

**1,3- ve 2,3-DİSÜBSTİTÜE İNDOL
TÜREVLERİNİN ETKİLİ SENTEZİ**

Neslihan ÇELEBİOĞLU

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU
2011
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**1,3- ve 2,3-DİSÜBSTİTÜE İNDOL TÜREVLERİNİN ETKİLİ
SENTEZİ**

Neslihan ÇELEBİOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM

2011

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

1,3- ve 2,3-Disüstitüe İndol Türevlerinin Etkili Sentezi

Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU danışmanlığında, Neslihan ÇELEBİOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma 19/07/2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından. Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza :

Üye : Doç. Dr. Cavit KAZAZ

İmza :

(imza)

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Ömer AKBULUT

Bu çalışma BAP projesi kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: 2009/87

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

1,3- ve 2,3-DİSÜBSTİTÜE İNDOL TÜREVLERİNİN ETKİLİ SENTEZİ

Neslihan ÇELEBİOĞLU

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İndol (1) çekirdeği basit yapısal bir birim olarak veya kompleks anule sistemlerin bir parçası olarak sentetik ve doğal ürünlerin yapısında yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Bu çalışmada, 1,3- ve 2,3-disübstitüe indol türevlerinin sentezleri araştırıldı ve bu disübstitüe türevlerinin sentezi için etkili bir yöntem ortaya kondu. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik olarak aydınlatıldı, oluşum mekanizmaları tartışıldı.

2011, 65 sayfa

Anahtar Kelimeler: İndol, Michael katılması, Sübstitüent, Biyolojik aktif moleküller, Doğal ürün, Karbazol

ABSTRACT

Master Thesis

THE EFFICIENT SYNTHESIS OF 1,3- and 2,3-DISUBSTITUE INDOLE DERIVATIVES

Neslihan ÇELEBİOĞLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

Indole (**1**) core occurs widely in synthetic and natural products either as simple structural unit or as part of a more complex annulated systems. In this study, the synthesis of 1,3- and 2,3-disubstitue indole derivatives were investigated and for the synthesis of these indole derivatives are presented an effective method. Structures of products were illuminated as spectroscopic, formation mechanism was discussed.

2011, 65 pages

Keywords: Indole, Michael addition, Substituent, Biological active molecules, Natural product, Carbazole

TEŞEKKÜR

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

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

Kıymetli fikirlerinden ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Dr. Yasin ÇETİNKAYA, Sayın Yrd. Doç. Oktay TALAZ, Sayın Yrd. Doç. Hüseyin ÇAVDAR, Sayın Yrd. Doç. Murat GÜNEY, değerli arkadaşım Sayın Neslihan BALCI'ya ve laboratuvar çalışmalarını birlikte yürüttüğümüz çok değerli arkadaşlarım Sayın Ali Enis SADAK, Sayın Arş. Gör. Sinan BAYINDIR, Sayın Arş. Gör. Haydar KILIÇ Sayın Esra ERDOĞAN ve Sayın Elif ARIK'a

Laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım, Sayın Necla ÖZTAŞKIN, Sayın Berna GÜR, Sayın Esra TURAN, Sayın Yusuf AKBABA, Sayın Selçuk EŞSİZ, Sayın Arş. Gör. Erdin DALKILIÇ, Sayın Arş. Gör. Bilal NİŞANCI, Sayın Musa ERDOĞAN'a

NMR spektrumlarının alınmasında Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ, Sayın Uzm. Barış ANIL, Sayın Uzm. Murat ACAR'a, elementel analiz spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları titiz çalışmalarından Sayın Dr. Ebru METE ve Uzm. Ufuk ATMACA'ya, teşekkürlerimi sunarım.

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

Neslihan ÇELEBİOĞLU

Haziran, 2011

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	6
2.1. İndol Yapısı ve Genel Özellikleri.....	6
2.2. İndol Sentez Yöntemleri.....	7
2.3. Son Yıllarda Geliştirilmiş İndol Sentez Yöntemleri	8
2.4. İndol'ün Bazı Reaksiyonları.....	10
2.4.1. İndol'ün yükseltgenme reaksiyonları	10
2.4.2. İndol'ün indirgenme reaksiyonları	11
2.5. Michael Katılması	13
2.6. İndol ve İndol Türevlerinde Michael Tipi Katılmalar.....	15
2.7. Çalışmanın Amacı	16
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....	17
3.1. 3,3'-(1 <i>H</i> -indol-2,3-diil)disiklopentanon (68)'in sentezi	17
3.2. 3-(2-(3-oksosiklopentil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)sikloheksanon (71)'in sentezi	20
3.3. 3,3'-(1 <i>H</i> -indol-2,3-diil)disikloheksanon (73) ve 3-(3-(3-okzosiklopentil)-1 <i>H</i> - indol-2-il)sikloheksanon (74)'ün sentezi	21
3.4. 3-(3-(3-oksosiklopentil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)sikloheksanon (76) ve 3,3'-(1 <i>H</i> -indol -1,3-diil)disiklopentanon (77)'nin sentezi	22
3.5. 3,3'-(1 <i>H</i> -indol-1,3-diil)disikloheksanon (84)'ün sentezi.....	24
3.6. 3-(1-(3-metoksi-3-metilsikloheksil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)sikloheksanon (85)'in veya 3-(3-(3,3-dimethoksisikloheksil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)sikloheksanon (86)'nn sentezi	26
3.7. 3-(3-(2-nitro-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -indol-2-il)siklopentanon (91)'in sentezi.....	29
3.8. Michael katılma ürünü 72'nin nitrostiren (90) ile reaksiyonu	30

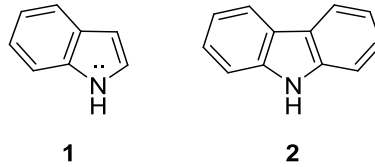
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	33
4.1. Saflaştırma.....	33
4.2. Kromotografik ayrımlar.....	33
4.2.1. Kolon kromotografisi	33
4.2.2. İnce tabaka kromotografisi	33
4.3. Spektrumlar	33
4.3.1. ¹ H-NMR spektrumları	33
4.3.2. ¹³ C-NMR spektrumları	34
4.3.3. IR spektrumu	34
4.3.4. Elementel analiz	34
4.4. Deneysel Kısım	34
4.4.1. İndol (1)'in Birch reaksiyonu	34
4.4.2. 3,3'-(1 <i>H</i> -İndol-2,3-diil)disiklopentanon (68)'in sentezi.....	35
4.4.3. 3-(1 <i>H</i> -İndol-2-il)siklopentanon (70)'in sentezi.....	37
4.4.4. 3-(2-(3-Oksosiklopentil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)sikloheksanon (71)'in sentezi	38
4.4.5. 3,3'-(1 <i>H</i> -İndol-2,3-diil)disikloheksanon (73)'ün sentezi.....	39
4.4.6. 3-(3-(3-oksosiklopentil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)sikloheksanon (74)'ün sentezi	40
4.4.7. 3-(3-(3-oksosiklopentil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)sikloheksanon (76)'nın sentezi	42
4.4.8. 3,3'-(1 <i>H</i> -İndol-1,3-diil)disiklopentanon (77)'nin sentezi.....	43
4.4.9. 3,3'-(1 <i>H</i> -indol-1,3-diil)disikloheksanon (84)'ün sentezi.....	44
4.4.10. 3-(1-(3-metoksi-3-metilsikloheksil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)sikloheksanon (85)'in veya 3-(3-(3,3-dimetoksisikloheksil)-1 <i>H</i> -indol-1-il) sikloheksanon (86)'nn sentezi	45
4.4.11. 3-(3-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)siklopentanon (87)'nin sentezi	46
4.4.12. 3-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)siklopentanon (91)'in sentezi.....	47
4.4.13. 6-Fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[a]karbazol-4(11 <i>H</i>)-on (93)'ün sentezi.....	48
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	50
KAYNAKLAR	52
EKLER.....	54
EK 1. ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI.....	54
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

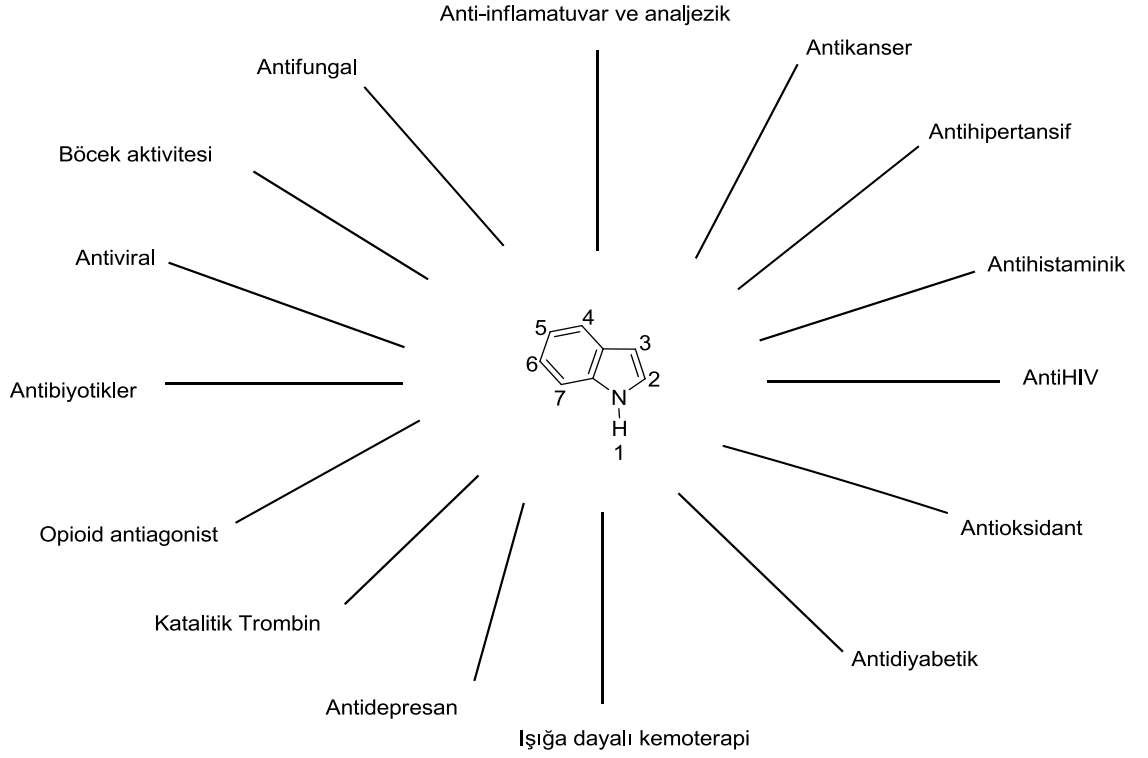
$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Bizmut nitrat penta hidrat
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
dt	Dubletin tripleti
ekv	Ekivalent
m	Multiplet
NEt_3	Trietilamin
ppm	Milyonda bir kısım
q	Kuvartet
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
<i>t</i> -BuLi	Tersiyer bütillityum
ZrCl_4	Zirkonyum tetra klorid

1. GİRİŞ

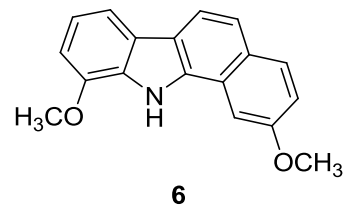
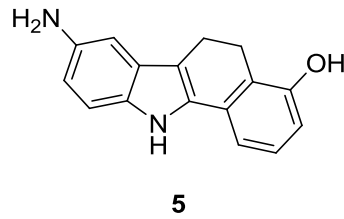
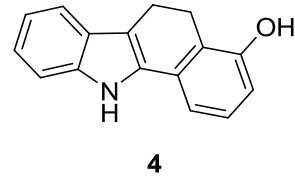
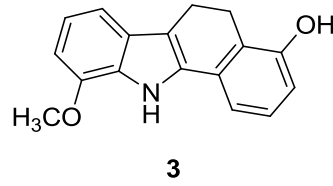
İndol (**1**) bir çift bağı benzen ve pirol halkası ile ortak olan, bağ yapmamış elektron çiftine sahip azot atomu ve 4 çift bağ içeren, 10 π elektrona sahip heterosiklik bir bileşiktir. Bu elektronların ikisi azot atomu üzerinde bulunan bağ yapmamış elektron çiftine aittir. İndol azotuna bağlı hidrojen, alifatik alkol hidrojeni kadar asidiktir. İndol kimyasının gelişimi 19. yüzyılın ortasında indigo adıyla bilinen çivit boyası üzerinde yoğun araştırmalar ile başlamıştır. Bu boyar madde eski zamanlardan beri oldukça değerlidir. 1841’de çivit, nitrik asit ile isatine oksitlenmiş ve 1866’da isatin dioksindol ve oksindole indirgenmiştir. 1866’da Baeyer oksindolün çinko tozlarıyla ısıtılması sonucu ana madde olan indol (**1**)’i elde etmiş ve günümüzde de indol (**1**)’in 1869’da kabul edilen formülünü önermiştir (Baeyer and Emmerling 1869). 1878’de 2-nitrofenilasetik asitin oksindol’e indirgenmesi ile indol türevinin ilk sentezi yapılmıştır. 2- ya da 3-vinilindollerin Diels-Alder siklokatalması sonucu karbazoller sentezlenebilmektedir (Knölker and Reddy 2002). Karbazol (**2**) indol halkasına bir benzen halkasının kaynaşmış olduğu sistemdir. Bu yüzden indol halkasının 2- ve 3-pozisyonunun türevlendirilmesi önemlidir.



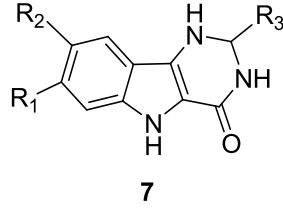
İndol birimi çok sayıda doğal ürünün yapısında bulunur (Monica *et al.* 2011). İndol (**1**) içeren moleküller önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptir (Hibino and Choshi 2001). Bu özelliklerinden dolayı indol yapısı teşkil eden bileşikler hem sentetik organik kimyacılar hem de farmasötik kimyacıların ilgisini çekmektedir.



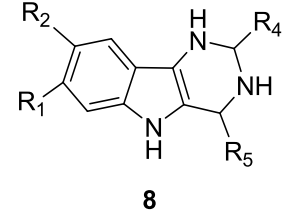
Tetrasiklik indoller olarak bilinen **3**, **4**, **5** ve **6** bileşiklerinin hücre içerisinde antikanser aktivite gösterdikleri saptanmıştır (Hong *et al.* 2006).



Bunun yanı sıra primido [5,4-*b*] indol analogları **7** ve **8** sentezlenmiş ve bu moleküllerin biyolojik olarak HIV inhibitörü olarak aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Merino *et al.* 1999).

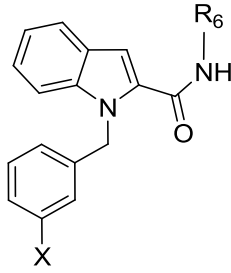


$R_1=R_2=H$
 $R_3=\text{metil-N-[4-(2'- metoksifenil)]piperanizil}$

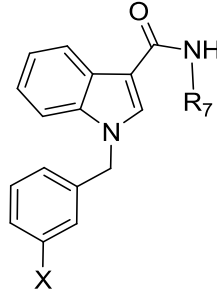


$R_1=R_2=H$
 $R_4=2'\text{-piridil}$, $R_5=\text{N-morfolinil}$

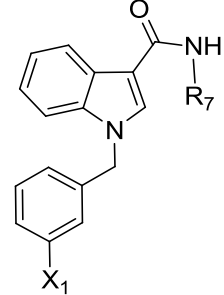
Enien ve grubu indol-2 ve 3-karboksiamidlerinin eldesini ve bunların kemolüminesans ile antioksidan özelliklere sahip olduğunu tanımlamıştır (Enein *et al.* 2004). İndol-2-karboksiamid (**9**) ve indol-3-karboksiamid (**10**)’un güçlü $-OH\cdot$ radikal söndürücü ve **10**, **11**’in de süperoksit radikal söndürücü olduğu belirlenmiştir.



$X=H$, $R_6=\text{Fenil}$

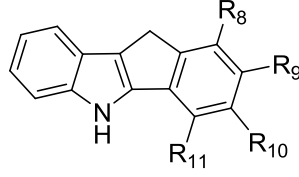


$X=H$, $R_7=\text{Tiazolil}$



$X_1=F$, $R_7=\text{Tiazolil}$

Ayrıca Saraçoğlu ve grubu yapısında metoksi, hidroksil ve halojen gibi sübstitüentler içeren 5,10-dihidroinden[1,2-*b*] indol türevlerini sentezlemiş, bu bileşiklerin antioksidan ve radikal söndürücü etkilerini invitro incelemiştir. Bileşik **12**, **13**’ün $Fe^{+3}-Fe^{+2}$ ’ye ve benzer şekilde **14**’ün de $Cu^{+2}-Cu^{+}$ ’e maksimum indirgeme özelliğini tespit etmişlerdir (Talaz *et al.* 2009).

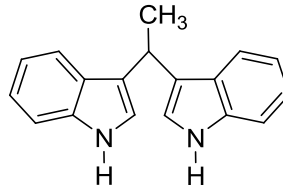


12: R₈=OMe, R₉=H, R₁₀=H, R₁₁=OMe

13: R₈=OH, R₉=OH, R₁₀=H, R₁₁=H

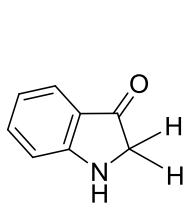
14: R₈=OH, R₉=H, R₁₀=H, R₁₁=OH

İndoller farmakolojik etkilere de sahiptirler. Örneğin; diindolilmetanlar (**15**) panc-1 ve panc-28 pankreas kanser hücrelerini inhibe ederler (Maen *et al.* 2006).

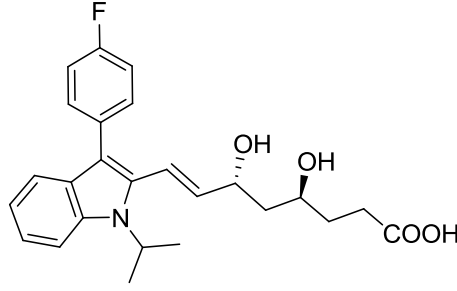


15

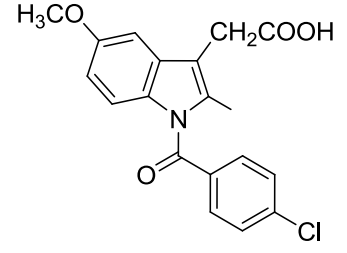
İlaçlarda kullanılan indoksil (**16**) iltihaplara karşı ve ateş düşürücü olarak, statin sınıfı bir ilaç olan fluvastatin (**17**) ise hiperkolesterolemi hastalıklarının önlenmesinde kullanılır (Itakura *et al.* 2011). Ayrıca ticari adı “Endol” olarak bilinen indometasin (**18**) ise güçlü bir romatizma ilacıdır (Pitkeathly *et al.* 1966).



16

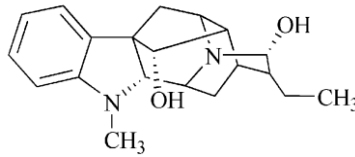


17



18

Bir indol türevi olan ajmaline (**19**) ise brugada sendromu belirtilerinden yola çıkarak brugada sendromunun tanısını koymak için yapılan bir teste de adını vermiştir. Brugada sendromu, kalp içinde elektriksel uyarıların iletilmesi ile ilişkili ani kalp ölümlerine yol açan bir hastalıktır. Brugada sendromunun temel özelliği ritim bozuklukları, çarpıntı, bayılma ve bunun ötesinde ani ölümle kendisini göstermektedir. Brugada sendromu için tanı koydurucu tetkik kalp elektrodyogramıdır (EKG). Brugada sendromu yapısal olarak normal kalpte EKG’de ST segment yüksekliğiyle saptanır. Tipik EKG bulgusu hastalarda zaman zaman ortaya çıkıp zaman zaman kaybolabilir. Tipik olan EKG bulgularını ortaya çıkarmak için kullanılan ajanlar vardır. Sodyum kanallarını bloke eden bazı antiaromatik ajanlar bu EKG değişikliğini ortaya çıkarabilir. Tüm dünyada en sık ajmaline (**19**) kullanılmaktadır. Ajmaline (**19**) kg başına 1 mg olarak 5 dakika boyunca damar içine infüzyon şeklinde verilir. Test sırasında devamlı EKG kaydı yapılır ve bu sonuca göre hastalık belirlenir (Demirtaş *et al.* 2007).

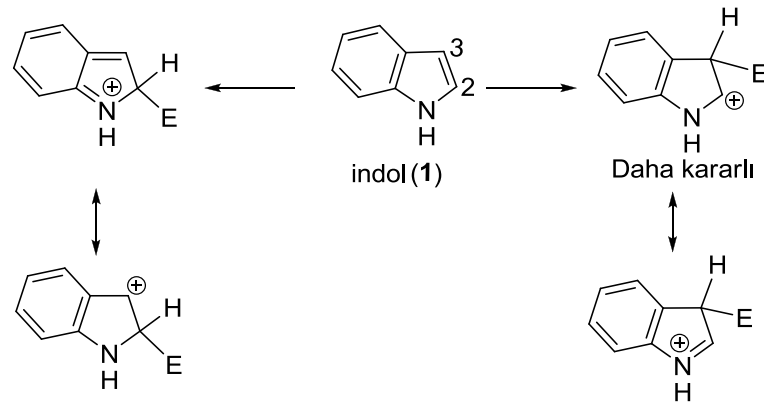


19

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. İndol Yapısı ve Genel Özellikleri

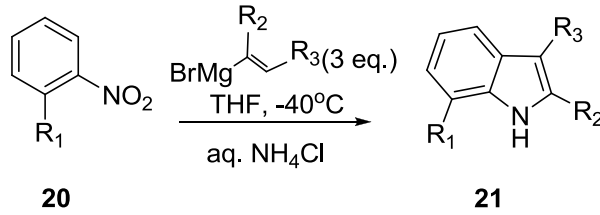
İndol (**1**) benzen ve pürol halkasından meydana gelmektedir. Azot atomu, üzerinde bulunan bağ yapmamış elektron çifti taşımasına rağmen anilinden daha az bazik özellik göstermektedir. İndoller nükleofilik katımlara dayanıklı olmasına karşın, elektrofilik reaksiyonlara oldukça meyillidirler. İndol (**1**)'in kimyasında elektrofilik süstitüsyon çok önemli bir yer tutar. İndoldeki iki halkadan birisi olan heterosiklik halka benzen halkasıyla kıyaslandığında elektronca daha zengindir. Bu yüzden elektrofillerin atağı her zaman bu beş üyeli halkaya olmaktadır. İndol (**1**) elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarını tercihli olarak 3-pozisyonundan vermektedir (Joule 1995). Çünkü elektrofilin 3- ya da β -pozisyonuna bağlanmasıyla daha kararlı Wheland ara ürünleri oluşmaktadır. Elektrofilin C-2 pozisyonuna atağı sonucu oluşan ara ürün kararlı bir benzilik katyondur. Ancak yük rezonans ile halkaya dağıtılırken aromatiklik bozulmaktadır. Elektrofilin C-3 pozisyonuna bağlanması sonucu oluşan katyon daha karardır ve yük azotun üzerindeki elektron çiftlerinin rezonansa katılması sonucu kararlı kılınırken, benzen halkasının aromatikliği de korunmaktadır.



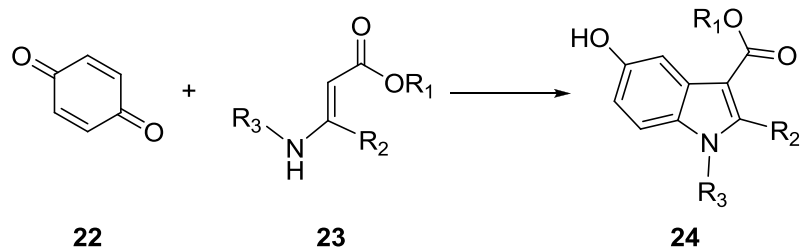
2.2. İndol Sentez Yöntemleri

İndol halkasının sentezi için çok farklı yöntemler gerçekleştirilmiştir. Bunlar içerisinde en çok kullanılan üç yöntem aşağıda verilmiştir.

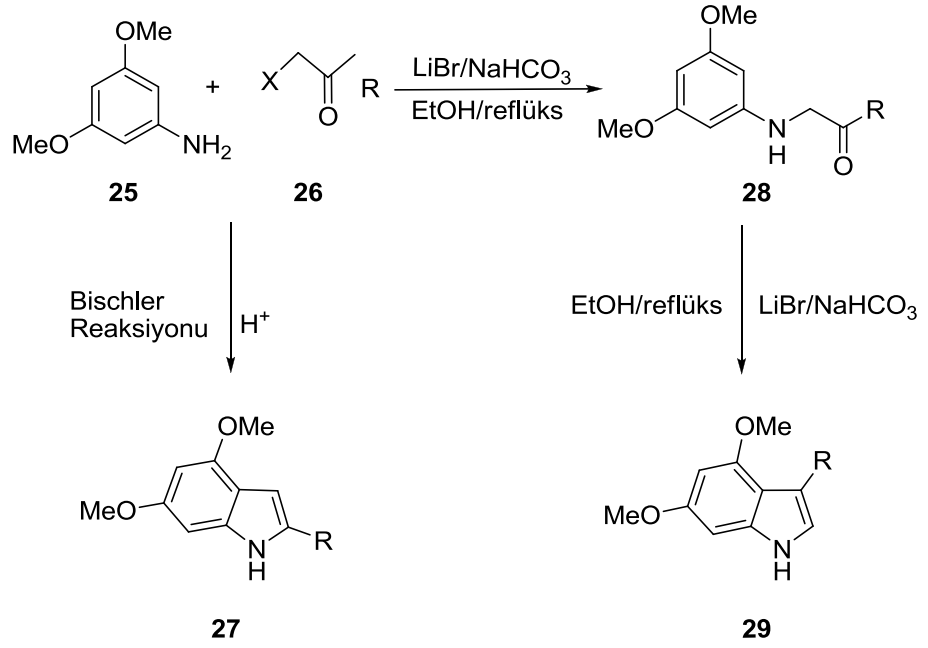
Bartoli reaksiyonları olarakta bilinen Bartoli indol sentezi, indollerin süstitüe formlarının vinil-Grignard bileşikleri ile nitroarenlerin *orto* pozisyonlarının kimyasal reaksiyonudur. Bu metod 7-süstitüe indollerini sentezlemek için diğer metodlara göre en kısa ve en esnek yollardan biridir. Bu tür reaksiyonlar için *orto* pozisyonunda bulunan nitro grubu oldukça önemlidir. Bu reaksiyonun verimin oldukça yüksek olması vinil-Grignard bileşiğinin 3 ekv. alınması ile doğrudan ilişkilidir. Reaksiyon -40°C 'de THF varlığında amonyum klorürlü ortamda gerçekleştirilmiştir (Dalpozzo and Bartoli 2005).



Diğer indol sentez yöntemlerinden farklı olarak Nenitzescu metodunda *p*-benzokinon kullanılarak indol türevleri yapılmıştır (Pawlak *et al.* 1996).



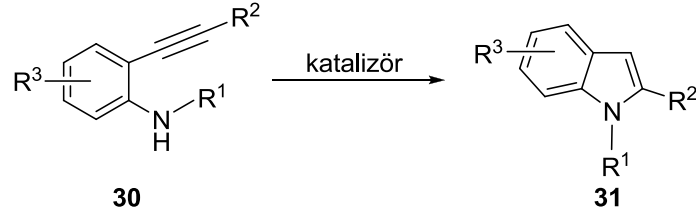
Alternatif bir indol sentezi de Bischler-Möhlau tarafından geliştirilmiştir. Bu sentezde, asidik ortamda anilin ve 2-haloketondan çıkılarak 2-sübstitüe indol türevleri sentezlenmiştir. Pchalek ve grubu tarafından aynı yöntemle yapılan bir çalışmada ise farklı şartlarda aynı reaktifler kullanılarak 3-sübstitüe indol türevleri sentezlenmiştir (Pchalek *et al.* 2005).



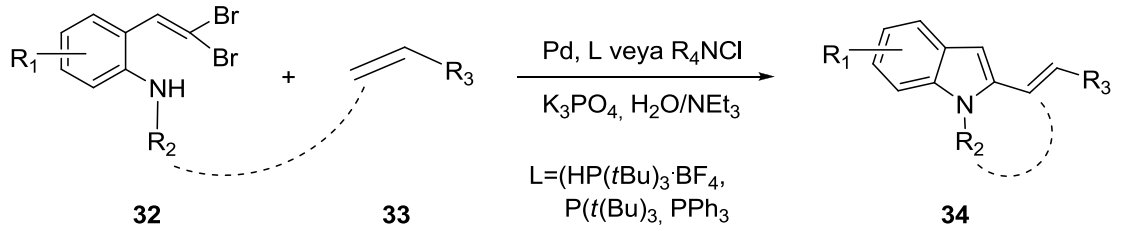
2.3. Son Yıllarda Geliştirilmiş İndol Sentez Yöntemleri

Aşağıda son yıllarda geliştirilmiş bazı indol sentez yöntemleri verilmiştir.

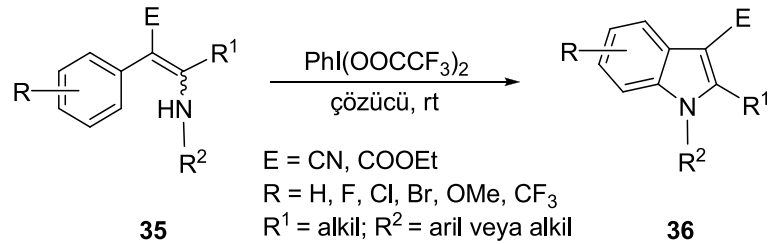
Bakır(II) katalizörlüğünde 2-etinanilin türevlerinin siklizasyon reaksiyonu ile indol halkası içeren yapılar elde edilmiştir (Hiroya *et al.* 2005).



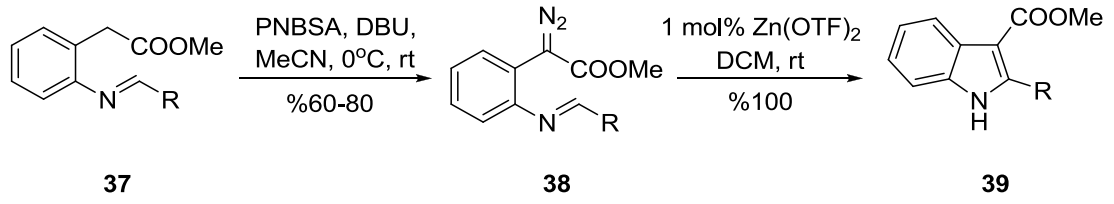
Pd katalizörlüğünde Buchwald-Hartwig/Heck tandem reaksiyonu ile çıkış bileşiği olan *gem*-dibromvinil kullanılarak 2-vinilik indoller ve trisiklik türevleri tek basamakta sentezlenmiştir (Fayol *et al.* 2006).



PIFA ile düzenlenen intramoleküler siklizasyon yöntemiyle 3-karbonitril *N*-süstitüe indol türevleri sentezlenmiştir (Du *et al.* 2006).



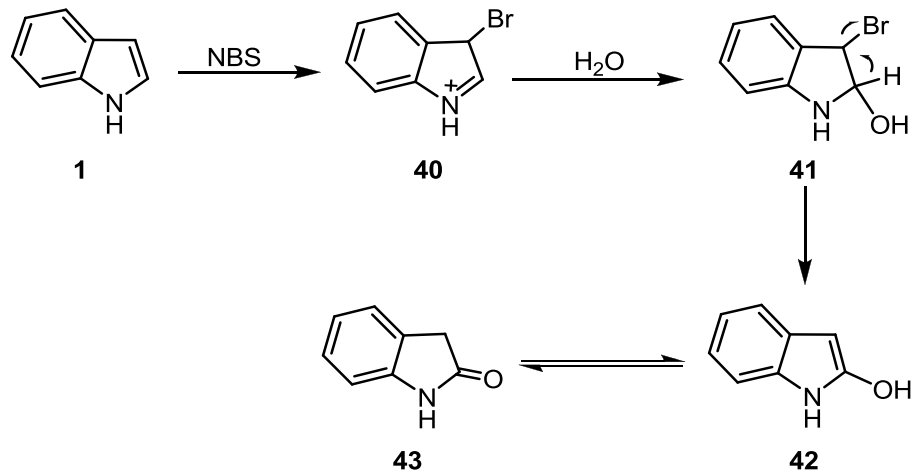
o-Aminofenilasetik asitten hazırlanan *orto*-imino grup içeren metil fenildiazoasetatların Lewis asiti katalizörlüğünde gerçekleşen siklizasyonu ile 2,3-süstitüe indoller yüksek verimle sentezlenmiştir (Zhou and Doyle 2009).



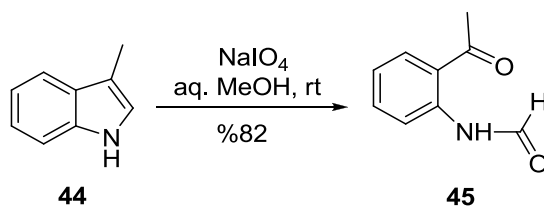
2.4. İndolün Bazı Reaksiyonları

2.4.1. İndolün yükseltgenme reaksiyonları

İndol (**1**) elektronca zengin olduğundan kolayca yükseltgenebilir. İndol (**1**)'in *N*-bromosüksinimit (NBS) ve su ile oksitlenmesi aşağıda verilmiştir.

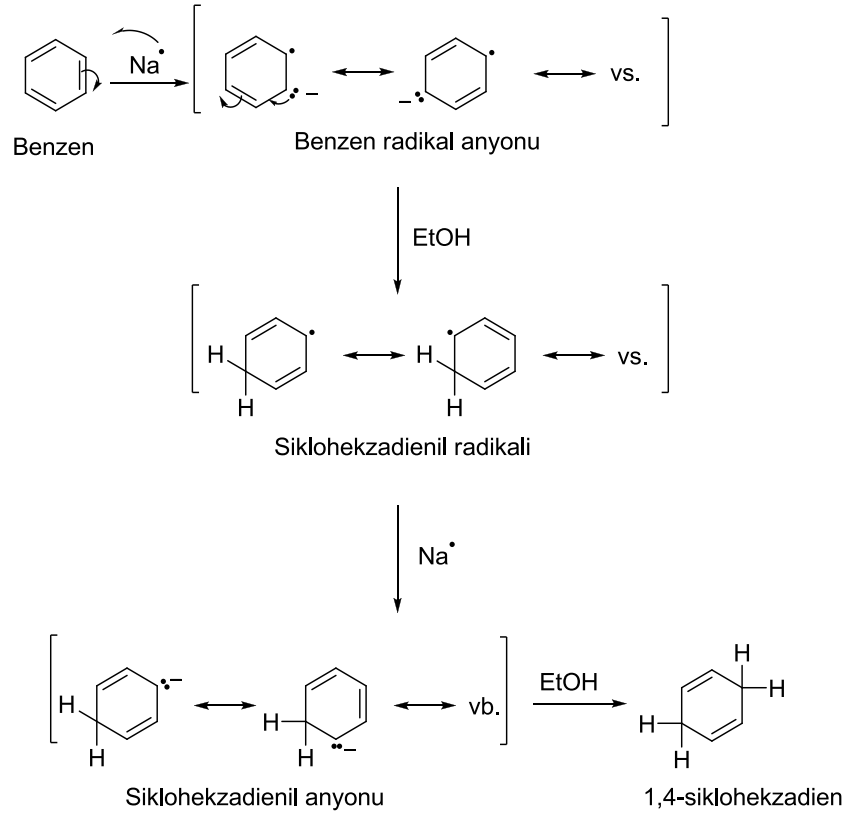


İndol (**1**)'in C-2 C-3 çift bağı, sodyumperiyodat varlığında metanol çözeltisinde yükseltgenmektedir (Dolby *et al.* 1966).



2.4.2. İndolün indirgenme reaksiyonları

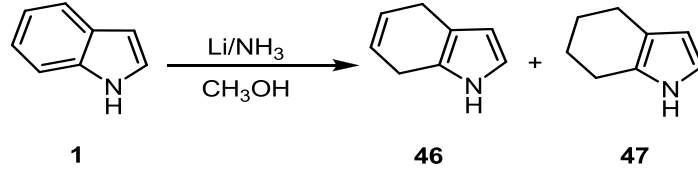
İlk kez Avusturyalı araştırmacı A. J. Birch tarafından keşfedilen Birch indirgenmesinde, aromatik bileşikler sıvı amonyak ve alkol karışımı içerisinde bir alkali metal (sodyum, lityum veya potasyum) ile etkileşerek 1,4-sikloheksadien ve türevlerine indirgenebilir. Birch indirgenmesinde alkali metalden elektron aktarımı ve devamında alkolden (*t*-bütanol, etanol gibi alkoller) proton aktarımı gerçekleşir.



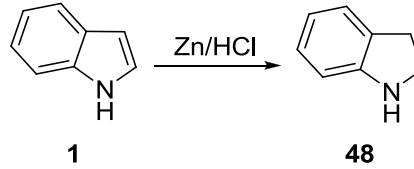
Metalden elektron transferiyle radikal anyonu oluşur. Bu radikal anyonun nötral hale geçmesi için proton gereklidir ve proton kaynağı olarak alkoller kullanılır. Sisteme ikinci bir elektron transferi ile tekrar bir karbanyon oluşur. Alkol molekülünden ikinci bir proton transferi indirgenmeyi sonlandırır. 1,4-sikloheksadien veya türevleri meydana gelir. Bu indirgenme reaksiyonunda dikkat edilmesi gereken diğer bir noktada termodinamik açıdan daha kararlı olan 1,3-sikloheksadien yerine 1,4-sikloheksadienin

meydana gelmesidir. 1,3-Sikloheksadien'in meydana gelmesi için gerekli ara üründe elektronlar birbirlerine çok yakın olduklarından birbirlerini iterler ve bu ara ürünü kararsız kılarlar. 1,4-Sikloheksadieni incelersek gerekli radikal anyonundaki elektronlar, birbirlerinden mümkün olduğunca en uzak konumda bulunurlar (Balcı 2008; Solomons 1988).

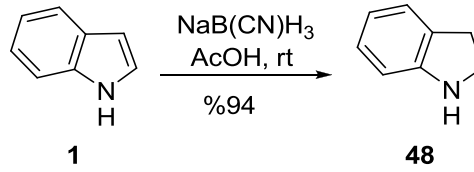
Li/sıvı NH_3 sistemiyle indol (**1**)'in benzen halkası indirgenmektedir ve 4,7-dihidronindol + 4,5,6,7-tetrahidroindol karışımı meydana gelmektedir (McComans and Van Vranken 1999).



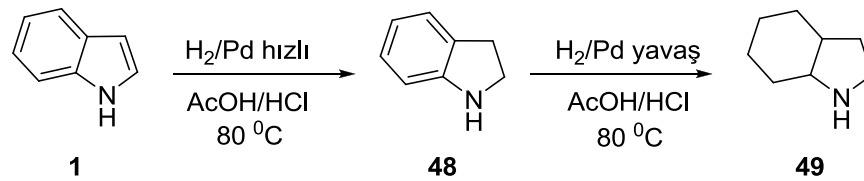
Zn/HCl ile indol (**1**)'in indirgenmesi sonucu indolin (**48**) meydana gelmektedir. Bu reaksiyon asidik ortamda gerçekleştiğinden verim düşüktür.



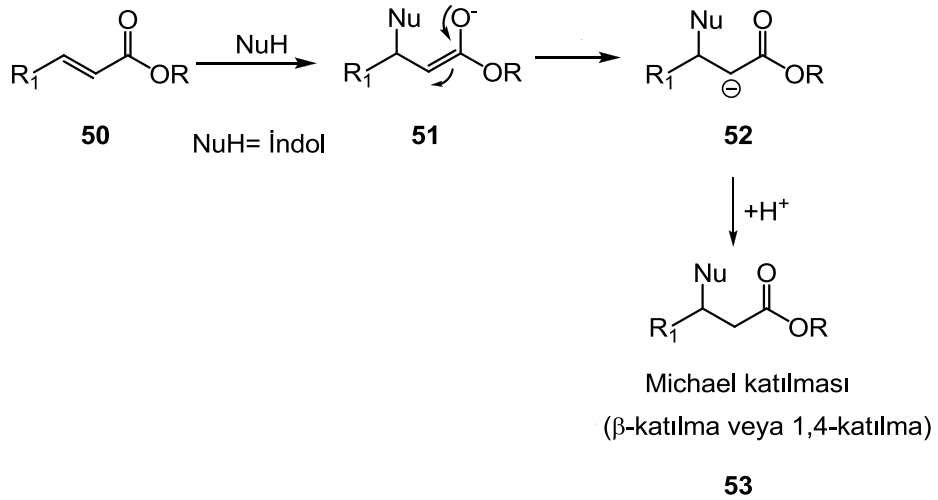
Yapılan diğer çalışmada ise heterosiklik halkanın indirgenmesi asidik durumlarda kolayca gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon için önceden kullanılan metal asit kombinasyonları günümüzde yerini sodyumsiyanborhidrit gibi kararlı metal asit hidritleriyle yapılan reaksiyonlara bırakmıştır. Bu yöntemle birçok indolin (**48**) türevleri sentezlenmiştir (Joule and Mills 2010).



Katalitik hidrojenleme ile indolinin oluşması hızlıdır. Ancak indolinin oktahidroindol indirgenmesi çok daha yavaş gerçekleşmektedir.

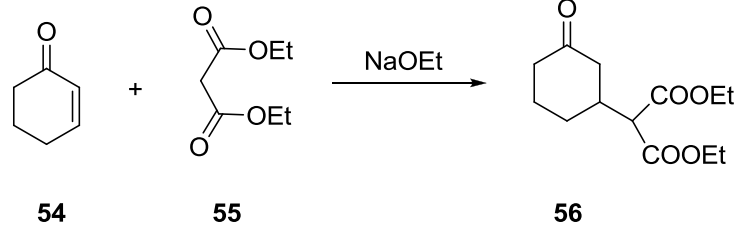


2.5. Michael Katılması

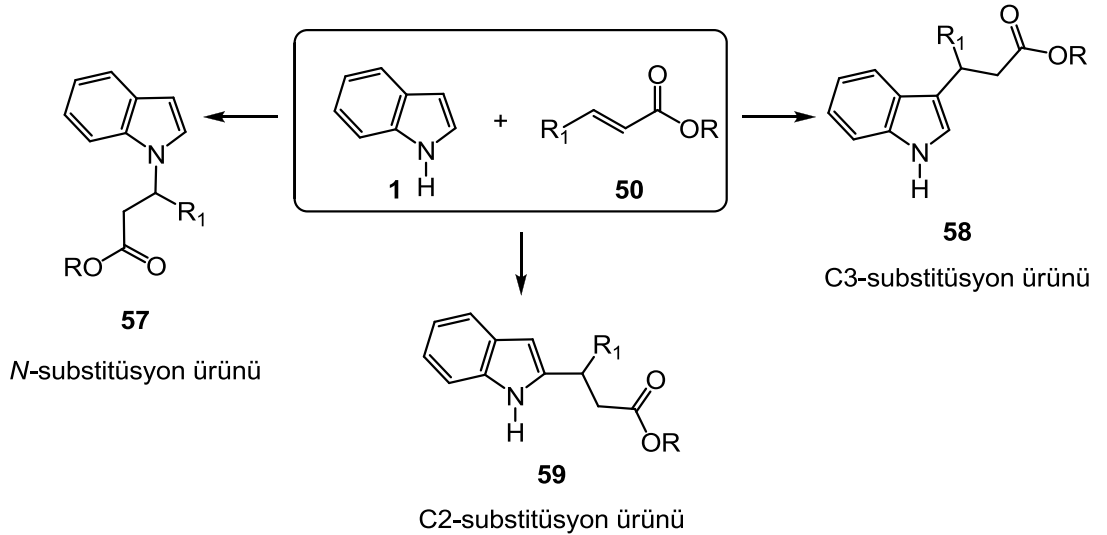


Michael katılması, Arthur Michael tarafından 1887’de keşfedilmiştir. Enolat ve benzer anyonların (Michael donörleri) α,β -doymamış sistemlerin (Michael akseptörleri; doymamış karbonil, nitril, ester, fosfat, sülfon ve nitroalkenler gibi) karbon-karbon çift bağlarına, nükleofilik katılmasıdır. Friedel-Crafts alkilasyonu, konjuge katılma, 1,4- ve

β -katılma olarak da bilinmektedir. Michael katılması organik kimyada en önemli karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağları oluşturma yöntemlerindedir.

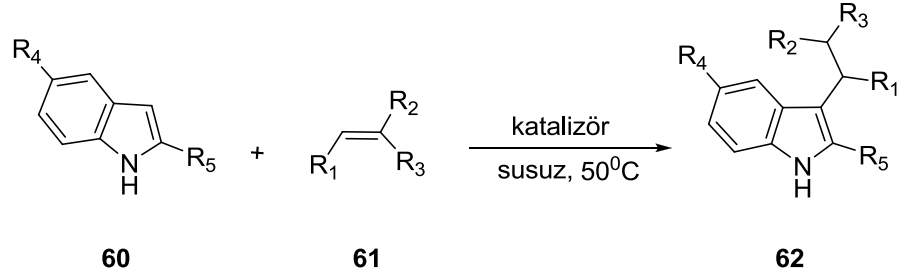


Michael katılmasında nükleofilin veya α,β -doymamış sistemlerin aktive edilmesi gerekir. Bu aktivasyon ya α -pozisyonunda bulunan asidik protonun güçlü bir baz ile kolayca koparılmasıyla ya da α,β -doymamış sistemlerin ılımlı şartlar altında Lewis asidiyle birlikte reaksiyona sokulmasıyla gerçekleşir. İndol (**1**) molekülü ile α,β -doymamış ester bileşiği **50**'nin muhtemel Michael katılma ürünleri verilmiştir. Lewis asit katalizli Michael katılma reaksiyonlarında C3-sübstitüsyon ürünü gözlenirken, N-sübstitüsyon ürünü bazık şartlarda oluşmaktadır. C2-Sübstitüsyon ürünü ise ancak indol'ün 3-pozisyonunda başka bir sübtitüent varsa elde edilmektedir.

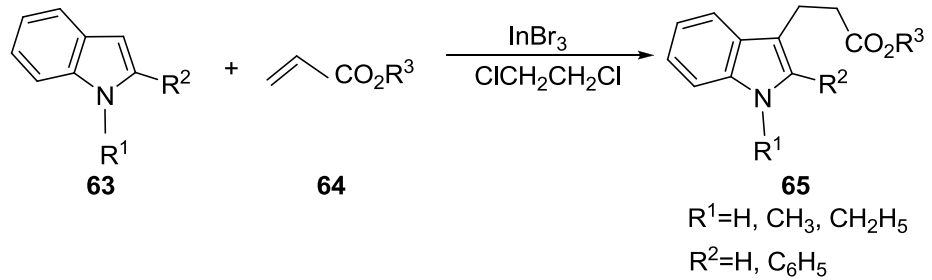


2.6. İndol ve İndol Türevlerinde Michael Tipi Katılmalar

İndoller α,β -doymamış bileşiklerle Michael tipi reaksiyonlar vermektedir. Liu ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada, Michael tipi katılma reaksiyonu ile biyolojik açıdan oldukça önemli olan 3-sübstitüe indol türevlerini yüksek verimle sentezlemişlerdir. Bu sentezler elektronca fakir olefinler (**61**) ve katalizör kullanılarak yapılmıştır. Bu katılma tipi indol türevlerinin sentezi için açık ve etkili bir yöntemdir (Liu *et al.* 2011).



Liu ve grubunun yaptığı bir çalışmada α,β -doymamış ester indollerinin bir Lewis asidi olan InBr_3 katalizörlüğünde Michael tipi katılma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Katalitik miktarda kullanılan InBr_3 ile regioselektif olarak 3-sübstitüe indoller yüksek verimle sentezlenmiştir (Liu *et al.* 2010).



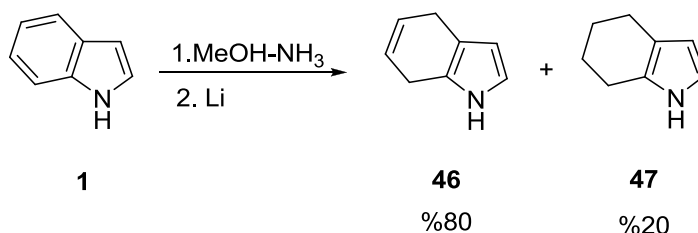
2.7. Çalışmanın Amacı

İndol (1) ve karbazol (2) içeren moleküller önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Bu heterosiklik moleküllerin yeni türevlerinin sentezi üzerine yapılan çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. İndol (1)'in 1,3- ve 2,3-pozisyonlarının türevlendirilmesi yeni trisiklik veya tetrasiklik heteromolekülleri sentezlemek için önem taşımaktadır. Bu çalışmada, indol (1)'in 1,3- ve 2,3-pozisyonlarına farklı sübsitüentler takarak yeni indol türevlerinin sentezi amaçlanmaktadır.

3. MATERİYAL ve YÖNTEMLER

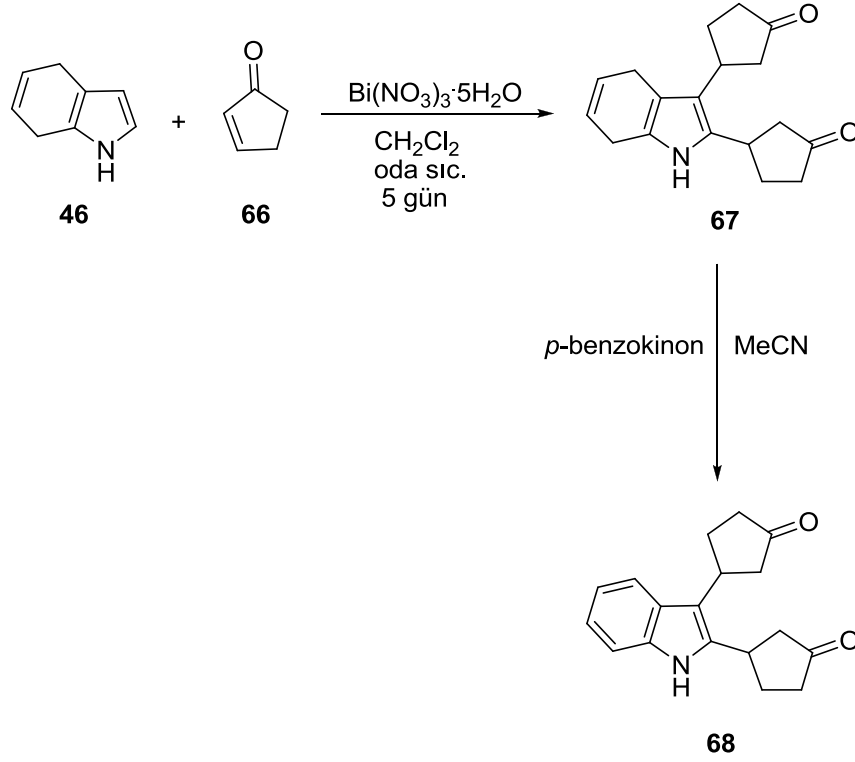
3.1. 3,3'-(1*H*-indol-2,3-diil)disiklopentanon (68)'in sentezi

Hedeflenen disüstitüe indollerin sentezinde 4,7-dihidro-1*H*-indol (**46**) 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 (**1**)'in sıvı amonyak içerisinde metanol ve aşırı lityum ile reaksiyonu sonucu benzen halkasının indirgendiği ürünler olan 4,7-dihidroindol (**46**) ve 4,5,6,7-tetrahidroindol (**47**) sentezlendi. İndirgenme ürünleri **46** ve **47** fraksiyonları kristalizasyon ile ayrıldı.

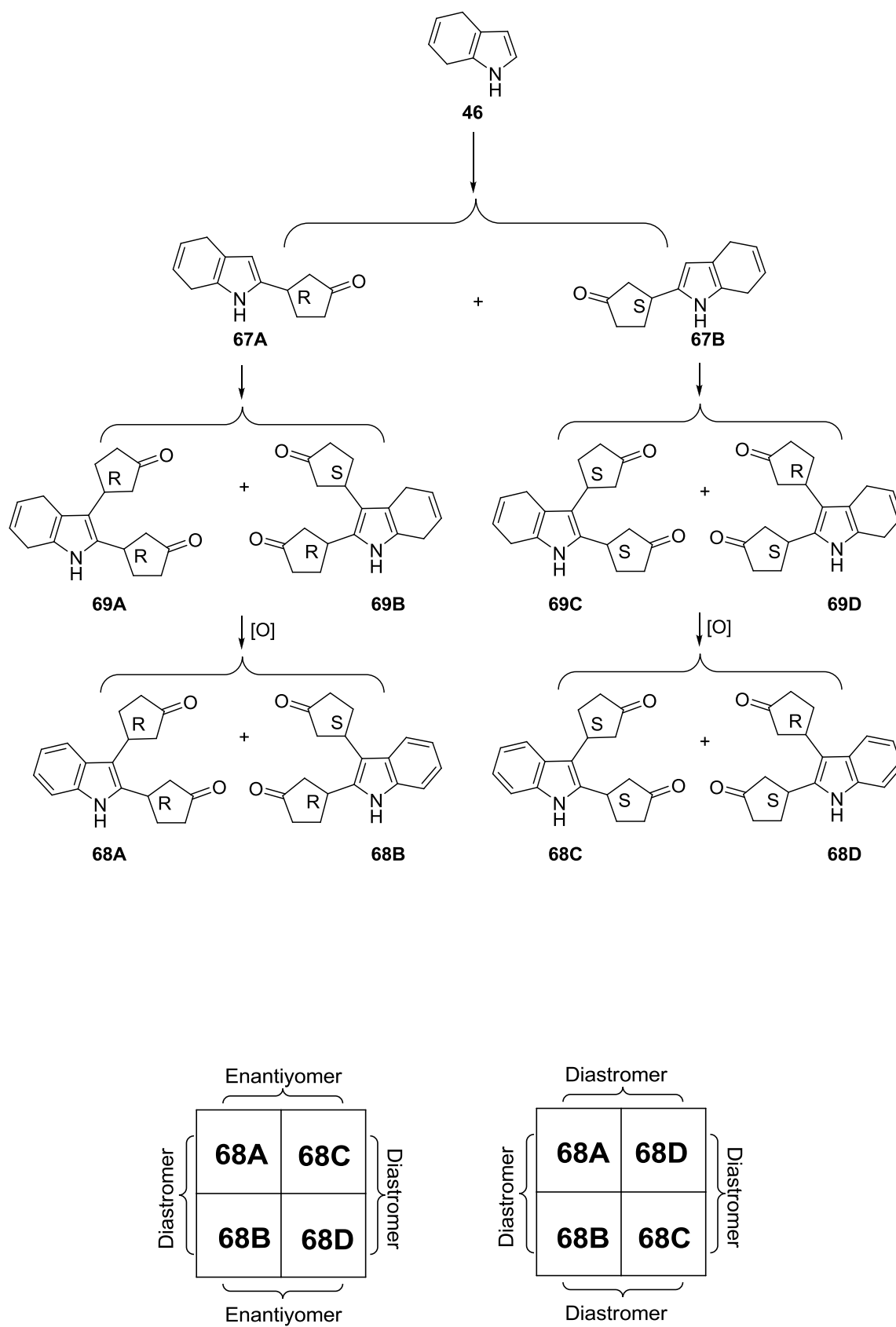


Daha sonra dihidroindol **46**'nın siklopenten-2-on (**66**) ile Michael tipi katılma reaksiyonu incelendi. 2 ekivalent siklopenten-2-on (**66**)'nın kullanıldığı reaksiyon oda sıcaklığında $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. 5 günde tamamlanan reaksiyon sonucu elde edilen ham üründen katalizörü uzaklaştırmak için su ile yıkandı. Başka bir saflaştırma işlemi yapılmadan ham ürünün asetonitril içerisinde *p*-benzokinon ile oksidasyonu gerçekleştirildi. Ekstraksiyon işleminden sonra ürün kolon kromatografisine tabii tutuldu. Kolondan %20 verimle 2,2-disüstitüe indol türevi **68** elde edildi. Bis-Michael katılma ürünü **68**'in ^1H -NMR spektrumu (EK 1. Şekil 1) incelendiğinde indol halkasına ait NH protonu 8.37 ppm'de rezonans olurken diğer aromatik protonların 7.58-7.09 ppm arasında iki dublet ve iki triplet vererek rezonans olduğu görülmektedir. Siklopentanon halkalarının indolün 2- ve 3-pozisyonuna bağlandığı karbon atomlarındaki protonlar yaklaşık 3.80 ve 3.60 ppm arasında multiplet

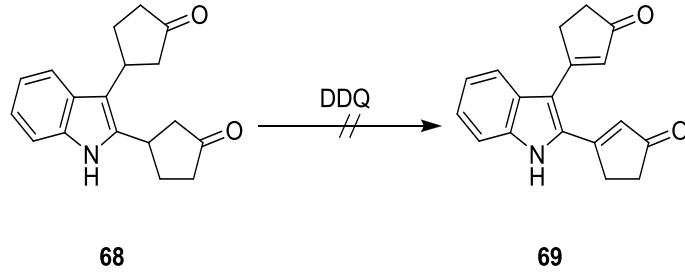
vererek rezonans olmaktadır. Siklopentanon halkalarındaki diğer metilenik protonlar ise 2.90-2.07 ppm arasında multiplet olarak rezonans olmuştur.



2,3-Disübstitüe indol türevi **68**'in ^{13}C -NMR spektrumunda (EK 1. Şekil 1) siklopentanon halkasına ait karbon sinyallerinin beklenenden daha fazla olduğu gözlenmektedir. Bunun moleküldeki iki asimetric merkezden kaynaklandığını düşünmekteyiz. İlk önce **67A** ve **67B**'den meydana gelen rasemik bir karışım oluşmaktadır. Bu rasemik karışım ikinci katılma olurken **69A-D** olarak gösterilen diastromer ve enantiyomerler karışımının oluştuğunu düşünmekteyiz. Bu karışımın yükseltgenmesi de yine diastromer ve enantiyomerlerin bulunduğu karışımı vermektedir. Diastromerler ^{13}C -NMR'da farklı kimyasal kayma değerlerine sahip olacağından karbon rezonans sinyalleri beklenenden daha fazla görülmektedir. Aşağıda enantiyomer ve diastromerler gösterilmiştir.

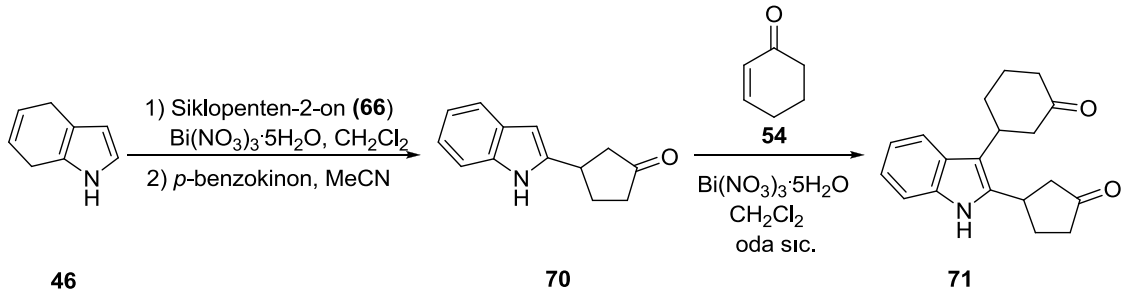


Daha sonra disüstitüe indol türevi **68** molekülünden hedeflenen divinilindol türevi **69**'u elde etmek için güçlü bir oksidant olan DDQ (2,3-dikloro-5,6-disiyanobenzokinon) ile reaksiyonu incelendi. Reaksiyon DDQ'nun farklı ekivalentlerde alınarak denenmesine rağmen olumlu bir sonuç elde edilemedi. Birçok farklı yöntem denenmesine rağmen divinil süstitüe indol sentezi gerçekleştirilemedi.



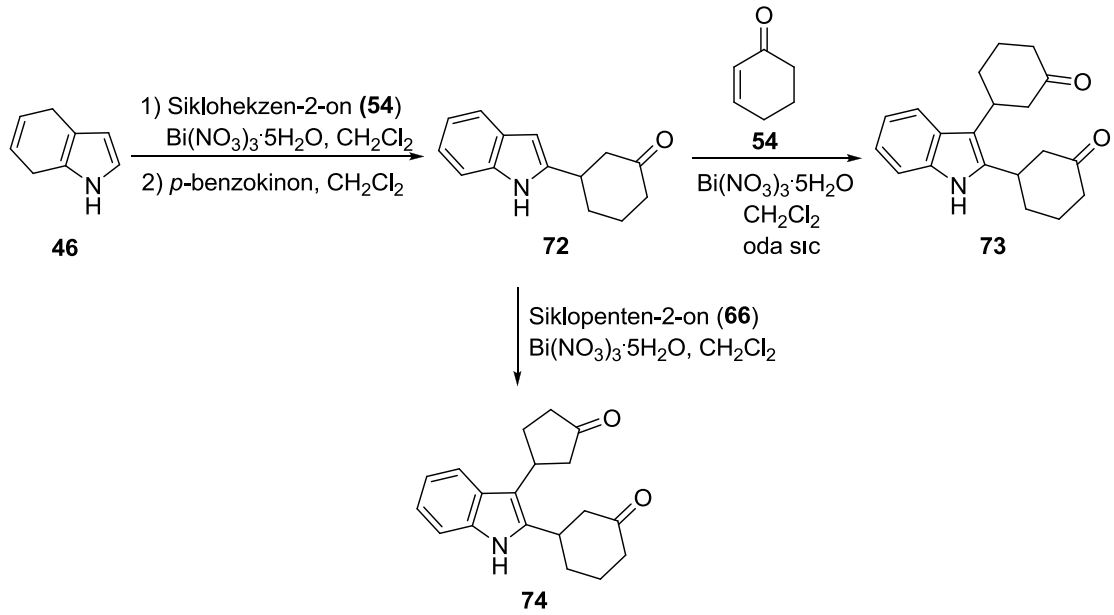
3.2. 3-(2-(3-oksosiklopentil)-1*H*-indol-3-il)sikloheksanon (**71**)'in sentezi

Bunun dışında disüstitüe indol türevi elde etmek için dihidroindol **46**'nın önce siklopenten-2-on (**66**) ile Michael tipi katılma reaksiyonu incelendi ve ilgili katılma ürünü sentezlendi. Katılma ürününün oksidasyonu ile 2-süstitüe indol türevi **70** elde edildi. Bu molekül $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde sikloheksen-2-on (**54**) ile Michael reaksiyonuna tabii tutuldu. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Ürün (**71**) silika jel kolondan saflaştırıldı.



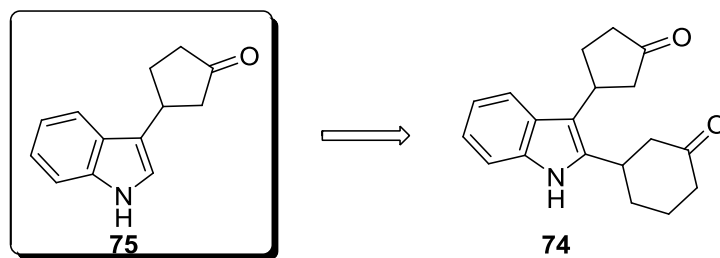
3.3. 3,3'-(1*H*-indol-2,3-diil)disikloheksanon (73) ve 3-(3-(3-okzosiklopentil)-1*H*-indol-2-il)sikloheksanon (74)'ün sentezi

Daha sonra dihidroindol **46**'nın siklohekzen-2-on (**54**) ile Michael tipi katılma reaksiyonu incelendi. Bir ekivalent siklohekzen-2-on (**54**)'ün kullanıldığı reaksiyon oda sıcaklığında $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. 2 günde tamamlanan reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün kısa bir kolondan süzüldü ve kalıntı metilen klorür içerisinde *p*-benzokinon ile oksidasyona tabii tutuldu. Ekstraksiyon işleminden sonra katılma ürünü **72** kısa bir kolondan süzüldü. Elde edilen 2-süstitüe indol türevi **72**'nin $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde siklohekzen-2-on (**54**) ile Michael reaksiyonu incelendi. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra ürün silika jel kolon kromatografisine tabii tutuldu. Kolondan %19 verimle 2,3-disüstitüe indol türevi **73** elde edildi. Bis-Michael katılma ürünü **73**'ün yapısı ^1H , ^{13}C -NMR spektroskopisi ile belirlendi. İndol halkasındaki NH protonu 7.97 ppm'de rezonans olurken aromatik protonların 7.71-7.10 ppm arasında iki tane dublet ve iki tane tripletin dubleti vererek rezonans olduğu görüldü. Sikloheksan halkalarının, indolün 2- ve 3-pozisyonuna bağlandığı karbon atomlarındaki protonların yaklaşık 3.43 ve 3.13 ppm arasında multipler vererek rezonans olduğu, sikloheksanon halkalarındaki diğer metilenik protonların ise 1.6 ve 2.8 ppm arasında multipler olarak rezonans olduğu görülmektedir.



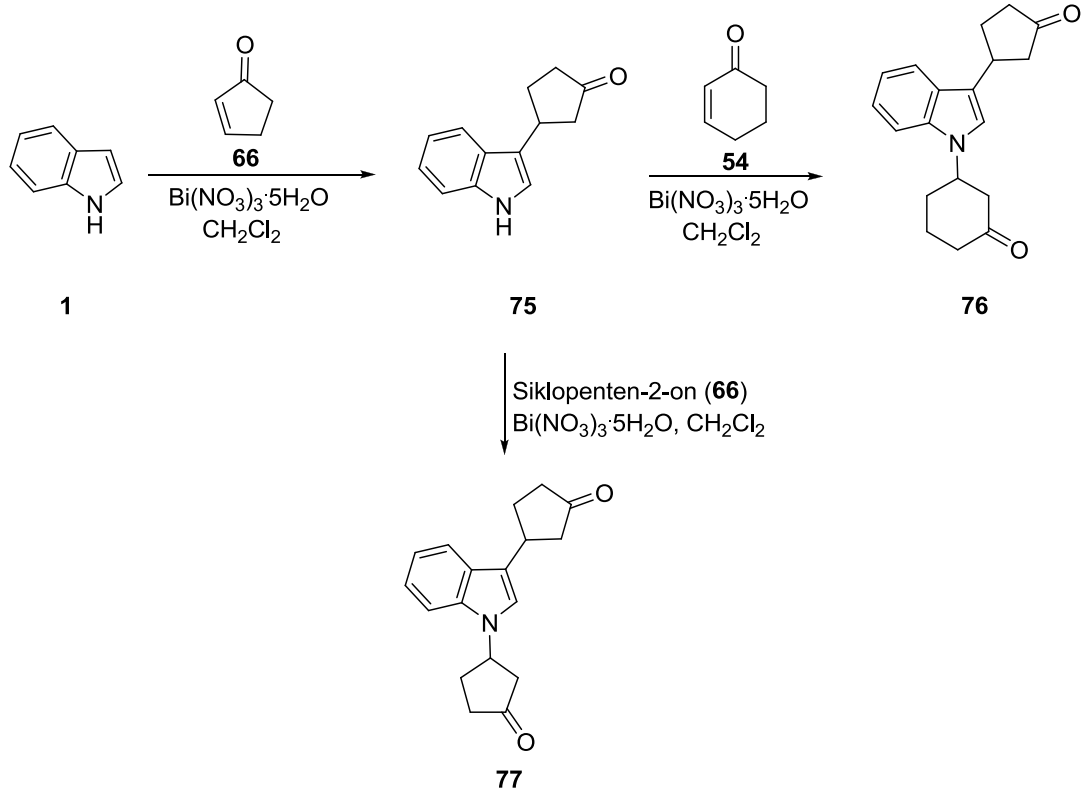
Michael katılma ürünü **72** ile siklopenten-2-on (**66**)'nın $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizli reaksiyonundan da disüstitüe indol **74** elde edildi. Molekölün yapısı diğeri sentezlenen molekülde olduğı gibi spektroskopik olarak aydınlatıldı.

3.4. 3-(3-(3-oksosiklopentil)-1*H*-indol-1-il)sikloheksanon (**76**) ve 3,3'-(1*H*-indol-1,3-diil)disiklopentanon (**77**)'nin sentezi



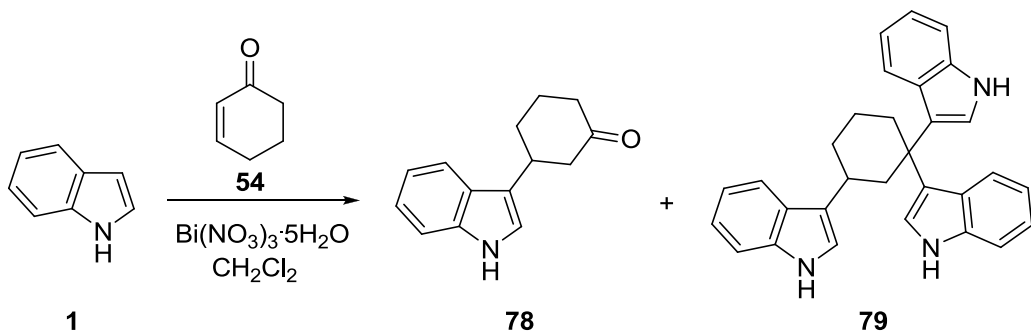
Alternatif bir yolla di-süstitüe indol türevi **74**'ün sentezlerini gerçekleştirmek için 3-süstitüe indol türevi **75** literatürde belirtilen şekilde sentezlendi. İndol ve siklopenten-2-on (**66**)'nın $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizli tepkimesinden elde edilen katılma ürünü **75**'in,

sırasıyla siklohekzen-2-on (**54**) ve siklopenten-2-on (**66**) ile Michael katılma tepkimesi incelendi. Siklohekzenon ve Michael katılma ürünü **75**'in metilen klorür içerisindeki tepkimesinden beklediğimiz 2-sübstitüsyonun yerine 1-sübstitüsyonun gerçekleştiği görüldü. Aynı şekilde siklopentenonun reaksiyonundan da 1,3-disübstitüe ürün elde edildi. İndol'ün 1- ve 3-pozisyonlarının türevlendirildiği moleküller **76** ve **77**'nin her ikisinin de ^1H -NMR spektrumunda NH protonlarına ait karakteristik sinyallerin olmadığı ve yaklaşık 4.5-5.0 ppm'de azotun bağlı olduğu halka karbonlardaki protonların rezonans sinyalleri görülmektedir (EK 1. Şekil 6, Şekil 7).

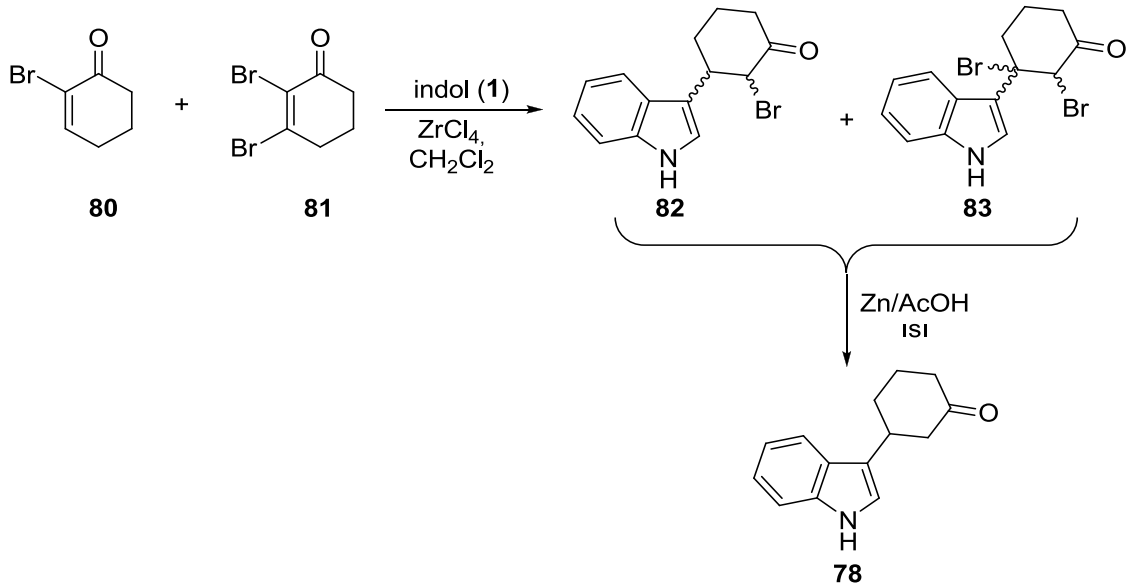


3.5. 3,3'-(1*H*-indol-1,3-diil)disikloheksanon (84)'ün sentezi

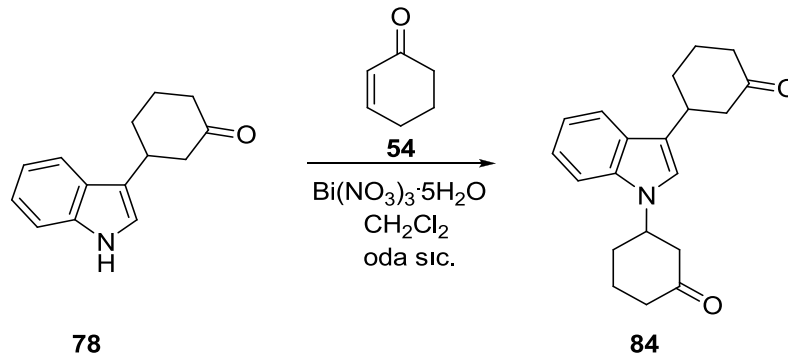
Michael akseptörü olarak kullandığımız sikloheksen-2-on (**54**) ve indol (**1**)'in Michael katılma reaksiyonu $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirilmeye çalışıldı. Metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında ve kaynama şartlarında gerçekleşen katılma sonucunda, beklenen ürünün yanında yan ürün oluşumu da gerçekleşti. Trisindolsikloheksan bileşiği **79** ikincil bir üründür ve özellikle bizim hedeflediğimiz moleküllerin de öncü maddesi olan Michael katılma ürünü **78**'in veriminin düşmesine neden olmaktadır. Molekül **79** aşağıda verilen reaksiyon basamakları sonucu oluşmaktadır. Michael katılma ürünü **78** oluşuktan sonra asidik ortamda (Lewis asit) indol, sikloheksanon molekülündeki keton grubuna katılmaktadır. 1,2-Katılma ürünündeki alkolün asidik ortamdaki dehidratasyonu sonucu oluşacak karbokatyona indolün 3-pozisyonundan Friedel-Crafts alkilasyonu sonucu trisindol yapısı **79** oluşmaktadır.



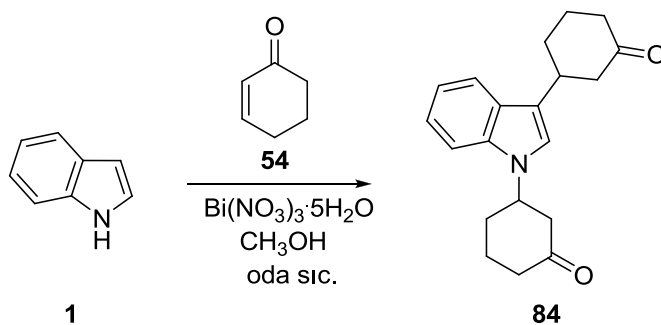
Katılma ürünü **78**'in sentezinde karşılaşılan gerek literatürdeki uyumsuzluklar gerekse sekonder ürün **79**'un oluşmasından dolayı Michael katılma ürünü **78** başka bir yoldan sentezlendi (Sadak 2009).



Michael katılma ürünü **78** $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde siklohekzen-2-on (**54**) ile reaksiyona tabii tutuldu. Reaksiyon metilen klorür içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Bu reaksiyon sonucunda elde edilen ürün bozundu.

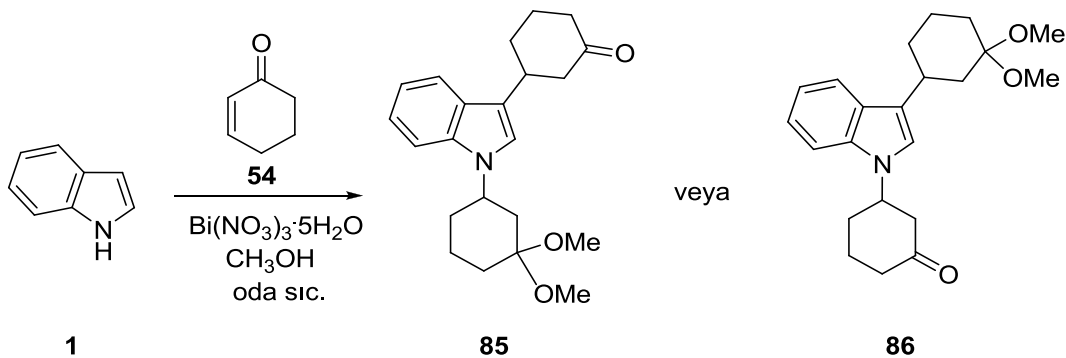


Bu yüzden, Michael katılma ürünü **84**'ü sentezlemek için farklı bir yöntem olarak metanol içerisinde $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde 2 ekv. siklohekzen-2-on (**54**) ile indol (**1**) reaksiyona tabii tutuldu. Bileşik **84** (%15) verimle farklı reaksiyon şartlarıyla sentezlendi.

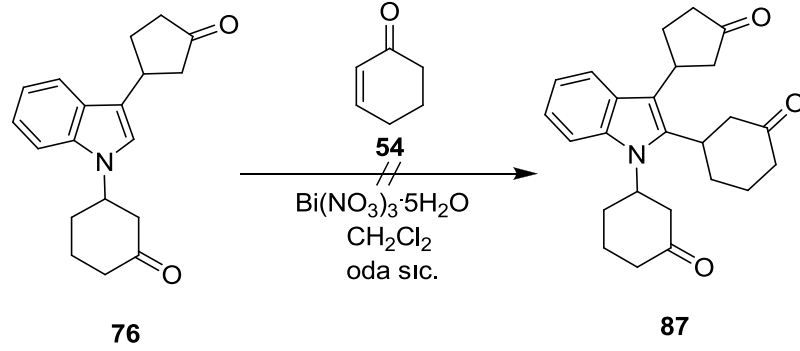


3.6. 3-(1-(3-metoksi-3-metilsikloheksil)-1*H*-indol-3-il)sikloheksanon (**85**)'in veya 3-(3-(3,3-dimethoksisikloheksil)-1*H*-indol-1-il)sikloheksanon (**86**)'nın sentezi

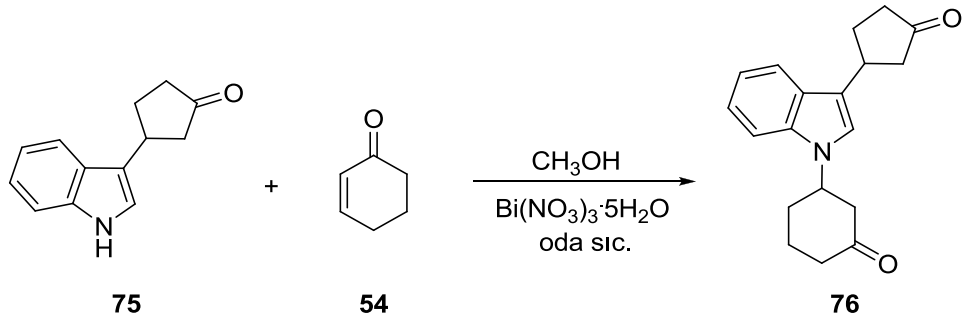
Katılma ürünü **84**'ün eldesinde kullanılan yöntem ile indol (**1**) ve ekivalent miktarı arttırılan siklohekzen-2-on (**54**) reaksiyona tabii tutuldu. Bu reaksiyon sonucunda indol (**1**)'in 1,2,3-pozisyonlarının türevlendirilmesi beklenirken ketal türevleri olan **85** veya **86** nolu katılma ürünlerinin olduğu tespit edildi. Reaksiyon sonucu elde edilen ürünün kesin yapısının **85** veya **86** olduğunu, NMR spektrumlarıyla belirlemek zordur.



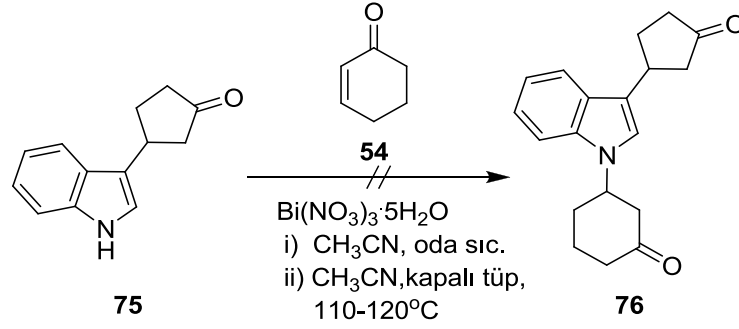
Ayrıca indol (**1**)'in 1,2,3-pozisyonlarının türevlendirilmesi için **76** nolu katılma ürünü metilen klorür içerisinde $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde reaksiyona siklohekzen-2-on (**54**) sokuldu. Ancak hedeflenen molekül sentezlenemedi. Sterik etkiden dolayı beklenen ürünün oluşmadığı düşünülmektedir.



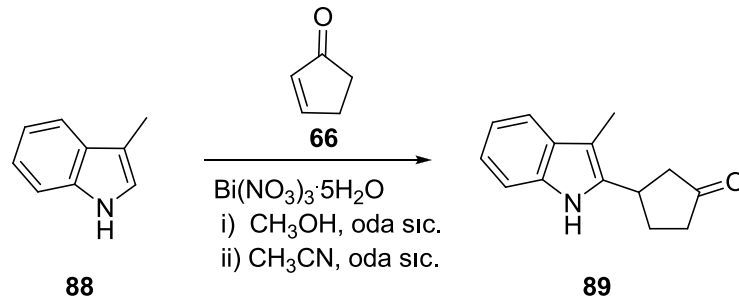
Yaptığımız diğer bir çalışmada ise literatürde belirtildiği gibi indol (**1**)'in 3-pozisyonu dolu iken farklı çözücü ortamlarında indol (**1**)'in 1- ve 2-pozisyonlarının türevlendirilmesini hedefledik. Literatürde yapılan çalışmadaki örneklerden biri olarak indol (**1**)'in 3-pozisyonuna metil grubu bağlı iken siklohekzen-2-on (**54**) varlığında metilen klorür, asetonitril ve metanol çözücüleri içerisinde ayrı ayrı yapılan reaksiyonları incelenmiştir. Çözücü olarak metilen klorür kullanıldığında 3-metil indolün 1- ve 2-pozisyonlarının türevlendiği, metanol içerisinde sadece 2-pozisyonunun, asetonitril içerisinde ise hem 1- hem de 2-pozisyonları türevlendiği gözlenmiştir (Leitch *et al.* 2005). Bu yüzden aynı yöntem kullanılarak Michael katılma ürünü **75**, metanol ve asetonitril çözücüleri varlığında siklohekzen-2-on (**54**) ile ayrı ayrı reaksiyona tabii tutuldu. Metanol çözücüsü içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonda **75** nolu indol türevinin yalnız 1-pozisyonunun türevlendiği gözlendi.



Asetonitril çözücüsü içerisinde ise oda sıcaklığında ve yüksek sıcaklıkta yapılan deneme reaksiyonlarında **75** nolu indol analogunun hiçbir pozisyonunun türevlendirilemediği belirlendi.

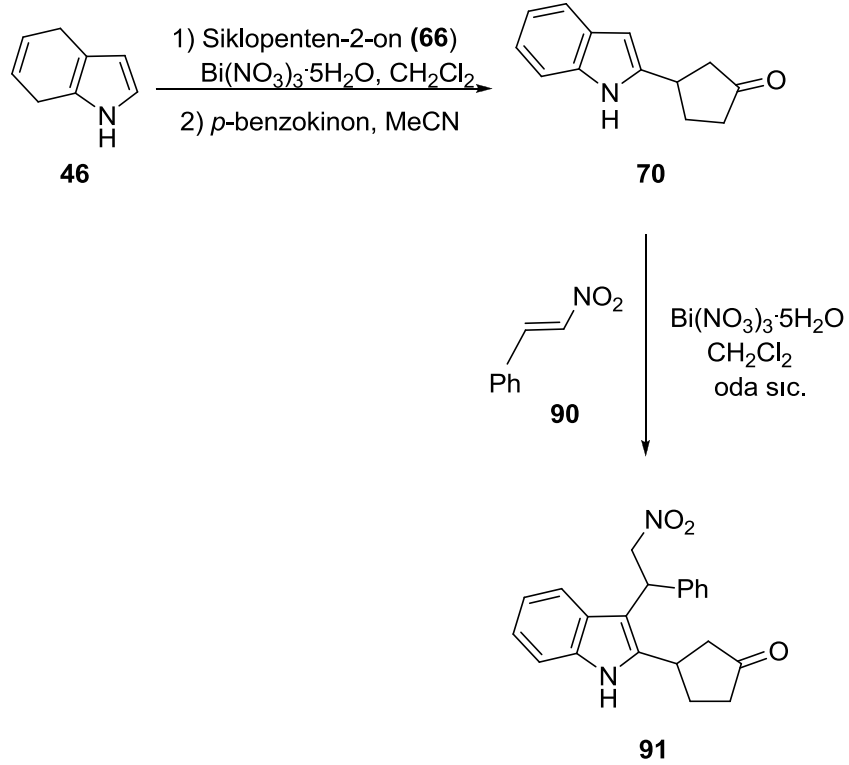


Bu çalışmanın devamı olarak aynı literatürden yola çıkılarak 3-metil indolün siklopenten-2-on (**66**) ile asetonitril ve metanol çözücülerinin içerisinde ayrı ayrı reaksiyonu yapıldı. Sonuç olarak asetonitril ve metanol çözücülerinin her ikisinde de yalnız 2-pozisyonundan katılma gözlemlendi. Çözücü olarak asetonitrilin kullanıldığı reaksiyon kolon kromatografisine tabii tutuldu. Kolon sonucunda **89** nolu molekül saf olarak elde edildi.



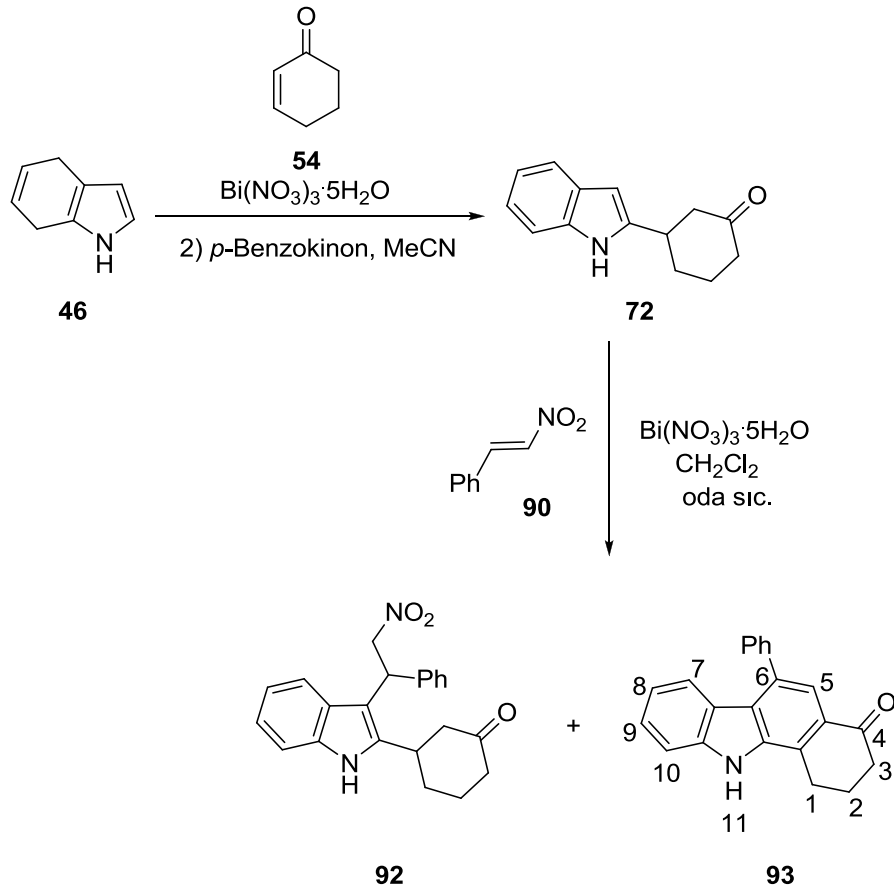
3.7. 3-(3-(2-nitro-1-feniletıl)-1H-indol-2-il)siklopentanon (91)'in sentezi

Molekül **91**'in sentezinde ilk olarak çıkış bileşiğı dihidroindol **46**'nın siklopenten-2-on (**66**) ile Michael tipi katılma reaksiyonu incelendi. Bir ekivalent siklopenten-2-on (**66**)'nın kullanıldığı reaksiyon oda sıcaklığında $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Reaksiyona 3 gün devam edildi ve elde edilen ham ürün kısa bir kolondan süzöldü. Süzme sonucu elde edilen madde asetonitril içerisinde *p*-benzokinon ile oksidasyona tabii tutuldu. Ekstraksiyon işleminden sonra katılma ürün **70** metilen klorür içerisinde $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde nitrostiren (**90**) ile Michael reaksiyonu incelendi. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Elde edilen ürün **91** kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

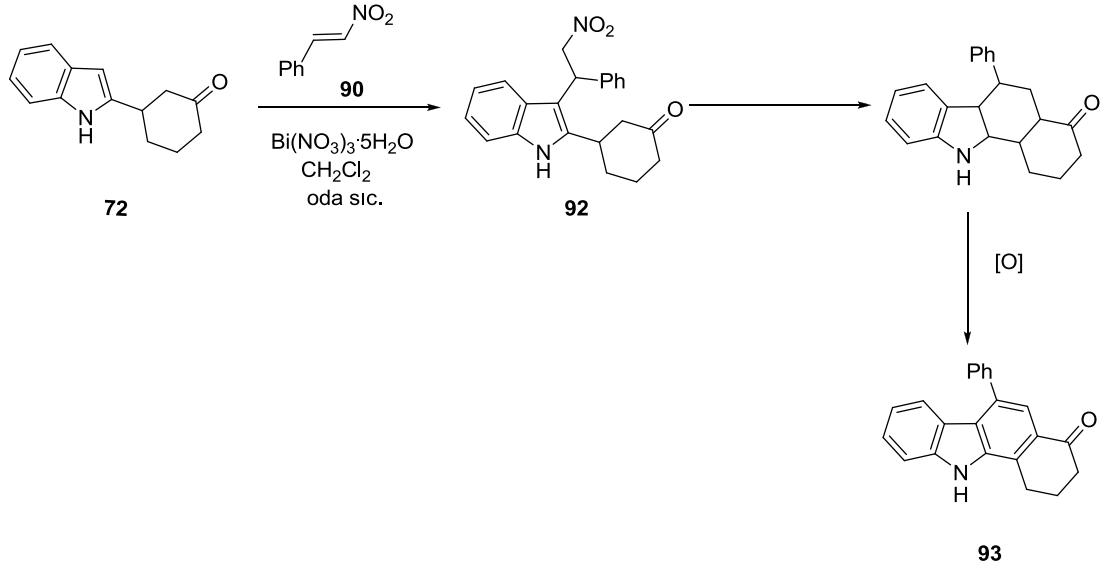


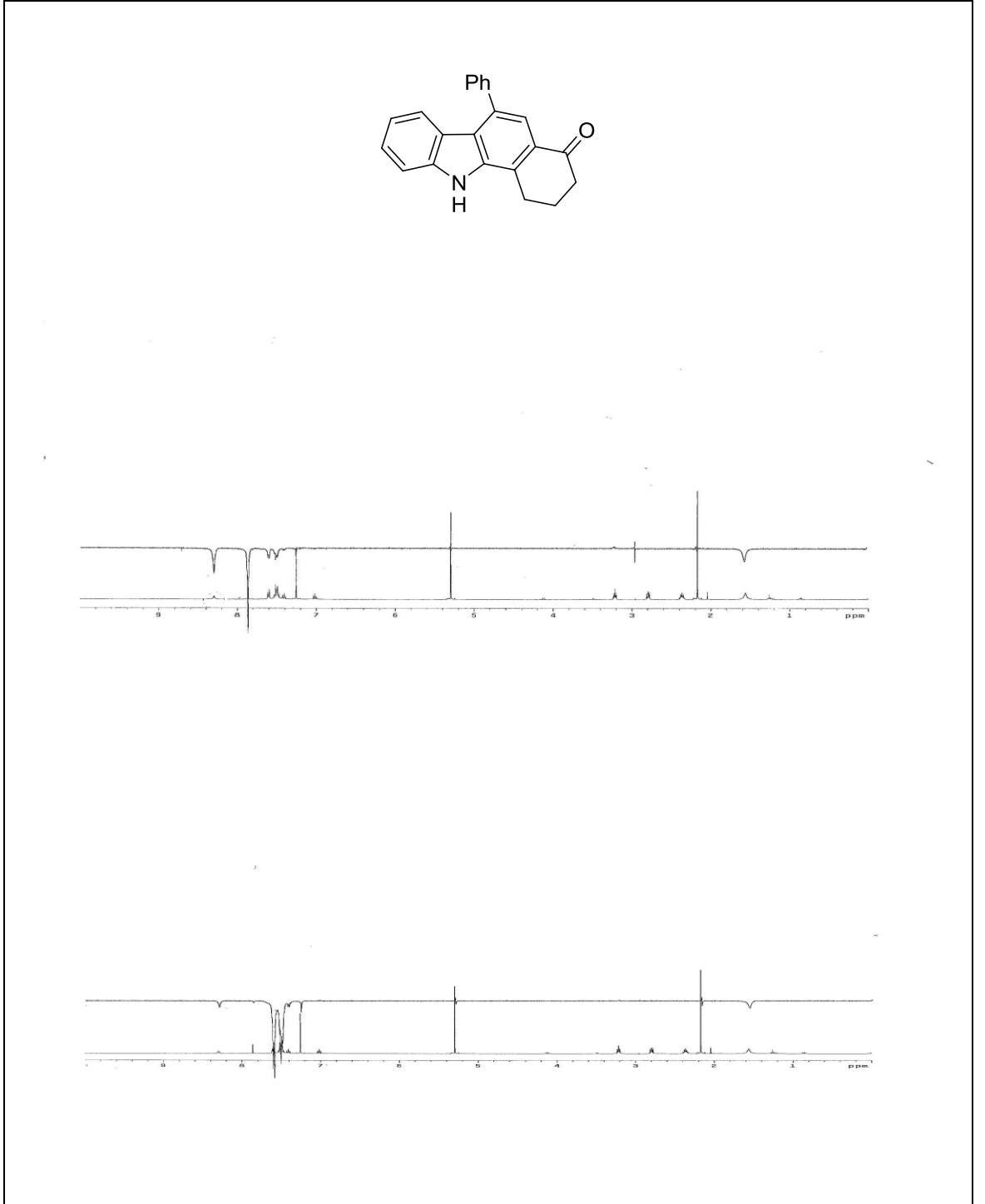
3.8. Michael katılma ürünü 72'nin nitrostiren (90) ile reaksiyonu

Benzer bir çalışmada da 2-süstitüe indol 72'nin metilen klorür içerisinde $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde nitrostiren (90) ile Michael reaksiyonu incelendi. Reaksiyon sonucunda iki ürün oluşumu gözlemlendi. Bunlardan 93 nolu molekül saflaştırılırken, 92 nolu molekül saflaştırılamadı.



Molekül (**93**)'ün yapısı spektroskopik olarak ortaya kondu. Molekülün ^1H -NMR spektrumunda 7.8 ppm'deki sinyal H_5 protonuna, 3.2 ppm'deki triplet H_3 protonlarına, 2.8 ppm'deki triplet H_1 protonlarına, 2.4 ppm'deki pentet H_2 protonlarına aittir. Molekülün ^{13}C ve APT spektrumları molekülün yapısıyla uyum içerisindedir. Molekülün APT spektrumunda gözlenen 9 tane kuvarterner ve 3 tane metilenik (CH_2) karbon pozitif yönde sinyal verirken molekülde bulunan 10 tane metin (CH) karbonları negatif yönde sinyal vermektedir (**EK 1. Şekil 12**). Molekülün 7 nolu karbonundaki proton NOE yapıldığı zaman 5 nolu karbondaki protonun NOE vermediği gözlemlendi. Karbazol türevi **93** için önerilen oluşum mekanizması aşağıda gösterilmiştir.





Şekil 1. Katılma ürünü **93**'ün 400 MHz ^1H -NMR spektrumu ve 400 MHz NOE-DIFF ^1H -NMR spektrumları

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

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

4.2. Kromatografik ayrımlar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ¹H-NMR spektrumları

¹H-NMR Varian 200 MHz spektrometre

¹H-NMR Varian 400 MHz spektrometre

4.3.2. ^{13}C -NMR spektrumları

^{13}C -NMR Varian 50 MHz Spektrometre

^{13}C -NMR Varian 100 MHz Spektrometre

4.3.3. IR spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.3.4. Elementel analiz

Leco CHNS-932 (Michigan, USA).

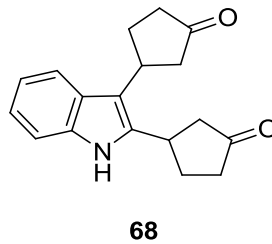
4.4. Deneysel Kısım

4.4.1. İndol (1)'in Birch reaksiyonu

2 Litrelik üç boyunlu bir balonun boyunlarından birisine mekanik katıştırıcı diğerlerine amonyak yoğunlaştırıcı ve azot gazı takıldı. Balon etil asetat banyosunda tutulurken sıvı azot ile dıştan soğutma yapıldı. Soğutma sırasında azot gazının balonun içerisinden geçişine müsaade edildi. Banyo yeterince soğutulduktan sonra kondansöre amonyak gazı takıldı. Sürekli soğutulan kondansörden amonyak gazı geçirilerek 500 mL amonyak sıvılaştırıldı. Daha sonra hızlı bir şekilde 25 g (0.21 mol) indolün 128 g metanol'deki çözeltisi dikkatli bir şekilde reaksiyon kabına aktarıldı. Homojen bir karışımın elde edilmesi için 10 dakika karıştırılan karışıma 6 g (0.84 mol) parça parça lityum 5 dakika içinde ilave edildi. Lityum ilave edildikten sonra bu sıcaklıkta 5 dakika daha reaksiyon devam ettirildi. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Sonra dikkatli bir şekilde 5 g amonyum klorür ve 300 mL su

reaksiyon karışımına ilave edildi. Karışıma 3x150 mL eter ilave edilip, organik faz doygun NaHCO_3 (2x100 mL) çözeltisiyle yıkandı. İki kez suyla yıkanan organik faz MgSO_4 üzerinden kurutulup, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. 23 g elde edilen ham ürünün hekzan'da kristallendirilmesiyle 4,7-dihidro-1*H*-indol (**46**) saflaştırıldı (18 g, %70). Açık sarı renkli kristallerin erime noktası 35-36°C olarak bulundu. Kristal üstünün yeniden eter/hekzan'dan kristallendirilmesiyle 3 g (%11.6) 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (**47**) elde edildi. Bu molekül oda sıcaklığında erimektedir (Çavdar and Saraçoğlu 2005).

4.4.2. 3,3'-(1*H*-İndol-2,3-diil)disiklopentanon (**68**)'in sentezi



1.77 g (14.9 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**46**) ve 2.44 g (29.8 mmol) siklopent-2-enon (**66**) CH_2Cl_2 (15 mL) içerisinde çözüldü. Karışıma 42 mg (0.087 mmol) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ilave edildikten sonra oda sıcaklığında 5 gün manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı CH_2Cl_2 (50 mL) ile seyreltilip suyla (3x25 mL) yıkandı. Na_2SO_4 üzerinden kurutulan organik fazın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün (2.03 g) 20 mL asetonitril'de çözülerek üzerine 1.12 g (10.2 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında dört gün karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne CH_2Cl_2 (30 mL) ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2x30 mL) daha sonra tuzlu su (30 mL) ile yıkanarak Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen 1.50 g ham ürün silika jel kolon üzerinden aseton-hekzan (%10) karışımından saflaştırıldı. Kolondan elde edilen 420 mg (%20) 3,3'-(1*H*-indol-2,3-

diil)disiklopentanon (**68**) molekülü aseton/hekzan karışımından kristallendirildi. Sarı renkli kristaller saf olarak elde edildi.

Erime Noktası: 176-177 °C

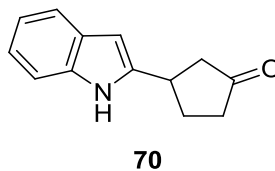
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (m, NH, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.35 (bd, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.18 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, =CH, 1H), 7.09 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, =CH, 1H), 3.84-3.75 (m, CH, 1H), 3.70-3.60 (m, CH, 1H), 2.90-2.81 (m, CH₂, 1H), 2.73-2.62 (m, CH₂, 1H), 2.60-2.19 (m, CH₂, 9H), 2.16-2.07 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 219.55, 217.20, 136.19, 135.48, 135.50, 119.80, 119.50, 119.50, 112.88, 111.50, 44.99, 44.80, 44.74, 44.67, 39.74, 39.03, 3.80, 34.75, 34.28, 34.24, 30.65, 30.41, 30.32, 30.22.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3365, 3054, 2962, 2883, 1734, 1493, 1462, 1401, 1340, 1310, 1233, 1152, 978, 743.

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₁₈H₁₉NO₂): % C, 76.84; % H, 6.81; %N, 4.98
Bulunan: % C, 77.23; % H, 6.78; % N, 4.89.

4.4.3. 3-(1*H*-İndol-2-il)siklopentanon (**70**)'in sentezi

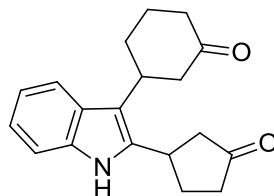


1.00 g (8.40 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**46**) CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldü ve 689 mg (8.40 mmol) siklopent-2-enon (**66**) ilave edildi. Karışıma 24 mg (0.05 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi ve oda sıcaklığında 3 gün manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı CH₂Cl₂ (50 mL) seyreltilip suyla (3x25 mL) yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutulan organik fazın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün (929 mg) 20 mL asetonitril'de çözülerek üzerine 756 mg (6.93 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında iki gün karıştırıldı ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne 30 mL CH₂Cl₂ ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2x30 mL) daha sonra tuzlu (30 mL) su ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 439 mg (%48) 3-(1*H*-indol-2-il)siklopentanon (**70**) elde edildi.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (bs, NH, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.68 Hz, =CH, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.05 Hz, =CH, 1H), 7.14 (m, CH, 2H), 6.30 (t, *J* = 1.1 Hz, =CH, 1H), 3.56 (m, CH, 1H), 2.71 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 18.3 Hz, CH, 1H), 2.46-2.42 (m, CH₂, 3H), 2.31 (m, CH₂, 1H), 2.12 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 217.87, 140.86, 136.36, 128.53, 121.96, 120.41, 120.20, 110.77, 99.03, 44.74, 38.18, 35.80, 29.94, 29.77.

4.4.4. 3-(2-(3-Oksosiklopentil)-1*H*-indol-3-il)sikloheksanon (71)'in sentezi



71

439 mg (2.20 mmol) 3-(1*H*-indol-2-il)siklopentanon (**70**) ve 212 mg (2.2 mmol) sikloheksen-2-enon (**54**) CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldü. Karışıma 11 mg (0.022 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi ve oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı CH₂Cl₂ (50 mL) ile seyreltilip suyla (3x25 mL) yıkandı. Na₂SO₄ ile kurutulan organik fazın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen 500 mg ham ürün silika jel kolon üzerinden aseton-hekzan (%20) ile elüe edildi. Kolondan elde edilen 100 mg (%15) 3-(2-(3-oksosiklopentil)-1*H*-indol-3-il)sikloheksanon (**71**) aseton/hekzan karışımından kristallendirildi. Beyaz renkli kristaller saf olarak elde edildi.

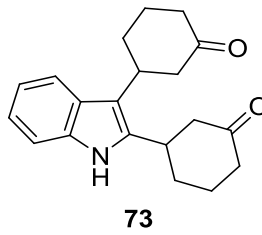
Erime Noktası: 177-178 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (m, NH, 1H), 7.71 (bd, *J* = 7.3 Hz, =CH, 1H), 7.34 (bd, *J* = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.17 (bd, *J* = 7.5 Hz, =CH, 1H), 7.11 (bt, *J* = 7.3 Hz, =CH, 1H), 3.74-3.68 (m, CH, 1H), 3.29-3.21 (m, CH, 1H), 3.11-3.02 (m, CH₂, 1H), 2.71-2.50 (m, CH₂, 1H), 2.49-2.21 (m, CH₂, 9H), 2.12-1.97 (m, CH₂, 2H), 1.85-1.78 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 216.36, 216.23, 211.15, 210.10, 135.79, 135.74, 134.17, 134.11, 126.63, 126.59, 121.80, 119.61, 119.57, 119.51, 114.90, 114.87, 111.17, 48.38, 48.25, 44.71, 44.57, 41.40, 38.67, 37.47, 37.37, 33.97, 33.87, 31.78, 31.70, 30.32, 30.22, 26.13, 26.11.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3364, 3057, 2940, 2863, 1741, 1703, 1491, 1461, 1396, 1337, 1316, 1264, 1156, 1102, 911, 732.

4.4.5. 3,3'-(1*H*-İndol-2,3-diil)disikloheksanon (73)'ün sentezi



1.60 g (13.44 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**46**) 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Üzerine 1.29 g (13.44 mmol) siklohekzen-2-on (**54**) ilave edildi. Karışıma 48.5 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 gün manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı kısa bir silika jel (5 g) kolondan CH₂Cl₂ (300 mL) ile süzüldü. 2.63 g olarak elde edilen ham ürün 20 mL CH₂Cl₂ de çözülerek üzerine 2.00 g (18.34 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne 30 mL CH₂Cl₂ ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2x30 mL) daha sonra 30 mL tuzlu su ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün (1.34 gr) kısa bir silika jel (5 g) kolondan aseton/hekzan (%5) ile süzüldü. 327 mg katılma ürünü **72** elde edildi. 327 mg (1.53 mmol) 3-(1*H*-indol-2-il)sikloheksanon (**72**) ve 147 mg (1.53 mmol) siklohekzen-2-on (**54**) 25 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Karışıma 48.5 mg (0.1 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 gün manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra ham ürün (380 mg) silika jel (20 g) kolondan aseton/hekzan üzerinden (%15) yürütüldü. 92 mg (%19) olarak elde edilen koyu sarı renkli 3,3'-(1*H*-indol-2,3-diil)disikloheksanon (**73**) molekülü aseton/hekzan karışımından kristallendirildi. Koyu sarı renkli kristaller saf olarak elde edildi.

Erime Noktası: 208-210 °C

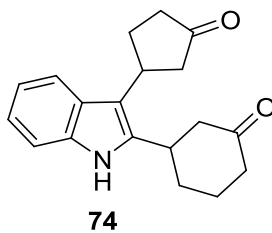
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (bs, NH, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, =CH, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, =CH, 1H), 7.16 (td, *J* = 8.1, 1.0 Hz, =CH, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, =CH, 1H), 3.43-3.38 (m, CH, 1H), 3.18-3.13 (m, CH, 1H), 3.10-3.03 (m, CH₂, 1H), 2.63-2.36 (m, CH₂, 8H), 2.25-2.08 (m, CH₂, 3H), 1.97-1.78 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 211.54, 211.15, 210.07, 209.97, 136.04, 135.94, 135.91, 135.84, 126.70, 126.60, 121.88, 119.94, 119.82, 119.73, 113.89, 113.84, 111.39, 48.47, 48.29, 47.92, 47.54, 41.61, 41.57, 41.47, 41.45, 37.47, 37.28, 36.40, 36.27, 32.12, 31.98, 31.94, 31.87, 31.12, 26.30.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3369, 3053, 3001, 2941, 2859, 1706, 1459, 1311, 1222.

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₂₀H₂₃NO₂): % C, 77.64; % H, 7.49; % N, 4.38; Bulunan: % C, 77.64; % H, 7.45; % N, 4.39.

4.4.6. 3-(3-(3-oksosiklopentil)-1H-indol-2-il)sikloheksanon (74)'ün sentezi



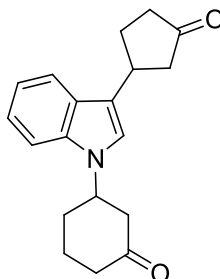
1.00 g (8.40 mmol) 4,7-dihidro-1H-indol (**46**) ve 806 mg (8.40 mmol) siklohekzen-2-on (**54**) CH₂Cl₂ (25 mL) içerisinde çözüldükten sonra 24 mg (0.05 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Oda sıcaklığında 5 gün karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı CH₂Cl₂ (50 mL) seyreltilip suyla (3x25 mL) yıkandı. Na₂SO₄ ile kurutulan organik fazın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı.

Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 1.27 g ham ürün 20 mL CH_2Cl_2 'de çözülerek üzerine 964 mg (8.84 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne 30 mL CH_2Cl_2 ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2x30 mL) daha sonra 30 mL tuzlu su ile yıkanarak Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 554 mg (%44) 3-(1*H*-indol-2-il)sikloheksanon (**72**) elde edildi. Aseton/heksan karışımından kristallendirilen 90 mg (0.42 mmol) 3-(1*H*-indol-2-il)sikloheksanon **72**, 15 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü üzerine 34.64 mg (0.42 mmol) siklopenten-2-on ve 48.5 mg (0.01 mmol) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra çözücü uzaklaştırıldı ve ham ürün (153 mg) silika jel (15 g) kolondan aseton/heksan üzerinden (%25) yürütüldü. 20 mg (%16) 3-(3-(3-oksosiklopentil)-1*H*-indol-2-il)sikloheksanon (**74**) kristali elde edildi. Molekül bozulduğu için erime noktasına bakılamadı.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (bs, NH, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, =CH, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, =CH, 1H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, =CH, 1H), 7.0 (t, $J = 7.8$ Hz, =CH, 1H), 3.59-3.50 (m, CH, 1H), 3.49-3.46 (m, CH, 1H), 2.84-2.77 (m, CH_2 , 1H), 2.63-2.25 (m, CH_2 , 10H), 2.08-1.82 (m, CH_2 , 3H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 219.02, 209.94, 136.70, 136.11, 136.06, 126.46, 121.96, 119.84, 119.69, 119.64, 111.93, 111.46, 76.89, 48.07, 47.83, 44.55, 44.46, 41.47, 39.69, 39.67, 36.50, 36.44, 34.63, 34.57, 32.05, 31.87, 31.08, 30.16 30.10, 29.89, 25.54, 25.51.

4.4.7. 3-(3-(3-oksosiklopentil)-1*H*-indol-1-il)sikloheksanon (76)'nın sentezi



76

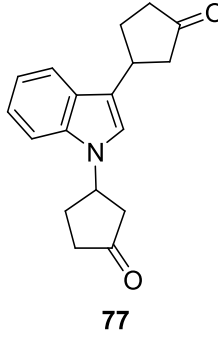
1.00 g (8.54 mmol) indol (**1**) ve 0.70 g (8.54 mmol) siklopenten-2-on (**66**) 20 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Karışıma 12.13 mg (0.025 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi ve oda sıcaklığında 4 gün manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı kısa bir silika jel (5 g) kolondan aseton/hekzan (%10) ile süzüldü. 618 mg (%36) katılma ürünü **75** elde edildi. 618 mg (3.10 mmol) 3-(1*H*-indol-3-il)siklopentanon (**75**) ve 298 mg (3.10 mmol) siklohekzen-2-on **54**'ün 20 mL CH₂Cl₂'deki çözeltisine, 12.13 mg (0.025 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandıktan sonra, ham üründen 786 mg alınarak kısa bir silika jel (5 g) kolondan aseton/hekzan (%10) ile süzüldü. 492 mg (%29) 3-(3-(3-oksosiklopentil)-1*H*-indol-1-il)sikloheksanon (**76**) açık sarı renkli sıvı elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, =CH, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.26 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, =CH, 1H), 7.15 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, =CH, 1H), 7.0 (s, CH, 1H), 4.68-4.63 (m, CH, 1H), 3.73-3.67 (m, CH, 1H), 2.91-2.86 (m, CH₂, 1H), 2.81-2.73 (m, CH₂, 1H), 2.57-2.27 (m, CH₂, 10H), 2.24-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.86-1.74 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 219.23, 208.08, 136.39, 127.43, 122.46, 119.74, 119.66, 119.63, 118.63, 109.73, 54.37, 48.50, 48.48, 45.58, 45.51, 41.04, 38.42, 38.39, 34.08, 31.74, 30.21, 30.18, 29.91, 22.56.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 1738, 1712, 1610, 1463, 1403, 1313, 1272, 1219, 1185.

4.4.8. 3,3'-(1*H*-İndol-1,3-diil)disiklopentanon (77)'nin sentezi



1.00 g (8.54 mmol) indol (**1**) ve 1.40 g (17.08 mmol) siklopenent-2-on (**66**) 20 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Karışıma 24.25 mg (0.025 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi ve oda sıcaklığında 6 gün manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 50 mL CH₂Cl₂ ile seyreltilen karışım su (3x25 mL) ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (1.81 mg) silika jel (20 g) kolondan aseton/hekzan (%15) ile süzülür ve 650 mg (%27) 3,3'-(1*H*-indol-1,3-diil)disiklopentanon (**77**) elde edildi. Aseton/hekzan karışımından kristallendirilen sarı renkli ürün saf olarak elde edildi.

Erime Noktası: 92-94°C

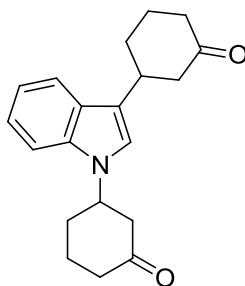
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, =CH, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, =CH, 1H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, =CH, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.6, 0.7 Hz, =CH, 1H), 6.99

(s, CH, 1H), 5.13-5.06 (m, CH, 1H), 3.74-3.66 (m, CH, 1H), 2.90-2.84 (m, CH₂, 1H), 2.79-2.72 (m, CH₂, 1H), 2.68-2.28 (m, CH₂, 9H), 2.18-2.01 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 219.13, 214.86, 137.02, 127.76, 122.52, 119.84, 119.72, 119.70, 118.60, 109.98, 53.24, 45.58, 45.54, 44.76, 44.75, 38.53, 37.61, 34.12, 34.11, 30.23, 30.21, 29.82, 29.81.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 1741, 1607, 1464, 1401, 1313, 1221, 1152.

4.4.9. 3,3'-(1*H*-indol-1,3-diil)disikloheksanon (**84**)'ün sentezi



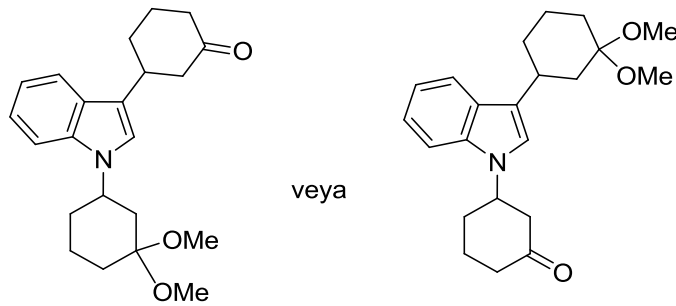
0.5 g (4.27 mmol) indol (**1**) ve 0.84 g (8.5 mmol) sikloheksen-2-on (**54**) 20 mL metanol içerisinde çözüldü. Karışıma 12.13 mg (0.025 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 gün manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandıktan sonra ham ürün (1040 mg) silika jel (15 g) kolondan aseton/hekzan üzerinden (%15) yürütüldü. 430 mg (%15) 3,3'-(1*H*-indol-1,3-diil)disikloheksanon (**84**) kahverengi sıvı olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, =CH, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, =CH, 1H), 7.23 (m, CH, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.8, Hz, *J* = 0.8 Hz, =CH, 1H), 6.97 (s, CH, 1H), 4.63 (m, CH, 1H), 3.45 (m, CH, 1H), 2.90-2.75 (m, CH₂, 2H), 2.65-2.36 (m, CH₂, 4H), 2.32-1.92 (m, CH₂, 8H), 1.86-1.73 (m, CH₂, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 211.96, 208.30, 136.07, 126.93, 126.91, 122.33, 120.10, 119.99, 119.72, 119.68, 119.65, 109.67, 109.66, 54.34, 54.32, 48.53, 48.50, 48.34, 48.33, 41.82, 41.08, 36.26, 36.23, 32.00, 31.96, 31.70, 25.14, 25.12, 22.57.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3404, 3126, 3051, 2948, 2865, 1713, 1610, 1550, 1463, 1419, 1365, 1343, 1314, 1272, 1220, 1185, 1127, 1100, 1036, 1017, 970.

4.4.10. 3-(1-(3-metoksi-3-metilsikloheksil)-1H-indol-3-il)sikloheksanon (85)'in veya 3-(3-(3,3-dimetoksisikloheksil)-1H-indol-1-il)sikloheksanon (86)'nın Sentezi



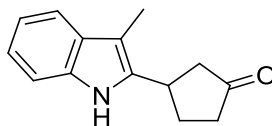
0.6 g (5.12 mmol) indol (**1**) ve 0.84 g (25 mmol) siklohekzen-2-on (**54**) 20 mL metanol içerisinde çözüldü. Karışıma 48.5 mg (0.01 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 gün manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandıktan sonra ham ürün (2459 g) silika jel (15 g) kolondan aseton/heksan üzerinden (%5) yürütüldü. 820 mg (%11) 3-(1-(3-metoksi-3-metilsikloheksil)-1H-indol-3-il)sikloheksanon (**85**) veya 3-(3-(3,3-dimetoksisikloheksil)-1H-indol-1-il)sikloheksanon (**86**) koyu sarı sıvı olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, J = 7.9Hz, =CH, 1H), 7.43 (d, J = 8.3Hz, =CH, 1H), 7.23 (td, J = 8.1 Hz, J = 0.9 Hz, =CH, 1H), 7.13 (t, J = 7.5Hz, =CH, 1H), 6.99 (s, CH, 1H), 4.46 (tt, J = 3.5Hz, J = 11.9Hz, =CH, 1H), 3.45 (m, CH, 1H), 3.26 (s, CH₃, 3H), 3.23 (s, CH₃, 3H), 2.80 (m, CH₂, 1H), 2.63 (m, CH₂, 1H), 2.44 (m, CH₂, 3H), 2.29-1.93 (m, CH₂, 5H), 1.89-1.57 (m, CH₂, 5H), 1.41 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 211.74, 136.33, 126.84, 121.85, 120.50, 120.48, 119.44, 119.21, 118.93, 118.91, 109.91, 100.71, 52.10, 48.47, 47.96, 47.82, 41.80, 39.92, 36.39, 36.37, 32.64, 32.59, 32.17, 32.00, 31.97, 25.23, 21.24.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3404, 3051, 2945, 2865, 2829, 1712, 1610, 1549, 1522, 1463, 1346, 1314, 1256, 1221, 1152, 1092, 1055, 1016, 954, 927, 912.

4.4.11. 3-(3-metil-1*H*-indol-2-il)siklopentanon (87)'nin sentezi



0.20 g (1.52 mmol) 3-metil-1*H*-indol (**88**) ve 0.126 gr (1.52 mmol) siklopeten-2-on (**54**) CH₃CN (20 mL) içerisinde çözüldükten sonra 12 mg (0.0125 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (390 mg) silika jel (10 g) kolondan etilasetat/hekzan üzerinden (%30) yürütüldü. 238 mg (%62) 3-(3-metil-1*H*-indol-2-il)siklopentanon (**89**) elde edildi. Molekül etilasetat/hekzan karışımından kristallendirildi. Turuncu renkli kristaller saf olarak elde edildi.

Erime Noktası: 151-153°C

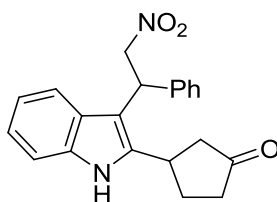
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, NH, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 1H), 7.13 (td, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, =CH, 1H), 7.07 (td, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, CH, 1H), 3.60 (m, CH, 1H), 2.60-2.45 (m, CH₂, 3H), 2.42 (s, CH₃, 3H), 2.41-2.25 (m, CH₂, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 219.97, 135.75, 131.10, 126.99, 121.28, 119.45, 118.93, 112.13, 110.93, 44.55, 39.72, 34.76, 30.00, 12.40.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3399, 3053, 2958, 2913, 1732, 1619, 1580, 1488, 1461, 1398, 1302, 1230, 1169, 1135.

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₁₄H₁₅NO): % C, 78.84; % H, 7.09; % N, 6.57; Bulunan: % C, 78.84; % H, 7.66; % N, 6.49.

4.4.12. 3-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol-2-il)siklopentanon (91)'in sentezi



1.54 g (12.9 mmol) 4,7-dihidro-1H-indol (**46**) ve 1061 mg (12.9 mmol) siklopeten-2-on (**54**) CH₂Cl₂ (35 mL) içerisinde çözüldükten sonra 24 mg (0.05 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı CH₂Cl₂ (%100) ile kısa bir kolondan süzüldü. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 0.191 g (0.95 mmol) ham ürün 25 mL CH₃CN'da çözülerek üzerine 0.155 g (1.42 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürüne 30 mL CH₂Cl₂ ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2x30 mL) daha sonra 30 mL tuzlu su ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 178 mg 3-(1H-indol-2-il)siklopentanon (**70**) elde edildi. Katılma ürünü **70** 20 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü üzerine 120 mg (0.8 mmol) nitrostiren (**90**) ve 24.25 mg (0.005 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra çözücü uzaklaştırıldı ve ham ürün (315 mg) silika jel (15 g) kolondan aseton/hekzan üzerinden (%15) yürütüldü. 98 mg

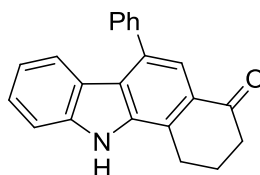
(%17) 3-(3-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol-2-il)siklopentanon (**91**) koyu kahverengi sıvı elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (bs, NH, 1H), 7.41-7.31 (m, CH, 7H), 7.18 (td, J = 7.6 Hz, J = 0.9 Hz, CH, 1H), 7.07 (td, J = 7.6 Hz, J = 0.9 Hz, CH, 1H) 5.25 (m, CH, CH₂, 3H), 3.79, (m, CH, 1H), 2.60 (m, CH₂, 1H), 2.53 (m, CH₂, 1H), 2.44-2.20 (m, CH₂, 3H), 2.05 (m, CH₂, 10H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 218.25, 139.61, 139.54, 137.88, 137.82, 136.24, 129.11, 127.48, 126.66, 126.60, 122.12, 120.16, 119.41, 119.38, 111.59, 109.42, 79.19, 79.15, 45.11, 44.59, 40.63, 40.48, 39.30, 39.27, 34.15, 34.10, 31.26, 30.62, 30.04.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3316, 3058, 2924, 2854, 1738, 1616, 1551, 1494, 1461, 1377, 1339, 1261.

4.4.13. 6-Fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*a*]karbazol-4(11*H*)-on (**93**)'ün sentezi



1.49 g (12.5 mmol) 4,7-dihidro-1*H*-indol (**46**) ve 1202 mg (12.5 mmol) sikloheksen-2-on (**54**) CH₂Cl₂ (30 mL) içerisinde çözüldükten sonra 24 mg (0.05 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı CH₂Cl₂ (50 mL) seyreltilip suyla (3x25 mL) yıkandı. Na₂SO₄ ile kurutulan organik fazın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 2.25 g (10.47mmol) ham ürün 20 mL CH₃CN'da çözülerek üzerine 1.711 g (15.69 mmol) *p*-benzokinon ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı.

Ham ürüne 30 mL CH₂Cl₂ ilave edilerek organik faz önce 2N NaOH (2x30 mL) daha sonra 30 mL tuzlu su ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 248 mg 3-(1*H*-indol-2-il)sikloheksanon (**72**) elde edildi. Katılma ürünü **72** kısa bir kolondan aseton/hekzan (%10) ile süzöldü. Saf olarak elde edilen 3-(1*H*-indol-2-il)sikloheksanon (**72**), 20 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü üzerine 173.48 mg (1.16 mmol) nitrostiren (**90**) ve 48,5 mg (0.01 mmol) Bi(NO₃)₃·5H₂O ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra çözücü uzaklaştırıldı ve ham ürün (430 mg) silika jel (10 g) kolondan aseton/hekzan üzerinden (%15) yürütöldü. 110 mg (%15) 6-Fenil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*a*]karbazol-4(11*H*)-on (**93**) açık sarı kristali elde edildi.

Erime Noktası: 273-275°C

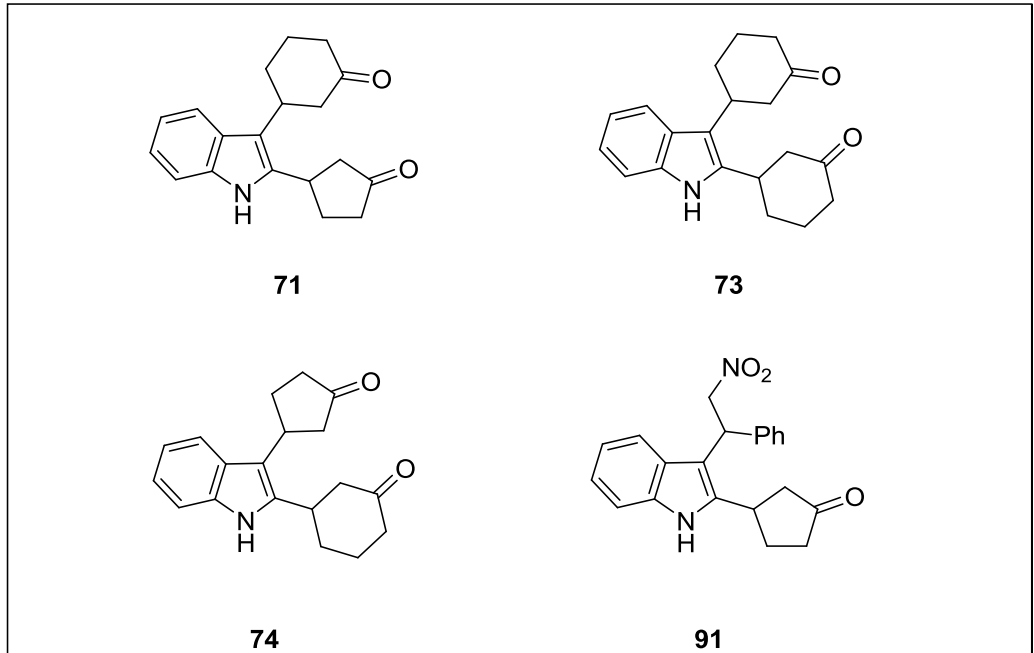
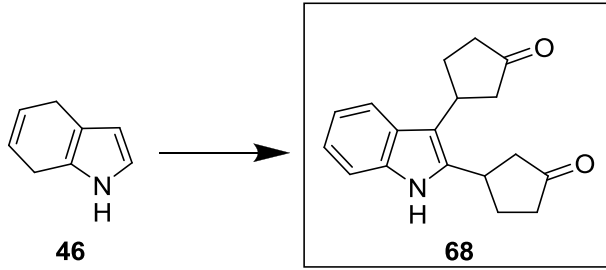
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (bs, NH, 1H), 7.86 (bs, CH, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, Ar, 2H), 7.54 (m, Ar, 5H), 7.41 (m, Ar, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.7 Hz, Ar 1H), 3.21 (t, *J* = 6.1 Hz, CH₂, 2H), 2.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, CH₂, 2H), 2.36 (p, *J* = 6.5 Hz, CH₂, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 198.04, 141.00, 140.42, 137.43, 135.88, 129.44, 129.23, 128.44, 127.72, 126.91, 126.10, 124.15, 123.28, 122.96, 119.81, 119.60, 110.90, 38.89, 24.45, 22.99.

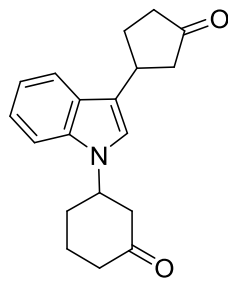
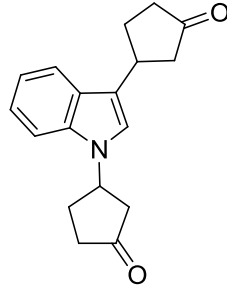
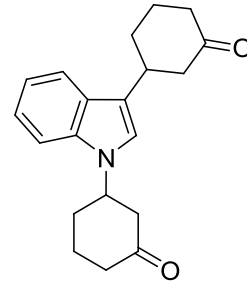
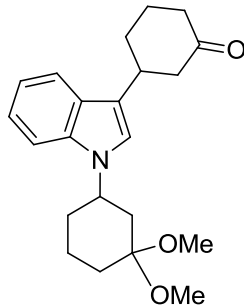
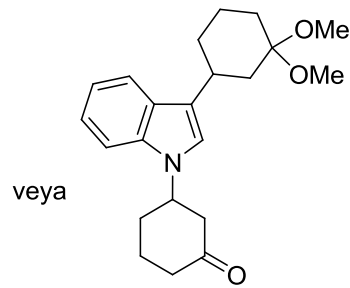
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3325, 3053, 2924, 2864, 1660, 1616, 1600, 1572, 1490, 1454, 1394, 1352, 1322, 1289, 1240, 1185, 1152, 1118.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada süstitüe indollerin sentezi hedeflendi. İndol molekülünde reaktiviteyi ve pozisyon seçimliliğini artırmak için indol Birch indirgenmesi sonucu elde edilen 4,7-dihidroindol (**46**) çıkış bileşiği olarak kullanıldı. Hedeflenen 2,3-disüstitüe indol türevleri **68**, **71**, **73** ve **74**, **91** 4,7-dihidroindol (**46**)'ın siklik α,β -doymamış ketonlarla Michael katılma tepkimesi sonucu başarılı bir şekilde sentezlendi.



2,3-Disübstitüe indol türevlerinin sentezi için alternatif bir yol olarak indol (**1**) molekülünün ilgili doymamış ketonlarla tepkimeleri de incelendi. Ancak indol halkasının 3-pozisyonunun türevlendirilmesi sonucu beklenen 2-sübstitüsyonun yerine 1-sübstitüsyonun gerçekleştiği görüldü. Böylece 1,3-sübstitüe indol türevleri elde edildi.

**76****77****84****85****86**

Sonuç olarak 2-sübstitüe indollerin Michael katılma tepkimelerinden 2,3-disübstitüe indoller, 3-sübstitüe indollerin Michael reaksiyonundan 1,3-disübstitüe indoller elde edildi

KAYNAKLAR

- Armarego, W.L.F., Perin, D.D., **1996**. *Purification of Laboratory Chemicals*.
- Baeyer, A., Emmerling, A., **1869**. "Synthese des Indols", *Chem. Ber.*, 2, 679.
- Balcı, M., **2008**. Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları. TÜBA, 480 s, Ankara.
- Çavdar, H., Saraçoğlu, N., **2005**. A new approach for the synthesis of 2-substituted indole derivatives via Michael type adducts, *Tetrahedron.*, 61, 2401-2405.
- Dalpozzo, R., and Bartolib, G., **2005**. Bartoli Indole Synthesis, *Curr. Org. Chem.*, 9, 163-178.
- Demirtaş, S., Atar, İ., Köse, S., **2007**. Ajmalin Testi, Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi., 5, 2.
- Dolby, L.J., Booth, D. L., **1966**. The Periodate Oxidation Of Indoles, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 1049.
- Du, Y., Liu, R., Linn, G., Zhao, K., **2006**. Synthesis of N-Substituted Indole Derivatives via PIFA-Mediated Intramolecular Cyclization *Org. Lett.*, 8, 5919-5922.
- Enein, H.Y.A., Kruk, I., Lichszeld, K., Michalska, T., Kiadna, A., Marczyński, S., Olgen, S. **2004**. Prooxidant and Antioxidant Action of 4-(4-Phenoxybenzoyl)benzoic Acid Derivatives, *Luminescence.*, 19, 1.
- Fayol, A., Fang, Y., and Lautens, M., **2006**. Synthesis of 2-Vinyl Indoles and Derivatives via a Pd-Catalyzed Tandem Coupling Reaction, *Org. Lett.*, 8, 4203-4206.
- Hibino, S., Choshi, T., **2001**. Simple indole alkaloids and those with a nonrearranged monoterpenoid unit, *Nat. Prod. Rep.*, 8, 66-87.
- Hiroya, K., Itoha, S., Sakamotoa, T., **2005**. Mild and efficient cyclization reaction of 2-ethynylaniline derivatives to indoles in aqueous medium, *Tetrahedron.*, 61, 10958–10964.
- Hong, B.C., Jiang, Y.F., Chang, Y.L., Lee, S.J., **2006**. Synthesis and Cytotoxicity Studies of Cyclohepta[b]indoles, Benzo[6,7]cyclohepta[1,2-b]indoles, Indeno[1,2-b]indoles, and Benzo[a]carbazoles, *J. Chin. Chem. Soc-Taip.*, 53, 647-662.
- Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F., **1995**. *Heterocycl. Chem.*, 3rd ed.; Chapman and Hall: London.
- Joule, J. A., Mills, K., Smith, G.F., **2010**. *Heterocycl. Chem.*, 5rd ed.; Chapman and Hall: London.
- Itakura, H., Nakaya N., Kusunoki, T., Shimizu, N., Hirai, S., Mochizuki, S., Ishikawa, T., **2011**. Long-term event monitoring study of fluvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: Efficacy and incidence of cardiac and other events in elderly patients (≥ 65 years old), *J. Cardiol.*, 57, 77-88.
- Knölker, H.J., Reddy, K. R., **2002**. Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids, *Chem. Rev.*, 102, 4303-4427.
- Leitch, S., Addison-Jones, J., McCluskeyb, A., **2005**. Regioselective N- and C2-electrophilic substitution of 3-substituted indoles, *Tetrahedron Lett.*, 46, 2915-2918.

- Liu, X., Xue, D., and Zhang, Z., **2011**. An Efficient and Clean Michael Addition of Indoles to Electron-Deficient Olefins Under Solvent- and Catalyst-Free Condition, *J. Heterocycl.Chem.*, 48, 489.
- Liu, P., Wei, C., Kai, R., Lei, W., **2010**. Highly Efficient InBr₃ Catalyzed Michael Addition of Indoles to α,β -Unsaturated Esters, *Chinise J. Chem.*, 28, 2399-2403.
- Maen A., Kristen N., Kathy V., Samudio I., Safe S., **2006**. 1,2- 3,3 Diindolymethane(DIM) and its derivatives induce apoptosis in pancreatic cancer cells through endoplasmic reticulum stress-dependent upregulation of DR5. *Carcinogenesis*, 27, 717–728.
- McComas, C.C., Van Vranken, D.L., **1999**. Reduction of the indole ring system: synthesis of 4,5,6,7 tetrahydroindoles, *Tetrahedron Lett.*, 40, 8039-8043
- Merino, I., Monge, A., Font, M., Irujo, J.J.M., Alberdi, E., Santiago, E., Prieto, I., Lasarte, J. J., Sarobe, P., Borra, F., Farmaco **1999**. Synthesis and anti-HIV-1 activities of new pyrimido[5,4-*b*]indoles, *Il Farmaco.*, 54, 255.
- Mónica, S.E., Luísa, C.C., Luísa, M. F., Eduarda, F., M. Manuel, B. M., **2011**. Analysis of the antioxidant activity of an indole library: cyclic voltammetry versus ROS scavenging activity, *Tetrahedron Lett.*, 52, 101-106.
- Pawlak, J. M., Khau, V.V., Hutchison, D. R., Martinelli M. J., **1996**. A Practical, Nenitzescu-Based Synthesis of LY311727, the First Potent and Selective s-PLA2 Inhibitor, *J. Org. Chem.*, 61, 9055-9059.
- Pchalek, K.A., Jones, W., Monique M.T., Wekking and David S., B., **2005**. Synthesis of activated 3-substituted indoles: an optimised one-pot procedure, *Tetrahedron.*, 61, 77–82.
- Pitkeathly, D.A., Banerjee, N.R., Harris, R. and Sharp, J., **1966**. Indomethacin in in-Patient Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Ann. Rheum. Dis.*, 25, 334.
- Sadak, E., **2009**. Polisiklik İndollerin Öncüsü Olarak Yeni 2- ve 3- Vinilindol Türevlerinin Sentezi. Yüksek lisans, Fen Bilimleri Enstitüsü., Erzurum.
- Talaz, O., Gulcin, I., Goksu, S., Saracoglu, N., **2009**. Antioxidant activity of 5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indoles containing substituents on dihydroindeno part, *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 6583.
- Zhou, L., Doyle M.P., **2009**. Lewis Acid Catalyzed Indole Synthesis via Intramolecular Nucleophilic Attack of Phenyl diazoacetates to Iminium Ions. *J. Org. Chem.*, 74, 9222–9224.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Tokat'ta doğdu. İlk ve orta öğrenimini Tokat'ta tamamladı. 2003 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2007 yılında mezun oldu. 2007 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitime başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.