



**YENİ BİR YAKLAŞIMLA İNDOLİN VE İNDOLLERİN
C-5 ALKİLASYON ÜRÜNLERİNİN HAZIRLANMASI**

Berrak ERTUĞRUL

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

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ BİR YAKLAŞIMLA İNDOLİN VE İNDOLLERİN C-5
ALKİLASYON ÜRÜNLERİNİN HAZIRLANMASI**

Berrak ERTUĞRUL

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

ERZURUM

2017

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**YENİ BİR YAKLAŞIMLA İNDOLİN VE İNDOLLERİN C-5 ALKİLASYON
ÜRÜNLERİNİN HAZIRLANMASI**

Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU danışmanlığında, Berrak ERTUĞRUL tarafından hazırlanan bu çalışma, 05/07/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu** (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza :

Üye : Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İmza :

Üye : Doç. Dr. Murat GÜNEY

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 06/07/2017 tarih ve 27/07/2017 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma TÜBİTAK projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Proje NO: 114Z200

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ BİR YAKLAŞIMLA İNDOLİN VE İNDOLLERİN C-5 ALKİLASYON ÜRÜNLERİNİN HAZIRLANMASI

Berrak ERTUĞRUL

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

Danışman: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İndol ve indolin iskeleleri birçok doğal ve sentetik bileşiklerin en önemli yapısal alt birimlerinden birini temsil eder. Bu çalışmada, indolin ve indol türevlerinin C-5 alkilasyon ürünlerinin sentezi hedeflendi. İndolin azot atomu benzil grubu ile korunarak, elektrofil molekülün benzen halkasına yönlendirildi. Örnek reaksiyon β -nitrostiren ve *N*-benzil indolinin Lewis asit katalizli reaksiyonu için optimizasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Belirlenen optimum reaksiyon şartlarında, çeşitli nitroalkenler kullanılarak $Zn(OTf)_2$ -katalizli Michael tipi Friedel-Crafts reaksiyonu üzerinden hedeflenen C-5 alkillenmiş indolinler elde edildi. Bu alkillenmiş indolinlerin oksidasyonu ile C-5 alkillenmiş indol türevleri de sentezlendi. İndolin ve indol türevlerindeki benzil grubunun uzaklaştırılması için çalışmalar yapıldı. Ayrıca benzil grupları uzaklaştırılan indolin moleküllerinin oksidasyonu yapılarak indol türevlerine dönüşüm de incelendi. Moleküllerdeki nitro grubu amin grubuna indirgendi ve böylece iyi huylu prostat hipertopisi tedavisinde ilaç olarak kullanılan silodosinin yeni analoglarının sentezi için amin araürünleri elde edildi. Ürünlerin karakterizasyonu için NMR, IR, yüksek çözünürlüklü kütle ve elementel analiz kullanıldı.

2017, 228 sayfa

Anahtar Kelimeler: Nitroalken, İndolin, İndol, Friedel-Crafts alkilasyonu, Michael katılması, Silodosin.

ABSTRACT

Master Thesis

THE PREPARATION OF C-5 ALKYLATION PRODUCTS of INDOLINES and INDOLES VIA A NEW APPROACH

Berrak ERTUĞRUL

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

Supervisor: Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

Indole and indoline frameworks represent one of the most important structural subunits of many natural and synthetic compounds. In this work, the synthesis of C-5 alkylation products of indoline and indole derivatives was aimed. Nitrogen atom of indoline was protected by benzyl group and the electrophile molecule was directed to benzene ring of indoline. Lewis acid-catalyzed reaction of β -nitrostyrene and *N*-benzyl indoline was selected as an example reaction and optimization studies were carried out. In the determined optimum reaction conditions, C-5 alkylated indolines were obtained via $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -catalyzed Michael type Friedel-Crafts reaction using various nitroalkenes. C-5 alkylated indole derivatives were also synthesized via oxidation of these alkylated indolines. Studies on the deprotection of the benzyl group in both indoline and indole derivatives were performed. Also, benzyl-free indolines were oxidized to the corresponding indoles. The nitro groups of molecules to the amine groups were reduced, thus the amine intermediates for the synthesis of novel analogues of silodosin which was used as medicines in the treatment of benign prostate hypertrophy were obtained. Characterization of the products was done by NMR and IR spectroscopies, high-resolution mass and elemental analysis.

2017, 228 pages

Keywords: Nitroalkene, indoline, indole, Friedel-Crafts alkylation, Michael addition, silodosin.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (Proje no: 114Z200) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarımı maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK'a ve deneysel çalışmalarımı gerçekleştirdiğim Kimya Bölümü'ne teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, tecrübe ve bilgilerinden her zaman faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU'na teşekkür eder, minnet ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını ve desteğini hiç esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Haydar KILIÇ başta olmak üzere değerli grup arkadaşlarım Sayın Farrokh LAFZI ve Yunus TAŞKESENLİĞİL'e, ayrıca Sayın Arş. Gör. Deryanur KILIÇ'a ve laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarıma,

NMR spektrumlarının alınmasında Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ, Sayın Uzm. Barış ANIL'a ve Sayın İbrahim ÖZYÜREK'e, elementel analiz spektrumlarının alınmasında göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzm. Ufuk ATMACA'ya ve IR spektrumlarının alınmasında Sayın Arş. Gör. Kader DAĞCI ve Mesut ERYİĞİT'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım aileme ve değerli arkadaşım Zehra Betül TORTUMLU'ya sonsuz teşekkür ederim.

Berrak ERTUĞRUL

Haziran, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. İndolin ve indol türevleri	1
1.2. Çalışmanın Amacı	3
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. İndol'ün Reaktivitesi	5
2.2. İndolin ve İndol Türevlerinin Sentezi	5
2.2.1. Halka sistemlerinin doğrudan sentezi.....	6
2.2.2. İndol'ün türevlendirilmesi	9
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	24
3.1. Nitroalkenlerin Hazırlanması	24
3.2. Sentezlerde kullanılan indolin türevleri	26
3.3. Korunmuş indolinlerin hazırlanması	26
3.3.1. <i>N</i> -Benzilindolin (13) ve (<i>N</i> -Benzil-2-metilindolin) (137).....	26
3.3.2. <i>N</i> -Asetilindolin (72)	27
3.3.3. Etil 1-benzilindolin-2-karboksilat (139).....	27
3.4. Korunmuş indolinlerin nitroalkenler ile Michael katılma tepkimelerinin incelenmesi	28
3.5. C-5 alkillenmiş indolilnitroetan türevlerinin ilgili indol türevlerine oksidasyonu	35
3.6. Etil 1-benzilindolin-2-karboksilat (139)'un nitroalkenler 14A-K ile reaksiyonlarının incelenmesi	37
3.7. İndolin ve indol türevlerindeki nitro gruplarının amin grubuna indirgenmesi....	40
3.8. Benzil gruplarının uzaklaştırılmasıyla korunmamış indolin ve indol türevlerinin sentez çalışmaları	43

4. ARAŞTIRMA BULGULARI	53
4.1. Saflaştırma	53
4.2. Kromatografik Ayrımlar	53
4.2.1. Kolon Kromatografisi	53
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	53
4.3. Spektrumlar	53
4.3.1. ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları	53
4.3.2. IR spektrumu	53
4.3.3. Kütle Spektrumu	54
4.4. Nitroalkenlerin Sentezi	54
4.5. (E)-5-(2-Nitrovinil)-1H-indol (14A)	55
4.6. (E)-3-(2-Nitrovinil)-1H-indol (14B)	55
4.7. (E)-1,2,3-Trimetoksi-5-(2-nitrovinil)benzen (14C)	56
4.8. (E)-1-(2-Nitrovinil)-4-(triflorometil)benzen (14G)	56
4.9. (E)-N,N-Dimetil-4-(2-nitrovinil)anilin (14H)	57
4.10. 2-Nitroprop-1-en (14L)	57
4.11. 1-Benzilindolin (13)	58
4.12. 1-Benzil-2-metilindolin (137)	59
4.13. N-Asetilindolin (72)	59
4.14. Etil indolin-2-karboksilat (135)	60
4.15. Etil 1-benzilindolin-2- karboksilat (139)	61
4.16. C5-süstitüe N-benzil indolinlerin sentezi için genel prosedür	61
4.17. 5-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1H-indol (15A)	62
4.18. 3-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1H-indol (15B)	63
4.19. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)indolin (15C)	63
4.20. 1-Benzil-5-(1-(2,5-dimetoksifenil)-2-nitroetil)indolin (15D)	64
4.21. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)indolin (15E)	65
4.22. 4-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)fenol (15F)	66
4.23. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin (15G)	66
4.24. 4-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-N,N-dimetilanilin (15H)	67
4.25. 1-Benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)indolin (15I)	68
4.26. 1-Benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)indolin (15J)	69

4.27. 1-Benzil-5-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)indolin (15K)	70
4.28. 5-(1-(1-Benzil-2-metilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (142A ; diastereomer karışımı).....	70
4.29. 3-(1-(1-Benzil-2-metilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (142B ; diastereomer karışımı).....	71
4.30. 1-Benzil-2-metil-5-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)indolin (142C ; diastereomer karışımı).....	72
4.31. 1-Benzil-5-(1-(2,5-dimetoksifenil)-2-nitroetil)-2-metilindolin (142D ; diastereomer karışımı).....	73
4.32. 1-Benzil-2-metil-5-(2-nitro-1-feniletil)indolin (142E ; diastereomer karışımı).....	74
4.33. 4-(1-(1-Benzil-2-metilindolin-5-il)-2-nitroetil)fenol (142F ; diastereomer karışımı).....	74
4.34. 1-Benzil-2-metil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin (142G ; diastereomer karışımı).....	75
4.35. 4-(1-(1-Benzil-2-metilindolin-5-il)-2-nitroetil)- <i>N,N</i> -dimetilanilin (142H ; diastereomer karışımı).....	76
4.36. 1-Benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-2-metilindolin (142I ; diastereomer karışımı).....	77
4.37. 1-Benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-2-metilindolin (142J ; diastereomer karışımı).....	78
4.38. 1-Benzil-5-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-2-metilindolin (142K ; diastereomer karışımı).....	78
4.39. C5-süstitüe <i>N</i> -benzil indollerin sentezi için genel prosedür	79
4.40. 5-(1-(1 <i>H</i> -İndol-5-il)-2-nitroetil)-1-benzil-1 <i>H</i> -indol (16A)	80
4.41. 5-(1-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)-2-nitroetil)-1-benzil-1 <i>H</i> -indol (16B).....	80
4.42. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -indol (16C)	81
4.43. 1-Benzil-5-(1-(2,5-dimetoksifenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (16D).....	82
4.44. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol (16E).....	83
4.45. 4-(1-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-nitroetil)fenol (16F)	83
4.46. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)-1 <i>H</i> -indol (16G)	84
4.47. 4-(1-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-nitroetil)- <i>N,N</i> -dimetilanilin (16H)	85

4.48. 1-Benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (16I)	86
4.49. 1-Benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (16J)	86
4.50. C5-süstitüe etil 1-benzilindolin-2-karboksilatların sentezi için genel prosedür.	87
4.51. Etil 1-benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)indolin-2-karboksilat (148E).....	87
4.52. Etil 1-benzil-5-(1-(4-hidroksifenil)-2-nitroetil)indolin-2-karboksilat (148F)...	88
4.53. Etil 1-benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin-2-karboksilat (148G)	89
4.54. Etil 1-benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)indolin-2-karboksilat (148J)	90
4.55. Etil 1-benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)indolin-2-karboksilat (148I).....	90
4.56. C5-süstitüe etil 1-benzilindol-2-karboksilatların sentezi için genel prosedür	91
4.57. Etil 1-benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (149E)	91
4.58. Etil 1-benzil-5-(1-(4-hidroksifenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (149F).....	92
4.59. Etil 1-benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (149G)	93
4.60. Etil 1-benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (149J) .	94
4.61. Etil 1-benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol-2- karboksilat (149I)....	94
4.62. İndolin türevlerindeki nitro gruplarının indirgenmesi ve ilgili aminlerin HCl tuzlarına çevrilmesi için genel prosedür.....	95
4.63. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etan-1-amin hidroklorid (151B).....	96
4.64. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)etan-1-amin hidroklorid (151C)	96
4.65. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(2,5-dimetoksifenil)etan-1-amin hidroklorid (151D)	97
4.66. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-feniletan-1-amin hydrochloride hidroklorid (151E).....	98
4.67. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-amin hidroklorid (151G)	98
4.68. 4-(2-Amino-1-(1-benzilindolin-5-il)etil)- <i>N,N</i> -dimetilanilin hidroklorid (151H)	99

4.69. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(4-florofenil)etan-1-amin hidroklorid (151I).....	100
4.70. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(4-bromofenil)etan-1-amin hidroklorid (151J).....	100
4.71. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(furan-2-il)etan-1-amin hidroklorid (151K)	101
4.72. C5-süstitüe <i>N</i> -benzil indol türevlerinde nitro grubunun amin grubuna indirgenmesi için genel prosedür.	102
4.73. 2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-5-il)etan-1-amin (18A)	102
4.74. 2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etan-1-amin (18B)	103
4.75. 2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)etan-1-amin (18C)	103
4.76. 2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-(2,5-dimetoksifenil)etan-1-amin (18D)	104
4.77. 2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-feniletan-1-amin (18E)	105
4.78. 4-(2-Amino-1-(1-benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)etil)fenol (18F)	105
4.79. 2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-amin (18G)	106
4.80. 4-(2-Amino-1-(1-benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)etil)- <i>N,N</i> -dimetilanilin (18H)	107
4.81. 2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-(4-florofenil)etan-1-amin (18I)	107
4.82. 2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-(4-bromofenil)etan-1-amin (18J)	108
4.83. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletıl)indolin O ₂ varlığında <i>t</i> -BuOK/DMSO ile reaksiyonu.	109
4.84. (1-Benzilindolin-5-il)(fenil)metanon (152)	109
4.85. İndolin-5-il(fenil)metanon (153)	110
4.86. (1-benzil-1 <i>H</i> -indol-5-il)(fenil)metanon (154)	110
4.87. C5-süstitüe <i>N</i> -benzil indolin türevlerinin debenzilasyonu için genel prosedür.	111
4.88. 1-(5-(2-Nitro-1-feniletıl)indolin-1-il)etan-1-on (143E)	111
4.89. 5-(2-Nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)indolin (19C)	112
4.90. 5-(1-(2,5-Dimetoksifenil)-2-nitroetil)indolin (19D)	113
4.91. 5-(2-Nitro-1-feniletıl)indolin (19E)	113
4.92. 4-(1-(İndolin-5-il)-2-nitroetil)fenol (19F)	114
4.93. 5-(2-Nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin (19G)	115
4.94. 4-(1-(İndolin-5-il)-2-nitroetil)- <i>N,N</i> -dimetilanilin (19H)	115
4.95. 5-(1-(4-Florofenil)-2-nitroetil)indolin (19I)	116
4.96. 5-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)indolin (19K)	117
4.97. Debenzilasyonu yapılmış olan indolinlerin indol türevlerine oksidasyonu	117

4.98. 5-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)-1 <i>H</i> -indol (21C)	118
4.99. 5-(1-(2,5-dimetoksifenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (21D).....	118
4.100. 5-(2-nitro-1-feniletıl)-1 <i>H</i> -indol (21E).....	119
4.101. 4-(1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-nitroetil)fenol (21F)	120
4.102. 5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)-1 <i>H</i> -indol (21G)	120
4.103. <i>N</i> -(4-(1-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-nitroetil)fenil)- <i>N</i> -metoksi- <i>O</i> -metilhidroksilamin (21H)	121
4.104. 5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (21I)	122
4.105. 5-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (21K).....	122
4.106. C5-süstitüe indol türevlerinde nitro grubunun amin grubuna indirgenmesi için genel prosedür.	123
4.107. 2-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-feniletan-1-amin (22E)	123
5. TARTIŞMA/SONUÇ	125
KAYNAKLAR.....	130
EKLER	135
EK 1.....	135

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

bs	Geniş singlet
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
DMSO	Dimetil sülfoksit
dt	Dubletin tripleti
ee	Enantiyomerik zenginlik (enantiomeric excess)
m	Multiplet
quint	Pentet
ppm	Milyonda bir kısım (Part Per Million)
q	Kuvarted
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
TFA	Trifloroasetik asit
THF	Tetrahidrofuran
DEAD	Dietilazodikarboksilat
CAN	Seryum amonyum nitrat
Boc	<i>tert</i> -bütoksi karbonil
TBAF	Tetrabütilamonyum florür
TEA	Trietilamin
DIPEA	Diizopropil etilamin

ÇİZELGELER DİZİNİ

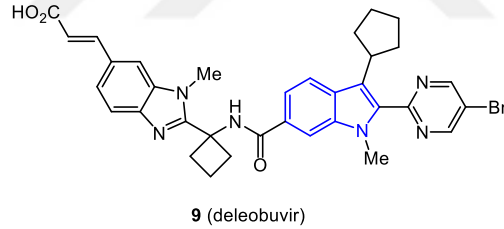
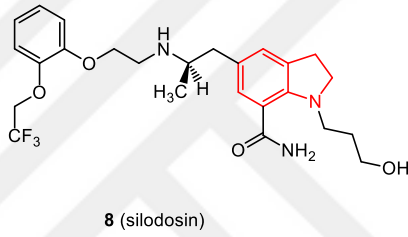
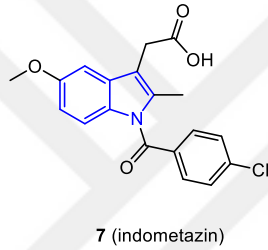
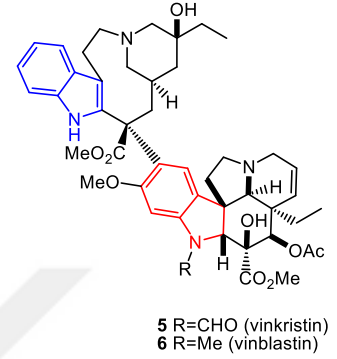
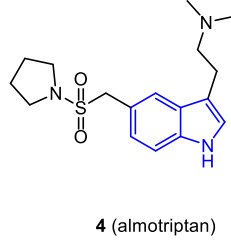
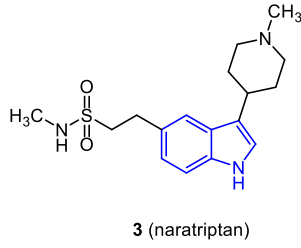
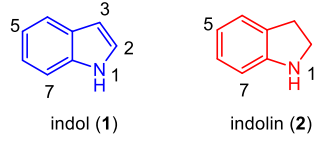
Çizelge 3.1. Genel prosedürler için reaksiyon şartları.....	24
Çizelge 3.2. Sentezlenen nitroalkenler.....	25
Çizelge 3.3. <i>N</i> -Benzilindolin (13) ve <i>trans</i> - β -nitrostiren (14E)’nin reaksiyonu için optimizasyon çalışmaları	29
Çizelge 3.4. <i>N</i> -Benzilindolin (13) ve 2-nitroprop-1-en (14L)’nin reaksiyonu ile ilgili çalışmalar	33
Çizelge 3.5. <i>N</i> -Asetilindolin (72) ve <i>trans</i> - β -nitrostiren (14E)’nin reaksiyonu ile ilgili çalışmalar	35

1. GİRİŞ

1.1. İndolin ve indol türevleri

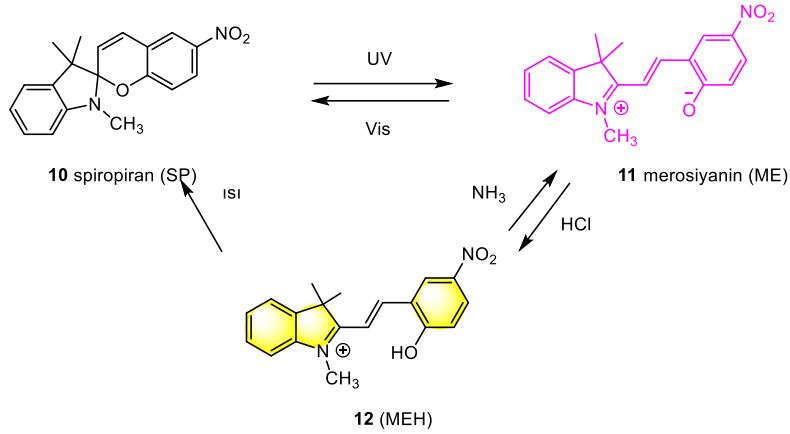
İndol (1) ve indolin (2) türevleri biyolojik aktiviteye sahip sayısız bileşik ve doğal ürünlerdeki yaygın varlığından dolayı ilaç kimyasında ayrıcalıklı yapı iskeletlerinden bir tanesidir (Iagafarova *et al.* 2017) (Şema 1).

İlaç ve teknolojik alanlarda aktivite, sentez ve potansiyel kullanımlarından dolayı, indolin ve indol fonksiyonlanması üzerine yeni dönüşümlerin keşfi hem sentetik organik kimyacılar hem de ilaç kimyacıları arasında ilgi çekmeye devam etmektedir. Yapısında indolin ve indol içeren doğal ürünler ve ilaçlar ile ilgili örnekler Şema 1’de görülmektedir. Naratriptan (3), migren tedavisinde kullanılan triptan sınıfına ait sentetik bir ilaçtır. Şiddetli migren ağrılarına uzun süreli etki gösterebilen seçici serotoninindir (Newman *et al.* 2001). Almotriptan (4), 2001 yılında Amerika’da piyasa sunulmuş migren tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (Williams and Reeder 2004). Hem naratriptan hem de almotriptan C5 süstitüe indol türevleridir. İndometasin (5), şiddetli gut hastalığının standart tedavisinde çoğunlukla önerilen, iltihap sökücü ilaçtır (Schumacher *et al.* 2002). Vinblastin (6) ve Vinkristin (7), Madagaskar deniz salyangozu bitkisinden izole edilmiş dimerik alkaloidlerdir. Önemli sitotoksik aktivite gösterir ve antineoplastik ilaç olarak antitümör tedavisinde kullanılır (Keglevich *et al.* 2012). Silodosin (8), alfa-1 adrenerjik seçici bir antagonistidir ve mesane boynu ve prostat düz kaslarını gevşettiği gösterilmiştir (Kitazawa *et al.* 1995; Barve *et al.* 2013; Yan *et al.* 2013; Simon *et al.* 2014). Bu bileşik, iyi huylu prostat büyümesine bağlı idrar yolu işlev bozukluğu tedavisi için son yıllarda piyasaya sunulmuştur. Deleobuvir (9), kronik Hepatit C virüsünün tedavisinde doğrudan etkili, yapısında indol molekülü içeren antiviral bir ajandır. Aynı zamanda HCV (Hepatit C Virüsü) polimeraz inhibütörüdür (Zeuzem *et al.* 2013; Zhang *et al.* 2014).



Şema 1

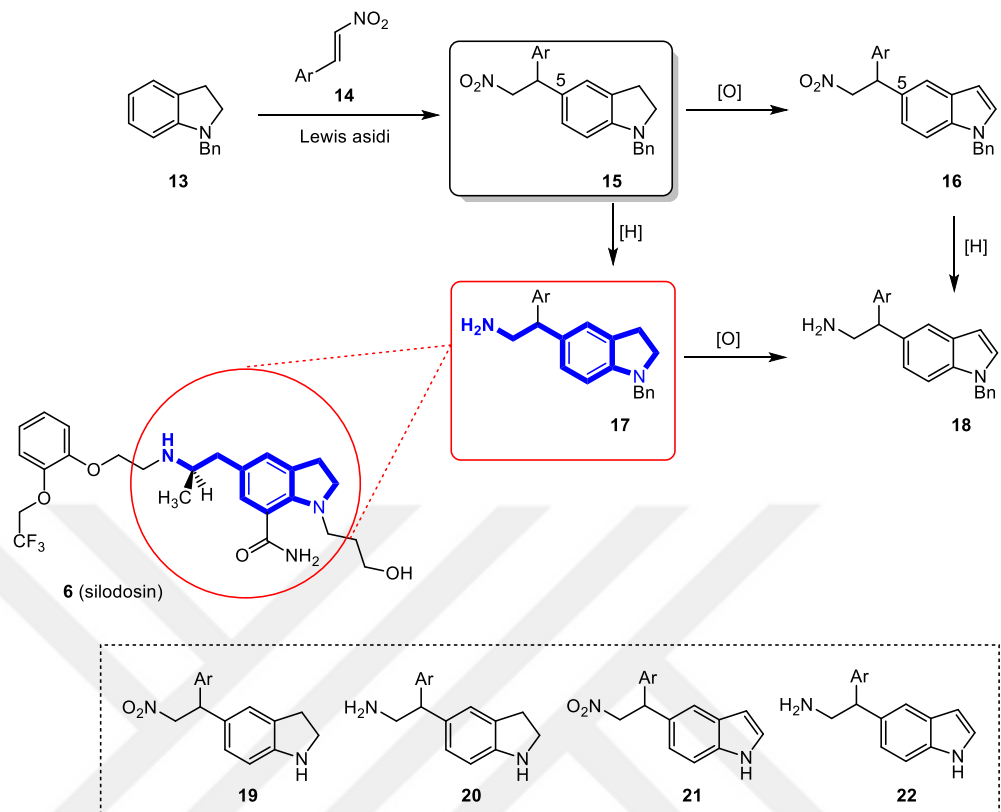
Spiropiranlar (**10**) tıbbi ve teknolojik alanlarda kullanılan fotokromik özellikleri bilinen indolin iskeleti içeren kromofor moleküllerdir (Berkovic *et al.* 2000; Lukyanov and Lukyanova 2005) (Bertelson 2002) (Benard and Yu 2000) (Şema 2). Spiropiran (**10**)'ın Şema 2' deki gibi iki izomerik halde bulunması mümkündür. Halkanın kapalı olduğu ve daha az polar spiropiran formu (SP) ve halkanın açıldığı daha fazla polar olan merosiyanin (**11**) (ME) formu şeklinde gösterilebilir. Ayrıca asidik koşullar altında merosiyanin formunun protonlanması ile de **12** numaralı bileşik (MEH) ortaya çıkabilir. Bu bileşik de amonyak ile muamele edilerek merosiyanin formuna dönüşebilir veya ısı işlem sonucu tekrar spiropiran formuna dönüştürülebilir (Nam *et al.* 2014).



Şema 2

1.2. Çalışmanın Amacı

İndol ve indolin türevlerinin sentezi ile ilgili olan, daha önce doktora tez çalışmasında başlanılan çalışmanın (Kılıç, 2015) kapsamının genişletilmesi hedeflendi. Bu tez çalışmasında indolin molekülünün Michael katılma tepkimesiyle alkilasyonun kapsamlı bir şekilde araştırılması ve C5 süstitüe indolin türevlerinin hazırlanması için uygun bir yöntemin geliştirilmesi temel amaç olarak belirlendi (Şema 3). Alkilasyon için, ılıman reaksiyon şartları, birçok fonksiyonel grubu tolere edebilme özelliklerinden dolayı Michael akseptörleri olarak aril-nitroalkenlerin kullanılması planlandı. Çalışmanın diğer bir önemli hedefi ise C5 süstitüe indolinlerin oksidasyonu ile ilgili indol türevlerinin hazırlanması olarak belirlendi (Şema 3). Böylece iyi huylu prostat büyümesi hastalığının tedavisinde etkinliği ile diğer ilaçlar içerisinde ön plana çıkan silodosin molekülünün sentezinde kritik öneme sahip ara ürün amin bileşiğinin yeni türevlerine kolay bir erişimin sağlanması hedeflendi (Şema 3).

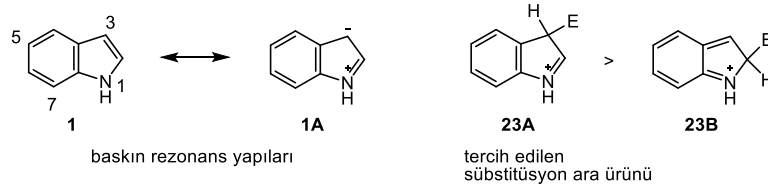


Şema 3

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. İndol'ün Reaktivitesi

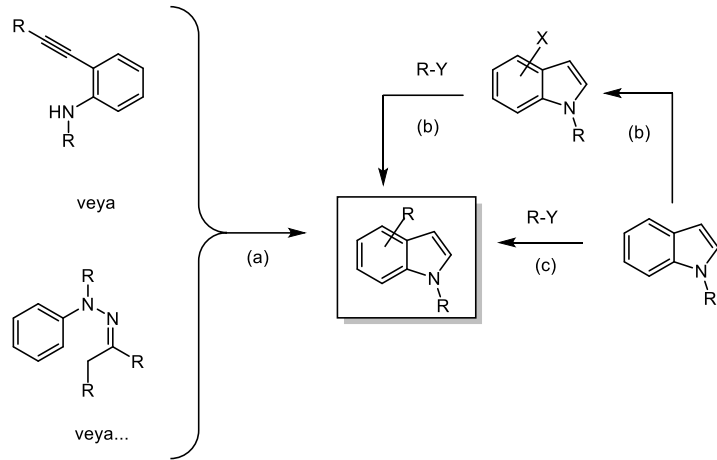
İndol π elektron yoğunluğu bakımından zengin bir heteroaromatik sistemdir (Şema 1). Bu yüzden de protonasyon, halojenasyon, alkilasyon ve açılasyon gibi elektrofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonlarına karşı son derece reaktiflerdir. **23A** ve **23B** ara ürünleri kıyaslandığında benzen halkasının aromatikliğinin bozulmamasından dolayı **23A** daha kararlı bir araüründür. Böylece halkanın 3-pozisyonun elektron yoğunluğu daha fazladır ve indol elektrofilik süstitüsyon tepkimelerini seçici olarak 3-pozisyonundan vermektedir (Şema 4). Bu yüzden indol ile ilgili çalışmaların büyük bir kısmı C3 pozisyonunu kapsarken, N1 ve C2 pozisyonlarının türevlendirilmesi ile ilgili çalışmalar çok daha azdır. Yine indol molekülünün benzen halkasının türevlendirilmesi ile ilgili çalışmalar da sınırlı sayıdadır.



Şema 4

2.2. İndolin ve İndol Türevlerinin Sentezi

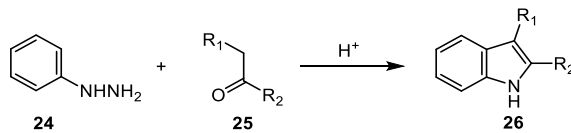
İndol sentezi için yeni yöntemler geliştirilme çabası bir asırdan fazla süregelmiştir. İndolin ve indol türevlerine yeni ve etkili sentetik yollar geliştirmek araştırmacılar için iyi bir motivasyon kaynağıdır. İndollerin sentezi için iki temel strateji vardır. Bunlardan birincisi siklizasyon reaksiyonları ile indol halkalarının doğrudan sentezi (a), diğeri ise indolün kendi iskelet yapısının modifikasyonu ile türevlendirilmesidir (b, c) (Sandtorv 2015; Yang *et al.* 2017) (Şema 5).



Şema 5

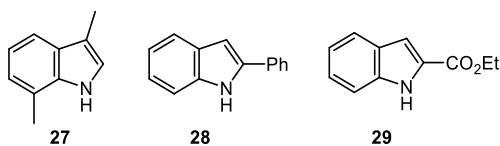
2.2.1. Halka sistemlerinin doğrudan sentezi

İlk stratejik yaklaşımla ilgili olarak indol sentezi için birçok isimli reaksiyon bilinmektedir. Bunlardan birisi Fischer indol sentezidir (Fischer and Hess 1884; Fischer 1886). Bu sentez en eski indol sentez yöntemidir. Bu yöntemle asidik şartlarda fenilhidrazin ile bir aldehit ya da ketonun reaksiyonundan özellikle 2- ve 3-pozisyonlarında süstitüent içeren indoller sentezlenmektedir (Şema 6). Diğer isimli reaksiyonlar ise Bartoli, Bischler-Möhlau, Gassman, Fukuyama, Hemetsberger, Julia, Larock, Leimgruber-Batcho, Madelung, Nenitzescu, Baeyer-Emmerling, Reissert ve Sundberg indol sentez yöntemleridir (Taber and Tirunahari 2011) (Inman and Moody 2013)



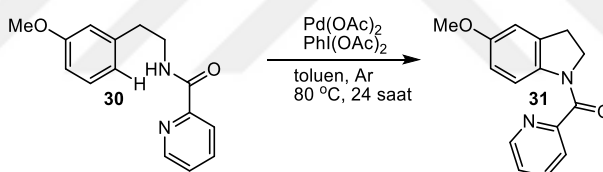
Şema 6

Bartoli indol sentezi, özellikle 7-süstitüe indoller için en esnek ve en kısa yollardan birisidir (Şema 7). Bischler-Möhlau indol sentezi 2-aril-indol sentezinde, Hemetsberger reaksiyonu ise indol-2-karboksilik esterlerin sentezinde kullanışlıdır (Şema 7).

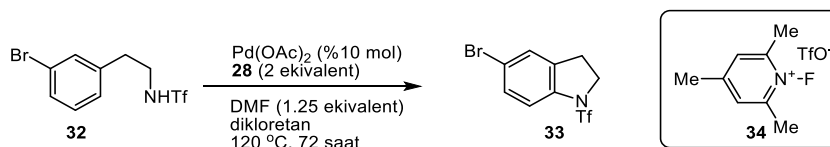


Şema 7

İndolin ve indol türevleri birbirleriyle kıyaslandığında indolin türevleri için az sayıda sentez yöntemi vardır. Aşağıda indolin sentezi üzerine yapılan bazı çalışmalar verilmiştir. He ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada paladyum katalizli molekül içi C(sp²)-H aminasyon yoluyla indolin molekülünün sentezi, yüksek verim, ılıman reaksiyon şartları ve ucuz reaktifler kullanılarak etkili bir şekilde gerçekleştirilmiştir (He *et al.* 2012) (Şema 8). Mei ve arkadaşları tarafından tek ve iki elektronlu oksidantlar kullanılarak paladyum katalizli olarak, C-H bağlarının moleküllerarası aminasyon üzerinden indolin sentezi rapor edilmiştir (Mei *et al.* 2009) (Şema 9).

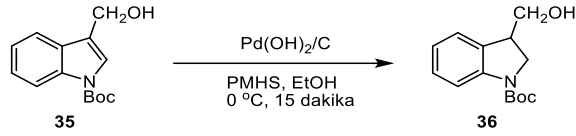


Şema 8



Şema 9

İndolin türevlerinin sentez yöntemlerinden birisi de indollerin indirgenmesidir. Chandrasekhar ve arkadaşları, *N*-(*tert*-butoksikarbonil)indoller oda sıcaklığında polimetilhidrosiloksanın (PMHS) varlığında paladyum katalizli indirgenmesinden iyi verimlerle ilgili indolinleri elde etmişlerdir (Chandrasekhar *et al.* 2007) (Şema 10).



Şema 10

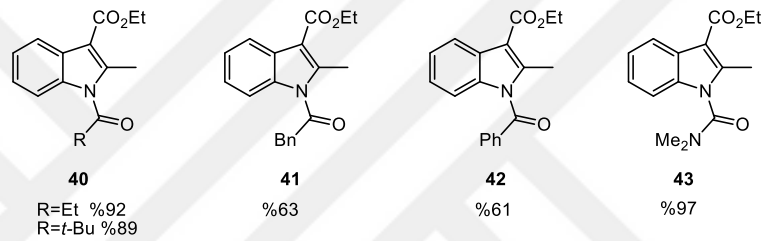
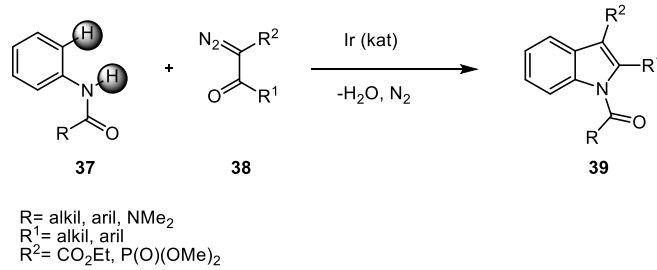
C-H bağlarının geçiş metallerinin varlığında doğrudan katalitik fonksiyonellendirilmesi, sentetik kimyada birçok yenilik sağlamıştır. C-H aktivasyonu özellikle tıbbi ve materyal biliminde çeşitli moleküllerin mimarisine hızlı bir şekilde olanak sağlamıştır.

Kimyasal sentezlerde fonksiyonel grup olarak C-H bağı oluşturma fikri yaygındır fakat C-H bağının güçlü ve bölge seçici (regioselektif) reaktivite göstermemesi araştırmacılar için temel bir sorunu temsil eder. Bu bölge seçicilik moleküldeki yönlendirici grubun, C-H bağının yakınında şelat oluşturarak metal merkezli bir reaktivite sağlanmasıyla hassas bir şekilde kontrol edilir. C-H seçici bağının fonksiyonellendirilmesi, yönlendirici grup olarak birçok fonksiyonel grubun değerlendirilmesi için olanak sağlar. Bu grupların birçoğu metal koordine atom olarak azot içerir (Ştefane *et al.* 2017).

Son yıllarda C-H aktivasyon reaksiyonlarında birçok farklı katalizör denemeleri ile organik sentezler başarılı bir şekilde ortaya konulmuştur. Bu reaksiyonlarda katalizör olarak rodyum(III) (Chan *et al.* 2012; Kim *et al.* 2015; Sharma *et al.* 2015; Shi *et al.* 2015; Zhao *et al.* 2015), kobalt, nikel, rutenyum, iridyum (Patel and Borah 2017) (Zhao *et al.* 2015), rutenyum(III) (Molnar and Papp 2016), manganez, paladyum (Gensch *et al.* 2016), Pd(OAc)₂ ve Ag₂CO₃ (Peng *et al.* 2015) kullanılmaktadır. C-H aktivasyonu ile ayrıca arilasyon (heteroarilasyon), olefinasyon, karbonilasyon, açılasyon, aminasyon, amidasyon, alkoksilasyon, halojenasyon, triflorometilasyon, hidroksilasyon ve olefin anulasyonu da başarı ile gerçekleştirilen reaksiyonlardandır (Chen *et al.* 2015).

C-H aktivasyon çalışması ile ilgili olarak Patel ve Borah (2017) yakın zamanda hazır bir şekilde elde edebildikleri asetanilit ve diazo bileşiklerinden indol türevlerinin tek kapta sentezini geliştirmişlerdir (Şema 11). Bu Ir(III) katalizli C-H alkilasyon ve annulasyon reaksiyonu ılıman koşullar altında yürümüştür ve yan ürün olarak su ve moleküler azot

açığa çıkmıştır. Bu yöntem ile asetil, pivolil ve benzoil gibi grupları içeren çeşitli N-sübstitüe indol türevleri sentezlenmiştir (Patel and Borah 2017).



Şema 11

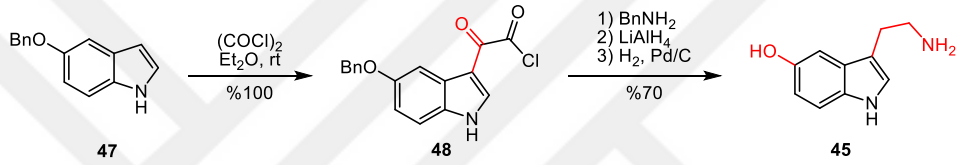
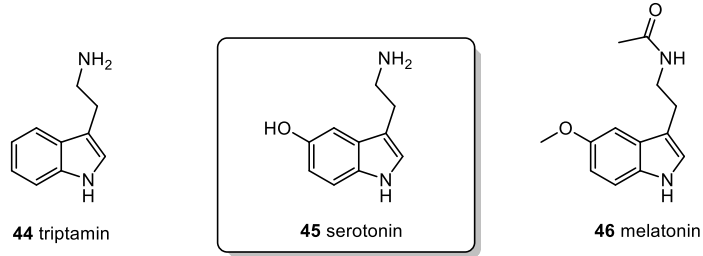
2.2.2. İndol'ün türevlendirilmesi

İndol'ün pirol halkasının türevlendirilmesi

Benzen ve pirol halkasının kaynaşık halde olduğu indol, π -elektron yoğunluğu bakımından zengin bir sistemdir ve bundan dolayı protonasyon, halojenasyon, alkilasyon ve açılasyon gibi klasik elektrofilik aromatik sübtitüsyon reaksiyonlarına karşı son derece reaktiftir (Gribble 2003; Sundberg 2012).

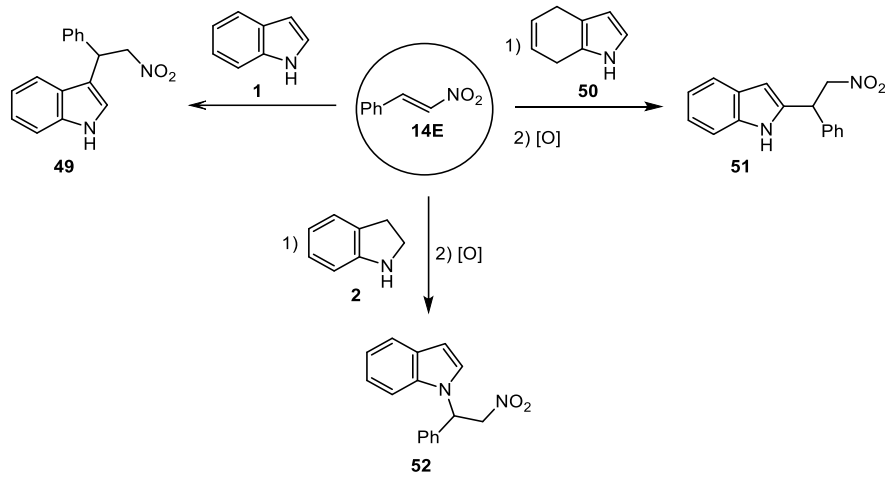
Nörotransmitter serotonin ve doku hormonu olarak bilinen melatonin, biyolojik olarak aktif triptamin türevlerindendir ve bunların sentezi indolün elektrofilik aromatik sübtitüsyon reaksiyonları için iyi bilinen örneklerdendir (Khedkar *et al.* 2004) (Şema 12). Keton ve asit klorürleri içeren bir dizi bileşiğin indol ile reaksiyonu sonucu triptaminler oluşur (Speeter and Anthony 1954). Örneğin, indol ve okzalil klorür

arasındaki kullanışlı ve yüksek verimle gerçekleşen bu reaksiyon, merkezi sinir sisteminde önemli rol oynayan serotonin sentezinde faydalı hale gelmiştir (Şema 12).



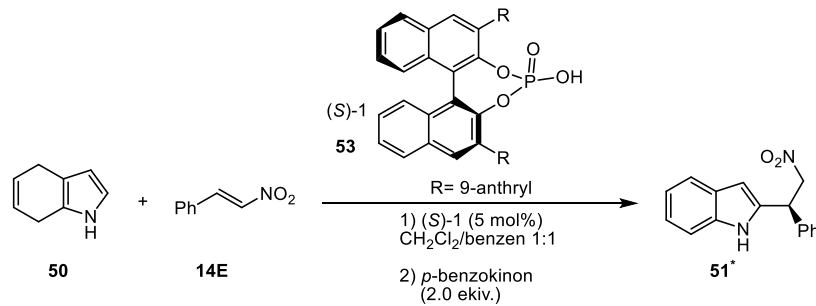
Şema 12

İndol kimyasında karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağı oluşturmak için en önemli yöntemlerden birisi Michael katılma reaksiyonudur (Saracoglu 2007). Friedel-Crafts alkilasyonu da denen konjuge katılmalarda kiral ve akiral Brønsted asitleri, organokatalizörler, organometalik katalizörler ve Lewis asitleri katalizör olarak kullanılırlar. Konjuge katılmalarda en yaygın kullanılan Michael akseptörlerden birisi olan nitroalkenler ile indol ve türevlerinin C3 pozisyonundan tepkimeleri yaygın bir şekilde incelenmiştir (Bandini *et al.* 2002; Chakrabarty *et al.* 2004). İndol halkasının reaktivitesinden dolayı N1 ve C2 pozisyonlarını türevlendirmek daha zordur. Konjuge katılmaları kullanarak indol N1 pozisyonunun türevlendirilmesinde de Saraçoğlu ve grubu (Bayindir *et al.* 2010; Kilic *et al.* 2012) yine etkili bir yöntemi ilk defa literatüre kazandırmışlardır (Şema 13). İndolin ilk önce β -nitrostiren gibi akseptörler ile Michael katılma tepkimesine sokularak N1 alkillenmiş indolin türevleri elde edilmiş ve bu türevlerin oksidasyonu ise N1 alkil indollerini vermiştir.



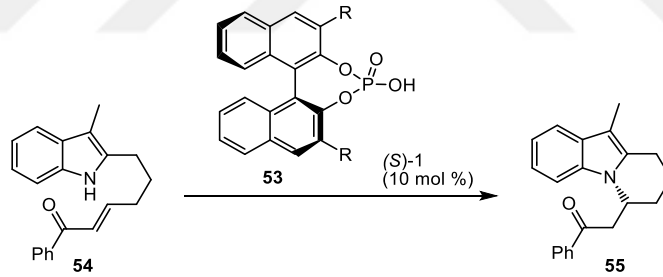
Şema 13

İndolün C2 pozisyonunun türevlendirilmesi Çavdar ve Saraçoğlu (2005) tarafından dolaylı yollarla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada indol molekülünün Birch indirgenmesiyle elde edilen 4,7-dihidroindol (50) molekülünün çeşitli Michael akseptörleri ile reaksiyonu ve ardından oksidasyon basamağı ile 2-süstitüe indoller yeni ve etkili bir yöntem ile elde edilmiştir. C2 pozisyonu C3 pozisyonundan daha reaktif olan 4,7-dihidroindol molekülünün pirol-tipi reaksiyon vermesi esasına dayanan yöntemin kullanılmasıyla rasemik ve enantiyomerik formda yeni 2-süstitüe indol türevlerinin sentezi başarılmıştır (Çavdar and Saraçoğlu 2005) (Şema 13). Aynı yöntemi kullanılarak C2 süstitüe indol türevi 51'nin en son sentezlerinden birisini, Sheng ve grubu tarafından kiral binaftol türevi fosforik asit katalizli olarak sentezlemişlerdir (Sheng *et al.* 2009) (Şema 14).

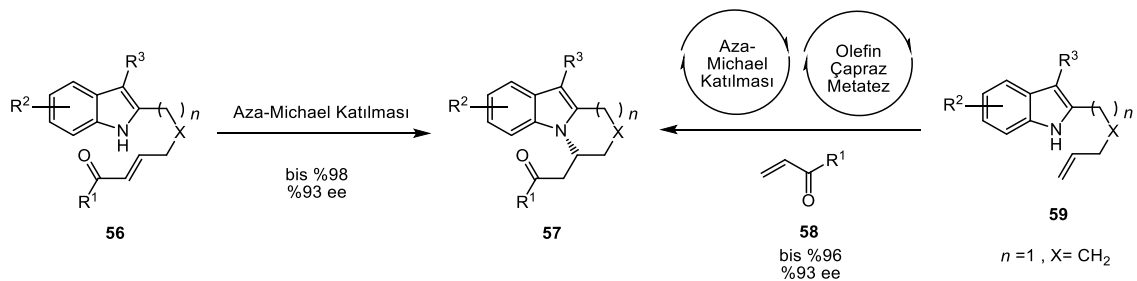


Şema 14

Enantiyomerik olarak saf indol türevlerinin, Michael reaksiyonları ile sentezi için araştırmacılar tarafından yoğun çaba gösterilmiştir. İndolün üç reaktif pozisyonları (N1, C2 ve C3) arasında en reaktif olan C3 bölgesi üzerine yapılan C3 alkilasyon ürünleri büyük ölçüde dikkat çekmektedir (Cai *et al.* 2010). Son yıllarda indolün enantiyomerik C2 alkilasyon ürünleri asimetrik Pictet-Spengler reaksiyonu, 2-indolil-trifloroborat tuzlarının alkilasyonu ve 4,7-dihidroindollerin Friedel-Crafts alkilasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Fakat doğal alkaloidler ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin motiflerinde oldukça yaygın olmasına rağmen, indolün enantiyoselektif N1 alkillenmiş ürünleri nadiren çalışılmıştır. Bununla ilgili olarak indollerin birkaç moleküllerarası aza-Michael reaksiyonları Cia ve grubu tarafından başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Kiral fosforik asit katalizörü kullanılarak mükemmel verim ve yüksek enantiyomerik seçicilikle heterosiklik ürünler elde edilmiştir (Şema 15). Ayrıca sentezlenen polisiklik indoller aynı zamanda olefin çapraz metataz ve moleküliçi aza-Michael reaksiyonlarıyla da inşa edilmiştir (Cai *et al.* 2010) (Şema 16).

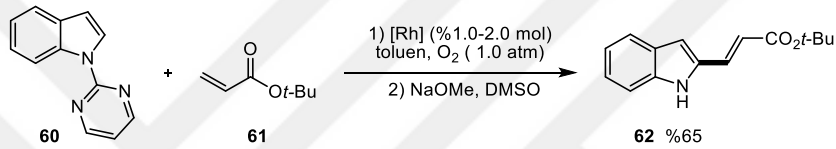


Şema 15

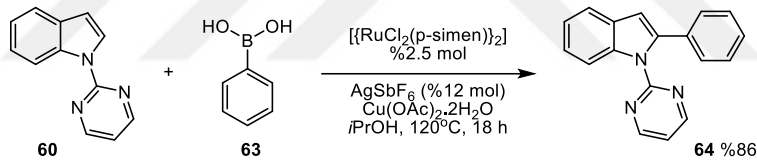


Şema 16

Yang ve grubu indollerin alkenlerle doğrudan seçici rodyum (III) katalizli C2 alkilasyon reaksiyonunu tek oksidant olarak moleküler oksijen kullanarak geliştirdi. Bu çalışma ile rodyum/oksijen katalitik sistemi alken ve indollerin çok sayıda türevine uygulanabildi. Pirimidil grubunun C2 yönlendirici olarak görev yaptığı bu yöntem çeşitli C2 alkillenmiş indol ve piroller için yeni bir sentez yöntemi sağlamıştır (Yang *et al.* 2014) (Şema 17). Sollert ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise aynı çıkış bileşiğinden indoller ve pirollerin rutenyum katalizli C2 arilasyon ürünlerinin sentezi bu kez oksidatif koşullar altında boronik asit kullanılarak rapor edilmiştir (Sollert *et al.* 2015) (Şema 18).

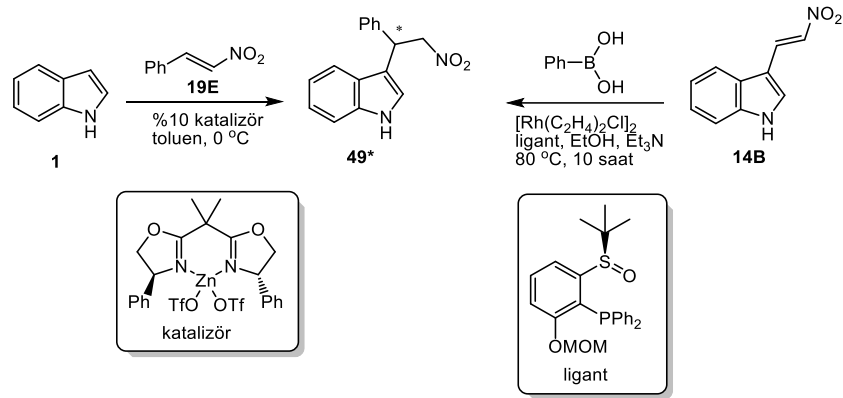


Şema 17



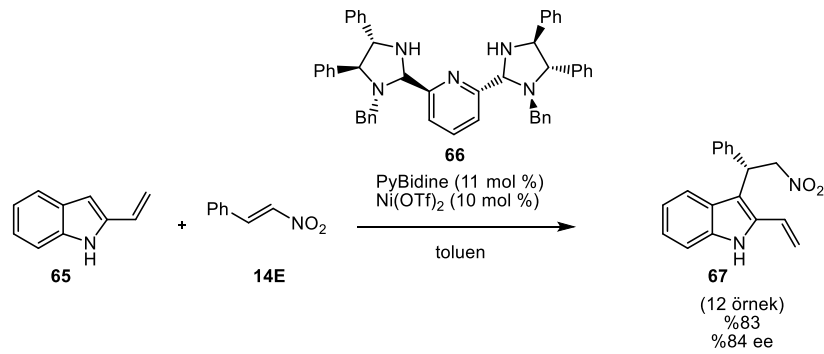
Şema 18

İndolilnitroetan molekülü **49**'ın organokataliz veya organometalik katalizli kiral sentezi için birçok yaklaşım bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birisinde Jia vd. (2006), Zn(II)-bisoksazolin kompleksleriyle katalizlenmiş nitroalkenler ile indollerin asimetrik Friedel-Crafts alkilasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Jia *et al.* 2006) (Şema 19). Xing vd. (2012) ise indolilnitroalkenlere arilboronik asitlerin rodyum-katalizli konjuge katılma tepkimelerini gerçekleştirerek mükemmel bir verim ve enantiyoselektiviteyle kiral indolilnitroetanları sentezlemişlerdir (Xing *et al.* 2012) (Şema 19).



Şema 19

Özellikle son yıllarda süstitüe kiral indollerin sentezi için yeni sentetik metodlar hızla geliştirilmiştir. Takayoshi ve grubu 2-vinilindollerin kiral kompleks bis(imidazolidin)piridin (PyBidine)-Ni(OTf)₂ ile katalizli asimetrik Friedel-Crafts reaksiyonundan, yüksek enantiyoselektiviteye sahip kiral indollerini sentezlemişlerdir. Molekülde 2-vinil fonksiyonelliği korunmuştur ve bu eşsiz kiral yapı iskeleti, 2-vinilindollere çeşitli dönüşümler için metot sunmuştur (Arai *et al.* 2017) (Şema 20).

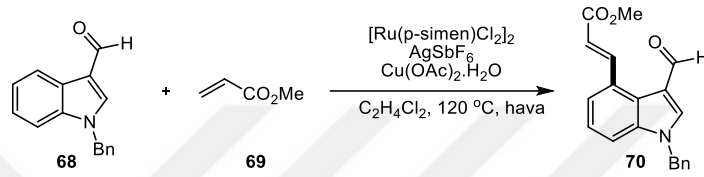


Şema 20

İndol'ün Benzen Halkasının Fonksiyonellendirilmesi

İndol molekülünün benzen halkasının türevlendirilmesi için kısa sentetik bir yol belirlemek oldukça zordur. Bu yüzden indoller arasında C4 süstitüe indoller organik sentezlerde ilgi çekici sentetik yapılardır ve ayrıcalıklı yapı iskeleti olarak bilinir.

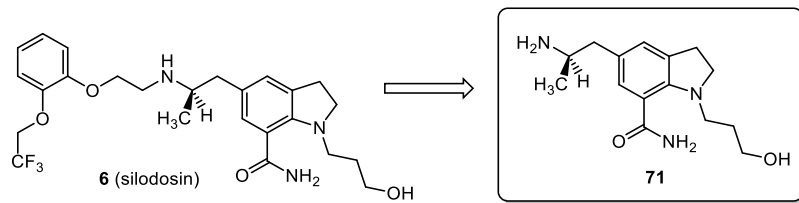
Bununla ilgili olarak Lanke ve grubu ılıman şartlar altında Ru katalizliğinde ağız açık bir balonda bir aldehit bileşiğinin yönlendirici grup olduğu indol molekülünün 4-pozisyonunu regioselektif olarak fonksiyonellendirmişlerdir. Sentezlenen bu C4 süstitüe indol türevleri ergot alkoloitleri olarak bilinen, biyolojik olarak aktif ve ilaç olma potansiyeline sahip moleküllerin iskeletini oluşturmaktadırlar. (Lanke and Prabhu 2013) (Şema 21).



Şema 21

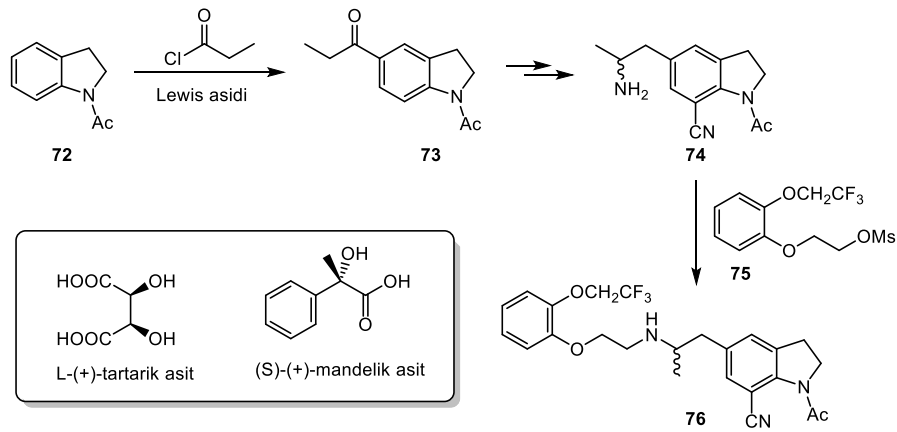
İndolin molekülünün C5 türevlendirilmesi ile ilgili literatürde silodosin sentezi mevcuttur. Silodosin sentezi için çoğu patent olmak üzere birkaç kimyasal strateji geliştirilmiştir.

Silodosin, disüri tedavisinde ve üriner rahatsızlıklar için terapötik bir madde olarak 1995’de keşfedilmiş olan (*R*)-konfigürasyonuna sahip bir ilaçtır (Kitazawa *et al.* 1995). Silodosin, seçici olarak α 1A-adrenoseptör (AR) antagonistidir ve iyi huylu prostat büyümesi ile ilgili disüri tedavisinde halen kullanılmaktadır (Kitazawa *et al.* 1995; Barve *et al.* 2013; Yan *et al.* 2013; Simon *et al.* 2014). Enantiyomerik saf silodosine ulaşmak için yaygın yaklaşım kiral amin anahtar molekülü **71**’ün sentezlenmesidir (Şema 22).



Şema 22

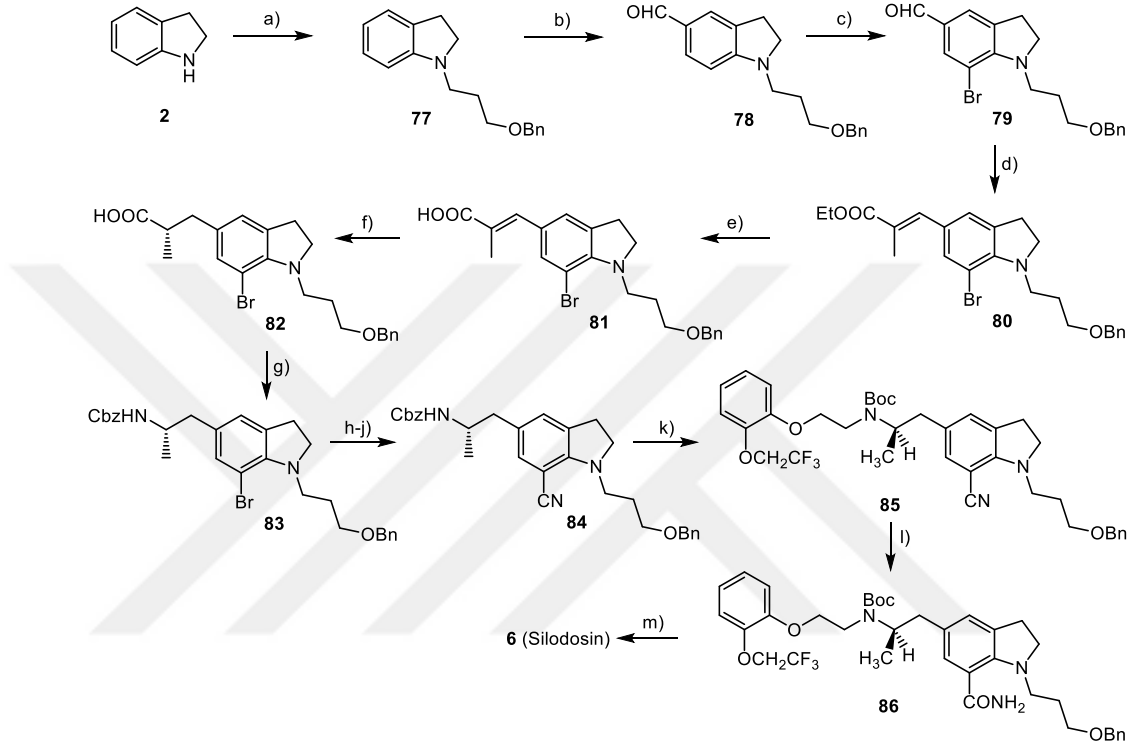
Silodosin ile ilgili iki patentte (Kitazawa *et al.* 1995; Barve *et al.* 2013) indolin iskeletinin en kritik basamaklardan birisi olan C5 pozisyonundaki alkilamin fonksiyonel grubunun moleküle takılması için başlangıç reaksiyonu asetilindolin **72**'ün Lewis asidi varlığında açılasyonudur (Şema 23). Açılasyonu sırasıyla ketonun brominasyonu, ketonun indirgenmesi, halkanın nitrolanması, nitro grubunun amin grubuna indirgenmesi, amin grubunun Sandmeyer reaksiyonu ile nitrilin halkaya bağlanması, bromun azid ile süstitüsüyonu ve azidin amin grubuna indirgenmesi takip etmiştir. Ayrıca nitril grubu hidroliz edilerek amit fonksiyonel grubuna dönüştürülmüştür. Bu patent çalışmalarında rasematların kinetik rezolüsyonu L-(+)-tartarik asit ve (+)-mandelik asit ile oluşturulan diastreoizomerik tuzların ayrılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Tuzların ayrılması, tartarik asidin kullanıldığı çalışmada kolon kromatografisi ile, mandelik asidin kullanıldığı çalışmada ise kristalizasyon ile sağlanmıştır. Barve ve grubu ticari olarak elde edilebilen **65** ve **66**'den bilinen yolla **67**'i sentezleyerek ultrasonikasyon ve (S)-(+)-mandelik asit kullanarak basit bir diastreoizomerik kristalizasyonu ile amin bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Barve *et al.* 2013) (Şema 23).



Şema 23

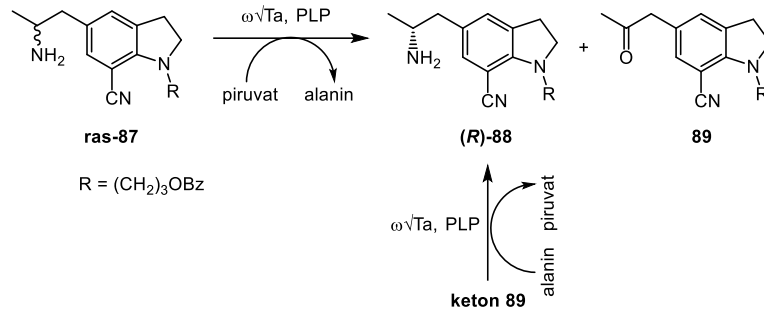
Silodosinin asimetric bir sentezi yine yakın bir zamanda Yan ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada amin bileşiği α,β -doymamış karboksilik asidin kiral katalizör olarak Ir-SIPHOX varlığındaki katalitik hidrojenasyonu ve Curtius düzenlenmesi ile yüksek verimle elde edilmiştir (Yan *et al.* 2013) (Şema 24). Silodosin amin ara ürününün enzimatik asimetric sentezi üzerine bir çalışma Simon ve arkadaşları

tarafından rapor edilmiştir (Şema 25). Çeşitli ω -transaminaz (ω TA) enzimleriyle hem rasemik aminden hem de ketonun kinetik rezolüsyon ve asimetrik redüktif aminasyon reaksiyonları ile enantiyosaf amin bileşiği elde edilmiştir (Simon *et al.* 2014).



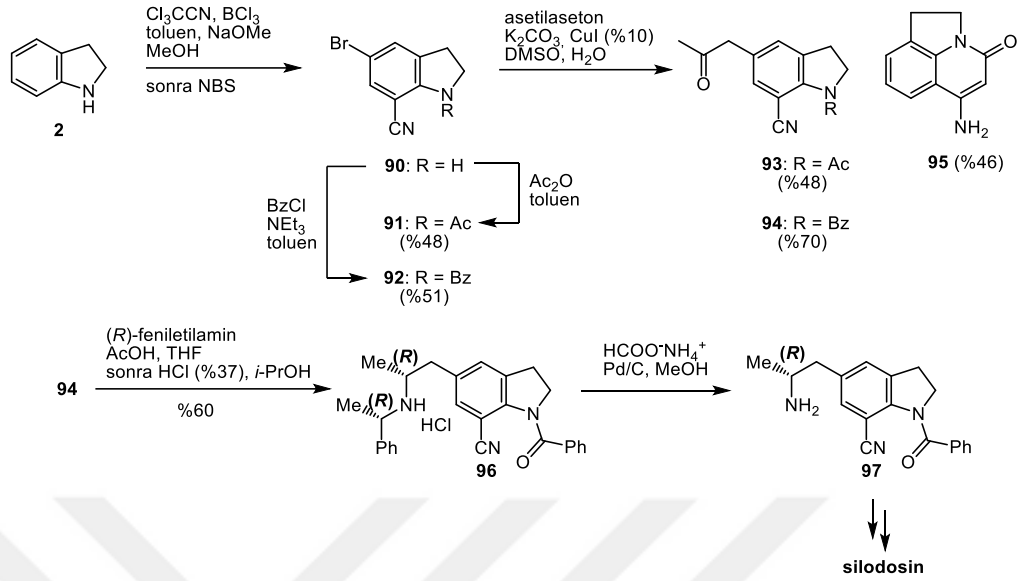
Şema 24

Şema 24 silodosin sentezi için reaksiyon şartları: a) $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, DIPEA, NaI, DMF, 100 °C, 3.5 saat; b) POCl_3 , DMF, 35 °C, 3 saat; c) Br_2 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 2.5 saat; d) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$, toluen; e) NaOH, MeOH, 40 °C, 3 saat; f) Ir-SIPHox, H_2 , MeOH; g) Difenilfosforil azid (DPPA), PhCH_2OH , 70 °C, 10 saat; h) CuCN , DMF, 120 °C, 20 saat; i) H_2 , Pd/C, MeOH, oda sic., 3 saat; j) 2-(2-(2,2,2-trifloretoksi)fenoksi)etil 4-metilbensensülfonat, toluen, ısı, 18 saat; k) Boc_2O , NaHCO_3 , 1,4-dioksan, oda sic., 2 saat; l) H_2O_2 , 5 N NaOH, DMSO, oda sic., 12 saat m) H_2 , Pd/C, 6 N HCl, MeOH.



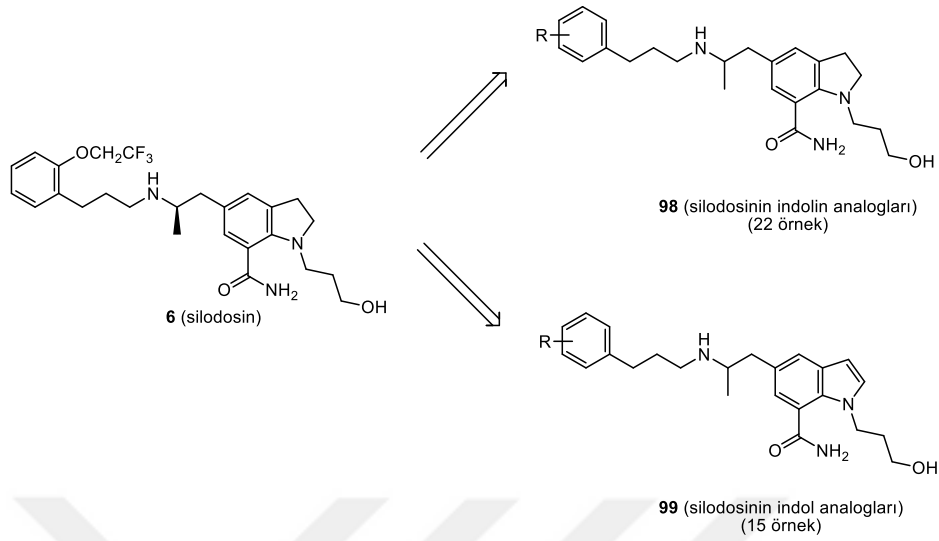
Şema 25

Calogero ve grubu ticari olarak temin edilebilen indolin molekülünden başlayarak silodosinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şema 26). Bu çalışmanın temel stratejisi Cu^{+1} -katalizli C–C arilasyonu, regioselektif siyanürleme ve diastereoselektif redüktif aminasyonuna dayanmaktadır. Diastereoizomerik karışımın seçimli kristalleştirmesi ile de enantiyosaf bileşik elde edilmiştir. İndolinin regioselektif olarak siyanasyonu ve ardından brominasyon ile bileşik **90** elde edilmiştir. Asetil grubuyla korunmuş **90**'nin asetilaseton ile Cu^{+1} -katalizli reaksiyonundan hedeflenen homobenzilik keton **93** ile birlikte molekül içi 6-(*C-enolendo*)-ekzo-dig Claisen-tipi kondenzasyon üzerinden istenmeyen trisiklik 4-aminopiridin-2-on **95** (%46) bileşiği de oluşmuştur. Öte yandan benzoil ile korunmuş **92** daha iyi sonuç vermiştir. Bir sonraki sentez basamağı ucuz bir reaktif olan (*R*)-1-feniletilamin ile homobenzilik keton **94**'nin diastereoselektif redüktif aminasyonudur. Farklı indirgeyicilerin kullanıldığı reaksiyonda hem seçicilik hem de diastereoizomer oranı anlamında en iyi sonuç reaksiyon ortamında hazırlanan $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ ile elde edilmiştir. Bileşik **96**, diastereoizomerik karışımdan hidroklorür tuzu oluşumu ve 2-propanoldan kristalizasyondan sonra yüksek kimyasal ve diastereoizomerik saflıkta elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen enantiyosaf amin **96**, hidrojen-transfer debenzilasyon ile birincil amin **97**'ye dönüştürülmüştür. Bilinen reaksiyon basamaklarıyla birlikte toplamda 11 basamakta ve toplam %10 verimle silodosin sentezlenmiştir (Calogero *et al.* 2015).



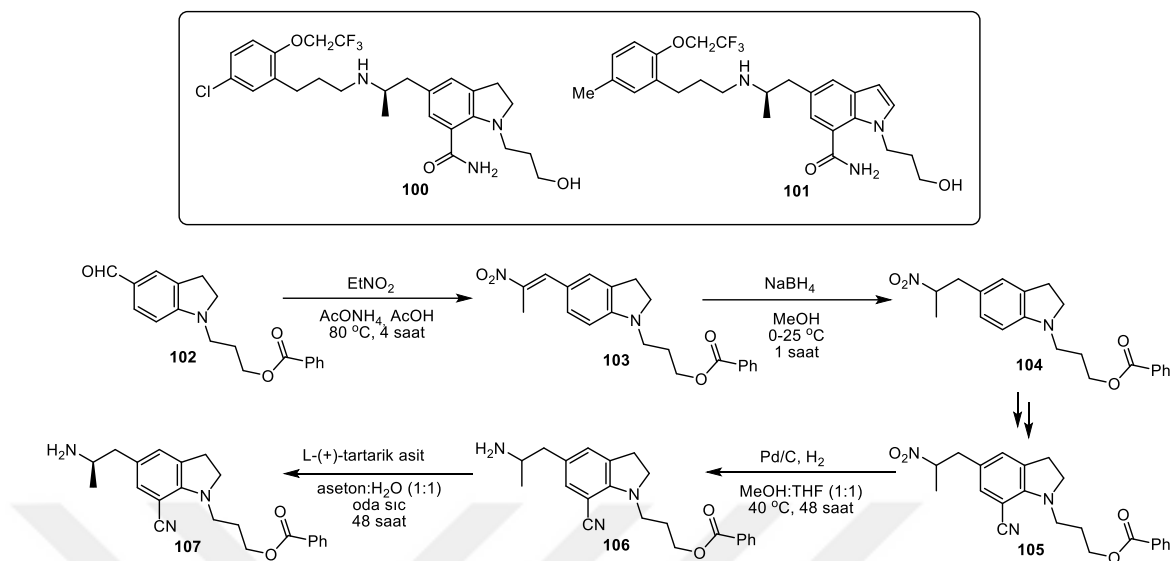
Şema 26

Silodosin hâlihazırda ilaç olarak satılmasına rağmen, silodosinin yapı-aktivite ilişkisi ile alakalı çalışmalar son derece sınırlıdır. Bunun yanı sıra, silodosin hala ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi gibi kardiyovasküler yan etkiler ile de ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, silodosinin yapısal modifikasyonlarını hazırlanması yan etkilerinin değerlendirilmesi bakımından oldukça önemlidir. Bu yüzden, iyi huylu prostat büyümesi (BPH) tedavisi için güçlü ve seçici α_{1A} -adrenoseptör antagonistleri olarak hem indolin hem de indol türevlerinin tasarım, sentez ve biyolojik değerlendirilmesi üzerine bir çalışma ilk defa Zhao ve arkadaşları tarafından yakın bir zamanda yayınlanmıştır (Şema 27).



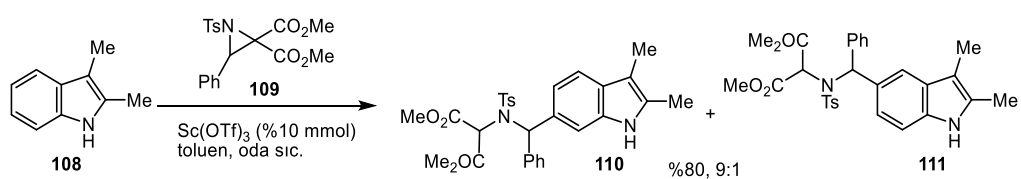
Şema 27

Bu çalışmada, (*R*)-**100** ($IC_{50} = 2.7$ nM, $\alpha_{1B}/\alpha_{1A} = 640.1$, $\alpha_{1D}/\alpha_{1A} = 408.2$) ve (*R*)-**101** ($IC_{50} = 1.9$ nM, $\alpha_{1B}/\alpha_{1A} = 1506$, $\alpha_{1D}/\alpha_{1A} = 249.6$) bileşikleri son derece seçici ve güçlü α_{1A} -AR antagonist olduğu ve ilaç olarak pazarlanan silodosin ($IC_{50} = 1.9$ nM, $\alpha_{1B}/\alpha_{1A} = 285.9$, $\alpha_{1D}/\alpha_{1A} = 14.4$) ile karşılaştırıldığında hücre bazlı kalsiyum tayinlerinde benzer aktivite ve daha iyi seçicilik göstermişlerdir (Şema 28). İzole edilmiş sıçan dokularıyla yapılan fonksiyonel analizlerde, bu bileşikler aynı zamanda yüksek potansiyel ve üro-seçicilikte sergilemişlerdir. Şema 27’de belirtilen silodosinin çok sayıdaki türevinin sentezinde çıkış bileşiği olarak indolin kullanılmıştır. Bazı anahtar bileşiklerin sentezi Şema 28’de verilmiştir. Sentezlerde kritik bir öneme sahip nitroalken bileşiği **103**, indolin aldehit **102** ve nitroetanin kondenzasyonundan elde edilmiştir. Alken ilgili nitroalkana sodyum borhidrür ile indirgenmiştir. Nitro grubu katalitik hidrojenasyon ile ilgili amin bileşiğine indirgenirken, amin bileşiğinin kinetik rezolüsyonu L-(+)-tartarik asit kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Zhao *et al.* 2016).



Şema 28

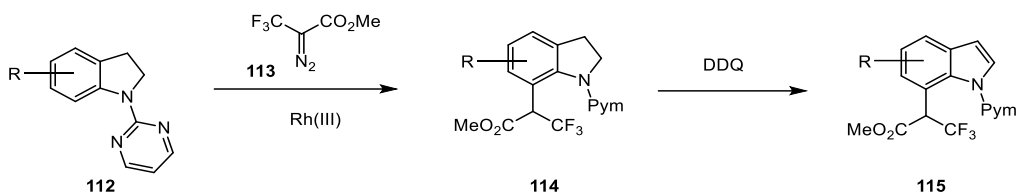
İndollerin C6 fonksiyonizasyonu ile ilgili bir çalışma Liu ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada çeşitli *N*-tosil aziridinler ve 2,3-disüstitüe indollerin ılıman şartlar altında Sc(OTf)_3 katalizörlüğündeki reaksiyonundan doğrudan C6 alkilasyon ürünleri elde edilmiştir (Liu *et al.* 2014) (Şema 29). Ancak bu reaksiyonda C5 alkilasyon ürünleri de gözlenmiştir.



Şema 29

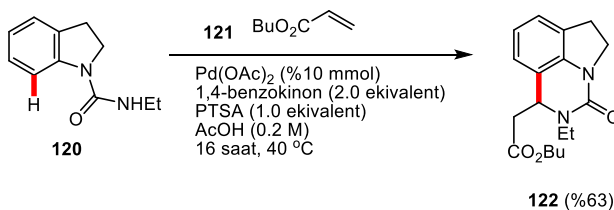
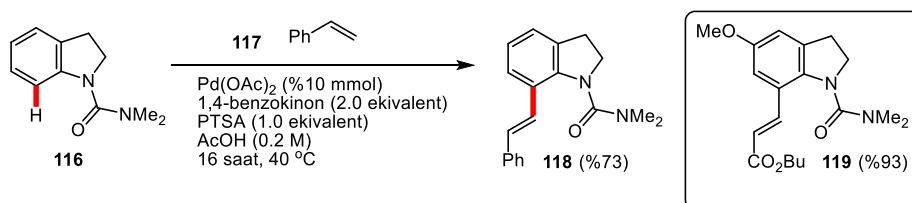
Birçok farmasötik ürün C-7 süstitüe indolin ve indol iskeleti içerir. Bu yüzden bu moleküllerin C-7 türevlendirilmesi ile ilgili son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. *N*-Pirimidilindolinlerin CF_3 -karbenoid ile C7 türevlendirilmesi için etkili bir metot yakın bir zamanda rapor edilmiştir. Hazır bir şekilde ulaşılabilen 3,3,3-trifloro-2-diazo-propiyonat çapraz kenetlenme eşi olarak kullanılırken, Rh(III) katalizli reaksiyon kontrollü kenetleme ile gerçekleşmiştir. Bu reaksiyonlar birkaç saat içinde yüksek regioselektif

indolin molekülleri sağlarken C7 pozisyonunda hem CF₃ hem de karboksilatın tanıtımı için yeni bir olanak sağlamıştır (Iagafarova *et al.* 2017) (Şema 30)



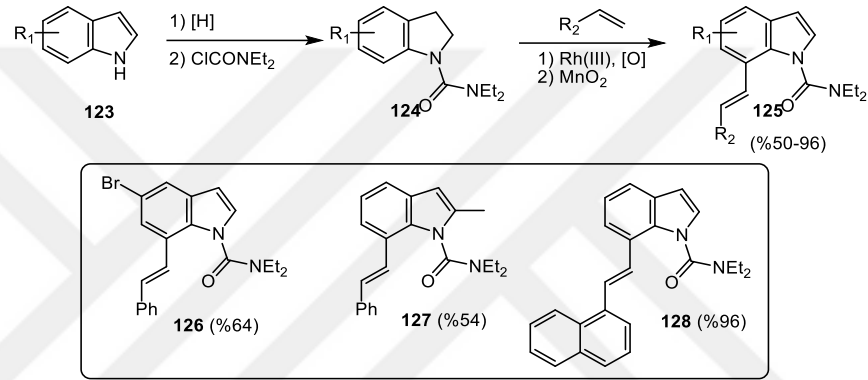
Şema 30

İndolinlerin paladyum katalizli seçici C7 alkenilasyon reaksiyonları için ılıman bir yöntem ise Jiao ve Oestreich tarafından rapor edilmiştir. Çalışmada indolin N-atomunun karbomoilasyonundan oluşan üre, yönlendirici grup olarak işlevsellik göstermiştir. Hem α,β -doymamış akseptörler hem de stirenler C7 türevlendirilmesinde kullanılmıştır. İndolinin N atomunda farklı bir yönlendirici grup kullanılması sonucunda, üredeki uç serbest –NH grubundaki N atomu, 6 üyeli bir halka sistemi oluşturmak için siklize olur (Jiao and Oestreich 2013) (Şema 31).



Şema 31

Yukarıda verilen çalışmaya benzer bir çalışma eş zamanlı olarak Song ve Antonchick tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada, 7-süstitüe indollerin hazırlanması için rodyum(III) katalizli oksidatif kenetlenme yolu ile etkili ve atom ekonomik tek kap yöntemi geliştirilmiştir (Şema 32). İndolin türevlerinin regioselektif olefinasyonunun ardından oksidasyon ile arzu edilen ürünleri iyiden mükemmele doğru giden verimlere ulaşılmasını sağlamıştır. Bu çalışmada indol türevlerinin önce indoline çevrilmesi ile C7 pozisyonunun olefinasyonu için avantaj sağlanmıştır (Song *et al.* 2013).

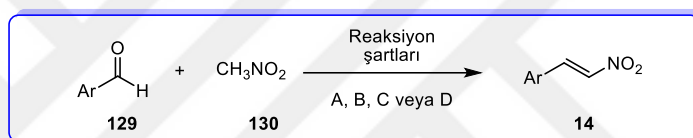


Şema 32

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Nitroalkenlerin Hazırlanması

Nitroalkenlerin büyük bir çoğunluğu ticari olarak elde edilemediğinden bu bileşiklerin sentezi yoluna gidildi (Şema 33). Nitroalkenlerin sentezi için dört farklı prosedür [A, B, C (Rodríguez and Pujol 2011), D (Jalal *et al.* 2013)] kullanıldı (Çizelge 1). Arilaldehit ve nitrometan'ın reaksiyonlarından elde edilen nitroolefinlerin sentezi ile ilgili çalışmalar Çizelge 2'de özetlenmiştir. Ticari olarak sağlanan nitroalkenler Şema 34'de verilmiştir.



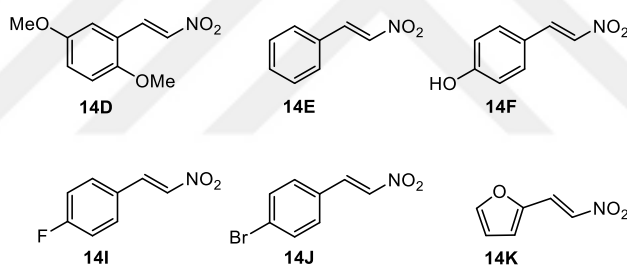
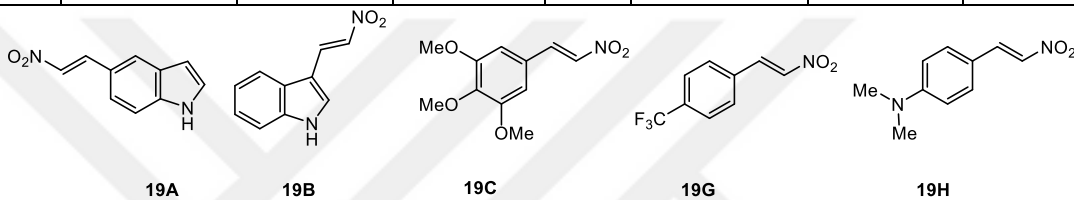
Şema 33

Çizelge 3.1. Genel prosedürler için reaksiyon şartları

Genel prosedür	ArCHO/CH ₃ NO ₂ (mmol/mmol)	Kullanılan reaktif (mmol)	Reaksiyon şartları
A	1/56	CH ₃ COONH ₄ (0.3 mmol)	Mikrodalga, 90°C, 25 dakika
B	1/56	CH ₃ COONH ₄ (0.3 mmol)	Ultrasonik banyo, 90 °C, 3 saat
C	1/56	CH ₃ COONH ₄ (0.3 mmol)	100 °C, 3 saat
D	1/6	Piperidin (0.1 mmol) FeCl ₃ (0.1 mmol)	Toluen, 120 °C, 4 saat

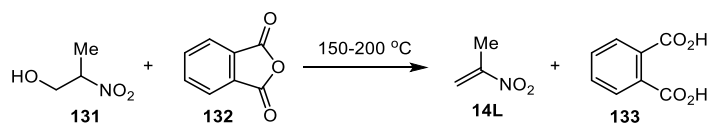
Çizelge 3.2. Sentezlenen nitroalkenler

Sıra	Nitroalken	Prosedür	Verim (%)	Sıra	Nitroalken	Prosedür	Verim (%)
1	19A	A	34	7	19C	B	53
2		C	43	8		D	85
3		D	83	9	19G	B	47
4	19B	A	25	10		D	87
5		C	42	11	19H	B	36
6		D	78	12		D	82



Şema 34

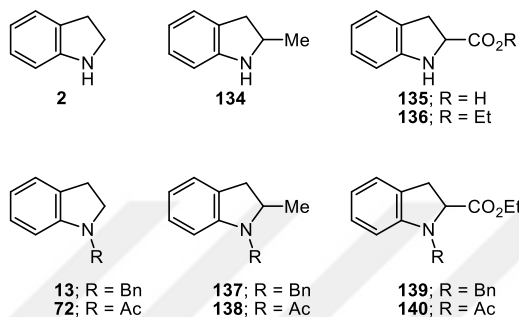
Sentezlerde kullanılması planlanan diğer bir nitroalken ise 2-nitroprop-1-en (**14L**) molekülüdür. Bu molekül yukarıda sentezleri verilen nitroalkenler için kullanılan sentez yöntemlerinden farklı olarak literatürde (Wang *et al.* 2010) belirtilen şekilde sentezlendi (Şema 35). 2-Nitro-1-propanol (**131**), aşırı ftalik anhidrit (**132**) varlığında bir mol suyun dehidratasyonu için yüksek sıcaklığa ısıtıldı. Reaksiyondan oluşan 2-nitroprop-1-en (**14L**) vakum destilasyonu ile saflaştırıldı.



Şema 35

3.2. Sentezlerde kullanılan indolin türevleri

Sentezlerde kullanılacak indolin ve türevleri şema 36’de verilmiştir. Bunlar indolin (2), 2-metilindolin (134) ve etil indolin-2-karboksilat (135) ve onların benzil ve asetil korunmuş türevleridir (13, 73, 137-140).



Şema 36

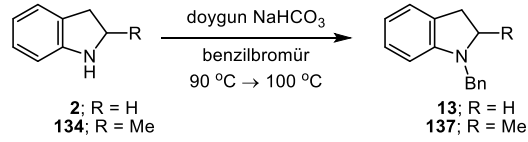
3.3. Korunmuş indolinlerin hazırlanması

İndolin (2) molekülü benzen ve dihidropirol yapısı içeren bir moleküldür. İndolin azotunun nükleofililiğinden dolayı bileşik elektrofillerle ilk önce azot atomu üzerinden tepkime vermektedir. Azot atomu üzerinden gerçekleşecek tepkimeleri önlemek ve elektrofillerin benzen halkasına yönelimini sağlamak için indolin azot atomu üzerinden benzil ve asetil grupları ile korundu. Benzil ve asetil gruplarının seçilmesinde hem bu grupların uzaklaştırılabilmesi hem de elektron sağlayıcı ve çekici grupların takılmasıyla benzen halkasının reaktivitesinin nasıl değişeceğinin araştırılması amaçlandı.

3.3.1. N-Benzilindolin (13) ve (N-Benzil-2-metilindolin) (137)

N-Benzilindolin (13)’in sentezi indolin (2)’nin azot atomunun benzil grubu ile korunması ile elde edilmiştir. Bu molekülün sentezi literatürde (Belsky *et al.* 1968) belirtildiği gibi gerçekleştirilmiştir (Şema 37). Doygun NaHCO_3 çözeltisi ve indolin (2) karışımına 90-95 °C’de geri soğutucu altında benzilbromür damla damla ilave edildikten sonra reaksiyon 100 °C’de devam ettirildi ve gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra %93

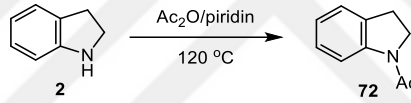
verimle *N*-benzilindolin (**13**) elde edildi. 2-Metilindolin (**134**)'ün benzil grubu ile korunmasında da aynı yöntem kullanıldı.



Şema 37

3.3.2. *N*-Asetilindolin (72)

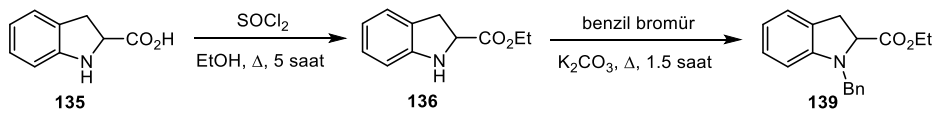
İndolin (**2**)'in asetil grubu ile korunması indolin ve asetik anhidritten piridin varlığındaki reaksiyonundan gerçekleştirildi (Jiao and Oestreich 2013). Geri soğutucu altında 120 °C'de gerçekleştirilen reaksiyondan %96 verimle *N*-asetilindolin (**72**) elde edildi (Şema 38).



Şema 38

3.3.3. Etil 1-benzilindolin-2-karboksilat (139)

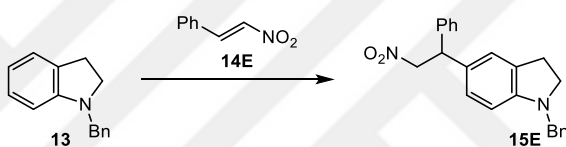
İlk önce indolin-2-karboksilik asit (**135**) tiyonil klorür varlığında etanol içerisinde ısıtılarak ester türevi **136** elde edildi. Ester bileşiğinin benzil bromür ile potasyum karbonat varlığındaki reaksiyonundan korunmuş bileşik **139** hazırlandı (Şema 39).



Şema 39

3.4. Korunmuş indolinlerin nitroalkenler ile Michael katılma tepkimelerinin incelenmesi

Nitroalkenler ile korunmuş indolin türevlerinin Michael katılma tepkimelerini gerçekleştirmek için model olarak *N*-benzilindolin (**13**) ve *trans*- β -nitrostiren (**14E**)'nin reaksiyonu seçildi (Şema 40). Reaksiyon için en uygun şartlarının belirlenmesi için ilk önce optimizasyon çalışmaları gerçekleştirildi. Katalizör olarak $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$, $\text{Mg}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ gibi Lewis asitleri kullanıldı ve farklı şartlarda reaksiyonlar gerçekleştirildi. Optimizasyon ile ilgili çalışmalar Çizelge 3'de toplu olarak verilmiştir.



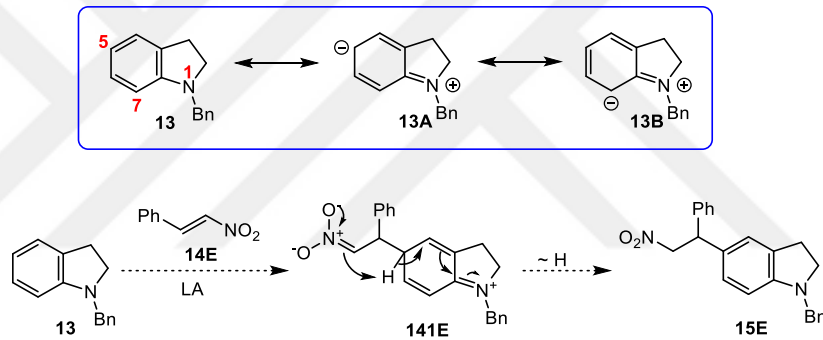
Şema 40

Çizelge 3.3. *N*-Benzilindolin (**13**) ve *trans*- β -nitrostiren (**14E**)’nin reaksiyonu için optimizasyon çalışmaları

Sıra	Katalizör	Ekivalent	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Verim (%)
1	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	0.5	CH ₂ Cl ₂	oda sıc.	2	-
2	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	0.1	CH ₂ Cl ₂	oda sıc.	2	-
3	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	0.5	CH ₂ Cl ₂	oda sıc.	24	-
4	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	0.5	CH ₂ Cl ₂	40	2	-
5	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	1	CH ₂ Cl ₂	40	2	-
6	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	0.2	EtOH	oda sıc.	12	-
7	Pb(CH ₃ COO) ₄	0.2	CH ₂ Cl ₂	oda sıc.	2	-
8	Mg(OTf) ₂	0.1	CH ₂ Cl ₂	oda sıc.	24	-
9	Mg(OTf) ₂	0.5	CH ₂ Cl ₂	oda sıc.	24	-
10	Zn(CF ₃ CO ₂) ₂	0.2	CH ₂ Cl ₂	oda sıc.	4	-
11	Zn(CF ₃ CO ₂) ₂	0.2	CH ₂ Cl ₂	oda sıc.	24	-
12	Zn(CF ₃ CO ₂) ₂	0.2	Toluen	oda sıc.	24	-
13	Zn(CF ₃ CO ₂) ₂	0.2	EtOH	oda sıc.	5	95
14	Zn(OTf) ₂	0.2	CH ₂ Cl ₂	oda sıc.	5	-
15	Zn(OTf) ₂	0.2	Toluen	oda sıc.	5	90
16	Zn(OTf)₂	0.2	EtOH	oda sıc.	5	98
17	Cu(OTf) ₂	0.2	EtOH	oda sıc.	12	-

Katalizör, çözücü, sıcaklık ve zaman parametrelerinin değiştirildiği optimizasyon çalışmalarında bir çok katalizör ile reaksiyonun gerçekleşmediği görüldü. Reaksiyon için en iyi katalizörün çinko trifloroasetat ve çinko triflat’ın olduğu görülmektedir. Veriminin %98 olarak gerçekleştiği reaksiyon şartları optimize reaksiyon şartları olarak kabul edildi. Buna göre katalizör 0.2 ekivalent çinko triflat (Zn(OTf)₂), çözücü etanol ve oda sıcaklığı optimum reaksiyon şartları olarak belirlendi (Çizelge 3, Sıra 16).

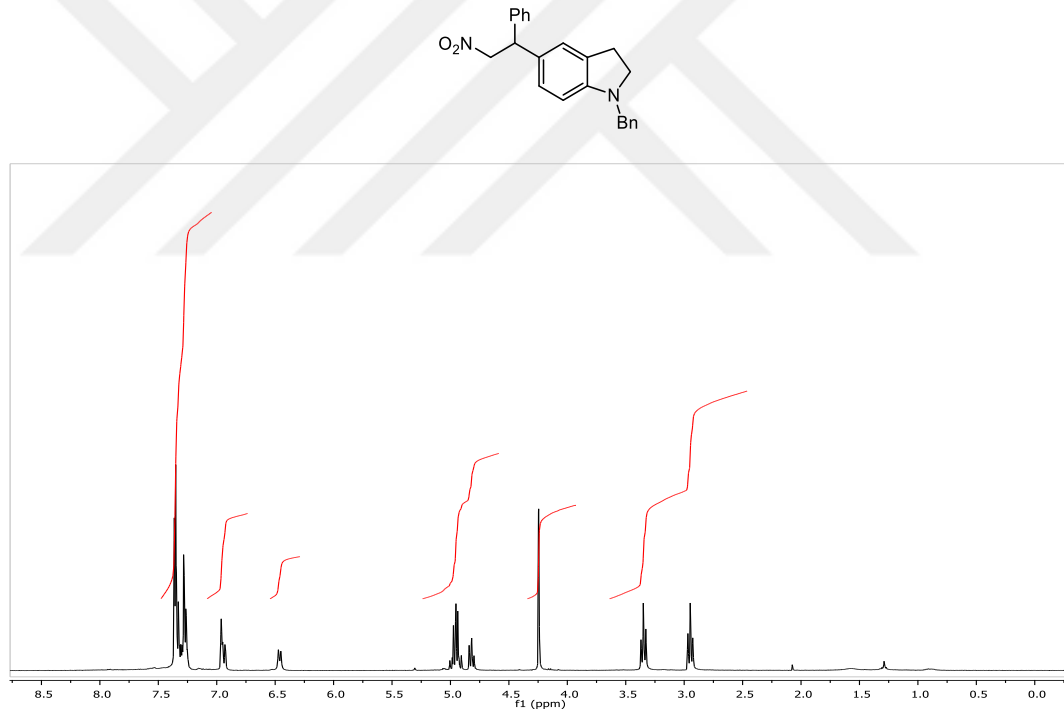
N-Benzilindolin (**13**) ve *trans*- β -nitrostiren (**14E**)’nin reaksiyonundan tek ürün olarak Michael katılma ürünü ya da Friedel-Crafts alkilasyon ürünü **15E**’nin oluştuğu tahmin edilmektedir (Kılıç 2015). Ürünün oluşumu için önerilen mekanizma Şema 41’de verildi. *N*-benzilindolin (**13**) için verilen muhtemel rezonans yapılarına bakıldığında aromatik halkada C5 ve C7 pozisyonlarının elektronca daha zengin olduğu görülmektedir (Şema 41). Bir başka deyişle indolin azot atomu *orto para* yönlendiricidir. Dolayısıyla elektrofilyl bu iki pozisyona da bağlanabilir. Ancak benzil grubunun sterik olarak C7 pozisyonunu kapatmasından dolayı elektrofilyl sadece C5 pozisyonuna bağlanacağı tahmin edilmektedir. Daha sonra oluşan iyonik ara ürün **141E**’de bir proton kayması ile bozulan aromatiklik sağlanarak ilgili ürünün oluşumu tamamlanmaktadır.



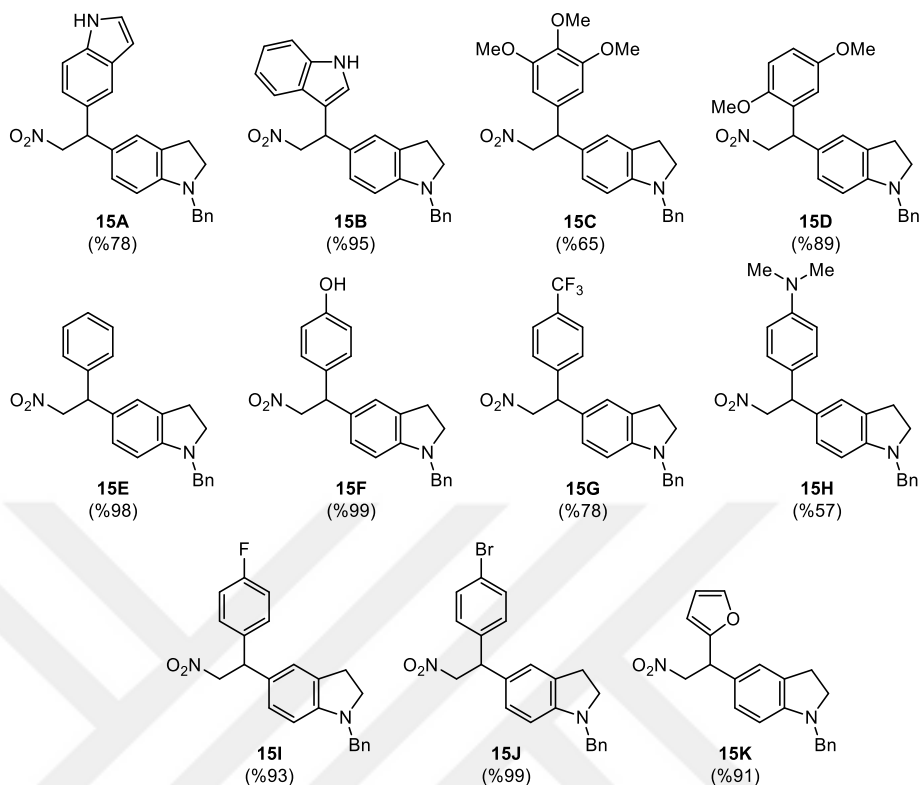
Şema 41

Michael katılma ürünü **15E**’nin yapısı NMR spektroskopisi ile karakterize edildi (Şema 42). Molekülün ^{13}C NMR spektrumunda beklenildiği gibi 5 tanesi alifatik bölgede olan toplam 19 karbon sinyali gözlemlendi. Moleküle ait ^1H NMR spektrumunda indolin halkasındaki metilenik protonlar 3.30 ve 2.91 ppm’de iki ayrı triplet olarak rezonans olurken, azota bağlı benzil grubundaki metilenik protonlar 4.20 ppm’de singlet olarak rezonans olmaktadır. İndolinin benzen halkasına bağlı metin protonu 4.78 ppm’de triplet olarak rezonans olurken, nitro grubuna komşu metilenik protonlar ise kiral bir merkeze komşu olduklarından manyetik olarak özdeş değildir. Bu yüzden bu protonlar 4.94 ve 4.89 ppm’de dubletin dubleti olarak AB sistemi vererek rezonans olmuşlardır. Aromatik protonların çoğu çakışık olarak ve 7.37 - 6.87 ppm aralığında multipler olarak rezonans olmuştur. 6.40 ppm’de dublet olarak rezonans olan protonun indolinin benzen

halkasındaki C7 karbonundaki protona ait olduğu düşünülmektedir ve komşusundaki C6 karbonundaki hidrojenle muhtemel bir AB yada AX sisteminin A kısmını oluşturduğu düşünülmektedir. Molekülde böyle bir spin sistemi verecek başka bir aromatik halka protonu bulunmamaktadır. Ayrıca bu protonun diğer aromatik protonlara göre daha yukarı alanda rezonans olması indolin halkasındaki beşli üyedeki azot ve metilenik grupların benzen halkasının elektron yoğunluğunu artırmasıyla açıklanmıştır. *N*-Benzilindolin (**13**) ile nitroalken türevleri **14A-L**'nin reaksiyonundan ilgili Michael katılma ürünleri **15A-K** elde edilmiştir (Şema 43). Belirlenen bu şartlarda 11 yeni indolin türevi iyiden mükemmele değişen verimlerde sentezlenmiştir (Şema 43) (**15B-E-J**, Kılıç, 2015).

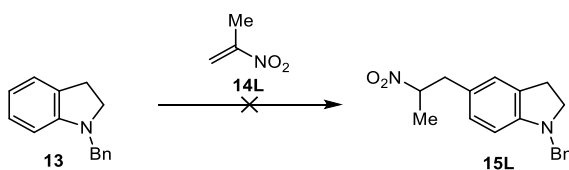


Şema 42



Şema 43

Kullanılan diğer bir Michael akseptörü de 2-nitroprop-1-en (**14L**)’dir. Ancak katılma tepkimeleri için belirlenen optimum reaksiyon şartlarında reaksiyon gerçekleşmedi (Şema 44). Ayrıca tablo 4’te verilen reaksiyon şartlarında da reaksiyon oluşumu gözlenmedi. 2-Nitroprop-1-en (**14L**)’nin çözücü olarak kullanılmasıyla da reaksiyon gerçekleştirilemedi. Kullanılan bu nitroalkenin reaktivitesinin elektronik ve sterik etkenlerden dolayı düşük olduğu varsayılmaktadır. Alkene bağlı olan metil grubu indüktif olarak elektron sağlarken aynı zamanda donör molekülün yaklaşmasının da sterik olarak engellendiği düşünülmektedir.

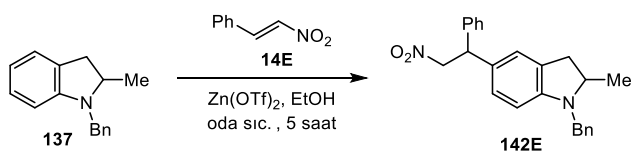


Şema 44

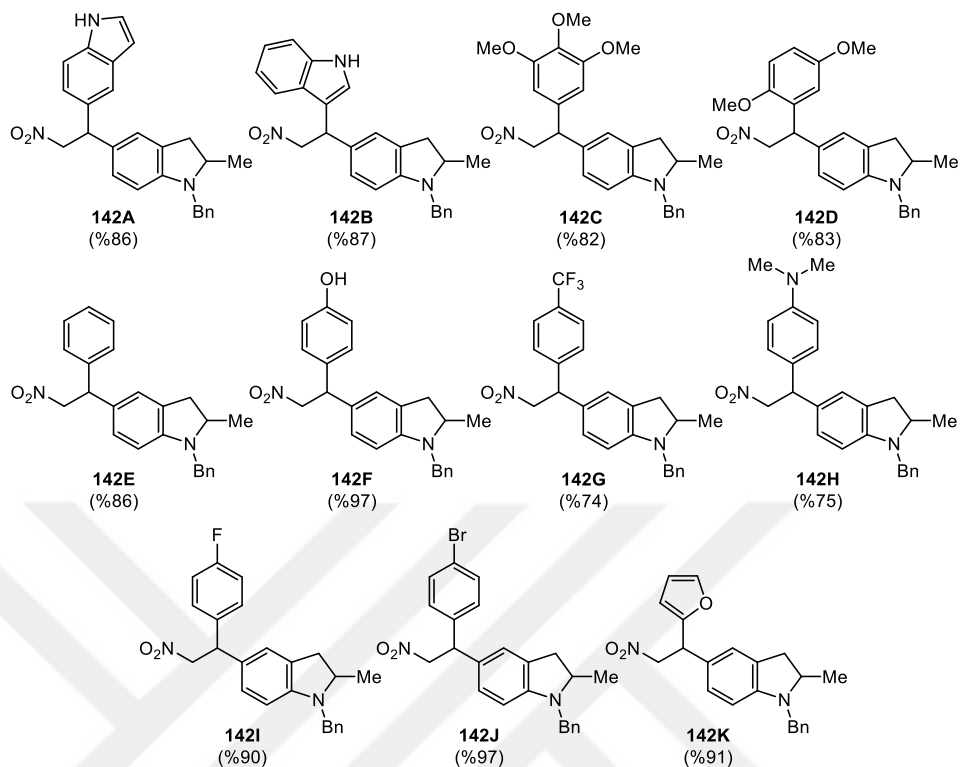
Çizelge 3.4. *N*-Benzilindolin (**13**) ve 2-nitroprop-1-en (**14L**)’nin reaksiyonu ile ilgili çalışmalar

Sıra	Katalizör	Ekivalent	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Verim (%)
1	Zn(CF ₃ CO ₂) ₂	0.2	EtOH	oda sıc.	5	-
2	Zn(OTf) ₂	0.2	EtOH	oda sıc.	5	-
3	Zn(OTf) ₂	0.5	EtOH	oda sıc.	5	-
4	Zn(OTf) ₂	0.2	Toluen	80-100	12	-
5	Zn(OTf) ₂	0.2	DMF	oda sıc.	12	-
6	AuCl ₃	0.2	EtOH	oda sıc.	5	-
7	SnCl ₂	0.2	EtOH	oda sıc.	5	-
8	AlCl ₃	0.2	EtOH	oda sıc.	5	-
9	AlCl ₃	0.2	THF	oda sıc.	5	-
10	Zn(OTf) ₂ -TFA	0.2	EtOH	oda sıc.	3	-
11	Zn(OTf) ₂ -PTSA	0.2	EtOH	oda sıc.	3	-
12	TFA	0.2	EtOH	oda sıc.	5	-
13	PTSA	0.2	EtOH	oda sıc.	5	-
14	Zn(OTf) ₂	0.2	-	oda sıc.	5	-

1-Benzil-2-metilindolin (**137**)’ün optimum reaksiyon şartlarında bütün nitroalkenler ile reaksiyonları gerçekleştirildi ve ilgili ürünler elde edildi (Şema 45). Ancak 1-benzil-2-metilindolin (**137**) ve 2-nitroprop-1-en (**14L**)’nin reaksiyonu gerçekleşmedi. 1-Benzil-2-metilindolin (**93**) ile nitroalken türevleri **14A-L**’nin reaksiyonundan elde edilen Michael katılma ürünleri **142A-K** şema 46’da verildi.

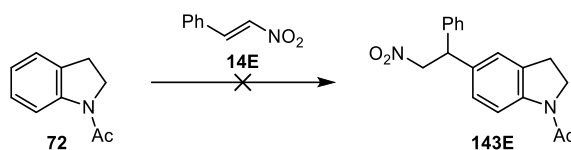


Şema 45

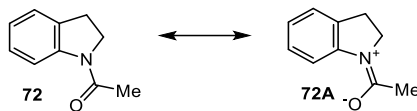


Şema 46

Nitroolefinler ile Michael reaksiyonu incelenen diğer bir Michael donörü de *N*-asetilindolin (**72**)’dir. Model reaksiyon olarak *N*-asetilindolin (**72**) ile *trans*- β -nitrostiren (**19E**)’nin reaksiyonu incelendi (Şema 47). Tablo 5’deki reaksiyon şartları denendi ve reaksiyonun gerçekleşmediği tespit edildi. Şema 48’de *N*-asetilindolin (**72**) için rezonans yapıları görülmektedir. Asetil grubu ve azot atomu arasındaki rezonansın benzen halkasının elektron yoğunluğunu düşürmesinden dolayı molekülün reaktivitesinin azaldığı düşünülmektedir. İndolin halkasına asetil grubunun bağlanmasıyla herhangi bir reaksiyon gerçekleşmediği için asetil-indolin türevleri **138** ve **140**’nın sentezi ve Michael reaksiyonları da gerçekleştirilmedi.



Şema 47



Şema 48

Çizelge 3.5. *N*-Asetilindolin (**72**) ve *trans*- β -nitrostiren (**14E**)’nin reaksiyonu ile ilgili çalışmalar

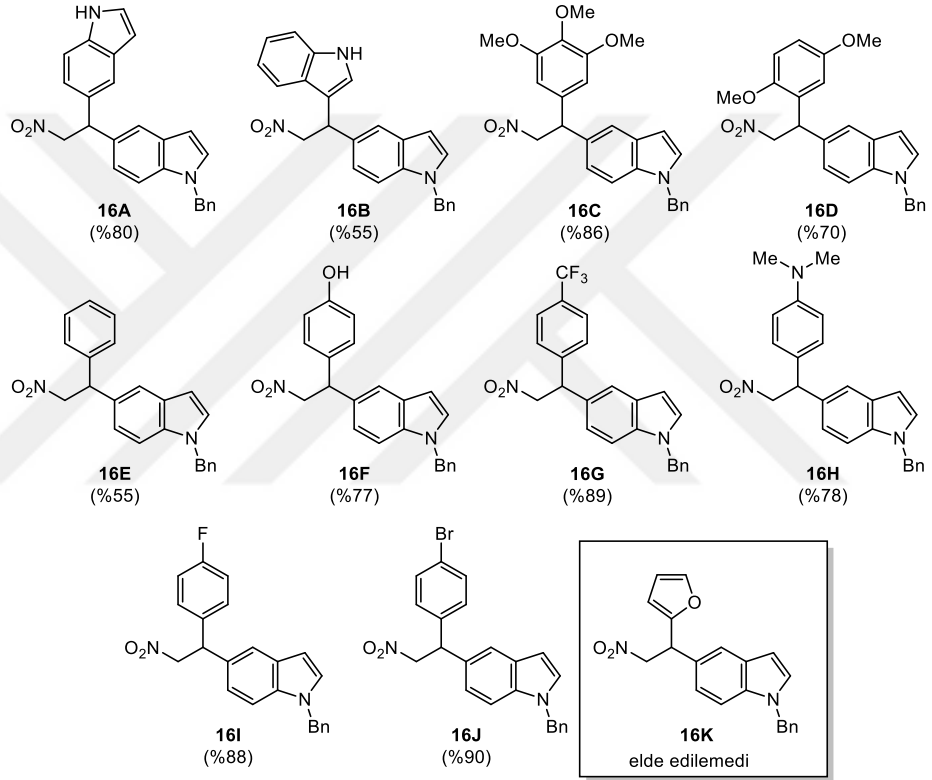
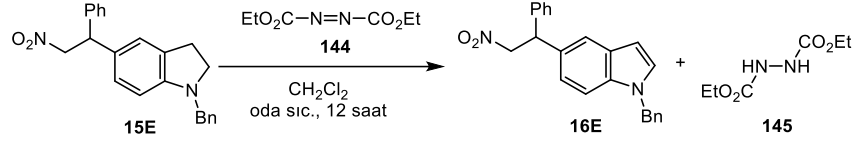
Sıra	Katalizör	Ekivalent	Çözücü	Sıcaklık (°C)*	Zaman (saat)	Verim
1	Zn(CF ₃ CO ₂) ₂	0,2	EtOH	oda sıc.	5	-
2	Zn(CF ₃ CO ₂) ₂	0,2	EtOH	80	12	-
3	Zn(CF ₃ SO ₃) ₂	0,2	EtOH	oda sıc.	3	-
4	Zn(CF ₃ SO ₃) ₂	0,2	Toluen	110	5	-
5	Zn(CF ₃ SO ₃) ₂	0,5	Toluen	110	5	-
6	Cu(CF ₃ SO ₃) ₂	0,2	EtOH	oda sıc.	5	-

*Yüksek sıcaklıktaki reaksiyonlar kapalı tüp içerisinde gerçekleştirildi.

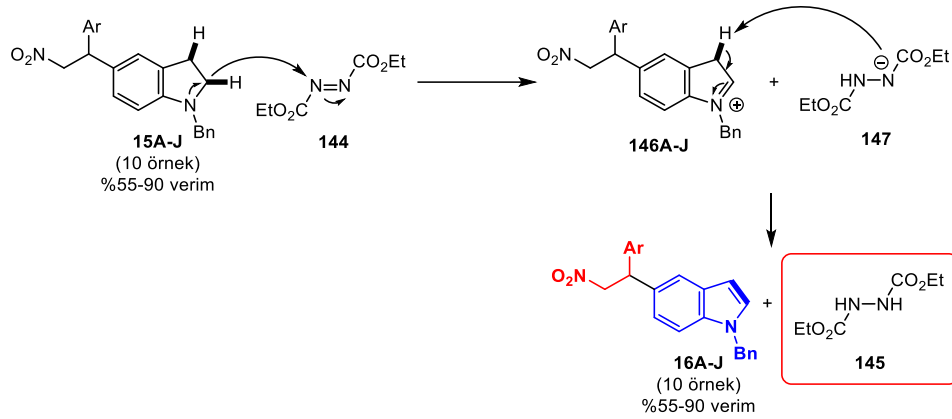
3.5. C-5 alkilenmiş indolilnitroetan türevlerinin ilgili indol türevlerine oksidasyonu

N-benzilinolin ve nitroalkenlerin tepkimesinden elde edilen C5 süstitüe indolin türevlerinin oksidasyonu da amaçlandı ve Şema 43’de verilen indolin türevlerinin ilgili indol türevlerine dönüşümü incelendi. Oksidant olarak ilk önce MnO₂ ve 2,3-diklor-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) kullanıldı (Bayindir *et al.* 2010; Kilic *et al.* 2012). Model reaksiyon olarak indolin türevi **15E**’nin indol türevi **16E**’ye oksidasyonu seçildi. Ancak bu oksidantlar ile yapılan denemelerde kompleks ürün karışımlarının oluşumu gözlemlendi. Bu yüzden daha ılımlı bir oksidant olarak dietil azodikarboksilat (**144**, DEAD) ile ilgili oksidasyon gerçekleştirildi (Şema 36). Ekivalent miktarlarda indolin türevi ve DEAD oda sıcaklığında metilen klorür içerisinde 12 saat tepkimeye sokuldu. Reaksiyon sonucunda indirgenmiş DEAD ve indol türevi **16E** silikajel kolondan etil asetat/hekzan ile elüe edilerek saflaştırıldı ve %55 verimle indol türevi **16E** elde edildi. Benzer reaksiyon şartlarında indolin türevleri **15A-K** yükseltgenerek indol türevleri **16A-J** hazırlandı (Şema 49). Ancak furan halkası içeren indolin türevi **15K**’nın aynı oksidasyon şartlarında reaksiyonundan kompleks bir karışım elde edildi. Ekivalent miktarlardaki indolin türevi ve DEAD arasındaki tepkimenin indolin halkasından DEAD’a bir hidrür

transferi ile başladığı ve oluşan araürün **146**'dan diğer araürün **147** vasıtasıyla deprotonasyon ile ilgili redoksun sonlandığı düşünülmektedir (Şema 67).



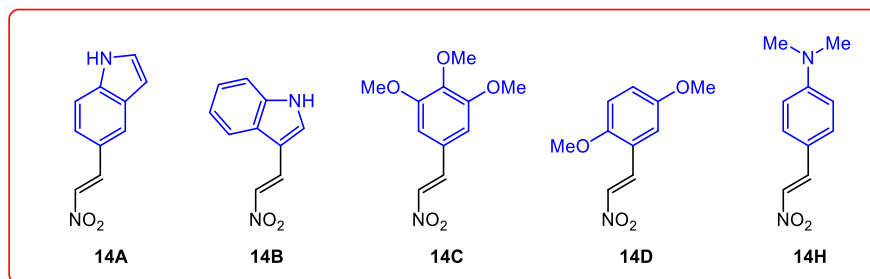
Şema 49



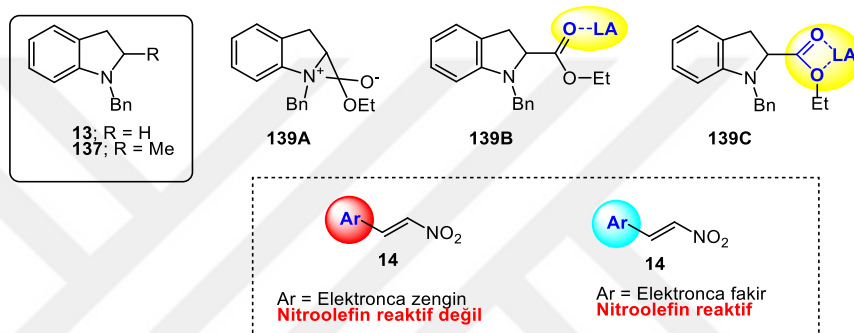
Şema 50

3.6. Etil 1-benzilindolin-2-karboksilat (**139**)'un nitroalkenler **14A-K** ile reaksiyonlarının incelenmesi

Ester türevi **139**'un nitroalkenler **14A-K** ile Michael katılma reaksiyonları da incelendi. İndolin türevleri **13** ve **137**'ün nitroolefinlerle ilgili C5 alkilasyon ürünlerini vermesine rağmen ester türevi **139**'un sadece dört nitroolefin ile istenilen alkilasyon ürünlerini düşük verimlerle vermiştir. Fenol türevi nitroolefin **14F** ile yapılan reaksiyonun ise çok daha uzun sürede gerçekleştiği görüldü. Şema 51'de reaksiyonun gerçekleşmediği beş nitroolefin yapıları verilmiştir. Bu nitroolefinlerdeki aril grubu, olefinin elektron yoğunluğunu artıran elektron verici gruplara sahiptir. Şema 52'de gösterildiği gibi bazı reaksiyonların gerçekleşmemesinde hem ester molekülünün hem de nitroolefinlerin reaktivitesinin düşük olmasından kaynaklanabileceği varsayılmıştır. Ester molekülü **139**'daki karbonil grubu ile azot atomu arasındaki **139A** yapısındaki molekül içi katılmanın benzen halkasının yoğunluğunu azaltması muhtemeldir. Ayrıca ester grubundaki oksijen atomlarının Lewis asidi ile doğrudan etkileşmesi de katalizörün etkinliğini azaltabilir. Böylece katalizör-nitroolefin etkileşmesi daha zayıf olacaktır. Kısacası ester bileşiğinin veya nitroolefinlerin reaktivitesinin düşük olması ya da katalizörün işlevini kaybetmesi reaksiyonların gidişatını önemli derecede etkilediği düşünülmektedir.

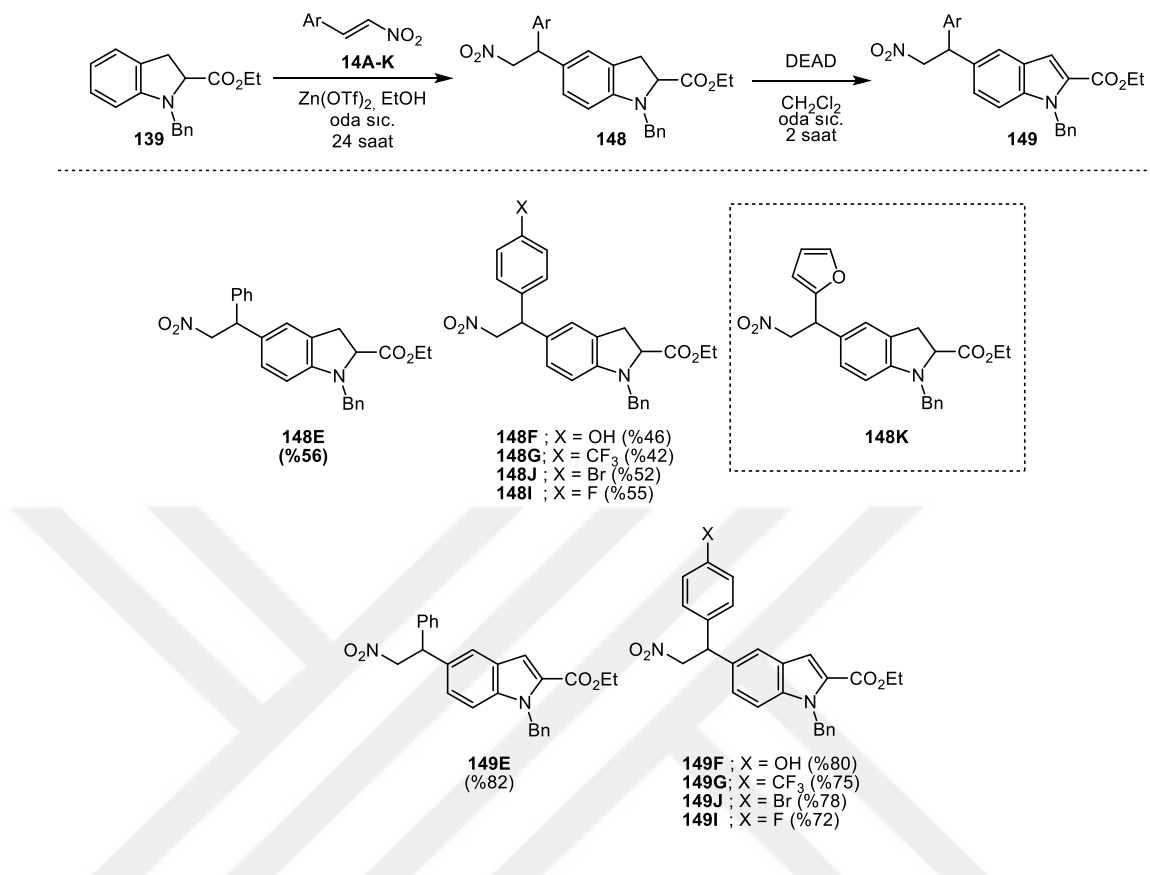


Şema 51



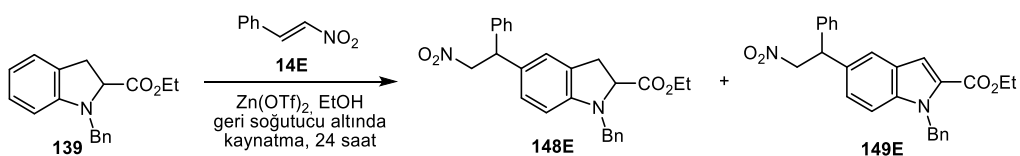
Şema 52

Hem esterin bağlı olduğu karbondaki kiralite hem de indolin halkasının C5 pozisyonundaki süstitüentde bulunan kiraliteden dolayı **148E**, **148F**, **148G**, **148J** ve **148I** alkilasyon ürünleri diasteroizomerik karışım halinde elde edildi. Bu yüzden moleküllerin ^{13}C NMR spektrumlarında beklenenden fazla sinyal görülmektedir. Bunun dışında ince tabaka ve kolon kromatografisi ile tam bir saflaştırma gerçekleştirilemediği için bu alkilasyon ürünlerinin ^1H NMR spektrumlarında safsızlıklar da gözlenmektedir. İlgili moleküllerin yeniden saflaştırılmaları üzerine yapılan çalışmalardan istenen sonuç elde edilemediği için molekül karakterizasyonu için indolin halkası dietil azodikarboksilat (DEAD) ile yükseltgenerek ilgili indol türevleri de elde edildi. Furan türevi **148K**'nın oluşumu gözlenmiş olmasına rağmen, kromatografik olarak da saflaştırılamadı. Yine bu molekülün oksidasyon ürünü de izole edilemedi (Şema 53).



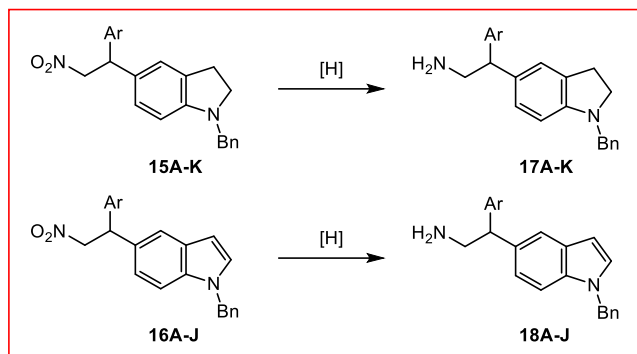
Şema 53

Ester türevi **139**'un β-nitrostiren (**14E**) ile reaksiyonu etanolün kaynama noktasında geri soğutucu altında da gerçekleştirildi (Şema 54). Reaksiyondan beklenen katılma ürünü **148E**'nin yanı sıra **148E**'nin reaksiyon şartlarında oksidasyonundan oluşan indol türevi **149E** de elde edilerek karakterize edildi. İndolin halkasının indole yükseltgenmesi ile C2 pozisyonundaki kiralite ortadan kalktığından, diastereoizomerik karışım rasemik bir karışıma dönüşmüştür. Bu yüzden **149E** için daha basit ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları elde edildi. **149E**'nin ¹³C NMR spektrumunda ise beklenildiği gibi 22 adet karbon rezonans sinyali gözlemlendi.



Şema 54

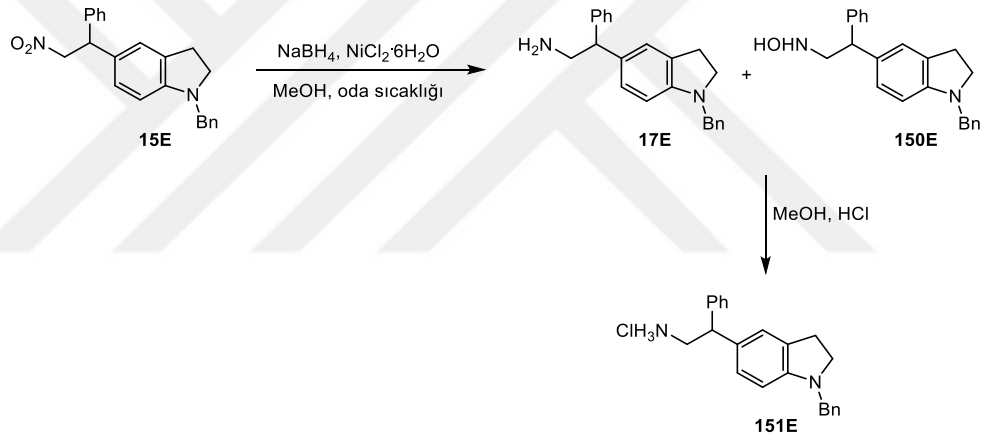
3.7. İndolin ve indol türevlerindeki nitro gruplarının amin grubuna indirgenmesi



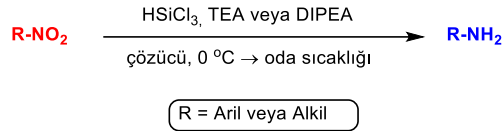
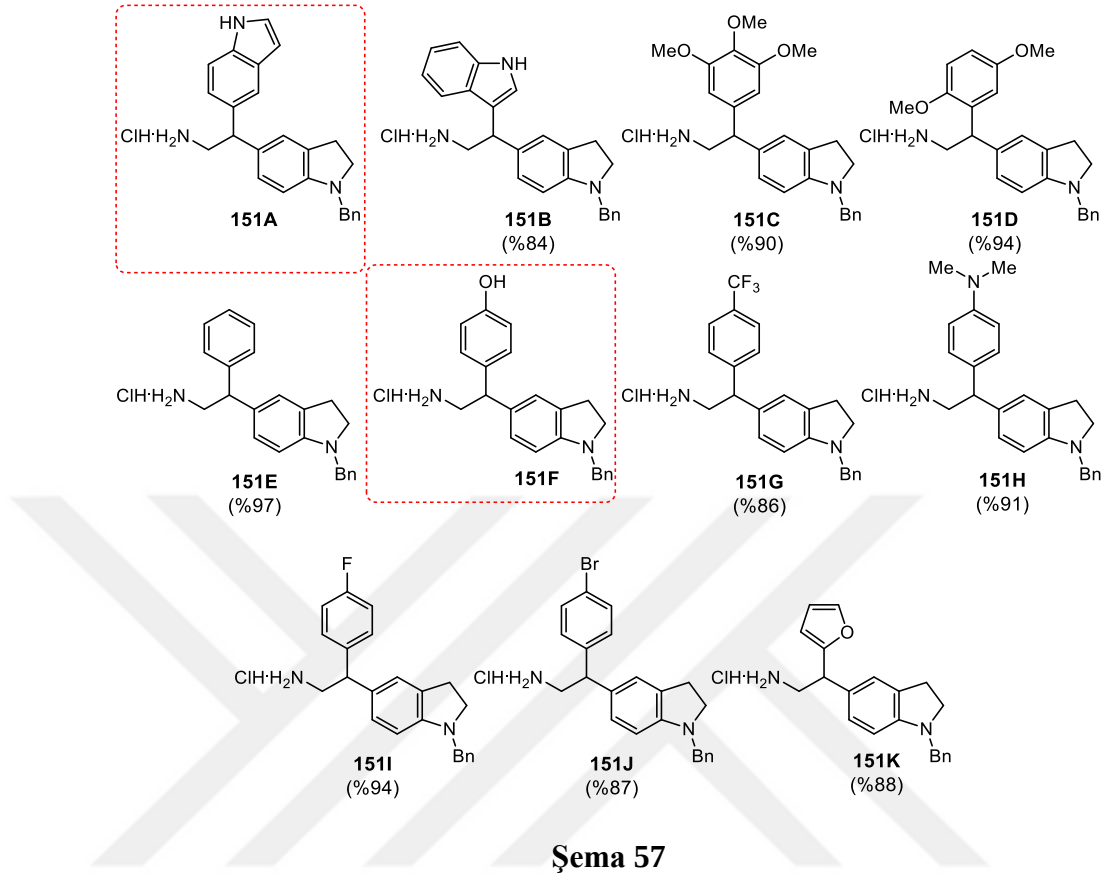
Şema 55

İndolin türevleri **15A-K**'daki nitro grubunun amin grubuna dönüştürülmesi için ilk önce **15E** model bileşik olarak seçilmiş ve oda sıcaklığında metanol içerisinde nikel(II) klorür katalizörlüğünde sodyum borhidrür ile reaksiyona tabii tutulmuştur (Itoh *et al.* 2008) (Şema 43). Reaksiyon sonucunda tek bir ürün oluşmadığı ve beklenen **17E**'nin yanı sıra istenmeyen indirgenme ürünü hidroksil amin **150E**'nin de oluştuğu bir karışımın elde edildiği düşünülmektedir. Elde edilen ürün karışımı kromatografik olarak ayrılmamaktadır. Ayrıca indirgenmenin tamamlanması amacıyla indirgeyici madde ve katalizör miktarları artırılarak da reaksiyon denenmiştir. Ancak tam indirgenme gerçekleşmediği görülmüştür. Bu yöntemle **15E** için metanol yerine $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, EtOAc/MeOH gibi farklı çözücü sistemleri kullanılarak yapılan denemelerde indirgenmenin gerçekleşmediği görülmüştür. Nikel(II) klorür katalizörlüğünde sodyum borhidrür ile nitro grubunun indirgenmesi bazı moleküllerde istenen sonucu vermemiştir ve **151A** ile **151F**'nin sentezi gerçekleştirilememiştir (Şema 57). Diğer ilgili nitro bileşikleri ise nikel(II) klorür katalizörlüğünde sodyum borhidrür ile indirgenmeye tabii tutulmuş ve elde edilen karışımdan istenen amin bileşiğinin hidroklorür tuzu olarak ayrılıp ayrılmayacağı araştırılmıştır. Model bileşik olarak **15E** indirgenmiş ve elde edilen karışımın metanoldeki çözeltisine derişik hidroklorik asit ilave edilerek ilgili tuz oluşumu sağlanmıştır. Oluşan tuz eter ilavesiyle soğukta çöktürülerek ayrılmıştır. Bu yolla elde edilebilen amin hidroklorürlerin yapıları Şema 57'de verilmiştir. Bunun dışında LiAlH_4 , Zn-HCl gibi alternatif indirgeyiciler ile de nitro grubunun

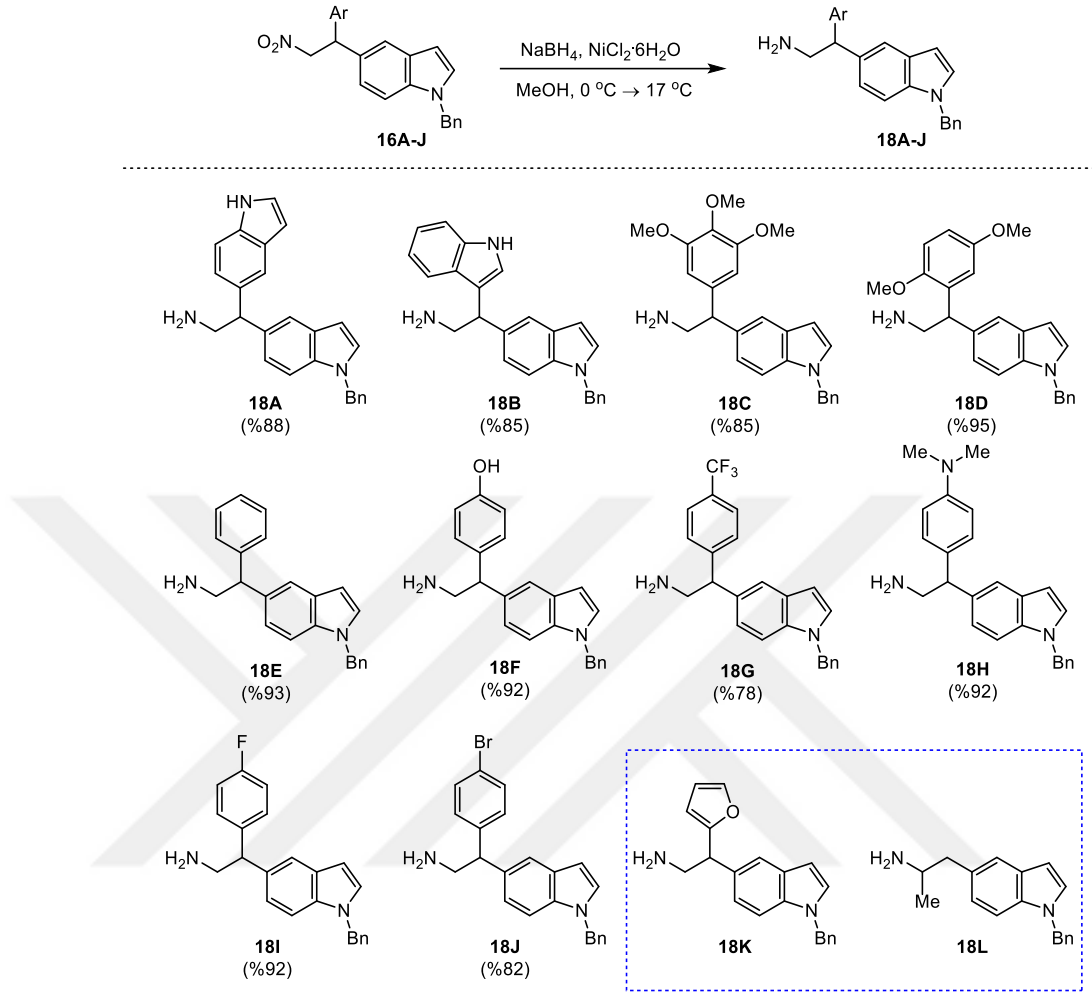
indirgenmesi üzerine deneyler gerçekleştirilmiş, ancak bu denemelerden kompleks ürün karışımları elde edilmiştir. Ayrıca $\text{SnCl}_2/\text{AcOH}$, $\text{Pd-C}/\text{H}_2$ gibi indirgeyici sistemler ile yapılan denemelerde ise çıkış bileşiği geri kazanılmıştır. Benaglia ve grubu yakın bir zamanda aromatik ve alifatik nitro bileşiklerin ilgili aminlere metal içermeyen indirgenmesini rapor etmişlerdir (Orlandi *et al.* 2015) (Şema 58). İndirgeyici olarak triklorsilanın (HSiCl_3) kullanıldığı yöntemin, çok geniş bir uygulanabilirliğe sahip olduğu, birçok fonksiyonel grubu tolere edebildiği ve stereomerkezlerin korunduğu gösterilmiştir. Bu yüzden model olarak **15E**'deki nitro grubunun indirgenmesinde triklorsilan da kullanılmıştır. Ancak bu yöntemle yapılan denemeler sonucunda yapısı henüz karakterize edilemeyen farklı bir ürün/ürün karışımının oluşumu gözlenmiştir.



Şema 56

**Şema 58**

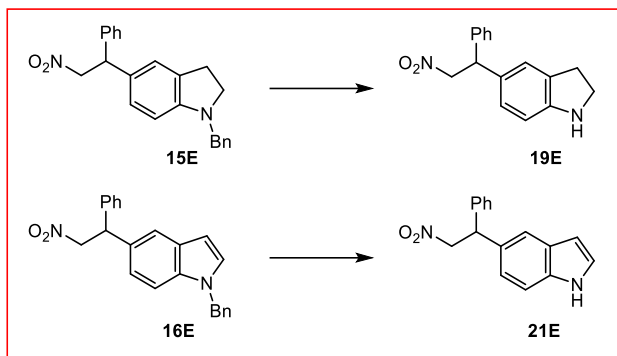
İndol türevleri **16A-J**'deki nitro grubunun amin grubuna dönüştürülürken metanol içerisinde nikel(II) klorür katalizörlüğünde sodyum borhidrür ile indirgenme reaksiyonuna tabii tutulmuştur (Şema 59). Düşük sıcaklıkta sodyum borhidrür ilave edilirken, reaksiyona 17 °C'de devam edilmiştir. Reaksiyon sonunda sentezi gerçekleştirilen indirgenme ürünlerinin yapıları Şema 59'da verilmiştir. **15K**'nın **16K**'ya oksidasyonu gerçekleşmediği için de **18K** ve **18L**'nin sentezleri gerçekleştirilememiştir.



Şema 59

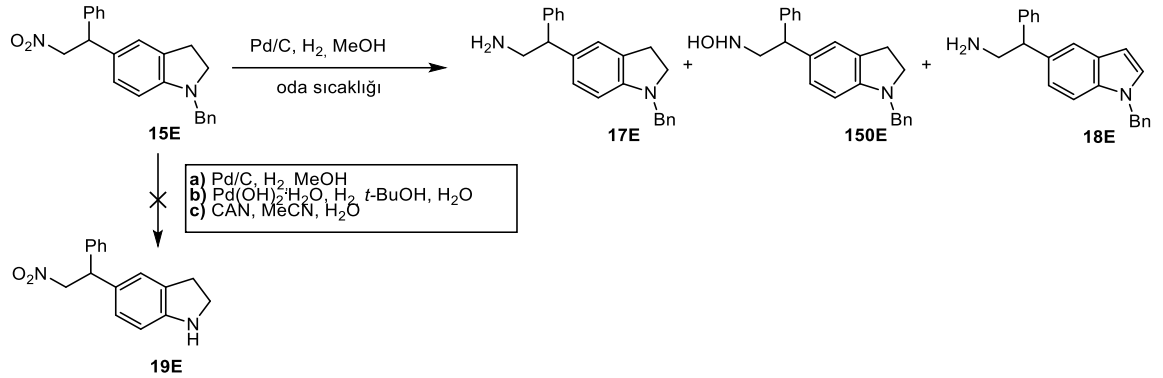
3.8. Benzil gruplarının uzaklaştırılmasıyla korunmamış indolin ve indol türevlerinin sentez çalışmaları

Debenzilyasyon için indolin türevi **15E** ve indol türevi **16E** model bileşik olarak seçildi ve koruyucu grubun uzaklaştırılması ile ilgili çalışmalar gerçekleştirildi (Şema 60).



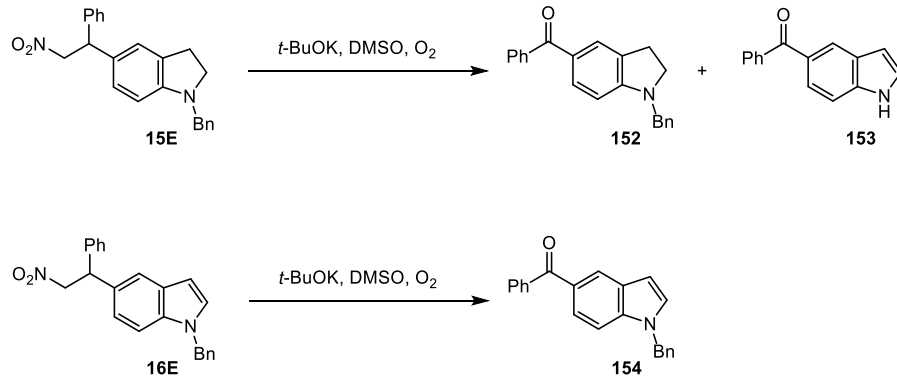
Şema 60

Model bileşik **15E**'deki benzil grubunu uzaklaştırmak için ilk önce molekül katalitik hidrojenasyona tabii tutulmuştur (Şema 61). Pd/C katalizli hidrojenasyon reaksiyonundan beklenen debenzilasyonun gerçekleşmediği, bunun yerine daha önceki bahsedilen sentezlerde karşılaşılan **17E**, **150E** ve **18E**'den oluşan bir karışımın olduğu proton NMR spektrumundan anlaşılmış ve ilgili karışımın kromatografik yöntemlerle ayrımı gerçekleştirilememiştir. **17E** ve **150E** bileşikleri nitro grubunun indirgenmesinden, **18E** bileşiği ise paladyum katalizli olarak hem indolin yapısının indol halkasına yükseltgenmesi hem de nitro grubunun amin grubuna indirgenmesinden oluşmuştur. Pd/C katalizli hidrojenasyon reaksiyonundan beklenen debenzilasyon yerine farklı davranışların gözlenmesinden dolayı, literatürdeki başka debenzilasyon yöntemleri denenmiştir (Şema 61). İlk önce Pd/C katalizörünün başarısız olduğu durumlarda azot-benzil bağlarının hidrojenolizinde başarıyla kullanılan Pd(OH)₂/C katalizli hidrojenasyon yöntemi denenmiştir (Ji *et al.* 2012). Bu katalizör ile de hiçbir reaksiyonun olmadığı görülmüş ve çıkış bileşiği tekrar geri kazanılmıştır. Başka bir yöntem olarak da sulu seryum amonyum nitrat (CAN) ile oksidatif debenzilasyon reaksiyonu test edilmiştir (Bull *et al.* 2000). Ancak bu şartlarda da herhangi bir reaksiyonun oluşumu gözlenmemiştir.

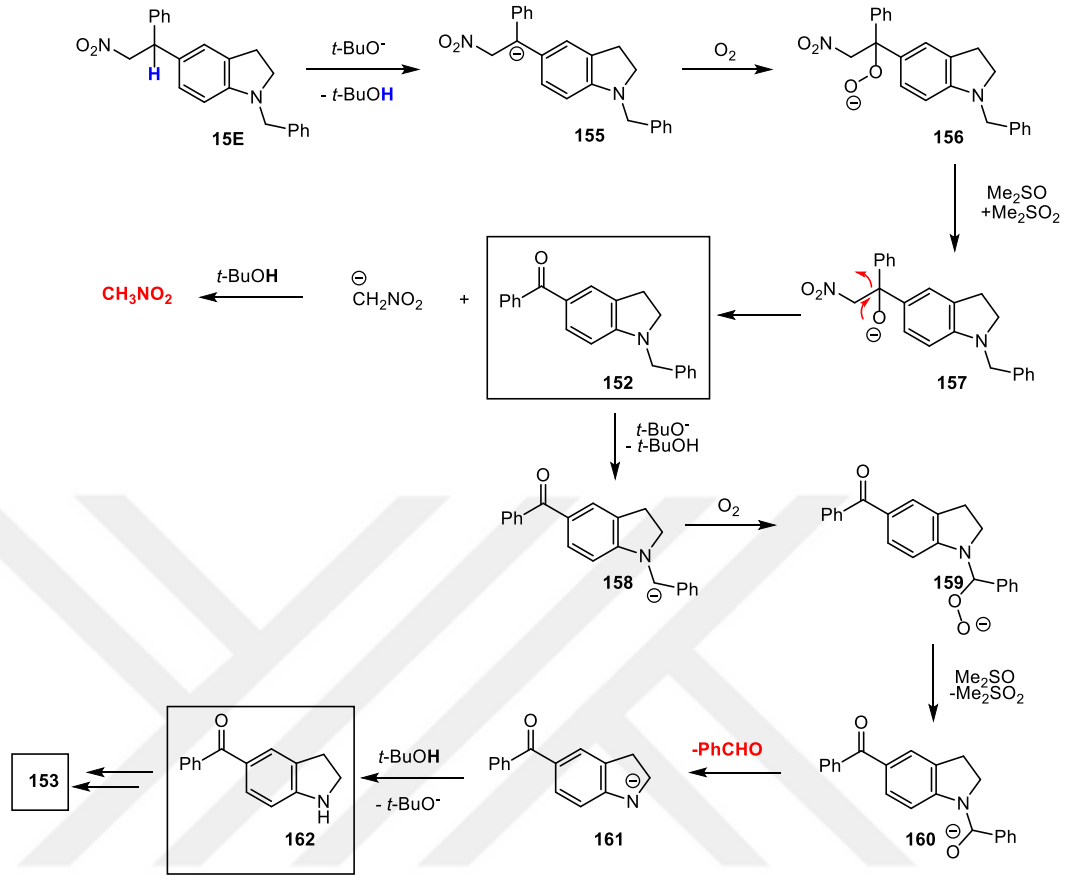


Şema 61

Yukarıda kullanılan üç yöntemden istenilen sonuç alınamadığından, daha sonra oda sıcaklığında oksijen ve potasyum *tert*-butoksit/DMSO ile debenzilasyon yöntemi kullanılmıştır (Haddach *et al.* 2002) (Şema 62). Bu reaksiyondan beklenen debenzilasyon ürünü **19E** ve **21E**'nin yerine beklenmeyen iki keton bileşiği oluşmuş ve ürünler kromatografik olarak saflaştırılabilmektedir. Ürünlerin yapılarına bakıldığında, nitroetan kısmının parçalandığı görülürken bir üründe ise hem debenzilasyon hem de indolin halkasının indol halkasına oksidasyonu gerçekleşmiştir.



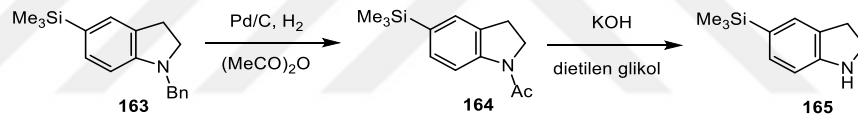
Şema 62



Şema 63

Ürünlerin oluşumu için Haddach (2002) ve Gigg (1983) gruplarının önerdiği mekanizmalar esas alınarak şema 63'deki mekanizma önerilmiştir. Buna göre baz ile benzilik pozisyonundaki hidrojen koparılarak karbanyon **155** oluşmaktadır. Anyonun oksijenle elektron transferi üzerinden etkileşiminden oluşan peroksit anyonundan dimetilsülfoksite bir oksijen transferi ile dimetilsülfon oluşurken, oluşan alkolatın ketona fragmentasyonundan nitrometan meydana gelecektir. Benzer bir reaksiyon zinciri azottaki benzil grubunun benzaldehit olarak fragmentasyonu için de gösterilmiştir. Ayrıca bazik ortamda oksijen varlığında indolin halkasının indol halkasına yükseltgendiği de varsayılmaktadır. Burada ilk önce benzil grubunun mu yoksa nitrometan grubunun mu koptuğu tam olarak belli olmamakla birlikte, ürünlerden birisinde azottaki benzil grubunun var olmasından dolayı, reaksiyonların şema 63'de gösterilen sıraya göre yürüdüğü tahmin edilmektedir.

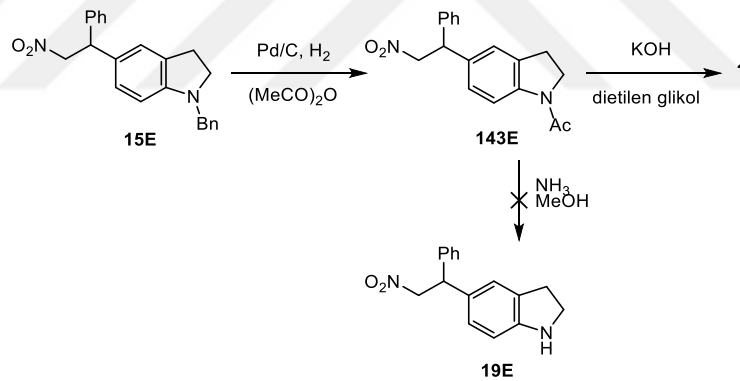
Dört yöntemden istenilen debenzilasyon gerçekleştirilemediğinden dolayı, farklı bir yol olarak Belsky ve grubunun bazı trimetilsililindollerin sentezinde kullandığı strateji ile debenzilasyonun gerçekleşip gerçekleşmeyeceği de araştırılmıştır. Bu grup, 5-trimetilsilil-N-benzilindolin (**163**) molekülünün metanol, 2-propanol veya asetik asit içerisinde yaptıkları katalitik hidrojenasyondan istenen debenzilasyonun yanısıra yapıdaki trimetilsilil grubunun koptuğunu da belirlemişlerdir (Belsky *et al.* 1968) (Şema 64). Trimetilsilil grubunun kopması *para* pozisyonundaki elektron verici amin grubunun aktivasyonu ile açıklanmıştır. Bu yüzden katalitik hidrojenolizi asetik anhidrit içerisinde test etmişlerdir. Bu durumda benzil grubunun uzaklaştığı ve azot atomunun asetillendiği ürün **164** elde edilmiştir. Azot atomunun asetillenmesiyle silisyum-aril bağı daha kararlı hale gelirken silisyum-karbon bağı ise hidrojen varlığında indirgenmemiştir. Daha sonra dietilen glikol içerisinde potasyum hidroksitle asetil grubunun hidrolizi ile istenen 5-trimetilsililindolin (**165**) bileşiği elde edilmiştir.



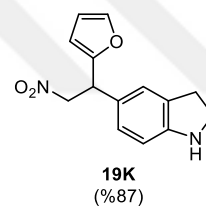
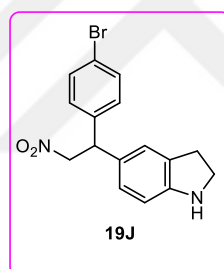
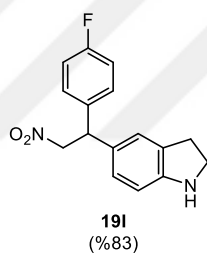
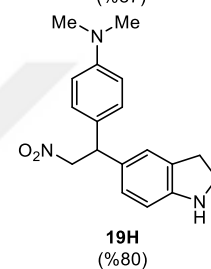
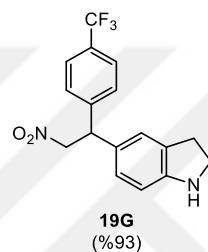
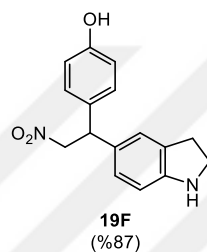
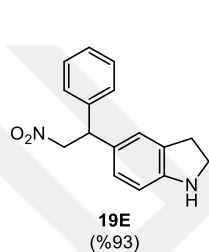
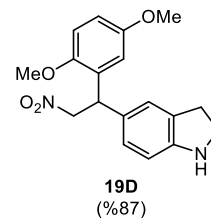
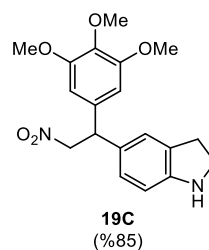
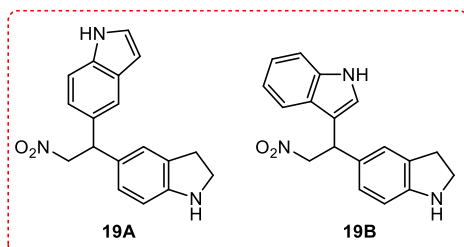
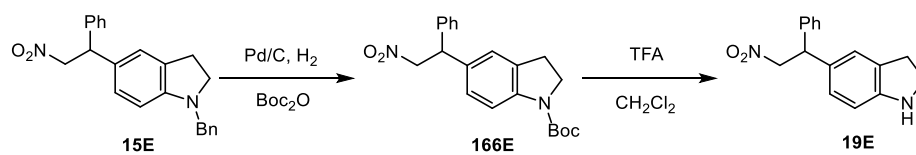
Şema 64

Belsky ve grubunun yöntemi model bileşik olarak seçilen indolin türevi **15E**'ye uygulanmıştır. Asetik anhidrit içerisindeki katalitik hidrojenasyondan %50 verimle istenen asetilindolin **143E** elde edilmiştir (Şema 65). Ancak asetil grubunun bazik hidrolizi, karakterize edilemeyen bir reaksiyon karışımını vermiştir. Kuvvetli bazik ortamda nitro alkan yapısının kararlı olmayabileceği düşünülerek, asetil grubunun uzaklaştırılması için metanol içerisinde amonyak gazı geçirilerek daha ılıman bir şartta aminoliz de denenmiştir. Ancak istenen aminoliz reaksiyonunun olmadığı tespit edilmiştir. Bu yüzden hidrojenasyonda azota bağlanan asetil grubu yerine uzaklaştırılması daha kolay olabileceği düşünülen *tert*-butoksi karbonil (Boc) grubunun takılmasına karar verilmiştir. Bu yüzden di-*tert*-butil dikarbonat varlığında hidrojenasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Böylece Boc korunmuş indolin türevi ve ardından triflorasetik asit (TFA) ile Boc grubunun uzaklaştırılmasıyla da istenen debenzilasyon ürünü elde

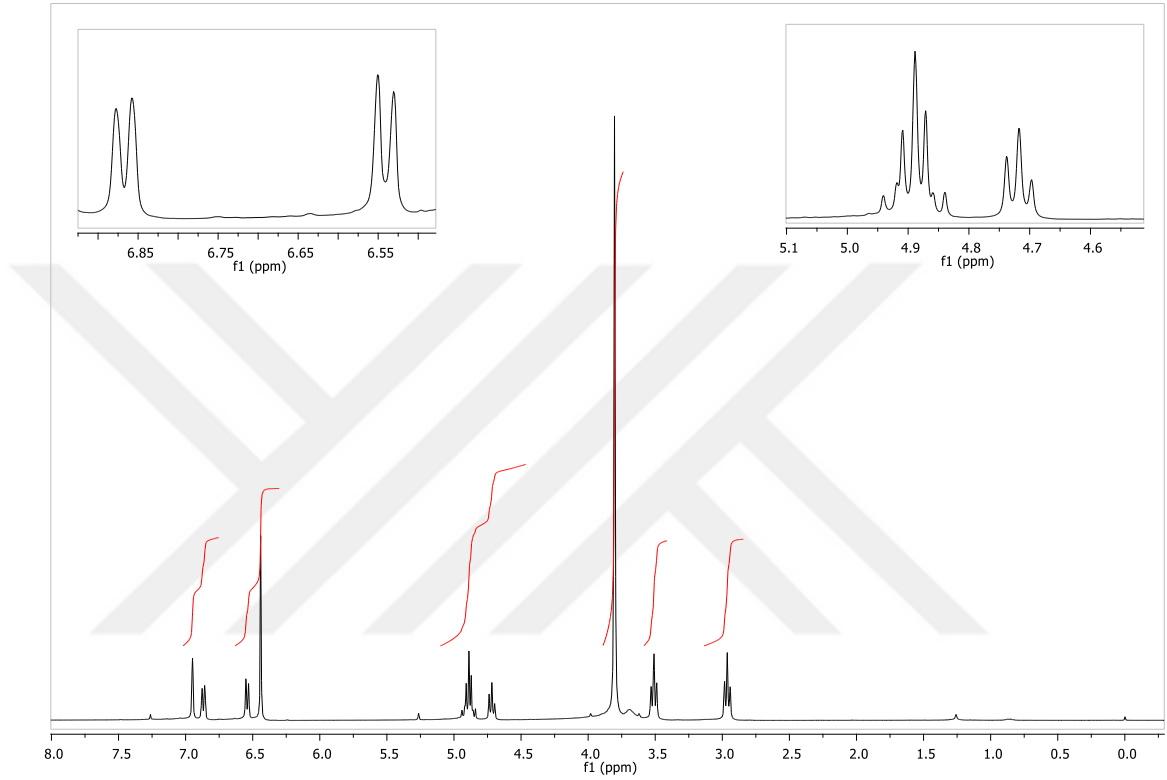
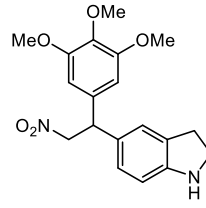
edilmiştir (Şema 65). Aynı reaksiyon indolin içeren diğer katılma ürünlerine denenmiş ve ilgili debenzilasyon ürünleri elde edilmiştir. Ancak **15J**'nin aynı yöntemle debenzilasyonu sırasında hem benzen halkasındaki brom atomunun indirgendiği ürün **19E** hem de beklenen debenzilasyon ürünü **19J**'nin oluştuğu bir karışım elde edilmiştir. Bu karışımdaki bileşikler kromatografik olarak ayıramamıştır. Pd(OH)₂ katalizli hidrojenasyon yapıldığında ise tek ürün olarak bromun indirgendiği debenzilasyon ürünü **19E** (%60) elde edilmiştir. Bunun dışında **166A** ve **166B**'deki Boc grubunun TFA ile uzaklaştırılması sırasında problemle karşılaşmıştır (Şema 66). Moleküllerin bu şartlarda kararsız olduğu düşünüldüğünden, moleküler iyot (Pavan Kumar *et al.* 2013), tetrabutylamonyum florür (TBAF) (Routier *et al.* 2002), bor triflorür dietil eterat (BF₃·OEt₂) (Evans *et al.* 1997) ve metanol içerisinde sodyum bikarbonat (Dai *et al.* 2013) ile etkileştirilerek Boc grubunun uzaklaştırması denenmiş olmasına rağmen her iki molekül için beklenen sonuç elde edilememiştir.



Şema 65



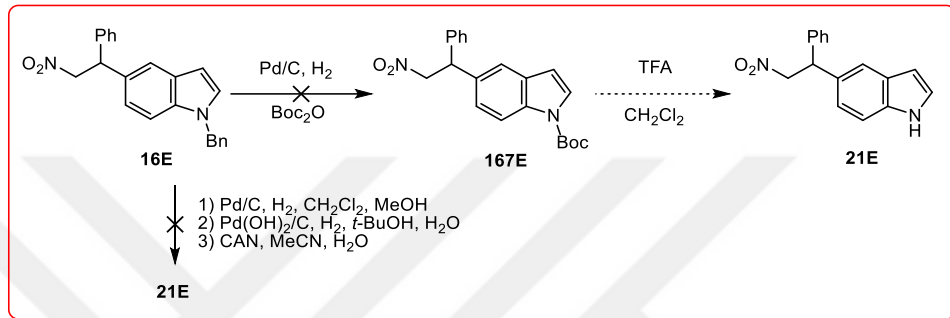
Şema 66



Şema 67

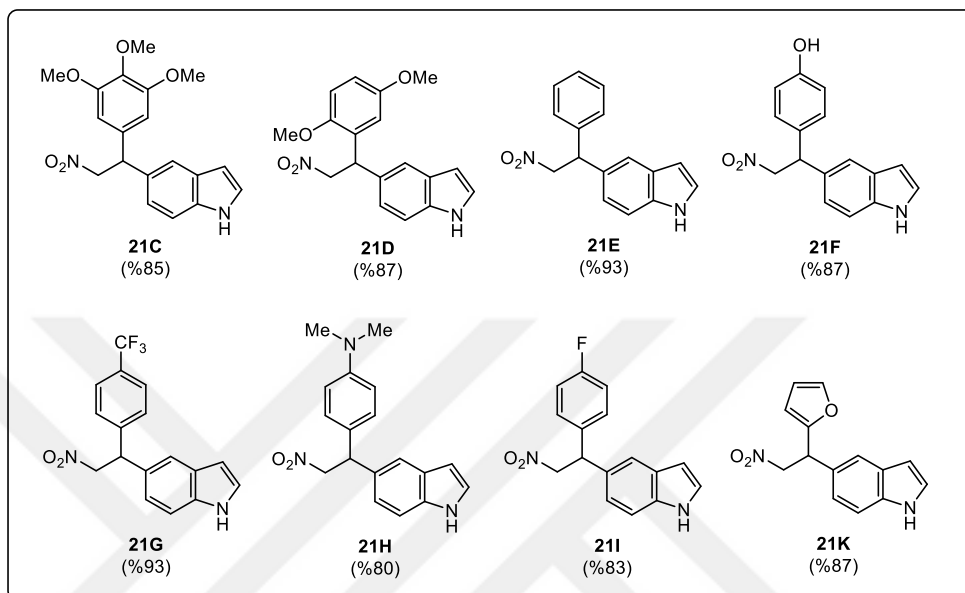
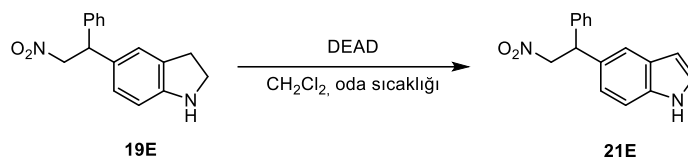
Yukarıda sentezi verilen debenzilasyon ürünlerinden **19C**'nin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, benzil grubu uzaklaştığı için aromatik bölgedeki rezonans olan proton sayısının azaldığı görülmektedir. Bu bölgedeki sinyallerin analizi, nitroolefinin indolin halkasına 5-pozisyonundan mı yoksa 7-pozisyonundan mı bağlandığını daha iyi görme fırsatı sunacaktır. Burada 6.87 ppm ve 6.54 ppm'de rezonans olan protonlar indolin halkasındaki komşu protonlara aittir. 6.54 ppm'deki dublet C7 karbonuna bağlı hidrojene aittir, 6.87 ppm'deki boyu nispeten daha kısa olan dublet ise C6 pozisyonundaki hidrojene aittir. C7 ve C6'daki protonlar AB sistemi vererek rezonans olurken, meta etkileşmeden dolayı 6.87 ppm'deki sinyalin boyu daha düşük olarak gözükmemektedir. İndolin benzen halkasının diğer bir protonu ise meta etkileşmeden dolayı kalın bir singlet vererek 6.95 ppm'de rezonans olmuştur (Şema 67).

İndolin türevi **19A-K**'nin debenzilasyonu için geliştirilen yöntem model bileşik olarak indol türevi **16E**'nin debenzilasyonu için de uygulandı. Ancak istenen debenzilasyonun gerçekleşmediği görüldü (Şema 68). Bunun dışında katalitik hidrojenasyon ve sulu serik amonyum nitrat (CAN) ile debenzilasyon reaksiyonunun gerçekleşmediği ve her defasında başlangıç maddesinin geri kazanıldığı görüldü (Şema 68).



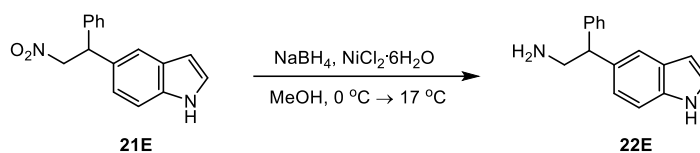
Şema 68

İndol türevlerinde benzil grubunun uzaklaştırılması için model bileşik **16E**'nin di-*tert*-butil dikarbonat varlığında gerçekleştirilen katalitik hidrojenasyon, Pd/C katalizli hidrojenasyon, Pd(OH)₂/C katalizli hidrojenasyon ve sulu serik amonyum nitrat (CAN) ile debenzilasyon yöntemlerinin hiç birisinde reaksiyon gerçekleşmemiştir. Ancak debenzilasyon ile sentezlenemeyen indol türevlerinin sentezi için alternatif bir yöntem model bir bileşik üzerinde gerçekleştirilmiştir (Şema 69). Buna göre indolin türevinin debenzilasyonundan elde edilen model bileşik **19E** ilgili indole yükseltgendi. Belsky metodunun modifiye edilmesiyle debenzilasyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirildiği moleküller (Şema 66) yine DEAD ile oda sıcaklığında metilenklorür içerisinde, 10 dakika oksidasyon reaksiyonuna tabi tutuldu ve ilgili oksidasyon ürünleri yüksek verimlerle sentezlendi (Şema 69).



Şema 69

İndol türevleri **21C-K**'daki nitro grubunun amin grubuna dönüştürülmesi için **21E** model bileşik olarak seçildi ve oda sıcaklığında metanol içerisinde nikel(II) klorür katalizörlüğünde sodyum borhidrür ile reaksiyona tabii tutularak ilgili amin bileşiği **22E** elde edildi (Şema 69).



Şema 69

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Perin 1966).

4.2. Kromatografik Ayrımlar

4.2.1. Kolon Kromatografisi

Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Sigma Aldrich)

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Sigma Aldrich)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları

¹H-NMR Bruker 400 MHz spektrometre

¹H-NMR Varian 400 MHz spektrometre

¹³C-NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

4.3.2. IR spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.3.3. Kütle Spektromu

Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS

4.4. Nitroalkenlerin Sentezi

Genel Prosedür A. 4 mL'lik bir mikrodalga tüpüne aldehit (1 mmol) ilave edildi. Daha sonra üzerine 3 mL (56 mmol) nitrometan ve katalitik miktarda amonyum asetat (0.3 mmol) ilave edildi. Karışım 250W da 90 °C sıcaklıkta 25 dakika süre ile karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra karışımı CH₂Cl₂ (25 mL) içerisinde çözöldü ve su (2×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel (20 g) kolon kromatografisi üzerinden saflaştırıldı.

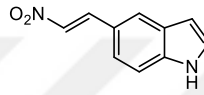
Genel Prosedür B. 25 mL'lik bir balon içerisinde aldehit (1 mmol) alındıktan sonra üzerine 3 mL nitrometan (56 mmol) ve katalitik miktarda amonyum asetat (0.3 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı ultrasonik banyo içerisinde 90 °C de 3 saat boyunca karıştırıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda olup olmadığı TLC ile kontrol edildi. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözöldü ve su (2×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel (20 g) kolon kromatografisi üzerinden saflaştırıldı.

Genel Prosedür C. 25 mL'lik bir balon içerisinde aldehit (1 mmol) alındıktan sonra üzerine 3 mL nitrometan (56 mmol) ve katalitik miktarda amonyum asetat (0.3 mmol) ilave edildi. Karışım 3 saat boyunca 100 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda olup olmadığı TLC ile kontrol edildi. Oda sıcaklığına getirilen karışım 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözöldü ve su (2×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel (20 g) kolon kromatografisi üzerinden saflaştırıldı.

Genel Prosedür D. 25 mL'lik bir balonda aldehit (1mmol) tolüen (3 mL) içerisinde çözöldükten sonra üzerine sırası ile nitrometan (6 mmol), piperidin (0.1 mmol) ve FeCl₃

(0.1 mmol) ilave edildi. Karışım 4 saat boyunca 120 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Başlangıç maddelerinin ortamda olup olmadığı TLC ile kontrol edildi. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı 30 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra su (2×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel (20 g) kolon kromatografisi üzerinden saflaştırıldı.

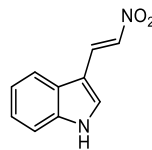
4.5. (E)-5-(2-Nitrovinil)-1H-indol (14A)



Aseton/hekzan karışımından kristallendirildi. Koyu sarı renkli kristallerin (**14A**) (545 mg, %83) erime noktası 154-155 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, Aseton-d₆) δ 10.67 (bs, NH, 1H), 8.22 (d, *J* = 13.5 Hz, =CH, AB sisteminin A kısmı, =CH 1H), 8.08 (s, =CH, 1H), 7.93 (d, *J* = 13.5 Hz, =CH, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 7.49 – 7.44 (m, =CH, 1H), 6.68 – 6.57 (m, =CH, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, Aseton-d₆)** δ 142.1, 139.4, 135.5, 129.5, 127.6, 125.4, 122.7, 122.5, 113.3, 103.7. **IR (Aseton, cm⁻¹):** 3376, 2733, 1605, 1494, 1329, 1300, 1285, 1217, 1129, 973, 894, 805, 766. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 63.83; H, 4.29; N, 14.89. Bulunan: C, 63.50; H, 4.53; N, 14.57. **R_f** = 0.40 (%30 Aseton/Hekzan, 254 nm).

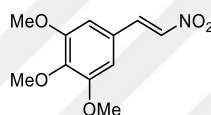
4.6. (E)-3-(2-Nitrovinil)-1H-indol (14B)



Aseton/hekzan karışımından kristallendirildi. Koyu sarı renkli kristallerin (**14B**) (420 mg, %78) erime noktası 167-168 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, Aseton-d₆) δ 11.29 (bs, NH, 1H), 8.40 (d, J = 13.5 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 8.19 – 8.18 (m, =CH, 1H), 8.02 – 7.96 (m, =CH, 1H), 7.93 (d, J = 13.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, Aseton-d₆)** δ 138.2, 135.1, 134.0, 132.1, 125.2, 123.7, 122.2, 120.6, 112.9, 108.9. **IR (Aseton, cm⁻¹):** 3433, 2078, 1638, 1476, 1310, 1237, 1132, 965. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 63.83; H, 4.29; N, 14.89. Bulunan: C, 63.97; H, 4.43; N, 14.66. **R_f** = 0.27 (%30 Aseton/Hekzan, 254 nm).

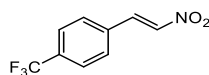
4.7. (E)-1,2,3-Trimetoksi-5-(2-nitrovinil)benzen (14C)



CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Açık sarı renkli kristallerin (**14C**) (1.04 g, %85) erime noktası 144-145 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 13.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 7.53 (d, J = 13.6 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 6.76 (s, =CH, 2H), 3.91 (s, CH₃, 3H), 3.90 (s, CH₃, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.9, 142.0, 139.5, 136.6, 125.5, 126.6, 61.3, 56.5. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 2945, 2841, 1625, 1581, 1509, 1491, 1420, 1337, 1249, 1193, 1132, 971, 819. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 55.23; H, 5.48; N, 5.86. Bulunan: C, 55.45; H, 5.43; N, 5.61. **R_f** = 0.28 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm).

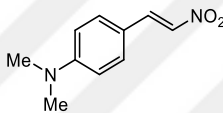
4.8. (E)-1-(2-Nitrovinil)-4-(triflorometil)benzen (14G)



CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Açık sarı renkli kristallerin (**14G**) (392 mg, %87) erime noktası 76-77 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 13.7 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 7.74 – 7.72 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 7.69 – 7.67 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 7.63 (d, J = 13.7 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 138.8, 137.1, 134.35 – 132.38 (m, 1C), 129.2, 126.36 (q, J = 3.7 Hz, 1C), 124.8, 122.1. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3435, 3110, 1925, 1640, 1524, 1416, 1342, 1325, 1165, 1115, 1068, 968, 830. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 49.78; H, 2.79; N, 6.45. Bulunan: C, 49.99; H, 2.91; N, 6.21. **R_f** = 0.73 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm).

4.9. (E)-N,N-Dimetil-4-(2-nitrovinil)anilin (14H)



CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Kırmızı renkli kristallerin (**14H**) (216 mg, %82) erime noktası 179-180 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 13.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, =CH, 1H), 7.51 (d, J = 13.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, =CH, 1H), 7.45 – 7.43 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 6.71 – 6.69 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 3.10 (s, CH₃, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.0, 140.3, 132.0, 131.4, 117.2, 111.9, 40.0. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 2917, 1617, 1555, 1438, 1417, 1327, 1236, 1068, 968, 808, 798. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 62.49; H, 6.29; N, 14.57. Bulunan: C, 62.28; H, 6.24; N, 14.45. **R_f** = 0.32 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm).

4.10. 2-Nitroprop-1-en (14L).

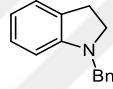


2-Nitro-1-bütanol (2.10 g, 20 mmol) ve ftalik anhidrit (5.92 g, 40 mmol) 100 mL'lik bir balona alındı. Reaksiyon karışımı 150-200 °C sıcaklıkta vakumlu destilasyon

düzeneginde destile edildi. Alınan ürün Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Mavi-yeşil renkli yağimsı ürün (**14L**) (0.89 g, %52) elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.4 (s, =CH, 1H), 5.6 (s, =CH, 1H), 2.2 (s, CH_3 , 3H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 154.2, 118.2, 17.1. **IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}):** 3363, 2889, 1718, 1556, 1361, 1230, 1002, 849. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 41.38; H, 5.79; N, 16.09. Bulunan: C, 41.13; H, 5.86; N, 15.72. **Rf** = 0.43 (%15 EtOAc/Hekzan, 254 nm).

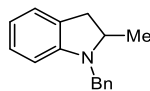
4.11. 1-Benzilindolin (**13**)



15 mL doygun NaHCO_3 çözeltisinin üzerine indolin (5.00 g, 42 mmol) ilave edildi. Karışım 90-95 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında 30 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine benzilbromür (7.18 g, 42 mmol) 1.5 saat süre ile damla damla ilave edildi. Reaksiyon 100 °C'de 4 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra 60 mL etil asetatla çözüldü ve su (2×30) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel (30 g) kolondan etil asetat/hekzan (%10, 800 mL) karışımından saflaştırıldı. 1-Benzilindolin (**13**) renksiz yağimsı madde (8.20 g, %93) olarak elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.34 (m, =CH, 4H), 7.34 – 7.26 (m, =CH, 1H), 7.16 – 7.06 (m, =CH, 2H), 6.79 – 6.63 (m, =CH, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, =CH, 1H), 4.30 (s, CH_2 , 2H), 3.36 (t, J = 8.3 Hz, CH_2 , 2H), 3.02 (t, J = 8.3 Hz, CH_2 , 2H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 152.5, 138.4, 130.0, 128.4, 127.9, 127.3, 127.1, 124.5, 117.7, 107.0, 53.7, 53.6, 28.5. **IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}):** 3394, 3026, 2919, 2823, 1875, 1607, 1488, 1471, 1453, 1357, 1269, 1154, 1026, 980, 865, 790. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 86.08; H, 7.22; N, 6.69. Bulunan: C, 86.01; H, 6.92; N, 6.64. **Rf** = 0.60 (%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm).

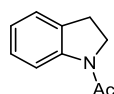
4.12. 1-Benzil-2-metilindolin (137)



1-Benzilindolin (**13**)'in sentez prosedürüne göre sentezlendi. 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) mor renkli yağimsı madde (16.74 g, %99) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.42 (m, =CH, 4H), 7.36 (t, J = 7.1 Hz, =CH, 1H), 7.18 (d, J = 7.1 Hz, =CH, 1H), 7.11 (t, J = 7.1 Hz, =CH, 1H), 6.76 (t, J = 7.1 Hz, =CH, 1H), 6.45 (d, J = 7.1 Hz, =CH, 1H), 4.48 (d, J = 16.1 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.31 (d, J = 16.1 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.88 – 3.80 (m, CH, 1H), 3.29 (dd, J = 15.4, 9.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.80 (dd, J = 15.4, 9.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.8, 139.4, 128.9, 128.6, 127.57, 127.52, 127.0, 124.3, 117.6, 107.0, 60.7, 51.3, 37.5, 19.8. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3026, 2963, 2836, 1606, 1483, 1452, 1352, 1268, 1236, 1145, 1024, 900, 854, 745. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 86.05; H, 7.67; N, 6.27. Bulunan: C, 81.42; H, 7.36; N, 5.90. **R_f** = 0.64 (%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm).

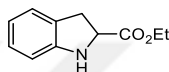
4.13. N-Asetilindolin (72)



İndolin (2.00 g, 16.78 mmol) ve asetik anhidrit (7.92 mL, 83.92 mmol) karışımı bir balonda oda sıcaklığında karıştırıldı ve üzerine piridin (0.812 mL, 10.07 mmol) ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 120 °C'de 4 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilerek 30 mL etil asetatla çözüldü ve su (2×30) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel (30 g) kolondan etil asetat/hekzan (%10, 500 mL) karışımından saflaştırıldı. Beyaz katı ürünün (**72**) (2.62 g, %96) erime noktası 97-98 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 7.21 – 7.10 (m, =CH, 2H), 6.99 (t, J = 7.7 Hz, =CH, 1H), 4.01 (t, J = 8.5 Hz, CH₂, 2H), 3.16 (t, J = 8.5 Hz, CH₂, 2H), 2.19 (s, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.8, 143.1, 131.3, 127.7, 124.7, 123.7, 117.1, 48.9, 28.1, 24.4. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. Bulunan: C, 74.70; H, 6.99; N, 8.52. **Rf** = 0.13 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm).

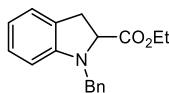
4.14. Etil indolin-2-karboksilat (135)



İndolin-2-karboksilik asit (1.00 g, 6.13 mmol) 15 mL EtOH içerisinde çözüldükten sonra 67.1 μ L (9.19 mmol) SOCl₂ 0 °C'da ilave edildi ve karışım 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırdıktan sonra ham ürün CH₂Cl₂ (4×10 mL) ile çözüldü ve doygün NaHCO₃ çözeltisi ve su (3×50 mL) ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutulan organik fazın çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel (30 g) kolondan etil asetat/hekzan (%10, 500 mL) karışımından saflaştırıldı. CH₂Cl₂'den kristallendirilen (1.1 g, %83) açık kahve renkli kristallerin (135) erime noktası 49-50 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 – 7.02 (m, =CH, 2H), 6.76 – 6.71 (m, =CH, 2H), 6.73 (s, NH, 1H), 4.36 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, CH, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, CH₂, 2H), 3.40 (dd, J = 16.1, 10.1 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 3.31 (dd, J = 16.1, 5.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 174.2, 150.1, 127.7, 126.7, 124.5, 119.5, 110.1, 61.4, 59.9, 33.7, 14.2. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3375, 3033, 2979, 2959, 2924, 1875, 1724, 1606, 1487, 1469, 1448, 1369, 1347, 1320, 1234, 1217, 1113, 1086, 1023, 865, 742. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Bulunan: C, 68.77; H, 6.81; N, 7.13. **Rf** = 0.65 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm).

4.15. Etil 1-benzilindolin-2- karboksilat (139)



Etil indolin-2-karboksilat (1.00 g, 5.23 mmol) 10 mL DMF içerisinde çözüldükten sonra üzerine sırası ile K_2CO_3 (2.17 g, 15.69 mmol) ve benzil bromür (2.68, 15.69 mmol) ilave edildi ve ardından reaksiyon karışımı 100 °C'de 2 saat boyunca ısıtıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı, 200 mL dietil eter ile seyreltildikten sonra su (3×50 mL) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel (30 g) kolon kromatografisi üzerinden etil asetat/hekzan (%5) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. 1.35 g (%91) açık sarı renkli yağimsı ürün (**139**) elde edildi.

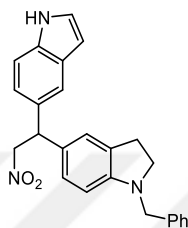
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.27 (m, =CH, 4H), 7.27 – 7.20 (m, =CH, 1H), 7.05 – 7.00 (m, =CH, 2H), 6.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.5 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH_2 , 1H), 4.30 (d, J = 15.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 4.23 (dd, J = 10.2, 8.3 Hz, CH, 1H), 4.18–4.03 (m, CH_2 , 2H), 3.37 (dd, J = 15.9, 10.2 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH_2 , 1H), 3.19 (dd, J = 15.9, 8.3 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, CH_3 , 3H). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 172.9, 151.5, 137.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.2, 127.0, 124.2, 118.2, 107.2, 65.5, 61.0, 52.2, 33.5, 14.2. **IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}):** 3556, 3060, 3029, 2980, 2930, 2905, 2855, 1878, 1728, 1607, 1485, 1453, 1328, 1262, 1191, 1162, 1028, 745, 698. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98. Bulunan: C, 76.77; H, 6.61; N, 4.91. **R_f** = 0.48 (%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm).

4.16. C5-süstitüe N-benzil indolinlerin sentezi için genel prosedür.

β -Nitrostiren (1 mmol) (**14E**)'nin etanol (10 mL) içerisindeki çözeltisine $Zn(OTf)_2$ (0.2 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan karışıma N-benzil indolinin (1 mmol) etanol (5 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla 5 dakika boyunca eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldıktan sonra reaksiyon

durduruldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün 30 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

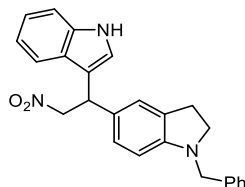
4.17. 5-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1H-indol (15A)



1.120 g (5.95 mmol) (*E*)-5-(2-Nitrovinil)-1H-indol (**14A**) ve 1.25 g (5.95 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 (450 mL) etil asetat/hekzan karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Kahverenkli yağimsı ürün (**15A**) 1.85 g (%78) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, NH, 1H), 7.54 (s, =CH, 1H), 7.42 – 7.24 (m, =CH, 6H), 7.20 – 7.19 (m, =CH, 1H), 7.10 – 7.07 (m, =CH, 1H), 7.01 – 6.98 (m, =CH, 2H), 6.54 (s, =CH, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.9 Hz, =CH, 1H), 5.06 – 4.98 (m, CH₂, 2H), 4.98 4.86 (m, CH, 1H), 4.24 (s, CH₂, 2H), 3.32 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H), 2.93 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.0, 138.5, 135.1, 131.7, 131.0, 129.5, 128.7, 128.3, 128.0, 127.3, 126.7, 125.0, 124.2, 122.3, 119.4, 111.7, 107.0, 102.9, 80.4, 53.9, 48.9, 29.5, 28.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3422, 1614, 1549, 1496, 1377, 1266, 1094, 894, 732. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 75.55; H, 5.83; N, 10.57. Bulunan: C, 75.29; H, 5.99; N, 10.24. **R_f** = 0.41 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₅H₂₃N₃O₂ için hesaplanan: 398.1824, bulunan: 398.1854.

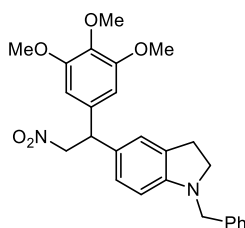
4.18. 3-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1H-indol (15B)



192 mg (9.8 mmol) (*E*)-3-(2-nitrovinil)-1H-indol (**14B**) ve 209 mg (9.8 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 (350 mL) etil asetat/hekzan karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Sarı renkli yağmsı ürün (**15B**) 379 mg (%95) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, NH, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.35 – 7.23 (m, =CH, 5H), 7.21 – 7.15 (m, =CH, 2H), 7.10 – 6.98 (m, =CH, 4H), 6.41 (d, J = 8.7 Hz, =CH, 1H), 5.10 – 4.97 (m, CH₂, 2H), 4.90 – 4.82 (m, CH, 1H), 4.19 (s, CH₂, 2H) 3.31 – 3.24 (m, CH₂, 2H), 2.92 – 2.86 (m, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.6, 138.4, 136.5, 130.8, 128.5, 128.3, 127.9, 127.2, 126.8, 126.3, 124.0, 122.6, 121.4, 119.8, 119.2, 115.3, 111.3, 106.9, 80.1, 53.7 (2C), 41.2, 28.5. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3419, 3047, 2957, 2913, 2829, 1615, 1548, 1495, 1456, 1378, 1265, 1098, 808, 741. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 75.55; H, 5.83; N, 10.57. Bulunan: C, 75.31; H, 6.00; N, 10.63. **R_f** = 0.36 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₅H₂₃N₃O₂ için hesaplanan: 398.1824, bulunan: 398.1847.

4.19. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)indolin (15C)

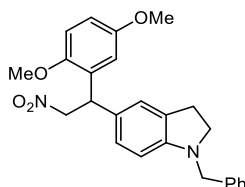


1.16 mg (4.84 mmol) (*E*)-1,2,3-trimetoksi-5-(2-nitrovinil)benzen (**14C**) ve 1.01 g (4.84 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi

üzerinden %20 (450 mL) etil asetat/hekzan karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Yeşil renkli yağimsı ürün (**15C**) 1.43 g (%65) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.34 (m, =CH, 2H), 7.34 – 7.32 (m, =CH, 3H), 7.30 – 7.23 (m, =CH, 1H), 6.98 – 6.84 (m, =CH, 3H), 6.51 – 6.31 (m, =CH, 1H), 4.92 (dd, J = 12.4, 8.1 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.87 (dd, J = 12.4, 8.1 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.73 (t, J = 8.1 Hz, CH, 1H), 4.22 (s, CH₂, 2H), 3.83 (s, CH₃, 6H), 3.82 (s, CH₃, 3H), 3.33 (t, J = 8.3 Hz, CH₂, 2H), 2.94 (t, J = 8.3 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.7, 152.3, 138.4, 137.4, 135.8, 131.2, 128.8, 128.2, 128.0, 127.4, 126.6, 124.1, 107.1, 104.9, 79.9, 61.0, 56.4, 53.8, 53.7, 49.1, 28.7. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 2937, 2837, 1614, 1590, 1551, 1495, 1454, 1421, 1377, 1329, 1238, 1127, 1005, 908, 814. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 69.63; H, 6.29; N, 6.25. Bulunan: C, 69.48; H, 5.04; N, 6.21. **R_f** = 0.44 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₆H₂₈N₂O₅ için hesaplanan: 449.2032, bulunan: 449.2053.

4.20. 1-Benzil-5-(1-(2,5-dimetoksifenil)-2-nitroetil)indolin (**15D**)

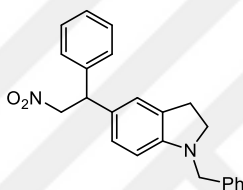


1.00 g (4.78 mmol) (*E*)-1,4-dimetoksi-2-(2-nitrovinil)benzen (**14D**) ve 1.00 g (4.78 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (450 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Koyu yeşil renkli yağimsı ürün (**15D**) 1.78 g (%89) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.35 (m, =CH, 4H), 7.33 – 7.24 (m, =CH, 1H), 7.03 – 6.99 (m, =CH, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, =CH, 1H), 6.78 – 6.75 (m, =CH, 2H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, =CH, 1H), 5.20 – 5.16 (m, CH, 1H), 5.01 (dd, J = 12.7, 8.3 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.90 (dd, J = 12.7, 8.3 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.24 (s, CH₂, 2H), 3.82 (s, CH₃, 3H), 3.75 (s, CH₃, 3H), 3.33 (t, J = 8.3 Hz, CH₂,

2H), 2.95 (t, $J = 8.3$ Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.8, 152.1, 151.3, 138.6, 130.9, 129.8, 128.7, 128.1, 127.8, 127.4, 127.1, 124.5, 115.8, 112.1, 112.0, 107.1, 78.6, 56.3, 55.8, 53.96, 53.95, 43.2, 28.7. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3435, 2953, 2834, 1615, 1551, 1497, 1376, 1226, 1048, 1025, 805, 736. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 71.75; H, 6.26; N, 6.69. Bulunan: C, 71.78; H, 5.98; N, 6.61. **R_f** = 0.60 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₅H₂₆N₂O₄ için hesaplanan: 419.1926, bulunan: 419.1942.

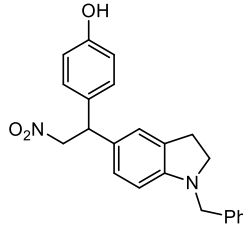
4.21. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)indolin (15E)



1.00 g (6.70 mmol) (*E*)-(2-nitrovinil)benzen (**14E**) ve 1.40 g (6.70 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Açık sarı renkli kristallerin (**15E**) (2.36 mg, %98) erime noktası 77-78 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.21 (m, =CH, 9H), 6.94 – 6.87 (m, =CH, 3H), 6.40 (d, $J = 8.0$ Hz, =CH, 1H), 4.94 (dd, $J = 11.7, 7.4$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.89 (dd, $J = 11.7, 7.4$ Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.78 (t, $J = 8.2$ Hz, CH, 1H), 4.20 (s, CH₂, 2H), 3.30 (t, $J = 8.3$ Hz, CH₂, 2H), 2.91 (t, $J = 8.3$ Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.0, 140.1, 138.3, 130.9, 128.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.3, 127.2, 126.6, 124.0, 106.9, 79.7, 53.7, 53.6, 48.7, 28.5. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3430, 3028, 2916, 2827, 1615, 1551, 1496, 1453, 1377, 1271, 1156, 1079, 1029, 890, 809, 734. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 77.07; H, 6.19; N, 7.82. Bulunan: C, 76.85; H, 6.26; N, 7.70. **R_f** = 0.64(%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₃H₂₂N₂O₂ için hesaplanan: 359.1715, bulunan: 359.1740.

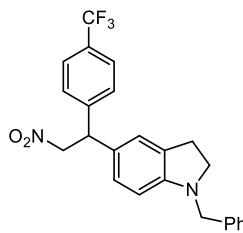
4.22. 4-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)fenol (15F)



1.00 g (6.06 mmol) (*E*)-4-(2-nitrovinil)fenol (**14F**) ve 1.27 g (6.06 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 (450 mL) etil asetat/hekzan karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Kahverenkli yağimsı ürün (**15F**) 2.28 g (%99) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.34 (m, =CH, 4H), 7.31 – 7.25 (m, =CH, 1H), 7.10 – 7.09 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 6.96 – 6.86 (m, =CH, 2H), 6.75 – 6.74 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 6.45 (d, J = 8.3 Hz, =CH, 1H), 4.90 – 4.89 (m, CH₂, 2H), 4.88 (bs, OH, 1H), 4.73 (t, J = 8.3 Hz, CH, 1H), 4.23 (s, CH₂, 2H), 3.31 (t, J = 8.3 Hz, CH₂, 2H), 2.92 (t, J = 8.3 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 154.7, 151.9, 138.2, 132.2, 130.9, 128.8, 128.58, 128.54, 127.9, 127.2, 126.5, 123.9, 115.7, 106.9, 79.9, 53.66, 53.63, 47.9, 28.4. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3361, 3025, 2823, 1613, 1550, 1513, 1496, 1376, 1265, 1174, 834, 734. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48. Bulunan: C, 73.92; H, 5.63; N, 7.27. **R_f** = 0.31 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₃H₂₂N₂O₃ için hesaplanan: 375.1664, bulunan: 375.1683.

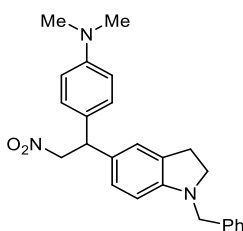
4.23. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin (15G)



70 mg (3.2 mmol) (*E*)-1-(2-nitrovinyl)-4-(trifluoromethyl)benzen (**14G**) ve 60 mg (3.2 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 (350 mL) etil asetat/hekzan karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı madde (**15G**) (141 mg, %78) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.47 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 7.28 – 7.26 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 7.24 – 7.23 (m, =CH, 4H), 7.20 – 7.13 (m, =CH, 1H), 6.80 – 6.76 (m, =CH, 2H), 6.31 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 4.90 – 4.80 (m, CH₂, 2H), 4.78 – 4.72 (m, CH, 1H), 4.12 (s, CH₂, 2H), 3.23 (t, *J* = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 2.83 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.3, 144.2, 138.1, 131.1, 129.7, 129.4, 128.5, 127.9, 127.8, 127.2, 127.11, 126.6, 125.9 (q, *J* = 3.7 Hz), 123.8, 106.9, 79.1, 53.5, 53.4, 48.4, 28.4. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3439, 1618, 1554, 1497, 1376, 1326, 1266, 1164, 1118, 1069, 736, 701. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 67.60; H, 4.96; N, 6.57. Bulunan: C, 67.47; H, 4.74; N, 6.29. **R_f** = 0.32 (%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₄H₂₁F₃N₂O₂ için hesaplanan: 427.1589, bulunan: 427.1661.1

4.24. 4-(1-(1-Benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-*N,N*-dimetilanilin (**15H**)

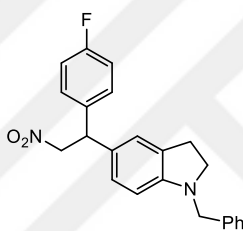


50 mg (2.6 mmol) (*E*)-*N,N*-dimetil-4-(2-nitrovinil)anilin (**14H**) ve 54 mg (2.6 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (350 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağimsı ürün (**15H**) 61 mg (%57) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.22 (m, =CH, 4H), 7.20 – 7.17(m, =CH, 1H), 7.03 – 7.01 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 6.89 – 6.77 (m, =CH, 2H), 6.60 – 6.58

(AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 6.32 (d, $J = 8.2$ Hz, =CH, 1H), 4.80 (d, $J = 8.3$ Hz, CH₂, 2H), 4.62 (t, $J = 8.3$ Hz, CH, 1H), 4.13 (s, CH₂, 2H), 3.21 (t, $J = 8.3$ Hz, CH₂, 2H), 2.94 – 2.70 (m, CH₂, CH₃, 8H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 151.8, 149.7, 138.3, 130.8, 129.1, 128.5, 128.2, 127.8, 127.6, 127.1, 126.4, 123.9, 112.7, 106.8, 80.0, 53.7, 53.6, 47.8, 40.5, 28.4. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 2918, 2850, 1734, 1611, 1552, 1521, 1351, 1265, 1078, 881, 737. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 74.79; H, 6.78; N, 10.47. Bulunan: C, 74.85; H, 6.52; N, 10.33. **R_f** = 0.54 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₅H₂₇N₃O₂ için hesaplanan: 402.2137, bulunan: 402.2156.

4.25. 1-Benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)indolin (15I)

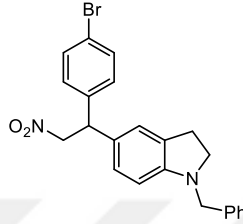


1.00 g (5.73 mmol) (*E*)-(2-florovinil)benzen (**14I**) ve 1.20 g (5.73 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (450 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı madde 2.11 g (%93) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.37 (m, =CH, 4H), 7.34 – 7.32 (m, =CH, 1H), 7.28 – 7.25 (m, =CH, 2H), 7.05 (t, $J = 8.5$ Hz, =CH, 2H), 7.00 – 6.88 (m, =CH, 2H), 6.49 – 6.46 (m, =CH, 1H), 4.93 (dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz, CH₂, 2H), 4.86 – 4.79 (m, CH, 1H), 4.27 (s, CH₂, 2H), 3.36 (t, $J = 8.3$ Hz, CH₂, 2H), 2.97 (t, $J = 8.3$ Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 162.2 (d, $J = 245.9$ Hz), 152.3, 138.4, 136.1, 131.3, 129.4 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.8, 128.19, 128.14, 127.5, 126.7, 124.1, 116.1 (d, $J = 21.4$ Hz), 107.1, 79.9, 53.9, 53.7, 48.1, 28.7. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3029, 2918, 2830, 1889, 1604, 1551, 1508, 1376, 1268, 1228, 1160, 1098, 1015, 943, 890, 837. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 73.39; H, 5.62; N, 7.44. Bulunan: C, 73.27; H, 5.57; N, 7.27. **R_f** = 0.32 (%10 EtOAc/Hekzan,

254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₃H₂₁FN₂O₂ için hesaplanan: 377.1621, bulunan: 377.1642.

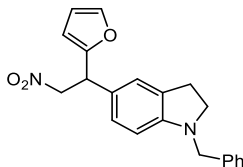
4.26. 1-Benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)indolin (15J)



1.00 g (4.39 mmol) (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benzen (**14J**) ve 918 mg (4.39 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) jel kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (450 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı ürün (**15J**) 1.90 g (%99) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.43 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 7.35 – 7.23 (m, =CH, 5H), 7.13 – 7.11 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 6.89 6.83 (m, =CH, 2H), 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 4.91 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.86 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.78 – 4.71 (m, CH, 1H), 4.21 (s, CH₂, 2H), 3.32 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H), 2.92 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.2, 139.1, 138.2, 132.0, 131.1, 129.3, 128.5, 127.8, 127.5, 127.2, 126.6, 123.8, 121.3, 106.9, 79.4, 53.6, 53.4, 48.1, 28.4. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3414, 3025, 2806, 1678, 1551, 1488, 1376, 1202, 1071, 1006, 883, 802, 730. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 63.17; H, 4.84; N, 6.41. Bulunan: C, 63.40; H, 4.83; N, 6.32. **R_f** = 0.30 (%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₃H₂₁BrN₂O için hesaplanan: 438.0766, bulunan: 437.0831.

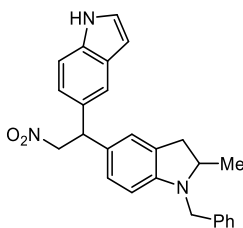
4.27. 1-Benzil-5-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)indolin (15K)



1.00 g (7.19 mmol) (*E*)-2-(2-nitrovinil)furan (**14K**) ve 1.50 g (7.19 mmol) 1-Benzilindolin (**13**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan (450 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Kahverengi yağimsı ürün (**15K**) 2.29 g (%91) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.33 (m, =CH, 4H), 7.33 – 7.22 (m, =CH, 2H), 6.99 (s, =CH, 1H), 6.96 – 6.94 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 1H), 6.45 – 6.43 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, =CH, 1H), 6.12 (d, *J* = 3.2 Hz, =CH, 1H), 4.97 (dd, *J* = 11.9, 7.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.85 – 4.79 (m, CH, 1H), 4.75 (dd, *J* = 11.9, 7.6 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.24 (s, CH₂, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 2.96 (t, *J* = 8.3 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.2, 152.6, 142.5, 138.4, 131.1, 128.7, 128.0, 127.4, 127.2, 125.9, 124.1, 110.5, 107.1, 107.1, 78.7, 53.8, 53.6, 43.4, 28.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3445, 2845, 1617, 1552, 1497, 1376, 1267, 1146, 1013, 810, 736. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 72.40; H, 5.79; N, 8.04. Bulunan: C, 72.51; H, 5.72; N, 8.15. **R_f** = 0.67 (%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₁H₂₀N₂O₃ için hesaplanan: 349.1507, bulunan: 349.1528.

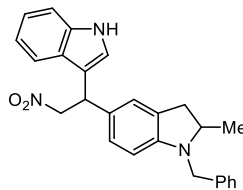
4.28. 5-(1-(1-Benzil-2-metilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1H-indol (142A; diastereomer karışımı)



11 mg (58.45 mmol) (*E*)-5-(2-nitrovinil)-1*H*-indol (**14A**) ve 13.5 mg (5.84 mmol) 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %30 aseton/hekzan karışımından saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı ürün (**142A**) 18 mg (%86) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, NH, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 7.28 – 7.19 (m, =CH, 5H), 7.18 – 7.07 (m, =CH, 2H), 7.02 – 6.92 (m, =CH, 2H), 6.91 – 6.82 (m, =CH, 2H), 6.14 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 4.99 – 4.89 (m, CH₂, CH, 2H), 4.77 (dd, *J* = 11.8, 7.7 Hz, CH₂, 1H), 4.23 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.06 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.71 – 3.50 (m, CH, 1H), 3.05 – 2.97 (m, CH₂, 1H), 2.53 (m, CH₂, 1H), 1.28 – 1.06 (m, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.1, 139.1, 136.5, 129.5, 128.4, 127.9, 127.3, 126.9, 126.8, 126.6, 126.3, 123.6, 123.5, 122.5, 121.3, 119.7, 119.2, 115.3, 111.2, 106.7, 80.0, 60.84, 60.80, 51.2, 41.1, 37.2, 29.2, 19.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3435, 2094, 1635, 1338, 1223, 1079, 1049, 882. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 75.89; H, 6.12; N, 10.21. Bulunan: C, 75.66; H, 6.15; N, 9.95. **R_f** = 0.20 (%30 Aseton/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₆H₂₅N₃O₂ için hesaplanan: 412.1980, bulunan: 412.1985.

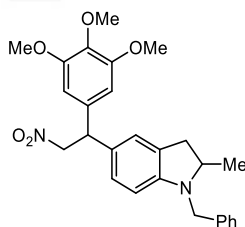
4.29. 3-(1-(1-Benzil-2-metilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1*H*-indol (**142B**; diastereomer karışımı)



10 mg (53.14 mmol) (*E*)-3-(2-nitrovinil)-1*H*-indol (**14B**) ve 11.87 mg (5.31 mmol) 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %30 aseton/hekzan karışımından saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı ürün (**142B**) 18.20 mg (%87) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (bs, NH, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 7.26 – 7.20 (m, =CH, 4H), 7.17 – 7.15 (m, =CH, 2H), 7.13 – 7.06 (m, =CH, 1H), 7.05 – 6.90 (m, =CH, 2H), 6.91 – 6.78 (m, =CH, 2H), 6.14 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 5.02 – 4.83 (m, CH₂, 2H), 4.79 – 4.74 (m, CH, 1H), 4.23 (d, J = 16.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.06 (d, J = 16.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.65 – 3.58 (m, CH, 1H), 3.05 – 2.97 (m, CH₂, 1H), 2.65 – 2.43 (m, CH₂, 1H), 1.34 – 0.96 (m, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.4, 139.3, 136.7, 129.7, 128.6, 128.1, 127.5, 127.1, 127.0, 126.9, 126.5, 126.2, 123.8, 123.7, 122.7, 121.5, 120.9, 120.0, 119.4, 119.3, 119.0, 115.5, 111.4, 109.7, 106.9, 100.7, 80.4, 80.2, 77.5, 77.2, 76.9, 61.0, 51.5, 51.4, 46.8, 41.9, 41.3, 37.4, 19.9. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3419, 2095, 1634, 1548, 1493, 1455, 1377, 1097, 741. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 75.89; H, 6.12; N, 10.21. Bulunan: C, 75.96; H, 5.95; N, 10.14. **Rf** = 0.50 (%30 Aseton/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₆H₂₅N₃O₂ için hesaplanan: 412.1980, bulunan: 412.1993.

4.30. 1-Benzil-2-metil-5-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)indolin (142C; diastereomer karışımı)

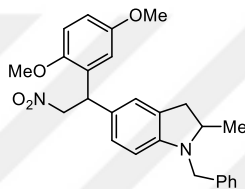


500 mg (2.09 mmol) (*E*)-1,2,3-trimetoksi-5-(2-nitrovinil)benzen (**14C**) ve 466 mg (2.09 mmol) 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Yeşil renkli yağimsı madde (**142C**) (792 mg, %82) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.27 (m, =CH, 4H), 7.27 – 7.22 (m, =CH, 1H), 6.88 (s, =CH, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 6.44 (s, =CH, 2H), 6.23 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 4.98 – 4.76 (m, CH₂, 2H), 4.69 (t, J = 8.2 Hz, CH, 1H), 4.32 (d, J = 16.0 Hz, CH₂, 1H), 4.15 (d, J = 16.0 Hz, CH₂, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.75 – 3.70 (m, CH, 1H), 3.12 (dd, J = 15.6, 8.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.63 (dd, J = 15.6, 9.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz,**

CDCl₃) δ 153.4, 152.2, 138.9, 137.2, 135.5, 129.7, 128.5, 127.7, 127.3, 127.0, 126.4, 126.3, 123.5, 13.4, 106.6, 104.8, 79.7, 60.8, 60.75, 60.73, 56.1, 51.1, 51.0, 48.9, 37.2, 19.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3424, 2963, 2838, 1590, 1551, 1494, 1454, 1237, 1127, 1005, 733. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 70.11; H, 6.54; N, 6.06. Bulunan: C, 69.94; H, 6.43; N, 6.17. **R_f** = 0.25 (%20 EtOAc /Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₇H₃₀N₂O₅ için hesaplanan: 463.2188, bulunan: 463.2204.

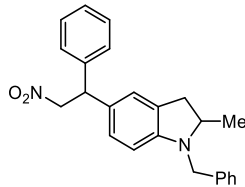
4.31. 1-Benzil-5-(1-(2,5-dimetoksifenil)-2-nitroetil)-2-metilindolin (142D; diastereomer karışımı)



482 mg (2.29 mmol) (*E*)-1,4-dimetoksi-2-(2-nitrovinil)benzen (**14D**) ve 512.3 mg (2.29 mmol) 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %30 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Kahverengi yağimsı madde (**142D**) 862 mg (%83) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.29 (m, =CH, 4H), 7.27 – 7.23 (m, =CH, 1H), 6.95 (s, =CH, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, =CH, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, =CH, 1H), 6.76 – 6.67 (m, =CH, 2H), 6.24 – 6.22 (m, =CH, 1H), 5.17 – 5.05 (m, CH, 1H), 5.00 – 4.95 (m, CH₂, 1H), 4.90 – 4.76 (m, CH₂, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.0 Hz, CH₂, AB sisteminin A kısmı, 1H), 4.16 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.81 – 3.80 (m, 3H), 3.74 – 3.73 (m, 4H), 3.12 (dd, *J* = 15.6, 8.5 Hz, CH₂, 1H), 2.64 (m, CH₂, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.1 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.7, 152.3, 151.3, 139.4, 129.8, 129.7, 128.6, 127.5, 127.1, 127.1, 127.0, 124.1, 124.0, 115.8, 115.7, 112.05, 112.04, 111.9, 106.9, 78.6, 61.1, 61.0, 56.3, 55.8, 51.5, 51.5, 43.15, 43.13, 37.5, 22.8, 19.9. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3435, 2962, 2834, 1619, 1551, 1495, 1376, 1225, 1049, 802, 733. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 72.20; H, 6.53; N, 6.48. Bulunan: C, 72.11; H, 6.43; N, 6.64. **R_f** = 0.62 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₆H₂₈N₂O₄ için hesaplanan: 433.2083, bulunan: 433.2102.

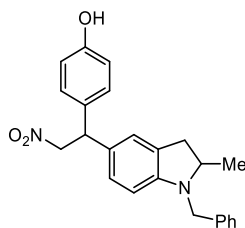
4.32. 1-Benzil-2-metil-5-(2-nitro-1-feniletıl)ındolın (142E; diastereomer karışımı)



500 mg (3.35 mmol) (*E*)-(2-nitrovinıl)benzen (**14E**) ve 748 mg (3.35 mmol) 1-Benzil-2-metılındolın (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı madde (**142E**) 1.08 g (%86) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.31 (m, =CH, 10H), 7.04 (s, =CH, 1H), 6.98 – 6.93 (m, =CH, 1H), 6.39 – 6.37 (m, =CH, 1H), 5.06 – 4.82 (m, CH, CH₂, 3H), 4.45 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.28 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.88 – 3.81 (m, CH₂, 1H), 3.27 – 3.20 (m, CH₂, 1H), 2.75 (dd, *J* = 15.6, 9.4 Hz, CH₂, 1H), 1.48 – 1.33 (m, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.5, 140.6, 139.4, 130.0, 129.2, 128.9, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 127.0, 126.9, 124.0, 123.9, 107.0, 79.9, 61.1, 51.5, 49.0, 37.6, 20.0. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3061, 3028, 2963, 2925, 2839, 1615, 1551, 1494, 1453, 1377, 1354, 1270, 1161, 1109, 1002, 910, 879. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 77.39; H, 6.50; N, 7.52. Bulunan: C, 77.35; H, 6.50; N, 7.61. **R_f** = 0.68 (%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₄H₂₄N₂O₂ için hesaplanan: 373.1871, bulunan: 373.1894.

4.33. 4-(1-(1-Benzil-2-metılındolın-5-il)-2-nitroetil)fenol (142F; diastereomer karışımı)

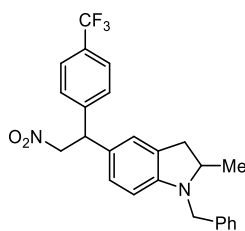


485 mg (2.9 mmol) (*E*)-4-(2-nitrovinıl)fenol (**14F**) ve 660 mg (2.9 mmol) 1-Benzil-2-metılındolın (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %30 etil

asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Kahverengi yağimsı ürün (**142F**) 1.15 g (%97) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.29 (m, =CH, 4H), 7.27 – 7.25 (m, =CH, 1H), 7.10 – 7.08 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 6.88 (s, =CH, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.75 – 6.73 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 6.24 – 6.22 (m, =CH, 1H), 5.00 (bs, OH, 1H), 4.91 – 4.80 (m, CH₂, 2H), 4.71 (t, *J* = 8.2 Hz, CH, 1H), 4.33 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.15 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.80 – 3.62 (m, CH, 1H), 3.12 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.63 (dd, *J* = 15.2, 9.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 154.9, 152.2, 139.2, 132.4, 129.99, 129.97, 129.0, 128.7, 127.5, 127.2, 126.7, 126.6, 123.8, 123.7, 115.9, 106.9, 80.1, 60.9, 51.3, 48.1, 37.4, 19.8. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3434, 2964, 2077, 1614, 1550, 1513, 1494, 1377, 1266, 1175, 1103, 835. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 74.21; H, 6.23; N, 7.21. Bulunan: C, 74.10; H, 6.08; N, 7.16. **R_f** = 0.44 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₄H₂₄N₂O₃ için hesaplanan: 389.1820, bulunan: 389.1836.

4.34. 1-Benzil-2-metil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin (142G; diastereomer karışımı)

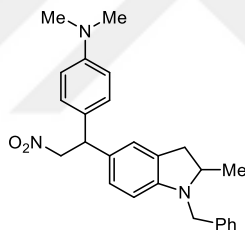


500 mg (2.30 mmol) (*E*)-1-(2-nitrovinil)-4-(triflorometil)benzen (**14G**) ve 514 mg (2.30 mmol) 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı ürün (**142G**) 756 mg (%74) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 – 7.55 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 7.37 – 7.35 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 7.33 – 7.27 (m, =CH, 4H), 7.27 –

7.18 (m, =CH, 1H), 6.84 (s, =CH, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, =CH, 1H), 6.21 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, =CH, 1H), 5.07 – 4.63 (m, CH, CH₂, 3H), 4.32 (d, $J = 16.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.14 (d, $J = 16.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.78 – 3.69 (m, CH, 1H), 3.12 (dd, $J = 15.7, 9.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.62 (dd, $J = 15.7, 9.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.5, 144.3, 139.0, 130.1, 128.7, 128.1, 127.4, 127.2, 127.0, 126.89, 126.84, 126.1 – 126.0 (m, C), 123.7, 123.6, 106.9, 79.3, 60.8, 51.1, 51.1, 48.6, 37.3, 19.8. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3434, 2963, 1618, 1553, 1494, 1376, 1325, 1163, 1117, 1069, 808, 731, 700. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 68.17; H, 5.26; N, 6.36. Bulunan: C, 68.41; H, 5.36; N, 6.23. **R_f** = 0.70 (%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₅H₂₃F₃N₂O₂ için hesaplanan: 441.1745, bulunan: 441.1763.

4.35. 4-(1-(1-Benzil-2-metilindolin-5-il)-2-nitroetil)-*N,N*-dimetilanilin (142H; diastereomer karışımı)

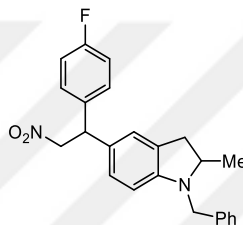


500 mg (2.6 mmol) (*E*)-*N,N*-dimetil-4-(2-nitrovinil)anilin (**14H**) ve 580 mg (2.6 mmol) 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Kahverenkli yağmsı ürün (**142H**) 814 mg (%75) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.27 (m, =CH, 3H), 7.27 – 7.21 (m, =CH, 2H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, =CH, 2H), 6.88 (s, =CH, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, =CH, 1H), 6.69 – 6.67 (m, =CH, 2H), 6.22 – 6.19 (m, =CH, 1H), 4.87 – 4.85 (m, CH₂, 2H), 4.67 (t, $J = 8.2$ Hz, CH, 1H), 4.31 (d, $J = 16.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.13 (d, $J = 16.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 3.72 – 3.67 (m, CH, 1H), 3.10 (dd, $J = 15.5, 9.1$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.91 (s, CH₃, 6H), 2.61 (dd, $J = 15.5, 9.1$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 139.3, 129.8, 128.9, 128.9, 128.6, 128.4, 127.5, 127.1, 126.6, 126.5, 123.8, 123.7, 113.1,

106.8, 94.6, 80.2, 61.0, 51.4 (2C), 48.1, 37.4, 19.8. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3411, 2918, 2851, 1614, 1549, 1521, 1493, 1351, 1160, 1060, 733. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 75.15; H, 7.03; N, 10.11. Bulunan: C, 75.19; H, 7.09; N, 10.20. **Rf** = 0.56 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ için hesaplanan: 416.2293, bulunan: 416.2309.

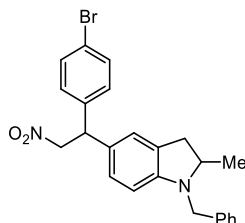
4.36. 1-Benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-2-metilindolin (142I; diastereomer karışımı)



547 mg (3.27 mmol) (*E*)-1-floro-4-(2-nitrovinil)benzen (**14I**) ve 731 mg (3.27 mmol) 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %5 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Sarı renkli yağmsı ürün (**142I**) 1.05 g (%90) elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.17 (m, =CH, 8H), 7.06 – 6.97 (m, =CH, 1H), 6.87 (s, =CH, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 5.01 – 4.82 (m, CH_2 , 2H), 4.80 – 4.72 (m, CH, 1H), 4.34 (d, J = 16.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH_2 , 1H), 4.17 (d, J = 16.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 3.84 – 3.63 (m, CH, 1H), 3.14 (dd, J = 15.6, 9.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH_2 , 1H), 2.65 (dd, J = 15.6, 9.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 1.30 (d, J = 6.1 Hz, CH_3 , 3H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 162.16 (d, J = 246.2 Hz), 152.4, 139.2, 136.1, 130.09, 130.08, 129.43 (d, J = 8.0 Hz), 128.7, 127.9, 127.5, 127.2, 126.8, 126.7, 123.75, 123.71, 116.00 (d, J = 21.5 Hz), 106.9, 79.9, 60.9, 51.33, 51.32, 48.2, 37.4, 19.9. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3435, 2964, 2925, 2840, 1615, 1604, 1552, 1495, 1377, 1230, 1160, 1100, 838, 813. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 73.83; H, 5.94; N, 7.17. Bulunan: C, 73.74; H, 5.87; N, 7.25. **Rf** = 0.27 (%5 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$ için hesaplanan: 391.1777, bulunan: 391.1797.

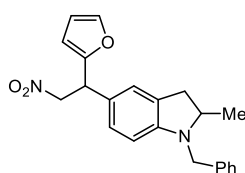
4.37. 1-Benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-2-metilindolin (142J; diastereomer karışımı)



500 mg (2.19 mmol) (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benzen (**14J**) ve 961 mg (2.19 mmol) 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı ürün (**142J**) 961 mg (%97) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.43 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 7.39 – 7.29 (m, =CH, 5H), 7.13 – 7.11 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 6.84 (s, =CH, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 4.94 – 4.81 (m, CH₂, 2H), 4.77 – 4.68 (m, CH, 1H), 4.33 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.16 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.88 – 3.55 (m, CH, 1H), 3.12 (dd, *J* = 15.7, 9.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.63 (dd, *J* = 15.7, 9.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.4, 139.3, 139.1, 132.2, 130.0, 129.5, 128.7, 127.4, 127.2, 126.8, 126.7, 123.7, 123.6, 121.4, 106.9, 79.5, 60.9, 51.2, 48.3, 37.4, 19.8. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3027, 2963, 2923, 2823, 2848, 1616, 1552, 1490, 1376, 1268, 1074, 1010, 811, 733. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 63.87; H, 5.14; N, 6.21. Bulunan: C, 63.75; H, 5.29; N, 6.05. **R_f** = 0.38 (%10 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** C₂₄H₂₃BrN₂O₂ için hesaplanan: 452.0922, bulunan: 451.0977.

4.38. 1-Benzil-5-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-2-metilindolin (142K; diastereomer karışımı)



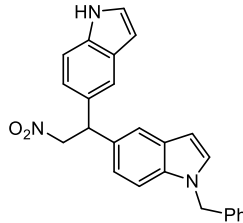
500 mg (3.6 mmol) (*E*)-2-(2-nitrovinil)furan (**14K**) ve 802 mg (3.6 mmol) 1-Benzil-2-metilindolin (**137**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Kahverenkli yağimsı ürün (**142K**) 1.19 g (%91) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 - 7.22 (m, =CH, 6H), 6.96 (s, =CH, 1H), 6.92 – 6.83 (m, =CH, 1H), 6.32 – 6.31 (m, =CH, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.16 – 6.06 (m, =CH, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.0, 7.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.85 – 4.77 (m, CH, 1H), 4.73 (dd, *J* = 12.0, 7.6 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.36 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.0 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.84 – 3.65 (m, CH, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 15.6, 8.5, 1.5 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 2.67 (dd, *J* = 15.6, 9.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.2, 152.7, 142.4, 139.2, 129.9, 128.7, 127.5, 127.29, 127.27, 127.23, 125.6, 123.85, 123.83, 110.5, 107.1, 106.9, 78.82, 78.81, 60.9, 51.2, 43.4, 37.4, 19.9. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3027, 2964, 2925, 2840, 1616, 1553, 1495, 1376, 1274, 1238, 1161, 1146, 1013, 914, 810, 735. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 72.91; H, 6.12; N, 7.73. Bulunan: C, 72.72; H, 6.09; N, 7.60. **R_f** = 0.44 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₂H₂₂N₂O₃ için hesaplanan: 363.1464, bulunan: 363.1683.

4.39. C-5-süstitüe *N*-benzil indollerin sentezi için genel prosedür.

C5-süstitüe *N*-benzil indolin türevinin (1 mmol) CH₂Cl₂ içerisindeki çözeltisine DEAD (1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süre ile karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisinden etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı.

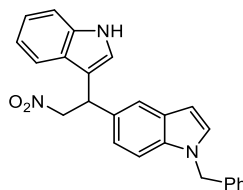
4.40. 5-(1-(1*H*-İndol-5-il)-2-nitroetil)-1-benzil-1*H*-indol (16A)



92 mg (2.31 mmol) 5-(1-(1-benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1*H*-indol (**15A**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Yeşil renkli yağimsı ürün (**16A**) 74 mg (%80) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (bs, NH, 1H), 7.56 (s, =CH, 1H), 7.34 – 7.24 (m, =CH, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, =CH, 1H), 7.18 – 7.14 (m, =CH, 1H), 7.14 – 7.05 (m, =CH, 5H), 6.51 – 6.50 (m, =CH, 2H), 5.26 (s, CH₂, 2H), 5.20 – 4.95 (m, CH, CH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 137.6, 135.7, 135.1, 131.8, 131.6, 129.13, 129.10, 129.0, 128.3, 127.9, 127.0, 125.0, 122.4, 122.1, 119.9, 119.6, 111.7, 110.4, 102.9, 102.0, 80.6, 50.4, 49.4. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3426, 2921, 1633, 1549, 1484, 1377, 1344, 1263, 1183, 1092, 883, 803, 764, 730. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 75.93; H, 5.35; N, 10.63. Bulunan: C, 75.84; H, 5.22; N, 10.47. **R_f** = 0.32 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₅H₂₁N₃O₂ için hesaplanan: 396.1667, bulunan: 396.1683.

4.41. 5-(1-(1*H*-İndol-3-il)-2-nitroetil)-1-benzil-1*H*-indol (16B)

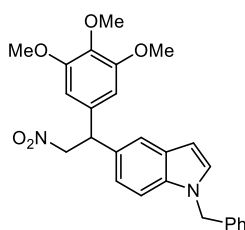


365 mg (0.92 mmol) 3-(1-(1-benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-1*H*-indol (**15B**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (400

mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağimsı ürün (**16B**) 195 mg (%55) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (bs, NH, 1H), 7.62 (s, =CH, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, =CH, 1H), 7.34 – 7.24 (m, =CH, 5H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 6.99 (m, 5H), 6.50 – 6.49 (m, =CH, 1H), 5.30 (t, *J* = 8.0 Hz, CH, 1H), 5.26 (s, CH₂, 2H), 5.09 (dd, *J* = 12.4, 8.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.97 (dd, *J* = 12.4, 8.0 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 137.5, 136.7, 135.9, 130.6, 129.17, 129.10, 129.0, 127.9, 127.1, 126.5, 122.7, 121.9, 121.7, 120.2, 120.0, 119.3, 115.5, 111.5, 110.3, 101.9, 80.4, 50.4, 41.9. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3417, 2919, 1698, 1620, 1549, 1485, 1455, 1378, 1263, 1183, 1094, 910, 803, 734. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 75.93; H, 5.35; N, 10.63. Bulunan: C, 75.90; H, 5.46; N, 10.58. **R_f** = 0.22 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₅H₂₁N₃O₂ için hesaplanan: 396.1667, bulunan: 396.1683.

4.42. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)-1*H*-indol (**16C**)

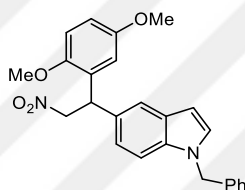


650 mg (1.45 mmol) 1-benzil-5-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)indolin (**15C**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağimsı ürün 556 mg (%86) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, =CH, 1H), 7.30 – 7.24 (m, =CH, 4H), 7.15 – 7.14 (m, =CH, 1H), 7.12 – 7.10 (m, =CH, 2H), 7.07 – 7.05 (m, =CH, 1H), 6.53 (s, =CH, 3H), 5.27 (s, CH₂, 2H), 5.04 – 4.97 (m, CH, CH₂, 3H), 3.84 (s, CH₃, 3H), 3.82 (s, CH₃, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.7, 137.50, 137.48, 135.9, 135.8, 130.5, 129.4, 129.2,

129.0, 127.9, 127.0, 121.7, 119.9, 110.5, 105.1, 102.0, 80.0, 61.0, 56.4, 50.4, 49.5. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3060, 2935, 2839, 1954, 1727, 1590, 1551, 1508, 1485, 1422, 1332, 1238, 1184, 1127, 1004, 910, 805, 732. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 69.94; H, 5.87; N, 6.27. Bulunan: C, 70.16; H, 6.02; N, 6.09. **Rf** = 0.47 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ için hesaplanan: 447.1875, bulunan: 447.1890.

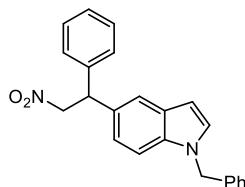
4.43. 1-Benzil-5-(1-(2,5-dimetoksifenil)-2-nitroetil)-1H-indol (16D)



278 mg (0.66 mmol) 1-benzil-5-(1-(2,5-dimetoksifenil)-2-nitroetil)indolin (**15D**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağimsı ürün (**16D**) 195 mg (%70) olarak elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.60 (m, =CH, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 4H), 7.15 – 7.13 (m, =CH, 4H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, =CH, 1H), 6.79 – 6.76 (m, 2H), 6.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.49 – 5.37 (m, CH, 1H), 5.27 (s, CH_2 , 2H), 5.11 (dd, J = 12.9, 8.2 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH_2 , 1H), 5.02 (dd, J = 12.9, 8.2 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH_2 , 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 153.8, 151.4, 137.6, 135.8, 130.0, 129.9, 129.2, 129.08, 129.03, 127.9, 127.1, 122.3, 120.3, 115.8, 112.2, 112.1, 110.3, 102.0, 78.8, 56.3, 55.8, 50.4, 43.6. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3029, 3002, 2938, 2912, 2835, 2538, 1956, 1708, 1550, 1497, 1453, 1377, 1240, 1225, 1181, 1047, 1026, 880, 804. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 72.10; H, 5.81; N, 6.73. Bulunan: C, 72.36; H, 5.90; N, 6.61. **Rf** = 0.60 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ için hesaplanan: 417.1770, bulunan: 417.1789.

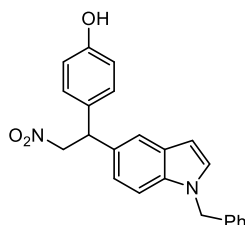
4.44. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)-1*H*-indol (16E)



300 mg (8.36 mmol) 1-benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)indolin (**15E**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağimsı ürün (**16E**) 195 mg (%55) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.49 (m, =CH, 1H), 7.34 – 7.19 (m, =CH, 9H), 7.14 – 7.07 (m, =CH, 3H), 7.03 – 6.99 (m, =CH, 1H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, =CH, 1H), 5.27 (s, CH₂, 2H), 5.10 – 4.96 (m, CH, CH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 140.1, 137.2, 135.6, 130.4, 129.03, 129.0, 128.9, 128.8, 127.72, 127.7, 127.3, 126.8, 121.7, 119.8, 110.3, 101.8, 79.8, 50.2, 49.1. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3445, 3029, 2917, 1953, 1603, 1551, 1485, 1453, 1377, 1263, 1183, 1078, 884, 804, 760. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 77.51; H, 5.66; N, 7.86. Bulunan: C, 77.47; H, 5.77; N, 7.63. **R_f** = 0.70 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₃H₂₀N₂O₂ için hesaplanan: 357.1558, bulunan: 357.1581.

4.45. 4-(1-(1-Benzil-1*H*-indol-5-il)-2-nitroetil)fenol (16F)

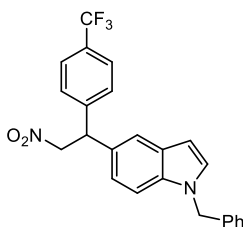


265 mg (7.07 mmol) 4-(1-(1-benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)fenol (**15F**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (400 mL)

karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Sarı renkli yağımsı ürün (**16F**) 201 mg (%77) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.49 (m, =CH, 1H), 7.32 – 7.25 (m, =CH, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, =CH, 1H), 7.16 – 7.08 (m, =CH, 5H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, =CH, 1H), 6.76 – 6.68 (m, =CH, 2H), 6.52 (d, *J* = 3.1 Hz, =CH, 1H), 5.38 (bs, OH, 1H), 5.26 (s, CH₂, 2H), 5.06 – 4.85 (m, CH, CH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 155.0, 137.5, 135.7, 132.4, 130.9, 129.3, 129.1(2C), 129.0, 127.9, 127.0, 121.9, 119.8, 115.9, 110.5, 101.9, 80.2, 50.4, 48.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3391, 3028, 2919, 1884, 1703, 1613, 1550, 1514, 1377, 1264, 1178, 1045, 885, 814, 732. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 74.18; H, 5.41; N, 7.52. Bulunan: C, 74.29; H, 5.23; N, 7.47. **R_f** = 0.23 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₃H₂₀N₂O₃ için hesaplanan: 373.1507, bulunan: 373.1528.

4.46. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)-1*H*-indol (**16G**)

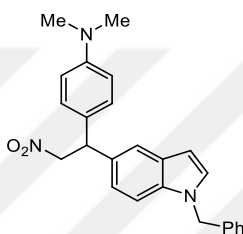


210 mg (4.92 mmol) 1-benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin (**15G**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağımsı ürün (**16G**) 187 mg (%89) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.50 (s, =CH, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.33 – 7.27 (m, =CH, 2H), 7.28 – 7.23 (m, =CH, 2H), 7.16 (d, *J* = 3.1 Hz, =CH, 1H), 7.12 – 7.11 (m, =CH, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, =CH, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.1 Hz, =CH, 1H), 5.29 (s, CH₂, 2H), 5.11 – 4.99 (m, CH, CH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 144.4, 137.3, 135.9, 129.7, 129.5, 129.3, 129.0, 128.3 (2),

128.0, 127.08, 127.04, 126.1 – 126.0 (m, 1C), 121.7, 120.0, 110.7, 102.0, 79.5, 50.4, 49.0. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3434, 2920, 1619, 1553, 1483, 1376, 1326, 1261, 1165, 1116, 1069, 1017, 858, 840, 799. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 67.92; H, 4.51; N, 6.60. Bulunan: C, 68.03; H, 4.46; N, 6.50. **R_f** = 0.70 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₂₄H₁₉F₃N₂O₂ için hesaplanan: 425.1432, bulunan: 425.1454.

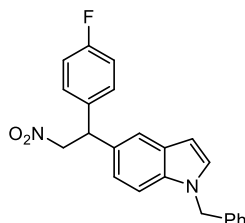
4.47. 4-(1-(1-Benzil-1*H*-indol-5-il)-2-nitroetil)-*N,N*-dimetilanilin (16H)



248 mg (0.61 mmol) 4-(1-(1-benzilindolin-5-il)-2-nitroetil)-*N,N*-dimetilanilin (**15H**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağimsı ürün (**16H**) 163 mg (%78) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, =CH, 1H), 7.32 – 7.24 (m, =CH, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, =CH, 1H), 7.17 – 7.07 (m, =CH, 4H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, =CH, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.6 Hz, =CH, 2H), 6.49 – 6.47 (m, =CH, 1H), 5.27 (s, CH₂, 2H), 4.98 (d, *J* = 7.4 Hz, CH₂, 2H), 4.94 – 4.85 (m, CH, 1H), 2.83 (s, CH₃, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 137.5, 131.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.0, 121.9, 119.7, 117.9, 115.9, 112.9, 110.3, 101.9, 80.4, 50.4, 48.55, 29.9. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3473, 2919, 2845, 1733, 1337, 1220, 1079, 1042, 970, 884. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 75.16; H, 6.31; N, 10.52. Bulunan: C, 75.03; H, 6.21; N, 10.59. **R_f** = 0.54 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₂₅H₂₅N₃O₂ için hesaplanan: 400.1980, bulunan: 400.2001.

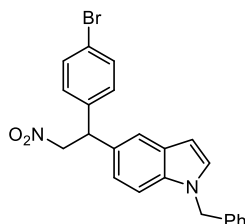
4.48. 1-Benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-1H-indol (16I)



820 mg (2.18 mmol) 1-benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)indolin (**15I**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağimsı ürün (**16I**) 721 mg (%88) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, =CH, 1H), 7.37 – 7.23 (m, =CH, 6H), 7.21 – 7.10 (m, =CH, 3H), 7.09 – 6.97 (m, =CH, 3H), 6.60 – 6.52 (m, =CH, 1H), 5.29 (s, CH₂, 2H), 5.09 – 4.91 (m, CH, CH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 162.19 (d, J = 245.9 Hz), 137.5, 136.23 (d, J = 3.2 Hz), 135.8, 130.5, 129.57 (d, J = 8.2 Hz), 129.51, 129.3, 129.0, 128.0, 127.1, 121.8, 119.9, 116.03 (d, J = 21.5 Hz), 110.7, 102.0, 80.0, 50.4, 48.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3674, 3063, 3031, 2922, 2855, 1954, 1889, 1721, 1603, 1551, 1485, 1453, 1376, 1303, 1227, 1201, 1161, 1102, 1077, 1029, 1015, 960, 911, 886, 854, 837, 808. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 73.78; H, 5.12; N, 7.48. Bulunan: C, 73.72; H, 5.05; N, 7.37. **R_f** = 0.52 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺:** C₂₃H₁₉FN₂O₂ için hesaplanan: 375.1431, bulunan: 375.1484.

4.49. 1-Benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-1H-indol (16J)



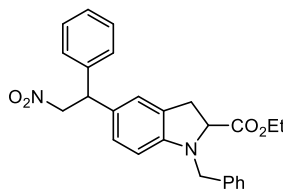
1-benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)indolin (**15J**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Kahverenkli yağimsı ürün (**16J**) 320 mg (%90) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.39 (m, =CH, 2H), 7.33 – 7.11 (m, =CH, 8H), 7.10 – 6.89 (m, =CH, 3H), 6.49 (d, J = 3.2 Hz, =CH, 1H), 5.26 (s, CH₂, 2H), 5.03 – 4.91 (m, CH, CH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 139.2, 137.2, 135.6, 132.0, 129.8, 129.4, 129.3, 129.0, 128.8, 127.8, 126.8, 121.5, 121.3, 119.7, 110.5, 101.8, 79.5, 50.3, 48.5. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3434, 2917, 1642, 1551, 1486, 1375, 1262, 1182, 1074, 1010, 729, 701. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 63.46; H, 4.40; N, 6.44. Bulunan: C, 63.32; H, 4.29; N, 6.52 **R_f** = 0.76 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₃H₁₉BrN₂O₂ için hesaplanan: 436.0609, bulunan: 437.0660.

4.50. C5-süstitüe etil 1-benzilindolin-2-karboksilatların sentezi için genel prosedür.

Nitroolefin (1 mmol) 5 mL etanolde çözüldü ve Zn(OTf)₂ (0.2 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat karıştırıldıktan sonra üzerine etil 1-benzilindolin-2-karboksilatın (1 mmol) 5 mL etanoldeki çözeltisi 5 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 7 gün süreyle karıştırıldı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 30 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra organik faz su (2×30 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden saflaştırıldı.

4.51. Etil 1-benzil-5-(2-nitro-1-feniletıl)indolin-2-karboksilat (**148E**)

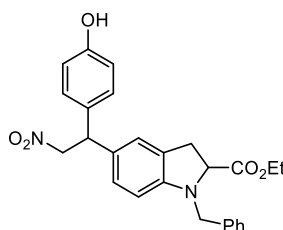


50 mg (0.33 mmol) (*E*)-(2-nitrovinil)benzen (**14E**) ve 94 mg (0.33 mmol) Etil 1-benzilindolin-2- karboksilat (**139**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi

üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**148E**) 82 mg (%56) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.20 (m, =CH, 9H), 7.10 – 7.01 (m, =CH, 1H), 6.92 – 6.87 (m, =CH, 2H), 6.39 – 6.23 (m, =CH, 1H), 4.96 – 4.83 (m, CH₂, 2H), 4.79 (t, J = 8.2 Hz, CH, 1H), 4.49 (d, J = 15.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.29 (d, J = 15.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.27 – 4.21 (m, CH, 1H), 4.18 – 4.09 (m, CH₂, 2H), 3.34 (dd, J = 16.0, 10.4 Hz, CH₂, 1H), 3.16 (m, CH₂, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.9, 162.0, 151.1, 140.1, 139.9, 138.9, 138.3, 137.9, 132.0, 129.2, 129.1, 128.9, 128.83, 128.76, 128.01, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.44, 127.39, 127.2, 126.5, 125.6, 124.0, 123.8, 121.4, 111.8, 111.1, 107.3, 79.8, 65.8, 61.4, 60.9, 52.4, 49.8, 48.8, 48.2, 33.6, 29.9, 14.5, 14.4. **R_f** = 0.34(%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₆H₂₆N₂O₄ için hesaplanan: 431.1926, bulunan: 429.1784

4.52. Etil 1-benzil-5-(1-(4-hidroksifenil)-2-nitroetil)indolin-2-karboksilat (**148F**)

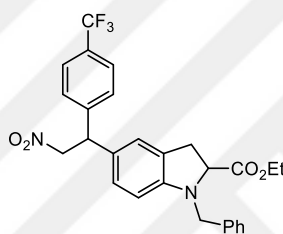


50 mg (0.30 mmol) (*E*)-4-(2-nitrovinil)fenol (**14F**) ve 85 mg (0.30 mmol) Etil 1-benzilindolin-2-karboksilat (**139**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %30 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**148F**) 62 mg (%46) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 – 7.18 (m, =CH, 5H), 7.12 – 7.00 (m, =CH, 2H), 6.89 – 6.83 (m, =CH, 2H), 6.78 – 6.70 (m, =CH, 2H), 6.36 – 6.31 (m, =CH, 1H), 5.34 (bs, OH, 1H). 4.91 – 4.82 (m, CH₂, 2H), 4.70 (t, J = 8.2 Hz, CH, 1H), 4.46 (d, J = 15.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.27 (d, J = 15.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H),

4.28 – 4.18 (m, CH, 1H), 4.16 – 4.07 (m, CH₂, 2H), 3.33 (dd, $J = 16.1, 10.5$ Hz, CH₂, 1H), 3.14 (m, CH₂, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 173.2, 155.2, 155.1, 151.0, 137.8, 132.3, 132.1, 131.8, 129.1, 129.0, 128.8, 128.8, 128.0, 127.5, 127.3, 127.0, 126.5, 124.0, 123.7, 115.9, 107.3, 80.1, 65.8, 61.5, 61.0, 52.4, 48.4, 48.0, 33.6, 14.5, 14.3. **R_f** = 0.02 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₂₆H₂₆N₂O₅ için hesaplanan: 447.1885, bulunan: 447.1890

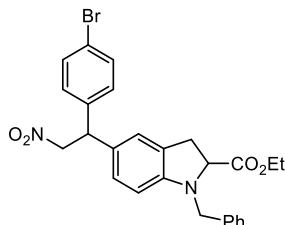
4.53. Etil 1-benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin-2-karboksilat (148G)



50 mg (0.23 mmol) (*E*)-1-(2-nitrovinil)-4-(triflorometil)benzen (**14G**) ve 64 mg (0.23 mmol) Etil 1-benzilindolin-2- karboksilat (**139**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**148G**) 53 mg (%42) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.55 (m, =CH, 2H), 7.45 – 7.17 (m, =CH, 7H), 6.91 – 6.78 (m, =CH, 2H), 6.36 – 6.32 (m, =CH, 1H), 4.99 – 4.88 (m, CH₂, 2H), 4.84 (m, CH, 1H), 4.49 (d, $J = 15.5$ Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.28 (d, $J = 15.5$ Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.29 – 4.21 (m, CH, 1H), 4.17 – 4.02 (m, CH₂, 2H), 3.34 (dd, $J = 16.1, 10.4$ Hz, CH₂, 1H), 3.20 – 3.10 (m, CH₂, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.8, 161.9, 151.4, 144.2, 137.7, 128.84, 128.78, 128.38, 128.31, 128.17, 127.9, 127.6, 127.4, 127.3, 126.30 – 125.93 (m), 123.8, 123.7, 107.3, 79.3, 65.6, 61.4, 52.2, 48.5, 33.5, 29.9, 14.3. **R_f** = 0.28 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₂₇H₂₅F₃N₂O₄ için hesaplanan: 499.1800, bulunan: 497.1672

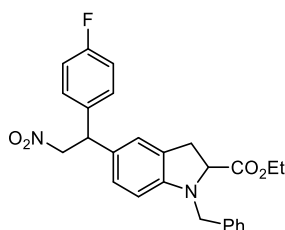
4.54. Etil 1-benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)indolin-2-karboksilat (148J)



50 mg (0.21 mmol) (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benzen (**14J**) ve 61.7 mg (0.21 mmol) Etil 1-benzilindolin-2- karboksilat (**139**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağmsı ürün (**148J**) 58 mg (%52) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.40 (m, =CH, 2H), 7.34 – 7.19 (m, =CH, 6H), 7.17 – 7.00 (m, =CH, 2H), 6.87 – 6.81 (m, =CH, 1H), 6.35 – 6.31 (m, =CH, 1H), 4.91 – 4.80 (m, CH₂, 2H), 4.76 – 4.67 (m, CH, 1H), 4.48 (d, J = 15.5 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.27 (d, J = 15.5 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.26 – 4.24 (m, CH, 1H), 4.16 – 4.08 (m, CH₂, 2H), 3.33 (dd, J = 16.1, 10.4 Hz, CH₂, 1H), 3.19 – 3.10 (m, CH₂, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.8, 161.9, 151.3, 139.2, 138.9, 138.1, 137.8, 132.3, 132.2, 131.3, 129.6, 129.5, 128.87, 128.85, 128.3, 128.25, 128.21, 127.9, 127.53, 127.52, 127.3, 127.1, 126.5, 125.3, 123.8, 123.7, 121.7, 121.5, 121.3, 112.0, 111.0, 107.3, 79.5, 65.7, 61.4, 61.0, 52.3, 48.6, 48.3, 48.2, 33.5, 14.5, 14.4. **R_f** = 0.28 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [$M+H$]⁺ : C₂₆H₂₅BrN₂O₄ için hesaplanan: 510.0977, bulunan: 509.0910

4.55. Etil 1-benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)indolin-2-karboksilat (148I)



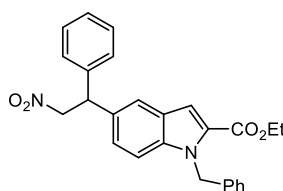
50 mg (0.29 mmol) (*E*)-1-floro-4-(2-nitrovinil)benzen (**14I**) ve 84.17 mg (0.29 mmol) Etil 1-benzilindolin-2- karboksilat (**139**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**148I**) 74 mg (%55) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.25 (m, =CH, 5H), 7.21 – 7.16 (m, =CH, 2H), 6.97 – 7.04 (m, =CH, 2H), 6.89 – 6.84 (m, =CH, 2H), 6.38 – 6.32 (m, =CH, 1H), 4.91 – 4.84 (m, CH₂, 2H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 4.29 – 4.20 (m, CH, 1H), 4.18 – 4.08 (m, CH₂, 2H), 3.34 (dd, *J* = 15.9, 10.4 Hz, CH₂, 1H), 3.23 – 3.04 (m, CH₂, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.8, 162.15 (d, *J* = 246.2 Hz), 151.2, 137.9, 135.91 (d, *J* = 3.4 Hz), 129.40 (d, *J* = 8.1 Hz), 128.8, 128.7, 128.25, 128.23, 128.0, 127.5, 127.3, 127.1, 123.9, 123.7, 116.02 (d, *J* = 21.4 Hz), 107.3, 79.8, 65.7, 61.4, 52.3, 48.0, 33.5, 14.4. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3452, 3057, 2983, 2925, 2854, 1890, 1737, 1616, 1606, 1554, 1509, 1497, 1376, 1353, 1265, 1226, 1195, 1161, 1099, 1028, 839, 813, 736. **R_f** = 0.24 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₆H₂₅FN₂O₄ için hesaplanan: 449.1832, bulunan: 449.1853

4.56. C-5-süstitüe etil 1-benzilindol-2-karboksilatların sentezi için genel prosedür

C5-süstitüe etil 1-benzilindolin-2-karboksilat türevinin (1 mmol) CH₂Cl₂ içerisindeki çözeltisine dietil azodikarboksilat (DEAD, 1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon çözütüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden saflaştırıldı.

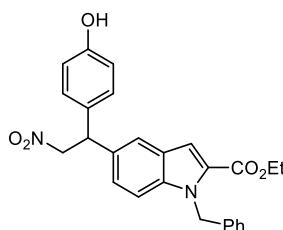
4.57. Etil 1-benzil-5-(2-nitro-1-feniletıl)-1*H*-indol-2-karboksilat (**149E**)



50 mg (0.12 mmol) etil 1-benzil-5-(2-nitro-1-feniletıl)indolin-2-karboksilat (**148E**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**149E**) 41 mg (%82) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, =CH, 1H), 7.36 – 7.30 (m, =CH, 4H), 7.30 – 7.18 (m, =CH, 6H), 7.17 – 7.13 (m, =CH, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, =CH, 2H), 5.81 – 5.79 (m, CH₂, 2H), 5.14 – 4.79 (m, CH, CH₂, 3H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, CH₂, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 162.0, 139.9, 138.9, 138.3, 132.0, 129.2, 128.8, 128.7, 127.9, 127.7, 127.4, 126.54, 126.50, 125.6, 121.4, 111.8, 111.1, 79.8, 60.9, 49.2, 48.2, 14.5. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3565, 2917, 2357, 1705, 1552, 1260, 1193, 1096, 730. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 72.88; H, 5.65; N, 6.54. Bulunan: C, 72.77; H, 5.73; N, 6.43. **R_f** = 0.02 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺**: C₂₆H₂₄N₂O₄ için hesaplanan: 429.1770, bulunan: 429.1786

4.58. Etıl 1-benzil-5-(1-(4-hidroksifenil)-2-nitroetil)-1*H*-indol-2-karboksilat (**149F**)

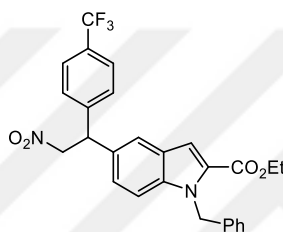


66 mg (0.14 mmol) etil 1-benzil-5-(1-(4-hidroksifenil)-2-nitroetil)indolin-2-karboksilat (**148F**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %30 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**149F**) 53 mg (%80) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, Aseton-d₆) δ 8.34 (s, =CH, 1H), 7.74 (s, =CH, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, =CH, 1H), 7.37 – 7.30 (m, =CH, 2H), 7.27 – 7.16 (m, =CH, 4H), 7.08 (d, *J* = 7.3 Hz, =CH, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, =CH, 2H), 5.88 (s, CH₂, 2H), 5.23 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, CH₂, 2H), 4.94 (t, *J* = 8.3 Hz, CH, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, CH₂, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, Aseton-d₆)** δ 161.7, 156.7, 138.9, 138.8, 133.6, 131.6,

129.1, 128.7, 128.5, 127.3, 126.7, 126.5, 125.7, 121.2, 115.7, 111.8, 110.7, 79.5, 60.6, 48.6, 47.7, 13.9. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 2917, 1706, 1360, 1190. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 70.26; H, 5.44; N, 6.30. Bulunan: C, 70.32; H, 5.31; N, 6.23. **R_f** = 0.12 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₆H₂₄N₂O₅ için hesaplanan: 445.1719, bulunan: 445.1732

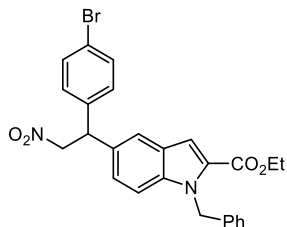
4.59. Etil 1-benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)-1*H*-indol-2-karboksilat (149G)



52 mg (0.104 mmol) ethyl 1-benzil-5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin-2-karboksilat (**148G**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**149G**) 35 mg (%75) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.52 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 7.54 (s, =CH, 1H), 7.42 – 7.37 (m, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 7.35 – 7.28 (m, =CH, 2H), 7.27 – 7.16 (m, =CH, 3H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, =CH, 1H), 7.05 – 7.00 (m, =CH, 2H), 5.80 (s, CH₂, 2H), 5.10 – 4.91 (m, CH, CH₂, 3H), 4.44 – 4.26 (m, CH₂, 2H), 1.35 (t, *J* = 6.2 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 161.7, 143.7, 138.8, 137.9, 130.8, 128.8 (2C), 128.6, 128.1, 127.3, 126.4 (2C), 126.3, 125.98 (q, *J* = 3.7 Hz), 125.0, 121.2, 111.9, 110.8, 79.0, 60.8, 48.7, 48.0, 14.2. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3328, 2982, 2960, 2727, 2855, 1799, 1711, 1619, 1556, 1524, 1454, 1413, 1376, 1326, 1254, 1191, 1124, 1070, 1018, 752, 703. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 65.32; H, 4.67; N, 5.64. Bulunan: C, 65.22; H, 5.42; N, 5.50. **R_f** = 0.41 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₇H₂₃F₃N₂O₄ için hesaplanan: 497.1643, bulunan: 497.1656

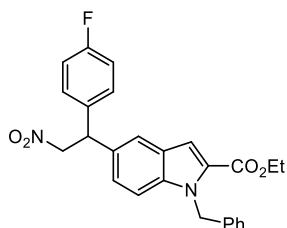
4.60. Etil 1-benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-1*H*-indol-2-karboksilat (149J)



45 mg (0,88 mmol) etil 1-benzil-5-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetill)indolin-2-karboksilat (**148J**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağmsı ürün (**149J**) 35 mg (%78) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, =CH, 1H), 7.46 – 7.40 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 7.33 (s, =CH, 1H), 7.30 – 7.16 (m, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 5H), 7.15 – 7.05 (m, =CH, 2H), 7.05 – 7.00 (m, =CH, 2H), 5.79 (s, CH₂, 2H), 5.07 – 4.85 (m, CH, CH₂, 3H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, CH₂, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 161.7, 138.74, 138.70, 137.9, 132.1 (2C), 131.2, 129.4, 128.7, 128.6, 127.3, 126.3, 125.1, 121.5, 121.1, 111.8, 110.8, 79.2, 60.8, 48.4, 48.0, 14.3. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3386, 2982, 2927, 2254, 1895, 1799, 1708, 1554, 1524, 1489, 1453, 1376, 1254, 1191, 1096, 1011, 909, 731. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 61.55; H, 4.57; N, 5.52. Bulunan: C, 61.39; H, 4.50; N, 5.58. **R_f** = 0.46 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₆H₂₃BrN₂O₄ için hesaplanan: 508.0821, bulunan: 508.0879

4.61. Etil 1-benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-1*H*-indol-2- karboksilat (149I)



47 mg (0.104 mmol) etil 1-benzil-5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)indolin-2-karboksilat (**148I**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**149I**) 34 mg (%72) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, =CH, 1H), 7.33 (s, =CH, 1H), 7.29 – 7.17 (m, =CH, 6H), 7.12 – 7.05 (m, =CH, 1H), 7.05 – 6.93 (m, =CH, 4H), 5.78 (s, CH₂, 2H), 4.97 (s, CH, CH₂, 3H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, CH₂, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 162.02 (d, J = 246.6 Hz), 161.8, 138.7, 138.0 (2C), 135.44 (d, J = 3.1 Hz), 131.6 (2C), 129.3 (d, J = 8.1 Hz), 128.6, 127.3, 126.3, 125.2, 121.0, 115.9 (d, J = 21.5 Hz), 111.7, 110.8, 79.5, 60.8, 48.2, 48.0, 14.3. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3338, 3030, 2982, 2929, 2872, 2255, 1884, 1499, 1709, 1604, 1554, 1523, 1509, 1468, 1453, 1411, 1376, 1254, 1192, 1097, 1026, 910, 810, 729. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 69.94; H, 5.19; N, 6.27. Bulunan: C, 69.75; H, 5.11; N, 6.34. **R_f** = 0.25 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₆H₂₃FN₂O₄ için hesaplanan: 447.1675, bulunan: 447.1694

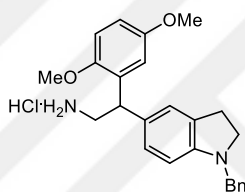
4.62. İndolin türevlerindeki nitro gruplarının indirgenmesi ve ilgili aminlerin HCl tuzlarına çevrilmesi için genel prosedür

C5-süstitüe *N*-benzil indolin türevi (1 mmol), NiCl₂·6H₂O (1 mmol) ve MeOH (3.8 mL) karışımına 0 °C’de NaBH₄ (5 mmol) 5 dakika boyunca parça parça ilave edildi. Reaksiyon 0 °C’de 30 dakika karıştırıldı. Karışıma aynı sıcaklıkta birkaç damla doygun NH₄Cl çözeltisi ilave edilip 1-2 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH₂Cl₂ (2×30 mL) ile çözüldü ve su ile (2×30 mL) yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Oluşan ham ürün 0.5 mL MeOH ile çözülüp üzerine derişik HCl (12 M, 1.2 mmol) ilave edilir. Daha sonra eter ile 2 °C’de kristallendirildi.

4.63. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etan-1-amin hidroklorid (151B)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, =CH, 1H), 7.51 – 7.35 (m, =CH, 7H), 6.71 (s, =CH, 2H), 4.86 (bs, NH₂·HCl, 3H), 4.68 (s, CH₂, 2H), 4.46 – 4.35 (m, CH, 1H), 3.86 – 3.82 (m, CH₃, CH₂, 8H), 3.72 – 3.71 (m, CH₃, CH₂, 5H), 3.17 (t, *J* = 7.4 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 153.9, 143.1, 139.9, 137.5, 136.6, 135.6, 130.9, 130.3, 129.90, 129.04, 127.9, 125.6, 119.2, 105.3, 59.8, 55.7, 54.0, 49.2 (2C), 42.9, 27.7. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 68.64; H, 6.87; N, 6.16. Bulunan: C, 68.44; H, 6.78; N, 6.37. **R_f** = 0.47 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ C₂₆H₃₁ClN₂O₃ için hesaplanan: 419.2290, bulunan: 419.2309.

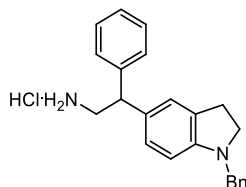
4.65. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(2,5-dimetoksifenil)etan-1-amin hidroklorid (151D)



200 mg (0.47 mmol) çıkış bileşiği (**15D**) kullanıldı. Ham ürün MeOH/eter karışımından kristallendirildi. Açık mor kristallerin (**151D**) (175 mg, %94) erime noktası 217.8-218.8 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 – 7.34 (m, =CH, 8H), 6.96 – 6.93 (m, =CH, 1H), 6.86 (m, CH, 2H), 4.89 (bs, NH₂·HCl, 3H), 4.76 (t, *J* = 8.1 Hz, CH, 1H), 4.70 (s, CH₂, 2H), 3.87 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 2H), 3.78 (s, CH₃, 3H), 3.75 (s, CH₃, 3H), 3.32 – 3.28 (m, CH₂, 2H), 3.15 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 154.3, 151.4, 143.1, 139.2, 136.5, 131.0, 130.0, 129.9, 129.1, 128.5, 128.4, 125.9, 119.4, 114.8, 112.7, 112.2, 60.1, 55.2, 55.0, 54.0, 42.8, 42.2, 27.7. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 70.66; H, 6.88; N, 6.59. Bulunan: C, 70.51; H, 6.75; N, 6.57. **R_f** = 0.79 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₅H₂₉ClN₂O₂ için hesaplanan: 389.2184, bulunan: 389.2205.

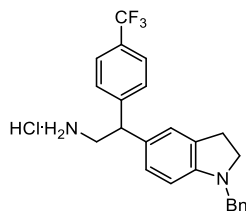
4.66. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-feniletan-1-amin hydrochloride hidroklorid (151E)



200 mg (0.56 mmol) çıkış bileşiği (**15E**) kullanıldı. Ham ürün MeOH/eter karışımından kristallendirildi. Açık mor kristallerin (**151E**) (178 mg, %97) erime noktası 196.6-197.6 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, =CH, 2H), 7.54 – 7.36 (m, =CH, 10H), 7.37 – 7.23 (m, =CH, 1H), 4.96 (bs, NH₂·HCl, 3H), 4.74 (s, CH₂, 2H), 4.48 (t, *J* = 8.0 Hz, CH, 1H), 3.91 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 2H), 3.73 (dd, *J* = 8.0, 2.7 Hz, CH₂, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 143.9, 139.9, 139.0, 137.1, 131.3, 130.1, 129.7, 129.2, 129.1, 128.4, 127.9, 127.7, 125.9, 120.4, 60.3, 53.9, 48.8, 43.2, 27.8. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 75.70; H, 6.91; N, 7.68. Bulunan: C, 75.63; H, 7.00; N, 7.53. **R_f** = 0.76 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₃H₂₅ClN₂ için hesaplanan: 329.1973, bulunan: 329.1957.

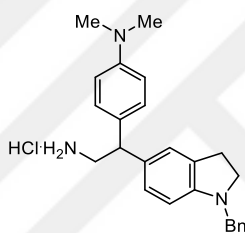
4.67. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-amin hidroklorid (151G)



240 mg (0.56 mmol) çıkış bileşiği (**15G**) kullanıldı. Ham ürün MeOH/eter karışımından kristallendirildi. Açık mor kristallerin (**151G**) (192 mg, %86) erime noktası 158.2-159.2 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 – 7.63 (m, =CH, 4H), 7.60 (s, =CH, 1H), 7.55 – 7.38 (m, =CH, 7H), 4.98 (bs, NH₂·HCl, 3H), 4.74 (s, CH₂, 2H), 4.69 (t, J = 8.0 Hz, CH, 1H), 3.89 (t, J = 7.4 Hz, CH₂, 2H), 3.79 (d, J = 8.0 Hz, CH₂, 2H), 3.20 (t, J = 7.4 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 144.4, 142.8, 139.6, 137.2 (2C), 131.1 (2C), 130.0, 129.9, 129.1, 128.7 (2C), 128.4, 126.0 (m, 1C), 120.2, 60.2, 54.0, 48.6, 42.8, 27.8. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 66.59; H, 5.59; N, 6.47. Bulunan: C, 66.70; H, 5.68; N, 6.29. **R_f** = 0.20 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₄H₂₄ClF₃N₂ için hesaplanan: 397.1847, bulunan: 397.1868.

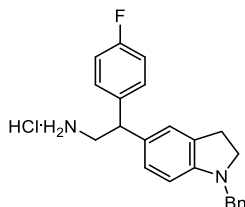
4.68. 4-(2-Amino-1-(1-benzilindolin-5-il)etil)-*N,N*-dimetilanilin hidroklorid (151H)



190 mg (0.47 mmol) çıkış bileşiği (**15H**) kullanıldı. Ham ürün MeOH/eter karışımından kristallendirildi. Sarı renkli kristallerin (**151H**) (169 mg, %91) erime noktası 178.6-179.6 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 – 7.47 (m, =CH, 4H), 7.45 – 7.24 (m, =CH, 5H), 7.20 – 7.01 (m, =CH, 2H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 1H), 4.90 (bs, NH₂·HCl, 3H), 4.38 (t, J = 8.1 Hz, CH, 1H), 4.28 (s, CH₂, 2H), 3.64 (d, J = 8.1 Hz, CH₂, 2H), 3.35 (t, J = 8.1 Hz, CH₂, 2H), 3.22 (s, CH₃, 6H), 2.93 (t, J = 8.1 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 142.88, 142.85, 142.4 (2C), 136.8, 132.6, 129.8, 128.5 (2C), 127.6, 127.2, 124.2, 120.7, 109.7, 54.5, 53.5, 48.3, 45.6, 43.2, 28.1. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 73.60; H, 7.41; N, 10.30. Bulunan: C, 73.66; H, 7.32; N, 10.46. **R_f** = 0.80 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₅H₃₀ClN₃ için hesaplanan: 372.2395, bulunan: 372.2425.

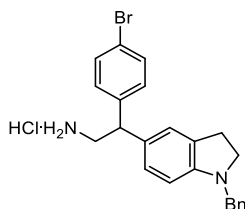
4.69. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(4-florofenil)etan-1-amin hidroklorid (151I)



210 mg (0.55 mmol) çıkış bileşiği (**15I**) kullanıldı. Ham ürün MeOH/eter karışımından kristallendirildi. Pembe renkli kristallerin (**151I**) (182 mg, %94) erime noktası 72.1-73.1 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 – 7.33 (m, =CH, 10H), 7.14 – 7.08 (m, =CH, 2H), 4.88 (bs, NH₂·HCl 3H), 4.71 (s, CH₂, 2H), 4.50 (t, *J* = 8.1 Hz, CH, 1H), 3.87 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 2H), 3.69 (d, *J* = 8.1 Hz, CH₂, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.5 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 162.3 (d, *J* = 245.2 Hz), 143.2, 139.7, 136.9, 135.8 (d, *J* = 3.2 Hz), 130.98, 130.04, 129.98, 129.87 (d, *J* = 8.2 Hz), 129.1, 128.2, 125.7, 119.7, 115.8 (d, *J* = 21.7 Hz), 60.0, 54.0, 48.2, 43.1, 27.7. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 72.15; H, 6.32; N, 7.32. Bulunan: C, 72.01; H, 6.42; N, 7.45. **R_f** = 0.63 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₃H₂₄ClFN₂ için hesaplanan: 347.1879, bulunan: 330.1639.

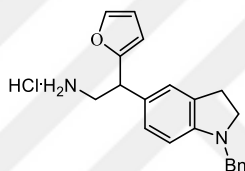
4.70. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(4-bromofenil)etan-1-amin hidroklorid (151J)



210 mg (0.48 mmol) çıkış bileşiği (**15J**) kullanıldı. Ham ürün MeOH/eter karışımından kristallendirildi. Pembe renkli kristallerin (**151J**) (171 mg, %87) erime noktası 115.6-116.6 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 – 7.19 (m, =CH, 12H), 4.94 (s, NH₂·HCl, 3H), 4.65 (s, CH₂, 2H), 4.47 (t, *J* = 7.8 Hz, CH, 1H), 3.79 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₂, 2H), 3.69 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, CH₂, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.0 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD)** δ 139.3, 136.4, 136.3, 132.2, 132.1, 130.7, 130.6, 129.8, 129.2, 129.0, 127.8, 125.6, 121.4, 118.5, 59.6, 53.9, 48.3, 42.9, 27.8. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 62.25; H, 5.45; N, 6.31. Bulunan: C, 62.08; H, 6.35; N, 6.57. **R_f** = 0.63 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₃H₂₄BrClN₂ için hesaplanan: 408.1024, bulunan: 407.1088.

4.71. 2-(1-Benzilindolin-5-il)-2-(furan-2-il)etan-1-amin hidroklorid (151K)



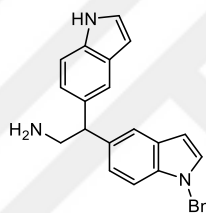
240 mg (0.69 mmol) çıkış bileşiği (**15K**) kullanıldı. Ham ürün MeOH/eter karışımından kristallendirildi. Kahverengi kristallerin (**151K**) (193 mg, %88) erime noktası 110-111 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60 – 7.38 (m, =CH, 9H), 6.44 – 6.36 (m, =CH, 2H), 4.99 (s, NH₂·HCl, 3H), 4.76 (s, CH₂, 2H), 4.68 – 4.59 (m, CH, 1H), 3.94 - 3.84 (m, CH₂, 2H), 3.73 – 3.63 (m, CH₂, 1H), 3.56 – 3.45 (m, CH₂, 1H), 3.24 – 3.13 (m, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 152.2, 141.4, 139.5, 137.1, 131.2, 130.1, 129.8, 129.1, 128.5, 126.1, 120.3, 110.63, 110.60, 107.9, 60.3, 54.0, 42.9, 42.5, 27.7. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 71.08; H, 6.53; N, 7.89. Bulunan: C, 71.00; H, 6.58 N, 7.69. **R_f** = 0.77 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₂₁H₂₃ClN₂O için hesaplanan: 319.1766, bulunan: 319.1788.

4.72. C5-sübstitüe *N*-benzil indol türevlerinde nitro grubunun amin grubuna indirgenmesi için genel prosedür.

C5-sübstitüe *N*-benzil indol türevi (1 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1 mmol) ve MeOH (5 mL) karışımına 0 °C’de NaBH_4 (5 mmol) 5 dakika boyunca parça parça ilave edildi. Reaksiyon 0 °C’de 30 dakika karıştırıldı. Karışıma aynı sıcaklıkta birkaç damla doygun NH_4Cl çözeltisi ilave edilip 1-2 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH_2Cl_2 ile çözülüp su (2×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı.

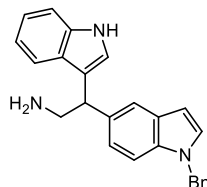
4.73. 2-(1-Benzil-1*H*-indol-5-il)-2-(1*H*-indol-5-il)etan-1-amin (18A)



200 mg (0.50 mmol) çıkış bileşiği (**16A**) kullanıldı. Sarı yağimsı ürün (**18A**) 166 mg (%88) elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (bs, NH, 1H), 7.55 - 7.54 (m, =CH, 2H), 7.36 – 6.99 (m, =CH, 12H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.25 (s, CH_2 , 2H), 4.18 (t, J = 7.4 Hz, CH, 1H), 3.44 – 3.36 (m, CH_2 , NH_2 , 4H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 137.8, 135.4, 135.0, 134.9, 134.8, 129.1, 129.0, 128.8, 128.3, 127.8, 127.0, 124.9, 122.80, 122.78, 120.0, 119.7, 111.6, 110.1, 102.3, 101.8, 53.8, 50.3, 30.0. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 82.16; H, 6.34; N, 11.50. Bulunan: C, 82.02; H, 6.27; N, 11.40. **IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}):** 3413, 2923, 2851, 1641, 1483, 1454, 1343, 1123, 1090, 803, 727.1. **HRMS-APCI (m/z)** $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3$ için hesaplanan: 366.1926, bulunan: 366.1947.

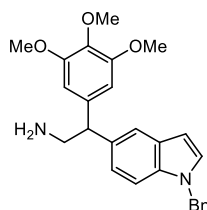
4.74. 2-(1-Benzil-1*H*-indol-5-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etan-1-amin (**18B**)



225 mg (0.57 mmol) çıkış bileşiği (**16B**) kullanıldı. Koyu sarı katının (**18B**) (176 mg, %85) erime noktası = 182.3-183.3 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (bs, NH, 1H), 7.60 (s, =CH, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, =CH, 1H), 7.36 – 7.21 (m, =CH, 4H), 7.21 – 7.07 (m, =CH, 5H), 7.07 – 6.94 (m, =CH, 3H), 6.48 (d, J = 2.9 Hz, =CH, 1H), 5.29 (s, CH₂, 2H), 4.33 (t, J = 6.3 Hz, CH, 1H), 3.52 – 3.40 (m, CH₂, 1H), 3.37 – 3.24 (m, CH₂, NH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 137.7, 136.7, 135.6, 134.19, 134.17, 129.0, 128.9, 128.6, 127.8, 127.4, 127.1, 122.5, 122.2, 121.4, 120.4, 119.8, 119.5, 111.3, 110.0, 101.7, 50.4, 47.9, 47.1. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3412, 3098, 3053, 2923, 1586, 1484, 1455, 1337, 1264, 1181, 1091, 884, 799. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 82.16; H, 6.34; N, 11.50. Bulunan: C, 82.04; H, 6.10; N, 11.39. **R_f** = 0.10 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₅H₂₃N₃ için hesaplanan: 366.1926, bulunan: 366.1946.

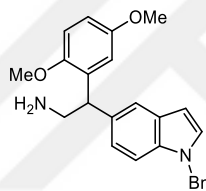
4.75. 2-(1-Benzil-1*H*-indol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)etan-1-amin (**18C**)



110 mg (0.25 mmol) çıkış bileşiği (**16C**) kullanıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Beyaz renkli kristallerin (**18C**) (88 mg, %86) erime noktası 212-213 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, =CH, 1H), 7.30 – 7.19 (m, =CH, 4H), 7.00 – 7.07 (m, =CH, 4H), 6.50 – 6.54 (m, =CH, 2H), 6.44 (d, J = 3.0 Hz, =CH, 1H), 5.20 (s, CH₂, 2H), 4.50 – 4.40 (m, CH, 1H), 3.74 (s, CH₃, 6H), 3.70 (s, CH₃, 3H), 3.65 – 3.50 (m, CH₂, NH₂, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.6, 137.5, 137.0, 136.5, 135.8, 130.9, 129.2, 129.2, 129.0, 127.9, 127.0, 121.9, 120.0, 110.6, 105.3, 101.9, 60.9, 56.4, 50.4, 49.3, 44.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3435, 2090, 1636, 1509, 1454, 1424, 1353, 1236, 1125, 726. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 74.97; H, 6.78; N, 6.73. Bulunan: C, 74.90; H, 6.71; N, 6.85. **Rf** = 0.13 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₆H₂₈N₂O₃ için hesaplanan: 417.2133, bulunan: 417.2151.

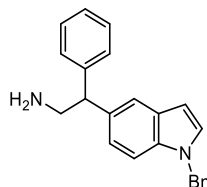
4.76. 2-(1-Benzil-1H-indol-5-il)-2-(2,5-dimetoksifenil)etan-1-amin (18D)



265 mg (0,63 mmol) çıkış bileşiği (**16D**) kullanıldı. Yağımsı kahve renkli ürün (**18D**) 235 mg (%95) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, =CH, 1H), 7.37 – 7.19 (m, =CH, 4H), 7.17 – 7.07 (m, =CH, 4H), 6.87 (m, =CH, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, =CH, 1H), 6.73 – 6.67 (m, =CH, 1H), 6.52 (d, J = 2.7 Hz, =CH, 1H), 5.25 (s, CH₂, 2H), 4.58 (s, CH, 1H), 3.76 (s, CH₃, 3H), 3.74 (s, CH₃, 3H), 3.38 (m, CH₂, NH₂, 4H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 153.9, 151.9, 137.8, 135.5, 133.7, 133.4, 129.1, 129.0, 128.7, 127.8, 127.1, 123.0, 120.5, 115.2, 112.0, 110.8, 110.0, 101.8, 56.4 (2C), 55.9, 50.4, 46.7. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3366, 2932, 1705, 1587, 1496, 1280, 1049, 877, 800, 732. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 77.69; H, 6.78; N, 7.25. Bulunan: C, 77.58; H, 6.71; N, 7.13. **Rf** = 0.24 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₅H₂₆N₂O₂ için hesaplanan: 387.2028, bulunan: 387.2049.

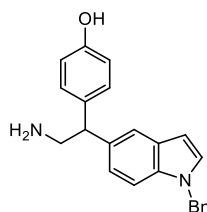
4.77. 2-(1-Benzil-1*H*-indol-5-il)-2-feniletan-1-amin (18E)



68 mg (0.19 mmol) çıkış bileşiği (**16E**) kullanıldı. Koyu sarı yağimsı ürün (**18E**) 58 mg (%93) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, =CH, 1H), 7.33 – 7.25 (m, =CH, 7H), 7.24 – 7.15 (m, =CH, 2H), 7.14 – 7.09 (m, =CH, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, =CH, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.1 Hz, =CH, 1H), 5.28 (s, CH₂, 2H), 4.11 (t, *J* = 7.6 Hz, CH, 1H), 3.38 (d, *J* = 7.2 Hz, CH₂, 2H), 2.31 (bs, NH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 143.8, 137.7, 135.5, 133.8, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.1, 126.5, 122.6, 120.2, 110.2, 101.8, 55.0, 50.4, 47.3. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3363, 3059, 3027, 2923, 2853, 1950, 1874, 1646, 1601, 1484, 1452, 1355, 1311, 1263, 1182, 1029, 801. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 84.63; H, 6.79; N, 8.58. Bulunan: C, 84.55; H, 6.73; N, 8.68. **R_f** = 0.28 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI** (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ : C₂₃H₂₂N₂ için hesaplanan: 327.1817, bulunan: 327.1840.

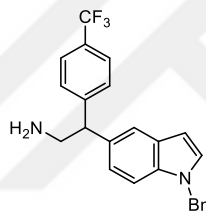
4.78. 4-(2-Amino-1-(1-benzil-1*H*-indol-5-il)etil)fenol (18F)



190 mg (0.51 mmol) çıkış bileşiği (**16F**) kullanıldı. Kirli beyaz katının (**18F**) (161 mg, %92) erime noktası 96.2-97.2 °C olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (s, =CH, 1H), 7.22 – 6.87 (m, =CH, 10H), 6.73 – 6.67 (m, =CH, 2H), 6.41 (d, J = 3.1 Hz, =CH, 1H), 5.19 (s, CH₂, 2H), 5.16 (s, OH, 1H), 3.98 (t, J = 7.5 Hz, CH, 1H), 3.25 – 3.15 (m, CH₂, NH₂, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 155.9, 138.3, 135.4, 134.1, 133.5, 129.3, 128.9, 128.8, 128.4, 127.2, 126.7, 121.7, 119.5, 115.2, 110.0, 101.1, 52.4, 49.6, 46.0. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3347, 2925, 1707, 1611, 1514, 1484, 1355, 1264, 1176, 1029, 959, 833, 732. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 80.20; H, 7.02; N, 8.13. Bulunan: C, 80.17; H, 7.10; N, 8.02. **R_f** = 0.20 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₃H₂₂N₂O için hesaplanan: 343.1766, bulunan: 343.1787.

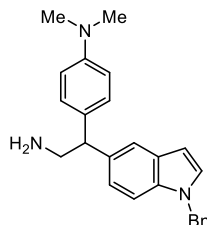
4.79. 2-(1-Benzil-1*H*-indol-5-il)-2-(4-(triflorometil)fenil)etan-1-amin (18G)



90 mg (0.21 mmol) çıkış bileşiği (**16G**) kullanıldı. Açık kahve renkli yağimsı ürün (**18G**) 66 mg (%78) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.49 (m, =CH, 3H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, =CH, 2H), 7.33 – 7.22 (m, =CH, 3H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, =CH, 1H), 7.16 – 7.04 (m, =CH, 3H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, =CH, 1H), 6.50 (d, J = 3.1 Hz, =CH, 1H), 5.25 (s, CH₂, 2H), 4.31 – 4.24 (m, CH, 1H), 4.25 – 4.10 (m, CH₂, 2H), 3.37 (bs, NH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 147.3, 137.5, 135.7, 132.0, 129.3, 129.1, 129.0, 128.97 (q, J = 32.2 Hz), 128.6, 127.9, 127.0, 125.7 (q, J = 3.7 Hz), 123.1, 122.3, 120.4, 110.6, 101.9, 52.8, 50.4, 46.0. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3435, 2925, 2089, 1637, 1511, 1484, 1453, 1326, 1264, 1164, 1121, 1068, 1017, 834. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 73.08; H, 5.37; N, 7.10. Bulunan: C, 73.20; H, 5.45; N, 7.18. **R_f** = 0.30 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRM-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₂₄H₂₁F₃N₂ için hesaplanan: 395.1690, bulunan: 395.1711.

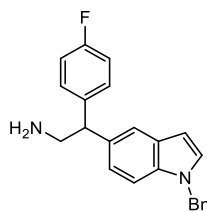
4.80. 4-(2-Amino-1-(1-benzil-1*H*-indol-5-il)etil)-*N,N*-dimetilanilin (18H)



200 mg (0.50 mmol) çıkış bileşiği (**16H**) kullanıldı. Açık kahverengi yağimsı ürün (**18H**) 171 mg (%92) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 6.95 (m, 7H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.25 (s, CH₂, 2H), 3.99 (t, J = 7.4 Hz, CH, 1H), 3.31 (d, J = 7.4 Hz, CH₂, 2H), 2.88 (s, CH₃, 6H), 1.26 (m, NH₂, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 149.5, 137.8, 135.4, 134.6, 131.7, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 127.8, 127.1, 122.6, 120.0, 113.2, 110.1, 101.8, 53.9, 50.4, 47.5, 41.0. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3625, 3365, 3030, 2923, 2802, 1873, 1704, 1613, 1519, 1483, 1352, 1264, 1183, 1132, 1029, 947, 816, 733. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 81.26; H, 7.37; N, 11.37. Bulunan: C, 81.16; H, 7.30; N, 11.24. **R_f** = 0.12 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₂₅H₂₇N₃ için hesaplanan: 370.2239, bulunan: 370.2262.

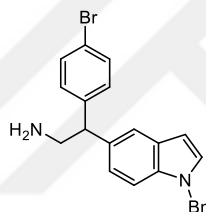
4.81. 2-(1-Benzil-1*H*-indol-5-il)-2-(4-florofenil)etan-1-amin (18I)



220 mg (0.58 mmol) çıkış bileşiği (**16I**) kullanıldı. Koyu sarı renkli yağimsı ürün (**18I**) 178 mg (%92) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, =CH, 1H), 7.23 (m, =CH, 6H), 7.09 (m, =CH, 3H), 7.04 – 6.88 (m, =CH, 3H), 6.48 (s, =CH, 1H), 5.24 (s, CH₂, 2H), 4.08 – 3.99 (s, CH, 1H), 3.45 – 3.15 (m, CH₂, NH₂, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 161.6 (d, *J* = 244.3 Hz), 158.9, 137.6, 135.5, 133.8, 129.7 (d, *J* = 7.8 Hz), 129.2, 129.0, 128.9, 127.9, 127.1, 122.5, 120.1, 115.5 (d, *J* = 21.1 Hz), 110.2, 101.8, 50.4, 30.6, 30.0. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3641, 3371, 3300, 3032, 2924, 2855, 1887, 1727, 1602, 1507, 1484, 1355, 1222, 1159, 1093, 960, 851, 806. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 80.21; H, 6.15; N, 8.13. Bulunan: C, 80.09; H, 6.02; N, 8.19. **R_f** = 0.28 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₂₃H₂₁FN₂ için hesaplanan: 345.1722, bulunan: 345.1741.

4.82. 2-(1-Benzil-1*H*-indol-5-il)-2-(4-bromofenil)etan-1-amin (18J)



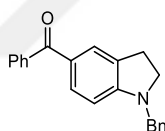
70 mg (0.16 mmol) çıkış bileşiği (**16J**) kullanıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**18J**) 53 mg (%81) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, =CH, 1H), 7.41 – 7.37 (m, =CH, 2H), 7.31 – 7.24 (m, =CH, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, =CH, 1H), 7.12 (m, =CH, 4H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, =CH, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.0 Hz, =CH, 1H), 5.26 (s, CH₂, 2H), 4.09 (t, *J* = 7.3 Hz, CH, 1H), 3.40 – 3.20 (m, CH₂, 2H), 3.30 – 3.10 (m, NH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 142.6, 137.6, 135.6, 132.9, 131.8, 130.0, 129.2, 129.1, 129.0, 127.9, 127.1, 122.4, 120.4, 120.2, 110.4, 101.8, 53.6, 50.4, 46.7. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3025, 2918, 2852, 2358, 1686, 1552, 1486, 1453, 1355, 1260, 1182, 1073, 1009, 726. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 68.15; H, 5.22; N, 6.91. Bulunan: C, 67.98; H, 5.07; N, 6.82 **R_f** = 0.17 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₂₃H₂₁BrN₂ için hesaplanan: 406.0868, bulunan: 435.0732.

4.83. 1-Benzil-5-(2-nitro-1-feniletıl)ındolın O₂ varlığında *t*-BuOK/DMSO ile reaksiyonu.

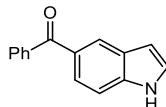
1-benzil-5-(2-nitro-1-feniletıl)ındolın 500 mg (1.39 mmol) 5 mL DMSO içerisinde çözöldükten sonra üzerine 1.10 g (9.76 mmol) *t*-BuOK ilave edildi ve 10 dakika boyunca reaksiyon karışımı içerisinden O₂ gazı geçirildi. Daha sonra karışım 50 mL etil asetat ilave edip su (3×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. özöc vakumda uzaklaştırıldı. Ham rn silika jel (25 g) kolon kromatografisinden etil asetat/hekzan (%20, 400 mL) karışımından saflaştırıldı. Kolondan sırasıyla 1-benzilindolin-5-il)(fenil)metanon (**152**) (190 mg, %43, koyu kahverengi yağımsı madde) ve 1*H*-indol-5-il)(fenil)metanon (**153**) (120 mg, %39, kahverengi kristal, erime noktası = 147-148 °C) elde edildi.

4.84. (1-Benzilindolin-5-il)(fenil)metanon (**152**)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.68 (m, =CH, 2H), 7.68 – 7.66 (m, =CH, 1H), 7.63 – 7.59 (m, =CH, 1H), 7.53 – 7.48 (m, =CH, 1H), 7.47 – 7.41 (m, =CH, 2H), 7.38 – 7.24 (m, =CH, 5H), 6.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.40 (s, CH₂, 2H), 3.54 (t, *J* = 8.5 Hz, CH₂, 2H), 3.07 (t, *J* = 8.5 Hz, CH₂, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 156.3, 139.7, 137.3, 133.6, 131.2, 129.8, 129.6, 128.9, 128.2, 127.8, 127.7, 127.0, 126.6, 104.4, 52.7, 51.7, 27.8. IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3440, 2917, 2845, 2089, 1634, 1602, 1443, 1265, 1093, 739. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 84.31; H, 6.11; N, 4.47. Bulunan: C, 84.22; H, 6.09; N, 4.32. **R_f** = 0.60 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ : C₂₂H₁₉NO için hesaplanan: 314.1500, bulunan: 314.1524.

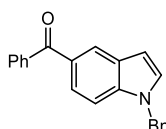
4.85. İndolin-5-il(fenil)metanon (153)



İndolin-5-il(fenil)metanon (153) CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirildi. Kahverengi kristallerin (120 mg, %39) erime noktası 146-147 °C olarak bulundu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (bs, NH, 1H), 8.15 – 8.13 (m, =CH, 1H), 7.86 – 7.77 (m, =CH, 3H), 7.64 – 7.55 (m, =CH, 1H), 7.52 – 7.42 (m, =CH, 3H), 7.31 – 7.29 (m, =CH, 1H), 6.69 – 6.60 (m, =CH, 1H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 197.5, 139.2, 138.4, 131.8, 130.1, 130.0, 128.3, 127.3, 125.9, 125.5, 124.5, 111.2, 104.5. **IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}):** 3429, 2916, 2851, 2088, 1637, 1608, 1573, 1445, 1422, 1350, 1326, 1115, 1097, 881, 768. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Bulunan: C, 81.38; H, 5.08; N, 6.18. **Rf** = 0.35 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$** : $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ için hesaplanan: 222.0874, bulunan: 222.0896.

4.86. (1-benzil-1H-indol-5-il)(fenil)metanon (154)



1-benzil-5-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol (16E) kullanıldı. Ham ürün CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirildi. Kahverengi kristallerin (42 mg, %48) erime noktası 98-99 °C olarak bulundu.

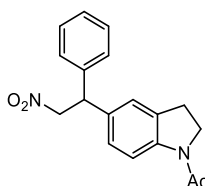
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 4.0 Hz, =CH, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.9, 6.9, 4.2 Hz, =CH, 3H), 7.41 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, =CH, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, =CH, 2H), 7.22 – 7.09 (m, =CH, 2H), 7.04 (d, J = 3.0 Hz, =CH, 2H), 6.96 (d, J = 6.5 Hz, =CH, 2H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, =CH, 1H), 5.17 (s, CH_2 , 2H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 197.4, 139.3,

138.9, 137.1, 131.8, 130.17, 130.18, 129.7, 129.1, 128.3, 128.2, 128.1, 127.0, 125.8, 124.3, 109.9, 103.9, 50.5. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3429, 2916, 2851, 2088, 1637, 1608, 1573, 1445, 1422, 1350, 1326, 1115, 1097, 881, 768. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Bulunan: C, 81.38; H, 5.08; N, 6.18. **Rf** = 0.36 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}$ için hesaplanan: 312.1344, bulunan: 312.1381.

4.87. C5-süstitüe N-benzil indolin türevlerinin debenzilasyonu için genel prosedür.

C5-süstitüe N-benzil indolin türevi (1 mmol) MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1, 6 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine Boc_2O (1.1 mmol) ve Pd/C (0.2 mmol) ilave edildi. Çözelti içerisindeki çözünmüş gazlar uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H_2 atmosferinde 12 saat karıştırıldı. Heterojen karışım mavi bant süzgeç kâğıdından süzüldü ve organik çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün CH_2Cl_2 (3 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine TFA (1 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün etil asetat ile çözülerek doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Debenzilasyon ürünü silika jel kolon kromatografisi üzerinden saflaştırıldı.

4.88. 1-(5-(2-Nitro-1-feniletil)indolin-1-il)etan-1-on (143E)

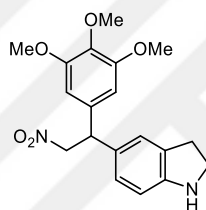


1.00 g (2.79 mmol) çıkış bileşiği (**15E**) kullanıldı. Ürün CH_2Cl_2 /hekzan karışımından kristallendirildi. Açık sarı renkli kristallerin (**143E**) (820 mg, %94) erime noktası 155-156 °C olarak bulundu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, J = 8.2 Hz, =CH, 1H), 7.35 – 7.28 (m, =CH, 2H), 7.27 – 7.19 (m, =CH, 3H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.95 (d, J = 8.0 Hz, CH_2 ,

2H), 4.85 (t, $J = 8.0$ Hz, CH, 1H), 4.01 (t, $J = 8.4$ Hz, CH₂, 2H), 3.13 (t, $J = 8.4$ Hz, CH₂, 2H), 2.18 (s, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.0, 142.6, 139.6, 134.6, 132.4, 129.2, 127.8 (2C), 127.0, 124.2, 117.3, 79.5, 49.1, 48.8, 28.1, 24.3. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3436, 2956, 2924, 2853, 2120, 1654, 1551, 1489, 1452, 1401, 1334, 1264, 1187, 1109, 1082, 1029, 891, 877, 736, 701. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03. Bulunan: C, 69.48; H, 5.96; N, 9.25. **R_f** = 0.13 (%50 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₁₈H₁₈N₂O₃ için hesaplanan: 311.1351, bulunan: 311.1374.

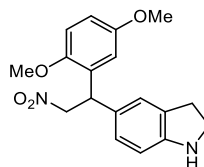
4.89. 5-(2-Nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)indolin (19C)



295 mg (0.68 mmol) çıkış bileşiği (**15C**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %50 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağimsı ürün (**19C**) 260 mg (%85) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (s, =CH, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, =CH, 1H), 6.54 (d, $J = 8.0$ Hz, =CH, 1H), 6.44 (s, =CH, 2H), 4.96 – 4.78 (m, CH₂, 2H), 4.72 (t, $J = 8.2$ Hz, CH, 1H), 3.80 (s, CH₃, 9H), 3.69 (bs, NH, 1H), 3.51 (t, $J = 8.2$ Hz, CH₂, 2H), 2.96 (t, $J = 8.2$ Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.4, 151.2, 137.2, 135.6, 130.3, 128.9, 126.4, 124.0, 109.3, 104.8, 79.7, 60.8, 56.2, 48.9, 47.4, 29.7. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3442, 2924, 2840, 1620, 1551, 1497, 1462, 1328, 1247, 1126, 1005, 739. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 63.68; H, 6.19; N, 7.82. Bulunan: C, 63.75; H, 6.10; N, 7.71. **R_f** = 0.12 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₁₉H₂₂N₂O₅ için hesaplanan: 359.1562, bulunan: 359.1583.

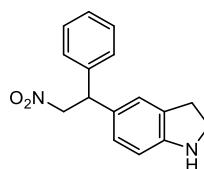
4.90. 5-(1-(2,5-Dimetoksifenil)-2-nitroetil)indolin (19D)



248 mg (0.59 mmol) çıkış bileşiği (**15D**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %50 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık kahverengi yağimsı ürün (**19D**) 221 mg (%87) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (s, =CH, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, =CH, 1H), 6.73 – 6.69 (m, =CH, 1H), 6.68 – 6.65 (m, =CH, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 5.16 – 5.04 (m, CH, 1H), 4.95 (dd, J = 12.7, 7.1 Hz, AB sisteminin A kısmı, CH₂, 1H), 4.84 (dd, J = 12.7, 9.2 Hz, AB sisteminin B kısmı, CH₂, 1H), 3.76 (s, CH₃, 3H), 3.69 (s, CH₃, 3H), 3.62 (bs, NH, 1H), 3.47 (t, J = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 2.94 (t, J = 8.4 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.6, 151.1, 151.0, 130.0, 129.6, 128.5, 126.9, 124.4, 115.5, 111.93, 111.87, 109.3, 78.4, 56.1, 55.6, 47.5, 42.9, 29.8. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3388, 2935, 2837, 2047, 1616, 1588, 1551, 1997, 1446, 1377, 1239, 1228, 1082, 1024, 807. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 65.84; H, 6.14; N, 8.53. Bulunan: C, 65.72; H, 6.10; N, 8.40. **R_f** = 0.15 (%40 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₁₈H₂₀N₂O₄ için hesaplanan: 329.1457, bulunan: 329.1478.

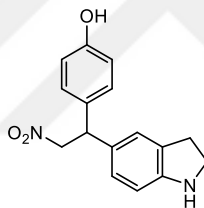
4.91. 5-(2-Nitro-1-feniletıl)indolin (19E)



0,240 mg (0.67 mmol) çıkış bileşiği (**15E**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**19E**) 230 mg (%93) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.28 (m, =CH, 2H), 7.28 – 7.19 (m, =CH, 3H), 6.97 (s, =CH, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 5.01 – 4.86 (m, CH₂, 2H), 4.80 (t, J = 8.2 Hz, CH, 1H), 3.70 (bs, NH, 1H), 3.53 (t, J = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 2.98 (t, J = 8.4 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 151.4, 140.3, 130.5, 129.4, 129.1, 127.8, 127.5, 126.8, 124.3, 109.6, 79.9, 48.9, 47.67, 30.0. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3390, 3059, 3028, 2957, 2923, 2851, 1616, 1549, 1495, 1476, 1433, 1377, 1321, 1254, 1184, 1104, 1055, 1028, 888, 813, 735. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44. Bulunan: C, 71.81; H, 6.15; N, 10.31. **Rf** = 0.28 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₁₆H₁₆N₂O₂ için hesaplanan: 269.1245, bulunan: 269.1270.

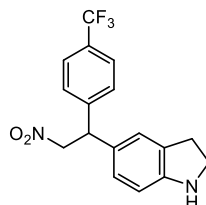
4.92. 4-(1-(İndolin-5-il)-2-nitroetil)fenol (19F)



220 mg (0.58 mmol) çıkış bileşiği (**15F**) kullanıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Koyu kahverengi kristallerin (**19F**) (198 mg, %87) erime noktası 133-134 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 – 6.96 (m, =CH, 3H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.54 (d, J = 8.3 Hz, =CH, 2H), 5.54 (bs, NH, OH, 2H), 4.82 (d, J = 8.2 Hz, CH₂, 2H), 4.68 (t, J = 8.2 Hz, CH, 1H), 3.45 – 3.43 (m, CH₂, 2H), 2.90 (t, J = 8.0 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 155.3, 149.8, 131.5, 131.1, 130.1, 128.8, 126.7, 124.3, 115.8, 110.8, 79.9, 47.9, 47.4, 29.8. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3348, 3021, 2958, 2918, 2850, 2687, 2611, 1886, 1613, 1550, 1514, 1445, 1438, 1378, 1322, 1250, 1176, 1105, 1056, 834. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85. Bulunan: C, 67.52; H, 5.59; N, 9.88. **Rf** = 0.11 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₁₆H₁₆N₂O₃ için hesaplanan: 285.1194, bulunan: 285.1217.

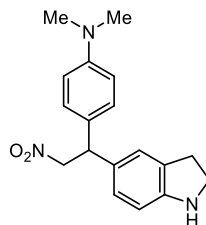
4.93. 5-(2-Nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)indolin (19G)



250 mg (0.58 mmol) çıkış bileşiği (**15G**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %40 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık yeşil renkli yağimsı ürün (**19G**) 245 mg (%93) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.54 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 7.38 – 7.34 (m, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, =CH, 2H), 6.91 (s, =CH, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, =CH, 1H), 4.99 – 4.89 (m, CH₂, 2H), 4.88 – 4.80 (m, CH, 1H), 3.74 (bs, NH, 1H), 3.52 (t, J = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 2.96 (t, J = 8.4 Hz, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 151.5, 144.2, 130.5, 128.1, 128.0 (2C), 126.6, 125.9, 124.1, 124.0, 109.4, 79.2, 48.4, 47.4, 29.7. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3646, 3393, 2922, 2851, 1725, 1618, 1554, 1497, 1165, 1116, 1018, 889. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 67.71; H, 4.50; N, 8.33. Bulunan: C, 67.60; H, 4.54; N, 8.40. **R_f** = 0.14 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₁₇H₁₅F₃N₂O₂ için hesaplanan: 337.1119, bulunan: 337.1144.

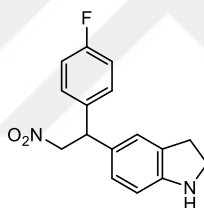
4.94. 4-(1-(İndolin-5-il)-2-nitroetil)-N,N-dimetilanilin (19H)



425 mg (1.06 mmol) çıkış bileşiği (**15H**) kullanıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Koyu kahverengi kristallerin (**19H**) (350 mg, %80) erime noktası 89-90 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 – 7.03 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 6.92 (s, =CH, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.9 Hz, =CH, 1H), 6.66 – 6.61 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, =CH, 2H), 6.48 (d, *J* = 7.9 Hz, =CH, 1H), 4.83 (d, *J* = 8.1 Hz, CH₂, 2H), 4.66 (t, *J* = 8.1 Hz, CH, 1H), 3.62 (bs, NH, 1H), 3.44 (t, *J* = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 2.90 (t, *J* = 8.4 Hz, CH₂, 2H), 2.87 (s, CH₃, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 150.9, 149.7, 130.2, 130.1, 128.3, 127.7, 126.5, 124.1, 112.8, 109.4, 80.1, 47.9, 47.5, 40.6, 29.8. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3389, 2918, 2851, 1773, 1729, 1614, 1549, 1521, 1496, 1444, 1377, 1254, 1165, 1057, 946, 817. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49. Bulunan: C, 69.38; H, 6.70; N, 13.34. **R_f** = 0.17 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₁₈H₂₁N₃O₂ için hesaplanan: 312.1667, bulunan: 312.1691.

4.95. 5-(1-(4-Florofenil)-2-nitroetil)indolin (19I)

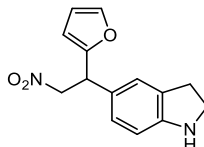


242 mg (0.64 mmol) çıkış bileşiği (**15I**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %30 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Açık sarı renkli yağimsı ürün (**19I**) 207 mg (%83) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 – 7.15 (m, =CH, 2H), 7.02 – 6.93 (m, =CH, 2H), 6.92 – 6.87 (m, =CH, 1H), 6.85 – 6.77 (m, =CH, 1H), 6.59 – 6.46 (m, =CH, 1H), 4.93 – 4.80 (m, CH₂, 2H), 4.76 (dd, *J* = 13.9, 7.5 Hz, CH, 1H), 3.56 (bs, NH, 1H), 3.51 (m, CH₂, 2H), 2.95 (m, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 161.9 (d, *J* = 246.3 Hz), 151.2, 135.8 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.3, 129.2 (d, *J* = 8.0 Hz), 128.9, 126.5, 124.0, 115.8 (d, *J* = 21.4 Hz), 109.4, 79.7, 47.9, 47.4, 29.7. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3392, 3048, 3018, 2958, 2921, 2853, 2741, 2853, 2741, 1890, 1724, 1615, 1604, 1547, 1508, 1477, 1435, 1377, 1321, 1253, 1226, 1161, 1101, 1056, 1025, 890, 835. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 67.12; H, 5.28; N, 9.78. Bulunan: C, 67.09; H, 5.12; N, 9.66. **R_f** = 0.14 (%30 EtOAc/Hekzan,

254 nm). **HRMS APCI** (m/z) $[M+H]^+$: $C_{16}H_{15}FN_2O_2$ için hesaplanan: 287.1151, bulunan: 287.1175.

4.96. 5-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)indolin (19K)



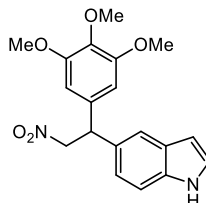
195 mg (0.56 mmol) çıkış bileşiği (**15K**) kullanıldı. Ham ürün silika jel (25 g) kolon kromatografisi üzerinden %50 etil asetat/hekzan (400 mL) karışımı ile elüe edilerek saflaştırıldı. Koyu sarı renkli yağimsı ürün (**19K**) 175 mg (%87) olarak elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.31 (m, =CH, 1H), 7.00 – 6.96 (m, =CH, 1H), 6.90 – 6.85 (m, =CH, 1H), 6.59 – 6.42 (m, =CH, 1H), 6.34 – 6.24 (m, =CH, 1H), 6.10 – 6.05 (m, =CH, 1H), 4.97 – 4.89 (m, CH, 1H), 4.81 – 4.75 (m, CH_2 , 1H), 4.74 – 4.65 (m, CH_2 , 1H), 3.73 (bs, NH, 1H), 3.57 – 3.41 (m, CH_2 , 2H), 3.00 – 2.92 (m, CH_2 , 2H). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 153.0, 151.6, 142.3, 130.2, 127.0, 126.7, 124.1, 110.4, 109.4, 107.0, 78.6, 47.5, 43.2, 29.7. **IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}):** 3441, 2089, 1633, 1552, 1497, 1377, 1260, 739. **Elementel Analiz:** Hesaplanan C, 65.11; H, 5.46; N, 10.85. Bulunan: C, 65.02; H, 5.38; N, 10.81. **Rf** = 0.28 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) $[M+H]^+$: $C_{14}H_{14}N_2O_3$ için hesaplanan: 259.1038, bulunan: 259.1062.

4.97. Debenzilasyonu yapılmış olan indolinlerin indol türevlerine oksidasyonu

C5-süstitüe indolin türevlerinin debenzilasyon ürünlerinin (1 mmol) CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisine DEAD (1.1 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 10 dakika süre ile karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon çözütüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünler ince tabaka kromatografisinden etil asetat/hekzan ile saflaştırıldı.

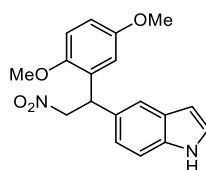
4.98. 5-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etil)-1*H*-indol (21C)



565 mg (1.97 mmol) çıkış bileşiği (**19C**) kullanıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Beyaz renkli kristallerin (**21C**) 280 mg (%50) erime noktası 152-153 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, NH, 1H), 7.50 (s, =CH, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, =CH, 1H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, =CH, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, =CH, 1H), 6.54 – 6.51 (m, =CH, 3H), 5.06 – 4.99 (m, CH, CH₂, 3H), 3.81 (s, 9H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.6, 137.4, 135.9, 135.3, 130.6, 128.3, 125.3, 121.9, 119.6, 111.9, 105.1, 102.8, 80.0, 61.0, 56.4, 49.5. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3368, 2938, 2839, 1591, 1551, 1461, 1126, 733. **R_f** = 0.11 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺** : C₁₉H₂₀N₂O₅ için hesaplanan: 357.1406, bulunan: 357.1437.

4.99. 5-(1-(2,5-dimetoksifenil)-2-nitroetil)-1*H*-indol (21D)

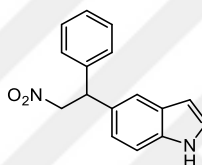


850 mg (2.59 mmol) çıkış bileşiği (**19I**) kullanıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Açık kahverengi kristallerin (**21D**) 442 mg (%52) erime noktası 158-159 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, NH, 1H), 7.54 (s, =CH, 1H), 7.35 – 7.24 (m, =CH, 1H), 7.26 (s, =CH, 1H), 7.20 – 7.15 (m, =CH, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, =CH,

1H). 6.78 (dd, $J = 25.0, 5.7$ Hz, =CH, 1H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, =CH, 1H), 6.49 (d, $J = 1.0$ Hz, =CH, 1H), 5.41 – 5.31 (m, CH₂, 2H), 5.08 (dd, $J = 12.9, 7.2$ Hz, CH, 1H), 4.99 (dd, $J = 12.9, 9.0$ Hz, CH, 1H), 3.79 (s, CH₃, 3H), 3.70 (s, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.7, 151.1, 135.31, 130.1, 129.8, 129.3, 124.9, 122.5, 120.0, 115.8, 112.13, 112.10, 111.6, 102.9, 78.7, 56.3, 55.6, 43.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3426, 2835, 1549, 1223, 1047, 1024, 894, 732. **R_f** = 0.13 (%30 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₁₈H₁₈N₂O₄ için hesaplanan: 327.1300, bulunan: 327.1338.

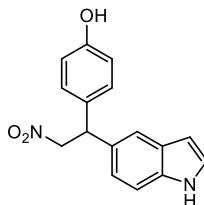
4.100. 5-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol (21E)



210 mg (0.78 mmol) çıkış bileşiği (**19E**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %10 etil eter/hekzan karışımından saflaştırıldı. Koyu sarı renkli yağmsı ürün (**21E**) 100 mg (%48) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, NH, 1H), 7.52 (s, =CH, 1H), 7.35 - 7.26 (m, =CH, 6H), 7.17 (d, $J = 2.5$ Hz, =CH, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.4 Hz, =CH, 1H), 6.52 (d, $J = 0.7$ Hz, =CH, 1H), 5.05 (s, CH, CH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 140.3, 135.2, 130.8, 129.1, 128.3, 127.9, 127.5, 125.3, 122.2, 121.8, 119.7, 111.9, 102.8, 80.0, 49.3. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3368, 1794, 1735, 1552, 1378, 1265, 1097, 894, 765. **R_f**=0.26 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI (m/z)** [M+H]⁺ : C₁₆H₁₄N₂O₂ için hesaplanan: 267.1089, bulunan: 267.1124.

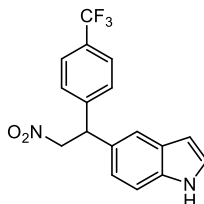
4.101. 4-(1-(1*H*-indol-5-il)-2-nitroetil)fenol (**21F**)



713 mg (2.51 mmol) çıkış bileşiği (**19F**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Koyu sarı renkli yağimsı ürün (**21F**) 384 mg (%54) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, NH, 1H), 7.48 (s, =CH, 1H), 7.32 – 7.23 (m, =CH, 1H), 7.20 – 7.15 (m, =CH, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, =CH, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, =CH, 1H), 6.76 – 6.68 (m, =CH, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, =CH, 1H), 5.04 – 4.88 (m, CH, OH, CH₂, 5H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 154.9, 135.1, 132.5, 131.1, 129.1, 128.3, 125.2, 122.1, 119.5, 115.9, 111.8, 102.8, 80.2, 48.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3420, 1613, 1548, 1378, 1261, 1177, 814, 733. **R_f**=0.10 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ : C₁₆H₁₄N₂O₃ için hesaplanan: 283.1038, bulunan: 283.1083.

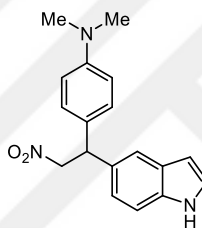
4.102. 5-(2-nitro-1-(4-(triflorometil)fenil)etil)-1*H*-indol (**21G**)



1.00 gr (2.97 mmol) çıkış bileşiği (**19G**) kullanıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Koyu sarı renkli kristallerin (**21G**) 456 mg (%46) erime noktası 92-93 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, NH, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, =CH, 1H), 7.52 (m, =CH, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, =CH, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, =CH, 1H), 7.23 – 7.15 (m, =CH, 2H) 7.03 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, =CH, 1H), 6.55 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, =CH, 1H), 5.18 – 4.93 (m, CH, CH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 144.5, 135.4, 129.98, 129.92, 129.6, 128.4, 126.13, 126.09, 125.6, 122.0, 119.7, 112.2, 102.8, 79.5, 49.1. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3426, 1554, 1326, 1165, 1115, 1018, 865, 732. **R_f**=0.13 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺: C₁₇H₁₃F₃N₂O₂ için hesaplanan: 335.0963, bulunan: 335.0995.

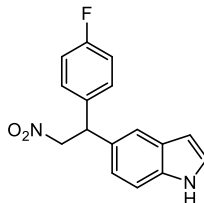
4.103. N-(4-(1-(1*H*-indol-5-il)-2-nitroetil)fenil)-*N*-metoksi-*O*-metilhidroksilamin (21H)



965 mg (3.10 mmol) çıkış bileşiği (**19H**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Koyu sarı renkli yağimsı ürün (**21H**) 375 mg (%40) olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, NH, 1H), 7.58 (s, =CH, 1H), 7.22 (dd, *J* = 12.8, 8.6 Hz, =CH, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, =CH, 3H), 7.07 (s, =CH, =CH, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, =CH, 2H), 6.55 (s, =CH, 1H), 5.13 – 4.93 (m, CH, CH₂, 3H), 2.96 (s, CH₃, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 150.2, 135.2, 131.6, 128.74, 128.38, 128.31, 125.4, 122.1, 119.5, 113.2, 112.0, 102.6, 80.5, 48.7, 40.8. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3420, 2914, 1613, 1549, 1347, 1065, 816, 733. **R_f**=0.15 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺: C₁₈H₁₉N₃O₂ için hesaplanan: 310.1511, bulunan: 310.1549.

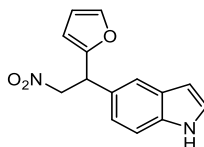
4.104. 5-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-1H-indol (21I)



612 mg (1.97 mmol) çıkış bileşiği (**19I**) kullanıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Koyu sarı renkli kristallerin (**21I**) 285 mg (%46) erime noktası 114-115 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, NH, 1H), 7.49 (s, =CH, 1H), 7.35 – 7.16 (m, =CH, 4H), 7.00 (dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, =CH, 3H), 6.53 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, =CH, 1H), 5.01 (s, CH, CH₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 163.3, 160.9, 136.1, 135.3, 130.6, 129.5, 128.4, 122.0, 119.6, 116.1, 112.0, 102.8, 80.0, 48.6. **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3426, 1557, 1377, 1224, 1160, 1015, 811, 731. **R_f**=0.12 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₁₆H₁₃FN₂O₂ için hesaplanan: 285.0995, bulunan: 285.1028.

4.105. 5-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-1H-indol (21K)



900 mg (3.48 mmol) çıkış bileşiği (**19K**) kullanıldı. Ham ürün ince tabaka kromatografisi üzerinden %20 etil asetat/hekzan karışımından saflaştırıldı. Koyu sarı renkli yağimsı ürün (**21K**) 532 mg (%58) olarak elde edildi.

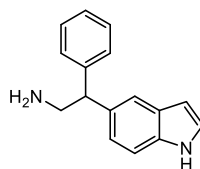
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, NH, 1H), 7.55 (s, =CH, 1H), 7.41 – 7.32 (m, =CH, 2H), 7.24 – 7.17 (m, =CH, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, =CH, 1H), 6.56 – 6.48 (m, =CH, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, =CH, 1H), 6.13 (d, *J* = 3.3 Hz, =CH, 1H), 5.15

– 4.97 (m, CH₂, 2H), 4.85 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, CH, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.3, 135.5, 128.49, 128.44, 125.29, 121.97, 120.30, 111.84, 110.61, 107.34, 104.78, 102.97, 44.0, 29.9. IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3427, 1633, 1552, 1376, 1260, 1013, 805, 734. R_f=0.25 (%20 EtOAc/Hekzan, 254 nm). HRMS-APCI (m/z) [M+H]⁺ : C₁₄H₁₂N₂O₃ için hesaplanan: 257.0881, bulunan: 257.0912.

4.106. C-5-süstitüe indol türevlerinde nitro grubunun amin grubuna indirgenmesi için genel prosedür.

C5-süstitüe indol türevi (1 mmol), NiCl₂·6H₂O (1 mmol) ve MeOH (5 mL) karışımına 0 °C’de NaBH₄ (5 mmol) 5 dakika boyunca parça parça ilave edildi. Reaksiyon 0 °C’de 30 dakika karıştırıldı. Karışıma aynı sıcaklıkta birkaç damla doymuş NH₄Cl çözeltisi ilave edilip 1-2 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve ham ürün CH₂Cl₂ ile çözülüp su (2×30 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı.

4.107. 2-(1*H*-indol-5-il)-2-feniletan-1-amin (22E)



195 mg (0,73 mmol) çıkış bileşiği (21E) kullanıldı. Ham ürün CH₂Cl₂/hekzan karışımından kristallendirildi. Beyaz renkli kristallerin (22E) 160 mg (%92) erime noktası 97-98 °C olarak bulundu.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (s, =CH, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, =CH, 1H), 7.23 (d, J = 19.2 Hz, =CH, 5H), 7.15 (s, =CH, 1H), 7.04 – 6.97 (m, =CH, 1H), 6.42 (s, =CH, 1H), 6.42 (s, =CH, 1H), 4.89 (s, NH₂, 2H), 4.08 (d, J = 4.7 Hz, CH, 1H), 3.30 (d, J = 21.5 Hz, CH₂, 2H). ¹³C NMR (400 MHz, MeOD) δ 143.7, 135.5, 132.7, 128.6, 128.4, 127.8, 126.2, 125.0, 121.6, 119.1, 111.3, 101.1, 53.6, 48.0. IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3368, 1794,

1735,1552, 1378, 1265, 1097, 894, 765. **Rf**=0.12 (%5 MeOH/CH₂Cl₂, 254 nm). **HRMS-APCI** (m/z) [M+H]⁺ : C₁₆H₁₆N₂ için hesaplanan: 237.1347, bulunan: 237.1381.

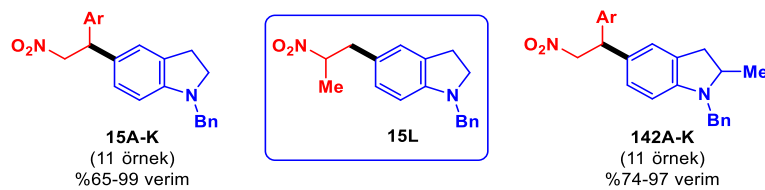


5. TARTIŞMA/SONUÇ

İndolin ve indol çekirdekleri doğal ve sentetik biyoaktif bileşiklerin yapısında bulunduğundan yıllar içerisinde çok büyük bir değer kazanmıştır. Bu çekirdekler organik sentez, ilaç, zirai ilaç ve malzeme bilimlerinde yapı taşları olarak çok büyük öneme sahiptirler. Bu yüzden, indolin/indol fonksiyonlanması için yeni sentetik yaklaşımlara her zaman ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, C-5 alkillenmiş indolin ve indollerin hazırlanması için yeni bir sentetik yaklaşımın ortaya konulması hedeflendi. Bu amaç için, *N*-korunmuş indolin ile β -nitrostiren türevlerinin Lewis asit katalizli reaksiyonları incelendi. Sentezlerde 12 tane β -nitrostiren türevi kullanıldı. İndolin azot atomunu korumak için benzil ve asetil koruyucu grupları seçildi.

İndolin türevlerinin sentezi için *N*-benzilindolin (**13**) ve β -nitrostiren (**14E**) arasındaki reaksiyon model olarak seçildi ve en iyi sonucun alındığı oda sıcaklığında etanol içerisinde $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ katalizli reaksiyon optimum reaksiyon şartları olarak belirlendi.

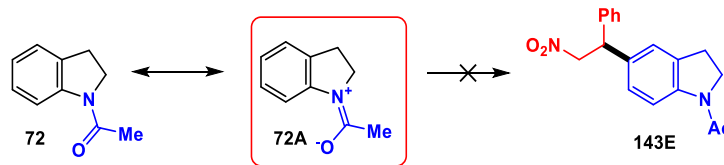


Şema 70

Böylece Michael tipi katılma ya da Friedel-Crafts tipi bir alkilasyon ile C-5 alkillenmiş indolinlerin sentezi için yeni ve selektif bir yöntem geliştirilmiştir. Bileşiklerin tamamı spektral olarak karakterize edilmiştir. Michael akseptörü olarak 2-nitroprop-1-en (**14L**) kullanıldığında ise ilgili katılma ürünü **15L** elde edilememiştir (Şema 65). Silodosin ilacının sentezindeki kritik bir basamak için alternatif ve kolay bir yol sağlayacak olması açısından **15L**'nin sentezi çalışmanın çok önemli hedeflerinden olmuştur. Arzu edilen

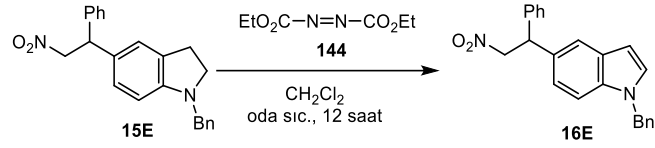
reaksiyonun gerçekleşmemesi, 2-nitroprop-1-en (**14L**) molekülündeki elektronik ve sterik etkenlerden kaynaklanan düşük reaktiviteye atfedilmiştir. Metil grubu indüktif olarak çift bağın elektron yoğunluğunu artırmak suretiyle nitro olefinin reaktivitesini düşürürken, aynı zamanda da donör molekülün yaklaşmasını sterik olarak engellediği varsayılmaktadır. *N*-Benzil-2-metilindolin (**137**)’da yöntemin uygulanabilirliğinin araştırıldığı diğer bir moleküldür. Bu molekülün nitroalkenlerle reaksiyonundan da diastereoizomerik yapıda **142A-K**’nın sentezleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şema 65).

Michael donörü olarak kullanılan diğer bir molekül ise *N*-asetilindolin (**72**)’dir. Asetil grubu mezomerik olarak elektron çekici bir grup olduğundan, bu grubun indolin molekülünün reaktivitesini nasıl değiştireceği de araştırılmıştır. *N*-Asetilindolin (**72**) ile *trans*- β -nitrostiren (**14E**) arasındaki model reaksiyonun gerçekleşmediği tespit edilmiştir. Molekül **72**’daki asetil grubunun reaktiviteyi olumsuz olarak etkilemesi, azot ve asetil grubu arasındaki rezonansa istinat edilmiştir. Asetil grubunun benzen halkasının elektron yoğunluğunu düşürdüğü ve molekülün reaktivitesini ortadan kaldırdığı için, diğer asetil-indolin türevleri **94** ve **96**’nın sentezi ve Michael reaksiyonları gerçekleştirilmemiştir.

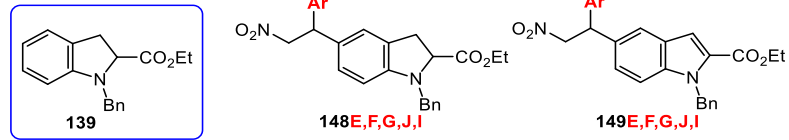


Şema 71

Bu çalışmanın diğer bir ana teması ise C-5 alkillenmiş indolin türevlerinin ilgili indol türevlerine oksidasyonu oluşturmaktadır. Bu maksatla indolin türevleri **20A-K**’nın oksidasyonu için MnO_2 ve DDQ gibi oksidantlar ile yapılan denemelerde kompleks ürün karışımlarını vermiştir. İndolinlerin indol türevlerine oksidasyonu ise daha ılımlı bir oksidant olarak dietil azodikarboksilat (**144**, DEAD) ile başarılmıştır (Şema 72).



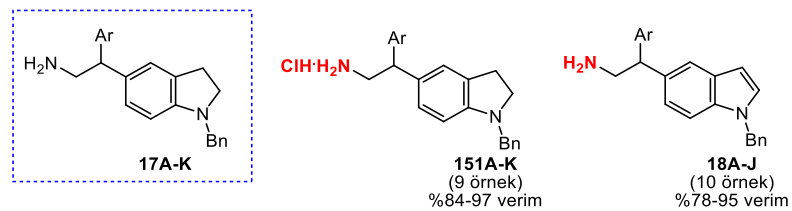
Şema 72



Şema 73

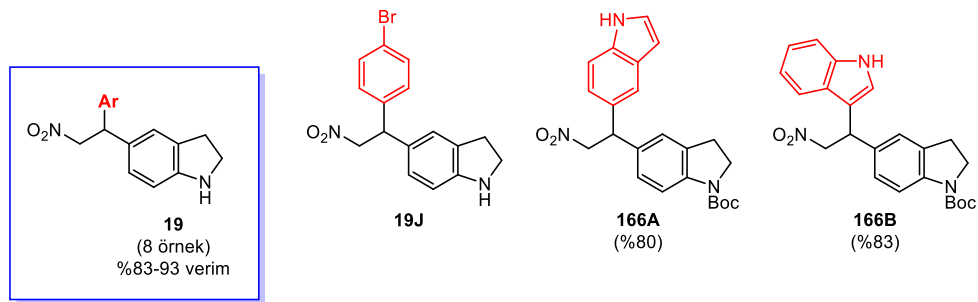
İndolin türevleri **13** ve **137**'ün nitro olefinlerle ilgili C-5 alkilasyon ürünlerini vermesine rağmen, ester türevi **139**'in sadece beş nitroolefin ile istenen alkilasyon ürünlerini düşük verimlerle vermiştir. Katılma ürünleri diastereoizomerik karışım halinde elde edildiğinden daha iyi bir karakterizasyon için indolin türevleri DEAD oksidasyonu ile indol türevlerine dönüştürülmüştür (Şema 73).

İndolin ve indol türevlerindeki nitro gruplarının amin grubuna indirgenmek için çalışmalar gerçekleştirilmiş ve indirgeyici olarak nikel(II) klorür katalizörlüğünde sodyum borhidrür, LiAlH_4 , Zn, SnCl_2 , paladyum katalizli hidrojenasyon ve triklorsilan (HSiCl_3) gibi çeşitli indirgeyiciler kullanılmıştır (Şema 74). İndolin türevlerinin nikel(II) klorür katalizörlüğünde sodyum borhidrür indirgenmesinden elde edilen amin bileşiğinin karakterizasyonunda yaşanan problemlerden dolayı amin bileşikler hidroklorür tuzu olarak karakterize edilmiştir. Aynı indirgeyici sistemle indol türevlerinin ilgili amin bileşiklerine indirgenmesi ise başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.



Şema 74

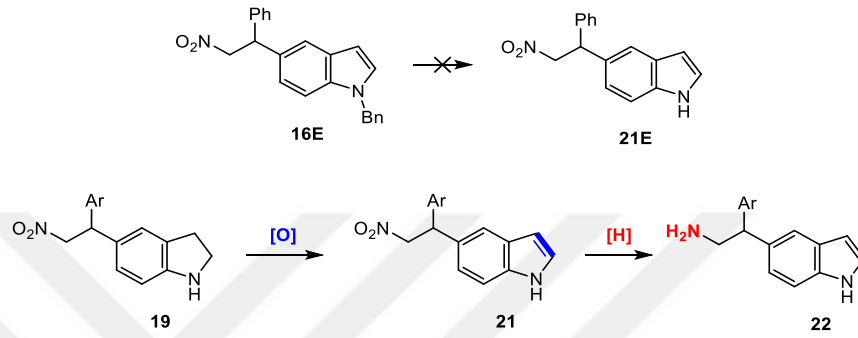
Hazırlanan indolin ve indol türevlerindeki benzil gruplarının uzaklaştırılmasıyla korunmamış indolin ve indollerin sentez çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. İlk önce indolin azot-benzil bağına koparmak için Pd/C katalizli hidrojenasyon model bileşik üzerinde denenmiştir. Ancak beklenen indirgenme ürününün yanısıra istenmeyen sekonder ürünlerinin oluşumu gözlenmiştir. Pd(OH)₂/C katalizli hidrojenasyon ve sulu seryum amonyum nitrat (CAN) ile oksidatif debenzilasyon reaksiyonu da alternatif yöntem olarak model bileşik üzerinde kullanılmış ve hiçbir reaksiyon oluşumu gözlenmemiştir. Bu yöntemlerden istenilen sonuç alınamadığından oda sıcaklığında oksijen ve potasyum *tert*-butoksit/DMSO ile debenzilasyon denenmiştir. Ancak bu yöntem de yapıları spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiş sekonder ürünleri vermiştir. Bu ürünlerin oluşumu için makul bir mekanizma da önerilmiştir. İndolin türevlerinin debenzilasyonunda Belsky yöntemi modifiye edilerek başarı sağlanmıştır. Buna göre di-*tert*-butil dikarbonat varlığında gerçekleştirilen katalitik hidrojenasyon, Boc korunmuş indolin türevlerini verirken, Boc grubu TFA ile uzaklaştırılarak istenen debenzilasyon ürünleri elde edilmiştir (Şema 75). Bu yöntem kullanılarak brom içeren molekülle yapılan debenzilasyon reaksiyonunda bromun da indirgendiği ürün elde edilmiştir. İndolin-indol yapısı içeren iki molekülde ise Boc grubunun uzaklaştırılırken kompleks karışımlar elde edilmiştir.



Şema 75

İndol türevlerinde benzil grubunun uzaklaştırılması için model bileşik **15E**'nin di-*tert*-butil dikarbonat varlığında gerçekleştirilen katalitik hidrojenasyon, Pd/C katalizli hidrojenasyon, Pd(OH)₂/C katalizli hidrojenasyon ve sulu seryum amonyum nitrat (CAN) ile debenzilasyon yöntemlerinin hiç birisinde reaksiyon gerçekleşmemiştir. Ancak

debenzilasyon ile sentezlenemeyen indol türevlerinin sentezi için alternatif bir yöntem model bir bileşik üzerinde gerçekleştirilmiştir (Şema 76). Buna göre indolin türevinin debenzilasyonundan elde edilen bileşik **19**, ilgili indole yükseltgenmiş ve daha sonra da nikel(II) klorür/ NaBH_4 indirgeyici sistemiyle indirgenmiştir.



Şema 76

KAYNAKLAR

- Arai, T., Tsuchida, A., Miyazaki, T. and Awata, A., 2017. Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral 2-Vinylindole Scaffolds by Friedel–Crafts Reaction. *Organic Letters*, 19 (4), 758-761.
- Bandini, M., Melchiorre, P., Melloni, A. and Umani-Ronchi, A., 2002. A practical indium tribromide catalysed addition of indoles to nitroalkenes in aqueous media. *Synthesis*, 2002 (08), 1110-1114.
- Barve, I.J., Chen, L.-H., Wei, P.C., Hung, J.-T. and Sun, C.-M., 2013. Enantioselective synthesis of (–)-(R) Silodosin by ultrasound-assisted diastereomeric crystallization. *Tetrahedron*, 69 (13), 2834-2843.
- Bayindir, S., Erdogan, E., Kilic, H. and Saracoglu, N., 2010. An Efficient Synthesis of New Aza-Substituted Indoles via Michael-Type Addition. *Synlett*, 2010 (10), 1455-1458.
- Belsky, I., Gertner, D. and Zilkha, A., 1968. Synthesis of some 5-trimethylsilylindoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 33 (4), 1348-1350.
- Benard, S. and Yu, P., 2000. New spiropyrans showing crystalline-State photochromism. *Advanced Materials*, 12 (1), 48.
- Berkovic, G., Krongauz, V. and Weiss, V., 2000. Spiropyrans and spirooxazines for memories and switches. *Chemical Reviews*, 100 (5), 1741-1753.
- Bertelson, R.C., 2002. Spiropyrans. *Organic photochromic and thermochromic compounds*. Springer, 11-83.
- Bull, S.D., Davies, S.G., Fenton, G., Mulvaney, A.W., Prasad, R.S. and Smith, A.D., 2000. Chemoselective oxidative debenzoylation of tertiary *N*-benzyl amines. *Chemical Communications* (5), 337-338.
- Cai, Q.A., Zheng, C. and You, S.L., 2010. Enantioselective Intramolecular Aza-Michael Additions of Indoles Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids. *Angewandte Chemie-International Edition*, 49 (46), 8666-8669.
- Calogero, F., Allegrini, P., Attolino, E. and Passarella, D., 2015. Synthesis of Silodosin by Copper-Catalysed C–C Arylation. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015 (27), 6011-6016.
- Chakrabarty, M., Basak, R., Ghosh, N. and Harigaya, Y., 2004. Michael reaction of indoles with 3-(2'-nitrovinyl) indole under solvent-free conditions and in solution. An efficient synthesis of 2, 2-bis (indolyl) nitroethanes and studies on their reduction. *Tetrahedron*, 60 (8), 1941-1949.
- Chan, W.W., Lo, S.F., Zhou, Z.Y. and Yu, W.Y., 2012. Rh-Catalyzed Intermolecular Carbenoid Functionalization of Aromatic C-H Bonds by alpha-Diazomalonates. *Journal of the American Chemical Society*, 134 (33), 13565-13568.
- Chandrasekhar, S., Basu, D. and Reddy, C.R., 2007. Palladium-catalyzed reduction of *N*-(tert-butoxycarbonyl) indoles by polymethylhydrosiloxane. *Synthesis*, 2007 (10), 1509-1512.
- Chen, Z., Wang, B., Zhang, J., Yu, W., Liu, Z. and Zhang, Y., 2015. Transition metal-catalyzed C–H bond functionalizations by the use of diverse directing groups. *Organic Chemistry Frontiers*, 2 (9), 1107-1295.
- Çavdar, H. and Saraçoğlu, N., 2005. A new approach for the synthesis of 2-substituted indole derivatives via Michael type adducts. *Tetrahedron*, 61 (9), 2401-2405.

- Dai, L.-y., Shi, Q.-l., Zhang, J., Wang, X.-z. and Chen, Y.-q., 2013. Accelerated effect on Mitsunobu reaction via bis-*N*-tert-butoxycarbonylation protection of 2-amino-6-chloropurine and its application in a novel synthesis of penciclovir. *Journal of Zhejiang University*, 14 (10), 760-766.
- Evans, E.F., Lewis, N.J., Kapfer, I., Macdonald, G. and Taylor, R.J., 1997. *N*-tert-Butoxycarbonyl (BOC) deprotection using boron trifluoride etherate. *Synthetic communications*, 27 (11), 1819-1825.
- Fischer, E., 1886. Ueber einige reactionen der indole. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 19 (2), 2988-2991.
- Fischer, E. and Hess, O., 1884. Synthese von indolderivaten. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 17 (1), 559-568.
- Gensch, T., Hopkinson, M., Glorius, F. and Wencel-Delord, J., 2016. Mild metal-catalyzed C–H activation: examples and concepts. *Chemical Society Reviews*, 45 (10), 2900-2936.
- Gribble, G.W., 2003. Novel chemistry of indole in the synthesis of heterocycles. *Pure and Applied Chemistry*, 75 (10), 1417-1432.
- Haddach, A.A., Kelleman, A. and Deaton-Rewolinski, M.V., 2002. An efficient method for the *N*-debenzylation of aromatic heterocycles. *Tetrahedron Letters*, 43 (3), 399-402.
- He, G., Lu, C., Zhao, Y., Nack, W.A. and Chen, G., 2012. Improved Protocol for Indoline Synthesis via Palladium-Catalyzed Intramolecular C (sp²)–H Amination. *Organic Letters*, 14 (12), 2944-2947.
- Iagafarova, I.E., Vorobyeva, D.V., Loginov, D.A., Peregudov, A.S. and Osipov, S.N., 2017b. RhIII-Catalyzed CF₃-Carbenoid C-7 Functionalization of Indolines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017 (4), 840-845.
- Inman, M. and Moody, C.J., 2013. Indole synthesis - something old, something new. *Chemical Science*, 4 (1), 29-41.
- Itoh, J., Fuchibe, K. and Akiyama, T., 2008. Chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective Friedel–Crafts alkylation of indoles with nitroalkenes: Cooperative effect of 3 Å molecular sieves. *Angewandte Chemie International Edition*, 47 (21), 4016-4018.
- Jalal, S., Sarkar, S., Bera, K., Maiti, S. and Jana, U., 2013. Synthesis of Nitroalkenes Involving a Cooperative Catalytic Action of Iron (III) and Piperidine: A One-Pot Synthetic Strategy to 3-Alkylindoles, 2*H*-Chromenes and *N*-Arylpyrrole. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013 (22), 4823-4828.
- Ji, H., Jing, Q., Huang, J. and Silverman, R.B., 2012. Acid-facilitated debenylation of *N*-Boc, *N*-benzyl double protected 2-aminopyridinomethyl pyrrolidine derivatives. *Tetrahedron*, 68 (5), 1359-1366.
- Jia, Y.-X., Zhu, S.-F., Yang, Y. and Zhou, Q.-L., 2006. Asymmetric Friedel–Crafts Alkylations of Indoles with Nitroalkenes Catalyzed by Zn (II)–Bisoxazoline Complexes. *The Journal of Organic Chemistry*, 71 (1), 75-80.
- Jiao, L.-Y. and Oestreich, M., 2013. Oxidative Palladium (II)-Catalyzed C-7 Alkenylation of Indolines. *Organic Letters*, 15 (20), 5374-5377.
- Keglevich, P., Hazai, L., Kalaus, G. and Szantay, C., 2012. Modifications on the Basic Skeletons of Vinblastine and Vincristine. *Molecules*, 17 (5), 5893-5914.

- Khedkar, V., Tillack, A., Michalik, M. and Beller, M., 2004. Efficient one-pot synthesis of tryptamines and tryptamine homologues by amination of chloroalkynes. *Tetrahedron Letters*, 45 (15), 3123-3126.
- Kilic, H., Bayindir, S., Erdogan, E. and Saracoglu, N., 2012. Synthesis of highly *N*-substituted indole library via conjugate additions of indoline and their synthetic tool potentials. *Tetrahedron*, 68 (27), 5619-5630.
- Kılıç, H., 2015. İndol Türevlendirilmesinde Yeni Stratejiler ve Ditiyenileten Temelli Organik Nanoyapıların İnşası. Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Kim, J.H., Gensch, T., Zhao, D.B., Stegemann, L., Strassert, C.A. and Glorius, F., 2015. Rh-III-Catalyzed C-H Activation with Pyridotriazoles: Direct Access to Fluorophores for Metal-Ion Detection. *Angewandte Chemie-International Edition*, 54 (37), 10975-10979.
- Kitazawa, M., Ban, M., Okazaki, K., Ozawa, M., Yazaki, T. and Yamagishi, R., 1995. 1, 5, 7-trisubstituted indoline compounds and salts thereof. Google Patents.
- Lanke, V. and Prabhu, K.R., 2013. Regioselective Synthesis of 4-Substituted Indoles via C-H Activation: A Ruthenium Catalyzed Novel Directing Group Strategy. *Organic Letters*, 15 (24), 6262-6265.
- Liu, H., Zheng, C. and You, S.-L., 2014. Catalytic C6 Functionalization of 2, 3-Disubstituted Indoles by Scandium Triflate. *The Journal of organic chemistry*, 79 (3), 1047-1054.
- Lukyanov, B.S. and Lukyanova, M.B., 2005. Spiropyranes: Synthesis, properties, use (Review). *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* (3), 323-359.
- Mei, T.-S., Wang, X. and Yu, J.-Q., 2009. Pd (II)-Catalyzed Amination of C–H Bonds Using Single-Electron or Two-electron Oxidants. *Journal of the American Chemical Society*, 131 (31), 10806-10807.
- Molnar, A. and Papp, A., 2016. Ruthenium-Catalyzed C-H Activation and Coupling Reactions in Organic Synthesis. *Current Organic Chemistry*, 20 (4), 381-458.
- Nam, Y.-S., Yoo, I., Yarimaga, O., Park, I.S., Park, D.-H., Song, S., Kim, J.-M. and Lee, C.W., 2014. Photochromic spiropyran-embedded PDMS for highly sensitive and tunable optochemical gas sensing. *Chemical Communications*, 50 (32), 4251-4254.
- Newman, L., Mannix, L.K., Landy, S., Silberstein, S., Lipton, R.B., Putnam, D.G.P., Watson, C., Jobsis, M., Batenhorst, A. and O'Quinn, S., 2001. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 41 (3), 248-256.
- Orlandi, M., Tosi, F., Bonsignore, M. and Benaglia, M., 2015. Metal-Free Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines: A HSiCl₃-Mediated Reaction of Wide General Applicability. *Organic Letters*, 17 (16), 3941-3943.
- Patel, P. and Borah, G., 2017. Synthesis of oxindole from acetanilide via Ir(III)-catalyzed C-H carbenoid functionalization. *Chemical Communications*, 53 (2), 443-446.
- Pavan Kumar, G., Rambabu, D., Basaveswara Rao, M. and Pal, M., 2013. Iodine-Mediated Neutral and Selective *N*-Boc Deprotection. *Journal of Chemistry*, 2013.
- Peng, Y., Zeng, M., Wang, H., Zhu, J., Yang, Q., Deng, Z. and Yu, C., 2015. Quinazoline-directed regioselective arylation via palladium catalysis: synthesis of 2-(1-biaryl)-4-arylquinazolines. *Tetrahedron*, 71 (50), 9457-9462.
- Perrin, D. D., W. L. Armarego, and D. R. Perrin. "Purification of Organic Compound." (1966): 502-507.

- Rodríguez, J.M. and Pujol, M.D., 2011. Straightforward synthesis of nitroolefins by microwave-or ultrasound-assisted Henry reaction. *Tetrahedron Letters*, 52 (21), 2629-2632.
- Routier, S., Saugé, L., Ayerbe, N., Coudert, G. and Mérour, J.-Y., 2002. A mild and selective method for *N*-Boc deprotection. *Tetrahedron Letters*, 43 (4), 589-591.
- Sandtorv, A.H., 2015. Transition Metal-Catalyzed C-H Activation of Indoles. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 357 (11), 2403-2435.
- Saracoglu, N., 2007. Functionalization of indole and pyrrole cores via Michael-type additions. *Bioactive Heterocycles V.*, 1-61.
- Schumacher, H.R., Boice, J.A., Daikh, D.I., Mukhopadhyay, S., Malmstrom, K., Ng, J., Tate, G.A. and Molina, J., 2002. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *British Medical Journal*, 324 (7352), 1488-1492.
- Sharma, S., Han, S.H., Han, S., Ji, W., Oh, J., Lee, S.Y., Oh, J.S., Jung, Y.H. and Kim, I.S., 2015. Rh(III)-Catalyzed Direct Coupling of Azobenzenes with alpha-Diazo Esters: Facile Synthesis of Cinnolin-3(2*H*)-ones. *Organic Letters*, 17 (11), 2852-2855.
- Sheng, Y.F., Li, G.Q., Kang, Q., Zhang, A.J. and You, S.L., 2009. Asymmetric Friedel–Crafts Reaction of 4, 7-Dihydroindoles with Nitroolefins by Chiral Brønsted Acids under Low Catalyst Loading. *Chemistry–A European Journal*, 15 (14), 3351-3354.
- Shi, L.L., Yu, K. and Wang, B.Q., 2015. Regioselective synthesis of multisubstituted isoquinolones and pyridones via Rh(III)-catalyzed annulation reactions. *Chemical Communications*, 51 (97), 17277-17280.
- Simon, R.C., Sattler, J.H., Farnberger, J.E., Fuchs, C.S., Richter, N., Zepeck, F. and Kroutil, W., 2014. Enzymatic asymmetric synthesis of the silodosin amine intermediate. *Tetrahedron: Asymmetry*, 25 (3), 284-288.
- Sollert, C., Devaraj, K., Orthaber, A., Gates, P.J. and Pilarski, L.T., 2015. Ru-Catalysed C-H Arylation of Indoles and Pyrroles with Boronic Acids: Scope and Mechanistic Studies. *Chemistry–A European Journal*, 21 (14), 5380-5386.
- Song, Z., Samanta, R. and Antonchick, A.P., 2013. Rhodium (III)-Catalyzed Direct Regioselective Synthesis of 7-Substituted Indoles. *Organic Letters*, 15 (22), 5662-5665.
- Speeter, M.E. and Anthony, W.C., 1954. The action of oxalyl chloride on indoles: A new approach to tryptamines. *Journal of the American Chemical Society*, 76 (23), 6208-6210.
- Štefane, B., Brodnik Žugelj, H., Grošelj, U., Kuzman, P., Svete, J. and Požgan, F., 2017. Quinazoline-Directed C–H Bond Functionalization Catalyzed by Ruthenium (II) Carboxylate–Construction of Polyconjugated Aryl-Heteroaryl Systems. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017 (14), 1855-1864.
- Sundberg, R., 2012. The chemistry of indoles, 18.
- Taber, D.F. and Tirunahari, P.K., 2011. Indole synthesis: a review and proposed classification. *Tetrahedron*, 67 (38), 7195-7210.
- Wang, L., Li, P. and Menche, D., 2010. Concise Synthesis of Tetrahydropyrans by a Tandem Oxa-Michael/Tsuji–Trost Reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 49 (48), 9270-9273.

- Williams, P. and Reeder, C., 2004. A comparison of the cost-effectiveness of almotriptan and sumatriptan in the treatment of acute migraine using a composite efficacy/tolerability end point. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 10 (3), 259-265.
- Xing, J., Chen, G., Cao, P. and Liao, J., 2012. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to Indolyl nitroalkenes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2012 (6), 1230-1236.
- Yan, P.-C., Zhang, X.-Y., Hu, X.-W., Zhang, B., Zhang, X.-D., Zhao, M., Che, D.-Q., Li, Y.-Q. and Zhou, Q.-L., 2013. First asymmetric synthesis of Silodosin through catalytic hydrogenation by using Ir-SIPHOF catalysts. *Tetrahedron Letters*, 54 (11), 1449-1451.
- Yang, J., Li, T., Zhou, H., Li, N., Xie, D. and Li, Z., 2017. Potassium Hydroxide Catalysed Intermolecular Aza-Michael Addition of 3-Cyanoindole to Aromatic Enones. *Synlett*.
- Yang, L., Zhang, G.Y. and Huang, H.M., 2014. An Efficient Rhodium/Oxygen Catalytic System for Oxidative Heck Reaction of Indoles and Alkenes via C-H Functionalization. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356 (7), 1509-1515.
- Zeuzem, S., Asselah, T., Angus, P., Zarski, J.-P., Larrey, D., Müllhaupt, B., Gane, E., Schuchmann, M., Lohse, A.W. and Polio, S., 2013. Short communication Faldaprevir (BI 201335), daclatasvir (BI 207127) and ribavirin oral therapy for treatment-naïve HCV genotype 1: SOUND-C1 final results. *Antiviral Therapy*, 18, 1015-1019.
- Zhang, Y., Lu, B.Z., Li, G., Rodriguez, S., Tan, J., Wei, H.-X., Liu, J., Roschangar, F., Ding, F. and Zhao, W., 2014. A Highly Concise and Convergent Synthesis of HCV Polymerase Inhibitor Daclatasvir (BI 207127): Application of a One-Pot Borylation-Suzuki Coupling Reaction. *Organic Letters*, 16 (17), 4558-4561.
- Zhao, D.B., Kim, J.H., Stegemann, L., Strasser, C.A. and Glorius, F., 2015a. Cobalt(III)-Catalyzed Directed C-H Coupling with Diazo Compounds: Straightforward Access towards Extended pi-Systems. *Angewandte Chemie-International Edition*, 54 (15), 4508-4511.
- Zhao, D.B., Vasquez-Céspedes, S. and Glorius, F., 2015b. Rhodium(III)-Catalyzed Cyclative Capture Approach to Diverse 1-Aminoindoline Derivatives at Room Temperature. *Angewandte Chemie-International Edition*, 54 (5), 1657-1661.
- Zhao, F., Li, J., Chen, Y., Tian, Y., Wu, C., Xie, Y., Zhou, Y., Wang, J., Xie, X. and Liu, H., 2016. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Indoline and Indole Derivatives as Potent and Selective $\alpha 1A$ -Adrenoceptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59 (8), 3826-3839.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Erzurum’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Polismca İlköğretim Okulu’nda, lise eğitimini Hacı Sami Boydak Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2009 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi’nde Yabancı Diller Yüksekokulu’nda bir yıl hazırlık eğitimi aldıktan sonra 2014 yılında Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nden mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans programına yerleşti. Aynı yıl Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU’nun grubuna katılarak yüksek lisans çalışmalarına başladı ve halen daha devam etmektedir.

