürütülerek 1.42 g (%95) 2,2'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**331**) elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen sarı renkli katının erime noktası 117-118°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, =CH, 2H), 7.88 (s, NH, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, =CH, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.08-6.99 (m, =CH, 4H), 6.13 (t, *J* = 8.0 Hz, =CH, 2H), 5.73 (s, CH, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 147.7, 147.3, 136.9, 136.3, 129.5, 128.1, 123.9, 122.5, 120.6, 120.4, 110.9, 102.9, 44.7; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3455, 3165, 3059, 3028, 2951, 2887, 2419, 2255, 1779, 1605, 1456, 1379, 1342, 1179, 1101, 1016, 816; **ESI-MS** C₂₃H₁₇N₃O₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 365.1321, bulunan: 365.1422; **TLC:** R_f = 0.51 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.78).

4.2.13. 4-(Di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**)

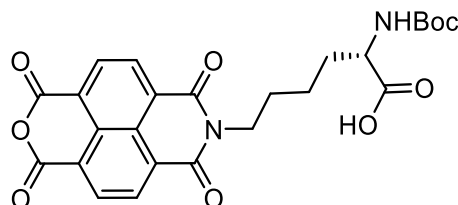
1.40 g (3.80 mmol) 2,2'-((4-nitrofenil) metilen)bis(1*H*-indol) (**331**)'in 100 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine %10 palladyum/karbon (400 mg) ilave edilerek ortam çözünmüş gaz vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon hidrojen gazı altında 12 saat süresince karıştırıldı. Pd/C reaksiyondan filtre edilerek ayrıldı ve ham ürün (1.25 g) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%10) ile yürütülerek 1.21 g (%94) 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**) elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen sarı renkli katının erime noktası 111-112°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (s, NH, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, =CH, 2H), 7.23 (d, J = 8.4Hz, =CH, 2H), 7.16-6.97 (m, =CH, 6H), 6.56 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 2H), 6.19 (s, =CH, 2H), 5.20 (s, CH, 1H), 3.41 (bs, NH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 145.7, 143.3, 136.1, 130.1, 129.5, 128.4, 121.7, 120.3, 119.9, 115.3, 110.7, 102.0, 44.1; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3456, 2980, 2899, 2394, 1626, 1516, 1456, 1292, 1211, 1051; **ESI-MS** C₂₃H₁₉N₃: [M+H]⁺ için hesaplanan: 338.1560, bulunan: 338.1576. **TLC:** R_f = 0.51 (% 10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.79).

4.2.14. *N^α*-Boc-*L*-lisin naftalinmonoimid (336)

500 mg (1.86 mmol) izokromen[6,5,4-def]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**333**, NDI)'ün DMF (20 mL) içerisindeki çözeltisine 100°C'de ve azot atmosferi altında 459 mg (1.86 mmol) *N^α*-Boc-*L*-lisin (**335**) 3 saat süresince parça parça ilave edildi. *N^α*-Boc-lisin (**335**)'in tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C'ye getirildi ve 10 saat karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (812 mg) CH₂Cl₂/MeOH (9:1, 400 mL) ile silika jel kolondan (25 g) saflaştırıldı. Elde edilen açık sarı renkli katının (750 mg, %81) erime noktası 159-160°C olarak bulundu.



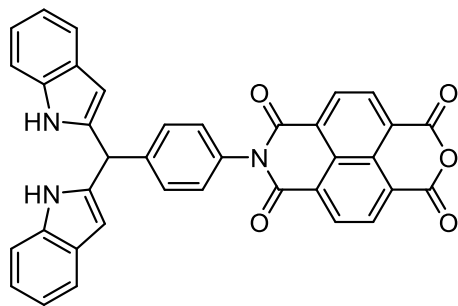
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86-8.81 (m, =CH, 4H), 5.15 (d, J = 7.8 Hz, NH, 1H), 4.34-4.16 (m, CH, CH₂, 3H), 2.03-1.74 (m, CH₂, 4H), 1.63-1.50 (m, CH₂, 2H), 1.44 (s, CH₃, 9H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 176.1, 162.3, 158.8, 155.7, 133.1, 131.3,

128.9, 127.8, 126.9, 122.9, 80.2, 53.2, 40.6, 31.9, 28.3, 27.5, 22.7; **TLC**: R_f = 0.65 (%10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 254 nm) (EK 1.80).

4.2.15. 2,2'-Bisindol-NDI monoimid (334)

397 mg (1.48 mmol) izokromen[6,5,4-def]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**333**, NDI)'ün DMF (15 mL) içerisindeki çözeltisine 500 mg (1.48 mmol) 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**)'nin DMF (5 mL) içerisindeki çözeltisi 100°C sıcaklıkta damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 4-(Di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**)'nin tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C'ye getirildi ve 10 saat süre ile azot atmosferinde karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) ile silika jel kolondan (40 g) saflaştırıldı. İlk fraksiyonda 2,2'-bisindol-NDI-monoimide (**334**, açık kırmızı renkli katının erime noktası 250-253°C, 610 mg, %70) elde edilirken, ikinci fraksiyonda 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol (**161**, koyu turuncu renkli katının erime noktası >400°C, 110 mg, %8) elde edildi.

2,2'-Bisindol-NDI-monoimid (334)'e ait spektral veriler;

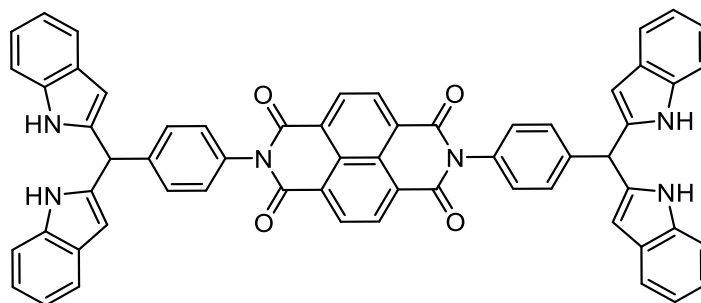


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.68 (s, NH, 2H), 9.10 (bs, =CH, 4H), 7.93-7.89 (m, =CH, 4H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 6.60 (s, =CH, 2H), 6.27 (s, CH, 1H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6):** δ 182.2, 171.7, 163.8, 142.8, 141.9, 140.8, 137.3, 134.0, 131.4, 131.3, 129.82, 129.80, 128.7, 127.9, 127.1, 121.1, 120.6, 119.7, 112.0, 101.5, 47.6; **IR (cm^{-1}):** 3048, 3030, 3011, 2933, 2866, 2637, 2400, 2394, 1788, 1600,

1526, 1592, 1340, 1285; **ESI-MS** $C_{37}H_{21}N_3O_5$: [M] için hesaplanan: 587.5910, bulunan: 587.4647; **TLC**: $R_f = 0.51$ (%10 CH_2Cl_2 /MeOH, 254 nm) (EK 1.81).

4.2.16. 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol (161)

199 mg (0.74 mmol) izokromen[6,5,4-def]izokromen-1,3,6,8-tetraon (**333**, NDI)'ün DMF (15 mL) içerisindeki çözeltisine 500 mg (1.48 mmol) 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**)'nin DMF (5 mL) içerisindeki çözeltisi 100°C sıcaklıkta damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 4-(Di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**)'nin tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C'ye getirildi ve 18 saat süre ile azot atmosferinde karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün CH_2Cl_2 /MeOH (%15) ile silika jel kolon (40 g) üzerinden yürütülerek 750 mg (%81) 2,2'-bisindol-NDI-2,2'-bisindol (**161**) elde edildi. CH_2Cl_2 çözücüsü üzerinden kristallendirilen koyu turuncu renkli katının erime noktasının 400°C'den daha büyük bir değere sahip olduğu belirlendi.

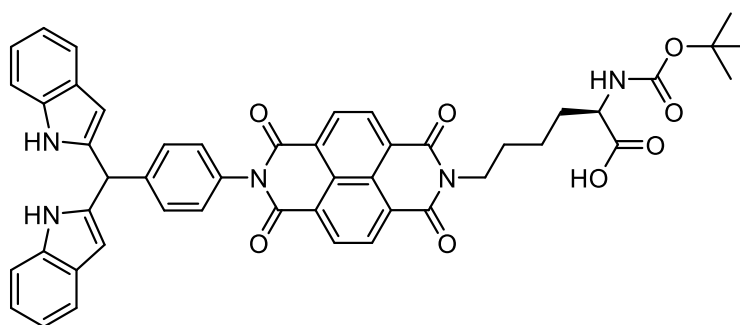


1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.19 (bs, NH, 4H), 8.70 (bs, =CH, 4H), 7.50-7.46 (m, =CH, 10H), 7.44-7.36 (m, =CH, 6H), 7.10-7.06 (m, =CH, 4H), 7.02-6.97 (m, =CH, 4H), 6.20 (s, =CH, 4H), 5.91 (s, CH, 2H); **^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6):** δ 163.4, 160.7, 141.7, 140.0, 139.9, 136.4, 134.1, 128.93, 128.88, 128.8, 127.7, 120.7, 119.6, 118.8, 111.1, 100.6, 48.6; **IR (cm^{-1}):** 3048, 2637, 2394, 2290, 2224, 1890, 1425, 1238, 1198, 1051; **ESI-MS** $C_{60}H_{38}N_6O_4$: $[M+Na]^+$ için hesaplanan: 929.2852, bulunan: 929.2975; **TLC**: $R_f = 0.46$ (% 15 CH_2Cl_2 /MeOH, 254 nm) (EK 1.82 ve EK 2.1).

4.2.17. *N^α*-Boc-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol (159)

Prosedür A: 500 mg (0.85 mmol) 2,2'-Bisindol-NDI-monoimid (334)'ün DMF (10 mL) içerisindeki çözeltisine 209 mg (0.85 mmol) *N^α*-Boc-*L*-lisin (335) ilave edilerek reaksiyon azot atmosferinde ve 140°C sıcaklıkta 12 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün CH₂Cl₂/MeOH (%20) ile silika jel kolon (40 g) üzerinden yürütülerek 421 mg (%61) *N^α*-Boc-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **159** elde edildi. CH₂Cl₂ çözücüsü üzerinden kristallendirilen koyu kırmızı renkli katının erime noktasının 400°C'den daha büyük bir değere sahip olduğu belirlendi.

Prosedür B: 367 mg (0.74 mmol) (*N^α*-Boc-*L*-lisin)-NDI monoimid (336)'nın DMF (10 mL) içerisindeki çözeltisine 250 mg (0.74 mmol) 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (332)'nin DMF (10 mL) içerisindeki çözeltisi 100°C sıcaklıkta damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 4-(Di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (332)'nin tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C'ye getirildi ve 12 saat süre ile azot atmosferinde karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün CH₂Cl₂/MeOH (%20) ile silika jel kolon (40 g) üzerinden yürütülerek 380 mg (%63) *N^α*-Boc-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindol **159** elde edildi.

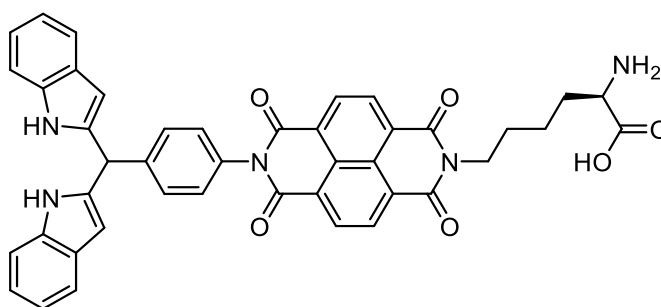


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.21 (s, NH, 2H), 10.79 (s, CO₂H, 1H), 8.60 (bs, =CH, 4H), 7.52-7.47 (m, =CH, 6H), 7.34-7.30 (m, =CH, 2H), 7.05-6.92 (m, =CH, 4H), 6.16 (s, =CH, 2H), 6.00 (s, CH, 1H), 5.87 (bs, NH, 1H), 4.09-3.93 (m, CH₂, 2H), 3.88-3.75 (m, CH, 1H), 1.76-1.66 (m, CH₂, 4H), 1.50-1.42 (m, CH₂, 2H), 1.34 (s, CH₃, 9H);
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 171.0 (2C), 142.1, 140.1 (2C), 136.6 (2C), 130.6, 130.6, 129.1, 129.1, 127.9 (2C), 120.9, 119.8, 119.0, 111.2, 100.8, 46.9, 44.3, 36.8, 35.34,

31.6, 31.4, 25.1, 22.8; **IR (cm⁻¹):** 3366, 3048, 3011, 2859, 2637, 2400, 1890, 1907, 1591, 1542, 1441, 1285, 1130; **ESI-MS** C₄₈H₄₁N₅O₈: [M+H]⁺ için hesaplanan: 816.2955, bulunan: 816.2148; TLC: R_f = 0.24 (% 20 CH₂Cl₂/MeOH, 254 nm) (EK 1.83 ve EK 2.2).

4.2.18. NH₂-L-Lisin-NDI-2,2'-bisindol (160)

300 mg (0.37 mmol) *N*^α-Boc-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol (**159**)'un 10 mL TFA/CH₂Cl₂ (1:1) içerisindeki çözeltisine 1 mL trimetilsilan ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat süresince karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün Et₂O (5×20 mL) ile yıkandı ve çözücü her seferinde vakumda uzaklaştırılarak TFA'nın fazlası tamamen uzaklaştırıldı. Daha sonra elde edilen ham ürün (279 mg) H₂O:CH₃CN (1:1, 25 mL) karışımında çözöldü. Ürünün tamamen çözünmesi için ortama birkaç damla TFA ilave edildi ve ters faz HPLC (preparatif Varian Dynamax C18 kolon, CH₃CN:H₂O (20:80)) ile saflaştırıldı. Toplanan fraksiyonların HRMS vasıtasıyla yapı ve saflık dereceleri belirlendikten sonra CH₃CN vakumda uzaklaştırıldı ve kalan sulu çözelti örnek kabına alındıktan sonra suyun uzaklaştırılması için liyofilizatöre konuldu. Suyun uzaklaşması sonucu, 224 mg (%84) NH₂-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol (**160**) elde edildi. Koyu kırmızı renkli olarak elde edilen katı maddenin erime noktasının 400°C'den daha büyük bir değere sahip olduğu belirlendi.

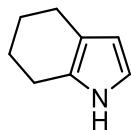


¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.79 (s, =CH, 4H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.36 (dd, *J* = 18.5, 7.7 Hz, =CH, 4H), 7.03 (dt, *J* = 18.5, 7.7 Hz, =CH, 6H), 5.92 (s, CH, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.0 Hz, CH₂, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.3 Hz, CH₂, 1H), 2.12-2.07 (m, CH₂, 2H), 2.05-2.01 (m, CH₂, 2H), 1.98-1.83 (m, CH₂, 2H), (NH, NH₂ ve CO₂H proton sinyalleri CD₃OD sinyallerinin altında kalmaktadır); **¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD):** δ 186.95, 182.18, 171.72, 163.56, 142.81, 141.89, 140.83, 137.34,

135.00, 131.35, 131.30, 129.82, 129.80, 128.65, 127.88, 127.06, 121.64, 120.55, 119.70, 111.95, 101.50, 53.57, 53.49, 48.24, 40.84, 31.99, 31.66; **IR (cm⁻¹)**: 3050, 3015, 2940, 2400, 1907, 1597, 1546, 1445, 1285, 1238, 1130, 1051, 930; **ESI-MS** C₄₃H₃₃N₅O₆: [M] için hesaplanan: 715.2509, bulunan: 716.1754 (EK 1.84 ve EK 2.3).

4.2.19. 4,5,6,7-Tetrahidro-1*H*-indol (281)

2.0 g (16.8 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın 100 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine %10 palladyum/karbon (400 mg) ilave edilerek ortamdaki çözünmüş gaz vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon hidrojen gazı altında 12 saat süresince karıştırıldı. Pd/C reaksiyondan filtre edilerek ayrıldı ve ham ürünün (1.98 g) hekzanda kristallendirilmesiyle 1.86 g (%91) 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (**281**, açık sarı renkli katının erime noktası: 55-56°C) elde edildi.

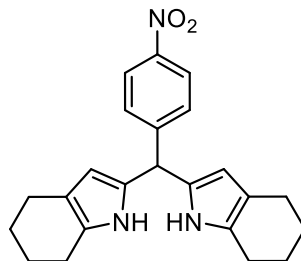


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (bs, NH, 1H), 6.74 (t, *J* = 2.6 Hz, =CH, 1H), 6.10 (t, *J* = 2.6 Hz, =CH, 1H), 2.65-2.62 (m, CH₂, 4H), 1.93-1.85 (m, CH₂, 4H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 127.0, 116.9, 115.7, 107.4, 24.0, 23.6, 23.0, 22.9; **IR (cm⁻¹)**: 3360, 3036, 2940, 2846, 1907, 1595, 1542, 1350, 1130, 854 (EK 1.85).

4.2.20. 2,2'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol) (337)

1.0 g (8.25 mmol) 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (**281**)'in CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisine 624 mg (4.13 mmol) 4-nitrobenzaldehyd (**329**) ilave edilerek reaksiyon karışımı azot atmosferi altında oda sıcaklığında 2.5 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyonun çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (1.64 g) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%5) ile yürütülerek 1.50 g (%97) 2,2'-((4-nitrofenil)metilen)bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol) (**337**) kırmızı renkli

katı olarak elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan üzerinden kristallendirilen katının erime noktası 96-97°C olarak bulundu.



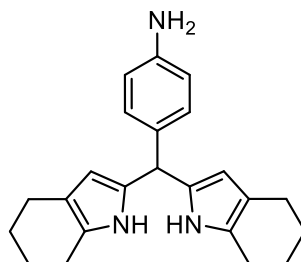
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.67 (bs, NH, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 5.60 (s, =CH, 2H), 5.42 (s, CH, 1H), 2.53 (t, J = 12.0 Hz, CH₂, 4H), 2.47 (t, J = 12.0 Hz, CH₂, 4H), 1.83-1.74 (m, CH₂, 8H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 150.4, 146.6, 129.2, 129.1, 127.0, 123.5, 117.2, 106.8, 44.2, 23.6, 23.3, 22.7, 22.6; **IR (cm⁻¹):** 3360, 3030, 2940, 2859, 2400, 1907, 1591, 1542, 1441, 1285, 1130, 827; **ESI-MS** C₂₃H₂₅N₃O₂: [M-H⁺] için hesaplanan: 374.1947, bulunan: 374.1436; **TLC:** R_f = 0.57 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.86).

4.2.21. 4-(Bis(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)metil)anilin (338)

Prosedür A: 1.0 g (2,66 mmol) 2,2'-((4-nitrofenil)metilen)bis(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol) (337)'nin 100 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine %10 palladyum/karbon (400 mg) ilave edilerek ortamdaki çözünmüş gaz vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon hidrojen gazı altında 12 saat süresince karıştırıldı. Pd/C reaksiyondan filtre edilerek ayrıldı ve ham ürün (1.25 g) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%10) ile yürütülerek 750 mg (%82) 4-(bis(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)metil)anilin (338) elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen koyu kırmızı renkli katının erime noktası 116-117°C olarak bulundu.

Prosedür B: 633.4 mg (2.66 mmol) NiCl₂·6H₂O ve 1.0 g (2.66 mmol) 2,2'-((4-nitrofenil)metilen) bis(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol) (337)'nin metanol (10 mL) içerisinde 0°C'de ki çözeltisine 503.4 mg (13.3 mmol) NaBH₄ ilave edilerek karışım 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi ve aynı sıcaklıkta reaksiyon üzerine NH₄Cl (aq) ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra ham ürün

CH₂Cl₂ (3×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün karışımı (867 mg) silika jel kolondan (35 g) etil asetat/hekzan (%5) ile yürütülerek 845 mg (%91) 4-(bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**338**) elde edildi.

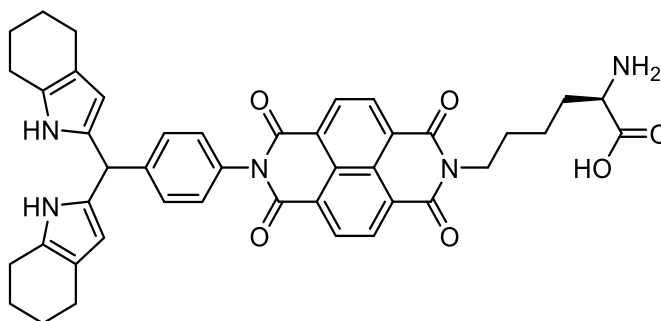


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (bs, NH, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 5.65 (s, =CH, 2H), 5.23 (s, CH, 1H), 3.59 (bs, NH₂, 2H), 2.51-2.46 (m, CH₂, 8H), 1.83-1.71 (m, CH₂, 8H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 144.9, 132.7, 131.4, 129.3, 126.1, 116.6, 115.2, 106.0, 43.6, 23.8, 23.4, 22.9, 22.7; **IR (cm⁻¹):** 3456, 3030, 2940, 2853, 1697, 1591, 1587, 1516, 1441, 1350, 1285, 1126, 910, 827; **ESI-MS** C₂₃H₂₇N₃: [M] için hesaplanan: 345.2205, bulunan: 345.1857; **TLC:** R_f = 0.43 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.87).

4.2.22. NH₂-*L*-Lisin-NDI-2,2'-tetrahydrobisindol (**162**)

719 mg (1.45 mmol) (*N*^α-Boc-*L*-lisin)-NDI monoimid (**336**)'nın DMF (10 mL) içerisindeki çözeltisine 500 mg (1.45 mmol) 4-(bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**338**)'in DMF (5 mL) içerisindeki çözeltisi 100°C sıcaklıkta damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 4-(Bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**338**)'in tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C'ye getirildi ve 6 saat süre ile azot atmosferinde karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldı. *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-2,2'-tetrahydrobisindol ve NH₂-*L*-lisin-NDI-2,2'-tetrahydrobisindol (**162**)'nin karışımını ihtiva eden ham ürün (405 mg) karışımının 10 mL TFA/CH₂Cl₂ (1:1) içerisindeki çözeltisine 1 mL trimetilsilan ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat süresince karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda çözücü vakumda uzaklaştırılarak ham ürün Et₂O (5×20 mL) ile yıkandı ve çözücü her

seferinde vakumda uzaklaştırmasıyla TFA'ın fazlası tamamen uzaklaştırıldı. Daha sonra elde edilen ham ürün (1.15 g) 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, CH₃CN:H₂O (20:80)) ile saflaştırıldı. Toplanan fraksiyonlar HRMS vasıtasıyla yapı ve saflık dereceleri belirlendikten sonra CH₃CN vakumda uzaklaştırıldı ve kalan sulu çözelti örnek kabına alındıktan sonra suyun uzaklaştırılması için liyofilizatöre konuldu. Suyun uzaklaşması sonucu, 230 mg (%22) NH₂-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol (**162**) elde edildi. Elde edilen siyah renkli katının erime noktası 256-257 °C'dir.

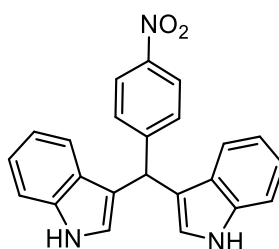


¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.80 (s, =CH, 4H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 6.21 (s, =CH, 2H), 5.92 (s, CH, 1H), 4.26 (t, J = 6.0 Hz, CH₂, 2H), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, CH₂, 1H), 3.11-3.04 (m, CH₂, 8H), 2.48-2.35 (m, CH₂, 8H), 2.13-1.92 (m, CH₂, 4H), 1.84-1.76 (m, CH₂, 2H), (NH, NH₂ ve CO₂H proton sinyalleri CD₃OD sinyallerinin altında kalmaktadır); **¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD):** δ 186.95, 182.18, 171.72, 163.56, 142.81, 141.89, 140.83, 137.34, 135.00, 131.35, 131.30, 129.82, 129.80, 128.65, 127.88, 127.06, 101.50, 53.57, 48.24, 43.55, 40.84, 31.99, 31.66, 23.78, 23.39, 22.86, 22.67; **IR (cm⁻¹):** 3360, 3050, 3015, 2940, 2400, 1907, 1597, 1546, 1285, 1238, 1198, 1130, 1051, 930; **ESI-MS** C₄₃H₄₁N₅O₆: [M+2H]²⁺ için hesaplanan: 725.3057, bulunan: 725.4063 (EK 1.88 ve EK 2.4).

4.2.23. 3,3'-(4-Nitrofenil)metilen)bis(1H-indol) (340)

500 mg (4.27 mmol) indol (**5**)'in CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisine 323 mg (2.13 mmol) 4-nitrobenzaldehyd (**329**) ilave edilerek reaksiyon karışımı azot atmosferi altında

ve oda sıcaklığında $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde 5 dakika sürede tamamlandı. Daha sonra reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (784 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%5) ile yürütülerek 780 mg (%99) 3,3'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**) açık sarı renkli katı olarak elde edildi. CH_2Cl_2 /hekzan üzerinden kristallendirilen katının erime noktası 218-219°C olarak bulundu.

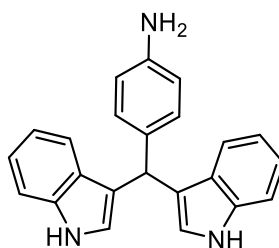


^1H -NMR (400 MHz, Acetone- d_6): δ 10.11 (s, NH, 2H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, =CH, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, =CH, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 6.96-6.91 (m, =CH, 4H), 6.12 (s, CH, 1H); **^{13}C -NMR (100 MHz, Acetone- d_6):** δ 154.0, 147.3, 138.1, 130.6, 127.8, 124.9, 124.1, 122.4, 120.1, 119.6, 118.4, 112.4, 41.0; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3423, 3165, 3051, 3028, 2951, 2887, 2419, 2255, 1779, 1605, 1593, 1510, 1458, 1337, 1179; **ESI-MS** $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 368.1399, bulunan: 368.1554; **TLC:** R_f = 0.56 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.89).

4.2.24. 4-(Di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**)

Prosedür A: 500 mg (1.36 mmol) 3,3'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın 100 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine %10'luk palladyum/karbon (400 mg) ilave edilerek ortamdaki çözünmüş gaz vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon hidrojen gazı altında 12 saat süresince karıştırıldı. Pd/C reaksiyondan filtre edilerek uzaklaştırıldı ve ham ürün (430 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%10) ile yürütülerek 425 mg (% 93) 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**) elde edildi. CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirilen turuncu renkli katının erime noktası 224-225°C olarak bulundu.

Prosedür B: 324 mg (1.36 mmol) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve 500 mg (1.36 mmol) 3,3'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın metanol (10 mL) içerisinde 0°C'de ki çözeltisine 257 mg (6.80 mmol) NaBH_4 çözeltisi ilave edilerek karışım 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi. Aynı sıcaklıkta reaksiyon üzerine NH_4Cl (aq) ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı ve ham ürün CH_2Cl_2 (3×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün karışımı (455 mg) silika jel kolondan (30 g) etil asetat/hekzan (%10) ile yürütülerek 450 mg (%98) 4-(di (1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**) elde edildi.

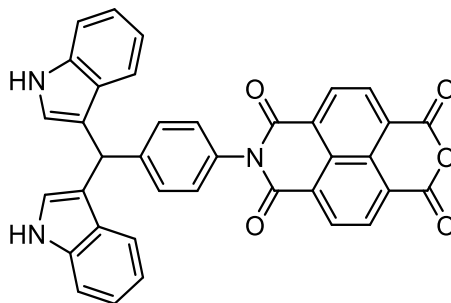


^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, NH, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, =CH, 2H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, =CH, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, =CH, 2H), 7.01 (t, J = 7.7 Hz, =CH, 2H), 6.61-6.58 (m, =CH, 4H), 5.78 (s, CH, 1H), 3.52 (bs, NH_2 , 2H); **^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 144.3, 136.7, 134.4, 129.5, 127.1, 123.6, 121.8, 120.2, 120.1, 119.3, 115.2, 111.1, 39.3; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3456, 3423, 3051, 2980, 2394, 1593, 1510, 1458, 1337, 916; **ESI-MS** $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 338.1657, bulunan: 338.1652; **TLC:** R_f = 0.61 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.90).

4.2.25. 3,3'-Bisindol-NDI monoimid (**342**)

397 mg (1.48 mmol) NDI **333**'ün DMF (15 mL) içerisindeki çözeltisine 500 mg (1.48 mmol) 4-(di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**341**)'in DMF (5 mL) içerisindeki çözeltisi 100°C sıcaklıkta damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 4-(Di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**341**)'in tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C'ye getirildi ve 4 saat süre ile azot atmosferinde karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (870 mg) silika jel kolondan (30 g) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) ile yürütülerek 857 mg (%98) 3,3'-bisindol-NDI monoimid (**342**)

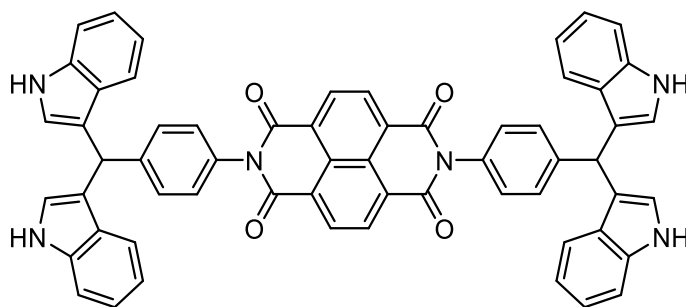
elde edildi. CH₂Cl₂ üzerinden kristallendirilen kırmızı renkli katının erime noktasının 400°C'den daha büyük bir değere sahip olduğu belirlendi.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.88 (s, NH, 2H), 8.70 (dd, J = 25.5, 7.6 Hz, =CH, 4H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, =CH, 2H), 7.38-7.31 (m, =CH, 6H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, =CH, 2H), 6.89 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 2H), 5.95 (s, CH, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ 162.9, 162.6, 159.8, 145.3, 136.6, 133.0, 131.8, 130.3, 128.6, 128.5, 127.7, 126.6, 126.5, 123.7, 123.6, 120.9, 119.1, 118.2, 117.8, 111.5, 35.7; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3360 3048, 3030, 3011, 2933, 2866, 2637, 2400, 2394, 1907, 1788, 1600, 1526, 1592, 1340, 1285, 1130, 827; **ESI-MS** C₃₇H₂₁N₃O₅: [M] için hesaplanan: 587.1481, bulunan: 587.4141; **TLC:** R_f = 0.26 (%10 CH₂Cl₂/MeOH, 254 nm) (EK 1.91).

4.3.26. 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol (166)

199 mg (0.74 mmol) NDI **333**'ün DMF (15 mL) içerisindeki çözeltisine 500 mg (1.48 mmol) 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**)'in DMF (5 mL) içerisindeki çözeltisi 90°C sıcaklıkta damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 4-(Di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**)'in tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C'ye getirildi ve 2.5 saat süre ile azot atmosferinde karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (665 mg) CH₂Cl₂/MeOH (%10) ile silika jel kolon (40 g) üzerinden yürütülerek 580 mg (%86) 3,3'-bisindol-NDI-3,3'-bisindol (**166**) elde edildi. CH₂Cl₂ ile kristallendirilen koyu kırmızı renkli katının erime noktası 400°C'den daha büyük bir değere sahip olduğu belirlendi.



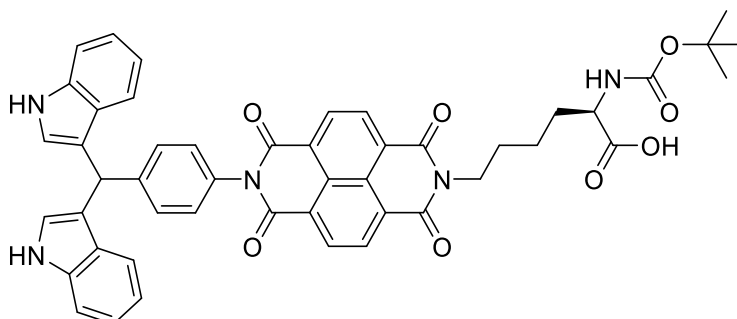
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.89 (bs, NH, 4H), 8.68 (d, J = 3.3 Hz, =CH, 4H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, =CH, 4H), 7.38-7.35 (m, =CH, 8H), 7.08-7.05 (m, =CH, 8H), 6.94-6.89 (m, =CH, 8H), 5.97 (s, CH, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ 162.9, 159.8, 136.6, 128.6, 128.5, 128.47, 127.7, 126.9, 126.6, 123.7, 123.6, 120.9, 119.1, 118.2, 117.9, 111.5, 35.7; **IR (cm⁻¹):** 3048, 3011, 2637, 2394, 2290, 2224, 1890, 1526, 1425, 1238, 1198, 1051, 930; **ESI-MS** C₆₀H₃₈N₆O₄: $[M+H]^+$ için hesaplanan: 907.3033, bulunan: 907.3056; **TLC:** R_f = 0.15 (%10 CH₂Cl₂/MeOH, 254 nm) (EK 1.92 ve EK 2.5).

4.3.27. *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-Bisindol (163)

Prosedür A: 500 mg (0.85 mmol) 3,3'-Bisindol-NDI-monoimide (**342**)'nin 10 mL DMF içerisindeki çözeltisine 209 mg (0.85 mmol) *N*^α-Boc-*L*-lisin (**335**) ilave edilerek reaksiyon azot atmosferinde ve 140°C sıcaklıkta 3 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün CH₂Cl₂/MeOH (%10) ile silika jel kolon (35 g) üzerinden yürütülerek 637 mg (%92) *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163** elde edildi. CH₂Cl₂ ile kristallendirilen kırmızı renkli katının erime noktasının 400°C'den daha büyük bir değere sahip olduğu belirlendi.

Prosedür B: 736 mg (1.48 mmol) (*N*^α-Boc-*L*-lisin)-NDI monoimid (**336**)'nın DMF (10 mL) içerisindeki çözeltisine 500 mg (1.48 mmol) 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**)'in DMF (5 mL) içerisindeki çözeltisi 100°C sıcaklıkta damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 4-(Di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**)'in tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C'ye getirildi ve 4 saat süre ile azot atmosferinde karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham

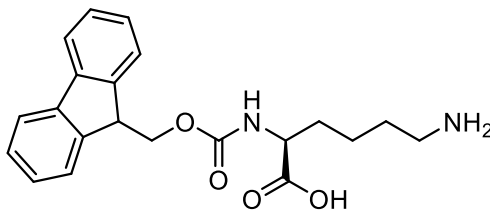
ürün (1.17 g) CH₂Cl₂/MeOH (%15) ile silika jel kolon (40 g) üzerinden yürütülerek 1.07 g (% 88) *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163** elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.50 (bs, CO₂H, 1H), 10.89 (bs, NH, 2H), 8.63-8.57 (m, =CH, 4H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.39-7.33 (m, =CH, 6H), 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, =CH, 2H), 6.95 (bs, =CH, 2H), 6.91 (t, *J* = 6.0 Hz, =CH, 2H), 5.97 (s, CH, 1H), 5.25 (d, *J* = 4.0 Hz, NH, 1H), 4.03 (bs, CH₂, 2H), 3.89-3.88 (m, CH₂, 1H), 1.68-1.65 (m, CH₂, 4H), 1.42-1.39 (m, CH₂, 2H), 1.36 (s, CH₃, 9H); **¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ 174.2, 162.7, 162.4, 155.6, 145.3, 136.6, 130.4, 130.3, 128.7, 128.5, 126.7, 126.6 (2C), 126.3, 126.1, 126.0, 123.6, 120.9, 119.1, 118.2, 117.8, 111.5, 77.9, 53.3, 35.7, 30.7, 30.5, 28.2, 27.0, 23.2; **IR (cm⁻¹):** 3366, 3048, 3011, 2945, 2859, 2637, 2400, 1890, 1526, 1907, 1591, 1542, 1441, 1285, 1130, 827; **ESI-MS** C₄₈H₄₁N₅O₈: [M] için hesaplanan: 815.2955, bulunan: 815.2147 **TLC:** R_f = 0.21 (%15 CH₂Cl₂/MeOH, 254 nm) (EK 1.93 ve EK 2.6).

4.3.28. NH₂-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol (**164**)

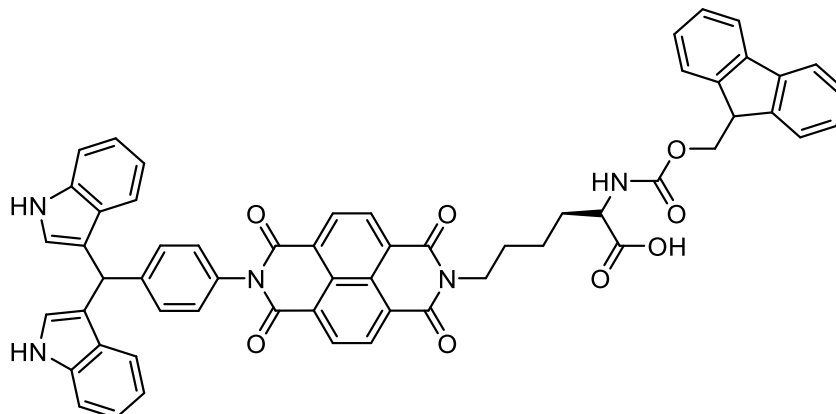
500 mg (0.62 mmol) *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol (**163**)'ün 10 mL TFA/CH₂Cl₂ (1:1) içerisindeki çözeltisine 1 mL trimetilsilan ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat süresince karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün Et₂O (5×20 mL) ile yıkandı ve çözücü her seferinde vakumda uzaklaştırılarak TFA'nın fazlası tamamen uzaklaştırıldı. Daha sonra elde edilen ham ürün (420 mg) H₂O:CH₃CN (1:1, 40 mL) karışımında çözöldü. Ürünün tamamen çözünmesi için ortama birkaç damla TFA ilave edildi ve ters faz HPLC (preparatif Varian Dynamax C18 kolon, CH₃CN:H₂O (20:80)) ile saflaştırıldı. Toplanan fraksiyonların HRMS vasıtasıyla yapı ve saflık dereceleri belirlendikten sonra CH₃CN vakumda uzaklaştırıldı ve kalan sulu çözelti örnek kabına alındıktan sonra suyun uzaklaştırılması için



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 (EK 1.95).

4.2.30. *N* ^{α} -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-Bisindol (165)

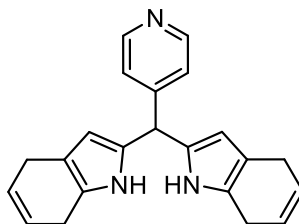
500 mg (0.85 mmol) 3,3'-bisindol-NDI-monoimid (**342**)'nin 10 mL DMF içerisindeki çözeltisine 314 mg (0.85 mmol) (((9*H*-florene-9-il)metoksi)karbonil)-*L*-lisin (**344**) ilave edilerek reaksiyon azot atmosferinde ve 140°C sıcaklıkta 4 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon çözütüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün (788 mg) 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, CH₃CN:H₂O (20:80)) ile saflaştırıldı. Toplanan fraksiyonların HRMS vasıtasıyla yapı ve saflık derecelerinin belirlenmesinin ardından CH₃CN vakumda uzaklaştırıldı ve kalan sulu çözelti örnek kabına alınarak suyun uzaklaştırılması için liyofilizatöre konuldu. Suyun uzaklaşması sonucu 655 mg (%82) *N* ^{α} -Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol (**165**) elde edildi. Açık kırmızı renkli katı olarak elde edilen maddenin erime noktasının 400°C'den daha büyük bir değere sahip olduğu belirlendi.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.92 (s, NH, 2H), 8.62-8.44 (m, =CH, 6H), 8.33 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.45-7.40 (m, =CH, 8H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 6.96-6.92 (m, =CH, 4H), 5.97 (bs, CH, 1H), 5.49 (bs, NH, 1H), 4.31-4.20 (m, CH, 1H), 4.08-3.93 (m, CH, CH₂, 3H), 3.40 (dd, J = 16.5, 8.8 Hz, CH₂, 2H), 1.82-1.56 (m, CH₂, 4H), 1.31-1.16 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ 185.5, 162.7, 162.4, 145.3, 137.3, 136.6, 133.0, 132.9, 130.3, 128.8, 128.6, 127.2, 127.1, 126.6, 126.0, 125.6, 124.7, 123.6, 122.4, 121.7, 121.3, 120.9, 119.9, 119.1, 118.2, 117.9, 111.5, 109.6, 56.6, 40.1, 36.9, 35.7, 30.7, 28.8, 23.6, 15.2; **IR (cm⁻¹):** 3455, 3366, 3165, 3059, 3048, 3011, 2945, 2859, 2637, 2400, 1890, 1526, 1907, 1591, 1542, 1441, 1285, 1130, 827; **ESI-MS** C₅₈H₄₃N₅O₈: [M+Na]⁺ için hesaplanan: 960.3002, bulunan: 960.3032 (EK 1.96 ve EK 2.8).

4.2.31. 2,2'-(Piridin-4-il)metilen)bis(4,7-dihidro-1H-indol) (347)

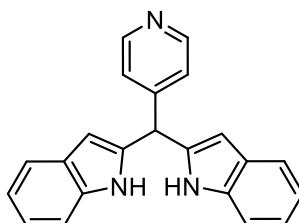
500 mg (4.20 mmol) 4,7-dihidro-1H-indol (36)'nın CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisine 225 mg (2.10 mmol) izonikotinaldehid (345) ilave edilerek reaksiyon karışımı azot atmosferi altında oda sıcaklığında 4 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyonun çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (690 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%5) ile yürütülerek 675 mg (%98) 2,2'-(piridin-4-il)metilen)bis(4,7-dihidro-1H-indol) (347) elde edildi. Hekzandan kristallendirilen beyaz renkli katının erime noktası 136-137°C olarak bulundu.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (d, J = 6.1 Hz, =CH, 2H), 7.82 (s, NH, 2H), 7.19 (d, J = 6.1 Hz, =CH, 2H), 5.91-5.88 (m, =CH, 2H), 5.84-5.81 (m, =CH, 2H), 5.68 (d, J = 2.4 Hz, =CH, 2H), 5.37 (s, CH, 1H), 3.20 (bs, CH₂, 8H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 152.0, 149.5, 126.6, 125.8, 124.2, 123.8, 122.8, 114.2, 106.3, 43.8, 24.9, 24.0; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2988, 2901, 2405, 2353, 1605, 1360, 1200, 1057; **ESI-MS** C₂₂H₂₁N₃: [M+H]⁺ için hesaplanan: 328.1735, bulunan: 328.1740; **TLC:** R_f = 0.64 (%5 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.97).

4.2.32. 2,2'-(Piridin-4-il)metilen)bis(1H-indol) (348)

500 mg (1.53 mmol) 2,2'-(piridin-4-il)metilen)bis(4,7-dihidro-1H-indol) (347)'nin CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine 493 mg (4.60 mmol) *p*-benzokinon azot atmosferinde ilave edilerek reaksiyon 12 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne 30 mL etilasetat ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2×30 mL) daha sonra 30 mL tuzlu su ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün (490 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%10) ile yürütülerek 475 mg (%96) 2,2'-(piridin-4-il)metilen)bis(1H-indol) (348) elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen açık sarı renkli katının erime noktası 140-141°C olarak bulundu.



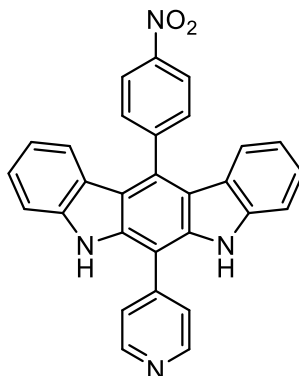
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (bs, NH, 2H), 8.41 (d, J = 4.0 Hz, =CH, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 2H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, =CH, 2H), 7.18-7.15 (m, =CH, 6H), 6.27 (s, =CH, 2H), 5.68 (s, CH, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 150.0, 149.6, 136.8,

136.5, 128.1, 124.0, 122.4, 120.5, 120.3, 111.0, 102.8, 44.4; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3455, 3059, 3028, 2951, 2887, 2419, 2255, 1779, 1605, 1456, 1379, 1179, 1101, 1016; ESI-MS C₂₂H₁₇N₃: [M] için hesaplanan: 323.1422, bulunan: 323.1425; **TLC:** R_f = 0.56 (%10 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.98).

4.2.33. 12-(4-Nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-*b*]karbazol (**346**)

Prosedür A: 500 mg (1.36 mmol) 3,3'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın toluen (10 mL) içerisindeki çözeltisine 146 mg (1.36 mmol) izonikotinaldehid (**345**) ilave edilerek reaksiyon karışımı azot atmosferi altında ve 120°C'de AlCl₃ katalizörlüğünde 12 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyonun çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (605 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%15) ile yürütülerek 152 mg (%25) 12-(4-nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-*b*]karbazol (**346**) turuncu renkli katı olarak elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirilen katının erime noktası 355-356°C olarak bulundu.

Prosedür B: 500 mg (1.55 mmol) 2,2'-(piridin-4-il)metilen)bis(1*H*-indol) (**348**)'in THF (10 mL) içerisindeki çözeltisine 234 mg (1.55 mmol) 4-nitrobenzaldehid (**329**) ilave edilerek reaksiyon karışımı azot atmosferi altında ve 80°C'de AlCl₃ katalizörlüğünde 4 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi ve reaksiyon sonlandırılarak çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat (30 mL) ile çözülüp su (3×30 mL) ile yıkandı, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (695 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%15) ile yürütülerek 675 mg (%96) 12-(4-nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-*b*]karbazol (**346**) elde edildi.



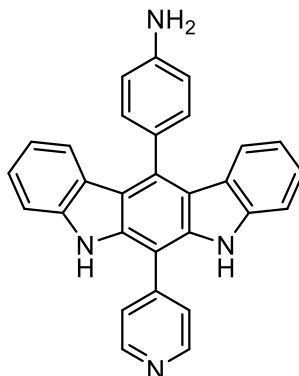
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.11 (s, NH, 2H), 8.92 (d, J = 2.4 Hz, =CH, 2H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, =CH, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 6.87 (t, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ 150.6, 147.6, 146.5, 142.8, 141.0, 137.1, 133.4, 130.7, 128.5, 125.0, 124.7, 122.4, 120.1, 118.6, 115.4, 111.0, 102.9; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3451, 3385, 3061, 3034, 3019, 2930, 2855, 1492, 1456, 1200, 1057, 745, 698; **ESI-MS** C₂₉H₁₈N₄O₂: [M+H]⁺ için hesaplanan: 455.1430, bulunan: 455.1435; **TLC:** R_f = 0.46 (%15 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.99).

4.2.34. 4-(6-(Piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]kרבazol-12-il)anilin (349)

Prosedür A: 500 mg (1.10 mmol) 12-(4-nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]kרבazol (346)'nın 100 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine %10'luk palladyum/karbon (400 mg) ilave edilerek ortamdaki çözünmüş hava vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Reaksiyon hidrojen gazı altında 12 saat süresince karıştırıldı. Pd/C reaksiyondan filtre edilerek ayrıldı ve ham ürün (452 mg) silika jel (30 g) kolon üzerinden etil asetat/hekzan (%20) ile yürütülerek 451 mg (%96) 4-(6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]kרבazol-12-il)anilin (349) elde edildi. CH₂Cl₂ üzerinden kristallendirilen kırmızı renkli katının erime noktası 301-302°C olarak belirlendi.

Prosedür B: 416 mg (1.10 mmol) NiCl₂·6H₂O ve 500 mg (1.16 mmol) 12-(4-nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]kרבazol (346)'nın metanol (10 mL) içerisinde 0°C'de ki çözeltisine 416 mg (11.0 mmol) NaBH₄ ilave edilerek karışım 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi. Aynı sıcaklıkta reaksiyon

üzerine NH_4Cl çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı ve ham ürün CH_2Cl_2 (3x30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün karışımı (125 mg) silika jel kolondan (30 g) etil asetat/hekzan (%20) ile yürütülerek 105 mg (%23) 4-(6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol-12-il)anilin (**349**) elde edildi.

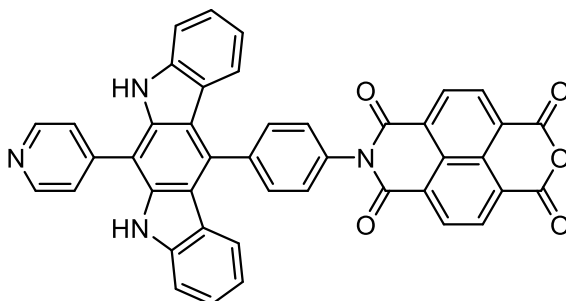


^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.62 (s, NH, 2H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, =CH, 2H), 7.95 (d, J = 5.4 Hz, =CH, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.23 (t, J = 7.1 Hz, =CH, 2H), 7.07-7.01 (m, =CH, 4H), 6.87 (t, J = 7.1 Hz, =CH, 2H), 3.46 (bs, NH_2 , 2H); **^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6):** δ 150.3, 148.0, 143.6, 140.8, 137.1, 132.4, 129.2, 126.4, 125.1, 124.1, 123.3, 120.6, 118.1, 116.6, 114.9, 110.7, 101.5; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3395, 3051, 3032, 3019, 1493, 1456, 741, 701; **ESI-MS** $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_4$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ için hesaplanan: 425.1688, bulunan: 425.1692; **TLC:** R_f = 0.38 (%20 EtOAc/hekzan, 254 nm) (EK 1.100).

4.2.35. Piridin-İndolo[2,3-b]karbazol-NDI monoimid (**350**)

316 mg (1.18 mmol) NDI **333**'ün DMF (15 mL) içerisindeki çözeltisine 500 mg (1.18 mmol) 4-(6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol-12-il)anilin (**349**)'un DMF (5 mL) içerisindeki çözeltisi 100°C sıcaklıkta damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 4-(6-(Piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol-12-il)anilin (**349**)'un tamamı eklendikten sonra banyo sıcaklığı 140°C 'ye getirildi ve 3 saat süre ile azot atmosferinde karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon çözücüsü 50°C 'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (795 mg) silika jel kolondan (30 g) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) ile yürütülerek 651 mg (%82) piridin-indolo[2,3-b]karbazol-NDI monoimid (**350**) elde

edildi. CH₂Cl₂ üzerinden kristallendirilen koyu turuncu renkli katının erime noktasının 400°C'den daha büyük bir değere sahip olduğu belirlendi.

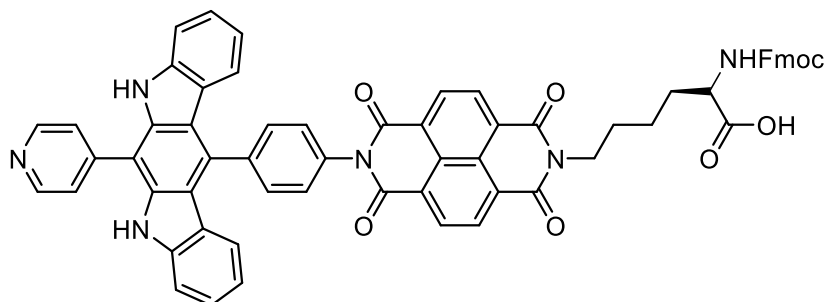


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.06 (s, NH, 2H), 8.91 (d, J = 5.4 Hz, =CH, 2H), 8.81 (s, =CH, 4H), 8.55 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.87 (d, J = 5.4 Hz, =CH, 2H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, =CH, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 6.91 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ 147.2, 146.9, 140.8, 137.1, 132.5, 136.5, 129.9, 129.5, 126.5, 126.44, 126.41, 125.5, 124.4, 123.0, 122.0, 121.7, 121.0, 120.5, 118.4, 118.2, 116.5, 112.5, 111.3, 110.9, 101.1; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3395, 3051, 3032, 3019, 2945, 2492, 1493, 1456, 741, 701; **ESI-MS** C₄₃H₂₂N₄O₅: [M+Na]⁺ için hesaplanan: 697.1590, bulunan: 697.1580; **TLC:** R_f = 0.32 (%10 CH₂Cl₂/MeOH, 254 nm) (EK 1.101).

4.2.36. N^α-Fmoc-L-lisin-NDI-indolo[2,3-b]karbazol-piridin (168)

500 mg (0.74 mmol) piridin-indolo[2,3-b]karbazol-NDI monoimid (**350**)'nin 10 mL DMF içerisindeki çözeltisine 273 mg (0.74 mmol) (((9H-floren-9-il)metoksi)karbonil)-L-lisin (**344**) ilave edilerek reaksiyon azot atmosferinde ve 140°C sıcaklıkta 10 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü 50°C'de vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün (825 mg) 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, CH₃CN:H₂O (20:80)) ile saflaştırıldı. Toplanan fraksiyonların HRMS vasıtasıyla yapı ve saflık dereceleri belirlendikten sonra CH₃CN vakumda uzaklaştırıldı ve kalan sulu çözelti örnek kabına alındıktan sonra suyun uzaklaştırılması için liyofilizatöre konuldu. Suyun uzaklaşması sonucu 496 mg (%64) N^α-Fmoc-L-lisin-NDI-indolo[2,3-b]karbazol-piridin **168** elde edildi. Kırmızı renkli katı

olarak elde edilen katı maddenin erime noktasının 400°C'den daha büyük bir değere sahip olduğu belirlendi.

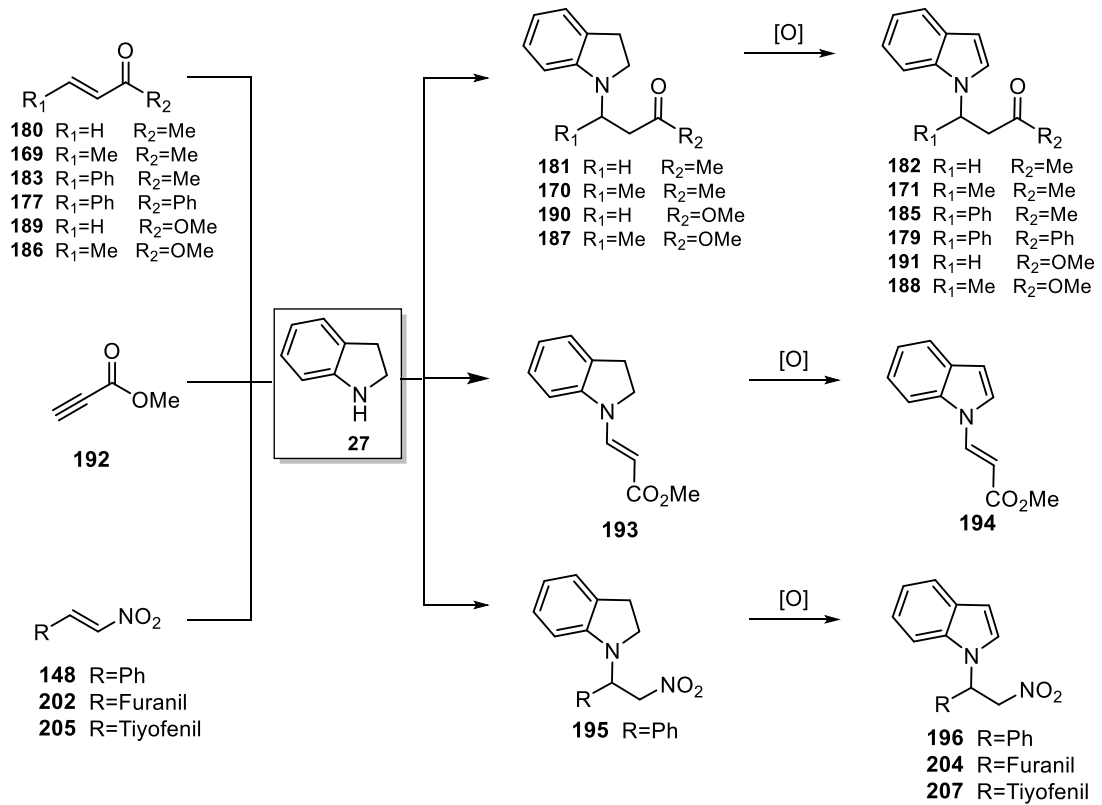


¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.92 (bs, CO₂H, 1H), 11.06 (s, NH, 2H), 8.91 (bs, =CH, 4H), 7.88 (d, J = 4.3 Hz, =CH, 4H), 7.79-7.78 (m, =CH, 4H), 7.47-7.42 (m, =CH, 4H), 7.28-7.26 (m, =CH, 4H), 7.04-7.01 (m, =CH, 4H), 6.93-6.89 (m, =CH, 4H), 5.59 (bs, NH, 1H), 4.31-4.23 (m, CH, 1H), 4.14-4.04 (m, CH, CH₂, 3H), 3.04 (dd, J = 10.5, 6.6 Hz, CH₂, 2H), 1.81-1.64 (m, CH₂, 2H), 1.47-1.30 (m, CH₂, 4H); **¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆):** δ 162.8, 162.5, 162.4, 161.6, 161.1, 160.8, 159.9, 150.6, 150.5, 143.1, 142.1, 141.0, 140.9, 140.8, 137.1, 135.2, 130.3, 130.2, 130.1, 130.0, 129.5, 126.5, 126.1, 125.0, 124.4, 122.9, 120.5, 118.2, 118.1, 116.0, 110.9, 110.7, 64.9, 53.4, 50.3, 36.8, 28.8, 27.0, 15.2; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3395, 3051, 3019, 2945, 2492, 1493, 1456, 741, 701; **ESI-MS** C₆₄H₄₄N₆O₈: [M+H]⁺ için hesaplanan: 1025.3221, bulunan: 1025.3241 (EK 1.102 ve EK 2.9).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. Yeni N1-Sübstitüe İndolin ve İndol Türevlerinin Etkili Bir Yöntemle Sentezi

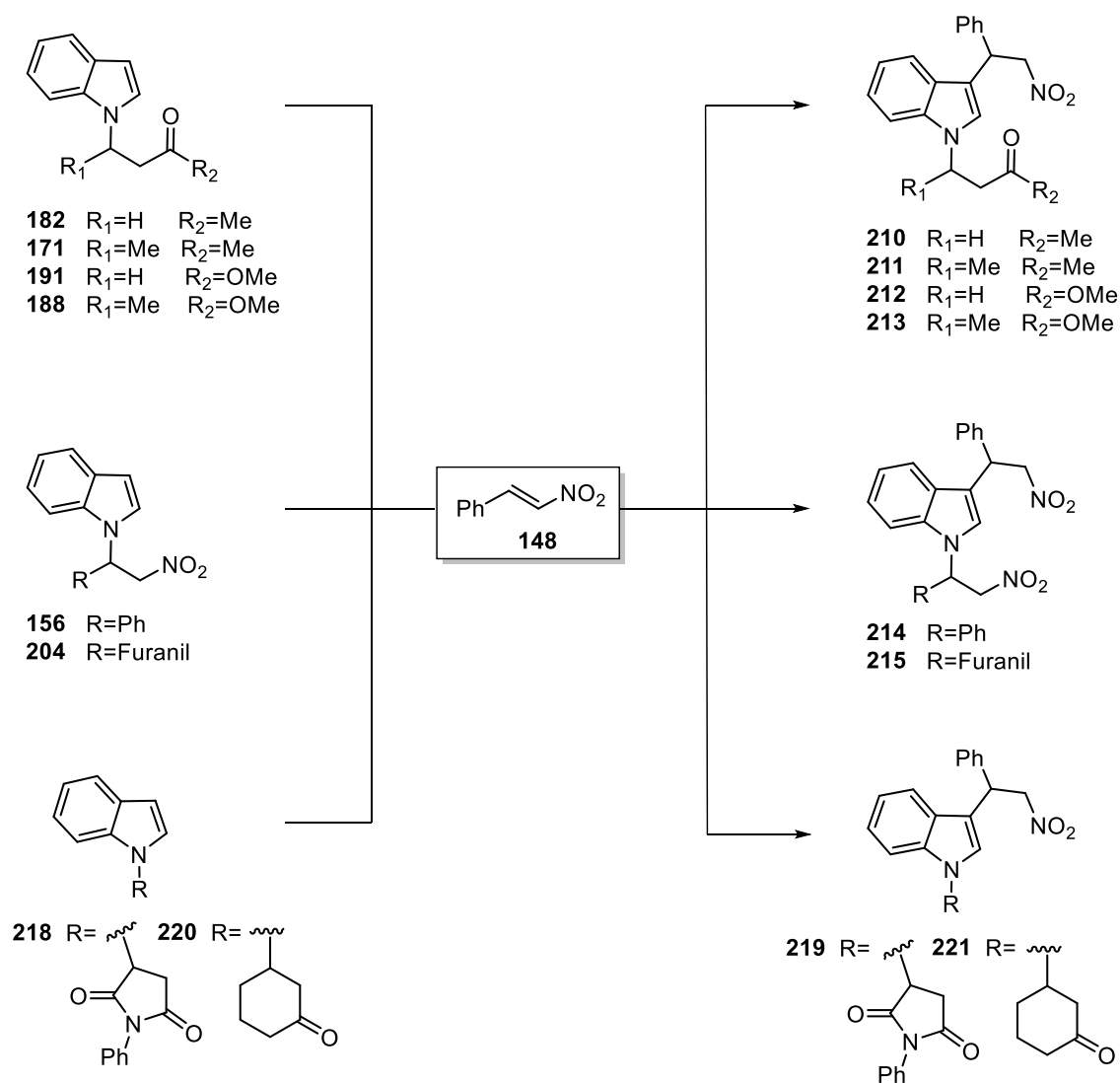
İndol halkasında bulunan azot atomunun nükleofilik gücü oldukça düşüktür. Bu nedenle N1-sübstitüe indollerin sentezi özel bir sentetik dizayn gerektirir. Potansiyel çıkış molekülleri olarak α,β -doymamış asiklik; keton, ester, aldehit ve nitro-olefinler gibi geniş yelpazede Michael akseptörleri ile indolin (35)'in Lewis asit $[(\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O})]$ veya Lewis baz ($\text{KF} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$, DMAP) katalizli Michael tepkimelerinden, N1-sübstitüe indolin türevleri ve elde edilen N1-sübstitüe indolin türevlerinin DDQ veya MnO_2 gibi yükseltgeyicilerle oksidasyonundan ise N1-sübstitüe indol türevleri yüksek verimlerle elde edildi (Şema 110). Böylelikle, literatüre hem yeni bir yöntem hem de birçok yeni N1-sübstitüe indolin ve indol türevi kazandırılmış oldu.



Şema 110

5.2. 1,3-Disübstitüe İndol Türevlerinin Sentezi

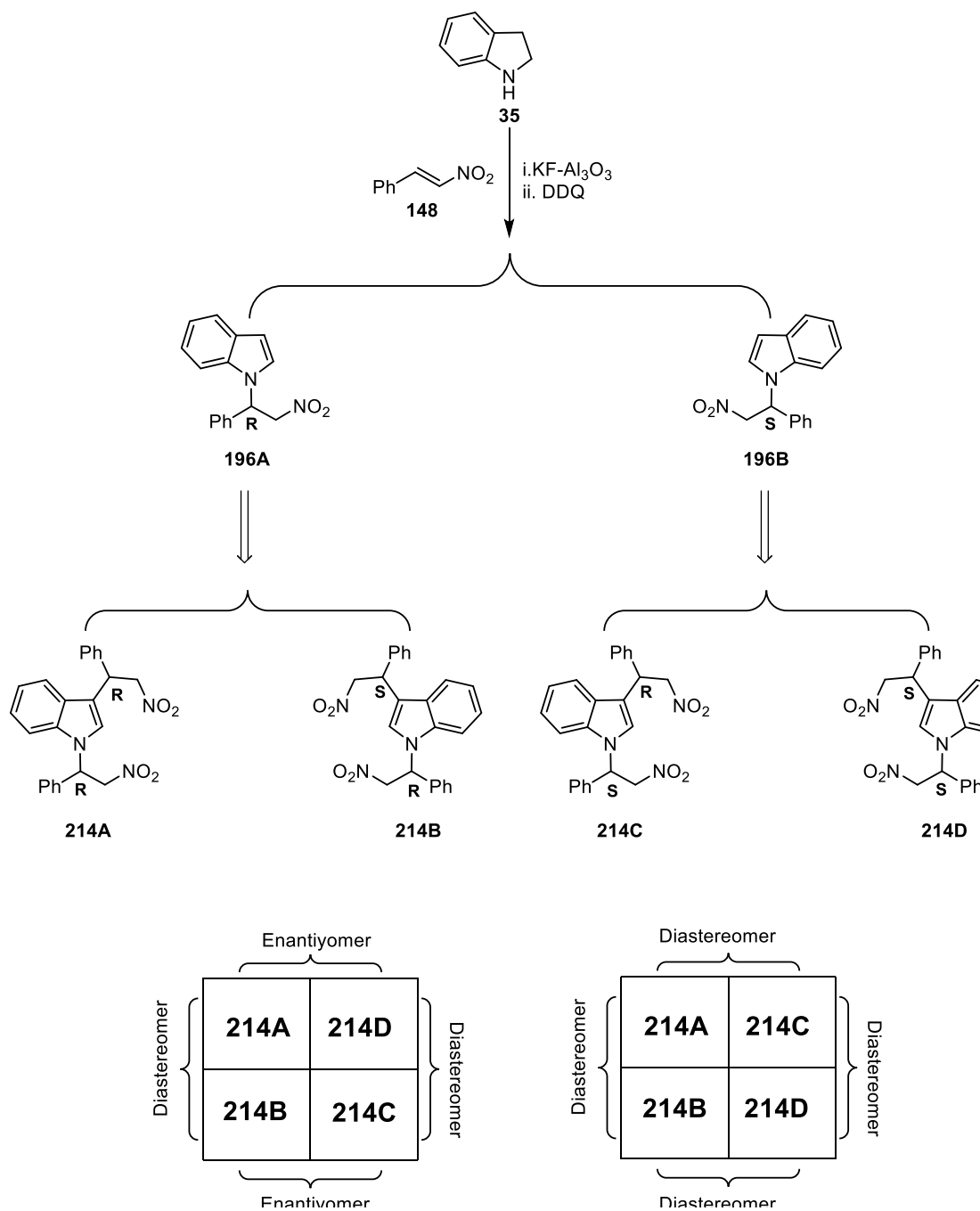
İndolin (35)'den iki basamakta elde edilen *N*1-sübstitüe indol türevlerinin $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ katalizörlüğünde *trans*- β -nitrositiren (148) ile gerçekleştirilen reaksiyonlarından 1,3-disübstitüe indol türevleri yüksek verimlerle elde edilmiştir (Şema 111).



Şema 111

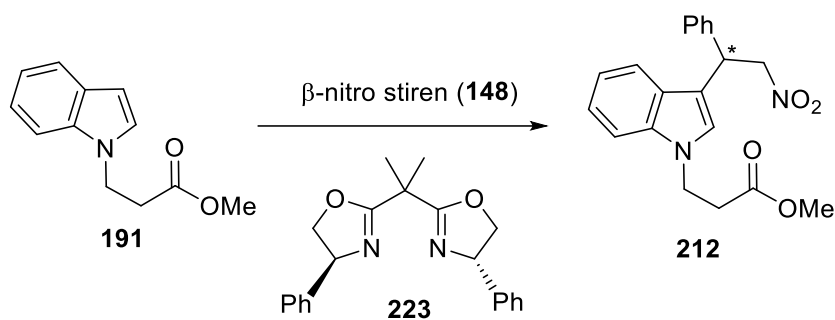
Dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta, elde edilen 1,3-disübstitüe indol türevlerinin Şema 112'de belirtildiği gibi diastereomer ve enantiyomer karışımlarının oluşmasıdır.

Diastereomerler ^{13}C -NMR’da farklı kimyasal kayma değerlerine sahip olacağından karbon rezonans sinyalleri beklenenden daha fazla görülmektedir.



Şema 112

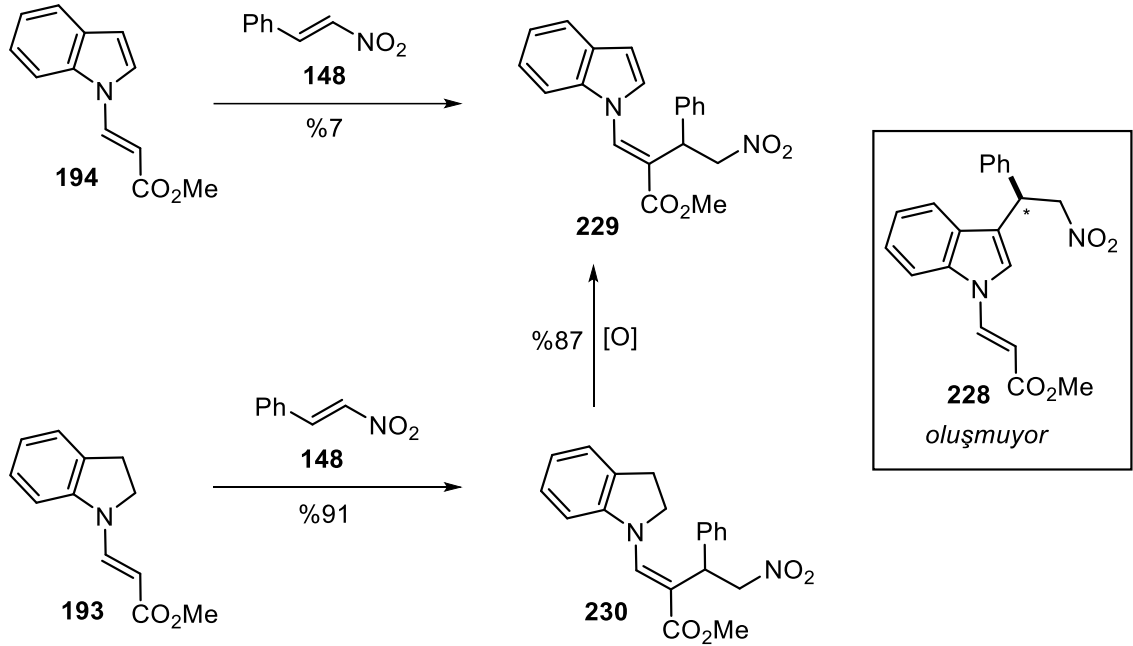
3-Süstitüe indol türevlerinin asimetrik sentezleri üzerine çok fazla sayıda çalışma mevcuttur. Rasemik olarak elde edilen 1,3-disüstitüe ürünü **212**'nin ticari olarak elde edilen kiral katalizörlerle enantiyo seçici olarak sentezlenmesi üzerine çalışmalar gerçekleştirildi. [(S)-Ph-BOX] (**223**) çinko triflat $[Zn(OTf)_2]$ katalizörlüğünde değişik sıcaklıklarda gerçekleştirilen reaksiyonlardan seçicilik gözlensede bu oranın istenilen düzeyde olmadığı görüldü (Şema 113). Burada ilginç olan bir nokta reaksiyonun gerçekleştirildiği ortam sıcaklığın artması ile reaksiyon veriminin yanında enantio seçiciliğinde artıyor olmasıdır.



Deney	Zaman	Sıcaklık (°C)	Verim (%)	Enantiyomerik Oran
1	12 saat	rt	90	28
2	24 saat	-30	88	20
3	24 saat	-70	85	16

Şema 113

(*E*)-Metil 3-(1*H*-indol-1-il)akrilat (**194**)'ün *trans*-β-nitrostiren (**148**) ile [(S)-Ph-BOX] (**223**) çinko triflat $[Zn(OTf)_2]$ kompleksi katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonundan oluşması hedeflenen 1,3-disüstitüe indol türevinin oluşmadığı gözlenirken, oldukça düşük bir verimle Baylis-Hillman tipi katılma ürünü **63**'ün oluştuğu görüldü (Şema 114). Baylis-Hillman tipi katılma ürünü **229**'un yüksek verimle edilmesi amacıyla, (*E*)-metil-3-(indolin-1-il)akrilat (**193**)'ün $Zn(OTf)_2$ katalizörlüğünde *trans*-β-nitrostiren (**148**) ile reaksiyonu gerçekleştirilerek indolin türevi **230** ve **230**'un yükseltgenmesi ile indol türevi **229** yüksek bir verimle elde edildi (Şekil 114).

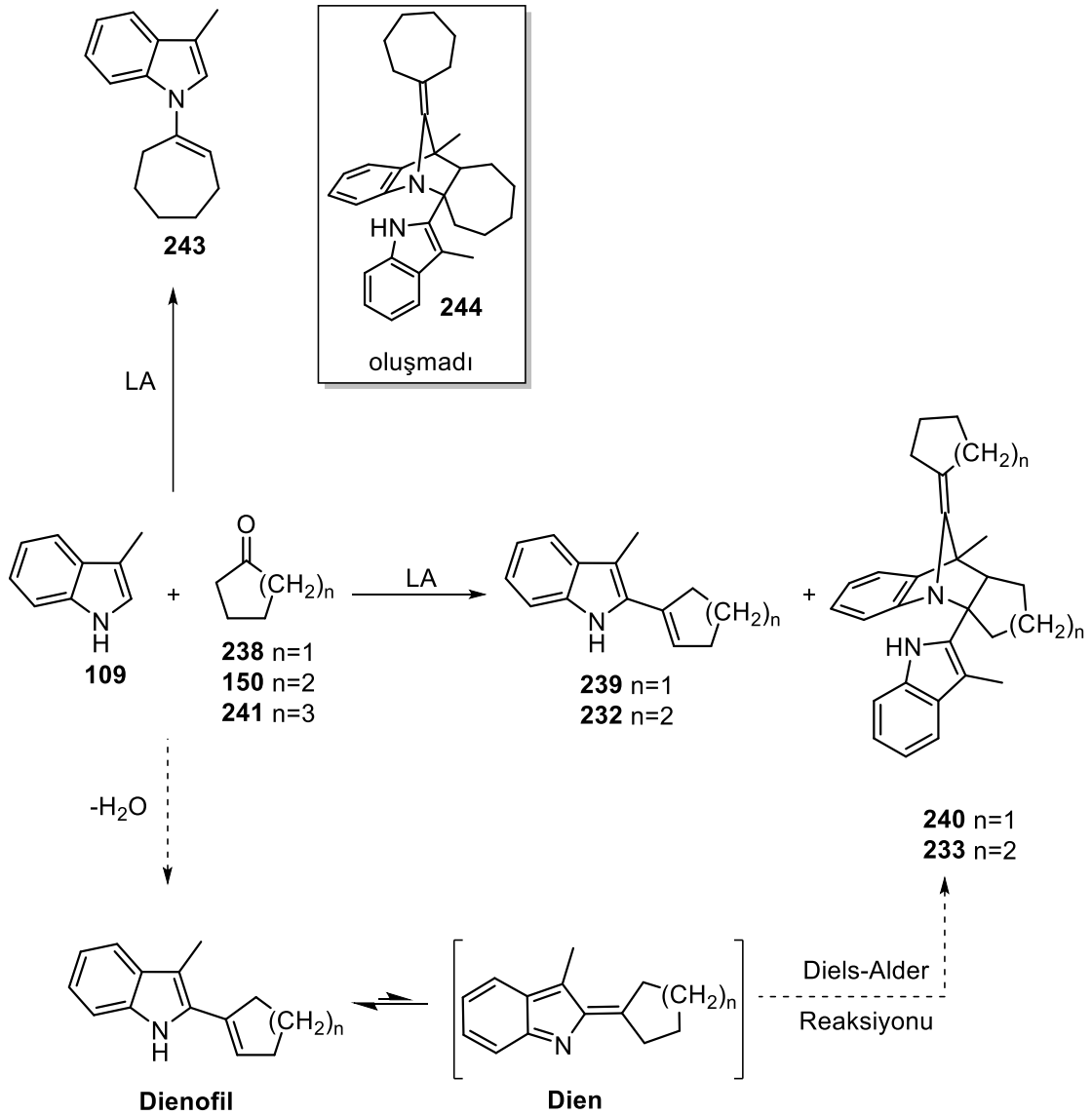


Şekil 114

5.3. 3-Metil-1*H*-indol (109) ve Siklik Ketonların Reaksiyonlarının İncelenmesi

C2-Süstitüe indol türevlerinin sentezi için önemli bir çıkış molekülü olan 3-metil-1*H*-indol (109)'un siklik ketonlarla yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilen reaksiyonları neticesinde hedeflenen ürünlerin aksine indol kimyası için önemli olabilecek yeni indol iskeletleri elde edildi. 3-Metil-1*H*-indol (109) ile sikloheksanon (150) ve siklopentanon (238)'in reaksiyonlarından 2-vinilindol ve Diels-Alder ürünlerinin oluştuğu NMR spektrumundan belirlendi. Ancak, yapılan saflaştırma işlemleri neticesinde Diels-Alder ürünleri izole edilebilirken, 2-vinilindollerin kararsız olduğu görüldü. Öte yandan, 3-metil-1*H*-indol (109) ile sikloheptanon (241)'in aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonundan ise diğer ketonlardan farklı davranış göstererek 1-(siklohept-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (243) tek ürün olarak gözlemlendi (Şema 115). Sikloheptanon halkasının sikloheksanon ve siklopentanon halkalarına göre daha esnek ve hacimli bir yapısının olmasından dolayı 3-metilindol'ün iki pozisyonuna katılmasını sterik olarak engellediği varsayılmaktadır. Burada dikkate değer bir diğer nokta ise, Diels-Alder ürünlerinin oluşumu için gerekli olan dien molekülünün reaksiyon ortamında oluşmasıdır. Düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilen reaksiyonlar neticesinde oluşumu gözlenmeyen Diels-alder

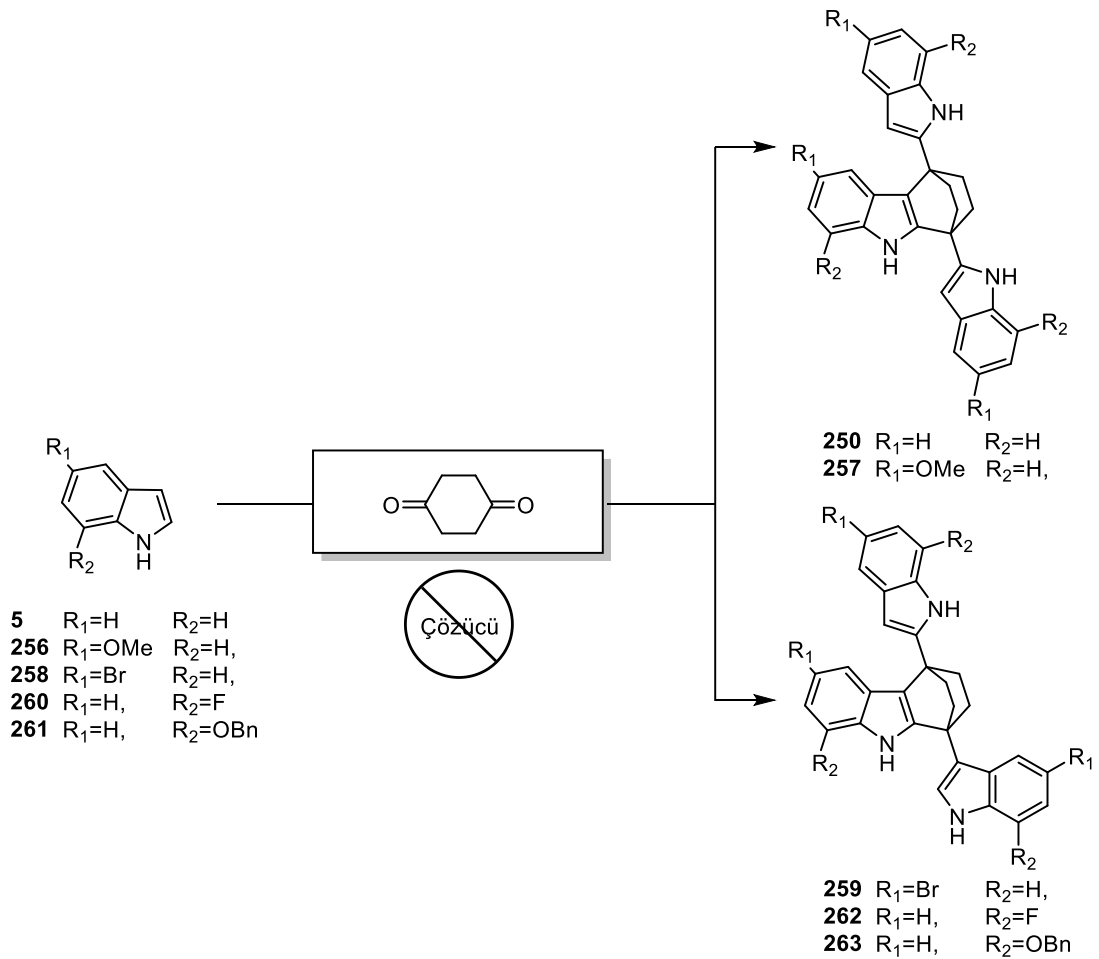
ürünün oluşumunda kritik nokta 3-metil-1*H*-indol (**109**) ile siklikketonların reaksiyonundan oluşan 2-vinilindoller **232** ve **239**'un termal olarak hidrojen kayması sonucu heterofulven türevlerine dönüşmesidir. Aynı sıcaklıkta oluşan heterofulven türevinin dien, 2-vinilindoller ise dienofil olarak [4+2] siklokatılması sonucu ilgili Diels-Alder ürünleri **233** ve **240**'ın oluştuğu öngörülmektedir (Şema 115).



Şema 115

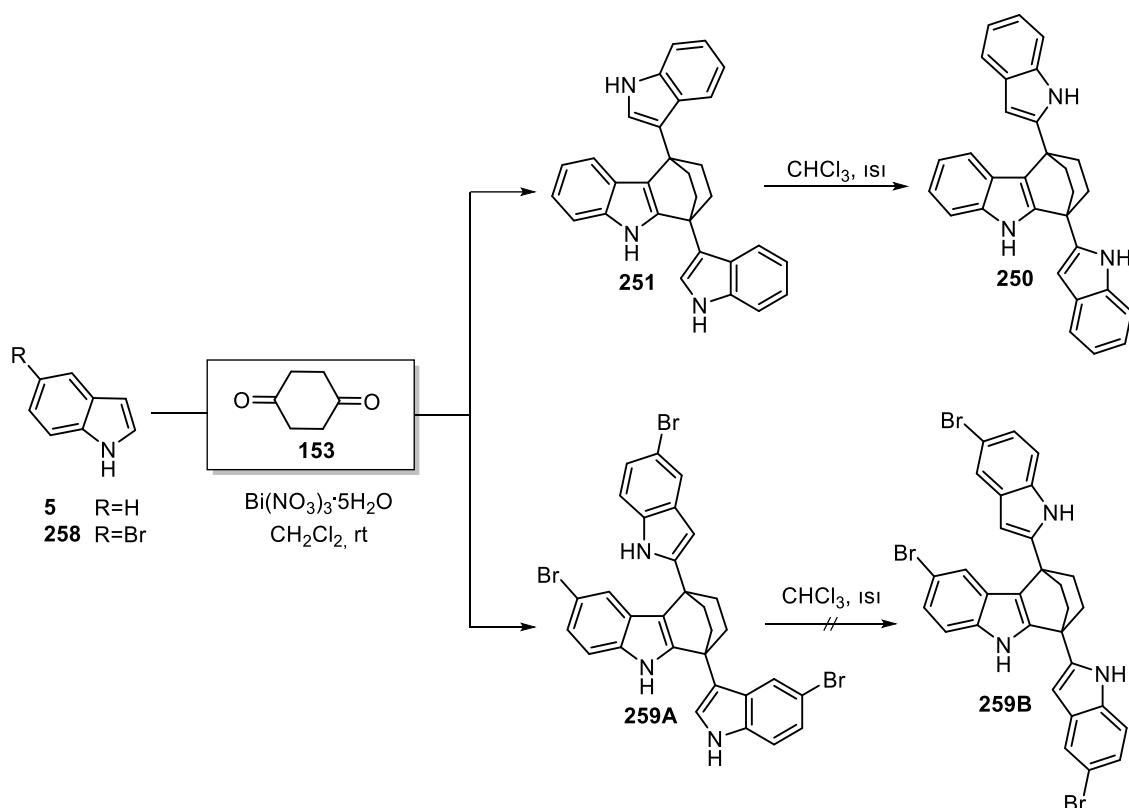
5.4. İndol Türevlerinin Sikloheksan-1,4-dion (153) ile Reaksiyonlarının İncelenmesi

Bisindol alkaloidlerin önemli biyolojik aktiviteye sahip olduğu yapılan araştırmalar neticesinde rapor edilmiştir. Saraçoğlu ve grubu tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada indol türevleri ile sikloheksanon (153)'ün reaksiyonundan 1,3-bis(1*H*-indol-3-il) benzen ve 3-alkil indol türevlerinin elde edilmesi üzerine, indol türevlerinin sikloheksan-1,4-dion (153) ile reaksiyonları incelendi. İndol (5) ve beş üyeli halkada sübstituent içermeyen indol türevleri ile sikloheksan-1,4-dion (153)'ün 140°C'de çözücü kullanılmadan Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonlarından bisindol tetrahidrokarbazol türevlerinin oluşumu gözlemlendi (Şema 116). Reaksiyonlar indol türevleri ve sikloheksan-1,4-dion (153)'ün değişik ekivalentlerinde de gerçekleştirildi fakat her defasında aynı sonuçlar elde edildi ve böylelikle üç tane indol içeren yeni bir iskeletin inşası gerçekleştirildi.



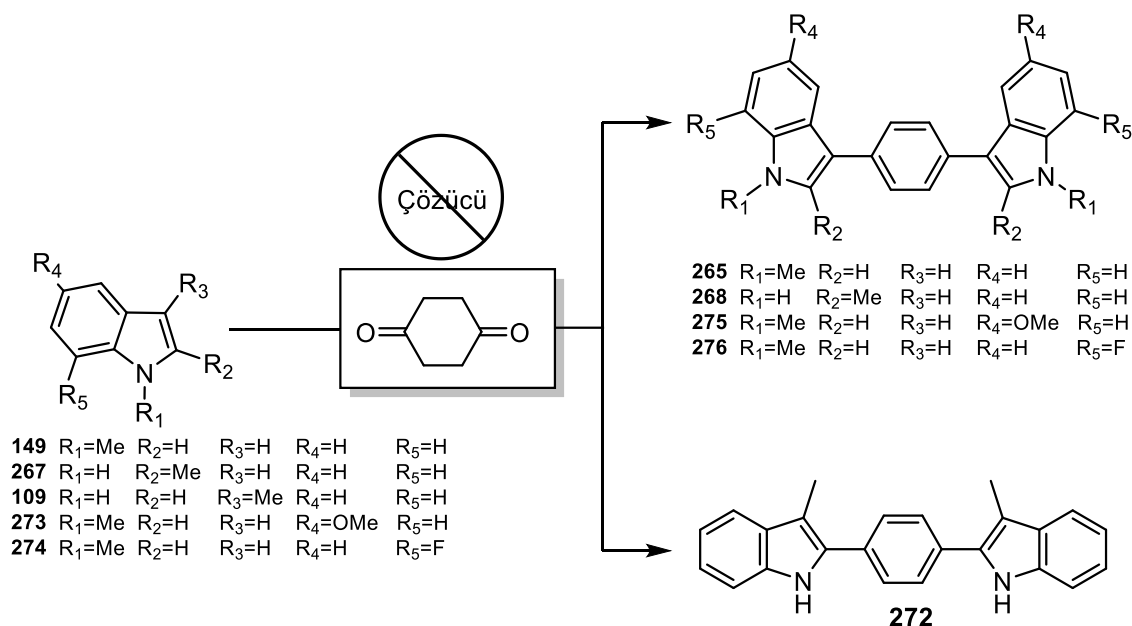
Şema 116

İndol (5) ile sikloheksan-1,4-dion (153)'ün oda sıcaklığında ve $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonundan 3,3'-bisindol tetrahidrokarbazol türevi 251'in oluştuğu gözlenirken 251'in zamanla veya ısıtıldığında 2,2'-bisindol tetrahidrokarbazol türevi 250'ye dönüştüğü belirlendi. Bu sonuçlara göre 250'nin termodinamik olarak daha kararlı olduğu düşünülmektedir. Diğer indol türevlerinden yalnızca 5-bromindol (258)'in sikloheksan-1,4-dion (153) ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan düşük bir verimle 2,3'-bisindol tetrahidrokarbazol türevi 259 elde edildi (Şema 117).



Şema 117

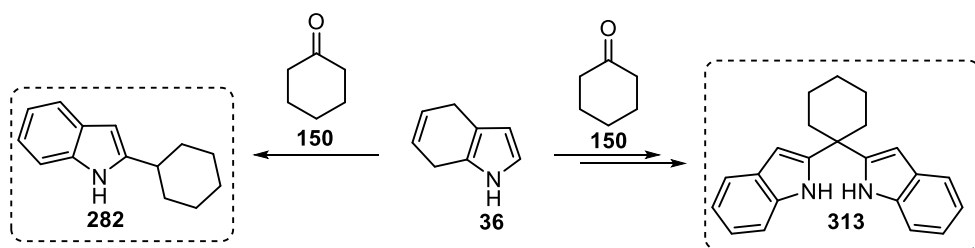
İndol biriminin beşli halkasının en az bir sübstituent içerdiği indol türevleri ile sikloheksan-1,4-dion (153)'ün reaksiyonlarından ise 1,4-bis(1*H*-indol-3-il)benzen türevlerinin oluşumu gözlemlendi (Şema 118). Elektron çekici gruplar indol halkasının reaktivitesini düşürdüğünden dolayı elektron çekici grup içeren indol türevlerinin sikloheksan-1,4-dion (153) ile reaksiyonları gerçekleşmedi. Böylelikle sentetik olarak 1,4-bis(1*H*-indol-3-il) benzen türevlerinin sentezi için etkili bir yöntem geliştirildi (Şema 118).



Şema 118

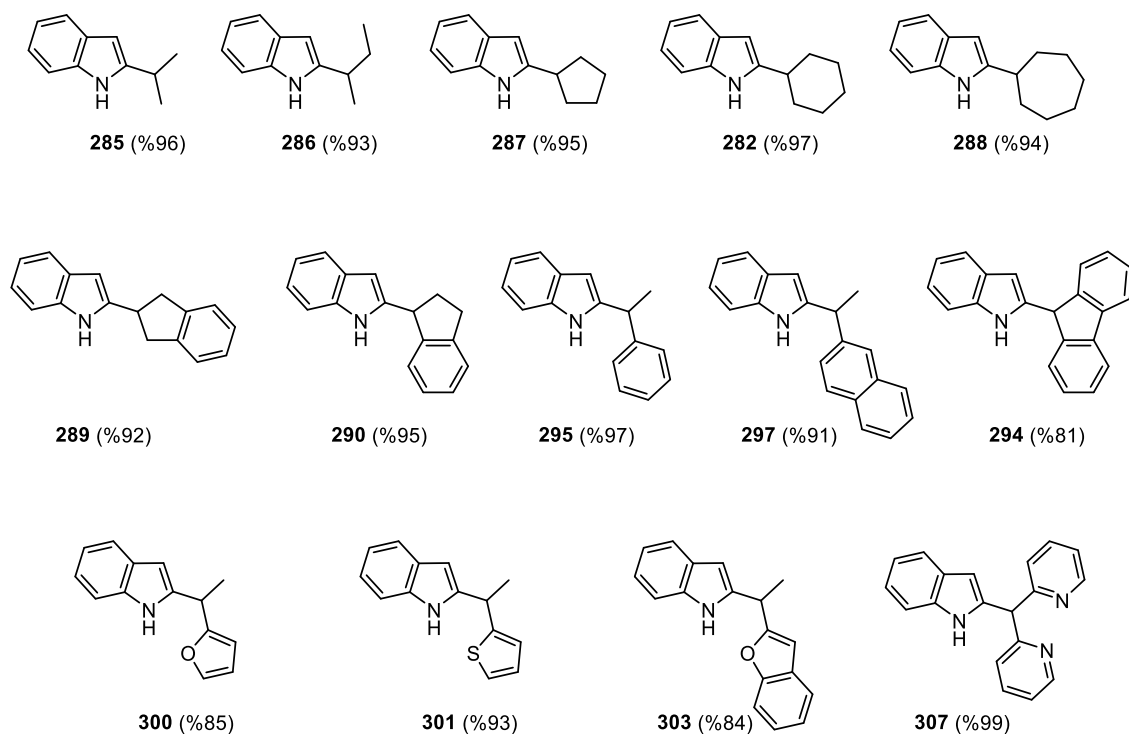
5.5. 4,7-Dihidroindol'ün Yeni Sentetik Uygulamaları

Son zamanlarda pirolük NH grubu içeren farklı heterosiklik halka sistemlerine artan ilginin sebeplerinden birisi, anyonlar için moleküler tanıyıcı olarak etki etme kabiliyetleridir. İndol halkasının sahip olduğu reaktiviteden dolayı çalışmalar 3-pozisyonu eksenli olup, 2-süstitüe indoller ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu yüzden 4,7-dihidroindol (**36**)'nın yeni sentetik potansiyelleri araştırıldı ve elektrofil olarak çok sayıda keton kullanılarak yeni 2-alkilindoller ve 2,2'-bisindolilmetan türevlerinin sentezi için sentetik açıdan etkili bir yöntem geliştirildi (Şema 119). Ayrıca sentezi gerçekleştirilen bazı 2-alkilindoller ve 2,2'-bisindolilmetanların kemosenör özellikleri üzerine de çalışmalar gerçekleştirdi.



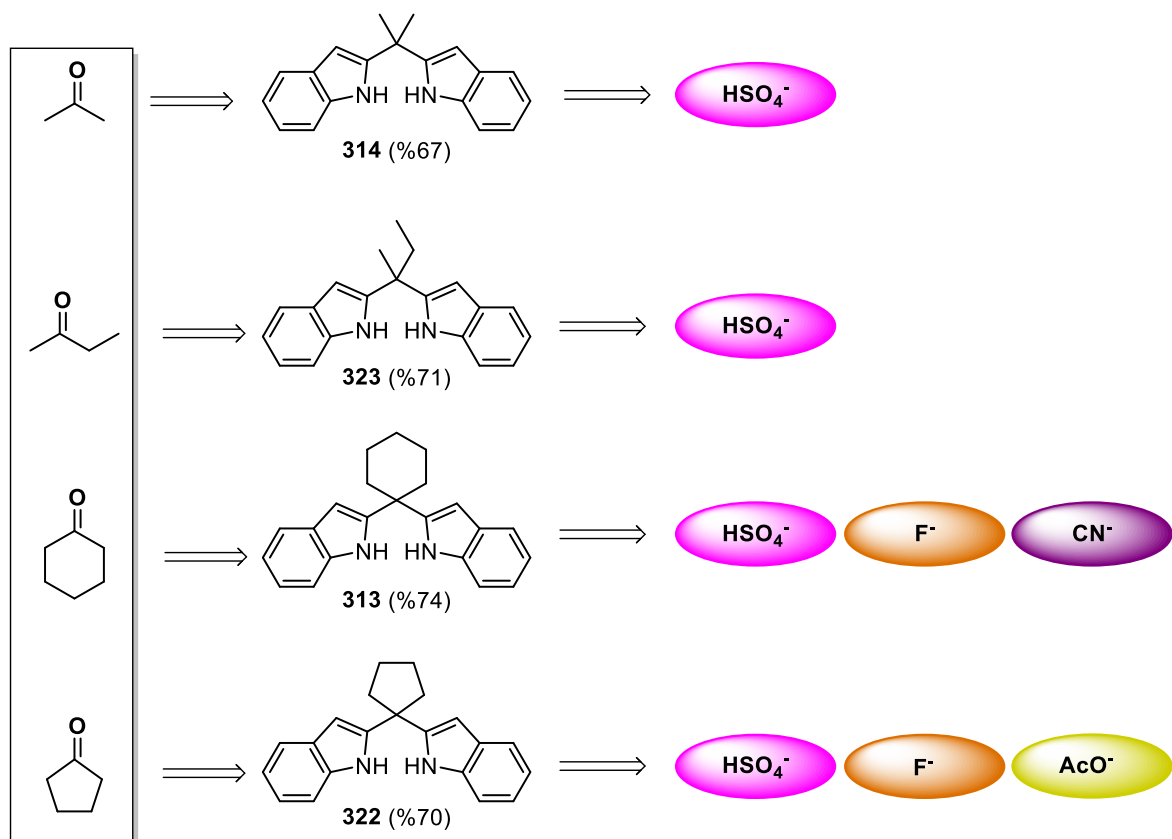
Şema 119

4,7-Dihidroindol (**36**) ile ketonlardan 2-alkil indollerin sentezi *in situ* olarak dehidratasyon ve redoks izomerizasyon basamağını içermektedir. Elde edilen 2-alkil indol türevi **301**'in anyonlarla gerçekleştirilen çalışmalarından liganın F^- iyonuna karşı spesifik olarak etki gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 5.1. Sentezi gerçekleştirilen 2-süstitüe indol türevleri

4,7-dihidroindol (**36**) ve ketonlardan 2,2'-bis(indolil)metanların sentezi ardışık iki Friedel-Crafts alkilasyonu ve ardından bir oksidasyon basamağını içermektedir. Çok çeşitli keton portföyünün elektrofil olarak kullanıldığı reaksiyonlarda sıklık ve asıklık alifatik ketonlardan 2,2'-bis(indolil)metanlar elde edilmiştir. Ancak aril-alkil ya da aril-aril tipi ketonlar 2,2'-bis(indolil)metanların yerine sadece 2-alkil indollerini vermiştir. Sentezi gerçekleştirilen 2,2'-bisindolil metan türevlerinin sensör özellikleri de incelendi. Liganlar **314** ve **323**'ün CH_3CN içerisinde anyonlarla gerçekleştirilen çalışmalarda HSO_4^- iyonuna karşı spesifik olarak ilgilerinin olduğu hem çıplak gözle görülebilen renk değişiminden hem de UV-vis çalışmalarıyla belirlendi (Şema 120).



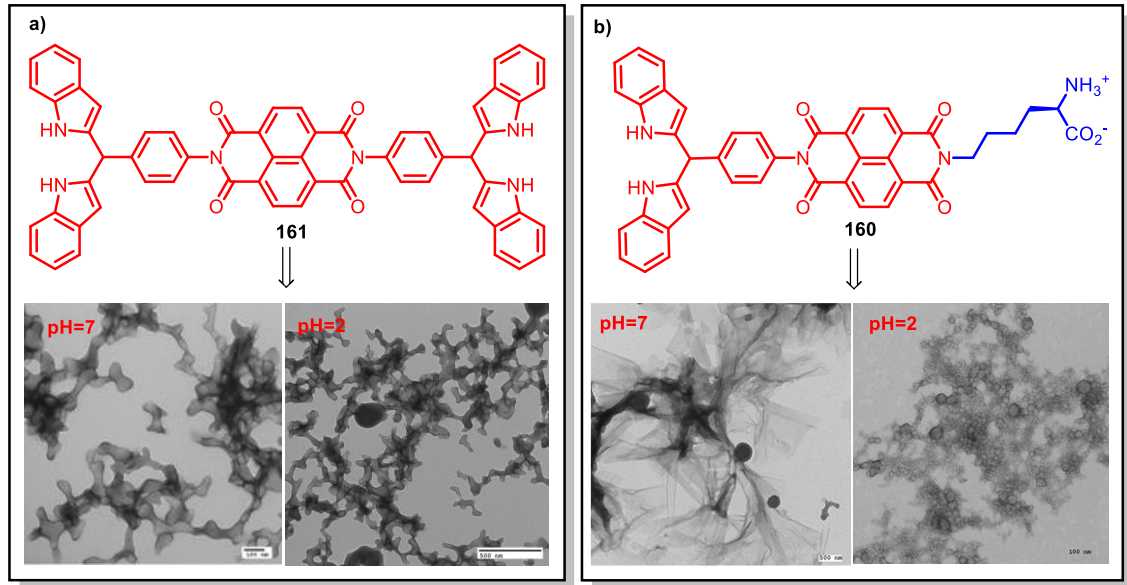
Şema 120

5.6. İndol Temelli Amfifilik Moleküllerin Sentezi ve Kendiliğinden Düzenlenme ile Nano Yapıların Eldesi

Kontrollü ve öngörülebilir tek boyutlu (1D) nano yapılar oluşturmak amacıyla suda çözülebilir organik moleküllerin kullanılmasına son yıllarda artan bir ilgi vardır. Bu amaçla, *L*-lisin, NDI (naftalen diimid) ve indol birimi ihtiva eden ve buna bağlı olarak, hem amfifilik hem de amfifobik özellik gösteren indol türevleri sentezlendi ve elde edilen moleküllerin kendiliğinden (self-assembly) düzenlenmesi sonucu nano yapıların oluşumu incelendi.

İlk olarak, 2,2'-bisindol türevleri amfifilik moleküller **160** ve **161** sentezlendi. Bisindolmetan türevi **161**'in nötral şartlarda su ve MeOH/H₂O içerisinde gerçekleştirilen çalışmalarına ait UV spektrumundaki kırmızı alana olan bant I ve bant II kayması

molekülde π - π etkileşiminin olduğunu göstermesine karşın alınan TEM görüntülerinden düzensiz nanoplaka benzeri yapıların oluştuğu belirlendi (Şekil 5.2a). Bunun üzerine molekülün su içerisindeki çözünürlüğünü artırmak için asidik şartlarda su ve MeOH/H₂O içerisinde gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından da benzer şekilde nanoplaka yapıların oluşumuyla sonuçlandı. Düzenli nano yapıların elde edilememesinde molekülün suda çözünebilir gruplar içermemesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilen diğer indol türevi NH₂-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın da değişik çözelti sistemlerinde kendiliğinden düzenlenme çalışmaları gerçekleştirildi. NH₂-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın su ve %10 TFA/H₂O içerisinde kendiliğinden düzenlenmesi sonucu alınan TEM görüntülerinden, nötral şartlarda su içerisinde nanoplakaya benzer basit ve düzensiz nano yapıların, %10 TFA-H₂O içerisinde ise düzensiz nanoküre yapıların oluşmaya başladığı görüldü (Şekil 5.2b).

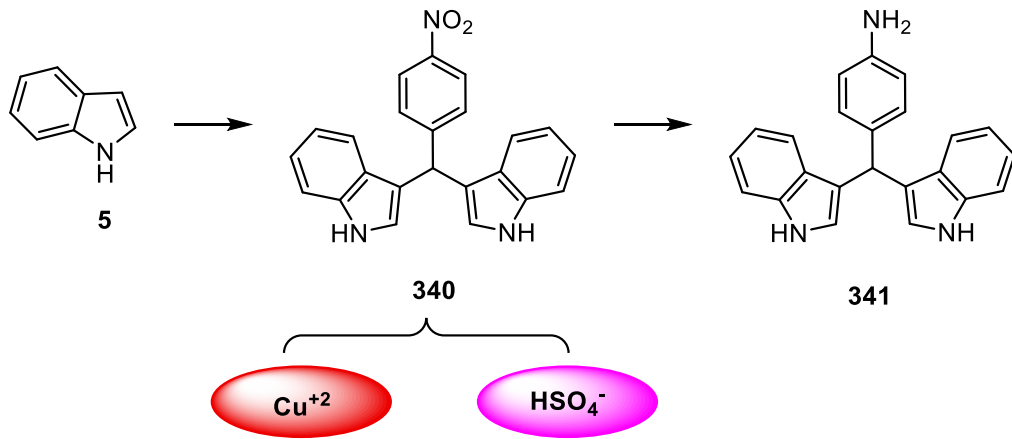


Şekil 5.2. a) 2,2'-Bisindol-NDI-2,2'-bisindol **161** ve **b)** NH₂-L-lisin-NDI-2,2'-bisindol **160**'ın TEM görüntüleri

2,2'-Bisindol temelli indol türevlerinin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu nano yapıların elde edilmesi için gerçekleştirilen çalışmalarda her ne kadar basit nano yapıların oluşumu gözlenirse de daha düzenli nano (nano tüp, nano halka, misel, nano fiber v.b.)

yapılara düzenlenemediği görüldü. Bunun moleküllerin çözücü ortamına ve değişik pH şartlarına karşı kararlı olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

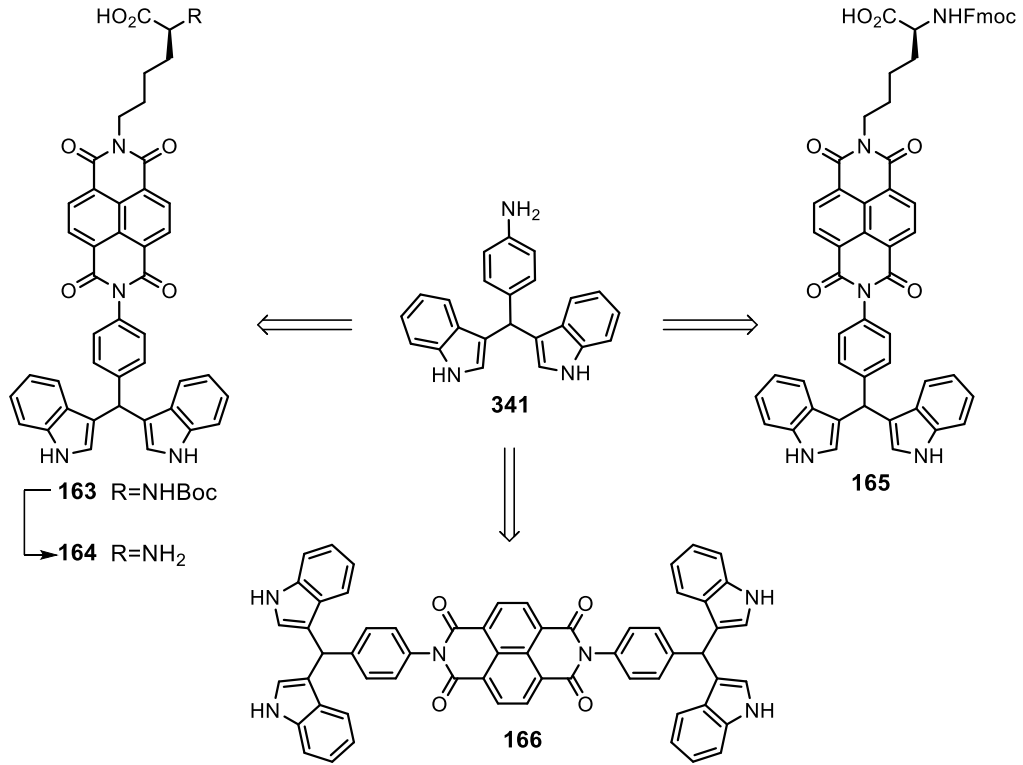
Sentezi ve kendiliğinden düzenlenerek nano yapıların elde edilmesi üzerine çalışılan diğer moleküller 3,3'-bisindol birimi bulunduran, *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**, NH₂-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**, *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165** ve 3,3'-bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166** bileşikleridir. Hedef moleküllerin sentezi için çıkış molekülü olan 4-(di(1*H*-indol-3-il)metil)anilin (**341**) indolden başlayarak iki basamakta sentezlendi (Şema 121). Ayrıca, sentezi gerçekleştirilen; 3,3'-bisindol türevi **340**'ın geniş yelpazede katyon ve anyonlarla çalışmaları da değişik çözücü ve pH değerlerinde gerçekleştirildi. Katyonlarla gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde CH₃CN:H₂O (7:3, v/v) çözücü sisteminde ligantın Cu⁺² iyonlarına karşı seçicilik gösterdiği hem çıplak gözle renk değişiminden hem de UV-vis çalışmalarından belirlenirken, 3,3'-((4-nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**340**)'ın THF içerisinde anyonlarla gerçekleştirilen çalışmalarından AcO⁻, F⁻, HSO₄⁻ ve CN⁻ anyonlarına, TFA/H₂O (4:1, v/v) içerisindeki çalışmalarından ise spesifik olarak HSO₄⁻ iyonuna karşı seçicilik gösterdiği hem numunedeki renk değişiminden hem de UV-vis spektroskopisinden belirlendi.



Şema 121

Bu uygulamalarının ardından uygun çözücü sistemleri içerisinde **340**'ın hem Cu⁺² hemde HSO₄⁻ sensörü özelliğinin olduğu belirlendi.

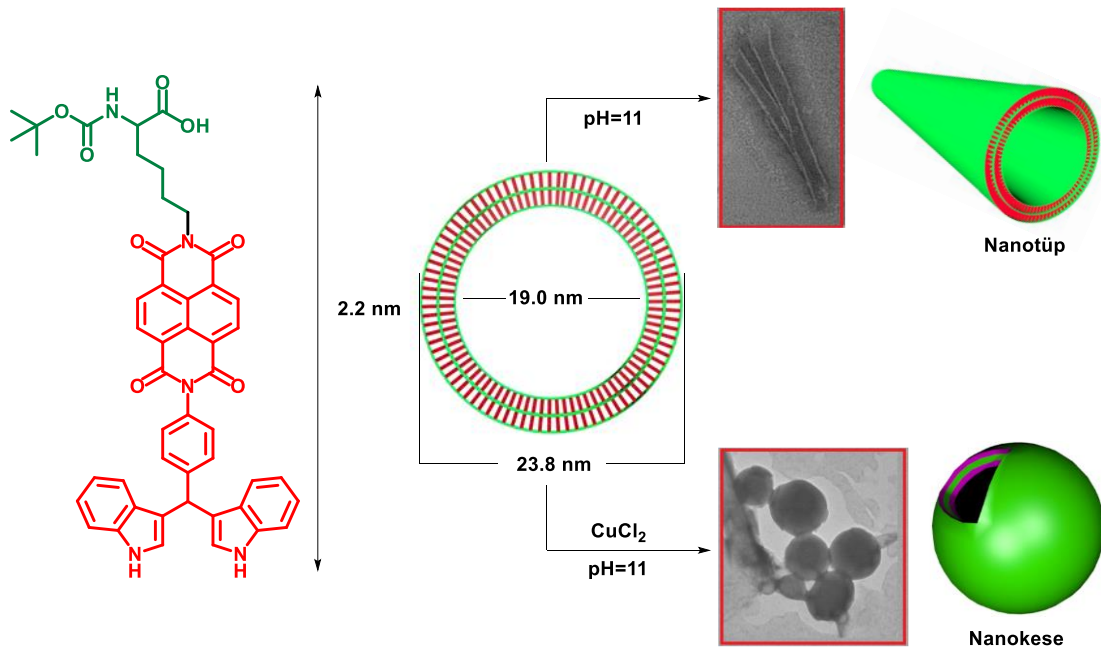
Elde edilen bu veriler ışığında 3,3'-bisindol birimi ihtiva eden amfifilik organik moleküller **163-166**'nın kemosenör çalışmaları neticesinde supramoleküler kimyanın en popüler ayaklarından birisi olan nano sensörler alanına katkı sağlayacak etkili nano malzemeler olup olmayacakları da araştırıldı (Şema 122).



Şema 122

Nano boyuttaki yapıların oluşumu için suda çözünebilir tarzda moleküllerin sentezi oldukça büyük önem arz etmektedir. İki farklı yöntemle sentezlenen ve yapı olarak değişik non-kovalent etkileşimler yapma kapasitesine sahip gruplar ihtiva eden *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün kendiliğinden düzenlenme çalışmaları üzerine değişik çözücü ve pH sistemlerinde çalışmalar gerçekleştirildi ve bazik şartlar altında CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisinde nanotüp oluşumları gözlemlendi (Şekil 5.3). TEM görüntüleri incelendiğinde, ligantın bazik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano tüpün iç çapının 19.0 nm, dış çapının 23.8 nm ve çeper kalınlığının ise 4.8 nm olduğu görülmektedir. *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisinde metallerle olan etkileşimleri de incelendi ve ligantın Cu⁺² katyonu ile

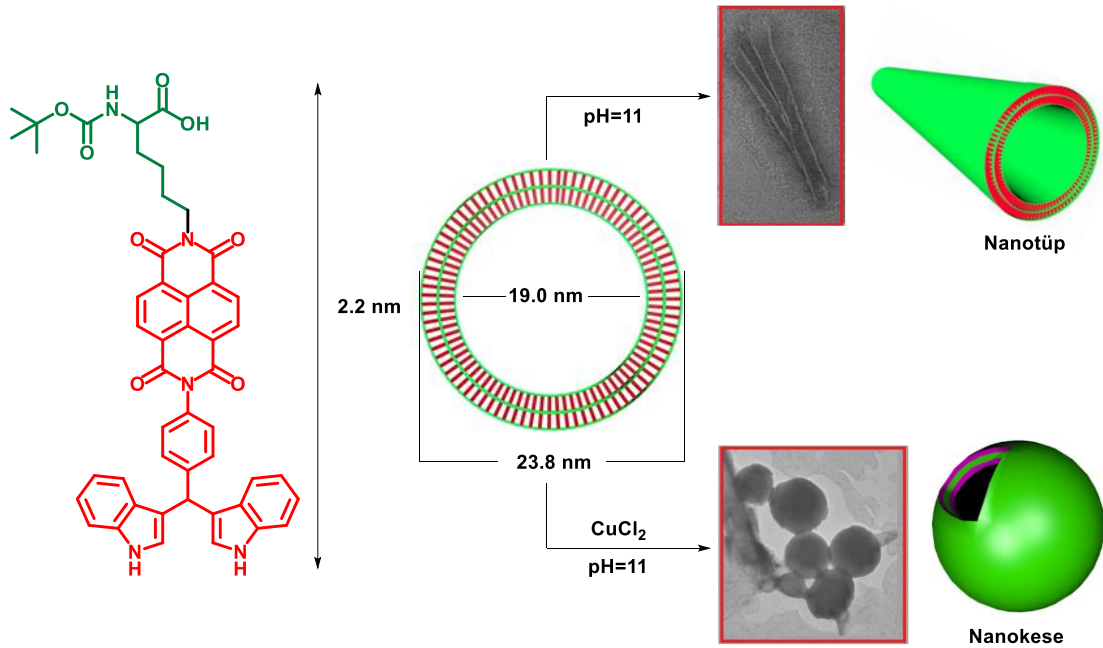
etkileştiği belirlendi. Ligant-Cu⁺² kompleksinin kendiliğinden düzenlenme çalışmaları gerçekleştirildiğinde yine bazik şartlarda nanokese yapıların oluştuğu TEM görüntülerinden belirlendi (Şekil 5.3). Böylelikle pH ve metallere karşı duyarlı bir ligant sentezlenerek kendiliğinden nano yapılara düzenlenmesi üzerine yapılan çalışmalardan başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**'ün değişik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano yapılar

NH₂-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisinde farklı pH değerlerinde gerçekleştirilen çalışmalarından ise nano yapıların oluştuğu TEM görüntülerinden belirlendi. Ligant **164**'ün CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisinde nötral şartlarda kendiliğinden düzenlenmesinden oldukça düzensiz nano fiber oluşumlar gözlenirken, asidik şartlarda 21.2 nm dış çap, 4.8 nm iç çap ve 16.4 nm kalınlığında oldukça düzenli nanotüplerin oluştuğu TEM, AFM ve SEM görüntülerinden belirlendi (Şekil 5.4). Öte yandan, bazik şartlarda gerçekleştirilen çalışmalardan herhangi bir etkileşimin olmadığı ve buna bağlı olarak da düzenli bir nano oluşum gözlenmedi. NH₂-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün sentezi ve değişik pH şartlarında gerçekleştirilen çalışmalarının yanı sıra, çok sayıda metalle olan etkileşimleri de incelendi. Yapılan

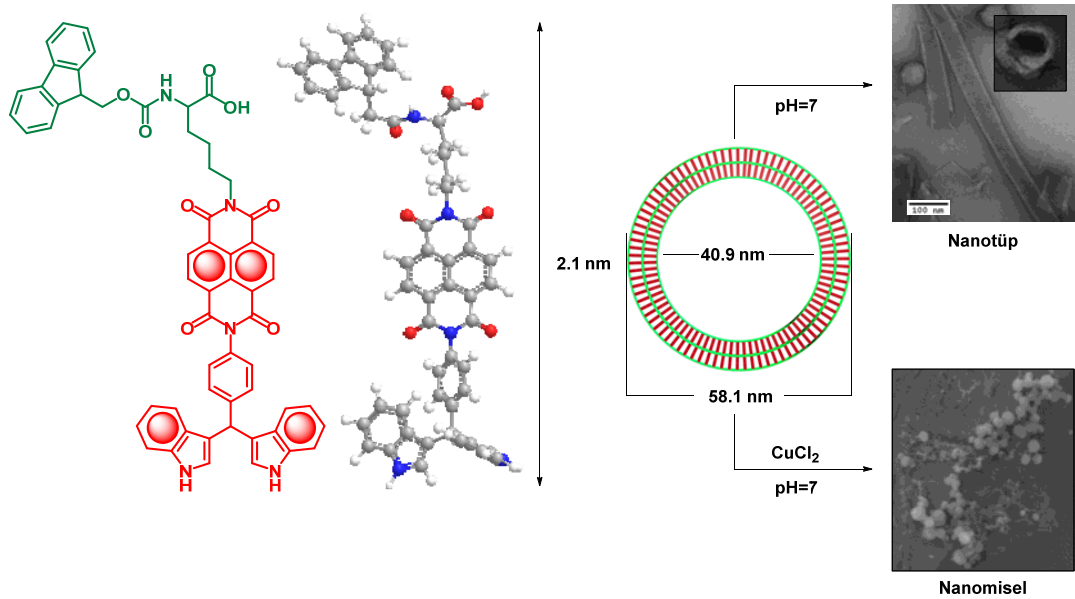
çalışmalar neticesinde ligant **164**'ün de CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisinde Cu²⁺ iyonlarına karşı seçici olduğu UV-vis spektroskopisi ile belirlendi. Ligant **164**'ün Cu²⁺ iyonları ile nötral ve asidik şartlarda etkileşmesi sonucu π - π ve diğer non-kovalent etkileşimlerle birlikte moleküllerin anlamlı bir şekilde birikmesinin sonucu olarak 66.5 nm çapında bir nano tüp oluşumu görülmektedir (Şekil 5.4). Burada dikkate değer diğer bir nokta ise, ligant ve ligant-Cu²⁺ kompleksinin, nötral ve asidik ortamda gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarının aynı davranışı sergiliyor olmalarıdır. UV-vis ve CD spektrumlarındaki kaymalar ve pik şiddetlerin artması yalnızca oluşan nano yapının kalitesini etkilediği, türüne herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir.



Şekil 5.4. NH₂-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**'ün değişik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano yapılar

Amfifilik molekül *N*^α-Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in self-assembly çalışmaları da ilk olarak farklı çözücü sistemlerinde ve pH şartlarında gerçekleştirildi. Ligant **165**'in farklı şartlar altında CH₃CN/H₂O (7:3, v/v) içerisinde π - π ve diğer non-kovalent etkileşimlerin bir sonucu olarak birbirinden farklı bir kiral büyüme eğiliminde olduğunu belirlendi. *N*^α-Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in nötral şartlarda gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından 58.1 nm dış çap, 40.9 nm iç çap ve 8,6 nm

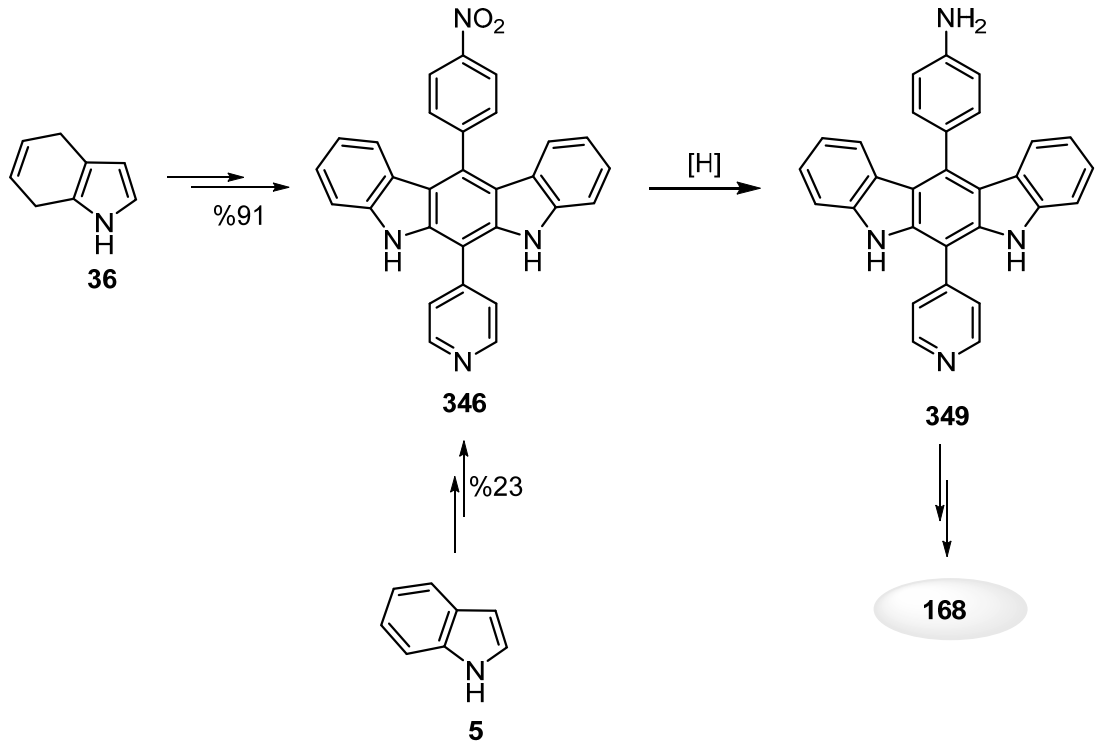
kalınlığında nano tüp oluşumu gözlenirken, asidik şartlarda nanoküre yapıların, bazik şartlarda ise düzensiz nanomisel yapıların oluştuğu TEM ve SEM görüntülerinden belirlendi (Şekil 5.5). *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in metallerle olan çalışmaları neticesinde ligantın seçimli olarak Cu⁺² iyonlarıyla etkileştiği numunedeki renk değişimi ve UV-vis spektroskopisinden belirlendi. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in Cu⁺² ile bağlanmasının stokiometrisi, **165**'in varlığında değişen Cu⁺² iyonlarının kolorometrik titrasyonu ve ligant-Cu⁺² kompleksi için alınan XPS spektrumundan bağlanmanın olduğu ve bu oranının 1:1 olduğu anlaşılmaktadır. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol-Cu⁺² kompleksinin değişik çözücü sistemlerinde gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından bazik şartlarda düzensiz nanoplaka, asidik ortamda ise yine oldukça düzensiz nanomisel yapıların oluşumu gözlenirken, nötral şartlarda nanoküre yapıların oluştuğu TEM, SEM ve AFM görüntülerinden belirlendi (Şekil 5.5). *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in nötral şartlarda gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından 40.9 nm iç çap ve 8,6 nm kalınlığında nano tüp oluşumu gözlenirken, aynı şartlarda Cu⁺² iyonları ile etkileşimin sonucu nanomisel yapılarının oluşması, UV-vis spektrumdaki değişimler ve numunedeki çıplak gözle görülebilir renk değişimi de göz önüne alındığında etkili bir nanosensör ligantının elde edildiğini göstermektedir (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165**'in değişik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano yapılar

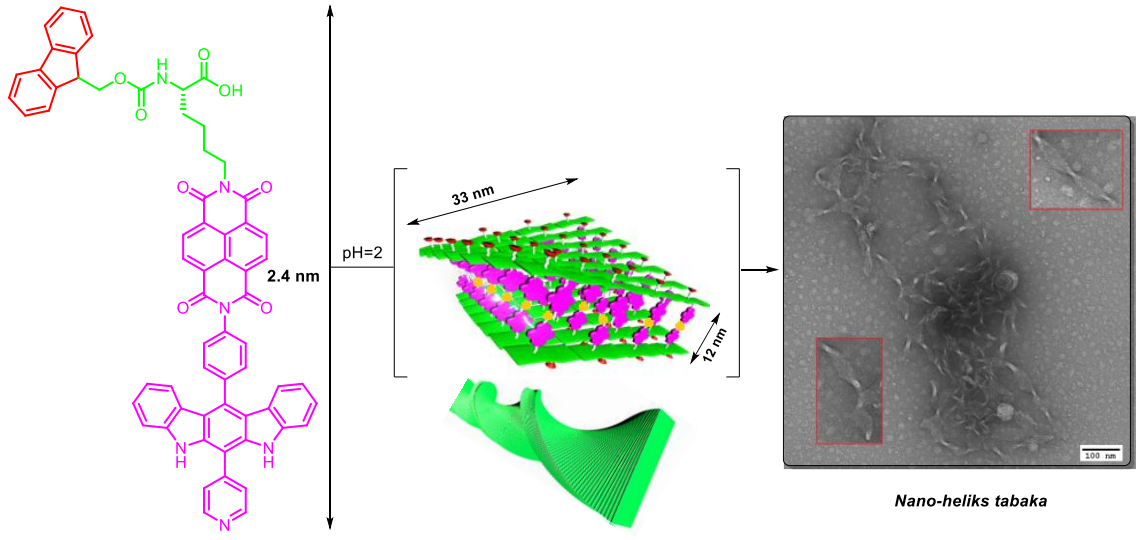
Böylelikle hem 3,3'-bisindol birimi hem de bir aminoasit grubu bulunduran ve bunun bir sonucu olarak muhtemel biyolojik aktif, *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **163**, NH₂-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **164**, *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindol **165** ve 3,3'-bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166** bileşiklerinin sentezinin yanısıra supramoleküler kimyanın en önemli ayaklarından birisi olarak kabul edilen nanosensörler konusuna katkı sağlayacak sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca organik nanotüplerin, biyomateryaller ve ilaç taşıma uygulamaları için kullanılmalarına olanak sağladıkları bilinmektedir. Bu bağlamda elde edilen nano tüp moleküllerinin; depolama ve serbest bırakma, yapı malzemesi, ilaç taşımada, doku mühendisliğinde, gaz depolamada, kataliz için iskelet ya da matris olarak sert ve mekanik dayanıklı malzemelerin elde edilmesi gibi işlemlerde kullanılması da olası görülmektedir.

Karbazol birimi biyolojik açıdan oldukça önemli moleküllerin yapısında bulunmasının yanısıra fonksiyonel organik malzemelerin yapısında sıklıkla bulunan heteroaromatik bir bileşiktir. Bu nedenle karbazol türevlerinin etkili bir yöntemle sentezine ve karbazol birimi içeren moleküllerin teknolojik uygulamalarına olan bu büyük ilgi amfifilik indol türevi *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-karbazol-piridin **168**'in sentezi ve kendiliğinden düzenlenme çalışmalarının gerçekleştirilmesinde motivasyon kaynağı olmuştur. Bu sayede biyolojik açıdan oldukça önemli olan indolo karbazol türevlerinin sentezi için etkili bir yöntem geliştirilirken, elde edilen amfifilik moleküllerin kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oldukça ilginç nano yapılar elde edilmiştir. Hedef molekül **168**'in sentezi için çıkış molekülü olan 4-(6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol-12-il)anilin (**349**)'un sentezi ilk önce indolden başlayarak üç basamakta gerçekleştirildi. Ancak ürün veriminin düşük olması nedeniyle alternatif bir yol geliştirildi. Buna göre, 4,7-dihidro-1*H*-indol (**36**)'nın çıkış bileşiği olarak kullanıldığı dört basamak reaksiyonun sonucunda yüksek bir verimle sentezlendi (Şema 123). Böylelikle hem hedef moleküllerin sentezi için çıkış molekülü olan **349** oldukça yüksek bir verimle elde edilmiş hem de mevcut literatüre kıyasla indolo karbazol türevlerinin sentezlenmesi için daha etkili bir yöntem geliştirilmiş oldu.



Şema 123

N^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-karbazol-piridin **168**'in metallerle olan çalışmaları, değişik çözücü sistemleri ve farklı pH değerlerinde gerçekleştirildi. Gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde THF/H₂O (9:1, v/v) çözücü sisteminde ligantın Sn⁺² iyonlarına karşı seçicilik gösterdiği belirlendi. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-karbazol-piridin **168** THF/H₂O (9:1, v/v) içerisinde ve değişik pH değerlerinde hazırlanan çözeltileri için, gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmaları neticesinde alınan UV-vis ve CD spektrumlarından ligant **168**'in asidik şartlar altında π - π ve diğer non-kovalent etkileşimlerin bir sonucu olarak kiral bir büyüme eğiliminde olduğu ve çözeltiler için alınan TEM görüntülerinden 33 nm genişlik ve 12 nm kalınlığında heliks nano plakaların oluştuğu belirlendi (Şekil 5.6). Diğer şartlarda gerçekleştirilen kendiliğinden düzenlenme çalışmalarından herhangi düzenli bir birikmenin oluşmadığı da yine TEM görüntülerinden belirlendi.



Şekil 5.6. N^α -Fmoc-*L*-lisin-NDI-karbazol-piridin **168**'in asidik şartlarda kendiliğinden düzenlenmesi sonucu oluşan nano yapılar.

KAYNAKLAR

- Abe, T., Nakamura, S., Yanada, R., Choshi, T., Hibino, S. and Ishikura, M., 2013. One-pot construction of 3,3'-bisindolylmethanes through Bartoli indol synthesis. *Organic Letters*, 15(14), 3622-3625.
- Alvarado, S., Roberts, B. F., Wright, A. E. and Chakrabarti, D., 2013. The bis(indolyl)imidazole alkaloid nortopsentin A exhibits antiplasmodial activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(5), 2362-2364.
- Armarego, W.L.F., 1996. Purification of Laboratory Chemicals.
- Armstrong, E. L., Grover, H. K. and Kerr, M. A., 2013. Scandium triflate-catalyzed nucleophilic additions to indolylmethyl meldrum's acid derivatives via a gramine-type fragmentation: Synthesis of substituted indolmethanes. *Journal of Organic Chemistry*, 78(20), 10534-10540.
- Babu, S. S., Praveen, V. K. and Ajayaghosh, A. 2014. Functional π -gelators and their applications. *Chemical Reviews*, 114(4), 1973-2129.
- Bandini, M. and Eichholzer, A., 2009. Catalytic Functionalization of indoles in a new dimension. *Angewandte Chemie-International Edition*, 48(51), 9608-9644.
- Bao, B., Zhang, P., Lee, Y., Hong, J., Lee, C. O. and Jung, J. H., 2007. Monoindole alkaloids from a marine sponge *Spongosorites* sp. *Marine Drugs*, 5(2), 31-39.
- Bao, B. Q., Sun, Q. S., Yao, X. S., Hong, J. K., Lee, C. O., Cho, H. Y. and Jung, J. H., 2007. Bisindole alkaloids of the topsentin and hamacanthin classes from a marine sponge *Spongosorites* sp. *Journal of Natural Products*, 70(1), 2-8.
- Batista, R. M. F., Costa, S. P. G., Silva, R. M. P., Lima, N. E. M. and Raposo, M. M. M., 2014. Synthesis and evaluation of arylfuryl-bis(indolyl)methanes as selective chromogenic and fluorogenic ratiometric receptors for mercury ion in aqueous solution. *Dyes and Pigments*, 102, 293-300.
- Batista, R. M. F., Oliveira, E., Nunez, C., Costa, S. P. G., Lodeiro, C. and Raposo, M. M. M., 2009. Synthesis and evaluation of new thienyl and bithienyl-bis-indolylmethanes as colorimetric sensors for anions. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 22(5), 362-366.
- Baumann, M., Baxendale, I. R., Ley, S. V. and Nikbin, N., 2011. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 442-495.
- 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.
- Bayindir, S., Erdogan, E., Kilic, H., Aydin, O. and Saracoglu, N., 2015. Synthesis of *N*-alkylated indolines and indoles from indoline and aliphatic ketones, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, doi: 10.1002/jhet.2337.
- Berger, M., Gray, J. A. and Roth, B. L., 2009. The Expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60, 355-366.
- Beukeaw, D., Udomsasporn, K. and Yotphan, S., 2015. Iodine-catalyzed oxidative cross-coupling of indoles and azoles: Regioselective synthesis of *N*-linked 2-(azol-1-yl)indole derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, 80(7), 3447-3454.
- Bhalla, V., Roopa, Kumar, M., Sharma, P. R. and Kaur, T., 2013. Hg⁺² induced hydrolysis of pentaquinone based Schiff base: A new chemodosimeter for Hg⁺² ions in mixed aqueous media. *Dalton Transactions*, 42(42), 15063-15068.

- Boominathan, S. S. K., Senadi, G. C., Vandavasi, J. K., Chen, J. Y. F. and Wang, J. J., 2015. An iron-catalyzed cascade approach to benzo[b]carbazole synthesis followed by 1,4-sulfonyl migration. *Chemistry-A European Journal*, 21(8), 3193-3197.
- Bronner, S. M., Bahnck, K. B. and Garg, N. K., 2009. Indolynes as electrophilic indole surrogates: Fundamental reactivity and synthetic applications. *Organic Letters*, 11(4), 1007-1010.
- Cai, S. X., Li, D. H., Zhu, T. J., Wang, F. P., Xiao, X. and Gu, Q. Q., 2010. Two new indole alkaloids from the marine-derived bacterium *aeromonas* sp CB101. *Helvetica Chimica Acta*, 93(4), 791-795.
- Carbone, A., Parrino, B., Barraja, P., Spano, V., Cirrincione, G., Diana, P. and Fiebig, H. H., 2013. Synthesis and antiproliferative activity of 2,5-bis(3,3'-indolyl)pyrroles, analogues of the marine alkaloid nortopsentin. *Marine Drugs*, 11(3), 643-654.
- Carbone, A., Parrino, B., Di Vita, G., Attanzio, A., Spano, V., Montalbano, A. and Cirrincione, G., 2015. Synthesis and antiproliferative activity of thiazolyl-bis-pyrrolo[2,3-b]pyridines and indolyl-thiazolyl-pyrrolo[2,3-c]pyridines, Nortopsentin analogues. *Marine Drugs*, 13(1), 460-492.
- Carbone, A., Pennati, M., Barraja, P., Montalbano, A., Parrino, B., Spano, V. and Diana, P., 2014. Synthesis and antiproliferative activity of substituted 3[2-(1*H*-indol-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-1*H*-pyrrolo[3,2-b]pyridines, marine alkaloid nortopsentin analogues. *Current Medicinal Chemistry*, 21(14), 1654-1666.
- 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.
- Cavdar, H., Talaz, O. and Ekin, D., 2012. Synthesis of novel mono and bis-indole conduritols and their α/β -glycosidase inhibitory effects. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(24), 7499-7503.
- Chang, X. F., Tou, J. C., Hong, C. B., Kim, H. A., Riby, J. E., Firestone, G. L. and Bjeldanes, L. F., 2005. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis*, 26(4), 771-778.
- Chattopadhyay, T., Kogiso, M., Asakawa, M., Shimizu, T. and Aoyagi, M., 2010. Copper(II)-coordinated organic nanotube: A novel heterogeneous catalyst for various oxidation reactions. *Catalysis Communications*, 12(1), 9-13.
- Cheng, H. G., Lu, L. Q., Wang, T., Yang, Q. Q., Liu, X. P., Li, Y. and Xiao, W. J., 2013. Highly enantioselective Friedel-Crafts alkylation/*N*-hemiacetalization cascade reaction with indoles. *Angewandte Chemie-International Edition*, 52(11), 3250-3254.
- Cho, C. S., Kim, J. H., Kim, T. J. and Shim, S. C., 2004. Palladium-catalysed synthesis of 2-substituted indoles. *Journal of Chemical Research* (9), 630-631.
- Das, P. J. and Das, J., 2012. Synthesis of aryl/alkyl(2,2'-bis-3-methylindolyl)methanes and aryl(3,3'-bis indolyl)methanes promoted by secondary amine based ionic liquids and microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*, 53(35), 4718-4720.
- Deb, M. L., Baruah, B. and Bhuyan, P. J., 2008. A facile synthesis of 6,12-disubstituted 5,7-dihydroindolo[2,3-b]carbazoles from the reaction of 1*H*-indole and aldehydes catalyzed by molecular iodine. *Synthesis* (2), 286-292.
- Diana, P., Carbone, A., Barraja, P., Montalbano, A., Martorana, A., Dattolo, G. and Cirrincione, G., 2007. Synthesis and antitumor properties of 2,5-bis(3'-

- indolyl)thiophenes: Analogues of marine alkaloid nortopsentin. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(8), 2342-2346.
- Ding, W. X., Wada, M., Kameta, N., Minamikawa, H., Shimizu, T. and Masuda, M., 2011. Functionalized organic nanotubes as tubular nonviral gene transfer vector. *Journal of Controlled Release*, 156(1), 70-75.
- Duong, T. Q. and Kim, J. S., 2010. Fluoro and chromogenic chemodosimeters for heavy metal ion detection in solution and biospecimens. *Chemical Reviews*, 110(10), 6280-6301.
- Eleman, 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.
- Formica, M., Fusi, V., Giorgi, L. and Micheloni, M., 2012. New fluorescent chemosensors for metal ions in solution. *Coordination Chemistry Reviews*, 256(1-2), 170-192.
- Fusetani, N., Sugawara, T., Matsunaga, S. and Hirota, H., 1991. Bioactive marine metabolites series. 36. orbiculamide a novel cytotoxic cyclic peptide from a marine sponge *Theonella* sp. *Journal Of The American Chemical Society*, 113(20), 7811-7812.
- Gale, P. A., 2003. Anion and ion-pair receptor chemistry: Highlights from 2000 and 2001. *Coordination Chemistry Reviews*, 240(1-2), 191-221.
- Gharpure, S. J. and Prasad, J. V. K., 2011. Stereoselective synthesis of C-substituted morpholine derivatives using reductive etherification reaction: Total synthesis of chelonin C. *Journal of Organic Chemistry*, 76(24), 10325-10331.
- Ghosh, A. K. and 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.
- Gong, B. W., Shi, J. J., Wang, X. W., Yan, Y. N., Li, Q., Meng, Y. Q. and Yi, W., 2014. Rhodium(III)-catalyzed Regioselective direct C2 alkenylation of indoles assisted by the removable *N*-(2-pyrimidyl) group. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 356(1), 137-143.
- Grimster, N. P., Gauntlett, C., Godfrey, C. R. A. and Gaunt, M. J., 2005. Palladium-catalyzed intermolecular alkenylation of indoles by solvent-controlled regioselective C-H functionalization. *Angewandte Chemie-International Edition*, 44(20), 3125-3129.
- He, R., Wang, B. C., Zhu, L. C. and Liu, D. F., 2013. Antibacterial indole trimer from metagenomic library of marine sponge discodermia calyx. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 34(12), 2772-2777.
- He, X. M., Hu, S. Z., Liu, K., Guo, Y., Xu, J. and Shao, S. J., 2006. Oxidized bis(indolyl)methane: A simple and efficient chromogenic-sensing molecule based on the proton transfer signaling mode. *Organic Letters*, 8(2), 333-336.
- 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.
- Higdon, J. V., Delage, B., Williams, D. E. and Dashwood, R. H., 2007. Cruciferous vegetables and human cancer risk: Epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacological Research*, 55(3), 224-236.

- Hong, L., Liu, C. X., Sun, W. S., Wang, L., Wong, K. and Wang, R., 2009. Organocatalytic enantioselective Friedel-Crafts alkylation of 4,7-dihydroindoles with α,β -unsaturated aldehydes: An easy access to 2-substituted indoles. *Organic Letters*, 11(10), 2177-2180.
- Horning, B. D. and MacMillan, D. W. C., 2013. Nine-step enantioselective total synthesis of (-)-Vincorine. *Journal of the American Chemical Society*, 135(17), 6442-6445.
- Horton, D. A., Bourne, G. T. and Smythe, M. L., 2003. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chemical Reviews*, 103(3), 893-930.
- Inman, M. and Moody, C. J., 2013. Indole synthesis - something old, something new. *Chemical Science*, 4(1), 29-41.
- Ishikawa, H., Colby, D. A., Seto, S., Va, P., Tam, A., Kakei, H. and Boger, D. L., 2009. Total synthesis of Vinblastine, Vincristine, related natural products, and key structural analogues. *Journal of the American Chemical Society*, 131(13), 4904-4916.
- Jiang, B., Yang, C. G. and Wang, J., 2002. Enantioselective synthesis of marine indole alkaloid Hamacanthin B. *Journal of Organic Chemistry*, 67(4), 1396-1398.
- Joseph, J., Tu, S. Y., Kim, S. H., Parquette, J. R. and Modarelli, D. A., 2012. Photophysical studies in self-assembled porphyrin-naphthalenediimide dyads. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 244.
- Kameta, N., Asakawa, M., Masuda, M. and Shimizu, T., 2011. Self-assembled organic nanotubes embedding hydrophobic molecules within solid bilayer membranes. *Soft Matter*, 7(1), 85-90.
- 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.
- Kaur, K., Saini, R., Kumar, A., Luxami, V., Kaur, N., Singh, P. and Kumar, S., 2012. Chemodosimeters: An approach for detection and estimation of biologically and medically relevant metal ions, anions and thiols. *Coordination Chemistry Reviews*, 256(17-18), 1992-2028.
- Kaur, N. and Kumar, S., 2011. Colorimetric metal ion sensors. *Tetrahedron*, 67(48), 9233-9264.
- Kaur, P., Kaur, S., Singh, K., Sharma, P. R. and Kaur, T., 2011. Indole-based chemosensor for Hg^{+2} and Cu^{+2} ions: Applications in molecular switches and live cell imaging. *Dalton Transactions*, 40(41), 10818-10821.
- 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.
- Kilic, H., Bayindir, S. and Saracoglu, N., 2014. 4,7-Dihydroindole: A synthon for the preparations of 2-substituted indoles. *Current Organic Synthesis*, 11(2), 167-181.
- Kim, M. J., Lee, H. W., Moon, D. and Jeong, K. S., 2012. Helically foldable diphenylureas as anion receptors: Modulation of the binding affinity by the chain length. *Organic Letters*, 14(19), 5042-5045.
- Kim, S. H. and Parquette, J. R., 2012. A model for the controlled assembly of semiconductor peptides. *Nanoscale*, 4(22), 6940-6947.

- Kleinpeter, E. and Thielemann, J., 2007. Syntheses and conformational analyses of mono- and trans-1,4-dialkoxy substituted cyclohexanes the steric substituent/skeleton interactions. *Tetrahedron*, 63(37), 9071-9081.
- Kochanowska-Karamyan, A. J. and Hamann, M. T., 2010. Marine indole alkaloids: Potential new drug leads for the control of depression and anxiety. *Chemical Reviews*, 110(8), 4489-4497.
- Kuchibhatla, S. V. N. T., Karakoti, A. S., Bera, D. and Seal, S., 2007. One dimensional nanostructured materials. *Progress in Materials Science*, 52(5), 699-913.
- Laforteza, B. N., Pickworth, M. and MacMillan, D. W. C., 2013. Enantioselective total synthesis of (-)-Minovincine in nine chemical steps: An approach to ketone activation in cascade catalysis. *Angewandte Chemie-International Edition*, 52(43), 11269-11272.
- Lawrence, N. J. and Bushell, S. M., 2001. The asymmetric synthesis and stereochemical assignment of Chelonin B. *Tetrahedron Letters*, 42(43), 7671-7674.
- Lehn, J. M., 1999. Supramolecular chemistry science - Some conjectures and perspectives. *Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*, 527, 287-304.
- Lehn, J. M., 2007. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. *Chemical Society Reviews*, 36(2), 151-160.
- Liu, K., Wood, H. B. and Jones, A. B., 1999. Total synthesis of Asterriquinone B1. *Tetrahedron Letters*, 40(28), 5119-5122.
- Liu, W. B., Zhang, X., Dai, L. X. and You, S. L., 2012. Asymmetric *N*-allylation of indoles through the iridium-catalyzed allylic alkylation/oxidation of indolines. *Angewandte Chemie-International Edition*, 51(21), 5183-5187.
- Lozano, V., Hernandez, R., Arda, A., Jimenez-Barbero, J., Mijangos, C. and Perez-Perez, M. J., 2011. An asparagine/tryptophan organogel showing a selective response towards fluoride anions. *Journal of Materials Chemistry*, 21(24), 8862-8870.
- Ludwig, V., Krebs, A., Stoll, M., Dietrich, U., Ferner, J., Schwalbe, H. 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.
- Lynn, A., Collins, A., Fuller, Z., Hillman, K. and Ratcliffe, B., 2006. Cruciferous vegetables and colo-rectal cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*, 65(1), 135-144.
- Maity, L., Parmar, H. S., Rasale, D. B. and Das, A. K., 2014. Self-programmed nanovesicle to nanofiber transformation of a dipeptide appended bolaamphiphile and its dose dependent cytotoxic behaviour. *Journal of Materials Chemistry B*, 2(32), 5272-5279.
- Mao, H., Xu, R. S., Wan, J. P., Jiang, Z. Y., Sun, C. R. and Pan, Y. J., 2010. Tunable Hydride transfer in the redox amination of indoline with aldehyde: An attractive intramolecular hydrogen-bond effect. *Chemistry-A European Journal*, 16(45),
- Mari, M., Tassoni, A., Lucarini, S., Fanelli, M., Piersanti, G. and Spadoni, G., 2014. Bronsted acid catalyzed bisindolization of α -amido acetals: Synthesis and anticancer activity of bis(indolyl)ethanamino derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(18), 3822-3830.
- Marin-Hernandez, C., Santos-Figueroa, L. E., Moragues, M. E., Raposo, M. M. M., Batista, R. M. F., Costa, S. P. G. and Sancenon, F., 2014. Imidazoanthraquinone

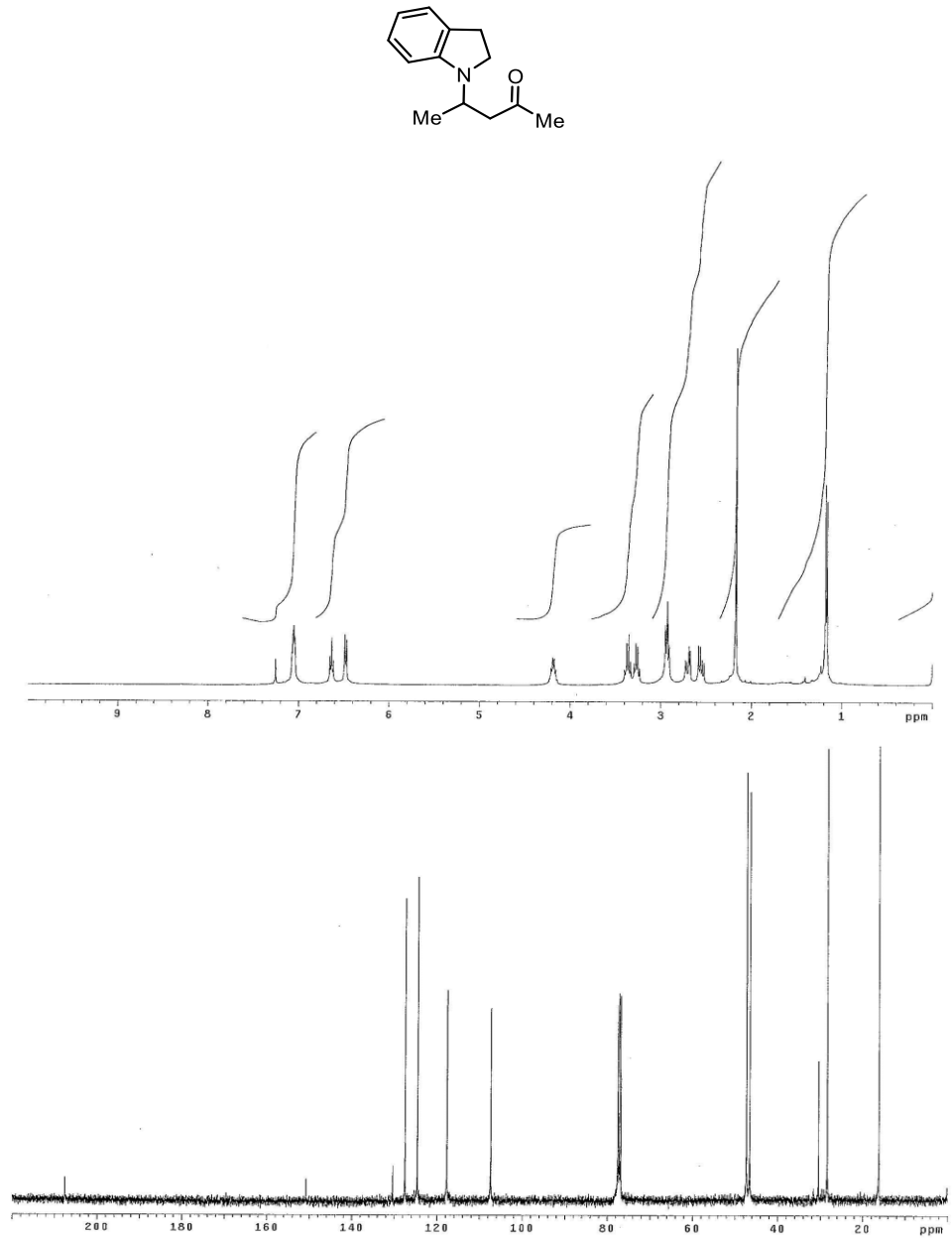
- derivatives for the chromofluorogenic sensing of basic anions and trivalent metal cations. *Journal of Organic Chemistry*, 79(22), 10752-10761.
- Martin, A. D., Robinson, A. B., Mason, A. F., Wojciechowski, J. P. and Thordarson, P., 2014. Exceptionally strong hydrogels through self-assembly of an indole-capped dipeptide. *Chemical Communications*, 50(98), 15541-15544.
- Martinez, R., Espinosa, A., Tarraga, A. and Molina, P., 2008. Bis(indolyl)methane derivatives as highly selective colourimetric and ratiometric fluorescent molecular chemosensors for Cu(2+) cations. *Tetrahedron*, 64(9), 2184-2191.
- Miyake, K., Nakano, M., Korenaga, A., Hori, Y., Ikeda, T., Asakawa, M. and Ando, Y., 2008. Nanoscale to macroscale investigation of the frictional properties of physisorbed layers of self-organized phthalocyanine derivatives. *Tribology Letters*, 31(1), 9-15.
- Montagner, H., Ruiz, V., Ramel, N., Restoin, A., Mertzianidou, V. and Gauffier, G., 1993. Interactive skills of infants 4 to 7 months old with their peers. *Psychiatrie De L Enfant*, 36(2), 489-536.
- Nakamura, M., Ilies, L., Otsubo, S. and Nakamura, E., 2006. 3-Zinciobenzofuran and 3-zincioindole: Versatile tools for the construction of conjugated structures containing multiple benzoheterole units. *Angewandte Chemie-International Edition*, 45(6), 944-947.
- Newhouse, T., Lewis, C. A., Eastman, K. J. and Baran, P. S., 2010. Scalable total syntheses of *N*-linked tryptamine dimers by direct indole-aniline coupling: Psychotrimine and Kapakahines B and F. *Journal of the American Chemical Society*, 132(20), 7119-7137.
- Ondrus, V., Fisera, L., Polborn, K., Ertl, P. and Pronayova, N., 1995. Diels-Alder reaction of fulvenes with *N*-(3,5-dichlorophenyl)-maleimide. *Monatshefte Fur Chemie*, 126(8-9), 961-969.
- Pathak, T. P., Osiak, J. G., Vaden, R. M., Welm, B. E. and Sigman, M. S., 2012. Synthesis and preliminary biological study of bisindolylmethanes accessed by an acid-catalyzed hydroarylation of vinyl indoles. *Tetrahedron*, 68(26), 5203-5208. 5
- Pauletti, P. M., Cintra, L. S., Braguine, C. G., da Silva, A. A., Silva, M. L. A. E., Cunha, W. R. and Januario, A. H., 2010. Halogenated indole alkaloids from marine invertebrates. *Marine Drugs*, 8(5), 1526-1549.
- Perez-Chacon, G., de los Rios, C. and Zapata, J. M., 2014. Indole-3-carbinol induces cMYC and IAP-family downmodulation and promotes apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-positive but not of EBV-negative Burkitt's lymphoma cell lines. *Pharmacological Research*, 89, 46-56.
- Pindur, U. and Lemster, T., 2001. Advances in marine natural products of the indole and annelated indole series: Chemical and biological aspects. *Current Medicinal Chemistry*, 8(13), 1681-1698.
- Quinlan, E., Matthews, S. E. and Gunnlaugsson, T., 2007. Colorimetric recognition of anions using preorganized tetra-amidourea derived calix[4]arene sensors. *Journal of Organic Chemistry*, 72(20), 7497-7503.
- Reinhoudt, D. N. and Crego-Calama, M., 2002. Synthesis beyond the molecule. *Science*, 295(5564), 2403-2407.
- Ruiz, C., Valderrama, K., Zea, S. and Castellanos, L., 2013. Mariculture and natural production of the antitumoural (+)-Discodermolide by the caribbean marine sponge discodermia dissoluta. *Marine Biotechnology*, 15(5), 571-583.

- Ruiz, M., Lopez-Alvarado, P. and Menendez, J. C., 2013. Synthesis of a D ring-functionalized derivative of the epipelwistatin tetracyclic core. *European Journal of Organic Chemistry*(14), 2802-2812.
- Rull, S. G., Blandez, J. F., Fructos, M. R., Belderrain, T. R. and Nicasio, M. C., 2015. C-N coupling of indoles and carbazoles with aromatic chlorides catalyzed by a single-component NHC-nickel(0) precursor. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 357(5), 907-911.
- Sangeetha, N. M. and Maitra, U., 2005. Supramolecular gels: Functions and uses. *Chemical Society Reviews*, 34(10), 821-836.
- Santos-Figueroa, L. E., de la Torre, C., El Sayed, S., Sancenon, F., Martinez-Manez, R., Costero, A. M. and Parra, M., 2014. Highly selective fluorescence detection of hydrogen sulfide by using an anthracene-functionalized cyclam-cu-II complex. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (1), 41-45.
- Sasaki, Y., Kato, D. and Boger, D. L., 2010. Asymmetric total synthesis of Vindorosine, Vindoline, and key Vinblastine analogues. *Journal of the American Chemical Society*, 132(38), 13533-13544.
- Sengul, I. F., Wood, K., Bowyer, P. K., Bhadbhade, M., Chen, R., Kumar, N. and Black, D. S., 2012. Synthesis of new di-(3-indolyl)arenes. *Tetrahedron*, 68(36), 7429-7434.
- Shan, D., Gao, Y. and Jia, Y. X., 2013. Intramolecular Larock indole synthesis: preparation of 3,4-fused tricyclic indoles and total synthesis of fargesine. *Angewandte Chemie-International Edition*, 52(18), 4902-4905.
- Shao, H., Seifert, J., Romano, N. C., Gao, M., Helmus, J. J., Jaroniec, C. P. and Parquette, J. R., 2010. Amphiphilic self-assembly of an n-type nanotube. *Angewandte Chemie-International Edition*, 49(42), 7688-7691.
- Shi, Q. Q., Fu, L. P., Shi, Y., Ding, H. Q., Luo, J. H., Jiang, B. and Tu, S. J., 2013. Three-component synthesis of poly-substituted tetrahydroindoles through p-TsOH promoted alkoxylation. *Tetrahedron Letters*, 54(24), 3176-3179.
- Shu, D. X., Winston-McPherson, G. N., Song, W. Z. and Tang, W. P., 2013. Platinum-catalyzed tandem indole annulation/arylation for the synthesis of diindolylmethanes and indolo[3,2-b]carbazoles. *Organic Letters*, 15(16), 4162-4165.
- Somei, M., Aoki, K., Nagahama, Y. and Nakagawa, K., 1995. Simple syntheses of marine alkaloid, (+/-)-Chelonin-A, and its analogs. *Heterocycles*, 41(1), 5-8.
- Stanley, L. M. and Hartwig, J. E., 2009. Iridium-catalyzed regio- and enantioselective n-allylation of indoles. *Angewandte Chemie-International Edition*, 48(42), 7841-7844.
- Steinhauser, B., 1986. Treatment of cerebral insufficiency with vincamin. *Fortschritte Der Medizin*, 104(1-2), 23-26.
- Su, J. Y., Lo, C. Y., Tsai, C. H., Chen, C. H., Chou, S. H., Liu, S. H. and Wong, K. T., 2014. Indolo[2,3-b]carbazole synthesized from a double-Intramolecular buchwald-hartwig reaction: its application for a dianchor DSSC organic dye. *Organic Letters*, 16(12), 3176-3179.
- Sun, Y., Li, Z. B. and Wang, Z. H., 2012. Self-assembled monolayer and multilayer films based on *L*-lysine functionalized perylene bisimide. *Journal of Materials Chemistry*, 22(10), 4312-4318.

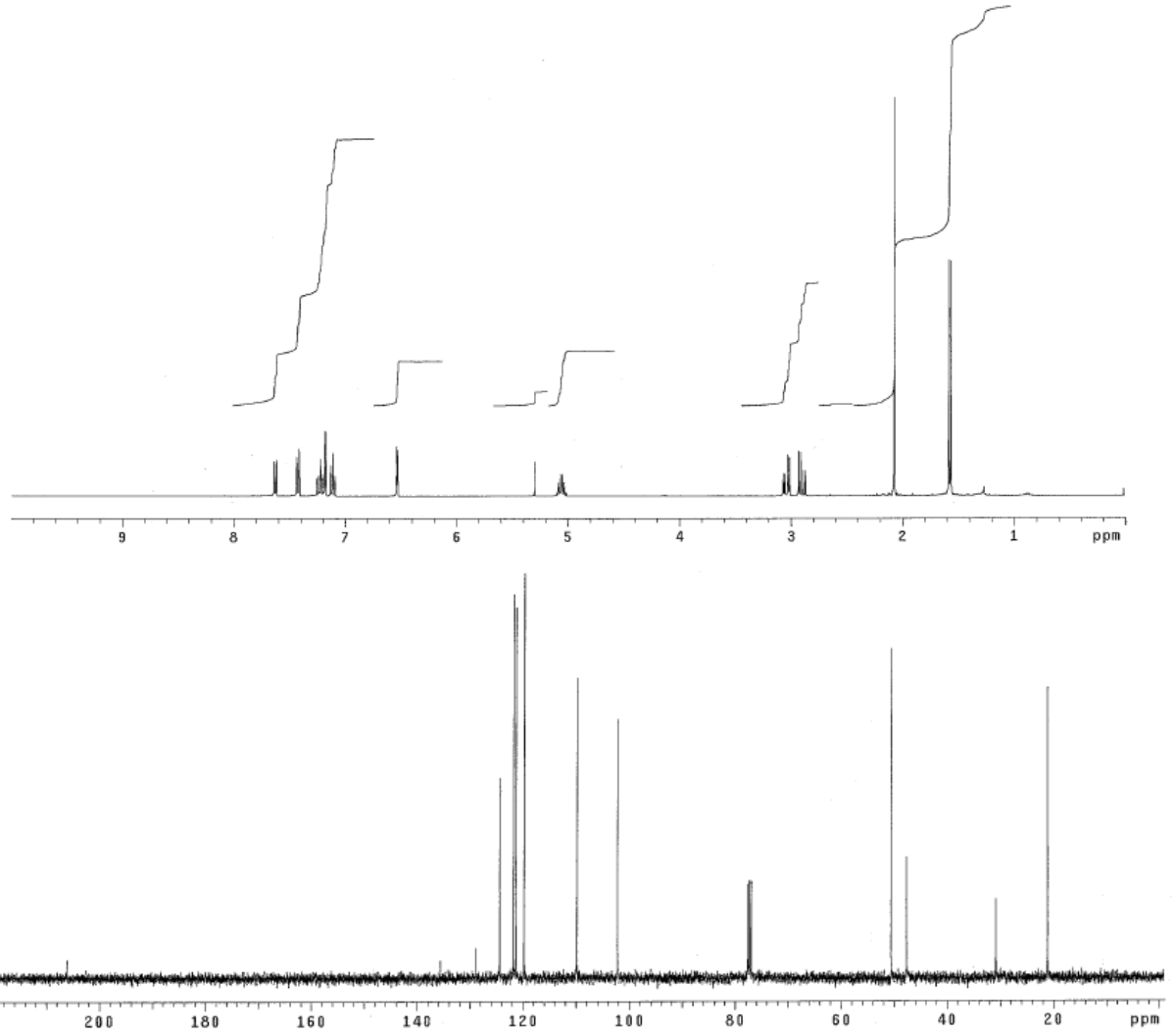
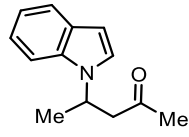
- Tan, W., Li, X., Gong, Y. X., Ge, M. D. and Shi, F., 2014. Highly diastereo and enantioselective construction of a spiro[cyclopenta[b]indole-1,3'-oxindole] scaffold via catalytic asymmetric formal [3+2] cycloadditions. *Chemical Communications*, 50(100), 15901-15904.
- Tanaka, N., Momose, R., Takahashi-Nakaguchi, A., Gono, T., Fromont, J. and Kobayashi, J., 2014. Hyrtimomines, indole alkaloids from Okinawan marine sponges *Hyrtios* spp. *Tetrahedron*, 70(4), 832-837.
- Tanoue, Y., Motoi, T., Masuda, Y., Kai, N., Sakata, K., Hashimoto, M. and Nagai, T., 2008. A facile synthesis of Asterriquinone D. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 45(5), 1509-1511.
- Teng, M. X., Zi, W. W. and Ma, D. W., 2014. Total synthesis of the monoterpene indole alkaloid (+/-)-Aspidophylline A. *Angewandte Chemie-International Edition*, 53(7), 1814-1817.
- Tu, S. Y., Kim, S. H., Joseph, J., Modarelli, D. A. and Parquette, J. R., 2011. Self-assembly of a donor-acceptor nanotube. A strategy to create bicontinuous arrays. *Journal of the American Chemical Society*, 133(47), 19125-19130.
- Tu, S. Y., Kim, S. H., Joseph, J., Modarelli, D. A. and Parquette, J. R., 2013. Proton-coupled self-assembly of a porphyrin-naphthalenediimide dyad. *Chemphyschem*, 14(8), 1609-1617.
- Vicente, R., 2011. Recent advances in indole syntheses: New routes for a classic target. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 9(19), 6469-6480.
- Wang, L. T., He, X. M., Guo, Y., Xu, J. A. and Shao, S. J., 2011. Tris(indolyl)methene molecule as an anion receptor and colorimetric chemosensor: Tunable selectivity and sensitivity for anions. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 9(3), 752-757.
- Wang, S. Y. and Ji, S. J., 2006. Facile synthesis of 3,3-di(heteroaryl)indolin-2-one derivatives catalyzed by Cerium Ammonium Nitrate (CAN) under ultrasound irradiation. *Tetrahedron*, 62(7), 1527-1535.
- Whitesides, G. M., Mathias, J. P. and Seto, C. T., 1991. Molecular self-assembly and nanochemistry a chemical strategy for the synthesis of nanostructures. *Science*, 254(5036), 1312-1319.
- Whiting, A. L., Neufeld, N. M. and Hof, F., 2009. A tryptophan-analog host whose interactions with ammonium ions in water are dominated by the hydrophobic effect. *Tetrahedron Letters*, 50(50), 7035-7037.
- Wiggins, T., Kumar, S., Markar, S. R., Antonowicz, S. and Hanna, G. B., 2015. Tyrosine, phenylalanine, and tryptophan in gastroesophageal malignancy: A systematic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 24(1), 32-38.
- Williams, R. B., Hu, J. F., Olson, K. M., Norman, V. L., Goering, M. G., O'Neil-Johnson, M. and Starks, C. M., 2010. Antibiotic indole sesquiterpene alkaloid from greenwayodendron suaveolens with a new natural product framework. *Journal of Natural Products*, 73(5), 1008-1011.
- Willis, M. C., Brace, G. N., Findlay, T. J. K. and Holmes, I. P., 2006. 2-(2-Haloalkenyl)-aryl halides as substrates for palladium-catalysed tandem C-N bond formation: Efficient synthesis of 1-substituted indoles. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 348(7-8), 851-856.
- Wurthner, F., Chen, Z. J., Hoeben, F. J. M., Osswald, P., You, C. C., Jonkheijm, P. and Janssen, R. A. J., 2004. Supramolecular *p-n*-heterojunctions by co-self-

- organization of oligo(*p*-phenylene vinylene) and perylene bisimide dyes. *Journal of the American Chemical Society*, 126(34), 10611-10618.
- Xiao, T. B., Dong, X. C. and Zhou, L., 2013. Benzofuran and indole synthesis via Cu(I)-catalyzed coupling of *N*-tosylhydrazones and *o*-hydroxy or *o*-amino phenylacetylene. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 11(9), 1490-1497.
- Xue, P. C., Yao, B. Q., Wang, P. P., Sun, J. B., Zhang, Z. Q. and Lu, R., 2014. Response of strongly fluorescent carbazole-based benzoxazole derivatives to external force and acidic vapors. *Rsc Advances*, 4(106), 61548-61548.
- Yadav, J. S., Reddy, B. V. S. and Swamy, T., 2003. Bi(OTf)₃-catalyzed a facile conjugate addition of indoles to *p*-quinones: Synthesis of 3-indolyl quinones. *Tetrahedron Letters*, 44(51), 9121-9124.
- Yan, Q. F., Luo, Z. Y., Cai, K., Ma, Y. G. and Zhao, D. H., 2014. Chemical designs of functional photoactive molecular assemblies. *Chemical Society Reviews*, 43(12), 4199-4221.
- Yan, X., Tang, X. X., Chen, L., Yi, Z. W., Fang, M. J., Wu, Z. and Qiu, Y. K., 2014. Two new cytotoxic indole alkaloids from a deep-sea sediment derived metagenomic clone. *Marine Drugs*, 12(4), 2156-2163.
- Yang, L., Zhang, G. Y. and Huang, H. M., 2014. An efficient rhodium/oxygen catalytic system for oxidative Heck reaction of indoles and alkenes via C-H functionalization. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 356(7), 1509-1515.
- Zhang, Y., Chen, X., Liang, J. and Shang, Z. C., 2011. Room-temperature synthesis of diindolylmethanes using silica-supported sulfuric acid as a reusable catalyst under solvent-free conditions. *Synthetic Communications*, 41(16), 2446-2454.
- Zhang, Y., Cui, X. J., Shi, F. and Deng, Y. Q., 2012. Nano-Gold catalysis in fine chemical synthesis. *Chemical Reviews*, 112(4), 2467-2505.
- Zhou, L., Shi, Y., Xiao, Q., Liu, Y. Z., Ye, F., Zhang, Y. and Wang, J. B., 2011. CuBr-Catalyzed coupling of *N*-tosylhydrazones and terminal alkynes: Synthesis of benzofurans and indoles. *Organic Letters*, 13(5), 968-971.
- Zhu, C. L., Liu, Z. B., Chen, G. Y., Zhang, K. and Ding, H. F., 2015. Total Synthesis of indole alkaloid Alsmaphorazine D. *Angewandte Chemie-International Edition*, 54(3), 879-882.

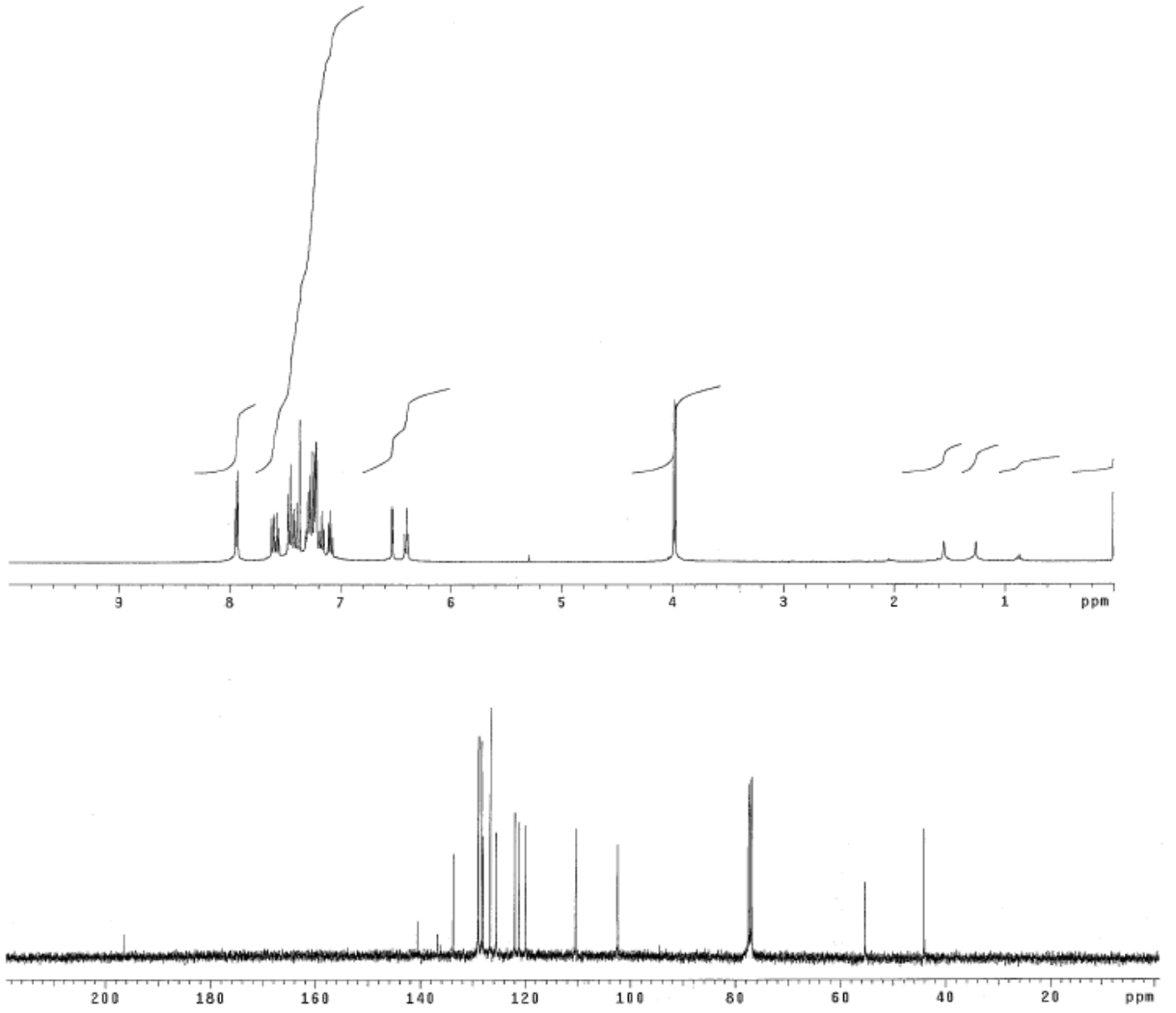
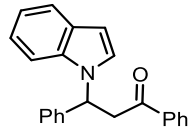
EKLER

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

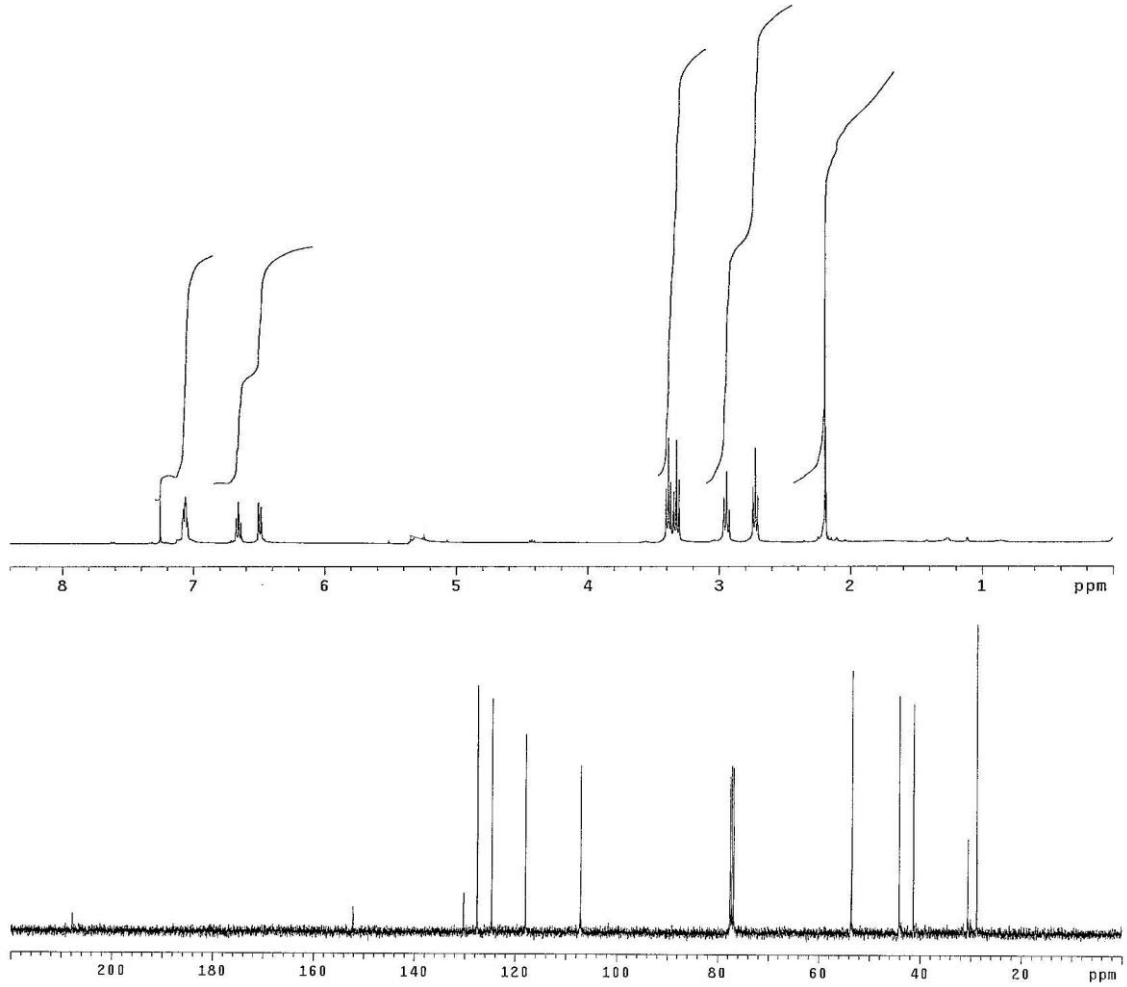
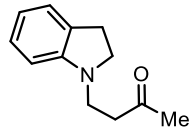
EK 1.1. Metil 3-(indolin-1-il) butanoat (**170**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl₃)



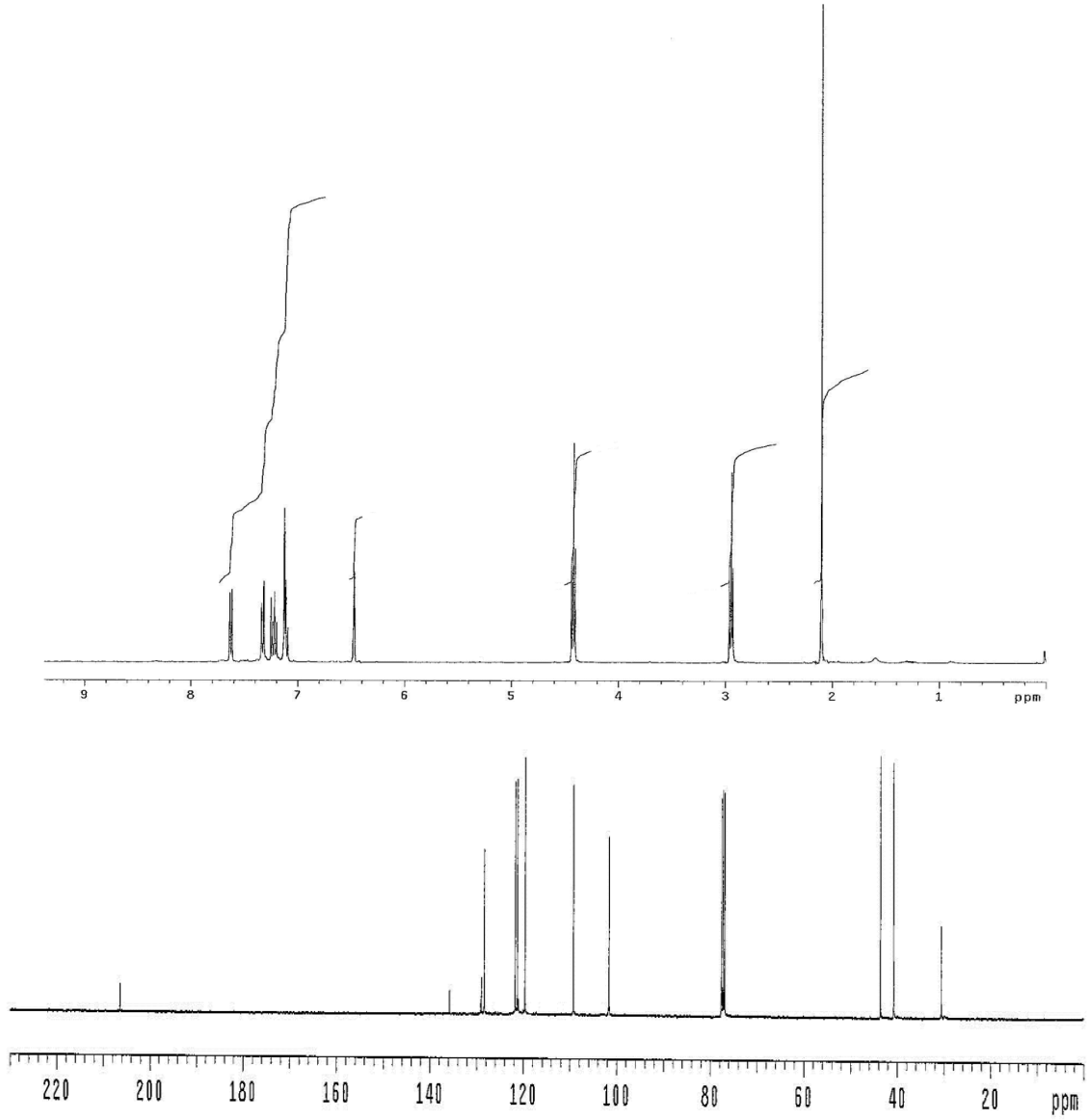
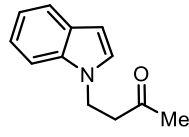
EK 1.2. 4-(1*H*-İndol-1-il)pentan-2-on (**171**)’in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



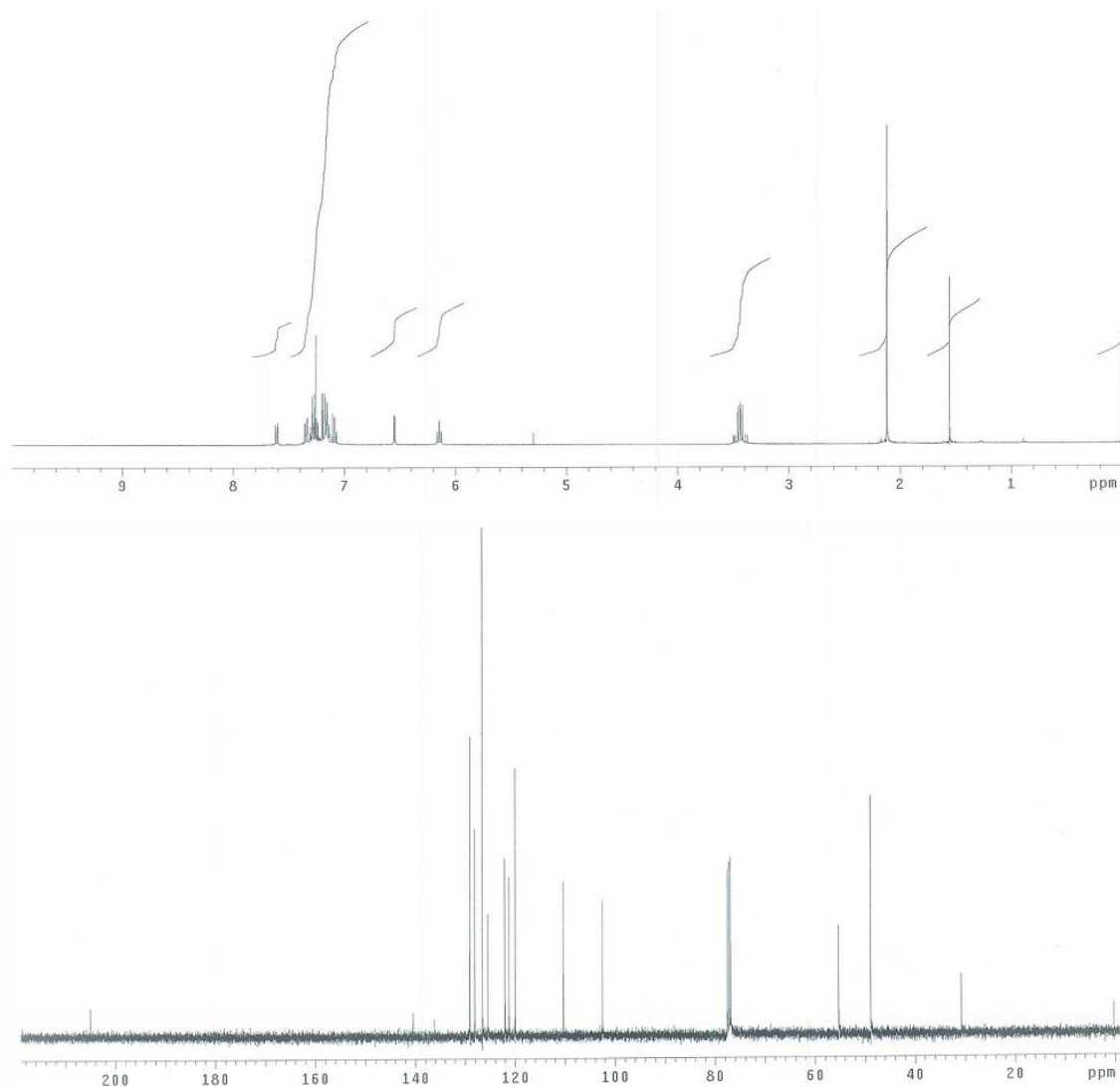
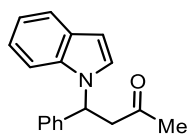
EK 1.3. 3-(1*H*-İndol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (**179**)'un 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



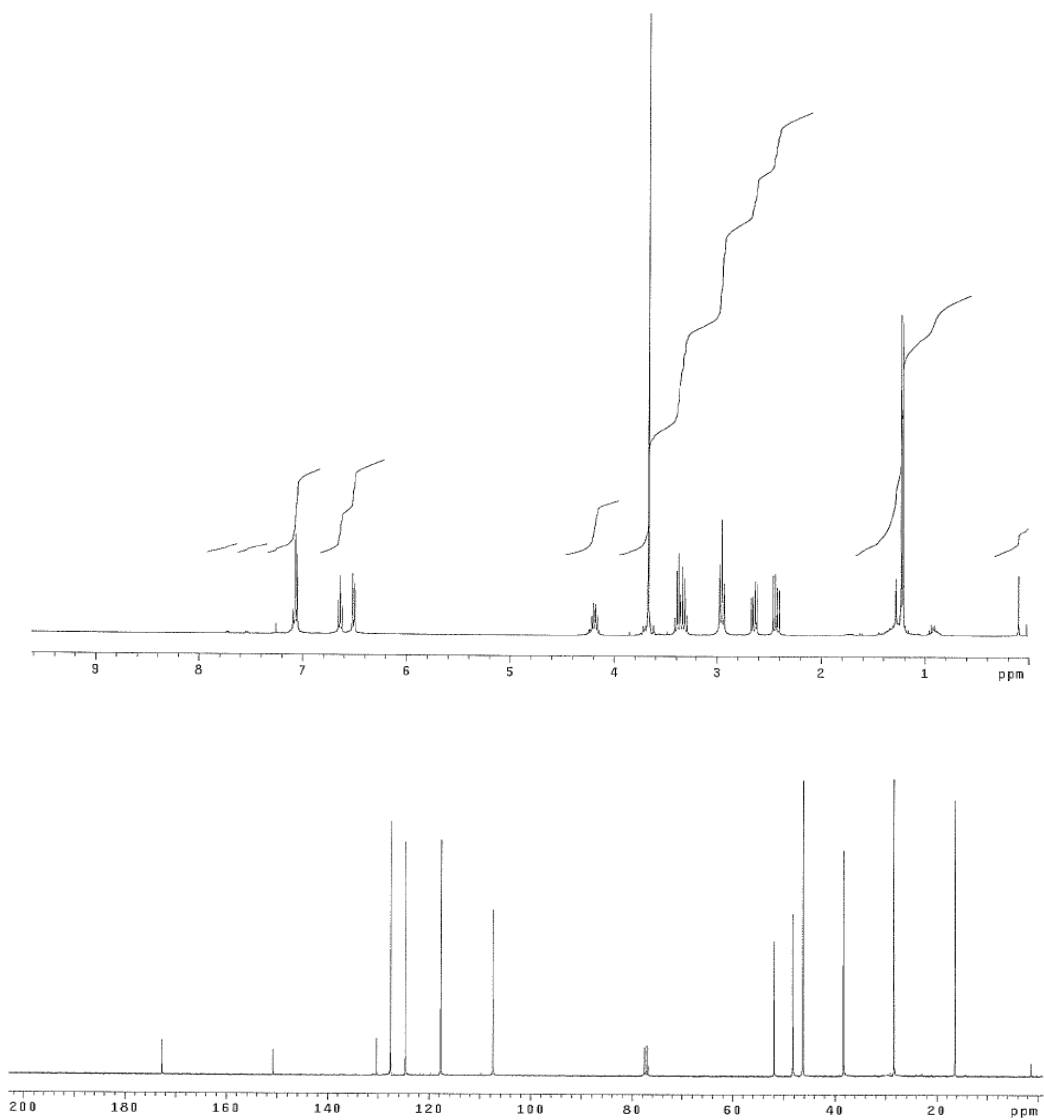
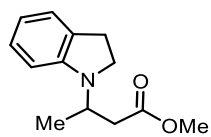
EK 1.4. 4-(İndolin-1-il)butan-2-on (**181**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



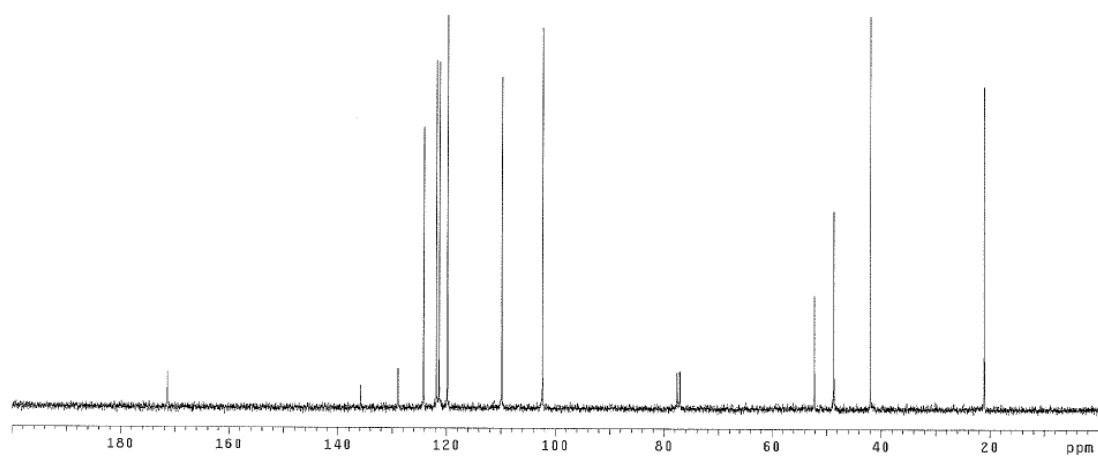
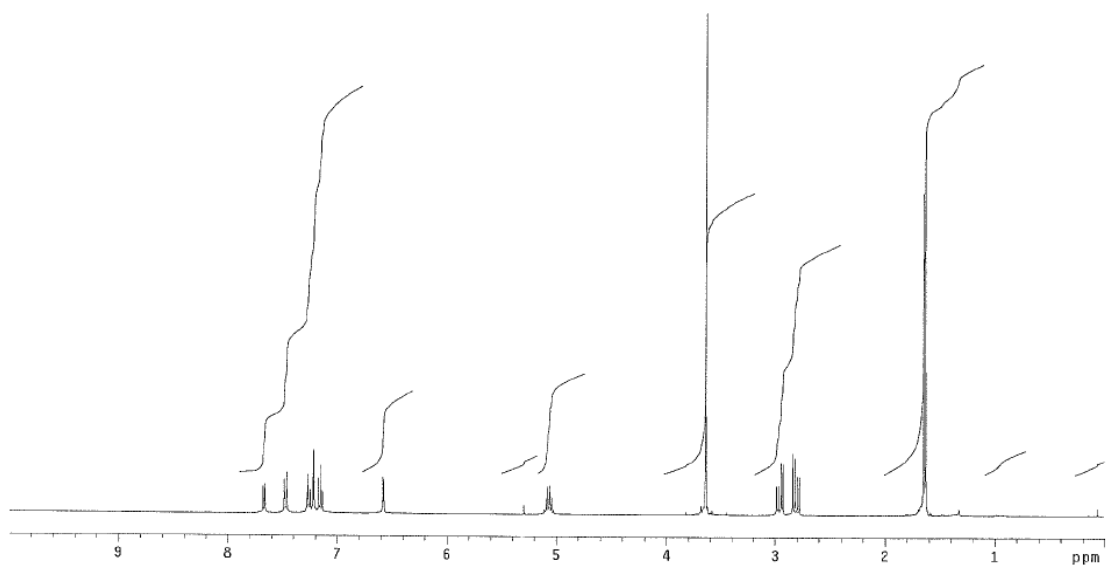
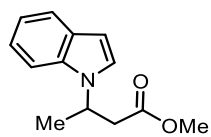
EK 1.5. 4-(İndolin-1-il)butan-2-on (**182**)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



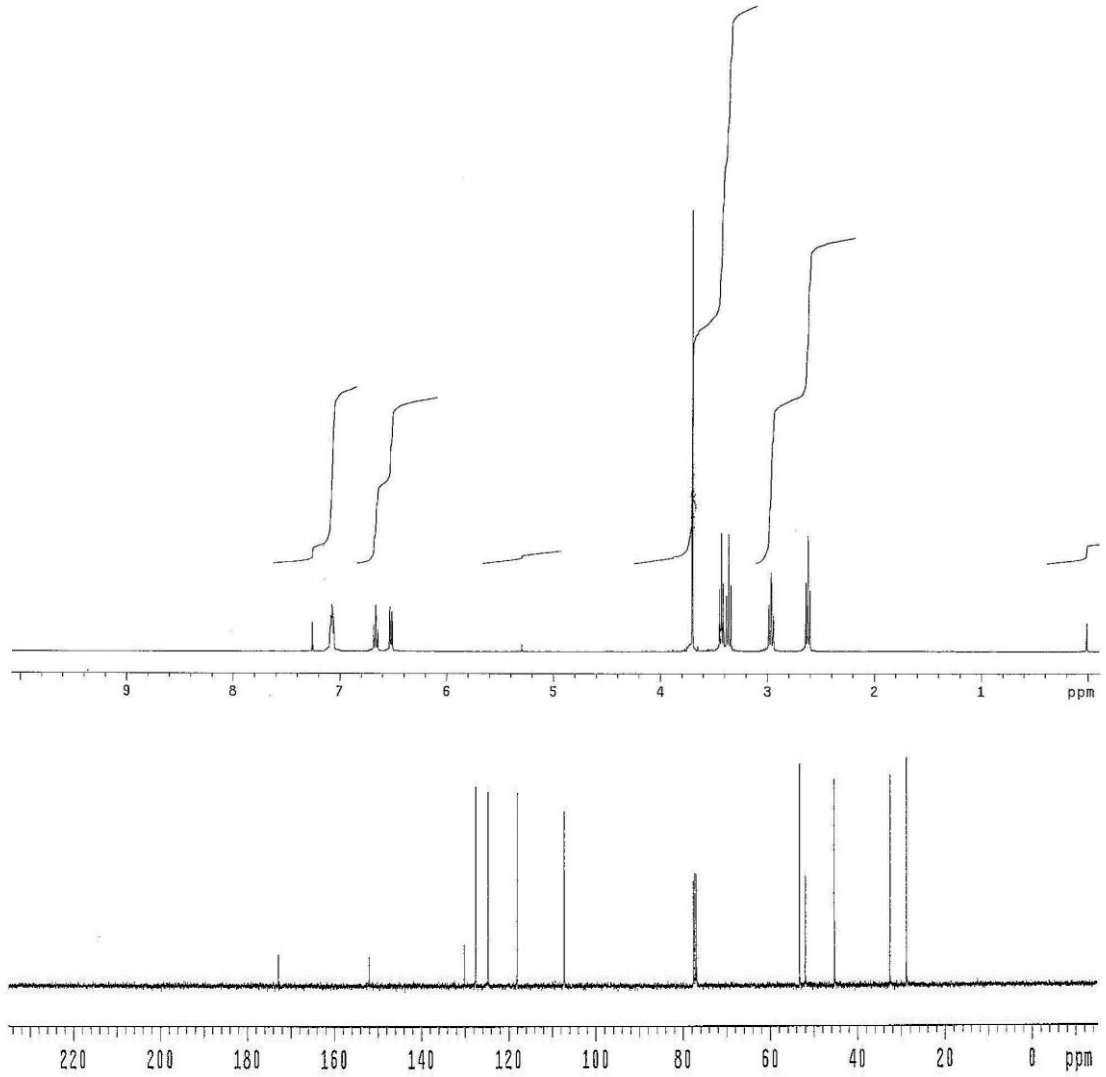
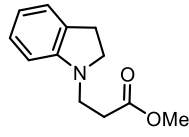
EK 1.6. 4-(1*H*-indol-1-il)-4-fenilbutan-2-on (**185**)’in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



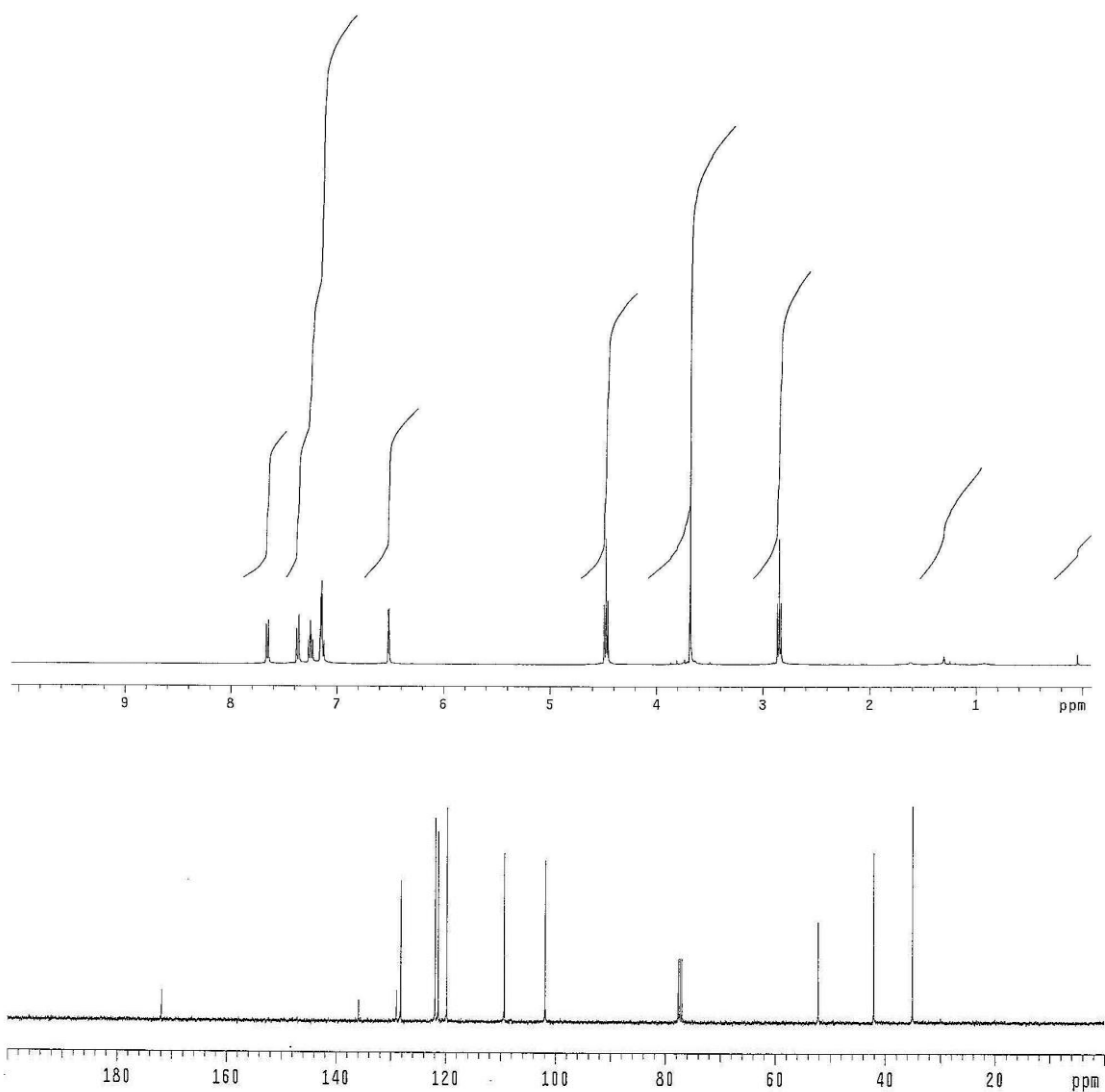
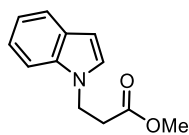
EK 1.7. Metil 3-(indolin-1-il) butanoat (**187**)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



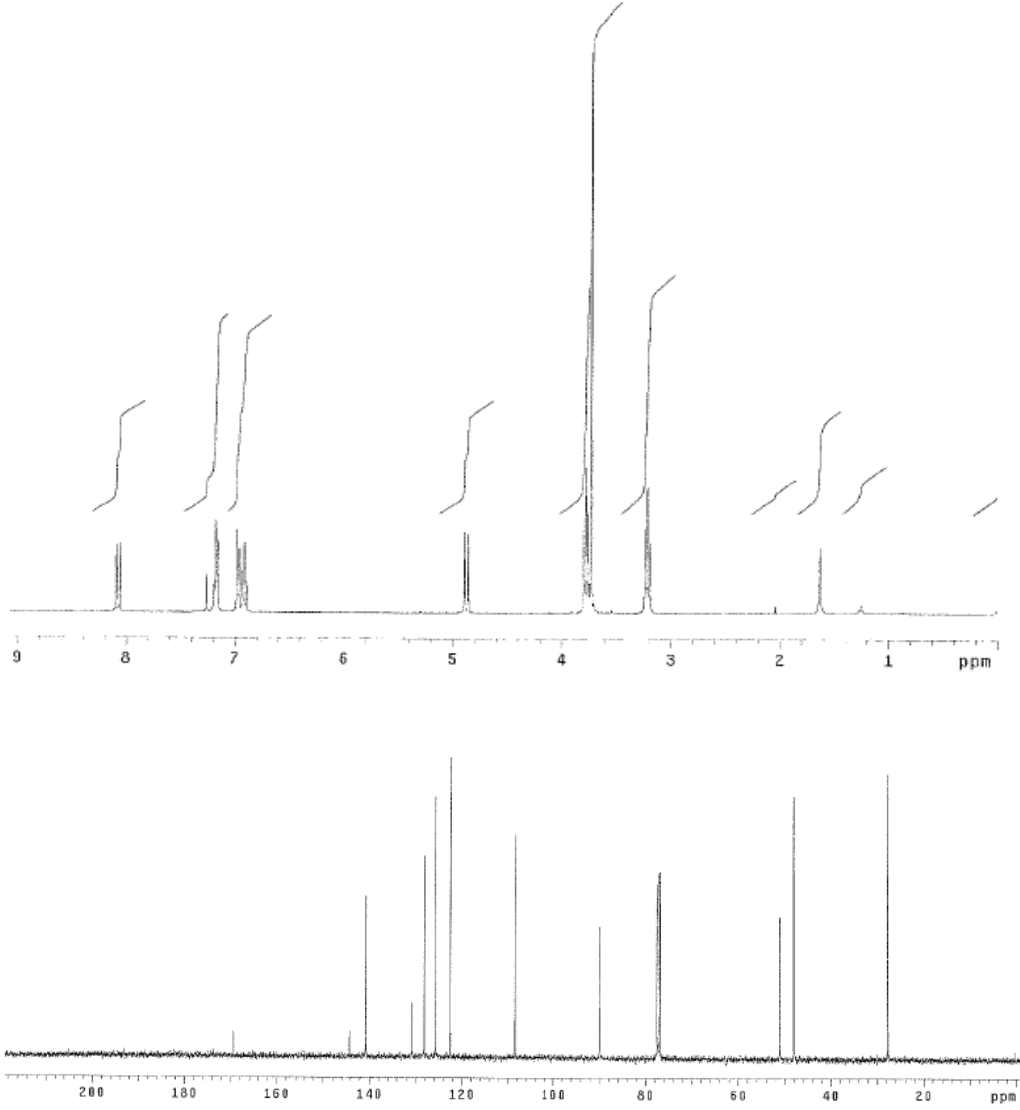
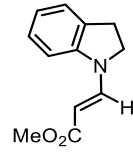
EK 1.8. Metil 3-(1*H*-indol-1-il)butanoat (**188**)’in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



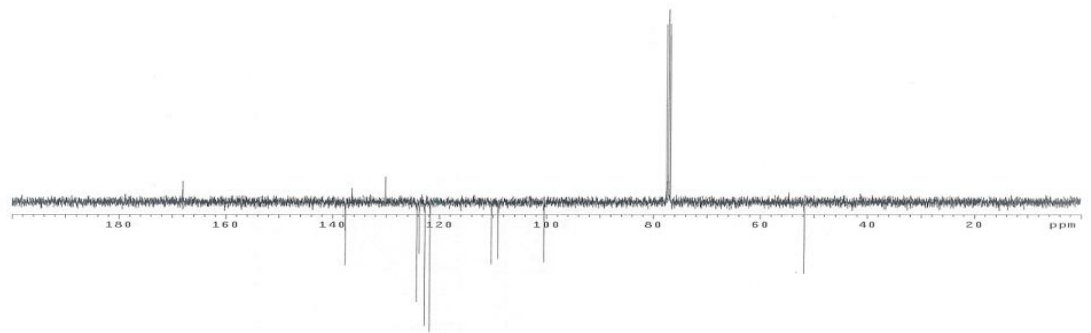
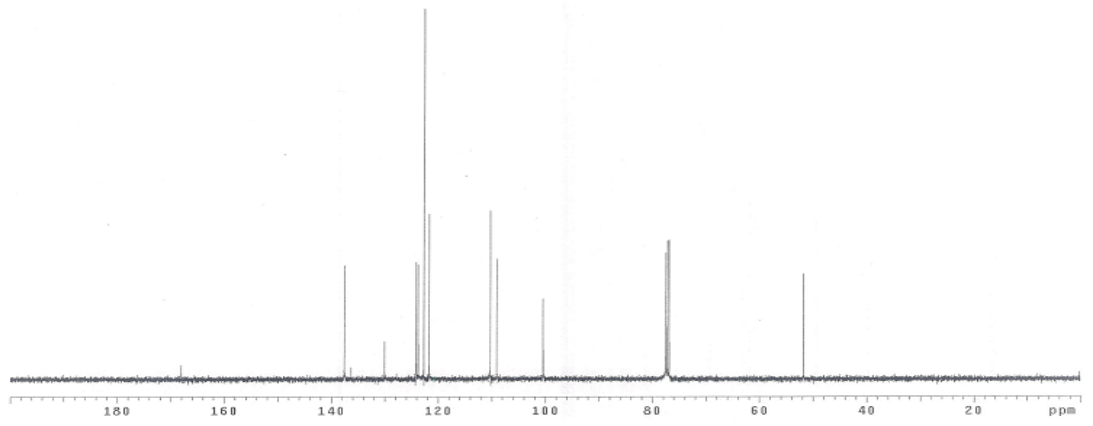
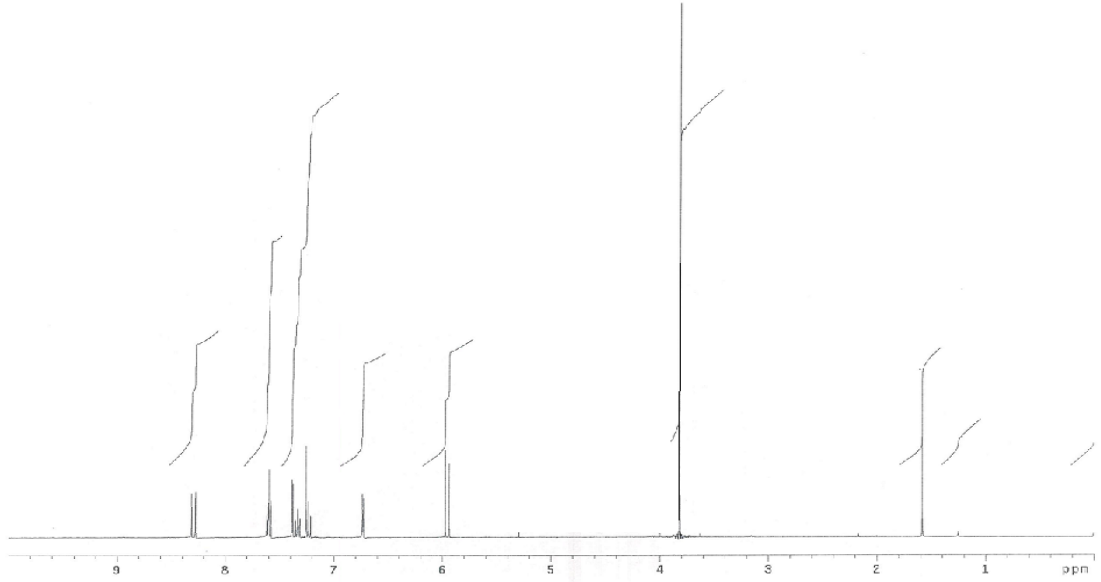
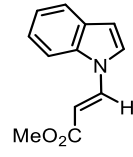
EK 1.9. Metil 3-(1*H*-indol-1-il)propanoat (**190**)'nın 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



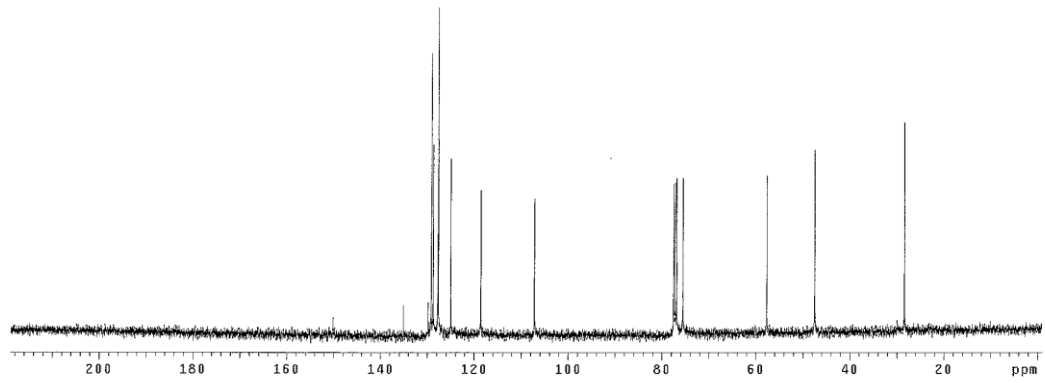
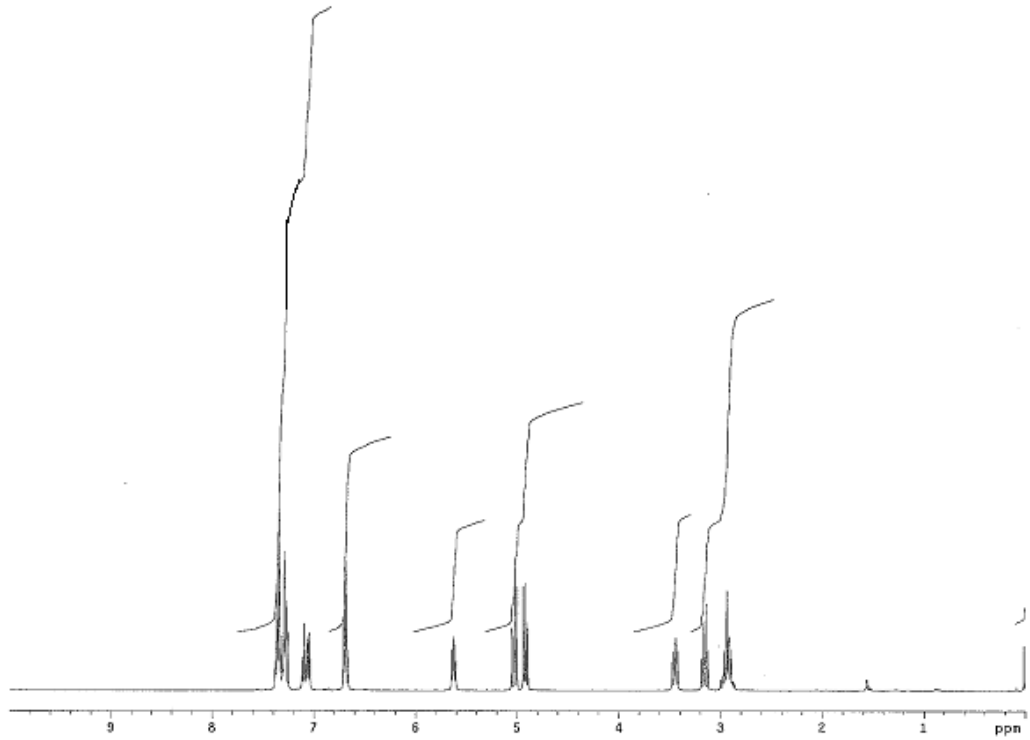
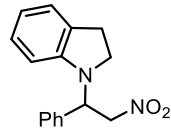
EK 1.10. 4-(1*H*-İndol-1-il)butan-2-on (**191**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



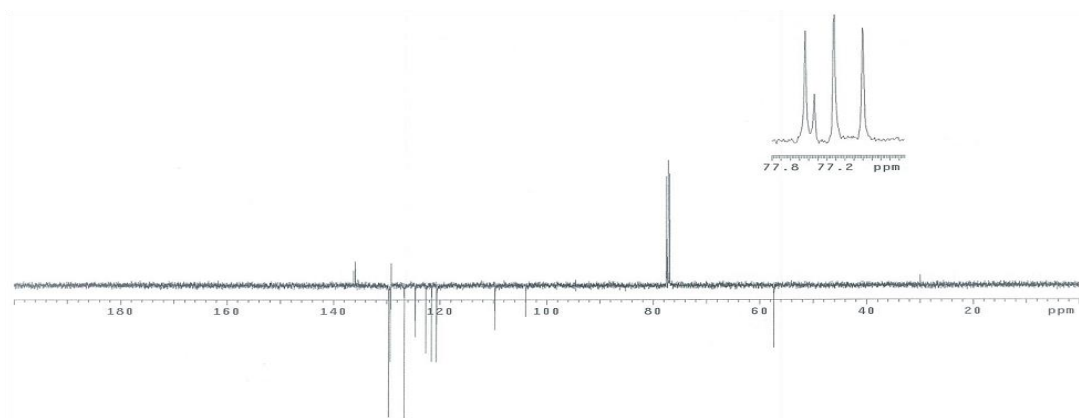
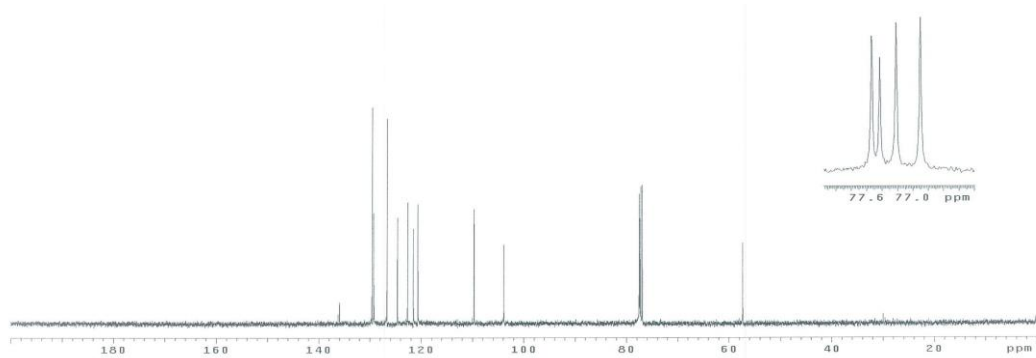
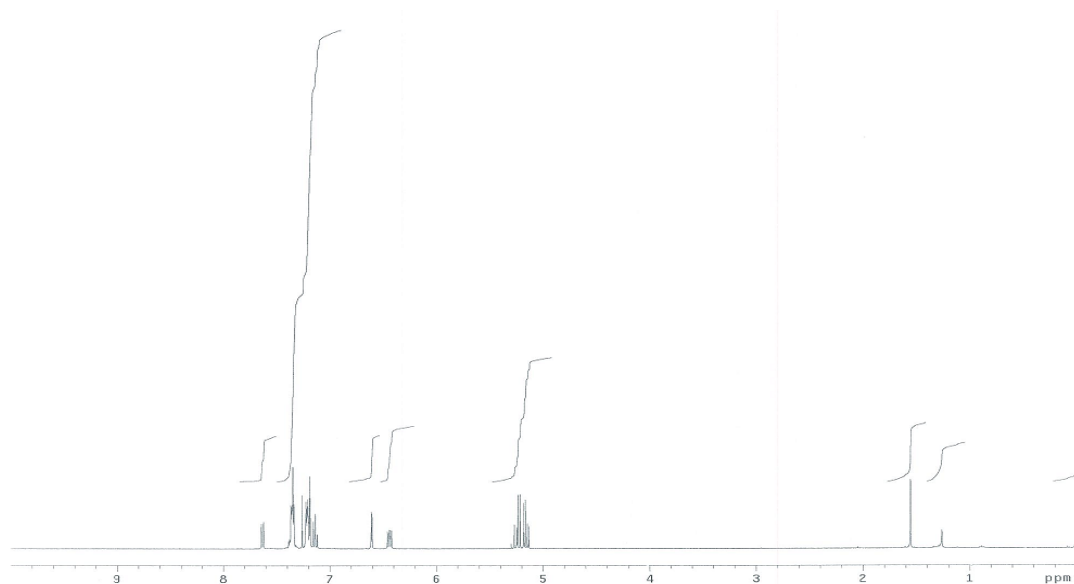
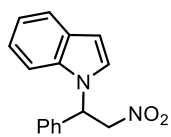
EK 1.11. (*E*)-Metil 3-(indolin-1-il)akrilat (**193**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



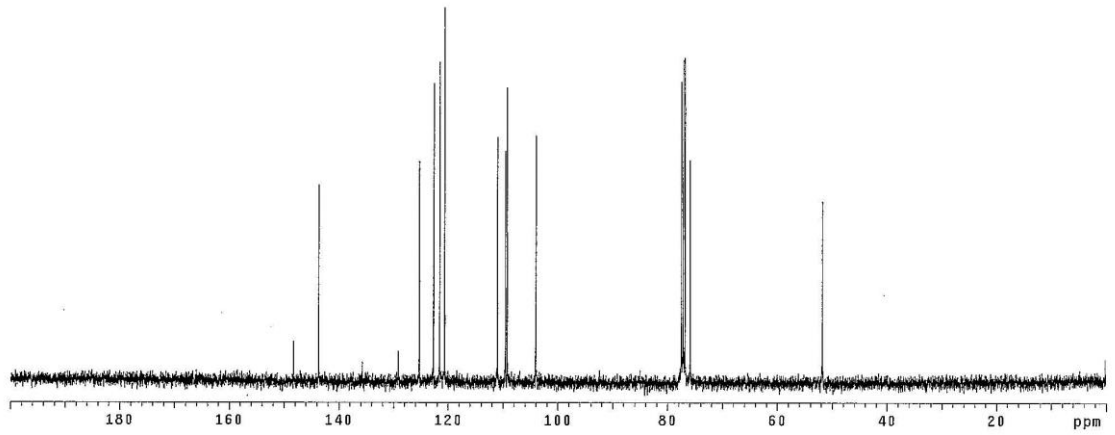
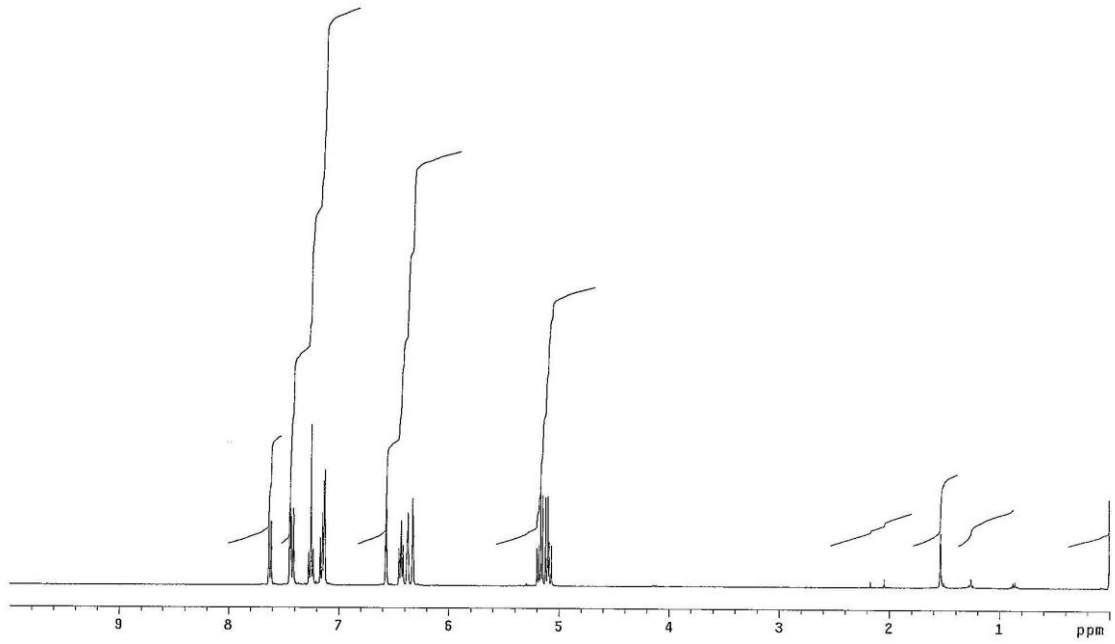
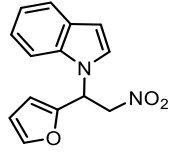
EK 1.12. (*E*)-Metil 3-(1*H*-indol-1-il)akrilat (**194**)'ün 400 MHz ¹H-NMR, 100 MHz ¹³C-NMR ve APT ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



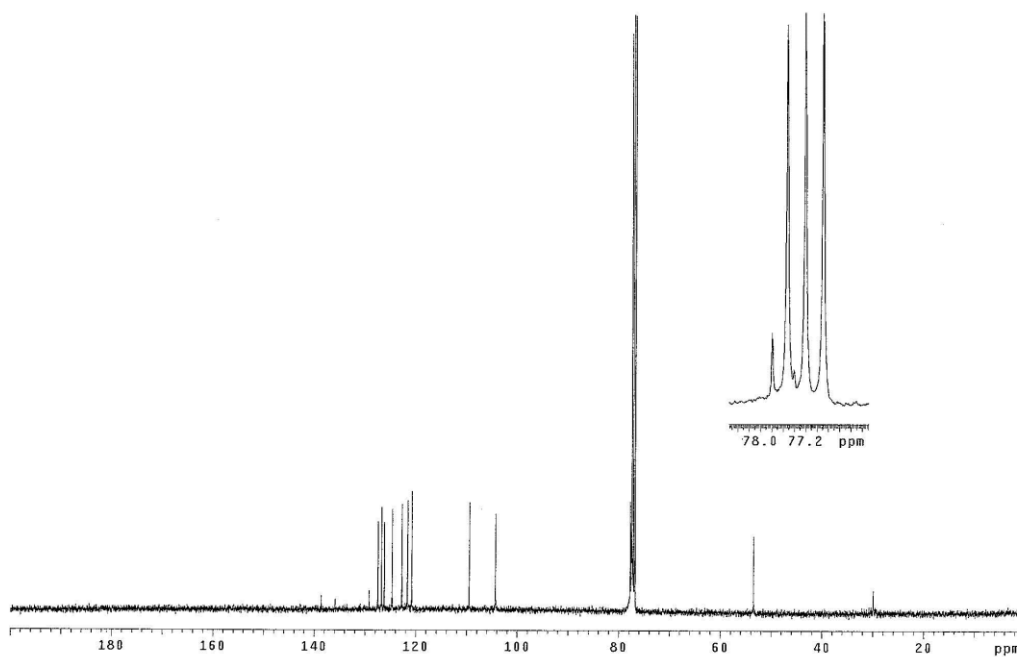
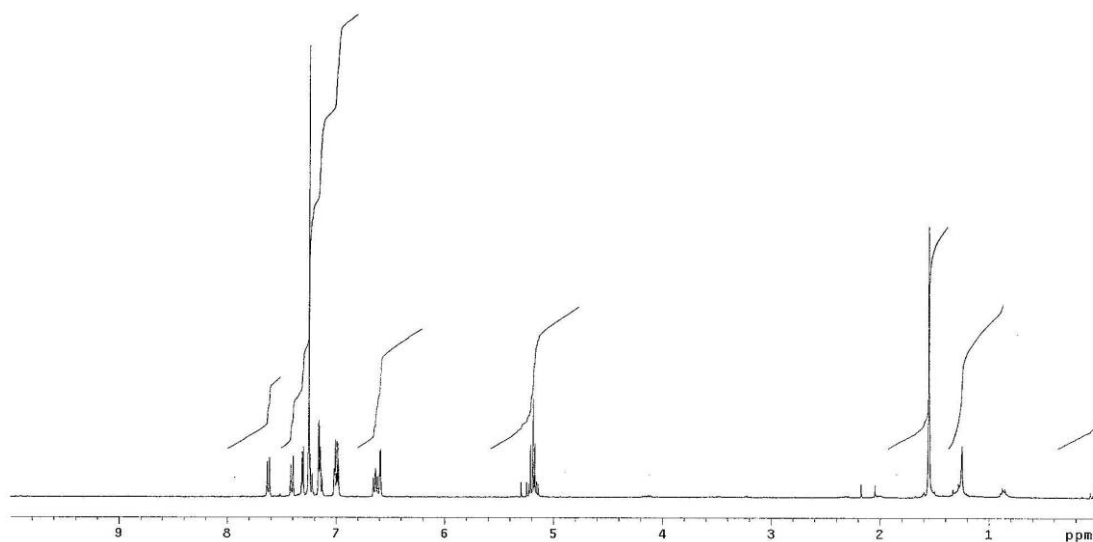
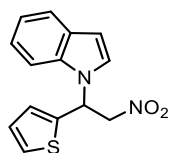
EK 1.13. 1-(2-Nitro-1-feniletil)indolin (**195**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



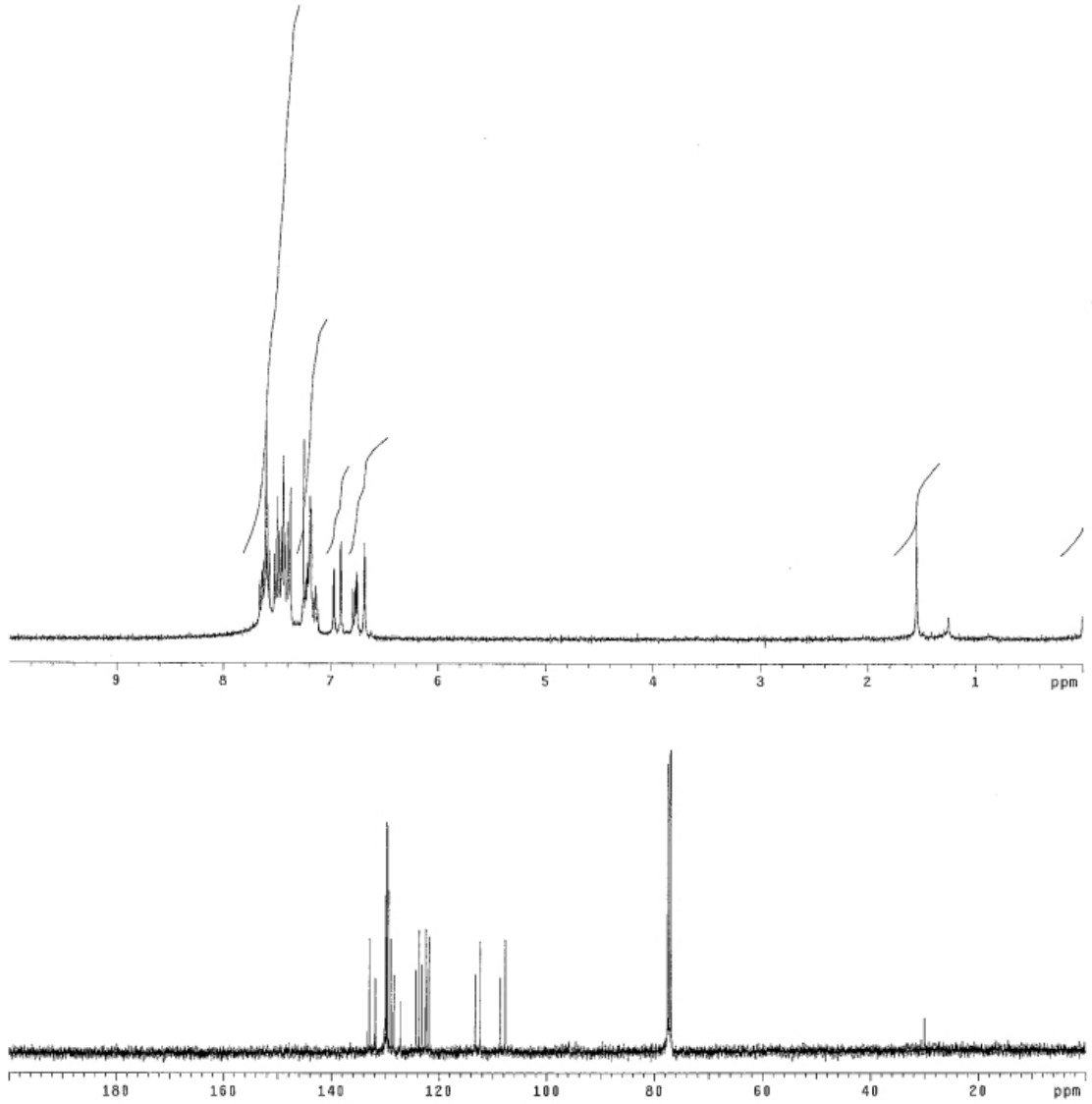
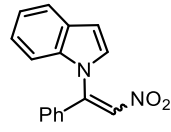
EK 1.14. 1-(2-Nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol (**196**)'nın 400 MHz ^1H -NMR, 100 MHz ^{13}C -NMR ve APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



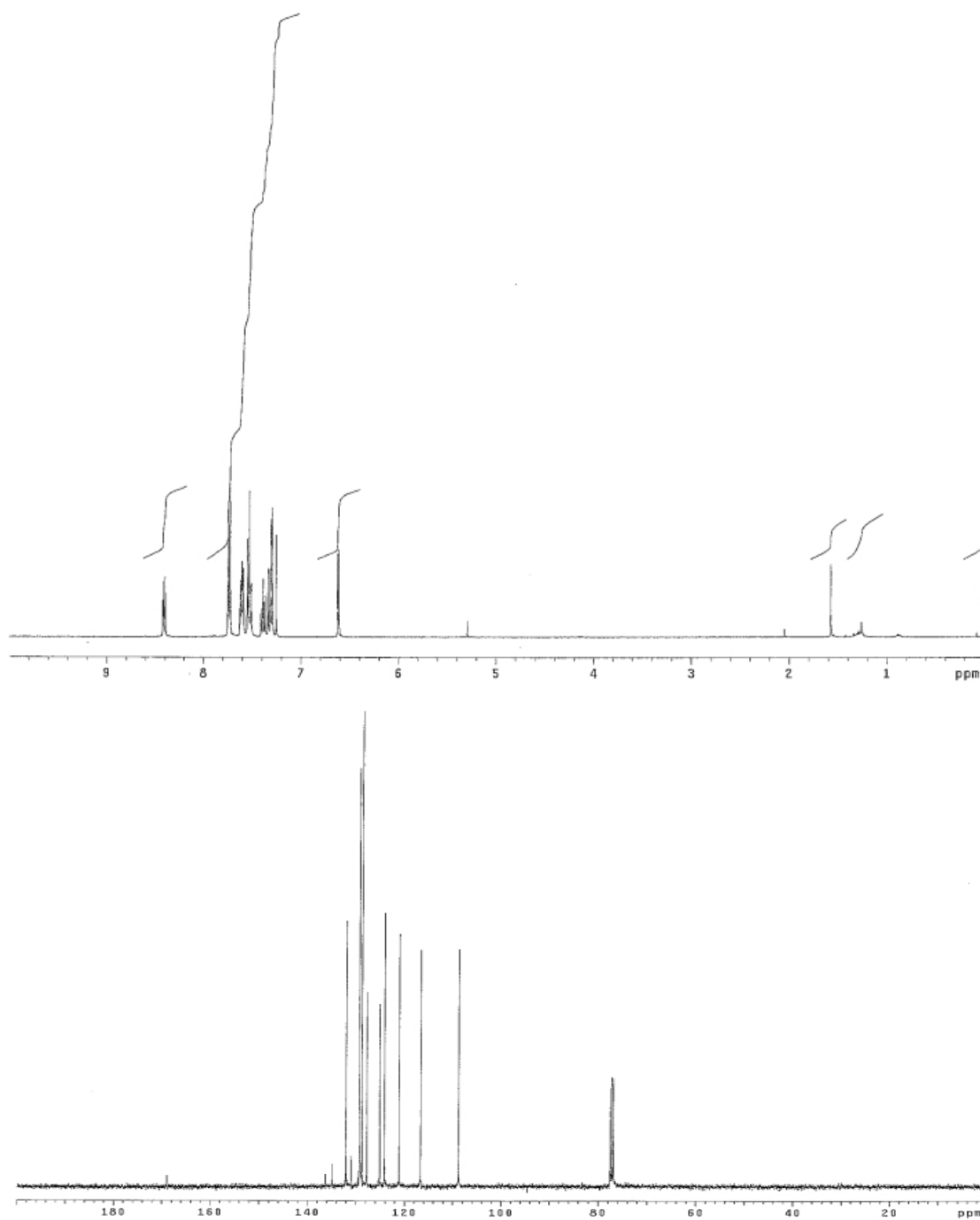
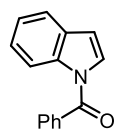
EK 1.15. 1-(1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-1*H*-indol (**204**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



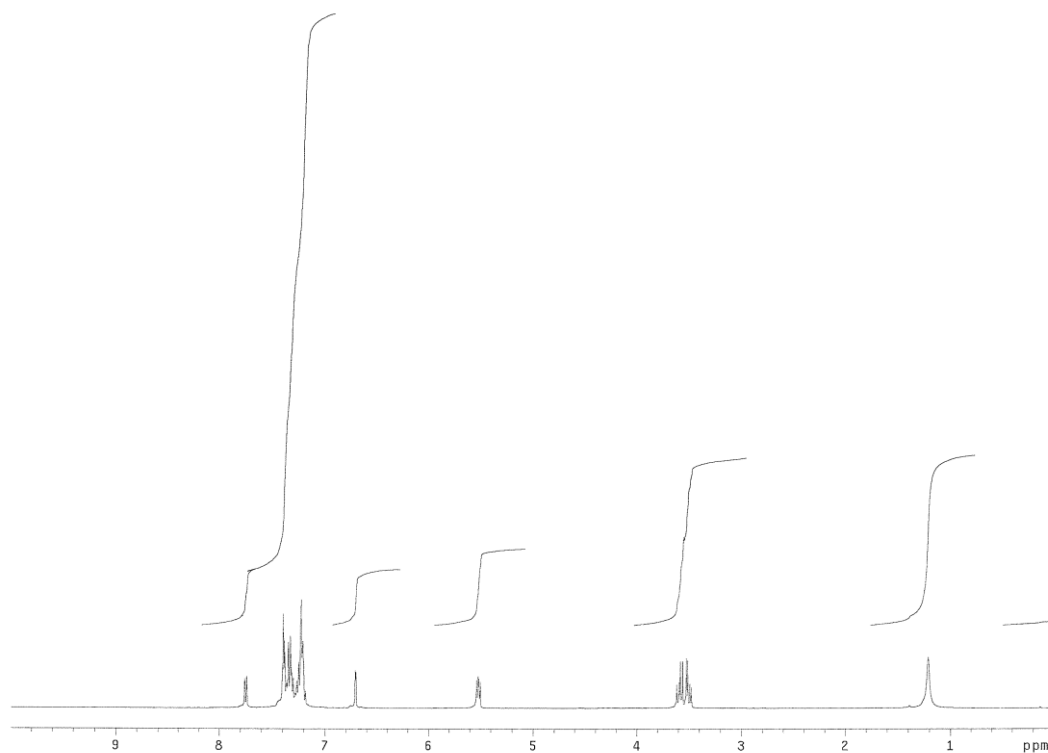
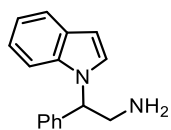
EK 1.16. 1-(2-Nitro-1-(tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**207**)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



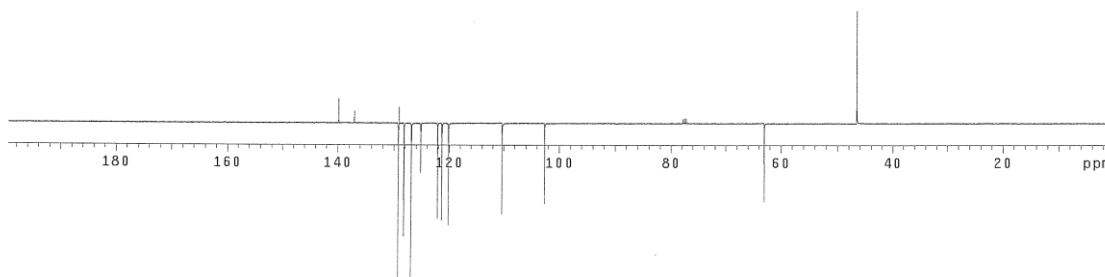
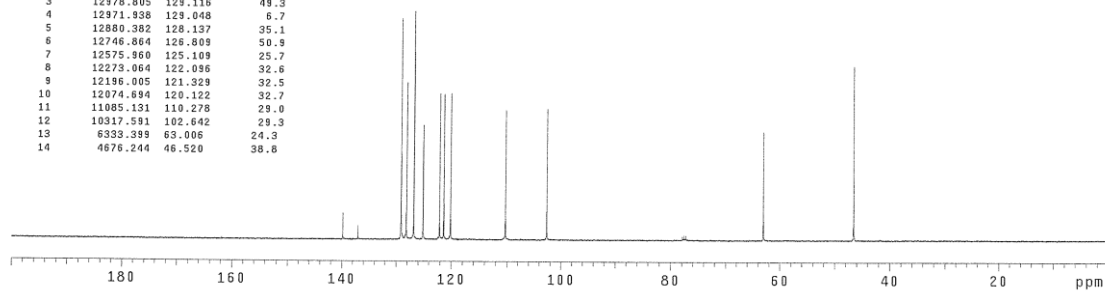
EK 1.17. 1-(2-Nitro-1-fenilvinill)-1*H*-indol (**197**)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



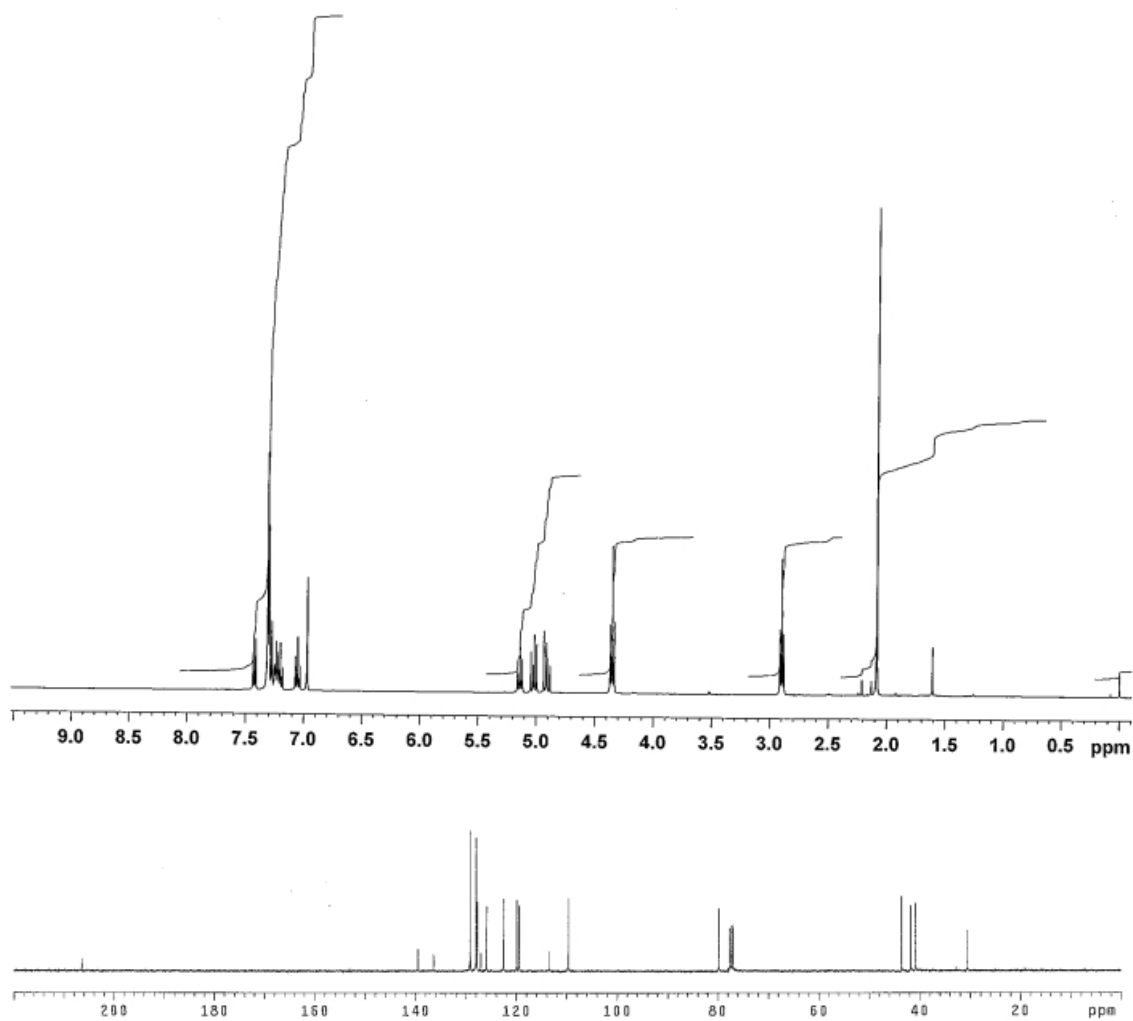
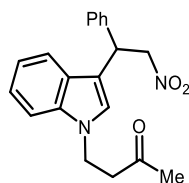
EK 1.18. (1*H*-indol-1-il)(fenil)metanon (**198**)’in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



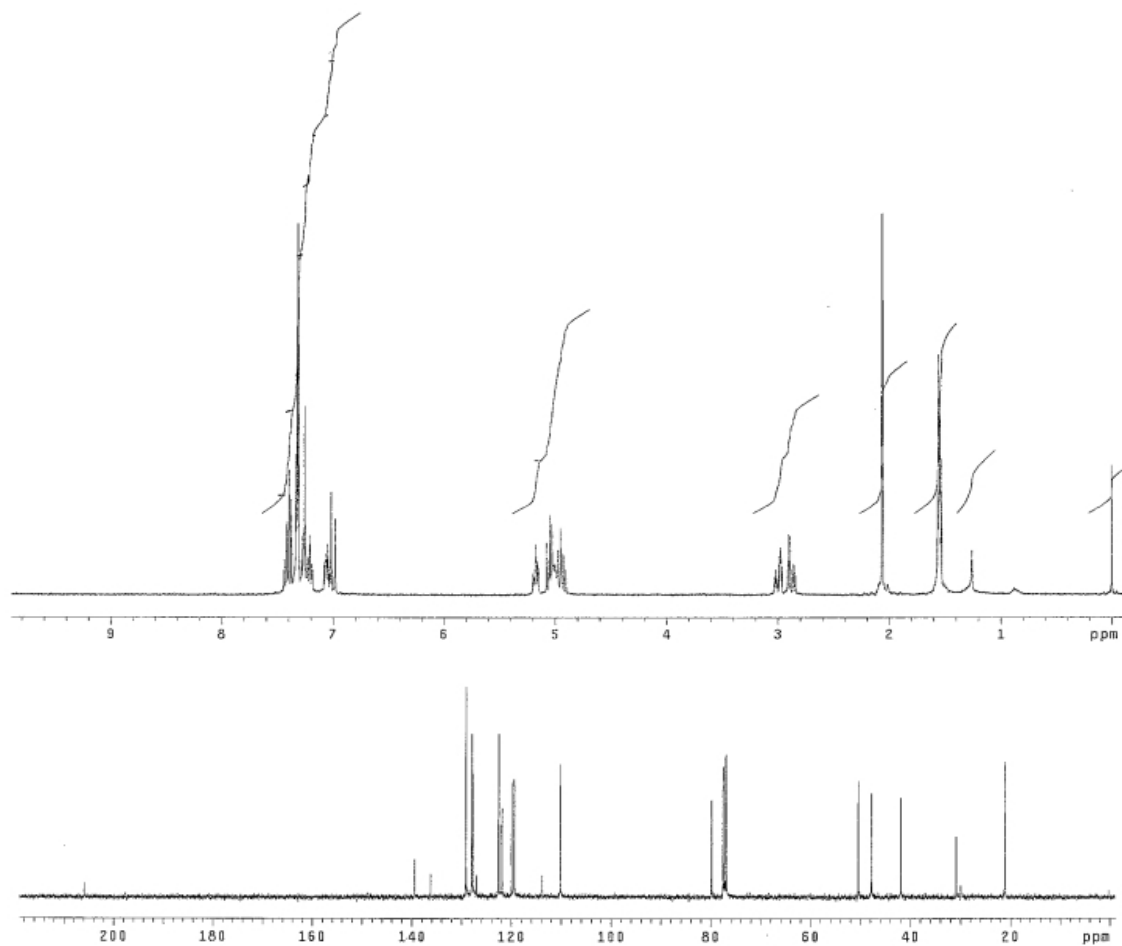
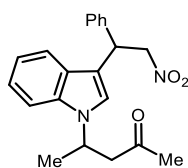
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	14054.582	139.819	5.9
2	13771.523	137.003	3.1
3	12978.805	129.116	49.3
4	12971.938	129.048	6.7
5	12880.382	128.137	35.1
6	12746.864	126.908	50.9
7	12575.960	125.109	25.7
8	12273.064	122.096	32.6
9	12196.005	121.329	32.5
10	12074.894	120.122	32.7
11	11005.131	110.278	29.0
12	10317.591	102.642	29.3
13	6333.399	63.006	24.3
14	4676.244	46.520	38.8



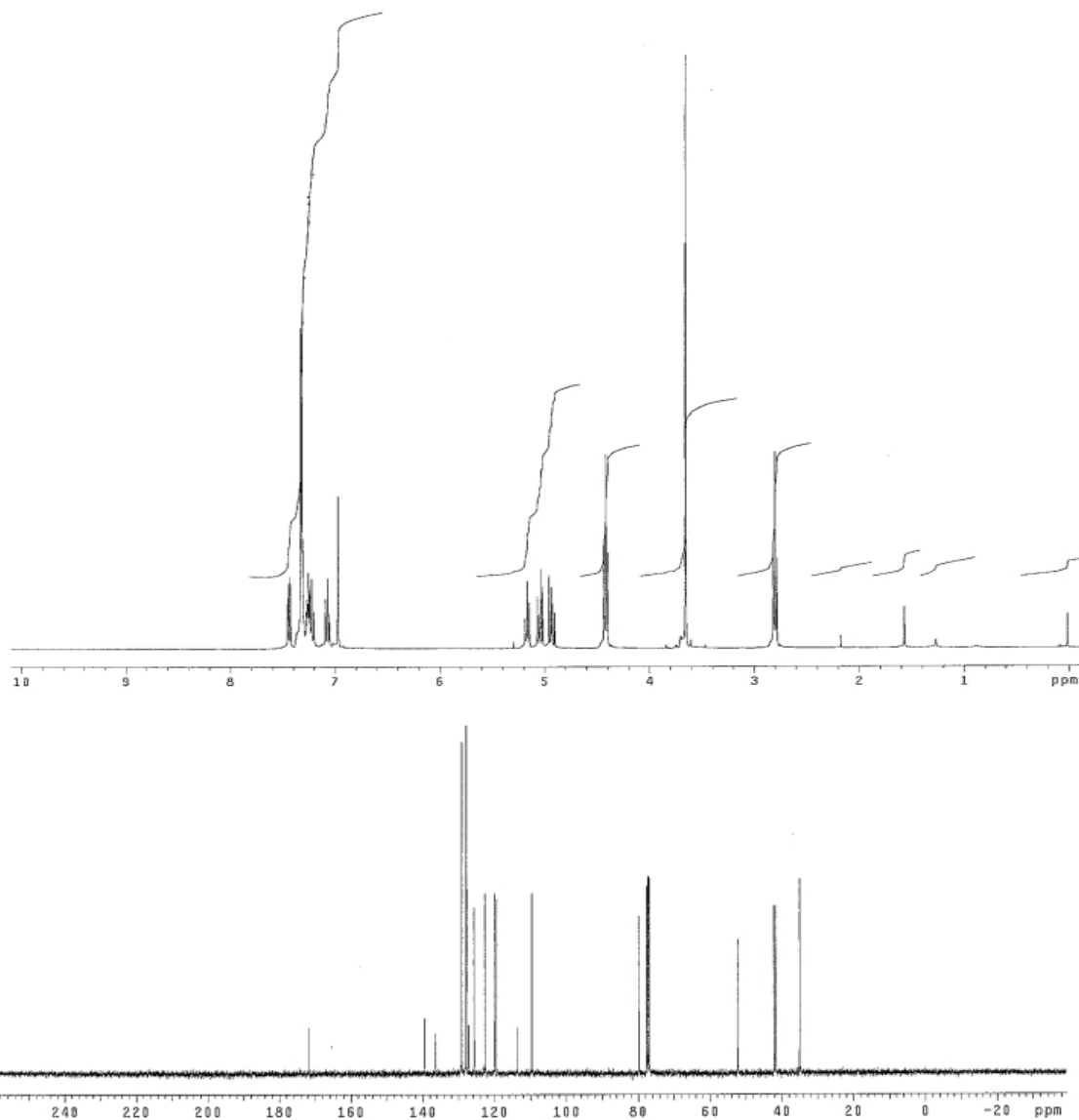
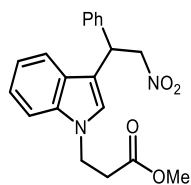
EK 1.19. 2-(1*H*-İndol-1-il)-2-feniletan-1-amin (**208**)'in 400 MHz ^1H -NMR, 100 MHz ^{13}C -NMR ve APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



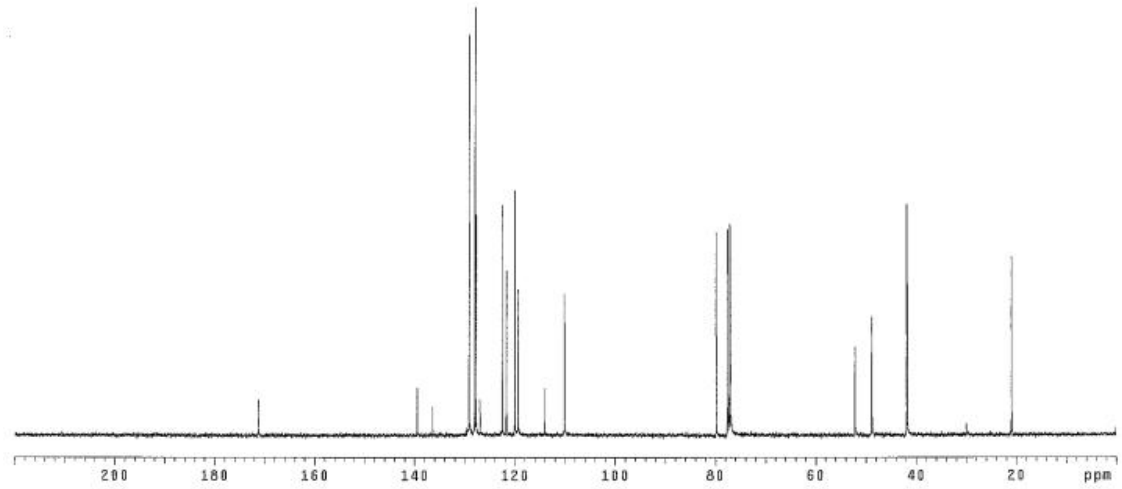
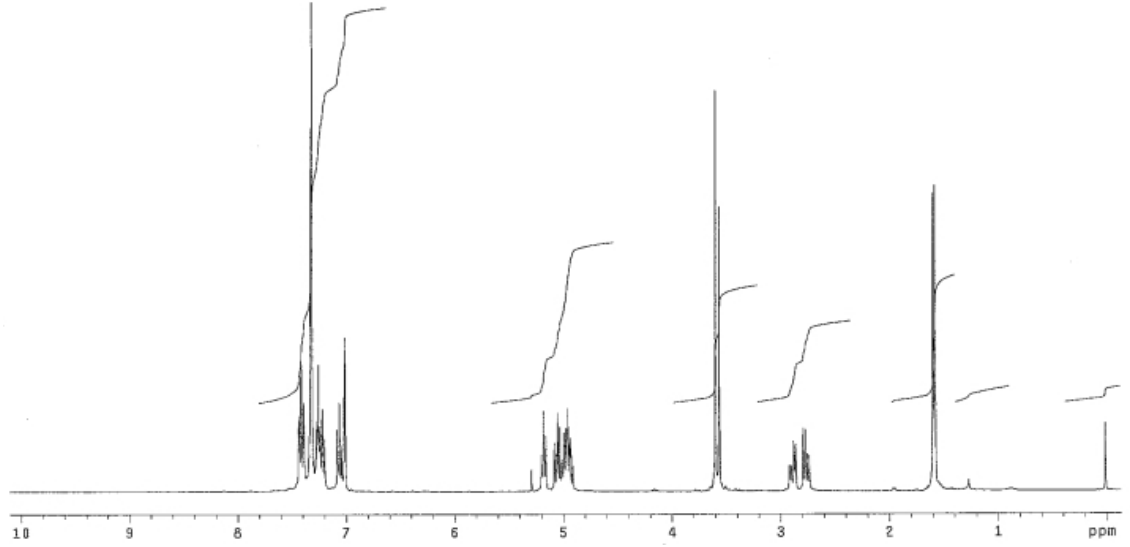
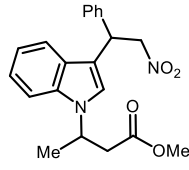
EK 1.20. 4-(3-(2-Nitro-1-feniletil)-1*H*-indol-1-il)butan-2-on (**210**)'un 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



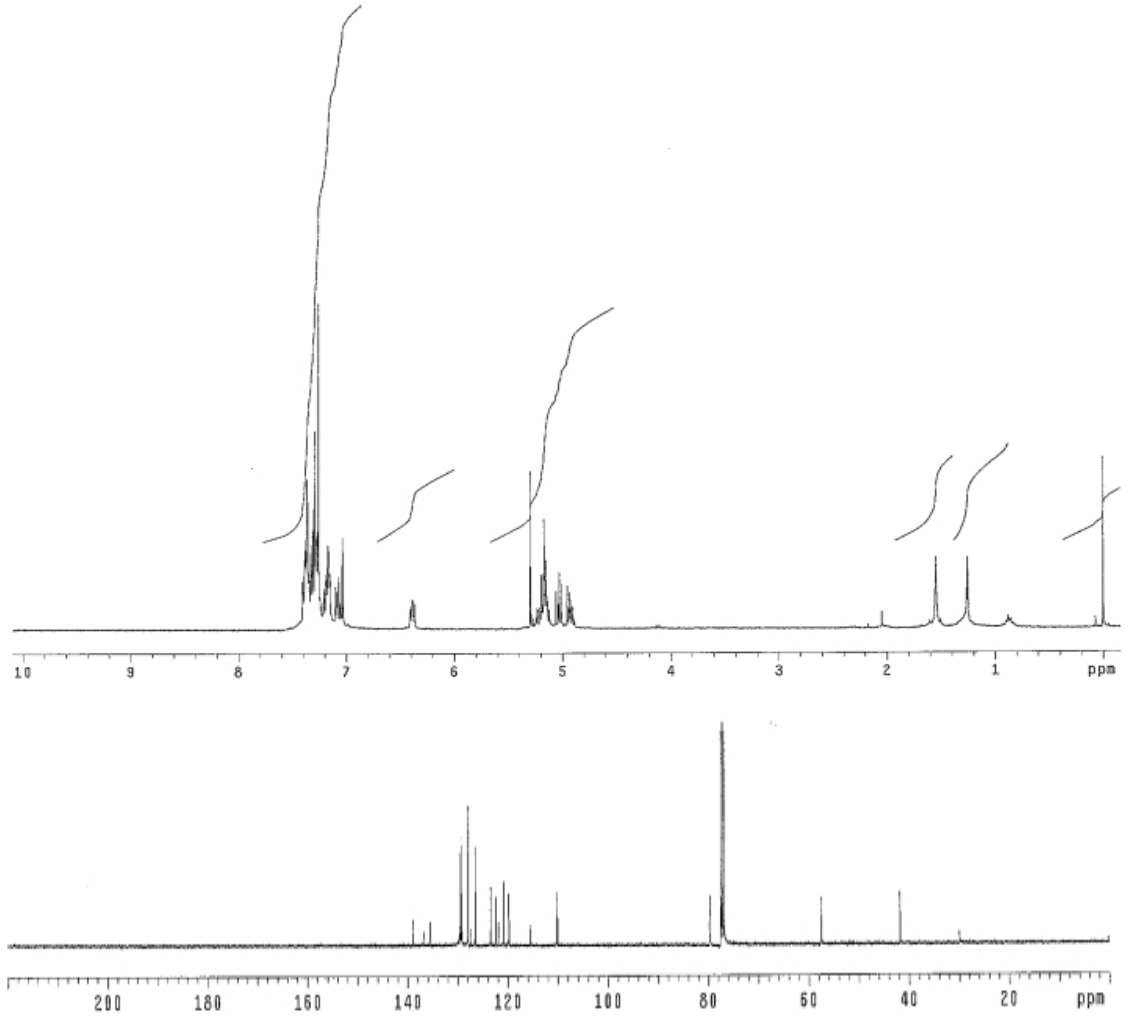
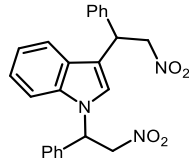
EK 1.21. (±)-4-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol-1-il)pentan-2-on (**211**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



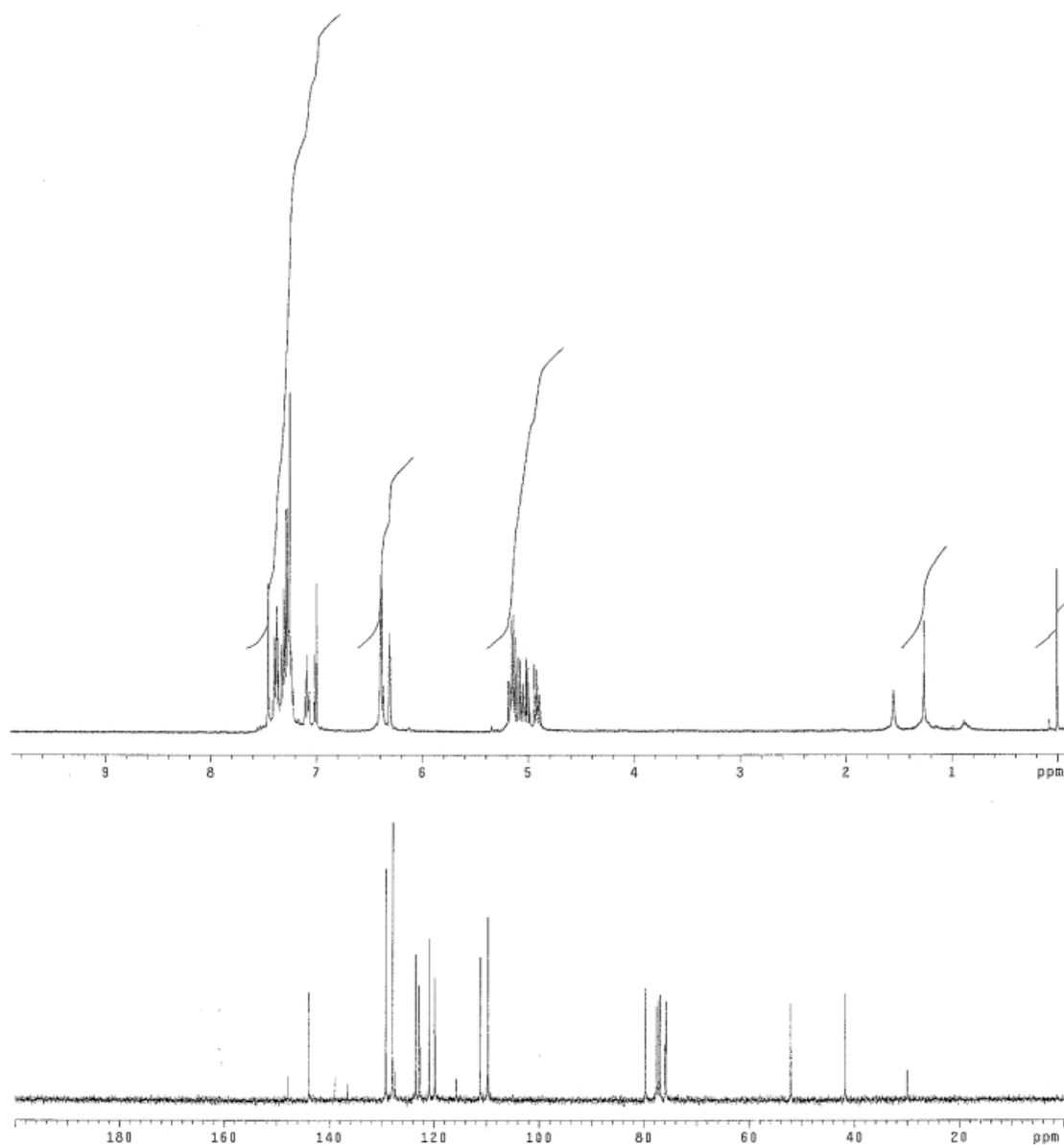
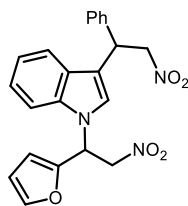
EK 1.22 Metil 3-(3-(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol-1-il)propanoat (**212**)’nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



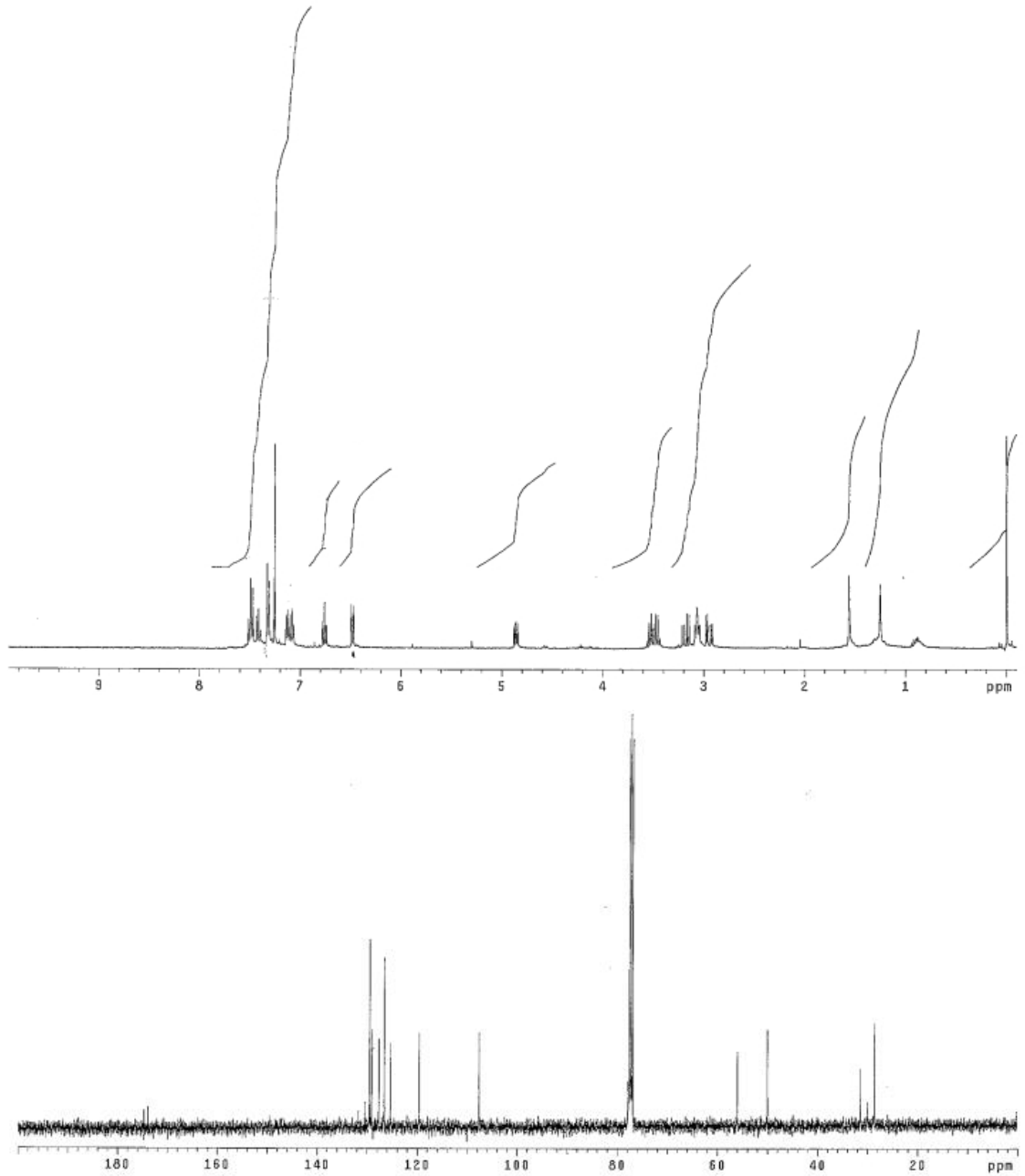
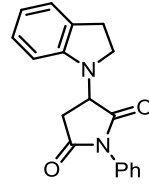
EK 1.23. (±)-Metil 3-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol-1-il)butanoat (**213**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



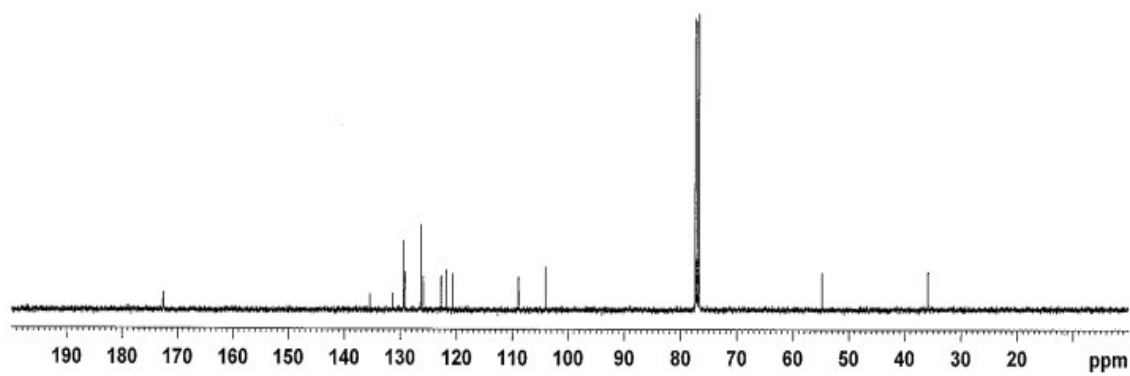
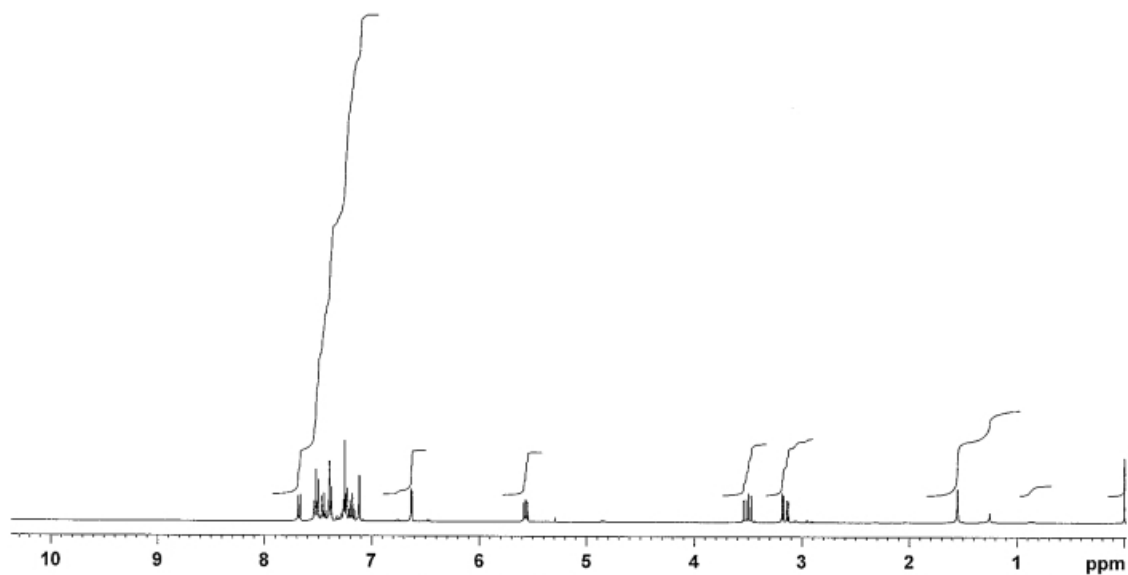
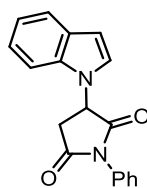
EK 1.24. (±)-1,3-Bis(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (**214**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



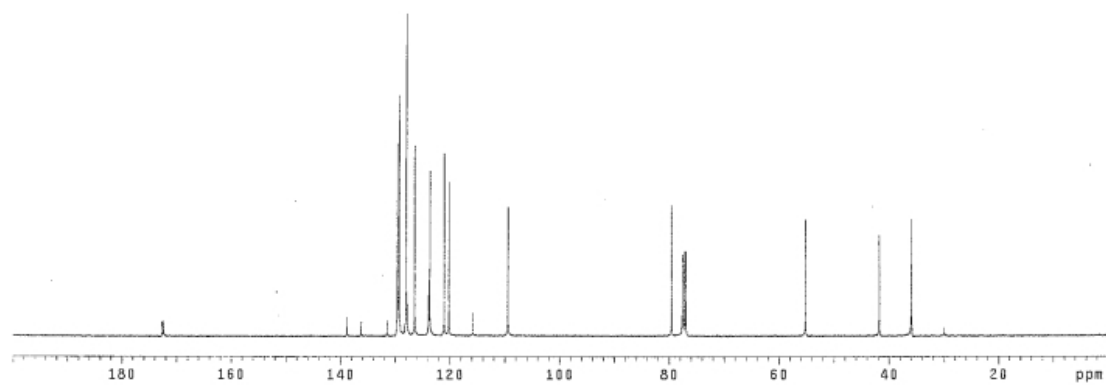
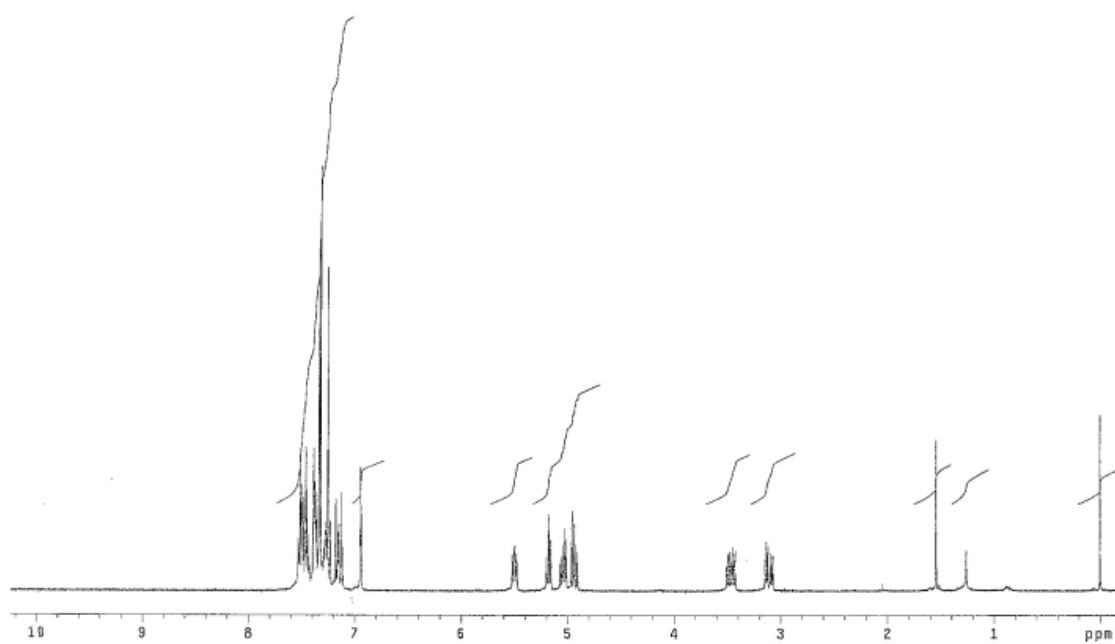
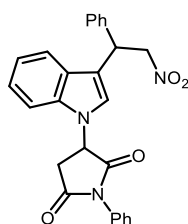
EK 1.25. (±)-1-(1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (**215**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



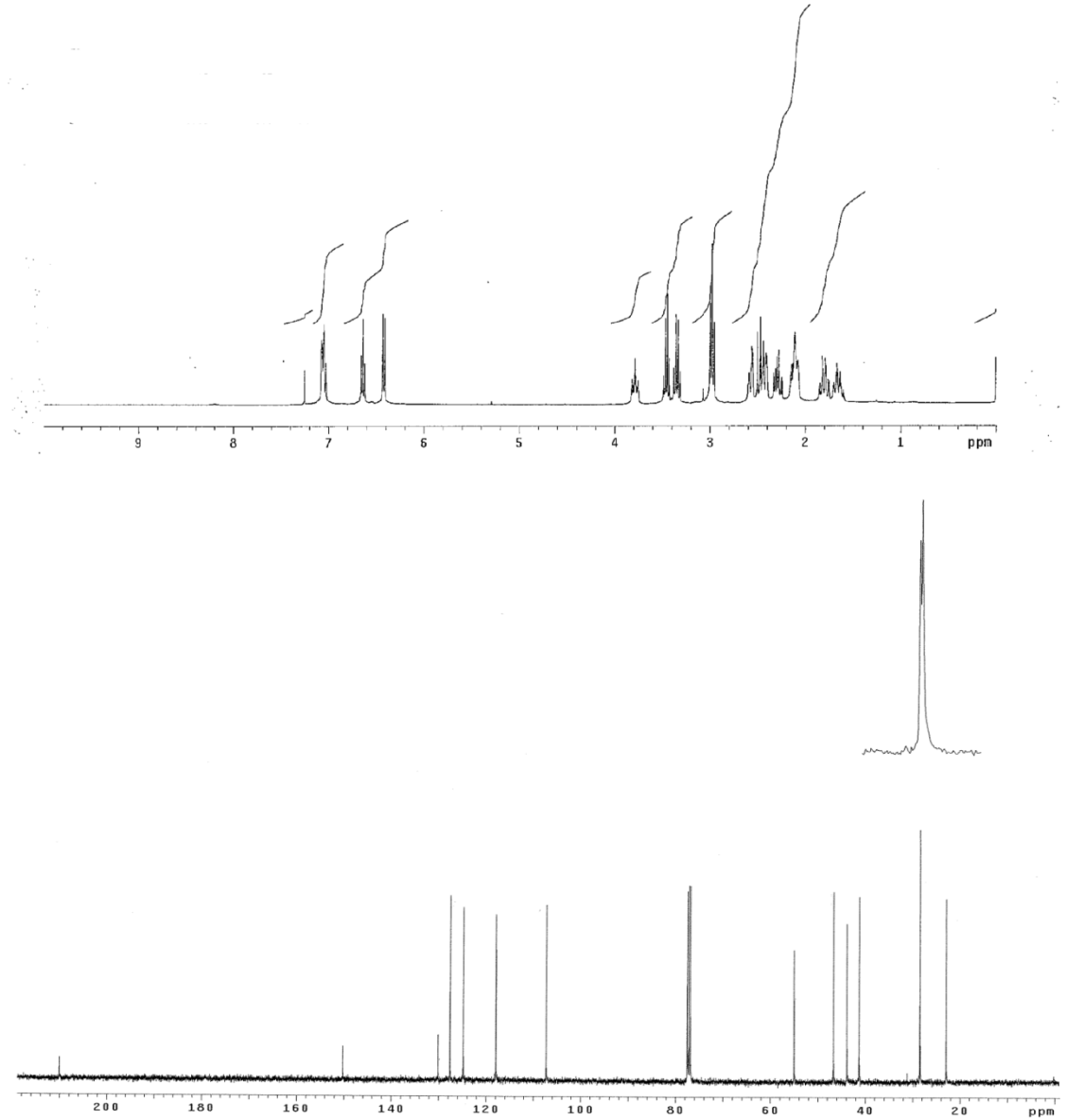
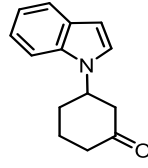
EK 1.26. 3-(İndolin-1-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-dion (**217**)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



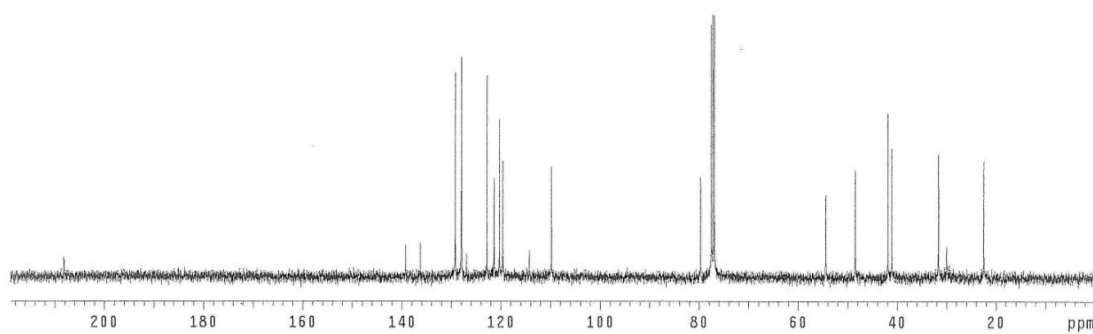
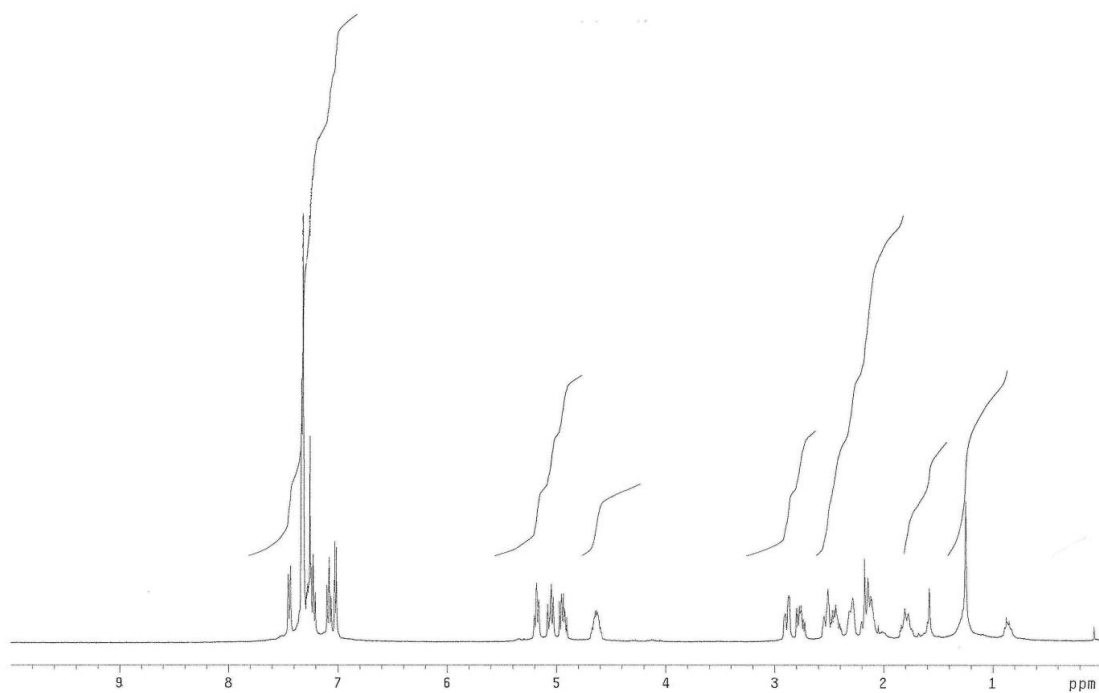
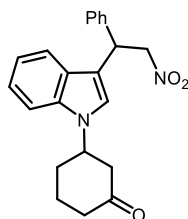
EK 1.27. 3-(1*H*-indol-1-il) -1-fenilpirrolidin-2,5-dion (**218**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



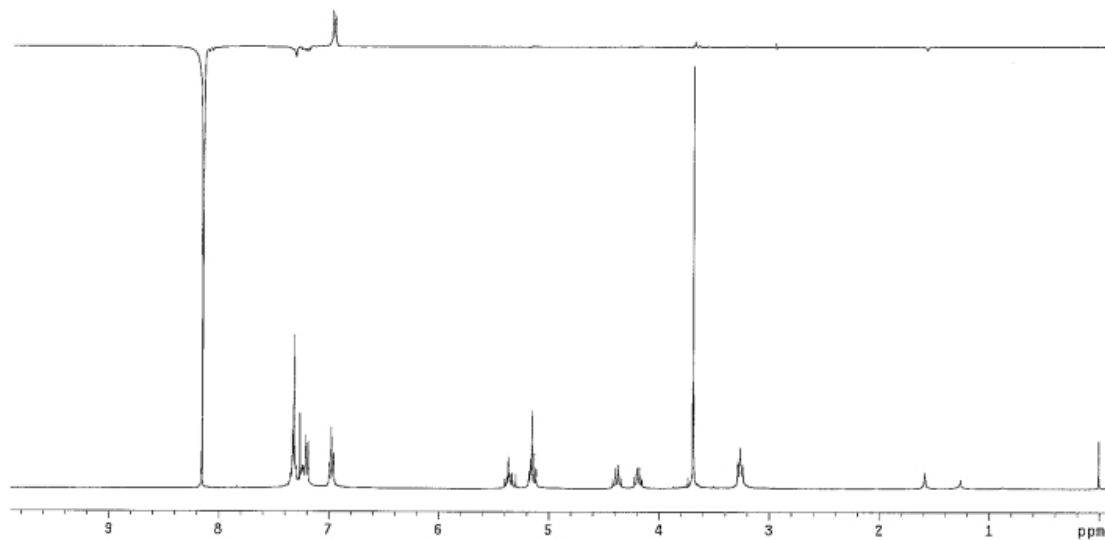
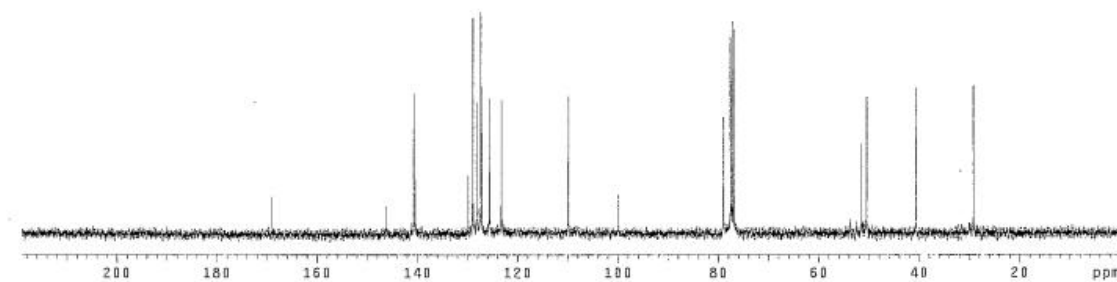
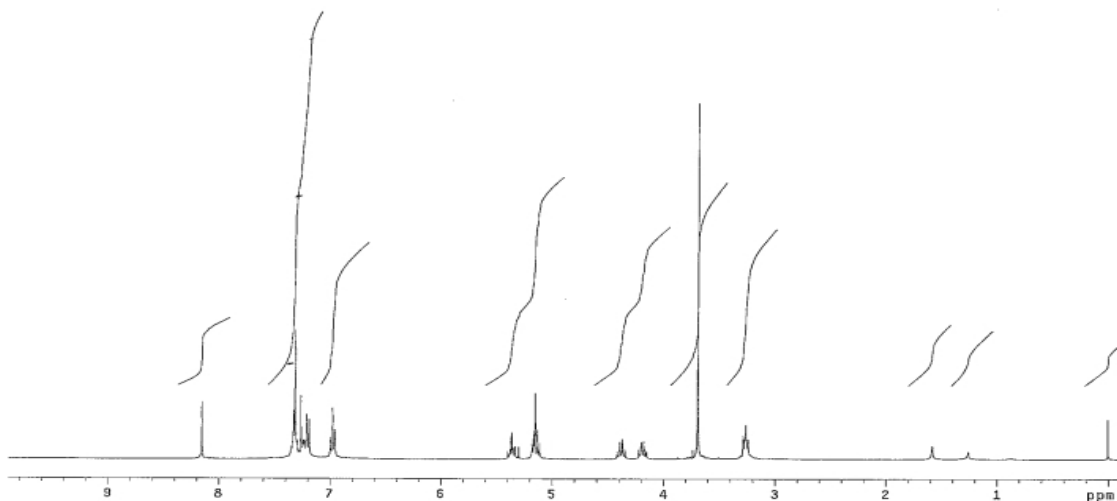
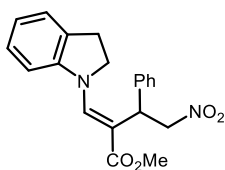
EK 1.28. (±)-3-(3-(2-Nitro-1-feniletil)-1*H*-indol-1-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-dion (**219**)'un 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



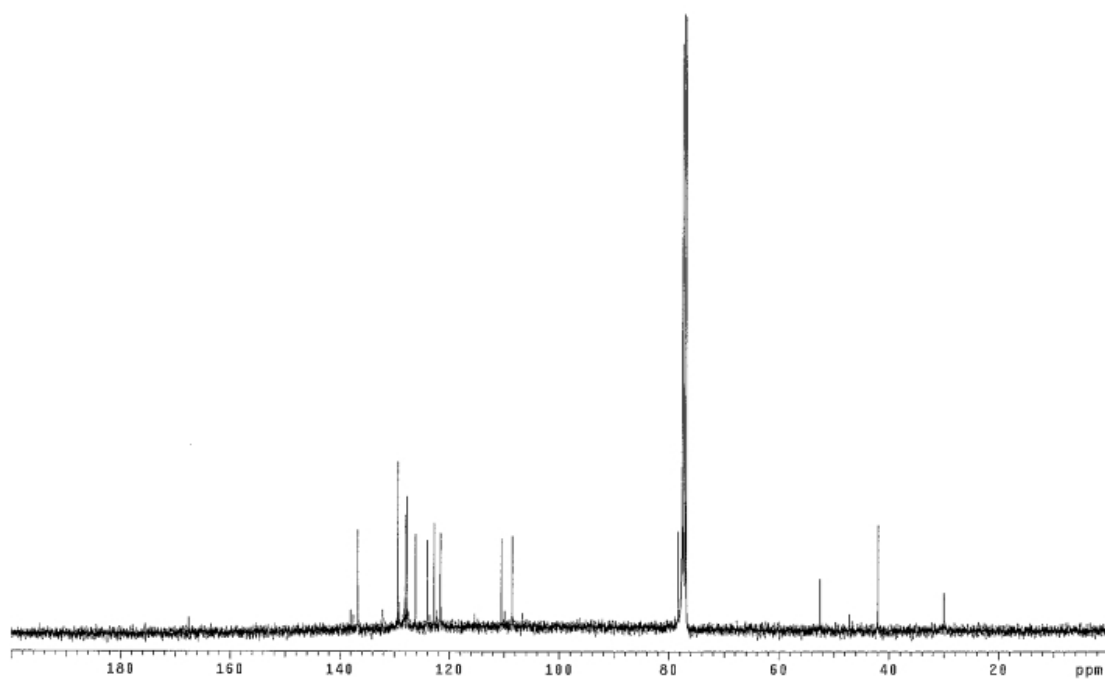
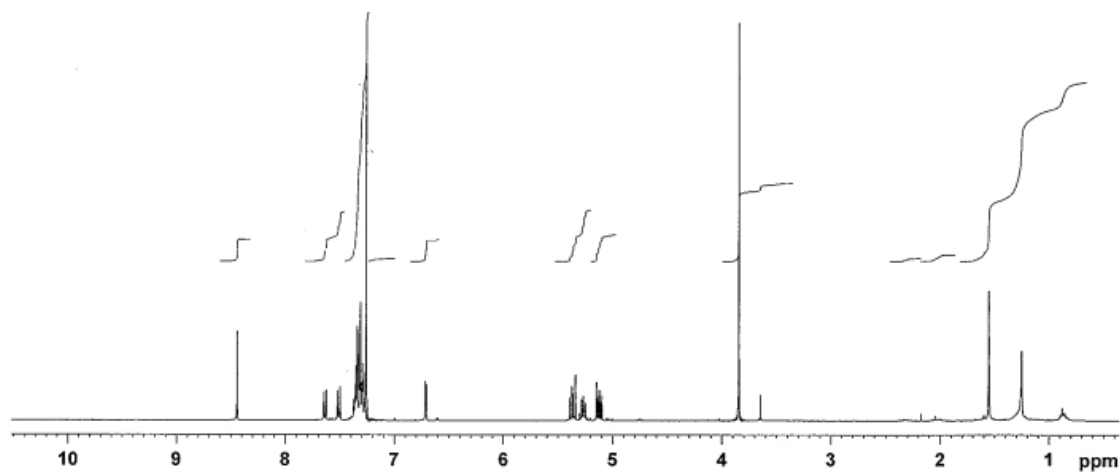
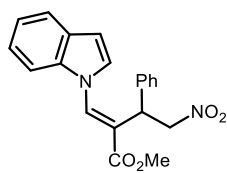
EK 1.29. 3-(1*H*-indol-1-il) sikloheksan-1-on (**220**)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



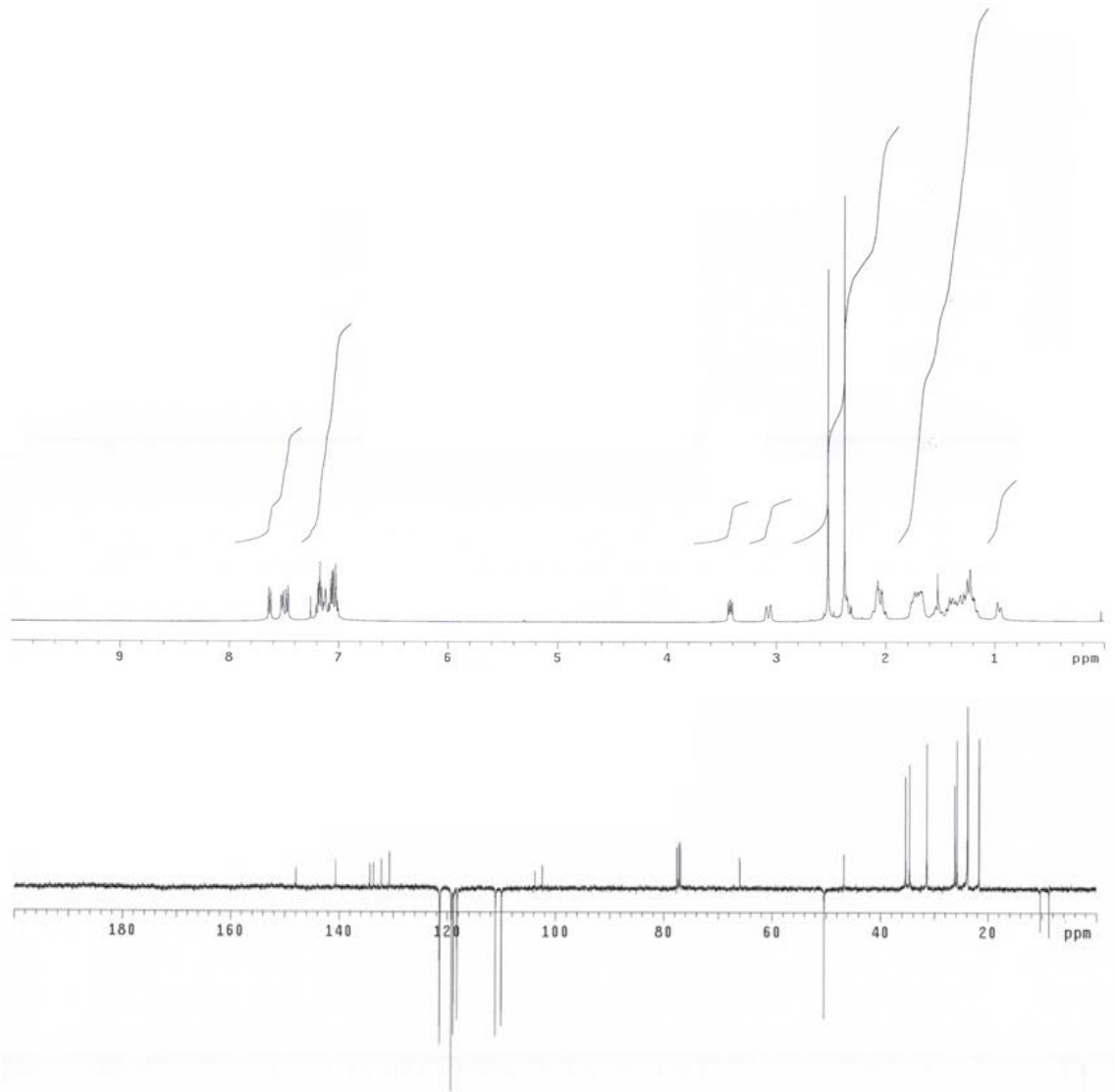
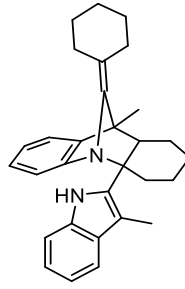
EK 1.30. (±)-3-(3-(2-Nitro-1-feniletil)-1*H*-indol-1-il)sikloheksanon (**221**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



EK 1.31. (±)-(E veya Z)-Metil-2-(indolin-1-il-metilen)-4-nitro-3-fenilbutanoat (**230**)'un 400 MHz ^1H -NMR, 100 MHz ^{13}C -NMR ve 400 MHz NOE-DIFF ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



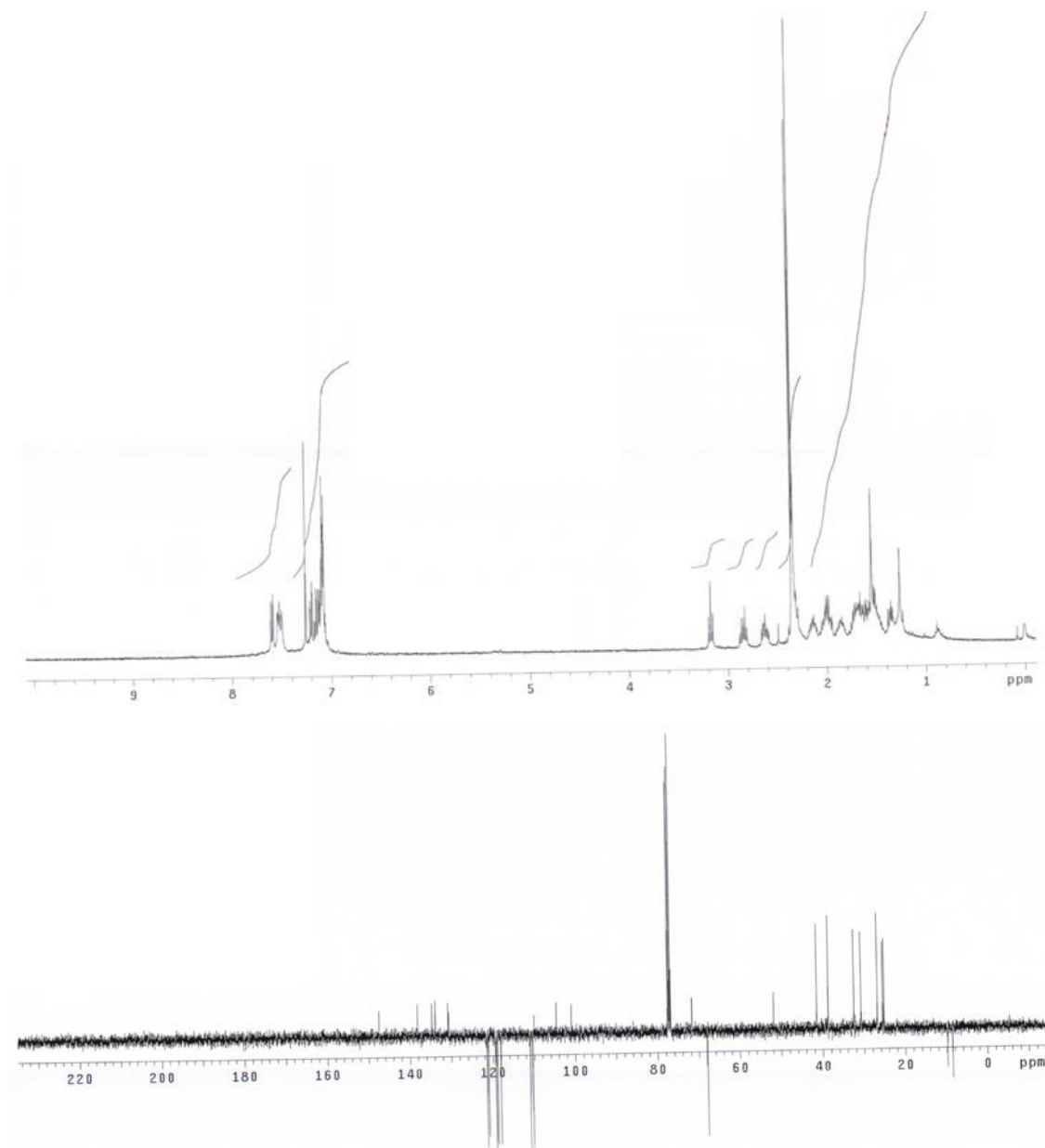
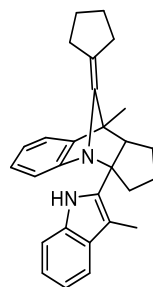
EK 1.32. (±)-(Z veya E)-Metil-2-(indolin-1-il-metilen)-4-nitro-3-fenilbutanoat (**229**)'un 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



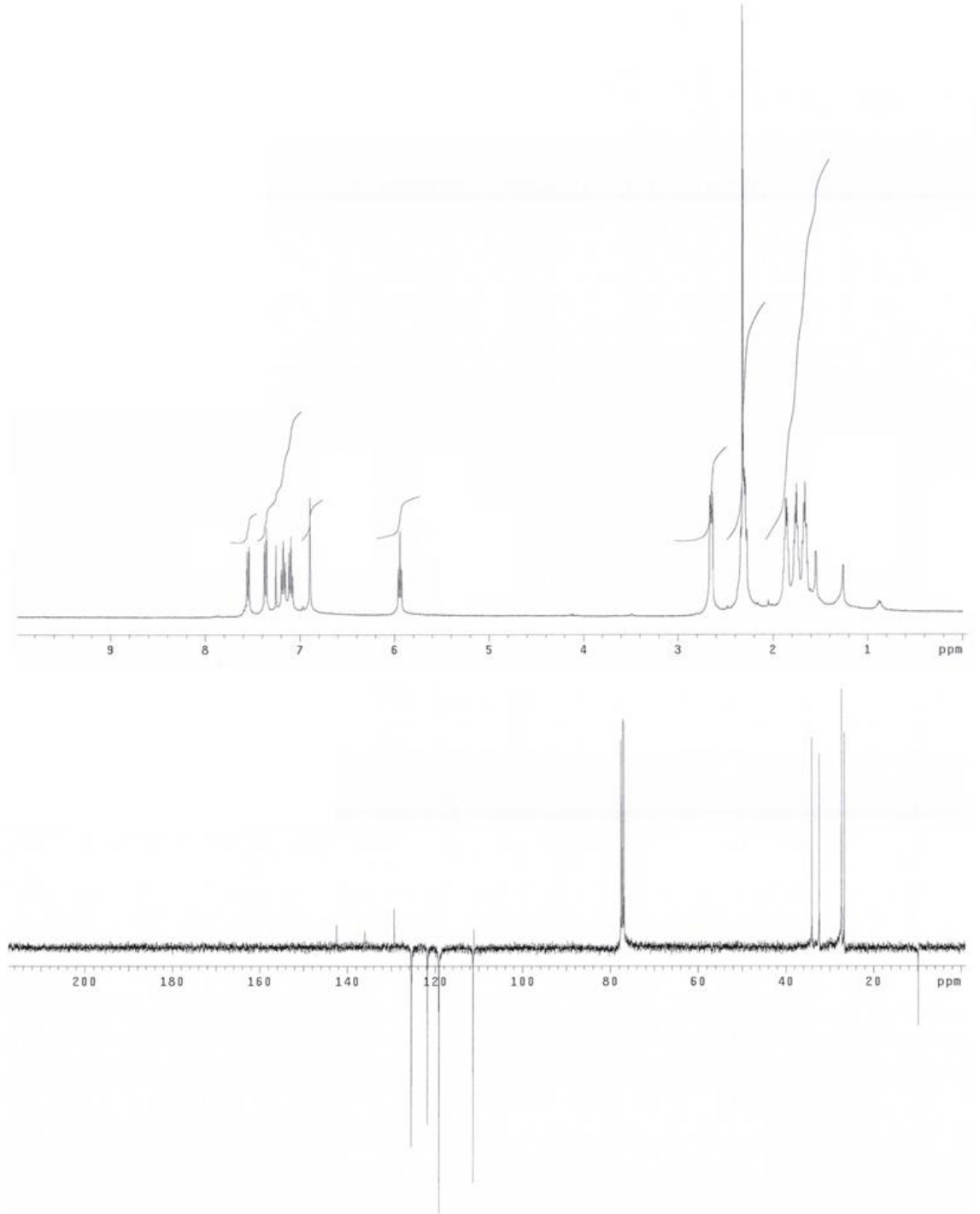
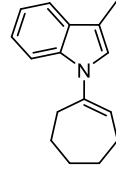
EK 1.33.1 (4aR,9S,10R)-11-sikloheksilidin-9-metil-4a-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-2,3,4,4a,9,9a-hekzahidro-1*H*-9,10-metanoakridin (**233**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



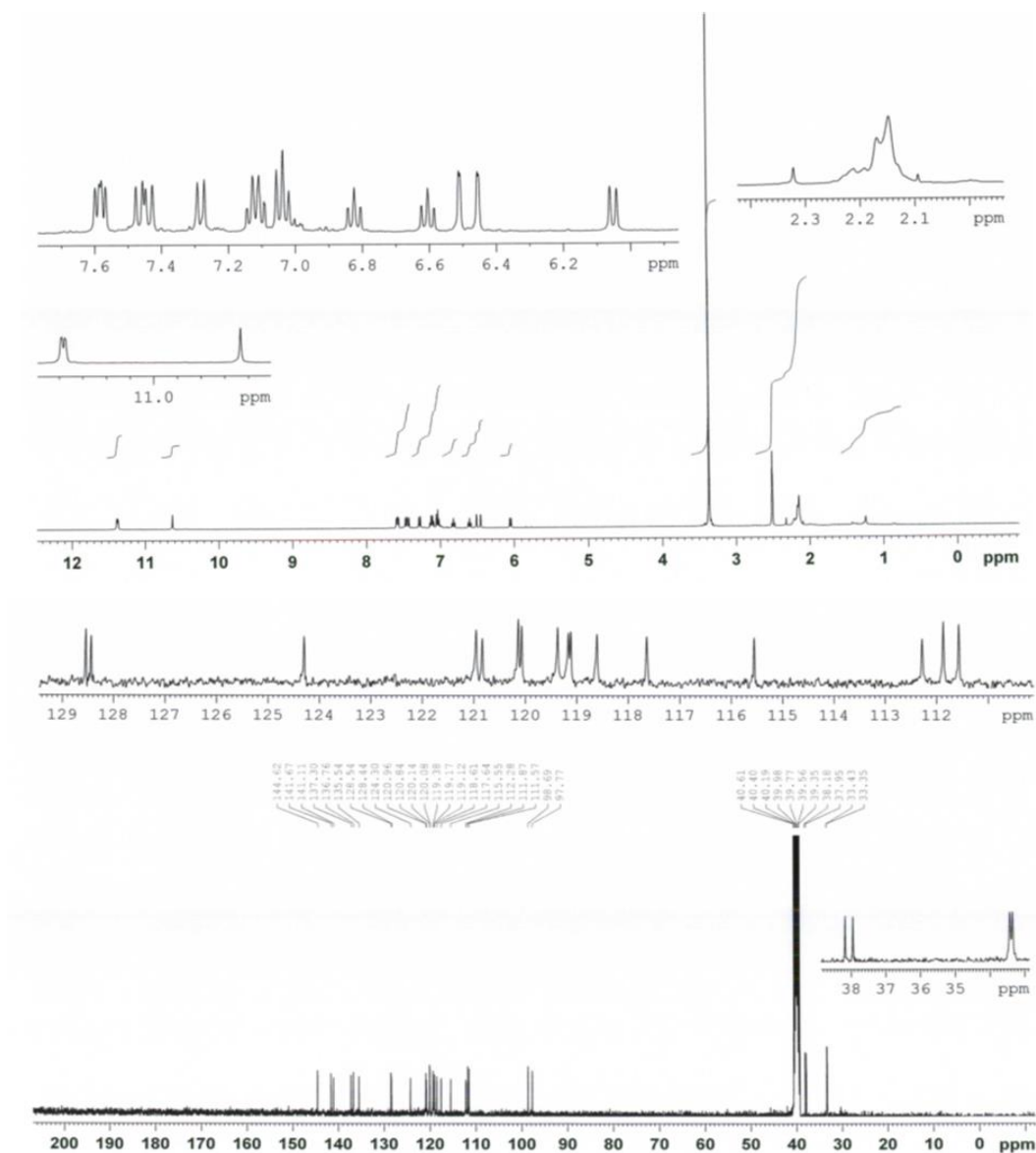
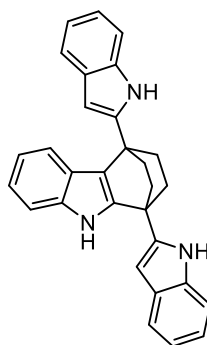
EK 1.33.2 (4aR,9S,10R)-11-sikloheksilidin-9-metil-4a-(3-metil-1*H*-indol-2-il)-2,3,4,4a,9,9a-hekzahidro-1*H*-9,10-metanoakridin (**233**)'ün 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (Aseton- d_6)



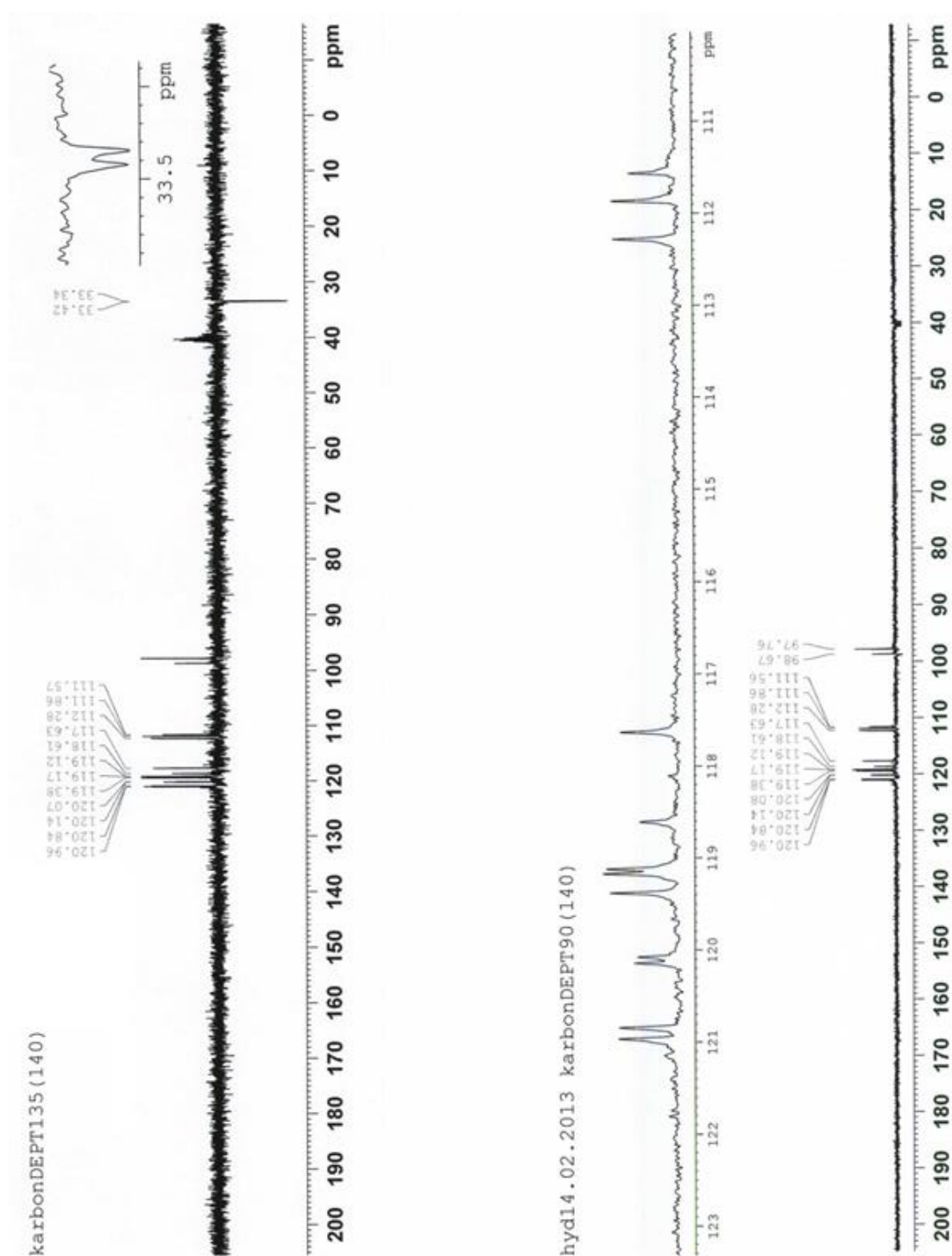
EK 1.34 (4aR,9S,10R)-11-sikokpentilidin-9-metil-4a-(3-metil-1H-indol-2-il)-2,3,4,4a,9,9a-pentahidro-1H-9,10-metanoakridin (**240**)'ın 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



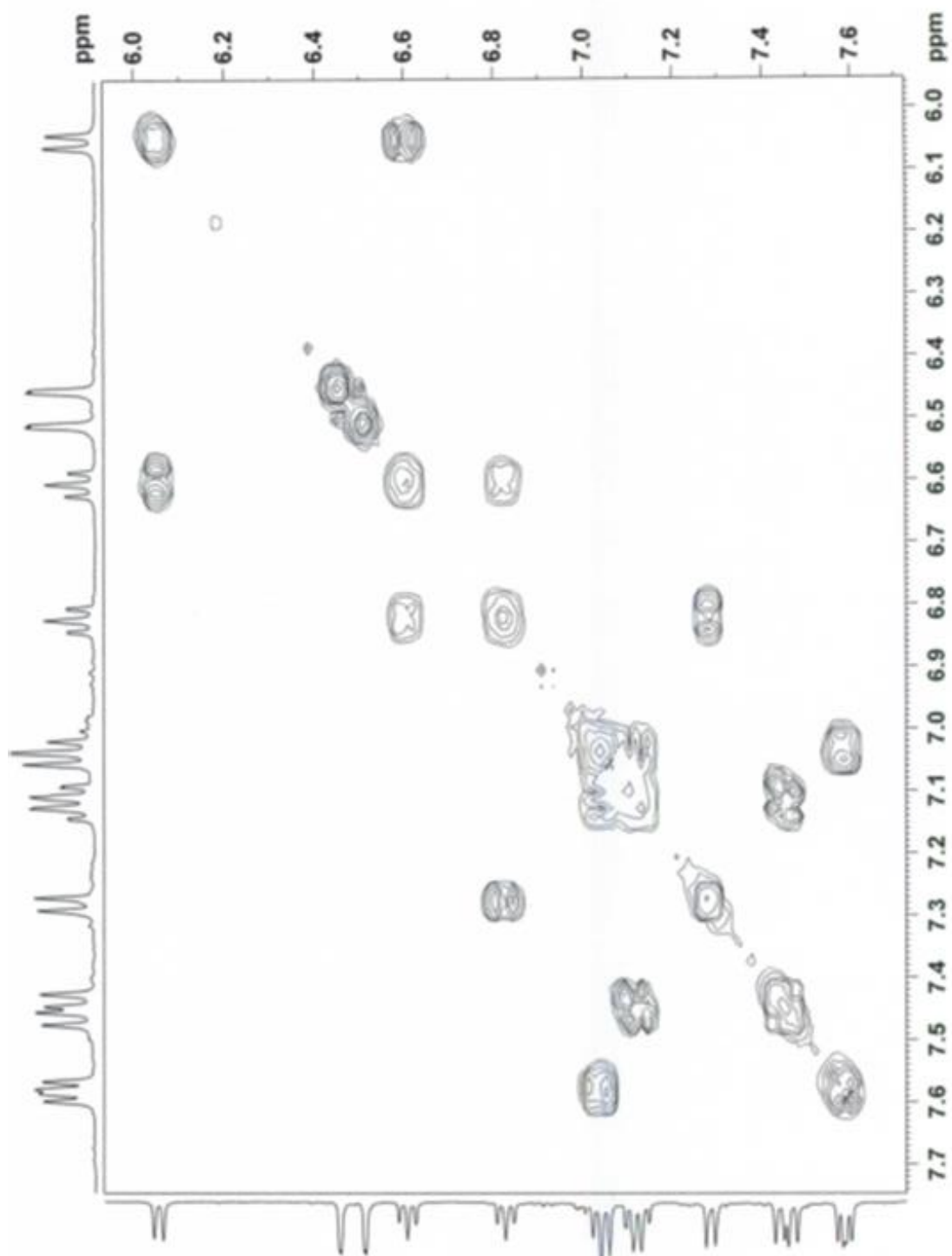
EK 1.35. 1-(Siklohept-1-en-1-il)-3-metil-1*H*-indol (243)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



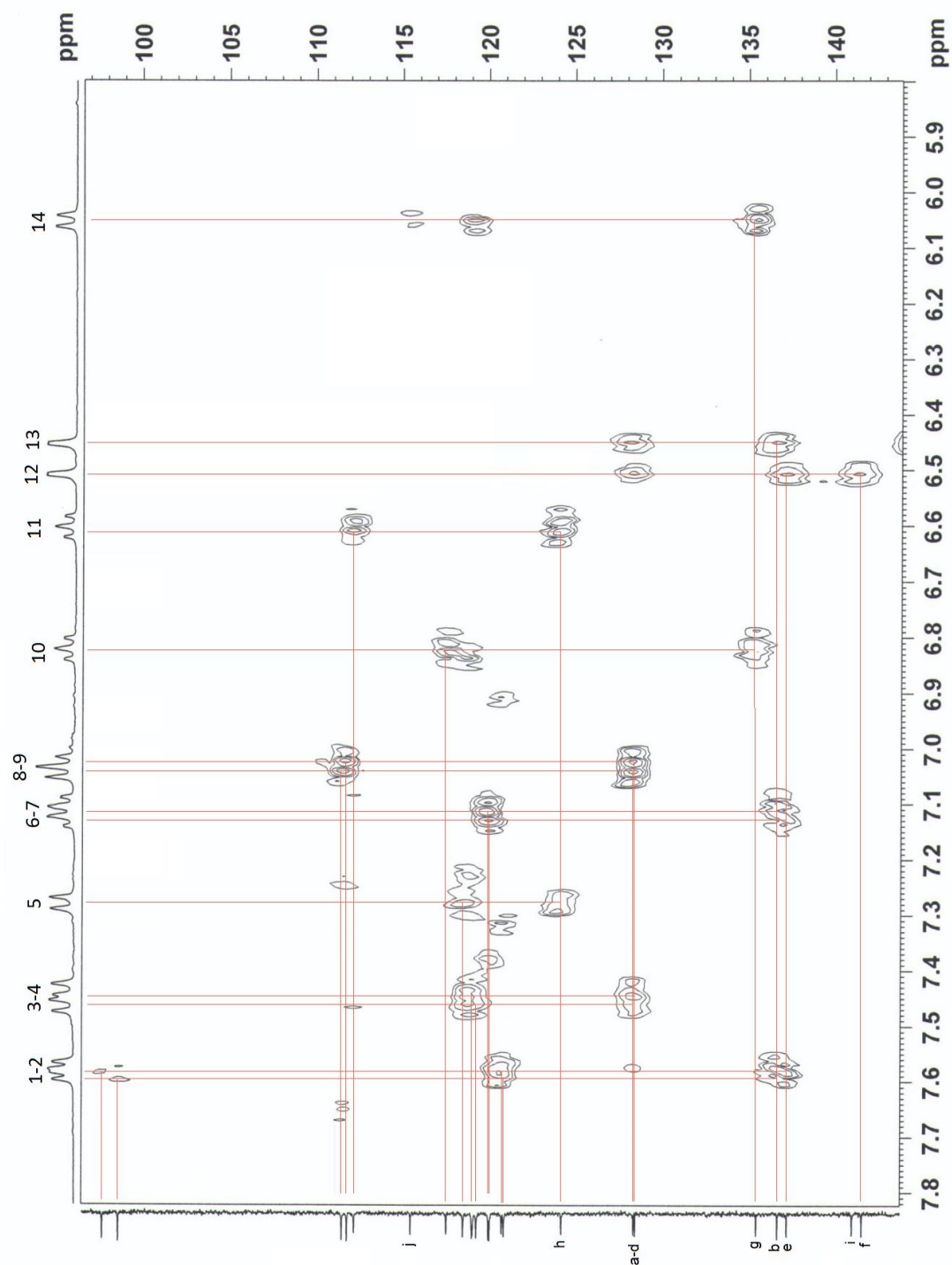
EK 1.36. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (**250**)'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



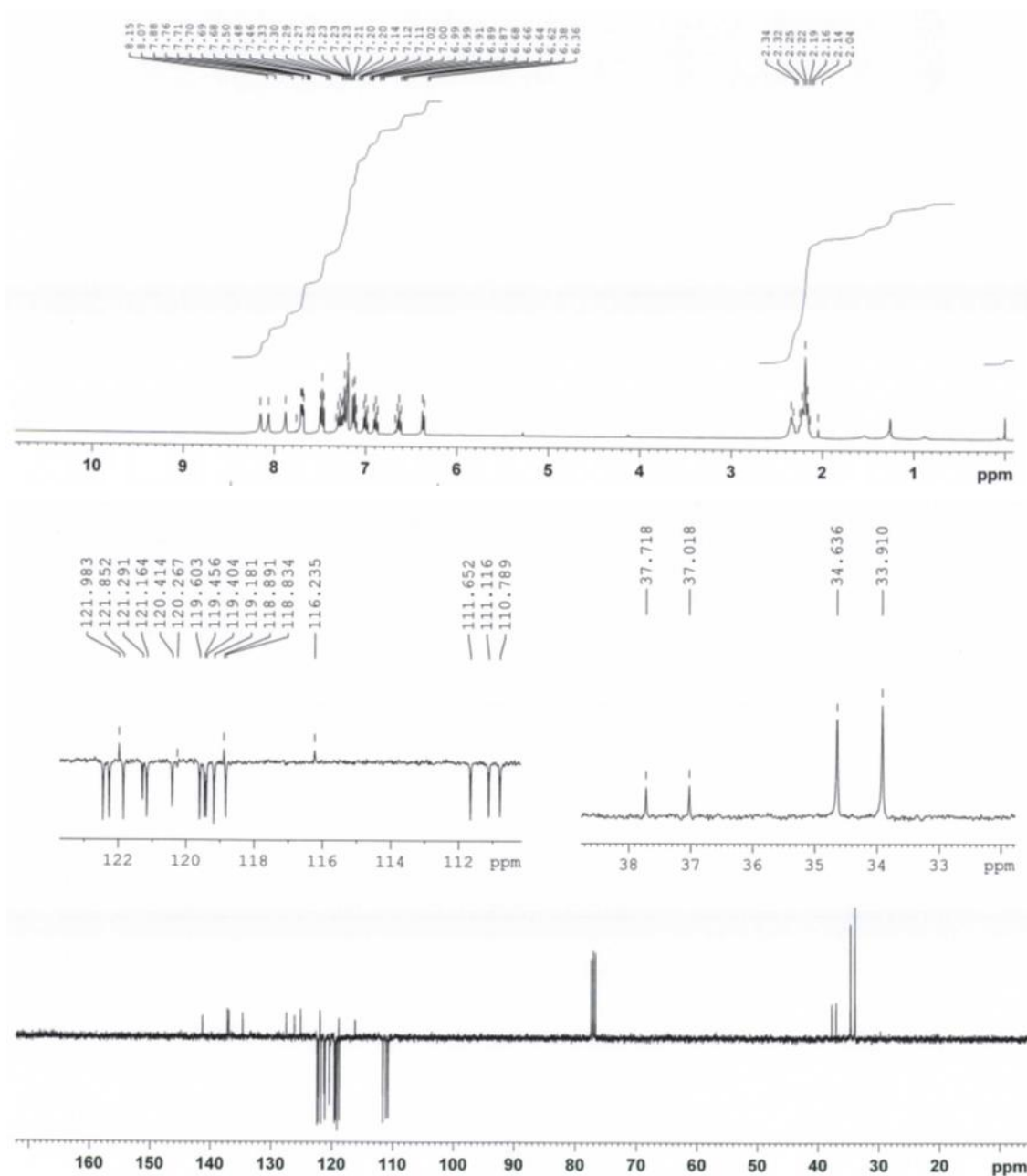
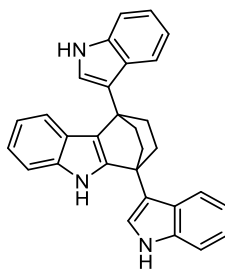
EK 1.37. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-1,4-etano karbazol (250)'nin DEPT-90 ve DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



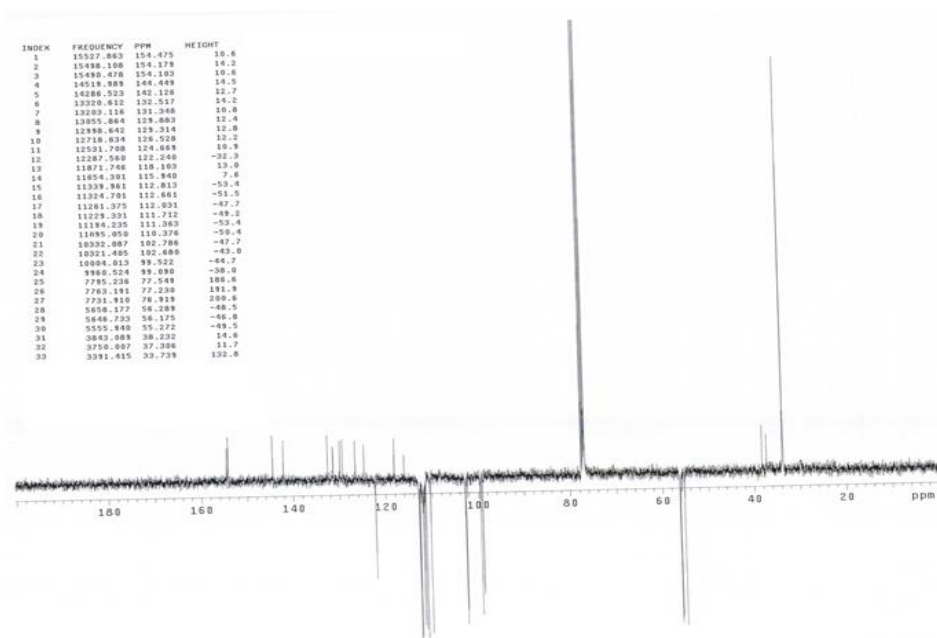
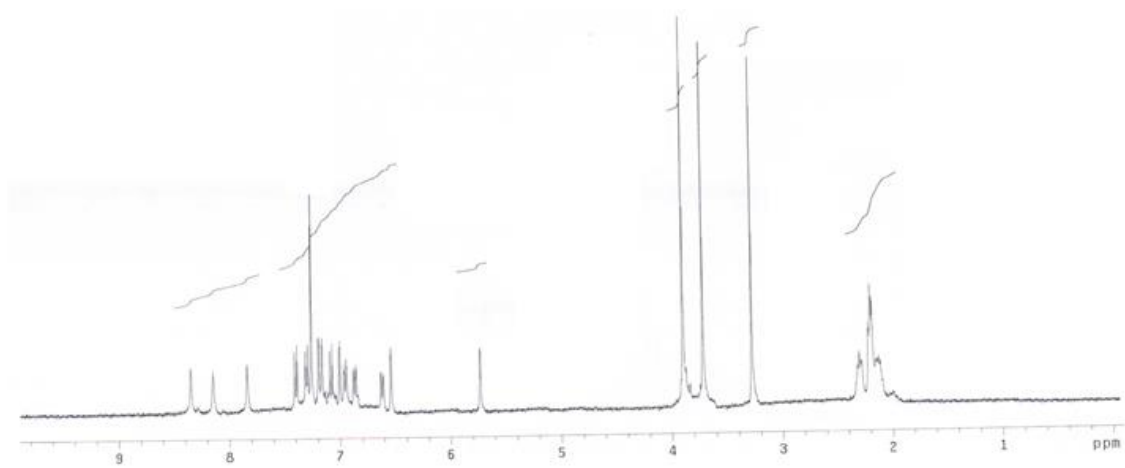
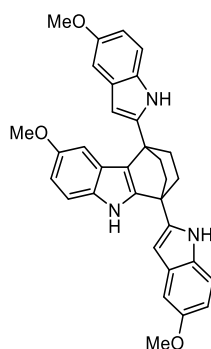
EK 1.38. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etano karbazol (250)'nin COSY ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



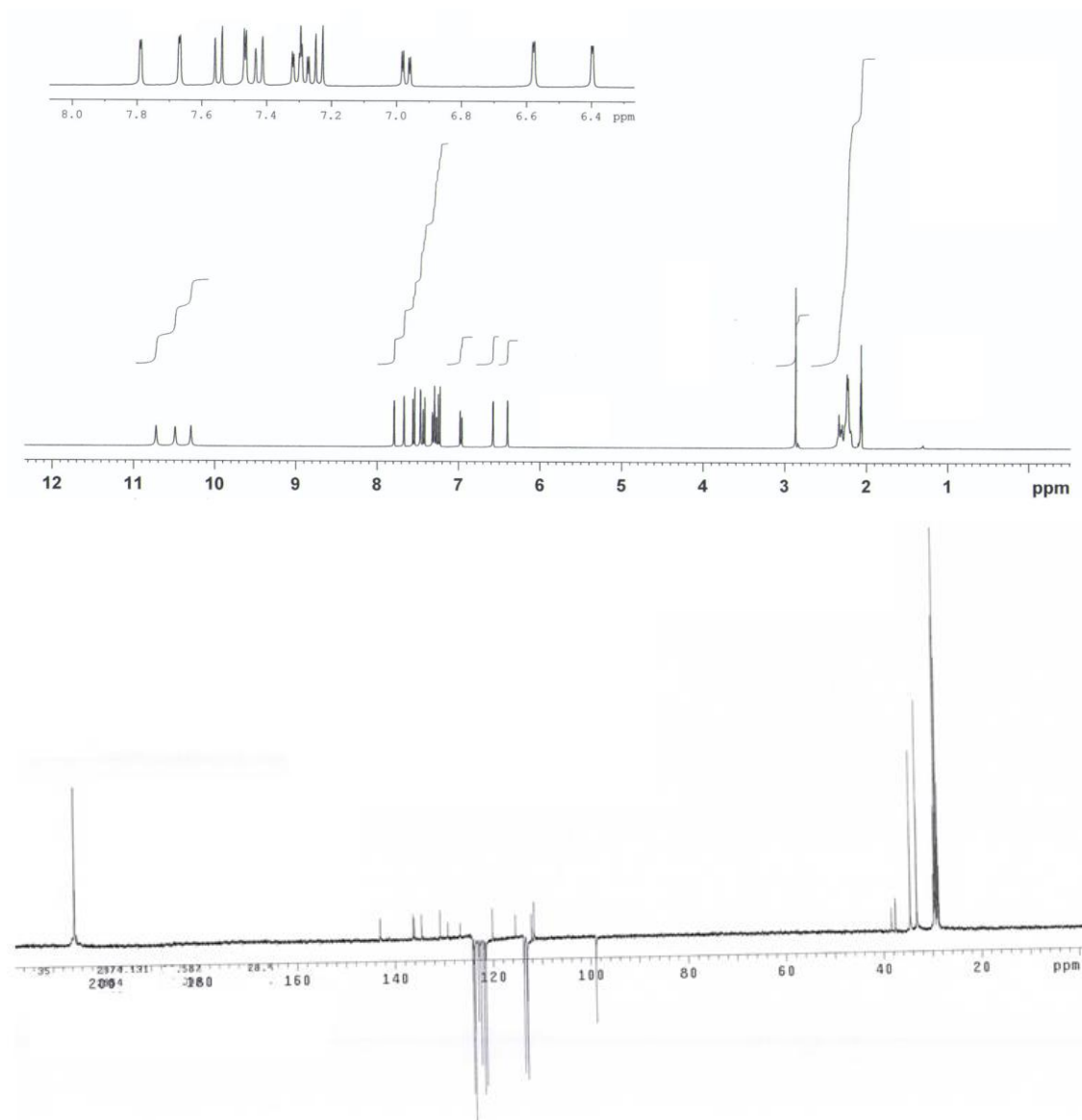
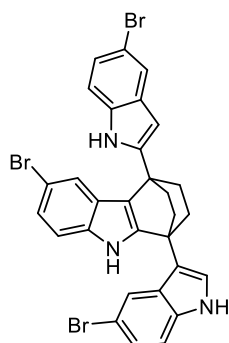
EK 1.39. 1,4-Di(1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (250)'nin HMBC spektrumu (DMSO- d_6)



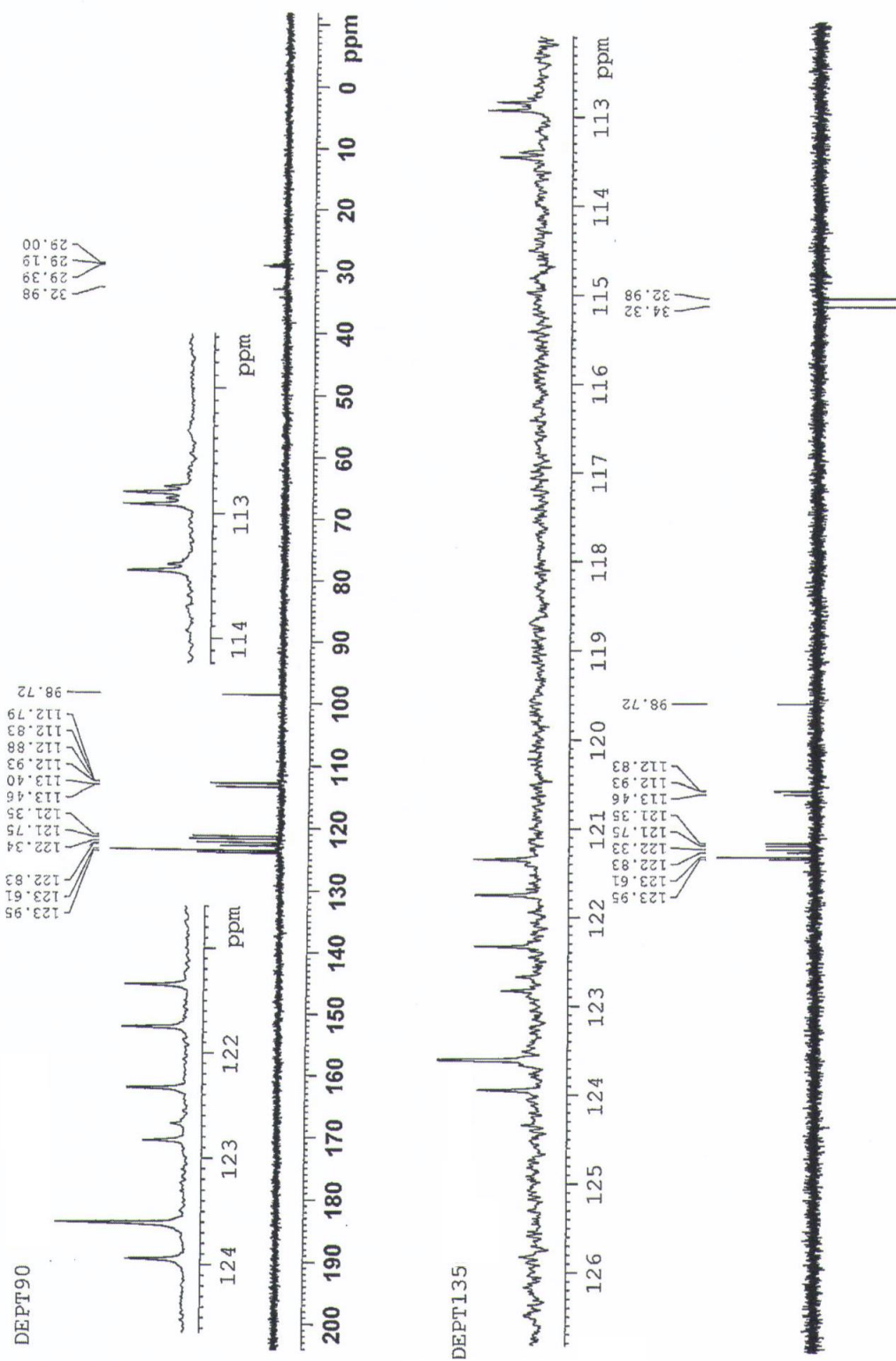
EK 1.40. 1,4-Di(1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etanokarbazol (**251**)'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz APT ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



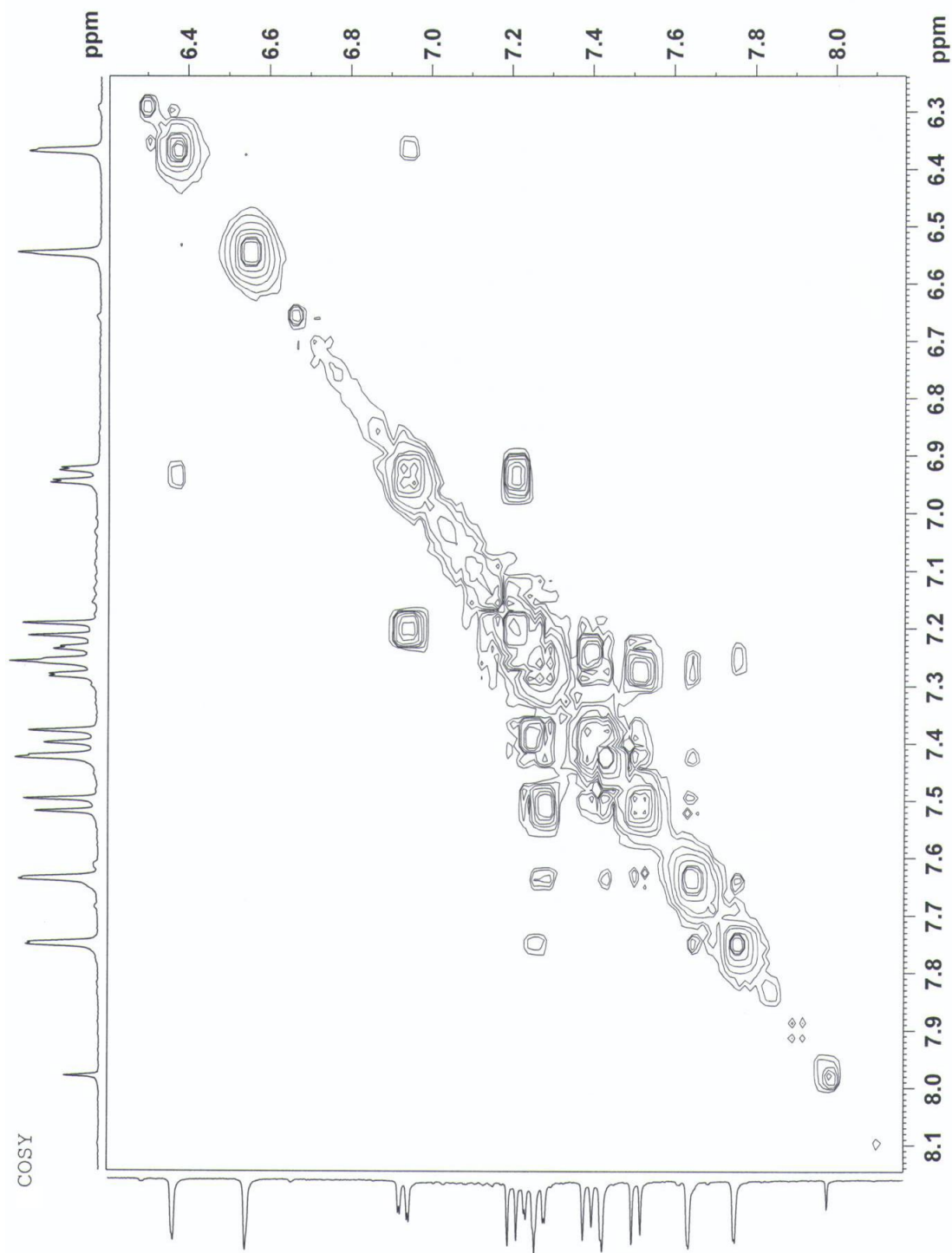
EK 1.41. 6-Metoksi-1,4-bis(5-metoksi-1*H*-indol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-etano karbazol (257)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



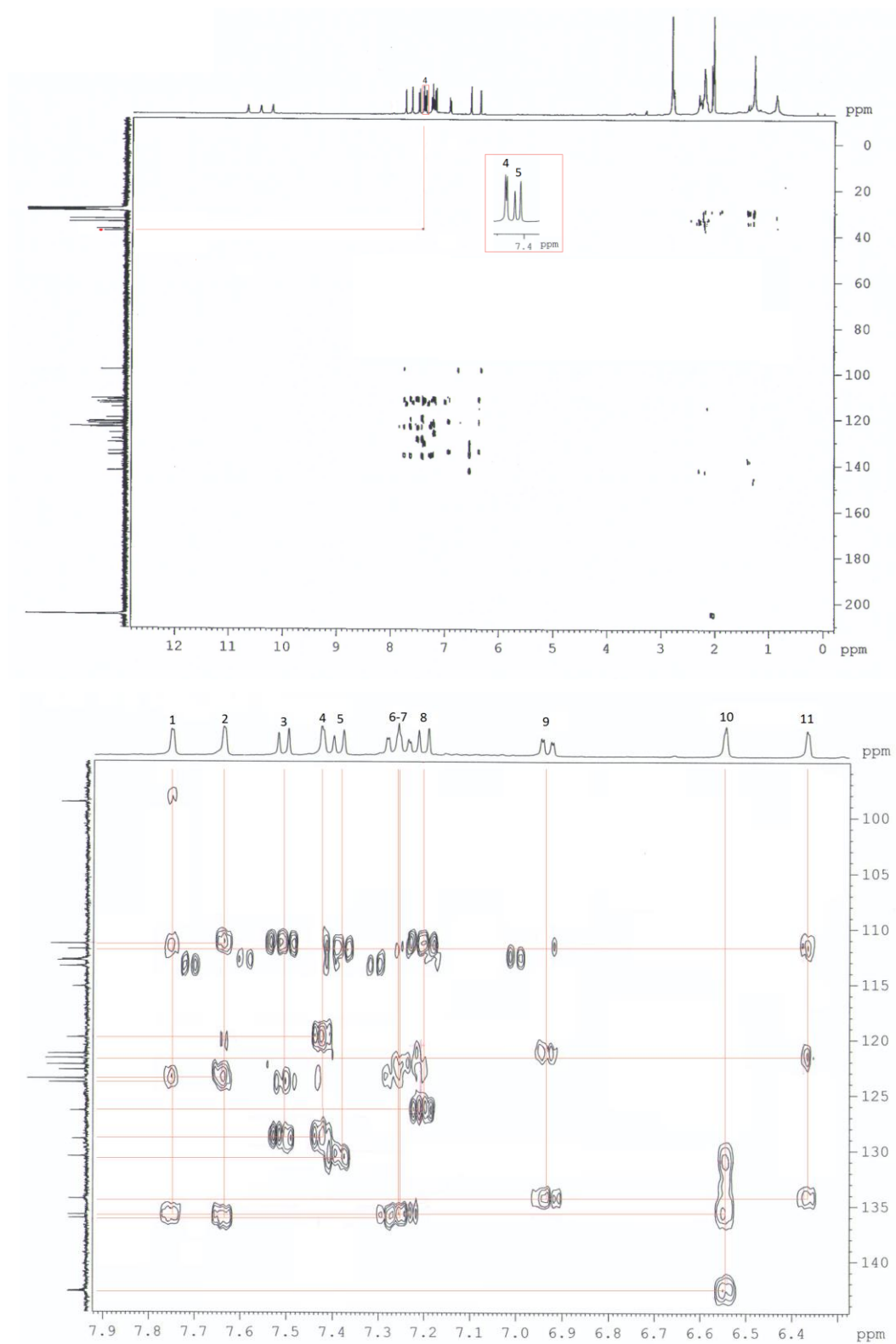
EK 1.42. 6-Brom-1-(5-brom-1*H*-indol-2-il)-4-(5-brom-1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetra hidro-1*H*-1,4-etano karbazol (**259**)'un 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (Asedon- d_6)



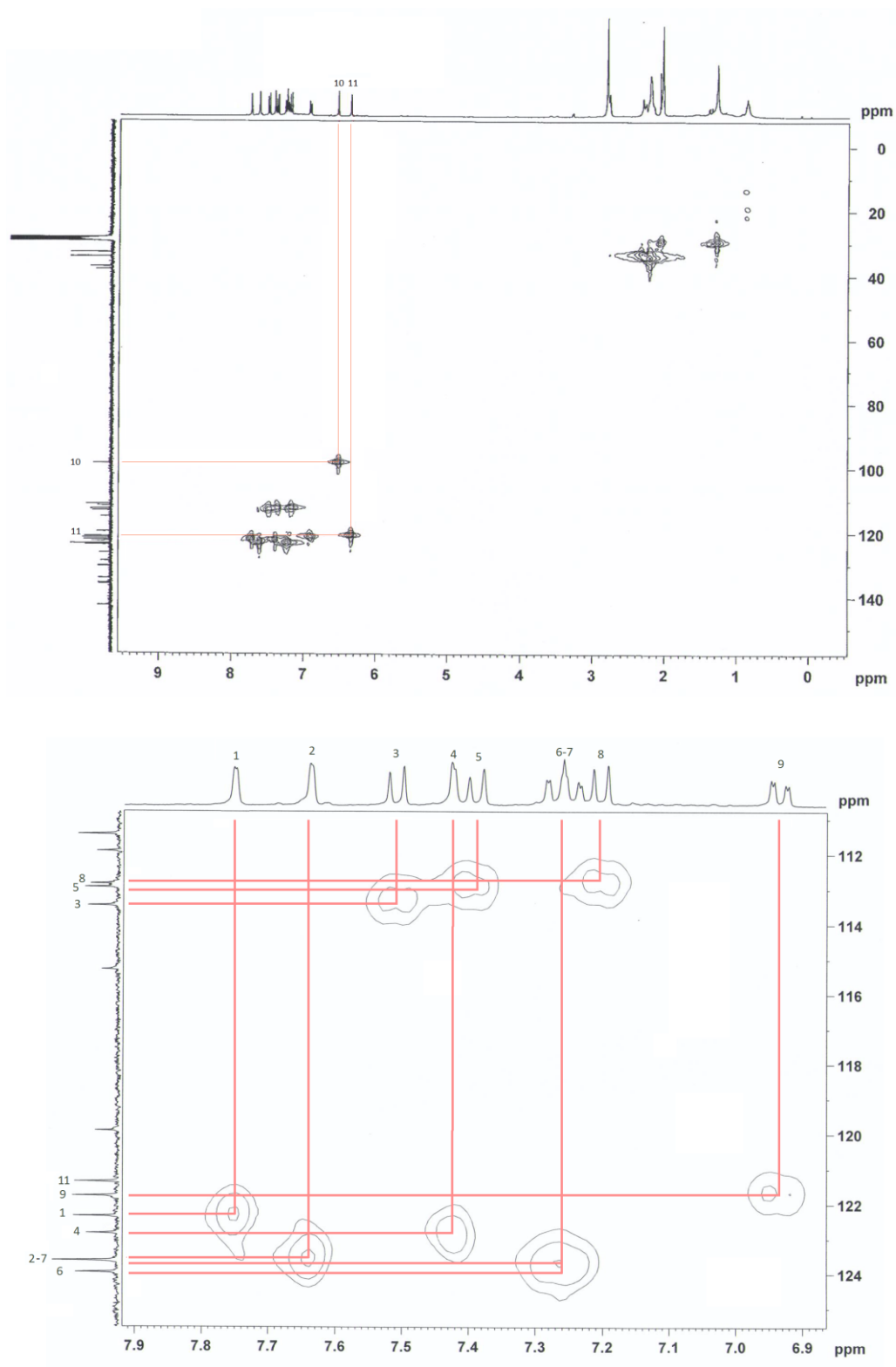
EK 1.43. 6-Brom-1-(5-brom-1*H*-indol-2-il)-4-(5-brom-1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetra hidro -1*H*-1,4-etano karbazol (**259**)’un DEPT-90 ve DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu (Aseton- d_6)



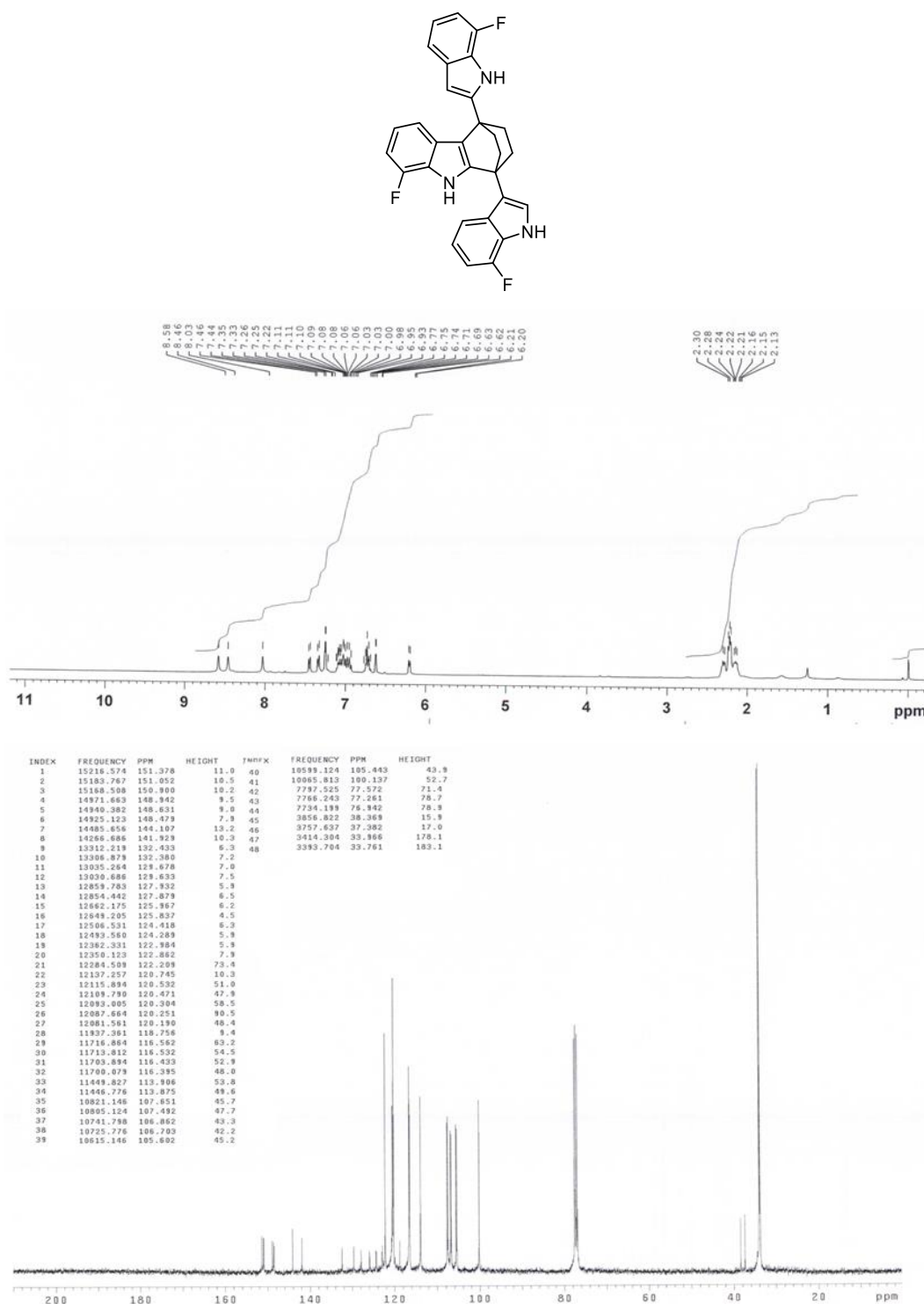
EK 1.44. 6-Brom-1-(5-brom-1*H*-indol-2-il)-4-(5-brom-1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetra hidro -1*H*-1,4-etano karbazol (**259**)'un COSY ¹H-NMR spektrumu (Aseton-d₆)



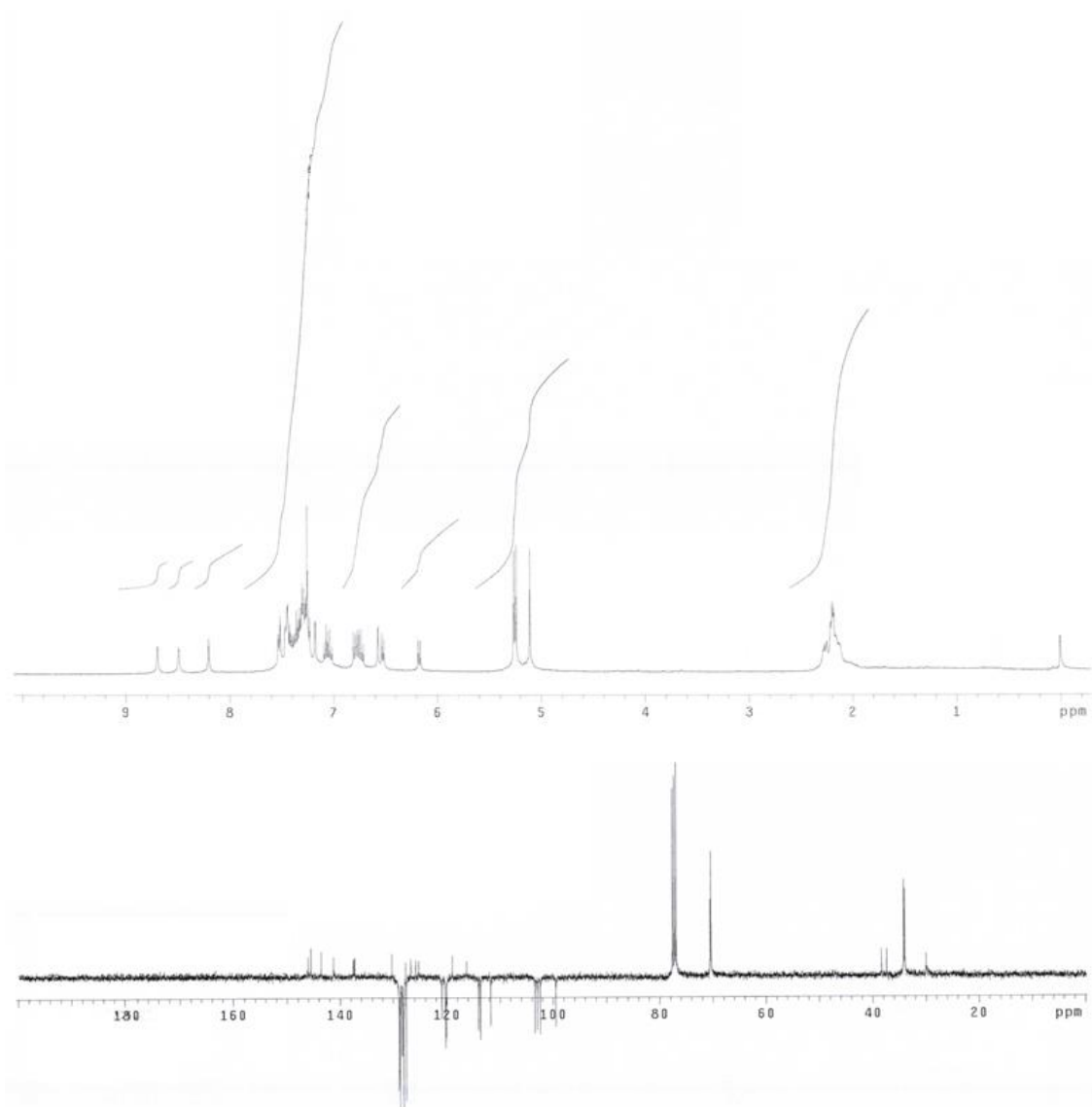
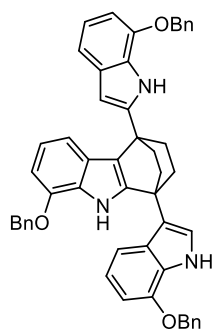
EK 1.45 6-Brom-1-(5-brom-1*H*-indol-2-il)-4-(5-brom-1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetra hidro -1*H*-1,4-etano karbazol (**259**)’un HMBC spektrumları (Aseton-d₆)



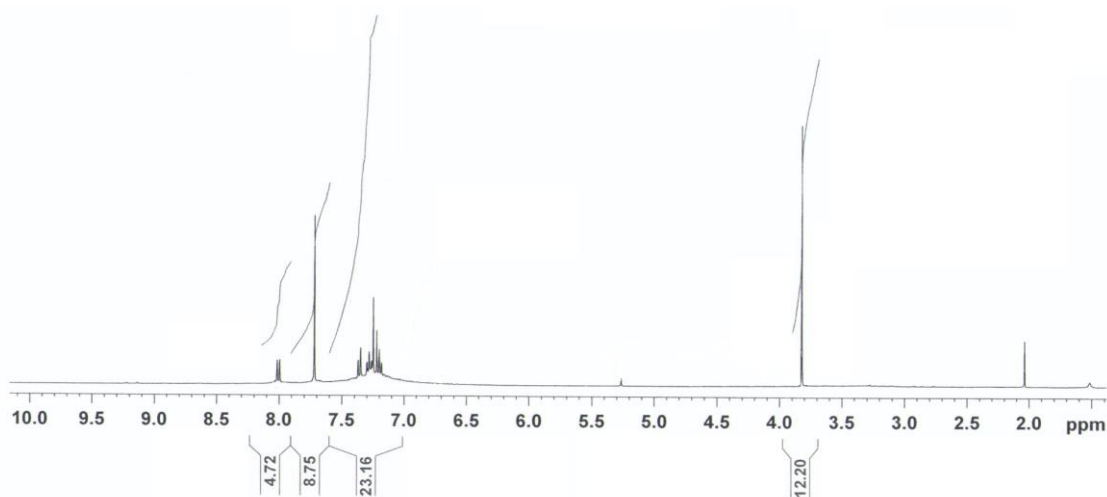
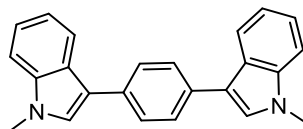
EK 1.46 6-Brom-1-(5-brom-1*H*-indol-2-il)-4-(5-brom-1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetra hidro-1*H*-1,4-etano karbazol (259)'un HMQC spektrumları (Aseton- d_6)



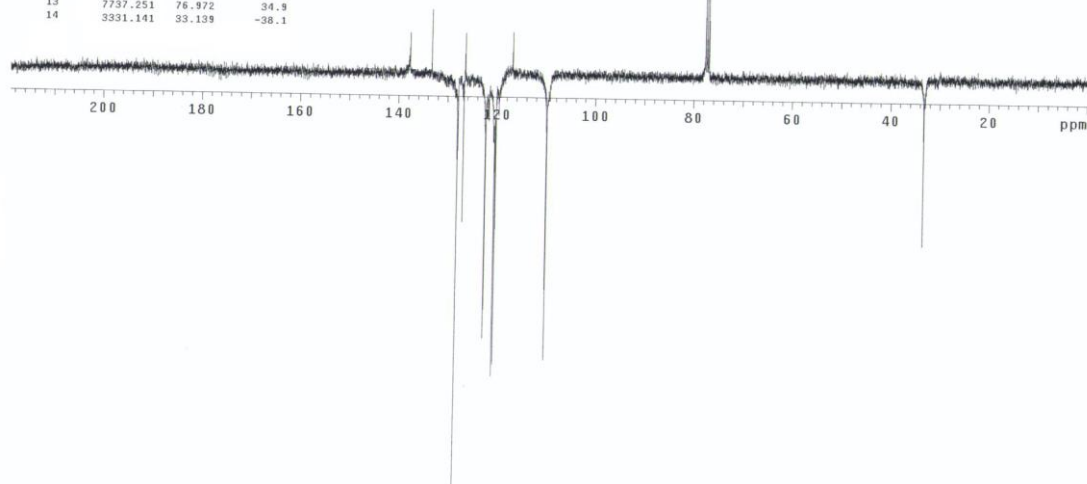
EK 1.47. 8-Flor-4-(7-flor-1*H*-indol-2-il)-1-(7-flor-1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-atano karbazol (**262**)'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



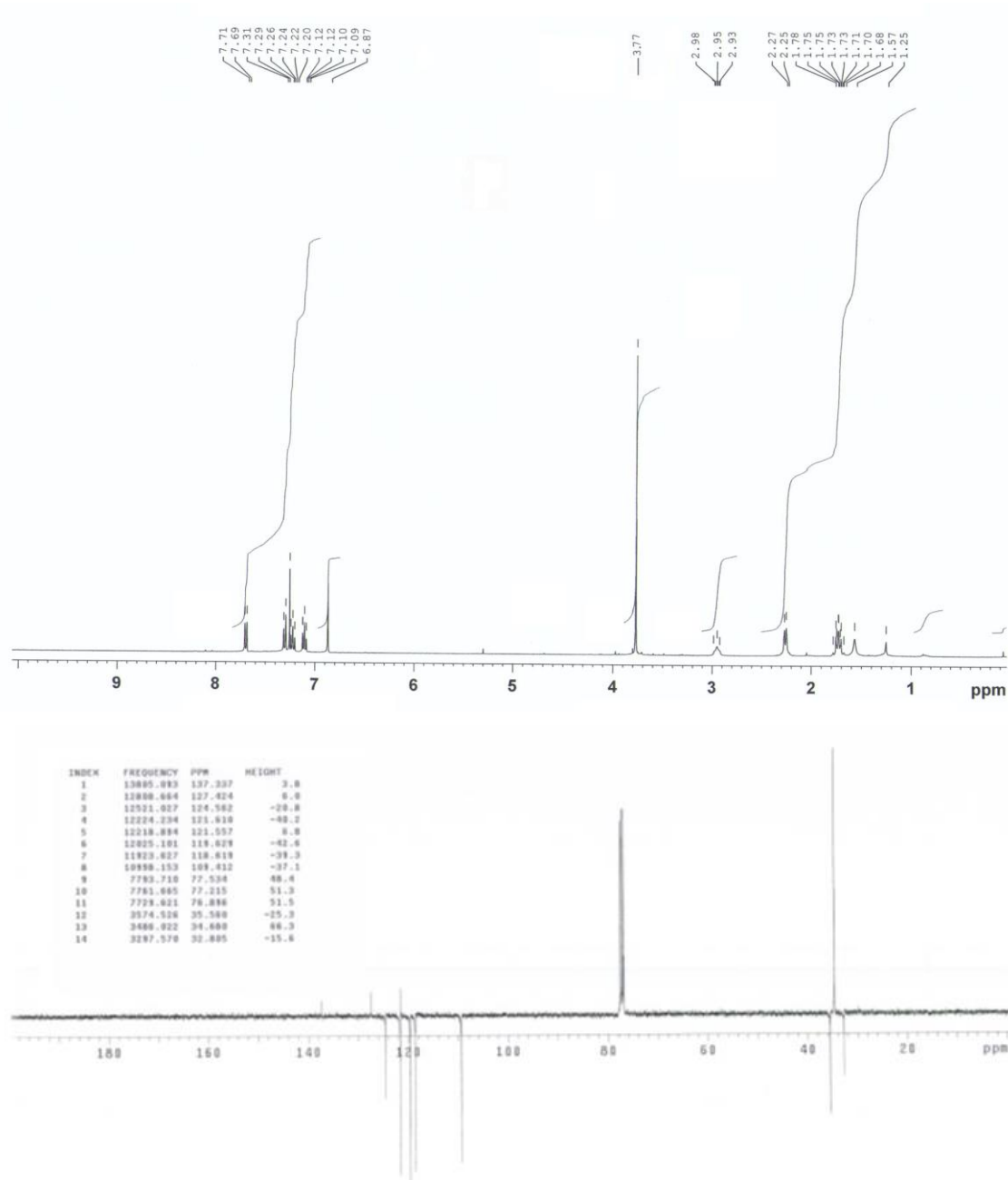
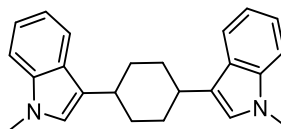
EK 1.48. 8-Benziloksi-4-(7-benziloksi-1*H*-indol-2-il)-1-(7-benziloksi-1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-1,4-atano karbazol (**263**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



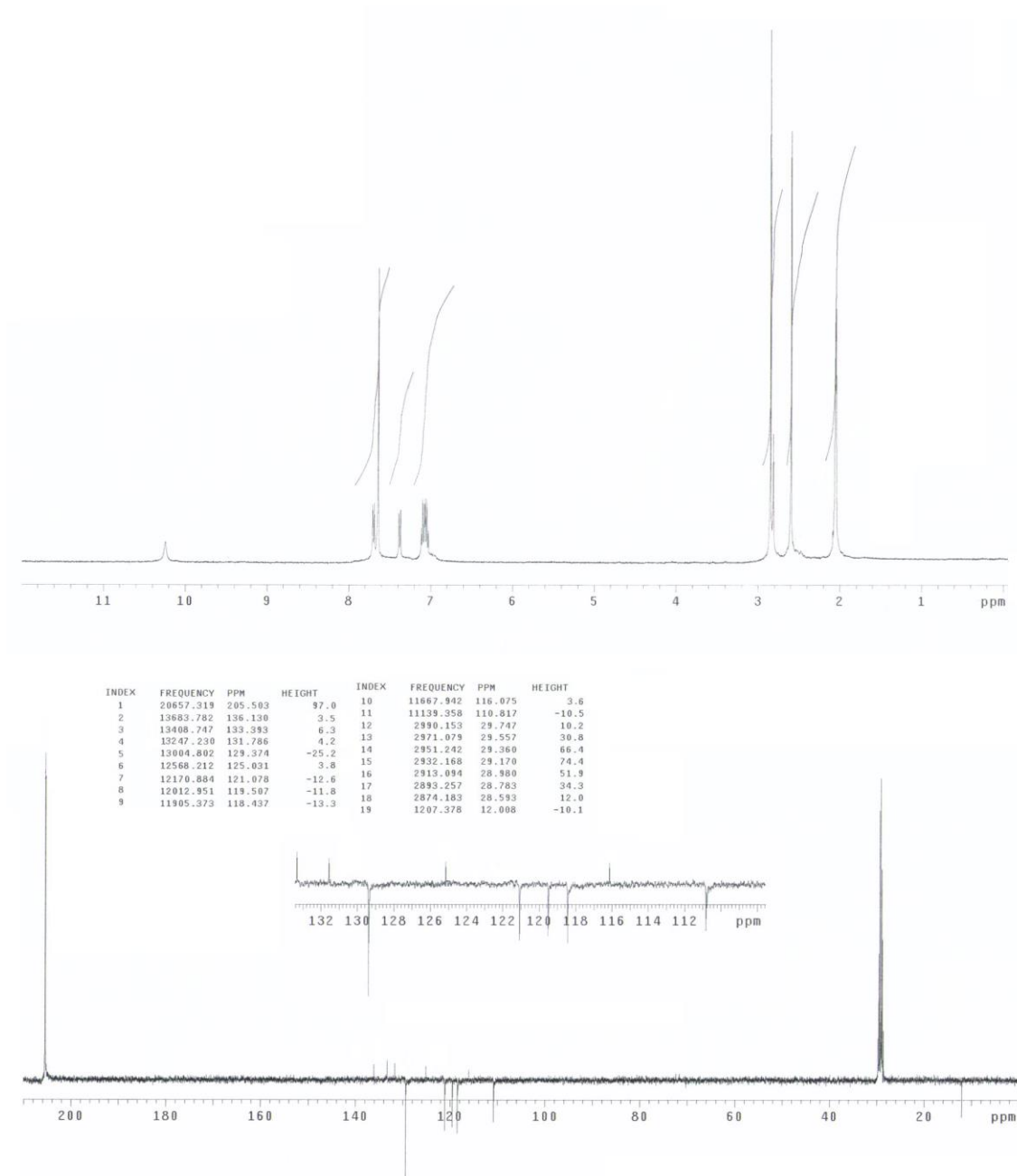
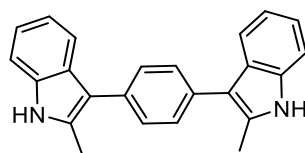
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	13846.293	137.746	9.4
2	13402.249	133.329	14.7
3	12852.916	127.864	-112.4
4	12732.368	126.665	-34.0
5	12713.294	126.475	9.5
6	12281.457	122.179	-60.5
7	12094.531	120.319	-69.2
8	12070.879	120.084	-60.5
9	11747.383	116.866	9.9
10	11035.538	109.784	-65.4
11	7801.339	77.610	36.9
12	7769.295	77.291	38.1
13	7737.251	76.972	34.9
14	3331.141	33.139	-38.1



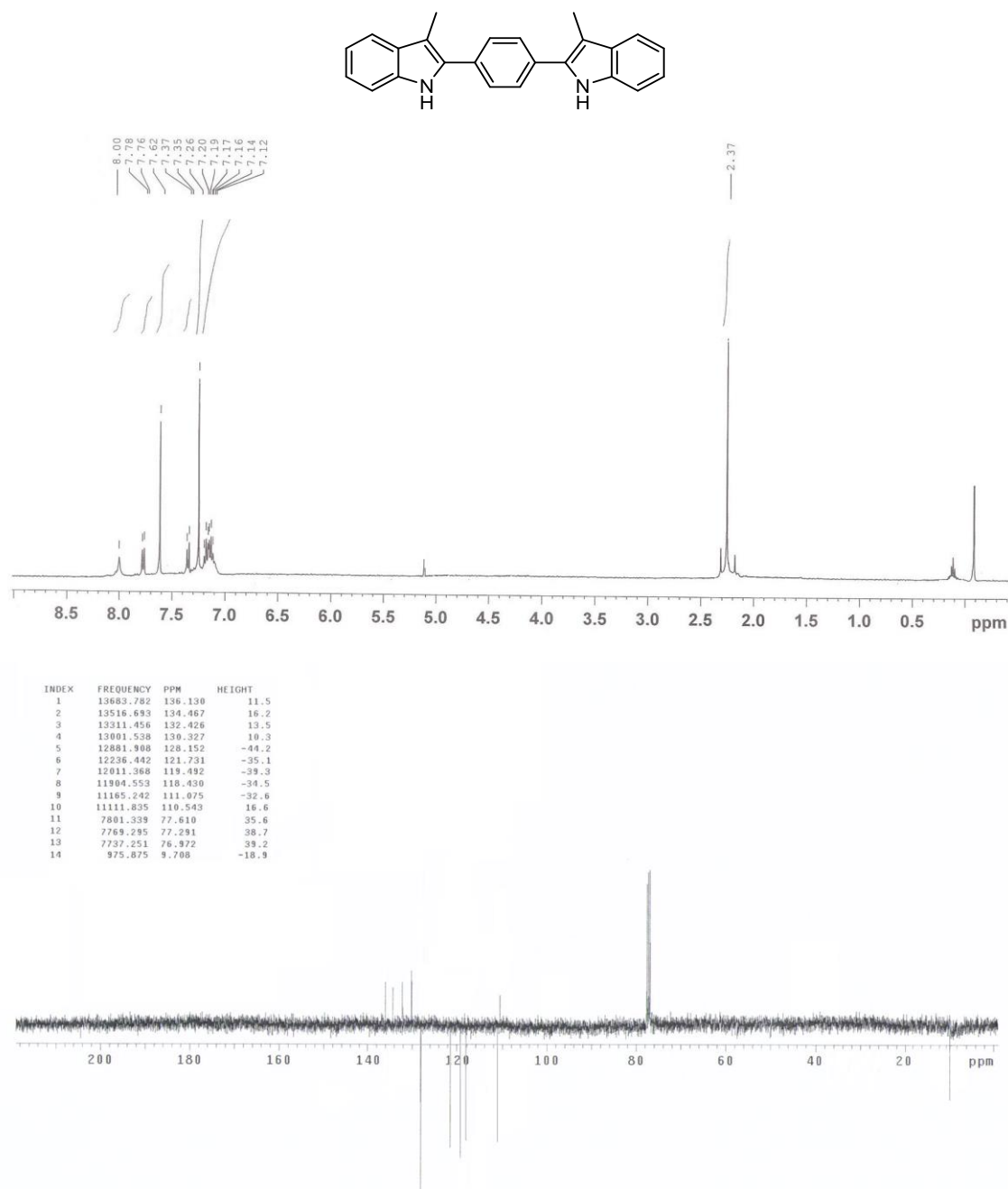
EK 1.49. 1,4-Bis(1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (265)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



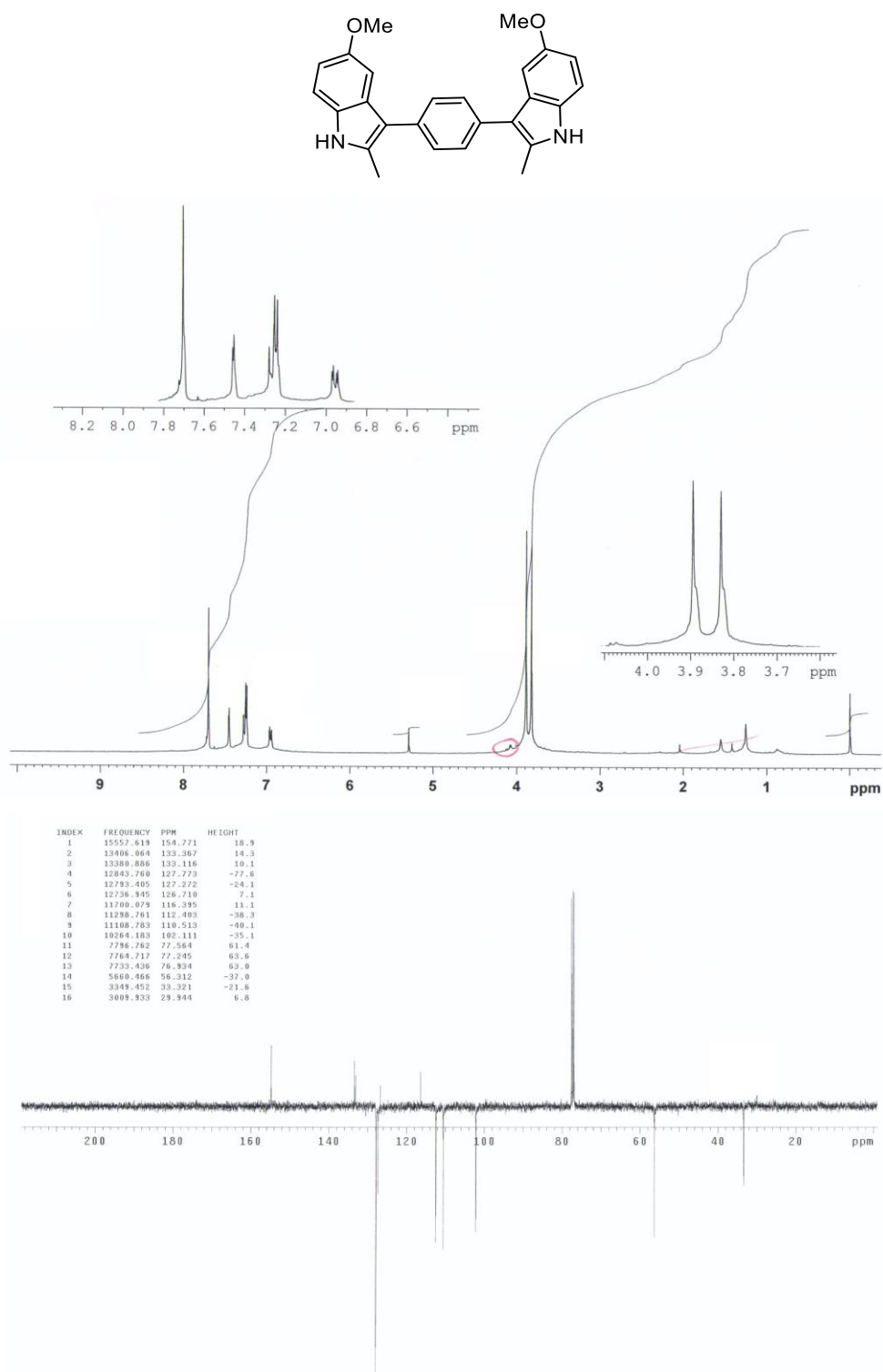
EK 1.50. 1,4-Bis(1-metil-1*H*-indol-3-il)sikloheksan (**264**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



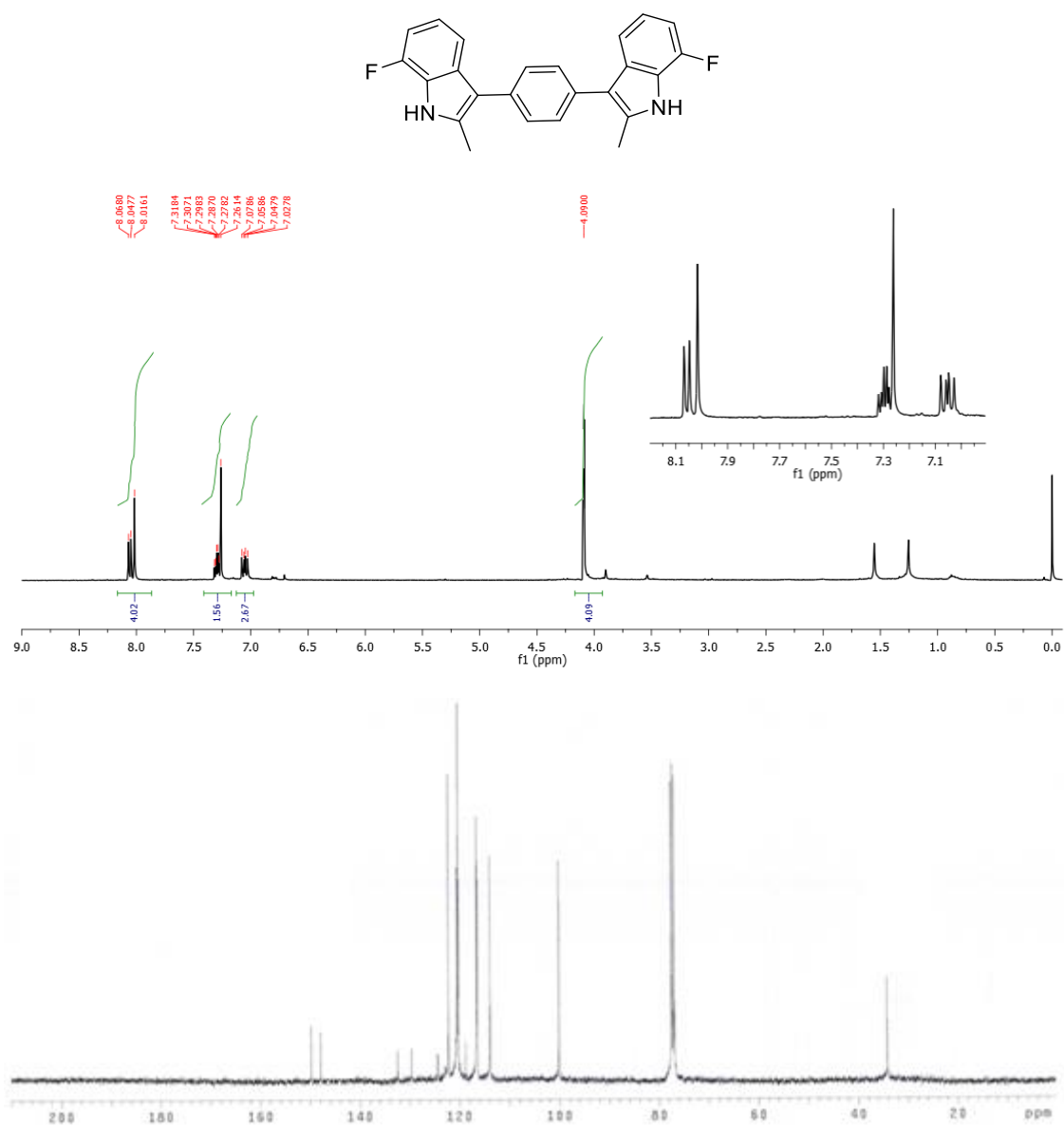
EK 1.51. 1,4-Bis(2-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (**268**)’in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (Aseton- d_6)



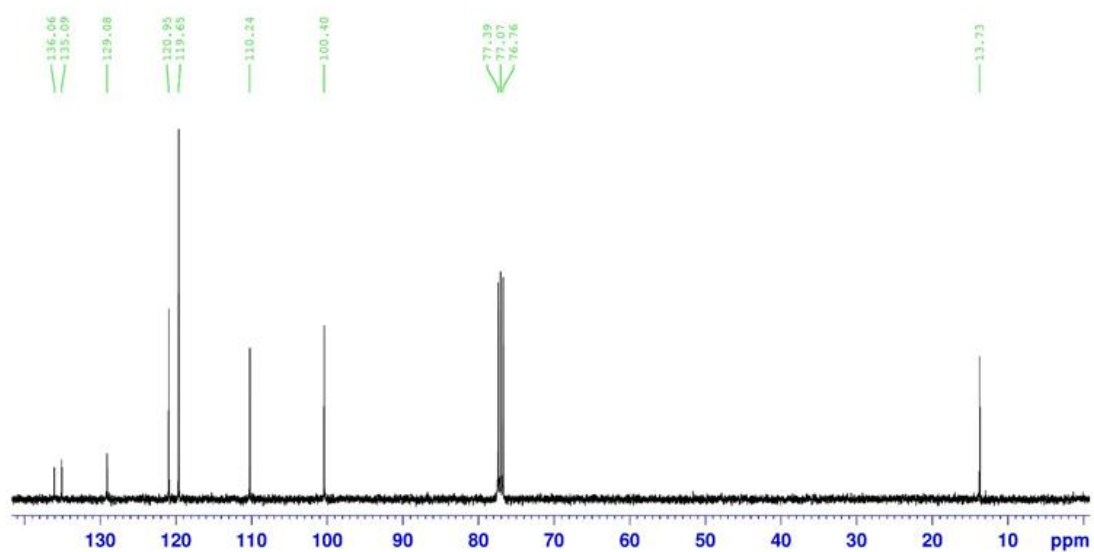
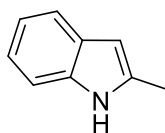
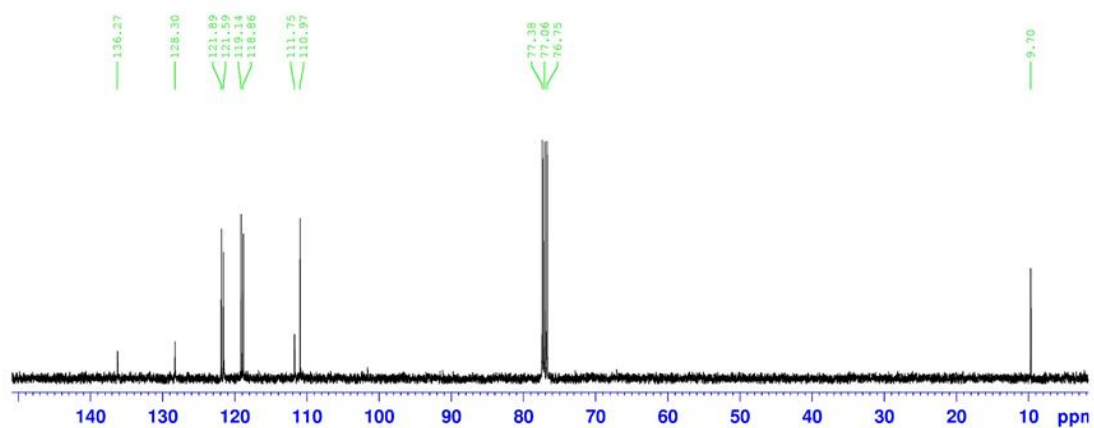
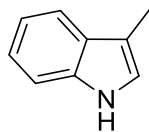
EK 1.52. 1,4-Bis(3-metil-1*H*-indol-2-il)benzen (**272**)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



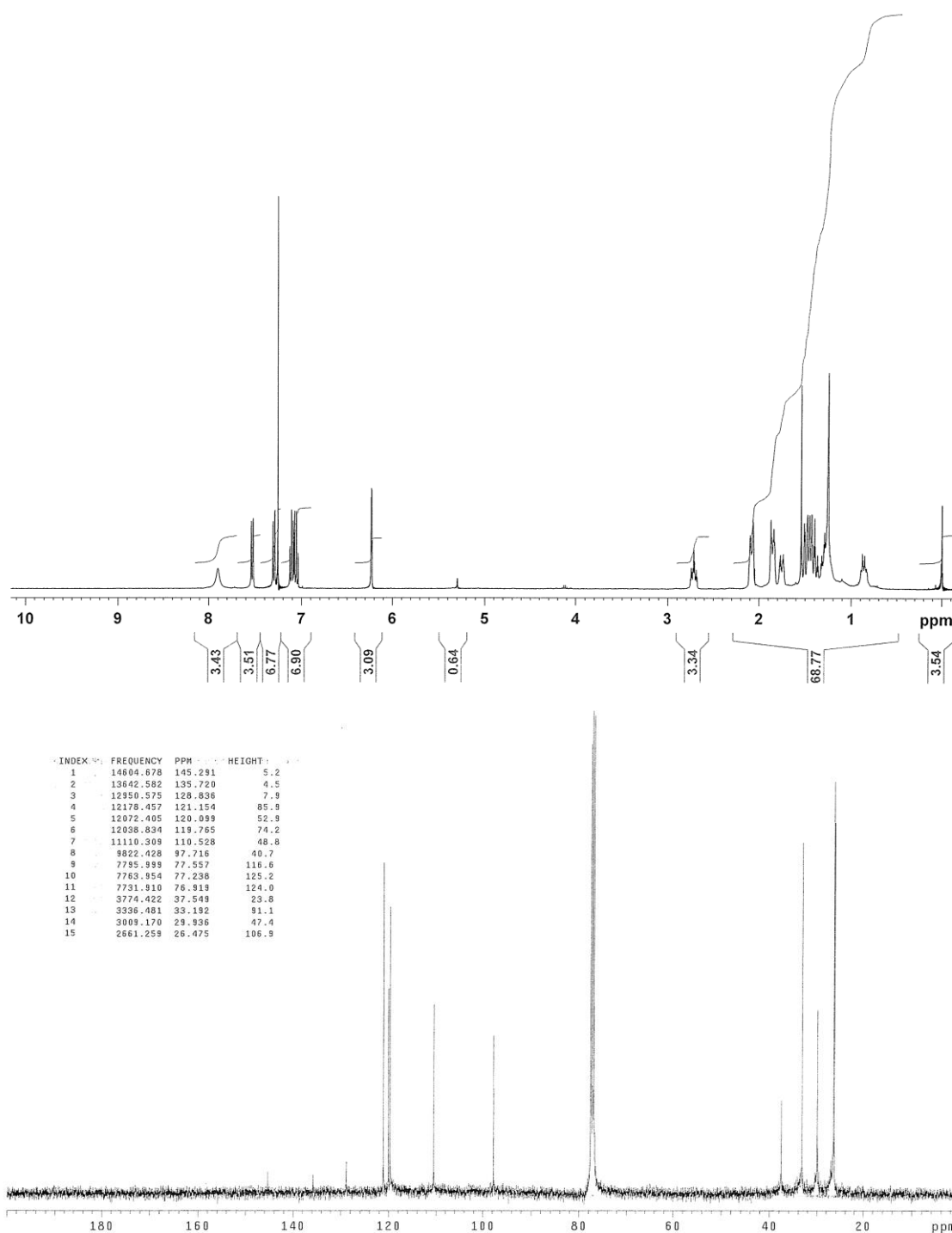
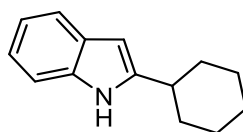
EK 1.53. 1,4-Bis(5-metoksi-1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (275)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



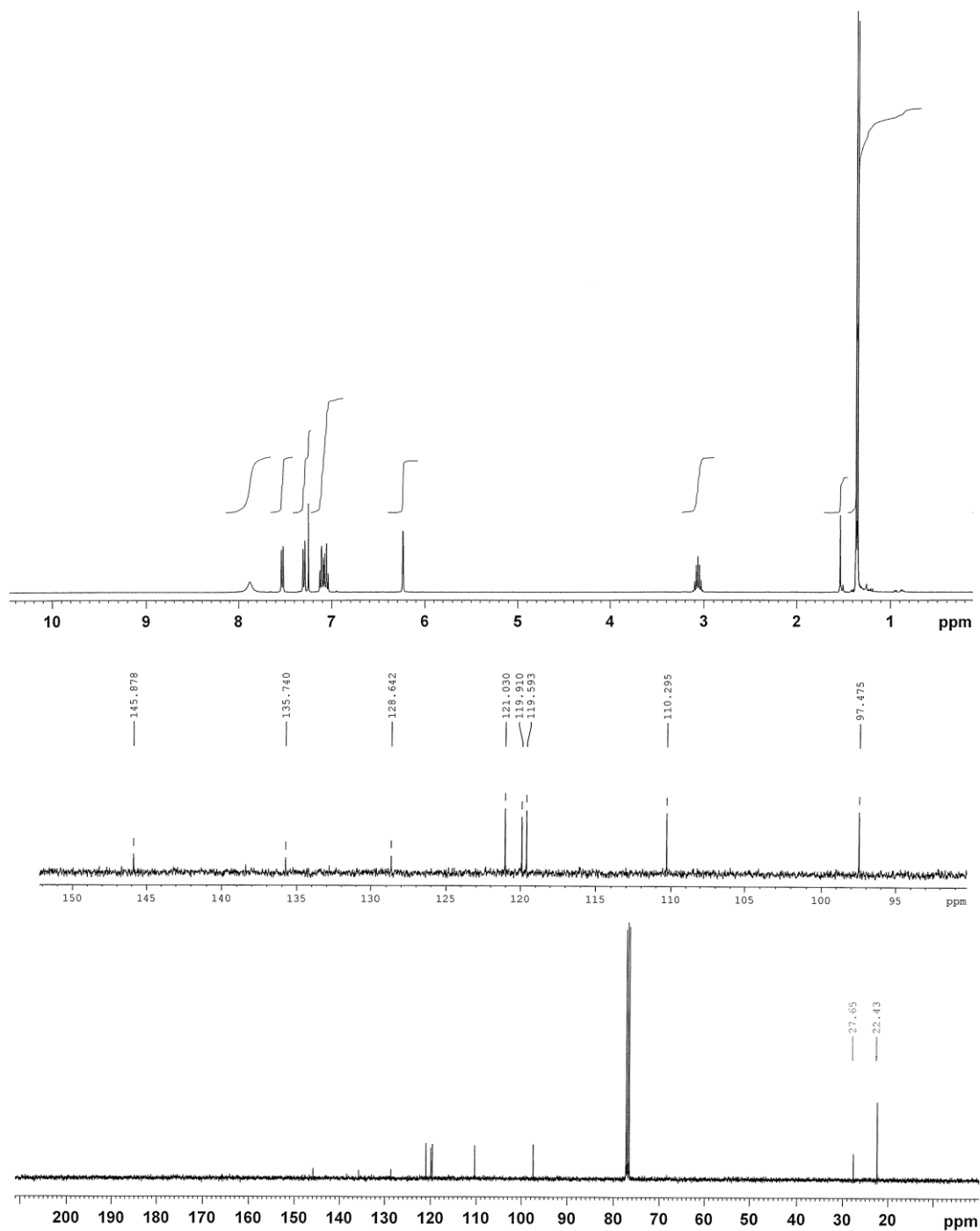
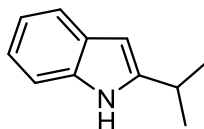
EK 1.54. 1,4-Bis(7-flor-1-metil-1*H*-indol-3-il)benzen (276)'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



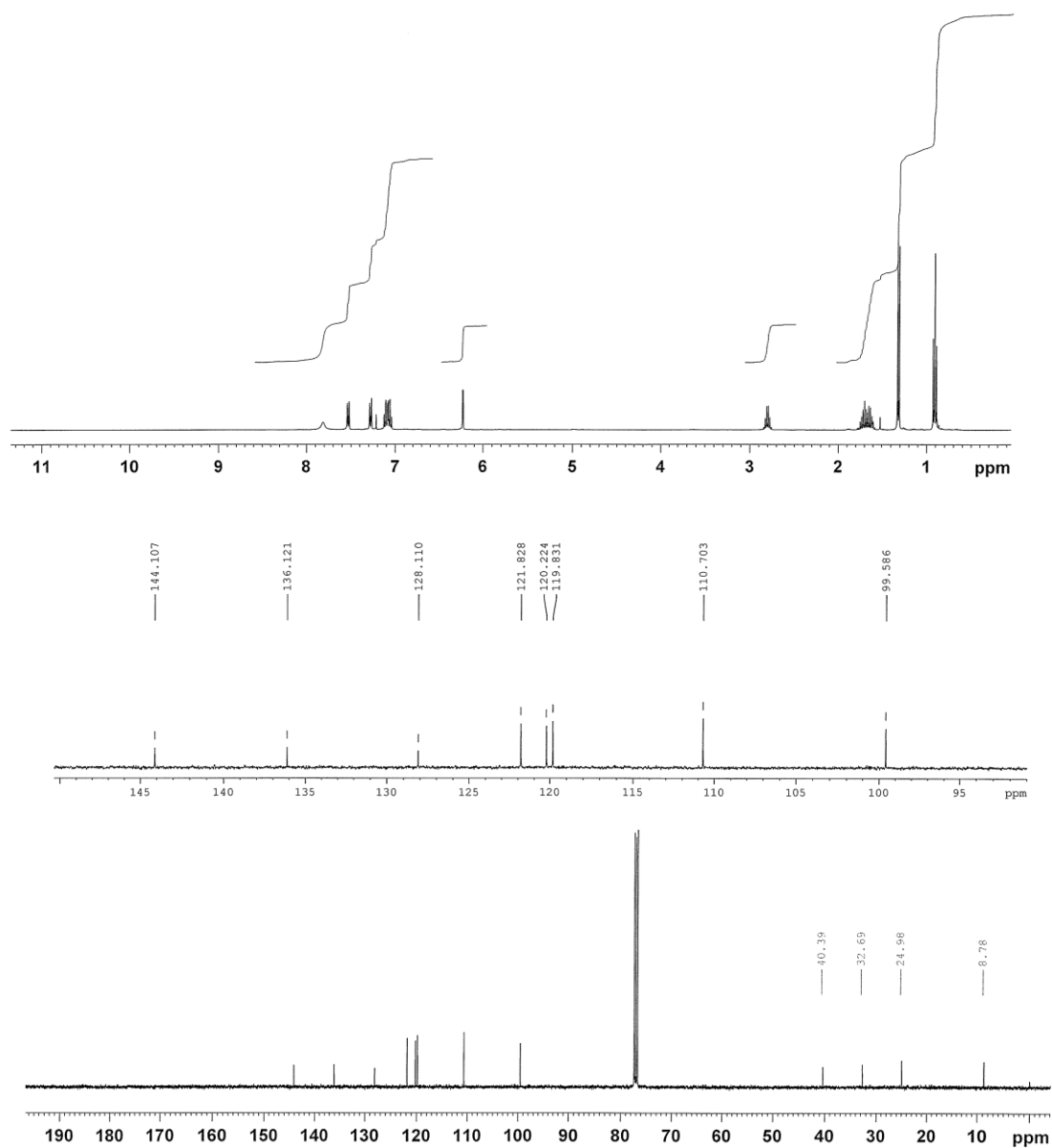
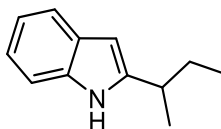
EK 1.55 3-Metil-1*H*-indol (**109**) ve 2-Metil-1*H*-indol (**267**)'nin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumları (CDCl₃)



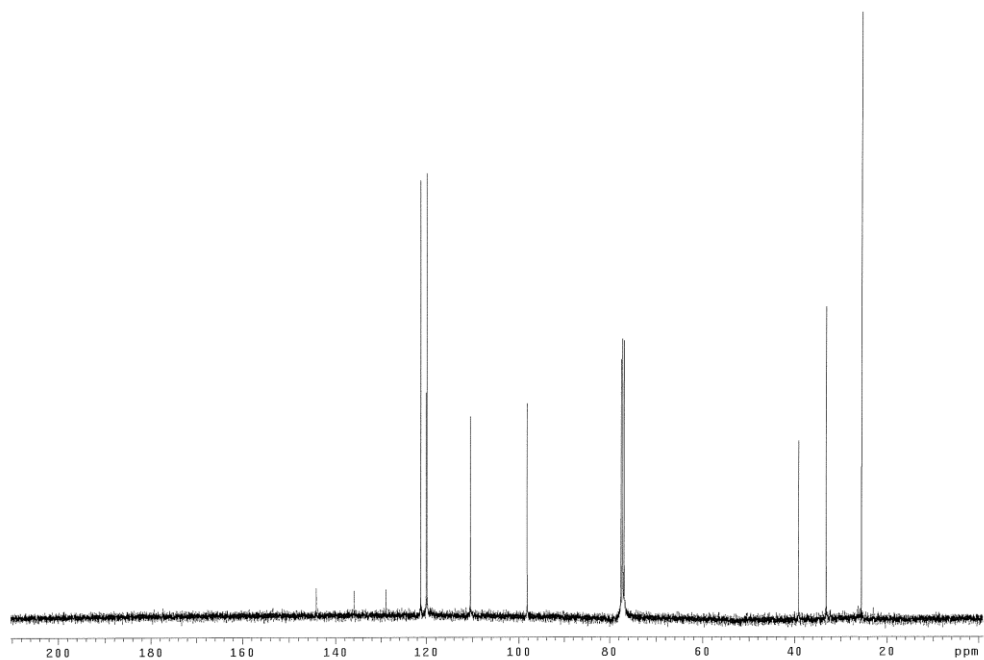
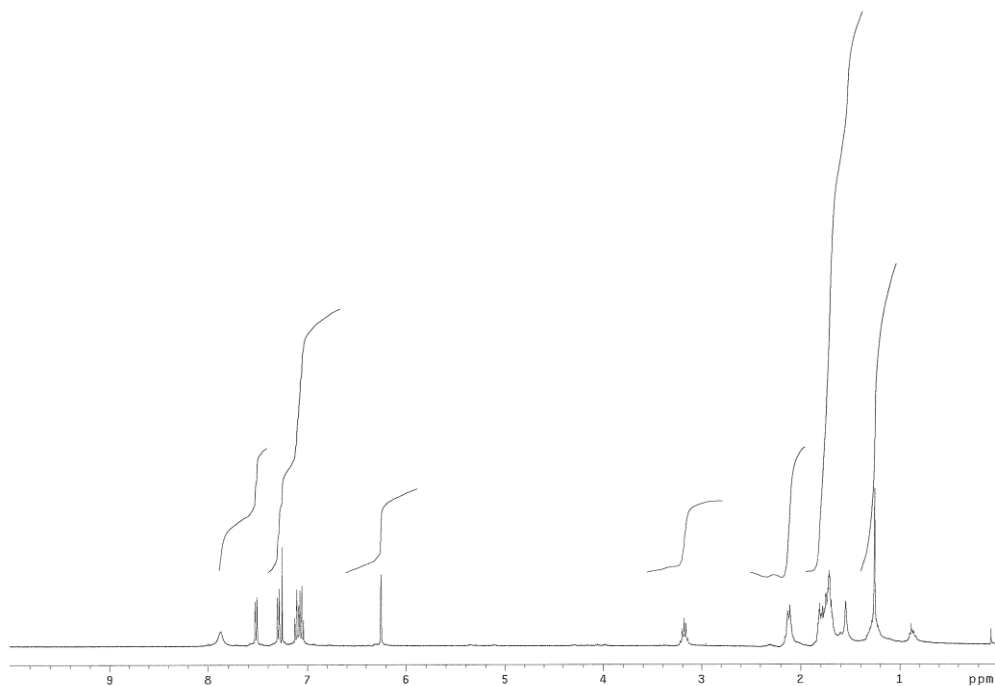
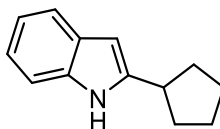
EK 1.56. 2-Siklohekszil-1*H*-indol (282)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



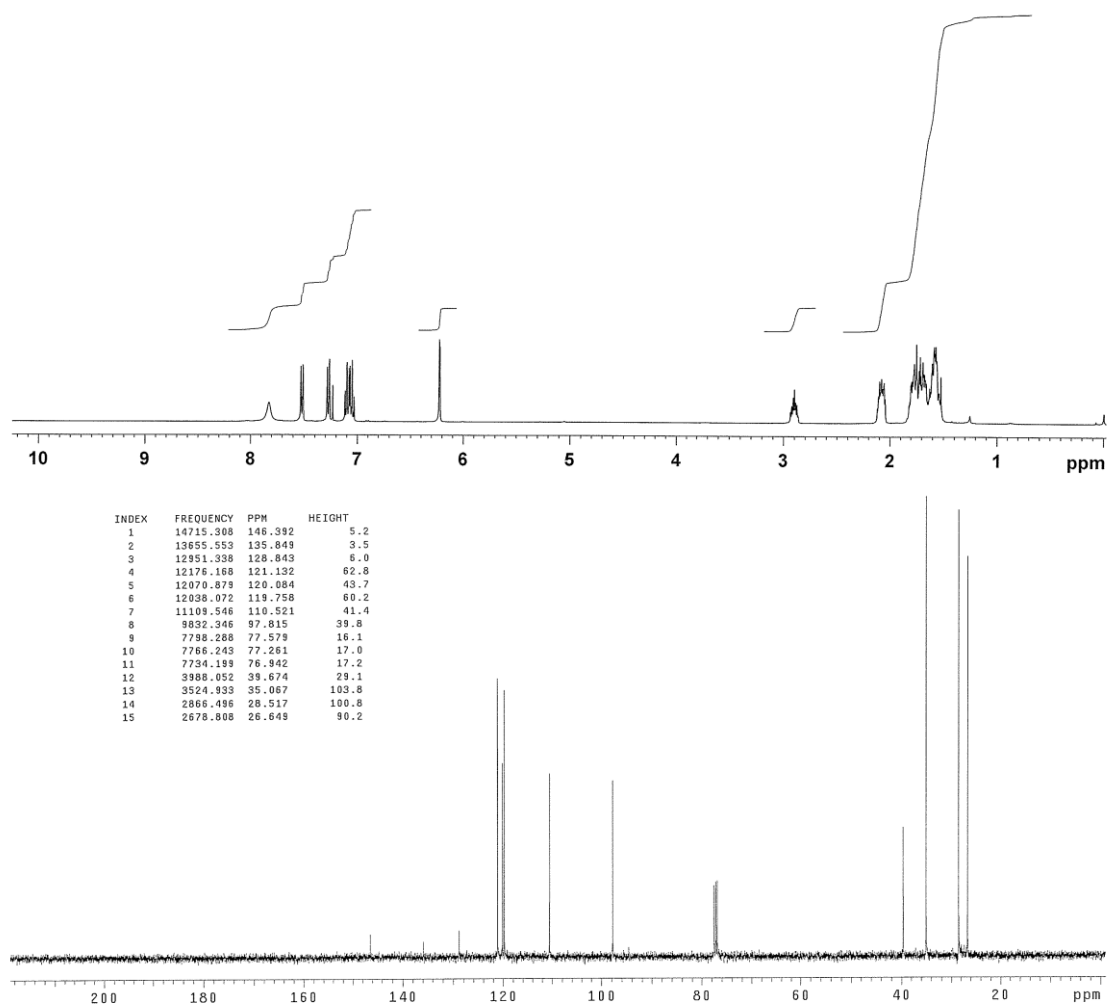
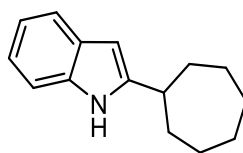
EK 1.57. 2-İzopropil-1*H*-indol (285)'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



EK 1.58. 2-(sec-Butil)-1*H*-indol (**286**)'nın 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



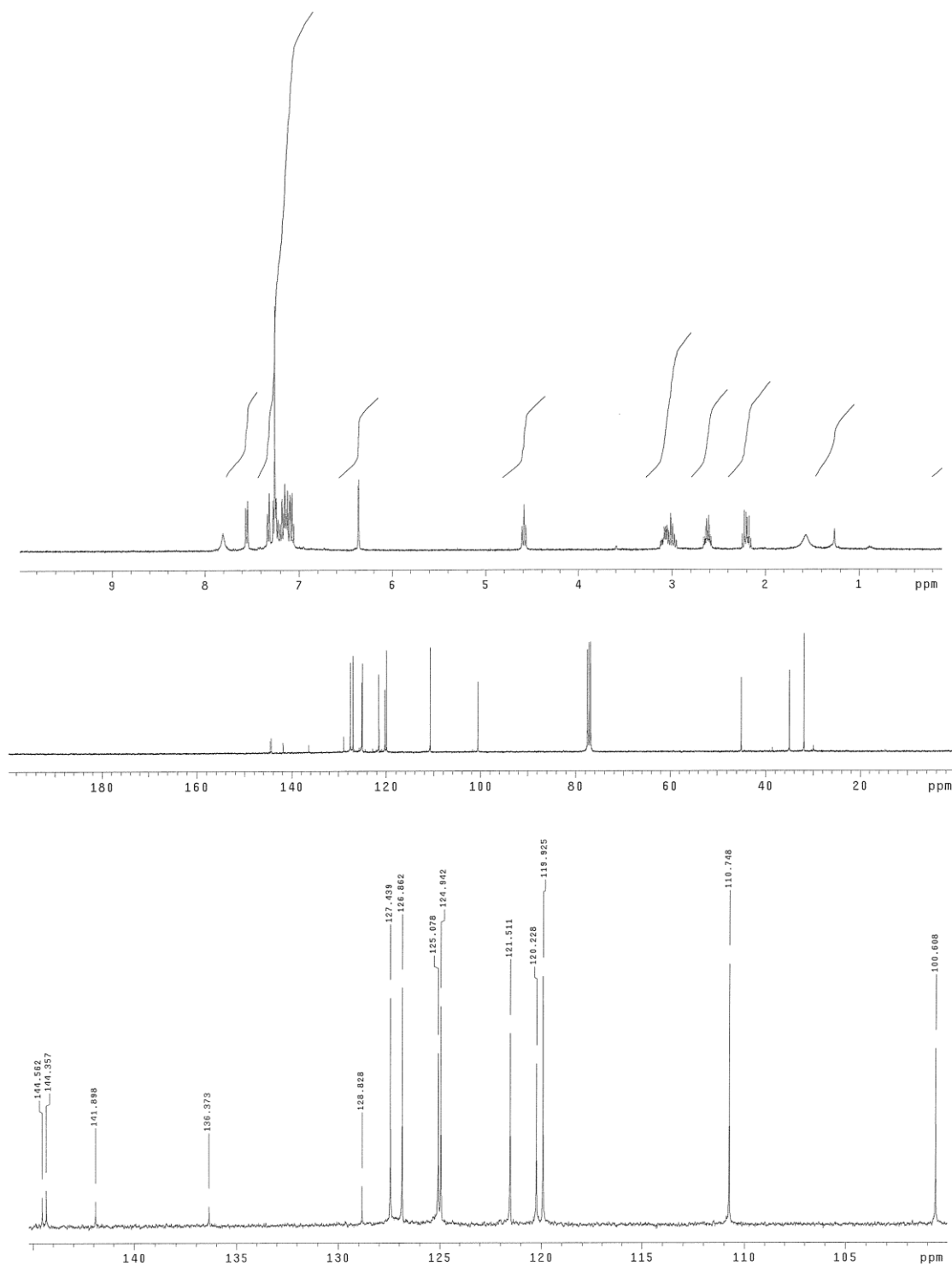
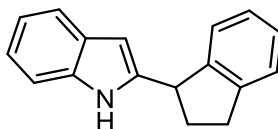
EK 1.59. 2-Siklopentil-1*H*-indol (287)'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



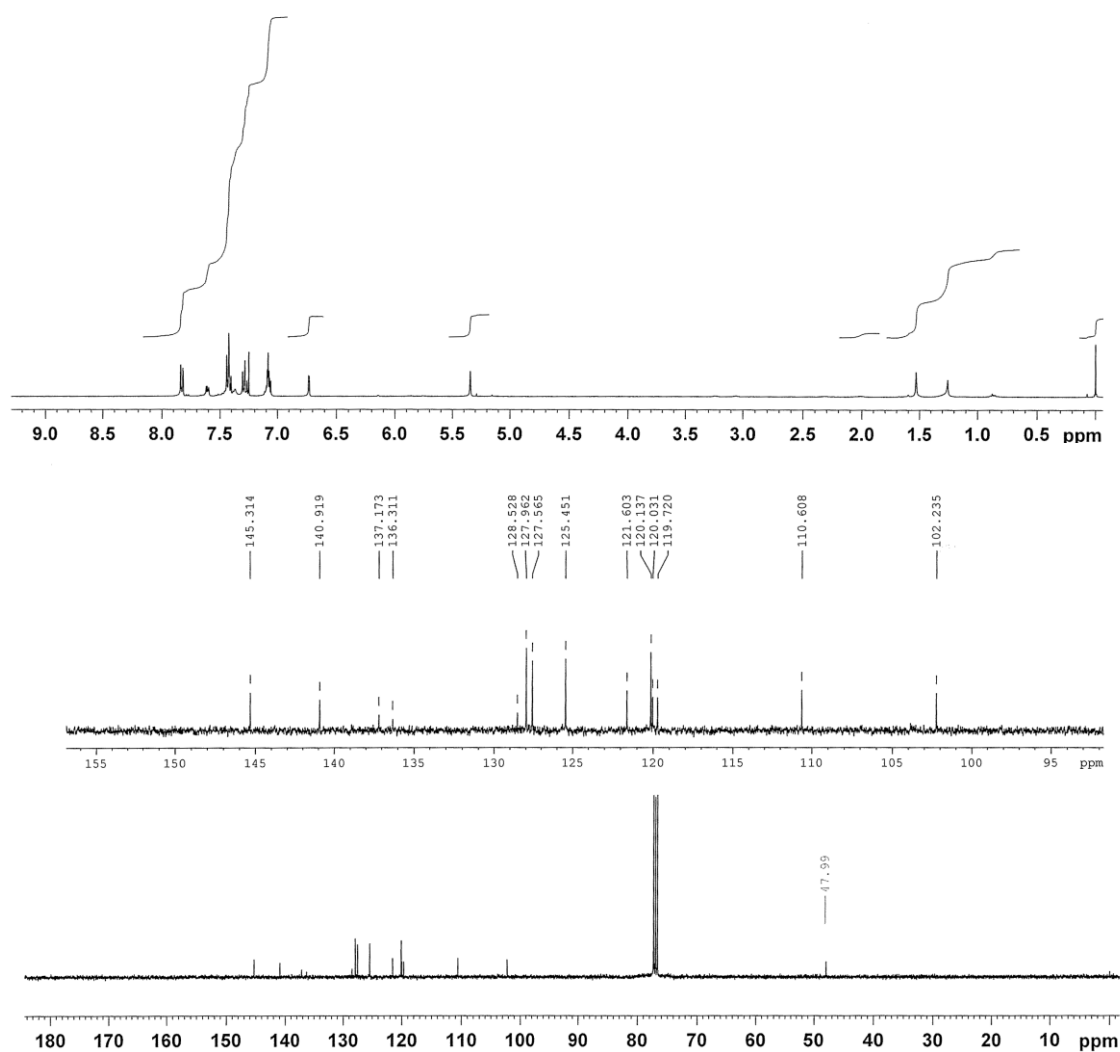
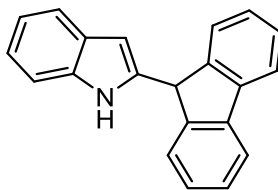
EK 1.60. 2-Sikloheptil-1*H*-indol (**288**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



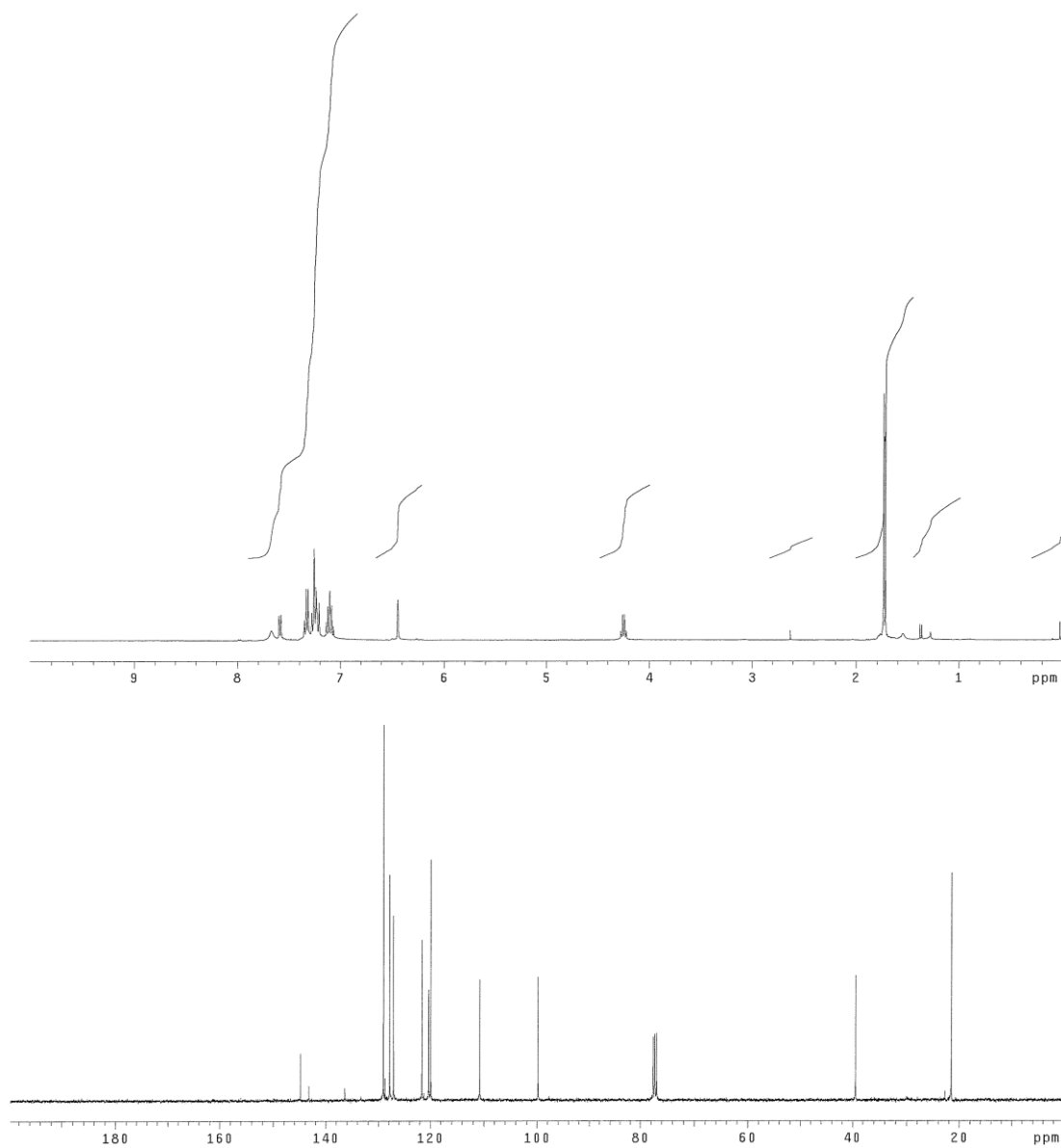
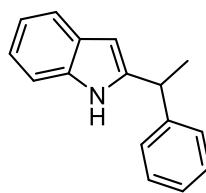
EK 1.61. 2-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol (**289**)’un 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



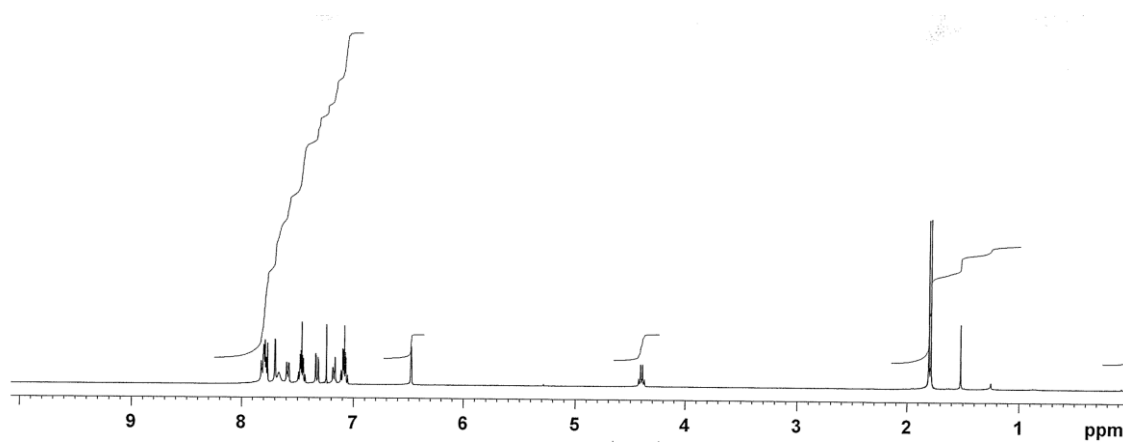
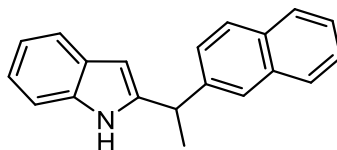
EK 1.62. 2-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-il)-1*H*-indol (**290**)'nın 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



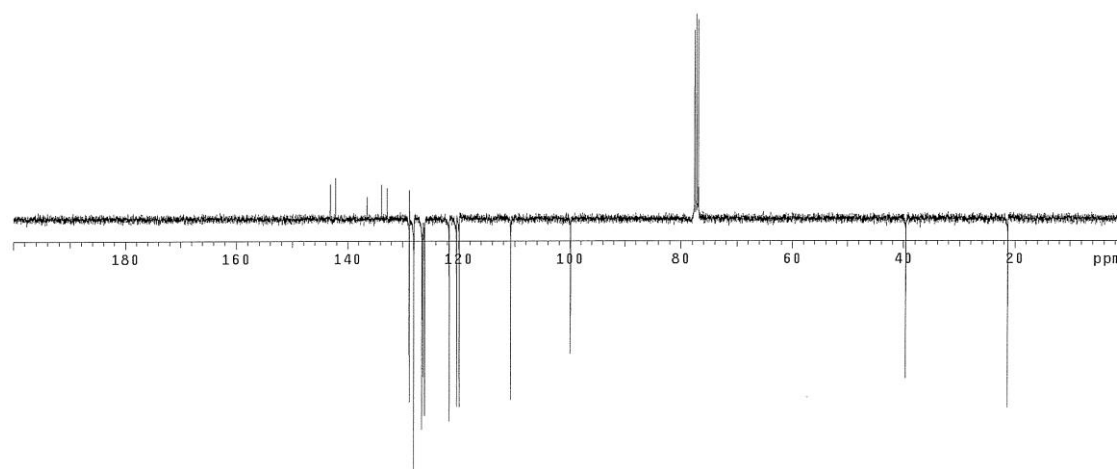
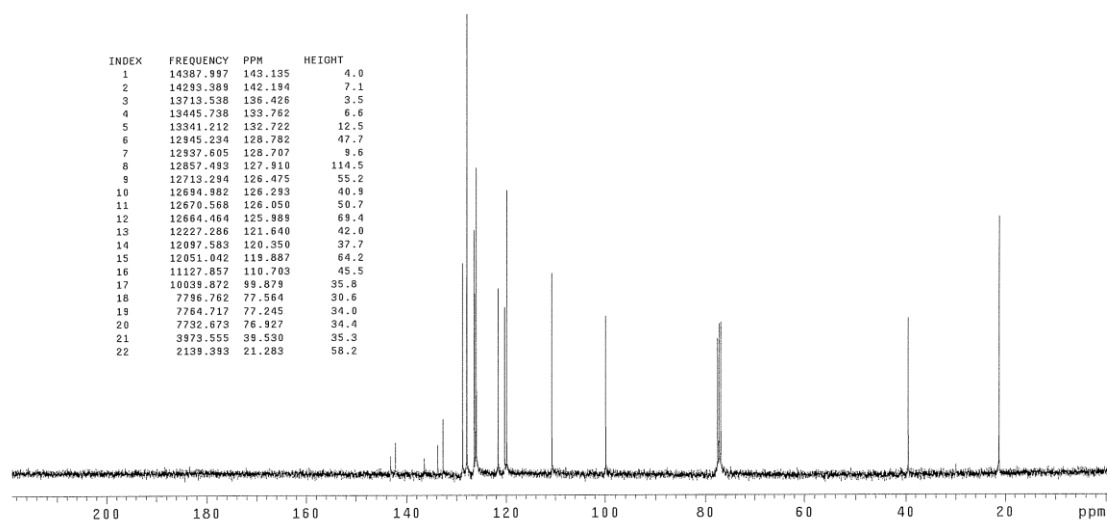
EK 1.63. 2-(9H-Floren-9-il)-1H-indol (**294**)'un 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



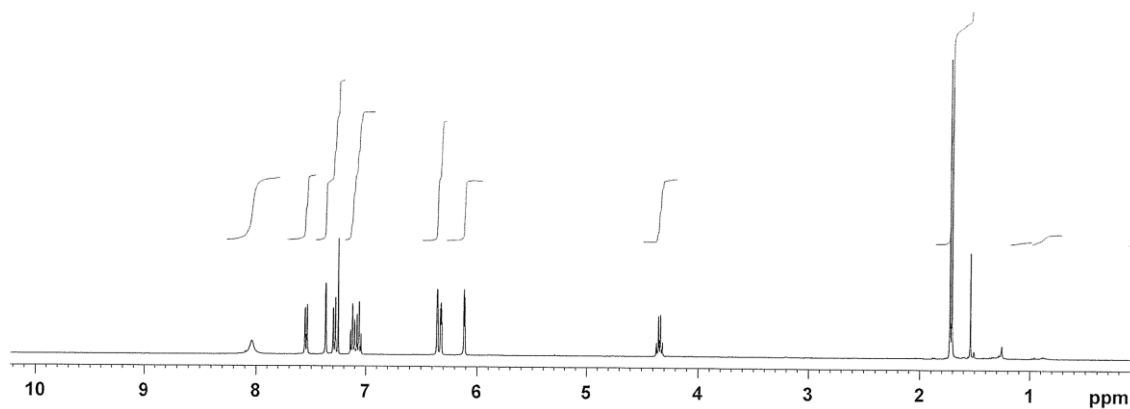
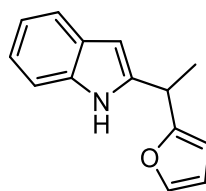
EK 1.64. 2-(1-Feniletil)-1*H*-indol (295)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



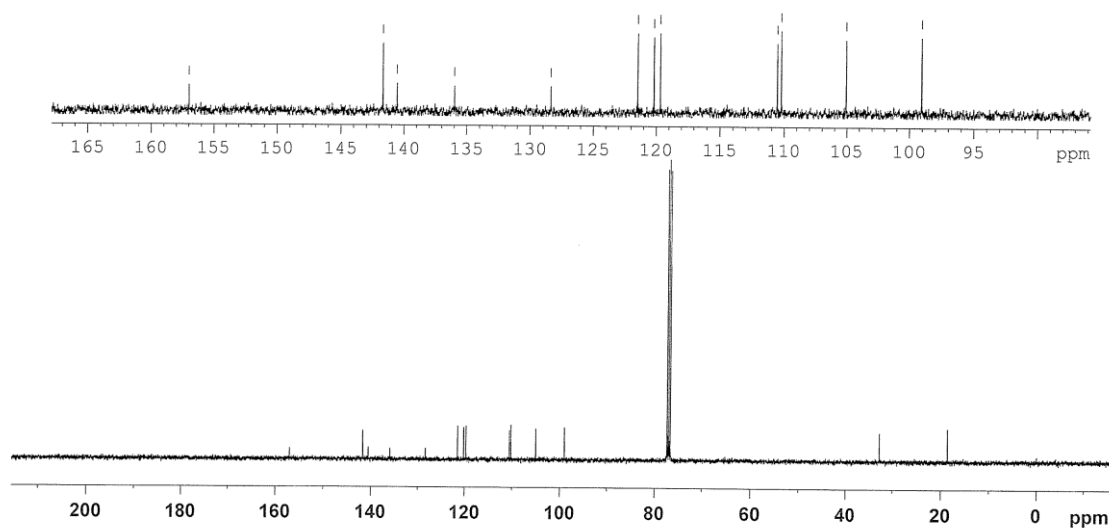
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	14387.997	143.135	4.0
2	14293.389	142.194	7.1
3	13713.538	136.426	3.5
4	13445.738	133.782	6.6
5	13341.212	132.722	12.5
6	12945.234	128.782	47.7
7	12837.605	128.707	9.6
8	12857.493	127.910	114.5
9	12713.294	126.475	55.2
10	12694.982	126.293	40.9
11	12670.568	126.050	50.7
12	12664.464	125.989	69.4
13	12227.286	121.640	42.0
14	12097.583	120.350	37.7
15	12051.042	119.887	64.2
16	11127.857	110.703	45.5
17	10039.872	99.879	35.8
18	7796.762	77.564	30.6
19	7764.717	77.245	34.0
20	7732.673	76.927	34.4
21	3973.555	39.530	35.3
22	2199.393	21.283	58.2



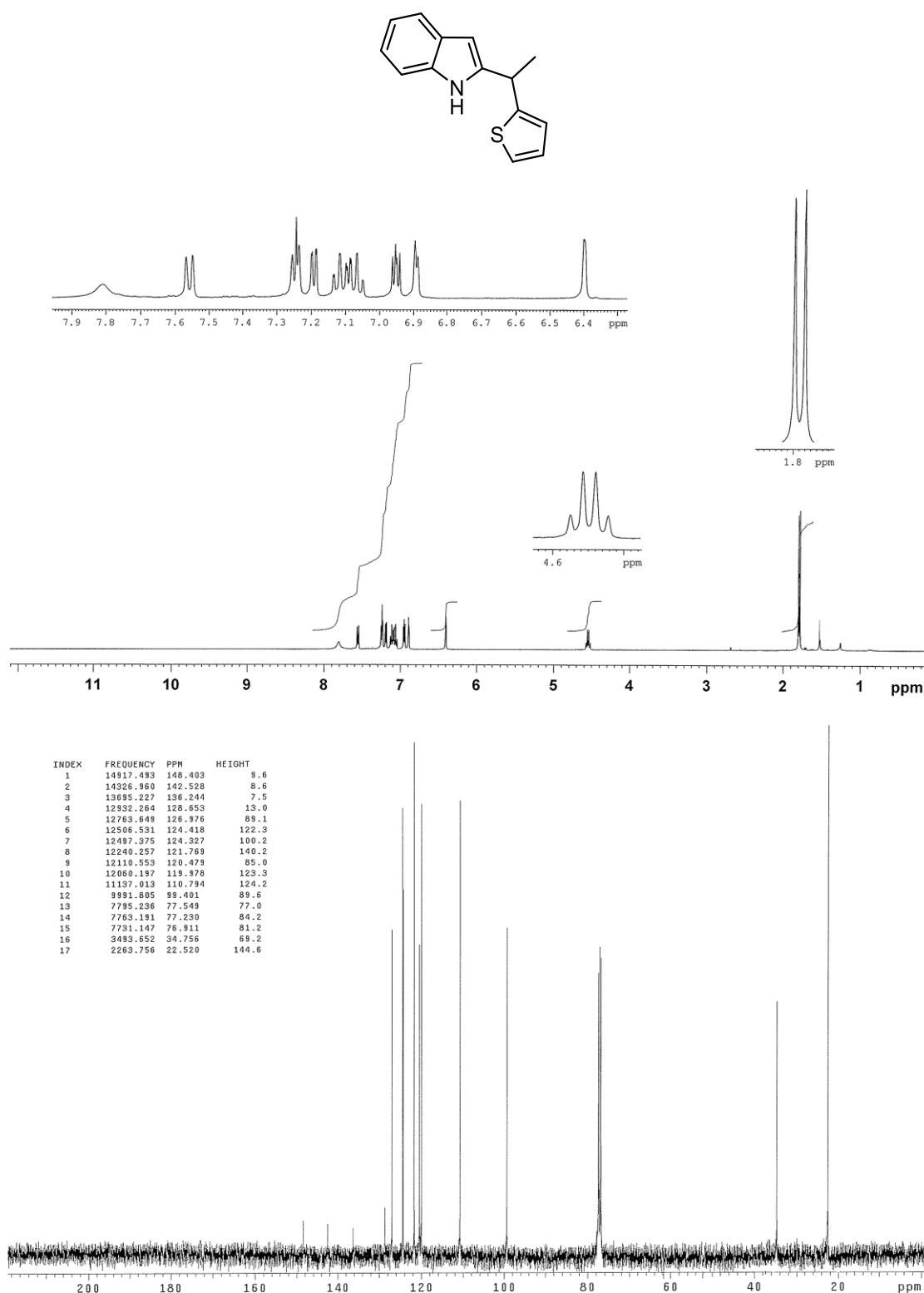
EK 1.65. 2-(1-(Naftalen-2-il)etil)-1*H*-indol (**297**)'nin 400 MHz ^1H -NMR, 100 MHz ^{13}C -NMR ve APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



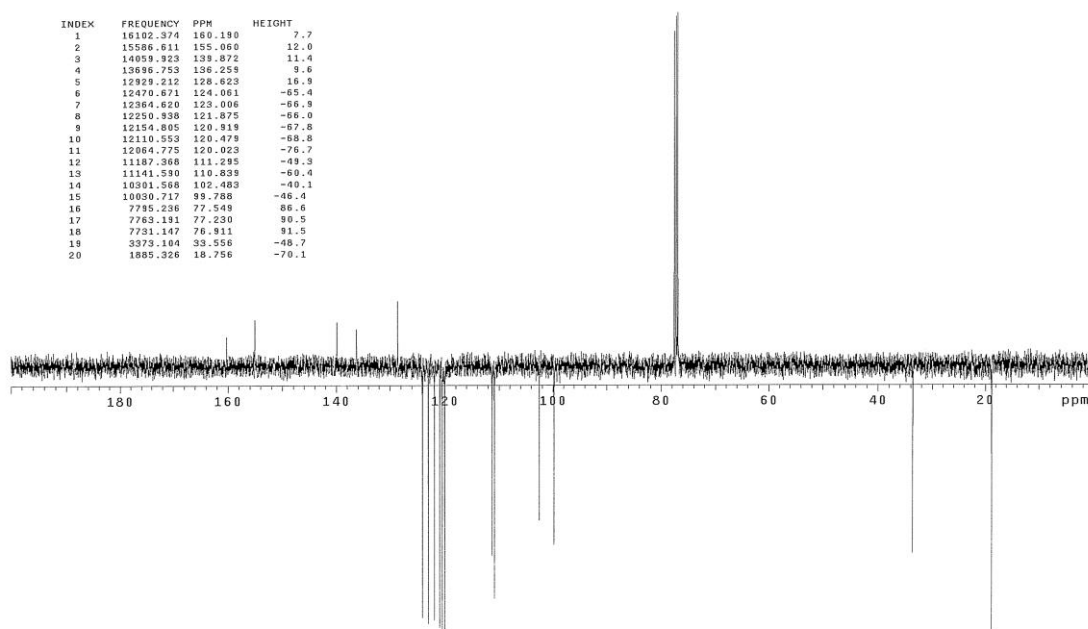
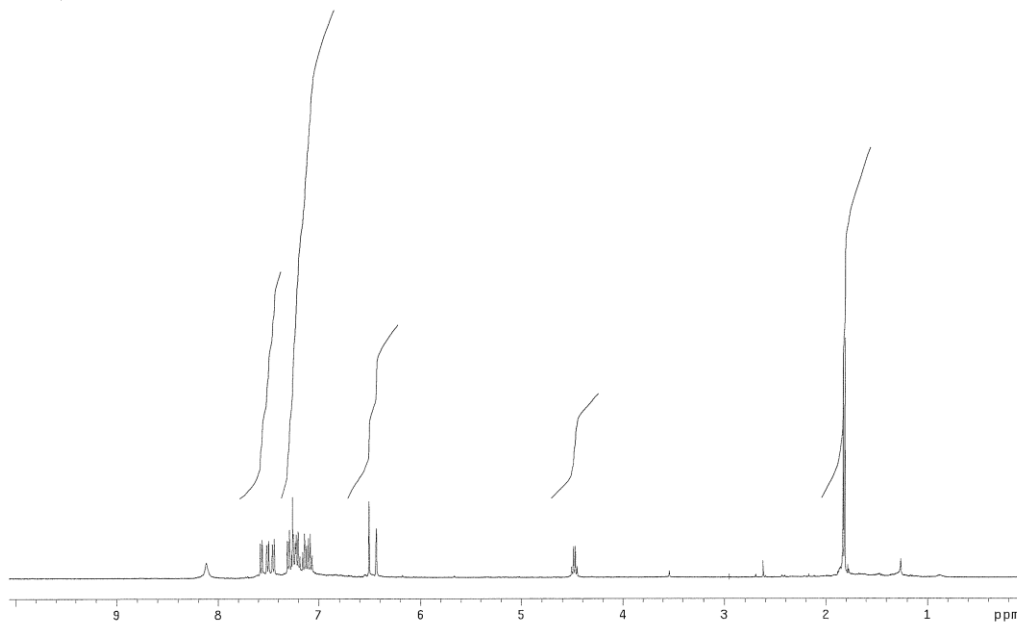
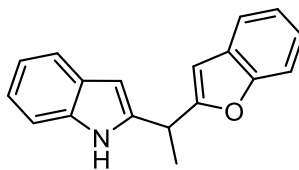
156.985
141.693
140.552
135.965
128.380
121.479
120.204
119.701
110.553
110.239
105.071
99.062



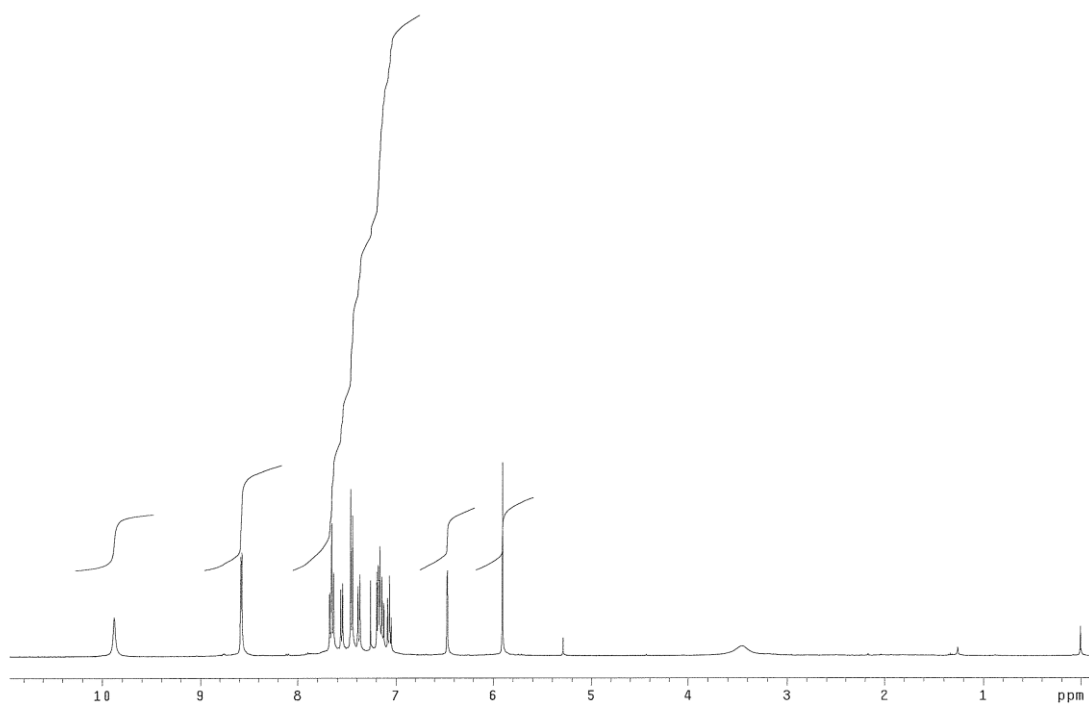
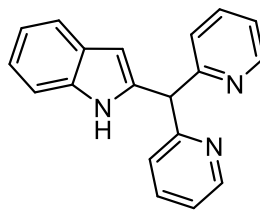
EK 1.66. 2-(1-(Furan-2-il)etil)-1*H*-indol (**300**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



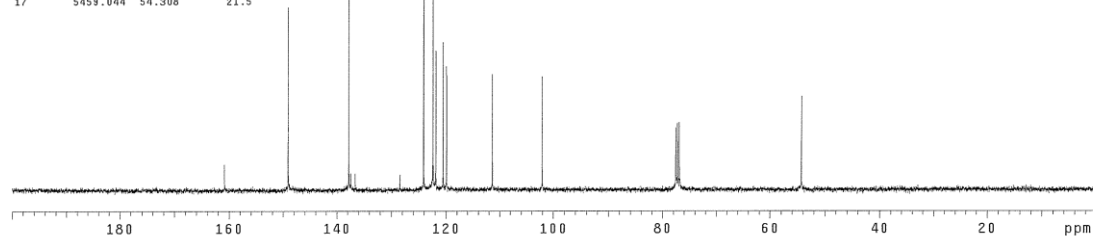
EK 1.67. 2-(1-(Tiyofen-2-il)etil)-1*H*-indol (**301**)’in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



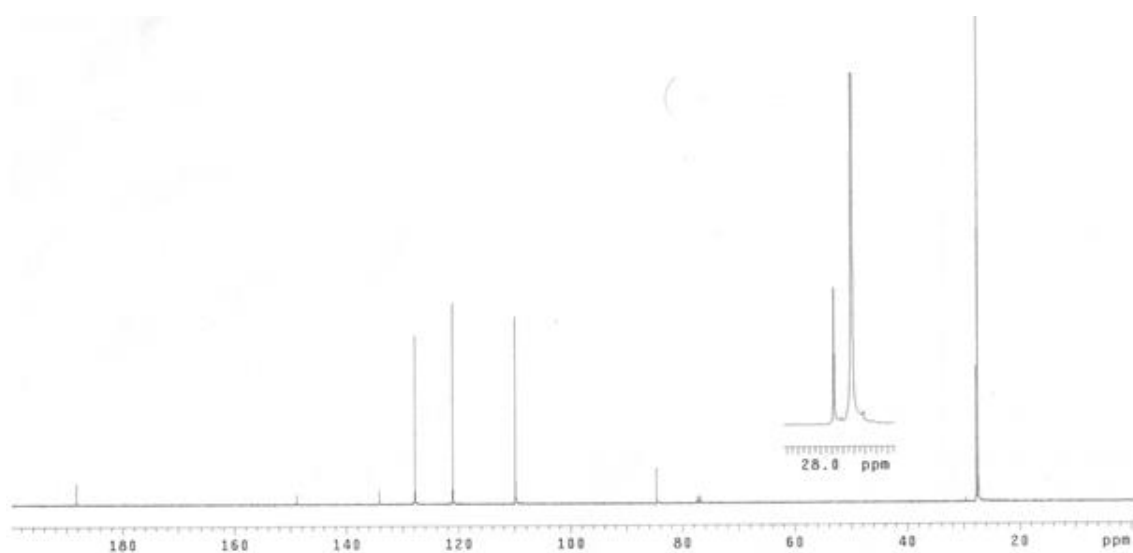
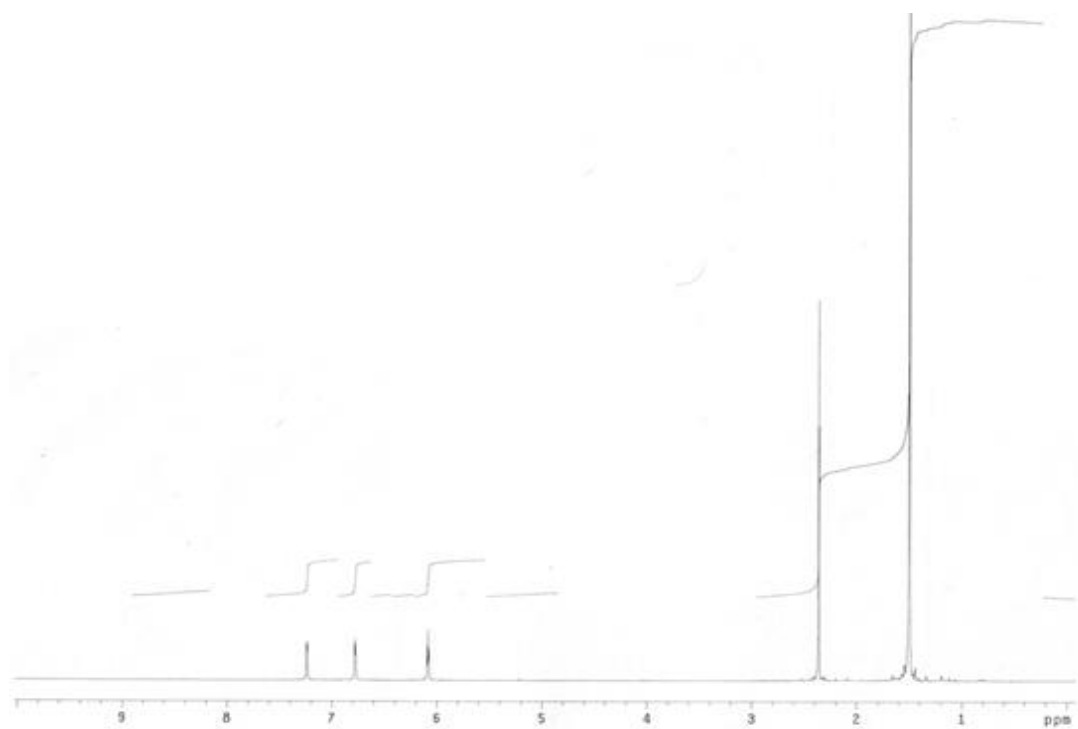
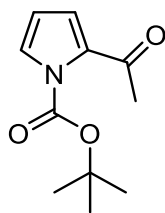
EK 1.68. 2-(1-(Benzofuran-2-il)etil)-1*H*-indole (**303**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



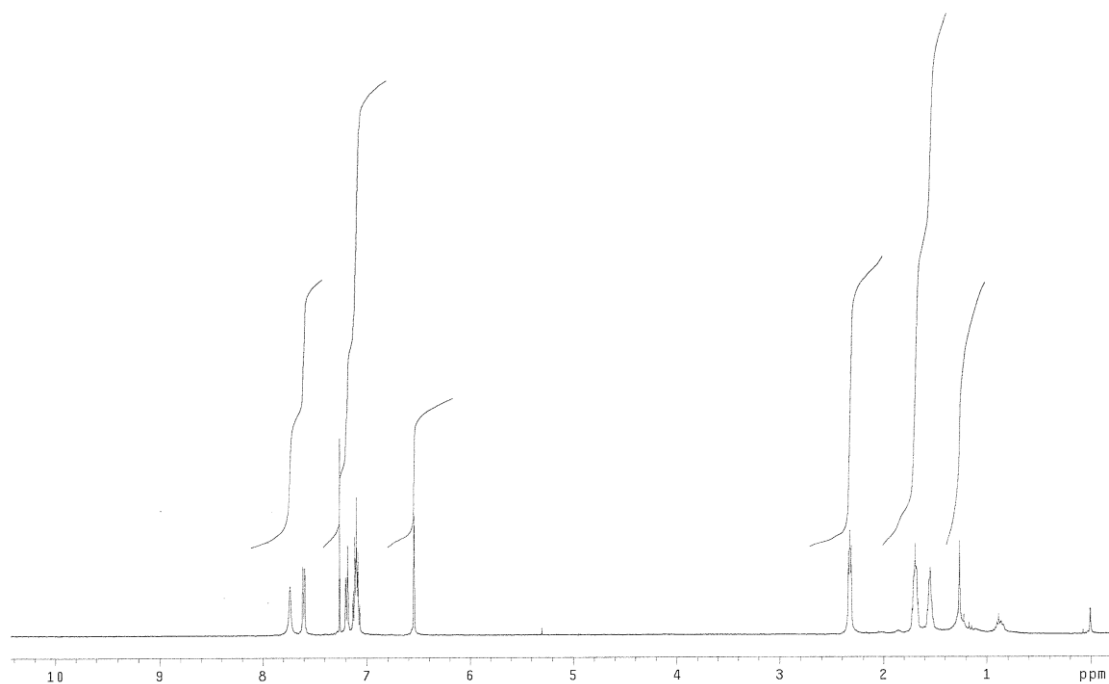
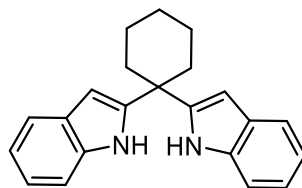
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	16166.463	160.828	5.9
2	14981.582	149.041	49.0
3	13848.582	137.769	50.0
4	13607.382	137.353	3.7
5	13720.323	136.593	3.7
6	12910.138	128.433	3.4
7	12473.723	124.092	44.6
8	12300.531	122.369	66.7
9	12246.360	121.830	31.9
10	12115.131	120.524	39.9
11	12051.805	119.894	28.4
12	11194.235	111.363	26.5
13	10260.368	102.073	26.0
14	7795.938	77.557	14.2
15	7763.954	77.238	15.3
16	7732.673	76.927	15.5
17	5459.044	54.308	21.5



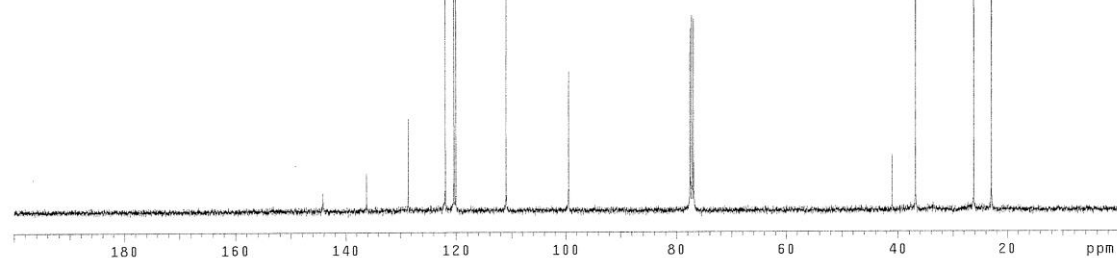
EK 1.69. 2-(Di(piridin-2-il)metil)-1*H*-indol (**307**)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



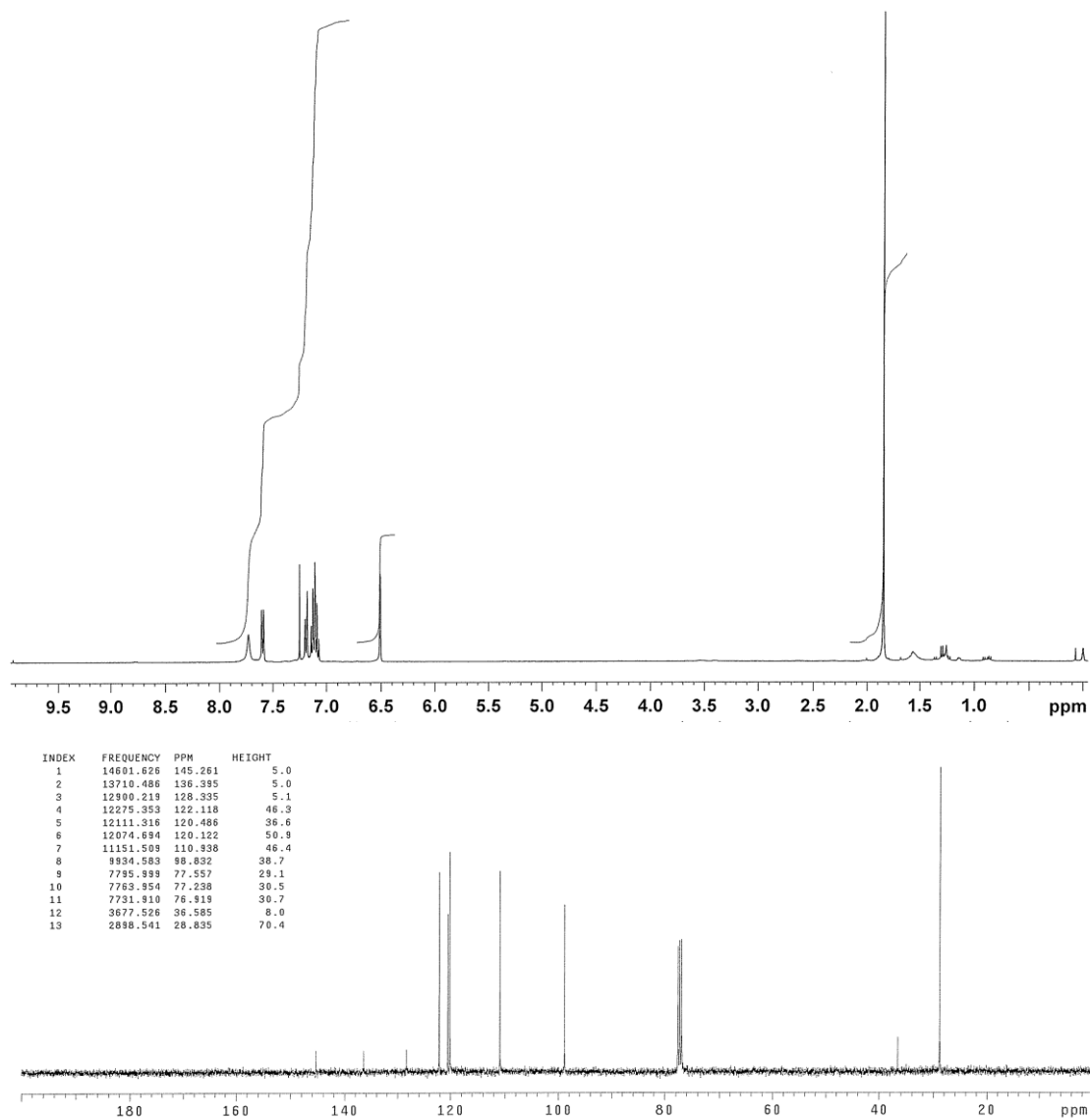
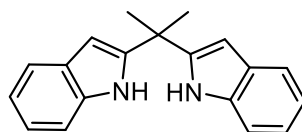
EK 1.70. 2-Asetil-1*H*-pirol-1-karboksilat (**305**)'in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



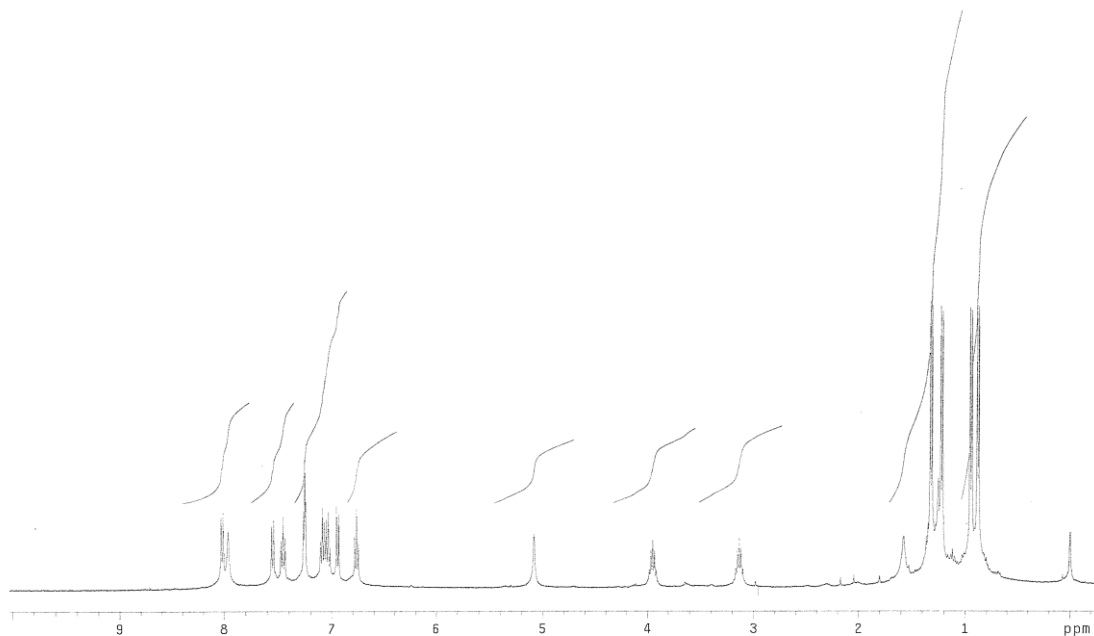
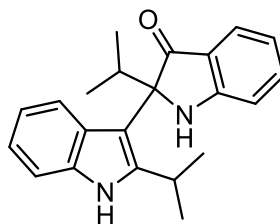
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	14487.945	144.130	4.0
2	13683.019	136.122	8.4
3	12921.582	128.547	20.8
4	12257.042	121.936	82.0
5	12100.634	120.380	73.7
6	12065.538	120.031	86.3
7	11157.613	110.999	76.4
8	9998.672	99.469	31.5
9	7796.762	77.564	40.8
10	7785.317	77.450	7.4
11	7764.717	77.245	43.7
12	7732.673	76.927	45.0
13	4119.281	40.980	12.5
14	3699.652	36.805	93.4
15	2629.978	26.164	48.0
16	2309.534	22.976	98.4



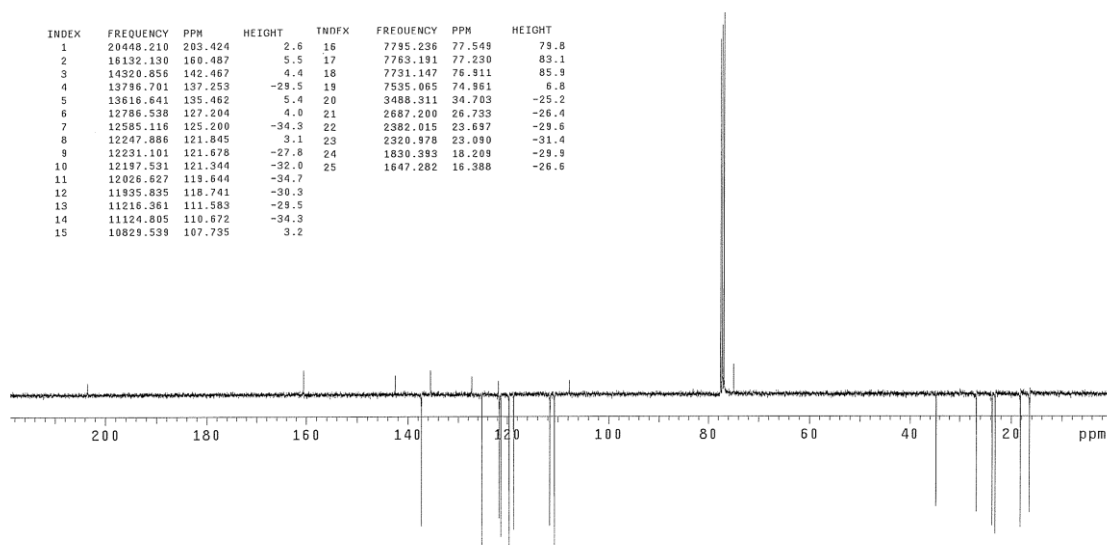
EK 1.71. 2,2'-(Sikloheksan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (**313**)'ün 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



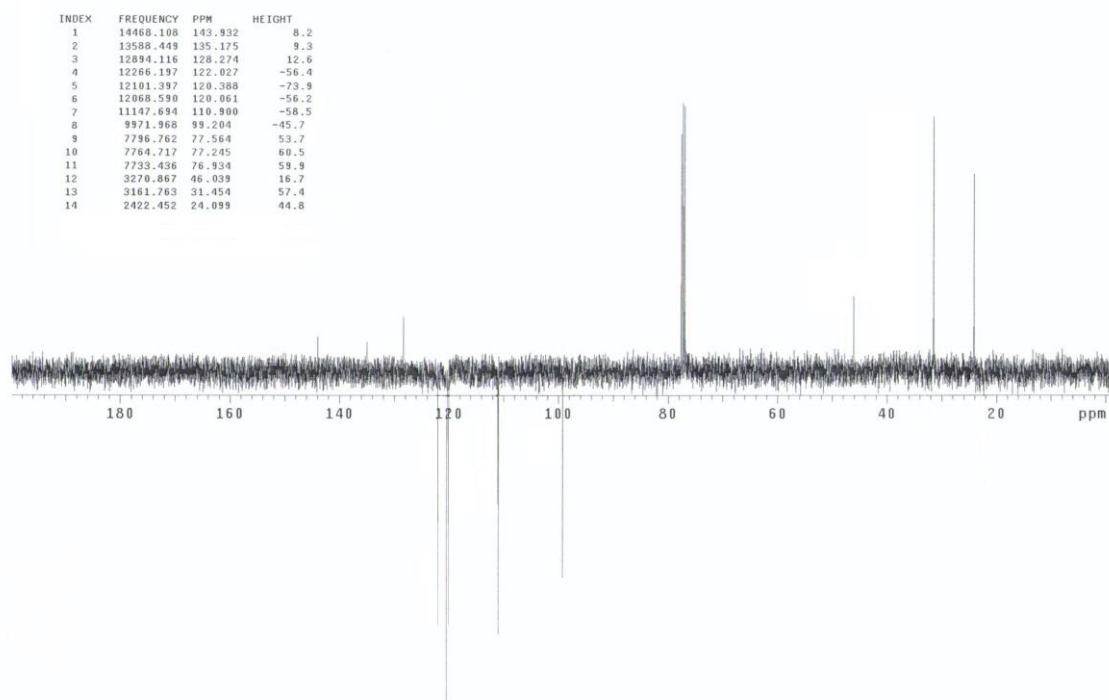
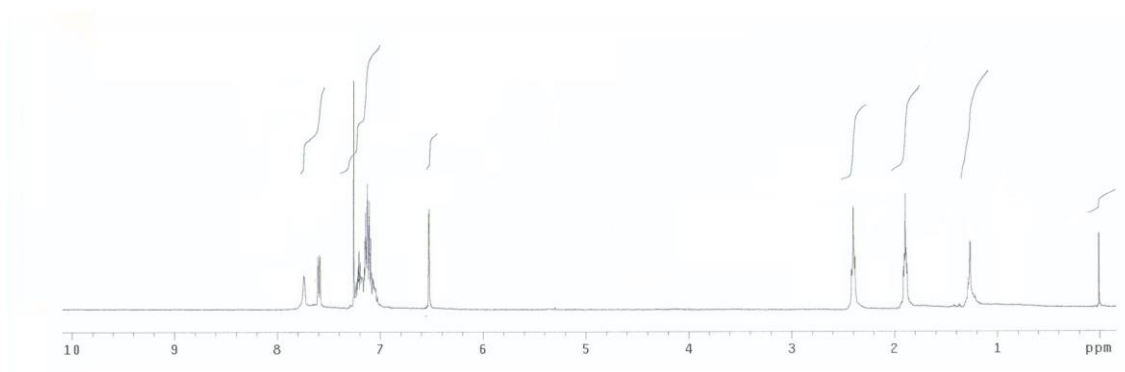
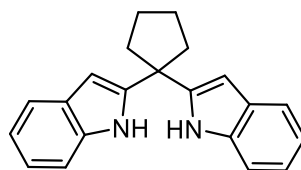
EK 1.72. 2,2'-(Propan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**314**)'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



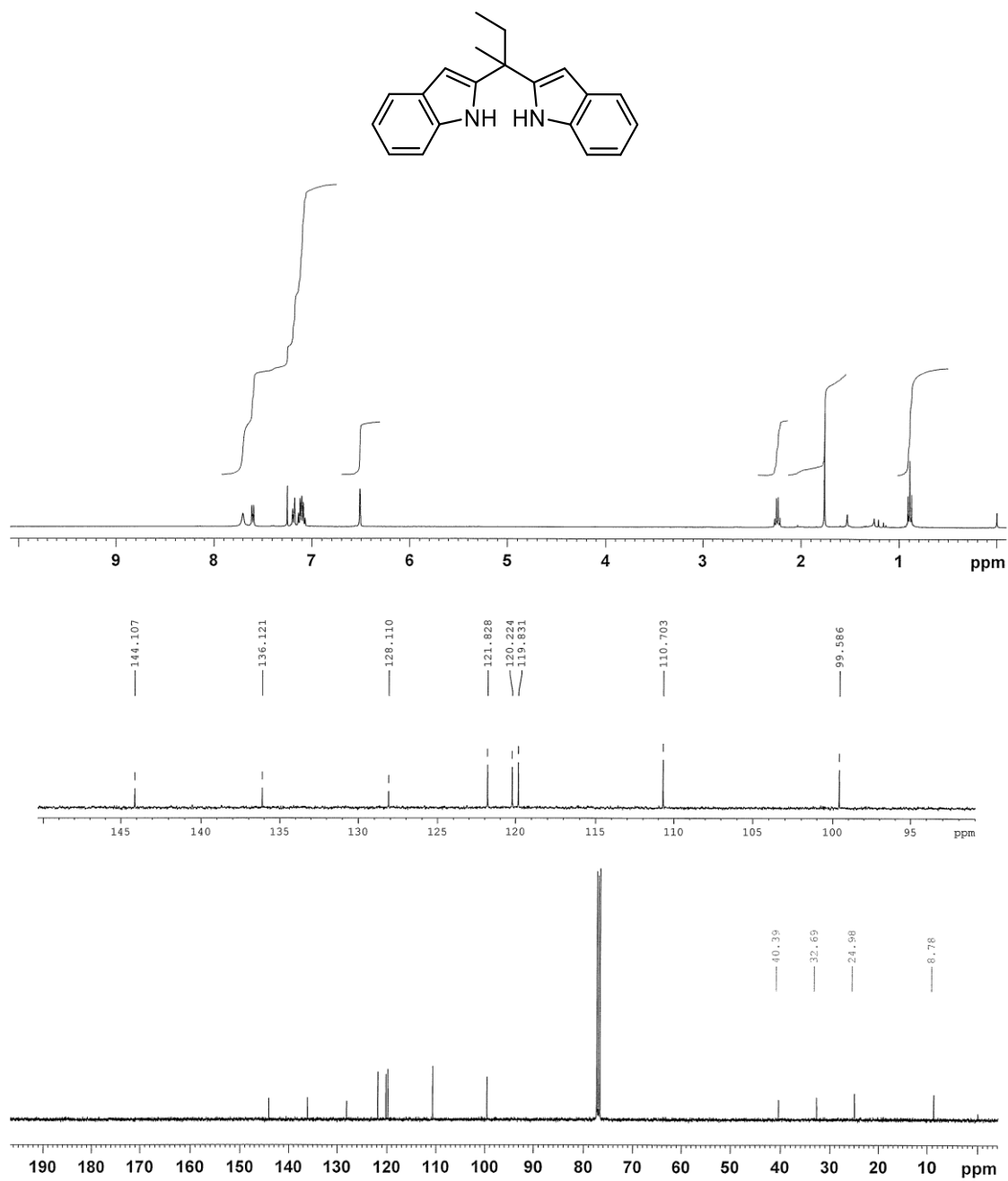
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT	TNOFX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	20448.210	203.424	2.6	16	7795.236	77.549	79.8
2	16132.130	160.487	5.5	17	7763.191	77.230	83.1
3	14320.856	142.467	4.4	18	7731.147	76.911	85.9
4	13786.701	137.253	-29.5	19	7535.065	74.961	6.8
5	13616.641	135.462	5.4	20	3488.311	34.703	-25.2
6	12786.538	127.204	4.0	21	2687.200	26.733	-26.4
7	12585.116	125.200	-34.3	22	2382.015	23.687	-29.6
8	12247.886	121.845	3.1	23	2320.978	23.090	-31.4
9	12231.101	121.676	-27.8	24	1830.393	18.289	-29.3
10	12187.531	121.344	-32.0	25	1647.282	16.388	-26.6
11	12026.627	119.644	-34.7				
12	11935.835	118.741	-30.3				
13	11216.361	111.583	-29.5				
14	11124.805	110.672	-34.3				
15	10829.539	107.795	3.2				



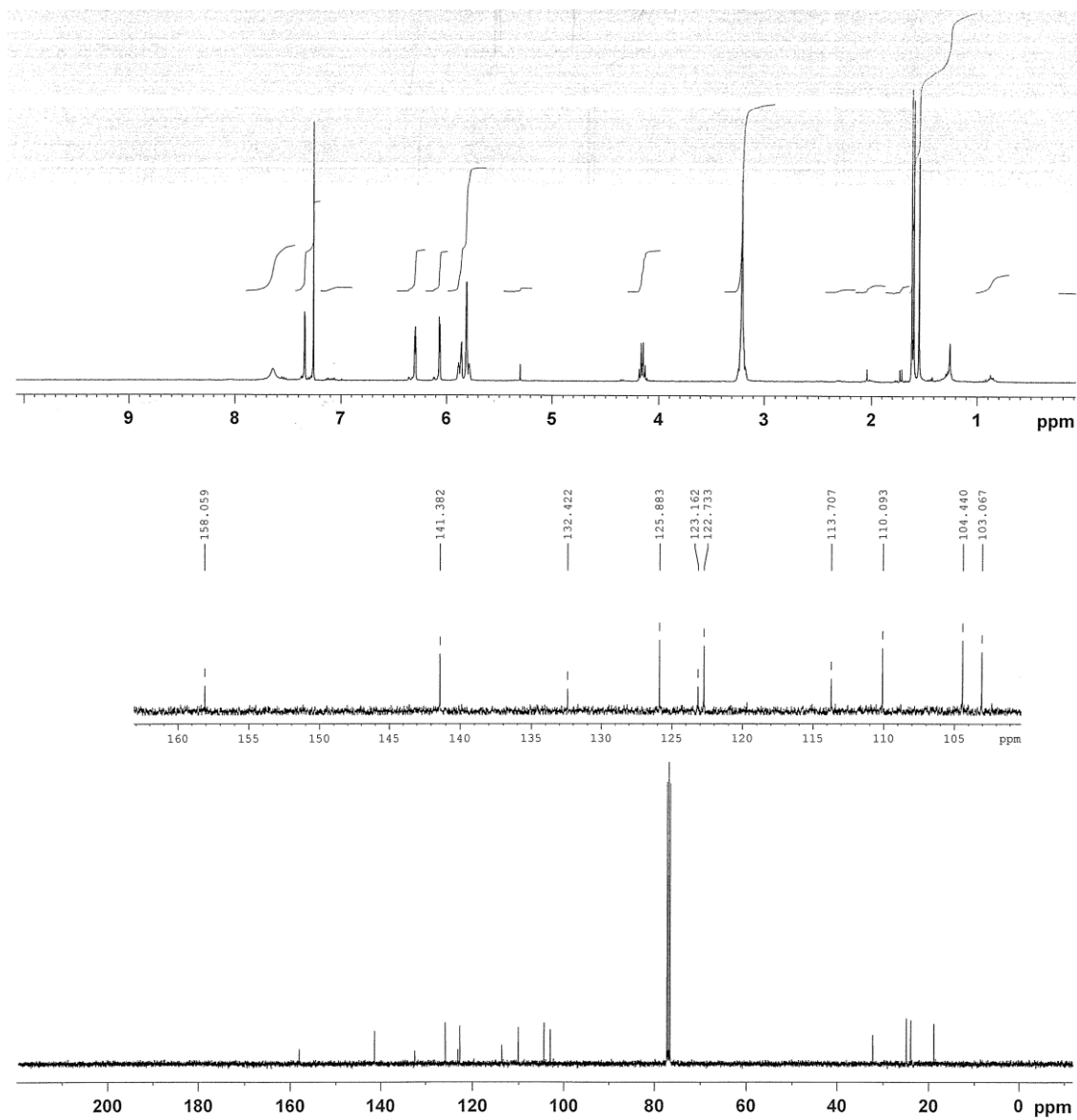
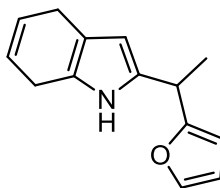
EK 1.73. 2-İzopropil-2-(3-izopropil-1*H*-indol-2-il)indolin-3-on (**315**)'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz APT ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



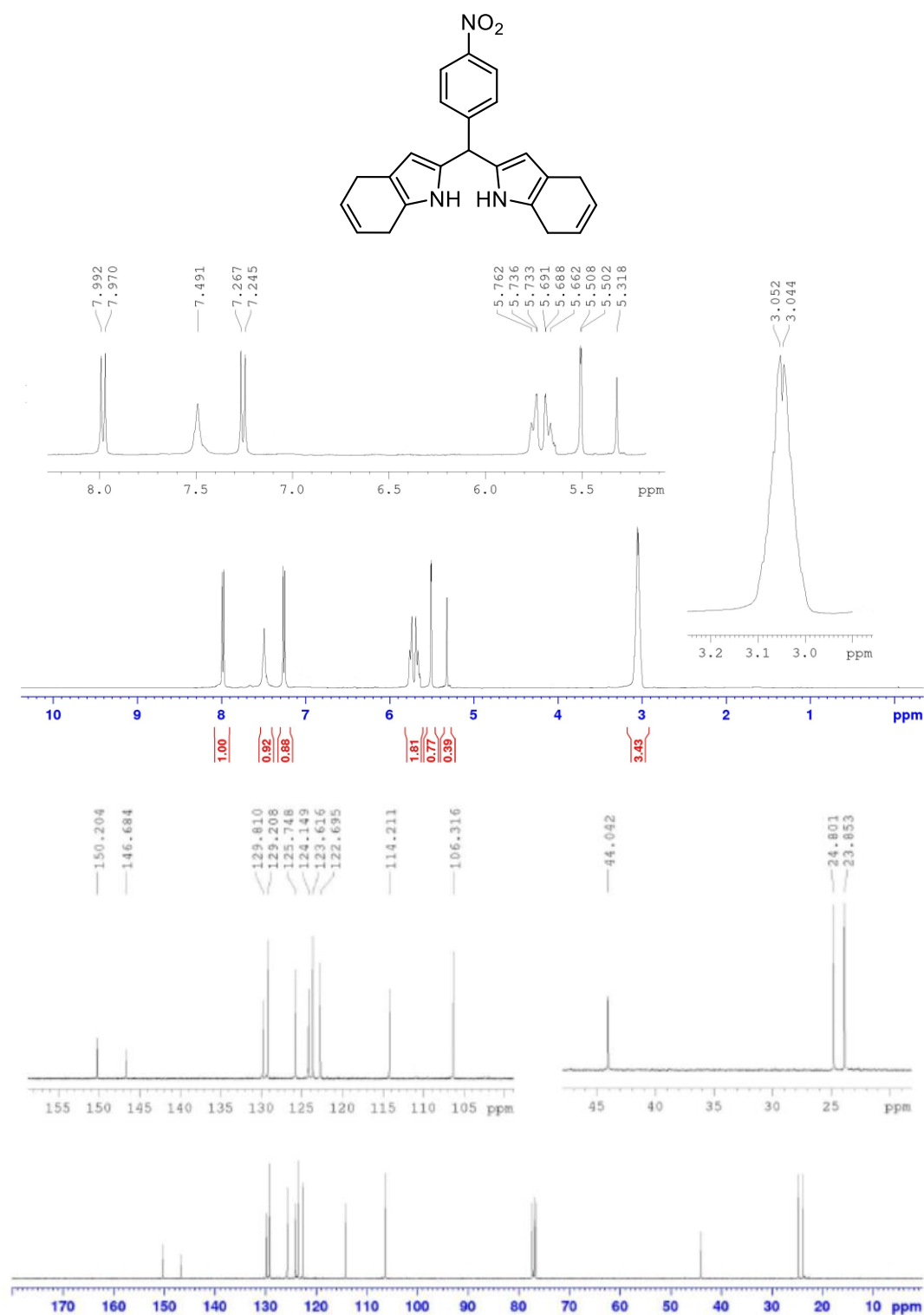
EK 1.74. 2,2'-(Siklohpentan-1,1-diil)bis(1*H*-indol) (322)'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



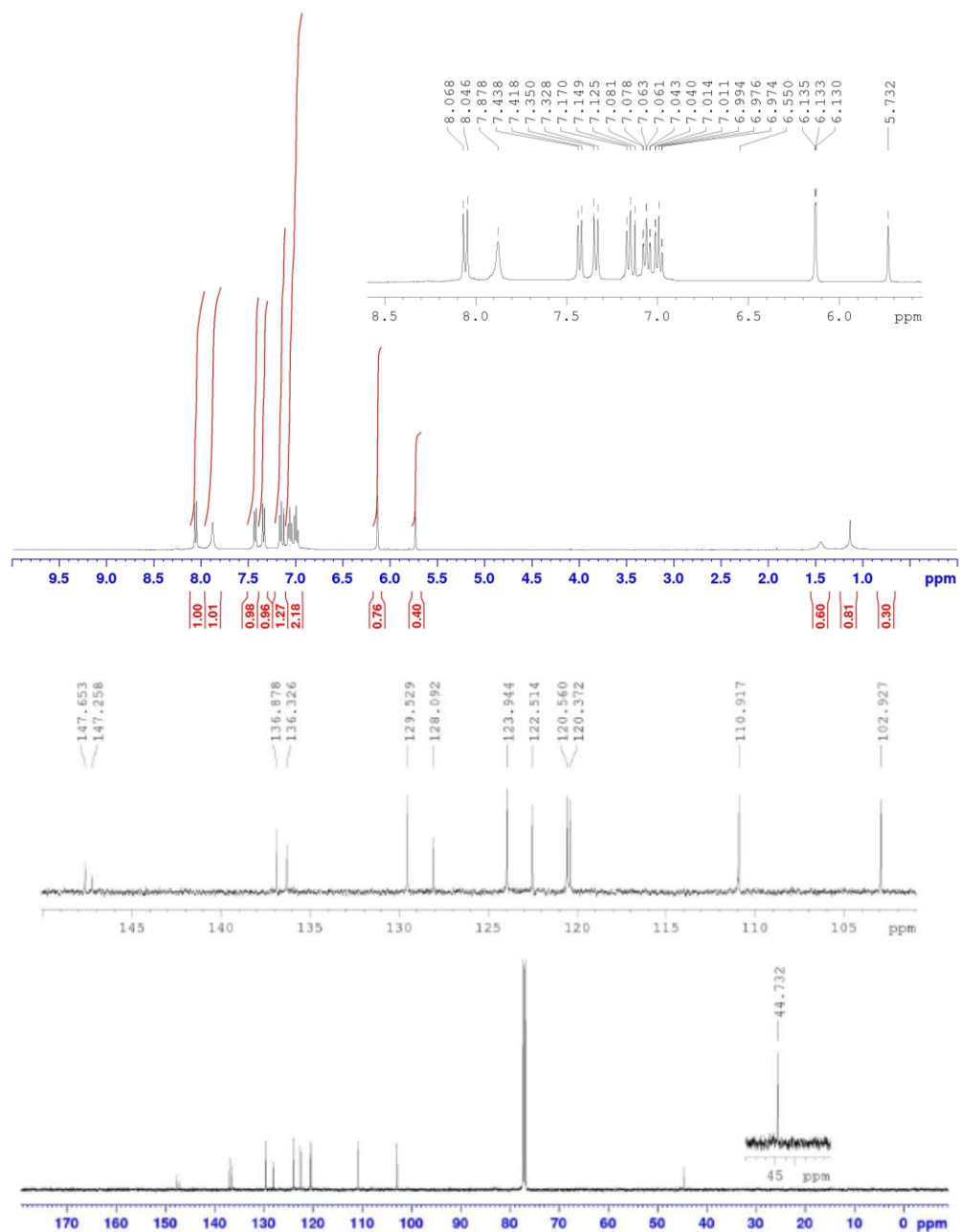
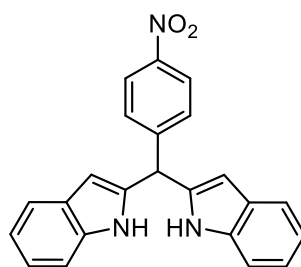
EK 1.75. 2,2'-(Butan-2,2-diil)bis(1*H*-indol) (**323**)'ün 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



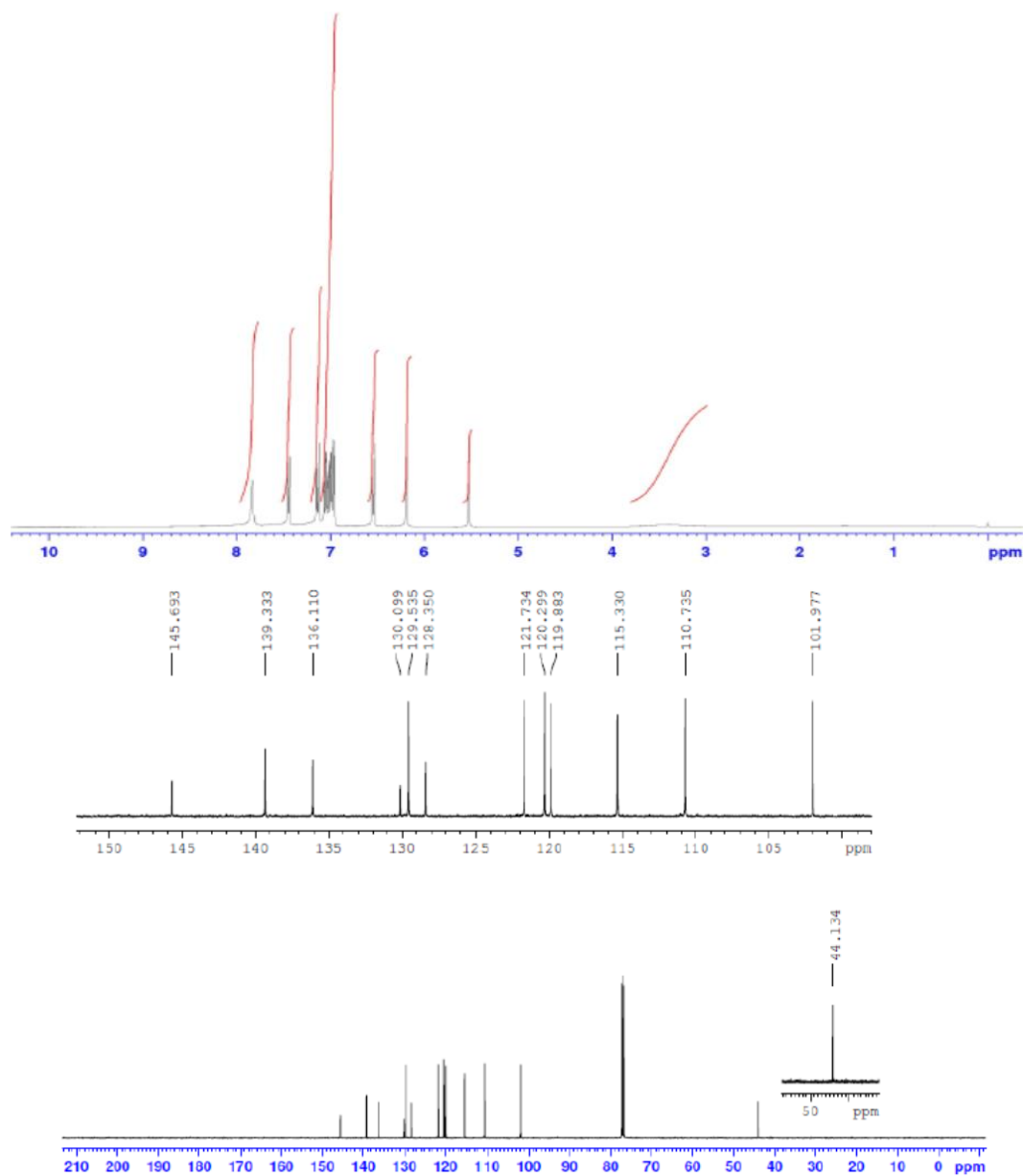
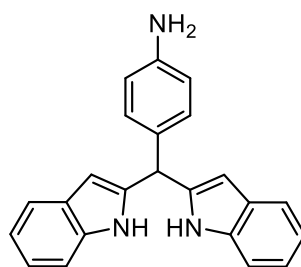
EK 1.76. 2,2'- (Propan-2,2-diyl)bis(1*H*-indol) (80) (**328**)'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



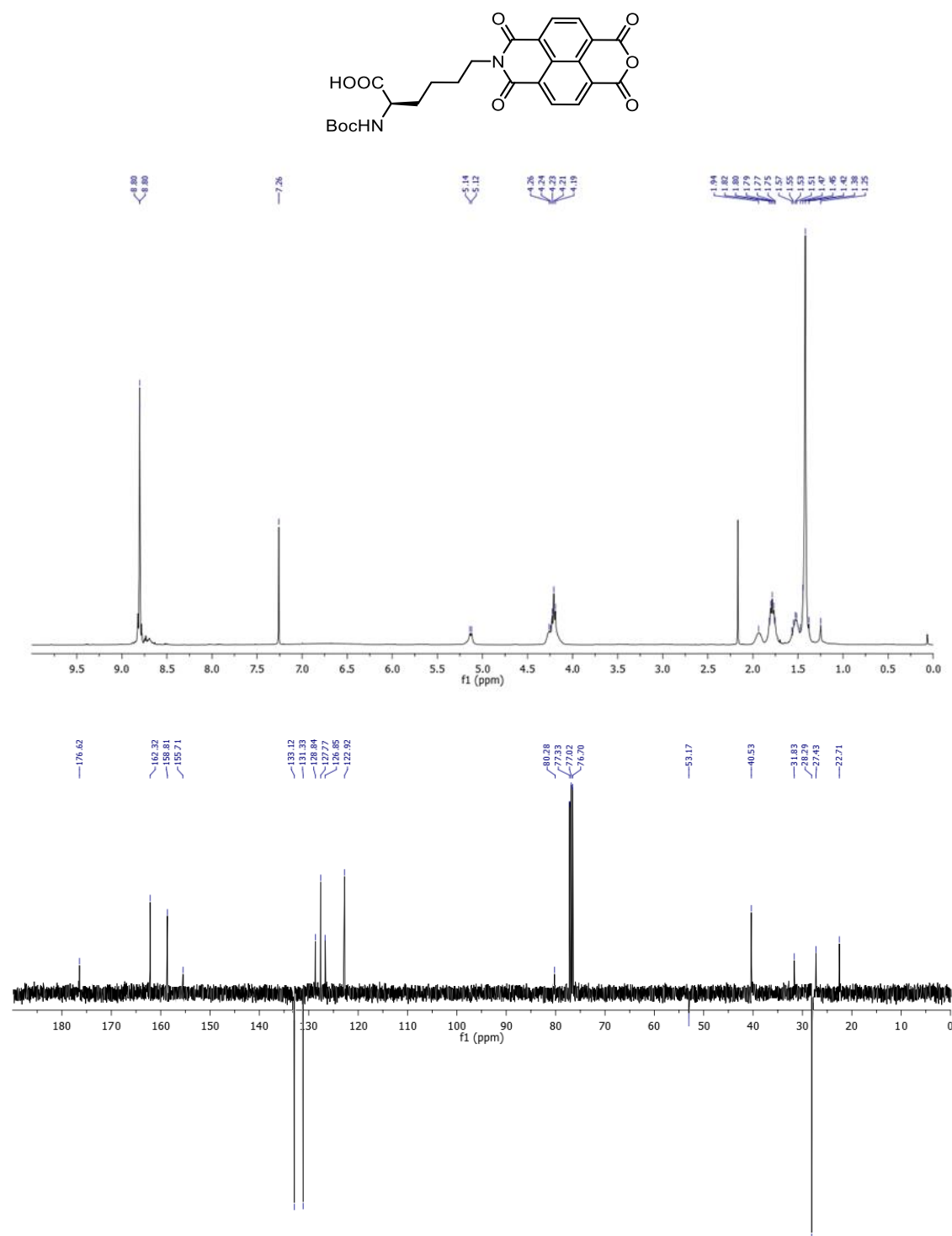
EK 1.77. 2-((4-Nitrofenil) (2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)metil)-4,7-dihidro-1*H*-indol (330)'un 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



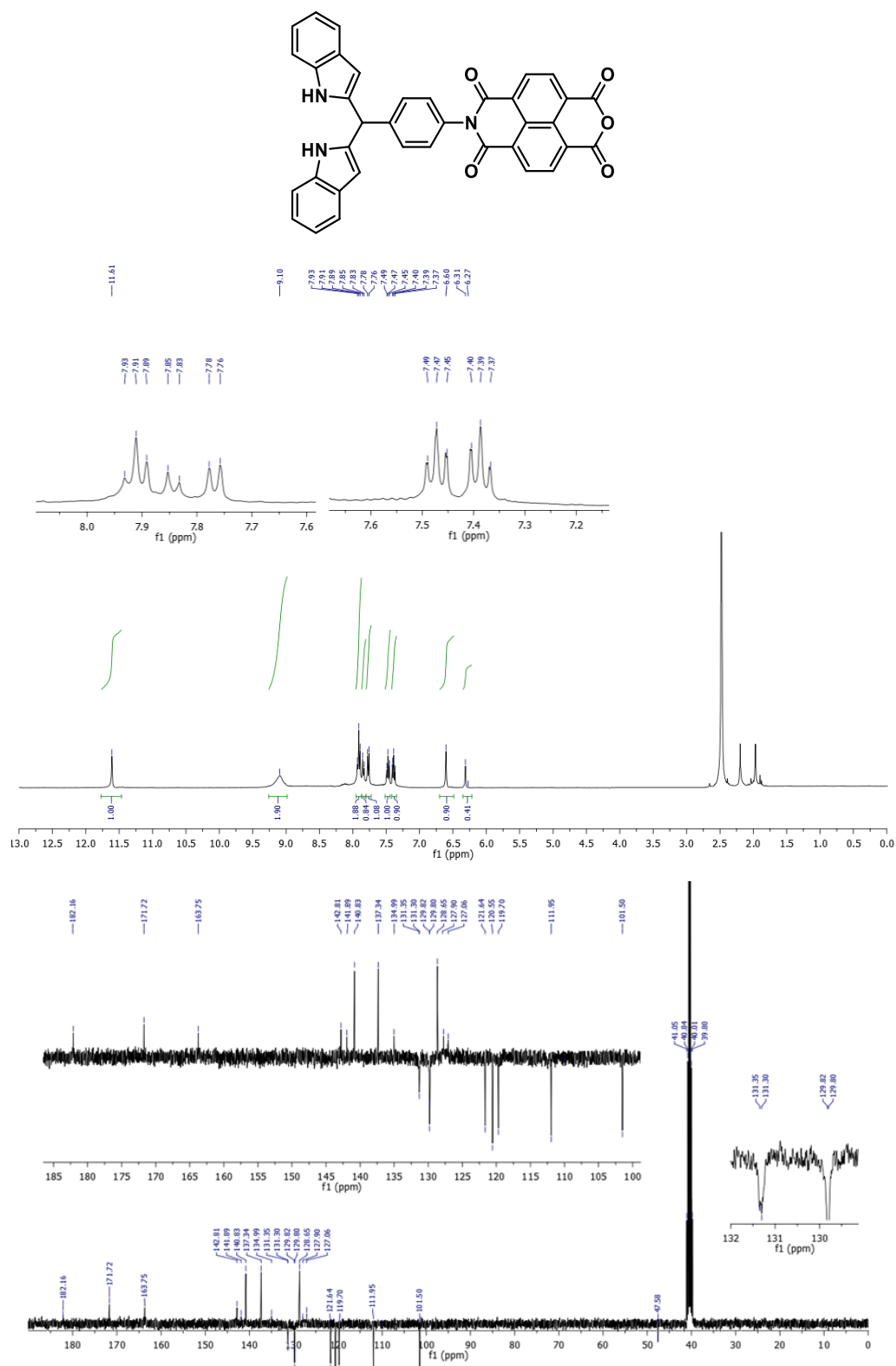
EK 1.78. 2,2'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1*H*-indol) (**331**)'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



EK 1.79. 4-(Di(1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**332**)'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

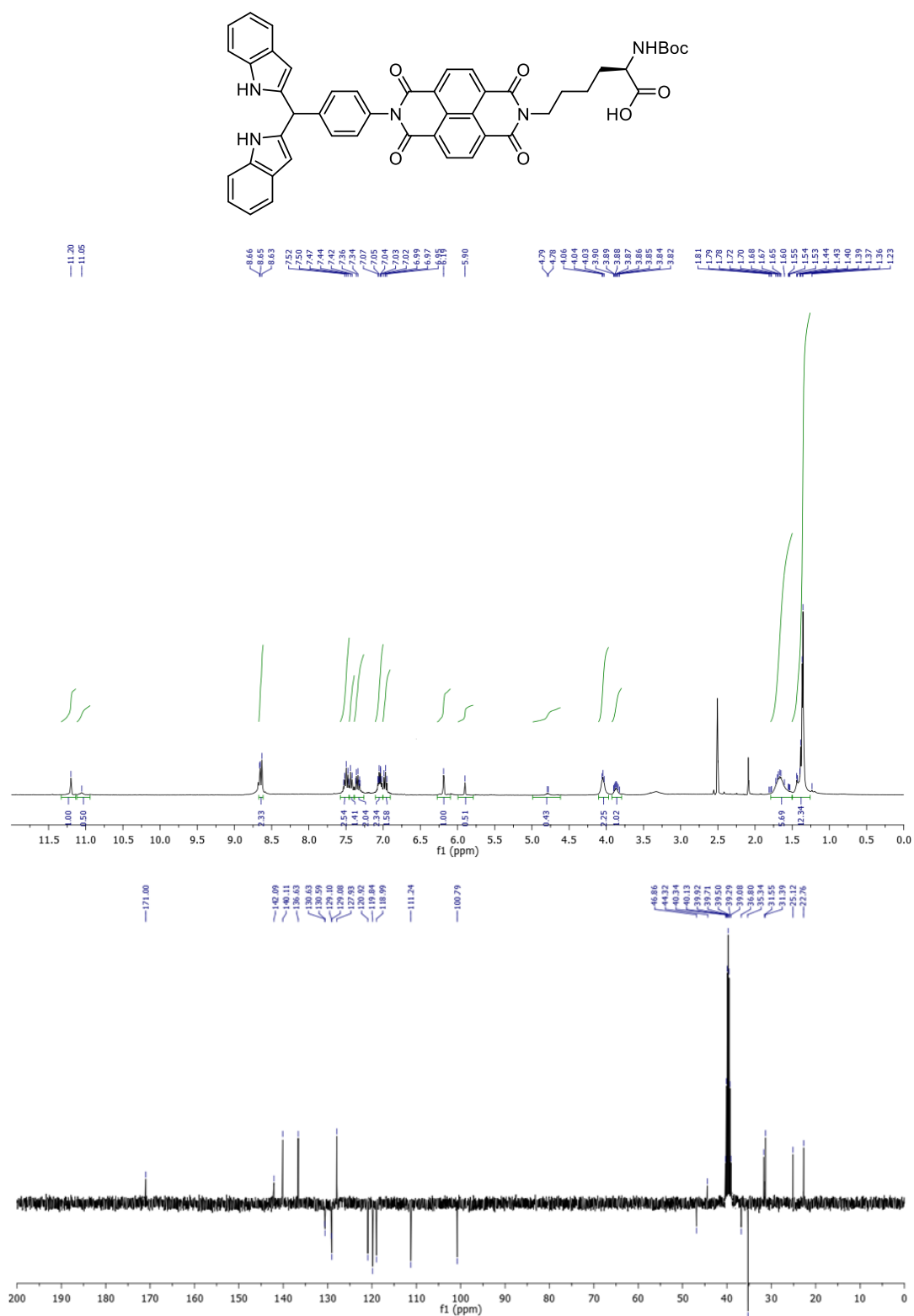


EK 1.80. *N*^α-Boc-*L*-lisin-naftalinmonoimid (**336**)'nın 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz APT ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

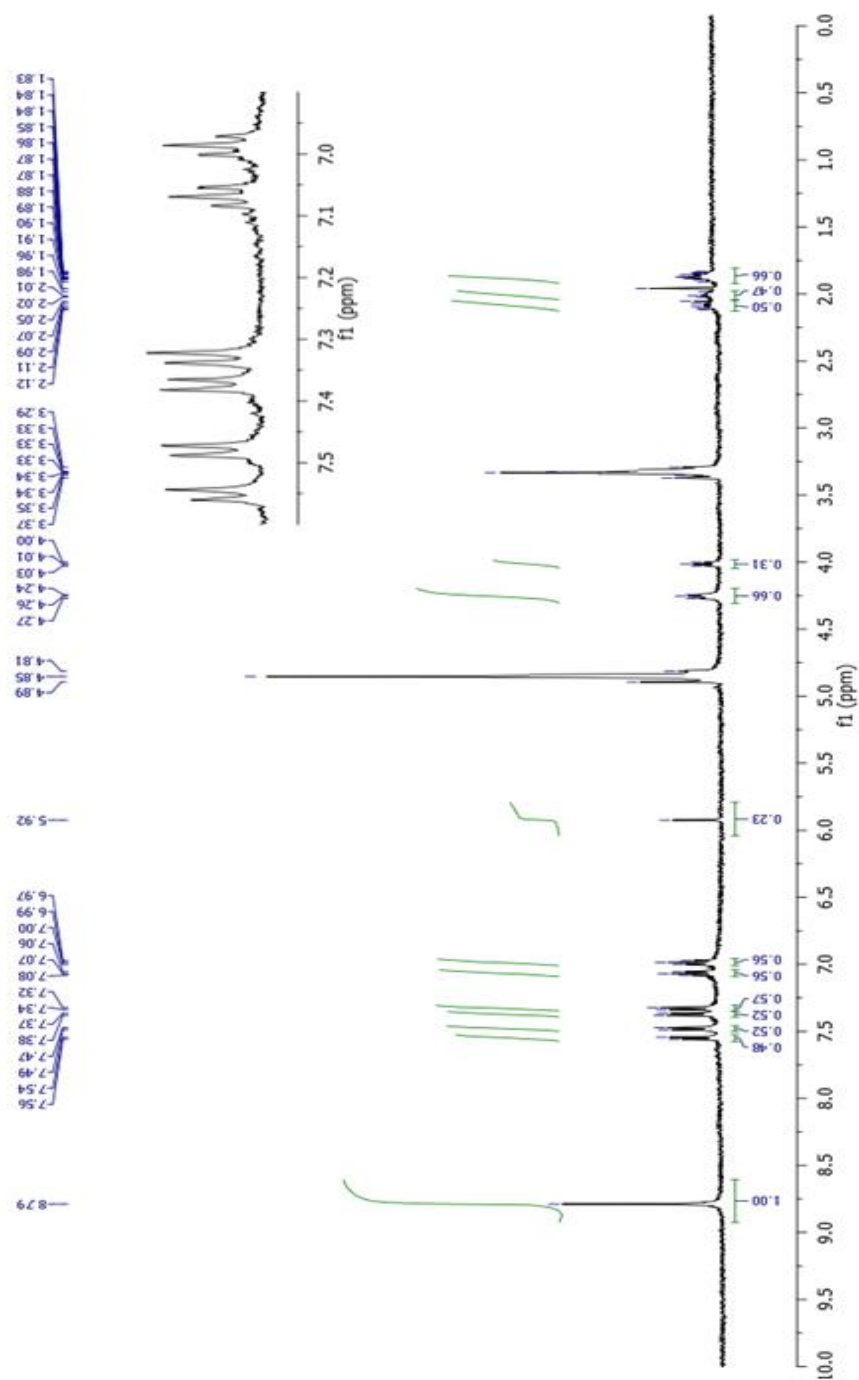


EK 1.81. 2,2'-Bisindole-NDI-monoimide **324**'ün 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz APT ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

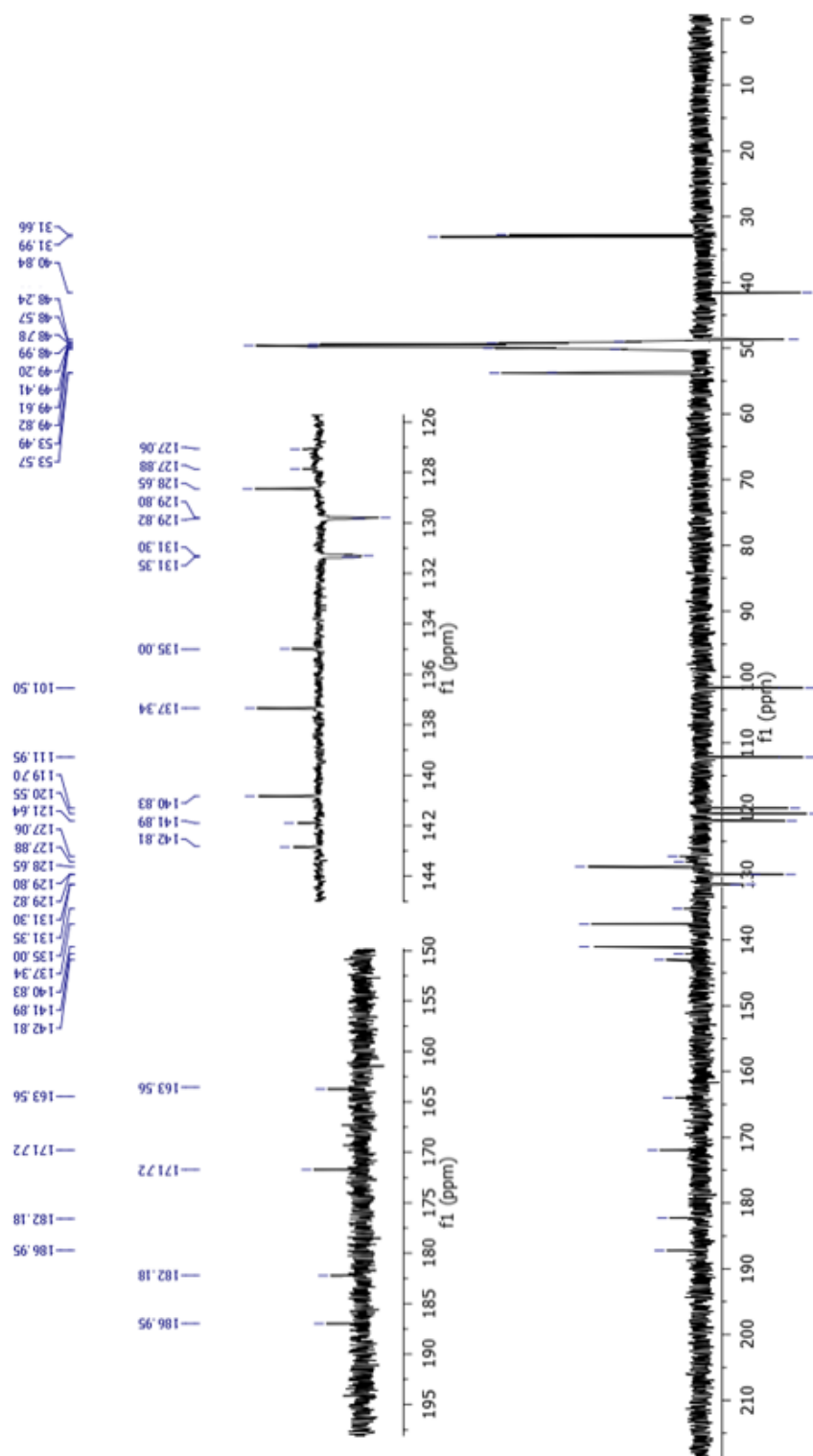
EK 1.82. 2,2'-Bisindole-NDI-2,2'-bisindole **161'**in 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



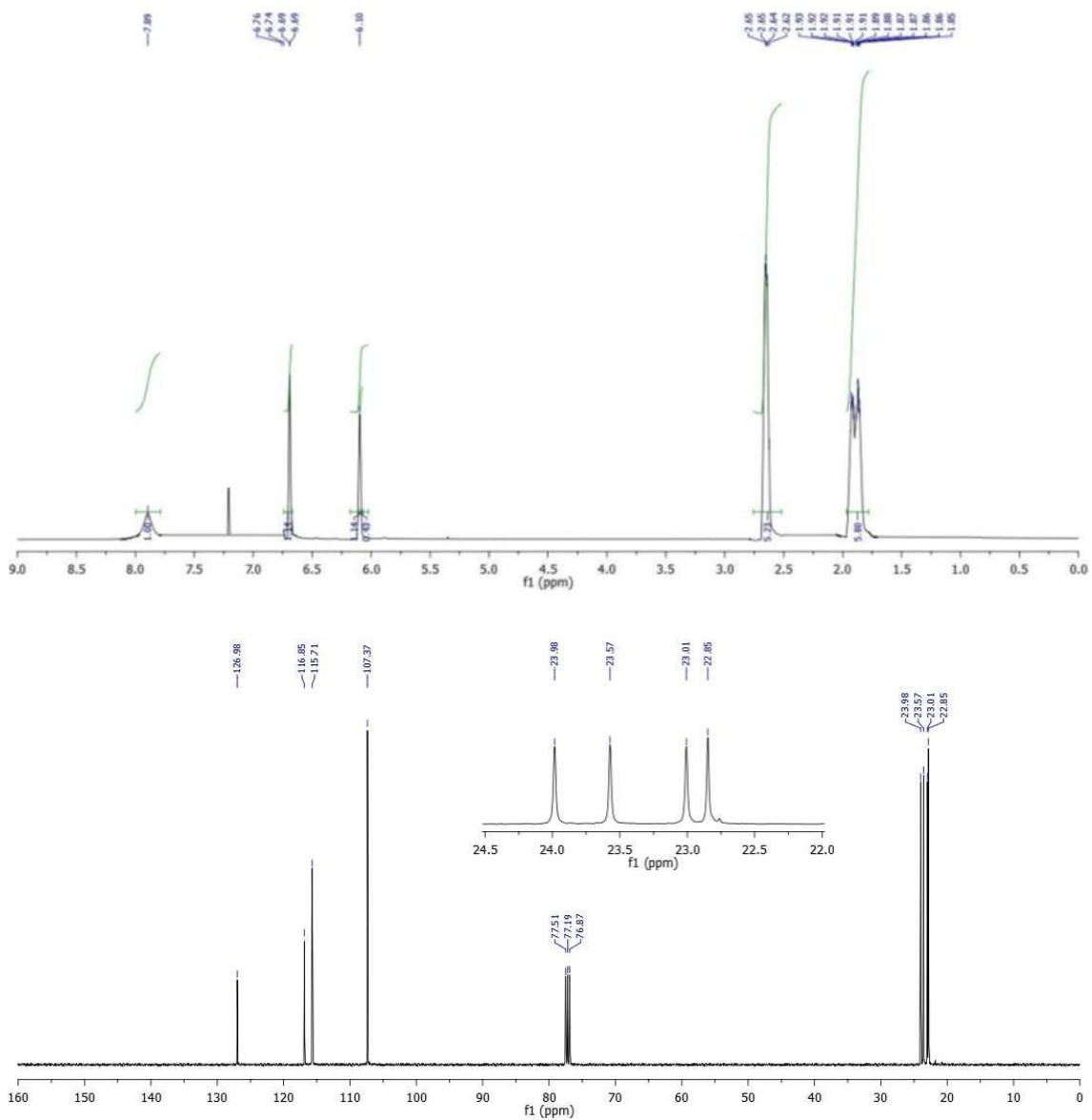
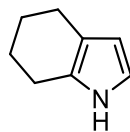
EK 1.83. *N*^α-Boc-*L*-lysine-NDI-2,2'-bisindole 159'un 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz APT ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



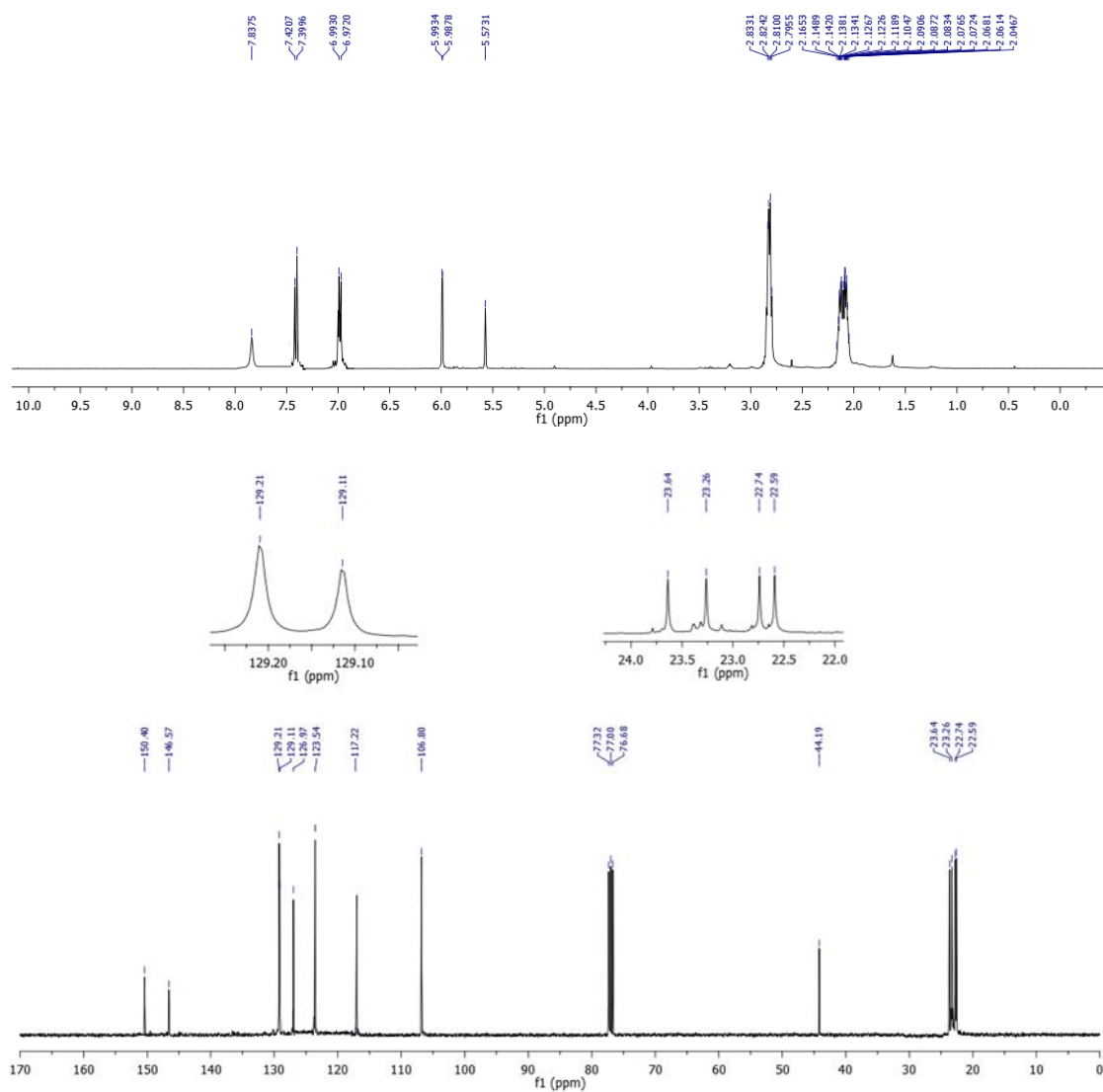
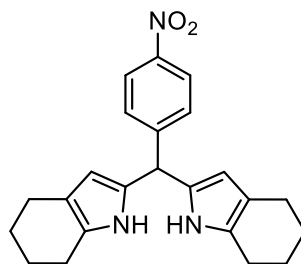
EK 1.84.1. NH₂-*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindole **160'**ın 500 MHz ¹H-NMR spektrumu (CD₃OD)



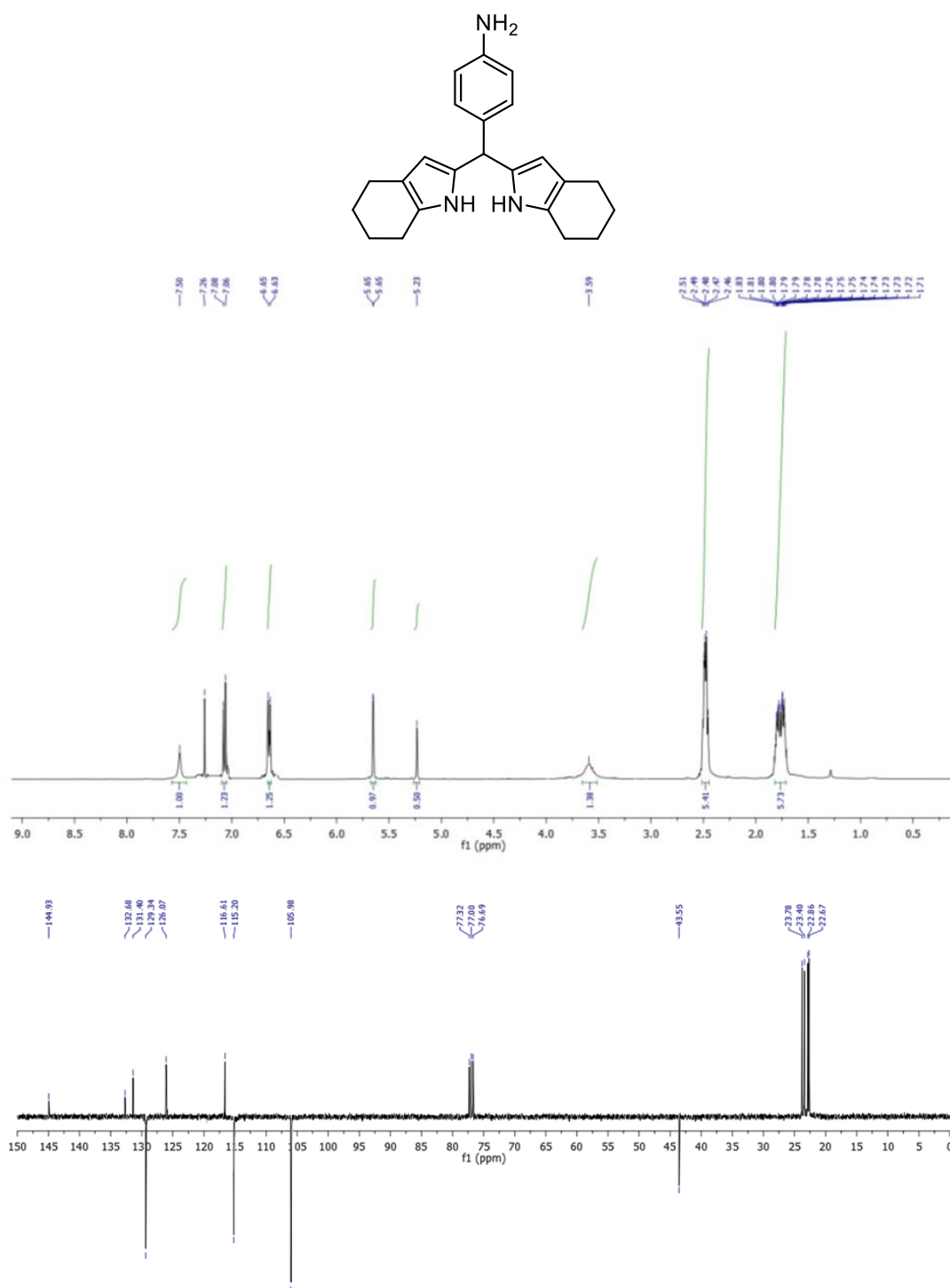
EK 1.84.2. NH_2 -L-lisin-NDI-2,2'-bisindole **160'** in 125 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)



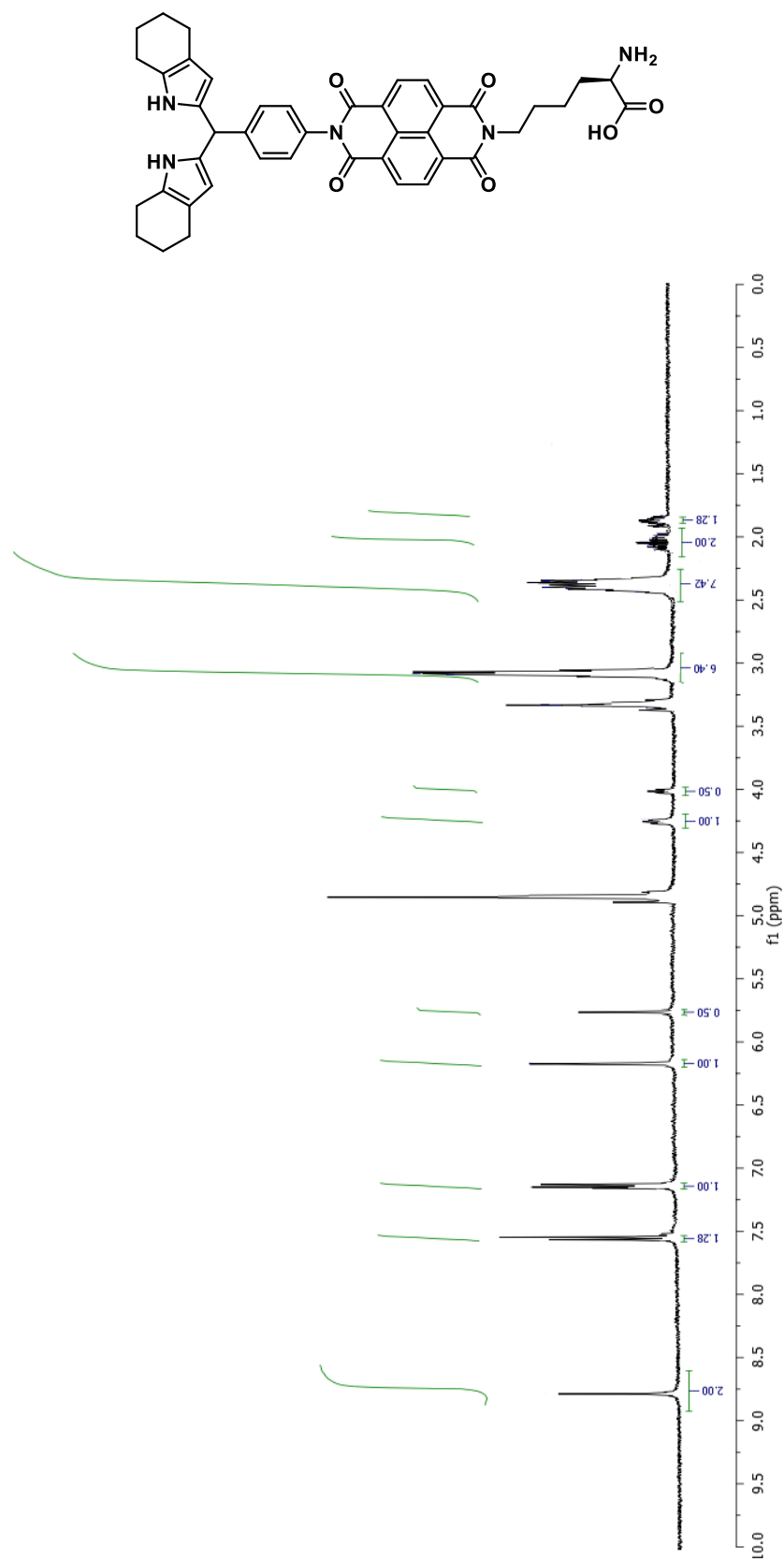
EK 1.85. 4,5,6,7-Tetrahydro-1*H*-indol (**281**)'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



EK 1.86. 2,2'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol) (**337**)'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

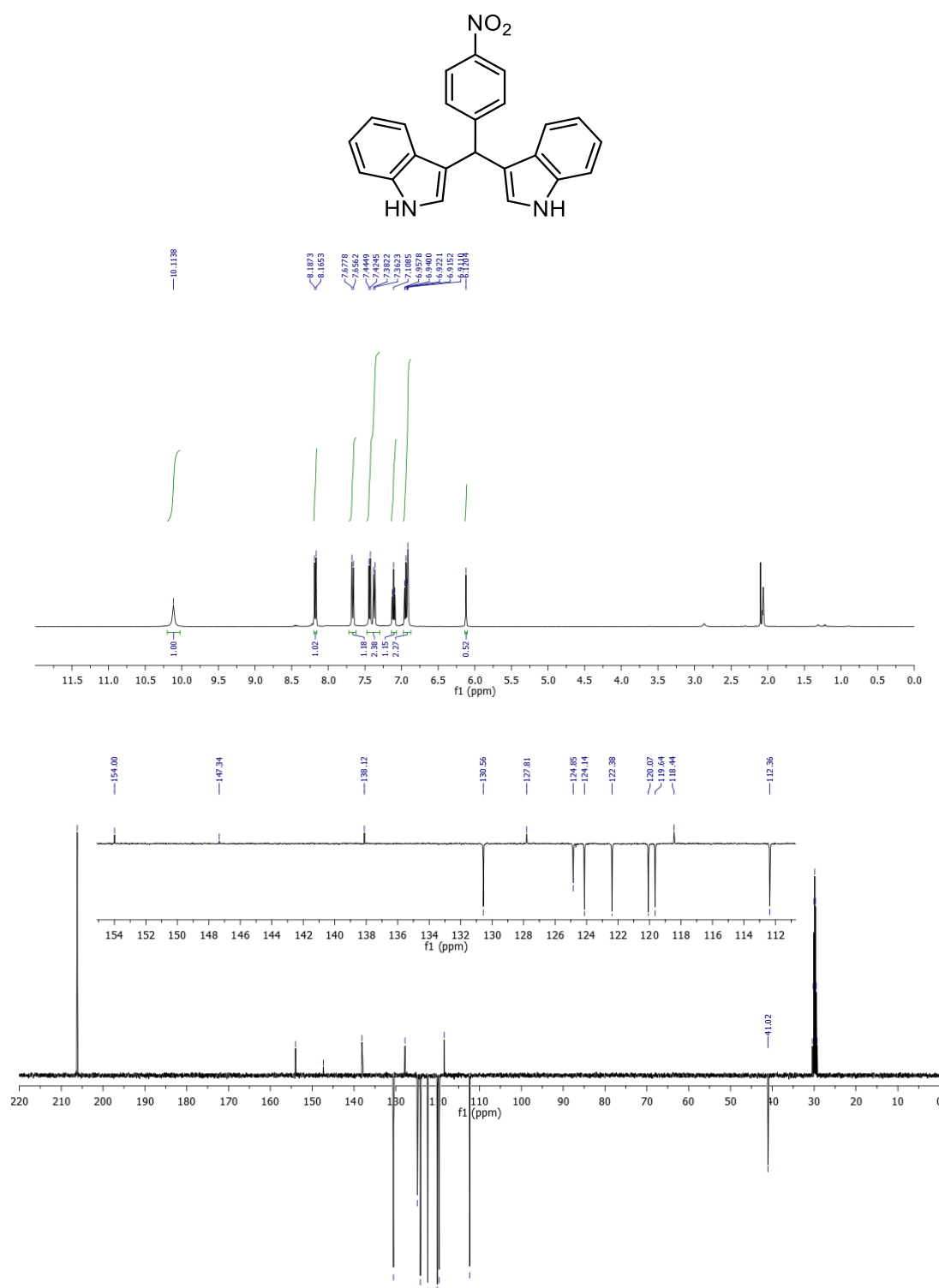


EK 1.87. 4-(Bis(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-2-il)metil)anilin (**338**)'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz APT spektrumu (CDCl₃)

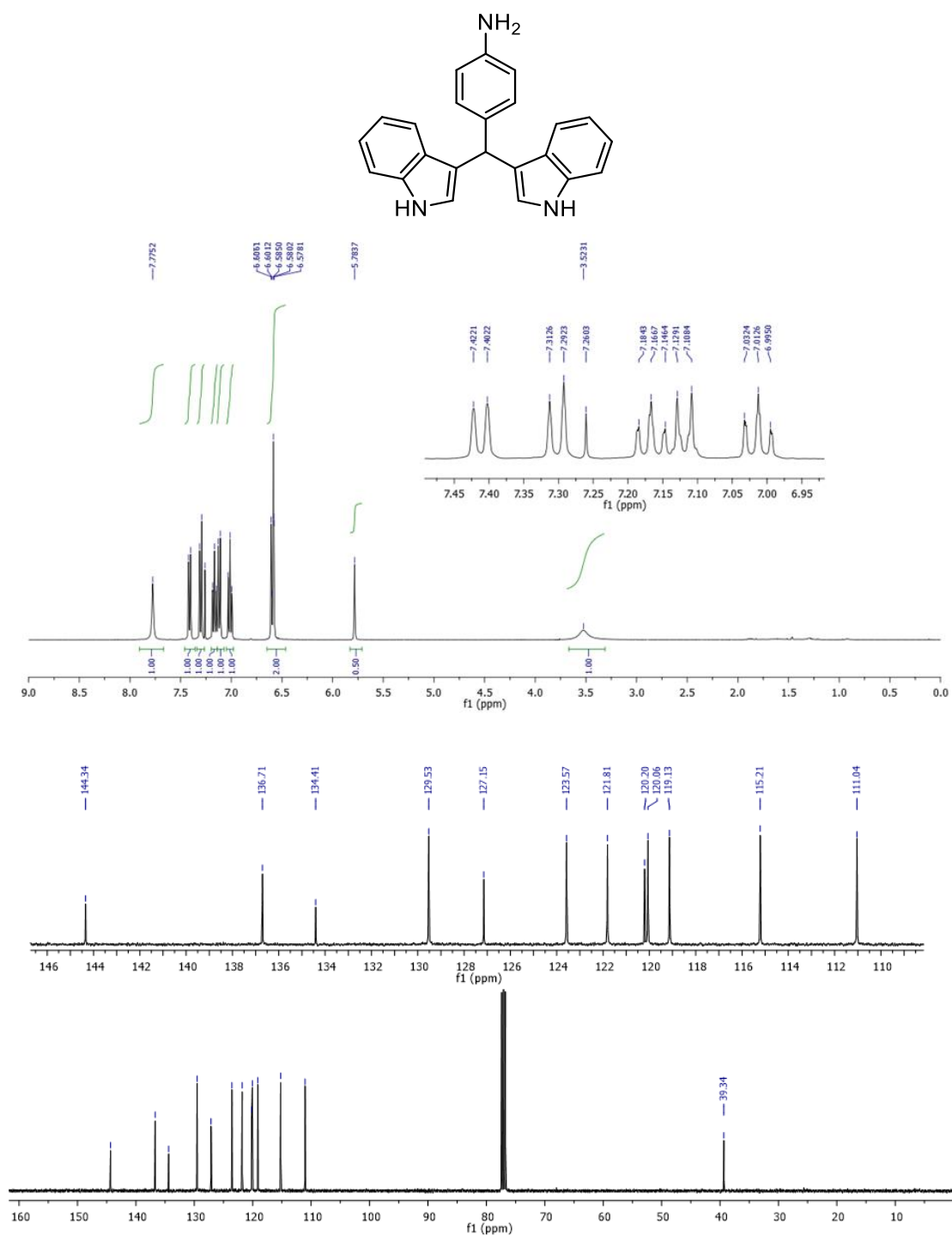


EK 1.88.1. NH_2 -*L*-Lisin-NDI-2,2'-tetrahydrobisindole **162'**nin 500 MHz ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD)

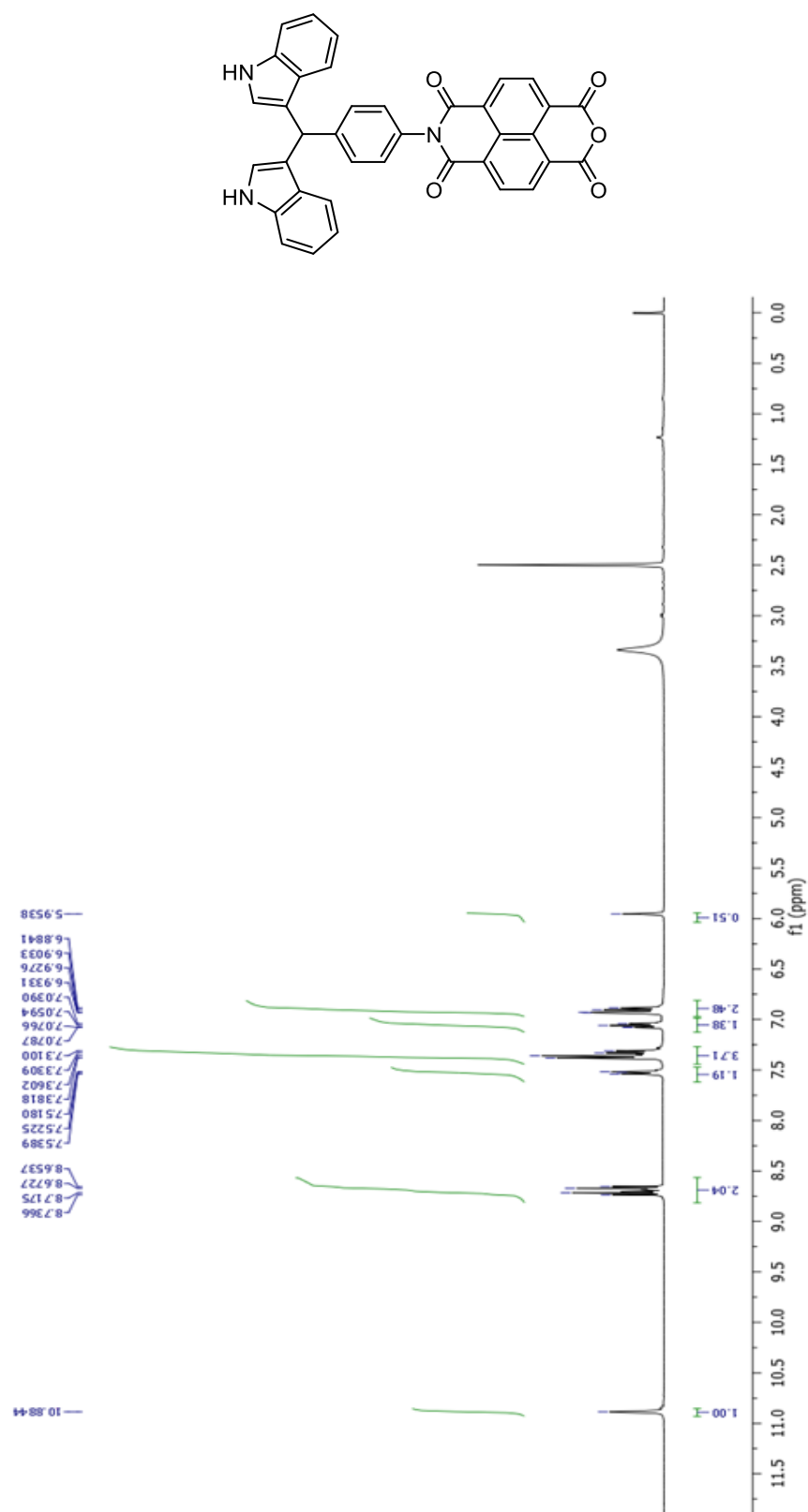
EK 1.88.2. NH₂-*L*-Lisin-NDI-2,2'-tetrahidrobisindole **162'**nin 500 MHz ¹H-NMR spektrumu (CD₃OD)



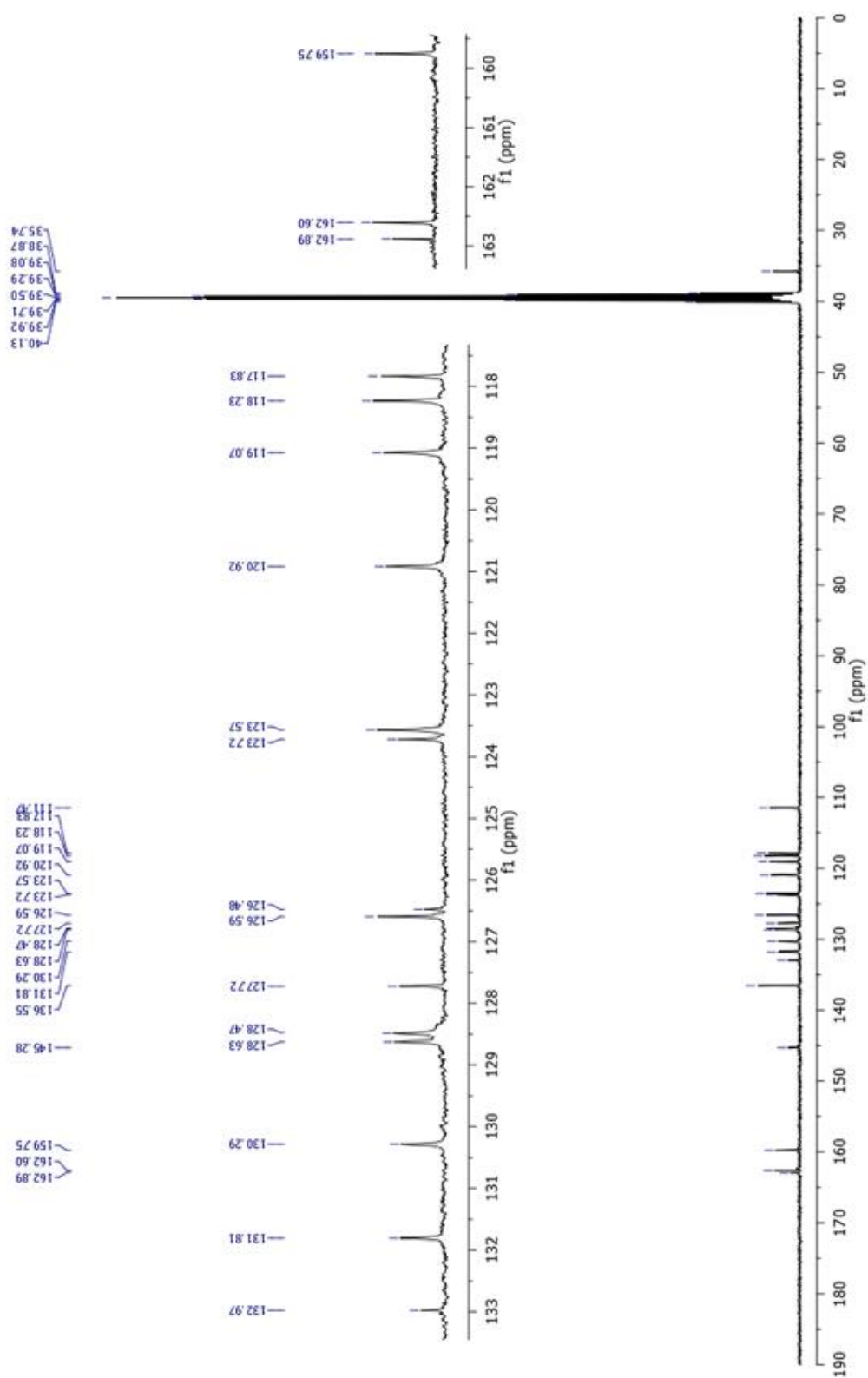
EK 1.89. 3,3'-((4-Nitrofenil)metilen)bis(1H-indol) (**340**)'ın 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (Aseton- d_6)



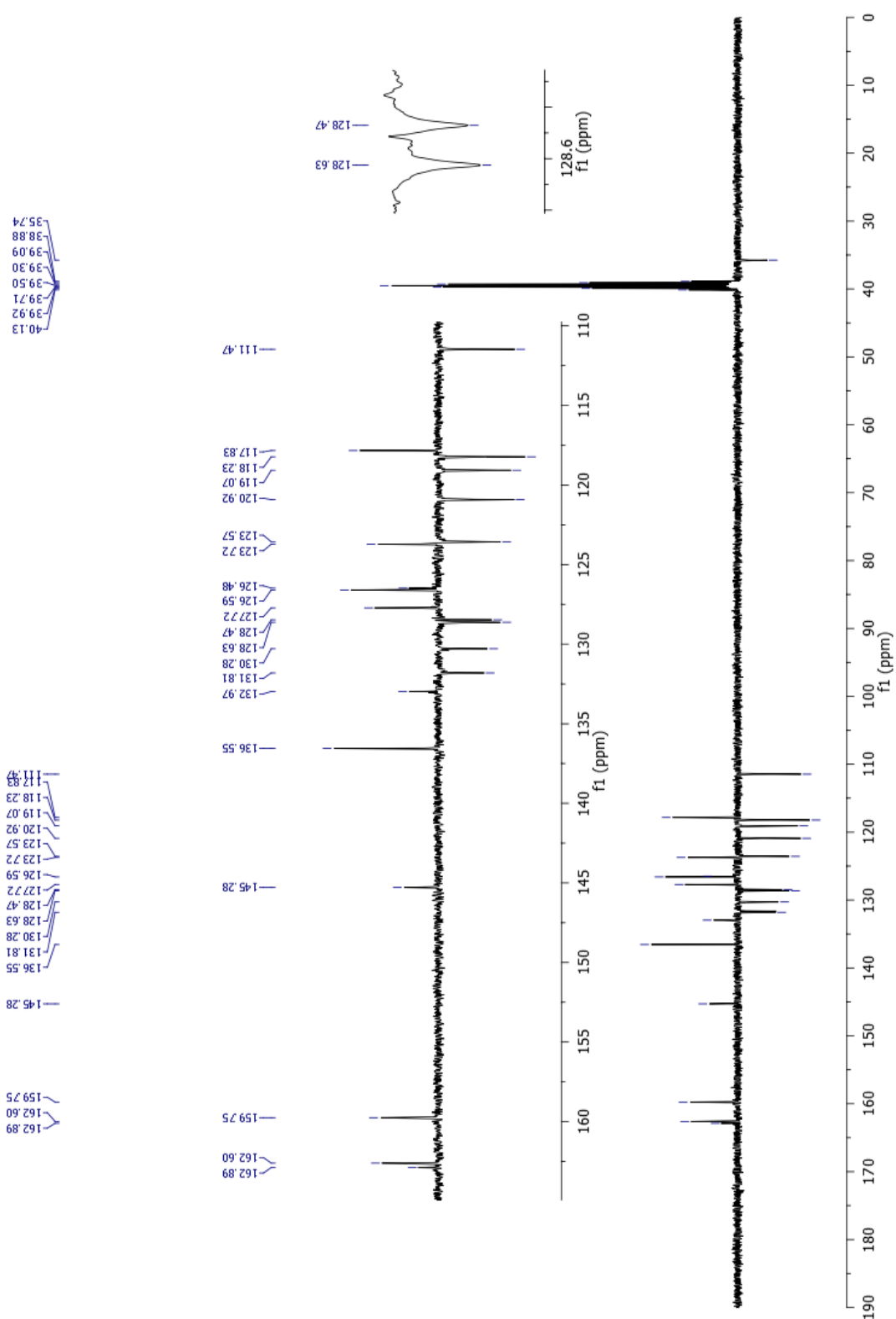
EK 1.90. 4-(Di(1H-indol-3-il)metil)anilin (**341**)'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



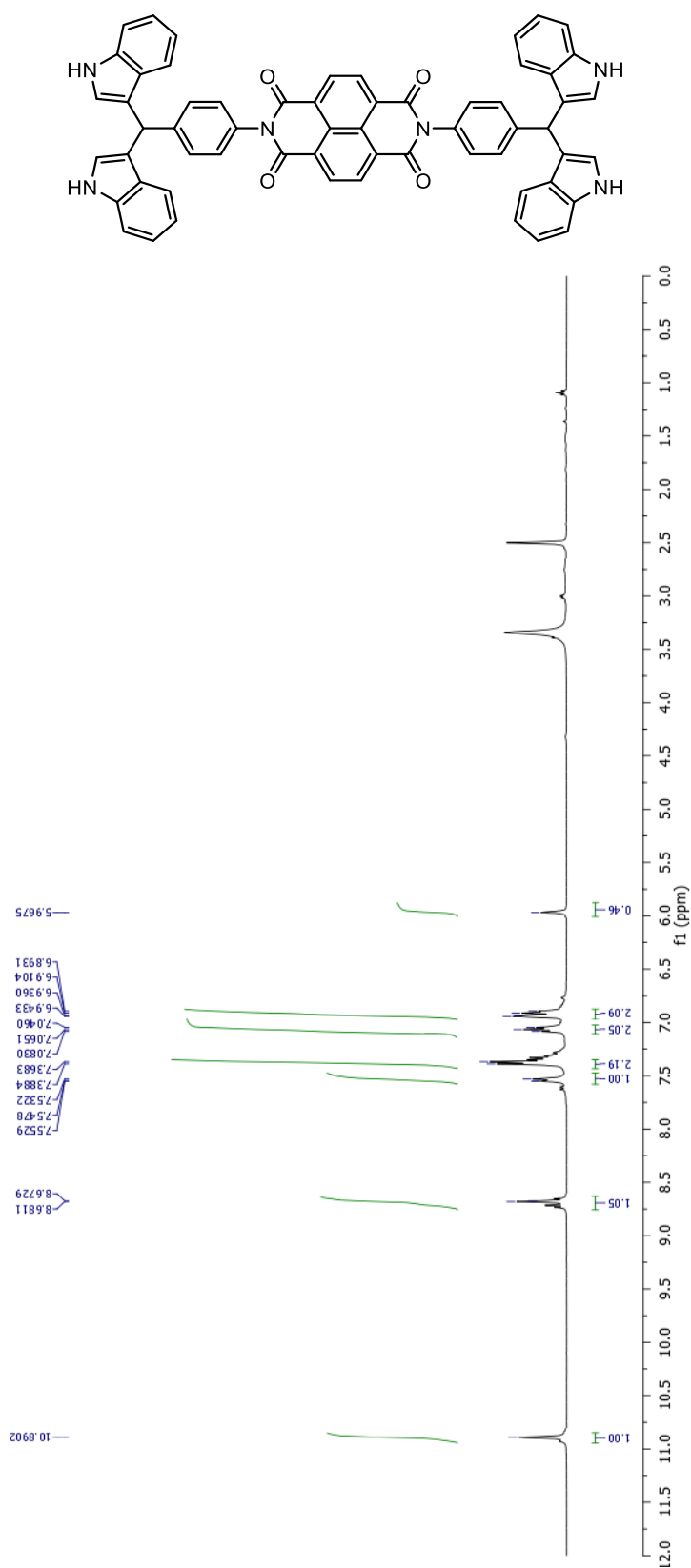
EK 1.91.1. 3,3'-Bisindole-NDI monoimide **342'**nin 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



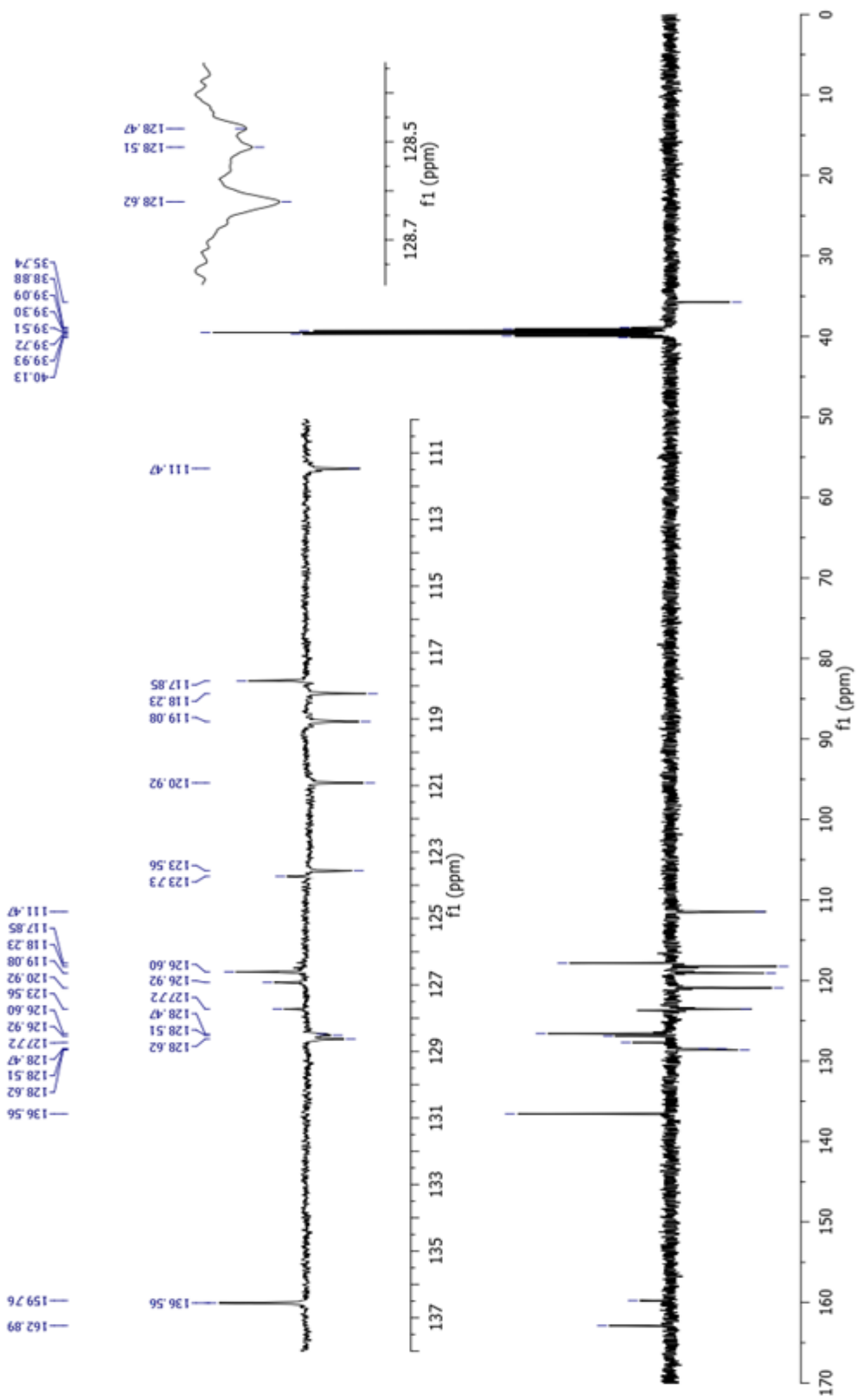
EK 1.91.2. 3,3'-Bisindole-NDI monoimide **342**'nin 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO-d6)



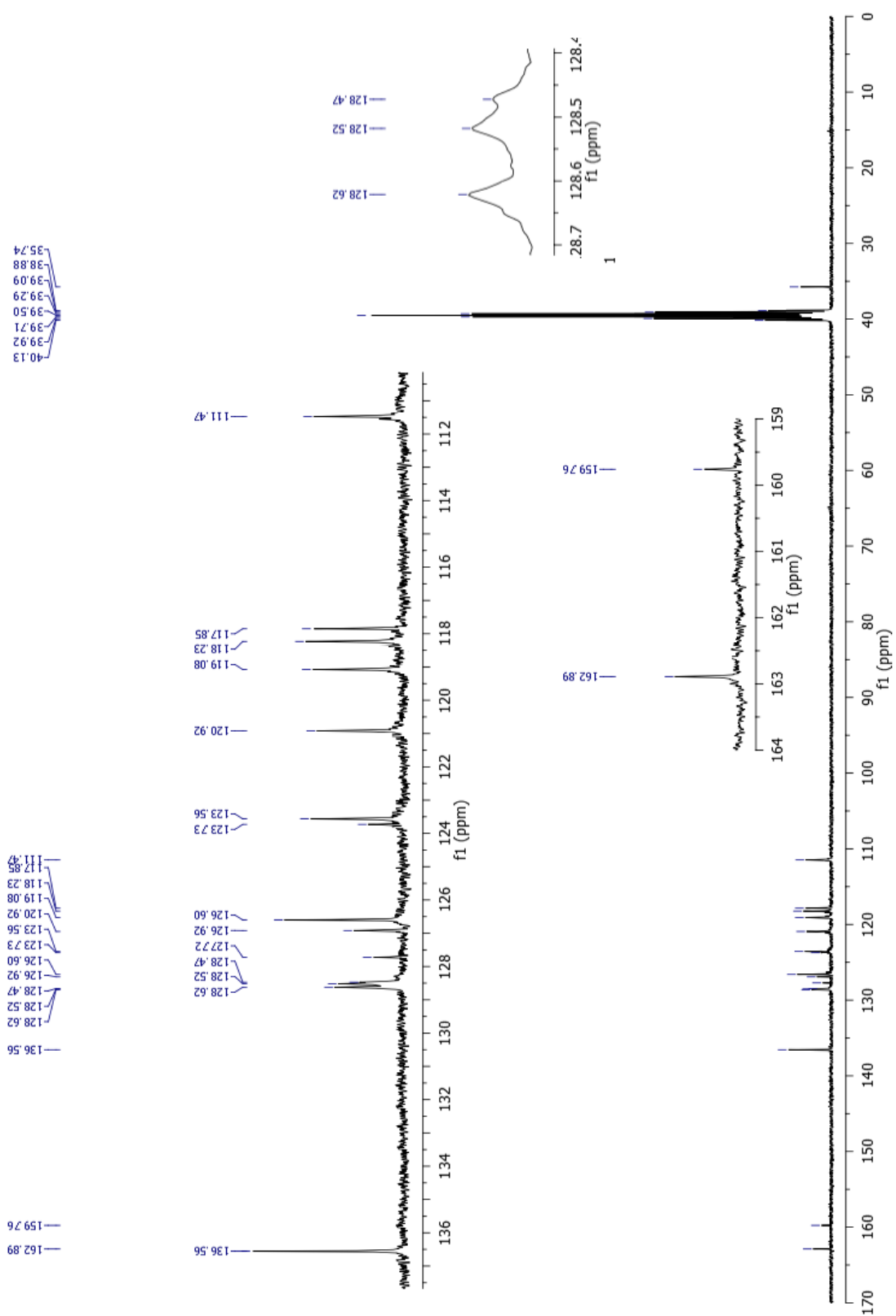
EK 1.91.3. 3,3'-Bisindole-NDI monoimide **342'** nin 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



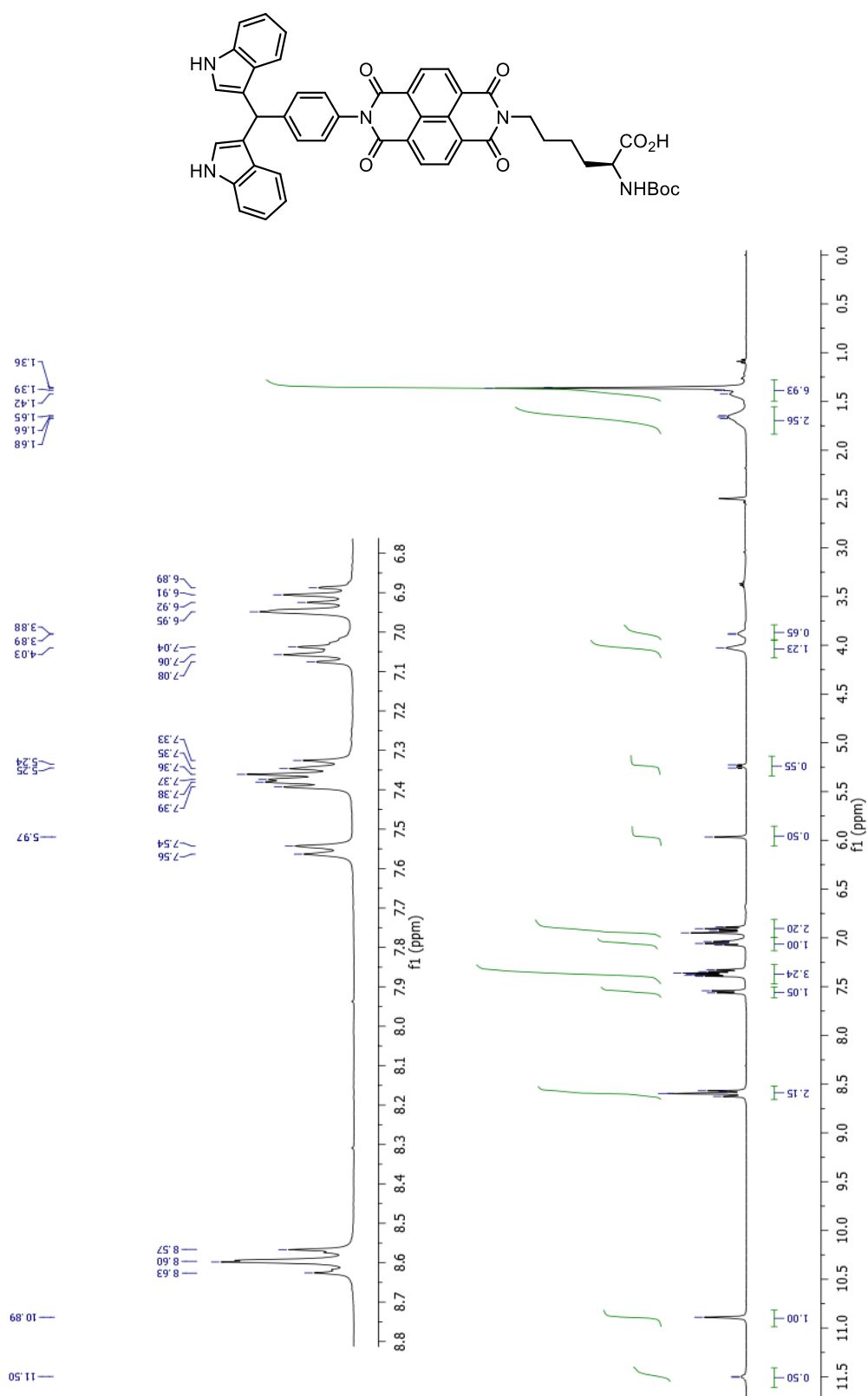
EK 1.92.1. 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166**'nın 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (DMSO-d_6)



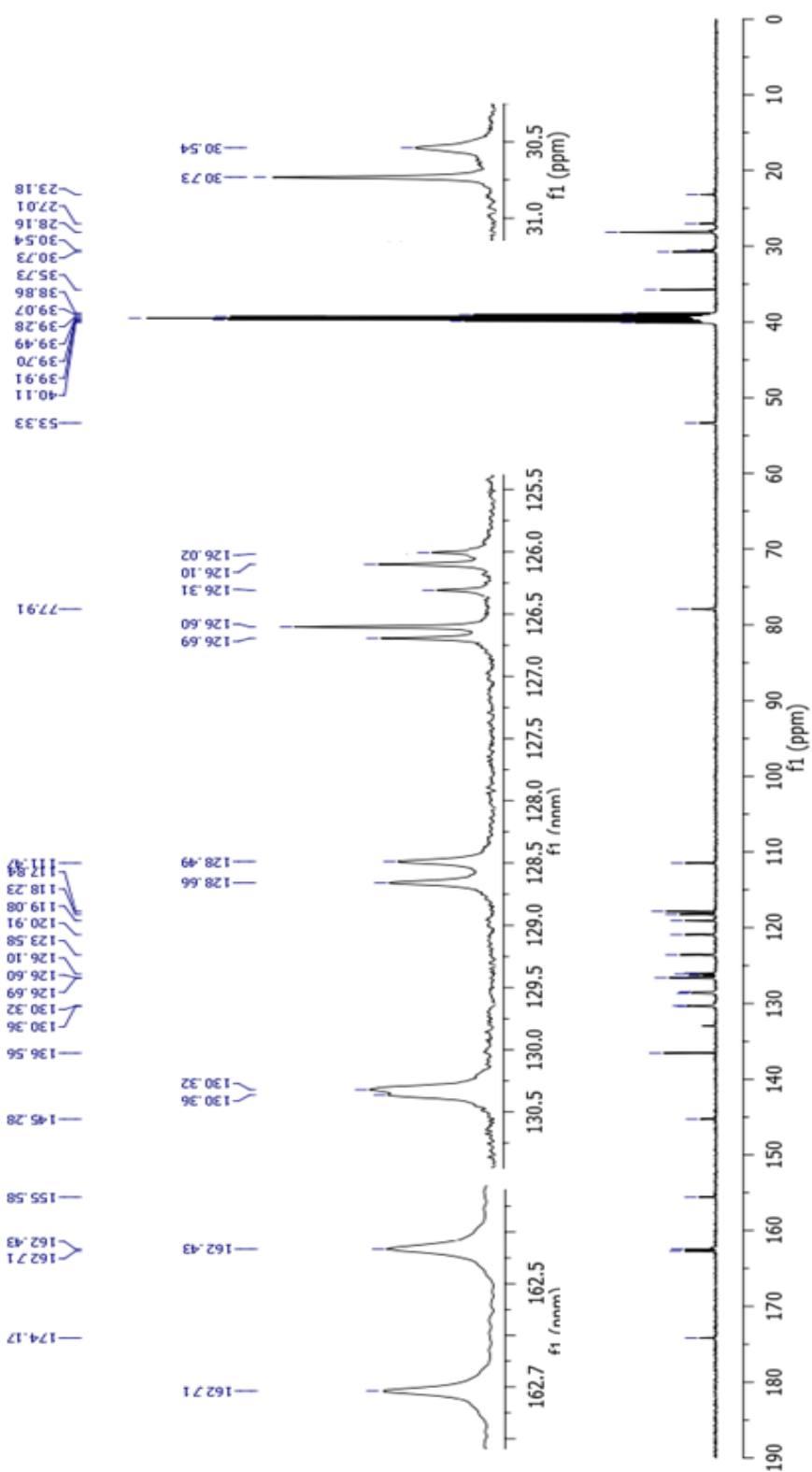
EK 1.92.2. 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166'**nin 100 MHz APT ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d6)



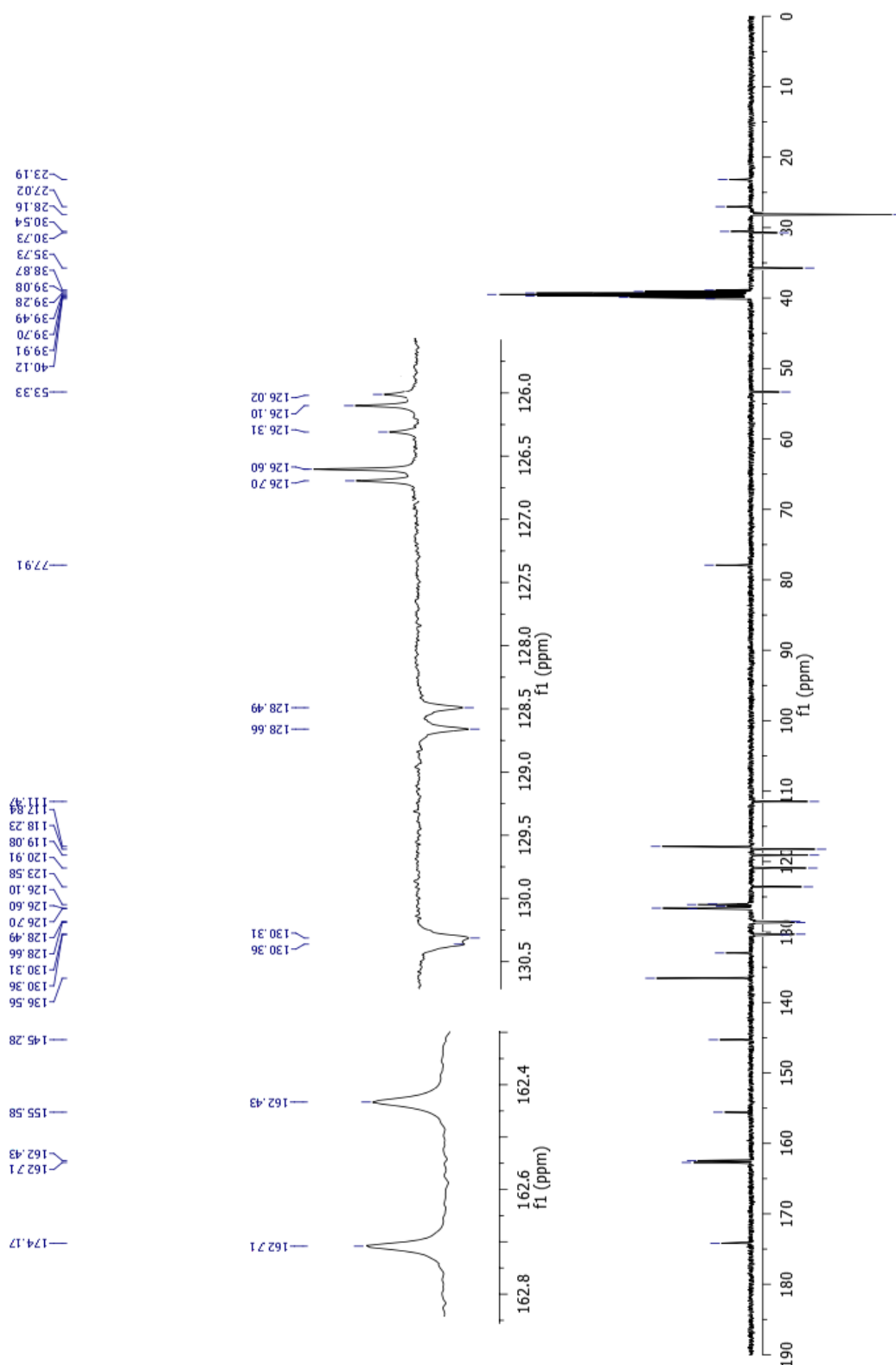
EK 1.92.3. 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166'**nm 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO-d6)



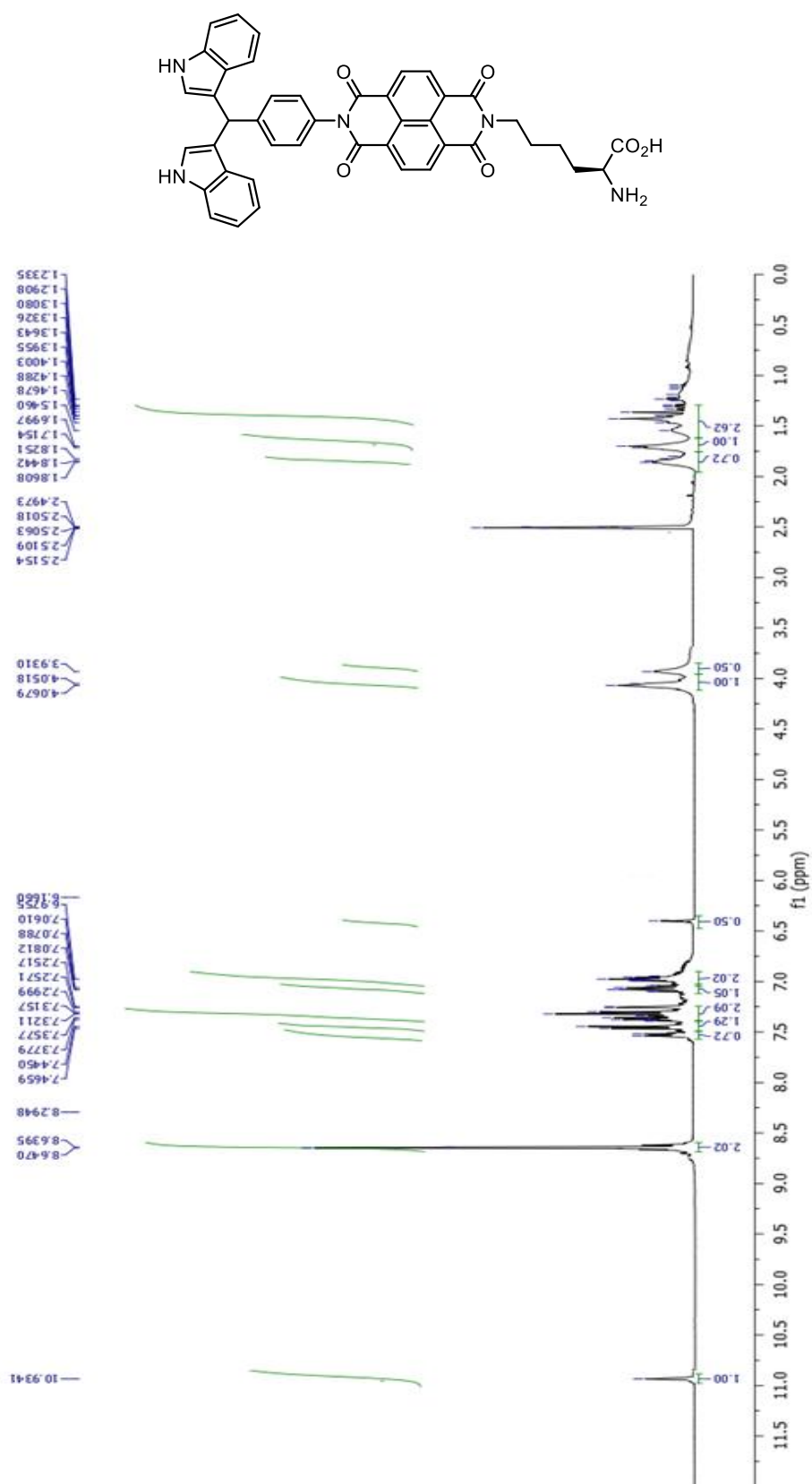
EK 1.93.1. *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindole **163**'ün 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



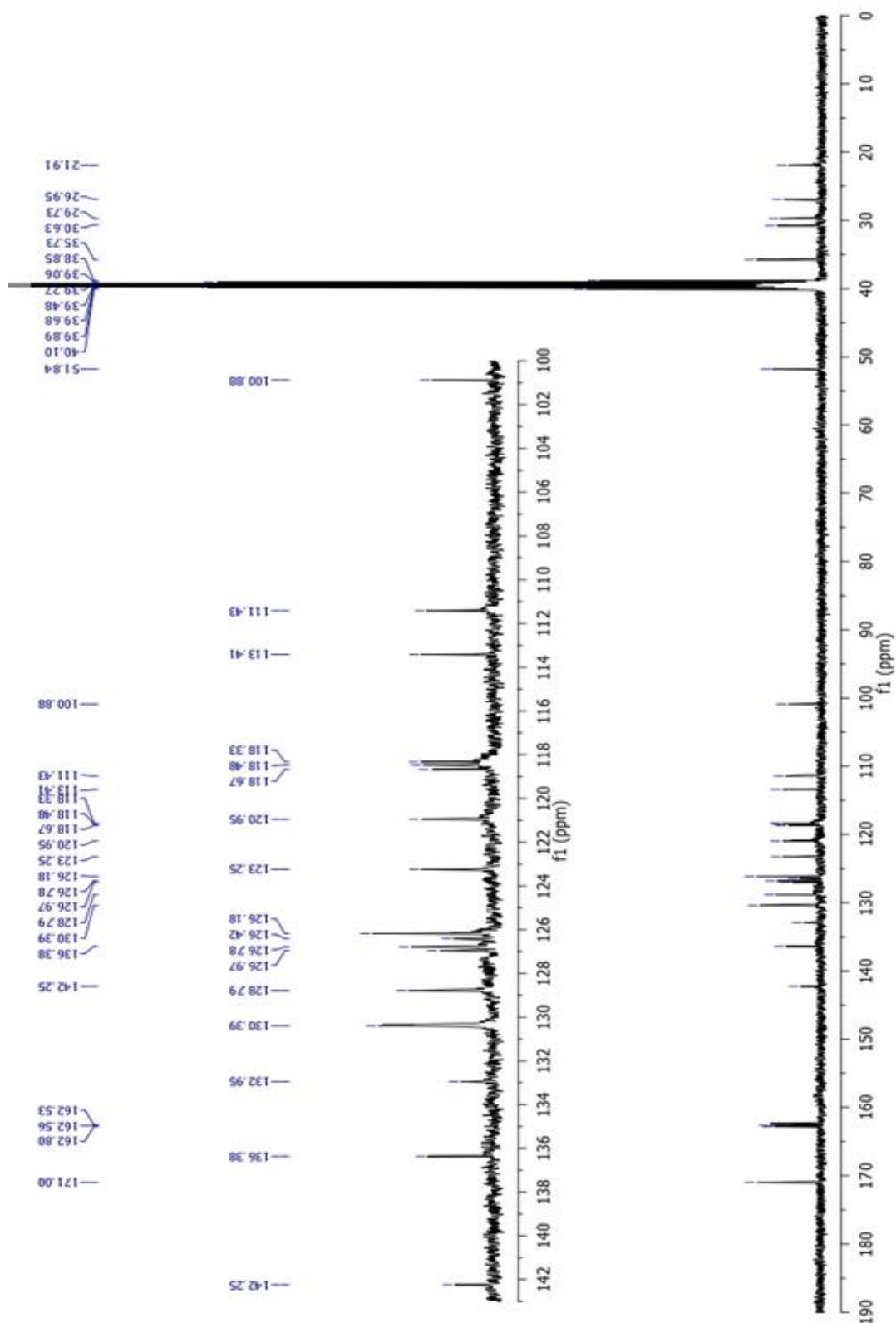
EK 1.93.2. N^{α} -Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindole **163**'ün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



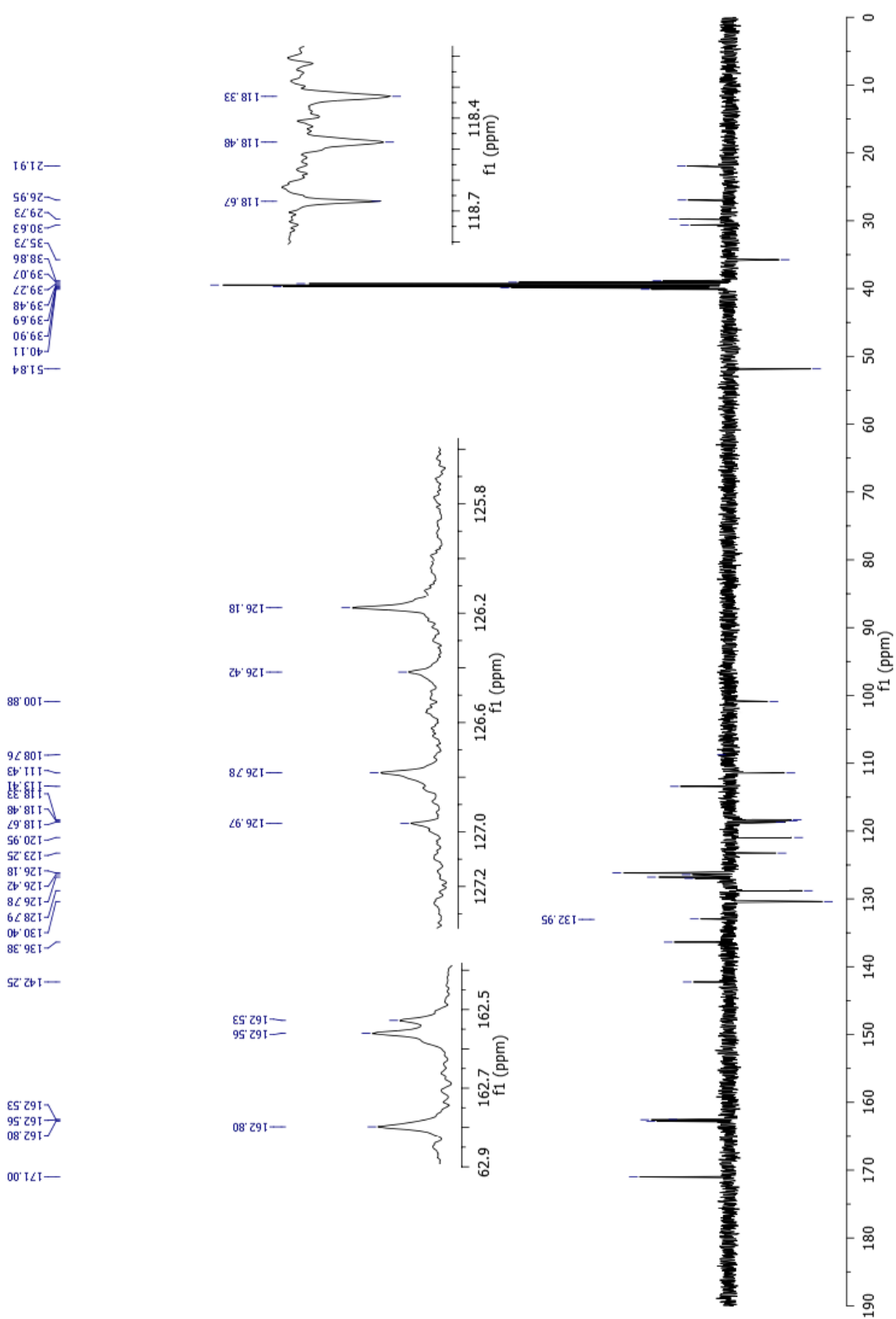
EK 1.93.3. N^α -Boc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindole **163**'ün 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



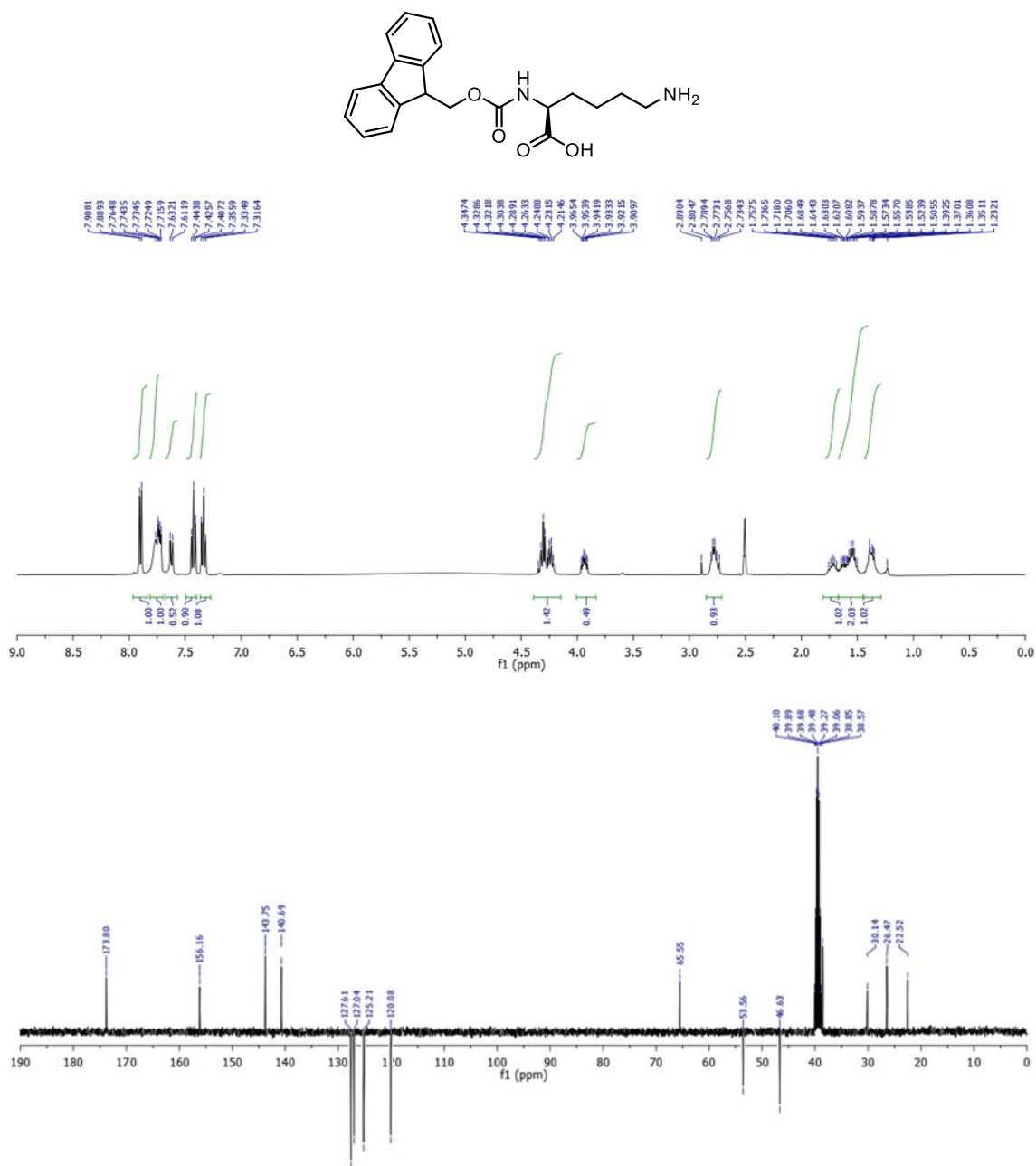
EK 1.94.1. $\text{NH}_2\text{-Boc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindole}$ **164'**ün 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)



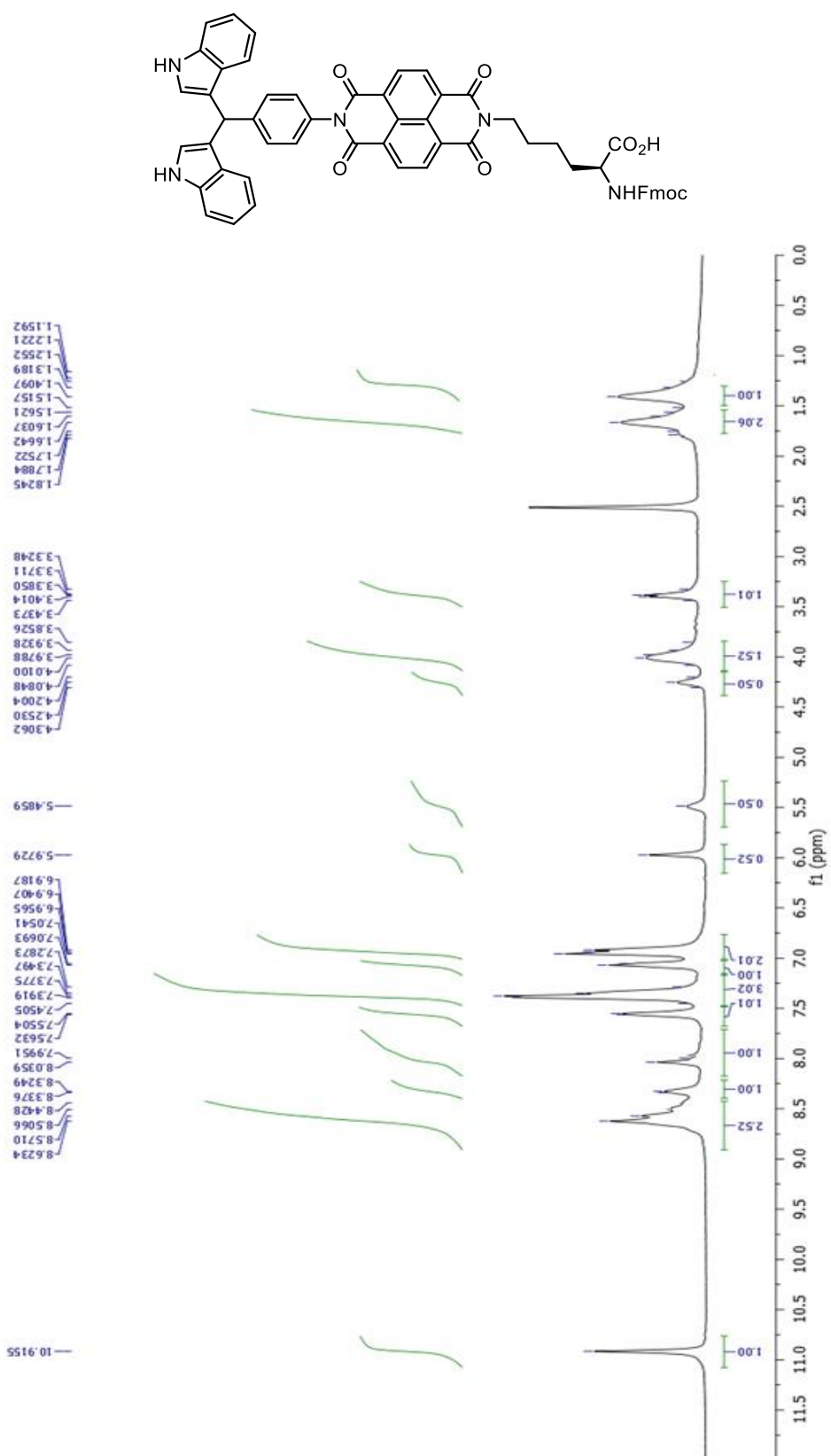
EK 1.94.2. $\text{NH}_2\text{-Boc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindole}$ **164**'ün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO-d_6)



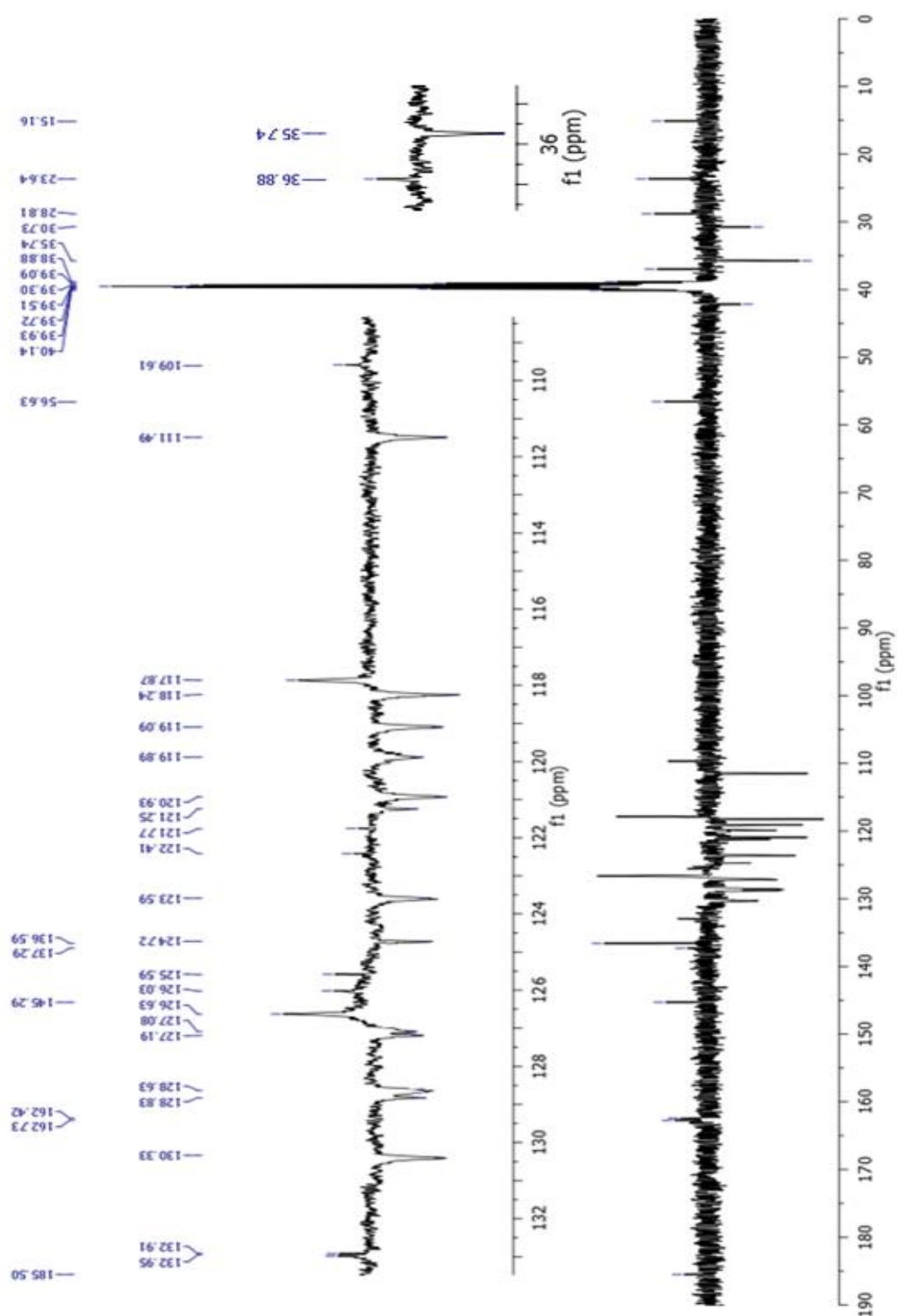
EK 1.94.3. NH₂-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindole **164**'ün 100 MHz APT ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



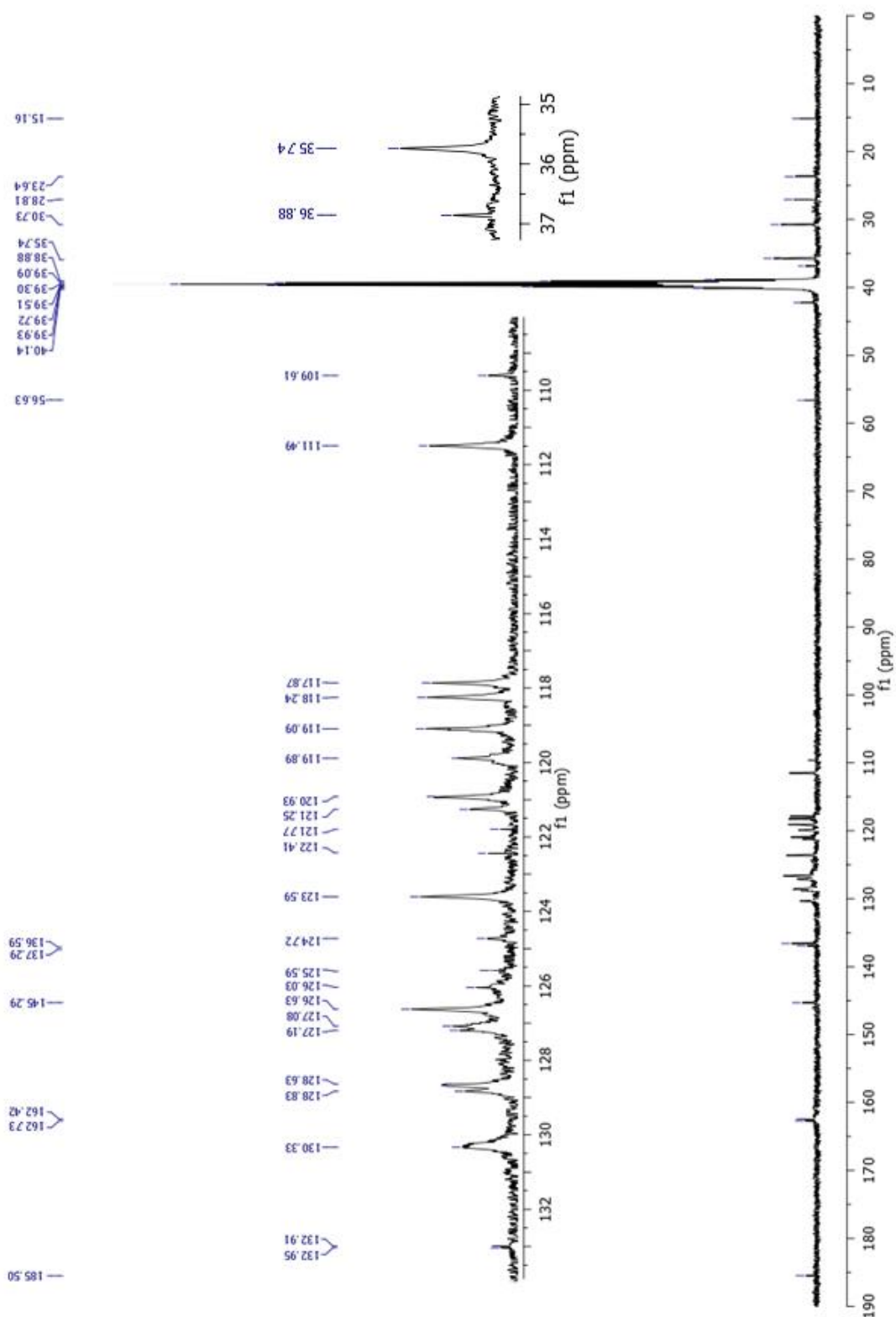
EK 1.95. (((9*H*-Floren-9-il)metoksi)karbonil)-*L*-lisin (*N*^α -Fmoc-lys-OH) (344)'ün 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz APT ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



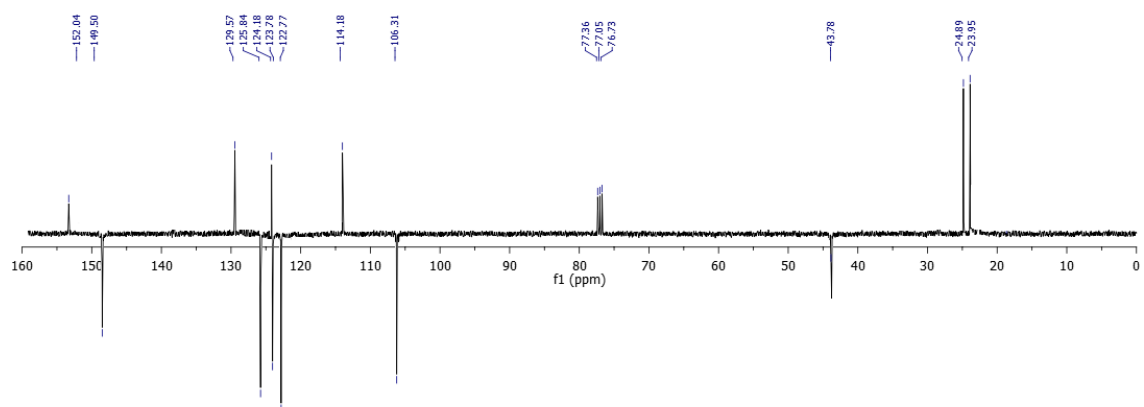
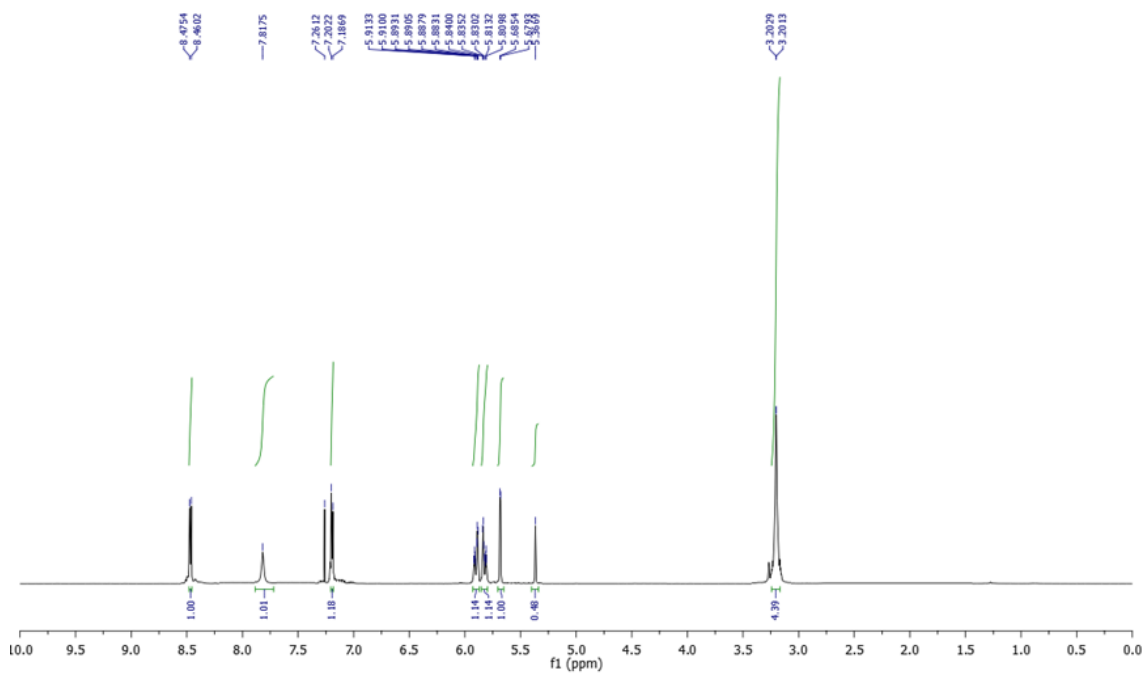
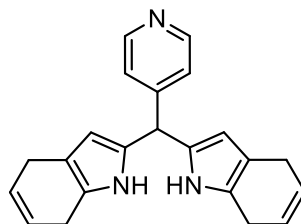
EK 1.96.1 N^α-Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindole **165'** in 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



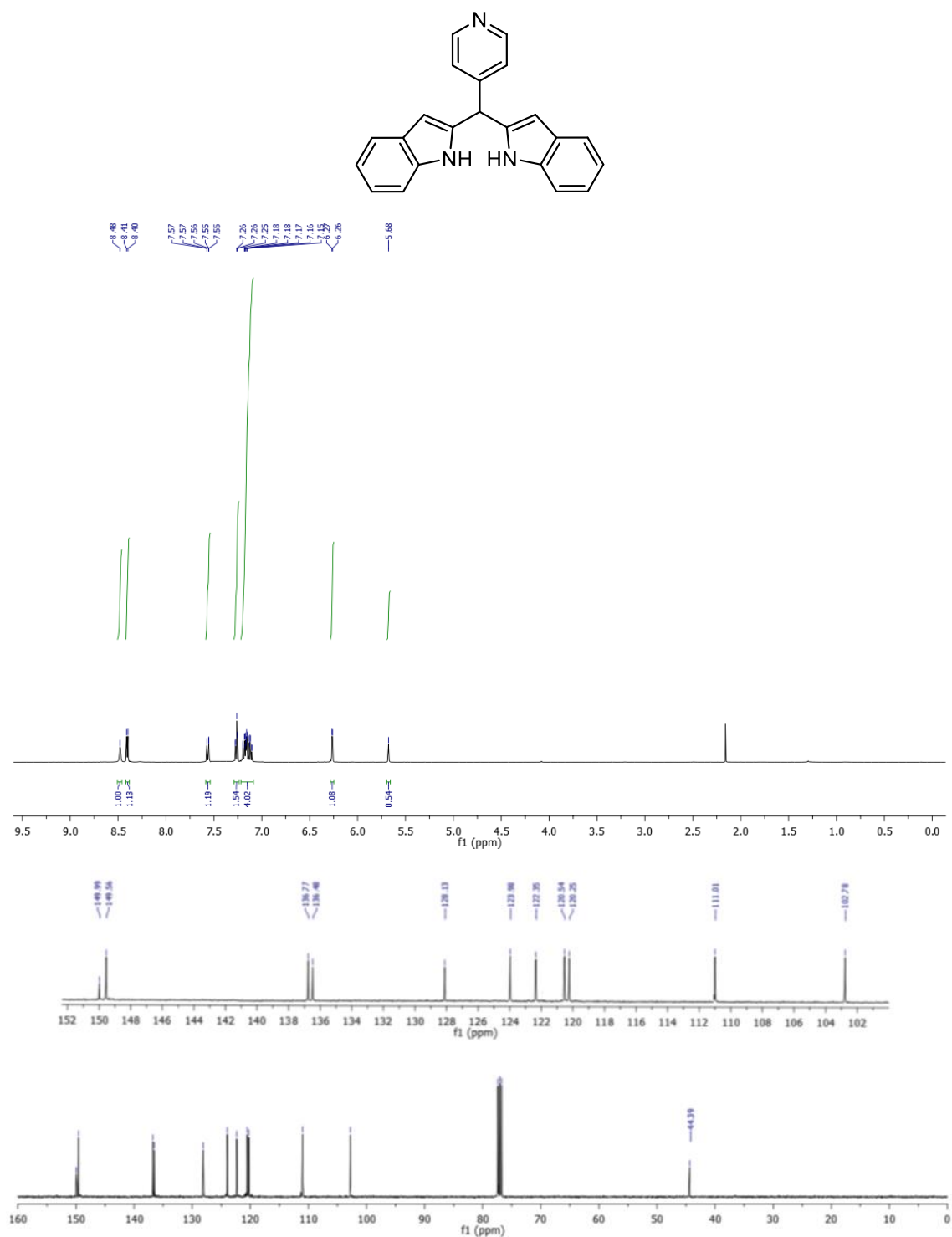
EK 1.96.2. N^ϵ -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindole 165'in 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO-d6)



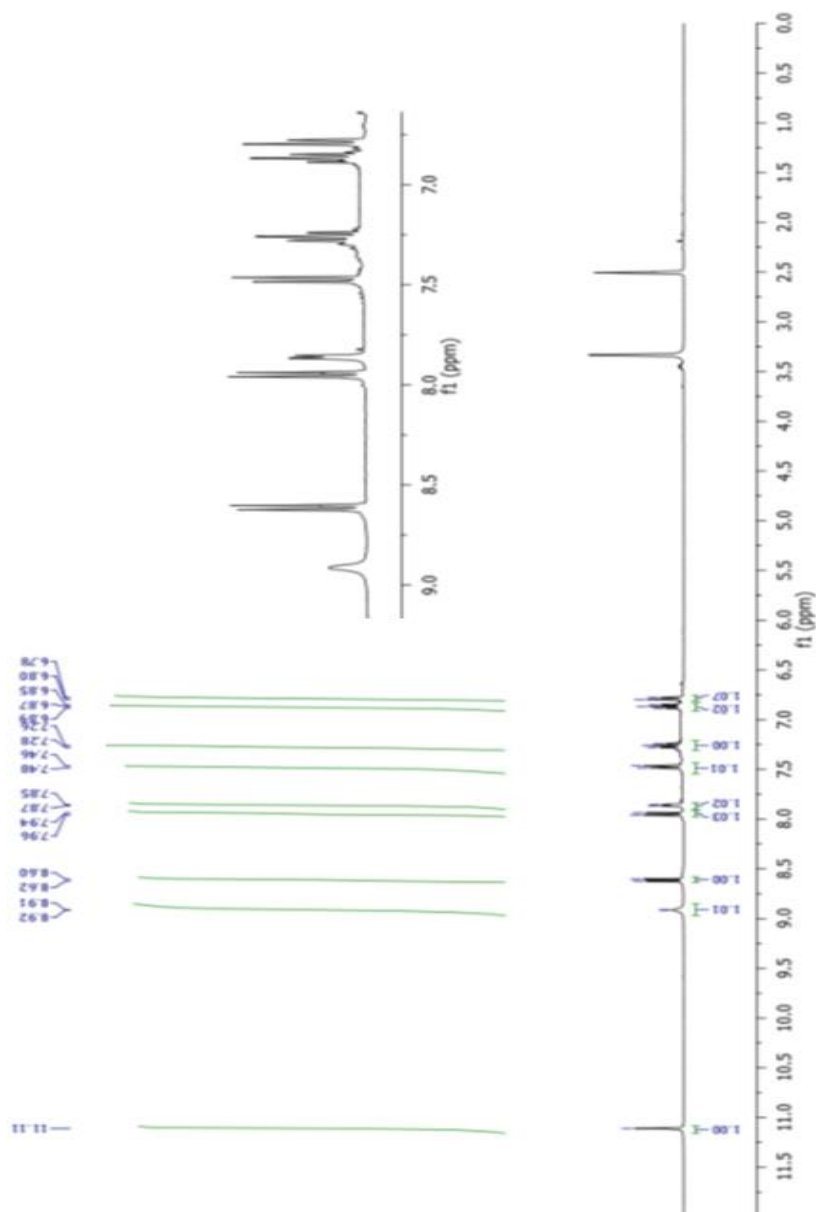
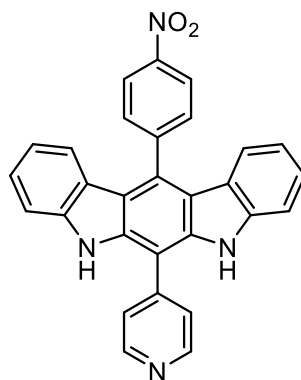
EK 1.96.3. N^α -Fmoc-L-lisin-NDI-3,3'-bisindole 165' in 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrum (DMSO- d_6)



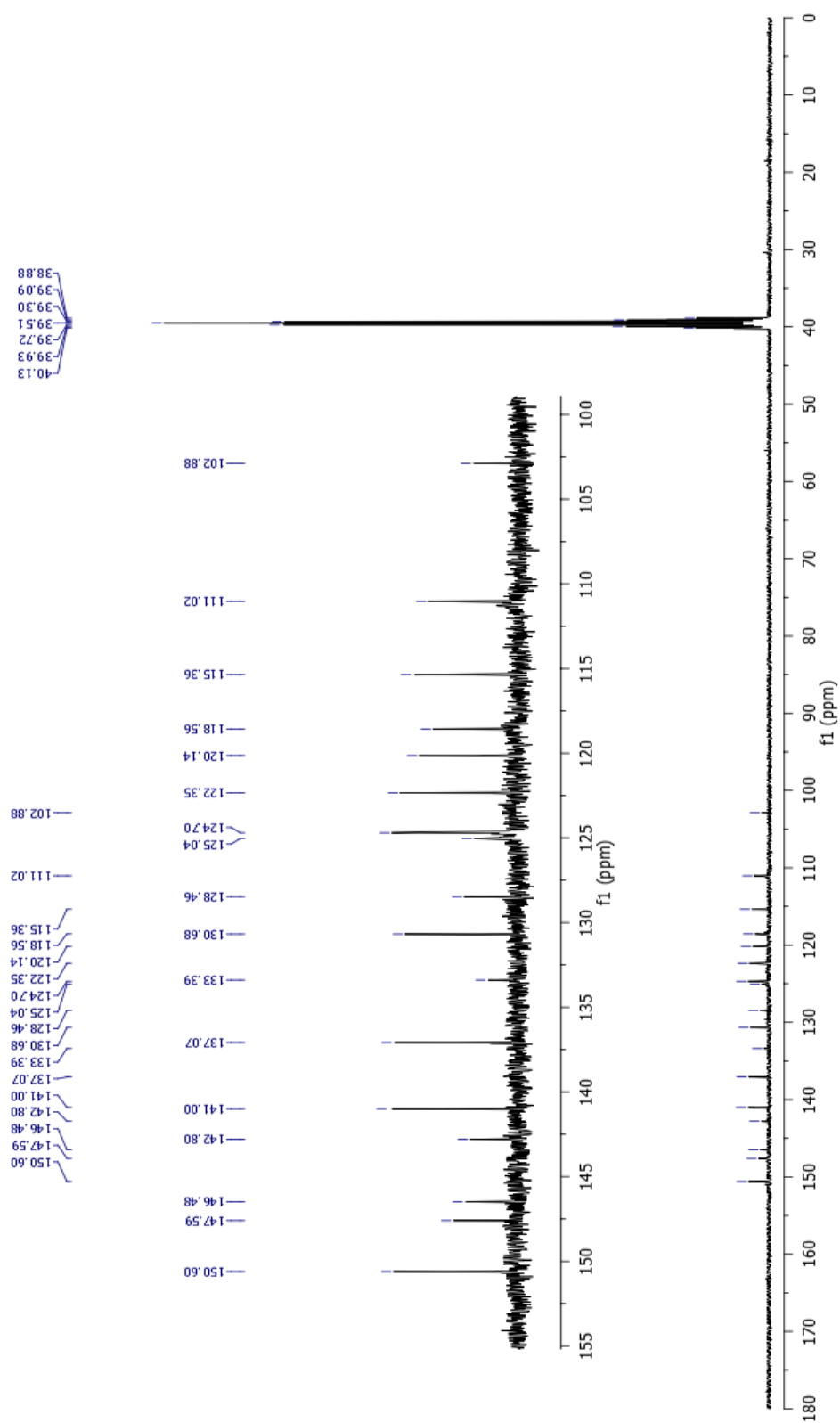
EK 1.97. 2,2'-(Piridin-4-il)metilen)bis(4,7-dihidro-1*H*-indole) (**347**)'nin 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz APT¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



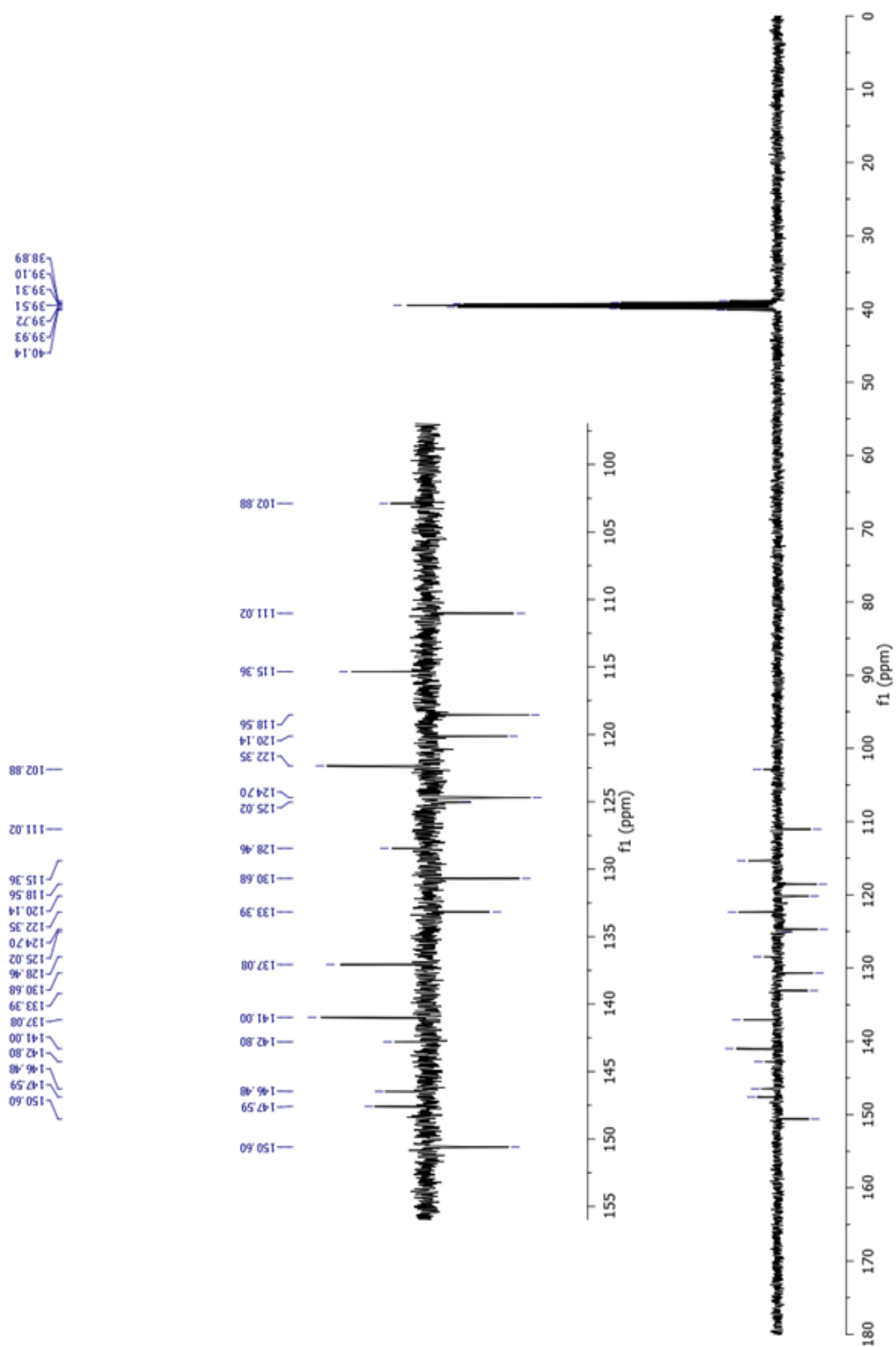
EK 1.98. 2,2'-(Piridin-4-il)metilen)bis(1*H*-indol) (**348**)'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



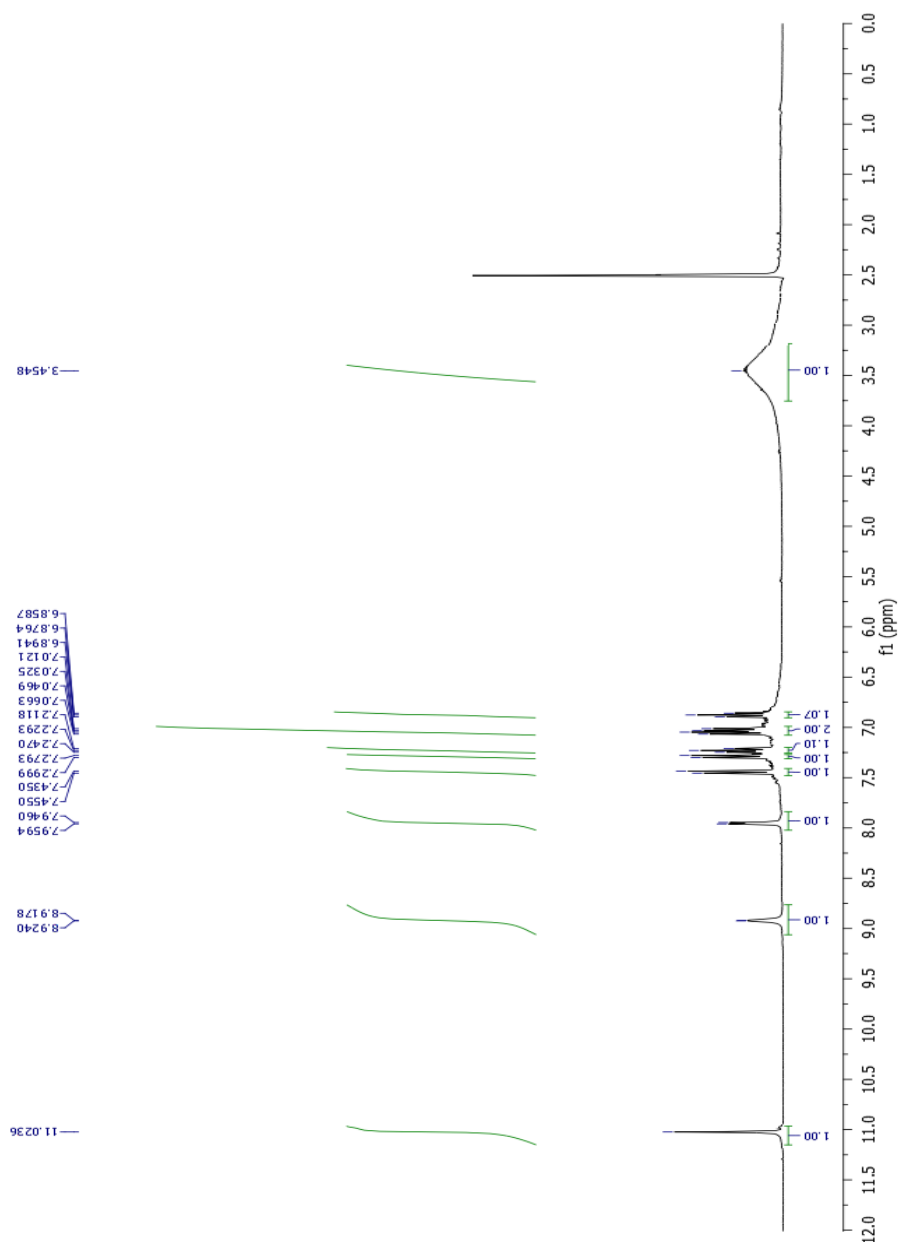
EK 1.99.1. 12-(4-Nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-*b*]karbazole (**346**)'nın 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



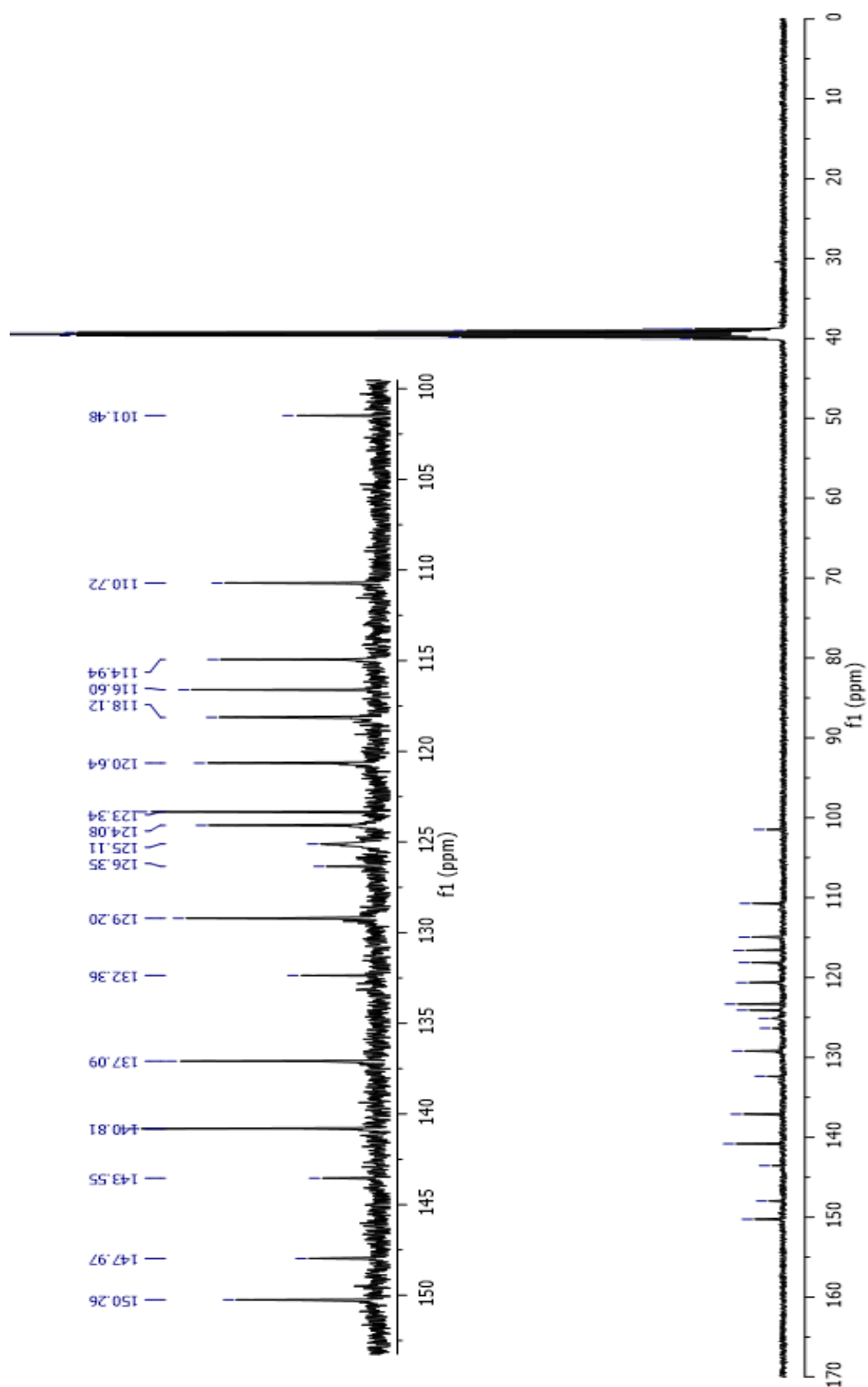
EK 1.99.2. 12-(4-Nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-*b*]karbazole (346)'nın 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



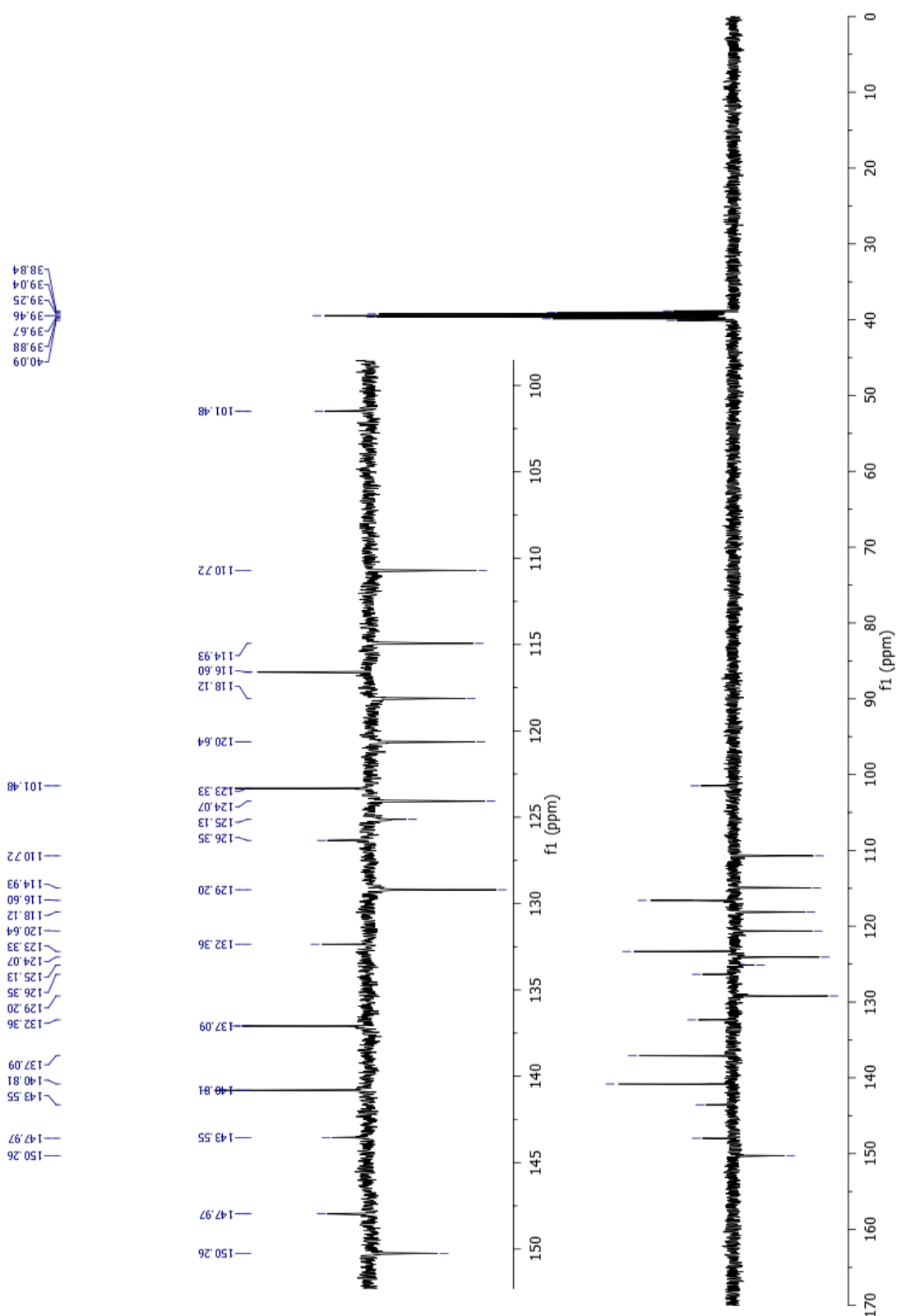
EK 1.99.3. 12-(4-Nitrofenil)-6-(piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-*b*]karbazole (346)'nin 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



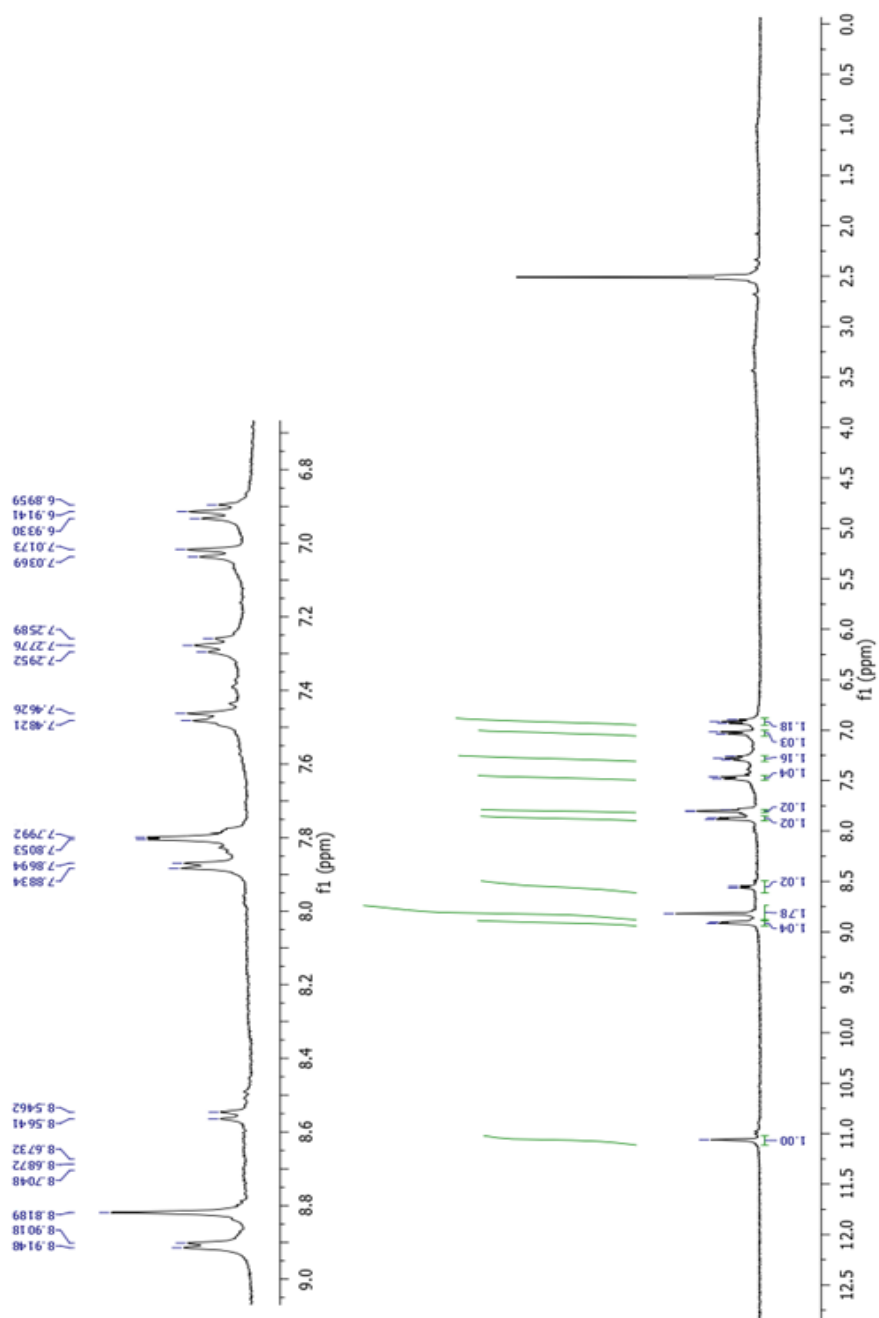
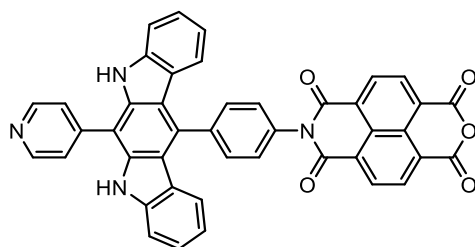
EK 1.100.1. 4-(6-(Piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol-12-il)anilin (**349**)'un 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



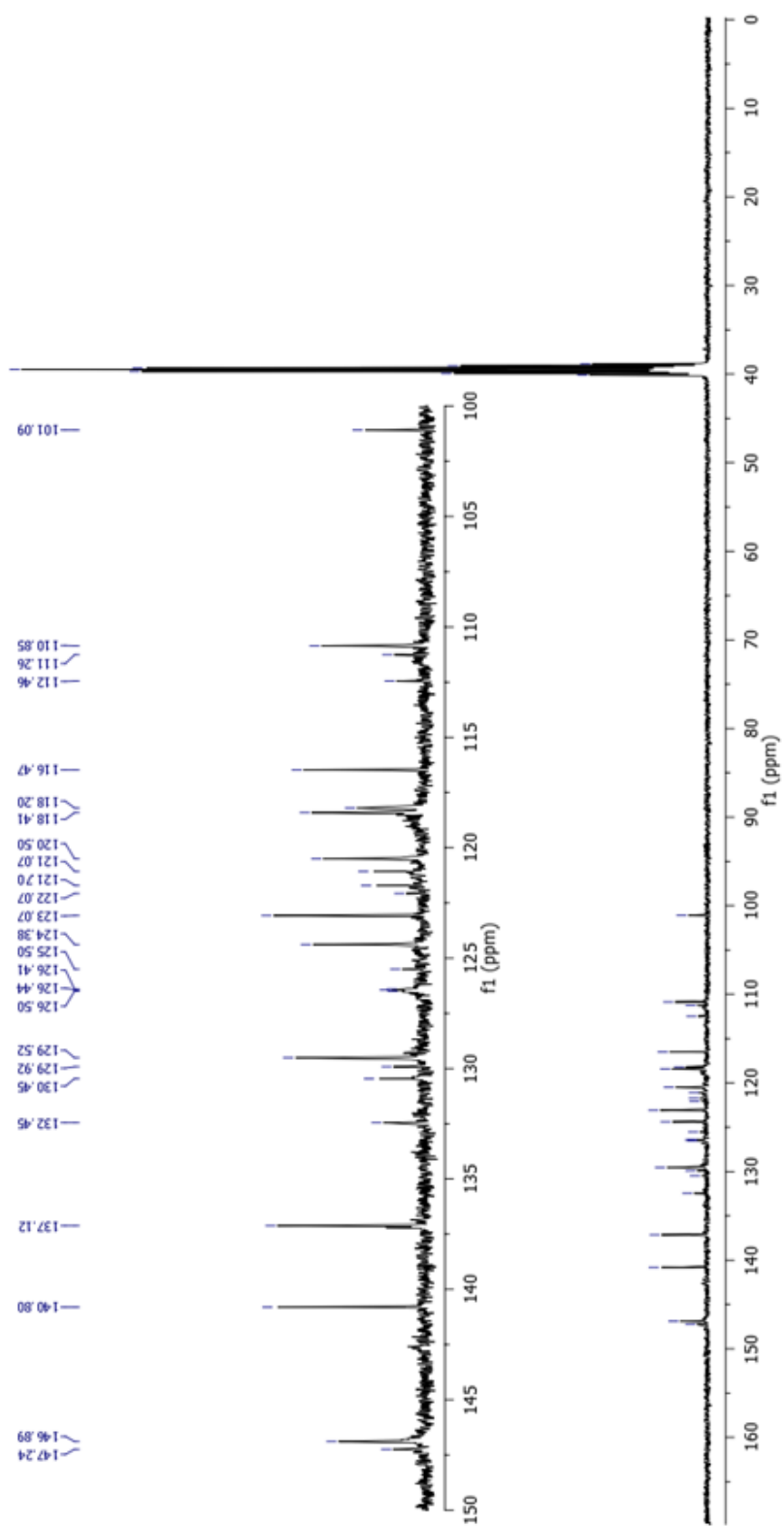
EK 1.100.2. 4-(6-(Piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol-12-il)anilin (**349**)'un 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



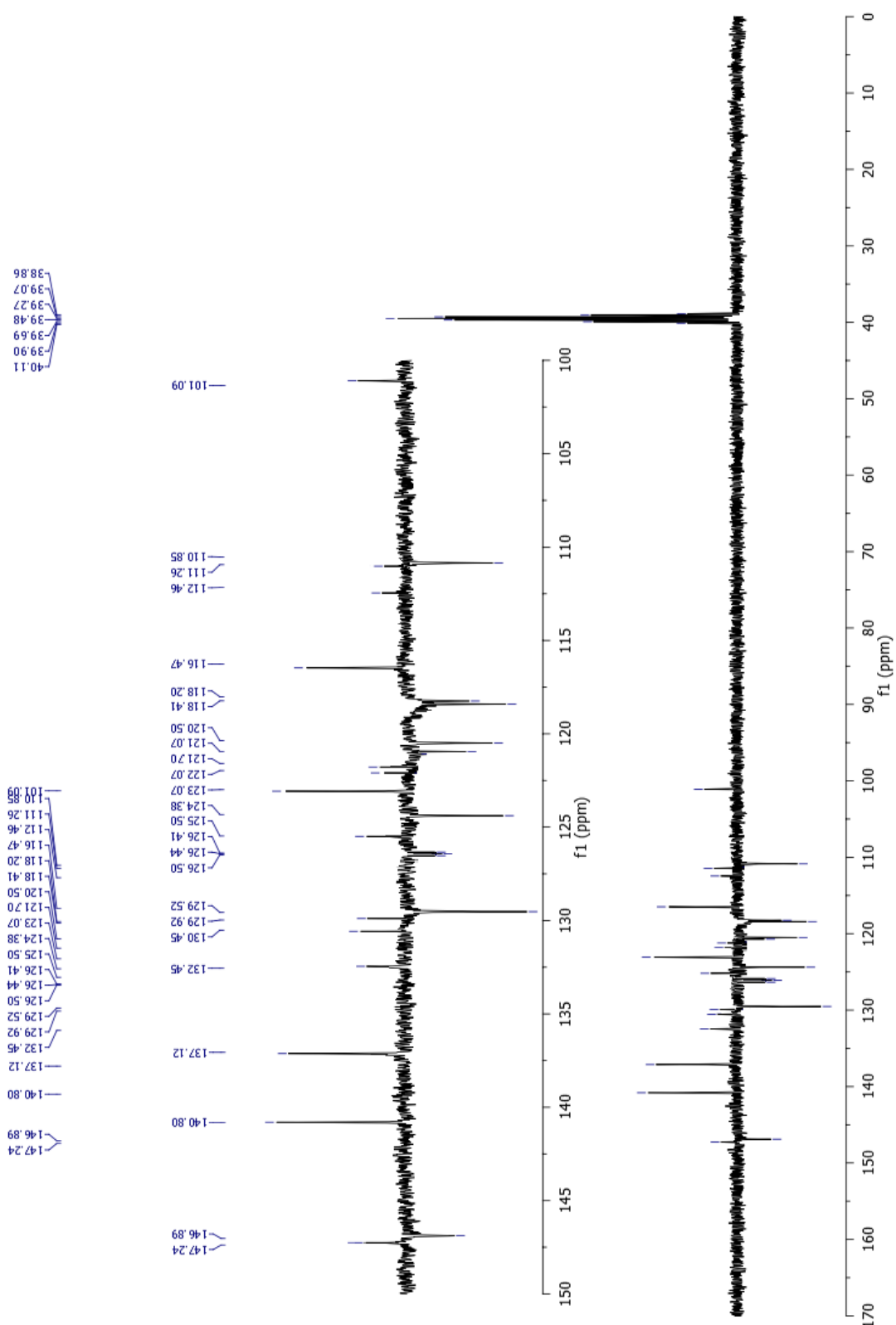
EK 1.100.3. 4-(6-(Piridin-4-il)-5,7-dihidroindolo[2,3-b]karbazol-12-il)anilin (**349**)'un 100 MHz APT ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO-d6)



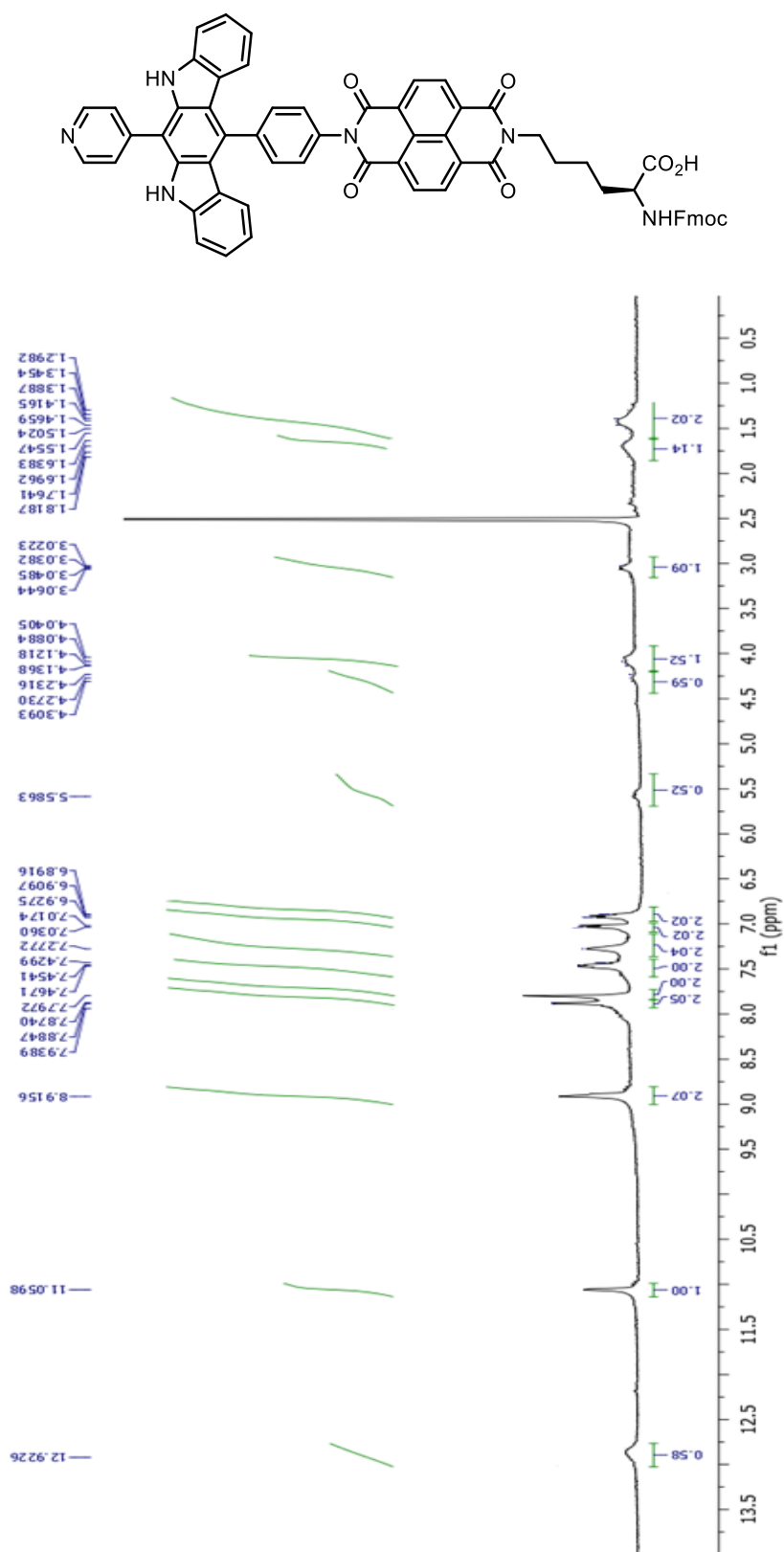
EK 1.101.1. Piridin-indolo[2,3-b]karbazol-NDI monoimide **350**'nin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



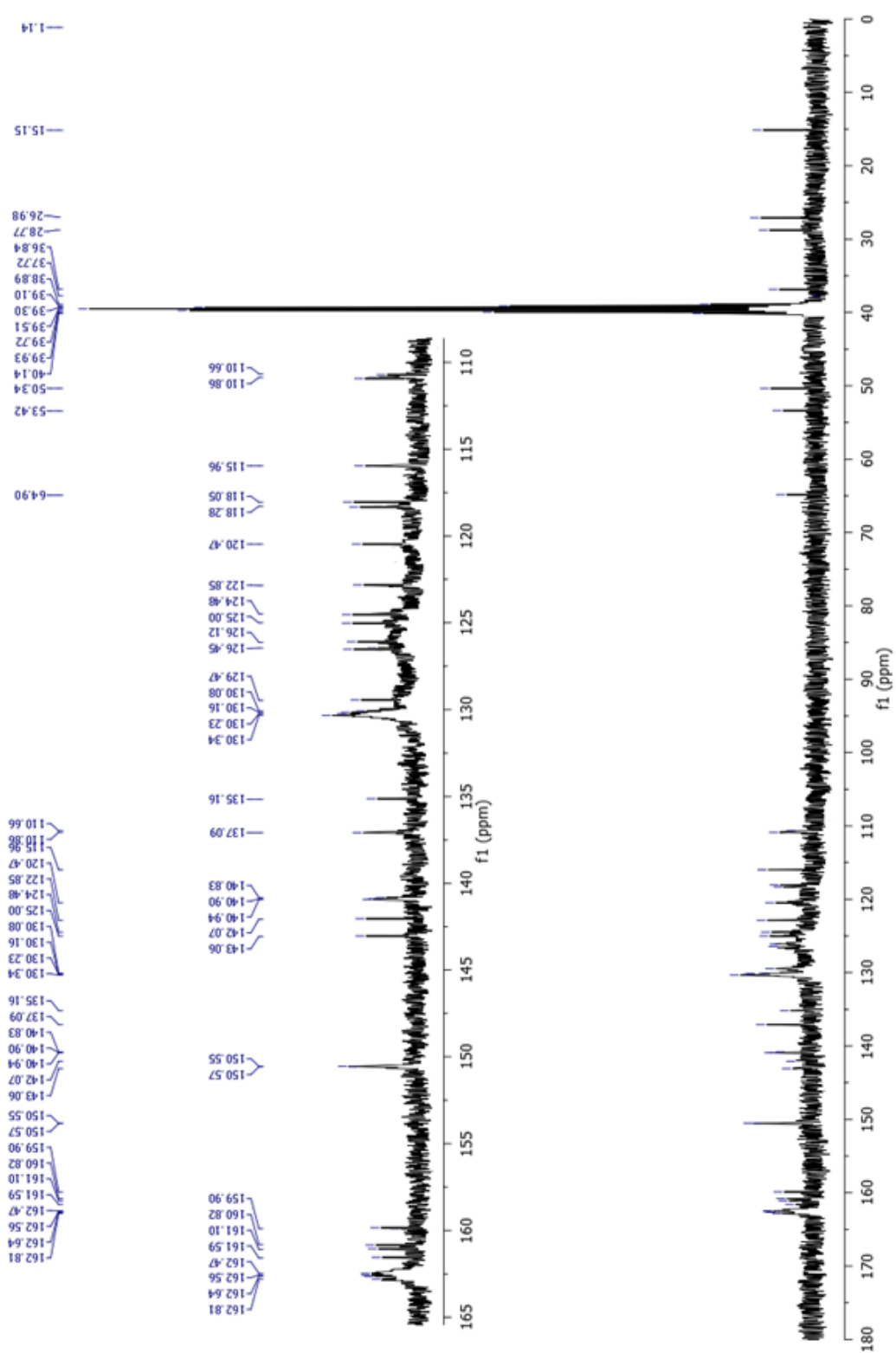
EK 1.101.2. Piridin-indolo[2,3-b]karbazol-NDI monoimide **350**'nin 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



EK 1.101.3. Piridin-indolo[2,3-b]karbazol-NDI monoimide **350**'nin 100 MHzAPT ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO-d6)

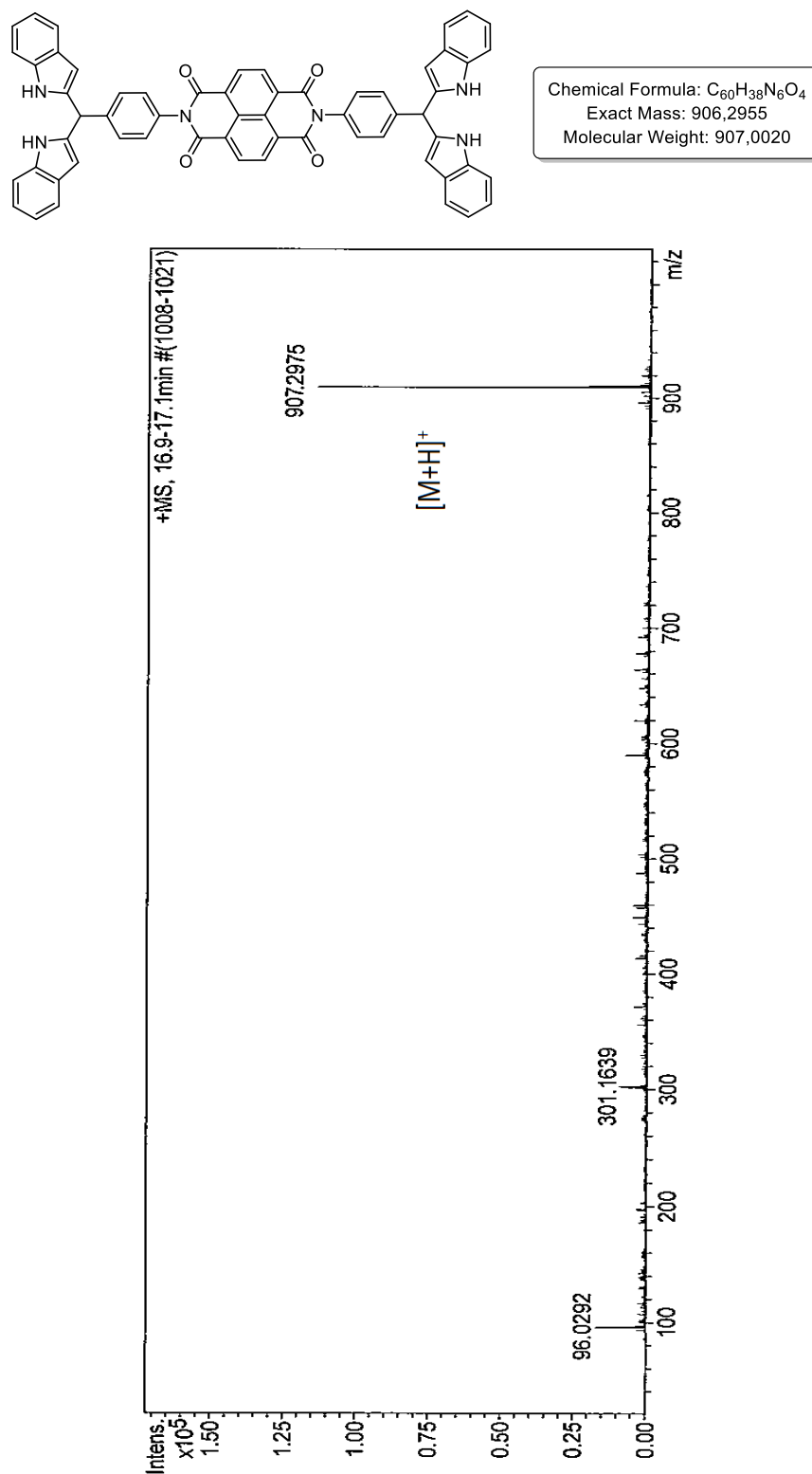


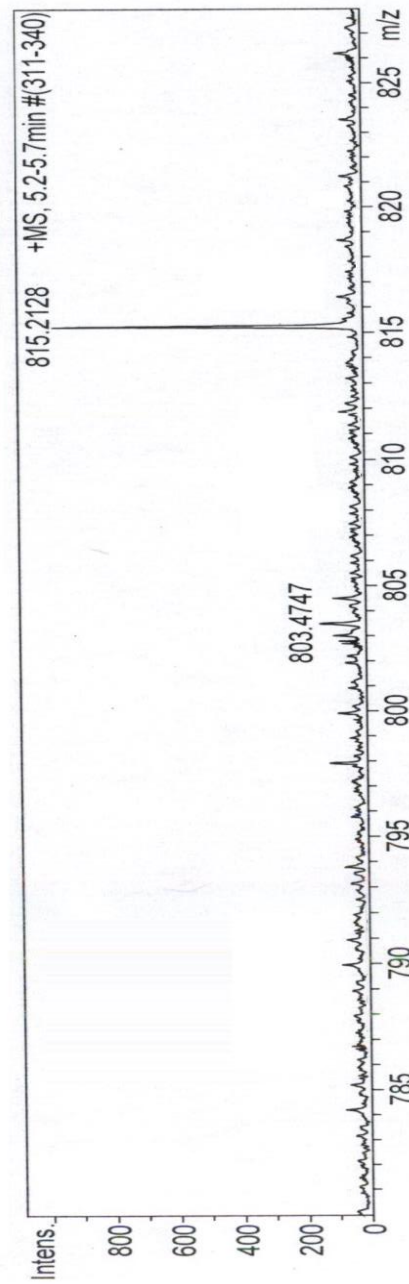
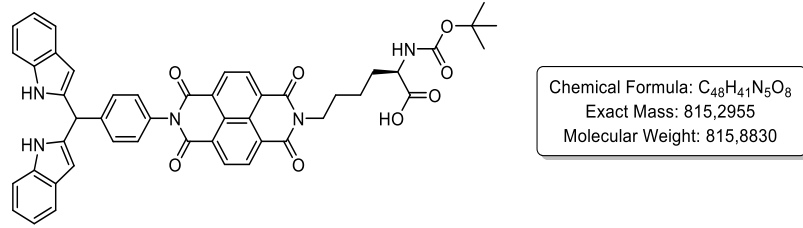
EK 1.102. N^{α} -Fmoc-*L*-lisin-NDI-indolo[2,3-b]karbazol-piridin **168'**in 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



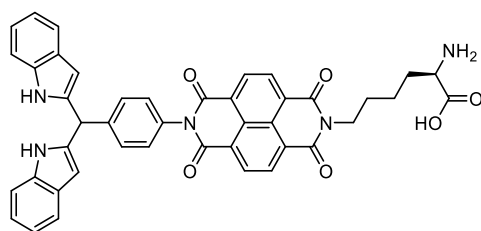
EK 1.102. N^{α} -Fmoc-*L*-lisin-NDI-indolo[2,3-*b*]karbazol-piridin **168'**in 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)

EK 2 KÜTLE SPETKRUMLARI

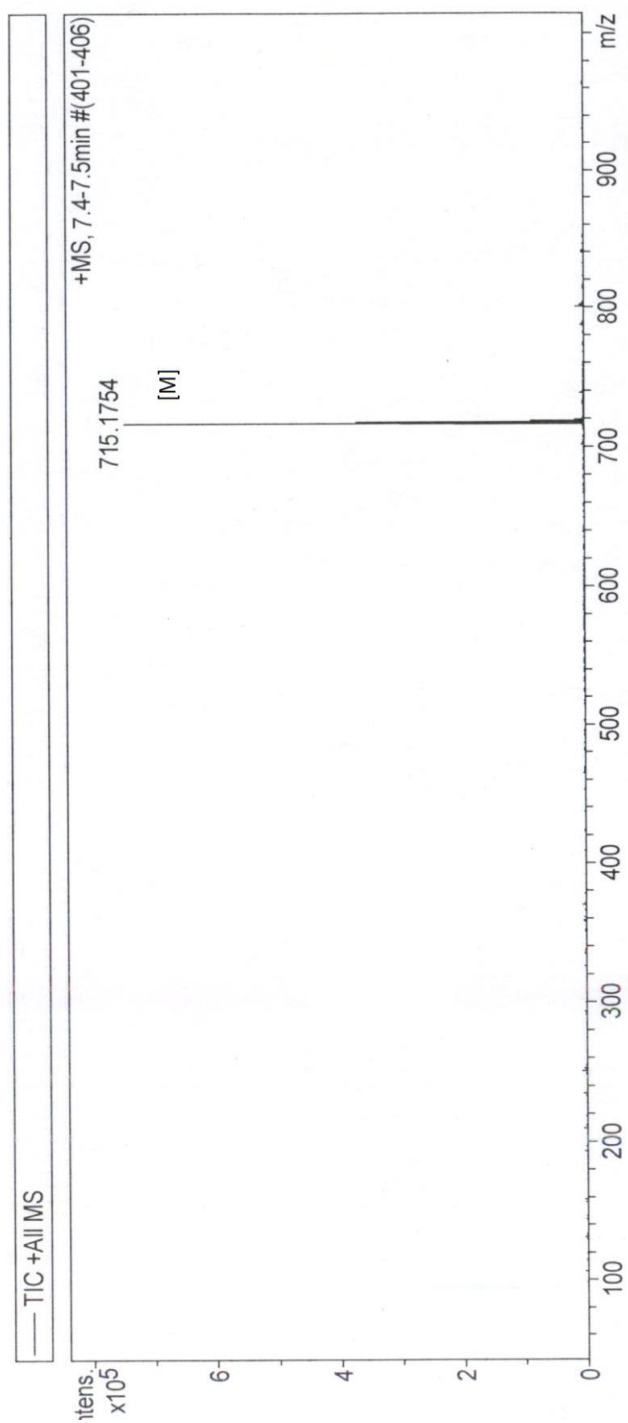
EK 2.1. 2,2'-Bisindole-NDI-2,2'-bisindole **161**'in kütle spektrumu



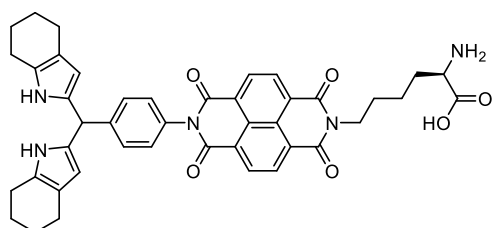
EK 2.2. N^α -Boc-L-lisin-NDI-2,2'-bisindole **159**'un kütle spektrumu



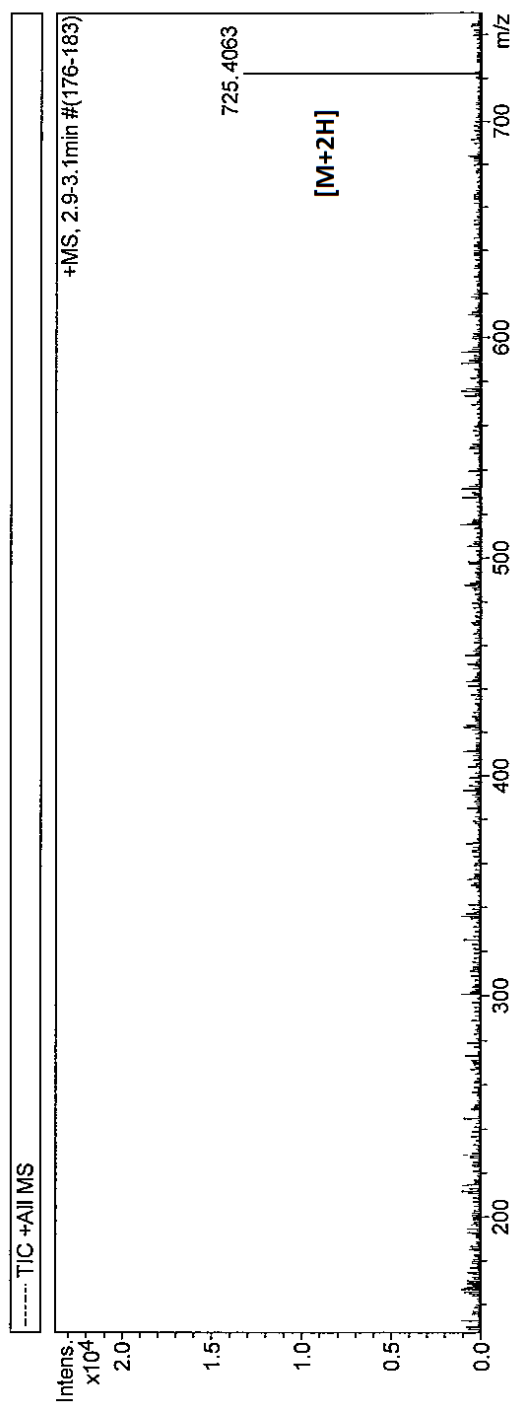
Chemical Formula: $C_{43}H_{33}N_5O_6$
 Exact Mass: 715,2431
 Molecular Weight: 715,7660



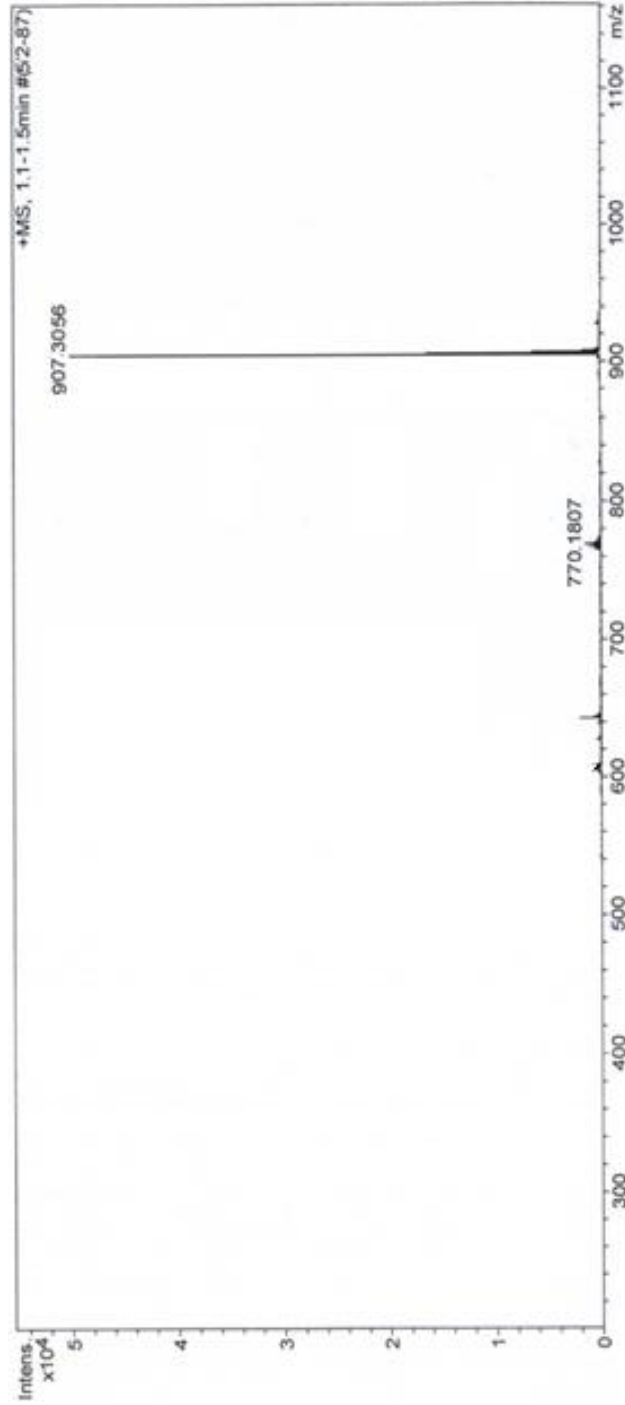
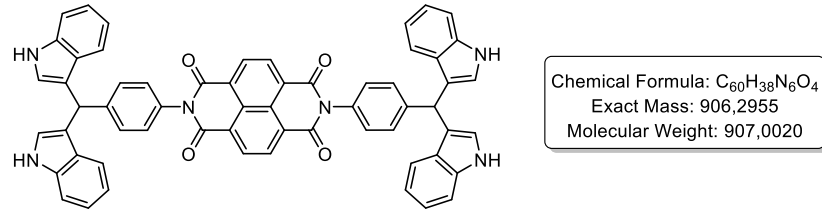
EK 2.3. NH_2 -*L*-lisin-NDI-2,2'-bisindole **160**'ın kütle spektrumu



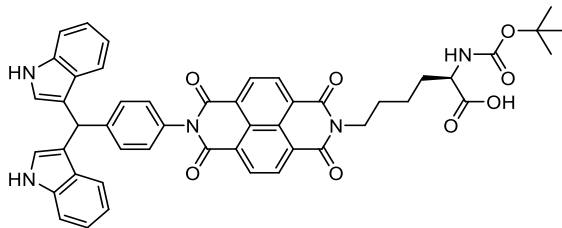
Chemical Formula: $C_{43}H_{41}N_5O_6$
 Exact Mass: 723,3057
 Molecular Weight: 723,8300



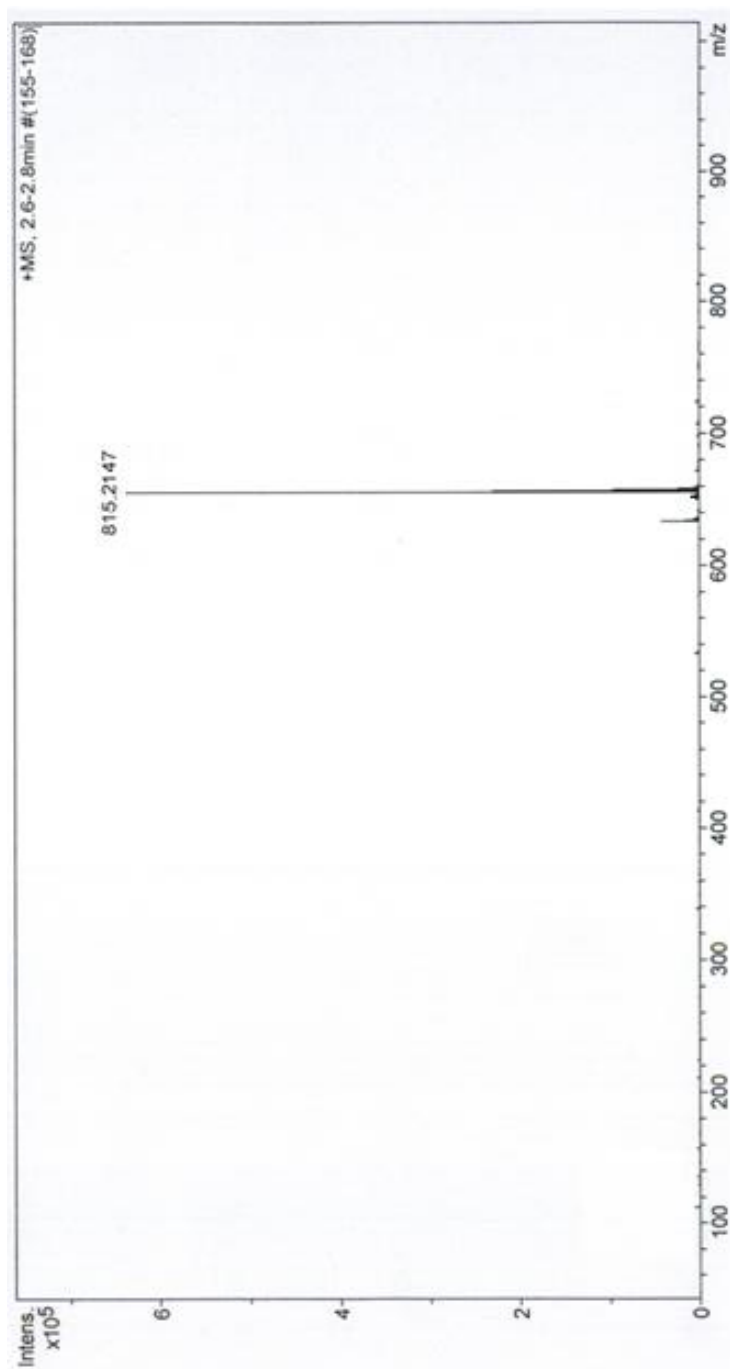
EK 2.4. NH_2 -L-Lisin-NDI-2,2'-tetrahydrobisindole **162**'nin kütle spektrumu



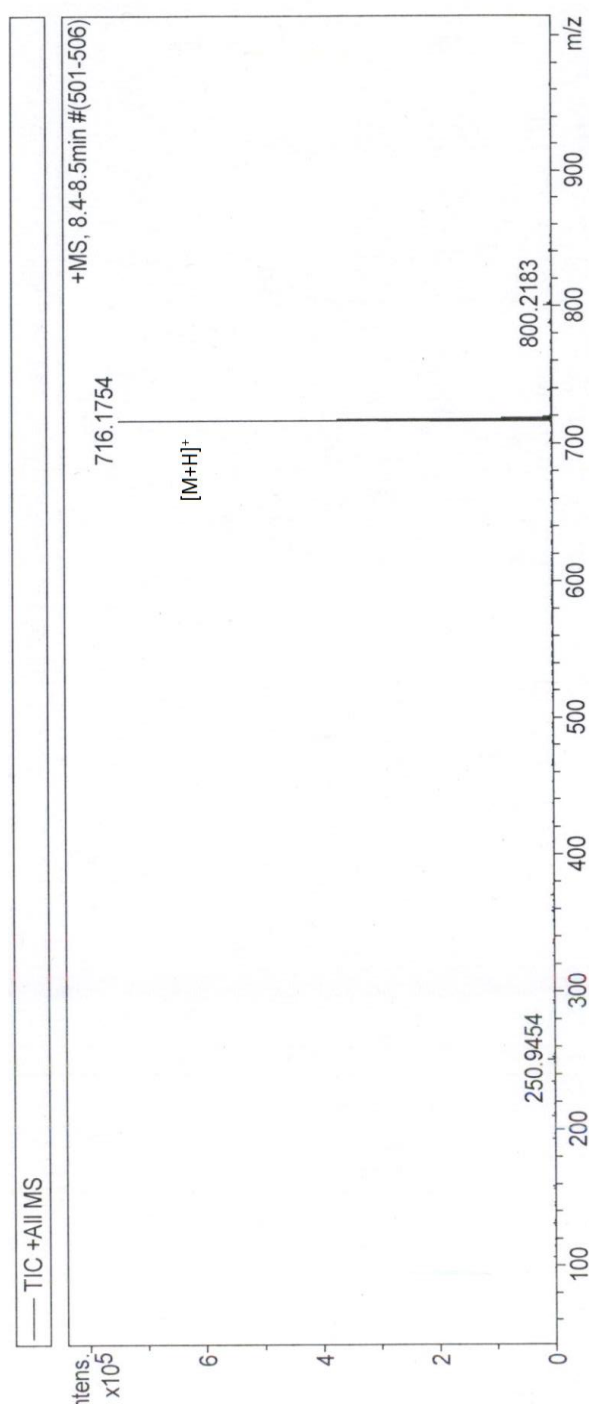
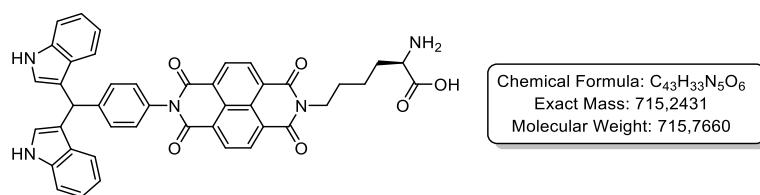
EK 2.5. 3,3'-Bisindol-NDI-3,3'-bisindol **166**'nın kütle spektrumu



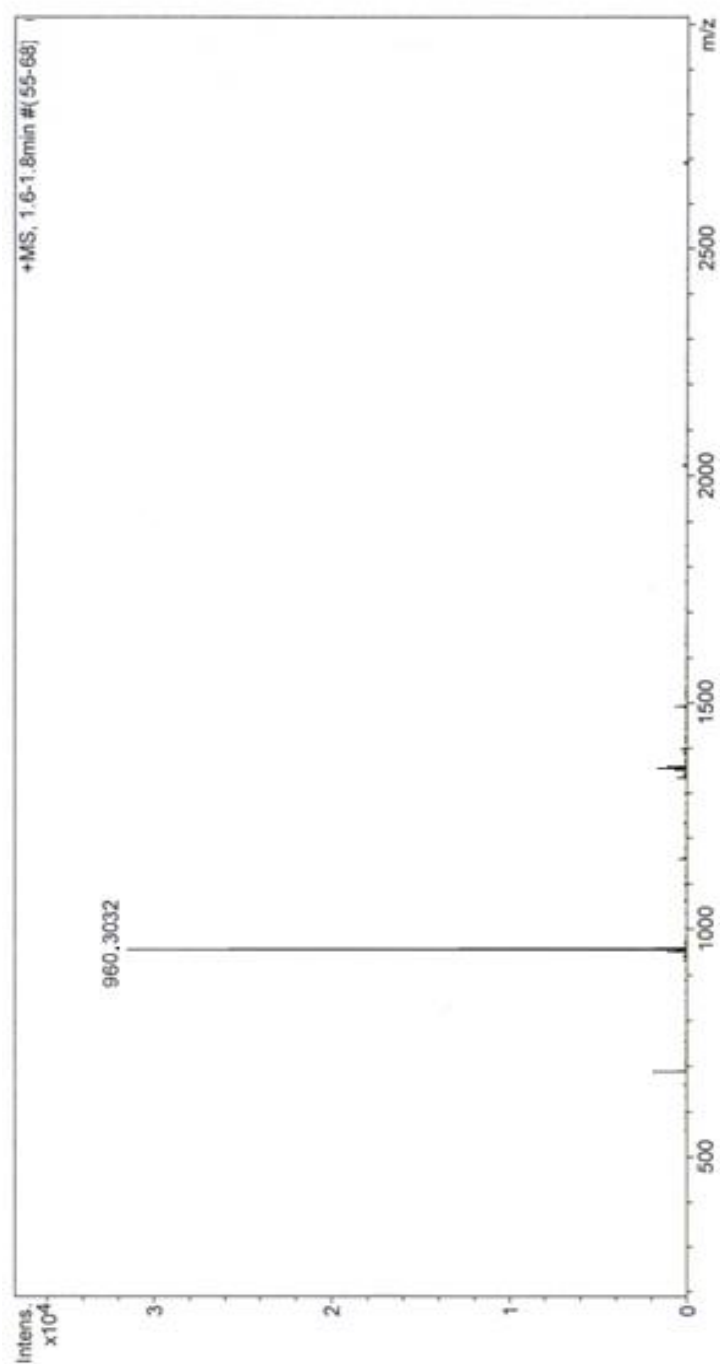
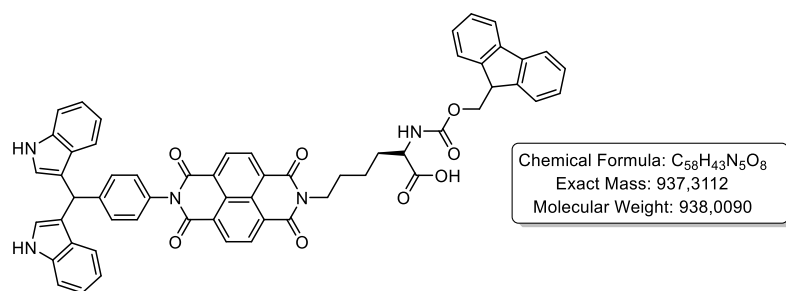
Chemical Formula: $C_{48}H_{41}N_5O_8$
Exact Mass: 815,2955
Molecular Weight: 815,8830

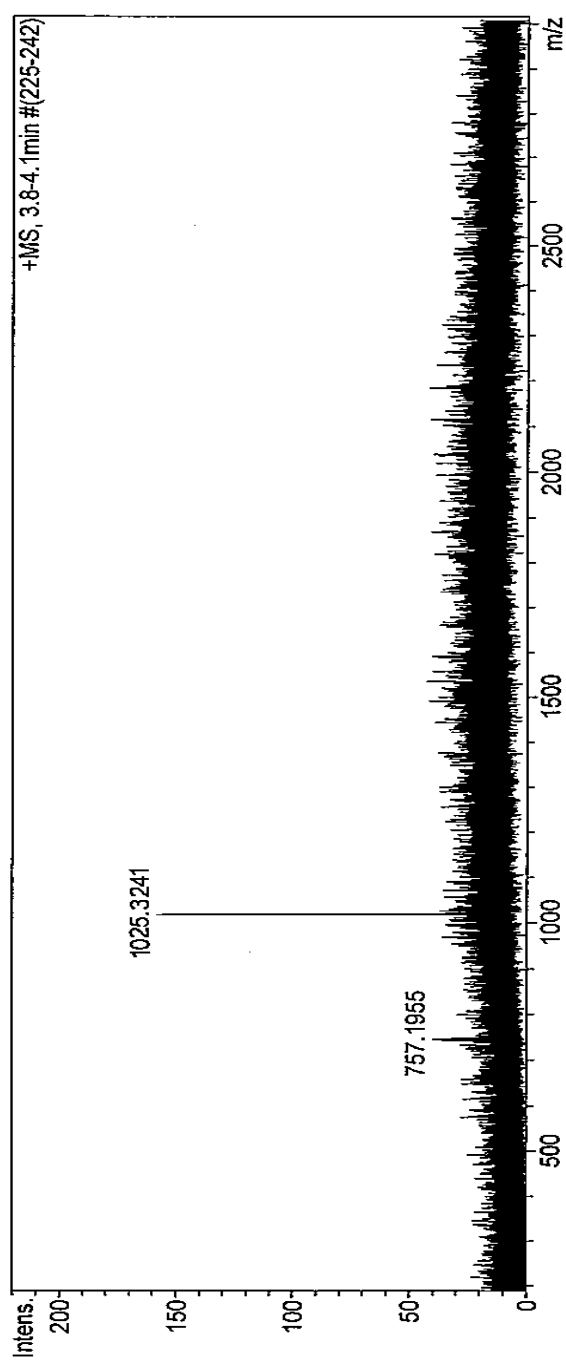
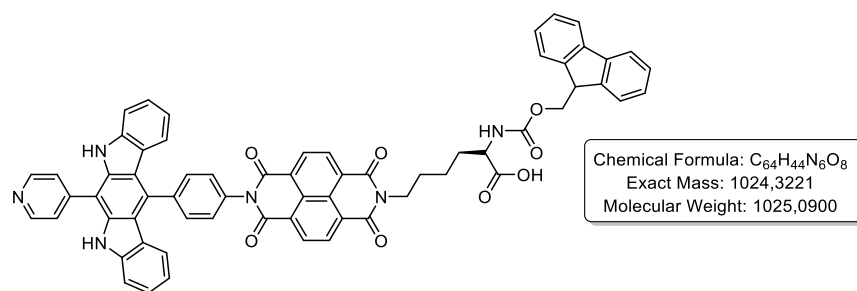


EK 2.6. *N*^α-Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindole **163**'ün kütle spektrumu



EK 2.7. NH_2 -Boc-*L*-lisin-NDI-3,3'-bisindole **164**'ün kütle spektrumu





EK 2.9. *N*^α-Fmoc-*L*-lisin-NDI-indolo[2,3-b]kardazol-piridin **168**'in kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Erzurum’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurum’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 doktora çalışmalarına başladı. 2009 yılında Bingöl Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesinde araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri, The Ohio State Üniversitesi’nde Kimya ve Biyokimya Bölümünde bir yıl süreyle Organik Nano yapıların inşası üzerine misafir araştırmacı olarak çalıştı.