

**Potansiyel Biyolojik ve Tıbbi Aktiviteleri Olan Yeni
Pirolo[1,2-a]kinoksalin ve İyotpiridin Türevlerinin Sentezi**

Proje No: 110T113

Prof. Dr. Metin ZORA
Arif KIVRAK
Sedef KARABIYIKOĞLU
Yılmaz KELGÖKMEN
Deniz DEMİRCİ
Nuray Esra YAZICI

KASIM 2012
ANKARA

ÖNSÖZ

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenen bu çalışma Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Sağladıkları maddi destekten dolayı TÜBİTAK yetkililerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sağladıkları her türlü altyapı desteği ile bu projeyi mümkün kılan Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü yetkililerine de çok teşekkür ederim.

Bu projede görev alan veya çalışmalarını ile projeye destek olan ODTÜ Kimya Bölümü Doktora öğrencileri *Arif Kıvrak* ve *Yılmaz Kelgökmen* ile Yüksek Lisans öğrencileri *Sedef Karabıyıköğlü*, *Deniz Demirci* ve *Nuray Esra Yazıcı*'ya da sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLO LİSTESİ	4
ŞEMA LİSTESİ	5
FİGÜR LİSTESİ.....	6
ÖZ	7
ABSTRACT	8
GİRİŞ	9
AMAÇ	17
BULGULAR VE TARTIŞMA	18
SONUÇ VE ÖNERİLER	50
DENEYSEL KISIM	53
KAYNAKLAR	69
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU	76

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. 1-(2-Aminofenil)pirol (1) bileşiğinin 4-metoksibenzaldehit (8B) türevi ile halkalaşma şartlarının optimizasyonu	18
Tablo 2. 1-(2-Aminofenil)pirol (1) bileşiğinin aldehit (8) türevleri ile halkalaşma tepkimeleri	19
Tablo 3. 1-(2-Aminofenil)pirol (1) bileşiğinin aldehit (8) türevleri ile <i>p</i> -benzokinon varlığında halkalaşma tepkimeleri	21
Tablo 4. 2-Brombenzaldehit türevleri ve 2'-bromasetofenon bileşiğinin (11) Pd katalizörü varlığında terminal alkin türevleri (12) ile eşleşme (coupling) tepkimeleri	23
Tablo 5. 1-(2-Aminofenil)pirol (1) bileşiğinin 2-(4-metoksifeniletinil)benzaldehit (2B) ile halkalaşma şartlarının optimizasyonu	26
Tablo 6. 15 <i>bH</i> -İzokinolino[1,2- <i>c</i>]pirolo[1,2- <i>a</i>]kinoksalin 3 türevlerinin 1-(2-aminofenil)-pirol 1 bileşiklerinin 2-(etinil)benzaldehit 2 türevleri ile olan halkalaşma tepkimeleriyle sentezi	29
Tablo 7. 2-Proparjiloksibenzaldehit ve 2'-proparjiloksiasetofenon 4 türevlerinin proparjil bromür 20 'nin 2-proparjiloksibenzaldehit ve 2'-proparjiloksiasetofenon 19 ile olan tepkimeleriyle sentezi	34
Tablo 8. 6-Alkil-12 <i>bH</i> -benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5- <i>a</i>]pirolo[2,1- <i>c</i>]kinoksalin (21) türevlerinin 2-(prop-2-in-1-yloksi)benzaldehit 1 'in 1-(2-aminofenil)-pirol ve 2-(1 <i>H</i> -indol-1-yl)anilin 2 ile olan tepkimeleriyle sentezi	36
Tablo 9. Alkinil keton 31 bileşiklerinden <i>N</i> -proparjilik β-enaminon 6 türevlerinin 1,4-katılma ve bunu takip eden kenetlenme tepkimeleriyle sentezi	42
Tablo 10. <i>N</i> -Proparjilik β-enaminon 6 bileşiklerinden elektrofilik halkalaşma tepkimeleriyle 5-iyotpiridin 7 türevlerinin sentez	45

ŞEMA LİSTESİ

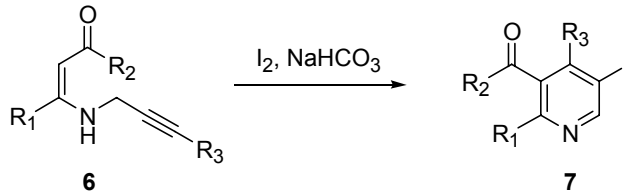
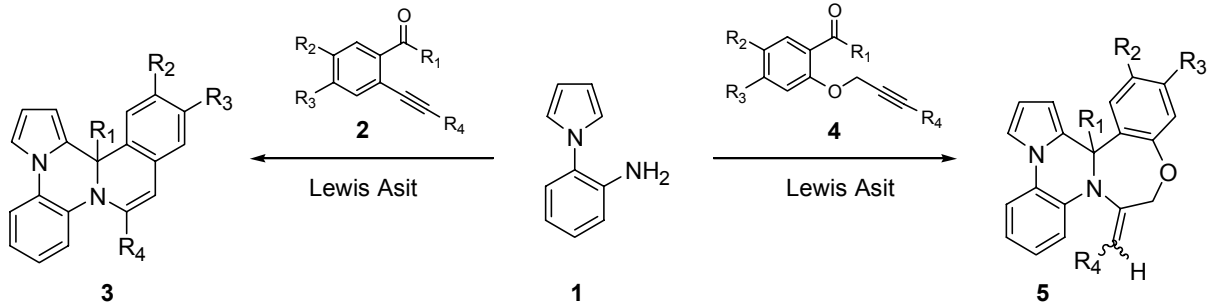
	Sayfa
Şema 1.	9
Şema 2.	10
Şema 3.	10
Şema 4.	11
Şema 5.	11
Şema 6.	12
Şema 7.	12
Şema 8.	12
Şema 9.	13
Şema 10.	13
Şema 11.	13
Şema 12.	14
Şema 13.	14
Şema 14.	14
Şema 15.	15
Şema 16.	15
Şema 17.	15
Şema 18.	17
Şema 19.	20
Şema 20.	22
Şema 21.	33
Şema 22.	40
Şema 23.	41
Şema 24.	49

FIGÜR LİSTESİ

	Sayfa
Figür 1. Bileşik 3B 'deki hidrojen ve karbon atomlarının NMR analizi için tanımlanması	27
Figür 2. Bileşik 3B 'nin ¹ H NMR spektrumu	27
Figür 3. Bileşik 3B 'nin ¹³ C NMR spektrumu	28
Figür 4. Bileşik 21A 'nın ¹ H NMR spektrumu	39
Figür 5. Bileşik 21A 'nın ¹³ C NMR spektrumu	39
Figür 6. Bileşik 7A 'nın ¹ H NMR spektrumu	48
Figür 7. Bileşik 7A 'nın ¹³ C NMR spektrumu	48

ÖZ

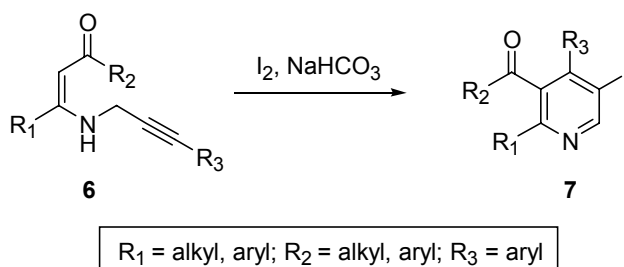
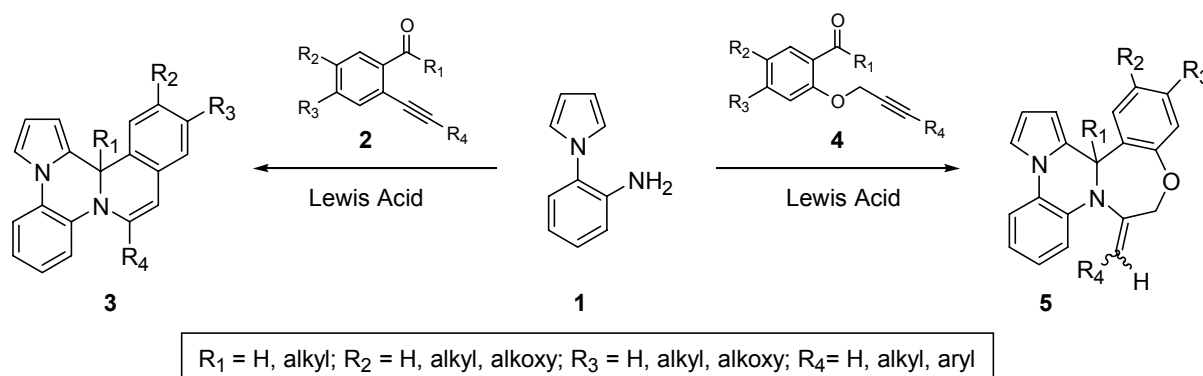
15*bH*-İzokinolino[1,2-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin (**3**), 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14*b*-dihidro-4*H*-[1,4]oksazepino[5,4-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin (**5**) ve 2,3,4-trisübstitüye-5-iyotpiridin (**7**) bileşikleri organik kimyada önemli bileşikler olup uygun gruplar taşıyan birçok türevinin antiallerjik, antimalaryal (sıtmayı önleyici), antitüberküloz (veremi önleyici), antiülser, antitümör ve antikanser özellikleri vardır. Bu nedenle bu tür bileşikler ilaç tasarımında büyük önem kazanmıştır çünkü daha etkili antitümör maddelerinin bulunması ve geliştirilmesi kanser gibi hastalıkların tedavisinde yeni umutlar olabilir. Organik bileşiklerin biyolojik aktiviteleri hakkında bazı tahminler yapılabilmekle beraber aktivitelerin kesin olarak belirlenmesi ancak bileşiklerin biyolojik aktivite testleri ile mümkündür. Bu da bileşiklerin önce eldesini yani laboratuvarında sentezini gerektirmektedir. Bu projede aşağıda gösterildiği üzere bu bileşiklerin sentezi için yeni ve uygulanabilir metotlar geliştirilmiştir. Önerilen yöntemler test edilip tepkime şartları optimize edilmiştir. Çözücü, konsantrasyon, zaman ve sıcaklığın ürün verimleri üzerine olan etkileri araştırılıp oluşan ürünler spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Pirolokinoksalin **3** ve **5** bileşiklerinin π -konjuge fonksiyonel grupları içermesi nedeniyle potansiyel organik yarı iletken ve lüminesent malzeme özellikleri olabilir.



Anahtar Kelimeler: Kinoksalin, pirolokinoksalin, piridin, iyotpiridin, sentez, metodoloji.

ABSTRACT

15*bH*-Isoquinolino[1,2-*c*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (**3**), 5-alkylidene-1,2-benzo-5,14*b*-dihydro-4*H*-[1,4]oxazepino[5,4-*c*]pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (**5**) and 2,3,4-trisubstituted-5-iodopyridine (**7**) derivatives have gained importance in organic chemistry since properly substituted many derivatives exhibit antiallergic, antimalarial, anti-tuberculosis, antiulcer, antitumor and anticancer activities. For this reason, such compounds are valuable candidates in drug design since development of new potential antitumor compounds is likely to provide new promising drug substances for curing the cancer type diseases. Although the biological activities of organic compounds can be predicted to some extent, the certain activities can be determined only by their biological activity tests, which would require first the laboratory synthesis of such compounds. In this project as shown below, new and applicable methodologies have been developed for the synthesis of such compounds. Proposed new methodologies have been tested and reaction conditions have been optimized. The effect of solvent, concentration, time and temperature on the product distribution has been investigated and the resulting products have been characterized by spectroscopic methods. Pyrroloquinoxaline compounds **3** and **5** may display organic semiconductor and luminescent material properties since they have π -conjugated functional groups.



Key Words: Quinoxaline, pyrroloquinoxaline, pyridine, iodopyridine, synthesis, methodology.

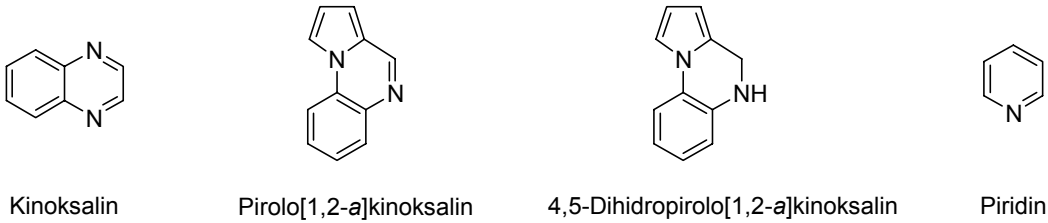
Potansiyel biyolojik ve tıbbi aktiviteleri olan yeni pirolo[1,2-a]kinoksalin ve iyotpiridin türevlerinin sentezi

TÜBİTAK 110T113 ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU
Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Metin ZORA
ODTÜ, Kimya Bölümü, 06800 ANKARA

1.0 GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler organik kimyanın önemli bir sınıfını teşkil etmekte olup halkalarında karbon atomundan farklı olarak en az bir heteroatom içerirler (Eicher, 1995; Gilchrist, 1997; Brown, 2004; Katritzky, 2008). Bu bileşiklerde en çok rastlanan heteroatomlar azot, oksijen ve sülfür'dür. Birçok alkaloid, vitamin, antibiyotik ve boyalar yapılarında heterosiklik bileşikler içerirler. Nükleik asitlerin ve birçok sentetik ilacın yapısında heterosiklik birimlere rastlanır. Kinoksalin, pirolo[1,2-a]kinoksalin, 4,5-dihidropirolo[1,2-a]kinoksalin ve piridin türevleri heterosiklik kimyada önemli bileşikler olup sahip oldukları geniş biyolojik ve tıbbi aktivitelerinden dolayı giderek artan bir ilgi ile çalışılmaktadır (Şema 1) (Eicher, 1995; Gilchrist, 1997; Brown, 2004; Katritzky, 2008).

Şema 1



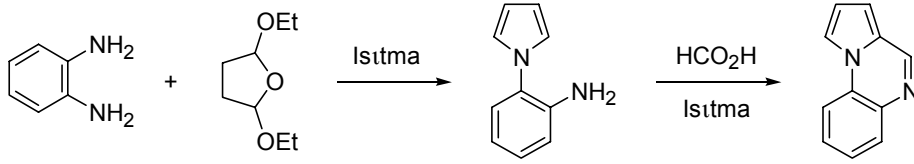
Yapısında iki azot atomu bulunduran ve aromatik bir bileşik olan kinoksalin bileşiği uygun sübstütüentler taşıdığı anda antiviral (Loriga, 1997; Ali, 2000), antibakteriyal (Seitz, 2002), enfeksiyon giderici (anti-inflammatory) (He, 2003; Kim 2004A), anti-depresan (yatıştırıcı) (Sarges, 1990), anti-protozoal (Hui, 2006), solucan düşürücü (anthelmintic) (Sakata, 1998), antikanser (Lindsley, 2005; Karki, 2009) ve anti-HIV (Hui, 2006) özellikleri göstermektedir. Örneğin, yapısında kinoksalin birimi içeren *echinomycin*, *levomycin* ve *actinoleutin* antibiyotikleri gram pozitif bakterileri inhibe edici özelliklere sahip olup transplantasyon yapılabilir birçok tümöre karşı da aktiftir (Dell, 1975; Raw, 2003; Brown, 2004; Heravi, 2006).

Pirol halkası ile birleşmiş kinoksalin bileşikleri yani pirolo[1,2-a]kinoksalin ve 4,5-dihidropirolo[1,2-a]kinoksalin türevleri önemli heterosiklik yapılar olup biyolojik ve tıbbi olarak önemli bileşiklerin yapılarında bulunur (Ambros, 1988A ve 1988B; Ewing, 1998; Goldbrunner, 1997). Uygun sübstütüentler taşıdığı anda bu tür bileşiklerin antialerjik (Ager, 1988; Dieter, 1994), anti-HIV (Campiani, 2001), antileismaniyal (şark çıbanını önleyici) (Guillon, 2007), antitüberküloz (veremi önleyici) (Guillon,

2004A), antitümör ve antikanser (Neamati, 2006; Grande, 2007), antimalarial (sıtmayı önleyici) (Guillon, 2004B ve 2008), enzim inhibitörü (Guillon, 1988; Vidailac, 2007; Desplat, 2008), antagonistik (Lancelot, 1994; TenBrink, 1994; Albright, 1995; Szabo, 2009), reseptör modülatörü (Guillon, 2000) aktiviteleri vardır.

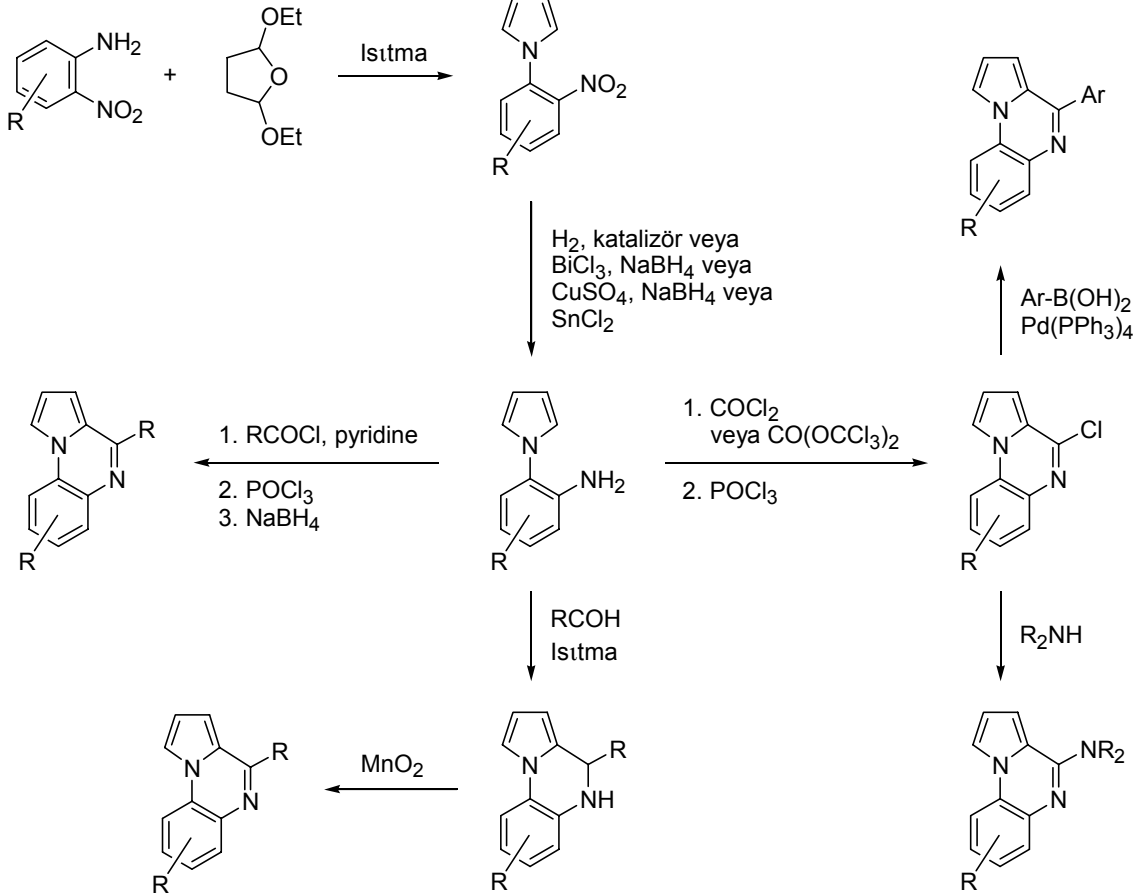
Pirol[1,2-a]kinoksalin bileşiğinin ilk sentezi Cheeseman ve Tuck tarafından Şema 2'de gösterildiği üzere iki basamaklı bir sentezle gerçekleştirilmiştir (Cheeseman, 1965A, 1965B, 1966 ve 1971). İlk basamakta *o*-fenilen bileşiği 2,5-dietoksitehrafuran ile tepkimeye sokularak 1-(2-aminofenil)pirol elde edilmiştir. Sonra bu ürün formik asit ile kaynatılarak pirol[1,2-a]kinoksalin sentezlenmiştir.

Şema 2



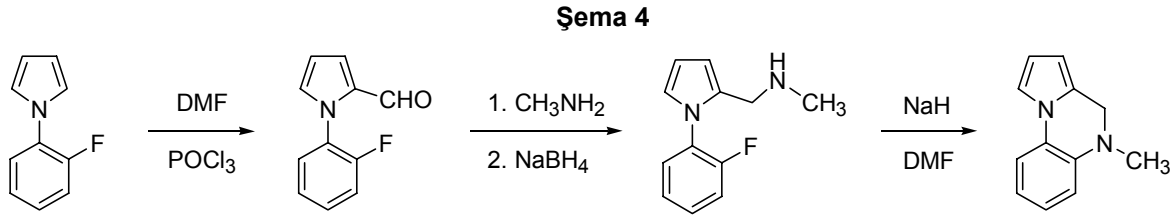
Sonraki çalışmalarda gerek 1-(2-aminofenil)pirol bileşiğinin sentezi gerekse bu bileşiğin pirol[1,2-a]kinoksalin maddesine dönüştürülmesi detaylı olarak incelenmiş ve Şema 3'de gösterildiği üzere alternatif yöntemler geliştirilmiştir (Cheeseman, 1971; Guillon, 1998 ve 2007; Desplat, 2008).

Şema 3

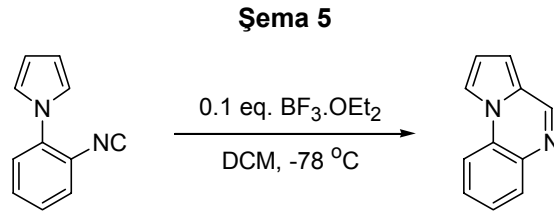


Genellikle 1-(2-aminofenil)pirol bileşiği daha kolay elde edilen 1-(2-nitrofenil)pirol'un indirgenme tepkimesi ile hazırlanmıştır. Bu amaçla H_2 /katalizör, $BiCl_3/NaBH_4$, $CuSO_4/NaBH_4$ veya $SnCl_2$ gibi birçok indirgen veya indirgen sistemleri kullanılmıştır. Daha sonra 1-(2-aminofenil)pirol maddesi $COCl_2$, $CO(OCCl_3)_2$, $RCOCl$, $RCOH$ gibi çeşitli karbonil bileşikleri tepkimeye sokularak hedeflenen pirolo[1,2-a]kinoksalin bileşiklerine veya onların dihidro türevlerine dönüştürülmüştür. Halojen grubu taşıyan pirolo[1,2-a]kinoksalin bileşikleri amin ve boronik asit gibi uygun ajanlarla muamele edildiğinde kolayca türevlendirilebilmektedir (Guillon, 1998; Desplat, 2008). Bu tür tepkimeler pirolokinoksalin maddesinin biyolojik olarak aktif türevlerinin sentezinde büyük fayda sağlamıştır. Dihidro türevler ise MnO_2 gibi ajanlarla kolayca yükseltgenerek pirolo[1,2-a]kinoksalin bileşiklerine dönüşmektedir (Cheeseman, 1971).

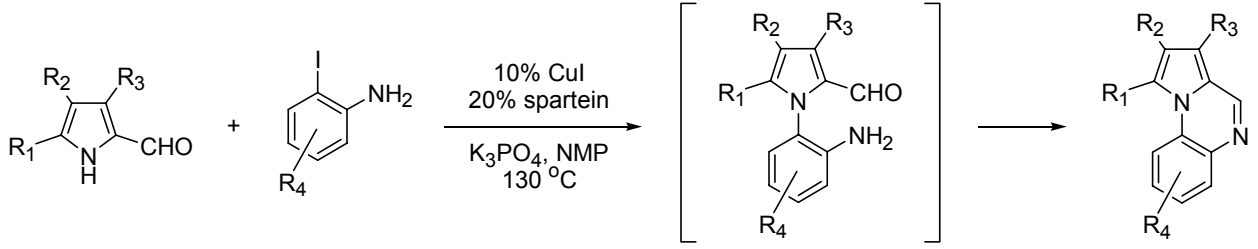
Diğer bir yöntemde *N*-(2-florfenil)pirol bileşiği DMF/ $POCl_3$ kullanılarak önce formilasyon tepkimesine tabi tutulmuştur (Şema 4) (Harrak, 2007). Oluşan ürün metil amin ile muamele edilerek önce bir imin bileşiğine sonra da $NaBH_4$ ile indirgenerek bir amin türevine çevrilmiştir. Son olarak amin grubu NaH ortamında flor atomu ile nükleofilik yer değiştirme tepkimesine sokularak 5-metil-4,5-dihidropirolo[1,2-a]kinoksalin bileşiği sentezlenmiştir (Şema 4) (Harrak, 2007).



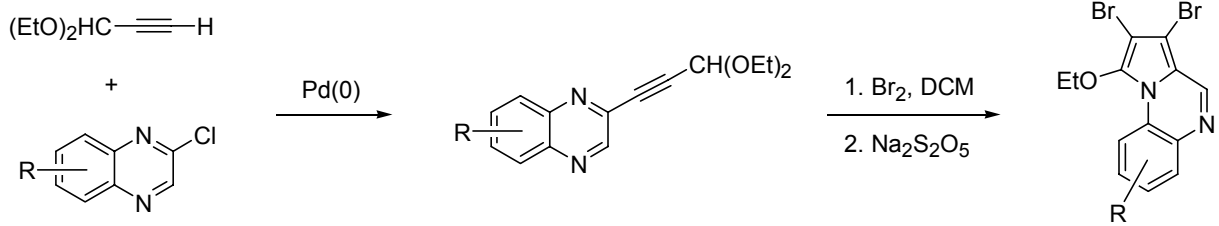
1-(2-İzosiyanojenil)pirol tipi bileşikler Lewis asit katalizörü varlığında halkalaşma tepkimesine girerek kolaylıkla pirolo[1,2-a]kinoksalin bileşiklerini oluşturmaktadır (Şema 5) (Kobayashi, 2001). Pirolokinoksalin bileşiklerini üreten bu halkalaşmalar ilginç olmasına rağmen gerekli olan 1-(2-izosiyanojenil)pirol tipi başlangıç bileşiklerinin sentezi nispeten zor olup çok basamaklı sentezlere ihtiyaç duyulmaktadır.



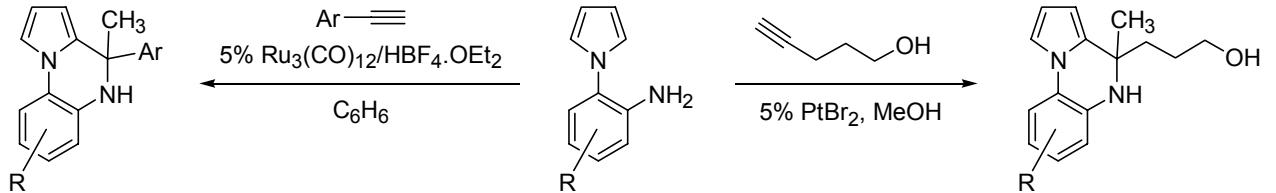
Yakın zamanda yapılan bir çalışmada pirolokinoksalin türevleri "one-pot" bir proses ve yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Reeves, 2010). Şema 6'da gösterildiği üzere 2-formilpirol türevleri önce bakır katalizörü ve "spartein" ligandı ortamında 2-iyotanilin bileşikleriyle eşleşme (kenetlenme) tepkimesine sokulmuştur. Sonra tepkime ortamında oluşan ürünler kondenzasyon tepkimesi ile pirolo[1,2-a]kinoksalin türevlerine dönüşmüştür (Reeves, 2010).

Şema 6

İlginç olarak 2-alkinilkinoksalin bileşiklerinin Br_2 ile tepkimeleri pirolokinoksalin türevlerini üretmektedir (Şema 7) (Armengol, 2001). Bu tepkimeler için gerekli 2-alkinilkinoksalin türevleri 2-klorkinoksalin bileşiklerinin alkinlerle olan eşleşme tepkimeleriyle elde edilmiştir. 2-Alkinilkinoksalin bileşiklerine Br_2 katılması tepkime ortamında önce dibrom bileşiği oluşmaktadır. Daha sonra oluşan bu dibrom bileşiği bir seri düzenlemelere girerek pirol[1,2-a]kinoksalin türevlerini üretmektedir (Armengol, 2001).

Şema 7

Son zamanlarda yapılan benzer çalışmalarda 1-(2-aminofenil)pirol bileşiklerinin $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ ve PtBr_2 katalizörleri varlığındaki alkinlerle olan tepkimelerinin 4,5-dihidropirol[1,2-a]kinoksalin türevlerini ürettiği gösterilmiştir (Şema 8) (Yi, 2005; Patil, 2009). Bu reaksiyonlarda dihidropirolokinoksalin türevlerinin oluşumu beklenildiği üzere bir seri organometalik basamaklar üzerinden gerçekleşmektedir.

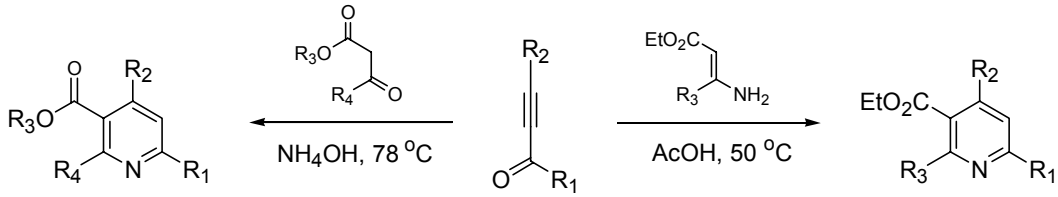
Şema 8

Yapısında bir azot atomu bulunduran ve aromatik bir bileşik olan piridin organik, heterosiklik ve tıbbi kimyada önemli bir yapı taşıdır (Eicher, 1995; Gilchrist, 1997; Brown, 2004; Katritzky, 2008). Uygun gruplar taşıyan türevleri antiülser (Starrett, 1989), antifungal (mantar önleyici) (Minakata, 1997), anti-HIV (Guillemont, 2009) ve antikanser (Nicolaou, 2000; Caires, 2007; Pinto-Bazurco Mendieta, 2008) aktiviteleri göstermelerinin yanısıra şeker (Kim, 2004B), lösemi (Larock, 2002; Wang, 2003) ve alzheimer (Qu, 2007) hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Hidrojen bağı motifleri yapabilen

piridin bileşikleri biyolojik tanımlama proseslerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Blight, 2009). Birçok piridin türevi de asimetrik sentezlerde kiral ligand olarak kullanılmaktadır (Bunzen, 2009; Clayden, 2009).

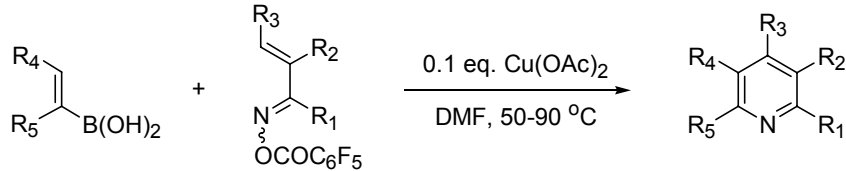
Alkinon bileşikleri asetik asit ortamında enamin bileşikleriyle tepkimeye girdiklerinde piridin türevlerini üretmiştir (Şema 9) (Bagley, 2001). Benzer şekilde alkinon bileşiklerinin amonyum hidroksit varlığında 1,3-dikarbonil bileşikleriyle olan tepkimeleri piridin türevlerini vermiştir (Şema 9) (Xiong, 2004). Her iki tepkimede seçicilikle gerçekleşmiş olup bir izomer oluşturmuştur.

Şema 9



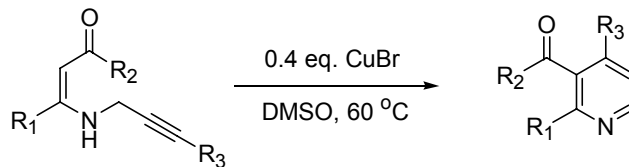
Alkenilboronik asitlerin α,β -doymamış ketoksim'lerle bakır katalizörü varlığındaki tepkimelerinden piridin türevleri elde edilmiştir (Şema 10) (Liu, 2008). Tepkime ortamında eşleşme reaksiyonu ile önce bir azatrien bileşiği oluşmuştur. Sonra bu ara ürün elektrosiklik halkalaşma tepkimesi ile bir dihidropiridin bileşiğine dönüşmüş, bunda aerobik oksidasyonu beklenen piridin türevlerini vermiştir.

Şema 10



Piridin türevleri elektrofilik halkalaşma tepkimeleri ile de kolayca sentezlenebilmektedir. Örneğin, Şema 11'de gösterildiği üzere *N*-proparjilik β -enaminon bileşiklerinin CuBr ile elektrofilik halkalaşma tepkimeleri hedeflenen piridin bileşiklerini üretmiştir (Cacchi, 2008).

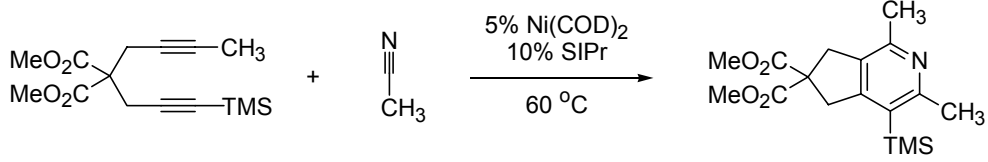
Şema 11



Piridin türevlerinin metal katalizli siklokatalıma tepkimeleriyle sentezi oldukça yaygın olup başarı ile uygulanmaktadır (Varela, 2003). Örneğin, Şema 12'de gösterildiği üzere dialkin ve nitril bileşikleri

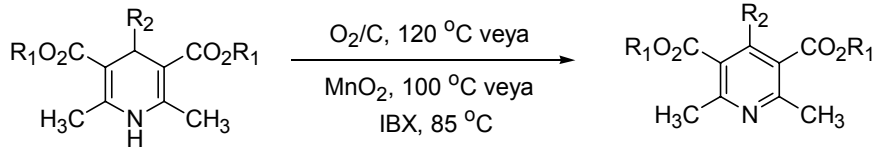
bir Ni katalizörü ve bir imidazoliden (SIPr) ligandı varlığında sırasıyla intramoleküler ve intermoleküler tepkimelere girerek bisiklik piridin türevlerini oluşturmuştur (McCormick, 2005).

Şema 12



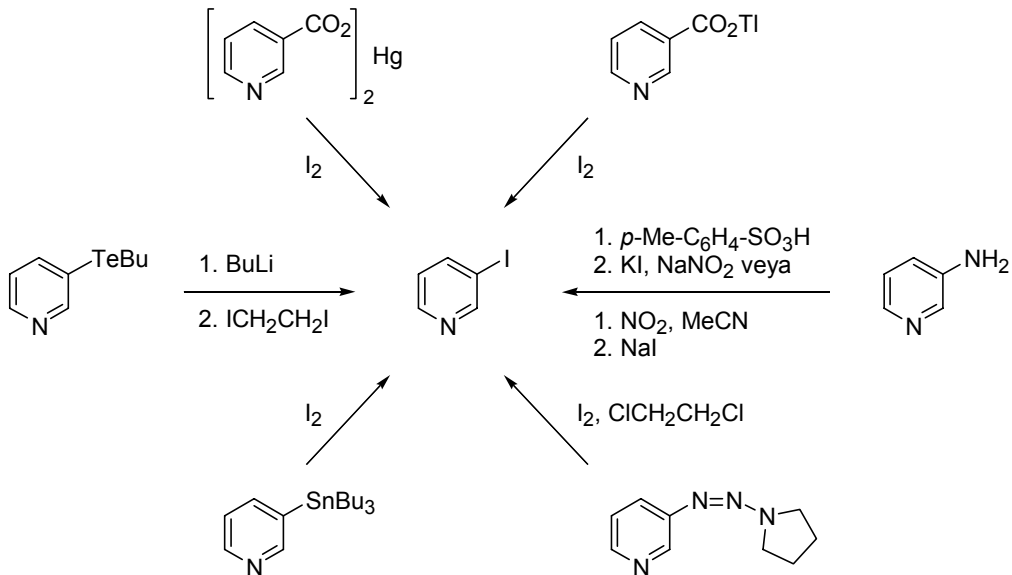
Piridin sentezleri için kullanılan en yaygın başlangıç maddelerinden birisi de dihidropiridin türevleridir çünkü bu bileşikler çeşitli yükseltgenlerle tepkimeye sokulduklarında kolayca piridin türevlerine dönüşmüştür (Stout, 1982). Bu amaçla O₂, MnO₂ ve IBX (2-iyotbenzoik asit) yaygın olarak kullanılmıştır (Şema 13) (Bagley, 2006; Yadav, 2006; Fang, 2007).

Şema 13



Halojen grubu içeren piridin bileşikleri özellikle iyotpiridin türevleri organik sentez açısından büyük öneme sahiptir çünkü bu bileşiklerin metal katalizli eşleşme tepkimeleriyle piridin bileşikleri kolayca türevlendirilebilmektedir. Bu türevlendirmeler biyolojik olarak aktif piridin örneklerinin sentezinde büyük yarar sağlamıştır. Piridin bileşiğinin iyotlanması detaylı olarak incelenmiştir (Şema 14) (Grimmet, 1993). I₂ ve ICl gibi reaktiflerle piridin'i direk iyotlama tepkimeleri çok düşük verimlerle 3-

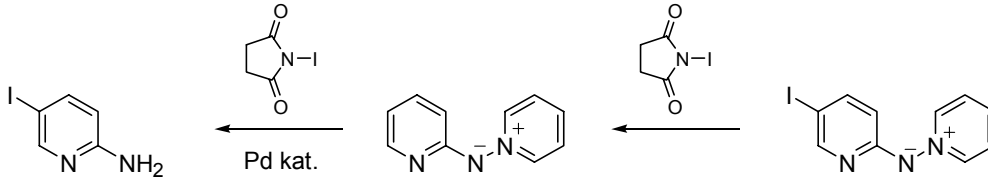
Şema 14



iyotpiridin ve/veya 3,5-diiyotpiridin'i oluşturmuştur. Çalışmalar piridin üzerinde aktive edici grupların bulunmasının iyotlama tepkimelerini kolaylaştırdığını göstermiştir. Genel olarak seçici iyotlama metallenmiş substratlar üzerinden gerçekleştirilmiştir. Şema 14'de gösterildiği üzere kalay, tellür, civa ve talyum'lanmış piridin türevlerinin moleküler iyot (I_2) ile veya önce bütillityum sonrada 1,2-diiyotetan ile muamelesi hedeflenen 3-iyotpiridin türevlerini vermiştir (Yamamoto, 1982; Uemura, 1983). Benzer şekilde triazen grubu ihtiva eden piridin türevlerinin I_2 ile tepkimesi 3-iyotpiridin bileşiğini oluşturmuştur (Şema 14) (Wu, 1994). 3-Aminopiridin bileşikleri diazonyum tuzları üzerinden kolayca 3-iyotpiridin türevlerine dönüştürülmüştür (Şema 14) (Suzuki, 1998; Krasnokutskaya, 2007; Zarei, 2009).

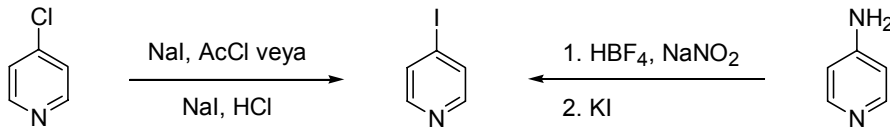
Bu tür tepkimelerde kullanılan iyotlama ajanlarından biride *N*-iyotsüksinimit (NIS) reaktifidir. Şema 15'de gösterildiği üzere piridinyum-*N*-(2'-piridil)aminit türevinin NIS ile tepkimesi 3-iyotpiridin bileşiklerini üretmiştir (Burgos, 1995).

Şema 15



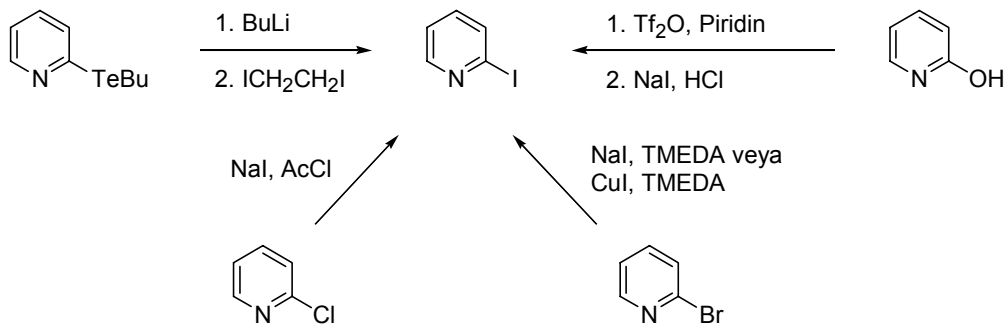
4-İyotpiridin bileşiği 4-klorpiridin'in NaI ile iyotlanmasıyla elde edilmiştir (Şema 16) (Bissemer, 2009). 4-Aminopiridin'in diazonyum tuzu üzerinden KI ile iyotlamasıda 4-iyotpiridin'i üretmiştir (Spivey, 2007).

Şema 16



Benzer şekilde 2-iyotpiridin bileşiği 2-klor veya 2-brompiridin'in NaI veya CuI ile tepkimesiyle sentezlenmiştir (Şema 17) (Corcoran, 1990; Trecourt, 2000). 2-Hidroksipiridin'in sırasıyla triflik anhidrit

Şema 17



ve Nal ile reaksiyonuda 2-iyotpiridin'i oluşturmuştur (Maloney, 2009). Tellür'lenmiş piridin türevinin önce bütillityum sonra da 1,2-diiyotetan ile muamelesi de 2-iyotpiridin'i üretmiştir (Şema 17) (Kondo, 1996).

Yukarıda kinoksalin, pirolo[1,2-a]kinoksalin, 4,5-dihidropirolo[1,2-a]kinoksalin, piridin ve iyotpiridin bileşiklerinin öneminden ve bunların sentezine yönelik metotlardan bahsedilmiştir. Önceki çalışmalarımızda edindiğimiz bilgilerin özellikle de elektrofilik halkalaşma konusundaki tecrübelerimizin ışığında kolayca sentezlenebilen veya satın alınabilen 1-(2-aminofenil)pirol (1) ve *N*-proparjilik β -enaminon (6) bileşiklerinin uygun bileşik ve reaktiflerle tepkimeye sokulduğunda potansiyel biyolojik ve tıbbi aktivitelere sahip olması beklenen 15*bH*-izokinolino[1,2-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin (3), 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14*b*-dihidro-4*H*-[1,4]oksazepino[5,4-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin (5) ve 2,3,4-trisübstitüye-5-iyotpiridin (7) türevlerini üretmesi beklenmiştir. Literatür çalışmalarına göre bu tür bileşiklerin π -konjuge fonksiyonel grupları taşıması nedeniyle bu bileşiklerin potansiyel organik yarı iletken ve lüminesent malzeme özelliği göstermesi de beklenebilir (Chandrasekhar, 1993; Tanaka, 1994; Boden, 1996; Watson, 2001; Perez, 2004; Ahmed, 2008).

2.0 AMAÇ

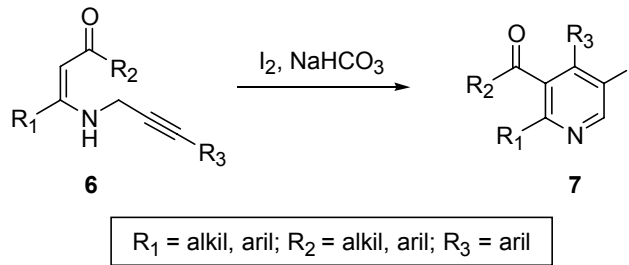
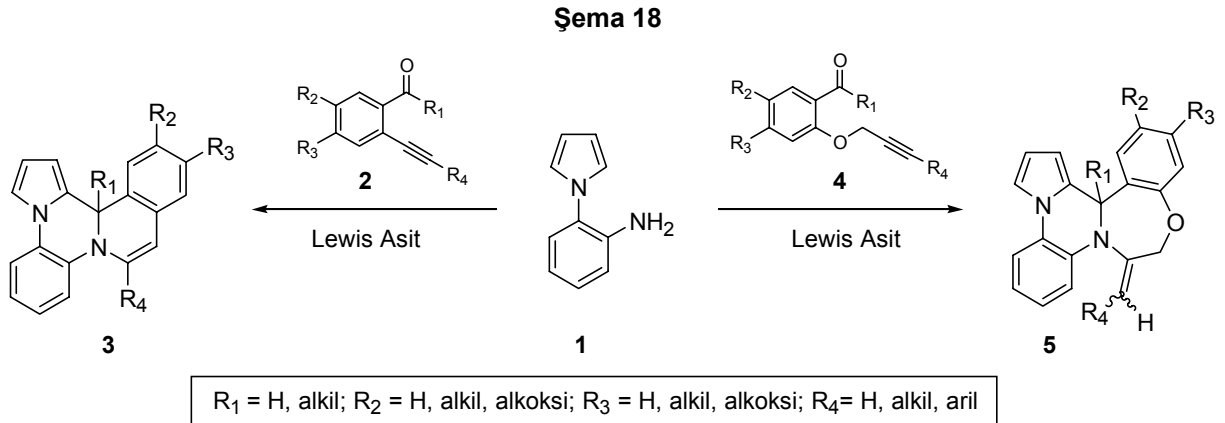
Bu projenin amacı Şema 18'de gösterildiği üzere 1-(2-aminofenil)pirol (2-pirol-1-il-fenilamin, **1**), 2-alkinilbenzaldehit **2** ($R_1 = H$), 2'-alkinilasetofenon (1-(alkinilfenil)etanon, **2** $R_1 = CH_3$), 2-proparjiloksibenzaldehit **4** ($R_1 = H$), 2'-proparjiloksiasetofenon (1-(2-proparjiloksifenil)etanon, **4** $R_1 = CH_3$), ve/veya *N*-proparjil- β -enaminon (**6**) bileşiklerinden başlayarak potansiyel biyolojik ve tıbbi aktiviteleri olabilecek

(i) 15*bH*-izokinolino[1,2-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin **3** (13*bH*-3*a*,7*b*-diazasiklopenta[*g*]krisen **3**),

(ii) 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14*b*-dihidro-4*H*-[1,4]oksazepino[5,4-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin **5** (8-alkiliden-4,5-benzo-7,8-dihidro-3*bH*-6-oksa-8*a*,12*b*-diazasiklohepta[*a*]siklopenta[*c*]naftalin **5**) ve

(iii) 2,3,4-trisübstitüye-5-iyotpiridin (**7**)

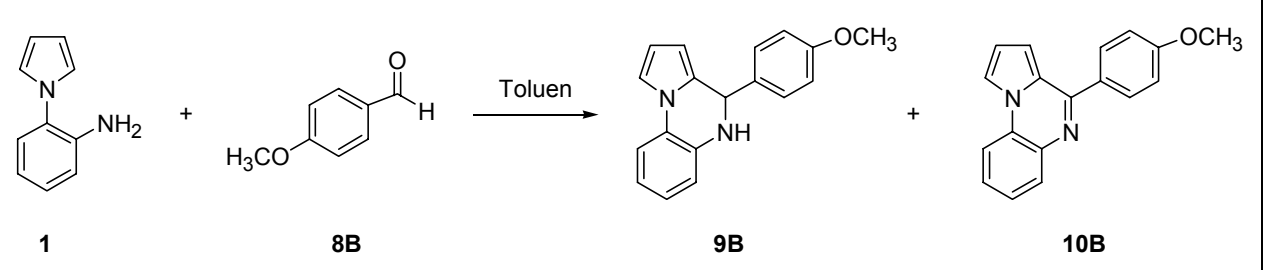
türevlerinin sentezi için yeni ve uygulanabilir "one-pot" metotlar geliştirmektir. Ayrıca bu bileşiklerin sentezi için gerekli olan başlangıç maddelerini hazırlamak, sentez için önerilen yöntemleri test edip tepkime şartlarını optimize etmek, yani çözücü, konsantrasyon, zaman ve sıcaklığın ürün verimleri üzerine olan etkilerini araştırmak ve oluşan ürünleri spektroskopik yöntemlerle karakterize etmek bu projenin araştırma hedeflerini oluşturmaktadır.



3.0 BULGULAR VE TARTIŞMA

Proje kapsamında ilk olarak 1-(2-aminofenil)pirol (**1**) bileşiğinin aril, heteroaril ve alkil sübstitüye aldehit ve keton türevleri ile çeşitli katalizörler varlığında halkalaşma tepkimeleri çalışılmıştır. Ön çalışmalarımız InCl_3 katalizörünün bu tepkimeler için daha uygun olduğunu göstermiştir. Bu nedenle halkalaşma tepkimelerinin bu katalizör ile gerçekleştirilmesine karar verilmiştir. Tepkime şartlarının optimizasyonu için 1-(2-aminofenil)pirol (**1**) bileşiğinin 4-metoksibenzaldehit (**8B**) ile halkalaşması Tablo 1'de gösterildiği üzere incelenmiştir. Bu tepkimelerden genel olarak 4-(*p*-metoksifenil)-4,5-dihidropirol[1,2-*a*]kinoksalin (**9B**) ve/veya 4-(*p*-metoksifenil)-pirol[1,2-*a*]kinoksalin (**10B**) türevi elde edilmiştir. Tepkimeler toluen çözücü içerisinde oda sıcaklığında veya geri soğutucu altında 80 veya 110 °C'de kaynatılarak gerçekleştirilmiştir. Tepkimelerde katalizör olarak %2 InCl_3 , yükseltgen olarak da 1.1 ekuvalent *p*-benzokinon kullanılmıştır. Tablo 1'den görüldüğü üzere Deneme 5'de uygulanan tepkime koşullarının 4,5-dihidropirol[1,2-*a*]kinoksalin **9B** bileşiğini yüksek verimle (% 84) ürettiği

Tablo 1: 1-(2-Aminofenil)pirol (1**) bileşiğinin 4-metoksibenzaldehit (**8B**) türevi ile halkalaşma şartlarının optimizasyonu.**

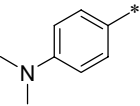
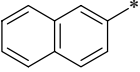
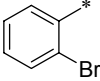
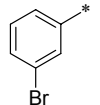
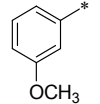
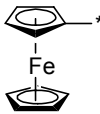
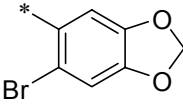
			
Deneme	Tepkime Koşulları	Ürün Verimleri (%)	
		9B	10B
1 ^a	(1) 25 °C, 30 dk; (2) 110 °C, 4 saat	20	-
2	%2 InCl_3 , 25 °C, 4 saat	10	-
3	(1) 25 °C, 30 dk; (2) %2 InCl_3 , 110 °C, 2 saat; (3) 1.1 ekuv. <i>p</i> -benzokinon, 110 °C, 1 saat	-	90
4	(1) 1.1 ekuv. <i>p</i> -benzokinon, 25 °C, 30 dk; (2) 110 °C, 4 saat	-	55
5	(1) 25 °C, 30 dk; (2) %2 InCl_3 , 80 °C, 1 saat	84	10
6	(1) 25 °C, 30 dk; (2) %2 InCl_3 , 80 °C, 1 saat; (3) 1.1 ekuv. <i>p</i> -benzokinon, 110 °C, 1 saat	-	94

bulunmuştur. Bu tepkimede yükseltgenmiş ürün pirolo[1,2-a]kinoksalin **10B** bileşiğinin de yan ürün olarak (%10) oluştuğu gözlenmiştir. Deneme 6'daki tepkime koşulları uygulandığında ise sadece yükseltgenmiş ürün pirolo[1,2-a]kinoksalin **10B** bileşiğinin yüksek verimle (%94) oluştuğu gözlenmiştir. Deneme 6 koşullarında kullanılan *p*-benzokinon tepkime ortamında oluşan 4,5-dihidropirolo[1,2-a]kinoksalin **9B** bileşiğini yükseltgeyerek pirolo[1,2-a]kinoksalin **10B** bileşiğine dönüştürmüştür. Özetle, 4,5-dihidropirolo[1,2-a]kinoksalin (**9**) türevlerinin sentezi için Deneme 5'deki, pirolo[1,2-a]kinoksalin (**10**) türevlerinin sentezi içinde Deneme 6'daki koşullar kullanılmıştır.

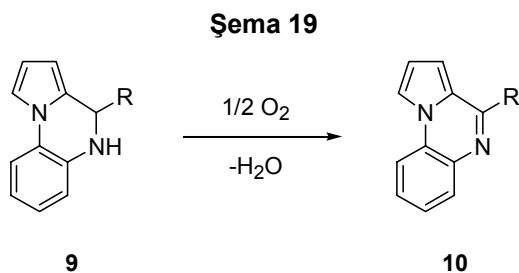
Projenin ikinci safhasında Tablo 1'deki Deneme 5 koşulları uygulanarak 1-(2-aminofenil)pirol (**1**) bileşiğinin çeşitli aldehit türevleri (**8**) ile halkalaşma tepkimeleri çalışılmıştır. Sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir. Genel olarak halkalaşma tepkimelerinin sonucunda 4,5-dihidropirolo[1,2-a]kinoksalin (**9**) türecleri ana ürün veya tek ürün olarak izole edilmiştir. Bu tepkimelerde az miktarlarda da olsa pirolo[1,2-a]kinoksalin (**10**) türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Tablo 2'den görüldüğü üzere, farklı aril, heteroaril ve alkil sübstitüye aldehit türevleri (**8**) kullanılarak çeşitli dihidrokinoksalin **9** bileşikleri sentezlenmiştir. Genel olarak dihidrokinoksalin **9** türevleri yüksek verimle izole edilmiştir (verimler yaklaşık olarak %80 civarındadır).

Tablo 2: 1-(2-Aminofenil)pirol (1**) bileşiğinin aldehit (**8**) türevleri ile halkalaşma tepkimeleri.**

Tepkime	R	Ürünler (% Verim)	
1		9A (80)	10A (12)
2		9B (84)	10B (10)
3		9C (45)	10C (44)
4		9D (88)	10D (6)

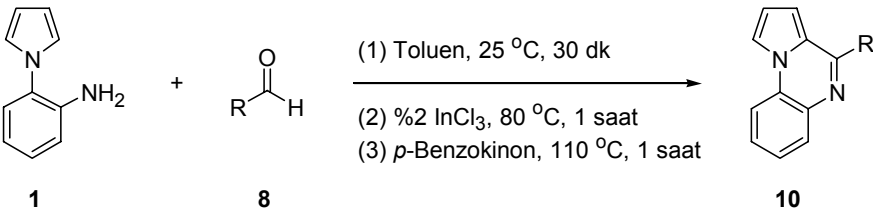

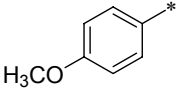
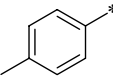
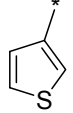
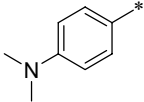
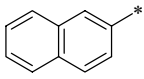
5		9E (58)	10E (20)
6		9F (81)	10F (11)
7	H_3C^*	9G (91)	10G (8)
8		9H (80)	10H (15)
9		9I (82)	10I (15)
10		9J (88)	10J (10)
11		9K (60)	10K (31)
12		9L (76)	10L (0)

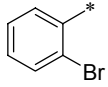
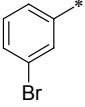
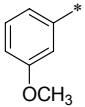
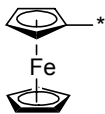
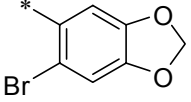
Şema 19'da görüldüğü üzere bu tepkimelerde oluşan kinoksalin **10** bileşikleri ikincil ürün olup dihidrokinoksalin **9** türevlerinin muhtemelen tepkime ortamındaki O_2 ile yükseltgenmesi sonucunda oluşmaktadır fakat deneysel sonuçlar bu yükseltgenme tepkimelerinin yavaş olduğunu göstermiştir. Benzer yükseltgenme tepkimeleri literatürde bilinmektedir (Zora, 2008).



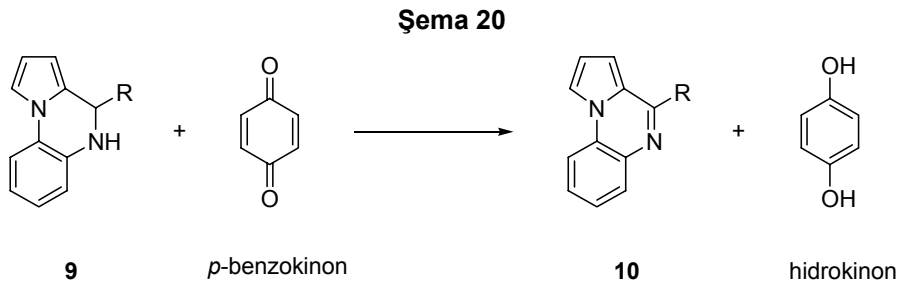
Projenin üçüncü aşamasında Tablo 1'deki Deneme 6 koşulları uygulanarak 1-(2-aminofenil)pirol (**1**) bileşiğinin aldehit (**8**) türevleri ile *p*-benzokinon varlığında halkalaşma tepkimeleri çalışılmıştır. Sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir. Halkalaşma tepkimelerinin sonucunda pirolo[1,2-*a*]kinoksalin (**10**) bileşikleri tek ürün olarak elde edilmiştir. Tablo 3'ten görüldüğü üzere, farklı aril, heteroaril ve alkil süstitüye aldehit (**8**) türevleri kullanılarak çeşitli pirolo[1,2-*a*]kinoksalin (**10**) türevleri sentezlenmiştir. Genel olarak kinoksalin **10** bileşikleri yüksek verimlerle izole edilmiştir (verimler yaklaşık olarak %90 civarındadır).

Tablo 3: 1-(2-Aminofenil)pirol (1**) bileşiğinin aldehit (**8**) türevleri ile *p*-benzokinon varlığında halkalaşma tepkimeleri.**

		
Tepkime	R	Ürün (% Verim)
1		10A (94)
2		10B (94)
3		10C (99)
4		10D (95)
5		10E (67)
6		10F (95)
7	H ₃ C [*]	10G (78)

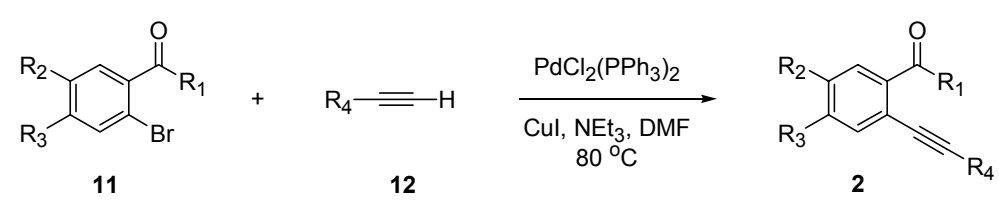
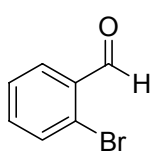
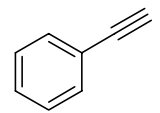
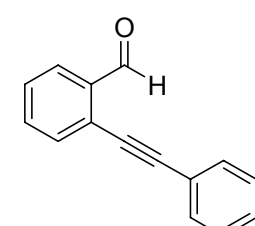
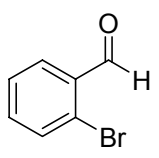
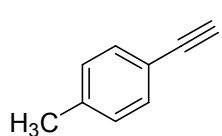
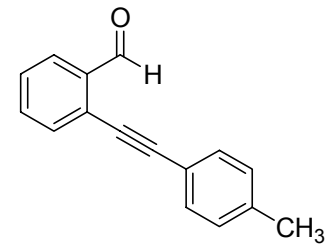
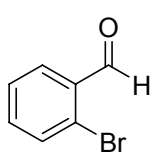
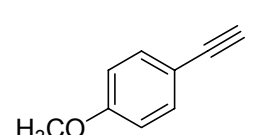
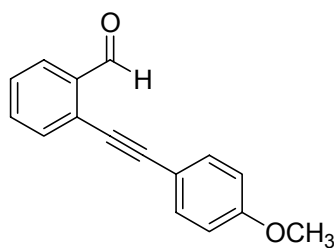
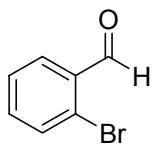
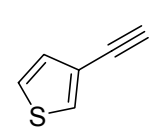
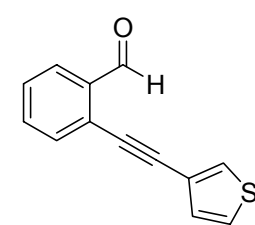
8		10H (94)
9		10I (92)
10		10J (99)
11		10K (89)
12		10L (79)

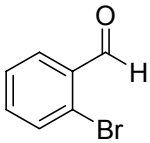
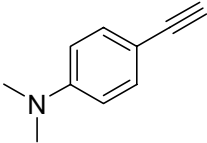
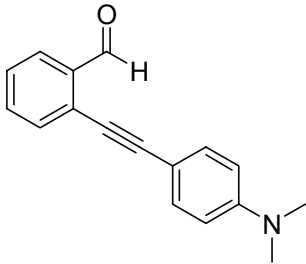
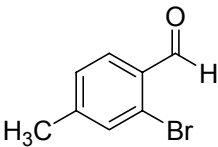
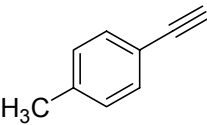
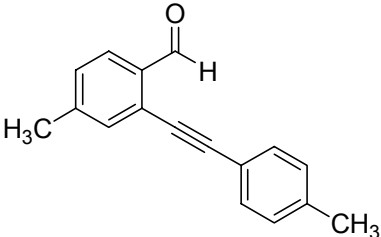
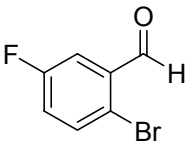
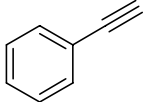
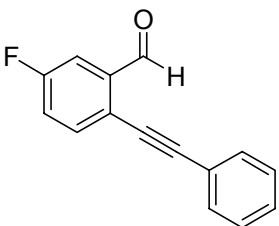
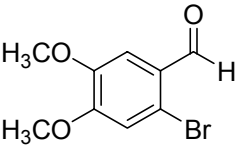
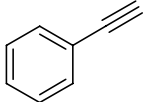
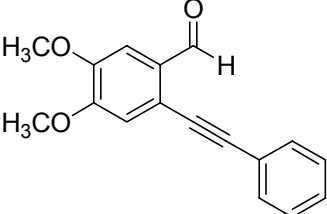
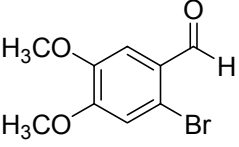
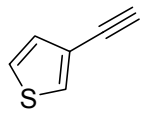
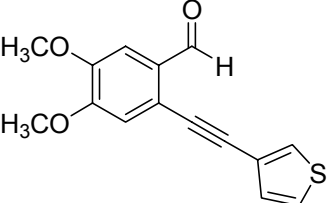
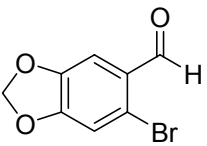
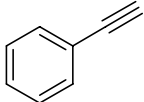
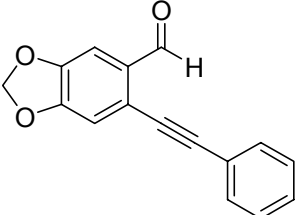
Önceden bahsedildiği üzere kinoksalin **10** bileşikleri tepkimelerin ikincil ürün olup dihidrokinoksalin **9** türevlerinin yükseltgenmesi sonucunda oluşmaktadır. Şema 20'de gösterildiği üzere tepkime ortamına *p*-benzokininon ilave edildiğinde dihidrokinoksalin **9** bileşikleri kolayca yükseltgenerek kinoksalin **10** bileşiklerine dönüşmektedir.

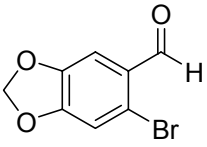
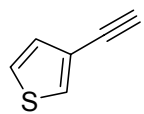
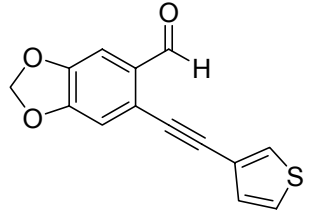
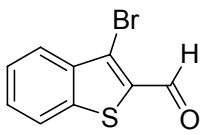
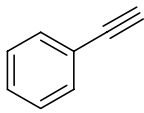
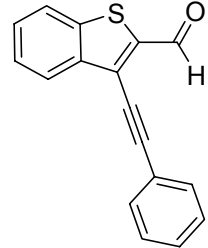
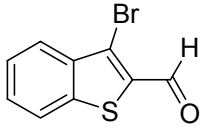
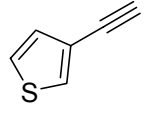
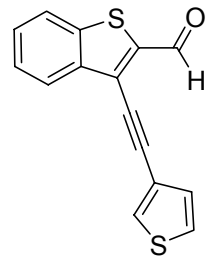
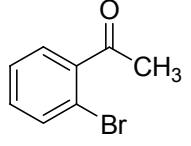
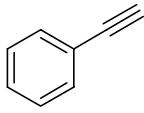
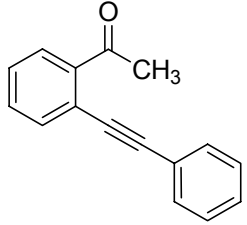
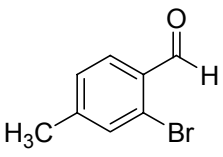
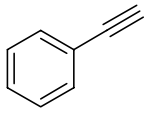
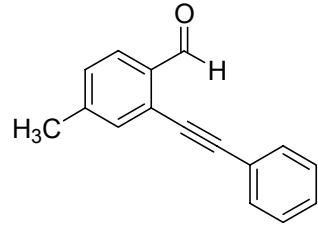


Projenin dördüncü aşamasında çoklu halka sistemleri (**3**) için gerekli başlangıç maddeleri olan 2-alkinilbenzaldehit ve 2'-alkinilasetofenon bileşikleri (**2**) Tablo 4'de gösterildiği üzere bilinen literatür yöntemlerine göre sentezlenmiştir (Sakamoto, 1986; Dyker, 2000; Huang, 2002; Roesch, 2002; Bashiardes, 2004; Khoshkholgh, 2008). Bu amaçla farklı 2-brombenzaldehit türevleri ve 2'-bromasetofenon bileşiği (**11**) Pd katalizörü ve CuI varlığında DMF çözücüsü içerisinde trietilamin bazı eşliğinde terminal alkin bileşikleri (**12**) ile 80 °C'de ısıtılarak eşleşme (coupling) tepkimelerine sokulmuştur. Bu eşleşme tepkimeleriyle birçok bileşik **2** türevi sentezlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: 2-Brombenzaldehyt türevleri ve 2'-bromasetofenon bileşiğinin (11) Pd katalizörü varlığında terminal alkin türevleri (12) ile eşleşme (coupling) tepkimeleri.

			
Deneme	Aldehit / Keton	Alkin	Ürün (% Verim)
1			 2A (68)
2			 2B (70)
3			 2C (75)
4			 2D (80)

5				2E (65)
6				2F (76)
7				2G (72)
8				2H (75)
9				2I (83)
10				2J (87)

11				2K (81)
12				2L (87)
13				2M (68)
14				2N (63)
15				2O (69)

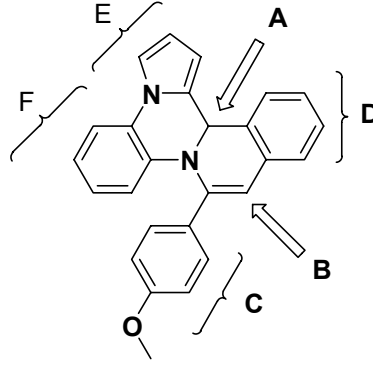
Projenin beşinci aşamasında 15*bH*-izokinolino[1,2-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin **3** türevlerinin sentezine başlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak Tablo 5'de gösterildiği üzere 1-(2-aminofenil)pirol (**1**) bileşiğinin 4-metoksibenzaldehyt (**2B**) ile halkalaşması çalışılmıştır. Oda sıcaklığında (25 °C) veya katalizörsüz yapılan tepkimelerde çoklu halka sisteminin oluşmadığı görülmüştür. Fakat InCl₃ varlığında 110 °C'de yapılan tepkimelerde çoklu halka **3B** sisteminin *one-pot'* olarak bir balonda oluştuğu gözlenmiştir. Optimal verim (%94) Deneme 6'da gösterildiği üzere %2 InCl₃ katalizörü ile toluen içerisinde 110 °C'de 6 saatte alınmıştır.

Tablo 5: 1-(2-Aminofenil)pirol (1) bileşiğinin 2-(4-metoksifeniletinil)benzaldehit (2B) ile halkalaşma şartlarının optimizasyonu.

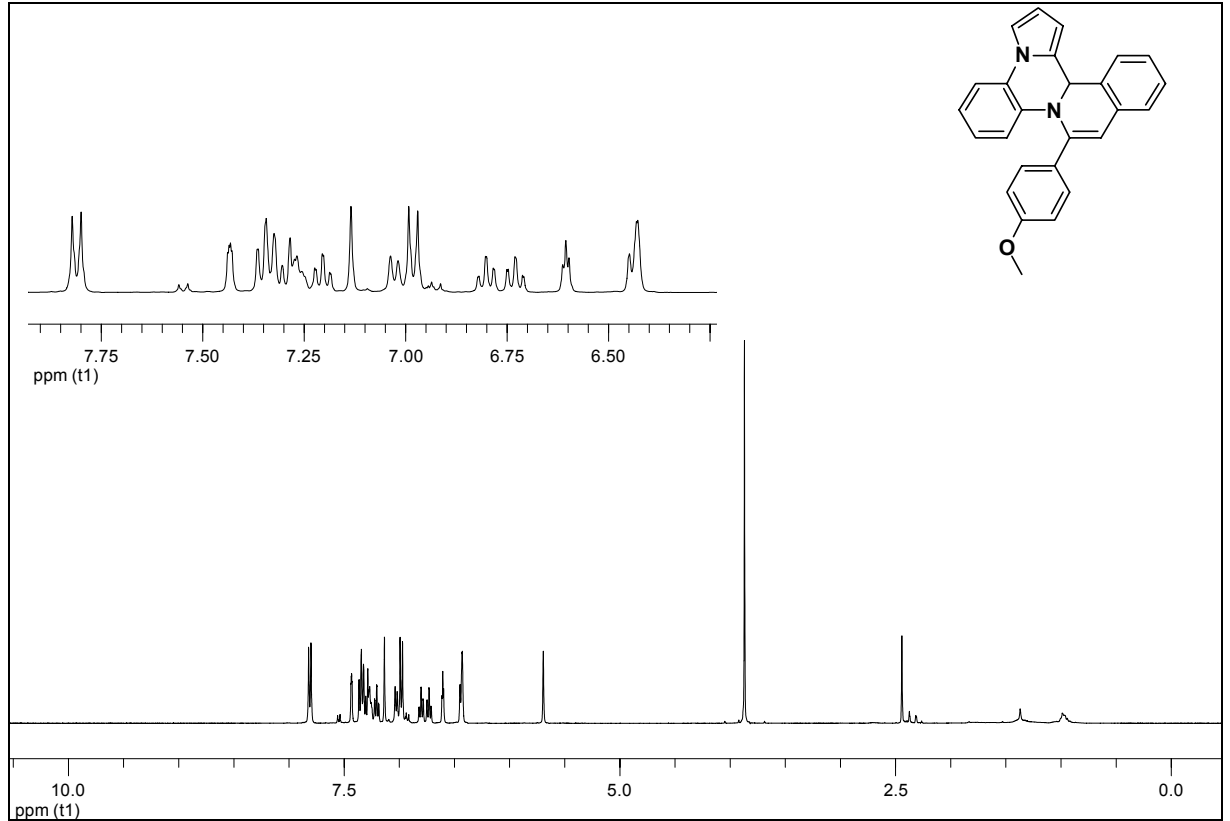
Deneme	% InCl ₃	Sıcaklık (°C)	Süre (saat)	% Verim
1	-	25	6	-
2	-	110	6	-
3	10	25	6	-
4	10	110	3	83
5	10	110	6	94
6	2	110	6	94

Bileşik **3B**'nin yapı tayini ilk olarak ¹H ve ¹³C NMR ile yapılmıştır (Figür 1, 2 ve 3). Bileşik **3B**'nin yapısı incelendiğinde yapıyı belirleyici bazı karbon ve hidrojen atomları vardır (Figür 1). Bunlardan en belirleyici olanları A tersiyer karbon ve hidrojen atomları ile halkalaşma tepkimesi sonucunda oluşan altılı yapıda yer alan B karbon ve hidrojen atomlarına ait olan piklerdir. A karbonu hem bir azot atomuna komşu hemde farklı iki aromatik gruba (pirol ve fenil) bağlıdır. Bundan dolayı A karbon ve hidrojen pikleri aşağı alana kayarak 56.9 ppm (¹³C NMR) ve 5.66 ppm (¹H NMR) civarında gelmektedir (Figür 2 ve 3). B protonu ise 7.10 ppm'de tek bir pik olarak görülebilmektedir (Figür 2). Geriye kalan protonların hepsi aromatik pikler oldukları için aşağı alana kaymışlardır. Bunlardan en belirgin olanı metoksi grubunun bulunduğu fenildir. Metoksi grubundan dolayı 7.78 ppm 2H lik bir dublet görülmektedir (Figür 2). Bunlara komşu olan protonların pikleri ise diğer aromatik protonlarla içiçe geçmiş olduğundan çoklu pik olarak gözükmetedirler. Bununla beraber yapıdaki pirol halkasında genelde belirgin pikler vermektedir. Pirole ait pikler çoğunlukla düşük yarılma değerine sahip piklerdir. Bu nedenle 6.57 de gelen pikin pirole bağlı olan bir protona ait olduğu düşünülmektedir (Figür 2). Ancak pirolun diğer proton pikleride aromatik hidrojen pikleriyle iç içe geçtikleri için kesin olarak bunları belirlemek oldukça zordur. Bu aromatik grupların karbonları ¹³C NMR da beklenildiği gibi hepsi 100

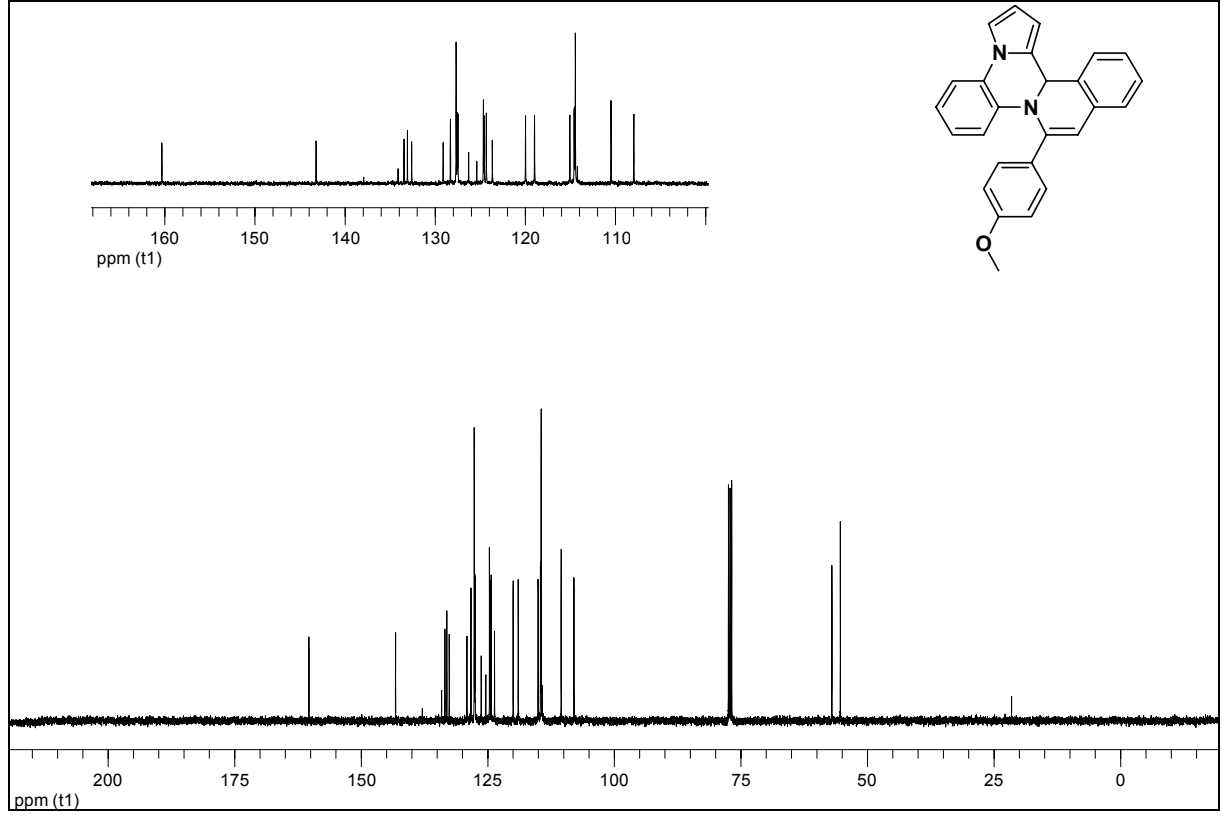
ppm üzerinde aromatik bölgeyi kapsayan yerde, 107 ile 160 ppm arasında, gelmişlerdir (Figür 3). 160 ppm'de gelen pik metoksi grubunun bağlı olduğu karbon pikidir (Figür 3).



Figür 1: Bileşik 3B'deki hidrojen ve karbon atomlarının NMR analizi için tanımlanması.



Figür 2: Bileşik 3B'nin ¹H NMR spektrumu.

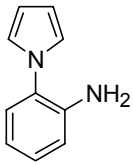
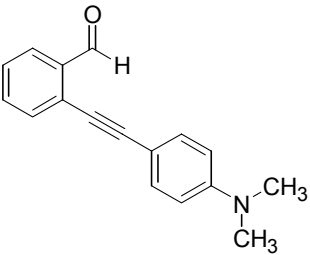
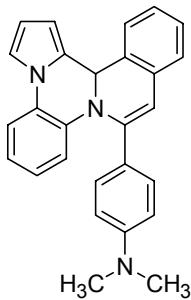
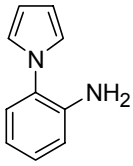
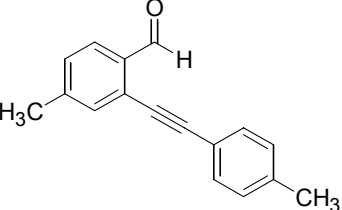
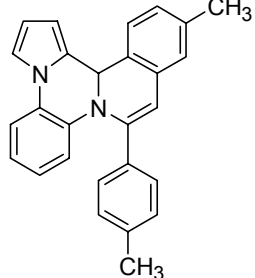
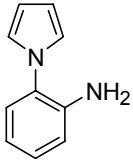
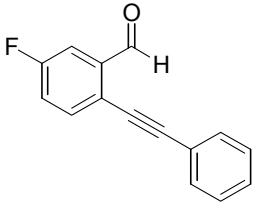
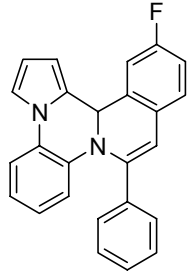
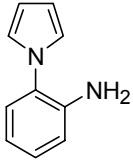
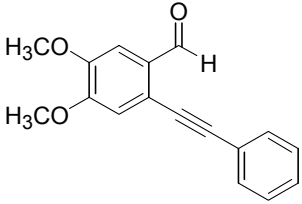
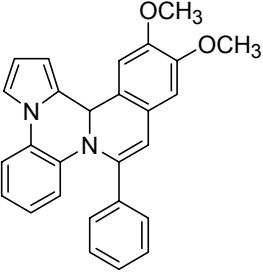
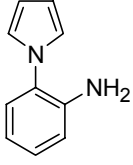
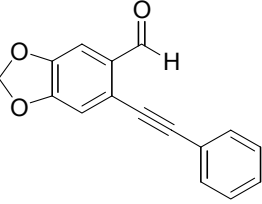
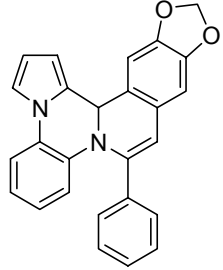


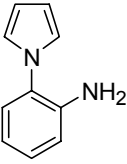
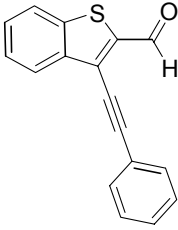
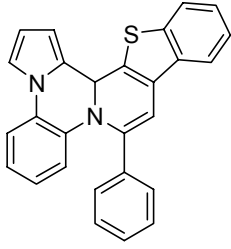
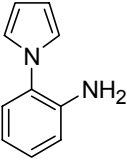
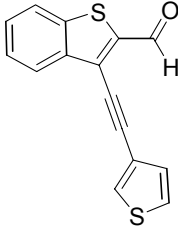
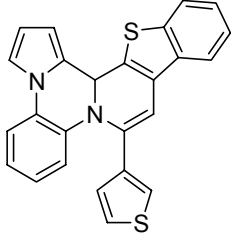
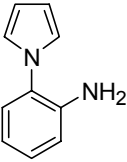
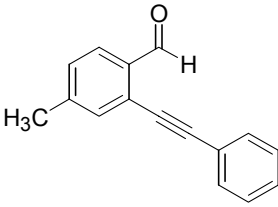
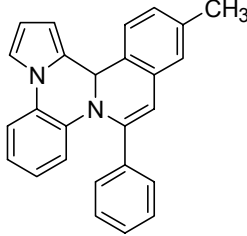
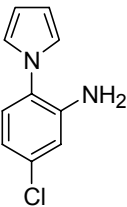
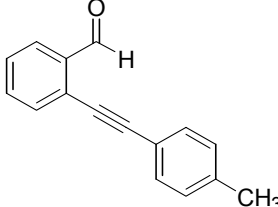
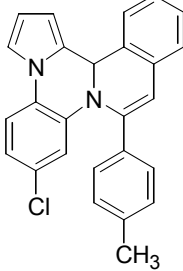
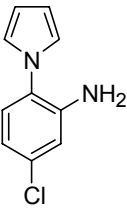
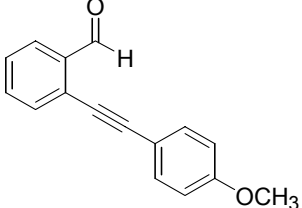
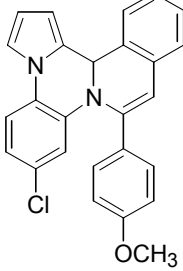
Figür 3: Bileşik **3B**'nin ¹³C NMR spektrumu.

Projenin altıncı aşamasında Tablo 5 Deneme 6'daki tepkime koşulları kullanılarak 15b*H*-izokinolino[1,2-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin (**3**) çoklu halka sisteminin birçok türevi "one-pot" olarak bir balonda sentezlenmiştir. Sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir. Tablodan görüldüğü üzere ürün verimleri %67 ile 98 arasında değişmesine rağmen çoklu halka sistemleri genelde yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Bu da tepkimelerin sorunsuz bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

Tablo 6: 15*b*H-İzokinolino[1,2-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin 3 türevlerinin 1-(2-aminofenil)pirol 1 bileşiklerinin 2-(etinil)benzaldehit 2 türevleri ile olan halkalaşma tepkimeleriyle sentezi.

Deneme	1-(2-Aminofenil)- pirol (1)	2-Alkinilbenzaldehit (2)	Ürün 3 (% Verim)
1			 3A (93)
2			 3B (92)
3			 3C (94)
4			 3D (94)

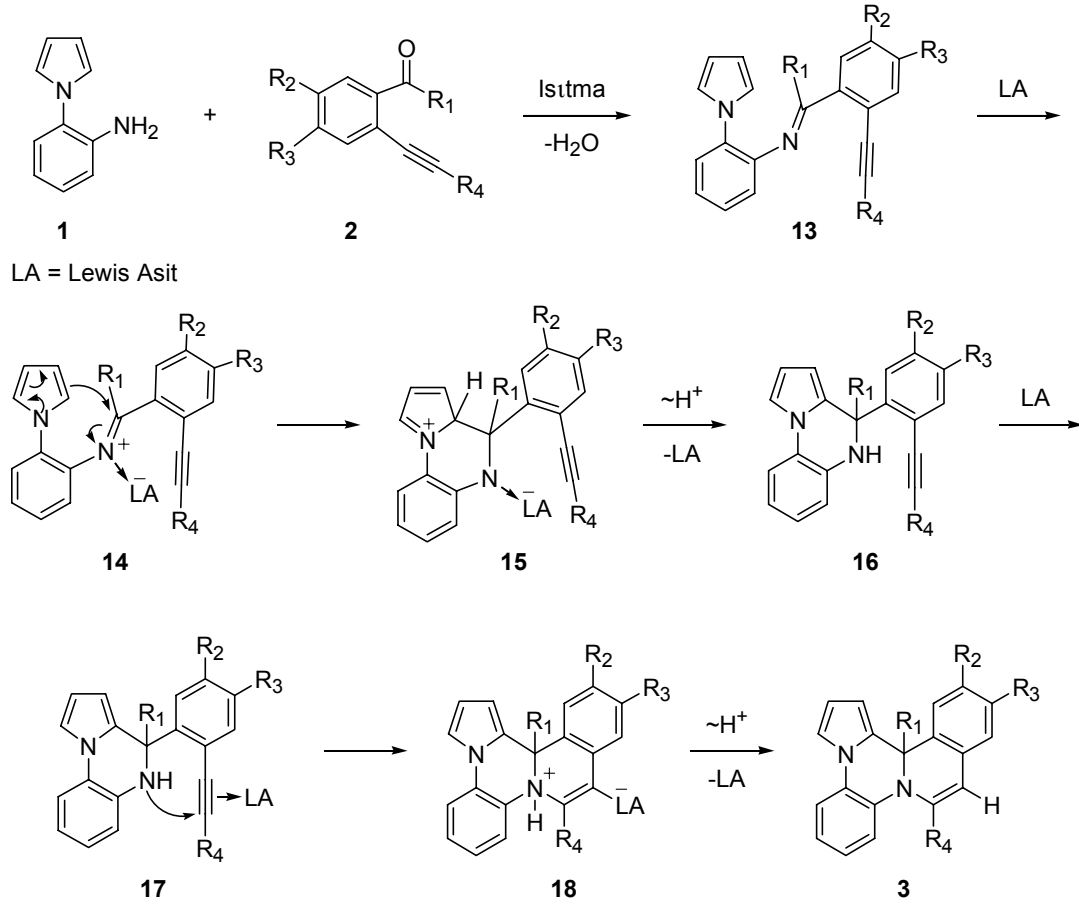
5				3E (93)
6				3F (96)
7				3G (98)
8				3H (91)
9				3I (94)

10				3J (67)
11				3K (79)
12				3L (78)
13				3M (90)
14				3N (77)

15				3O (69)
16				3P (78)
17				3R (78)

15*bH*-İzokinolino[1,2-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin **3** türevlerinin oluşumu için önerilen mekanizma Şema 21'de verilmiştir. İlk olarak anilin **1**'in karbonil bileşiği **2** ile tepkimesi imin **13**'ü oluşturmuştur. Sonra imin **13** bileşiğinin Lewis asit ile kompleksleşmesi ara ürün **14**'u vermiştir. İmin fonksiyonel grubunun aktive olması pirol halkasının elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi ile yeni bir altılı halka oluşumuna sebep olmuştur ki bu da ara ürün **15**'i üretmiştir. Hidrojen kayması ve Lewis asitin molekülden ayrılması dihidropirolokinoksalin bileşiği **16**'yı vermiştir. Bu tür elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi ile halkalaşmalar literatürde mevcut olup Pictet-Spengler tepkimesi veya halkalaşmasının bir uygulaması olarak bilinmektedir (Pictet, 1911; Whaley, 1951; Bailey, 1987; Rousseau, 1998). Pictet-Spengler tepkimesi Mannich reaksiyonun özel bir hali olarak düşünülmektedir. Lewis asitli ortamda tepkime dihidropirolokinoksalin **16** bileşiğinin oluşum basamağında durmayıp devam etmiştir. Lewis asidin alkin fonksiyonel grubu ile kompleks yapması ara ürün **17**'yi vermiştir. Alkin fonksiyonel grubunun aktive olması sekonder azot atomunun alkin grubuna nükleofilik katılmasına ve dolayısıyla ikinci bir altılı halka oluşumuna sebep olmuştur ki bu da ara ürün **18**'i oluşturmuştur. Beklenildiği üzere ara ürün **17**'de sekonder azot atomunun alkin grubuna nükleofilik katılması beşli bir halka değil altılı bir halka oluşturmuştur. Son olarak hidrojen kayması ve Lewis asitin molekülden ayrılması bileşik **3**'ü üretmiştir (Şema 21).

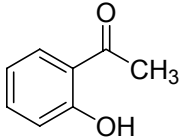
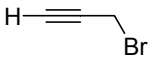
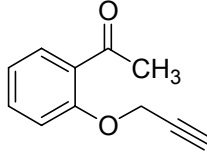
Şema 21



Projenin yedinci aşamasında 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14b-dihidro-4*H*-[1,4]okszazepino[5,4-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin (**5**) bileşiklerinin sentezi için gerekli başlangıç maddeleri olan 2-proparjiloksibenzaldehit ve 2'-proparjiloksiasetofenon (**4**) bileşikleri Tablo 7'de gösterildiği üzere standart literatür metotlarına göre hazırlanmıştır. Bu amaçla 2-hidroksibenzaldehit türevleri **19A-E** ve 2'-hidroksiasetofenon **19F**'nin potasyum karbonat varlığında proparjil bromür **20A-B** ile yer değiştirme tepkimeleri gerçekleştirilmiştir (Bashiardes, 2004; Khoshkholgh, 2008). Sonuçlar Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: 2-Proparjiloksibenzaldehit ve 2'-proparjiloksiasetofenon 4 türevlerinin proparjil bromür 20'nin 2-proparjiloksibenzaldehit ve 2'-proparjiloksiasetofenon 19 ile olan tepkimeleriyle sentezi.

Deneme	2-proparjiloksibenzaldehit veya 2'-proparjiloksiasetofenon (19)	Proparjil bromür (20)	Ürün 4 (% Verim)	
1				4A (90)
2				4B (98)
3				4C (85)
4				4D (90)
5				4E (95)

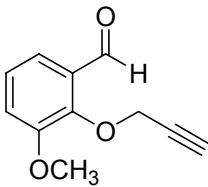
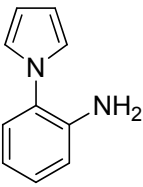
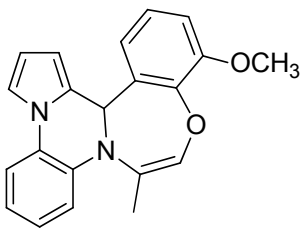
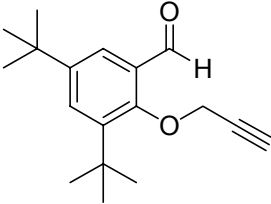
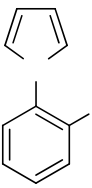
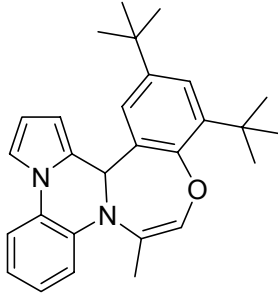
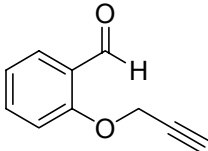
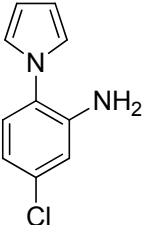
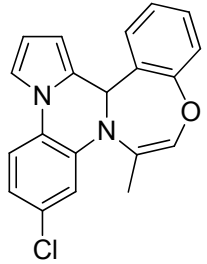
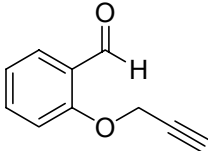
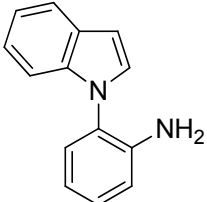
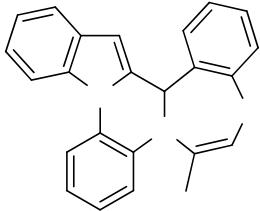
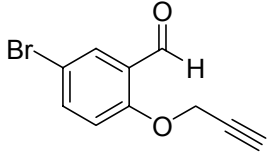
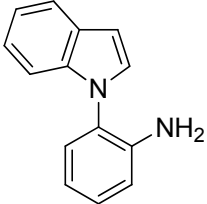
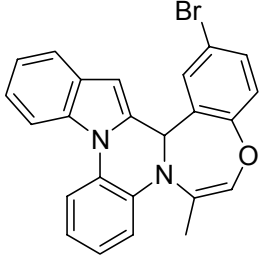
6				4F (45)
----------	---	---	--	----------------

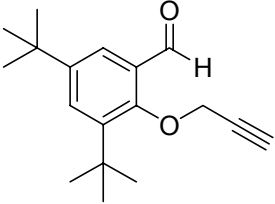
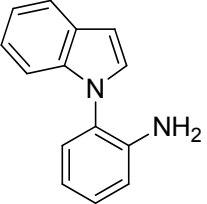
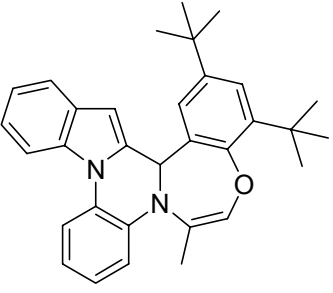
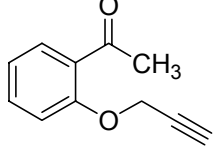
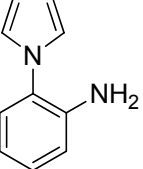
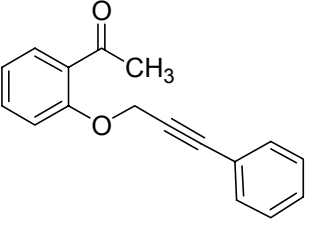
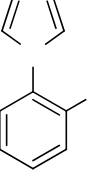
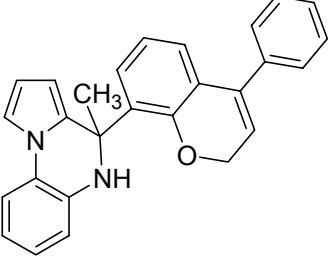
Projenin sekizinci safhasında Tablo 8’de gösterildiği üzere önce 2-proparjiloksibenzaldehit (**4**) türevlerinin 1-(2-aminofenil)pirol ve 1-(2-aminofenil)indol (**2**) bileşikleriyle tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Bu tepkimeler 6-alkil-12b*H*-benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5-a]pirolo[2,1-c]kinoksalin (**21**) çoklu halka sistemlerini sonuç ürünü olarak üretmiştir (Tablo 8, Deneme 1-9). Aslında mekanizma kısmında tartışılacağı üzere bu tepkimelerden önce beklenen 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14b-dihidro-4*H*-[1,4]oksazepino[5,4-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin (**5**) türevleri oluşmuş fakat tepkime ortamında çifte bağ kayması sonucunda (muhtemelen daha kararlı olan) 6-alkil-12b*H*-benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5-a]pirolo[2,1-c]kinoksalin (**21**) çoklu halka sistemleri sonuç ürünü olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada çoklu halka sistemlerinin sentezi “*one-pot*” olarak bir balonda gerçekleştirilmiştir. Önce *p*-ksilen içerisinde 2-proparjiloksibenzaldehit veya 2'-proparjiloksiasetofenon (**4**) türevi 1-(2-aminofenil)pirol veya 1-(2-aminofenil)indol (**2**) bileşiği ile oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmış, sonrada karışıma %2 InCl₃ ilave edilerek 3 saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Tablo 8’de özetlendiği üzere 9 çeşit 6-alkil-12b*H*-benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5-a]pirolo[2,1-c]kinoksalin (**21**) çoklu halka sistemi sentezlemiştir (Tablo 8, Deneme 1-9). Ürün verimleri % 37 ile 85 arasında değişmektedir.

Daha sonra 2'-proparjiloksiasetofenon (**4**) türevlerinin 1-(2-aminofenil)pirol (**2**) bileşiği ile tepkimeleri araştırılmıştır (Tablo 8, Deneme 10 ve 11). 1-(2-Prop-2-iniloksifenil)etanon ile tepkimeden çok sayıda spot içeren bir karışım elde edilmiş ve beklenen ürüne ait herhangi bir madde izole edilememiştir (Tablo 8, Deneme 10). Fakat 1-[2-(3-fenilprop-2-iniloksifenil)etanon ile tepkimeden farklı bir ürün (**22A**) alınmıştır (Tablo 8, Deneme 11). Mekanizma kısmında tartışılacağı üzere bu tepkimede önce dihidrokinoksalin ürünü oluşmuş fakat bu ara ürün farklı bir halkalaşmaya girerek bileşik **22A**'yı vermiştir. Sonuç olarak proparjiloksi grubu taşıyan keton türevleri beklenen 12b*H*-benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5-a]pirolo[2,1-c]kinoksalin (**21**) türevlerini üretmemiştir. Bu nedenle keton türevleri ile daha fazla deney yapılmamıştır.

Tablo 8: 6-Alkil-12bH-benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5-a]pirolo[2,1-c]kinoksalin (21) türevlerinin 2-(prop-2-in-1-yloksi)benzaldehit 1'in 1-(2-aminofenil)-pirol ve 2-(1H-indol-1-yl)anilin 2 ile olan tepkimeleriyle sentezi.

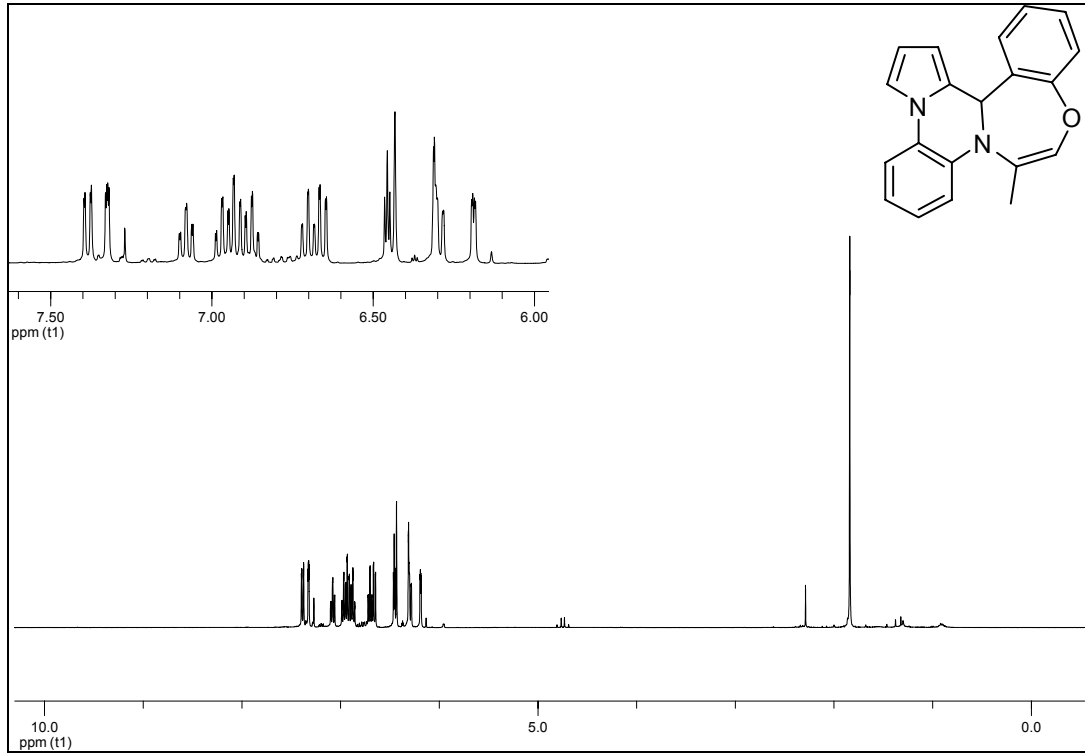
Deneme	2-Proparjiloksibenzaldehit ve 2'-proparjiloksiasetofenon (4)	1-(2-Aminofenil)pirol ve 1-(2-aminofenil)indol (1)	Ürün 21 (% Verim)	
1				21A (68)
2				21B (51)
3				21C (47)

4				21D (61)
5				21E (71)
6				21F (83)
7				21G (50)
8				21H (37)

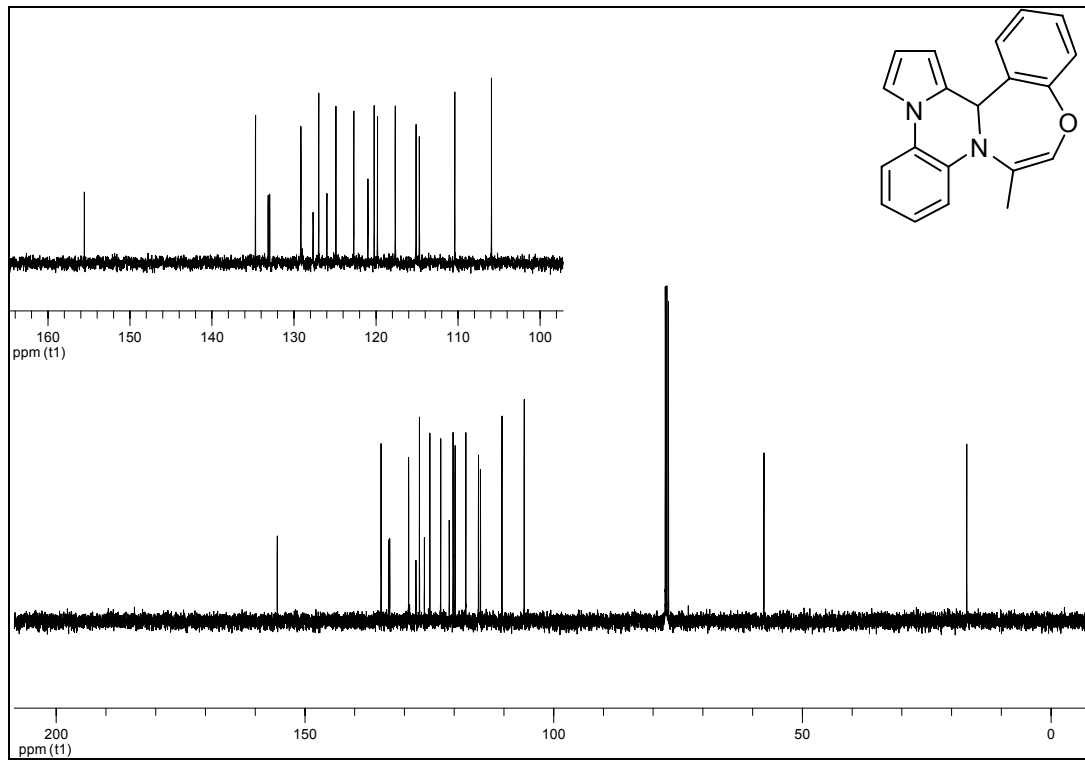
9				21I (37)
10			a	a
11				22A (99)

^aBu tepkimeden çok sayıda madde içeren bir karışım alındı ve maddeler izole edilemedi.

Yapı tayinleri ilk olarak ¹H ve ¹³C NMR ile yapılmıştır. Örnek olarak bileşik **21A** tartışılmıştır (Figür 4 ve 5). Bileşik **21A**'nın ¹H NMR spektrumu incelendiğinde 6.2-7.4 ppm arasında 13 protona ait pikler gözükmemektedir (Figür 4). Bunların 11'i aromatik, 1 tanesi tersiyer, 1 tanesi de olefinik karbonlara ait hidrojen pikleridir. Aromatik bölge proton sinyallerinin birbirleriyle çakıştığı görülmüştür. Tersiyer karbon üzerindeki hidrojeninde komşu aromatik gruplardan etkilenerek aşağı alana kaydığı gözlenmiştir. Metil grubunda 1.84 ppm civarında pik vermektedir. Metil grubu vinilik hidrojenle etkileşiminden dolayı dublet ($J = 1.2$ Hz) vermektedir. Aynı bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda 105-156 ppm arasında 18 karbon piki gözlenmiştir (Figür 5). Bu pikler aromatik pirol ve benzen halkalarına ait olup iki tanesi de olefinik karbonlara aittir. Tersiyer karbon 57.7 ppm'de metil karbonu da 17.0 ppm'de gelmektedir.

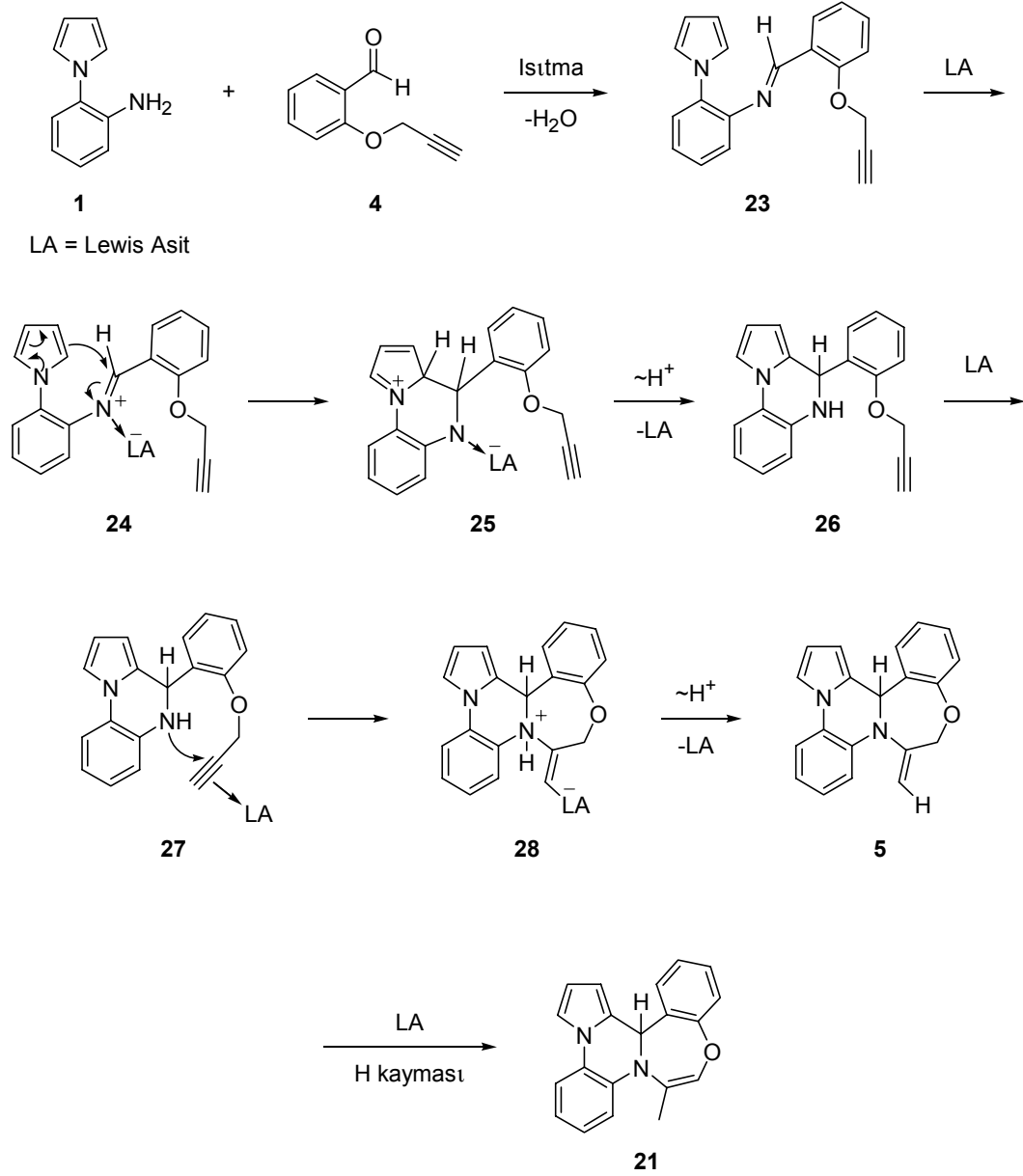


Figür 4: Bileşik 21A'nın ^1H NMR spektrumu.



Figür 5: Bileşik 21A'nın ^{13}C NMR spektrumu.

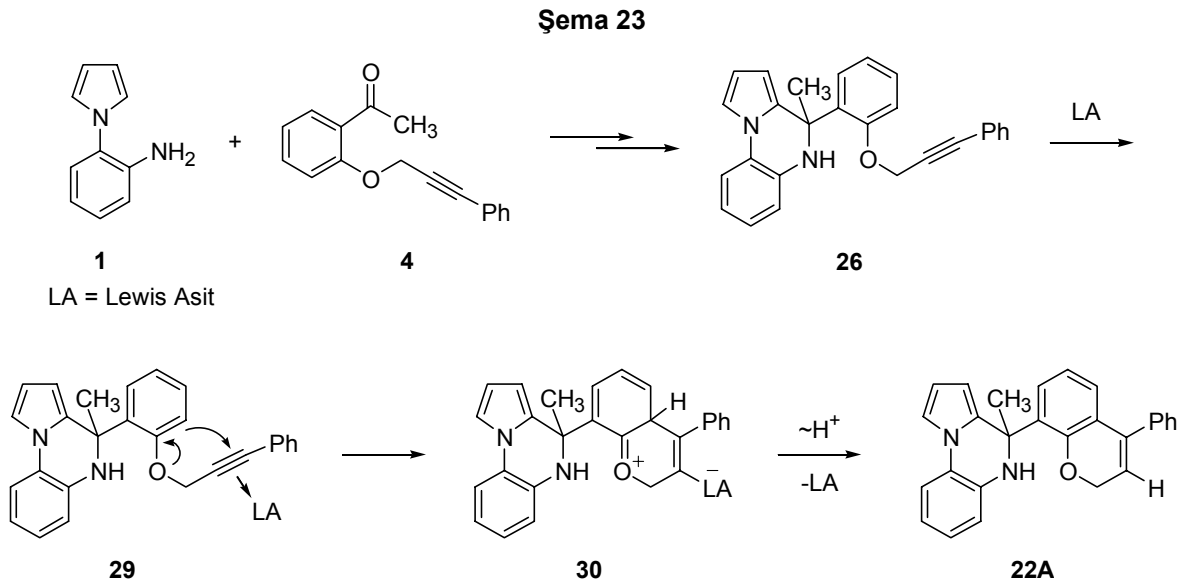
Şema 22



6-Alkil-12*bH*-benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5-*a*]pirolo[2,1-*c*]kinoksalin **21** türevlerinin oluşumu için önerilen mekanizma Şema 22’de verilmiştir. İlk olarak anilin **1**’in aldehit bileşiği **4** ile tepkimesi imin **23**’ü oluşturmuştur. Sonra imin **23** bileşiğinin Lewis asit ile kompleksleşmesi ara ürün **24**’ü vermiştir. İmin fonksiyonel grubunun aktive olması pirol halkasının elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi ile yeni bir altılı halka oluşumuna sebep olmuştur ki bu da ara ürün **25**’i üretmiştir. Hidrojen kayması ve Lewis asitin molekülden ayrılması dihidropirolokinoksalin bileşiği **26**’yı vermiştir. Bu tür elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi ile halkalaşmalar literatürde mevcut olup Pictet-Spengler tepkimesi veya halkalaşmasının bir uygulaması olarak bilinmektedir (Pictet, 1911; Whaley, 1951; Bailey, 1987; Rousseau, 1998). Pictet-Spengler tepkimesi Mannich reaksiyonun özel bir hali olarak

düşünülmektedir. Lewis asitli ortamda tepkime dihidropirolokinoksalin **16** bileşiğinin oluşum basamağında durmayıp devam etmiştir. Lewis asidin alkin fonksiyonel grubu ile kompleks yapması ara ürün **27**'yi vermiştir. Alkin fonksiyonel grubunun aktive olması sekonder azot atomunun alkin grubuna nükleofilik katılmasına ve dolayısıyla yedili bir halka oluşumuna sebep olmuştur ki bu da ara ürün **28**'i oluşturmuştur. Bu basamakta ara ürün **27**'de sekonder azot atomunun alkin grubuna nükleofilik katılması sekizli bir halka değil yedili bir halka oluşturmuştur. Bileşik **28**'de Lewis asidin H ile yer değiştirmesi beklenen 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14b-dihidro-4*H*-[1,4]oksazepino[5,4-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin **5** türelerini üretmiştir. Fakat bu ürünlerin tepkime ortamında kararlı olmadığı ve Lewis asit varlığında 1,3-H kayması ile 6-alkil-12*bH*-benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5-*a*]pirolo[2,1-*c*]kinoksalin **21** türelerini üretmiştir (Şema 22). Perisiklik kurallara göre 1,3-H kaymaları termal olarak yasaklı tepkimeler olmasına rağmen Lewis asitli ortamda bu tür kaymalar kolaylıkla olabilmektedir.

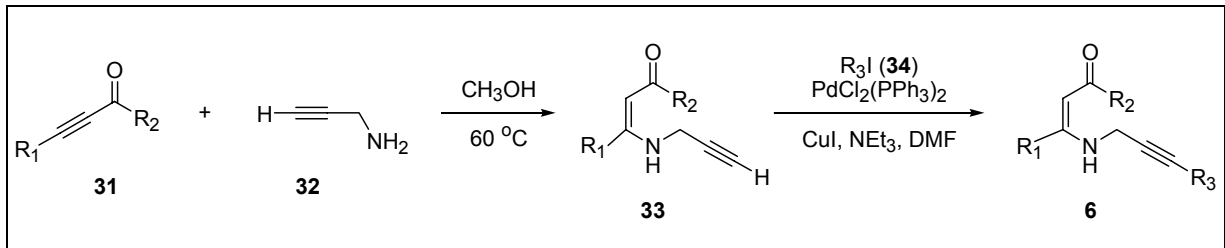
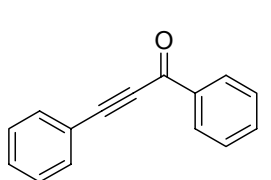
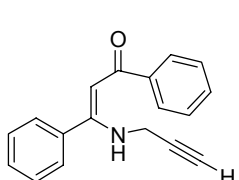
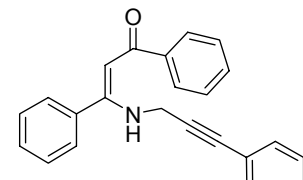
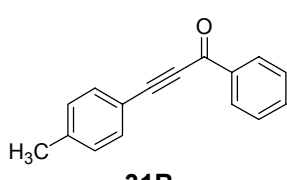
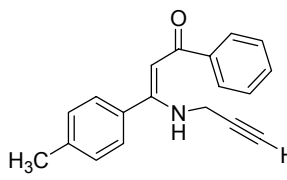
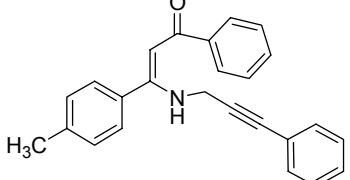
Bileşik **22A** türevinin oluşumu için önerilen mekanizma Şema 23'de verilmiştir. İlk olarak anilin **1**'in keton bileşiği **4** ile tepkimesi benzer mekanizma ile ara ürün **26**'yi oluşturmuştur. Alkin fonksiyonel grubunun Lewis asit ile aktive olması fenoksi grubunun elektrofilik halkalaşma ile yeni bir altılı halka oluşumuna sebep olmuştur ki bu da ara ürün **30**'u üretmiştir. Bu tepkimedeki halkalaşma maalesef azot yönünden olmamıştır. Bu da kesin olmamasına rağmen ara ürünün halkalaşma için gerekli olan konformasyonu alamamış olmasına bağlanabilir. Son olarak hidrojen kayması ve Lewis asidin molekülden ayrılması dihidropirolokinoksalin bileşiği **22A**'yı vermiştir (Şema 23).

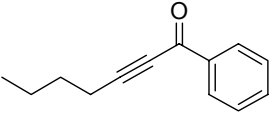
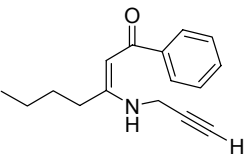
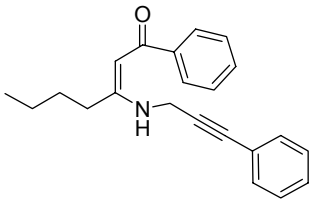
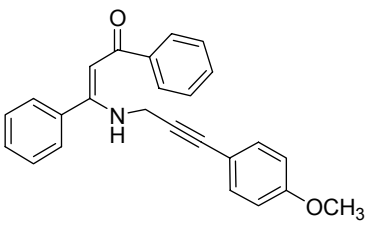
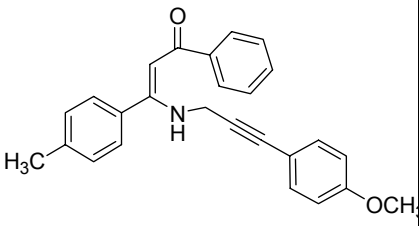
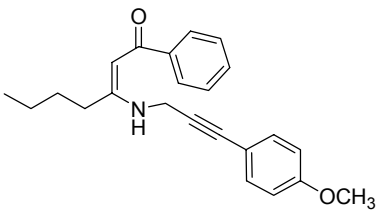
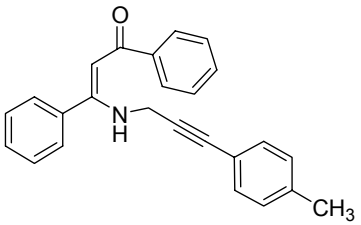
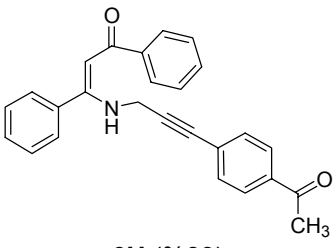


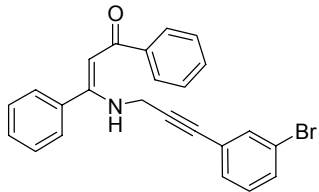
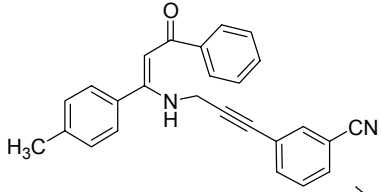
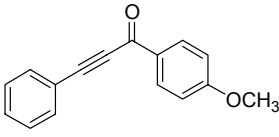
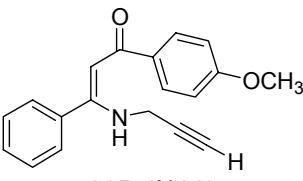
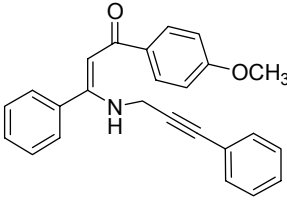
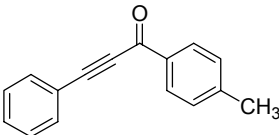
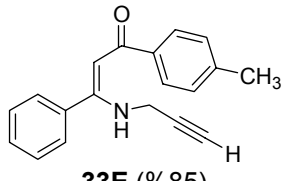
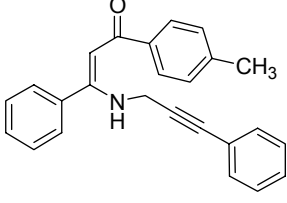
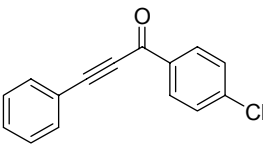
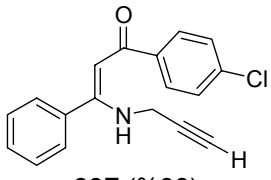
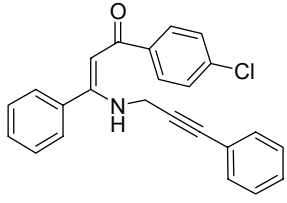
Pirolokinoksalin çoklu halka sistemleri **3** ve **5** türevlerinin π -konjuge fonksiyonel grupları taşıması nedeniyle bu bileşiklerin literatür bilgilerine göre potansiyel floresent ve lüminesent malzeme özellikleri ile iyon yakalama (ion sensing) ve organik yarı iletken özellikleri olabilir. Bu projenin kapsamı dışında olmasına rağmen yaptığımız bazı ortak çalışmalarda pirolokinoksalin birimi içeren monomer ve polimerlerin floresent özelliklere sahip ve Fe^{+2} veya Fe^{+3} iyonlarına karşı duyarlı ve seçici olduğu görülmüştür (Carbas 2011 ve 2012; Kivrak 2012).

Projenin dokuzuncu aşamasında 2,3,4-trisübstitüe-5-iyotpiridin **7** türevlerinin sentezine başlanmıştır. İlk safhada gerekli başlangıç maddeleri *N*-proparjilik β-enaminon **6** türevleri bilinen literatür yöntemlerine göre hazırlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak Tablo 9'da gösterildiği üzere alkinil keton **31** bileşikleri proparjil amin (**32**) metanol içerisinde ısıtılarak 1,4-katılma (konjuge katılma) tepkimeleriyle β-enaminon **33** bileşikleri elde edilmiştir (Cacchi, 2008). Daha sonra bu türevler uygun arilyodür **34** bileşikleri ile Pd katalizörü varlığında kenetlenme tepkimelerine sokularak 13 tane farklı *N*-proparjilik β-enaminon **6** türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen türevler ve verimleri Tablo 9'da gösterilmiştir. Bu sentezlerde β-enaminon **33** bileşiklerinin gerek *E* gerekse *Z* izomerlerinin oluşma ihtimalinin olmasına rağmen bu tepkimelerden genellikle *Z* izomerleri tek ürün olarak alınmıştır. Literatür bilgilerine göre bu katılmalarda çoğunlukla *Z* izomerlerinin oluştuğu ve bununda N-H ile karbonil grubu arasında oluşan hidrojen bağından kaynaklandığı düşünülmektedir (Cacchi, 2008). Bu tepkimelerde *E* izomerlerinin veya izomer karışımlarının oluşması piridin sentez basamağında (Tablo 10) herhangi bir sorun yaratmamaktadır çünkü bu izomerler tepkime koşullarında ısıtıldıklarında rezonans ile kolayca birbirlerine dönüşebilmektedir.

Tablo 9: Alkinil keton 31 bileşiklerinden *N*-proparjilik β-enaminon 6 türevlerinin 1,4-katılma ve bunu takip eden kenetlenme tepkimeleriyle sentezi.

			
Deneme	Alkinil keton 31	β-Enaminon 33 (% Verim)	β-Enaminon 6 (% Verim)
1	 31A	 33A (%98)	 6A (%88)
2	 31B	 33B (%92)	 6B (%70)

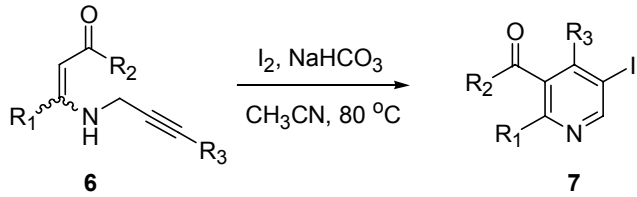
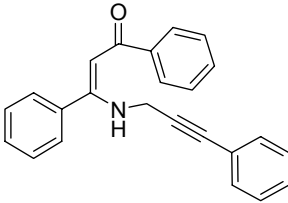
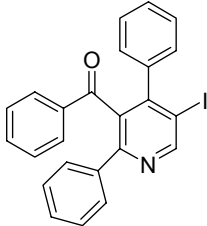
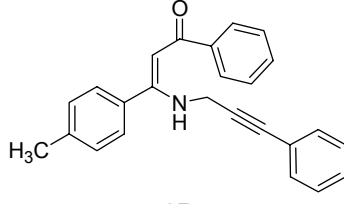
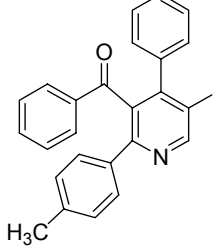
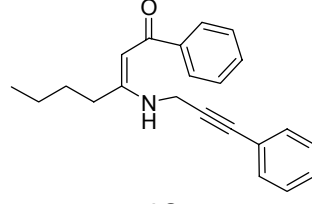
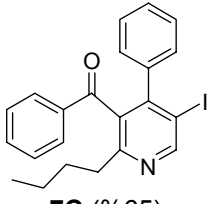
3	 <p>31C</p>	 <p>33C (%92)</p>	 <p>6C (%90)</p>
4	31A	33A	 <p>6D (%80)</p>
5	31B	33B	 <p>6E (%60)</p>
6	31C	33C	 <p>6F (%70)</p>
7	31A	33A	 <p>6G (%84)</p>
8	31A	33A	 <p>6H (%89)</p>

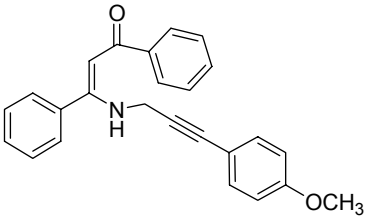
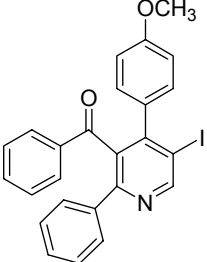
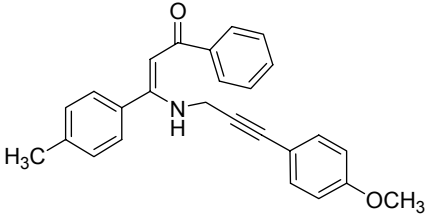
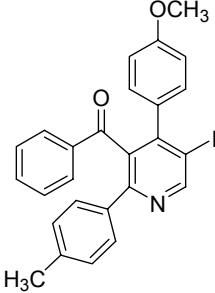
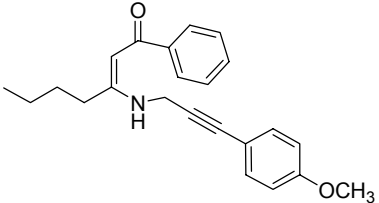
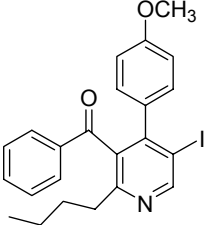
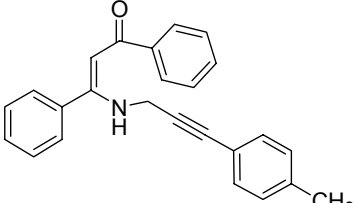
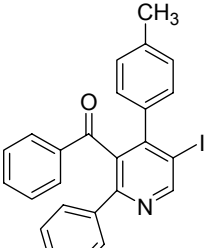
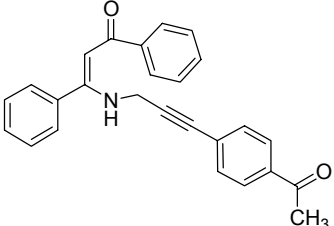
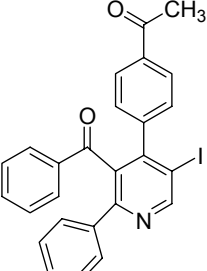
9	31A	33A	 6I (%88)
10	31A	33A	 6J (%77)
11	 31D	 33D (%90)	 6K (%55)
12	 31E	 33E (%85)	 6L (%65)
13	 31F	 33F (%98)	 6M (%72)

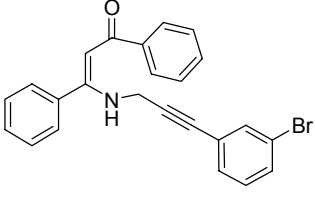
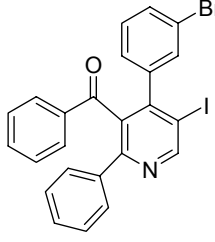
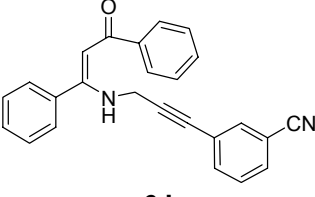
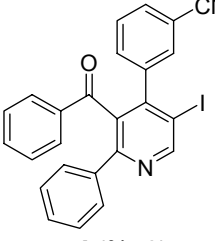
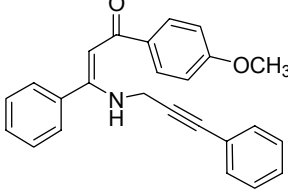
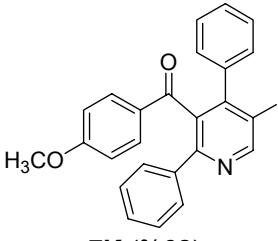
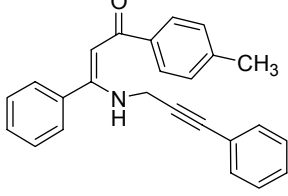
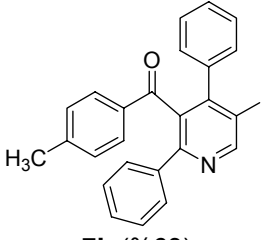
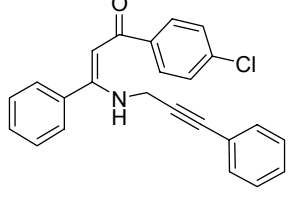
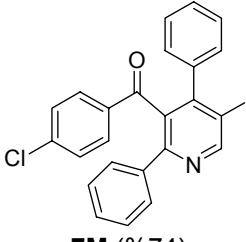
Projenin onuncu aşamasında *N*-proparjilik β -enaminon **6** bileşiklerinin moleküler iyot ile elektrofilik halkalaşma tepkimeleriyle 5-iyotpiridin **7** türevlerinin sentezi yapılmıştır. Uygun, ucuz ve de toksik etkileri olmayan bir Lewis asit olan iyot molekülü organik tepkimelerde gerek katalizör gerekse reaktif olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Wang, 2004 ve 2008; Togo, 2006; Sun, 2008). Son zamanlarda yapılan çalışmalar iyot molekülünün elektrofilik halkalaşma tepkimelerinde kolaylıkla kullanılabileceğini göstermiştir (Yao, 2003, 2005A ve 2005B; Yue, 2004; Bew, 2007; Diaba, 2007; Xie, 2008; Zora, 2011A). Bu amaçla hazırlanan *N*-proparjilik β -enaminon **6** bileşikleri sodyum bikarbonat ortamında moleküler iyot ile elektrofilik halkalaşma tepkimesine tabi tutulmuştur (Tablo 10). Bundan önceki çalışmalarımızda 4-iyotpirazol türevlerinin sentezi esnasında edindiğimiz bilgi ve tecrübelerimiz ışığı altında söz konusu tepkimeler asetonitril içerisinde 80 °C'de gerçekleştirilmiştir (Zora, 2011A ve 2011B). Tablo 10'dan görüldüğü üzere 13 farklı 5-iyotpiridin **7** bileşiği sentezlenmiştir. Ürün verimleri

%57 ile 87 arasında değişmektedir. *N*-Proparjilik β-enaminon **6** bileşiklerinin moleküler iyot ile elektrofilik halkalaşma tepkimeleri sonucunda piridin **7** bileşiklerinin 5-pozisyonuna bir iyot atomu bağlanmaktadır (Tablo 10). Bu iyot atomunun varlığı metal eşleşme tepkimeleri açısından büyük önem taşımaktadır. Uygun reaktiflerle muamele edildiğinde Suzuki ve Sonogashira gibi reaksiyonlarla bu bileşiklerin 5-pozisyonununun daha da fonksiyonlandırılma potansiyeli vardır. Özetle bu pozisyona çok değişik grupların bağlanmasıyla biyolojik ve tıbbi olarak daha aktif türevler sentezlenebilir.

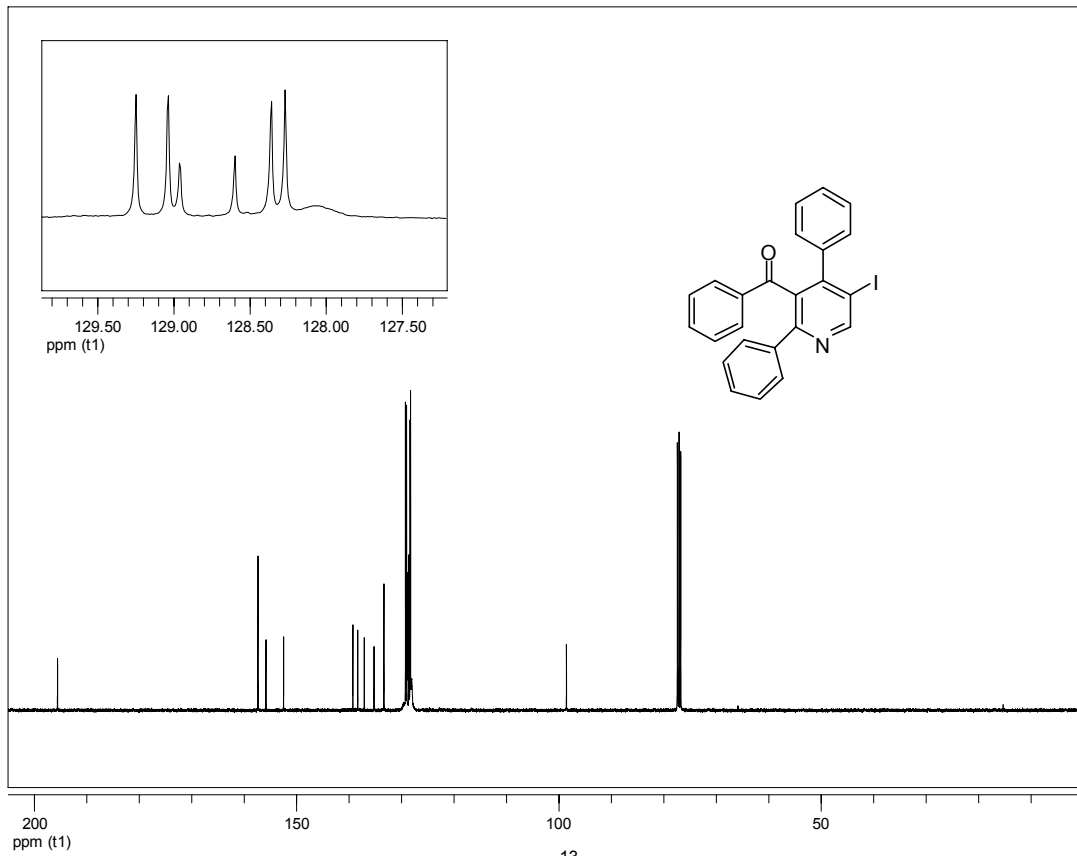
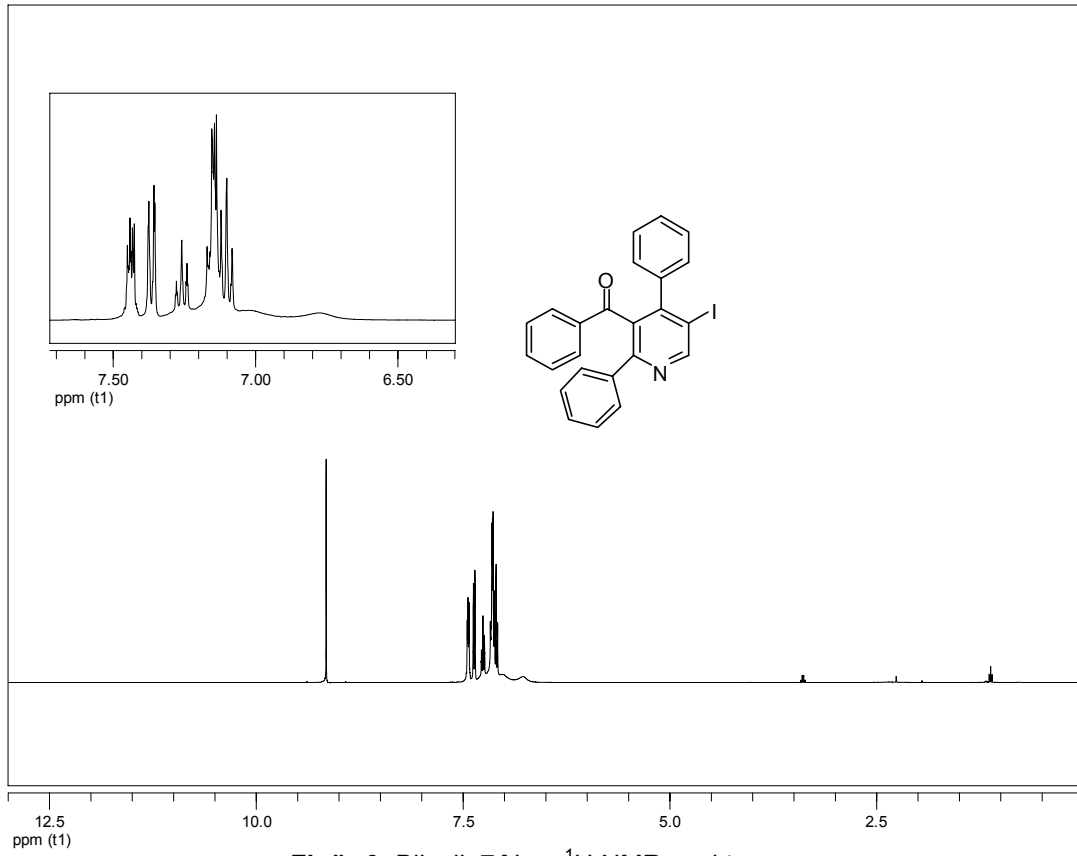
Tablo 10: *N*-Proparjilik β-enaminon **6 bileşiklerinden elektrofilik halkalaşma tepkimeleriyle 5-iyotpiridin **7** türevlerinin sentezi.**

Deneme	<i>N</i> -Proparjilik β-enaminon 6 (% Verim)	5-iyotpiridin 7 (% Verim)
	 <p style="text-align: center;">6 7</p>	
1	 <p style="text-align: center;">6A</p>	 <p style="text-align: center;">7A (%80)</p>
2	 <p style="text-align: center;">6B</p>	 <p style="text-align: center;">7B (%76)</p>
3	 <p style="text-align: center;">6C</p>	 <p style="text-align: center;">7C (%65)</p>

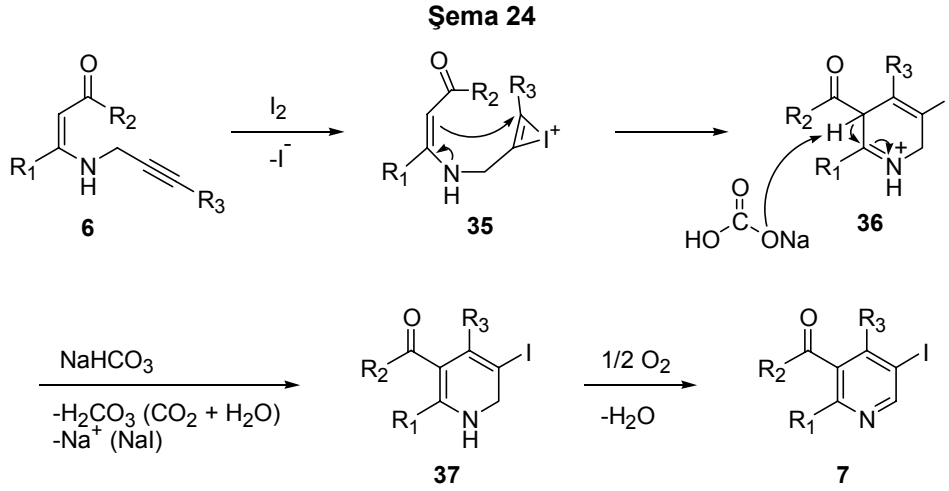
4	 <p style="text-align: center;">6D</p>	 <p style="text-align: center;">7D (%85)</p>
5	 <p style="text-align: center;">6E</p>	 <p style="text-align: center;">7E (%81)</p>
6	 <p style="text-align: center;">6F</p>	 <p style="text-align: center;">7F (%73)</p>
7	 <p style="text-align: center;">6G</p>	 <p style="text-align: center;">7G (%75)</p>
8	 <p style="text-align: center;">6H</p>	 <p style="text-align: center;">7H (%87)</p>

9	 <p style="text-align: center;">6I</p>	 <p style="text-align: center;">7I (%57)</p>
10	 <p style="text-align: center;">6J</p>	 <p style="text-align: center;">7J (%76)</p>
11	 <p style="text-align: center;">6K</p>	 <p style="text-align: center;">7K (%62)</p>
12	 <p style="text-align: center;">6L</p>	 <p style="text-align: center;">7L (%63)</p>
13	 <p style="text-align: center;">6M</p>	 <p style="text-align: center;">7M (%74)</p>

Piridinlerin yapı tayinleri ilk olarak ^1H ve ^{13}C NMR ile yapılmıştır. Örnek olarak bileşik **7A** tartışılmıştır (Figür 6 ve 7). Bileşik **7A**'nın ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 7.0-7.5 ppm arasında fenil gruplarındaki 15 protona ait pikler gözükmemektedir (Figür 4). Piridin halkasının 2 pozisyonundaki proton 9.15 ppm'de pik vermektedir. Aynı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde karbonil grubunun 195.5 ppm'de, iyot atomunun bağlı olduğu karbonunda 98.5 ppm'de pik verdiği görülmüştür (Figür 7). Diğer aromatik karbon atomları 115-140 ppm arasında pik vermiştir.



5-iyotpiridin **7** türevlerinin moleküler iyot ile oluşumu için önerilen mekanizma Şema 24'de verilmiştir. Alkin fonksiyonel grubunun moleküler iyot ile tepkimesi iyodonyum ara ürünü **35**'i vermiştir. Bu bileşikteki enamin fonksiyonel grubunun iyotsiklopropenil grubuna nükleofilik katılmasıyla dihidropiridin ara ürünü **36**'yı oluşturmuştur. Sonra bu bileşik baz yardımıyla hidrojen kayması sonucu dihidropiridin **37**'ye dönüşmüştür. Son olarak aerobik oksidasyon 2,3,4-trisübstitüye-5-iyotpiridin **7** türevlerini üretmiştir (Şema 24).



Özetle bu proje çalışma takvimine göre başarı ile yürütülmüş ve 4,5-dihidropirol[1,2-a]kinoksalin **9**, pirol[1,2-a]kinoksalin **10**, 15*bH*-izokinolino[1,2-c]pirol[1,2-a]kinoksalin **3**, 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14*b*-dihidro-4*H*-[1,4]oksazepino-[5,4-c]pirol[1,2-a]kinoksalin **5** ve 2,3,4-trisübstitüye-5-iyotpiridin **7** türevlerinin tek balonda (one-pot) sentezi gerçekleştirilmiştir.

4.0 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu projede ilk olarak 1-(2-aminofenil)pirol **1** bileşiklerinin 2-alkinilbenzaldehit ve 2'-alkinilasetofenon **2** türevleriyle tepkimeleri araştırılmış ve çoklu halka sistemleri 15b*H*-izokinolino[1,2-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin **3** türevlerinin tek balonda (one-pot) sentezi gerçekleştirilmiştir. Benzer şekilde 1-(2-aminofenil)pirol **1** bileşiklerinin 2-proparjiloksibenzaldehit ve 2'-proparjiloksiasetofenon **4** türevleriyle olan tepkimeleri de araştırılarak 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14b-dihidro-4*H*-[1,4]joksazepino-[5,4-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin **5** çoklu halka sistemleri tek balonda sentezlenmiştir. Bu tepkimelerde halkalaşma basamağı InCl₃ katalizörü varlığında elektrofilik halkalaşma üzerinden gerçekleşmiştir. Son olarak *N*-proparjil-β-enaminon **6** bileşiklerinin moleküler iyot varlığında elektrofilik halkalaşma tepkimeleriyle 2,3,4-trisüstitüye-5-iyotpiridin **7** türevlerinin sentezi başarılmıştır. Bu amaçla çalışılan bütün tepkimeler için gerekli başlangıç maddeleri sentezlenmiş ve tepkime koşulları yüksek verimler için optimize edilmiştir. Çalışılan bütün tepkimeler beklenen reaksiyonları vermiş ve istenen ürünleri üretmiştir. İzole edilen bütün yeni bileşiklerin yapıları NMR (¹H- ve ¹³C-NMR), IR, MS ve HRMS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Özetle proje çalışma takvimine göre başarılı bir şekilde yürütülmüş ve başarıyla tamamlanmıştır.

Sentezlenen piridin bileşiklerinin yapısında bir iyot atomunun olması metal eşleşme tepkimeleri açısından oldukça önemlidir çünkü uygun reaktiflerle Suzuki ve Sonogashira gibi tepkimelere sokulduklarında bu bileşiklerin 5-pozisyonu daha da türevlendirilebilecektir. Böylece bu pozisyona değişik grupların bağlanmasıyla biyolojik ve tıbbi olarak daha aktif türevler sentezlenmesi mümkün olacaktır. Özetle bu projede literatürde bilinmeyen birçok yeni çoklu halka sistemleri **3** ve **5** ile birlikte 5-iyotpiridin **7** türevleri sentezlenmiştir ve bu yeni bileşiklerin faydalı biyolojik ve tıbbi aktivite gösterme potansiyeli vardır. Biyolojik aktivite testleri bu projenin kapsamı dışında olup yakın bir zamanda ortak bir çalışma ile yaptırılacaktır. Bu bileşiklerden bir veya birkaçının istenilen düzeyde aktivite göstermesi projenin başarısını daha da artıracaktır.

Bu proje yarının genç bilim insanlarını yetiştirmede onların lisansüstü çalışmalarına katkı sağlamak amacıyla tez çalışması şeklinde yürütülmüş ve projede Arif Kıvrak (Doktora öğrencisi), Sedef Karabıyıkoglu (Y. Lisans öğrencisi), Yılmaz Kelgökmen (Doktora öğrencisi), Deniz Demirci (Y. Lisans öğrencisi), Nuray Esra Yazıcı (Y. Lisans öğrencisi) görev almışlardır. Bu öğrencilerden Yılmaz Kelgökmen, Deniz Demirci ve Nuray Esra Yazıcı projede Bursiyer olarak çalışmıştır. Arif Kıvrak Doktora programından mezun olup Yüzüncü Yıl Üniversitesi (Van) Kimya Bölümünde Yrd. Doç. Dr. olarak göreve başlamıştır. Sedef Karabıyıkoglu Y. Lisans programından mezun olup şimdi "University of California" (Los Angeles, USA) Kimya Bölümünde Doktora yapmaktadır. Deniz Demirci'de Y. Lisans programından mezun olup Kırşehir'deki Petlas Lastik Fabrikası Ar-Ge Bölümünde uzman olarak çalışmaktadır. Yılmaz Kelgökmen ve Nuray Esra Yazıcı'nın öğrencilikleri devam etmektedir.

Proje kapsamında elde edilen deneysel sonuçlar aşağıda gösterildiği üzere Yurtiçi ve Yurtdışı Kongrelerde tarafımdan veya öğrencilerim tarafından Sözlü Bildiri (Ek 1, 4 ve 8) ya da Poster (Ek 2, 3, 5, 6, 7, 9 ve 10) olarak sunulmuştur. Bildiri özetleri (Abstract'lar) ekte verilmiştir.

Sıra (EK)	Çıktı Türü	Yazarlar	Başlık	Yayın yeri	Durumu*
1 (EK 1)	Sözlü Bildiri	Arif Kıvrak Metin Zora	Pirolol[1,2-a]kinoksalin ve 4,5-dihidropirolol[1,2-a]kinoksalin türevlerinin sentezi	25. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum; 27 Haziran-2 Temmuz 2011; OS12	Sunuldu
2 (EK 2)	Poster	Arif Kıvrak Asude Çetin Nuray Esra Yazıcı Metin Zora	4-Ferrosenilpirolol[1,2-a]kinoksalin ve 4-ferrosenil-4,5-dihidropirolol[1,2-a]kinoksalin türevlerinin sentezi	25. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum; 27 Haziran-2 Temmuz 2011; OP25	Sunuldu
3 (EK 3)	Poster	Asiye Acar Arif Kıvrak Metin Zora	1,1'-Bis(pirolol[1,2-a]kinoksalin-4-il)ferrosen türevlerinin sentezi	25. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum; 27 Haziran-2 Temmuz 2011; OP115	Sunuldu
4 (EK 4)	Sözlü Bildiri	Metin Zora Arif Kıvrak Nuray Esra Yazıcı	One-pot synthesis of pyrroloquinoxaline-embedded complex heterocyclic molecule	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25 Mart 2012-29 Mart 2012; ORGN-348	Sunuldu
5 (EK 5)	Poster	Metin Zora Arif Kıvrak	Synthesis of 4,5-dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxaline and pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivatives	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25-29 Mart 2012; ORGN-608	Sunuldu
6 (EK 6)	Poster	Metin Zora Sedef Karabıyıköğlü	Synthesis of pyridines via electrophilic cyclization of <i>N</i> -propargylic β -enaminones	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25-29 Mart 2012; ORGN-844	Sunuldu
7 (EK 7)	Poster	Metin Zora Yılmaz Kelgökmen Nihan Zülay Kılıçaslan	Synthesis of highly substituted pyridines by Pd-catalyzed Sonogashira and Suzuki-Miyaura couplings of 5-iodopyridines	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25-29 Mart 2012; ORGN-846	Sunuldu
8 (EK 8)	Sözlü Bildiri	Nuray Esra Yazıcı Arif Kıvrak Metin Zora	Pirolokinoksalin içeren çok halkalı heterosiklik moleküllerin tek balonda sentezi	26. Ulusal Kimya Kongresi, Ölüdeniz, Fethiye, Muğla; 1-6 Ekim 2012; OS-TR-016/OS-EN-016, pp 43-44	Sunuldu
9 (EK 9)	Poster	Sedef Karabıyıköğlü Eda Karadeniz Metin Zora	<i>N</i> -Proparjilik β -enaminon bileşiklerinin elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile 5-iyotpiridin türevlerinin sentezi	26. Ulusal Kimya Kongresi, Ölüdeniz, Fethiye, Muğla; 1-6 Ekim 2012; OP-TR-094/OP-EN-094, pp 273-274	Sunuldu
10 (EK 10)	Poster	Yılmaz Kelgökmen Ezel Dikmen Yasemin Çayan Metin Zora	5-Alknilpiridin türevlerinin Pd-katalizli Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile 5-iyotpiridin bileşiklerinden sentezi	26. Ulusal Kimya Kongresi, Ölüdeniz, Fethiye, Muğla; 1-6 Ekim 2012; OP-TR-121/OP-EN-121, pp 327-328	Sunuldu

* Hakem değerlendirmesinde, Yayınlanmaya kabul edildi, Yayınlandı

Proje kapsamında elde edilen deneysel sonuçlarla ilgili olarak makale yazma çalışmalarınız tamamlanmak üzeredir. Kütle analizinden (HRMS) kaynaklanan sorunlar nedeniyle gecikmeler olmuştur. Çok yakında makaleler yayına gönderilecektir. Bu projenin sonuçlarından uluslararası saygın dergilerde en az 2 veya 3 makale yayınlamayı planlamaktayız. Makaleler yayına kabul edildiğinde Tübitak'a bildirilecektir.

π -Konjuge fonksiyonel grupları içermesi nedeniyle pirolokinoksalin çoklu halka sistemleri **3** ve **5** türevlerinin literatür bilgilerine göre floresent ve lüminesent malzeme özellikleri ile iyon yakalama (ion sensing) ve organik yarı iletken özellikleri gösterme potansiyeli vardır. Bu çalışmalar projenin kapsamı dışında olmasına rağmen Prof. Dr. Ahmet M. Önal'ın araştırma grubuyla yaptığımız ortak çalışmalarda pirolokinoksalin birimi içeren bazı monomer ve polimerlerin floresent özellik gösterdiği, ayrıca Fe^{+2} ile Fe^{+3} iyonlarına karşı oldukça duyarlı ve seçici olduğu bulunmuştur. Bu ortak çalışmalardan sonuçlanan makaleler aşağıda gösterilmiştir. Dolayısıyla bu projede sentezlenen pirolokinoksalin içeren çok halkalı sistemlerinde benzer özellikler gösterme ihtimali çok yüksektir. Gerektiğinde tiyofen ya da bazı floren grupların bağlanmasıyla bu çok halkalı yapılar modifiye edilecektir. Bu çalışmalar yakın gelecekte ortak çalışma ile yapılacaktır.

Sıra	Çıktı Türü	Yazarlar	Başlık	Yayın yeri	Durumu*
11	Makale (A sınıfı)	Buket Bezgin Çarbaş Arif Kıvrak Metin Zora Ahmet Muhtar Önal	Synthesis of a novel fluorescent and ion sensitive monomer bearing quinoxaline moieties and its electropolymerization	Reactive and Functional Polymers, 71, 579-587 (2011)	Yayınlandı
12	Makale (A sınıfı)	Arif Kıvrak Buket Bezgin Çarbaş Metin Zora Ahmet Muhtar Önal	Synthesis and electropolymerization of an ion sensing and fluorescent fluorene derivative bearing a quinoxaline moiety and its analogues with different donor units	Reactive & Functional Polymers, 72, 613-620 (2012)	Yayınlandı
13	Makale (B sınıfı)	Buket Bezgin Çarbaş Arif Kıvrak Metin Zora Ahmet Muhtar Önal	Synthesis and electropolymerization of a new ion sensitive ethylenedioxy-substituted terthiophene monomer bearing a quinoxaline moiety	Journal of Electroanalytical Chemistry, 677-680, 9-14, (2012)	Yayınlandı

* Hakem değerlendirmesinde, Yayınlanmaya kabul edildi, Yayınlandı

5.0 DENEYSEL KISIM

Bu projede tanımlanan maddelerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Bruker DPX 400 FT-NMR (400 MHz) spektrometresi ile çekilmiş olup kimyasal kayma değerleri (δ) tetrametilsilan (TMS) referansına göre verilmiştir. Spin-spin etkileşme sabitleri (J) Hertz (Hz) olarak, spin-spin yarımları ise s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (kuartet) ve m (multiplet) sembolleriyle gösterilmiştir. DEPT ^{13}C NMR sonuçları parantez içersinde C, CH, CH_2 and CH_3 olarak verilmiştir. İnfrared spektrumları Perkin Elmer 1600 FT-IR spektrometresi ile çekilmiş olup pik yerleri cm^{-1} olarak ifade edilmiştir. Pik büyüklükleri birbirlerine göre göreceli olarak g (geniş), çk (çok kuvvetli), k (kuvvetli), o (orta), z (zayıf) ve çz (çok zayıf) sembolleriyle verilmiştir.

Flaş kolon kromatografileri Merck (grade 9385, 230-400 mesh, 60 Å) marka silika jel ile gerçekleştirilmiştir. Rutin ince tabaka kromatografi (TLC) analizleri için Merck marka (Silica gel 60 F254, 0.25 mm) silika kaplı alüminyum plakalar kullanılmıştır. İnce tabaka kromatog-rafisindeki (İTK) R_f (alıkoyma faktörü) değerleri için verilen karışık çözücü sistemleri hacim-hacim ilişkisine göre hazırlanmıştır.

Bütün reaktif kalitesindeki kimyasallar Aldrich, Merck veya Acros firmalarından satın alınmıştır. Teknik kalitedeki çözücüler ise Birpa, Delta ve Atabay firmalarından, reaktif kalitesindeki çözücüler ise Merck, Carlo-Erba veya Lab-Scan firmalarından satın alınmıştır. Teknik kalitedeki bütün çözücüler damıtılarak saflaştırılmıştır. Reaktif kalitedeki dietil eter, tetrahidrofuran (THF) ve dioksan çözücülerini sodyum üzerinden, diklormetan çözücüsü ise fosfor pentoksit üzerinden damıtılarak kurutulmuştur. Bu çalışmadaki bütün tepkimeler son derece kuru cam düzeneklerle argon gazı (0.1 psi) ile yaratılan inert bir atmosferde gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen 4,5-dihidropirol[1,2-a]kinoksalin **9**, pirol[1,2-a]kinoksalin **10**, 15*bH*-izokinolino-[1,2-c]pirol[1,2-a]kinoksalin **3**, 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14*b*-dihidro-4*H*-[1,4]oksazepino-[5,4-c]pirol[1,2-a]kinoksalin **5** ve 2,3,4-trisübstitüye-5-iyotpiridin **7** türevlerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 11, 12, 13, 14 ve 15'de verilmiştir.

1-(2-Aminofenil)pirol (1) bileşiğinin aldehit (8) türevleri ile olan halkalaşma tepkimeleriyle dihidropirol[1,2-a]kinoksalin (9) ve/veya pirol[1,2-a]kinoksalin (10) bileşiklerinin sentezi için genel prosedür (Tablo 2): 1-(2-Aminofenil)pirol (1) (0.5 mmol) ve uygun benzaldehit türevi (8) (0.5 mmol) argon altında toluen (10 mL) içersinde oda sıcaklığında 30 dakika süresince karıştırıldı. Sonra karışıma %2 InCl_3 ilave edildi ve oluşan karışım 80°C 'de geri soğutucu altında 1 saat süre ile kaynatıldı. Tepkime sonunda toluen düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 19:1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 2'deki ürünler gösterilen verimlerle izole edildi.

Bileşik 9A için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.20 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 141.6, 136.3, 130.1, 128.7, 128.5, 128.4, 125.6, 124.8, 119.5, 115.5, 114.8, 114.5, 110.3, 106.0, 56.3.

Bileşik 9B için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.0 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.30 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.10 (br s, 1H, NH), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.7, 136.5, 133.7, 130.6, 129.3, 125.6, 124.8, 119.4, 115.5, 114.9, 114.4, 114.1, 110.3, 105.9, 55.7, 55.4.

Bileşik 9C için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 6.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.27 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.14 (br s, 1H, NH), 2.4 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 138.5, 138.0, 136.3, 130.2, 129.3, 127.9, 125.5, 124.7, 119.3, 115.3, 114.7, 114.3, 110.2, 105.8, 55.9, 21.2.

Bileşik 9D için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.22 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 142.8, 135.9, 129.4, 127.1, 126.4, 125.7, 124.9, 122.8, 119.7, 115.6, 114.9, 114.5, 110.3, 105.6, 51.7;

Bileşik 9E için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.74 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.30 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.13 (br s, 1H, NH), 3.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.7, 136.7, 131.0, 129.0 (x2), 125.7, 124.7, 119.3, 115.5, 114.8, 114.3, 112.6, 110.2, 105.8, 55.8, 40.8.

Bileşik 9F için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (m, 4H), 7.68 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.26 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 138.9, 136.3, 133.5, 133.4, 129.9, 128.7, 128.2, 127.9, 127.0, 126.4, 126.3, 126.1, 125.6, 124.9, 119.6, 115.5, 114.9, 114.6, 110.4, 106.3, 56.5.

Bileşik 9G için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.99 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.36 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.04 (m, 1H), 6.58 (q, 1H), 3.89 (br s, 1H, NH), 1.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 136.5, 131.4, 125.9, 124.7, 119.4, 115.5, 114.8, 114.4, 110.2, 103.4, 46.6, 20.7.

Bileşik 9H için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H, NH).

Bileşik 9I için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.02 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.17 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.9, 135.9, 131.5, 131.1, 130.4, 129.2, 126.7, 125.5, 124.9, 122.9, 119.8, 115.6, 114.9, 114.7, 110.5, 106.3, 55.8.

Bileşik 9J için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.76 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.28 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.20 (br s, 1H, NH),

3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.1, 143.2, 136.3, 129.9, 129.8, 125.6, 124.9, 120.4, 119.5, 115.5, 114.9, 114.5, 114.1, 113.3, 110.4, 106.0, 56.3, 55.4.

Bileşik 9K için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.02 (td, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.27 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.40 (br s, 1H, NH), 4.27 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.22 (m, 6H), 4.17 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.2, 129.9, 125.7, 124.9, 119.4, 115.5, 114.9, 114.2, 110.2, 105.1, 90.7, 68.7, 68.3, 68.1, 65.7, 50.9.

Bileşik 9L için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (m, 2H), 5.84 (m, 1H), 4.36 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.2, 147.9, 135.3, 134.7, 127.8, 125.4, 124.9, 119.6, 115.7, 114.8, 114.5, 113.5, 112.6, 110.5, 109.4, 106.2, 101.9, 54.5.

Bileşik 10A-L için spektroskopik data: Aşağıdaki kısımda verilmiştir.

1-(2-Aminofenil)pirol (1) bileşiğinin aldehit (8) türevleri ile *p*-benzokinon varlığında halkalaşma tepkimeleriyle pirol[1,2-*a*]kinoksalin (10) bileşiklerinin sentezi için genel prosedür (Tablo 3): 1-(2-Aminofenil)pirol (1) (0.5 mmol) ve uygun benzaldehit türevi (8) (0.5 mmol) argon altında toluen (10 mL) içerisinde oda sıcaklığında 30 dakika süresince karıştırıldı. Sonra karışıma %2 InCl₃ ilave edildi ve oluşan karışım 80 °C'de geri soğutucu altında 1 saat süre ile kaynatıldı. Daha sonra tepkime balonuna *p*-benzokinon (0.55 mmol) edildi ve tepkime karışımı 110 °C'de geri soğutucu altında 1 saat süre ile kaynatıldı. Tepkime sonunda toluen düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 19:1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 3'deki ürünler gösterilen verimlerle izole edildi.

Bileşik 10A için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.4, 138.6, 136.4, 130.3, 129.4, 128.8, 128.7, 127.5, 127.2, 125.5, 125.4, 114.7, 114.1, 113.7, 108.9.

Bileşik 10B için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (m, 4H), 7.85 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.2, 154.0, 136.5, 131.3, 130.3, 130.2, 127.3, 127.2, 125.5, 125.4, 114.7, 114.2, 114.1, 113.8, 108.8, 55.6.

Bileşik 10C için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.85 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.5, 140.1, 136.5, 135.8, 130.3, 129.4, 128.7, 127.4, 127.3, 125.5, 125.4, 114.7, 114.1, 113.7, 108.9, 21.6.

Bileşik 10D için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (dd, *J* = 2.9, 1.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.12 (dd, *J* = 4.0, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 3.9, 2.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.4, 140.3, 136.2, 130.2, 128.2, 127.6, 127.3, 126.7, 126.1, 129.5, 129.4, 114.8, 114.2, 113.8, 108.3.

Bileşik 10E için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.87 (m, 3H), 3.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.2, 151.8, 136.6, 129.9, 129.8, 127.1, 126.7, 125.5, 125.2, 114.4, 113.8, 113.6, 111.9, 111.8, 108.8, 40.4.

Bileşik 10F için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.98 (m, 4H), 7.84 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.3, 136.4, 135.9, 134.2, 133.3, 130.3, 128.9, 128.6, 128.5, 127.9, 127.6, 127.2, 127.0, 126.5, 126.2, 125.6, 125.4, 114.8, 114.2, 113.8, 108.8.

Bileşik 10G için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 2.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.7, 135.9, 129.3, 127.4, 127.0, 126.4, 125.2, 114.3, 113.7, 113.6, 106.6, 22.1.

Bileşik 10H için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.42 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.4, 138.9, 135.9, 133.4, 130.7, 130.5, 130.4, 128.0, 127.5, 127.0, 125.7, 125.4, 122.2, 114.8, 114.2, 113.9, 108.7.

Bileşik 10I için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (m, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.7, 140.5, 136.2, 132.9, 131.7, 130.4, 130.2, 127.9, 127.4, 127.3, 125.5, 125.1, 122.9, 114.9, 114.3, 113.8, 108.6.

Bileşik 10J için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.0, 154.3, 139.8, 136.3, 130.3, 129.7, 127.7, 127.3, 125.5, 125.4, 121.3, 116.1, 114.8, 114.2, 114.0, 11.8, 109.0, 55.6.

Bileşik 10K için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.10 (s, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.5, 136.3, 129.7, 127.2, 126.8, 125.3, 125.2, 113.9, 113.8, 113.7, 108.0, 82.7, 70.4, 69.9, 69.6.

Bileşik 10L için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.04 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.1, 149.2, 147.5, 135.9, 132.1, 130.3, 128.0, 127.4, 125.7, 125.4, 114.8, 114.2, 113.8, 113.4, 113.3, 110.5, 108.8, 102.2.

2-Brombenzaldehit türevleri ile 2'-bromasetofenon bileşiğinin (11) Pd katalizörü varlığında terminal alkin bileşikleri (12) ile olan eşleşme (coupling) tepkimeleriyle 2-alkinilbenzaldehit türevleri ile 2'-alkinilasetofenon bileşiğinin (2) sentezi için genel prosedür (Tablo 4): 2-Bromobenzaldehit türevi (11) (2.0 mmol) ve uygun terminal alkin bileşiği (12) (2.4 mmol) 10 mL DMF/ Et_3N (1:1 oranında) içerisinde karıştırıldı ve bu karışımın üzerine $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (%2 mmol)

ve Cul (%2 mmol) ilave edildi. Oluşan karışım argon altında 4 saat süresince 80 °C geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimenin gidişatı İTK ile takip edildi. Tepkimenin bitmesinden sonra karışıma CH₂Cl₂ (100 mL) ve doymuş NH₄Cl çözeltisi (20 mL) eklendi. Fazlar ayrıldıktan sonra organik faz su (2 x 20 mL) ile yıkandı. Daha sonra organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulup düşük vakum altında uçurulmasından sonra flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 9:1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 4'deki ürünler gösterilen verimlerle izole edildi.

Bileşik 2A için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.67 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.9, 136.1, 134.0, 133.5, 131.9, 129.3, 128.8, 128.7, 127.5, 127.1, 122.6, 96.6, 85.1.

Bileşik 2B için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.70 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.9, 139.5, 135.9, 133.9, 133.3, 131.7, 129.5, 128.6, 127.4, 127.3, 119.5, 96.8, 84.5, 21.7.

Bileşik 2C için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.60 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 192.1, 160.5, 135.9, 133.9, 133.5, 133.5, 133.2, 128.4, 127.5, 127.4, 114.6, 114.4, 96.8, 84.0, 55.6.

Bileşik 2D için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.63 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.9, 136.0, 133.9, 133.3, 129.9, 128.85, 128.8, 127.5, 127.1, 126.0, 121.6, 91.7, 84.8.

Bileşik 2E için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.70 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 192.4, 150.8, 135.6, 133.9, 133.1, 133.1, 133.0, 128.4, 127.9, 127.3, 112.0, 98.4, 83.5, 40.4.

Bileşik 2F için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.60 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.7, 145.0, 139.5, 133.9, 133.7, 131.8, 129.7, 129.5, 127.5, 127.4, 119.6, 96.4, 84.7, 21.8, 21.8.

Bileşik 2G için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.18 (td, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.6, 162.6 (d, *J* = 251.2 Hz, CF), 138.0 (d, *J* = 6.8 Hz), 135.4 (d, *J* = 7.6 Hz), 131.9, 129.4, 128.8, 123.2, 122.3, 121.5 (d, *J* = 22.7 Hz), 113.9 (d, *J* = 22.7 Hz), 96.3, 84.1.

Bileşik 2H için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.50 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.6, 153.8, 149.9, 131.7, 130.4, 129.0, 128.7, 122.7, 121.7, 114.5, 108.4, 95.2, 85.0, 56.5, 56.3.

Bileşik 2I için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.47 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.6, 153.8, 149.9, 130.4, 129.8, 129.5, 125.9, 121.8, 121.7, 114.5, 108.5, 90.4, 84.6, 56.5, 56.3.

Bileşik 2J için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.48 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.07 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 190.1, 152.5, 148.9, 132.3, 131.7, 129.1, 128.7, 123.7, 122.5, 112.1, 106.2, 102.6, 95.3, 84.9.

Bileşik 2K için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.46 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.09 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 190.2, 152.6, 148.9, 132.3, 129.8, 129.7, 126.6, 123.8, 119.4, 112.1, 106.3, 102.6, 90.5, 84.6.

Bileşik 2L için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.48 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.45 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 184.7, 143.7, 141.3, 139.6, 132.2, 132.2, 129.8, 129.1, 128.9, 127.9, 125.8, 125.3, 123.5, 122.3, 99.2, 80.8.

Bileşik 2M için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.40 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 184.6, 143.5, 141.3, 139.5, 130.7, 130.0, 129.0, 127.9, 126.3, 125.8, 125.2, 123.5, 121.2, 94.3, 80.5.

Bileşik 2N için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.49 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 2.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.5, 141.0, 134.1, 131.8, 131.8, 131.5, 128.9, 128.7, 126.5, 123.1, 121.9, 95.2, 88.7, 30.2.

Bileşik 2O için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.6 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 191.5, 145.0, 133.9, 133.8, 131.9, 129.9, 129.2, 128.7, 127.6, 127.1, 122.7, 96.1, 85.3, 21.8.

1-(2-Aminofenil)pirol (1) bileşiğinin 2-(etnil)benzaldehit 2 türevleri ile 15bH-izokinolino[1,2-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin 3 türevlerinin sentezi için genel prosedür (Tablo 6): 1-(2-Aminofenil)pirol (1) (0.5 mmol) ve 2-etnilbenzaldehit türevi 2 (0.5 mmol) argon altında toluen (10 mL) içerisinde 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra tepkime balonuna %2 InCl_3 ilave edildi ve oluşan karışım $110\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra toluen düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 19:1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 6'daki ürünler gösterilen verimlerle izole edildi.

Bileşik 3A için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (td, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.70 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.5, 135.9, 133.7, 132.9, 132.6, 129.2, 129.0, 128.0, 127.7, 126.4, 126.3, 125.0, 124.7, 124.5, 123.6, 120.2, 119.0, 116.9, 114.7, 114.6, 110.6, 108.1, 57.1.

Bileşik 3B için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (t, J =

8.0 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.5, 138.9, 133.7, 133.0, 132.9, 132.6, 129.8, 127.7, 127.6, 126.3, 126.3, 124.8, 124.6, 124.4, 123.6, 120.0, 118.9, 116.1, 114.6, 114.5, 110.5, 108.0, 57.0, 21.4.

Bileşik 3C için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.17 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.77 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.70 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.3, 143.1, 133.4, 133.1, 132.6, 128.3, 127.7, 127.5, 127.4, 126.3, 124.6, 124.5, 124.2, 123.6, 119.9, 118.9, 115.1, 114.6, 114.4, 114.2, 110.5, 107.9, 56.9, 55.4.

Bileşik 3D için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.67 (m, 3H) 6.40 (m, 1H) 6.36 (s, 1H), 6.31 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.6, 147.2, 138.2, 137.9, 132.9, 127.9, 126.9, 126.5, 125.0, 124.5, 123.8, 123.3, 120.3, 118.6, 116.3, 114.8, 114.6, 110.5, 108.0, 106.3, 105.6, 101.2, 56.7.

Bileşik 3E için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.17 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (m, 4H), 6.60 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.9, 143.9, 133.7, 133.5, 133.0, 127.6, 127.5, 127.0, 126.3, 124.6, 124.5, 124.0, 121.8, 119.8, 119.2, 114.6, 114.5, 113.2, 112.5, 110.5, 109.5, 107.9, 57.1, 40.5.

Bileşik 3F için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.60 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.53 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.24 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.18 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 139.0, 137.3, 133.2, 132.9, 132.8, 131.1, 129.8, 129.2, 128.5, 126.4, 125.6, 124.6, 124.5, 123.9, 120.0, 118.9, 116.2, 114.6, 114.5, 110.5, 107.9, 56.9, 21.5, 21.3.

Bileşik 3G için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.80 (td, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (td, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.58 (m, 2H), 6.42 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.24 (m, 2H), 5.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.5 (d, $J = 246.0$ Hz, CF), 140.4, 133.7 (d, $J = 6.2$ Hz), 133.2, 129.9, 126.7, 126.6, 124.1 (d, $J = 7.9$ Hz), 123.8, 122.1, 120.1, 117.9, 116.4, 113.5, 112.5, 112.0, 110.0, 109.8, 108.2, 105.8, 54.4.

Bileşik 3H için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.68 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.36 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

Bileşik 3I için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.35 (m, 6H), 7.07 (s, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.68 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147.7, 147.2, 141.9, 135.8, 132.7, 129.2, 128.8, 128.2, 127.1, 126.4, 126.2, 124.5, 123.8, 120.2, 118.8, 116.8, 114.8, 114.6, 110.6, 108.0, 106.2, 105.7, 101.2, 56.9.

Bileşik 3J için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.42 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.34 (m, 1H), 5.95 (s, 1H).

Bileşik 3K için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 6.66 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 5.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 139.8, 138.3, 137.0, 136.6, 132.6, 128.9, 126.9, 126.1, 124.8, 124.6, 124.5, 124.3, 123.6, 123.4, 123.1, 120.8, 120.6, 118.5, 114.8, 114.5, 110.7, 106.9, 54.4.

Bileşik 3L için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.5, 137.3, 136.0, 132.8, 132.7, 131.1, 129.2, 128.9, 128.7, 126.4, 126.4, 125.8, 124.7, 124.5, 123.8, 120.1, 119.0, 117.1, 114.7, 114.6, 110.6, 108.0, 57.0, 21.3.

Bileşik 3M için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (m, 7H), 6.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.42 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.1, 139.4, 133.9, 133.6, 132.9, 132.4, 130.1, 129.6, 128.0, 127.9, 126.2, 125.2, 125.1, 124.6, 123.4, 120.0, 118.9, 116.7, 115.5, 114.8, 110.9, 108.4, 57.1, 21.5

Bileşik 3N için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 6.73 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.39 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.6, 142.8, 134.0, 133.5, 133.0, 129.6, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 125.2, 125.1, 124.7, 123.5, 120.0, 118.9, 115.7, 115.5, 114.8, 114.7, 110.9, 108.4, 57.1, 55.5

Bileşik 3O için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.61 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.41 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 142.2, 139.5, 136.6, 133.6, 132.4, 131.8, 130.0, 128.5, 128.2, 128.0, 126.1, 125.9, 125.4, 125.3, 122.8, 119.2, 118.9, 117.6, 117.1, 114.8, 111.7, 108.9, 102.3, 56.9, 21.3.

Bileşik 3P için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.19 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.7, 137.3, 136.1, 134.0, 132.9, 132.6, 131.2, 129.1, 128.8, 128.7, 126.4, 125.7, 124.2, 123.7, 124.2, 123.7, 120.7, 119.6, 117.0, 114.5, 114.4, 110.2, 107.7, 57.1, 21.35, 21.3.

2-Proparjiloksibenzaldehit ve 2'-proparjiloksiasetofenon 4 türevlerinin proparjil bromür 20'nin 2-proparjiloksibenzaldehit ve 2'-proparjiloksiasetofenon 19 ile olan tepkimeleriyle sentezi için genel prosedür (Tablo 7): 2-Proparjiloksibenzaldehit veya 2'-proparjiloksiasetofenon 19 (5 mmol) ile K_2CO_3 (5 mmol) 25 mL DMF içerisine konuldu ve oda sıcaklığında karıştırılan bu karışımın üzerine proparjil bromür 20 (6 mmol) ilave edildi. Tepkime bitene kadar karışım oda sıcaklığında karıştırıldı (Tepkimenin bitip bitmediği İTK ile kontrol edildi). Tepkime tamamlandıktan

sonra karışıma etil asetat (50 mL) ilave edildi ve oluşan karışım su ile (3 x 15 mL) yıkandı. Daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutulan organik faz düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 9:1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 7'deki ürünler gösterilen verimlerle izole edildi.

Bileşik 4A için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.40 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 189.7, 159.9, 135.9, 128.8, 125.7, 121.9, 113.4, 77.9, 76.7, 56.6.

Bileşik 4B için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.39 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 188.2, 158.8, 138.3, 131.4, 127.0, 115.6, 114.8, 77.4, 77.2, 56.9.

Bileşik 4C için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.39 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.59 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 188.3, 166.1, 161.7, 130.9, 119.8, 107.1, 99.7, 77.8, 76.8, 56.6, 55.9.

Bileşik 4D için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.38 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.0, 158.7, 147.4, 143.5, 131.3, 129.8, 124.9, 78.4, 76.9, 65.3, 35.6, 35.0, 31.5, 31.3.

Bileşik 4E için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.50 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.8, 153.0, 149.7, 131.3, 125.1, 118.0, 78.4, 77.1, 61.0, 56.2.

Bileşik 4F için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.6, 156.3, 133.0, 129.8, 128.2, 120.1, 112.7, 77.6, 76.1, 55.7, 31.3.

6-Alkil-12bH-benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5-a]pirolo[2,1-c]kinoksalin 21 türevlerinin 2-(prop-2-in-1-yloksi)benzaldehit 1'in 1-(2-aminofenil)pirol ve 2-(1H-indol-1-yl)anilin 2 ile olan tepkimeleriyle sentezi için genel prosedür (Tablo 8): 2-(prop-2-in-1-yloksi)benzaldehit 1 (0.438 mmol) ile 1-(2-aminofenil)-pirol ve 2-(1H-indol-1-yl)anilin (0.526 mmol) 2 10 mL *p*-ksilen içerisine konuldu ve oda sıcaklığında yarım saat karıştırılan bu karışımın üzerine % 2 InCl₃ (0.0088 mmol) ilave edildi. Tepkime bitene kadar karışım argon gazı altında geri soğutucu ile 3 saat kaynatıldı. (Tepkimenin bitip bitmediği İTK ile kontrol edildi). Tepkime bitirildiğinde çözücü vakum altında uçuruldu ve oluşan ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 19:1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 8'deki ürünler gösterilen verimler ile izole edildi.

Bileşik 21A için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.70 (t, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.46 (t, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.19 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 1.84 (d, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.6, 134.7, 133.1, 132.9, 129.2, 127.7, 127.0, 126.0, 124.9, 122.7, 121.0, 120.2, 119.8, 117.7, 115.1, 114.7, 110.4, 105.9, 57.7, 17.0 (CH₃).

Bileşik 21B için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.99 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.0, 1.2$, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.39 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.19 (dd, $J = 7.6, 2.8$, 1H), 1.83 (d, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.7, 135.3, 134.5, 132.5, 132.1, 129.7, 127.5, 125.0, 124.8, 121.4, 120.6, 117.6, 115.4, 115.3, 115.1, 110.6, 106.3, 57.5, 16.8.

Bileşik 21C için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.97 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.22 (m, 2H), 6.16 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.84 (d, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.1, 156.1, 134.4, 132.9, 127.48, 127.46, 126.1, 125.3, 124.7, 120.9, 120.0, 117.4, 114.9, 114.4, 110.2, 107.7, 105.7, 105.6, 57.3, 55.3, 16.8.

Bileşik 21D için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.96 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.88 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.64 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.18 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H) 1.83 (d, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.8, 134.8, 134.5, 132.8, 127.8, 126.2, 124.8, 122.7, 121.4, 120.3, 118.7, 117.8, 115.0, 114.6, 112.2, 110.4, 105.9, 57.5, 56.3, 16.9.

Bileşik 21E için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.18 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.05 (d, 1H), 1.84 (d, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.01 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.0, 144.6, 139.8, 134.1, 133.9, 133.1, 128.1, 127.1, 124.7, 123.2, 122.0, 121.8, 120.3, 118.0, 114.9, 114.3, 110.5, 105.6, 57.4, 34.9, 34.4, 31.3, 30.4, 17.0.

Bileşik 21F için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (m, 2H), 7.28 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.91 ($J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.45 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz, 1H), 2.01 (d, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.3, 135.3, 134.1, 132.7, 130.1, 129.4, 126.9, 126.3, 125.6, 122.9, 120.3, 120.0, 119.9, 117.4, 116.0, 114.8, 110.8, 106.3, 57.9, 16.7.

Bileşik 21G için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.69 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.47 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, 1H), 1.88 (d, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.8, 134.7, 134.4, 134.3, 133.9, 131.9, 129.7, 129.3, 129.0, 127.1, 124.6, 122.8, 121.5, 121.4, 121.0, 120.9, 119.9, 118.2, 117.1, 112.0, 100.2, 58.4, 22.9, 17.3.

Bileşik 21H için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.39 (td, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 2.4$, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 1.83 (d, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.0, 134.5, 134.03, 134.0, 133.9, 133.3, 132.3, 129.7, 129.6, 128.8, 124.7, 123.0, 121.9, 121.6, 121.5, 121.44, 121.4, 118.2, 117.4, 115.5, 112.1, 100.7, 58.1, 17.1.

Bileşik 21I için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 6.8, 2.8 Hz, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.94 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.3, 144.9, 140.0, 135.6, 134.6, 133.8, 132.9, 130.0, 129.4, 124.6, 123.2, 122.6, 122.4, 121.9, 121.6, 121.2, 121.0, 118.7, 117.0, 111.0, 100.1, 58.6, 34.9, 34.6, 31.3, 30.5, 17.3.

Bileşik 22A için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (m, 7H), 6.94 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.59 (t, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.35 (dt, J = 5.2, 2.0 Hz, 2H), 5.91 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.98 (m, 2H), 2.15 (s, 3H).

Alkinil keton 31 bileşiklerinden 1,4-katılma tepkimeleriyle N-proparjilik β -enaminon 33 türevlerinin sentezi (Tablo 9): Uygun alkinil keton (enone) **31** bileşiği (2.5 mmol) metanol (10 mL) içerisinde çözüldü ve bunun üzerine proparjil amin (**32**) (3 mmol) eklendi. Oluşan karışım 60 °C'de 6 saat süre ile kaynatıldı. Tepkime sonunda metanol düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün etil asetat ve tuzlu su çözeltisi ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutulduktan sonra düşük vakum altında uçuruldu ve elde edilen ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 9:1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 9'daki N-proparjilik β -enaminon **33** türevleri gösterilen verimlerle izole edildi.

Bileşik 33A için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.24 (br s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.41-7.29 (m, 8H), 5.75 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 2.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 189.2 (CO), 165.8 (C), 139.9 (C), 134.9 (C), 131.0 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 94.7 (CH), 79.8 (C), 72.5 (CH), 34.2 (CH₂).

Bileşik 33B için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.25 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) 2.19 (t, J = 2.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 189.0 (CO), 166.1 (C), 140.1 (C), 132.0 (C), 130.9 (CH), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 94.5 (CH), 79.9 (C), 72.5 (CH), 34.2 (CH₂), 21.4 (CH₃).

Bileşik 33C için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.40 (br s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 2H), 2.30 (dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 187.7 (CO), 167.1 (C), 139.3 (C), 129.6 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 91.2 (CH), 78.2 (C), 71.4 (CH), 31.2 (CH₂), 30.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 21.6 (CH₂), 12.8 (CH₃).

Bileşik 33D için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.25 (br s, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 5H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.94 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.32 (t, J = 2.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 188.3 (CO), 165.3 (C), 162.1 (C), 135.1 (C), 132.7 (C), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 113.5 (CH), 94.3 (CH), 79.9 (C), 72.3 (CH), 55.3 (CH₃), 34.2 (CH₂).

Bileşik 33E için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.33 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53-7.46 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (t, J = 2.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 189.0 (CO), 165.6 (C), 141.4 (C),

137.3 (C), 135.0 (C), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 94.6 (CH), 79.9 (C), 72.4 (CH), 34.2 (CH₂), 21.5 (CH₃).

Bileşik 33F için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.36 (br s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (br s, 5H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.97 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 187.6 (CO), 166.2 (C), 138.3 (C), 137.1 (C), 134.7 (C), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 94.2 (CH), 79.6 (C), 72.6 (CH), 34.3 (CH₂).

***N*-proparjilik β-enaminon 33 bileşiklerinden kenetlenme tepkimeleriyle *N*-proparjilik β-enaminon 6 türevlerinin sentezi (Tablo 9):** Uygun *N*-proparjilik β-enaminon bileşiği **33** (0.45 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.009 mmol), CuI (0.009 mmol), uygun iyotbenzen bileşiği **34** (0.7 mmol) ve (*i*-Pr)₂NH (9 ml) DMF içerisinde argon altında yaklaşık 4 saat karıştırıldı. Tepkimenin gidişatı İTK ile takip edildi. Tepkimenin bitmesinden sonra tepkime karışımı etil asetat ile seyreltildi ve karışım 0.1 M HCl çözeltisi ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulduktan sonra düşük vakum altında uçuruldu ve elde edilen ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 9:1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 9'daki *N*-proparjilik β-enaminon **6** türevleri gösterilen verimlerle izole edildi.

Bileşik 6A için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.33 (br s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 5H), 7.24-7.20 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 189.1 (CO), 165.9 (C), 140.0 (C), 135.1 (C), 131.7 (CH), 130.9 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 94.6 (CH), 85.1 (C), 84.1 (C), 35.1 (CH₂).

Bileşik 6B için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.34 (br s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 7H), 7.22-7.18 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 188.9 (CO), 166.2 (C), 140.2 (C), 140.0 (C), 132.2 (C), 131.7 (CH), 130.9 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 122.6 (C), 94.5 (CH), 85.2 (C), 84.1 (C), 35.1 (CH₂), 21.4 (CH₃).

Bileşik 6C için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.48 (br s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.21-7.17 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 188.5 (CO), 168.2 (C), 140.5 (C), 131.7 (CH), 130.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 122.5 (C), 92.1 (CH), 84.5 (C), 84.1 (C), 33.0 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 13.8 (CH₃).

Bileşik 6D için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.49 (br s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.59-7.39 (m, 10H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 189.0 (CO), 165.9 (C), 159.7 (C), 140.1 (C), 135.2 (C), 133.2 (CH), 130.9 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 113.9 (CH), 94.5 (CH), 84.1 (C), 83.7 (C), 55.3 (CH₃), 35.2 (CH₂).

Bileşik 6E için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 7H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.21 (d, *J* =

6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 188.8 (CO), 166.2 (C), 159.7 (C), 140.2 (C), 140.0 (C), 133.2 (CH), 132.3 (C), 130.8 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (C), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 113.9 (CH), 94.3 (CH), 84.0 (C), 83.8 (C), 55.3 (CH_3), 35.2 (CH_2), 21.4 (CH_3).

Bileşik 6F için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.60 (br s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 5H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 188.4 (CO), 168.3 (C), 159.8 (C), 140.5 (C), 133.2 (CH), 130.6 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (CH), 114.5 (C), 113.9 (CH), 92.0 (CH), 84.0 (C), 83.1 (C), 55.3 (CH_3), 33.2 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 22.6 (CH_2), 13.8 (CH_3).

Bileşik 6G için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 189.0 (CO), 165.9 (C), 140.1 (C), 138.6 (C), 135.1 (C), 131.6 (CH), 130.9 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 119.5 (C), 94.5 (CH), 84.4 (C), 84.3 (C), 35.1 (CH_2), 21.5 (CH_3).

Bileşik 6H için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 5H), 7.34-7.28 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 4.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 197.2 (CO), 189.2 (CO), 165.8 (C), 139.9 (C), 136.4 (C), 135.0 (C), 131.8 (CH), 131.0 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (C), 127.2 (CH), 94.8 (CH), 88.5 (C), 83.4 (C), 35.0 (CH_2), 26.6 (CH_3).

Bileşik 6I için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 5H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 189.2 (CO), 165.8 (C), 140.0 (C), 135.0 (C), 134.4 (CH), 131.6 (CH), 131.0 (CH), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 124.5 (C), 122.1 (C), 94.7 (CH), 86.5 (C), 82.6 (C), 34.9 (CH_2).

Bileşik 6J için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.44 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.67 (br s, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.52 (br s, 5H), 7.47-7.41 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 4.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 189.3 (CO), 165.8 (C), 139.9 (C), 135.8 (CH), 135.0 (CH), 134.9 (C), 131.7 (CH), 131.1 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 124.1 (C), 117.9 (CN), 112.8 (C), 94.9 (CH), 87.8 (C), 81.8 (C), 34.9 (CH_2).

Bileşik 6K için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.38 (br s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.58-7.43 (m, 7H), 7.33-7.31 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 188.0 (CO), 165.2 (C), 161.8 (C), 135.1 (C), 132.5 (C), 131.5 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 122.4 (C), 113.3 (CH), 94.0 (CH), 85.2 (C), 83.8 (C), 55.1 (CH_3), 34.8 (CH_2).

Bileşik 6L için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.48 (br s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.57-7.46 (m, 7H), 7.35 (br s, 3H), 7.26 (d, $J = \text{Hz}$, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 188.9 (CO), 165.6 (C), 141.4 (C), 137.5 (C), 135.2

(C), 131.7 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (C), 122.6 (C), 94.5 (CH), 85.3 (C), 84.1 (C), 35.1 (CH₂), 21.5 (CH₃).

Bileşik 6M için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.50 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55-7.53 (m, 5H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.33 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 187.5 (CO), 166.3 (C), 138.4 (C), 137.5 (C), 137.0 (CH), 134.9 (C), 131.7 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 122.5 (C), 94.2 (CH), 85.0 (C), 84.3 (C), 35.1 (CH₂).

***N*-Proparjilik β-enaminon 6 bileşiklerinden elektrofilik halkalaşma tepkimeleriyle 5-iyotpiridin 7 türevlerinin sentezi (Tablo 10):** Uygun *N*-proparjilik β-enaminon bileşiği **6** (0.25 mmol) asetonitril içinde çözüldü ve bunun üzerine I₂ (0.75 mmol) ve NaHCO₃ (0.75 mmol) eklendi. Oluşan karışım 80 °C'de kaynatıldı. Tepkimenin gidişatı İTK ile kontrol edildi ve başlangıç maddelerinin bitimine kadar kaynatma işlemine devam edildi. Tepkime sonunda karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve doymuş Na₂S₂O₃ çözeltisi ile yıkandı. Toplanan organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutulduktan sonra düşük vakum altında uçuruldu ve oluşan ham ürün flaş kromatografi yöntemiyle silika jel'de 9:1 hekzan/etil asetat elüenti kullanılarak saflaştırıldı. Bu tepkimelerden Tablo 10'daki 5-iyotpiridin **7** türevleri gösterilen verimlerle izole edildi.

Bileşik 7A için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17-7.13 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.5 (CO), 157.3 (CH), 155.8 (C), 152.4 (C), 139.2 (C), 138.3 (C), 137.1 (C), 135.2 (C), 133.3 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 98.5 (C); IR (neat): 3066, 1667, 1503, 1443, 1421, 1311, 1279, 1225, 945, 762, 698, 683, 653, 570.

Bileşik 7B için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.11 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 4H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.17-7.09 (m, 4H), 7.05-6.95 (m, 3H), 6.76 (br s, 1H), 2.16 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.8 (CO), 157.3 (CH), 155.9 (C), 152.3 (C), 139.3 (C), 138.9 (C), 137.1 (C), 135.5 (C), 135.0 (C), 133.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 98.1 (C), 21.2 (CH₃); IR (neat): 2914, 1654, 1594, 1537, 1513, 1494, 1448, 1424, 1316, 1229, 940, 828, 803, 760, 696, 687, 561.

Bileşik 7C için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.92 (br s, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.59 (br s, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H), 0.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 196.1 (CO), 158.4 (C), 157.1 (CH), 151.0 (C), 139.0 (C), 136.9 (C), 135.5 (C), 133.6 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.98 (CH), 127.93 (CH), 96.3 (C), 35.5 (CH₂), 31.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 13.7 (CH₃); IR (neat): 2959, 2924, 2855, 1657, 1592, 1577, 1543, 145, 1312, 1275, 1226, 943, 759, 696, 682.

Bileşik 7D için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 6H), 6.77 (br s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 3.63 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.8 (CO), 159.5 (C), 157.3 (CH), 155.9 (C), 152.2 (C), 138.4 (C), 137.1 (C), 135.5 (C), 133.3 (CH), 131.5 (C), 131.1 (CH), 129.2 (CH), 129.0

(CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 113.5 (CH), 99.4 (C), 55.1 (CH₃); IR (neat): 3050, 2959, 2831, 1667, 1608, 1507, 1447, 1421, 1285, 1246, 1225, 1175, 1112, 1027, 937, 760, 696, 574.

Bileşik 7E için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (br s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.9 (CO), 159.5 (C), 157.2 (CH), 155.8 (C), 152.1 (C), 138.9 (C), 137.1 (C), 135.5 (C), 135.4 (C), 133.3 (CH), 131.6 (C), 131.0 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 113.4 (CH), 99.0 (C), 55.1 (CH₃). IR (neat): 3062, 2947, 2823, 1661, 1608, 1507, 1421, 1315, 1291, 1247, 1226, 1175, 1108, 1026, 941, 833, 769, 697, 578.

Bileşik 7F için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.86 (br s, 2H), 6.62 (br s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.23-1.14 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 196.3 (CO), 159.5 (C), 158.4 (C), 157.0 (CH), 150.8 (C), 136.9 (C), 135.7 (C), 133.6 (CH), 131.4 (C), 129.2 (CH), 130.6 (CH), 128.4 (CH), 113.3 (CH), 97.1 (C), 55.1 (CH₃), 35.5 (CH₂), 31.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 13.7 (CH₃); IR (neat): 2943, 2923, 2851, 1674, 1611, 1515, 1447, 1419, 1283, 1244, 1171, 1028, 944, 829, 797, 725, 685, 661, 582.

Bileşik 7G için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 7H), 6.81 (br s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 2.16 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.7 (CO), 157.3 (CH), 155.8 (C), 152.6 (C), 138.4 (C), 137.1 (C), 136.4 (C), 135.3 (C), 133.3 (CH), 130.9 (C), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 98.9 (C), 21.3 (CH₃); IR (neat): 3042, 2919, 1670, 1531, 1451, 1363, 1264, 1196, 1068, 972, 841, 797, 753, 709, 614.

Bileşik 7H için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.26 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 6H), 7.03 (br s, 1H), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 197.3 (CO), 195.3 (CO), 157.5 (CH), 155.9 (C), 151.5 (C), 143.8 (C), 138.2 (C), 136.8 (2C), 134.8 (C), 133.6 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 97.5 (C), 26.6 (CH₃); IR (neat): 2967, 1681, 1664, 1595, 1537, 1507, 1419, 1314, 1261, 1226, 1176, 1024, 942, 841, 793, 765, 697, 600.

Bileşik 7I için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 5H), 7.18-7.12 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.4 (CO), 157.5 (CH), 156.0 (C), 150.8 (C), 141.0 (C), 138.2 (C), 136.9 (C), 135.1 (C), 133.6 (CH), 131.7 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 122.2 (C), 97.9 (C); IR (neat): 3054, 2161, 1655, 1591, 1531, 1455, 1419, 1307, 1224, 1072, 1020, 936, 761, 689, 653.

Bileşik 7J için spektroskopik data: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.27 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.47-7.39 (m, 5H), 7.26-7.24 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.2 (CO), 157.6 (CH), 156.1 (C), 150.0 (C), 140.5 (C), 138.0 (C), 137.8 (C), 136.7 (C), 135.0 (C), 133.9 (CH), 132.2 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.06 (CH), 129.01 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 125.3 (CH), 118.0 (C), 97.6 (C); IR (neat): 3046, 2225, 1650, 1579, 1535, 1443, 1415, 1308, 1280, 1224, 1168, 949, 781, 449, 685, 649.

Bileşik 7K için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.25 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 5H), 7.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.9 (CO), 163.6 (C), 157.2 (CH), 155.6 (C), 152.3 (C), 139.4 (C), 138.5 (C), 135.4 (C), 131.7 (CH), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 128.98 (CH), 128.89 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (C), 113.6 (CH), 98.6 (C), 55.4 (CH_3); IR (neat): 3066, 2576, 1650, 1595, 1559, 1419, 1296, 1252, 1236, 1168, 1028, 857, 733, 689, 633.

Bileşik 7L için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.26 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.28-7.24 (m, 5H), 7.12 (br s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.89 (br s, 1H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 195.1 (CO), 157.2 (CH), 155.7 (C), 152.3 (C), 144.4 (C), 139.3 (C), 138.5 (C), 135.4 (C), 134.7 (C), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 98.6 (C), 21.7 (CH_3); IR (neat): 3064, 1661, 1601, 1537, 1442, 1420, 1311, 1231, 1172, 1028, 939, 760, 736, 696, 629.

Bileşik 7M için spektroskopik data: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.27 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 194.4 (CO), 157.6 (CH), 155.8 (C), 152.4 (C), 139.8 (C), 139.1 (C), 138.2 (C), 135.4 (C), 134.6 (C), 131.7 (CH), 130.5 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 98.6 (C); IR (neat): 3050, 2225, 1694, 1666, 1575, 1535, 1411, 1232, 1192, 1092, 853, 749, 689.

6.0 KAYNAKLAR

- AGER, I. R.; Barnes, A. C.; Danswan, G. W.; Hairsine, P. W.; Kay, P. D.; Matharu, S. S.; Miller, P.; Robson, P. *J. Med. Chem*, **31**, 1098 (1988).
- AHMED, E.; Briseno, A. L.; Xia, Y.; Jenekhe, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 1118 (2008).
- ALBRIGHT, J. D. ; Reich, M. F.; Sum, F. W.; Santos, E. G. D. *Eur. Patent* 636625 (1995).
- ALI, M. M.; Ismail, M. M. F.; El-Gabby, M. S. A.; Zahran, M. A.; Ammar, T. A. *Molecules* **5**, 864 (2000).
- AMBROS, R.; von Angerer, S.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm.* **321**, 481 (1988A).
- AMBROS, R.; von Angerer, S.; Wiegrebe, W. *Arch. Pharm.* **321**, 743 (1988B).
- ANDERSON, W. K.; Heider, A. R.; Raju, N.; Yucht, J. A. *J. Med. Chem.* **31**, 2097 (1988).
- ARMENGOL, M.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 978 (2001).
- BAGLEY, M. C.; Dale, J. W.; Bower, J. *Synlett* 1149 (2001).
- BAGLEY, M. C.; Lubinu, M. C. *Synthesis* 1283 (2006).
- BAILEY, P. D. *J. Chem. Res. Syn.* 202 (1987).
- BASHIARDES, G.; Safir, I.; Barbot, F.; Laduranty, J. *Tetrahedron Lett.* **45**, 1567 (2004).
- BEW, S. P.; El-Taeb, G. M. M.; Jones, S.; Knight, D. W.; Tan, W. F. *Eur. J. Org. Chem.* 5759 (2007).
- BISSEMBER, A.C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **74**, 4893 (2009).
- BLIGHT, B. A.; Camara-Campos, A.; Djurdjevic, S.; Kaller, M.; Leigh, D. A.; McMillan, F. M.; McNab, H.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 14116 (2009).
- BODEN, N.; Bissell, R.; Clements, J.; Movaghar, B. *Liq. Cryst. Today* **6**, 1 (1996).
- BROWN, J. D. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Taylor, C. E.; Wipf, P., Eds.; Wiley: New York (2004); Vol. 61, Quinoxalines: Supplement II.
- BUNZEN, J.; Bruhn, T.; Bringmann, G.; Lutzen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 3621 (2009).
- BURGOS, C.; Delgado, F.; Garcia-Navio, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **51**, 8649 (1995).
- CACCHI, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett.* **10**, 2629 (2008).

CAIRES, A. C. F. *Anti-Cancer Agent. Med. Chem.* 7, 484 (2007).

CAMPIANI, G.; Aiello, F.; Fabbrini, M.; Morelli, E.; Ramunno, A.; Armaroli, S.; Nacci, V.; Garofalo, A.; Greco, G.; Novellino, E.; Maga, G.; Spadari, S.; Bergamini, A.; Ventura, L.; Bongiovanni, B.; Capozzi, M.; Bolacchi, F.; Marini, S.; Coletta, M.; Guiso, G.; Caccia, S. *J. Med. Chem.* 44, 305 (2001).

CARBAS, B. B.; Kivrak, A.; Zora, M.; Onal, A. M. *React. Funct. Polym.* 71, 579 (2011).

CARBAS, B. B.; Kivrak, A.; Zora, M.; Onal, A. M. *J. Electroanal. Chem.* 677-680, 9 (2012).

CHANDRASEKHAR, S. *Liq. Cryst.* 14, 3 (1993).

CHEESEMAN, G. W. H.; Tuck, B. *Chem. Ind.* 1382 (1965A).

CHEESEMAN, G. W. H.; Tuck, B. *J. Chem. Soc.* 3678 (1965B).

CHEESEMAN, G. W. H.; Tuck, B. *J. Chem. Soc.* 1852 (1966).

CHEESEMAN, G. W. H.; Rafiq, M. *J. Chem. Soc (C)*. 2732 (1971).

CLAYDEN, J.; Fletcher, S. P.; McDouall, J. J. W.; Rowbottom, S. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 5331 (2009).

CORCORAN, R. C.; Bang, S. H. *Tetrahedron Lett.* 31, 6757 (1990).

DELL, A.; William, D. H.; Morris, H. R.; Smith, G. A.; Feeney, J.; Roberts, G. C. K. *J. Am. Chem. Soc.* 97, 2497 (1975).

DESPLAT, V.; Geneste, A.; Begorre, M. A.; Fabre, S.; Brajot, S.; Massip, S.; Thiolat, D.; Mossalayi, D.; Jarry, C.; Guillon, J. *J. Enz. Inh. Med. Chem.* 23, 648 (2008).

DIABA, F.; Puigbo, G.; Bonjoch, J. *Eur. J. Org. Chem.* 3038 (2007).

DIETER, H. R.; Ebgel, J.; Klingwer, K. H.; Kutschner, B.; Szelenyi, S.; Achterrath-Tuckermann, U.; Schmidt, J.; Metzenauer, P. *Eur. Patent* 584487 (1994).

DYKER, G.; Stirner, W.; Henkel, G. *Eur. J. Org. Chem.* 8, 1433 (2000).

EICHER, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*; Thieme: New York (1995).

EWING, J.; Hughes, G. K.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Nature* 169, 618 (1952).

FANG, X.; Liu, Y. C.; Li, C. *J. Org. Chem.* 72, 8608 (2007).

- GILCHRIST, T. L. *Heterocyclic Chemistry*; Longmann: Essex, UK (1997).
- GOLDBRUNNER, M.; Loidl, G.; Polossek, T.; Mannschreck, A.; von Angerer, E. *J. Med. Chem.* **40**, 3524 (1997).
- GRANDE, F.; Aiello, F.; De Grazia, O.; Brizzi, A.; Garofalo, A.; Neamati, N. *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 288 (2007).
- GRIMMET, M. R. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed., Academic Press: San Diego (1993); Vol. 58, pp 289-291.
- GUILLEMONT, J.; Benjahad, A.; Oumouch, S.; Decrane, L.; Palandjian, P.; Vernier, D.; Queguiner, L.; Andries, K. *J. Med. Chem.* **52**, 7473 (2009).
- GUILLON, J.; Dallemagne, P.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Manechez, D.; Kervran, A.; Rault, S. *Eur. J. Med. Chem.* **33**, 293 (1998).
- GUILLON, J.; Boulouard, M.; Lisowski, V.; Stiebing, S.; Lelong, V.; Dallemagne, P.; Rault, S. *J. Pharm. Pharmacol.* **52**, 1369 (2000).
- GUILLON, J.; Reynolds, R. C.; Leger, J.-M.; Guie, M. A.; Massip, S.; Dallemagne, P.; Jarry, C. *J. Enz. Inh. Med. Chem.* **19**, 489 (2004A).
- GUILLON, J.; Grellier, P.; Labaied, M.; Sonnet, P.; Leger, J. M.; Deprez-Poulain, R.; Forfar-Bares, I.; Dallemagne, P.; Lemaitre, N.; Pehourcq, F.; Rochette, J.; Sergheraert, C.; Jarry, C. *J. Med. Chem.* **47**, 1997 (2004B).
- GUILLON, J.; Forfar, I.; Mamani-Matsuda, M.; Desplat, V.; Saliege, M.; Thiolat, D.; Massip, S.; Tabourier, A.; Leger, J. M.; Dufaure, B.; Haumont, G.; Jarry, C.; Mossalayi, D. *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 194 (2007).
- GUILLON, J.; Moreau, S.; Mouray, E.; Sinou, V.; Forfar, I.; Fabre, S. B.; Desplat, V.; Millet, P.; Parzy, D.; Jarry, C.; Grellier, P. *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 9133 (2008).
- HARRAK, Y.; Weber, S.; Gomez, A. B.; Rosell, G.; Pujol, M. D. *ARKIVOC* 2007, *iv*, 251 (2007).
- HE, W.; Meyers, M. R.; Hanney, B.; Spada, A.; Blider, G.; Galzeinski, H.; Amin, D.; Needle, S.; Page, K.; Jayyosi, Z.; Perrone, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 3097 (2003).
- HERAVI, M. M.; Bakhtiari, K.; Tehrani, M. H.; Javadi, N. M.; Oskooie, H. A. *ARKIVOC* *xvi*, 16 (2006).
- HUANG, Q.; H., Jack A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **67**, 3437 (2002).

HUI, X.; Desrivot, J.; Bories, C.; Loiseau, P. M.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 815 (2006).

KARKI, S. S.; Hazare, R.; Kumar, S.; Bhadaura, V. S.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Acta Pharm.* **59**, 431 (2009).

KATRITZKY, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Pergamon-Elsevier Science: Oxford, UK (2008); Vol. 1-15.

KHOSHKHOLGH, M. J.; Balalaie, S.; Gleiter, R.; Rominger, F. *Tetrahedron* **64**, 10924 (2008).

KIM, Y. B.; Kim, Y. H.; Park, J. Y.; Kim, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 541 (2004A).

KIM, B. Y.; Ahn, J. B.; Lee, H. W.; Kang, S. K.; Lee, J. H.; Shin, J. S.; Ahn, S. K.; Hong, C. I.; Yoon, S. *S. Eur. J. Med. Chem.* **39**, 433 (2004B).

KIVRAK, A.; Carbas, B. B.; Zora, M.; Onal, A. M. *React. Funct. Polym.* **72**, 613 (2012).

Kobayashi, K.; Matoba, T.; Irisawa, S.; Matsumoto, T.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Chem. Lett.* 551 (1998).

KOBAYASHI, K.; Irisawa, S.; Matoba, T.; Matsumoto, T.; Yoneda, K.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **74**, 1109 (2001).

KONDO, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1781 (1996).

KRASNOKUTSKAYA, E. A.; Semenischeva, N. I.; Filimonov, V. D.; Knochel, P. *Synthesis* **81** (2007).

LANCELOT, J. C.; Prunier, H.; Robba, M.; Delagrangé, P.; Renard, P.; Adam, G. *Eur. Patent* 623620 (1994).

LAROCK, R. C.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **43**, 21 (2002).

LEONARD, J.; Hague, A. B.; Jones, M. F. *Tetrahedron Lett.* **38**, 3071 (1997).

LINDSLEY, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H.; Robinson, R. G.; Barnett, S. F.; Defeo-Jones, D.; Jones, R. E.; Hartman, G. D.; Huff, J. R.; Huber, H. E.; Duggan, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 761 (2005).

LIU, S.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 6918 (2008).

LORIGA, M.; Piras, S.; Sanna, P.; Paglietti, G. *Farmaco.* **52**, 157 (1997).

MALONEY, K. M.; Nwakpuda, E.; Kuethe, J. T.; Yin, J. *J. Org. Chem.* **74**, 5111 (2009).

MCCORMICK, M. M.; Duong, H. A. ; Zuo, G.; Louie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 5030 (2005).

MINAKATA, S.; Hamada, T.; Komatsu, M.; Tsuboi, H.; Kikuta, H.; Ohshiro, Y. *J. Agric. Food Chem.* **45**, 2345 (1997).

NEAMATI, N.; Garofalo, A. *U.S. Pat. Appl. Publ.* 2006142294 (2006).

NICOLAOU, K. C.; Scarpelli, R.; Bollbuck, B.; Werschkun, B.; Pereira, M. M. A.; Wartmann, M.; Altmann, K. H.; Zaharevitz, D.; Gussio, R.; Giannakakou, P. *Chem. Bio.* **7**, 593 (2000).

PATIL, N. T.; Kavthe, R. D.; Raut, V. S.; Reddy, V. V. N. *J. Org. Chem.* **74**, 6315 (2009).

PEREZ, D.; Guitian, E. *Chem. Soc. Rev.* **33**, 274 (2004).

PICTET, A.; Spengler, T. *Chem. Ber.* **44**, 2030 (1911).

PINTO-BAZURCO MENDIETA, M. A. E.; Negri, M.; Jagusch, C.; Muller-Vieira, U.; Lauterbach, T.; Hartmann, R. W. *J. Med. Chem.* **51**, 5009 (2008).

QU, W.; Kung, M. P.; Hou, C.; Benedum, T. E.; Kung, H. F. *J. Med. Chem.* **50**, 2157 (2007).

RAW, S. A.; Wilfred, C. D.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **18**, 2286 (2003).

REEVES, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **75**, 992 (2010).

ROESCH, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **67**, 86 (2002).

ROUSSEAU, J. F.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **63**, 2731 (1998).

SAKAMOTO, T.; Kondo, Y.; Miura, N.; Hayashi, K.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **24**, 2311 (1986).

SAKATA, G.; Makino, K.; Kuraswa, Y. *Heterocycles* **27**, 2481 (1998).

SARGES, R.; Howard, H. R.; Browne, R. G.; Lebel, L. A.; Seymour, P. A.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **33**, 2240 (1990).

SEITZ, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. *J. Med. Chem.* **45**, 5604 (2002).

SPIVEY, A. C.; Shukla, L.; Hayler, J. F. *Organic Lett.* **9**, 891 (2007).

STARRETT, J. E.; Montzka, T. A.; Crosswell, A. R.; Cavanagh, R. L. *J. Med. Chem.* **32**, 2204 (1989).

STOUT, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **82**, 223 (1982).

SUN, G.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **49**, 4929 (2008).

SUZUKI, H.; Nonoyama, N. *Tetrahedron Lett.* 39, 4533 (1998).

SZABO, G.; Kiss, R.; Payer-Lengyel, D.; Vukics, K.; Szikra, J.; Baki, A.; Molnar, L.; Fischer, J.; Keseru, G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 3471 (2009).

TANAKA, H.; Tokito, S.; Taga, Y.; Okada, A. *Chem. Commun.* 2175 (1996).

TENBRINK, R. E.; Sethy, V. H.; Tang, A. H.; Canter, D. B. *J. Med. Chem.* 37, 758 (1994).

TOGO, H.; Iida, S. *Synlett* 2159 (2006).

TRECOURT, F.; Breton, G.; Bonnet, V.; Mongin, F.; Marsais, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* 56, 1349 (2000).

UEMURA, S.; Tanaka, S.; Okano, M. *J. Org. Chem.* 48, 3297 (1983).

VARELA, J. A.; Saa, C. *Chem. Rev.* 103, 3787 (2003).

VIDAILLAC, C.; Guillon, J.; Arpin, C.; Forfar-Bares, I.; Ba, B. B.; Grellet, J.; Moreau, S.; Caignard, D. H.; Jarry, C.; Quentin, C. *Antimic. Agent. Chemother.* 831 (2007).

WANG, Y.; Dong, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 68, 3090 (2003).

WANG, S. Y. *Synlett* 2642 (2004).

WANG, J.; Xu, F. X.; Lin, X. F.; Wang, Y. G. *Tetrahedron Lett.* 49, 5208 (2008).

WATSON, M. D.; Fechtenkötter, A.; Müllen, K. *Chem. Rev.* 101, 1267 (2001).

WHALEY, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* 6, 74 (1951).

WU, Z.; Moore, J. S. *Tetrahedron Lett.* 35, 5539 (1994).

XIE, Y. X.; Liu, X. Y.; Wu, L. Y.; Han, Y.; Zhao, L. B.; Fan, M. J.; Liang, Y. M. *Eur. J. Org. Chem.* 1013 (2008).

XIONG, X.; Bagley, M. C.; Chapaneri, K. *Tetrahedron Lett.* 45, 6121 (2004).

YADAV, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Baishya, G.; Narsaiah, A. V. *Synthesis* 451 (2006).

YAMAMOTO, Y.; Yanagi, A. *Heterocycles* 16, 1161 (1981).

YAMAMOTO, Y.; Yanagi, A. *Chem. Pharm. Bull.* 30, 1731 (1982).

YAO, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 68, 5936 (2003).

YAO, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 70, 1432 (2005A).

YAO, T.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* 70, 3511 (2005B).

YI, C. S.; Yun, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 17000 (2005).

YUE, D.; Ca, N. D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* 6, 101581 (2004).

ZAREI, A.; Hajipour, A. R.; Khazdooz, L. *Synthesis* 941 (2009).

ZORA, M.; Velioğlu, O. *J. Organomet. Chem.* 693, 2159 (2008).

ZORA, M.; Kivrak, A.; Yazici, C. *J. Org. Chem.* 76, 6726 (2011A).

ZORA, M.; Kivrak, A. *J. Org. Chem.* 76, 9379 (2011B).

**TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje No: 110T113
Proje Başlığı: Potansiyel biyolojik ve tıbbi aktiviteleri olan yeni pirolo[1,2-a]kinoksalin ve iyotpiridin türevlerinin sentezi
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Prof. Dr. Metin ZORA (Proje Yürütücüsü) Arif KIVRAK Sedef KARABIYIKOĞLU Yılmaz KELGÖKMEN Deniz DEMİRCİ Nuray Esra YAZICI
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 06800 ODTÜ, ANKARA
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 1 Ekim 2010 - 1 Ekim 2012
Öz (en çok 70 kelime) Pirolo[1,2-a]kinoksalin ve piridin bileşikleri organik kimyada önemli bileşikler olup uygun gruplar taşıyan türevlerinin antialerjik, antimalaryal, antitüberküloz, antiülser, antitümör ve antikanser özellikleri vardır. Dolayısıyla bu tür bileşikler ilaç tasarımında büyük önem kazanmıştır çünkü daha etkili türevlerinin bulunması kanser gibi hastalıkların tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Bu da bileşiklerin önce laboratuvarında sentezini gerektirmektedir. Bu amaçla projede 4,5-dihidropirolo[1,2-a]kinoksalin, pirolo[1,2-a]kinoksalin, 15bH-izokinolino[1,2-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin, 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14b-dihidro-4H-[1,4]oksazepino-[5,4-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin ve 2,3,4-trisüstitüye-5-iyotpiridin türevlerinin tek balonda (one-pot) sentezi için yeni metotlar geliştirilmiştir.
Anahtar Kelimeler: Kinoksalin, pirolokinoksalin, piridin, iyotpiridin, sentez, metodoloji
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu mu? Evet <input type="checkbox"/> Gerekli Değil <input checked="" type="checkbox"/> X Fikri Ürün Bildirim Formu'nun tesliminden sonra 3 ay içerisinde patent başvurusu yapılmalıdır.

Projeden Yapılan Yayınlar:

Sıra	Çıktı Türü	Yazarlar	Başlık	Yayın yeri	Durumu*
1	Sözlü Bildiri	Arif Kıvrak Metin Zora	Pirololo[1,2-a]kinoksalin ve 4,5-dihidropirololo[1,2-a]kinoksalin türevlerinin sentezi	25. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum; 27 Haziran-2 Temmuz 2011; OS12	Sunuldu
2	Poster	Arif Kıvrak Asude Çetin Nuray Esra Yazıcı Metin Zora	4-Ferrosenilpirololo[1,2-a]kinoksalin ve 4-ferrosenil-4,5-dihidropirololo[1,2-a]kinoksalin türevlerinin sentezi	25. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum; 27 Haziran-2 Temmuz 2011; OP25	Sunuldu
3	Poster	Asiye Acar Arif Kıvrak Metin Zora	1,1'-Bis(pirololo[1,2-a]kinoksalin-4-il)ferrosen türevlerinin sentezi	25. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum; 27 Haziran-2 Temmuz 2011; OP115	Sunuldu
4	Sözlü Bildiri	Metin Zora Arif Kıvrak Nuray Esra Yazıcı	One-pot synthesis of pyrroloquinoxaline-embedded complex heterocyclic molecules	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25 Mart 2012-29 Mart 2012; ORGN-348	Sunuldu
5	Poster	Metin Zora Arif Kıvrak	Synthesis of 4,5-dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxaline and pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivatives	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25-29 Mart 2012; ORGN-608	Sunuldu
6	Poster	Metin Zora Sedef Karabıyıkoğlu	Synthesis of pyridines via electrophilic cyclization of <i>N</i> -propargylic β -enaminones	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25-29 Mart 2012; ORGN-844	Sunuldu
7	Poster	Metin Zora Yılmaz Kelgökmen Nihan Zülay Kılıçaslan	Synthesis of highly substituted pyridines by Pd-catalyzed Sonogashira and Suzuki-Miyaura couplings of 5-iodopyridines	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25-29 Mart 2012; ORGN-846	Sunuldu
8	Sözlü Bildiri	Nuray Esra Yazıcı Arif Kıvrak Metin Zora	Pirolokinoksalin içeren çok halkalı heterosiklik moleküllerin tek balonda sentezi	26. Ulusal Kimya Kongresi, Ölüdeniz, Fethiye, Muğla; 1-6 Ekim 2012; OS-TR-016/OS-EN-016, pp 43-44	Sunuldu
9	Poster	Sedef Karabıyıkoğlu Eda Karadeniz Metin Zora	<i>N</i> -Proparjilik β -enaminon bileşiklerinin elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile 5-iyotpiridin türevlerinin sentezi	26. Ulusal Kimya Kongresi, Ölüdeniz, Fethiye, Muğla; 1-6 Ekim 2012; OP-TR-094/OP-EN-094, pp 273-274	Sunuldu
10	Poster	Yılmaz Kelgökmen Ezel Dikmen Yasemin Çayan Metin Zora	5-Alkinilpiridin türevlerinin Pd-katalizli Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile 5-iyotpiridin bileşiklerinden sentezi	26. Ulusal Kimya Kongresi, Ölüdeniz, Fethiye, Muğla; 1-6 Ekim 2012; OP-TR-121/OP-EN-121, pp 327-328	Sunuldu

* Hakem değerlendirmesinde, Yayınlanmaya kabul edildi, Yayınlandı

Proje ile ilgili olarak makale yazma çalışmalarınız tamamlanmak üzeredir. Kütle analizinden (HRMS) kaynaklanan sorunlar nedeniyle gecikmeler olmuştur. Çok yakında makaleler yayına gönderilecektir. Bu projeden uluslararası saygın dergilerde en az 2 veya 3 makale yayınlamayı planlamaktayız. Makaleler yayına kabul edildiğinde Tübitak'a bildirilecektir.

EKLER

Potansiyel Biyolojik ve Tıbbi Aktiviteleri Olan Yeni Pirolo[1,2-a]kinoksalin ve İyotpiridin Türevlerinin Sentezi

Proje No: 110T113

Prof. Dr. Metin ZORA
Arif KIVRAK
Sedef KARABIYIKOĞLU
Yılmaz KELGÖKMEN
Deniz DEMİRCİ
Nuray Esra YAZICI

KASIM 2012
ANKARA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
EK 1.	3
EK 2.	4
EK 3.	5
EK 4.	6
EK 5.	7
EK 6.	8
EK 7.	9
EK 8.	10
EK 9.	11
EK 10.	12
EK 11.	13
EK 12.	25
EK 13.	37
EK 14.	54
EK 15.	63

EK 1

Pirololo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4,5-Dihidropirololo[1,2-*a*]kinoksalin Türevlerinin Sentezi

Arif Kıvrak^{a,b}, Metin Zora^{*,a}

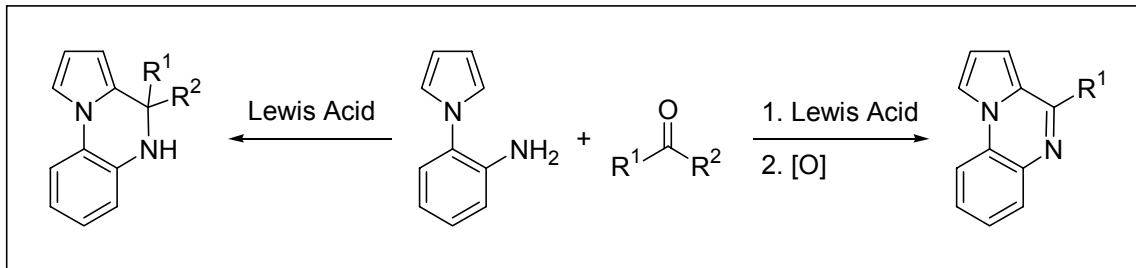
a) Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 06531 Ankara, Türkiye

b) Yüzüncüyıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 65080 Van, Türkiye

kivrak@metu.edu.tr; zora@metu.edu.tr

Pirololo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4,5-dihidropirololo[1,2-*a*]kinoksalin türevleri antialerjik [1], antiparasitik [2], antikanser [3], antibakteriyel [4] ve enzim inhibitörü [5] özelliklerinden dolayı gerek organik kimyada gereksede farmasötik kimyada oldukça önemli bileşiklerdir. Bu nedenle bu tür bileşiklerin sentezi için yeni ve uygulanabilir yöntemlere büyük ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada pirololo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4,5-dihidropirololo[1,2-*a*]kinoksalin türevlerinin sentezi için yeni bir metot geliştirilmiştir. Substitüye aldehit ve ketonların Lewis asit katalizörü varlığında *N*-(2-aminofenil)pirol ile halkalaşma tepkimeleri pirololo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4,5-dihidropirololo[1,2-*a*]kinoksalin bileşiklerini üretmiştir (Şekil 1). Tepkime koşulları yüksek verimler için optimize edilmiştir. Bu çalışmada pirololo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4,5-dihidropirololo[1,2-*a*]kinoksalin türevlerini üreten halkalaşma tepkimelerine ait deneysel bulgular tepkime mekanizması ile birlikte detaylı olarak sunulacaktır.



Şekil 1. Pirololo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4,5-dihidropirololo[1,2-*a*]kinoksalin türevlerinin sentezi.

KAYNAKLAR

- [1] Ager, I. R., Barnes, A. C., Danswan, G. W., Hairsine, P. W., Kay, P. D., Matharu, S. S., Miller, P., Robson, P. *J. Med. Chem.* 31, 1098-115, 1988.
- [2] Guillon, J., Forfar, I., Mamani-Matsuda, M., Desplat, V., Saliege, M., Thiolat, D., Massip, S., Tabourier, A., Leger, J. M. Dufaure, B., Haumont, G., Jarry, C., Mossalayi, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 194–210, 2007.
- [3] Desplat, V., Moreau, S., Gay, A., Fabre, S. B., Thiolat, D., Massip, S., Macky, G., Godde, F., Mossalayi, D., Jarry, C., Guillon, J. *J. Enzym Inhib Med. Chem.* 25, 204-215, 2010.
- [4] Vidailac, C., Guillon, J., Arpin, C., Forfar-Bares, I., Ba, B. B., Grellet, J., Moreau, S., Caignard, D. H., Jarry, C., Quentin, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 831–838, 2007.
- [5] Noda, A., Noda, H., Imamura, T., Ono, Y., Morita, M., Kai, N., Mine, S., Goto, S. *Yakugaku Zasshi*, 111, 499, 1991.

EK 2

4-Ferrosenilpirolo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4-Ferrosenil-4,5-dihidropirolo[1,2-*a*]kinoksalin Türevlerinin Sentezi

Arif Kıvrak^{a,b}, Asude Çetin^a, N. Esra Yazıcı^a, Metin Zora^{*,a}

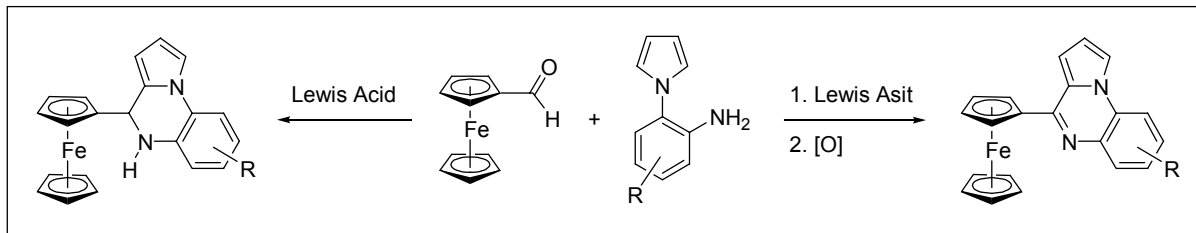
a) Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 06531 Ankara, Türkiye

b) Yüzüncüyıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 65080 Van, Türkiye

kivrak@metu.edu.tr; zora@metu.edu.tr

Yapısına ferrosen grubu bağlanan heterosiklik bileşiklerin sahip oldukları biyolojik aktivitelerin önemli ölçüde arttığı ya da önceden bilinmeyen yeni aktiviteler gösterdiği bulunmuştur [1]. Önemli aktivite ve özelliklere sahip pirolo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4,5-dihidropirolo[1,2-*a*]kinoksalin türevlerinin yapılarında ferrosen grubu ihtiva etmeleri durumunda bu bileşiklerin önemi potansiyel olarak daha da artmaktadır [2]. Fakat bu tür bileşikler literatürde çok az bilinmektedir.

Bu çalışmada ferrosenkarboksaldehit'den başlanarak 4-ferrosenpirolo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4-ferrosen-4,5-dihidropirolo[1,2-*a*]kinoksalin türevleri geliştirdiğimiz halkalaşma tepkimeleri ile sentezlenmiştir (Şekil 1). Ferrosenkarboksaldehit'in Lewis asit katalizörü varlığında *N*-(2-aminofenil)pirol bileşikleri ile halkalaşma tepkimeleri kinoksalin türevlerini üretmiştir. Tepkime koşulları yüksek verimler için optimize edilmiştir. Bu çalışmada deneysel bulgular tepkime mekanizması ile birlikte detaylı olarak tartışılacaktır.



Şekil 1. 4-Ferrosenilpirolo[1,2-*a*]kinoksalin ve 4-ferrosenil-4,5-dihidropirolo[1,2-*a*]kinoksalin türevlerinin sentezi

KAYNAKLAR

- [1] (a) Top, S., Tang, J., Vessieres, A., Carrez, D., Provot, C., Jaouen, G., *Chem. Commun.* 955-956, 1996. (b) Top, S., Dauer, B., Vaissermann, J., Jaouen, G., *J. Organomet. Chem.* 541, 355-361, 1997. (c) Top, S., Vessieres, A., Leclercq, G., Quivy, J., Tang, J., Vaissermann, J., Huche, M., Jaouen, G., *Chem. Eur. J.* 9, 5223-5236, 2003.
- [2] (a) Ager, I. R., Barnes, A. C., Danswan, G. W., Hairsine, P. W., Kay, P. D., Matharu, S. S., Miller, P., Robson, P. *J. Med. Chem.* 31, 1098-115, 1988. (b) Guillon, J., Forfar, I., Mamani-Matsuda, M., Desplat, V., Saliege, M., Thiolat, D., Massip, S., Tabourier, A., Leger, J. M. Dufaure, B., Haumont, G., Jarry, C., Mossalayi, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 194-210, 2007.

EK 3

1,1'-Bis(pirololo[1,2-*a*]kinoksalin-4-il)ferrosen Türevlerinin Sentezi

Asiye Acar^a, Arif Kıvrak^{a,b}, Metin Zora^{*,a}

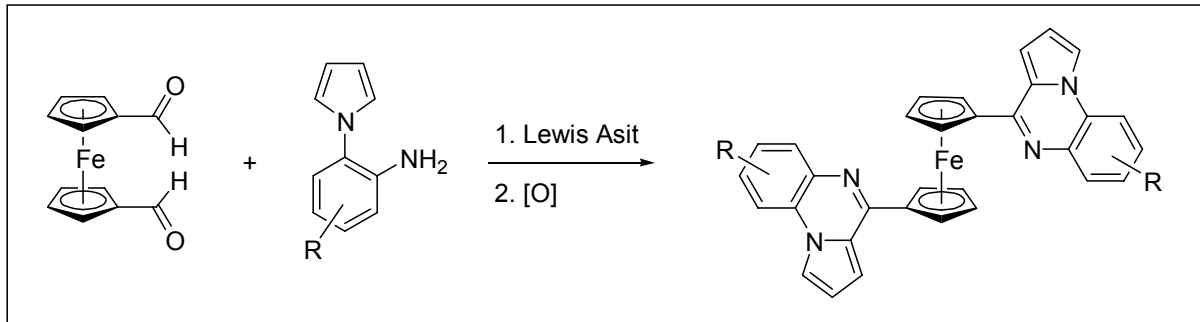
a) Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 06531 Ankara, Türkiye

b) Yüzüncüyıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 65080 Van, Türkiye

e153385@metu.edu.tr; zora@metu.edu.tr

Sahip oldukları özelliklerinden dolayı kinoksalin ve türevlerinin sentezi gerek ilaç endüstrisi gerekse malzeme bilimi açısından oldukça önemlidir [1]. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda organik bileşiklerin yapılarında ferrosen grubu ihtiva etmesi halinde bu bileşiklerin mevcut biyolojik aktivitelerin daha da arttığı ya da tamamen farklı yeni aktiviteler gösterdiği bulunmuştur [2]. Yapısında ferrosen grubu bulunduran kinoksalin türevleri ise literatürde çok azdır.

Bu çalışmada 1,1'-ferrosenbiskarboksaldehit Lewis asit katalizörlüğünde *N*-(2-aminofenil)pirol bileşikleri ile halkalaşma tepkimesine sokularak 1,1'-bis(pirololo[1,2-*a*]kinoksalin-4-il)ferrosen türevleri sentezlenmiştir (Şekil 1). İlk defa sentezlenen ve iki kinoksalin yapısını bir köprü gibi birbirine bağlayan bu türevler oldukça önemli bileşiklerdir. Tepkime koşulları ve katalizör etkisi optimize edilerek en iyi dönüşüm sağlanmıştır. Bu çalışmada bispirolokinoksalin süstitüye ferrosen türevlerinin sentezi için geliştirdiğimiz bu halkalaşma tepkimeleri mekanizmaları ile birlikte detaylı olarak tartışılacaktır.



Şekil 1. 1,1'-Bis(pirololo[1,2-*a*]kinoksalin-4-il)ferrosen türevlerinin sentezi

KAYNAKLAR

- [1] Guillon, J., Moreau, S., Mouray, E., Sinou, V., Forfar, I., Fabre, S. B., Desplat, V., Millet, P., Parzy, D., Jarry, C., Grellier P., Bioorg. Med. Chem. 16, 9133–9144, 2008.
- [2] (a) Top, S., Tang, J., Vessieres, A., Carrez, D., Provot, C., Jaouen, G., *Chem. Commun.* 955-956, 1996. (b) Top, S., Dauer, B., Vaissermann, J., Jaouen, G., *J. Organomet. Chem.* 541, 355-361, 1997. (c) Top, S., Vessieres, A., Leclercq, G., Quivy, J., Tang, J., Vaissermann, J., Huche, M., Jaouen, G., *Chem. Eur. J.* 9, 5223-5236, 2003.

EK 4

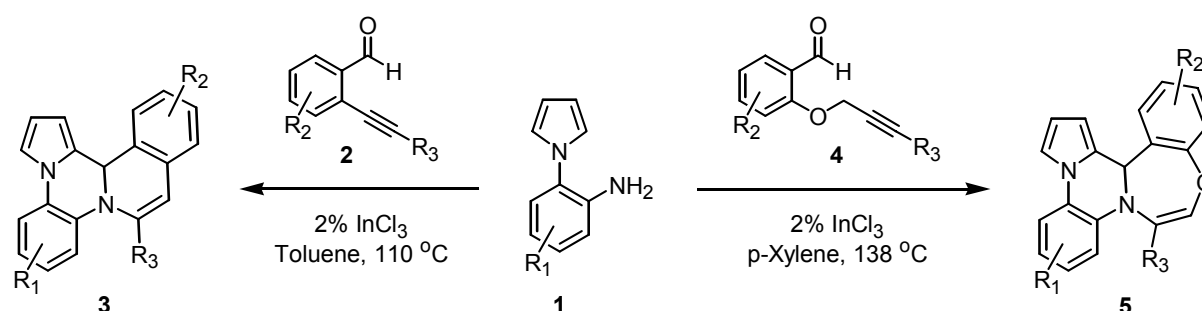
One-pot synthesis of pyrroloquinoxaline-embedded complex heterocyclic molecules

Metin Zora*, Arif Kivrak and Nuray Esra Yazici

Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06531 Ankara, Turkey

Department of Chemistry, Yuzuncu Yil University, 65080 Van, Turkey

Pyrroloquinoxalines have been recently studied as a prominent class of heterocycles and still receive considerable attention for both material and pharmaceutical benefits. Although many methods have been developed for their syntheses and new variants continue to appear, the synthesis of pyrroloquinoxaline-embedded complex heterocyclic systems remains a significant challenge for organic chemists. We have uncovered that InCl_3 -catalyzed reactions of 1-(2-aminophenyl)pyrroles **1** with functionally substituted aldehydes **2** and **4** provide a rapid entry to isoquinolino-pyrroloquinoxalines **3** and benzooxazepino-pyrroloquinoxalines **5** in good to high yields. The scope, limitations and mechanism of these reactions will be discussed.



R_1 = alkyl, aryl, halogen; R_2 = alkyl, alkoxy, aryl, halogen; R_3 = H, aryl

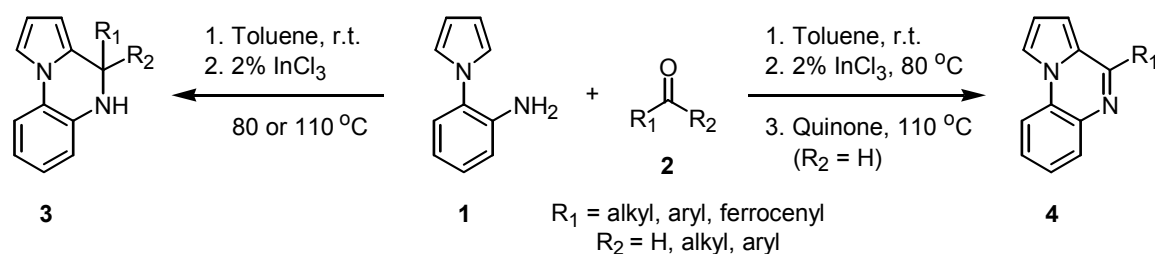
EK 5

Synthesis of 4,5-dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxaline and pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivatives

Metin Zora* and Arif Kivrak

Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06531 Ankara, Turkey
Department of Chemistry, Yuzuncu Yil University, 65080 Van, Turkey

4,5-Dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxalines and pyrrolo[1,2-a]quinoxalines have gained considerable interest in recent years owing to their wide variety of biological and pharmacological properties, including antiallergic, antiparasitic, antibacterial, antimalarial, antiulcer, antituberculosis and anticancer activities. Lewis acid catalyzed cyclizations have recently emerged as valuable tool in organic synthesis due to their high efficiency for new carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formation. We have found that depending on the conditions, InCl_3 -catalyzed reactions of 1-(2-aminophenyl)pyrrole (**1**) with aldehydes and ketones **2** afford 4,5-dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxalines **3** and pyrrolo[1,2-a]quinoxalines **4** in good to excellent yields. These reactions have also been utilized in the synthesis of complex heterocyclic systems by employing functionally substituted aldehydes and ketones. The scope, limitations and mechanism of these reactions will be discussed.



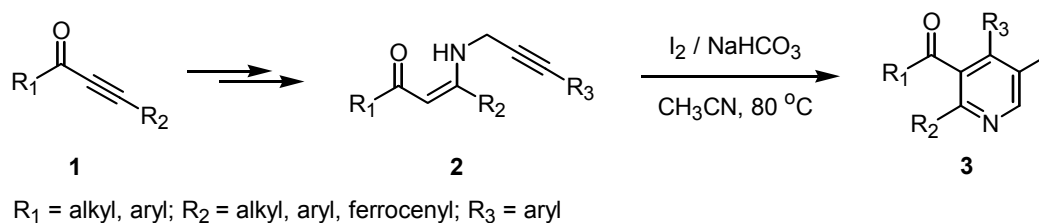
EK 6

Synthesis of pyridines via electrophilic cyclization of *N*-propargylic β -enaminones

Metin Zora* and Sedef Karabiyikoglu

Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06531 Ankara, Turkey

Pyridines have occupied a unique position in the design and synthesis of novel biologically active agents that exert remarkable antiulcer, antifungal, antihyperglycemic, antileukemic, anti-alzheimer, anti-HIV and anticancer activities. Many synthetic methods have been developed for the synthesis of pyridines and new approaches still continue to appear stimulated by the broad spectrum of biological activity of such compounds. Electrophilic cyclization has recently emerged as valuable tool in organic synthesis. We have shown that upon treatment with molecular iodine, *N*-propargylic β -enaminones **2**, prepared readily from acetylenic ketones **1**, undergo electrophilic cyclization to afford 5-iodopyridine derivatives **3** in good to high yields. The resulting iodine-containing products have been further elaborated to a wide range of functionally substituted pyridines using subsequent metal-catalyzed coupling processes. The scope, limitations and mechanism of these reactions will be discussed.



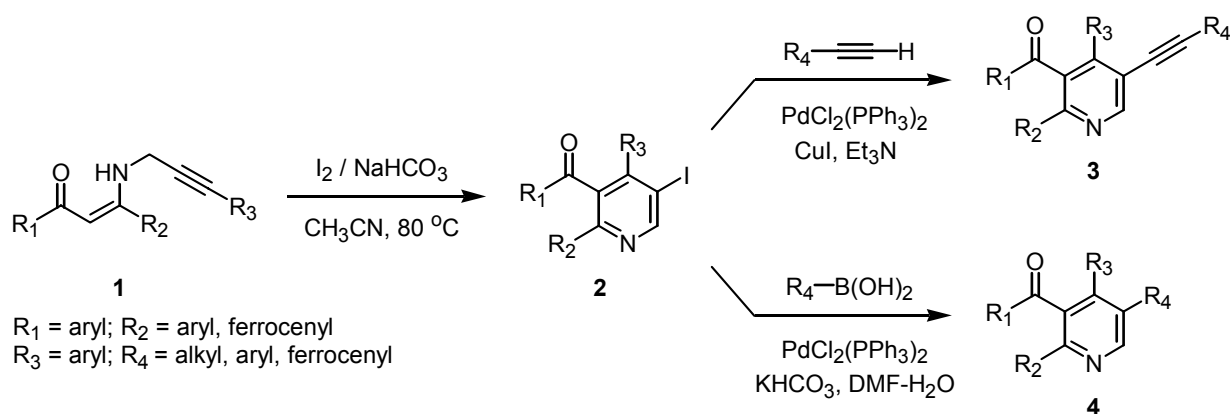
EK 7

Synthesis of highly substituted pyridines by Pd-catalyzed Sonogashira and Suzuki-Miyaura couplings of 5-iodopyridines

Metin Zora*, Yilmaz Kelgokmen and Nihan Zulay Kilicaslan

Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06531 Ankara, Turkey

Pyridines are popular targets for synthetic chemists primarily because of their diverse and potent biological and pharmacological activities. We have recently displayed that *N*-propargylic β -enaminones **1** produce 5-iodopyridine derivatives **2** upon electrophilic cyclization with molecular iodine. Subsequently, in the present study, we have investigated the Pd-catalyzed Sonogashira and Suzuki-Miyaura couplings of 5-iodopyridines **2** with terminal alkynes and boronic acids, respectively, yielding a variety of highly substituted pyridines **3** and **4** in good to excellent yields. The scope and limitations of these reactions will be discussed.



EK 8

Pirolokinoksalin İçeren Çok Halkalı Heterosiklik Moleküllerin Tek Balonda Sentezi

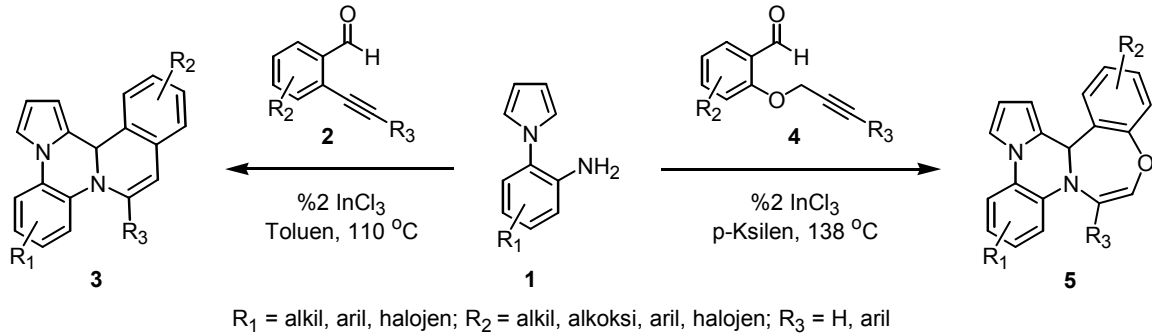
Nuray Esra YAZICI¹, Arif KIVRAK^{1,2}, Metin ZORA^{1,*}

¹Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 06800 ANKARA

²Yüzüncüyıl Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 65080 VAN

Pirolokinoksalin türevleri sahip oldukları özelliklerinden dolayı gerek farmasötik gerekse malzeme kimyasında oldukça önemlidir [1]. Pirolokinoksalin bileşiklerinin sentezi için birçok metot olmasına rağmen pirolokinoksalin içeren çok halkalı heterosiklik sistemleri üretecek basit ve uygulanabilir yeni yöntemlerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Son çalışmalarımızda 1-(2-aminofenil)pirol'un uygun Lewis asit katalizörü varlığında aldehit ve keton bileşikleriyle tepkimeye sokulduğunda pirolo[1,2-a]kinoksalin ve 4,5-dihidropirol[1,2-a]kinoksalin türevlerini ürettiğini göstermiştik.

Bu çalışmada InCl₃ katalizörü varlığında 1-(2-aminofenil)pirol **1** bileşiklerinin sübtitüye 2-alkinilbenzaldehit **2** ve 2-proparjiloksibenzaldehit **4** bileşikleriyle tek balonda tepkimeleri araştırılarak izokinolino-pirolokinoksalin **3** ve benzooksazepino-pirolokinoksalin **5** halka sistemleri sentezlenmiştir. Tepkime koşulları yüksek verimler için optimize edilmiştir. Deneysel sonuçlar tepkime kapsam ve mekanizmaları ile birlikte detaylı olarak tartışılacaktır.



Kaynaklar

- [1] (a) Ager, I. R., Barnes, A. C., Danswan, G. W., Hairsine, P. W., Kay, P. D., Matharu, S. S., Miller, P., Robson, P., *J. Med. Chem.*, **31**, 1098, 1988. (b) Noda, A., Noda, H., Imamura, T., Ono, Y., Morita, M., Kai, N., Mine, S., Goto, S., *Yakugaku Zasshi*, **111**, 499, 1991. (c) Guillon, J., Forfar, I., Mamani-Matsuda, M., Desplat, V., Saliege, M., Thiolat, D., Massip, S., Tabourier, A., Leger, J. M. Dufaure, B., Haumont, G., Jarry, C., Mossalayi, D., *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 194, 2007. (d) Vidailiac, C., Guillon, J., Arpin, C., Forfar-Bares, I., Ba, B. B., Grellet, J., Moreau, S., Caignard, D. H., Jarry, C., Quentin, C., *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 831, 2007. (e) Desplat, V., Moreau, S., Gay, A., Fabre, S. B., Thiolat, D., Massip, S., Macky, G., Godde, F., Mossalayi, D., Jarry, C., Guillon, J., *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **25**, 204, 2010. (f) Çarbaş, B. B., Kivrak, A., Zora, M., Önal, A. M., *React. Funct. Polym.*, **71**, 579, 2011.

EK 9

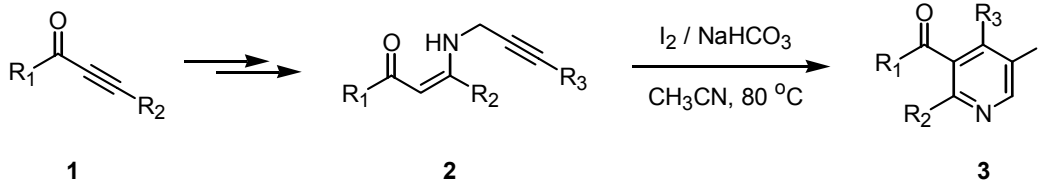
N-Proparjilik β -Enaminon Bileşiklerinin Elektrofilik Halkalaşma Tepkimesi ile 5-İyotpiridin Türevlerinin Sentezi

Sedef KARABIYIKOĞLU, Eda KARADENİZ, Metin ZORA*

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 06800 ANKARA

Piridin türevleri antiülser, antifungal, antihiperglisemik, anti-alzheimer, antilösemik, anti-HIV ve anti-kanser aktivitesi gösteren bileşiklerin tasarım ve sentezinde önemli bir yere sahiptir [1]. Piridin türevlerinin sentezi için birçok metot geliştirilmesine rağmen bu bileşiklerin sahip oldukları geniş biyolojik aktivitelerinden dolayı yeni yöntemler üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır. Son zamanlarda elektrofilik halkalaşma tepkimeleri organik sentezlerde önemli bir yer teşkil etmiştir [2].

Bu çalışmada asetilenik keton **1** bileşiklerinden hazırlanan N-proparjilik β -enaminon **2** türevleri moleküler iyot ile elektrofilik halkalaşma tepkimesine sokularak yüksek verimlerle 5-iyotpiridin **3** bileşikleri sentezlenmiştir. İyotpiridin **3** türevleri önemli bileşikler olup metal kenetlenme tepkimeleri ile çok değişik türevlere kolayca dönüştürülebilmektedir. Deneysel bulgular tepkimenin kapsamı ve mekanizması ile birlikte detaylı olarak tartışılacaktır.



R₁ = alkil, aril; R₂ = alkil, aril, ferrosenil; R₃ = aril

Kaynaklar

- [1] (a) Nicolaou, K. C., Scarpelli, R., Bollbuck, B., Werschkun, B., Pereira, M. M. A., Wartmann, M., Altmann, K. H., Zaharevitz, D., Gussio, R., Giannakakou, P., *Chem. Bio.*, **7**, 593, 2000. (b) Larock, R. C., Wang, Y., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 21, 2002. (c) Wang, Y., Dong, X., Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, **68**, 3090, 2003. (d) Kim, B. Y., Ahn, J. B., Lee, H. W., Kang, S. K., Lee, J. H., Shin, J. S., Ahn, S. K., Hong, C. I., Yoon, S. S., *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 433, 2004. (e) Caires, A. C. F., *Anti-Cancer Agent. Med. Chem.*, **7**, 484, 2007. (f) Qu, W., Kung, M. P., Hou, C., Benedum, T. E., Kung, H. F., *J. Med. Chem.*, **50**, 2157, 2007. (g) Pinto-Bazurco Mendieta, M. A. E., Negri, M., Jagusch, C., Muller-Vieira, U., Lauterbach, T., Hartmann, R. W., *J. Med. Chem.*, **51**, 5009, 2008. (h) Guillemont, J., Benjahad, A., Oumouch, S., Decrane, L., Palandjian, P., Vernier, D., Queguiner, L., Andries, K., *J. Med. Chem.*, **52**, 7473, 2009.
- [2] (a) Larock, R. C., In *Acetylene Chemistry, Chemistry, Biology, and Material Science*, Diederich, F., Stang, P. J., Tykwinski, R. R., Eds., Wiley-VCH: Weinheim, 2005, Chp 2, pp 51-99. (b) Yamamoto, Y., Gridnev, I. D., Patil, N. T., Jin, T., *Chem. Commun.*, 5075, 2009. (c) Godoi, B., Schumacher, R. F., Zeni, G., *Chem. Rev.*, **111**, 2937, 2011.

EK 10

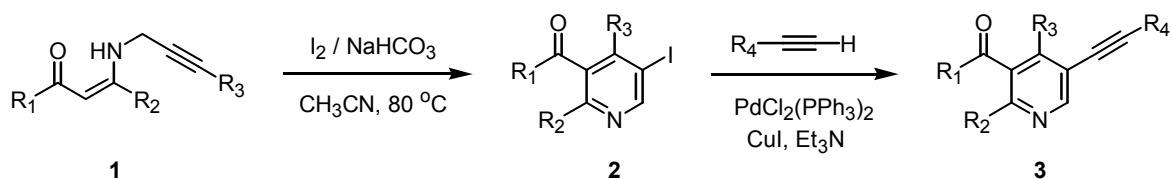
5-Alkinilpiridin Türevlerinin Pd-katalizli Sonogashira Kenetlenme Tepkimesi ile 5-iyotpiridin Bileşiklerinden Sentezi

Yılmaz KELGÖKMEN, Ezel DİKMEN, Yasemin ÇAYAN, Metin ZORA*

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 06800 ANKARA

Sahip oldukları çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinden dolayı sübstitüye piridin türevlerinin sentezi organik kimyacılar için büyük önem arz etmektedir [1]. Dolayısıyla bu tür bileşikler üretecek basit ve uygulanabilir yeni yöntemlere büyük gereksinim vardır. Son çalışmalarımızda *N*-proparjilik β-enaminon **1** türevlerinin moleküler iyot ile olan elektrofilik halkalaşma tepkimelerinin 5-iyotpiridin **2** bileşiklerini yüksek verimlerle ürettiğini göstermiştik. 5-iyotpiridin **2** türevleri önemli bileşikler olup metal kenetlenme tepkimeleri ile çok değişik türevlere kolayca dönüşebilmektedir. Kenetlenme tepkimeleri arasında Pd-katalizli Sonogashira tepkimesi çok önemli bir yere sahiptir [2].

Bu çalışmada 5-iyotpiridin **2** bileşiklerinin terminal alkinler ile Pd-katalizli Sonogashira tepkimesi araştırılarak 5-alkinilpiridin **3** türevleri yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Alkinil piridin türevleri potansiyel biyolojik ve tıbbi aktivitelerinin yanısıra alkinil fonksiyonel grubunun kolayca nükleofilik, elektrofilik, radikal ve perisiklik tepkimelere girmesi dolayısıyla oldukça önemli bileşiklerdir. Deneysel sonuçlar tepkimenin kapsamı ve mekanizması ile birlikte detaylı olarak tartışılacaktır.



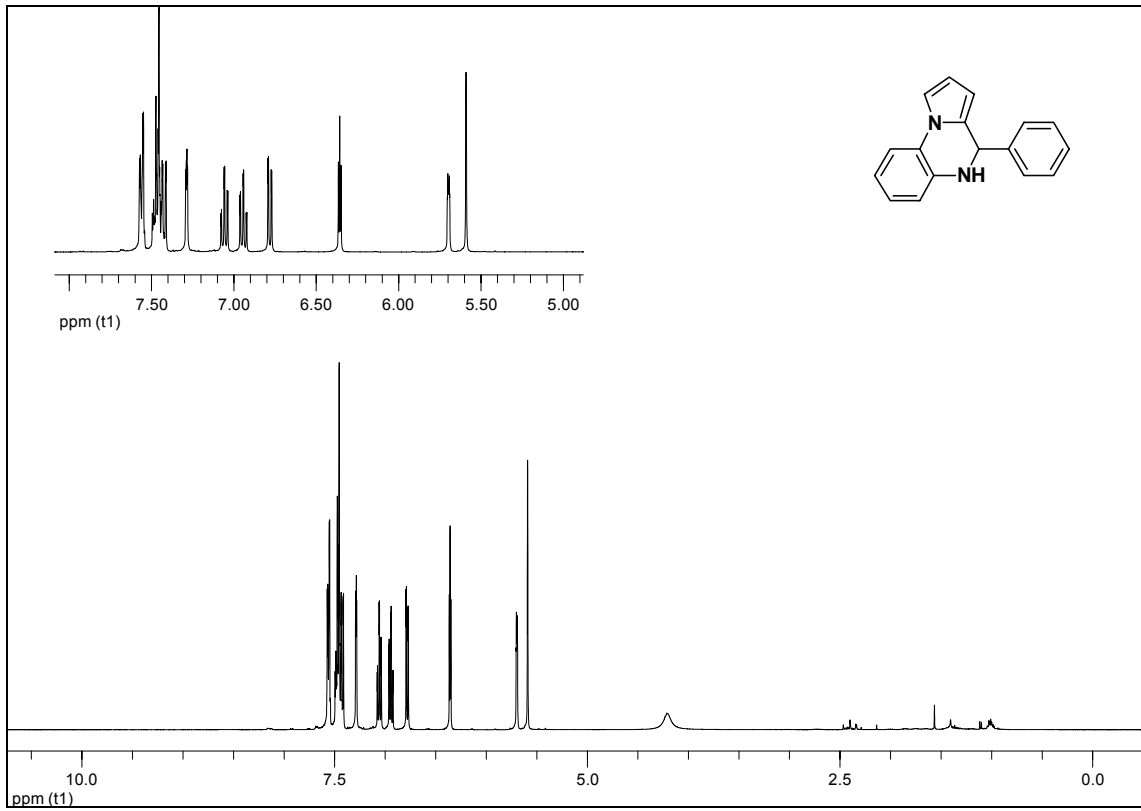
R₁ = aril; R₂ = aril, ferrosenil
R₃ = aril; R₄ = alkil, aril, ferrosenil

Kaynaklar

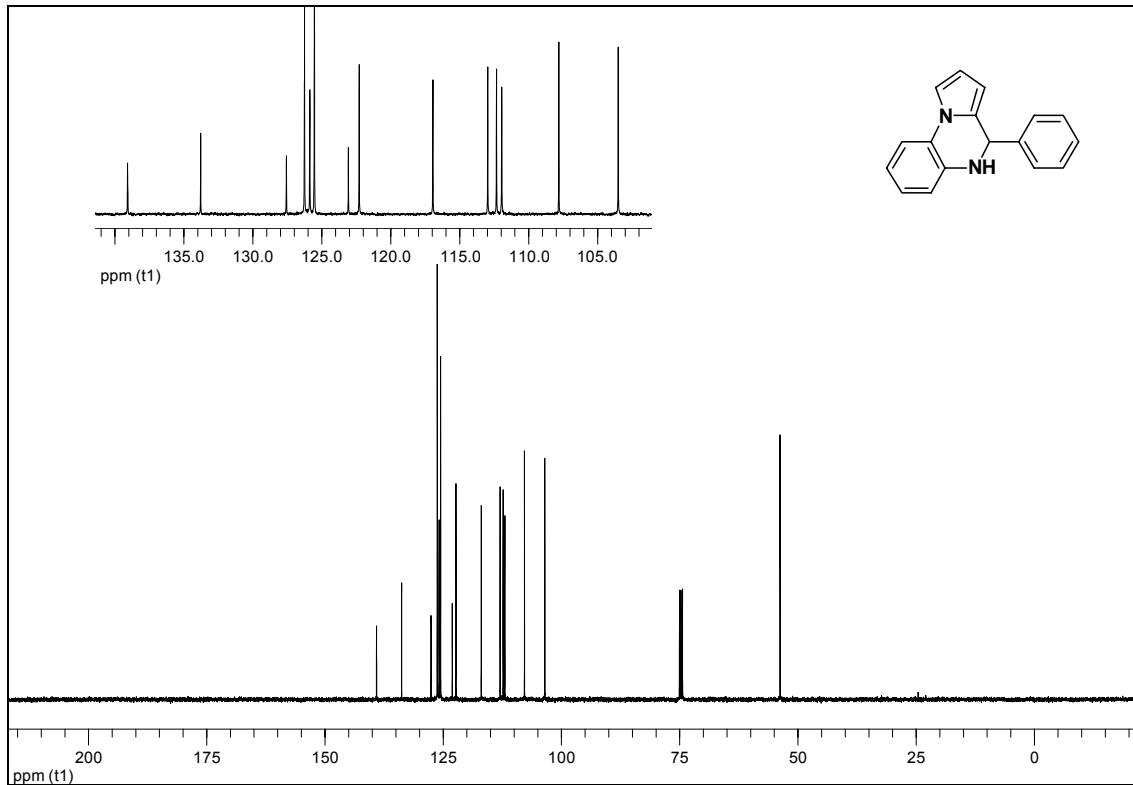
- [1] (a) Varela, J., Saa, C., *Chem. Rev.*, **103**, 3787, 2003. (b) Zeni, G., Larock, R. L., *Chem. Rev.*, **106**, 4644, 2006.
[2] (a) Chinchilla, R., Najera, C., *Chem. Rev.*, **107**, 874, 2007. (b) Chinchilla, R., Najera, C., *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 5084, 2011.

EK 11

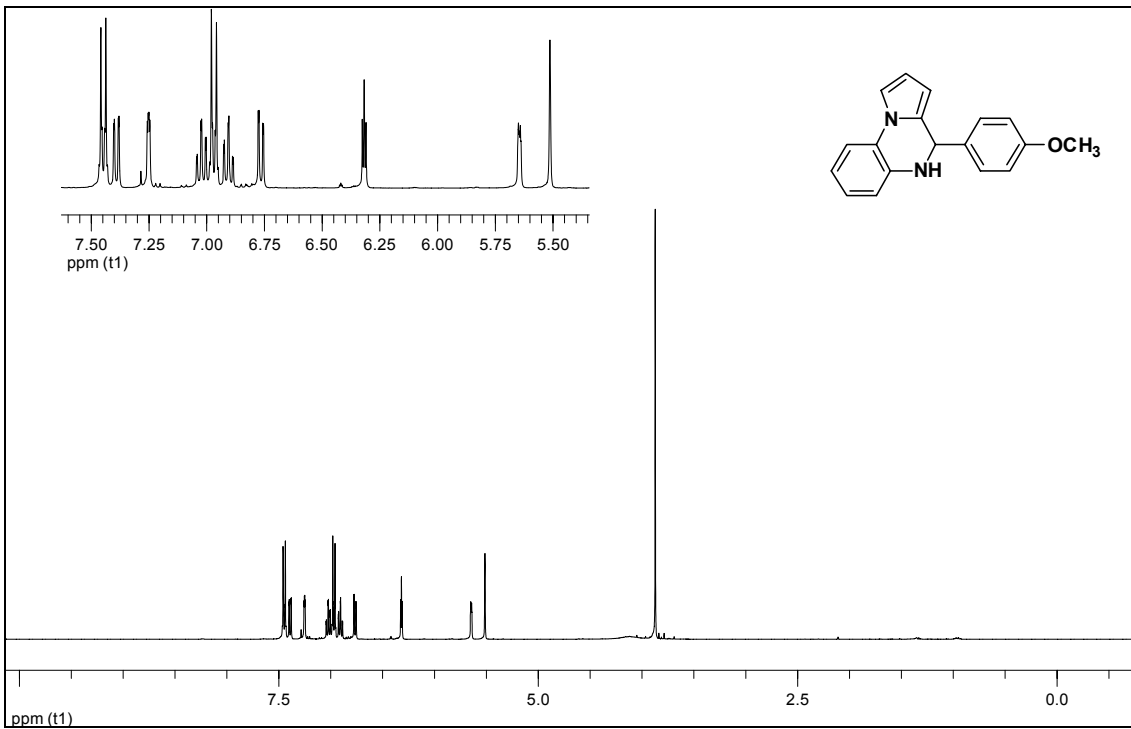
4,5-Dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxaline **9** türevlerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



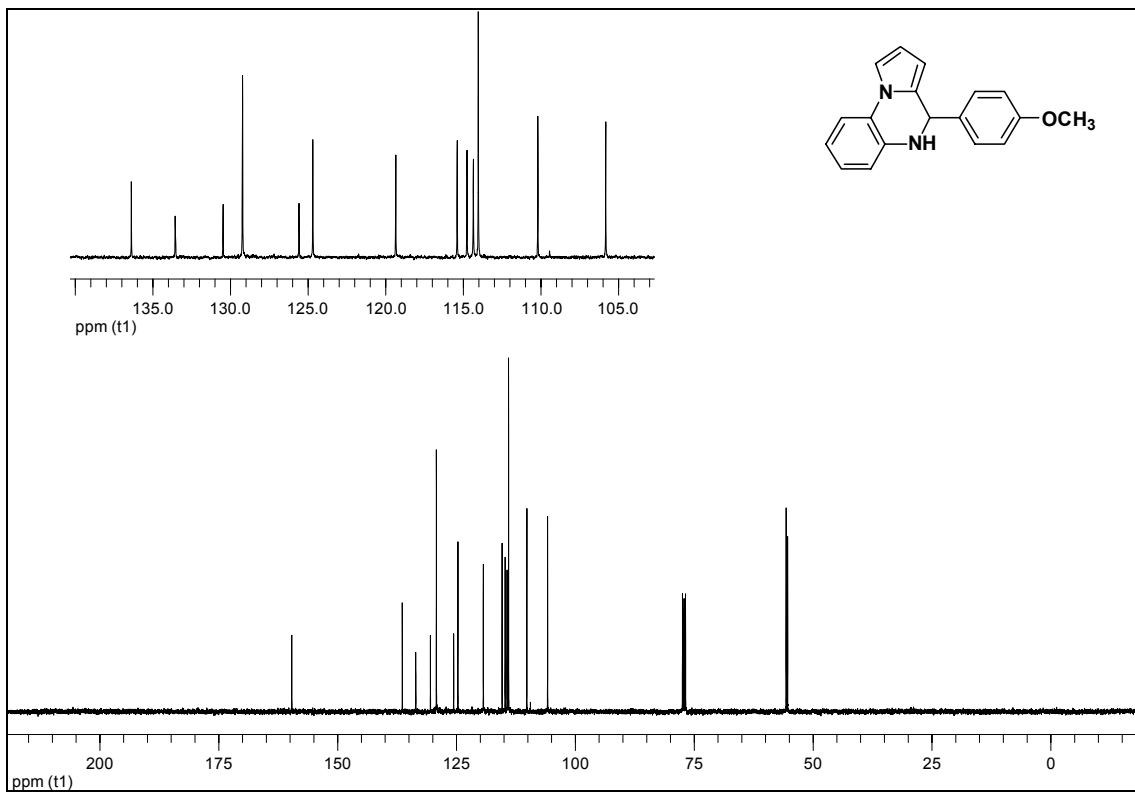
Figür 1: Bileşik **9A**'nın ^1H NMR spektrumu.



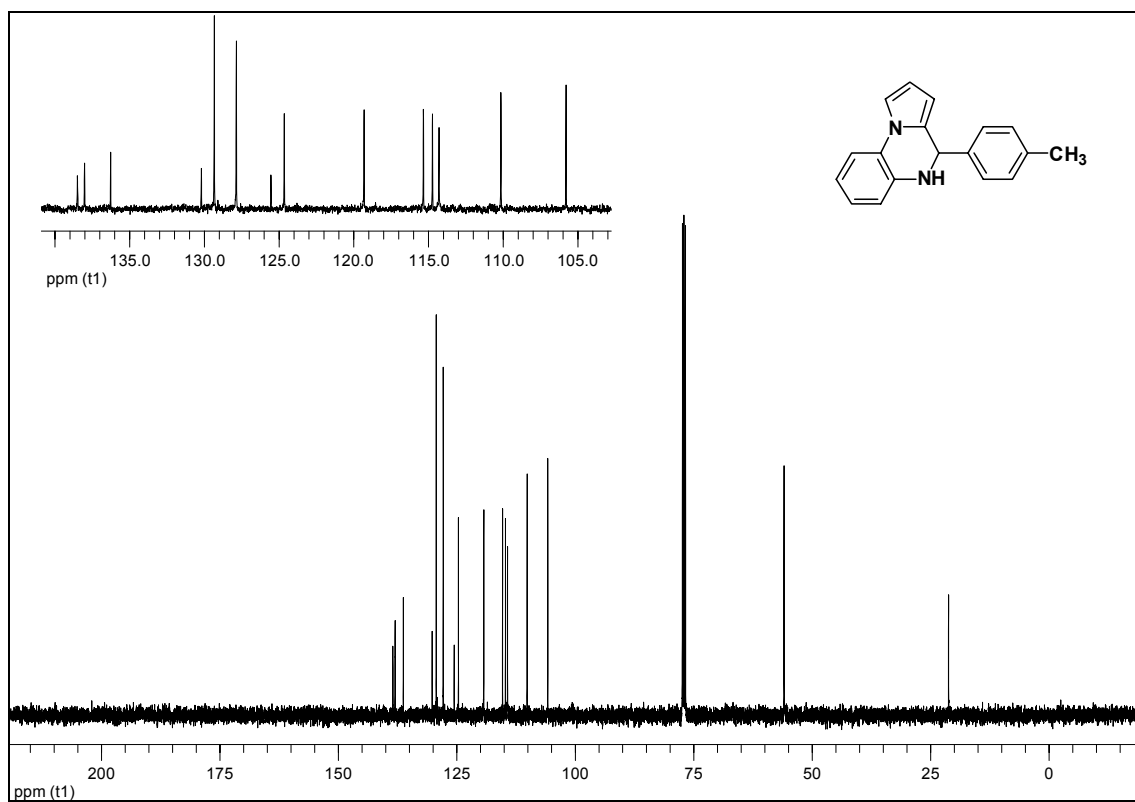
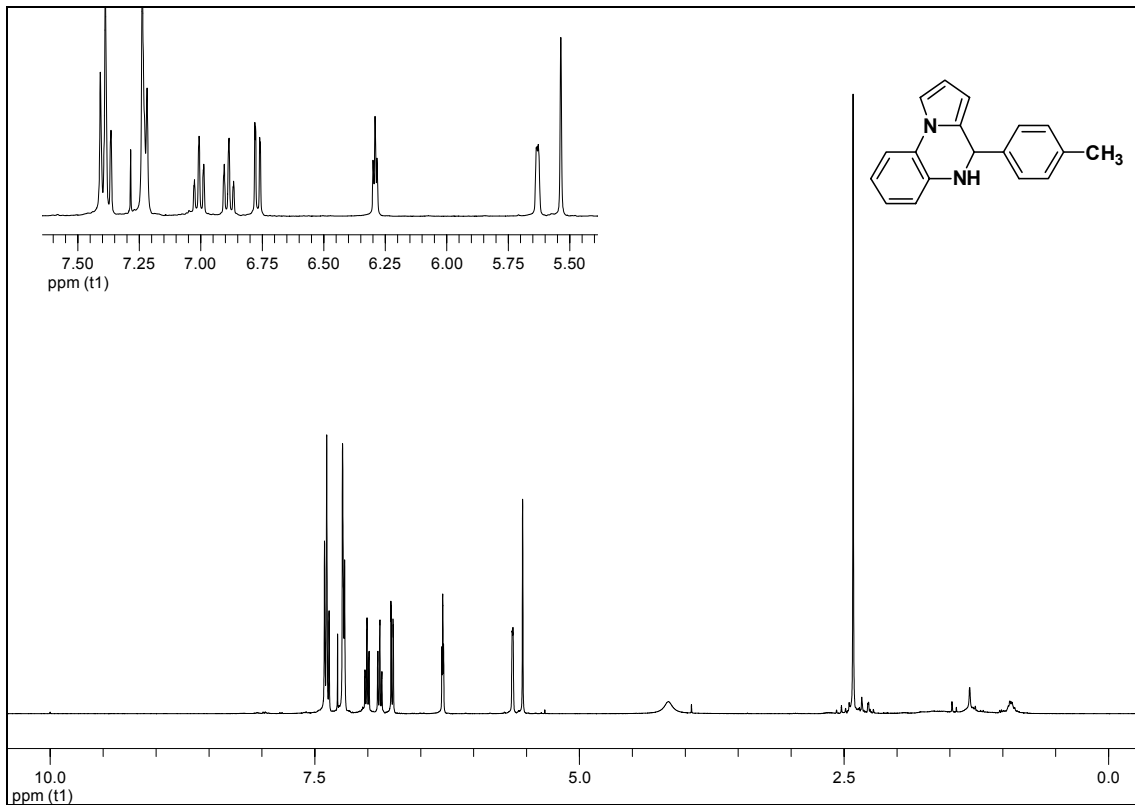
Figür 2: Bileşik **9A**'nın ^{13}C NMR spektrumu.

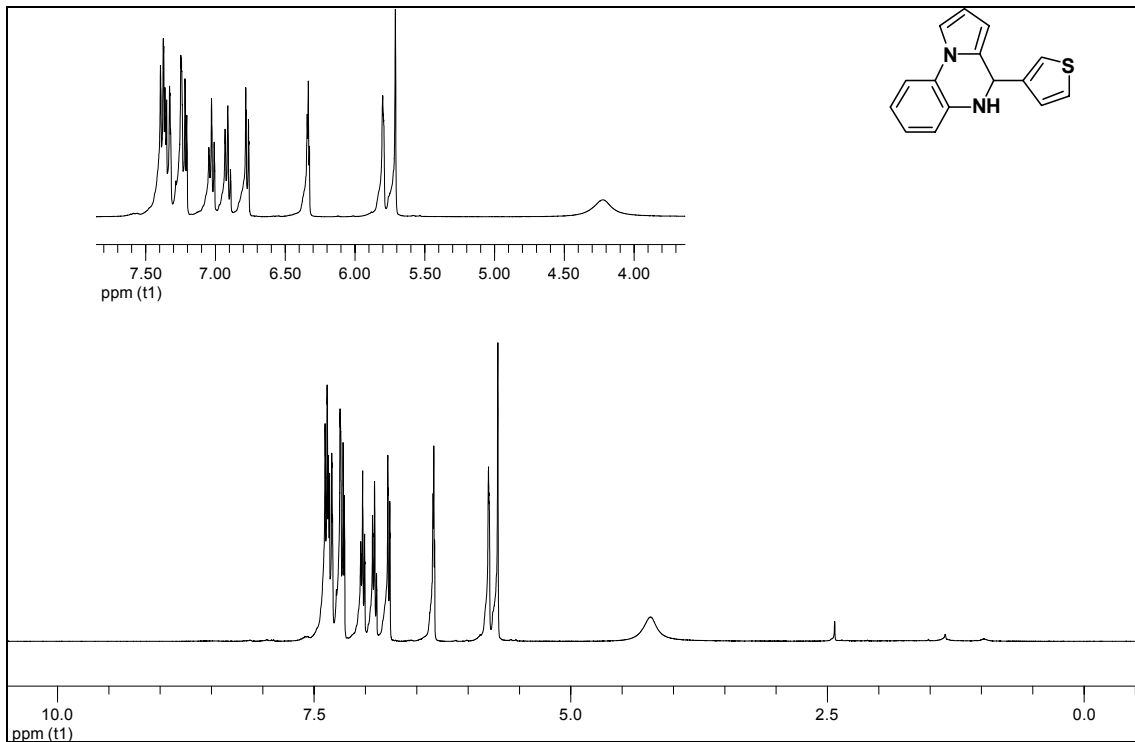


Figür 3: Bileşik **9B**'nin ¹H NMR spektrumu.

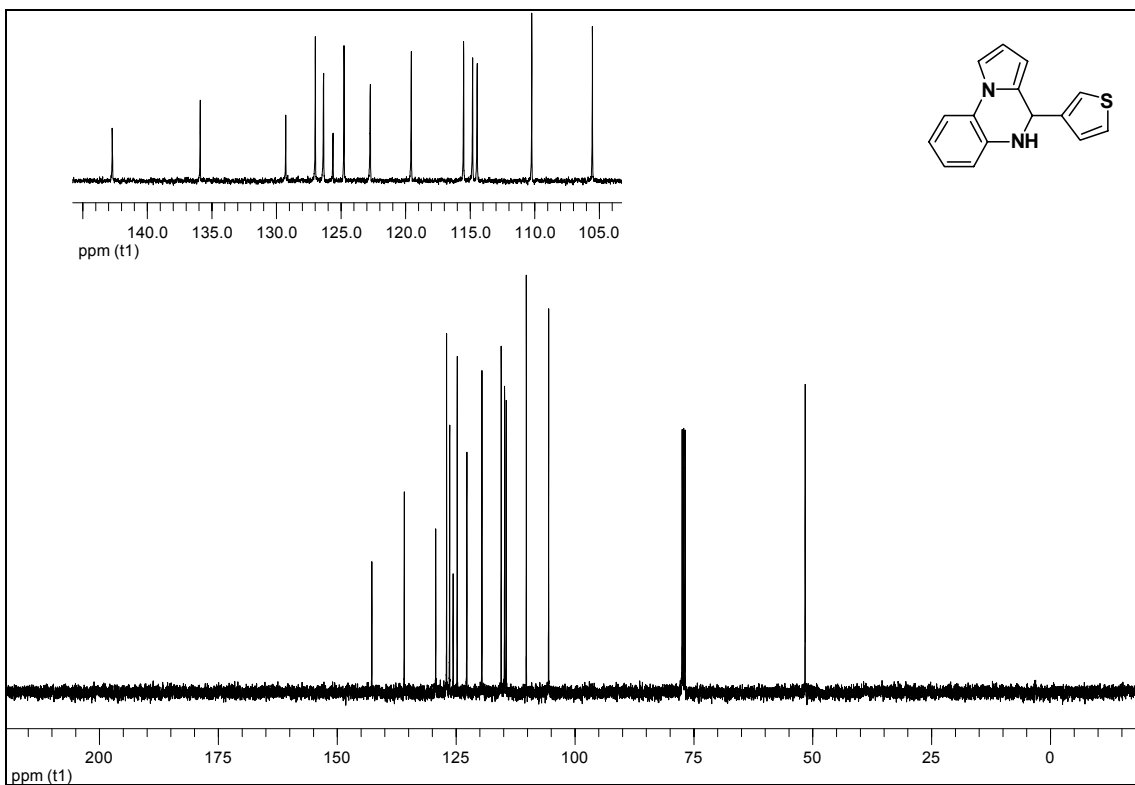


Figür 4: Bileşik **9B**'nin ¹³C NMR spektrumu.

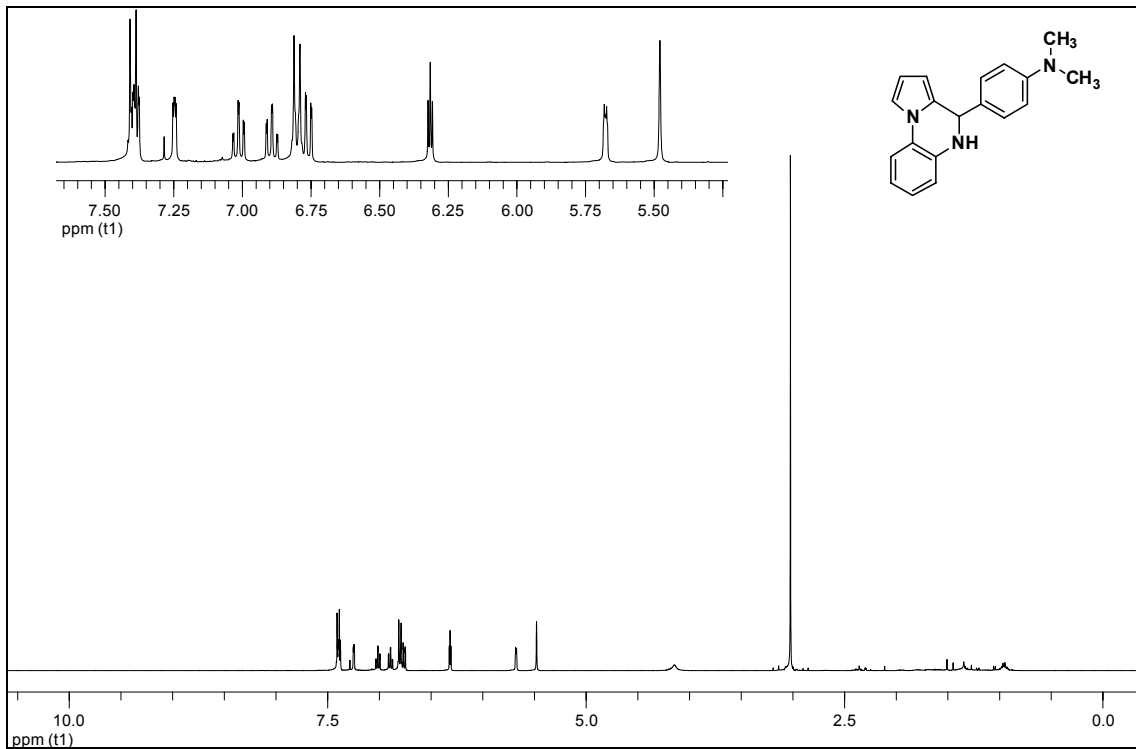




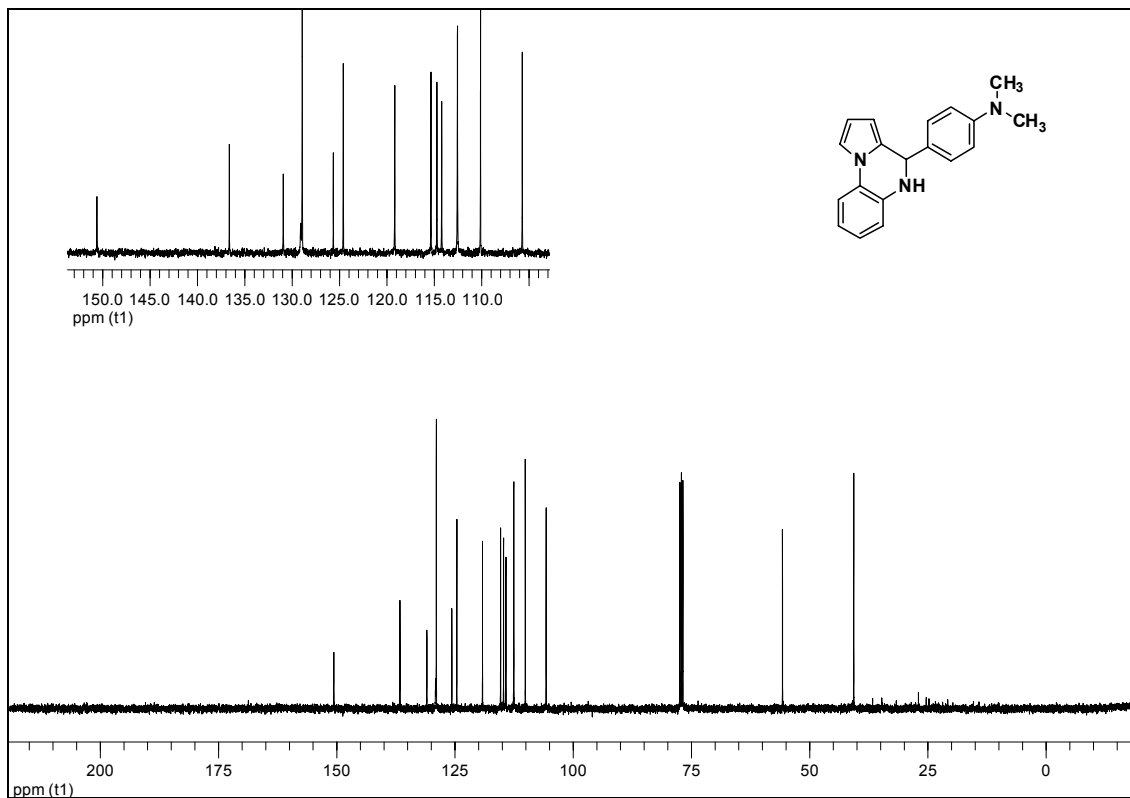
Figür 7: Bileşik 9D'nin ¹H NMR spektrumu.



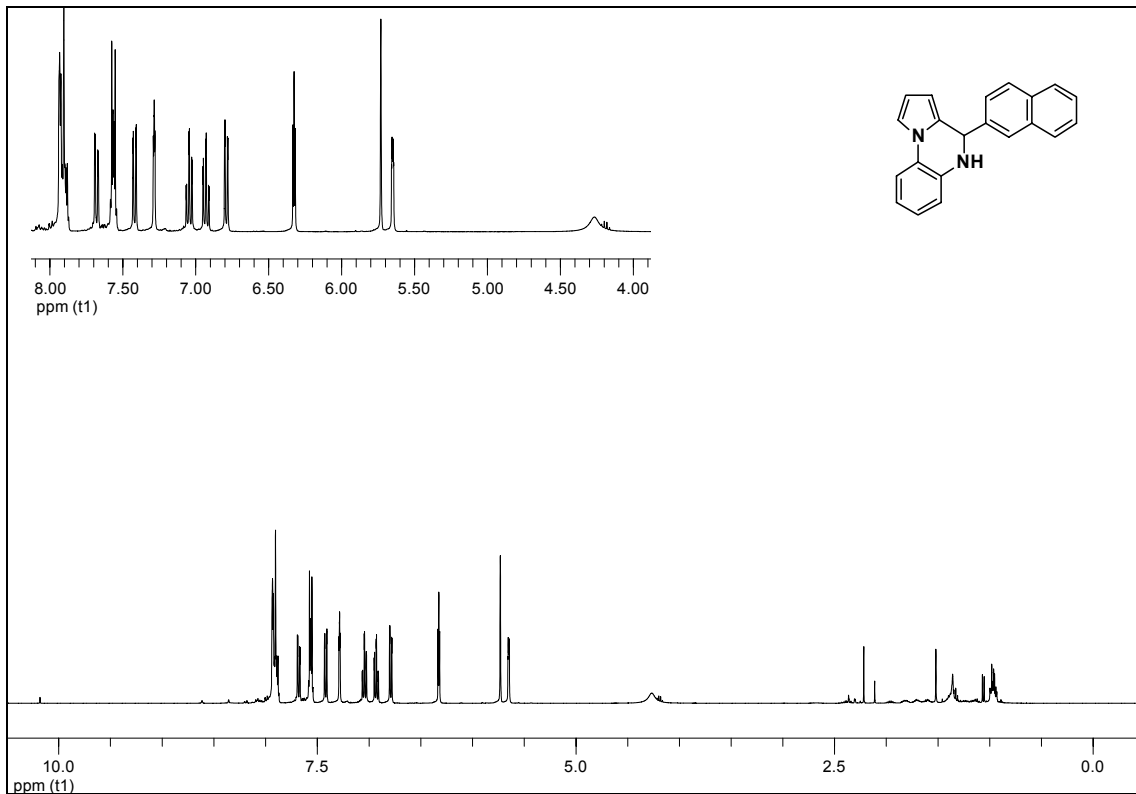
Figür 8: Bileşik 9D'nin ¹³C NMR spektrumu.



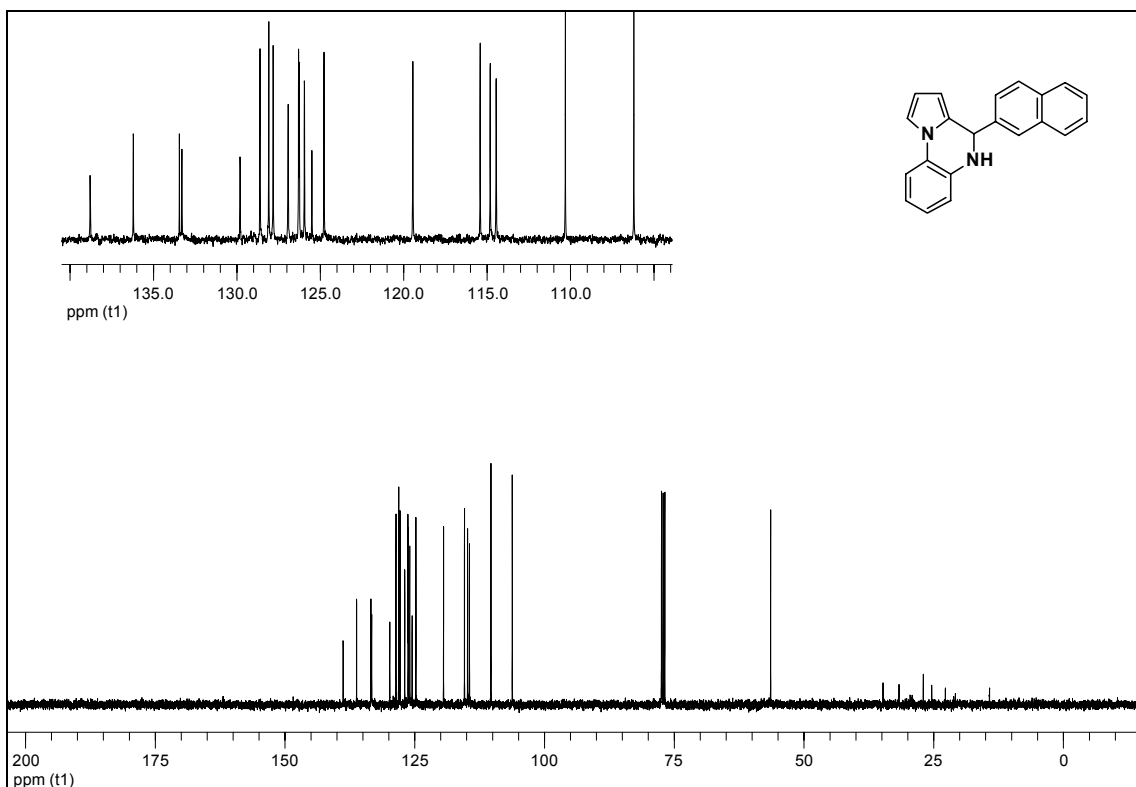
Figür 9: Bileşik 9E'nin ¹H NMR spektrumu.



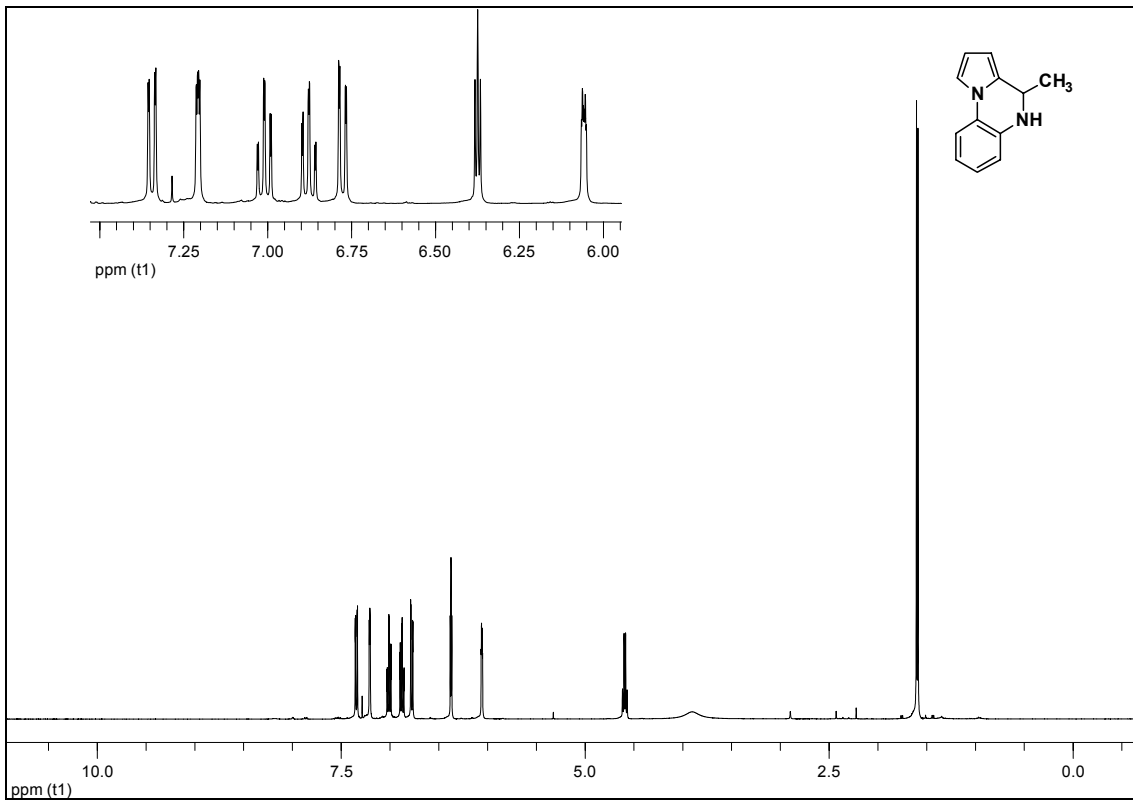
Figür 10: Bileşik 9E'nin ¹³C NMR spektrumu.



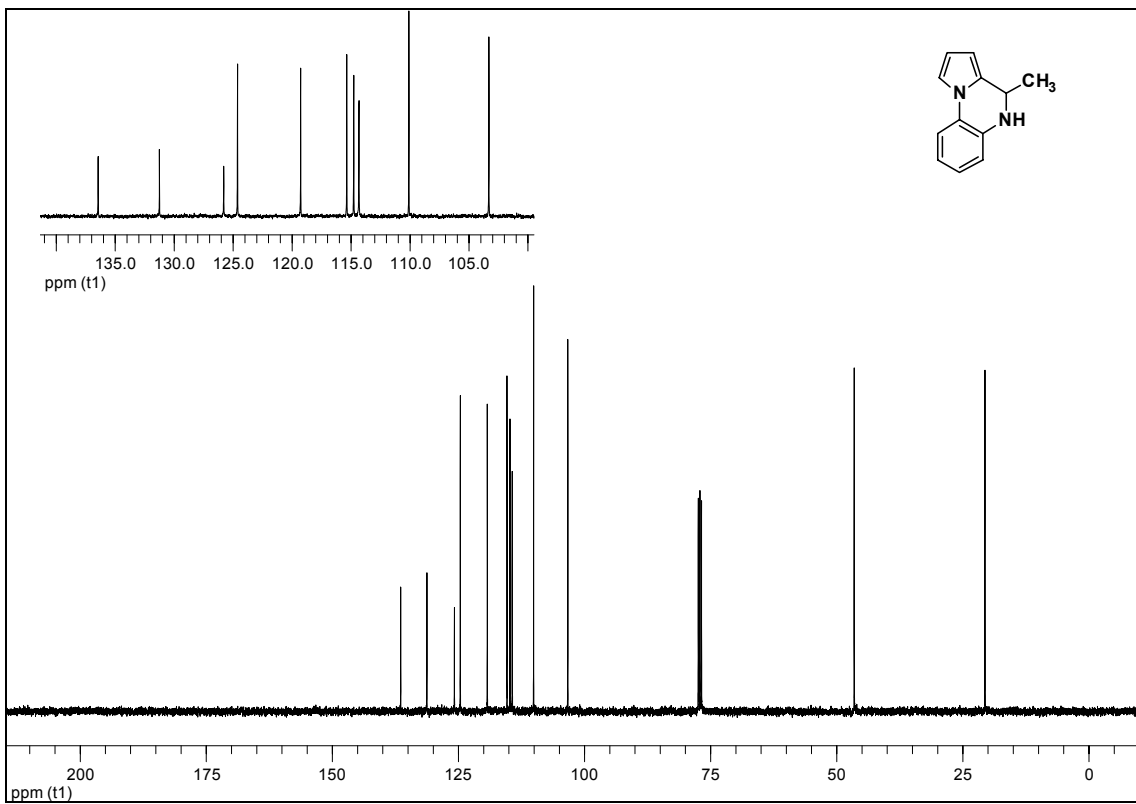
Figür 11: Bileşik 9F'nin ¹H NMR spektrumu.



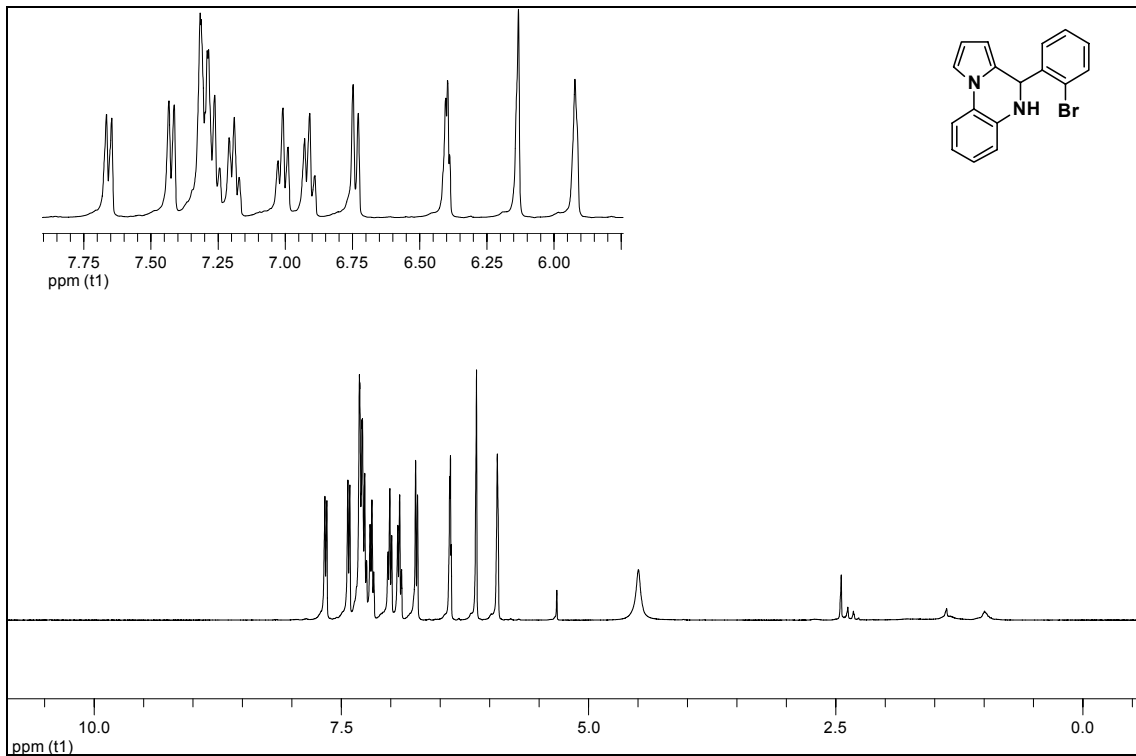
Figür 12: Bileşik 9F'nin ¹³C NMR spektrumu.



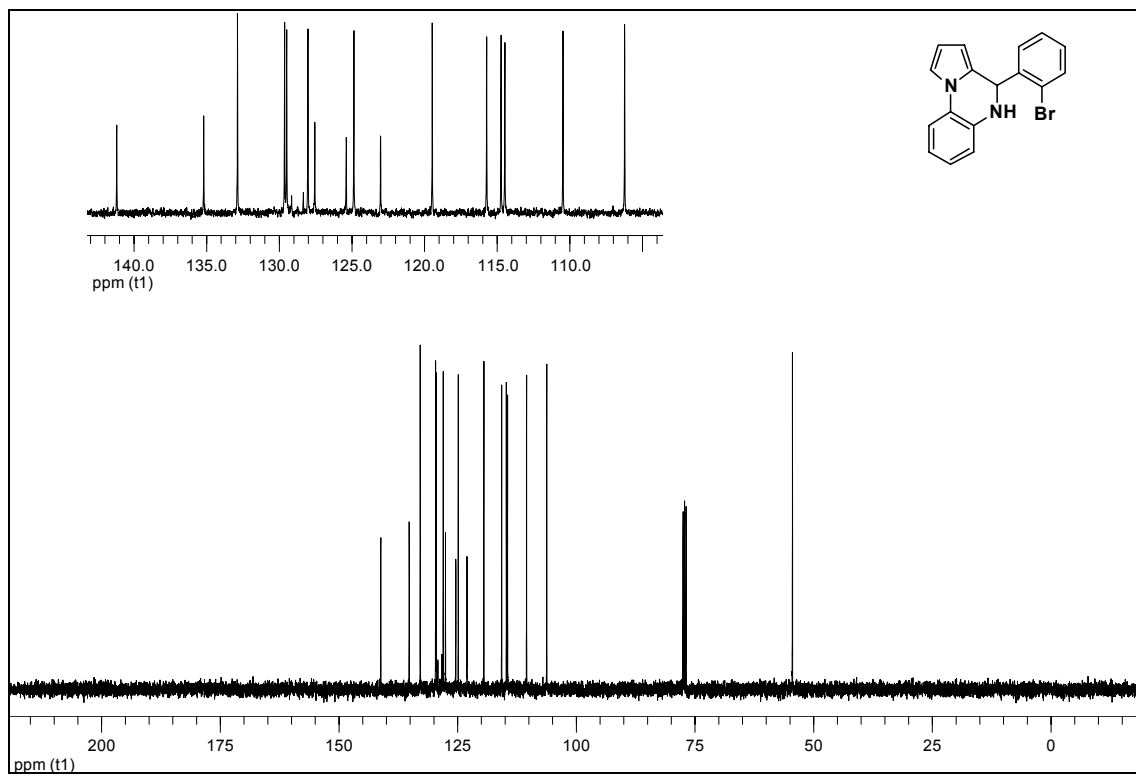
Figür 13: Bileşik 9G'nin ¹H NMR spektrumu.



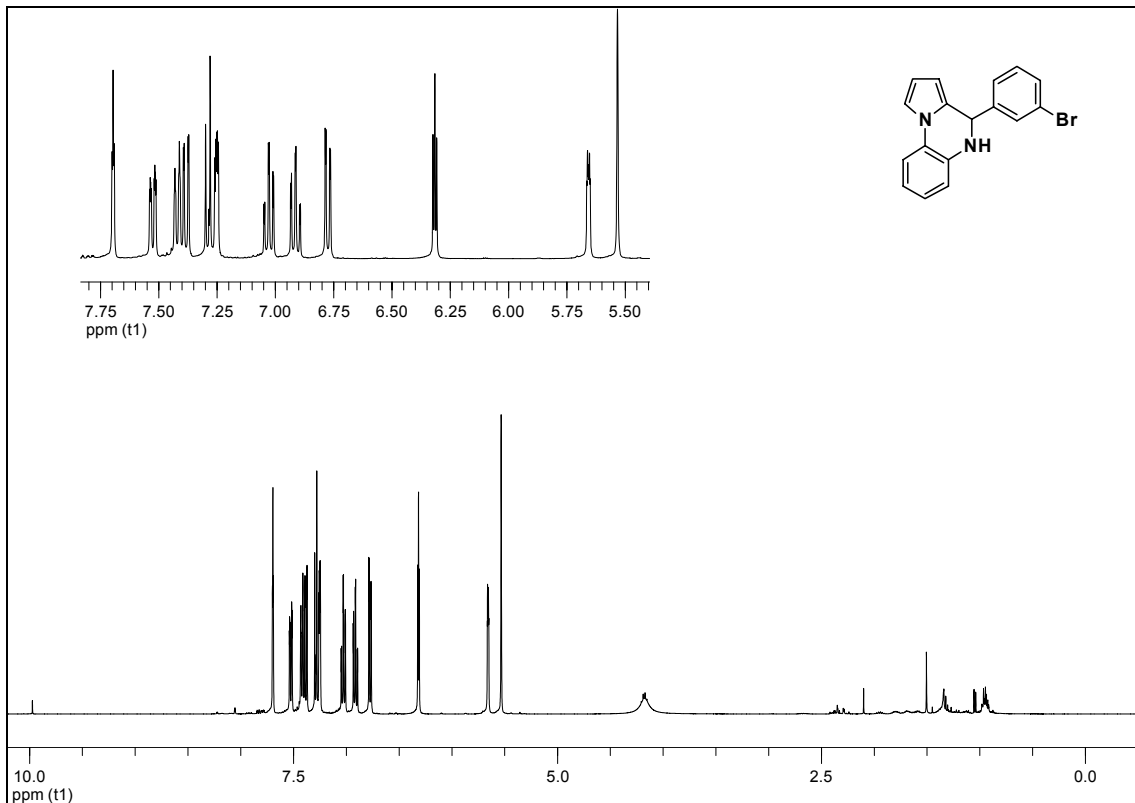
Figür 14: Bileşik 9G'nin ¹³C NMR spektrumu.



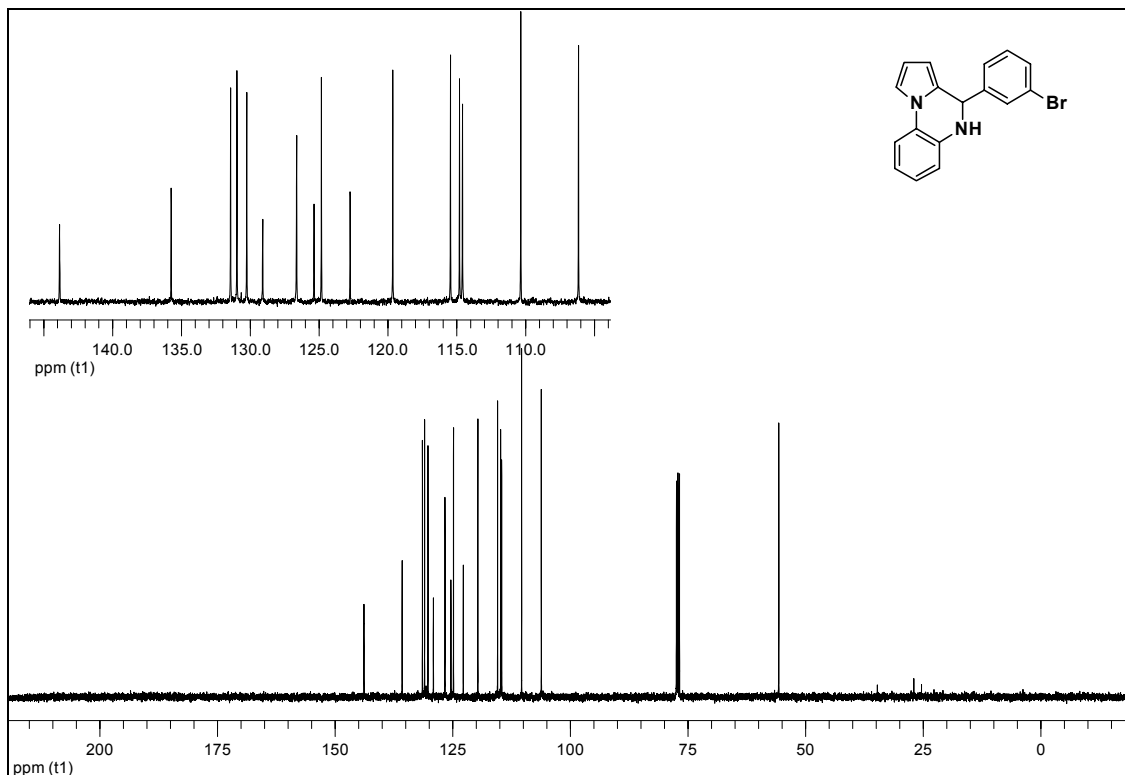
Figür 15: Bileşik 9H'nin ¹H NMR spektrumu.



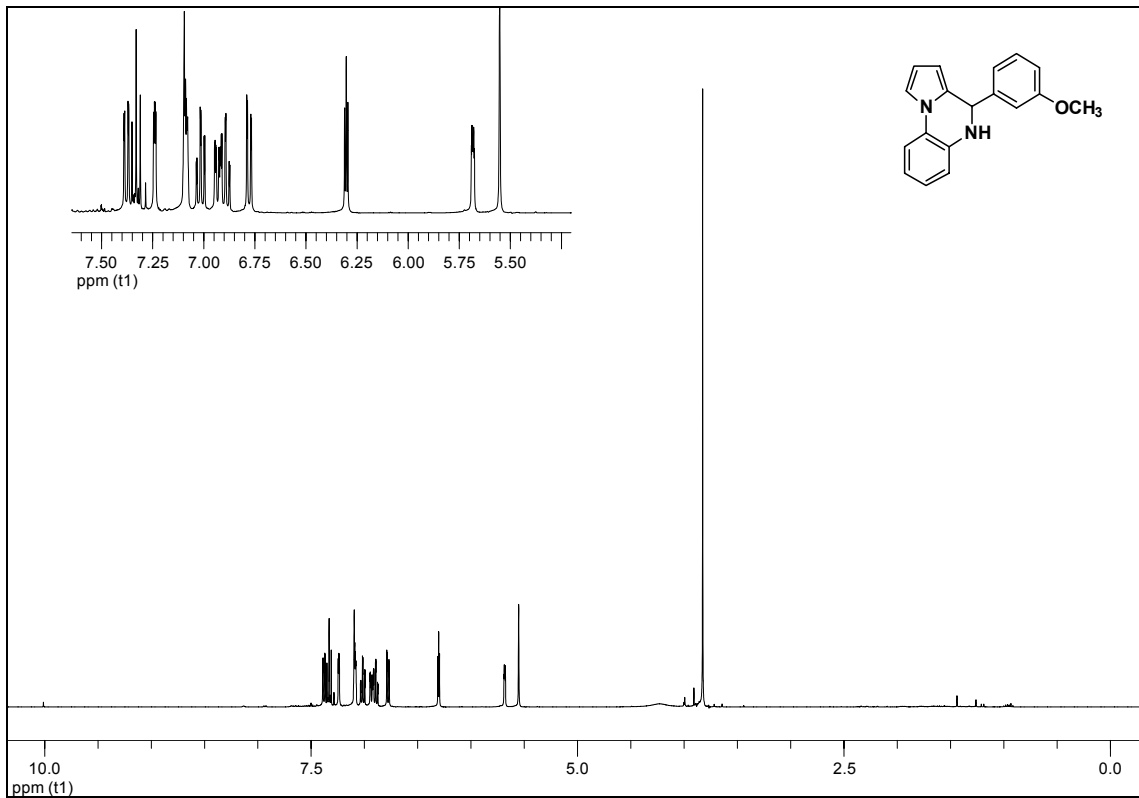
Figür 16: Bileşik 9H'nin ¹³C NMR spektrumu.



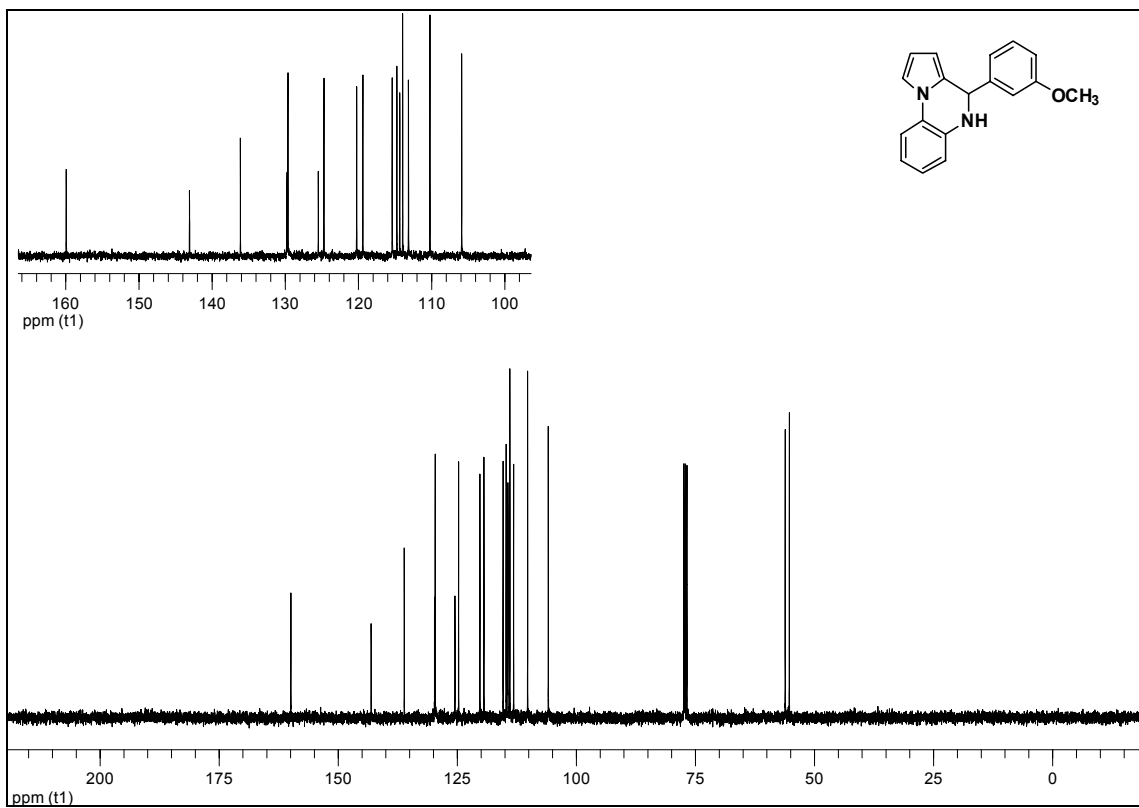
Figür 17: Bileşik 9I'nin ¹H NMR spektrumu.



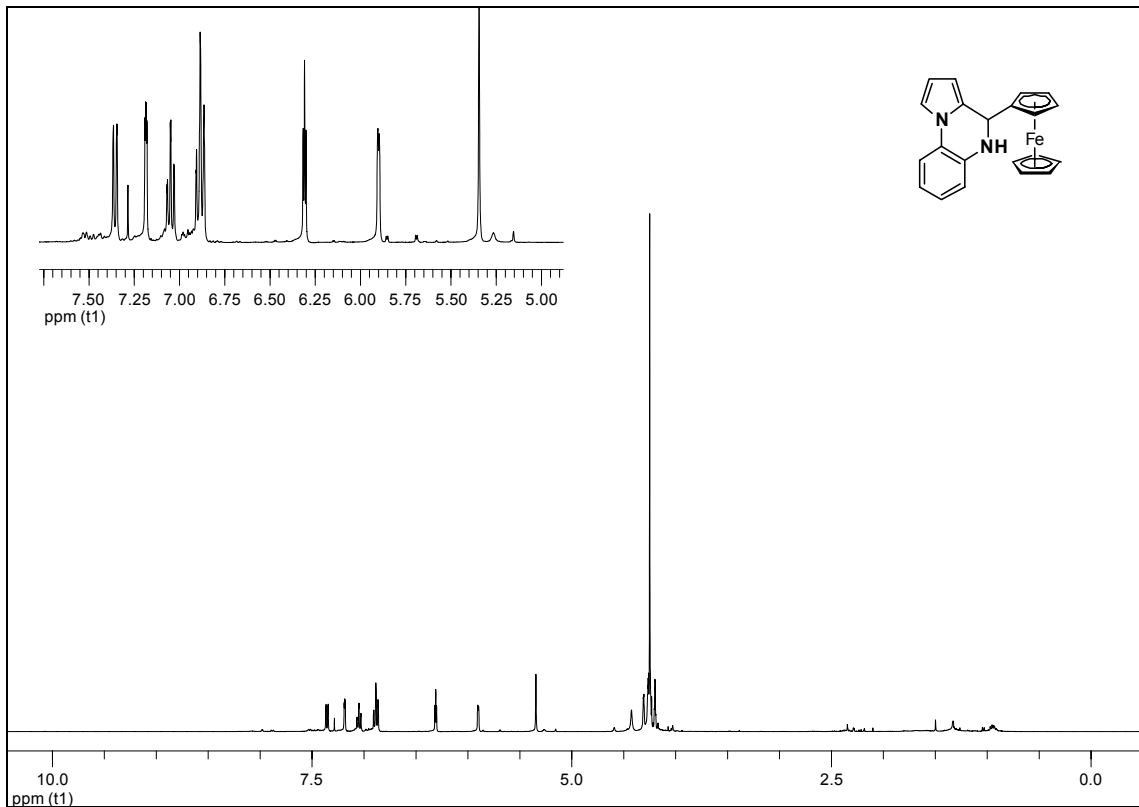
Figür 18: Bileşik 9I'nin ¹³C NMR spektrumu.



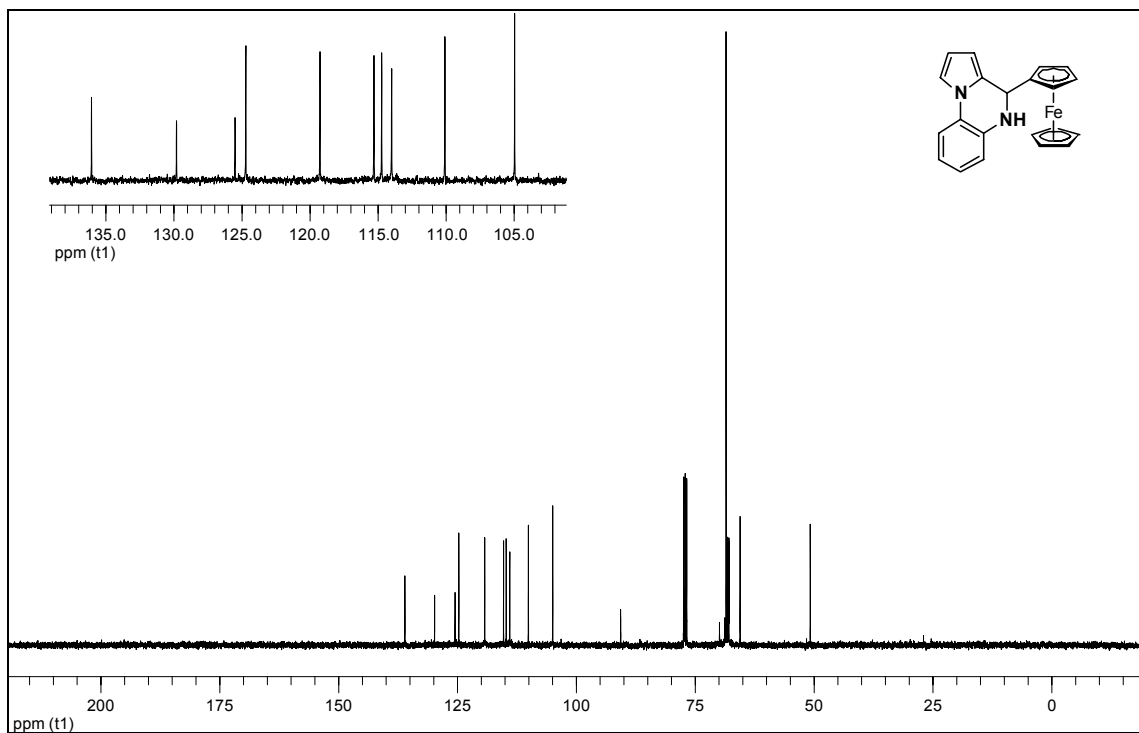
Figür 19: Bileşik 9J'nin ^1H NMR spektrumu.



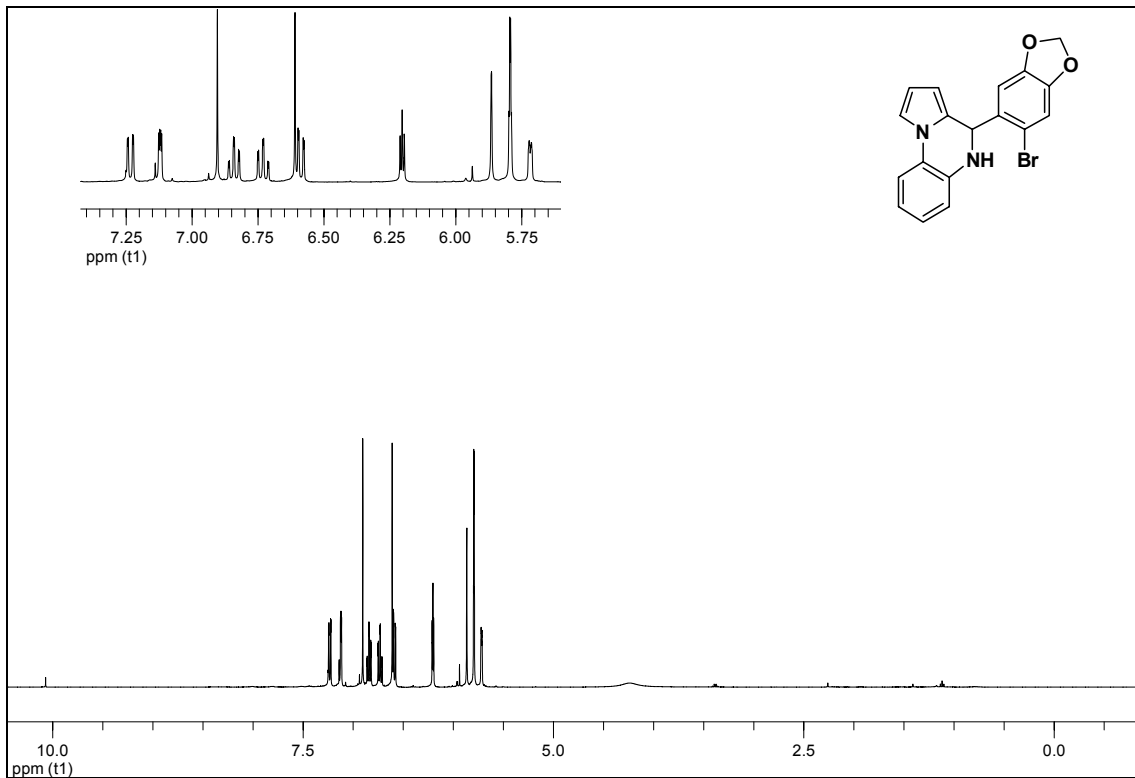
Figür 20: Bileşik 9J'nin ^{13}C NMR spektrumu.



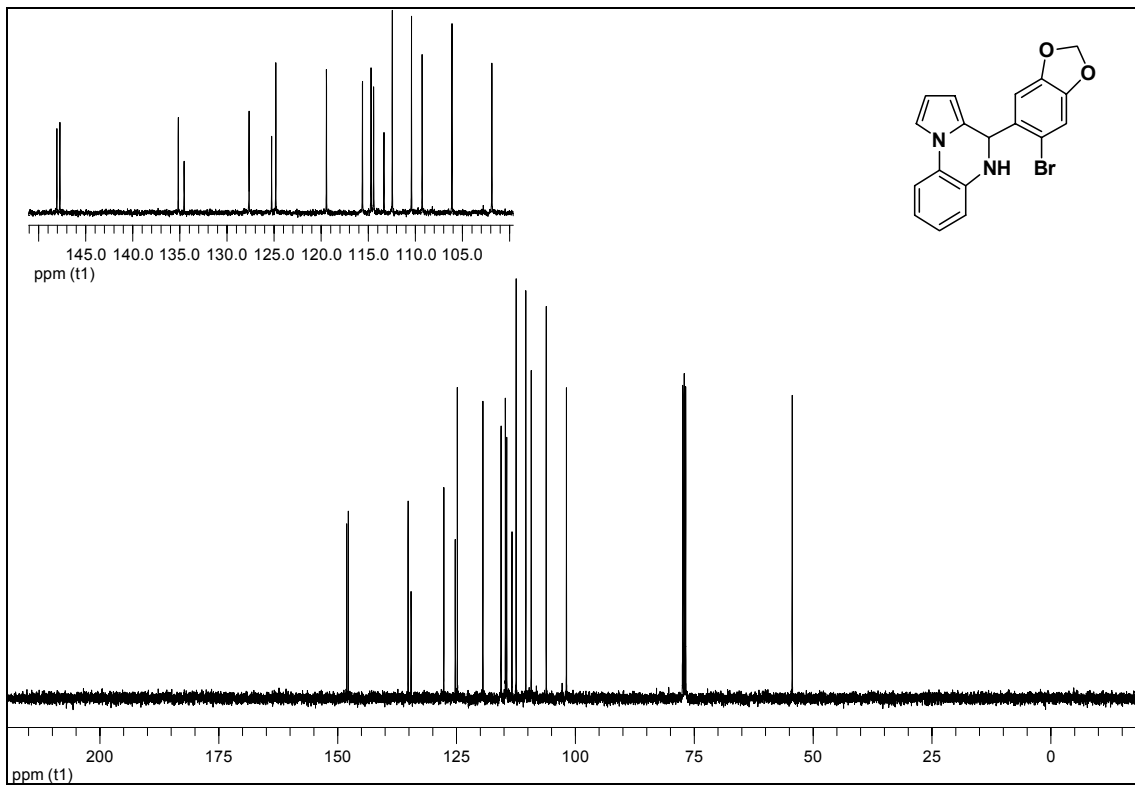
Figür 21: Bileşik 9K'nın ^1H NMR spektrumu.



Figür 22: Bileşik 9K'nın ^{13}C NMR spektrumu.



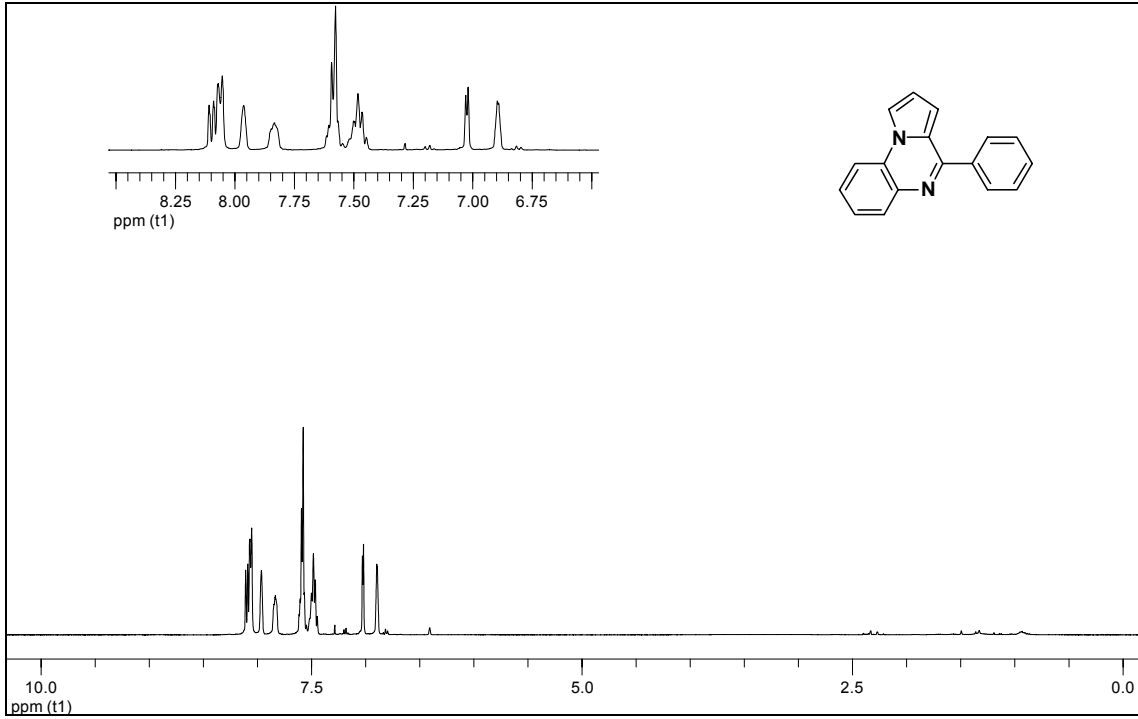
Figür 23: Bileşik 9L'nin ¹H NMR spektrumu.



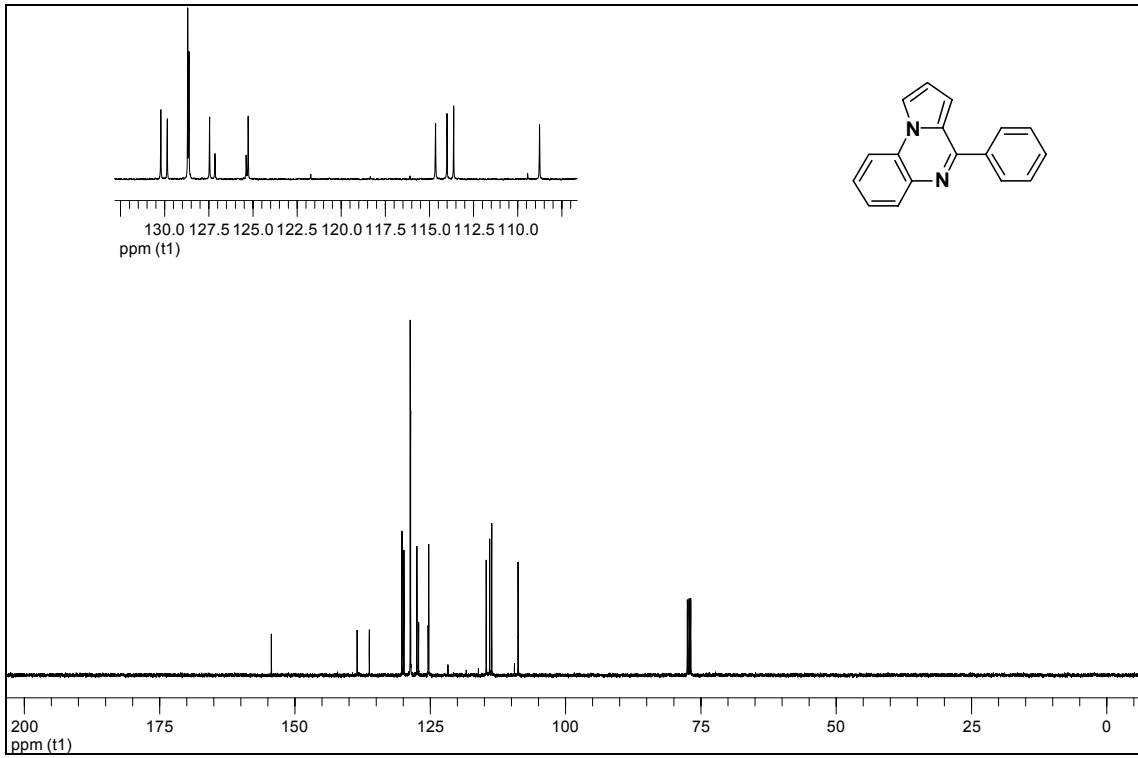
Figür 24: Bileşik 9L'nin ¹³C NMR spektrumu.

EK 12

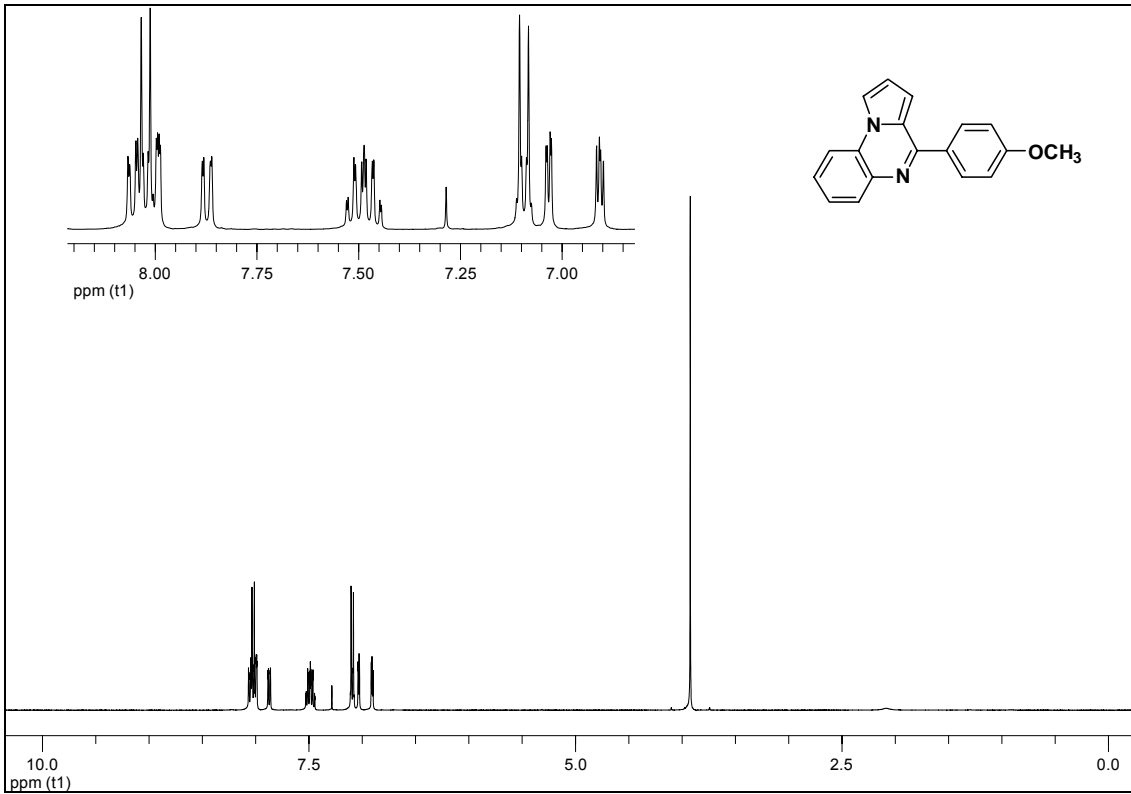
Pyrolo[1,2-a]quinoxaline **10** türevlerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



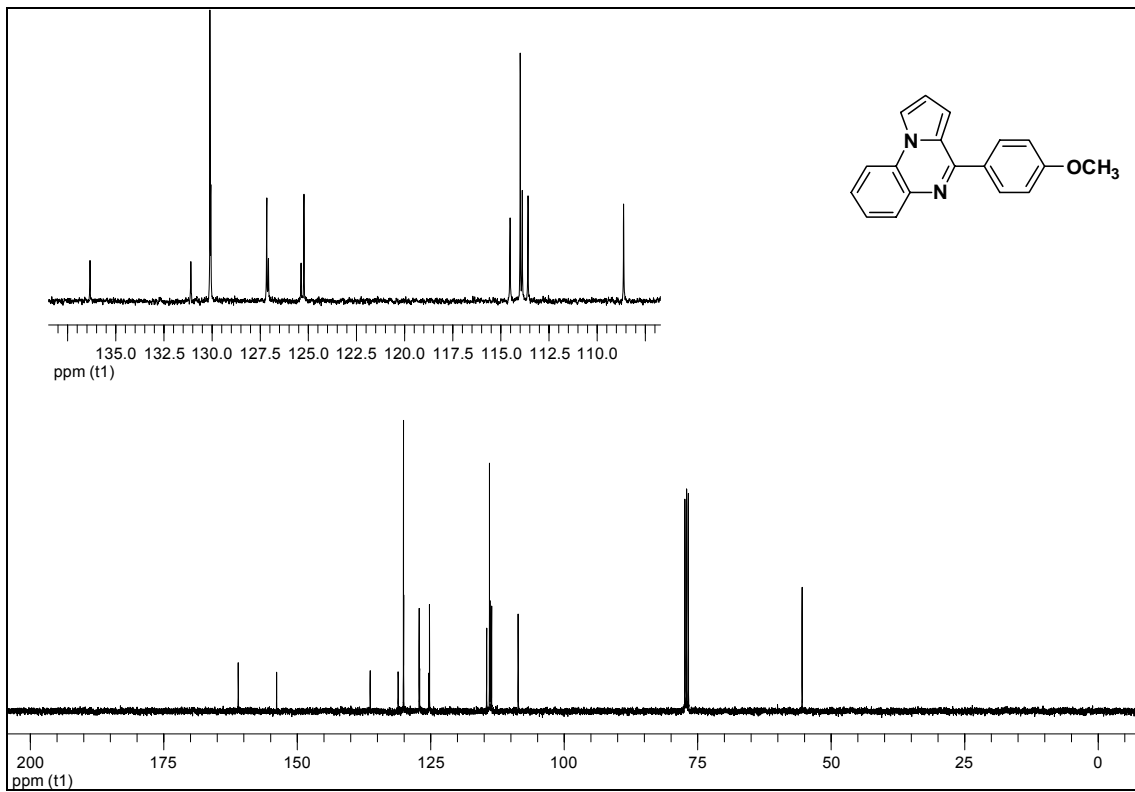
Figür 25: Bileşik **10A**'nın ^1H NMR spektrumu.



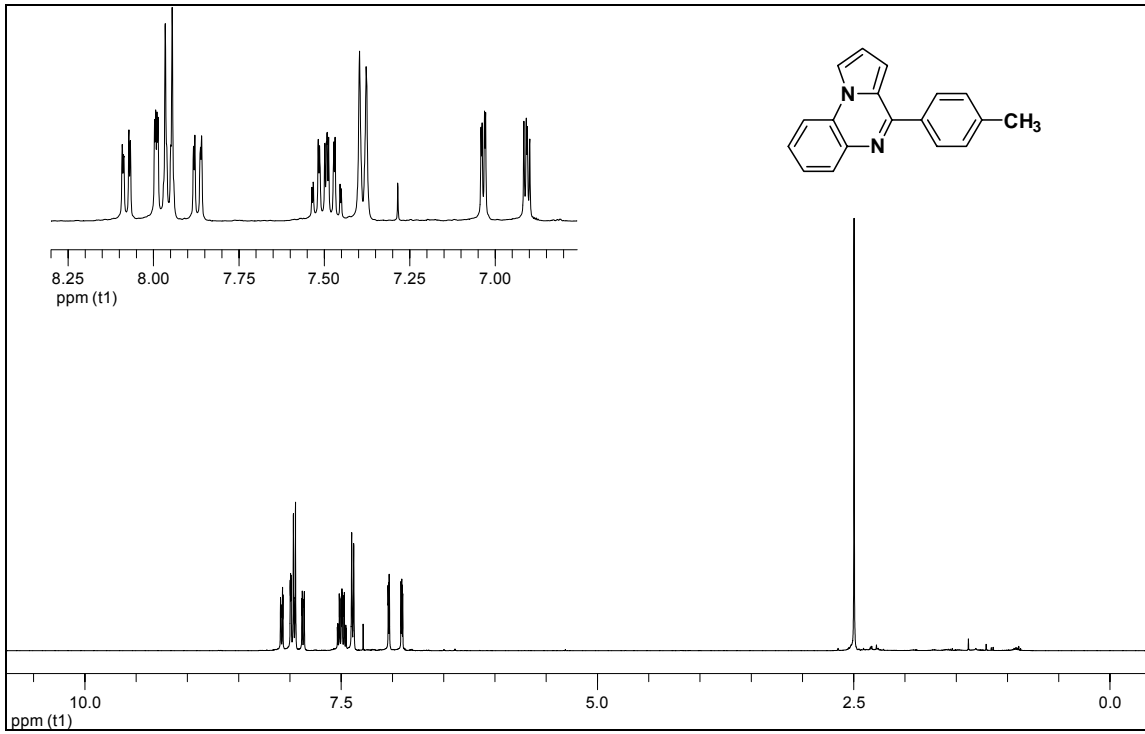
Figür 26: Bileşik **10A**'nın ^{13}C NMR spektrumu.



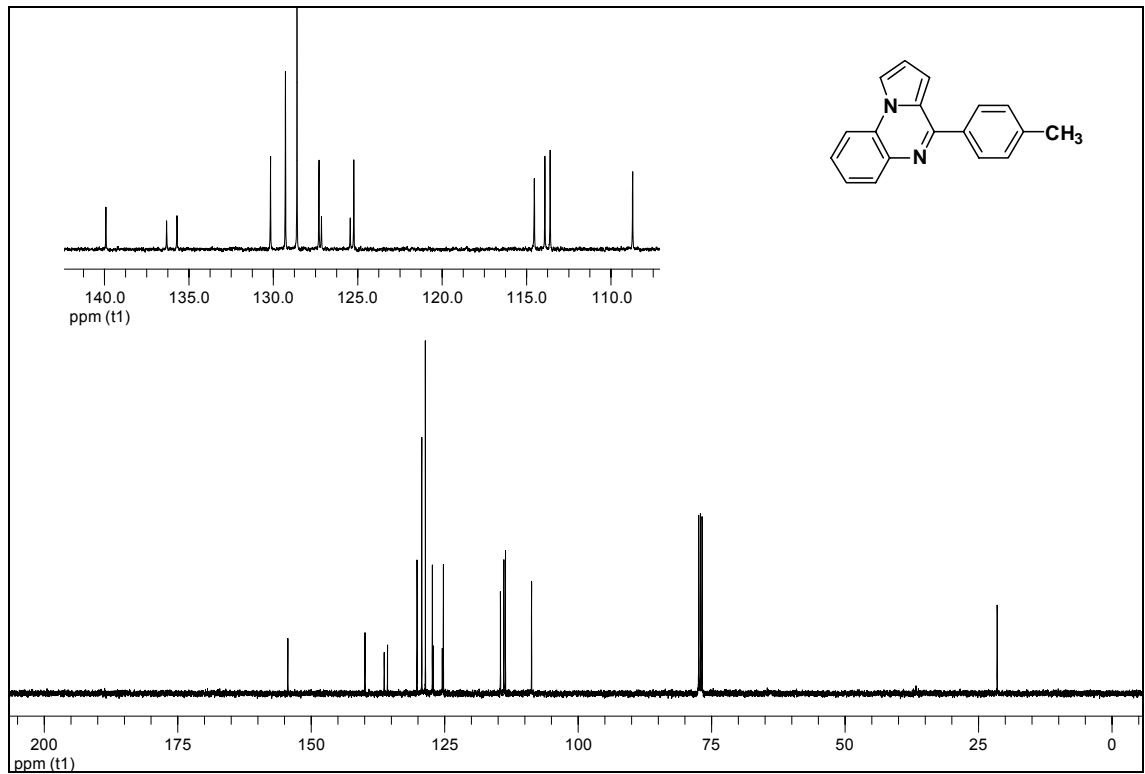
Figür 27: Bileşik 10B'nin ¹H NMR spektrumu.



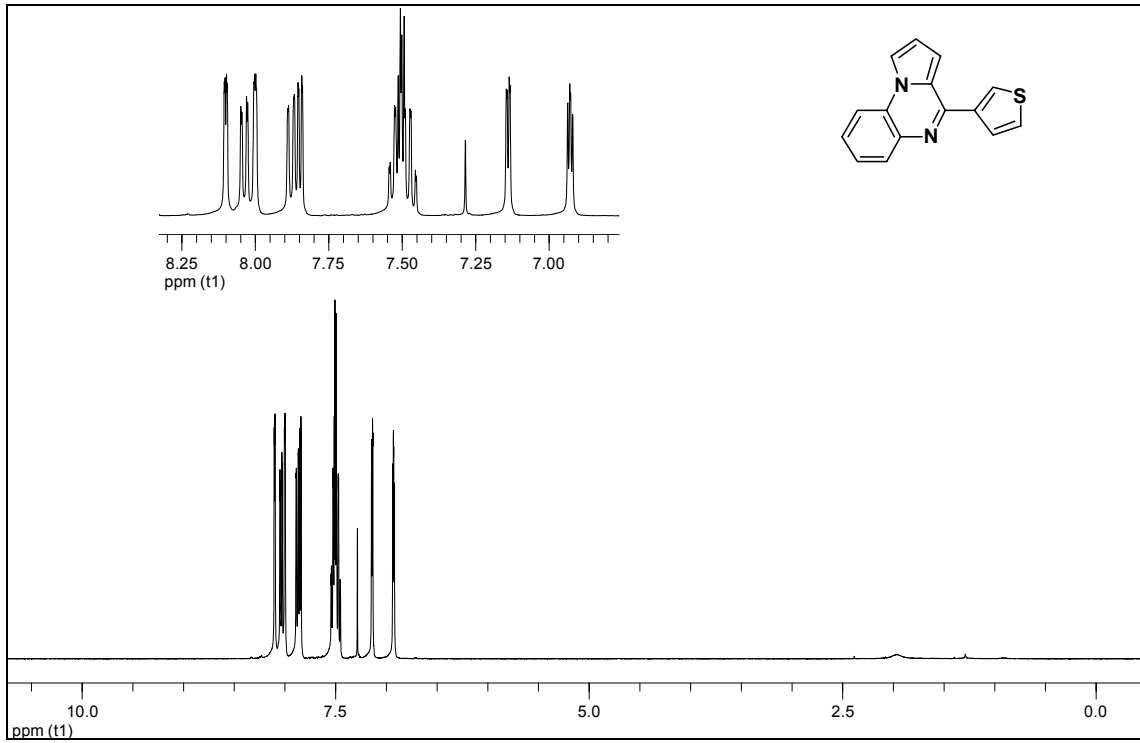
Figür 28: Bileşik 10B'nin ¹³C NMR spektrumu.



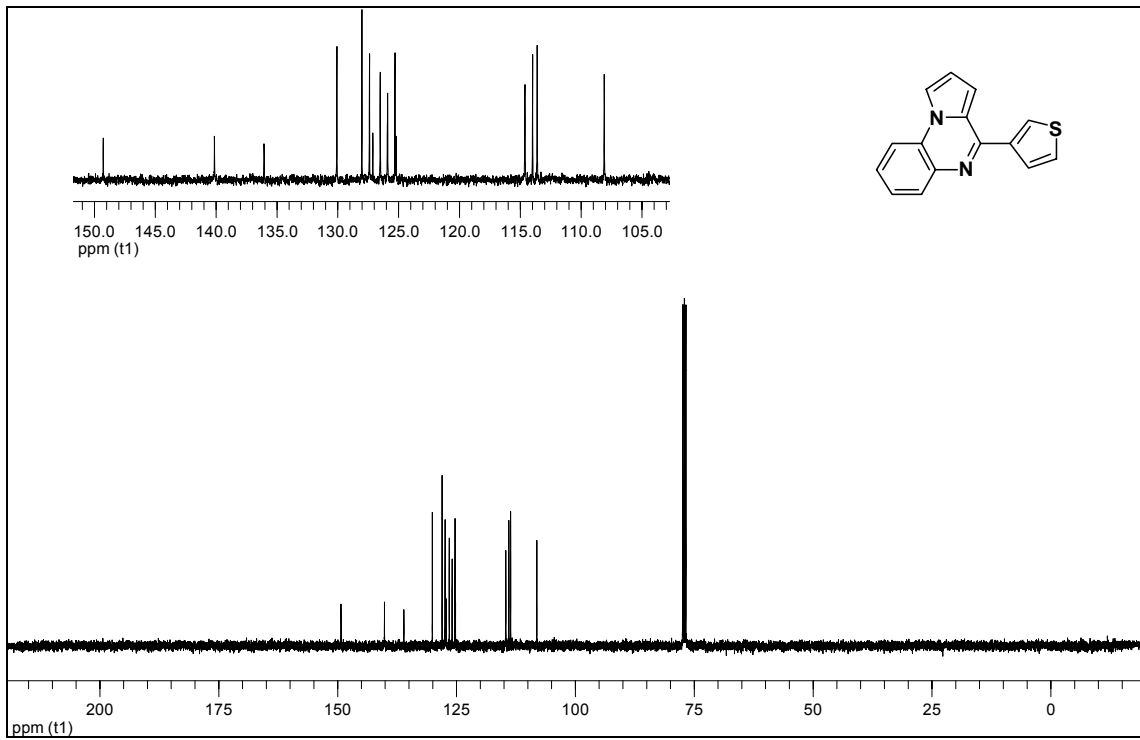
Figür 29: Bileşik 10C'nin ¹H NMR spektrumu.



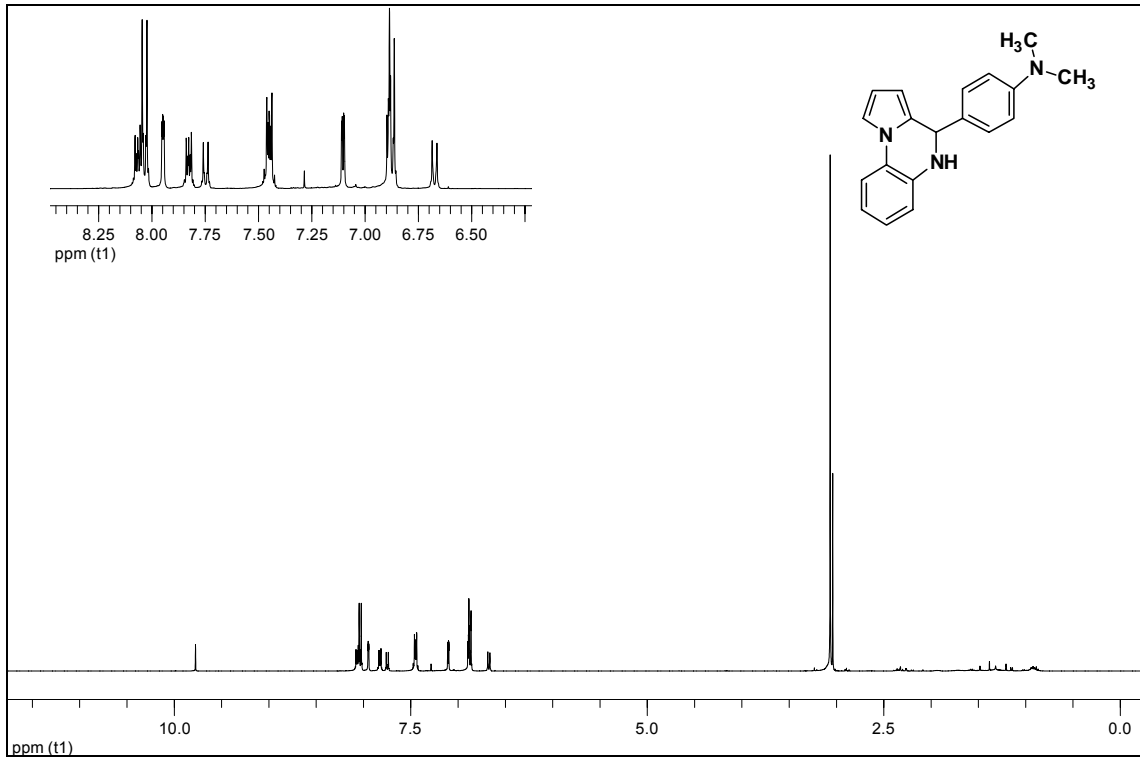
Figür 30: Bileşik 10C'nin ¹³C NMR spektrumu.



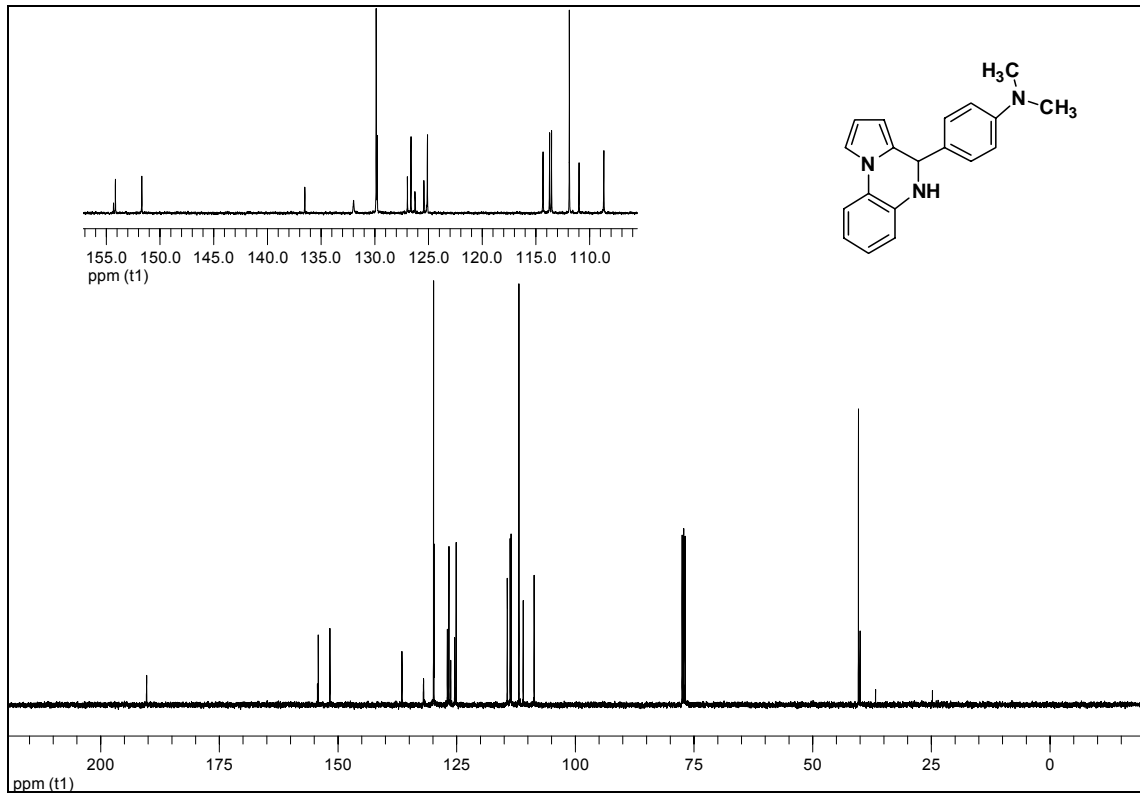
Figür 31: Bileşik 10D'nin ^1H NMR spektrumu.



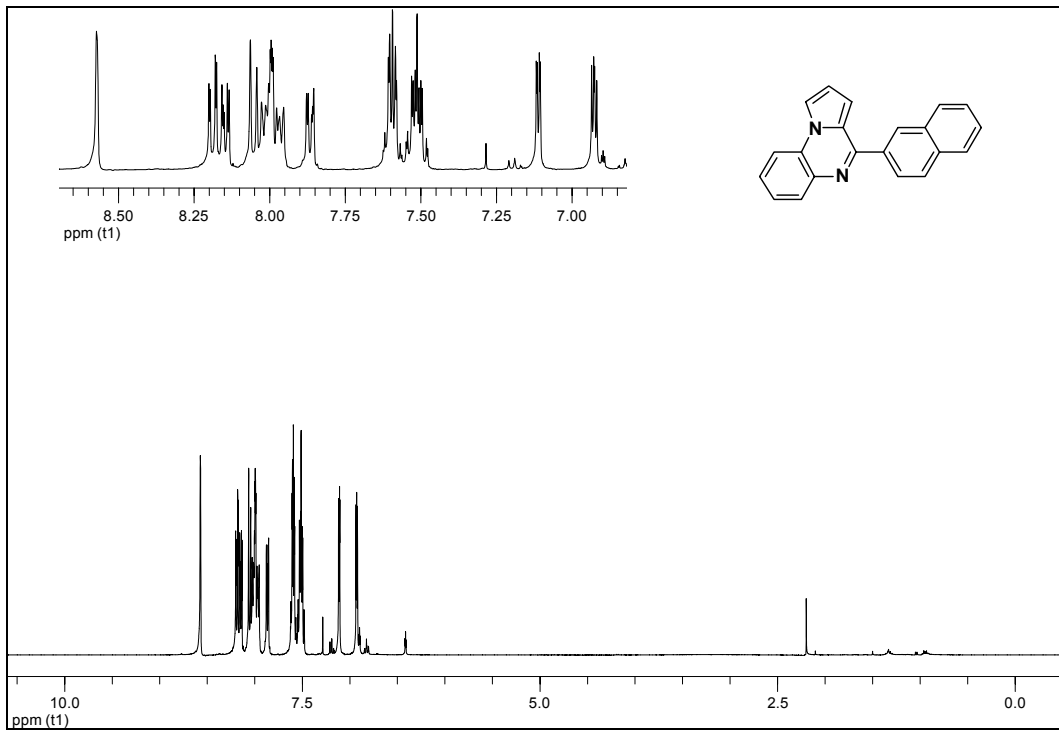
Figür 32: Bileşik 10D'nin ^{13}C NMR spektrumu.



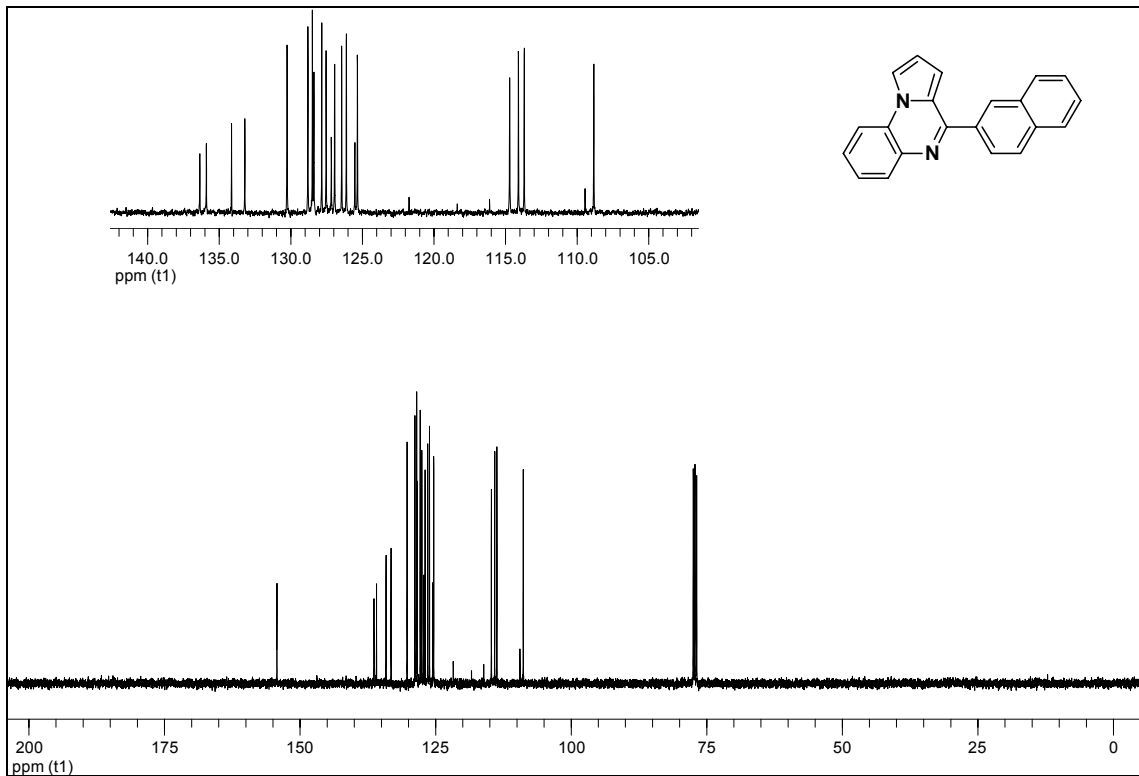
Figür 33: Bileşik 10E'nin ^1H NMR spektrumu (*N,N*-Dimetilbenzaldehit ile karışım).



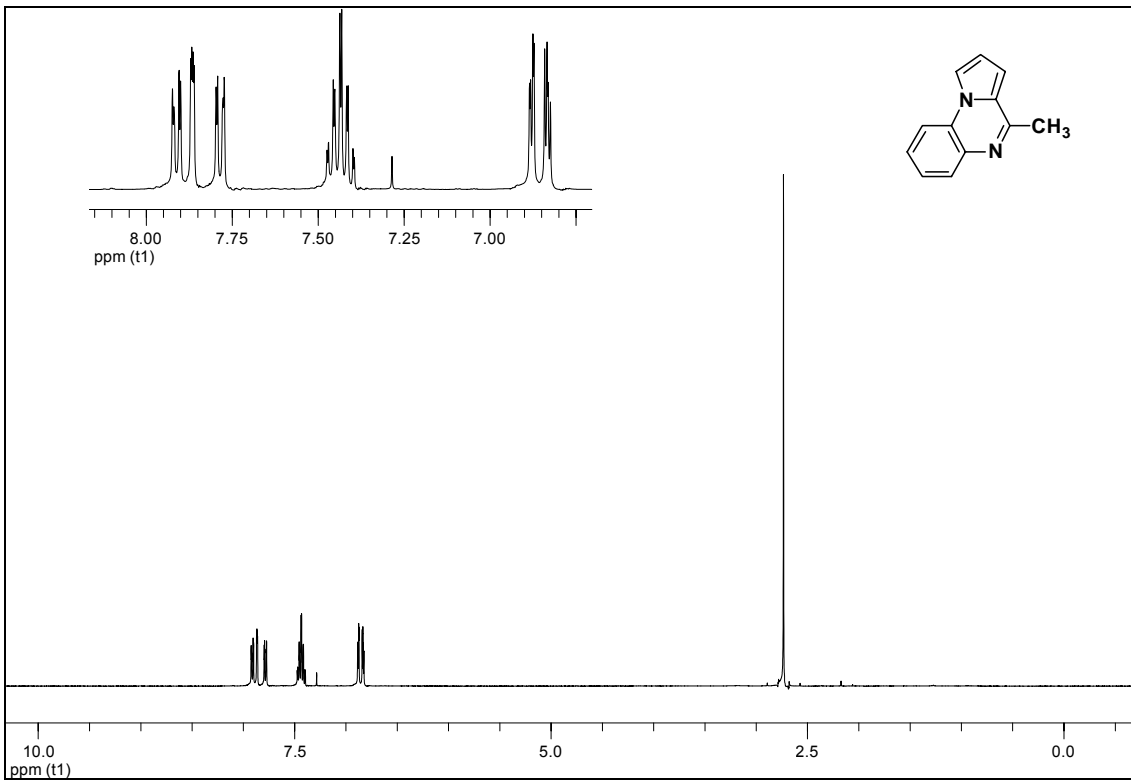
Figür 34: Bileşik 10E'nin ^{13}C NMR spektrumu (*N,N*-Dimetilbenzaldehit ile karışım).



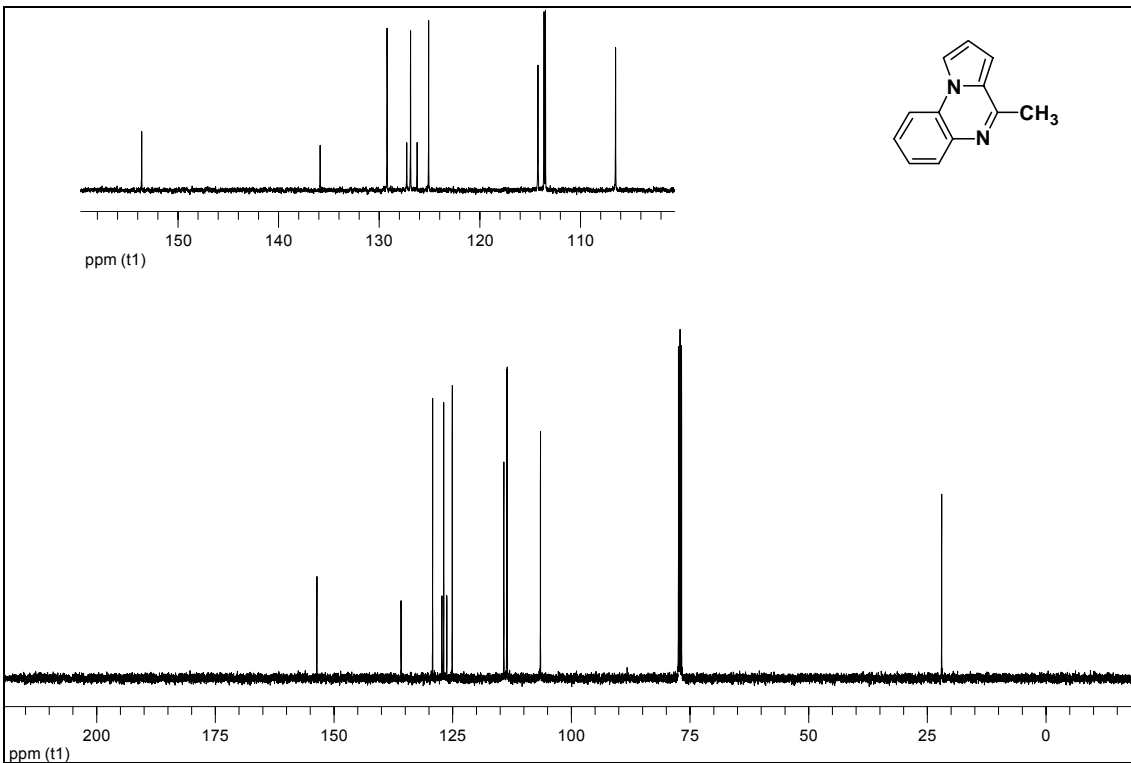
Figür 35: Bileşik 10F'nin ^1H NMR spektrumu.



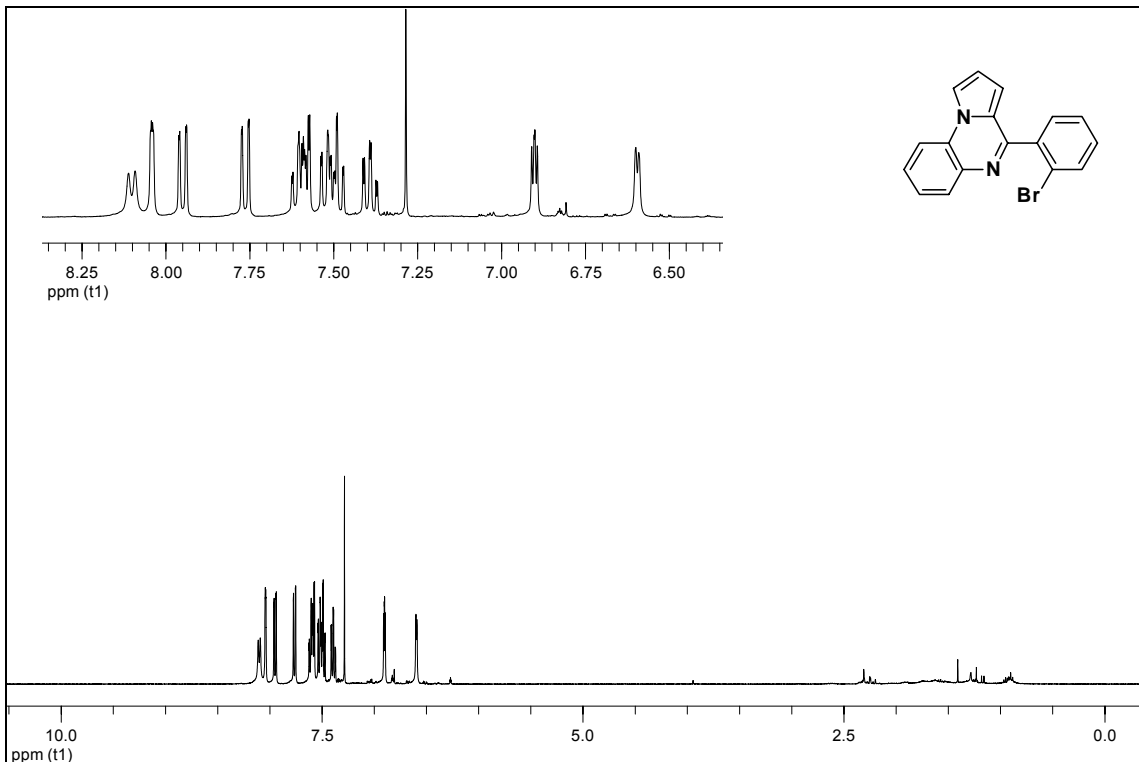
Figür 36: Bileşik 10F'nin ^{13}C NMR spektrumu.



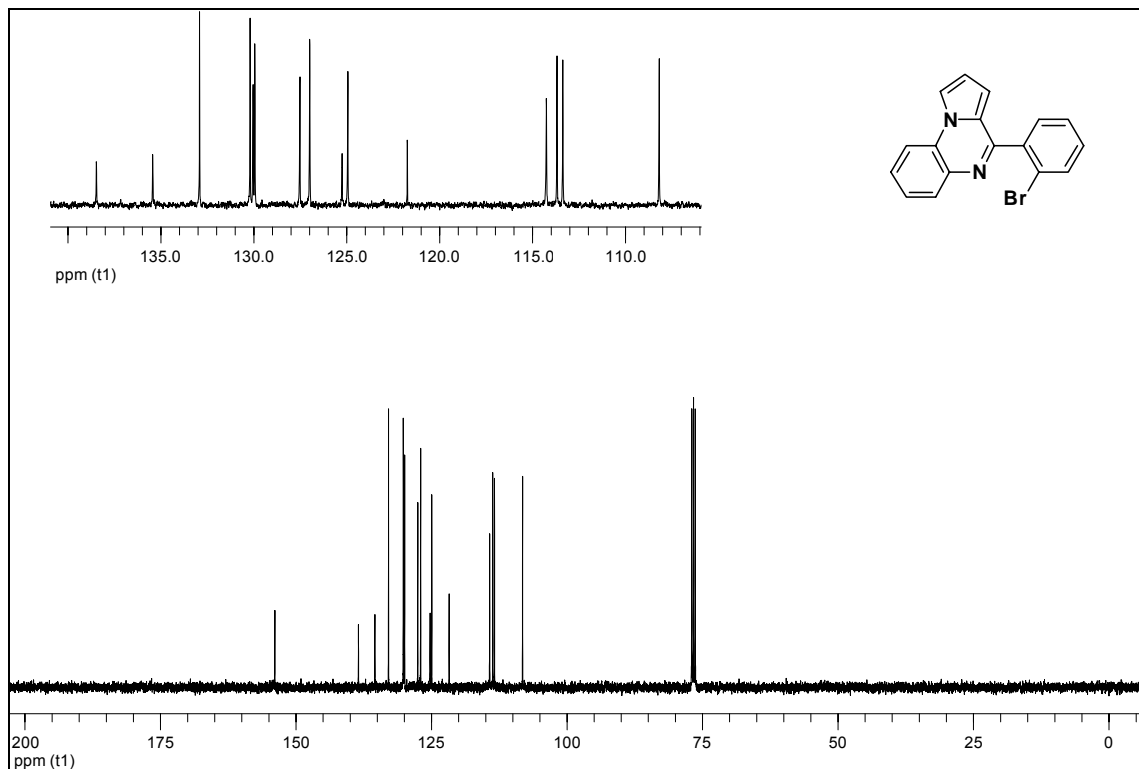
Figür 37: Bileşik 10G'nin ¹H NMR spektrumu.



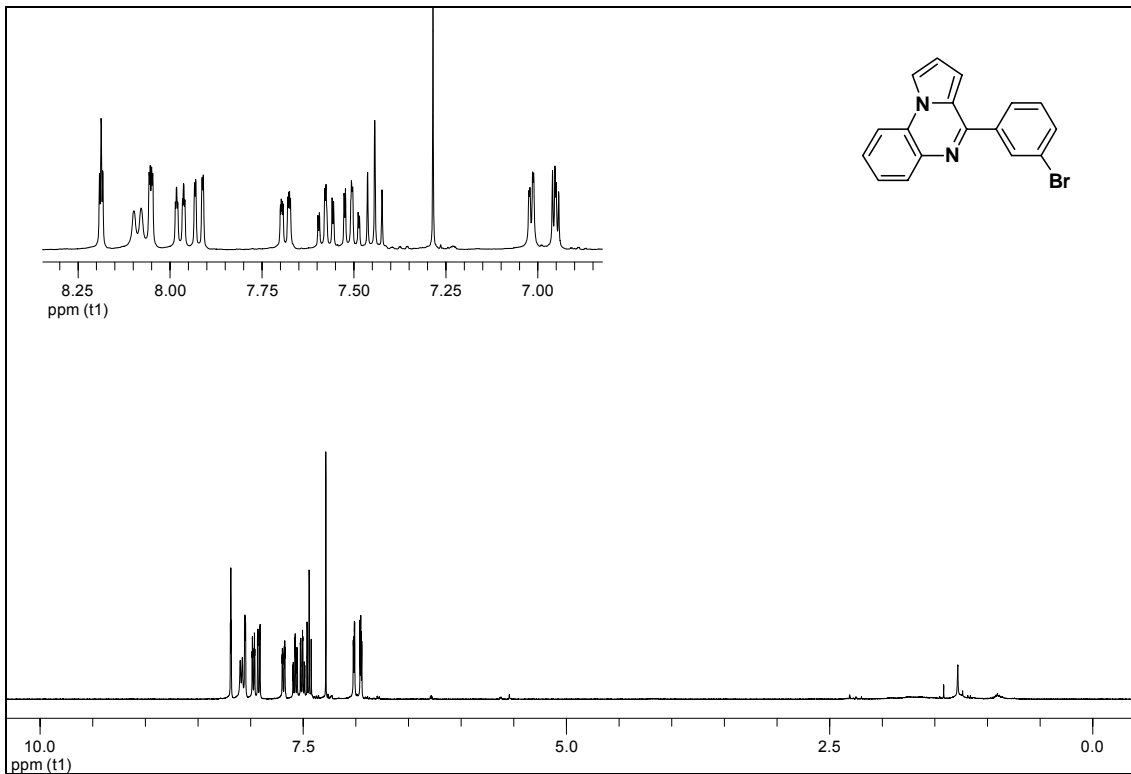
Figür 38: Bileşik 10G'nin ¹³C NMR spektrumu.



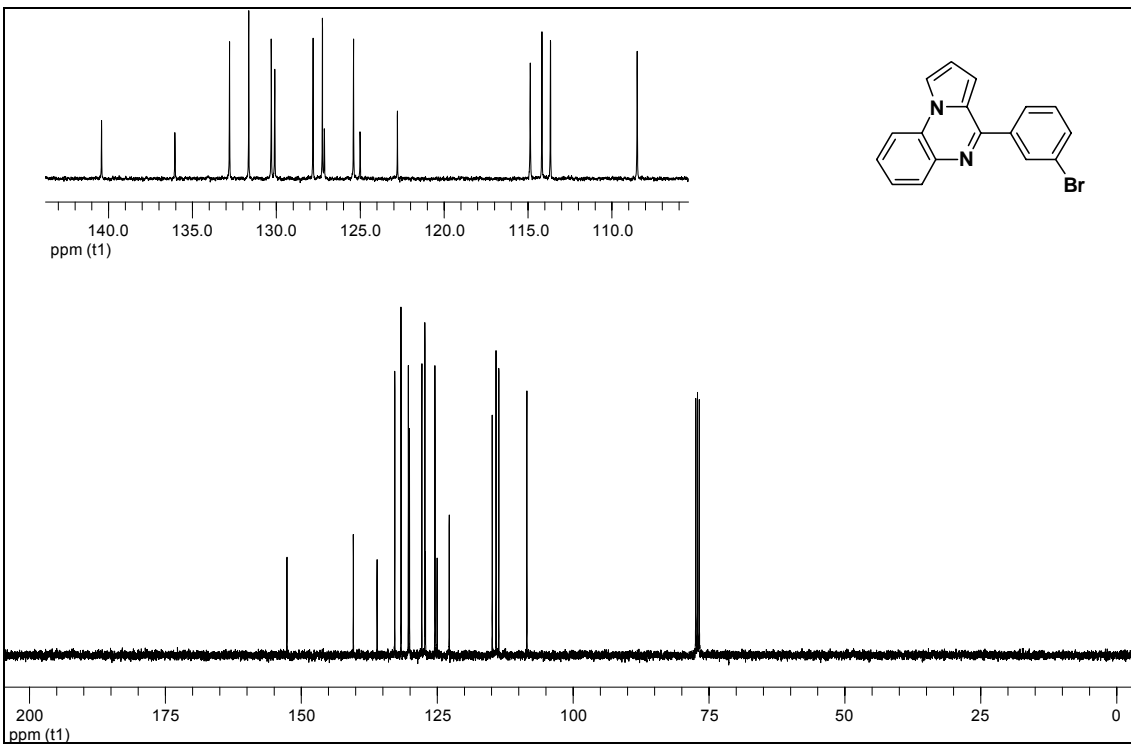
Figür 39: Bileşik 10H'nin ¹H NMR spektrumu.



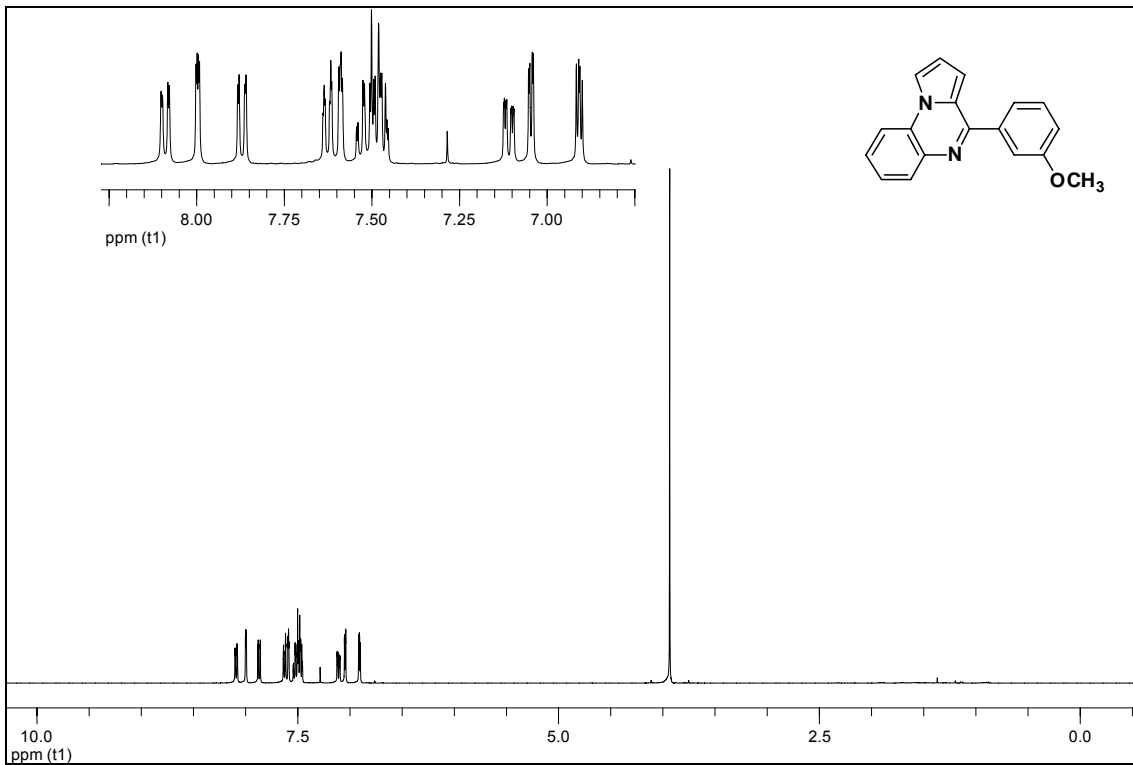
Figür 40: Bileşik 10H'nin ¹³C NMR spektrumu.



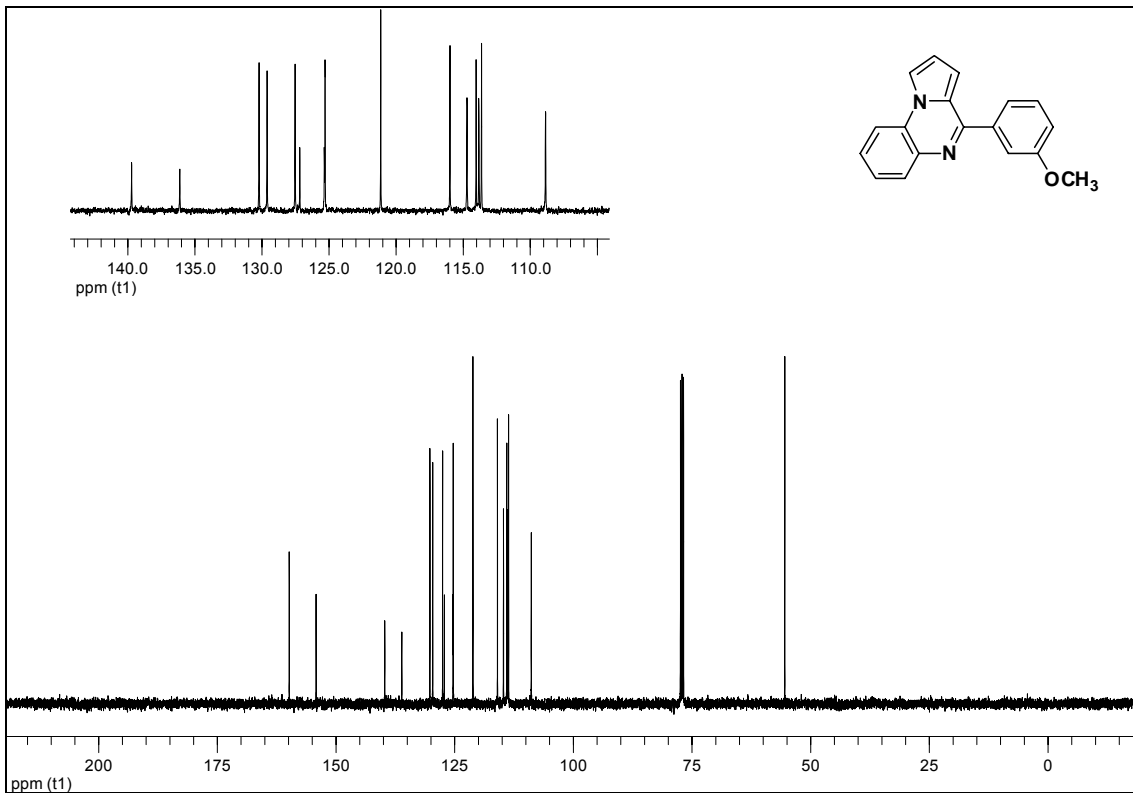
Figür 41: Bileşik 10I'nin ^1H NMR spektrumu.



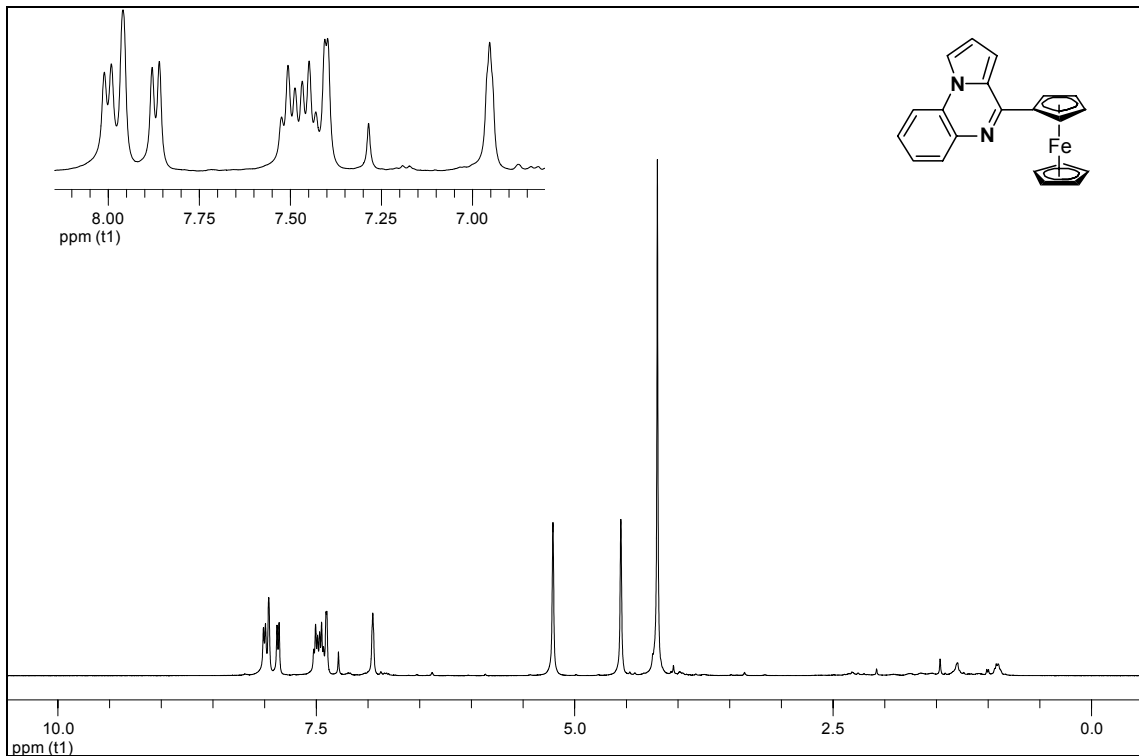
Figür 42: Bileşik 10I'nin ^{13}C NMR spektrumu.



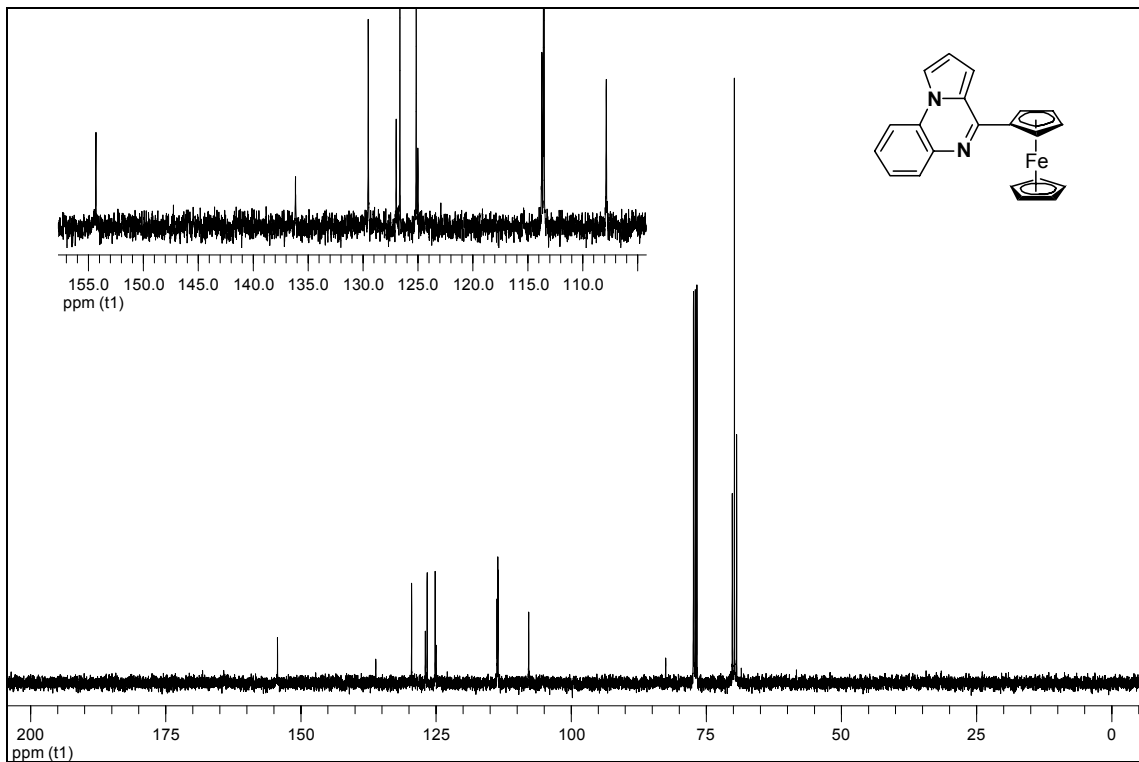
Figür 43: Bileşik 10J'nin ^1H NMR spektrumu.



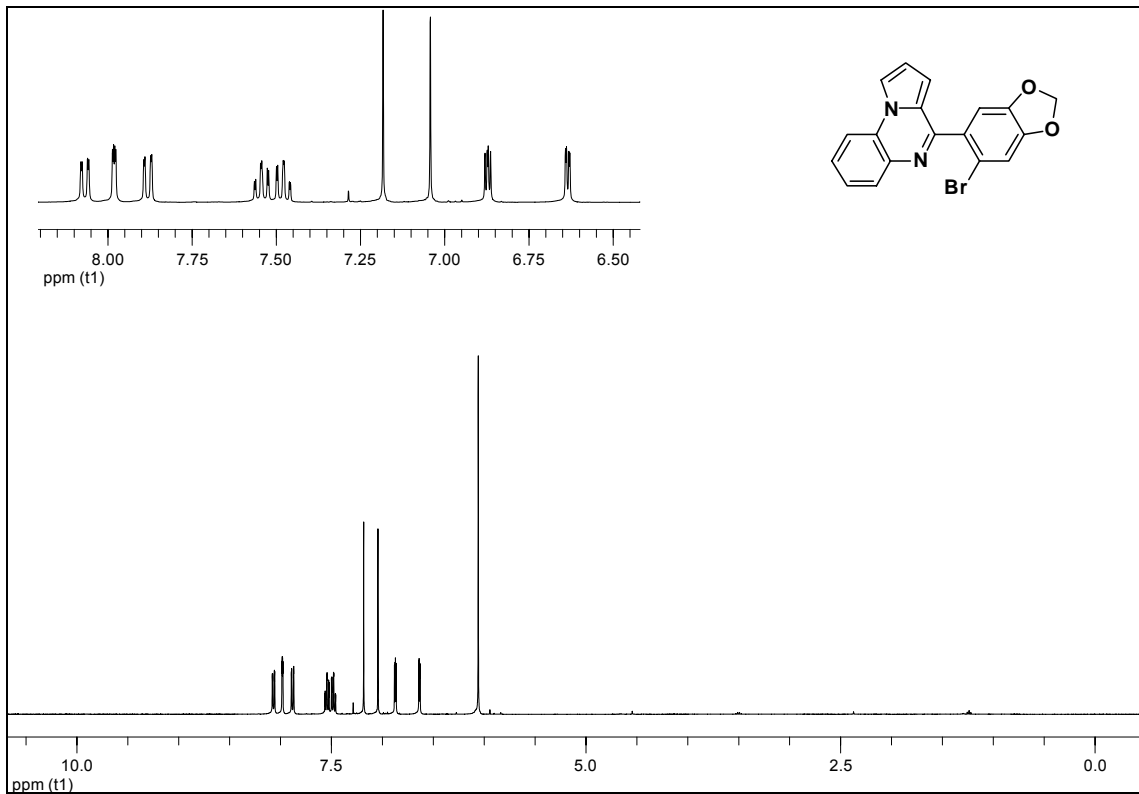
Figür 44: Bileşik 10J'nin ^{13}C NMR spektrumu.



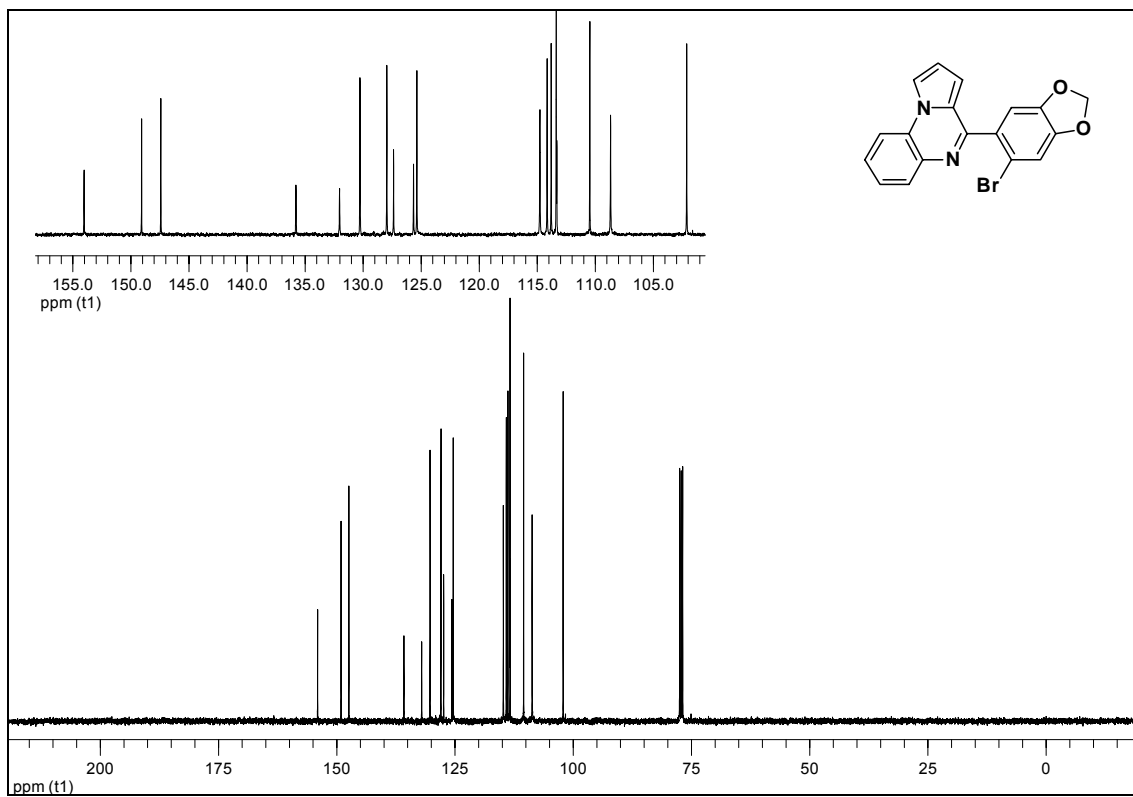
Figür 45: Bileşik 10K'nın ¹H NMR spektrumu.



Figür 46: Bileşik 10K'nın ¹³C NMR spektrumu.



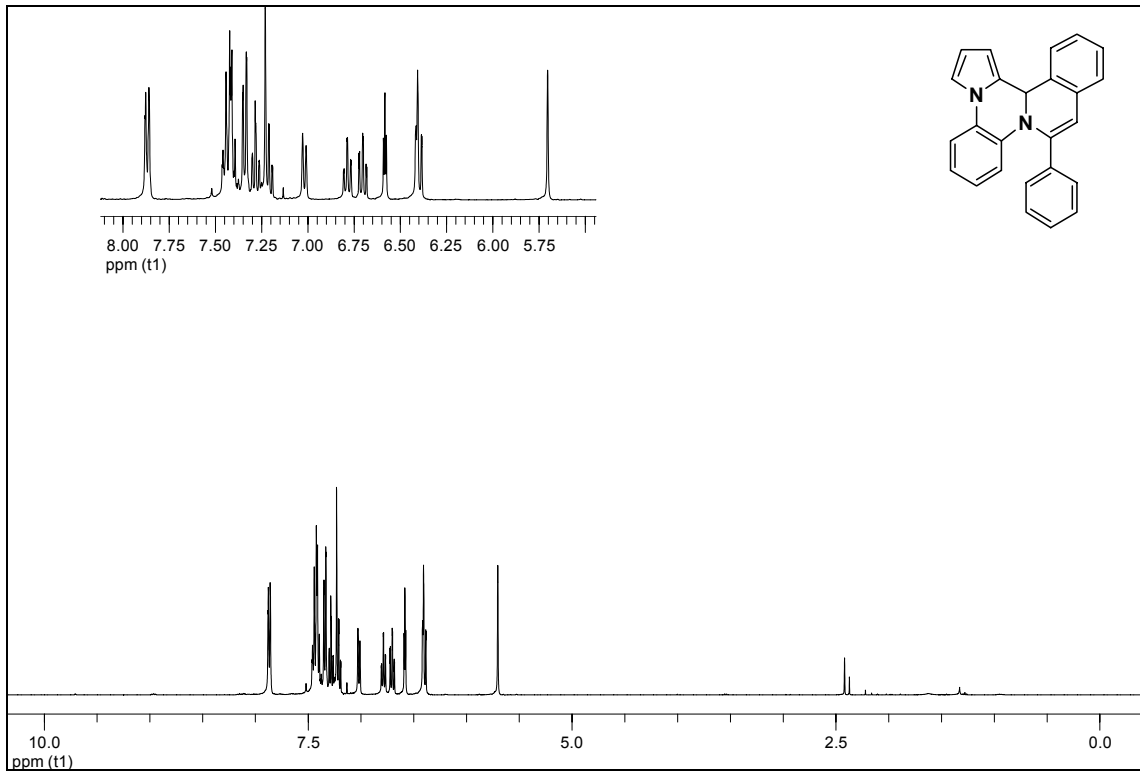
Figür 47: Bileşik 10L'nin ^1H NMR spektrumu.



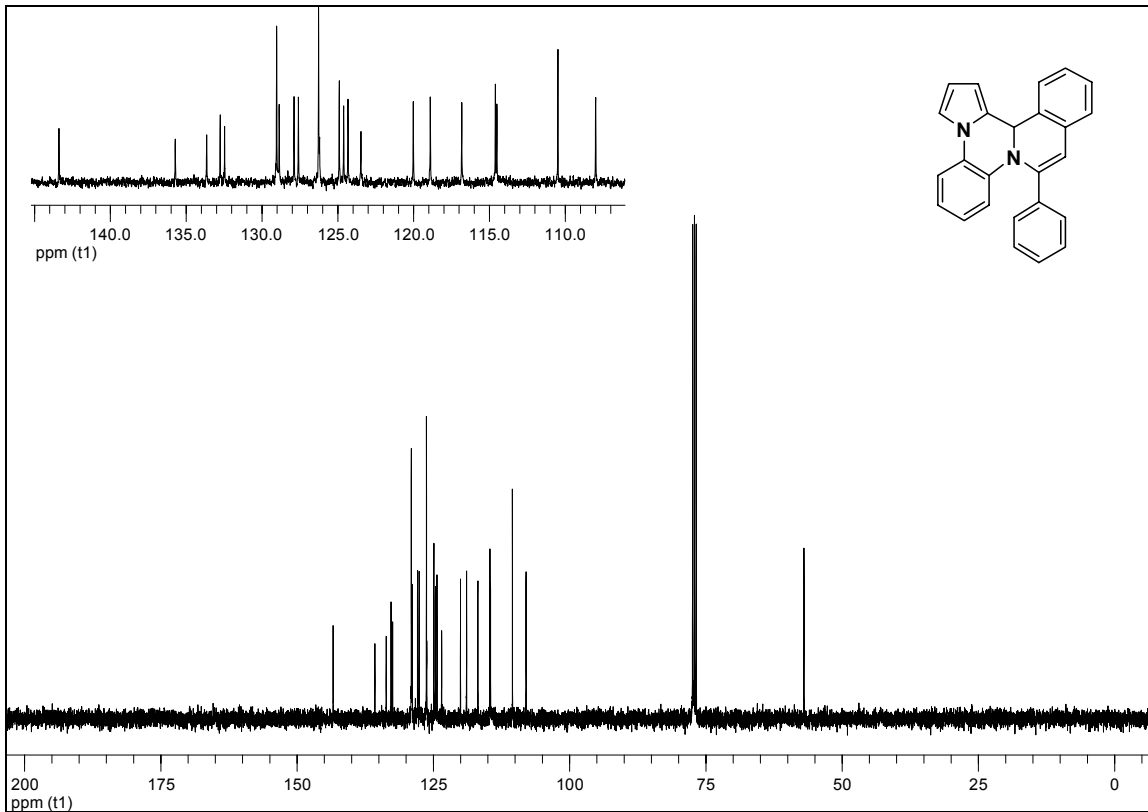
Figür 48: Bileşik 10L'nin ^{13}C NMR spektrumu.

EK 13

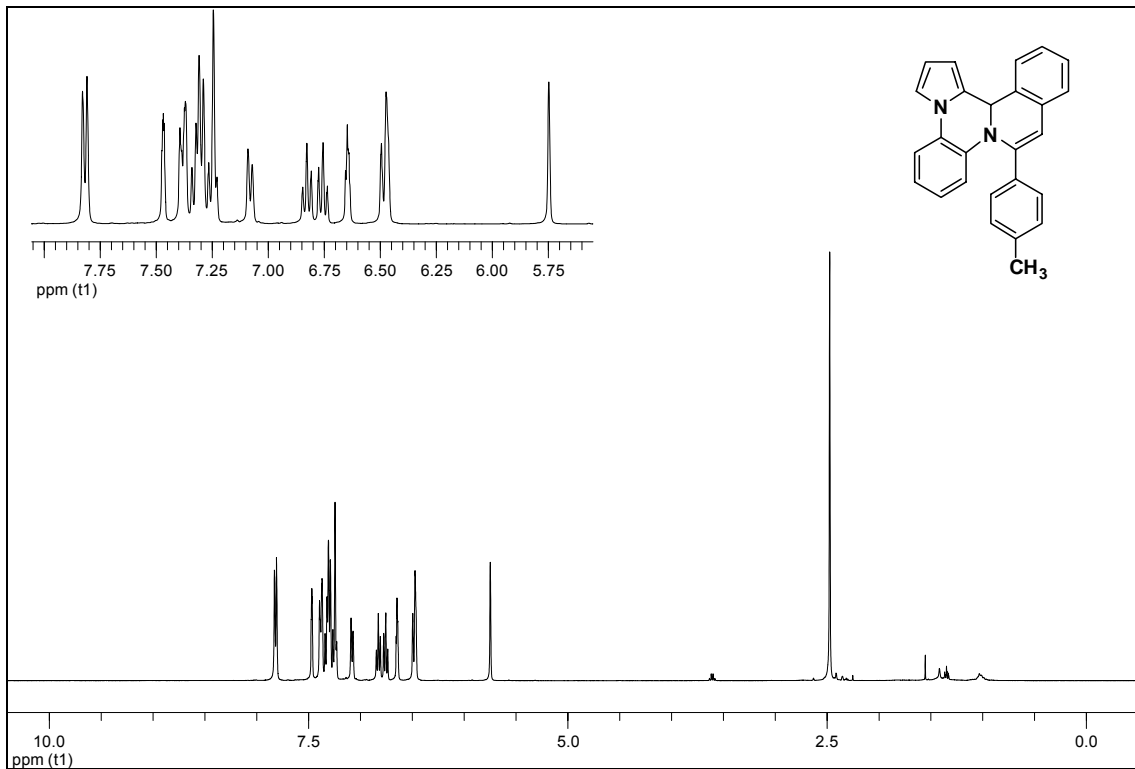
15*bH*-İzokinolino[1,2-*c*]pirolo[1,2-*a*]kinoksalin 3 türevlerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



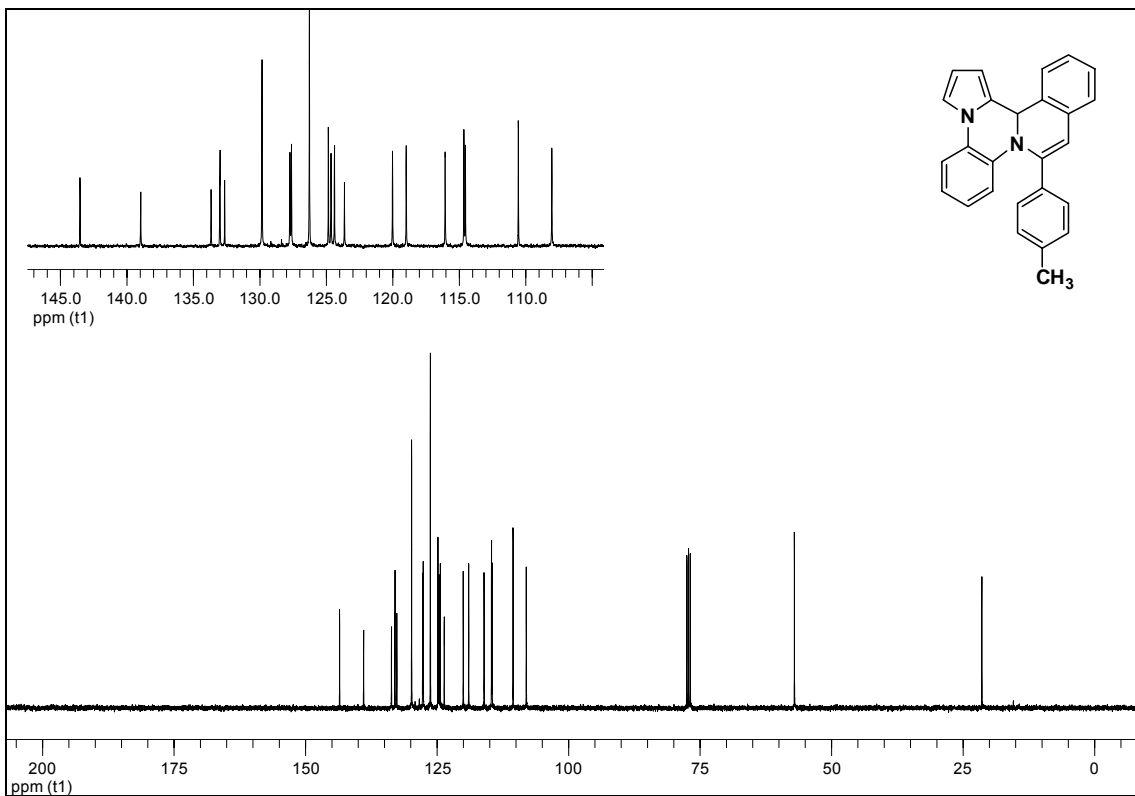
Figür 49: Bileşik 3A'nın ^1H NMR spektrumu.



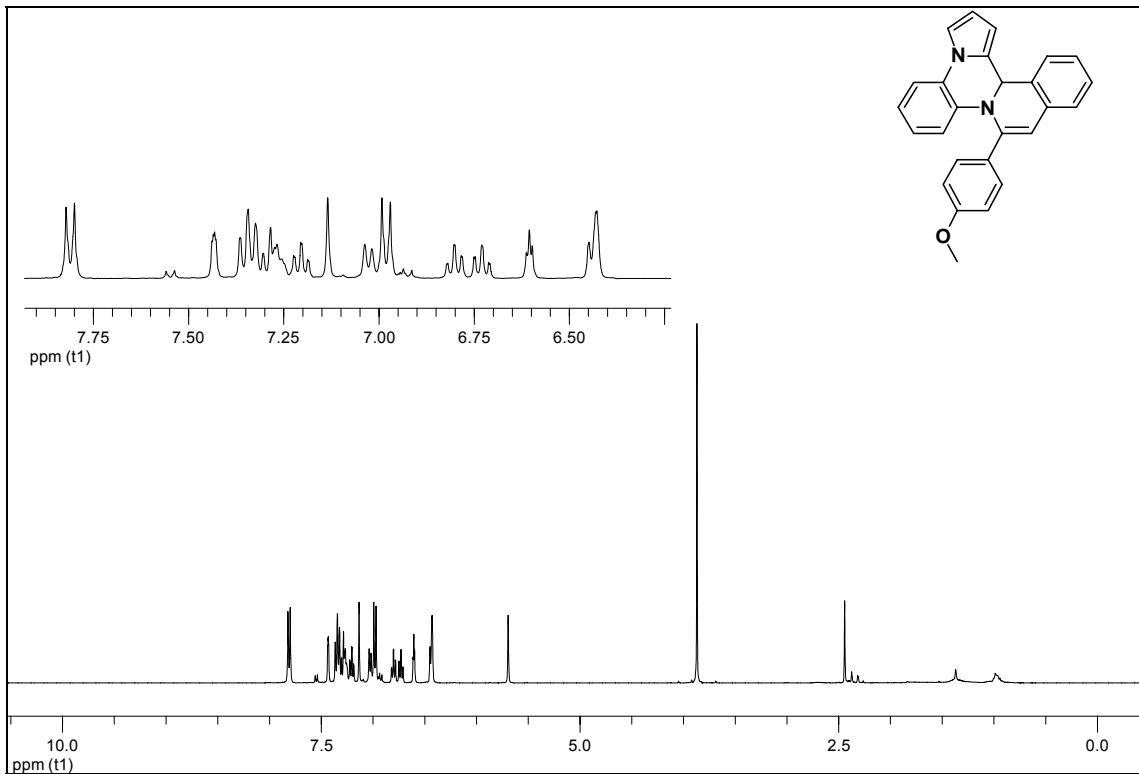
Figür 50: Bileşik 3A'nın ^{13}C NMR spektrumu.



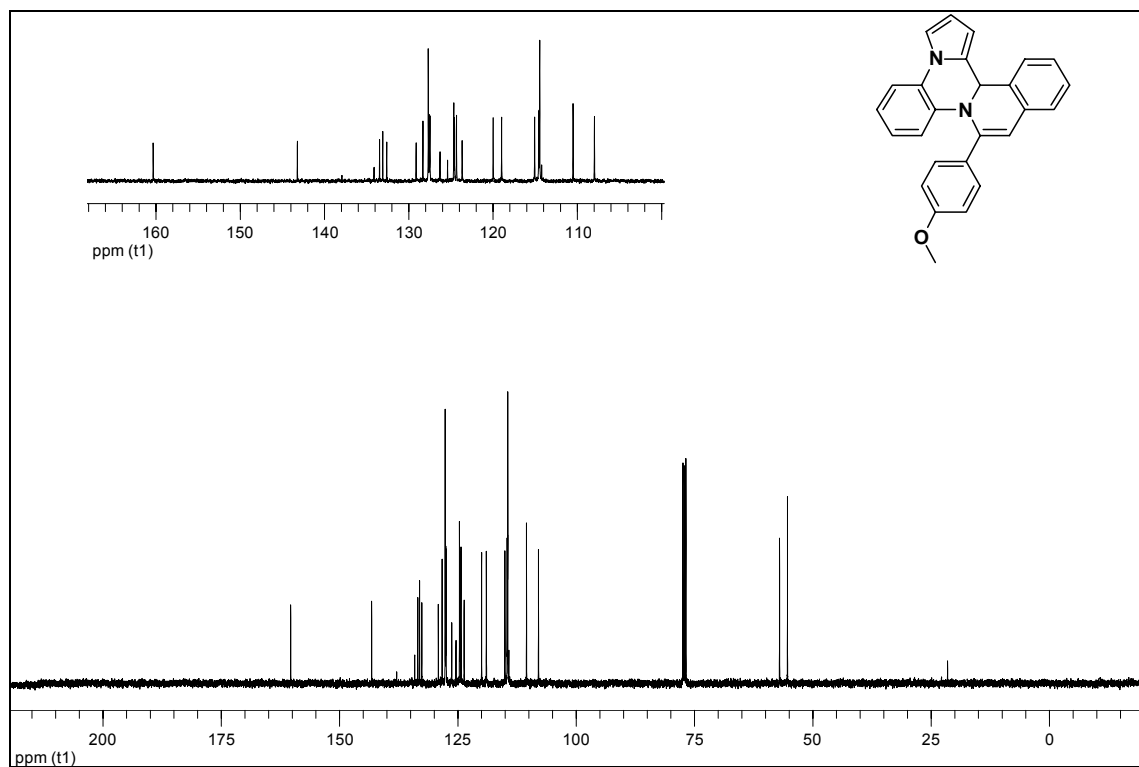
Figür 51: Bileşik 3B'nin ^1H NMR spektrumu.



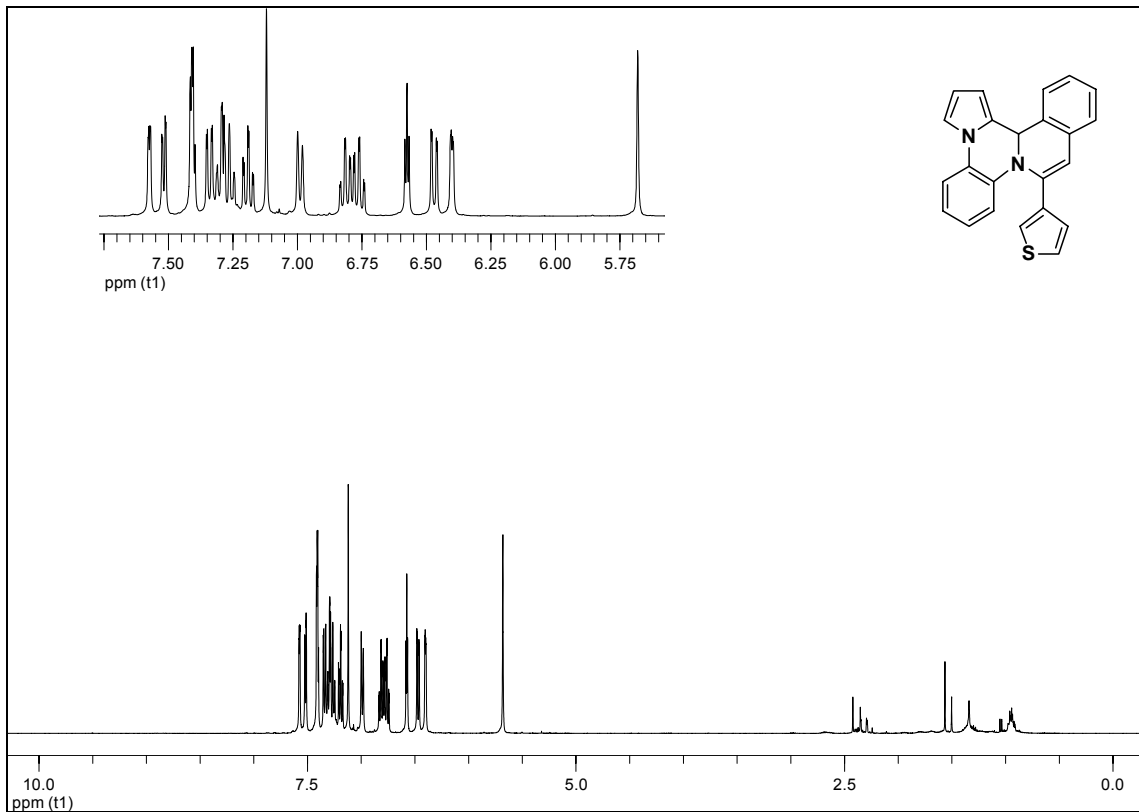
Figür 52: Bileşik 3B'nin ^{13}C NMR spektrumu.



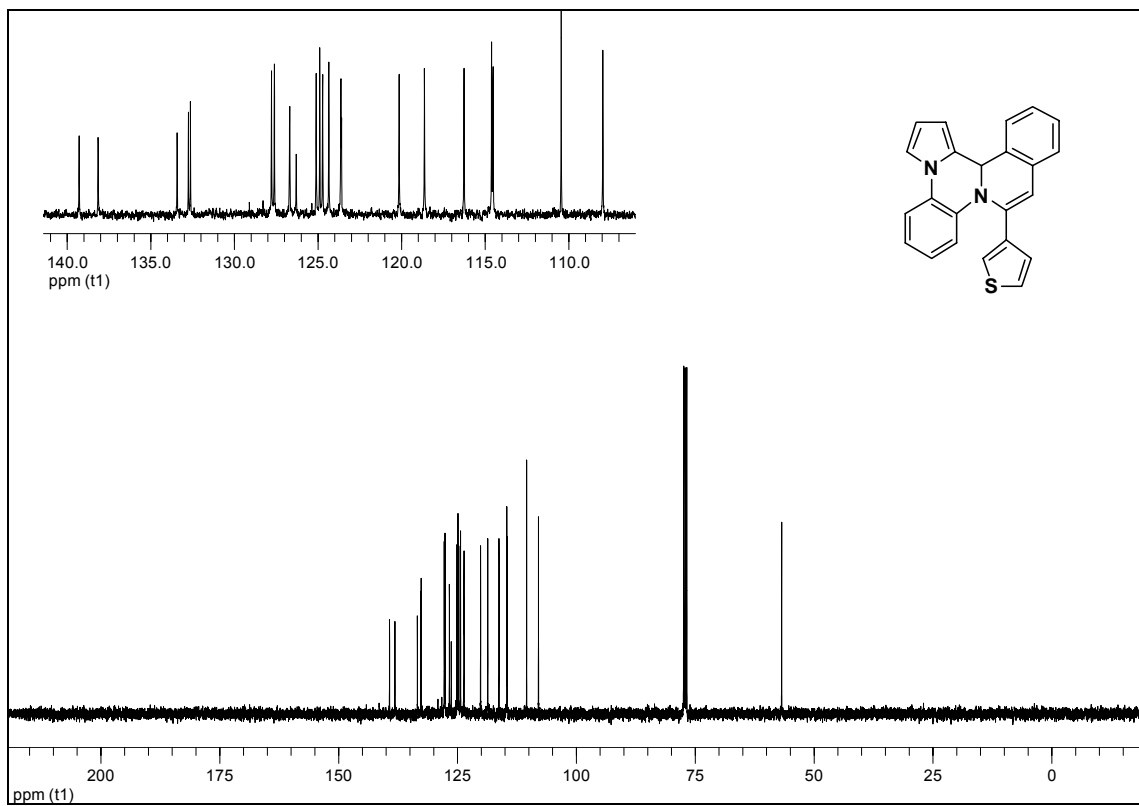
Figür 53: Bileşik 3C'nin ¹H NMR spektrumu.



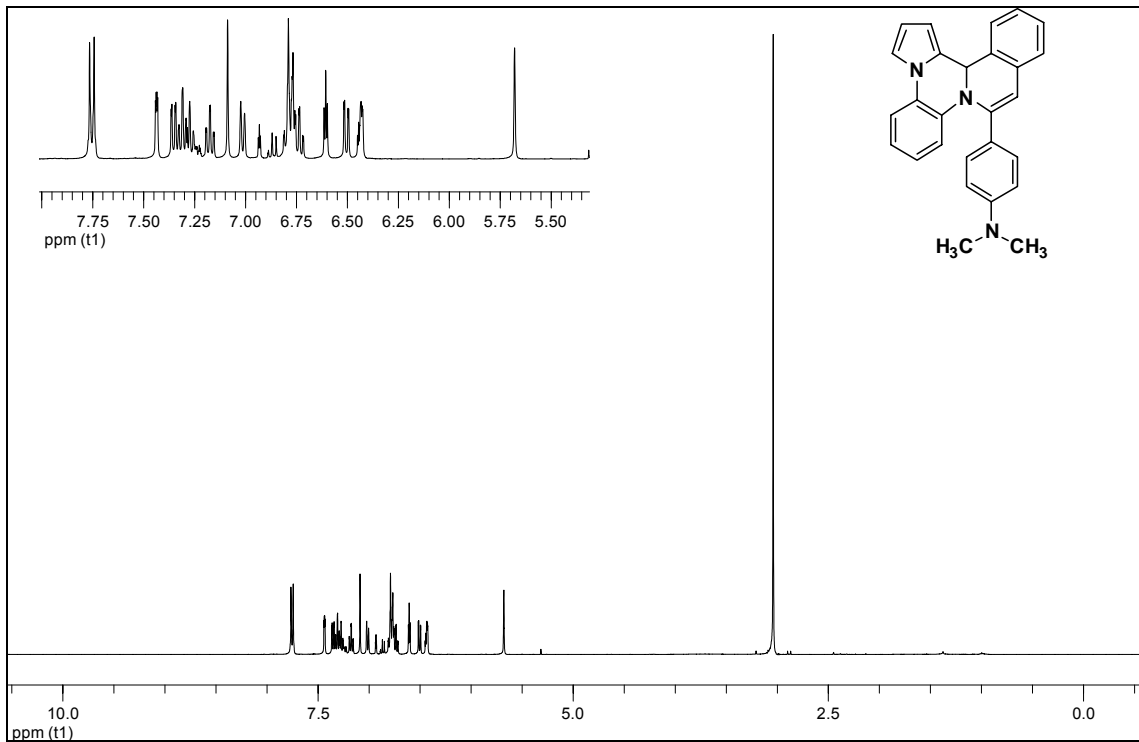
Figür 54: Bileşik 3C'nin ¹³C NMR spektrumu.



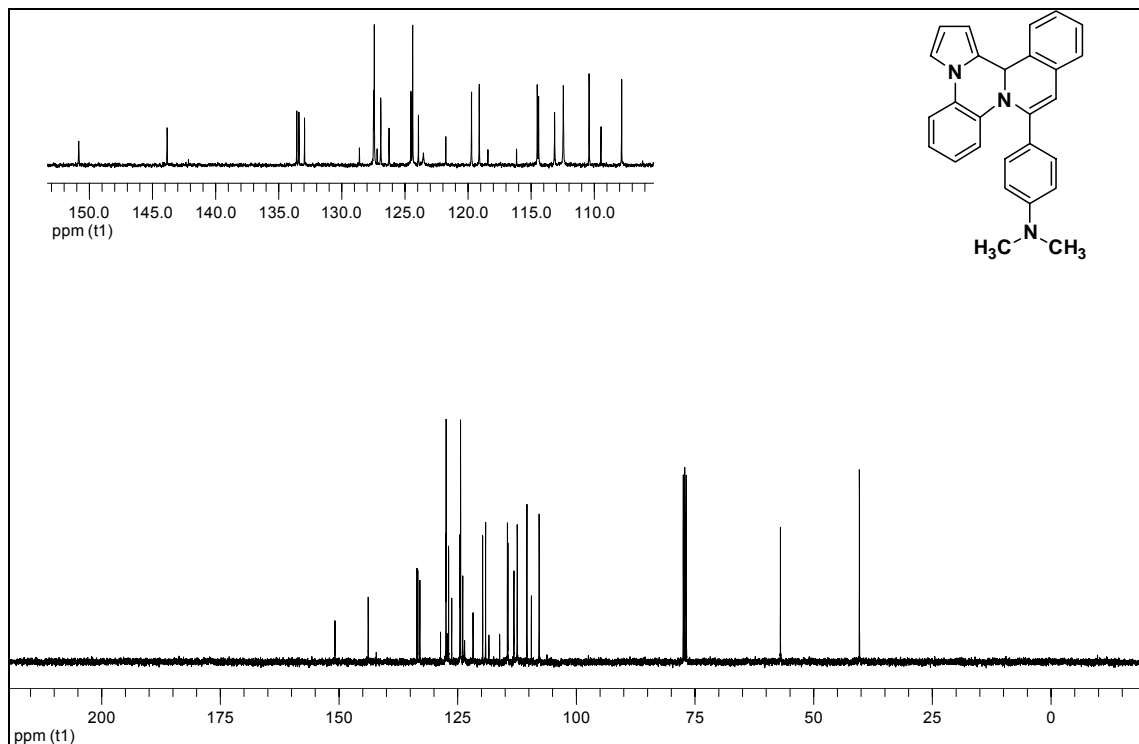
Figür 55: Bileşik 3D'nin ¹H NMR spektrumu.



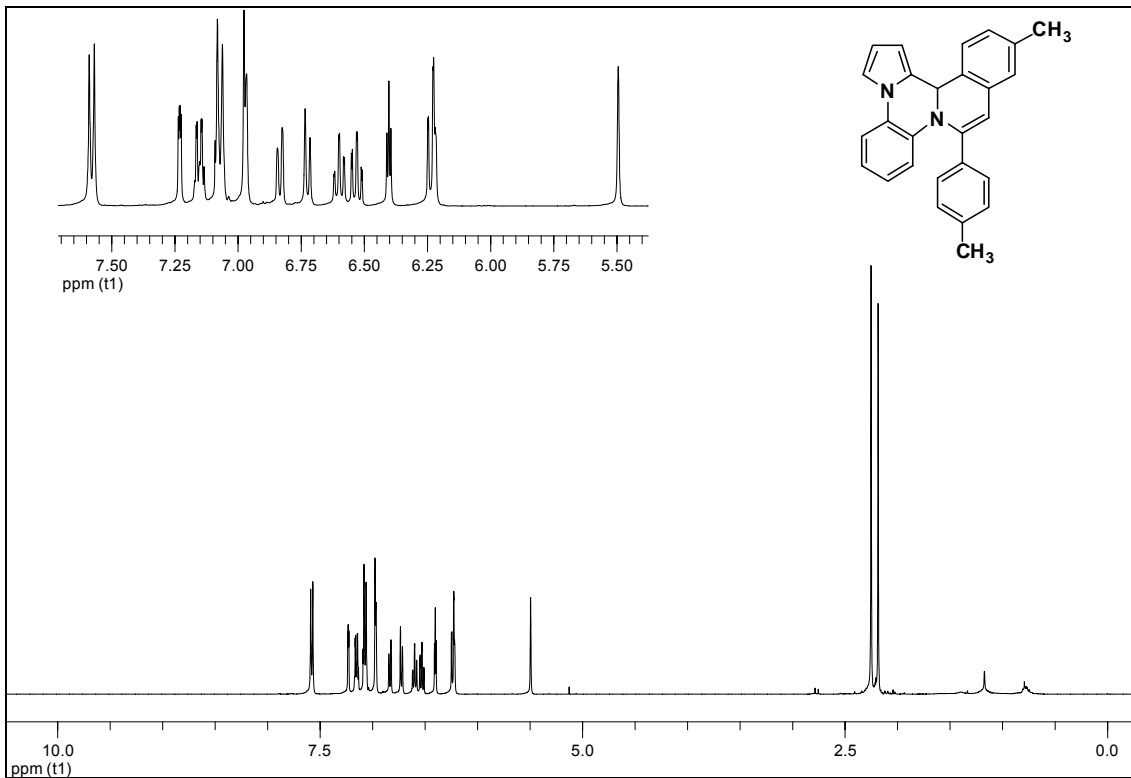
Figür 56: Bileşik 3D'nin ¹³C NMR spektrumu.



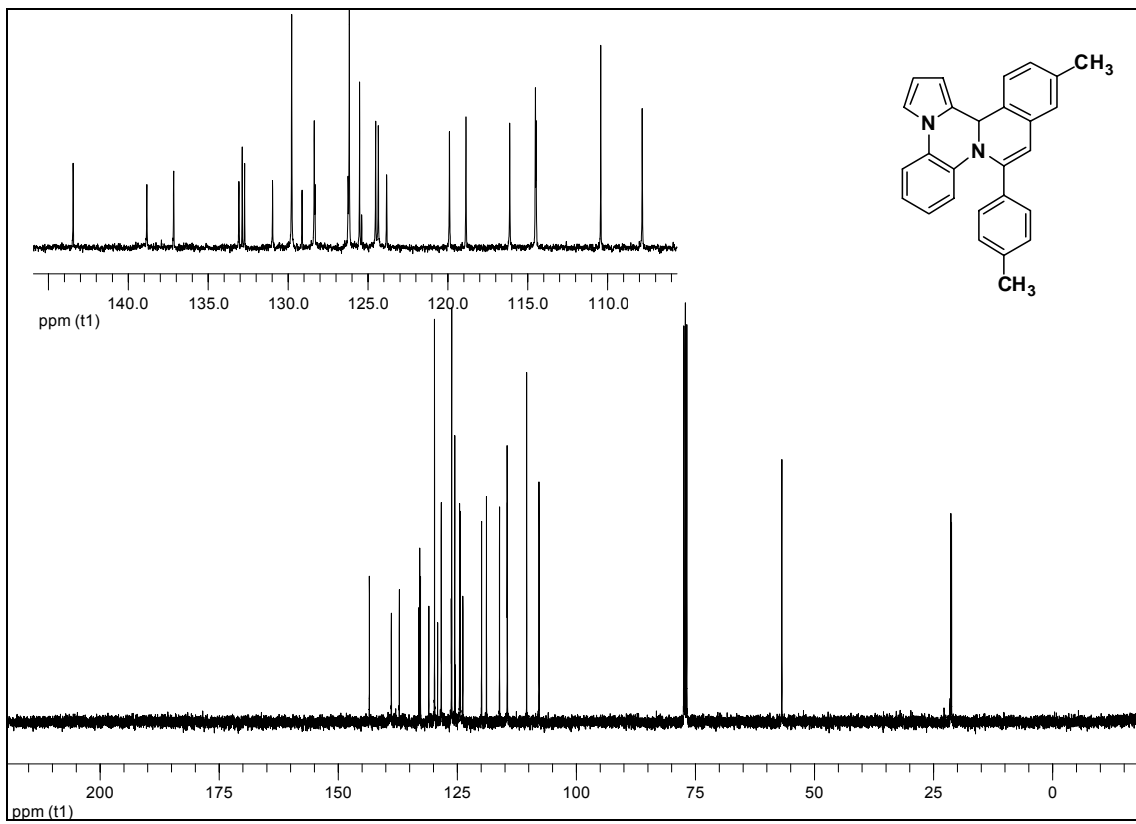
Figür 57: Bileşik 3E'nin ^1H NMR spektrumu.



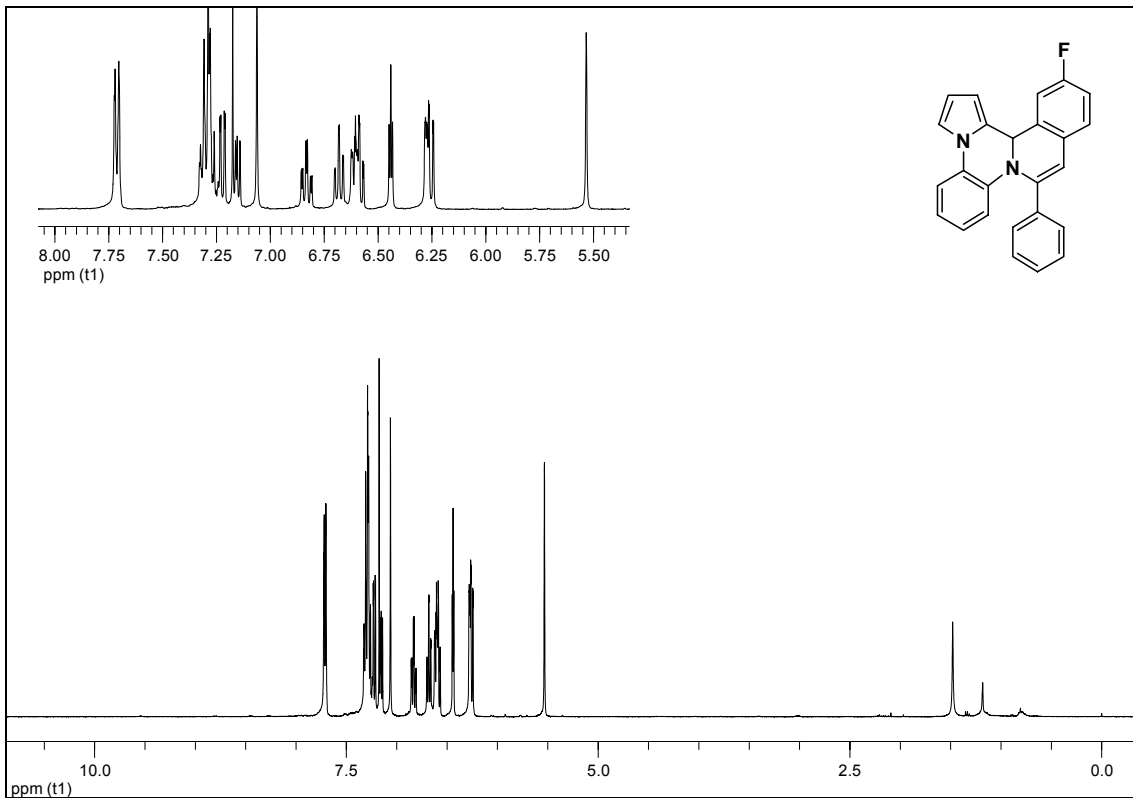
Figür 58: Bileşik 3E'nin ^{13}C NMR spektrumu.



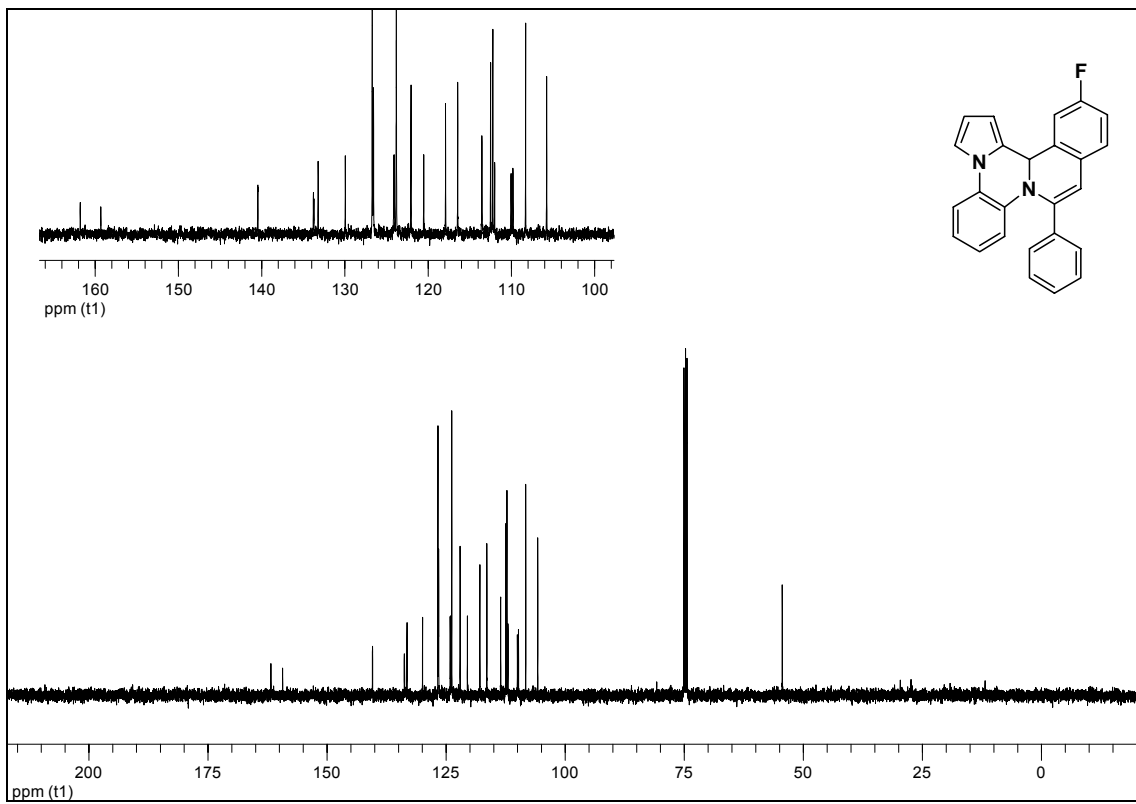
Figür 59: Bileşik 3F'nin ¹H NMR spektrumu.



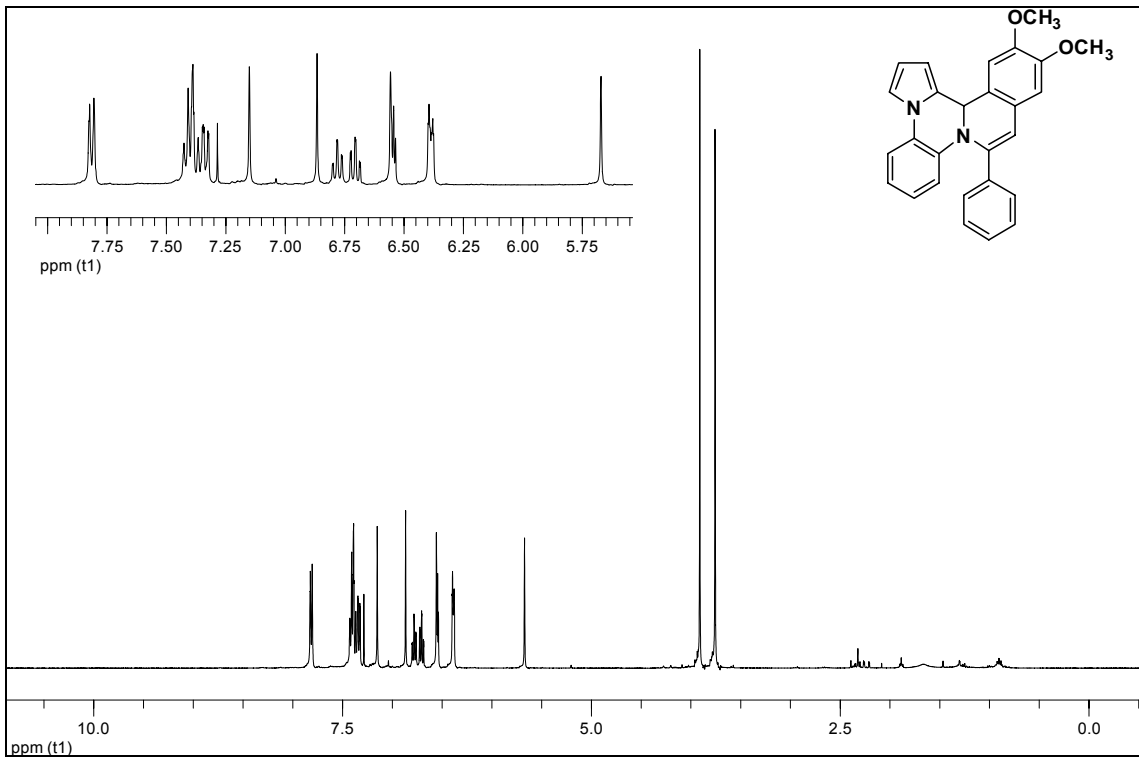
Figür 60: Bileşik 3F'nin ¹³C NMR spektrumu.



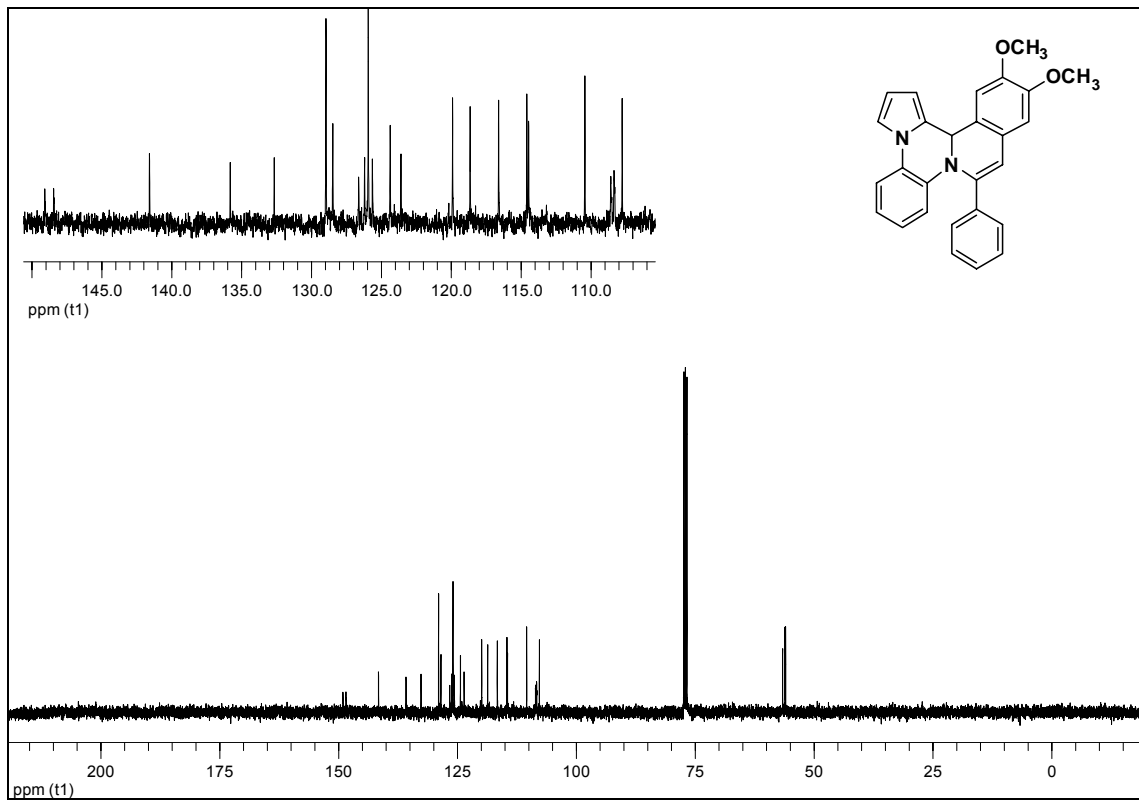
Figür 61: Bileşik 3G'nin ¹H NMR spektrumu.



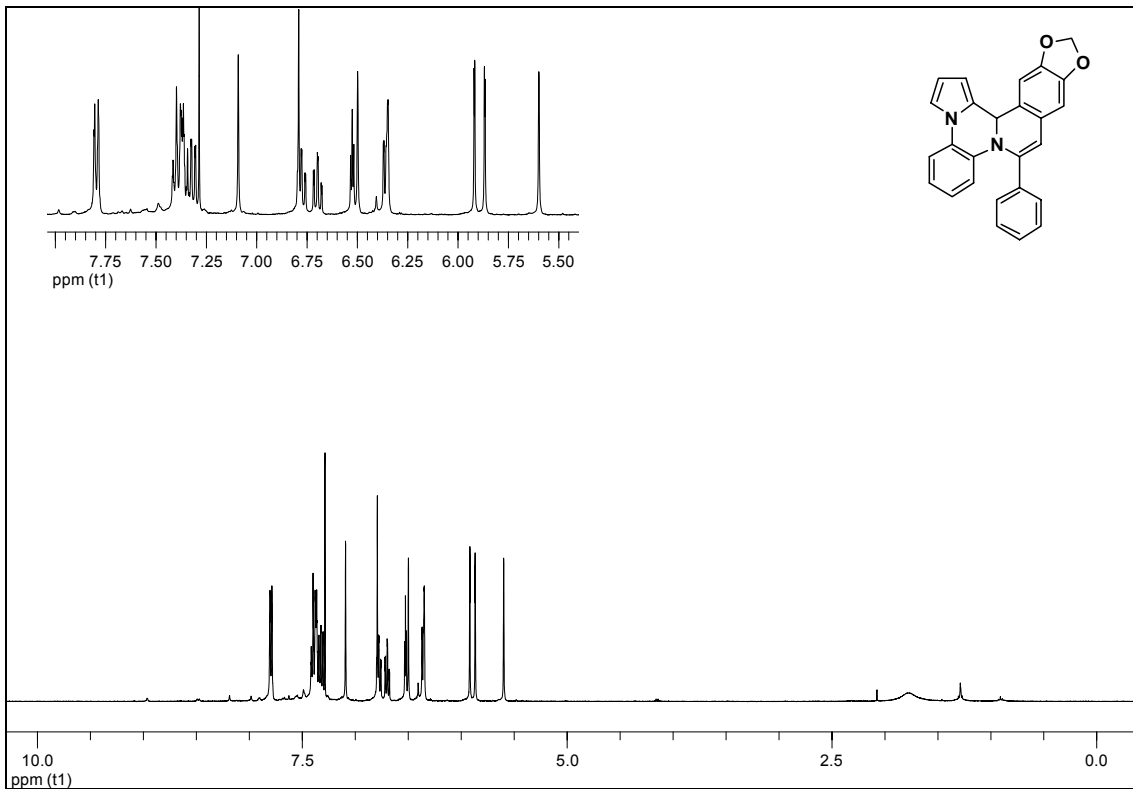
Figür 62: Bileşik 3G'nin ¹³C NMR spektrumu.



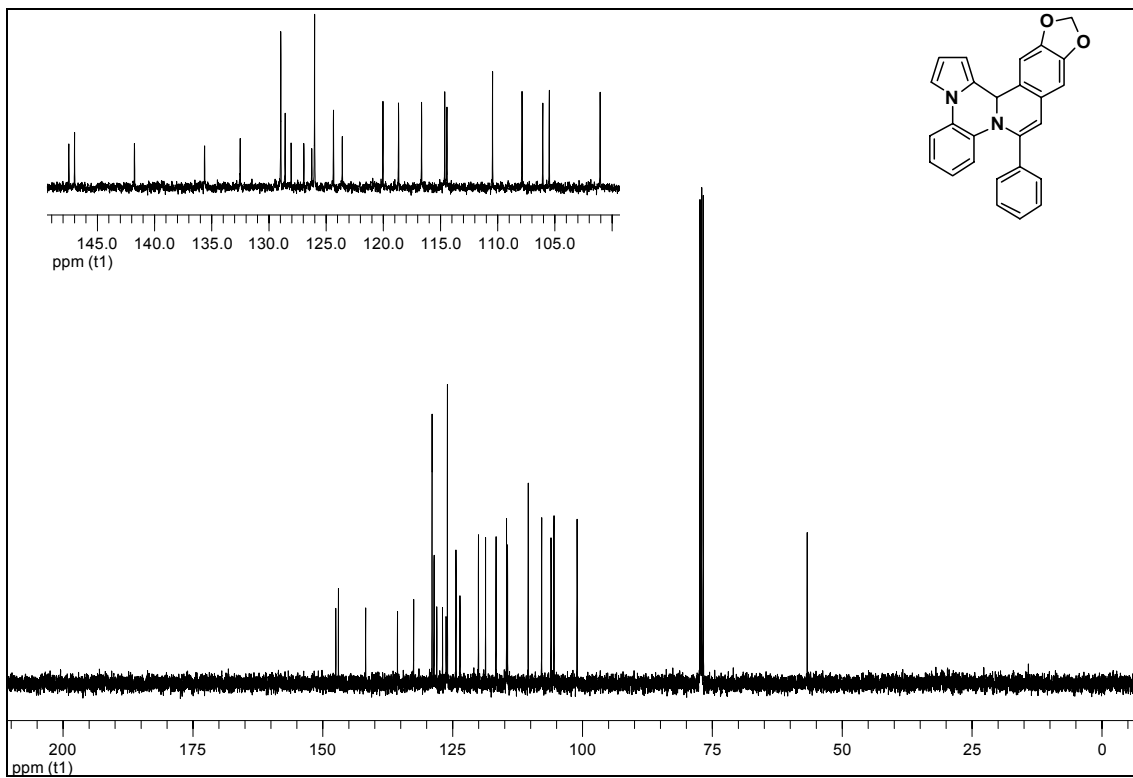
Figür 63: Bileşik 3H'nin ^1H NMR spektrumu.



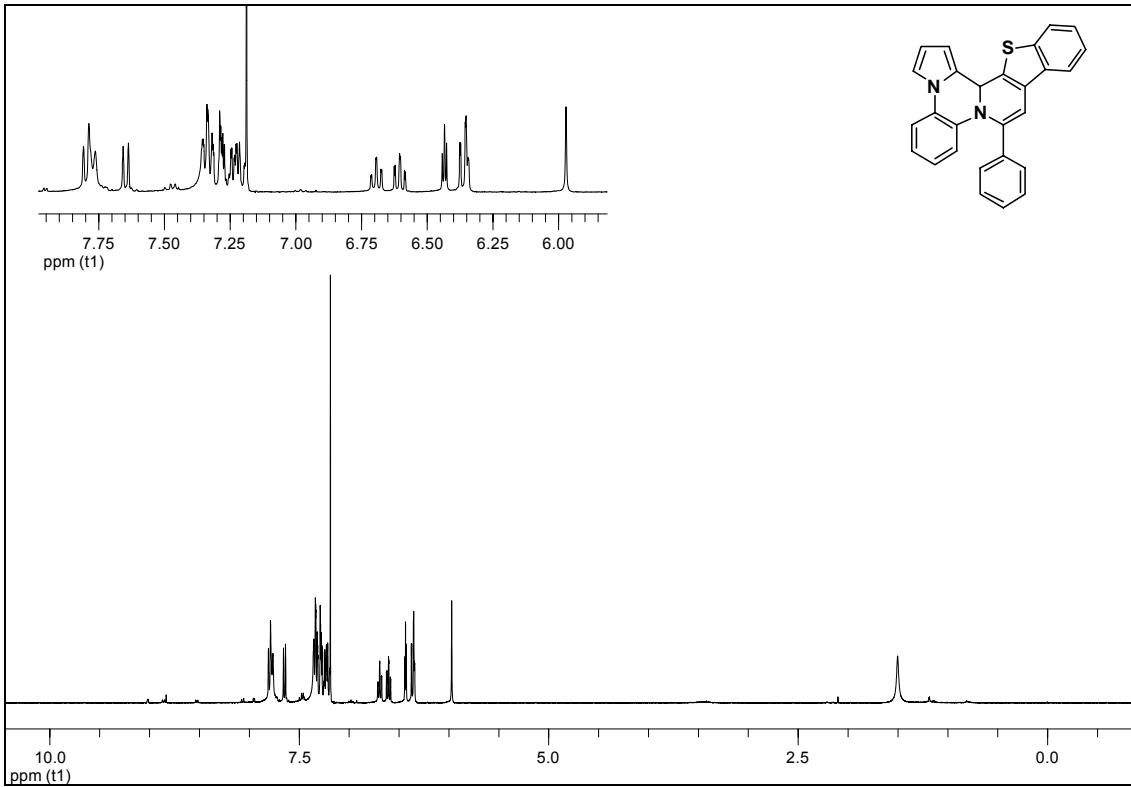
Figür 64: Bileşik 3H'nin ^{13}C NMR spektrumu.



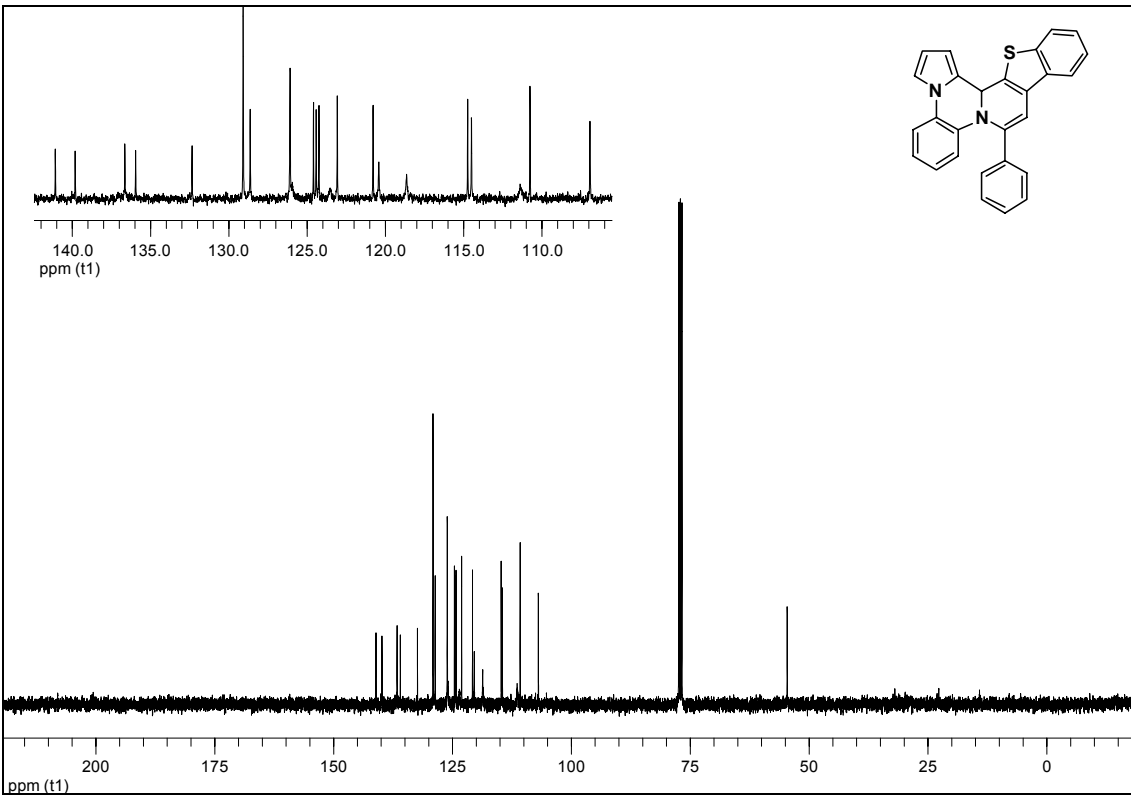
Figür 65: Bileşik 31'nin ¹H NMR spektrumu.



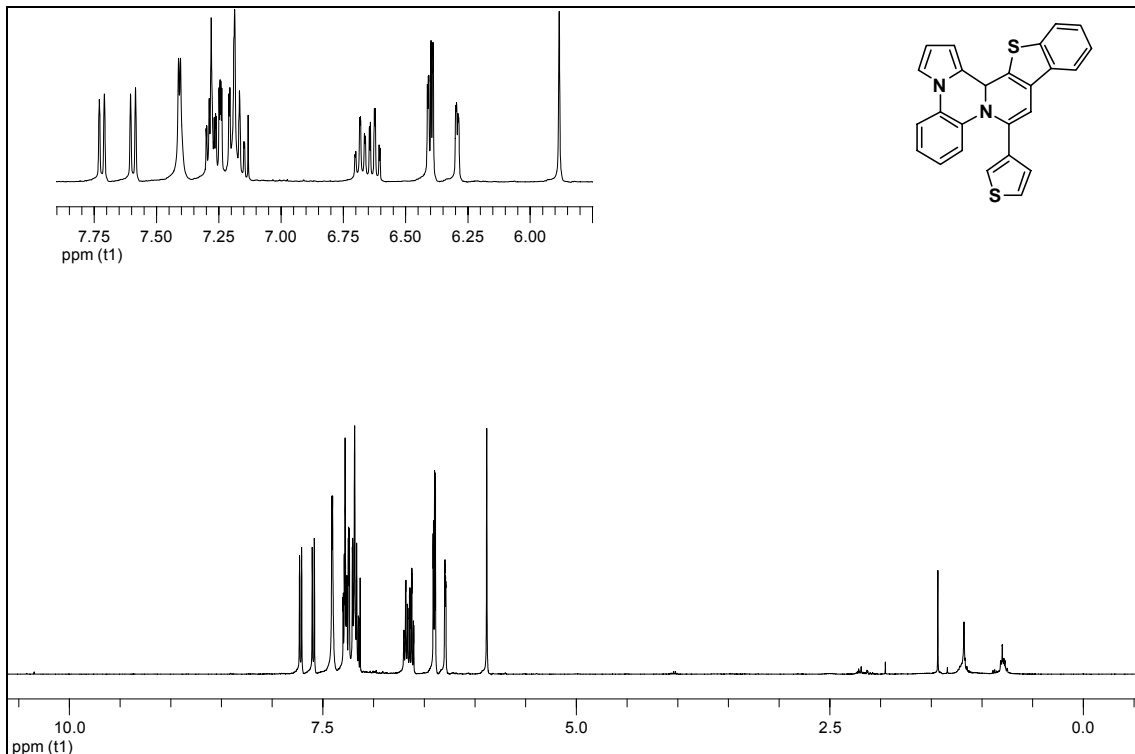
Figür 66: Bileşik 31'nin ¹³C NMR spektrumu.



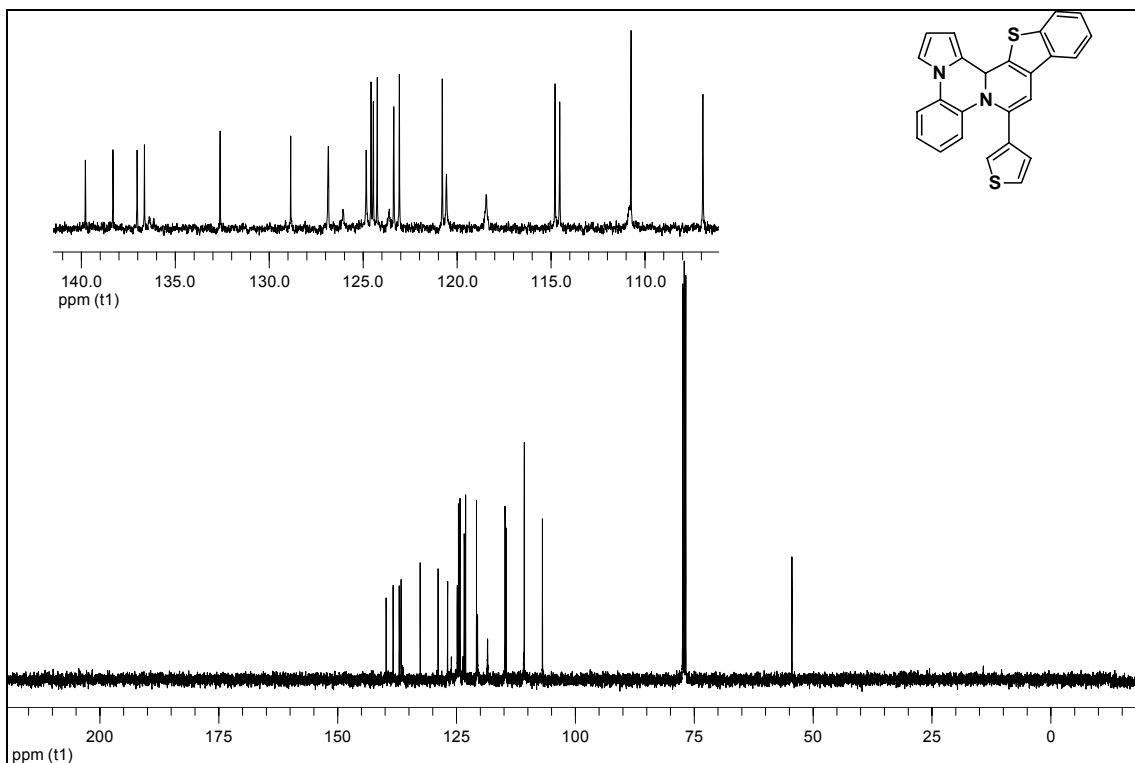
Figür 67: Bileşik 3J'nin ^1H NMR spektrumu.



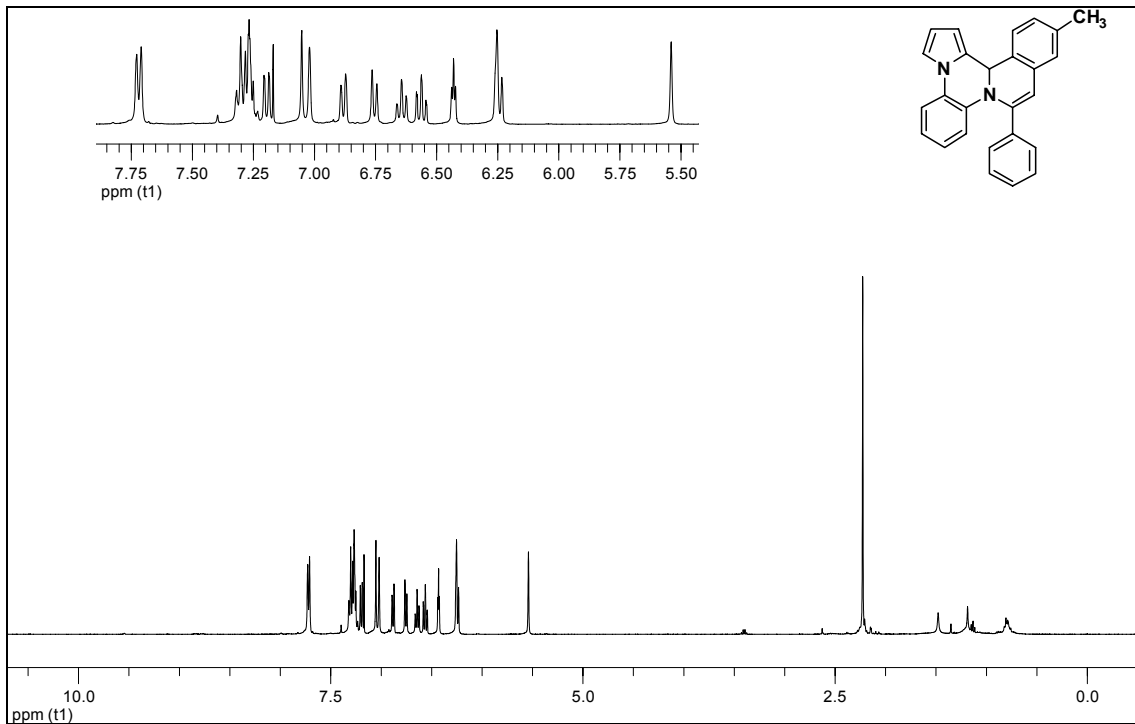
Figür 68: Bileşik 3J'nin ^{13}C NMR spektrumu.



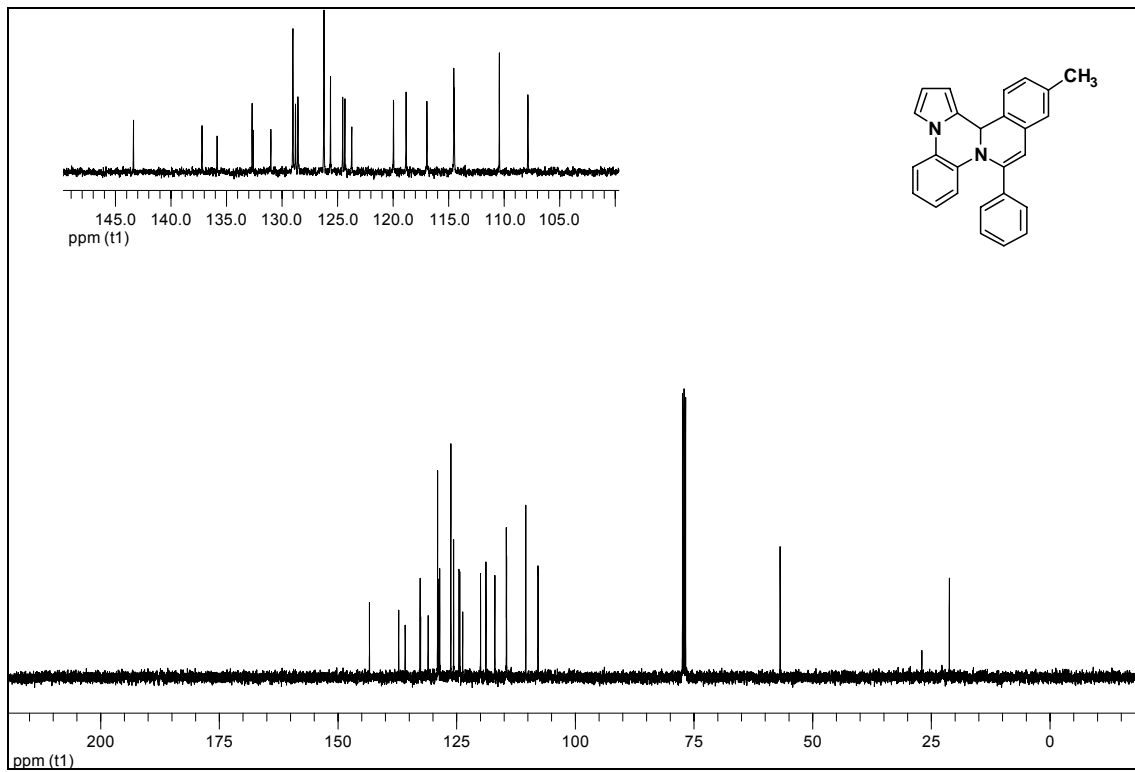
Figür 69: Bileşik 3K'nin ^1H NMR spektrumu.



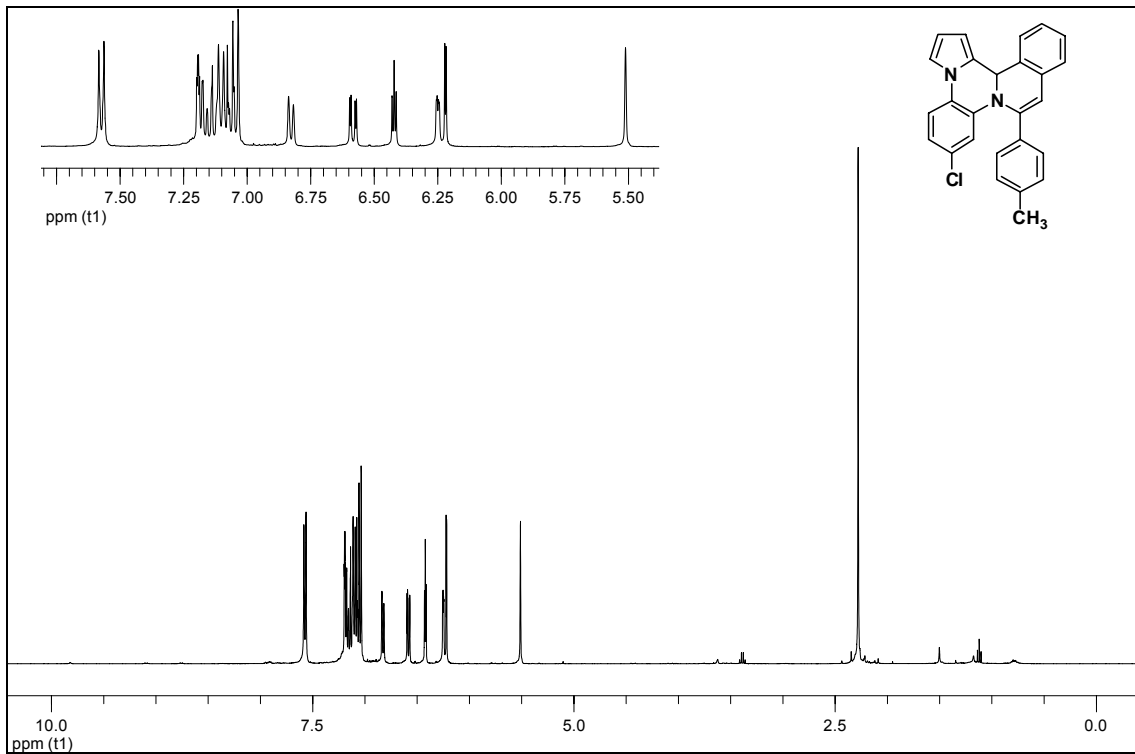
Figür 70: Bileşik 3K'nin ^{13}C NMR spektrumu.



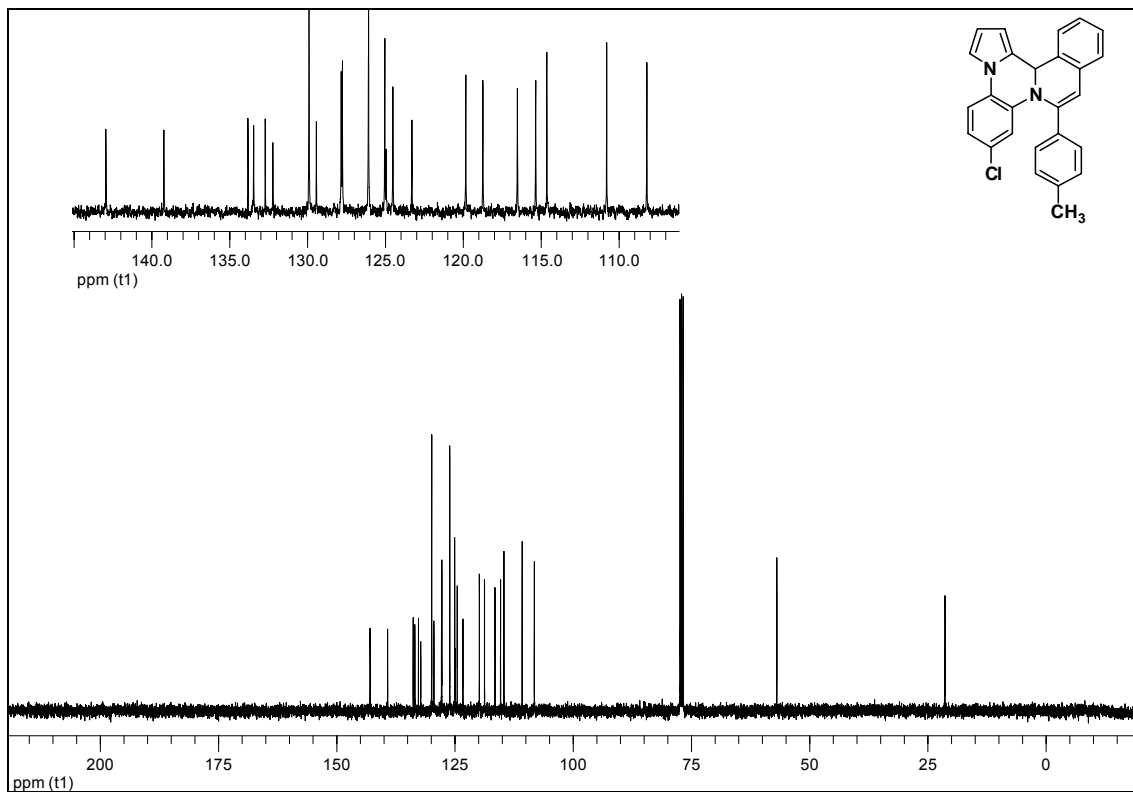
Figür 71: Bileşik 3L'nin ^1H NMR spektrumu.



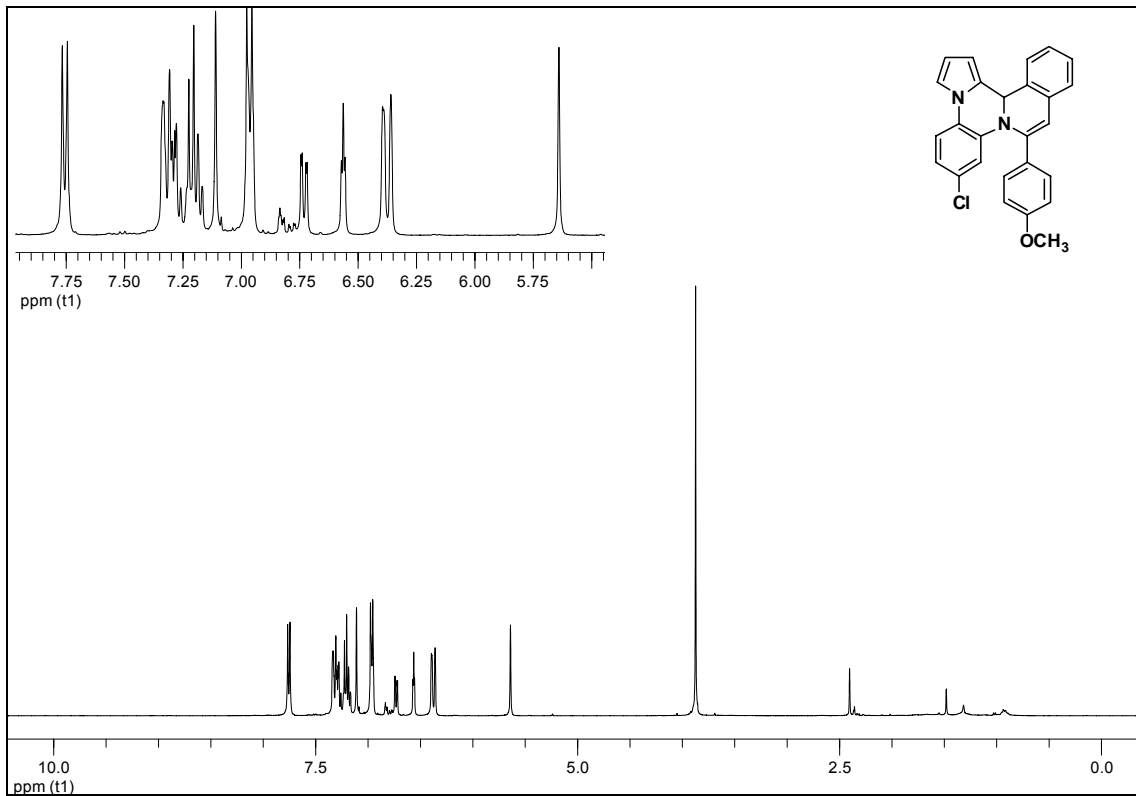
Figür 72: Bileşik 3L'nin ^{13}C NMR spektrumu.



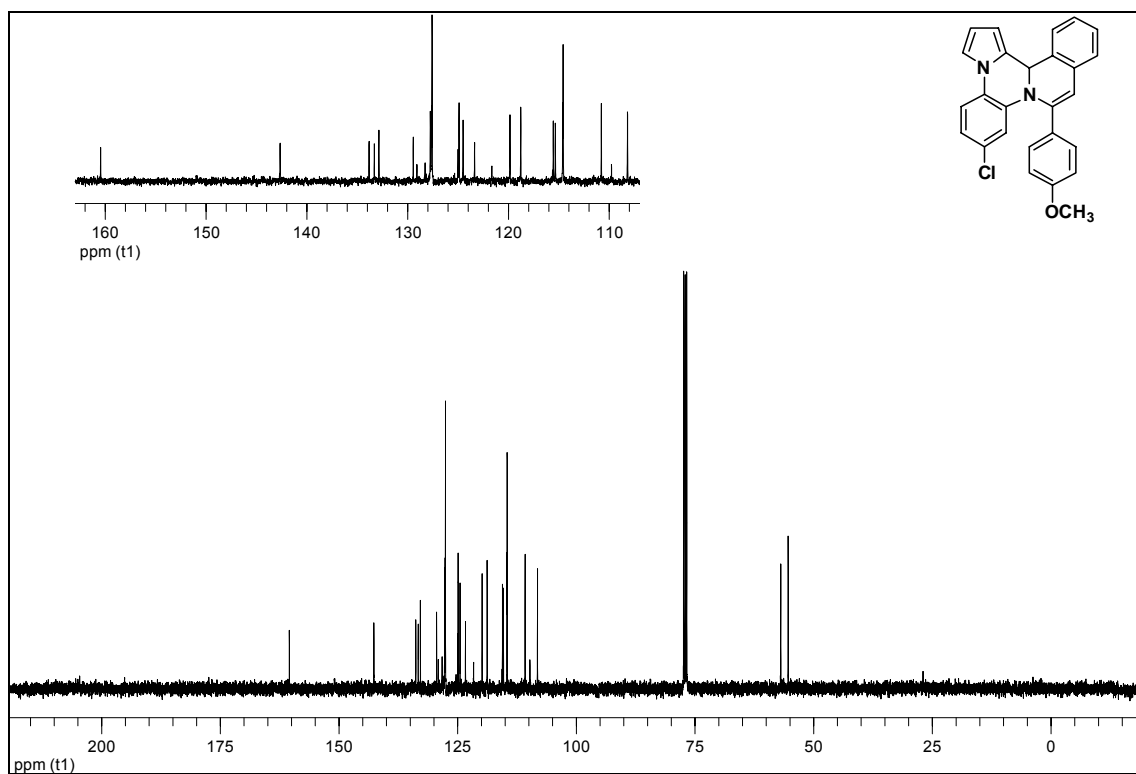
Figür 73: Bileşik 3M'nin ^1H NMR spektrumu.



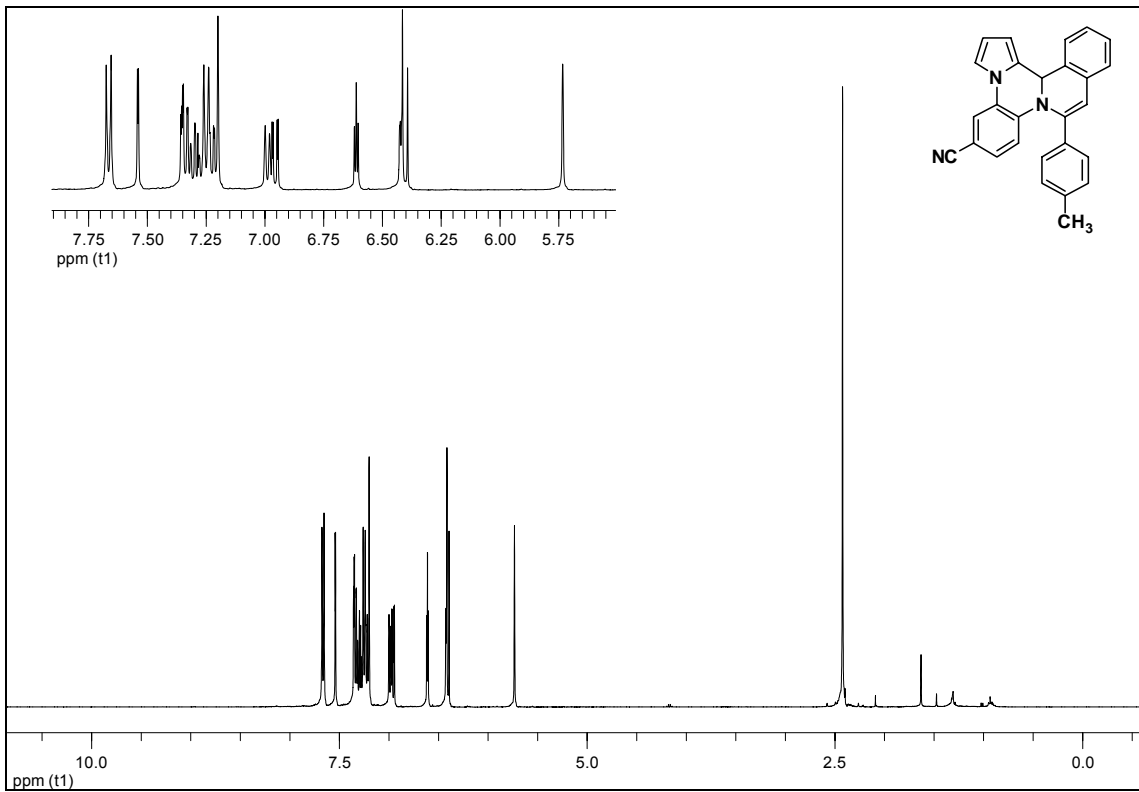
Figür 74: Bileşik 3M'nin ^{13}C NMR spektrumu.



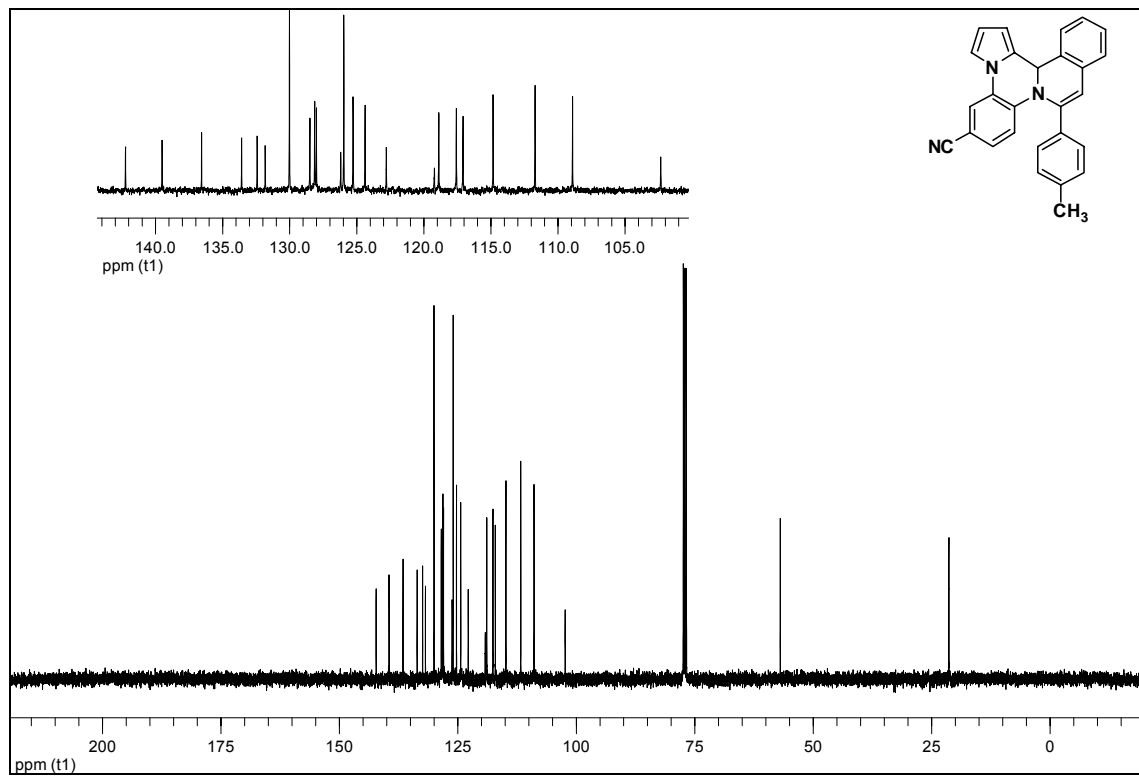
Figür 75: Bileşik 3N'nin ^1H NMR spektrumu.



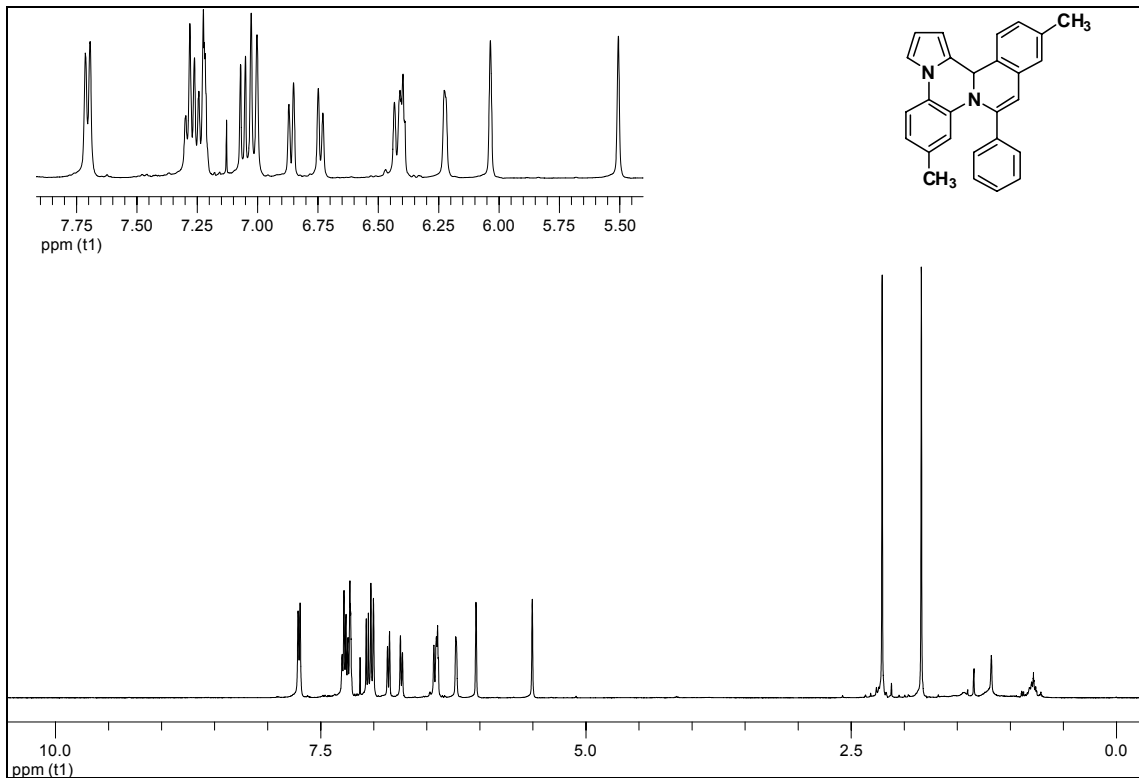
Figür 76: Bileşik 3N'nin ^{13}C NMR spektrumu.



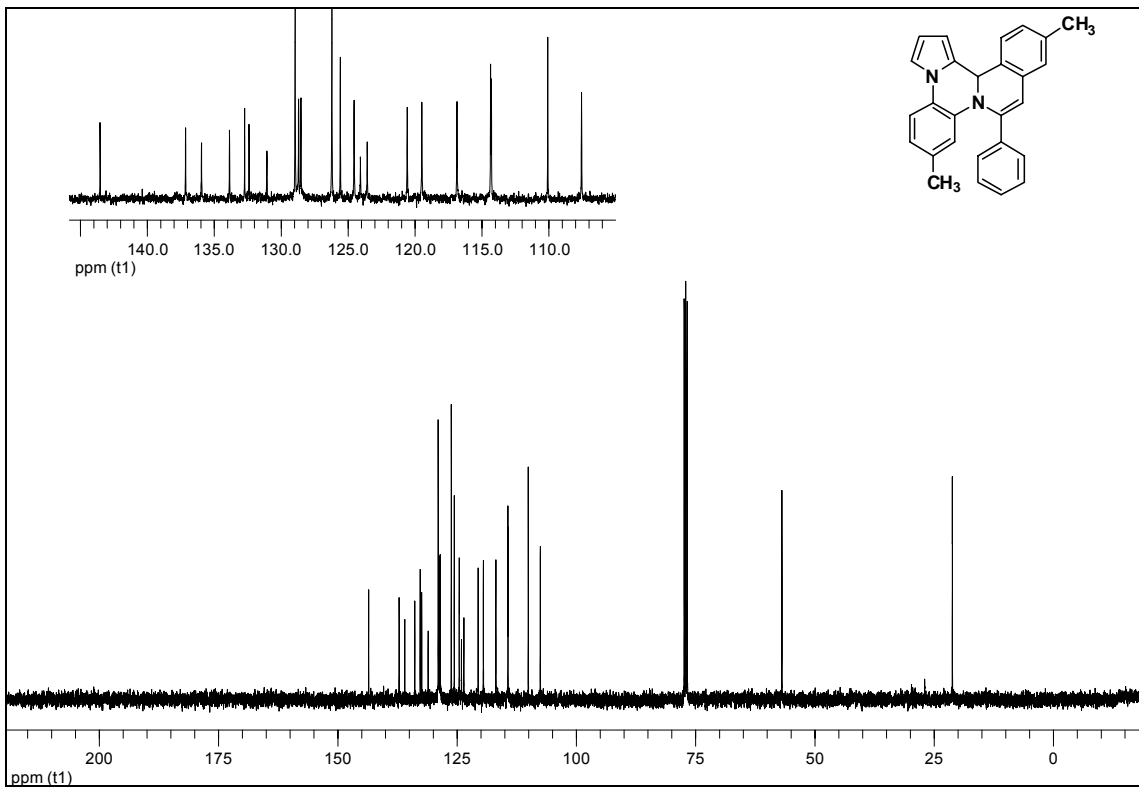
Figür 77: Bileşik 30'nun ¹H NMR spektrumu.



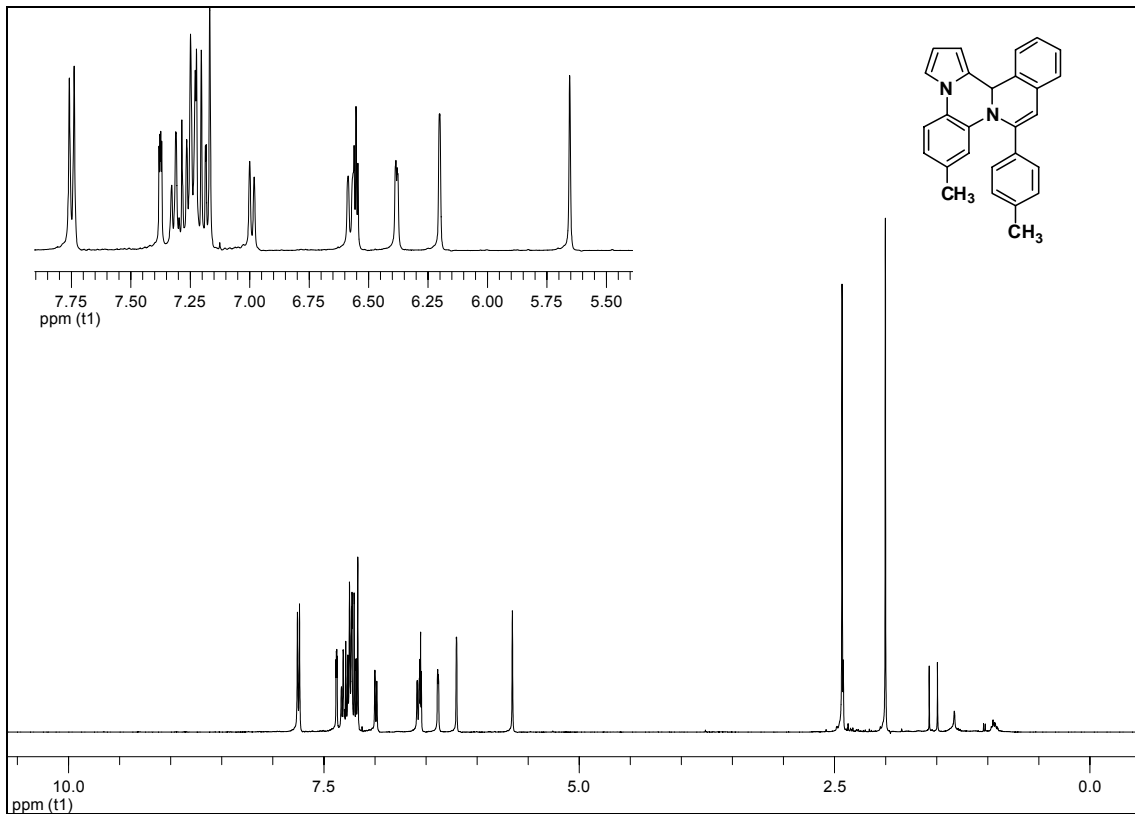
Figür 78: Bileşik 30'nun ¹³C NMR spektrumu.



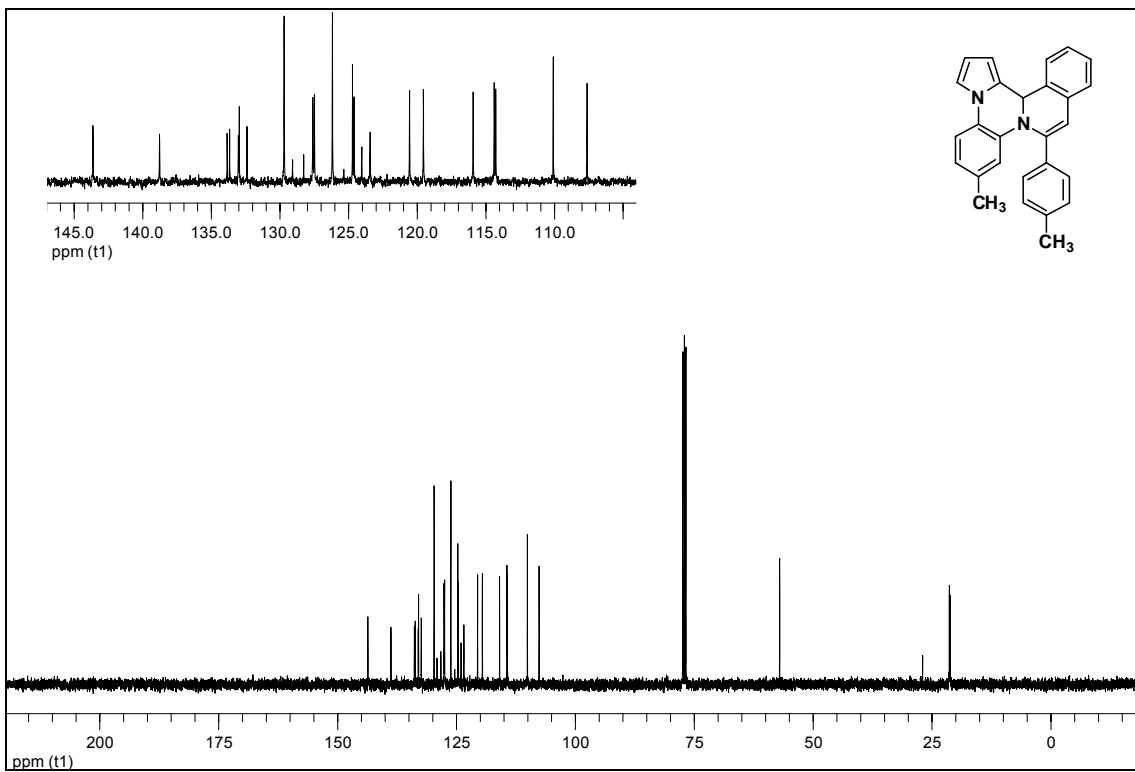
Figür 79: Bileşik 3P'nin ^1H NMR spektrumu.



Figür 80: Bileşik 3P'nin ^{13}C NMR spektrumu.



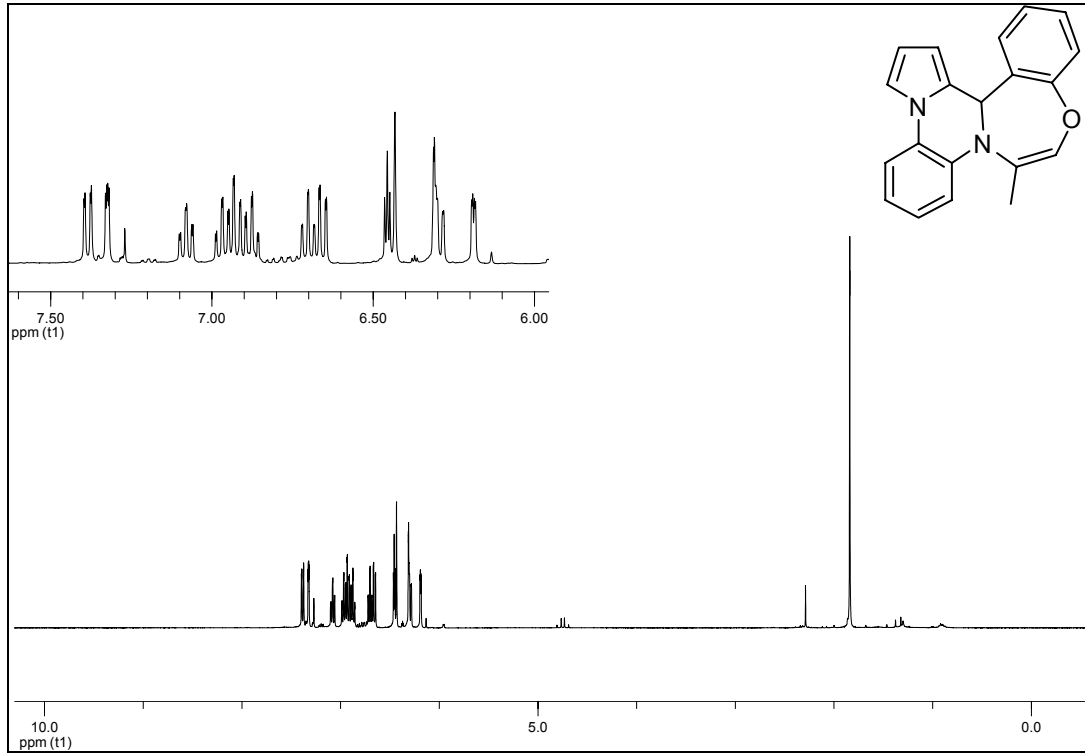
Figür 81: Bileşik 3R'nin ^1H NMR spektrumu.



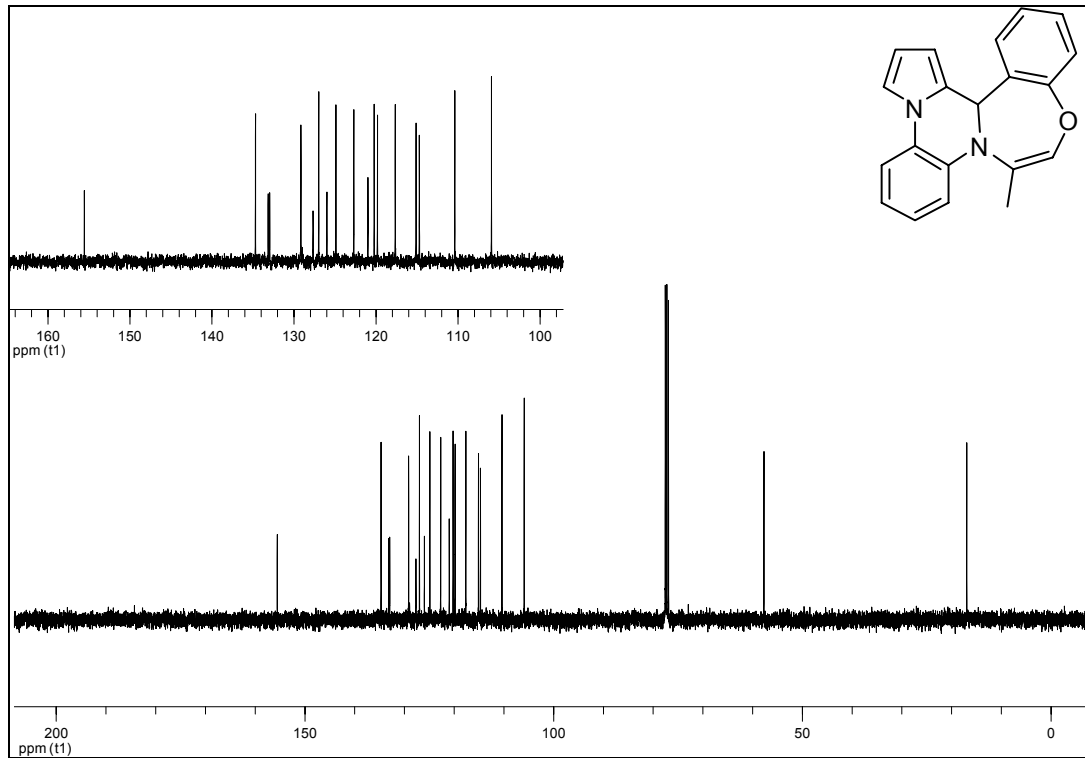
Figür 82: Bileşik 3R'nin ^{13}C NMR spektrumu.

EK 14

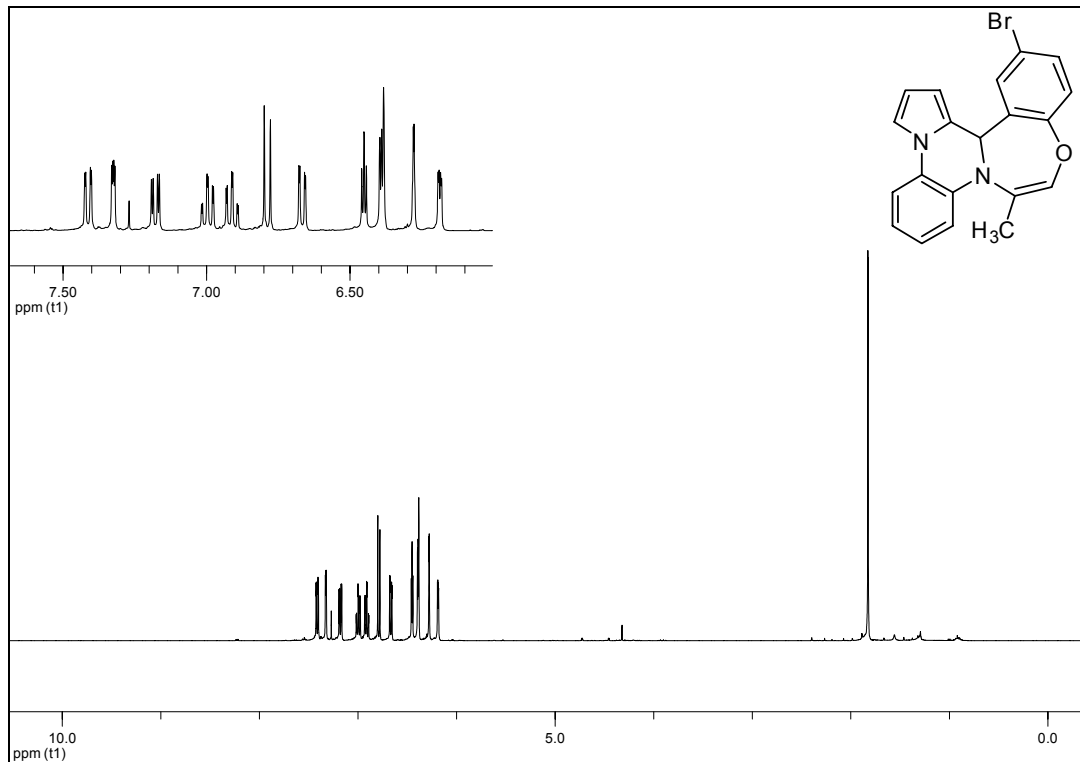
12b*H*-Benzo[6,7][1,4]oksazepino[4,5-*a*]pirolo[2,1-*c*]kinoksalin **21** türevlerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



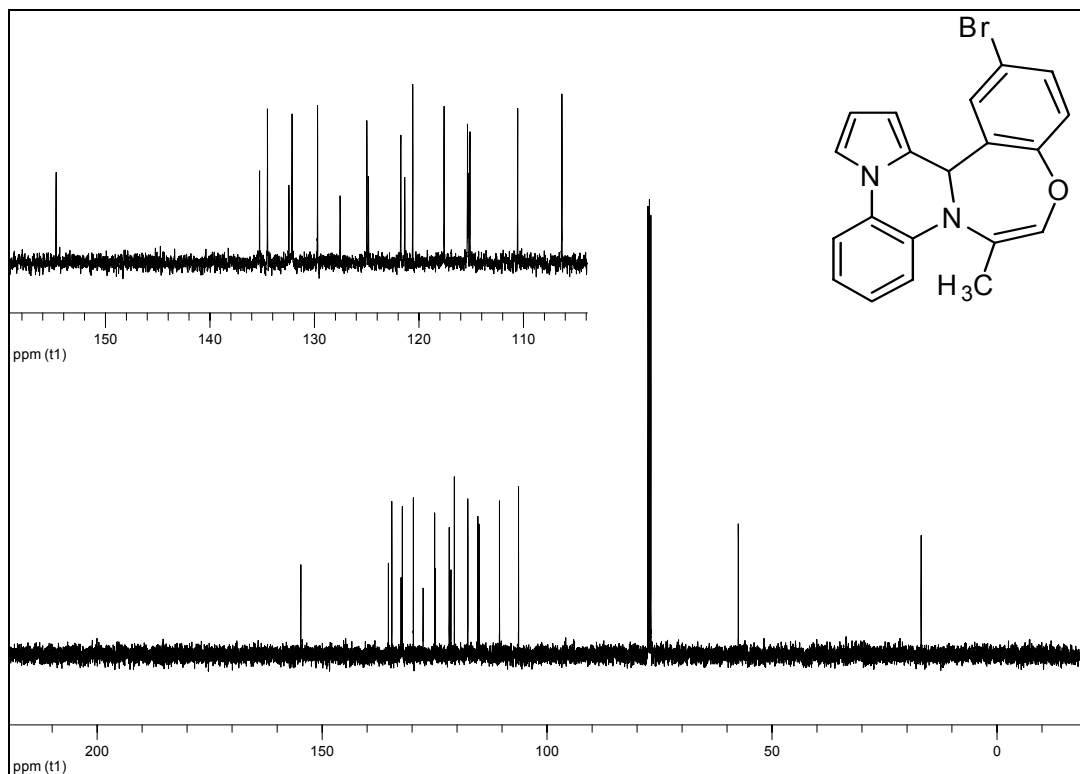
Figür 83: Bileşik 21A'nın ^1H NMR spektrumu.



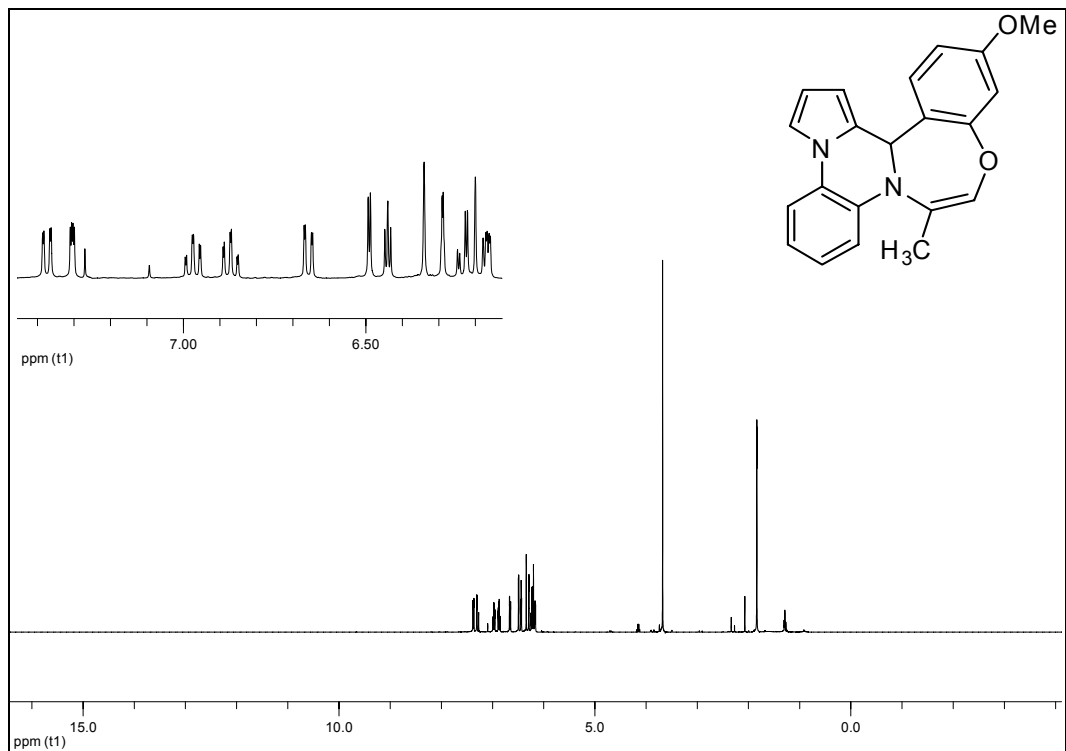
Figür 84: Bileşik 21A'nın ^{13}C NMR spektrumu.



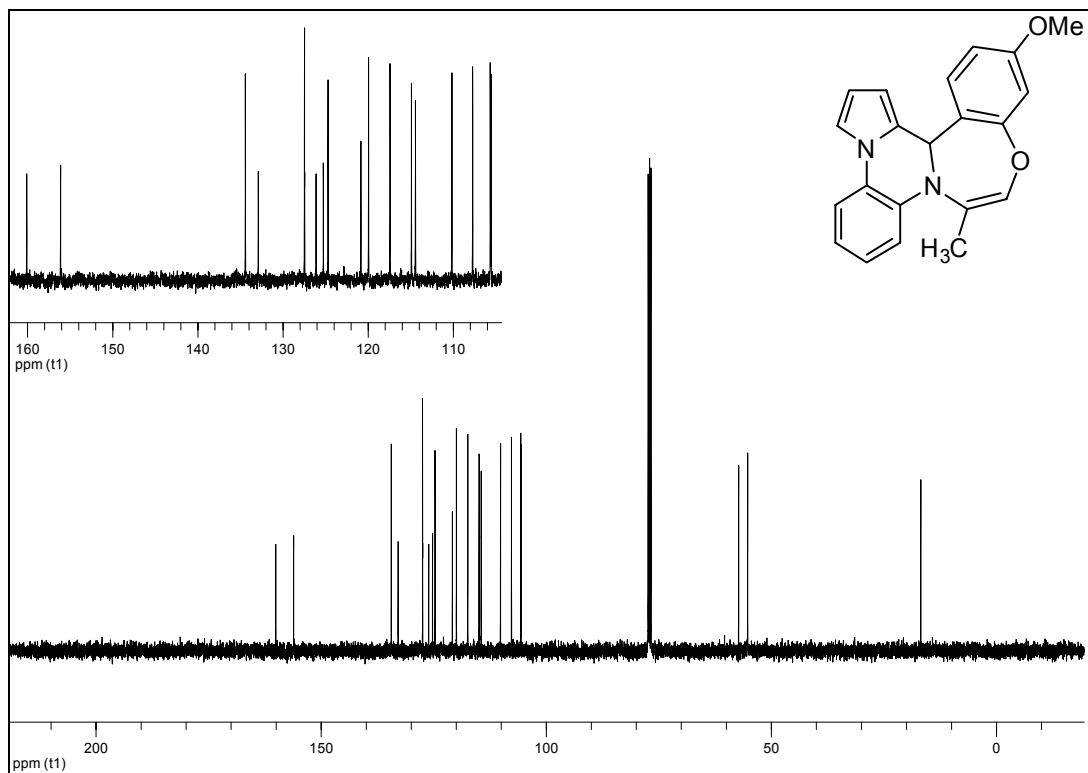
Figür 85: Bileşik 21B'nin ¹H NMR spektrumu.



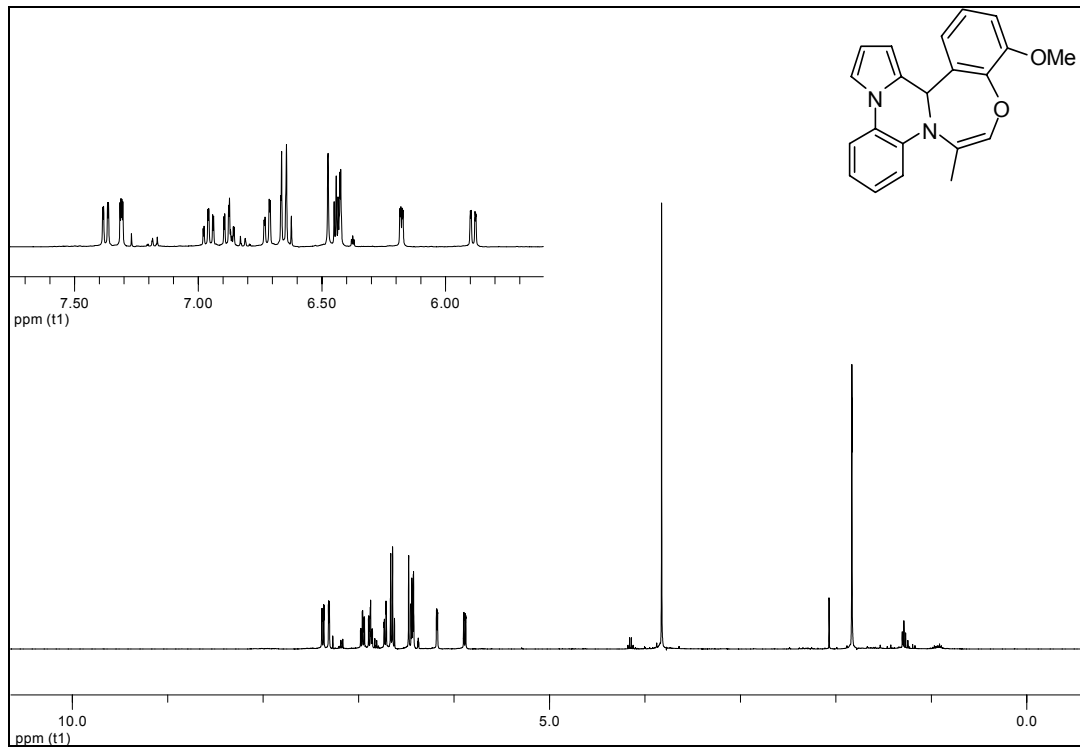
Figür 86: Bileşik 21B'nin ¹³C NMR spektrumu.



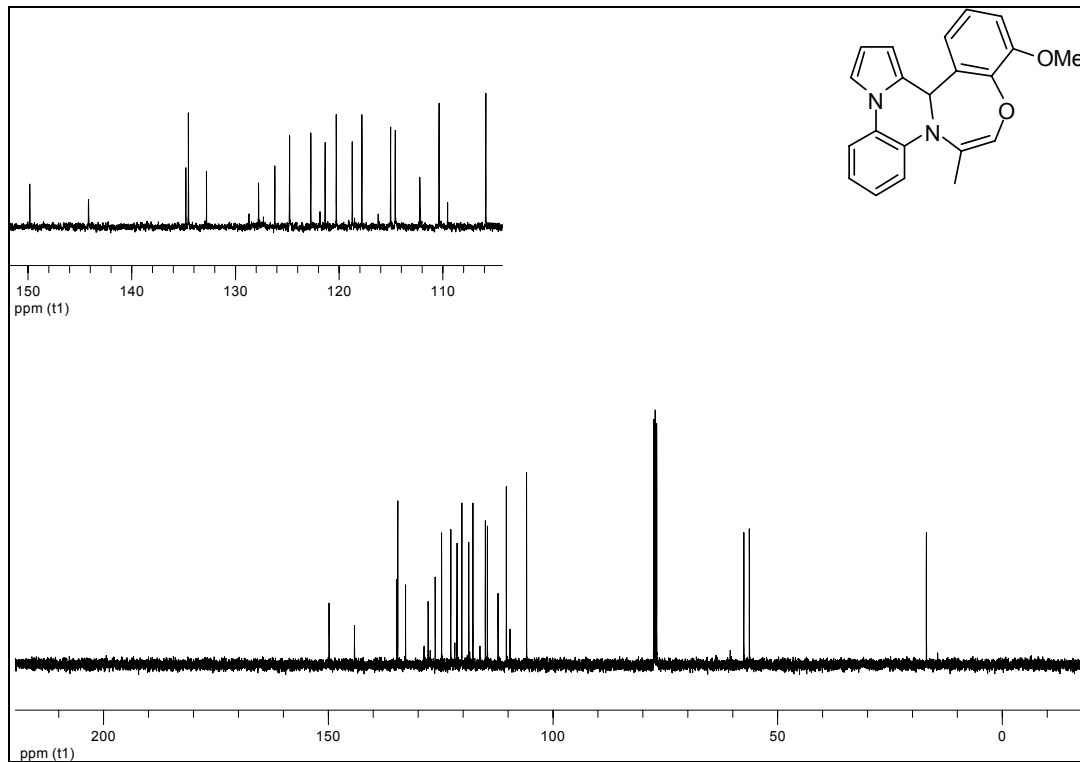
Figür 87: Bileşik 21C'nin ¹H NMR spektrumu.



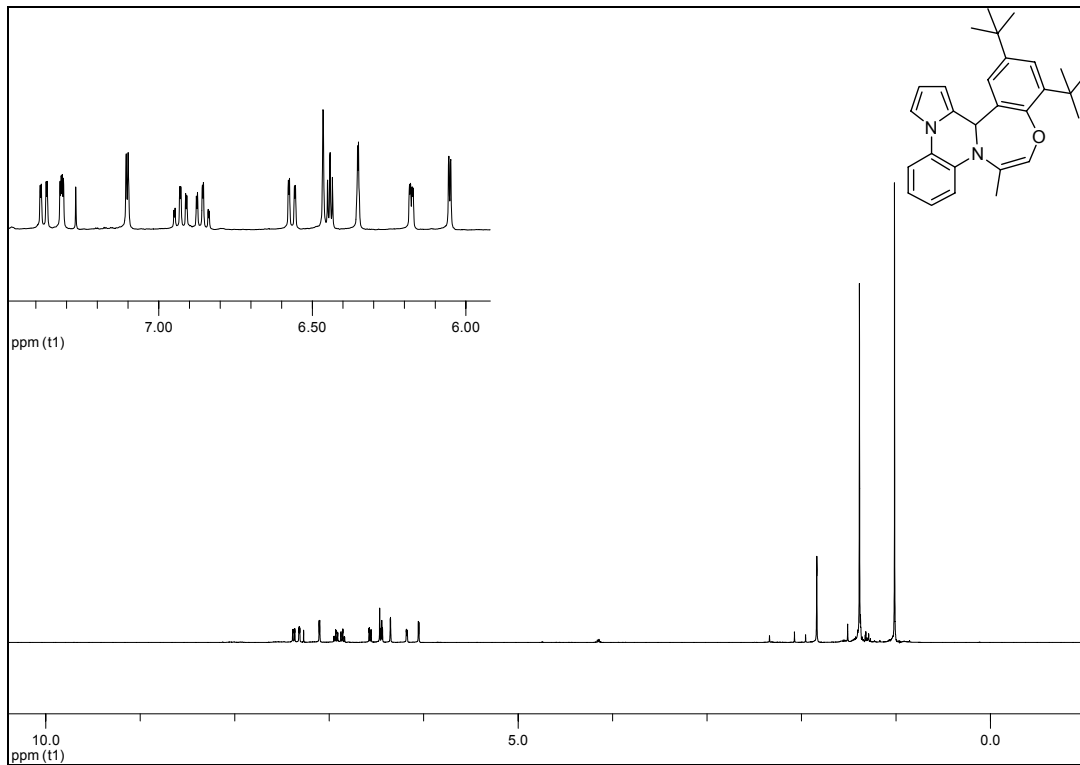
Figür 88: Bileşik 21C'nin ¹³C NMR spektrumu.



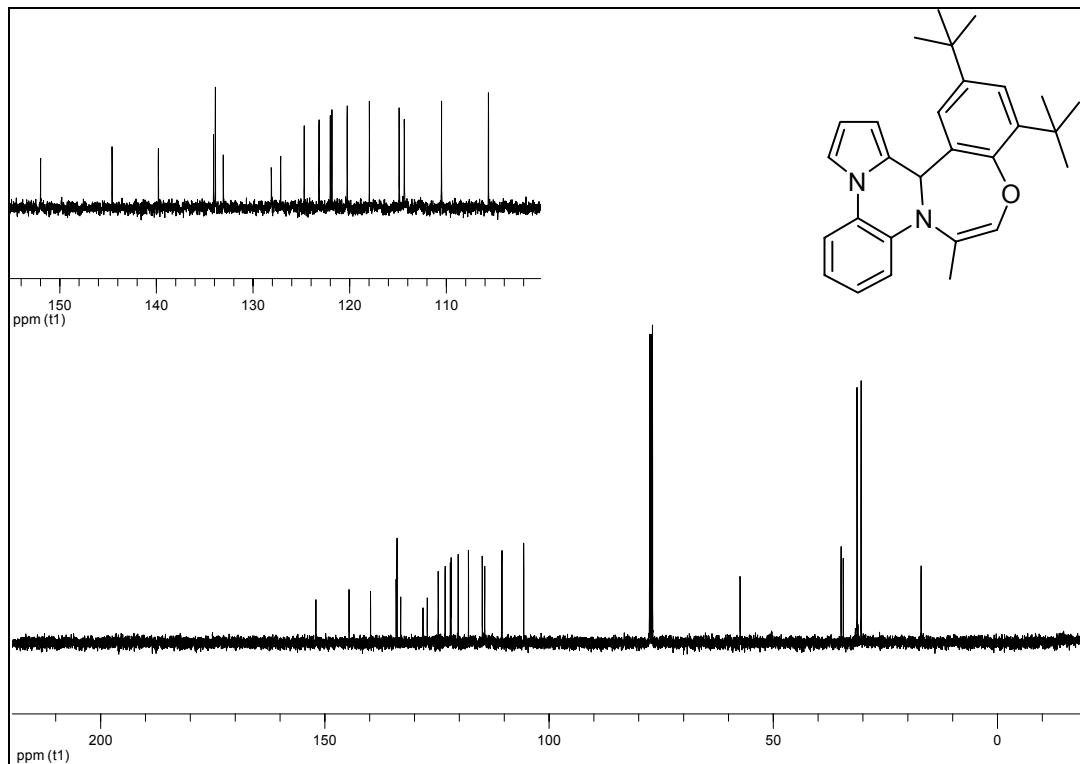
Figür 89: Bileşik 21D'nin ¹H NMR spektrumu.



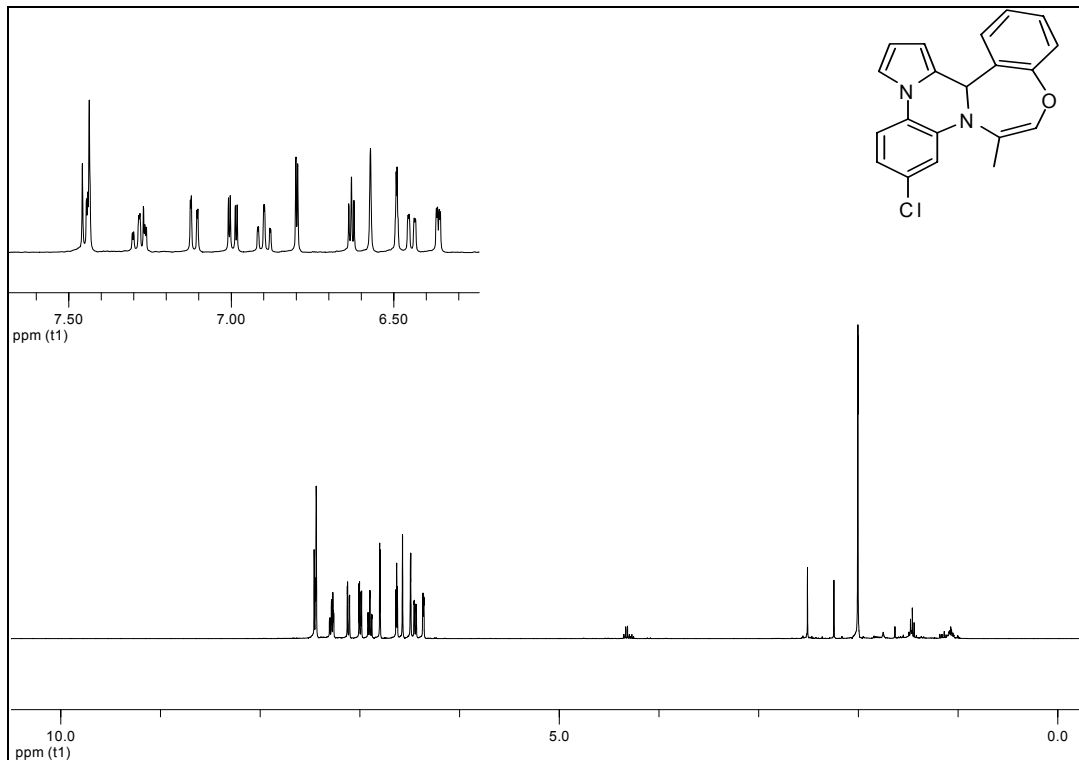
Figür 90: Bileşik 21D'nin ¹³C NMR spektrumu.



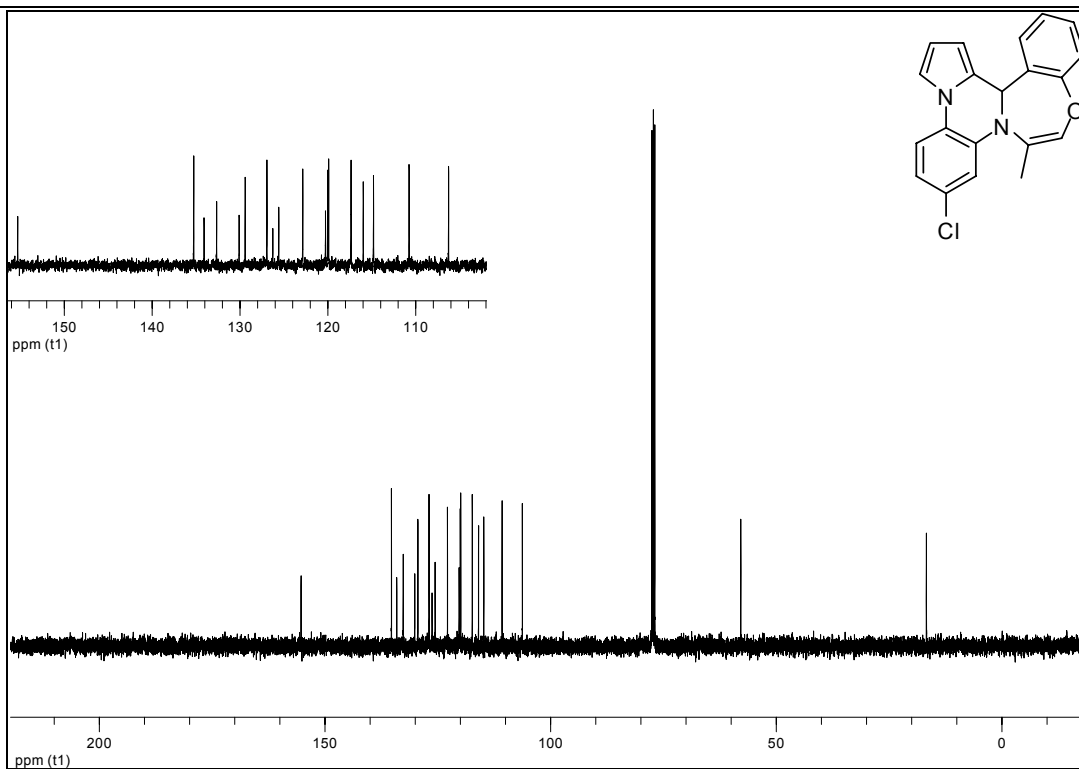
Figür 91: Bileşik 21E'nin ¹H NMR spektrumu.



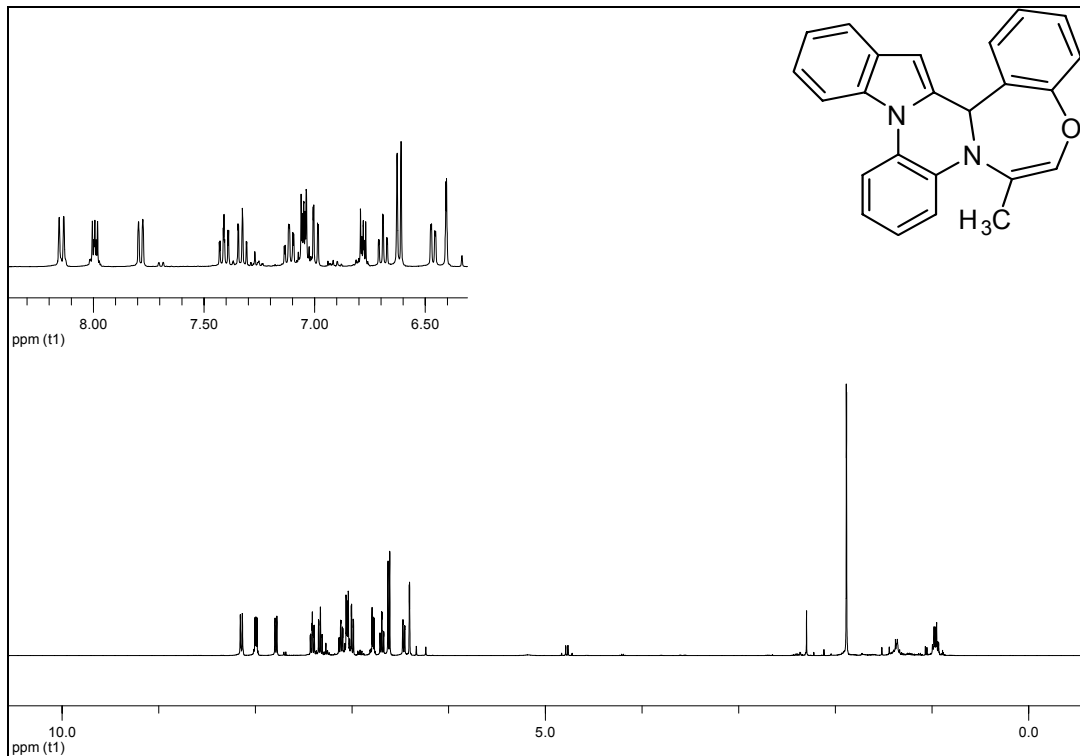
Figür 92: Bileşik 21E'nin ¹³C NMR spektrumu.



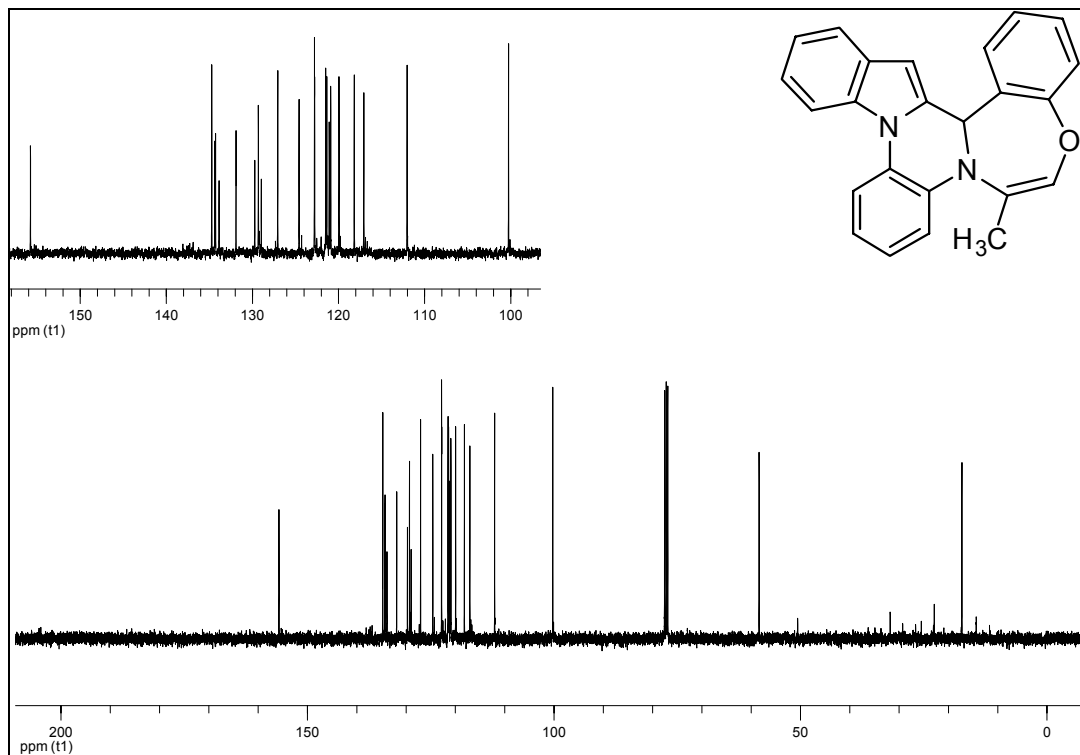
Figür 93: Bileşik 21F'nin ^1H NMR spektrumu.



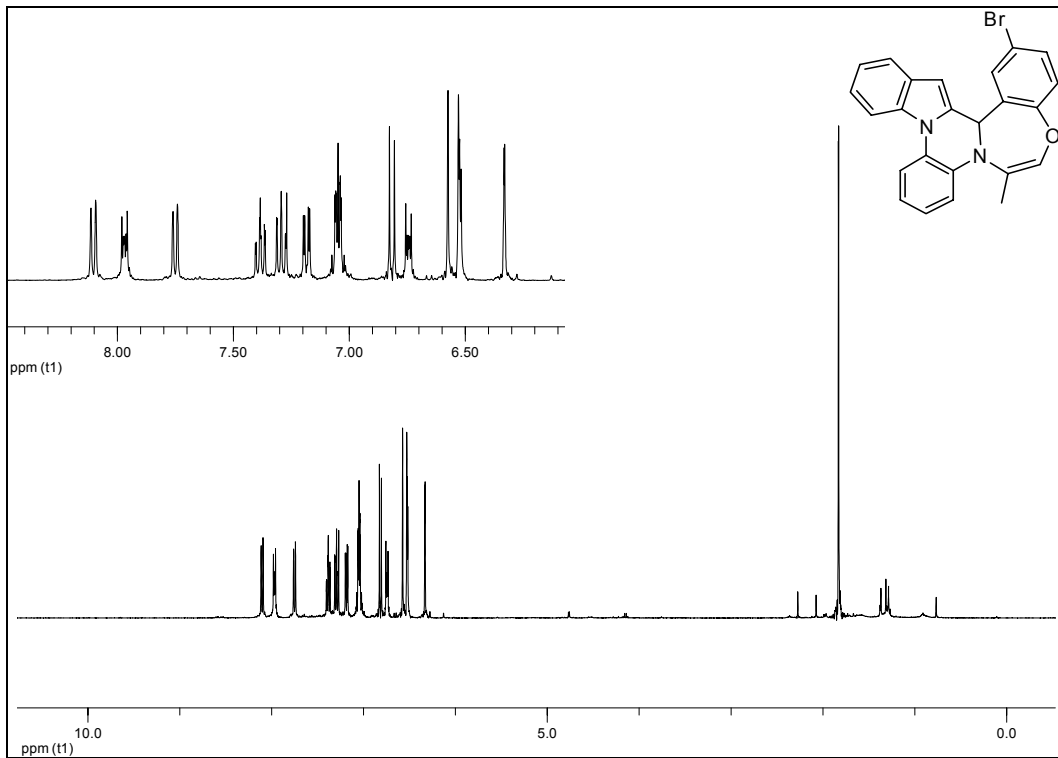
Figür 94: Bileşik 21F'nin ^{13}C NMR spektrumu.



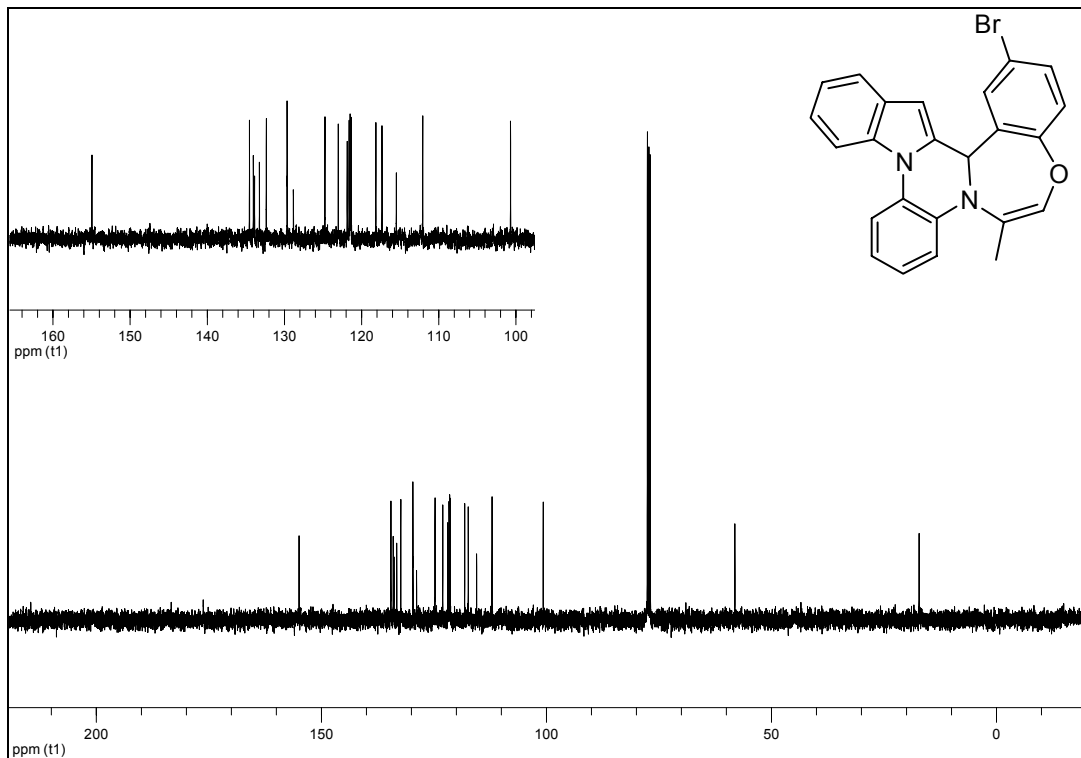
Figür 95: Bileşik 21G'nin ¹H NMR spektrumu.



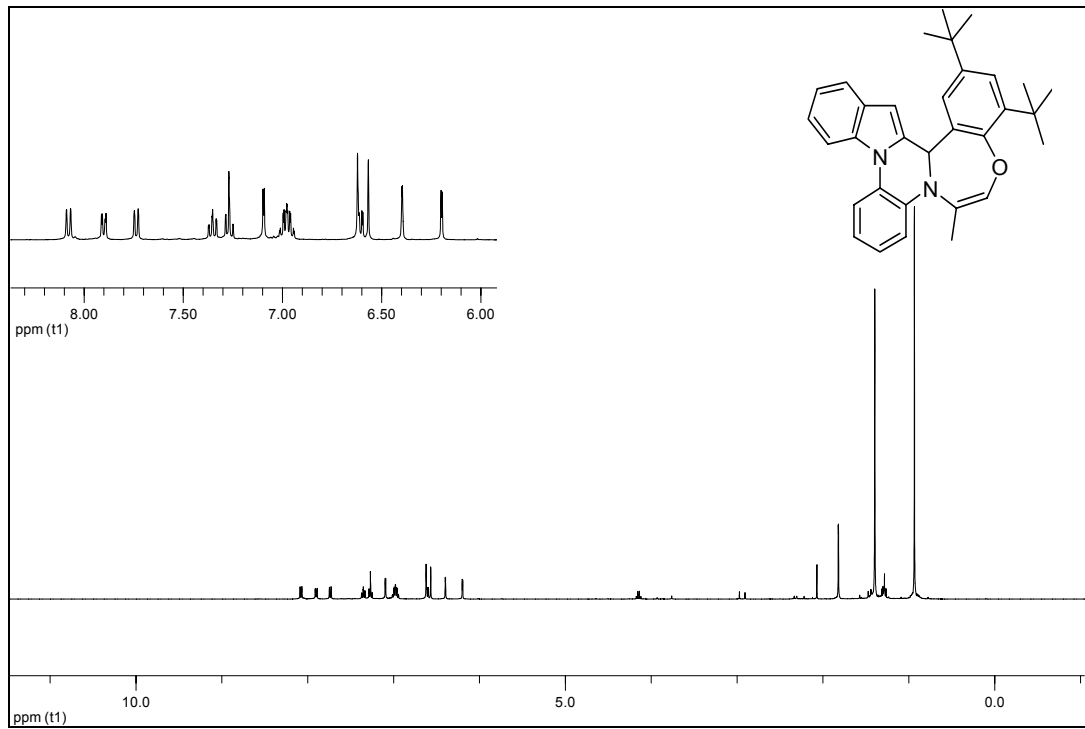
Figür 96: Bileşik 21G'nin ¹³C NMR spektrumu.



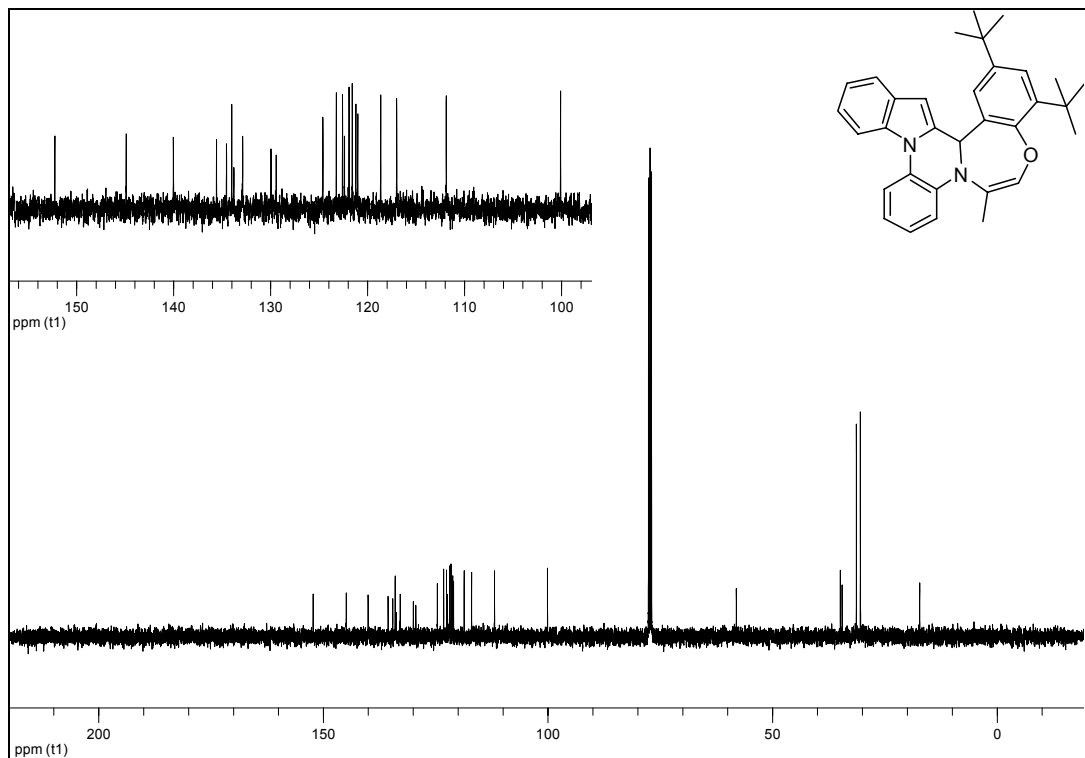
Figür 97: Bileşik 21H'nin ¹H NMR spektrumu.



Figür 98: Bileşik 21H'nin ¹³C NMR spektrumu.



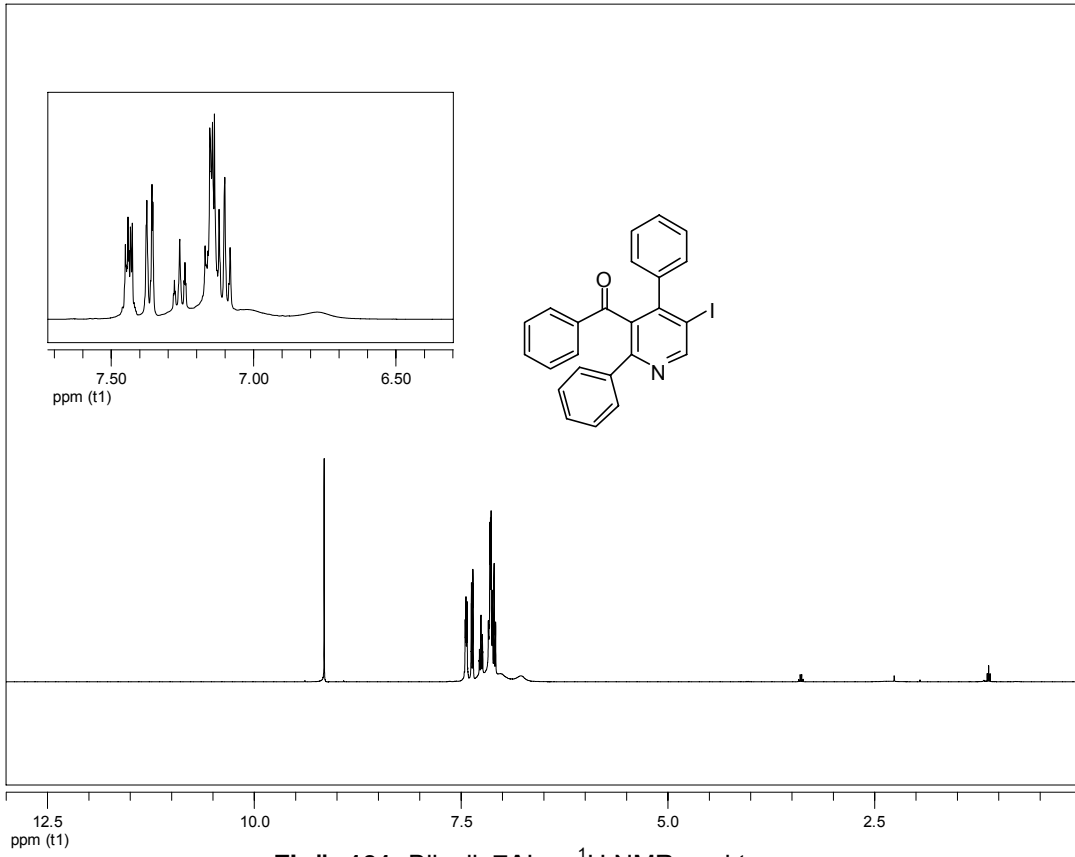
Figür 99: Bileşik 211'nin ¹H NMR spektrumu.



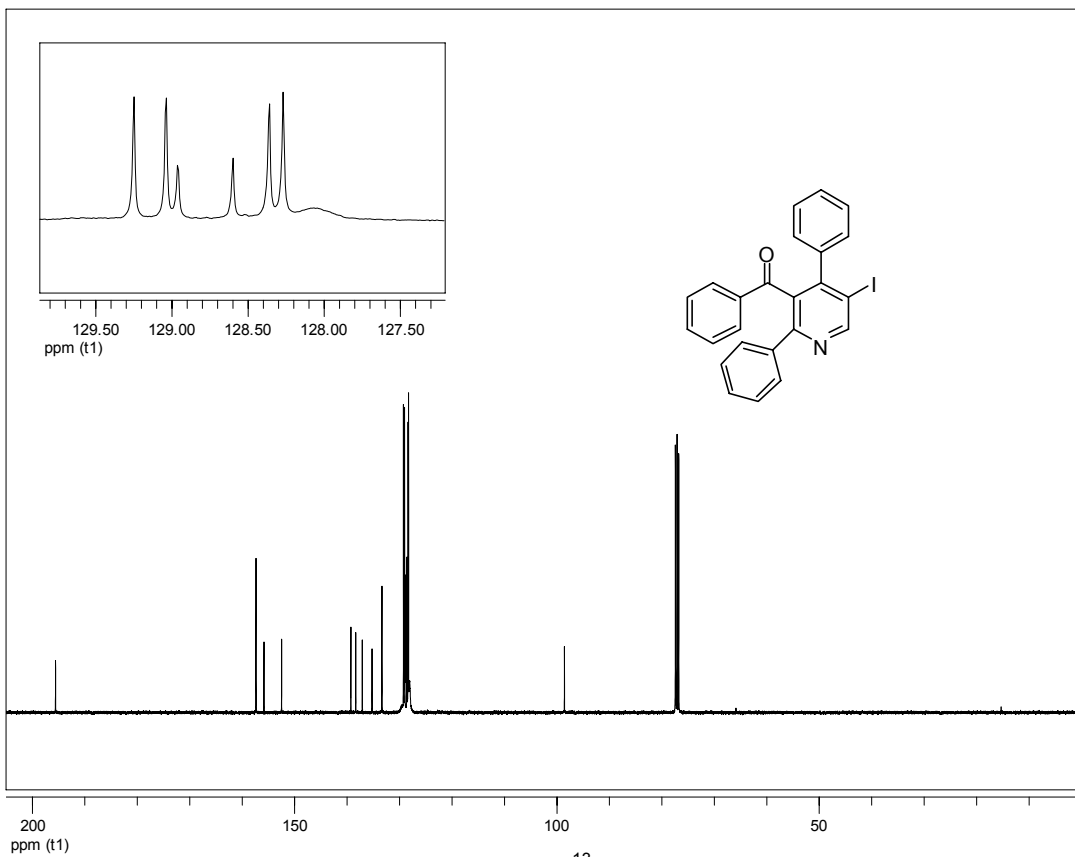
Figür 100: Bileşik 211'nin ¹³C NMR spektrumu.

EK 15

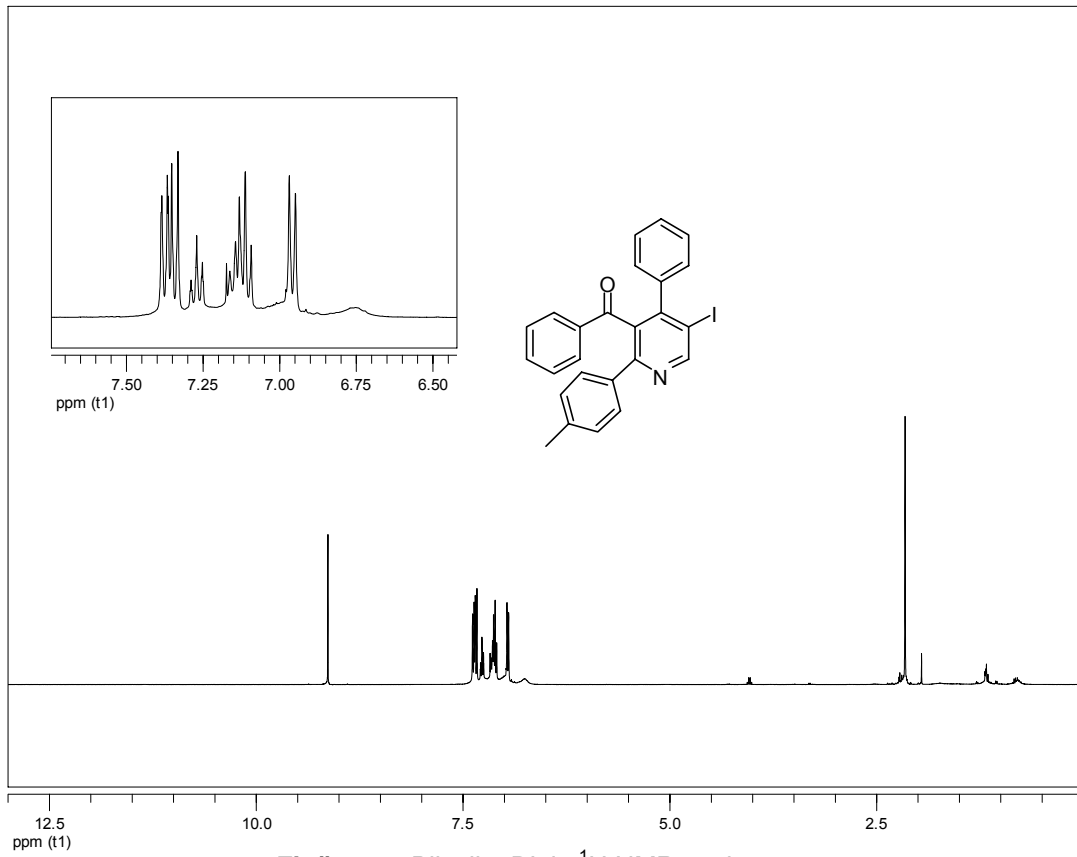
5-İyotpiridin 7 türevlerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



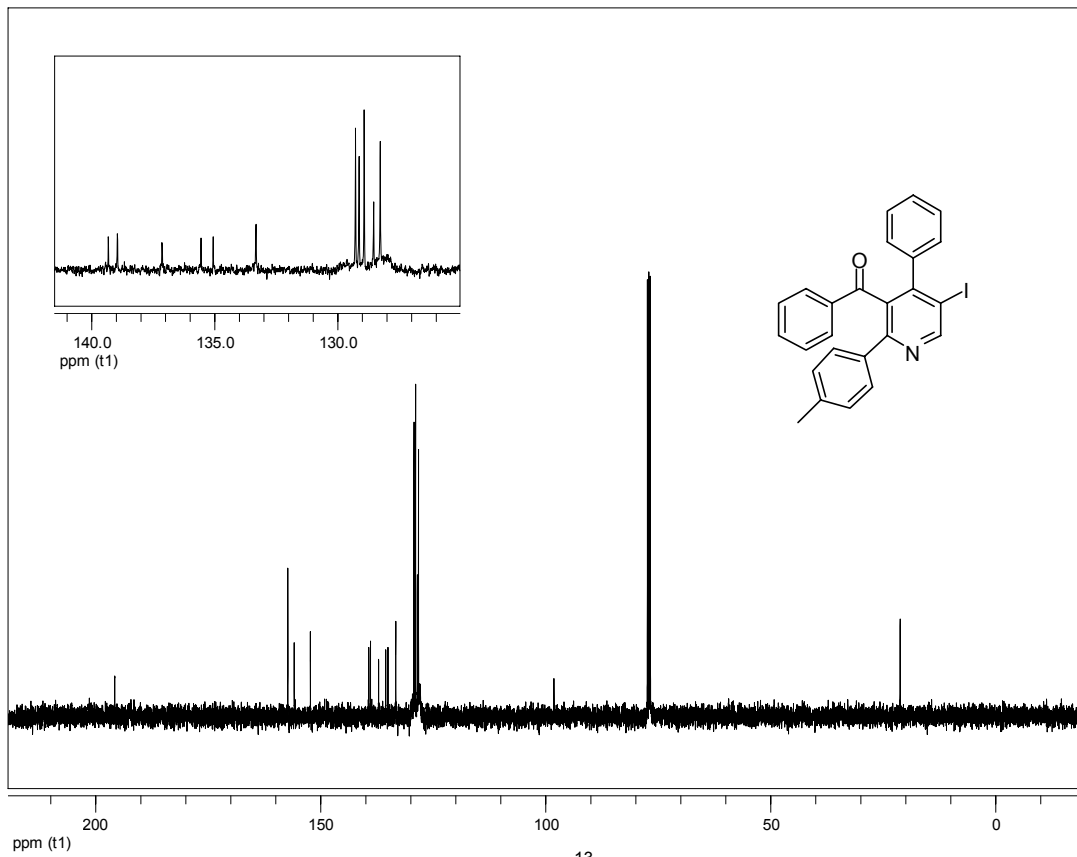
Figür 101: Bileşik 7A'nın ^1H NMR spektrumu.



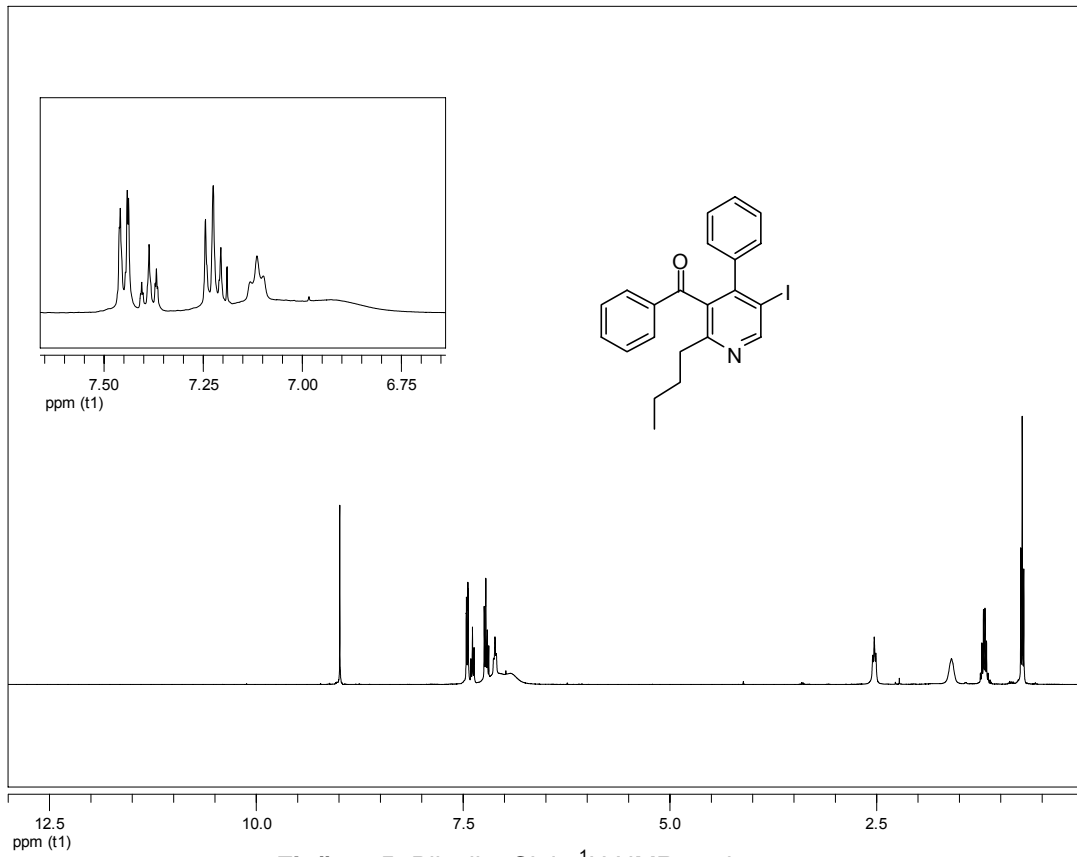
Figür 102: Bileşik 7A'nin ^{13}C NMR spektrumu.



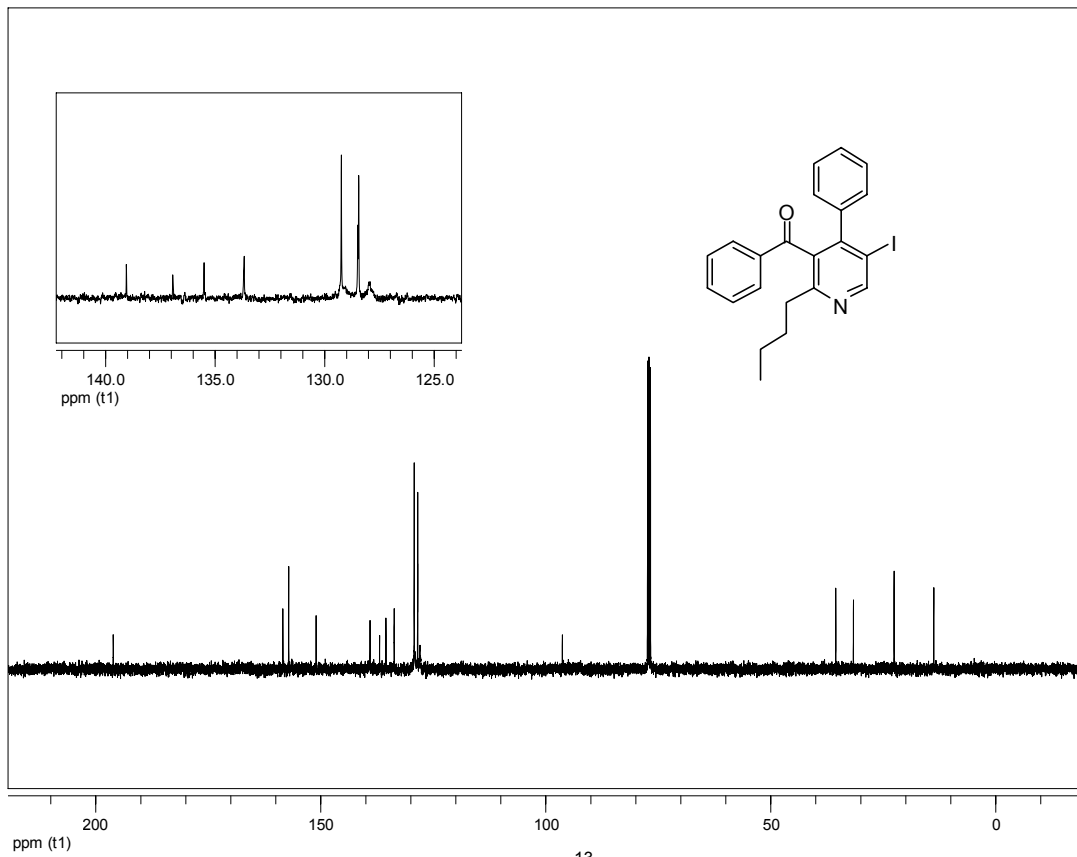
Figür 103: Bileşik 7B'nin ¹H NMR spektrumu.



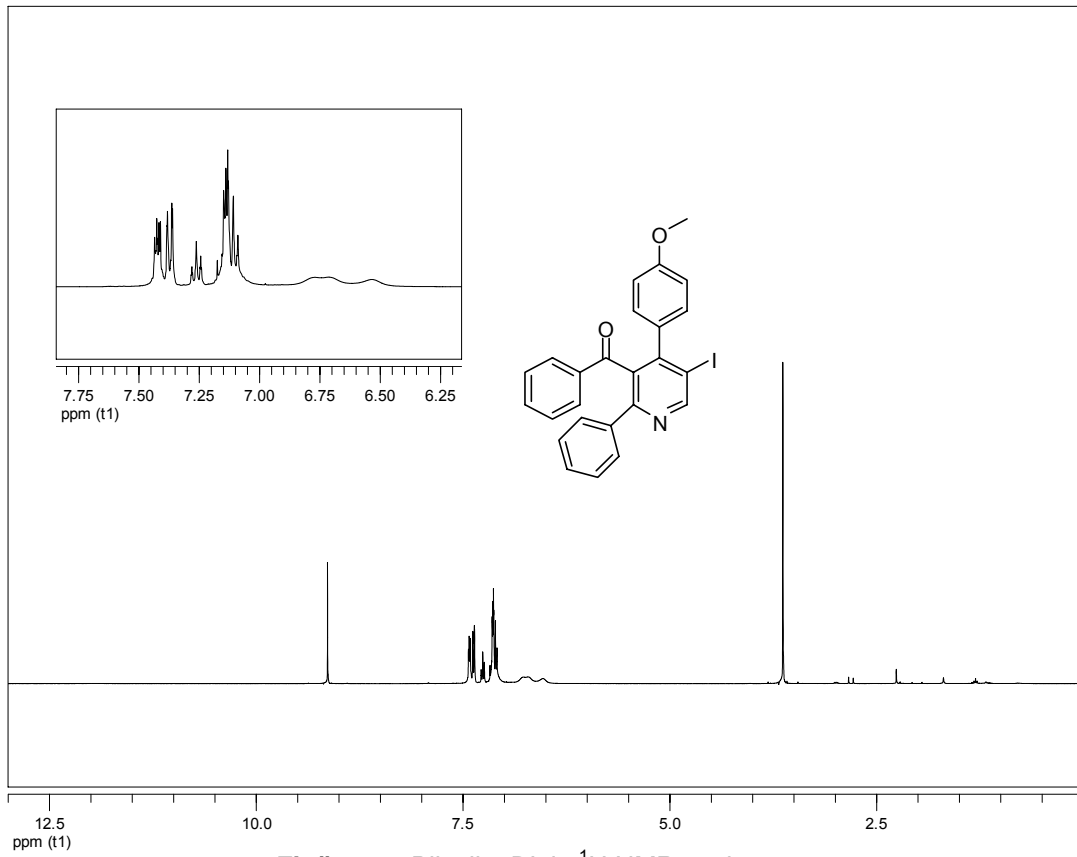
Figür 104: Bileşik 7B'nin ¹³C NMR spektrumu.



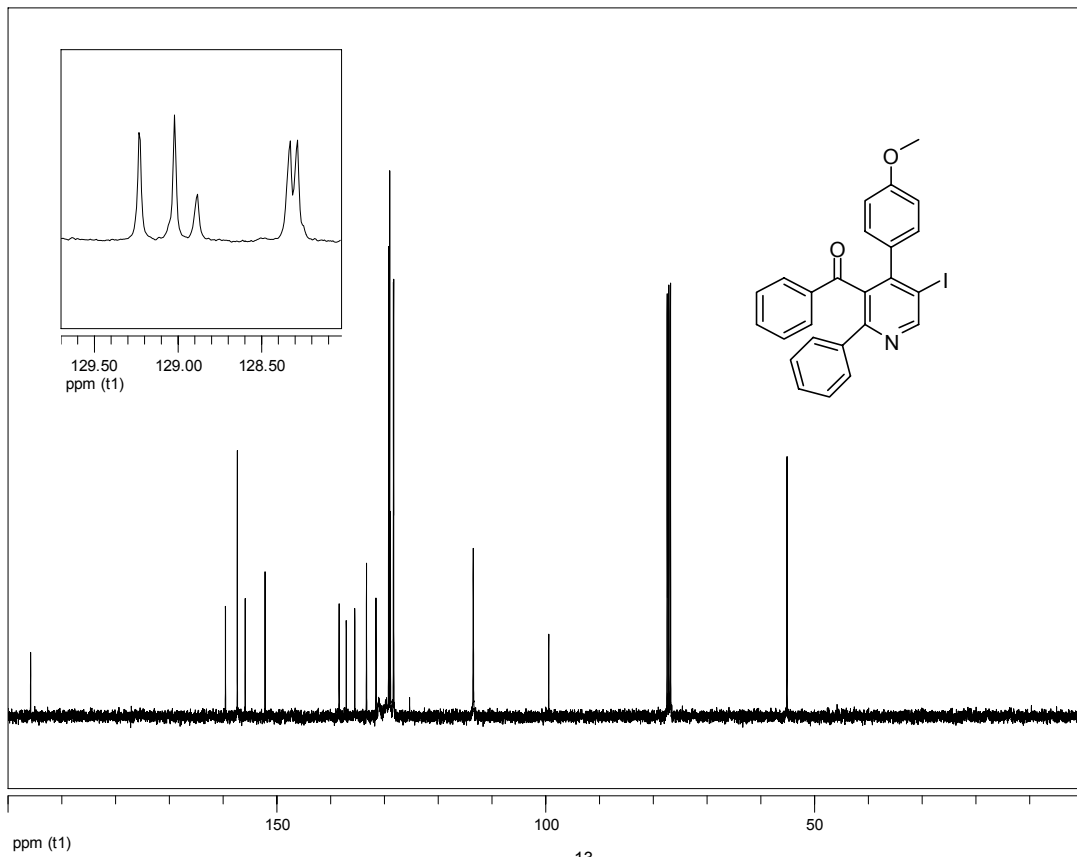
Figür 105: Bileşik 7C'nin ¹H NMR spektrumu.



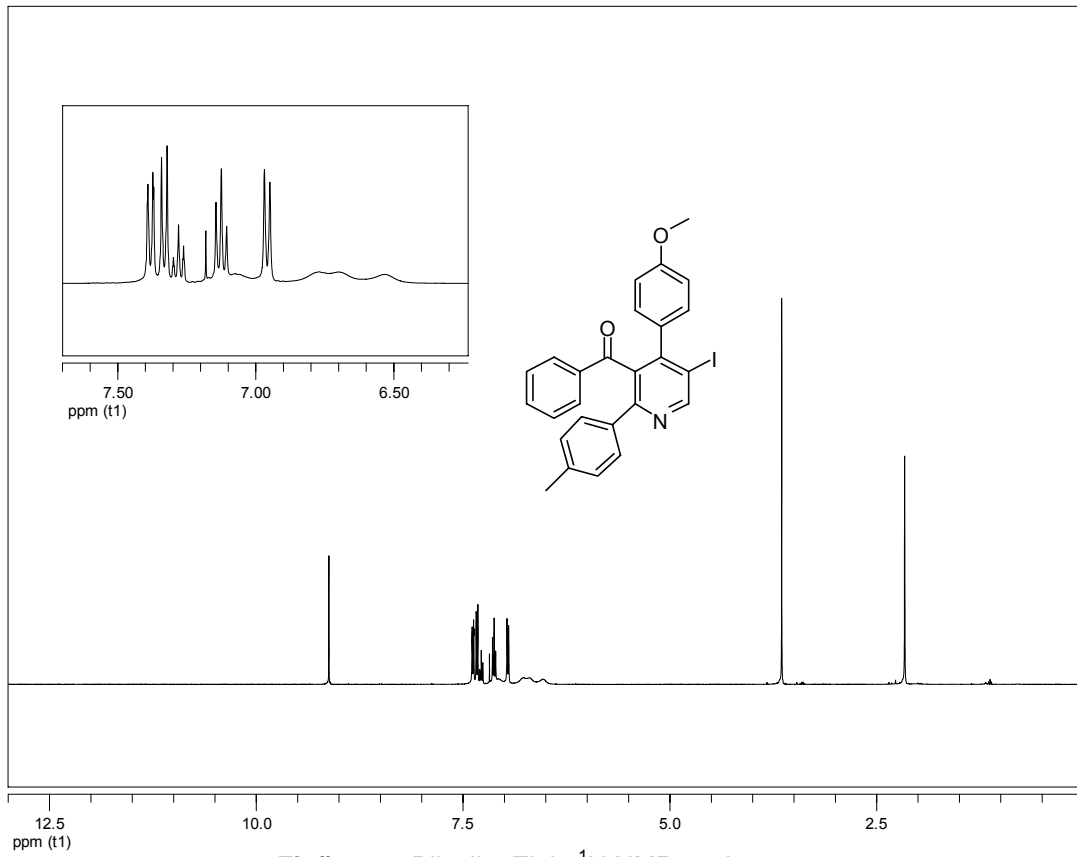
Figür 106: Bileşik 7C'nin ¹³C NMR spektrumu.



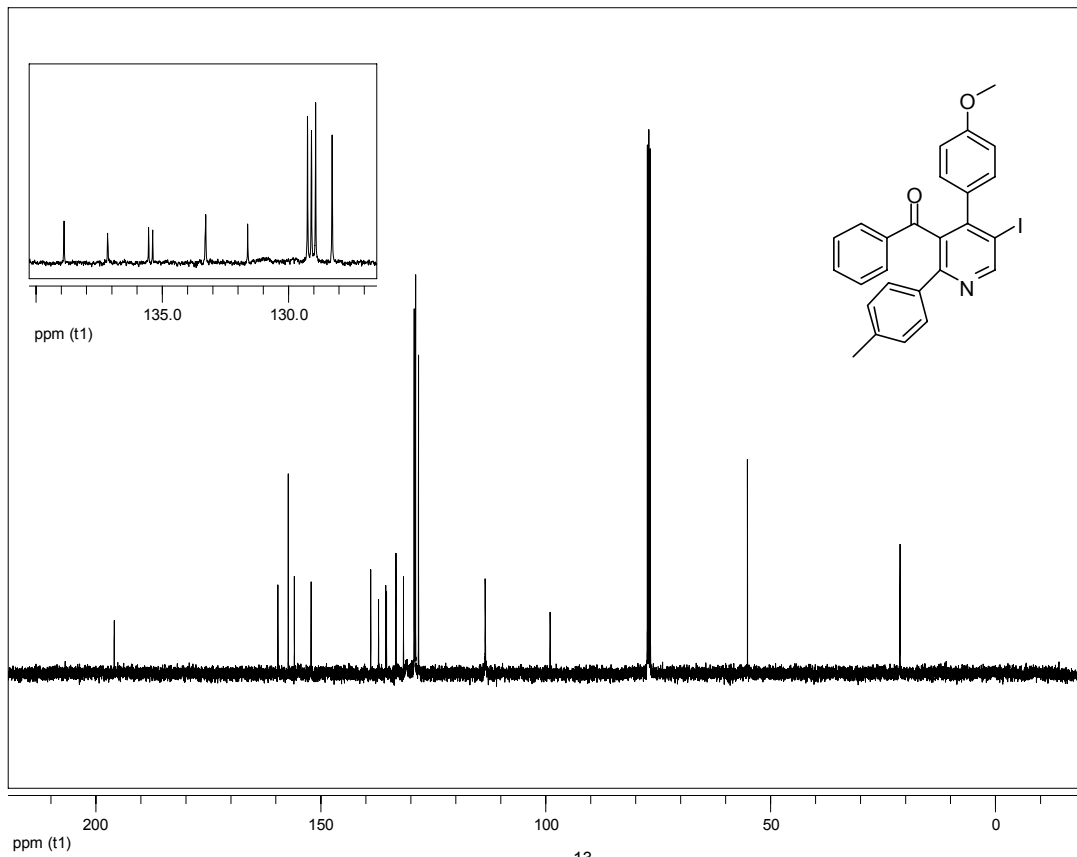
Figür 107: Bileşik 7D'nin ^1H NMR spektrumu.



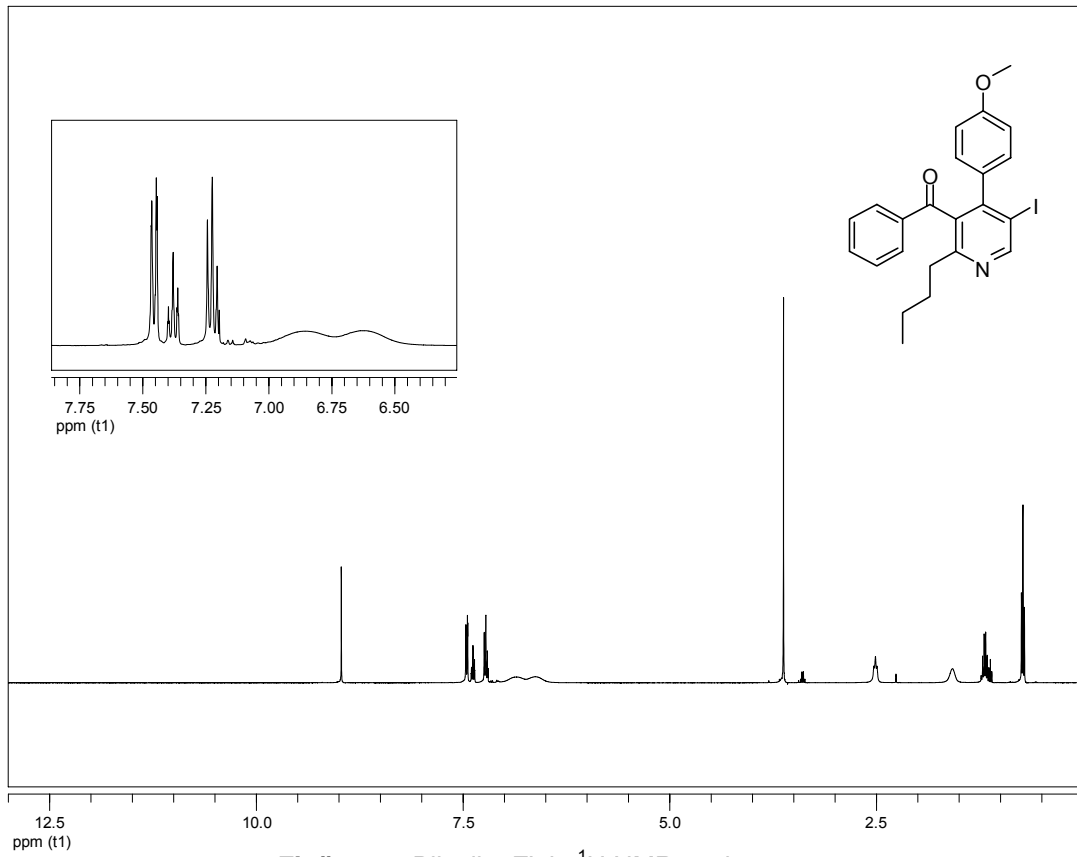
Figür 108: Bileşik 7D'nin ^{13}C NMR spektrumu.



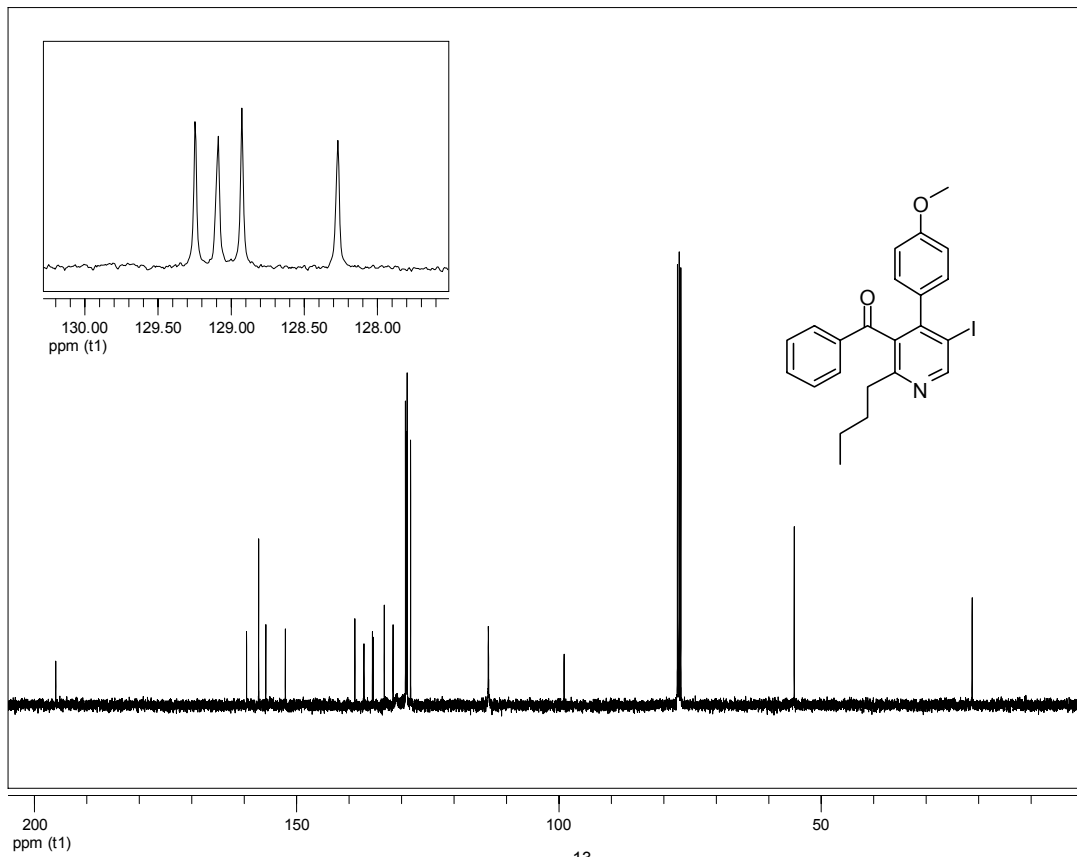
Figür 109: Bileşik 7E'nin ^1H NMR spektrumu.



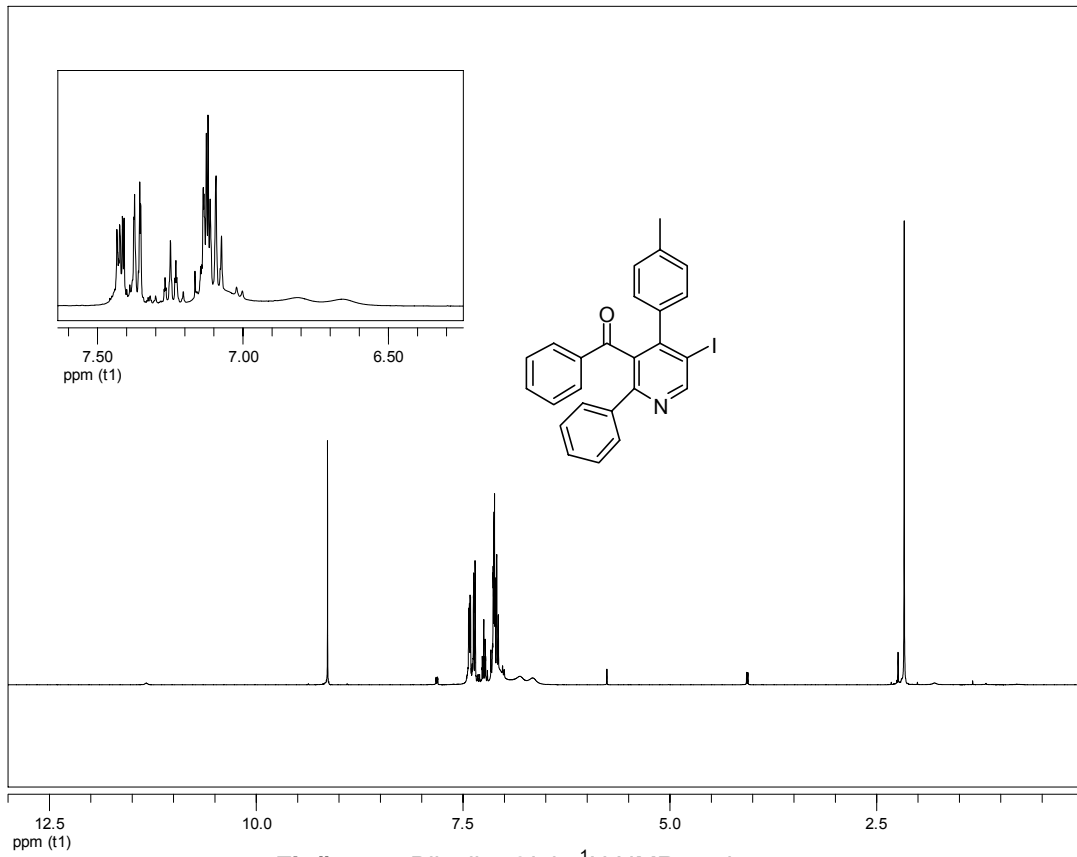
Figür 110: Bileşik 7E'nin ^{13}C NMR spektrumu.



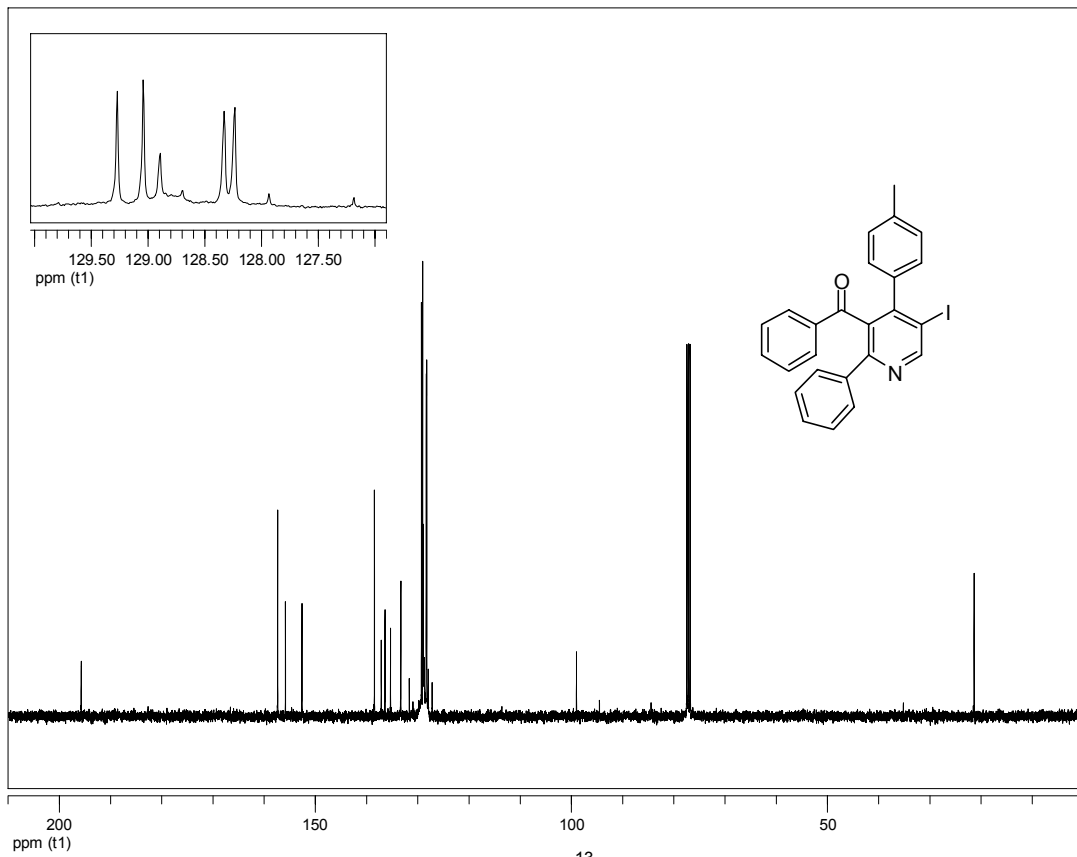
Figür 111: Bileşik 7F'nin ¹H NMR spektrumu.



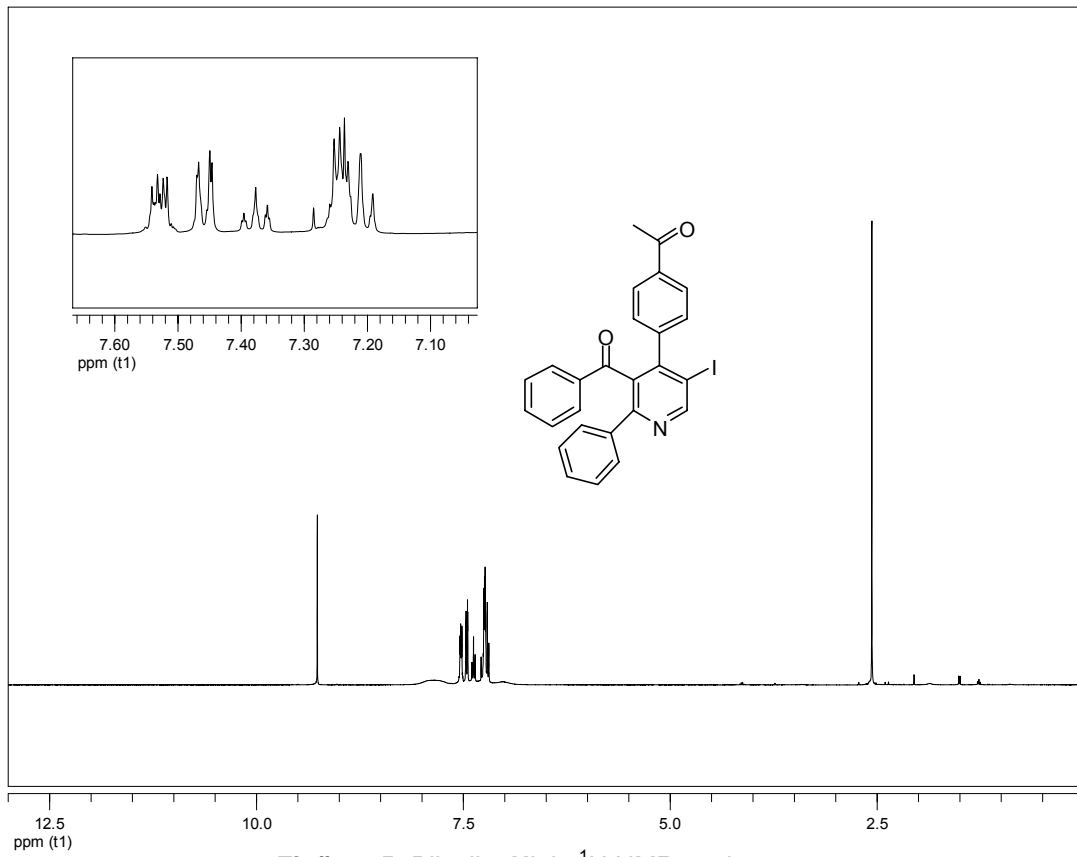
Figür 112: Bileşik 7F'nin ¹³C NMR spektrumu.



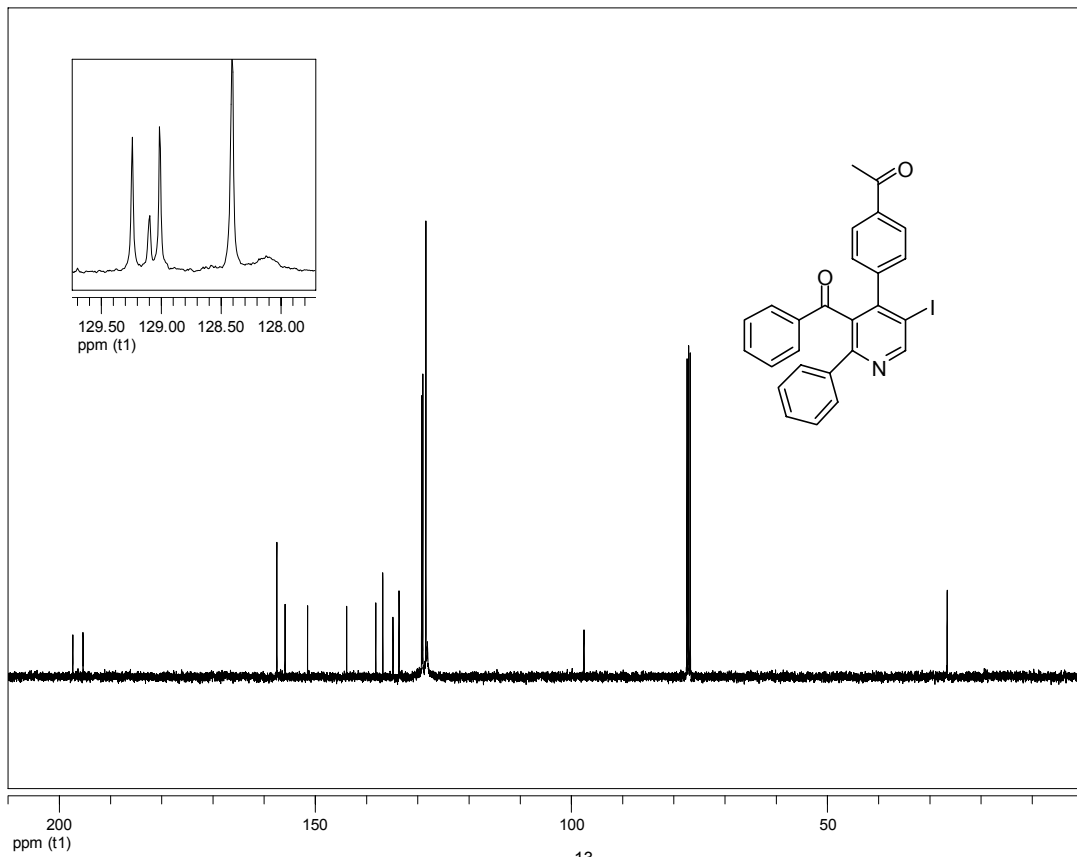
Figür 113: Bileşik 7G'nin ^1H NMR spektrumu.



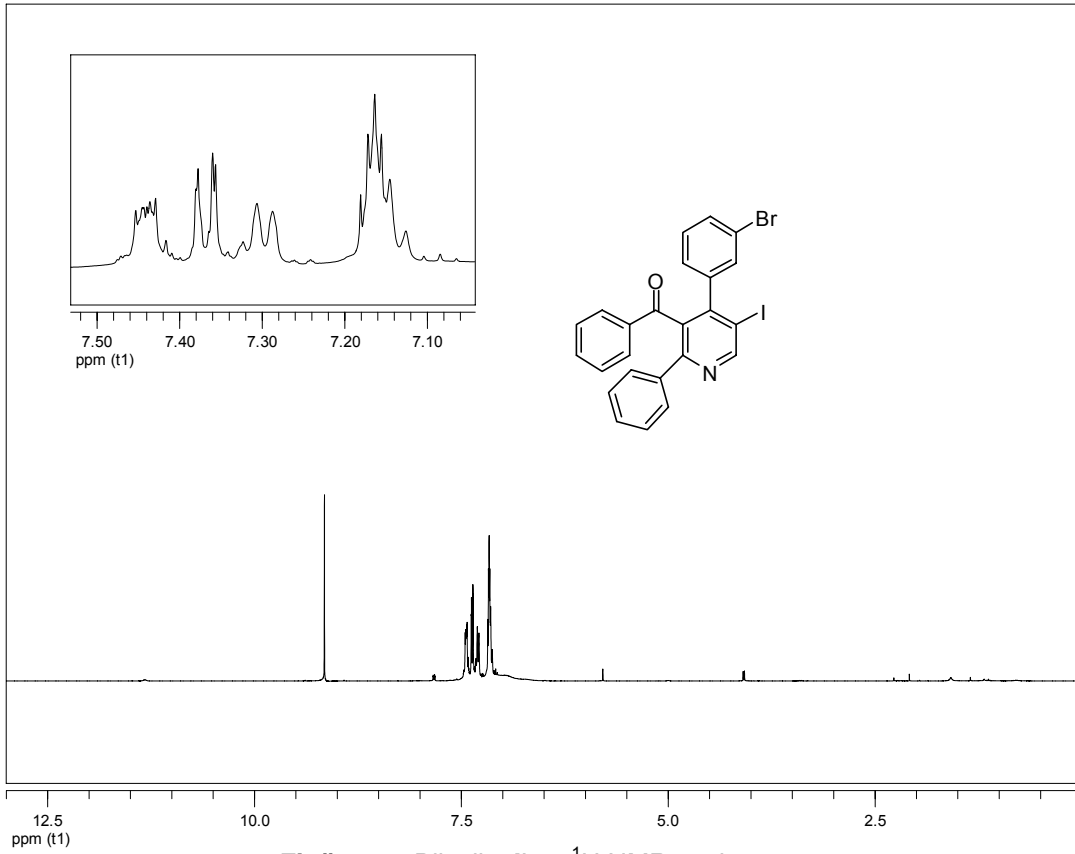
Figür 114: Bileşik 7G'nin ^{13}C NMR spektrumu.



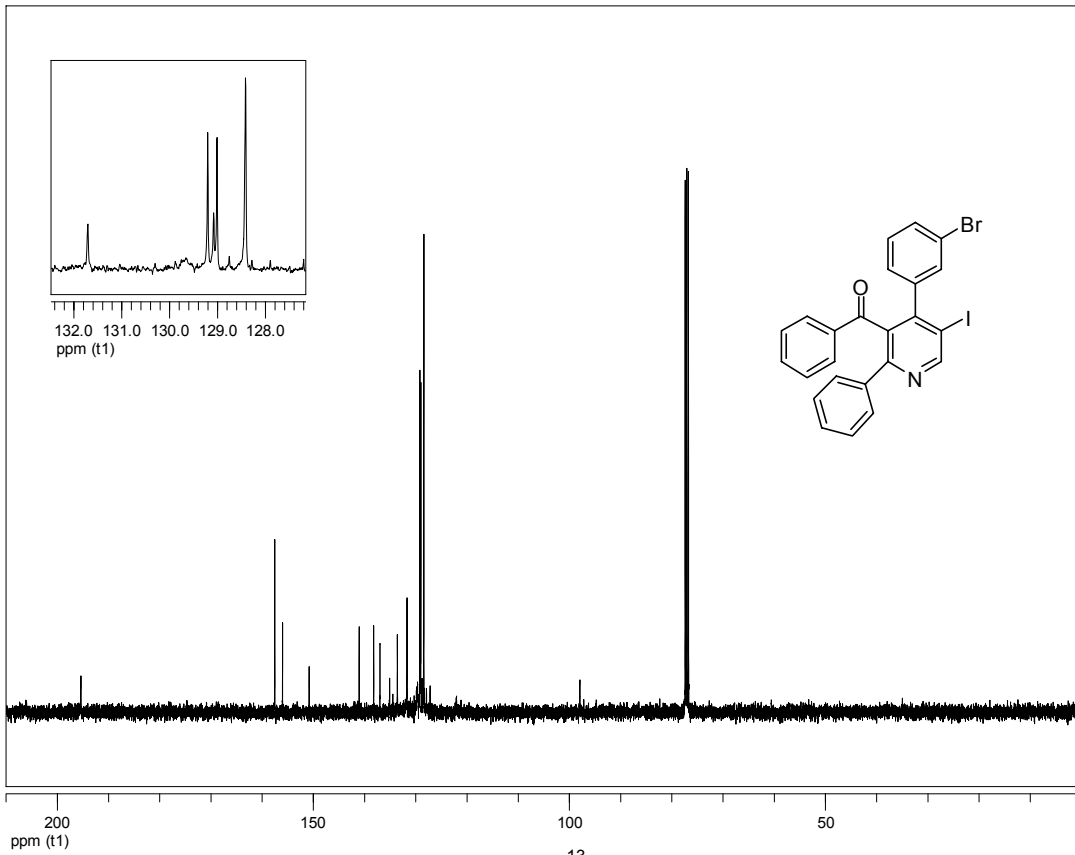
Figür 115: Bileşik 7H'nin ^1H NMR spektrumu.



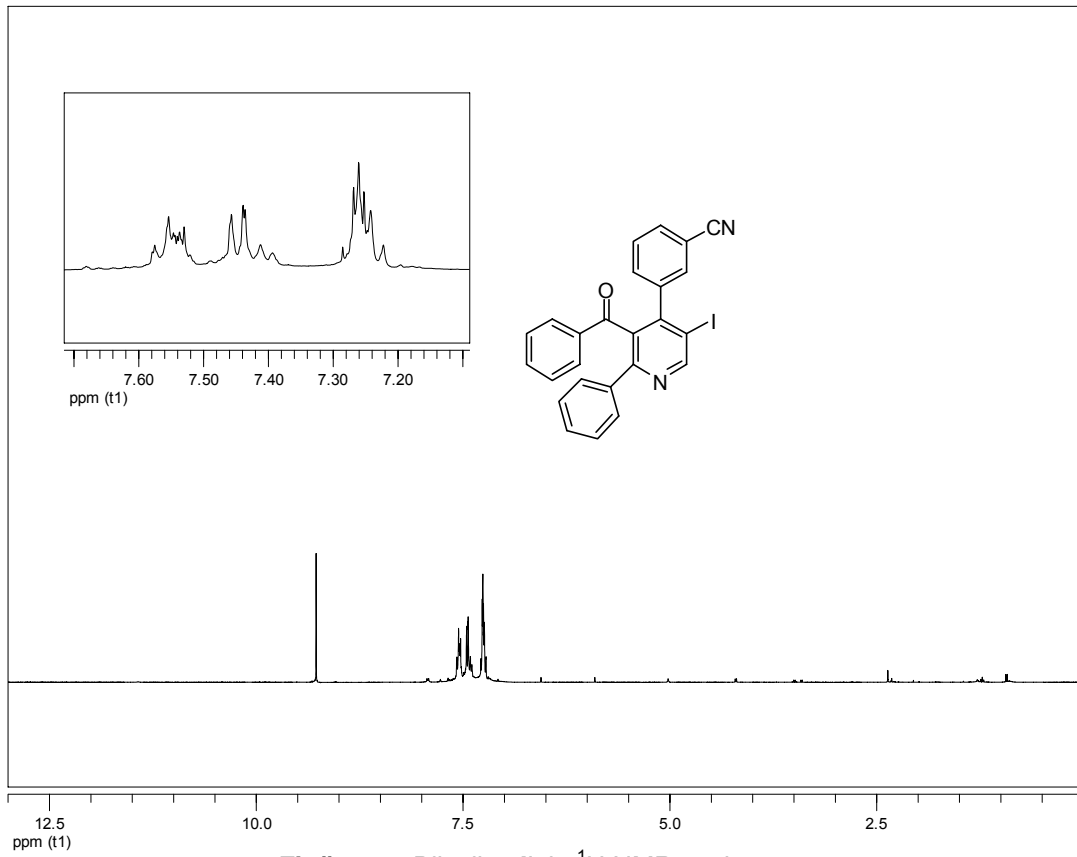
Figür 116: Bileşik 7H'nin ^{13}C NMR spektrumu.



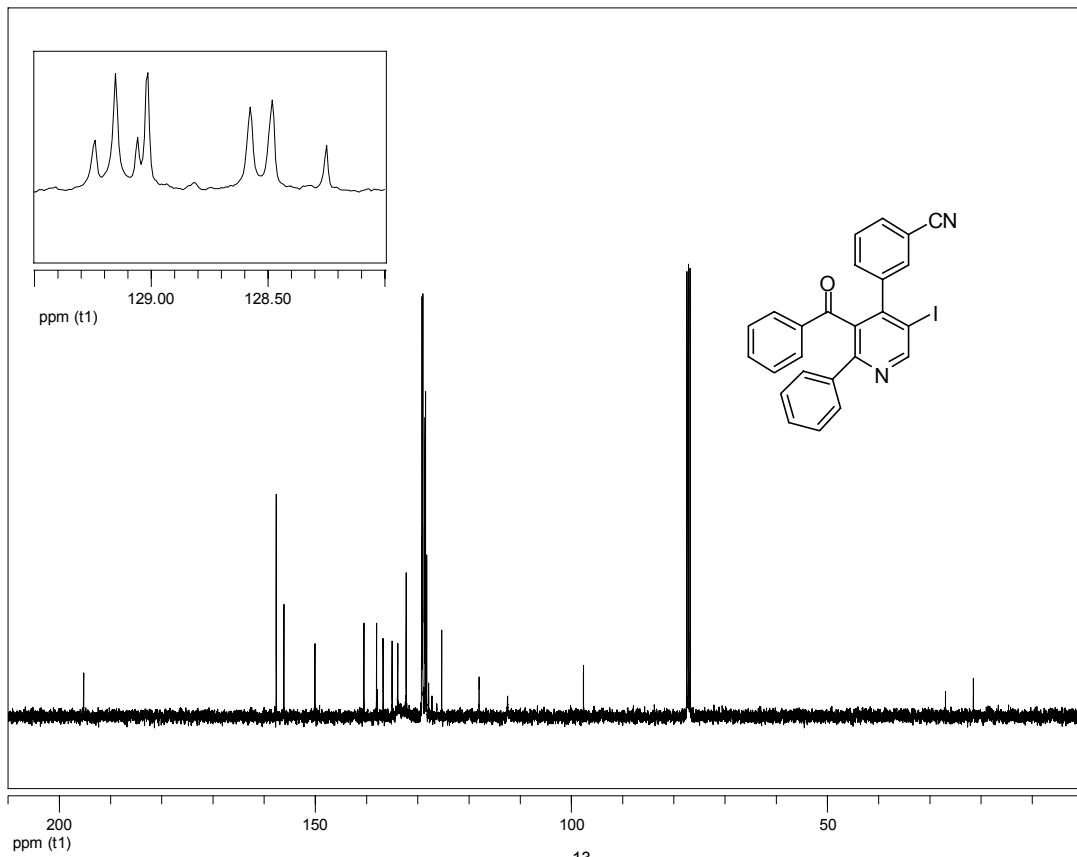
Figür 117: Bileşik 7I'nin ¹H NMR spektrumu.



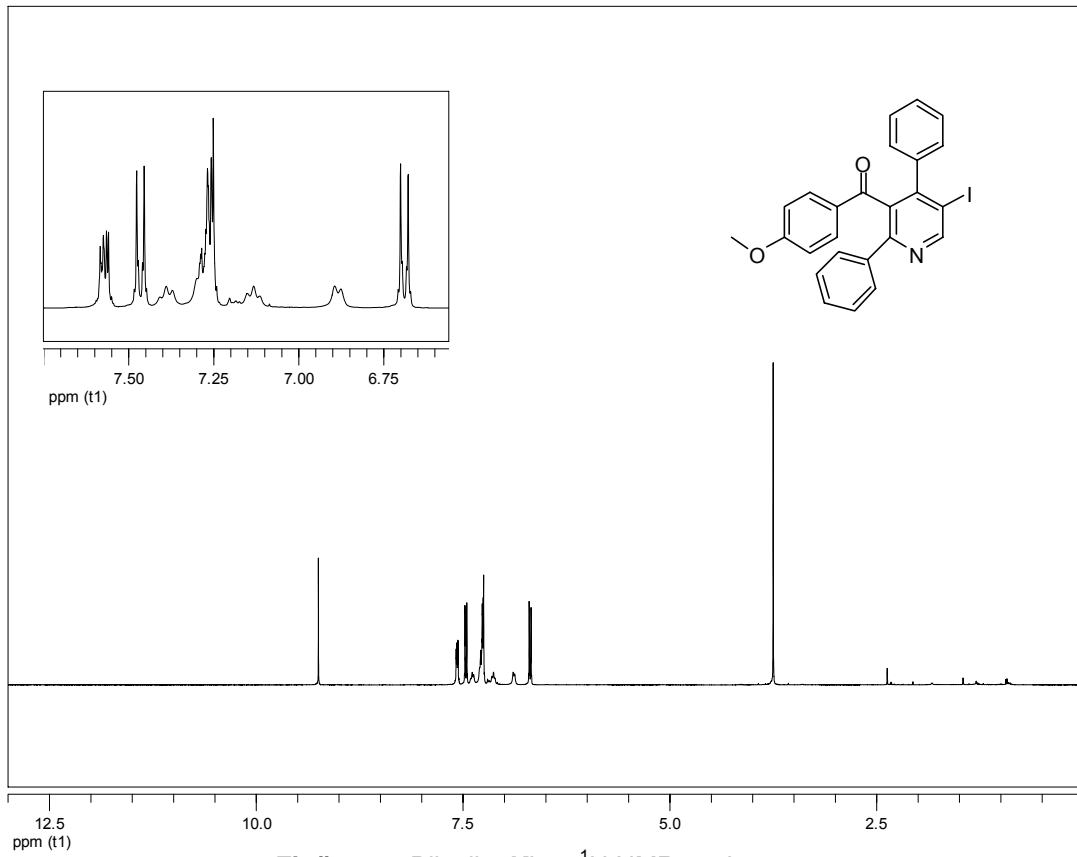
Figür 118: Bileşik 7I'nin ¹³C NMR spektrumu.



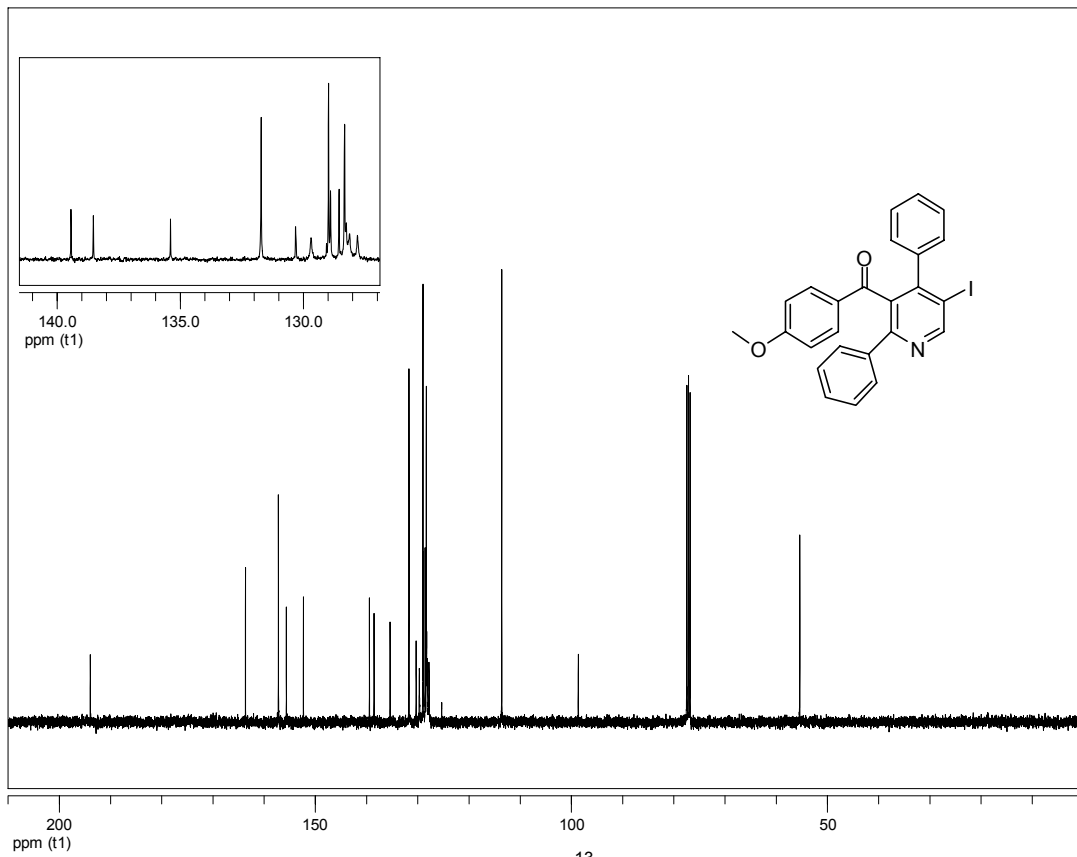
Figür 119: Bileşik 7J'nin ^1H NMR spektrumu.



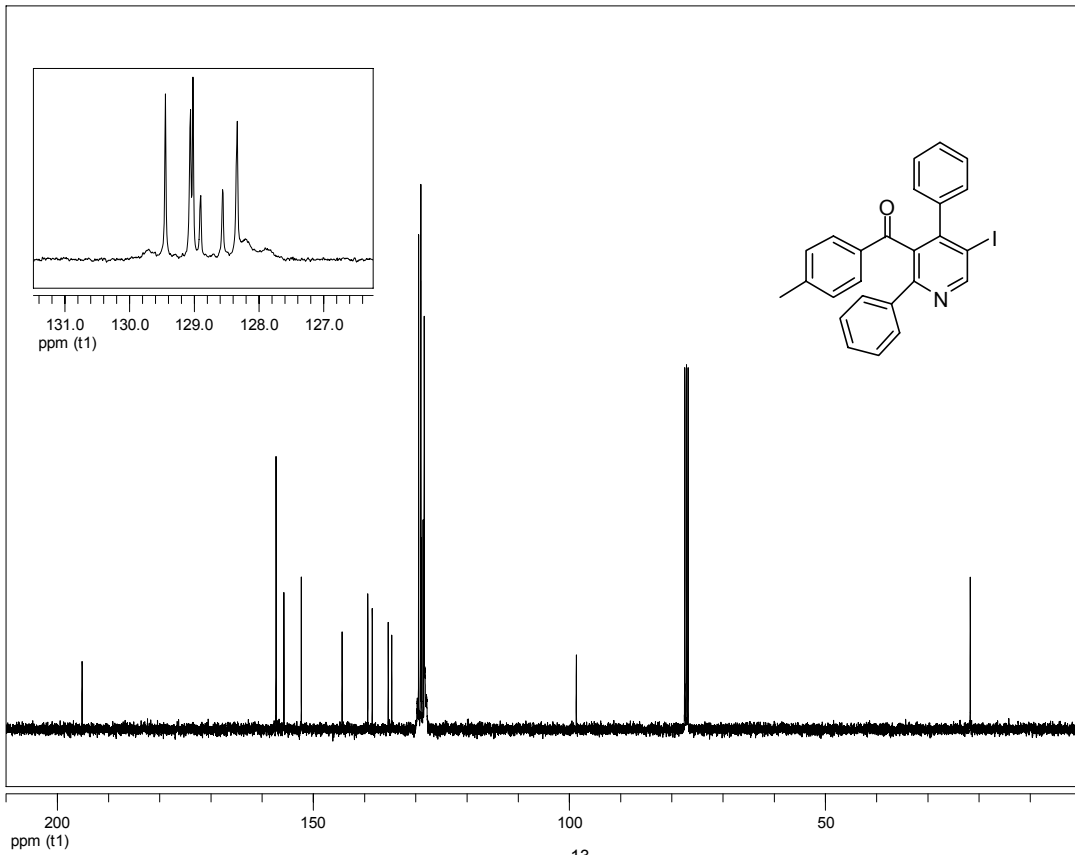
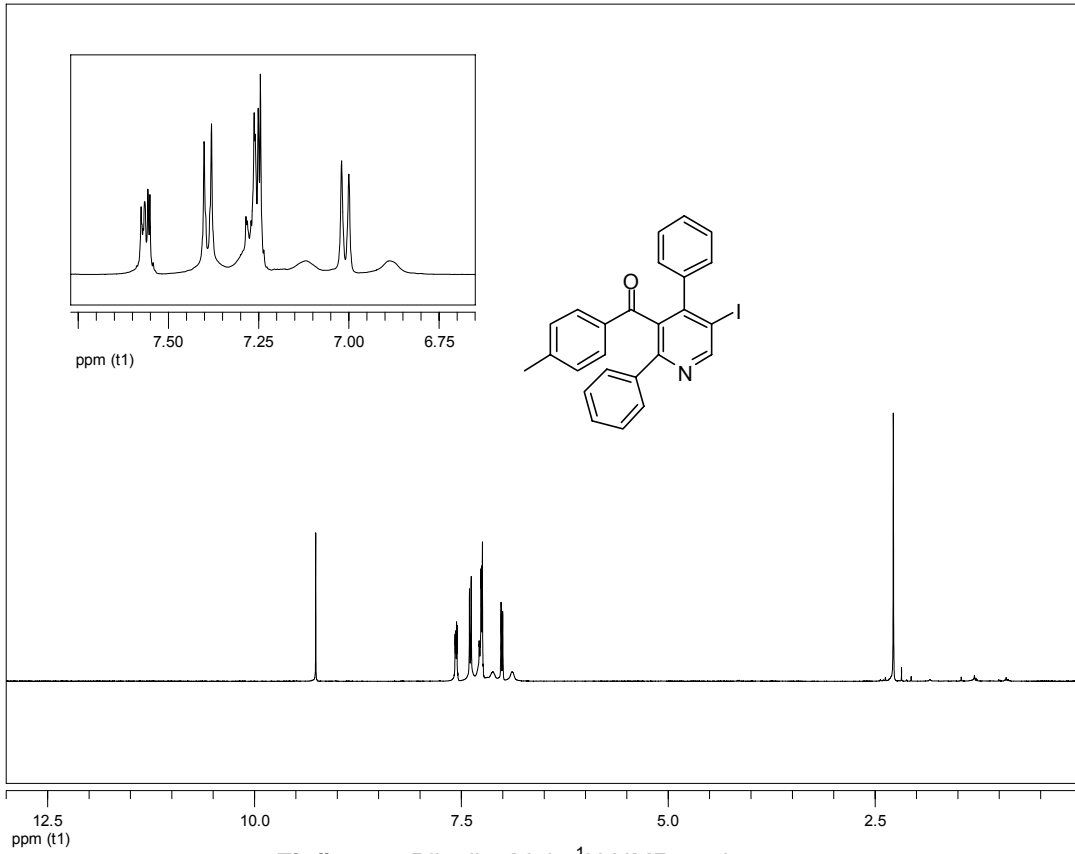
Figür 120: Bileşik 7J'nin ^{13}C NMR spektrumu.

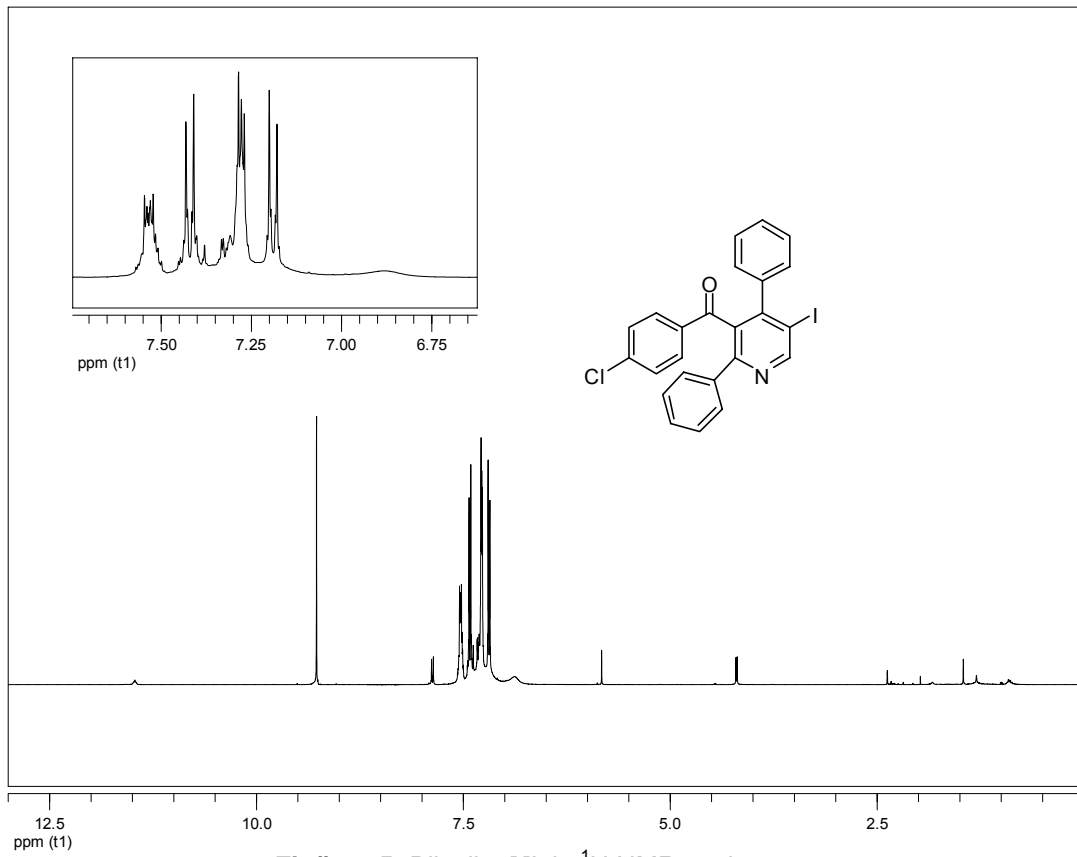


Figür 121: Bileşik 7K'nın ^1H NMR spektrumu.

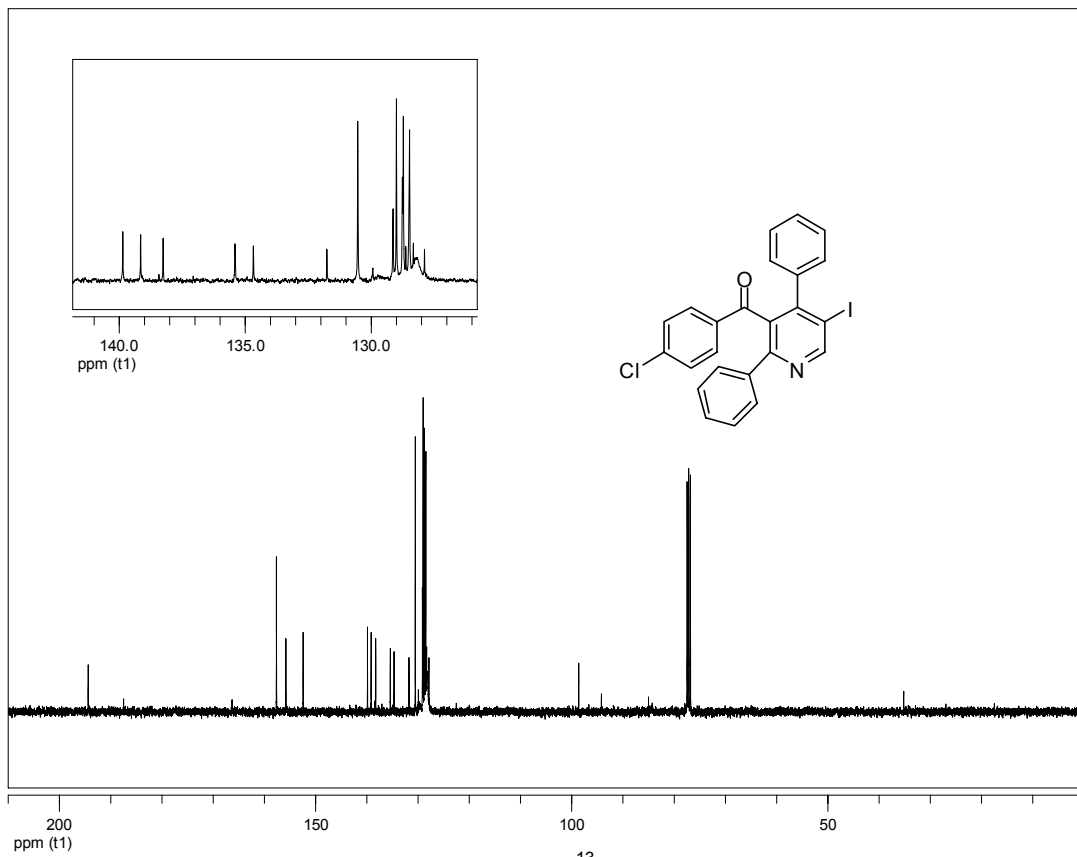


Figür 122: Bileşik 7K'nın ^{13}C NMR spektrumu.





Figür 125: Bileşik 7M'nin ¹H NMR spektrumu.



Figür 126: Bileşik 7M'nin ¹³C NMR spektrumu.

**TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje No: 110T113
Proje Başlığı: Potansiyel biyolojik ve tıbbi aktiviteleri olan yeni pirolo[1,2-a]kinoksalin ve iyotpiridin türevlerinin sentezi
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Prof. Dr. Metin ZORA (Proje Yürütücüsü) Arif KIVRAK Sedef KARABIYIKOĞLU Yılmaz KELGÖKMEN Deniz DEMİRCİ Nuray Esra YAZICI
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 06800 ODTÜ, ANKARA
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 1 Ekim 2010 - 1 Ekim 2012
Öz (en çok 70 kelime) Pirolo[1,2-a]kinoksalin ve piridin bileşikleri organik kimyada önemli bileşikler olup uygun gruplar taşıyan türevlerinin antialerjik, antimalaryal, antitüberküloz, antiülser, antitümör ve antikanser özellikleri vardır. Dolayısıyla bu tür bileşikler ilaç tasarımında büyük önem kazanmıştır çünkü daha etkili türevlerinin bulunması kanser gibi hastalıkların tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Bu da bileşiklerin önce laboratuvarında sentezini gerektirmektedir. Bu amaçla projede 4,5-dihidropirolo[1,2-a]kinoksalin, pirolo[1,2-a]kinoksalin, 15bH-izokinolino[1,2-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin, 5-alkiliden-1,2-benzo-5,14b-dihidro-4H-[1,4]oksazepino-[5,4-c]pirolo[1,2-a]kinoksalin ve 2,3,4-trisübstitüye-5-iyotpiridin türevlerinin tek balonda (one-pot) sentezi için yeni metotlar geliştirilmiştir.
Anahtar Kelimeler: Kinoksalin, pirolokinoksalin, piridin, iyotpiridin, sentez, metodoloji
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu mu? Evet <input type="checkbox"/> Gerekli Değil <input checked="" type="checkbox"/> X Fikri Ürün Bildirim Formu'nun tesliminden sonra 3 ay içerisinde patent başvurusu yapılmalıdır.

Projeden Yapılan Yayınlar:

Sıra	Çıktı Türü	Yazarlar	Başlık	Yayın yeri	Durumu*
1	Sözlü Bildiri	Arif Kıvrak Metin Zora	Pirolol[1,2-a]kinoksalin ve 4,5-dihidropirolol[1,2-a]kinoksalin türevlerinin sentezi	25. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum; 27 Haziran-2 Temmuz 2011; OS12	Sunuldu
2	Poster	Arif Kıvrak Asude Çetin Nuray Esra Yazıcı Metin Zora	4-Ferrosenilpirolol[1,2-a]kinoksalin ve 4-ferrosenil-4,5-dihidropirolol-[1,2-a]kinoksalin türevlerinin sentezi	25. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum; 27 Haziran-2 Temmuz 2011; OP25	Sunuldu
3	Poster	Asiye Acar Arif Kıvrak Metin Zora	1,1'-Bis(pirolol[1,2-a]kinoksalin-4-il)ferrosen türevlerinin sentezi	25. Ulusal Kimya Kongresi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum; 27 Haziran-2 Temmuz 2011; OP115	Sunuldu
4	Sözlü Bildiri	Metin Zora Arif Kıvrak Nuray Esra Yazıcı	One-pot synthesis of pyrroloquinoxaline-embedded complex heterocyclic molecules	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25 Mart 2012-29 Mart 2012; ORGN-348	Sunuldu
5	Poster	Metin Zora Arif Kıvrak	Synthesis of 4,5-dihydropyrrolo[1,2-a]quinoxaline and pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivatives	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25-29 Mart 2012; ORGN-608	Sunuldu
6	Poster	Metin Zora Sedef Karabıyıkoğlu	Synthesis of pyridines via electrophilic cyclization of N-propargylic β -enaminones	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25-29 Mart 2012; ORGN-844	Sunuldu
7	Poster	Metin Zora Yılmaz Kelgökmen Nihan Zülal Kılıçaslan	Synthesis of highly substituted pyridines by Pd-catalyzed Sonogashira and Suzuki-Miyaura couplings of 5-iodopyridines	243. American Chemical Society Meeting, San Diego, USA; 25-29 Mart 2012; ORGN-846	Sunuldu
8	Sözlü Bildiri	Nuray Esra Yazıcı Arif Kıvrak Metin Zora	Pirolokinoksalin içeren çok halkalı heterosiklik moleküllerin tek balonda sentezi	26. Ulusal Kimya Kongresi, Ölüdeniz, Fethiye, Muğla; 1-6 Ekim 2012; OS-TR-016/OS-EN-016, pp 43-44	Sunuldu
9	Poster	Sedef Karabıyıkoğlu Eda Karadeniz Metin Zora	N-Proparjilik β -enaminon bileşiklerinin elektrofilik halkalaşma tepkimesi ile 5-iyotpiridin türevlerinin sentezi	26. Ulusal Kimya Kongresi, Ölüdeniz, Fethiye, Muğla; 1-6 Ekim 2012; OP-TR-094/OP-EN-094, pp 273-274	Sunuldu
10	Poster	Yılmaz Kelgökmen Ezel Dikmen Yasemin Çayan Metin Zora	5-Alkinilpiridin türevlerinin Pd-katalizli Sonogashira kenetlenme tepkimesi ile 5-iyotpiridin bileşiklerinden sentezi	26. Ulusal Kimya Kongresi, Ölüdeniz, Fethiye, Muğla; 1-6 Ekim 2012; OP-TR-121/OP-EN-121, pp 327-328	Sunuldu

* Hakem değerlendirmesinde, Yayınlanmaya kabul edildi, Yayınlandı

Proje ile ilgili olarak makale yazma çalışmalarınız tamamlanmak üzeredir. Kütle analizinden (HRMS) kaynaklanan sorunlar nedeniyle gecikmeler olmuştur. Çok yakında makaleler yayına gönderilecektir. Bu projeden uluslararası saygın dergilerde en az 2 veya 3 makale yayınlamayı planlamaktayız. Makaleler yayına kabul edildiğinde Tübitak'a bildirilecektir.