



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



# **YENİ İNDOL-BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZ, YAPI AYDINLATILMALARI VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Fikriye ZENGİN KARADAYI**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Zeynep ATEŞ ALAGÖZ**

**ANKARA  
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ İNDOL-BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN  
SENTEZ, YAPI AYDINLATILMALARI VE ANTİKANSER  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Fikriye ZENGİN KARADAYI**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Zeynep ATEŞ ALAGÖZ**

**ANKARA  
2019**

## Etik Beyan

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum ‘Yeni İndol-Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılmaları Ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi’ başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Fikriye ZENGİN KARADAYI

Tarih: 19.09.2019

İmza:



## KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında

Fikriye ZENGİN KARADAYI tarafından hazırlanan

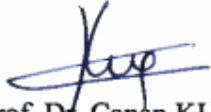
‘Yeni İndol-Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılmaları ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından

DOKTORA TEZİ olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul/red edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.09.2019



Prof. Dr. Gülgün AYHAN KILCIGİL  
Ankara Üniversitesi  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Canan KUŞ  
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Zeynep ATEŞ ALAGÖZ  
Ankara Üniversitesi



Doç. Dr. Özlen KONU  
Bilkent Üniversitesi



Doç. Dr. Burcu ÇALIŞKAN  
Gazi Üniversitesi  
Raportör

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Mehmet AKAN  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Etik Beyan                                                                                                                             | ii        |
| Kabul ve Onay                                                                                                                          | iii       |
| İçindekiler                                                                                                                            | iv        |
| Önsöz                                                                                                                                  | viii      |
| Simgeler ve Kısaltmalar                                                                                                                | ix        |
| Şekiller                                                                                                                               | x         |
| Çizelgeler                                                                                                                             | xvii      |
| <br>                                                                                                                                   |           |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                                                                                        | <b>1</b>  |
| 1.1. İndol ve Benzimidazol Halkalarının Tarihçesi                                                                                      | 8         |
| 1.1.1. İndol Halkasının Tarihçesi                                                                                                      | 8         |
| 1.1.2. Benzimidazol Halkasının Tarihçesi                                                                                               | 10        |
| 1.2. İndol ve Benzimidazol Halkalarının Yapıları                                                                                       | 11        |
| 1.2.1. İndol Halkasının Yapısı                                                                                                         | 11        |
| 1.2.2. Benzimidazol halkasının yapısı                                                                                                  | 12        |
| 1.3. İndol ve Benzimidazol Halkalarının Antikanser Aktivitesi                                                                          | 14        |
| 1.3.1. İndol Halkasının Antikanser Aktivitesi                                                                                          | 14        |
| 1.3.2. Benzimidazol Halkasının Antikanser Aktivitesi                                                                                   | 18        |
| 1.4. Benzimidazol Halkasının Sentezi                                                                                                   | 21        |
| 1.4.1. Açılınmış o-nitroarilaminlerden hareketle:                                                                                      | 22        |
| 1.4.2. o-Fenilendiaminler ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle:                             | 22        |
| 1.4.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle:                                                                                     | 23        |
| 1.4.4. o-Fenilendiaminler ile iminoeterler hareketle:                                                                                  | 24        |
| 1.4.5. o-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle:                                                                        | 24        |
| 1.4.6. Diğerleri:                                                                                                                      | 26        |
| <br>                                                                                                                                   |           |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                                                                              | <b>28</b> |
| 2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentez Yöntemleri                                                                                           | 28        |
| 2.1.1. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)benzen (2-3) Türevlerinin Sentezi                                                                      | 28        |
| 2.1.2. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitrobenzen (4-6) Türevlerinin Sentezi                                                              | 28        |
| 2.1.3. N-Süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin Türevlerinin (7-29) Sentezi                                                          | 29        |
| 2.1.3.1. 4-(Etilsülfonil)-2-nitroanilin (17) Bileşiminin Sentezi                                                                       | 30        |
| 2.1.4. N <sup>1</sup> -Süstitüe-4-(alkilsülfonil)benzen-1,2-diamin (30-52) Türevlerinin Sentezi                                        | 30        |
| 2.1.5. 5-Metoksi-indol-3-karboksaldehit (53) Sentezi                                                                                   | 31        |
| 2.1.6. 2-(5-Süstitüe-1 <i>H</i> -indol-3-il)-5-(alkilsülfonil)-1-(süstitüe)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol (54-135) Türevlerinin Sentezi | 31        |
| 2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler                                                             | 34        |
| 2.2.1. Kromatografik Analizler                                                                                                         | 34        |
| 2.2.2. Erime Noktası Tayinleri                                                                                                         | 34        |
| 2.2.3. Spektral Analizler                                                                                                              | 35        |
| 2.2.3.1. Kütle (Mass) Spektrumları                                                                                                     | 35        |
| 2.2.3.2. NMR Spektrumları                                                                                                              | 35        |
| 2.2.4. Elementel Analiz                                                                                                                | 35        |
| 2.3. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler                                                                                  | 35        |
| 2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Saptanması                                                                    | 36        |
| <br>                                                                                                                                   |           |
| <b>3. BULGULAR</b>                                                                                                                     | <b>39</b> |
| 3.1. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)benzen (2-3) Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi                                                           | 39        |
| 3.1.1. 1-Kloro-4-(etilsülfonil)benzen (2)                                                                                              | 39        |
| 3.1.2. 1-Kloro-4-(propilsülfonil)benzen (3)                                                                                            | 40        |

|         |                                                                                                                                              |    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.    | 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitrobenzen (4-6) Türevlerinin Sentez Yöntemi                                                                    | 40 |
| 3.2.1.  | 1-Kloro-4-(metilsülfonil)-2-nitrobenzen (4)                                                                                                  | 40 |
| 3.2.2.  | 1-Kloro-4-(etilsülfonil)-2-nitrobenzen (5)                                                                                                   | 41 |
| 3.2.3.  | 1-Kloro-4-(propilsülfonil)-2-nitrobenzen (6)                                                                                                 | 41 |
| 3.3.    | <i>N</i> -Süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin Türevlerinin (7-29) Sentez Yöntemi                                                        | 42 |
| 3.3.1.  | <i>N</i> -Metil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (7)                                                                                          | 42 |
| 3.3.2.  | <i>N</i> -Etil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (8)                                                                                           | 42 |
| 3.3.3.  | <i>N</i> -Propil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (9)                                                                                         | 43 |
| 3.3.4.  | <i>N</i> -Bütil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (10)                                                                                         | 43 |
| 3.3.5.  | <i>N</i> -Sikloheksil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (11)                                                                                   | 44 |
| 3.3.6.  | <i>N</i> -Benzil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (12)                                                                                        | 44 |
| 3.3.7.  | <i>N</i> -(4-Florobenzil)-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (13)                                                                               | 45 |
| 3.3.8.  | <i>N</i> -(3,4-Diflorobenzil)-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (14)                                                                           | 45 |
| 3.3.9.  | <i>N</i> -(4-Klorobenzil)-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (15)                                                                               | 46 |
| 3.3.10. | <i>N</i> -(3,4-Diklorobenzil)-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (16)                                                                           | 46 |
| 3.3.11. | 4-(Etilsülfonil)-2-nitroanilin (17)                                                                                                          | 47 |
| 3.3.12. | <i>N</i> -Metil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (18)                                                                                          | 47 |
| 3.3.13. | <i>N</i> -Etil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (19)                                                                                           | 48 |
| 3.3.14. | <i>N</i> -Propil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (20)                                                                                         | 48 |
| 3.3.15. | <i>N</i> -Bütil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (21)                                                                                          | 49 |
| 3.3.16. | <i>N</i> -Sikloheksil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (22)                                                                                    | 49 |
| 3.3.17. | <i>N</i> -Benzil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (23)                                                                                         | 50 |
| 3.3.18. | <i>N</i> -(4-Florobenzil)-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (24)                                                                                | 50 |
| 3.3.19. | <i>N</i> -(3,4-Diflorobenzil)-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (25)                                                                            | 51 |
| 3.3.20. | <i>N</i> -(3,4-Diklorobenzil)-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (26)                                                                            | 51 |
| 3.3.21. | <i>N</i> -Sikloheksil-4-(propilsülfonil)-2-nitroanilin (27)                                                                                  | 52 |
| 3.3.22. | <i>N</i> -Benzil-4-(propilsülfonil)-2-nitroanilin (28)                                                                                       | 52 |
| 3.3.23. | <i>N</i> -(3,4-Diklorobenzil)-4-(propilsülfonil)-2-nitroanilin (29)                                                                          | 53 |
| 3.4.    | <i>N</i> <sup>1</sup> -Süstitüe-4-(alkilsülfonil)benzen-1,2-diamin (30-52) Türevlerinin Sentezi                                              | 53 |
| 3.4.1.  | <i>N</i> <sup>1</sup> -Metil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (30)                                                                         | 54 |
| 3.4.2.  | <i>N</i> <sup>1</sup> -Etil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (31)                                                                          | 54 |
| 3.4.3.  | <i>N</i> <sup>1</sup> -Propil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (32)                                                                        | 54 |
| 3.4.4.  | <i>N</i> <sup>1</sup> -Bütil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (33)                                                                         | 55 |
| 3.4.5.  | <i>N</i> <sup>1</sup> -Sikloheksil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (34)                                                                   | 55 |
| 3.4.6.  | <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (35)                                                                        | 55 |
| 3.4.7.  | <i>N</i> <sup>1</sup> -(4-Florobenzil)-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (36)                                                               | 56 |
| 3.4.8.  | <i>N</i> <sup>1</sup> -(3,4-Diflorobenzil)-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (37)                                                           | 56 |
| 3.4.9.  | <i>N</i> <sup>1</sup> -(4-Klorobenzil)-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (38)                                                               | 56 |
| 3.4.10. | <i>N</i> <sup>1</sup> -(3,4-Diklorobenzil)-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (39)                                                           | 57 |
| 3.4.11. | 4-Etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (40)                                                                                                        | 57 |
| 3.4.12. | <i>N</i> <sup>1</sup> -Metil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (41)                                                                          | 57 |
| 3.4.13. | <i>N</i> <sup>1</sup> -Etil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (42)                                                                           | 58 |
| 3.4.14. | <i>N</i> <sup>1</sup> -Propil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (43)                                                                         | 58 |
| 3.4.15. | <i>N</i> <sup>1</sup> -Bütil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (44)                                                                          | 58 |
| 3.4.16. | <i>N</i> <sup>1</sup> -Sikloheksil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (45)                                                                    | 59 |
| 3.4.17. | <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (46)                                                                         | 59 |
| 3.4.18. | <i>N</i> <sup>1</sup> -(4-Florobenzil)-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (47)                                                                | 59 |
| 3.4.19. | <i>N</i> <sup>1</sup> -(3,4-Diflorobenzil)-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (48)                                                            | 60 |
| 3.4.20. | <i>N</i> <sup>1</sup> -(3,4-Diklorobenzil)-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (49)                                                            | 60 |
| 3.4.21. | <i>N</i> <sup>1</sup> -Sikloheksil-4-(propilsülfonil)benzen-1,2-diamin (50)                                                                  | 60 |
| 3.4.22. | <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzil-4-(propilsülfonil)benzen-1,2-diamin (51)                                                                       | 61 |
| 3.4.23. | <i>N</i> <sup>1</sup> -(3,4-Diklorobenzil)-4-(propilsülfonil)benzen-1,2-diamin (52)                                                          | 61 |
| 3.5.    | 5-Metoksi-indol-3-karboksaldehit (53) Sentezi                                                                                                | 61 |
| 3.6.    | 2-(5-Süstitüe-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(süstitüe)-5-(alkilsülfonil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol (54-139) Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi | 62 |
| 3.6.1.  | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metil-5-(metilsülfonil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol (54)                                                       | 63 |
| 3.6.2.  | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metil-5-(metilsülfonil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol (55)                                             | 66 |
| 3.6.3.  | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metil-5-(metilsülfonil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol (56)                                               | 69 |

|         |                                                                                                                       |     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.6.4.  | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metil-5-(metilsülfonil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (57)               | 72  |
| 3.6.5.  | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-etil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (58)                          | 75  |
| 3.6.6.  | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-etil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (59)                | 78  |
| 3.6.7.  | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-etil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (60)                  | 81  |
| 3.6.8.  | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-etil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (61)                  | 84  |
| 3.6.9.  | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-propil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (62)                        | 87  |
| 3.6.10. | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-propil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (63)              | 90  |
| 3.6.11. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-propil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (64)                | 93  |
| 3.6.12. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-bütil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (65)                         | 96  |
| 3.6.13. | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-bütil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (66)               | 99  |
| 3.6.14. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-bütil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (67)                 | 102 |
| 3.6.15. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-bütil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (68)                 | 105 |
| 3.6.16. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (69)                   | 108 |
| 3.6.17. | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (70)         | 111 |
| 3.6.18. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (71)           | 114 |
| 3.6.19. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (72)           | 117 |
| 3.6.20. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (73)                        | 120 |
| 3.6.21. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (74)                | 123 |
| 3.6.22. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (75)               | 126 |
| 3.6.23. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (76)       | 129 |
| 3.6.24. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (77)       | 132 |
| 3.6.25. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (78)           | 135 |
| 3.6.26. | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (79) | 137 |
| 3.6.27. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (80)   | 139 |
| 3.6.28. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (81)   | 141 |
| 3.6.29. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-klorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (82)               | 143 |
| 3.6.30. | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-klorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (83)     | 146 |
| 3.6.31. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-klorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (84)       | 149 |
| 3.6.32. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-klorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (85)       | 152 |
| 3.6.33. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (86)           | 155 |
| 3.6.34. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (87)   | 158 |
| 3.6.35. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (88)   | 161 |
| 3.6.36. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-5-(etilsülfonil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (89)                                | 164 |
| 3.6.37. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-5-(etilsülfonil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (90)                        | 167 |
| 3.6.38. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (91)                          | 169 |
| 3.6.39. | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (92)                | 172 |
| 3.6.40. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (93)                  | 175 |
| 3.6.41. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (94)                  | 178 |
| 3.6.42. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-etil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (95)                           | 181 |
| 3.6.43. | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-etil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (96)                 | 184 |
| 3.6.44. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-etil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (97)                   | 187 |
| 3.6.45. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-etil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (98)                   | 190 |
| 3.6.46. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-propil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (99)                         | 193 |
| 3.6.47. | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-propil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (100)              | 196 |
| 3.6.48. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-propil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (101)                | 199 |
| 3.6.49. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-propil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (102)                | 202 |
| 3.6.50. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-bütil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (103)                         | 205 |
| 3.6.51. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-bütil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (104)                 | 208 |
| 3.6.52. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-bütil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (105)                 | 211 |
| 3.6.53. | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (106)                   | 214 |
| 3.6.54. | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (107)         | 217 |
| 3.6.55. | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (108)           | 220 |
| 3.6.56. | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (109)           | 223 |

|           |                                                                                                                         |            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.6.57.   | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (110)                          | 226        |
| 3.6.58.   | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (111)                | 229        |
| 3.6.59.   | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (112)                  | 231        |
| 3.6.60.   | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (113)                  | 234        |
| 3.6.61.   | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (114)                 | 237        |
| 3.6.62.   | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (115)       | 240        |
| 3.6.63.   | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (116)         | 242        |
| 3.6.64.   | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (117)         | 245        |
| 3.6.65.   | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (118)             | 247        |
| 3.6.66.   | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (119)   | 249        |
| 3.6.67.   | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (120)     | 251        |
| 3.6.68.   | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (121)     | 253        |
| 3.6.69.   | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (122)             | 255        |
| 3.6.70.   | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (123)   | 258        |
| 3.6.71.   | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (124)     | 261        |
| 3.6.72.   | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-etilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (125)     | 264        |
| 3.6.73.   | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (126)         | 266        |
| 3.6.74.   | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (127)           | 269        |
| 3.6.75.   | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-sikloheksil-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (128)           | 272        |
| 3.6.76.   | 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (129)                        | 275        |
| 3.6.77.   | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (130)              | 278        |
| 3.6.78.   | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (131)                | 281        |
| 3.6.79.   | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-benzil-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (132)                | 284        |
| 3.6.80.   | 2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (133) | 287        |
| 3.6.81.   | 2-(5-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (134)   | 290        |
| 3.6.82.   | 2-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-propilsülfonil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (135)   | 293        |
| 3.7.      | Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Saptanması                                                          | 296        |
| <b>4.</b> | <b>TARTIŞMA</b>                                                                                                         | <b>303</b> |
| <b>5.</b> | <b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                                                                                | <b>308</b> |
|           | <b>ÖZET</b>                                                                                                             | <b>311</b> |
|           | <b>SUMMARY</b>                                                                                                          | <b>312</b> |
|           | <b>KAYNAKLAR</b>                                                                                                        | <b>313</b> |
|           | <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                                                         | <b>320</b> |

## ÖNSÖZ

Doktora tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bana bilgi ve deneyimleri ile bilimsel katkıda bulunan, fikirleri ve düşünceleriyle beni aydınlatan, değerli danışmanım ve sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Zeynep ATEŞ ALAGÖZ'e,

Sentezlediğim bileşiklerin  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR ve Kütle spektral analizlerinin yapılmasında gösterdiği titizlikten dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve elementel analizlerimi yapan Doç. Dr. Mehmet ALP'e,

Aktivite tayin çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünden Doç. Dr. Özlen Konu ve ekibinden doktora öğrencileri Murat Yaman ve Ayse Gökçe Keskus'a,

Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma, Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, doktora ve yüksek lisans öğrencisi olan arkadaşlarıma ve tüm Anabilim Dalı çalışanlarına,

Doktora eğitimim süresince SBAG-213S037 kodlu 1001-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı ve 2211-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı kapsamında sağladığı bursla bana destek olan TÜBİTAK'a,

Bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her zaman yanımda olan AİLEME,

En çok da desteğini ve sevgisini her an hissettiğim eşim Yenal KARADAYI'ya sonsuz sevgi, saygı ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; ülkemizin bilimin ışığında kalkınmasını, ülkemizde de uygarlık için gerekli bilimsel araştırmalar yapılmasının altyapısını sağlayan Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'ü saygıyla ve sevgiyle anarım.

## SİMGELER ve KISALTMALAR

|       |                                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------|
| ATCC  | Amerikan tıp kültür koleksiyonu                              |
| DMF   | Dimetilformamid                                              |
| DMSO  | Dimetilsülfoksit                                             |
| DNA   | Deoksiribonükleik asit                                       |
| FDA   | Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration) |
| TEA   | Trietilamin                                                  |
| TEBAC | Trietilbenzilamonyumklorür                                   |
| THF   | Tetrahidrofuran                                              |

## ŞEKİLLER

|                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.1. Vinkristin sülfat                                                                                                                                                                                          | 4  |
| Şekil 1.2. Vinorelbin                                                                                                                                                                                                 | 4  |
| Şekil 1.3. Lanreotid                                                                                                                                                                                                  | 4  |
| Şekil 1.4. Abemasiklib                                                                                                                                                                                                | 5  |
| Şekil 1.5. Melatonin                                                                                                                                                                                                  | 6  |
| Şekil 1.6. Melatonin türevi bileşik                                                                                                                                                                                   | 6  |
| Şekil 1.7. İndol-benzimidazol türevi bileşikler                                                                                                                                                                       | 7  |
| Şekil 1.8. Sentezlenen 2-(5-süstitüe-1 <i>H</i> -indol-3-il)-5-(alkilsülfonil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol türevleri                                                                                        | 8  |
| Şekil 1.9. İndigo boyasından sırasıyla isatin, oksindol ve indol eldesi                                                                                                                                               | 8  |
| Şekil 1.10. Triptofan                                                                                                                                                                                                 | 9  |
| Şekil 1.11. Seratonin                                                                                                                                                                                                 | 9  |
| Şekil 1.12. İndol yapısı                                                                                                                                                                                              | 11 |
| Şekil 1.13. İndol bileşiğinin tautomerizmi                                                                                                                                                                            | 12 |
| Şekil 1.14. Benzimidazol yapısı                                                                                                                                                                                       | 13 |
| Şekil 1.15. Benzimidazol bileşiğinin tautomerizmi                                                                                                                                                                     | 13 |
| Şekil 1.16. ( <i>E</i> )-3-(3-Bromo-4,5-dimetoksifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiği                                                                                                     | 15 |
| Şekil 1.17. 5-((1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trion                                                                                        | 16 |
| Şekil 1.18. SK228 bileşiği                                                                                                                                                                                            | 16 |
| Şekil 1.19. ( <i>E</i> )-5-Floro- <i>N'</i> -(4-metilbenziliden)-3-fenil-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazit                                                                                                            | 17 |
| Şekil 1.20. 3-(1-(1 <i>H</i> -indol-1-il)propil)-1 <i>H</i> -indol                                                                                                                                                    | 17 |
| Şekil 1.21. ( <i>Z</i> )-5-((5-Metoksi-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion                                                                                                                            | 18 |
| Şekil 1.22. Demurtaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada aktif bulunan bileşikler                                                                                                                             | 18 |
| Şekil 1.23. 1-(2-Aril-2-oksoetil)-2-ariloilbenzimidazol ve 1,3-diarilpirazino[1,2- <i>a</i> ]benzimidazol türevi bileşikler                                                                                           | 19 |
| Şekil 1.24. Schiff bazlarıyla süstitüe benzimidazol türevleri                                                                                                                                                         | 20 |
| Şekil 1.25. 2-benzilbenzofuran-benzimidazol hibridleri                                                                                                                                                                | 21 |
| Şekil 1.26. Benzimidazol-pirol konjugatları                                                                                                                                                                           | 21 |
| Şekil 2.1. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)benzen (2-3) türevlerinin sentezi. <b>Reajanlar:</b> Tellurium, rongalite, NaOH, THF, TEBAC                                                                                       | 28 |
| Şekil 2.2. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin (4-6) türevlerinin sentezi. <b>Reajan:</b> KNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                                                       | 29 |
| Şekil 2.3. <i>N</i> -Süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin türevlerinin (7-29) sentezi. <b>Reajan:</b> DMF                                                                                                         | 29 |
| Şekil 2.4. <i>N</i> <sup>1</sup> -Süstitüe-4-(alkilsülfonil)benzen-1,2-diamin (30-52) türevlerinin sentezi. <b>Reajanlar:</b> EtOH, Pd/C %10                                                                          | 30 |
| Şekil 2.5. 5-Metoksi-indol-3-karboksaldehit (53) sentezi. <b>Reajan:</b> POCl <sub>3</sub> , DMF                                                                                                                      | 31 |
| Şekil 2.6. 2-(5-Süstitüe-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-süstitüe-5-(alkilsülfonil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (54-135) Türevlerinin Sentezi <b>Reajan:</b> Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , EtOH | 31 |
| Şekil 2.7. 96-kuyu plakalarında 0.25 µM, 2 µM, 16 µM ve 40 µM dozları için yapılan uygulamaların gösterimi                                                                                                            | 38 |

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 2.8.</b> 96-kuyu plakalarında 0.25 µM, 2 µM, 4 µM, 8 µM, 10 µM, 12 µM 16 µM and 40 µM dozları için yapılan uygulamaların gösterimi | 38  |
| <b>Şekil 3.1.</b> 54 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                        | 64  |
| <b>Şekil 3.2.</b> 54 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                           | 65  |
| <b>Şekil 3.3.</b> 54 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                          | 67  |
| <b>Şekil 3.4.</b> 55 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                        | 67  |
| <b>Şekil 3.5.</b> 55 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                           | 68  |
| <b>Şekil 3.6.</b> 55 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                          | 70  |
| <b>Şekil 3.7.</b> 56 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                        | 70  |
| <b>Şekil 3.8.</b> 56 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                           | 71  |
| <b>Şekil 3.9.</b> 56 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                          | 73  |
| <b>Şekil 3.10.</b> 57 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 73  |
| <b>Şekil 3.11.</b> 57 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 74  |
| <b>Şekil 3.12.</b> 57 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 76  |
| <b>Şekil 3.13.</b> 58 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 76  |
| <b>Şekil 3.14.</b> 58 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 77  |
| <b>Şekil 3.15.</b> 58 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 79  |
| <b>Şekil 3.16.</b> 59 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 79  |
| <b>Şekil 3.17.</b> 59 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 80  |
| <b>Şekil 3.18.</b> 59 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 82  |
| <b>Şekil 3.19.</b> 60 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 82  |
| <b>Şekil 3.20.</b> 60 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 83  |
| <b>Şekil 3.21.</b> 60 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 85  |
| <b>Şekil 3.22.</b> 61 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 85  |
| <b>Şekil 3.23.</b> 61 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 86  |
| <b>Şekil 3.24.</b> 61 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 88  |
| <b>Şekil 3.25.</b> 62 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 88  |
| <b>Şekil 3.26.</b> 62 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 89  |
| <b>Şekil 3.27.</b> 62 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 91  |
| <b>Şekil 3.28.</b> 63 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 91  |
| <b>Şekil 3.29.</b> 63 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 92  |
| <b>Şekil 3.30.</b> 63 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 94  |
| <b>Şekil 3.31.</b> 64 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 94  |
| <b>Şekil 3.32.</b> 64 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 95  |
| <b>Şekil 3.33.</b> 64 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 97  |
| <b>Şekil 3.34.</b> 65 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 97  |
| <b>Şekil 3.35.</b> 65 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 98  |
| <b>Şekil 3.36.</b> 65 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 100 |
| <b>Şekil 3.37.</b> 66 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 100 |
| <b>Şekil 3.38.</b> 66 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 101 |
| <b>Şekil 3.39.</b> 66 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                         | 103 |
| <b>Şekil 3.40.</b> 67 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                       | 103 |
| <b>Şekil 3.41.</b> 67 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                          | 104 |

|                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 3.42. 67 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 106 |
| Şekil 3.43. 68 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 106 |
| Şekil 3.44. 68 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 107 |
| Şekil 3.45. 68 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 109 |
| Şekil 3.46. 69 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 109 |
| Şekil 3.47. 69 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 110 |
| Şekil 3.48. 69 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 111 |
| Şekil 3.49. 70 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 111 |
| Şekil 3.50. 70 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 113 |
| Şekil 3.51. 70 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 115 |
| Şekil 3.52. 71 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 115 |
| Şekil 3.53. 71 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 116 |
| Şekil 3.54. 71 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 118 |
| Şekil 3.55. 72 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 118 |
| Şekil 3.56. 72 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 119 |
| Şekil 3.57. 72 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 121 |
| Şekil 3.58. 73 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 121 |
| Şekil 3.59. 73 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 122 |
| Şekil 3.60. 73 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 124 |
| Şekil 3.61. 74 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 124 |
| Şekil 3.62. 74 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 125 |
| Şekil 3.63. 74 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 127 |
| Şekil 3.64. 75 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 127 |
| Şekil 3.65. 75 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 128 |
| Şekil 3.66. 75 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 130 |
| Şekil 3.67. 76 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 130 |
| Şekil 3.68. 76 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 131 |
| Şekil 3.69. 76 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 133 |
| Şekil 3.70. 77 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 133 |
| Şekil 3.71. 77 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 134 |
| Şekil 3.72. 77 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 136 |
| Şekil 3.73. 78 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 136 |
| Şekil 3.74. 78 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 138 |
| Şekil 3.75. 79 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 138 |
| Şekil 3.76. 79 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 140 |
| Şekil 3.77. 80 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 140 |
| Şekil 3.78. 80 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 142 |
| Şekil 3.79. 81 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 142 |
| Şekil 3.80. 81 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 144 |
| Şekil 3.81. 82 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 144 |
| Şekil 3.82. 82 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 145 |
| Şekil 3.83. 82 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 147 |
| Şekil 3.84. 83 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 147 |

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 3.85.</b> 83 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu     | 148 |
| <b>Şekil 3.86.</b> 83 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu  | 150 |
| <b>Şekil 3.87.</b> 84 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                | 150 |
| <b>Şekil 3.88.</b> 84 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu     | 151 |
| <b>Şekil 3.89.</b> 84 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu  | 153 |
| <b>Şekil 3.90.</b> 85 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                | 153 |
| <b>Şekil 3.91.</b> 85 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu     | 154 |
| <b>Şekil 3.92.</b> 85 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu  | 156 |
| <b>Şekil 3.93.</b> 86 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                | 156 |
| <b>Şekil 3.94.</b> 86 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu     | 157 |
| <b>Şekil 3.95.</b> 86 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu  | 159 |
| <b>Şekil 3.96.</b> 87 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                | 159 |
| <b>Şekil 3.97.</b> 87 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu     | 160 |
| <b>Şekil 3.98.</b> 87 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu  | 162 |
| <b>Şekil 3.99.</b> 88 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                | 162 |
| <b>Şekil 3.100.</b> 88 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 163 |
| <b>Şekil 3.101.</b> 88 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 165 |
| <b>Şekil 3.102.</b> 89 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 165 |
| <b>Şekil 3.103.</b> 89 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 166 |
| <b>Şekil 3.104.</b> 89 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 168 |
| <b>Şekil 3.105.</b> 90 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 168 |
| <b>Şekil 3.106.</b> 90 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 170 |
| <b>Şekil 3.107.</b> 91 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 170 |
| <b>Şekil 3.108.</b> 91 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 171 |
| <b>Şekil 3.109.</b> 91 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 173 |
| <b>Şekil 3.110.</b> 92 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 173 |
| <b>Şekil 3.111.</b> 92 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 174 |
| <b>Şekil 3.112.</b> 92 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 176 |
| <b>Şekil 3.113.</b> 93 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 176 |
| <b>Şekil 3.114.</b> 93 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 177 |
| <b>Şekil 3.115.</b> 93 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 179 |
| <b>Şekil 3.116.</b> 94 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 179 |
| <b>Şekil 3.117.</b> 94 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 180 |
| <b>Şekil 3.118.</b> 94 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 182 |
| <b>Şekil 3.119.</b> 95 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 182 |
| <b>Şekil 3.120.</b> 95 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 183 |
| <b>Şekil 3.121.</b> 95 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 185 |
| <b>Şekil 3.122.</b> 96 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 185 |
| <b>Şekil 3.123.</b> 96 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 186 |
| <b>Şekil 3.124.</b> 96 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 188 |
| <b>Şekil 3.125.</b> 97 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu               | 188 |
| <b>Şekil 3.126.</b> 97 No'lu Bileşiğin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 189 |
| <b>Şekil 3.127.</b> 97 No'lu Bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 191 |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 3.128.</b> 98 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu                | 191 |
| <b>Şekil 3.129.</b> 98 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu   | 192 |
| <b>Şekil 3.130.</b> 98 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu  | 194 |
| <b>Şekil 3.131.</b> 99 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu                | 194 |
| <b>Şekil 3.132.</b> 99 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu   | 195 |
| <b>Şekil 3.133.</b> 99 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu  | 197 |
| <b>Şekil 3.134.</b> 100 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 197 |
| <b>Şekil 3.135.</b> 100 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 198 |
| <b>Şekil 3.136.</b> 100 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 200 |
| <b>Şekil 3.137.</b> 101 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 200 |
| <b>Şekil 3.138.</b> 101 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 201 |
| <b>Şekil 3.139.</b> 101 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 203 |
| <b>Şekil 3.140.</b> 102 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 203 |
| <b>Şekil 3.141.</b> 102 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 204 |
| <b>Şekil 3.142.</b> 102 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 206 |
| <b>Şekil 3.143.</b> 103 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 206 |
| <b>Şekil 3.144.</b> 103 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 207 |
| <b>Şekil 3.145.</b> 103 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 209 |
| <b>Şekil 3.146.</b> 104 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 209 |
| <b>Şekil 3.147.</b> 104 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 210 |
| <b>Şekil 3.148.</b> 104 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 212 |
| <b>Şekil 3.149.</b> 105 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 212 |
| <b>Şekil 3.150.</b> 105 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 213 |
| <b>Şekil 3.151.</b> 105 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 215 |
| <b>Şekil 3.152.</b> 106 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 215 |
| <b>Şekil 3.153.</b> 106 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 216 |
| <b>Şekil 3.154.</b> 106 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 218 |
| <b>Şekil 3.155.</b> 107 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 218 |
| <b>Şekil 3.156.</b> 107 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 219 |
| <b>Şekil 3.157.</b> 107 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 221 |
| <b>Şekil 3.158.</b> 108 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 221 |
| <b>Şekil 3.159.</b> 108 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 222 |
| <b>Şekil 3.160.</b> 108 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 224 |
| <b>Şekil 3.161.</b> 109 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 224 |
| <b>Şekil 3.162.</b> 109 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 225 |
| <b>Şekil 3.163.</b> 109 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 227 |
| <b>Şekil 3.164.</b> 110 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 227 |
| <b>Şekil 3.165.</b> 110 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 228 |
| <b>Şekil 3.166.</b> 110 No'lu Bileşiğın <sup>13</sup> C NMR Spektrumu | 230 |
| <b>Şekil 3.167.</b> 111 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 230 |
| <b>Şekil 3.168.</b> 111 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 232 |
| <b>Şekil 3.169.</b> 112 No'lu Bileşiğın Kütle Spektrumu               | 232 |
| <b>Şekil 3.170.</b> 112 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu  | 233 |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 3.171.</b> 112 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 235 |
| <b>Şekil 3.172.</b> 113 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 235 |
| <b>Şekil 3.173.</b> 113 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 236 |
| <b>Şekil 3.174.</b> 113 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 238 |
| <b>Şekil 3.175.</b> 114 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 238 |
| <b>Şekil 3.176.</b> 114 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 239 |
| <b>Şekil 3.177.</b> 114 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 241 |
| <b>Şekil 3.178.</b> 115 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 241 |
| <b>Şekil 3.179.</b> 115 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 243 |
| <b>Şekil 3.180.</b> 116 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 243 |
| <b>Şekil 3.181.</b> 116 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 244 |
| <b>Şekil 3.182.</b> 116 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 246 |
| <b>Şekil 3.183.</b> 117 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 246 |
| <b>Şekil 3.184.</b> 117 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 248 |
| <b>Şekil 3.185.</b> 118 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 248 |
| <b>Şekil 3.186.</b> 118 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 250 |
| <b>Şekil 3.187.</b> 119 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 250 |
| <b>Şekil 3.188.</b> 119 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 252 |
| <b>Şekil 3.189.</b> 120 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 252 |
| <b>Şekil 3.190.</b> 120 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 254 |
| <b>Şekil 3.191.</b> 121 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 254 |
| <b>Şekil 3.192.</b> 121 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 256 |
| <b>Şekil 3.193.</b> 122 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 256 |
| <b>Şekil 3.194.</b> 122 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 257 |
| <b>Şekil 3.195.</b> 122 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 259 |
| <b>Şekil 3.196.</b> 123 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 259 |
| <b>Şekil 3.197.</b> 123 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 260 |
| <b>Şekil 3.198.</b> 123 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 262 |
| <b>Şekil 3.199.</b> 124 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 262 |
| <b>Şekil 3.200.</b> 124 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 263 |
| <b>Şekil 3.201.</b> 124 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 265 |
| <b>Şekil 3.202.</b> 125 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 265 |
| <b>Şekil 3.203.</b> 125 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 267 |
| <b>Şekil 3.204.</b> 126 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 267 |
| <b>Şekil 3.205.</b> 126 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 268 |
| <b>Şekil 3.206.</b> 126 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 270 |
| <b>Şekil 3.207.</b> 127 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 270 |
| <b>Şekil 3.208.</b> 127 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 271 |
| <b>Şekil 3.209.</b> 127 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 273 |
| <b>Şekil 3.210.</b> 128 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 273 |
| <b>Şekil 3.211.</b> 128 No'lu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu    | 274 |
| <b>Şekil 3.212.</b> 128 No'lu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu | 276 |
| <b>Şekil 3.213.</b> 129 No'lu Bileşiğın Kütıle Spektrumu              | 276 |

|                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 3.214.</b> 129 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                                                                                                                      | 277 |
| <b>Şekil 3.215.</b> 129 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                                                                                                                     | 279 |
| <b>Şekil 3.216.</b> 130 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                                                                                                                   | 279 |
| <b>Şekil 3.217.</b> 130 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                                                                                                                      | 280 |
| <b>Şekil 3.218.</b> 130 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                                                                                                                     | 282 |
| <b>Şekil 3.219.</b> 131 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                                                                                                                   | 282 |
| <b>Şekil 3.220.</b> 131 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                                                                                                                      | 283 |
| <b>Şekil 3.221.</b> 131 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                                                                                                                     | 285 |
| <b>Şekil 3.222.</b> 132 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                                                                                                                   | 285 |
| <b>Şekil 3.223.</b> 132 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                                                                                                                      | 286 |
| <b>Şekil 3.224.</b> 132 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                                                                                                                     | 288 |
| <b>Şekil 3.225.</b> 133 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                                                                                                                   | 288 |
| <b>Şekil 3.226.</b> 133 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                                                                                                                      | 289 |
| <b>Şekil 3.227.</b> 133 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                                                                                                                     | 291 |
| <b>Şekil 3.228.</b> 134 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                                                                                                                   | 291 |
| <b>Şekil 3.229.</b> 134 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                                                                                                                      | 292 |
| <b>Şekil 3.230.</b> 134 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                                                                                                                     | 294 |
| <b>Şekil 3.231.</b> 135 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu                                                                                                                                                                                   | 294 |
| <b>Şekil 3.232.</b> 135 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu                                                                                                                                                                      | 295 |
| <b>Şekil 3.233.</b> 135 No'lu Bileşiğin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu                                                                                                                                                                     |     |
| <b>Şekil 3.234.</b> Umut vadeden moleküllerden 12 tanesi için 0.25 µM, 2 µM, 4 µM , 8 µM, 10 µM, 12 µM, 16 µM and 40 µM konsantrasyonlarında (x-axis(log2 skalası)) MCF-7 hücre hatlarının gösterdiği canlılık oranları (y-düzlemi).      | 297 |
| <b>Şekil 3.235.</b> Umut vadeden moleküllerden 12 tanesi için 0.25 µM, 2 µM, 4 µM , 8 µM, 10 µM, 12 µM, 16 µM and 40 µM konsantrasyonlarında (x-axis(log2 skalası)) MDA-MB-231 hücre hatlarının gösterdiği canlılık oranları (y-düzlemi). | 298 |
| <b>Şekil 3.236.</b> Umut vadeden moleküllerden 12 tanesi için 0.25 µM, 2 µM, 4 µM , 8 µM, 10 µM, 12 µM, 16 µM and 40 µM konsantrasyonlarında (x-düzlemi(log2 skalası)) HEPG2 hücre hatlarının gösterdiği canlılık oranları (y-düzlemi).   | 299 |
| <b>Şekil 3.237.</b> ikinci etapta sentezlenen indol-benzimidazol türevleriyle 20 µM (x-düzlemi) molekül konsantrasyonunda MCF-7 hücre hattı üzerinde yapılan MTT deneylerinden elde edilen canlı varlığı değerleri                        | 301 |
| <b>Şekil 3.238.</b> Umut vadeden 57 için 8 konsantrasyon noktası üzerinden yapılan detaylı MTT taramaları                                                                                                                                 | 302 |

## ÇİZELGELER

|                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Çizelge 2.1.</b> Sentezlenen 2-(5-Süstitüe-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-(süstitüe)-5-(alkilsülfolil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol (54-135) türevi sonuç bileşikler | 32  |
| <b>Çizelge 2.2.</b> İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri                                                                                                         | 34  |
| <b>Çizelge 3.1.</b> MCF-7 hücre hattında sülfoniletil türevlerinin 4 farklı dozda tarama sonuçları                                                                          | 296 |
| <b>Çizelge 3.2.</b> Farklı hücre hatlarında detaylı araştırılan sülfoniletil türevi indol-benzimidazol bileşiklerinden elde edilen IC <sub>50</sub> değerleri.              | 300 |
| <b>Çizelge 3.3.</b> Metilsülfolil ve propilsülfolil taşıyan indol-benzimidazol türevlerinin 20 µM konsantrasyondan elde edilen yüzdalik canlı hücre varlığı değerleri       | 302 |

# 1. GİRİŞ

Kanser, farklı organlarda hücrelerin kontrolsüz çoğalmasından oluşan, klinik görünümü, tedavisi ve yaklaşımı birbirinden farklı olan bir hastalıklar grubudur. Dünya sağlık örgütü 2018 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık olarak altı kişiden birinin ölüm nedeni kanserdir. Günümüzde AIDS, sıtma ve tüberküloza bağlı toplam ölüm sayısı, kanser nedeniyle ölen insanlardan çok daha azdır. Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olmakla birlikte en ölümcül ikinci kanser türüdür. Bu nedenle meme kanseri üzerindeki hem teşhis hem de tedavi amacıyla yapılan çalışmalar son yıllarda oldukça önem kazanmıştır (Fernandez ve ark. 2010). Hem kanserli hücrelerin metastazının kontrol altına alınmasındaki zorluklar hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerin % 90'ından sorumlu olması nedeniyle meme kanserinde kemoterapi, hormon terapisi ve hedef tedavi alanlarındaki çalışmalar hız kazanmıştır (Li ve Kang, 2016; EBCTC, 2005). Bu amaçla birçok yeni bileşik sentezlenmiş ve kanserli hücrelerde başarılı sonuçlar alınmıştır; ancak, kanser tedavisinde kullanmak amacıyla sentezlenen bileşiklerin kanserli hücrelerde olduğu kadar normal hücrelerde de sitotoksik etki göstermesi ve yan etkilerinin fazla olması kullanımını sınırlı hale getirmektedir. Bu nedenle kanser tedavisi için geliştirilen ilaçların seçici olarak kanserli hücreler üzerinde etkili olması ve yan etkilerinin mümkün olduğunca azaltılması yönünde araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir.

İnsan vücudundaki yıkıcı oluşumların bazıları yaşadığımız çevrenin kaçınılmaz sonuçlarındandır. Örneğin; %20 oksijen içeren atmosfer oldukça tahrip edicidir. Çünkü oksijen ve ilgili moleküller oksitleme potansiyeline sahiptir (Reiter, 1998). Bu moleküller reaktif oksijen türleri (ROS) veya "intermediatörleri" olarak tanımlanmaktadırlar ve vücuda yoğun zarar verme potansiyeline sahiptirler (Diplock, 1998). Bu radikallerin başlıcaları; tekli oksijen ( $O_2$ ), süperoksit anyonu ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroksi ( $OH$ ), peroksi ( $ROO^{\cdot}$ ) ve alkoksi ( $RO^{\cdot}$ ) radikalleridir (Kaur ve Kapoor, 2001).

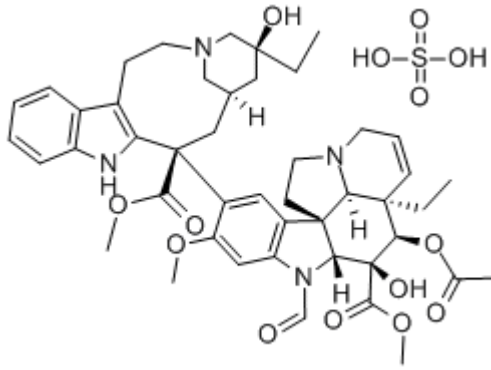
Vücutta normal metabolizma sırasında veya çeşitli dış etkenler yoluyla üretilen bu serbest radikaller, yüksek enerjili, stabil olmayan bileşikler olup (Nawar, 1996), protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vererek başta kanser ve kalp-damar hastalıkları olmak üzere, Parkinson, Alzheimer hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, nörosensoriyel bozukluklar, katarakt ve romatoid artrit gibi birçok hastalığın oluşmasında önemli rol oynamaktadırlar. Lipid, karbonhidrat, protein ve DNA gibi biyolojik moleküllerin oksidatif strese korunması bu hastalıkların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Diplock, 1998).

Son yıllarda pineal bezin önemli salgılama ürünü olan melatonin (Şekil 1.5.) üzerinde yapılan çalışmalar bu bileşiğin hem direk serbest radikal yakalayıcı hem de indirekt antioksidan olduğunu (Reiter, 1997) ve kanserde protektif etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Jones, 2000; Farriol, 2000). Melatoninin, süperoksit anyon radikalının dismutasyonunda önemli rol oynayan süperoksit dismutaz (SOD) enzimi için mRNA'yı arttırdığı ileri sürülmektedir (Kotler, 1998). Susa ve arkadaşları hidroksil radikalının sebep olduğu DNA hasarlarının melatonin varlığında azaldığını rapor etmişlerdir (Susa, 1997). Melatonin etkili bir serbest radikal yakalayıcıdır ve lipid peroksidasyonu ve DNA zincir kırılmalarına karşı etkili bir koruyucudur. 'OH' radikalının detoksifikasyonunda melatonin elektron donörü olarak rol oynamaktadır. Bunu yaparken, melatonin kendisi radikal hale geçer ve indolil katyon ya da melatonil radikal olarak adlandırılır (Ates-Alagoz, 2001). Son yıllarda yapılan araştırmalar ise melatoninin tümör oluşumu ve büyümesini azaltabileceğini göstermiştir (Vijayalaxmi, 2004; Mor, 2004).

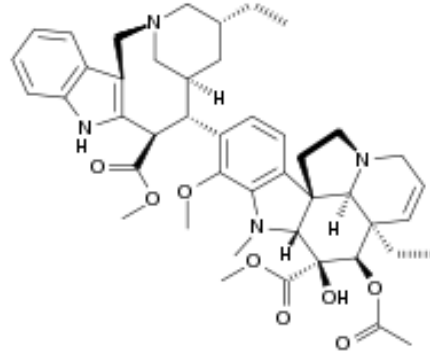
Melatoninin ve melatonin reseptör agonistlerinin varlığının, kötü prognozlu meme kanserinde daha uzun sağkalım ile alakalı olduğu gösterilmiştir (Oprea-Ilieş, 2013). Diğer yandan, melatoninin meme kanseri üzerinde antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir (Jablonska, 2012). Benzer çalışmalar diğer kanser türlerinde de yürütülmüştür. Örneğin kolorektal kanserlerde melatonin reseptör agonistlerinin

antiproliferatif etkisi gösterilmiştir (Leon et al. 2012). Melatoninin hepatosellüler karsinoma hücrelerini apoptoza karşı daha hassas bir hale getirdiği (Zha, 2012) ve HEPG2 hücrelerinde apoptozu indükleyebildiği gösterilmiştir (Carbajo-Pescador, 2013). Ayrıca melatoninin hücre transkriptomu üzerindeki etkilerinin mikrodizin ile profillenmesi gerçekleştirilmiş olup yeni indol türevleri ile melatoninin karşılaştırmak mümkündür (Lee, 2012).

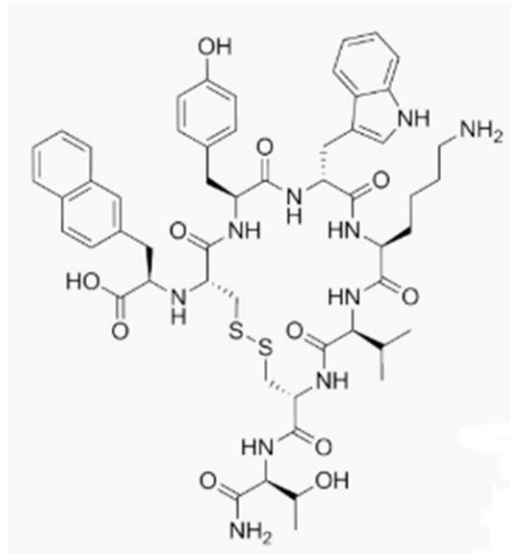
İndol ve benzimidazol ana yapısı canlı organizmanın tanıdığı yapılardır. İndol ve benzimidazol halkaları pürin ve pirimidin çekirdeğini taşıyan DNA bazlarının temel yapılarının izosteri olup, pürin antimetaboliti olabilirler. Bu nedenle, canlı sistemlerde benzimidazol ve indol halkalarının biyopolimerlerle kolayca etkileşim gösterebileceği düşünülmektedir (El Rashedy, 2012). Ayrıca indol halkası yaşam için gerekli olan bazı biyolojik moleküllerin (triptofan, serotonin ve melatonin) yapısında da yer almaktadır. Benzimidazol ve türevleri antitümör/antiproliferatif/antikanser (Li, 2011; Refaat, 2010; Demirayak, 2011; Moriarty, 2010), antienflamatuar (Sondhi, 2010), antiviral (Demirayak, 2002; Sharma, 2009), antibakterial (Kumar, 2006; Hosamani, 2009; Guven, 2007), antifungal (Goker, 2002) ve antioksidan (Kerimov, 2007; Kilcigil, 2004) gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahip oldukları için son yıllarda oldukça ilgi çeken ve üzerinde çok çalışılan bileşiklerdir (Rashid, 2012). İndol çekirdeği de önemli derecede antiproliferatif aktiviteye sahip bileşiklerin geliştirilmesine olanak vermektedir (El-Nakkady, 2012; El-Sawy, 2010; Ziedan, 2010). Antineoplastik etkileri nedeni ile kullanılmakta olan vinblastin sülfat, vinkristin sülfat, vinorelbin ve lanreotid ilaçlarının yapısında indol halka sistemi yer almaktadır.



Şekil 1.1. Vinkristin sülfat

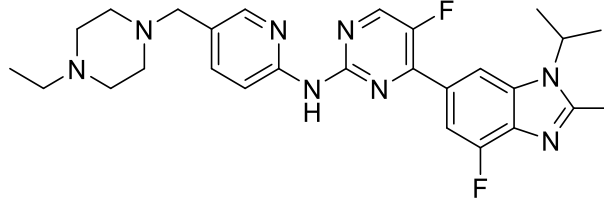


Şekil 1.2. Vinorelbin



Şekil 1.3. Lanreotid

Sentezlenen bir dizi fenil-indol türevi bileşik meme kanserinin gelişimini farklı mekanizmalar ile inhibe etmiştir (Trogden, 2009; Golob, 2002; Mohan, 2006). 2-fenil indol-3-karboksaldehit türevleri ise tubulin polimerizasyonunu inhibe ederek meme kanserinde antimitotik etki göstermiştir (Gatspar, 1988; Kaufmann, 2007). 3-formil grubunun oksim, metilamin, propandinitriller, hidrazon ile süstitüe edilmesi ise daha stabil ve daha etkili antimitotik bileşikler ile sonuçlanmıştır (Kaufmann, 2007; Pojarova, 2007; Vogel, 2008). Meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere 2018 yılında FDA tarafından onay alan abemasiklib etken maddesinde de benzimidazol halkası bulunmaktadır.



Şekil 1.4. Abemasiklib

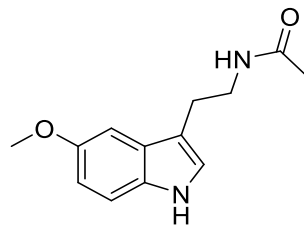
Sülfonil grubu taşıyan bileşiklerin antikanser aktiviteye sahip olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Subramanian ve arkadaşları sentezledikleri bir seri *N*-arilsülfonilimidazolidinon türevinin *in vitro* antikanser aktivitelerini test etmek için A549, COLO205, KATO III, K562, SK-OV-3 ve murin lösemi (P288D1) hücre kültürlerini kullanmışlardır. *N*-(2-kloroasetil)-6-(2-okso-4-fenilimidazolidin-1-il-sülfonil)-3,4-dihidrokinolin-1(2*H*)-karboksamit ve *N*-sikloheksil-6-(2-okso-4-fenilimidazolidin-1-il-sülfonil)-3,4-dihidrokinolin-1(2*H*)-karboksamit bileşikleri A549, KATO III ve K562 hücre kültüründe doksorubisine yakın antikanser aktivite ve NCI-H23 ve SW620 kanser hücrelerinde iyi ksenografik sonuçlar göstermiştir (Subramanian, 2011).

El-Deeb ve arkadaşları ise sentezledikleri 5-(süstitüe)benziliden-3-(4-süstitüe)fenilsülfonilimidazolidin-2,4-dion, 1-(4-süstitüe)fenilsülfonil-3-(4-süstitüe)fenilpirimidin-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trion ve 3-(4-süstitüe)fenil-1-(4-süstitüe)fenilsülfonilkinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion türevlerini 9 farklı organdan alınmış 60 tümör hücre kültürüne karşı test etmişlerdir. Bileşikler ovaryum kanser hücrelerine (IGROV1) karşı iyi inhibitör etki göstermiştir. 3 no'lu serideki bileşikler renal kanser (RXF393) hücreleri üzerine önemli derecede inhibisyon gösterirken, 6 ve 8 no'lu seriler ovaryum (OVCAR-8) ve melanoma (SK-MEL-2) hücreleri üzerine önemli derecede inhibisyon göstermiştir (El-Deeb, 2010).

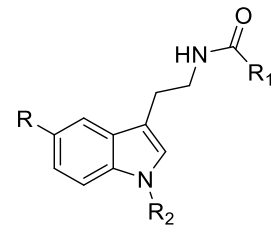
Moon ve arkadaşları, DW2143 (4-fenil-1-[1-(4-aminobenzoil)-indolin-5-sülfonil]-4,5-dihidro-2-imidazolon-hidroklorid) bileşiğinin antiproliferatif aktivitesini beş murin tümör (B16, Colon26, El-4, 3LL ve P388) ve dokuz insan tümöründe

(BxPC-3, HEPG2, Lovo, MCF-7, NCI-H69, SW480, WiDR, KB ve KBV20C) *in vitro* ve *in vivo* test etmişlerdir. Tüm hücre kültürlerinde DW2143'nin *in vitro* antitümör aktivitesi doksorubisin ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Üstelik DW2143'nin vinkristine dirençli bir hücre kültürü olan KBV20C hücre kültüründe antiproliferatif aktivitesi doksorubisine benzer ya da daha iyi bulunmuştur. Bileşiğin *in vivo* antitümör aktivitesi de bazı deneylerde doksorubisin ile karşılaştırılabilir, bazılarında ise doksorubisinden daha iyi bulunmuştur (Moon, 1999). İki grup halinde kumarin-pirazolin hibrid türevleri sentezlenip US NCI protokolüne göre antitümör aktivitelerini 60 farklı kanser hücre kültüründe test edilmiştir. MCF-7 meme kanseri ve HCT-116 kolon kanseri hücreleri 7d (7-metoksi-8-[1-(fenilsülfonil)-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-2H-kromen-2-on), 8c (8-[1-(4-metilfenil sülfonil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-7-metoksi-2H-kromen-2-on ve 9c (8-[1-(4-klorofenilsülfonil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-7-metoksi-2H-kromen-on) no'lu bileşiklere en çok duyarlı hücre kültürleri olarak test edilmiştir. Bu cesaretlendirici sonuçlardan sonra tüm sonuç bileşikler kolorektal hücre hattı HCT-116'e karşı test edilmiştir ve IC<sub>50</sub> değerleri 0.01 µM ile 2.8 µM aralığında bulunmuştur (Amin, 2013).

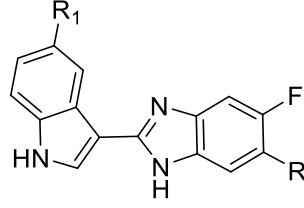
İndol halka sisteminin 1, 3 ve 5 no'lu konumlarına değişik sübstitüentler getirilerek tasarlanan melatonin türevlerinin (Şekil 1.6.) bazılarının lipit peroksidasyonu üzerine inhibe edici özelliklerinin melatoninden daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (Ates-Alagoz, 2005). Daha sonra melatonindeki indol halkası benzimidazol halkası ile kondanse edilerek sentezlenmiş bileşikler (Şekil 1.7.) bütül hidroksi toluen (BHT) ve SOD ile kıyaslandığında bileşiklerden bazılarının daha iyi antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Ates-Alagoz 2005).



Şekil 1.5. melatonin



Şekil 1.6. melatonin türevi bileşik

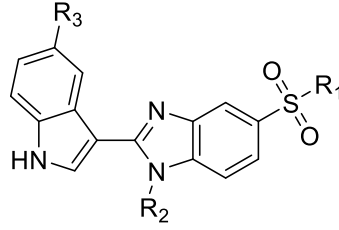


Şekil 1.7. indol-benzimidazol türevi bileşikler

Sentezlenen bazı benzen sülfonil bileşiklerinin meme ve prostat kanserinde doksorubisin ile kıyaslandığında daha iyi antikanser aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Ateş-Alagoz, 2012). Tüm bu çalışmalar sonucunda elde edilen bu umut verici sonuçlar daha etkili antikanser bileşiklerin tasarımı ve sentezi için motive edici olmuştur.

Bu tez ana çekirdeğinde antikanser aktiviteleri rapor edilmiş olan indol ve benzimidazol halkaları içeren, yeni antikanser bileşiklerin dizayn ve sentezini içermektedir. Ana hedef antikanser aktiviteye sahip yeni hedef bileşikler elde etmektir. Bu amaçla, sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri yaygın olarak kullanılan antikanser bir ilaç olan kamptotesin ile karşılaştırarak test edilmiştir. Antikanser aktivitenin mekanizmasını açıklayabilmek için, yapı-aktivite çalışmaları yaparak, aktivitenin kritik olan hedefleri tayin edilmeye çalışılmıştır. Böylece bu tip ilaçların klinik olarak gelişimine hız kazandırmak mümkün olabilecektir. Elde edilen bileşiklerin saflık kontrolü ve kimyasal yapıları sırasıyla elemental analiz,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen moleküllerin yapı aydınlatılmasını takiben antikanser aktiviteleri *in vitro* hücre kültüründe hücresel boyutta test edilmiştir.

Bu tez çalışmasında, 2-(5-süstitüe-1*H*-indol-3-il)-5-(alkilsülfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol türevi bileşiklerin sentezlenmesi ve antikanser aktivitelerinin MCF-7, HEPG2 hücre hatlarında taraması yapılmıştır.



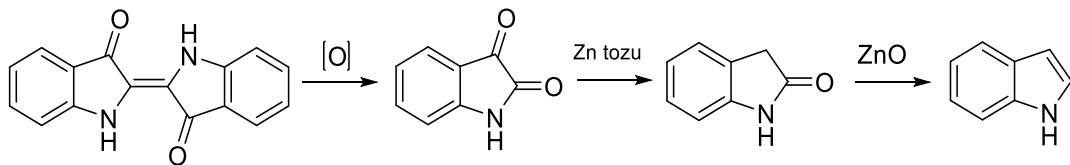
| R <sub>1</sub>                | R <sub>2</sub>                |                   | R <sub>3</sub>   |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|------------------|
| CH <sub>3</sub>               | H                             | benzil            | H                |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>               | 4-florobenzil     | OCH <sub>3</sub> |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 3,4-diflorobenzil | Cl               |
|                               | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 4-klorobenzil     | Br               |
|                               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 3,4-diklorobenzil |                  |
|                               | sikloheksil                   |                   |                  |

Şekil 1.8. Sentezlenen 2-(5-süstitüe-1H-indol-3-il)-5-(alkilsülfonil)-1H-benzo[d]imidazol türevleri

## 1.1. İndol ve Benzimidazol Halkalarının Tarihçesi

### 1.1.1. İndol Halkasının Tarihçesi

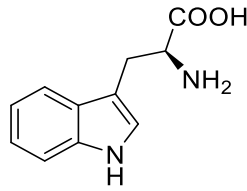
İndol kimyası indigo boyasının keşfiyle başlamıştır. İndol ismi, indigo boyasının oleum ile birleşiminden gelmektedir. Adolf von Baeyer tarafından 1866 yılında indigo boyasının KMnO<sub>4</sub> ile oksitlenerek isatin bileşiğine, isatin bileşiğinin de çinko tozları kullanılarak redüklenip oksindol bileşiğine ve oksindol bileşiğinin de ZnO ile reaksiyona tabi tutulmasıyla indol bileşiğini ilk defa sentetik olarak elde etmiştir (Baeyer, 1866). 1869 yılında da günümüzde bilinen formülü kabul edilmiştir. Sentetik olarak ilk indol sentezi 1868 yılında Fischer tarafından yapılmıştır



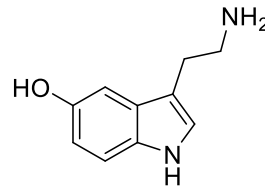
Şekil 1.9. İndigo boyasından sırasıyla isatin, oksindol ve indol eldesi

İndol türevleri 19. yy sonlarına kadar boyar madde olarak kullanılmıştır. 1930’lu yıllarda triptofan ve oksin gibi önemli alkaloidlerin yapısında bulunduğu ortaya çıkmış ve günümüze kadar da pek çok alanda çalışma yapılmış ve hala da yapılmaktadır (Van Order ve Lindwall,1942).

İndol türevleri bitkilerde, hayvanlarda, deniz canlılarında oldukça yaygın bulunmaktadır. İndol halkasının bu yaygın halde bulunmasını sağlayan doğal oluşumu; esansiyel bir aminoasit olan triptofanın yapısında bulunmasından kaynaklıdır (Hopkins ve Cole, 1901). Hem bitkilerde bulunan indol türevlerinin hem de bakteriyel metabolit olan indol türevleri triptofan (Şekil 1.10) ile diğer aminoasitlerin biyosentezi sonucu oluşmaktadır. Bu nedenle hayvansal hormon olan serotonin (Şekil 1.11) ve melatonin, farmakolojik olarak aktif olan bazı indol alkaloidleri ve bitkisel kokuların çoğu indol yapısı taşımaktadır.



Şekil 1.10. Triptofan



Şekil 1.11. Serotonin

Yapılan çalışmalarda indol çekirdeğinin oldukça geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olduğu kanıtlanmıştır (Sharma ve ark., 2010).

İndol çekirdeğinin çoğu reseptöre yüksek afinite ile bağlandığı bilinmektedir. İndol molekülünün keşfiyle, ilaç geliştirme çalışmaları bu molekül üzerinden oldukça hızlı bir şekilde ilerleme kaydetmiştir. Hem geniş bir aktivite spektrumunun olması hem de medisinal kimyacılar tarafından ‘ayrıcalıklı molekül’ olarak tanımlanması bu süreci hızlandırmıştır.

19. yüzyılın ortalarında Fischer indol sentezinin keşfinden sonra biyolojik olarak aktif indol türevlerinin birçok sentez yöntemi yayınlanmıştır. İndol çekirdeğinin hem doğal kaynaklardan izole edilebilmesi hem de oldukça farklı yöntemlerle sentetik olarak elde edilebilmesi indolün kolay ulaşılabilen bir molekül olmasını sağlamıştır.

İndol ve indol türevleri içeren bileşikler FDA tarafından en çok onay almış ilaçlar arasında dokuzuncu sıradadır. Bu da bu indol halkasının biyolojik önemini göstermektedir (Vitaku ve ark., 2014).

### **1.1.2. Benzimidazol Halkasının Tarihçesi**

Benzimidazol halkası azot taşıyan bilinen en eski heterosiklik halka sistemlerinden biridir. İlk olarak Hobrecker tarafından sentezlenmiş (Hobrecker, 1872) ve daha sonra Ladenberg (Ladenberg, 1875) ve Wundt (Wundt, 1878) tarafından sentezi gerçekleştirilmiştir.

Benzimidazol halka sisteminin heterosiklik kısmı glioksalin (Debus, 1858), iminazol, 1,3-diazol ve imidazol (Grimmett, 1997) olmak üzere çeşitli şekillerde isimlendirilmiştir. Tersiyer azot ve imino grubuna sahip 5 üyeli heterosiklik kısmı tanımlayan imidazol terimi bunların içinde en çok kullanılanıdır. Benzimidazol çekirdeğinin 1944 yılında Woolley tarafından biyolojik olarak pürin benzeri etkiye sahip olabileceğinin açıklanmasıyla terapötik potansiyele sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (Woolley, 1944). 5 yıl sonra Brink 5,6-dimetil-1-( $\alpha$ -D-ribofuranozil) benzimidazol yapısını vitamin B<sub>12</sub>'nin bozunma ürünü olduğunu bulmuş ve bu yapının türevlerinin vitamin B<sub>12</sub> benzeri etkilerinin olduğunu tanımlamıştır (Brink, 1949). Yıllarca yapılan çalışmalarda da benzimidazol halkasının birçok biyolojik aktivitesinin olduğu ortaya çıkmıştır.

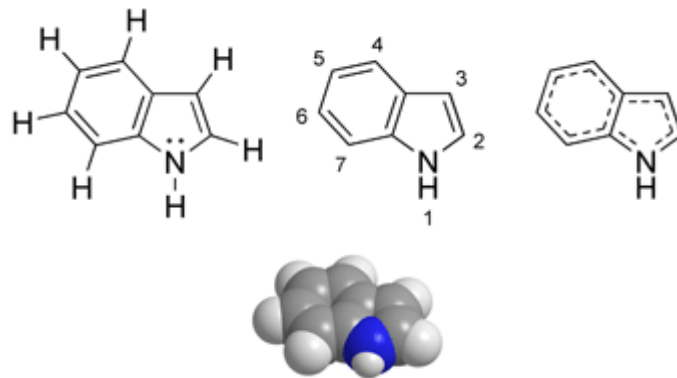
Benzimidazol ve türevleri farmakolojik etkileri bakımından önemli bir biyoaktif molekül grubudur (Valdez ve ark., 2002). Antimikrobiyal, antiinflamatuvar, potansiyel antitümör, antiparazitik, antiprotozoal etkilerinin yanında, HIV, herpes (HSV-1), influenza ve insan sitomegalavirüsü gibi birçok virüse karşı antiviral aktiviteye sahiptir. Antihelmintik ve antiülser aktivitelerinin de olduğu rapor edilmiştir (Patil ve ark., 2008).

Benzimidazol çekirdeğinde yapılan süstitüsyonlarla günümüzde kullanılan pek çok ilaç molekülü elde edilmiştir. Benzimidazol çekirdeğinin biyolojik aktiviteleri üzerinde yapılan çalışmalar son 10 yılda oldukça artmıştır.

## 1.2. İndol ve Benzimidazol Halkalarının Yapıları

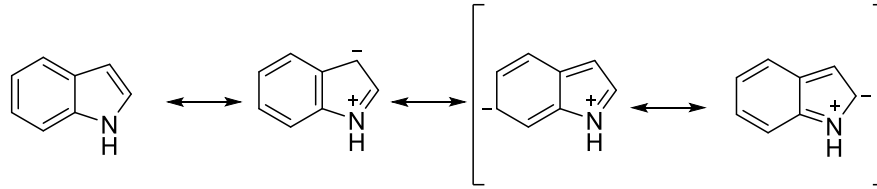
### 1.2.1. İndol Halkasının Yapısı

İndol halkası heterosiklik organik bir bileşiktir. Kimyasal olarak 5 üyeli pirol halkasının 2. ve 3. konumlarından 6 üyeli benzen halkasının birleşmesiyle oluşan düzlemsel bir halka sistemidir (Bayer, 1869). Elektronca zengin pirol halkası indol halkasına özgü özelliklere büyük katkı sağlamaktadır. IUPAC adı 1*H*-benzo[*b*]pirol'dür. Atomların numaralandırılması azot atomundan başlayıp saat yönünün tersi yönde birleşmiş halkaların çevresinde ilerlemektedir. Köprübaşı karbonları 3a ve 7a olarak numaralandırılmıştır (Bansal, 2005).  $8\pi$  elektronu çift bağlardan,  $2\pi$  elektronu azot atomunun ortaklanmamış elektronlarından gelen toplam  $10\pi$  elektronu taşır. Bu nedenle Huckel kuralına göre aromatik bir yapıdır.



Şekil 1.12. indol yapısı

İndol çekirdeği bazik özellikte bir halka sistemi olarak düşünülse de aksine çok zayıf bazik karakterdedir. Bu özelliğinden dolayı çok kuvvetli asidik ortamlarda oldukça reaktiftir. Çekirdeğin 3. konumu elektron yoğunluğunun en yüksek olduğu konumdur. 3 Numaralı konumda yapılan sübstitüsyonu için gereken aktivasyon enerjisi düşüktür çünkü ara üründe oluşan pozitif yükün rezonans yolu ve azotun serbest elektronları ile stabilize edilmesi söz konusudur (Sainsbury, 2002). Bu nedenle elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları için en uygun konumdur. Zayıf asidik özellik gösteren N-H protonu da bazik şartlar altında N-sübstitüsyon reaksiyonları verir (Barluenga ve Valdes, 2011).

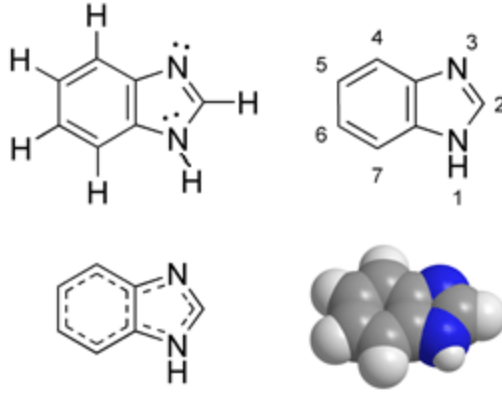


Şekil 1.13. indol bileşiğinin tautomerizmi

İndol halkasının elektrofilik özellikleri nükleofilik katım reaksiyonları ile 2. ve 3. karbonlar arasındaki çifte bağın açılmasıyla da sikloadisyon reaksiyonlarının oluşmasını sağlamaktadır. Bu reaksiyonlar da çeşitli indol türevlerinin oluşmasına olanak vermektedir (Bandini, 2013).

### 1.2.2. Benzimidazol halkasının yapısı

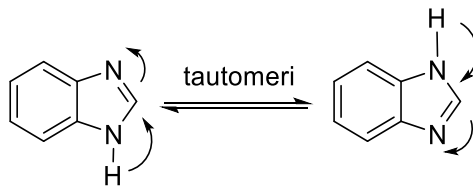
Benzimidazol halka sistemi, imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzen halkasıyla bağlanması sonucu oluşan düzlemsel heterosiklik bir yapıdır. 1,3-benzodiazol olarak da adlandırılmaktadır. IUPAC adı 1*H*-benzo[*d*]imidazol'dür.



Şekil 1.14. Benzimidazol yapısı

Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen atomu taşıyan azottan başlanmakta ve 3 numara diğer azota verilecek şekilde devam edilmektedir.

Benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomu taşımaktadır. Bunlardan biri, üzerinde hidrojen taşıyan ve ‘pirol azotu’ veya ‘imino azotu’ olarak tanımlanan azottur. Diğeri de hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan azottur ve ‘piridin azotu’ veya ‘tersiyer azot’ olarak adlandırılır. Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter gösterirler.



Şekil 1.15. Benzimidazol bileşiğinin tautomerizmi

Benzimidazol halkasındaki serbest H, N<sub>1</sub> azotu üzerinde gösterilse de aslında –NH- ve =N- atomları arasında sürekli ve çok hızlı bir değişim mevcuttur. Bu nedenle benzimidazol halkası 2 tautomer olarak çizilerek gösterilmektedir (Şekil 1.15). Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizim olasılığını ortadan kaldırır ve kesin yapıyı tanımlamak mümkün olur. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlayarak yapılır (Hoffmann, 1953).

Benzimidazol halkası hem asidik hem de bazik karakter göstermektedir. N-H grubu kuvvetli asidik özelliğinin yanında zayıf bazik özellik de gösterir. Benzimidazoller, oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katı bileşiklerdir. Örneğin; benzimidazolün kendisi 170°C de erir. Bu bileşikler polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler ve polar olan çözücülerde serbest imino hidrojeni assosiye halde bulunur. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (Hoffmann,1953).

### **1.3. İndol ve Benzimidazol Halkalarının Antikanser Aktivitesi**

#### **1.3.1. İndol Halkasının Antikanser Aktivitesi**

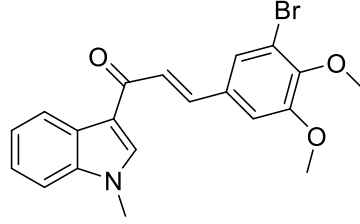
Kanser, hücrelerin kontrol dışı bölünüp çoğalmasıyla diğer dokulara yayılarak zarar vermesiyle karakterize bir hastalıktır. Mevcut antikanser ilaçların yetersizliği ve yan etkileri nedeniyle yeni ilaçların keşfi oldukça önemlidir.

İndol ve türevleri oldukça geniş bir antikanser aktiviteye sahiptirler. Oldukça fazla sayıda bilim adamıyla birlikte endüstri, akademi ve araştırma laboratuvarlarının antikanser etkili yeni indol türevi bileşik geliştirmek üzere çalıştıkları bilinmektedir (Perchellet ve ark., 2012). İndol türevleri özellikle antikanser etkili ilaçların keşfi ve geliştirilmesinde en önde gelen heterosiklik yapılardandır. İndol türevlerinin çeşitli kanser hücrelerinde büyüme ve yayılmayı inhibe ettiği yapılan çeşitli araştırmalarda kanıtlanmıştır (Sarkar ve Li, 2009; Ahmad ve ark., 2011).

İndol halka sistemi antikanser aktivitenin yanı sıra antihistaminik (Battaglia ve ark., 1999), antifungal (Przhevalskii ve ark., 1997), antimikrobiyal (Hiari ve ark., 2006), antioksidan (Tan ve ark., 1993), bitki büyüme regülatörü (Abele ve ark., 2003), anti-HIV (Süzen ve ark., 1998), antikonvülzan (El-Gendy Adel ve ark., 1997), antienflamatuar ve analjezik (Kumar ve ark., 2004) aktivite gibi pekçok farmakolojik

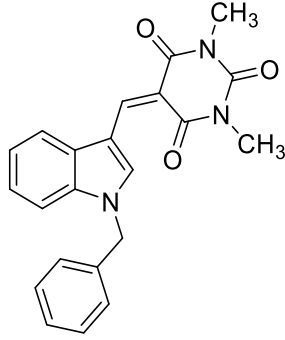
aktiviteye sahiptir. Bu özelliğinden dolayı ilaç keşfi çalışmalarında en çok kullanılan halka sistemlerinden biridir (Smith ve ark., 1998).

Mikrotübüller hücre sinyalizasyonunda, hücrelerarası taşımada ve mitoz bölünme sırasında hücre iskeletinin korunmasında hayati öneme sahiptir (Honore ve ark., 2005). Kalkon yapısının yapılan çalışmalarda potent mikrotübül inhibitörü olduğu kanıtlanmıştır (Lu ve ark., 2014). Buradan hareketle Mirzaei ve arkadaşları tübülün hedefli antiproliferatif ajan olarak yeni indol-kalkon türevlerini tasarlayıp sentezlemişlerdir. (*E*)-3-(3-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiği ( $IC_{50}=4.3 \mu\text{g/ml}$ ) özellikle A549 hücre hattında standart olarak kullanılan etoposid bileşiğine kıyasla ( $IC_{50}=7.8 \mu\text{g/ml}$ ) daha aktif olduğu bulunmuştur (Mirzaei ve ark., 2017).



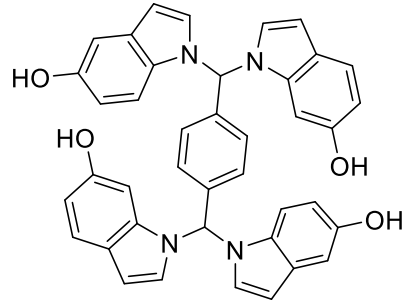
Şekil 1.16. (*E*)-3-(3-Bromo-4,5-dimetoksifenil)-1-(1-metil-1*H*-indol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiği

Singh ve arkadaşları, bir dizi indol-barbitürik asit türevi bileşik sentezlemiş ve 60 farklı insan kanser hücresi üzerinde antikanser aktivitelerini incelemiştir. Yapılan çalışmada sentezlenen 5-((1-benzil-1*H*-indol-3-il)metilen)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6 (1*H*,3*H*,5*H*)-trion bileşiği (Şekil 1.17)  $10^{-5}$  M konsantrasyonda MSS kanser hücre hattında, küçük olmayan hücreli akciğer kanseri (NSCLC) hücre hattında, yumurtalık kanseri hücre hattında, kolon kanseri hücre hattında, böbrek kanseri hücre hattında (TK-10 hücre hattında % 95 oranında inhibisyon) ve meme kanseri hücre hattında oldukça önemli antikanser aktivite göstermiştir (Singh ve arkadaşları, 2009).



Şekil 1.17. 5-((1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion

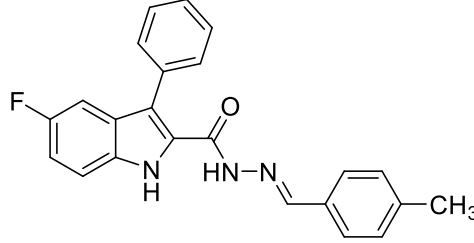
Huang ve ark., 2012 yılında yaptıkları çalışmada tetraindol türevi SK228 (Şekil 1.18) adını verdikleri bileşiği sentezlemiş ve kanser hücre hatlarında etkilerini incelemişlerdir. SK228 akciğer kanseri hücre hattında (A549,  $IC_{50}=3.40$ ) ve yemek borusu kanseri hücre hattında (CE48T,  $IC_{50}=0.38$ ) kanserli hücrelerdeki DNA hasarına bağlı olarak mitokondriyal reaktif oksijen miktarını arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca deneylerde kullanılan farelerde oldukça iyi antikanser aktivitenin gözlenmesinin yanı sıra böbrek ve karaciğerde bileşiğe bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (Huang ve ark., 2012).



Şekil 1.18. SK228 bileşiği

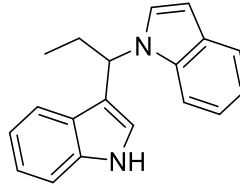
Üstündağ ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada hidrazid-hidrazon ile süstitüsyonuyla farklı indol türevlerini sentezlemişlerdir. Yapı aktivite çalışmaları sonucunda metil süstitüsyonunun aktivitede oldukça önemli olduğunu rapor etmişlerdir. (E)-5-floro-*N'*-(4-metilbenziliden)-3-fenil-1*H*-indol-2-karbohidrazit (Şekil 1.19) bileşiği bu çalışmada standart olarak kullanılan 5-florourasil ( $GI_{50}=0.01$ -

79.4  $\mu\text{M}$ ) ile kıyaslandığında en aktif bileşik ( $\text{GI}_{50}=0.13\text{-}24\ \mu\text{M}$ ) olarak bulunmuştur (Ustundag ve ark., 2016)



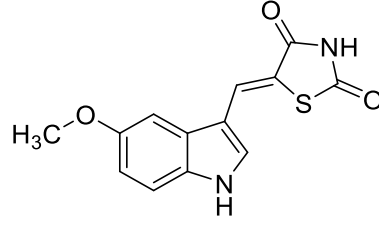
Şekil 1.19. (E)-5-Floro-*N'*-(4-metilbenziliden)-3-fenil-1*H*-indol-2-karbohidrazit

Standart olarak indol-3-karbinolün kullanıldığı çalışmada Tocco ve arkadaşları tarafından bisindol türevi bileşikler sentezlenmiş ve karaciğer kanseri hücre hattında bileşiklerin antikanser aktivitesi incelenmiştir. 3-(1-(1*H*-indol-1-il)propil)-1*H*-indol (Şekil 1.20) bileşiği standart bileşikten daha aktif ( $\text{IC}_{50}=20\text{-}100\ \mu\text{M}$ ) bulunmuştur (Tocco ve ark., 2017).



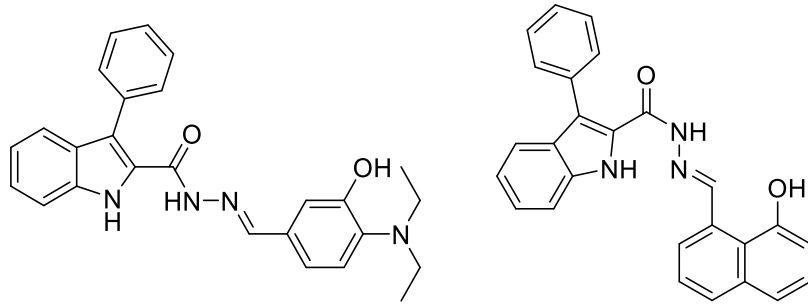
Şekil 1.20. 3-(1-(1*H*-indol-1-il)propil)-1*H*-indol

Tiyazolidindionlar apoptoz, hücre siklusu ve hücre farklılaşmasını etkileyen peroksizomların proliferatör-aktif reseptör  $\gamma$  ( $\text{PPAR}\gamma$ )'nın aktivasyonundan sorumludur (Janani ve ark., 2015; Nanjan ve ark., 2018). Bu bilgidan hareketle Corigliano ve arkadaşları, çeşitli 2,4-tiyazolidindion süstitüe indol türevleri sentezlemiş ve tüm bileşikler MCF-7 ve PC3 kanser hücre hatlarında etkileri bakımından değerlendirilmiştir. Yapı aktivite çalışmaları sonucunda 5. konumda metoksi grubu taşıyan bileşiklerin aktivitelerinin daha iyi olduğu bulunmuştur. (Z)-5-((5-metoksi-1*H*-indol-3-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion bileşiği (Şekil 1.21) yapılan bu çalışmada en aktif ( $\text{IC}_{50}=5\ \mu\text{M}$ ) bulunan bileşiktir (Corigliano ve ark., 2018).



Şekil 1.21. (Z)-5-((5-Metoksi-1H-indol-3-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dion

Hidrazonla süstitüe indol türevlerinin antikanser aktiviteye sahip olduğunun bulunmasıyla bu türevler üzerinden sentezlenen yeni indol bileşikleri artmıştır. Demurtaş ve arkadaşları tarafından hidrazonla süstitüe indol türevleri sentezlenmiş K562 ve Colo-38 kanserli hücre hatlarında biyolojik aktiviteleri tayin edilmiştir. Yapılan yapı-aktivite çalışmaları sonucunda fenol ve naftol süstitüsyonunun aktivite için önemli olduğu bulunmuştur. (*E*)-*N*-(4-(dietilamino)-3-hidroksibenziliden)-3-fenil-1H-indol-2-karbohidrazit bileşiği ( $IC_{50} < 0.63 \pm 0.05 \mu M$ ) ve (*E*)-*N*-((8-hidroksinaftalen-1-il)metilen)-3-fenil-1H-indol-2-karbohidrazit (Şekil 1.22) ( $IC_{50} < 0.83 \pm 0.09 \mu M$ ) bileşiklerinin oldukça iyi antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur (Demurtas ve ark., 2019).



Şekil 1.22. Demurtaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada aktif bulunan bileşikler

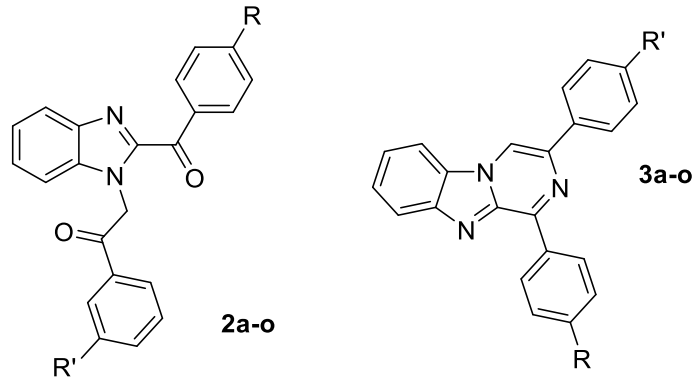
### 1.3.2. Benzimidazol Halkasının Antikanser Aktivitesi

Kanser dünya genelinde çok fazla ölüme neden olduğu ve insidansının artması nedeniyle acilen tedavisinin bulunması gereken bir hastalıktır. Bu nedene yan etkisi

mevcut ilaçlara nispeten daha az antikanser etkili bileşiklerin bulunması oldukça önemlidir.

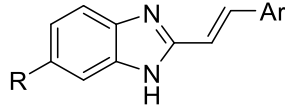
Glutamik asit ve türevleri, kurkumin-I ile Knoevenagel kondensatları ile Schiff's bazları ve platin komplekslerinin antikanser aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Ali ve ark., 2013). Lösemi, sarkoma, lenfoma ve karsinoma çeşitli organları etkileyen kanser türleridir. Teratojenik etkisinden dolayı geri çekilen talidomide daha sonra metastatik prostat kanseri, multiple miyeloma ve Kaposi's sarkoma tedavisinde kullanılmak üzere kabul görmüştür.

Demirayak ve arkadaşları tarafından 1,3-diarilpirazino[1,2-*a*]benzimidazol türevleri sentezlenmiş, sitotoksiteleri ve hücre büyümesini inhibe edici etkileri çeşitli kanser hücre hatlarında standart olarak melfalan ve sisplatin kullanılarak test edilmiştir. Yapılan çalışmada 2-ariloilimidazol türevleri başlangıç bileşiği olarak kullanılmış ve çeşitli 2-bromoasetofenonlarla muamele edilerek 1-(2-aril-2-oksoetil)-2-ariloilbenzimidazol (2a-o) bileşikleri elde edilmiştir. Bu türevlerin amonyum asetatla muamelesiyle diketo türevleri olan 1,3-diarilpirazino[1,2-*a*]benzimidazol (3a-o) bileşiklerine (Şekil 1.23) ulaşılmıştır. Sentezlenen bileşikler 6 farklı insan tümör hücre hattında  $10^{-5}$  M konsantrasyonda antikanser aktiviteleri test edilmiştir. 2c ve 2h bileşiklerinin lösemi hücre hattında % 25.51'lik hücre büyüme değeri ile oldukça iyi aktivite gösterdiği bulunmuştur (Demirayak ve ark., 2011).



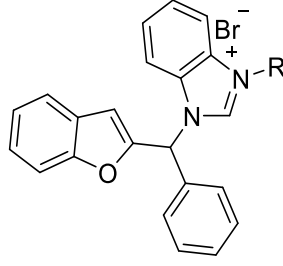
Şekil 1.23. 1-(2-Aril-2-oksoetil)-2-ariloilbenzimidazol ve 1,3-diarilpirazino[1,2-*a*]benzimidazol türevi bileşikler

Hranjeck ve ark. tarafından benzimidazollerin Schiff bazlarıyla süstitüe türevleri sentezlenmiş ve antiproliferatif aktiviteleri çeşitli insan kanser hücre hatlarında taranmıştır. Sentezlenen 14 bileşik için antiproliferatif etki çalışmaları hem serviks kanser hücre hattında hem de meme kanseri hücre hattında yapılmıştır. Aynı zamanda normal fibroblast hücrelerinde de sitotoksisite deneyleri yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda Ar grubunun (2-hidroksi-4-dietilamino)fenil, R grubunun -CN ve -CH<sub>3</sub> olduğu bileşikler güçlü antiproliferatif etkiye sahip iken normal insan hücrelerinde çok toksik olduğu bulunmuştur (Şekil 1.24, Hranjeck ve ark., 2011).



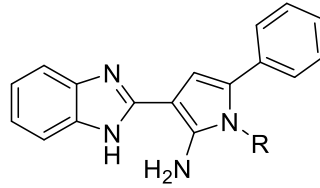
Şekil 1.24. Schiff bazlarıyla süstitüe benzimidazol türevleri

Wang ve ark. tarafından 2-benzilbenzofuran-benzimidazol hibridleri (Şekil 1.25) sentezlenmiş ve bu bileşikler insan kanser hücre hatlarında *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşikler için HL-60 (lösemi), A549 (akciğer kanseri), SW480 (kolon kanseri), MCF-7 (meme kanseri) ve SMMC-7721 (karaciğer kanseri) hücre hatlarında sisplatin standart olarak kullanılarak *in vitro* sitotoksisite testleri yapılmıştır. Bileşiklerin hepsinde güçlü sitotoksik etki görülmüştür. Bileşiklerin çoğunda ise standart olarak kullanılan sisplatinden daha iyi etki görülmüştür. Benzimidazolün 3. konumunda 4-metoksifenilaçil süstitüenti taşıyan bileşik (IC<sub>50</sub>=1.02 µM) ve naftilaçil süstitüenti taşıyan bileşik (IC<sub>50</sub>=3.57 µM), 5 kanser hücre hattında da sitotoksik etki göstermiştir. 3. konumunda benzil ve 4-bromofenilaçil bulunan bileşikler özellikle MCF-7 ve SMMC-7721 hücre hatlarında en potent bileşikler olarak bulunmuştur



Şekil 1.25. 2-Benzilbenzofuran-benzimidazol hibridleri

Omar ve ark. tarafından benzimidazol-pirol konjugatları (Şekil 1.26) sentezlenmiş ve antitümör aktiviteleri A549 ve MCF-7 kanser hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin A549 hücre hattında mitomisin C ve doğal bis-benzoksazol bileşiği (UK-1) standart olarak kullanılarak sitotoksosite testleri yapılmıştır. 4-piridin sübstitüenti taşıyan bileşik ( $IC_{50} = 1.1 \mu M$ ) A549 hücre hattında UK-1 bileşiğinden ( $IC_{50} = 2.0 \mu M$ ) daha etkili bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin MCF-7 hücre hattındaki sitotoksosite testi tamoksifen ve doksorubisin standart olarak kullanılarak yapılmıştır. 3-bromofenil sübstitüenti taşıyan bileşik dışında diğer bileşikler tamoksifenden ( $IC_{50} = 1.82 \mu M$ ) daha yüksek aktivite göstermişlerdir (Omar ve ark., 2012).



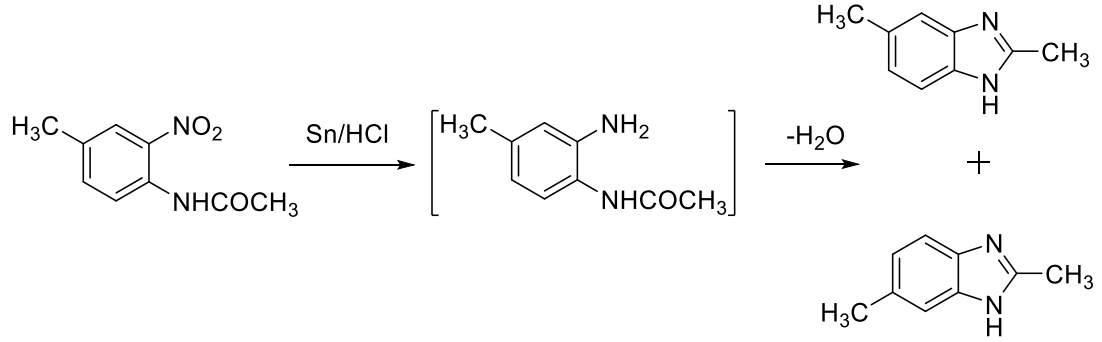
Şekil 1.26. Benzimidazol-pirol konjugatları

#### 1.4. Benzimidazol Halkasının Sentezi

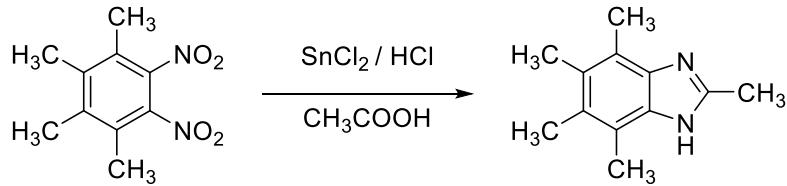
Benzimidazol halkasının sentez yöntemlerinde çoğunlukla o-fenilendiamin ya da bunu verecek sübstitüe türevlerinin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı görülmektedir.

#### 1.4.1. Açılınmış *o*-nitroarilaminlerden hareketle:

İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilerek 2,5 (veya 2,6) dimetil benzimidazol türevine ulaşılmıştır (Wright,1951).



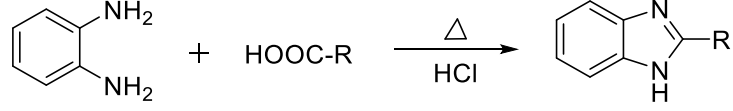
*o*-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında, izole edilmeksizin redüksiyonu benzimidazol yapısının oluşmasına olanak sağlamaktadır. 1,2-dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzen'in aynı redüksiyon koşullarında asetik asit ile muamelesi sonucu 2,4,5,6,7-pentametil benzimidazol oluşmaktadır (Smith ve Harris, 1935; Smith ve Moyle, 1936).



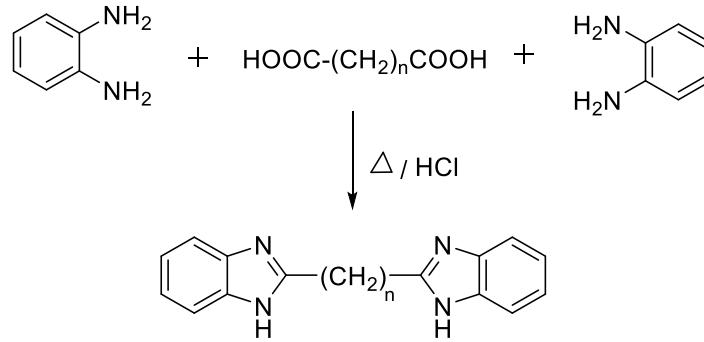
#### 1.4.2 *o*-Fenilendiaminler ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle:

Ladenburg, *o*-fenilendiamin ve karboksilik asidin reaksiyonu ile ilk benzimidazol sentezini gerçekleştirmiştir. 3,4-diaminotoluen, glasiyal asetik asit içinde ısıtılarak 2,5-(ya da 2,6)dimetil benzimidazol elde edilmiştir (Ladenburg ve ark., 1875).

Benzimidazol sentezlerinde, en çok kullanılan metod, *o*-fenilendiaminlerin dilüe HCl'deki (genellikle 4N HCl kullanılmaktadır) çözeltisi ile karboksilik asit ya da asit anhidritinin reaksiyonudur. Bu yöntem Phillips'in benzimidazol sentezi olarak bilinmektedir (Phillips,1928a; Phillips,1928b).

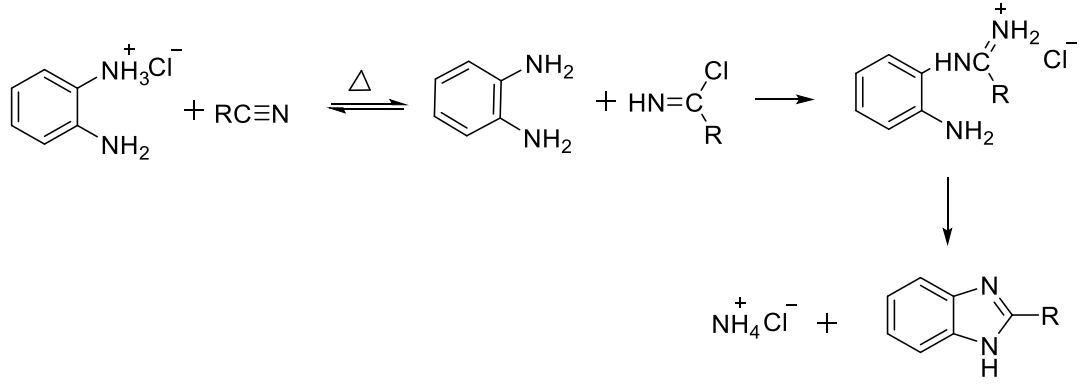


Hiç bir süstitüent taşımayan benzimidazol ana halkası, *o*-fenilendiamin ile formik asit muamele edilerek sentezlenmiştir (Wright, 1951). 2-alkil benzimidazoller de yine *o*-fenilendiamin ile karboksilli asitlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Pool ve ark., 1937). İki mol *o*-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin, seyreltik HCl'li ortamda ısıtılması sonucu major ürün olarak bisbenzimidazoller elde edilmektedir (Phillips, 1942).



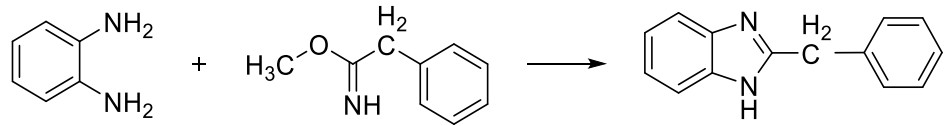
#### 1.4.3. *o*-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle:

*o*-Fenilendiamin'in mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsüstitüe benzimidazol yapısı elde edilmektedir (Wagner, 1940; Hölljes ve Wagner,1944).



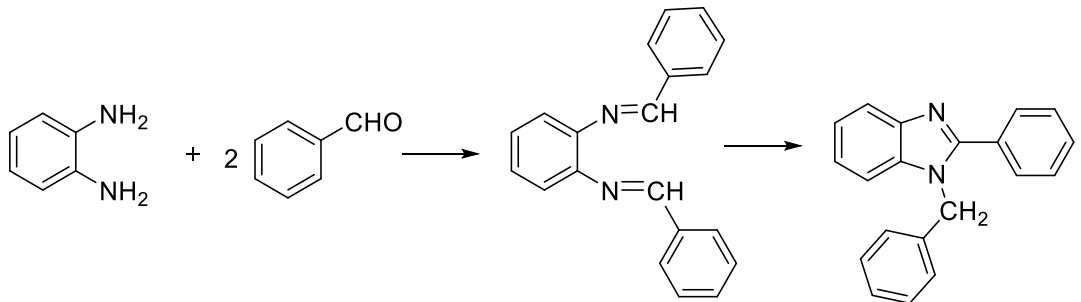
#### 1.4.4. *o*-Fenilendiaminler ile iminoeterler hareketle:

*o*-fenilendiamin ile fenasetimino metil eterin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol oluşmaktadır (King ve Acheson, 1949).



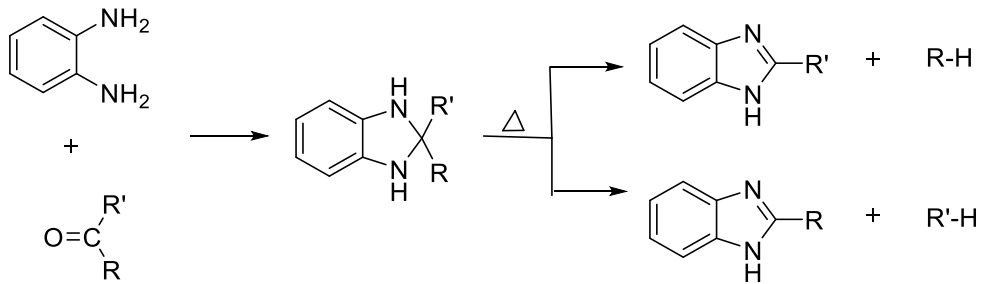
#### 1.4.5. *o*-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle:

Bir mol *o*-fenilendiamin ile iki mol aldehit arasından schiff bazını izleyerek, benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir (Hinsberg, 1886; Hinsberg, 1887).

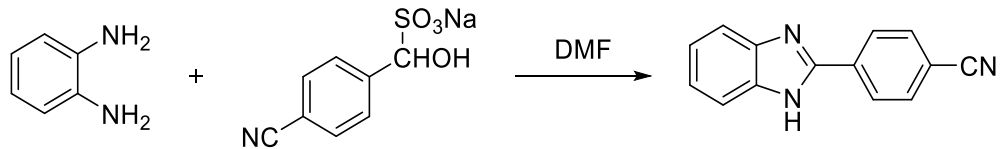


Weidenhagen, aldehitlerle gerçekleřtirilen reaksiyonlardaki verimin dūřuklūėunu, katalizōr olarak, bakır asetat kullanımı ile gideren bir yōntem önermiřtir (Weidenhagen, 1936).

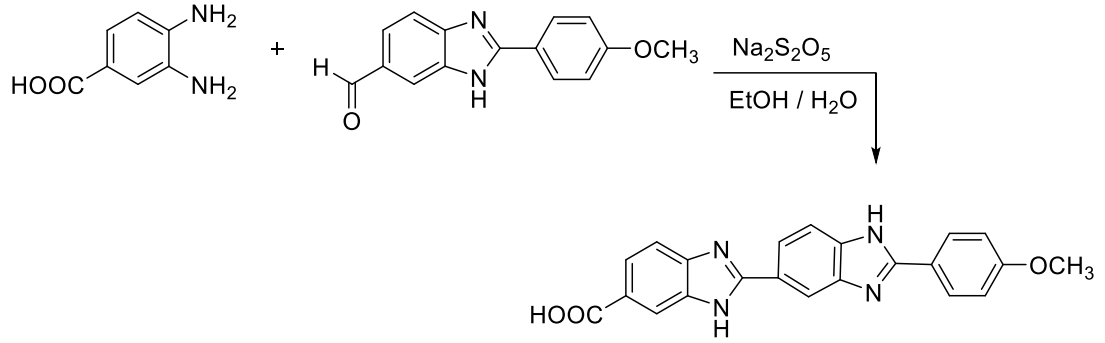
*o*-Fenilendiamin, ketonlarla muamele edildiėinde 2,2-disūbstitūe-benzimidazolinleri vermekte ve bu oluřan ūrūn ısıtıldıėı zaman 2-sūbstitūe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek ūzere parçalanmaktadır (Elderfield ve Kreysa, 1948; Elderfield ve Mc Carthy, 1951).



*o*-Fenilendiamin ile 4-siyanobenzaldehitin sodyumbisūlfit tuzu DMF içerisinde reaksiyona sokularak 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)benzonitril elde edilmektedir (Ridley ve ark., 1965).

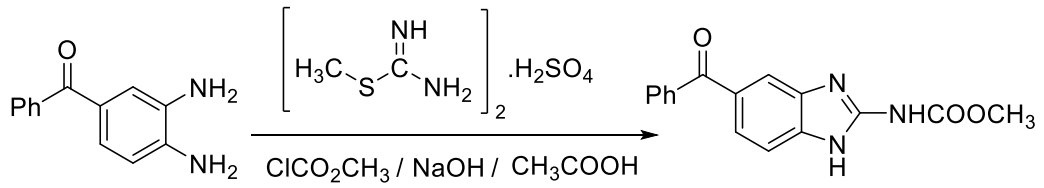


2-(4-Metoksifenil)benzimidazol-5-karboksaldehit, sodyum piro-sūlfit varlıėında 3,4-diaminobenzoik asit ile reaksiyona girmiř ve bis-benzimidazol tūrevi bir bileřik sentezlenmiřtir (Ji ve ark., 2001).

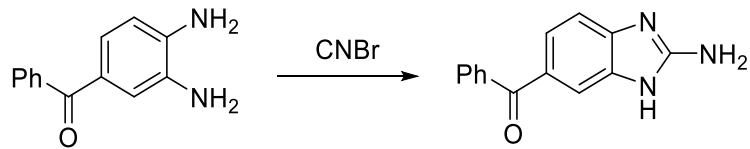


#### 1.4.6. Diğerleri:

- *o*-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödoüre sülfat ve metilkloroformat karışımı arasından, bazık ortamda 1*H*-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmektedir. Antihelmantik etkili mebendazol bu yolla sentezlenmiştir. (Raeymaekers ve ark., 1977).



- 3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilir (Ohemeng ve Roth, 1991).



Bu tez ana çekirdeğinde antikanser aktiviteleri rapor edilmiş olan indol ve benzimidazol halkaları içeren, yeni antikanser bileşiklerin dizayn ve sentezini içermektedir. Ana hedef etkili antikanser aktiviteye sahip yeni hedef bileşikler elde etmektir. Bu amaçla, sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri yaygın olarak

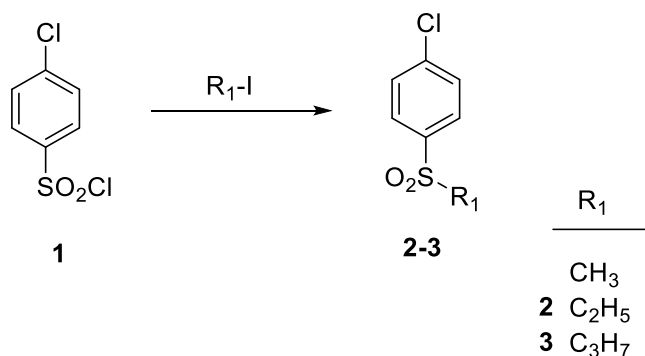
kullanılan antikanser bir ilaç olan kamptotesin ile karşılaştırılarak test edilmiştir. Antikanser aktivitenin mekanizmasını açıklayabilmek için, yapı-aktivite çalışmaları yaparak, aktivitenin kritik olan hedefleri tayin edilmeye çalışılmıştır. Elde edilen bileşiklerin saflık kontrolü ve kimyasal yapıları sırasıyla elemental analiz,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen moleküllerin yapı aydınlatılmasını takiben antikanser aktiviteleri *in vitro* hücre kültüründe hücresel boyutta test edilmiştir. Bu tez çalışmasında, 2-(5-süstitüe-1*H*-indol-3-il)-5-(alkilsülfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol türevi bileşiklerin sentezi ve antikanser aktivitelerinin araştırılması yapılmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

## 2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentez Yöntemleri

### 2.1.1. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)benzen (2-3) Türevlerinin Sentezi

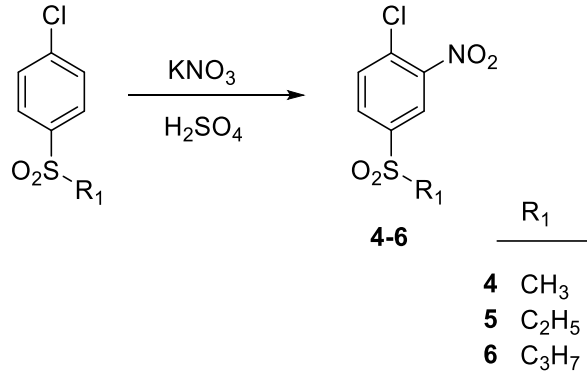
Tasarlanan türevlerin sentezine 4-klorobenzen-sülfonilchlorür (**1**) başlangıç maddesi ile başlanmıştır. 4-klorobenzen-sülfonilchlorürün tellurium, rongalite ve 1M sodyum hidroksit çözeltisi varlığında alkil iyodürlerle muamele edilmesiyle alkil sülfonil türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.1). 1-(metilsülfonil)-4-klorobenzen ticari olarak alınıp deneylerde kullanılmıştır. Bu şekilde elde edilen bileşiklerin saflık kontrolleri İTK, erime noktası ile yapılmış ve  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR, Mass spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.



**Şekil 2.1.** 1-kloro-4-(alkilsülfonil)benzen (**2-3**) türevlerinin sentezi. **Re ajanlar:** Tellurium, rongalite, NaOH, THF, TEBAC,

### 2.1.2. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitrobenzen (4-6) Türevlerinin Sentezi

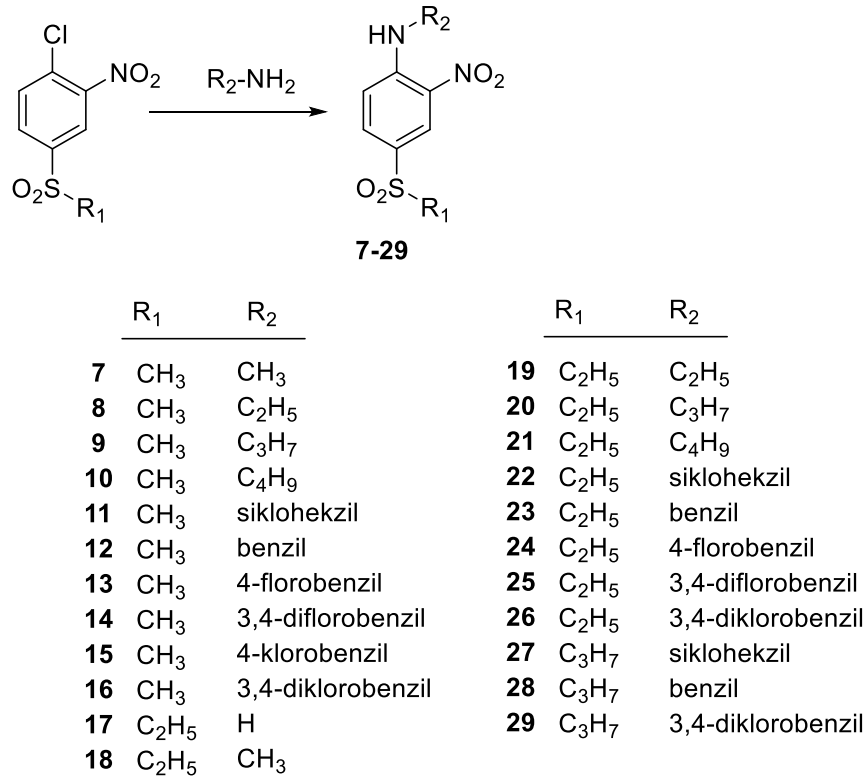
1-kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitrobenzen türevlerinin sentezi için, elde edilen 1-kloro-4-(alkilsülfonil)benzen türevleri potasyum nitrat ve sülfürik asit ile muamele edilerek 2. Konumundan nitrolanmıştır.



**Şekil 2.2.** 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitrobenzen (**4-6**) türevlerinin sentezi. **Reajan:**  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$

### 2.1.3. *N*-Süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin Türevlerinin (**7-29**) Sentezi

Elde edilen 1-kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitrobenzen türevleri DMF içinde çözülüp, sentezlenecek sonuç ürünlere uygun alkil aminlerle muamele edilerek aromatik nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu istenen *N*-süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin türevleri elde edilmiştir.



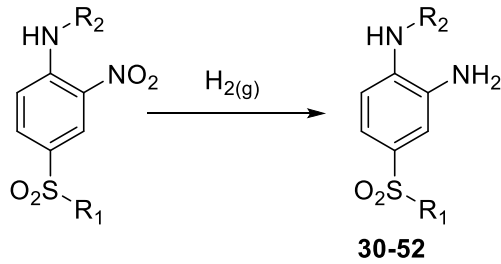
**Şekil 2.3.** *N*-Süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin türevlerinin (**7-29**) sentezi. **Reajan:** DMF

#### 2.1.3.1. 4-(Etilsülfonil)-2-nitroanilin (17) Bileşiğinin Sentezi

4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin bileşiği diğer nitro türevlerinden farklı bir sentez yöntemiyle sentezlenmiştir. 1-kloro-4-(etilsülfonil)-2-nitrobenzen üzerine etanol, NH<sub>3</sub> ve trietilamin (TEA) konularak çelik tüp içinde 100 °C yağ banyosunda reaksiyona tabi tutulmuştur. İTK ile kontrol edilerek tamamlanan reaksiyon buza dökülüp izole edilmiştir.

#### 2.1.4. N<sup>1</sup>-Süstitüe-4-(alkilsülfonil)benzen-1,2-diamin (30-52) Türevlerinin Sentezi

N<sup>1</sup>-süstitüe-4-(alkilsülfonil)benzen-1,2-diamin türevleri, N-süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin türevlerindeki nitro grubunun katalitik hidrojenasyon ile redüklenmesiyle elde edilmiştir.

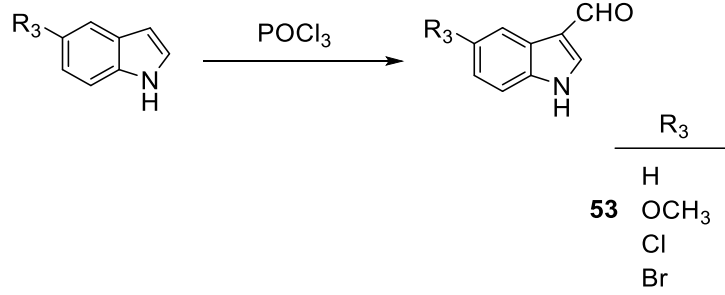


|           | R <sub>1</sub>                | R <sub>2</sub>                |           | R <sub>1</sub>                | R <sub>2</sub>                |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>30</b> | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>42</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| <b>31</b> | CH <sub>3</sub>               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | <b>43</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |
| <b>32</b> | CH <sub>3</sub>               | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | <b>44</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |
| <b>33</b> | CH <sub>3</sub>               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | <b>45</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | sikloheksil                   |
| <b>34</b> | CH <sub>3</sub>               | sikloheksil                   | <b>46</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | benzil                        |
| <b>35</b> | CH <sub>3</sub>               | benzil                        | <b>47</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4-florobenzil                 |
| <b>36</b> | CH <sub>3</sub>               | 4-florobenzil                 | <b>48</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 3,4-diflorobenzil             |
| <b>37</b> | CH <sub>3</sub>               | 3,4-diflorobenzil             | <b>49</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 3,4-diklorobenzil             |
| <b>38</b> | CH <sub>3</sub>               | 4-klorobenzil                 | <b>50</b> | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | sikloheksil                   |
| <b>39</b> | CH <sub>3</sub>               | 3,4-diklorobenzil             | <b>51</b> | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | benzil                        |
| <b>40</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                             | <b>52</b> | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 3,4-diklorobenzil             |
| <b>41</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>               |           |                               |                               |

**Şekil 2.4.** N-Süstitüe-4-(alkilsülfonil)benzen-1,2-diamin (30-52) türevlerinin sentezi. **Re ajanlar:** EtOH, Pd/C %10

### 2.1.5. 5-Metoksi-indol-3-karboksaldehit (53) Sentezi

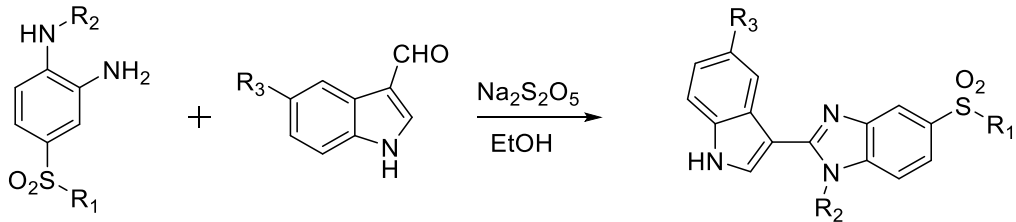
5-metoksi-indol-3-karboksaldehit, indolün direkt olarak  $\text{POCl}_3$  katalizörlüğünde DMF ile muamele edilmesiyle edilmiştir. Şekil 2.5.'te görüldüğü üzere sadece 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit sentezlenmiştir. Diğer 3 indol türevi ticari olarak satılan türevler olup satın alınmıştır.



Şekil 2.5. 5-Metoksi-indol-3-karboksaldehit (53) sentezi. **Reajan:**  $\text{POCl}_3$ , DMF

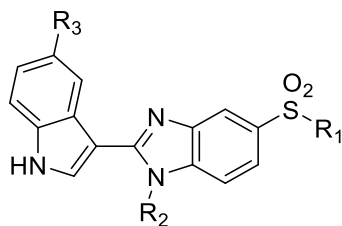
### 2.1.6. 2-(5-Süstitüe-1*H*-indol-3-il)-1-(süstitüe)-5-(alkilsülfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (54-135) Türevlerinin Sentezi

Elde edilen o-fenilendiamin türevleri (30-52) uygun 5-süstitüe-indol-3-karboksaldehitlerin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  tuzları ile muamele edilerek benzimidazol siklizasyonu gerçekleştirilmiş ve sonuç ürünler elde edilmiştir. Saflık kontrolleri ince tabaka kromatografisi, erime noktası ile yapılmış,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR, Mass spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır. Metil sülfonil grubu taşıyan **35 adet**, etil sülfonil grubu taşıyan **37 adet** ve propil sülfonil grubu taşıyan **10 adet** olmak üzere toplam **82 adet** yeni indol-benzimidazol türevi bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir

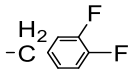
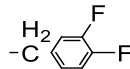
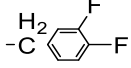
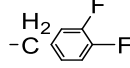
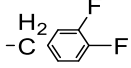
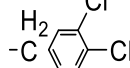
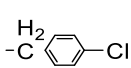
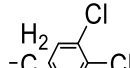
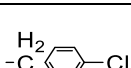
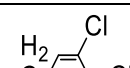
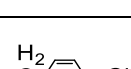
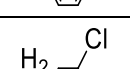
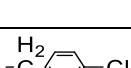
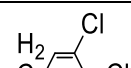
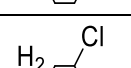
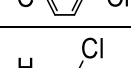
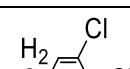
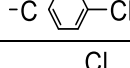
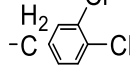


Şekil 2.6. 2-(5-Süstitüe-1*H*-indol-3-il)-5-(alkilsülfonil)-1-(süstitüe)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (54-135) Türevlerinin Sentezi **Reajan:**  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , EtOH

**Çizelge 2.1.** Sentezlenen 2-(5-Süstitüe-1*H*-indol-3-il)-1-(süstitüe)-5-(alkilsülfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (54-135) türevi sonuç bileşikler



| Bileşik | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>                 | R <sub>3</sub>    | Bileşik | R <sub>1</sub>                 | R <sub>2</sub>                 | R <sub>3</sub>    |
|---------|------------------|--------------------------------|-------------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| 54      | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>               | -H                | 95      | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -H                |
| 55      | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>               | -OCH <sub>3</sub> | 96      | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -OCH <sub>3</sub> |
| 56      | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>               | -Cl               | 97      | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -Cl               |
| 57      | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>               | -Br               | 98      | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -Br               |
| 58      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -H                | 99      | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -H                |
| 59      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -OCH <sub>3</sub> | 100     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -OCH <sub>3</sub> |
| 60      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -Cl               | 101     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -Cl               |
| 61      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -Br               | 102     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -Br               |
| 62      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -H                | 103     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | -H                |
| 63      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -OCH <sub>3</sub> | 104     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | -Cl               |
| 64      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -Cl               | 105     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | -Br               |
| 65      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | -H                | 106     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -H                |
| 66      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | -OCH <sub>3</sub> | 107     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -OCH <sub>3</sub> |
| 67      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | -Cl               | 108     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -Cl               |
| 68      | -CH <sub>3</sub> | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | -Br               | 109     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -Br               |
| 69      | -CH <sub>3</sub> |                                | -H                | 110     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -H                |
| 70      | -CH <sub>3</sub> |                                | -OCH <sub>3</sub> | 111     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -OCH <sub>3</sub> |
| 71      | -CH <sub>3</sub> |                                | -Cl               | 112     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -Cl               |
| 72      | -CH <sub>3</sub> |                                | -Br               | 113     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -Br               |
| 73      | -CH <sub>3</sub> |                                | -H                | 114     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -H                |
| 74      | -CH <sub>3</sub> |                                | -Cl               | 115     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -OCH <sub>3</sub> |
| 75      | -CH <sub>3</sub> |                                | -H                | 116     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -Cl               |
| 76      | -CH <sub>3</sub> |                                | -Cl               | 117     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -Br               |
| 77      | -CH <sub>3</sub> |                                | -Br               | 118     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -H                |
| 78      | -CH <sub>3</sub> |                                | -H                | 119     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                | -OCH <sub>3</sub> |

|    |                                |                                                                                     |                   |     |                                |                                                                                       |                   |
|----|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 79 | -CH <sub>3</sub>               |    | -OCH <sub>3</sub> | 120 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | -Cl               |
| 80 | -CH <sub>3</sub>               |    | -Cl               | 121 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | -Br               |
| 81 | -CH <sub>3</sub>               |    | -Br               | 122 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | -H                |
| 82 | -CH <sub>3</sub>               |    | -H                | 123 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | -OCH <sub>3</sub> |
| 83 | -CH <sub>3</sub>               |    | -OCH <sub>3</sub> | 124 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | -Cl               |
| 84 | -CH <sub>3</sub>               |    | -Cl               | 125 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | -Br               |
| 85 | -CH <sub>3</sub>               |    | -Br               | 126 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    | -OCH <sub>3</sub> |
| 86 | -CH <sub>3</sub>               |    | -H                | 127 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |    | -Cl               |
| 87 | -CH <sub>3</sub>               |    | -Cl               | 128 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |   | -Br               |
| 88 | -CH <sub>3</sub>               |  | -Br               | 129 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  | -H                |
| 89 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -H                                                                                  | -H                | 130 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  | -OCH <sub>3</sub> |
| 90 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -H                                                                                  | -Br               | 131 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  | -Cl               |
| 91 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                                                                    | -H                | 132 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  | -Br               |
| 92 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                                                                    | -OCH <sub>3</sub> | 133 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  | -OCH <sub>3</sub> |
| 93 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                                                                    | -Cl               | 134 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  | -Cl               |
| 94 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>                                                                    | -Br               | 135 | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |  | -Br               |

## 2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

### 2.2.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF254 (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığı veren Camag UV Lambasından yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisinden yararlanılmış ve bu amaçla Silicagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh) (Merck) kullanılmıştır.

**Çizelge 2.2.** İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri

|   | <b>Solvanlar</b>                | <b>Oran</b>                                                       |
|---|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 1 | Hekzan : Etilasetat             | 1:1, 2:1, 3:1                                                     |
| 2 | Kloroform : i-propanol          | 10:0.5                                                            |
| 3 | Kloroform : Etilasetat : Hekzan | 1:1:1, 1:1.5:0.5, 1.5:2:1, 1:2:1,<br>1:2:2, 2:2:1, 2:1:1, 2:1.5:1 |
| 4 | Kloroform : Etilasetat          | 1:1, 2:1                                                          |
| 5 | Etilasetat : Metanol            | 4:0.5                                                             |

### 2.2.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime nokta tayinleri, Buchi B540 cihazı kullanılarak kapiller yöntemle yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

### 2.2.3. Spektral Analizler

### 2.2.3.1. K t le (Mass) Spektrumları

K t le (Mass) analizleri, Waters ZQ Mikromass LC-MS spektrometresinde, Elektrospray İyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

### 2.2.3.2. NMR Spektrumları

$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumları, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir. İ  standart madde olarak tetrametilsilan (TMS),   z c  olarak  $\text{CDCl}_3$  ve  $\text{DMSO-d}_6$  kullanılmıştır.

### 2.2.4. Elementel Analiz

Elementel analizler, Leco CHNS 932 Elementel Analiz cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

## 2.3. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

4-klorobenzen  lfonil  lor  r (Sigma-Aldrich), iyodoetan (Sigma-Aldrich), 1-iyodo-propan (Sigma-Aldrich), tellurium (Sigma-Aldrich), sodyum hidroksimetans  lfinat (Sigma Aldrich), sodyum hidroksit (Sigma-Aldrich), tetrahidrofuran (Sigma-Aldrich), trietilbenzilamonyum  lor  r (Sigma-Aldrich), amonyum   lor  r (Sigma-Aldrich), benzen (Sigma-Aldrich), toluen (Sigma-Aldrich), sülfürik asit (Sigma-Aldrich), potasyum nitrat (Sigma-Aldrich), etanol (Sigma-Aldrich), amonyak (Sigma-Aldrich), trietilamin (Sigma-Aldrich), metilamin (Sigma-Aldrich), etilamin (Sigma-Aldrich), propilamin (Sigma-Aldrich), butilamin (Sigma-Aldrich), sikloheksilamin (Sigma-Aldrich), benzilamin (Sigma-Aldrich), 4-florobenzilamin (Sigma-Aldrich), 3,4-diflorobenzilamin (Sigma-Aldrich), 4-klorobenzilamin (Sigma-Aldrich), 3,4-diklorobenzilamin (Sigma-Aldrich), 5-metoksi-1*H*-indol (Sigma-Aldrich),

fosfor(V)oksiklorür (Sigma-Aldrich), 1*H*-indol-3-karbaldehit (Sigma-Aldrich), 5-kloro-1*H*-indol-3-karbaldehit (Sigma-Aldrich), 5-bromo-1*H*-indol-3-karbaldehit (Sigma-Aldrich), diklorometan (Sigma-Aldrich), hekzan (Sigma-Aldrich), etil asetat (SigmaAldrich), 2-isopropanol (Sigma-Aldrich), metanol (Sigma-Aldrich). N,N-dimetilformamid (Sigma-Aldrich), kloroform (Sigma-Aldrich).

#### **2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Saptanması**

3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromit (MTT), kalorimetrik yöntemler ile hücre mitokondrisindeki enzimlerin aktivitesini ölçer; hücre ölümüne girmiş hücrelerde bu aktivite düşer dolayısıyla hücrelerin yarısını öldüren ilaç dozunun (IC<sub>50</sub>) hesaplanmasına izin verir.

Sentezi gerçekleştirilen molekül türevleri, farklı dozlarda, MCF-7 meme kanseri hücre hattı ve karaciğer kanseri hücre hattı HEPG2’de hücre yaşamına olan etkileri açısından test edilmiştir. MCF-7 ve HEPG2 hücre hatlarında etkisi görülen aday bileşiklerin daha geniş bir hücre hat panelinde taraması da yapılmıştır. Karşılaştırma olarak şu anda klinikte yaygın olarak kullanılan antikanser ilaç olan kamptotesin referans olarak kullanılmıştır; amaç, daha etkin ve daha az toksik bir molekül elde etmektir. Bu amaçla MTT ile farklı dozlarda moleküller test edilerek IC<sub>50</sub> hesaplanmıştır. Bileşikler öncelikle bir lüminel epitel meme kanseri tipi olan MCF-7 hücre hattında taranmıştır. Hücreler, % 10 fetal bovine serum, % 1 penisilin-streptomisin, ve % 1 oranında esansiyel olmayan amino asit içeren DMEM/Low-Glucose besi ortamında büyütülmüş, ve genel büyütme koşulları olarak 37 °C ve % 5 CO<sub>2</sub> şartları kullanılmıştır.

Ön tarama aşamasında sonuç moleküllerin MTT taraması yapılmıştır. Ön taramayı geçen ve etkin dozları belirlenen bileşikler için MTT deneyleri tekrarlanmıştır. Bu ikincil çalışmada, epitel karakterdeki MCF-7 ve HEPG2’ye ek olarak mezenkimal karakterdeki MDA-MB-231 hücresi de kullanılmıştır (Yüzügüllü,

2009; Mumcuoğlu, 2010). Bu hücre hatları Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünde bulunmakta olup gerektiğinde ATCC'den daha erken pasajlar halinde getirilmiştir.

Epitel ve mezenkimal karakterdeki hücre hatlarının karşılaştırılmasındaki amaç, antikanser ajanların etkilerinin homojen olmaması dolayısı ile antikanser ajanların spesifitesinin sınanmasıdır. Epitel karakterdeki tümörlerin hücre bölünmesi hızlı olmakla birlikte hareket kabiliyetleri düşüktür; bunun aksine mezenkimal hücreler daha yavaş bölünen ancak hareket edebilen hücrelerdir. Bu iki tip arasında gidip gelen tümörler metastaz yapma kapasitesine de sahiptir. Farklı tiplerdeki hücre hatlarının çalışılması, aktivitesi taranan bileşiklerin etkinliğinin daha iyi ortaya çıkmasını sağlamış olacaktır.

Deneyler süresince kullanılan bileşiklerin hücre hattının yaşayabilirliği üzerindeki etkileri test edilmiş olup, bu amaçla üretici firmanın talimatnameleri doğrultusunda MTT testi uygulanmıştır. Bu bağlamda, testler boyunca, hücreler optimal kültür ve ortam koşullarında büyütülmekle birlikte MTT kimyasalı talimatname gereğince kullanılmıştır.

MTT testinde, hücreler 96 kuyulu plakalara üçerli replika olarak ve her kuyuda 5000 hücre olacak şekilde ekilmiştir. Bir günlük büyütmenin ardından hücreler ilgili bileşiklere maruz bırakılmıştır. Deneylerde 0.25  $\mu$ M, 2  $\mu$ M, 16  $\mu$ M ve 40  $\mu$ M lık bileşik konsantrasyonları kullanılmıştır (40 mM DMSO'da çözülmüş stoktan dilüsyon yapılarak). Negatif kontrol grubu olarak ise ilgili konsantrasyon değerlerine muadil DMSO içeren hücre büyütme ortamları kullanılmıştır. Pozitif kontrol grubunda 2  $\mu$ M ve 0.25  $\mu$ M konsantrasyonlarında kamptotesin (CPT) uygulaması yapılmıştır. Bu uygulamanın kendi negatif kontrolü olarak da yine DMSO içeren hücre ortamları kullanılmıştır. Molekül dozlarıyla bir günlük uygulamanın ardından, talimatname gereğince MTT testine devam edilmiştir. Plakalarda hücrelere uygulanan kimyasallar ve dozlar Şekil 2.7. ve Şekil 2.8.'de gösterilmiştir.

|  | 40<br>uM  | 16<br>uM | 2<br>uM | 0.25<br>uM | 40<br>uM  | 16<br>uM | 2<br>uM | 0.25<br>uM | 2<br>uM     | 0.25<br>uM |  |
|--|-----------|----------|---------|------------|-----------|----------|---------|------------|-------------|------------|--|
|  | KONTROL   |          |         |            | MOLEKÜL A |          |         |            | CPT Kontrol |            |  |
|  |           |          |         |            |           |          |         |            |             |            |  |
|  |           |          |         |            |           |          |         |            |             |            |  |
|  | MOLEKÜL B |          |         |            | MOLEKÜL C |          |         |            | CPT Kontrol |            |  |
|  |           |          |         |            |           |          |         |            |             |            |  |
|  |           |          |         |            |           |          |         |            |             |            |  |
|  | 40<br>uM  | 16<br>uM | 2<br>uM | 0.25<br>uM | 40<br>uM  | 16<br>uM | 2<br>uM | 0.25<br>uM | 2<br>uM     | 0.25<br>uM |  |

**Şekil 2.7.** 96-kuyu plakalarında 0.25 µM, 2 µM, 16 µM ve 40 µM dozları için yapılan uygulamaların gösterimi

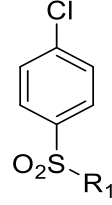
|  | 40<br>uM  | 16<br>uM | 12<br>uM | 10<br>uM | 8<br>uM | 4<br>uM | 2<br>uM | 0.25<br>uM | 2<br>uM     | 0.25<br>uM |     |
|--|-----------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|------------|-------------|------------|-----|
|  | KONTROL   |          |          |          |         |         |         |            | CPT Kontrol |            |     |
|  |           |          |          |          |         |         |         |            |             |            |     |
|  |           |          |          |          |         |         |         |            |             |            |     |
|  | MOLEKÜL A |          |          |          |         |         |         |            | CPT         |            | BOŞ |
|  |           |          |          |          |         |         |         |            |             |            |     |
|  |           |          |          |          |         |         |         |            |             |            |     |
|  | 40<br>uM  | 16<br>uM | 12<br>uM | 10<br>uM | 8<br>uM | 4<br>uM | 2<br>uM | 0.25<br>uM | 2<br>uM     | 0.25<br>uM |     |

**Şekil 2.8.** 96-kuyu plakalarında 0.25 µM, 2 µM, 4 µM, 8 µM, 10 µM, 12 µM 16 µM and 40 µM dozları için yapılan uygulamaların gösterimi

Hücre canlılığı test sonrasında, BIO-TEK/µQuant – Universal Microplate Spectrophotometer cihazı ile BIO-TEK/KC junior software (v.1.418) uygulaması kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

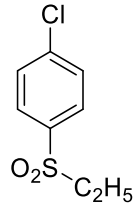
### 3. BULGULAR

### 3.1. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)benzen (2-3) Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi



1.28 gram (10 mmol) tellurium ve 7,71 gram (50 mmol) rongalite 25 ml 1M sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi içinde kırmızı renkli sodyum tellurür elde edilinceye kadar 70 °C de ısıtıldı. Elde edilen bu karışım 30 ml THF içindeki 3,02 gram (10 mmol) p-klorobenzen-sülfonil-klorür ve 0,23 gram (0,1 mmol) trietilbenzil amonyumklorür (TEBAC) karışımına damla damla ilave edildi. 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 3 ml THF içinde 50 mmol iyodoetan/iyodopropan ilave edildi. İTK ile kontrol edilerek 90 °C’de 5 saat reflaks edildi. Süre sonunda solvan uçurularak, artık, sulu NH<sub>4</sub>Cl ile muamele edildi. Benzen ile ekstraksiyon yapılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (hekzan:etilasetat 3:1).

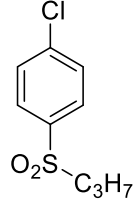
#### 3.1.1. 1-Kloro-4-(etilsülfonil)benzen (2)



Genel sentez yöntemine göre % 18 verim ile 0,37 g ürün elde edildi.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CdCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 1.28 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.13 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.56 (dd, J=6.0 Hz, J=2.0 Hz, 2H, CH-3, CH-5), 7.85 (dd, J=6.4 Hz, J=2.0 Hz, 2H, CH-2, CH-6).

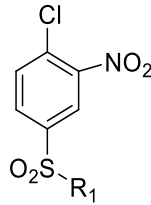
#### 3.1.2. 1-Kloro-4-(propilsülfonil)benzen (3)



Genel sentez yöntemine göre % 29 verim ile 0,63 g ürün elde edildi.

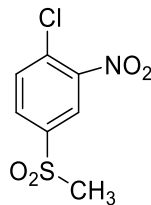
**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 0.94 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50-1.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.91 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28-7.34 (m, 4H,).

### 3.2. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitrobenzen (4-6) Türevlerinin Sentez Yöntemi:



6.2 mmol 1-(alkilsülfonil)-4-klorobenzenin 6.4 ml (12 mmol) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içindeki çözeltisi 80 °C'ye kadar ısıtıldı. 80 °C'de azar azar (1.212 gram) KNO<sub>3</sub> ilave edildi. İTK ile kontrol edilerek 90 °C'de 2 saat reaksiyona devam edildi. Buzlu suya dökülerek oluşan sarı renkli çökelek süzülerek alındı. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (hekzan:etilasetat 2:1).

#### 3.2.1. 1-Kloro-4-(metilsülfonil)-2-nitrobenzen (4)

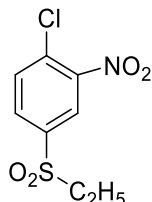


Genel sentez yöntemine göre % 88 verim ile 1.28 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 204 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 4.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 8.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, CH-6), 8.21 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3).

### 3.2.2. 1-Kloro-4-(etilsülfonil)-2-nitrobenzen (5)

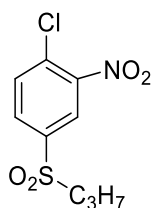


Genel sentez yöntemine göre % 63 verim ile 0.98 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 97 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 1.14 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.46 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, CH-6), 8.18 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.56 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3)

### 3.2.3. 1-Kloro-4-(propilsülfonil)-2-nitrobenzen (6)



Genel sentez yöntemine göre % 88 verim ile 1.44 g ürün elde edildi.

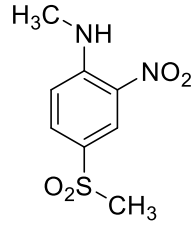
**Erime Noktası:** 79 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 0.91 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54-1.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.39-3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 8.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH-6), 8.15 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3).

### 3.3. *N*-Süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin Türevlerinin (7-29) Sentez Yöntemi

4-(Alkilsülfonil)-1-kloro-2-nitrobenzen (1 mmol) ve uygun alkil aminler (3-4 mmol) dimetilformamid (2 ml) içinde çözüldü. 80 °C’de 3 saat karıştırıldı. İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon bitiminde buza dökülüp izole edildi. Etanolden kristallendirildi.

#### 3.3.1. *N*-Metil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (7)

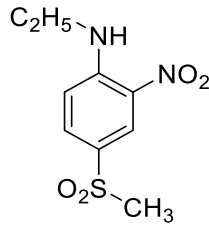


Genel sentez yöntemine göre % 86 verim ile 0.203 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 157 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 3.00 (d, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.15 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.90 (dd, *J*=9.2 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3), 8.64 (brd d, *J*=4.8 Hz, 1H, NH).

#### 3.3.2. *N*-Etil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (8)

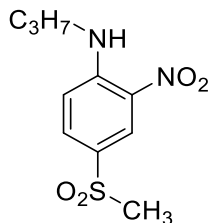


Genel sentez yöntemine göre % 83 verim ile 0.195 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 164 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 1.23 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45-3.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.25 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.92 (dd, *J*=9.2 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.50 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-3), 8.60 (brd t, 1H, NH).

### 3.3.3. *N*-Propil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (9)

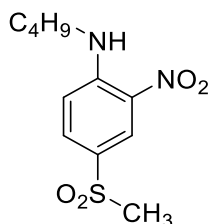


Genel sentez yöntemine göre % 81 verim ile 0.195 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 116 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 0,92 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.59-1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.36-3.41 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 7.24 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.88 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2,4 Hz, 1H, CH-5), 8.47 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-3), 8.6 (brd t, 1H, NH).

### 3.3.4. *N*-Bütil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (10)



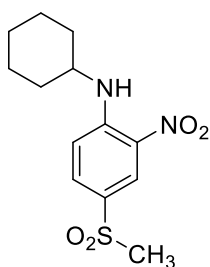
Genel sentez yöntemine göre % 87 verim ile 0.205 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 122 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 0.92 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.35- 1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.57-1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.44 (q, 2H, NH-CH<sub>2</sub>),

7.26 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H, CH-6), 7.91 (dd,  $J=9.4$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H, CH-5), 8.50 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, CH-3), 8.61 (brd t, 1H, NH).

### 3.3.5. *N*-Sikloheksil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (11)

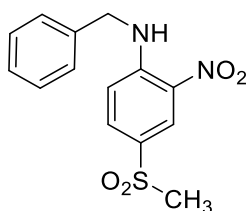


Genel sentez yöntemine göre % 85 verim ile 0.200 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 124 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 1.24 (m, 1H, sikloheksil CH), 1.41 (m, 4H, sikloheksil), 1.56-70 (m, 3H, sikloheksil), 1.93 (m, 2H, sikloheksil CH<sub>2</sub>), 3.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (m, 1H, sikloheksil CH), 7.31 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H, CH-6), 7.88 (dd,  $J=8.6$  Hz,  $J=2.4$  Hz, 1H, CH-5), 8.30 (brd d, 1H, NH), 8.45 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, CH-3)

### 3.3.6. *N*-Benzil-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (12)

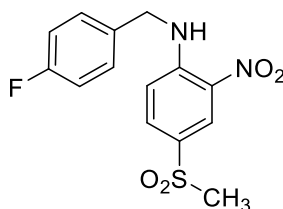


Genel sentez yöntemine göre % 85 verim ile 0.200 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 132 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 3.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.72 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J*=9.6 Hz, 1H, CH-6), 7.24-7.39 (m, 5H, CH-2',3',4',5',6'), 7.84 (dd, *J*=9.2 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.52 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3), 9.18 (t, 1H, NH).

### 3.3.7. *N*-(4-Florobenzil)-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (13)

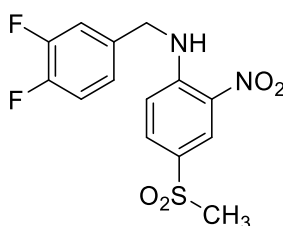


Genel sentez yöntemine göre % 82 verim ile 0.193 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 144 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 3.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.71 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J*=9.6 Hz, 1H, CH-6), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.85 (dd, *J*=9.6 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.52 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3), 9.18 (t, 1H, NH)

### 3.3.8. *N*-(3,4-Diflorobenzil)-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (14)

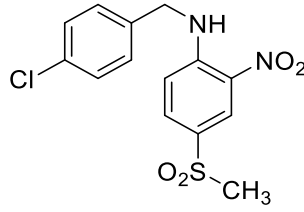


Genel sentez yöntemine göre % 80 verim ile 0.189 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 128 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 3.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.68 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, CH-6), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.83 (dd, *J*=9.2 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.49 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-3), 9.16 (t, 1H, NH)

### 3.3.9. N-(4-Klorobenzil)-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (15)

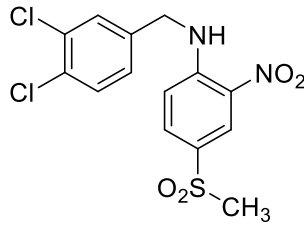


Genel sentez yöntemine göre % 62 verim ile 0.146 g ürün madde elde edildi.

**Erime Noktası:** 181 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 3.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.71 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.41 (s, 4H, CH-2',3',5',6'), 7.84 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.52 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, CH-3), 9.19 (t, 1H, NH).

### 3.3.10. N-(3,4-Diklorobenzil)-4-(metilsülfonil)-2-nitroanilin (16)

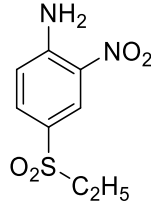


Genel sentez yöntemine göre % 77 verim ile 0.182 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 129 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 3.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.73 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.39 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.53 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-3), 9.21 (t, 1H, NH).

### 3.2.11. 4-(Etilsülfonil)-2-nitroanilin (17)

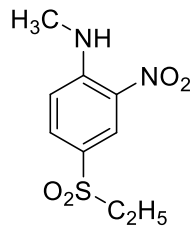


4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin bileşiği genel sentez yönteminden farklı bir yöntemle sentezlenmiştir. 0.425 g (1.7 mmol) 4-(etilsülfonil)-1-kloro-2-nitrobenzen üzerine 10 ml etanol, 10 ml NH<sub>3</sub> ve 0.3 ml trietilamin (TEA) ilave edilerek çelik tüp içinde 100 °C’de 6 saat yağ banyosunda reaksiyona tabi tutuldu. İTK ile kontrol edilerek tamamlanan reaksiyon buza dökülüp izole edildi. % 88 verimle 0.346 g sarı renkli ürün madde elde edildi.

**Erime Noktası:** 143 °C

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CdCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 1.29 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.11 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.77 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3)

### 3.3.12. N-Metil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (18)

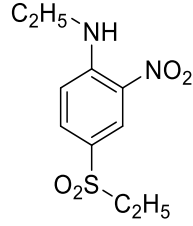


Genel sentez yöntemine göre % 83 verim ile 0.196 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 138 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 1.12 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.03 (d, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 3.28 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, CH-6), 7.89 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3), 8.68 (brd d, 1H, NH).

### 3.3.13. N-Etil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (19)

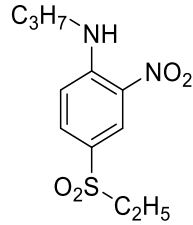


Genel sentez yöntemine göre % 84 verim ile 0.198 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 125 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 1.08 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (t, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.25 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.44-3.47 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 7.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, CH-6), 7.83 (dd, *J*=9.2 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H, CH-5), 8.42 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, CH-3), 8.59 (brd t, 1H, NH)

### 3.3.14. N-Propil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (20)

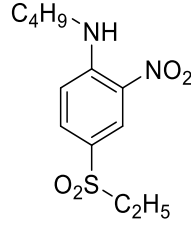


Genel sentez yöntemine göre % 82 verim ile 0.193 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 90 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 0.94 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.61-1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.27 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.40 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.25 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.84 (dd, *J*=9.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.44 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-3), 8.61 (brd t, 1H, NH).

### 3.3.15. *N*-Bütil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (21)

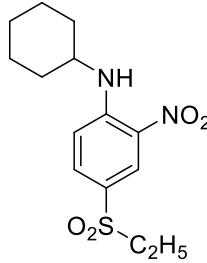


Genel sentez yöntemine göre % 82 verim ile 0.193 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 76 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 0.92 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.35-1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.57-1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.27 (q, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.44 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, CH-6), 7.85 (dd, *J*=9.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3), 8.60 (brd t, 1H, NH).

### 3.3.16. *N*-Sikloheksil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (22)

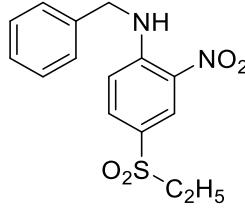


Genel sentez yöntemine göre % 80 verim ile 0.189 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 154 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 1.11 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.27 (m, 1H, sikloheksil CH), 1.40-1.47 (m, 4H, sikloheksil), 1.61 (d, 1H, sikloheksil CH), 1.69-1.72 (m, 2H, sikloheksil CH<sub>2</sub>), 1.93-1.96 (m, 2H, sikloheksil CH<sub>2</sub>), 3.28 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74-3.76 (m, 1H, sikloheksil CH), 7.34 (d, *J*=9.6 Hz, 1H, CH-6), 7.85 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH-3), 8.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, NH).

### 3.3.17. *N*-Benzil-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (23)

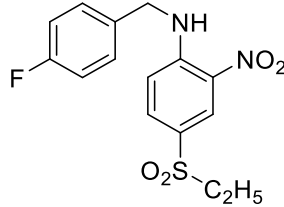


Genel sentez yöntemine göre % 75 verim ile 0.177 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 120 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 1.08 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.25 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.72 (d, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.25-7.40 (m, 5H, CH-2',3'4',5'6'), 7.79 (dd, *J*=9.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-3), 9.18 (t, 1H, NH).

### 3.3.18. *N*-(4-Florobenzil)-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (24)

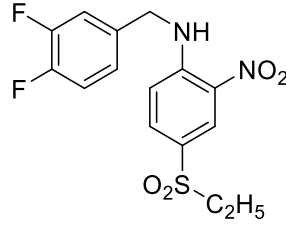


Genel sentez yöntemine göre % 73 verim ile 0.172 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 114 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 1.08 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.26 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.70 (d, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.79 (dd, *J*=9.2 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.46 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-3), 9.19 (t, 1H, NH).

### 3.3.19. *N*-(3,4-Diflorobenzil)-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (25)

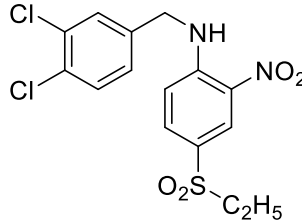


Genel sentez yöntemine göre % 71 verim ile 0.177 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 121 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 1.08 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.26 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.70 (d, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 7.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 2H), 7.79 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.46 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-3), 9.20 (t, 1H, NH).

### 3.3.20. *N*-(3,4-Diklorobenzil)-4-(etilsülfonil)-2-nitroanilin (26)

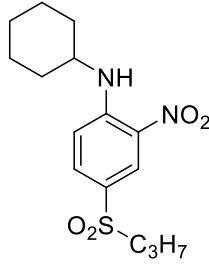


Genel sentez yöntemine göre % 76 verim ile 0.179 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 145 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CdCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 1.28 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.09 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.58 (d, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.79 (t, 1H, NH)

### 3.3.21. N-Sikloheksil-4-(propilsülfonil)-2-nitroanilin (27)

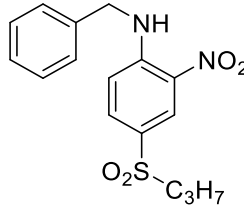


Genel sentez yöntemine göre % 85 verim ile 0.179 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 115 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 0.93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (m, 1H, sikloheksil), 1.40-1.43 (m, 4H, sikloheksil), 1.55-1.63 (m, 3H, sikloheksil), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.96-1.97 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.74-3.76 (m, 1H, sikloheksil), 7.33 (d, *J*=9.6 Hz, 1H, CH-6), 7.85 (dd, *J*=9.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-5), 8.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH-3), 8.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, NH).

### 3.3.22. N-Benzil-4-(propilsülfonil)-2-nitroanilin (28)

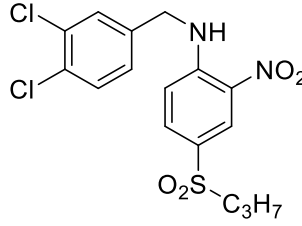


Genel sentez yöntemine göre % 83 verim ile 0.196 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 118 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 0.88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50-1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.19-3.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.70 (d, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 7.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.22-7.83 (m, 5H, CH-2',3',4',5',6'), 7.77 (dd, *J*=9.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.45 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-3), 9.15 (t, 1H, NH).

### 3.3.23. *N*-(3,4-Diklorobenzil)-4-(propilsülfonil)-2-nitroanilin (29)

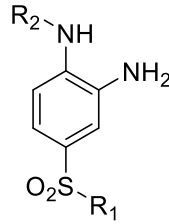


Genel sentez yöntemine göre % 86 verim ile 0.179 g ürün elde edildi.

**Erime Noktası:** 157 °C.

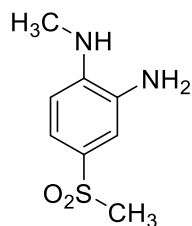
**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 0.88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47-1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.20-3.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.70 (d, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 7.04 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, CH-6), 7.36 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-6'), 7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH-5'), 7.67 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, CH-2'), 7.78 (dd, *J*=9.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-5), 8.44 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, CH-3), 9.18 (t, 1H, NH).

### 3.4. *N*<sup>1</sup>-Süstitüe-4-(alkilsülfonil)benzen-1,2-diamin (30-52) Türevlerinin Sentezi



*N*-süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin türevleri (1.5 mmol), 15 ml etanol içinde çözüldü. %10 Pd/C (80-100 mg) katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojen tüketimi bitene kadar 40 psi'de hidrojene edildi. Katalizör celit üzerinden süzülerek ayrıldı. Etanol uçurularak ürün elde edildi. Elde edilen ürünlerin yapısı mass analizi ile aydınlatıldı.

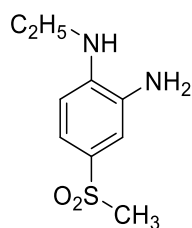
#### 3.4.1. *N*<sup>1</sup>-Metil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (30)



Genel sentez yöntemine göre % 87 verim ile 0.377 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu:** MS (ESI+) *m/e*: 201.15 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+H)

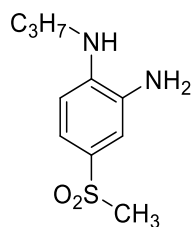
#### 3.4.2. *N*<sup>1</sup>-Etil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (31)



Genel sentez yöntemine göre % 87 verim ile 0.379 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu:** MS (ESI+) *m/e*: 215.22 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+H)

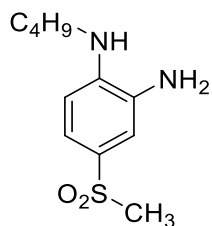
#### 3.4.3. *N*<sup>1</sup>-Propil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (32)



Genel sentez yöntemine göre % 86 verim ile 0.378 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu:** MS (ESI+) *m/e*: 229.13 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+H)

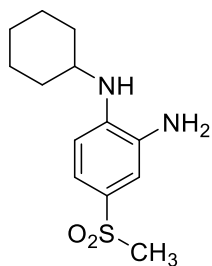
#### 3.4.4. *N*<sup>1</sup>-Bütil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (33)



Genel sentez yöntemine göre % 89 verim ile 0.394 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu:** MS (ESI+) m/e: 243.07 (%100) (M<sup>+</sup>+H)

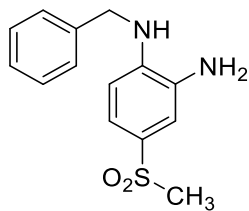
#### 3.4.5. *N*<sup>1</sup>-Sikloheksil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (34)



Genel sentez yöntemine göre % 90 verim ile 0.402 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu:** MS (ESI+) m/e: 269.10 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

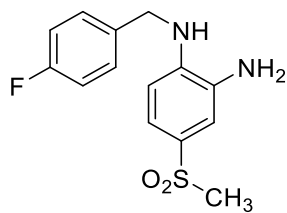
#### 3.4.6. *N*<sup>1</sup>-Benzil-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (35)



Genel sentez yöntemine göre % 84 verim ile 0.377 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu:** MS (ESI+) m/e: 277.23 (% 48) (M<sup>+</sup>+H)

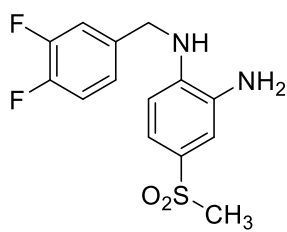
#### 3.4.7. *N*<sup>1</sup>-(4-Florobenzil)-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (36)



Genel sentez yöntemine göre % 83 verim ile 0.375 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 295.17 (% 20) (M<sup>+</sup>+H)**

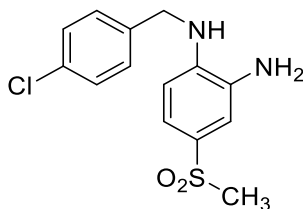
#### 3.4.8. *N*<sup>1</sup>-(3,4-Diflorobenzil)-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (37)



Genel sentez yöntemine göre % 81 verim ile 0.368 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 313.17 (% 20) (M<sup>+</sup>+H)**

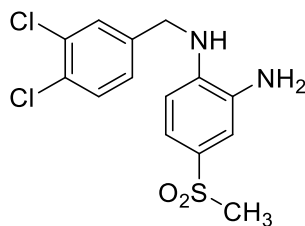
#### 3.4.9. *N*<sup>1</sup>-(4-Klorobenzil)-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (38)



Genel sentez yöntemine göre % 85 verim ile 0.385 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 311.32 (% 15) (M<sup>+</sup>+H)**

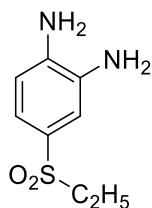
**3.4.10. *N*<sup>1</sup>-(3,4-Diklorobenzil)-4-(metilsülfonil)benzen-1,2-diamin (39)**



Genel sentez yöntemine göre % 86 verim ile 0.394 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 345.22 (% 48) (M<sup>+</sup>+H)**

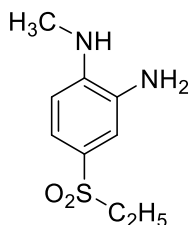
**3.4.11. 4-(Etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (40)**



Genel sentez yöntemine göre % 87 verim ile 0.373 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 201.35 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)**

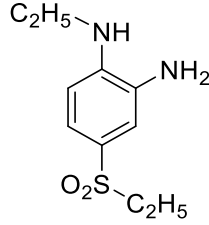
**3.4.12. *N*<sup>1</sup>-Metil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (41)**



Genel sentez yöntemine göre % 82 verim ile 0.358 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 215.27 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)**

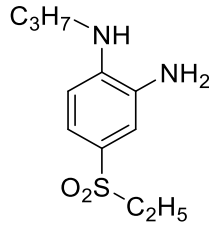
**3.4.13. N<sup>1</sup>-Etil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (42)**



Genel sentez yöntemine göre % 81 verim ile 0.356 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 229.25 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)**

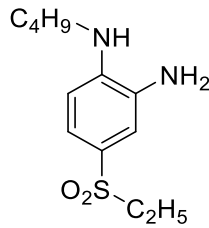
**3.4.14. N<sup>1</sup>-Propil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (43)**



Genel sentez yöntemine göre % 85 verim ile 0.376 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 243.40 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)**

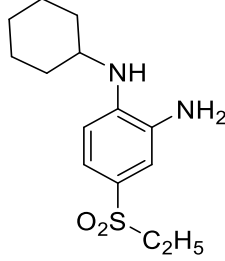
**3.4.15. N<sup>1</sup>-Bütil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (44)**



Genel sentez yöntemine göre % 84 verim ile 0.374 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 257.51 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)**

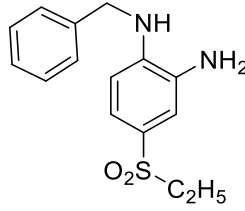
**3.4.16. N<sup>1</sup>-Sikloheksil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (45)**



Genel sentez yöntemine göre % 80 verim ile 0.360 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 283.48 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)**

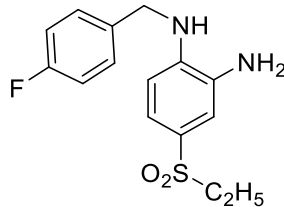
**3.4.17. N<sup>1</sup>-Benzil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (46)**



Genel sentez yöntemine göre % 81 verim ile 0.366 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 291.52 (% 30) (M<sup>+</sup>+H)**

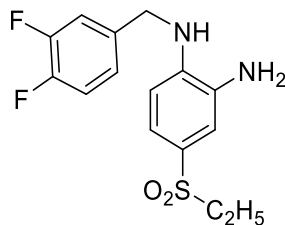
**3.4.18. N<sup>1</sup>-(4-Florobenzil)-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (47)**



Genel sentez yöntemine göre % 77 verim ile 348 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 309.53 (% 25) (M<sup>+</sup>+H)**

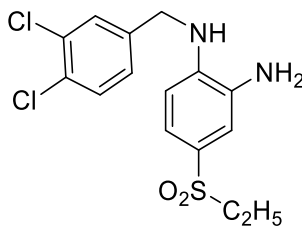
**3.4.19. *N*<sup>1</sup>-(3,4-Diflorobenzil)-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (48)**



Genel sentez yöntemine göre % 76 verim ile 0.346 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 327.41 (% 35) (M<sup>+</sup>+H)**

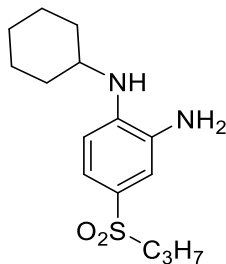
**3.4.20. *N*<sup>1</sup>-(3,4-Diklorobenzil)-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (49)**



Genel sentez yöntemine göre % 84 verim ile 0.385 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 359.48 (% 80) (M<sup>+</sup>+H)**

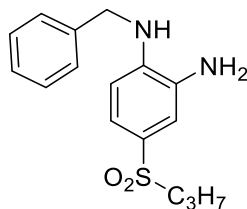
**3.4.21. *N*<sup>1</sup>-Sikloheksil-4-(propilsülfonil)benzen-1,2-diamin (50)**



Genel sentez yöntemine göre % 79 verim ile 0.358 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e: 297.31 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)**

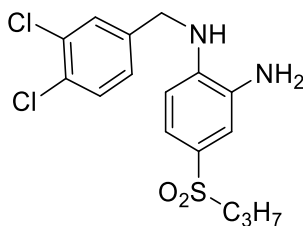
**3.4.22. N<sup>1</sup>-Benzil-4-(propilsülfolil)benzen-1,2-diamin (51)**



Genel sentez yöntemine göre % 75 verim ile 0.339 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e: 305.31 (% 20) (M<sup>+</sup>+H)**

**3.4.23. N<sup>1</sup>-(3,4-Diklorobenzil)-4-(propilsülfolil)benzen-1,2-diamin (52)**



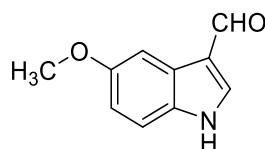
Genel sentez yöntemine göre % 78 verim ile 0.360 g ürün elde edildi.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e: 373.25 (%100) (M<sup>+</sup>+H)**

**3.5. 5-Metoksi-indol-3-karboksaldehit (53) Sentezi**

Ağızı kapalı bir balonda 1.5 ml (21 mmol) DMF buz banyosunda magnet ile sürekli karışması sağlanarak 10-20 °C'ye soğutuldu. Havanın neminden korunmayı sağlayacak şekilde 0.55 ml (6 mmol) fosforoksitriklorür damla damla 30 dakika ortama ilave edildi. Reaksiyon 5 dakika karıştırıldı ve 5-metoksiindol (6 mmol), 0.5 ml DMF içinde çözülerek damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Ortam sıcaklığı 20-30 °C'yi geçmeyecek şekilde 30 dakika süre ile karıştırıldı. Karışım kırılmış buza döküldü. Oluşan ekzotermik reaksiyonun bitiminden sonra ortam bazik

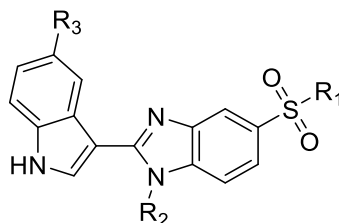
olana kadar, % 40'lık NaOH çözeltisi damla damla ilave edildi. Oluşan kristaller süzüldü ve bol su ile yıkandı, vakumlu etüvde kurutuldu. Oluşan bileşik  $\text{CHCl}_3/\text{i-pr}$  (10:05) karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı, % 63 verimle kırmızımsı-beyaz renkli 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit elde edildi. İnce tabaka kromatografisi ile  $\text{CHCl}_3/\text{i-pr}$  (10:1) solvan sistemi kullanılarak saflığı kontrol edildi. Mass analizi ile yapısı aydınlatıldı. (Erime noktası: 176 °C) Reaksiyonlar sırasında kullanılan indol-3-karboksaldehit, 5-kloro-indol-3-karboksaldehit ve 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (Aldrich) ise ticari olarak satın alınıp kullanıldı. (Spadoni ve ark, 1998).



**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 176.35 (% 100) ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )**

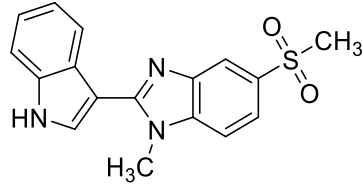
### 3.6. 2-(5-Süstitüe-1*H*-indol-3-il)-5-(alkilsülfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol (54-135)

#### Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi



Hidrojenasyon yöntemiyle elde edilen o-fenilendiamin türevleri (30-52) (1 mmol), indol-3-karbaldehit türevi (1 mmol), ve sodyum metabisülfitin % 40'lık a/h çözeltisi absolü alkol içinde çözülerek reflaks edildi. İTK ile başlangıçların bittiği gözlendikten sonra reaksiyon sonlandırıldı. Buz üzerine dökülerek çöktürüldü. Çöken madde süzülerek alındı ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Metanolden kristallendirildi.

### 3.6.1. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-5-(metilsülfonil)-1*H*-benzo[d]imidazol (54)



312.7 mg *N*<sup>1</sup>-metil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.56 mmol) ve 226 mg indol-3-karboksaldehit (1.56 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 9.05 verimle 46 mg ürün elde edildi.

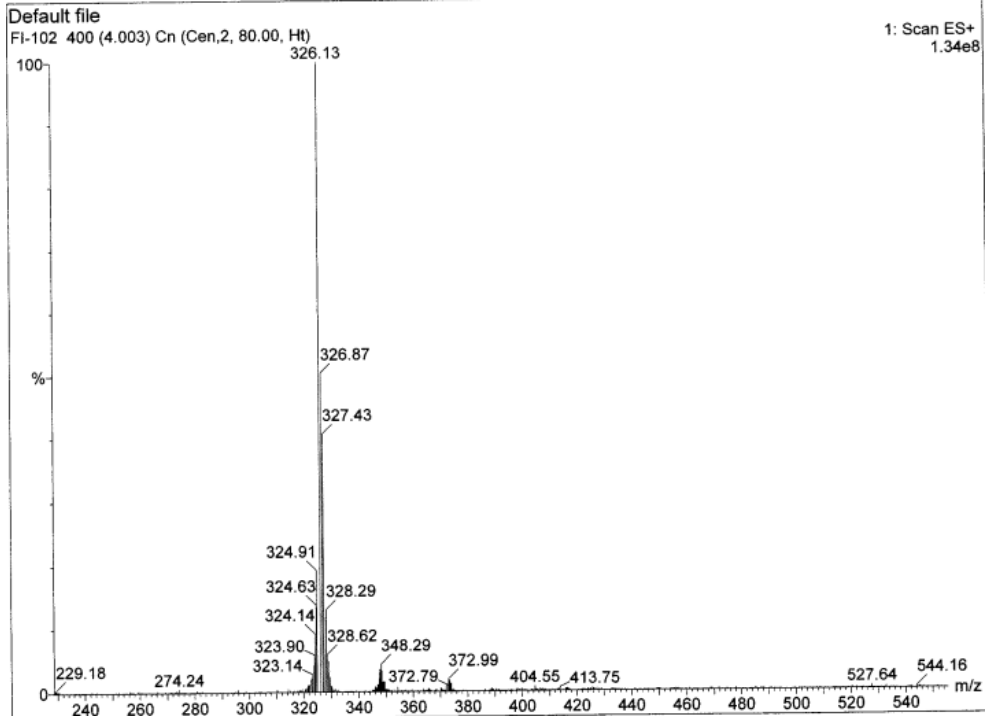
**Erime noktası:** 248-250 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 326.13 (% 100) (M<sup>+</sup>+H).

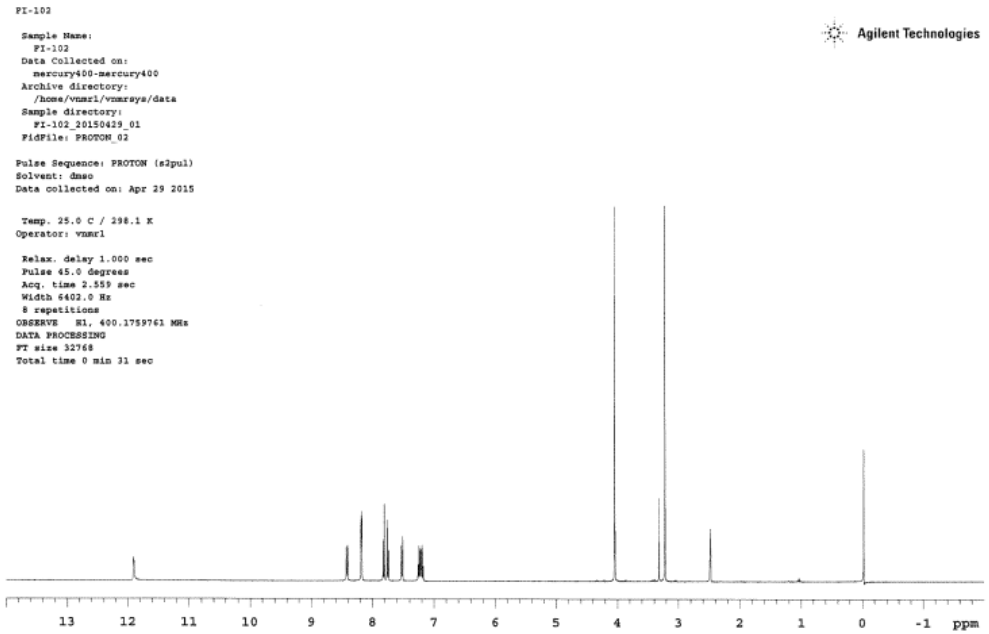
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.17-8.18 (m, 2H), 8.41 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 11.90 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 31.92, 44.22, 104.27, 110.28, 111.76, 117.33, 119.72, 120.43, 121.45, 122.46, 126.22, 127.66, 133.81, 136.01, 139.15, 142.40, 152.81.

**Elementel Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.1H<sub>2</sub>O**

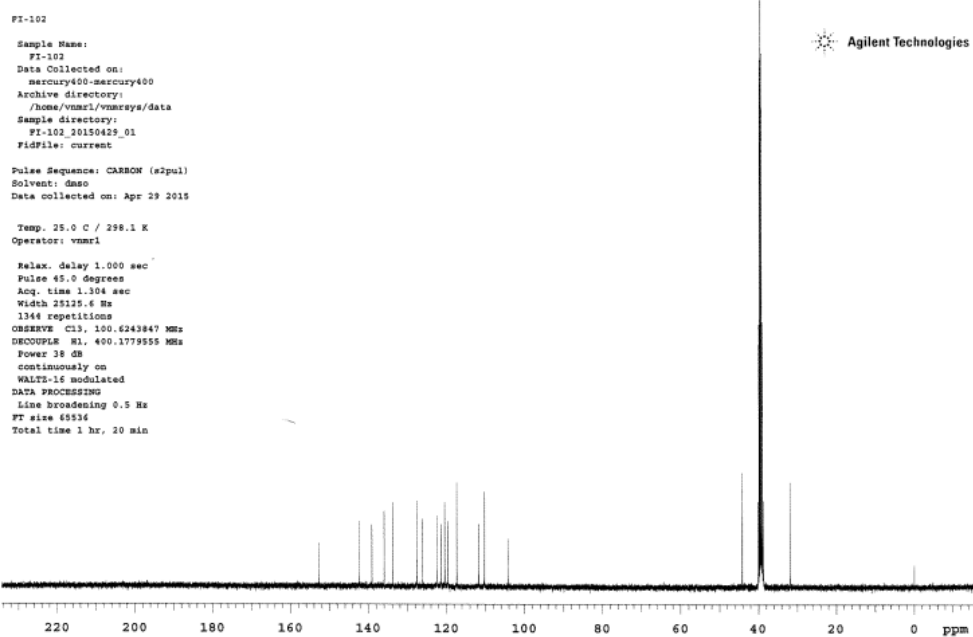
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 62.40 | 4.68 | 12.84 | 9.80 |
| Bulunan:    | 62.77 | 4.96 | 13.05 | 9.69 |



Şekil 3.1. 54 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

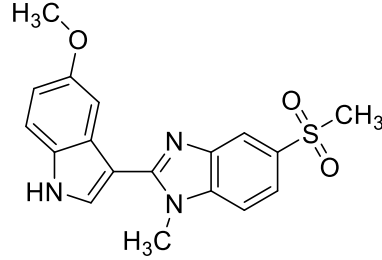


Şekil 3.2. 54 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.3. 54 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.2. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-metil-5-(metilsülfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (55)**



443.9 mg *N*<sup>1</sup>-metil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (2.21 mmol) ve 388 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (2.21 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 8.12 verimle 64 mg ürün elde edildi.

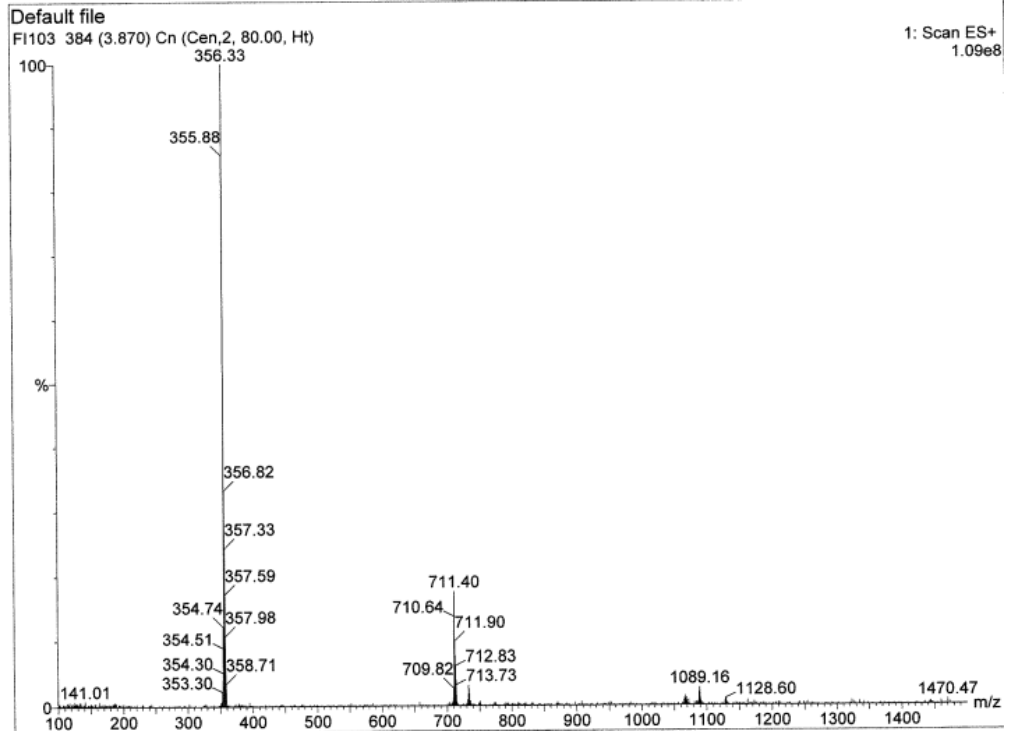
**Erime noktası:** 278 °C.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 356.33 (% 100) (M<sup>+</sup>+H).

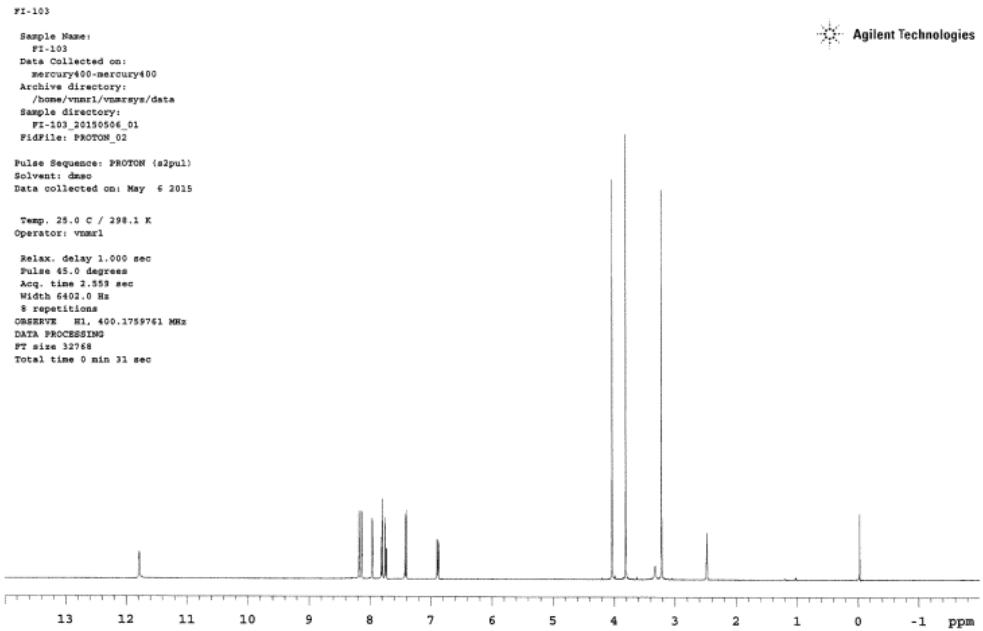
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.88 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.78 (brd d, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 32.00, 44.30, 55.36, 103.23, 104.10, 110.26, 112.53, 112.68, 117.40, 119.72, 126.94, 128.04, 131.10, 133.81, 139.19, 142.44, 153.05, 154.52

**Elementel Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0.3H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 59.91 | 4.91 | 11.64 | 8.88 |
| Bulunan:    | 59.83 | 4.86 | 11.86 | 8.91 |



Şekil 3.4. 55 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.5. 55 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

PI-103

Sample Name:

PI-103

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:

PI-103\_20150506\_01

File: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: dmsd

Data collected on: May 6 2015

Temp: 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.204 sec

Width 25125.6 Hz

576 repetitions

OBSERVE C13, 100.6243774 MHz

DECOUPLE H1, 400.1779559 MHz

Power 38 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

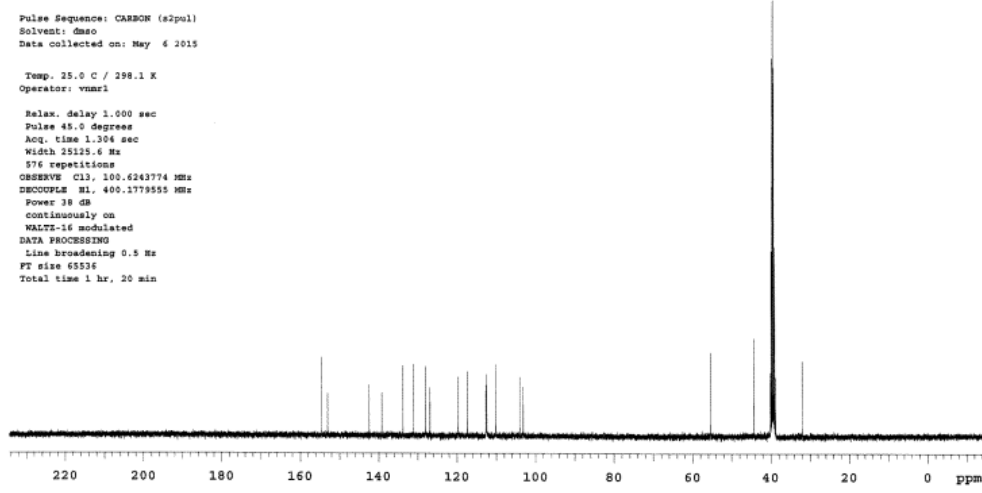
DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

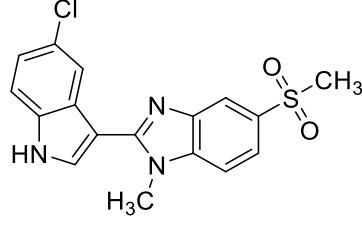
Total time 1 hr, 20 min

Agilent Technologies



Şekil 3.6. 55 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.3. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-metil-5-(metilsülfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (56)**



315.9 mg *N*<sup>1</sup>-metil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.58 mmol) ve 282 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (1.58 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:2:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 27.6 verimle 157 mg ürün elde edildi.

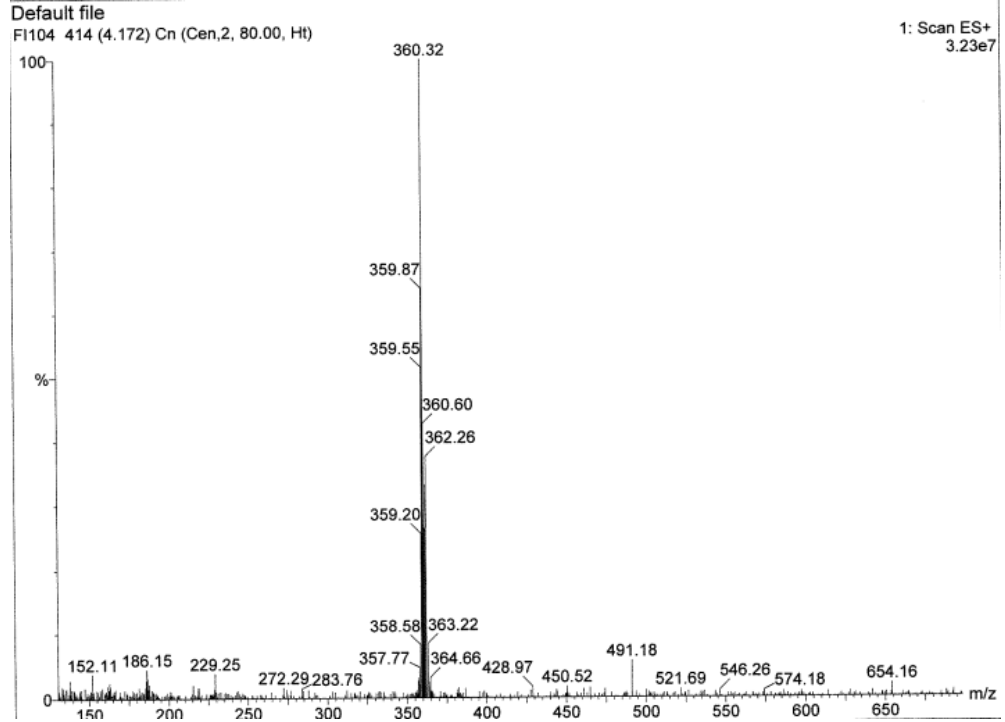
**Erime noktası:** 280 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 360.32 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

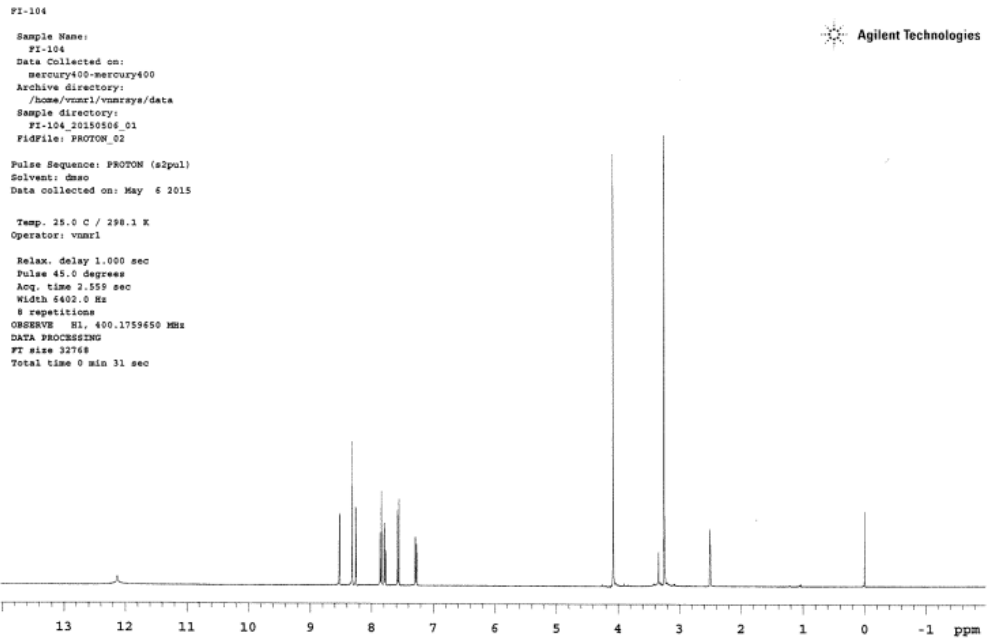
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.28 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.4 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.13 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 31.99, 44.23, 104.11, 110.33, 113.41, 117.52, 119.80, 120.69, 122.54, 125.19, 127.38, 129.10, 133.95, 134.53, 139.06, 142.28, 152.21

**Elementel Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.6H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 55.08 | 4.13 | 11.33 | 8.65 |
| Bulunan:    | 54.70 | 3.89 | 11.67 | 8.63 |



Şekil 3.7. 56 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.8. 56 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

FI-104

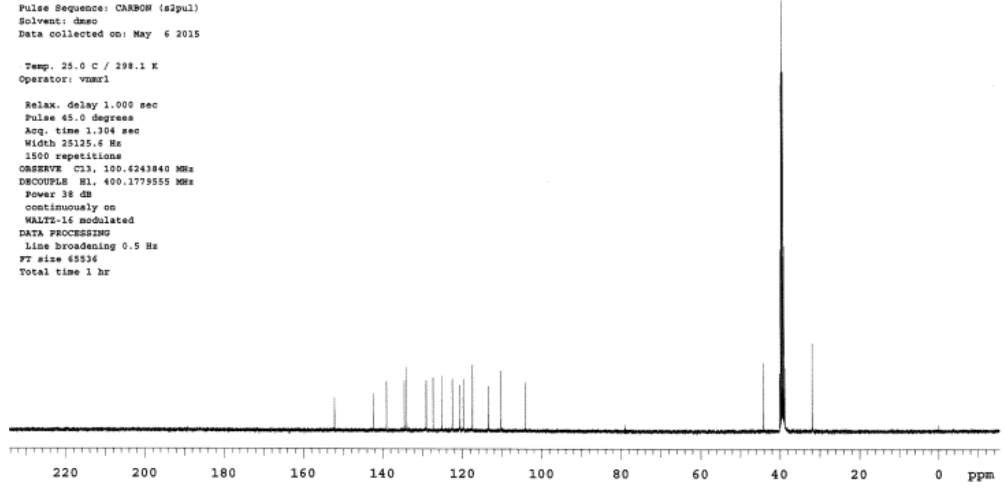
Sample Name:  
FI-104  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsw/data  
Sample directory:  
FI-104\_20150506\_01  
FIDFile: CARBON\_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: dmso  
Data collected on: May 6 2015

Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vnmr1

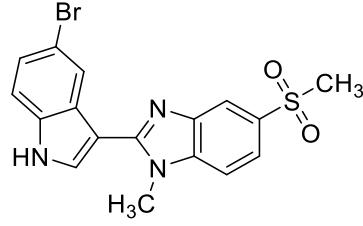
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.304 sec  
Width 25125.6 Hz  
1500 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243840 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 1 hr

Agilent Technologies



Şekil 3.9. 56 no'lu bileşiğin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

**3.6.4. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-metil-5-(metilsülfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (57)**



235.4 mg *N*<sup>1</sup>-metil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.17 mmol) ve 263.6 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (1.17 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 22.3 verimle 106 mg ürün elde edildi.

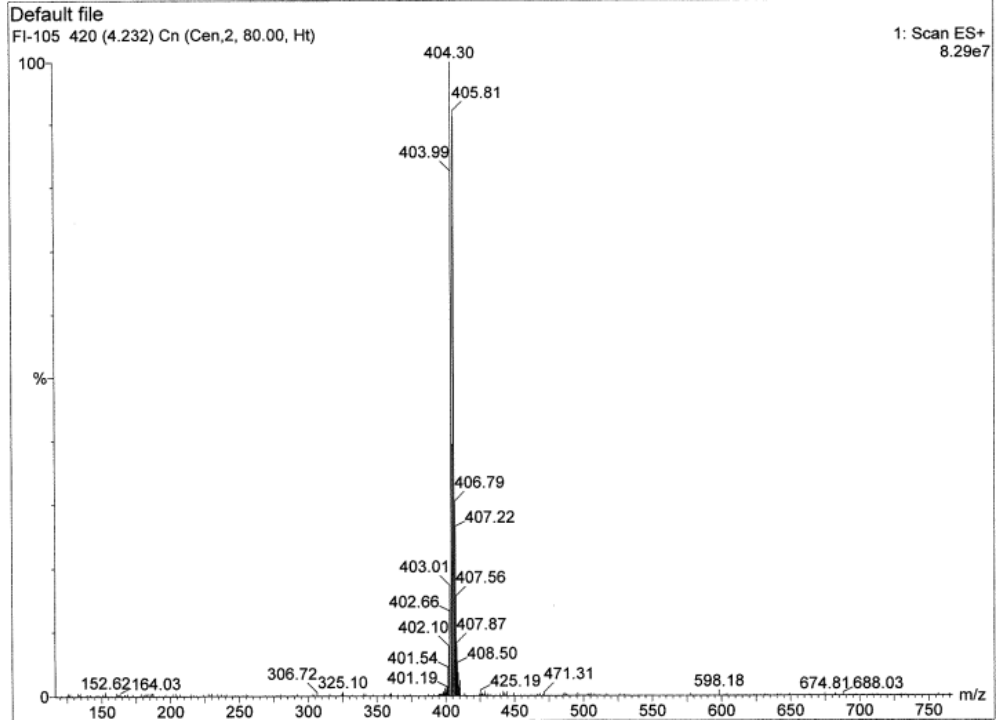
**Erime noktası:** 265 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 404.30 (% 100) (M<sup>+</sup>)

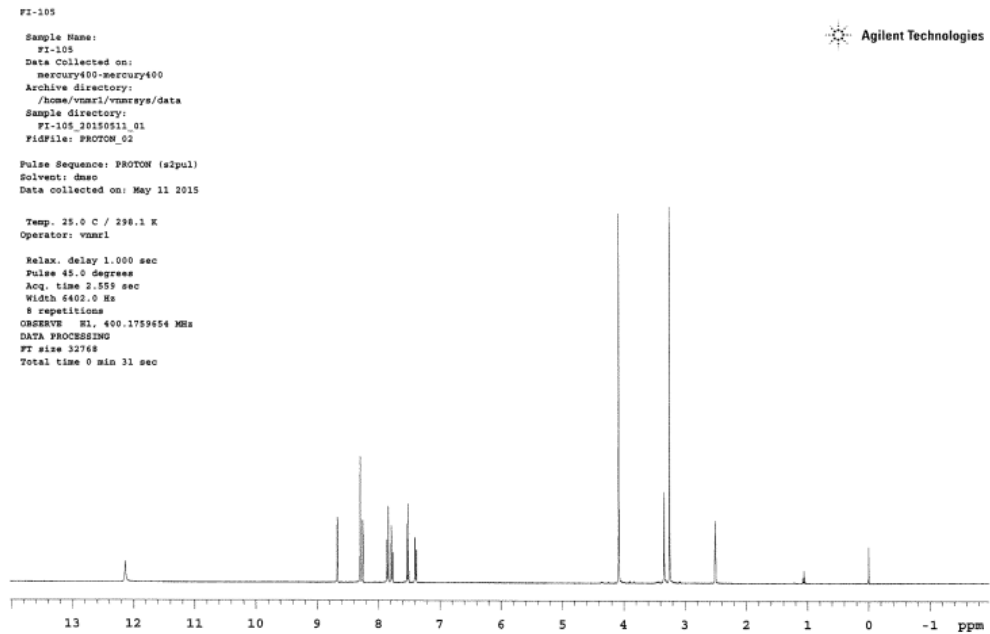
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 7.39 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.13 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 31.99, 44.21, 104.06, 110.40, 113.28, 113.92, 117.61, 119.87, 123.77, 125.15, 128.07, 129.00, 134.03, 134.83, 139.13, 142.33, 152.24

**Elementel Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

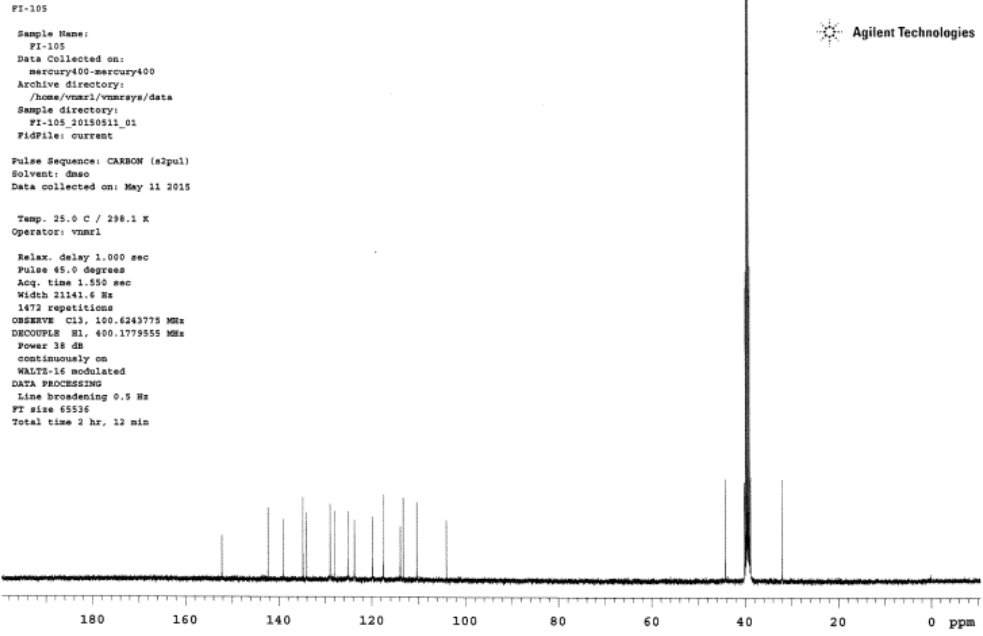
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 50.51 | 3.49 | 10.39 | 7.93 |
| Bulunan:    | 50.13 | 3.62 | 10.77 | 7.92 |



Şekil 3.10. 57 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

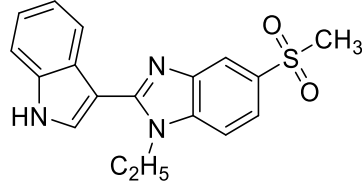


Şekil 3.11. 57 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.12. 57 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.5. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-etil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (58)



229.8 mg *N*<sup>1</sup>-etil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.07 mmol) ve 155.7 mg indol-3-karboksaldehit (1.07 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 33.79 verimle 123 mg ürün elde edildi.

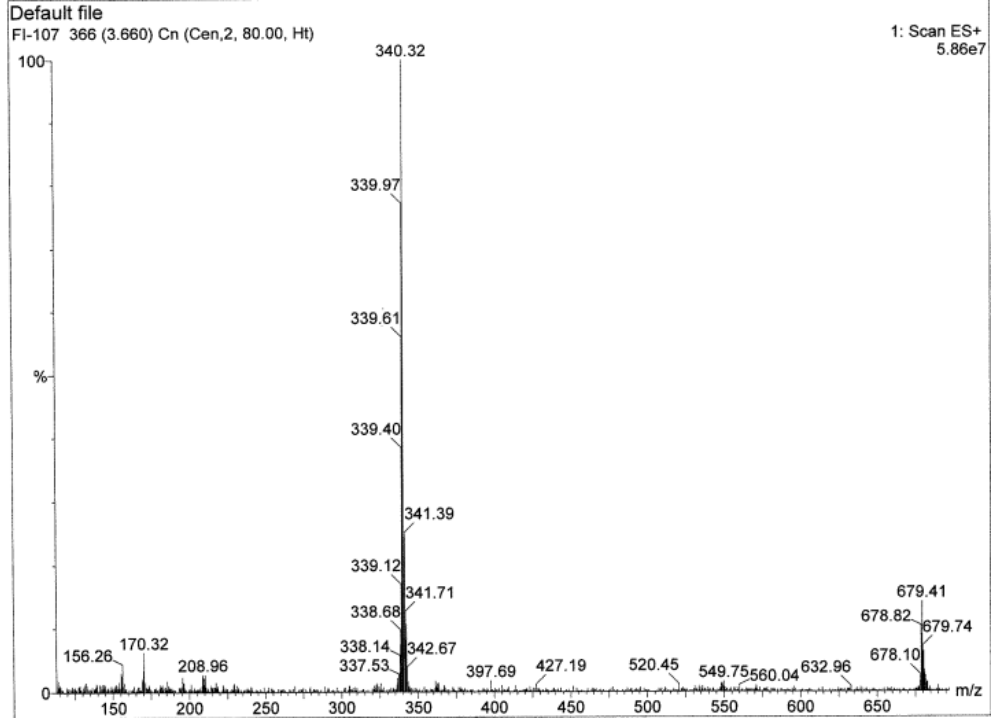
**Erime noktası:** 311 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 340.32 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

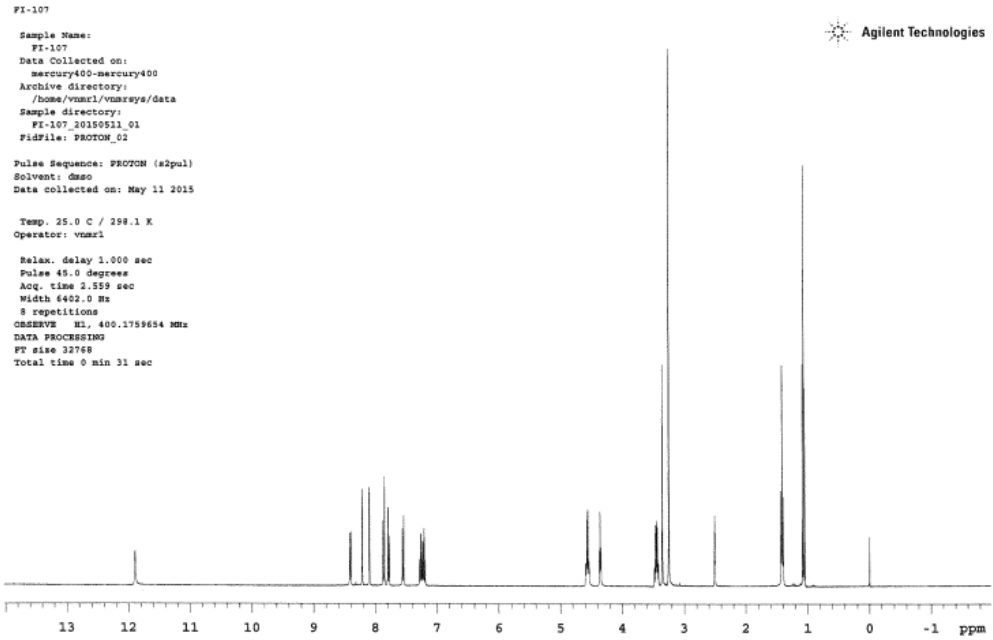
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.41 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.56 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.19-7.28 (m, 2H, CH-5',6'), 7.55 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 11.89 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14.67, 39.22, 44.29, 104.13, 110.45, 111.86, 117.58, 119.97, 120.50, 121.49, 122.52, 126.43, 126.78, 134.04, 136.11, 138.28, 142.66, 151.95

**Elementel Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.4H<sub>2</sub>O**

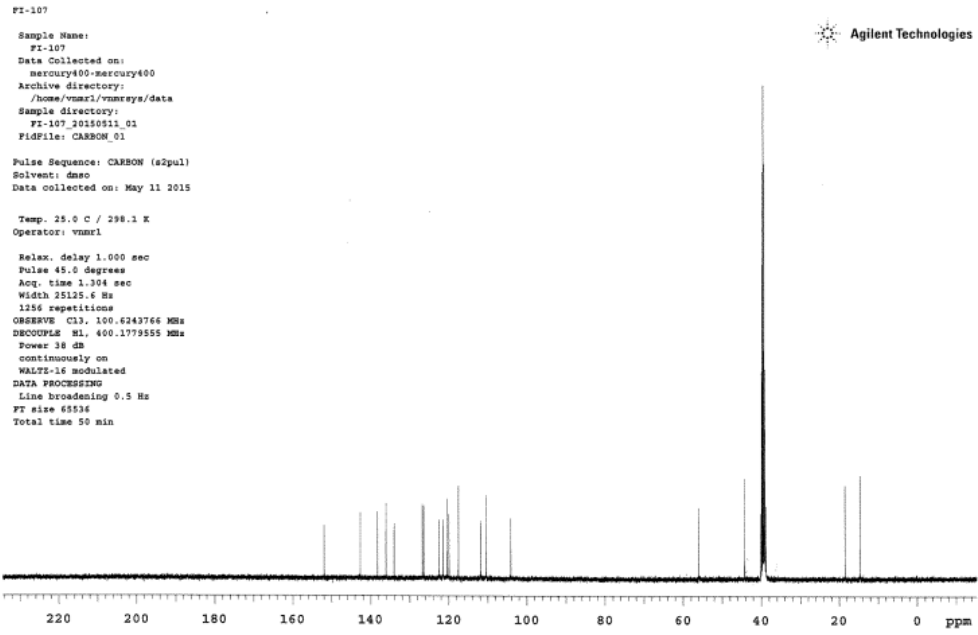
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 62.37 | 5.17 | 12.12 | 9.25 |
| Bulunan:    | 62.10 | 4.75 | 12.53 | 9.29 |



Şekil 3.13. 58 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

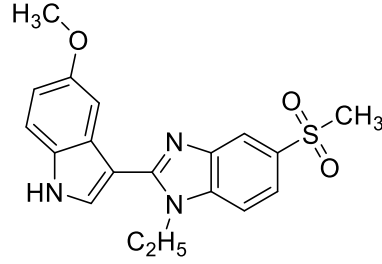


Şekil 3.14. 58 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.15. 58 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.6. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-etil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (59)



245 mg *N*<sup>1</sup>-etil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.14 mmol) ve 200 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (1.14 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 31.97 verimle 135 mg ürün elde edildi.

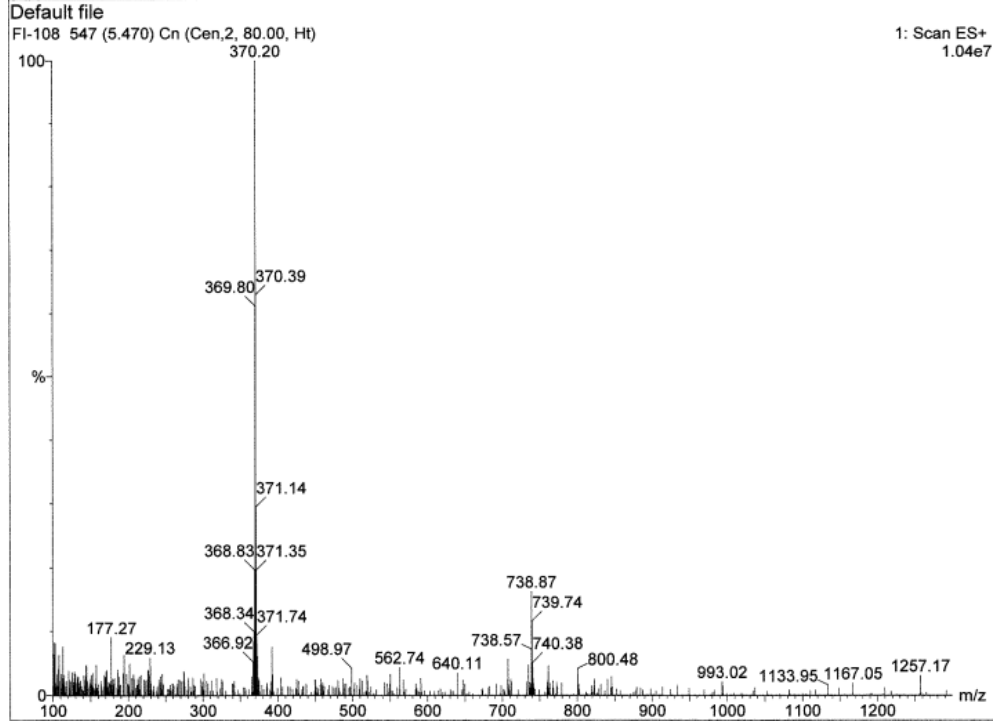
**Erime noktası:** 251 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 370.20 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

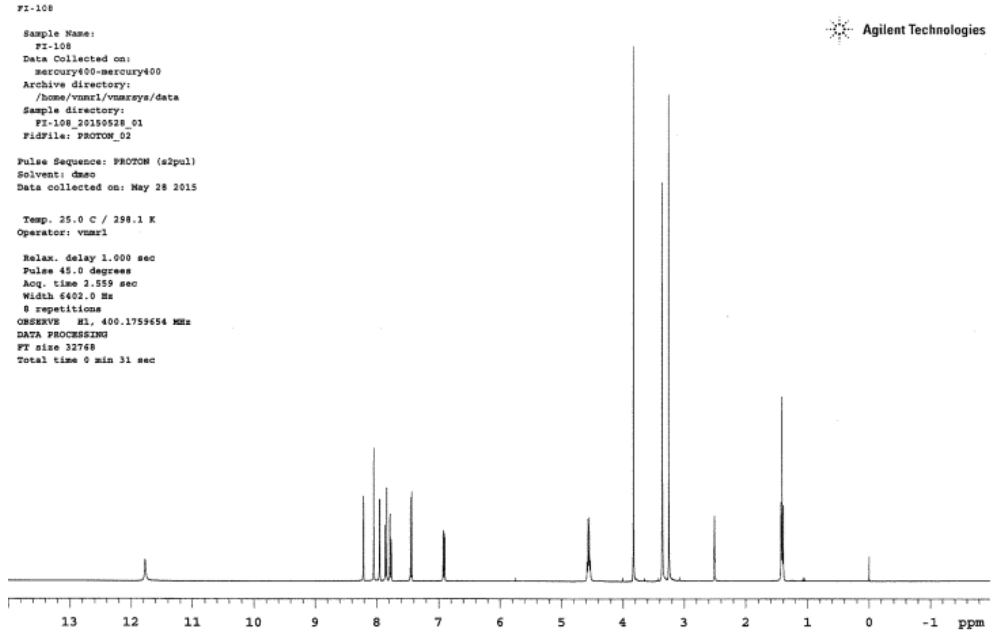
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.41 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.55 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.91 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.77 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14.65, 39.21, 44.30, 55.35, 103.18, 103.89, 110.36, 112.57, 112.71, 117.58, 119.90, 127.07, 127.09, 131.14, 133.96, 138.27, 142.65, 152.13, 154.51

**Elementel Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 61.77 | 5.18 | 11.37 | 8.68 |
| Bulunan:    | 61.76 | 5.05 | 11.70 | 8.76 |



Şekil 3.16. 59 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.17. 59 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

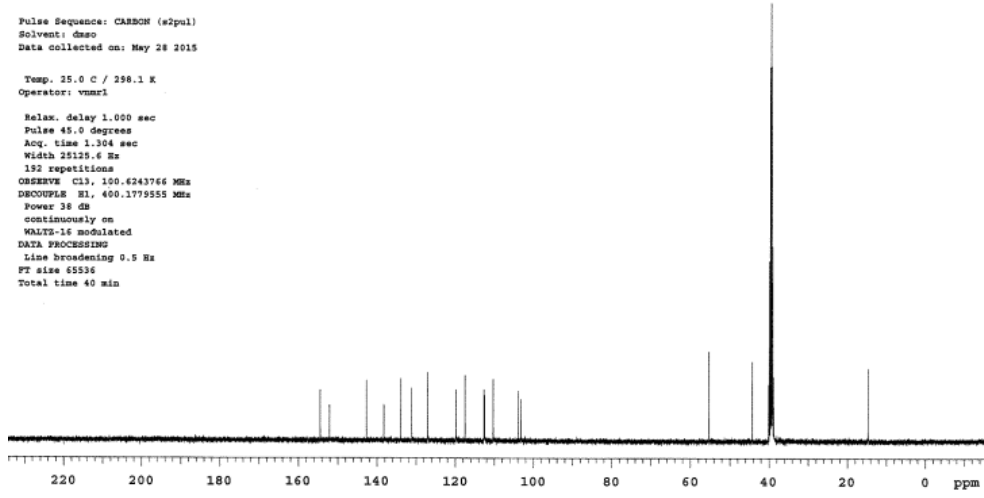
FI-108

Sample Name:  
FI-108  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
FI-108\_20150528\_01  
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (w2pul)  
Solvent: dmsc  
Data collected on: May 28 2015

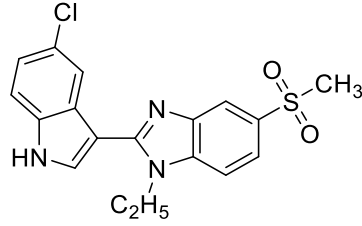
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vnmr1  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.304 sec  
Width 25129.6 Hz  
192 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243766 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 40 min

Agilent Technologies



Şekil 3.18. 59 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.7. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-etil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (60)



267.3 mg *N*<sup>1</sup>-etil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.25 mmol) ve 223 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (1.25 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 47.15 verimle 220 mg ürün elde edildi.

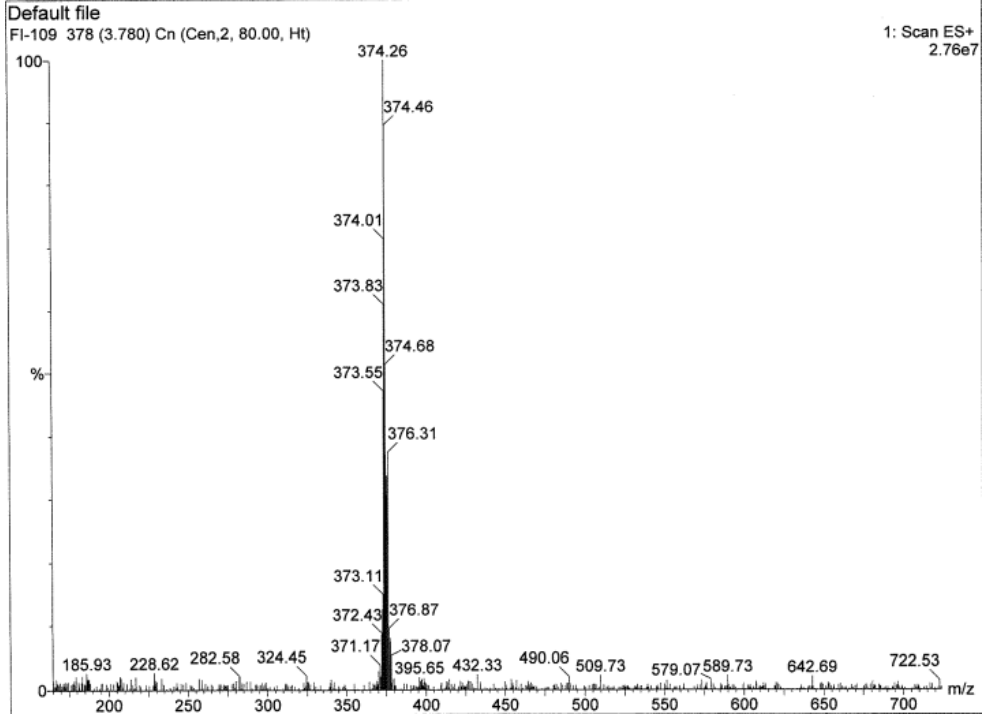
**Erime noktası:** 298 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 374.26 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

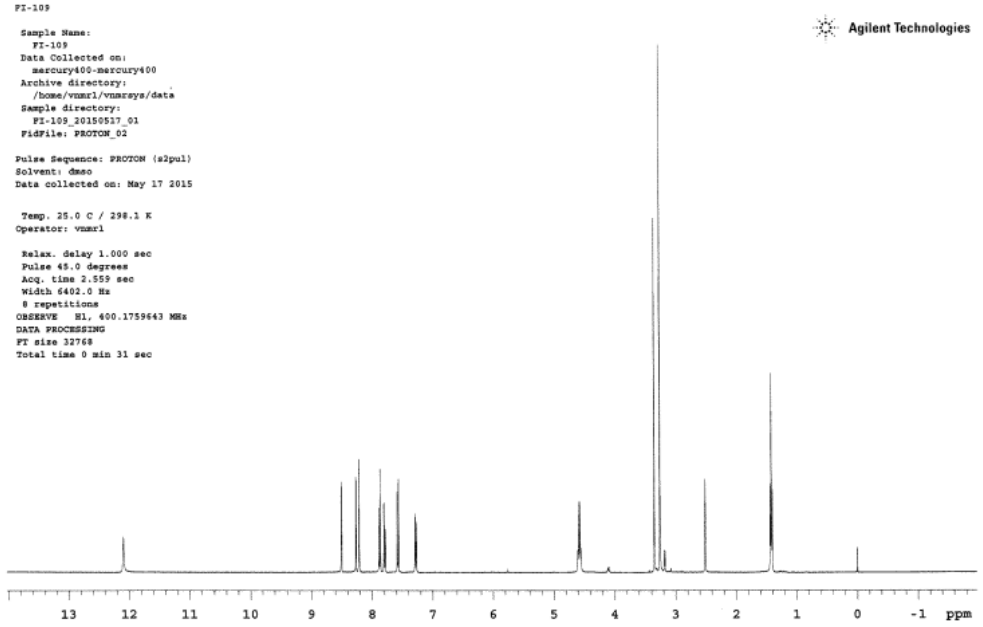
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.42 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.58 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.28 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.10 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14.64, 39.22, 44.22, 103.93, 110.46, 113.51, 117.75, 120.05, 120.79, 122.63, 125.27, 127.59, 128.27, 134.19, 134.63, 138.21, 142.52, 151.31

**Elementel Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.2H<sub>2</sub>O**

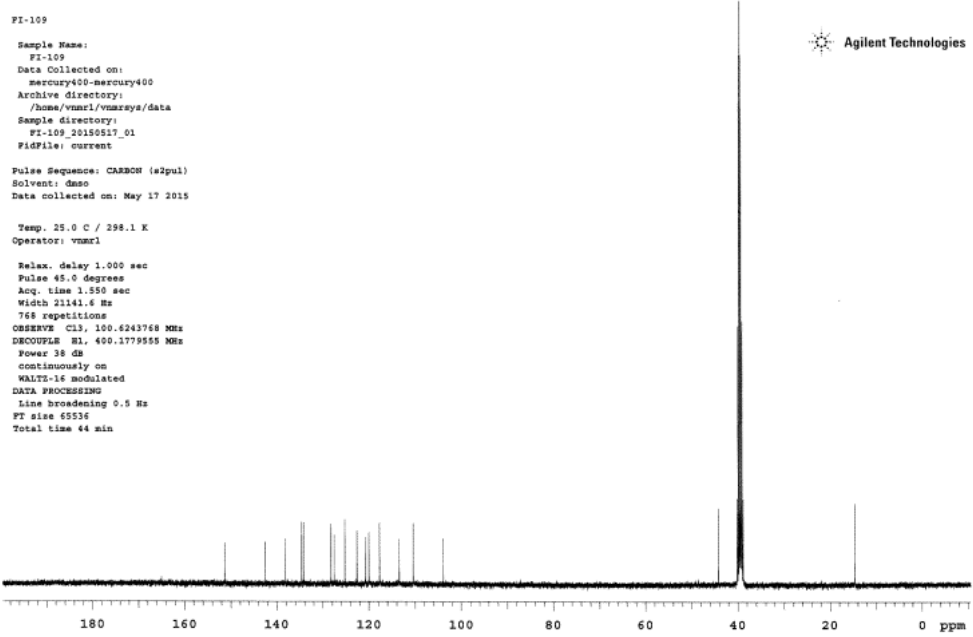
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 57.27 | 4.37 | 11.13 | 8.49 |
| Bulunan:    | 56.98 | 4.56 | 11.55 | 8.66 |



Şekil 3.19. 60 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

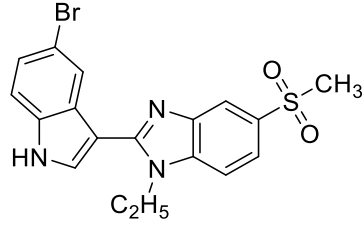


Şekil 3.20. 60 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.21. 60 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.8. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-etil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (61)



244.8 mg *N*<sup>1</sup>-etil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.14 mmol) ve 256.2 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (1.14 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 56.5 verimle 270 mg ürün elde edildi.

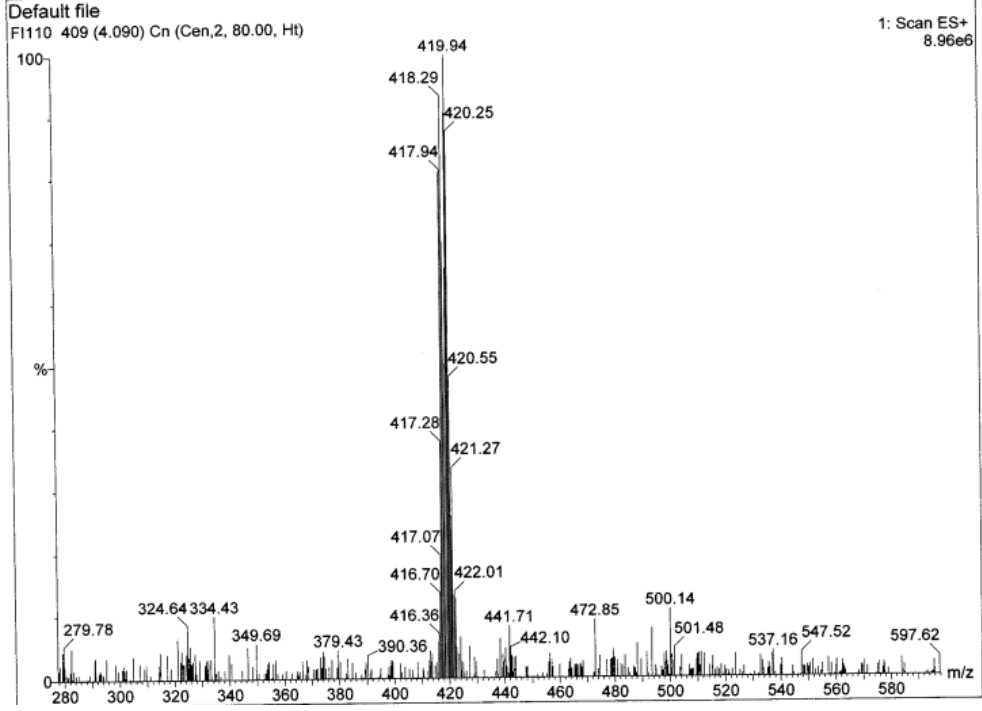
**Erime noktası:** 288 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 419.94 (%100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

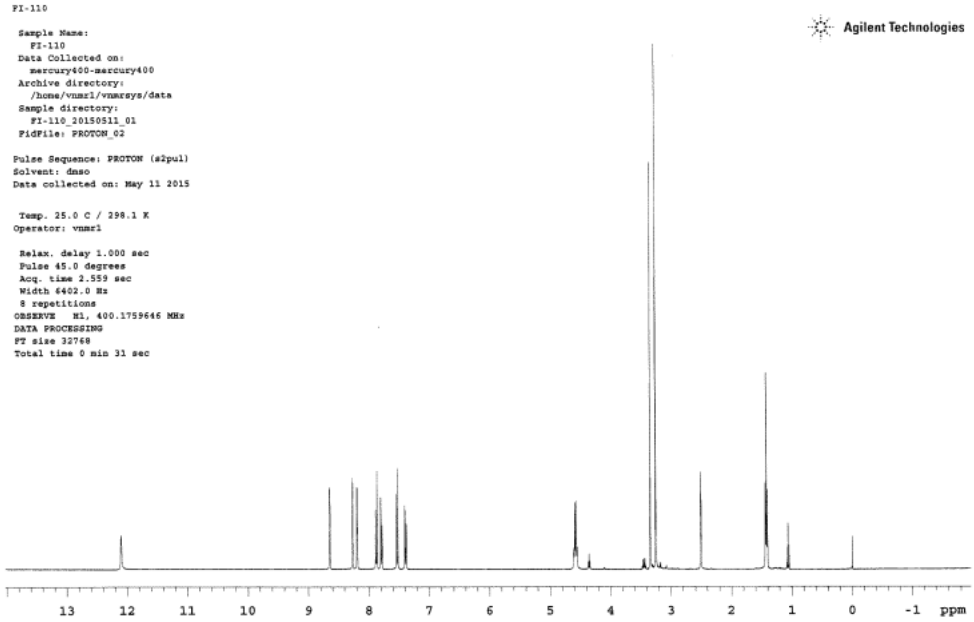
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.42 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.58 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.39 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.10 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14.63, 39.22, 44.20, 103.82, 110.45, 113.28, 113.94, 117.76, 120.06, 123.80, 125.15, 128.10, 128.21, 134.20, 134.87, 138.21, 142.50, 151.28

**Elementel Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.1H<sub>2</sub>O**

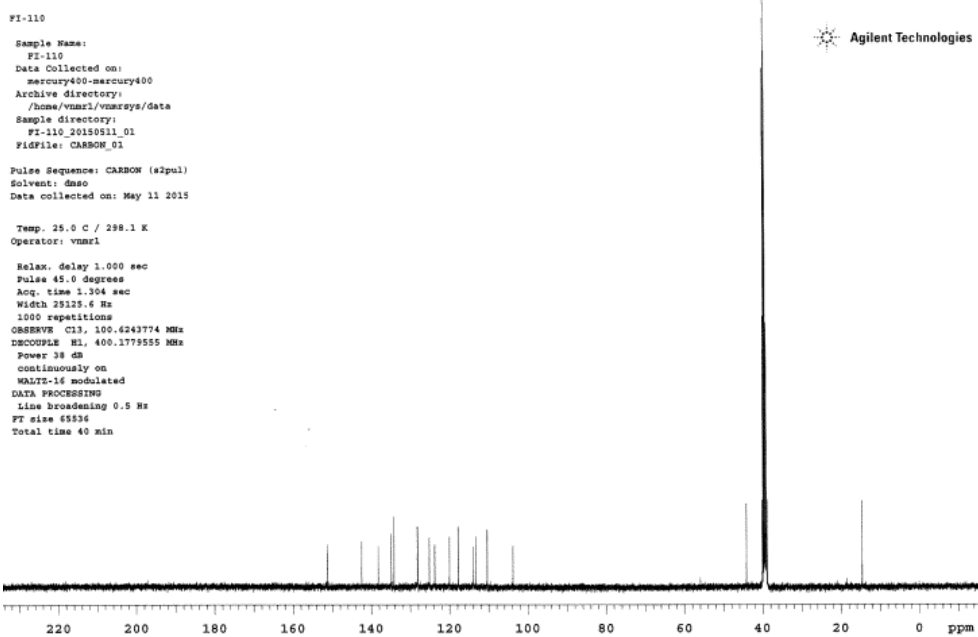
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 51.46 | 3.88 | 10.00 | 7.63 |
| Bulunan:    | 51.02 | 4.12 | 10.43 | 7.71 |



Şekil 3.22. 61 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

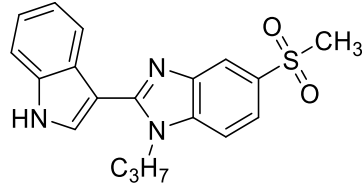


Şekil 3.23. 61 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.24. 61 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.9. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-propil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (62)



289.2 mg *N*<sup>1</sup>-propil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.26 mmol) ve 183.9 mg indol-3-karboksaldehit (1.26 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 53.6 verimle 240 mg ürün elde edildi.

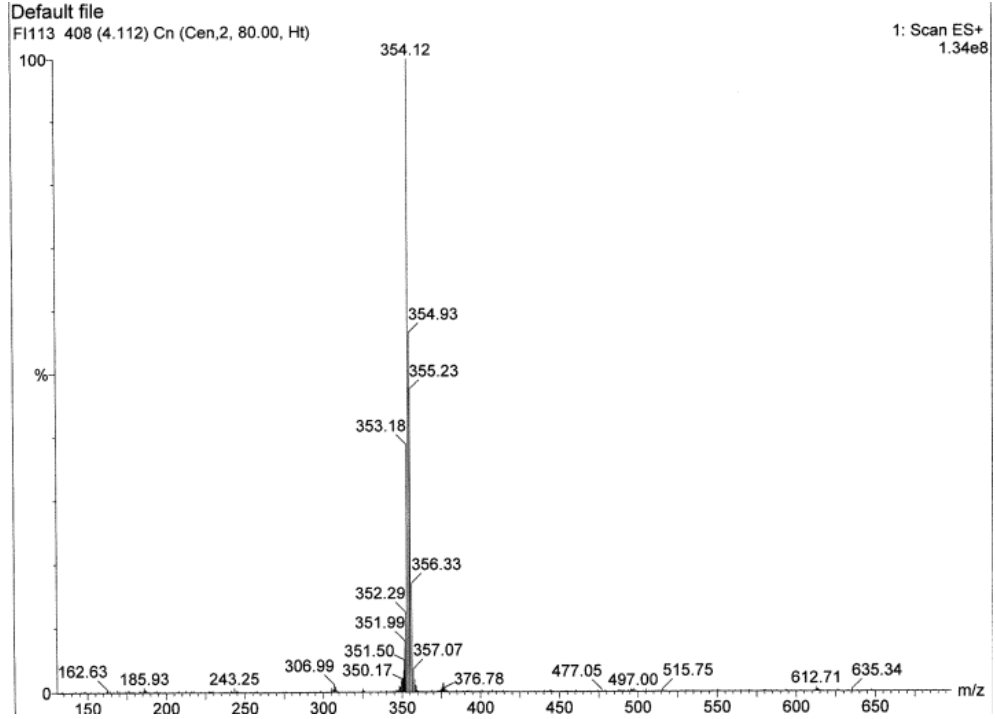
**Erime noktası:** 256 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+)** *m/e*: 354.12 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

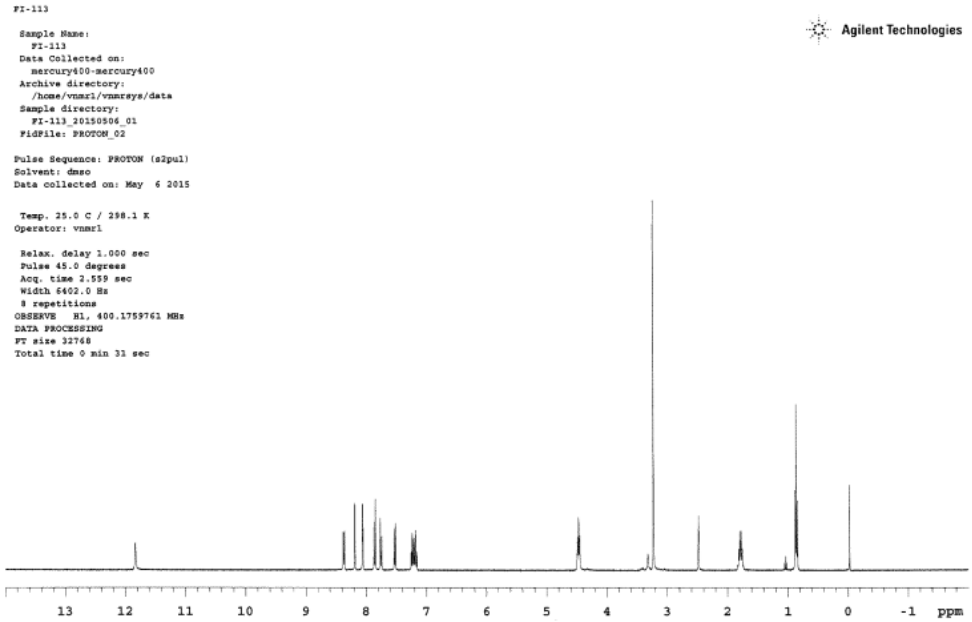
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.85 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.47 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.15-7.25 (m, 2H, CH-5',6'), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 11.83 (brd s, 1H, NH) **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.85, 22.28, 44.19, 45.48, 104.20, 110.66, 111.79, 117.52, 119.86, 120.42, 121.39, 122.43, 126.40, 126.67, 133.92, 135.98, 138.73, 142.42, 152.15

**Elementel Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

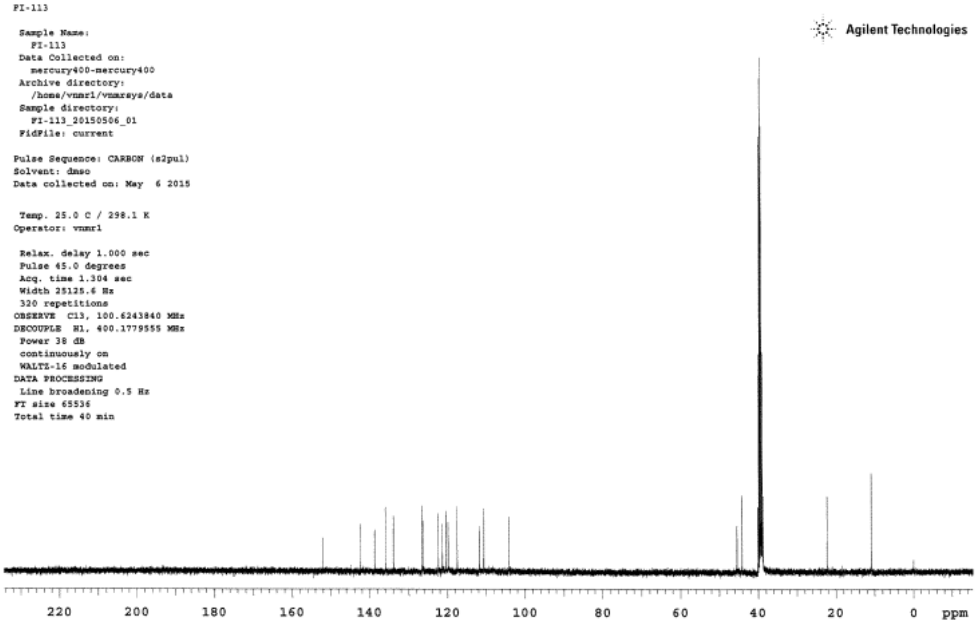
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 64.57 | 5.42 | 11.89 | 9.07 |
| Bulunan:    | 64.32 | 5.53 | 12.02 | 9.02 |



Şekil 3.25. 62 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

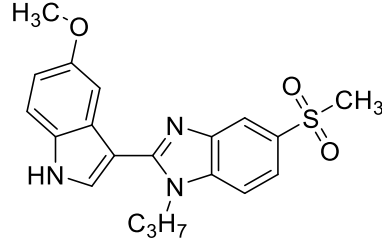


Şekil 3.26. 62 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.27. 62 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.10. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-propil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (63)**



264.5 mg *N*<sup>1</sup>-propil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.16 mmol) ve 203 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (1.16 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 37.3 verimle 168 mg ürün elde edildi.

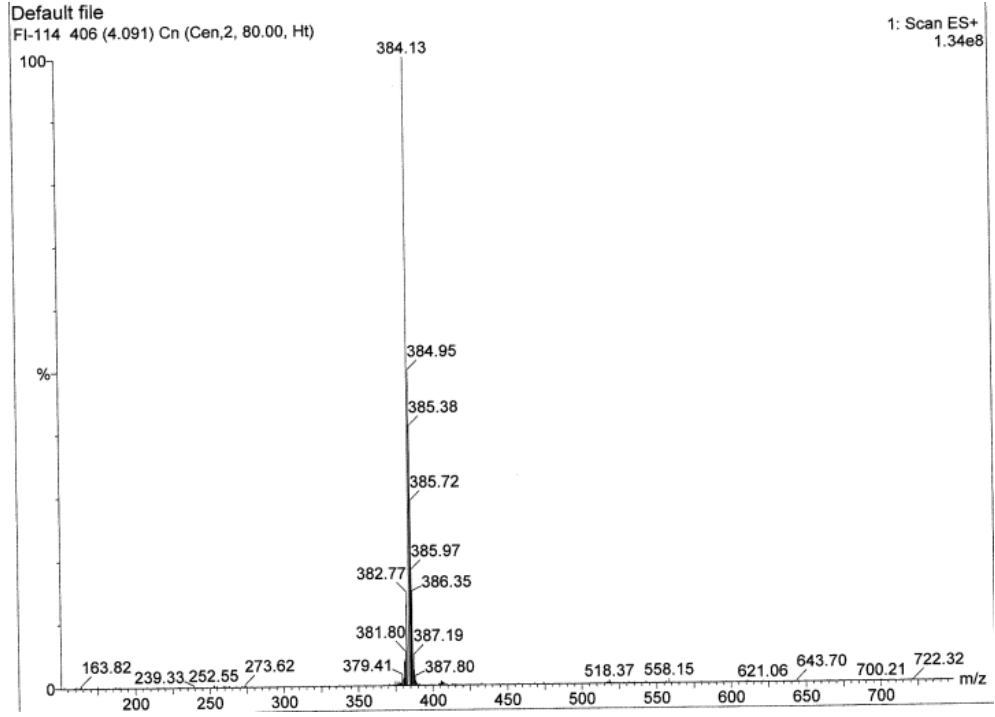
**Erime noktası:** 244 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 384.13 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

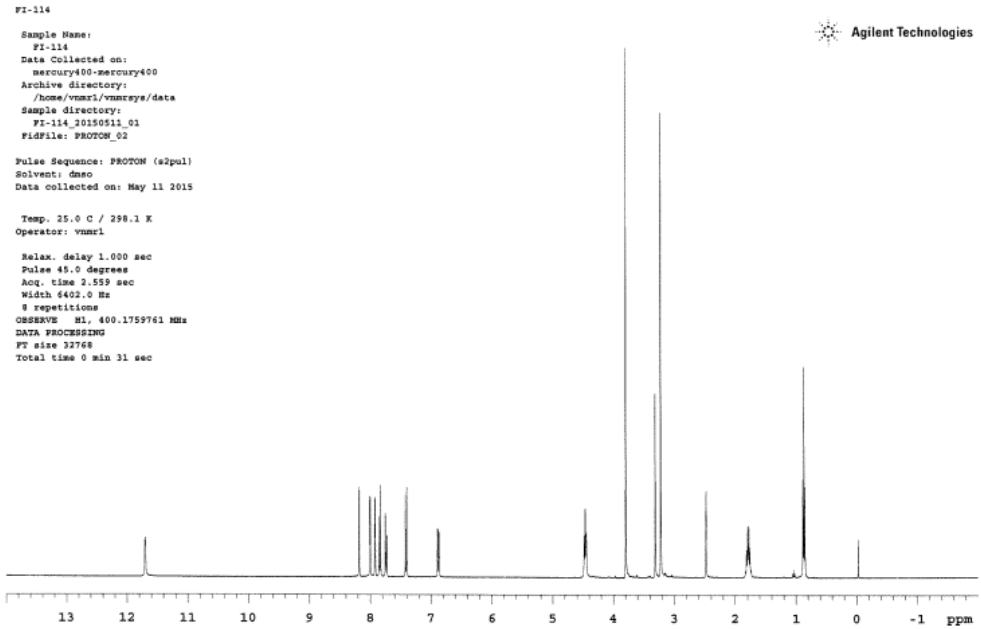
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0.87 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.46 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.88 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.70 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.92, 22.34, 44.27, 45.54, 55.33, 103.18, 104.02, 110.62, 112.55, 112.67, 117.58, 119.85, 127.04, 127.11, 131.07, 133.90, 138.79, 142.48, 152.36, 154.50

**Elementel Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 62.64 | 5.52 | 10.96 | 8.36 |
| Bulunan:    | 62.32 | 5.55 | 10.98 | 8.26 |



Şekil 3.28. 63 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.29. 63 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

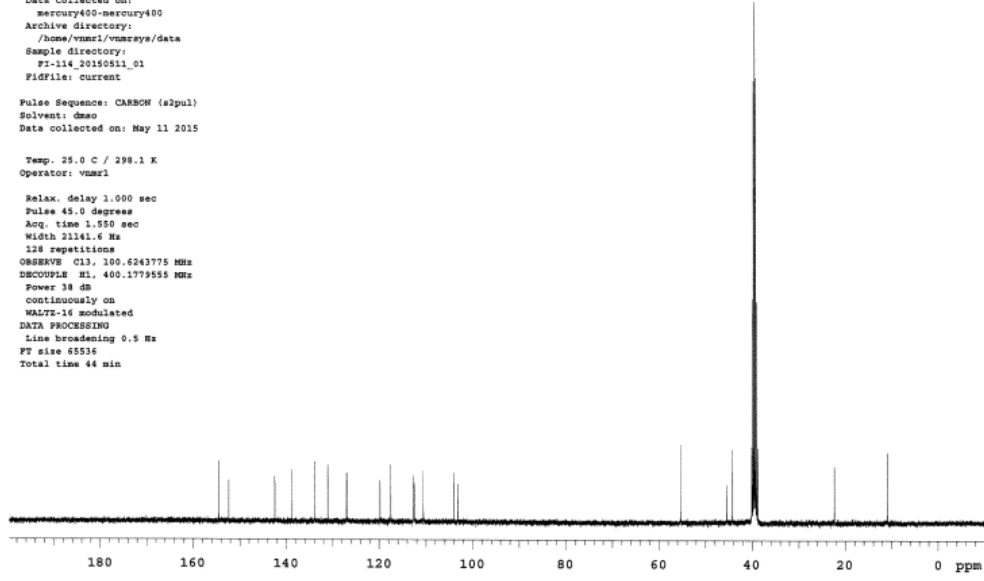
FI-114

Sample Name:  
FI-114  
Data Collected on:  
Mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsw/data  
Sample directory:  
FI-114\_20150511\_01  
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (zgpg3)  
Solvent: dmsc  
Data collected on: May 11 2015

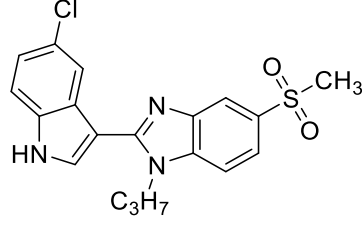
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
128 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243775 MHz  
DECUPLE H1, 400.1779555 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 44 min



Şekil 3.30. 63 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.11. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-propil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (64)**



205.2 mg *N*<sup>1</sup>-propil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.9 mmol) ve 161 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.9 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 21.8 verimle 76 mg ürün elde edildi.

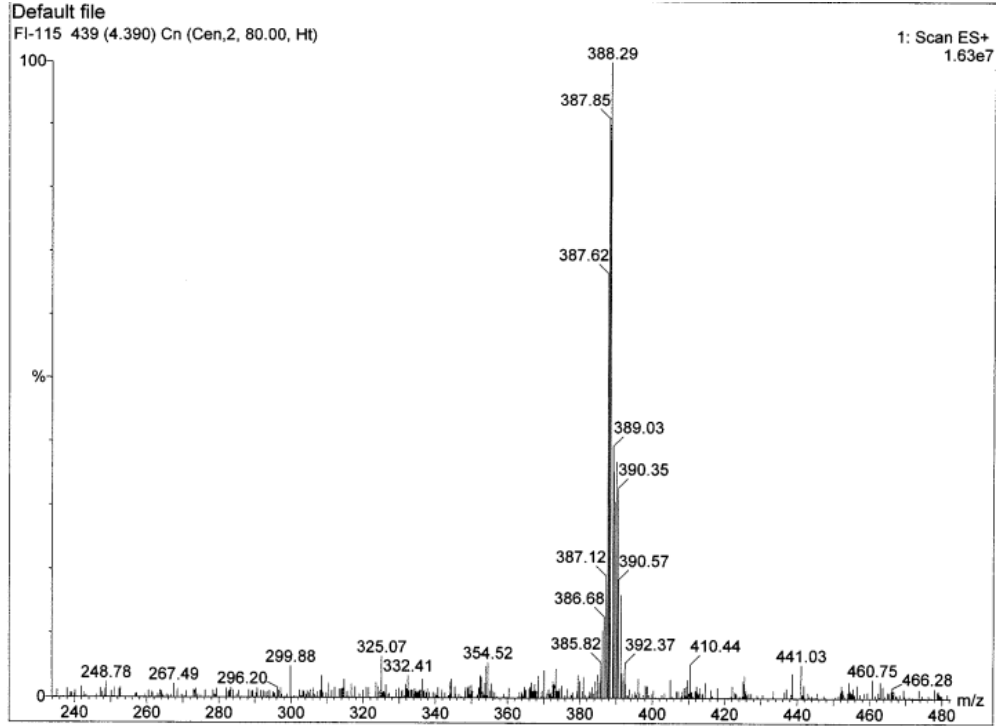
**Erime noktası:** 249 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 388.29 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

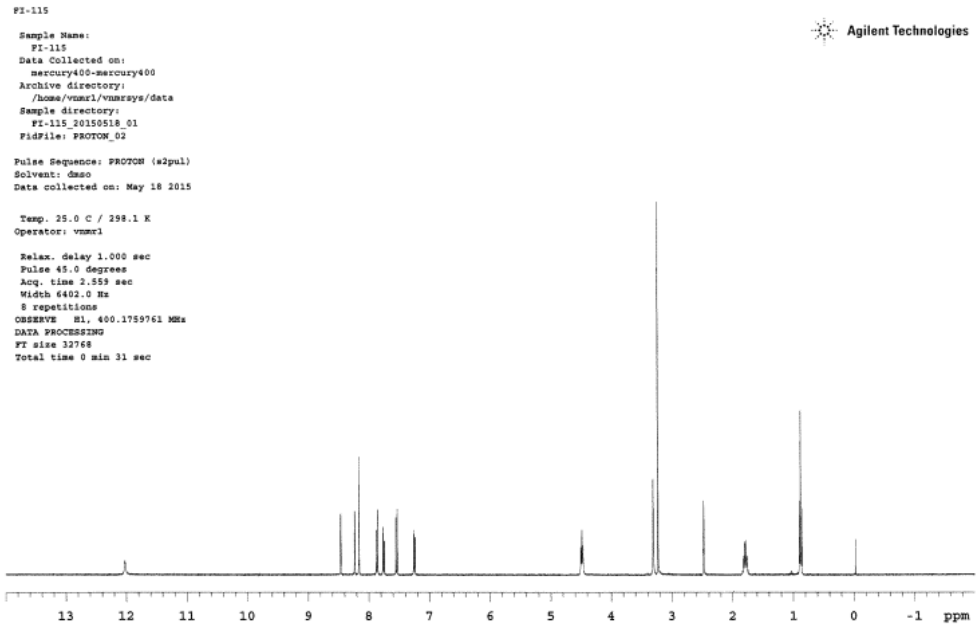
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.87 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.48 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.24 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 12.02 (brd s, 1H. NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.91, 22.34, 44.19, 45.51, 104.06, 110.74, 113.51, 117.75, 120.00, 120.76, 122.59, 125.25, 127.63, 128.23, 134.13, 134.56, 138.76, 142.35, 151.5.

**Elementel Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.2H<sub>2</sub>O**

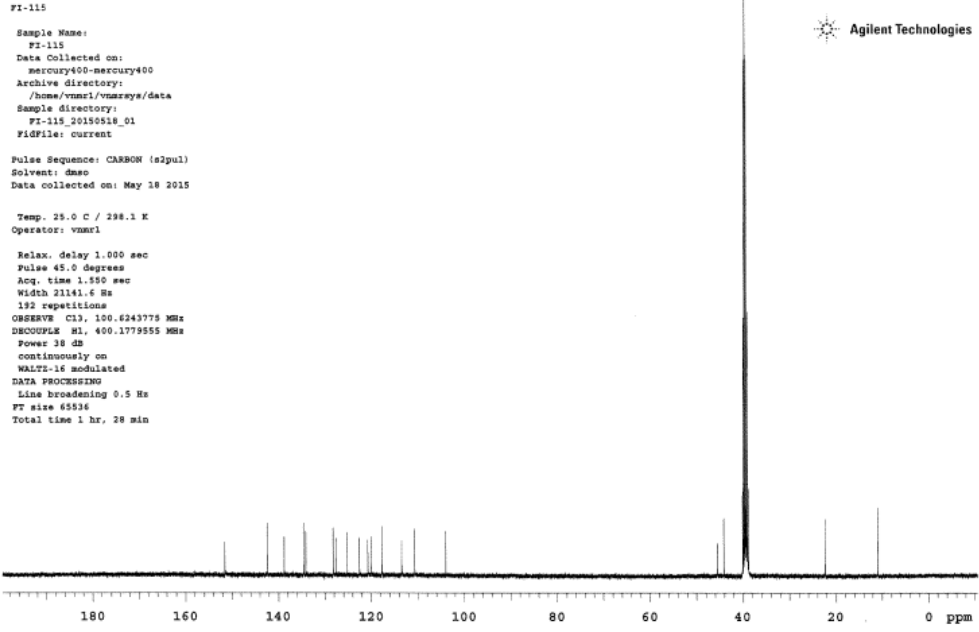
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 58.29 | 4.73 | 10.73 | 8.19 |
| Bulunan:    | 58.21 | 4.79 | 11.07 | 8.20 |



Şekil 3.31. 64 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

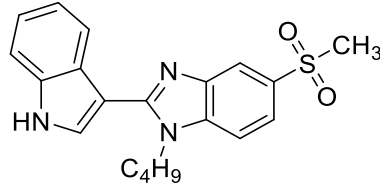


Şekil 3.32. 64 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.33. 64 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.12. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-bütül-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (65)



243.6 mg *N*<sup>1</sup>-bütül-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.0 mmol) ve 145.9 mg indol-3-karboksaldehit (1.0 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 54.5 verimle 200 mg ürün elde edildi.

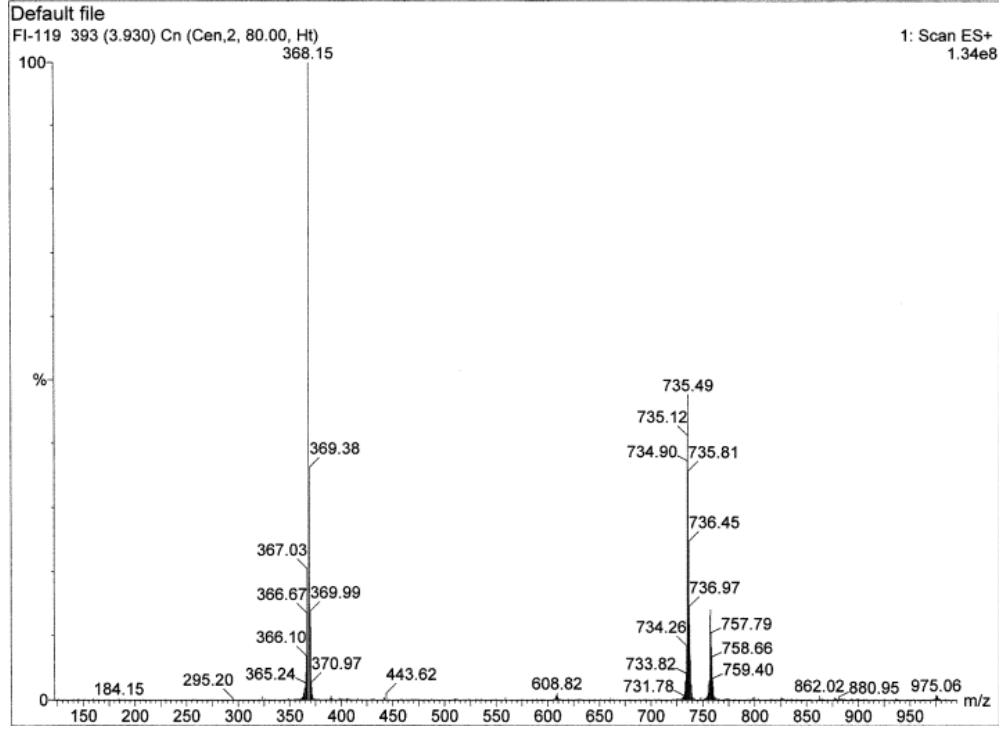
**Erime noktası:** 195 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 368.15 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

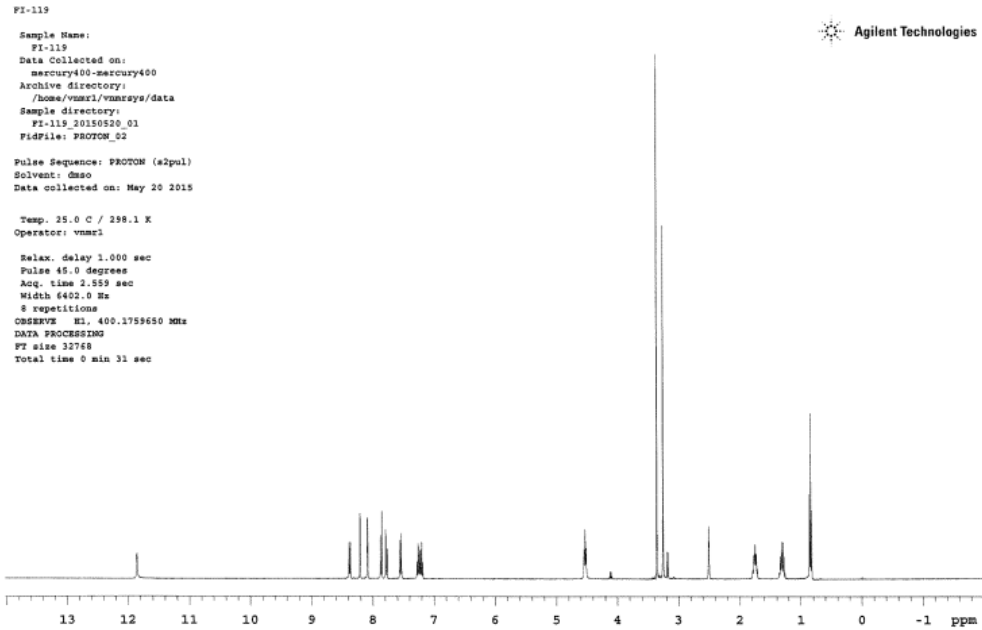
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0.84 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.53 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7.18-7.28 (m, 2H, CH-5',6'), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 11.86 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.49, 19.36, 31.08, 43.95, 44.26, 104.27, 110.69, 111.87, 117.61, 119.95, 120.49, 121.42, 122.50, 126.45, 126.76, 133.99, 136.05, 138.72, 142.52, 152.19

**Elementel Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.1H<sub>2</sub>O**

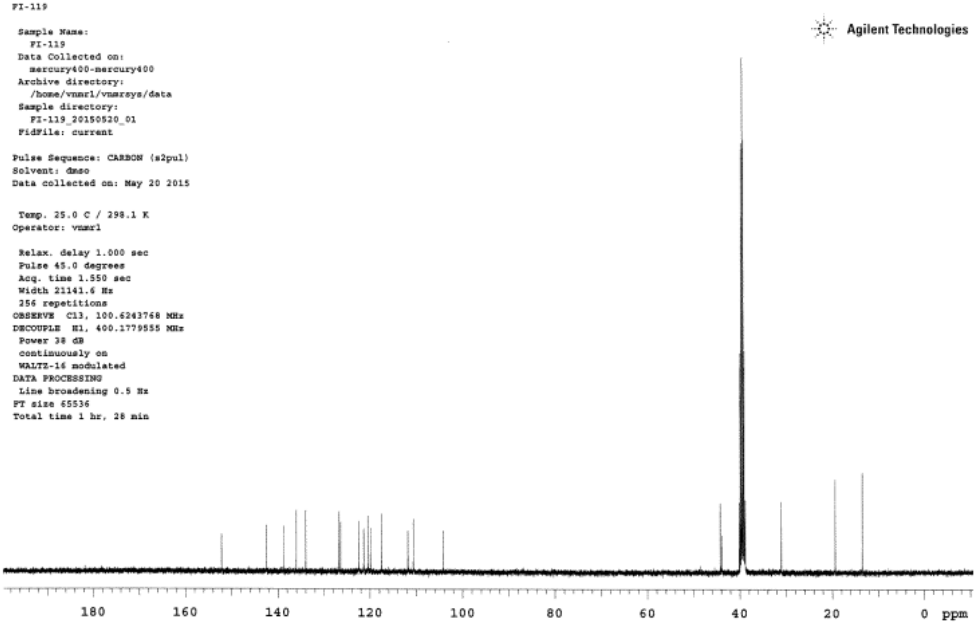
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 65.05 | 5.78 | 11.37 | 8.68 |
| Bulunan:    | 64.67 | 5.86 | 11.45 | 8.61 |



Şekil 3.34. 65 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

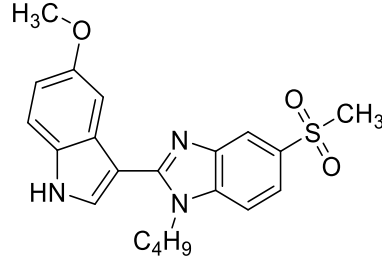


Şekil 3.35. 65 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.36. 65 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.13. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-bütül-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (66)**



251.6 mg *N*<sup>1</sup>-bütül-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.03 mmol) ve 181.9 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (1.03 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 24.97 verimle 103 mg ürün elde edildi.

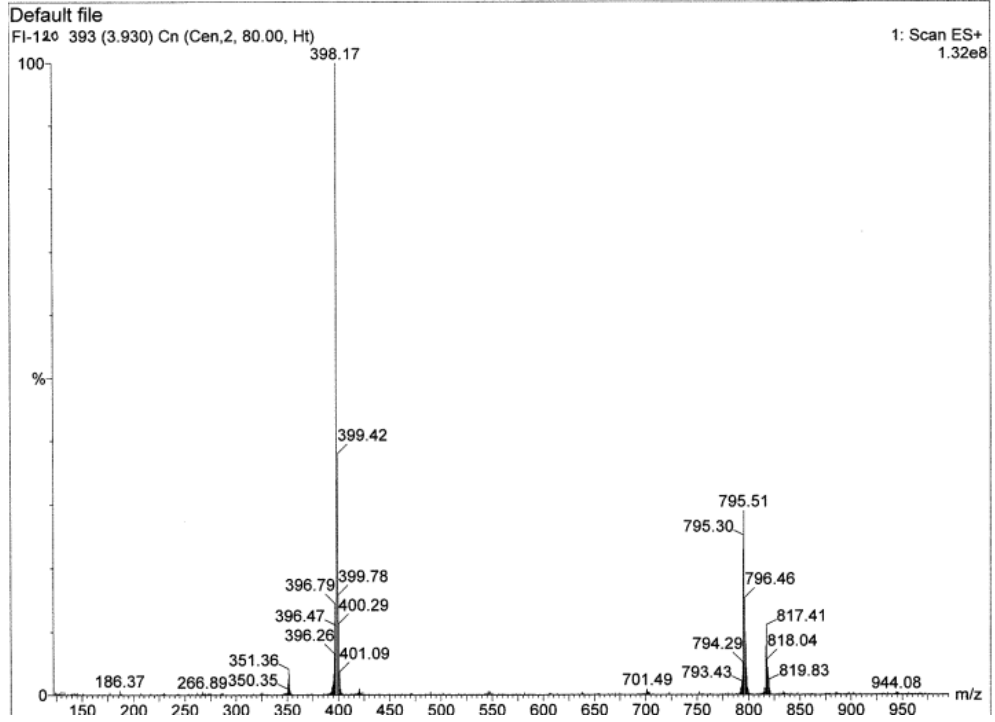
**Erime noktası:** 215 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 398.17 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

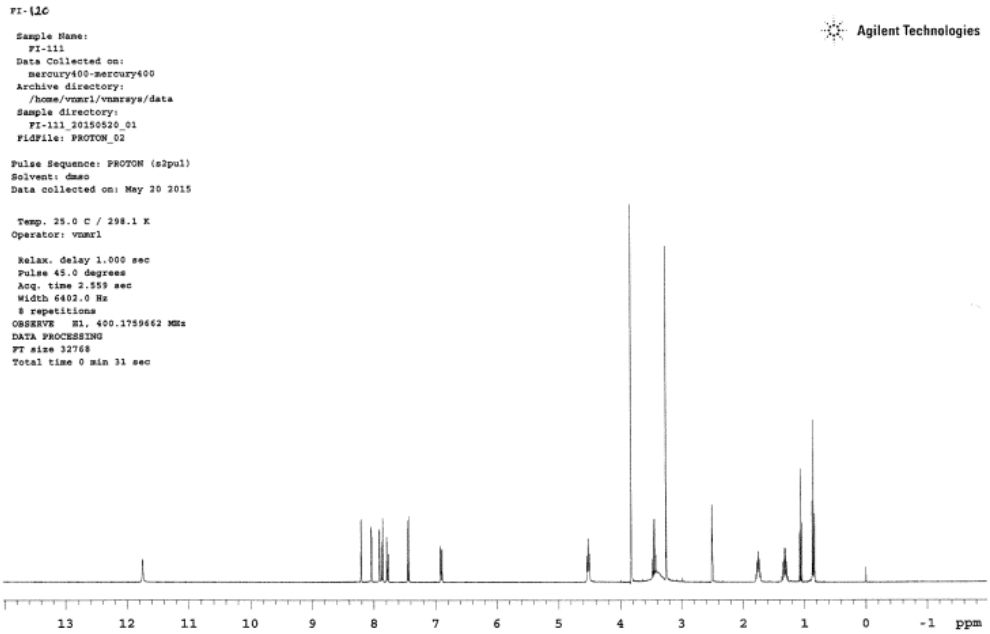
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.85 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.52 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 6.91 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.74 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.50, 19.38, 31.06, 44.00, 44.26, 55.35, 103.09, 103.79, 110.71, 112.61, 112.71, 117.48, 119.99, 127.04, 127.23, 131.07, 134.05, 138.61, 142.15, 152.27, 154.54

**Elementel Analiz: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0.4H<sub>2</sub>O**

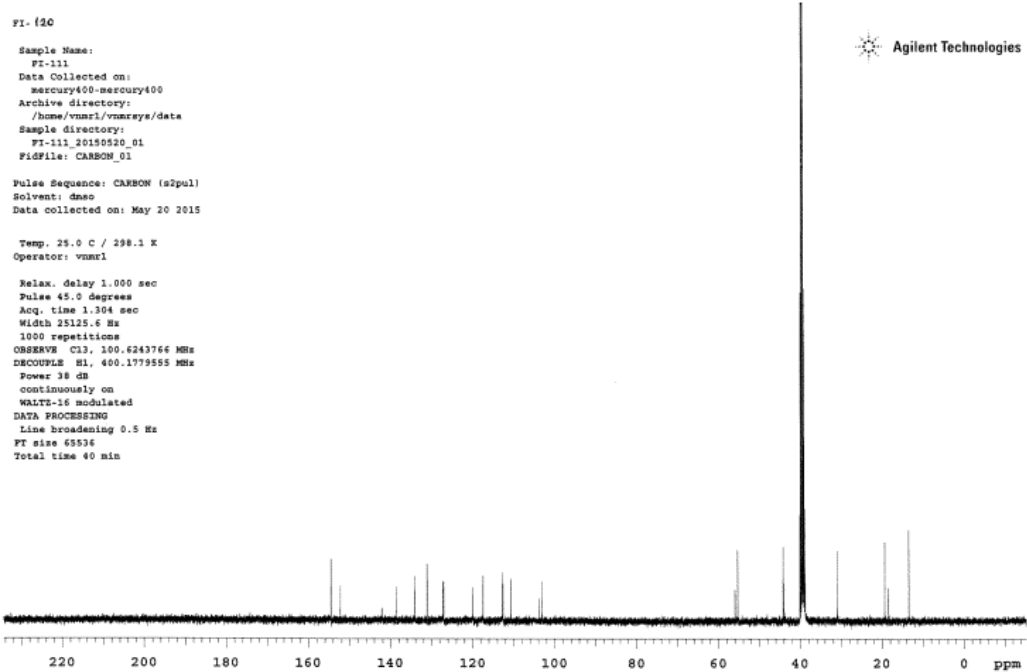
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 62.46 | 5.92 | 10.41 | 7.92 |
| Bulunan:    | 62.16 | 5.87 | 10.48 | 8.29 |



Şekil 3.37. 66 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

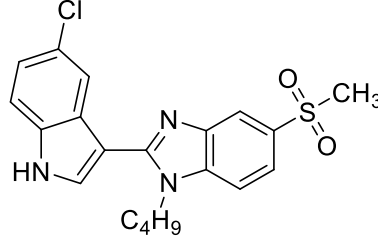


Şekil 3.38. 66 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.39. 66 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.14. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-bütül-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (67)**



330.8 mg *N*<sup>1</sup>-bütül-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.36 mmol) ve 245 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (1.36 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1.5:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 27.5 verimle 151 mg ürün elde edildi.

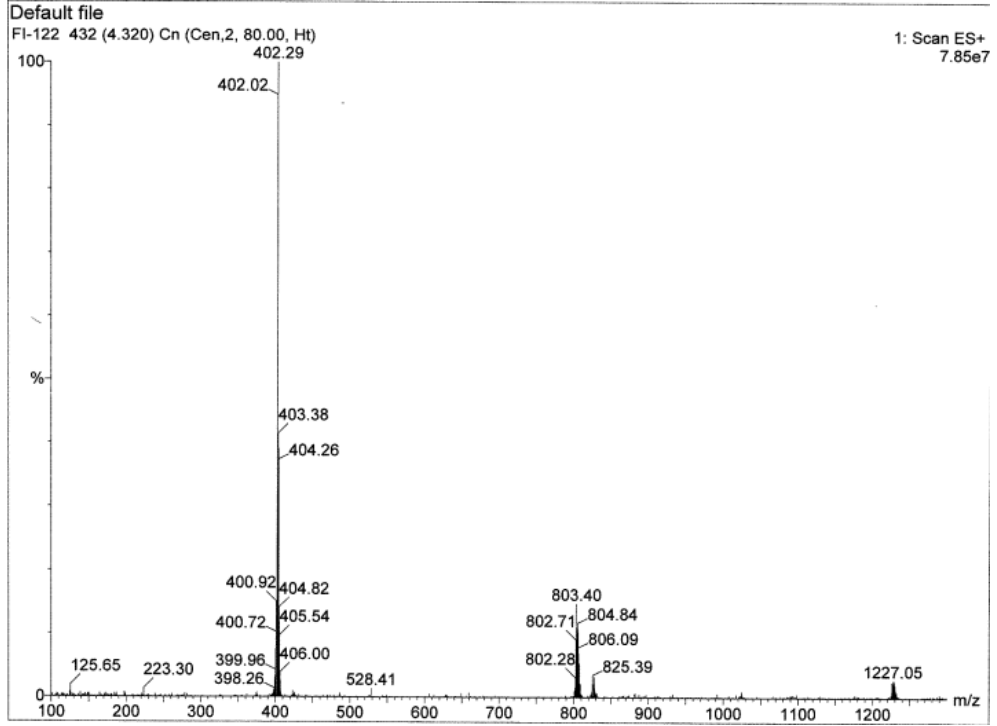
**Erime noktası:** 129 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) *m/e*:** 402.02 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

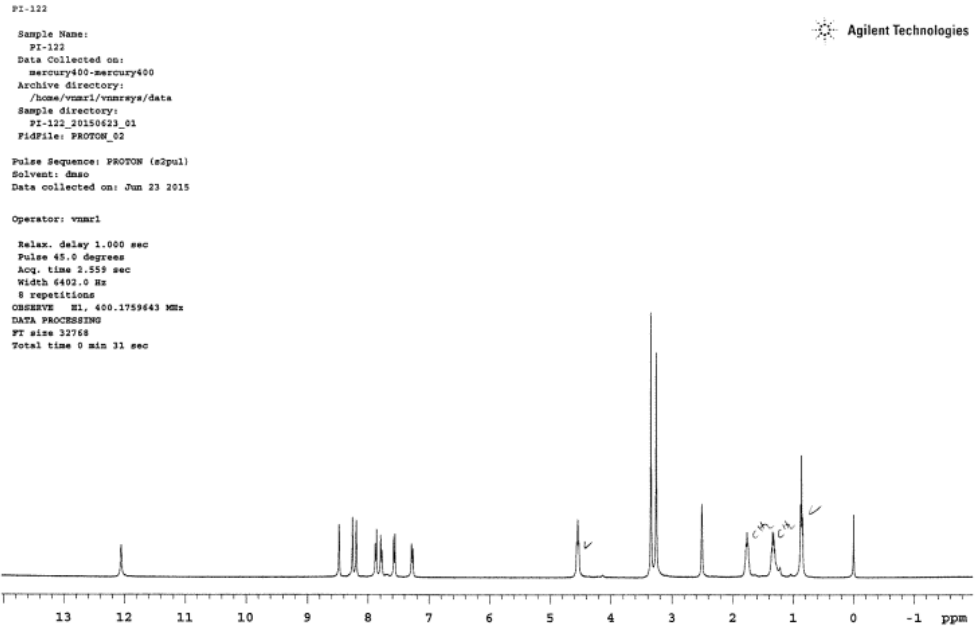
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.87 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.54 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.06 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.46, 19.31, 31.02, 43.88, 44.12, 103.99, 110.64, 113.46, 117.70, 119.96, 120.67, 122.54, 125.20, 127.55, 128.18, 134.07, 134.49, 138.61, 142.30, 151.46

**Elementel Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-1.0H<sub>2</sub>O**

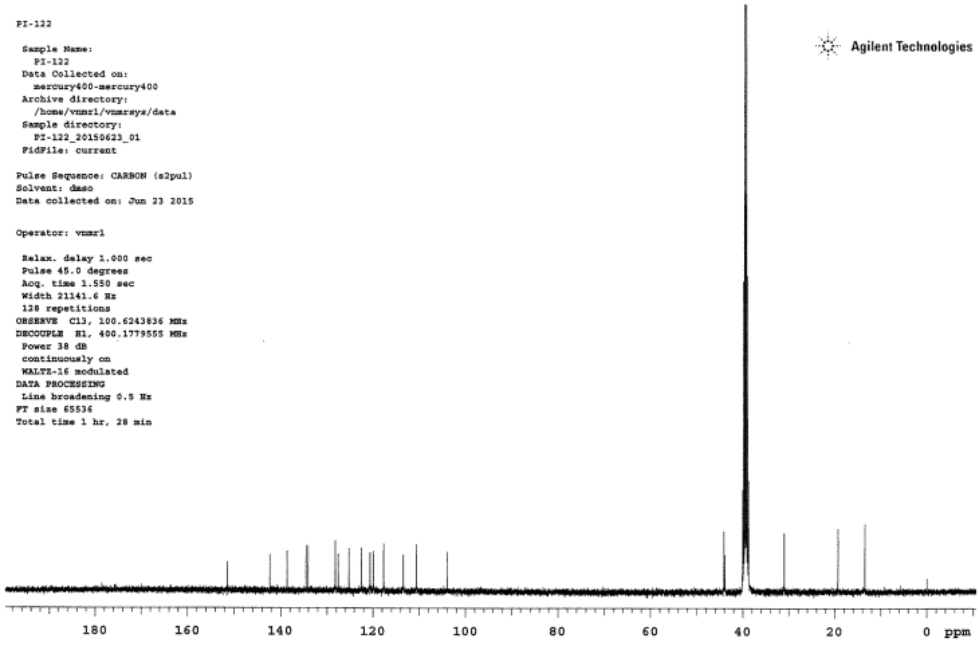
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 57.20 | 5.28 | 10.00 | 7.63 |
| Bulunan:    | 57.00 | 5.37 | 9.89  | 7.26 |



Şekil 3.40. 67 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

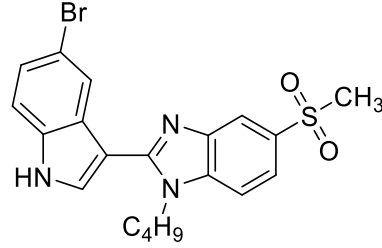


Şekil 3.41. 67 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.42. 67 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.15. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-bütül-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (68)**



266.7 mg *N*<sup>1</sup>-bütül-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.10 mmol) ve 246.8 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (1.10 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1.5:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 42.8 verimle 210 mg ürün elde edildi.

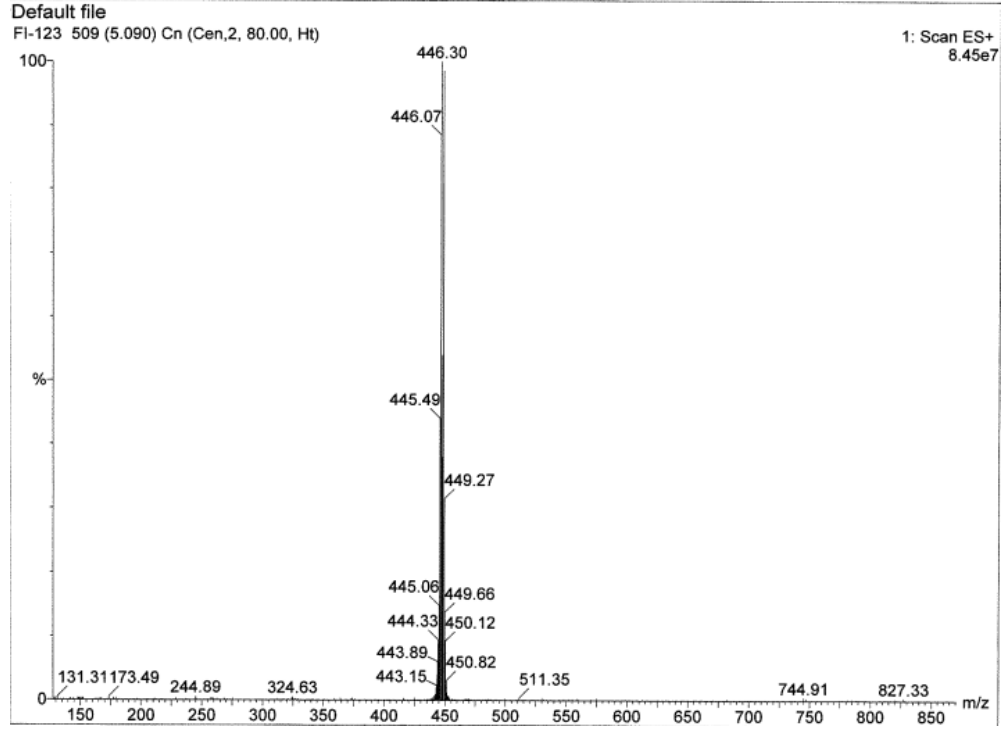
**Erime noktası:** 201 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 446.30 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

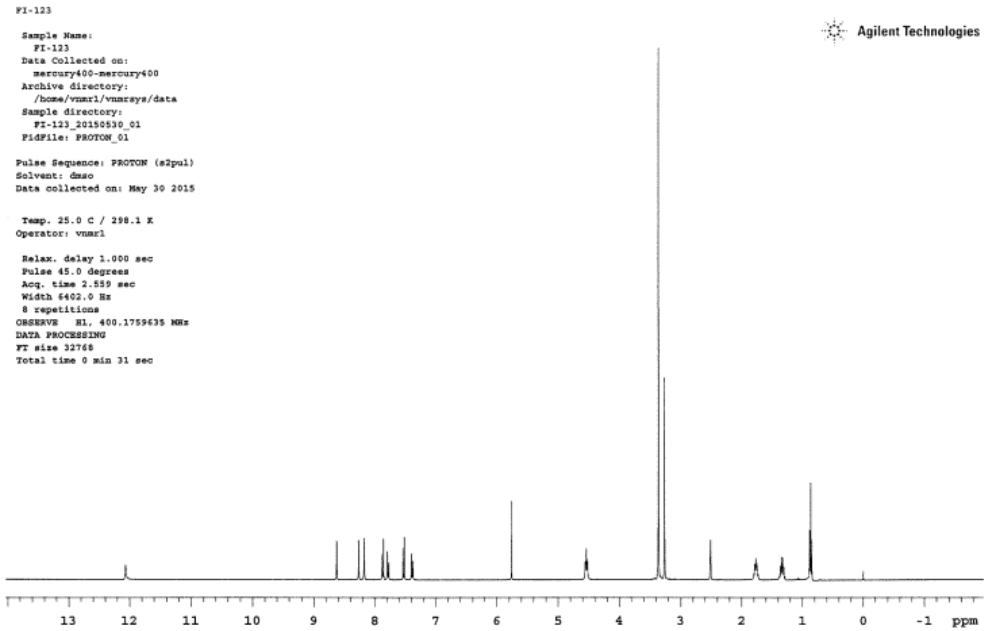
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.86 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.54 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.39 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.06 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14.00, 19.85, 31.56, 44.42, 44.66, 104.43, 111.18, 113.76, 114.44, 118.26, 120.51, 124.21, 125.62, 128.55, 128.72, 134.62, 135.28, 139.15, 142.84, 151.97

**Elementel Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.4H<sub>2</sub>O**

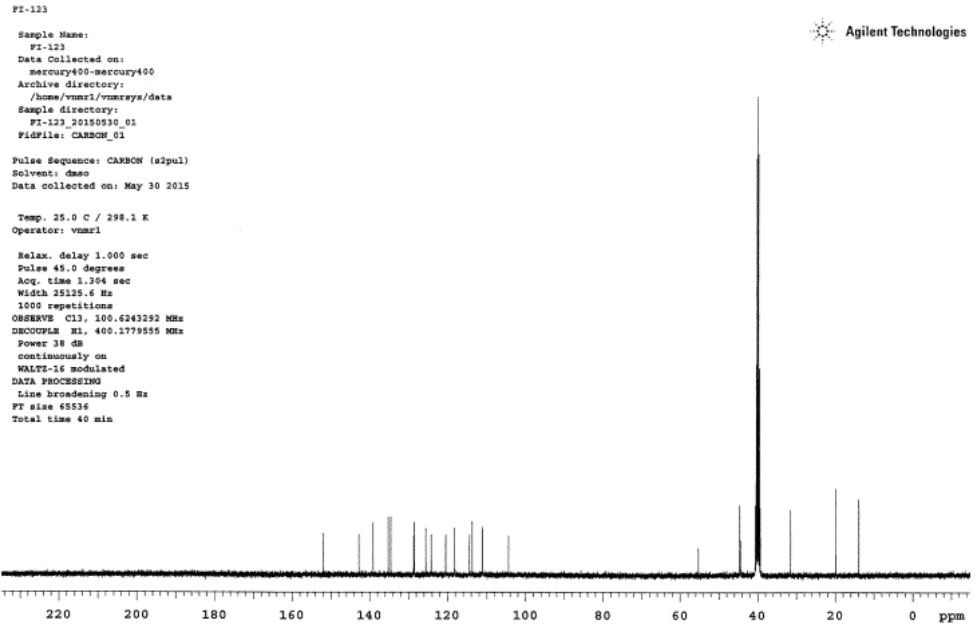
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 52.96 | 4.62 | 9.26 | 7.06 |
| Bulunan:    | 52.98 | 4.58 | 9.79 | 7.13 |



Şekil 3.43. 68 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

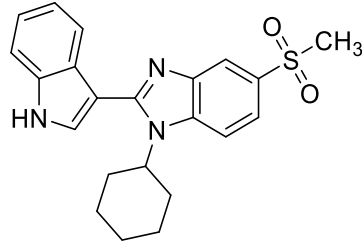


Şekil 3.44. 68 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.45. 68 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.16. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (69)



323.8 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.20 mmol) ve 175 mg indol-3-karboksaldehit (1.20 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 42.4 verimle 200 mg ürün elde edildi.

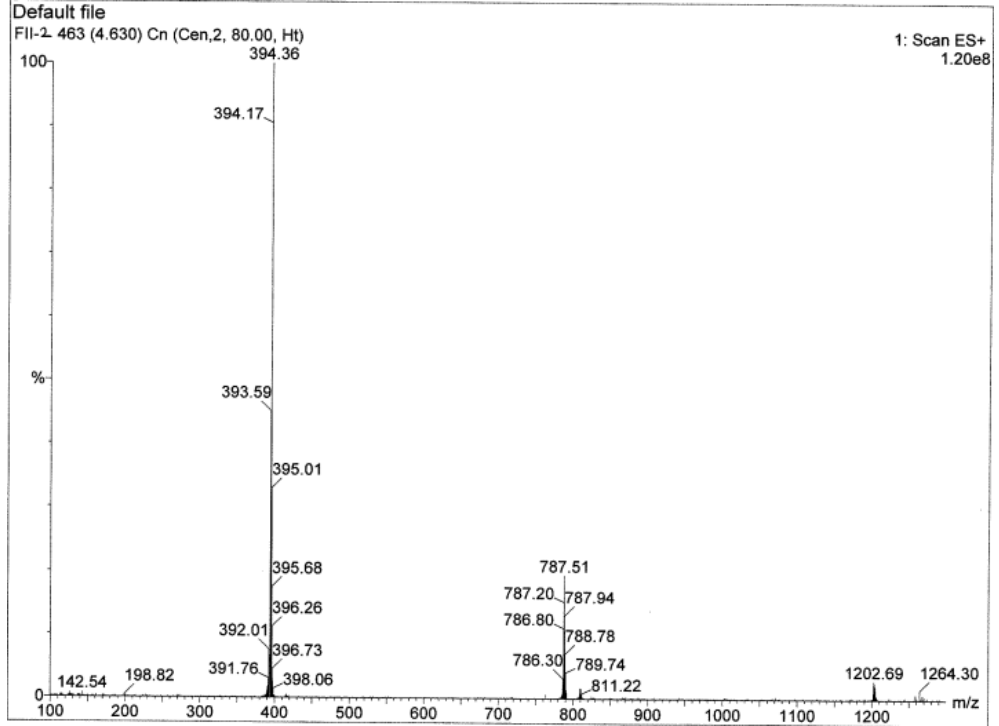
**Erime noktası:** 240 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 394.17 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

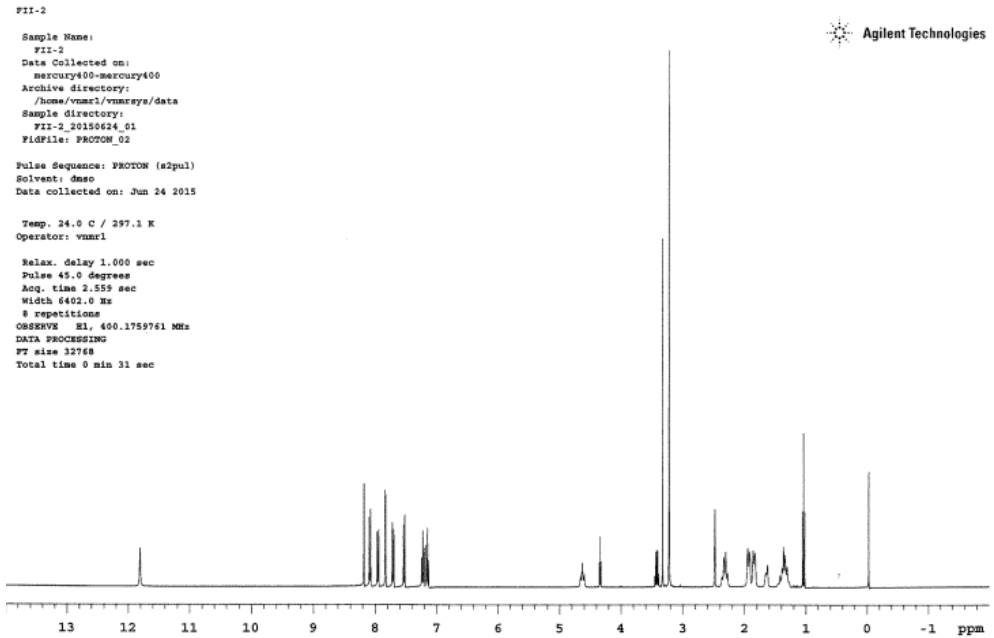
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.36 (m, 3H, sikloheksil), 1.64 (d, 1H, sikloheksil), 1.90 (m, 4H, sikloheksil), 2.32 (m, 2H, sikloheksil), 3.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.63 (m, 1H, sikloheksil), 7.13-7.25 (m, 2H, CH-5',6'), 7.53 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.80 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 18.46, 24.30, 25.48, 30.45, 44.19, 55.93, 56.55, 104.14, 111.97, 113.17, 118.06, 119.51, 120.15, 120.32, 122.30, 126.45, 127.14, 133.73, 136.04, 136.71, 143.34, 152.18

**Elementel Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.5H<sub>2</sub>O**

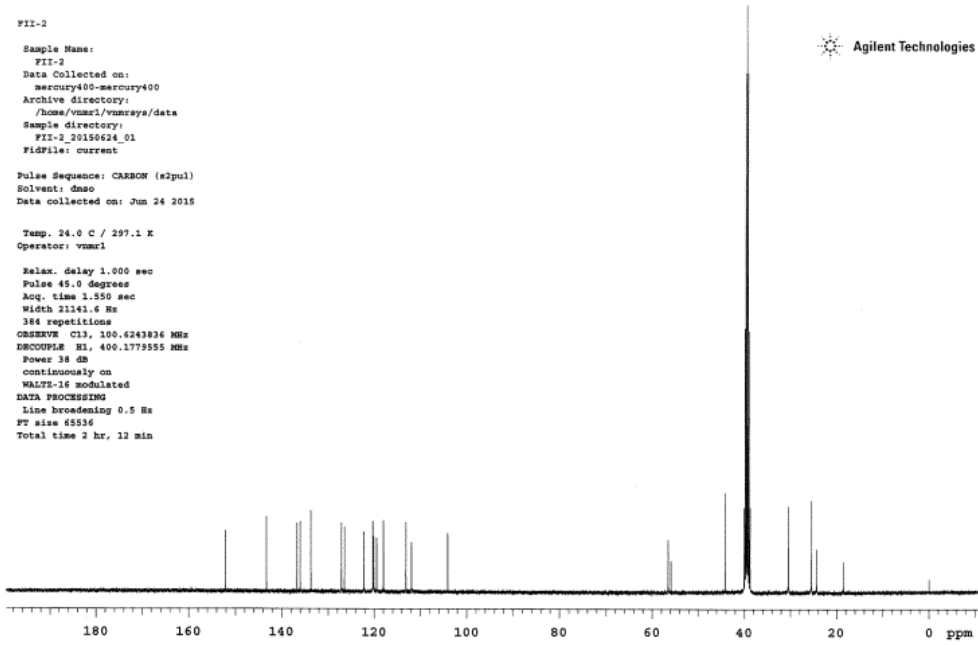
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 65.64 | 6.01 | 10.43 | 7.96 |
| Bulunan:    | 65.61 | 6.45 | 10.28 | 7.74 |



Şekil 3.46. 69 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

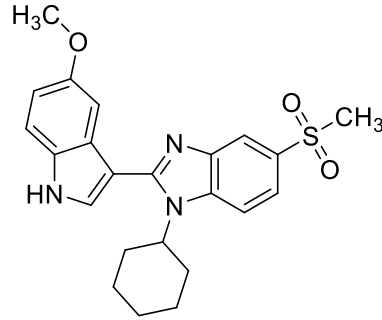


Şekil 3.47. 69 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.48. 69 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.17. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (70)**



291.7 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.08 mmol) ve 190.5 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (1.08 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 37.4 verimle 172 mg ürün elde edildi.

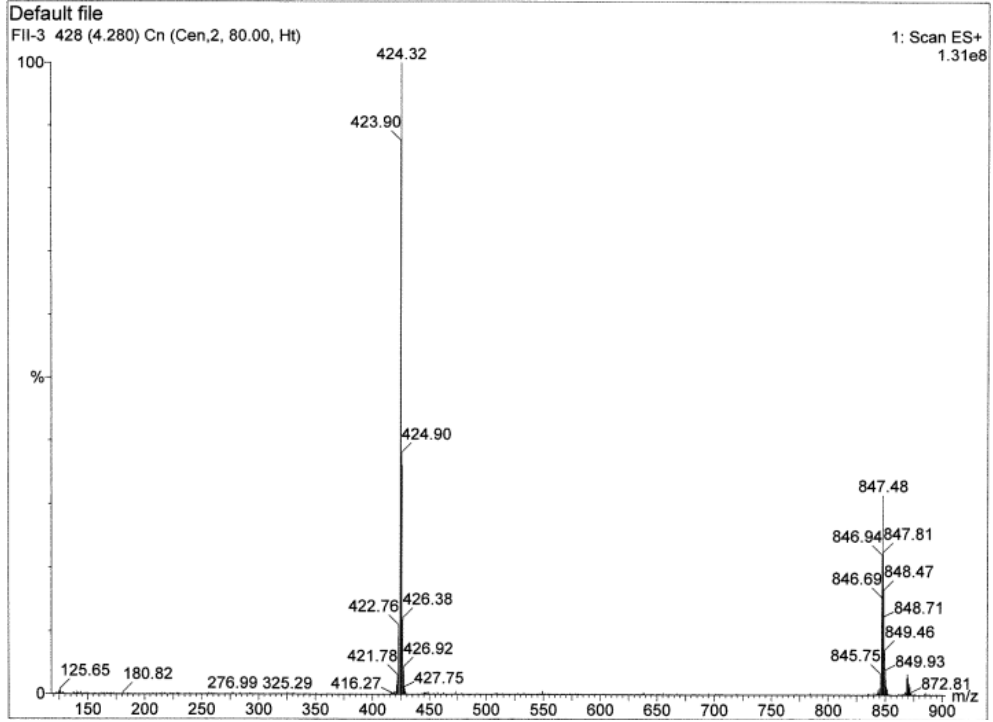
**Erime noktası:** 210 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 424.32 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

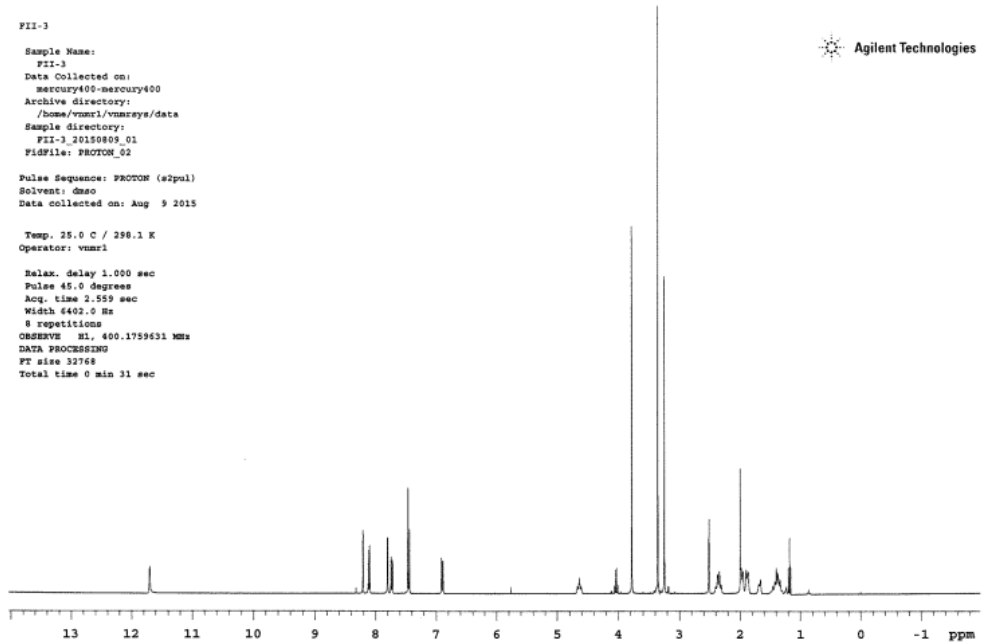
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.340 (m, 3H, sikloheksil), 1.68 (d, 1H, sikloheksil), 1.93 (m, 4H, sikloheksil), 2.34 (m, 2H, sikloheksil), 3.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.64 (m, 1H, sikloheksil), 6.90 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.73 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.70 (brd d, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 14.05, 24.38, 25.57, 30.55, 44.26, 55.25, 56.63, 59.72, 101.52, 104.02, 112.75, 112.82, 113.20, 118.11, 119.53, 126.98, 127.61, 131.11, 133.76, 136.80, 143.43, 152.44, 154.44

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0.5H<sub>2</sub>O**

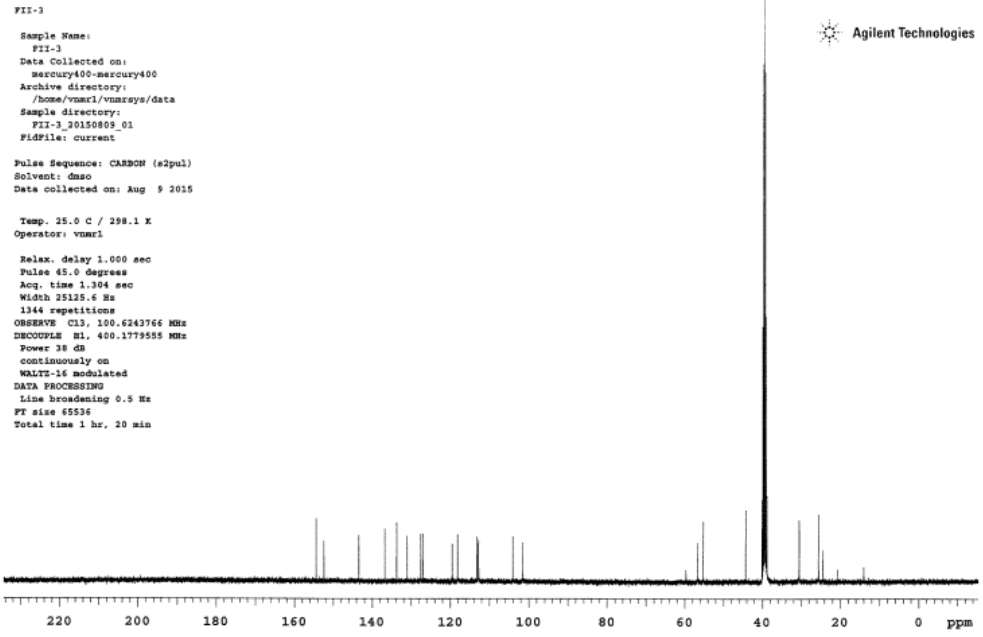
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 63.86 | 6.05 | 9.71 | 7.41 |
| Bulunan:    | 63.47 | 6.29 | 9.34 | 7.05 |



Şekil 3.49. 70 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

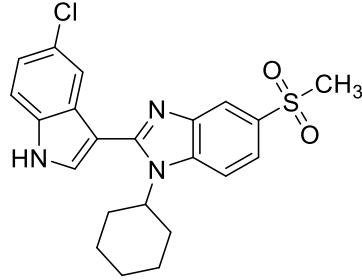


Şekil 3.50. 70 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.51. 70 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.18. 2-(5-Kloro-1H-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-metilsülfonil-1H-benzo[d]imidazol (71)**



276.7 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.03 mmol) ve 184.8 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (1.03 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 42.82 verimle 210 mg ürün elde edildi.

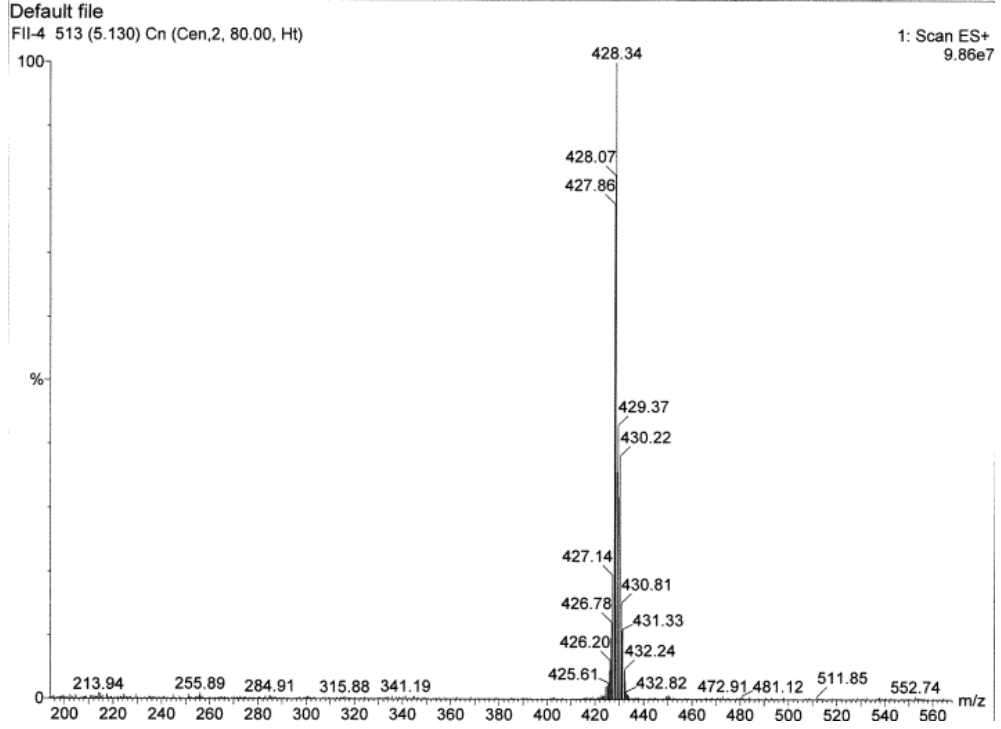
**Erime noktası:** 178 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 428.34 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

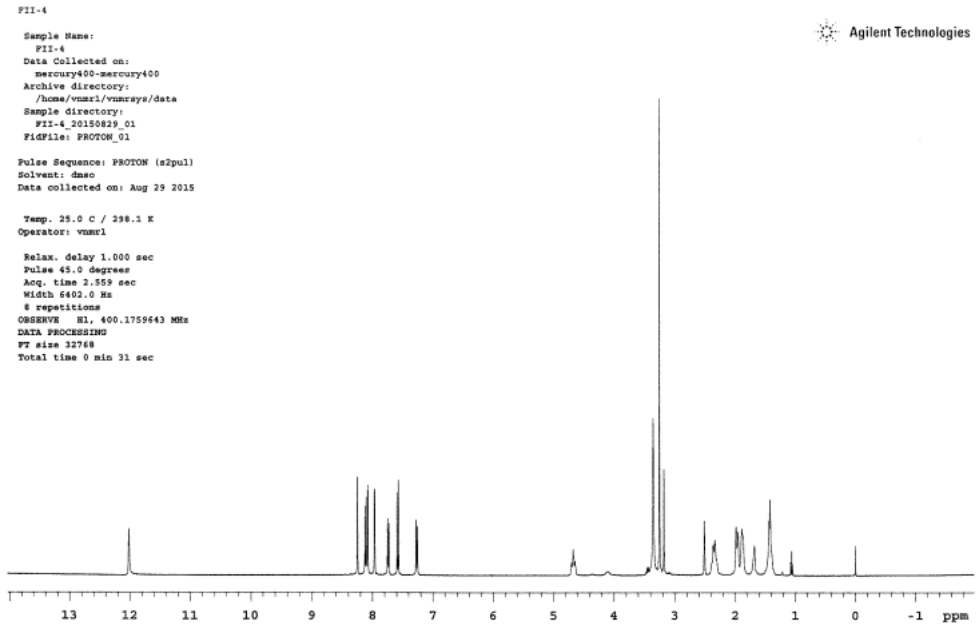
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.43 (m, 3H, sikloheksil), 1.68 (s, 1H, sikloheksil), 1.87-1.98 (m, 4H, sikloheksil), 2.33 (m, 2H, sikloheksil), 3.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.67 (m, 1H, sikloheksil), 7.27 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 12.02 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 24.38, 25.49, 30.48, 44.20, 48.57, 56.66, 103.98, 113.30, 113.65, 118.24, 119.64, 119.76, 122.48, 125.15, 127.75, 128.61, 133.94, 134.65, 136.72, 143.31, 151.53

**Elementel Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.9H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 59.49 | 5.40 | 9.46 | 7.21 |
| Bulunan:    | 59.36 | 5.55 | 9.68 | 7.10 |



Şekil 3.52. 71 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.53. 71 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

FII-4

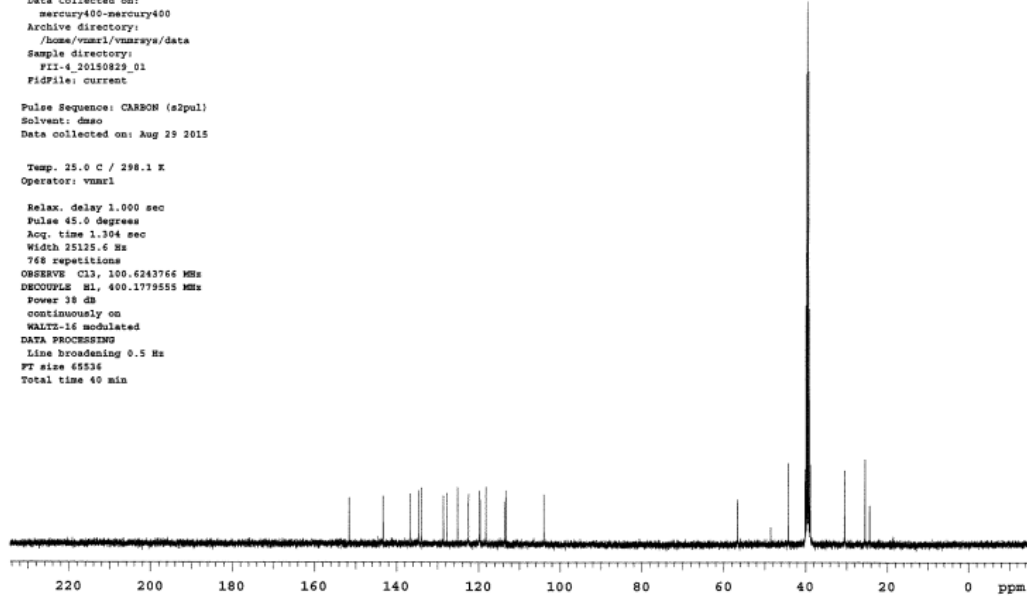
Sample Name:  
FII-4  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
FII-4\_20150829\_01  
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: dmsc  
Data collected on: Aug 29 2015

Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vnmr1

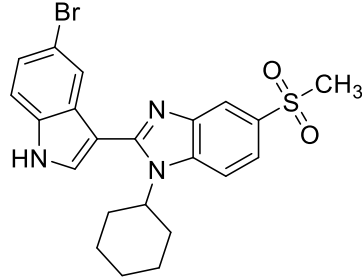
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.304 sec  
Width 25125.6 Hz  
768 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243766 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
Power 18 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 49 min

Agilent Technologies



Şekil 3.54. 71 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.19. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (72)**



247.5 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.92 mmol) ve 206.8 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.92 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 69 verimle 300 mg ürün elde edildi.

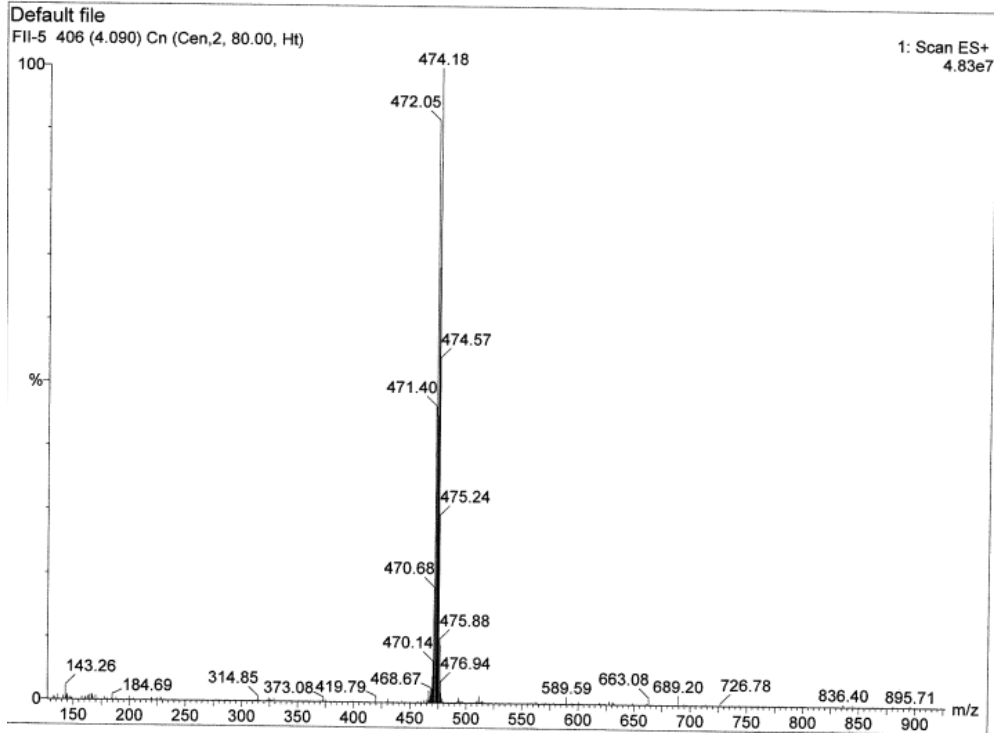
**Erime noktası:** 230 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 472.40 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

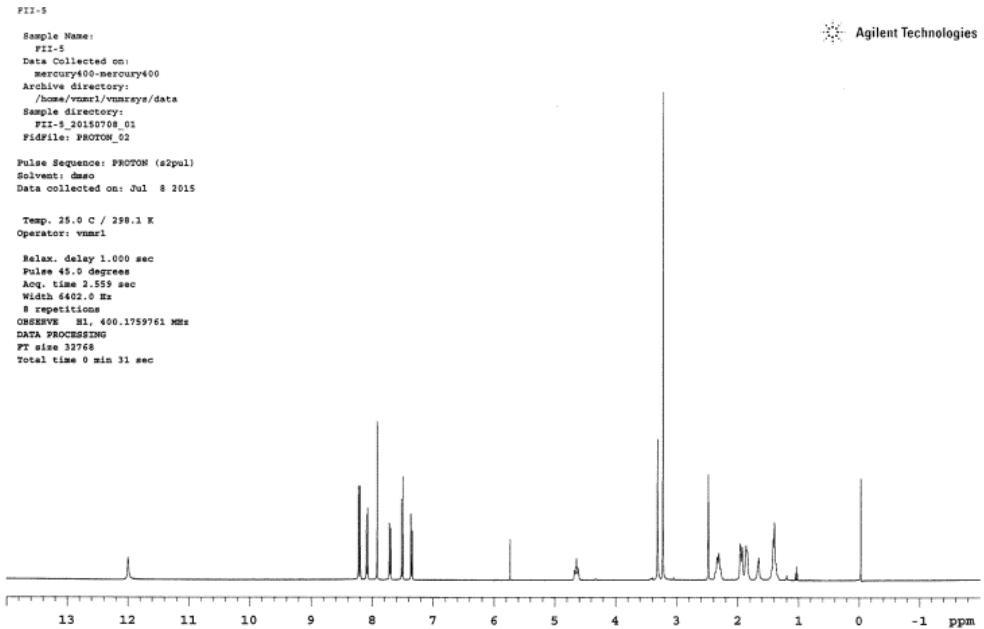
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.40 (m, 3H, sikloheksil), 1.65 (s, 1H, sikloheksil), 1.84-1.95 (m, 4H, sikloheksil), 2.31 (m, 2H, sikloheksil), 3.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.64 (m, 1H, sikloheksil), 7.35 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 12.0 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 24.31, 25.42, 30.42, 44.13, 56.59, 103.80, 113.04, 113.23, 114.01, 118.19, 119.56, 122.73, 124.93, 128.32, 128.37, 133.87, 134.82, 136.66, 143.26, 151.44

**Elementel Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.1H<sub>2</sub>O**

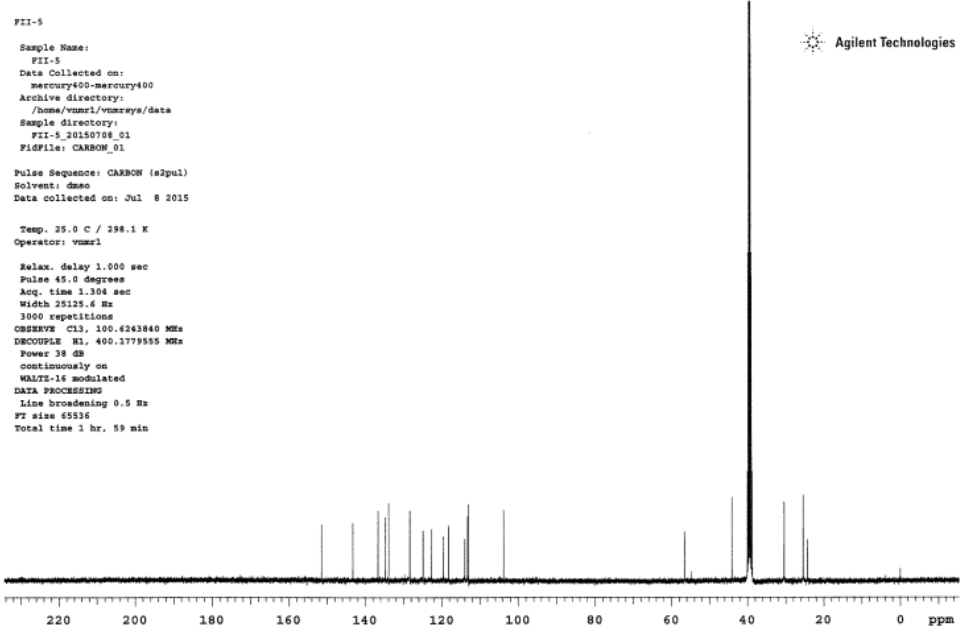
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 55.72 | 4.71 | 8.86 | 6.76 |
| Bulunan:    | 55.40 | 4.65 | 9.30 | 6.67 |



Şekil 3.55. 72 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

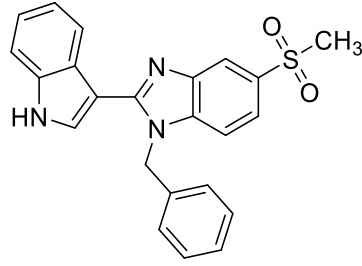


Şekil 3.56. 72 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.57. 72 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.20. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (73)



232 mg *N*<sup>1</sup>-benzil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.84 mmol) ve 121.8 mg indol-3-karboksaldehit (0.84 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 13.25 verimle 45 mg ürün elde edildi.

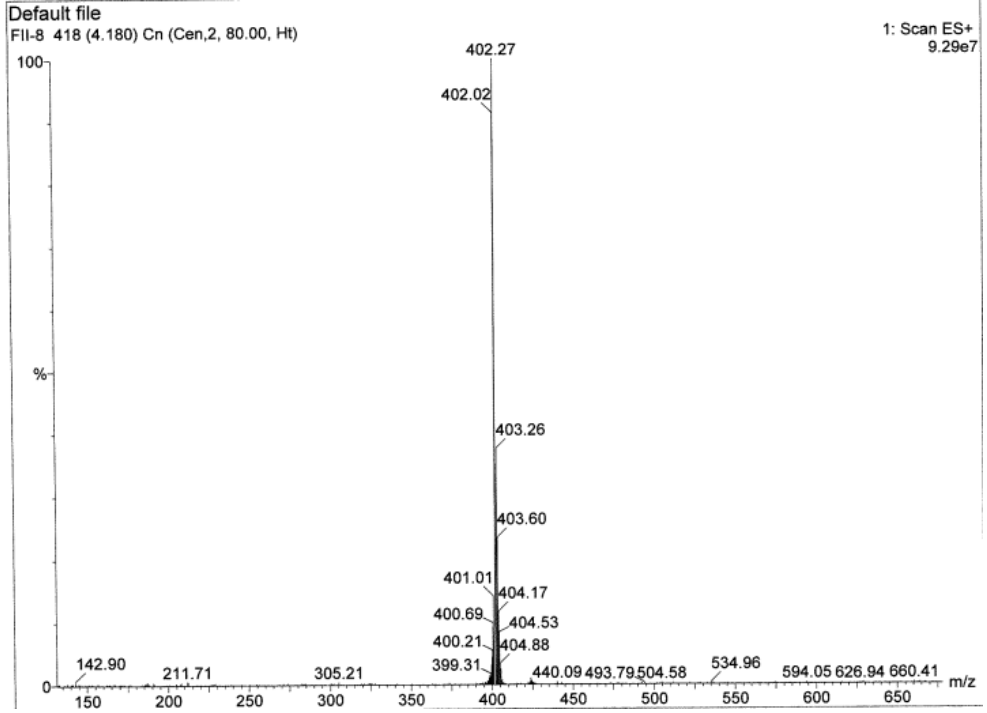
**Erime noktası:** 252 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 402.27 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

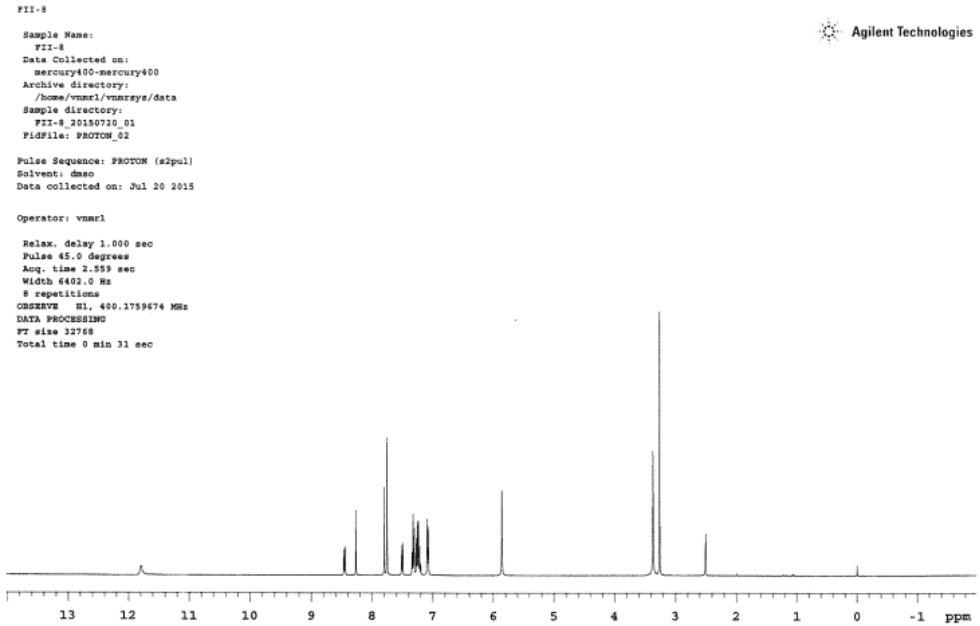
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H), 7.50 (dd, *J*=7.0 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.45 (dd, *J*=7.2 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.79 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.21, 47.37, 103.95, 110.75, 111.90, 117.73, 120.33, 120.66, 121.53, 122.66, 125.97, 126.36, 126.85, 127.50, 128.96, 134.42, 136.00, 136.61, 139.01, 142.66, 152.6.

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.3H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 67.89 | 4.85 | 10.32 | 7.88 |
| Bulunan:    | 67.49 | 4.83 | 10.50 | 7.84 |



Şekil 3.58. 73 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.59. 73 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

FII-8

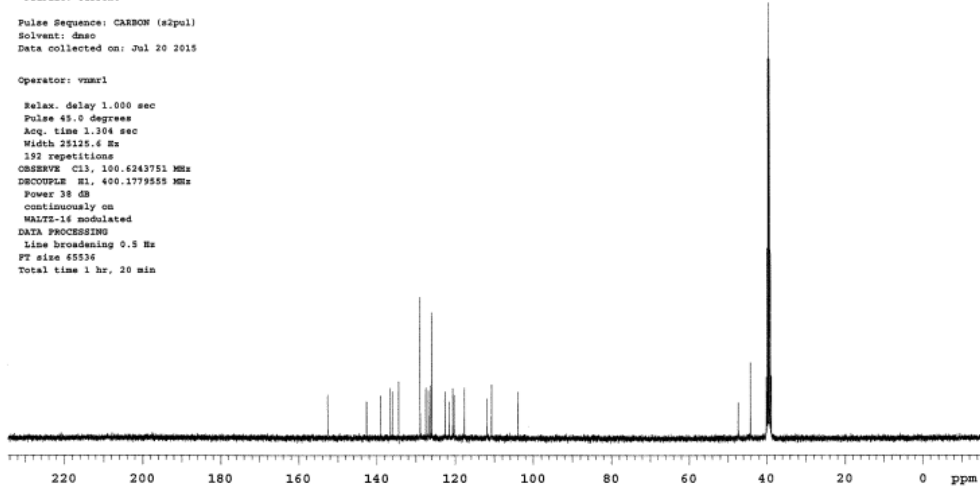
Sample Name:  
FII-8  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory:  
FII-8\_20150720\_01  
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: dmsc  
Data collected on: Jul 20 2015

Operator: vnmr1

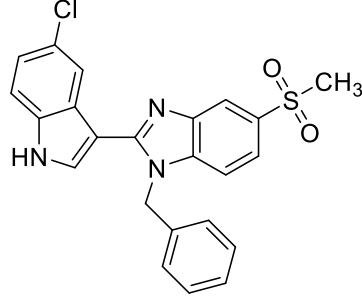
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.304 sec  
Width 25125.6 Hz  
192 repetitions  
OBSERVE CH1, 100.6243751 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 1 hr, 20 min

Agilent Technologies



Şekil 3.60. 73 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.21. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (74)**



321.3 mg *N*<sup>1</sup>-benzil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.16 mmol) ve 208.3 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (1.16 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 19 verimle 130 mg ürün elde edildi.

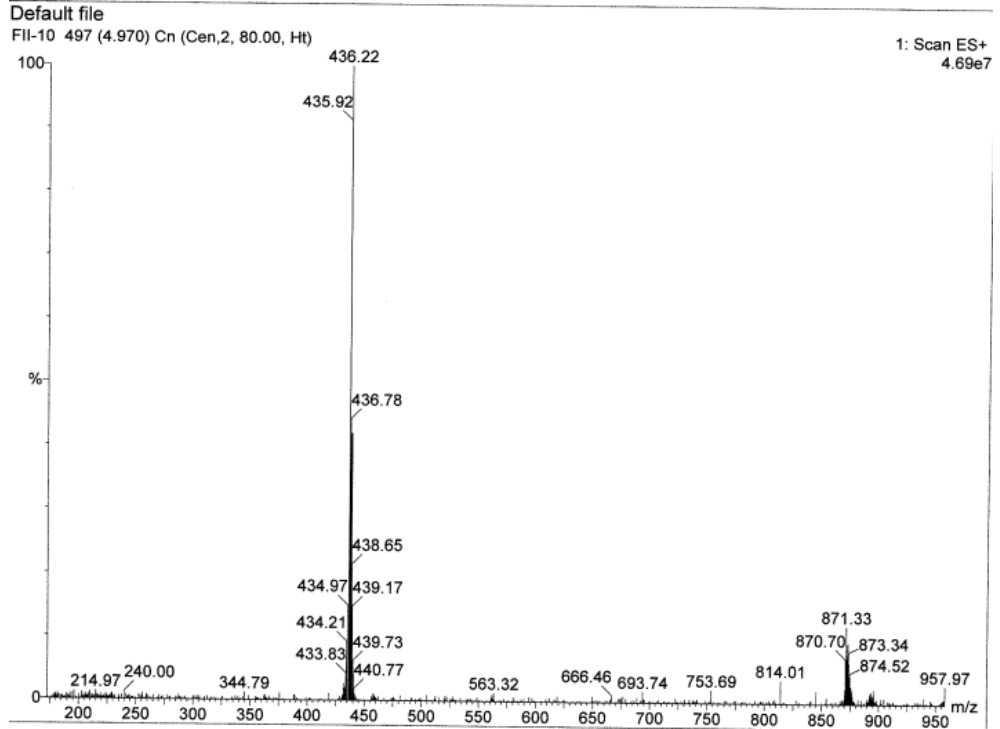
**Erime noktası:** 301 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 436.22 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

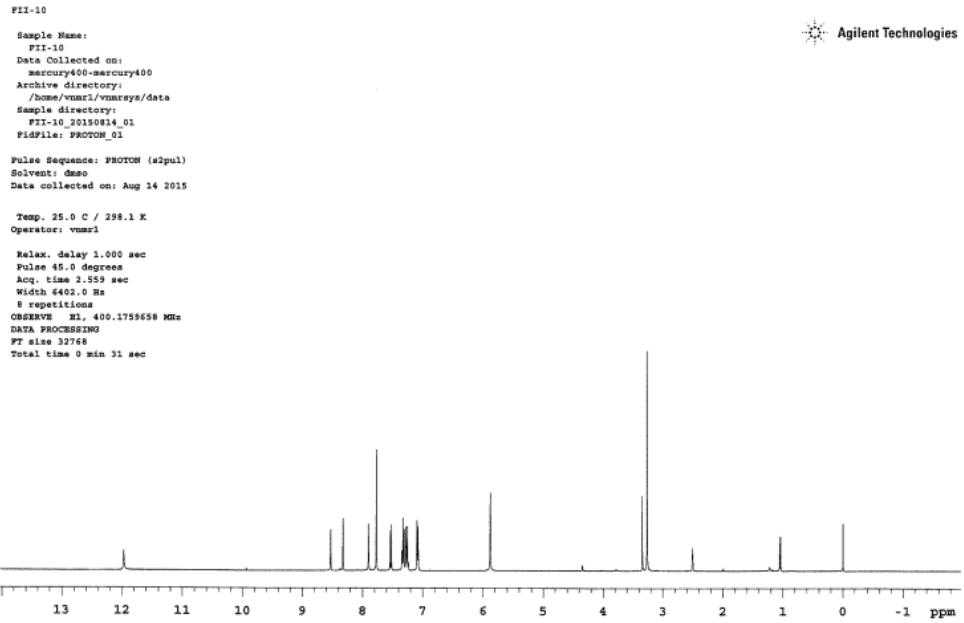
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.33(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.97 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.07, 47.25, 103.68, 110.67, 113.47, 117.83, 120.33, 120.69, 122.65, 125.32, 125.87, 127.43, 128.21, 128.88, 134.42, 134.50, 136.39, 138.89, 142.44, 151.91

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0,1H<sub>2</sub>O**

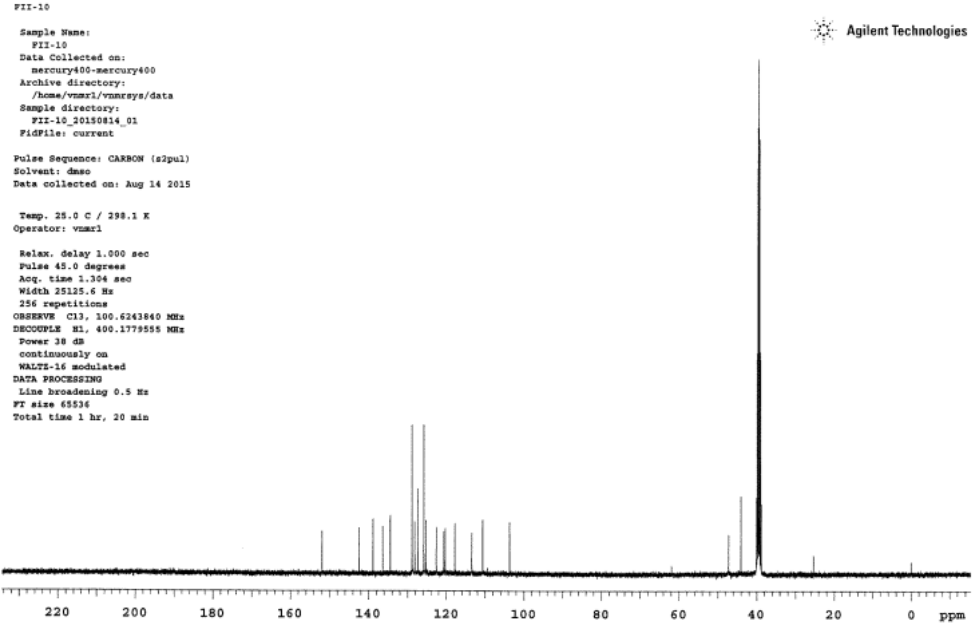
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 63.10 | 4.19 | 9.59 | 7.32 |
| Bulunan:    | 62.78 | 4.16 | 9.48 | 7.02 |



Şekil 3.61. 74 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

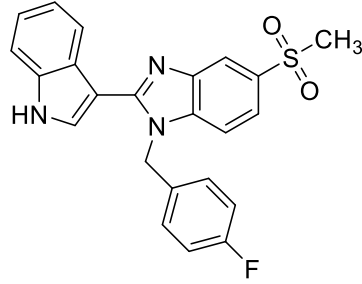


Şekil 3.62. 74 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.63. 74 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.22. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (75)**



244.3 mg *N*<sup>1</sup>-(4-florobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.83 mmol) ve 120.4 indol-3-karboksaldehit (0.83 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 47.3 verimle 165 mg ürün elde edildi.

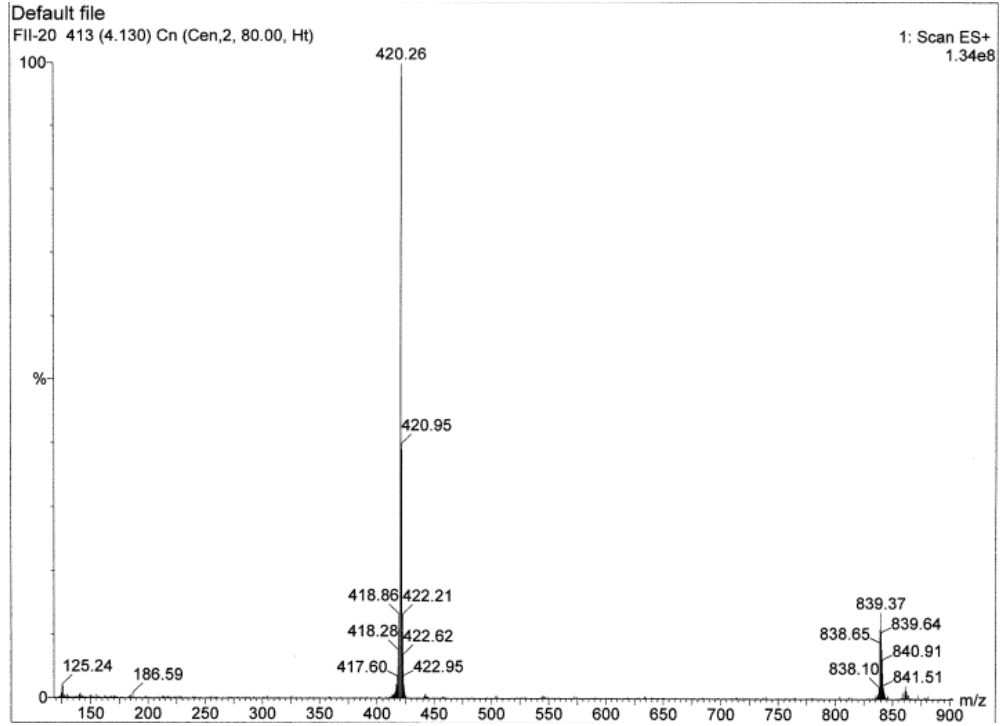
**Erime noktası:** 179 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 420.26 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

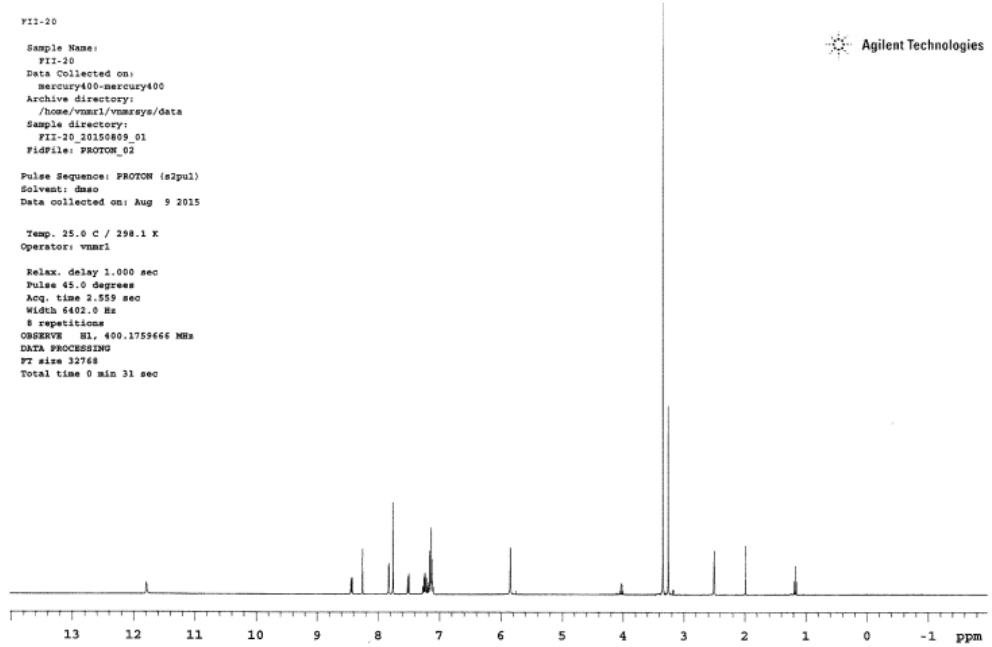
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10-7.27 (m, 6H), 7.51 (dd, *J*=7.2 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=1.2, 2H), 7.82 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 11.79 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.19, 46.73, 103.88, 110.72, 111.89, 115.76 (d, *J*=21.3 Hz), 117.74, 120.35, 120.64, 121.49, 122.65, 126.33, 126.85, 128.07 (d, *J*=8.4 Hz), 132.73 (d, *J*=3.1 Hz), 134.48, 136.00, 138.86, 142.66, 152.53, 161.38 (d, *J*=241.6 Hz).

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·1.6H<sub>2</sub>O**

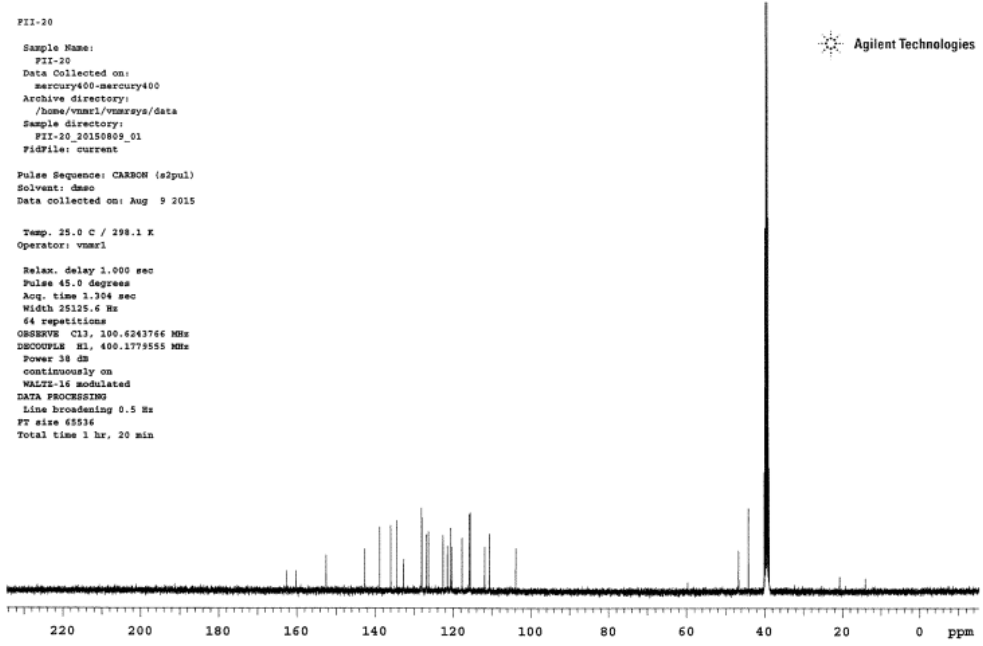
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 61.62 | 4.76 | 9.37 | 7.13 |
| Bulunan:    | 61.31 | 4.24 | 9.45 | 7.10 |



Şekil 3.64. 75 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

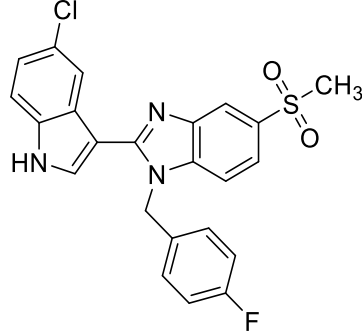


Şekil 3.65. 75 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.66. 75 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.23. 2-(5-Kloro-1H-indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-metilsülfonil-1H-benzo[d]imidazol (76)**



299.7 mg  $N^1$ -4-florobenzil-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.01 mmol) ve 182.4 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (1.01 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 58.8 verimle 270 mg ürün elde edildi.

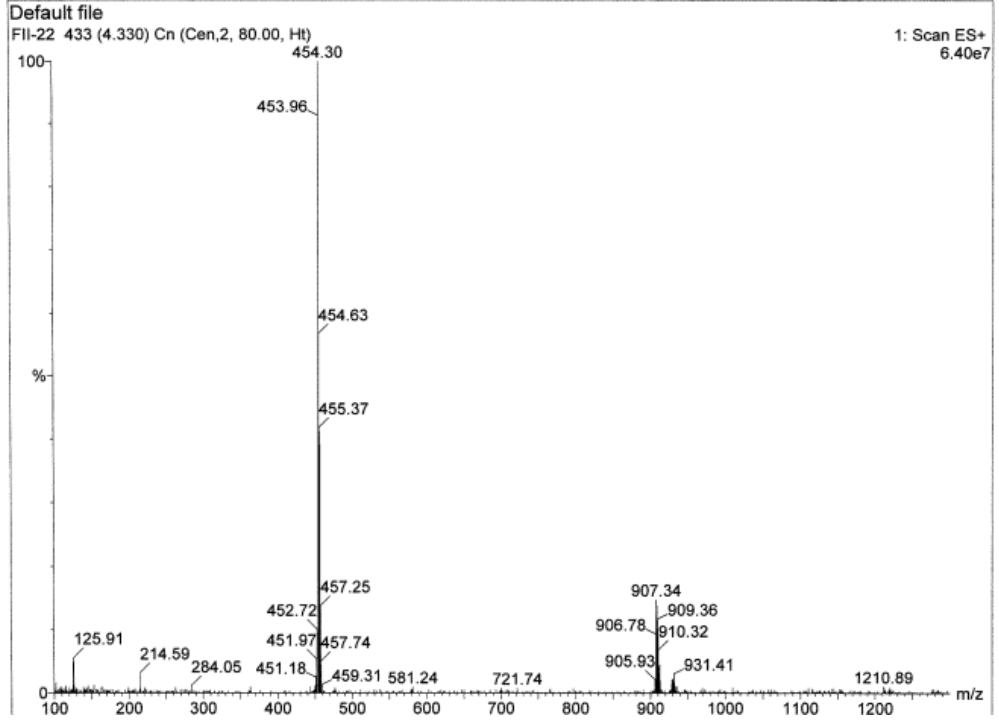
**Erime noktası:** 273 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 454.30 (% 100) ( $M^+ + H$ )

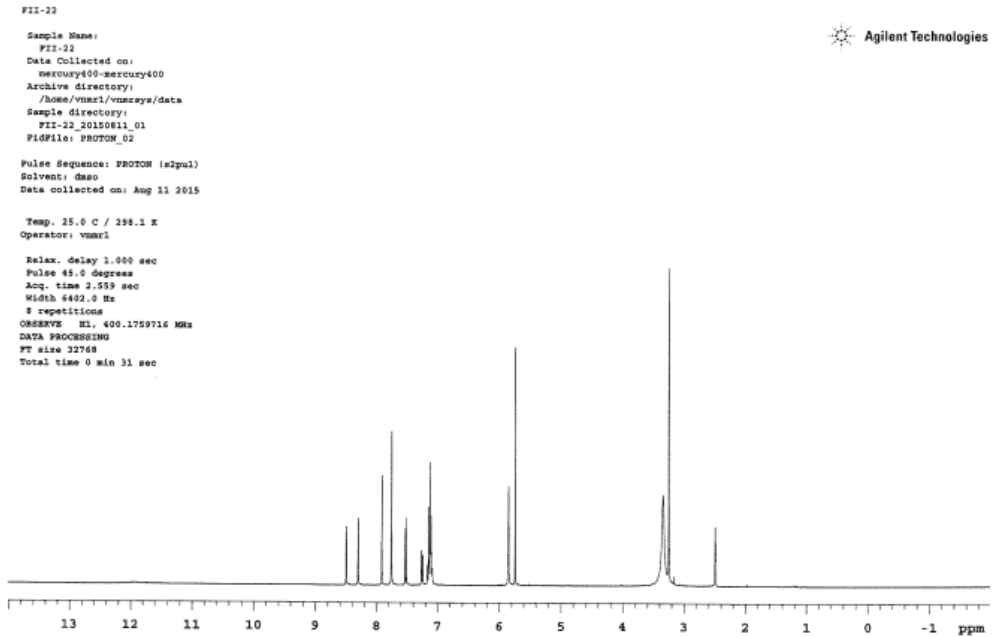
**$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 3.25 (s, 3H,  $CH_3$ ), 5.85 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.09-7.17 (m, 4H), 7.25 (dd,  $J=8.8$  Hz,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H).  **$^{13}C$  NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 44.14, 46.70, 103.70, 110.74, 113.56, 115.78 (d,  $J=21.3$  Hz), 117.93, 120.45, 120.75, 122.74, 125.41, 127.49, 128.77 (d,  $J=7.6$  Hz), 128.32, 132.59 (d,  $J=3.1$  Hz), 134.52, 134.63, 138.84, 142.54, 151.90, 161.40 (d,  $J=242.3$  Hz)

**Elementel Analiz:  $C_{23}H_{17}ClFN_3O_2S$**

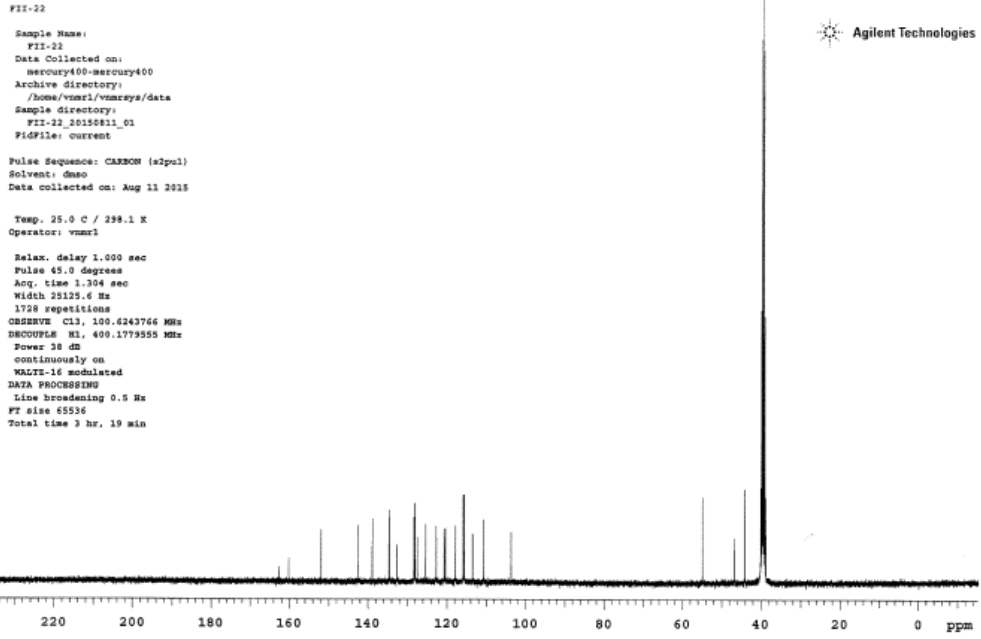
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 60.86 | 3.78 | 9.26 | 7.06 |
| Bulunan:    | 60.68 | 3.79 | 9.64 | 7.11 |



Şekil 3.67. 76 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

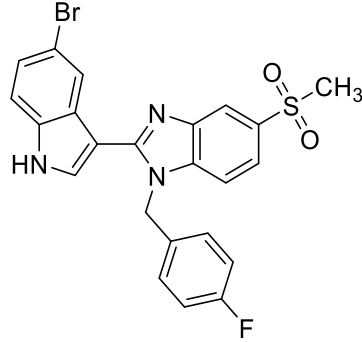


Şekil 3.68. 76 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.69. 76 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.24. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (77)**



197.8 mg *N*<sup>1</sup>-(4-florobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.67 mmol) ve 150.7 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.67 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 53.7 verimle 180 mg ürün elde edildi.

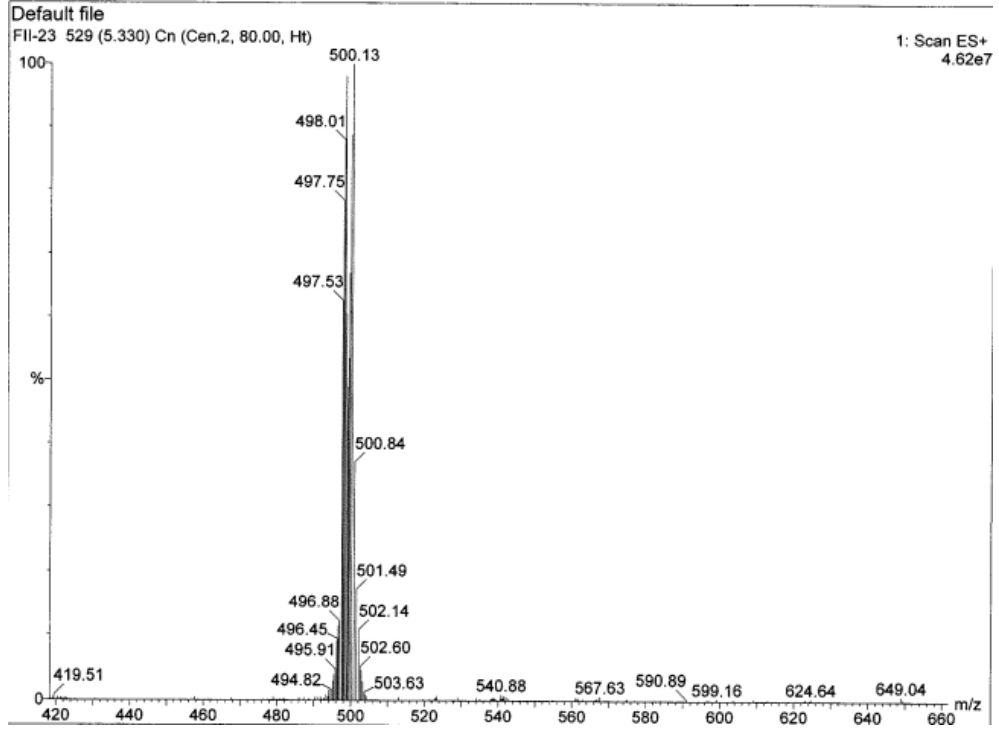
**Erime noktası:** 183 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 500.13 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

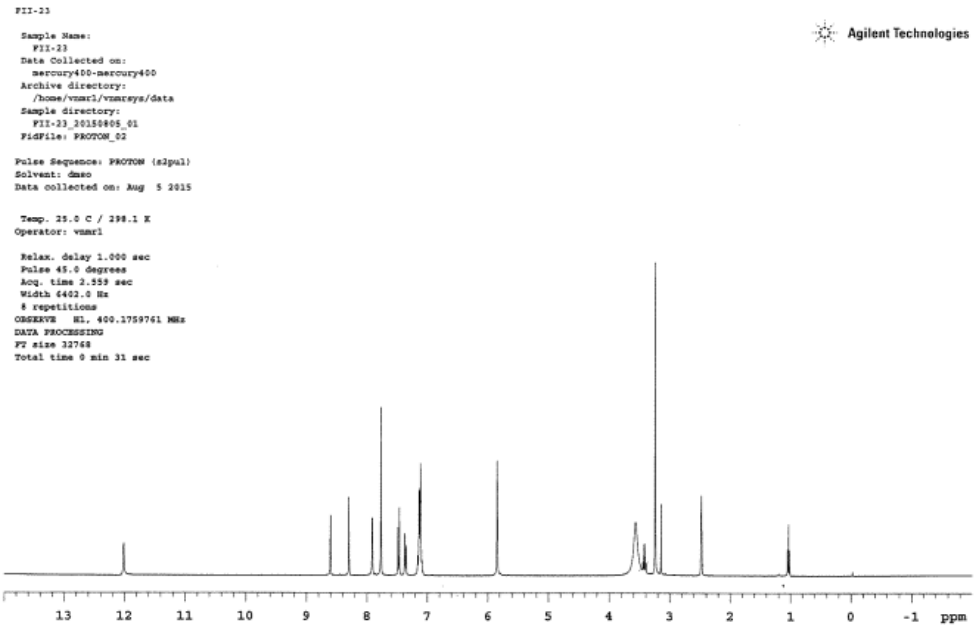
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.36 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.91 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 12.01 (brd s, 1H, NH).  
**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.10, 46.79, 103.12, 110.96, 113.50, 114.07, 115.79 (d, *J*=21.4 Hz), 117.69, 120.68, 123.65, 125.34, 128.05 (d, *J*=7.6 Hz), 128.16, 128.48, 132.45 (d, *J*=3.1 Hz), 134.78, 134.88, 138.62, 141.79, 151.70, 161.42 (d, *J*=242.3 Hz)

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.9H<sub>2</sub>O**

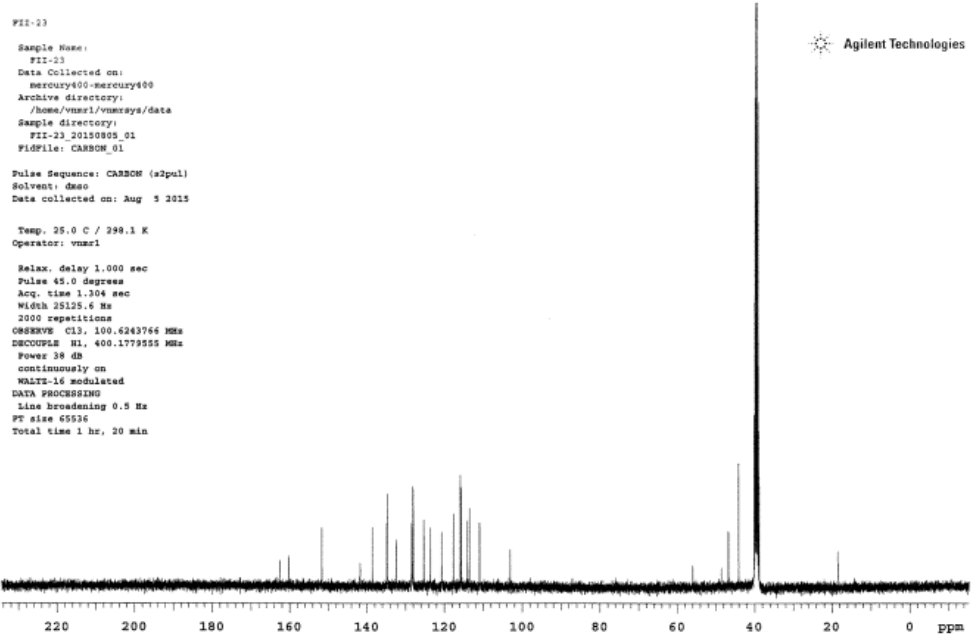
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 53.68 | 3.68 | 8.15 | 6.23 |
| Bulunan:    | 53.41 | 3.44 | 8.44 | 6.97 |



Şekil 3.70. 77 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

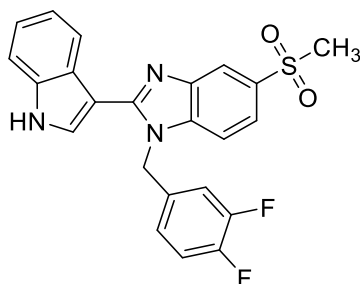


Şekil 3.71. 77 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.72. 77 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.25. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (78)**



257.9 mg  $N^1$ -(3,4-diflorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.82 mmol) ve 119.8 mg indol-3-karboksaldehit (0.82 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 67.6 verimle 245 mg ürün elde edildi.

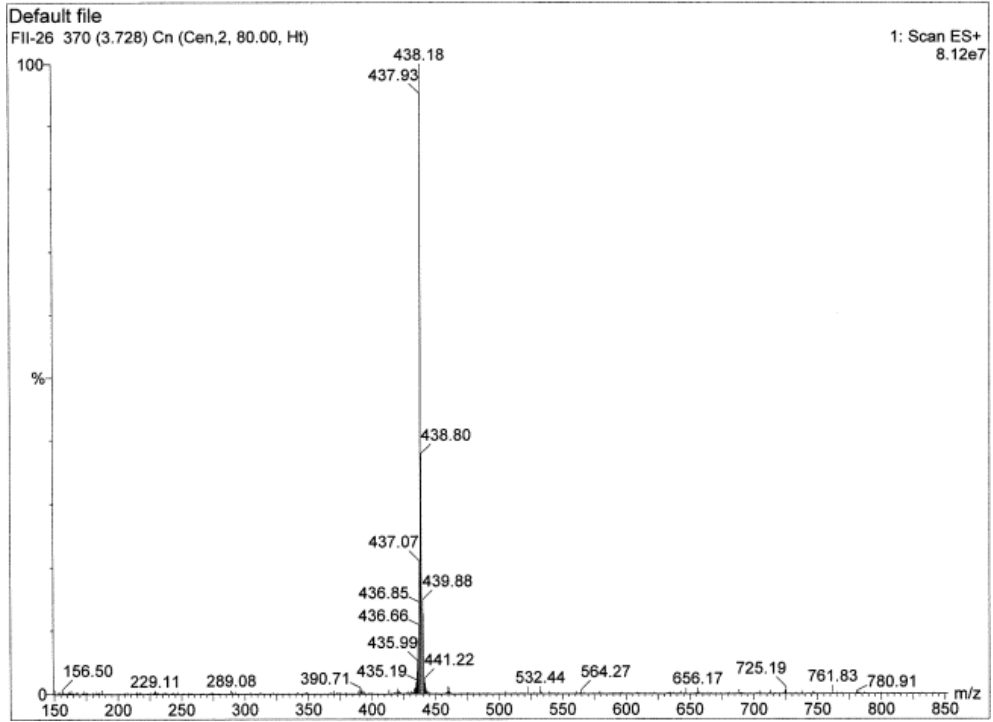
**Erime noktası:** 193 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+)  $m/e$ :** 438.18 (% 100) ( $M^+ + H$ )

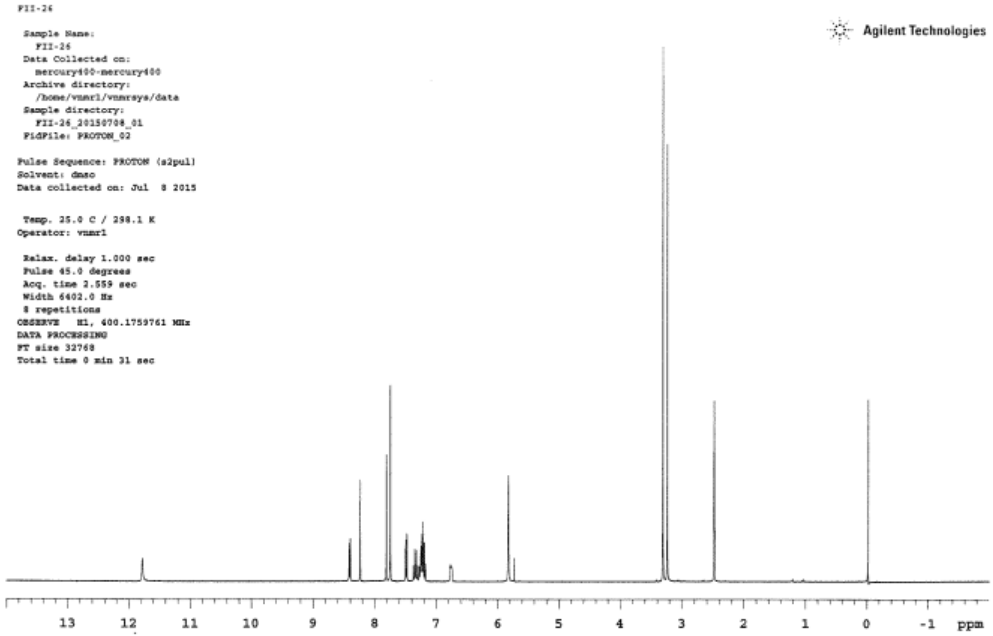
**$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 3.23 (s, 3H,  $CH_3$ ), 5.82 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.75-6.77 (m, 1H), 7.17-7.37 (m, 4H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.749-7.81 (m, 3H), 8.23 (t, 1H), 8.41 (dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=1.6$  Hz, 1H), 11.78 (s, 1H, NH).

**Elementel Analiz:  $C_{23}H_{17}F_2N_3O_2S$**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 63.15 | 3.92 | 9.61 | 7.33 |
| Bulunan:    | 62.89 | 3.72 | 9.82 | 7.30 |

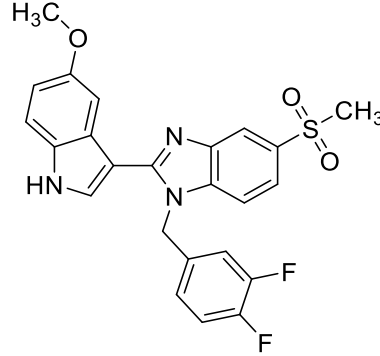


Şekil 3.73. 78 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.74. 78 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.26. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (79)**



260 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diflorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.83 mmol) ve 146 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (0.83 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 48.6 verimle 190 mg ürün elde edildi.

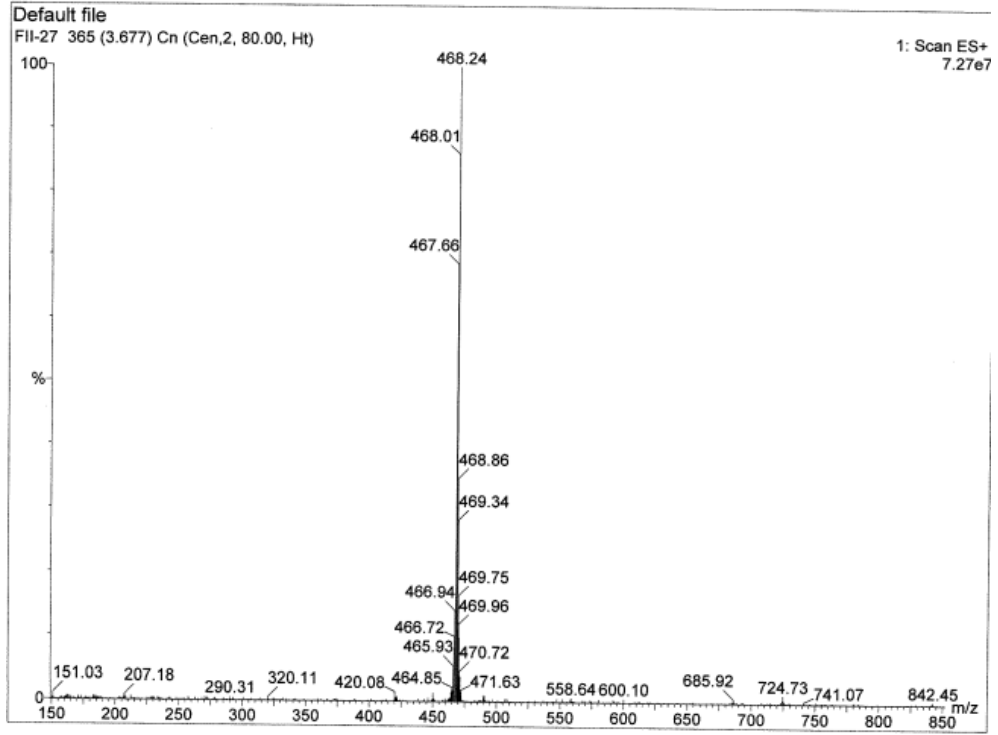
**Erime noktası:** 281 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 468.24 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

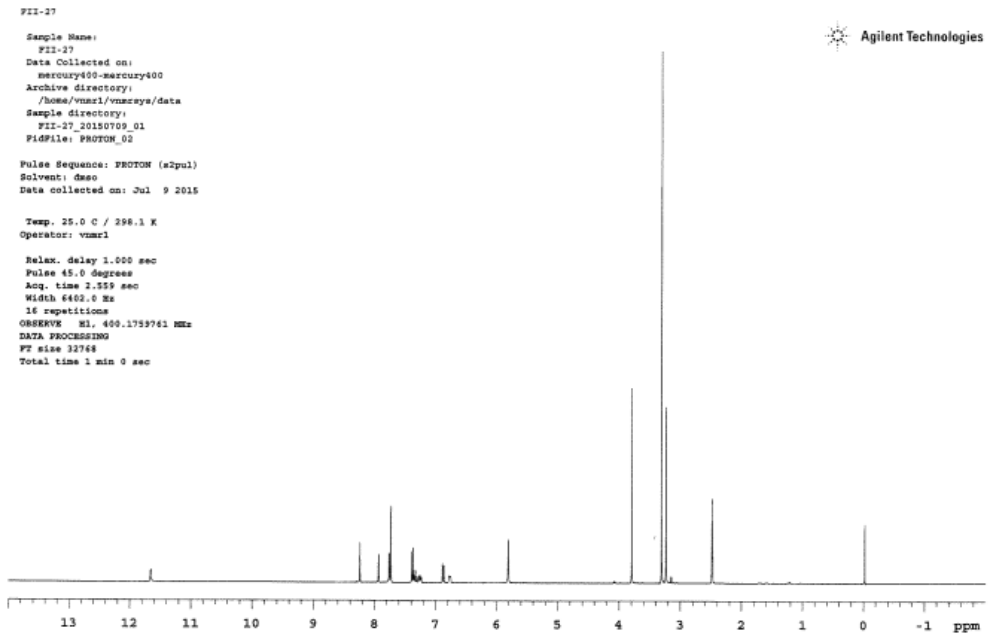
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 3.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79. (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 5.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.87 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.73-7.76 (m, 3H), 7.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 11.65 (brd d, 1H, NH).

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 61.66 | 4.10 | 8.99 | 6.86 |
| Bulunan:    | 61.34 | 3.97 | 9.08 | 6.86 |

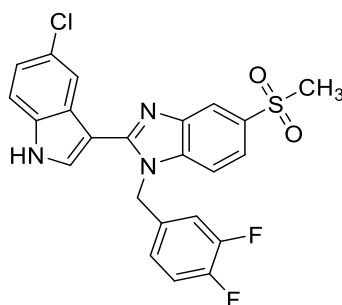


Şekil 3.75. 79 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.76. 79 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.27. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (80)**



295.5 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diflorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.94mmol) ve 169.5 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.94 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 49.4 verimle 221 mg ürün elde edildi.

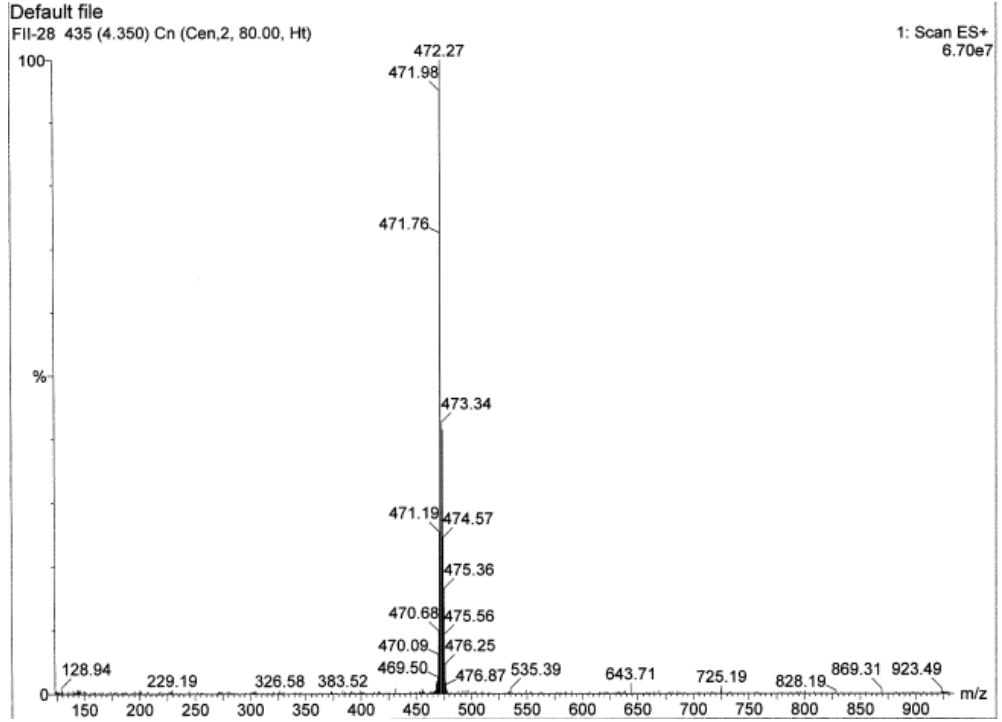
**Erime noktası:** 292 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 472.27 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

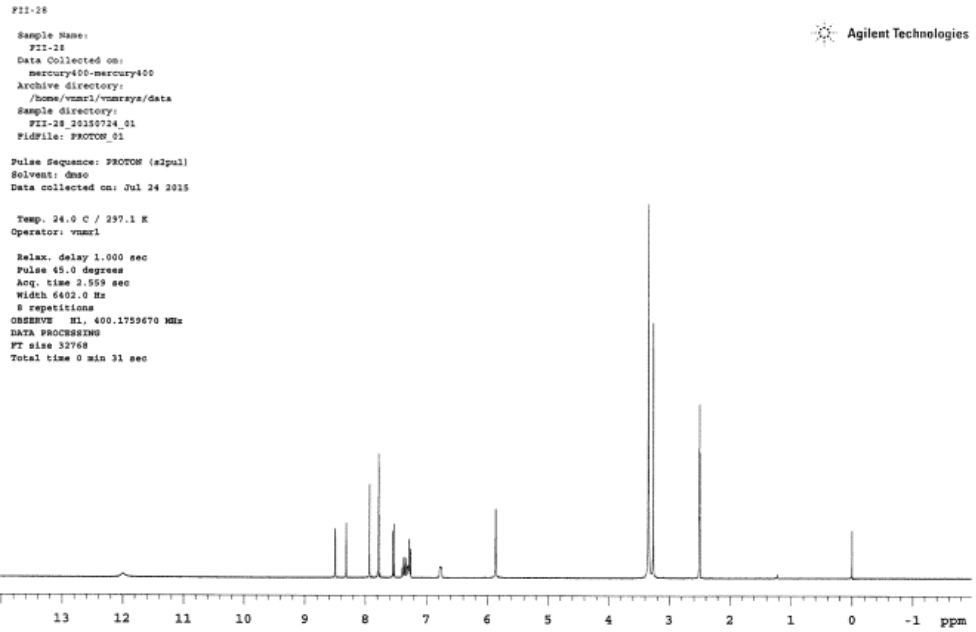
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.75-6.77 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.00 (brd s, 1H, NH)

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 58.54 | 3.42 | 8.90 | 6.79 |
| Bulunan:    | 58.26 | 3.21 | 9.06 | 6.80 |

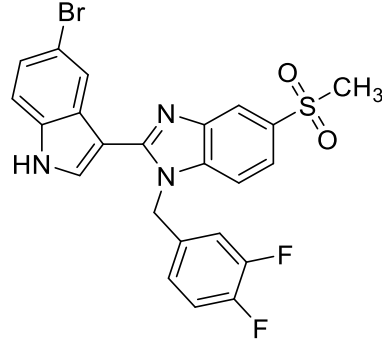


Şekil 3.77. 80 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.78. 80 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.28. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (81)**



229.4 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diflorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.73 mmol) ve 169.5 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.73 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 64.5 verimle 245 mg ürün elde edildi.

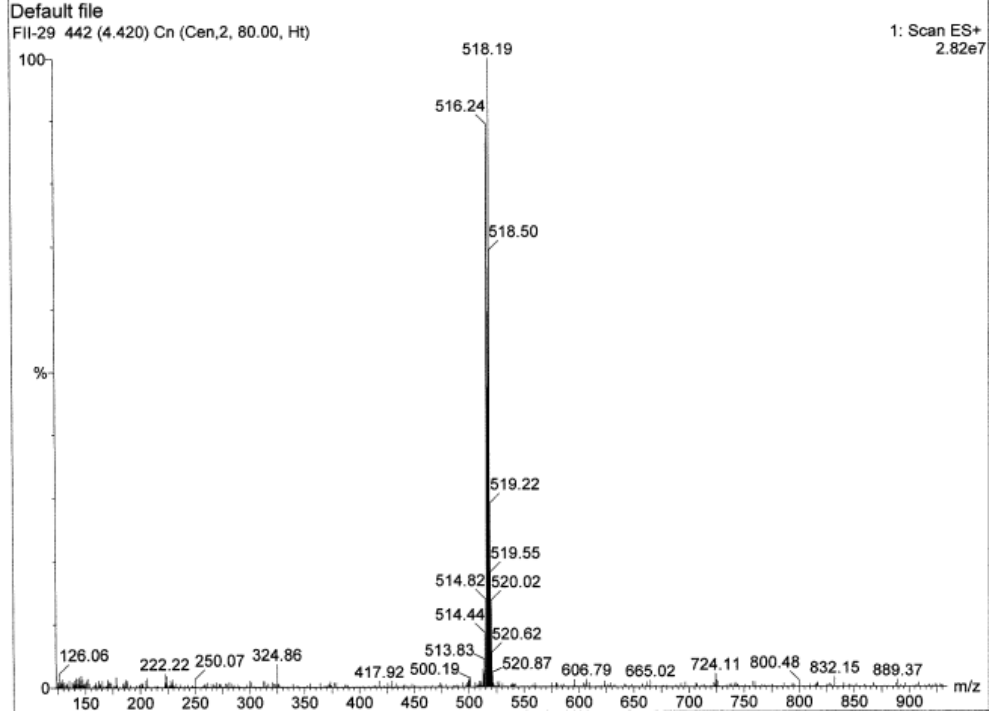
**Erime noktası:** 285 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 518.19 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

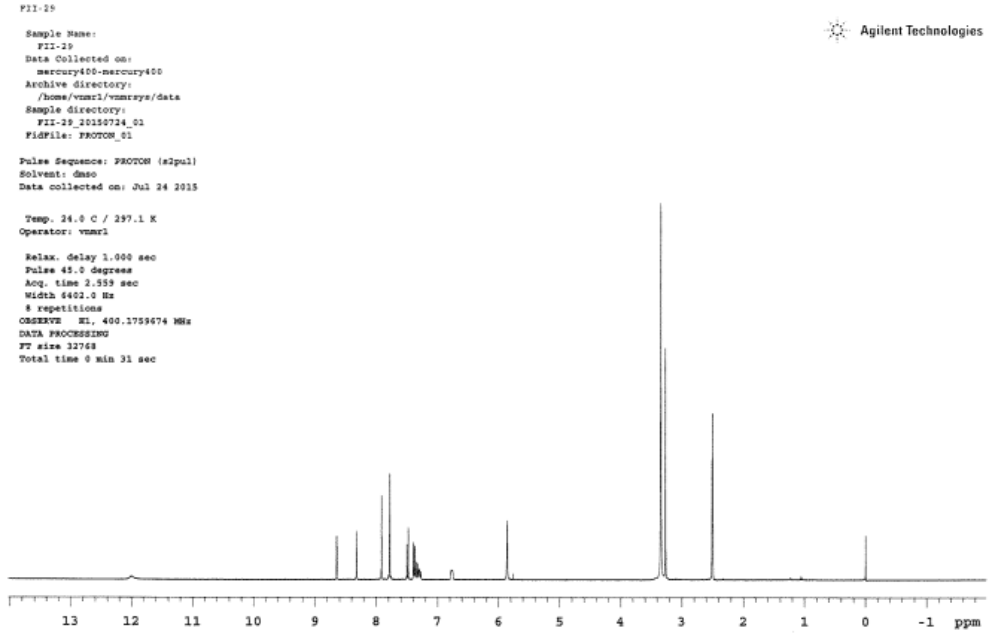
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.75-6.7 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.38 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H) 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 12.00 (brd s, 1H. NH)

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 53.50 | 3.12 | 8.14 | 6.21 |
| Bulunan:    | 53.11 | 2.78 | 8.42 | 6.19 |

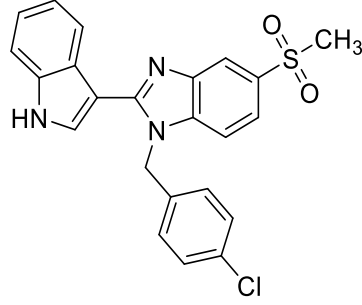


Şekil 3.79. 81 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.80. 81 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.29. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-klorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (82)**



252 mg *N*<sup>1</sup>-(4-klorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.81 mmol) ve 118 mg indol-3-karboksaldehit (0.81 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 14.7 verimle 52 mg ürün elde edildi.

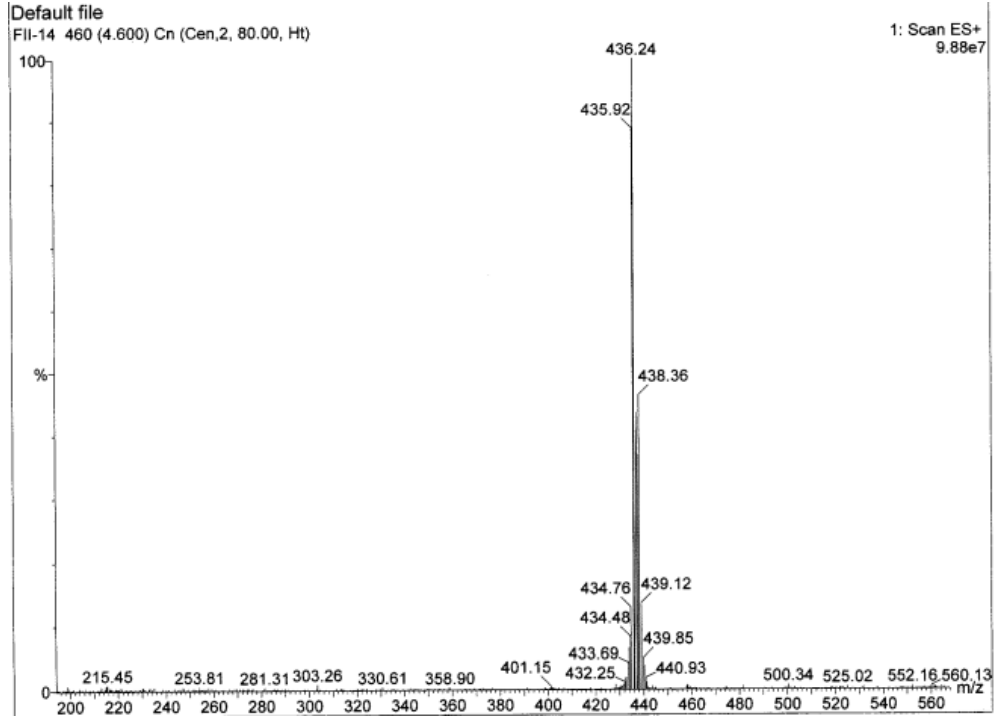
**Erime noktası:** 148 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 436.24 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

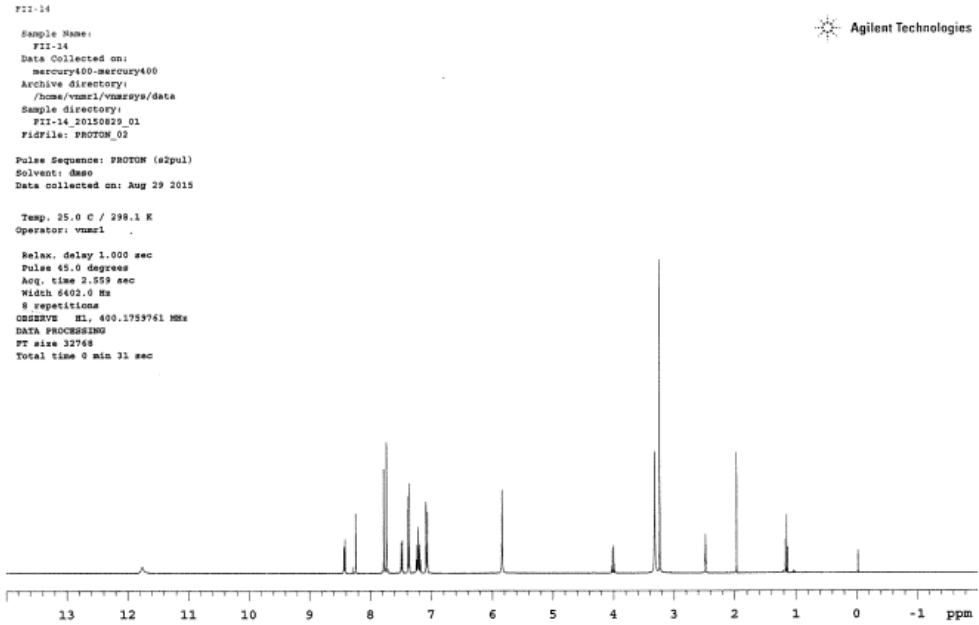
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.48 (dd, *J*=7.2 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.42 (m, 1H), 11.76 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.18, 46.78, 103.83, 110.67, 111.89, 117.74, 120.37, 120.64, 121.51, 122.65, 126.32, 126.84, 127.90, 128.90, 132.07, 134.51, 135.62, 135.99, 138.86, 142.66, 152.52

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.2H<sub>2</sub>O**

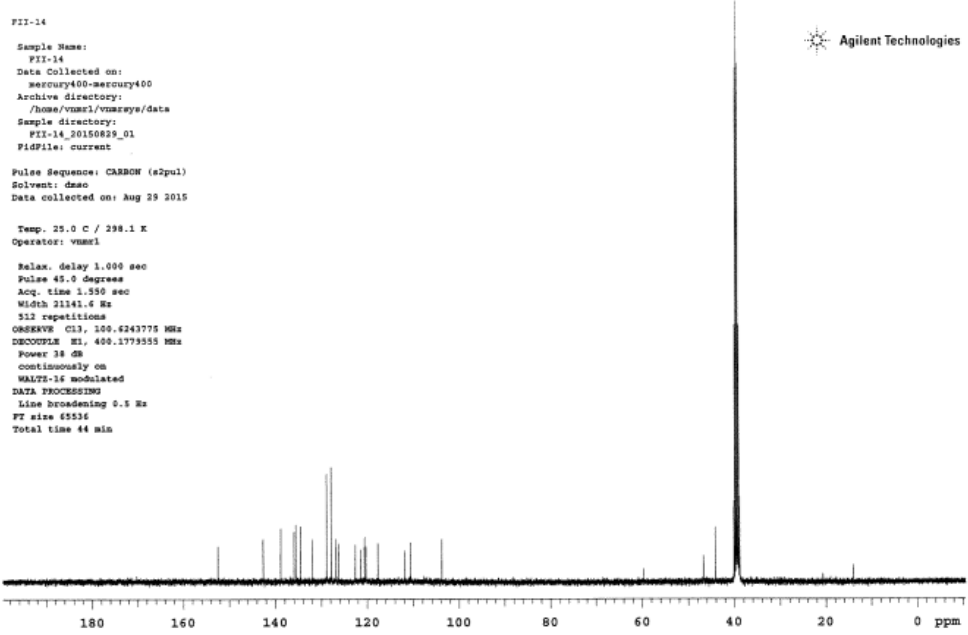
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 62.85 | 4.21 | 9.56 | 7.29 |
| Bulunan:    | 62.62 | 4.51 | 9.27 | 6.95 |



Şekil 3.81. 82 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

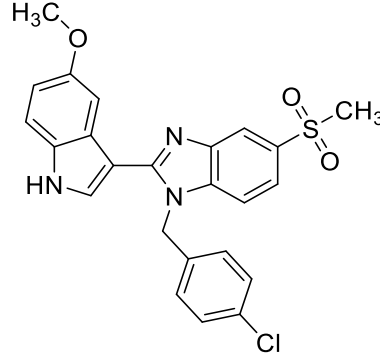


Şekil 3.82. 82 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.83. 82 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.30. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-(4-klorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (83)**



228.3 mg *N*<sup>1</sup>-(4-klorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.73 mmol) ve 129.0 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (0.73 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 18.6 verimle 64 mg ürün elde edildi.

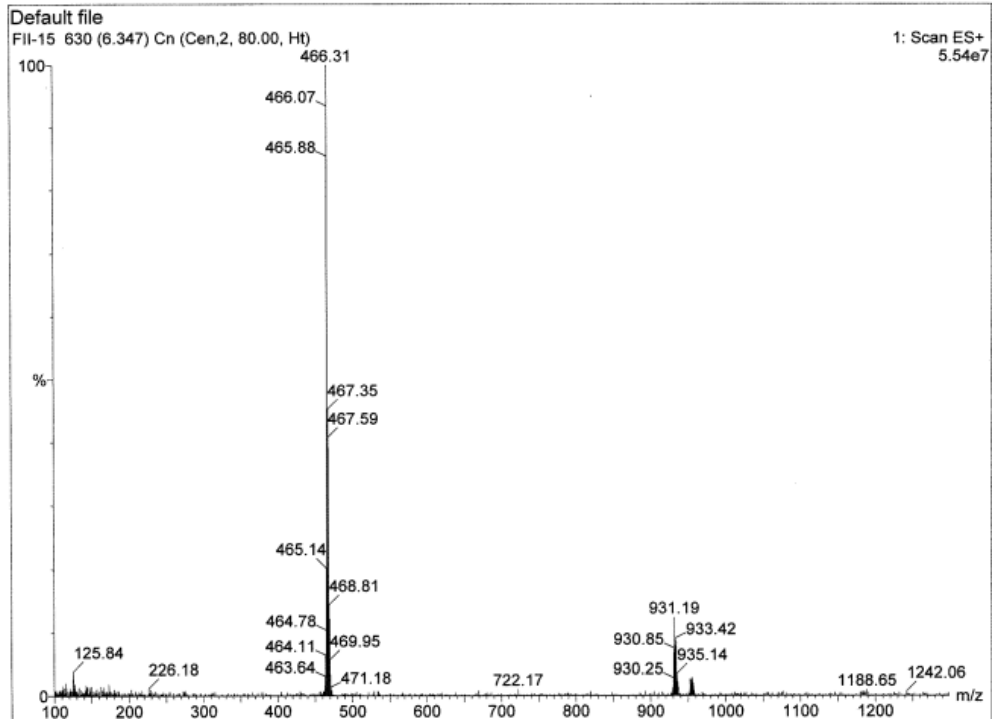
**Erime noktası:** 236 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 466.31 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

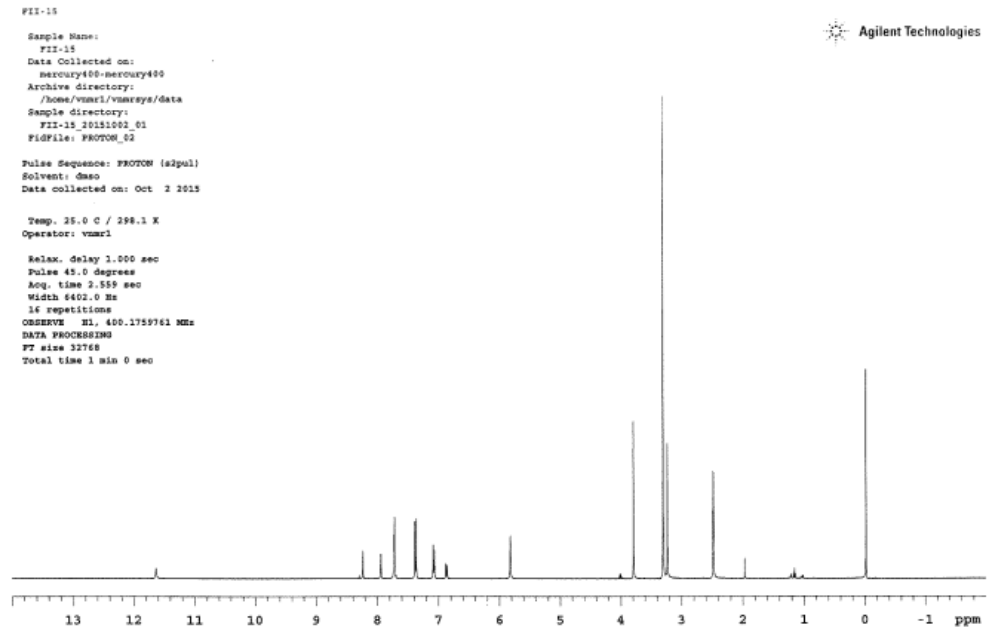
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.4, 2H), 7.37 (d, *J*=8.8 Hz, 3H), 7.71-7.72 (m, 3H), 7.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.64 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.20, 46.79, 55.31, 103.15, 103.59, 110.59, 112.61, 112.81, 117.75, 120.31, 126.96, 127.20, 127.91, 128.90, 131.00, 132.07, 134.45, 135.63, 138.86, 142.66, 152.72, 154.60

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0.1H<sub>2</sub>O**

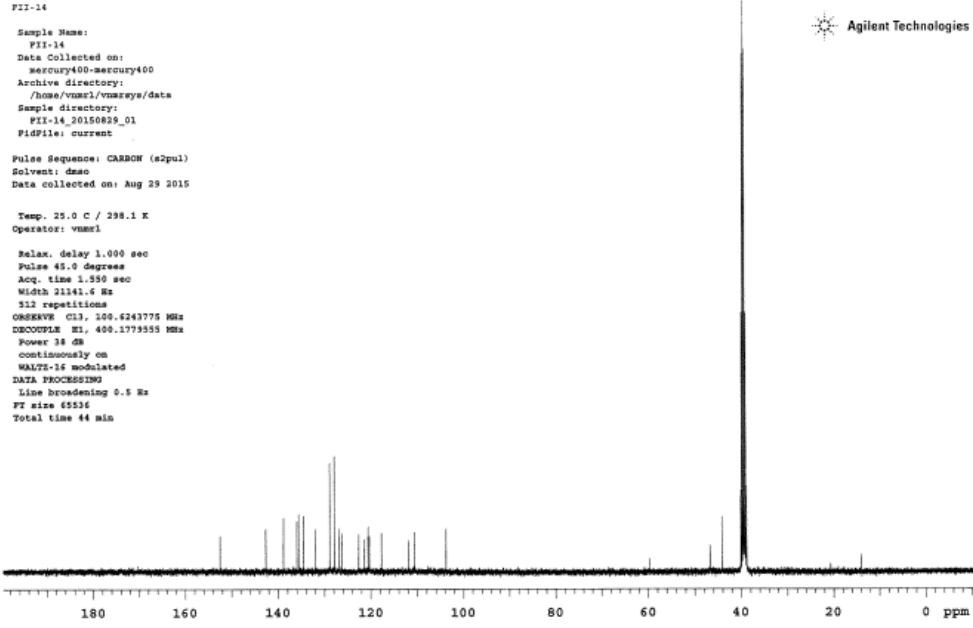
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 61.62 | 4.35 | 8.98 | 6.85 |
| Bulunan:    | 61.34 | 4.64 | 8.89 | 6.62 |



Şekil 3.84. 83 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

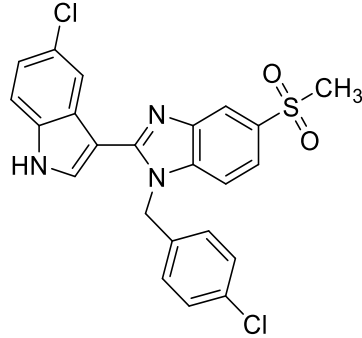


Şekil 3.85. 83 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.85. 83 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.31. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-(4-klorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (84)**



242.8 mg *N*<sup>1</sup>-(4-klorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.78 mmol) ve 140.4 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.78 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 24.4 verimle 90 mg ürün elde edildi.

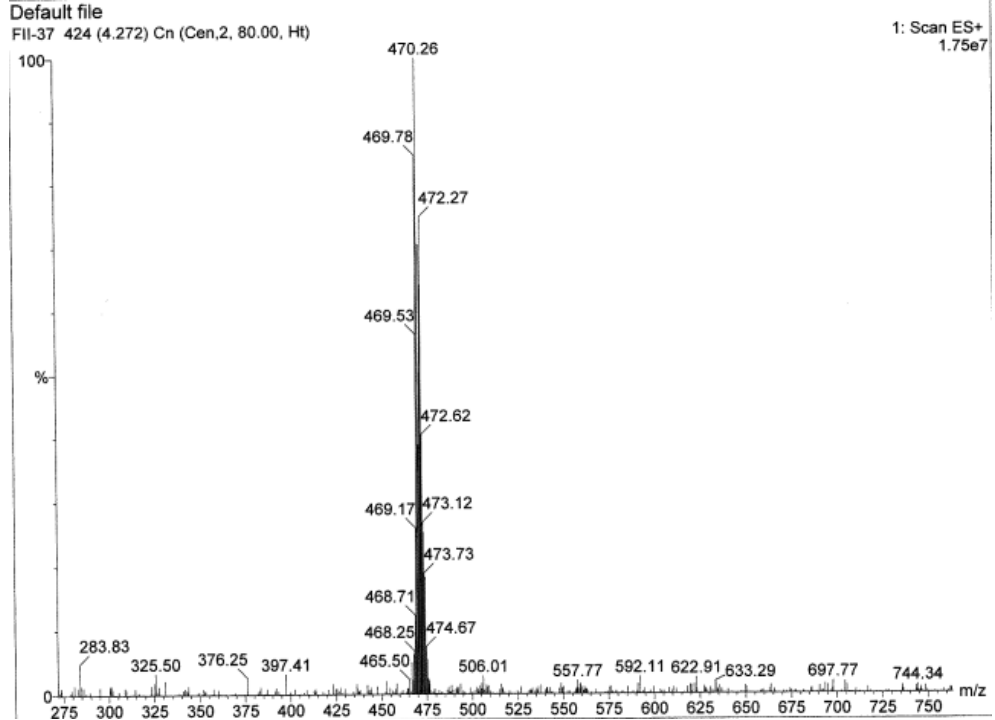
**Erime noktası:** 233 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 470.23 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

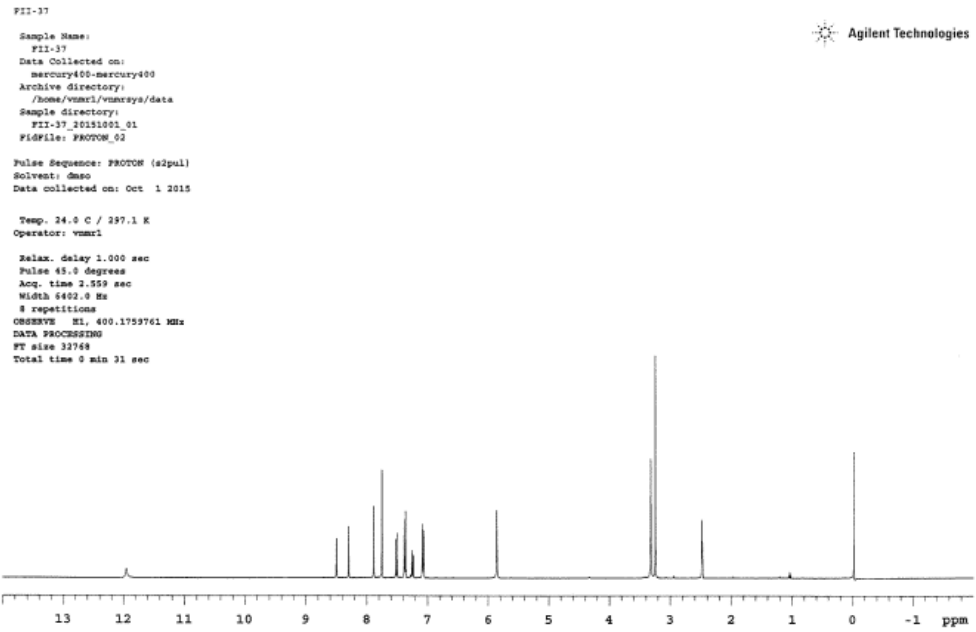
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=6.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=0.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.95 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.04, 46.65, 103.56, 110.62, 113.49, 117.86, 120.39, 120.70, 122.67, 125.33, 127.40, 127.82, 128.24, 128.84, 132.01, 134.42, 134.59, 135.42, 138.77, 142.44, 151.82.

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-1.2H<sub>2</sub>O**

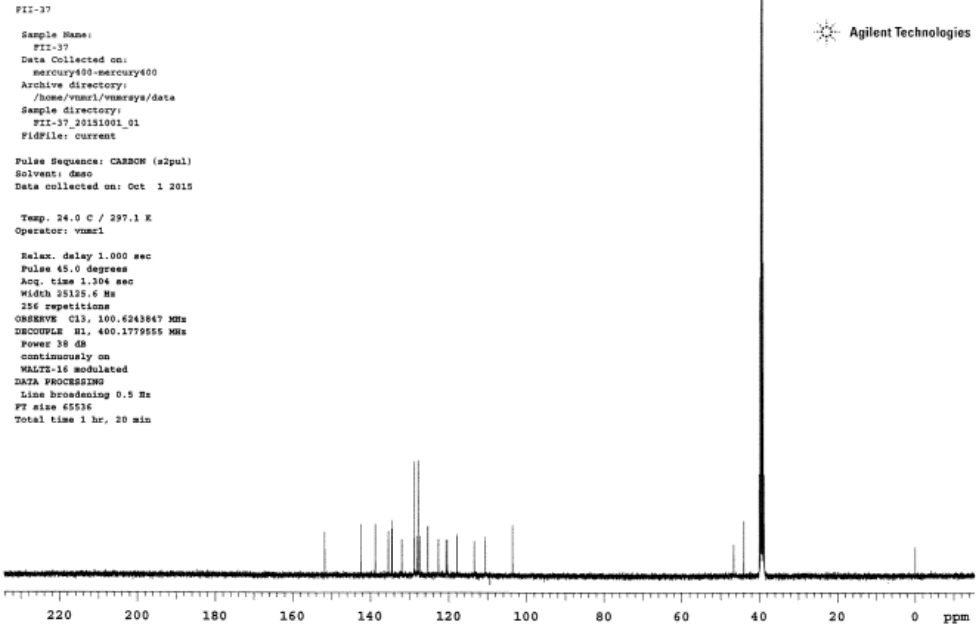
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 56.14 | 3.97 | 8.54 | 6.51 |
| Bulunan:    | 55.82 | 3.30 | 8.89 | 6.54 |



Şekil 3.87. 84 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

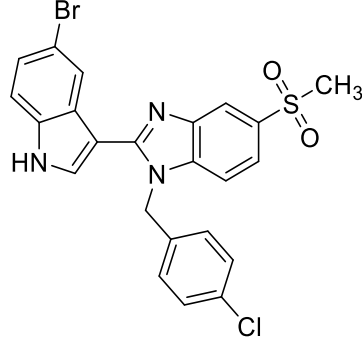


Şekil 3.88. 84 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.89. 84 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.32. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(4-klorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (85)**



217.8 mg *N*<sup>1</sup>-(4-klorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.70 mmol) ve 157.6 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.70 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 14.42 verimle 52 mg ürün elde edildi.

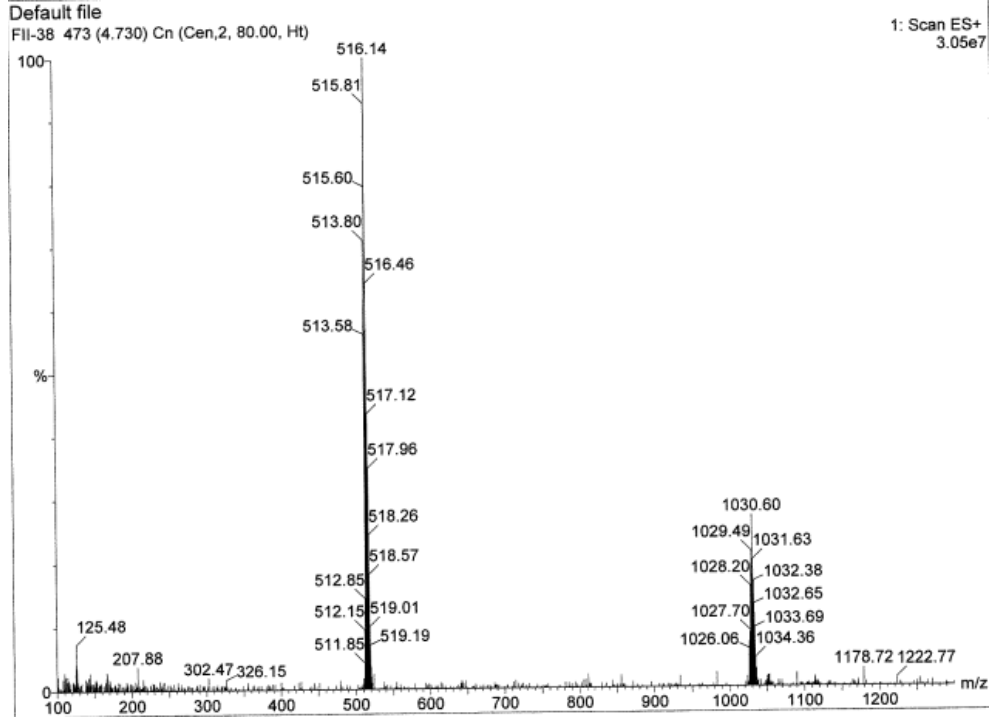
**Erime noktası:** 239 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 516.14 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

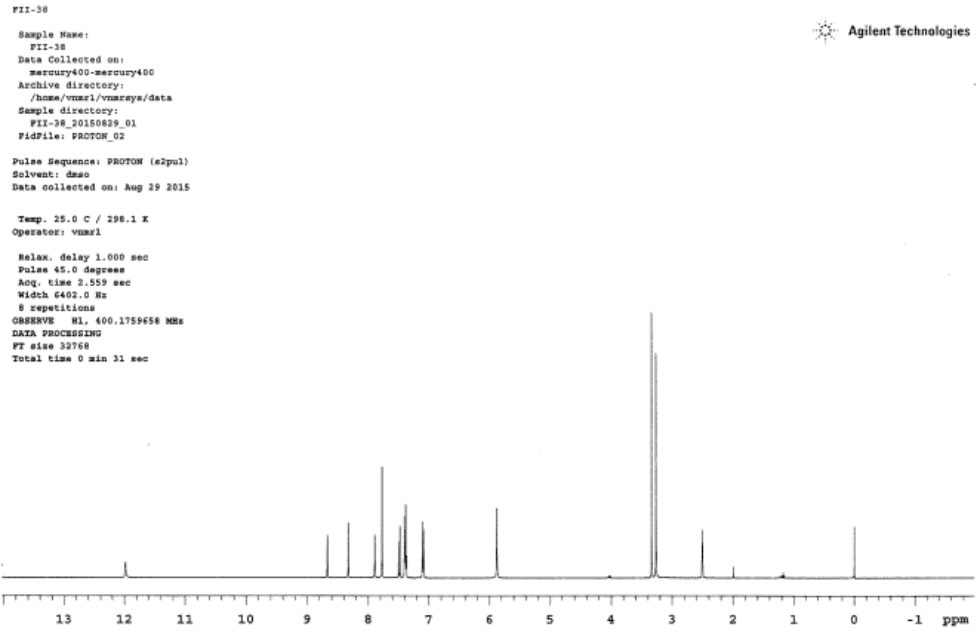
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=0.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.98 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.04, 46.65, 103.45, 110.62, 113.34, 113.92, 117.87, 120.39, 123.71, 125.20, 127.81, 128.02, 128.07, 128.84, 132.02, 134.60, 134.66, 135.41, 138.76, 142.43, 151.78

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-1.3H<sub>2</sub>O**

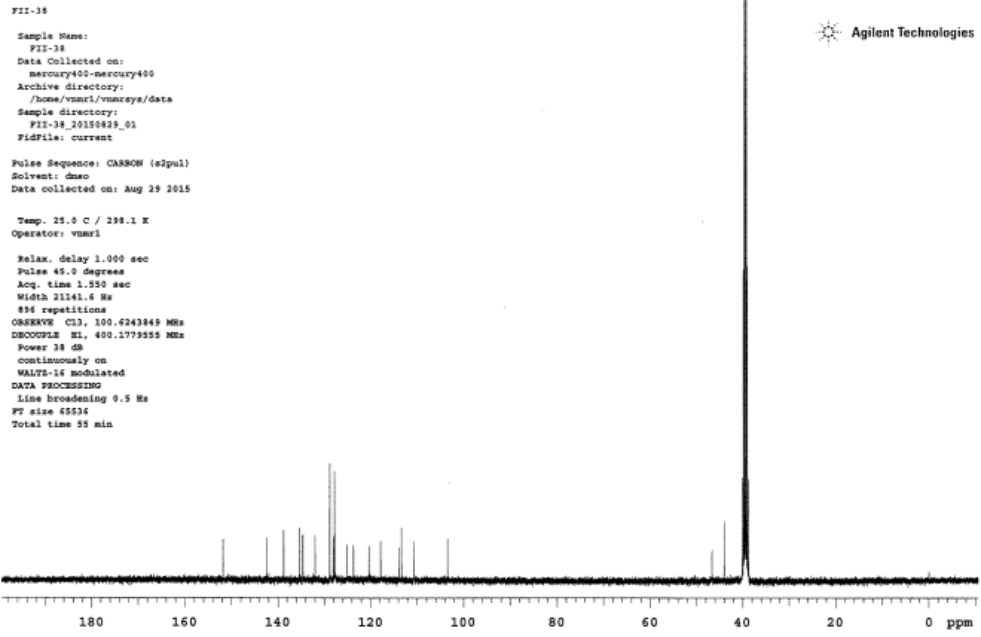
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 51.32 | 3.67 | 7.80 | 5.95 |
| Bulunan:    | 50.98 | 3.18 | 7.90 | 5.85 |



Şekil 3.90. 85 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

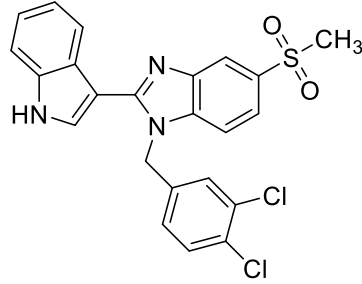


Şekil 3.91. 85 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.92. 85 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.33. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (86)**



286.9 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.83 mmol) ve 120.5 mg indol-3-karboksaldehit (0.83 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 27.1 verimle 106 mg ürün elde edildi.

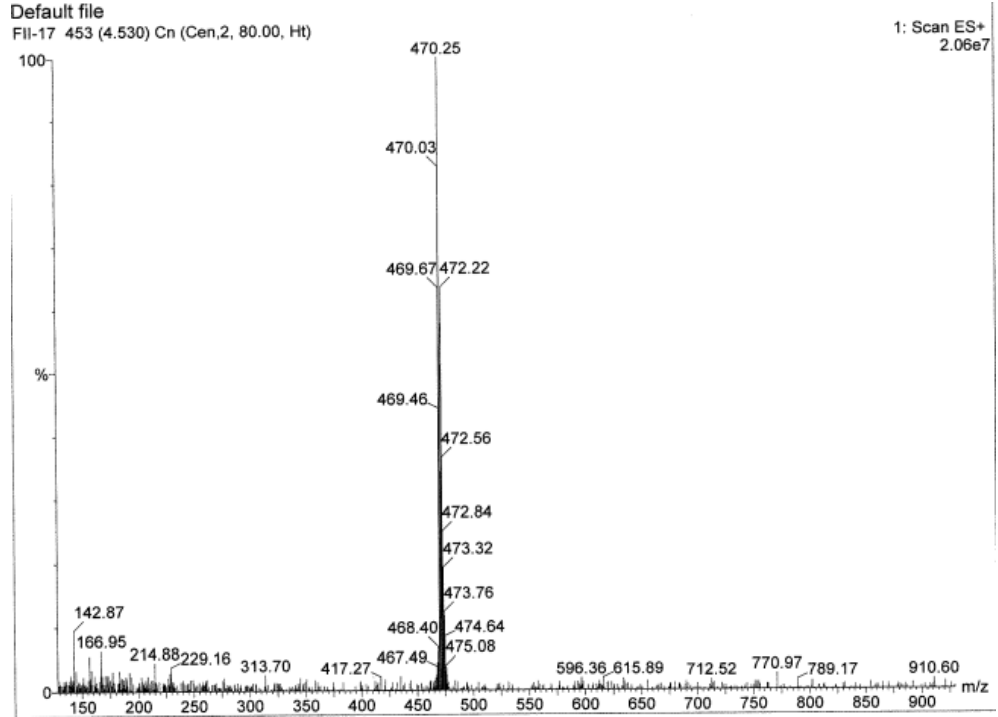
**Erime noktası:** 260 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 470.25 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

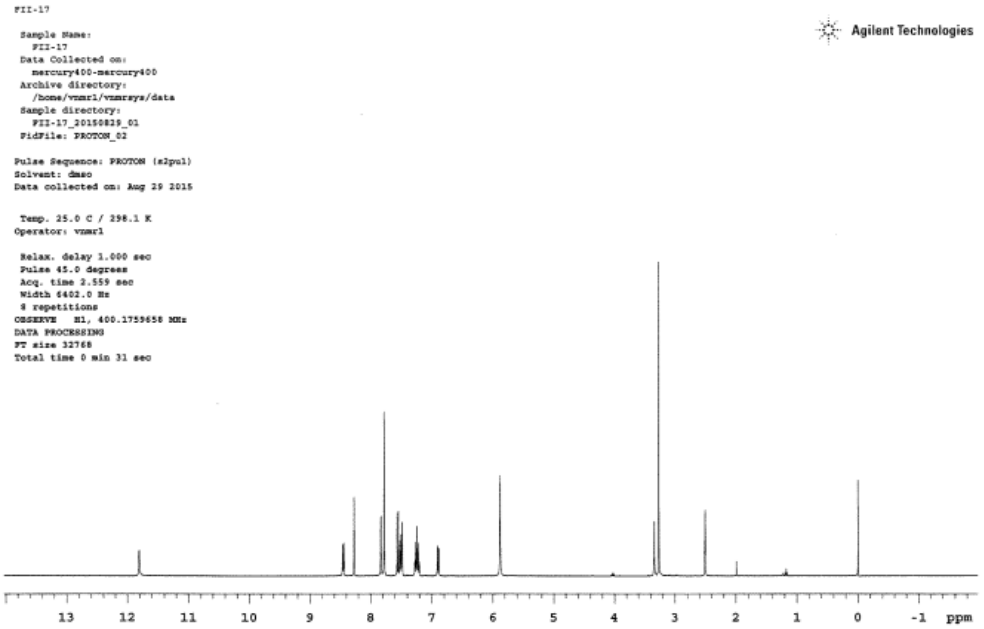
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.90 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.77 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 7.83 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 11.80 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.10, 46.26, 103.62, 110.56, 111.84, 117.72, 120.42, 120.62, 121.42, 122.62, 126.01, 126.24, 126.82, 128.34, 130.06, 131.08, 131.39, 134.58, 135.93, 137.74, 138.70, 142.58, 152.40

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-1.1H<sub>2</sub>O**

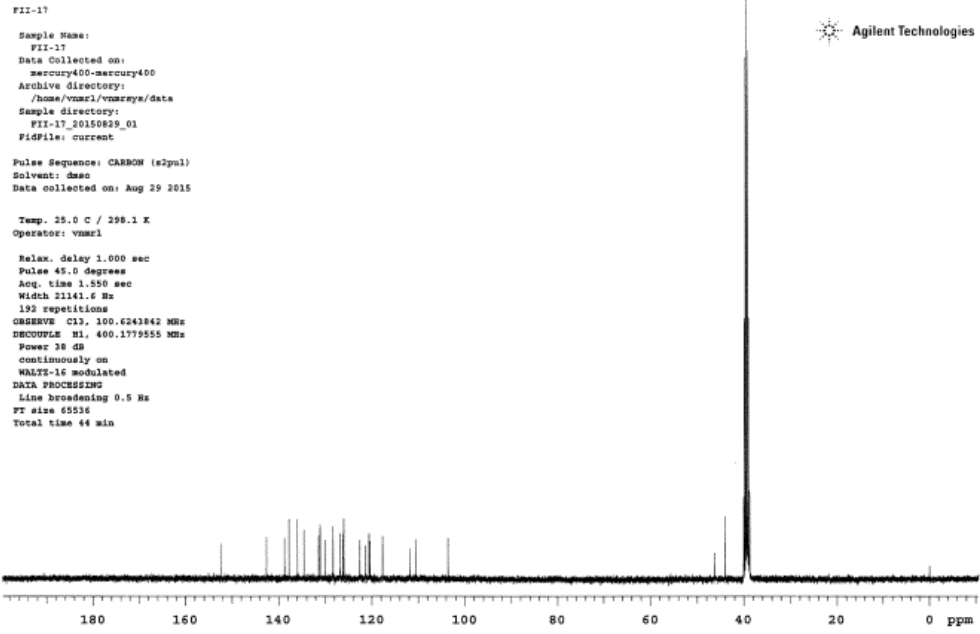
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 56.35 | 3.94 | 8.57 | 6.54 |
| Bulunan:    | 56.01 | 3.69 | 8.58 | 6.43 |



Şekil 3.93. 86 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

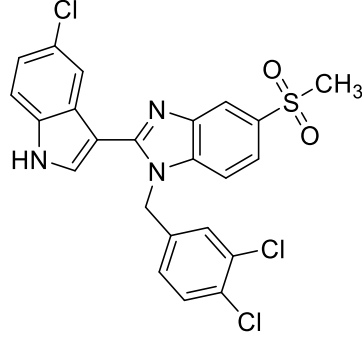


Şekil 3.94. 86 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.95. 86 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.34. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (87)**



251 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.72 mmol) ve 130.2 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.72 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 17 verimle 62 mg ürün elde edildi.

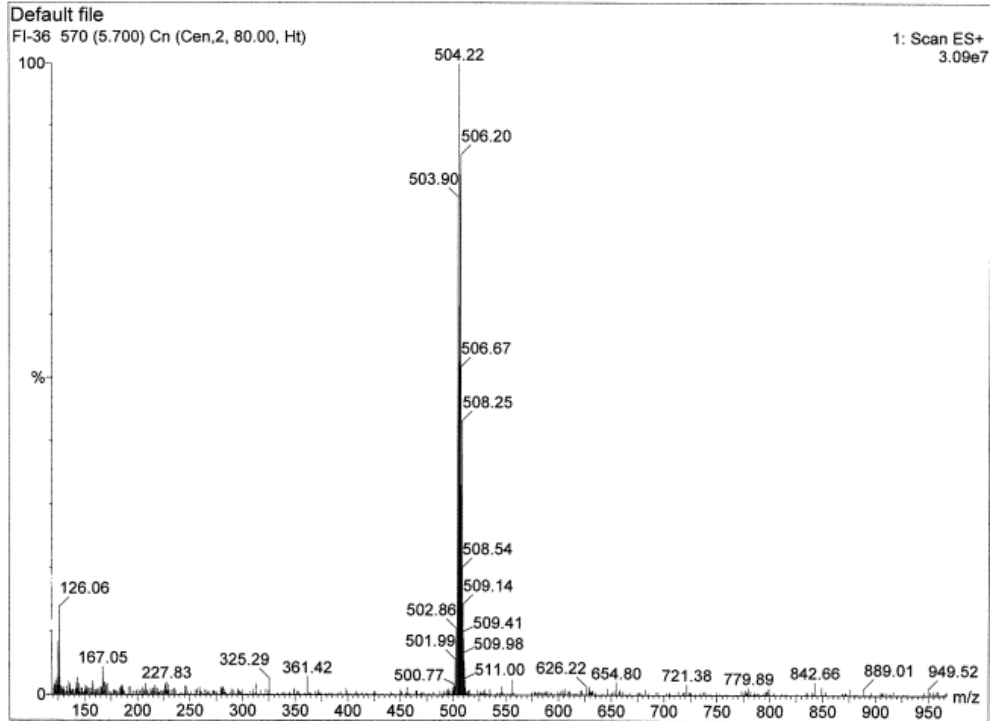
**Erime noktası:** 296 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 504.22 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

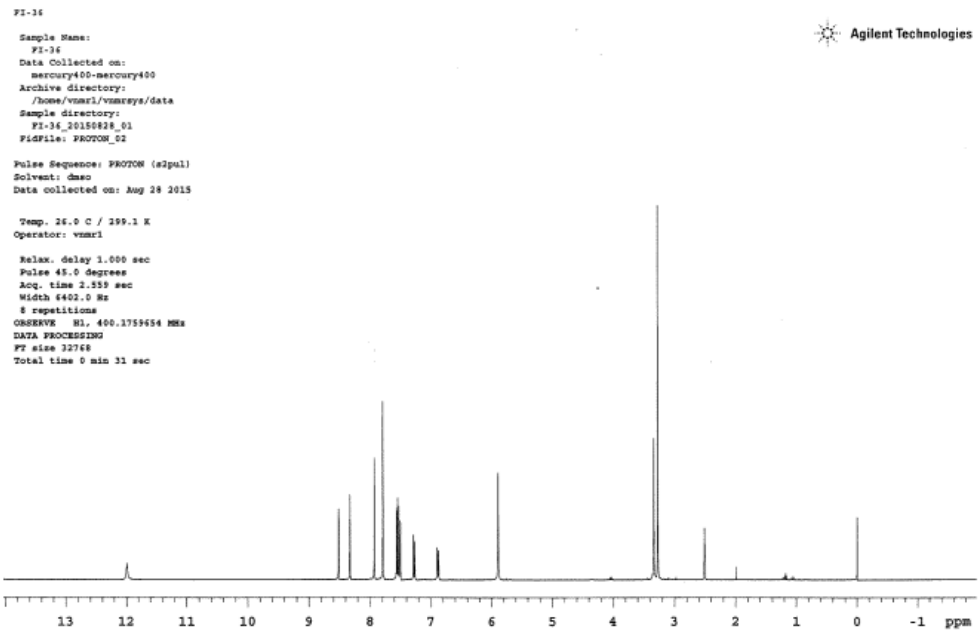
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.88 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.79 (d, *J*=0.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.99 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.09, 46.29, 103.50, 110.64, 113.57, 117.97, 120.57, 120.72, 122.76, 125.43, 126.02, 127.45, 128.34, 128.41, 130.14, 131.15, 131.46, 134.50, 134.78, 137.66, 138.74, 142.50, 151.84.

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·0.6H<sub>2</sub>O**

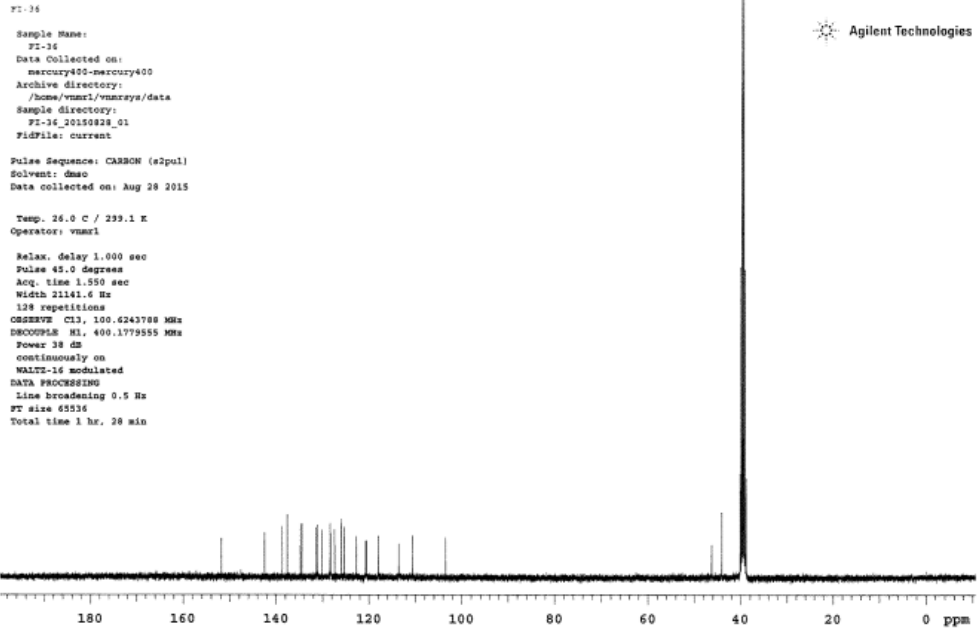
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 53.57 | 3.36 | 8.14 | 6.21 |
| Bulunan:    | 53.26 | 3.16 | 8.20 | 6.13 |



Şekil 3.96. 87 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

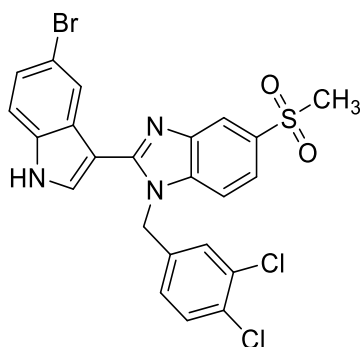


Şekil 3.97. 87 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.98. 87 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.35. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-metilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (88)**



258.9 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.75 mmol) ve 168.7 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.75 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 29 verimle 121 mg ürün elde edildi.

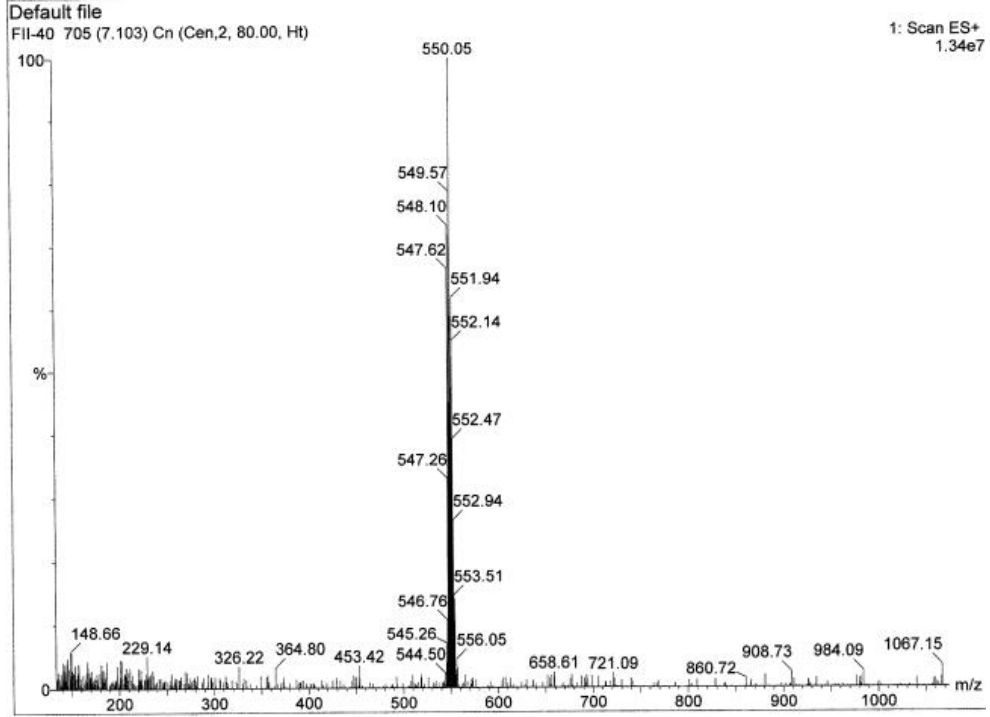
**Erime noktası:** 308.5 °C.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 550.05 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

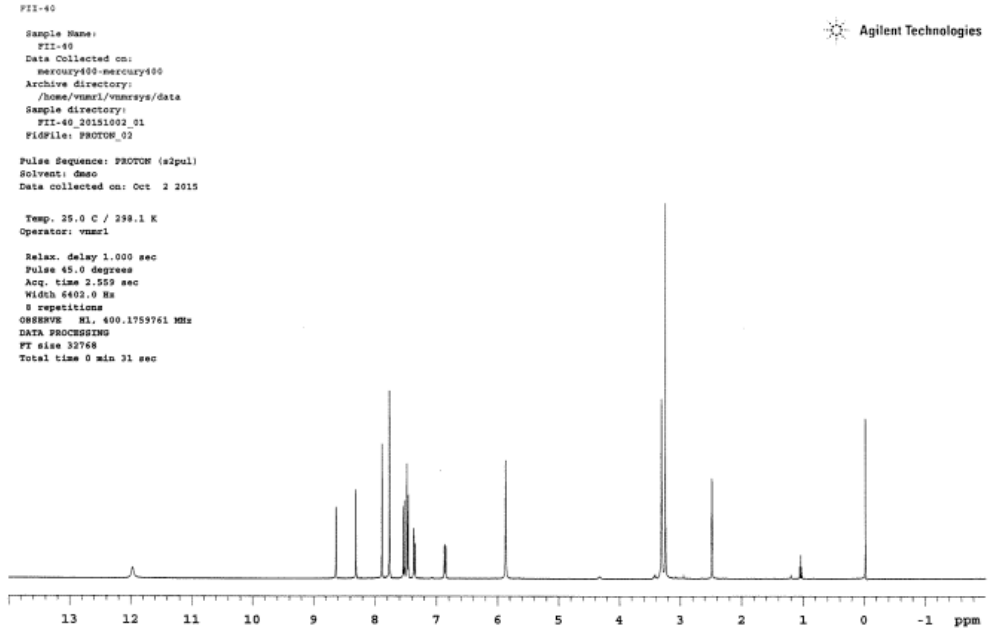
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 3.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.85 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.97 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 44.02, 46.23, 103.32, 110.58, 113.38, 113.95, 117.93, 120.52, 123.68, 125.23, 125.96, 128.01, 128.13, 128.35, 130.08, 131.10, 131.41, 134.69, 134.74, 137.60, 138.68, 142.43, 151.75

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·1.0H<sub>2</sub>O**

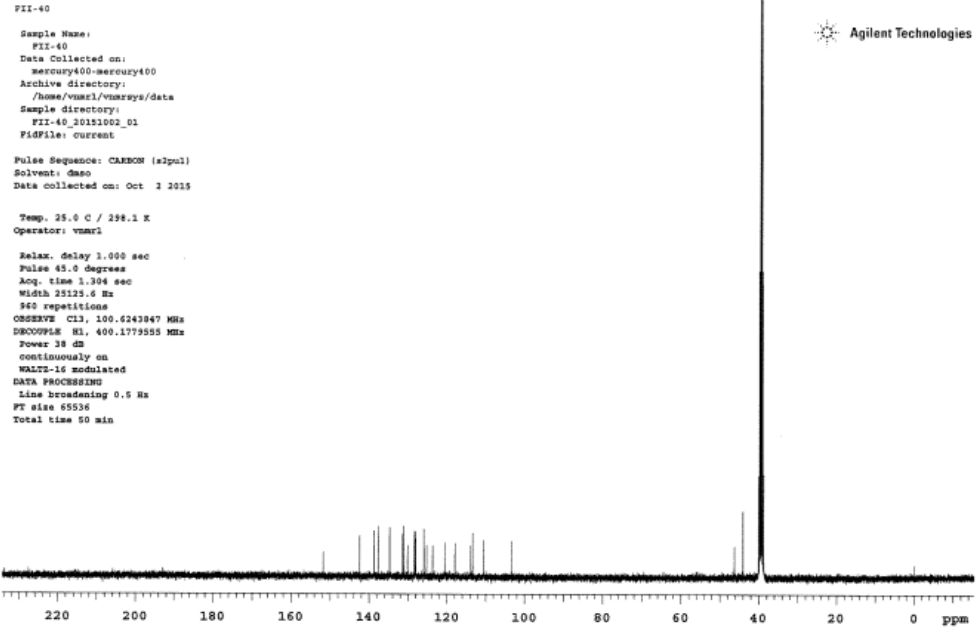
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 48.69 | 3.19 | 7.40 | 5.65 |
| Bulunan:    | 48.35 | 2.97 | 7.48 | 5.59 |



Şekil 3.99. 88 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

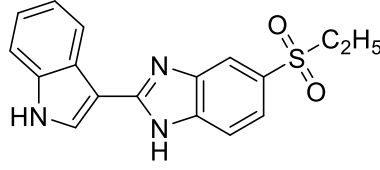


Şekil 3.100. 88 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.101. 88 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.36. 2-(1*H*-indol-3-il)-5-(etilsülfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (89)



270 mg 4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (1.35 mmol) ve 195 mg indol-3-karboksaldehit (1.35 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün etilasetat/hekzan (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 13.2 verimle 58 mg ürün elde edildi.

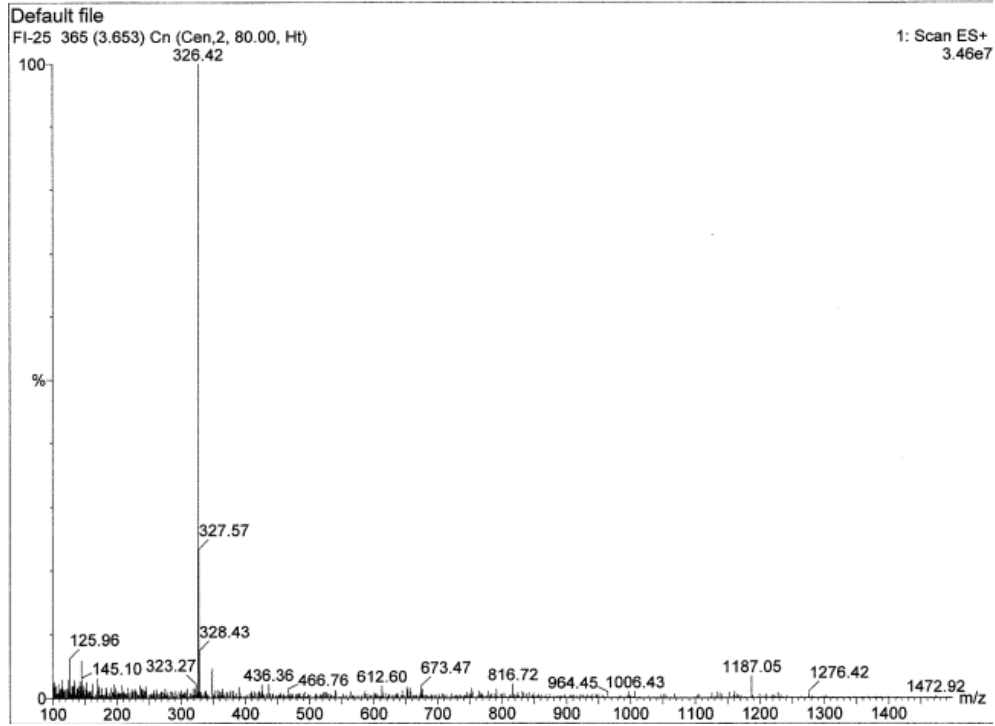
**Erime noktası:** 157 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 326.42 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

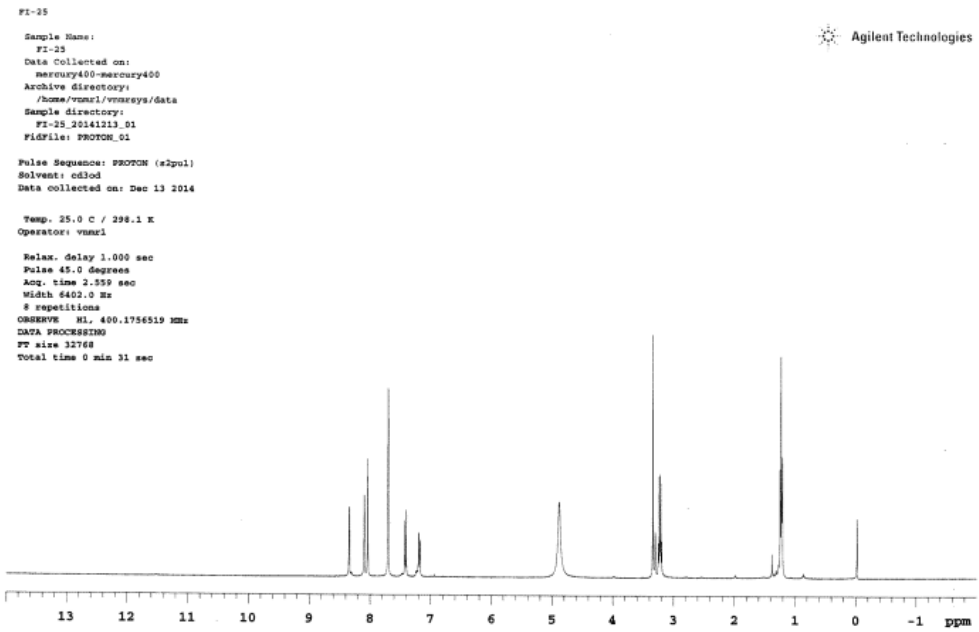
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cd<sub>3</sub>Od): δ ppm 1.22 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.22 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.18 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.34 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 11.91 (s, 1H), 12.99 (d, *J*=1.6 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.02, 52.02, 106.93, 113.20, 114.42, 121.25, 123.03, 124.36, 125.67, 127.47, 128.20, 129.74, 132.78, 132.90, 136.59, 136.96, 154.36

**Elementel Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.9H<sub>2</sub>O**

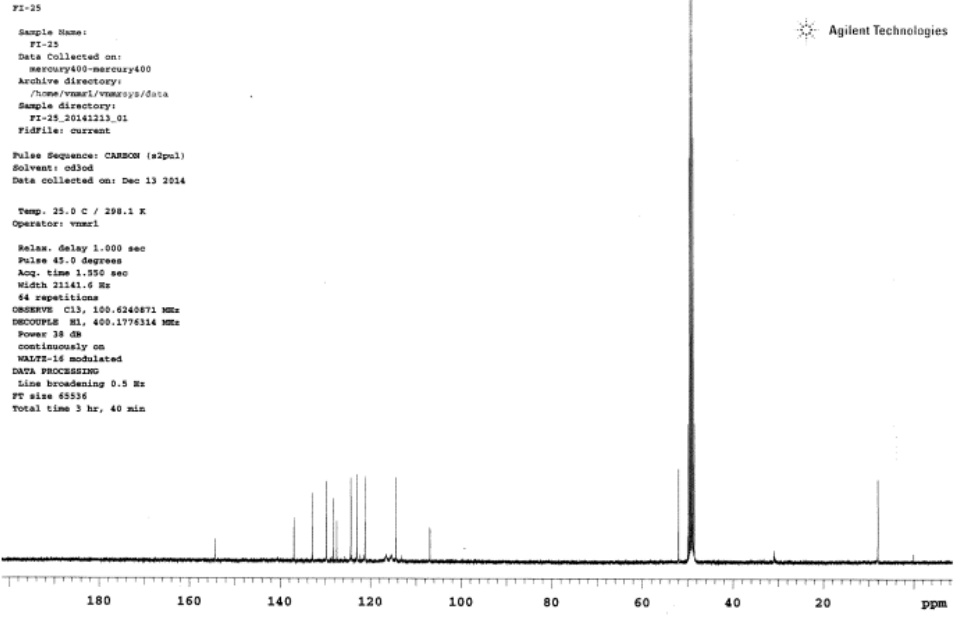
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 59.77 | 4.95 | 12.30 | 9.38 |
| Bulunan:    | 59.42 | 5.23 | 11.91 | 9.10 |



Şekil 3.102. 89 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

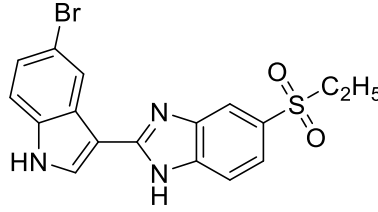


Şekil 3.103. 89 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.104. 89 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.37. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-5-(etilsülfonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (90)



175 mg 4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (0.87 mmol) ve 195 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.87 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (1:1) karışımıyla kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. %36.4 verimle 128 mg ürün elde edildi.

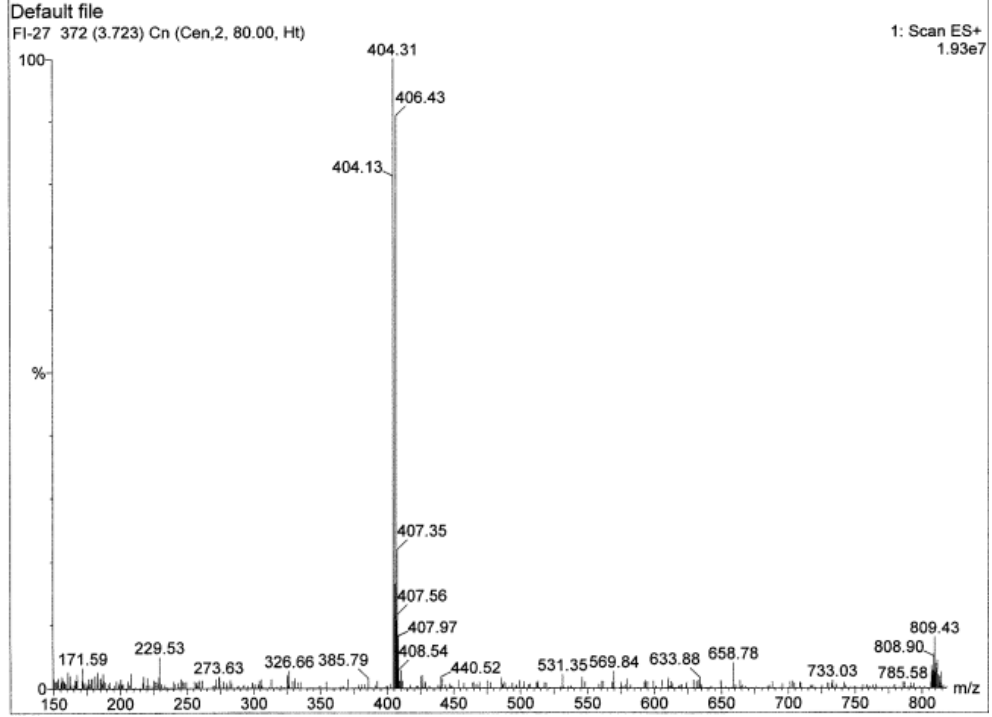
**Erime noktası:** 192 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 404.31 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

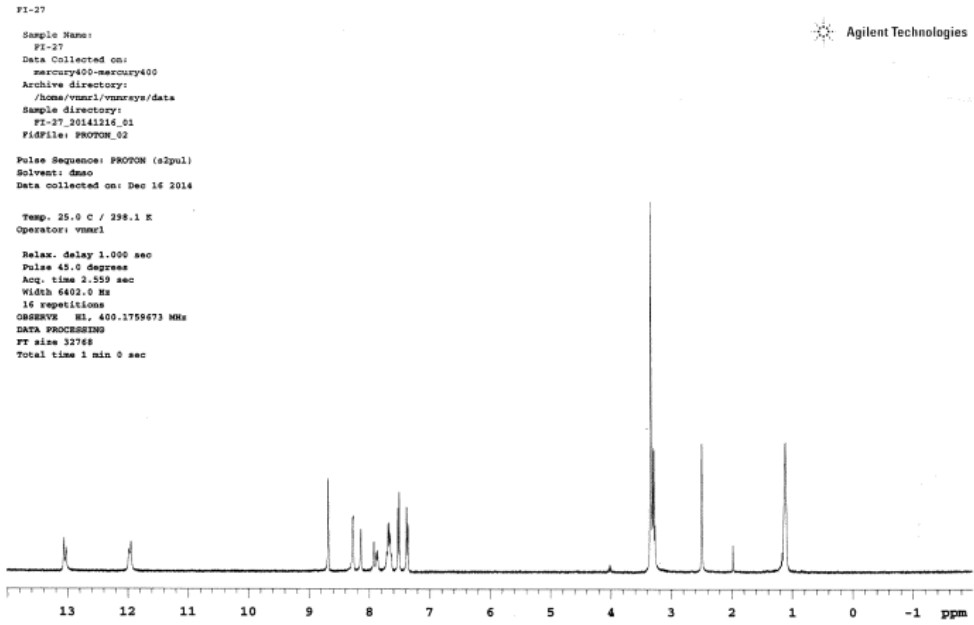
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.11 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.29 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 11.97 (brd d, 1H, NH), 13.04 (brd d, 1H, NH).

**Elementel Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-1.0H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 48.35 | 3.81 | 9.95 | 7.59 |
| Bulunan:    | 48.16 | 3.86 | 9.68 | 7.45 |

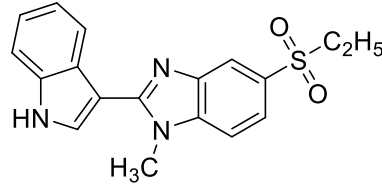


Şekil 3.105. 90 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.106. 90 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

### 3.6.38. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (91)



211 mg *N*<sup>1</sup>-metil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (0.99 mmol) ve 143 mg indol-3-karboksaldehit (0.99 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün etilasetat/hekzan (1:1) solvan sistemi ile kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. %28.3 verimle 95 mg ürün elde edildi.

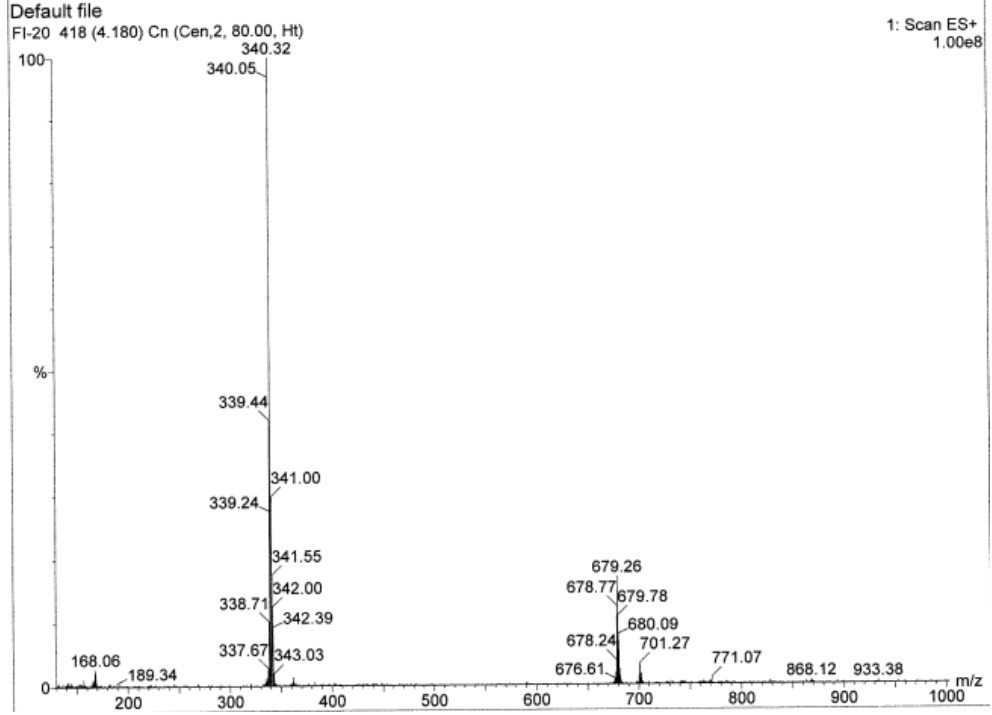
**Erime noktası:** 272-274 °C.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 340.32 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

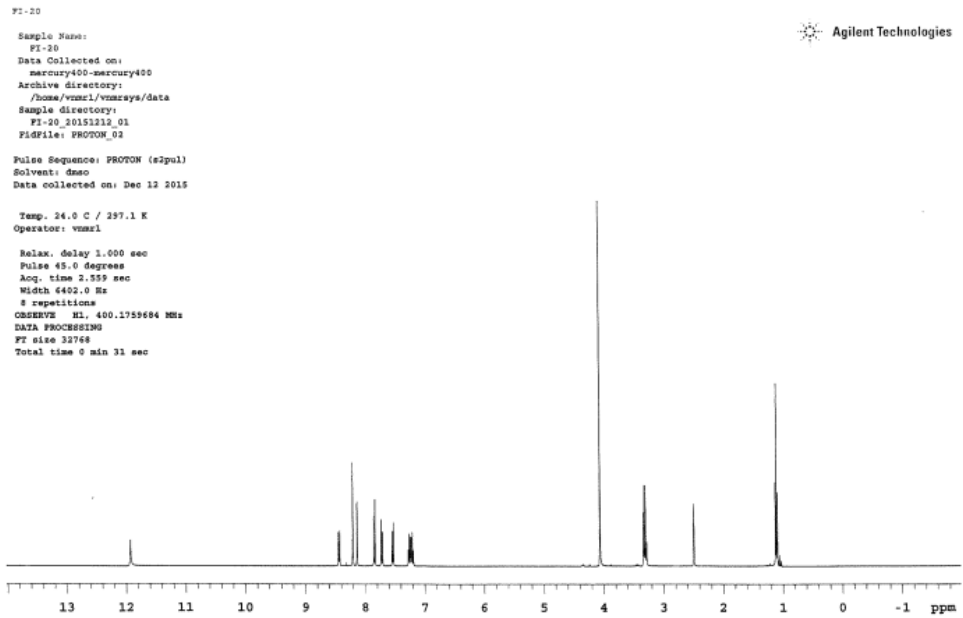
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.19-7.28 (m, 2H, CH-5',6'), 7.54 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 11.93 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.43, 32.01, 49.76, 104.33, 110.39, 111.84, 118.21, 120.51, 120.61, 121.53, 122.54, 126.29, 127.77, 131.25, 136.08, 139.35, 142.54, 152.89

**Elementel Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.3H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 62.69 | 5.14 | 12.18 | 9.29 |
| Bulunan:    | 62.57 | 5.06 | 12.21 | 9.08 |



Şekil 3.107. 91 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.108. 91 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

FI-20

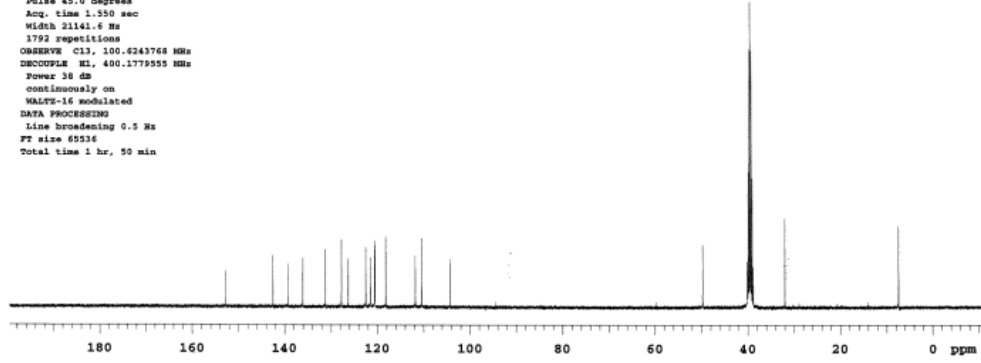
Sample Name:  
FI-20  
Data collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vmr1/vmrays/data  
Sample directory:  
FI-20\_20141203\_01  
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)  
Solvent: dms  
Data collected on: Dec 3 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vmr1

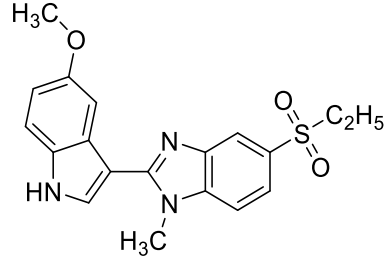
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
1792 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243768 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1779355 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 1 hr, 50 min

Agilent Technologies



Şekil 3.109. 91 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.39. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-metil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (92)**



196.7 mg *N*<sup>1</sup>-metil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (0.92 mmol) ve 161 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (0.92 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün etilasetat/hekzan (1:1) solvan sistemi ile kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. % 36,8 verimle 125 mg ürün elde edildi.

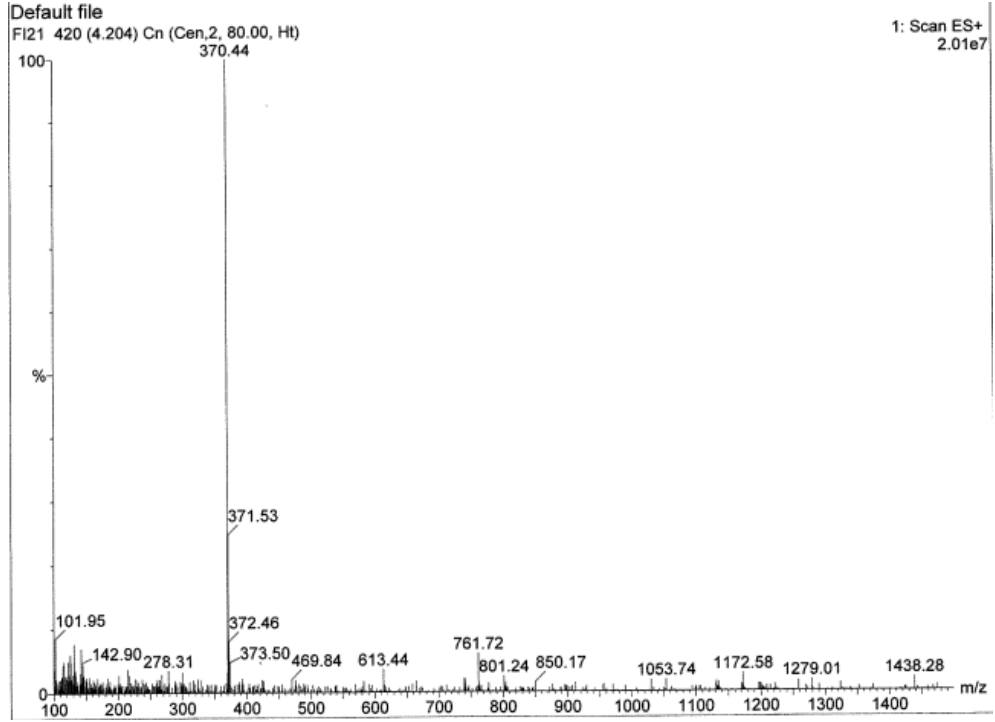
**Erime noktası:** 198 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 370.44 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

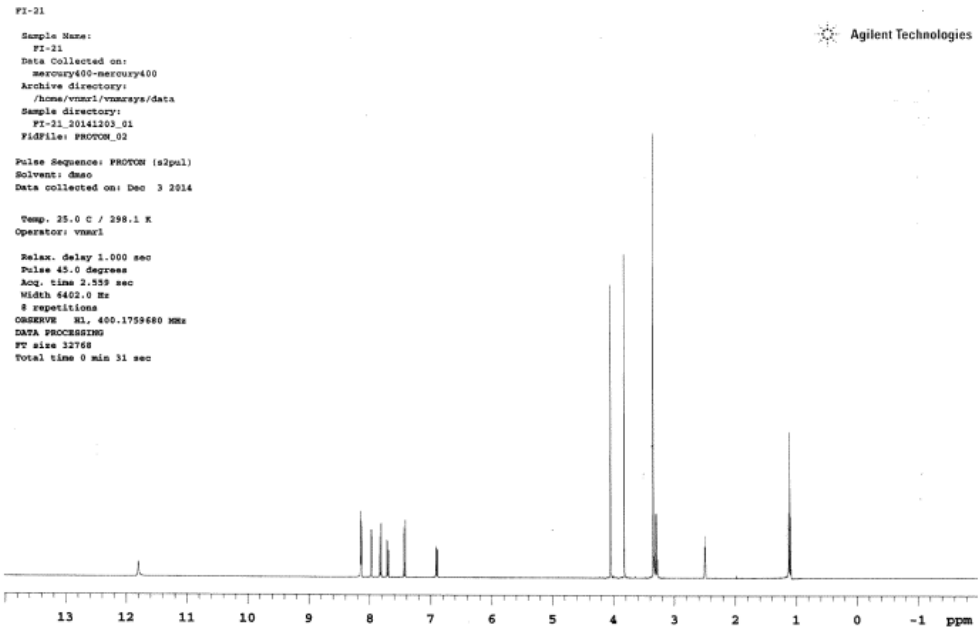
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.90 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 11.80 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.44, 32.03, 49.77, 55.38, 103.24, 104.10, 110.30, 112.55, 112.69, 118.21, 120.55, 126.93, 128.08, 131.13, 131.19, 139.33, 142.53, 153.07, 154.53

**Elementel Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 61.77 | 5.18 | 11.37 | 8.68 |
| Bulunan:    | 61.21 | 5.43 | 11.52 | 8.63 |



Şekil 3.110. 92 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.111. 92 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

FI-21

Sample Name:

FI-21

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:

FI-21\_20141203\_01

FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (a2pul)

Solvent: dmsc

Data collected on: Dec 3 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.550 sec

Width 21141.6 Hz

832 repetitions

OBSERVE C13, 100.6243762 MHz

DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz

Power 38 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

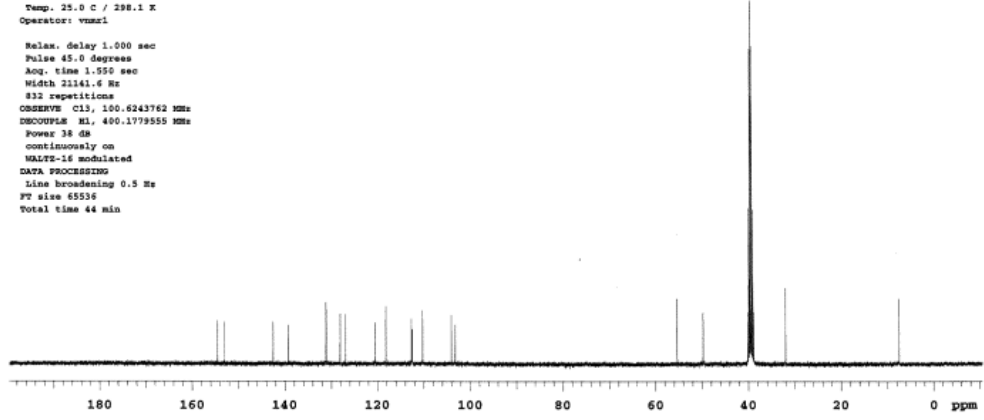
DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

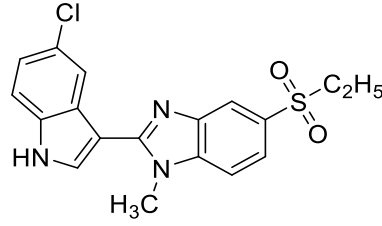
Total time 44 min

Agilent Technologies



Şekil 3.112. 92 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.40. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-metil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (93)



246.7 mg *N*<sup>1</sup>-metil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (1.15 mmol) ve 206 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (1.15 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün hekzan/etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 22.8 verimle 98 mg ürün elde edildi.

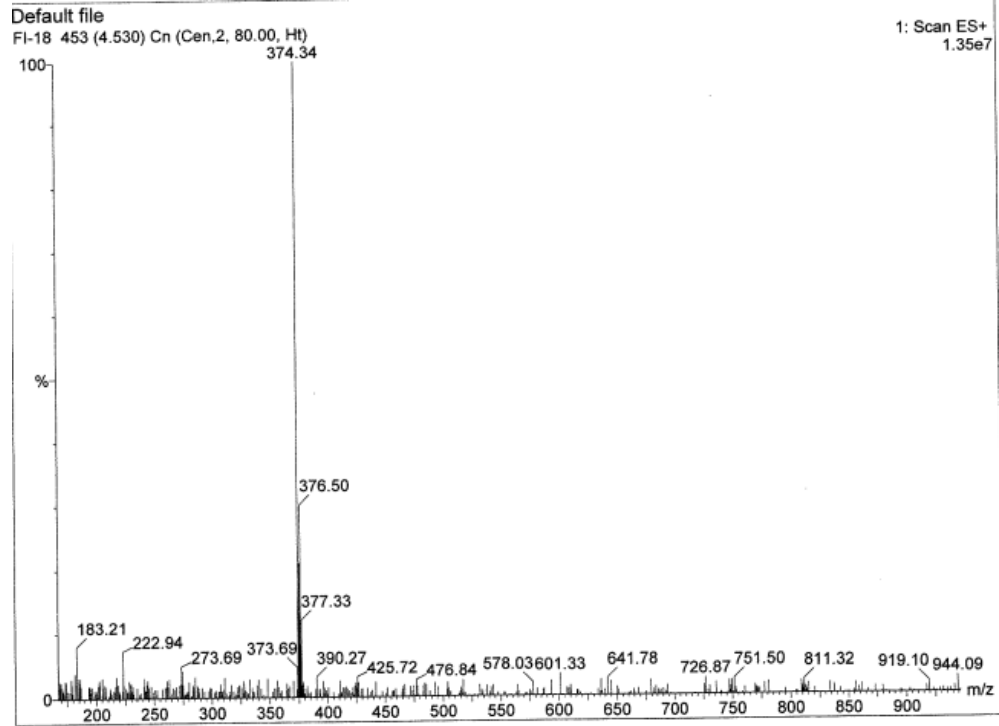
**Erime noktası:** 264 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 374.34 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

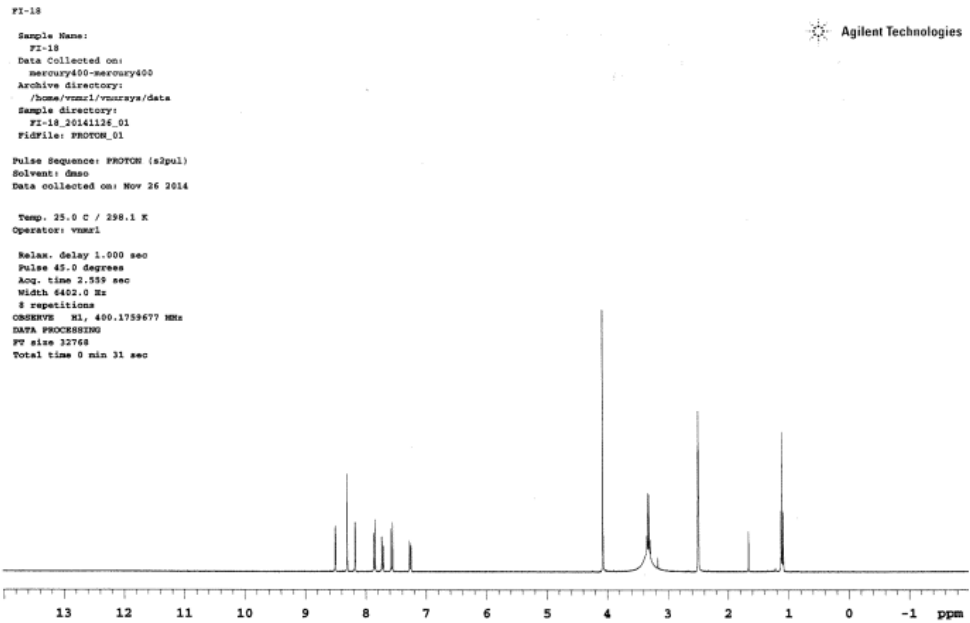
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.26 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.44, 32.02, 49.70, 104.08, 110.42, 113.58, 118.33, 120.69, 120.71, 122.53, 125.20, 127.47, 129.35, 131.37, 134.74, 139.27, 142.41, 152.34

**Elementel Analiz:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.5H<sub>2</sub>O

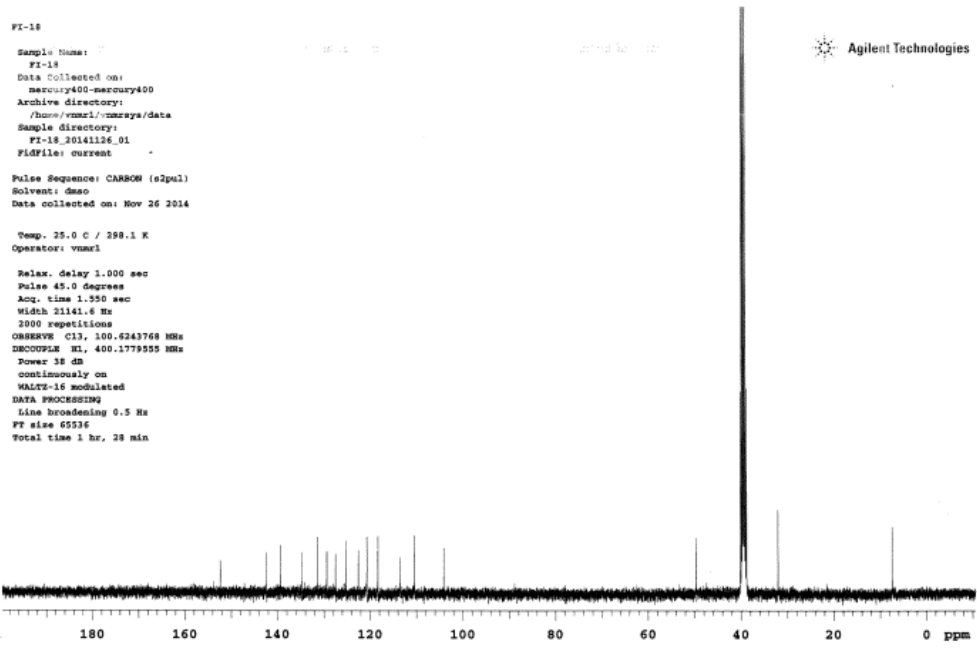
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 56.46 | 4.47 | 10.97 | 8.37 |
| Bulunan:    | 56.31 | 4.37 | 10.62 | 8.20 |



Şekil 3.113. 93 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

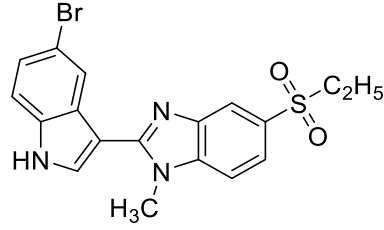


Şekil 3.114. 93 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.115. 93 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.41. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-metil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (94)**



228 mg *N*<sup>1</sup>-metil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (1.65 mmol) ve 237.5 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (1.65 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün etilasetat/hekzan (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 7.53 verimle 52 mg ürün elde edildi.

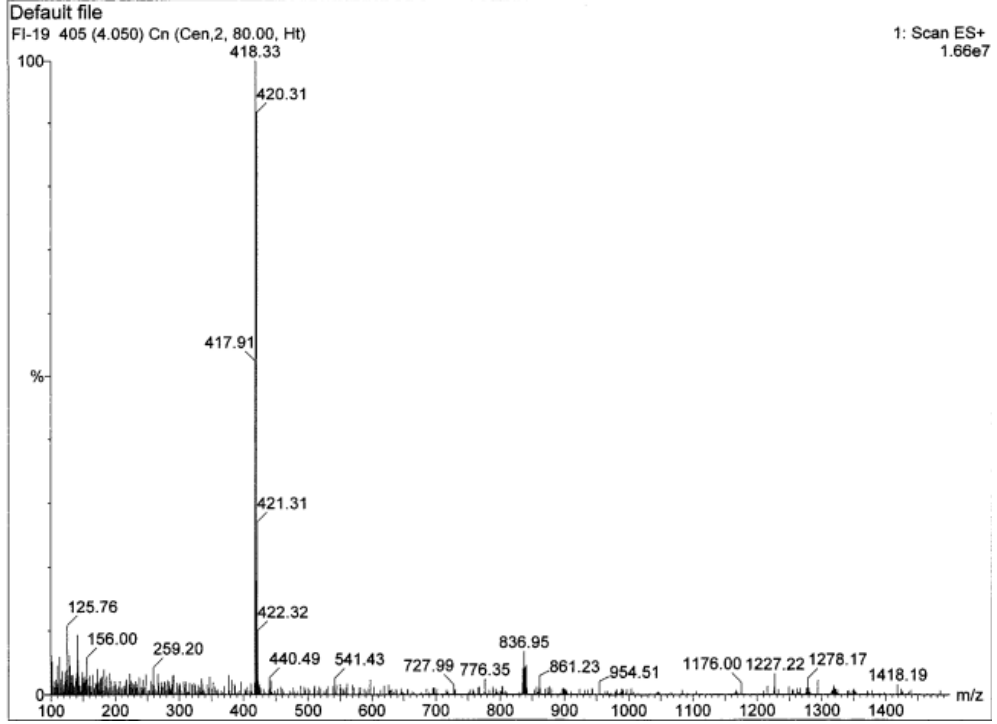
**Erime noktası:** 259 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 418.33 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

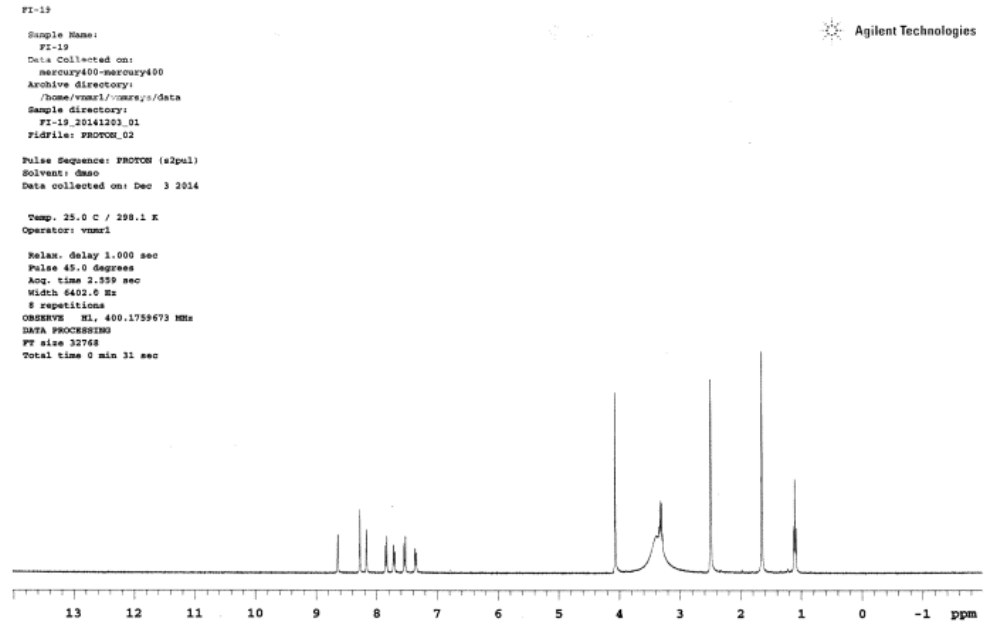
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.64 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.54, 31.96, 49.72, 103.76, 110.30, 113.05, 114.14, 118.22, 120.59, 123.60, 124.81, 128.16, 129.38, 131.35, 135.22, 139.24, 142.43, 152.42

**Elementel Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.3H<sub>2</sub>O**

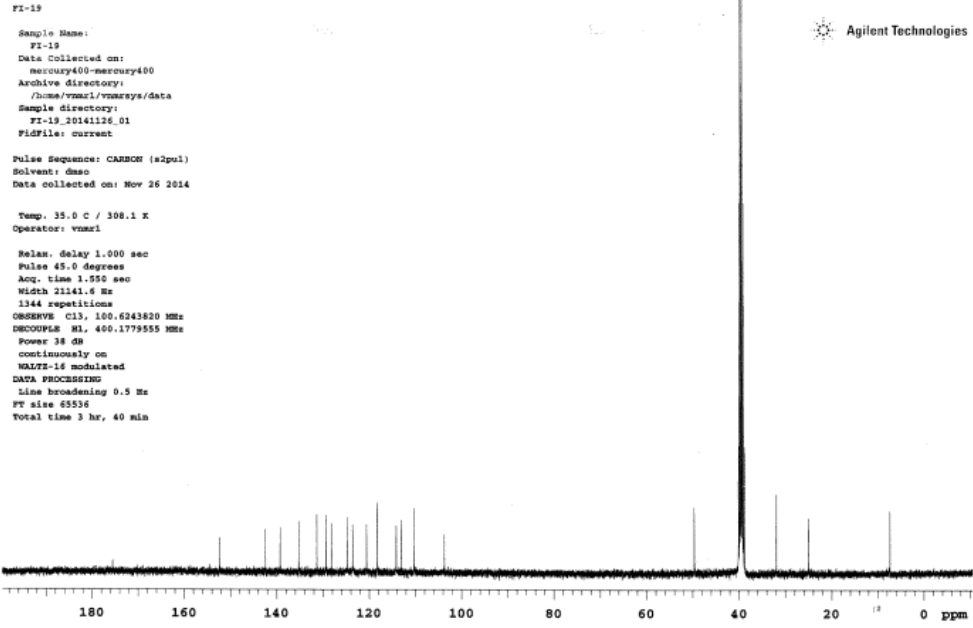
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 51.02 | 3.94 | 9.91  | 7.56 |
| Bulunan:    | 50.85 | 3.94 | 10.27 | 7.45 |



Şekil 3.116. 94 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

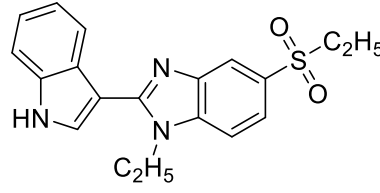


Şekil 3.117. 94 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.118. 94 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.42. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-etil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (95)



240 mg *N*<sup>1</sup>-etil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (0.87 mmol) ve 152 mg indol-3-karboksaldehit (0.87 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün etilasetat/metanol (4:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 36.5 verimle 129.6 mg ürün elde edildi.

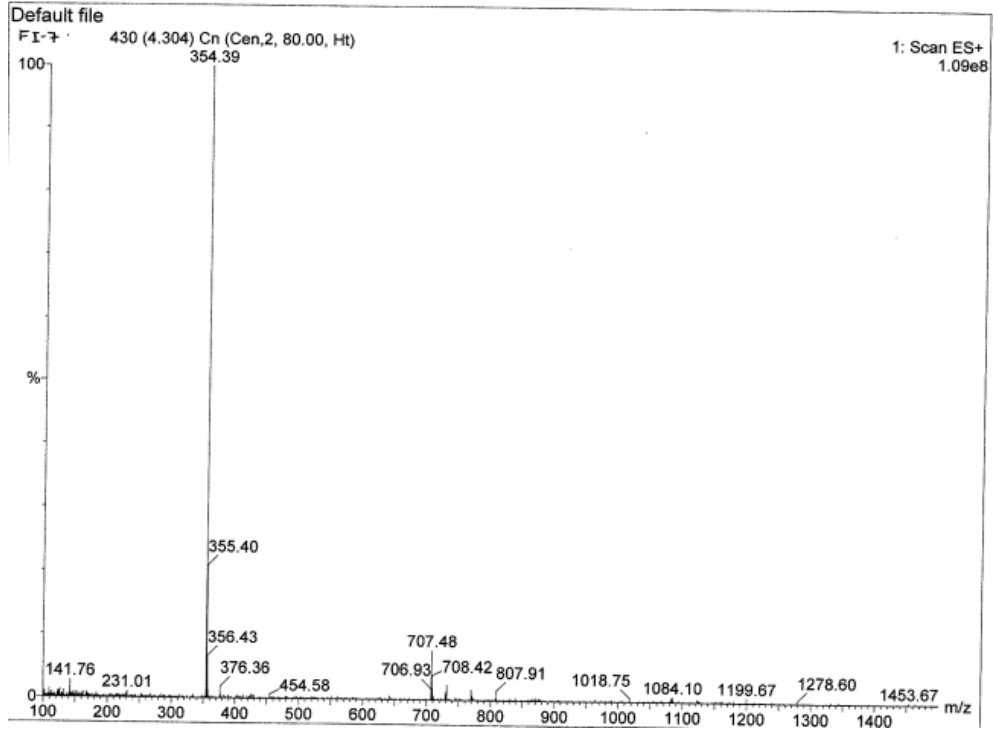
**Erime noktası:** 254 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 354.39 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

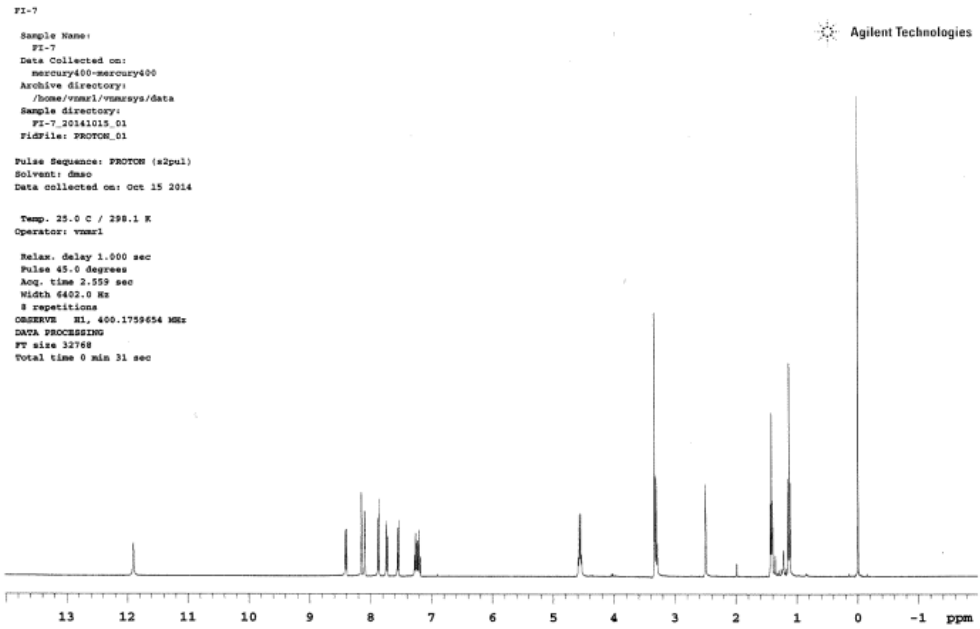
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.42 (t, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.56 (q, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.19-7.28 (m, 2H, CH-5',6'), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 11.90 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.36, 14.61, 49.69, 104.04, 110.39, 111.79, 118.30, 120.43, 120.70, 121.44, 122.46, 126.35, 126.73, 131.40, 136.04, 138.33, 142.65, 151.89

**Elementel Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 64.57 | 5.42 | 11.89 | 9.07 |
| Bulunan:    | 64.67 | 5.14 | 11.57 | 8.84 |



Şekil 3.119. 95 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.120. 95 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

FI-7

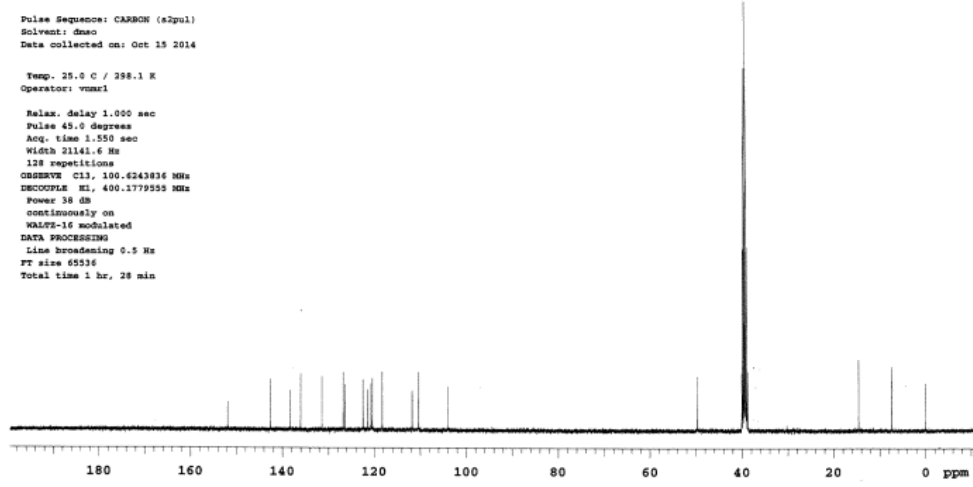
Agilent Technologies

Sample Name:  
FI-7  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsw/data  
Sample directory:  
FI-7\_20141015\_01  
FidFile: current

Pulse Sequence: CARRON (s2pul)  
Solvent: dmsc  
Data collected on: Oct 15 2014

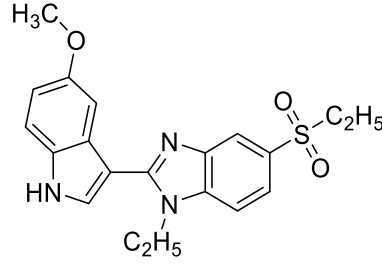
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
128 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243836 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 1 hr, 28 min



Şekil 3.121. 95 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.43. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-etil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (96)



280 mg *N*<sup>1</sup>-etil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (1.22 mmol) ve 213.5 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (1.22 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün solvan olarak etilasetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 35.3 verimle 165 mg ürün elde edildi.

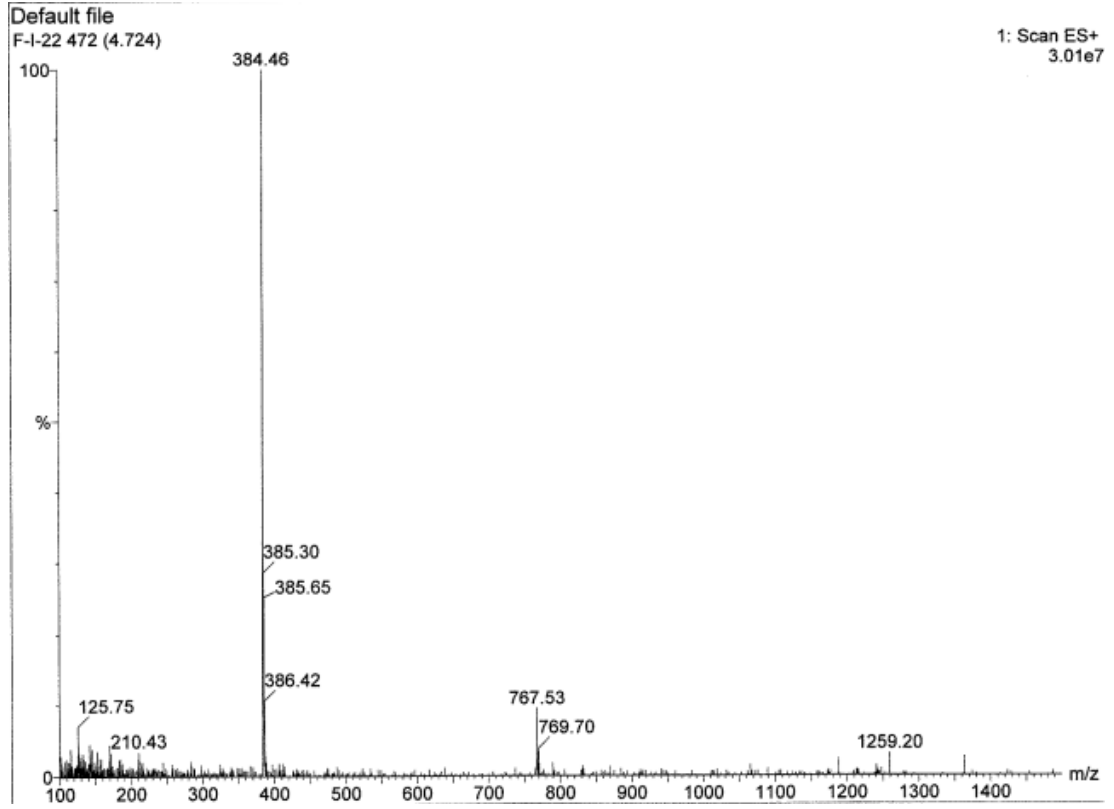
**Erime noktası:** 247 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 384.46 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

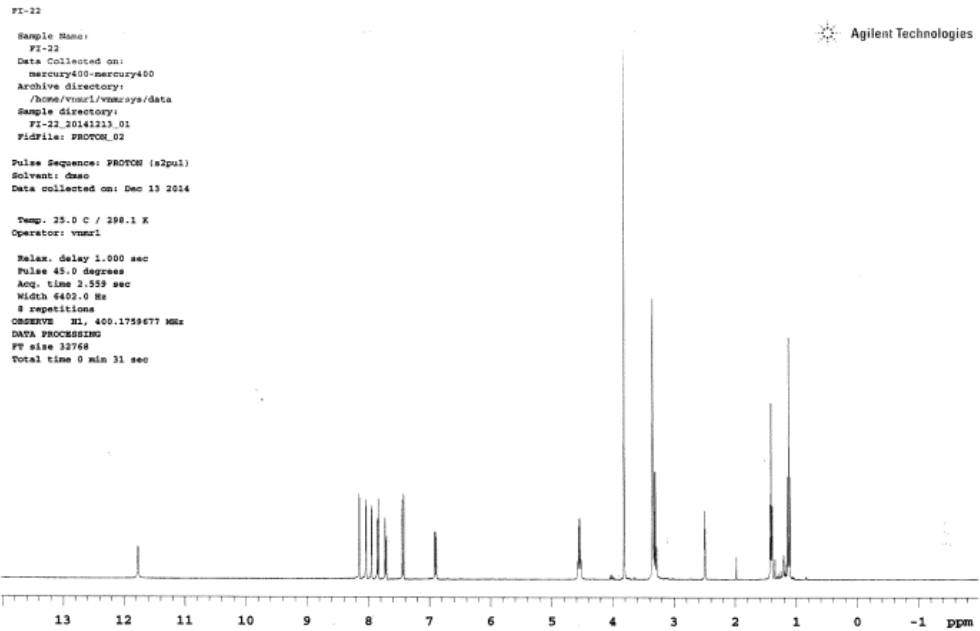
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.12 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.41 (t, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.55 (q, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.90 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.76 (brd d, *J*=2.0 Hz, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.43, 14.66, 49.76, 55.35, 103.19, 103.87, 110.37, 112.57, 112.72, 118.36, 120.71, 127.05, 127.13, 131.14, 131.41, 138.39, 142.69, 152.13, 154.52

**Elementel Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0,8H<sub>2</sub>O**

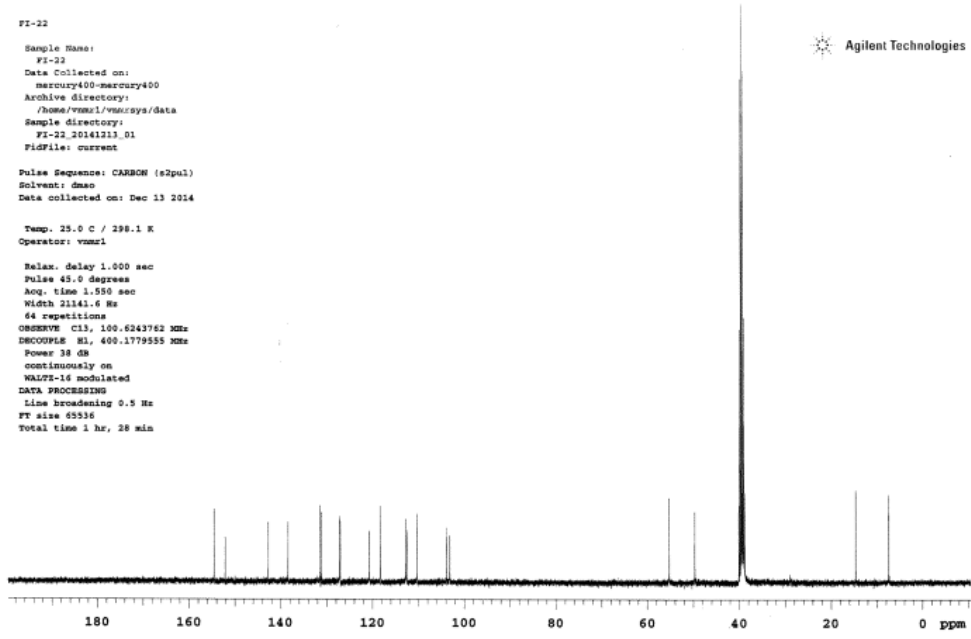
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 60.37 | 5.72 | 10.56 | 8.05 |
| Bulunan:    | 60.05 | 5.75 | 10.12 | 7.85 |



Şekil 3.122. 96 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

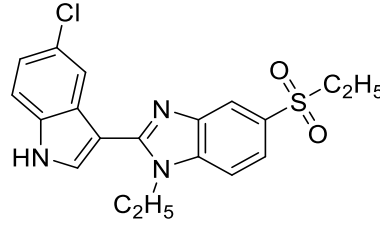


Şekil 3.123. 96 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.124. 96 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.44. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-etil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (97)



342 mg *N*<sup>1</sup>-etil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (1.5 mmol) ve 268.5 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.87 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün solvan olarak etilasetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 46.9 verimle 273 mg ürün elde edildi.

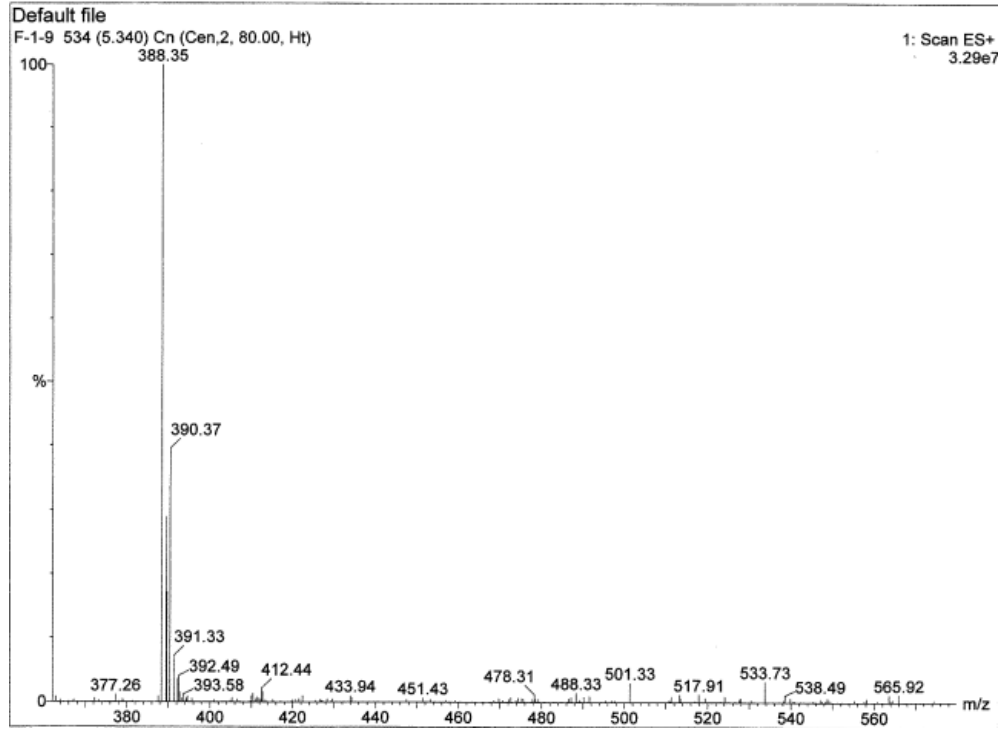
**Erime noktası:** 280-281 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 388.35 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

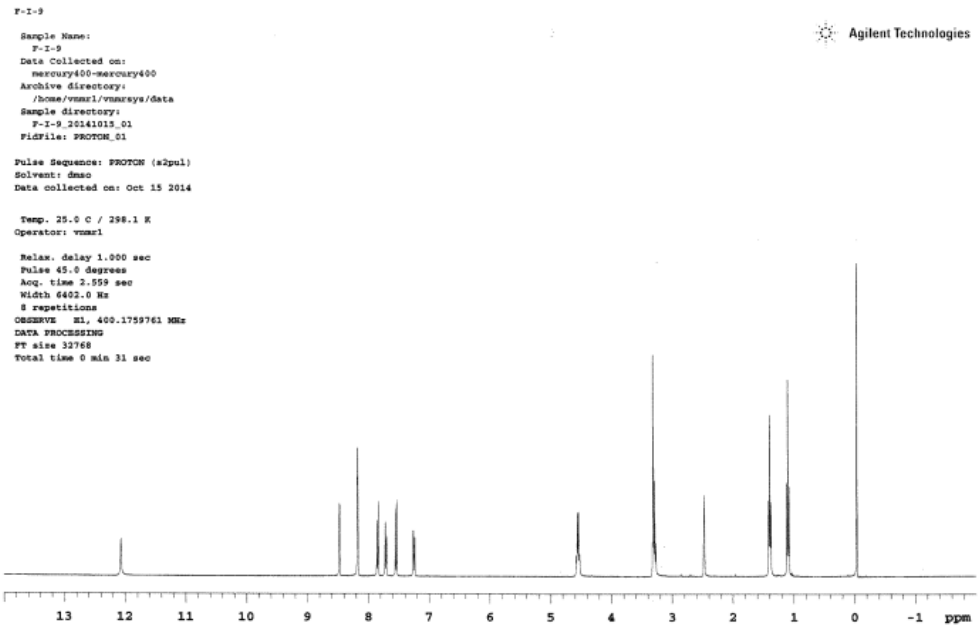
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.10 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.40 (t, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.29 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.55 (q, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.25 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.17 (t, 2H), 8.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.07 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.41, 14.63, 49.69, 103.92, 110.46, 113.50, 118.51, 120.79, 120.88, 122.62, 125.28, 127.57, 128.29, 131.62, 134.63, 138.34, 142.57, 151.31

**Elementel Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

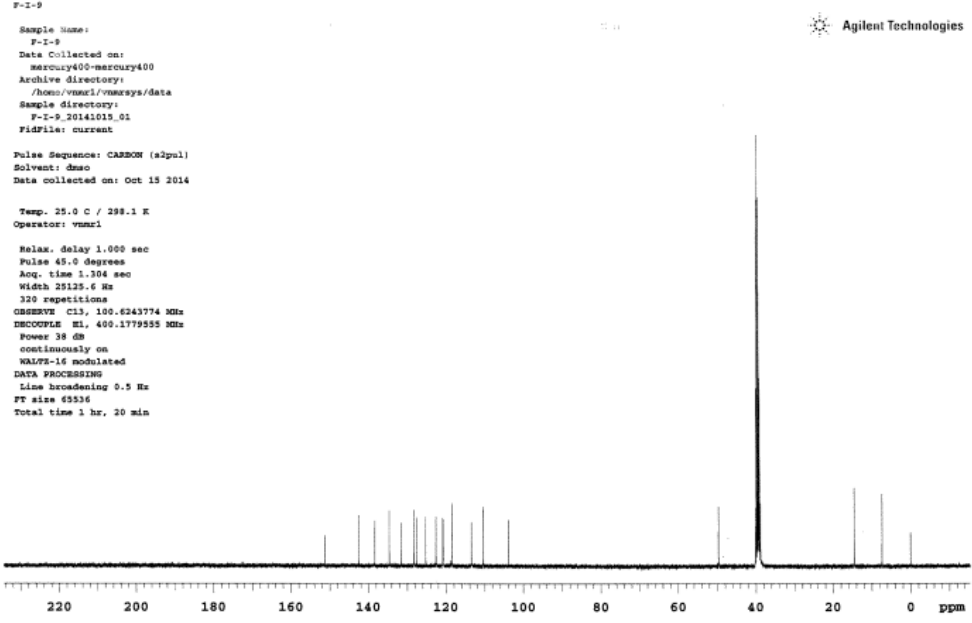
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 58.83 | 4.68 | 10.83 | 8.27 |
| Bulunan:    | 58.56 | 4.67 | 10.64 | 8.13 |



Şekil 3.125. 97 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

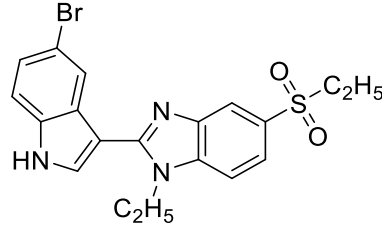


Şekil 3.126. 97 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.127. 97 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.45. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-etil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (98)



406 mg *N*<sup>1</sup>-etil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (1.8 mmol) ve 401 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (1.8 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün solvan olarak etilasetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 47.6 verimle 370 mg ürün elde edildi.

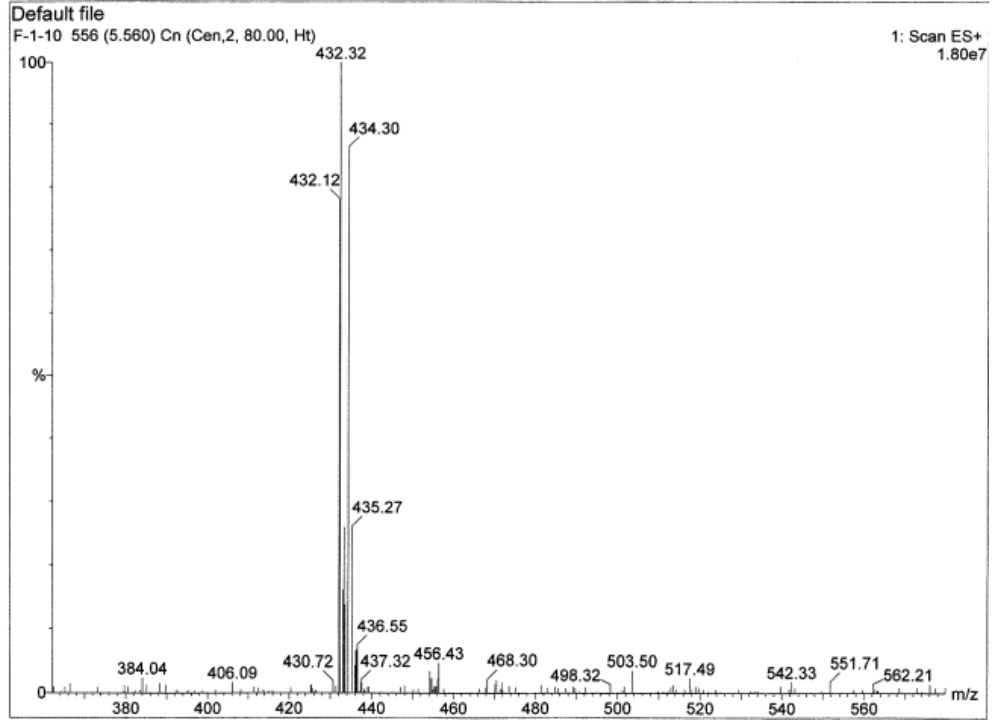
**Erime noktası:** 288-289 °C

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 432.33 (% 88) (M<sup>+</sup>+H)

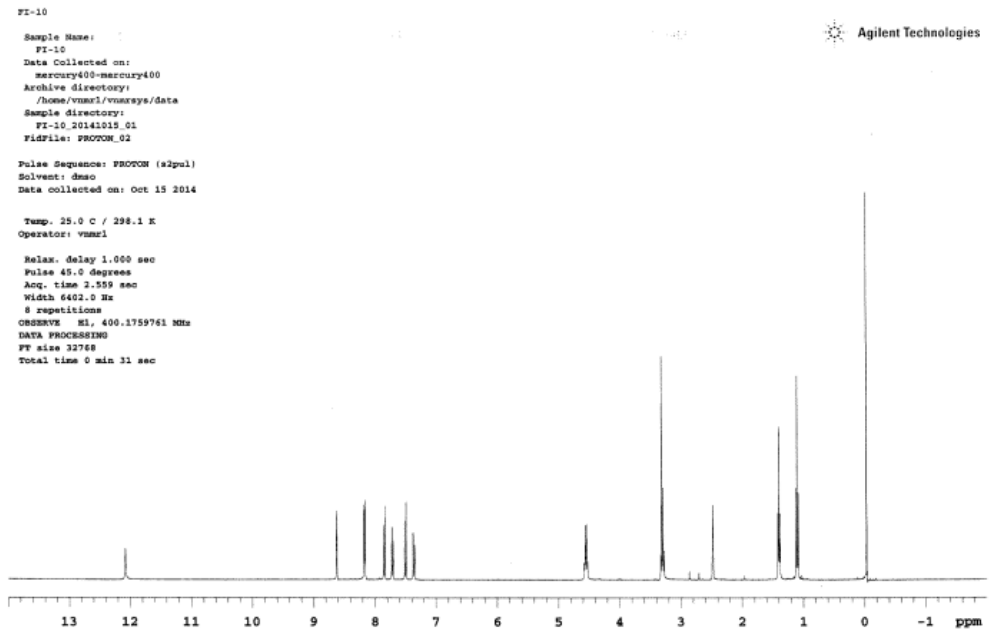
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.10 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.40 (t, 3H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.29 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.55 (q, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.36 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.17 (t, 2H), 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.08 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.36, 14.57, 49.63, 103.74, 110.40, 113.23, 113.89, 118.47, 120.84, 123.74, 125.10, 128.06, 128.14, 131.57, 134.81, 138.28, 142.50, 151.22

**Elementel Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

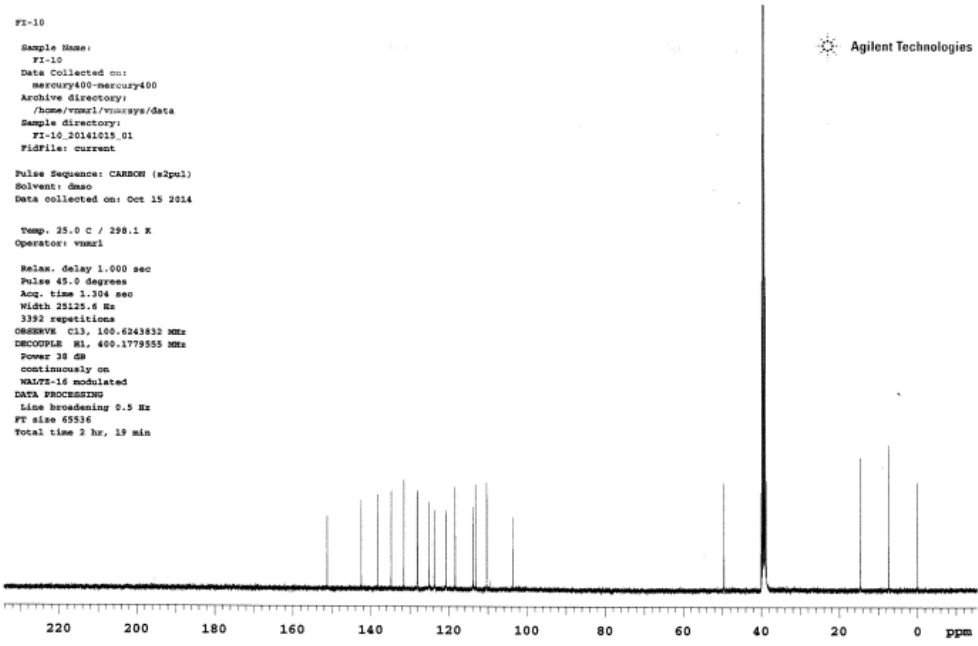
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 52.79 | 4.20 | 9.72 | 7.42 |
| Bulunan:    | 52.48 | 3.98 | 9.58 | 7.39 |



Şekil 3.128. 98 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

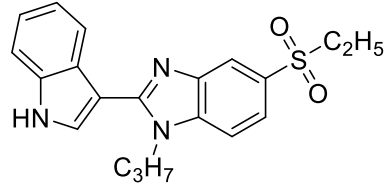


Şekil 3.129. 98 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.130. 98 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.46. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-propil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (99)



253.1 mg *N*<sup>1</sup>-propil-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.04 mmol) ve 151.6 mg indol-3-karboksaldehit (1.04 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 51.8 verimle 199 mg ürün elde edildi.

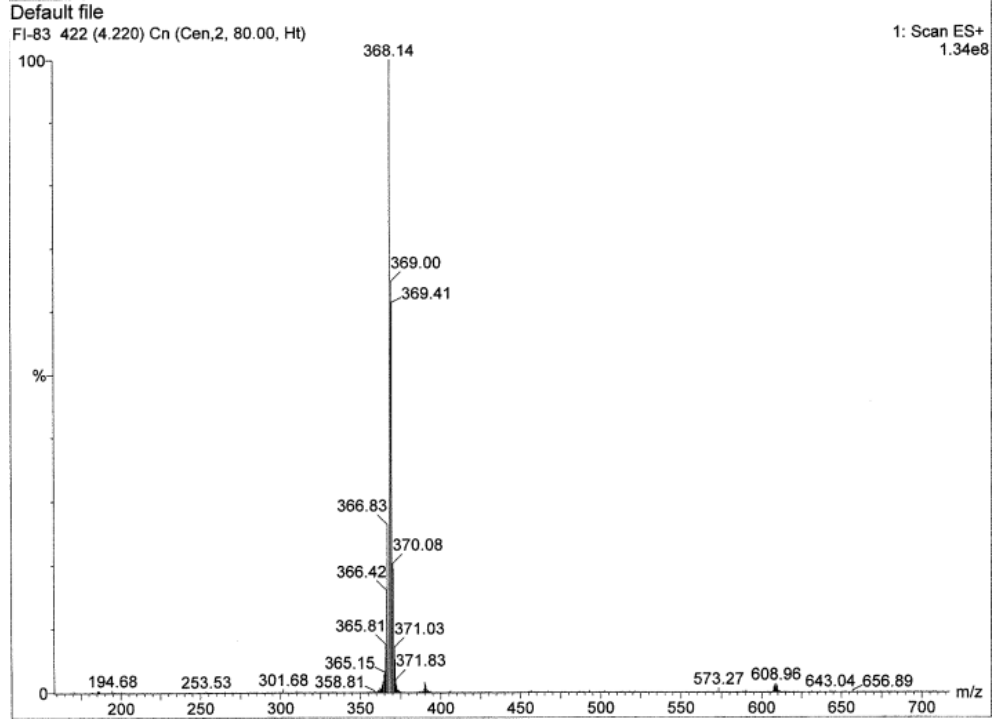
**Erime noktası:** 181-182 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 368.14 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

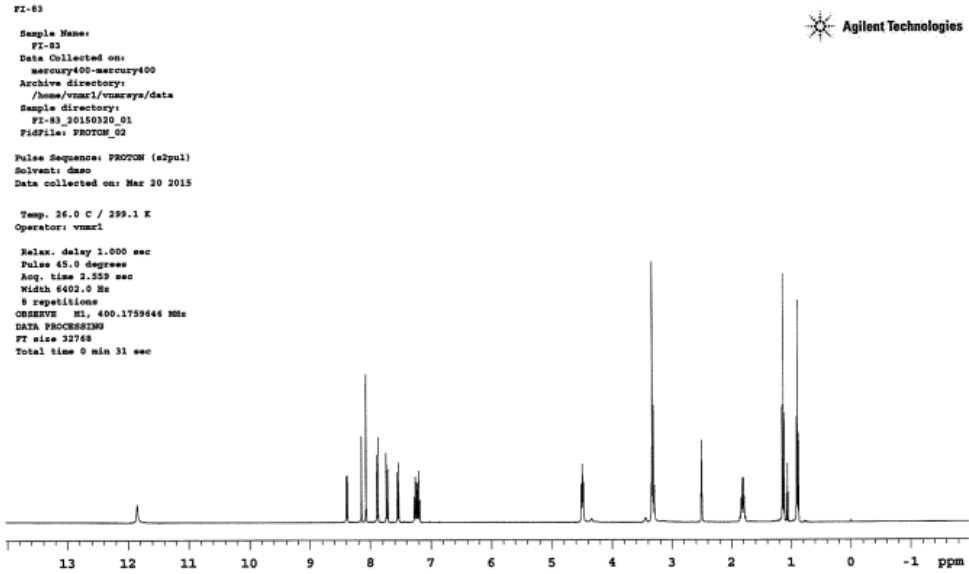
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.89 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.78-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.49 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.18-7.27 (m, 2H, CH-5',6'), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.38-8.39 (m, 1H), 11.85 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.40, 10.92, 22.36, 45.57, 49.74, 104.24, 110.73, 111.85, 118.37, 120.48, 120.71, 121.46, 122.49, 126.45, 126.75, 131.43, 136.05, 138.91, 142.55, 152.20

**Elementel Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

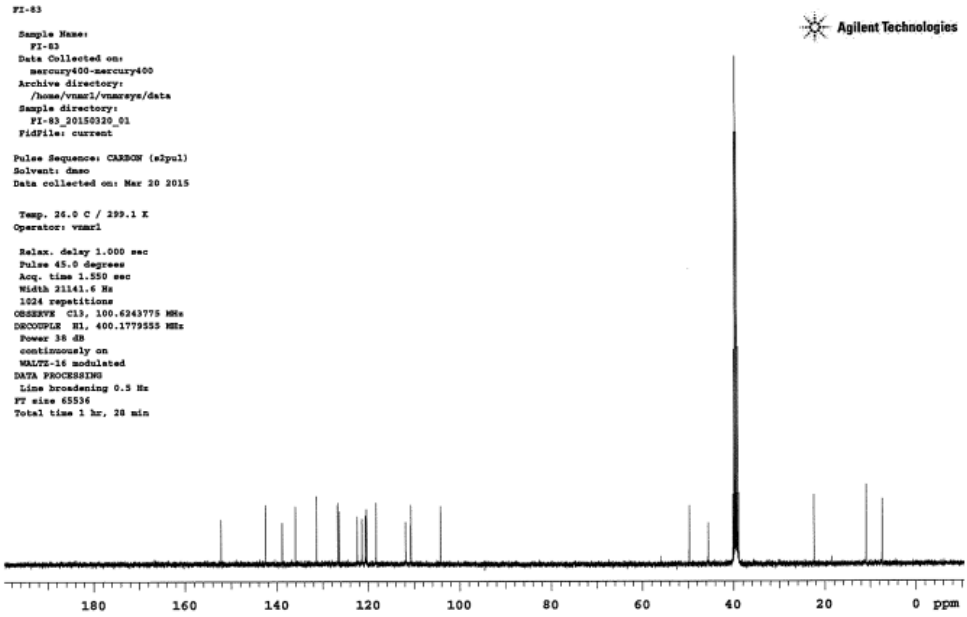
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 65.37 | 5.76 | 11.44 | 8.72 |
| Bulunan:    | 65.22 | 6.03 | 11.54 | 8.68 |



Şekil 3.131. 99 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

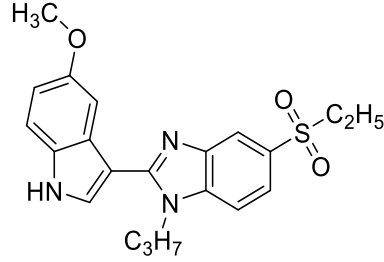


Şekil 3.132. 99 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.133. 99 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.47. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-propil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (100)**



258 mg *N*<sup>1</sup>-propil-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.06 mmol) ve 187 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (1.04 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 41.35 verimle 175 mg ürün elde edildi.

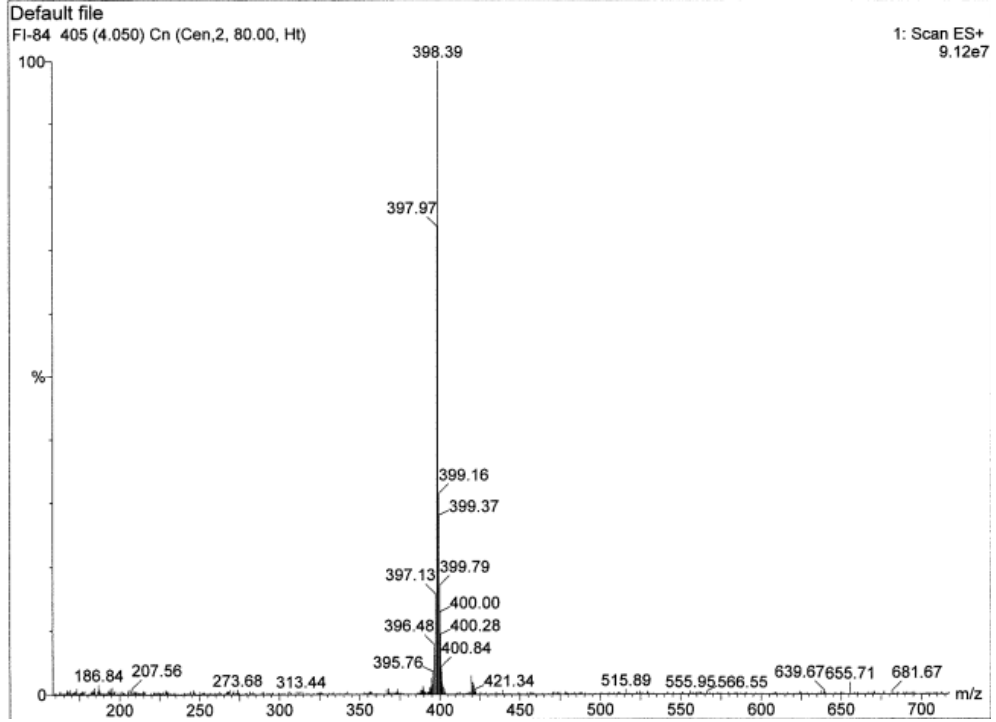
**Erime noktası:** 159 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 398.39 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

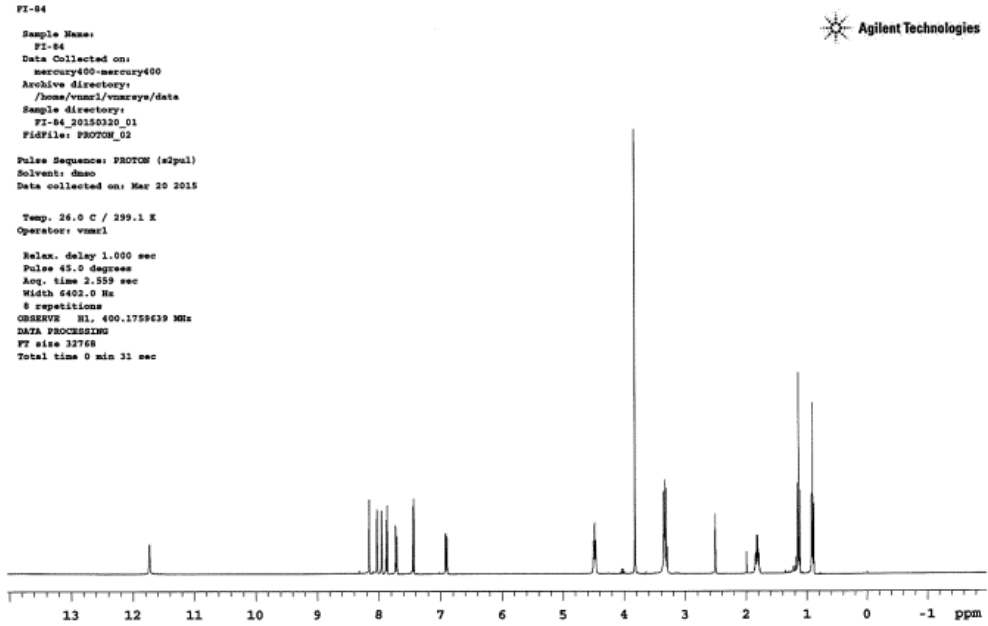
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.90 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.79-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.48 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.90 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1H) 11.8 (brd s, 1H, NH) **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.40, 10.93, 22.34, 45.57, 49.73, 55.35, 103.20, 103.99, 110.62, 112.55, 112.67, 118.35, 120.66, 127.08, 131.08, 131.36, 138.91, 142.51, 152.36, 154.51

**Elementel Analiz: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

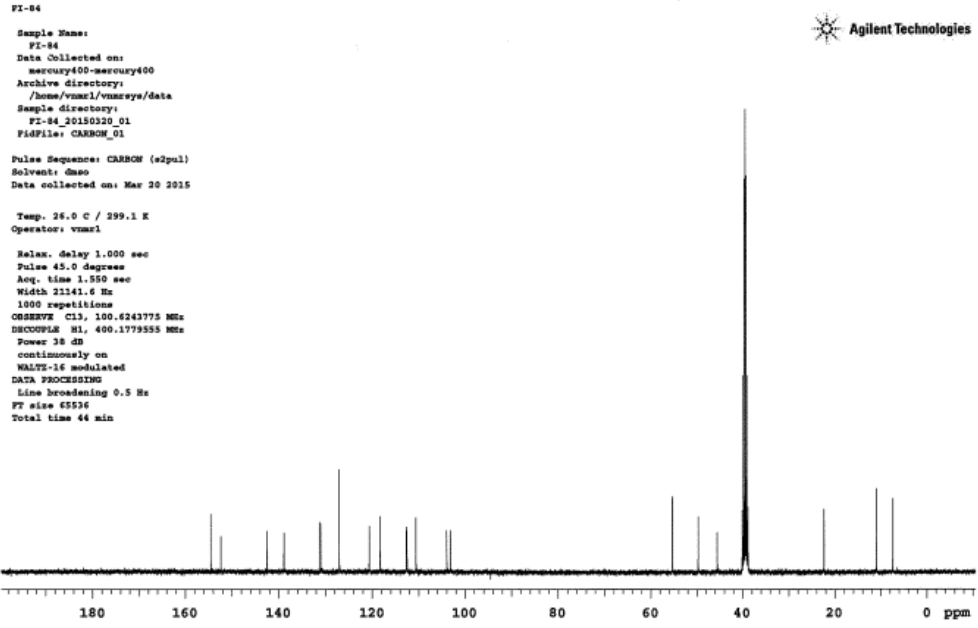
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 63.46 | 5.83 | 10.57 | 8.07 |
| Bulunan:    | 63.18 | 5.99 | 10.50 | 7.93 |



Şekil 3.134. 100 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

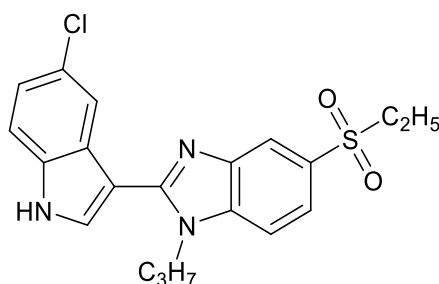


Şekil 3.135. 100 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.136. 100 no'lu bileşigin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.48. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-propil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (101)**



199.2 mg *N*<sup>1</sup>-propil-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.82 mmol) ve 147.3 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.82 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 15.14 verimle 50 mg ürün elde edildi.

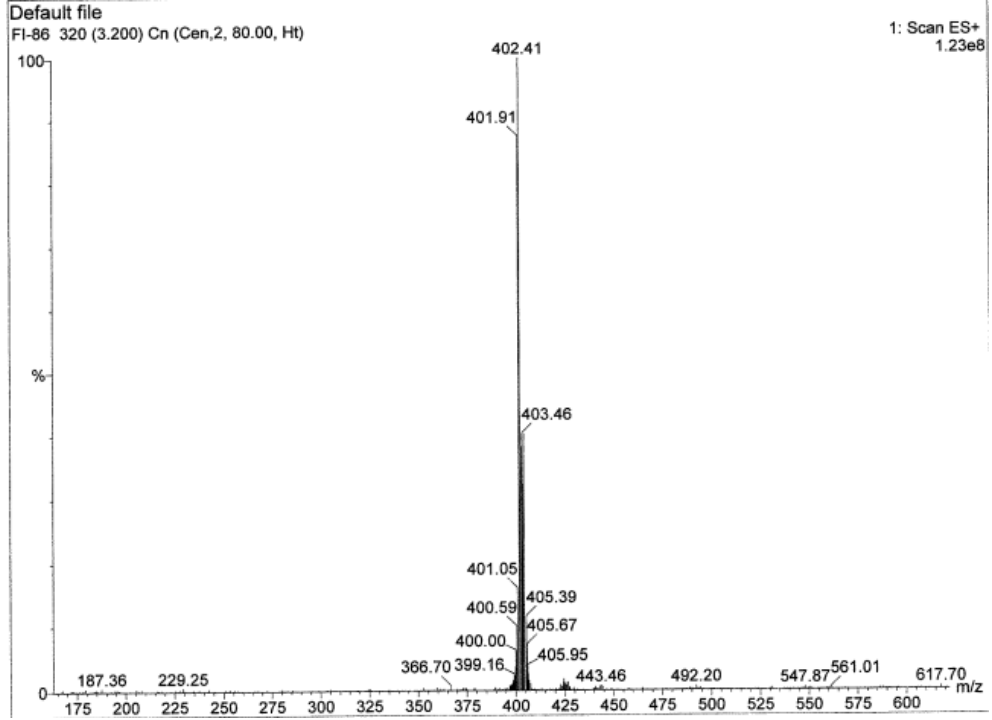
**Erime noktası:** 232 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 402.41 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

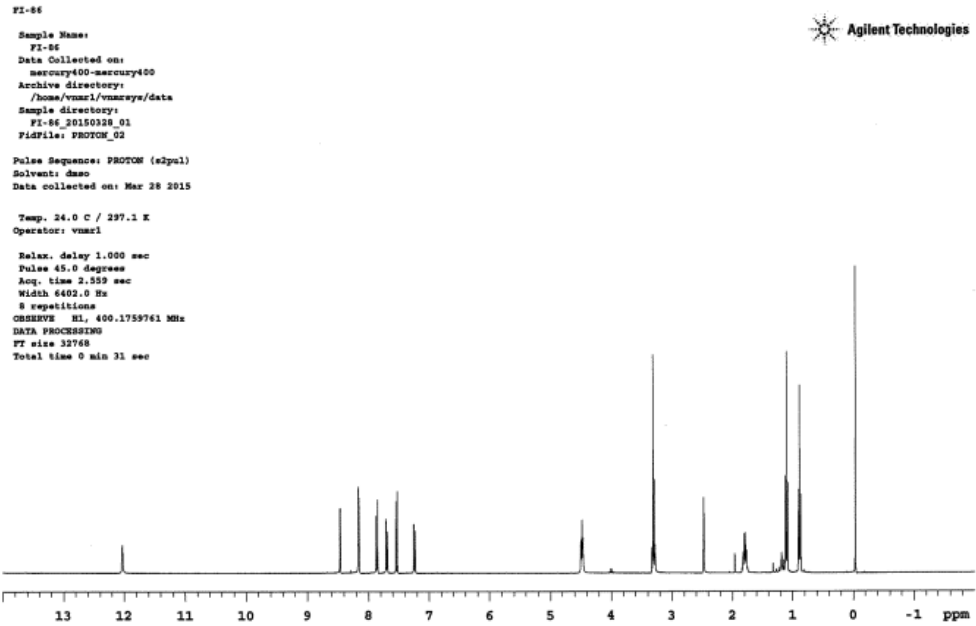
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.90 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.50 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.24 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.15-8.17 (m, 2Hr), 8.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.03 (brd s, 1H, NH) **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.34, 10.87, 22.30, 45.48, 49.60, 103.97, 110.69, 113.45, 118.46, 120.71, 120.78, 122.54, 125.20, 127.56, 128.19, 131.50, 134.51, 138.82, 142.34, 151.49

**Elementel Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

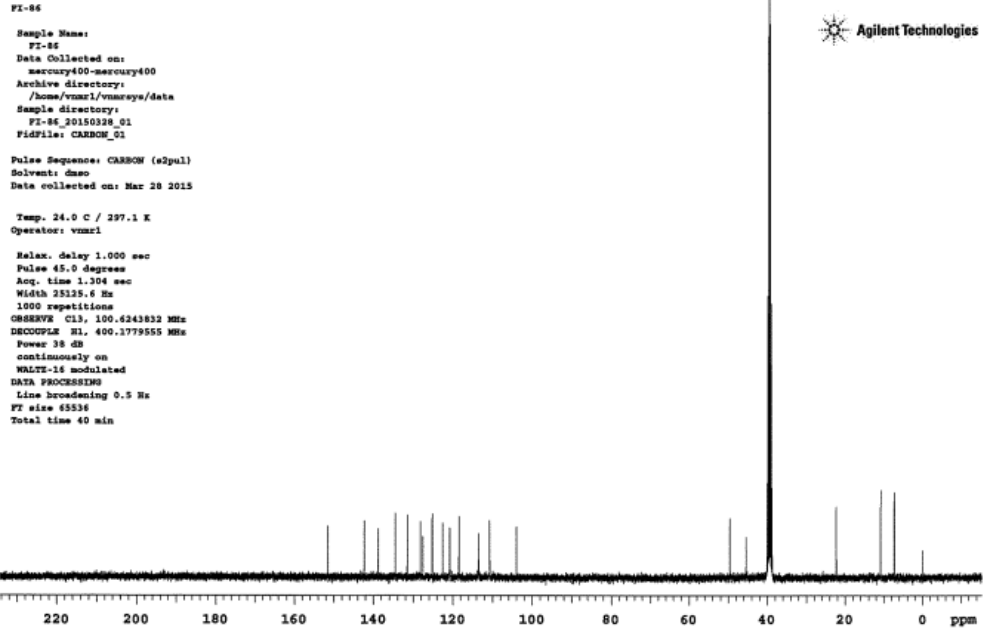
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 59.77 | 5.02 | 10.46 | 7.98 |
| Bulunan:    | 59.85 | 5.20 | 10.54 | 7.77 |



Şekil 3.137. 101 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

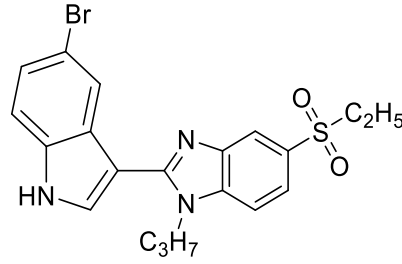


Şekil 3.138. 101 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.139. 101 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.49. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-propil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (102)**



268.7 mg *N*<sup>1</sup>-propil-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.11 mmol) ve 248.7 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (1.11 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 15.87 verimle 78.6 mg ürün elde edildi.

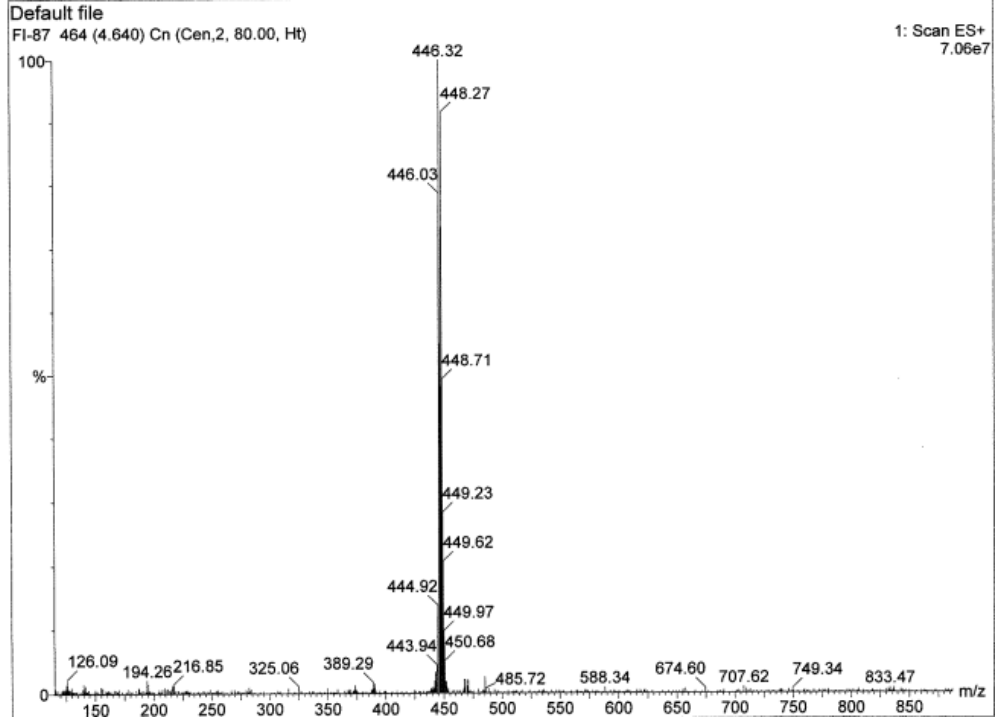
**Erime noktası:** 234 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 446.32 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

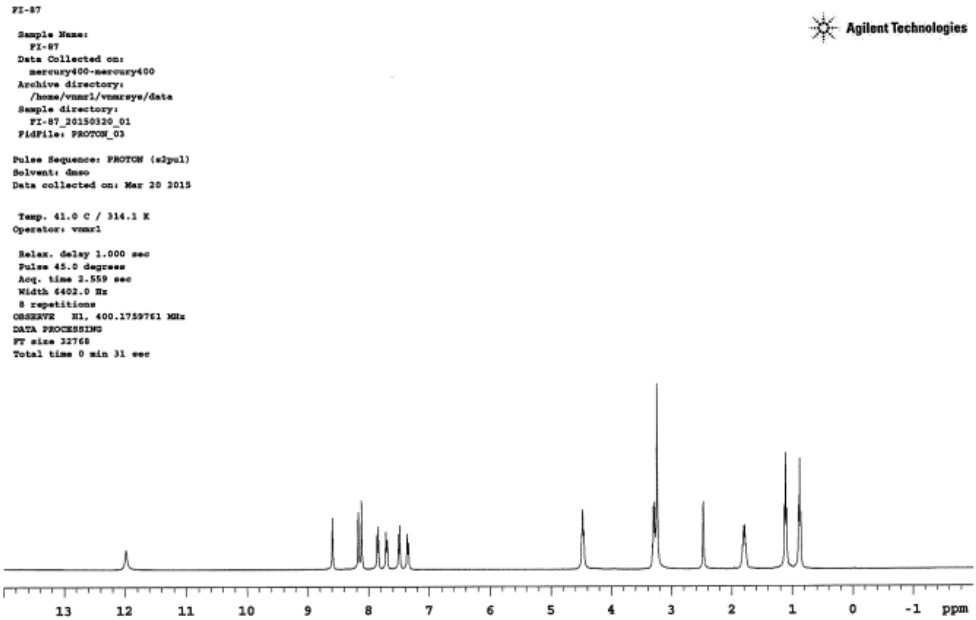
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.87 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.76-1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.29 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.47 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.7 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 11.98 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.39, 10.92, 22.35, 45.54, 49.66, 103.93, 110.76, 113.28, 113.95, 118.52, 120.85, 123.77, 125.14, 128.09, 128.24, 131.59, 134.81, 138.87, 142.40, 151.52

**Elementel Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.1H<sub>2</sub>O**

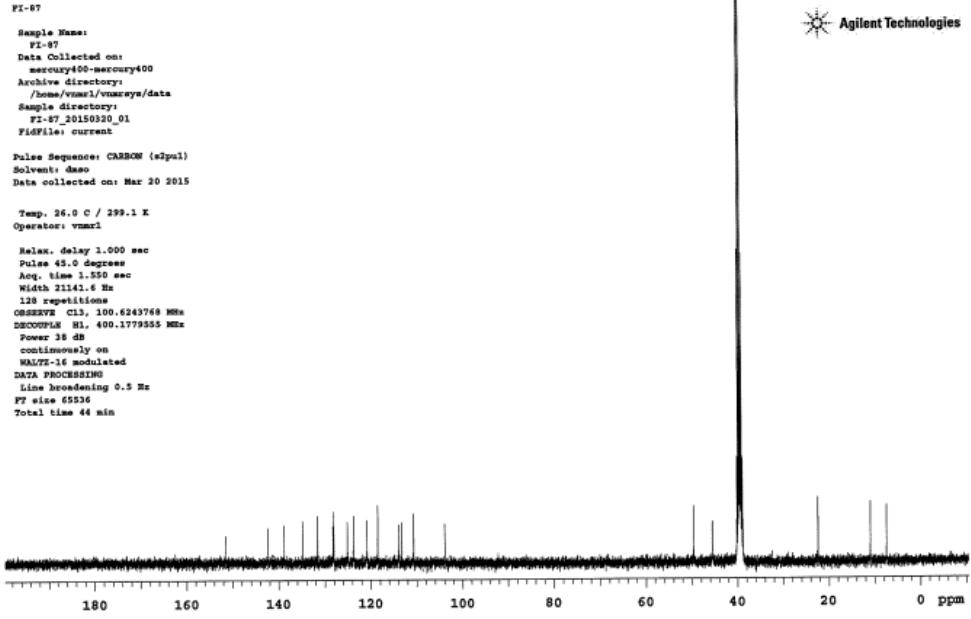
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 53.59 | 4.54 | 9.37 | 7.15 |
| Bulunan:    | 53.26 | 4.51 | 9.56 | 6.98 |



Şekil 3.140. 102 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

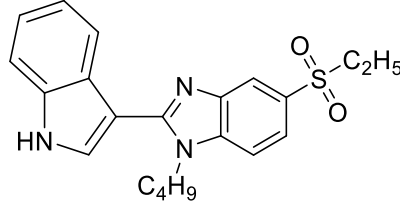


Şekil 3.141. 102 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.142. 102 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.50. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-bütül-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (103)



228 mg *N*<sup>1</sup>-bütül-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.89 mmol) ve 129 mg indol-3-karboksaldehit (0.89 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 13 verimle 44 mg ürün elde edildi.

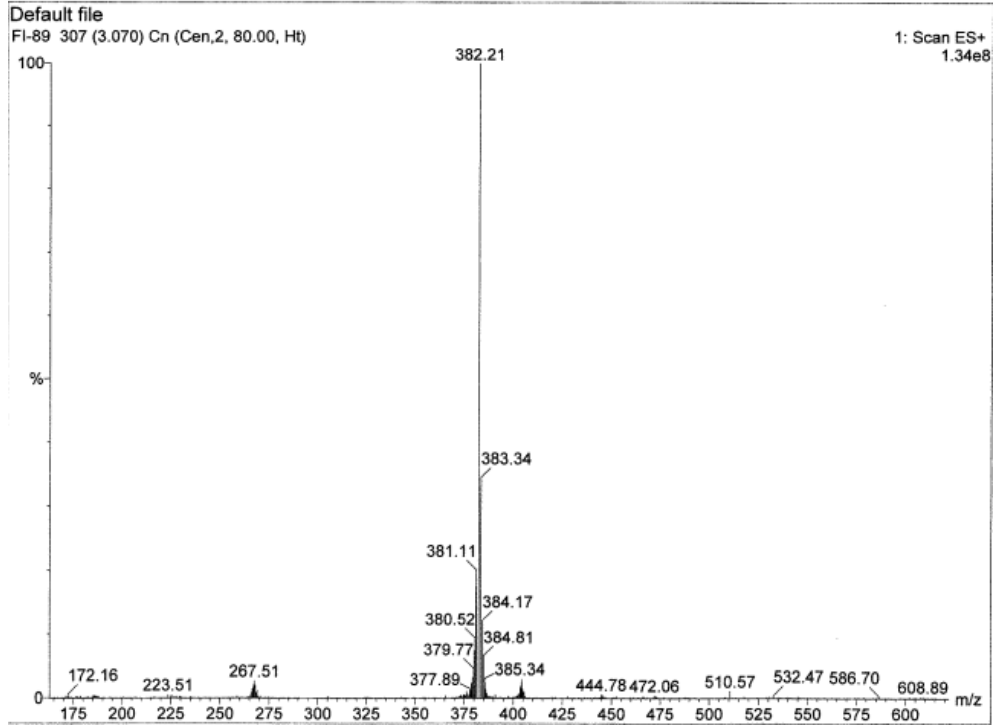
**Erime noktası:** 177 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 382.21 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

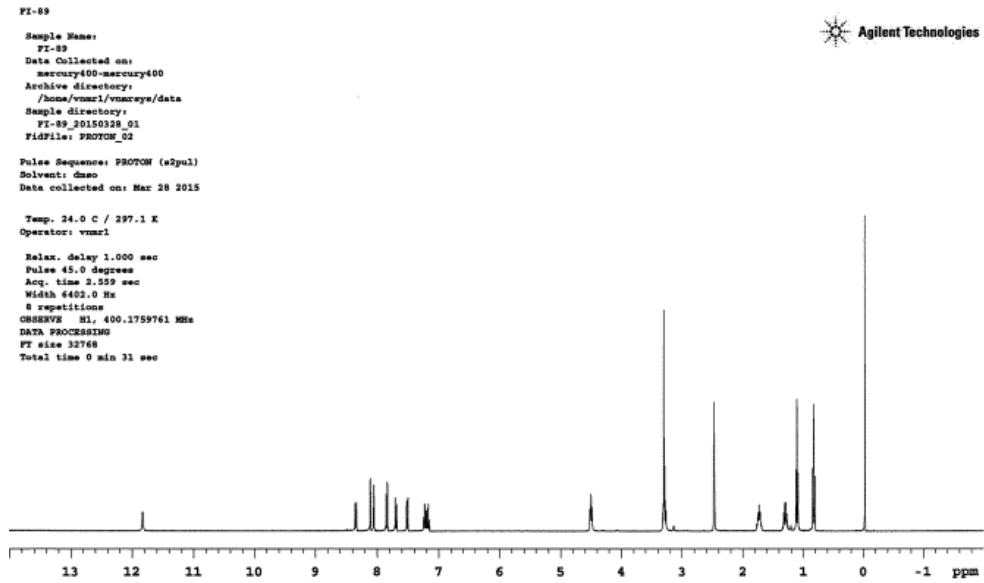
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0.80 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.27-1.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.71-1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.50 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.15-7.24 (m, 2H, CH-5',6'), 7.51 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 11.84 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.33, 13.42, 19.31, 31.02, 43.90, 49.65, 104.16, 110.62, 111.79, 118.31, 120.41, 120.67, 121.36, 122.43, 126.36, 126.71, 131.35, 135.96, 138.77, 142.50, 152.10

**Elementel Analiz:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0,2 H<sub>2</sub>O

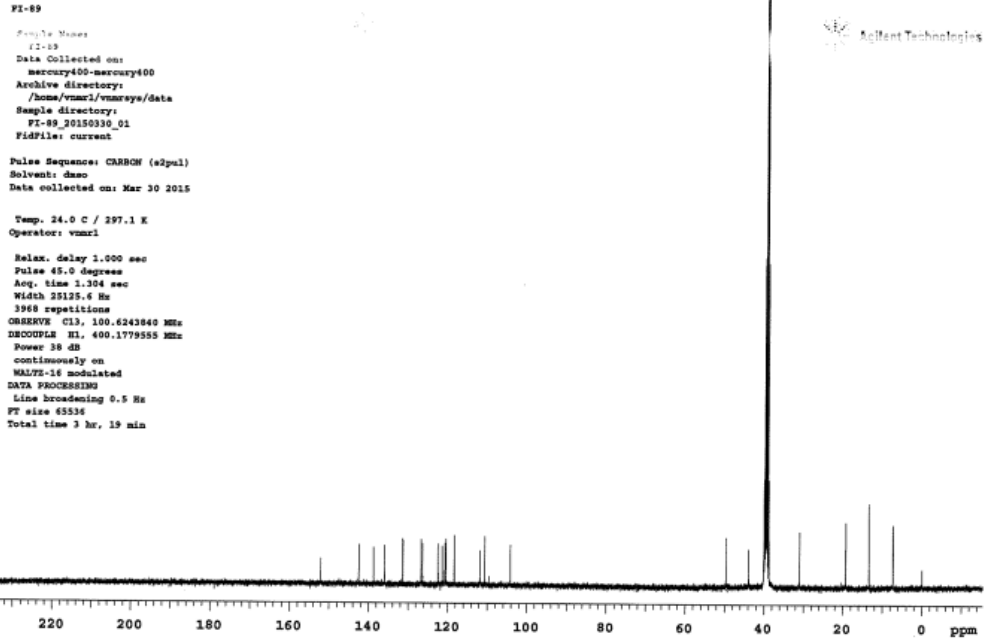
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 65.49 | 6.12 | 10.91 | 8.32 |
| Bulunan:    | 65.20 | 6.11 | 11.10 | 8.30 |



Şekil 3.143. 103 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

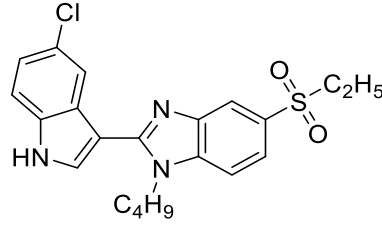


Şekil 3.144. 103 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.145. 103 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.51. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-bütül-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (104)



277 mg *N*<sup>1</sup>-bütül-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.08 mmol) ve 194 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (1.08 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:2:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 14.43 verimle 65 mg ürün elde edildi.

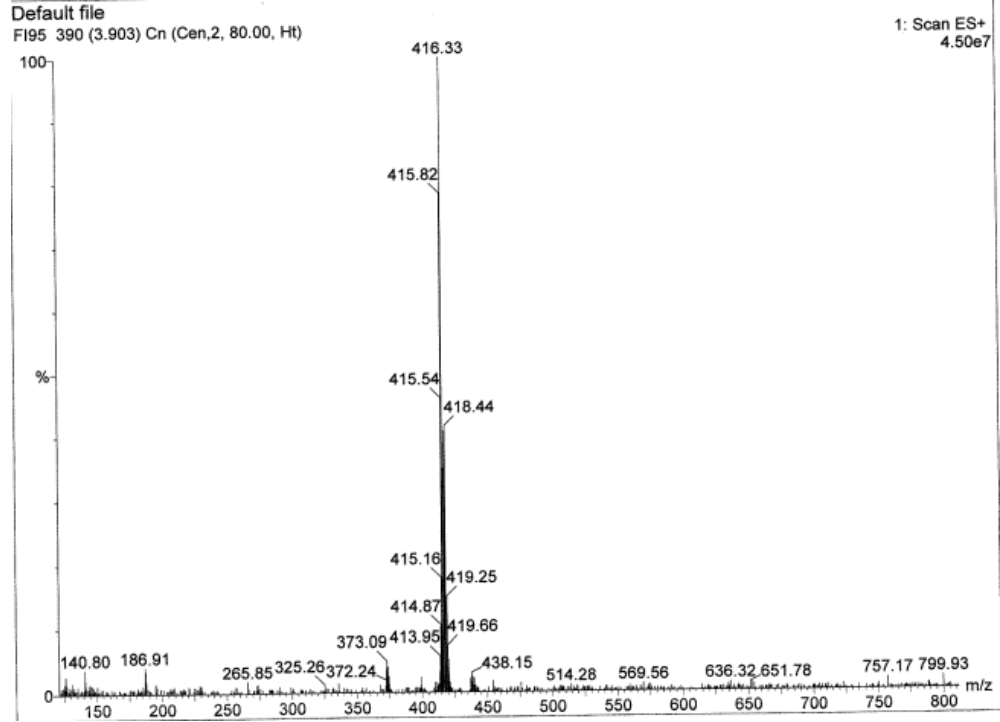
**Erime noktası:** 221 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 416.33 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

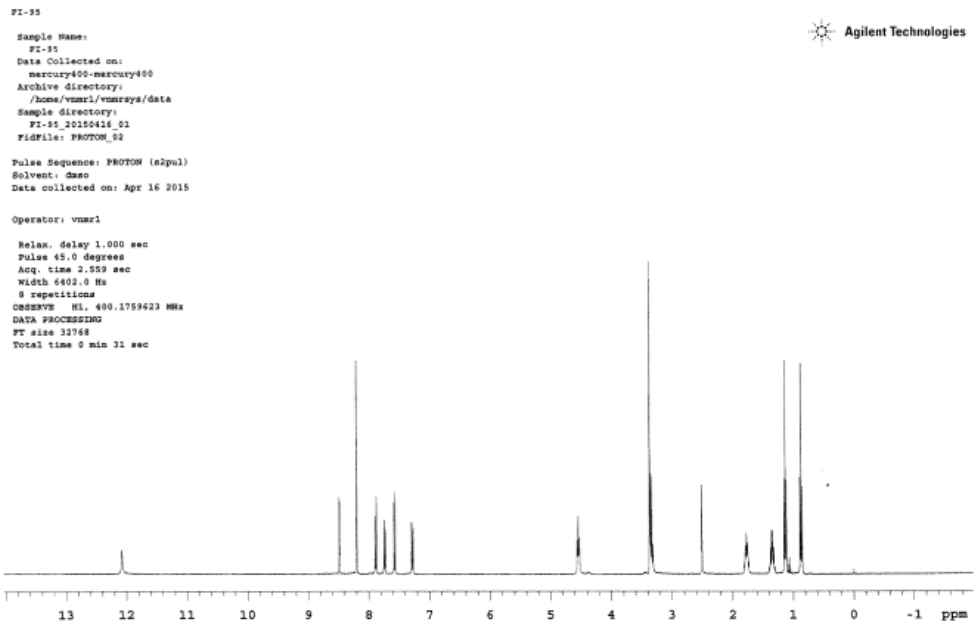
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.87 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32-1.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.75-1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.51 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.28 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.2 (s, 2H), 8.48 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 12.08 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.45, 13.58, 19.44, 31.14, 44.01, 49.69, 104.05, 110.76, 113.57, 118.57, 120.78, 120.90, 122.65, 125.31, 127.63, 128.33, 131.59, 134.60, 138.84, 142.45, 151.55

**Elementel Analiz: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.1H<sub>2</sub>O**

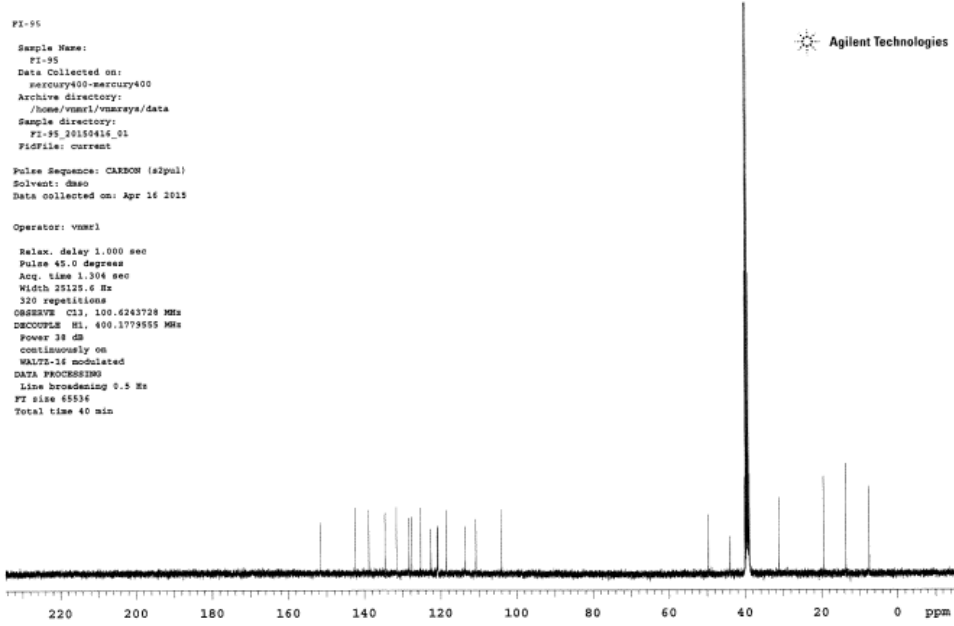
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 60.37 | 5.35 | 10.05 | 7.67 |
| Bulunan:    | 60.23 | 5.37 | 10.38 | 7.62 |



Şekil 3.146. 104 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

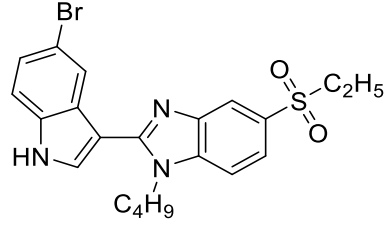


Şekil 3.147. 104 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.148. 104 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.52. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-bütül-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (105)**



220.2 mg *N*<sup>1</sup>-bütül-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.86 mmol) ve 194 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.86 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 10.11 verimle 40 mg ürün elde edildi.

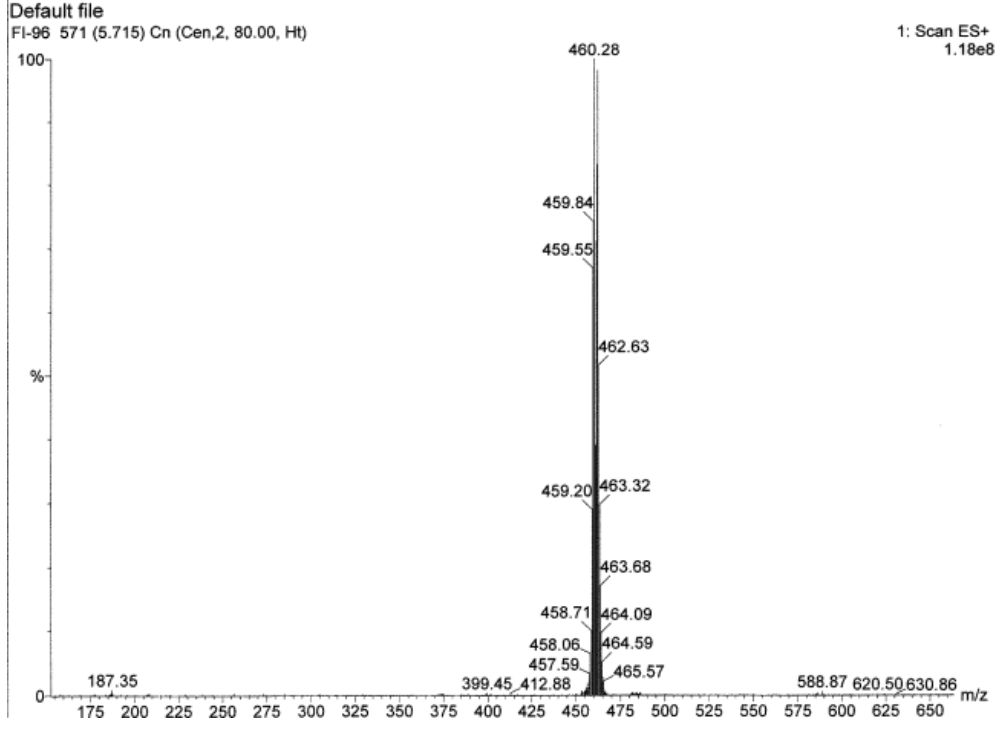
**Erime noktası:** 235 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 460.28 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

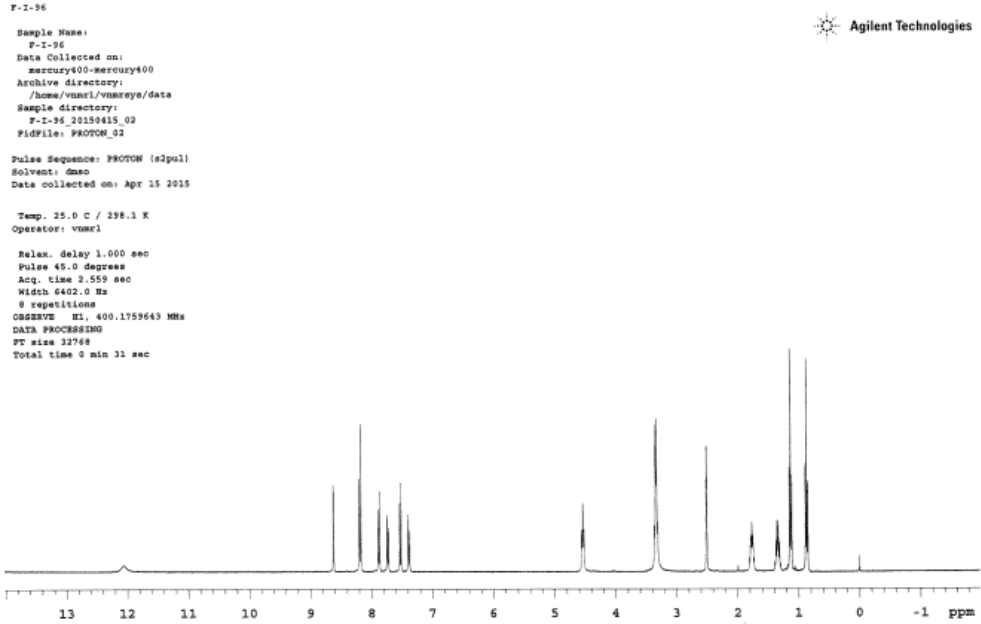
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.86 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.30-1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.73-1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.33 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.54 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.38 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.2 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.06 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.40, 13.52, 19.39, 31.09, 43.98, 49.66, 103.92, 110.72, 113.28, 113.96, 118.54, 120.86, 123.73, 125.14, 128.11, 128.23, 131.59, 134.81, 138.79, 142.42, 151.48

**Elementel Analiz: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.1H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 54.57 | 4.84 | 9.09 | 6.93 |
| Bulunan:    | 54.28 | 4.67 | 9.51 | 6.96 |



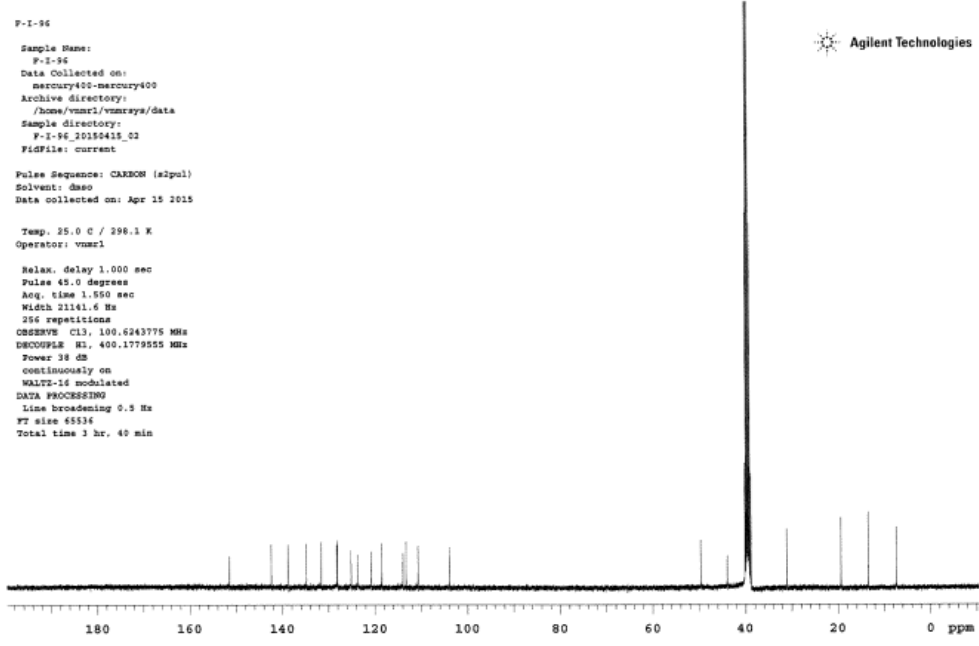
Şekil 3.149. 105 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.150. 105 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

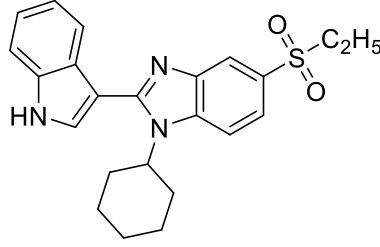
F-I-96  
Sample Name:  
F-I-96  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrpy/data  
Sample directory:  
F-I-96\_20150415\_02  
FidFile: current  
Pulse Sequence: CARBON (zgpg1)  
Solvent: dms  
Data collected on: Apr 15 2015  
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vnmr1  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.550 sec  
Width 21141.6 Hz  
256 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243775 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 3 hr, 40 min

Agilent Technologies



Şekil 3.151. 105 no'lu bileşiğin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

### 3.6.53. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (106)



264.6 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (0.94 mmol) ve 136 mg indol-3-karboksaldehit (0.94 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 68.6 verimle 262.5 mg ürün elde edildi.

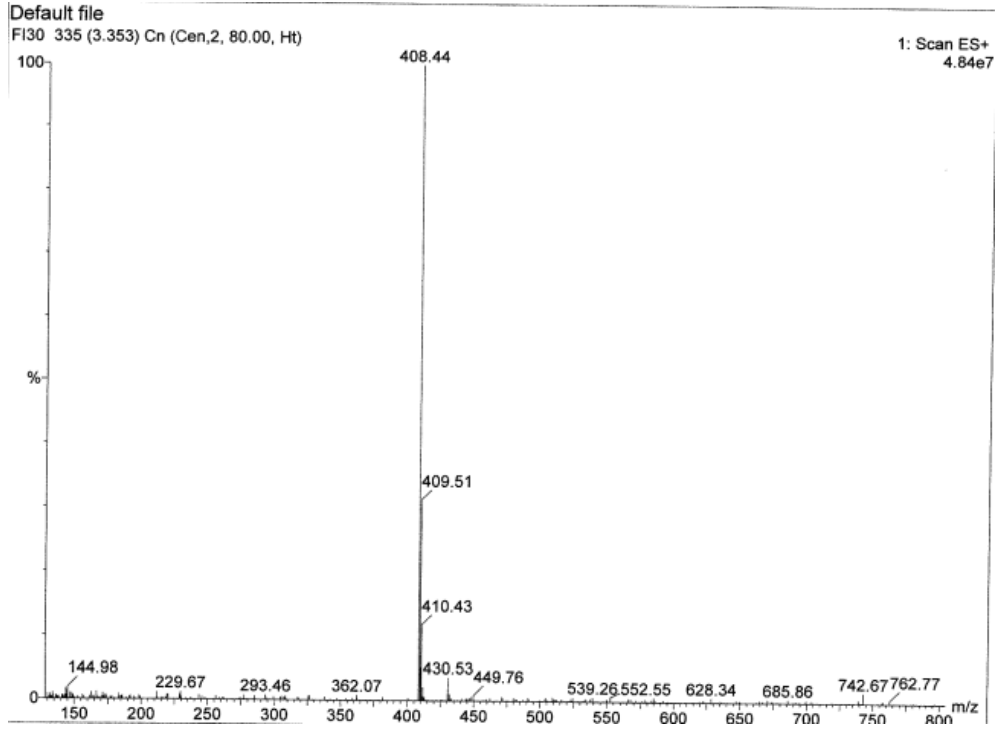
**Erime noktası:** 250 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 408.44 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

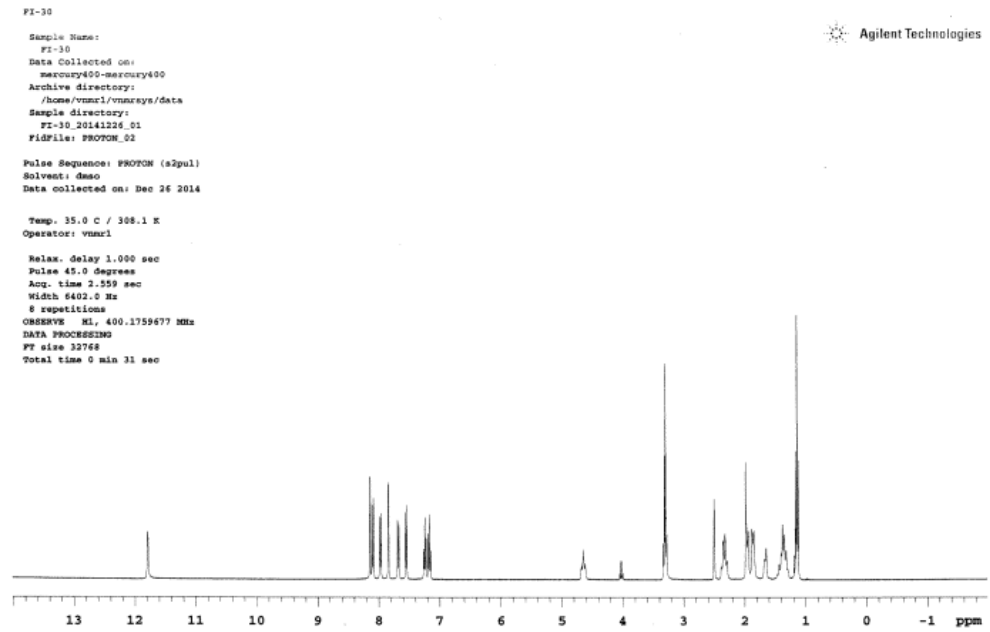
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.14 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32-1.43 (m, 3H, sikloheksil), 1.66 (d, 1H, sikloheksil), 1.85-1.98 (m, 4H, sikloheksil), 2.29-2.37 (m, 2H, sikloheksil), 3.30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.62-4.68 (m, 1H, sikloheksil), 7.15-7.26 (m, 2H, CH-5',6'), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.79 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.28, 24.32, 25.47, 30.49, 49.70, 56.58, 104.18, 111.96, 113.11, 118.84, 120.12, 120.29, 122.27, 126.46, 127.13, 131.29, 136.05, 136.85, 143.42, 152.21.

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.3H<sub>2</sub>O**

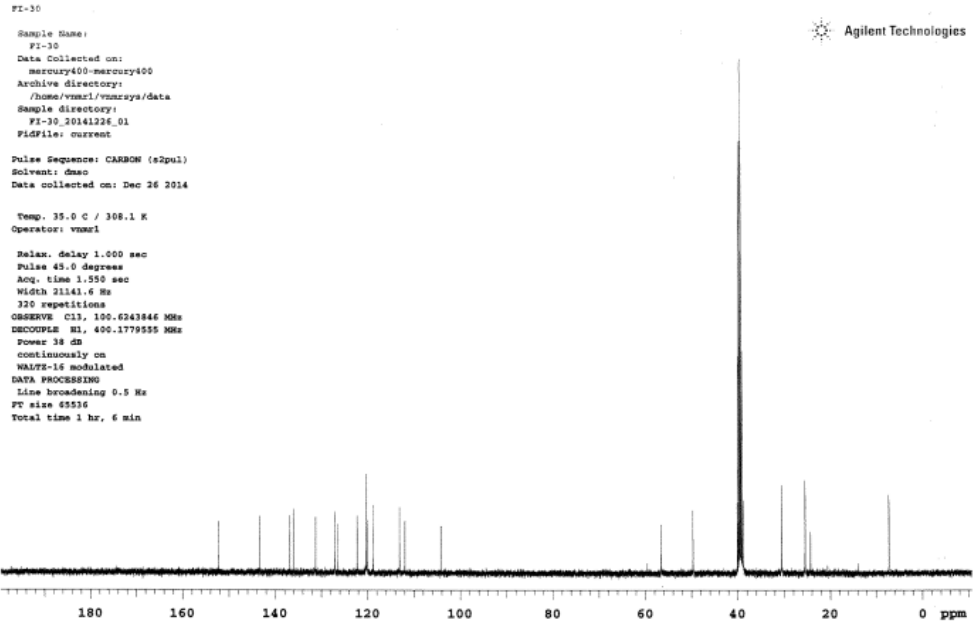
|             | %C    | %H   | %N    | %S   |
|-------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan: | 66.89 | 6.25 | 10.17 | 7.76 |
| Bulunan:    | 66.57 | 5.95 | 9.94  | 7.97 |



Şekil 3.152. 106 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

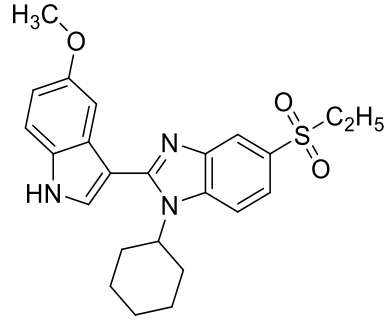


Şekil 3.153. 106 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.154. 106 no'lu bileşigin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.54. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (107)**



297 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (1.05 mmol) ve 184 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (1.05 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 13.3 verimle 61 mg ürün elde edildi.

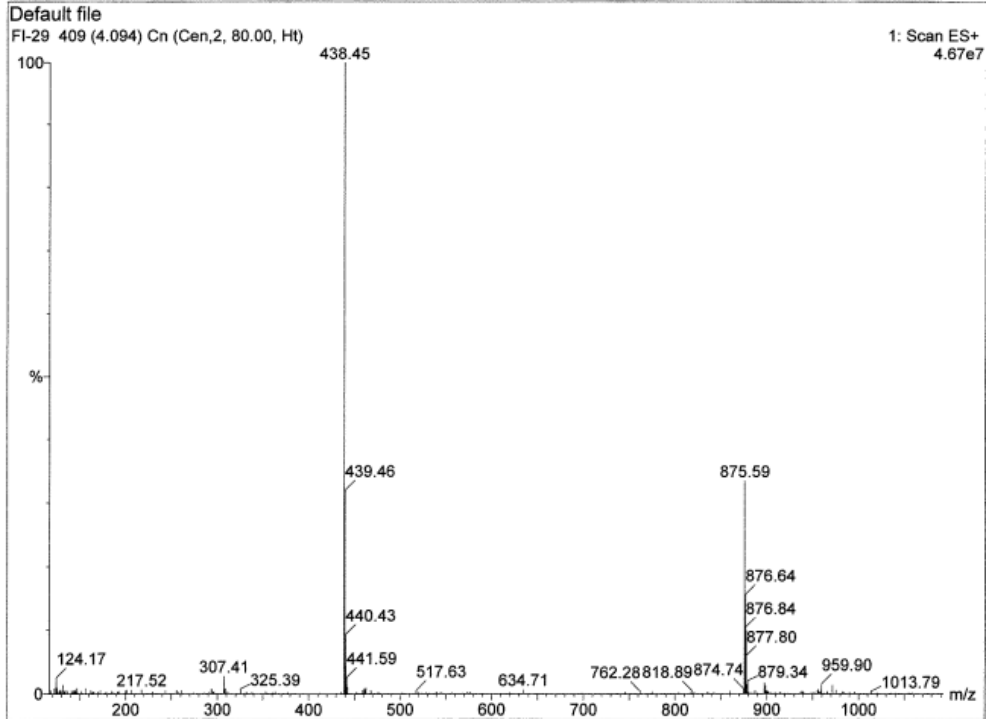
**Erime noktası:** 163 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 438.45 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

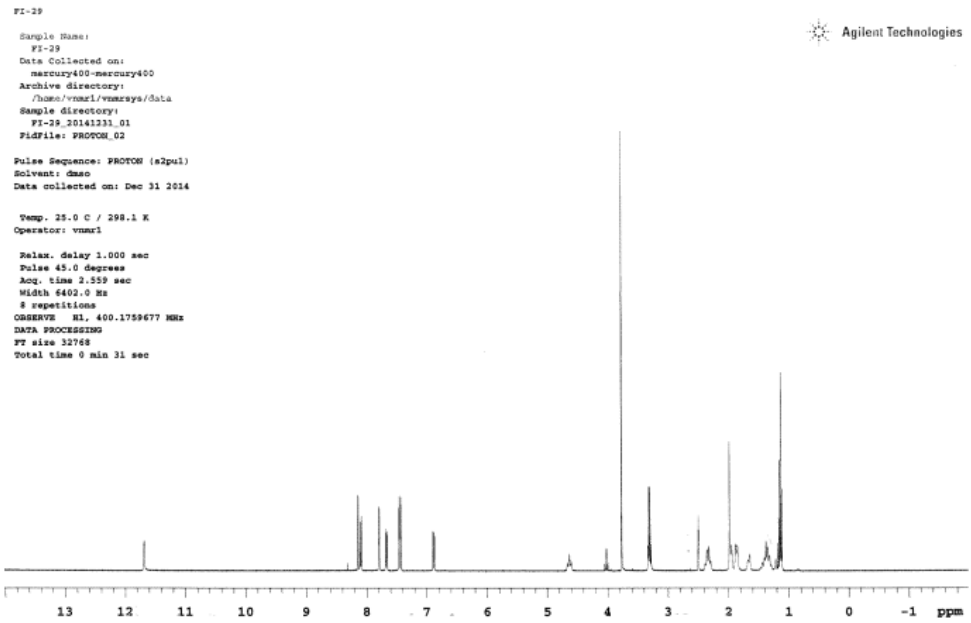
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32-1.44 (m, 3H, sikloheksil), 1.66 (d, 1H, sikloheksil), 1.85-1.98 (m, 4H, sikloheksil), 2.30-2.36 (m, 2H, sikloheksil), 3.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.60-4.66 (m, 1H, sikloheksil), 6.89 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.68 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.37, 14.04, 24.38, 25.56, 30.55, 49.72, 55.24, 56.63, 59.71, 101.51, 104.01, 112.74, 112.82, 113.17, 118.88, 120.31, 126.95, 127.66, 131.10, 131.25, 136.92, 143.49, 152.45, 154.43.

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0,8H<sub>2</sub>O**

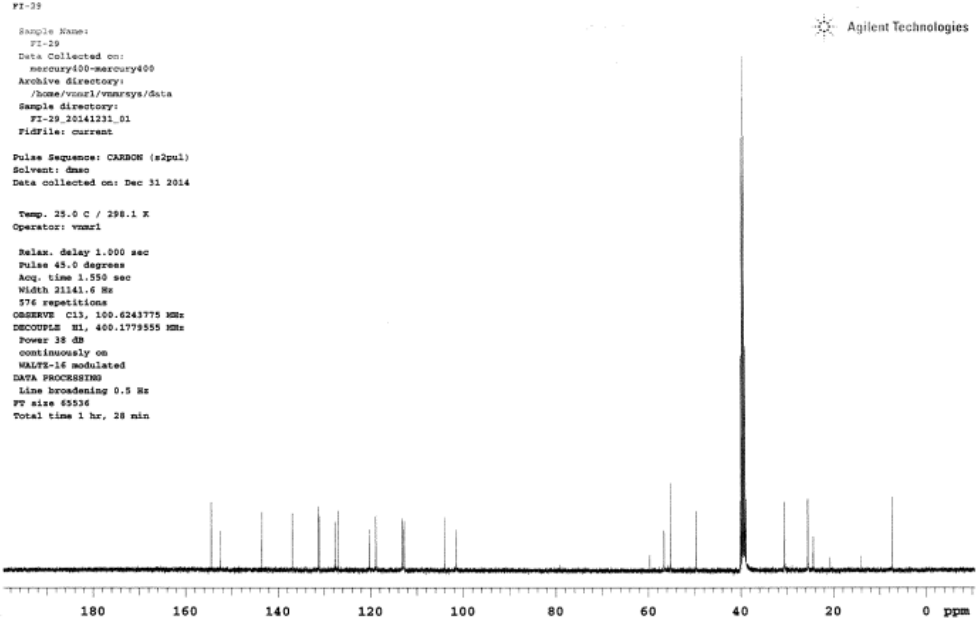
|                    | %C    | %H   | %N   | %S   |
|--------------------|-------|------|------|------|
| <b>Hesaplanan:</b> | 63.77 | 6.37 | 9.29 | 7.09 |
| <b>Bulunan:</b>    | 63.60 | 6.40 | 8.86 | 6.81 |



Şekil 3.155. 107 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

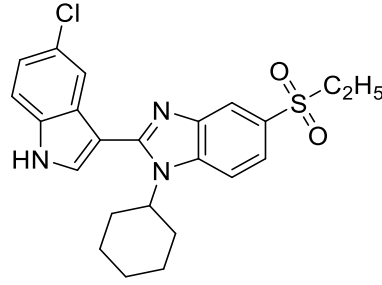


Şekil 3.156. 107 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.157. 107 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.55. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (108)**



314.8 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (1.12 mmol) ve 199.8 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (1.12 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 40.66 verimle 201.3 mg ürün elde edildi.

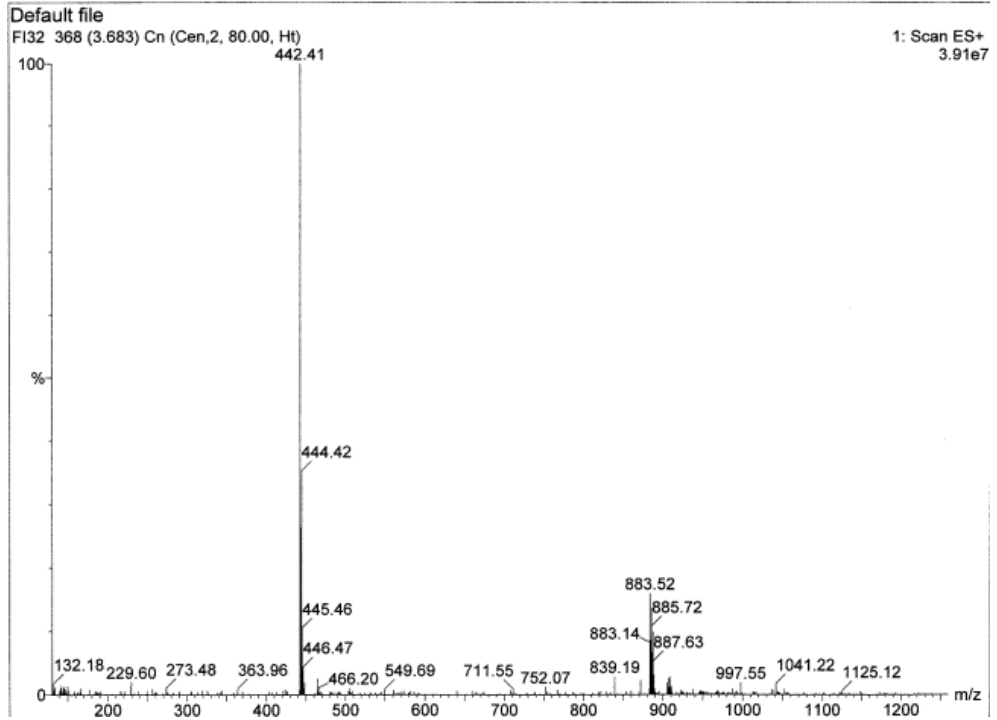
**Erime noktası:** 182 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 442.41 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

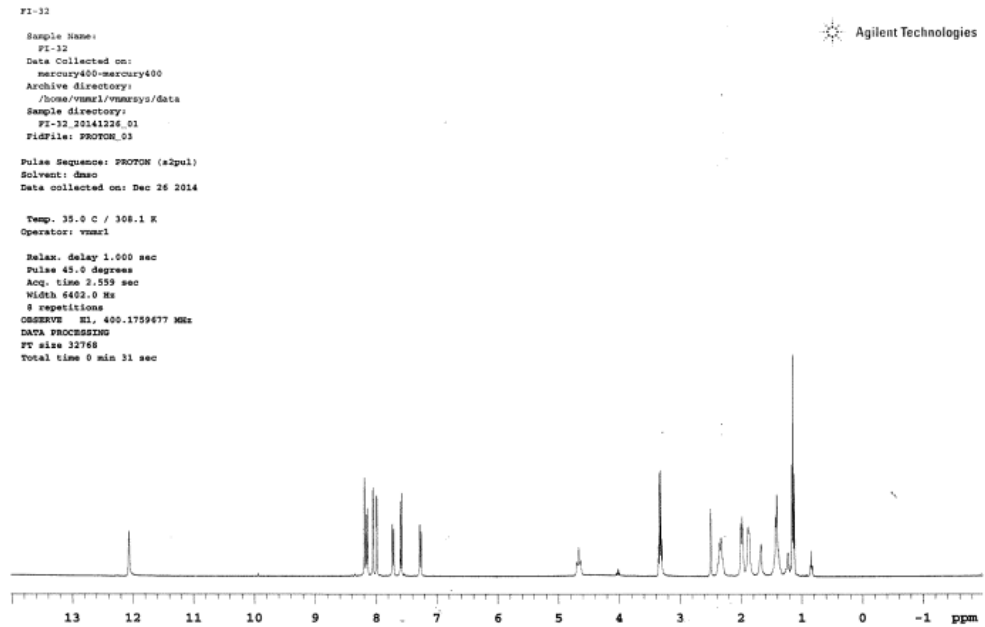
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.14 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.38-1.43 (m, 3H, sikloheksil), 1.67 (s, 1H, sikloheksil), 1.86-2.00 (m, 4H, sikloheksil), 2.30-2.35 (m, 2H, sikloheksil), 3.33 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.63-4.69 (m, 1H, sikloheksil), 7.26 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 12.06 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.35, 24.33, 25.43, 30.42, 49.65, 56.94, 103.06, 113.64, 113.78, 118.48, 119.64, 120.88, 122.60, 125.31, 127.56, 129.22, 131.93, 134.68, 136.47, 141.93, 151.22

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

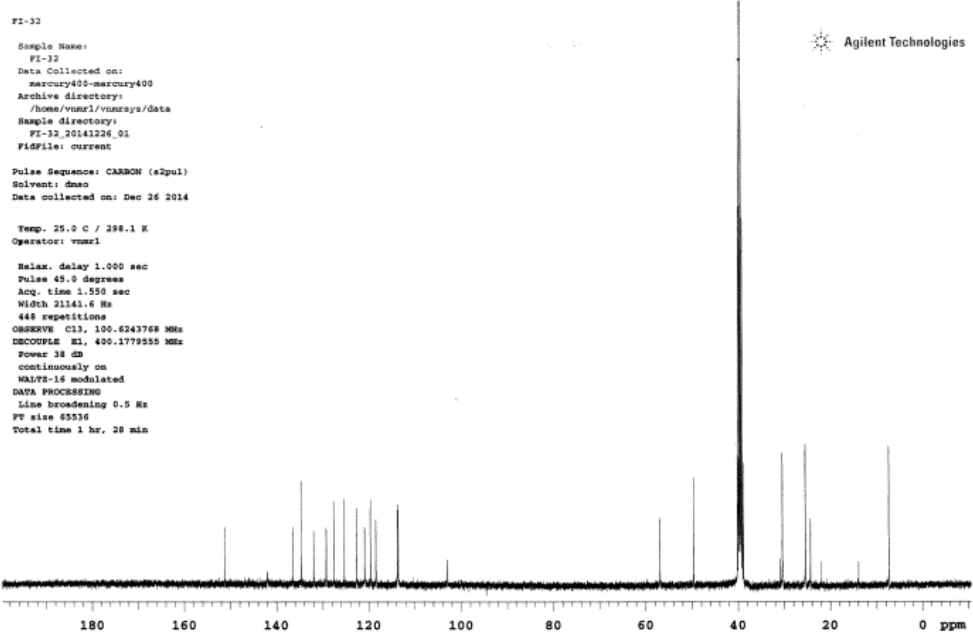
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 62.50 | 5.47 | 9.51 | 7.25 |
| Bulunan:    | 62.23 | 5.71 | 8.94 | 7.12 |



Şekil 3.158. 108 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

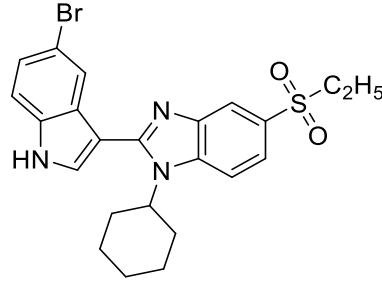


Şekil 3.159. 108 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.160. 108 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.56. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (109)**



310.9 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (1.10 mmol) ve 245.5 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (1.10 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 78.9 verimle 335 mg ürün elde edildi.

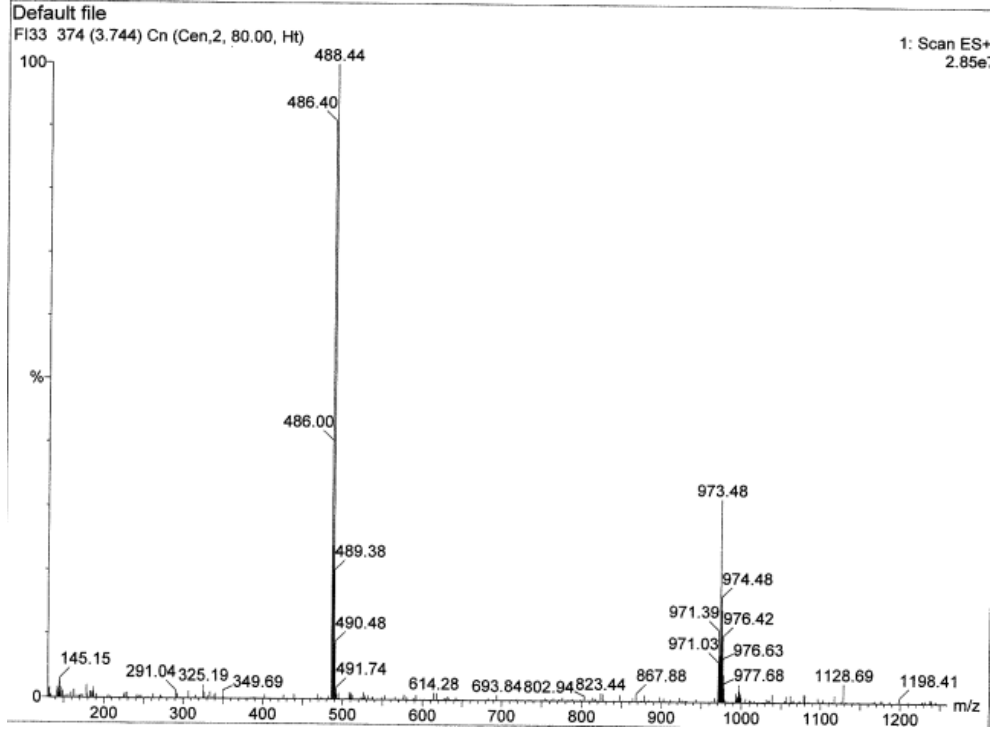
**Erime noktası:** 184 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 486.40 (% 90) (M<sup>+</sup>+H), 488.44 (%100) (M<sup>+</sup>+2)

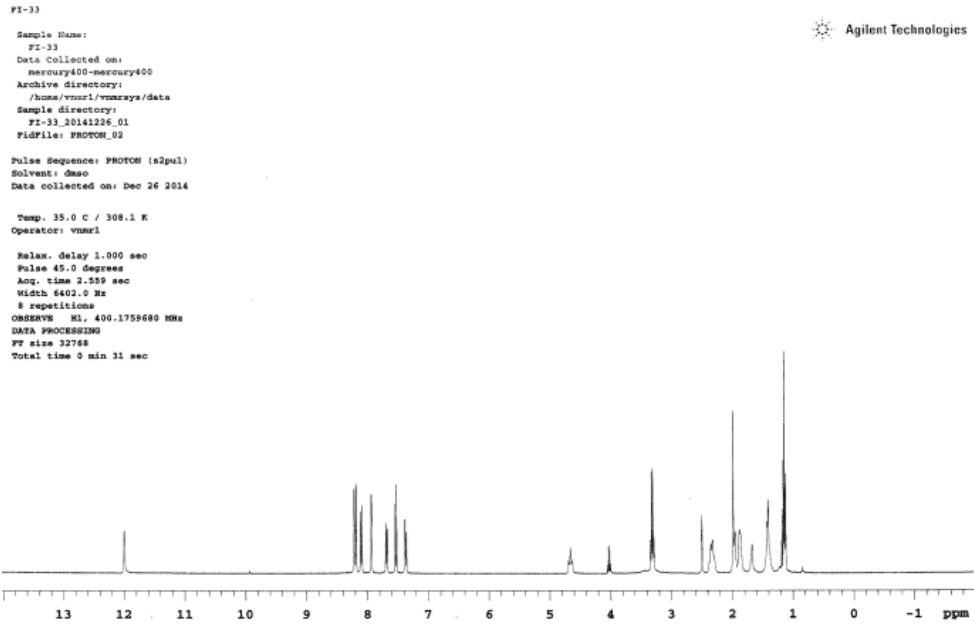
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.40-1.42 (m, 3H, sikloheksil), 1.67 (s, 1H, sikloheksil), 1.86-1.98 (m, 4H, sikloheksil), 2.29-2.35 (m, 2H, sikloheksil), 3.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.63-4.69 (m, 1H, sikloheksil), 7.36 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.99 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.27, 24.32, 25.41, 30.45, 49.65, 56.65, 103.78, 113.05, 113.21, 114.00, 118.91, 120.40, 122.70, 124.92, 128.30, 128.40, 131.47, 134.83, 136.76, 143.23, 151.43

**Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.3H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 56.16 | 5.04 | 8.54 | 6.51 |
| Bulunan:    | 55.85 | 4.85 | 8.15 | 6.43 |



Şekil 3.161. 109 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.162. 109 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

FI-33

Sample Name:

FI-33

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmr3ays/data

Sample directory:

FI-33\_20141226\_01

File: CARRON\_01

Pulse Sequence: CARRON (s2pul)

Solvent: dmsc

Data collected on: Dec 26 2014

Temp. 35.0 C / 308.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.550 sec

Width 21141.6 Hz

512 repetitions

OBSERVE C13, 100.6243846 MHz

DECOUPLE H1, 400.1779553 MHz

Power 38 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

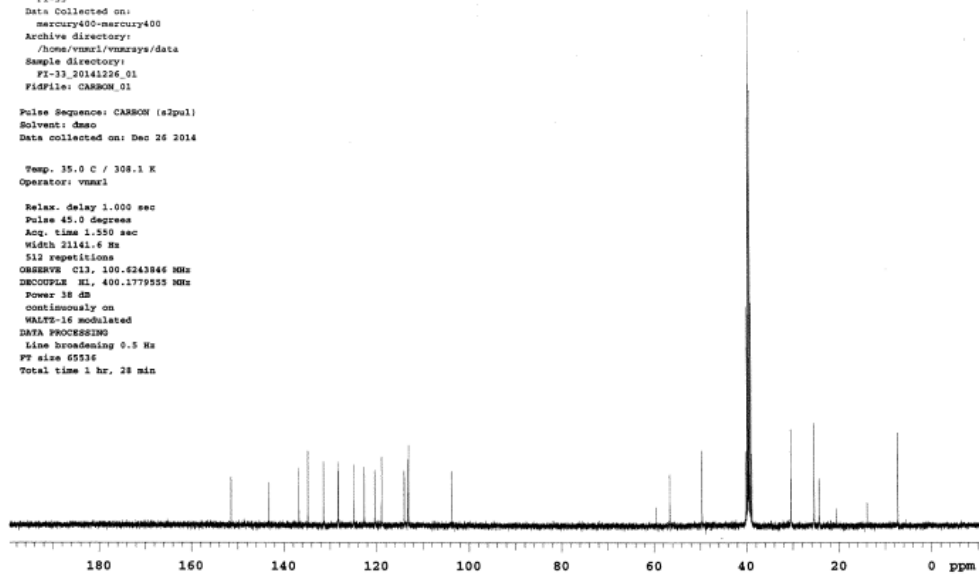
DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

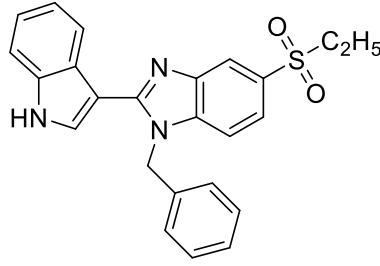
Total time 1 hr, 28 min

Agilent Technologies



Şekil 3.163. 109 no'lu bileşigin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

### 3.6.57. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (110)



230.4 mg *N*<sup>1</sup>-benzil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (0.80 mmol) ve 115.2 mg indol-3-karboksaldehit (0.80 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 20 verimle 66.2 mg ürün elde edildi.

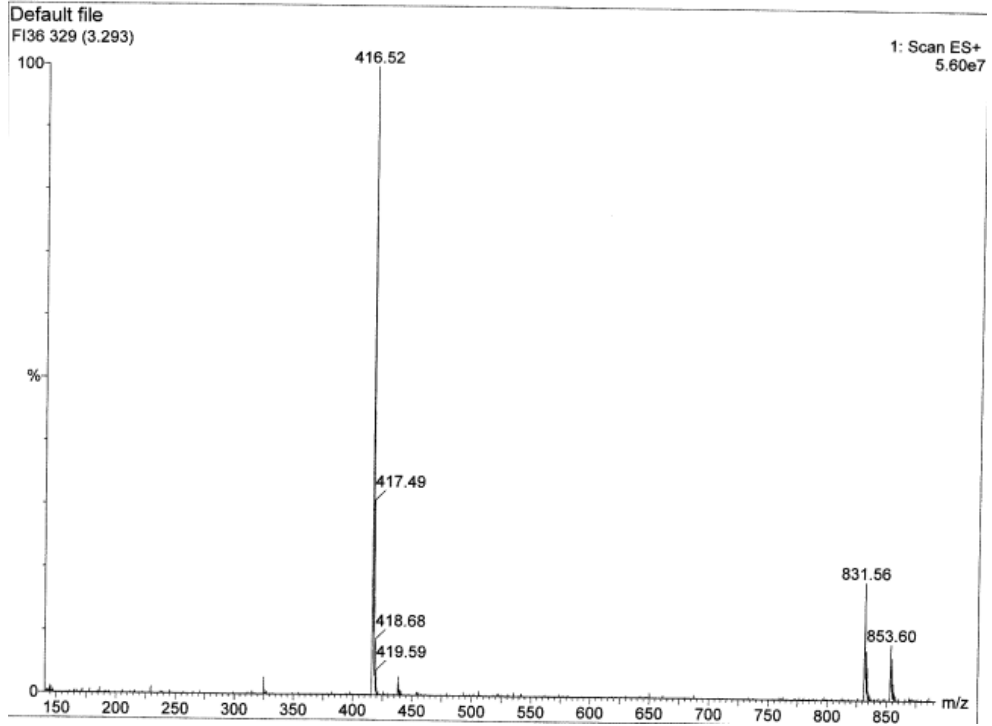
**Erimе noktası:** 252 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 416.52 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

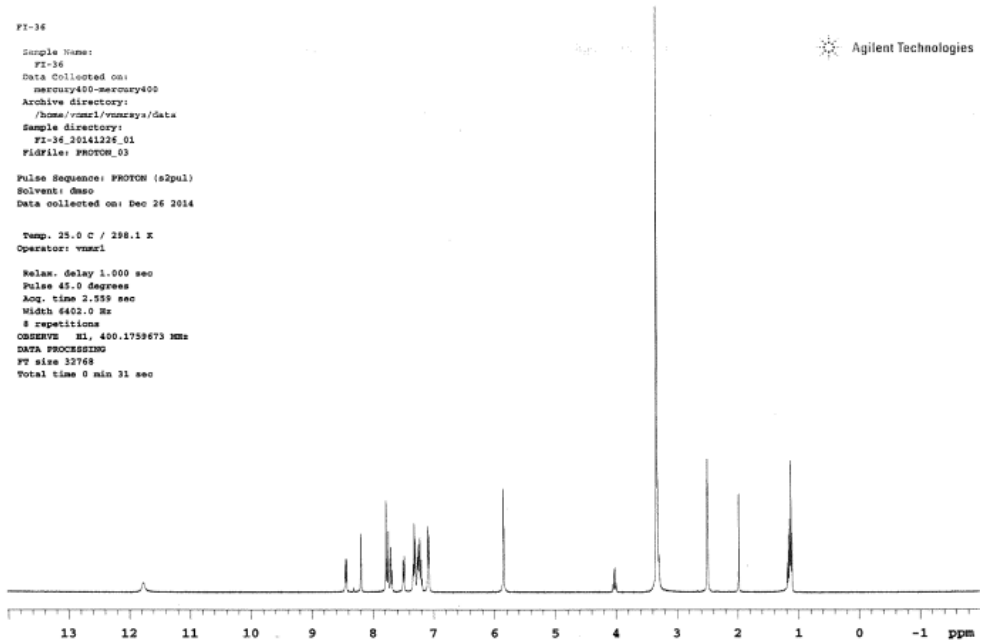
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.14 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H), 7.49 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.68-7.78 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 11.77 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.38, 47.38, 49.68, 103.92, 110.74, 111.87, 118.48, 120.63, 121.09, 121.50, 122.63, 125.96, 126.33, 126.84, 127.48, 128.93, 131.90, 135.98, 136.57, 139.12, 142.69, 152.61

**Elementel Analiz:** C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.5C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>-0.5H<sub>2</sub>O

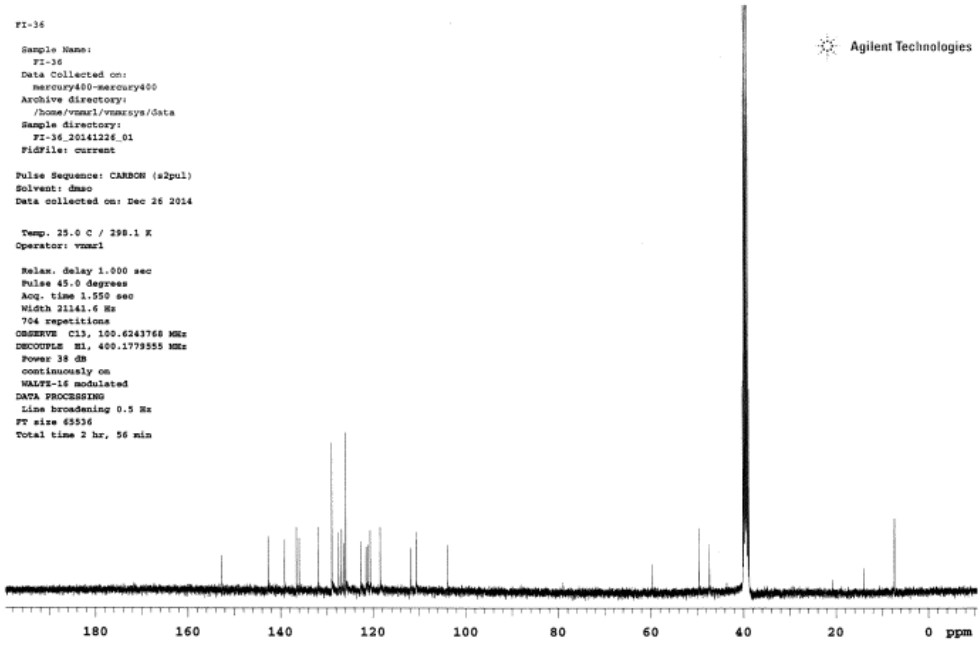
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 66.65 | 5.59 | 8.97 | 6.84 |
| Bulunan:    | 66.68 | 5.40 | 8.98 | 6.90 |



Şekil 3.164. 110 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

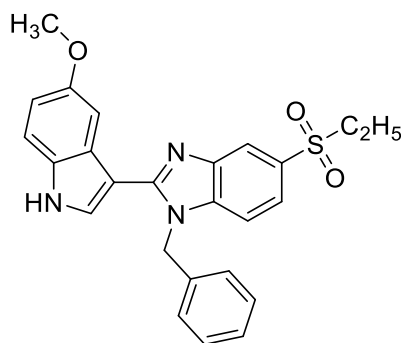


Şekil 3.165. 110 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.166. 110 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.58. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (111)**



203 mg *N*<sup>1</sup>-benzil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (0.70 mmol) ve 123 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (0.70 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 11.5 verimle 36 mg ürün elde edildi.

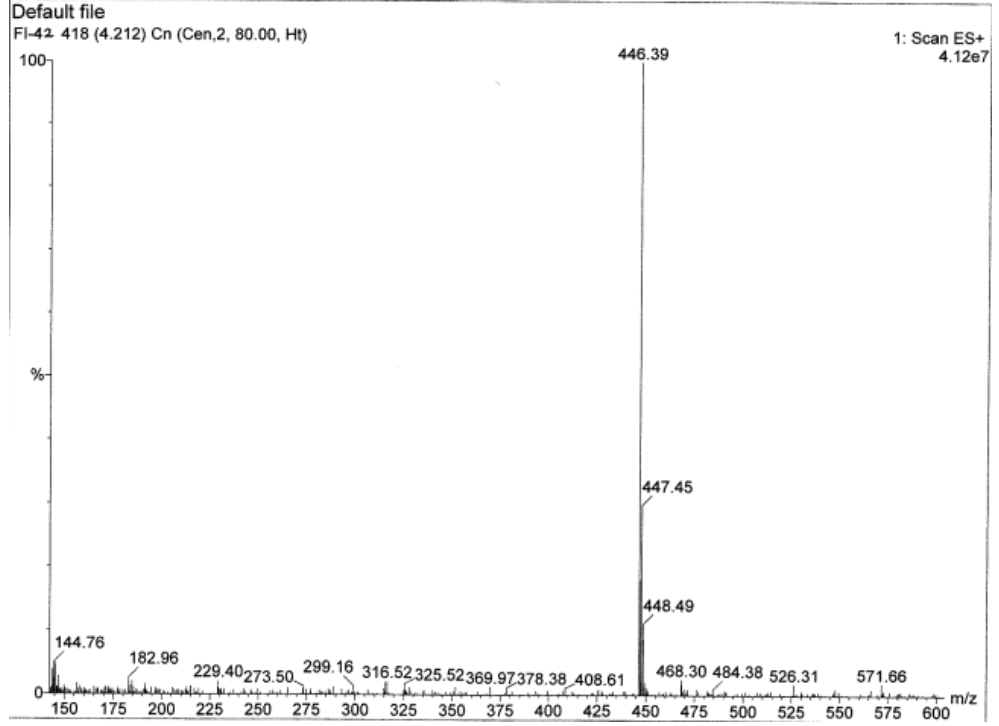
**Erime noktası:** 296 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 446.39 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

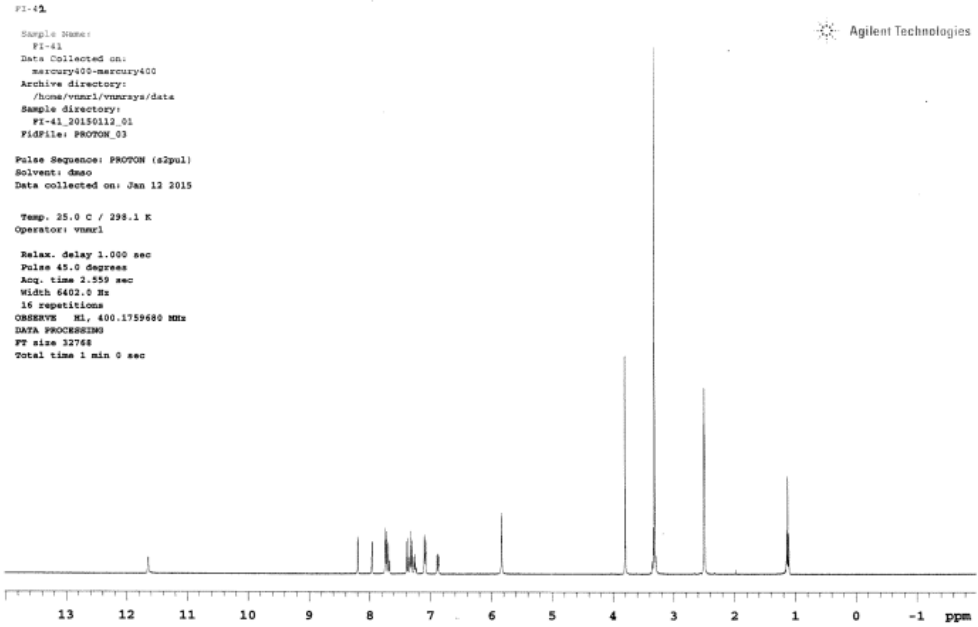
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 5.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.88 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.23-7.39 (m, 4H), 7.67-7.74 (m, 3H), 7.96 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 11.64 (brd s, 1H, NH).

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 67.40 | 5.20 | 9.43 | 7.20 |
| Bulunan:    | 67.29 | 5.45 | 9.30 | 7.16 |

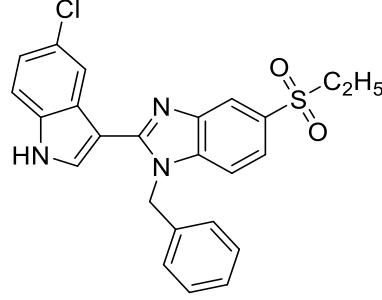


Şekil 3.167. 111 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.168. 111 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.59. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (112)**



245.6 mg *N*<sup>1</sup>-benzil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (0.85 mmol) ve 151.6 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.85 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 36.3 verimle 139 mg ürün elde edildi.

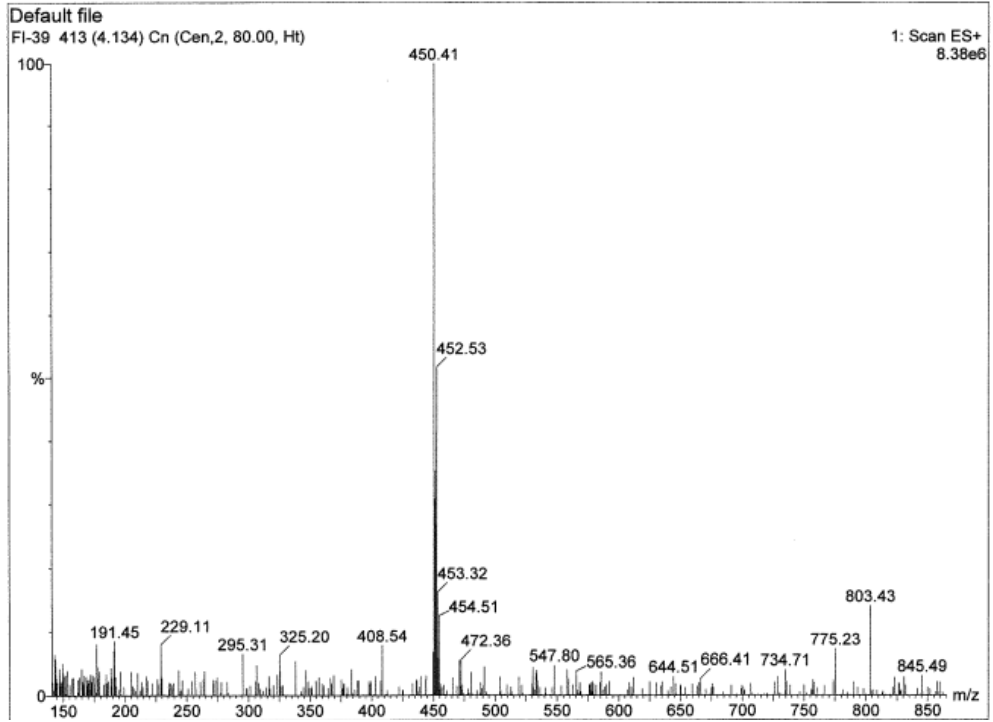
**Erime noktası:** 246-265 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 450.41 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

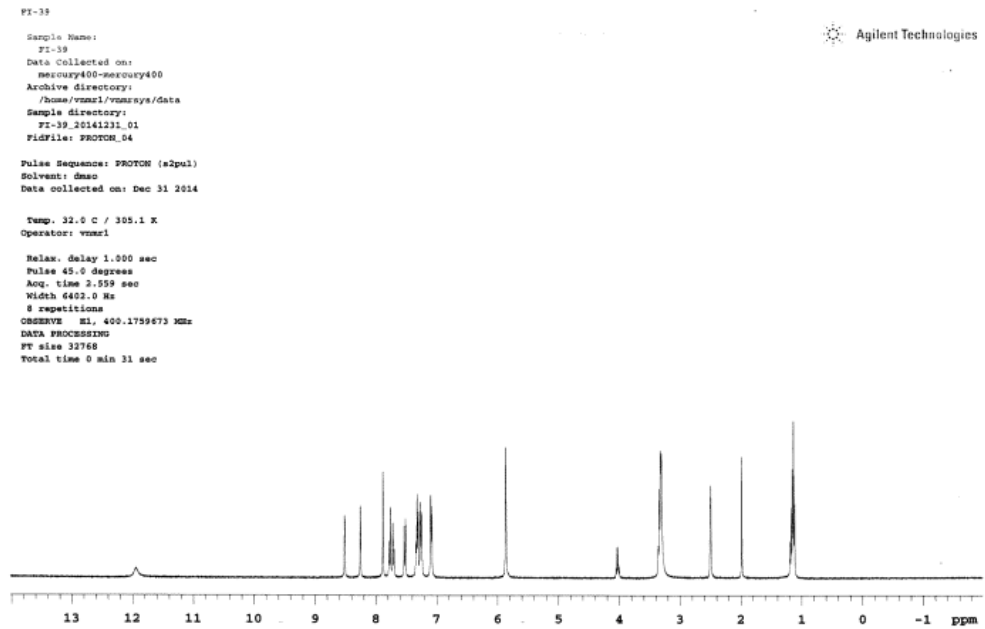
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.15 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.25-7.34 (m, 4H), 7.52 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.95 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.31, 47.33, 49.62, 103.71, 110.71, 113.48, 118.61, 120.70, 121.16, 122.66, 125.34, 125.90, 127.45, 128.24, 128.89, 132.05, 134.46, 136.38, 139.05, 142.53, 151.95

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.2H<sub>2</sub>O**

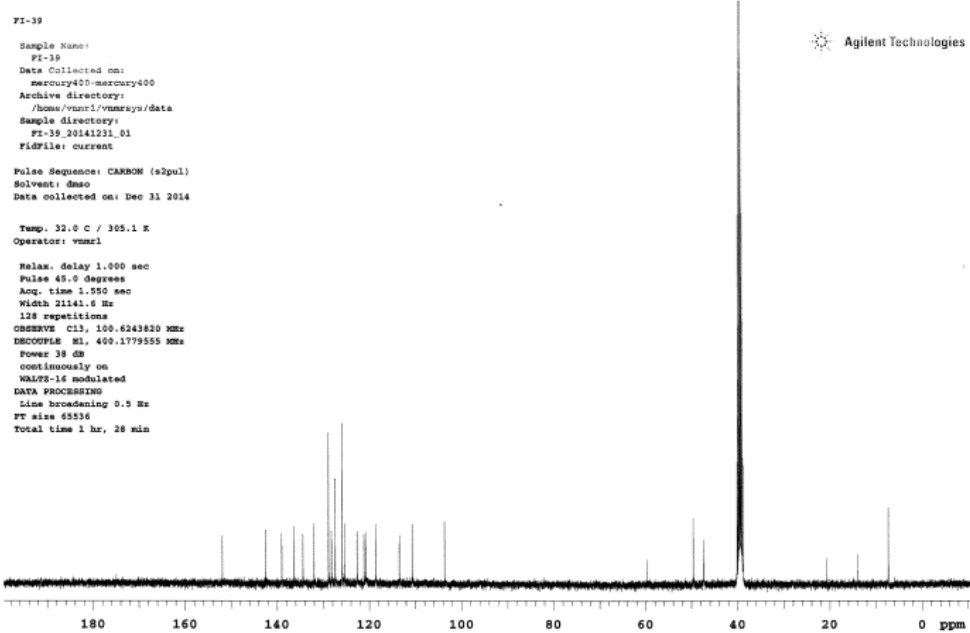
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 63.55 | 4.53 | 9.26 | 7.06 |
| Bulunan:    | 63.47 | 4.46 | 9.19 | 7.05 |



Şekil 3.169. 112 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

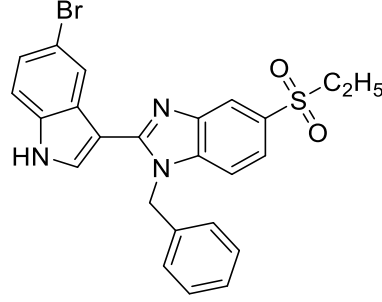


Şekil 3.170. 112 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.171. 112 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.60. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (113)**



240.2mg N<sup>1</sup>-benzil-4-(etilsülfonil)benzen-1,2-diamin (0.83 mmol) ve 184.7 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.83 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 55.1 verimle 226 mg ürün elde edildi.

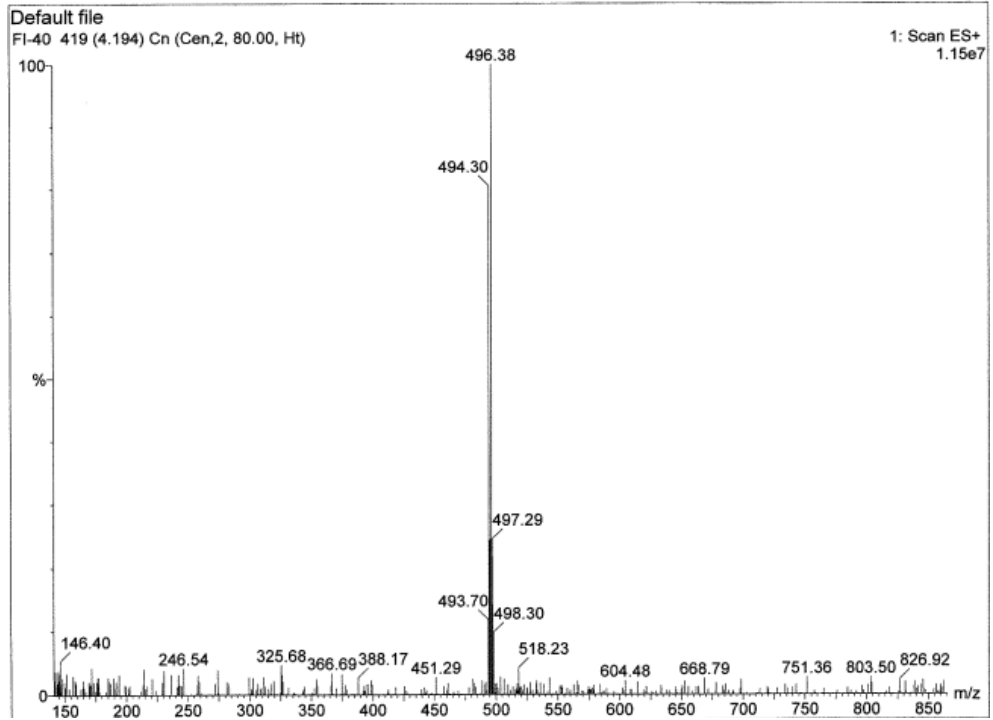
**Erime noktası:** 267 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 494.30 (% 90) (M<sup>+</sup>+H)

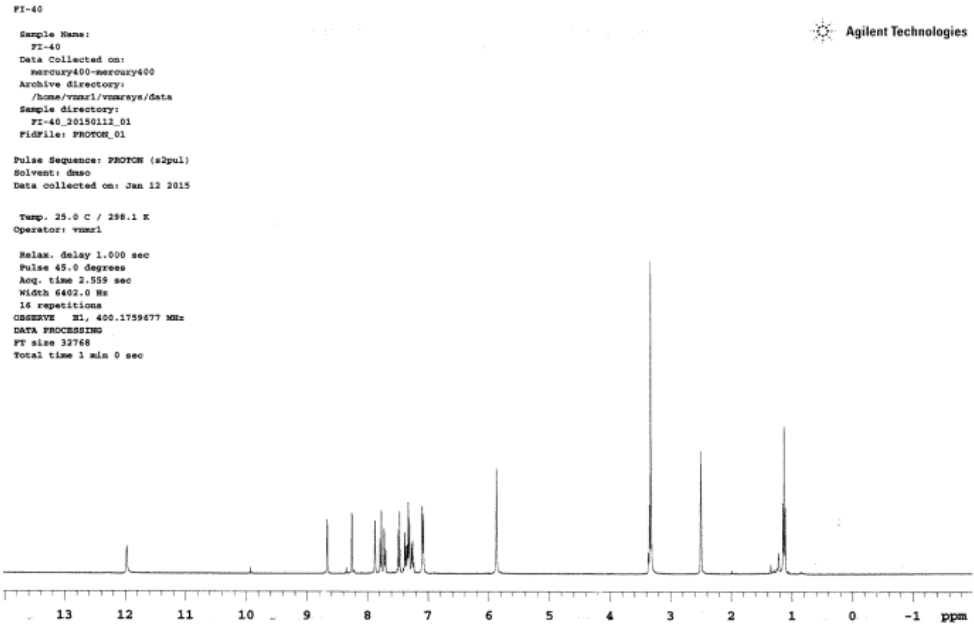
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.33 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.97 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.38, 47.34, 49.63, 103.61, 110.75, 113.41, 113.97, 118.68, 121.23, 123.77, 125.25, 125.94, 127.50, 128.10, 128.13, 128.95, 132.05, 134.73, 136.43, 139.10, 142.55, 151.95

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·0.2H<sub>2</sub>O**

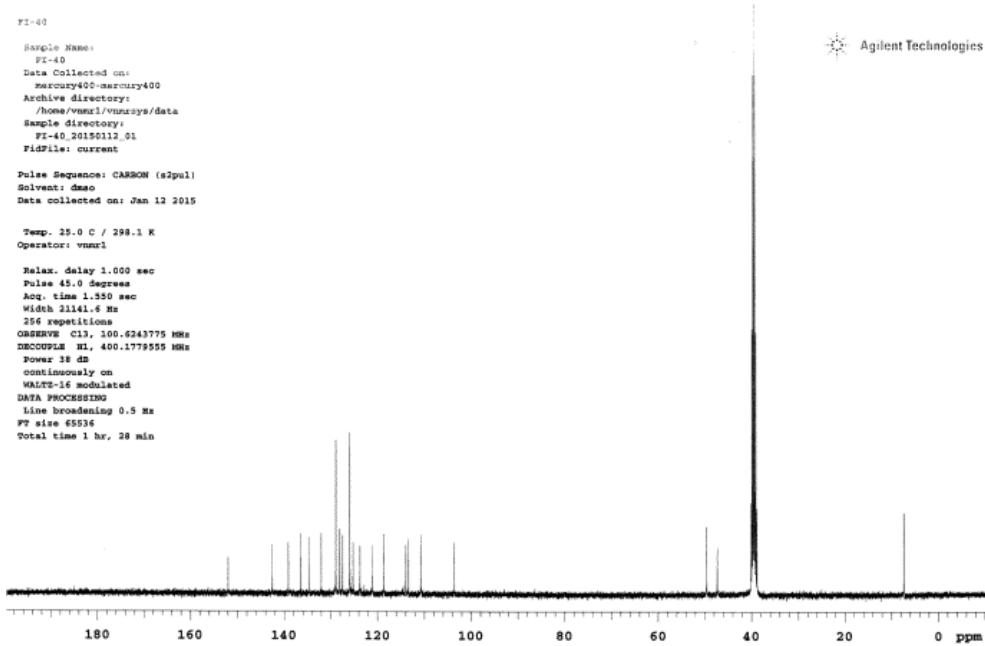
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 57.88 | 4.12 | 8.43 | 6.43 |
| Bulunan:    | 57.66 | 4.12 | 8.17 | 6.13 |



Şekil 3.172. 113 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

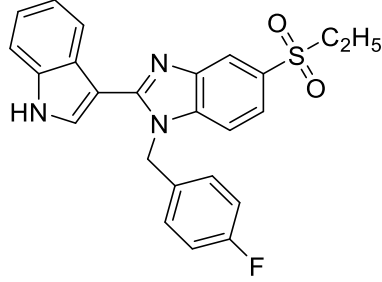


Şekil 3.173. 113 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.174. 113 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.61. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (114)**



209.7 mg *N*<sup>1</sup>-(4-florobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.68 mmol) ve 98.7 mg indol-3-karboksaldehit (0.68 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 27.2 verimle 80 mg ürün elde edildi.

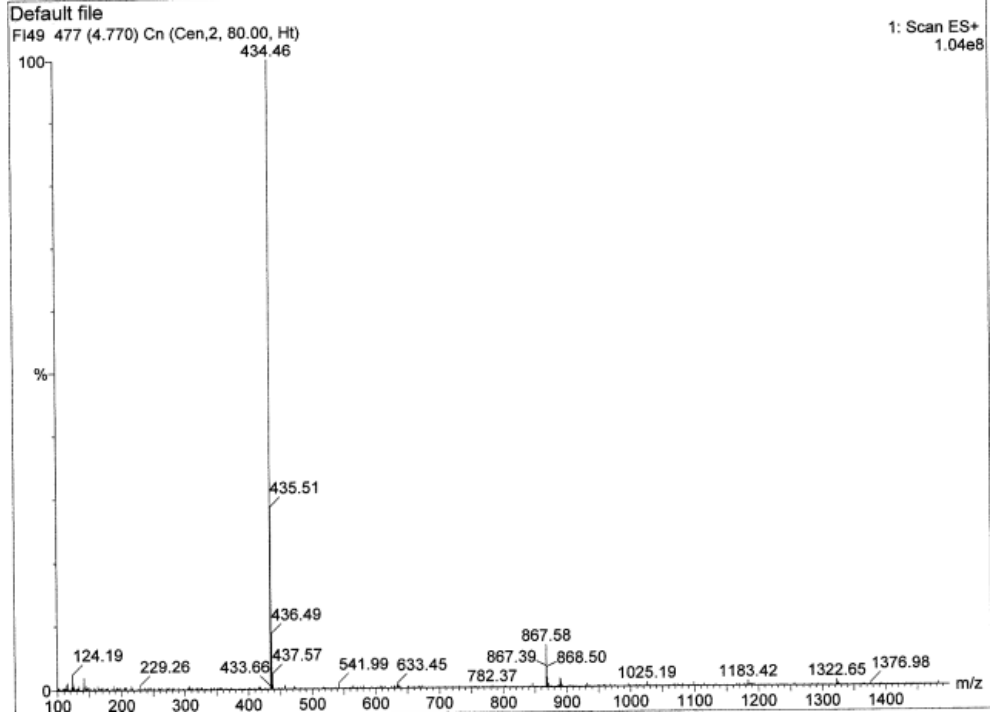
**Erime noktası:** 234 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 434.46 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

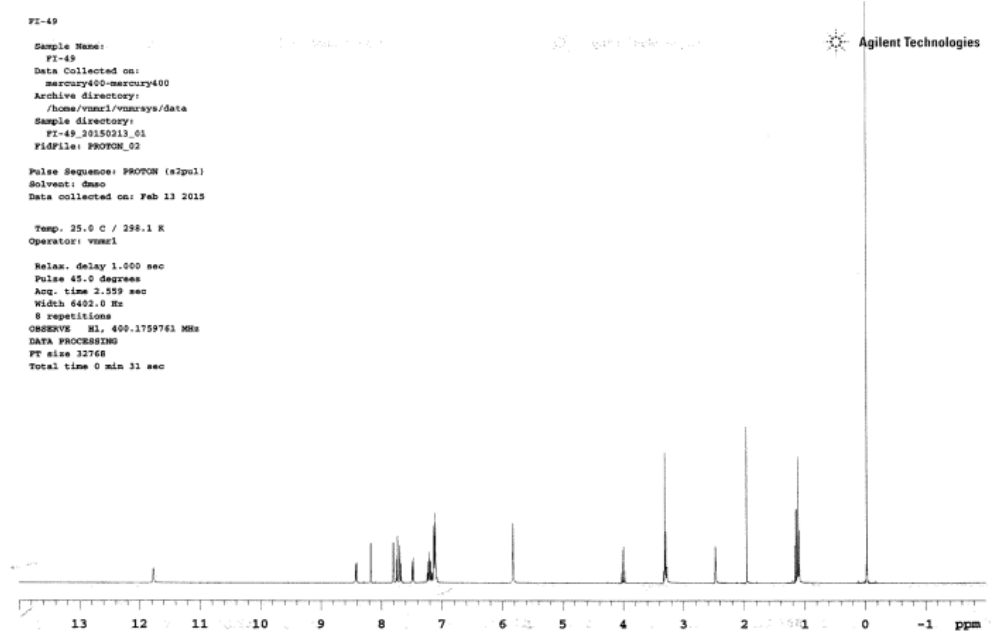
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08-7.24 (m, 6H), 7.48 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 11.73 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.31, 46.68, 49.62, 103.80, 110.66, 111.82, 115.59, 115.80, 118.46, 120.57, 121.07, 121.45, 122.57, 125.57, 126.26, 126.81, 128.00, 128.08, 131.90, 135.94, 138.95, 142.66, 152.47, 160.11, 162.53

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-0.5 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>**

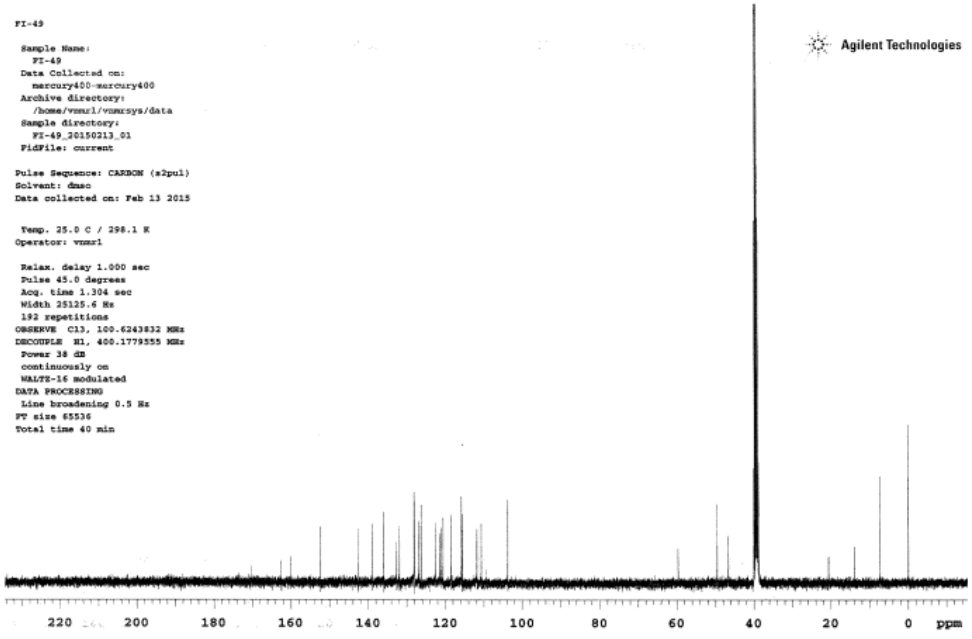
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 65.39 | 5.06 | 8.79 | 6.71 |
| Bulunan:    | 65.18 | 5.02 | 8.71 | 6.68 |



Şekil 3.175. 114 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

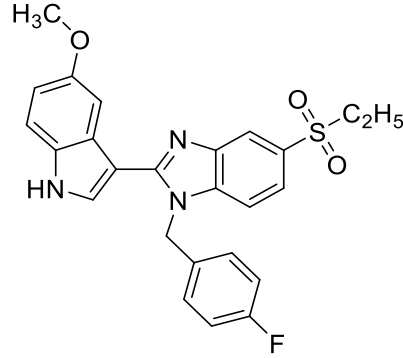


Şekil 3.176. 114 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.177. 114 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.62. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (115)**



167.5 mg *N*<sup>1</sup>-(4-florobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.54 mmol) ve 95.2 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (0.54 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 17.6 verimle 44 mg ürün elde edildi.

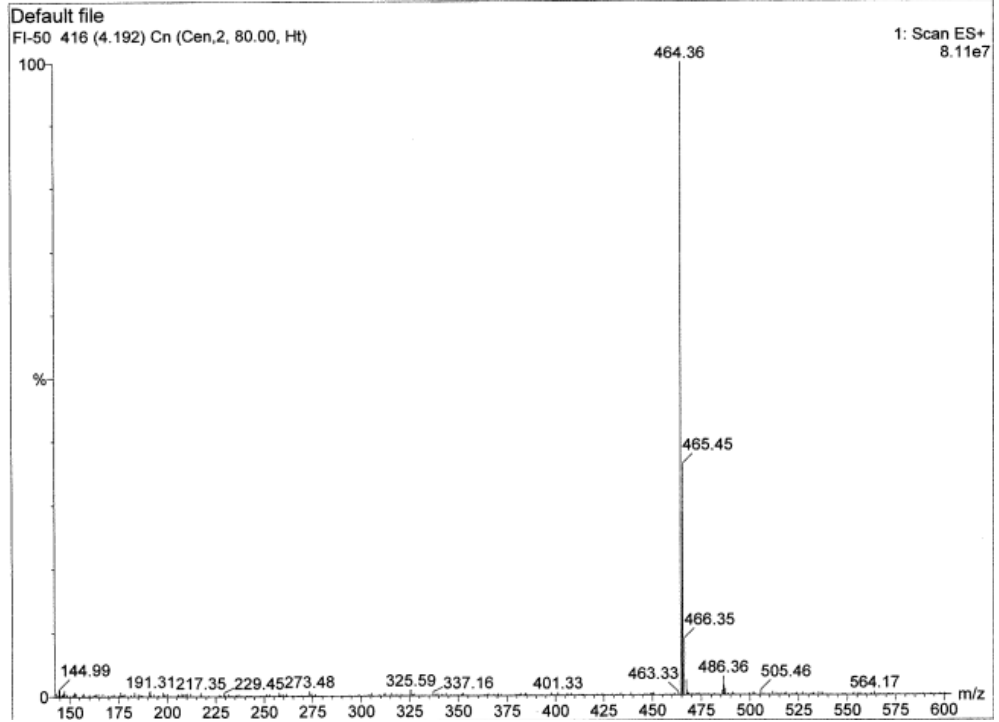
**Erime noktası:** 259-260 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 464.36 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

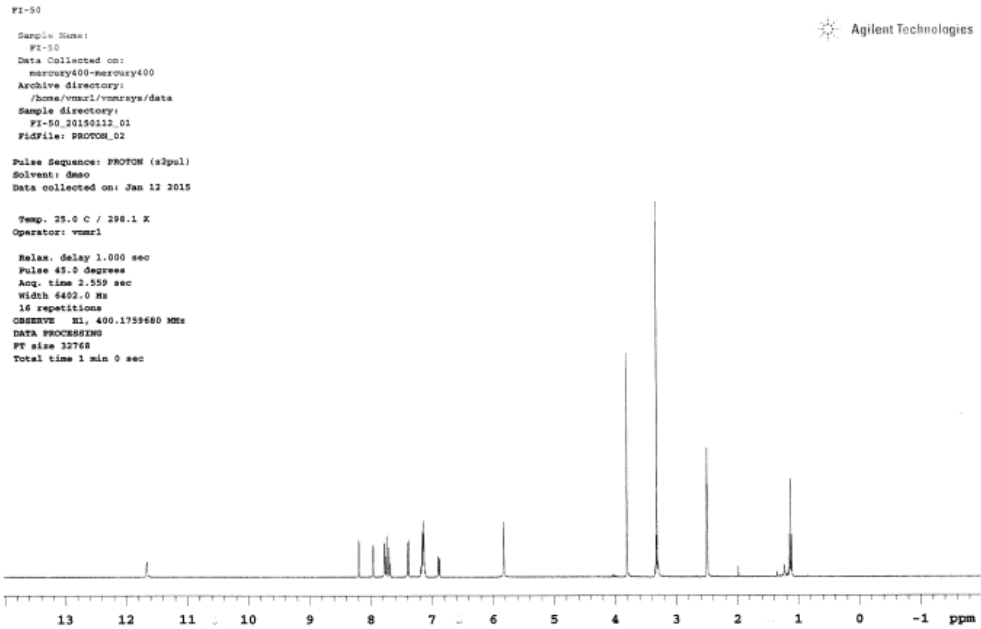
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.89 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.39 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.67-7.77 (m, 3H), 7.96 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.66 (brd s, 1H, NH).

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·0.2H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 64.27 | 4.83 | 9.00 | 6.85 |
| Bulunan:    | 64.02 | 4.98 | 8.69 | 6.62 |

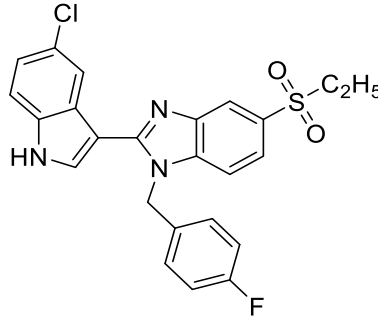


Şekil 3.178. 115 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.179. 115 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.63. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (116)**



161.5 mg *N*<sup>1</sup>-(4-florobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.52 mmol) ve 93.7 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.52 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %39.8 verimle 97 mg ürün elde edildi.

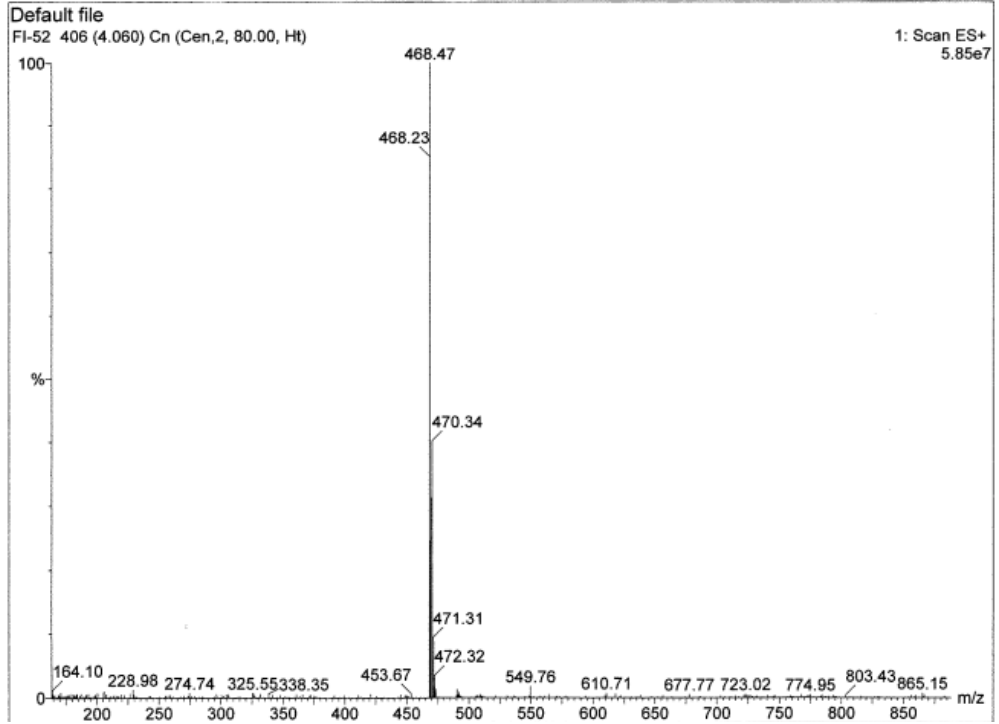
**Erime noktası:** 230 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 468.47 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

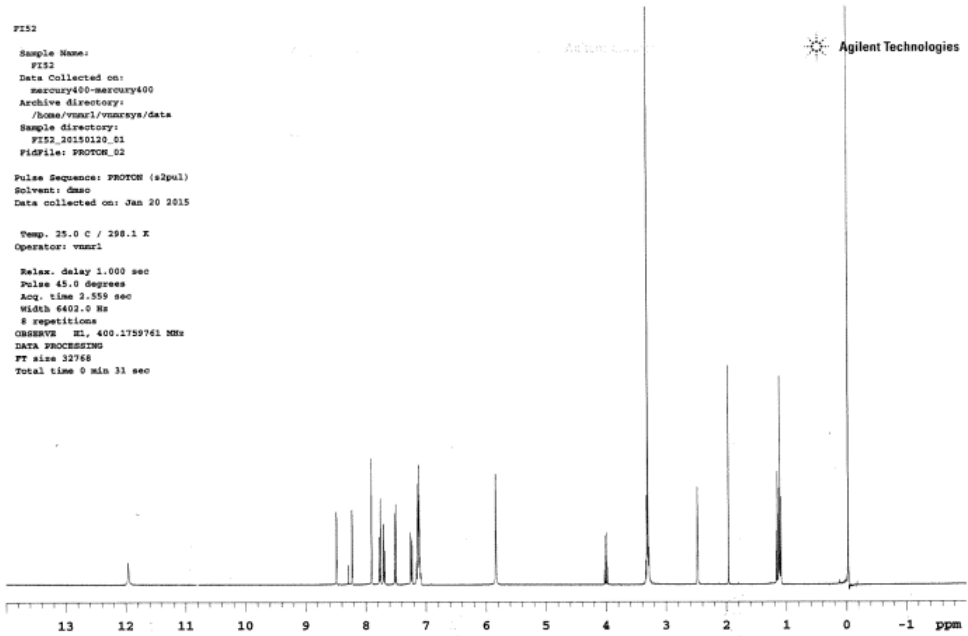
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.12 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.08-7.15 (m, 4H), 7.24 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 11.96 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.31, 46.44, 49.55, 103.61, 110.68, 113.49, 115.61, 115.82, 118.62, 120.69, 121.20, 122.66, 125.33, 127.41, 127.98, 128.06, 128.28, 132.04, 132.53, 134.43, 138.92, 142.51, 151.82, 160.11, 162.53

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

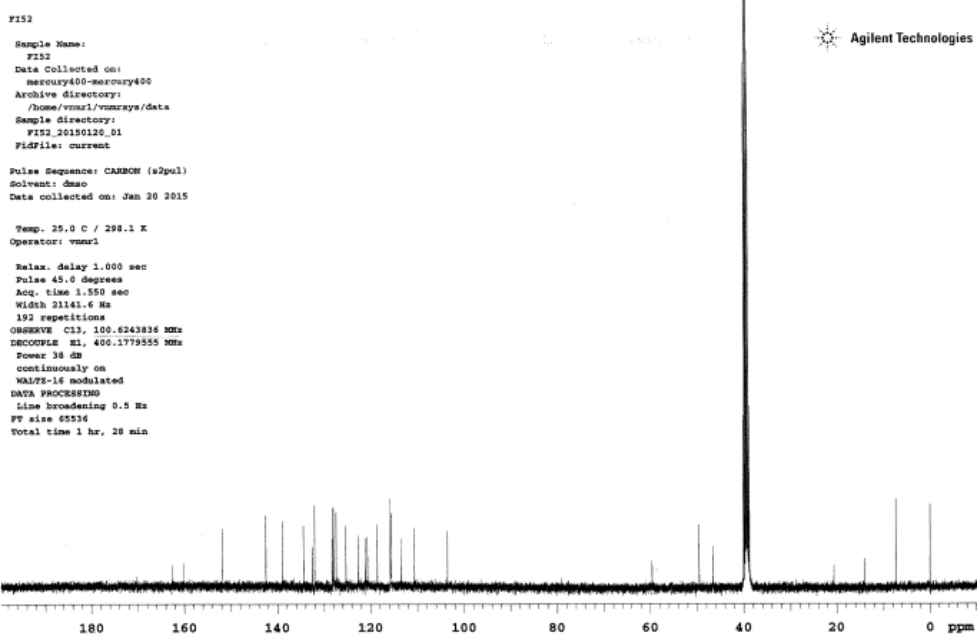
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 61.60 | 4.09 | 8.98 | 6.85 |
| Bulunan:    | 61.51 | 4.10 | 9.00 | 6.86 |



Şekil 3.180. 116 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

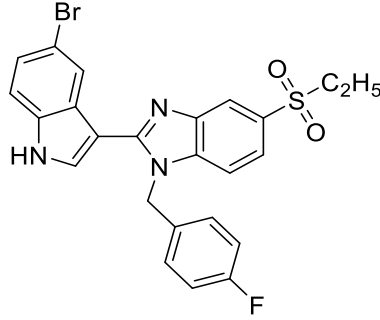


Şekil 3.181. 116 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.182. 116 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.64. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(4-florobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (117)**



202.4 mg *N*<sup>1</sup>-(4-florobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.66 mmol) ve 146 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.66 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 29.4 verimle 99 mg ürün elde edildi.

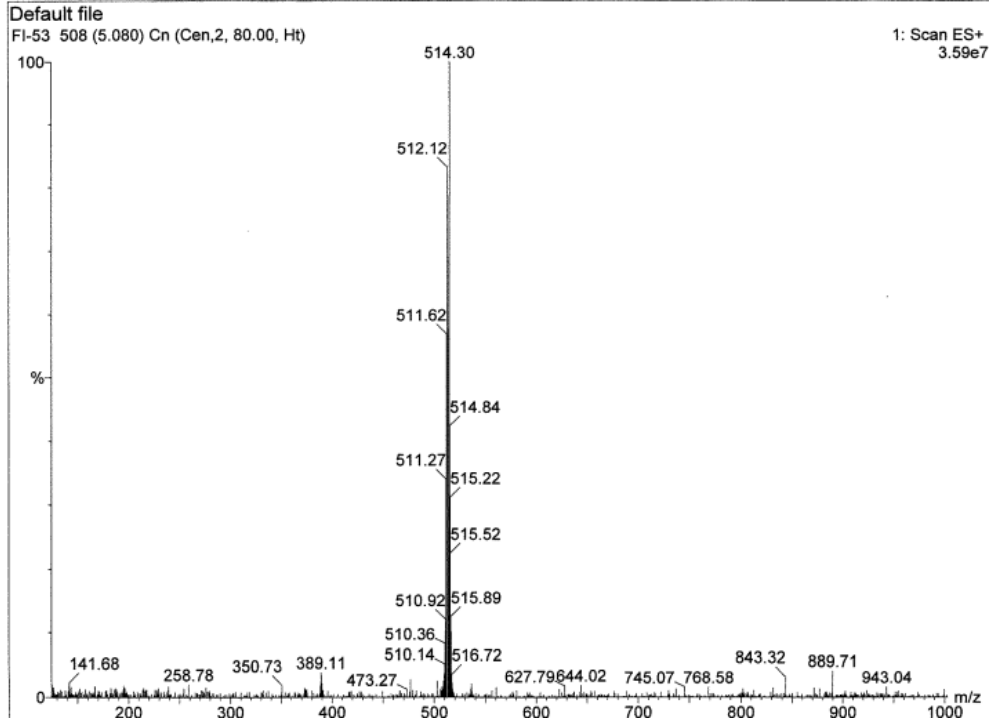
**Erime noktası:** 204°C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 512.12 (% 85) (M<sup>+</sup>+H)

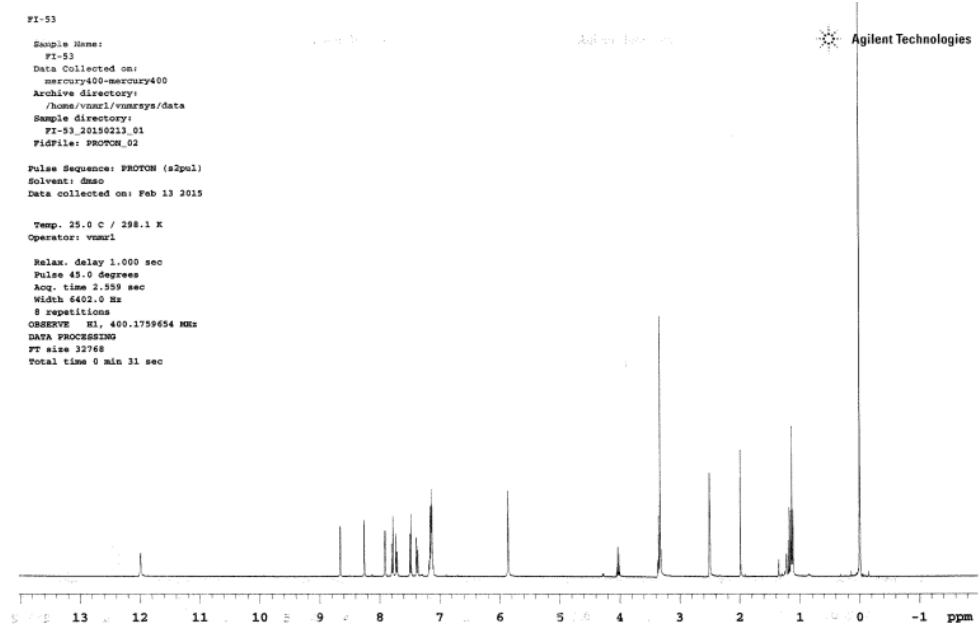
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.38 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.99 (brd s, 1H, NH)

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 56.26 | 3.74 | 8.20 | 6.25 |
| Bulunan:    | 56.51 | 4.02 | 7.72 | 5.84 |

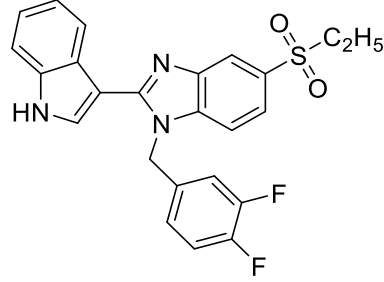


Şekil 3.183. 117 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.184. 117 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.65. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (118)**



208.7 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diflorobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.64 mmol) ve 92.5 mg indol-3-karboksaldehit (0.64 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1.5:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 60.6 verimle 174.5 mg ürün elde edildi.

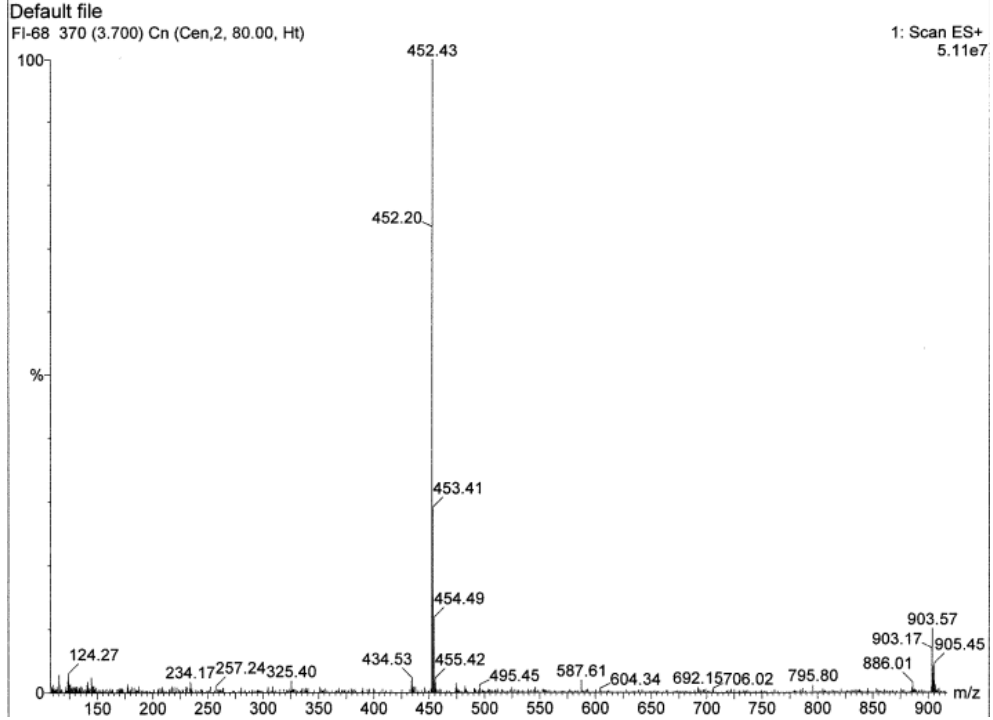
**Erime noktası:** 262 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 452.43 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

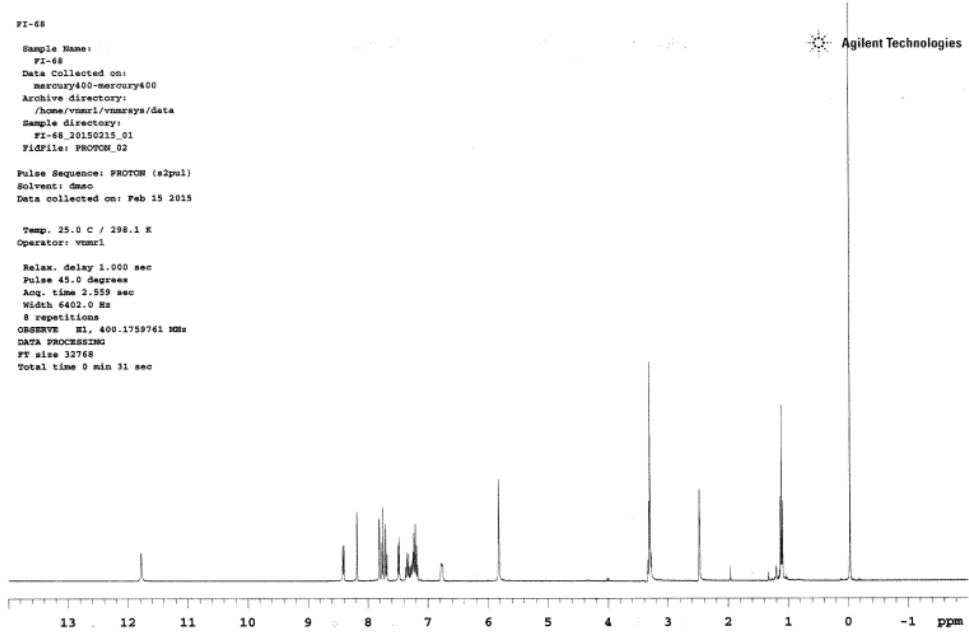
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.16-7.36 (m, 4H), 7.48 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 11.77 (brd s, 1H, NH).

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 63.85 | 4.24 | 9.31 | 7.10 |
| Bulunan:    | 63.61 | 4.41 | 8.97 | 6.91 |

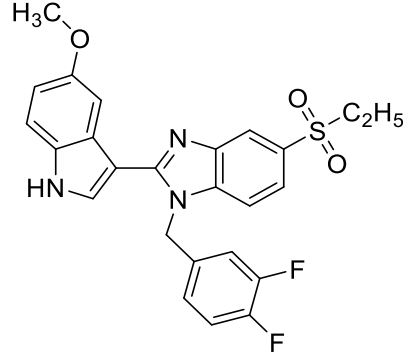


Şekil 3.185. 118 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.186. 118 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.66. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (119)**



232.6 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diflorobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.71 mmol) ve 125 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (0.71 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 44 verimle 150.6 mg ürün elde edildi.

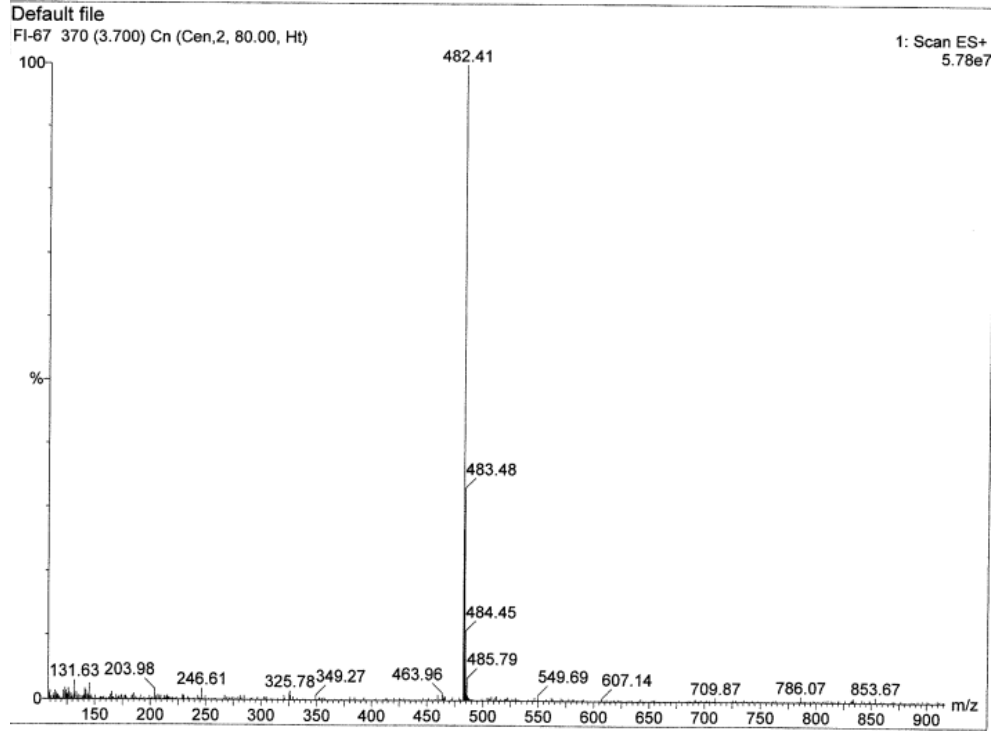
**Erime noktası:** 271 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 482.41 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

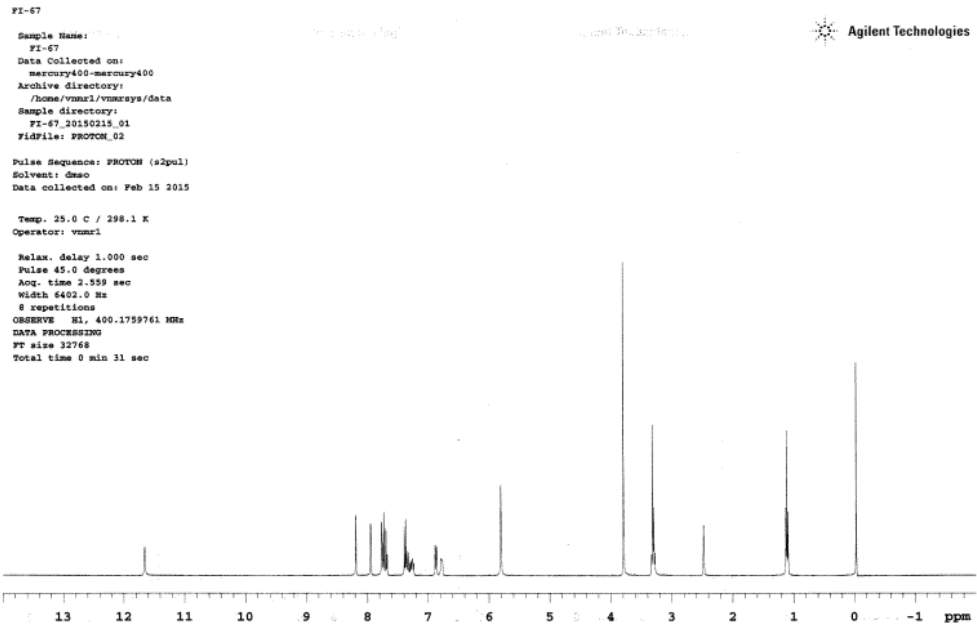
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 5.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.67-7.76 (m, 3H), 7.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 11.65 (brd s, 1H, NH).

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 62.36 | 4.40 | 8.73 | 6.66 |
| Bulunan:    | 61.94 | 4.60 | 8.61 | 6.68 |

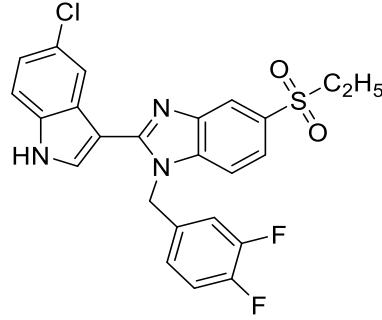


Şekil 3.187. 119 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.188. 119 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.67. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (120)**



293 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diflorobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.89 mmol) ve 160 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.89 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 48 verimle 208.6 mg ürün elde edildi.

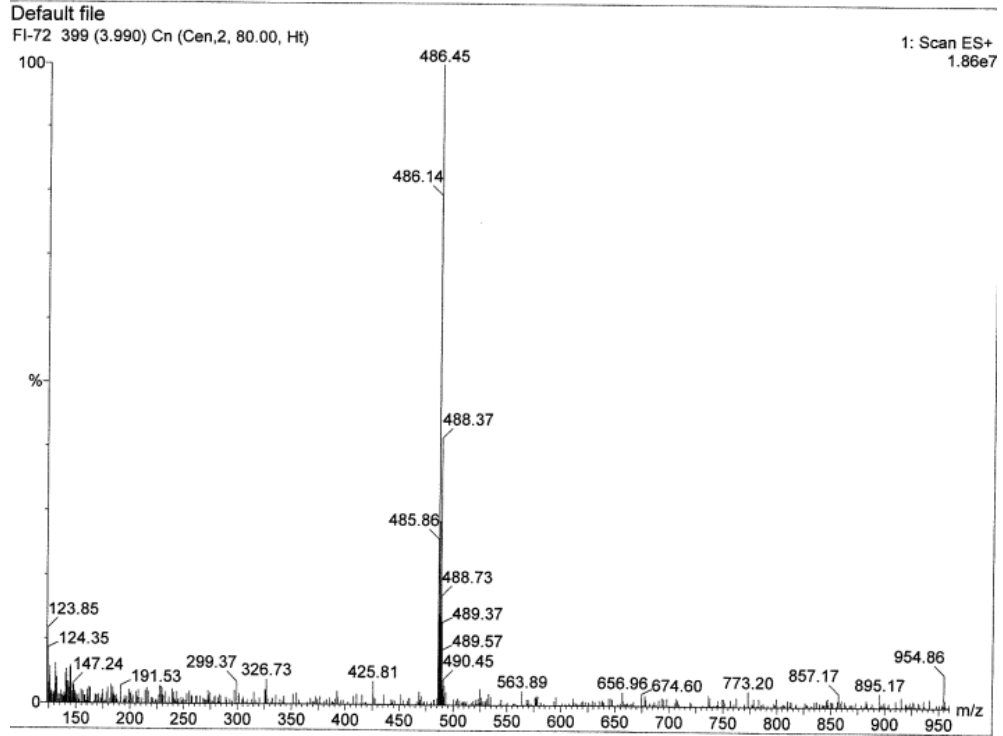
**Erime noktası:** 258 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 486.45 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

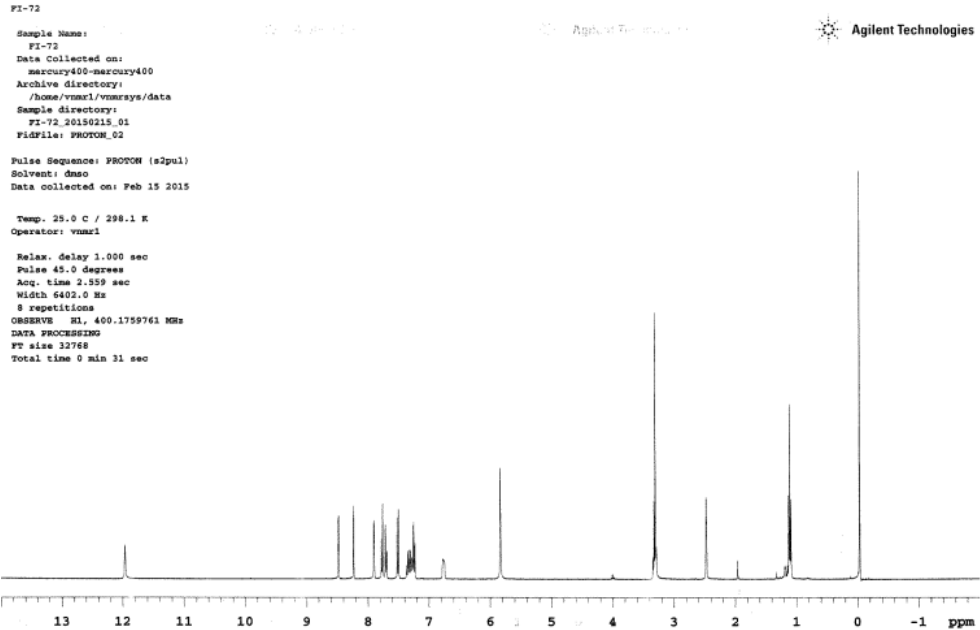
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.9 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 11.96 (brd s, 1H, NH)

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 59.32 | 3.73 | 8.65 | 6.60 |
| Bulunan:    | 59.01 | 3.74 | 8.45 | 6.45 |

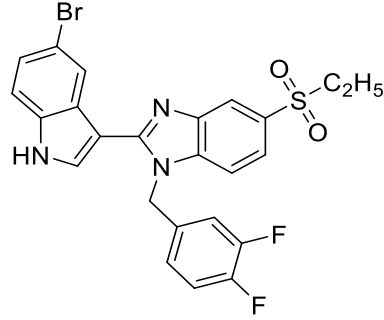


Şekil 3.189. 120 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.190. 120 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.68. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diflorobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (121)**



234 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diflorobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.72 mmol) ve 159.6 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.72 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 37 verimle 141 mg ürün elde edildi.

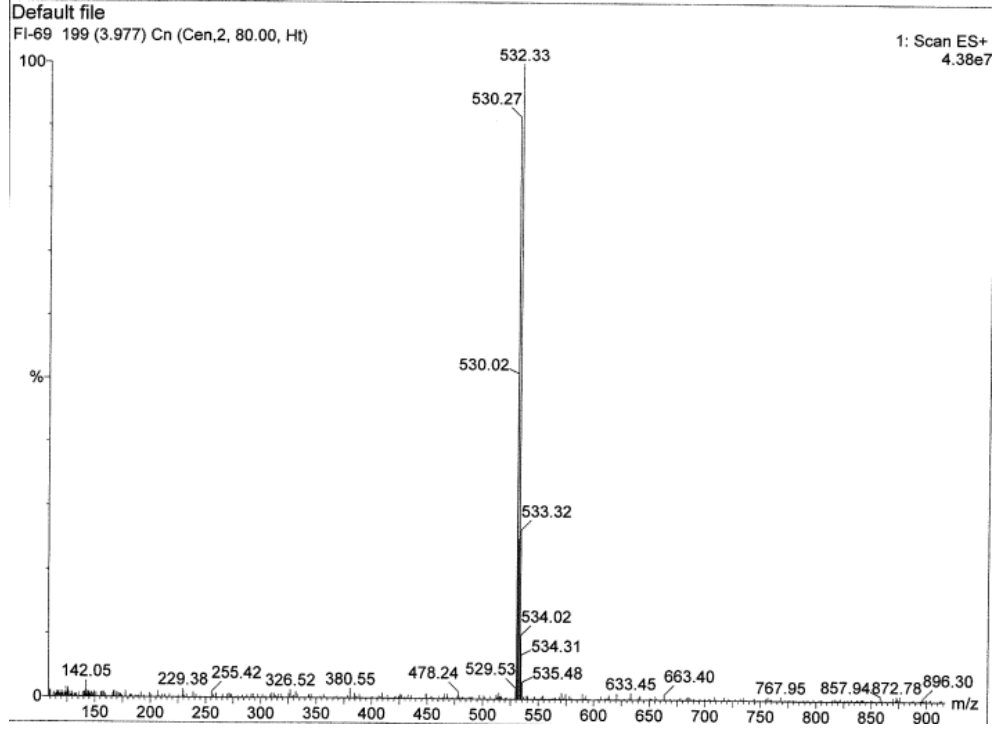
**Erime noktası:** 248 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 530.27 (%90) (M<sup>+</sup>+H), 532.33 (%100) (M<sup>+</sup>+3)

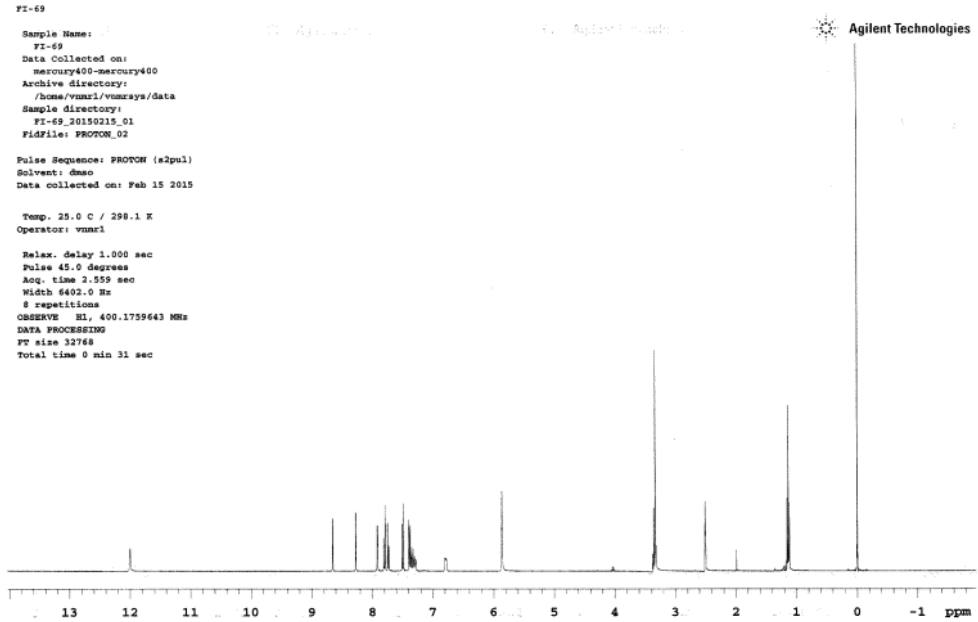
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.14 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.33 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.80 (brd d, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.00 (brd s, 1H, NH)

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 54.35 | 3.42 | 7.92 | 6.04 |
| Bulunan:    | 54.43 | 3.20 | 7.84 | 6.01 |

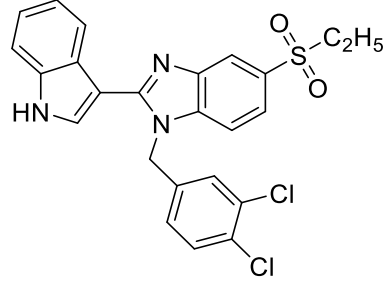


Şekil 3.191. 121 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.192. 121 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.69. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (122)**



157.5 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.44 mmol) ve 63.6 mg indol-3-karboksaldehit (0.44 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 33 verimle 70 mg ürün elde edildi.

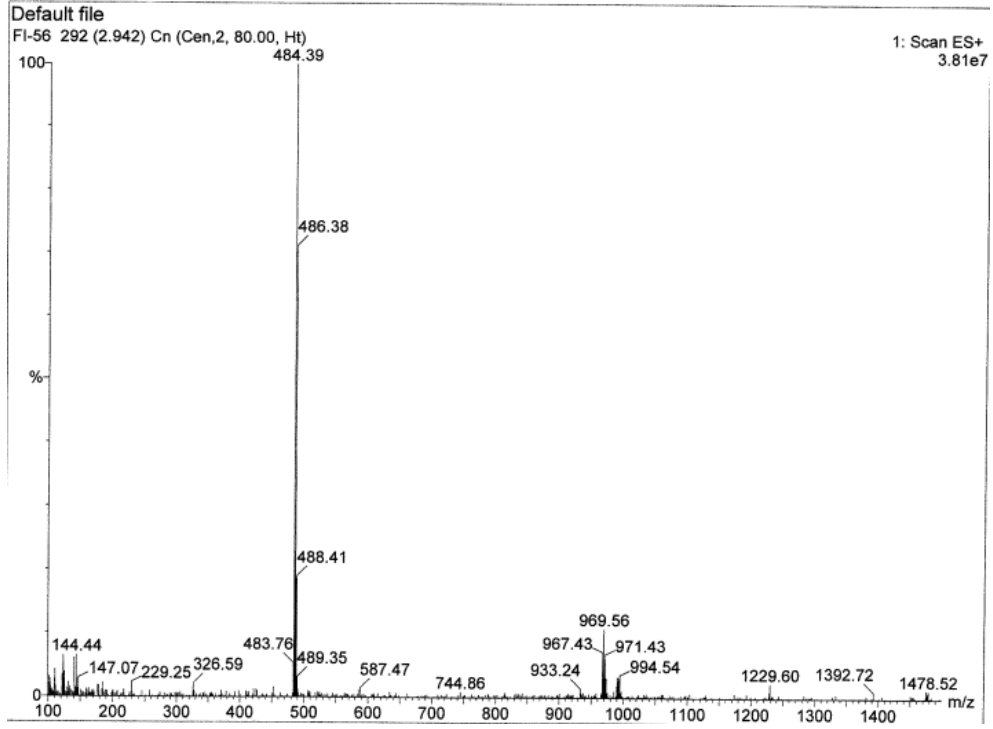
**Erime noktası:** 247 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 484.39 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

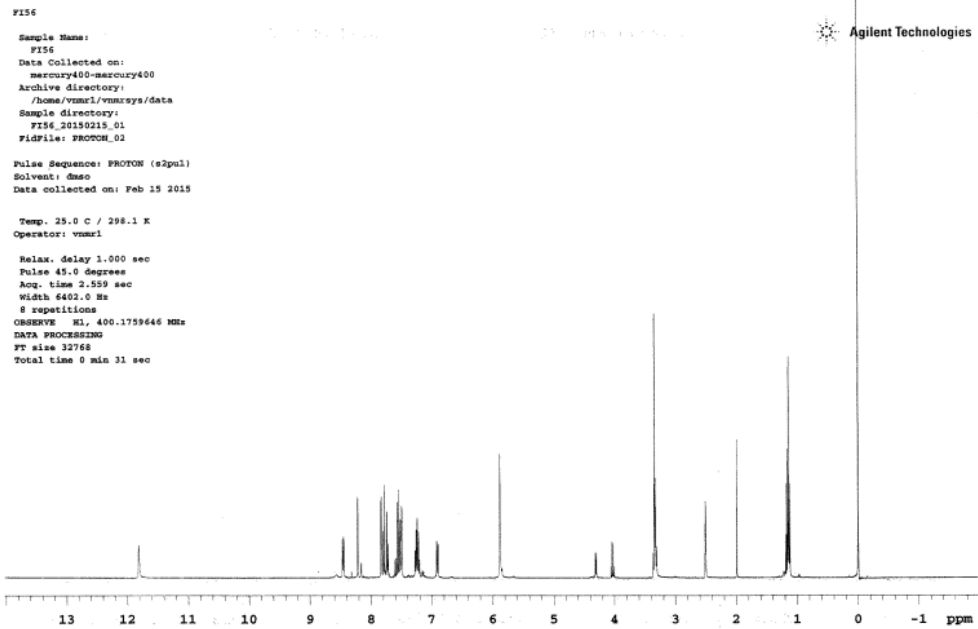
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.15 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.34 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.90 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 3H), 7.71 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 11.81 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.30, 46.30, 49.61, 103.62, 110.58, 111.84, 118.52, 120.62, 121.45, 122.63, 126.04, 126.85, 128.37, 130.07, 130.80, 131.09, 131.41, 132.07, 135.95, 137.73, 138.88, 142.65, 152.43, 161.22

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·0.5 H<sub>2</sub>O**

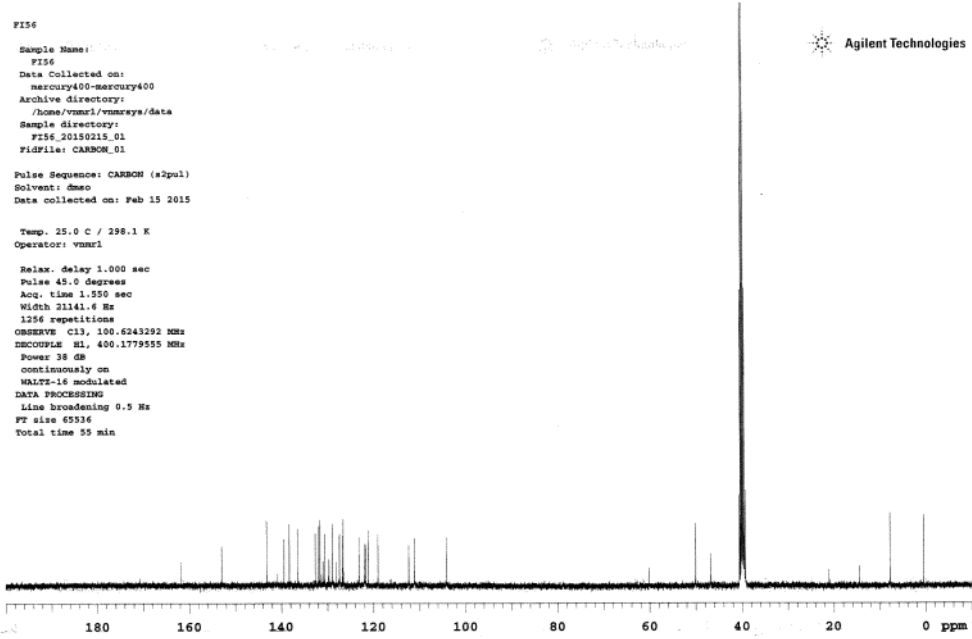
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 58.42 | 4.08 | 8.51 | 6.49 |
| Bulunan:    | 58.30 | 4.31 | 8.78 | 6.04 |



Şekil 3.193. 122 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

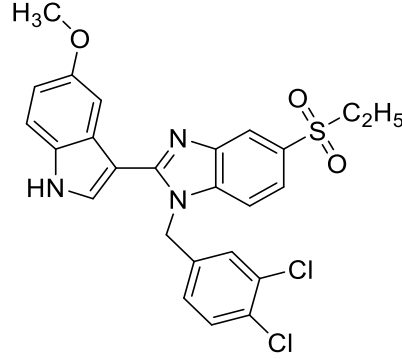


Şekil 3.194. 122 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.195. 122 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.70. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (123)**



363.1 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.01 mmol) ve 176.7 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (1.01 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 12.4 verimle 64.5 mg ürün elde edildi.

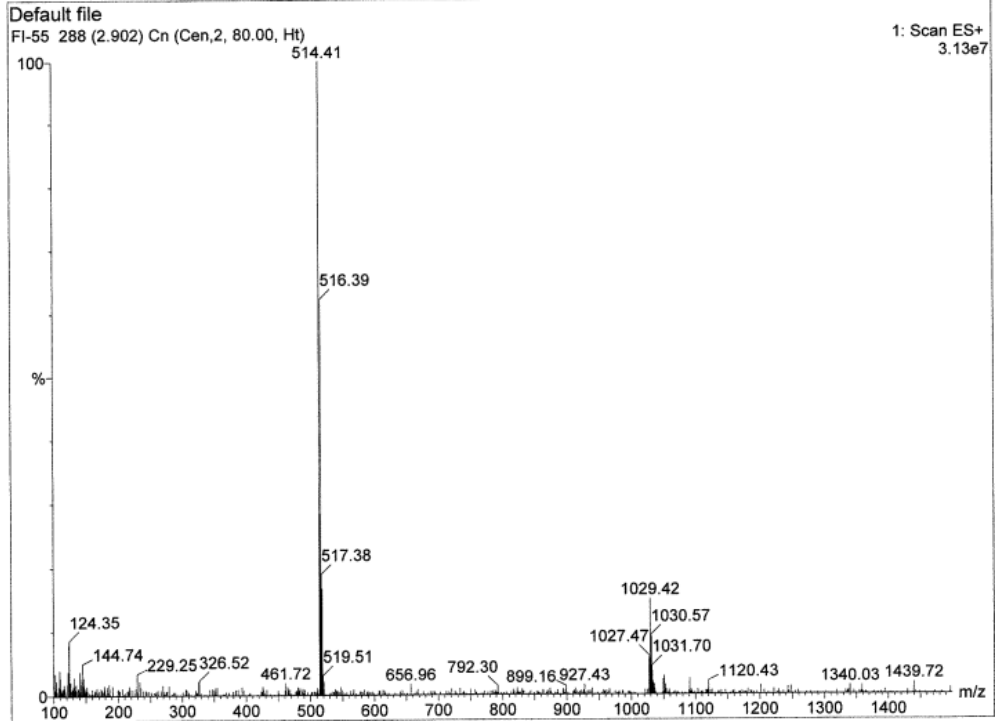
**Erime noktası:** 242 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 514.41 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

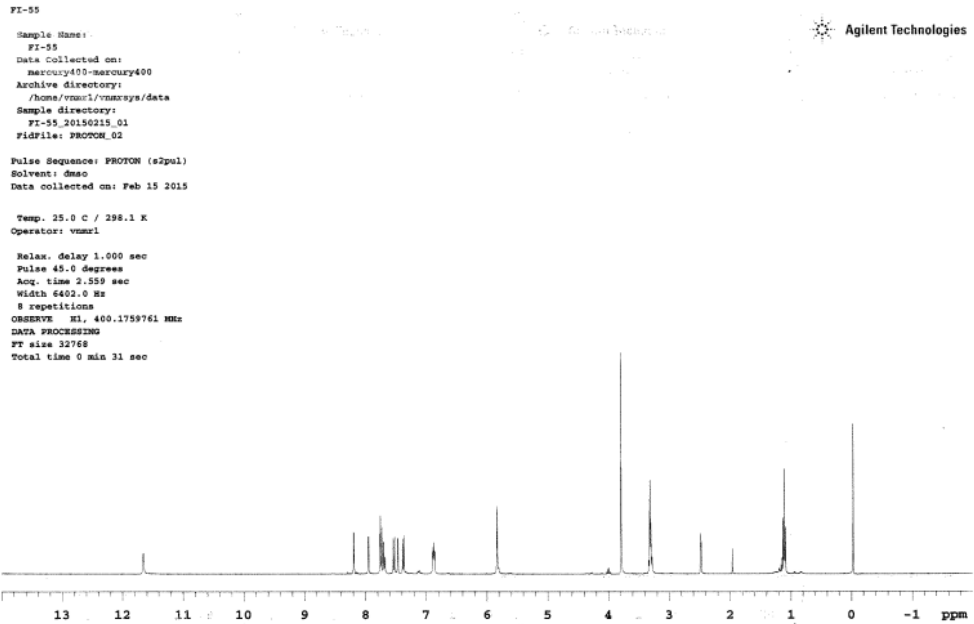
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.11 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 5.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.89 (m, 2H), 7.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.67-7.76 (m, 3H), 7.95 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.65 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.31, 46.30, 49.61, 55.25, 103.08, 103.39, 110.50, 112.57, 112.79, 118.52, 121.15, 126.06, 126.87, 127.20, 128.37, 130.05, 130.94, 131.09, 131.40, 132.08, 137.74, 138.87, 142.64, 152.61, 154.57

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

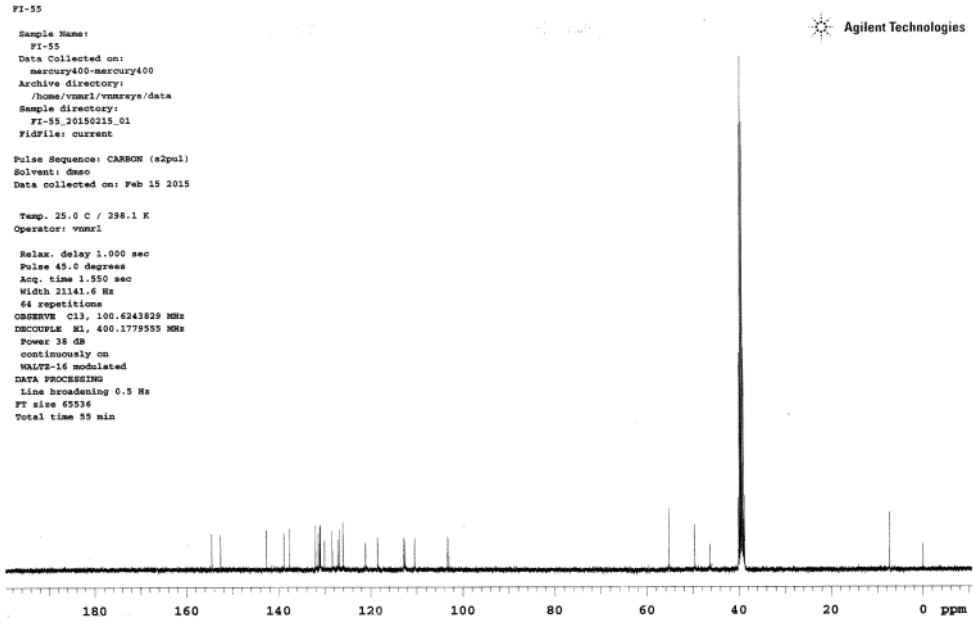
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 58.37 | 4.11 | 8.17 | 6.23 |
| Bulunan:    | 58.04 | 4.06 | 7.83 | 5.98 |



Şekil 3.196. 123 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

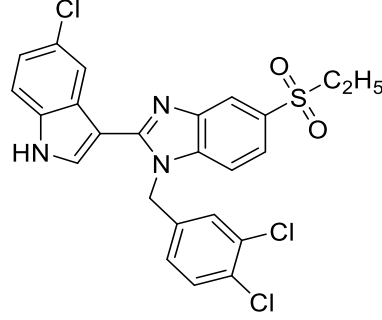


Şekil 3.197. 123 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.198. 123 no'lu bileşigin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.71. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (124)**



202 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.56 mmol) ve 100.7 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.56 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 15.4 verimle 45 mg ürün elde edildi.

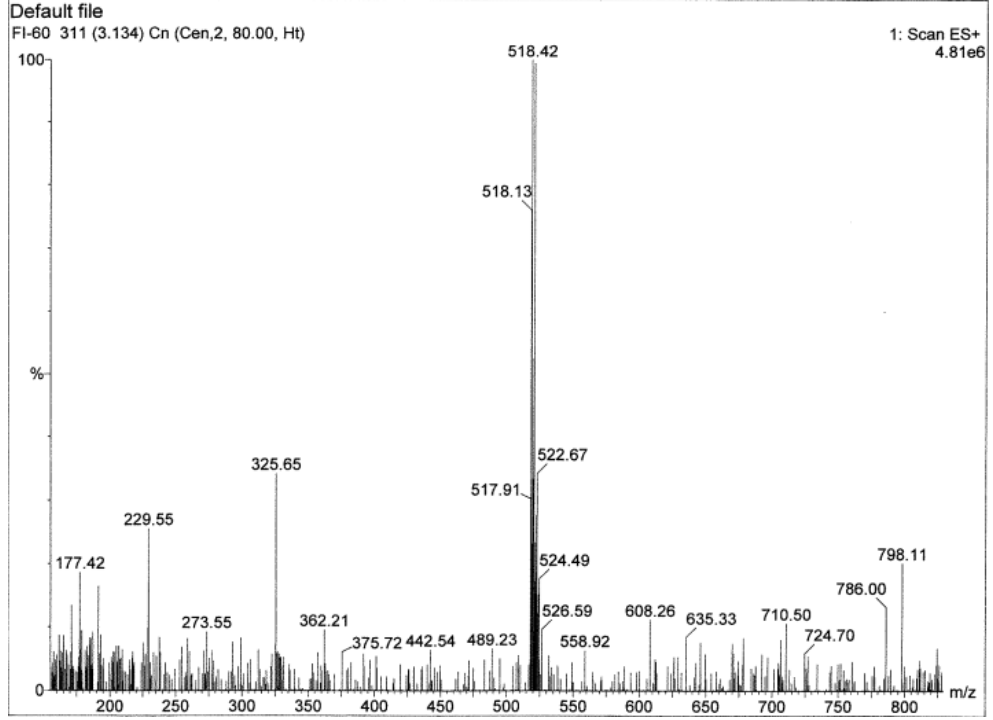
**Erime noktası:** 278 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 518.42 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

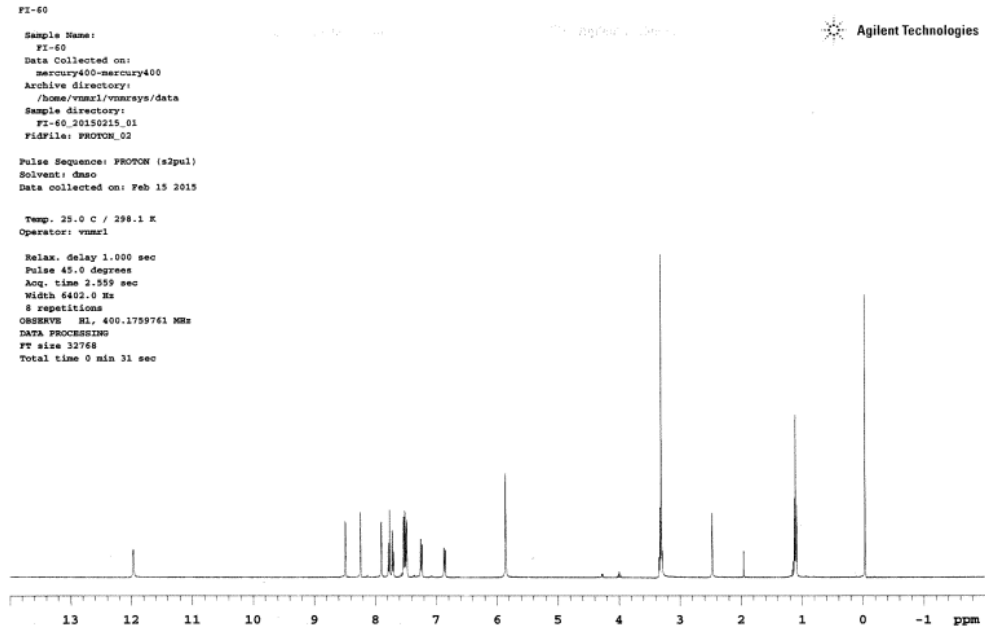
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.12 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.86 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.71 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.96 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.31, 46.26, 49.55, 103.44, 110.61, 113.52, 118.69, 120.69, 121.35, 122.72, 125.39, 125.99, 127.39, 128.32, 128.39, 130.09, 131.11, 131.42, 132.21, 134.45, 137.60, 138.85, 142.51, 151.80

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

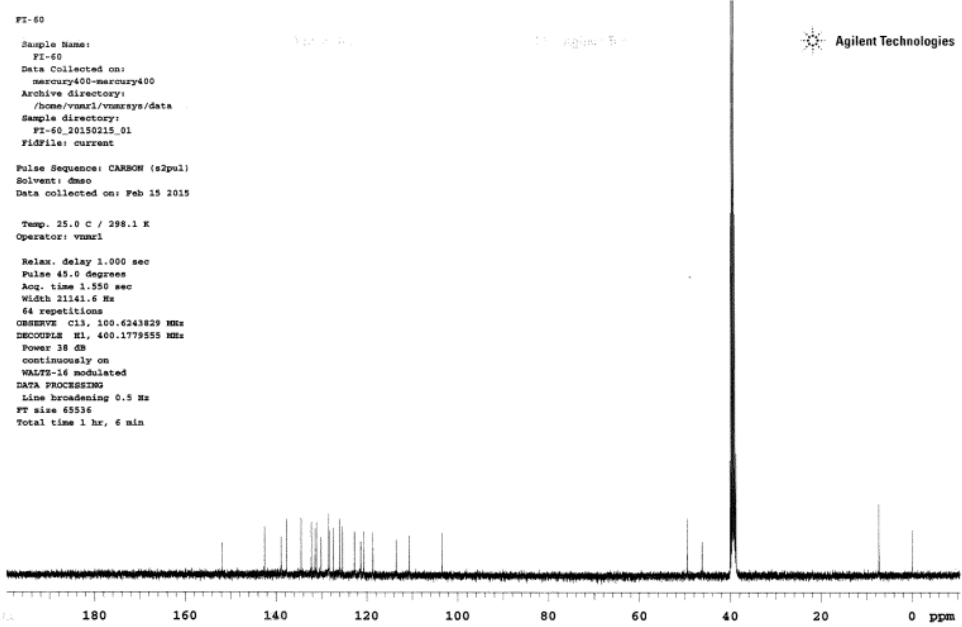
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 55.56 | 3.50 | 8.10 | 6.18 |
| Bulunan:    | 55.19 | 3.35 | 7.92 | 5.98 |



Şekil 3.199. 124 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

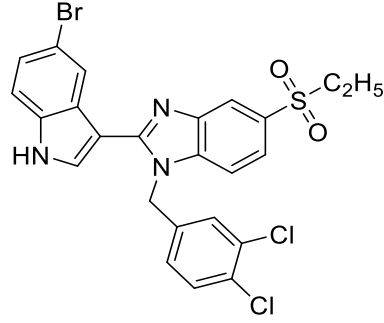


Şekil 3.200. 124 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.201. 124 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.72. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-etilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (125)**



280.2 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.78 mmol) ve 100.7 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.78 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 12.0 verimle 55 mg ürün elde edildi.

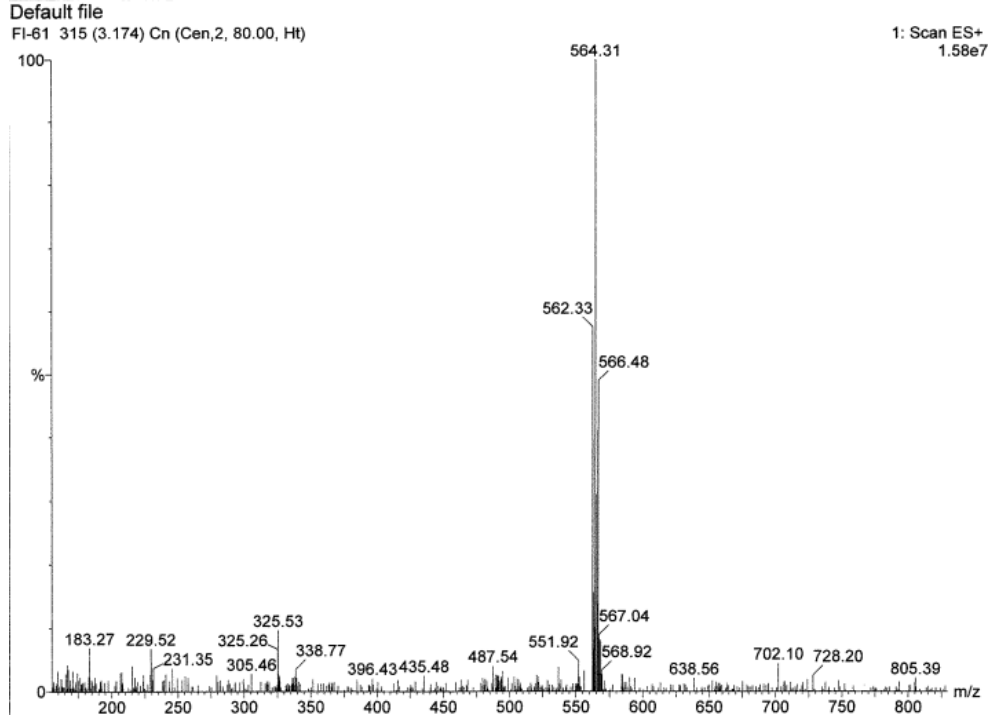
**Erime noktası:** 156 °C.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 564.31 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

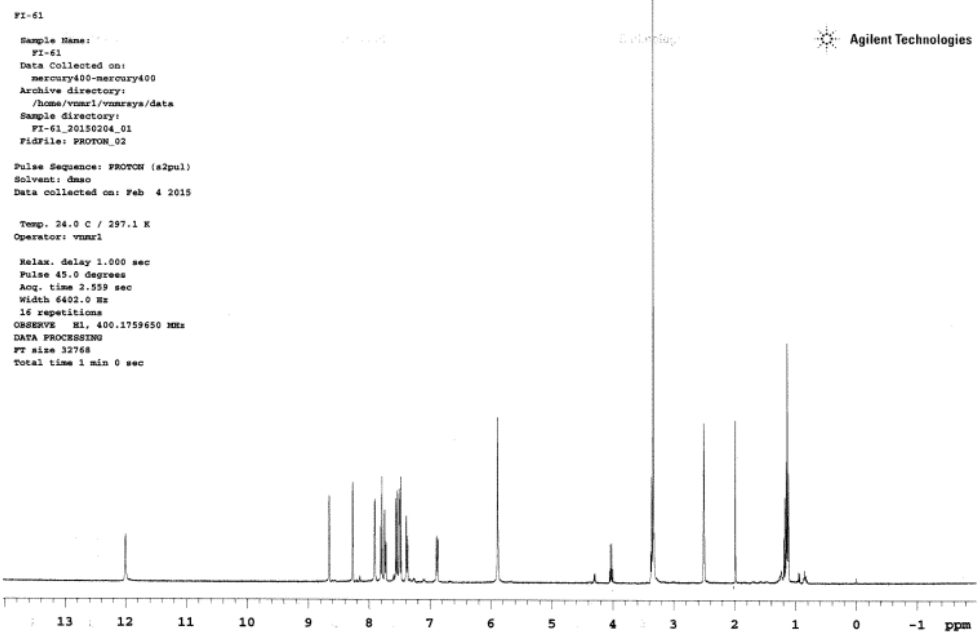
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.13 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.33 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.88 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.73 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 12.00 (brd s, 1H, NH)

**Elementel Analiz:** C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·0.4H<sub>2</sub>O

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 50.52 | 3.32 | 7.36 | 5.62 |
| Bulunan:    | 50.14 | 3.05 | 7.12 | 5.35 |

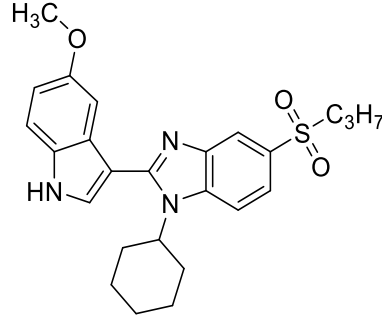


Şekil 3.202. 125 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.203. 125 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

**3.6.73. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (126)**



218.9 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.64 mmol) ve 112.6 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (0.64 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 24 verimle 69 mg ürün elde edildi.

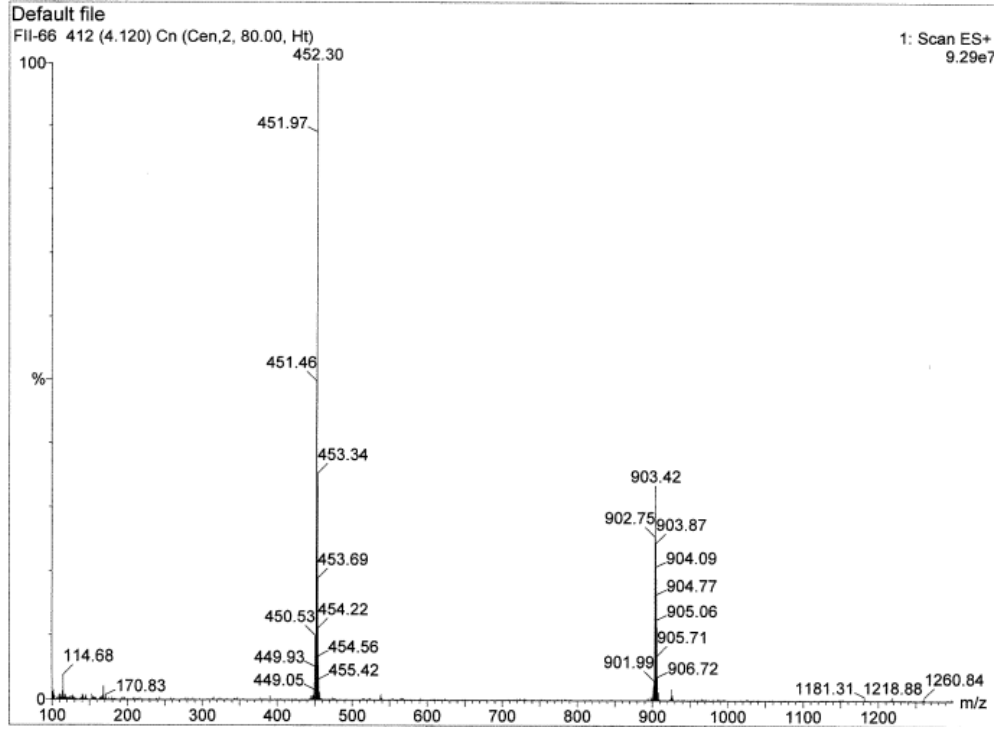
**Erime noktası:** 147 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 452.30 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

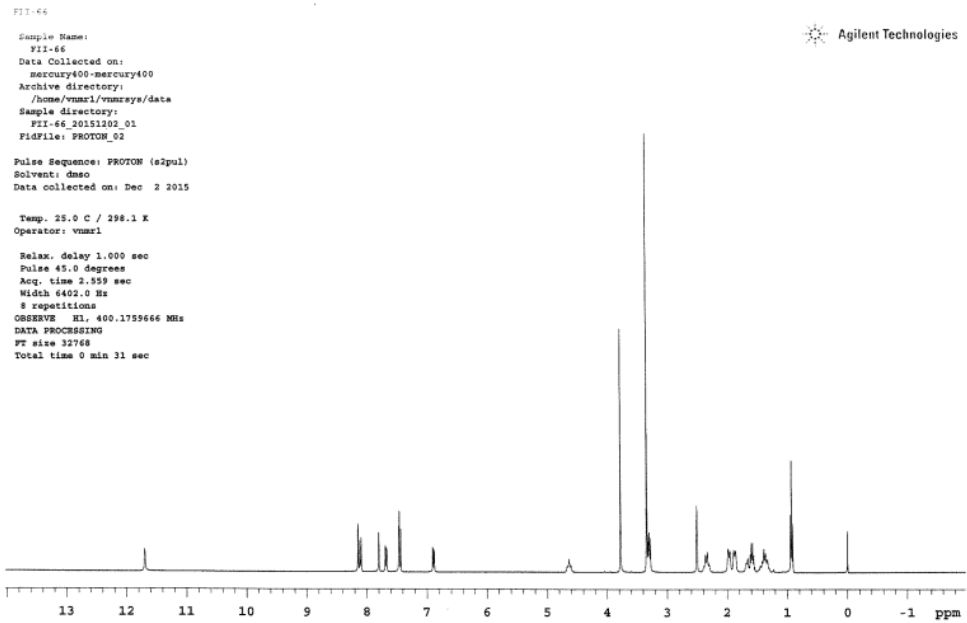
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (m, 3H), 1.55-1.68 (m, 3H), 1.93 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.63 (t, 1H), 6.89 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.67 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.69 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.45, 16.36, 24.32, 25.50, 30.49, 55.19, 56.58, 56.77, 101.45, 103.94, 112.68, 112.76, 113.10, 118.68, 120.14, 126.89, 127.59, 131.04, 131.79, 136.83, 143.41, 152.38, 154.37

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0.7H<sub>2</sub>O**

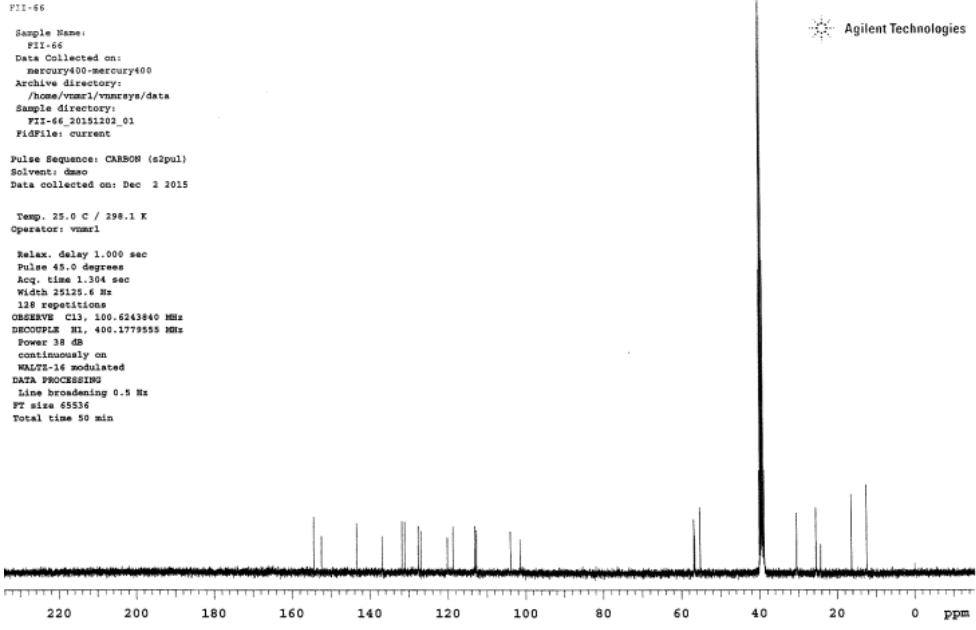
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 64.68 | 6.60 | 9.05 | 6.90 |
| Bulunan:    | 64.37 | 6.84 | 9.20 | 6.85 |



Şekil 3.204. 126 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

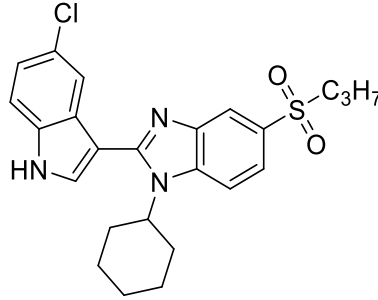


Şekil 3.205. 126 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.206. 126 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.74. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (127)**



301.8 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.88 mmol) ve 158.8 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.88 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 15 verimle 60 mg ürün elde edildi.

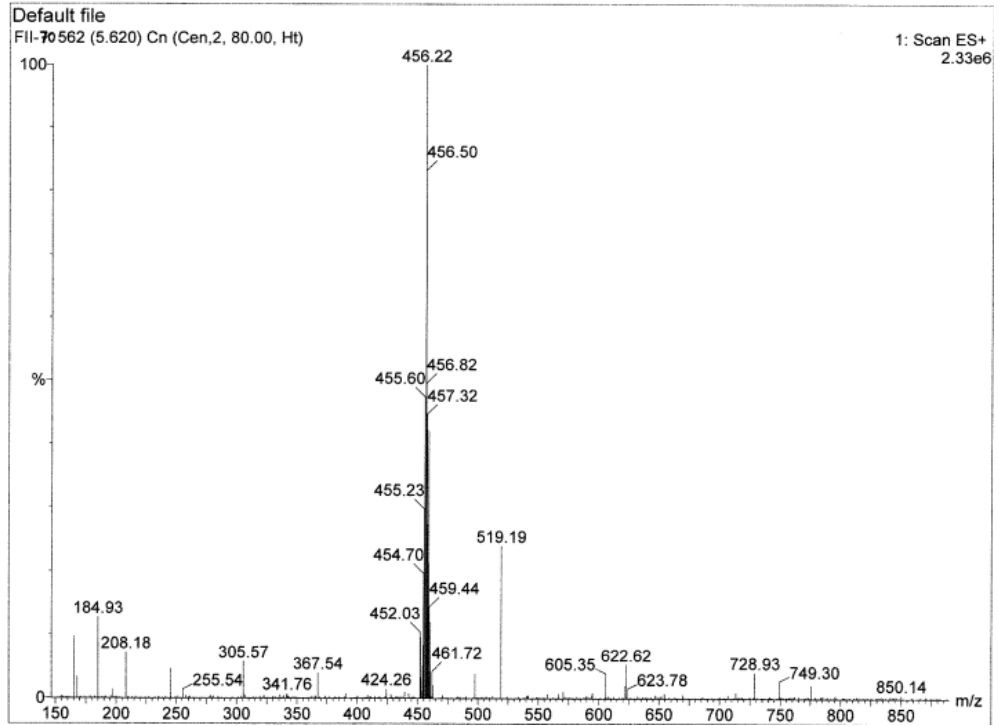
**Erime noktası:** 149 °C.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 456.22 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

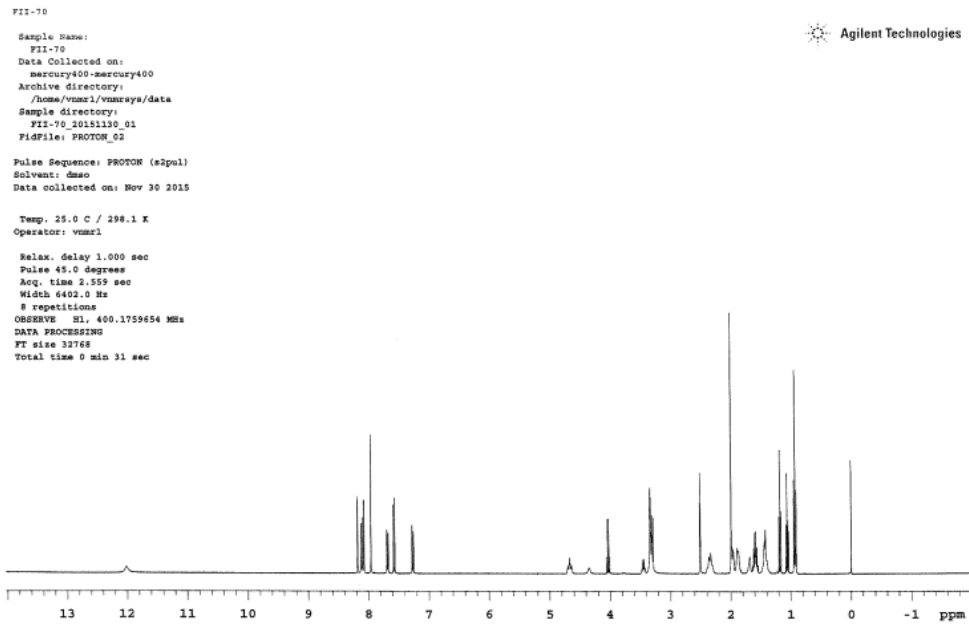
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (m, 3H), 1.54-1.68 (m, 3H), 1.87-1.96 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 4.67 (t, 1H), 7.26 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H, NH).  
**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.46, 16.37, 18.46, 24.33, 25.43, 30.43, 55.93, 56.60, 56.75, 103.92, 113.22, 113.58, 118.81, 119.70, 120.28, 122.41, 125.09, 127.68, 128.57, 131.97, 134.59, 136.76, 143.33, 151.49

**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·0.9H<sub>2</sub>O**

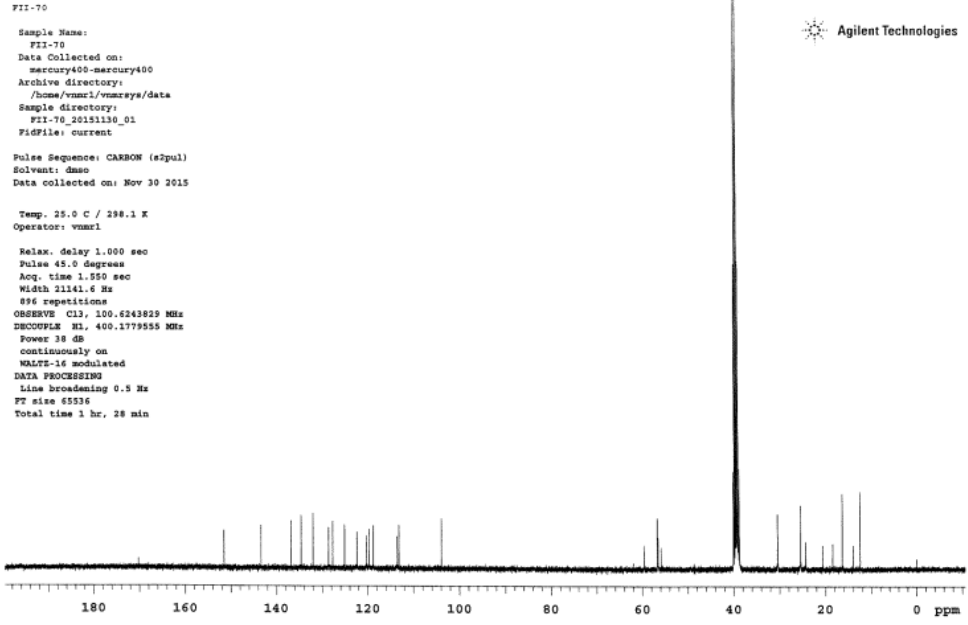
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 61.04 | 5.93 | 8.89 | 6.79 |
| Bulunan:    | 61.12 | 6.36 | 8.66 | 6.34 |



Şekil 3.207. 127 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

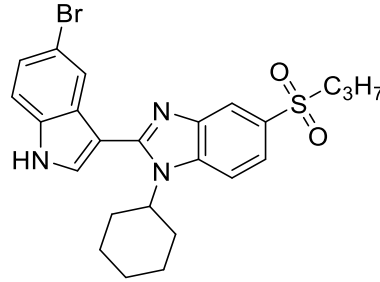


Şekil 3.208. 127 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.209. 127 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.75. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-sikloheksil-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (128)**



222.9 mg *N*<sup>1</sup>-sikloheksil-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.65 mmol) ve 146.8 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.65 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 17 verimle 55 mg ürün elde edildi.

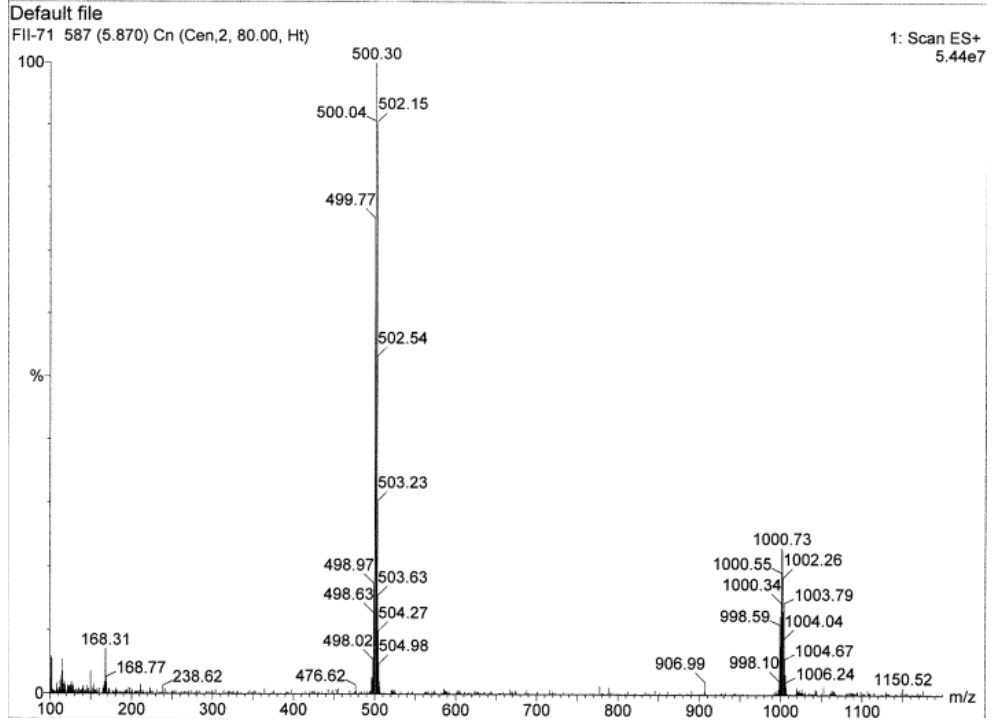
**Erime noktası:** 169 °C.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 500.30 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

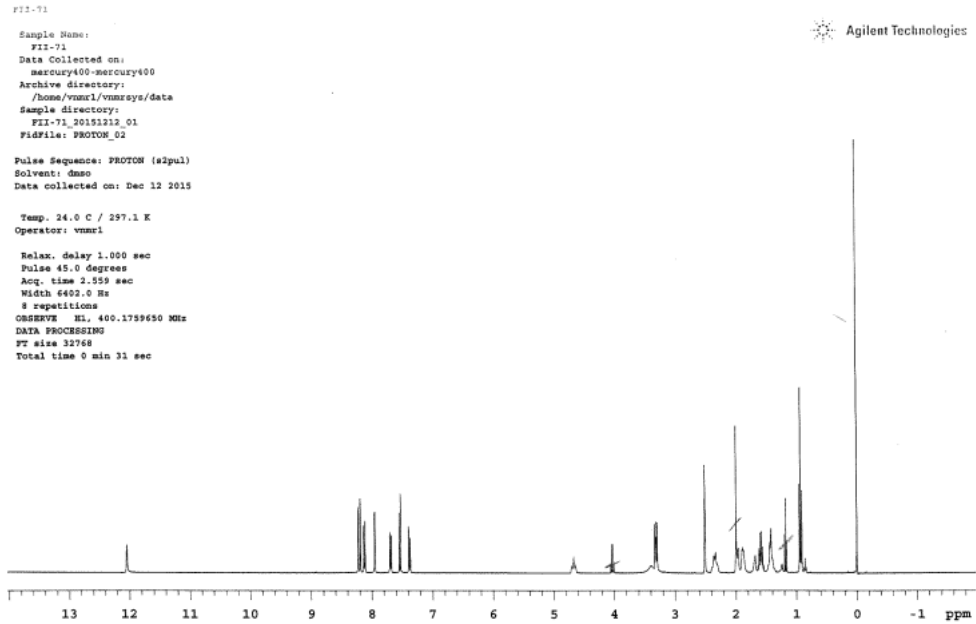
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (m, 3H), 1.54-1.68 (m, 3H), 1.87-1.99 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.68 (t, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 12.04 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.46, 16.36, 24.31, 25.41, 30.41, 56.63, 56.72, 103.68, 113.067, 113.26, 114.02, 118.75, 120.33, 122.71, 124.95, 128.27, 128.48, 132.02, 134.82, 136.70, 143.33, 151.41

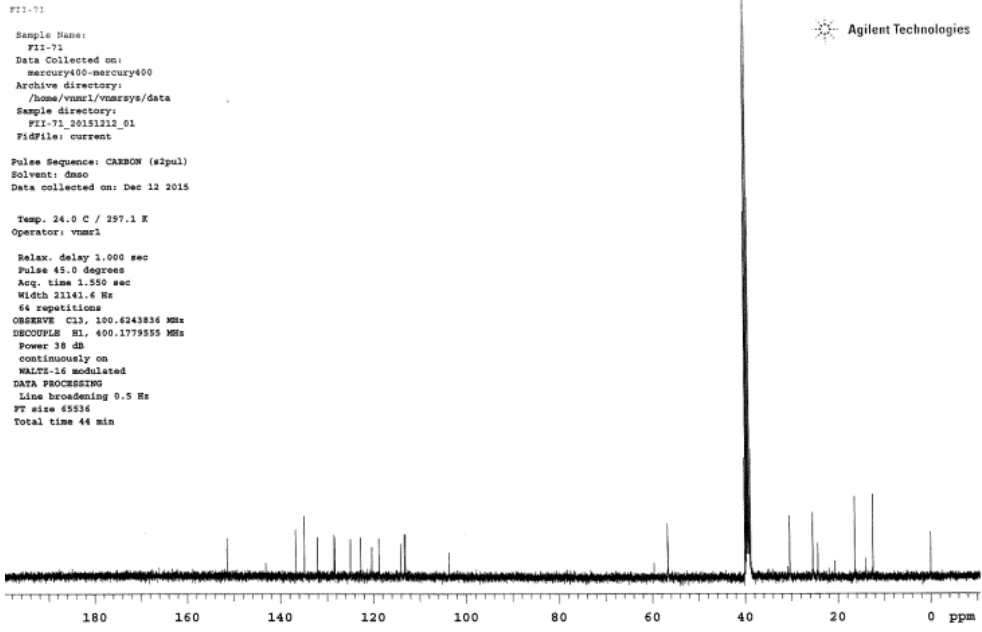
**Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S-1.0H<sub>2</sub>O**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 55.59 | 5.44 | 8.10 | 6.18 |
| Bulunan:    | 55.32 | 5.79 | 8.32 | 6.05 |



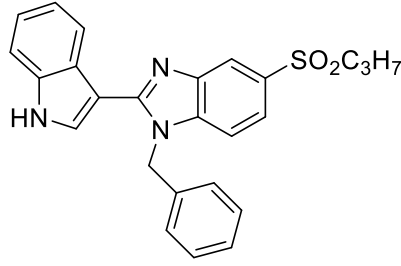
Şekil 3.210. 128 no'lu bileşiğin kütle spektrumu





Şekil 3.212. 128 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.6.76. 2-(1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (129)



248.7 mg *N*<sup>1</sup>-benzil-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.82 mmol) ve 118.6 mg indol-3-karboksaldehit (0.82 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 47 verimle 165 mg ürün elde edildi.

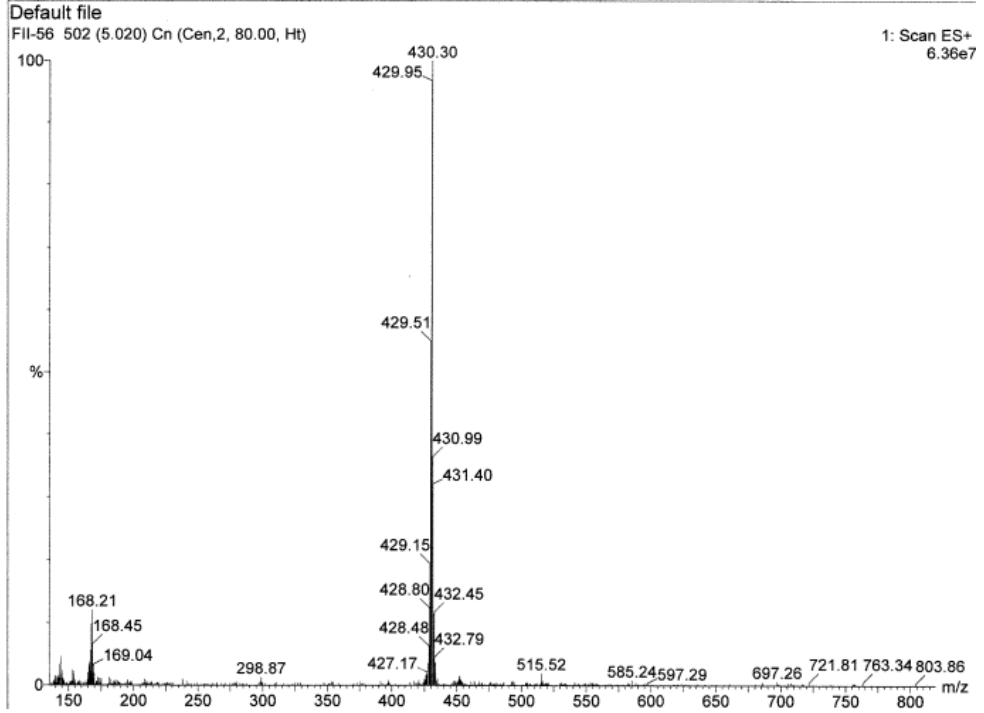
**Erime noktası:** 146 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 430.30 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

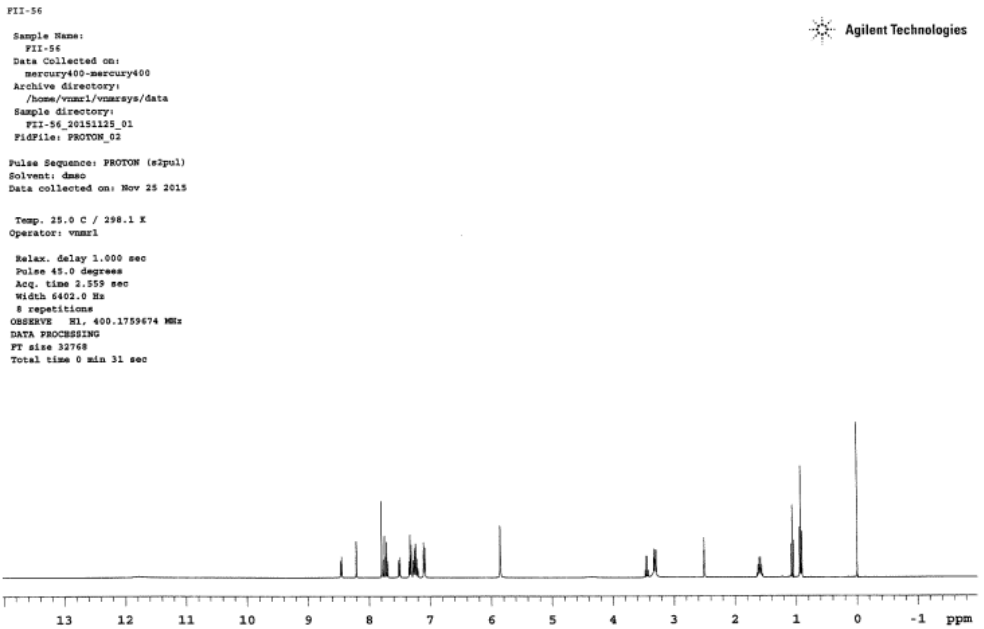
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0.92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54-1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.31 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H), 7.50 (dd, *J*=7.0 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 11.78 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.45, 16.33, 47.32, 56.76, 103.85, 110.66, 111.81, 118.29, 120.55, 120.91, 121.45, 122.56, 125.90, 126.27, 126.78, 127.41, 128.86, 132.46, 135.93, 136.51, 139.03, 142.64, 152.56.

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

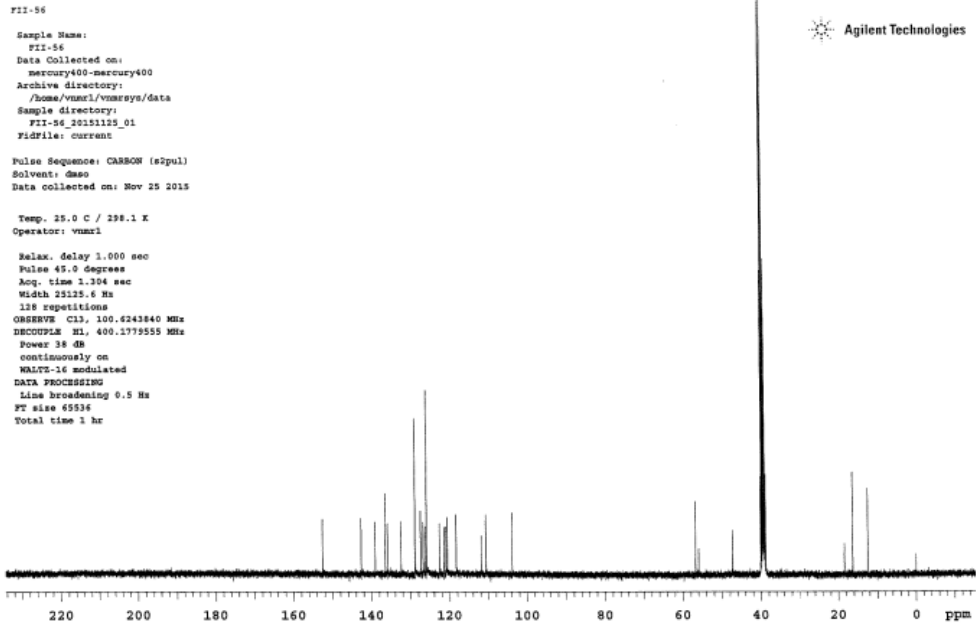
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 69.91 | 5.40 | 9.78 | 7.46 |
| Bulunan:    | 69.65 | 5.68 | 9.97 | 7.47 |



Şekil 3.213. 129 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

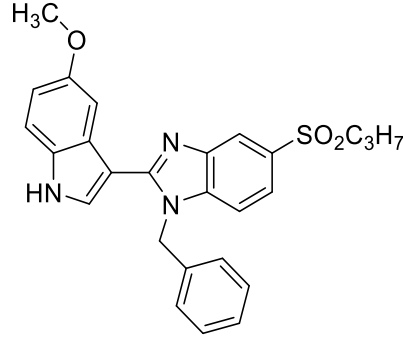


Şekil 3.214. 129 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.215. 129 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.77. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (130)**



254.2 mg *N*<sup>1</sup>-benzil-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.83 mmol) ve 146.3 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (0.83 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 45.7 verimle 175 mg ürün elde edildi.

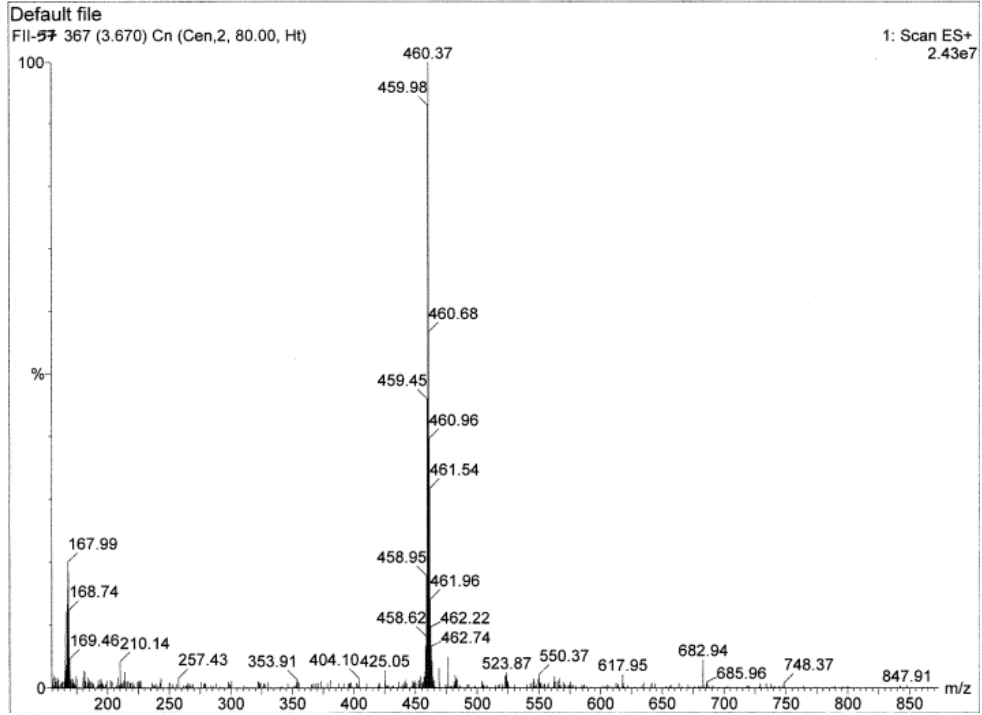
**Erime noktası:** 194 °C

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 460.37 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

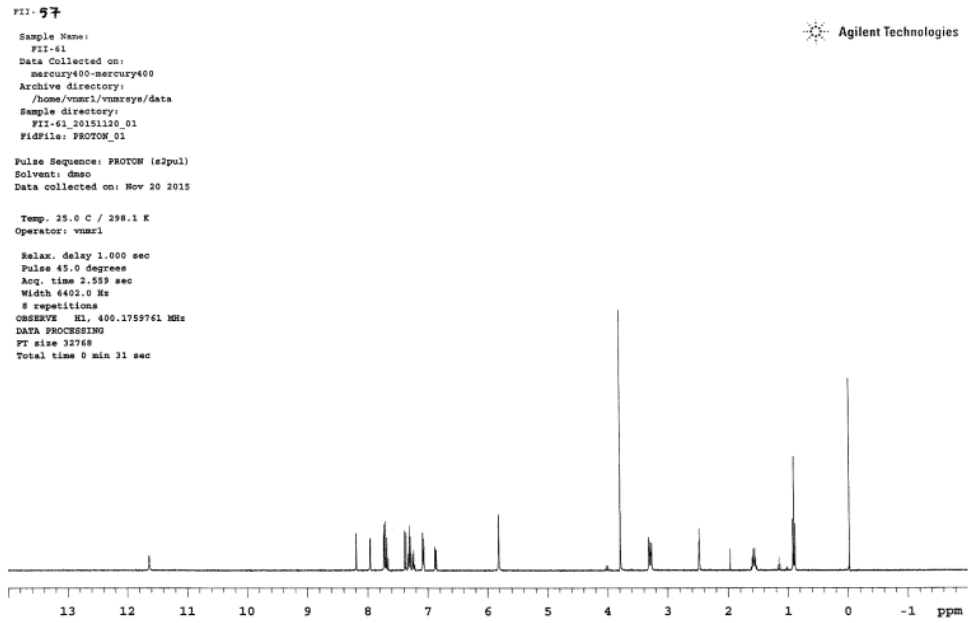
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.28 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 5.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87 (dd, *J*=9.0 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.23-7.38 (m, 4H), 7.67 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 11.63 (dd, *J*=2.4 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.46, 16.33, 47.33, 55.25, 56.76, 103.09, 103.62, 109.45, 112.52, 112.72, 118.29, 120.84, 125.90, 126.89, 127.15, 127.40, 128.86, 130.92, 132.40, 136.51, 139.04, 142.63, 152.76, 154.52

**Elementel Analiz: C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

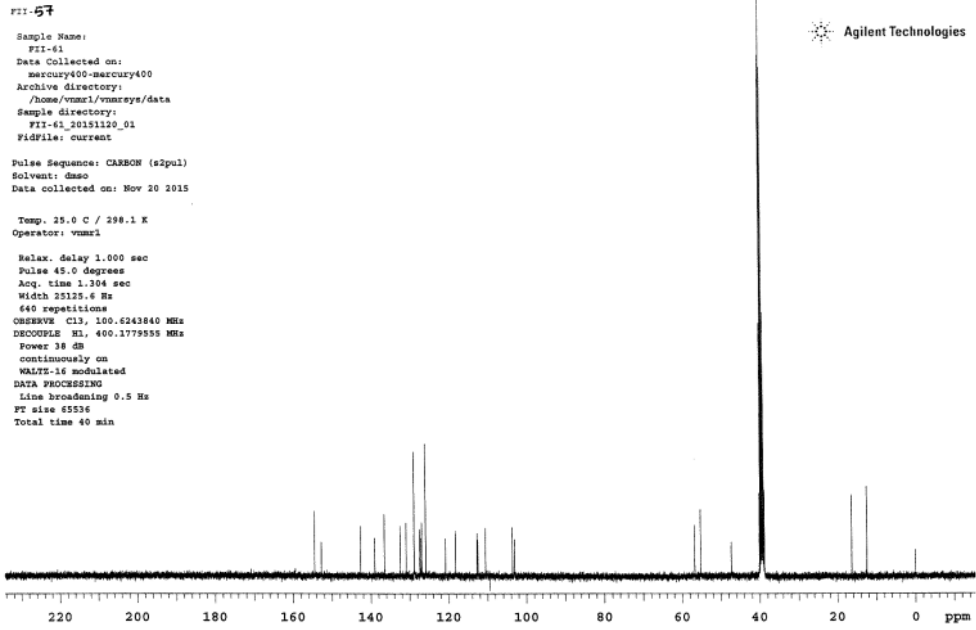
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 67.95 | 5.48 | 9.14 | 6.98 |
| Bulunan:    | 67.44 | 5.70 | 9.22 | 6.91 |



Şekil 3.216. 130 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

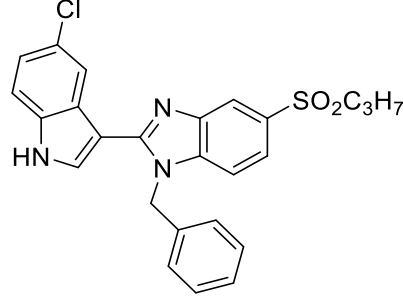


Şekil 3.217. 130 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.218. 130 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.78. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (131)**



255.6 mg *N*<sup>1</sup>-benzil-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.84 mmol) ve 150.5 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.84 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 45 verimle 177 mg ürün elde edildi.

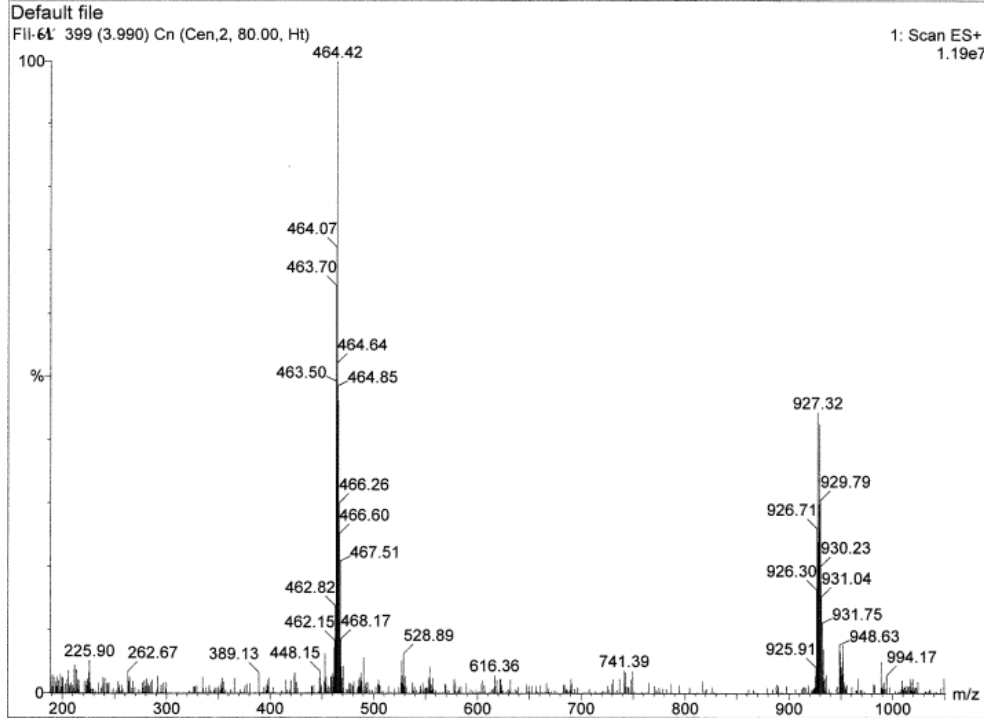
**Erime noktası:** 159 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 464.42 (% 100) (M<sup>+</sup>+H), 466.26 (%30) (M<sup>+</sup>+2)

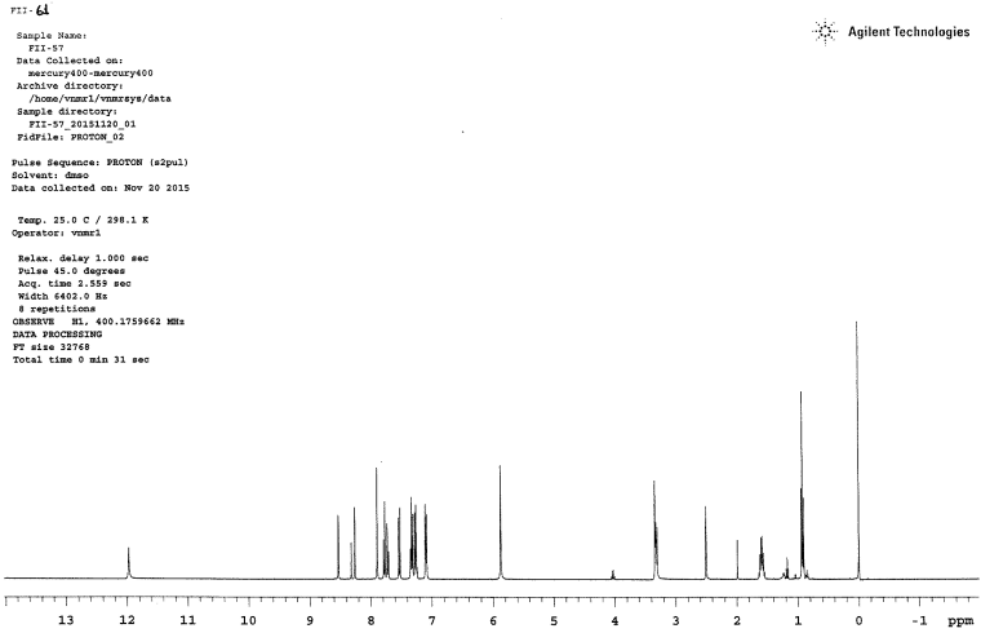
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56-1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.32 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.25-7.34 (m, 4H), 7.52 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 11.97 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.46, 16.33, 47.27, 56.70, 103.67, 110.68, 113.47, 118.46, 120.70, 121.03, 122.65, 125.32, 125.88, 127.42, 128.23, 128.88, 132.61, 134.42, 136.37, 139.01, 142.49, 151.91

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 64.72 | 4.78 | 9.06 | 6.91 |
| Bulunan:    | 64.48 | 4.76 | 8.92 | 6.89 |



Şekil 3.219. 131 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.220. 131 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

PII-64

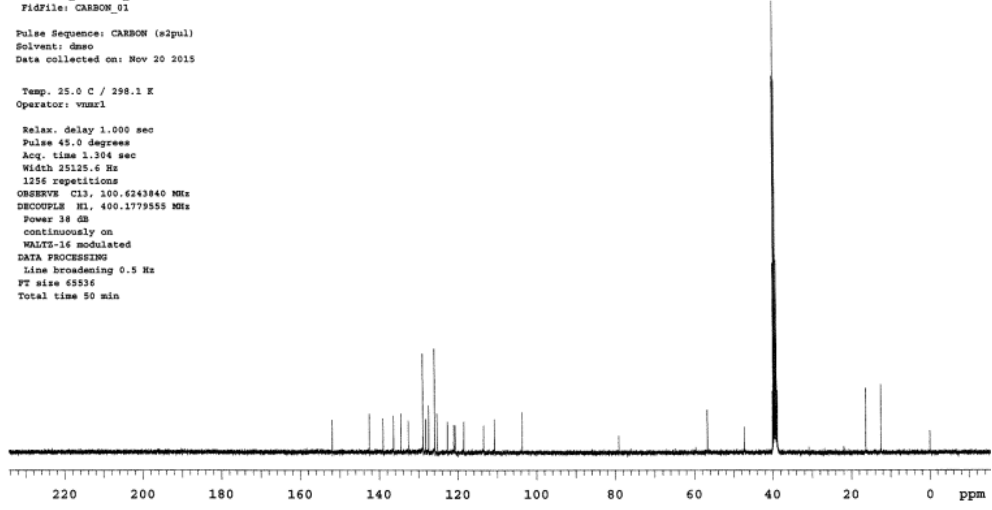
Agilent Technologies

Sample Name:  
PII-57  
Data Collected on:  
mercury400-mercury400  
Archive directory:  
/home/vnmr1/vnmrsw/data  
Sample directory:  
PII-57\_20151120\_01  
FidFile: CARBON\_01

Pulse Sequence: CARBON (zgpg30)  
Solvent: dmsc  
Data collected on: Nov 20 2015

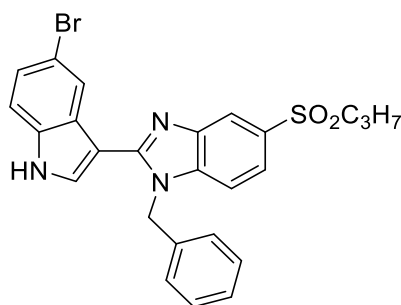
Temp. 25.0 C / 298.1 K  
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.304 sec  
Width 25125.6 Hz  
1256 repetitions  
OBSERVE C13, 100.6243840 MHz  
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz  
Power 18 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 65536  
Total time 50 min



Şekil 3.221. 131 no'lu bileşiğin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

**3.6.79. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-benzil-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (132)**



291.7 mg *N*<sup>1</sup>-benzil-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (095 mmol) ve 214.9 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.95 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 41 verimle 200 mg ürün elde edildi.

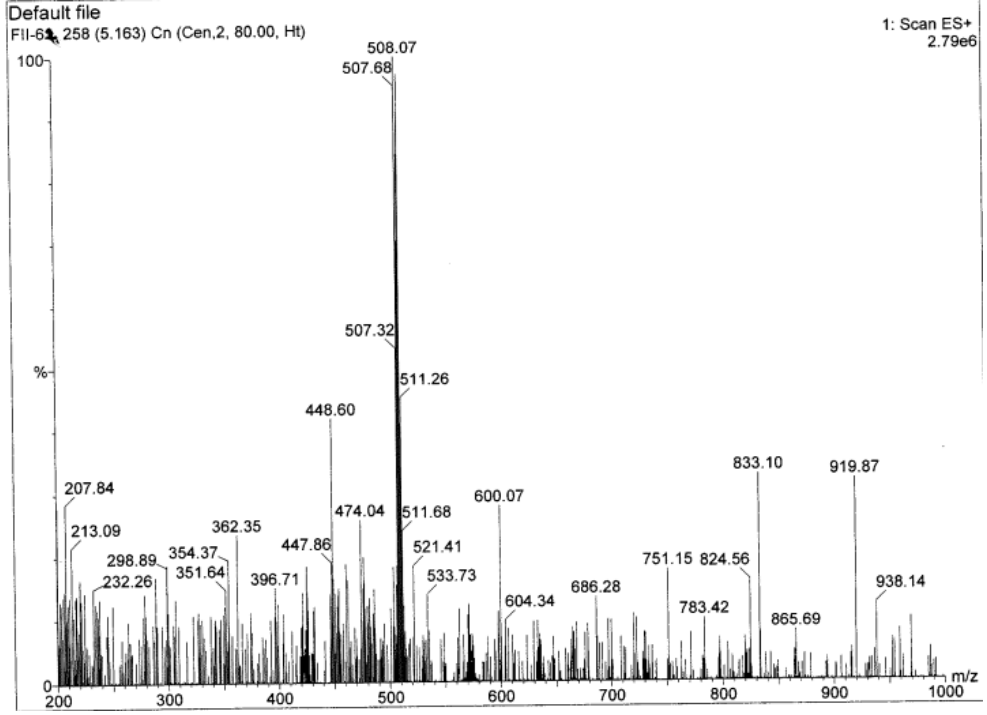
**Erieme noktası:** 189 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 508.07 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

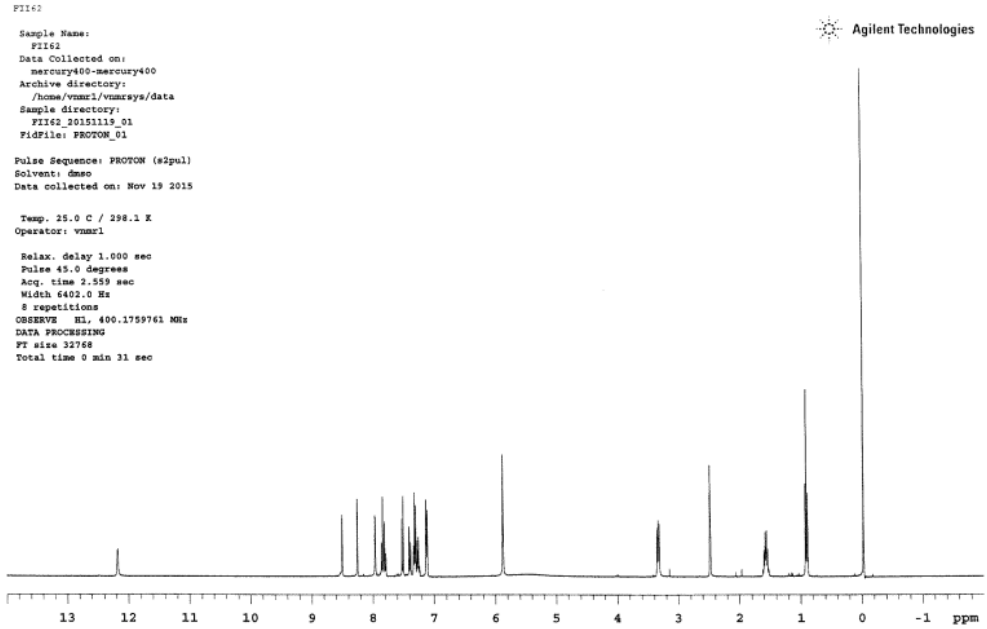
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.33(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.11 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.39 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 12.18 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.44, 16.26, 47.74, 56.54, 101.25, 109.44, 111.75, 113.76, 114.27, 117.22, 122.15, 123.13, 125.55, 126.06, 127.53, 127.65, 128.91, 129.62, 134.39, 135.33, 136.25, 138.48, 151.61

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0.7H<sub>2</sub>O**

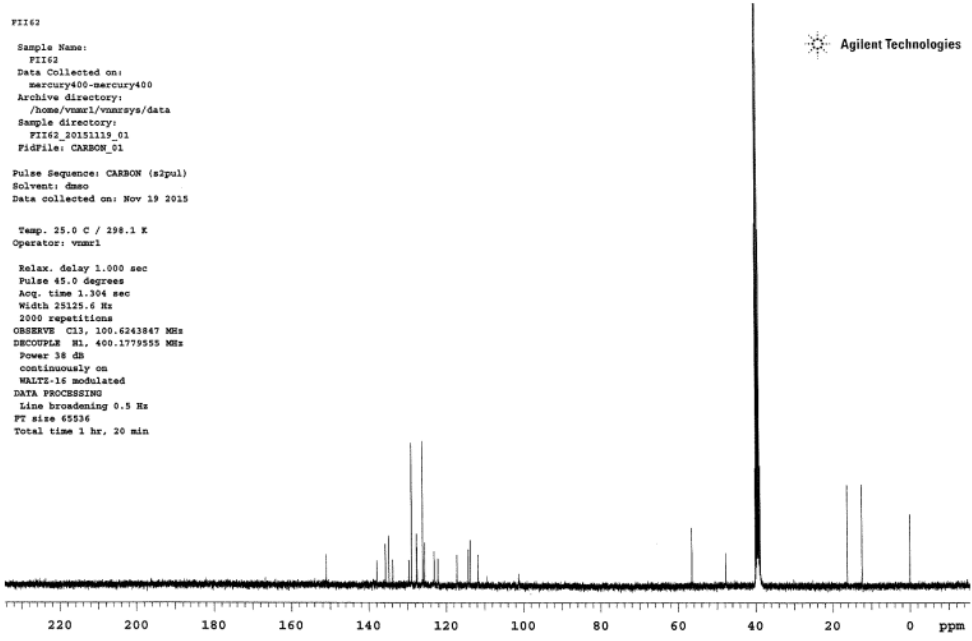
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 57.62 | 4.52 | 8.06 | 6.15 |
| Bulunan:    | 57.34 | 4.39 | 7.81 | 6.33 |



Şekil 3.222. 132 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

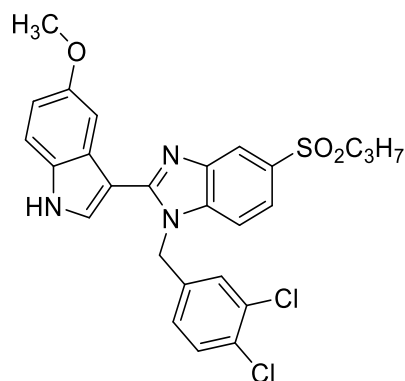


Şekil 3.223. 132 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.224. 132 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.80. 2-(5-Metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (133)**



245.7 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.65 mmol) ve 115.2 mg 5-metoksi-indol-3-karboksaldehit (0.65 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 25.3 verimle 88 mg ürün elde edildi.

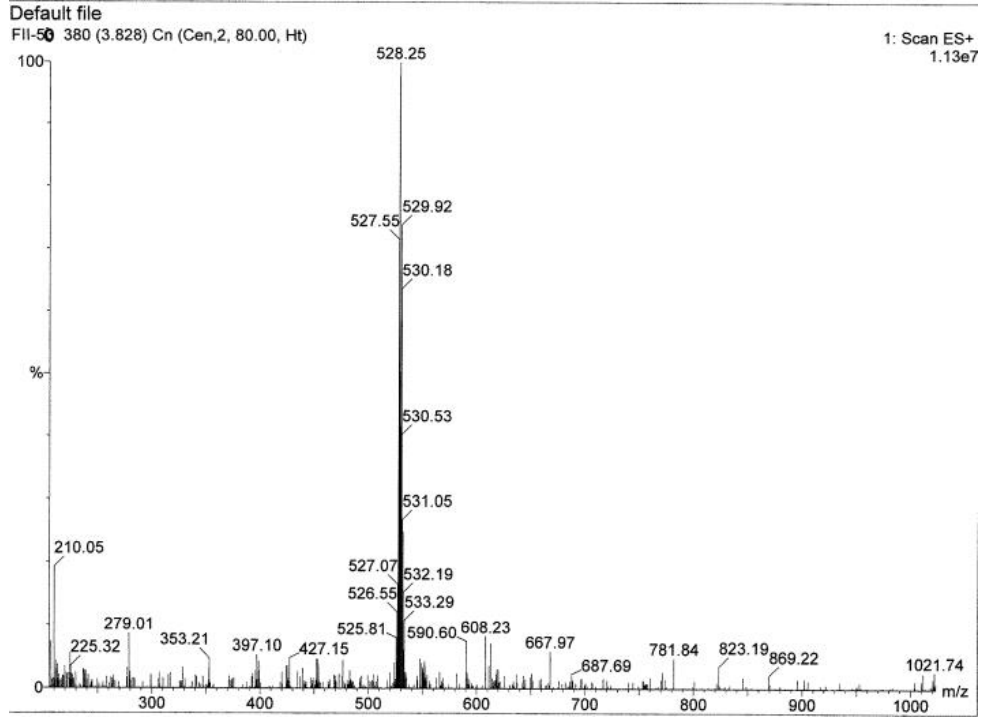
**Erime noktası:** 226 °C.

**Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e:** 528.25 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

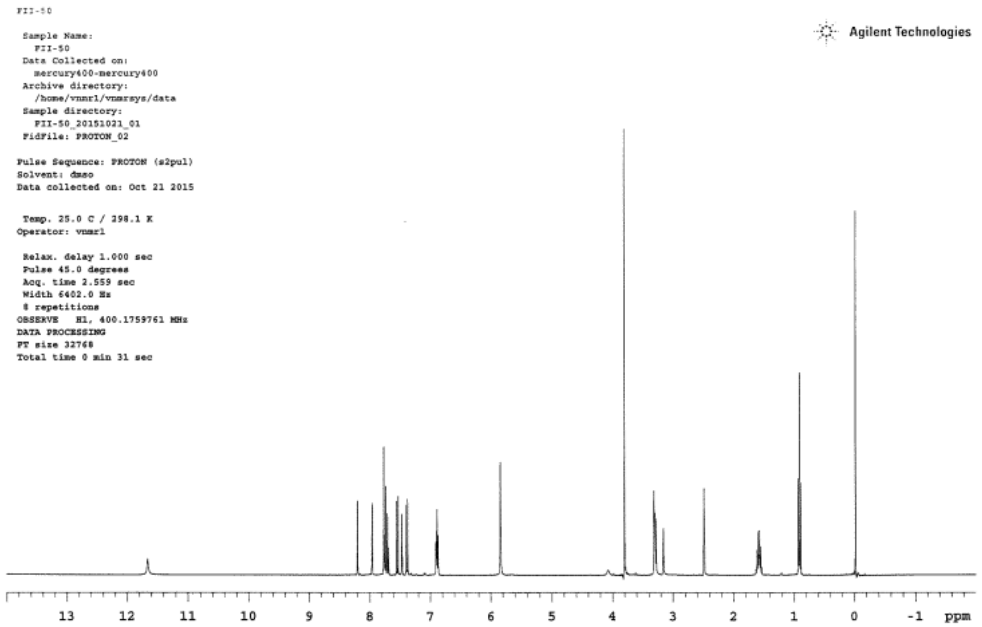
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.91 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.55-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.29 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 5.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.75-7.76 (m, 1H), 7.96 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 11.70 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.46, 16.31, 46.30, 55.26, 56.74, 103.08, 103.39, 110.49, 112.57, 112.79, 118.38, 121.03, 126.06, 126.87, 127.20, 128.36, 130.05, 130.93, 131.09, 131.40, 132.64, 137.75, 138.84, 142.64, 152.61, 154.56.

**Elementel Analiz: C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·0.1H<sub>2</sub>O**

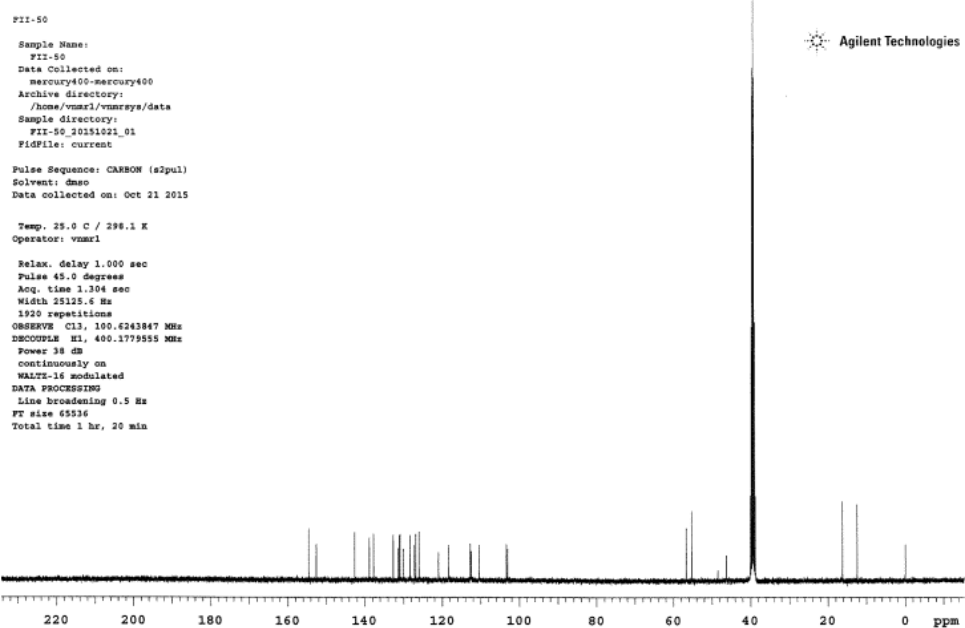
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 58.89 | 4.41 | 7.92 | 6.04 |
| Bulunan:    | 58.61 | 4.53 | 8.04 | 5.96 |



Şekil 3.225. 133 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

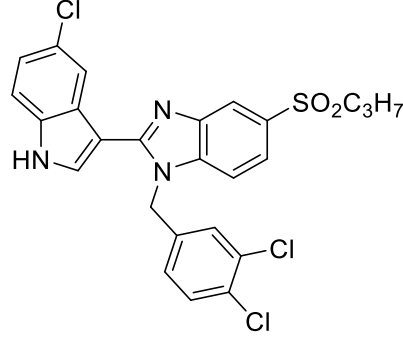


Şekil 3.226. 133 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.227. 133 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.81. 2-(5-Kloro-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[d]imidazol (134)**



324.3 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.87 mmol) ve 155.6 mg 5-kloro-indol-3-karboksaldehit (0.87 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 28 verimle 130 mg ürün elde edildi.

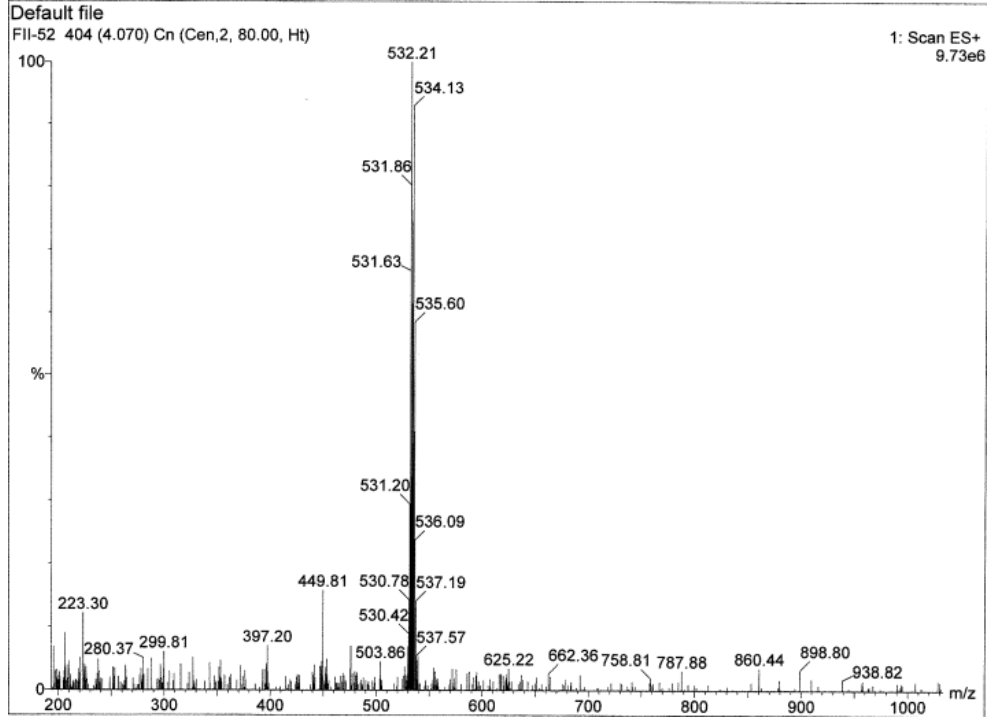
**Erime noktası:** 270 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e:** 532.21 (% 100) (M<sup>+</sup>+H)

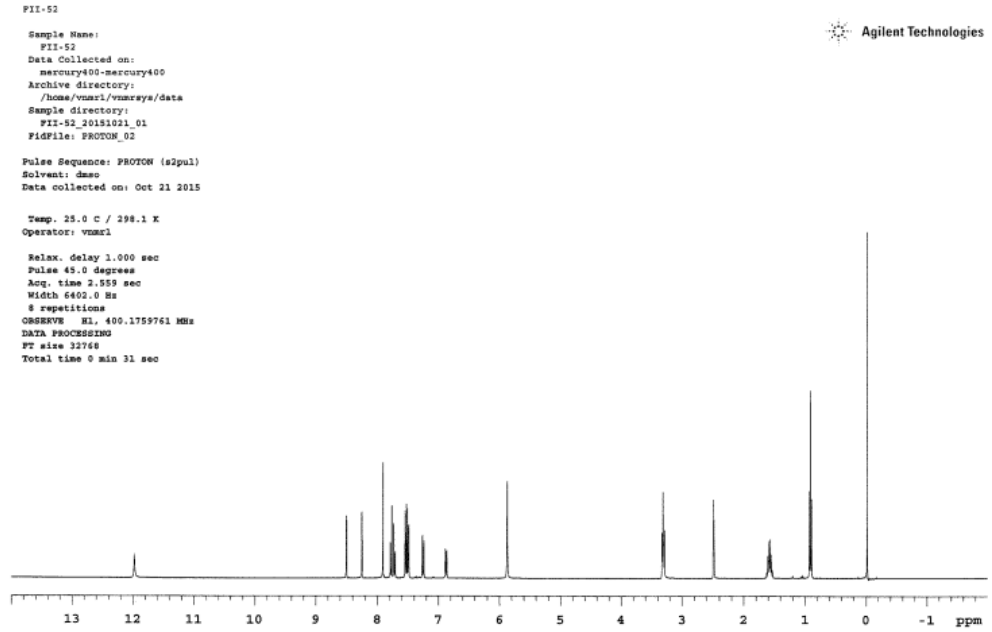
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.55-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.31 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.72 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.98 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.46, 16.31, 46.26, 56.67, 103.44, 110.60, 113.51, 118.54, 120.69, 121.22, 122.71, 125.38, 125.99, 127.38, 128.31, 128.37, 130.09, 131.11, 131.41, 132.85, 134.45, 137.60, 138.82, 142.50, 151.80

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

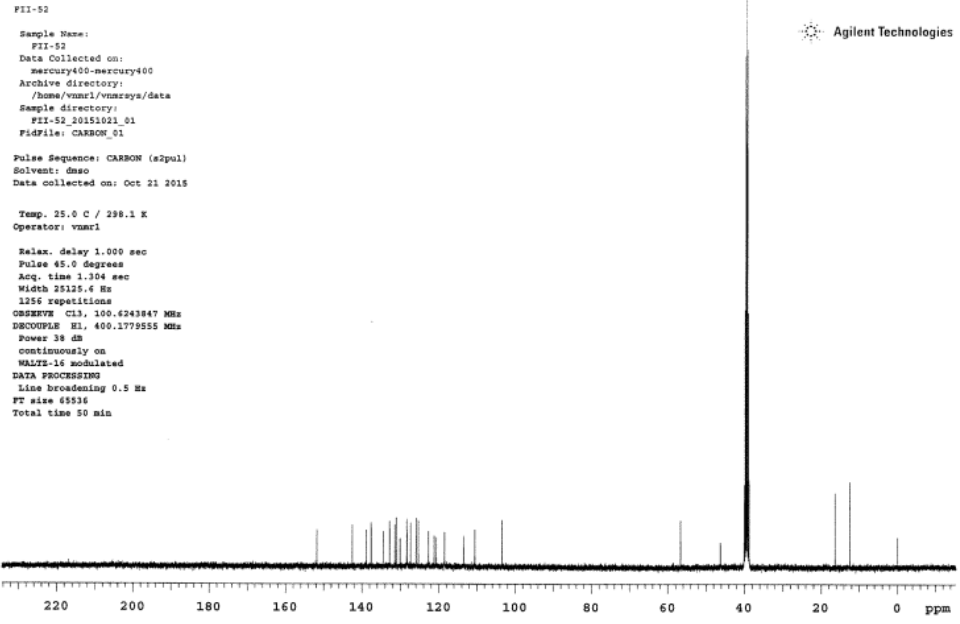
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 56.35 | 3.78 | 7.89 | 6.02 |
| Bulunan:    | 56.00 | 3.74 | 7.98 | 5.96 |



Şekil 3.228. 134 no'lu bileşiğin kütle spektrumu

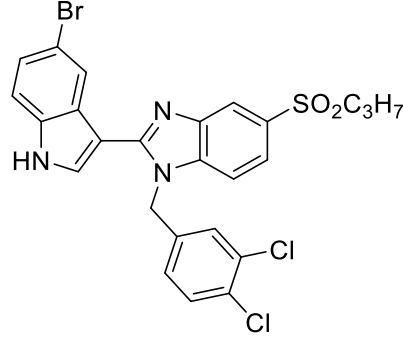


Şekil 3.229. 134 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.230. 134 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**3.6.82. 2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(3,4-diklorobenzil)-5-propilsülfonil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (135)**



227.6 mg *N*<sup>1</sup>-(3,4-diklorobenzil)-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.61 mmol) ve 136.6 mg 5-bromo-indol-3-karboksaldehit (0.61 mmol) başlangıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Oluşan ürün kloroform/i-propanol (10:0.5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 24 verimle 85 mg ürün elde edildi.

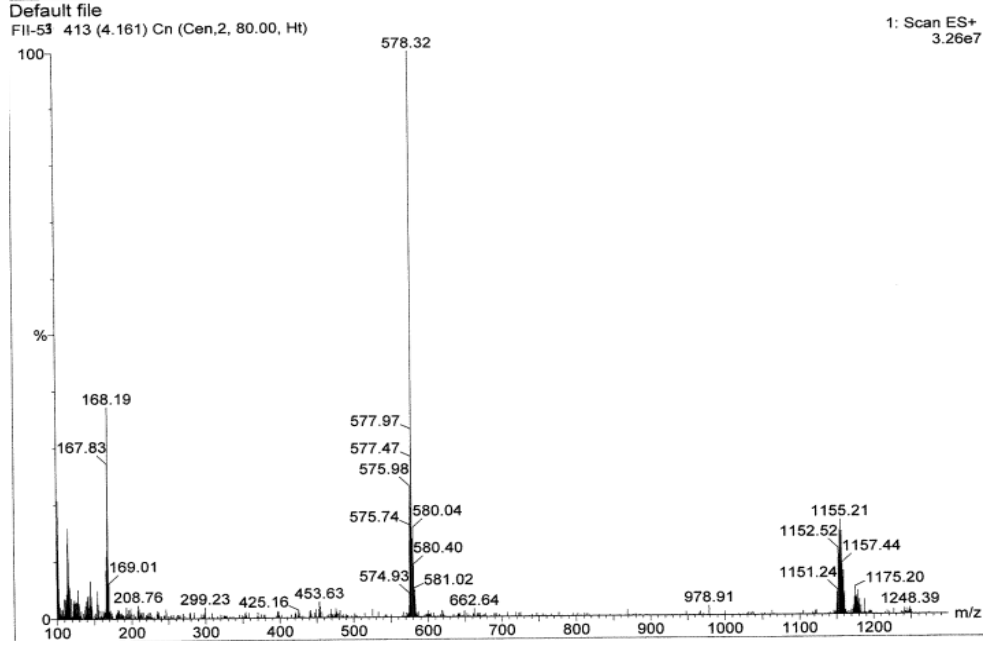
**Erime noktası:** 271 °C.

**Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*:** 578.32 (% 100) (*M*<sup>+</sup>+*H*)

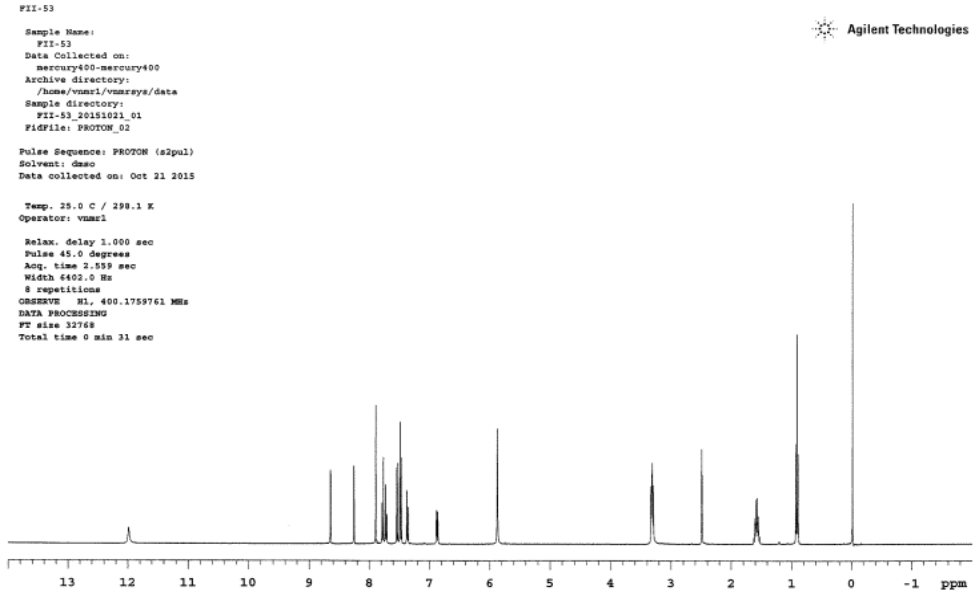
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.31 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 11.98 (brd s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.46, 16.31, 46.26, 56.66, 103.32, 110.60, 113.39, 113.95, 118.56, 121.23, 123.69, 125.24, 125.99, 128.00, 128.16, 128.67, 130.09, 131.11, 131.41, 132.85, 134.70, 137.59, 138.82, 142.49, 151.77

**Elementel Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

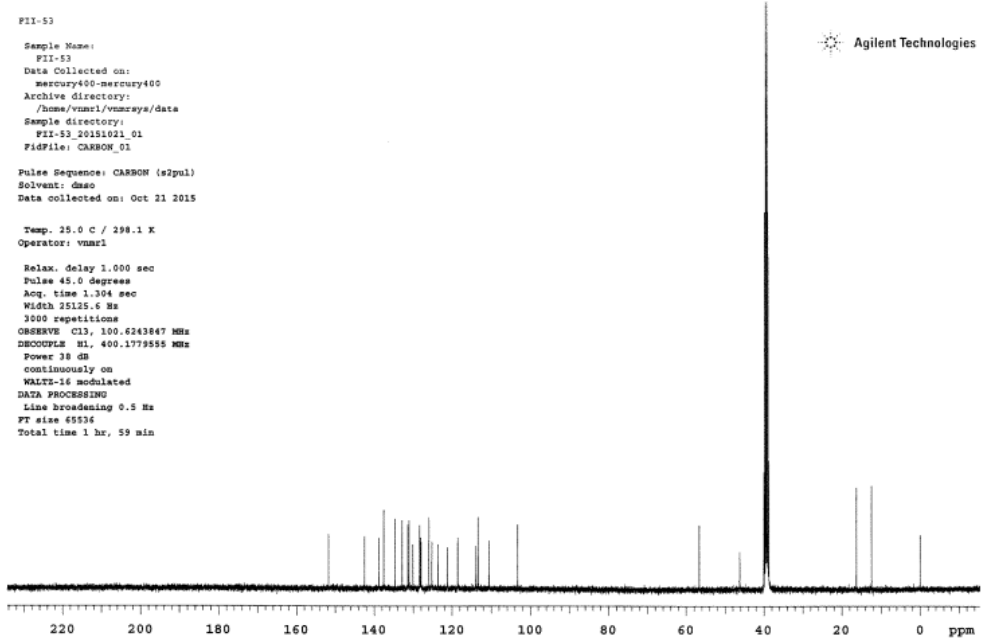
|             | %C    | %H   | %N   | %S   |
|-------------|-------|------|------|------|
| Hesaplanan: | 52.01 | 3.49 | 7.28 | 5.55 |
| Bulunan:    | 51.78 | 3.38 | 7.44 | 5.55 |



Şekil 3.231. 135 no'lu bileşiğin kütle spektrumu



Şekil 3.232. 135 no'lu bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 3.233. 135 no'lu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 3.7. Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Saptanması

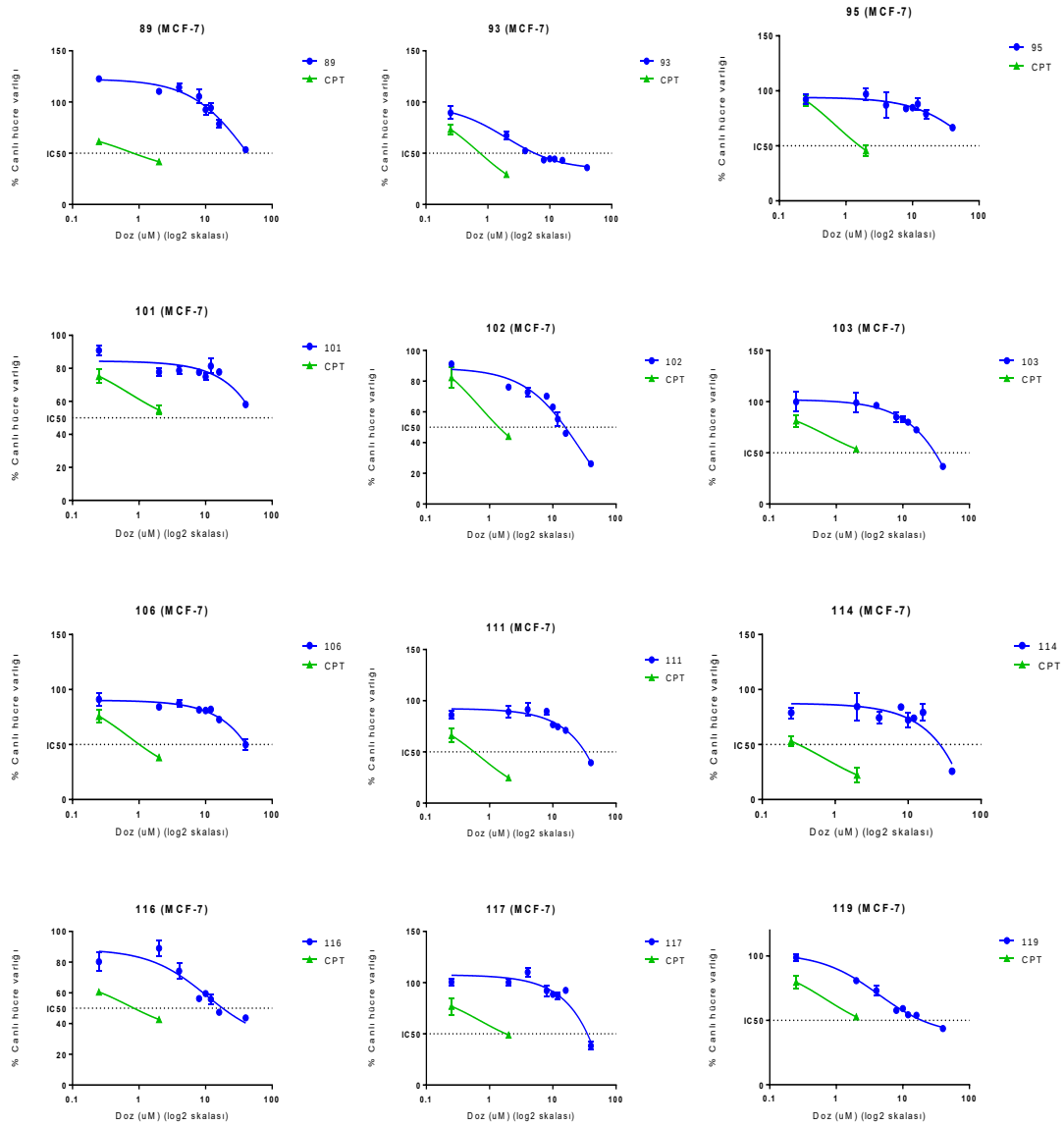
Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünde MTT yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen moleküllerin ilk genel taraması 4 farklı dozda (0.25  $\mu$ M, 2  $\mu$ M, 16  $\mu$ M ve 40  $\mu$ M) MCF-7 meme kanseri hücre hattında (Çizelge 3.1) ve ardından seçilen umut veren farklı moleküllerin hücreye özgün (MCF-7, MDA-MB-231, HEPG2) ve daha fazla doz içeren (0.25  $\mu$ M, 2  $\mu$ M, 4  $\mu$ M, 8  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 12  $\mu$ M, 16  $\mu$ M ve 40  $\mu$ M) uygulamalar ile ayrıntılı MTT taramaları gerçekleştirilmiştir (Çizelge 3.2).

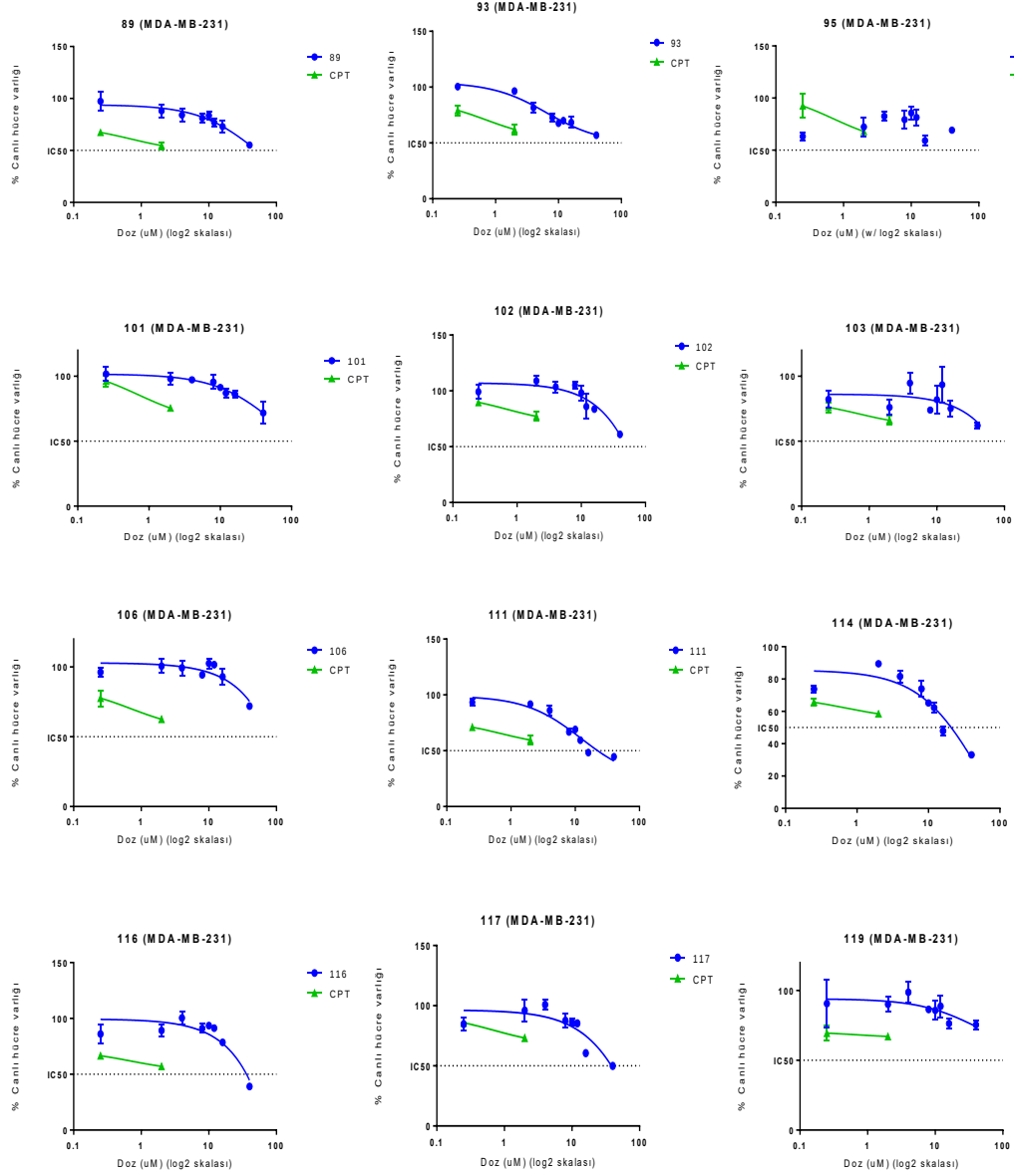
Çizelge 3.1. MCF-7 hücre hattında sülfoniletil türevlerinin 4 farklı dozda tarama sonuçları.

| No.         | % Canlı Hücre Varlığı |            |           |              | No.         | % Canlı Hücre Varlığı |            |           |              |
|-------------|-----------------------|------------|-----------|--------------|-------------|-----------------------|------------|-----------|--------------|
|             | 40 $\mu$ M            | 16 $\mu$ M | 2 $\mu$ M | 0.25 $\mu$ M |             | 40 $\mu$ M            | 16 $\mu$ M | 2 $\mu$ M | 0.25 $\mu$ M |
| 89          | 24.36                 | 67.57      | 100       | 110.16       | 108         | 63.80                 | 82.62      | 97.92     | 105.45       |
| 90          | 67.53                 | 85.44      | 90.04     | 105.73       | 109         | 68.96                 | 80.98      | 88.39     | 93.54        |
| 91          | 64.68                 | 72.12      | 94.01     | 95.39        | 110         | 89.26                 | 95.42      | 104.85    | 99.40        |
| 92          | 63.70                 | 65.96      | 87.64     | 111.74       | 111         | 39.58                 | 54.85      | 84.41     | 95.28        |
| 93          | 40.38                 | 48.75      | 60.56     | 86.70        | 112         | 80.60                 | 109.71     | 93.24     | 92.42        |
| 94          | 69.58                 | 79.32      | 94.45     | 92.97        | 113         | 79.31                 | 85.37      | 91.90     | 91.11        |
| 95          | 44.16                 | 45.09      | 77.02     | 87.82        | 114         | 59.55                 | 92.02      | 92.69     | 93.24        |
| 96          | 72.80                 | 74.36      | 93.02     | 97.33        | 115         | 52.00                 | 92.06      | 105.67    | 105.33       |
| 97          | 66.03                 | 79.80      | 85.35     | 86.52        | 116         | 40.52                 | 46.74      | 96.32     | 109.39       |
| 98          | 58.80                 | 58.13      | 85.41     | 111.86       | 117         | 45.69                 | 46.37      | 97.05     | 106.44       |
| 99          | 69.52                 | 98.64      | 101.48    | 112.94       | 118         | 73.53                 | 92.77      | 85.60     | 101.92       |
| 100         | 69.76                 | 99.09      | 91.76     | 91.25        | 119         | 33.53                 | 43.94      | 86.09     | 95.01        |
| 101         | 26.90                 | 68.60      | 92.00     | 97.79        | 120         | 65.13                 | 70.69      | 91.71     | 90.78        |
| 102         | 32.85                 | 48.06      | 77.12     | 89.86        | 121         | 66.23                 | 75.12      | 93.55     | 95.20        |
| 103         | 43.76                 | 55.21      | 91.36     | 101.55       | 122         | 84.14                 | 91.57      | 104.71    | 99.27        |
| 104         | 89.88                 | 81.38      | 94.29     | 110.80       | 123         | 86.39                 | 90.78      | 90.94     | 106.51       |
| 105         | 62.15                 | 88.91      | 100.98    | 101.15       | 124         | 73.06                 | 72.70      | 100.18    | 115.78       |
| 106         | 42.19                 | 97.35      | 105.96    | 101.44       | 125         | 81.31                 | 71.81      | 94.90     | 100.67       |
| 107         | 64.12                 | 85.42      | 91.05     | 102.61       |             |                       |            |           |              |
| Kamptotesin |                       |            | 30.75     | 74.23        | Kamptotesin |                       |            | 30.75     | 74.23        |

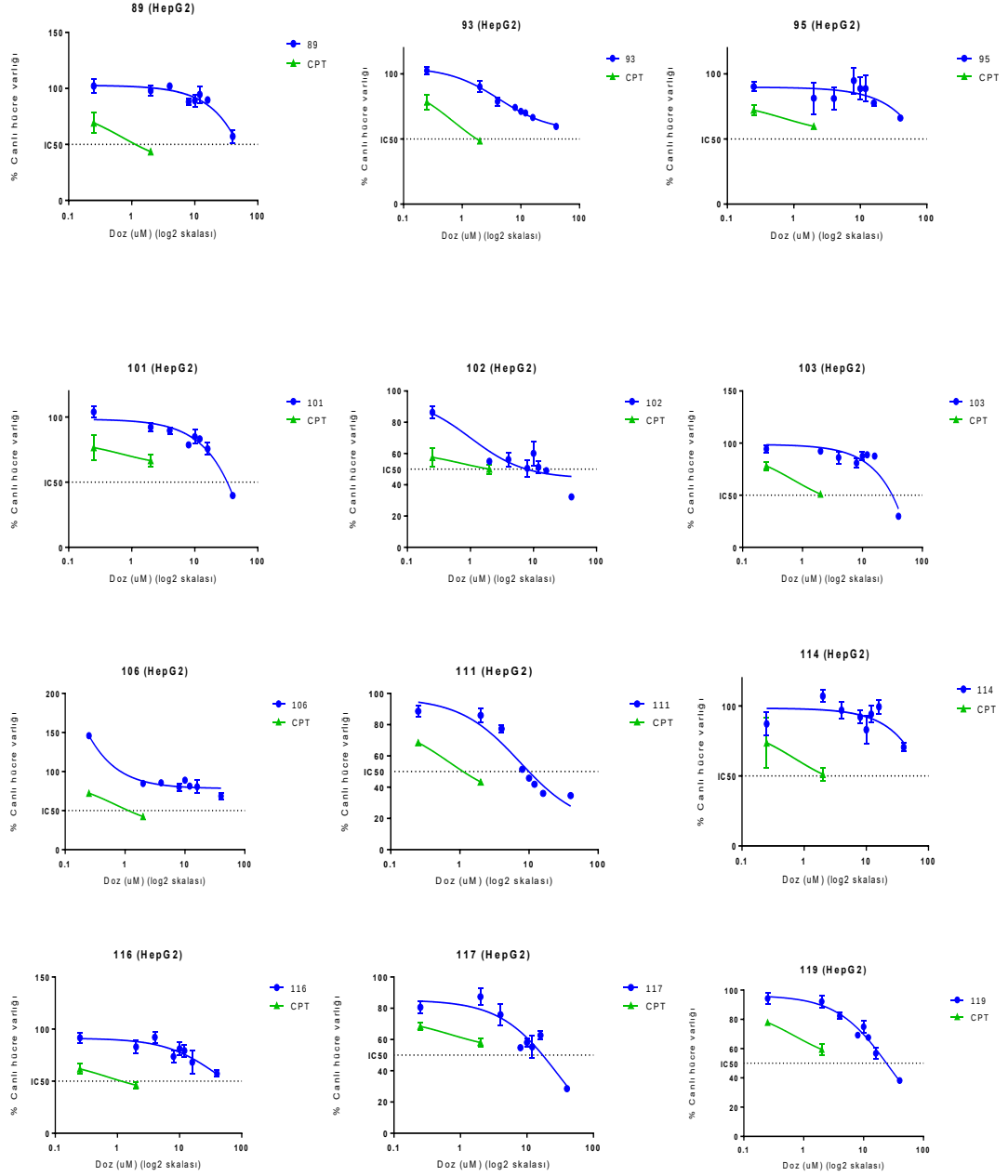
Yaşayan hücrelerin yüzdesine bakıldığında, 89, 93, 95, 101, 102, 103, 106, 111, 114, 116, 117 ve 119 numaralı moleküllerin öne çıkan bileşikler olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.1). IC<sub>50</sub> üzerinde daha kesin değerler elde edebilmek üzere moleküller, dört adet molekül dozu daha eklenerek (4  $\mu$ M, 8  $\mu$ M, 10  $\mu$ M ve 12  $\mu$ M) yeniden teste tabi tutulmuştur. Bu amaçla, 96-kuyucuklu plakalarda MCF-7 ve mezenkimal fenotip gösteren bir meme kanseri hücre hattı olan MDA-MB-231 hücrelerine MTT testi uygulanmıştır. MDA-MB-231 ve epitel HEPG2 hatlarının büyütülmesinde ve MTT uygulamalarında MCF-7 ile aynı içerikler kullanılmıştır.



**Şekil 3.234.** Umut vadeden moleküllerden 12 tanesi için 0.25  $\mu$ M, 2  $\mu$ M, 4  $\mu$ M, 8  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 12  $\mu$ M, 16  $\mu$ M and 40  $\mu$ M konsantrasyonlarında (x-axis(log2 skalası)) MCF-7 hücre hatlarının gösterdiği canlılık oranları (y-düzlemi).



**Şekil 3.235.** Umut vadeden moleküllerden 12 tanesi için 0.25  $\mu\text{M}$ , 2  $\mu\text{M}$ , 4  $\mu\text{M}$ , 8  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 12  $\mu\text{M}$ , 16  $\mu\text{M}$  and 40  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlarında (x-axis(log<sub>2</sub> skalası)) MDA-MB-231 hücre hatlarının gösterdiği canlılık oranları (y-düzlemi).



**Şekil 3.236.** Umut vadeden moleküllerden 12 tanesi için 0.25 µM, 2 µM, 4 µM, 8 µM, 10 µM, 12 µM, 16 µM and 40 µM konsantrasyonlarında (x-düzlemi(log2 skalası)) HEPG2 hücre hatlarının gösterdiği canlılık oranları (y-düzlemi).

**Çizelge 3.2.** Farklı hücre hatlarında detaylı araştırılan sülfoniletil türevi indol-benzimidazol bileşiklerinden elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri

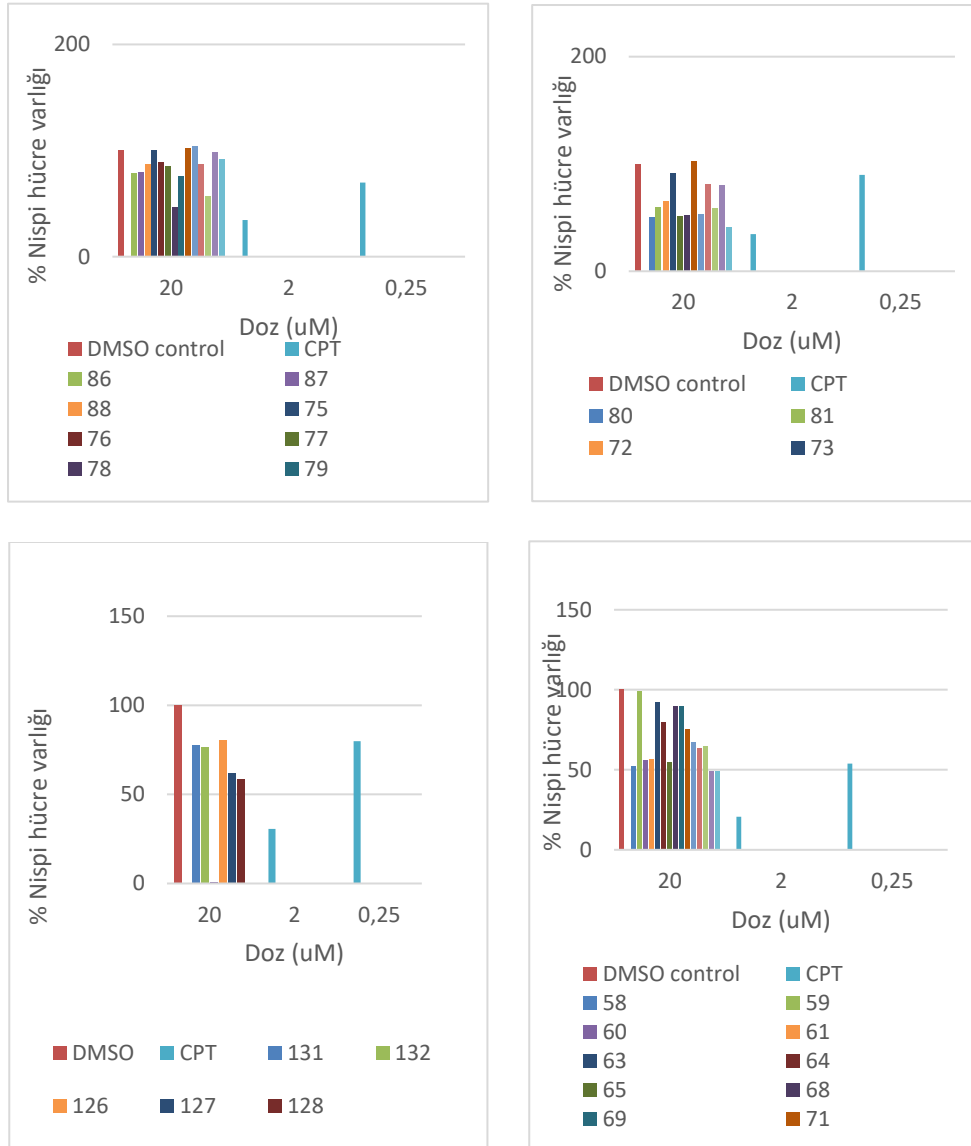
| Molekül Kodu | IC <sub>50</sub> |            |         |
|--------------|------------------|------------|---------|
|              | MCF-7            | MDA-MB-231 | HEPG2   |
| 89           | 42.9536          | 51.4043    | 47.9733 |
| 93           | 5.71             | --         | --      |
| 95           | 89.3305          | --         | 73.7904 |
| 101          | 54.4503          | 126.7652   | 32.7341 |
| 102          | 15.7398          | 49.8884    | 7.8163  |
| 103          | 30.4089          | 66.6807    | 31.5500 |
| 106          | 40.2717          | 76.9130    | --      |
| 111          | 32.2849          | 22.3872    | 9.9540  |
| 114          | 27.2270          | 20.8450    | 78.70   |
| 116          | 18.0717          | 36.1410    | 58.6138 |
| 117          | 35.1560          | 38.2825    | 17.2584 |
| 119          | 19.2309          | --         | 24.0991 |

-- Deney sonucunda IC<sub>50</sub> değeri elde edilemedi

Verilen doz noktaları üzerinde canlı hücre varlığı değerlerinden yola çıkarak doz/hayatta kalım eğrileri oluşturulabilmektedir. Bu eğrileri oluşturmak için GraphPad Prism6 programı, analiz yöntemi olarak da ‘nonlineer regresyon yöntemi’ içerisinde log (inhibitör vs. response) kullanılmıştır. Moleküllerin oluşturduğu eğriye göre değişik parametreler kullanılmaktadır. Bu çalışmada çoğunlukla üçlü parametreler kullanılmıştır.

Verilen sonuçlar indol-benzimidazol moleküllerinin ilk etapta sentezlenen sülfoniletil türevleriyle elde edilmiştir. Etkilerin daha sonra sentezlenen diğer türevlerde nasıl olduğunun görülmesi için 20 µM konsantrasyonda MCF-7 hücre hattında öncül taramalar yapılmıştır (Şekil 3.237.). Elde edilen canlı hücre varlığı değerleri Çizelge 3.3.’teki gibidir. Bu ön taramadaki hücre varlığı değerlerine dayanarak, 57 numaralı molekül aday olarak öncelendirilmiş ve 0.25 µM, 2 µM, 4 µM, 8 µM, 10 µM, 12 µM, 16 µM ve 40 µM konsantrasyon skalasında MTT deneyi ile IC<sub>50</sub>

ölçümü yapılmıştır (Şekil 3.238.). Bu moleküle ait IC<sub>50</sub> değeri MCF-7 hattında **57.58  $\mu$ M** olarak ölçümlenmiştir.

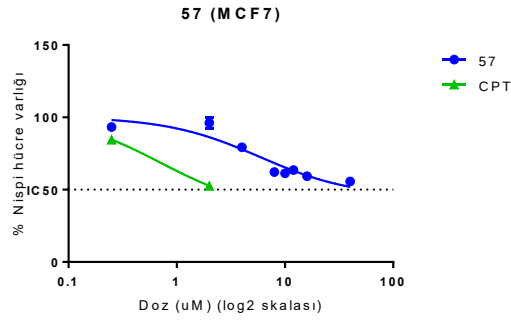


**Şekil 3.237.** ikinci etapta sentezlenen indol-benzimidazol türevleriyle 20  $\mu$ M (x-düzlemi) molekül konsantrasyonunda MCF-7 hücre hattı üzerinde yapılan MTT deneylerinden elde edilen canlı varlığı değerleri (y-düzlemi). CPT molekülü pozitif kontrol olarak 0.25  $\mu$ M ve 2  $\mu$ M konsantrasyonlarında denenmiştir. Her bir renge karşılık gelen molekül numaraları her grafiğin sağ kısmındaki kolonda belirtilmiştir. Görüntüler Microsoft Excel 2007 aracılığıyla elde edilmiştir.

**Çizelge 3.3.** Metilsülfonil ve propilsülfonil taşıyan indol-benzimidazol türevlerinin 20 µM konsantrasyonundan elde edilen yüzdelik canlı hücre varlığı değerleri

| Molekül kodu | % Canlı hücre varlığı değeri | Molekül kodu | % Canlı hücre varlığı değeri | Molekül kodu | % Canlı hücre varlığı değeri |
|--------------|------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|------------------------------|
| 54           | 81,23                        | 69           | 89,82                        | 86           | 78,51                        |
| 55           | 59,12                        | 70           | 51,39                        | 87           | 79,03                        |
| 56           | 80,48                        | 71           | 75,23                        | 88           | 86,98                        |
| 57           | 40,71                        | 72           | 65,38                        | 110          | 101,88                       |
| 58           | 52,40                        | 73           | 90,88                        | 126          | 80,40                        |
| 59           | 99,28                        | 74           | 67,22                        | 127          | 62,27                        |
| 60           | 56,06                        | 75           | 99,92                        | 128          | 58,80                        |
| 61           | 56,48                        | 76           | 88,78                        | 129          | 98,47                        |
| 62           | 51,82                        | 77           | 85,57                        | 130          | 91,83                        |
| 63           | 92,02                        | 78           | 46,90                        | 131          | 77,49                        |
| 64           | 79,53                        | 79           | 76,20                        | 132          | 76,77                        |
| 65           | 54,97                        | 80           | 50,00                        | 133          | 103,79                       |
| 66           | 102,53                       | 82           | 63,25                        | 134          | 87,69                        |
| 67           | 53,03                        | 84           | 49,30                        | 135          | 57,46                        |
| 68           | 89,76                        | 85           | 49,19                        |              |                              |

Etkili bulunan 57 nolu bileşiğin için 8 konsantrasyon noktası üzerinden yapılan detaylı MTT taramaları **Şekil 3.235.**'te verilmiştir.

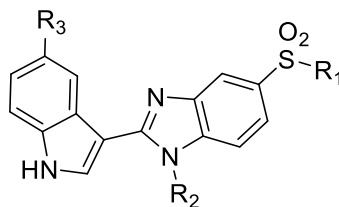


**Şekil 3.238.** Umut vadeden 57 için 8 konsantrasyon noktası üzerinden yapılan detaylı MTT taramaları. MCF-7 hücre hattı kullanılmış olup, konsantrasyon noktaları olarak; 0.25 µM, 2 µM, 4 µM, 8 µM, 10 µM, 12 µM, 16 µM ve 40 µM seçilmiştir.

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada indol-benzimidazol halka sistemlerini içeren 82 adet orijinal bileşik sentezlenmiştir. Tasarlanan türevlerin sentezine 4-klorobenzen-sülfonilchlorür **(1)** başlangıç maddesi ile başlanmıştır. 4-Klorobenzen-sülfonilchlorürün tellurium, rongalite ve 1M sodyum hidroksit çözeltisi varlığında alkil iyodürlerle muamele edilmesiyle alkil sülfonil türevleri **(2-3)** elde edilmiştir (Şekil 2.1). 1-(Metilsülfonil)-4-klorobenzen ticari olarak alınıp deneylerde kullanılmıştır. 1-Kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitrobenzen türevlerinin **(4-6)** sentezi için, elde edilen 1-kloro-4-(alkilsülfonil) benzen türevleri potasyum nitrat ve sülfürik asit ile muamele edilerek nitrolanmıştır (Şekil 2.2.). Elde edilen 1-kloro-4-(alkilsülfonil)-2-nitrobenzen türevleri DMF içinde çözülüp, sentezlenecek sonuç ürünlere uygun alkil aminlerle muamele edilerek aromatik nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu istenen *N*-sübstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin türevleri **(7-29)** elde edilmiştir (Şekil 2.3.). 4-Etilsülfonil)-2-nitroanilin bileşiği **(17)** diğer nitro türevlerinden farklı bir sentez yöntemiyle sentezlenmiştir. 4-(Etilsülfonil)-1-kloro-2-nitrobenzen üzerine etanol, NH<sub>3</sub> ve trietilamin (TEA) konularak çelik tüp içinde 100°C yağ banyosunda reaksiyona tabi tutulmuştur. İTK ile kontrol edilerek tamamlanan reaksiyon buza dökülüp izole edilmiştir. *N*-Sübstitüe-4-(alkilsülfonil)benzen-1,2-diamin türevleri **(30-52)**, *N*-Sübstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin türevlerindeki nitro grubunun katalitik hidrojenasyon ile redüklenmesiyle elde edilmiştir (Şekil 2.4.). 5-Metoksi-indol-3-karboksaldehit **(53)**, indolün direkt olarak POCl<sub>3</sub> kazalizörlüğünde DMF ile muamele edilmesiyle edilmiştir (Şekil 2.5.). Diğer 3 indol türevi ticari olarak satılan türevler olup satın alınmıştır. Elde edilen *o*-fenilendiamin türevleri uygun sübstitüe indol-3-karboksaldehitlerin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> tuzları ile muamele edilerek, benzimidazol siklizasyonu gerçekleştirilmiş ve sonuç ürünler **(54-135)** elde edilmiştir (Şekil 2.6). Saflık kontrolü ve kimyasal yapıları sırasıyla kütle spektroskopisi, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR ve elemental analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentez çalışmaları esnasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile İnce Tabaka Kromatografisinden yararlanılmıştır. Erime noktası tayinleri yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir. Metil sülfonil grubu taşıyan **35 adet**, etil sülfonil

grubu taşıyan **37 adet** ve propil sülfonil grubu taşıyan **10 adet** olmak üzere toplam **82 adet** yeni indol-benzimidazol türevi bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.



Sentezlenen bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları çözünürlüklerine göre DMSO- $d_6$  ve  $\text{CDCl}_3$  çözücülerinde alınmıştır. Aromatik halkalardaki protonlar 6.75-8.67 ppm aralığında gözlenirken, indol halkasına ait N-H protonu 11.61-12.18 ppm aralığında genellikle broad singlet şeklinde gözlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları Elektrosprey İyonizasyonu (ESI) yöntemi ile alınmıştır. Pozitif iyonizasyon tekniği ile bütün bileşikler iyonize olmuş, bazı bileşiklerde % 100 bağıl bolluk ile moleküler iyon ( $\text{M}^+$ ) piki gözlenirken, çoğu bileşikte ( $\text{M}^++\text{H}$ ) iyonları şeklinde pik gözlenmiştir.

İndol halkasının 5. konumuna  $-\text{H}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  gibi gruplar, benzimidazol halkasının 1. ve 5. konumuna hem değişik uzunlukta alkil zincirleri hem de nonsüstitüe/süstitüe aromatik yapılar getirilerek, bu yapıların aktivite üzerindeki etkileri irdelenmeye çalışılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin hepsi *in vitro* MCF-7 hücrelerinde tarandığı gibi özellikle etilsülfoniller geniş doz taraması çerçevesinde MCF-7, MDA-MB-231 ve HEPG2 kanser hücre hatlarında taranmıştır. Bilinen antikanser ilaçlardan DNA topoizomeras inhibitörü (S)-(+)-kamptotesin (CPT) kontrol olarak kullanılmıştır.

İlk etapta sentezlediğimiz sınırlı sayıdaki bileşiklere ait yaşayan hücrelerin yüzdesine bakıldığında, **89, 93, 95, 101, 102, 103, 106, 111, 116, 117 ve 119** numaralı moleküllerin öne çıkan bileşikler olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.2.). **114** numaralı

bileşik de halojenli bileşik olduğu için IC<sub>50</sub> hesaplanmasına dahil edilmiştir. IC<sub>50</sub> üzerinde daha kesin değerler elde edebilmek üzere moleküller, dört adet molekül dozu daha eklenerek (4 µM, 8 µM, 10 µM ve 12 µM) yeniden teste tabi tutulmuştur. Bu amaçla, 96-kuyucuklu plakalarda MTT testi, Şekil 3'teki düzenek kullanılarak, HEPG2, MCF-7 ve mezenkimal fenotip gösteren bir meme kanseri hücre hattı olan MDA-MB-231 hücrelerine uygulanmıştır (Şekil 4-5). MDA-MB-231 ve epitel HEPG2 hücre hatlarının büyütülmesinde ve MTT uygulamalarında MCF-7 ile aynı içerikler kullanılmıştır. Buna göre, IC<sub>50</sub> ölçümlerine bakıldığında; MCF-7 hücre hattında **93, 116, 114 ve 119** numaralı moleküller, HEPG2 hücre hattında **111 ve 117** numaralı moleküller ve **102** numaralı molekül de hem MCF-7 hem de HEPG2 hücre hattında öne çıkmıştır. Mezenkimal fenotip gösteren MDA-MB-231 hücre hattında da **114 ve 111** numaralı moleküller öne çıkmıştır.

Sonuç olarak, benzimidazol halkasının 1. konumunda propil, indol halkasının 5. konumunda Br taşıyan **102** numaralı bileşik hem MCF-7 hem de HEPG2 hücrelerinde konsantrasyona bağlı sitotoksik aktivite göstermektedir. Benzimidazol halkasının 1. konumunda benzil, indol halkasının 5. konumunda -OCH<sub>3</sub> taşıyan **111** numaralı bileşik hem MDA-MB-231 hem de HEPG2 hücrelerinde konsantrasyona bağlı sitotoksik aktivite göstermektedir. Her iki molekül de HEPG2 hücre hattında daha etkiliyken, MDA-MB-231 hücre hattında daha düşük sitotoksik aktivite göstermiştir. Bu nedenle, moleküler etkilerin kanser türleri arasında değişebileceği önerilmektedir. Bu hususlar, ek olarak epitel ve mezenkimal hatlardaki etkilerinde türevlenebileceğini de önermekte, ve mezenkimal hatlarını öncelikli olarak hedeflenebileceğini öngörmektedir.

Benzimidazol halkasının 5. konumunda sülfoniletil ve indol halkasının 5. konumunun nonsüstitüe olduğu türevlerden MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hattındaki aktiviteler kıyaslanacak olursa, benzimidazol halkasının 1. konumunda benzil ve 4-florobenzil gibi aromatik halkalı süstitüentlerin varlığının aktiviteye olumlu yönde katkı sağladığı görülmektedir. MCF-7 hücre hattında ise bu aromatik

gruplara nispeten küçük alkil zincirlerinin aktivite üzerinde daha çok olumlu etkilerinin olduğu görülmektedir. HEPG2 hücre hattında ise uzun alkil zincirlerinin aktiviteye olumlu katkı sağladığı görülmüştür.

İndol halkasının 5. konumunun  $-OCH_3$  olduğu türevlerden MCF-7 ve HEPG2 hücre hatlarındaki aktiviteler kıyaslanacak olursa, benzimidazol halkasının 1. konumunda benzil gibi aromatik halkalı sübstitüentlerin varlığının aktiviteye olumlu yönde katkı sağladığı görülmektedir. İndol halkasının 5. konumunun  $-Cl$  olduğu türevlerden MCF-7 hücre hattındaki aktiviteler kıyaslanacak olursa, benzimidazol halkasının 1. konumunda  $-CH_3$  gibi küçük alkil zincirlerinin olması aktiviteye olumlu yönde katkı sağladığı görülmektedir. HEPG2 hücre hattındaki aktiviteler kıyaslanacak olursa, benzimidazol halkasının 1. konumunun propil gibi nispeten uzun zincirli alkilerin yanı sıra aromatik sübstitüentlerin varlığının aktiviteye olumlu yönde katkı sağladığı görülmektedir. İndol halkasının 5. konumunun  $-Br$  olduğu türevlerden MCF-7 ve HEPG2 hücre hatlarındaki aktiviteler kıyaslanacak olursa, benzimidazol halkasının 1. konumunun alifatik düz zincirli sübstitüentlerin olması aktiviteye olumlu yönde katkı sağlarken, MDA-MB-231 hücre hattında aktivite 1. konumda aromatik halkalı sübstitüentlerin varlığında daha fazladır.

Sonuç olarak, 114 numaralı molekül, hem MCF-7 hem de MDA-MB-231 hücrelerinde konsantrasyona bağlı sitotoksik bir aktivite göstermektedirler. 114 numaralı molekülün MDA-MB-231 hücrelerinde daha etkili olduğu bulgulanmıştır. HEPG2 hücre hattında bu molekül için kayda değer bir sitotoksik aktivite gözlemlenmemiştir. Bu husus, denenen bileşiklerin epitel ve mezenkimal hatlarda etkilerinin türevlenebileceğini, ve bu bileşiklerin antikanserojen etkisinin daha yoğun olduğu mezenkimal hatlarını hedefleme de kullanılabileceğini öngörülmektedir.

Çizelge 3.2.'teki biyolojik aktivite sonuçlarına bakıldığında benzimidazol halkasının 1. konumunda benzil grubu taşıyan bileşiklerin diğerlerine kıyasla daha aktif olduğu görülmektedir. Benzimidazol halkasının 5. konumunda  $-OCH_3$ ,  $-Cl$  ve  $-Br$  gibi hacimli grupların olması da aktivite üzerinde olumlu katkı sağlamaktadır.

Sentezlenen diğ er türevlerin sitotoksik etkileri bir önceki moleküllere benzer bir Şekilde MCF-7 hücre hattında taramalar ile ve diğ er hatlarda geniş taramalar ile ölçümlenmiŐ, ve yeni adaylar  ne çıkarılmıştır. İlgili moleküllerden 57 umut vaadedici olarak görülmüŐ, fakat geniş taramada g sterdiğ i etki düşük bulunmuştur. Bir  nceki bulgularda da görüldüğü üzere, indol-benzimidazol türevleri hücre varlığı üzerinde etkilidirler ve etkileri hücre hatları üzerinde çeŐitlenmektedir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

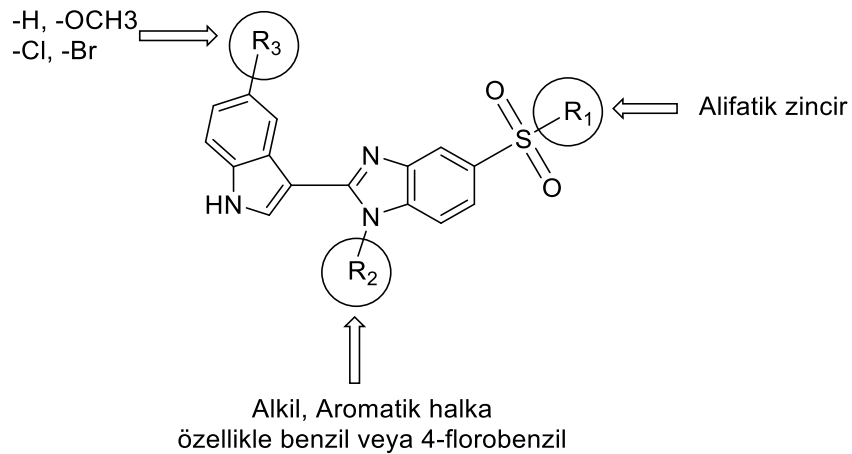
Bu çalışma kapsamında 35 adet sülfonilmetil türevi, 37 adet sülfoniletil türevi ve 10 adet sülfonilpropil türevi bileşik sentezlenmiştir. Toplamda 82 adet indol-benzimidazol türevi bileşik elde edilmiştir. Saflık kontrolü ve kimyasal yapıları sırasıyla elemental analiz,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentez çalışmaları esnasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile İnce Tabaka Kromatografisinden yararlanılmıştır. Erime noktası tayinleri yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

Sentezlenen türevlerin sitotoksik aktiviteleri öncelikle 4 farklı konsantrasyonda (0.25  $\mu\text{M}$ , 2  $\mu\text{M}$ , 16  $\mu\text{M}$  ve 40  $\mu\text{M}$ ) MCF-7 meme kanseri hücre hattında daha sonra da bu ön taramada umut vadeci bileşikler olarak belirlenen aktif bileşikler 8 farklı konsantrasyonda (0.25  $\mu\text{M}$ , 2  $\mu\text{M}$ , 4  $\mu\text{M}$ , 8  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 12  $\mu\text{M}$ , 16  $\mu\text{M}$  ve 40  $\mu\text{M}$ ) MCF-7, MDA-MB-231 ve HEPG2 hücre hatlarında geniş taramaları yapılmıştır.

Benzimidazol halkasının 5. konumunda sülfoniletil ve indol halkasının 5. konumunun nonsüstitüe olduğu türevlerden MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hattındaki aktiviteler kıyaslanacak olursa, benzimidazol halkasının 1. konumunda 4-florobenzil gibi aromatik halkalı süstitüentlerin varlığının aktiviteye olumlu yönde katkı sağladığı görülmektedir. HEPG2 hücre hattında ise uzun alkil zincirlerinin aktiviteye olumlu katkı sağladığı görülmüştür.  $\text{R}_2$  ve  $\text{R}_3$  gruplarıyla moleküler süstitüsyonlar, sülfoniletil yapısının sitotoksik aktiviteleri üzerinde çok küçük değişiklikler göstermiştir.  $\text{R}_2$ 'de etil ve bütil grupları aktiviteyi arttırmış gibi görünmektedir. Bunun yanı sıra,  $\text{R}_3$  üzerinde halojenik grupların varlığında metoksi grubundan daha yüksek aktivite görülmektedir. Ancak, aktiviteyi tek bir nokta ile ilişkilendirmek mümkün değildir, çünkü  $\text{R}_2$  ve  $\text{R}_3$  birlikte sitotoksosite üzerinde ek

etkiler yapabilir. Örneğin, tek başına R<sub>2</sub>'deki siklik grupların mevcudiyeti, alkil gruplarına kıyasla aktivite üzerine olumlu etki etmemektedir. Bununla birlikte, siklik grupların ya da benzil veya bunun difloro türevlerinin R<sub>3</sub>'de metoksil grubu ile kombinasyonu, sitotoksik aktivitenin yükselmesine neden olmuştur. Özetlemek gerekirse, R<sub>2</sub> ve R<sub>3</sub> grupları ayrı ayrı veya kombinasyon halinde değişik sitotoksik aktivite gösterebilirler. R<sub>2</sub>' de tek başına etil ve bütil grupları veya R<sub>3</sub>' de tek başına halojenik gruplar veya R<sub>2</sub> üzerinde siklik gruplar ile R<sub>3</sub>' de elektron çekici grupların varlığında sitotoksik aktivite yükselmektedir.

Bu çalışmadan ortaya çıkan bazı önemli yapı aktivite ilişkileri (SAR'ler): R<sub>2</sub> pozisyonlarında küçük alkil gruplarına sahip olan bileşikler nispeten daha etkili antikanser aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Örneğin, R<sub>3</sub> konumunda -Cl ve R<sub>2</sub> konumunda metil grubu içeren **93** no'lu bileşik, bu bileşikler arasında MCF-7 hücrelerine karşı en etkili olarak bulunmuştur. Yine R<sub>3</sub> konumunda -Br ve R<sub>2</sub> konumunda propil grubu içeren **102** no lu bileşik, bu bileşikler arasında HEPG2 hücrelerine karşı en etkili ve ayrıca MCF-7 hücrelerine karşı da etkili olarak bulunmuştur.



Metil sülfonil ve propil sülfonil türevlerinin sadece ilk tarama deneyleri yapılmış olup ileri tarama deneylerine devam edilecektir. O yüzden p-floro benzil grubu taşıyan metil/propil sülfonil türevleri ile aktivite açısından kıyaslayıp değerlendirme

imkanımız olamamıştır. Bileşiklerin moleküler etkilerinin kanser türleri arasında değişebileceği önerilmektedir. Bu hususlara ek olarak, epitel ve mezenkimal hatlardaki etkilerinin türevlenebileceği ve mezenkimal hatların öncelikli olarak hedeflenebileceği öngörülmektedir.

## ÖZET

### Yeni İndol-Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılmaları ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi

Bu çalışma kapsamında alkil sülfonil grubu taşıyan orijinal 82 adet indol-benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Antikanser aktiviteleri klinikte yaygın olarak kullanılan kamptotesin ile kıyaslanarak MCF-7, MDA-MB-231 ve HEPG2 hücre hatlarında geniş taramaları yapılarak *in vitro* olarak tayin edilmiştir. Tasarlanan türevlerin sentezine 4-klorobenzen-sülfonilchlorür (**1**) başlangıç maddesi ile başlanmıştır ve 4-klorobenzen-sülfonilchlorürden hareketle 4 basamakta *N*-süstitüe-4-(alkilsülfonil) benzen-1,2-diamin türevleri (**30-52**) elde edilmiştir. Elde edilen *o*-fenilendiamin türevleri uygun süstitüe indol-3-karboksaldehitlerin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> tuzları ile muamele edilerek benzimidazol siklizasyonu gerçekleştirilmiş ve sonuç ürünler (**54-135**) elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra erime noktaları saptanmış ve yapıları; <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C NMR, MASS ve elementel analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen moleküller, farklı dozlarda, MCF-7 meme kanseri hücre hattı ve karaciğer kanseri hücre hattı HEPG2’de hücre yaşamına olan etkileri açısından test edilmiştir. Bileşikler öncelikle MCF-7 hücre hattında taranmıştır . Ön taramayı geçen ve etkin dozları belirlenen bileşikler için MTT deneyleri tekrarlanmıştır. MCF-7 ve HEPG2 hücre hatlarında etkisi görülen bileşiklerin daha geniş doz aralığında taraması yapılarak IC50 değerleri hesaplanmıştır. Bu ikincil çalışmada, epitel karakterdeki MCF-7 ve HEPG2’ye ek olarak mezenkimal karakterdeki MDA-MB-231 hücresi de kullanılmıştır.

Bu çalışmadan ortaya çıkan bazı önemli yapı aktivite ilişkileri (SAR'ler): R<sub>2</sub> pozisyonlarında küçük alkil gruplarına sahip olan bileşikler nispeten daha etkili antikanser aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Örneğin, R<sub>3</sub> konumunda -Cl ve R<sub>2</sub> konumunda metil grubu içeren **93** no’lu bileşik, bu bileşikler arasında MCF-7 hücrelerine karşı en etkili olarak bulunmuştur. Yine R<sub>3</sub> konumunda -Br ve R<sub>2</sub> konumunda propil grubu içeren **102** no’lu bileşik, bu bileşikler arasında HEPG2 hücrelerine karşı en etkili ve ayrıca MCF-7 hücrelerine karşı da etkili olarak bulunmuştur. R<sub>2</sub> ve R<sub>3</sub> grupları ayrı ayrı veya kombinasyon halinde değişik sitotoksik aktivite gösterebilirler. R<sub>1</sub>’de tek başına etil ve bütil grupları veya R<sub>3</sub>’de tek başına halojenik gruplar veya R<sub>2</sub> üzerinde siklik gruplar ile R<sub>3</sub>’de elektron çekici grupların varlığında sitotoksik aktivite yükselmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Antikanser, Benzimidazol, İndol, Sentez, Sitotoksosite

## SUMMARY

### Synthesis, Structure Elucidation and Anticancer Activity of Novel Indole-Benzimidazole Derivatives

In this study, 82 original indole-benzimidazole derivative compounds carrying alkyl sulfonyl group were synthesized. Anticancer activities were determined *in vitro* by extensive screening on MCF-7, MDA-MB-231 and HEPG2 cell lines, comparing with clinically commonly used camptothecin. The synthesis of the derivatives was started with 4-chlorobenzene-sulfonylchloride (**1**), and *N*-substituted-4- (alkylsulfonyl)benzene-1,2-diamine derivatives (**30-52**) were obtained in 4 steps. *o*-Phenylenediamine derivatives were treated with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> salts of appropriately substituted indole-3-carboxaldehydes to give indole-benzimidazoles (**54-135**).

After the purity of the synthesized compounds were checked by TLC, their melting points were determined and their structures were elucidated with their <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spectrum, Mass (ESI+) spectral data and elemental analysis.

The synthesized molecules were tested at different doses for their effect on cell life in the MCF-7 breast cancer cell line and liver cancer cell line HEPG2. Compounds were screened primarily in the MCF-7 cell line. MTT experiments were repeated for compounds that passed the pre-screening and whose effective doses were determined. Compounds with effect on MCF-7 and HEPG2 cell lines were screened at wider dose range and IC<sub>50</sub> values were calculated. In this secondary study, in addition to MCF-7 and HEPG2 of epithelial character, mesenchymal MDA-MB-231 cell was also used.

Some important structure activity relationships (SARs) resulting from this study: Compounds with small alkyl groups at the R<sub>2</sub> positions have been found to have relatively more effective anticancer activity. For example, compound **93** containing -Cl at the R<sub>3</sub> position and methyl group at the R<sub>2</sub> position has been found to be the most effective against MCF-7 cells among these compounds. Again, compound **102** containing -Br in the R<sub>3</sub> position and propyl group in the R<sub>2</sub> position was found to be the most effective against HEPG2 cells and also effective against MCF-7 cells. The groups R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> may exhibit different cytotoxic activity, either individually or in combination. Cytotoxic activity increases in the presence of ethyl and butyl groups alone in R<sub>2</sub>, or halogenic groups alone in R<sub>3</sub> or cyclic groups on R<sub>2</sub> and electron withdrawing groups in R<sub>3</sub>.

**Keywords:** Anticancer, Benzimidazole, Cytotoxicity, Indole, Synthesis

## KAYNAKLAR

- ABELE E, ABELE R, DZENITIS O, LUKEVICS E (2003). Indole and isatin oximes: synthesis, reactions, and biological activity (review). *Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**: 3-35.
- AHMAD A, SAKR WA, RAHMAN KW (2011). Mechanisms and therapeutic implications of cell death induction by indole compounds. *Cancers*, **3**: 2955-2974.
- ALI I, SALEEM K, WESSELİNOVA D, HAQUE A (2013). Curcumin-I Knoevenagel's condensates and their Schiff's bases as anticancer agents: Synthesis, pharmacological and simulation studies. *Bioorg. Med. Chem.*, **21**:3808-3820.
- AMIN KM, EISSA AAM, ABOU-SERİ SM, AWADALLAH FM, HASSAN GS (2013). Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-pyrazoline hybrids endowed with phenylsulfonyl moiety as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **60**: 187-198.
- ATES-ALAGOZ Z, SUZEN S (2001). Santral sinir sisteminin oksidatif hasarı ve melatonin tarafından korunması. *J. Fac. Pharm. Ankara Univ.*, **30**(3): 47-62.
- ATES-ALAGOZ Z, BUYUKBİNGOL Z, BUYUKBİNGOL E (2005). Synthesis and Antioxidant Properties of Some Indole Ethylamine Derivatives as Melatonin Analogs. *Die Pharmazie*, **60**: 643-647.
- ATES-ALAGOZ Z, COLEMAN N, MARTİN M, WAN A, ADEJARE A (2012). *In vitro* Anticancer Properties of Novel Radiosensitizer Analogs. *Chem. Biol. & Drug Design*, **80**: 853-861.
- BAEYER A (1866). Ueber die Reduction aromatischer Verbindungen mittelst Zinkstaub [On the reduction of aromatic compounds by means of zinc dust]. *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **140**(3): 295-296.
- BAEYER A, EMMERLİNG A (1869). Synthese des Indols [Synthesis of indole]. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **2**: 679-682.
- BANDINI M (2013). Electrophilicity: the 'dark side' of indole chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **11**: 5206-5212.
- BANSAL RK (2005). Bicyclic Ring System Derived from Pyrrole, Furan and Thophene. *In Heterocyclic Chemistry* **4**:299-331.
- BARLUENGA J, VALDES C (2011). Five-membered heterocycles: indole and related systems. *Mod. Heterocycl. Chem.* **377-531**.
- BATTAGLIA S, BOLDRINI E, SETTIMO F DA, DONDIO G, MOTTA C LA, MARINI AM, PRIMOFIORE G (1999). Indole amide derivatives: synthesis, structure-activity relationships and molecular modelling studies of a new series of histamine H1-receptor antagonists, *Eur. J. Med. Chem.* **34**: 93-105.
- BRINK NG, FLOKERS K. (1949). Vitamin B<sub>12</sub>. VI.: 5,6-dimethylbenzimidazole, A Degradation product of vitamin B<sub>12</sub> *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2951.
- CARBAJO-PESCADOR S, STEINMETZ C, KASHYAP A, LORENZ S, MAURIZ JL, HEISE M, GALLE PR, GONZÁLEZ-GALLEGO J, STRAND S (2013). Melatonin induces transcriptional regulation of Bim by FoxO3a in HEPG2 cells. *Br J Cancer*, **108**(2): 442-9.
- CORIGLIANO DM, SYED R, MESSİNEO S, LUPİA A, PATEL R, CVR REDDY, DUBEY PK, COLICA C, AMATO R, SARRO GD, ALCARO S, INDRASENA A, BRUNETTİ A (2018). Indole and 2,4-thiazolidinedione conjugates as potential anticancer modulators. *Peer J.* **6**:5386.
- DEBUS H (1858). Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal. *Justus Liebigs Ann Chem.*, **107**:199-208.
- DEMIRAYAK S, ABU MOHSEN U, KARABURUN AC (2002). Synthesis and anticancer and anti-HIV testing of some pyrazino[1,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **37**: 255-260.
- DEMIRAYAK S, KAYAGIL I, YURTTAS L (2011). Microwave supported synthesis of some novel 1,3-diarylpyrazino[1,2-*a*]benzimidazole derivatives and investigation of their anticancer activities. *Eur. J. Med. Chem.*, **46**: 411-416.

- DEMURTAS M, BALDISSEROTTO A, LAMPRONTI I, MOI D, BALBONI G, PACIFICO S, VERTUANI S, MANFREDINI S, ONNIS V (2019). Indole derivative as multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones. *Bioorg Chem.***85**: 568–576.
- DIPLOCK A. (1998). Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. *ILSI Europe concise monograph series*, **p:59**
- EBCTC GROUP (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, **365(9472)**: 1687–1717.
- EL-DEEB IM, BAYOUMI SM, EL-SHERBENY MA, ABDEL-AZIZ AAM (2010). Synthesis and antitumor evaluation of novel cyclic arylsulfonylureas: ADME-T and pharmacophore prediction. *Eur. J. Med. Chem.*, **45(6)**: 2516-2530.
- ELDERFIELD RC, KREYSA FJ (1948). The reaction of o-phenylenediamine and of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives with carbonyl compounds. *Journal of the American Chemical Society*, **70(1)**: 44-48.
- ELDERFIELD RC, MCCARTHY JR (1951). The Reaction of o-phenylenediamines with Carbonyl Compounds. II. Aliphatic Ketones<sup>1</sup>. *Journal of the American Chemical Society*, **73(3)**: 975-984.
- EL-GENDY ADEL A, ABDOL NAIDA A, EL-TABER ZS, EL-BANNA HOSNY A (1997). Synthesis and biological activity of functionalized indole-2-carboxates, triazino and pyridazino indoles. *Alex. J. Pharm. Sci.*, **7**: 99-103.
- EL-NAKKADY SS, HANNA MM, ROAIAH HM, GHANNAM IAY (2012). Synthesis, molecular docking study and antitumor activity of novel 2-phenylindole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistr.* **47**: 387-398.
- EL-SAWY ER, BASSYOUNI FA, ABU-BAKR SH, RADY HM, ABDLLA MM (2010). Synthesis and biological activity of some new 1-benzyl and 1-benzoyl-3-heterocyclic indole derivatives. *Acta Pharm.*, **60**: 55-71.
- EL RASHEDY AA, ABOUL-ENEIN HY (2013). Benzimidazole derivatives as potential anticancer agents. *Mini Rev. Med. Chem.*, **13(3)**:399-407.
- FARRIOL M, VENEREO Y, ORTA X, CASTELLANOS JM, SEGOVIA-SILVESTRE T (2000). *In vitro* effects of melatonin on cell proliferation in a colon adenocarcinoma line. *J. Appl.Toxicol.*, **20**: 21-42.
- FERNÁNDEZ Y, CUEVA J, PALOMO AG, RAMOS M, DE JUAN A, CALVO L (2010). Novel therapeutic approaches to the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* **36(1)**: 33–42.
- GATSPAR R, GOLDBRUNNER M, MARKO D, VON ANGERER E (1998). Methoxy-substituted 3-formyl-2-phenylindoles inhibit tubulin polymerization. *J. Med. Chem.*, **41**: 4965-4972.
- GOLOB T, LIEBL R, VON ANGERER E (2002). Sulfamoyloxy-substituted 2-phenylindoles: Antiestrogen-based inhibitors of the steroid sulfatase in human breast cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.*, **10**: 3941-3953.
- GOKER H, KUS C, BOYKIN DW, YILDIZ S, ALTANLAR N (2002). Synthesis of some new 2-substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and their potent activity against *Candida* species, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**: 2589-2596.
- GRIMMETT MR (1997). Imidazole and benzimidazole synthesis. 1st Edition *London: Academic Press*.
- GUVEN OO, ERDOGAN T, GOKER H, YILDIZ S (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzyl ethers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**: 2233-2236.
- HIARI YMA, QAISI AM, ABADELAH MW, VOELTER W (2006). Synthesis and antibacterial activity of some substituted 3-(aryl)- and 3(heteroaryl)indoles. *Monatshefte Fur. Chemie*, **137**: 243-248.
- HINSBERG O (1886). Zur constitution der aldehydine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **19(2)**: 2025-2027.

- HINSBERG O. (1887). Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m-p-Toluylendiamin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **20(1)**: 1585-1591.
- HOBRECKER F (1872). Reduction-products of nitracetamide compounds. *Deut Chem Ges Ber.* **5**: 920-924.
- HOFFMANN K. (1953). Imidazole and Its Derivatives. Interscience Publishers, INC, New York
- HOPKINS FG, SYDNEY WC (1901). On the proteid reaction of Adamkiewicz, with contributions to the chemistry of glyoxylic acid. *Royal Society* **68**: 442-450.
- HOSAMANI, KM, HARISHA RS, KERI RS, HANAMANTHAGOUDA MS, MOLONEY MG. (2009). Microwave assisted, one-pot synthesis of 5-nitro-2-aryl substituted-1*H*-benzimidazole libraries: screening *in vitro* for antimicrobial activity. *J. Enz. Inhi. Med. Chem.*, **24**: 1095-1100.
- HOLLJES JR EL, WAGNER E (1944). Some reactions of nitriles as acid anammonides. *The Journal of Organic Chemistry*, **9(1)**: 31-49.
- HONORE S, PASQUIER E, BRAGUER D (2005). Understanding microtubule dynamics for improved cancer therapy, *Cell. Mol. LifeSci.* **62**: 3039-3056.
- HRANJECK M, STARCEVIC K, PAVELIC SK, LUCIN P, PAVELIC K, ZAMOLA GK (2011). Synthesis, spectroscopic characterization and antiproliferative evaluation *in vitro* of novel Schiff bases related to benzimidazoles. *Eur J Med Chem.* **46**: 2274-2279.
- HUANG SM, HSU PC, CHEN MY, LI WS, MORE SV, LU KT, WANG YC (2012). The novel indole compound SK228 induces apoptosis and FAK/Paxillin disruption in tumor cell lines and inhibits growth of tumor graft in the nude mouse. *Int. J. Cancer*, **131**: 722-732.
- JABLONSKA K, PULA B, ZEMLA A, OWCZAREK T, WOJNAR A, RYS J, AMBICKA A, PODHORSKA-OKOLOW M, UGORSKI M, DZIEGIEL P (2013). Expression of melatonin receptor MT1 in cells of human invasive ductal breast carcinoma. *J Pineal Res.*, **54(3)**: 334-45.
- JANANI C, RANJITHA KUMARI BD (2015). PPAR gamma gene-a review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* **9**: 46-50.
- JONES MP, MELAN MA, WITT-ENDERBY PA (2000). Melatonin decreases cell proliferation and transformation in a melatonin receptor-dependent manner. *Cancer Lett.*, **151**: 133-43.
- JI YH, BUR D, HÄSLER W, SCHMITT VR, DORN A, BAILLY C, LEUPIN W (2001). Tris-benzimidazole derivatives: design, synthesis and DNA sequence recognition. *Bioorganic & medicinal chemistry.* **9(11)**: 2905-2919.
- KAUFMANN D, POJAROVÁ M, VOGEL S, LIEBL R, GASTPAR R, GROSS D, NISHINO T, PFALLER T, VON ANGERER E (2007). Antimitotic activities of 2-phenylindole-3-carbaldehydes in human breast cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**: 5122-5136.
- KAUR C, KAPOOR HC (2001). Antioxidants in fruits and vegetables-the millennium's health, *Int. J. Food Sci. Tech.*, **36**: 703-725.
- KERIMOV I, KILCIGIL GA, EKE BC, ALTANLAR N (2007). Synthesis, antifungal and antioxidant screening of some novel benzimidazole derivatives. *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, **17**: 696-701.
- KILCIGIL GA, KUS C, COBAN T, EKE BC, ISCAN M (2004). Synthesis and antioxidant properties of novel benzimidazole derivatives. *J. Enz. Inhi. Med. Chem.*, **19**: 129-135.
- KING F, ACHESON R (1949). The synthesis of benzimidazoles from orthophenylenediamines and imino-ethers. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, **4(2)**: 1396-1400.
- KOTLER M, RODRIQUEZ C, SAINZ RM, ANTOLIN I, MENENDEZ-PELAEZ A (1998). Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex, *J.Pineal Res.*, **24**: 83-89.
- KUMAR A, ARCHANA SHARMA S, MALIK N, SHARMA P, KUSHIK K, SAXENA KK, SRIVASTAVA VK (2004). Synthesis of anti-inflammatory, analgesic and COX-II inhibitory activities of indolylpyrazolines. *Indian J. Chem. B.*, **43**: 1532-1536.

- KUMAR BVS, VAIDYA SD, KUMAR RV, BHIRUD SB, MANE RB (2006). Synthesis and anti-bacterial activity of some novel 2-(6-fluorochroman-2-yl)-1-alkyl/acyl/aroyl-1H-benzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **41**: 599-604.
- LADENBERG A (1875) Derivatives of diamines. *Deut Chem Ges Ber.* **8**: 677–678.
- LEE SE, KIM SJ, YOON HJ, YU SY, YANG H, JEONG SI, HWANG SY, PARK CS, PARK YS (2013). Genome-wide profiling in melatonin-exposed human breast cancer cell lines identifies differentially methylated genes involved in the anticancer effect of melatonin. *J Pineal Res.*, **54**: 80–88.
- LEÓN J, CASADO J, CARAZO A, SANJUÁN L, MATÉ A, MUÑOZ DE RUEDA P, DE LA CUEVA P, QUÍLES R, RUÍZ S, RUÍZ-EXTREMERA A, SALMERÓN J (2012). Gender-related invasion differences associated with mRNA expression levels of melatonin membrane receptors in colorectal cancer. *Mol Carcinog.*, **51(8)**: 608-18.
- LI Y, TAN C, GAO C, ZHANG C, LUAN X, CHEN X, LIU H, CHEN Y, JIANG Y (2011). Discovery of benzimidazole derivatives as novel multi-target EGFR, VEGFR-2 and PDGFR kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **19**: 4529-4535.
- LI Z, KANG Y (2016). Emerging therapeutic targets in metastatic progression: a focus on breast cancer. *Pharmacol. Ther.* **161**: 79–96.
- Ma J, Bao G, Wang L, Li W, Xu B, Du B, Lv J, Zhai X, Gong P (2015). Design, synthesis, biological evaluation and preliminary mechanism study of novel benzothiazole derivatives bearing indole-based moiety as potent antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **96**: 173-186.
- Mirzaei H, Shokrzadeh M, Modanloo M, Ziar A, Riazi GH, Emami S (2017) New indole-based chalconoids as tubulin-targeting antiproliferative agents. *Bioorganic Chem.* **75**: 86-98.
- MOHAN R, BANERJEE M, RAY A, MANNA T, WILSON L, OWA T, BHATTACHARYYA, B PANDA D (2006). Antimitotic sulfonamides inhibit microtubule assembly dynamics and cancer cell proliferation. *Biochemistry*, **45**: 5440-5449.
- MOON EY, SEONG SK, JUNG SH, LEE M, LEE DK, RHEE DK, PYO S, YOON SJ (1999). Antitumor activity of 4-phenyl-1-arylsulfonylimidazolidinone. DW2143, *Cancer Letters*. **140(1–2)**: 177-187.
- MOR M, SILVA C, VACONDIO F, PLAZZI PV, BERTONI S, SPADONI G, DIAMANTINI G, BEDINI A, TARZIA G, ZUSSO M, FRANCESCHINI D, GIUSTI P (2004). Indole-based analogs of melatonin: *in vitro* antioxidant and cytoprotective activities. *J Pineal Res.*, **36(2)**: 95-102.
- MORIARTY E, CARR M, BONHAM S, CARTY MP, ALDABBAGH F (2010). Synthesis and toxicity towards normal and cancer cell lines of benzimidazolequinones containing fused aromatic rings and 2-aromatic ring substituents. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**: 3762-3769.
- MUMCUOGLU M, BAGISLAR S, YUZUGULLU H, ALOTAIBI H, SENTURK S, TELKOPARAN P, GURDEDEOGLU B, CINGOZ B, BOZKURT B, TAZEBAY UH, YULUG IG, AKCALI KC, OZTURK M (2010). The Ability to Generate Senescent Progeny as a Mechanism Underlying Breast Cancer Cell Heterogeneity. *PLoS ONE* **5(6)**: 11288.
- NANJAN MJ, MOHAMMED M, KUMAR BRP, CHANDRASEKAR MJN (2018) Thiazolidinediones as antidiabetic agents:a critical review. *Bioorg Chem.***77**: 548.
- NAWAR WW (1996). Lipids. In “Food Chemistry”, O.R. Fennema (Ed),. Marcel Dekker, New York. page: 225-319.
- OHMENG K.A, ROTH B (1991). Receptor-based design of novel dihydrofolate reductase inhibitors: benzimidazole and indole derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, **34(4)**: 1383-1394.
- OMAR MA, SHAKER YM, GALAL SA, ALI MM, KERWIN SM, LI J, TOKUDA H, RAMADAN RA, EL DIWANI HI (2012). Synthesis and docking studies of novel antitumor benzimidazoles. *Bioorg Med Chem.* **20**: 6989-7001.

- OPREA-ILIES G, HAUS E, SACKETT-LUNDEEN L, LIU Y, MCLENDON L, BUSCH R, ADAMS A, COHEN C (2013). Expression of melatonin receptors in triple negative breast cancer (TNBC) in African American and Caucasian women: relation to survival, *Breast Cancer Res Treat.*, **137(3)**: 677-87.
- PATIL A, SWASTIKA G, SANJAY S (2008). A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent. *Rasayan J. Chem.* **3**:447-460.
- PERCHELLET JP, WATERS AM, PERCHELLET EM, THORNTON PD, BROWN N, HILL D, NEUENSWANDER B, LUSHINGTON GH, SANTINI C, CHANDRASOMA N, BUSZEK KR (2012). Antitumor effects of synthetic 6,7-annulated-4-substituted indole compounds in L1210 leukemic cells *in vitro*. *Anticancer Res.*, **32**: 4671-4684.
- PHILIPS M (1928a). The formation of 2-substituted benzimidazoles. *J Chem Soc*, **2393-2399**.
- PHILLIPS M (1928b). XXV.-The formation of 2-methylbenzimidazoles. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, **172-177**.
- PHILLIPS M (1942). Bis-benzimidazoles. *Journal of the American Chemical Society*, **64(1)**:187-187.
- POOL W, HARWOOD H, RALSTON A (1937). 2-Alkylbenzimidazoles as derivatives for the identification of aliphatic acids. *Journal of the American Chemical Society*, **59(1)**: 178-179.
- POJAROVÁ M, KAUFMANN D, GASTPAR R, NISHINO T, RESZKA P, BEDNARSKI P, VON ANGERER E (2007). [(2-Phenylindol-3-yl)methylene]propanedinitriles inhibit the growth of breast cancer cells by cell cycle arrest in G(2)/M phase and apoptosis. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**: 7368-7379.
- PRZHEVALSKII NM, MAGEDOV IV, DROZD VN (1997). New derivatives of indole synthesis of s-(indolyl-3) diethyl dithiocarbamates. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**:1475-1476.
- RAEYMAEKERS A, VAN GELDER J, ROEVEN L, JANSSEN P (1977). Synthesis and anthelmintic activity of alkyl-(5-acyl-1-H-benzimidazol-2-yl) carbamates. *Arzneimittel-Forschung*, **28(4)**: 586-594.
- REITER RJ, GUERRERO JM, ESCAMES G, PAPPOLLA MA, ACUNA-CASTROVIEJO D (1997). Prophylactic actions of melatonin in oxidative neurotoxicity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **825**: 70-78 .
- RASHID M, HUSAIN A, MISHRA R (2012). Synthesis of benzimidazoles bearing oxadiazole nucleus as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **54**: 855-866.
- REFAAT HM (2010). Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**: 2949-2956.
- REITER RJ (1998). Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin. *Progress in Neurobiology*, **56**: 359-384.
- RIDLEY H, SPICKETT R, TIMMIS G (1965). A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs. *Journal of heterocyclic chemistry*, **2(4)**: 453-456.
- SAINSBURY M (2002). Benzo(b)pyrrole, Benzo(b)furan and Benzo(b)thiophene. In *Heterocyclic Chemistry* New York, NY: *Royal Society of Chemistry*. pp. 97-114.
- SARKAR FH, LI Y (2009). Harnessing the fruits of nature for the development of multi-targeted cancer therapeutics. *Cancer Treat. Rev.*, **35**: 597-607.
- SINGH P, KAUR M, VERMA P (2009). Design, synthesis and anticancer activities of hybrids of indole and barbituric acids-identification of highly promising leads. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**: 3054-3058.
- SHARMA D, NARASIMHAN B, KUMAR P, JUDGE V, NARANG R, CLERCQ ED, BALZARINI J (2010). Synthesis, antimicrobial and antiviral activity of substituted benzimidazoles, *J. Enzy. Inh. Med. Chem.*, **24**: 1161-1168.
- SMITH AL, STEVENSON GI, SWAIN CJ, CASTRO JL (1998). Traceless solid phase synthesis of 2,3-disubstituted indoles. *Tetrahedron Lett.*, **39**: 8317-8320.

- SMITH LI, HARRIS SA (1935). Studies on the Polymethylbenzenes. XI. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl-and Hexaethylbenzene 1, 2. *Journal of the American Chemical Society*, **57(7)**: 1289-1292.
- SMITH LI, MOYLE CL (1936). The Jacobsen Reaction. IV 1. *Journal of the American Chemical Society*, **58(1)**: 1-10.
- SONDHI SM, RANI R, SINGH J, ROY P, AGRAWAL SK, SAXENA AK (2010). Solvent free synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of tricyclic and tetracyclic benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med.Chem. Lett.*, **20**: 2306-2310.
- SUBRAMANIAN S, KIM NS, THANIGAIMALAI P, SHARMA VK, LEE KC, KANG JS, KIM HM, JUNG SH (2011). Structure–activity relationship studies of novel arylsulfonylimidazolidinones for their anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **46(8)**: 3258-3264.
- SUSA N, UENO S, FURUKAWA Y, UEDA J, SUGIYAMA M (1997). Potent protective effect of melatonin on chromium (VI)-induced DNA single-stand breaks, cytotoxicity and lipid peroxidation in primary cultures of rat hepatocytes *Toxic. Appl. Pharmac.*, **144**: 377-384.
- SUZEN S, BUYUKBINGOL E (1998). Evaluation of anti-HIV activity of 5-(2phenyl-3'-indolyl)-2-thiohydantoin. *Il Farmaco*, **53**: 525-527.
- TAN DX, CHEN LD, POEGGELER B, MANCHESTER LC, REITER RJ (1993). Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J*, **1**:57–60.
- TOCCO G, ZEDDA G, CASU M, SIMBULA G, BEGALA M (2017). Solvent-free addition of indole to aldehydes: unexpected synthesis of novel 1-[1-(1*H*-indol-3-yl)alkyl]-1*H*-indoles and preliminary evaluation of their cytotoxicity in hepatocarcinoma cells. *Molecules* **22(10)**: 17-47.
- TROGDEN BG, KIM SH, LEE S, KATZENELLENBOGEN JA (2009). Tethered indoles as functionalizable ligands for the estrogen receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**: 485-488.
- USTUNDAG GC, SATANA D, OZHAN G, CAPAN G (2016). Indole-based hydrazide-hydrazones and 4-thiazolidinones: synthesis and evaluation as antitubercular and anticancer agents *J.Enzyme Inhib. Med. Chem.* **31**: 369–380.
- VALDEZ J, CEDILLO R, HERNANDEZ-CAMPOS A, YEPEZ L, HERNANDEZ-LUIS F, NAVARRETE-VAZQUEZ G, TAPIA A, CORTES R, HERNANDEZC M, CASTILLOA R (2002). Synthesis and antiparasitic activity of 1*H*-benzimidazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*; **12**: 2221–2224.
- VAN ORDER RB, LINDWALL HG (1942). Indole. *Chem. Rev.* **30**: 69-96.
- VIJAYALAXMI TCR, REITER RJ, HERMAN TS (2002). Melatonin from basic research to cancer treatment clinics. *J. Clin.Oncol.*, **20**: 2575-2601.
- VITAKU E, SMITH DT, NJARDARSON JT (2014). Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **57**: 10257–10274.
- VOGEL S, KAUFMANN D, POJAROVÁ M, MULLER C, PFALLER T, KUHNE S, BEDNARSKI P, VON ANGERER E (2008). Aroyl hydrazones of 2-phenylindole-3-carbaldehydes as novel antimitotic agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**: 436-6447.
- WAGNER E (1940). Some Reactions of Amidines as Ammono-Carboxylic Acids or Esters 1. *The Journal of Organic Chemistry*, **5(2)**: 133-141.
- WANG X, LIU L, LI Y, SUN C, CHEN W, LI L, ZHANG H, YANG X (2013). Desingn, synthesis and biological evaluation of novel hybrid compounds of imidazole scaffold-based 2-benzilbenzofuran as potent anticancer agents. *Eur J Med Chem.* **62**: 111-121.
- WOOLLEY DW (1944). Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J.Biol. Chem.* **152**-225.
- WRIGHT JB (1951). The chemistry of the benzimidazoles. *Chemical Reviews*, **48(3)**: 397-541.
- WUNDT E (1878). Derivatives of phenylenediamines. *Deut Chem Ges Ber*, **11**: 826-830.

- YUZUGULLU H, BENHAJ K, OZTURK N, SENTURK S, CELIK E, TOYLU A, TASDEMIR N, YILMAZ M, ERDAL E, AKCALI KC, ATABEY N, OZTURK M (2009). Canonical Wnt signaling is antagonized by noncanonical Wnt5a in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cancer*, **8**: 90.
- ZHA L, FAN L, SUN G, WANG H, MA T, ZHONG F, WEI W (2012). Melatonin sensitizes human hepatoma cells to endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Pineal Res.*, **52(3)**: 322-31.
- ZIEDAN NI, STEFANELLI F, FOGLI S, WESTWELL AD (2010). Design, synthesis and pro-apoptotic antitumour properties of indole-based 3,5-disubstituted oxadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **45**: 4523-4530.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı: Fikriye

Soyadı: ZENGİN KARADAYI

Doğum Yeri ve Tarihi: Kırıkkale, 27/02/1991

Uyruğu: T.C.

İletişim Adresi: Yükseltepe Mah. 1818. Sok. Vadikent Sitesi 1-C Blok NO:19

Keçiören / ANKARA

Cep: 0 554 8839202

E-posta: fikriye.zengin91@gmail.com

fzengin@ankara.edu.tr

### II- Eğitimi

2014 – ... Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Doktora)

2009 – 2014 Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (82,03/100)

2005 – 2009 Kırıkkale Anadolu Lisesi Merkez / Kırıkkale

1998 – 2005 75. Yıl İlköğretim Okulu Merkez / Kırıkkale

Yabancı Dili: İngilizce

### III- Ünvanları

2014- Eczacı

### IV- Mesleki Deneyimi

2019 – ..... Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Ruhsatlandırma Uzmanı

## **V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

- Türk Farmasötik Ve Medisinal Kimya Derneği

## **VI- Bilimsel Etkinlikler**

### **Yayınlar**

- Zengin, F., Kışla, M.M., Ates-Alagöz, Z. “Molecular docking studies of some tetrahydronaphtalene-benzimidazole derivatives and correlation with their corresponding anti-MRSA activities”, J. Fac. Pharm. Ank., 43(1):20-27 2019.

### **Verdiği Seminerler**

- Antikanserojen Etkili Benzimidazol Türevi Bileşikler (2016)

### **Katıldığı Kongreler**

- **Ateş-Alagöz Z.**, Zengin F., Yaman M., Konu O. “Synthesis and biological evaluation of novel indole-benzimidazole ethylsulfonyl derivatives as potential anticancer agents” 11<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11) Ankara University, Faculty of Pharmacy, ANKARA, June 09 12, 2015
- **Zengin F.**, Ates-Alagöz Z. ‘Synthesis, structure identification, and biological evaluation of novel indole-alkyl sulfonyl benzimidazoles’ 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11) Ankara University, Faculty of Pharmacy, ANKARA, June 09-12, 2015.
- **Ates-Alagoz Z.**, Yaman M., Zengin F., Baydin T., Konu O. “Screening Of Anticancer Activity And In Vivo Toxicity Of Novel Indole-Benzimidazole Ethylsulfonyl Derivatives” The 9th European Zebrafish Meeting, Oslo, Norway, June 28-July 2, 2015
- **Zengin F.**, Yaman M., Konu O., Ates-Alagoz Z. “Design, Syntheses And Anticancer Activity Of 5-(Alkylsulfonyl)-2-(5-subst-1H-indol-3-yl)-1-subst-1H Benzo[d]imidazoles” GPSS-1 st International Gazi Pharma Symposium Series, Antalya, 12-15 Kasım 2015

- **Konu O.**, Yaman M., Zengin F., Ates-Alagoz Z., “Identification of Novel Indole-benzimidazole Compounds with Antiproliferative and Ion Channel Modulatory Effects” 5th RSC / SCI symposium on Ion Channels as Therapeutic Targets, Cambridge, England, 14th-15th March 2016
- **Ates-Alagoz Z.**, Zengin F., Başaran R., Can-Eke B., “Syntheses and Antioxidant Activity of Novel Pyrrol-Benzoimidazole Derivatives” 8th World Congress on Toxicology and Pharmacology, Dubai, UAE, 13-15 April, 2017
- **Zengin, F.**, Yaman, M., Kislal, MM., Konu, O., Ates Alagoz, Z. “Synthesis, Structural Identification And Anticancer Effects Of Novel Phenothiazines For Hepatocellular Cancers” 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12) Ankara University, Faculty of Pharmacy, ANKARA, June 26-29, 2018
- **Yaman, M.**, Tiryaki, RS., Zengin, F., Kislal, MM., Bayazeid, O., Keskus, AG., Ates Alagoz, Z., Konu O. “Molecular, Biochemical And In Silico Analyses Of Commercial And Novel Phenothiazines As Anticancer Agents” 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12) Ankara University, Faculty of Pharmacy, ANKARA, June 26-29, 2018.
- **Baran, S.**, Zengin, F., Ates Alagoz, Z. “Synthesis, Structural Identification Of Novel Indol-Thiazolidinedione Derivatives” 12<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12) Ankara University, Faculty of Pharmacy, ANKARA, June 26-29, 2018.
- **Yaman M.**, Zengin F., Ates-Alagoz Z., Konu O. “Effects of phenothiazines on zebrafish embryos xenotransplanted with GFP-expressing liver cancer cell lines, 2nd International FishMed Conference on Zebrafish Research, March 25-27 2018, IIMCB, Warsaw, Poland.

#### **Katıldığı Projeler**

- TÜBİTAK-SBAG 113S037 - Yeni İndol-Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılmaları ve Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi 2013-2016 (Bursiyer).
- TÜBİTAK-SBAG 116Z388- Yeni Fenotiyazin Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılmaları ve *in vitro* ve *in vivo* Modellerde Antikanser Etkilerinin Araştırılması 2017-2019 (Bursiyer).