



**BROMOİNDOLLERİN VE YENİ
TRİAZATRUKSENLERİN SENTEZİ**

Erhan KARAOĞLU

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Arif DAŞTAN
2017
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BROMOİNDOLLERİN VE YENİ TRİAZATRUKSENLERİN
SENTEZİ**

Erhan KARAOĞLU

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2017**

Her hakkı saklıdır



**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



TEZ ONAY FORMU

BROMOİNDOLLERİN VE YENİ TRİAZATRUKSENLERİN SENTEZİ

Prof. Dr. Arif DAŞTAN danışmanlığında, Erhan KARAOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma 11/12/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Ana Bilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı’nda Yüksek lisans tezi olarak **oy çokluğu (2/3)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İmza :

Üye : Prof. Dr. Arif DAŞTAN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

İmza :

Yukarıdaki sonuç,

Enstitü Yönetim Kurulu 05.10.2018 tarih ve 1 / 13 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak 1001 projeleri kapsamında desteklenmiştir. Proje No:112T403

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BROMOİNDOLLERİN VE YENİ TRİAZATRUKSENLERİN SENTEZİ

Erhan KARAOĞLU

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

Danışmanı: Prof. Dr. Arif DAŞTAN

Bu tez kapsamında indol halkasının siklotrimerizasyonu hem benzen halkasından hem de pirrol halkasından gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalarda pirrol halkası üzerinden 5,7-dibromoindolün trimerizasyonu gerçekleştirilerek yeni bir triazatruksen sentezlenmiştir. Ayrıca bu triazatruksenin *N*-süstitüsü ile bazı yeni trimerler elde edilmiştir. Bununla birlikte indolinden yola çıkılarak pek çok polibromoindollerin sentezleri gerçekleştirilmiştir.

2017, 121 sayfa

Anahtar Kelimeler: İndol, indolin, indol siklotrimer, brominasyon, polibromoindoller

ABSTRACT

Master Thesis

BROMOINDOLES AND THE SYNTHESIS OF NEW TRIAZATRUXENS

Erhan KARAOGLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Arif DASTAN

This thesis describes the cyclotrimerization of the indole ring from both the benzene ring and the pyrrole ring. In these studies, a new triazatruxene was synthesized by trimerization of 5,7-dibromoindole via the pyrrole ring. In addition, new trimers were obtained by *N*-substitution of the triazatruxene. Furthermore, we have synthesized many polybromoindoles starting from indoline.

2017, 121 pages

Keywords: Indole, indoline, indole cyclotrimer, bromination, polibromoindoles.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisanstezi olarak sunulan bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından desteklenen 112T403 no'lu proje olup, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr.Arif DAŞTAN ve Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Murat GÜNEY yöneticiliğinde hazırlanmıştır.

Çalışmalarımın her aşamasında destek, yardım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, saygıdeğer danışmanım Sayın Prof. Dr. Arif DAŞTAN'a, Sayın Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU'na en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca yardımcı danışmanım olarak çalışmalarında yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim Sayın Doç. Dr. Murat GÜNEY'e ve bu çalışmalara katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Hüseyin ÇAVDAR'a

NMR spektrumlarının alınmasında ve yorumlanmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ, elementel analizler için Sayın Uzm. Dr. Ufuk ATMACA'ya ve Kimya Bölümü elemanlarına,

Azim ve çalışkanlığı ile örnek olan birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum eşim Aslı ERDOĞAN KARAOĞLU'na, eğitim hayatım ve çalışmalarım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili annem Nesibe KARAOĞLU, kıymetli babam Rasim KARAOĞLU'na çalışmalarım boyunca anlayışlı tavır ve desteğinden güç aldığım, herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Erhan KARAOĞLU

Aralık, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. İndol ve Önemi	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. İndol ve Türevlerinin Sentezi	5
2.2. İndol Siklotrimerler	9
2.3. Siklotrimerizasyon Yöntemleri	11
2.4. Bromoindoller	12
2.5. Çalışmanın Amacı	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM	19
3.1. Benzen Halkası Üzerinden İndol Siklotrimerlerin Sentezi için Yapılan Çalışmalar	19
3.1.1. 5,6-Dibrom İndolin (55)'in Sentezi	19
3.1.2. İndolün Benzen Halkası Üzerinden Siklotrimerizasyon Çalışmaları	21
3.1.2.a. Bromokalay Bileşiklerinin Sentez Çalışmaları	21
3.1.2.b. İndol Siklotrimerlerin Alternatif Yöntemler Üzerinden Sentez Çalışmaları	24
3.2. İndol Dimerler Üzerine Yapılan Çalışmalar	28
3.3. İndolün Pirrol Halkası Üzerinden Siklotrimerizasyon Çalışmaları	30
3.4. İndolinin Brominasyonu ve Polibromoindollerin Sentezi	34
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	37
4.1. Saflaştırma	37
4.2. Kromatografik Ayırmalar	37
4.2.1. Kolon Kromatografisi	37
4.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi	37
4.3. Spektrumlar	37

4.4. Deneyler	38
4.4.1. Metil 5,6-Dibromo-1 <i>H</i> -İndol-3-Karboksilat (82).....	38
4.4.2. 5,6-Dibromo-1 <i>H</i> -İndole (79).....	38
4.4.3. 5,6-Dibromindolin (55)	39
4.4.4. <i>N</i> -Asetil-5,6-dibromindolin (83)	39
4.4.5. <i>n</i> -BuLi ve Trimetilkalayklorür Reaksiyonları İçin Genel Prosedür	40
4.4.6. 5,6-Dibromo- <i>N</i> -metilindol (88).....	40
4.4.7. 1-(5,6-Dibromo-1 <i>H</i> -İndol-1-il)etanon (89)	41
4.4.8. 5,6-Dibrom-1-tosil-1 <i>H</i> -indol (90)	42
4.4.9. 5,6-Dibrom-1-metilindolin (97)	43
4.4.10. Metil-5,6-dibromo-1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksilat (102)	43
4.4.11. Metil 5,6-dibrom-1-tosilindolin-3-karboksilat (103)	44
4.4.12. <i>n</i> -BuLi veya <i>t</i> -BuLi/Trimetilkalayklorür Reaksiyonları İçin Genel Prosedür	45
4.4.13. 2,3,5,6-Tetrabromo-1-metil-1 <i>H</i> -indol (45)	45
4.4.14. 2,3,5,6-Tetrabrom-1-metil-1 <i>H</i> -indol (45)'in BuLi/Me ₃ SnCl ile Reaksiyonu	46
4.4.15. 5-Bromo-1-metilindolin (112).....	46
4.4.16. Grigg Reaksiyonu İçin Genel Prosedür	47
4.4.17. Heck Reaksiyonu İçin Genel Prosedür.....	47
4.4.18. Mg ve Pd İle Trimer Sentezi İçin Genel Prosedür	48
4.4.19. 5-Benziloksi-1-metilindol (115a).....	48
4.4.20. 1-Metil-1 <i>H</i> -İndol-5-ol (115b)	49
4.4.21. 1-Metil-1 <i>H</i> -indol-5-izopropilkarbammat (116).....	49
4.4.22. 1-Metil-4-trimetilsilil-1 <i>H</i> -indol-5-izopropilkarbammat (117)	50
4.4.23. Metoksi-Bromürler 122 ve 123 'ün Sentezi	51
4.4.24. Metoksi-bromürler 122 ve 123 'ün BBr ₃ ile Reaksiyonu	52
4.4.25. Pd/In Eşliğinde Dimerleşme Reaksiyonu İçin Genel Prosedür	52
4.4.26. 5,6-Dibromindolin (55)'in BuLi/CuI ile Reaksiyonu.....	53
4.4.27. 5,6-Dibrom-1 <i>H</i> -indol (79)'un BuLi/CuI ile Reaksiyonu	53
4.4.28. 1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -5,5'-biindol (135)	54
4.4.29. 5,5'-biindolin (136).....	55

4.4.30. Triazatruksen 62a	55
4.4.31. Trimer 140	56
4.4.32. Trimer 141	57
4.4.33. Trimer 142	58
4.4.34. 5,7-Dimetoksi-1 <i>H</i> -indol (144)	58
4.4.35. 1 <i>H</i> -indol-5,7-dikarbonitril (145)	59
4.4.36. Disiyan İndol 145'in Asetik Asit İçerisinde Br ₂ ile Reaksiyonları	60
4.4.37. 5,7-Dibromindolin (77)	61
4.4.38. 5,7-Dibromo-1 <i>H</i> -indol (70)	62
4.4.39. 3,5,7-Tribromo-1 <i>H</i> -indol (71)	63
4.4.40. 2,3,5,7-Tetrabromo-1 <i>H</i> -indol (72)	63
4.4.41. 2,3,4,5,7-Pentabromo-1 <i>H</i> -indol (73)	64
4.4.42. 2,3,4,5,6,7-Heksabromo-1 <i>H</i> -indol (75)	64
4.4.43. 5,7-Dibrom- <i>N</i> -metilindol (139)	65
4.4.44. 3,5,7-Tribromo- <i>N</i> -metilindol (147)	66
4.4.45. 2,3,5,7-Tetrabromo- <i>N</i> -metilindol (148)	67
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	69
KAYNAKLAR	74
EKLER	81
EK 1	81
EK 2	121
ÖZGEÇMİŞ	122

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

bd	Geniş dublet
bs	Geniş singlet
CuTC	Bakır(I) tiyofen-2- karboksilat
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
DMSO	Dimetil sülfoksit
dt	Dubletin tripleti
Eq	Ekivalent
LDA	Lityum diizopropilamit
m	Multiplet
Me ₃ SnCl	Trimetilkalay klorür
NBS	<i>N</i> -bromo süksinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillityum
p	Pentet
ppm	Milyonda bir kısım (Part Per Million)
q	Kuvarter
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
TBSOTf	<i>tert</i> -Butildimetilsilil triflorometan sulfonat
THF	Tetrahidrofuran
TMEDA	<i>N,N</i> -tetrametilendiamin
TMSCl	Trimetilsilil klorür

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. İndol (1)'in eldesi	2
Şekil 1.2. Bazı biyolojik aktif indoller	3
Şekil 1.3. İlaç olarak kullanılan bazı indol türevleri	4
Şekil 2.1. İndol sentez yöntemleri	6
Şekil 2.2. Fischer indol sentezi üzerinden bir indol türevinin sentezi	6
Şekil 2.3. İndol türevi 15'in sentezi	7
Şekil 2.4. İndol 17'nin Mori stratejisi ile sentezi	7
Şekil 2.5. İndol 19'un Sundberg indol sentezi	7
Şekil 2.6. Madelung indol 21'in sentezi	8
Şekil 2.7. Bazı indol türevlerinin Michael katılması ile sentezi	8
Şekil 2.8. N-Aril indol türevlerinin sentezi	8
Şekil 2.9. Kromen indol türevlerinin sentezi	9
Şekil 2.10. İndol siklotrimerler	9
Şekil 2.11. Asimetrik indol siklotrimerler	10
Şekil 2.12. Simetrik indol siklotrimerlerin sentezi	10
Şekil 2.13. Still, Grigg ve Heck reaksiyonları ile siklotrimerizasyon	11
Şekil 2.14. Bromokalay bileşiklerinin sentezi	12
Şekil 2.15. Vinilik sistemlerde dimerizasyon	12
Şekil 2.16. Bazı bromoindoller	13
Şekil 2.17. Bromoindoller 44 ve 45	13
Şekil 2.18. N-Metil indol 46'nın NBS ile brominasyonu	14
Şekil 2.19. Dibromindol 47'nin süstitüe indollerin sentezinde kullanımı	14
Şekil 2.20. Dibrom indol 47'nin bazı karbazol türevlerinin sentezinde kullanımı	15
Şekil 2.21. Clavisipitic asit (54)'ün sentezinde 4-bromoindol (52)'nin kullanımı	15
Şekil 2.22. İndol siklotrimerler için planlanan sentez yöntemi	16
Şekil 2.23. Pirrol halkası üzerinden sentezi hedeflenen bazı triazatruksenler	17
Şekil 2.24. İndol dimerler için planlanan sentez yöntemi	17
Şekil 2.25. Sentezi hedeflenen polibromoindoller	18
Şekil 3.1. İndolinin brominasyonu ve oksidasyonu	20

Şekil 3.2. Dibromindol 79'un sentezi	20
Şekil 3.3. Dibromindol 79'un NaBH ₃ CN ile indirgenmesi	21
Şekil 3.4. Dibrom indolin 55 ve indol 79'un <i>n</i> -BuLi ve Me ₃ SnCl ile reaksiyonları	22
Şekil 3.5. Dibrom 82'nin BuLi ve Me ₃ SnCl ile reaksiyonları.....	22
Şekil 3.6. Dibrom indoller 88, 89, 90'ın <i>n</i> -BuLi ve Me ₃ SnCl ile reaksiyonları	23
Şekil 3.7. Dibrom indoller 83 ve 97'nin BuLi ve Me ₃ SnCl ile reaksiyonları.....	23
Şekil 3.8. Dibrom indoller 102 ve 103'ün sentezi ve <i>n</i> -BuLi ve Me ₃ SnCl ile reaksiyonları	23
Şekil 3.9. Tetrabrom indol 45'in sentezi ve <i>n</i> -BuLi/Me ₃ SnCl ile reaksiyonu	24
Şekil 3.10. Siklotrimerizasyon için bazı yöntemler	25
Şekil 3.11. İndol siklotrimerlerin sentezi çalışmasında alternatif yöntemlerin uygulaması	26
Şekil 3.12. Sililtriflatlardan siklotrimerlerin sentezi.....	26
Şekil 3.13. Sililtriflat 119'un sentez ve siklotrimerizasyon çalışmaları	27
Şekil 3.14. Alternatif yol olarak dibrom 79 üzerinden siklotrimerizasyon çalışmaları ..	28
Şekil 3.15. İndol(in) dimerlerin sentez çalışmaları	29
Şekil 3.16. İndol(in) dimerlerin BuLi/CuI ile sentez çalışmaları.....	29
Şekil 3.17. İndolin dimer 137'nin sentez çalışmaları	30
Şekil 3.18. İndol 70'in trimerizasyonu	31
Şekil 3.19. <i>N</i> -metil indol 139'un trimerizasyon çalışması.....	31
Şekil 3.20. <i>N</i> -süstitüe indol trimerler	32
Şekil 3.21. İndol türevleri 143-145'in sentezi	32
Şekil 3.22. İndol 144'ün trimerizasyon çalışmaları	33
Şekil 3.23. İndol 144'ün trimerizasyon çalışmaları	33
Şekil 3.24. İndolin (55)'in brominasyonu.....	34
Şekil 3.25. Polibromoindollerin sentezi.....	35
Şekil 3.26. <i>N</i> -metil polibromoindoller için sentez yöntemi	36
Şekil 3.27. <i>N</i> -metil polibromoindoller için 2. sentez yöntemi	36
Şekil 5.1. Stille tepkimesi için gerekli olan bromokalay bileşiklerinin sentez çalışmaları	69
Şekil 5.2. İndol siklotrimerlerin alternatif yöntem üzerinden yapılan sentez çalışmaları	70

Şekil 5.3. İndol dimerler için yapılan sentez çalışmaları	71
Şekil 5.4. Monobrom 33 'ten dimer 137 'nin sentez çalışmaları.....	72
Şekil 5.5. Bu çalışma kapsamında sentezlenen polibromoindoller ve trimerler.....	73



1. GİRİŞ

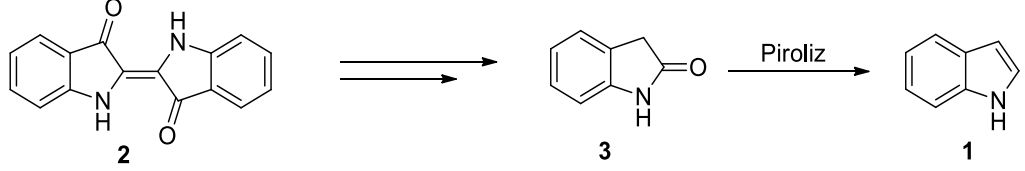
1.1. İndol ve Önemi

İndigo (çivit) ve oleum (yağ) sözcüklerinin bileşimi indol sözcüğünü oluşturmaktadır. İndol (1) planar bir heteroaromatik moleküldür ve pirrol halkasının 2 ve 3 pozisyonlarına bir benzen halkasının birleşmesi ile oluşur (A. F. Pozharskii *et al.*1997). İndol (2,3-benzopirol) pekçok doğal ürünün yapısında bulunan heterosiklik halkadır. İndol yapısında bulunan azot atomu nedeniyle baz gibi düşünülse de zayıf bazik karaktere sahip olup ve asitler karşısında tuzlarını güçlkle oluşturur. Azot atomunun elektronları halka içinde delokalize olur, bu nedenle indol halkası C-3 numaralı konumundan elektrofilik süstitüsyonlara açıktır (Bergman and Venemalm 1992). Elektronca zengin yapısından ötürü indolün oksidasyonu basit bir şekilde olur. 2. ve 3. karbonları arasındaki çift bağın varlığıyla siklokatılma reaksiyonlarına açıktır. İndol ve türevi bileşikler karbon temelli elektrotlar aracılığı ile oksitlenebilmektedirler. Voltametrik yöntem, elektrokimyasal çalışmalar sonucu indol yapısının oksidasyonunu azot atomundan başladığı ve benzen halkasının hidroksilasyonu ile sonlandığı gösterilmiştir (Suzen *et al.* 2001; 2003; Bozkaya *et al.* 2006). Bu metod ile indol ve türevi bileşiklerin olası metabolitleri in-vitro olarak tespit edilebilir.

İndol halka sistemi doğada en yaygın heterosiklik bileşik olarak karşımıza çıkmaktadır. İndol halka sisteminin pek çok ilaç yapısında önemli bir bileşen olması biyolojik aktif indollerin yapısal çeşitliliği sayesinde. Süstitüe indoller pek çok reseptörü yüksek bir afinite ile bağlayabildiklerinden dolayı imtiyazlı yapılar olarak bilinirler. Bununla beraber sentetik organik kimyacılar için indol ve türevlerinin sentezi yüzyılı aşkın bir süredir önemli bir alan olmuş ve indollerin sentezi için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir (Humphrey and Jeffrey 2006).

İndol kimyası, indigo boyası ile yapılan çalışmalarla gelişmeye başlamıştır. İndol (1) ilk defa 1866 yılında Adolf Baeyer tarafından indigo (2) üzerinden elde edilen oksindol

(3)'ün Zn tozu ile pirolizi esnasında elde edilmiştir. İndol (1)'in yapısı ise Baeyer ve Emmerling tarafından 1869 yılında formülize edilmiştir (Şekil 1.1).

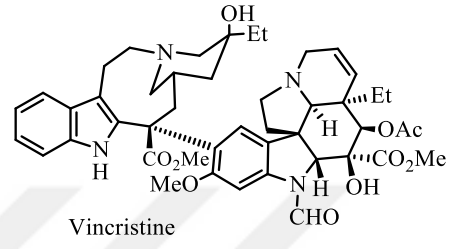
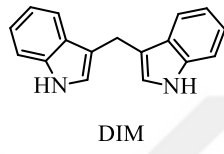
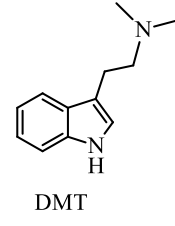
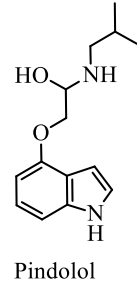
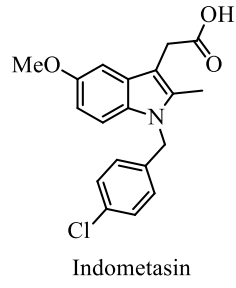


Şekil 1.1. İndol (1)'in eldesi

İndol birimine sahip moleküllerin biyolojik aktivite göstermeleri bu molekül üzerine duyulan ilgiyi artırmaktadır. Birçok terapötik maddenin içeriğinde yer aldığı için farmasötik açıdan önemli bir halka sistemidir (Suzen and Büyükbingol 1998, 2000; Suzen *et al.* 2000). Doğal ürünlerden birçoğu indol halkası içerirler. Doğal ürün triptofan (4) temel amino asitlerden birisidir (Joule *et al.* 1995). Triptofan (4), melatonin ve serotonin gibi önemli endojen maddelerin temel yapısını oluşturur. Bitkide ki indol-3-asetik asit (9)'a karşılık insanda melatonin hormonu bulunmaktadır. Örneğin indol içeren sekonder metabolitlerin büyük bir çoğunluğu biyosentetik öncülerdir (Joule *et al.* 1995). Hayvanlarda serotonin (5) merkezi sinir sisteminde, kardiovaskular ve gastrointestinal sistemlerde çok önemli bir sinir taşıyıcısıdır, yapısal olarak benzer bir hormon olan melatonin (6) pineal salgı bezinden, beyinde bulunan salgılanan bir hormondur. Melatonin uyku düzenlenmesi (Haimov *et al.* 1995) olmak üzere birçok fizyolojik olayda görev alır. Kalp damar sisteminde (Arangio *et al.* 1999), Beyin hücrelerinin yenilenmesinde ve korunmasında da etkili bir antioksidandır (Lezoualch *et al.* 1996). Fizyolojik fonksiyonların ritminin dayanıklı olmasını kontrol ettiği de düşünülmektedir (Speeter *et al.* 1951). LBH589 (7) ise histon deasetil inhibitörlerinin yeni bir serisi olarak karşımıza çıkmaktadır (Joel *et al.* 2007). Bununla beraber 3,6-dibromoindol (8) anti-bakteriyal etkiye sahip bir moleküldür (Pietruszka 2003). İndol-3-asetik asit (Auxin, 9) bitki büyüme hormonudur (Cigdem and Sibel 2011) (Şekil 1.2).

Pek çok biyolojik reaksiyonda ara ürün olan indol türevleri hasta kullanılmakta ve ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Analjesik (Kamanti-HIV (Suzen and Buyukbingol 1998), antioksidan (Suzen and I. Markantonis 2005), antirheumatoidal (G. Giagoudakis and S. L. Markantonis 2005), anti-inflamatuar (Chavan 2010), COX-2

Pek çok biyolojik reaksiyonda ara ürün olan indol türevleri hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Analjesik (Kameyama *et al.* 1985), anti-HIV (Suzen and Buyukbingol 1998), antioksidan (Suzen and Buyukbingol 2000), antirheumatoidal (G. Giagoudakis and S. L. Markantonis 2005) ve antimikrobiyal (Olgen *et al.* 2009), anti-inflamatuar (Chavan 2010), COX-2 (siklooksijenaz-2) (iltihaplanma ve ağrıdan sorumlu olan bir enzimdir) (Kameyama *et al.* 2003; Kalgutkaret *al.* 2000), DNA bağlanma yeteneği (Prateek *et al.* 2010) ve Antikanser (A.Amir 2011) gibi pek çok özelliğe sahip indol türevleri ilaç olarakta kullanılmaktadır. Ayrıca, non-steroidal ve anti- inflamatuvar bir ilaç olan indometasin (Indocin), beta bloker yüksek kan basıncının tedavisi (Hipertansiyon) için kullanılan pindolol (Viskin), doğal yoldan meydana gelen halüsinojen olan dimetiltriptamin (DMT) (Cigdem and Sibel 2011), kadınlar ve erkeklerde sağlıklı östrojenlerin biyolojik tepkimeleri için arundine (DIM) ve dimerik bir indol alkaloit olan ve lösemi tedavisinde kullanılan vincristine (Sumpter and Miller 1954; Sundberg 1996) bu ilaçlara verilebilecek birkaç örnektir (Şekil 1.3).

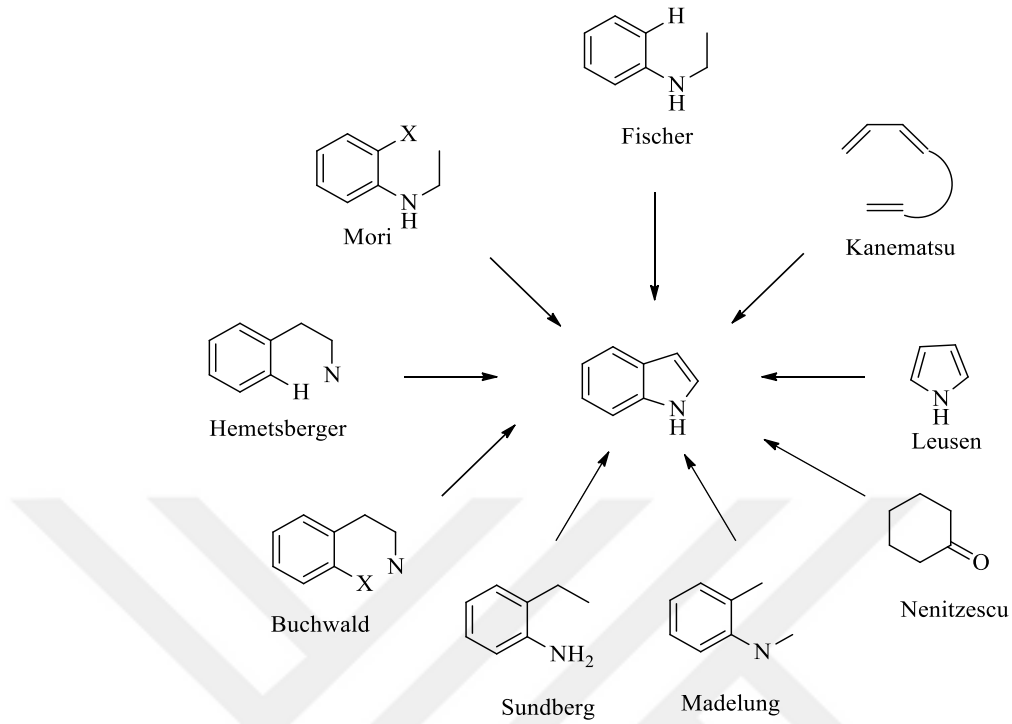


Şekil 1.3. İlaç olarak kullanılan bazı indol türevleri

2. KAYNAK ÖZETLERİ

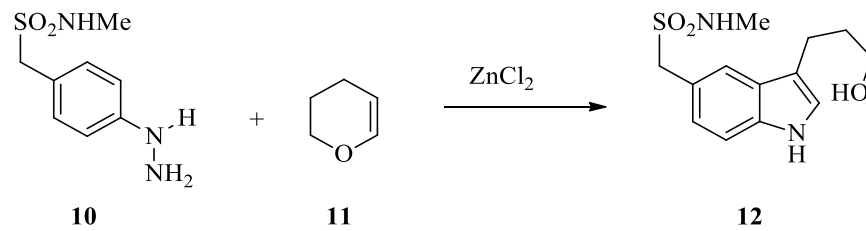
2.1. İndol ve Türevlerinin Sentezi

Genel anlamda indol türevleri, 19. yüzyılın sonlarına kadar önemli birer boyar madde olmuşlar. İndol çekirdeği 1930'lu yıllarda triptofan, auksin gibi birçok önemli alkaloidin varlığı tespit edildikten sonra indol maddesine olan ilgi daha da artmış ve bugünkü araştırmalar için aktif bir araştırma sahası haline dönüşmüştür (Van Order and Lindwall 1942). Heteroaromatik bir molekül olan indol ve türevlerinin pek çok doğal ürünün yapısında bulunmasından ve biyolojik özelliklerinden dolayı bu molekül üzerine pek çok araştırma bulunmaktadır (Humphrey and Jeffrey 2006; Sun-Liang *et al.* 2008; Kai and Dali 2009; Luigia *et al.* 2009; Liang *et al.* 2010). İndol ve türevleri birçok metodla sentez edilebilmektedir (Gribble 2000; Cacchi and Fabrizi 2005; Humphrey and Kuethe 2006). Taber ve Trinuhari (2011) tarafından yapılan bir çalışmada indol sentezi dokuz ana başlık altında toplanmıştır. Bunlar Fischer, Mori, Hemetsberger, Buchwald, Sundberg, Madelung, Nenitzescu, Van Leusen, Kanematsu indol sentezleridir (Şekil 2.1).



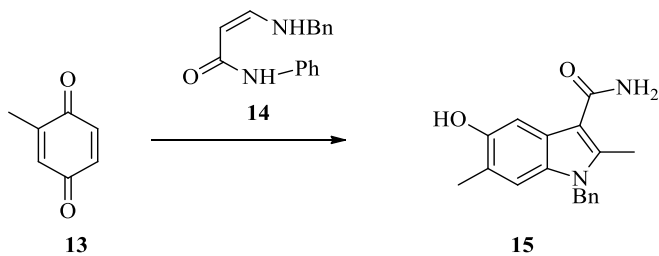
Şekil 2.1. İndol sentez yöntemleri

Bu yöntemler kullanılarak pek çok indol türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Örneğin Brodfuehrer ve grubu (1997) Fischer indol sentez yöntemi üzerinden fenil hidrazin türevi **10** ve dihidropiran **11**'in reaksiyonundan indol türevi **12**'nin sentezlemiştir (Şekil 2.2).



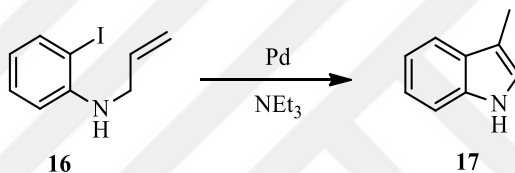
Şekil 2.2. Fischer indol sentezi üzerinden bir indol türevinin sentezi

Nenitzescu yöntemi kullanılarak benzokinon türevi **13** ile reçine amin **14** üzerinden indol **15**'in sentezi Ketcha ve grubu tarafından (2000) gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.3).



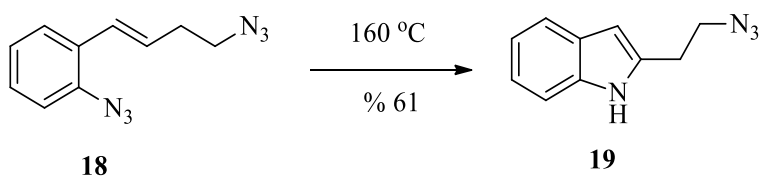
Şekil 2.3. İndol türevi **15**'in sentezi

Heck tipi siklizasyon ile Mori stratejisi kullanılarak indol **17**'nin sentezi halo amino benzen **16** üzerinden gerçekleştirilmiştir (Odle *et al.* 1980) (Şekil 2.4).



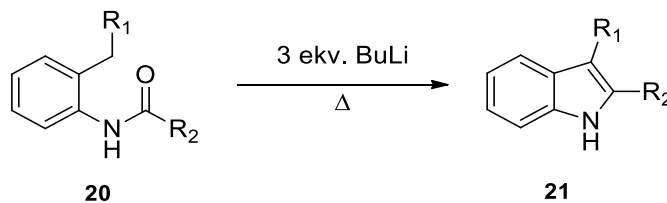
Şekil 2.4. İndol **17**'nin Mori stratejisi ile sentezi

O-azidostirenlerin termolizi ve 2-(2-azidoetil)indol (**19**)'u elde etmek için nitrenden siklizasyonla indol oluşumunu içeren Sundberg indol sentezini kullanmaktadır (Molina *et al.* 1996) (Şekil 2.5).



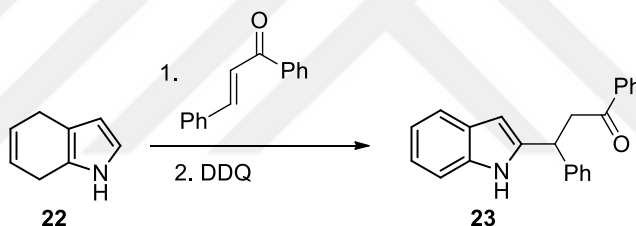
Şekil 2.5. İndol **19**'un Sundberg indol sentezi

Yüksek sıcaklıkta, kuvvetli bir baz kullanılarak N-fenilamitlerin intramoleküler siklizasyonu, Madelung indol sentezi sübstitüe veya nonsübstitüe indollerin sentezlendiği bir kimyasal reaksiyondur (Houlihan *et al.* 1981) (Şekil 2.6).



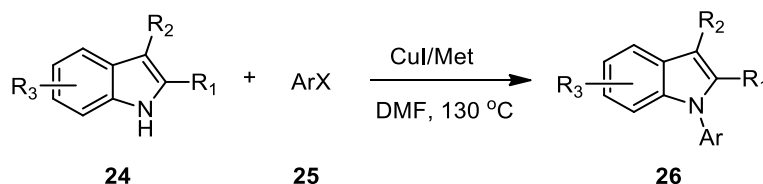
Şekil 2.6. Madelung indol **21**'in sentezi

Yukarıda bazı örneklerle açıklanan sentez yöntemleri haricinde indol ve türevleri üzerinden de pek çok indol türevi sentezlenmiştir. Örneğin Cavdar ve Saracoglu (2005) tarafından yapılan çalışmada dihidroindol üzerinden Michael katılması kullanılarak yeni bir yaklaşımla indol iskeletine sahip pek çok molekülün sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.7).



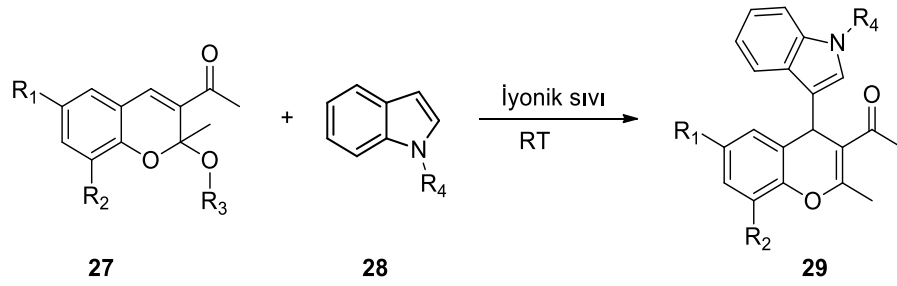
Şekil 2.7. Bazı indol türevlerinin Michael katılması ile sentezi

Yine CuI/metformin(Met) katalize *N*-aril indol türevleride Chen ve grubu tarafından (2014) indol ve türevleri kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. *N*-Aril indol türevlerinin sentezi

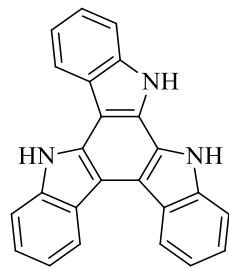
Rao ve grubu (2014) ise indol ve *N*-metil türevi ile 2*H*-kromen türevleri üzerinden kromen indol türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.9).



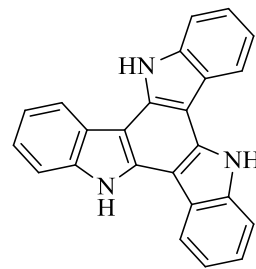
Şekil 2.9. Kromen indol türevlerinin sentezi

2.2. İndol Siklotrimerler

Triazatruksen olarak bilinen indol siklotrimerlerin sentezi sahip oldukları aromatiklikten dolayı oldukça önemlidir (Franceshin *et al.* 2010; Qian *et al.* 2013). İndol siklotrimerler güçlü elektron verebilme yeteneklerinden, yüksek konjugasyonlarından ve kolayca süstitüe olabilmelerinden dolayı oldukça önemli materyallerdir (Jennings *et al.* 1998; Satriani *et al.* 2009). İndol siklotrimerler supramoleküler kimyada ve özellikle organik elektronikler alanında büyük bir yere sahiptirler. Ayrıca indol trimerleri elektrokimyasal, fotokimyasal ve biyolojik özellikleri başta olmak üzere pek çok alanda çalışılmaktadır (Jennings *et al.* 1998; Castillo *et al.* 2011). Simetrik ve asimetrik indol siklotrimerler Şekil 2.10’de gösterilmiştir.



Asimetrik indol trimer

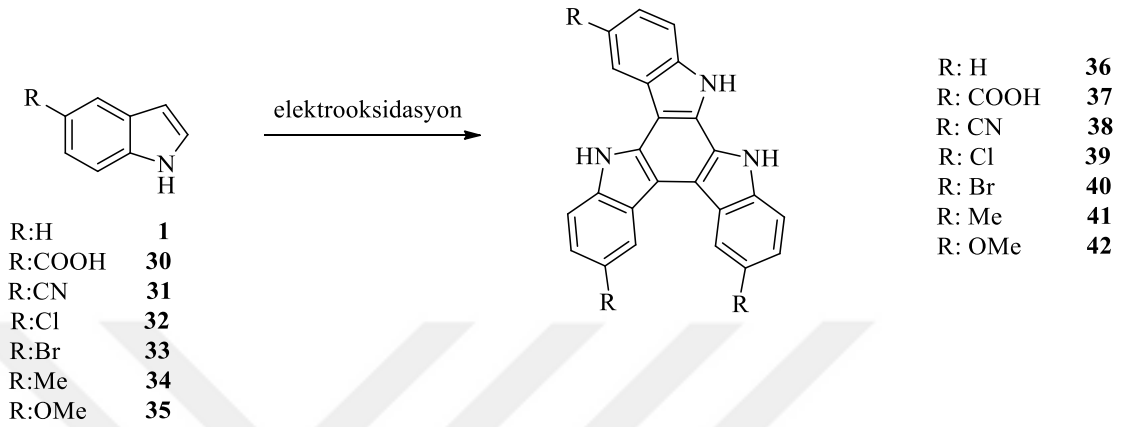


Simetrik indol trimer

Şekil 2.10. İndol siklotrimerler

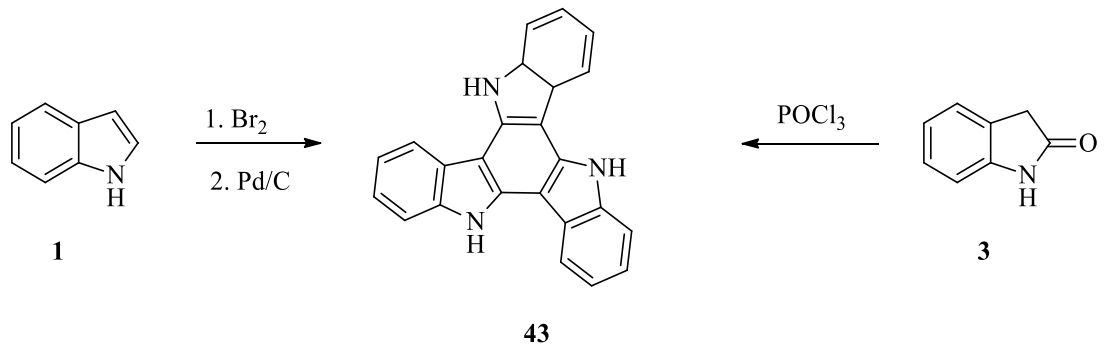
Simetrik ve asimetrik indol trimerlerin sentezi içinde literatürde bilinen bazı yöntemler mevcuttur. Örneğin indol (1) (Bocchi *et al.* 1996) ve 5-sübstüte indoller 30-35’in

(Jennings *et al.* 1997) elektrooksidasyonu ile asimetrik indol trimerler **36-42** elde edilmiştir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Asimetrik indol siklotrimerler

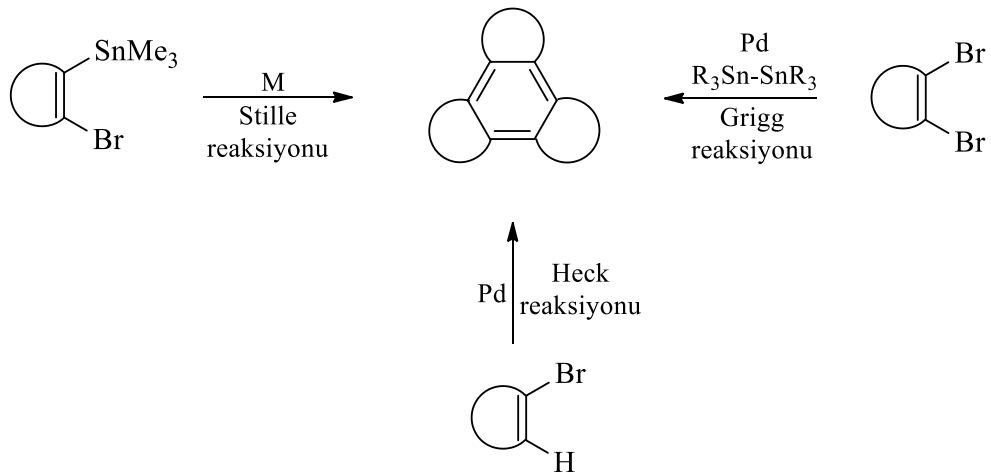
Bununla birlikte C-3 simetrik indol siklotrimer **43**'ün sentezi içinde aşağıdaki sentez yöntemleri kullanılmaktadır. Bu sentezlerde indol (**1**) (Bocchi *et al.* 1986; Garcia *et al.* 2008; Franceshin *et al.* 2010) ve oksindol **3**'den (Hiyoshi *et al.* 2005) yola çıkılmıştır (Şekil 2.11). Ayrıca siklik trimer **43**'ün *N*-alkil türevi moleküller (Franceshin *et al.* 2010) ile benzen sübstitüe *N*-alkil türevleri (Valentine *et al.* 2012) literatürde bilinmektedir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Simetrik indol siklotrimerlerin sentezi

2.3. Siklotrimerizasyon Yöntemleri

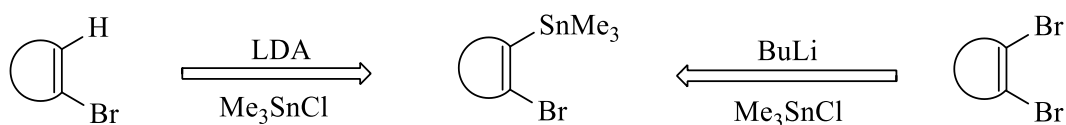
Stille (Marumoto *et al.* 1998), Heck (Negishi *et al.* 1996; Cantello *et al.* 1997) ve Grigg (Cossu *et al.* 2000) reaksiyonları vinilik sistemlerde kenetlenme yapmak için kullanılan ve literatürde dikkat çeken metodlar olarak karşılaştığımız tepkimelerdir. Bu çok yönlü tepkimlerin seçilmesinde molekülün yapısının etkili olduğunun bilinmesi önemlidir. Çalışılacak molekülde *n*-BuLi veya LDA gibi kuvvetli bazlara karşı hassasiyet göstermeyen fonksiyonel gruplar var ise en uygun ve etkili seçim Stille tepkimesi olacaktır. Stille tepkimelerinde kullanılan kalay bileşiklerinin sentezinde çoğunlukla *n*-BuLi veya LDA kullanıldığı için bu bazlara hassas fonksiyonel grupların olduğu sentezlerde farklı yöntemlerin kullanılması daha uygun ve yararlı olacaktır. Allred ve Liebeskind (1996) hidrokarbonların fonksiyonizasyonu için vinilik kalay bileşiklerinin (bakır(I) tiyofen-2-karboksilat) ile %95'lere varan verimlerle dönüşüm yaptığını göstermişlerdir. De Lucchi ve grubu (Cossu *et al.* 1997; Borsato *et al.* 2002, 2003; Fabris *et al.* 2003; Dastan *et al.* 2004; De Lucchi *et al.* 2004; Zonta *et al.* 2005) ise bu yöntemi vinilik bromokalay bileşiklerine uygulamış ve bu reaksiyonlar neticesinde en etkin siklotrimerizasyon yöntemini geliştirmişlerdir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Still, Grigg ve Heck reaksiyonları ile siklotrimerizasyon

Stille tepkimesi ile siklotrimerizasyon için bromokalay bileşiklerine ihtiyaç vardır. Bromokalay bileşiklerinin sentezi için en genel anlamda iki ayrı yöntem bulunmaktadır.

İlk yöntemde dibromürlerin *n*-BuLi ile tepkimesi sonucunda oluşan anyonun trimetilkalayklorür (Me_3SnCl) ile reaksiyonundan hedef bromokalay bileşiği sentezlenebilmektedir. İkinci olarak ise monobromürlerin LDA ile tepkimesinden elde edilmektedir. (Cossu *et al.* 1997; Borsato *et al.* 2003; Fabris *et al.* 2003; Dastan *et al.* 2003, 2004; De Lucchi *et al.* 2004; Zonta *et al.* 2005) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Bromokalay bileşiklerinin sentezi

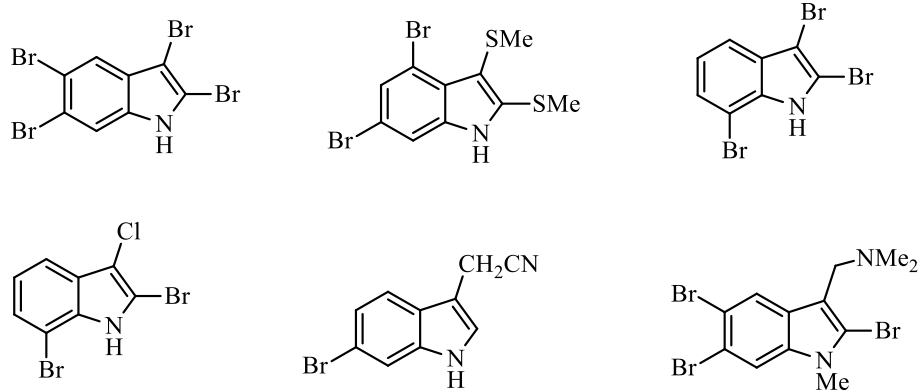
Vinilik bromokalay bileşiklerinin Stille tepkimelerinde siklotrimerler oluşurken, vinilik kalay bileşiklerinin Stille tepkimesinde ise dimerik moleküller oluşur (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Vinilik sistemlerde dimerizasyon

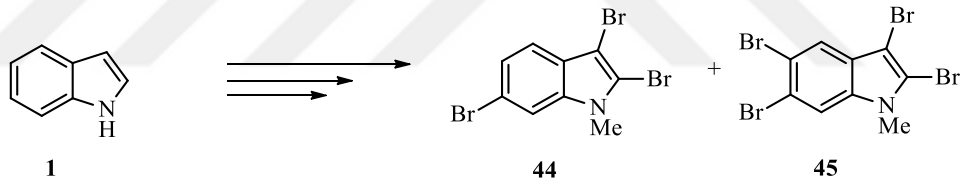
2.4. Bromoindoller

Bromoindoller, deniz canlılarından ve çeşitli deniz kaynaklarından izole edilen biyolojik aktiviteye sahip (Casapullo *et al.* 2000; Gribble 2003) önemli doğal heterosiklik bileşiklerdir (Carter *et al.* 1978; Brennan *et al.* 1978; Niwa *et al.* 1988; Tanaka and Higa 1989; Norcross and Paterson 1995; Ochi *et al.* 1998; Gribble 1999; Cutignano *et al.* 2000; Nai-Yun *et al.* 2007). Bu moleküller anti-fungal, anti-bakteriyal ve anti-inflamatuar gibi pek çok önemli biyolojik aktiviteye sahiptirler (Tani *et al.* 1992; Gribble 1992, 2003; Davidson 1993) (Şekil 2.16).



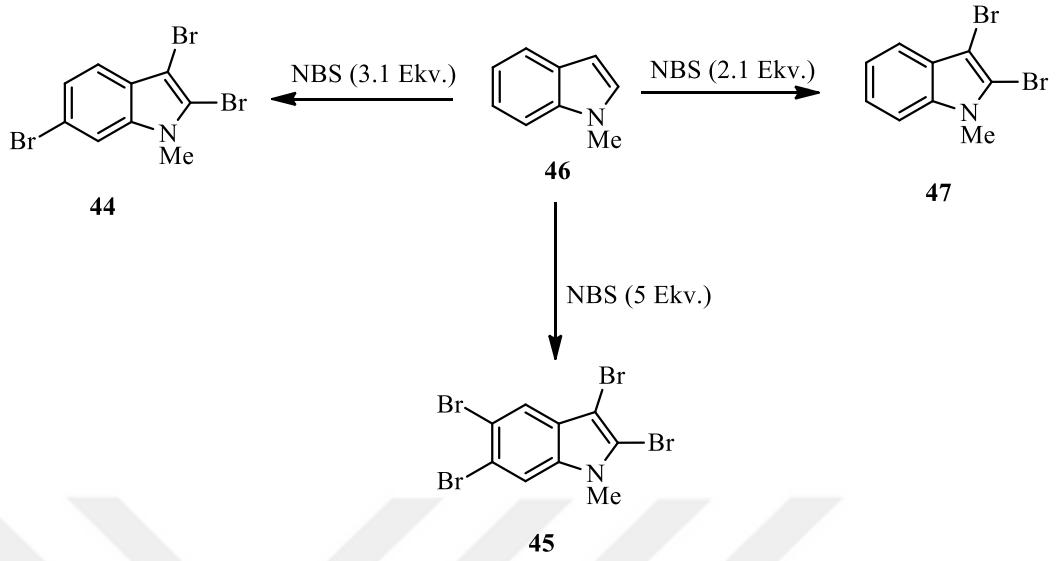
Şekil 2.16. Bazı bromoindoller

İzolasyon, sübtitüe indol ve indolinlerin brominasyonu bromoindollerin eldesinde önemli yollardır. Örneğin Liu ve Gribble (2002) indolden yola çıkarak doğal ürün olan bromo indoller **44** ve **45**'in sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.17).



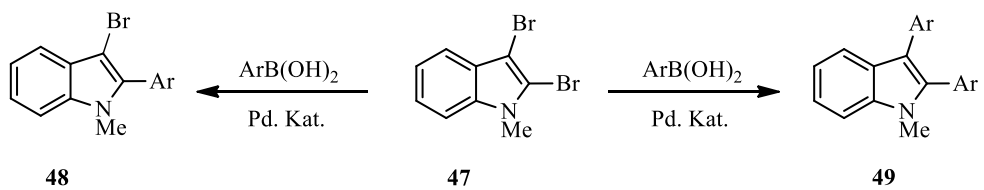
Şekil 2.17. Bromoindoller **44** ve **45**

Hussain ve grubu (2011) ise yapmış oldukları çalışmada *N*-metilindolün (**46**) NBS ile brominasyonunu değişik ekivalentlerde inceleyerek bromoindoller **44**, **45** ve **47**'nin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.18).



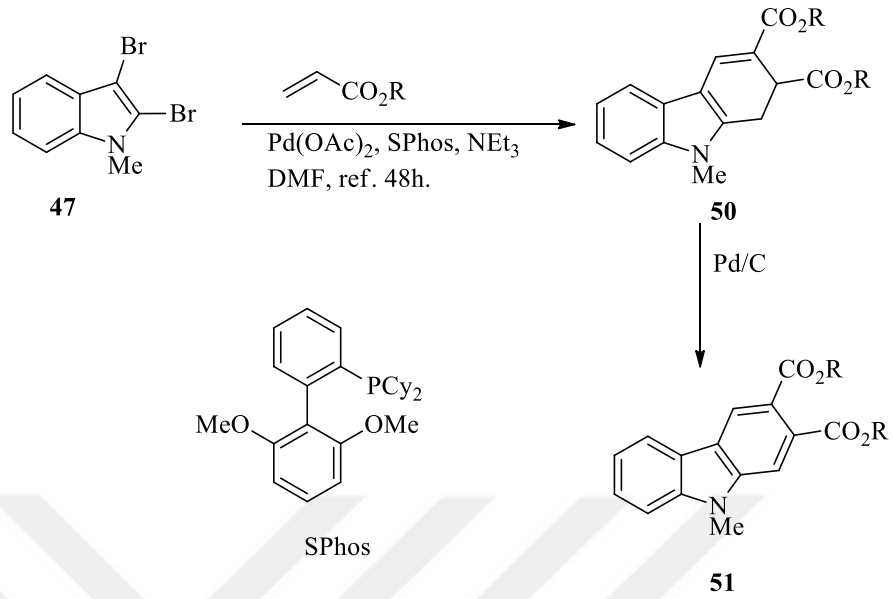
Şekil 2.18. N-Metil indol **46**'nın NBS ile brominasyonu

Bununla birlikte bromoindoller sahip olduğu potansiyellerden dolayı da pek çok sentez için araştırmacıların dikkatini çekmiştir ve pek çok sentezde önemli ara ürünler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ibad ve grubu (2013) yapmış oldukları çalışmada dibromindol **47**'den yola çıkarak Pd katalize arilboronik asitle pek çok indol türevinin sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 2.19).



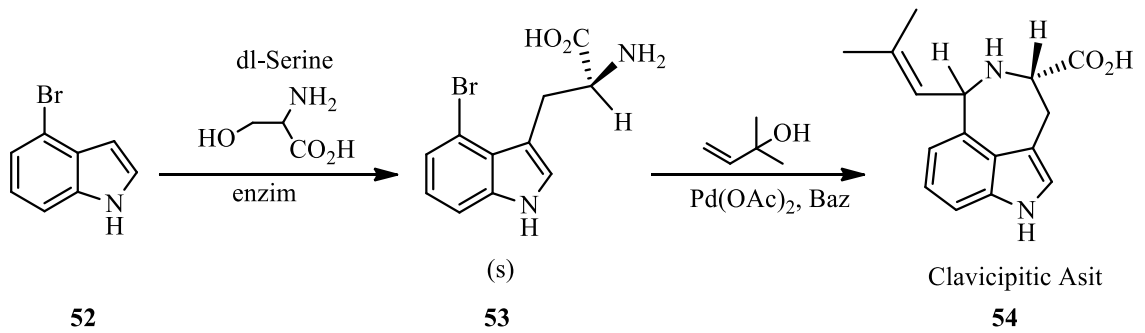
Şekil 2.19. Dibromindol **47**'nin süstitüe indolllerin sentezinde kullanımı

Hussain ve grubu (2011) ise bazı karbazol türevlerinin sentezini bromoindoller üzerinden gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Dibrom indol **47**'nin bazı karbazol türevlerinin sentezinde kullanımı

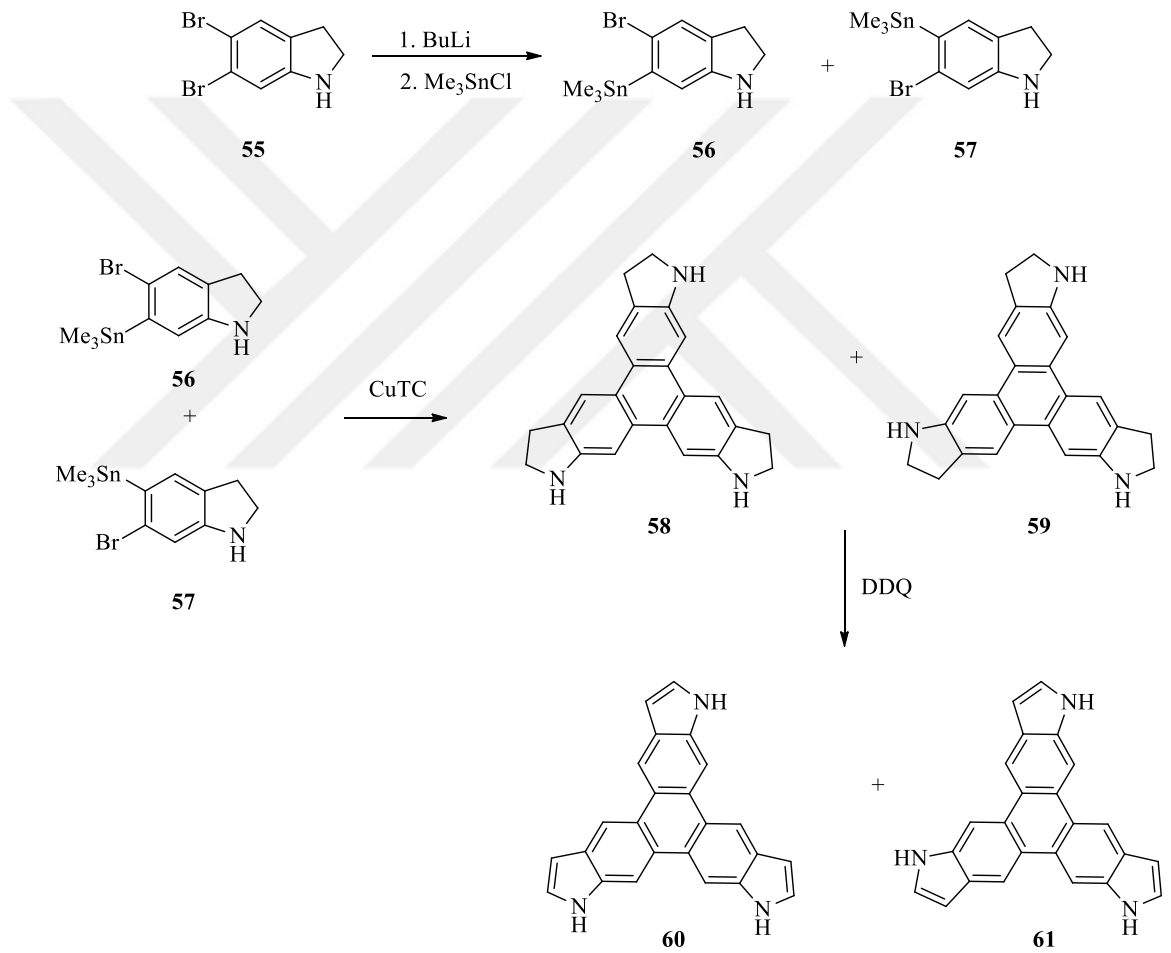
Doğal alkaloid olan ve *Claviceps purpurea* türü mantarda bulunduğu tespit edilen Clavicipitic asit (**54**) ise Yakuyama ve grubu (1999) yapmış oldukları bu çalışmada 4-bromoindol (**52**)'den başarılı bir şekilde sentezlemişlerdir (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. Clavicipitic asit (**54**)'ün sentezinde 4-bromoindol (**52**)'nin kullanımı

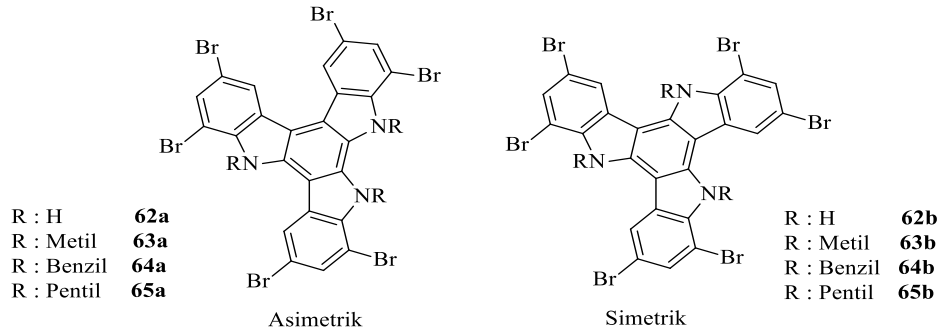
2.5. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada farmasötik, biyolojik ve sentetik açıdan önemli indolinin ve indol yapılarının siklotrimerizasyonu incelenecektir. Bu amaçla dibromür **55** sentezlenerek kalay türevleri **56** ve **57**'ye çevrilecekve elde edilen kalay bileşikleri de (CuTC) ile Stille tepkimesi kullanılarak siklotrimerlerine dönüştürülmesi planlanmıştır (Şekil 2.22).



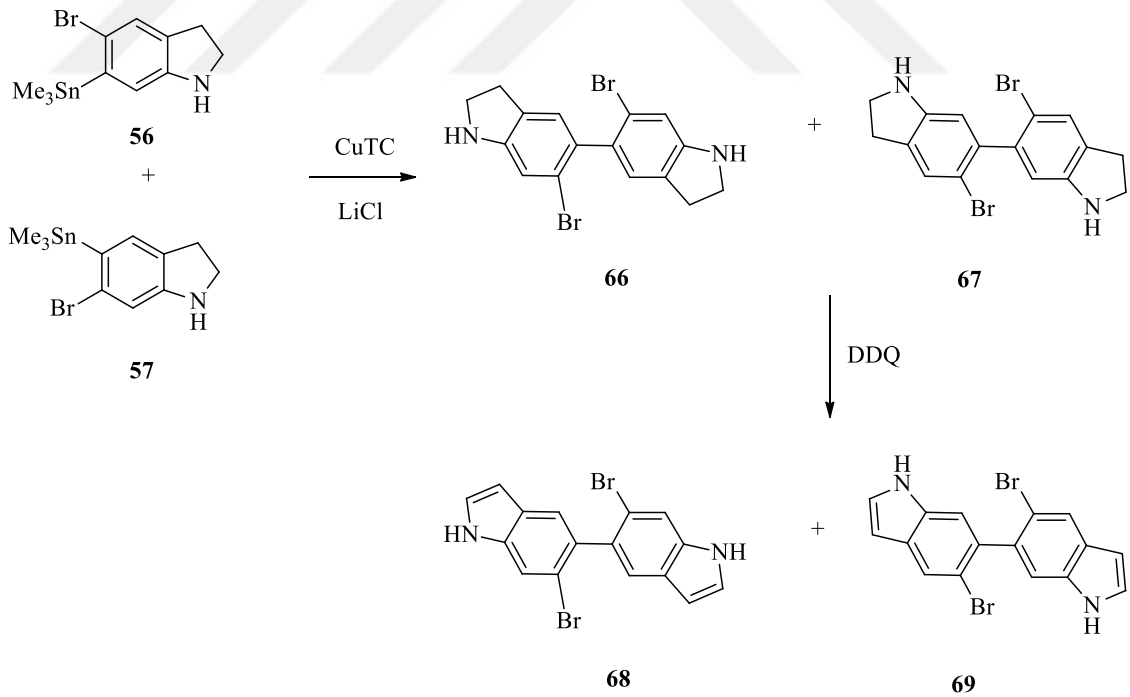
Şekil 2.22. İndol siklotrimerler için planlanan sentez yöntemi

Ayrıca dibromindolun pirrol halkası üzerinden siklotrimerizasyon ile triazatruksenler ve bazı türevlerinin sentezi amaçlanmıştır (Şekil 2.23).



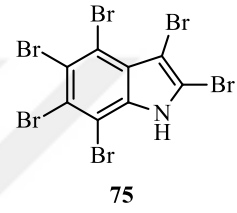
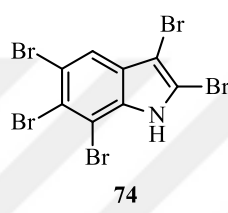
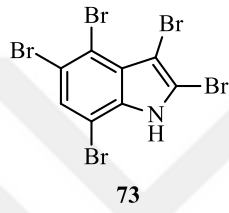
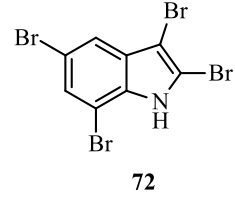
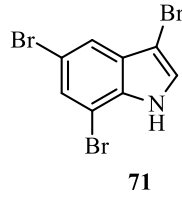
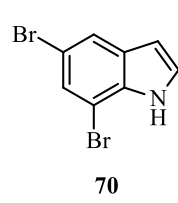
Şekil 2.23. Pirrol halkası üzerinden sentezi hedeflenen bazı triazatruxenler

Bununla birlikte Stille tepkimeleri kullanılarak indol dimerler **68** ve **69**'un sentezi araştırılacaktır (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. İndol dimerler için planlanan sentez yöntemi

Çalışmanın son kısmında ise indol kimyası açısından önemli olan polibromoindollerin sentezi indolinden yola çıkılarak hedeflenmiştir.



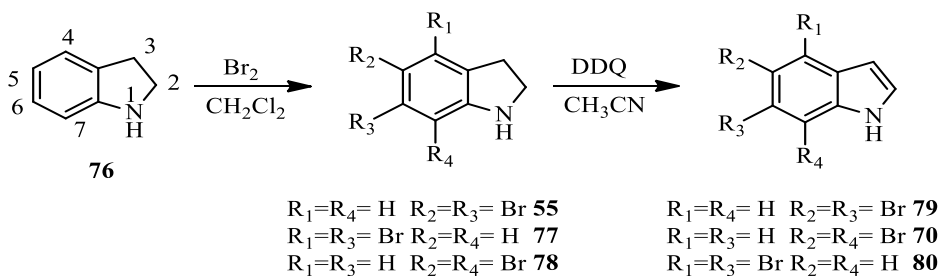
Şekil 2.25. Sentezi hedeflenen polibromoindoller

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Benzen Halkası Üzerinden İndol Siklotrimerlerin Sentezi için Yapılan Çalışmalar

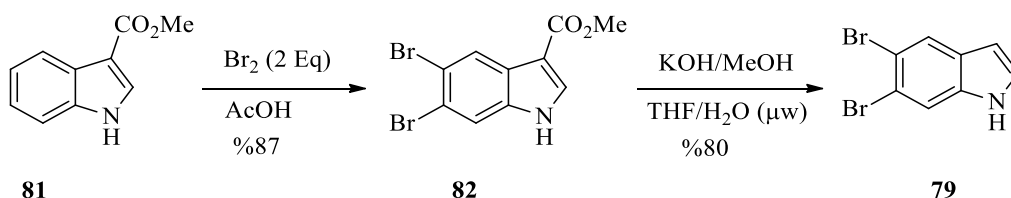
3.1.1. 5,6-Dibrom İndolin (55)'in Sentezi

Benzen halkasından indol siklotrimerlerin sentezi için gerekli olan 5,6-dibrom indolin (55)'nin sentezi gerçekleştirilmeye çalışıldı. Ticari olarak mevcut indolin (76)'nın 2 ekivalent moleküler bromla brominasyonu sonucu 5,6-dibromindolin (55)'nin sentezinin gerçekleştirilmesi amaçlandı. Fakat sentez sonucu 5,6-dibromindolin (55) olarak düşünülen moleküldeki aromatik protonlar arasında ölçülen 1.1 Hz'lik etkileşim sabiti aromatik halkadaki protonların meta pozisyonunda olduğu zaman görülen bir etkileşimdir. Bunun üzerine başlangıçta elde edilen dibrom ürünü DDQ ile okside edildi. Ürün eğer 5,6-dibromoindol (79) (Parsons *et al.* 2011) ise başlangıçta elde edilen dibromlu ürünün 5,6-dibromoindolin (55) yapısında olduğu kesinleşmiş olacaktı. Oksidasyon sonucu oluşan molekülün spektral dataları ile mevcut literatür verileri karşılaştırıldığında bu bileşiğin 5,6-dibromindol (79) olmadığı tespit edildi. Bu ise başlangıçta elde edilen dibrom ürününde protonların meta pozisyonunda olduğunu ortaya koydu. Bu durumda aromatik halkadaki protonların meta pozisyonunda olduğu, dibrom molekülü için ise 2 ihtimal söz konusudur. Birincisi aromatik halka protonlarının 4 ve 6 pozisyonunda olduğu 79 molekülü, ikincisi aromatik halkadaki protonların 5 ve 7 pozisyonunda olduğu dibrom 78 (Arvanitis *et al.* 1999, 2002) molekülüdür. DDQ oksidasyonu sonucu elde edilen ürünün spektral verileri literatür verileri ile karşılaştırıldı (Higa and Scheue 1976; Martin 1988; Arvanitis *et al.* 1999, 2002; Parsons *et al.* 2011) ve ürünün 5,7-dibromoindol (70) (Higa and Scheue 1976) olduğu belirlendi. Bu ise ilk bromlamada elde edilen dibromindolinin 5,7-dibromindolin (78) olduğunu ortaya koydu (Şekil 3.1).



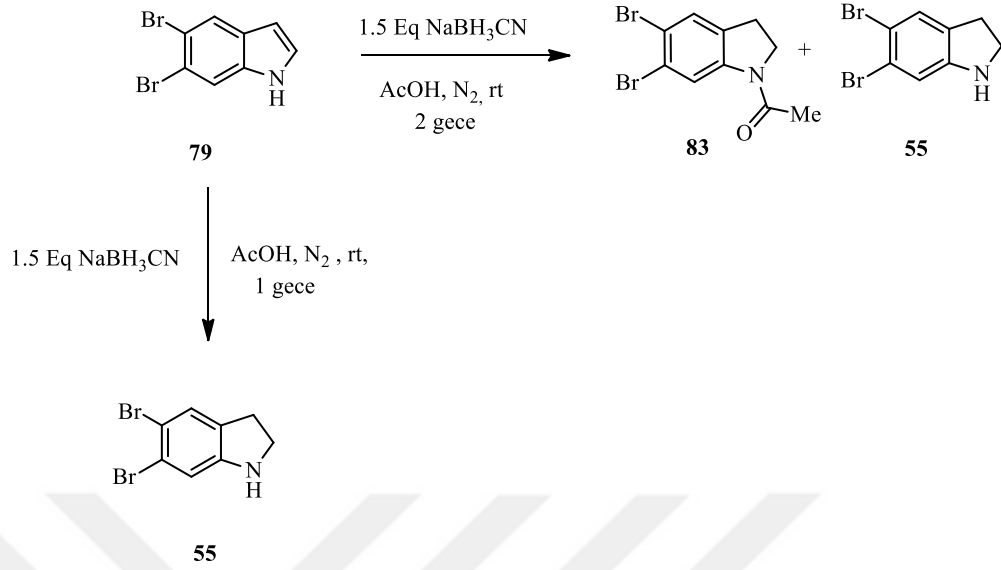
Şekil 3.1. İndolinin brominasyonu ve oksidasyonu

İndolinin bromünasyonu ile 5,6-dibromoindolin elde edilememesi üzerine, daha sonra 5,6-dibromoindolin (**55**)’nın sentezi için, 5,6-dibromindol (**79**) literatürde belirtildiği gibi sentezlenmesi için (Parsons *et al.* 2011), ticari olarak mevcut metil indol-3-karboksilat (**81**) asetik asit içinde moleküler bromla reaksiyona sokularak metil 5,6-dibromoindol-3-karboksilat (**82**) %87 verimle sentezlendi. Daha sonra dibrom **82** mikrodalga eşliğinde tek kap hidroliz ve dekarboksilasyon reaksiyonuna tabi tutularak 5,6-dibromoindol (**79**) %80 elde edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Dibromindol **79**’un sentezi

Dibrom **79**’un NaBH_3CN ile indirgenme reaksiyonu sonucu oluşan ürünün NMR spektrumu alınarak 5,6-dibromoindolin (**55**) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca reaksiyon süresi bir gece olduğunda ortamda çıkış molekülünün kaldığı görülmüş ve reaksiyonun tamamen gerçekleşmesi için ise, süre 2 gece olarak yapılmış fakat 5,6-dibromoindolin (**55**) ile beraber dibrom **83** molekülünde olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.3).



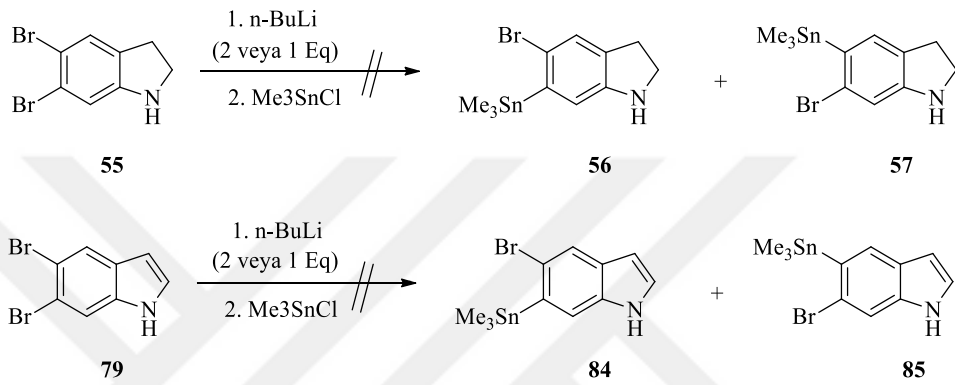
Şekil 3.3. Dibromindol **79**'un $NaBH_3CN$ ile indirgenmesi

3.1.2. İndolün Benzen Halkası Üzerinden Siklotrimerizasyon Çalışmaları

3.1.2.a. Bromokalay Bileşiklerinin Sentez Çalışmaları

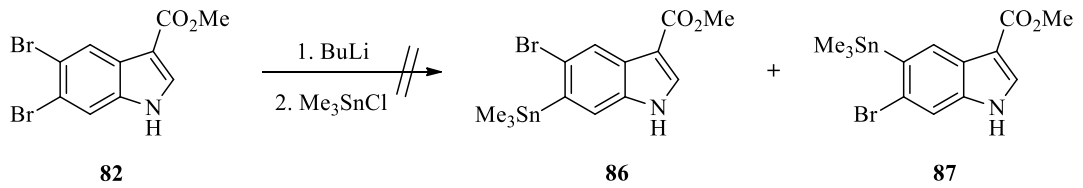
Stille reaksiyonu C-C bağı oluşturmak için kullanılan en etkili yöntemlerden biridir (Meijere and Deidrich 2004). Stille reaksiyonu bir organokalay ve sp^2 hibridize organo halojen arasında paladyum katalize meydana gelen bir reaksiyondur ve organik sentezlerde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Stille reaksiyonunda $Pd(0)$ yerine $Cu(I)$ ve $Mn(II)$ türleride kullanılabilir. Örneğin Allred ve Liebeskind (1996) hidrokarbonların fonksiyonallazasyonu için vinilik kalay bileşiklerinin $CuTC$ ile yüksek verimlerle dönüşüm yaptığını göstermişlerdir. De Lucchi ve grubu ise bu yöntemi vinilik bromokalay bileşiklerine uygulamış ve bu reaksiyonlar neticesinde en etkin siklotrimerizasyon yöntemini geliştirmişlerdir. Stille tepkimesi ile siklotrimerizasyon için vinilik bromokalay bileşiklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Siklotrimerlerin sentezi Stille reaksiyonu ile gerçekleştirileceğinden bromokalaylar **56** ve **57**'nin sentezi gereklidir. Bunun için dibrom indolin **55** ve dibromindol **79** iki ekivalent $n-BuLi$ ve Me_3SnCl eşliğindeki reaksiyonları incelenerek bromokalay bileşikleri sentezi gerçekleştirilmeye çalışıldı. Ayrıca dibrom **55** ve dibromindol **79** bir ekivalent $n-BuLi$

ve Me_3SnCl ile de reaksiyona tabi tutuldu. Bu reaksiyonlarda -78°C de $n\text{-BuLi}$ ilavesinden sonra trimetilkalayklorür 10 dakika ve 1 saat içerisinde ilave edildi. Bu şartlar altında hedef molekülün oluşmadığı ve çıkış molekülünün herhangi bir değişime uğramadığı gözlemlendi. Bu reaksiyonlarda $t\text{-BuLi}/\text{Me}_3\text{SnCl}$ ile tekrar denemesine rağmen sonuç değişmedi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Dibrom indolin 55 ve indol 79'un $n\text{-BuLi}$ ve Me_3SnCl ile reaksiyonları

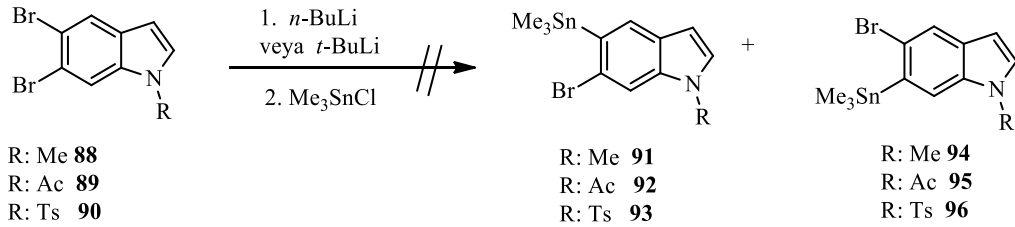
Bununla beraber (Parsons *et al.* 2011) dibrom bileşiği 82'nin $n\text{-BuLi}$ ve trimetilkalayklorür ile reaksiyonu da incelendi. Bu reaksiyonlarda da yine istenilen bromokalay molekülünün sentezi gerçekleştirilemedi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Dibrom 82'nin BuLi ve Me_3SnCl ile reaksiyonları

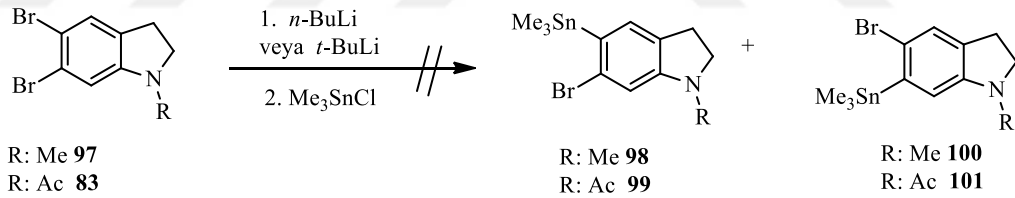
Bunun üzerine butillityumun $-\text{NH}$ protonunu kopardığı düşünülerek indol azotu çeşitli fonksiyonel gruplar ile korunarak elde edilen dibrom indol türevleri 88 (Parsons *et al.* 2011), 89, 90 iki ekivalent ve bir ekivalent $n\text{-BuLi}/\text{Me}_3\text{SnCl}$ ve $t\text{-BuLi}/\text{Me}_3\text{SnCl}$ eşliğindeki reaksiyonları incelenerek bromokalay bileşikler sentezi gerçekleştirilmeye

çalışılmıştır. Fakat bu reaksiyonlarda da istenilen bromokalay bileşikleri sentezlenememiştir (Şekil 3.6).



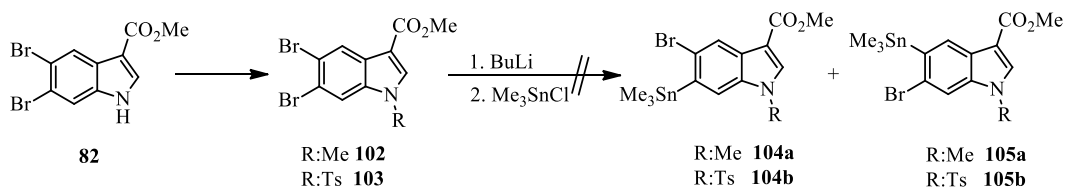
Şekil 3.6. Dibrom indoller **88**, **89**, **90**'ın *n*-BuLi ve Me₃SnCl ile reaksiyonları

Bunun üzerine *N*-süstitüe 5,6-dibromo indolin türevleri **83** ve **97** hem *n*-BuLi/Me₃SnCl hem de *t*-BuLi/Me₃SnCl ile olan reaksiyonları incelenerek ilgili bromokalay bileşikleri sentezlenmeye çalışıldı. Fakat yine istenilen bromokalay bileşikleri elde edilemedi (Şekil 3.7).



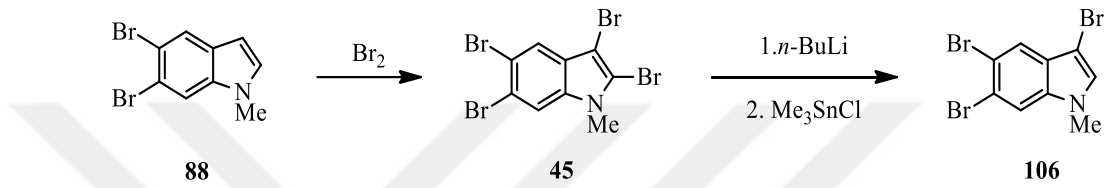
Şekil 3.7. Dibrom indoller **83** ve **97**'nin BuLi ve Me₃SnCl ile reaksiyonları

Bu durum karşısında dibrom **82**'den **102** ve **103** sentezlenerek, BuLi ve trimetilkalayklorür ile reaksiyonları incelendi. Reaksiyonlardan yine istenilen bromokalay moleküllerinin sentezi de olumsuz sonuçlandı (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Dibrom indoller **102** ve **103**'ün sentezi ve *n*-BuLi ve Me₃SnCl ile reaksiyonları

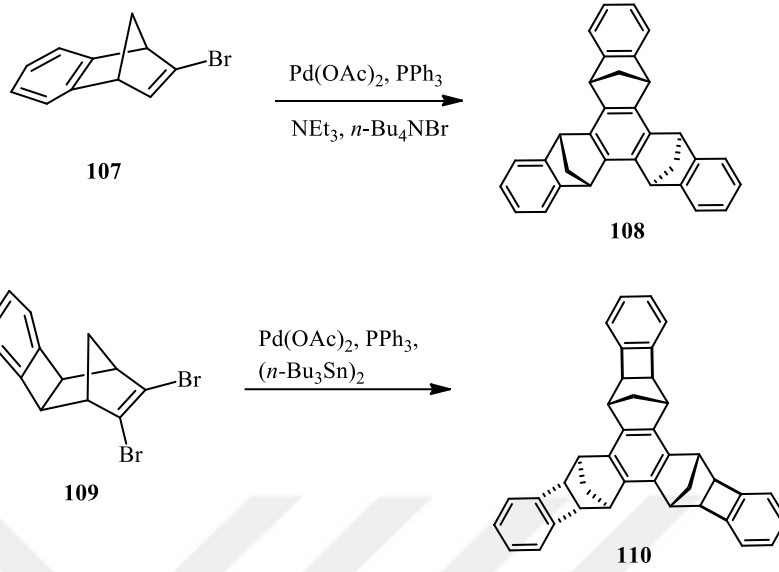
Şekil 3.5, 3.6, 3.7 ve 3.8’de ifade edilen reaksiyonlarda çıkış bileşikleri geri kazanıldı. Bunun üzerine dibrom **88**’in brominasyonu ile elde edilen tetrabrom **45** (Parsons *et al.*, 2011) *n*-BuLi ve Me₃SnCl ile reaksiyona sokularak bromokalay bileşikleri elde edilmeye çalışıldı. Bu reaksiyon tribrom **106**’nın (Parsons *et al.* 2011) oluşumu ile sonuçlandı (Şekil 3.9). Bu tepkime, reaksiyon sırasında istenen anyonun oluştuğunu ancak Me₃SnCl ile tepkimeye girmediğini göstermektedir.



Şekil 3.9. Tetrabrom indol **45**’in sentezi ve *n*-BuLi/Me₃SnCl ile reaksiyonu

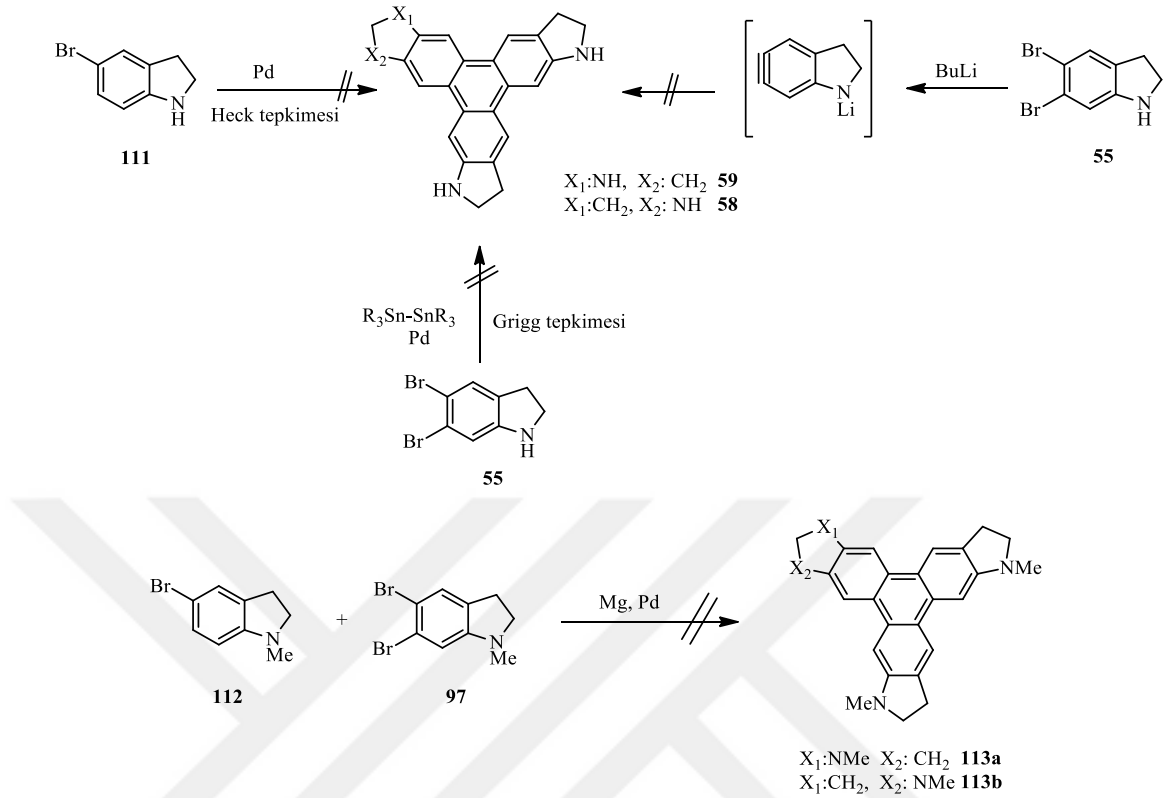
3.1.2.b. İndol Siklotrimerlerin Alternatif Yöntemler Üzerinden Sentez Çalışmaları

Stille tepkimesi üzerinden indol trimerlerin sentezi için gerekli olan bromokalay bileşiklerinin sentezlenememesi üzerine alternatif yöntemler devreye sokuldu. Literatürde farklı yollar ile vinilik monobromürden ve vinilik dibromürden siklotrimerlerin sentezlendiği bilinmektedir. Örneğin Cossu ve grubu (2001) vinilik monobromür **107**’den Heck tipi reaksiyonla, Dastan ve grubu (2004) ise vinilik dibrom **109**’dan Grigg reaksiyonu ile siklotrimerlerin sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 3.10).



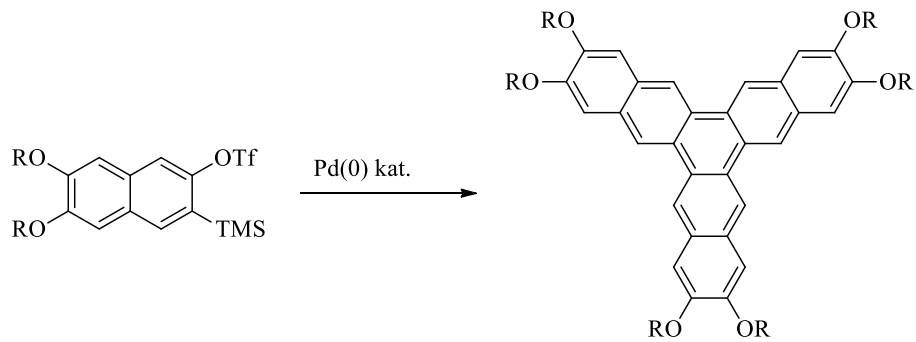
Şekil 3.10. Siklotrimerizasyon için bazı yöntemler

Bunun üzerine ilk önce Grigg reaksiyonu ile dibrom indolin **55** ve monobrom indolin **111** (Chandra and Brown 2005; Brown *et al.* 2005; Sassatelli *et al.* 2006) üzerinden ise Heck reaksiyonu ile indol trimerlerin sentezi gerçekleştirilmeye çalışıldı. Bu tepkimelerden de sentezlenmesi planlanan indol trimerler elde edilemedi. Daha sonra dibrom indolin (**55**)'nin aşırı $n\text{-BuLi}$ ile olan reaksiyonu ile elde edilecek benzin ara ürünü üzerinden indol trimerlerin sentezi hedeflendi (Şekil 3.11). Ayrıca monobrom **111** (Liangzhen *et al.* 2011) ve dibrom **97**'nin Mg ve Pd eşliğindeki reaksiyonları incelenerek indol trimerler elde edilmeye çalışıldı (Rathore *et al.* 1998). Bu reaksiyonlarda da indol trimerlerin sentezi gerçekleştirilemedi (Şekil 3.11). Yapılan bu reaksiyonlarda çıkış bileşikleri geri alındı.



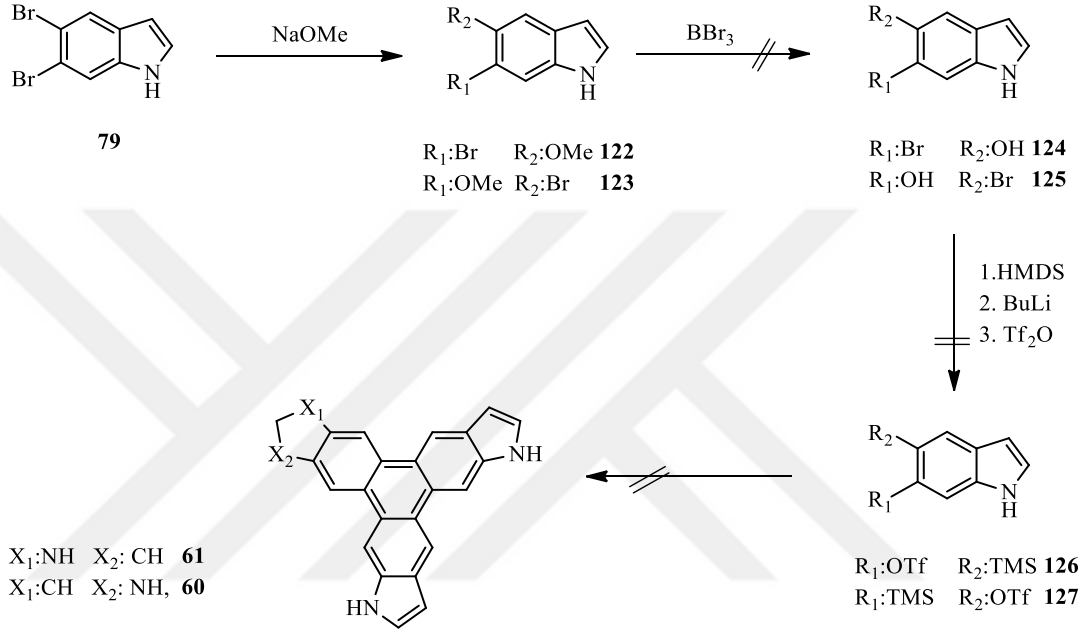
Şekil 3.11. İndol siklotrimerlerin sentezi çalışmasında alternatif yöntemlerin uygulaması

Daha sonra indol siklotrimerler sililtriflatlar üzerinden sentezlenmeye çalışıldı. Trimetilsililfeniltriflatlar, arinlerin oluşturularak trimer gibi çeşitli bileşiklere dönüştürülmede kullanılan etkin bileşiklerdir (Lynett and Maly 2009; García-López and Greaney 2014) (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Sililtriflatlardan siklotrimerlerin sentezi

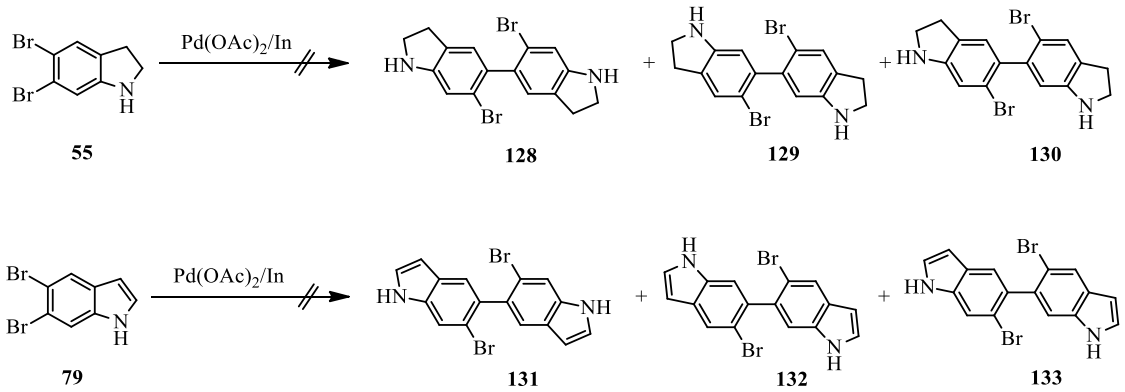
125'e (Ochi *et al.* 1998) dönüştürülmeye çalışıldı. Fakat yapılan tüm reaksiyonlar kompleks ürün karışımı ile sonuçlandı ve istenilen hidroksi bromlar elde edilemedi. Bu yüzden indol siklotrimerler **60** ve **61**'in sentezi bu alternatif yol üzerinden de gerçekleştirilemedi (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Alternatif yol olarak dibrom **79** üzerinden siklotrimerizasyon çalışmaları

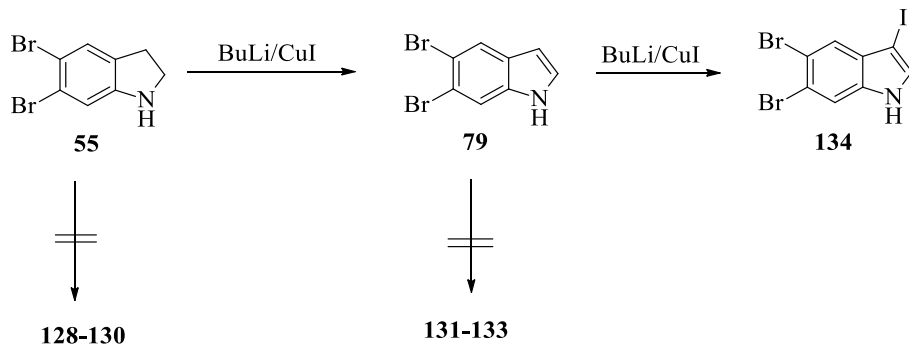
3.2. İndol Dimerler Üzerine Yapılan Çalışmalar

Bromokalay bileşiklerinin sentezlenememesi üzerine indol(in) dimerler indiyum eşliğinde palladyum katalize sentezlenmeye çalışıldı. Bu reaksiyon şartlarında 5-bromindolün dimerizasyonu Lee ve grubu (2008) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bunun üzerine dibromindolin **55** ve dibromindol **79** bileşikleri kullanılarak indiyum eşliğinde palladyum katalize dimerik indolinler **128-130** ve dimerik indoller **131-133** elde edilmeye çalışıldı (Şekil 3.15). Ancak istenilen dimerik ürünlerin sentezi gerçekleştirilemedi. Dibrom indol **79** ile yapılan reaksiyonlarda çıkış bileşiğinin aşırı miktarda ortamda kaldığını ve eser miktarda dönüşüm olduğu belirlendi. Dibrom indolin **55**'nin reaksiyonları ise kompleks ürün karışımları ile sonuçlandı. Fakat her iki reaksiyonda da hedeflenen dimerler veya farklı bir ürün izole edilemedi.



Şekil 3.15. İndol(in) dimerlerin sentez çalışmaları

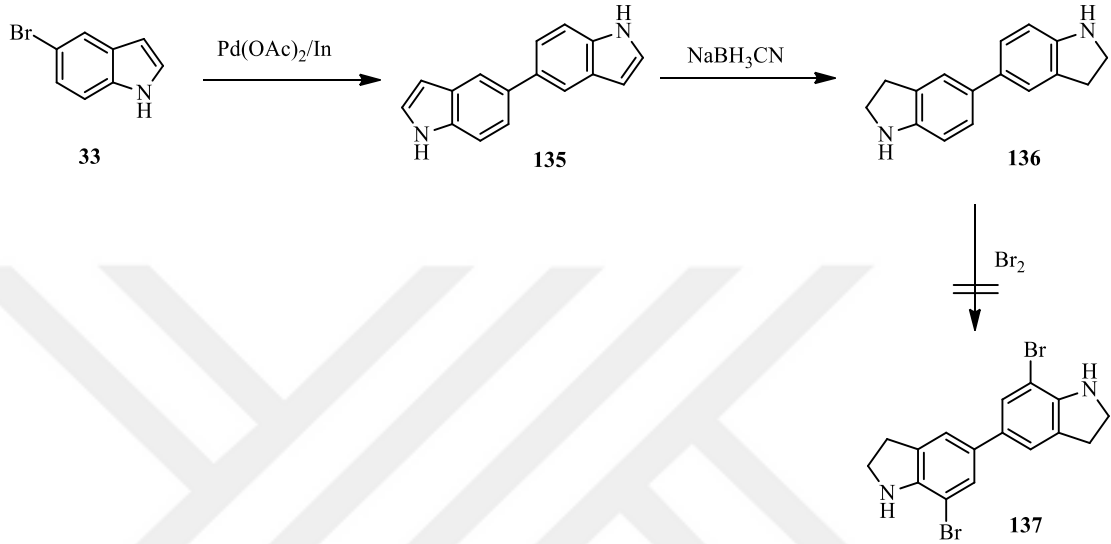
Homo kapling reaksiyonlarında *n*-BuLi eşliğinde Cu(I) halojenürler de kullanılarak dimerik ürünler elde edilmektedir (Hassan *et al.* 2002). Buradan hareketle dimerik indolinlerin **128-130**'un sentezi BuLi/CuI eşliğinde dibrom **55** üzerinden gerçekleştirilmeye çalışıldı. Bu reaksiyon, beklenen ürün yerine oksidasyon tepkimesi ile dibromindol **79**'un oluşumu ile sonuçlandı. Bunun üzerine dibrom **79** aynı şartlarda reaksiyona tabi tutuldu ve bu tepkime ise monoiyot **134**'ün (Parsons *et al.* 2011) oluşumu ile sonuçlandı (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. İndol(in) dimerlerin BuLi/CuI ile sentez çalışmaları

5-bromindol (**33**)'ün dimerizasyonu Lee ve grubu tarafından gerçekleştirilmiş ve dimer **135** elde edilmiştir (Lee *et al.* 2008). Bu yüzden çalışmamızın bu kısmında dimer **135**'in indirgenmesi ve brominasyonu ile istenilen dimer **137**'nin sentezlemesi hedeflendi. Bunun için ilk olarak 5-bromindol (**33**) indiyum eşliğinde palladyum katalize dimerik

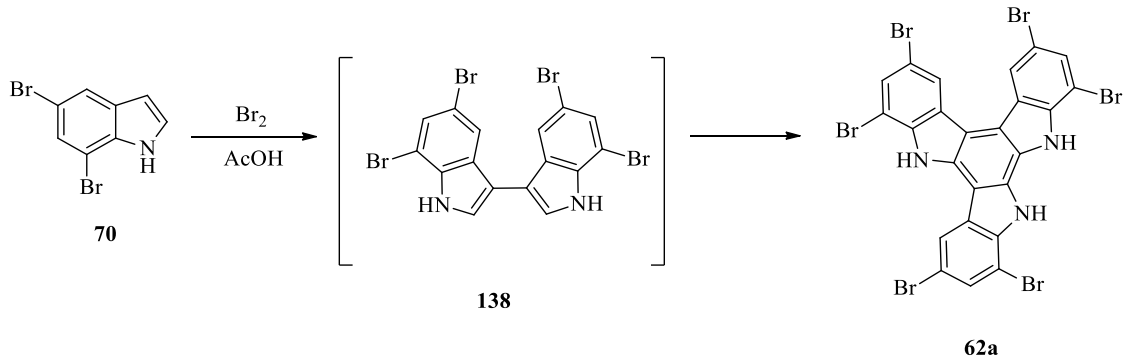
indol **135** elde edildi. Dimer **135**'in NaBH_3CN ile indirgenmesi sonucu dimer **136** elde edildi. Dimer **136**'nın brominasyonu ise ürün karışımı ile sonuçlandı ve istenilen dimerik dibromür **137** elde edilemedi (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. İndolin dimer **137**'nin sentez çalışmaları

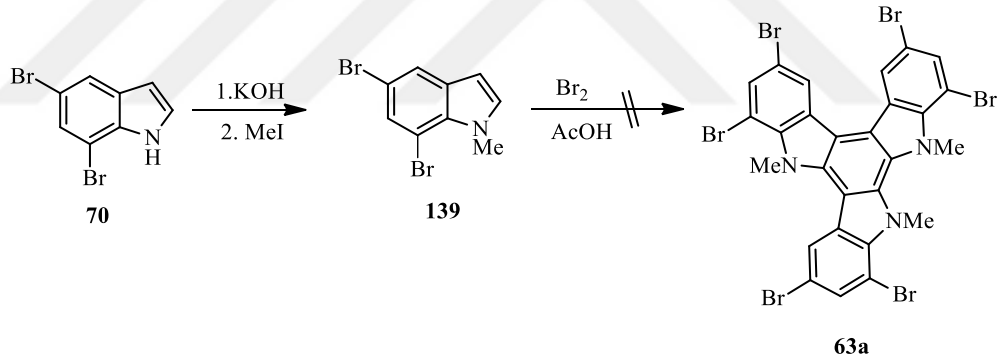
3.3. İndolün Pirrol Halkası Üzerinden Siklotrimerizasyon Çalışmaları

İndol sisteminde pirrol halkası üzerinden triazatruksenler olarak bilinen genellikle simetrik siklotrimerlerin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bunun üzerine sentezi daha önce gerçekleştirilen dibrom **70** molekülü üzerine yapılan literatür araştırmasında bu molekülün pirrol halkası üzerinden trimerinin olmadığı belirlendi. Bunun üzerine molekül literatürde bilinen bir yöntem olan Br_2/AcOH kullanılarak (Franceschin *et al.* 2010) **62a** nolu yeni bir asimetric triazatruksen yüksek bir verimle sentezlendi (Şekil 3.18). Bu yöntem kullanılarak daha çok monomerlerin 2,3-kenetlenme (Franceschin *et al.* 2010) yapması sonucu simetrik trimerler sentezlenmesine rağmen bizim elde ettiğimiz asimetric trimer ise muhtemelen monomerin 3,3-kenetlenme (Robertson *et al.* 2000) yapması sonucu oluşan simetrik dimer üzerinden oluştuğu tahmin edilmektedir. Elde edilen trimerin asimetric bir yapıya sahip olduğu NMR spektrumları ile belirlendi.



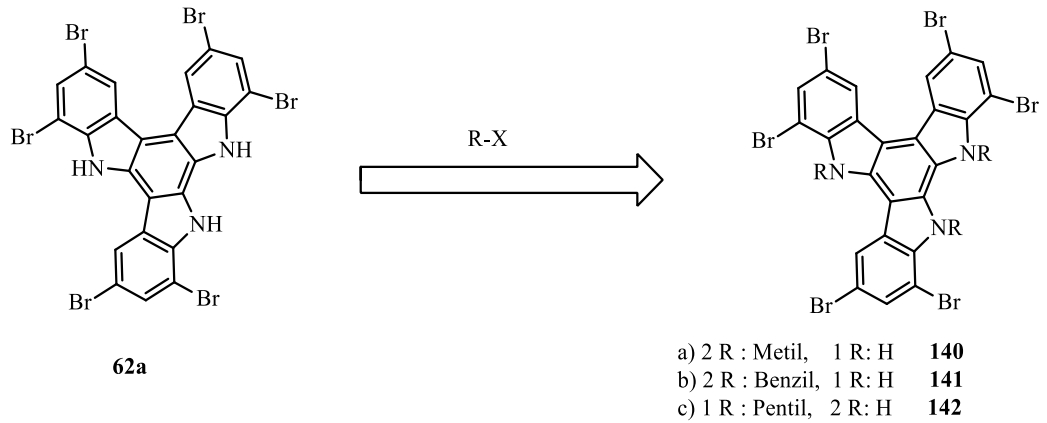
Şekil 3.18. İndol **70**'in trimerizasyonu

Daha sonra *N*-süstitüe indol trimerleri sentezlemesi hedeflendi. Bunun için ilk önce dibrom **139** sentezlenerek Br_2/AcOH ile siklotrimerizasyonunu denendi. Ürün karışımı ile sonuçlanan reaksiyonda herhangi bir ayırım gerçekleştirilemedi (Şekil 3.19).



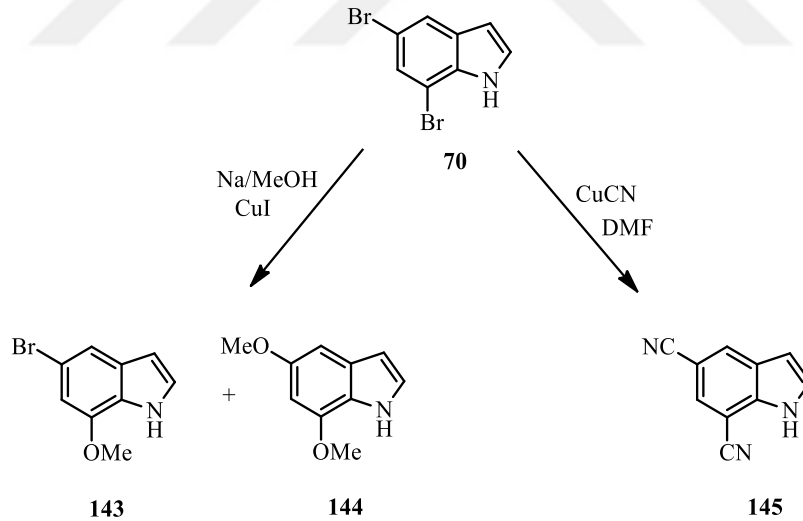
Şekil 3.19. *N*-metil indol **139**'un trimerizasyon çalışması

Bunun üzerine heksabrom trimer **62a**'nın metil iyodür, benzil bromür ve pentil bromür ile olan reaksiyonundan trimerler **140-142**'nin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.20). Bu reaksiyonlar sonucu sterik engelin bu tür reaksiyonlarda önemli bir faktör olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3.20. N-süstitüe indol trimerler

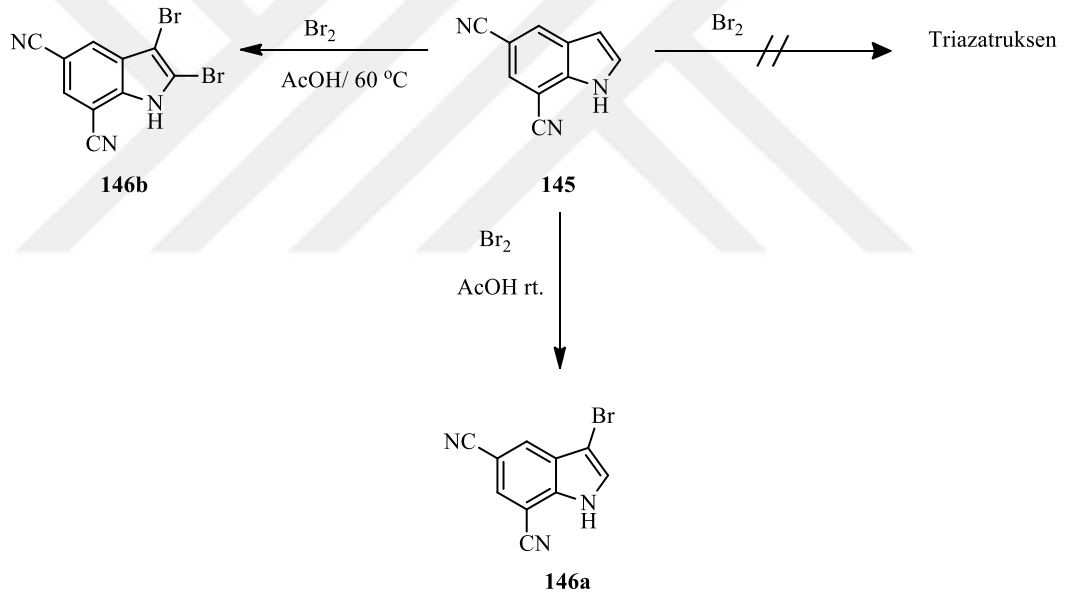
Daha sonra 5,7-dibrom indol (**70**) bakır(I) siyanür ve sodyum metoksit eşliğinde indol **143** (Iyer *et al.* 2007), **144** (De Luca *et al.* 2011) ve **145**'e dönüştürülmüştür (Şekil 3.21).



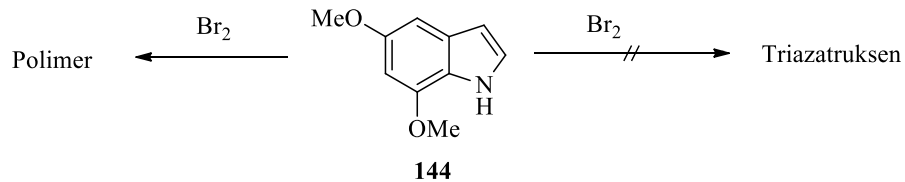
Şekil 3.21. İndol türevleri **143-145**'in sentezi

Elde edilen **144** ve **145** molekülleri ise $Br_2/AcOH$ eşliğinde siklotrimerlerine çevrilmeye çalışıldı. Ancak **145** ile değişik şartlarda (oda sıcaklığı ve reflükste) yapılan reaksiyonlar beklenen trimerler (triazatruksenler) yerine tri- ve tetrabromürler **146a** ve **146b** elde edilirken (Şekil 3.22) dimetoksi **144** ile yapılan sentez çalışmalarında ise aynı şartlar

altındaki reaksiyonları polimer oluşumu ile sonuçlandı (Şekil 3.23). Metoksibrom **143**, dibrom **70** ile yapılan reaksiyonda kullanılan sodyumun ekivalentinin 6 ekivalente indirilmesi durumunda karşılaşılan bir üründür. Metoksibrom **143**'ün ise aynı şartlarda kaynatılmasıyla yapılan reaksiyonu polimerik bir materyal, oda sıcaklığında yapılan reaksiyonu ise kompleks ürün karışımı ile sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar ışığında güçlü elektron çekici grupların reaksiyonu bromlama safhasında bıraktığını, güçlü elektron verici grupların ise reaksiyonu polimerleştirdiği düşünülmektedir. Bununla beraber 5-siyano ve 5-metoksi indol türevlerindeki trimerizasyonu Valentina ve grubu (2012) tarafından denenmiştir. Fakat indol trimerler elde edilememiş ve bunun bromun fonksiyonel gruplarla etkileşiminden kaynaklandığını bildirmişlerdir.



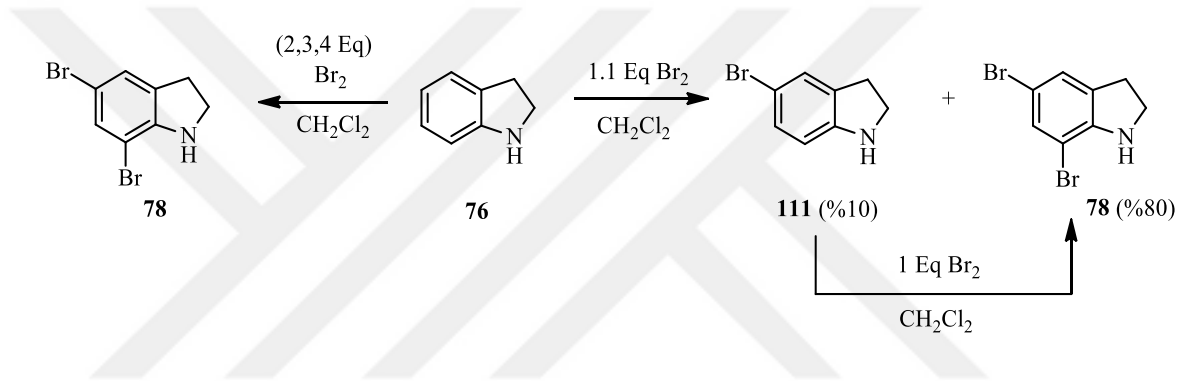
Şekil 3.22. İndol **145**'in trimerizasyon çalışmaları



Şekil 3.23. İndol **144**'ün trimerizasyon çalışmaları

3.4. İndolinin Brominasyonu ve Polibromoindollerin Sentezi

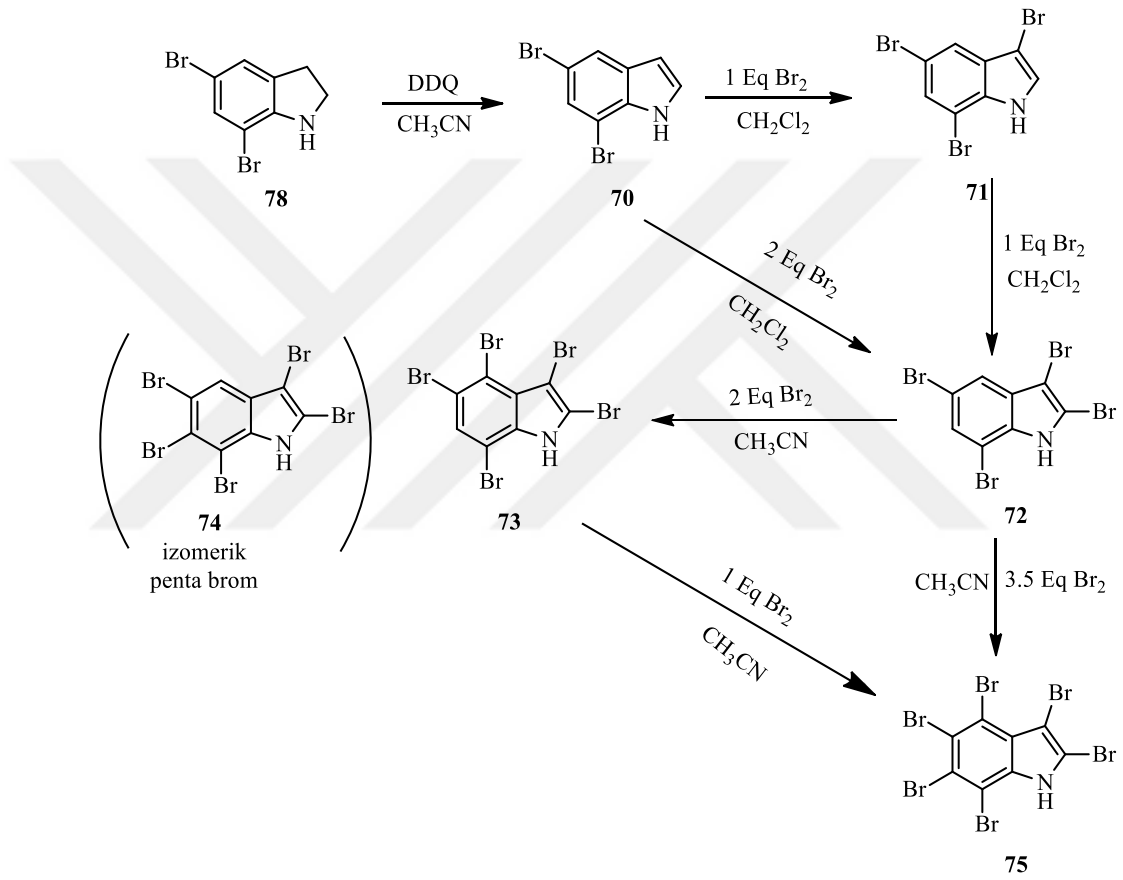
Çalışmanın son kısmı ise polibromoindollerin sentezini içermektedir. İndolin (**76**) molekülü CH_2Cl_2 içerisinde sırası ile 1.1 ekivalent, 2 ekivalent, 3 ekivalent, 4 ekivalent moleküler brom ile reaksiyona tabi tutuldu. 1.1 ekivalent brom ile bromlama haricinde diğer ekivalent bromlama reaksiyonları dibromür **77** oluşumu ile sonuçlandı (Şekil 3.24). Dibrom **77**, bromlama reaksiyonlarında HBr tuzu şeklinde izole edildikten sonra NaOH çözeltisi ile nötralize edildikten sonra saf halde elde edildi.



Şekil 3.24. İndolin (**55**)'in brominasyonu

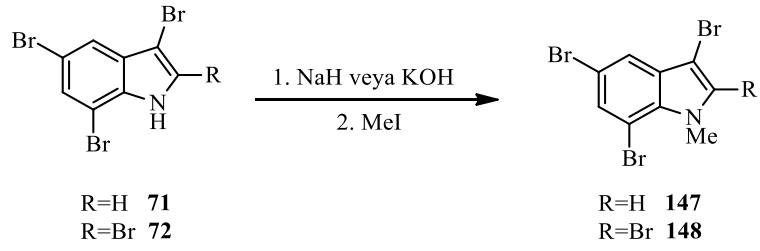
Daha sonra dibrom indolin **78**, DDQ ile okside edilerek dibrom **70**'in (Higa and Scheuer 1976) sentezi gerçekleştirildi. Dibrom **70** ise değişik ekivalentlerde bromlanması incelenerek tri- ve tetrabromo indoller **71** (Higa and Scheuer 1976; Higa *et al.* 1980) ve **72** yüksek bir verimle elde edildi. Ayrıca tribrom **71**'in bir ekivalent bromla brominasyonu tetrabrom **72**'nin oluşumu ile sonuçlandı. Tetrabrom **72** ise 2 ve 3.5 ekivalent bromla reaksiyona sokularak sırası ile pentabrom **73** ve hekzabrom **75**'e (Brennan and Erickson 1978) çevrildi. Pentabrom **73**'ün yapısı erime noktasından tayin edildi. Şöyleki izomerik pentabrom **74** literatürde bilinmektedir (Da Settimo *et al.* 1974) ve erime noktası $206-207.5^\circ\text{C}$ olarak verilmiştir. Elde edilen pentabrom ise $189-191^\circ\text{C}$ 'de erimektedir. Penta ve hekzabromürlerin sentezinde değişik ekivalentlerde moleküler brom ile reaksiyonlar ayrıca incelendi. Örneğin tetrabrom **72**'nin 1 ekivalent moleküler brom eşliğinde reaksiyonu sonucu reaksiyon ortamında daha çok çıkış moleküllerinin bulunduğu gözlemlendi. Yine tetrabrom **72**'nin 2.6 ekivalent brom ile

reaksiyonundan pentabrom **73** ve hekzabrom **75**'in bir karışımının olduğu gözlemlendi. Ayrıca pentabromür **73**'ün 1 ekivalent moleküler bromla brominasyonu sonucu ise hekzabromür **75**'in oluştuğunu fakat penta bromürün tamamen reaksiyona girmedikini belirlendi (Şekil 3.25). Böylece doğal ve sentetik açıdan önemli bazı bromo indollerin sentezi ucuz ve etkin bir yöntemle başarıyla gerçekleştirildi.



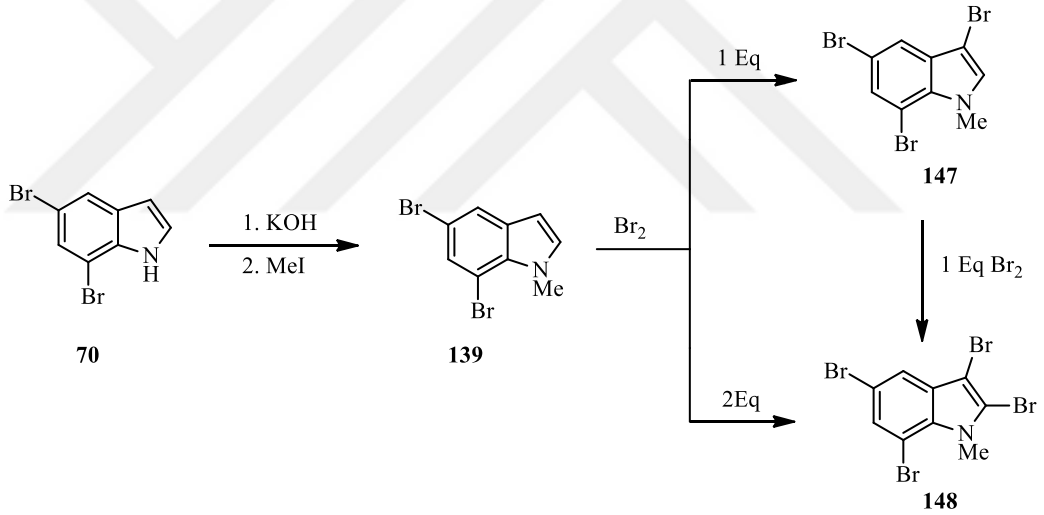
Şekil 3.25. Polibromoindollerin sentezi

Bununla beraber indol türevlerinde azot atomunun korunması indol kimyasında önemli bir yer tutmaktadır (Ruiz *et al.* 2012). Bundan dolayı *N*-süstitue polibromoindollerin sentezi hedeflenmiştir. Bunun için daha önce sentezlenmiş olan tri- ve tetrabromo indoller **71** ve **72** NaH/MeI ve KOH/MeI kullanılarak **147** ve **148** moleküllerinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.26).



Şekil 3.26. *N*-metil polibromoindoller için sentez yöntemi

Ayrıca tri- ve tetrabromo indoller **147** ve **148**'in sentezi dibrom **70**'in metilasyonu sonucu elde edilen **139**'un (Li and Martins 2003) brominasyonu sonucu da yüksek bir verimle elde edilmiştir (Şekil 3.27).



Şekil 3.27. *N*-metil polibromoindoller için 2. sentez yöntemi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

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

4.2. Kromatografik Ayırmalar

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

¹H-NMR Spektrumları ve ¹³C-NMR Spektrumları

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz spektrometre

¹³C-NMR Bruker 100 MHz spektrometre

IR Spektrumu

Mattson Elmer 1000 FTIR Spektrometre

Leco CHNS-932 (Michigan, USA).

4.4. Deneyler

4.4.1. Metil 5,6-Dibromo-1*H*-İndol-3-Karboksilat (**82**)

2.00 g (11.43 mmol) metil 1*H*-indol-3-karboksilat (**81**) 15 ml asetik asitte çözüldü. 1.2 ml Br₂ (22.86 mmol) şırınga ile damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında bir gün karıştırıldı. Reaksiyon sonunda oluşan katı süzgeç kağıdında süzüldü. Sıcak etanol ile yıkandı kurutuldu. 3.00 g (%79) metil 5,6-dibromo-1*H*-indol-3-karboksilat (**82**) elde edildi. Toprak renkli katının erime noktası 242-244°C olarak belirlendi (lit. E.N: 238-242°C).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 164.7, 136.8, 135.3, 127.1, 125.1, 117.8, 117.3, 116.6, 106.7, 51.6.

4.4.2. 5,6-Dibromo-1*H*-İndole (**79**)

Ester **82** (200 mg, 0.60 mmol) ve potasyum hidroksit (100 mg, 5.41 mmol) metanol (2 ml), THF (2 ml) ve su (1 ml) karışımında çözüldü. Karışım mikrodalgada (200 W, 150°C) 1 saat ısılandırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı CH₂Cl₂ (3x25 ml) ekstrakte edildi. Daha sonra 40 cm'lik silika jel kolona CH₂Cl₂ ile yüklendi. %15'lik EtOAc/ n-hekzan ile elüe edildi. 96 mg (%58) dibrom **79** elde edildi ve CH₂Cl₂/hekzan karışımında kristallendirildi. Eflatun renkli kristallerin erime noktası 154-155 °C olarak belirlendi (lit. E.N: 150-151°C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.18 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 135.5, 128.8, 126.1, 124.9, 117.0, 115.7, 115.1, 102.4.

4.4.3. 5,6-Dibromindolin (55)

1.00 g (3.64 mmol) 5,6-dibrom indol (**79**) 100 ml'lik bir balona alınarak 20 ml asetik asit'de çözüldü. Azot atmosferinde oda sıcaklığında 343 mg (5.46 mmol) sodyumsiyanoborhidrür (NaBH_3CN) ilave edildi. Bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Doygun NaHCO_3 ilave edilerek CH_2Cl_2 (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra silika jel kolondan $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (%1) karışımı ile saflaştırdı ve 400 mg (%40) indolin 55 elde edildi. Kahve renkli kristallerin erime noktası 89-90°C olarak belirlendi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.26 (bs, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.58 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=8.5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 152.3, 131.1, 129.2, 122.6, 113.6, 111.8, 47.9, 29.4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3397, 3070, 3014, 2954, 2882, 1678, 1599, 1559, 1485, 1470, 1437, 1409, 1357, 1316, 1284, 1251, 1194, 1142, 1092.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 34.69; H, 2.55; N, 5.06. Bulunan: C, 34.86; H, 2.40; N, 5.07.

4.4.4. N-Asetil-5,6-dibromindolin (83)

1.00 g (3.64 mmol) 5,6-dibrom indol (**79**) 100 ml'lik bir balona alınarak 20 ml asetik asit'de çözüldü. Azot atmosferinde oda sıcaklığında 343 mg (5.46 mmol) sodyumsiyanoborhidrür (NaBH_3CN) ilave edildi. İki gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Doygun NaHCO_3 ilave edilerek CH_2Cl_2 (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra silika jel kolondan $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (%1) elüe edildi. İlk önce

kolondan 0.1 g (%10) **55** elde edildi. Daha sonra kolondan 1.20 g (%60) dibrom **83** elde edildi. Açık sarı renkli maddenin erime noktası 181-183 °C olarak belirlendi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.05 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J=8.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.2, 143.0, 132.3, 128.9, 123.0, 121.3, 117.9, 49.1, 27.3, 24.1.

IR (KBr, cm⁻¹): 3103, 2918, 1666, 1471, 1405, 1339, 1026, 931, 878.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 37.65; H, 2.84; N, 4.39. Bulunan: C, 37.35; H, 2.80; N, 4.19.

4.4.5. *n*-BuLi ve Trimetilkalayklorür Reaksiyonları İçin Genel Prosedür

500 mg 5,6-dibromoindolin (**55**) ve 5,6-dibromoindoller (**79**, **82**) iki boyunlu balona alınarak azot atmosferi altında 15 ml tetrahidrofuran (THF)'de çözüldü. Reaksiyon karışımı -78°C'ye soğutularak 2,5 M'lık *n*-BuLi (1.1 Eq) ilave edilerek 10 dakika veya bir saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra trimetilkalayklorür (1 Eq) ilave edildi. Reaksiyon karışımı bir gece bu şekilde karıştırılarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. 1 gece karıştıktan sonra THF vakum ile uzaklaştırıldı. Diklorometan (3x50 ml) ile ekstrakte edilerek sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Alınan NMR spektrumlarına göre beklenen ürünün oluşmadığı ve çıkış molekülünün ortamda kaldığı gözlemlendi.

4.4.6. 5,6-Dibromo-*N*-metilindol (**88**)

1.00 g (3.64 mmol) 5,6-dibrom indol (**79**) 100 ml'lik bir balona alınıp 30 ml THF'de çözüldü. Üzerine 510 mg (9.09 mmol) KOH toz haline getirilip ilave edildi. Reaksiyon

karişımı 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutulup 1.55 g (10.91 mmol) CH₃I ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında kariştırıldı. THF vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra katılaşan madde CH₂Cl₂ ile (3x30 ml) ekstrakte edildikten sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. 967 mg (%92) **88** elde edildi. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan (1:2) karişımında kristallendirildi. Beyaz renkli kristallerin erime noktası 119-120°C (lit. E.N: 117-118°C) olarak belirlendi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.87 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.03 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=3.1 Hz, J=0.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 136.7, 130.9, 129.4, 125.2, 116.8, 114.8, 114.3, 100.8, 33.3.

IR (KBr, cm⁻¹): 2923, 2851, 2806, 1751, 1678, 1605, 1507, 1470, 1421, 1409, 1312, 1260, 1231, 1082, 911, 877, 841, 752, 718.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 37.41; H, 2.44; N, 4.85. Bulunan: C, 37.84; H, 2.35; N, 4.77.

4.4.7. 1-(5,6-Dibromo-1*H*-İndol-1-il)etanon (**89**)

1.00 g (3.13 mmol) 1-(5,6-dibromo-1*H*-indolin-1-il)etanon (**83**) 100 ml'lik bir balona alınarak 20 ml asetonitrilde çözüldü. Azot atmosferinde oda sıcaklığında 782 mg (3.45 mmol) DDQ ilave edildi. Bir gece oda sıcaklığında kariştırıldı. Doygun NaHCO₃ ilave edilerek CH₂Cl₂ (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra silika jel kolondan *n*-hekzan/EtOAc (85:15) ile elüe edildi ve 0.85 g (%85) 1-(5,6-dibromo-1*H*-indol-1-il)etanon (**89**) elde edildi. Kahve renkli maddenin erime noktası 185-187°C olarak ölçüldü.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J=3.8 Hz, J=0.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.7, 135.1, 131.1, 127.0, 125.2, 121.6, 120.9, 119.5, 108.2, 24.0.

IR (KBr, cm⁻¹): 3103, 2918, 1666, 1471, 1405, 1339, 1026, 931, 878.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 37.89; H, 2.23; N, 4.42. Bulunan: C, 37.49; H, 2.29; N, 4.02.

4.4.8. 5,6-Dibrom-1-tosil-1H-indol (90)

1.00 g (3.64 mmol) 5,6-dibromindol (**79**) 100 ml'lik bir balona alınıp 20 ml DMF'de çözüldü, 0°C'ye soğutulduktan sonra 104 mg (4.36 mmol) NaH ilave edilerek bir saat karıştırıldı. Daha sonra 800 mg (4.36 mmol) TsCl ilave edilip bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. DMF vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra katılaşılan madde CH₂Cl₂'de (3x30 ml) ile ekstrakte edilerek Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra silika jel kolondan *n*-hekzan:EtOAc (90:10) elüe edildi ve 1.17 gr (%75) 5,6-Dibrom-1-tosil-1H-indol (**90**) elde edildi. Kahve renkli kristallerin erime noktası 196-199°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.80 (dd, J=3.7 Hz, 0.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 146.7, 134.4, 134.4, 132.1, 131.2, 129.8, 127.4, 126.8, 119.9, 119.2, 118.1, 109.4, 21.8.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 41.98; H, 2.58; N, 3.26. Bulunan: C, 41.55; H, 2.51; N, 3.49.

4.4.9. 5,6-Dibrom-1-metilindolin (97)

1.00 g (3.46 mmol) 5,6-dibrom-1-metil-1*H*-indol (**88**) 100 ml'lik bir balona alınarak 20 ml asetik asitde çözüldü. Azot atmosferinde oda sıcaklığında 652 mg (10.38 mmol) NaBH₃CN ilave edildi. İki saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Doygun NaHCO₃ ilave edilerek CH₂Cl₂ (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra silika jel kolondan *n*-hekzan/EtOAc (90:10) ile elüe edildi. 0.90 g (%90) dibrom indolin **97** elde edildi. Beyaz renkli kristallerin erime noktası 169-171°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.21 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.35 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.89 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 153.8, 131.9, 128.7, 122.9, 111.4, 110.8, 55.2, 35.7, 28.2.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 37.15; H, 3.12; N, 4.81. Bulunan: C, 37.54; H, 3.30; N, 4.34.

4.4.10. Metil-5,6-dibromo-1-metil-1*H*-indol-3-karboksilat (102)

500 mg (1.5 mmol) metil-5,6-dibromo-1*H*-indol-3-karboksilat (**82**) 100 ml'lik bir balona alınıp 20 ml THF'de çözüldü. Üzerine 210 mg (3.75 mmol) KOH toz haline getirilip ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğudu ve 640 mg (4.5 mmol) CH₃I ilave edilip bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. THF vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra katılaşan madde CH₂Cl₂'de çözülerek (3x30 ml) ile ekstrakte edildikten sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve 495 mg (%95) **102** elde edildi ve CH₂Cl₂/hekzan (1:3) karışımından kristallendirildi. Kirli beyaz renkli kristallerin erime noktası 119-121°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 164.8, 137.0, 136.7, 127.2, 126.3, 118.5, 117.9, 114.9, 106.9, 51.5, 33.9.

IR (KBr, cm⁻¹): 3116, 3058, 2947, 1700, 1533, 1470, 1436, 1367, 1244, 1223, 1119, 1087, 1020, 934, 843, 771.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 37.54; H 2.10. Bulunan: C, 38.12; H 2.65.

4.4.11. Metil 5,6-dibrom-1-tosilindolin-3-karboksilat (**103**)

1.00 g (3.00 mmol) metil 5,6-dibromo-1*H*-indol-3-karboksilat (**82**) 100 ml'lik bir balona alınıp 20 ml DMF de çözüldü, 0°C'ye soğutulularak 0.086 g (3.6 mmol) NaH ilave edilerek bir saat karıştırıldıktan sonra 680 mg (3.6 mmol) TsCl ilave edilip bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. DMF vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra katılaşılan madde CH₂Cl₂ (3x30 ml) ile ekstrakte edildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra silika jel kolondan *n*-hekzan/EtOAc (92:8) ile elüe edildi. 100 mg (%73) metil-5,6-dibrom-1-tosilindolin-3-karboksilat (**103**) elde edildi. Beyaz renkli kristallerin erime noktası 225-228°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.39 (s, 1H). 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 7.31 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 163.3, 146.4, 134.2, 134.2, 133.2, 130.5, 128.2, 127.2, 126.5, 121.4, 120.8, 118.2, 112.7, 51.9, 21.7.

IR (KBr, cm⁻¹): 3316, 3158, 2947, 1740, 1533, 1470, 1436, 1367, 1344, 1223, 1100, 1087, 1020, 934, 883, 681.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 43.34; H 2.78. Bulunan: C, 43.85; H 2.90.

4.4.12. *n*-BuLi veya *t*-BuLi/Trimetilkalayklorür Reaksiyonları İçin Genel Prosedür

500 mg 5,6-dibromoindolinler (**83**, **97**) veya 5,6-dibromoindoller (**88**, **89**, **90**) iki boyunlu balona alınarak azot atmosferi altında 15 ml tetrahidrofuran (THF)'de çözüldü. Reaksiyon karışımı -78°C'ye soğutularak 2,5 M'lık *n*-BuLi (2.1 Eq) veya 1,7 M'lık *t*-Buli (2,1 Eq) ilave edilerek 10 dakika veya 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra trimetil kalay klorür (1 Eq) ilave edildi. Ayrıca, 500 mg 5,6-dibromo-indol-karboksilatlar (**102** veya **103**) iki boyunlu balona alınarak azot atmosferi altında 15 ml tetrahidrofuran (THF)'de çözüldü. Reaksiyon karışımı -78°C'ye soğutularak 2,5 M'lık BuLi (2.1 Eq) ilave edilerek 10 dakika veya 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra trimetilkalayklorür 1 ekivalent ilave edildi. Reaksiyon karışımı bir gece bu şekilde karıştırılarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Daha sonra THF vakum ile uzaklaştırıldı. Diklorometan (3x50 ml) ile ekstrakte edilerek sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

4.4.13. 2,3,5,6-Tetrabromo-1-metil-1*H*-indol (**45**)

500 mg (1.73 mmol) 5,6-dibromo-1-metil-1*H*-indol (**88**) 50 ml'lik bir balona alınarak 10 ml CH₂Cl₂ de çözüldü. Üzerine 553 mg Br₂ (3.46 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Daha sonra ham ürün silikajel kolondan (20 cm) hekzan ile süzülerek alındı. CH₂Cl₂ /hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi ve 735 mg (%95) tetrabrom (**45**) elde edildi. Beyaz renkli kristalin erime noktası 168-170°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.71 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.73 (s, 3H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): 135.7, 127.4, 123.0, 118.4, 117.2, 116.4, 114.4, 91.9, 32.7.

IR (KBr, cm⁻¹): 3518, 3047, 2924, 2845, 1697, 1532, 1457, 1303, 1233, 1118, 1085, 965.

4.4.14. 2,3,5,6-Tetrabrom-1-metil-1*H*-indol (45)'in BuLi/Me₃SnCl ile Reaksiyonu

500 mg (1.12 mmol) 2,3,5,6-tetrabromo-1-metil-1*H*-indol (45) iki boyunlu balonda azot gazı altında 10 ml tetrahidrofuran (THF)'de çözüldü. -78°C'ye soğutulurak bu sıcaklıkta 0.463 ml (1.23 mmol) *n*-BuLi ilave edildi. 10 dakika karıştıktan sonra 223 mg (1.12 mmol) Me₃SnCl ilave edildi. 1 gece karıştıktan sonra THF vakum ile uzaklaştırıldı. Diklorometan (3x30 ml) ile ekstrakte edilerek sodyum sülfat ile kurutuldu. Daha sonra ham ürün silika jel kolondan (40 cm) *n*-hekzan/EtOAc (97:3) ile elüe edildi ve 205 mg (%50) tribrom 106 elde edildi. Kahverengi maddenin erime noktası 152-154°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.72 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 135.8, 129.5, 127.9, 123.6, 118.1, 115.6, 114.4, 88.6, 33.3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3434, 3103, 2952, 1605, 1510, 1465, 1420, 1309, 1258, 749.

4.4.15. 5-Bromo-1-metilindolin (112)

500 mg (2.52 mmol) 5-bromoindolin (111) 100 ml'lik bir balona alınıp 20 ml THF'de çözüldü. Üzerine 350 mg (6.31 mmol) KOH toz haline getirilip ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutulup 1.07 g (7.57 mmol) CH₃I

ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. THF vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra katılaşıp madde CH_2Cl_2 (3x30 ml) ile ekstrakte edildikten sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra silika jel kolondan (30 cm) *n*-hekzan/EtOAc (%5) elüe edildi ve 370 mg (%70) kahve renkli viskoz **112** elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.17-7.15 (m, 2H), 6.33 (m, 1H), 3.31 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 152.70, 132.84, 130.10, 127.43, 109.51, 108.50, 55.31, 36.27, 28.69.

4.4.16. Grigg Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

500 mg 5,6-dibromoindolin (**55**) 10 ml toluende çözüldü. Üzerine 47.68 mg (0.04 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 112 mg (0.08 mmol) PPh_3 ve 1.37 ml (0.51 mmol) hekzabutilditin ($((n\text{-Bu})_3\text{Sn})_2$) ilave edilerek termoliz tüpünde 110°C 'de 1 gece ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün dietileter (3x30 ml) ile çözüldü ve tuzlu su ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

4.4.17. Heck Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

0.5 ml (3.50 mmol) Et_3N , 406.91 mg (1.4 mmol) *n*- Bu_4NBr ve 0,6 gr moleküler elek azot gazı altında oda sıcaklığında 5 ml kuru DMF'de çözüldü. 15 dakika karıştıktan sonra 250 mg (1.4mmol) 5-bromindolin (**111**) ve 33.11 mg (0.14 mmol) PPh_3 ilave edildi. 15 dakika karıştırıldıktan sonra 14.17 mg (0.07 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ilave edilerek 80°C 'de iki gece karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım dietileter (3x20 ml) ile ekstrakte edildikten sonra sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

4.4.18. Mg ve Pd İle Trimer Sentezi İçin Genel Prosedür

68.76 mg (4.4 mmol) Mg iki boyunlu balonda azot gazı altında 10 ml kuru THF'de çözüldü üzerine katalitik miktarda iyot ilave edilerek kaynatıldı edildi. Bu sırada 300 mg (2.2 mmol) **112**'nin 3ml THF içerisindeki çözeltisi şırınga ile damlatıldı. İki saat kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Farklı bir iki boyunlu balonda 187 mg (1 mmol) 5,6-dibromindolin (**55**) 10 ml kuru THF'de çözüldü üzerine katalitik miktarda bis(trifenilfosfin)palladyum(II) klorür ilave edilerek karıştırıldı. Üzerine hazırlanan Grignard çözeltisi şırınga ile ilave edilerek 1 gece kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulularak süzgeç kağıdından süzülde. Doygun amonyum klorür çözeltisi ilave edilerek diklorometan (3x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

4.4.19. 5-Benziloksi-1-metilindol (**115a**)

100 ml'lik bir balona 1.00 g (4.5 mmol) 5-benziloksi indol (**114**) alınarak 12 ml dimetoksietan ve 1.9 ml DMSO'da çözüldü. Daha sonra karışıma 300 mg (12.5 mmol) NaH ilave edilerek bir saat karıştırıldı. Bir saat karıştıktan sonra 800 mg (6.7 mmol) MeI (metil iyodür) damla damla ilave edilerek iki saat karıştırıldı. Daha sonra reaaaksiyon 4ml su ve 4 ml tuzlu su ile durdurulduktan sonra EtOAc (2x20 ml) ile ekstrakte edilerek organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Hekzan:EtOAc %20 çözücü sistemiyle silika jel kolon üzerinden 950 mg (%90) 5-benziloksi-1-metilindol (**115a**) beyaz katı saf olarak elde edildi. Beyaz katierime noktası 112-114°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.54 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J=2.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): 153.4, 138.1, 132.6, 129.6, 129.0, 128.8, 128.0, 127.8, 112.9, 110.2, 104.4, 100.7, 71.2, 33.2.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90. Bulunan: C, 80.96; H, 6.40; N, 5.88.

4.4.20. 1-Metil-1*H*-İndol-5-ol (**115b**)

100 ml'lik bir balona 0.95 g (4.0 mmol) 5-benziloksi-1-metilindol (**115a**) alınarak 10 ml metanolde çözüldü. Daha sonra karışıma 0.3 gr (0.42 mmol) %10 Pd/C ilave edilerek iki hidrojen balonla 2 gece hidrojenasyona devam edildi. Reaksiyon sonlandırılarak selit üzerinden metanol eşliğinde süzme yapıldıktan sonra çözücü vakum ile uzaklaştırıldı. Hekzan:EtOAc (3:1) çözücü sistemiyle silika jelden kolondan elüe edilerek 500 mg (%85) 1-metil-1*H*-indol-5-ol (**115b**) saf olarak elde edildi. Beyaz katı erime noktası 118-121°C olarak ölçüldü

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.80 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.61 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 149.5, 132.5, 129.9, 129.3, 111.5, 110.1, 105.4, 100.2, 33.2.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52. Bulunan: C, 73.50; H, 6.16, N, 9.55.

4.4.21. 1-Metil-1*H*-indol-5-izopropilkarbamat (**116**)

50 ml'lik bir balona 0.50 g (3.4 mmol) 1-metil-1*H*-indol-5-ol (**115b**) alınarak azot gazı altında 15 ml diklorometanda çözüldü. Daha sonra karışıma 0.46 ml (3.4 mmol) NEt₃ ilave edilerek on beş dakika karıştıktan sonra 0.5 ml (5.1 mmol) *i*-PrNCO şırınga ile on dakika damlatılarak bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırılarak CH₂Cl₂ (2x20 ml) ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Hekzan:EtOAc %10 çözücü sistemiyle

silika jel kolonda elüe edildi ve 700 mg (%88) 1-metil-1*H*-indol-5-izopropilkarbammat (**116**) beyazımsı katı olarak elde edildi. Beyaz katının erime noktası 183-185°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.90 (bs, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.20 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 154.8, 144.5, 134.5, 129.9, 128.6, 116.1, 113.1, 109.4, 101.1, 43.4, 33.0, 23.0.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06. Bulunan: C, 67.30; H, 6.96; N, 12.16.

4.4.22. 1-Metil-4-trimetilsilil-1*H*-indol-5-izopropilkarbammat (**117**)

50 ml'lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında 0.50 g (2.15 mmol) 1-metil-1*H*-indol-5-izopropilkarbammat (**116**) alınarak 20 ml kuru 3:1 Et₂O:THF karışımında çözüldü. Üzerine 0.5 ml (3 mmol) TMEDA (*N,N*-tetrametilendiamin) ilave edilerek karışım 0°C'ye soğutularak 1.9 ml (2.5 mmol) TBSOTf (*tert*-Butildimetilsilil triflorometan sulfonat) ilave edilerek on dakika karıştırıldıktan sonra karışım oda sıcaklığında bir saat daha karıştırıldı. Daha sonra 1 ml (6.25 mmol) TMEDA ilave edikten sonra karışım -78°C'ye soğutularak bu sıcaklıkta 2.5 ml (6.25 mmol) *n*-BuLi şırınga ile on dakikada damlatıldı. -78°C'de üç saat karıştıktan sonra 1.85 ml (14.54 mmol) TMSCl (Trimetilsilil klorür) yavaşça ilave edilerek tekrar bu sıcaklıkta bir saat karıştırmaya devam edildi. Daha sonra karışım oda sıcaklığına alınarak doygun NaHSO₄ çözeltisi yavaşça ilave edilerek yarım saat karıştırıldı. Reaksiyon durdurulduktan sonra doygun NaHSO₄ ve tuzlu su ile yıkanarak organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Hekzan:EtOAc %1 çözücü sistemiyle silika jel kolondan elüe edilerek 260 mg (%40) 1-metil-4-trimetilsilil-1*H*-indol-5-izopropilkarbammat (**117**) açık sarımsı madde olarak elde edildi. Erime noktası 223-225°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.23 (d, J=6.5, 6H), 0.41 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 155.0, 149.6, 133.8, 132.6, 129.4, 122.3, 116.9, 111.1, 102.7, 43.5, 33.1, 23.2, 1.1.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 63.12; H, 7.95; N, 9.20. Bulunan: C, 63.10; H, 7.96; N, 9.16.

4.4.23. Metoksi-Bromürler 122 ve 123'ün Sentezi

100 ml'lik iki boyunlu bir balona azot atmosferi altında 20 ml metanol ilave edildi. Aynı bir kapta hekzan içine kesilen 418 mg (18.19mmol) sodyum (Na) iki boyunlu balona azot atmosferinde ilave edildi. Na parçacıkları metanol içerisinde çözündükten sonra 6 ml *N,N*-dimetilformamit (DMF) ve 693 mg (3.64 mmol) bakır(I)iyodür (CuI) ilave edilip on dakika karıştıktan sonra 1.00 g (3.64 mmol) 5,6-dibrom indol (**79**) ve 6 ml DMF ilave edilerek 100°C'de bir gece kaynatıldı. Bir gecenin sonunda oda sıcaklığına soğutulup çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra ham ürün etil asetat (3x30 ml) ile ekstrakte edilerek tuzlu su ile yıkandı. Organik faz su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra silika jel kolondan hekzan:CH₂Cl₂ (%5) ile elüe edildi. İlk önce kolondan 228 mg (%35) beyaz renkli **123** katı elde edildi Erime noktası 133-135 °C ölçüldü. Daha sonra kolondan 196 mg (%30) kahve renkli sıvı olarak **122** elde edildi.

122 için,

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (s, 1H, NH), 7.81 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 152.1, 135.8, 124.8, 124.3, 123.3, 105.2, 102.1, 95.0, 55.8.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 47.82; H, 3.57; N, 6.20. **Bulunan:** C, 47.84; H, 3.55, N, 6.18.

123 için,

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 (bs, 1H, NH), 7.58 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 150.4, 131.4, 127.9, 125.7, 115.7, 107.5, 102.9, 102.8, 57.0.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 47.82; H, 3.57; N, 6.20. **Bulunan:** C, 47.96; H, 3.59; N, 6.22.

4.4.24. Metoksi-bromürler 122 ve 123'ün BBr₃ ile Reaksiyonu

500 mg (2.21 mmol) metoksi bromlar (**122**, **123**) 50 ml'lik bir balona alınarak 10 ml CH₂Cl₂ de çözüldü. Azot atmosferinde -78°C'ye soğutulduktan sonra 1.4 ml (11.06 mmol) BBr₃ şırınga ile yavaşça damlatıldı. Bir gece oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra doygun NaHCO₃ ile reaksiyon durduruldu. CH₂Cl₂ (3x30 ml) ile ekstraksiyondan sonra, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Yapılan ayırma işlemlerinde istenilen hidroksi brom ürünleri elde edilemedi.

4.4.25. Pd/In Eşliğinde Dimerleşme Reaksiyonu İçin Genel Prosedür

500 mg (1.82 mmol) 5,6-dibromindolin (**55**) veya 5,6-dibromindol (**79**) 50 ml'lik iki boyunlu bir balona alınarak 5 ml DMF'de çözüldü. Azot atmosferinde 100°C sıcaklıkta

104 mg (0.90 mmol) indiyum, 115 mg (2.71 mmol) lityum klorür (LiCl) ve 12 mg (0.05 mmol) Pd(OAc)₂ sırası ile ilave edildi. 5 saat 100°C sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Doygun NaHCO₃ ilave edilerek etilasetat (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doymuş tuzlu-su çözeltisi ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

4.4.26. 5,6-Dibromindolin (55)'in BuLi/CuI ile Reaksiyonu

500 mg (1.82 mmol) 5,6-dibromindolin (55) iki boyunlu balona alınarak azot atmosferi altında 10 ml THF'de çözüldü. Reaksiyon karışımı -78°C'ye soğutulurken 2.5 M'lık *n*-BuLi (1.1 Eq veya 2.1 Eq) ilave edilerek 10 dakika veya bir saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra 344 mg (1.81 mmol) CuI ilave edildi. Reaksiyon karışımı bir gece bu şekilde karıştırılarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Çözücü vakum ile uzaklaştırıldı. Diklorometan (3x40 ml) ile ekstrakte edilerek Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Alınan NMR spektrumları reaksiyonun 5,6-dibromindol 450 mg (%90) 79'un oluşumuyla sonuçlandığını gösterdi.

4.4.27. 5,6-Dibrom-1*H*-indol (79)'un BuLi/CuI ile Reaksiyonu

500 mg (1.81 mmol) 5,6-dibromindol (79) 50 ml'lik iki boyunlu bir balona alınarak azot atmosferi altında 10 ml THF'de çözüldü. Reaksiyon karışımı -78°C'ye soğutulurken 2,5 M'lık *n*-BuLi (1.1 Eq veya 2.1 Eq) ilave edilerek 10 dakika veya bir saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra 344 mg (1.81 mmol) CuI ilave edildi. Reaksiyon karışımı bir gece bu şekilde karıştırılarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham üründiklorometan (3x40 ml) ile ekstrakte edilerek Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra 40 cm'lik silika jel kolondan EtOAc:hekzan (97:3) karışımı ile saflaştırdı ve 400 mg (%80) 5,6-dibromo-3-iyot-1*H*-indol (134) molekülü elde edildi. Beyaz renkli kristallerin erime noktası 107-108°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.36 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 135.1, 130.8, 130.3, 125.4, 118.6, 116.3, 115.9, 55.4.

IR (KBr, cm⁻¹): 3405, 1443, 1372, 1312, 1258, 1177.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 23.97; H, 1.01; N, 3.49. Bulunan: C, 22.98; H, 1.13; N, 3.74.

4.4.28. 1*H*,1'*H*-5,5'-biindol (135)

500 mg (2.55 mmol) 5-bromoindol (**33**) 50 ml'lik çift boyunlu bir balona alınarak 5 ml DMF'de çözüldü. Azot atmosferinde 100°C sıcaklıkta 146 mg (1.28 mmol) indiyum (In), 163 mg (3.83 mmol) lityum klorür (LiCl) ve 12 mg (0.055 mmol) Pd(OAc)₂ katalizör sırası ile ilave edildi. 5 saat 100°C sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında soğutuldu. Doygun NaHCO₃ ilave edilerek etilasetat (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygün tuzlu-su çözeltisi ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra silika jel kolondan EtOAc/hekzan (%5) karışımı ile saflaştırıldı ve 200 mg (% 68) 1*H*,1'*H*-5,5'-biindol (**135**) elde edildi. Gri renkli kristallerin erime noktası 155-159°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (bs, 2H, NH) 7.90 (s, 2H), 7.51 (dd, J=8.5 Hz, J=1.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, 2H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, AB sisteminin B kısmı 2H), 7.21 (m, 2H), 6.60 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 134.9, 134.8, 128.5, 124.6, 122.5, 119.3, 111.1, 102.9.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 82.73; H, 5.21; N, 12.06. Bulunan: C, 82.80; H, 5.34; N, 12.07.

4.4.29. 5,5'-biindolin (136)

250 mg (1.08 mmol) 1*H*,1'*H*-5,5'-biindol (**135**) 50 ml'lik bir balona alınarak 5 ml asetik asitde çözüldü. Azot atmosferinde oda sıcaklığında 473 mg (7.53 mmol) NaBH₃CN ilave edildi. 2,5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Doygun Na₂CO₃ ilave edilerek CH₂Cl₂ (3x15 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve 219 mg (%86) açık yeşilimsi viskoz 5,5'-biindolin (**136**) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.27 (s, 2H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, AB sistemin A kısmı 2H), 6.61 (d, J=8.0 Hz, AB sistemin B kısmı 2H), 3.81 (s, 2H, NH), 3.49 (t, J=8.3 Hz, 4H), 2.99 (t, J=8.3 Hz, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 150.2, 133.0, 130.2, 125.7, 123.2, 109.8, 47.7, 30.0.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 81.32; H, 6.82; N, 11.85. Bulunan: C, 81.40; H, 6.71; N, 11.94.

4.4.30. Triazatruksen 62a

900 mg (3.27 mmol) dibrom indol (**70**) 50 ml'lik bir balona alınarak 7 ml asetik asit içerisinde çözüldü. 60°C'de 523 mg (3.27 mmol) Br₂ 5 dakika içinde damlatılarak verildi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta bir gece karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra adi süzgeç kağıdından süzülde. Oluşan katı madde oda şartlarında 1 saat kurulduktan sonra açık gri renkli ürün THF/hekzan (2:1) karışımından kristallendirildi ve 790 mg (%88) hekzabromo-indol-trimer **62a** elde edildi. Beyaz renkli kristallerin erime noktası>300°C'dir.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.83 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.39 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 143.7, 139.4, 137.7, 137.2, 135.1, 133.9, 133.7, 129.8, 129.2, 127.8, 127.3, 125.0, 124.5, 122.8, 122.0, 116.6, 116.4, 112.5, 112.1, 109.9, 107.9, 107.7, 105.3, 104.8.

IR (KBr, cm⁻¹): 3450, 3372, 3299, 3058, 1633, 1600, 1549, 1485, 1426, 1339, 1281, 1258, 842.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 35.21; H, 1.11; N, 5.23. Bulunan: C, 34.19; H, 1.5; N, 5.08.

4.4.31. Trimer 140

400 mg (0.49 mmol) 2,4,7,9,12,14-hekzabromo-6,11-dihidro-5*H*-diindol[2,3-*a*:2',3'-*c*]karbazol (**62a**) 50 ml'lik iki boyunlu bir balonda 15 ml kuru tetrahidrofuranda çözüldü. Üzerine 411 mg (7.33 mmol) KOH toz haline getirilerek ilave edildi. 2.5 saat 125°C'de kaynatıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutularak 624 mg (0.27 ml, 4.40 mmol) metiliyodür ilave edildi. Bu sıcaklıkta 24 saat karıştırıldıktan sonra su verilerek etilasetat (3x15 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Silika jel kolon (30 cm)üzerinden %2 etilasetat/hekzan ile elüe edildi ve 334 mg (%81) trimer **140** elde edildi. (Beyaz renkli kristallerin erime noktası> 300°C'dir.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.49 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.86 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 143.9, 142.4, 140.6, 140.4, 137.9, 134.2, 133.2, 132.4, 131.4, 129.9, 128.8, 125.6, 124.9, 124.7, 122.4, 116.9, 113.9, 112.7, 109.0, 108.0, 107.3, 105.7, 104.8, 39.6, 35.8.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 36.88; H, 1.55; N, 4.96. Bulunan: C, 36.80; H, 1.34; N, 4.87.

4.4.32. Trimer 141

400 mg (0.49 mmol) trimer (**62a**) alınarak 50 ml'lik iki boyunlu bir balonda 15 ml kuru tetrahidrofuranda çözüldü. Üzerine 411 mg (5.23 mmol) KOH toz haline getirilerek ilave edildi. Karışım 2.5 saat 125°C'de kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma 752 mg (0.53 ml, 4.40 mmol) benzil bromür ilave edildi. Bu sıcaklıkta 24 saat karıştırıldıktan sonra karışıma su ilave edildi ve etil asetat (3x15 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Silika jel kolon (30 cm) üzerinden %1'lik hekzan/etilasetat ile elüe edildi ve 291 mg (%60) trimer **141** elde edildi. Açık kahverenkli maddenin erime noktası 286-290°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.52 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.22 (m, 6H), 7.06 (m, 6H), 6.96 (d, J=6.9 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.74 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 144.1, 141.6, 140.4, 139.3, 138.7, 138.4, 136.8, 134.3, 133.3, 133.0, 132.0, 130.6, 129.4, 128.8, 128.1, 127.5, 127.4, 126.9, 126.0, 125.5, 125.3, 125.2, 122.6, 117.8, 117.1, 114.3, 113.0, 108.8, 108.5, 107.1, 105.8, 104.7, 51.8, 48.7.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 40.97; H, 1.66; N, 4.62. Bulunan: C, 41.34; H, 1.54; N, 4.87.

4.4.33. Trimer 142

300 mg (0.39 mmol) trimer (**62a**) alınarak 50 ml'lik çift boyunlu bir balonda 15 ml kuru THF'de çözüldü. Üzerine 329 mg (5.86 mmol) potasyum hidroksit toz haline gerilerek ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2.5 saat kaynatıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğularak 692 mg (0.46 ml, 3.52 mmol) pentilyodür ilave edildi. Bu sıcaklıkta 24 saat karıştırıldıktan sonra su ilave edildi ve etil asetat (3x15 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Silika jel kolondan (30 cm) %1 hekzan/etil asetat ile elüe edildi ve 260 mg (%80) trimer **142** elde edildi. Açık sarı renkli maddenin erime noktası 252-256°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.12 (bs, 1H, NH), 8.55 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 2H), 7.88 (d, J=2.0, 1H) 7.75-7.70 (m, 2H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), 0.77 (t, J=6.1Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 143.8, 140.3, 139.1, 137.4, 136.0, 134.0, 133.7, 131.5, 130.2, 129.9, 126.8, 124.4, 124.0, 122.9, 122.3, 117.1, 116.4, 113.3, 112.1, 109.9, 107.6, 107.5, 105.7, 104.9, 47.2, 31.6, 28.3, 22.6, 14.4.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 42.58; H, 3.05; N, 4.38. Bulunan: C, 42.65; H, 3.34; N, 4.27.

4.4.34. 5,7-Dimetoksi-1H-indol (144)

İçerisinde 60 ml kuru metanol bulunan 250 ml'lik iki boyunlu bir balona 3.35 gr (145.48 mmol) katı sodyum kesilerek yavaşça ilave edildi. Üzerine 20 ml DMF verildikten sonra 3.05 gr (16.00 mmol) CuI ilave edildi. 15 dakika karıştırıldıktan sonra 4.00 gr (14.55 mmol) 5,7-dibromindol (**70**) ilave edilip 20 ml DMF verildi. Sonra 110°C'de bir gece karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra tuzlu su verilerek etil asetat (3x20 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup,

çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. 2.20 g (%85) dimetoksi indol **144** elde edildi. Kahverenkli maddenin erime noktası 76-80°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.33 (bs, 1H), 6.99 (t, J=2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.34 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 155.1, 146.6, 128.7, 124.3, 121.9, 102.7, 94.3, 93.9, 55.9, 55.4.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90. Bulunan: C, 67.80; H, 6.32; N, 7.87.

Bu sentez çalışmasında sodyum 6 ekivalent kullanıldığında ise 2.08 g (%54) 5,7-dimetoksi indol (**144**)'ün yanısıra 1.6 g (%42)5-brom-7-metoksiindol (**143**) de elde edilmiştir. Mor renkli viskoz ürün **143** için,

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 (bs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 150.4, 131.4, 127.9, 125.6, 115.7, 107.5, 102.9, 102.8, 57.0.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 47.82; H, 3.57; N, 6.20. Bulunan: C, 47.79; H, 3.59; N, 6.17.

4.4.35. 1H-indol-5,7-dikarbonitril (**145**)

1.00 g (3.64 mmol) 5,7-dibromindol (**70**) 10 ml'lik basınçlı mikrodalga tüpünde 6 ml DMF'de çözüldü. Üzerine 3.26 g (36.37 mmol) bakır(I) siyanür ilave edildi. Mikrodalga cihazı kullanılarak 150 (psi) basınç, 150 (watt) güç ve 150°C'de şartları optimize

edilmiş olarak reaksiyon 6 saat devam ettirildikten sonra sodyum siyanur ve su verilip etilasetat ile (3x15 ml) ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup, çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve 583 mg (%96) 1*H*-indol-5,7-dikarbonitril (**145**) elde edildi. Beyaz renkli kristallerin erime noktası 226-230°C olarak ölçüldü.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.43 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.51 (bs, 1H), 6.78 (bs, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 137.4, 130.6, 129.1, 128.8, 128.3, 118.5, 115.4, 104.9, 103.8, 96.0.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 71.85; H, 3.01; N, 25.14. Bulunan: C, 71.80; H, 3.08; N, 25.17.

4.4.36. Disiyan İndol 145'in Asetik Asit İçerisinde Br_2 ile Reaksiyonları

500 mg (2.99 mmol) 1*H*-indol-5,7-dikarbonitril (**145**) 50 ml'lik iki boyunlu bir balona alınarak 10 ml asetik asitte çözüldü. Azot atmosferinde oda sıcaklığında 478 mg (0.16 ml) moleküler brom ilave edildi. Bir gece bu sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra çöken katı süzgeç kağıdından asetik asit verilerek süzülde ve asetik asit uzaklaştırıldı. 626 mg (%85) disiyan monobrom indol **146a** elde edildi. Beyaz renkli katının erime noktası 240-244°C olarak ölçüldü.

^1H -NMR (400 MHz, Aseton- d_6) δ (ppm): 8.12 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.78 (s, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, Aseton- d_6): 131.3, 130.1, 129.4, 128.8, 118.8, 118.5, 115.4, 105.0, 97.9, 92.8.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 48.81; H, 1.64; N, 17.08. Bulunan: C, 48.80; H, 1.34; N, 17.07.

Reaksiyon oda sıcaklığı yerine kaynama şartlarında yapıldığı zaman ise 500 mg 1H-indol-5,7-dikarbonitril (**145**)’ten 778 mg (%80) disiyan dibrom **146b** elde edildi. Beyaz renkli katı maddenin erime noktası 260-264°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆) δ (ppm): 8.10 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (400 MHz, Aseton-d₆): 138.2, 131.6, 129.2, 128.7, 118.5, 117.1, 105.6, 97.6, 95.7.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 36.96; H, 0.93; N, 12.93. Bulunan: C, 36.89; H, 1.01; N, 12.90.

4.4.37. 5,7-Dibromindolin (**77**)

3.00 g (25.18 mmol) indolin (**76**) 100 ml’lik bir balona alınıp 15 ml CH₂Cl₂’de çözöldü. Üzerine 9.66 g (60.42 mmol) Br₂ ilave edilerek 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. CH₂Cl₂ vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra katılaşılan karışım aseton (3 x 20 ml) ile yıkanarak süzgeç kağıdından süzöldü. Katı kısım 100 ml’lik bir balona alınarak 20 ml %10’luk NaOH ile 1 saat muamele edildi. Ham ürün CH₂Cl₂ (3x15 ml) ile ekstrakte edildikten sonra, organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözöcünün vakumda uzaklaştırılması ile 5.10 g (%73) dibrom **77** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan (2:1) karışımında kristallendirildi. Açık eflatun renkli kristallerin erime noktası 36-38°C olarak ölçöldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (bs, 1H), 7.08 (d, J=1.1 Hz, 1H), 3.91 (bs, 1H), 3.59 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J=8.8 Hz, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 149.5, 132.2, 131.6, 126.5, 109.6, 102.9, 46.9, 30.7.

IR (KBr, cm^{-1}): 3552, 3373, 3320, 2948, 2884, 1599, 1555, 1483, 1457, 1431, 1314, 1282, 1249, 1140, 1050, 1022, 893, 858, 844, 755.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 34.69; H, 2.55; N, 5.06. Bulunan: C, 34.94; H, 2.55; N, 5.02.

4.4.38. 5,7-Dibromo-1*H*-indol (**70**)

1.00 g (3.61 mmol) dibrom bileşiği **78**, 750 ml'lik bir balona alınarak 15 ml CH_3CN 'de çözüldü. Üzerine 901 mg (3.97 mmol) DDQ ilave edildi. Oda sıcaklığında bir gece bu şekilde karıştırıldıktan sonra çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen karışım CH_2Cl_2 ile çözüldü, doymuş Na_2CO_3 çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı ve 930 mg (%92) dibrom **70** elde edildi. CH_2Cl_2 /hekzan (2:1) karışımında kristallendirildi. Kahverengi kristallerin erime noktası 70-72°C olarak ölçüldü.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.30 (bs, 1H) 7.69 (bs, 1H), 7.45 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=2.9, 2.3$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 133.5, 130.0, 126.6, 126.0, 122.6, 112.8, 105.0, 103.6.

IR (KBr, cm^{-1}): 3555, 3481, 3444, 3086, 1616, 1554, 1463, 1307, 1181, 1097, 932, 862, 823, 719.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 34.95; H, 1.83; N, 5.09. Bulunan: C, 35.32; H, 1.77; N, 5.24.

4.4.39. 3,5,7-Tribromo-1*H*-indol (71)

100 mg (364 mmol) dibrom indol **70** 50 ml'lik bir balona alınarak 10 ml CH₂Cl₂ de çözüldü. Üzerine 58 mg (364 mmol) Br₂ ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 dk karıştırıldıktan sonra çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Daha sonra ham ürün CH₂Cl₂ /hekzan (3:1) karışımında kristallendirildi ve 116 mg (%90) tribrom **71** elde edildi. Açık kahverengi maddenin erime noktası 125-127°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.29 (s, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.46 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 132.8, 128.9, 127.8, 125.2, 121.3, 113.7, 105.3, 91.9.

IR (KBr, cm⁻¹): 3679, 3434, 3135, 3071, 1610, 1552, 1462, 1387, 1291, 1268, 1176, 1100, 955, 838, 810, 708.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 27.16; H,1.14; N, 3.96. Bulunan: C, 26.95; H,1.10; N,3.96.

4.4.40. 2,3,5,7-Tetrabromo-1*H*-indol (72)

775 mg (2.82 mmol) dibrom **70**, 50 ml'lik bir balona alınarak 15 ml CH₂Cl₂ 'de çözüldü. Üzerine 900 mg (5.6 mmol) Br₂ ilave edildi. Oda sıcaklığında 50 dakika karıştırıldı. Çözücüsü vakumda uzaklaştırılması ile 1.15 g (%95) tetrabrom **72** elde edildi ve CH₂Cl₂/hekzan (3:1) karışımından kristallendirildi. Koyu gri renkli kristallerin erime noktası 177-179°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.58 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J= 1.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 138.9, 134.6, 132.6, 124.9, 120.3, 118.5, 110.5, 97.6.

IR (KBr, cm⁻¹): 3666, 3381, 3069, 1553, 1505, 1455, 1408, 1322, 1261, 1179, 1076, 1066, 931, 841, 719.

Elementel analiz: C, 22.20; H, 0.70; N, 3.24. Bulunan: C, 22.38; H, 0.69; N, 3.28.

4.4.41. 2,3,4,5,7-Pentabromo-1H-indol (73)

320 mg (0.74 mmol) tetrabrom 72 alınarak 50 ml'lik bir balonda 15 ml CH₃CN'de çözülüp üzerine 236 mg (1.5 mmol) Br₂ damlalıklı ilave edildi. Oda sıcaklığında bir gece karıştırıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda etil asetat/hekzan (%5) karışımıyla saflaştırıldı. 170 mg (%45) pentabrom 73 THF/hekzan (2:2) karışımından kristallendirildi. Beyaz renkli kristallerin erime noktası 189-191 °C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆) δ (ppm): 11.70 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H).

¹³C-NMR(100 MHz, Aseton-d₆): 135.7, 128.7, 122.5, 121.3, 117.2, 115.4, 108.8, 93.9.

IR (KBr, cm⁻¹): 3674, 3383, 3071, 1629, 1542, 1502, 1438, 1398, 1360, 1299, 1277, 1238, 1219, 1173, 1131, 1018, 881, 855, 728.

Elementel analiz: C, 18.78; H, 0.39; N, 2.74. Bulunan: C, 19.09; H, 0.47; N, 2.75.

4.4.42. 2,3,4,5,6,7-Heksabromo-1H-indol (75)

400 mg (0.92 mmol) terabrom 72, 50 ml'lik bir balonda 10 ml CH₃CN'de çözüldü. Üzerine 518 mg (3.24 mmol) Br₂ ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün (2:2) THF/hekzan (2:2)

karışımından kristallendirildi ve 285 mg (%53) hekzabrom **75** elde edildi. Açık sarı renkli kristallerin erime noktası 242-244°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.18 (bs, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 135.2, 124.9, 121.4, 121.1, 119.2, 114.7, 108.8, 94.0.

IR (KBr, cm⁻¹): 3678, 3392, 2866, 1629, 1589, 1517, 1487, 1418, 1376, 1290, 1225, 1210, 1178, 917, 729.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 16.27; H, 0.17; N, 2.37. Bulunan: C, 16.05; H, 0.17; N, 2.54.

4.4.43. 5,7-Dibrom-*N*-metilindol (**139**)

1.00 g (3.64 mmol) 5,7-dibrom indol (**70**), 100 ml'lik bir balona alınıp 40 ml THF'de çözüldü. Üzerine 510 mg (9.09 mmol) KOH toz haline getirilip ilave edildi. Reaksiyon karışımı 90 dakika kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutulup, 1.55 g (10.91 mmol) CH₃I ilave edildi ve bir gece bu sıcaklıkta karıştırıldı. THF vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün CH₂Cl₂ (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra silika jel kolondan hekzan ile elüe edildi. 1.00 g (%95) dibrom **139** elde edildi. CH₂Cl₂/hekzan (1:2) karışımından kristallendirilen beyaz renkli kristallerin erime noktası 79-81°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 132.9, 132.7, 131.9, 128.4, 122.7, 112.2, 104.4, 100.8, 36.9.

IR(KBr, cm⁻¹): 3087, 2997, 2947, 1692, 1543, 1508, 1472, 1438, 1401, 1317, 1274, 1105, 1086, 935, 867, 838, 745, 715.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 37.41; H, 2.44; N, 4.85. Bulunan: C, 37.04; H, 2.46; N, 4.79.

4.4.44. 3,5,7-Tribromo-*N*-metilindol (**147**)

1.yol: 500 mg (1.73 mmol) dibrom **139**, 50 ml'lik bir balona alınarak 10 ml CH₂Cl₂ de çözüldü. Üzerine 276 mg (1.73 mmol) Br₂ ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldıktan sonra çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Daha sonra ham ürün silika jel kolondan hekzan ile elüe edildi. Ürün CH₂Cl₂/hekzan (2:3) karışımından kristallendirildi ve 540 mg (%85) tribrom **147** elde edildi. Beyaz renkli kristalin erime noktası 123-125°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.12 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 131.7, 131.6, 131.2, 129.7, 121.5, 113.3, 104.5, 88.6, 37.1.

IR(KBr, cm⁻¹): 3081, 2992, 2947, 1580, 1543, 1460, 1398, 1353, 1323, 1266, 1206, 1111, 832, 796, 778.

Elementel analiz: Hesaplanan: C, 29.38; H, 1.64; N, 3.81. Bulunan: C, 29.54; H, 1.60; N, 3.90.

2.yol: 100 mg (0.283 mmol) tribrom indol **71**, 50 ml'lik birbalona alınıp 15 ml THF'de çözüldü. Üzerine 40 mg (0.714 mmol) KOH toz haline getirilip ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1,5 saat kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutularak 121 mg (0.849 mmol)

CH₃I ilave edildi. Bir gece bu sıcaklıkta karıştırıldı. THF vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün CH₂Cl₂ (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel kolondan hekzan ile elüe edildi ve 94 mg (%90) tetrabrom **147** elde edildi.

3.yol: 100 mg (0.283 mmol) tribrom indol **71**, 50 ml'lik birbalona alınıp 15 ml THF'de çözüldü. Üzerine 17 mg (0.708 mmol) NaH ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldıktan sonra 121 mg (0.849 mmol) CH₃I ilave edildi. Bir gece bu sıcaklıkta karıştırıldı. THF vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün CH₂Cl₂ (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolondan hekzan ile elüe edildi ve 94 mg (%90) verimle tetrabrom **147** elde edildi.

4.4.45. 2,3,5,7-Tetrabromo-*N*-metilindol (**148**)

1. Yol: 250 mg (0.86 mmol) dibrom *N*-metil indol **139**, 50 ml'lik bir balona alınarak 10 mL CH₂Cl₂ de çözüldü. Üzerine 276 mg Br₂ (1.73 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldıktan sonra çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Daha sonra ham ürün silika jel kolondan hekzan ile elüe edildi. CH₂Cl₂ /hekzan (2:3) karışımında kristallendirilerek 370 mg (%96) tetrabrom **148** elde edildi. Beyaz renkli kristalin erime noktası 158-160°C olarak ölçüldü.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 132.1, 130.6, 130.2, 121.0, 119.2, 113.9, 104.2, 92.9, 35.6.

IR(KBr, cm⁻¹): 3468, 3059, 2941, 1592, 1538, 1499, 1454, 1387, 1348, 1309, 1261, 1107.

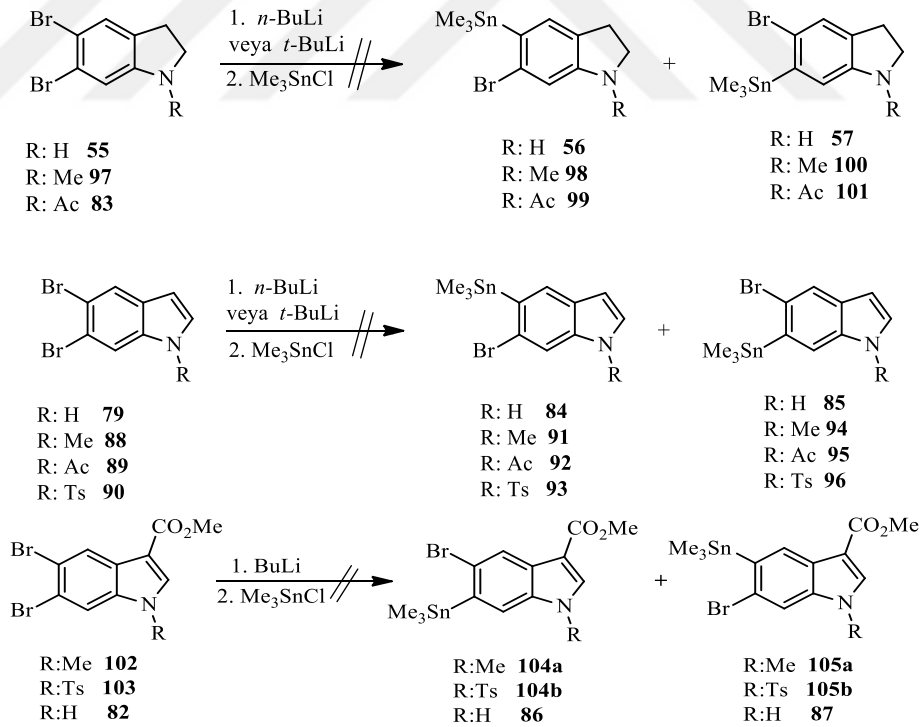
Elementel analiz: Hesaplanan: C, 24.20; H, 1.13; N, 3.14. Bulunan: C, 23.96; H, 1.17; N, 3.15.

2. Yol: 100 mg (0.23 mmol) tetrabromindol (**72**) 50 ml'lik bir balona alınıp 15 ml THF'de çözüldü. Üzerine 32 mg (0.58 mmol) KOH toz haline getirilip ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1,5 saat kaynatıldı ve daha sonra oda sıcaklığına soğutularak 98 mg (0.69 mmol) CH₃I ilave edildi. Bir gece bu sıcaklıkta karıştırıldı. THF vakumda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün CH₂Cl₂ (3x30 ml) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün silika jel kolondan hekzan ile elüe edildi. 115 mg (%90) tetrabrom **148** elde edildi.

3. Yol: 100 mg (0.231mmol) tetrabrom indol (**72**) 50 ml'lik bir balona alınıp 15 ml THF'de çözüldü. Üzerine 14 mg (0.58 mmol) NaH ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldıktan sonra 98 mg (0.693 mmol) CH₃I ilave edildi. Bir gece bu sıcaklıkta karıştırıldı. THF vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün CH₂Cl₂ (3x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolondan hekzan ile elüe edilerek 115 mg (%90) tetrabrom **148** elde edildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

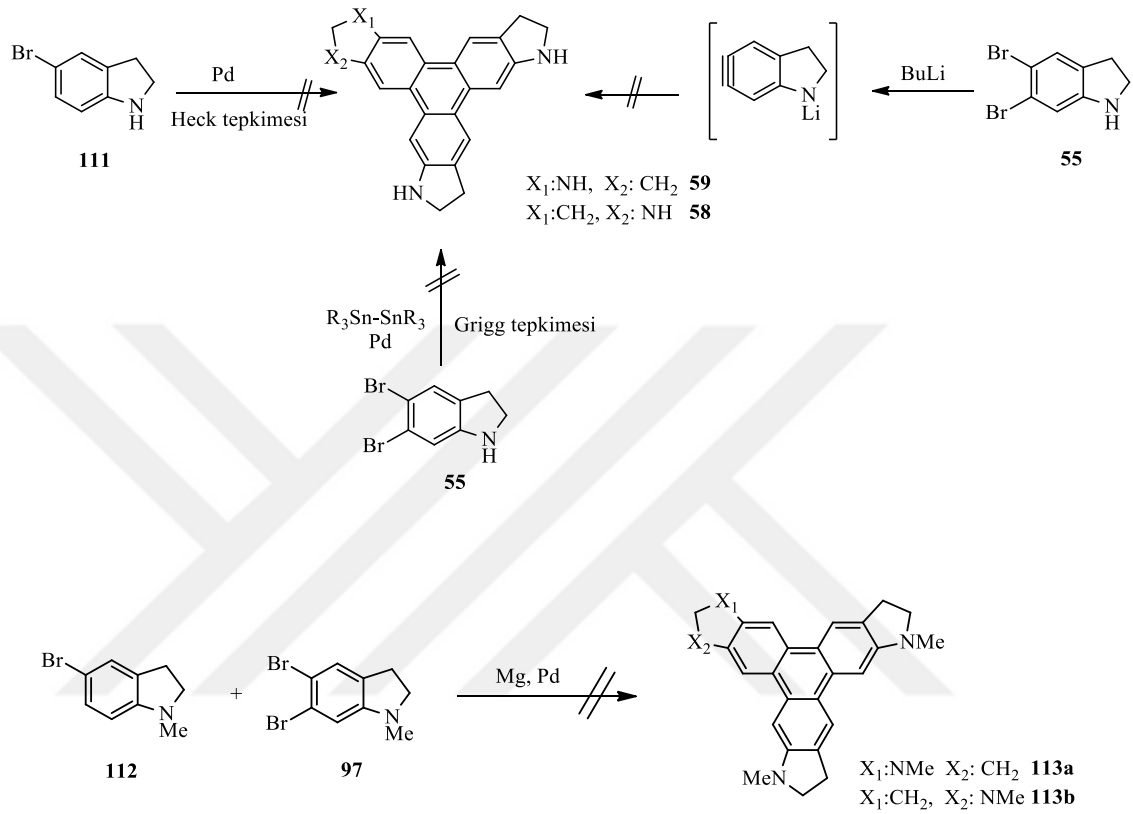
Heterosiklik bileşik indol, optoelektronik özellikleri, elektronik özellikleri ve biyolojik aktivitesi ile pek çok alanda önemli bir yere sahiptir. Bu kadar geniş bir yelpazede kullanım alanı bulan indol ve türevlerinin sentezide güncelliğini korumaktadır. Bu yüzden bu çalışma kapsamında yeni indol türevlerinin sentezi çalışmanın ana temasını oluşturmaktadır. Bunun için ilk önce Stille reaksiyonu kullanılarak indolün benzen halkası tarafından siklotrimerizasyonu ve dimerizasyonu ile pek çok yeni indol türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Siklotrimerleri ve dimerlerin öncüsü bromokalay bileşiklerini elde etmek için yapılan çalışmalar olumlu bir şekilde sonuçlanmamıştır (Şekil 5.1). Bundan dolayı indol siklotrimer ve dimerlerin sentezi için Stille tepkimesi kullanılamamıştır.



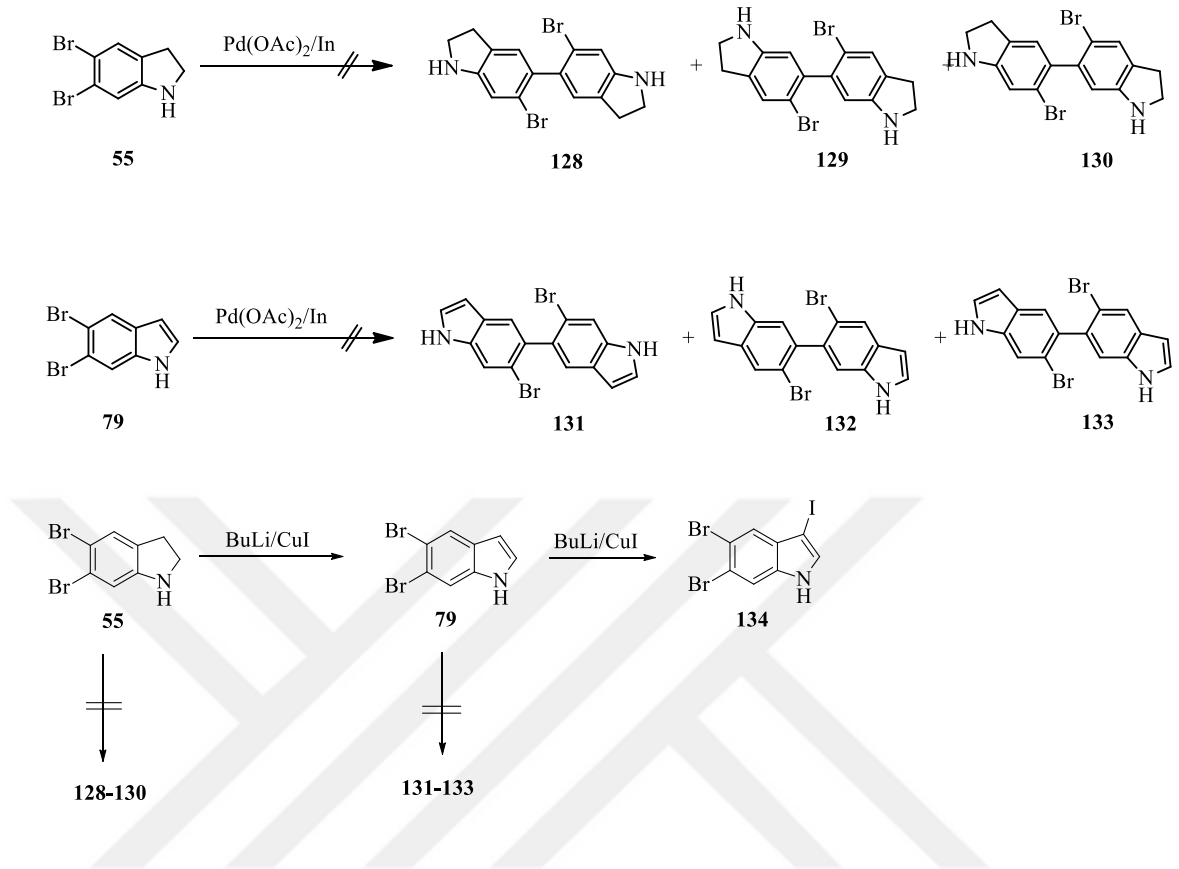
Şekil 5.1. Stille tepkimesi için gerekli olan bromokalay bileşiklerinin sentez çalışmaları

Alternatif yöntemler üzerinden indol siklotrimerlerin sentezi gerçekleştirilemediği gibi (Şekil 5.2) 5,6-dibromindol ve indolin üzerinden Pd/In katalizörlüğünde ve BuLi/CuI

eşliğinde yapılan reaksiyonlardan da hedeflenen dimerik indoller ve indolinlerin de eldesi gerçekleşmemiştir (Şekil 5.3).

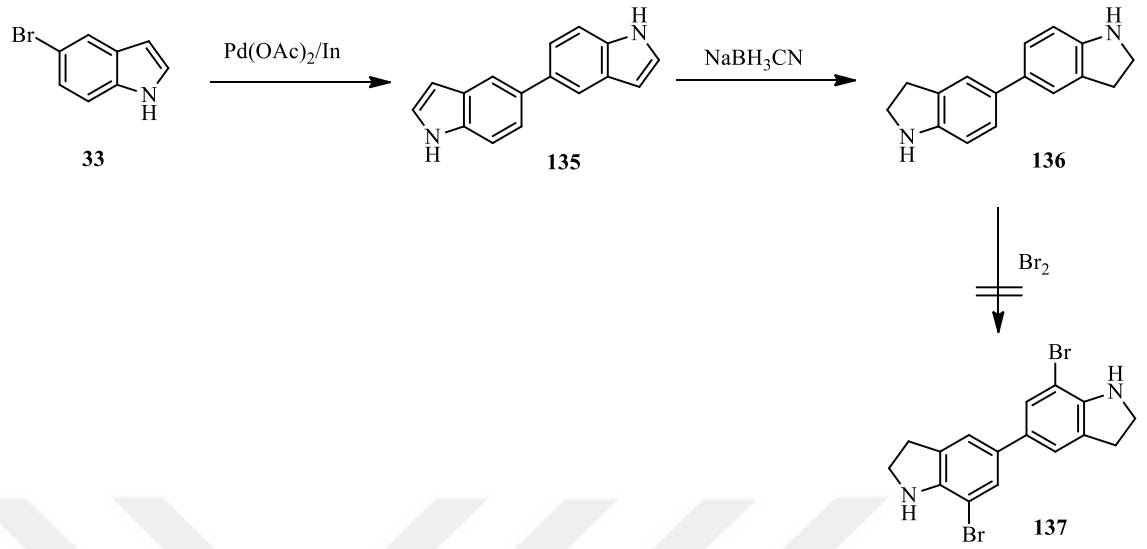


Şekil 5.2. İndol siklotrimerlerin alternatif yöntem üzerinden yapılan sentez çalışmaları



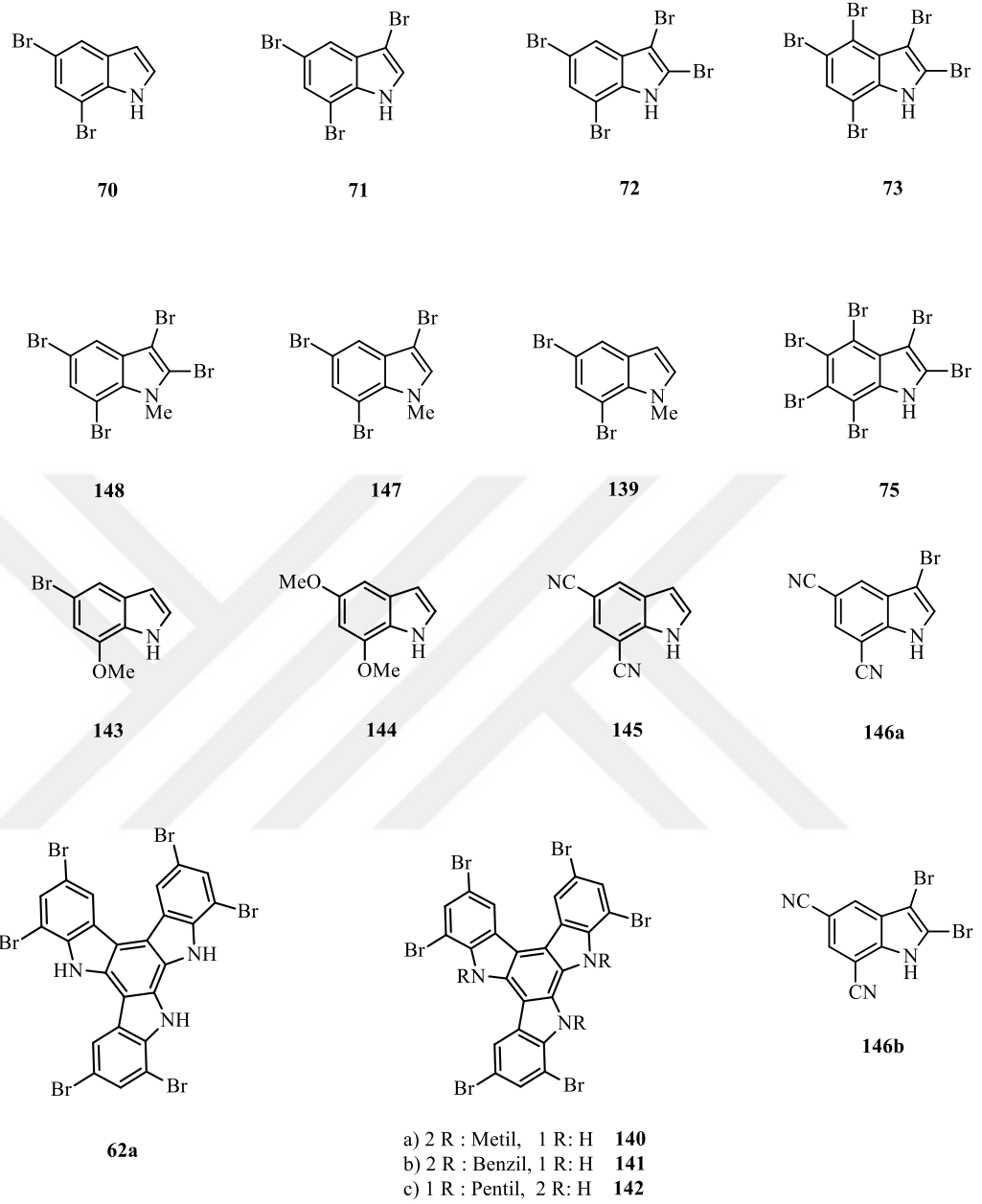
Şekil 5.3. İndol dimerler için yapılan sentez çalışmaları

Ayrıca dimerik ürün **137** monobromindol **33**'ten çıkılarak sentezlenmeye çalışıldı. Fakat **136** elde edildikten sonra brominasyonda istenilen ürün elde edilememiştir (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Monobrom 33'ten dimer 137'nin sentez çalışmaları

Bunun dışında çok sayıda bromoindol türevleri sentezlenerek ve bazı trimerlerine de dönüştürülerek indol kimyası açısından önemli olabilecek moleküller elde edilmiştir (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. Bu çalışma kapsamında sentezlenen polibromoindoller ve trimerler

Sonuç olarak, indolinin brominasyonu sonucu pek çok bromoindol türevlerinin ve pirrol halkası üzerinden bazı trimerlerin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Aamir, A., Wael, A., Wahidur, R., **2011**. Mechanisms and Therapeutic Implications of Cell Death Induction by Indole Compounds. *Cancers*, 3, 2955-2974.
- Allred, G. D., and Liebeskind, L.S., **1996**. Copper-Mediated cross-coupling of organostannanes with organic iodides at or below room temperature. *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 2748-2749.
- Arangio, A., G., Reinert, L., K., and Salathe, P., E., **1999**. A biomechanical model of the effect of subtalar arthroereisis on the adult flexible flat foot. *Clin. Biomech.*, 19, 847-852.
- Armarego, W. L. F., **1996**. Purification of laboratory chemicals Burlington, USA: Copyright Elsevier. 4, 1601-1613
- Arvanitis, A. G., Gilligan P. J., Beck J. P., and Bacthavatchalam R., **1999**. Heterocyclized substituted ring fused pyridines and pyrimidines as corticotropin releasing hormone (CRH) antagonist, useful for treating CNS and stress-related disorders. *PCT Int. Appl.*, WO 9911643.
- Arvanitis, A., G., Gilligan, P., J., and Hartz, R., A., **2002**. Substituted pyrazinone, pyridines and pyrimidines as corticotropin releasing factor ligands. *PCT Int. Appl.*, WO 2002092090.
- Baeyer, A., **1866**. Ueber die reduction aromatischer verbindungen mittelst zinkstaub. *Justus Liebigs Ann. Eur. J. Org. Chem.*, 140, 295-296.
- Baeyer, A., and Emmerling, A., **1869**. Synthese des indols. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2, 679 - 682.
- Bergman, J., and Venemalm, L., **1992**. Efficient synthesis of 2-chloro-, 2-bromo-, and 2-iodoindole. *J. Org. Chem.*, 57, 2495-2497
- Bocchi, V., and Palla, G., **1986**. Synthesis and characterization of new indole trimers and tetramers. *Tetrahedron*, 42, 5019-5024.
- Bocchi V., Colombo A., and Porzio W., **1996**. The synthesis and structural characterization of a charge transfer complex of iodine and indole trimer. *Synth.Met.*, 80, 309-313.
- Borsato, G., De Lucchi, O., Fabris, F., Groppo, L., Lucchini, V., and Zambon, A., **2002**. Efficient cyclotrimerization of bicyclic vic-bromostannylalkenes promoted by copper(I) thiophen-2-carboxylate. *J. Org. Chem.*, 67, 7894-7897.
- Borsato, G., De Lucchi, O., Fabris, F., Lucchini, V., Pasqualotti, M., and Zambon, A., **2003**. Synthesis of the syn and anti isomer of 1,4,5,8,9,12-hexahydro-2,3,6,7,10,11-hexamethylidene-1,4:5,8:9,12-trimethano triphenylene and Diels-alder reactivity of the syn isomer. *Tetrahedron Lett.*, 44, 551-553.
- Brennan M. R., and Erickson K. L., **1978**. Polyhalogenated indoles from the marine alga *rhodophyllis membranacea harvey*. *Tetrahedron Lett.*, 19, 1637-1640.
- Brodfehrer, R. P., Chen, B., Sattelberg, T. R., Smith, R. Sr. P., Reddy, P.J., Stark, R. D., Quinlan, L. S., Reid, G. J., Thottathil, K. J. and Wang, S., **1997**. An efficient Fischer indole synthesis of avitriptan, a potent 5-HT_{1D} receptor agonist. *J. Org. Chem.*, 62, 9192-9202.

- Buyukbingol, E., Suzen, S., and Klopman, G., **1994**. Studies on the synthesis and structureactivity relationships of 5-(3'-indolal)-2-thiohydantoin derivatives as aldosereductase enzyme inhibitors. *Farmaco*, 49, 443-447.
- Cacchi, S., and Fabrizi, G., **2005**. Synthesis and functionalization of indoles through palladium-catalyzed reactions. *Chem. Rev.*, 105, 2873-2920.
- Carter, G. T., Rinehart, Jr. K. L., Li, L. H., Kuentzel, S. L., and Connor, J. L., **1978**. Brominated indoles from *laurencia brongniartii*. *Tetrahedron Lett.*, 46, 4479-4482.
- Cavdar, H., and Saracoglu, N., **2005**. A new approach for the synthesis of 2-substituted indole derivatives via Michael type adducts. *Tetrahedron*, 61, 2401-2405.
- Chavan, R., More, H., and Bhosale, H., **2010**. Synthesis and evaluation of analgesic and antiinflammatory activities of a novel series of 3-(4, 5-dihydropyrazolyl)-indoles. *Asian. J. Pharm. Clin. Res.*, 1, 135-143.
- Chen, H., Lei, M., and Hu, L., **2014**. Synthesis of 1-aryl indoles via coupling reaction of indoles and aryl halides catalyzed by CuI/metformin. *Tetrahedron*, 70, 5526-5531.
- Cigdem, K., and Sibel, S., **2011**. Electrochemical Behaviour of Biologically Important Indole Derivatives. *Int.J. Electrochem.*, Article ID, 154804, 1-10.
- Cossu, C., De Lucchi, O., Lucchini, V., Valle, G., Balci, M., Dastan, A., and Demirci, B., **1997**. Synthesis of 2,3-dibromobenzonornadiene and its cyclotrimerization into 5,18:6,11:12,17-trimethanotrinaphthylene. *Tetrahedron Lett.*, 38, 5319-5322.
- Cossu, S., De Lucchi, O., Paulon, A., Peluso, P., and Zonta, C., **2001**. Anti-Selective Heck-type cyclotrimerization of polycyclic bromoalkenes. *Tetrahedron Lett.*, 42, 3515-3518.
- Cutignano, A., Bifulco, G., Bruno, I., Casapullo, A., Gomez-Paloma L., and Riccio, R., **2000**. A new antiviral bromoindole alkaloid from the mediterranean sponge *halicortex* sp. *Tetrahedron*, 55, 3743-3748.
- Da Settimo A., Menicagli C., and Nannipieri, E., **1974**. Reactions of 2,3-dibromoindole derivatives with bromine and other oxidizing agents. 2,3-Dibromoindole 3,3-dibromooxindole transformation. *J. Org.Chem.*, 39, 1995-1998.
- Dastan, A., Uzundumlu, E., Balci, M., Fabris, F., and De Lucchi, O., **2004**. An investigation on the synthesis of new molecular architectures from the cyclotrimerisation reaction of exo- and endo-benzotricyclo[4.2.1.0^{2,5}]nonene. *Eur. J. Org. Chem.*, 1, 183-192.
- Davidson B. S., **1993**. Ascidians: producers of amino acid-derived metabolites. *Chem. Rev.*, 93, 1771-1791.
- De Luca, L., De Grazia, S., Ferro, S., Gitto, R., Christ, F., Debyser, Z., and Chimirri, A., **2011**. HIV-1 integrase strand-transfer inhibitors: Design, synthesis and molecular modeling investigation. *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 755-764.
- De Lucchi, O., Dastan, A., Altundas, A., Fabris, F., and Balci, M., **2004**. Cyclotrimerisation reaction of oxabenzonornadiene: synthesis of syn-and anti-5,6,11,12,17,18-hexahydro-5,18:6,11:12,17-triepoxytrinaphthylene. *Helv. Chim. Acta.*, 87, 2364-2367.
- Fabris, F., Bellotto, L., and De Lucchi, O., **2003**. (+)-syn-Benzotriborneol: the first functionalised enantiopure C₃-symmetric benzocyclotrimer. *Tetrahedron Lett.*, 44, 1211-1213.

- Franceschin, M., Ginnari-Satriani, L., Alvino, A., Ortaggi, G., and Bianco, A., **2010**. Study of a Convenient Method for the Preparation of Hydrosoluble Fluorescent Triazatruxene Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.*, 1, 134-141.
- Garcia-Frutos, M. E., Gomez-Lor, B., Monge, A., Gutierrez-Puebla, E., Alkorta, I., and Elguero, J., **2008**. Synthesis and preferred all-syn conformation of c3-symmetrical n-(hetero)arylmethyl triindoles. *Eur. J. Chem.*, 14, 8555-8551.
- García-López, J., and Greaney, F. M., **2014**. Use of 2-bromophenylboronic esters as benzyne precursors in the pd-catalyzed synthesis of triphenylenes. *Org. Lett.*, 16, 2338-2341.
- Giagoudakis, G., and Markantonis, S. L., **2005**. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the non-steroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. *Pharmacotherapy*, 25, 18-25.
- Ginnari-Satriani, L., Casagrande, V., Bianco, A., Ortaggi, G., and Franceschin, M., **2009**. A hydrophilic three side-chained triazatruxene as a new strong and selective G-quadruplex ligand. *Org. Biomol. Chem.*, 7, 2513-2516.
- Gribble G. W., **1992**. Naturally occurring organohalogen compounds-a survey. *J. Nat. Prod.*, 55, 1353-1395.
- Gribble, G. W., **1999**. The diversity of naturally occurring organobromine compounds. *Chem. Soc. Rev.*, 28, 335-346.
- Gribble, G., W., **2000**. Recent developments in indole ring synthesis-methodology and applications. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1045-1075.
- Gribble, G. W., **2003**. Naturally occurring halogenated pyrroles and Indoles. *Prog. Heterocycl. Chem.*, 15, 58-74.
- Guo, W., Yi, X., Guo, C., Chu, F., Cheng, G., **2003**. Discovery of 2-Phenyl-3-sulfonylphenyl-indole derivatives as a new class of selective COX-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 11, 5539-5544.
- Gurkok, G., Altanlar, N., and Suzen, S., **2009**. Investigation of antimicrobial activities of indole-3-aldehyde hydrazide/hydrazone derivatives. *Chemotherapy*, 55, 15-31.
- Haimov, I., Lavie, P., Laudon, M., Herer, P., Vigder, C., and Zisapel, N., **1995**. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep Sci.*, 18, 598-603.
- Hassan, J., Se'vignon, M., Gozzi, C., Schulz, E., and Lemaire, M., **2002**. Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the ullmann reaction. *Chem. Rev.*, 102, 1359-1470.
- Heber, D., and Bowerman, S., **2001**. Applying science to changing dietary patterns. *J. Nutr.*, 131, 3078-3081.
- Higa T., and Scheuer, J. P., **1976**. Mamanine and pohakuline, two unprecedented quinolizidine alkaloids from sophora chrysophylla. *Tetrahedron*, 32, 919-924.
- Higa T., Fujiyama T., and Scheuer J. P., **1980**. Studies on female-specific serum protein (vitellogenin) and egg yolk protein in Japanese eel (*Anguilla japonica*). *Comp. Biochem. Physiol.*, 65B, 315-320.
- Hiyoshi, H., Kumagai, H., and Ooi, H., **2005**. Substituted sym-triindole. *Pat. Appl. Publ.*, WO2005077, 955-957.
- Houlihan, W., J., Parrino, V., A., and Uike, Y., **1981**. Lithiation of N-(2-alkylphenyl) alkanamides and related compounds. A modified Madelung indole synthesis. *J. Org. Chem.*, 46, 4511-4515

- Humphrey, G. R., and Jeffrey, T. K., **2006**. Practical methodologies for the synthesis of indoles. *Chem. Rev.*, 106, 2875-2878.
- Hussain, M., Serge-M., Ahmad, R., Knepper, D., T., Villinger, I., and Langer, A., P., **2011**. Synthesis of carbazoles and 1,2-dihydrocarbazoles by domino 'twofold Heck/ 6π -electrocyclization reactions of di-, tri- and tetrabromoindoles. *Tetrahedron*, 67, 5304-5318.
- Ibad, F., M., Zinad, D., S., Hussain, Munawar, Ali, A., Villinger, A., and Langer, P. **2013**. One-pot synthesis of arylated 1-methyl-1H-indoles by Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions of 2,3-dibromo-1-methyl-1H-indole and 2,3,6-tribromo-1-methyl-1H-indole. *Tetrahedron*, 69, 7492-7502.
- Im, J. G., Bronner, M. S., Goetz, E. A., Paton, S. R., Cheong, H.P., Houk, N. K., and Garg, K. N. **2010**. Indolyne Experimental and Computational Studies: Synthetic Applications and Origins of Selectivities of Nucleophilic Additions. *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 17933-17944.
- Iyer, P., Lucas, C. M., Schoenfeld, C. R., Villa, M., Weikert, J. R., **2007**. 3-Amino-1-arylpropyl indoles and aza-substituted indoles and uses thereof, a1indolal-2 thiohydantoin. *Il Farmaco*, WO2007062996, 53, 525-527.
- Jennings, P., Jones, C. A., Mount, R. A., and Thomson, D. A., **1997**. Electrooxidation of 5-substituted indoles. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 93, 3791-3797.
- Jennings, P., Jones, C. A., and Mount, R. A., **1998**. Fluorescence properties of electropolymerised 5- substituted indoles in solution. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 94, 3619-3624,
- Ji, Nai-Y., Li, Xiao-M., Cui, Chuan-M., and Wang, Bin-G., **2007**. Terpenes and Polybromoindoles from the Marine Red Alga *Laurencia decumbens* (Rhodomelaceae). *Helv. Chim. Acta*, 90, 1731-1736.
- Joel, S., David, P., Michael, G., Raeann, W., Scott, J., and Oljan, R., **2007**. Optimization and Scale-Up of the Grandberg Synthesis of 2-Methyltryptamine. *Org. Process Res. Dev.*, 11, 721-725.
- Kai, L., and Dali, Y., **2009**. Efficient method for the synthesis of 2,3-unsubstituted nitro containing indoles from o-fluoronitrobenzenes. *Org. Lett.*, 11, 637-639.
- Ketcha, D. M., Wilson, L. J., and Portlock, D. E., **2000**. The solid-phase Nenitzescu indole synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 41, 6253-6257.
- Lee, K., and Lee, H.P., **2008**. Efficient homo-coupling reactions of heterocyclic aromatic bromides catalyzed by $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ using indium. *Tetrahedron Lett.*, 49, 4302-4305.
- Lezoualch, F., Rupprecht, R., Holsboer, F., and Behl, C., **1996**. Bcl-2-over expression blocks the toxicity of haloperidol in hippocampal neurons. *Brain Res.*, 738, 176-179.
- Li, L., and Martins, A., **2003**. A facile approach to the synthesis of 5,7-disubstituted indoles via a highly selective lithium-bromine exchange of 5,7-dibromoindoles. *Tetrahedron Lett.*, 44, 689-692.
- Liang, Z., Bangben, Y., and Yuhong, Z., **2010**. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -Catalyzed Regioselective Arylation of Indoles with Arylsiloxane in Acidic Medium. *Org. Lett.*, 12, 3185-3187.
- Liangzhen, C., Dujuan, Y., Zhonghua, S., Xiaochun, T., Lisheng, C., and Victor, W. P., **2011**. Palladium-catalyzed coupling between aryl halides and

- trimethylsilylacetylene assisted by dimethylaminotrimethyltin. *Chin. J. Chem.*, 29, 1059-1062.
- Liu, Y., and Gribble, G. W., **2002**. Syntheses of polybrominated indoles from the red alga *Laurencia brongniartii* and the brittle star *Ophiocoma erinaceus*. *J. Nat. Prod.*, 65, 748-749.
- Luigia, C., Paola, M., Alessandro, P., Alessandra, N., and Marco, D., **2009**. Efficient synthesis of 5,6-dihydroxyindole dimers, key eumelanin building blocks, by a unified o-ethynylaniline-based strategy for the construction of 2-linked biindolyl scaffolds. *J. Org. Chem.*, 74, 7191-7194.
- Lynett, T. P., and Maly, E. K., **2009**. Synthesis of substituted trinaphthylenes via aryne cyclotrimerization. *Org. Lett.*, 11, 3726-3729.
- Mangas-Sa'ñchez, J., Busto, E., Gotor-Ferna'ndez, V., and Gotor, V., **2010**. Straightforward synthesis of enantiopure 2,3-dihydrobenzofurans by a sequential stereoselective biotransformation and chemical intramolecular cyclization. *Org. Lett.*, 12, 3498-3501.
- Martin, P., **1988**. Synthese von nat'urlichen haloindolen via hetero-cope-umlagerung von vinyl-n-phenylhydroxamaten. *Helv. Chim. Acta*, 71, 344-347.
- Meijere, A., and Deidrich, F., **2004**. Metal-catalysed cross-coupling reactions eds. Wiley-VCH Weinheim, 153-155.
- Niwa, H., Yoshida, Y., and Yamada, K., **1988**. A brominated quinazolinone from the marine tunicate *Pyura sacciformis*. *J. Nat. Prod.*, 51, 343-344.
- Norcross, R. D., and Paterson, I. **1995**. Total Synthesis of Bioactive Marine Macrolides. *Chem. Rev.*, 95, 2041-2114.
- Ochi, M., Kataoka, K., Ariki, S., Iwatsuki, C., Kodama, M., and Fukuyama, Y., **1998**. 'Antioxidative bromoindole derivatives from the mid-intestinal gland of the muricid gastropod. *J. Nat. Prod.*, 61, 1043-1045.
- Odle, R., Blevins, B., Ratcliff, M., and Hegedus, L. S., **1980**. Conversion of 2-halo-N-allylanilines to indoles via palladium(0) oxidative addition-insertion reactions. *J. Org. Chem.*, 45, 2709-2710.
- Parsons B. T., Ghellamallah, C., Male, L., Spencer, N., and Grainger, S. R., **2011**. Regioselective dibromination of methyl indole-3-carboxylate and application in the synthesis of 5,6-dibromoindoles. *Org. Biomol. Chem.*, 9, 5021-5023.
- Pietruszka, J., **2003**. synthesis and properties of oligocyclopropyl-containing natural products and model compounds. *J. Chem. Rev.*, 103, 1051-1070.
- Pozharskii, A., F., and Dyablo, O.V., **1997**. Synthesis and properties of n-aminoazolinethiones and n-aminoazinethiones. *Chem. of Heterocycl Compd.*, 33, 1003-1027.
- Prateek P., Maidul I., Suresh, K., and Surat, K., **2010**. DNA minor groove binding small molecules, experimental and computational evidence. *J. Chem. Sci.*, 2, 122, 247-257
- Qian, X., Zhu, Y., Song, J., Gao, X., and Zheng, J., **2013**. New donor- π -acceptor type triazatruxene derivatives for highly efficient dye-sensitized solar cells. *Org. Lett.*, 15, 6034-6037.
- Rao, C. L., Kumar, S. N., Jagadeesh babu, N., and Meshram, M. H., **2014**. An efficient regioselective reaction of indole with 2H-chromenes for the synthesis of new 4H-chromenes in environmentally benign media. *Tetrahedron Lett.*, 55, 5342-5346.

- Rasmussen, T., Jensen, J., Anthoni, U., Christophersen, C., and Nielsen H. P., **1993**. Structure and Synthesis of Bromoindoles from the Marine Sponge *Pseudosuberites hyalinus*. *J. Nat. Prod.*, 55, 1553-1558.
- Rathore, R., Lindeman, S. V., Kumar, A. S., and Kochi, J. K., **1998**. Novel synthesis and structures of tris-annelated benzene donors for the electron-density elucidation of the classical mills-nixon effect. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 6012-6018.
- Robertson, N., Parsons, S., MacLean, E. J., Coxall, R. A., and Mount, A. R., **2000**. Preparation, X-ray structure and properties of a hexabrominated, symmetric indole trimer and its TCNQ adduct: a new route to functional molecular systems. *J. Mater. Chem.*, 9, 2043-2047.
- Ruiz, M., Sánchez J. D., P., and Menéndez, J. C., **2012**. A systematic study of two complementary protocols allowing the general, mild and efficient deprotection of N-pivaloylindoles. *Tetrahedron*, 68, 705-710.
- Soe, WH., Manzano, C., Renaud, N., de Mendoza, P., de Sarkar, A., Ample, F., Hliwa, M., Echavarren, M. A., Chandrasekhar, N., and Joachim, C., **2011**. Manipulating molecular quantum states with classical metal atom inputs: demonstration of a single molecule NOR logic gate. *ACS Nano.*, 5, 1436-440.
- Speeter, M., E., Heinzelmann, R., V., and Weisblat, D., I., **1951**. The synthesis of the blood serum vasoconstrictor principle serotonin creatinine sulfate. *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5514-5515.
- Suarez-Castillo, R. O., Melendez-Rodriguez, M., Beiza-Granados, L., Cano-Escuder, C. I., Morales-Rios S. M., and Joseph-Nathan, P., **2011**. C-6 regioselective bromination of methyl indolyl-3-acetate. *Nat. Prod. Commun.*, 6, 451-455.
- Sumpter, W.C., A. Weissberger (Ed.), and Miller, F.M., **1954**. *Chem. Heteroc. Compd. Int. sci.*, New York, 5-8.
- Sundberg, B., Ugglä, C., Moritz, T., and Sandberg, G., **1996**. Auxin as a positional signal in pattern formation in plants. *PNAS*, 93, 9282-9286.
- Sun-Liang, C., Jing, W., and Yan-Guang, W., **2008**. Synthesis of indoles via domino reaction of n-aryl amides and ethyl diazoacetate. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 13526-13527.
- Suzen, S., and Buyukbingol, E., **1998**. Evaluation of anti-HIV activity of 5-(2-phenyl-3'-indolal)-2 thiohydantoin. *Il Farmaco*, 53, 525-527.
- Suzen, S., and Buyukbingol, E., **2000**. Anti-cancer activity studies of indolal thiohydantoin (PIT) on certain cancer cell lines. *Il Farmaco*, 55, 246 -248.
- Suzen, S., Alagoz, Z.A., Demircigil, B.T., and Ozkan Sibel, A., **2001**. synthesis and analytical evaluation by voltammetric studies of some new indole-3-propionamide derivatives. *Il Farmaco*, 55, 835-840.
- Suzen, S., Demircigil, B. T., Buyukbingol, E., Ozkan Sibel, A., **2003**. Electroanalytical evaluation and determination of 5-(3'-indolyl)-2-thiohydantoin derivatives by voltammetric studies: possible relevance to in vitro metabolism. *New J. Chem.*, 27, 1007-1011.
- Suzen, S., Bozkaya, P., Coban, T., and Nebioglu, D., **2006**. Investigation of the in vitro antioxidant behaviour of some 2-phenylindole derivatives: discussion on possible antioxidant mechanisms and comparison with melatonin. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 21, 405-411.

- Taber, F. D., and Tirunahari, K. P., **2011**. Indole synthesis: a review and proposed classification. *Tetrahedron*, 67, 7195-7210.
- Tanaka, J., and Higa, T. **1989**. Sulfur-containing polybromoindoles from the red alga *Laurencia brongniartii*. *Tetrahedron*, 45, 7301-7310.
- Tani, M., Ikegami, H., Tashiro, M., Hiura, T., Tsukoka, H., Kaneko, C., Notoya, T., Shimizu, M., Uchida, M., Aida, Y., Yokoyama, Y., and Murakami, Y., **1992**. Regioselective bromination of methoxy derivatives of ethyl indole-2-carboxylate [synthetic studies of indoles and related compounds. *Heterocycles*, 34, 2349-2362.
- Valentine, R. A., Whyte, A., Awaga, K., and Robertson, N., **2012**. New indole trimers as precursors for molecular electronic materials. *Tetrahedron Lett.*, 53, 657-660.
- Van Order, R., B., and Lindwall, H., G., **1942**. Indole. *Chem. Rev.*, 30, 69-96.
- Yamagishi, H., Matsumoto, K., Iwasaki, K., Miyazaki, T., Yokoshima, S., Tokuyama, H., and Fukuyama, T., **2008**. Synthesis of Eudistomin C and E: Improved Preparation of the Indole Unit. *Org. Lett.*, 10, 2369-2372.
- Zonta, C., Fabris F., and De Lucchi, O., **2005**. The pyrrole approach toward the synthesis of fully functionalized cup-shaped molecules. *Organic Lett.*, 7, 1003-1006.

ÖZGEÇMİŞ

1986 Yılında Erzurum’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurumda tamamladı. 2009 yılında ikinci üniversite olarak başladığı, Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 5 dönemde pedagojik formasyon eğitimini de alarak 2012 yılında mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitime başladı. Atatürk Üniversitesi’indeki eğitimine halen devam etmektedir.

