



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN NİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**YENİ BİR YÖNTEM İLE BETA- VE GAMA-  
KARBOLİN SENTEZİ**

**Hatice Gülten AYDIN YILMAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Ocak-2022  
KONYA  
Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Hatice Gülten AYDIN YILMAZ tarafından hazırlanan “Yeni Bir Yöntem ile Beta- ve Gama-Karbolin Sentezi” adlı tez çalışması 27/01/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### İmza

#### Başkan

Prof. Dr. Mustafa DURMAZ

.....

#### Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Serdal KAYA

.....

#### Üye

Dr. Öğr. Üyesi Selbi KESKİN

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun ....../.../20.. gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim KALAYCI  
FBE Müdürü

Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından 218Z027 nolu proje ile desteklenmiştir.

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## **DECLARATION PAGE**

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Hatice Gülten AYDIN YILMAZ

Tarih:

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### YENİ BİR YÖNTEM İLE BETA- VE GAMA-KARBOLİN SENTEZİ

**Hatice Gülten AYDIN YILMAZ**

**Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Serdal KAYA**

**2022, 82 Sayfa**

**Jüri**

**Prof. Dr. Mustafa DURMAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Serdal KAYA  
Dr. Öğr. Üyesi Selbi KESKİN**

Heterohalkalı bileşikler biyolojik olarak aktif moleküller içerisinde önemli bir yere sahiptir. Bu moleküller arasında azot atomu içeren heterohalkalı yapılar içerisinde yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. Biyolojik olarak aktivite gösteren heterohalkalı moleküllerin önemli bir kısmı bu tarz heterohalkalı yapılardan oluşmakta ve iki ya da daha fazla halkayı aynı anda yapılarında bulundurmaktadırlar. Bu tarz biyoaktif moleküllere karbolin türevlerini örnek olarak gösterebiliriz. Karbolin türevlerinin biyolojik olarak antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyel, anksiyolitik, antiviral, anti-HIV ve anti-Alzheimer gibi oldukça geniş sayılabilecek biyolojik aktiviteye sahip olmaları bu gibi türevleri farmakolojik ve sentetik açıdan önemli bir konuma taşımaktadır. Karbolin türevlerinin bazıları doğada bulunurken bazıları da sentetik olarak elde edilebilmektedir. Her ne kadar birçok araştırma grubu tarafından karbolin türevleri üzerine sentez çalışmaları yapıyor olsa da özellikle doğal örneklerinin sentetik yollardan eldesinde daha geniş araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun sebebi sentez metotlarının zorluğu ve kompleks reaktiflerin kullanılıyor olması olarak gösterilebilir. Sonuç olarak bu durum karbolin türevlerinin daha basit ve ucuz sentez yöntemlerini önemli kılmaktadır. Yaptığımız bu çalışma ile karbolin türevlerinin sentezlenmesi üzerine daha basit ve uygulanabilir ucuz bir metot geliştirilerek elektrofilik alkin halkalaşma reaksiyonları vasıtası ile karbolin türevleri elde edilmiştir. Ayrıca bir  $\beta$ -karbolin türevi olan, antibiyotik ve antitümör aktiviteleri bilinen ve doğal bir bileşik olan Oksopropalin-G molekülünün sentezi için öncü  $\beta$ -karbolin türev sentezi yapılmıştır. Yapılan çalışmalar esnasında sentezlenen indol-2-diketo ester bileşiğinin ESIPT ışması yaptığı saptanmıştır. İndol-2-diketo ester molekülü üzerine yapılan bilgisayar destekli teorik araştırmalar ile TD-DFT hesaplamalar yapılmış ve ilgili moleküle ait ESIPT mekanizmasının bariyersiz bir şekilde gerçekleştiği ortaya koyulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:**  $\beta$ -Karbolin,  $\gamma$ -Karbolin, Alkin Halkalaşma Reaksiyonu, Hetero-Diels-Alder Halkalaşma Reaksiyonu

## ABSTRACT

## MS THESIS

### A NEW METHOD FOR THE SYNTHESIS OF BETA- AND GAMMA-CARBOLINE SYNTHESIS

Hatice Gülten AYDIN YILMAZ

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY  
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Advisor: Asst. Prof. Dr. Serdal KAYA

2022, 82 Pages

#### Jury

Prof. Dr. Mustafa DURMAZ

Asst. Prof. Dr. Serdal KAYA

Asst. Prof. Dr. Selbi KESKİN

Heterocyclic compounds have an important place among biologically active molecules. Among these molecules, heterocyclic structures containing nitrogen atoms are very common compounds. An important part of the biologically active heterocyclic molecules consists of heterocyclic structures and they contain two or more rings at the same time. Carboline derivatives are an example of a bioactive molecule of this class. Because carboline derivatives exhibit a wide range of biological properties such as anticancer, antimicrobial, antibacterial, anxiolytic, antiviral, anti-HIV, and anti-Alzheimer's, they are significant pharmacological and synthetic compounds. While some of the carboline derivatives are found in nature, some of them can be obtained synthetically. Although synthetic studies on carboline derivatives are carried out by many research groups, more extensive research is needed, especially in obtaining natural samples by synthetic means. The reason for this is shown as the difficulty of the synthetic methods and the use of complex reagents. As a result, this situation makes simpler and cheaper synthetic methods of carboline derivatives important. In this study, a simpler and more applicable inexpensive method was developed for the synthesis of carboline derivatives by electrophilic alkyne cyclization reactions. In addition, the precursor compound was synthesized for the synthesis of Oxopropaline-G, a natural compound with known antibiotic and antitumor activities, which is a  $\beta$ -carboline derivative. Additionally, it was determined that the synthesized indole-2-diketo ester compound has the ESIPT emission. TD-DFT calculations were also performed with computer-aided theoretical studies on the indole-2-diketo ester molecule and it was found that the ESIPT mechanism occurred as a barrierless process.

**Keywords:**  $\beta$ -Carbolines,  $\gamma$ -Carbolines, Alkyne Cyclization Reactions, Hetero-Diels-Alder Cyclization Reactions

## ÖNSÖZ

“Yeni Bir Yöntem ile Beta- ve Gama-Karbolin Sentezi” adlı tez çalışmamda biyolojik olarak büyük öneme sahip Beta- ve Gama-Karbolin’lerin daha meşakkatsiz ve ekonomik bir yöntemle sentezlenmesi hedeflenmiştir.

Çalışma sürecimin her basamağında engin bilgisini, kıymetli vaktini ve tüm samimiyetini esirgemeyen, akademik donanımı ve hayat tecrübesi ile yol gösteren, saygıdeğer danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Serdal KAYA hocama sonsuz teşekkür ediyorum.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında gerek bilgi, birikim ve deneyimleriyle gerekse pratik çözümleriyle her zaman yanımda olan güler yüzlü ve pozitif hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Selbi KESKİN’e çok teşekkür ediyorum.

Tüm Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi hocalarına, sundukları imkanlara ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışma TÜBİTAK tarafından 218Z027 nolu proje ile desteklenmiştir. TÜBİTAK’a vermiş olduğu destekten ötürü teşekkür ediyorum.

Hayatımın tüm aşamasında maddi ve manevi her an arkamda duran, en değerli ve en özel destekçilerim; babam Reşit AYDIN’a, annem Rahime AYDIN’a, kardeşlerim Nargihan AYDIN’a ve M.Efe AYDIN’a ve motivasyon kaynağım, canım eşim Erkan YILMAZ’a sonsuz teşekkür ediyorum.

Hatice Gülten AYDIN YILMAZ  
KONYA-2022

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER TABLOSU</b> .....	<b>ix</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Heterohalkalı Bileşikler .....	1
1.2. İndol Bileşikleri.....	2
1.3. Karbolin Bileşikleri.....	5
1.3.1. $\alpha$ -Karbolin Bileşikleri .....	5
1.3.2. $\beta$ -karbolin bileşikleri.....	6
1.3.3. $\gamma$ -Karbolin Bileşikleri.....	7
1.3.4. $\delta$ -Karbolin Bileşikleri .....	8
1.4. Alkin Halkalaşma Reaksiyonları .....	8
1.5. Diels-Alder Reaksiyonu.....	10
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI</b> .....	<b>12</b>
2.1. $\beta$ -karbolin Sentezi .....	12
2.2. $\gamma$ -Karbolin Sentezi.....	13
2.3. $\beta$ -Karbolin ve $\gamma$ -Karbolin Sentezi için Ortak Metot.....	15
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>17</b>
3.1. Deneysel Kısım.....	17
3.1.1. İndol-2-karbaldehit Sentezlenmesi .....	17
3.1.2. 2-Asetilindol Sentezi.....	19
3.1.3. İndol-2-karbaldehit Koruma Reaksiyonları .....	20
3.1.4. <i>ter</i> -Butiloksikarbonil (Boc) Koruma Reaksiyonları .....	21

3.1.5. Propargil Sübstitüsyon Reaksiyonu .....	22
3.1.6. Elektrofilik Halka Kapanma Reaksiyonu .....	23
3.1.7. İndol-3-dikarbonil Türevlerinin Sentezi ve Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonu.....	25
3.1.8. İndol-2-dikarbonil Türevlerinin Sentezi .....	26
<b>4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>29</b>
4.1. İndol-2-karbaldehit Sentezi.....	29
4.2. 2-Asetilindol Sentezi.....	31
4.3. İndol-2-karbaldehit Koruma Reaksiyonları .....	31
4.4. İmin Moleküllerinin Oluşumu ve Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonları .....	32
4.5. Asetil Sübstitüe Moleküllerinin Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonları .....	35
4.6. İndol-2-diketoester Molekülünün Sentezlenmesi ve Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonları .....	39
<b>5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>42</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>69</b>

## ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1. Kinolin ve 1,2-tiyofen yapısı .....	1
Şekil 2. Çeşitli heterohalkalı yapılar .....	1
Şekil 3. İndol yapısı .....	2
Şekil 4. İndol sentezi.....	2
Şekil 5. <i>L</i> -triptofan yapısı .....	3
Şekil 6. İndol-3-karbinol yapısı .....	3
Şekil 7. Melatonin biyosentezi.....	4
Şekil 8. İndol izomerleri ve reaktivitesi.....	5
Şekil 9. Azot atomunun konumuna göre karbolin türevleri.....	5
Şekil 10. İmplitamide yapısı .....	6
Şekil 11. Bazı önemli $\beta$ -karbolin türevleri.....	7
Şekil 12. Abercarnil ve Tadalafil yapısı .....	7
Şekil 13. Alzheimer tedavisinde kullanılan indol yapısı içeren bazı moleküller.....	8
Şekil 14. Kriptolepin yapısı .....	8
Şekil 15. Nükleofilin atak ettiği alkin halkalaşma reaksiyonları .....	9
Şekil 16. Elektrofilik alkin halkalaşma reaksiyonları .....	10
Şekil 17. Radikalik halkalaşma reaksiyonu .....	10
Şekil 18. Siklokatalıma reaksiyonu .....	11
Şekil 19. Diels-Alder Reaksiyonu .....	11
Şekil 20. Pictet-Spengler Reaksiyonu ile $\beta$ -karbolin sentezi .....	12
Şekil 21. Suzuki ve Grubunun yaptığı $\beta$ -karbolin sentezi.....	13
Şekil 22. Shang ve grubunun yaptığı $\beta$ -karbolin sentezi.....	13
Şekil 23. Fresnada ve grubunun yaptığı $\gamma$ -karbolin sentezi .....	14
Şekil 24. Kusrkar ve grubunun yaptığı $\gamma$ -karbolin sentezi.....	14
Şekil 25. Banwell ve Grubunun yaptığı $\gamma$ -karbolin sentezi .....	15
Şekil 26. $\alpha$ -Karbolin, $\beta$ -karbolin, $\gamma$ -karbolin ya da $\delta$ -karbolin sentezi için ortak metot .	15
Şekil 27. $\beta$ -Karbolin veya $\gamma$ -karbolin sentezi için ortak metot .....	16
Şekil 28. İndol-2-karbaldehit sentez şeması .....	17
Şekil 29. 2-Asetilindol sentez şeması .....	19
Şekil 30. İndol-2-karbaldehit koruma reaksiyonu sentez şeması .....	20
Şekil 31. Boc-Koruma grubu takılma sentez şeması .....	21
Şekil 32. Propargil süstitüsyon reaksiyonu sentez şeması .....	22
Şekil 33. Elektrofilik halka kapanma reaksiyonu sentez şeması .....	23
Şekil 34. Dikarbonil türevlerinin sentez şeması .....	25

Şekil 35. İndol-2-dikarbonil sentezi şeması.....	26
Şekil 36. Hedef reaksiyonlar.....	29
Şekil 37. İndol-2-karbaldehit sentez şeması .....	30
Şekil 38. 2-Asetilindol sentez şeması .....	31
Şekil 39. İndol-2-karbaldehit koruma reaksiyonu sentez şeması .....	32
Şekil 40. Elektrofilik halka kapanma reaksiyonu sentez şeması .....	33
Şekil 41. 93 numaralı $\beta$ -karbolin (R: -H) bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	34
Şekil 42. 110a numaralı $\gamma$ -karbolin (R: -H) bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	34
Şekil 43. Asetil sübstitüe moleküllerinin elektrofilik halkalaşma reaksiyon denemeleri	35
Şekil 44. Altın katalizli kapanma denemeleri .....	36
Şekil 45. Asetil indol türevlerinin alternatif reaksiyon olasılıkları.....	37
Şekil 46. indol-3-diketoester halkalaşma reaksiyonu .....	38
Şekil 47. İndol-3-diketoester halkalaşma reaksiyonu ham $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	38
Şekil 48. İndol-2-dikarbonil sentezi şeması.....	39
Şekil 49. 103 numaralı bileşiğe ait tek kristal yapısı .....	40
Şekil 50. 103 numaralı bileşiğe ait enol-keto tautomerisi .....	40
Şekil 51. 103 numaralı indole-2-diketoester molekülünün halkalaşma reaksiyonu .....	41
Şekil 52. 104 numaralı bileşiğe ait ön deneme sonuçlarından $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .....	41
Şekil 53. Oxopropaline-G sentez rotası .....	42
Şekil 54. 79 Numaralı Bileşiğin $\text{CDCl}_3$ içerisinde $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	48
Şekil 55. 79 Numaralı Bileşiğin $\text{CDCl}_3$ içerisinde $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	48
Şekil 56. 80 Numaralı Bileşiğin $\text{CDCl}_3$ içerisinde $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	49
Şekil 57. 80 Numaralı Bileşiğin $\text{CDCl}_3$ içerisinde $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	49
Şekil 58. 81 Numaralı Bileşiğin $\text{CDCl}_3$ içerisinde $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	50
Şekil 59. 81 Numaralı Bileşiğin $\text{CDCl}_3$ içerisinde $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	50
Şekil 60. 81 Numaralı Bileşiğin FTIR Spektrumu .....	51
Şekil 61. 84 Numaralı Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.....	51
Şekil 62. 84 Numaralı Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu.....	52
Şekil 63. 83 Numaralı Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu.....	52
Şekil 64. 83 Numaralı Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu.....	53
Şekil 65. 86 Numaralı Bileşiğin $\text{CDCl}_3$ içerisinde $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	53
Şekil 66. 86 Numaralı Bileşiğin $\text{CDCl}_3$ içerisinde $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu .....	54
Şekil 67.86 Numaralı Bileşiğin FTIR Spektrumu .....	54
Şekil 68. 86 Numaralı Bileşiğin HRMS Spektrumu.....	55
Şekil 69. 87 Numaralı Bileşiğin $\text{CDCl}_3$ içerisinde $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu .....	55

Şekil 70. 87 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	56
Şekil 71. 87 Numaralı Bileşiğın FTIR Spektrumu .....	56
Şekil 72. 87 Numaralı Bileşiğın HRMS Spektrumu.....	56
Şekil 73. 85 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	57
Şekil 74. 85 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	57
Şekil 75. 93 Numaralı Bileşiğın DMSO-d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	58
Şekil 76. 93 Numaralı Bileşiğın DMSO-d <sub>6</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	58
Şekil 77. 94 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	59
Şekil 78. 94 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	59
Şekil 79. 94 Numaralı Bileşiğın FTIR Spektrumu .....	60
Şekil 80. 94 Numaralı Bileşiğın HRMS Spektrumu.....	60
Şekil 81. 95 Numaralı Bileşiğın HRMS Spektrumu.....	60
Şekil 82. 95 Numaralı Bileşiğın DMSO-d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	61
Şekil 83. 95 Numaralı Bileşiğın DMSO-d <sub>6</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu.....	61
Şekil 84. 87 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	62
Şekil 85. 87 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	62
Şekil 86. 87 Numaralı Bileşiğın FTIR Spektrumu .....	63
Şekil 87. 87 Numaralı Bileşiğın HRMS Spektrumu.....	63
Şekil 88. 96 Numaralı Bileşiğın DMSO-d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	64
Şekil 89. 96 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	64
Şekil 90. 99 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	65
Şekil 91. 99 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	65
Şekil 92. 101 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	66
Şekil 93. 101 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	66
Şekil 94. 102 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	67
Şekil 95. 102 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	67
Şekil 96. 103 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	68
Şekil 97. 103 Numaralı Bileşiğın CDCl <sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup> C-NMR Spektrumu .....	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR

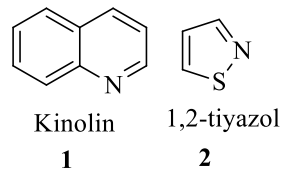
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
RNA	: Ribonükleik asid
Anti-HIV	: HIV aşısı
Ph	: Fenil
Me	: Metil
AIBN	: Azobisisobütironitril
Nü <sup>-</sup>	: Nükleofil
E <sup>+</sup>	: Elektrofil
TFA	: Trifloroasetik Asit
NaBH <sub>3</sub> CN	: Sodyum siyanoborhidrür
Ph <sub>3</sub> P	: Trifenilfosfin
HCO <sub>2</sub> Et	: Etil format
HCO <sub>2</sub> H	: Formik asit
doğ.	: Doğun
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
eq.	: Eşdeğer miktar
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrofotometresi
TOF LC/MS	: Sıvı Kromatografisi/Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi
<sup>1</sup> H NMR	: Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans
<sup>13</sup> C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
CHCl <sub>3</sub>	: Kloroform
CDCl <sub>3</sub>	: Döterokloroform
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	: Döterodimetilsülfoksit
TMS	: Tetrametilsilan
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi
ppm	: Milyonda Bir Kısım
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
HCl	: Hidroklorik Asit
DMF	: Dimetilformamid
THF	: Tetrahidrofüran

H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	:	Sülfürük asit
EtOH	:	Etil Alkol
LiAlH <sub>4</sub>	:	Lityum Alüminyum Hidrür
MnO <sub>2</sub>	:	Manganez Dioksit
NaHCO <sub>3</sub>	:	Sodyum bikarbonat
MgSO <sub>4</sub>	:	Magnezyum Sülfat
NH <sub>4</sub> Cl	:	Amonyum Klorür
SOCl <sub>2</sub>	:	Tiyonil Klorür
NEt <sub>3</sub>	:	Trietilamin
CH <sub>3</sub> Li	:	Metillityum
Et <sub>2</sub> O	:	Dietil eter
CH <sub>3</sub> -Mg-I	:	Metilmagnezyum İyodür
MeOH	:	Metil Alkol
NaH	:	Sodyum Hidrür
MeI	:	İyodometan
DMF	:	Dimetilformamid
EtOAc	:	Etilasetat
Boc <sub>2</sub> O	:	Di-ter-bütil dikarbonat
DBU	:	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	:	Diklorometan
Hunig Bazı	:	N,N-Diisopropiletilamin
Meldrum Asidi	:	2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion

## 1. GİRİŞ

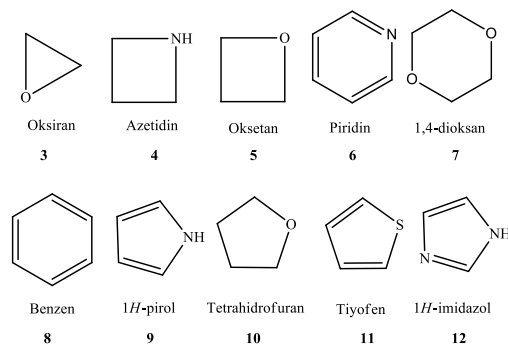
### 1.1. Heterohalkalı Bileşikler

Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Derneği (IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry) heterohalkalı bileşikleri “halka yapısında en az iki farklı element içeren kinolin ve 1,2-tiyazol gibi bileşikler” olarak tanımlamıştır.<sup>1</sup> Bununla birlikte Encyclopaedia Britannica, heterohalkalı bileşikleri “bir veya daha fazla halkalı yapıdan oluşan ve halka üzerinde karbon atomundan farklı en az bir heteroatom (genellikle oksijen, azot veya sülfür) içeren organik bileşikler” olarak tarif etmektedir (Şekil 1).<sup>2</sup>



Şekil 1. Kinolin ve 1,2-tiyazol yapısı

Heterohalkalı yapılar organik kimyanın büyük bir bölümünü oluştururlar. Doğada birçok bitkide bulunduğu gibi DNA ve RNA'nın yapısında da heterohalkalı yapı türevleri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra birçok ilaç ve vitaminlerin yapısının büyük bir bölümünü yine heterohalkalı yapıların oluşturduğu bilinmektedir.<sup>1</sup> Heterohalkalı yapılar 3'lü, 4'lü, 5'li, 6'lı veya daha fazla üyeli halkalı yapılar olabilir. Ancak 3'lü ve 4'lü halkalar bağ açılarının küçük ve gergin olması nedeniyle pek kararlı yapılar değildir.<sup>3</sup> En yaygın olan heterohalkalı yapılar 5'li ve 6'lı halkadır. Bunlardan en çok bilinen örnekleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

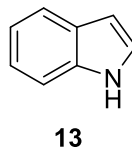


Şekil 2. Çeşitli heterohalkalı yapılar

Halkalı yapılarda azot atomu bulunduran heterohalkalı yapılara alkaloidler olarak bilinmektedir.<sup>4</sup> Doğada yaygın olarak bitkilerde bulunan bu kompleks yapıya, 1819 yılında Alman eczacı W. Meissner tarafından bazik özelliklerinden dolayı alkali benzeri (alkali-like) anlamına gelen alkaloid adını verilmiştir. Bu kompleks bileşikler yapılarında birden çok azot atomu bulundurabilirler. Yukarıdaki şekilde yer alan azetidin, piridin, pirol, imidazol gibi moleküller alkaloidlere de örnek verilebilir.<sup>2</sup>

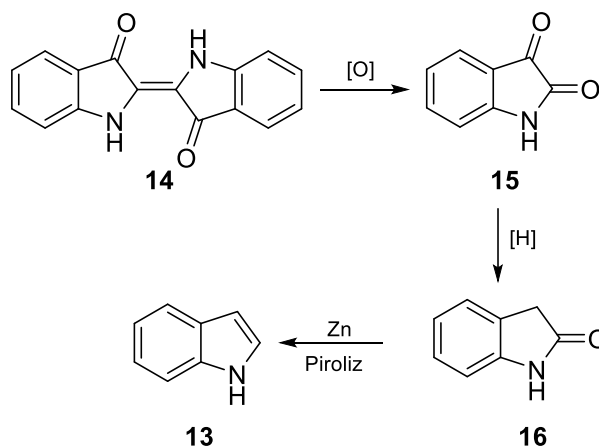
## 1.2. İndol Bileşikleri

Doğal bileşikler ve biyolojik olarak aktif moleküller arasında en yaygın olarak bulunan heterohalkalı yapılardan birisi indol (**13**) halkası olarak bilinmektedir.<sup>5</sup> İndol halkası benzen halkasına 5 üyeli pirol halkasının kondense olması ile oluşmaktadır (Şekil 3).



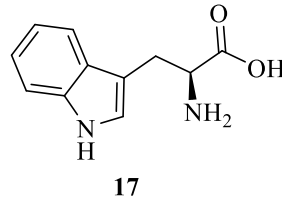
Şekil 3. İndol yapısı

İndol (**13**) ilk kez 1866 yılında Adolf von Baeyer tarafından doğal bir bileşik olan mavi indigo (**14**) pigmentinin oksidasyonu ile elde edilen isatin (**15**) bileşiğinin indirgenmesi sureti ile elde edilen oksindolün (**16**) çinko tozu ile pirolizi ile sentezlenmiştir (Şekil 4).<sup>6</sup>



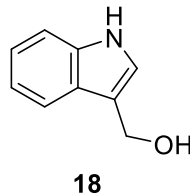
Şekil 4. İndol sentezi

İndol halkası doğada hazır halde bulunduğu gibi bazı bakteri türleri tarafından da üretilmektedir.<sup>7</sup> Heterohalkalı yapılar arasında oldukça önemli olan indol, biyolojik olarak da aktif bir moleküldür. Ayrıca elektronik yapısından dolayı malzeme bilimi için de oldukça dikkat çekicidir. Bu önemli bileşiğin yaklaşık 200 farklı türevi ilaç olarak bilinmekte ve hala birçok çalışmaya konu olmaktadır.<sup>3</sup> Bu önemli yapıya en iyi örnek olarak proteinlerin yapılarını oluşturan bir aminoasit olan *L*-triptofan (**17**) verilebilir.



Şekil 5. *L*-triptofan yapısı

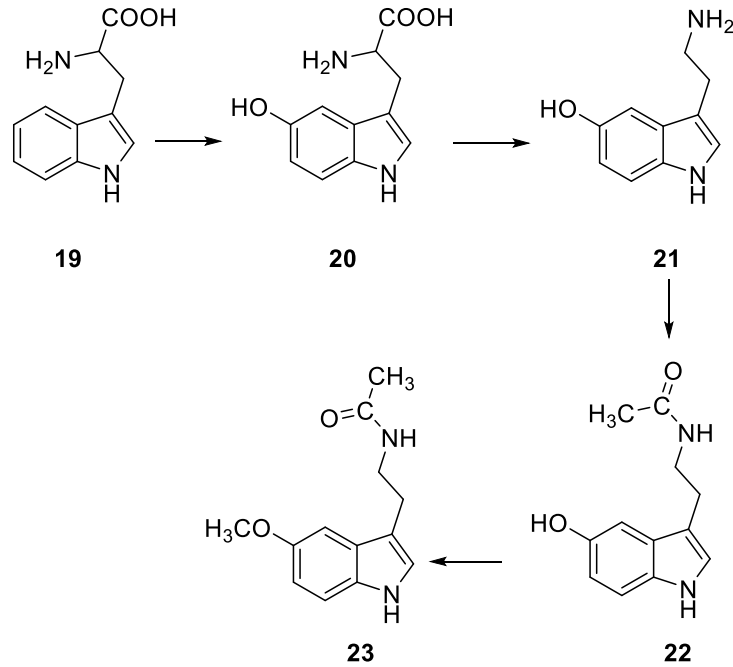
Doğadaki besinler içerisindeki antioksidan maddelere de bakıldığında indol türevi bileşiklerin oldukça önemli bir yere sahip olduğunu görülmektedir. Örneğin; brokoli, kabak ve karnabahar içerisinde bulunan indol-3-karbinol (**18**) oldukça yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir ve yapılan araştırmalar sonucunda bu maddenin özellikle göğüs ve prostat kanserini önlediği belirlenmiştir.<sup>8</sup>



Şekil 6. İndol-3-karbinol yapısı

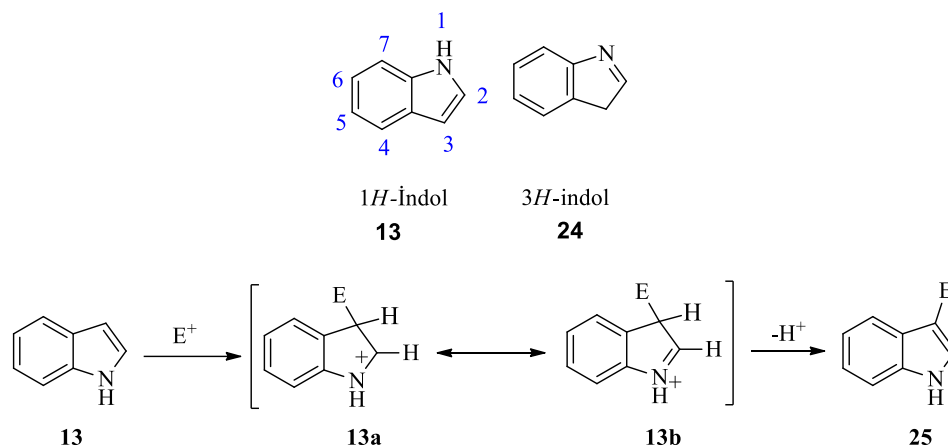
Ayrıca vücudumuzda doğal olarak sentezlenen melatonin (**23**) yapısında indol halkası bulunduran bir hormondur. Oldukça yüksek antioksidan aktiviteye sahip olan melatonin başta uykunun düzenlenmesi olmak üzere birçok fizyolojik olayda da etkilidir.<sup>9</sup> Kardiyovasküler sistemde,<sup>10</sup> sindirim sisteminde<sup>11</sup> ve özellikle de vücudun biyolojik ritminin düzenlenmesinde<sup>12,13</sup> görev alan önemli bir hormondur. Ayrıca beyin hücrelerinin yenilenmesinde ve korunmasında da etkili bir antioksidandır.<sup>14</sup> Bununla birlikte melatonin (**23**) hücreleri oksidatif strese koruyan, serbest radikal yakalama aktivitesi yüksek olan bir moleküldür.<sup>15</sup> Melatonin (**23**) biyosentezi beyindeki pineal bezde triptofan (**19**) ile başlar. Triptofan (**19**), triptofan-5-hidroksilaz enzimi tarafından 5-hidroksitriptofana (**20**), 5-hidroksitriptofan ise aromatik aminoasit-dekarboksilaz ile

serotonine (**21**), serotonin (**21**) ise arilalkilamin-*N*-tranferaz ile *N*-asetilserotonine (**22**) ve *N*-asetilserotonin (**22**) de hidroksiindol-*O*-metiltransferaz enzimi ile melatonine (**23**) dönüştürülür (Şekil 7).



Şekil 7. Melatonin biyosentezi

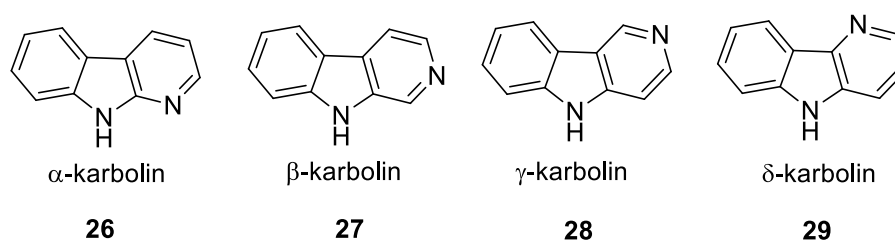
İndol bileşiği, benzer fonksiyonel gruba sahip heterohalkalı yapılardan, örneğin pirol halkası, farklı bir kimyasal reaktiviteye sahiptir. Bahsi geçen halkalı yapılardan farklı olarak indol halkası 3 numaralı karbon atomu üzerinden reaksiyon vermektedir. İndol halkasına ait azot atomu süstitüe olduğu veya olmadığı durumlarda da halkanın 3. konumu her zaman reaksiyonlara açık bir durumdadır. Bunun sebebi de benzen halkasına ait aromatikliğin reaksiyon esnasında korunduğu bir ara ürün oluşumuna dayanmaktadır. İndol halkası iki tautomerik formda bulunur. Bunlar enamin (*1H*-indol) ve imin (*3H*-indol) formlarıdır. Ayrıca indol halkasındaki 2. ve 3. karbonlar arasında yer alan  $\pi$ -bağı siklokatılma reaksiyonlarına imkân sağlayarak indol halkasına ayrı bir reaktivite sağlar (Şekil 8).<sup>16</sup>



Şekil 8. İndol izomerleri ve reaktivitesi

### 1.3. Karbolin Bileşikleri

Karbolin bileşikleri piridin ve pirol halkalarını aynı anda yapısında bulunduran ve piridin halkasının indol halkasına kondense olmasıyla oluşan önemli biyoaktif moleküllerdir.<sup>17</sup> Piridin halkasında yer alan azot atomunun konumuna göre karbolin bileşikleri  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - ve  $\delta$ -karbolin türevleri olmak üzere dört farklı konum izomerinden oluşmaktadır (Şekil 9).



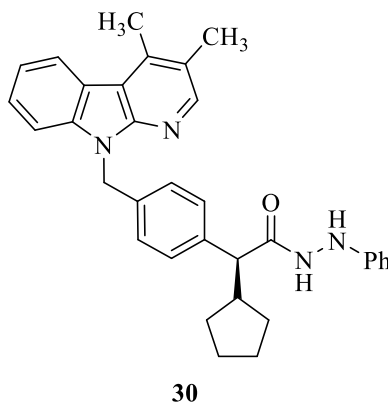
Şekil 9. Azot atomunun konumuna göre karbolin türevleri

Yapılan araştırmalar karbolin türevlerinin antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyel, anksiyolitik, antiviral, anti-HIV ve anti-Alzheimer gibi geniş spektrumlu biyolojik aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir.<sup>18</sup> Karbolin türevleri göstermiş oldukları bu çeşitli biyolojik aktiviteler dolayısıyla sentetik açıdan önem arz etmekte ve türevlerinin sentezlenmesi üzerine çalışmalar yoğunlaşmaktadır.

#### 1.3.1. $\alpha$ -Karbolin Bileşikleri

$\alpha$ -Karbolinler (26) indol halkasına kondense olmuş piridin halkasına ait azot atomunu  $\alpha$ -konumunda bulunduğu doğal alkaloidlerdir.  $\alpha$ -Karbolinler yapısında birden

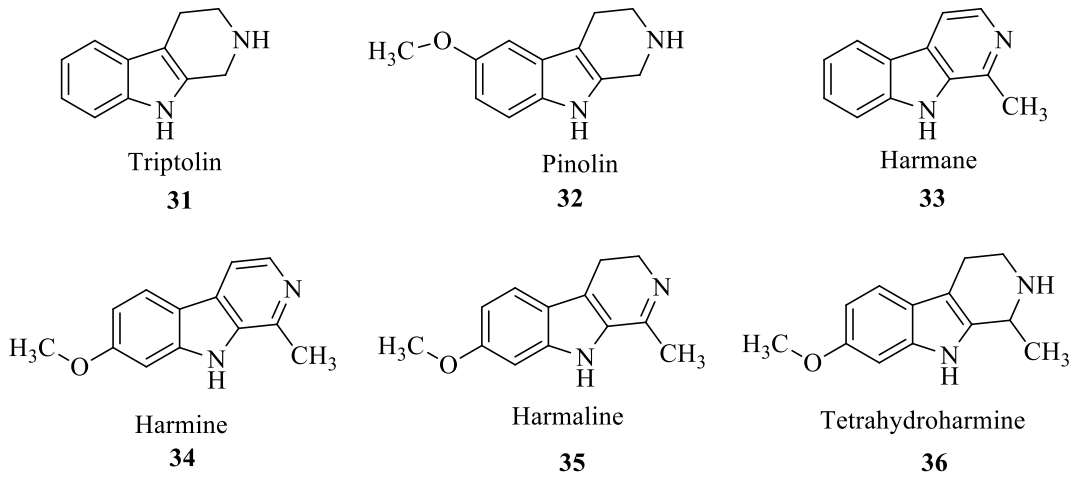
çok sayıda doğal alkaloid türevlerinin ve bunlara ait çeşitli biyolojik aktivite özellikleri literatürde bilinmektedir.<sup>19</sup> Yapılan çalışmalar vesilesi ile epilepsi, parkinson, anksiyete hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı literatürde rapor edilmiştir.<sup>20</sup> Ayrıca  $\alpha$ -karbolin türevlerine ait bazı bileşikler umut verici anti-aterosklerotik ajanlar olarak kabul edilmekte ve implitamide (**30**) türevi şu anda ABD'de kardiyak yetersizliğini tedavi etmek için potansiyel bir ilaç olarak klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (Şekil 10).<sup>17</sup>



Şekil 10. İmlitamide yapısı

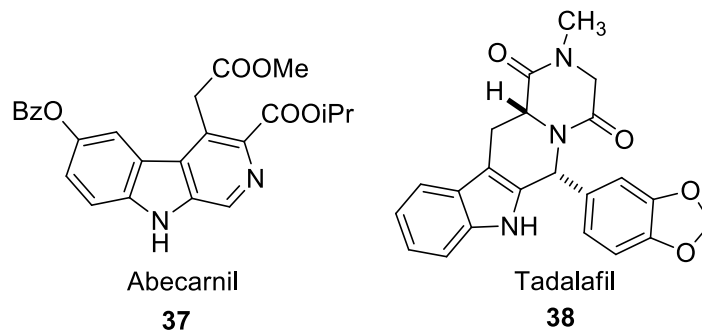
### 1.3.2. $\beta$ -karbolin Bileşikleri

$\beta$ -karbolin (**27**) indol halkasına kondense olmuş piridin halkasına ait azot atomunun  $\beta$ -konumunda bulunduran doğal alkaloidlerdir.  $\beta$ -karbolinler organik bir amindir ve iki farklı azot atomu içerir.<sup>21</sup> Dört farklı konum izomerine ve üç halkalı yapıya sahip olan karbolinlerin doğada en fazla bulunan izomeri pirido[3,4-*b*] indol olarak da bilinen  $\beta$ -karbolinlerdir (**27**). Bazı önemli  $\beta$ -karbolin türevleri; triptolin (**31**), pinoline (**32**), harmane (**33**), harmine (**34**), harmaline (**35**) ve tetrahydroharmine (**36**) molekülleridir.  $\beta$ -Karbolinler bitkilerde bulunan yaygın alkaloid türevlerinden birisidir. İlk kez Peganum harmala bitkisinden izole edilen  $\beta$ -karbolinler geçmişten günümüze Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde geleneksel olarak düşük ilacı olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Çin'in kuzey bölgesinde yüz yıllarca sıtma hastalığı ve sindirim sistemi kaynaklı kanser hastalıklarında kullanıldığı bilinmektedir.<sup>18</sup> Günümüzde ise  $\beta$ -karbolin alkaloidlerinin DNA'ya bağlanmak suretiyle antikanser ve antitümör aktiviteleri ile protein kinaz enzim inhibitör etkisi bilinmektedir. Bu şekilde bilinen biyoaktif  $\beta$ -karbolin türevlerinin en popüler olanları Harman (**33**) ve Harmine (**34**) bileşikleridir (Şekil 11).<sup>21-</sup>



Şekil 11. Bazı önemli  $\beta$ -karbolin türevleri

Bir başka biyoaktif  $\beta$ -karbolin alkaloid türevi olan Tadalafil (**38**) erektil disfonksiyonluğu tedavisinde, Abecarnil (**37**) ise biyolojik olarak göstermiş olduğu sedatif-anksiyatif özellikleri dolayısıyla merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisi için klinik olarak kullanılmaktadır (Şekil 12).<sup>24</sup> Bu sebeple karbolinler içerisinde önemli bir yere sahip olan  $\beta$ -karbolin türevlerinin biyolojik özellikleri farmakogların ilgisini yoğun bir biçimde çektiği için  $\beta$ -karbolin türevleri üzerine yapılan aktivite araştırmaları son yıllarda yoğunlaşmış durumdadır.<sup>25,26</sup>

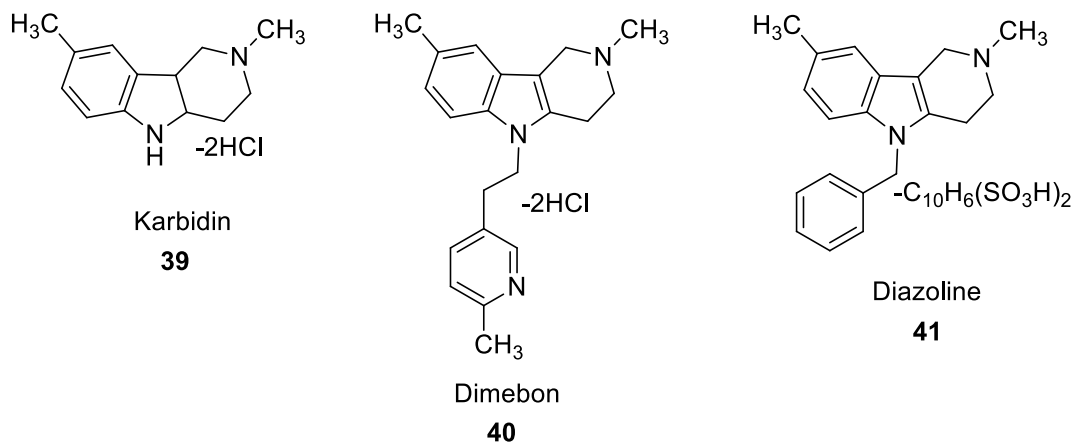


Şekil 12. Abecarnil ve Tadalafil yapısı

### 1.3.3. $\gamma$ -Karbolin Bileşikleri

$\gamma$ -Karbolin (**28**) indol halkasına kondense olmuş piridin halkasının azot atomunun  $\gamma$ -konumunda olduğu doğal alkaloidlerdir.  $\gamma$ -Karbolin (**28**) türevleri göstermiş oldukları geniş biyolojik aktiviteleri nedeniyle literatürde bilinen birçok ilacın yapısında bulunmaktadır. Bu sebepten ötürü  $\gamma$ -karbolin türevleri farmasotik, organik ve tıbbi kimyada giderek artan bir ilgiye sahiptir. Sakinleştirici özelliği olan nöroleptik karbidin (karbidinyum) (**39**), alerjik reaksiyonların giderilmesinde ve belirtilerin giderilmesinde

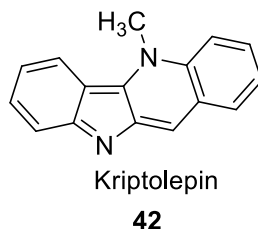
kullanılan yani antihistaminik bir ilaç olan dimebon (40) ve diazolin (41)  $\gamma$ -karbolin sınıfına ait farmasotik ilaçlara örnek verilebilir. Ayrıca dimebon (40) adlı ilacın hafif ve orta derecedeki Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanıldığı da bilinmektedir.<sup>27</sup>



Şekil 13. Yapısında  $\gamma$ -karbolin bulunduran bazı moleküller

### 1.3.4. $\delta$ -Karbolin Bileşikleri

$\delta$ -Karbolin (29) indol halkasına kondense olmuş piridin halkasına ait azot atomununun  $\delta$ -konumunda bulunduğu doğal alkaloidlerdir.  $\delta$ -Karbolin türevleri karbolin türevleri içerisinde nispeten daha az bilinen izomerlerdir.  $\delta$ -Karbolin türevlerine ait bilinen literatürde bazı biyolojik aktivite bilgisi rapor edilmiştir. Bunlardan piridin halkasında alkil ve aril grupları içeren  $\delta$ -karbolin türevlerine ait orta derecede anti-tümör aktivite gösterdiği bilinmektedir.<sup>28</sup> Ayrıca anti-muskarinik, antibakteriyel ve antiviral aktiviteler de gösterdiği literatürde rapor edilmiş, cilt kanserine neden olan hücrelere ve akciğer kanseri hücrelerine karşı kriptolepin (42) türevinin sitotoksik etkisinin olduğu bilinmektedir.<sup>28-30</sup>

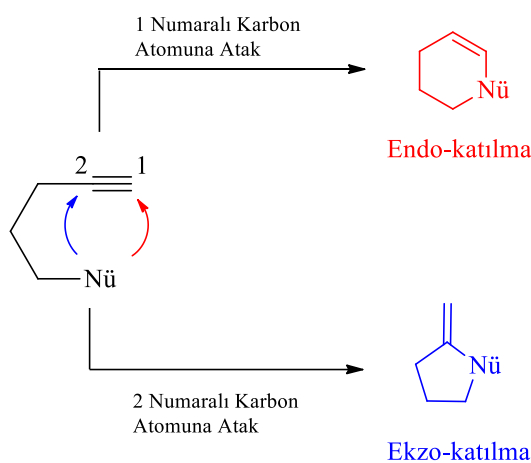


Şekil 14. Kriptolepin yapısı

### 1.4. Alkin Halkalaşma Reaksiyonları

Alkinler sp hibritleşmiş karbon atomları arasında üçlü bağ içeren organik bileşiklerdir. Yapılarında bulundurmuş oldukları elektronca zengin çoklu bağ bölgeleri

vesilesi ile çeşitli reaksiyon vermeye yatkın fonksiyonel gruplardır. Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları alkin fonksiyonel gruplarının gerçekleştirmiş oldukları reaksiyonlara verilebilecek önemli örneklerden birisidir. Bununla beraber alkin fonksiyonel grupları çeşitli metal katalizörleri ile yapmış oldukları kompleksleşme reaksiyonları veya allen izomerizasyon durumları vesilesi ile de ayrıca elektrofilik halkalaşma reaksiyonları vermektedirler. Alkinlerin gerçekleştirmiş oldukları molekül içi elektrofilik halkalaşma reaksiyonları son zamanlarda çeşitli heterohalkalı yapıların sentezlenmesinde kullanılan ve araştırmaların üzerine yoğunlaştığı çalışmalar arasında yer almaktadır. Bu tarz halkalaşma reaksiyonlarında alkin fonksiyonel gruplarının aktivasyonu sonrasında molekül içi bir nükleofilin üçlü bağa katılmasıyla halkalaşma reaksiyonları gerçekleşmektedir. Nükleofilik atak yapan atom grubu bir heteroatom olması durumunda heterohalkalı moleküllerin sentezlenmesi alkin halkalaşma reaksiyonları vesilesi ile gerçekleştirilebilmektedir. Katılma sonucunda oluşan halkalaşmalarda halkanın kaç karbonlu olacağı kullanılan açık zincirli yapının karbon sayısına ve nükleofilin atak ettiği üçlü bağ karbonuna bağlıdır. Kapanma nükleofilin atak edeceği karbone göre iki farklı şekilde gerçekleşebilir.<sup>31</sup>

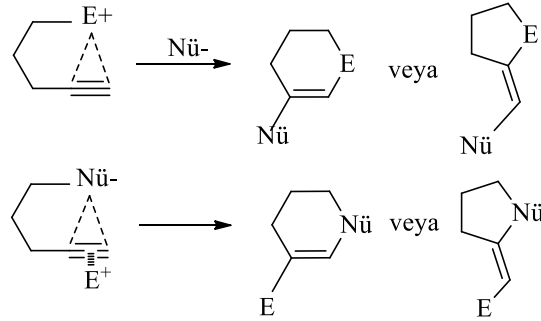


Şekil 15. Nükleofilin atak ettiği alkin halkalaşma reaksiyonları

Yukarıdaki şekilde de görüleceği gibi nükleofil 1 numaralı karbone atak ederse oluşan çift bağ halka içinde kalır ve katılma *endo*-katılma olarak isimlendirilir. Diğer taraftan, nükleofil 2 numaralı karbon atomuna atak ederse çift bağ halka dışında kalır ve katılma *ekzo*-katılma olarak isimlendirilir.<sup>31</sup>

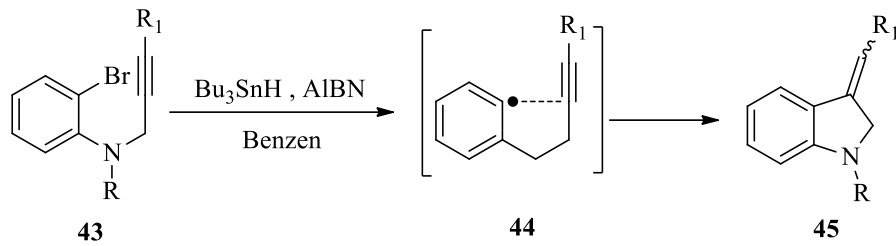
Alkin halkalaşma reaksiyonları bir nükleofil tarafından başlatılabileceği gibi bir elektrofili oluşumu ile de başlatılabilir. Nükleofilik kapanma ile genellikle üçlü bağın

metal tuzları ya da farklı elektrofiller ile aktif hale getirilmesi gerekmektedir. Fakat elektrofilik kapanmada, halkalaşma direkt bir elektrofilin üçlü bağa koordinasyonu ile başlar ve ardından bir nükleofil saldırısı ile halkalaşma tamamlanır.<sup>31</sup>



Şekil 16. Elektrofilik alkin halkalaşma reaksiyonları

Alkin halkalaşması ile heterohalkalaşma reaksiyonlarına farklı bir örnek olarak alkinlerin radikalik halkalaşma reaksiyonları da örnek verilebilir. Bir başlatıcı yardımı ile oluşturulan radikalik karbon atomları bir nükleofil gibi davranarak halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirilebilir. Ancak bu durumda heteroatomun zincir içerisinde bir konumda bulunması gerekmektedir. Şekil 17’de gösterilen o-bromoanilin azot atomuna propargil grubunun yerleştirilmesiyle elde edilen **43** numaralı başlangıç bileşiğine ait aril radikali Bu<sub>3</sub>SnH (tribütil-stanne)/AIBN aracılığı ile oluşturulduktan sonra aril radikali üçlü bağa katılarak **45** numaralı 5 üyeli kinetik kontrollü ürünü oluşturur.<sup>32</sup> Burada altılı halkanın oluşmaması ancak geçiş kompleksine ait enerji ile açıklanmaktadır.<sup>33</sup>

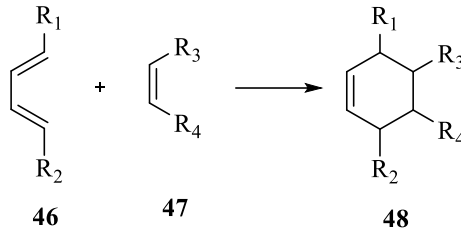


Şekil 17. Radikalik halkalaşma reaksiyonu

### 1.5. Diels-Alder Reaksiyonu

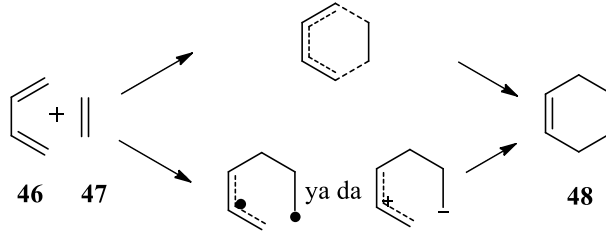
Perisiklik reaksiyonlar 5 ana başlık altında toplanmaktadır.<sup>34,35</sup> Bunlar; siklokatalma, elektrosiklik katılma, sigmatropik yer değiştirme, şelatropik ve ene reaksiyonlarıdır.<sup>31,36</sup> Siklokatalma reaksiyonları, perisiklik reaksiyonlar içerisinde oldukça sık karşılaşılan ve halkalı yapıların sentezinde başarılı bir şekilde uygulanabilen sentetik bir metottur. Diels-Alder reaksiyonları da siklokatalma reaksiyonlarının

içerisinde en çok uygulama alanı bulan reaksiyon çeşitlerinden birisidir. Diels-Alder reaksiyonlarında konjuge bir dien, ikili veya üçlü bağ içeren dienofil ile reaksiyona girerek  $\pi$  bağlarının yer değiştirmesi ile yeni iki  $\sigma$  ve bir  $\pi$  bağını oluşturur. Bu reaksiyon sonrasında da siklokatılma ürünü olarak adlandırılan altı üyeli yeni bir halkalı yapı oluşur.



Şekil 18. Siklokatılma reaksiyonu

1928 yılında ilk kez Otto Diels ve Kurt Alder tarafından ortaya koyulan bu yöntemde, dien molekülüne ait 4 adet  $\pi$  elektronu ile dienofil molekülüne ait 2 adet  $\pi$  elektronu halkalaşma basamağında rol aldığından Diels-Alder özel ismi ile bilinen [4+2] siklokatılma reaksiyonu olarak adlandırılır. (Şekil 19).<sup>37</sup> Diels-Alder reaksiyonu geniş bir uygulama alanına sahip olması durumu ile hem sentetik kimya hem de teorik kimya açısından oldukça önemli yere sahiptir.



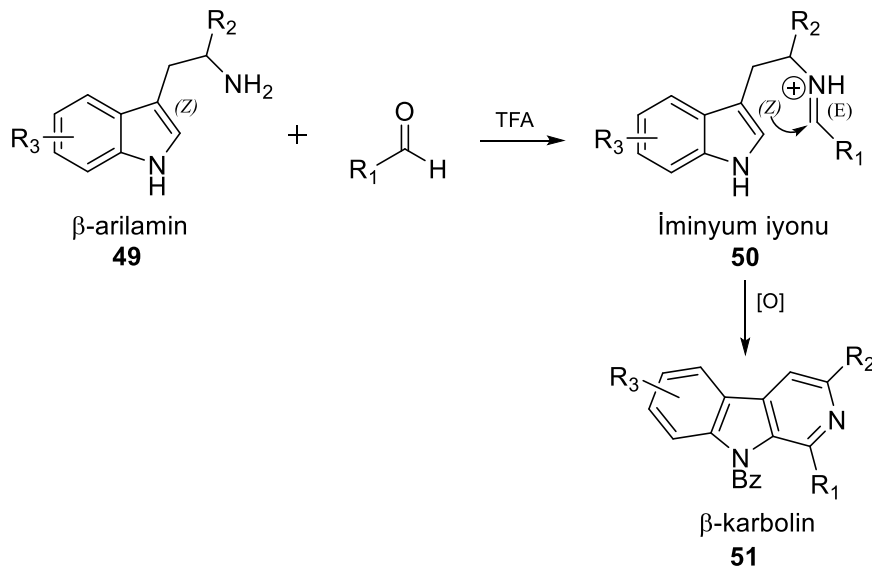
Şekil 19. Diels-Alder Reaksiyonu

Diels-Alder reaksiyonlarının bir alt üyesi ise hetero-Diels-Alder reaksiyonlarıdır. Hetero-Diels-Alder reaksiyonlarında reaksiyona katılan  $\pi$  sistemine ait atomlardan bir tanesi oksijen veya azot gibi bir heteroatom olması durumunda ise reaksiyon hetero-Diels-Alder reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Bu vesile ile hetero-Diels-Alder reaksiyonu uygulanarak heterohalkalı moleküllerin sentezlenmesi mümkün olmaktadır.<sup>37</sup>

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

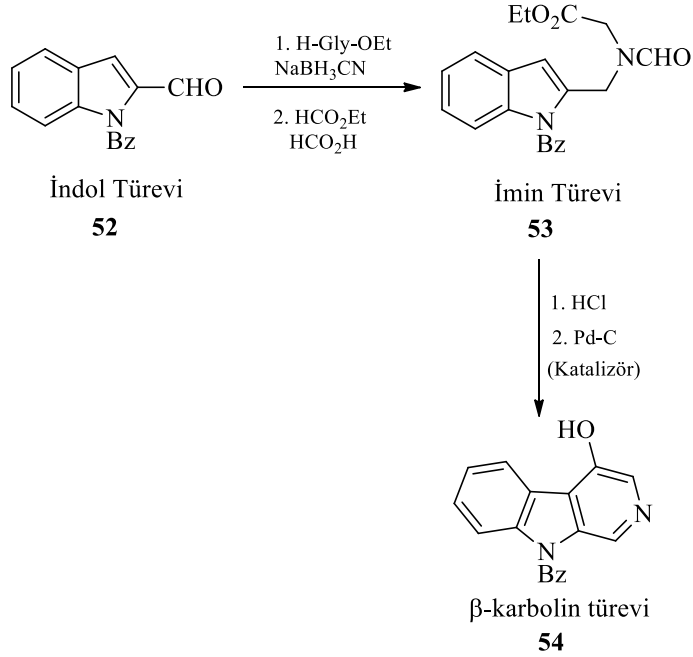
### 2.1. $\beta$ -karbolin Sentezi

Karbolin türevlerinin sentezlenmesi üzerine literatürde bazı çalışmalar yapılmıştır. Göstermiş olduğu biyolojik ve medikal aktivite çeşitliliği sebebi ile yapılan çalışmalar daha yoğun olarak  $\beta$ -karbolin türevleri üzerine yoğunlaşmıştır. 1911 yılında keşfedilen Pictet-Spengler Reaksiyonu karbolin türevlerinin sentezi için bilinen en eski yöntemlerden birisidir. Bu yöntemde **49** numaralı *beta*-arilamin ile bir aldehit molekülünün trifloroasetik asit içerisinde kondenzasyon reaksiyonuna dayanmaktadır. İlgili reaksiyon sonucunda da elde edilen iminyum iyonunun oksidatif nükleofilik halkalaşma reaksiyonu vesilesi ile  $\beta$ -karbolin türevi elde edilmektedir (Şekil 20).<sup>22,23,38-40</sup>



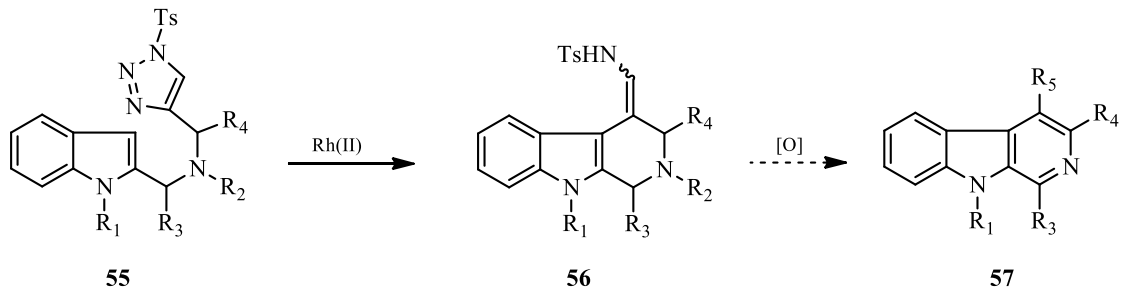
Şekil 20. Pictet-Spengler Reaksiyonu ile  $\beta$ -karbolin sentezi

Bir başka  $\beta$ -karbolin sentez metodunda ise Suzuki ve grubunun 1997’de yaptığı çalışmada **52** numaralı indol türevinden çıkılarak sentezlenen **53** numaralı bileşikler üzerinden gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonu ile hidro- $\beta$ -karbolin türevleri elde edilmekte ve sonrasında gerçekleştirilen paladyum katalizörü varlığında yükseltgenme reaksiyonuna ile  $\beta$ -karbolin türevleri elde etmişlerdir (Şekil 21).<sup>29</sup>



Şekil 21. Suzuki ve Grubunun yaptığı β-karbolin sentezi

2017 yılında yapılan bir başka çalışmada, Shang ve grubu tetrahidro-β-karbolin türevlerinin sentezini indol halkası ile triazol halkasının rodyum tuzları katalizörlüğünde molekül içi (intramoleküler) halkalaşma reaksiyonları sonucu elde etmeyi başarmışlardır. Yapılan bu çalışma ile sentezlenen tetrahidro-β-karbolin türevlerinin de birer karbolin öncüsü olduğunu ve bilinen yükseltgeme reaksiyonları ile gerektiğinde karbolin türevlerine dönüştürülebileneceğini belirtmişlerdir (Şekil 22).<sup>41</sup>

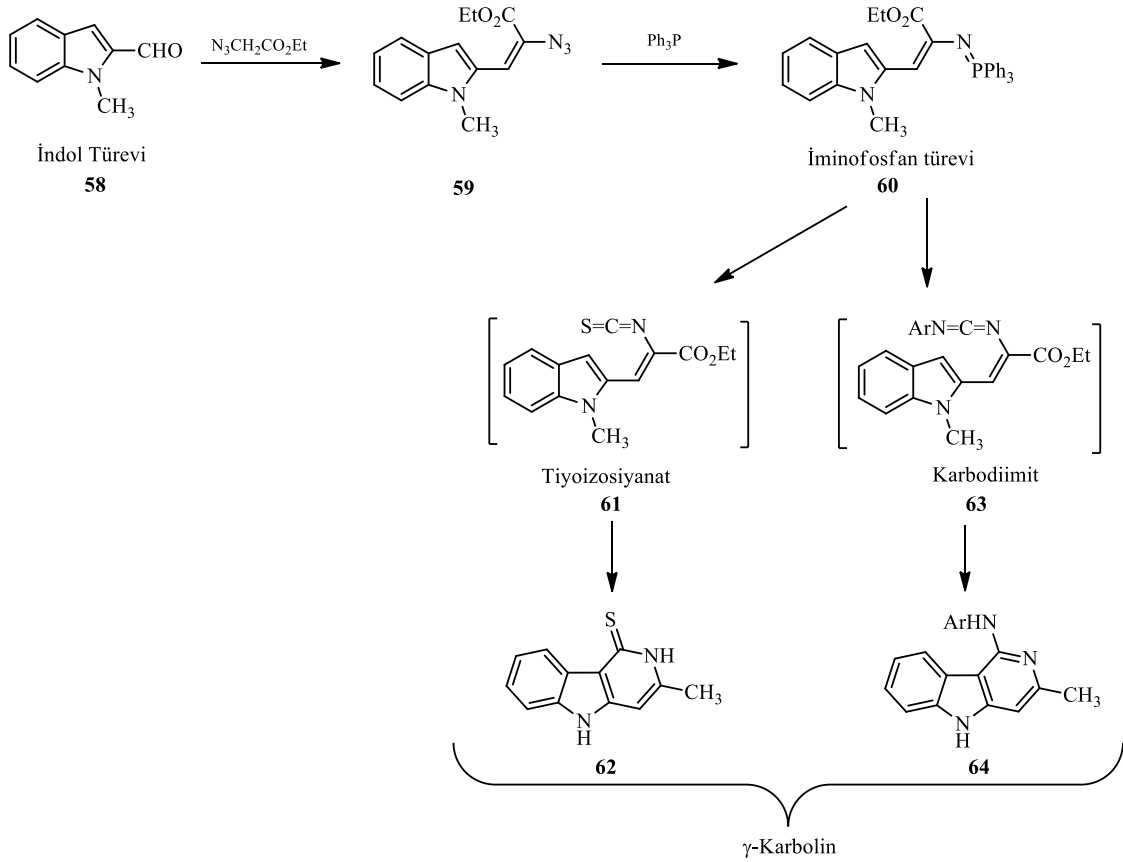


Şekil 22. Shang ve grubunun yaptığı β-karbolin sentezi

## 2.2. γ-Karbolin Sentezi

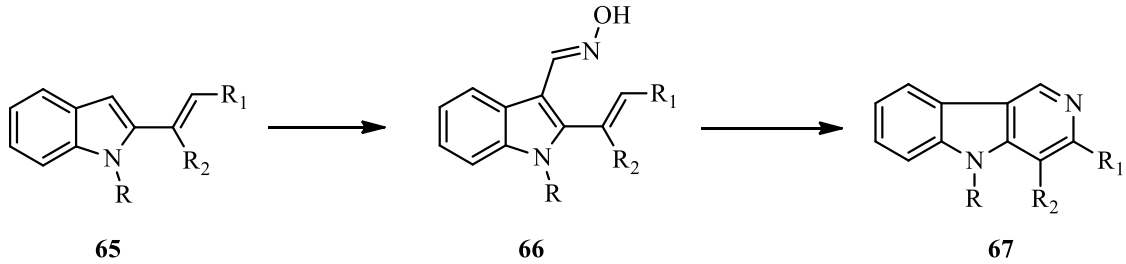
1988’ de Fresnada ve grubunun γ-karbolin türevlerinin sentezi üzerine yaptığı çalışmada **58** numaralı indol türevinden çıkış yapılarak bazik ortamda **59** numaralı kondenzasyon ürünü elde edilmiştir. Daha sonra aza-Wittig reaksiyonu üzerinden **61** ve

**63** numaralı ara ürünler oluşturulmuş ardından da ilgili bileşikler elektrofilik halkalaşma reaksiyonuna tabi tutularak ilgili  $\gamma$ -karbolin türevleri elde edilmiştir.<sup>42</sup>



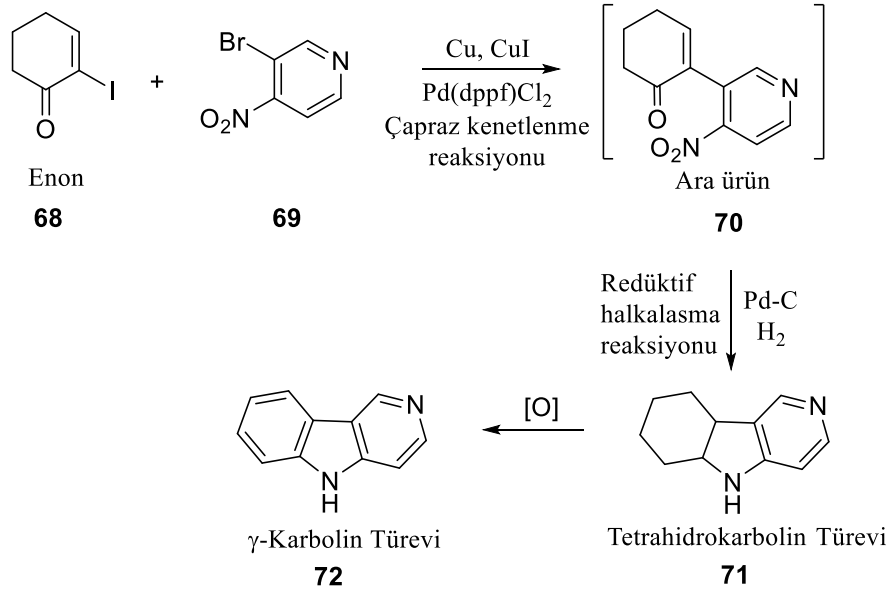
Şekil 23. Fresno da ve grubunun yaptığı  $\gamma$ -karbolin sentezi

2016 yılında yapılan bir çalışmada ise Kusrkar ve grubu  $\gamma$ -karbolin türevlerini indol-2-karbaldehitten başlamak sureti ile elde edilen **65** numaralı Wittig ürününü elde etmişlerdir. Ardından da gerçekleştirilen Vilsmeier-Haack formilleme reaksiyonu ile oluşturulan indol-3-karbaldehit türevi üzerinden **66** numaralı indol-3-karbaldoxim bileşiğini sentezlemişlerdir. Akabinde gerçekleştirilen termal halkalaşma reaksiyonu ile de  $\gamma$ -karbolin türevlerini sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Şekil 24).<sup>43</sup>



Şekil 24. Kusrkar ve grubunun yaptığı  $\gamma$ -karbolin sentezi

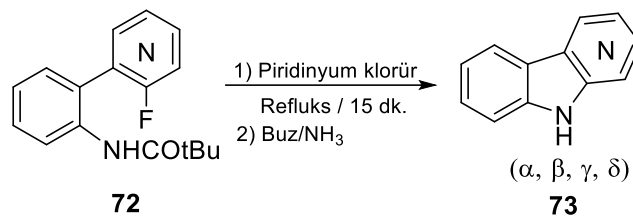
Banwell ve Grubu tarafından 2017 yapılan bir başka çalışmada ise **68** numaralı enon türevinden çıkış yaparak paladyum ve bakır katalizörlüğünde ve çapraz kenetlenme reaksiyon şartlarında **70** numaralı ara ürünü oluşturmuşlardır. Ardından da ilgili ara ürünü redüktif halkalaşma reaksiyonu ile tetrahidrokarbolin türevine dönüştürmüşlerdir. Yine paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilen oksidatif aromatikleşme (oksidasyon) reaksiyonu sonucu  $\gamma$ -karbolin **72** türevini sentezlemişlerdir.<sup>44</sup>



Şekil 25. Banwell ve Grubunun yaptığı  $\gamma$ -karbolin sentezi

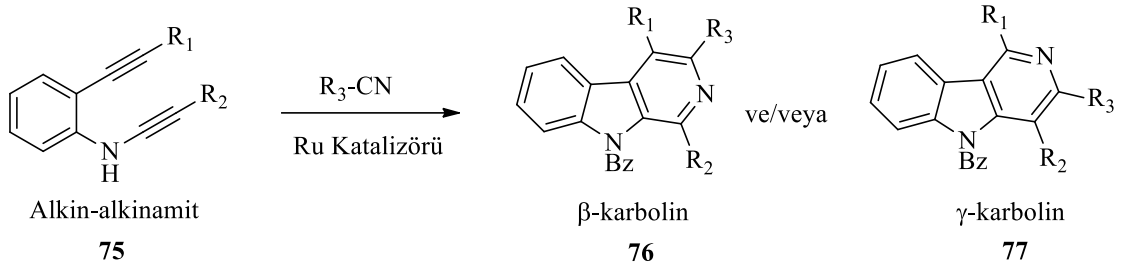
### 2.3. $\beta$ -Karbolin ve $\gamma$ -Karbolin Sentezi için Ortak Metot

Rocca ve arkadaşlarının 1993 yılında yapmış oldukları bir çalışmada piridin halkası üzerindeki flor atomunun bulunduğu konumdan sübstitüe edilme sureti ile halkalaşması, N-(2'-floro-[1,1'-bifenil]-2-il)pivalamid ve reflux koşulları altında piridinyum klorür ile reaksiyonu sonucu dört ana karbolin türevlerini de sentezlemeyi başarmışlardır.<sup>45</sup>



Şekil 26.  $\alpha$ -Karbolin,  $\beta$ -karbolin,  $\gamma$ -karbolin ya da  $\delta$ -karbolin sentezi için ortak metot

2011 yılında Witulski ve grubunun yaptığı bir çalışmada bir alkin-alkinamitten çıkış yapılarak nitril bileşiklerinin varlığında ve Rutenyum metali katalizörlüğünde  $\beta$ -karbolin ve  $\gamma$ -karbolin türevi sentezlemeyi başarmışlardır.<sup>46</sup>



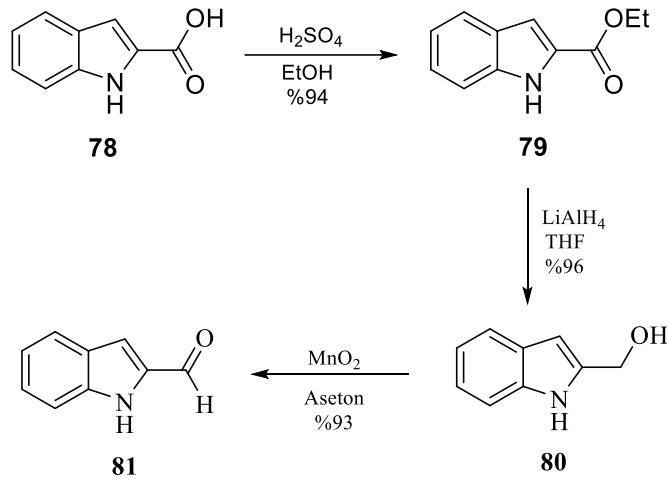
Şekil 27.  $\beta$ -Karbolin veya  $\gamma$ -karbolin sentezi için ortak metot

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Deneysel Kısım

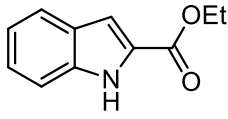
Deneysel işlemlerde kullanılan tüm reaktifler Sigma-Aldrich, Merck ve ACROS'tan satın alınmış ve ileri saflaştırma teknikleri uygulanmadan kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (İTK), Merck'ten satın alınan Kieselgel F-254, önceden kaplanmış alüminyum levha İTK plakaları ile gerçekleştirilmiştir. İTK tabakalarının görüntülenmesi bir ultraviyole lamba altında 254 nm ve 366 nm dalga boyuna sahip ışıklar ile gerçekleştirilmiştir. Kolon kromatografisi silika jel (60 ve 230-400 mesh) ile gerçekleştirilmiştir. HRMS verileri Agilent Technologies, 6224 TOF LC/MS-T1200 Serisi tarafından elektrosprey tekniği uygulanarak alınmıştır. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları, CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-*d*<sub>6</sub> içinde bir Bruker Instrument Avance Series-Spectrospin DPX-400 Ultrashield cihazı ile kaydedilmiştir. Kimyasal kaymalar, dâhili referans olan TMS'den (trimetilsilan) aşağı alanda milyonda bir (ppm) olarak rapor edilmiştir. Çözücü içerisindeki absorpsiyon spektrumları, Shimadzu UV-3600 Plus UV-Vis-NIR spektrofotometresi kullanılarak elde edilmiştir. Floresan spektrumları ise Agilent Cary Eclipse floresan spektrofotometresi vasıtası ile belirlenmiştir.

#### 3.1.1. İndol-2-karbaldehit Sentezlenmesi



Şekil 28. İndol-2-karbaldehit sentez şeması

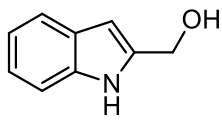
### 3.1.1.1. Etil-1*H*-indol-2-karboksilat (79) Sentezi<sup>47</sup>



3 g (18.61 mmol) indol-2-karboksilik asit (**78**) kuru etanol (50 mL) içerisinde çözülür. Üzerine 3 damla konsantre sülfürik asit ilave edilir. Elde edilen çözelti kaynama sıcaklığında 1 gece kaynatılır.

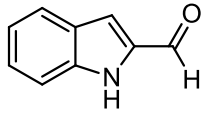
Reaksiyon ince tabaka kromatografisi (İTK) ile kontrol edilir. Reaksiyonun bittiği tespit edildikten sonra etanol çözücüsü uzaklaştırılır. Elde edilen karışıma 50 mL doygun NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilir ve etil asetat ile ekstrakte edilir (3 × 30 mL). Elde edilen organik fazlar birleştirilir ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra yoğunlaştırılarak etil-1*H*-indol-2-karboksilat (**79**) beyaz katı olarak elde edilir (3.31 g, %94).<sup>48</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.0, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.6, 134.4, 133.5, 124.9, 122.8, 120.1, 118.3, 109.4, 106.3, 58.6, 11.9.

### 3.1.1.2. 1*H*-indol-2-ilmetanol (80) Sentezi<sup>47</sup>



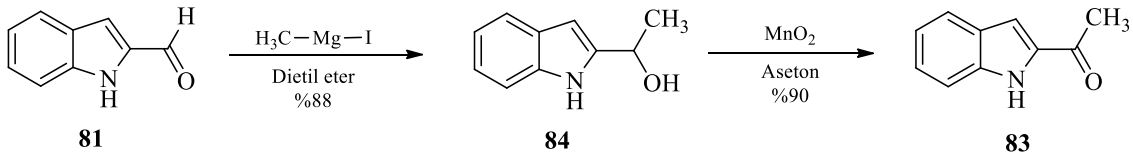
40 mL THF içerisinde 3.4 g (17.97 mmol) etil-1*H*-indol-2-karboksilat (**79**) çözülür ve buz banyosu yardımı ile soğutulur. Üzerine 1.37 g (36 mmol) LiAlH<sub>4</sub> gaz çıkışı kontrol edilerek yavaş yavaş ilave edilir. Elde edile karışım 1 saat buz banyosunda karıştırılır. Ardından buz banyosu kaldırılarak oda sıcaklığında 1 saat daha karıştırılır. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından doygun NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi kontrollü bir şekilde reaksiyon ortamına ilave edilir. Elde edilen karışım EtOAc (3 × 25 mL) ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik fazlar birleştirilir ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra yoğunlaştırılarak 1*H*-indol-2-ilmetanol (**80**) beyaz bir katı olarak elde edilir (2.54 g, %96).<sup>49</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 7.50 (bd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 7.8, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6, 136.4, 128.0, 122.2, 120.7, 120.0, 111.1, 100.6, 58.5.

### 3.1.1.3. 1*H*-indol-2-karboksaldehit (**81**) Sentezi<sup>47</sup>



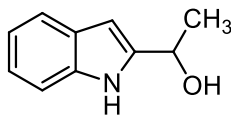
2.46 g (16.7 mmol) 1*H*-indol-2-ilmolan (**80**) 50 mL aseton içerisinde çözülür. Reaksiyon ortamına bir miktar moleküler sieve (4Å) ilave edilir. Üzerine 14.52 g MnO<sub>2</sub> (167 mmol) eklenir. Elde edilen karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırılır. İTK ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra reaksiyon karışımı *celite* üzerinden vakum yardımı ile süzülür ve bir miktar aseton ile yıkanır. Elde edilen çözelti konsantre edilerek beyaz katı olarak 1*H*-indol-2-karboksaldehit (**81**) elde edilir. (2.26 g, %93).<sup>50</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.85 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.1, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.1, 138.0, 136.0, 127.4, 123.4, 121.3, 114.9, 112.5.

### 3.1.2. 2-Asetilindol Sentezi



Şekil 29. 2-Asetilindol sentez şeması

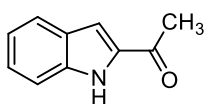
#### 3.1.2.1. 1-(1*H*-indol-2-il)etan-1-ol (**84**) Sentezi<sup>51</sup>



Etüvde kurutulmuş 100 mL dibi yuvarlak reaksiyon balonuna 0.2 g magnezyum şerit konur. Üzerine birkaç parça iyot kristali eklenir. Reaksiyon balonu üzerine 100 mL'lik damlatma hunisi yerleştirilir ve içerisine 15 mL kuru eter içerisinde çözülmüş 0.5 mL (6.20 mmol) metil iyodür konur. Damlatma hunisinde elde edilen çözeltiden 4-5 mL reaksiyon ortamına ilave edilerek Grignard bileşik oluşum reaksiyonu başlatılır. Reaksiyon ortamında durum gözlenerek damlatma hunisi içerisindeki bütün çözelti damla damla ilave edilir. Reaksiyon 15 dk kaynatılır. Grignard bileşik oluşum reaksiyonu tamamlandıktan sonra üzerine reaksiyon balonu buz banyosuna koyarak soğutulur. Reaksiyon balonu üzerine başka bir yerde hazırlanmış 15 mL kuru eter içerisinde 400 mg (2.07 mmol) 1*H*-indol-2-karboksaldehit (**81**) çözeltisi damla damla ilave edilir. Tüm çözelti ilave edildikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında 30 dk karıştırılır. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile tespit

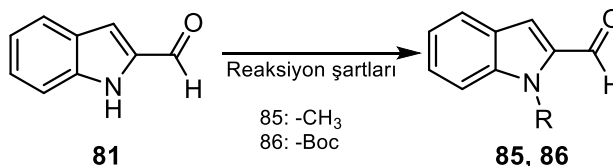
edildikten sonra reaksiyon balonu tekrar buz banyosuna alınarak üzerine 30 mL %25'lik  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi kontrollü bir şekilde ilave edilir. Elde edilen karışım ayırma hunisine alınarak üzerine su (50 mL) eklenir ve eter ( $3 \times 30$  mL) ile ekstrakte edilir, silika jel üzerinden hekzan-etil asetat (10:1) ile kolon kromatografisine tabi tutulur. 1-(1*H*-indol-2-il)etan-1-ol (**84**) viskoz bir sıvı olarak elde edilir (290 mg, %88).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.92 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.29 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 1.48 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  145.0, 136.4, 128.3, 120.8, 120.0, 119.0, 111.5, 97.1, 63.2, 24.2

### 3.1.2.2. 1-(1*H*-indol-2-il)etan-1-on (**83**) Sentezi<sup>52</sup>



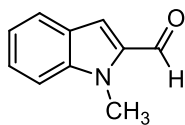
200 mg (1.22 mmol) 1-(1*H*-indol-2-il)etan-1-ol (**84**) aseton içerisinde çözülür ve üzerine bir miktar moleküler sieve eklenir. Elde edilen karışıma 1.06 g (12.20 mmol)  $\text{MnO}_2$  eklenerek elde edilen karışım bir gece kaynatılır. İTK ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra reaksiyon karışımı *celite* üzerinden vakum yardımı ile süzülür ve bir miktar aseton ile yıkanır. Elde edilen çözelti konsantre edilerek beyaz katı olarak 1-(1*H*-indol-2-il)etan-1-on (**83**) elde edilir. (175 mg, %90).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11.73 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.1, 7.1$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.55 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  190.7, 138.2, 136.1, 127.4, 125.9, 123.1, 120.6, 113.2, 110.0, 26.6

### 3.1.3 İndol-2-karbaldehit Koruma Reaksiyonları



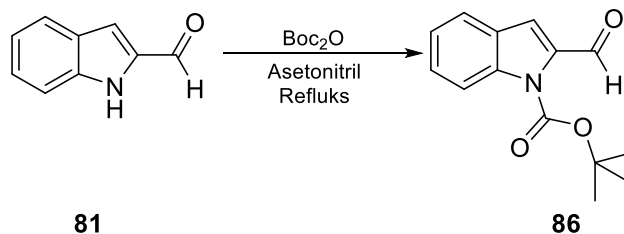
Şekil 30. İndol-2-karbaldehit koruma reaksiyonu sentez şeması

### 3.1.3.1. 1-metil-1*H*-indol-2-karbaldehit (**85**) Sentezi



1 eq. 1*H*-indol-2-karbonsaldehyd (**81**) bir balona alınıp 10 mL DMF içerisinde çözülür. Elde edilen karışım buz banyosu üzerine konur. Üzerine 4 eq. NaH kademeli olarak yavaş yavaş ilave edilir. Bu esnada gaz çıkışı kontrol edilir. Reaksiyon karışımı İTK ile kontrol edilerek tüm başlangıç bileşiğinin reaksiyona girdiği belirlenir. Ardından elde edilen karışım üzerine 2 eq. MeI bileşiği ve 0.1 mL piridin ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılarak İTK yardımı ile takip edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra üzerine 50 mL su ilave edilerek EtOAc ile ekstrakte (3 × 30 mL) edilir. Brine çözeltisi ile yıkandıktan sonra organik fazlar bileştirilerek çözücüsü uzaklaştırılır. Elde edile karışım Hekzan-EtOAc (3:1) çözücü sistemi ile kolon kromatografisine tabi tutularak metil grubu ile korunmuş 1-metil-1*H*-indol-2-karbaldehyd (**85**) türevi %82 verimle elde edilir. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 3.87 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.4, 139.4, 137.9, 125.3, 124.1, 123.0, 122.0, 118.0, 109.9, 33.7.

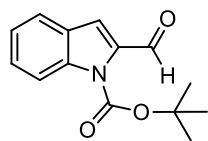
### 3.1.4. *tert*-Butiloksikarbonil (Boc) Koruma Reaksiyonları



Şekil 31. Boc-Koruma grubu takılma sentez şeması

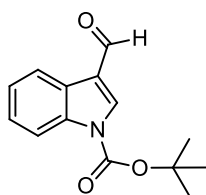
1 eq. aldehit molekülü bir balonda 5 mL kuru asetonitril ile çözülür. Üzerine 2 eq. Boc<sub>2</sub>O ve 0.1 mL piridin ilave edilir. Elde edilen karışım kaynatılarak İTK ile reaksiyon takip edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra üzerine su eklenir ve EtOAc ile ekstrakte (3 × 30 mL) edilir. Brine çözeltisi ile yıkandıktan sonra organik fazlar bileştirilerek çözücüsü uzaklaştırılır. Elde edile karışım uygun oranlarda hekzan-etil asetat ile kolon kromatografisine tabi tutularak –Boc grubu ile korunmuş aldehit türevi elde edilir.

### 3.1.4.1. *tert*-Butil 2-formil-1H-indol-1-karboksilat (86) Sentezi<sup>53</sup>



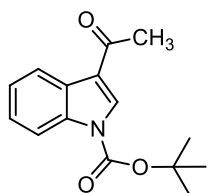
İlgili bileşik –Boc koruma grubu bağlamak için genel sentez prosedürüne göre sentezlenmiştir. Kolon çözücü sistemi: Hekzan-EtOAc (3:1). Verim: %82. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.45 (s, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 1.73 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  184.2, 149.9, 137.9, 137.9, 128.2, 127.5, 123.8, 123.2, 116.4, 116.1, 85.6, 28.2.

### 3.1.4.2. *tert*-Butil 3-formil-1H-indol-1-karboksilat (87) Sentezi<sup>54</sup>



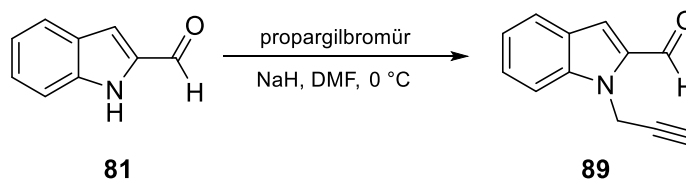
İndol-3-karboksilik asite –Boc koruma grubu bağlamak için genel sentez prosedürüne göre sentezlenmiştir. Kolon çözücü sistemi: Hekzan-EtOAc (3:1). Verim: %87. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.12 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 1.73 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  185.8, 148.8, 136.5, 136.0, 126.1, 126.1, 124.6, 122.2, 121.6, 115.2, 85.7, 28.1.

### 3.1.4.3. *tert*-Butil-3-asetil-1H-indol-1-karboksilat (88) Sentezi<sup>55</sup>



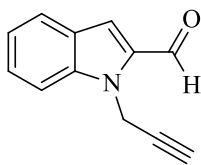
İlgili bileşik –Boc koruma grubu bağlamak için genel sentez prosedürüne göre sentezlenmiştir. Kolon çözücü sistemi: Hekzan-EtOAc (5:1). Verim: %90. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.39 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.74 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  194.0, 149.2, 135.6, 132.4, 127.4, 125.5, 124.4, 122.7, 120.7, 115.0, 85.4, 28.1, 27.7.

### 3.1.5. Propargil Sübstitüsyon Reaksiyonu



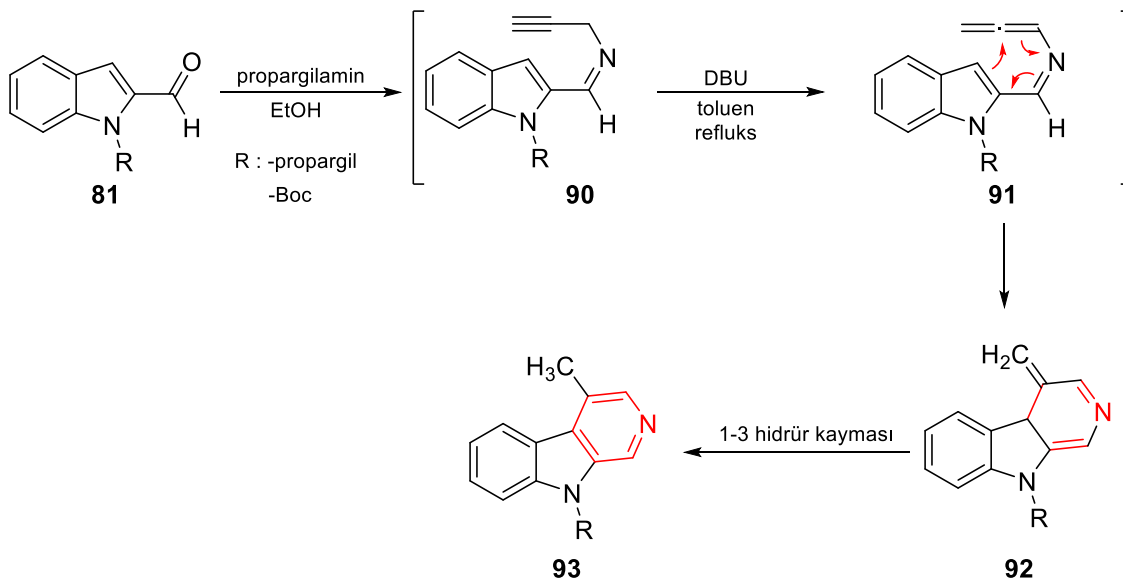
Şekil 32. Propargil sübstitüsyon reaksiyonu sentez şeması

### 3.1.5.1. 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-2-karbaldehit (**89**)<sup>56</sup>



2.64 g 1*H*-indol-2-karbaldehit (**81**) (18.2 mmol) kuru DMF içerisinde çözülür. Elde edilen çözelti buz banyosu yardımı ile soğutulur. Soğuyan karışım üzerine 0.48 g NaH (20 mmol) kontrollü bir şekilde parça parça ilave edilir. Bu esnada bir H<sub>2</sub> gazı çıkışı gözlemlenir. Gaz çıkışı sona erdikten sonra (30 dk.) 1:3 oranında DMF içerisinde seyreltilmiş 2.4 mL (21.8 mmol) propargilbromür (toluen içerisinde %80'lik) eklenir. İTK kontrolü ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edilince reaksiyon ortamına kontrollü bir şekilde 100 mL su ilave edilir. Elde edilen süspansiyon EtOAc (3 × 30 mL) ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar brine çözeltisi ile yıkandıktan sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılarak 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol-2-karbaldehit (**89**) açık sarı bir katı olarak elde edilir (2.56 g, %97). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.6, 140.1, 134.5, 127.4, 126.6, 123.5, 121.5, 118.7, 110.8, 78.2, 72.5, 33.9

### 3.1.6. Elektrofilik Halka Kapanma Reaksiyonu

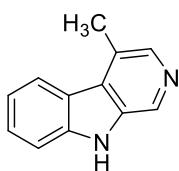


Şekil 33. Elektrofilik halka kapanma reaksiyonu sentez şeması

### 3.1.6.1. Genel Prosedür

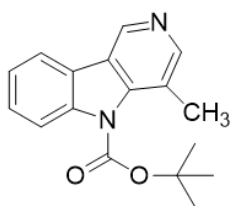
1 eq. koruma grubu içeren aldehit molekülü dibi yuvarlak çift boyunlu bir balon içerisinde 15 mL kuru dietiler ile çözülür. Argon atmosferi altında reaksiyon ortamına bir miktar moleküler sieve eklenir. Ardından 2 eq. propargilamin bileşiği ilave edilerek reaksiyon ortamı bir gece kaynatılır. Bu esnada aldimin oluşumu İTK takibi ile izlenir (eğer tüm aldehit dönüşmemiş ise 2 eq. propargilamin ilavesi yapılır). İmin oluşumu gözlemlendikten sonra reaksiyon ortamına 2 eq. DBU (1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en) eklenir. İTK kontrolü ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra reaksiyon çözücüsü uçurulur ve kolon kromatografisi ile saflaştırılır.

### 3.1.6.2. 4-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (93)<sup>57</sup>



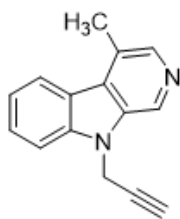
İlgili bileşik elektrofilik halka kapanma reaksiyonu için genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Kolon çözücü sistemi: DCM-MeOH (95:5). Verim: %48. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.47 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  156.0, 151.5, 139.5, 137.2, 134.9, 128.6, 127.1, 122.9, 121.3, 121.0, 120.0, 112.0, 104.5, 24.1, 18.4.

### 3.1.6.3. *ter*-butil 4-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-5-karboksilat (94)



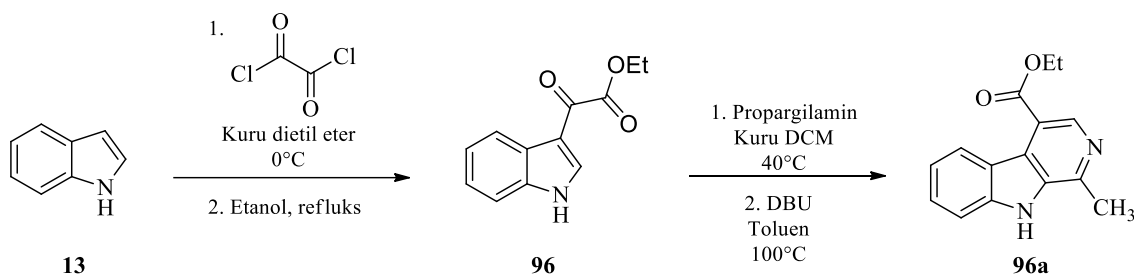
İlgili bileşik elektrofilik halka kapanma reaksiyonu için genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Kolon çözücü sistemi: DCM-MeOH (95:5). Verim: %67. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.21 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.63 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.79 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.2, 144.7, 143.9, 139.7, 136.2, 129.2, 124.4, 123.0, 122.5, 122.0, 120.6, 114.9, 86.2, 28.1, 18.8, 0.9. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3009, 2943, 2831, 1448, 1023. HRMS (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)[M]<sup>+</sup> için Hesaplanan: 283.1441; Bulunan: 283.1444; Fark: 1.04 ppm.

### 3.1.6.4. 4-metil-9-(prop-2-in-1-il)-9H-pirido[3,4-b]indol (95)



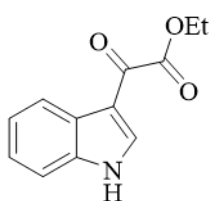
İlgili bileşik elektrofilik halka kapanma reaksiyonu için genel prosedüre göre sentezlenmiştir. Kolon çözücü sistemi: DCM-MeOH (95:5). Verim: %59. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.09 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  143.5, 142.8, 135.2, 132.5, 131.5, 131.2, 125.3, 123.4, 122.3, 120.7, 111.4, 78.5, 76.1, 33.4, 17.3. HRMS (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>)[M+H]<sup>+</sup> için Hesaplanan: 221.1074; Bulunan: 221.1073; Fark: 0.34 ppm.

### 3.1.7. İndol-3-dikarbonil Türevlerinin Sentezi ve Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonu



Şekil 34. Dikarbonil türevlerinin sentez şeması

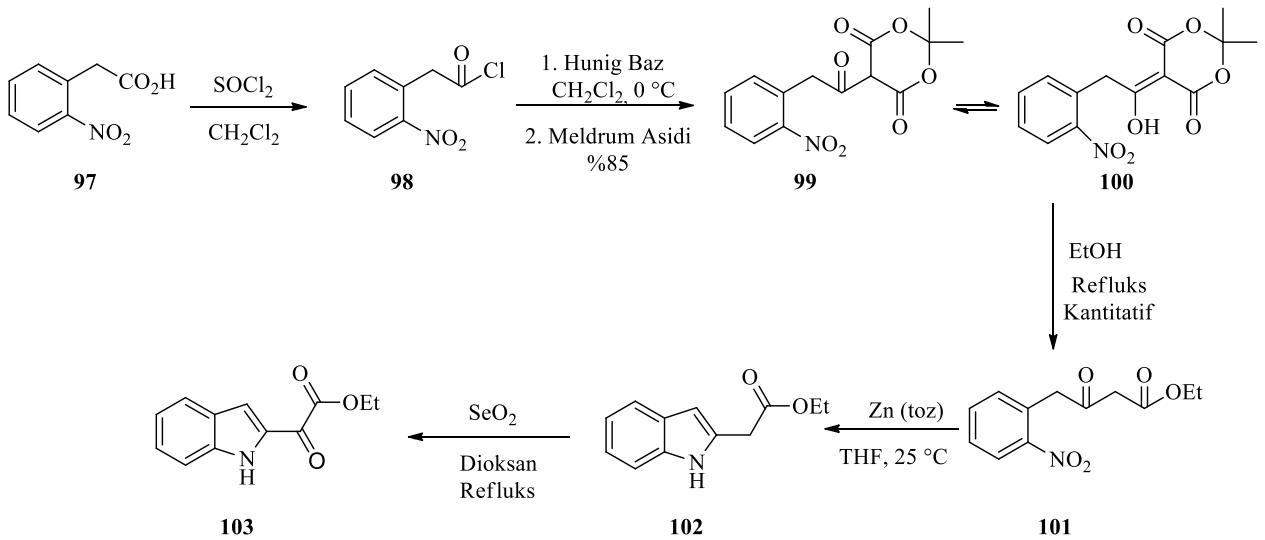
#### 3.1.7.1. Etil 2-(1H-indol-3-il)-2-oksoasetat (96) Sentezi<sup>58</sup>



Dibi yuvarlak bir balon içerisinde 1.18 g (10 mmol) indol (**13**) kuru eterde çözülür. Karışım buz banyosu yardımı ile soğutulur. Üzerine 1 mL (11 mmol) oksalil klorür ilave edilir. 15 dk. karıştırıldıktan sonra buz banyosu kaldırılır ve karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. İTK ile reaksiyon bittiği tespit edildikten sonra çözücü evaporatör yardımı ile uzaklaştırılır. Elde edilen katı herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan 20 mL etanol içerisinde çözülerek 1 gece kaynatılır. Esterleşme reaksiyonu bittikten sonra kalan etanol reaksiyon ortamından uzaklaştırılır. Elde edilen madde 100 mL etil asetat ile çözülerek 10 mL doy. NaHCO<sub>3</sub> ile muamele edilir. Organik faz brine çözeltisi ile yıkandıktan sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılarak etil 2-(1H-indol-3-

il)-2-oksoasetat (**96**) elde edilir (1.98 g, %91).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.42 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.43 – 7.14 (m, 2H), 4.37 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.9, 162.7, 136.3, 136.0, 126.0, 124.5, 123.6, 122.7, 114.5, 111.5, 62.2, 14.1.

### 3.1.8. İndol-2-dikarbonil Türevlerinin Sentezi



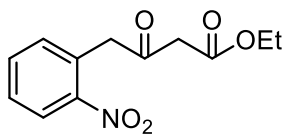
Şekil 35. İndol-2-dikarbonil sentezi şeması

#### 3.1.8.1. 5-(1-hidroksi-2-(2-nitrofenil)etilidin)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (**100**) Sentezi<sup>59</sup>

Dibi yuvarlak bir balon içerisinde 250 mg (1.3 mmol) 2-nitrofenilasetik asit (**97**) kuru 15 mL diklorometan (DCM) içerisinde çözülür. Karışım buz banyosu yardımı ile soğutulur. Üzerine 4 mL (aşırı) tanyonil klorür ( $\text{SOCl}_2$ ) ve 5 damla dimetilformamit (DMF) ilave edilir. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra 5 saat kaynatılır. İTK kontrolü ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra tanyonil klorür reaksiyon ortamından evaporatör yardımı ile uzaklaştırılır. Elde edilen **98** numaralı asit klorür bir sonraki basamak için herhangi bir saflaştırma yaptırmadan kullanılır. Elde edilen **98** numaralı asit klorür kuru DCM içerisinde çözülür. Bu esnada başka balonda kuru DCM içerisinde ve buz banyosu üzerinde 200 mg (1.6 mmol) Meldrum asidi (2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion) ve 5 mL (3.2 mmol) Hunig bazı damla damla ilave edilerek hazırlanır. Elde edilen bu çözeltiyi bir önceki basamakta hazırlanıp DCM içerisinde

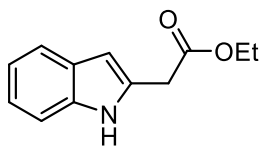
çözülen **98** numaralı asit klorür damla damla ilave edilir. Elde edilen karışım 0 °C'de 1 saat, oda sıcaklığında 1 saat olmak üzere toplam 2 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon ortamına 10 mL 1M HCl ilave edilerek karışım DCM (3 × 30 mL) ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fazlar MgSO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra 5-(1-hidroksi-2-(2-nitrofenil)etilidin)-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (**100**) elde edilir. (340 mg, %85). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.55 (bs, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 1.82 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.0, 170.7, 160.4, 148.4, 133.6, 129.2, 128.9, 125.3, 105.5, 91.5, 41.0, 30.7, 26.8.

### 3.1.8.2. Etil 4-(2-nitrofenil)-3-oksobutanoat (**101**)<sup>60</sup>



**100** numaralı bileşik mutlak etanol içerisinde çözülür ve 5 saat kaynatılır. İTK ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra elde edilen ham madde kolon kromatografisi ile Hekzan-EtOAc (5:1) ile saflaştırılarak etil 4-(2-nitrofenil)-3-oksobutanoat (**101**) elde edilir (kantitatif). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.3, 167.0, 148.4, 133.8, 133.7, 129.6, 128.7, 125.2, 61.5, 49.2, 47.7, 14.1.

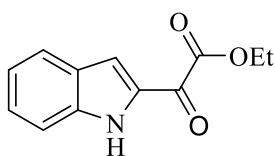
### 3.1.8.3. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)asetat (**102**)<sup>60</sup>



Dibi yuvarlak bir balonda 460 mg (1.84 mmol) etil 4-(2-nitrofenil)-3-oksobutanoat (**101**) kuru 20 mL THF içerisinde çözülür. Üzerine 20 mL doy. NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ilave edilir. Elde edilen karışıma 4 g Zn (toz) ilave edilir ve oda sıcaklığında 1000 rpm devir ile 2 saat karıştırılır. Reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra reaksiyon ortamında doy. NaHCO<sub>3</sub> eklenir ve karışım EtOAc (3 × 30 mL) ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik fazlar bileştirilerek MgSO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü uzaklaştırılır. Elde edilen ham ürün Hekzan-EtOAc (5:1) ile kolon kromatografisine tabi tutularak etil 2-(1*H*-indol-2-il)asetat (**102**) yağimsı bir sıvı olarak elde edilir. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C

NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8, 136.4, 130.8, 128.3, 121.7, 120.2, 119.8, 110.9, 101.8, 61.5, 34.0, 14.2.

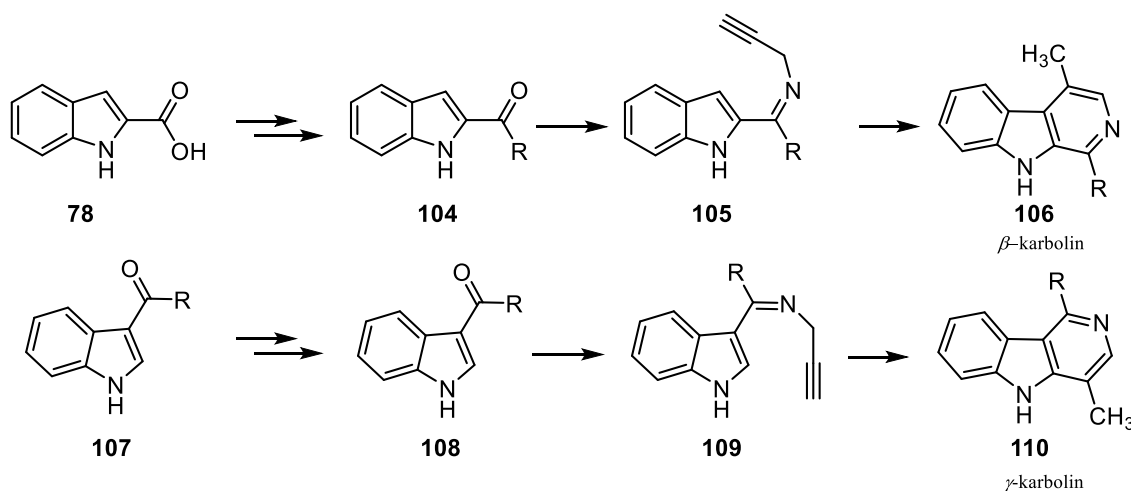
### 3.1.8.4. Etil 2-(1*H*-indol-2-il)-2-oksoasetat (**103**)<sup>61</sup>



Dibi yuvarlak bir balona 104 mg (0.95 mmol)  $\text{SeO}_2$  10 mL dioksan içine ilave edilir. Üzerine 2 damla su eklendikten sonra 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Elde edilen karışıma 386 mg (1.9 mmol) **77** numaralı madde 3 mL dioksanda çözülerek yavaş yavaş ilave edilir. Reaksiyon ortamı bu esnada açık kahveden koyu kırmızıya renge döner. Karışım oda sıcaklığında 2 gece karıştırılır. TLC ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra üzerine karılım süzülerek ayırma hunisine alınır. Elde edilen çözeltiliye 50 mL su ilave edilerek karışım EtOAc (3×30 mL) ile ekstrakte edilir. Ardından organik fazlar birleştirilerek  $\text{MgSO}_4$  ile kurutulur. Ardından çözücü uzaklaştırılarak ham ürün elde edilir. Elde edilen ham ürün Hekzan-EtOAc (10:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak 280 mg **103** numaralı madde %68 verimle turuncu renkli katı olarak elde edilir. E.N.: 83-84 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 4.80 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.66 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 141.4, 137.1, 127.3, 125.5, 121.8, 121.2, 119.1, 110.8, 109.5, 61.9, 14.5.

#### 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmamız iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm indol halkası içeren bir alkoid bileşiği olan **106** numaralı  $\beta$ - ve **110** numaralı  $\gamma$ -karbolin türevlerinin sentezleri için anahtar bileşikler olan **105** ve **109** numaralı aldimin ve ketimin bileşiklerinin oluşturulmasını içermektedir. Bu amaç doğrultusunda öncelikle **104** ve **108** numaralı aldehit ve keton türevleri ticari olarak elde edilmiş veya detayları aşağıda belirtildiği üzere sentezlenmiştir. **105** ve **109** numaralı *N*-propargil süstitüe aldimin veya ketimin bileşikleri sentezi ardından çalışmamızın asıl hedefi olan elektrofilik halkalaşma reaksiyon koşullarına tabi tutularak piridin halkalarının oluşturulması ve nihayetinde hedeflenen **106** ve **110** numaralı karbolin türevlerinin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Bu vesile ile kullanılan reaktifler ve sentez rotası sayesinde biyolojik olarak çeşitli aktivitelere sahip karbolin türevlerinin sentezi için ucuz ve daha kolay uygulanabilir bir metot literatüre kazandırılmıştır (Şekil 36).

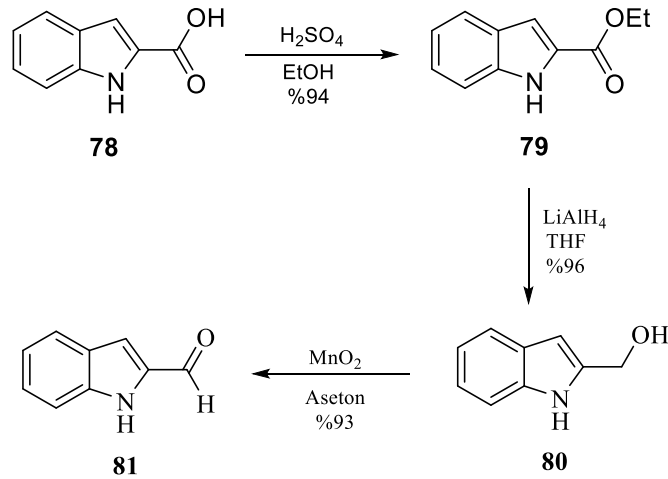


Şekil 36. Hedef reaksiyonlar

##### 4.1. İndol-2-karbaldehit Sentezi

Çalışmamızın 1. aşamasında hedeflenen metot geliştirme adımlarının gerçekleştirilmesi için ilk olarak  $\beta$ -karbolin türevlerinin sentez işlemlerinde anahtar bileşik olarak kullanılacak olan **81** numaralı indol-2-karbaldehit sentezi için **78** numaralı indol-2-karboksilik asit, asidik ortamda Fischer esterifikasyon reaksiyonuna tabi tutularak **79** numaralı etil ester bileşiğine literatürde bilinen yöntemlerle kantitatif olarak dönüştürülmüştür. Yapılan saflaştırma işlemleri sonrasında  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR analizleri ile spektroskopik analizler yapılarak ester grubuna ait 4.42 ppm de kuartet ve 1.42 ppm

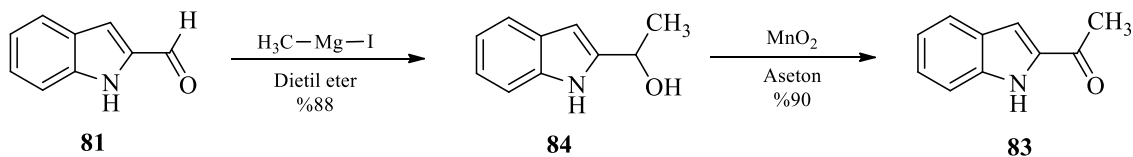
de triplet proton sinyalleri ile 58.6 ppm ve 11.9 ppm de görülen karbon rezonsansları vesilesi ile ester fonksiyonel grubunun oluştuğu tespit edilmiştir. Ardından elde edilen **79** numaralı bileşik tetrahidrofuran (THF) içerisinde  $\text{LiAlH}_4$  ile yine kantitatif olarak indirgenmiştir. Yapılan spektroskopik analiz tekniklerinden NMR ve FTIR analizleri ile oluşan primer alkol karakterize edilmiştir. Yapılan analizlere göre; ester grubunun indirgenmesi ile ester grubuna ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda etil grubuna ait rezonans sinyalleri kaybolmuş, 4.69 ppm de metilenik proton sinyalleri görülmüştür. Ayrıca  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise 159.6 ppm de rezonans olan ester karbon sinyalinin kaybolduğu, yerine 58.45 ppm de metilen karbon sinyalinin görüldüğü tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak FTIR spektrumunda alkol fonksiyonel grubuna ait  $3239\text{ cm}^{-1}$  yayvan bir -OH gerilme bandının gözlenmesi ile ilgili reaksiyonun gerçekleşerek **80** numaralı bileşiğin oluştuğu saptanmıştır. Elde edilen **80** numaralı primer alkol bir sonraki basamak olarak  $\text{MnO}_2$  varlığında aseton içerisinde alilik oksidasyona tabi tutulmuştur. Yüksek verimlerle gerçekleştirilen reaksiyon sonrasında yapılan  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve FTIR analiz teknikleri ile oluşan bileşin karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizler sonrasında  $^1\text{H NMR}$  spektrumunda 9.85 ppm de  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda da 182.1 ppm görülen aldehit rezonansları yükseltgenme reaksiyonlarının gerçekleştiğini göstermiştir. Ayrıca yapılan FTIR analizinde  $1651\text{ cm}^{-1}$  de görülen aldehit sinyali de bulgularımızı desteklemektedir (Şekil 37).<sup>47</sup>



Şekil 37. İndol-2-karbaldehit sentez şeması

#### 4.2. 2-Asetilindol Sentezi

Diğer bir başlangıç molekülü olan **83** numaralı keton bileşiğinin sentezi indol-2-karbaldehit (**81**) bileşiğinden başlanarak yapılmıştır. Bu amaçla **81** numaralı indol bileşiği öncelikle Grignard reaktifi ile muamele edilerek ilgili **84** numaralı sekonder alkole dönüştürülmüştür. Yapılan spektroskopik analizler vesilesi ile elde edilen alkol öncelikle karakterize edilmiştir. Bu amaçla kaydedilen  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda aldehit rezonans sinyali kaybolarak 4.88 ppm de dubletin kuarteti yarılmaya sahip metin (*ter*-CH) sinyali gözlemlenmiştir. Ayrıca 5.29 ppm de görülen -OH sinyali de metin protonu ile etkileşerek dublete yarılmıştır. Bununla beraber alınan  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda da aldehit karbon sinyali kaybolmuş yerine 63.2 ppm de bir *ter*-karbon rezonansı gözlemlenmiştir. Elde edilen alkol türevi sonrasında ise  $\text{MnO}_2$  ile aseton içerisinde oksitlenerek ilgili **83** numaralı başlangıç bileşiği olan keton türevine dönüştürülmüştür. Yapılan karakterizasyon işlemlerinden  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda *ter*-proton sinyali kaybolmuş;  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise 190.1 ppm de bir keton karbon sinyali oluşmuştur. Bununla beraber,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda metil protonlarına ait sinyalin indol halkasındaki aromatik proton ile 1.1 Hz'lik uzak bağ etkileşimi yaptığı tespit edilmiştir (Şekil 38).<sup>47,62,63</sup>

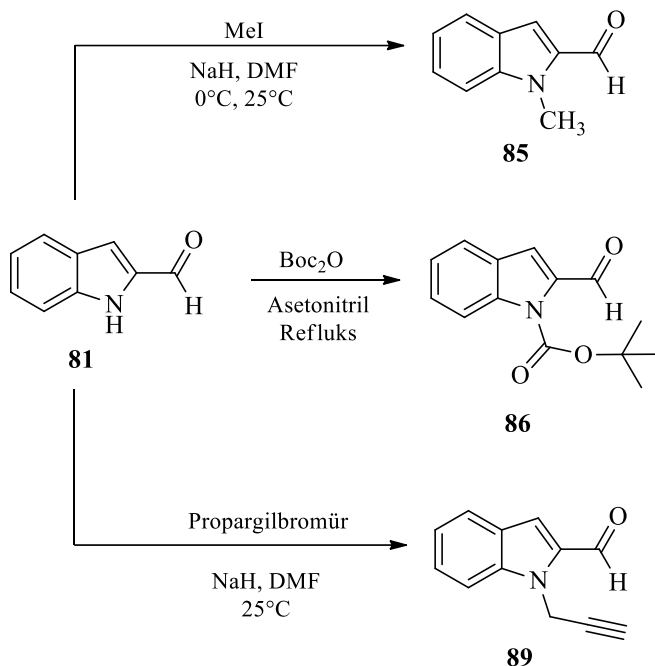


Şekil 38. 2-Asetilindol sentez şeması

#### 4.3. İndol-2-karbaldehit Koruma Reaksiyonları

Yapılan optimizasyon çalışmaları ile indol halkasının sahip olduğu -NH protonunun bir koruma grubu ile korunması ile imin bileşiğinin izolasyonu ve reaksiyon verimi açısından etkisini değerlendirmek amaçlı ilgili aldehit bileşiklerine ait indol -NH koruma reaksiyonları yapıldı. Bu amaçla indol üzerinde bulunan -NH pozisyonuna -H atomunu kaldırmak için metil koruma grubu, ayrıca indol halkasına ait -N atomu üzerinde bulunan bağ yapmamış elektronların halkaya olan delokalizasyonunu azaltmak içinse -Boc (*ter*-Butiloksikarbonil, -COO<sup>t</sup>Bu) grubu sübtitüe edilmiştir. Yapılan denemelerde metil-sübtitüsyon reaksiyonlarında bazı saflaştırma problemleri yaşanmıştır. Bunun yerine benzer reaktiviteye sahip olarak olan aynı zamanda da proje

başvuru aşamasında çalışılan ve çalıştığı daha önceden tespit edilen propargil grubu bağlanmıştır.

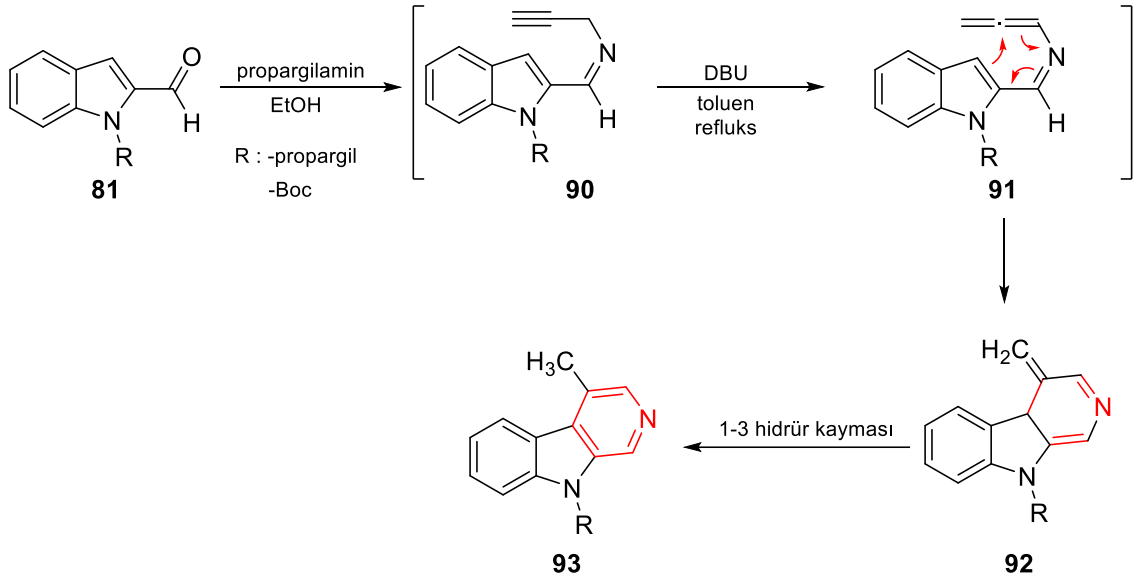


Şekil 39. İndol-2-karbaldehit koruma reaksiyonları sentez şeması

#### 4.4. İmin Moleküllerinin Oluşumu ve Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonları

Başlangıç bileşiklerimizin elde edilmesi sonrasında çalışmamızın ana hedefi olan karbolin türevleri üzerine yeni ve daha ekonomik bir sentez rotası oluşturabilme çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla öncelikle ilgili **90** numaralı imin türevlerinin sentez işlemleri yapılmıştır. Elde olan başlangıç bileşikleri öncelikle reaktiviteleri açısından iki, aldehitler ve ketonlar olarak, gruba ayrıldı. Ardından hazırlanan **81** numaralı aldehit bileşiği öncelikle aldimin oluşum reaksiyon şartlarına tabi tutuldu. Bunun için etanol içerisinde çözülen **81** numaralı bileşik üzerine propargilamin ilave edilerek imin oluşumu sağlandı. İmin oluşumu İTK ile tespit edildikten sonra izole edilmek istendi. Fakat yapılan bütün denemeler neticesinde saflaştırma aşamasında ilgili **90** numaralı imin bileşiğinin hidroliz olarak başlangıç bileşiğine **81** döndüğü tespit edildi. Bu vesile ile imin bileşiği reaksiyon ortamında oluşturulduktan sonra direkt olarak halkalaşma reaksiyon şartlarına tabi tutuldu. Bu amaçla İTK ile imin bileşiğinin oluşumu gözlemlendikten sonra etanol ortamdan uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürün tolüen içerisinde çözülerek DBU ile muamele edilmek sureti ile ilgili **91** numaralı allen türevi üzerinden halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu sayede yapılan denemeler neticesinde hedeflenen **93**

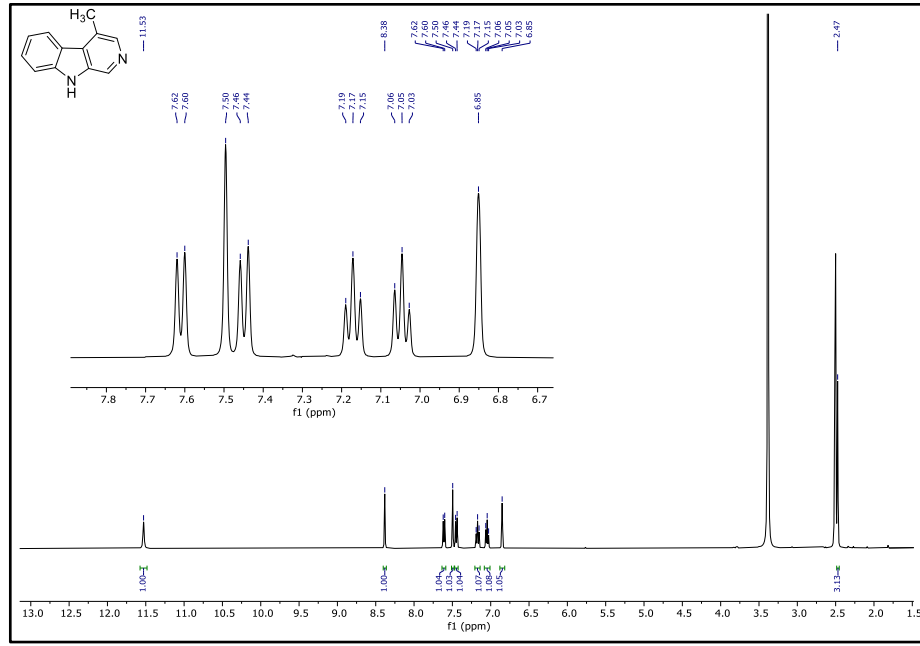
numaralı bileşiğin oluştuğu tespit edilerek izole edildi. Yapılan çalışmalar neticesinde hedef ürün olan karbazol türevlerinin reaksiyon verimlerinin artırılması ve saflaştırma adımlarının kolaylaştırılması açısından –NH koruma reaksiyonlarını müteakiben ilgili halkalaşma reaksiyonları tekrar gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre elektrofilik halkalaşma reaksiyonlarının önceden de planlandığı gibi gerçekleştirilebildiği tespit edilmiştir. Elde edilen verilere bakıldığında ise reaksiyon verimleri ve saflaştırma işlemlerinin kolaylığı açısından indol halkasına ait –N atomu –Boc grubu ile korunduğu zaman gerçekleştirilen reaksiyonun diğer koruma gruplarına göre daha istikrarlı ve verimi yüksek olduğu belirlenmiştir ve halkalaşma reaksiyonları bu yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen çalışmalar esnasında ise –Boc korunmuş bileşiklerde koruma grubunun reaksiyon bittikten sonra silika gel ile yapılan kolon esnasında yapıdan ayrıldığı tespit edilmiştir (Şekil 40).



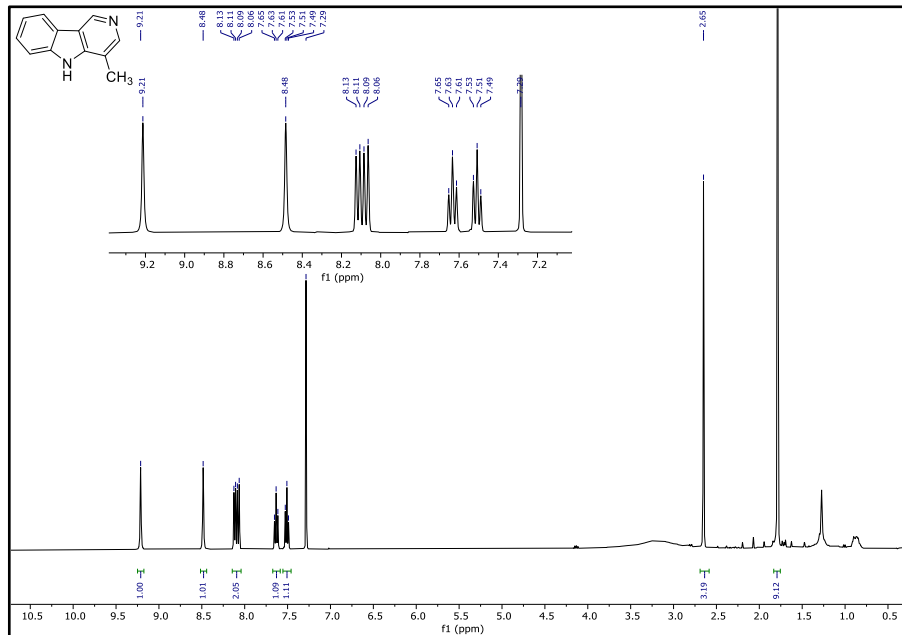
Şekil 40. Elektrofilik halka kapanma reaksiyonu sentez şeması

Gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonu sonucunda elde edilen saf ürüne ait DMSO- $d_6$  içerisinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde indol halkasına ait 2 adet dublet ve 2 adet triplet rezonans sinyaline ek olarak aromatik bölgede 1 integrasyona sahip 2 adet singlet proton rezonans sinyali bulunmaktadır. Ayrıca 2.47 ppm de görülen metil rezonans sinyali de propargil grubuna ait alkin protonun halkalaşma reaksiyonu sonucunda metil grubuna dönüştüğünü göstermektedir. Bu durumda ilgili propargil grubunun öncelikle allen izomerine dönüşüp ardından da elektrofilik halkalaşma reaksiyonu verdiğini göstermektedir (Şekil 41). Benzer şekilde indol-2-karbaldehit

molekülüne ait gerçekleştirilen elektrofilik halkalaşma reaksiyonu neticesinde elde edilen **110a** numaralı (R: -H ve -Boc koruma grubu)  $\gamma$ -karbolin'e ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda da benzer oluşum rezonans pikleri de gözlemlenmiştir. Elde edilen spektruma göre 9.21 ppm ve 8.48 ppm de oluşan singlet rezonans pikleri molekül üzerindeki piridin halkasına ait komşu protonu olmayan aromatik hidrojenlere ait sinyallerdir. Aynı zamanda 2.65 ppm deki rezonans sinyali de halkalaşma sonrasında oluşan metil protonlarına ait sinyallerdir (Şekil 42).



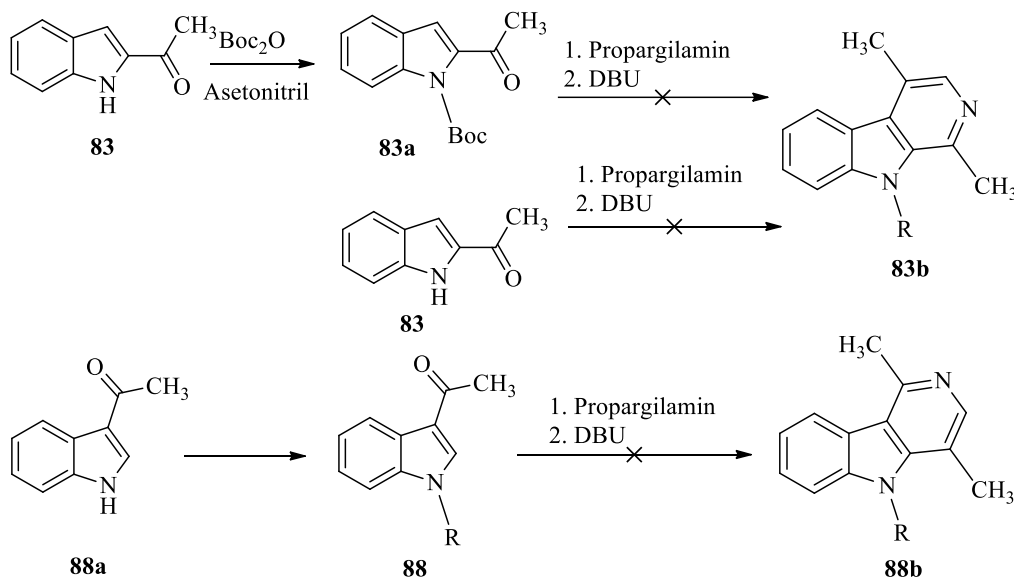
Şekil 41. **93** numaralı  $\beta$ -karbolin (R: -H) bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 42. **110a** numaralı  $\gamma$ -karbolin (R: -H) bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

#### 4.5. Asetil Sübstitüe Moleküllerin Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonları

Aldehit fonksiyonel grupları ile planlandığı gibi gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonları sonrasında **83** ve **88** numaralı keton fonksiyonel gruplarının halkalaşma reaksiyonları benzer reaksiyon şartlarına tabi tutulmuştur. Bu amaçla ticari olarak satın alınan **88** numaralı 3-asetilindol ile **81** numaralı aldehitten çıkılarak sentezlenen **83** numaralı 2-asetilindol bileşikleri için daha önceden aldehit fonksiyonel gruplarında uygulanabilirliği tespit edilen halkalaşma reaksiyon şartları uygulamak için etanol içerisinde çözülerek propargilamin ile muamele edildi. Gerçekleştirilen reaksiyon esnasında İTK'da ilk etapta imin olduğu düşünülen yeni bir ürünün oluştuğu tespit edildikten sonra ilgili allen oluşumu ardından da halkalaşma reaksiyonunun gerçekleştirilmesi amacı ile ikinci aşama şartları uygulandı (DBU ile allen oluşturarak halkalaşma). Fakat hem korumalı hem de korumasız başlangıç bileşikleri ile denenen halkalaşma reaksiyonlarının gerçekleşmediği gözlemlendi (Şekil 43).



Şekil 43. Asetil sübstitüe moleküllerin elektrofilik halkalaşma reaksiyon denemeleri

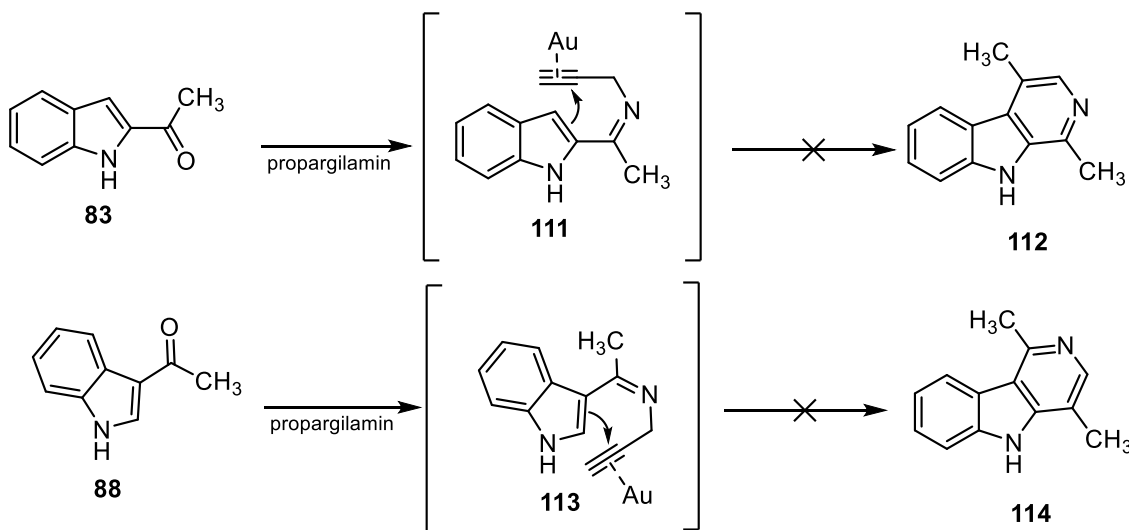
Yapılan tüm denemeler herhangi bir halkalaşma oluşumunu göstermediği için öncelikle farklı reaksiyon çözücülerini, ardından da farklı bazlar denendi. Oluşabilecek imin moleküllerinin hidroliz olabilme durumları düşünülerek ortama nem tutucu reaktifler ilave edildi. Aldehit kısmında herhangi bir sorun yaşanmaması, durumun keton kaynaklı bir reaktivite azalmasından kaynaklı olabilme ihtimalini ortaya çıkardığı için

ortama karbonil grubunun reaktivitesini artırabilecek Lewis asidi eklendi. Fakat tüm bu çabalar halkalaşma reaksiyon ürününün oluşumunu sağlamadı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Keton Fonksiyonel Grubu İçeren İndol Türevleri Halkalaşma Reaksiyon Şartları

Lewis Asidi	Nem Çekici	Baz	Çözücüler	
-CH <sub>3</sub> COOH	-MgSO <sub>4</sub>	-NaHCO <sub>3</sub>	-Eter	-CHCl <sub>3</sub>
-AlCl <sub>3</sub>	-Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-Piridin	-DMF	-Etanol
	-M.S. 4Å	-DBU	-Asetonitril	-Metanol
			-DCM	-Toluen

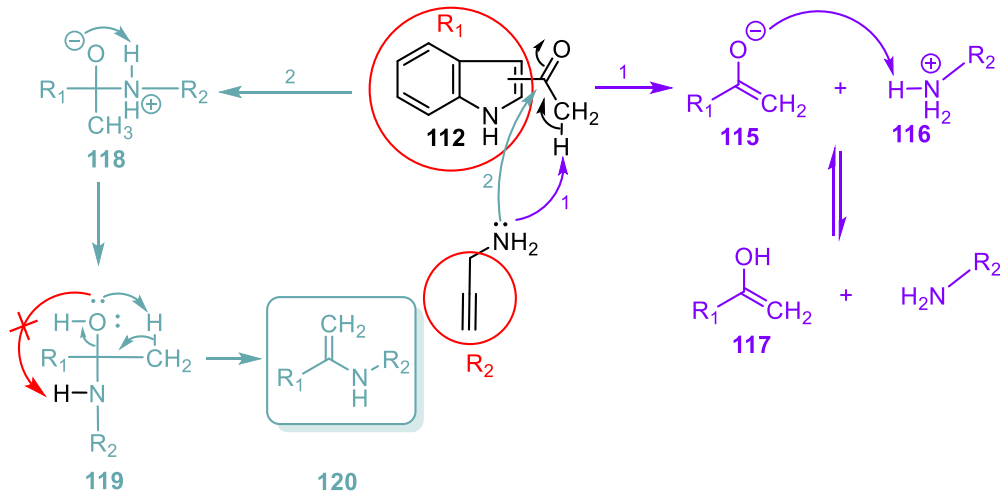
Yapılan denemeler esnasında İTK'da oluşumu gözlenen yeni ürünün izolasyonu denense de mümkün olmadı. Bu aşamada tıpkı **81** ve **107a** (R: -H) numaralı aldehitlere ait imin moleküllerinin izolasyon işlemlerinde de görüldüğü gibi **83** ve **88** numaralı başlangıç molekülleri izole edildi. Ardından altın katalizli halkalaşma denemeleri gerçekleştirildi. Bunu yaparken amacımız İTK ile tespit ettiğimiz oluşan yeni ürün ilgili imin molekülleri ise yapısında bulunacak üçlü bağlar altın katalizörü ile aktive ederek halkalaşma reaksiyonlarını gerçekleştirmek olsa da herhangi bir ürün ya da farklı bir molekül oluşumu gözlemlenemedi.



Şekil 44. Altın katalizli kapanma denemeleri

Elde edilen başarısız imin oluşumu ve halkalaşma reaksiyon denemeleri bizlere **83** ve **88** numaralı asetil indol türevlerinin yapısından kaynaklı bir sorun olabileceğini düşündürdü. Asetil indol türevleri yapılarında asidik özellikte metil protonları barındırmaktadır. Reaksiyon vermesini beklediğimiz amin türevinin (propargilamin) de nükleofilik olduğu kadar bazik bir doğasının olduğu unutulmamalıdır. Bu bakış açısı ile düşünüldüğünde reaksiyon şartlarında asidik yapıya sahip alfa protonlarının bazik amin

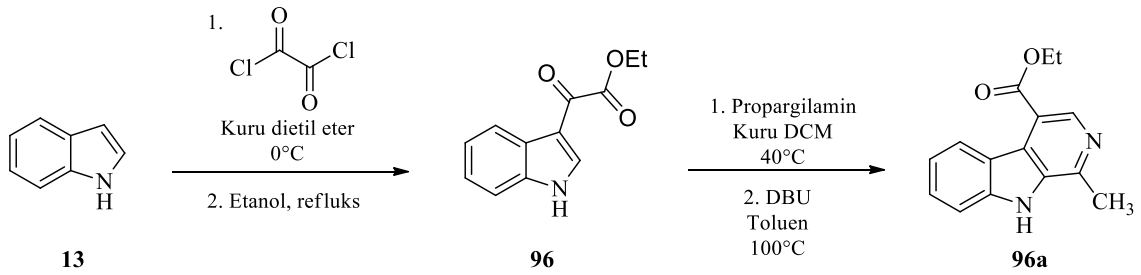
bileşiği tarafından koparılma ihtimali vardır. Bu vesile ile eğer reaksiyon ortamında böyle bir durum hâsıl oluyor ise **115** numaralı ara ürün üzerinden **117** numaralı enol türevine dönüşme ihtimali vardır (Şekil 45, Yol 1). Ya da bir başka bakış açısı ile, amin molekülü yapıya atak ettikten sonra oluşan ara ürün **118** amin bölgesinden birinci protonunu kopardıktan sonra yapıdan imin oluşturmak üzere ayrılmak için alacağı ikinci protonu azot atomundan değil de yine alfa konumunda bulunan metil grubundan kopararak zaten bazik olan ortam yardımı ile eliminasyona gitme ihtimali ortadadır. Bu sayede de **120** numaralı enaminin oluşma ihtimali vardır. Her iki durumda da oluşabilecek ara ürünlerin hedeflenen halkalaşma reaksiyonuna girmesi beklenmemektedir. Elde edilen bu sonuçlar ile yapılan saflaştırma işlemlerinde elde edilen başlangıç bileşikleri 1 numaralı yoldan elde edilecek enol oluşum ihtimalinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Çünkü **120** numaralı enam bileşiğinin izole edilme ihtimali olup, yapısında bulunduracağı propargil grubu ile yeni bir halkalaşma reaksiyonu verme ihtimali mevcuttur. Bu durumda, oluşma olasılığı olan iki bileşiğinde herhangi bir vesile ile başlangıç bileşiğine dönüşmeyeceği düşünülmektedir. Fakat 2 numaralı yoldan oluşabilecek **117** numaralı enol molekülünün tautomerik formu olan keton molekülüne dönüşme imkânı bulunmaktadır. Bu noktada akla gelebilecek bir başka soru da bazik olarak harcanan propargilamin miktarının yetersiz kalmış olabileceğidir. Bu düşünce ile yapılan ve propargilaminin aşırı miktarlarda kullanılması ile denenilen reaksiyonlar da benzer sonuçları vermiştir.



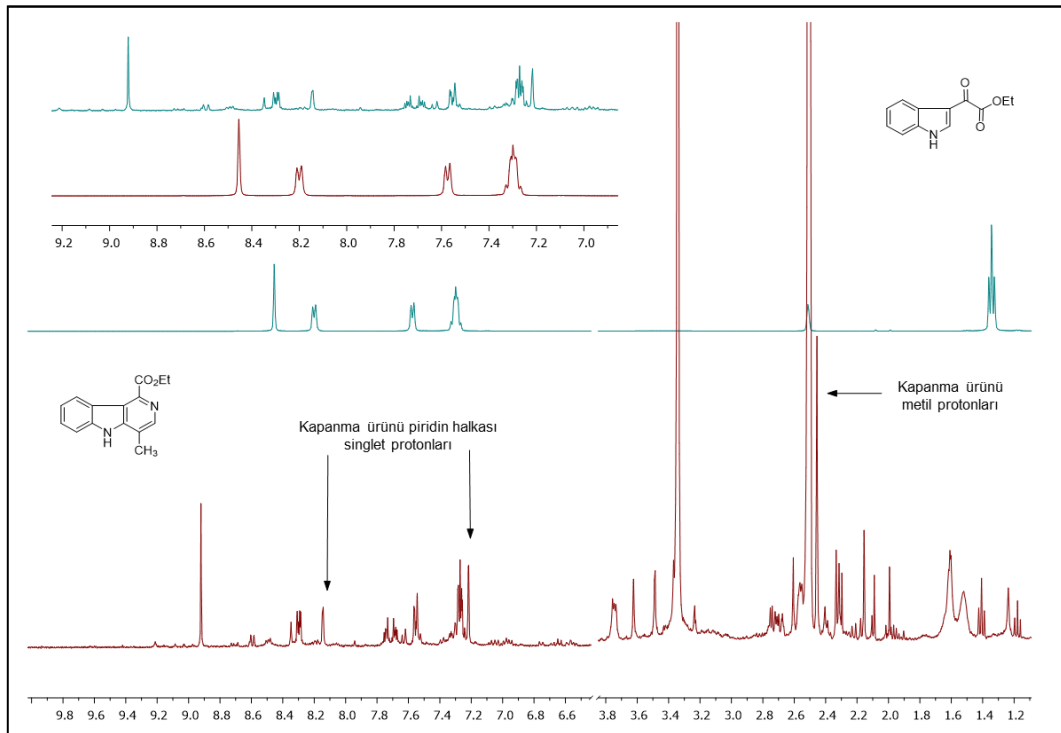
Şekil 45. Asetil indol türevlerinin alternatif reaksiyon olasılıkları

Elde edilen bu bulguları desteklemek amacı ile alfa konumunda aktif hidrojen atomu olmayan bir bileşikle ilgili reaksiyonu deneyerek bu düşüncemizi desteklemek amacı ile **96** numaralı indol-3-diketoesteri sentezledik. Bu amaçla **13** numaralı indol

bileşiği kuru eter içerisinde 1 eq. oksalil klorür ile muamele edildi. Ardından etanol içerisinde refluks yapılarak ilgili **96** numaralı diketoester molekülü sentezlenmiştir. Elde edilen **96** numaralı bileşik ilgili halkalaşma reaksiyonuna tabi tutulmak üzere propargilamin ile muamele edilip imin oluşumu tespit edildikten sonra DBU eklemek sureti ile halkalaşma reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Elde edilen ve Şekil 47’de görülen, üst üste çakıştırılmış, NMR spektrumlarına göre başlangıç molekülüne ait olan ham NMR spektrumunda görülmeyen (üstte) ve ham ürün spektrumunda (altta) görülen 8.14 ve 7.22 ppm’de rezonans olan 1 integrale sahip singlet protonları ve 2.46 ppm’de rezonans olan ve 3 integrale sahip olan metil protonları **97** numaralı bileşiğin oluşumu göstermektedir (Şekil 46). Bu sonuca göre, ileriye sürdüğümüz gibi asidik (aktif) metil grubu varlığı öncelikle imin oluşumunu dolayısı ile de halkalaşma reaksiyonunu engellemekte olduğu düşünülmektedir.

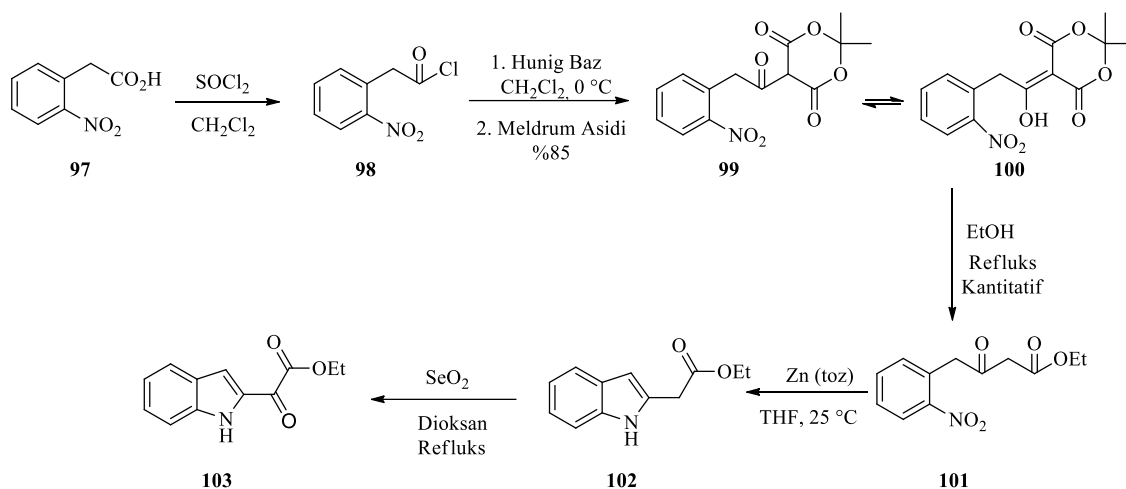


Şekil 46. indol-3-diketoester halkalaşma reaksiyonu



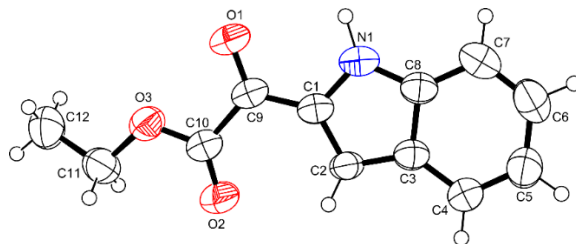
Şekil 47. İndol-3-diketoester halkalaşma reaksiyonu ham  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

#### 4.6. İndol-2-diketoester Molekülünün Sentezlenmesi ve Elektrofilik Halkalaşma Reaksiyonları



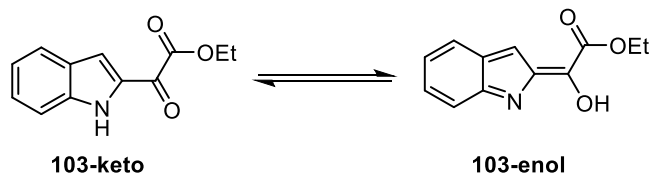
Şekil 48. İndol-2-dikarbonil sentezi şeması

Keton fonksiyonel gruplarına ait halkalaşma reaksiyonlarının asidik proton içermeyen türevleri ile denenmesi amaçlı indol-2-diketoester molekülünün sentezinde kullanılacak olan **102** numaralı bileşik **97** numaralı benzen türevinden yola çıkılarak yapılmıştır. Bu amaç doğrultusunda **97** numaralı benzen türevi öncelikle **98** numaralı asit klorür türevine çevrilmiştir. Ardından da Meldrum asidi ile muamele edilerek **99** numaralı bileşiğe dönüştürülmek istenmiştir. Fakat bu aşamada ilgili bileşiğin tautomerik formu olan **100** numaralı enol formunda olduğu tespit edilmiştir. İzole edilen ve karakterizasyonu yapılan **100** numaralı molekül etanol ile kaynatılarak **101** numaralı bileşiğe yüksek verimlerle çevrilmiştir. Ardından da elde edilen **101** numaralı bileşik THF içerisinde nitro-grubunun çinko varlığında indirgenmesi ile gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonu ile **102** numaralı bileşik sentezlenmiştir. **102** numaralı bileşiğin sentezine müteakip hedef ürün olan **103** numaralı bileşiğin sentezi için **102** numaralı bileşik dioksan içerisinde ve SeO<sub>2</sub> ile çift bağa komşu metil gruplarının Riley oksidasyon koşullarında alilik yükseltgenme reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Gerçekleştirilen reaksiyon ile iyi sayılabilecek bir verimle (%68) **103** numaralı madde elde edilerek reaksiyon şartlarının optimizasyonu sağlanmıştır (Şekil 48).<sup>48,64,65</sup>



Şekil 49. **103** numaralı bileşiğe ait tek kristal yapısı

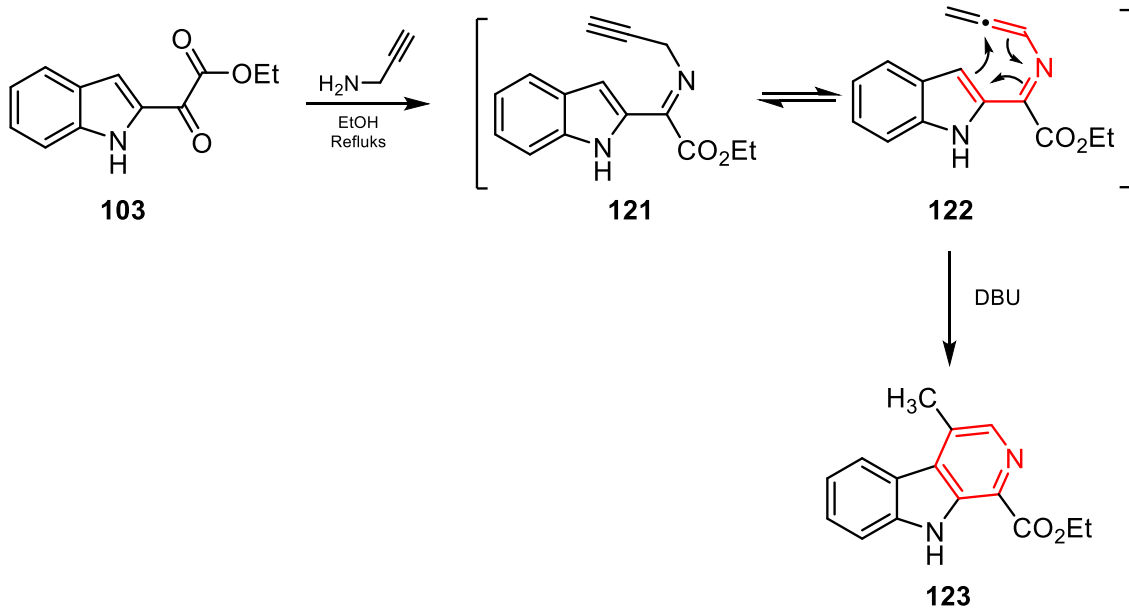
Karakterizasyon işlemleri esnasında **103** numaralı bileşiğin uzun dalga boyu UV lamba altında göstermiş olduğu floresans ışımaya ve karbon NMR sinyalindeki karbonil sinyalinin olmayışı bizleri bir enol-keto tautomerizasyon olasılığını düşünmeye itmiştir. Yapmış olduğumuz ileri araştırmalar neticesinde bileşiğimizin polar çözücüler içerisinde bir tautomerik formunun oluştuğunu ve buna bağlı olarak da ESIPT ışımamasını yaptığını göstermiştir (Şekil 50). Elde etmiş olduğumuz bulgular *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* dergisinin (İF: 4.291) 2021 yılı 420 numaralı sayısında 113487 sayfa numarası ile yayımlanmıştır (Kaya, S.; Gülten Aydın, H.; Keskin, S.; Ekmekci, Z.; Menges, N. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2021**, *420*, 113487).<sup>66</sup>



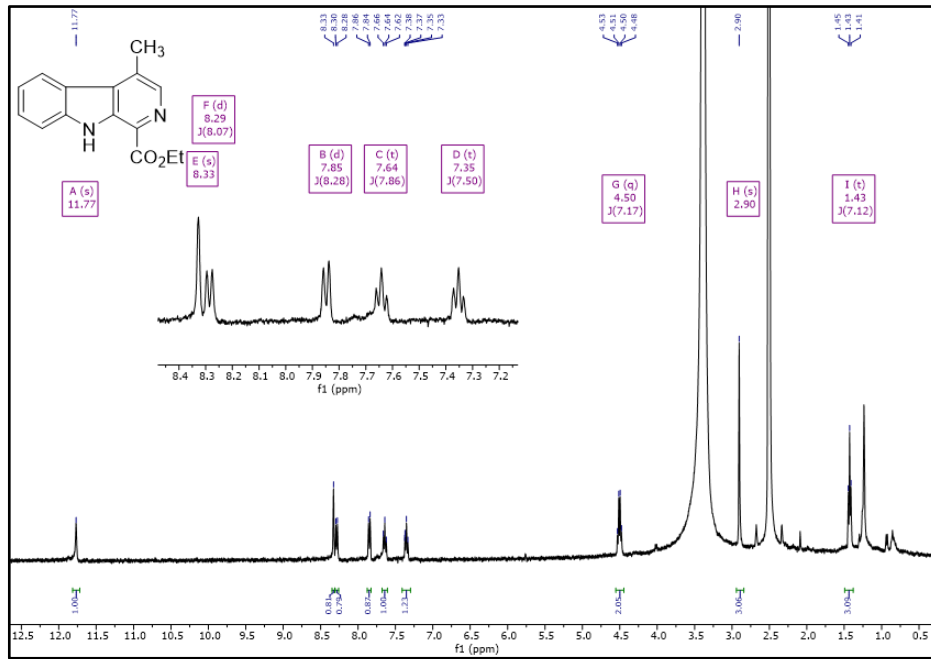
Şekil 50. **103** numaralı bileşiğe ait enol-keto tautomerisi

**103** numaralı bileşiğin elde edilmesi ve optimizasyon çalışmalarına müteakiben **121** numaralı ketimin bileşiğin sentez çalışmaları yapılmıştır. Gerçekleştirilen çalışmalar ile **121** numaralı ketimin oluşumu tespit edilmiştir. Fakat önceki kısımda da belirtildiği gibi **121** numaralı bileşik oluşuktan sonra **122** numaralı allen türevine izomerize olarak ürüne dönüştüğü tespit edilmiştir. Bu sebeple izole edilmeden direkt olarak ilgili **123** numaralı bileşiğe dönüştürülmek üzere imin molekülü oluşur oluşmaz DBU (1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en) bazı ilavesi ile gerçekleşmiş olduğu düşünülen allen izomerizasyon reaksiyonunu hızlandırmak amacıyla hedef ürün olan **123** numaralı bileşiğe dönüştürülmek üzere muamele edilmiştir (Şekil 51). Elde edilen sonuçlara göre, <sup>1</sup>H NMR spektrumunda başlangıç molekülü **103** numaralı bileşikte bulunan 2 adet dublet ve 2 adet triplet aromatik proton ile etil grubuna ait 4.50 ppm de kuartet olarak rezonans olan metilenik ve 1.43 ppm de rezonans olan metil protonları görülmektedir. Ayrıca başlangıç bileşiğinde olmayan ve hedef reaksiyonumuzun olduğunu gösteren 8.33 ppm

de rezonans olan singlet aromatik proton ile 2.90 ppm de rezonans olan metil protonlarının varlığı ilgili hedef reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir (Şekil 52).



Şekil 51. **103** numaralı indol-2-diketoester molekülünün halkalaşma reaksiyonu



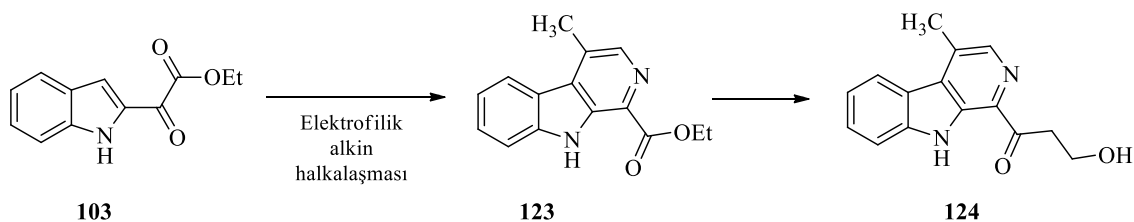
Şekil 52. **104** numaralı bileşiğe ait ön deneme sonuçlarından  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Gerçekleştirmiş olduğumuz bu çalışma çerçevesinde biyolojik olarak antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyel, anksiyolitik, antiviral, anti-HIV ve anti-Alzheimer gibi oldukça geniş sayılabilecek biyolojik aktiviteye sahip olan karbolin türevleri üzerine sentez metotlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Literatürde bilinen nispeten daha zor ve kompleks reaktiflerin kullanıldığı yöntemlerin aksine daha kısa ve az maliyetli bu yöntem ile elektrofilik alkin halkalaşma reaksiyonları vasıtası ile karbolin türevleri sentezi üzerine yeni bir metot geliştirilmiştir. Ayrıca bir  $\beta$ -karbolin türevi olan, antibiyotik ve antitümör aktiviteleri bilinen ve doğal bir bileşik olan Oxopropaline-G molekülünün sentezi için öncü bileşiğin sentezi yapılmıştır. Yapılan çalışmalar esnasında sentezlenen indol-2-diketo ester bileşiğin ESIPT ışması yaptığı saptanmıştır. İndol-2-diketo ester molekülü üzerine yapılan bilgisayar destekli teorik araştırmalar ile TD-DFT hesaplamalar yapılmış ve ilgili moleküle ait ESIPT mekanizmasının bariyersiz bir şekilde gerçekleştiği ortaya koyulmuştur.

Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışma süresinde literatürde benzer sentez metodu üzerine grubumuzun şanssızlığı olarak bir çalışma yayımlanmıştır. Yayımlanan bu çalışma kapsamında da benzer sentez metotları uygulanmıştır. Temelleri 2015 yılına dayanan bu çalışmalarımız Eylül-2019'da TÜBİTAK kapsamında projelendirilmiştir ve bu tez nihayetinde de bir kısmı sonuçlandırılmıştır.

Gerçekleştirilen çalışmalar çerçevesinde alkin halkalaşma reaksiyonları ile  $\beta$ - ve  $\gamma$ -karbolin türevlerinin sentezlenebilir olduğunun ortaya koyulması sonrasında bu metodun bir uygulaması olarak biyolojik olarak çeşitli aktivitesi bilinen ve doğal bir bileşik olan Oxopropaline-G (**124**) bileşiğinin sentezi üzerine literatür metotlarından farklı ve daha ekonomik bir sentez rotası sunulmuştur. Bu rota dahilinde, çalışmamız çerçevesinde **123** numaralı bileşik sentezlenmiş ve **124** numaralı Oxopropaline-G bileşiği sentez çalışmaları devam etmektedir (Şekil 53).



Şekil 53. Oxopropaline-G sentez rotası

## 6. KAYNAKLAR

- McNaught, A. D.; Blackwell, A. W. *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd Ed. (the "Gold Book")*; Blackwell Scientific Publications, **2009**. <https://doi.org/https://doi.org/10.1351>.
- Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "heterocyclic compound summary". *Encyclopedia Britannica*, **2020**, <https://www.britannica.com/summary/heterocyclic-compound>. Accessed 16 January 2022.
- Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Vol. 21; Wiley, **2011**.
- Gülle, S. Oktahidroprido [3,2-c] Karbazol İskeletinin Sentezi Üzerine Çalışmalar, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2011.
- Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. Methods for Drug Discovery: Development of Potent, Selective, Orally Effective Cholecystokinin Antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (12), 2235–2246. <https://doi.org/10.1021/jm00120a002>.
- Manuel Giacomo Mura. Hydrogen Transfer Methods in Organic Synthesis. **2014**, 87–100.
- Smith, T. A Modification Of The Method For Determining The Production Of Indol By Bacteria. *J. Exp. Med.* **1897**, *2* (5), 543–547. <https://doi.org/10.1084/jem.2.5.543>.
- Suzen, S.; Buyukbingol, E. Anti-Cancer Activity Studies of Indolalthiohydantoin (PIT) on Certain Cancer Cell Lines. *Farm.* **2000**, *55* (4), 246–248. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(00\)00028-8](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(00)00028-8).
- Haimov, I.; Lavie, P.; Laudon, M.; Herer, P.; Vigder, C.; Zisapel, N. Melatonin Replacement Therapy of Elderly Insomniacs. *Sleep* **1995**, *18* (7), 598–603. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.7.598>.
- Arangino, S.; Cagnacci, A.; Angiolucci, M.; Vacca, A. M. B.; Longu, G.; Volpe, A.; Melis, G. B. Effects of Melatonin on Vascular Reactivity, Catecholamine Levels, and Blood Pressure in Healthy Men. *Am. J. Cardiol.* **1999**, *83* (9), 1417–1419. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00112-5).
- Motilva, V.; Cabeza, J.; La Lastra, C. New Issues About Melatonin and Its Effects on the Digestive System. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7* (10), 909–931. <https://doi.org/10.2174/1381612013397681>.
- Martín, V.; Sainz, R. M.; Antolín, I.; Mayo, J. C.; Herrera, F.; Rodríguez, C. Several Antioxidant Pathways Are Involved in Astrocyte Protection by Melatonin. *J. Pineal Res.* **2002**, *33* (4), 204–212. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2002.02113.x>.
- Reiter, R. J. The Pineal and Its Hormones in the Control of Reproduction in Mammals\*. *Endocr. Rev.* **1980**, *1* (2), 109–131. <https://doi.org/10.1210/edrv-1-2-109>.
- Lezoualc'h, F.; Skutella, T.; Widmann, M.; Behl, C. Melatonin Prevents Oxidative Stress-Induced Cell Death in Hippocampal Cells. *Neuroreport* **1996**, *7* (13), 2071–2077. <https://doi.org/10.1097/00001756-199609020-00003>.
- Maharaj, D. S.; Anoopkumar-Dukie, S.; Glass, B. D.; Antunes, E. M.; Lack, B.; Walker, R. B.; Daya, S. The Identification of the UV Degradants of Melatonin and Their Ability to Scavenge Free Radicals. *J. Pineal Res.* **2002**, *32* (4), 257–261. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2002.01866.x>.

16. Gürkök, A. G. Biyolojik Önemi Olan İndol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Yapı Aydınlatmaları Ve Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
17. Smirnova, O. B.; Golovko, T. V.; Granik, V. G. Carbolines. Part I: Comparison of Some Methods for the Synthesis of  $\alpha$ -,  $\gamma$ -, and  $\delta$ -Carbolines (a Review). *Pharm. Chem. J.* **2011**, *44* (12), 654. <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0540-z>.
18. Naret, T.; Provot, O.; Alami, M.; Hamze, A. 1(3)-Formyl-b-carbolines: Potential Aldo-X Precursors for the Synthesis of b-Carboline-Based Molecular Architectures. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1507–1507. Doi:10.1002/ajoc.201700477
19. Moquin-Pathey, C.; Guyot, M. Grossularine-1 and Grossularine-2, Cytotoxic  $\alpha$ -Carbolines from the Tunicate: *Dendrodoa Grossularia*. *Tetrahedron* **1989**, *45* (11), 3445–3450. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)81023-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)81023-1).
20. Alekseyev, R. S.; Kurkin, A. V.; Yurovskaya, M. A.  $\gamma$ -Carbolines And Their Hydrogenated Derivatives 3.\* Hydrogenated Derivatives Of  $\gamma$  -Carbolines: Chemical And Biological Properties (Review) R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *46* (10).
21. Smirnova, O. B.; Golovko, T. V.; Granik, V. G. The Search for New Drugs Carbolines. Part 2: Comparison of Some of The Properties of  $\alpha$ -,  $\gamma$ -, and  $\delta$ -Carbolines (Review). *Pharm. Chem. J.* **2011**, *45* (7), 11–22.
22. Cao, R.; Peng, W.; Wang, Z.; Xu, A.  $\beta$ -Carboline Alkaloids: Biochemical and Pharmacological Functions. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14* (4), 479–500. <https://doi.org/10.2174/092986707779940998>.
23. Puerto Galvis, C.; Kouznetsov, V. Recent Advances for the C–C and C–N Bond Formation in the Synthesis- of 1-Phenethyl-Tetrahydroisoquinoline, Aporphine, Homoaporphine-, and  $\beta$ -Carboline Alkaloids. *Synthesis (Stuttg.)* **2017**, *49* (20), 4535–4561. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589512>.
24. Choshi, T.; Matsuya, Y.; Okita, M.; Inada, K.; Sugino, E.; Hibino, S. The First Total Synthesis of the Novel  $\beta$ -Carboline Alkaloid Oxopropaline G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (16), 2341–2344. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00149-X).
25. Keskin, S.; Balci, M. Intramolecular Heterocyclization of O-Propargylated Aromatic Hydroxyaldehydes as an Expedient Route to Substituted Chromenopyridines under Metal-Free Conditions. *Org. Lett.* **2015**, *17* (4), 964–967. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00067>.
26. Suzuki, H.; Iwata (nee Miyaga), C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y. A General Synthetic Route for 1-Substituted 4-Oxygenated  $\beta$ -Carbolines (Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds). *Tetrahedron* **1997**, *53* (5), 1593–1606. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(96\)01112-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)01112-X).
27. Dulenko, V.; Komisarov, I.; Dolzhenko, A.; Nikolyukin, Y.  $\beta$ -Carbolines. Chemistry and Neurobiology [in Russian]. *Naukova Dumka* **1992**.
28. Bonjean, K.; De Pauw-Gillet, M. C.; Defresne, M. P.; Colson, P.; Houssier, C.; Dassonneville, L.; Bailly, C.; Greimers, R.; Wright, C.; Quetin-Leclercq, J.; Tits, M.; Angenot, L. The DNA Intercalating Alkaloid Cryptolepine Interferes with Topoisomerase II and Inhibits Primarily DNA Synthesis in B16 Melanoma Cells. *Biochemistry* **1998**, *37* (15), 5136–5146. <https://doi.org/10.1021/bi972927q>.
29. Suvorov, N. N.; Chernov, V. A.; Velezheva, V. S. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal Pharm. Chem. J.* **1981**, *15* (9), 27–34.
30. Arzel, E.; Rocca, P.; Grellier, P.; Labaeïd, M.; Frappier, F.; Guéritte, F.; Gaspard, C.; Marsais, F.; Godard, A.; Quéguiner, G. New Synthesis of Benzo- $\delta$ -Carbolines,

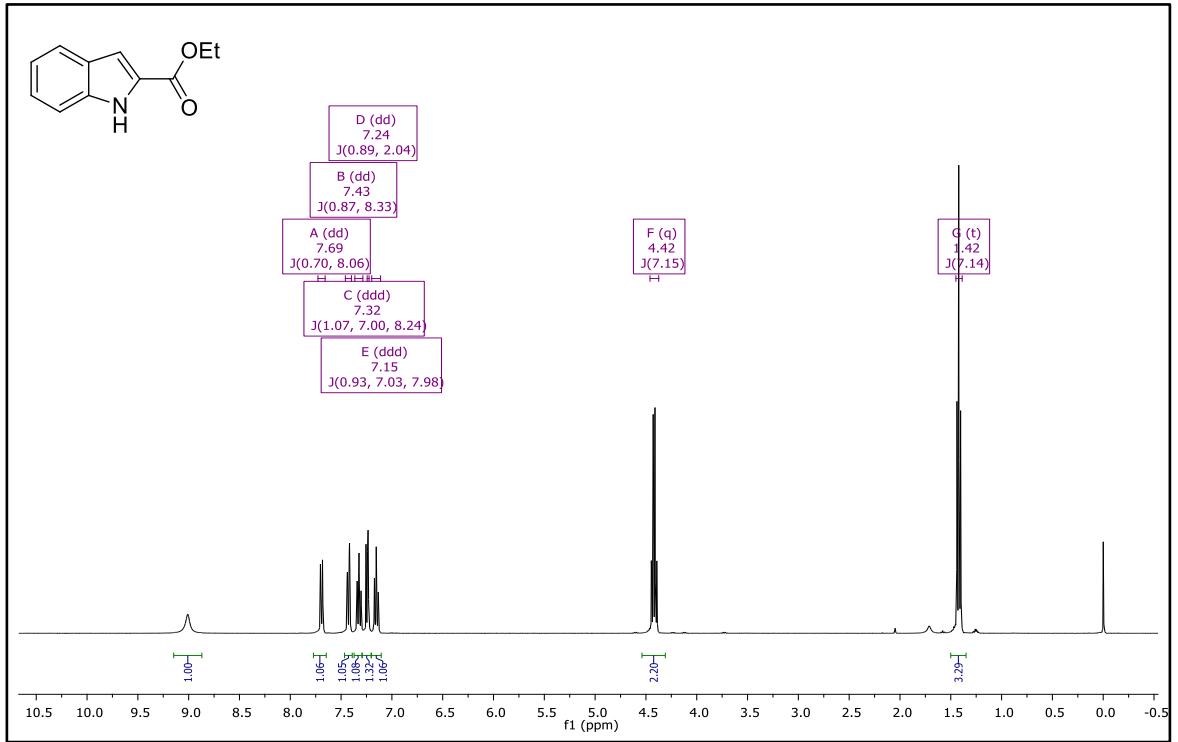
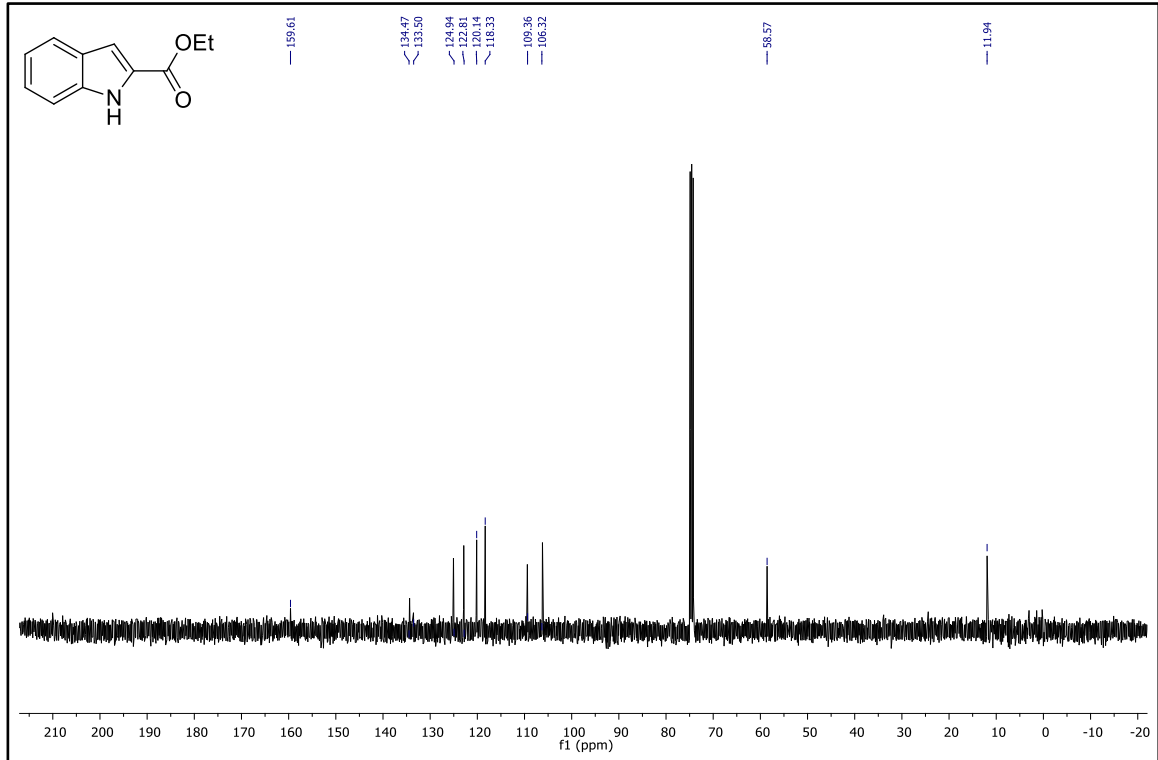
- Cryptolepines, and Their Salts: In Vitro Cytotoxic, Antiplasmodial, and Antitrypanosomal Activities of  $\delta$ -Carbolines, Benzo- $\delta$ -Carbolines, and Cryptolepines. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (6), 949–960. <https://doi.org/10.1021/jm0010419>.
31. Baskin, D. Azot Atomu İçeren Polisiklik Bileşiklerin Alkin Siklizasyonu ile Sentezi İçin Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi Program Kodu : 1002 Proje No : 113Z901, 2015.
  32. Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M. Biomimetic And Synthetic Approaches to Marine Sponge Alkaloids Derived From Bis-Pyridine Macrocycles. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30* (1), 1–51. <https://doi.org/10.1080/00304949809355258>.
  33. Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schmid, B.; Knochel, P. Synthesis of Polyfunctional Indoles and Related Heterocycles Mediated by Cesium and Potassium Bases. *Tetrahedron* **2003**, *59* (9), 1571–1587. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00073-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00073-5).
  34. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley.; Chichester, United Kingdom, **1976**.
  35. Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis. *Synthesis (Stuttg.)* **2002**, *10*, 1467–1467. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33113>.
  36. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1668–1698. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020517\)41](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020517)41).
  37. Atalay, A. Kafes Yapılı Bazı Moleküllerin Diels-Alder Reaksiyonlarının Kuantum Kimyasal İncelenmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **2018**.
  38. Ducrot, P.; Rabhi, C.; Thal, C. Synthesis of Tetrahydro- $\beta$ -Carbolines and Studies of the Pictet–Spengler Reaction. *Tetrahedron* **2000**, *56* (17), 2683–2692. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)00165-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00165-4).
  39. Vinsova, J.; Imramovsky, A.; Jampilek, J.; Monreal, J.; Dolezal, M. Recent Advances on Isoniazide Derivatives. *Antiinfect. Agents Med. Chem.* **2008**, *7* (1), 12–31. <https://doi.org/10.2174/187152108783329780>.
  40. Yi, L.; Zhang, Y.; Zhang, Z.-F.; Sun, D.; Ye, S. Synthesis of Dihydropyridinone-Fused Indoles and  $\alpha$ -Carbolines via N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed [3 + 3] Annulation of Indolin-2-Imines and Bromoenals. *Org. Lett.* **2017**, *19* (9), 2286–2289. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00820>.
  41. Shang, H.; Tian, Y.; Luo, J.; Li, L.; Tang, Y.; Zou, Z. Rhodium(II)-Catalyzed Intramolecular Annulation of 1-Sulfonyl-1,2,3-Triazoles with Indoles: Facile Synthesis of Functionalized Tetrahydro- $\beta$ -Carbolines. *RSC Adv.* **2016**, *6* (37), 30835–30839. <https://doi.org/10.1039/c6ra02923j>.
  42. Alekseyev, R. S.; Kurkin, A. V.; Yurovskaya, M. A.  $\gamma$ -Carbolines and Their Hydrogenated Derivatives . 1 . Aromatic  $\gamma$ -Carbolines : Methods Of Synthesis, Chemical and Biological Properties (Review). **2009**, *45* (8), 889–925.
  43. Hingane, D. G.; Parekh, N. P.; Khan, A.; Kusurkar, R. S. Efficient Synthetic Route toward Biologically Active  $\gamma$ -Carboline Derivatives. *Synth. Commun.* **2016**, *46* (2), 160–164. <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1103874>.
  44. Yan, Q.; Gin, E.; Banwell, M. G.; Willis, A. C.; Carr, P. D. A Unified Approach to the Isomeric  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, and  $\delta$ -Carbolines via Their 6,7,8,9-Tetrahydro Counterparts. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (8), 4328–4335. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00323>.
  45. Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. Connection between Metalation

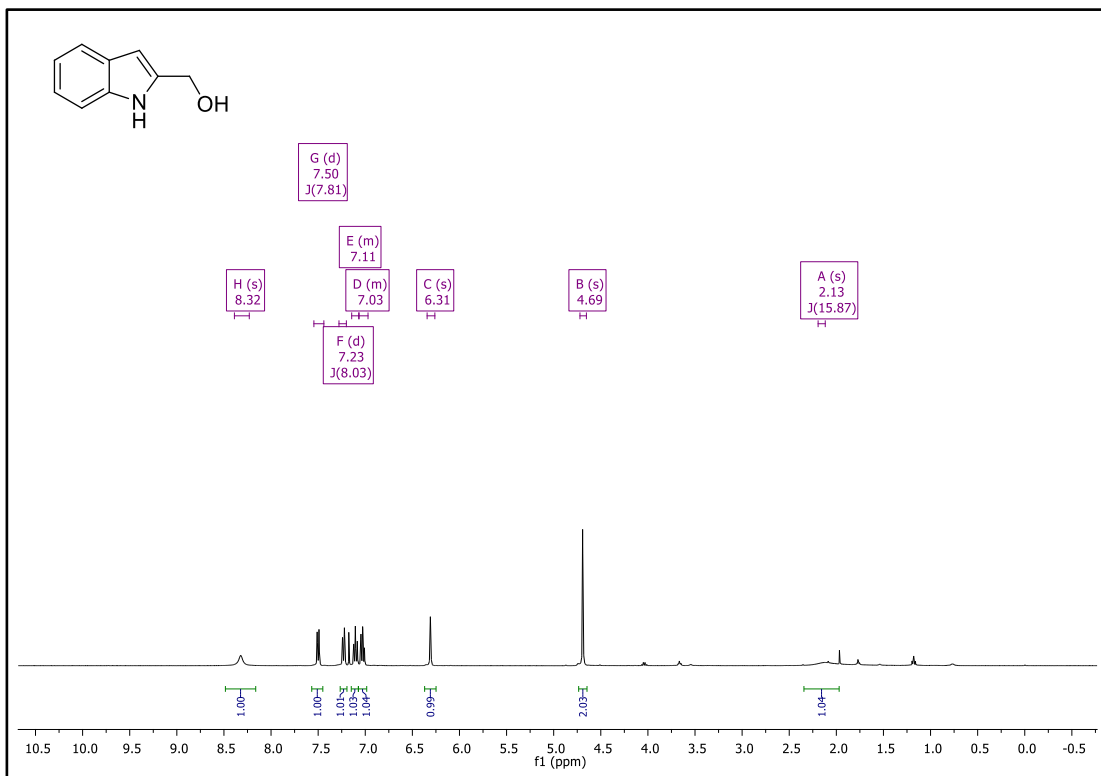
- and Cross-Coupling Strategies. A New Convergent Route to Azacarbazoles. *Tetrahedron* **1993**, *49* (1), 49–64. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)80505-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80505-6).
46. Nissen, F.; Richard, V.; Alayrac, C.; Witulski, B. Synthesis of  $\beta$ - and  $\gamma$ -Carbolines via Ruthenium and Rhodium Catalysed [2+2+2] Cycloadditions of Yne-Ynamides with Methylcyanoformate. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (23), 6656. <https://doi.org/10.1039/c1cc11298h>.
  47. Bascenken, S.; Kaya, S.; Balci, M. Intramolecular Gold-Catalyzed and NaH-Supported Cyclization Reactions of N-Propargyl Indole Derivatives with Pyrazole and Pyrrole Rings: Synthesis of Pyrazolodiazepinoindole, Pyrazolopyrazinoindole, and Pyrrolopyrazinoindole. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12552–12561. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02419>.
  48. Singh, V.; Batra, S. 1-Formyl-9H- $\beta$ -Carboline: A Useful Scaffold for Synthesizing Substituted- and Fused  $\beta$ -Carbolines. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9* (4), 513–528. <https://doi.org/10.2174/157017912802651465>.
  49. Tsotinis, A.; Afroudakis, P. a.; Davidson, K.; Prashar, A.; Sugden, D. Design, Synthesis, and Melatonergic Activity of New Azido- and Isothiocyanato-Substituted Indoles. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (25), 6436–6440. <https://doi.org/10.1021/jm7010723>.
  50. Echavarren, A. M. Lewis Acid-Catalyzed Reactions of Alpha, Beta-Unsaturated N,N-Dimethylhydrazones with 1,4-Benzoquinone. Formation of Indoles by a Novel Oxidative Rearrangement. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (14), 4255–4260. <https://doi.org/10.1021/jo00301a009>.
  51. Banerjee, A.; Sahu, S.; Maji, M. S. Benzannulation of 2-Alkenylindoles Using Aldehydes by Sequential Triple-Relay Catalysis: A Route to Carbazoles and Carbazole Alkaloids. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (11), 1860–1866. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700092>.
  52. Malona, J. A.; Colbourne, J. M.; Frontier, A. J. A General Method for the Catalytic Nazarov Cyclization of Heteroaromatic Compounds. *Org. Lett.* **2006**, *8* (24), 5661–5664. <https://doi.org/10.1021/ol062403v>.
  53. Carlier, P. R.; Lam, P. C.-H.; Wong, D. M. Catalytic Asymmetric Synthesis of Protected Tryptophan Regioisomers. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (17), 6256–6259. <https://doi.org/10.1021/jo025964i>.
  54. Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z. Control of Competing N–H Insertion and Wolff Rearrangement in Rhodium(II)-Catalyzed Reactions of 3-Indolyl Diazoketoesters. Synthesis of a Potential Precursor to the Marine 5-(3-Indolyl)Oxazole Martefragin A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (15), 5840–5851. <https://doi.org/10.1021/jo050303h>.
  55. Wang, J.; Liang, Y.-L.; Qu, J. Boiling Water-Catalyzed Neutral and Selective N-Boc Deprotection. *Chem. Commun.* **2009**, No. 34, 5144. <https://doi.org/10.1039/b910239f>.
  56. Guven, S.; Ozer, M. S.; Kaya, S.; Menges, N.; Balci, M. Gold-Catalyzed Oxime–Oxime Rearrangement. *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2660–2663. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01041>.
  57. Uredi, D.; Motati, D. R.; Blake Watkins, E. A Unified Strategy for the Synthesis of  $\beta$ -Carbolines,  $\gamma$ -Carbolines, and Other Fused Azaheteroaromatics under Mild, Metal-Free Conditions. *Org. Lett.* **2018**, *20* (20), 6336–6339. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02441>.
  58. Yi, N.; Li, J.; Zhang, H.; Wang, R.; Jiang, J.; Deng, W.; Zeng, Z.; Xiang, J. Synthesis of 3-Acylated Indoles through Iron-Catalyzed Oxidative Coupling of

- Indoles with  $\alpha$ -Amino Carbonyl Compounds. *Synth. Commun.* **2017**, *47* (22), 2062–2069. <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1364767>.
59. Gökce, H.; Alpaslan, G.; Kaya, S.; Çakır, N. Structural, Bioactivity, Molecular Docking, Spectroscopic and Electronic Properties of a Synthesized Meldrum's Acid Derivative. *ChemistrySelect* **2021**, *6* (19), 4698–4718. <https://doi.org/10.1002/slct.202100927>.
60. Royer, D.; Wong, Y. S.; Plé, S.; Chiaroni, A.; Diker, K.; Lévy, J. Diastereodivergence and Appendage Diversity in the Multicomponent Synthesis of Aryl-Pyrrolo-Tetrahydrocarbazoles. *Tetrahedron* **2008**, *64* (40), 9607–9618. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.07.045>.
61. Tholander, J.; Bergman, J. Syntheses of 6,12-Disubstituted 5,11-Dihydroindolo[3,2-b]Carbazoles, Including 5,11-Dihydroindolo[3,2-b]Carbazole-6,12-Dicarbaldehyde, an Extremely Efficient Ligand for the TCDD (Ah) Receptor. *Tetrahedron* **1999**, *55* (43), 12577–12594. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00733-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00733-4).
62. Shang, H.; Tian, Y.; Luo, J.; Li, L.; Tang, Y.; Zou, Z. Rhodium(II)-Catalyzed Intramolecular Annulation of 1-Sulfonyl-1,2,3-Triazoles with Indoles: Facile Synthesis of Functionalized Tetrahydro- $\beta$ -Carbolines. *RSC Adv.* **2016**, *6* (37), 30835–30839. <https://doi.org/10.1039/C6RA02923J>.
63. Chambers, M. S.; Matassa, V. G.; Street, L. J. Indoline and Azaindoline Derivatives As 5-HT<sub>1d</sub> Alpha Receptor Agonists. WO9604269A1. **1996**.
64. Moran, W. J.; Rodríguez, A. Metal-Catalyzed Furan Synthesis. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, *44* (2), 103–130. <https://doi.org/10.1080/00304948.2012.657558>.
65. Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. THE TOTAL SYNTHESIS OF STRYCHNINE. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76* (18), 4749–4751. <https://doi.org/10.1021/ja01647a088>.
66. Kaya, S.; Gülten Aydın, H.; Keskin, S.; Ekmekci, Z.; Menges, N. Exploring of Indole Derivatives for ESIPT Emission: A New ESIPT-Based Fluorescence Skeleton and TD-DFT Calculations. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2021**, *420* (August), 113487. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2021.113487>.

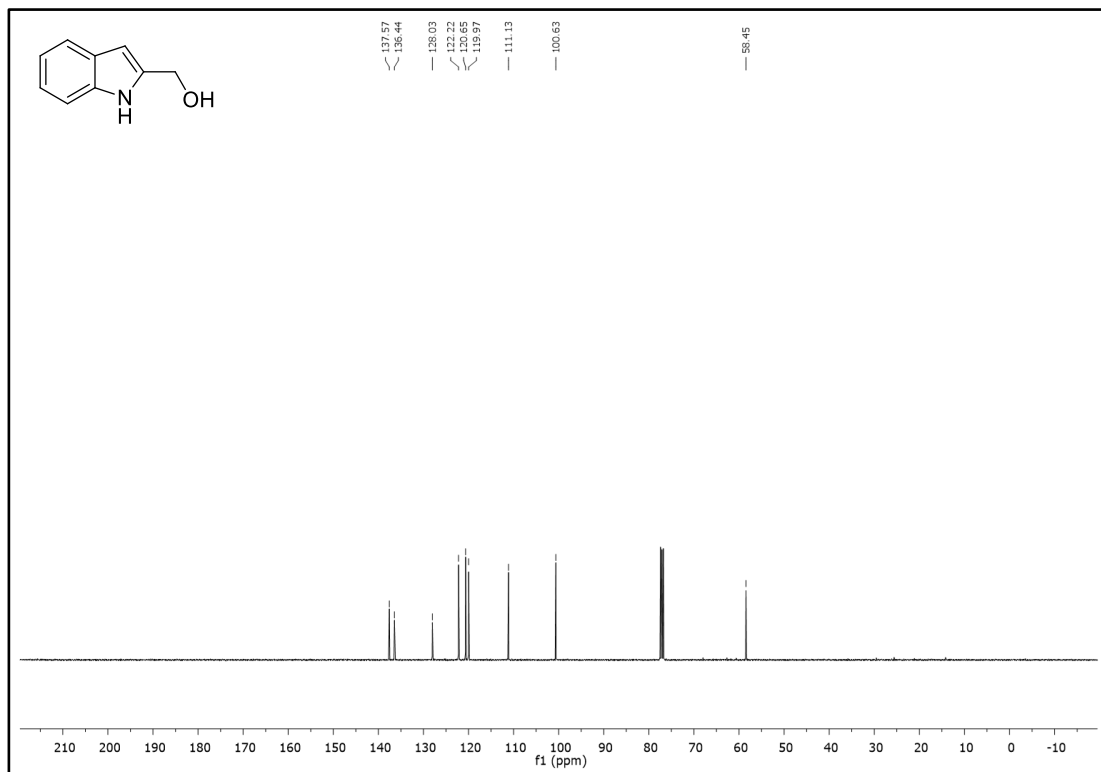
## EKLER

## EK-1 SPEKTROSKOPİK VERİLER

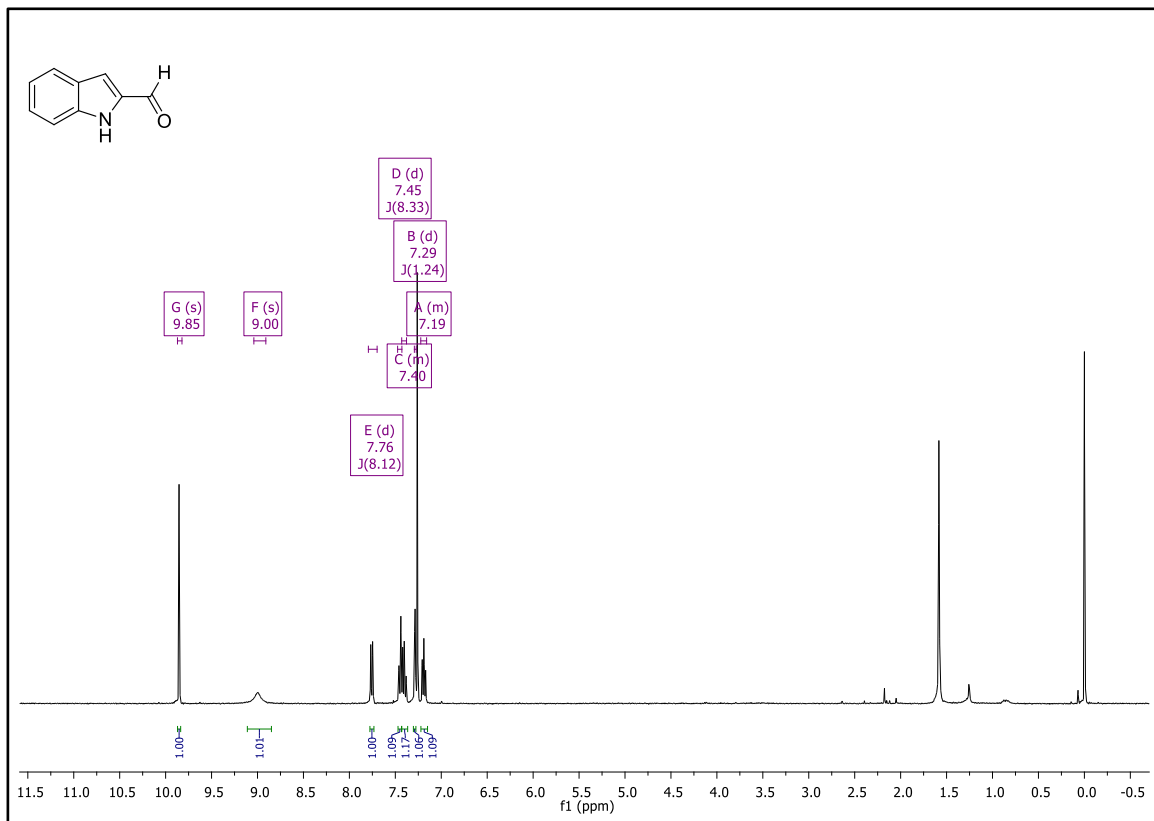
Şekil 54. 79 Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^1\text{H-NMR}$  SpektrumuŞekil 55. 79 Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



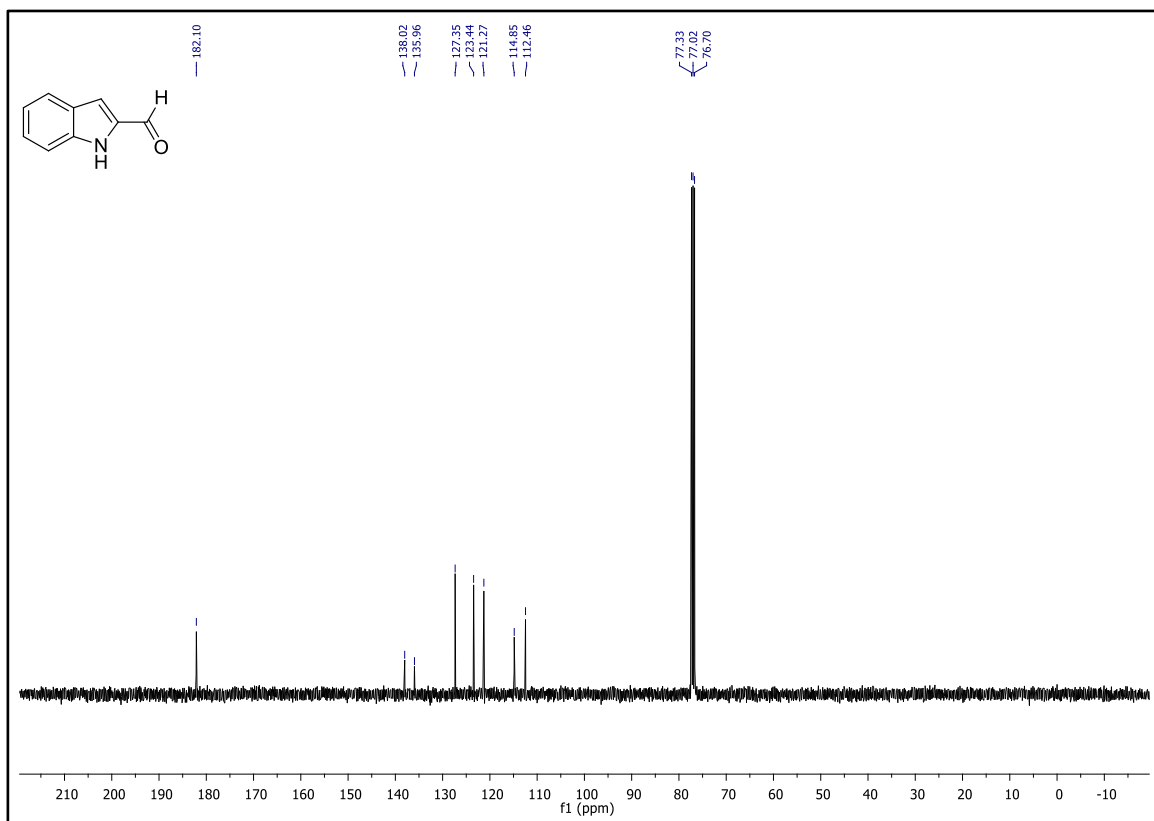
Şekil 56. **80** Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



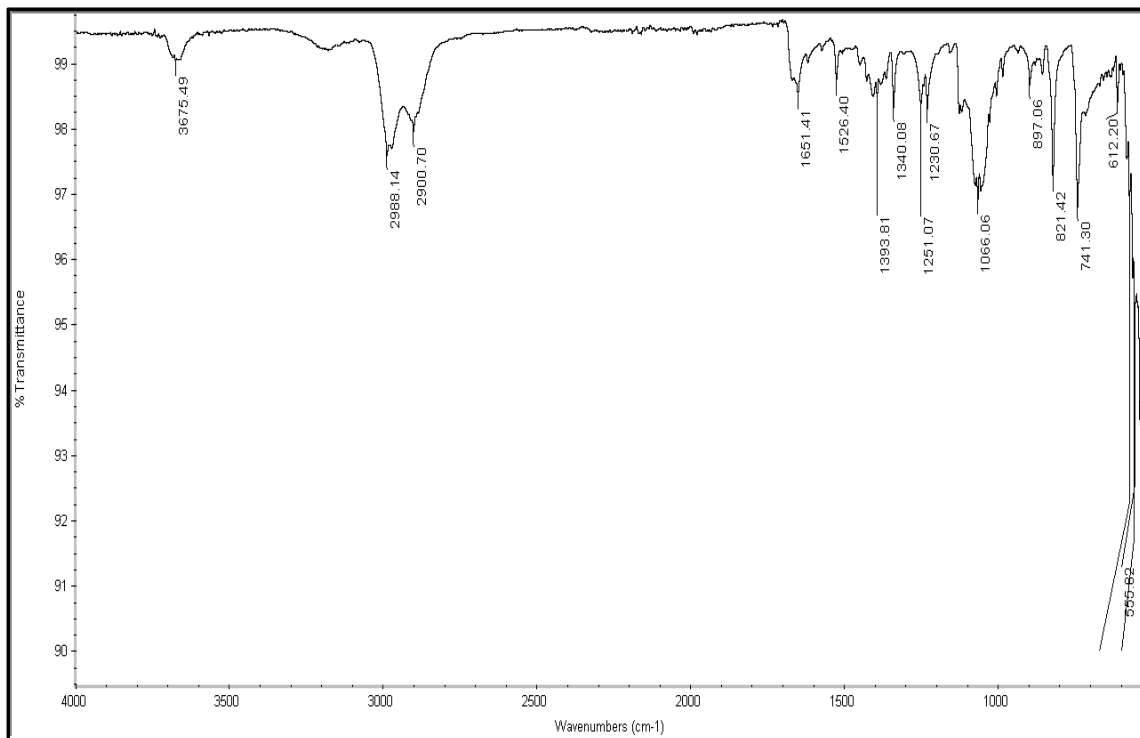
Şekil 57. **80** Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



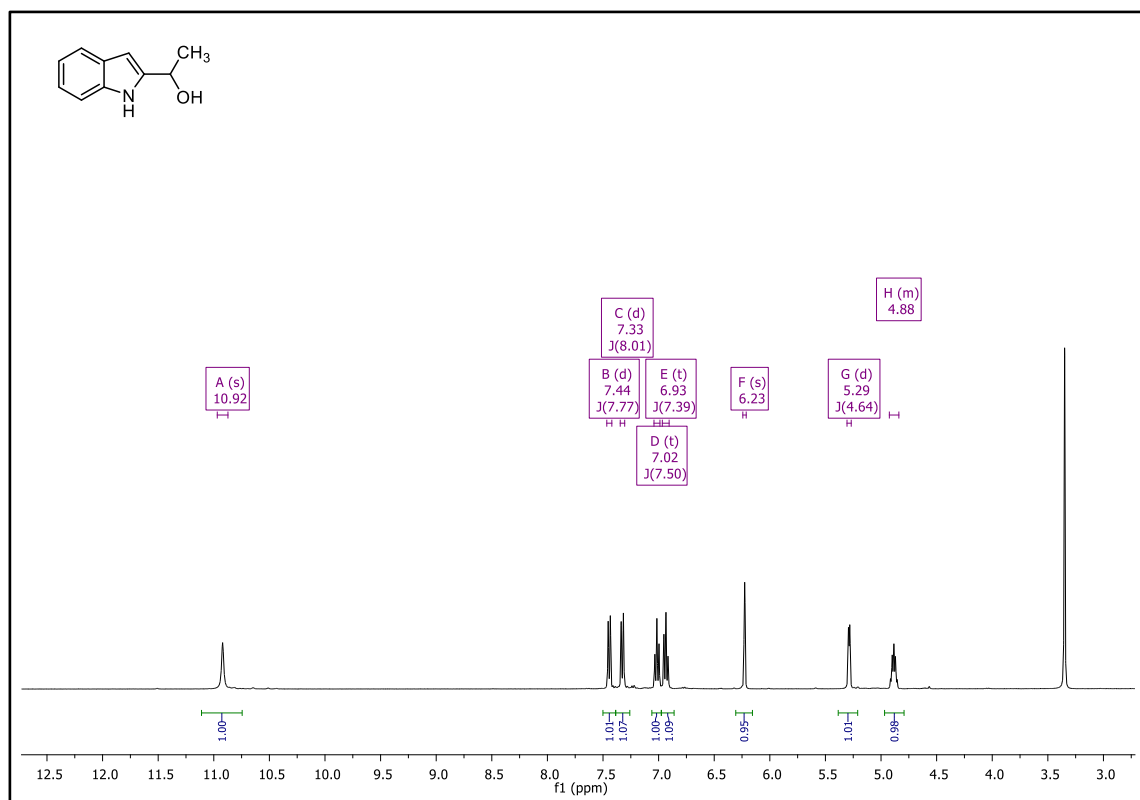
Şekil 58. **81** Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



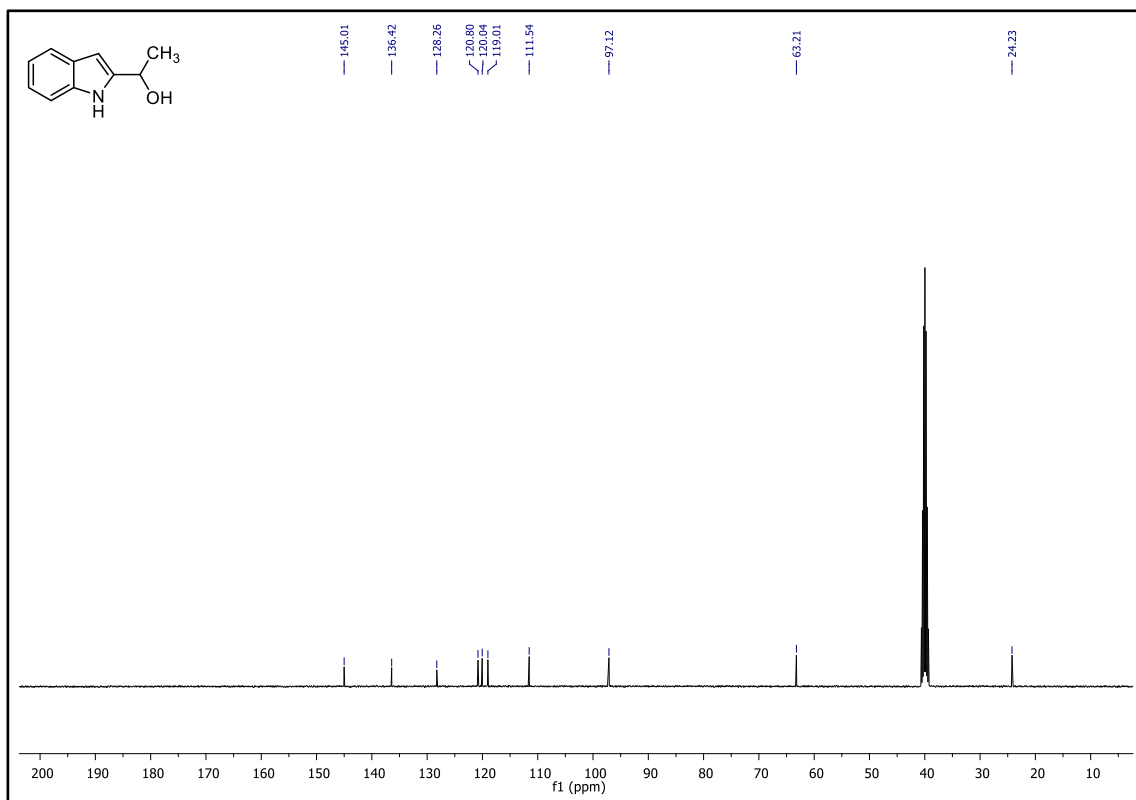
Şekil 59. **81** Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



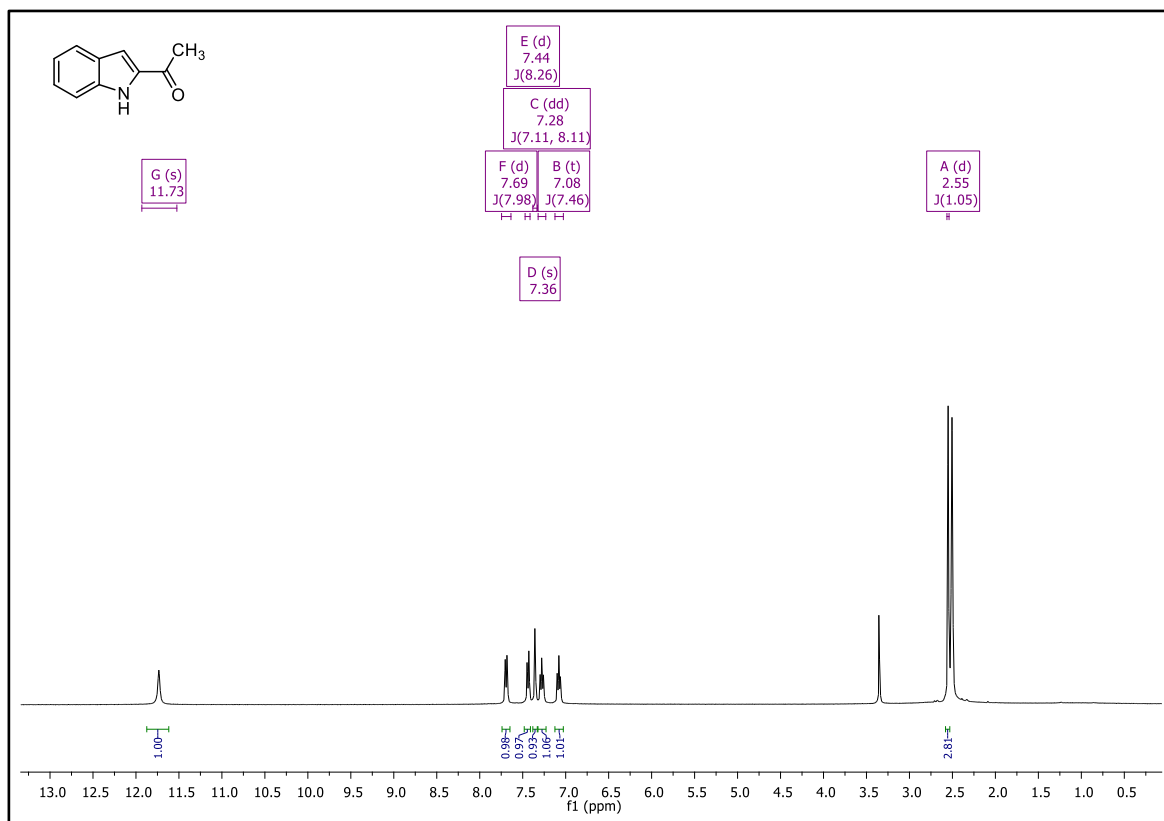
Şekil 60. **81** Numaralı Bileşiğin FTIR Spektrumu



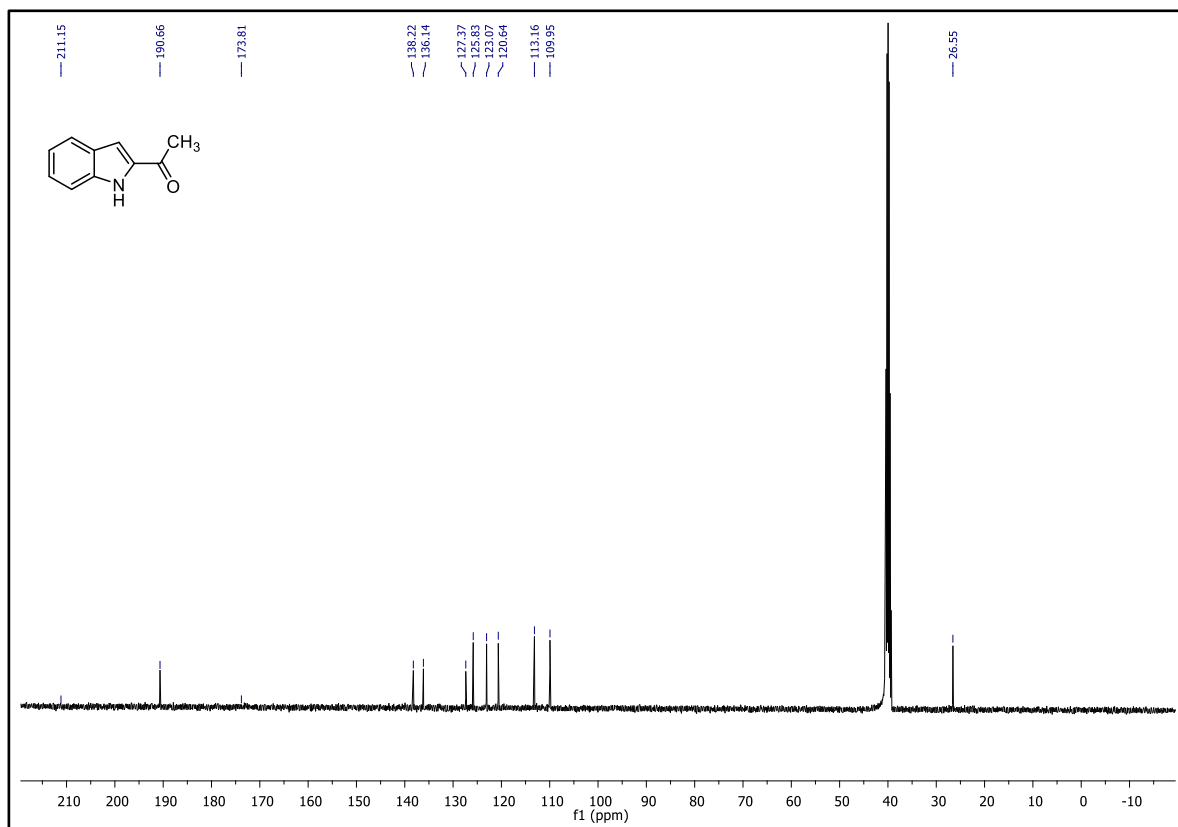
Şekil 61. **84** Numaralı Bileşiğin DMSO- $d_6$  içerisinde  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



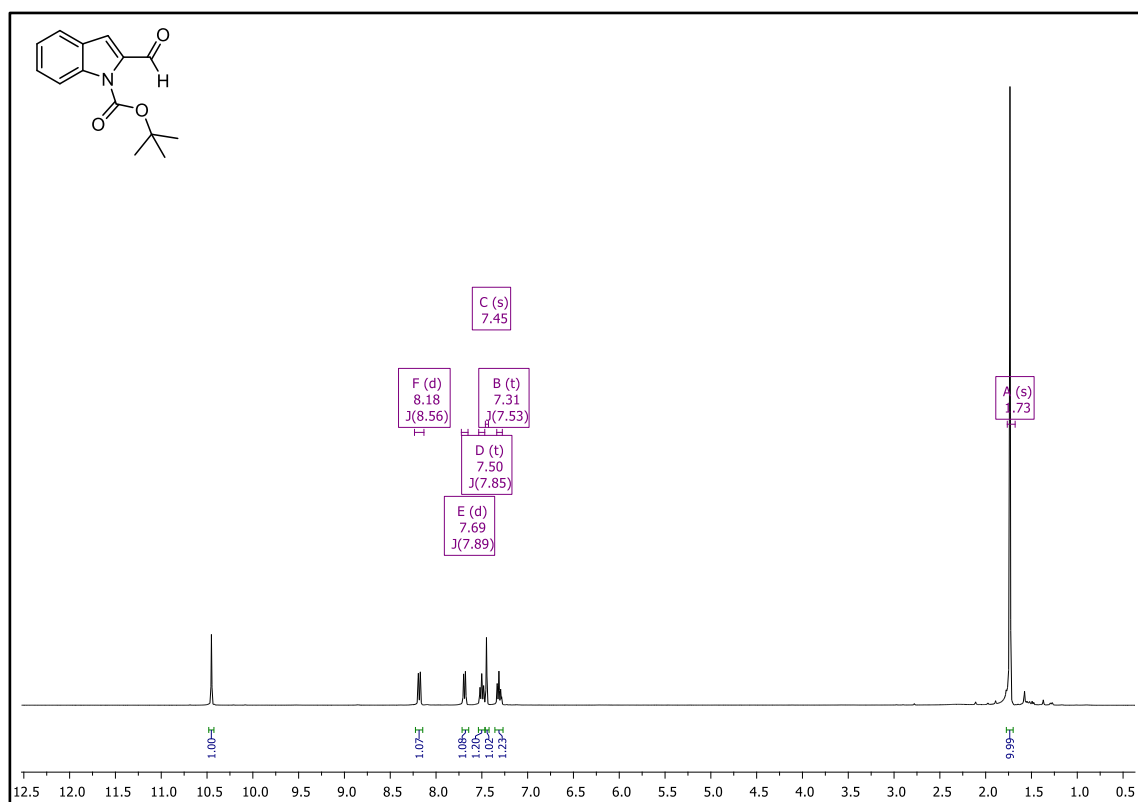
Şekil 62. **84** Numaralı Bileşiğin DMSO- $d_6$  içerisinde  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



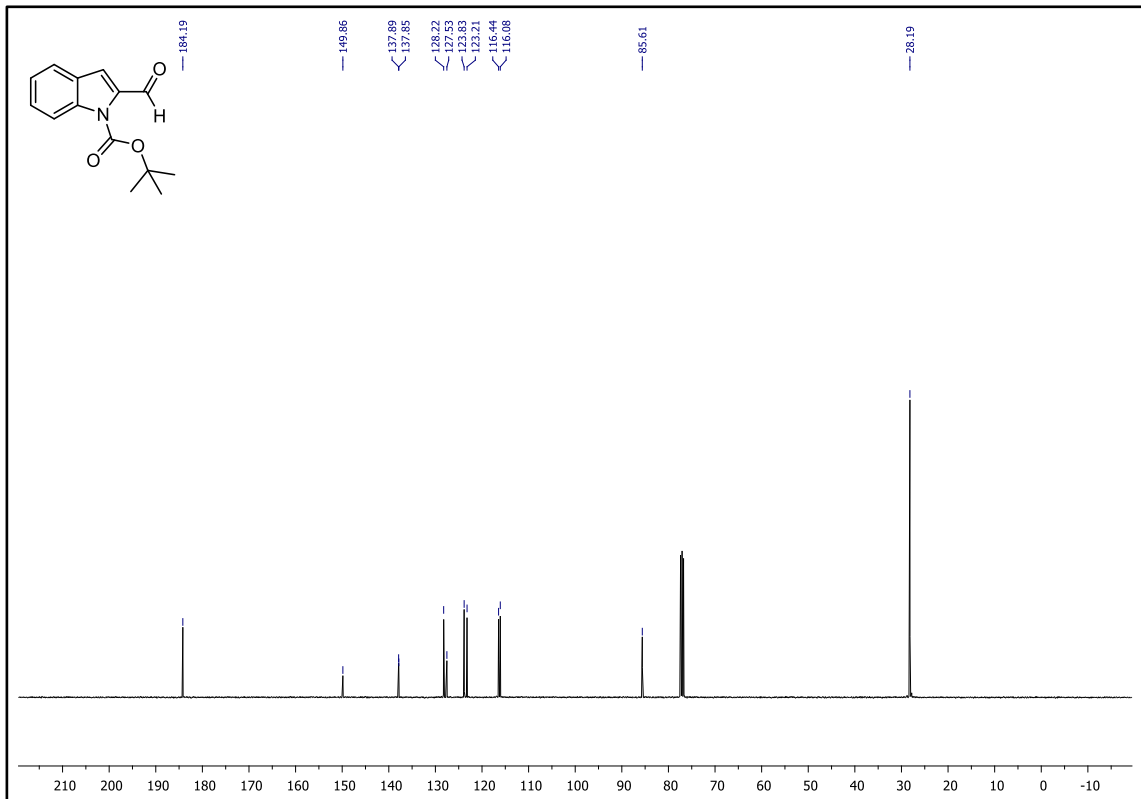
Şekil 63. **83** Numaralı Bileşiğin DMSO- $d_6$  içerisinde  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



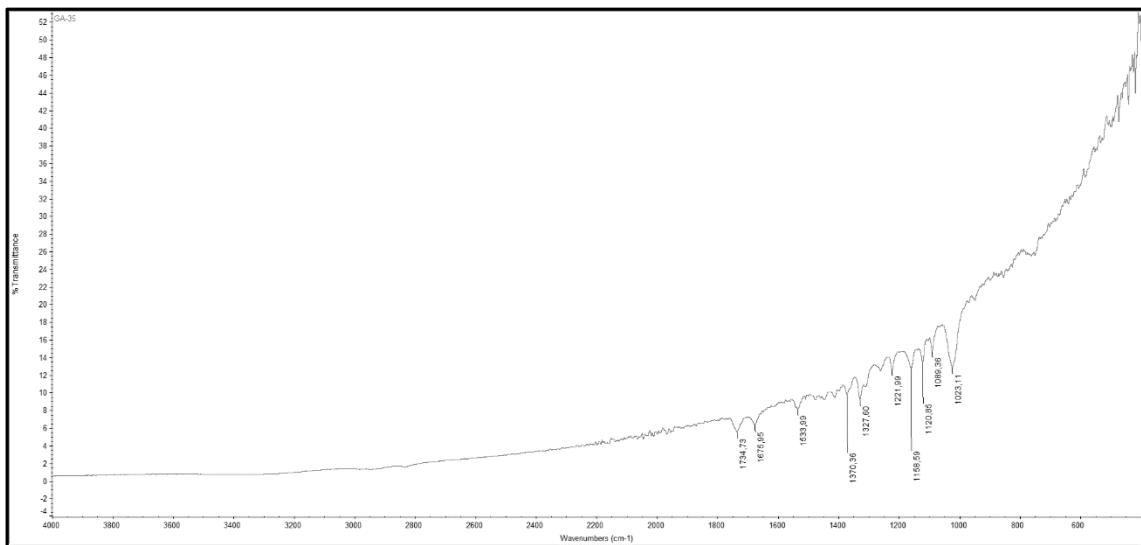
Şekil 64. **83** Numaralı Bileşiğin DMSO- $d_6$  içerisinde  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



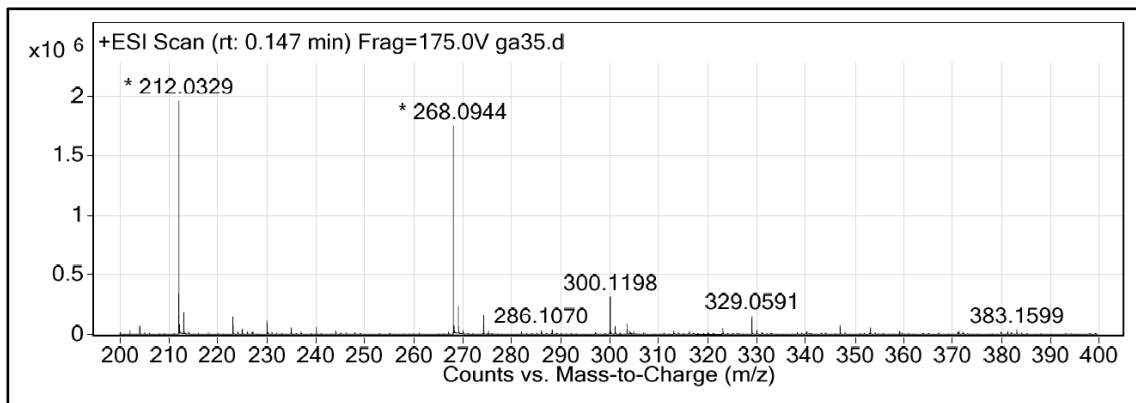
Şekil 65. **86** Numaralı Bileşiğin CDCl $_3$  içerisinde  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



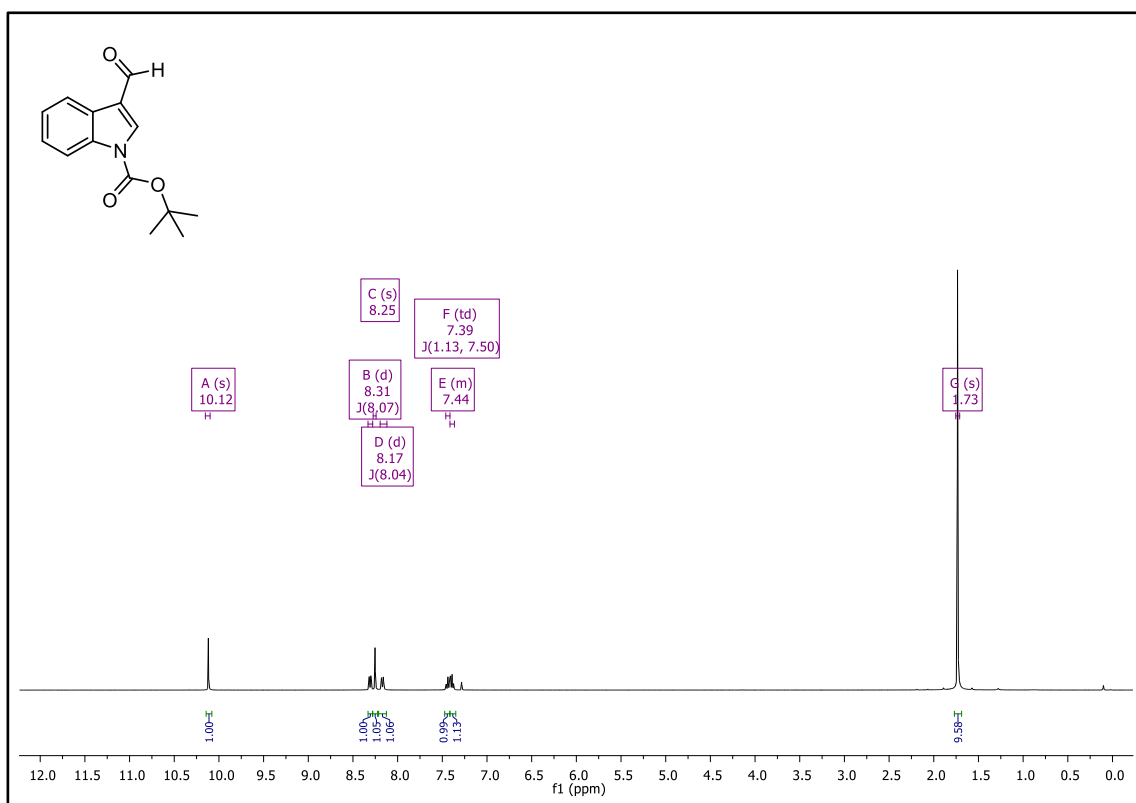
Şekil 66. **86** Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



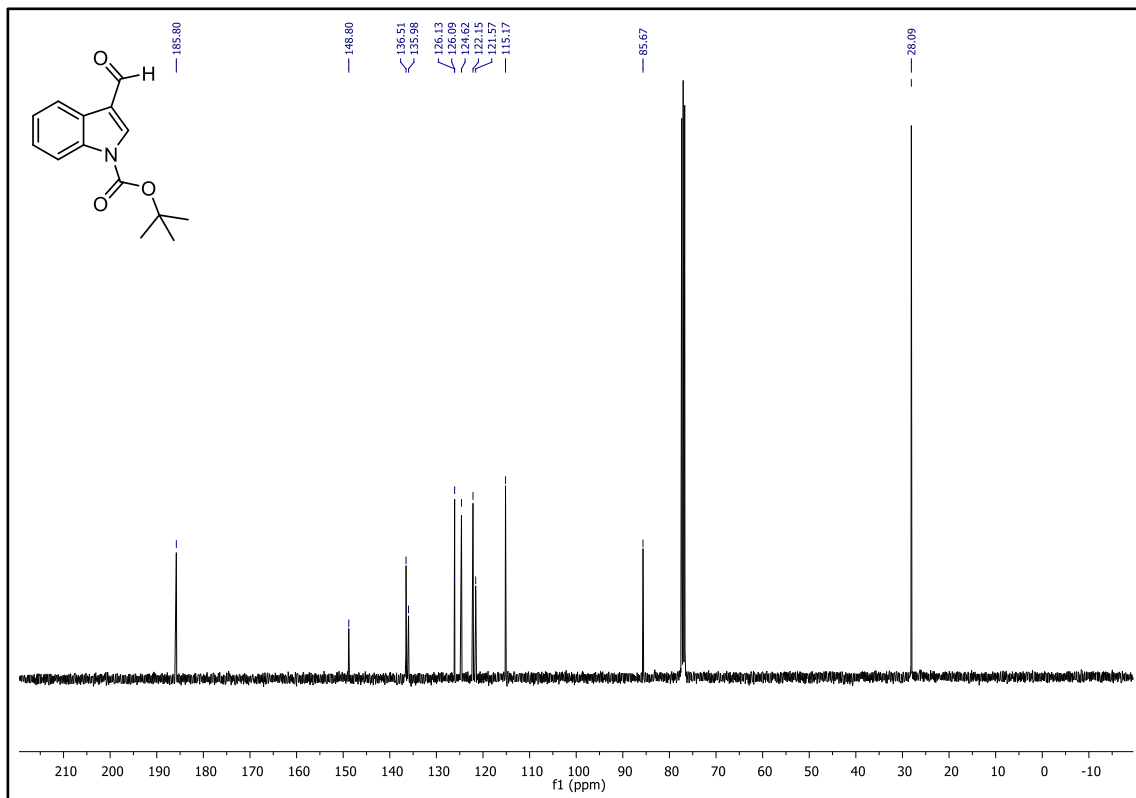
Şekil 67. **86** Numaralı Bileşiğin FTIR Spektrumu



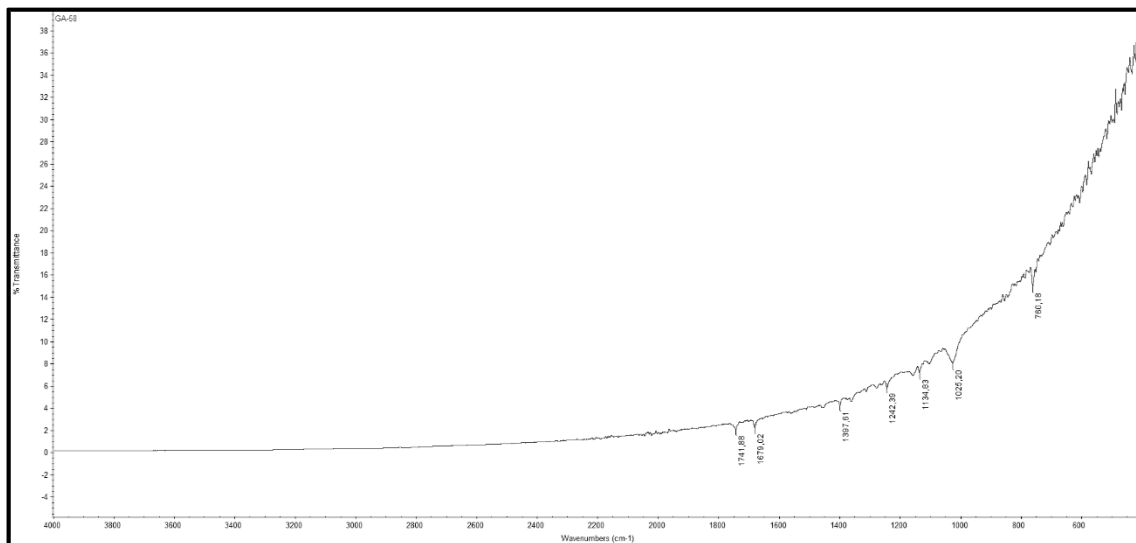
Şekil 68. **86** Numaralı Bileşiğin HRMS Spektrumu



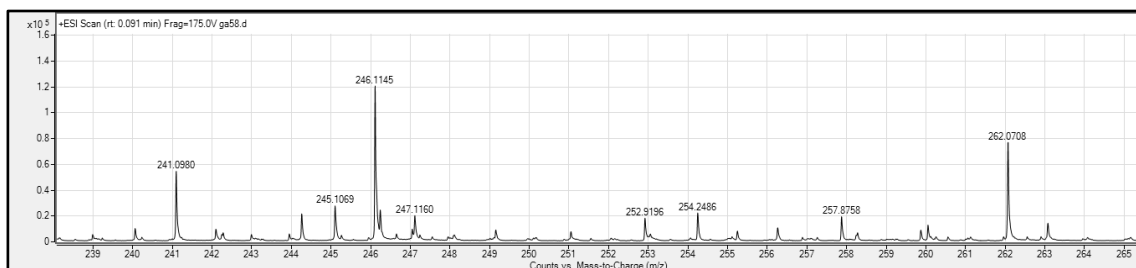
Şekil 69. **87** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



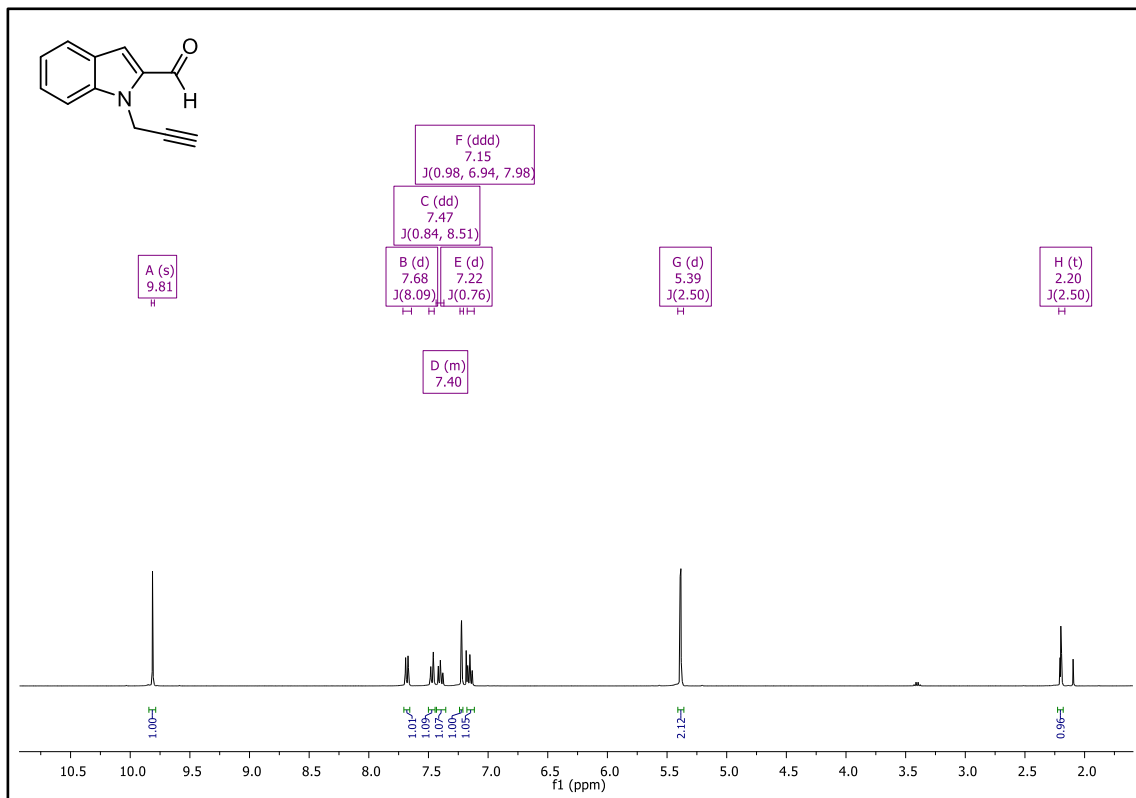
Şekil 70. **87** Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



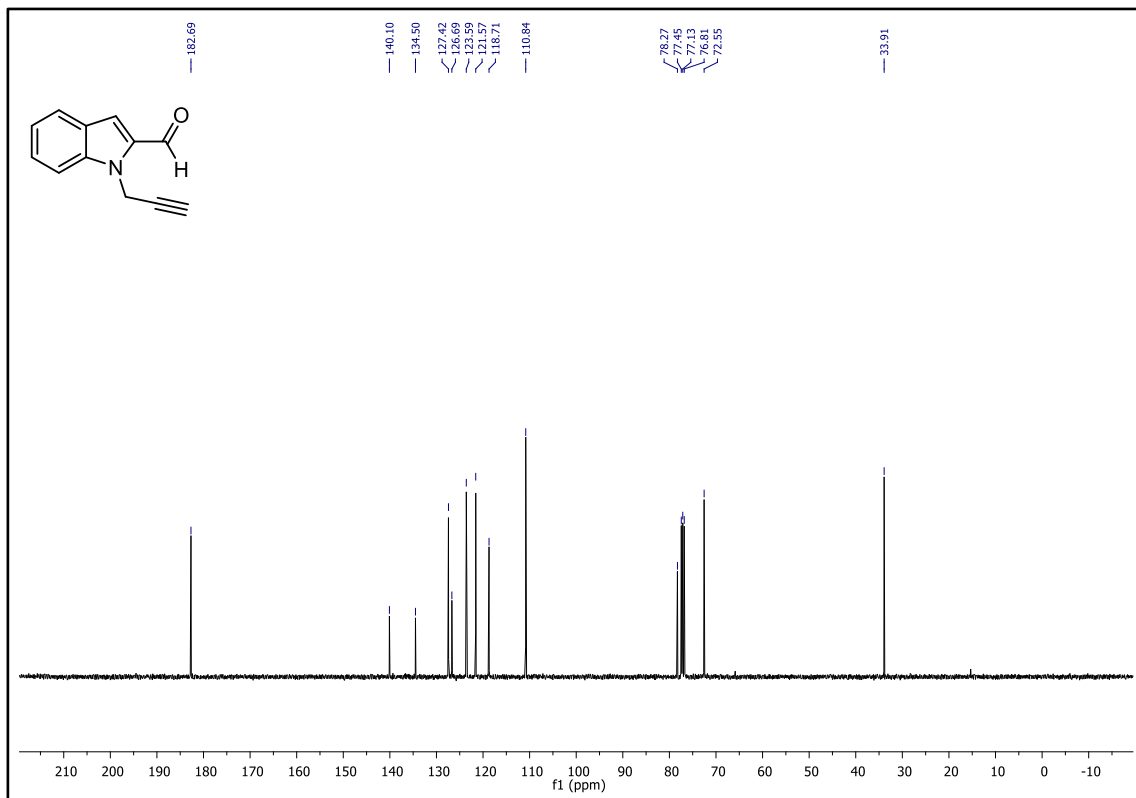
Şekil 71. **87** Numaralı Bileşiğin FTIR Spektrumu



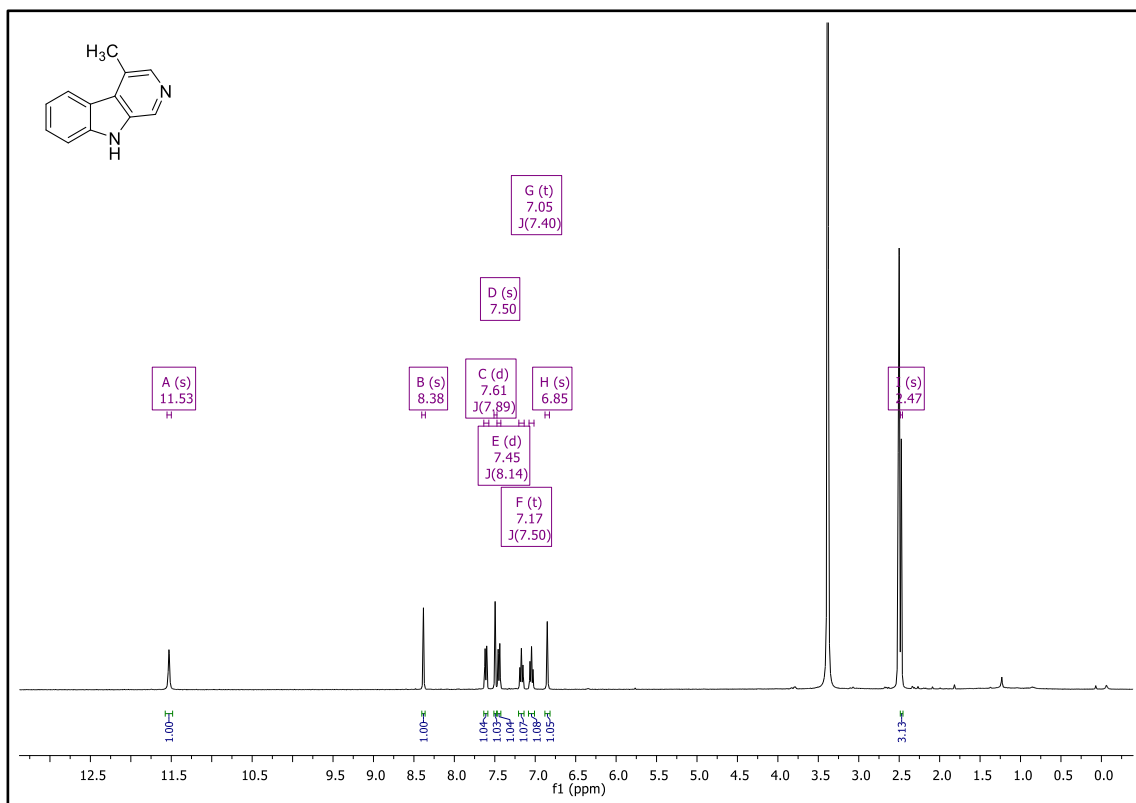
Şekil 72. **87** Numaralı Bileşiğin HRMS Spektrumu



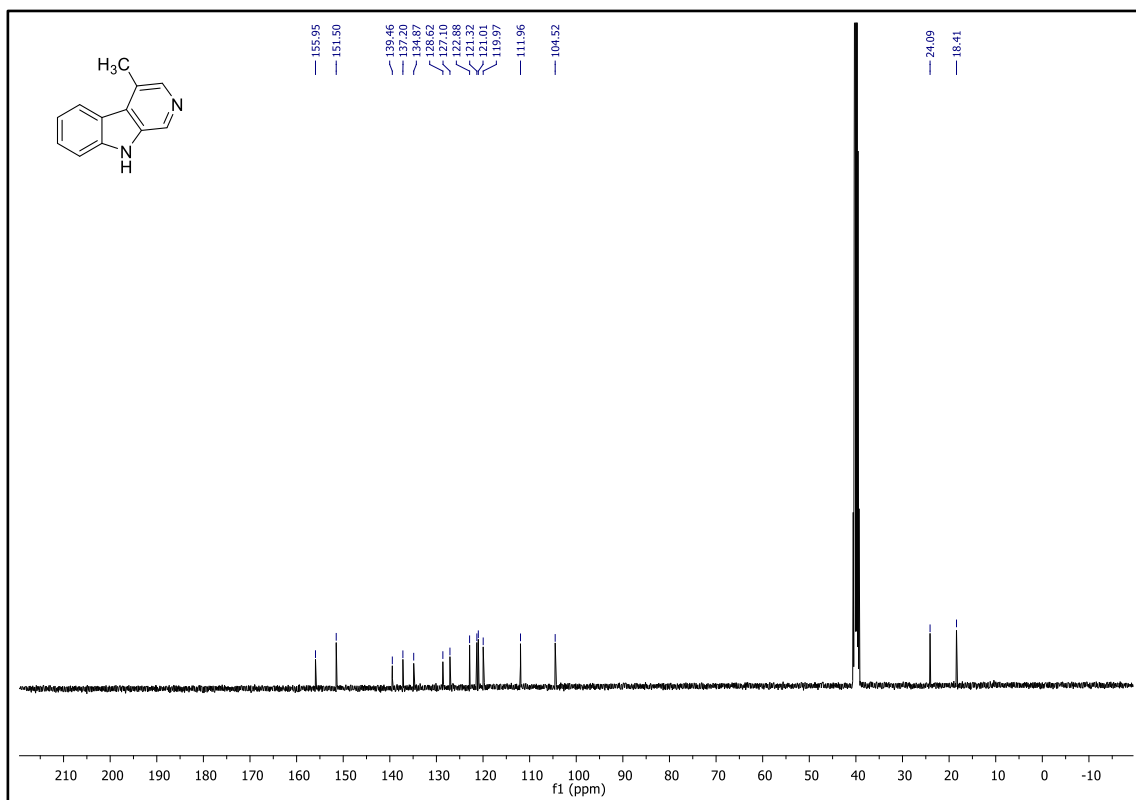
Şekil 73. 85 Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



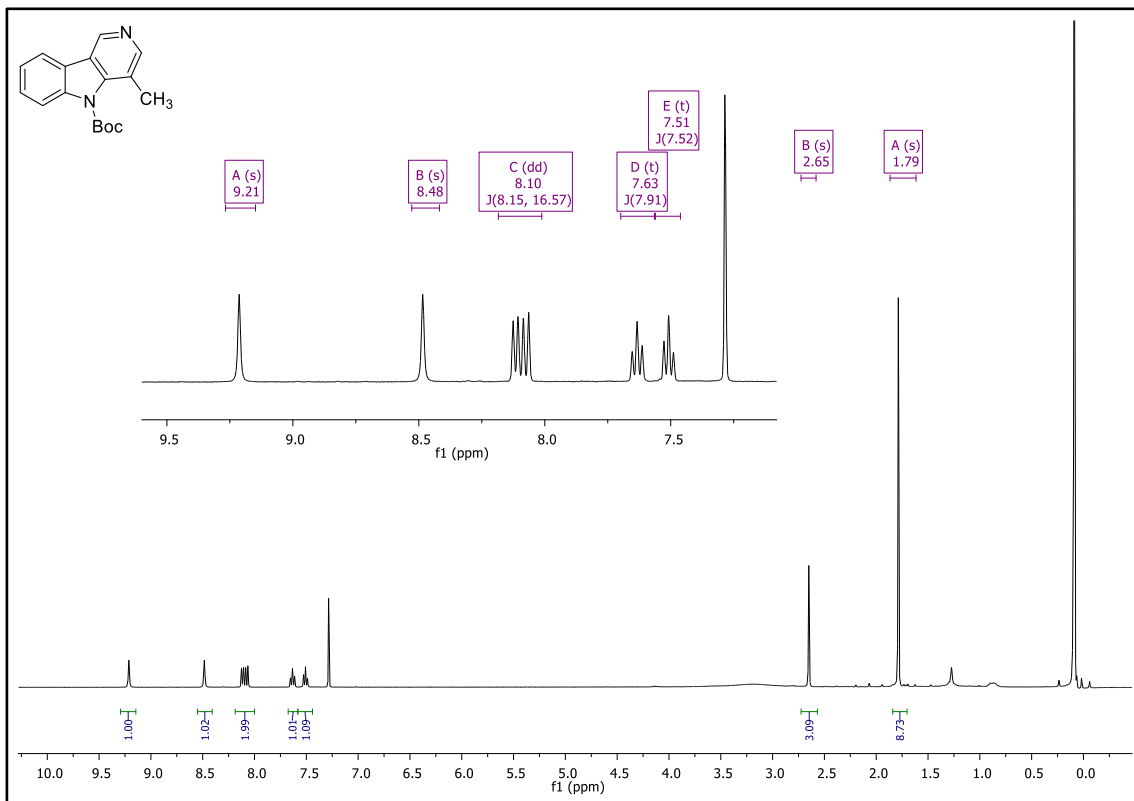
Şekil 74. 85 Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



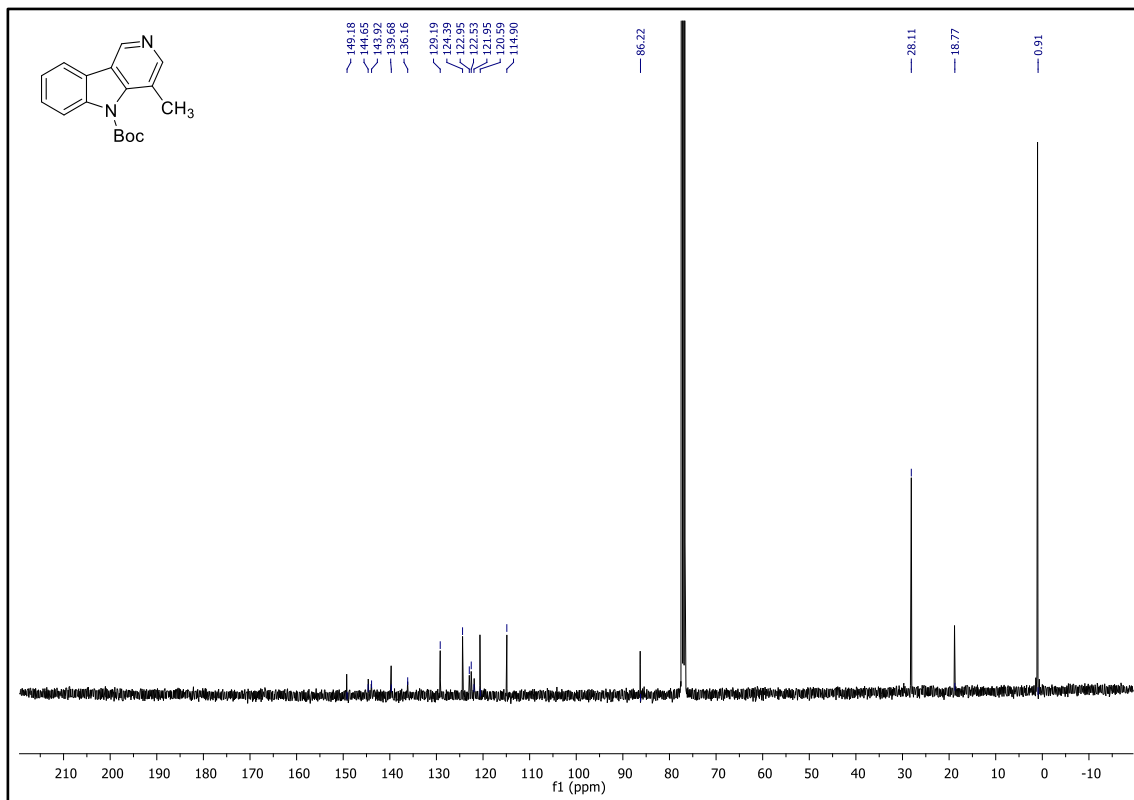
Şekil 75. 93 Numaralı Bileşiğin DMSO- $d_6$  içerisinde  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu



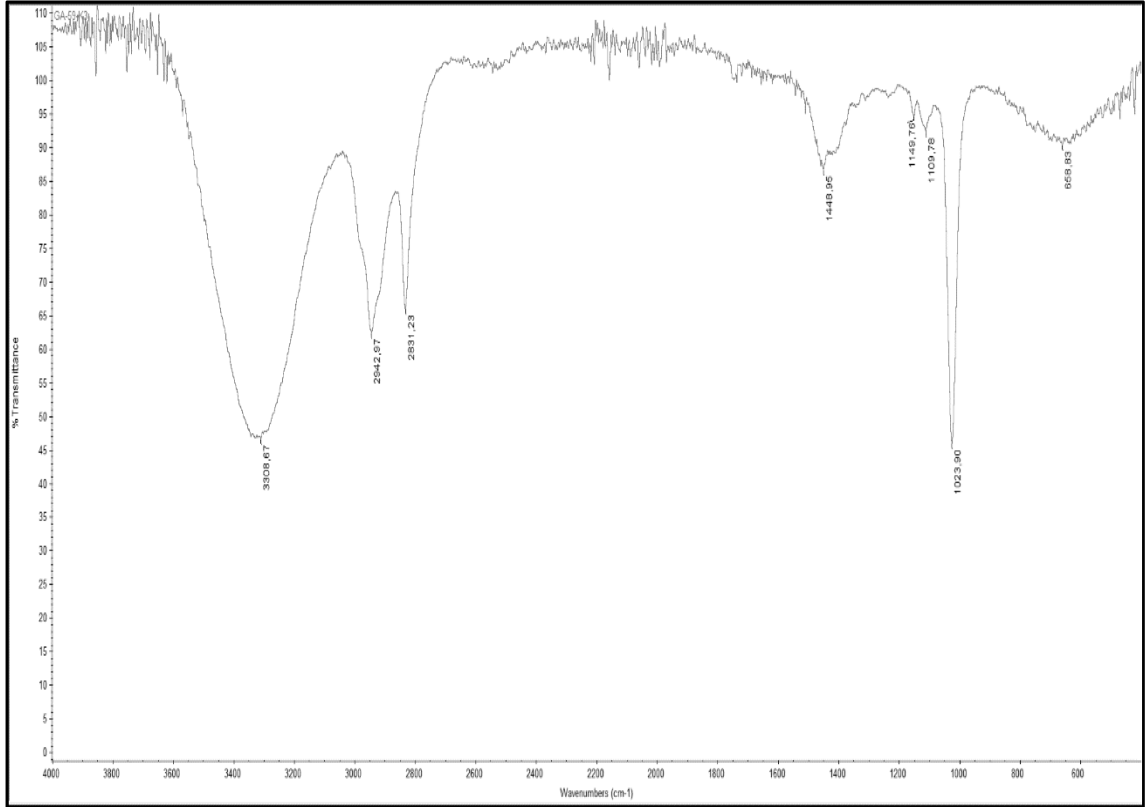
Şekil 76. 93 Numaralı Bileşiğin DMSO- $d_6$  içerisinde  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu



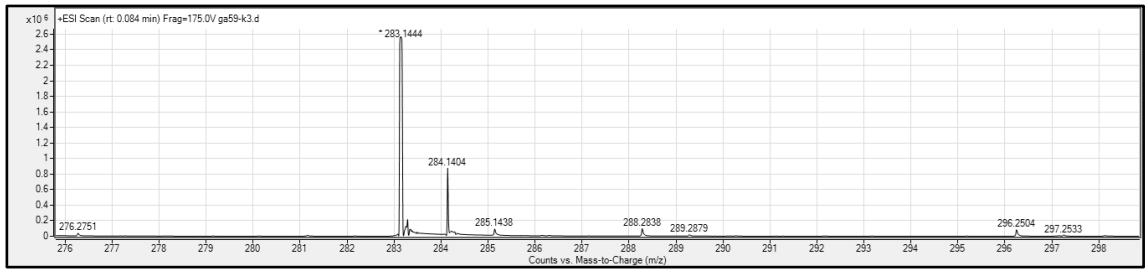
Şekil 77. **94** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



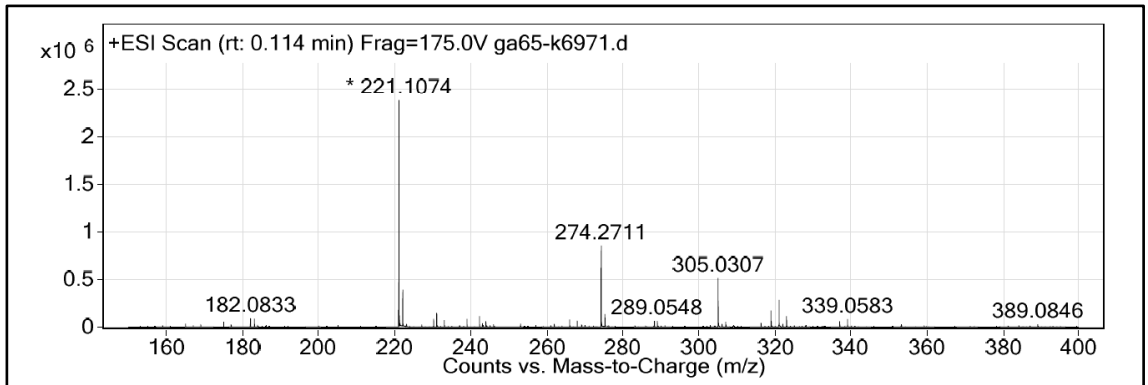
Şekil 78. **94** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



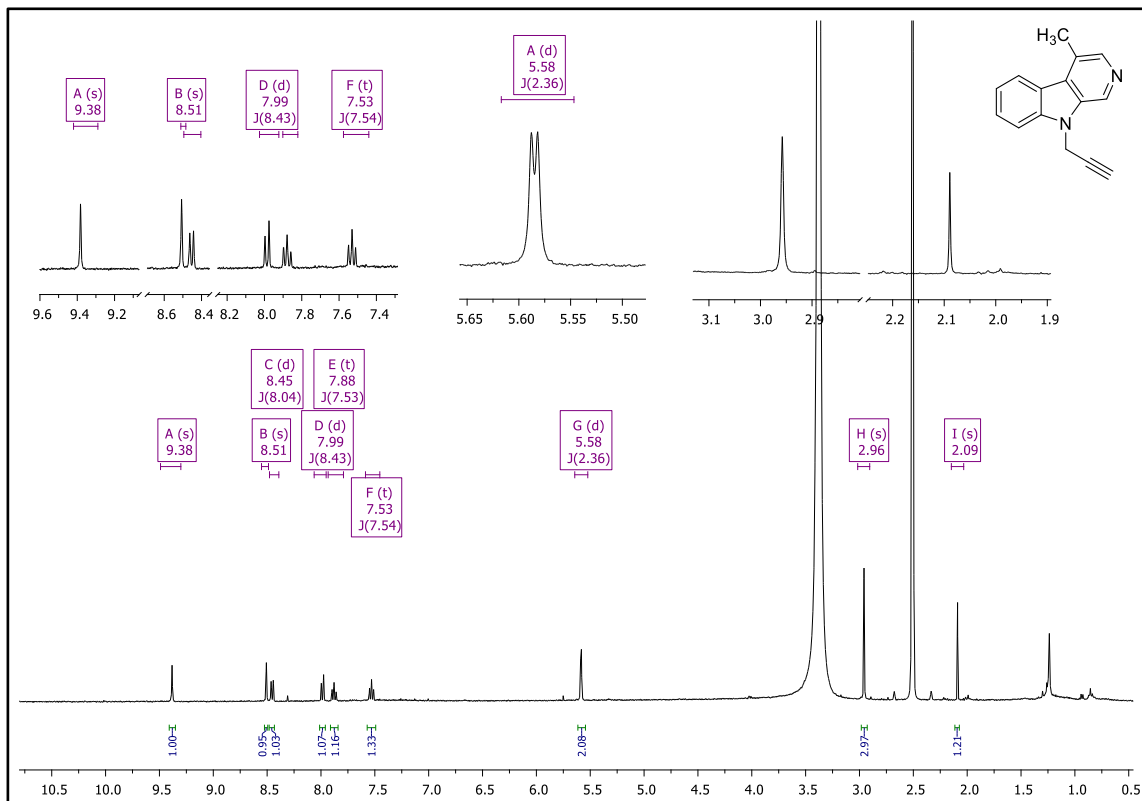
Şekil 79. **94** Numaralı Bileşiğin FTIR Spektrumu



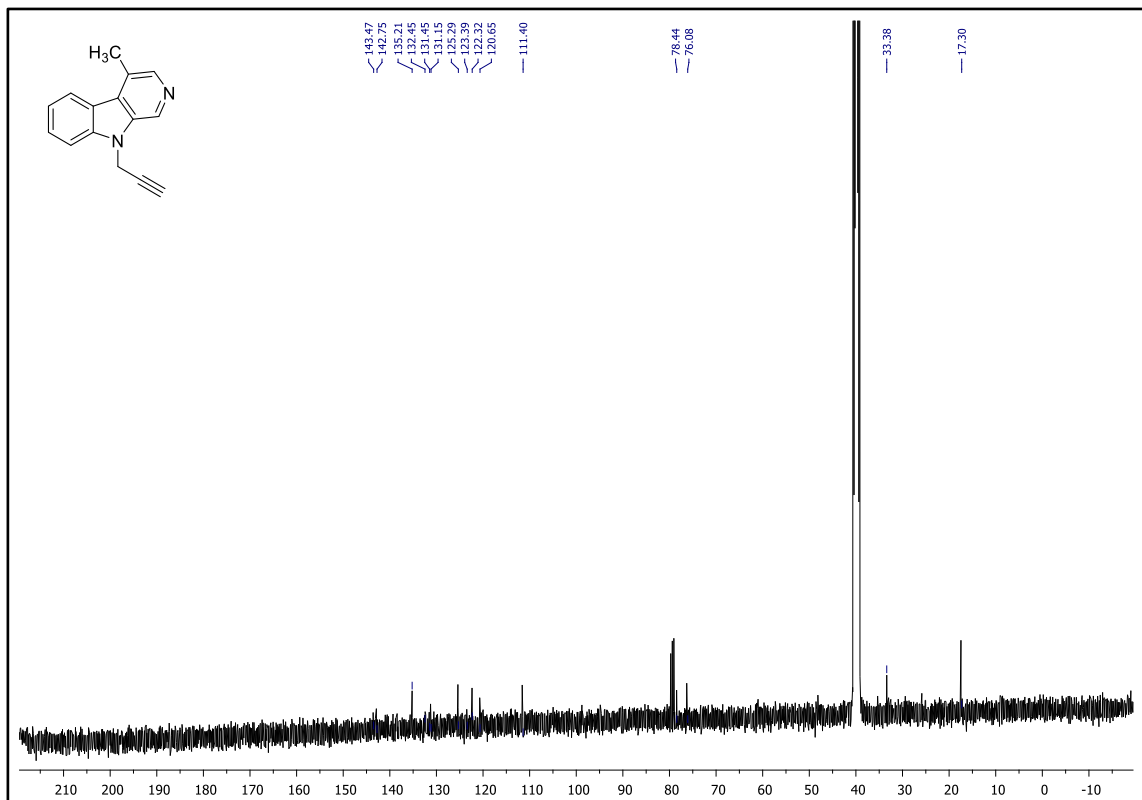
Şekil 80. **94** Numaralı Bileşiğin HRMS Spektrumu



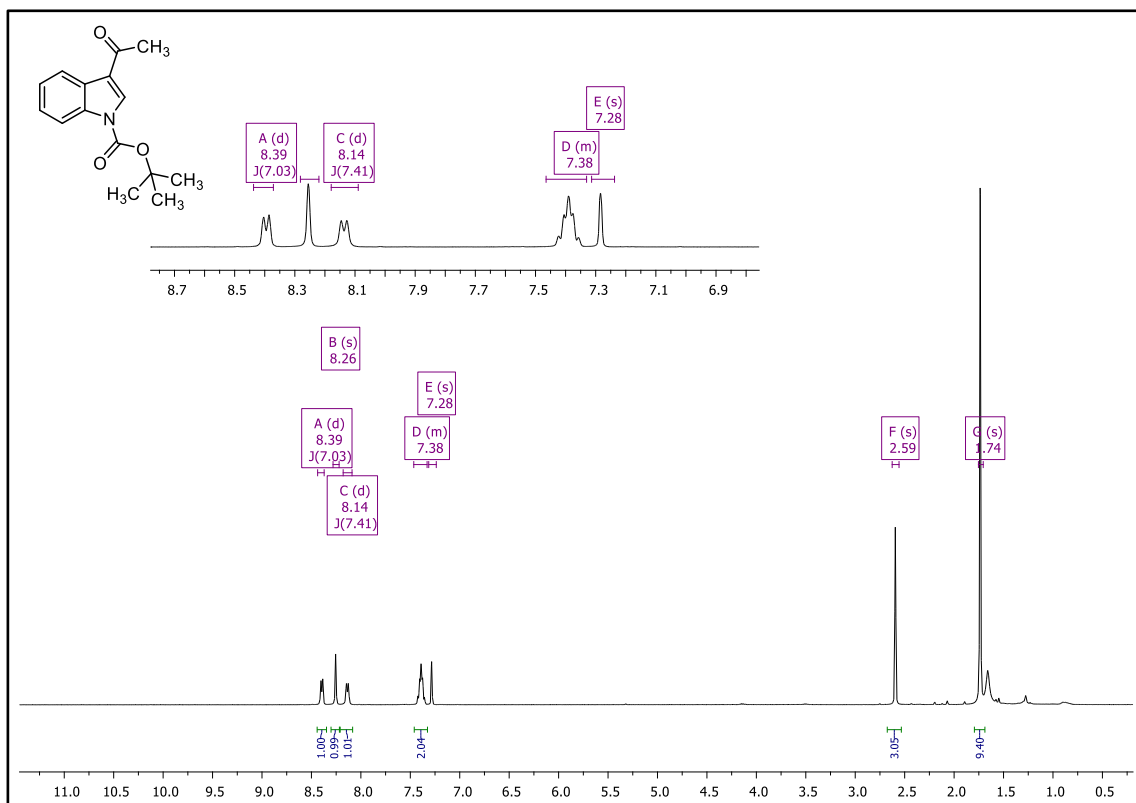
Şekil 81. **95** Numaralı Bileşiğin HRMS Spektrumu



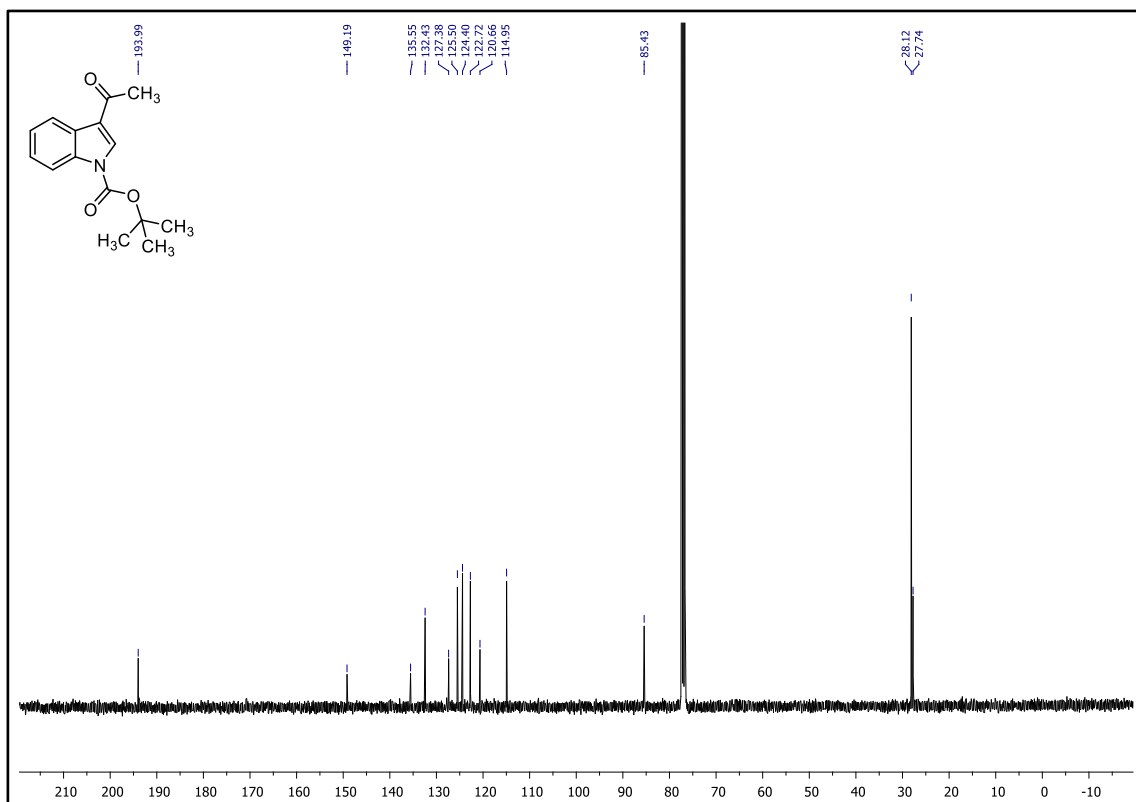
Şekil 82. 95 Numaralı Bileşiğin DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



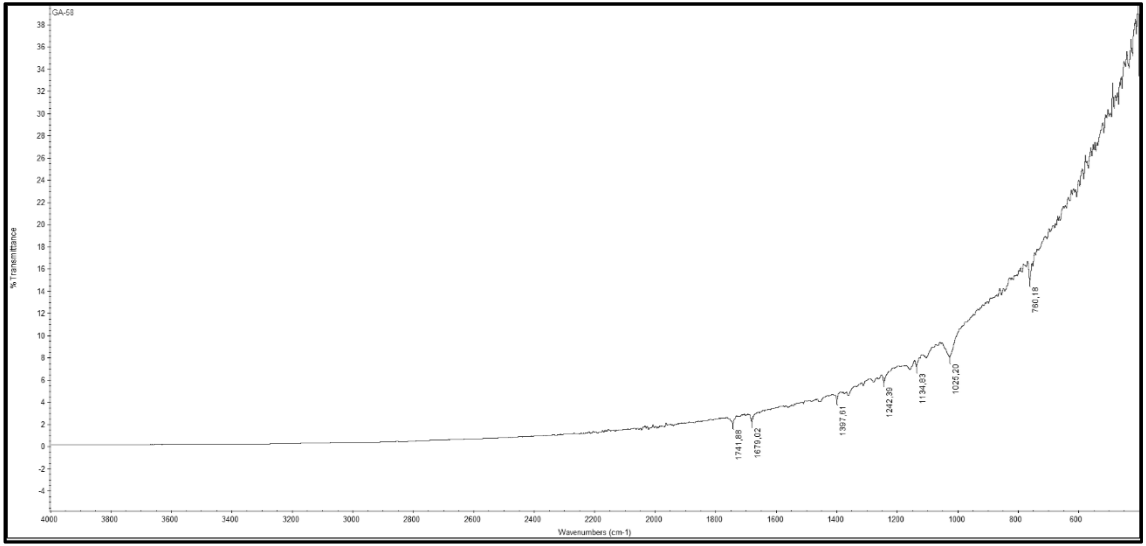
Şekil 83. 95 Numaralı Bileşiğin DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



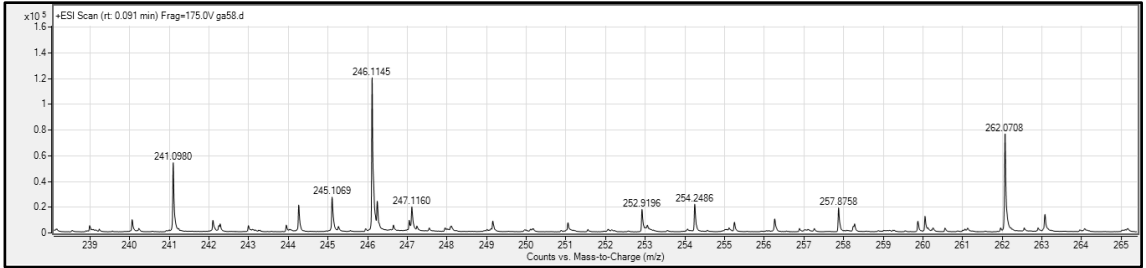
Şekil 84. **87** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



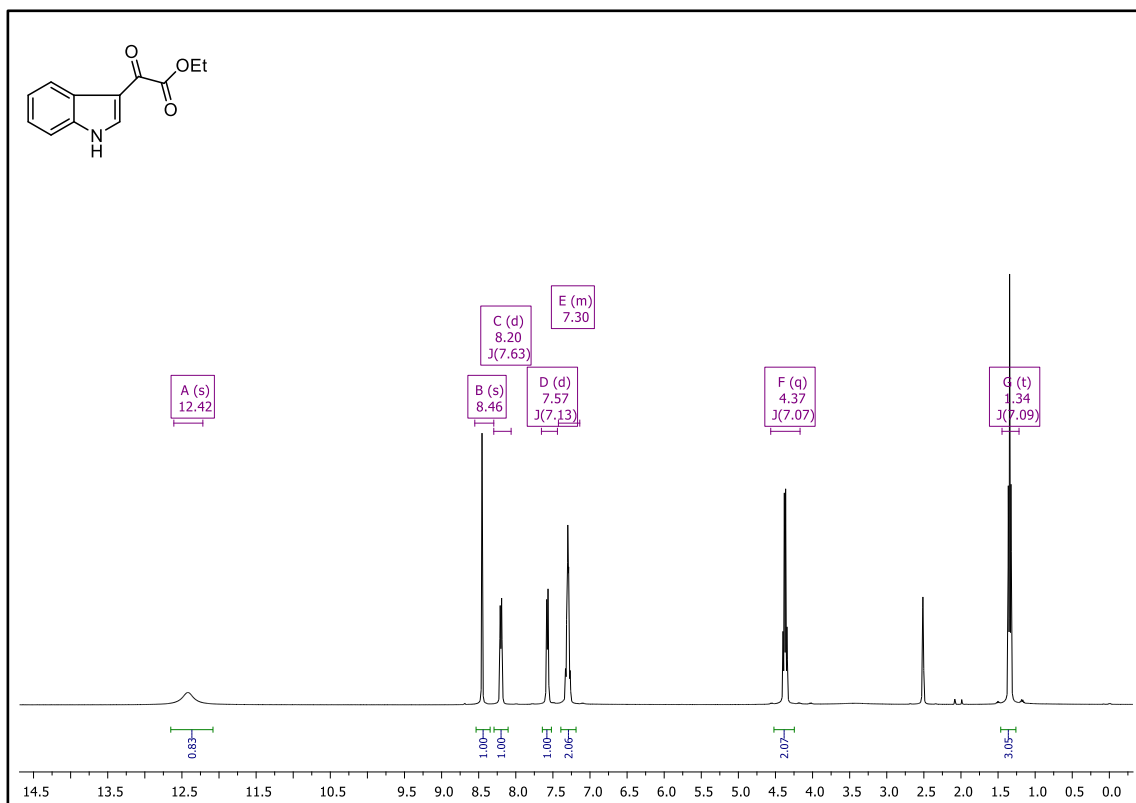
Şekil 85. **87** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



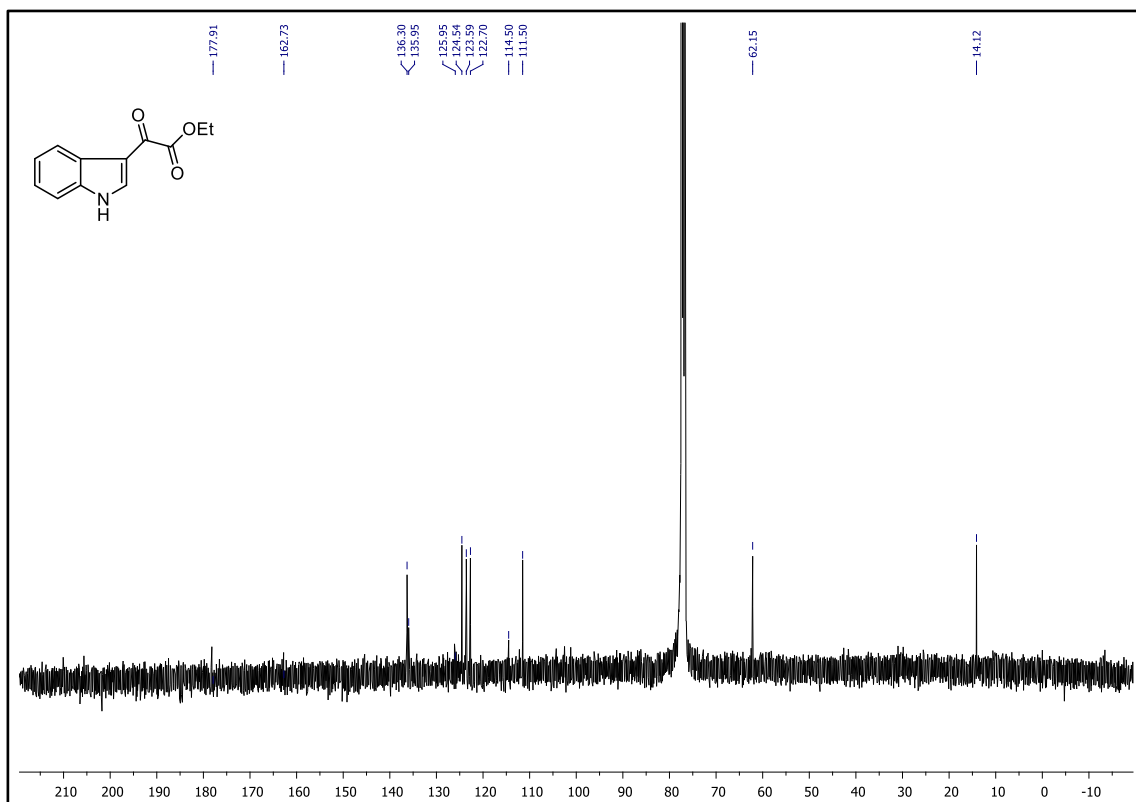
Şekil 86. **87** Numaralı Bileşiğin FTIR Spektrumu



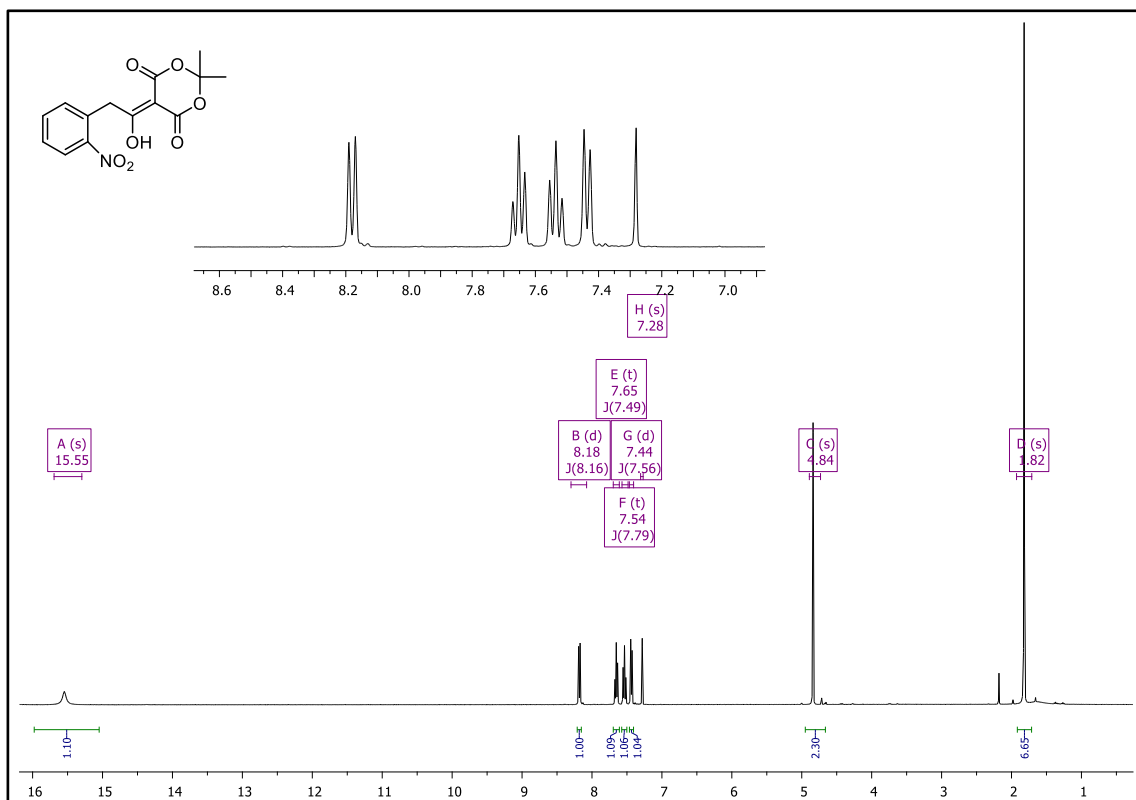
Şekil 87. **87** Numaralı Bileşiğin HRMS Spektrumu



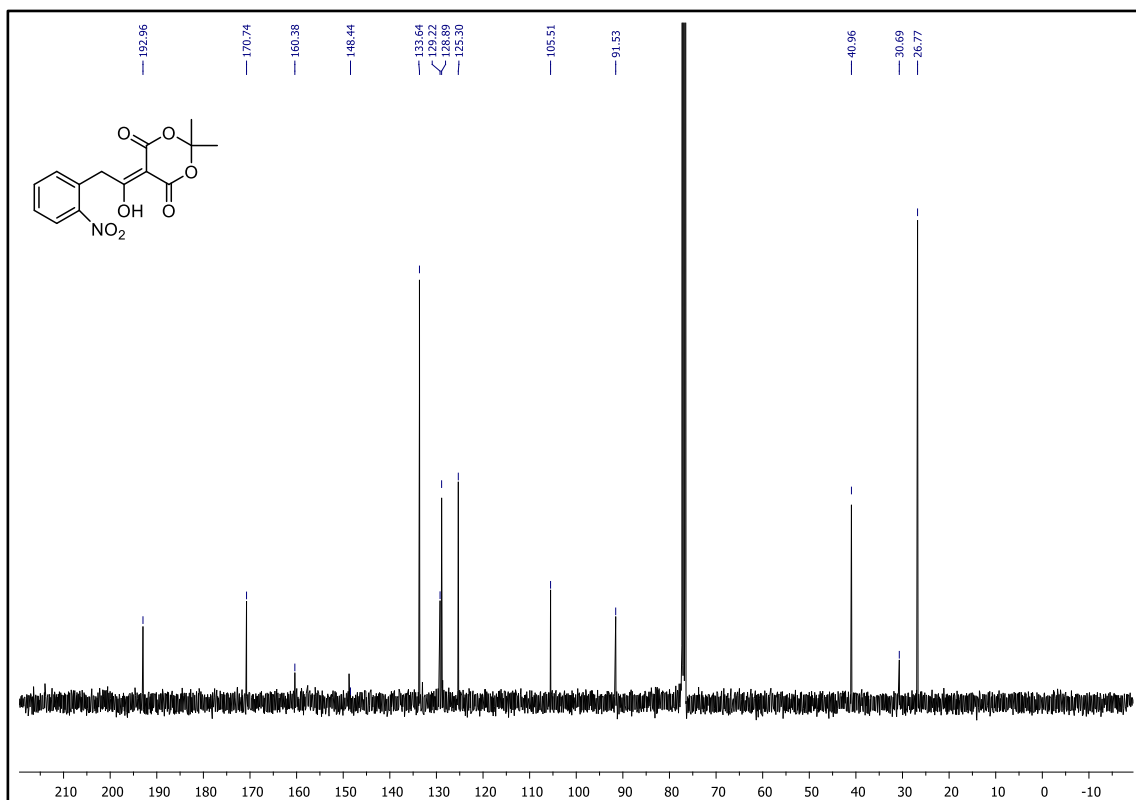
Şekil 88. **96** Numaralı Bileşiğin DMSO- $d_6$  içerisinde  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



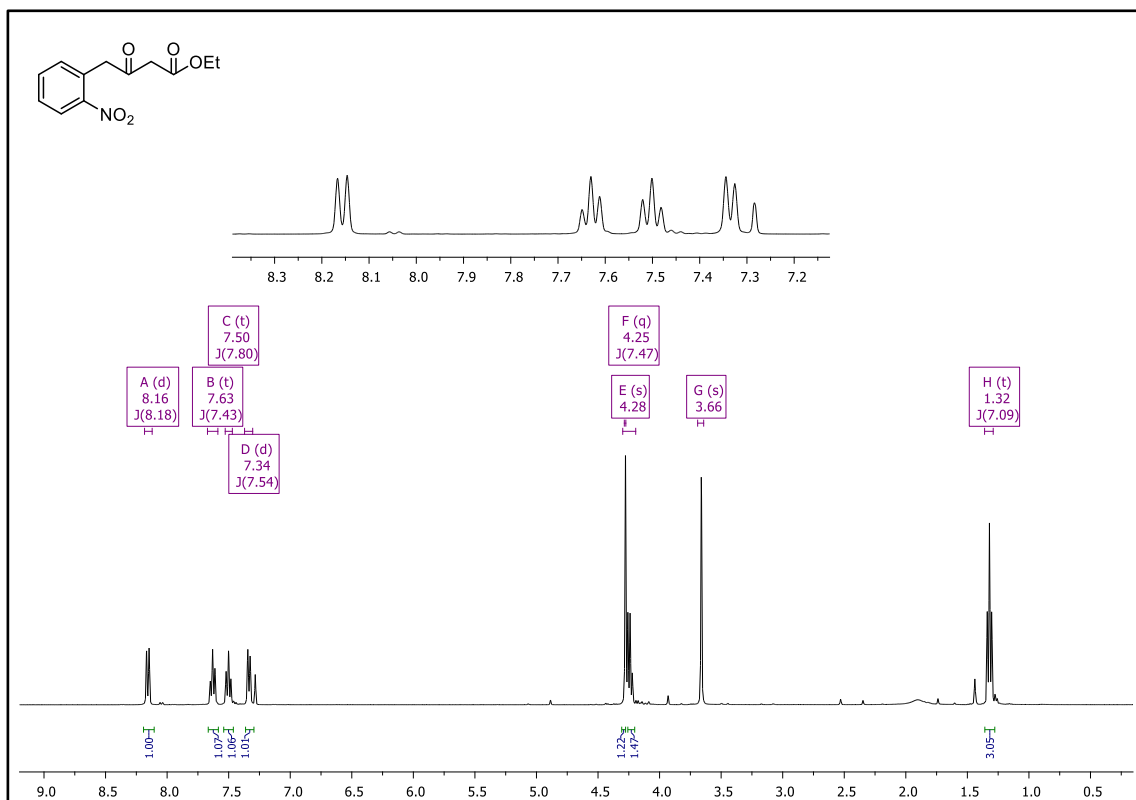
Şekil 89. **96** Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



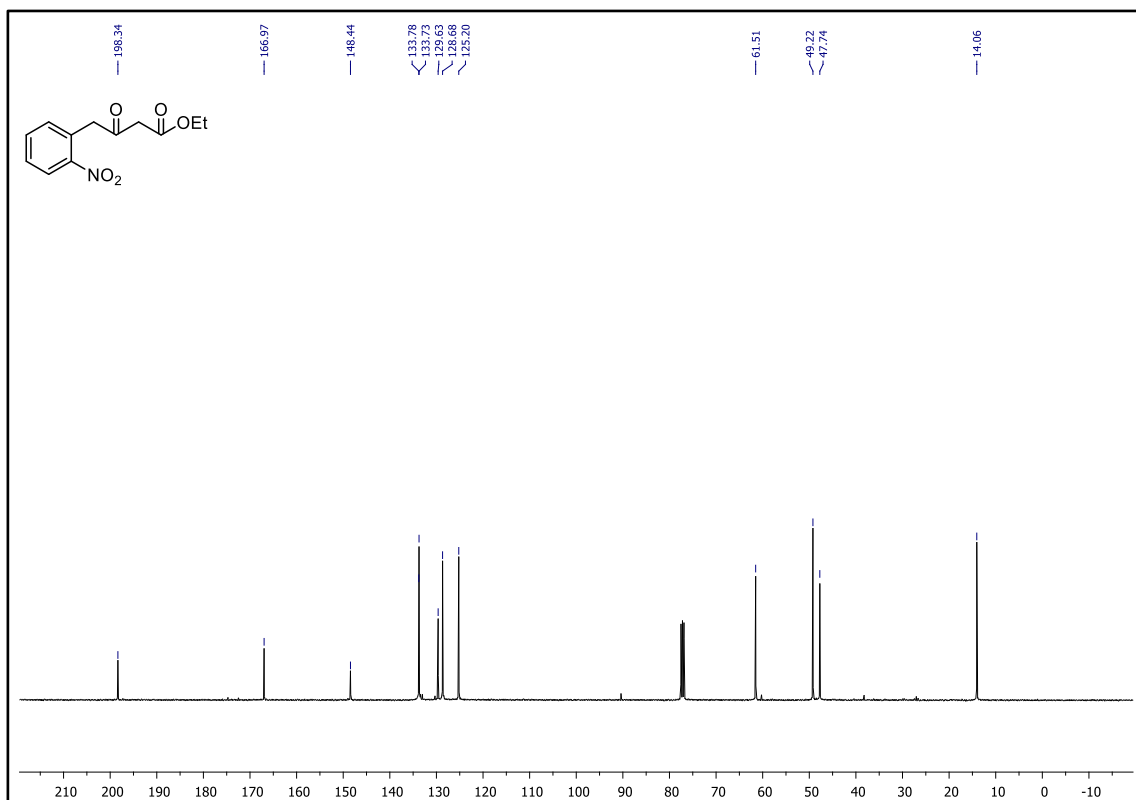
Şekil 90. **100** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



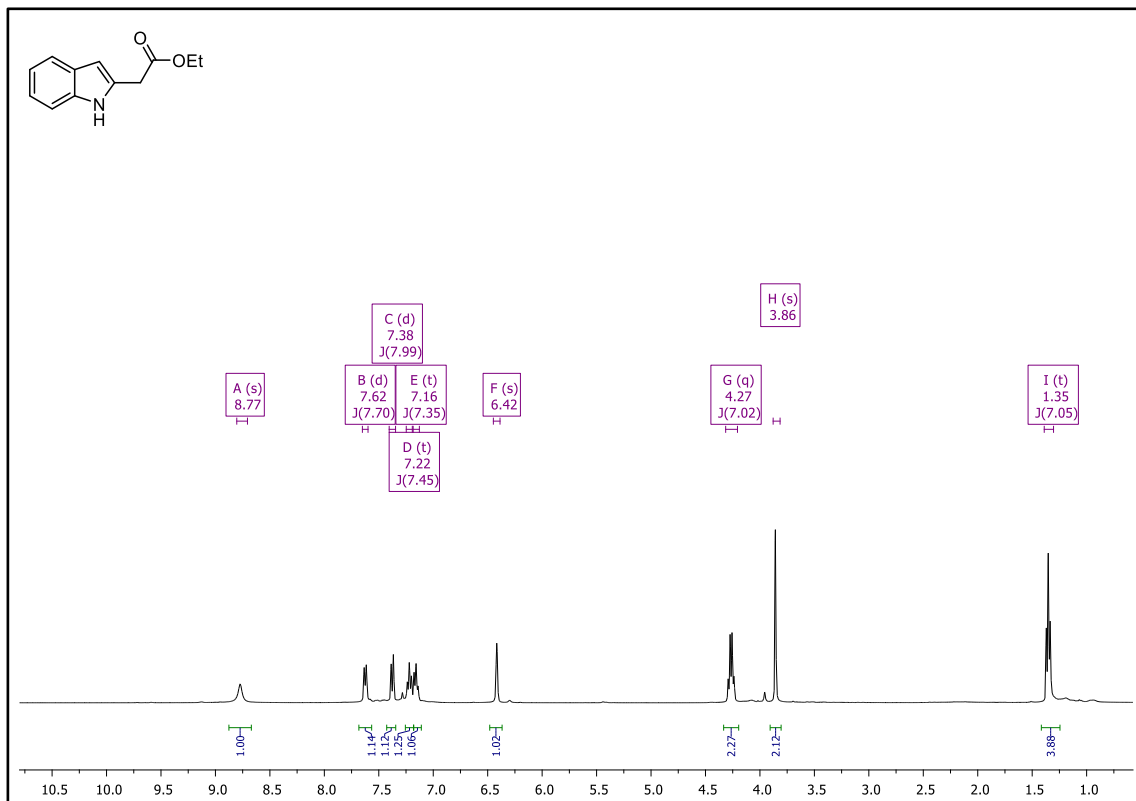
Şekil 91. **100** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



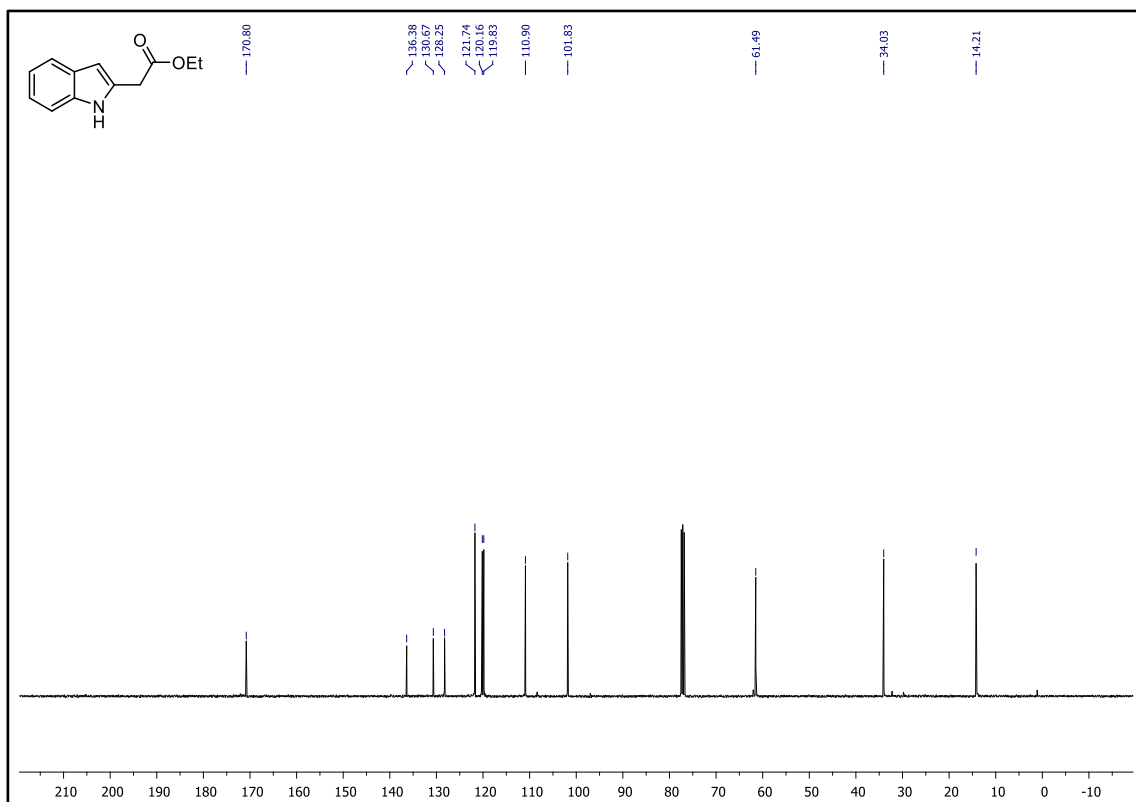
Şekil 92. **101** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



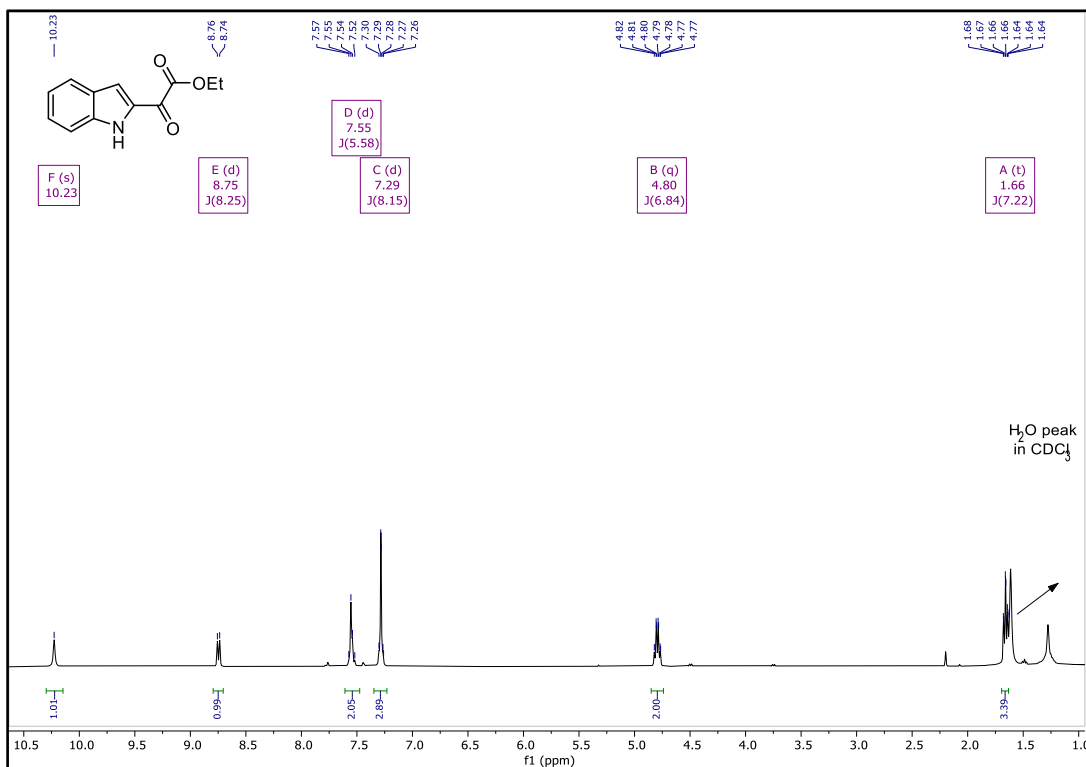
Şekil 93. **101** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu



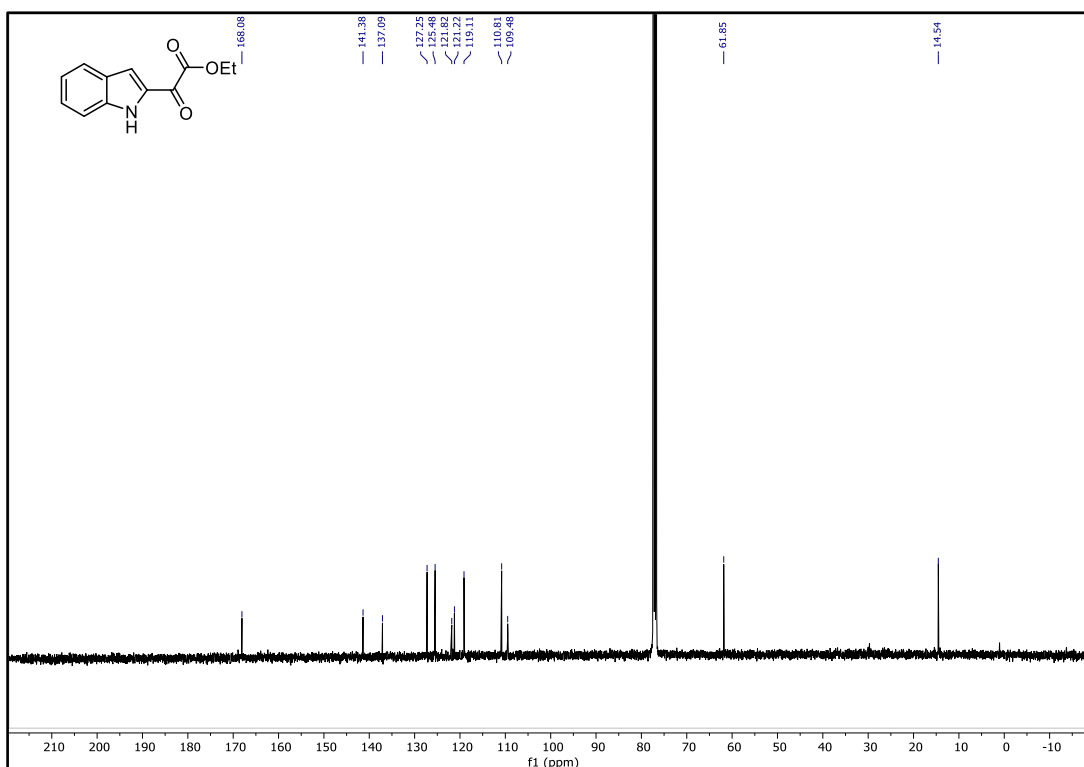
Şekil 94. **102** Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



Şekil 95. **102** Numaralı Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu



Şekil 96. **103** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 97. **103** Numaralı Bileşiğin CDCl<sub>3</sub> içerisinde <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Hatice Gülten AYDIN YILMAZ  
**Uyruğu** : Türkiye  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : Çorum/14.12.1994  
**Telefon** : 05426340567  
**e-mail** : gulten.aydin05@gmail.com

### EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Merzifon Abide Hatun Anadolu Lisesi / Merzifon / Amasya	2012
Üniversite	: Bayburt Üniversitesi / Merkez / Bayburt Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü /	2016
Yüksek Lisans	: Meram / Konya	2022

### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2017-2021	Synthor Research Group	Araştırmacı

**UZMANLIK ALANI:** Kimya, Organik Kimya

**YABANCI DİLLER:** İngilizce

**YAYINLAR:** Kaya, S.; Gülten Aydın, H.; Keskin, S.; Ekmekci, Z.; Menges, N. J. *Photochem. Photobiol. A Chem.* **2021**, *420*, 113487.