

YENİ N-SÜBSTİTÜE İNDOLLERİN SENTEZİ

Esra ERDOĞAN AYDIN

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

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ N-SÜBSTİTÜE İNDOLLERİN SENTEZİ

Esra ERDOĞAN AYDIN

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2011**

Her hakkı saklıdır.



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

Yeni N-Süstitüe İndollerin Sentezi

Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU danışmanlığında, Esra ERDOĞAN AYDIN tarafından hazırlanan bu çalışma 25/08/2011 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 TAŞKESENİGİL

İmza

Üye : Doç.Dr. Nurhan KİSHALI

İmza

(imza)

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum
Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Ömer AKBULUT

Bu çalışma TÜBİTAK projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: 108T433

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

YENİ *N*-SÜBSTİTÜE İNDOLLERİN SENTEZİ

Esra ERDOĞAN AYDIN

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

N-süstitüe indoller önemli bir alt sınıfı temsil eder. İndol molekülündeki azot atomunun zayıf nükleofilliğinden dolayı *N*-süstitüe indollerin sentezi diğer indollere göre daha zordur. Bu çalışmada, *N*-süstitüe indollerin sentezi için yeni bir yöntem gerçekleştirildi. Metot iki basamaktan oluşmaktadır. Birincisi indolin molekülü ile çeşitli akseptörlerin Michael tipi katılma ürünlerinin elde edilmesidir. İkinci basamak Michael katılma ürünlerinin *N*-süstitüe indollere oksidasyonudur. Bundan başka yeni bir metot olarak indolin ve ketonlarla alışılmamış reaksiyonu alkil süstitüe indolleri vermek üzere gerçekleştirildi. Elde edilen alkil süstitüe indollerin yapıları spektroskopik olarak aydınlatıldı ve oluşum mekanizmaları tartışıldı.

2011, 82 sayfa

Anahtar Kelimeler: İndol, doğal ürün, Michael katılması, süstitüent, alkilasyon

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF NEW *N*-SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVES

Esra ERDOĞAN AYDIN

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

Supervisor: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

N-Substituted indoles also represent an important subclass. The synthesis of *N*-substituted indoles is more difficult than the other substituted indoles because of the low nucleophilicity of indole nitrogen atom. In this study, a new method for the synthesis of a new *N*-substituted indole derivatives was developed. The method is the two steps. The first step is to obtain the Michael-type addition products of indoline molecule with various acceptors. The second step is the oxidation of Michael addition products to yield *N*-substituted indoles. Furthermore, as a new method, unusual reaction of indoline with ketons was carried out to obtain alkyl substituted indoles. Structure analysis of alkyl substituted indoles were done by NMR, IR, and Elemental analysis.

2011, 82 pages

Keywords: Indole, natural product, Michael addition, substituent, alkylation

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (Proje No: 108T433) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen bu iki kuruma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

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

Çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Sayın Yrd. Doç. Murat GÜNEY, Sayın Yrd. Doç. Oktay TALAZ, Sayın Yrd. Doç. Hüseyin ÇAVDAR çok değerli arkadaşım Sayın Esra TURAN AKIN'a ve laboratuvar çalışmalarını birlikte yürüttüğümüz çok değerli arkadaşlarım Sayın Uzman Ali Enis SADAK, Sayın Arş. Gör. Haydar KILIÇ, Sayın Arş. Gör. Sinan BAYINDIR, Sayın Neslihan ÇELEBİOĞLU, Sayın Elif ARIK'a ve laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Sayın Arş. Gör. Bilal NİŞANCI, Sayın Arş. Gör. Erdin DALKILIÇ, Sayın Berna GÜR, Sayın Yusuf AKBABA'ya

NMR spektrumlarının alınmasında Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ, Sayın Uzm. Barış ANIL, Sayın Uzm. Murat ACAR'a, elementel analiz spektrumlarının alınmasında Sayın Uzm. Ufuk ATMACA'ya X-ışınları analizleri için Sayın Doç. Dr Ertan ŞAHİN'e göstermiş oldukları titiz çalışmalarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen başta babam olmak üzere aileme ve eşim Halit AYDIN'a sonsuz teşekkür ederim.

Esra ERDOĞAN AYDIN

Ağustos, 2011

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1. İndolin Molekülü.....	3
2.2. İndolinin Önemi	3
2.3. İndol Halkasının Reaktivitesi	6
2.4. İndol Alkilasyon Reaksiyonları.....	7
2.4.1. Michael katılması	7
2.4.2. Azot atomu deprotonasyonu ve indolil anyonu reaksiyonları.....	9
2.4.3. Alkil halejenürler ile alkilasyon	11
2.4.4. İndol α -alkilasyon.....	11
2.4.5. Redüktif alkilasyon	12
2.4.6. Bisindol metan sentezleri	13
2.5 Çalışmanın Amacı	15
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER	16
3.1. 3-(1 <i>H</i> -indol-1-il)siklopentanon (54)	16
3.2. 3-(1 <i>H</i> -indol-1-il)sikloheksanon (57).....	17
3.3. 3-(1 <i>H</i> -indol-1-il)sikloheptanon (61)	18
3.4. 2-(1 <i>H</i> -indol-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (63)	19
3.5. 2-(1 <i>H</i> -indol-1-il)naftalin-1,4-dion (66).....	19
3.6. 2,3-di(1 <i>H</i> -indol-1-il)naftalin-1,4-dion (69).....	20
3.7. İndolin (7) ve Sikloheksanon (70)'in Reaksiyonunun İncelenmesi	21
3.8. 1-Sikloheksil-1 <i>H</i> -indol (71) ve sikloheksanon (70)'in reaksiyonunun incelenmesi.....	25
3.9. <i>N</i> -metilindol (29) ve sikloheksanon (70)'in reaksiyonunun incelenmesi	31
3.10. İndolin (7) ve siklopentanon (86)'nın reaksiyonunun incelenmesi.....	31
3.11. İndolin (7) ve sikloheptanon (89)'un reaksiyonunun incelenmesi	32

3.12. İndolin (7) ve aseton (93)'ün reaksiyonunun incelenmesi	33
4.ARAŞTIRMA BULGULARI.....	35
4.1. Saflaştırma.....	35
4.2. Kromotografik Ayrımlar	35
4.3. Spektrumlar	35
4.4. Deneysel Kısım	36
4.4.1. 3-(1 <i>H</i> -İndol-1-il)siklopentanon (54)	36
4.4.2. 3-(İndolin-1-il)sikloheksanon (56).....	37
4.4.3. 3-(1 <i>H</i> -İndol-1-il)sikloheksanon (57).....	37
4.4.4. 3-(İndolin-1-il)sikloheptanon (60)	38
4.4.5. 3-(1 <i>H</i> -indol-1-il)sikloheptanon (61)	39
4.4.6. 2-(1 <i>H</i> -indol-1-il)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion (63)	40
4.4.7. 2-(İndolin-1-il)naftalen-1,4-dion (65)	41
4.4.8. 2-(1 <i>H</i> -indol-1-il)naftalen-1,4-dion (66)	42
4.4.9. 2,3-di(1 <i>H</i> -indol-1-il)naftalen-1,4-dion (69)	42
4.4.10. İndolin (7) ve sikloheksanon (70)'in reaksiyonu	43
4.4.11. İndolin (7) ve siklopentanon (86)'nın reaksiyonu	45
4.4.12. İndolin (7) ve Sikloheptanon (89)'un reaksiyonu	46
4.4.13. 1-sikloheksil-1 <i>H</i> -indol (71) ve Sikloheksanon (70)'in reaksiyonu	48
4.4.14. N-metil indol (29) ve Sikloheksanon (70)'in reaksiyonunun incelenmesi ...	48
4.4.15. İndolin (7) ve aseton (93)'ün reaksiyonu	50
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	52
KAYNAKLAR	56
EKLER.....	61
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

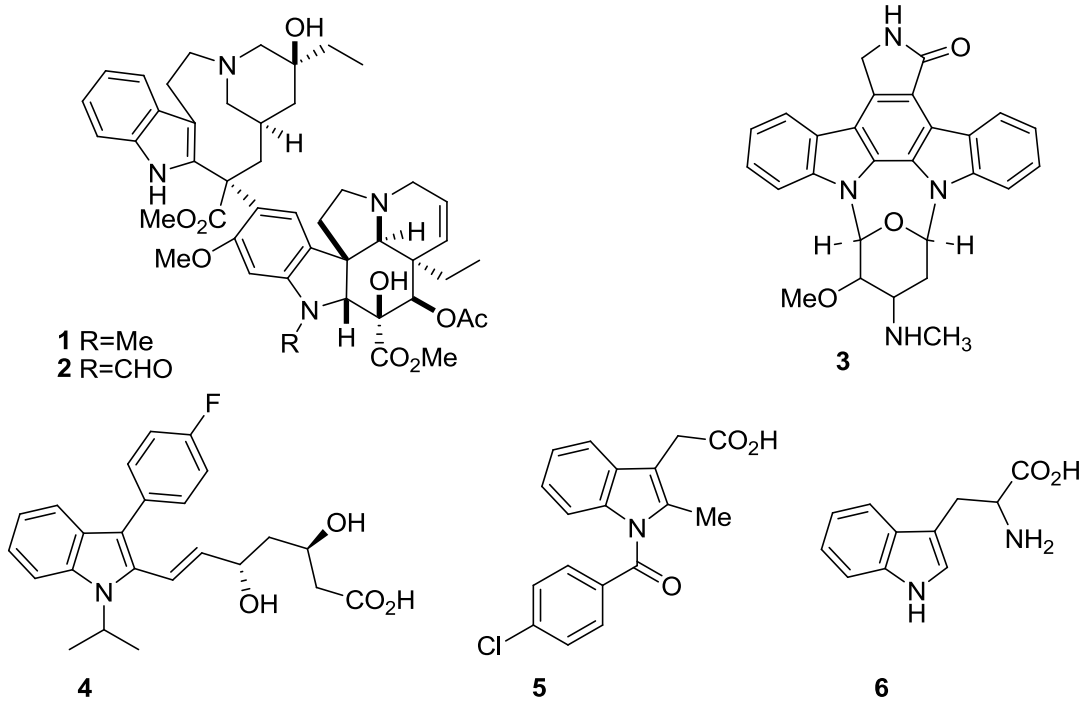
d	Dublet
dd	Dubletindubleti
DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridin
DMF	Dimetilformamid
dt	Dubletintripleti
m	Multiplet
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillityum
ppm	Milyonda bir kısım
q	Kuvar ted
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
<i>t</i> -BuLi	Tersiyer butillityum
PPA	Polifosforik Asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. 1-sikloheksil-1 <i>H</i> -indol 1,3-disikloheksil-1 <i>H</i> -indol 3-sikloheksil-1 <i>H</i> -indol moleküllerinin ¹ H-NMR spektrumları	22
Şekil 3.2. 1,3-Bis(1-sikloheksil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (81)'in ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	27
Şekil 3.3. 1,3-Bis(1-sikloheksil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (81)'in DEPT-90 ve DEPT-135 NMR spektrumları	28
Şekil 3.4. 1,3-Bis(1-sikloheksil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzen (81)'in COSY ve HMBC NMR Spektrumları.....	29
Şekil 3.5. 4,4,6-Trimetil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -pirolo [3,2,1-ij] kinolin (96)'nın x-ray ışınları görüntüsü	33

1. GİRİŞ

İndol birimi çok sayıda doğal ürünün yapısında bulunur. Biyolojik aktivitelerinden dolayı indol ve süstitüe indollere, hem sentetik organik kimyacıların hem de eczacıların artan bir ilgisi vardır. İndol ve türevleri çok sayıda biyolojik reseptöre yüksek afinite ile bağlandığı için ayrıcalıklı farmakolojik yapılar olarak adlandırılmıştır (Horton *et al.* 2003; Evans *et al.* 1988). Ayrıca indol birimi çok sayıda doğal ürünün yapı taşı oluşturmaktadır (Sundberg 1996; Gribble 2000; Jones *et al.* 1984; Hibino and Choshi 2001). Bu yüzden indol ve türevleri tartışılmaz bir öneme sahiptir. *N*-süstitüe indollerde önemli bir alt sınıfı temsil ederler. (Kuyper *et al.* 1996; Huffman *et al.* 2003; Smart *et al.* 2006) Canlı organizmalardan izole edilen alkaloidlerin önemli bir kısmı, yapısında indol iskeleti içermektedir. İndol alkaloidlerin binlercesi bilinmekte ve bunların büyük bir kısmı önemli fizyolojik aktiviteye sahiptir. Yapısında indol içeren alkaloidler, büyük yapı ve karmaşık gruplar içeren bileşiklerdir (Robinson 1981). Vinkristin (**1**, anti-kanser) (Physicians Desk Reference 1997), vinblastin (**2**, anti-kanser) (Brossi and Suffness 1990), staurosporine (**3**, antibiyotik) (Hamman 2005), fluvastatin (**4**, kolesterol düşürücü) (Gupta 1997) İndometasin (**5**, İltihap sökücü) (PhysiciansDesk Reference 1997) ve temel bir amino asit olan triptofan (**6**) (Meister 1965) gibi pek çok doğal ürün özel biyolojik aktiviteye sahiptirler.

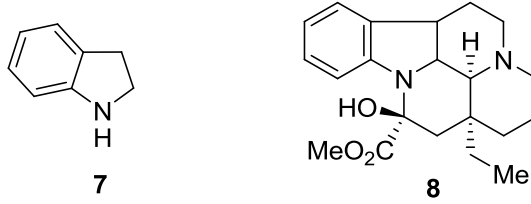


Doğal ürünler **1-5** aynı zamanda *N*-alkil ve açıl süstitüe indol türevleridir. Bu önemli heterosiklik molekülün yeni türevlerinin sentezi gelişerek ve artarak devam etmektedir. Bu tez çalışmasında, *N*-süstitüe indollerin sentezi araştırıldı. İndol azot atomunun zayıf nükleofilliğinden dolayı, *N*-süstitüe indollerin sentezi diğer süstitüe indollerden daha zordur. Bu çalışmada ise *N*-süstitüe indollerin sentezi için farklı yöntemler gerçekleştirildi. İlki indolin ile Michael akseptörlerinin konjuge katılma ürünlerinin elde edilmesi ve ardından indol türevlerine oksidasyon reaksiyonudur. Kullanılan diğer metot ise indolin molekülü ve bazı ketonların yüksek sıcaklıkta Lewis asitleri katalizörlüğünde reaksiyonu ile tek kademede alkil süstitüe indollerin sentezinin gerçekleştirilmesidir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

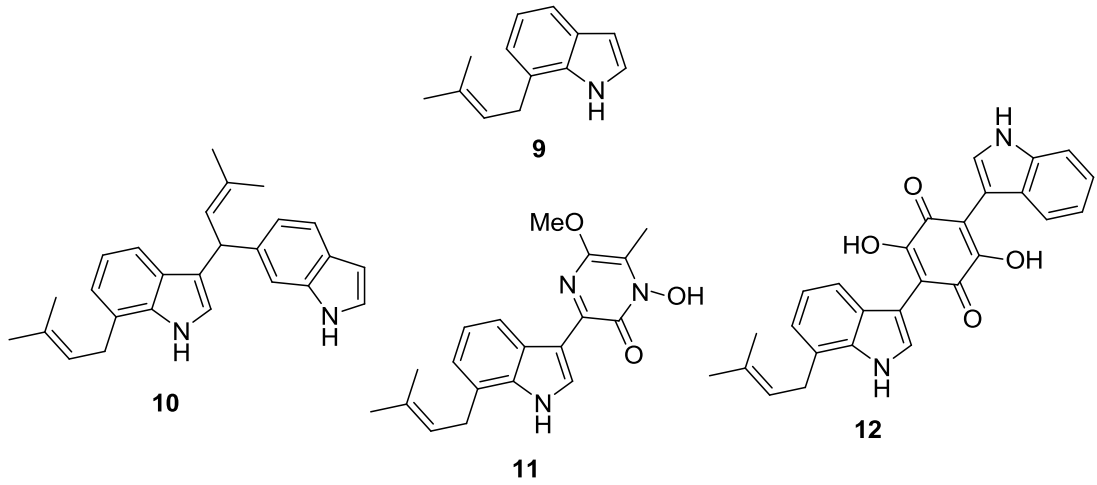
2.1. İndolin molekülü

İndolin (**7**) heterosiklik aromatik bir bileşiktir. Molekül bisiklik bir yapıya sahiptir ve indol molekülündeki C2 ve C3 karbonları arasındaki bağın doymuş olduğu sistemdir. 2,3-Dihidroindol olarak isimlendirilen indolin, benzen ve azot içeren beş üyeli bir halkanın birleşmesinden oluşmuştur. İndolin doğal ürünlerin ve ilaç meteryallerinin önemli bir birimini oluştururken, aynı zamanda da indol türevlerinin sentezinde anahtar bir bileşiktir. İndollerin sentezi için öncü molekül olarak kullanılan indolin, biyolojik aktivite gösteren bazı doğal ürünlerin yapısında bulunmaktadır. Vincamine (**8**) beyinde kan akışımı hızlandıran İndolin iskeleti içeren doğal üründür.

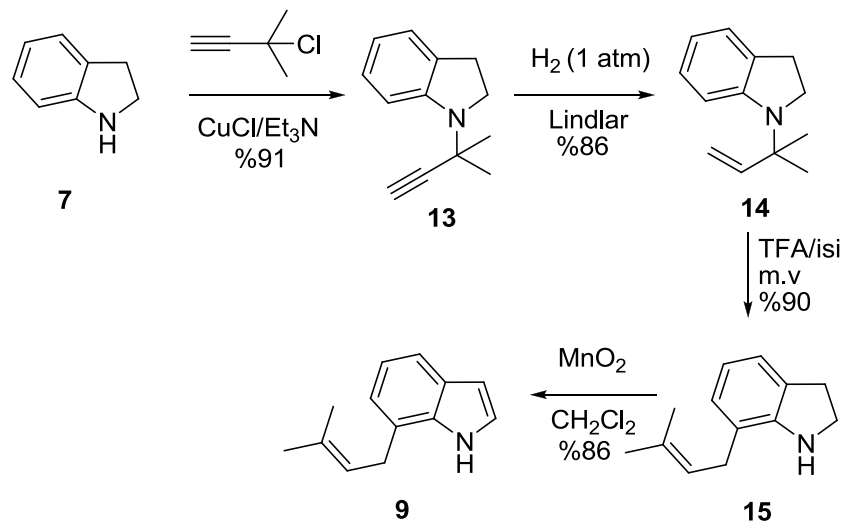


2.2. İndolinin önemi

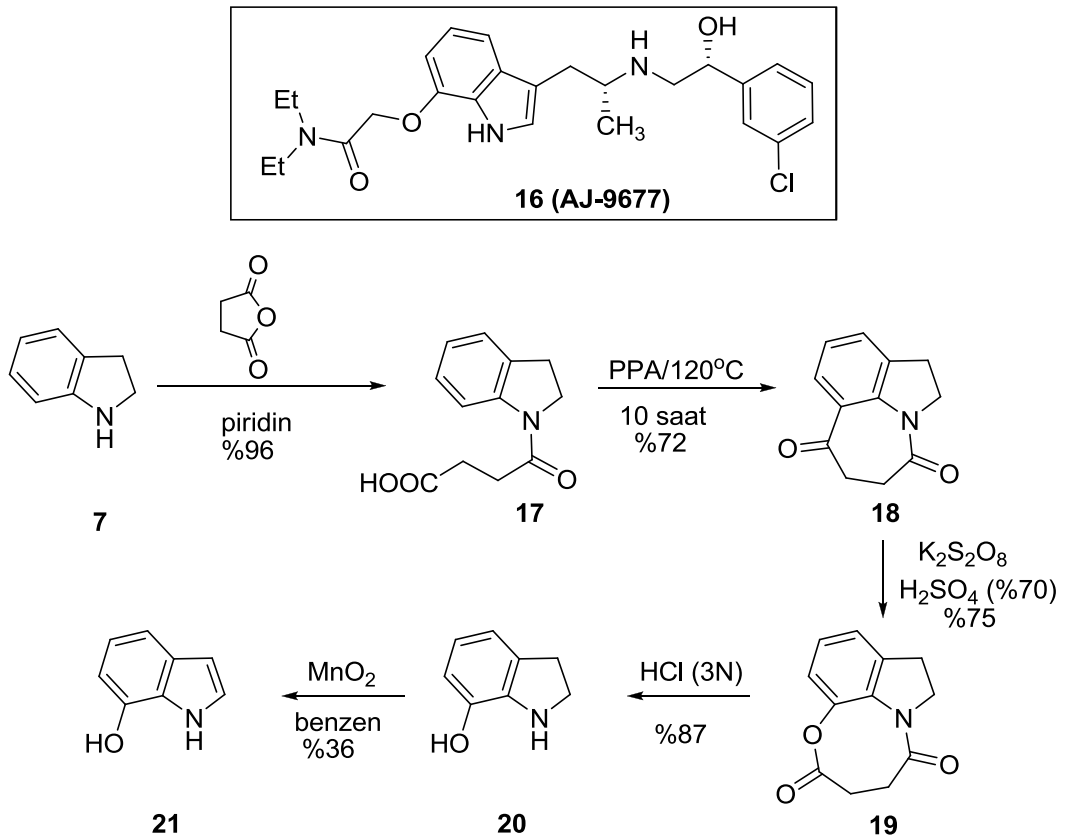
7-Prenilindol (**9**), Annonidinler (**10**) (Achenbach and Renner 1985, 1986) astekrom (**11**) (Arai *et al.* 1981) ve asterrikinon (**12**) (Shimizu *et al.* 1982) gibi özel biyolojik aktiviteleri bulunan yapılarında indol iskeleti içeren doğal ürünlerin sentezi için öncü moleküldür.



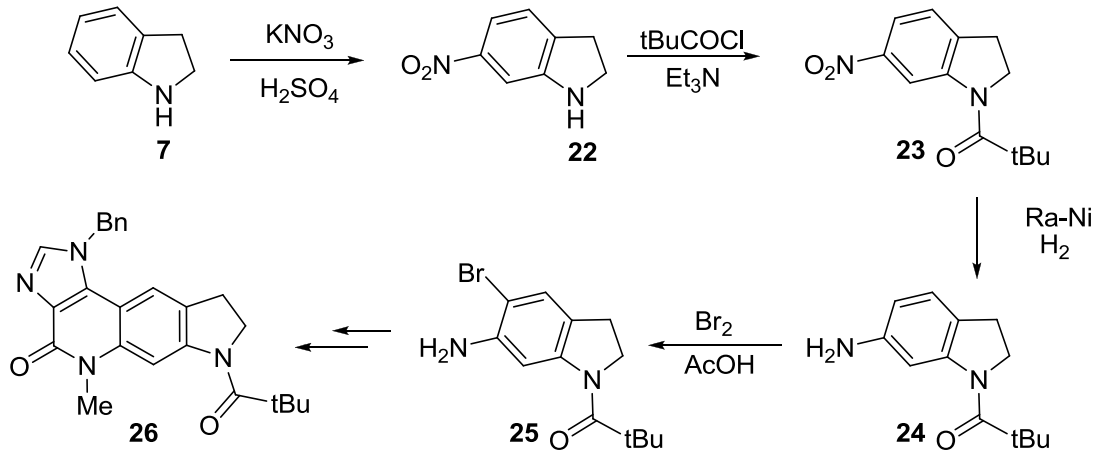
7-Prenilindol (**9**) molekülünün birkaç sentezi olmasına rağmen indol molekülünden çıkarak iyi bir verimle sentezi gerçekleştirilememiştir (Achenbach and Franke 1987; Jing *et al.* 1994). Xiong ve arkadaşları indolinden çıkarak bu molekülün sentezini başarmışlardır (Xiong and Pirrung 2007). Sentez klasik bir metotla *N*-dimetilpropargil indolin molekülü **13**'ün senteziyle başlamaktadır. Bu molekülün kontrollü hidrojenasyonu ile dimetilalilamin **14** elde edilmiştir. Mikrodalga (m.v) reaktöründe alil amin **14**'ün triflorasetik asit (TFA) ile ısıtılarak aza-Claisen düzenlenmesi sonucu prenil grubunun azota orto konumda bulunduğu **15** molekülü elde edilmiştir. Son basamak ise indolinin mangan dioksitle indol **9**'a oksidasyonudur.



AJ-9677 (**16**) molekülü indol iskeleti içeren potansiyel ve selektif adrenalin β_3 -reseptörüdür ve anti-obesite ve anti-diyabetik olduğu gösterilmiştir (HA *et al.* 2004). AJ-9677 (**16**)'nın sentezinde anahtar bir molekül olan 7-hidroksiindol (**21**)'i sentezlemek özel bir dizayn gerektirmektedir. İndol halkasının 2, 3, 5, ve 7-pozisyonları elektrofillere karşı reaktif olmasına rağmen, indolden başlayarak 7-hidroksiindol (**21**)'i direkt sentezlemek zordur (Ishiyama and Yamada 2005). Birkaç grup 7-hidroksiindol (**21**)'i regioselektif sentezlemek için teşebbüs etmiş ve sentezi başarmışlardır. Ancak neme hassas reaktiflerin kullanıldığı reaksiyon, ya yüksek ya da çok düşük sıcaklıklar gerektirmektedir (Baudin *et al.* 1986, 1996; Bartoli *et al.* 1989). **21**' in etkili bir sentezi Ishiyama ve grubu tarafından indolin molekülünden çıkılarak başarılmıştır (Ishiyama and Yamada 2005). Buna göre indolinin piridin içerisinde süksinik anhidrit ile reaksiyonundan 1*H*-indolin-1-butanoik asit (**17**) elde edilmiştir. Polifosforik asit (PPA) içerisinde ısıtılan asit **17** %72 verimle azepinoindol-1,5-dion (**18**)'e dönüştürülmüştür. Laktona oksidasyon, hidroliz ve oksidasyon basamaklarından sonra 7-hidroksi indol molekülünün sentezi gerçekleştirilmiştir.



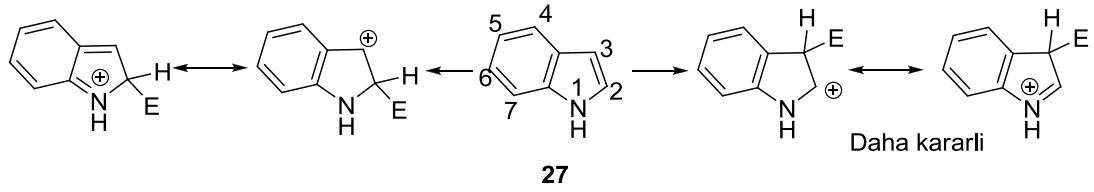
İndolin molekülü ile yapılan başka bir çalışmada ise 5,6-disübstitüe indolin türevi sentezlenmiştir (Delest *et al.* 2004). İlk önce indolin (**7**) konsantre sülfürik asit içerisinde nitrolanarak 6-nitroindolin (**22**) %95 verimle elde edilmiştir. Pirolin halkasındaki azot atomu pivaloyil klorür ve trietilamin kullanılarak pivaloyil grubu ile korunmuş indolin **23** elde edilmiştir. Katalizör olarak Raney-Nikel kullanılarak katalitik hidrojenasyon ile nitro grubu amino grubuna kantitatif olarak indirgenmiştir. Bileşik **24**'ün asetik asit içerisinde brominasyonu tek ürün olarak 6-amin-5-brom-1-pivaloyil indolin (**25**)'i vermiştir. Bu molekül ise bir seri reaksiyon sonucu imidazo-pirol kinolin-4-on (**26**)'ya dönüştürülmüştür.



2.3. İndol Halkasının Reaktivitesi

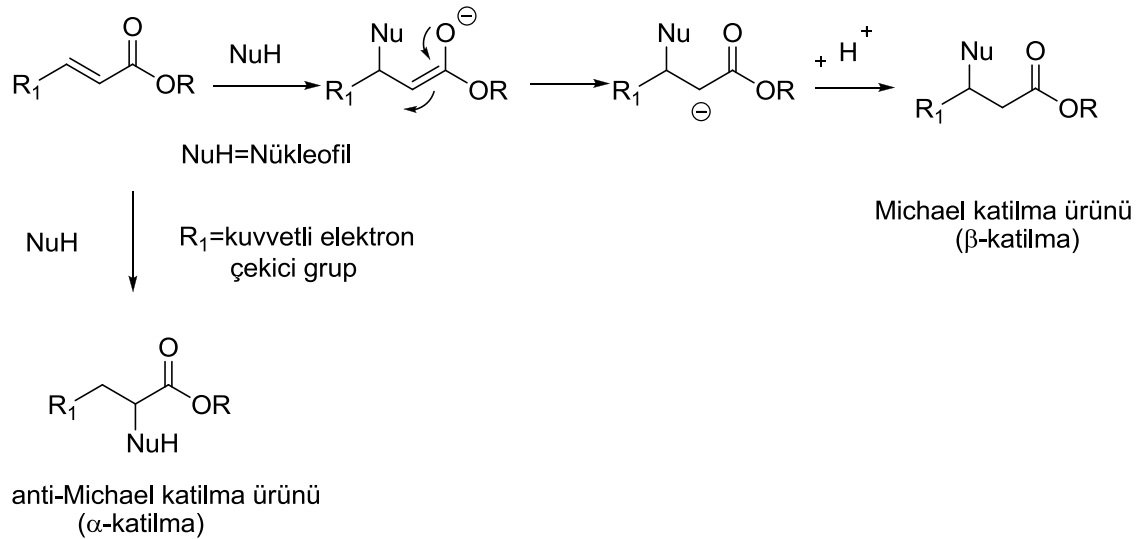
Pirol'ün 2,3-pozisyonuna bir benzen halkasının kaynaşmasıyla en önemli heterosiklik sistemlerden birisi olan indol (**27**) oluşur. İndol kimyasında elektrofilik sübstitüsyon çok önemli bir yer tutar. İndoldeki iki halkadan birisi olan heterosiklik halka benzen halkasıyla kıyaslandığında elektronca daha zengindir. Bu yüzden elektrofillerin atağı her zaman bu beş üyeli halkaya olmaktadır. İndol elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonunu tercihli olarak β -pozisyonundan vermektedir (Joule *et al.* 1995). Çünkü elektrofilin 3-yada β -pozisyonuna bağlanmasıyla daha kararlı Wheland ara ürünleri oluşmaktadır. Elektrofilin C-2 pozisyonuna atağı sonucu oluşan ara ürün kararlı bir benzilik

katyondur. Ancak yük rezonansla 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.



2.4. İndol Alkilasyon Reaksiyonları

2.4.1. Michael katılması

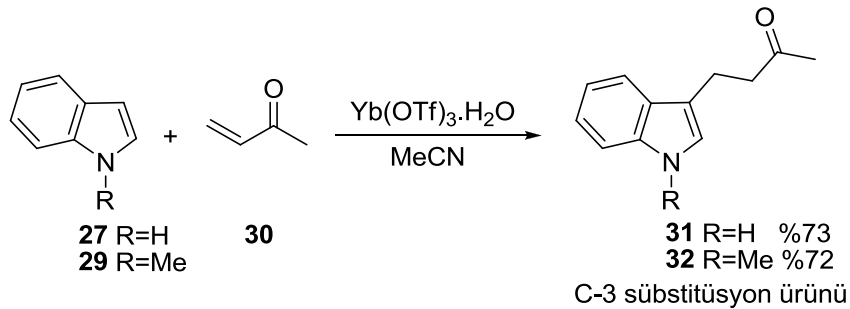


Organik kimyadaki en önemli karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağları oluşturma yöntemlerinden birisi Michael katılma reaksiyonudur (Saraçoğlu 2007; Trost 1991; Perlmutter 1992; Mukaiyama and Kobayashi 1994; Little *et al.* 1995; Johnson and Evans 2000; Christoffers 2001). Michael tepkimesi, çeşitli nükleofillerin (Michael

donörleri) doymamış karbonil, nitril, ester, fosfat, sülfon ve nitroalkenler gibi Michael akseptörlerine β -pozisyonundan katılarak yeni bir bağın olduğu reaksiyonun genel adıdır. Reaksiyon, konjuge-katılma, 1,4-katılma veya β -katılma olarak da isimlendirilmektedir. Eğer Michael akseptörlerinde kuvvetli elektron çekici süstitüent varsa katılma 1,3-katılma şeklinde gerçekleşir. Bu katılma anti-Michael katılması veya α -katılması olarak ta adlandırılır.

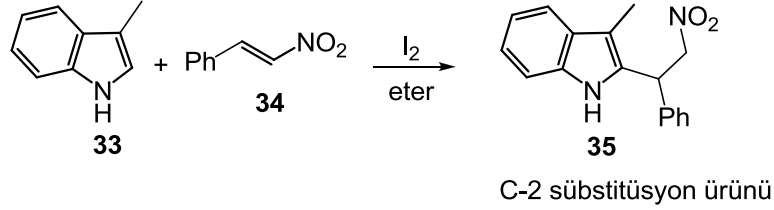
Michael katılma reaksiyonlarında nükleofilin veya Michael akseptörlerinin aktive edilmesi gereklidir. Bu aktivasyon için ya nükleofilden güçlü bir bazla proton koparılır ya da akseptör ılımlı şartlar altında Lewis asidiyle birlikte reaksiyona sokulur. $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, InCl_3 , InBr_3 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI}$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, SmI_3 , ZnBr_2 , CuBr_2 , $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, ZrCl_4 ve SnCl_2 indol ve türevlerinin alkilasyonunda kullanılan bazı Lewis asitleridir (Yadav *et al.* 2001, 2004; Bandini *et al.* 2002, 2003; Agnusdei *et al.* 2003; Bartoli *et al.* 2003; Alam *et al.* 2003; Zhan *et al.* 2005; Tahir *et al.* 2006; Nayak 2006; Firouzabadi *et al.* 2006; Kumar *et al.* 2006; Arumugam and Perumal 2006; Srivastava and Banik 2003; Harrington and Kerr 1996, 1998).

İndol (**27**) ve metil indol (**29**)'un bir seri Michael akseptörüne katılması ilk kez $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 'in katalizörlüğünde hem yüksek hem de normal basınç altında başarılıdır (Harrington and Kerr 1996, 1998).



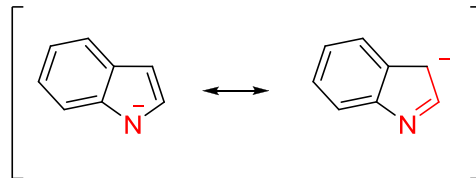
C-2 Süstitüe indollerin sentezi daha zordur ve 2-süstittüe indollerin hazırlanması için sınırlı sayıda metot rapor edilmiştir. Bu metotlardan birisi indolün 3-pozisyonunda

sübstitüent varken Michael katılma tepkimesidir. 3-Metilindol (**33**)'ün nitrostiren **34** ile I₂-katalizli reaksiyonundan ilgili Michael katılma ürünü **35** elde edilmiştir (Lin *et al.* 2005).



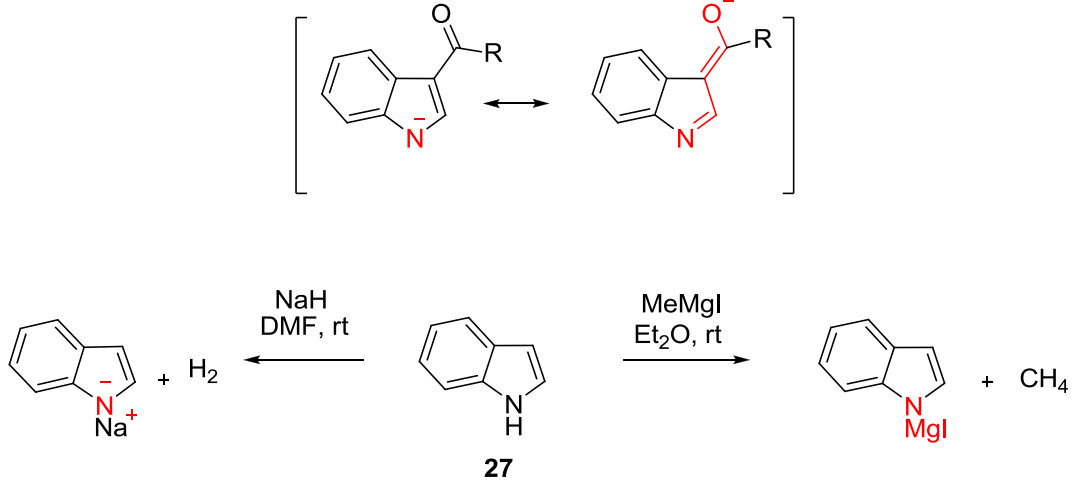
2.4.2. Azot Atomu Deprotonasyonu ve İndolil Anyonu Reaksiyonları

İndol azotundaki protonun koparılması oldukça zordur. Bu protonu koparmak Sodyum Hidrür, Butillityum ya da bir Grignard reaktifi ile mümkündür. İndolil anyonu negatif yükün azot ve β -karbonu üzerine dağıldığı iki temel mezomerik yapıya sahiptir (Teimouri and Mivehchi 2005). Bu anyon reaksiyonlarında ambident nükleofil olarak davranır ve bağlı olan ilgili metale, çözücü polaritesine, elektrofilin yapısına bağlı olarak *N*- ve β -sübstitüsyon ürünleri gözlenir (Nunmoto *et al.* 1990). Genellikle daha iyonik sodyum ve potasyum türevleri azottan reaksiyonu sağlarken, magnezyum türevlerinin C-3 pozisyonundan reaksiyon verme eğilimi daha büyüktür (Bandgar *et al.* 2007). Daha reaktif elektrofillerin azottan reaksiyona girme eğilimi, elektrofilliği daha az olan türlerden daha büyüktür (Nunmoto *et al.* 1990; Reinceke *et al.* 1972).



Mezomeri ile dağıtılan negatif yük ya azot atomu üzerinde ya da β -karbonu üzerinde bulunabilir. β -pozisyonda bulunan negatif yük asitlik derecesini önemli bir şekilde

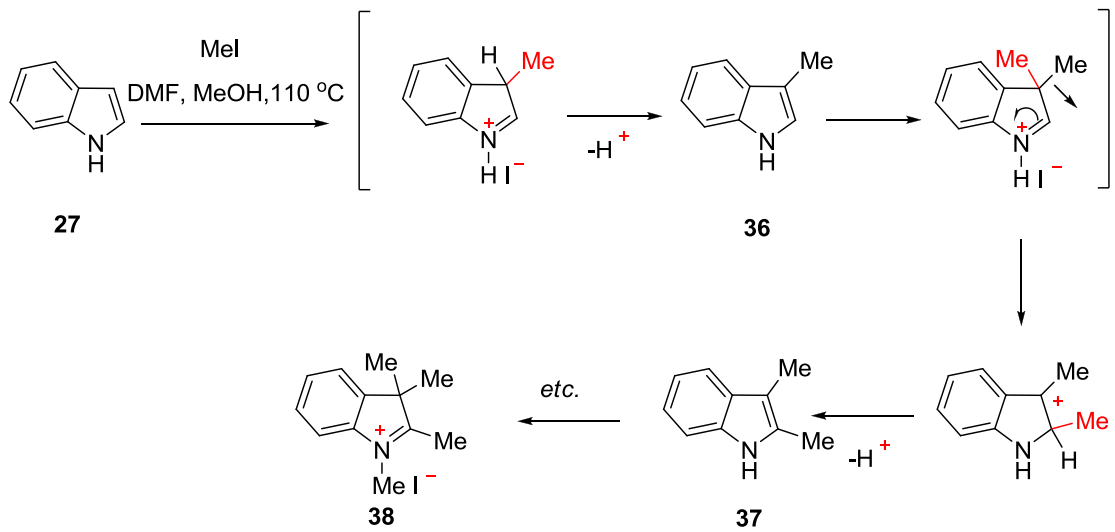
artırmaktadır (Reinceke *et al.* 1972). Örneğin 3-formilindol hem indole göre hemde 2-formilindol'e göre daha asitiktir.



Sonuç olarak, güçlü elektrofiller zayıf elektrofillere göre azota atak yapmaya daha eğilimlidirler. İndollerin NaH ile oluşturulan indol-1-ilsodyum ile *N*-alkilasyonu etkili bir şekilde gerçekleştirilir ya da faz transfer metodu ile oluşturulan indolil anyonu ile çok az miktarda oluşturulabilir (Bremner *et al.* 2004). Dimetil karbonat ve 1,4-diazabicyclo [2.2.2] oktan (DABCO) kullanılarak oluşturulan indolil anyonu *N*-metilasyon ürünleri vermektedir. Fakat her iki durumda da *N*-alkilasyonun yanında β -alkilasyonda oluşmaktadır. Bu nedenle *N*-alkilasyon için özel bir sentez yöntemi belirlenmelidir (Bombrun and Casi 2002; Shieh *et al.* 2003; Bremner 2004).

2.4.3. Alkil Halojenürler ile Alkilasyon

İndoller oda sıcaklığında alkil halojenürler ile reaksiyon vermezler. Reaksiyon metiliyodür ile DMF içerisinde 80°C gerçekleştirildiğinde ana ürün skatol **36**'dır. Sıcaklık artırıldığında daha fazla metilasyon gerçekleşir ve 1,2,3,3-tetrametil-3*H*-indolin iodür tuzu oluşuncaya kadar devam eder (Bandini *et al.* 2005).

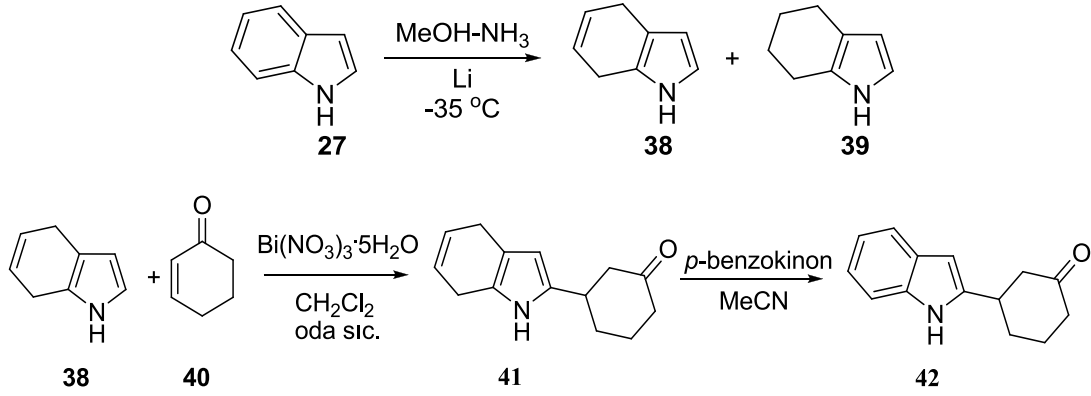


3,3-dialkil-3-*H* indolium ara ürünü alkil kayması ile 2,3-dialkil-indollere düzenlenmesi mekanistik olarak Wagner-Meerwein düzenlenmesi ile alakalıdır ve Plancher düzenlenmesi olarak bilinir. Bu düzenlenme çoğu kez 3-sübstitüe indolerin katyonik reaktantlarla bu yolla 2-alkilasyonuna benzetilir (Ciamician and Plancher 1896).

2.4.4. İndol α -alkilasyonu

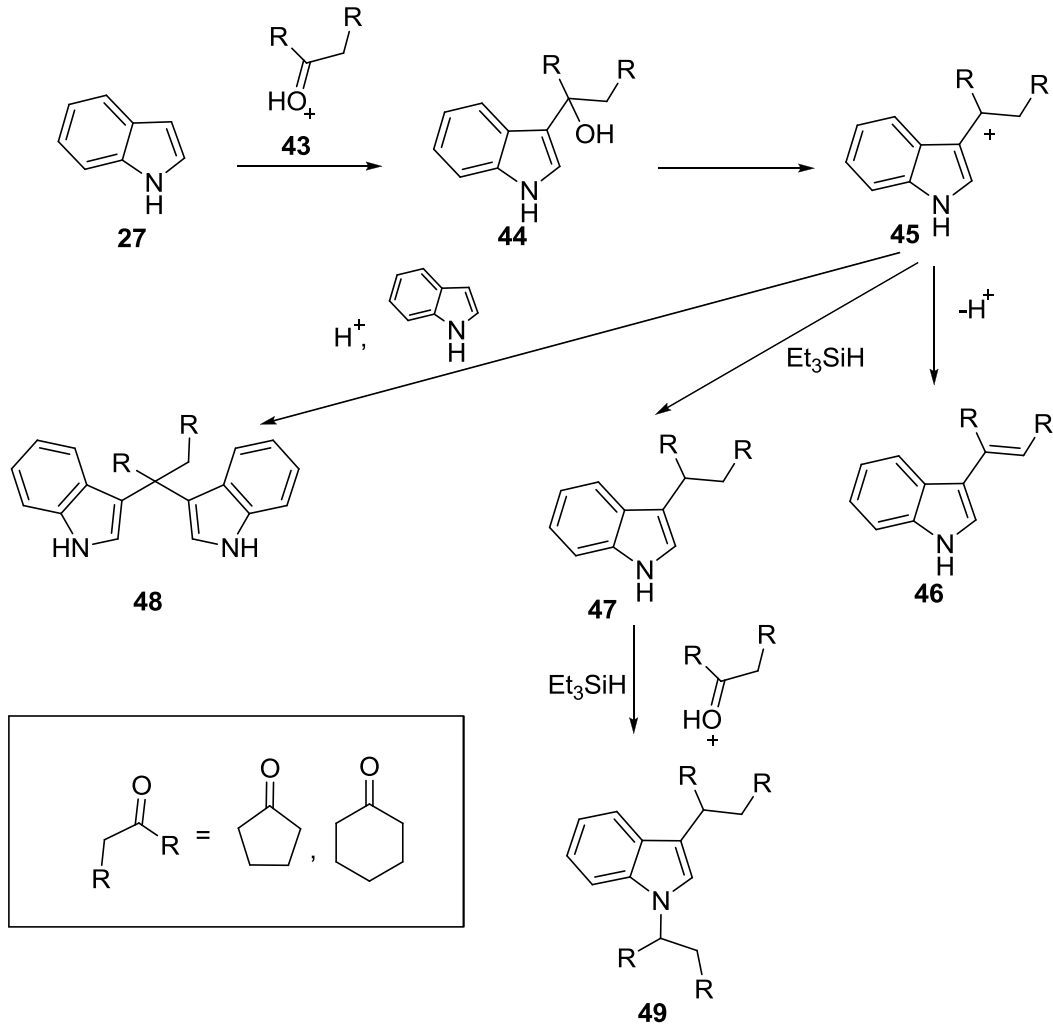
İndol halkasının 2-pozisyonunu türevlendirmek 3-pozisyonuna göre daha zordur. İndol (**27**) molekülünün 2-pozisyonunu türevlendirmek için Saraçoğlu ve grubu önemli bir strateji geliştirmiştir (Çavdar and Saraçoğlu 2005, 2006). 2-Sübstitüe indolleri sentezlemek için özel bir sentez tasarımı oluşturulmuştur. İlk olarak indol molekülü Birch indirgenmesine tabi tutularak **38** ve **39** moleküllerine dönüştürülmüştür. Ardından

38 molekülü Lewis asit katalizörlüğünde Michael akseptörleri ile reaksiyona sokulmuştur. Elde edilen katılma ürünleri *p*-benzokinon kullanılarak indol türevlerine dönüştürülmüştür.



2.4.5. Redüktif Alkilasyon

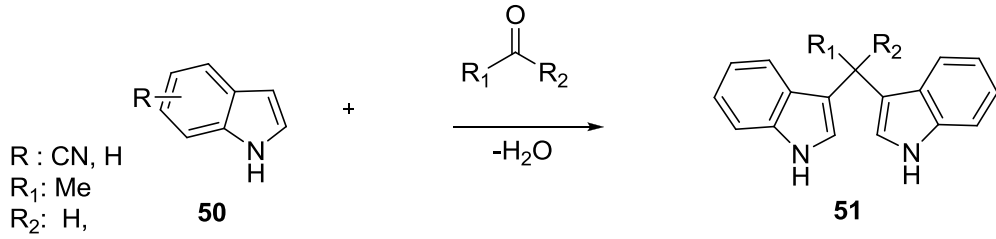
Alkil-3-sübstitüe indol türevleri tıbbi kimyada migren tedavisinin 5HT_{1B/1D} reseptörüne karşı aktivitelerinden dolayı özellikle nörolojik bilimler alanı için önemli farmakoförlerdir. İndol ve ketonları kullanarak mono sübstitüe ürünler elde etmek için özel bir metot gerçekleştirilmiştir (Zhang *et al.* 2008). Reaksiyon trietil silisyum hidrür ve trikloroasetik asit kullanılarak oda sıcaklığında toluen içerisinde gerçekleştirilmiştir. 3- alkil ve 1,3- alkil indoler de redüktif alkilasyon olarak adlandırılan bu yöntemle elde edilmiştir.



2.4.6. Bisindol Metan Sentezleri

Birçok doğal ürünün yapısında bulunması ve farklı biyolojik aktivitelerinden dolayı bisindol içeren yapılar araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bisindol metanlar genellikle deniz kaynaklarından izole edilmektedir (Bell *et al.*1194). Bisindol metanlar merkezi sinir sistemini etkileyici özelliklerinden dolayı sakinleştirici olarak kullanılmaktadır. Bazı bisindol metanların kadın ve erkeklerde östrojen metabolizmasını teşvik ettiği ve benzer aktivite gösteren turpgillerden izole edildiği bilinmektedir (Heravi 2007). Bisindol metan türevleri hem doğal hem de sentetik olarak elde edilebilmektedir.

Literatürde bisindol metanların sentezi için farklı metotlar kullanılmıştır. Keton veya aldehit grubu içeren bileşiklerin farklı asitler veya Lewis asitleri katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonları sonucu bisindol metan türevleri sentezlenmiştir. İndol ve ketonlar oksalik asit (Kokare 2008), zirkonyum fosfat (Nadkarni 2008), difosfooctadekatungistikasit (Heravi 2007), *p*-TSA (Pasha and Jayashankara 2006), HMTBA (Teimouri and Mivehchi 2005) $\text{HBF}_4\text{-SiO}_2$ (Bandgar *et al.* 2007) $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ (Hasaninnejad *et al.* 2007) gibi katalizörler kullanılarak bir mol su çıkışı ile yüksek verimlerle çeşitli bisindol metan türevlerine dönüştürülmüştür.



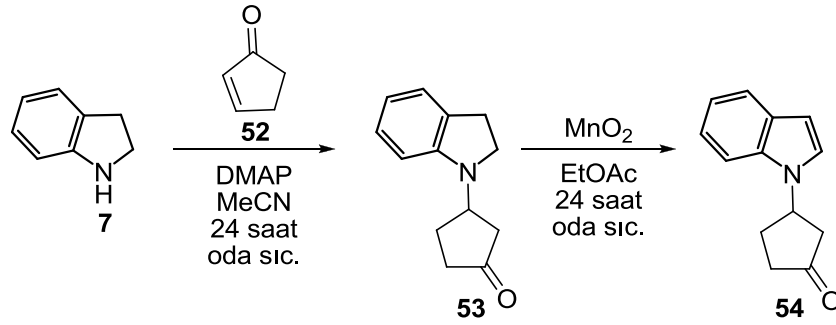
2.5. Çalışmanın Amacı

İndol birimi çok sayıda doğal ürünün yapısında bulunur. *N*-süstitüe indoller önemli biyolojik aktivite gösteren doğal ürünlerin yapı taşlarındandır. Bu çalışmanın amacı, indolin molekülünün Michael tipi katılma reaksiyonlar ile çeşitli akseptörler kullanılarak katılma ürünlerinin elde edilmesi ve elde edilen Michael katılma ürünlerinin *N*-süstitüe indollerini vermek üzere oksidasyonunun incelenmesidir. Ayrıca indolinin bazı ketonlarla reaksiyonları incelenerek, alkil indollerin sentez potansiyelinin araştırılmasıdır.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

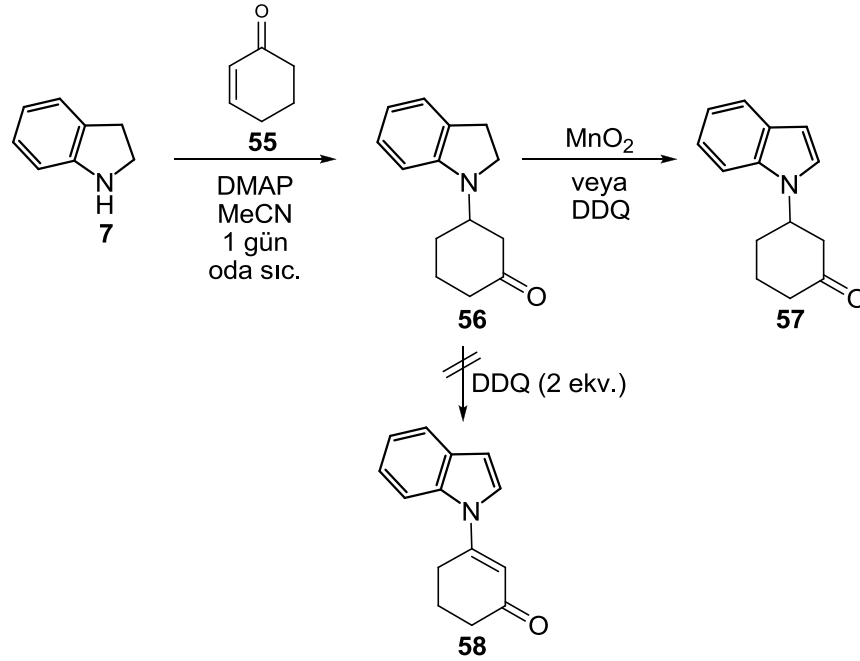
3.1. 3-(1*H*-indol-1-il)siklopentanon (54)

İndolin (7) ve siklopenten-2-on (52)'in Michael tepkimesi Lewis asidi katalizörlüğünde gerçekleştirilmeye çalışıldı. Katalizör olarak InCl_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CuBr_2 ve ZrCl_4 gibi Lewis asitleri kullanıldı. Ancak istenen katılma ürünü ya hiç gözlenemedi ya da reaksiyonun tam olarak bitmediği veya çok kompleks bir karışımın olduğu gözlemlendi. Elde edilen karışımların kromatografi ile ayırlamayacağına da gözlediğimiz için reaksiyonun asit katalizli değil, baz katalizli yapılmasına karar verildi. Baz olarak *N,N*-dimetil-4-aminopiridin (DMAP) kullanıldı. Ekvivalent miktardaki indolin (7) ve siklopenten-2-on (52)'nin asetonitrildeki çözeltisine katalitik miktarda DMAP ilave edildi. Oda sıcaklığında reaksiyona 1 gün devam edildi. Ham ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde reaksiyonun kantitatifte yakın gerçekleştiği görüldü. Reaksiyon karışımındaki DMAP'ı ayırmak için ham ürün silika jel kolonda saflaştırılmaya çalışıldı. Ancak ürünün kolon materyaline karşı kararlı olmadığı gözlemlendi. Bu yüzden Michael katılma ürünü 53 kristallendirmeye saflaştırılmaya çalışıldı. Farklı çözücü sistemleri kullanılmak suretiyle kristallendirme başılamadı. Bu yüzden Michael katılma ürünü 53 direkt olarak oksidasyon reaksiyonuna tabii tutuldu. Oksidasyon MnO_2 ile oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Etil asetat içerisindeki reaksiyon 1 günde tamamlandı. Oksidasyon ürünü 54 silika jel kolonda etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Böylece hedeflenen *N*-süstitüe indol türevi sentezlenmiş oldu. Molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik bölgede beş protona ait sinyaller 7.68-7.16 ppm aralığında rezonans olurken, indol'ün 3-pozisyonunda bulunan proton 6.59 ppm'de dublet olarak rezonans olmuştur. Azota komşu CH protonu 5.10 ppm'de pentet vermektedir. Karbonil grubu ve CH arasında kalan metilenik protonlar AB sistemi vermektedir. Bu protonlar 2.87 ve 2.65 ppm'de dubletin dubleti olarak rezonans olmuştur. Diğer metilenik protonların rezonans sinyalleri 2.61-2.48 ppm aralığındadır. Molekülün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda beklenildiği gibi 13 karbon rezonansı bulunmaktadır.



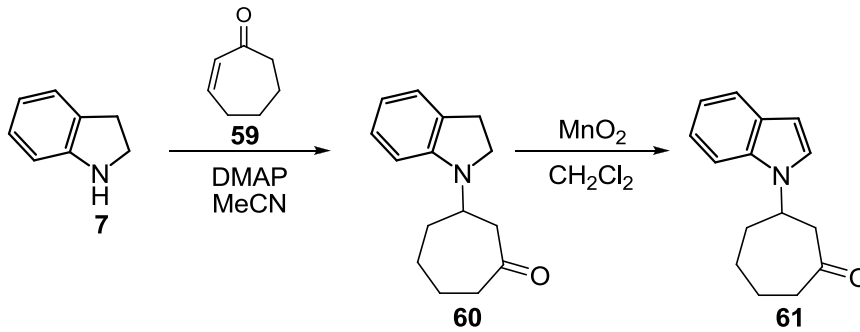
3.2. 3-(1*H*-indol-1-il)sikloheksanon (57)

İndolin (7) ve sikloheksen-2-on (55)'in Michael katılma tepkimesi ilk önce Lewis asit (InCl₃, Bi(NO₃)₃.5H₂O, CuBr₂, ZrCl₄, SnCl₂) katalizli şartlarda denendi. Fakat siklopenten-2-on'un reaksiyonunda olduğu gibi Lewis asit katalizli reaksiyonların çok yavaş ilerlediği ve reaksiyon süresinin uzamasıyla kompleks karışımların oluştuğu gözlemlendi. Bu yüzden Michael tepkimesi için bazik şartlar denendi. Yine baz olarak DMAP kullanıldı. İndolin (7) ve sikloheksen-2-on (55) asetonitrilde çözüldü ve katalitik miktarda DMAP ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 günde bitti. Michael katılma ürünü 56 etil asetat/hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Bu moleküldeki indolin halkasını indole yükseltgemek için MnO₂ kullanılarak 57 elde edildi. Reaksiyon metilen klorür içerisinde ve oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Oksidasyon reaksiyonu bir ekivalent DDQ (2,3-diklor-5,6-disiyanobenzokinon) ile de gerçekleştirildi. Güçlü bir oksidant olan DDQ'nun iki ekivalenti kullanılarak, sikloheksanon halkasında da oksidasyonun yani molekül 58'in oluşup oluşmayacağı araştırıldı. Ancak iki ve daha fazla ekivalent DDQ kullanıldığında çok kompleks karışım elde edildi. Aynı oksidasyon denemeleri *N*-süstitüe indol türevi 56 ile de denendi. Yine kompleks bir karışım oluştuğu için bu tür oksidasyon tepkimelerinin yapılmamasına karar verildi.



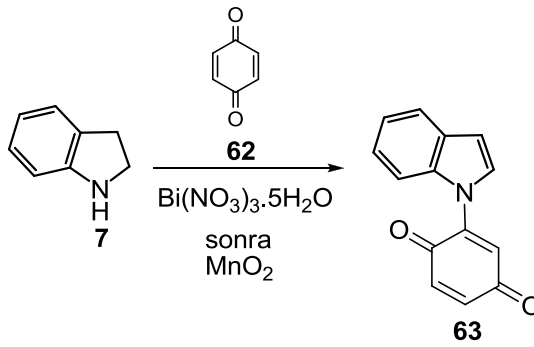
3.3. 3-(1*H*-indol-1-il)sikloheptanon (61)

İndolin (7) ve siklohepten-2-on (59)'un asetonitril'deki çözeltisine katalitik miktarda dimetilaminopiridin (DMAP) verildi. Reaksiyonun oda sıcaklığında 1 günde bittiği anlaşıldı. Michael katılma ürününün yapısı benzer sistemlerde olduğu gibi NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Daha sonra katılma ürünü **60** metilen klorür içerisinde on ekivalent MnO₂ ile oksidasyona tabii tutuldu ve %97 verimle *N*-süstitüe indol türevi **61** elde edildi.



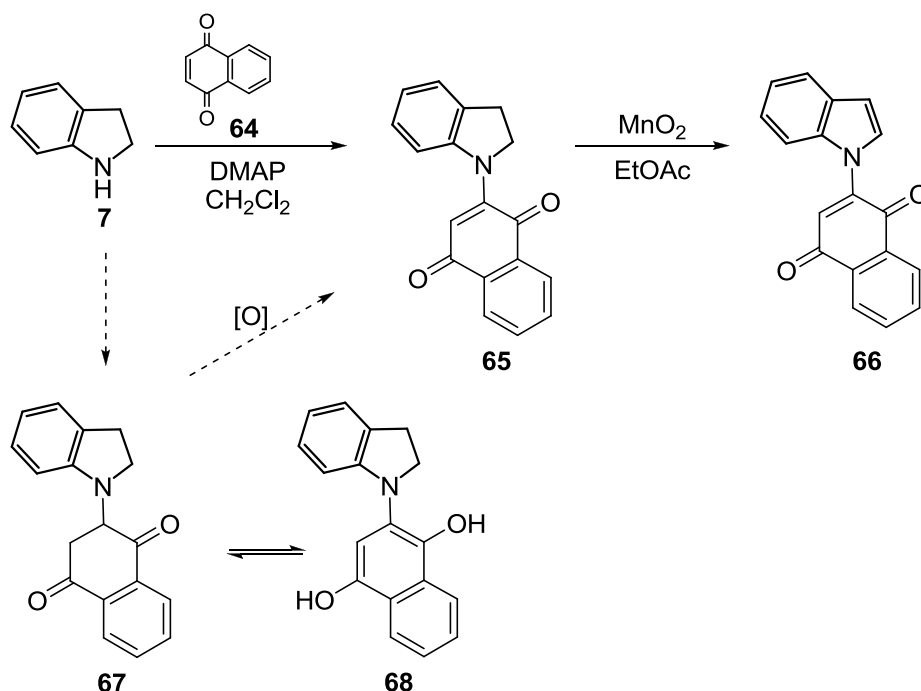
3.4. 2-(1*H*-indol-1-il)siklohekza-2,5-dien-1,4-dion (63)

İndolin (7) ve *p*-benzokinon (62)'nin Michael tepkimesi $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizli olarak asetonitril içerisinde kapalı tüp içerisinde 100°C 'da 2 günde gerçekleştirildi. Karışımın çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün etil asetat ile çözüldü ve MnO_2 ile yükseltgendi. *N*-Süstitüe indol türevi 63 elde edildi.



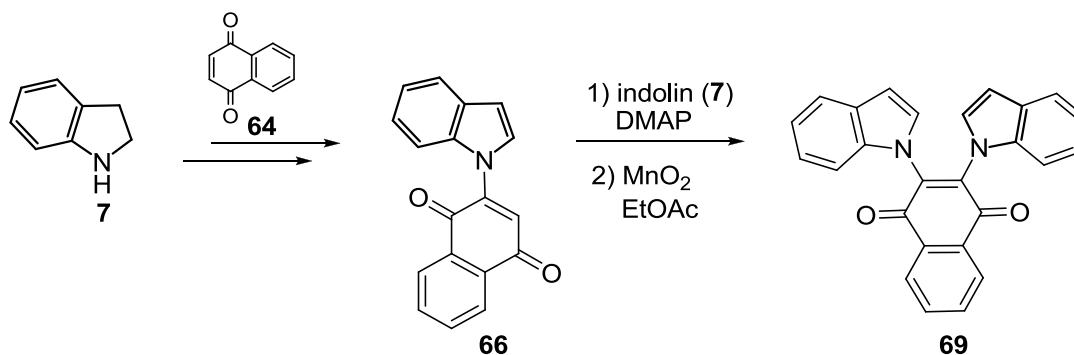
3.5. 2-(1*H*-indol-1-il)naftalin-1,4-dion (66)

İndolin (7) ve 1,4-naftokinon'un (64) metilen klorür içerisindeki reaksiyonu DMAP katalizli olarak oda sıcaklığında 2 günde tamamlandı. Ürün silika jel kolon üzerinden etil asetat/hekzan karışımıyla saflaştırıldı. Molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde alifatik bölgede sadece indolin halkasına ait metilenik protonların rezonans sinyalleri görülmektedir. Bu yüzden katılma ürünü 67'nin tautomerleştiğini ve naftol yapısı 68'in oluştuğu düşünüldü. Ancak molekülün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 184.1 ve 183.1 ppm'de karbonil gruplarına ait rezonans sinyallerinin olduğu görüldü. İki karbonil grubunun olması yapının naftokinon yapısı 65 olduğunu göstermektedir. Yani elde edilen ürün primer bir ürün değil sekonder bir üründür. Sekonder ürün 65 Michael katılma ürünü 67 ya da tautomerik yapı 68'in ortamda bulunan naftokinonun aşırısı tarafından yükseltgenmesi sonucu oluşmaktadır. Reaksiyon ekivalent miktarda naftokinon ile yapıldığında da sekonder ürünün oluşumu gözlemlendiği için naftokinonun aşırısı kullanıldı. Bunun dışında katılma ürünü 65'in yapısındaki indolin halkası MnO_2 ile indole yükseltgendi. *N*-Süstitüe indol türevi 66 elde edildi.



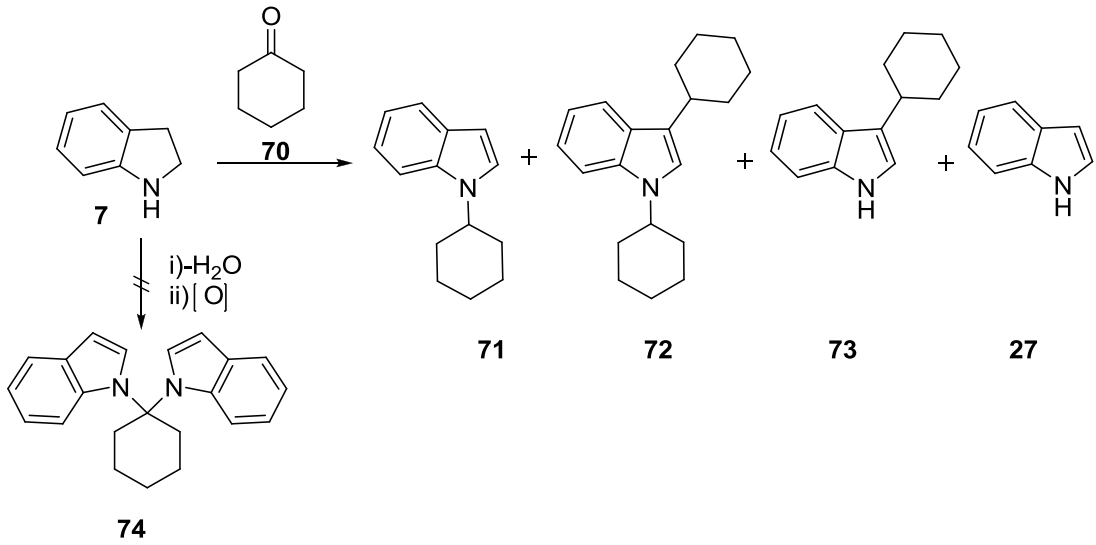
3.6. 2,3-di (1*H*-indol-1-il)naftalin-1,4-dion (**69**)

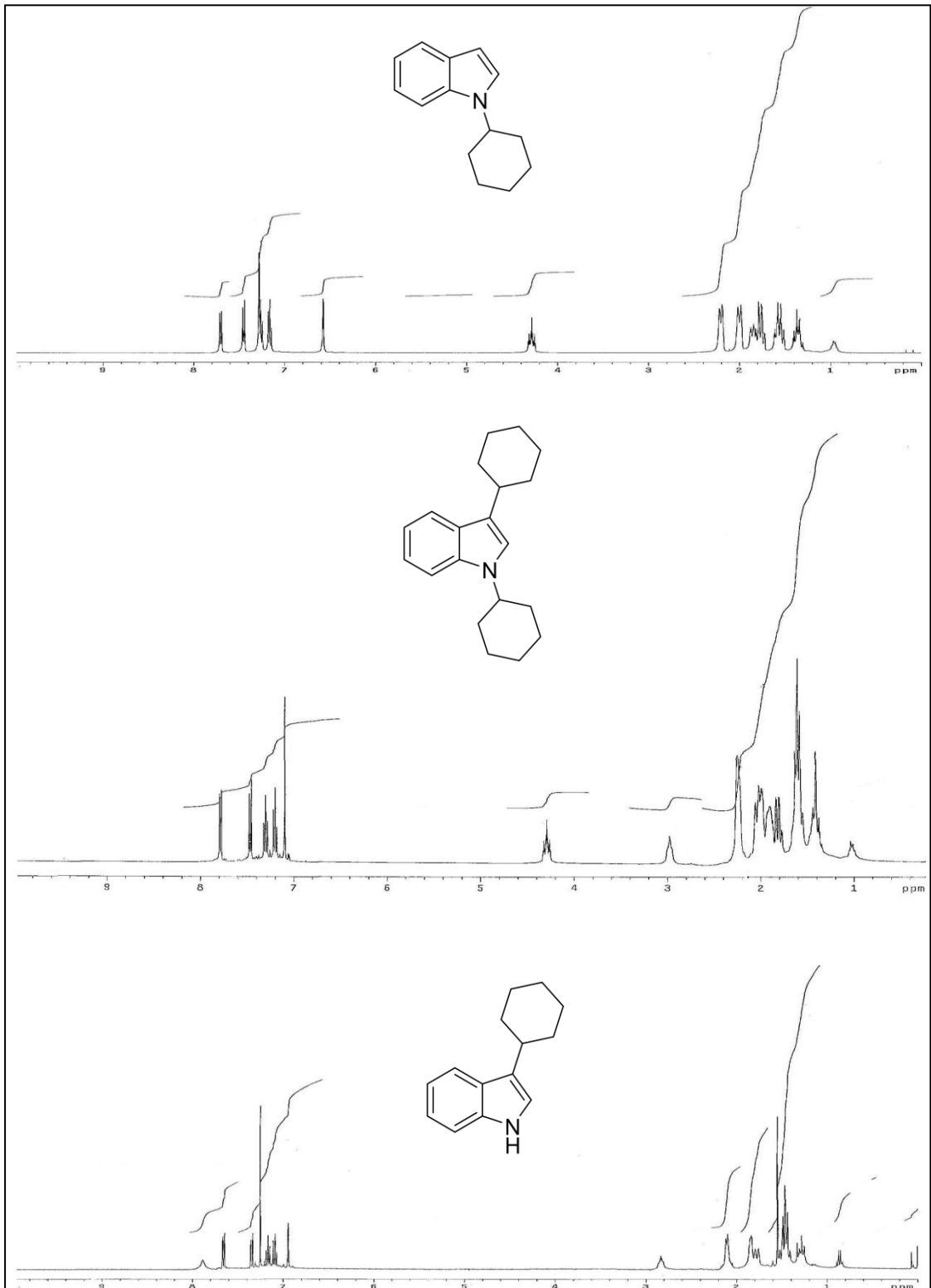
2-(1*H*-indol-1-il)naftalin-1,4-dion (**66**) ve indolin (**7**)'nin asetonitril'deki çözeltisine katalitik miktarda dimetilaminopiridin (DMAP) eklendi. 60°C'de devam ettirilen reaksiyon 1 günde tamamlandı. Daha sonra çözücüsü uzaklaştırılan ham ürün etil asetat içerisinde MnO_2 ile oksidasyona tabii tutuldu. Ürün silika jel kolon üzerinden etil asetat/hekzan karışımıyla saflaştırıldı. Moleküldeki simetriden dolayı naftokinon yapısındaki benzen halkasındaki protonlar $^1\text{H-NMR}$ 'da 8.3 ve 7.8 ppm civarında AA'BB' sistemi vererek rezonans olmaktadır.



3.7. İndolin (7) ve Sikloheksanon (70)'in Reaksiyonunun İncelenmesi

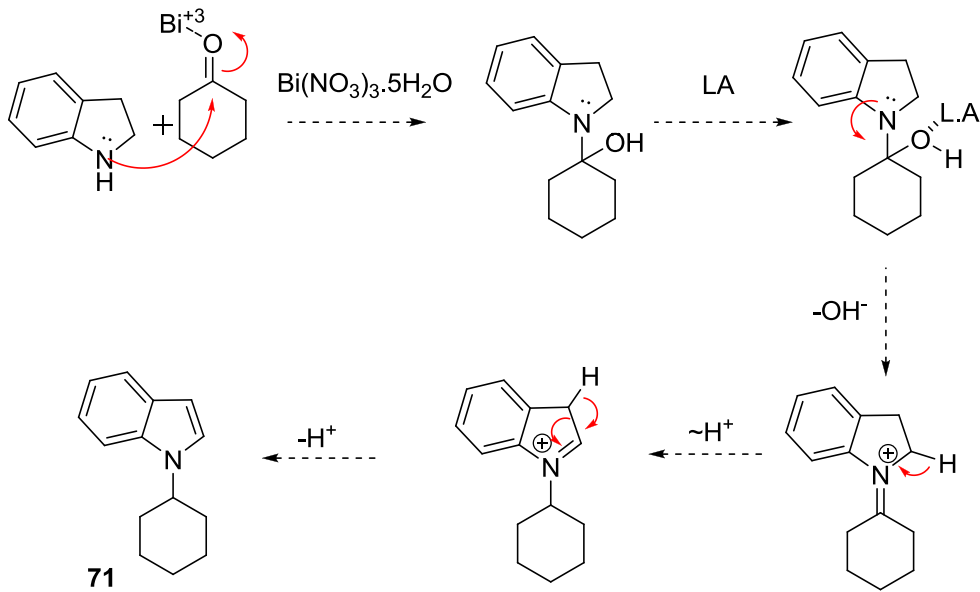
Literatürde indol ve bazı ketonlar kullanılarak bisindol metan türevi bileşiklerin sentezlenmesi üzerine son yıllarda farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar göz önüne alındığında indolin molekülü kullanılarak *N*-süstitüe bisindolin metan türevi bileşiklerin sentezlenmesi, ardından indolin halkasının indole oksidasyonu ile *N*-süstitüe bisindol metanların sentezi hedeflendi. Bunun için indolin (7) ve sikloheksanon (70) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde kapalı tüp içerisinde reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucunda hedeflenen ürün olan bisindol metan 74 bileşiğinin oluşmadığı gözlenirken beklenmeyen ürünler olan 1-sikloheksil-1*H*-indol (71), 1,3-disikloheksil-1*H*-indol (72), 3-sikloheksil-1*H*-indol (73) ve indol (27) molekülleri izole edildi (Şekil 3.1.).





Şekil 3.1. 1-sikloheksil-1H-indol (71) 1,3-disikloheksil-1H-indol (72) 3-sikloheksil-1H-indol (73) moleküllerinin ¹H-NMR spektrumları

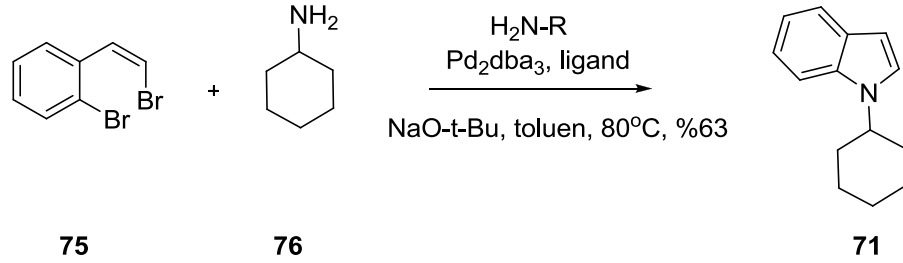
1-Siklo-hekzil-1*H*-indol **71** molekülünün oluşumu için aşağıdaki mekanizma önerilmektedir. Buna göre ortamdaki Lewis asitinin keton karboniline bağlanması sonucu elektropozitifliği artan karbonil karbonuna indolin azotunun atak yapması sonucu hemi ketal yapı oluşmaktadır. Daha sonra Lewis asit katalizli su eliminasyonu, bağ izomerisyonları ve deprotonasyon ile 1-siklohekzil-1*H*-indol (**71**) molekülü oluşmaktadır. 1-Siklohekzil-1*H*-indol (**71**) molekülünün oluşumu için önerilen mekanizma görülmektedir.



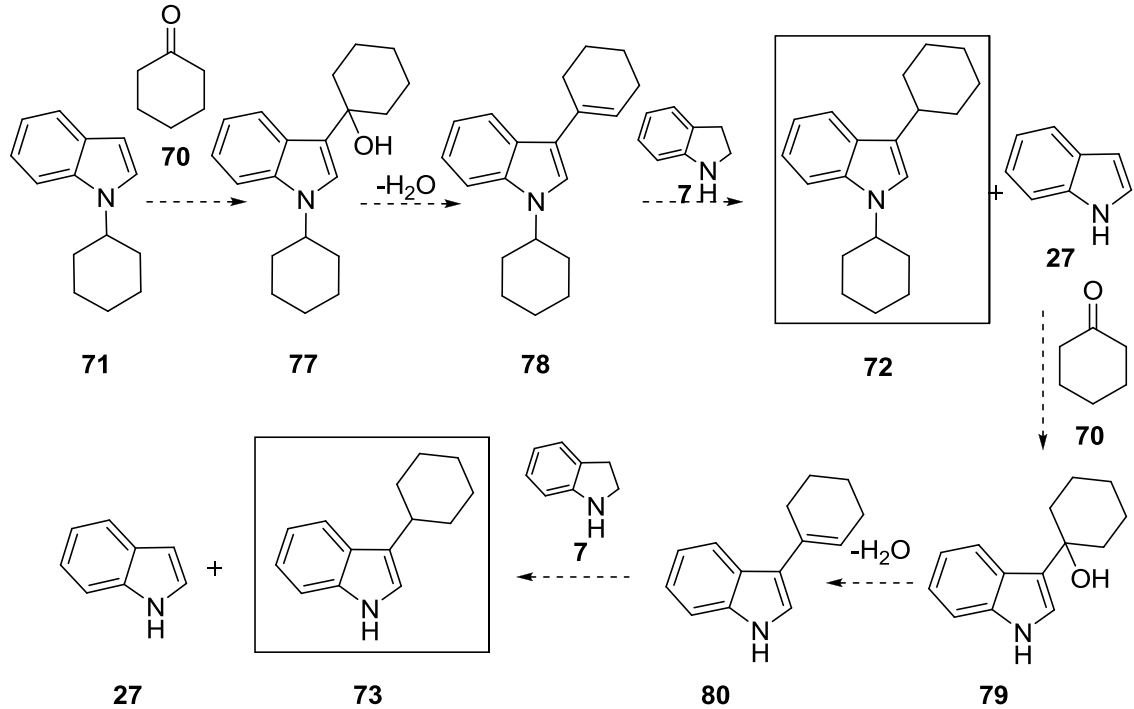
Molekül yapısı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisi ile aydınlatıldı. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunu incelendiğinde aromatik bölgede beş protona ait rezonans sinyalleri 7.71-7.14 ppm aralığında rezonans olurken, indol'ün 3-pozisyonunda bulunan proton 6.58 ppm'de dublet olarak rezonans olmuştur. Azot'a komşu CH protonu 4.27 ppm'de pentet vermektedir. Siklohekzil halkasındaki on metilenik proton ise 2.22-1.30 arasında multiplet olarak rezonans olmuştur. Molekülün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda beklenildiği gibi 12 karbon rezonansı bulunmaktadır.

1-Siklo-hekzil-1*H*-indol (**71**) molekülü daha *N*-süstitüe indollerin sentezi için gerçekleştirilen bir yöntemle paladyum katalizörlüğünde 2-(2-haloalkenil)-aril

halojenler kullanılarak dibrom eliminasyonu sonucunda tek basamakta daha önce sentezlenmiştir (Willis *et al.* 2006).



Diğer bir beklenmeyen ürün olan disikloheksil-1*H*-indol (**72**) molekülünün ise 1-sikloheksil-1*H*-indol (**71**) oluşuktan sonra ortamda henüz reaksiyona girmemiş sikloheksanon ile tepkimesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Molekül yapısı ¹H ve ¹³C NMR spektrumları ile tespit edildi.

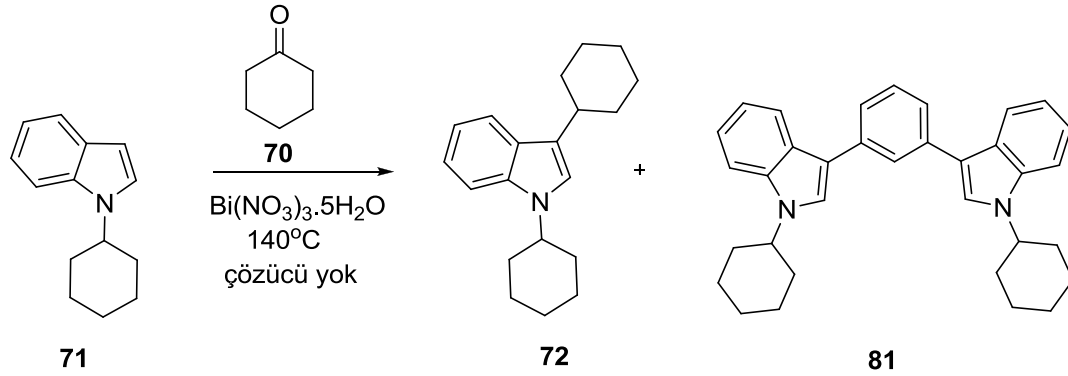


Oluşan katılma ürünü **78** ortamda hidrür kaynağı olarak davranan indolin ile 1,3-disikloheksil-1*H*-indol (**72**)'ye indirgenmektedir. Oksidasyon ürünü indol (**27**) benzer

bir mekanizma ile 3-sikloheksil-1*H*-indol (**73**) molekülüne dönüşmektedir. 1-Sikloheksil-1*H*-indol (**71**) molekülü daha önce farklı bir yöntem kullanılarak silisyum hidrür varlığında sentezlenmiştir (Zhang *et al.* 2008). Ortamda bir hidrür kaynağının bulunmaması **73**'nin oluşum mekanizmasının açıklanmasını zorlaştırmaktadır.

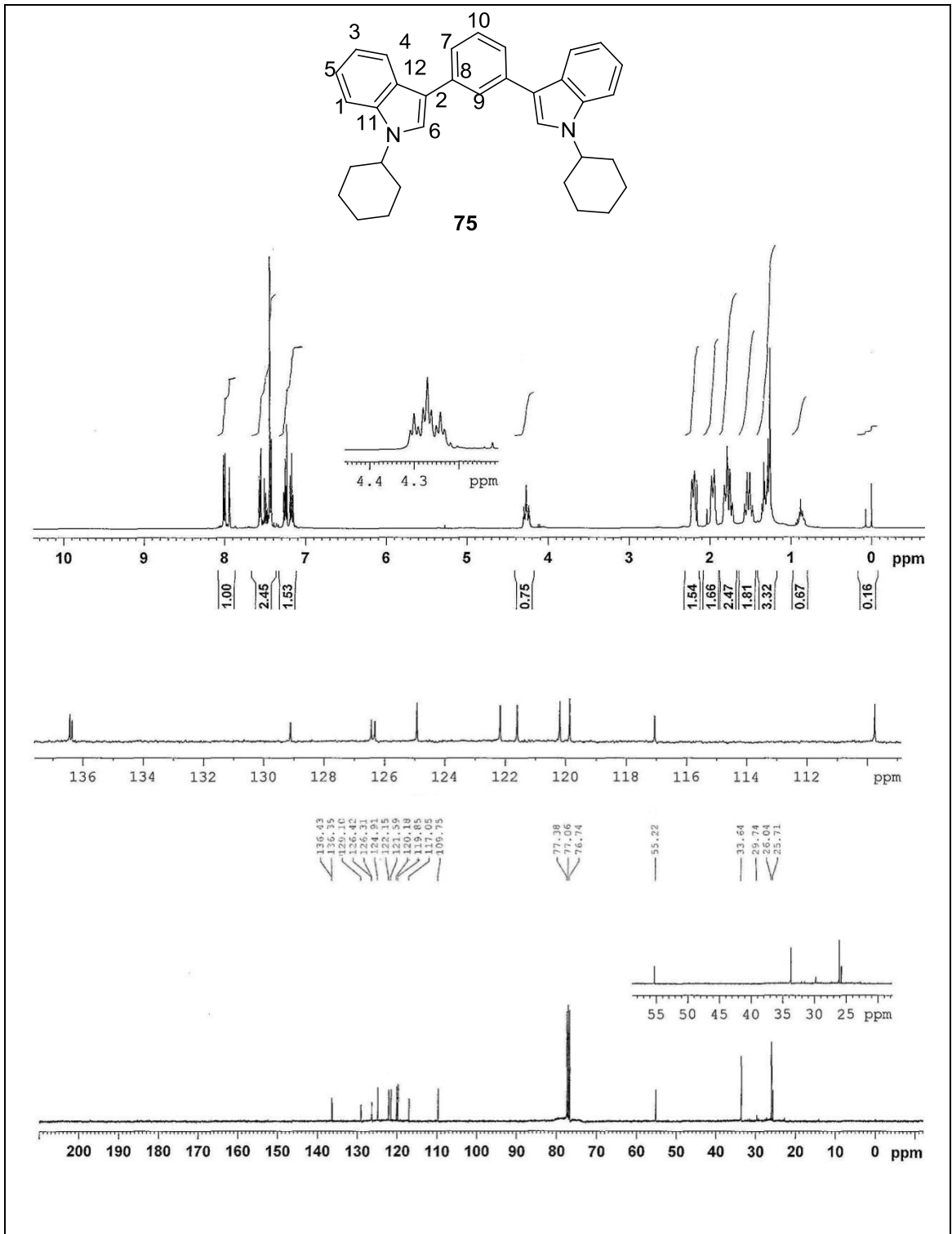
3.8. 1-Sikloheksil-1*H*-indol (**71**) ve Sikloheksanon (**70**)'in Reaksiyonu

İndol (**7**) ve sikloheksanon (**70**)'in kapalı tüp içerisindeki reaksiyonu sonucu elde edilen 1-sikloheksil-1*H*-indol (**71**) sikloheksanon (**70**) ile aynı şartlarda $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde kapalı tüp içerisinde ve çözücüsüz ortamda 140°C de 2 gün karıştırıldı. Reaksiyon sonucu hedeflenen 1,3-disikloheksil-1*H*-indol (**72**) molekülü yüksek verimle sentezlenirken beklenmeyen yeni bir ürünle karşılaşıldı. Bu beklenmeyen molekül yapısının NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak 1,3-bis(1-sikloheksil-1*H*-indol-3-il)benzen (**81**) olduğu belirlendi.

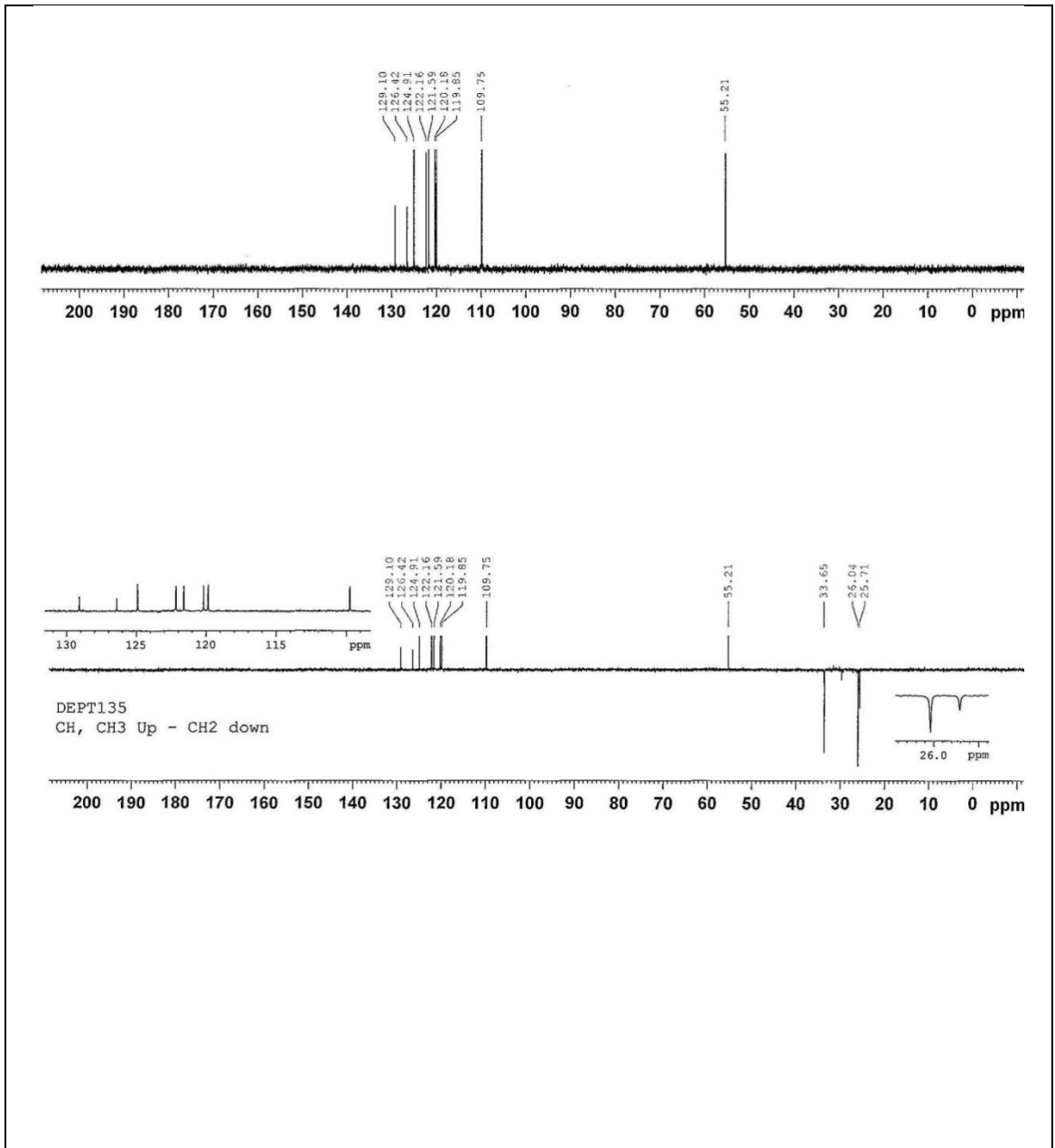


Yapıyı belirlemek için 1D ve 2D NMR tekniklerinden yararlanıldı. ^1H -NMR spektrogramunda **75**'in ^1H -NMR spektrogramunda moleküldeki simetriden dolayı alifatik bölgedeki sinyallerin çıkış bileşiği **71** ile aynı olduğu gözlemlendi. ^{13}C -NMR spektrogramunda 16 sinyal molekülün simetrik yapısı ile uyum içerisindedir. ^{13}C -NMR spektrogramunda sağdan başlayarak sp^2 karbon atomlarına 1'den 12'ye kadar numara verildi (Şekil 3.2.). DEPT-90 (pozitif CH) ve DEPT-135 (negatif CH_2 , pozitif CH, CH_3) spektrogramlarında 2, 8, 11, ve 12 numaralı karbon atomları belirlendi (Şekil 3.3.). Daha sonra (^1H - ^1H) ve (^1H - ^{13}C) korrelasyonları sırasıyla COSY, HMQC ve HMBC spektrogramlarından tespit

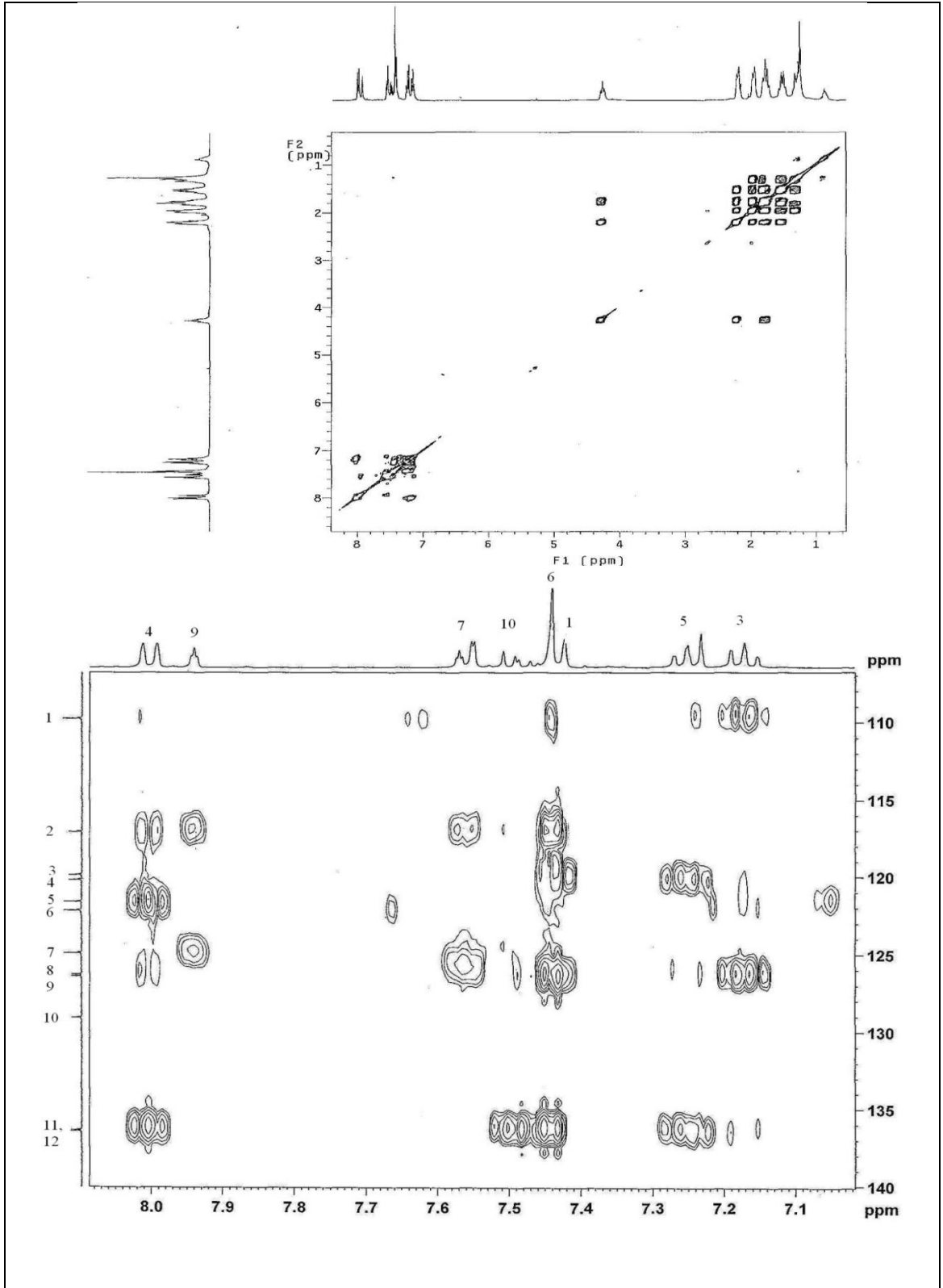
edildi. İki ve üç bağ üzerinden ^1H - ^{13}C korrelasyonlarını ortaya çıkarmak için uzak mesafe etkileşimlerini hesaplamak için kullanılan HMBC tekniğinden faydalanıldı. HMBC spektrumu incelendiğinde 8 numaralı karbona ait çapraz piklerin 6 ve 10 numaralı protonlara ait sinyallerle kesiştiği gözlenmektedir. Aromatik halkada 2 bağ üzerinden olan korrelasyonlar genelde gözlenmediğinden 10 numaralı protonun herhangi bir korrelasyonu söz konusu değildir. 6 numaralı proton beklenildiği gibi hem 12 numaralı karbonla hem de 2 ve 8 numaralı karbonlarla korrele olmaktadır. Ayrıca 2 numaralı karbonun 7 ve 9 numaralı protonlarla 3 bağ üzerinden olan korrelasyonu molekülün 1,3-bis(1-sikloheksil-1*H*-indol-3-il)benzen (**81**) olduğunu göstermektedir. Reaksiyon mekanizması aşağıda açıklanmaktadır (Şekil 3.4.).



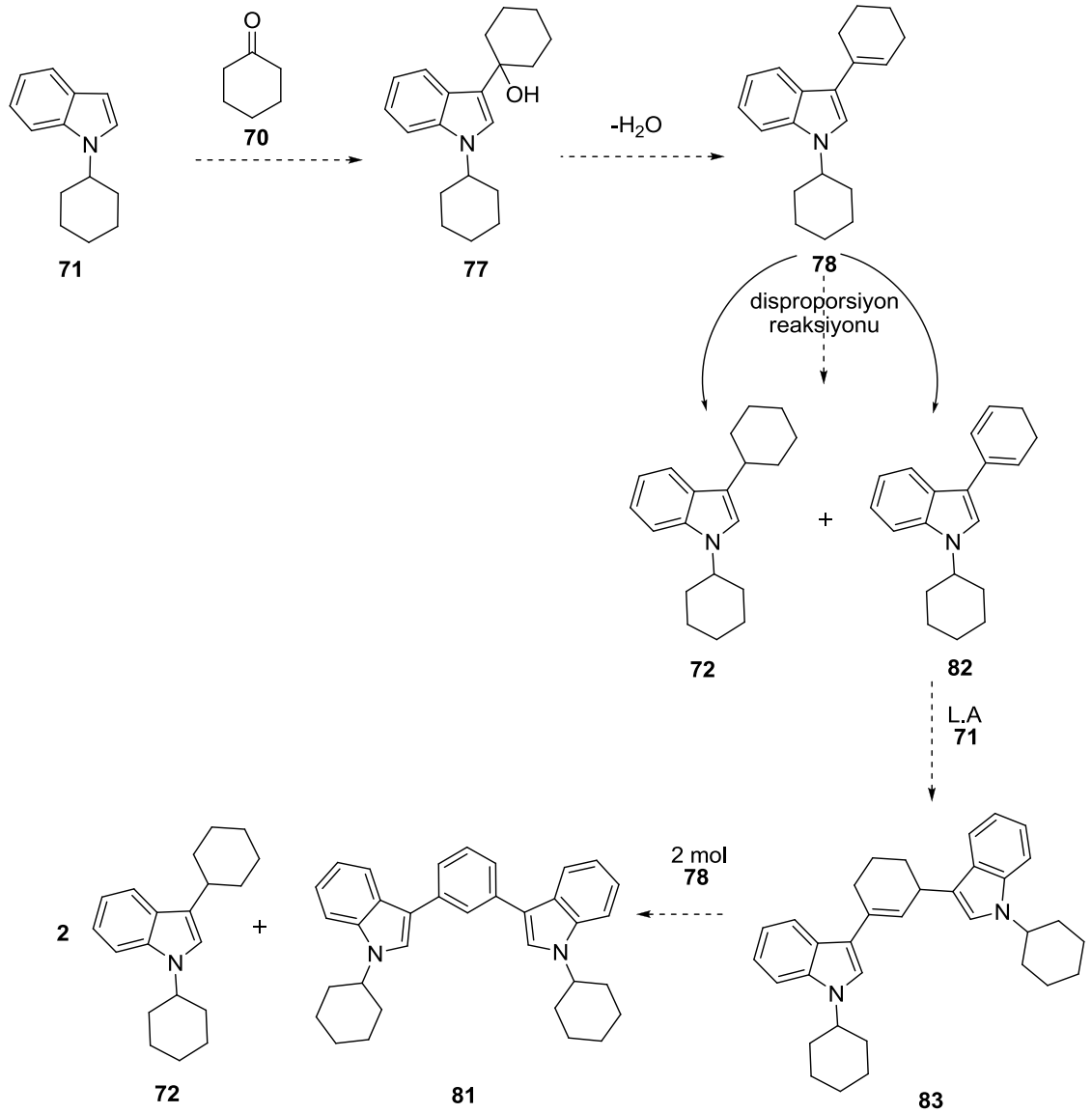
Şekil 3.2. 1,3-Bis(1-sikloheksil-1H-indol-3-il)benzen (81)'in $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları



Şekil 3.3. 1,3-Bis(1-sikloheksil-1H-indol-3-il)benzen (**81**)'in DEPT-90 ve DEPT-135 NMR spektrumları (DEPT-90 yalnızca pozitif CH, DEPT-135 negatif CH, pozitif CH₂ ve CH₃)



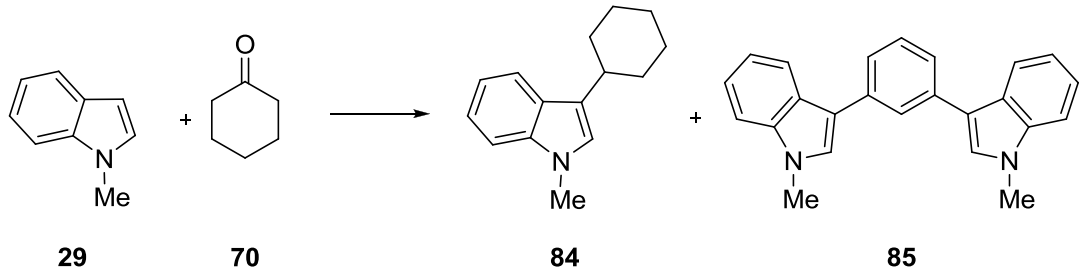
Şekil 3.4. 1,3-Bis(1-sikloheksil-1H-indol-3-il)benzen (81)'in COSY ve HMBC NMR Spektrumları



Yukarıda önerilen mekanizmaya göre 1-sikloheksil-1*H*-indol (**71**) Lewis asidik ortamda sikloheksanon (**68**)'e katılmaktadır. Su çıkışını takiben oluşan alken (**78**) disproporsiyon reaksiyonu ile hidrojenasyon kaynağı olarak dien molekülüne yükseltgenirken aynı zamanda indirgenmiş ürünü oluşturmaktadır. Dien yapısındaki çift bağlardan birisine Lewis asit katalizli olarak 1-sikloheksil-1*H*-indol (**71**) molekülün katılması bis indol yapısını oluşturmaktadır. Bu yapının (**78**) ile iki defa oksidasyonu ile reaksiyon tamamlanmaktadır.

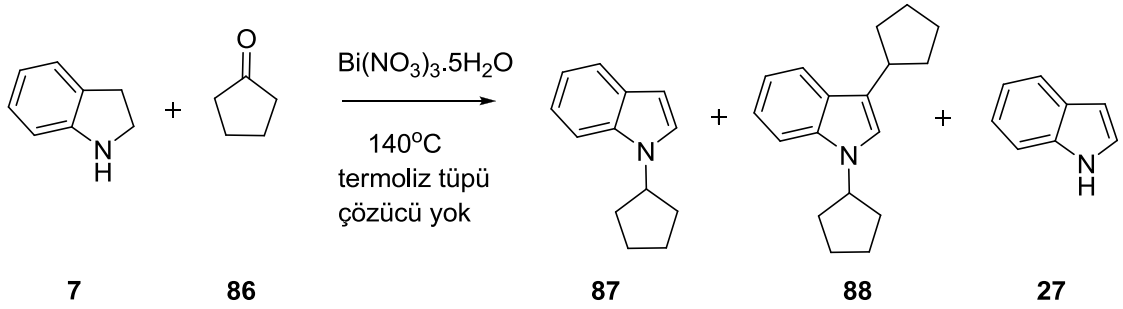
3.9. *N*-Metilindol (**29**) ve sikloheksanon (**70**)'in reaksiyonunun incelenmesi

N-metil indol (**29**) ve sikloheksanon (**70**) ekivalent miktarda alındı. Üzerine katalitik miktarda, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ilave edildi. Reaksiyon 140°C 'de 2 gün sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandığında daha önceki denemelere benzer şekilde iki farklı ürün ile karşılaşıldı. Karışım silikajel kolon üzerinden etil asetat/hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. 3-sikloheksil-1-metil-1*H*-indol (**84**) %74 verimle izole edilirken 1,3-bis(1-metil-1*H*-indol-3il)-benzen (**85**) %16 verimle izole edildi. Reaksiyon sonucu oluşan benzen türevi ürün daha önce **81** için önerilen oluşum mekanizmasını doğrulamaktadır.



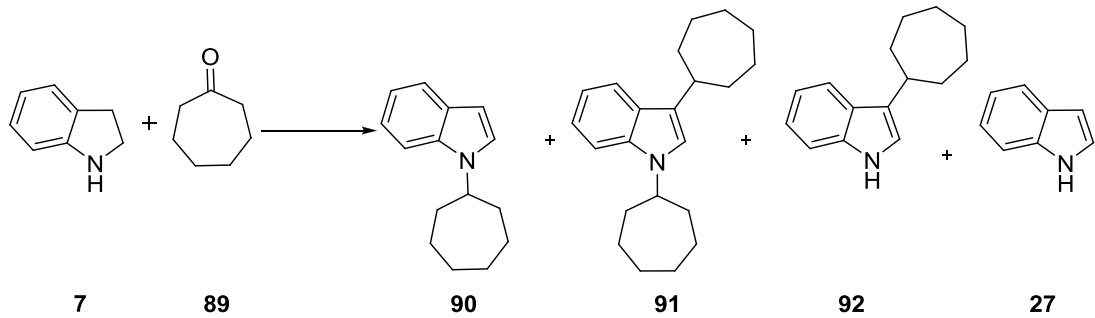
3.10. İndolin (**7**) ve siklopentanon (**86**)'in reaksiyonunun incelenmesi

İndolin ve siklopentanon molekülünün katılma tepkimesi $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde çözücü kullanılmadan kapalı tüp içerisinde incelendi. Reaksiyon karışımı manyetik karıştırıcı ile 140°C 'de 2 gün süreyle karıştırıldı. Reaksiyon sonucu oluşan 1-siklopentil-1*H*-indol (**87**) ve 1,3-disiklopentil-1*H*-indol (**88**) ve indol (**27**) moleküllerinin oluştuğu NMR spektroskopisi ile belirlendi. **87** molekülü silika jel kolon üzerinden hekzan ile izole edilirken **88** molekülü saf olarak izole edilemedi.



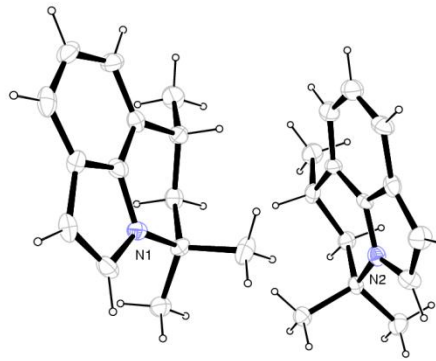
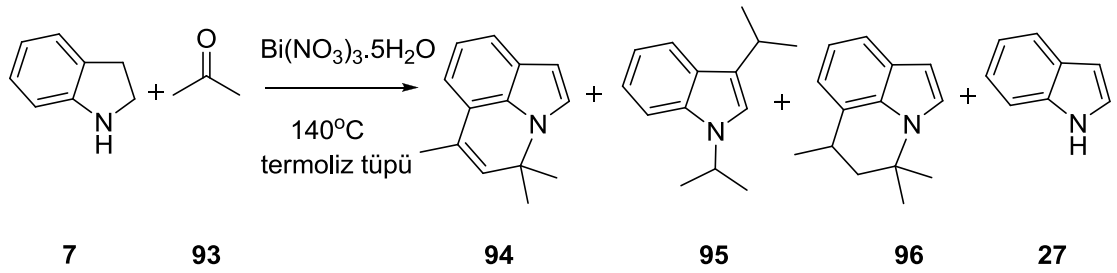
3.11. İndolin (7) ve sikloheptanon (89)'in reaksiyonunun incelenmesi

İndolin (7) ve sikloheptanon (89) reaksiyonu $\text{Bi(NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde kapalı tüp içerisinde çözücüsüz ortamda gerçekleştirildi. Reaksiyon 2 günde tamamlandı ve sikloheksanon ile indolinin reaksiyonunda olduğu gibi üç farklı alkil süstitüe indol türevi sentezlendi. Elde edilen ürünler silika jel kolon üzerinden heksan kullanılarak saflaştırıldı. İlk olarak 1,3-disikloheptil-1*H*-indol (90), daha sonra 1-sikloheptil-1*H*-indol (91), son olarakta 3-sikloheptil-1*H*-indol (92), molekülleri izole edilmiştir. Molekül yapıları NMR spektroskopisiyle aydınlatıldı.



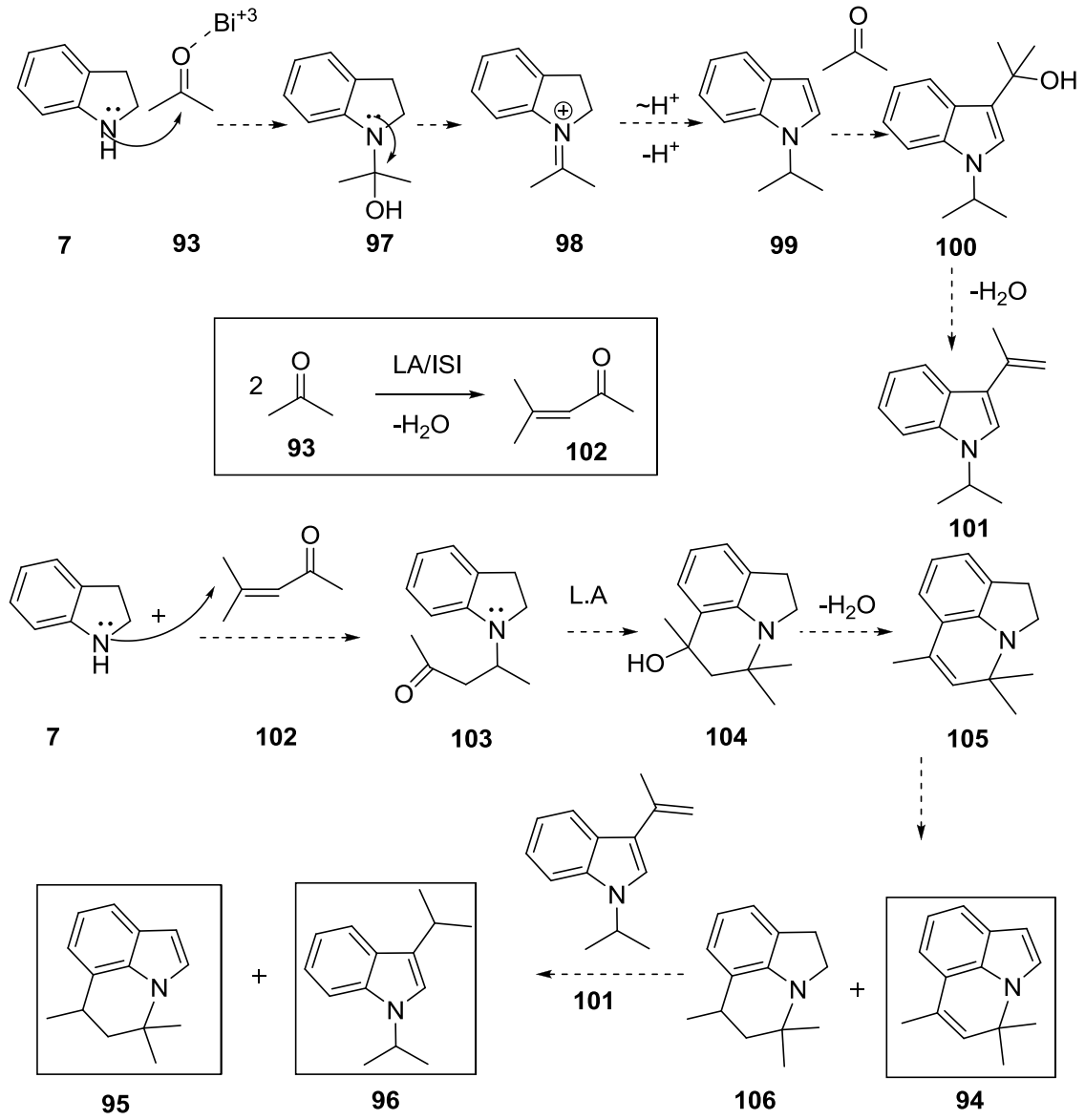
3.12. İndolin (7) ve aseton (93)'in reaksiyonunun incelenmesi

İndolin (7) $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörü kullanılarak aseton içerisinde 140°C 'de kapalı tüp içinde 2 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 50 gr silikajel kolondan hekzan ve etil asetat kullanılarak saflaştırıldı. Üç farklı molekül izole edildi. **94** molekülü %100 hekzan kullanılarak elde edilirken kolondan **95** ve **96** molekülleri sırasıyla %1 ve %2 etilasetat/hekzan karışımıyla yürütülerek elde edildi. Reaksiyon sonucu oluşan ürünlerin yapıları NMR spektroskopisi kullanılarak belirlendi. Kinolin türevi olan **96** kenetlenme ürünü ^1H -NMRspekturmu ve ^{13}C -NMR spekturumu kullanılarak tespit edildi. Fakat metil gruplarının bağlandıkları karbonları belirlemek için molekülün tek kristal X-RAY ışınları kullanıldı (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. 4,4,6-Trimetil-5,6-dihidro-4H-pirol [3,2,1-ij] kinolin (**96**)'nin x-ray ışınları görüntüsü

Aseton (**93**) ve indolin (**7**)'nin reaksiyonundan oluşan **94** ve **96** bileşiklerinin oluşumu mekanizması aşağıda verilmiştir.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

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

4.2. Kromatografik Ayrımlar

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

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

Alüminyum oksit 90 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Florosil Mesh:60-100/pr (Sigma)

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 60 MHz Spektrometre

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

¹H-NMR Varian 200 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 50 MHz Spektrometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

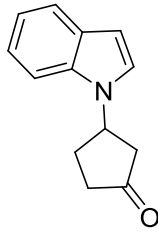
Matson 1000 FTIR Spektrometre

X-Ray Spektrometre

4.4. Deneysel Kısım

4.1. 3-(1*H*-İndol-1-il)siklopentanon (**54**)

500 mg (4.19 mmol) indolin (**7**) 10 mL asetonitril içerisinde çözüldükten sonra üzerine 352 mg (4.19 mmol) siklopenten-2-on (**52**) ilave edildi. Bu çözeltiye 25 mg (0.05 mmol) DMAP ilave edilerek oda sıcaklığında bir gün karıştırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (843 mg) 15 mL etil/asetat içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye 3.65 g (10 mmol) MnO₂ ilave edilerek oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Heterojen faz süzgeç kâğıdından filtre edilerek ayrıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 835 mg silika jel (30 g) kolondan etilasetat/hekzan (%30) yürütülerek saflaştırıldı. (334 mg %40) sarı renkli yağimsı yükseltgenme ürünü **54** elde edildi.

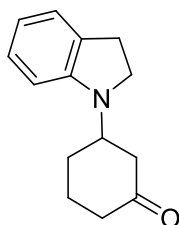


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, =CH, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, =CH, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, =CH, 1H), 7.26-7.16 (m, =CH, 2H), 6.59 (d, *J* = 2.9 Hz, =CH, 1H), 5.10 (p, *J* = 7.4 Hz, CH, 1H), 2.87 (dd, *J* = 18.5, 7.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.65 (dd, *J* = 18.5, 7.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 2.61-2.48 (m, CH₂, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 215.0, 136.2, 129.2, 123.8, 122.1, 121.5, 120.2, 109.7, 102.6, 53.3, 44.8, 37.4, 29.8.

4.2. 3-(İndolin-1-il)sikloheksanon (56)

500 mg (4.19 mmol) indolin (7), 15 mL asetonitril içerisinde çözüldü ve üzerine (429 mg, 4.19 mmol) sikloheksen-2-on (55) ilave edildi. 25 mg (0.05 mmol) DMAP ilave edildikten sonra, karışım oda sıcaklığında 1 gün süreyle karıştırıldı. Çözücüsü vakumda uzaklaştırıldıktan ve ham ürün etilasetat/hekzan'dan kristallendirilerek katılma ürünü **56** saflaştırıldı (850 mg, %94). Açık sarı renkli kristallerin erime sıcaklığı 84-85°C'dir.



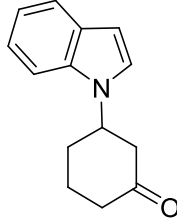
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08-7.03 (m, =CH, 2H), 6.64 (t, J = 7.6 Hz, =CH, 1H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, =CH, 1H), 3.82-3.75 (m, CH, 1H), 3.49-3.43 (m, CH₂, 1H), 3.38-3.31 (m, CH₂, 1H), 2.98 (t, J = 8.2 Hz, CH₂, 2H), 2.60-2.57 (m, CH₂, 1H), 2.56-2.50 (m, CH₂, 1H), 2.47-2.41 (m, CH₂, 1H), 2.33-2.25 (m, CH₂, 1H), 2.16-2.07 (m, CH₂, 2H), 1.86-1.70 (m, CH₂, 1H), 1.69-1.60 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 210.0, 150.2, 130.1, 127.6, 124.8, 117.9, 107.3, 55.0, 46.7, 43.9, 41.3, 28.5, 28.4, 22.9.

4.3. 3-(1*H*-İndol-1-il)sikloheksanon (57)

1 g (4.65 mmol) 3-(indolin-1-il)sikloheksanon (**56**) CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde çözüldükten sonra 869 mg (10 mmol) MnO₂ ilave edildi. Oda sıcaklığında bir gün süreyle karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra MnO₂'i uzaklaştırmak için reaksiyon karışımı süzgeç kâğıdından süzüldü. Reaksiyonun tamamlandığı NMR ile takip edildi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra (890 mg %90) sarı renkli bir sıvı

olarak indol türevi **57** elde edildi. Molekül çeşitli çözücü sistemlerinde kristallendirilmeye çalışıldı. Ancak kristallenme olmadı.

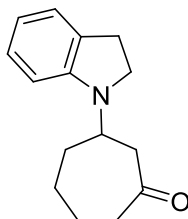


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, =CH, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, =CH, 1H), 7.26-7.20 (m, =CH, 2H), 7.16-7.12 (m, =CH, 1H), 6.57 (d, $J = 2.9$ Hz, =CH, 1H), 4.72-4.66 (m, CH, 1H), 2.94-2.91 (m, CH₂, 1H), 2.90-2.77 (m, CH₂, 1H), 2.56-2.40 (m, CH₂, 2H), 2.35-2.30 (m, CH₂, 1H), 2.25-2.10 (m, CH₂, 2H), 1.85-1.78 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 208.2, 135.7, 128.9, 124.0, 122.0, 121.5, 120.1, 109.6, 102.6, 54.4, 48.4, 41.1, 31.6, 22.5.

4.4. 3-(İndolin-1-il)sikloheptanon (60)

500 mg (4.19 mmol) indolin (**7**) 10 mL CH₃CN içerisinde çözüldü. Daha sonra bu karışıma siklohept-2-en-1-on (**59**) (470 mg, 4.19 mmol) ilave edildi. Katalitik miktarda DMAP (20 mg, 0.16 mmol) bu karışıma ilave edildikten sonra, karışım oda sıcaklığında 1 gün süreyle karıştırıldı. Evaporatörde çözücüsü uzaklaştırılan ham ürün (961 mg) etilasetat/hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. (942 mg %98) olarak elde edilen Michael katılma ürünü 3-(1*H*-indol-1-il)sikloheptanon **60** elde edildi. Sarı renkli kristalin erime noktası 73-75°C'dir.

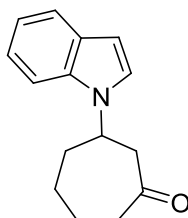


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.10-7.06 (m, =CH, 2H), 6.65 (t, $J = 7.3$ Hz, =CH, 1H), 6.46 (d, $J = 7.6$ Hz, =CH, 1H), 3.73-3.67 (m, CH, 1H), 3.24 (dd, $J = 15.8, 7.7$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.92 (dd, $J = 17.6, 8.8$ Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 2.96-2.91 (m, CH₂, 2H), 2.84 (dd, $J = 13.4, 11.5$ Hz, CH₂, 1H), 2.63-2.45 (m, CH₂, 3H), 2.14-1.97 (m, CH₂, 3H), 1.79-1.65 (m, CH₂, 2H), 1.49-1.43 (m, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 212.8, 150.4, 130.5, 127.7, 124.8, 118.1, 107.9, 53.4, 47.1, 46.1, 44.2, 34.7, 28.5, 27.6, 24.5.

4.5. 3-(1*H*-indol-1-il)sikloheptanon (**61**)

100 mg (0.44 mmol) 3-(1*H*-indol-1-il)sikloheptanon (**60**) CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldükten sonra 383 mg (10 mmol) MnO₂ ilave edildi. Oda sıcaklığında bir gün süreyle karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra mangandioksiti uzaklaştırmak için reaksiyon karışımı süzgeç kâğıdından süzüldü. Reaksiyonun tamamlandığı NMR ile takip edildi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra (96 mg %97) sarı renkli bir sıvı olarak indol türevi **61** elde edildi.

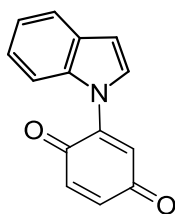


¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.55-7.50 (m, =CH, 2H), 7.43 (d, $J = 2.9$ Hz, =CH, 1H), 7.11 (d, $J = 7.4$ Hz, =CH, 1H), 7.00 (d, $J = 7.4$ Hz, =CH, 1H), 6.43 (d, $J = 2.9$ Hz, =CH, 1H), 4.78 (bt, $J = 11.2$ Hz, CH, 1H), 3.36-3.29 (m, CH₂, 1H), 2.68-2.67 (m, CH₂, 1H), 2.64-2.48 (m, CH₂, 2H), 2.13-2.01 (m, CH₂, 2H), 1.95-1.89 (m, CH₂, 2H), 1.73-1.61 (m, CH₂, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ 211.1, 135.5, 128.7, 125.8, 121.7, 121.2, 119.8, 110.6, 102.1, 52.7, 50.9, 44.2, 37.9, 27.5, 23.9.

4.6. 2-(1H-indol-1-il)siklohekza-2,5-dien-1,4-dion (63)

200 mg (1.68 mmol) indolin (7) ve 8 mg Bi(NO₃)₃.5H₂O asetonitril (15mL) içerisinde çözüldü ve üzerine 724 mg (6.70 mmol) *p*-benzokinon (62) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 gün 100°Cde kapalı tüp içerisinde karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen karışımın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. 50 mL EtOAc içerisinde çözülen ham ürün karışımına 1.46 g (16.80 mmol) MnO₂ ilave edildi ve oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı süzgeç kağıdından filtre edildi. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (800 mg) silika jel (40 g) kolonundan etilasetat/hekzan (%5) karışımıyla yürütülerek saflaştırıldı. Oksidasyon ürünü 63 etilasetat/hekzan karışımından kristallendirildi (100 mg, %27). Koyu kahve renkli katının erime noktası 115-116°C'dir.

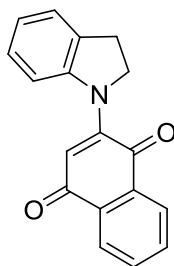


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, =CH, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, =CH, 1H), 7.42 (d, $J = 3.5$, =CH, 1H), 7.31-7.21 (m, =CH, 2H), 6.98 (d, $J = 1.8$, =CH, 1H), 6.83-6.86 (m, =CH, 2H), 6.73 (dd, $J = 3.5, 0.7$ Hz, =CH, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 187.1, 183.4, 141.3, 136.9, 135.9, 135.7, 130.8, 129.0, 123.8, 123.3, 122.7, 121.9, 112.2, 107.5.

4.7. 2-(İndolin-1-il)naftalen-1,4-dion (65)

200 mg (1.67 mmol) indolin (7) CH_2Cl_2 (15 mL) içerisinde çözüldü. Daha sonra bu karışıma 531 mg (3.36 mmol) naftokinon(64) ilave edildi. Bu karışıma DMAP (8 mg, 0.065 mmol) katalizör olarak ilave edildikten sonra oda sıcaklığında 2 gün süreyle karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması NMR ile kontrol edildi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan, sonra oluşan ürün silika jel kolonda etilasetat/hekzan (%5) karışımıyla saflaştırıldı. Elde edilen katılma ürünü (65) etilasetat/hekzan karışımından kristallendirildi (401 mg, %87). Siyah renkli kristallerin erime sıcaklığı 129–130°C'dir.

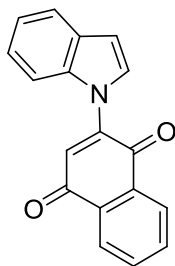


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09-8.06 (m, =CH, 2H), 7.75-7.71 (m, =CH, 1H), 7.69-7.65 (m, =CH, 1H), 7.26 (bd, $J = 6.6$ Hz, =CH, 1H), 7.19-7.18 (m, =CH, 2H), 7.05-6.97 (m, =CH, 1H), 6.70 (s, =CH, 1H), 4.27 (t, $J = 8.0$ Hz, CH_2 , 2H), 3.15 (t, $J = 8.0$ Hz, CH_2 , 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 184.1, 183.1, 148.5, 144.0, 134.3, 134.1, 132.8, 132.7, 132.5, 127.4, 126.9, 125.8, 125.7, 123.6, 115.5, 112.3, 54.6, 29.3

4.8. 2-(1*H*-indol-1-il)naftalen-1,4-dion (**66**)

2-(İndolin-1-il)naftalen-1,4-dion (**65**) (200 mg, 0.73 mmol) etil asetat (50 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine MnO₂ (634 mg, 7.30 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 gün karıştırıldıktan sonra karışım süzgeç kâğıdından filtre edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etilasetat/hekzan karışımından kristallendirilerek yükseltgenme ürünü **66** (101 mg, %51) saf olarak elde edildi. Kırmızı renkli kristallerin erime sıcaklığı 173-175°C'dir.



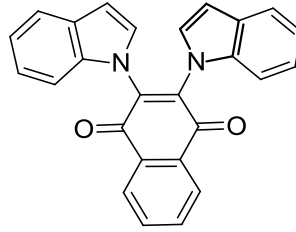
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22-8.20 (m, =CH, 1H), 8.17-8.15 (m, =CH, 1H), 7.84-7.80 (m, =CH, 2H), 7.65 (bd, *J* = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.60 (bd, *J* = 8.4 Hz, =CH, 1H), 7.54 (bd, *J* = 3.7 Hz, =CH, 1H), 7.31-7.28 (m, =CH, 1H), 7.26-7.21 (m, =CH, 1H), 7.19 (s, =CH, 1H), 6.75 (d, *J* = 3.7 Hz, =CH, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 184.7, 181.6, 143.1, 135.9, 134.7, 134.1, 132.0, 131.9, 130.8, 129.4, 127.5, 126.4, 126.0, 123.7, 122.6, 121.8, 112.4, 107.2.

4.9. 2,3-Di(1*H*-indol-1-il)naftalen-1,4-dion (**69**)

248 mg (0.90 mmol) 2-(1*H*-indol-1-il)naftalen-1,4-dion (**66**) ve 108 mg (0.90 mmol) indolin (**7**) CH₃CN içerisinde çözüldükten sonra üzerine katalitik miktarda DMAP ilave edildi. Reaksiyon karışımı 60°C de 1 gün geri soğutucu altında kaynatıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc (50 mL) ile çözüldükten sonra 7.82 g (9.00 mmol)

MnO₂ ilave edilerek oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı süzgeç kağıdından filtre edildi. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün (250 mg), silka jel kolonundan etilasetat/hekzan (%10) ile saflaştırıldı. 2,3-di(1*H*-indol-1-il)naftalen-1,4-dione (**69**) etilasetat/hekzan karışımında nkristallendirildi (50 mg, %14). Koyu kahve renkli katının erime noktası 222-223°C'dir.



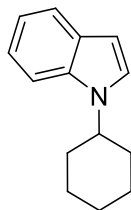
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.87 (m, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, =CH, 2H), 7.00 (td, *J* = 8.1, 1.5 Hz, =CH, 2H), 6.93-6.86 (m, =CH, 6H), 6.50 (d, *J* = 3.3 Hz, =CH, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 180.9, 135.6, 135.2, 134.8 (=CH), 131.5, 129.3, 128.1 (=CH), 127.4 (=CH), 122.9 (=CH), 121.6 (=CH), 121.1 (=CH), 111.4 (=CH), 107.0 (=CH).

4.10. İndolin (7) ve Sikloheksanon (70)'in reaksiyonu

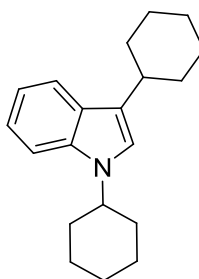
500 mg (4.2 mmol) indolin (**7**) ve katalitik miktarda Bi(NO₃)₃.5H₂O 2mL asetonitril içerisinde çözüldü. Üzerine 412 mg (4.2mmol) sikloheksanon (**70**) molekülü ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 gün 140°C de kapalı tüp içerisinde karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı silika jel (20 gr) kolondan üzerinden hekzan ile yürütüldü. İlk fraksiyonda şeffaf renkli sıvı 1-sikloheksil-1*H*-indol (**71**) (200 mg %24) verimle elde edildi. 2.Fraksiyonda şeffaf renkli sıvı 1,3-disikloheksil-1*H*-indol (**72**) (150 mg %13) verimle saflaştırıldı. Daha sonra ise kolonda elüe edilen fraksiyonda beyaz renkli katı 3-sikloheksil-1*H*-indole (**73**) (180 mg

%22) verimle saflaştırıldı. Kolonun son fraksiyonundan %5 etilasetat/hekzan karışımıyla (200 mg, %40) indol (**27**) elüe edildi.



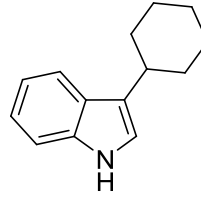
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, $J = 0.73$ Hz, CH, 1H), 7.69 (d, $J = 7.71$ Hz, CH, 1H), 7.46 (d, $J = 8.41$ Hz, CH, 1H), 7.26 (m, CH, 1H), 7.16 (m, CH, 1H), 6.58 (d, $J = 3.30$ Hz, 1H), 4.27 (m, CH, 1H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.8, 128.8, 124.3, 121.3, 121.2, 119.5, 109.7, 101.3, 55.4, 33.8, 26.3, 25.9.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, $J = 7.69$ Hz, =CH, 1H), 7.47 (d, $J = 8.42$ Hz, =CH, 1H), 7.30 (t, $J = 7.50$ Hz, =CH, 1H), 7.25 (t, $J = 7.32$ Hz, =CH, 1H), 7.10 (s, CH, 1H), 4.30 (m, CH, 1H), 2.97-2.95 (m, CH, 1H), 2.29-2.23 (m, CH₂, 3H), 2.09-1.80 (m, CH₂, 7H) 1.77-1.61 (m, CH₂, 5H) 1.58- 1.37 (m, CH₂, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.3, 127.4, 121.4, 121.9, 119.8, 119.7, 118.6, 109.7, 55.2, 35.9, 34.6, 33.8, 27.4, 26.9, 26.4, 26.1.

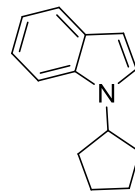


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.87 (bs, NH, 1H), 7.66 (d, $J = 8.05$, =CH, 1H), 7.35 (d, $J = 8.05$ Hz, =CH, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, =CH, 1H), 7.10 (t, $J = 7.50$ Hz, CH, 1H), 6.95 (s, CH, 1H), 2.85-2.81(m, CH, 1H), 2.15-2.05(m, CH₂, 2H), 1.86-1.76 (m, CH₂, 3H), 1.55-1.42 (m, CH₂, 3H), 1.33- 1.26(m, CH₂, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.6, 127.0, 123.5, 121.9, 119.6, 119.1, 111.3, 35.6, 34.2, 27.2, 26.7

4.11. İndolin (7) ve Siklopentanon (86)'in reaksiyonu

500 mg (4.2 mmol) indolin (7) ve katalitik miktarda Bi(NO₃)₃.5H₂O karıştırıldı. Üzerine (412 mg 4.2 mmol) (86) siklopentanon molekülü ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2gün 140°C de kapalı tüp içerisinde karıştırıldıktan sonra odasıcaklığına getirildi. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı silka jel (20 gr) kolon üzerinden hekzan ile yürütüldü. Elüe edilen ilk fraksiyon da renksiz sıvı 1-siklopentil-1*H*-indol (87) (250mg, % 32) verimle elde edildi. 1,3-disiklopentil-1*H*-indol (88) izole edilemedi.

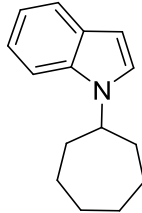


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (dd, $J=8.05, 1.09$ Hz, =CH, 2H), 7.40 (d, $J=8.42$, =CH, 1H), 7.22-7.11 (m,=CH, 1H), 7.10 (dd, $J=6.95, 1.09$ Hz, CH, 1H), 6.50 (s, CH, 1H), 4.83-4.77 (m, CH, 1H), 2.64-2.17(m, CH₂, 2H), 2.05-1.87(m, CH₂, 4H), 1.80-1.74 (m, CH₂, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.4, 128.9, 124.7, 121.3, 121.1, 119.5, 110.0, 101.2, 57.2, 32.8, 29.9, 24.309,

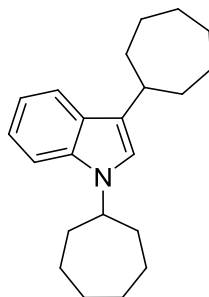
4.12. İndolin (7) ve Sikloheptanon (89)'nin reaksiyonu

1 g (8.4mmol) indolin (7) ve 0.05 ekivalent $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ karıştırıldı. Üzerine (940 mg, 8.4mmol) sikloheptanon (89) molekülü ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 gün 140°C de kapalı tüp içerisinde karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı silikajel (50 g) kolonu üzerinden hekzan ile saflaştırıldı. Elüe edilen ilk fraksiyon da şeffaf renkli sıvı 1-3 diheptil-1*H*-indol (91) (600 mg, %23) verimle elüe edilmiştir. 2. Fraksiyonda 1-sikloheptil-1*H*-indol (90) (550 mg %31) verimle elde edilmiştir. 3. Fraksiyonda %2 etilasetat/hekzan ile 3-sikloheptil-1*H*-indol (82) (450 mg, %20) verimle elde edilmiştir. Sıcaklık ve katalizör etkisiyle ortamda (200mg, %20) verimle indol oluştuğuda belirlenmiştir.



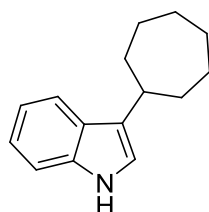
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.62 (d, $J = 8.05$ Hz, =CH, 1H), 7.37 (d, $J = 8.42$ Hz, =CH, 1H), 7.23-7.18 (m, CH, 2H), 7.08 (t, $J = 7.45$ Hz, =CH, 1H), 6.50 (d, $J = 2.93$ Hz, =CH, 1H), 4.44-4.39 (m, CH, 1H), 2.19-2.13 (m, CH_2 , 2H), 2.08-1.81 (m, CH_2 , 2H), 1.78-1.55 (m, CH_2 , 8H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 135.5, 128.6, 124.7, 121.3, 121.1, 119.4, 109.8, 101.2, 57.6, 53.6, 35.7, 28.0, 25.3



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.63 (d, $J = 7.7$ Hz, =CH, 1H), 7.34 (d, $J = 8.42$ Hz, =CH, 1H), 7.13 (d, $J = 28.54$ Hz, CH, 1H), 7.07 (d, $J = 6.95$ Hz, CH, 1H), 6.99 (s, CH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.08-3.03 (m, CH, 1H), 2.18-2.00 (m, CH_2 , 4H), 1.98-1.92 (m, CH_2 , 2H), 1.87-1.84 (m, CH_2 , 4H), 1.79-1.71 (m, CH_2 , 5H), 1.68-1.60 (m, CH_2 , 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 135.9, 127.2, 123.1, 121.1, 120.5, 120.1, 119.7, 118.4, 109.7, 57.4, 37.2, 36.1, 35.7, 28.5, 28.0, 27.3, 25.3.

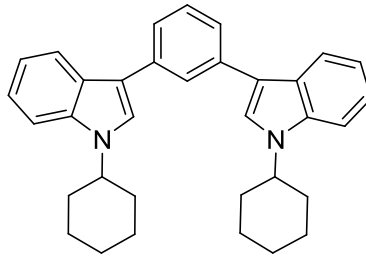


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.86 (bs, NH, 1H), 7.63 (d, $J = 7.7$ Hz, =CH, 1H), 7.34 (d, $J = 8.07$ Hz, =CH, 1H), 7.19-7.16 (m, CH, 1H), 7.12-7.08 (m, CH, 1H), 6.96 (d, $J = 2.2$ Hz, CH, 1H), 3.08-3.02 (m, CH, 1H), 2.14-2.08 (m, CH_2 , 2H), 1.83-1.75 (m, CH_2 , 6H), 1.74- 1.51 (m, CH_2 , 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.6, 126.9, 124.6, 122.0, 119.6, 119.5, 119.1, 111.3, 37.5, 35.9, 28.5, 27.2.

4.13. 1-Sikloheksil-1H-indol (71) ve Sikloheksanon (70)'in reaksiyonu

500 mg (2.5 mmol) 1-sikloheksil-1H-indol (71) ve 246 mg (2.5 mmol) Sikloheksanon (68) karıştırıldı. Üzerine katalitik miktarda $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ilave edildi. Reaksiyon kapalı tüp içerisinde 140°C 'de 2 gün devam ettirildi. Daha sonra oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı silika jel (30 g) kolandan etil asetat/hekzan üzerinden yürütüldü. Kolonun ilk fraksiyonunda renksiz sıvı (72) (500 mg, %71) elde edilirken daha sonraki fraksiyonda beyaz renkli katı 1,3-bis(1-sikloheksil-1H-indol-3-il)benzen (81) (150 mg, %13) elde edildi. Farklı çözücü sistemlerinde kristallendirilmeye çalışıldı. Ancak kristallendirme gerçekleştirilemedi.



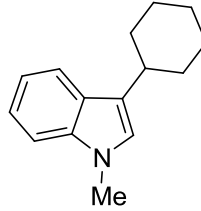
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.0 (d, $J = 8.05$ Hz, =CH, 2H), 7.94 (d, $J = 1.46$ Hz, =CH, 2H), 7.51 (m, =CH, 6H), 7.22 (m, CH, 4H), 4.30 (m, CH, 2H), 2.21 (d, $J = 11.3$, CH_2 , 4H), 1.97 (d, $J = 13.5$ Hz, CH_2 , 4H), 1.78 (m, CH_2 , 6H), 1.54 (m, CH_2 , 6H), 1.32 (m, CH_2 , 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.4, 136.3, 129.1, 126.4, 126.3, 124.9, 122.2, 121.6, 120.2, 119.8, 117.1, 109.7, 55.2, 33.6, 29.7, 26.0, 25.7.

4.14. N-metil indol (29) ve Sikloheksanon (70)'in reaksiyonunun incelenmesi

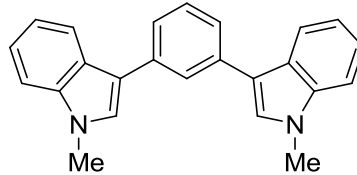
1 g (7,6 mmol) N-metil-1H-indol (29) ve 0.05 ekv $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ karıştırıldı. Üzerine 0.75 gr (7,6 mmol) sikloheksanon (70) ilave edildi. Reaksiyon termoliz tüpünde 140°C de 2gün süreyle karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımı 50 gr silika jel kolon üzerinden hekzan ile 3-sikloheksil-1-metil-1H-

indol (**84**) % 74 verimle saflaştırıldı. Daha sonra çözücü oranı değiştirilerek %5 etilasetat/hekzan ile 1,3-bis(1-metil-1H-indol-3il)-benzen (**85**) % 16 verimle izole edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, $J = 7.70$ Hz, =CH, 1H), 7.47 (m, =CH, 2H), 7.39 (m, CH, 1H), 7.02 (s, CH, 1H), 3.89 (s, CH₃, 3H), 3.16 (m, CH, 1H), 2.43 (m, CH₂, 2H), 2.13 (m, CH₂, 4H), 1.77 (m, CH₂, 4H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.4, 127.4, 124.7, 122.1, 121.7, 119.7, 118.7, 110.0, 35.7, 34.6, 32.8, 27.3, 26.9.

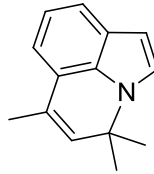


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, $J = 8.35$ Hz, =CH, 2H), 7.97 (d, $J = 1.1$ Hz, =CH, 1H), 7.60-7.52 (m, CH, 3H), 7.41-7.30 (m, CH, 5H), 7.22-7.20 (m, CH, 4H), 3.86 (s, CH₃, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.7, 136.3, 129.4, 126.9, 126.6, 126.5, 125.1, 122.2, 120.3, 120.1, 117.2, 109.7

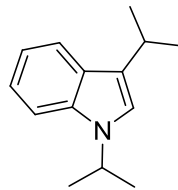
4.15. İndolin (7) ve Aseton (93)'ün reaksiyonu

1 g (8.4 mmol) indolin (7), 974 mg (16.8 mmol) aseton (93) içerisinde çözüldü. Daha sonra üzerine katalitik miktarda $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ eklendi. Kapalı tüp içerisinde 140°C 'de iki gün devam ettirilen reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve çözücünün fazlası vakum ile uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı 40 gr silika jel kolonda hekzan ile saflaştırıldı. Elüe edilen ilk fraksiyonda **94** (200 mg, %12), ikinci fraksiyonda **95** (450 mg, %27) izole edilirken üçüncü fraksiyonda **96** (300 mg, %18) elde edildi.



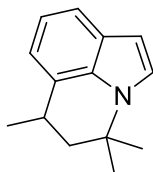
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 7.45 (d, $J=7.68$ Hz, CH, 1H) 7.21 (d, $J=2.93$ Hz, =CH, 1H), 7.02-6.95 (m, =CH, 2H), 6.52 (d, $J=2.93$ Hz, =CH, 1H), 7.47 (s, CH, 1H), 2.14 (s, CH_3 , 3H), 1.57 (s, CH_3 , 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3); δ 132.7, 129.7, 129.7, 127.8, 124.7, 122.8, 120.7, 120.4, 119.7, 114.5, 102.3, 56.6, 32.4, 17.6



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 7.65 (d, $J = 7.69$ Hz, =CH, 1H), 7.34 (d, $J=8.05$ Hz, CH, 1H), 7.20 (dd, $J = 6.05$ Hz, $J = 6.95$ Hz, =CH, 1H), 7.08 (t, $J = 7.50$ Hz, =CH, 1H), 6.97 (s, =CH, 1H), 4.67-4.68 (m, CH, 1H), 3.24-2.19 (m, CH, 1H), 1.52 (s, CH_3 , 3H), 1.50 (s, CH_3 , 3H), 1.38 (s, CH_3 , 3H), 1.36 (s, CH_3 , 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 136.2, 127.4, 122.7, 121.3, 119.7, 119.0, 118.5, 109.6, 46.9, 25.8, 23.7, 23.0.

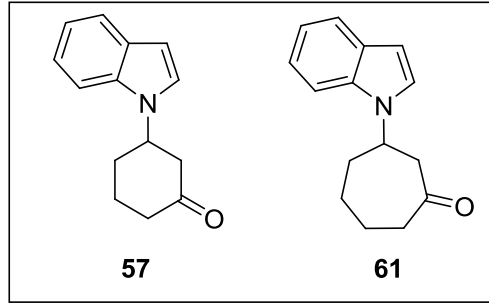
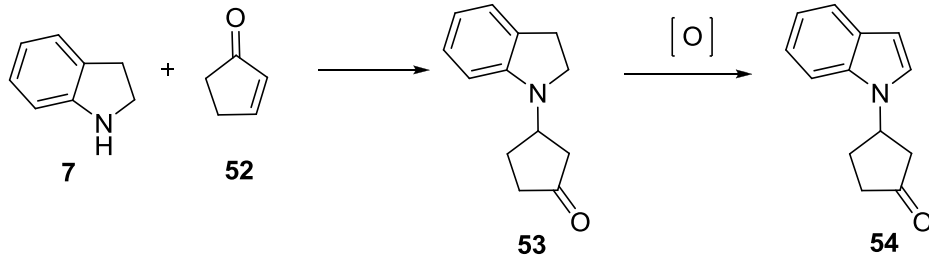


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7.46-7.43 (m, =CH, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.76 Hz, =CH, 1H), 7.09-7.04 (m, =CH, 2H), 6.73 (d, *J* = 2.93 Hz, CH, 1H), 2.02(dd, *J* = 12.9, 4.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 1.85 (t, *J* = 12.9 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.67 (s, CH₃, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.6 Hz, CH₃, 3H), 1.39 (s, CH₃, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 126.4, 126.3, 122.4, 119.6, 118.2, 116.4, 101.2, 53.9, 46.6, 29.1, 28.9, 27.5, 18.6

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

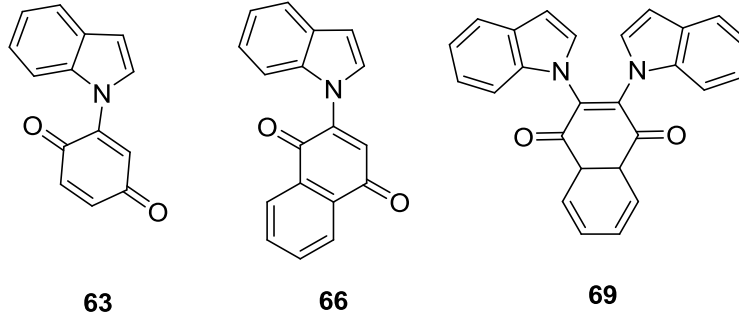
N-süstitüe indoller de biyolojik aktivite gösteren önemli bir alt sınıfı oluşturmaktadır. İndol halkasında bulunan azot atomunun nükleofilik gücü oldukça düşüktür. Bu nedenle *N*-süstitüe indollerin sentezi daha zordur. *N*-alkil süstitüe indol sentezlemek için Michael katılma tepkimesi kullanıldı. Donör olarak indolinin kullanıldığı reaksiyonda Michael akseptörü olarak α,β -doymamış siklik ketonlar siklopenten-2-on (**52**), sikloheksan-2-on (**55**), siklohepten-2-on (**59**) kullanıldı. İndolin ve doymamış ketonların tepkimesi DMAP katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Elde edilen indolin türevlerinin oksidasyonu ilgili indol türevleri **54**, **57** ve **61**'i verdi



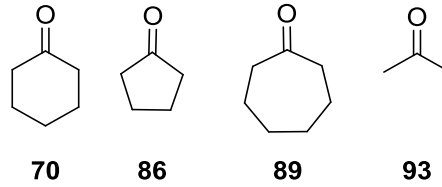
Ayrıca indolin (**7**)'nin kinon türevleri *p*-benzokinon ve naftokinon ile Michael katılma tepkimeleri de incelendi. *p*-Benzokinon (**62**) ve indolin (**7**)'nin Bi(NO₃)₃·5H₂O katalizli tepkimesinden hemen sonra oluşan katılma ürünü MnO₂ ile okside edilerek kinon türevi **63** elde edildi.

Naftokinon ise indolinle metilen klorür içerisindeki reaksiyonu DMAP katalizli olarak gerçekleştirildi. Katılma ürünün **65**'in indolin halkası MnO₂ ile indole yükseltgenerek *N*-süstitüe indol türevi **66** elde edildi. Ardından katılma ürünü **66**'ya ikinci bir indolin

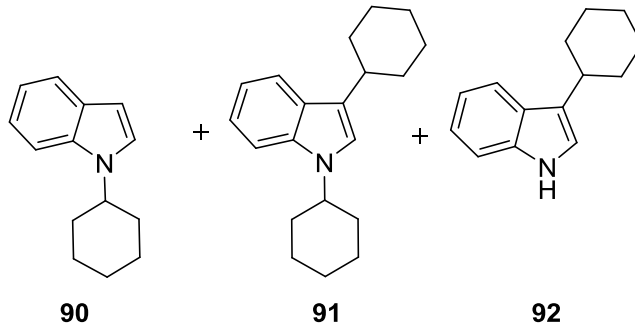
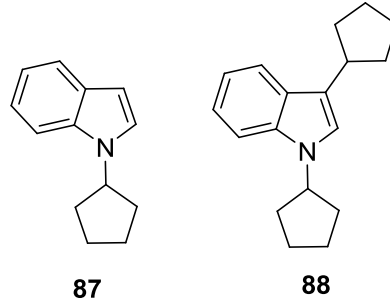
molekülünün katılması incelendi. Reaksiyon DMAP katalizörlüğünde gerçekleştirildi. Katılma ürünündeki indolin halkası da MnO_2 ile indole yükseltgenerek iki indol içeren **69** elde edildi.



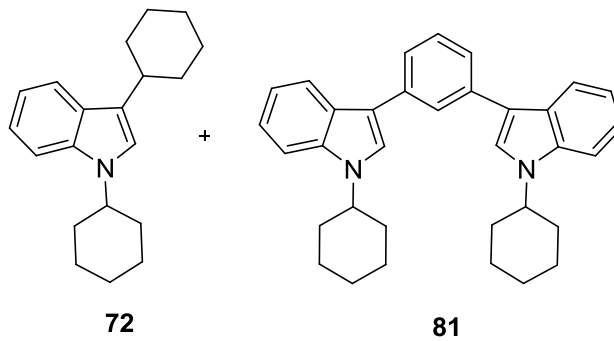
Çalışmamızın ikinci kısmında indolin ve bazı ketonların tepkimeleri incelendi. Sikloheksanon (**70**), siklopentanon (**86**), sikloheptanon (**89**), ve aseton (**93**) kullanılan ketonlardır.



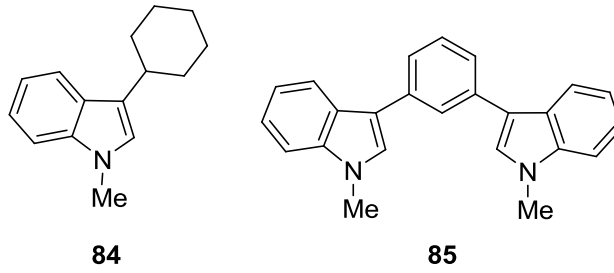
Model molekül olarak kullanılan sikloheksanon (**70**)'in indolin (**7**) ile $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ katalizörlüğünde tepkimesi üç farklı alkil süstitüe indol türevini verdi. Böylece literatürde daha önce sentezi bu yolla bilinmeyen alkil indollerin sentezi gerçekleştirildi. Biyolojik aktivite gösterdiği bilinen alkil süstitüe indollerin sentezi için yeni bir sentez yöntemi ortaya konuldu. Yöntemin kullanılabilir olup olmadığını test etmek için siklopentanon (**86**), sikloheptanon (**89**) ile de benzer reaksiyonlar yapıldı. Siklopentanon ile yapılan tepkimeden mono ve bisalkil indol türevleri **87** ve **88** elde edildi. Sikloheptanon ile olan tepkimeden de üç alkilasyon ürünü, **90**, **91**, **92** izole edildi.



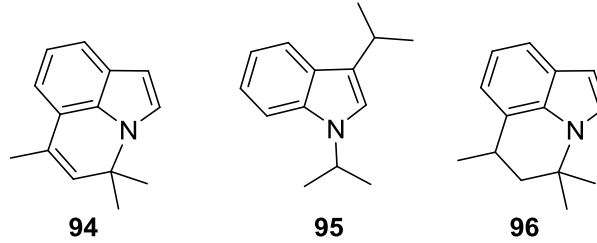
1,3-Disikloheksil-1*H*-indol (**72**)'in oluşum mekanizmasını aydınlatmak için 1-sikloheksil-1*H*-indol (**71**) sikloheksanon ile benzer reaksiyon şartlarında tepkimeye sokuldu. Bu reaksiyondan beklenildiği gibi 1,3-Disikloheksil-1*H*-indol (**72**) elde edilirken aynı zamanda 1,3-bis(1-sikloheksil-1*H*-indol-3-il)benzen (**81**)'de izole edildi. Ürünlerin oluşumu için uygun bir mekanizma önerildi.



Benzer şekilde 1,3-bisindol-benzen türevi bileşiklerin oluşumunu incelemek için *N*-metil indol (**29**) ve sikloheksanon (**70**)’de reaksiyona tabi tutuldu. İlgili reaksiyondan da beklenildiği gibi disüstitüe indol ve bisindol benzen türevi **84** ve **85** elde edildi. *N*-metil indol (**29**)’un tepkimesinden de aynı ürünlerin oluşması önerdiğimiz mekanizmayı doğrulamaktadır.



Son olarakta metodun kapasitesini test etmek için asiklik bir keton olan aseton (**93**) ile indolin (**7**)’nin tepkimesi gerçekleştirildi. Bu tepkimedende mekanistik açıdan oldukça ilginç üç farklı indol türevi **94**, **95** ve **96** elde edildi.



KAYNAKLAR

- Achenbach, H., **1986**. Investigations on west-african medicinal-plants, *Pure Appl. Chem*, 58, 653-662.
- Achenbach, H.; Franke, D., **1987**. Constituents of tropical medicinal-plants .24. syntheses of annonidine-a, annonidine-c andannonidine-d, *Arch. Pharm*, 320, 91-92.
- Achenbach, H.; Renner, C., **1985**. Constituents of West-Africanmedicinal-plants .18. the annonidines - a newclass of prenylated bisindole alkaloids from annonidium-mannii, *Heterocycles*, 23, 2075-2081.
- Agnusdei, M.; Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A.,**2003**. New versatileroutetothe synthesis of tetrahydro-beta-carbolines and tetrahydro-pyrano[3,4-b]indoles via an intramolecular Michael addition catalyzed by InBr₃, *J. Org. Chem.*, 68, 7126-7129.
- Alam, M. M.; Varala, R.; Adapa, S. R., **2003**.Conjugate addition of indoles and thiols with electron-deficient olefinsc atalyzed by Bi(OTf)₃, *Tetrahedron Lett.*, 44, 5115- 5119,
- Arai, K.; Sato, S.; Shimizu, S.; Nitta, K.; Yamamoto, Y., **1981**. Metabolic products of aspergillus-terreus .7. Astechrome - an iron-containing metabolite of thestrain ifo-6123; *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 1510-1517.
- Arumugam, P.; Perumal, P., **2006**. SnCl₂·2H₂O-An Alternative to Lewis Acidic Ionic Liquids, *Chem. Lett.*, 35, 632-633.
- Armarego, W.L.F.; Perrin, D.D., **1996**. Purification of Laboratory Chemicals,
- Bandgar, B. P., Patil, V. A.,Kamble, T. V., **2007**. Fluoro borica ciidadsorbed on silica gel catalyzed synthesis of bisindolyl alkanes under mildand solvent free conditions. *Arkivoc*, 1551, 252-259.
- Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A., **2005**. A journey across recent advences in catalytic and seteroselective alkylolation of indoles. *Synlett*, 1199.
- Bandini, M.; Fagioli, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A., **2003**. A general procedureforthe synthesis of 1,3-bis(indolyl) compounds via Michael addition catalyzed by InBr₃/TMSCl. *Synthesis*, 3, 397-402.
- Bandini, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A., **2002**. A practical indium tri bromide catalysed addition of indoles to nitro alkenes in aqueous media, *Synthesis*, 8, 1110-1114,
- Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L.;Torregiani, E., **2003**. The Michael addition of indoles to alpha,beta-unsaturated Ketones catalyzed by CeCl₃·7H₂O-NaI combination supported on silica gel, *J. Org. Chem.*, 68, 4594-4597,
- Bartoli, G.; Palmieri, G.; Basco, M.; Dalpozzo, R., **1989**.Thereaction of vinyl grignard-Reagents with 2-substituted nitroarenes-a new approach to the synthesis of 7-Substituted indoles, *Tetrahedron Lett.*, 30, 2129 -2132,
- Baudin, J.-B.; Commenil, M.-G.; Julia, S.A.; Lorne, R.; Mauclaire, L., **1996**. Unsaturated sulfinamides .16. Substituted N-aryl alk-1-enesulfinamides:

- Preparation, properties and conversion in to the corresponding indole compounds, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 133, 329-350,
- Baudin, J.-B.; Julia, S.A., **1986**. Synthesis of indoles from *N*-aryl-1-alkenyl sulfinamides, *Tetrahedron Lett.*, 27, 837-840,
- Bombrun, A.; Casi, G., **2002**. *N*-Alkylation of 1*H*-indoles and 9*H*-carbazoles with alcohols. *Tetrahedron Lett.*, 43, 2187
- Bremner, J. B.; Samosorn, S.; Amburs, J. I.; **2004**. *Synthesis*, 2653,
- Brossi, A.; Suffness, M., **1990**. The Alkaloids: Antitumor Bisindole Alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.), Vol. 37, Academic, San Diego, CA, 133-204,
- Cavdar, H.; Saracoglu, N., **2005**. A new approach for the synthesis of 2-substituted indole derivatives via Michael type adducts, *Tetrahedron*, 61, 2401-2045,
- Christoffers, J., **2001**. Catalysis of the Michael reaction an dthevinylogous Michael reaction by ferricchloride hexahydrate, *Synlett*, 723-732,
- Ciamician, G.; Plancher, G., **1896**. *Chem. Ber.*, 29, 2475.
- Delest, B.; Tisserand, J.Y.; Robert, J.-H.; Nourrisson, M.-R.; Pinson, P.; Duflos, M.; Le Baut, G.;Renard, P.; Pfeiffer, B., **2004**. Synthesis of 1-benzyl-8,9-dihydroimidazo [4,5-*c*]pyrrolo[3,2-*g*]quinolin-4(5*H*)-one via palladium-catalyzed intramolecular arylation, *Tetrahedron*, 60, 6079-6083,
- Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; Dipardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.;Verber, D .F.; Abderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. H.;Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J.P., **1988**. Hirshfield; Methods for drug discovery - development of potent, selective, orally effective cholecystokininant agonists, *J. Med. Chem*, 31, 2235-2246.
- Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafarpour, M.; Ghaderi, A., **2006**. $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ as a highly efficient and the moisturet olerant Lewis acid catalyst for Michael addition of amin esand indoles to α, β -unsaturated ketones under solvent-free conditions, *Catal. A: Chem*, 252, 150-155.
- Gribble, G. W., **2000**. Recent developments in indole ring synthesis-methodology and applications, *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1*, 1045-1075,
- Gupta, R. R., **1999**. *Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, Springer, New York, NY, 192
- Ha, J. D.; Kang, S. K.; Cheon, H.-G.; Choi, J.K., **2004**. Synthesis of tetrahydro carbazole derivatives as potent $\beta(3)$ -adrenoceptor agonists, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 25, 1784-1790.
- Hamman, T. M.; Gul, W., **2005**. Indole alkaloid marine products. *Life sciences* 78, 442-453.
- Harrington, P.; Kerr, M. A., **1996**. The reaction of indoles with electron deficient olefins catalyzed by $Yb(OTf)_3 \cdot 3H_2O$, *Synlett*, 1047-1048.
- Harrington, P.; Kerr, M. A., **1998**. The ultra high pressure conjugat eaddition of indoles to electron-deficient olefins, *Can. J. Chem.*, 76, 1256-1265.
- Hasaninejad, A.; Zare, A.; Shargi, H.; Niknam, K.; Shekouhy, M., **2007**. P_2O_5/SiO_2 as an afficient, mild, and heterogeneous catalytic system for the condensation of indoles With carbonyl compounds under Solvent free conditions. *Arkivoc*, 39-50,
- Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Fatehi, A.; Bamoharram, F. F., **2008**. A convenient synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by diphosphooctadecatungstic acid. *Catalysis Comm.*, 9, 289-292.
- Hibino, S.; Choshi, T., **2001**. Simple indole alkaloids and those with a non rearranged

- Mono terpenoidunit, *Nat. Prod. Rep.*, 18, 66-87.
- Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L., **2003**. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structure sorprivileged substructures, *Chem. Rev.*, 103, 893-930.
- Huffman, J. W.; Mabon, R.; Wu, M.-J.; Lu, J.; Hart, R.; Hurst, D. P.; Reggio, P. H.; Wiley, J. L.; Martin, B. R., **2003**. 3-indolyl-1-naphthylmethanes: New cannabimimetic Indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB₁ Cannabinoid receptor, *Bio org. Med. Chem.*, 11, 539-549.
- Ishiyama, K.; Yamada, Y., **2005**. Convenient synthesis of 7-hydroxyindole, *Tetrahedron Lett.*, 46, 1021-1022.
- Jing, H.; Shimada, A.; Maeda, A.; Arai, Y.; Goto, M.; Aoyagi, Y.; Ohta, A., **1994**. First total synthesis of astechrome – novel hydroxamic acid with an indole-pyrazine skeleton, *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 277-279
- Johnson, J. S.; Evans, D. A., **2000**. Chiral bis(oxazoline) copper(II) complexes: Versatile catalysts for enantioselective cycloaddition, aldol, Michael, and carbonyl ene reactions, *Acc. Chem. Res.*, 33, 325-335,
- Jones, R.A.; Katritzky, R.A.; Reese, W., **1984**. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Pergamon, 201 p. Vol. 4. New York.
- Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F., **1995**. *Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed.; Chapman and Hall: London,
- Kokare, D.N.; Sangshetti, N. J.; Shinde, B. D., **2008**. Oxalic acid as a catalyst for efficient synthesis of bis-(indolyl)methanes, and 14-aryl-14H-dibenzo(a,j)xanthenes in water. *Chinese Chemical Letters*, 19, 1186-1189.
- Kumar, V.; Kaur, S.; Kumar, S., **2006**. ZrCl₄ catalyzed highly selective and efficient Michael addition of heterocyclic enamines with α,β -unsaturated olefins, *Tetrahedron Lett.*, 47, 7001-7005,
- Kuyper, L. F.; Baccanari, D. P.; Jones, M. L.; Hunter, R. N.; Tansik, R. L.; Joyner, S. S.; Boytos, C. M.; Rudolph, S. K.; Knick, V.; Wilson, H. R.; Caddell, J.M.; Friedman, H. S.; Comley, J. C. W.; Stables, J. N., **1996**. High-affinity inhibitors of dihydrofolate reductase: Anti microbial and anticancer activities of 7,8-dialkyl-1,3-diaminopyrrolo[3,2-f]quinazolines with small molecular size, *J. Med. Chem.*, 39, 892-903.
- Lin, C.; Hsu, J.; Sastry, M. N. V.; Fang, H.; Tu, Z.; Liu, J.-T. Ching-Fa, Y., **2005**. I₂ catalyzed Michael addition of indole and pyrrole to nitro olefins, *Tetrahedron*, 61, 11751-11757.
- Little, R. D.; Masjedizadeh, M. R.; Wallquist, O.; McLoughlin, J., **1995**. The intramolecular Michael reaction, *J. Org. Chem.*, 60, 315-352.
- Meister, A., **1965**. *The Biochemistry of the Amino Acids*, 2nd ed.; Academic, New York, NY, 202-209,
- Mukaiyama, T.; Kobayashi, S., **1994**. Tin(II) enolates in the aldol, Michael, and related reactions, *Org. React.*, 46, 1-103.
- Nadkarni, V. S.; Gavanade, B. M.; Jayaram, V. R.; Nagarkar, M. J., **2008**. Synthesis of bis(indolyl)methanes catalyzed by surface modified zirconia. *Catal Comm.* 9, 1728-1733.
- Nayak, S. K., **2006**. Copper(II) bromide-catalyzed conjugate addition of indoles to α,β -enones, *Synth. Commun.*, 36, 1307-1315,

- Nunomoto, S.; Kawakami, Y.; Yamashita, Y.; Takeuchi, H.; Eguchi, S., **1990**. Regio selectivity control in alkylation reactions of indolyl ambidentanion, *J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1*, 111-114.
- Pasha, M.A.; Jayashankara, V.P., **2006**. Toluene sulfonic acid (p-TSA) catalyzed efficient synthesis of bis(indolyl) methanes under Grindstone method. *J. of Pharm. and Tox.*, 1 (6):585-590.
- Perlmutter, P., **1992**. Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis, Pergamon: Oxford
- Physicians Desk Reference, 51st ed.; **1997**. Medical Economics, Oradell, New Jersey, NJ, 1723,.
- Reniceke, M. G.; Sebastian, J.F.; Johnson, H. W.; Pyun, C., **1972**. Effect of solvent and cation on reaction of organometallic derivatives of indole with methyl-iodide, *J. Org. Chem.*, 37, 3066-3068.
- Robinson, T., **1981**. The biochemistry of alkaloids, springer-verlag, New York.
- Saracoglu, N., **2007**. Functionalization of indole and pyrrole cores via Michael-type additions, *Top. Heterocycl. Chem.*, 11, 1-61.
- Shieh, W. C.; Dell, S.; Bach, A.; Repic, O.; Blacklock, T. J., **2003**. Dual Nucleophilic Catalysis with DABCO for the *N*-Methylation of Indoles. *J. Org. Chem.*, 68, 5, 1954–1957
- Shimizu, S.; Yamamoto, Y.; Koshimura, S., **1982**. Anti-tumor activity of asterriquinones from *Aspergillus fumigatus* 4: an attempt to modify the structure of asterriquinones to increase the activity, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 1896-1899.
- Smart, B. P.; Oslund, R. C.; Walsh, L. A.; Gelb, M. H., **2006**. The first potent inhibitor of Mammalian group x secreted phospholipase a₂: Elucidation of sites for enhanced binding, *J. Med. Chem.*, 49, 2858-2860.
- Srivastava, N.; Banik, B. M., **2003**. Bismuth nitrate-catalyzed versatile Michael reactions, *J. Org. Chem.*, 68, 2109-2114.
- Sundberg, R.J., **1996**. Indoles, *Academic Press*: London.
- Tahir, R.; Banert, K.; Solhy, A.; Sebt, S. J., **2006**. Zinc bromide supported on hydroxyapatite as a new and efficient solid catalyst for Michael addition of indoles to electron-deficient olefins, *Mol. Catal. A: Chem.*, 246, 39-42.
- Teimouri, B. M.; Mivehchi, H., **2005**. Efficient Hexamethylenetetramine-Bromine (HMTAB)-catalyzed Synthesis of Bis(indolyl)methanes in water. *Synth. Comm.*, 35, 1835-1843.
- Trost, B. M., **1991**. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, Pergamon: Oxford.
- Xiong, X.; Pirrung, M. C., **2007**. Practical synthesis of 7-prenylindole, *J. Org. Chem.*, 72, 5832-5834.
- Yadav, J. S.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S., **2001**. Sabitha, G.; InCl₃-catalyzed conjugate addition of indoles with electron-deficient olefins, *Synthesis*, 14, 2165-2169.
- Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Swamy, T., **2004**. InBr₃-Catalyzed conjugate addition of Indole to p-quinones: An efficient synthesis of 3-indolyl quinones, *Synthesis*, 1, 106-110.
- Zhan, Z. P.; Yang, R. F.; Lang, K., **2005**. Samarium triiodide-catalyzed conjugate addition of indoles with electron-deficient olefins, *Tetrahedron Lett.*, 46, 3859-3862.
- Zhang, T. Y., Alt, C., Rizzo, R. J., **2008**. An expedient synthesis of 3-substituted indoles via reductive alkylation with ketones. *Tetrahedron Lett.*, 49, 6749-6751.

Willis, C. M.; Findlay, K. J. T.; Holmes, P. I., **2006**. Efficient Synthesis of 1-Substituted Indoles. *Adv. Synth. Catal.* 348, 851 – 856

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Erzurum'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurum'da tamamladı. 2002 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 eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.