



**İNDOL TEMELLİ OKSADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Samet İZGİ

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. HAKAN KANDEMİR

2021

**T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**İNDOL TEMELLİ OKSADIAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

SAMET İZGİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. HAKAN KANDEMİR

TEKİRDAĞ-2021

Her hakkı saklıdır.



Bu çalışma NKÜBAP tarafından 01GA19220 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İNDOL TEMELLİ OKSADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

SAMET İZGİ

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Hakan KANDEMİR

Benzen ve pirol halkalarının kaynaşması sonucu oluşan indoller; doğada bulunan, sentetik türevleri çok çeşitli biyolojik aktivite gösteren ve modifiye edilebilen bileşiklerdir. İndollerin biyoizosteri olan 7-azaindoller pirol ve piridin halkalarının kaynaşması sonucu oluşmuştur ve sentetik türevleri değişik biyolojik aktiviteler gösterir. Elektrofilik aromatik süstitüsyon tepkimelerine karşı çok aktiftirler. Patentlerde ve literatürde sıklıkla karşımıza çıkan beş halkalı bir furan türevi olan oksadiazoller sentez, ilaç, ve malzeme kimyası alanlarının vazgeçilmez bir ürünü olmaya devam etmektedirler. Metabolik profil yapıları ve hidrojen bağına olan eğilimlerinden dolayı sentetik organik kimyacıların da ilgi alanları arasında olan moleküllerdir. Oksadiazoller çok çeşitli yöntemlerle sentezlenebilmekte olup, schiff bazı tepkimesi sonucu oluşan imino asetil hidrazinlerin oksidasyonu çok kullanılan yöntemlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu tez kapsamında; C4 ve C6 pozisyonlarında metoksi grubu içeren modifiye edilmiş 2,3-difenil ve 3-fenil indollerin sentezini takiben formülasyonları ve sonrasında 2,3-difenil ve 3-fenil indol temelli oksadiazollerin eldesi ile 7-azaindolün formülasyonunu takiben 7-azaindol temelli oksadiazollerin sentezleri hedeflenmiştir. Daha önce sentezi yapılmamış tez kapsamındaki bileşiklerin yapıları; erime noktası, infrared spektroskopisi, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopileri, ve HRMS spektrometre teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İndol, oksadiazol, 7-azaindol, aktive edilmiş indol.

2021, 82 sayfa

ABSTRACT
MSc. Thesis

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF INDOLE BASED OXADIAZOLE
COMPOUNDS**

SAMET IZGI

Tekirdağ Namık Kemal University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hakan KANDEMİR

Indoles formed by fusion of benzene and pyrrole rings; are compounds found in nature, whose synthetic derivatives exhibit a wide variety of biological activities and can be modified. The 7-azaindoles, the bioisosters of indoles, are formed by the fusion of pyrrole and pyridine rings, and synthetic derivatives show various biological activities. They are very active against electrophilic aromatic substitution reactions. Oxadiazoles, a five-ring furan derivative frequently encountered in patents and literature, remain an indispensable product in the fields of synthesis, medicine, and material chemistry. Because of their metabolic profile structure and their tendency to hydrogen bonding, they are also of interest to synthetic organic chemists. Oxadiazoles can be synthesized by various methods and the oxidation of imino acetyl hydrazines formed as a result of schiff base reaction is one of the most widely used methods. Within the scope of this thesis; the synthesis of modified 2,3-diphenyl and 3-phenyl indoles containing methoxy groups at C4 and C6 positions followed by formulation and then preparation of 2,3-diphenyl and 3-phenyl indole based oxadiazoles with formulation of 7-azaindole followed by synthesis of 7-azaindole-based oxadiazoles was targeted. Structures of compounds not previously synthesized was illuminated by melting point, infrared spectroscopy, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spectroscopy, and HRMS spectrometer techniques

Key words: Indole, oxadiazole, 7-azaindole, activated indole.

2021, 82 pages

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGE DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	x
TEŞEKKÜR.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETİ.....	2
2.1. İndol.....	2
2.2. Okzadiazol	8
2.3. 7-Azaindol Temelli Okzadiazol Bileşikleri	11
2.4. 2,3-Difenil İndol ve 3-Fenil İndol Temelli Oksadiazol Bileşikleri.....	13
3. MATERYAL VE YÖNTEM	17
3.1. Genel Bilgiler.....	17
3.2. Genel Yöntem 1	18
3.3. Genel Yöntem 2	18
3.4. Genel Yöntem 3	18
3.5. Genel Yöntem 4	18
3.6. N'-((1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)metilen)asetohidrazit (63a)	18
3.7. N'-((1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)metilen)benzohidrazit (63b).....	19
3.8. N'-((1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)metilen)-4-metilbenzohidrazit (63c).....	19
3.9. N'-((1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)metilen)-4-nitrobenzohidrazit (63d)	20
3.10. N'-((1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)metilen)-3-(triflorometil)benzohidrazit (63e).....	20
3.11. 2-fenil-5-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)-1,3,4-okzadiazol (64b).....	21
3.12. 2-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)-5-(p-tosil)-1,3,4-okzadiazol (64c)	21
3.13. 2-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)-5-(3-(triflorometil)fenil)-1,3,4-okzadiazol (64e).....	22
3.14. N'-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)asetohidrazit (69a).....	22
3.15. N'-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)benzohidrazit (69b)	23
3.16. N'-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)-4-metilbenzohidrazit (69c) ...	23
3.17. N'-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)-4-nitrobenzohidrazit (69d)....	24
3.18. N'-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)-3-(triflorometil)benzohidrazit (69e).....	24
3.19. N'-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)asetohidrazit (77a).....	25

3.20. N'-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)benzohidrazit (77b)	25
3.21. N'-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)-4-metilbenzohidrazit (77c)	26
3.22. N'-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)-4-nitrobenzohidrazit (77d)	26
3.23. N'-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)-3-triflorometilbenzohidrazit (77e)	27
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	28
4.1. 7-Azaindol Temelli Okzadiazol Bileşikleri	28
4.2. 2,3-Difenil İndol Temelli Okzadiazol Bileşikleri	31
4.2.1. 2,3-Difenil İndolün Hazırlanması	31
4.2.2. 2,3-Difenil-7-Karbaldehit Bileşiğinin Hazırlanması	32
4.2.3. 2,3-Difenil-7-Oksadiazol Bileşiğinin Hazırlanması	32
4.3. 3-Fenil İndol Temelli Okzadiazol Bileşikleri	35
4.3.1. 3-Fenil İndol Bileşiğinin Hazırlanması	35
4.3.2. 3-Difenil-7-Oksadiazol Bileşiğinin Hazırlanması	36
4.4. Analizler.....	38
5. KAYNAKLAR.....	75

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 4.1. 68b tepkimesi için denenen reaktif ve şartlar	29
Çizelge 4.2. 75a bileşiginden 76a bileşiginin elde edilmesi için uygulanan yöntemler	34



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. İndol molekülü	2
Şekil 2.2. İndol türevlerinin elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimelerine karşı eğilimleri	3
Şekil 2.3. Doğada bulunan indol örnekleri	3
Şekil 2.4. İndol bazlı bileşiklerin ilaç örnekleri	5
Şekil 2.5. 2,3-Disubstitue indol sentez yöntemleri	6
Şekil 2.6. Unsubstitue indol sentez yöntemleri	7
Şekil 2.7. Reaksiyon şartları: NaHCO ₃ , EtOH	7
Şekil 2.8. Oksadiazol türevleri	8
Şekil 2.9. Oksadiazol etken maddeli ilaç örnekleri	9
Şekil 2.10. Siklohidrasyon yoluyla 1,3,4 oksadiazol sentezi.....	10
Şekil 2.11. Oksidatif halkalaşma yoluyla 1,3,4 oksadiazol sentezi.....	11
Şekil 2.12. Vilsmeier-Haack reaksiyonu	11
Şekil 2.13. 7-azaindol.....	12
Şekil 2.14. 7-azaindol türevleri	12
Şekil 2.15. 7-azaindol türevi kinaz inhibitörleri.....	13
Şekil 2.16. İndol çekirdekleri	13
Şekil 2.17. Biyolojik olarak aktif indol bileşikleri.....	15
Şekil 2.18. Hidrazon içeren klinik ilaç örnekleri.....	16
Şekil 4.1. Reaksiyon şartları: a) NH ₂ NH ₂ , THF, 24 saat, oda sıcaklığı b) Et ₃ N, 2 saat, oda sıcaklığı.....	29
Şekil 4.2. Reaksiyon şartları: I ₂ , K ₂ CO ₃ , DMSO, 110 oC, 24 saat.....	30
Şekil 4.3. Bileşik 63b ve 64b'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	31
Şekil 4.4. Reaksiyon şartları: Asetik asit, anilin.....	32
Şekil 4.5. Reaksiyon şartları: POCl ₃ / DMF	32
Şekil 4.6. Reaksiyon şartları: NH ₂ NH ₂ , THF/MeOH, 24 saat, oda sıcaklığı Et ₃ N, 2 saat, oda sıcaklığı.....	33
Şekil 4.7. Reaksiyon şartları: DIB, DMSO, 48 saat, 110°C	34
Şekil 4.8. Reaksiyon şartları: a) NaHCO ₃ , etanol; b) Asetik anhidrit, 50 °C; c) CH ₃ COOH, ısı; d) KOH, MeOH d) KOH, MeOH.....	35
Şekil 4.9. Reaksiyon şartları: DMF/POCl ₃ , 0 °C, 5 saat, NH ₂ NH ₂ , THF/MeOH, oda sıcaklığı, 24 saat.....	36
Şekil 4.10. 77d bileşiğine ait X-Ray kristal yapısı	37

Şekil 4.11. Reaksiyon şartları: NH ₂ NH ₂ , THF/MeOH, 24 saat, oda sıcaklığı, Et ₃ N, 2 saat, oda sıcaklığı.....	37
Şekil 4.12. 7-azaindol 63a bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.13. 7-azaindol 63a bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.14. 7-azaindol 63a bileşiğinin HRMS spektrumu	39
Şekil 4.15. 7-azaindol 63a bileşiğinin FT-IR spektrumu	40
Şekil 4.16. 7-azaindol 63b bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 4.17. 7-azaindol 63b bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	41
Şekil 4.18. 7-azaindol 63b bileşiğinin HRMS spektrumu	41
Şekil 4.19. 7-azaindol 63b bileşiğinin FT-IR spektrumu	42
Şekil 4.20. 7-azaindol 63c bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.21. 7-azaindol 63c bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	43
Şekil 4.22. 7-azaindol 63c bileşiğinin HRMS spektrumu	43
Şekil 4.23. 7-azaindol 63c bileşiğinin FT-IR spektrumu	44
Şekil 4.24. 7-azaindol 63d bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.25. 7-azaindol 63d bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	45
Şekil 4.26. 7-azaindol 63d bileşiğinin HRMS spektrumu.....	45
Şekil 4.27. 7-azaindol 63d bileşiğinin FT-IR spektrumu	46
Şekil 4.28. 7-azaindol 63e bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.29. 7-azaindol 63e bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.30. 7-azaindol 63e bileşiğinin HRMS spektrumu	47
Şekil 4.31. 7-azaindol 63e bileşiğinin FT-IR spektrumu	48
Şekil 4.32. 7-azaindol 64b bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.33. 7-azaindol 64b bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	49
Şekil 4.34. 7-azaindol 64b bileşiğinin HRMS spektrumu.....	49
Şekil 4.35. 7-azaindol 64b bileşiğinin FT-IR spektrumu	50
Şekil 4.36. 7-azaindol 64c bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.37. 7-azaindol 64c bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.38. 7-azaindol 64c bileşiğinin HRMS spektrumu	51
Şekil 4.39. 7-azaindol 64c bileşiğinin FT-IR spektrumu	52
Şekil 4.40. 7-azaindol 64e bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.41. 7-azaindol 64e bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.42. 7-azaindol 64e bileşiğinin HRMS spektrumu	53
Şekil 4.43. 7-azaindol 64e bileşiğinin FT-IR spektrumu	54

Şekil 4.44. 2,3-difenilindol 69a bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.45. 2,3-difenilindol 69a bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.46. 2,3-difenilindol 69a bileşiğinin HRMS spektrumu	55
Şekil 4.47. 2,3-difenilindol 69a bileşiğinin FT-IR spektrumu	56
Şekil 4.48. 2,3-difenilindol 69b bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 4.49. 2,3-difenilindol 69b bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	57
Şekil 4.50. 2,3-difenilindol 69b bileşiğinin HRMS spektrumu.....	57
Şekil 4.51. 2,3-difenilindol 69b bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	58
Şekil 4.52. 2,3-difenilindol 69c bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.53. 2,3-difenilindol 69c bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.54. 2,3-difenilindol 69c bileşiğinin HRMS spektrumu	59
Şekil 4.55. 2,3-difenilindol 69c bileşiğinin FT-IR spektrumu	60
Şekil 4.56. 2,3-difenilindol 69d bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	60
Şekil 4.57. 2,3-difenilindol 69d bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	61
Şekil 4.58. 2,3-difenilindol 69d bileşiğinin HRMS spektrumu.....	61
Şekil 4.59. 2,3-difenilindol 69d bileşiğinin FT-IR spektrumu	62
Şekil 4.60. 2,3-difenilindol 69e bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.61. 2,3-difenilindol 69e bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.62. 2,3-difenilindol 69e bileşiğinin HRMS spektrumu.....	63
Şekil 4.63. 2,3-difenilindol 69e bileşiğinin FT-IR spektrumu	64
Şekil 4.64. 3-fenilindol 77a bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.65. 3-fenilindol 77a bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	65
Şekil 4.66. 3-fenilindol 77a bileşiğinin HRMS spektrumu	65
Şekil 4.67. 3-fenilindol 77a bileşiğinin FT-IR spektrumu	66
Şekil 4.68. 3-fenilindol 77b bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	66
Şekil 4.69. 3-fenilindol 77b bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	67
Şekil 4.70. 3-fenilindol 77b bileşiğinin HRMS spektrumu	67
Şekil 4.71. 3-fenilindol 77b bileşiğinin FT-IR spektrumu	68
Şekil 4.72. 3-fenilindol 77c bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	68
Şekil 4.73. 3-fenilindol 77c bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	69
Şekil 4.74. 3-fenilindol 77c bileşiğinin HRMS spektrumu	69
Şekil 4.75. 3-fenilindol 77c bileşiğinin FT-IR spektrumu	70
Şekil 4.76. 3-fenilindol 77d bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	70

Şekil 4.77. 3-fenilindol 77d bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	71
Şekil 4.78. 3-fenilindol 77d bileşiğinin HRMS spektrumu	71
Şekil 4.79. 3-fenilindol 77d bileşiğinin FT-IR spektrumu	72
Şekil 4.80. 3-fenilindol 77e bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	72
Şekil 4.81. 3-fenilindol 77e bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	73
Şekil 4.82. 3-fenilindol 77e bileşiğinin HRMS spektrumu	73
Şekil 4.83. 3-fenilindol 77e bileşiğinin FT-IR spektrumu	74



SİMGELER ve KISALTMALAR

DMF	: Dimetilformamid
POCl ₃	: Fosforil oksiklorür
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DIB	: Diasetoksiiyodobenzen
I ₂	: İyodür
KOH	: Potasyum hidroksit
NaHCO ₃	: Sodyum bikarbonat
CH ₃ CN	: Asetonitril
Na ₂ SO ₃	: Sodyum tiyosülfat
CH ₃ COOH	: Asetik asit
H ₂ O	: Su
CaCO ₃	: Kalsiyum karbonat
¹ H-NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
MHz	: Megahertz
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
UV	: Morötesi
EDCI	: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimide hidroklorit
DCM	: Diklorometan
TFA	: Trifloroasetik asit
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
Et ₃ N	: Trietilamin
E.n	: Erime noktası
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
PTSA	: p-Toluen sülfonik asit
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
DIPEA	: N,N-diizopropiletilamin
HCl	: Hidroklorik asit

NaOH	: Sodyum hidroksit
MeOH	: Metanol
EtOH	: Etanol
THF	: Tetrahidrofur
Cl	: Klorür
NO ₂	: Azot dioksit
NH ₂ NH ₂	: Hidrazin hidrat
KMnO ₄	: Potasyum permanganat
p-TsCl	: Para tosil klorür



TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca hem laboratuvar hem de laboratuvar dışında benden hiç bir desteğini esirgemeyen saygı değer danışman hocam Doç. Dr. Hakan KANDEMİR'e teőekkürü bir borç bilirim.

Çalıőmalarım sırasında bilgi ve görüőleri ile katkıda bulunan bileşiklerin yapısal analizlerini gerçekleőtiren Doç. Dr. İbrahim Fazıl ŐENGÜL hocama teşekkür ederim.

Çıktığım bu yolda beni destekleyen her zaman yanımda olan Zehra PINAR'a, kardeőim Sare İzgi AMİŐ'e ve Emre AMİŐ'e teşekkür ederim.

Bu çalıőmayı destekleyen NKÜBAP (01GA19220) kurumuna maddi desteklerinden dolayı teşekkür ederim.



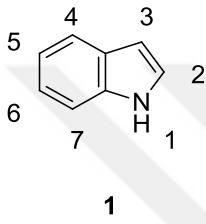
1.GİRİŞ

İki veya daha fazla farmakofor grubunun tek bir molekül üzerinde birleştirilmesi biyolojik olarak aktif molekül sentez çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Önerilen tezin sentez aşamasının gerçekleşmesi ile birlikte biyolojik aktiveye sahip olan indol ve oksadiazol farmakofor gruplarının tek bir molekül üzerinde bir araya getirilmesiyle oluşan yeni hibrit moleküllerinin tasarımı planlanmaktadır. Özellikle ilaç sektörü açısından önemi artarak devam eden, birçok ilacın etken maddesinin yapısında bulunmaları ile öne çıkan oksadiazoller; doğada bulunmaları ve biyolojik aktivite göstermeleri sebebiyle organik sentez çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Modifiye edilebilme özellikleri bu bileşiklerin önemini daha da çok arttırmaktadır. Yapılarındaki bir atomun başka bir atomla yer değiştirilmesi sonucu elektronik özellikler ve etki alanları farklı boyutlar kazanabilir. Örneğin; oksadiazol bileşiğindeki oksijen atomunun sülfür atomu ile yer değiştirmesi sonucu biyolojik olarak değişik aktiviteler gösteren beş halkalı oksadiazol analogu olan tiyadiazol yapısı elde edilebilir. Benzer şekilde indol türevleri de doğada bulunmalarının yanında birçok ilacın içeriğinde bulunan heterohalkalı bileşik sınıflarından bir tanesidir. Bu önemli uygulama alanlarından dolayı azot içeren bu heterohalkalı aromatik bileşikler gerek organik kimyacılar gerekse farmakologlar tarafından çalışılan bileşiklerdir.

2.KAYNAK ÖZETLERİ

2.1.İndol

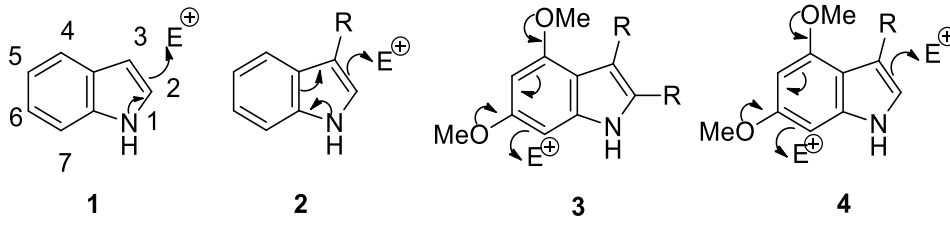
Azot atomu içeren heterohalkalı bileşiklerin tasarımı ve sentezi, organik ve tıbbi kimya alanlarında aktif bir araştırma alanıdır. Yapısında azot atomu olan heterosiklik bileşikler ailesinin en önemli üyelerinden biri olup, doğada bulunan ve benzen ile pirol halkasının kaynaşması sonucu oluşmuş indol **1**; diğer adı ile 1H-benzo[b] pirol, düzlemsel bisiklik bir moleküldür. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. İndol molekülü

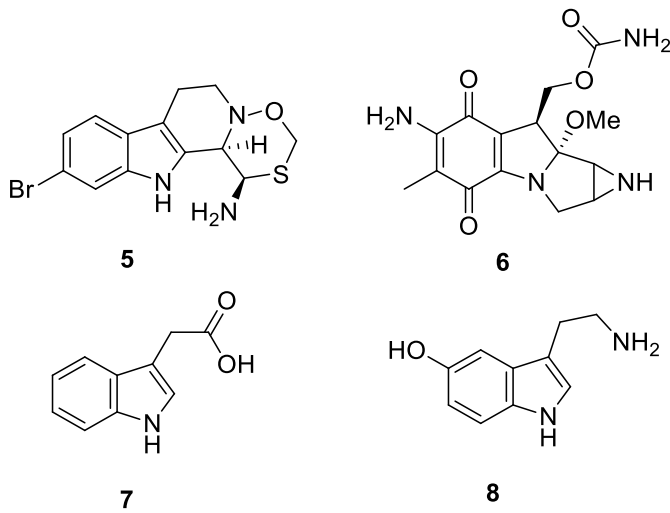
Aromatik karaktere sahip olan indol **1**; Huckel kuralına göre 10π elektrona sahiptir (Lakhdar vd. 2006). Emsalsiz bir kimyasal yapıya sahiptir. Öyle ki π elektronlarının delokalizasyonu sayesinde hem elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarına C3 pozisyonundan, bu pozisyonun bir grup ile kapatılması sonucu C2 pozisyonundan cevap verebilir, hem de N-H bağının zayıf asitliği sayesinde azot atomu üzerinden nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarını gerçekleştirebilir (Alvarez-Builla, Vaquero ve Barluenga, 2011).

İndol **1** bileşiğinin elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimelerine karşı en aktif pozisyonu C3 pozisyonudur. Şekil 2.2'deki indol **2** bileşiğinde gösterildiği gibi C3 pozisyonunun bir grup ile kapatılması ile en aktif pozisyon C2 olmaktadır. 2,3-Disubstitue indol **3** bileşiğinde olduğu gibi halka üzerine adapte edilmiş elektron salıcı metoksi gruplar sayesinde ise normal şartlarda aktif olmayan C7 pozisyonunun aktif hale gelmesi sağlanabilmektedir. İndol türevlerinden 3-substitüe-4,6-dimetoksi indol sistemi **4** hem C2 hem de C7 pozisyonlarının elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimelerine karşı aktif olması ile ön plana çıkmaktadır.



Şekil 2.2. İndol türevlerinin elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimelerine karşı eğilimleri

İndol ve türevleri doğal kaynaklardan izole edilebilirler. Örneğin, indolün kendisi kömür katranının ana bileşenlerinden biridir ve indol çekirdeği, iyi kurulmuş mitotik inhibitörler olan katharanthus alkaloidleri gibi çeşitli doğal ürünlerde bulunur (Almagro, Fernandez-Perez ve Pedreno, 2015). Deniz alkaloidi eudistomin K **5**; tümör P-388 hücre hattına karşılık *in vitro* çalışmalarda $IC_{50}=0.01 \mu\text{g/ml}$ olduğu gösterilmiş ve sitotoksik bir kurşun olarak önerilmiştir (Deschenes, Lin, Ault ve Fassler, 1999). Benzer şekilde, biyoindirgeyici aktivasyondan sonra DNA ile iplik içi çapraz bağlar oluşturan antitümör antibiyotik mitomisin C **6**, oksitlenmiş bir indol çekirdeği içerir ve kanser kemoterapisinde ve güçlü bir antibakteriyel olarak kullanılır. Bunların dışında indol-3-karboksilik asit **7** doğal bir bitki büyüme hormonudur (Sravanthi, 2016) ve Serotonin **8**, hayvanlardaki anahtar nörotransmitterlerden (antikolinesteraz-monoamin oksidaz inhibitörü) birisidir (Şekil 2.3) (Waseem ve Hamann, 2005).



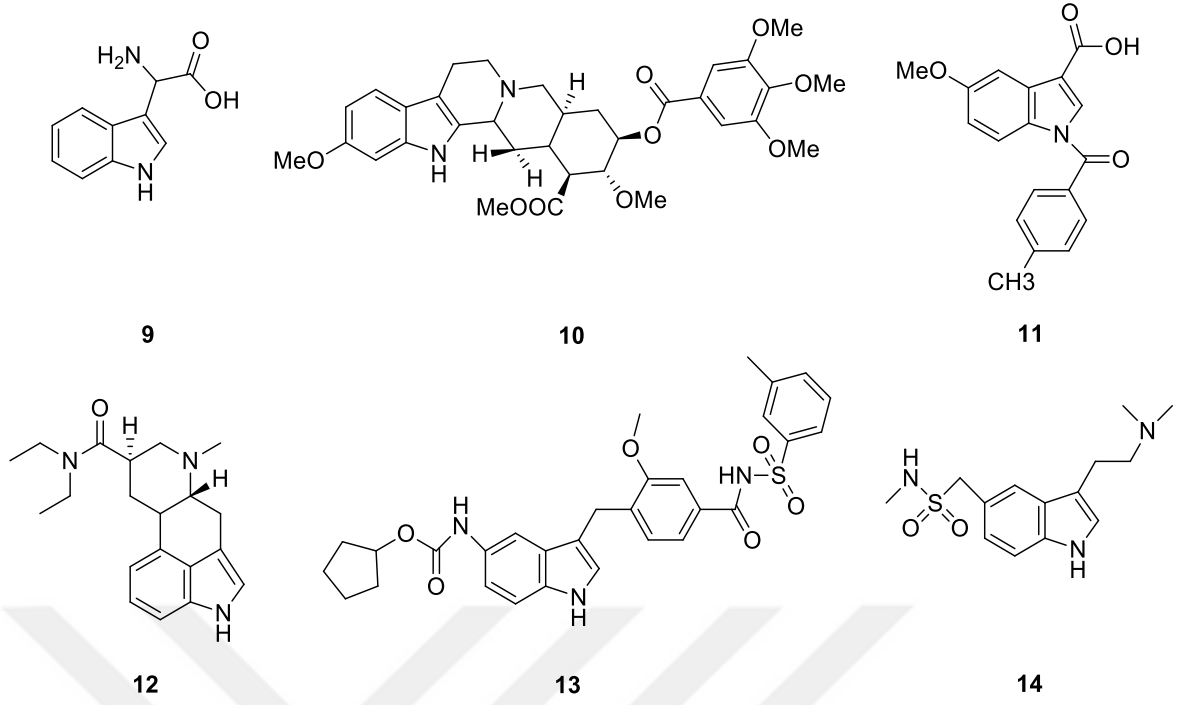
Şekil 2.3. Doğada bulunan indol örnekleri

İndol sınıfı bileşiklerin "ayrıcılık" doğası, sübstitüentlerin indol çekirdeği etrafındaki çeşitli konumlarda değiştirilmesinden kaynaklanır. İndoller kolay bir şekilde türevlendirilebilir ve kovalent bağ ile diğer bileşiklere bağlanabilirler. Bu sayede çeşitli biyolojik etkilere sahip indol türevleri sentezlenebilmektedir. Farklı pozisyonlardaki sübstitüentlerle ayrıcılık indol çekirdeği arasında, C2 ve C3 fonksiyonelleştirilmiş indoller, çeşitli biyolojik özelliklerle umut verici görünmektedir. Son yirmi yılda C2 ve C3 fonksiyonel indollerin biyolojik önemi artarak devam etmektedir (Samosorn, Bremner, Ball ve Lewis,2006).

Biyolojik olarak aktif kabul edilen farmakofor bileşiklerine indol çekirdeklerinin katılımı onların çok geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olmalarını sağlamış, (Sharma, Pradeep ve Devender, 2010) bu yüzden de sentetik kimyacıların ilgisini çekmiş ve ilaç ve biyokimya alanlarında bir çok yönden incelenmişlerdir.

Lal ve Snape (2012) indollerin muhtemelen ilaç keşfindeki tüm yapısal sınıfların en önemlilerini temsil ettiğini ileri sürmüşler, bu tezlerini de farklı aktif pozisyonlara sahip olmalarına, yüksek reaktivite göstermelerine ve hem elektrofilik hem de nükleofilik tepkimeler veren türevlerinin kolay elde edilebilmelerine dayandırmışlardır.

Bir amino asit türevi olan Triptofan **9** bileşiğinin hayvanlar ve insanların beslenmesinde ki öneminin anlaşılması ve bitki hormonlarının keşfi indol kimyasında rönesansa neden olmuştur (Berger, Gray ve Roth, 2009). Bu olayı takiben ise sentetik olarak birçok indol temelli ilaç geliştirilmiştir. Bu bileşiklerden bazıları şekil 2.4'te incelenmiştir. Reserpin **10**, kan basıncını ve kalp atış hızını düşürmek ve sakinleştirici olarak kullanılan bir ilaçtır. Son zamanlarda dünya üzerinde pandemi olarak kabul edilen ve yüksek bulaşma özelliği ile ön planda bulunan SARS-CoV-2 virüsüne karşıda etkili olduğu kabul edilmiş ve mevcut durumda hastalığın seyrini yavaşlattığına dair bilgiler literatüre kazandırılmaya başlanmıştır (Duarte vd., 2020). Anti-enflamatuar bozuklukların klinik tedavisi için başarılı bir ajan olarak indometazin **11** kullanılmaktadır (Lal ve Snape, 2012). Biyolojik olarak aktif olan ve bitkilerden elde edilen LSD **12** gibi bileşiklerin de iskeletini indol çekirdeği oluşturur. Pravadoline **13**; insanlarda analjezik aktiviteye sahip yeni bir kimyasal maddedir (Haubrich vd., 1990). Antimigren ilaç sumatriptan **14**; beyindeki serebral ve diğer kan damarlarını daraltmanın yanı sıra trigeminal sinirin 5-HT1 reseptörlerini aktive eden ve duyuşsal nöropeptitlerin salınmasında azalmaya aracılık eden bir ilaçtır (Sravanthi, 2016).

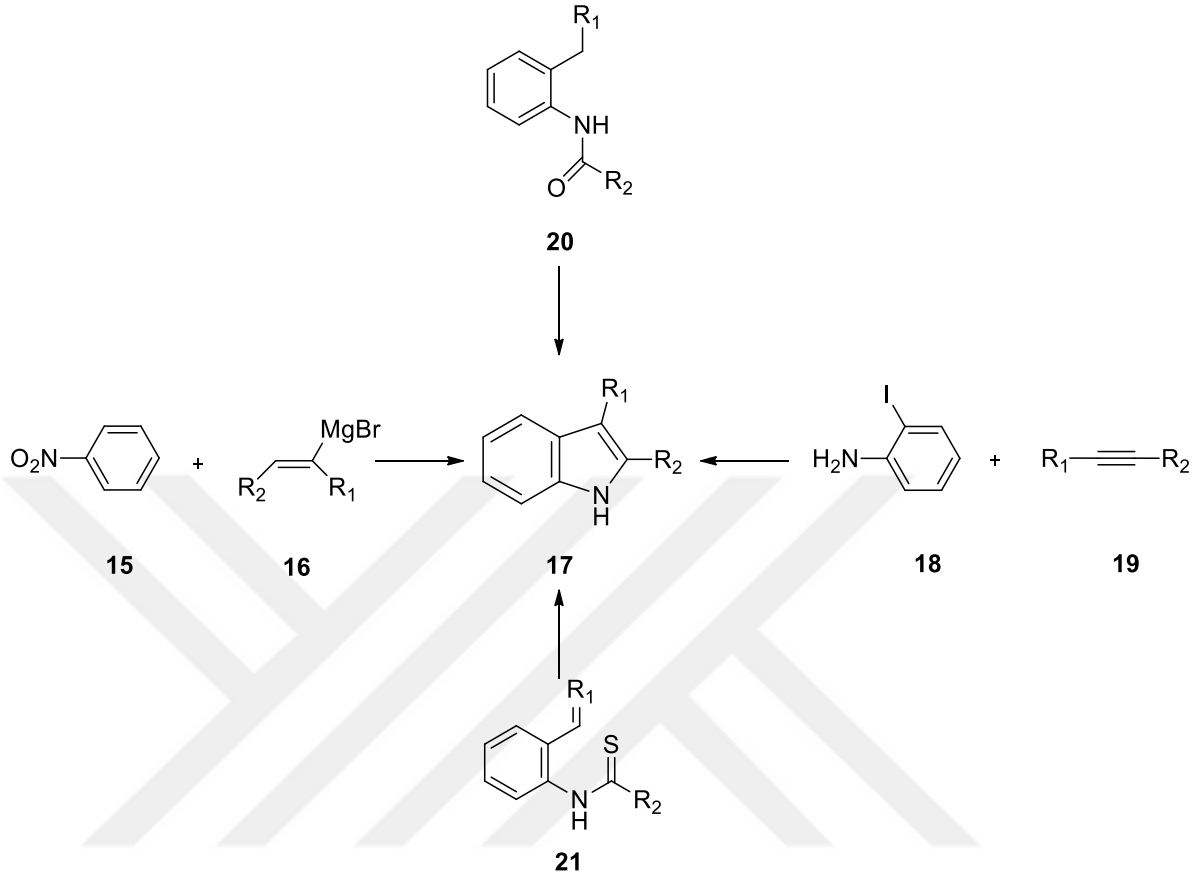


Şekil 2.4. İndol bazlı bileşiklerin ilaç örnekleri

İndol çekirdeğinin çeşitli yöntemlerle geleneksel sentezleri literatürdeki yerlerini almışlardır. Bir dizi farklı başlangıç materyali ve stratejileri içeren bu yöntemlerden bazıları şunlardır; Julia indol sentezi, Fischer indol sentezi, Reissert indol sentezi, Bischler-Möhlou indol sentezi, Bayer-Emmerling indol sentezi, Larock indol sentezi, Bartoli indol sentezi, Madelung indol sentezi, Fukuyama sentezi ve Leimgruber-Batcho sentezi.

Bartoli ve arkadaşları şekil 2.1.5’de gösterildiği gibi 1989 yılında $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’de soğutulmuş THF ve 2-nitrobenzen **15** karışımından oluşan çözeltiye grignard reaktifi **16** bileşimini hızla ilave ederek sübstitüe indol **17** türevlerini sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Bartoli, Palmieri, Bosco ve Dalpozzo, 1989). Larock ve Yum (1991) yılında o-iyodoanilin **18** ve alkin **19** türevlerini kullanarak palladyum katalizli heteroannülasyon tepkimesi ile indol **17** sentezine kavramsal ve deneysel olarak basit yeni bir yaklaşımı rapor etmişlerdir. Madelung sentezi; güçlü bir organik baz olan sodyum etoksit ve yüksek sıcaklık kullanılarak, bir *N*-fenilamidin **20** bileşiğinin molekül içi halkalaşma yoluyla indolün oluşturulduğu organik bir reaksiyondur (Madelung, 1912). Fukuyama ve arkadaşları (1994) yılında *N*-(2-vinilfenil)etan tiyoamit **21** ile tribütülin hidrit (bir radikal

başlatıcı olarak) ve azobizizobutiritril (indirgeyici ajan olarak) bileşiklerini muamele ettirerek indol **17** molekülünü elde etmişlerdir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. 2,3-Disubstitue indol sentez yöntemleri

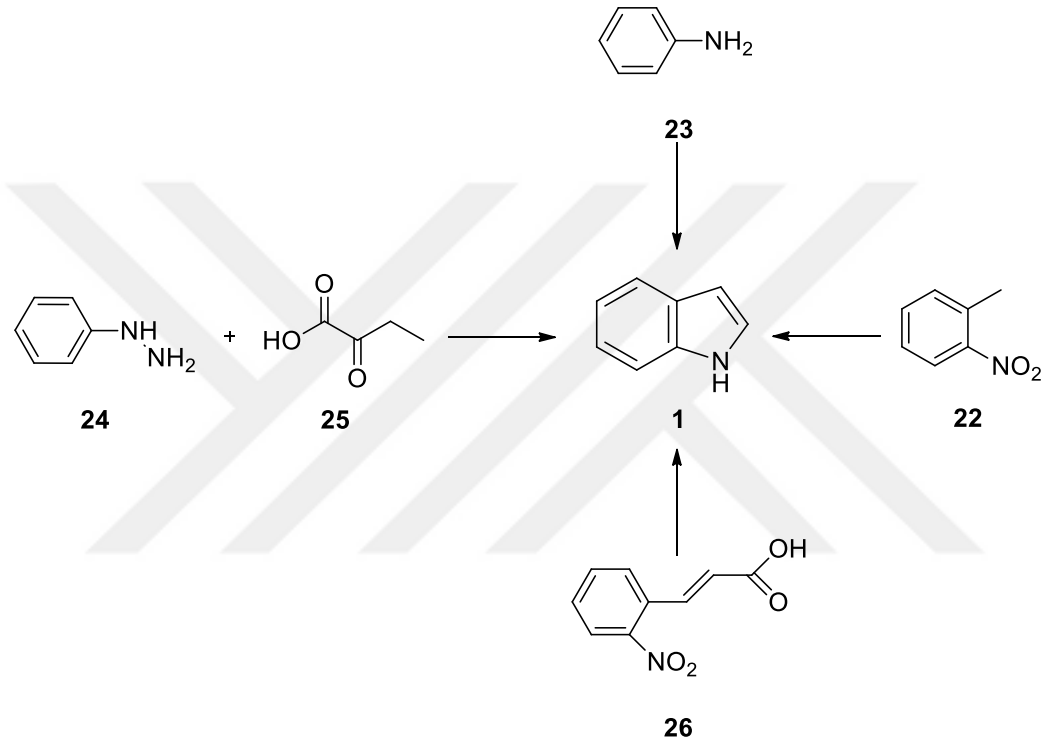
Leimgruber-Batcho indol sentezi, o-nitrotoluen **22** bileşiğinden, indol **1** üreten bir dizi basamak içeren organik bir reaksiyondur. İlk adım *N,N*-dimetilformamid, dimetil asetal ve pirolidin kullanılarak bir enamin oluşumudur. İstenen unsubstitue indol **1** daha sonra indirgeyici siklizasyon yoluyla ikinci bir adımda oluşturulur (Batcho ve Leimgruber, 1985).

1986 yılında, Ecole Normale Supérieure'den Sylvestre A. Julia, anilin **23** bileşiğinden kolayca hazırlanan sülfonamitlerin ısıtılarak indol **1** bileşiğine dönüştürüldüğünü rapor etmiştir. Ancak bu sentez yöntemi rapor edildikten sonra popüleritesini koruyamamıştır (Baudin ve Julia, 1986).

En popüler indol sentez yöntemlerinden biri olan Fischer indol sentezi; asidik koşullar altında bir fenilhidrazin **24** bileşiği ve bir aldehit veya ketondan **25** indol **1** üreten

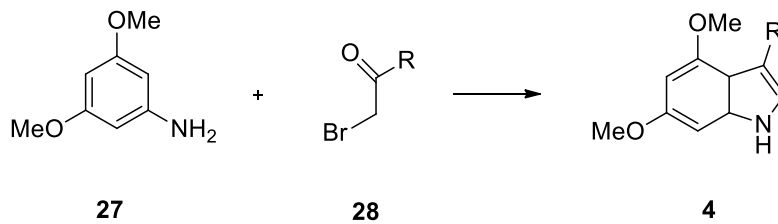
kimyasal bir reaksiyondur. Reaksiyon 1883 yılında Emil Fischer tarafından keşfedilmiştir. Günümüzde triptan sınıfının antimigren ilaçları genellikle bu yöntemle sentezlenir (Fischer ve Jourdan, 1883).

Baeyer-Emmerling indol sentezi; bir orto-nitrosinnamik asit **26** ve demir tozundan indol **1** bileşiğinin kuvvetli bazik bir çözelti içinde sentezlenmesini kapsayan bir yöntemdir. Bu reaksiyon 1869 yılında Adolf von Baeyer ve Adolph Emmerling tarafından keşfedilmiştir (Şekil 2.6) (Bayer ve Emmerling, 1869).



Şekil 2.6. Unsubstitue indol sentez yöntemleri

Bischler ve arkadaşları 1893 yılında, 3,5-dimetoksi anilin **27** ve uygun α -bromoasetofenon **28** türevlerini sodyum bikarbonat ilave ederek geri soğutucu altında etanol içerisinde kaynatmışlar ve difenilindoller **29** sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Şekil 2.7) (Bischler ve Fireman, 1893).

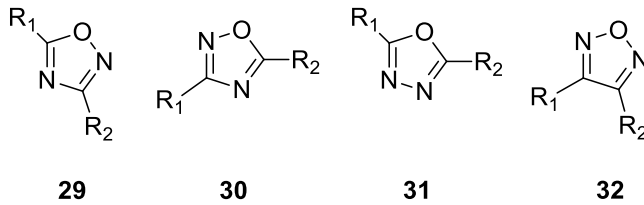


Şekil 2.7. Reaksiyon şartları: NaHCO₃, EtOH

2.2. Okzadiazol

Beş halkalı bir furan türevi olan oksadiazoller; heterohalkalı bileşikler içerisinde önemli bir sınıfı oluşturan, patent ve literatürde sıklıkla karşımıza çıkan, sentez, ilaç ve malzeme kimyası alanlarının vazgeçilmez bir ürünü olmaya devam eden (Ghavami vd. 2009; Tully, Gardner, Gillespie ve Westwood, 1991) bileşiklerdir. Yeni bileşiklerin tasarlanması sırasındaki farmakokinetik özelliklerin ayarlanmasında kullanılabilirler. Ayrıca; gösterdikleri anti-bakteriyel, anti-mantar, anti-İnflamatuvar (iltihap giderici), anti-hipertansif (kan basıncını düşürücü) ve HIV integraz ve antianjiyogenez inhibitörleri olarak kullanılmaları gibi çok çeşitli biyolojik özellikleri sayesinde ilaç kimyası açısından tartışılmaz bir role sahip olan bileşiklerdir (Holla, Gonsalves ve Shenoy, 2000; Laddi, Desai, Bennur ve Bennur, 2002; Tan vd., 2006).

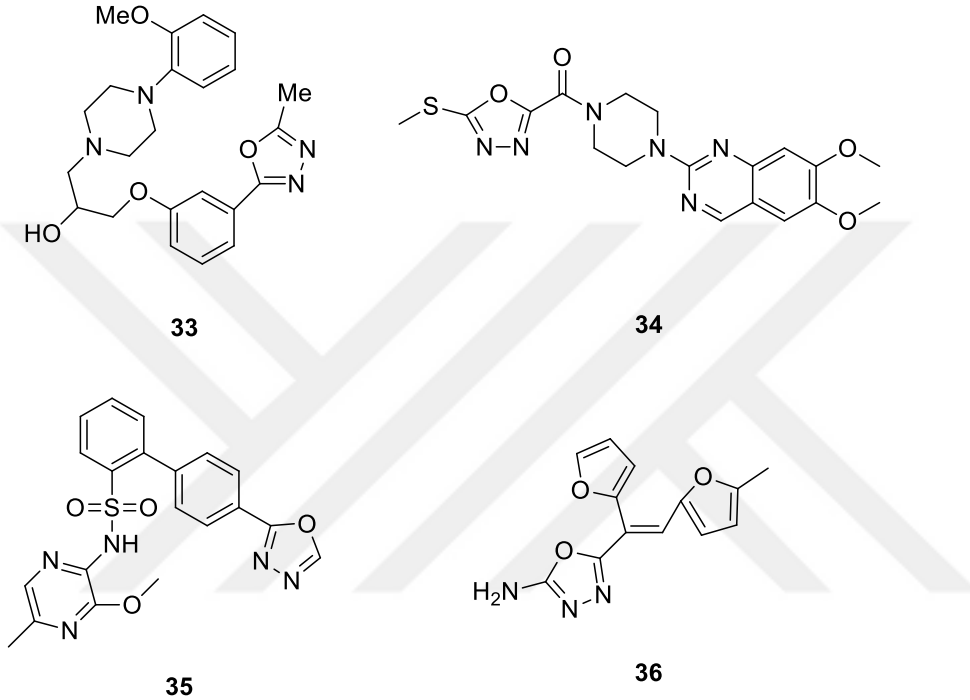
Her iki karbon atomunda farklı gruplara sahip olan okzadiazoller; iki adet 1,2,4-izomer **29** ve **30**, 1,3,4-izomer **31**, 1,2,5-izomer **32** ve olmak üzere toplam dört farklı izomer olarak incelenirler. Bahsi geçen bu izomerler metabolik profil yapıları ve hidrojen bağına olan eğilimlerinden dolayı sentetik organik kimyacıların ilgi alanları arasında olan moleküllerdir (Şekil 2.8) (Boström, Hogner ve Schmitt, 2006; Boström, Hogner, Llinàs, Wellner ve Plowright, 2012).



Şekil 2.8. Oksadiazol türevleri

Bütün bu biyolojik özelliklere ilave olarak oksadiazol yapısı içeren bileşiklerin antioksidan etkisine sahip olduğu yapılan akademik çalışmalar ile de ortaya koyulmuştur. Örneğin, 2012 yılında Rao ve arkadaşları tarafından bir seri yeni tiyano pirimidin temelli 1,3,4-oksadiazol bileşikleri sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin bulunduğu rapor edilmiştir (Kotaiah, Harikrishna, Nagaraju ve Rao, 2012). Daha sonra 2013 ve 2015 yıllarında yapılan benzer çalışmalarda da 1,3,4 ve 1,2,4 oksadiazol türevlerinin büyük ölçüde antioksidan potansiyele sahip oldukları ispatlanmıştır (Ma vd., 2013; Gobec vd., 2015).

Raflarda oksadiazol etken maddeli ilaçlar bulmak mümkündür. Örneğin; Şekil 2.9’da verilen anti-hipertansif ilaçları olarak satılan tiodazosin **33** ve nesapidil **34**, anti -kanser etkisi olan zibotentan **35**, antibiyotik olarak kullanılan furamizol **36** belirtilen özellikteki ilaçlardandır (Ogata, Atobe, Kushida ve Yamamoto, 1971; Vardan, Smulyan, Mookherjee ve Eich, 1983; Schlecker ve Thieme, 1988; Tokuyama, Yamashita, Reding, Kaburagi ve Fukuyama, 1999).

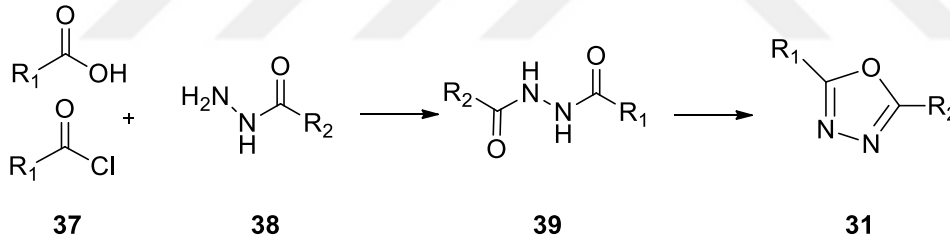


Şekil 2.9. Oksadiazol etken maddeli ilaç örnekleri

Oksadiazollerin elde edilme yöntemleri incelendiğinde; literatüre çok fazla sayıda metodun kazandırıldığı tespit edilmiştir. Bu yöntemlerden birinde, son zamanlarda verimli bir oksidan veya promotör olarak kullanılan I_2 çok dikkat çekmektedir. C-C bağı, C-(H-N-O) bağı ve heterosiklikler oluşturmak için basit substratlara etki edebildiği düşünülmüştür (Zhu vd., 2012). Bu alanda, hafif reaksiyon koşullarına sahip basit ve kolayca temin edilebilen başlangıç materyallerinden 1,3,4-oksadiazol sentezi için bazı yeni ve etkili prosedürler geliştirilmiştir. Örneğin, 2013 yılında Chang grubu, 1,3,4-oksadiazollerin sentezi için aldehitlerin ve hidrazitlerin yerine üretilen N-açilhidrazonun I_2 destekli oksidatif halkalaşmasını rapor etmiştir (Yu vd., 2013). 2015 yılında Wu ve arkadaşları, basit metil ketonların hidrazitlerle birleştirilmesinden 1,3,4-oksadiazollerin sentezi için etkili bir yaklaşım geliştirdiler. Bunun için DMSO- H_2O içerisinde I_2 ve K_2CO_3 varlığında,

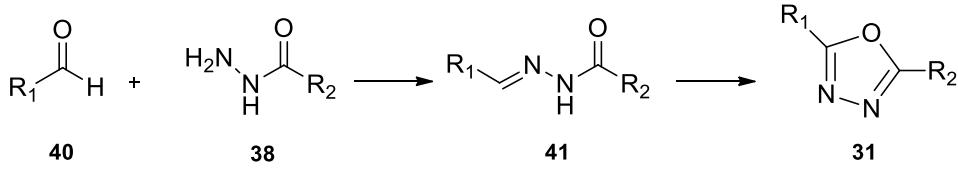
aril metil ketonları hidrazitlerle birleştirmişlerdir (Gao, Liu, Wu, Zhang ve Wu, 2015). Bir başka çalışmada; Huang grubu çeşitli başlangıç bileşikleri stiren, fenil asetilen ve hidrazitlerden tek basamaklı 1,3,4-oksadiazol sentezi için bir protokol rapor etmişlerdir (Fan vd., 2016). İlginç bir şekilde bu protokol sonucunda, I₂ ve K₂CO₃ varlığında O₂ ile C (sp²) -H veya C (sp) -H bağlarının oksidatif yarılmaları yoluyla 1,3,4-oksadiazoller elde edilmiştir (Shang vd., 2020).

Bir diğer 1,3,4-oksadiazol sentez yönteminde karboksilik asit veya açıl klorür **37** bileşikler açilhidrazit türevleri **38** ile reaksiyona girerek diaçilhidrazit **39** bileşiklerini oluştururlar. Daha sonra elde edilen diaçil hidrazitlerin halkalaşması sonucu 2,5-disubstitüe 1,3,4-oksadiazoller **31** sentezlenir. Bu halkalaştırma reaktiflerinden bazılarına tanyonil klorür, trifilik anhidrit, fosforil klorür gibi kuvvetli olanları örnek olarak verilebilir. Burgess reaktifi, 4-metilbensülfonil klorür (TsCl) ve propilfosfonik anhidrit ise ılımlı halkalaşma reaktiflerine örnek olarak verilebilirler (Şekil 2.10). (Liras, Allen ve Segelstein, 2000; Stabile vd. 2010; Augustine, Vairaperumal, Narasimhan, Alagarsamy ve Radhakrishnan, 2009).



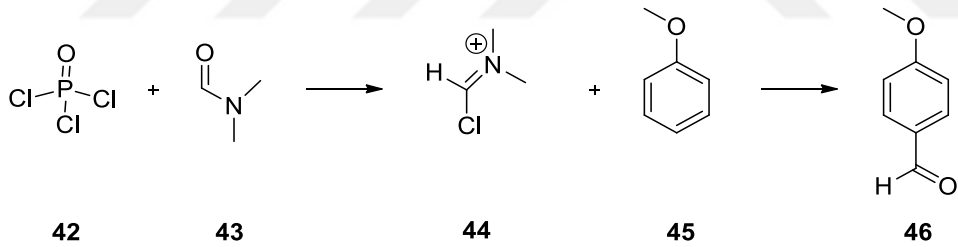
Şekil 2.10. Siklodehidrasyon yoluyla 1,3,4 oksadiazol sentezi

Oksadiazol elde etme yöntemine alternatif olarak; aldehitler **40** ile açıl hidrazinlerin **38** reaksiyonu ile oluşan iminlerin **41** oksidatif halkalaşma sonucu oksadiazol **31** türevlerinin sentezlenmesi örnek olarak verilebilir (Şekil 2.11). Bunun için seryum amonyum nitrat, brom ve asetik anhidrit karışımı, kloramin T ile DMP (Dess Martin reaktifi) gibi değişik reaktifler kullanılabilir (Jedlovska ve Leško, 1994; Taha vd., 2015).



Şekil 2.11. Oksidatif halkalaşma yoluyla 1,3,4 oksadiazol sentezi

Oksadiazol yapılarının elde edilmesinde gereken aldehit bileşiklerinin sentezinde kullanılacak olan ‘Vilsmeier-Haack reaksiyon’ yöntemi uzun yıllardır aromatik bileşiklerin aldehitlenmesinde kullanılan oldukça önemli bir yöntemdir. Aromatik yapıların doğrudan aldehitlenmesine olanak sağlaması ile öne çıkan bu metot, uygulaması kolay bir yöntem olması, reaktiflerinin kolay temin edilebilmesi, reaksiyonların uzun sürmemesi ve genelde iyi verimli olması gibi avantajlara sahiptir. Reaktif olarak POCl_3 ve DMF kullanılır. Bu reaktiflerinin soğuk ortamda tepkime vermesi ile elde edilen kloro iminyum katyonu elektrophil görevi görür ve aromatik yapılarla elektrophilik aromatik yer değiştirme tepkimesi üzerinden reaksiyonu aromatik yapının aldehitlenmesi ile sonuçlanır (Şekil 2.12) (Vilsmeier ve Haack, 1927).

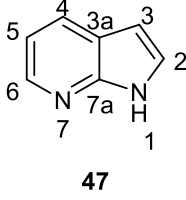


Şekil 2.12 Vilsmeier-Haack Reaksiyonu

2.3. 7-Azaindol Temelli Oksadiazol Bileşikleri

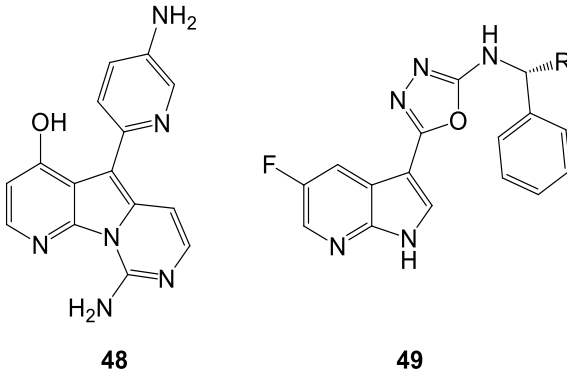
Doğal olarak oluşan indol alkaloidleri için iyi bir biyoizoster olan azaindoller, elektron bakımından zengin pirol halkası ile elektron eksikliği olan piridin halkasının kaynaşması sonucu oluşan heterosiklik sınıftaki bir bileşiktir (Tung vd., 2011). Azot atomunun piridin halkası içindeki pozisyonundan kaynaklanan 4-, 5-, 6- ve 7-azaindoller olmak üzere dört farklı yapısal izomerin olduğu bilinmektedir. Bu izomerlerden, 7-azaindol en yaygın ve popüler olandır (Zhao ve Wang, 2010). Sentetik açıdan, elektrophilik aromatik sübtitüsyon reaksiyonuna göre 7-azaindol **47** üzerindeki en reaktif pozisyon

C3'tür, bunu N1 takip eder. Bu bileşikler kolayca işlevselleştirilebilirler ve diğer moleküllere kovalent olarak bağlanırlar. 7-azaindol **47** temelli sistemlerin tasarımı ve sentezi hala arzu edilmektedir (Şekil 2.13)



Şekil 2.13. 7-azaindol

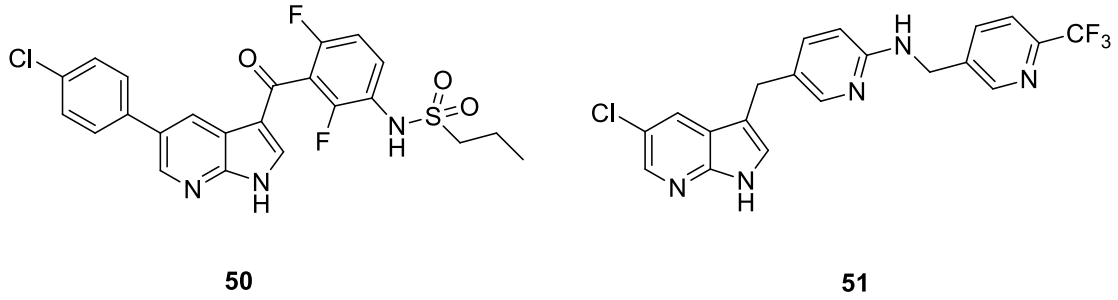
7-azaindol birimleri içeren yapılar, dikkate değer biyolojik aktiviteleri nedeniyle kapsamlı çalışmaların hedefi olmaktadır. Tasarım ve sentezleri arzu edilen bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerine antikanser ajan olarak kullanılan Antarktik süngerden izole edilen 7-azaindol türevi doğal ürün variolin B **48** (Trimurtulu vd., 1994) ve CDK1, CDK2 ve CDK9 inhibitörlerine karşı umut verici Cdc7 hücre aktivitesi ve seçicilik profilleri gösteren azaindol bazlı 1,3,4-oksadiazoller **49** örnek olarak gösterilebilir (Şekil 2.14) (Walker, 2009).



Şekil 2.14. 7-azaindol türevleri

Yakın zamanlarda 7-azaindol çekirdeği içeren bileşikler protein kinaz inhibitörü olarak kullanılmışlardır. Şekil 2.15'de, 7-azaindolün çevresine farklı substrat yapıları bağlanarak elde edilmiş kinaz inhibitörleri **50** ve **51** gösterilmektedir. Bu bileşiklerin fonksiyonel işlevselliğine bakıldığında 7-azaindol iskeletine ait piridin yapısındaki azot

atomu ve pirol yapısındaki NH grubunun kinazın bağlanma bölgesine hidrojen bağları ile bağlandıkları tespit edilmiştir (Irie ve Sawa, 2018).

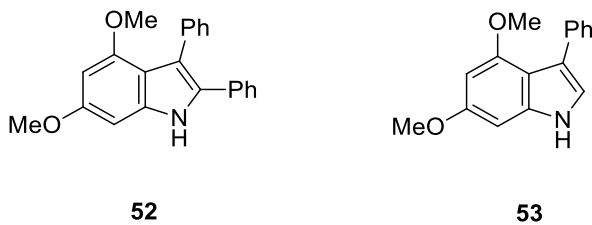


Şekil 2.15. 7-azaindol türevi kinaz inhibitörleri

Biyolojik özelliklerin yanı sıra, 7-azaindol bazlı moleküllerin ayrıca kimyasal sensör, alan etkili transistörler, organik ışık yayan diyotlar (OLED'ler) veya fotokopi makineleri gibi bir dizi uygulamaya sahip oldukları gösterilmiştir (Song vd., 2007).

2.4. 2,3-Difenil İndol ve 3-Fenil İndol Temelli Oksadiazol Bileşikleri

C2 ve C3 pozisyonları kapatılmış indollerin **52** ve **53**, C7 pozisyonunda önemli reaktivite sergilediği gösterilmiştir (Şekil 2.16). C7-sübstitüe edilmiş indol motifi, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (Bell vd., 2007), Bruton'un tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri (Watterson vd., 2019), tübülün polimerizasyonu ve hücre proliferasyon inhibitörleri (Banerjee vd., 2013) ve konjestif kalp hastalıklarının tedavisi için ajanlar gibi farmasötik açıdan önemli moleküllerde anahtar iskelet olarak giderek daha fazla bulunmaktadır (Bell vd., 2006).

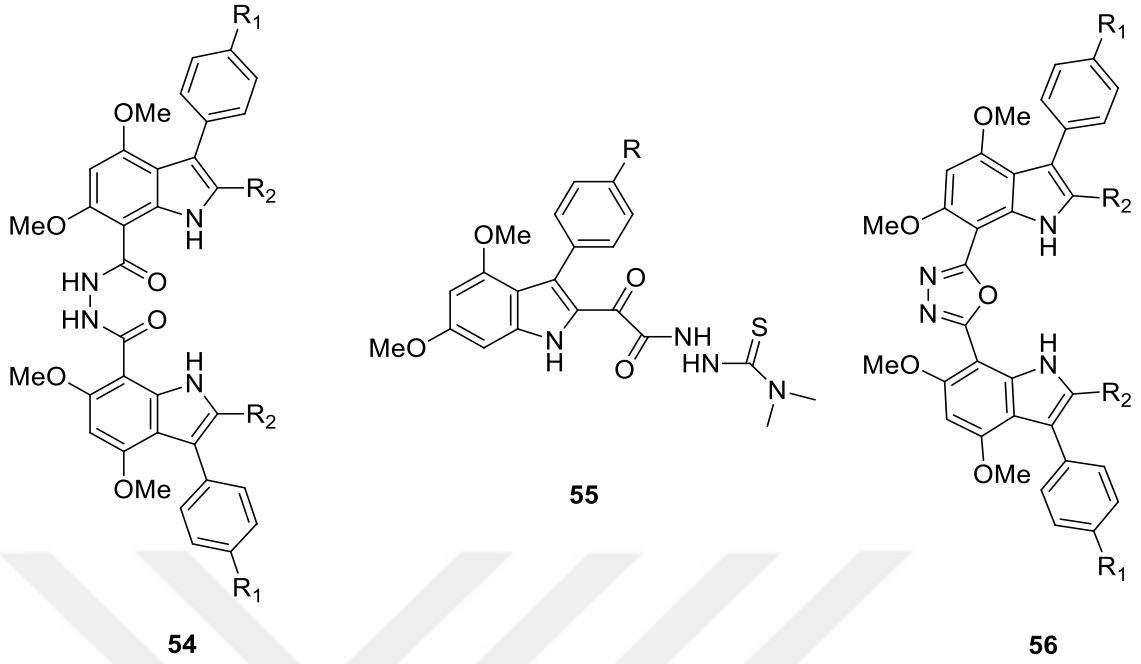


Şekil 2.16. İndol çekirdekleri

Tipik reaksiyonları arasında Vilsmeier-Haack tepkimesi, Vilsmeier ve Friedel-Crafts açılması, asitle katalize edilmiş aldehit ilavesi ve 7,7-bisindoller oluşturmak için oksidatif dimerizasyon yer alır. C3 pozisyonu substitüte edilmiş 4,6-dimetoksiindollerin C7 pozisyonu elektrofiller ile tepkime verir; ancak reaksiyonlar sadece C7 pozisyonunda değil aynı zamanda C2 pozisyonunda veya bazı durumlarda her iki pozisyonda da gerçekleşebilir.

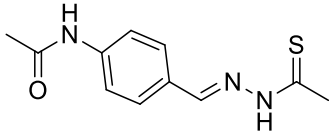
Hu ve arkadaşları (2003) 3-fenil indol çekirdeği ile sentezledikleri bileşiklerde steroid içermeyen anti-inflamatuar ilaçlara benzer biçimde, siklooksijenaz-2(COX-2) enzimini inhibe ettiğini yaptıkları biyolojik aktivite çalışmalarında kanıtlamışlardır.

Cong Ma ve arkadaşları (2013) yaptıkları çalışmada **54** bileşiğinin bakteriyel RNA polimeraz (RNAP) ve düşük konsantrasyonda ki mikromolar akraba sigma faktör arasında ki anahtar protein-protein etkileşimini inhibe ettiğini bulmuşlardır. Bunun üzerine yeni çalışmalarında sentezledikleri bileşikler antimikrobiyal özellikleri Gram pozitif *Bacillus subtilis* ve Gram negatif *Escherichia coli* bakterilerine karşı test edilmişlerdir. Sonuç olarak bileşik **55** ve bileşik **56** gibi bisindolil sistemlerinin en üst fazda RNAP-r başlatma kompleksi oluşumunu engellemede ve bakteriyel büyüme inhibisyonu için en aktif olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.17) (Kandemir vd., 2014).

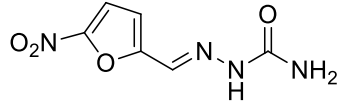


Şekil 2.17. Biyolojik olarak aktif indol bileşikleri

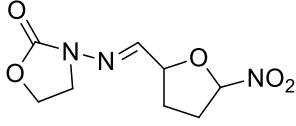
Bu iki indol çekirdeğinden sentezlenmesi amaçlanan okzadiazol bileşikleri için ara basamaklarda hidrazin ve hidrazon bileşikleri oluşmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmaların ışığında hidrazin ve hidrazon bileşiklerinin değişik biyolojik aktiviteler içerdiği bilinmektedir. Örneğin; hidrazon parçasına sahip kimyasal bileşikler antimikrobiyal ajanların gelişimi için önemli bir sınıftır (Narang ve Narasimhan, 2012; Muhammad, Narang, Nayak ve Singh, 2016). Hidrazon yarımı, şekil 2.18’de gösterildiği gibi tiyoasetazon **57**, furasin **58**, furazolidon **59** ve indol yarımı içeren klinik ilaçların temsilcileri olarak methisazon **60** enfeksiyonların tedavisinde önemli bir rol oynar (Avais vd., 2016; Main, 1947). Hidrazon bileşikleri, reseptörün bağlanma kuvvetini arttırmak için mikroorganizma proteinleri ile kolayca çoklu hidrojen bağları oluşturabilir. Bu nedenle yeni antimikrobiyal ajanlar bulmak kapsamında detaylı bir şekilde araştırılmışlardır (Özbek vd., 2007).



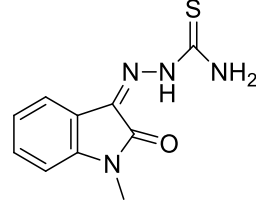
57



58



59



60

Şekil 2.18. Hidrazon içeren klinik ilaç örnekleri

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Genel Bilgiler

Reaksiyonlarda kullanılan tüm reaktif maddeler Sigma-Aldrich, Acros Organic, Matrix Scientific ve Merck firmalarından satın alınmış olup herhangi bir saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın tepkimelerde kullanıldı.

Yukarıda adı geçen firmalardan temin edilen yüksek saflıktaki çözücülerin içerisinde bulunan eser miktardaki suyun uzaklaştırılması için sodyum metali veya moleküler sieve 4Å kullanılmıştır.

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri CDCl₃ ve DMSO-d₆ çözücülerinde, Varian 500 MHz spektroskopisi kullanılarak alındı. IR ölçümleri 650-4000 cm⁻¹ aralığında Perkin Elmer Spektrum 100 FT-IR cihazı kullanılarak kaydedildi.

Saflaştırma işlemlerinde uygulanan flash kolon kromatografisi için 60 Å, 230-400 mesh, 40-63 µm boyutlu silika jel kullanıldı. Reaksiyon takibi Merck GF₂₅₄ markalı alüminyum tabaka üzerine kaplanmış silika jelden oluşmuş ince tabaka kromatografisi ile gerçekleştirildi. Bileşiklerin ince tabaka kromatografisi üzerinde verdikleri lekeler kısa (254 nm) ve uzun dalga (365 nm) boylarına sahip UV lamba ile takip edildi.

3.2. Genel Yöntem 1

İndolün (1 mmol) CH₃CN (20 mL) çözücüsü içerisindeki süspansiyonuna sırasıyla trietilamin (1 mmol) ve açıl klorür (1 mmol) eklendi ve karışım oda sıcaklığında iki saat döndürüldü. Çözücü ısıtma işlemi olmadan uçuruldu, metil asetil hidrazinler su ilavesi ile süzülerek toplandı ve kurutuldu.

3.3. Genel Yöntem 2

Metil asetil hidrazinlerin (1 mmol) DMSO (3 mL) çözücüsü içerisindeki süspansiyonuna sırasıyla I₂ (1.5 mmol) ve K₂CO₃ (4.7 mmol) eklendi ve karışım 110 °C sıcaklıkta 48 saat döndürüldü. Reaksiyon sıcaklık kapatılıp soğutulduktan sonra renk beyaz olana kadar % 5'lik Na₂SO₃ çözeltisi eklendi, 1,3,4 okzadiazolller DCM ile ekstrakte edilerek alındı ve kurutuldu.

3.4. Genel Yöntem 3

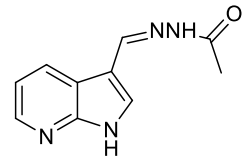
2,3-Difenil indolün (1 mmol) THF (20 mL) çözücüsü içerisindeki süspansiyonuna sırasıyla trietilamin (1.20 mmol) ve açıl klorür (1 mmol) eklendi ve karışım oda sıcaklığında iki saat döndürüldü. Çözücü ısıtma işlemi olmadan uçuruldu, metil asetil hidrazinler su ilavesi ile süzülerek toplandı ve kurutuldu.

3.5. Genel Yöntem 4

3-Fenil indolün (1 mmol) THF (20 mL) çözücüsü içerisindeki süspansiyonuna sırasıyla trietilamin (1 mmol) ve açıl klorür (1 mmol) eklendi ve karışım oda sıcaklığında iki saat döndürüldü. Çözücü ısıtma işlemi olmadan uçuruldu, metil asetil hidrazinler su ilavesi ile süzülerek toplandı ve kurutuldu.

3.6. N'-((1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)metilen)asetohidrazit (63a)

Genel yöntem 1'e göre; hidrazonometil **62** (0.15 g, 0.94 mmol) trietilamin (0.13 mL, 1.00 mmol) ve asetik anhidrit (0.09 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **63a** (0.18 g, %95) beyaz katı

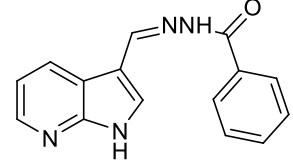


olarak sentezlendi. En: 289-292 °C. IR (KBr): ν_{max} 3085, 2929, 1655, 1413, 1393, 1281, 770, 764. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 1H, NH), 10.96 (s, 1H, NH), 8.43 – 8.38 (m, 1H, Ar H), 8.30-8.26 (m, 1H, Ar H), 8.14 (s, 2H, H2), 7.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, Ar H), 7.20 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H, Ar H), 2.23 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.13 (C=O), 165.86 (Ar C), 149.62 (C=N), 144.41 (Ar C), 143.05 (Ar C),

140.24 (Ar C), 130.46 (Ar C), 117.42 (Ar C), 110.85 (Ar C), 20.80 (Me). $[M]^+$: istenen 202,0855; bulunan $[M + H]^+$: 203,0945.

3.7. *N'*-((1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)metilen)benzohidrazit (63b)

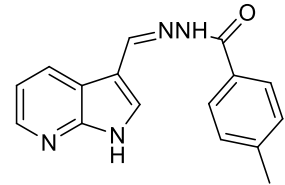
Genel yöntem 1'e göre; hidrazonometil **62** (0.4 g, 2.49 mmol) trietilamin (0.35 mL, 1.00 mmol) ve benzoil klorür (0.29 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **63b** (0.53 g, %80) kahverengi katı olarak sentezlendi. En: 163-165 °C. IR (KBr):



ν_{max} 3032, 2898, 1614, 1575, 1300, 1281, 1124, 770, 694. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H, NH), 11.63 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 2H, Ar H), 8.32 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H2), 7.92-7.98 (m, 3H, Ar H), 7.62-7.49 (m, 3H, Ar H), 7.24 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H, Ar H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.12 (C=O), 149.83 (C=N), 144.87 (Ar C), 144.50 (Ar C), 134.41 (Ar C), 131.87 (Ar C), 130.91 (Ar C), 130.62 (Ar C), 129.72 (Ar C), 128.88 (Ar C), 127.96 (Ar C), 117.26 (Ar C), 117.18 (Ar C), 111.12 (Me). $[M]^+$: istenen 264,1011; bulunan $[M + H]^+$: 265,1125.

3.8. *N'*-((1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)metilen)-4-metilbenzohidrazit (63c)

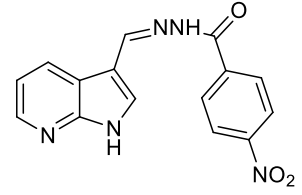
Genel yöntem 1'e göre; hidrazonometil **62** (0.4 g, 2.49 mmol), trietilamin (0.49 mL, 1.00 mmol) ve 4-metilbenzoil klorür (0.46 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **63c** (0.83 g, %85) açık sarı katı olarak sentezlendi. En: 235-237 °C. IR (KBr): ν_{max}



3031, 2892, 1614, 1582, 1415, 1303, 1281, 1126, 770, 763. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H, NH), 11.55 (s, 1H, NH), 8.59 (s, 2H, Ar H), 8.32 (s, 1H, Ar H), 7.97 (s, 1H, Ar H), 7.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar H), 7.32 (dd, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 2H, Ar H), 7.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H2), 2.39 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.95 (C=O), 155.88 (Ar C), 150.00 (C=N), 144.55 (Ar C), 141.84 (Ar C), 132.69 (Ar C), 131.49 (Ar C), 130.77 (Ar C), 130.68 (Ar C), 129.40 (Ar C), 127.98 (Ar C), 117.53 (Ar C), 117.25 (Ar C), 111.20 (Ar C), 21.48 (Me). $[M]^+$: istenen 278,1168; bulunan $[M + H]^+$: 279,1255.

3.9. *N'*-((1*H*-pirol[2,3-*b*]piridin-3-yl)metilen)-4-nitrobenzohidrazit (**63d**)

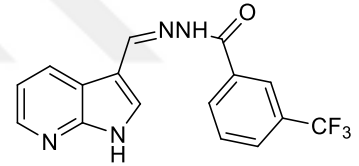
Genel yöntem 1'e göre; hidrazonometil **62** (0.51 g, 3.18 mmol), trietilamin (0.44 mL, 1.00 mmol) ve 4-nitrobenzoil klorür (0.59 g, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **63d** (0.79 g, %80) turuncu katı olarak sentezlendi. En: 330-332 °C. IR (KBr): ν_{max} 3160, 2929, 1646, 1522, 1416, 1330, 1280, 1125, 1105, 862, 772,



713. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H, NH), 11.94 (s, 1H, NH), 8.63 (s, 1H, H2), 8.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H), 8.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar H), 8.33 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, Ar H), 8.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar H), 8.03 (s, 1H, Ar H), 7.25 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H, Ar H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.41 (C=O), 149.86 (C=N), 149.56 (Ar C), 146.00 (Ar C), 144.58 (Ar C), 140.10 (Ar C), 131.50 (Ar C), 131.14 (Ar C), 130.59 (Ar C), 129.51 (Ar C), 124.08 (Ar C), 117.46 (Ar C), 117.15 (Ar C), 110.90 (Ar C). $[\text{M}]^+$: istenen 309,0862; bulunan $[\text{M} + \text{H}]^+$: 310,0906.

3.10. *N'*-((1*H*-pirol[2,3-*b*]piridin-3-yl)metilen)-3-(triflorometil)benzohidrazit (**63e**)

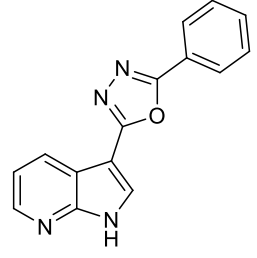
Genel yöntem 1'e göre; hidrazonometil **62** (0.3 g, 3.18 mmol), trietilamin (0.26 mL, 1.20 mmol) ve 4-(triflorometil)benzoil klorür (0.24 ml, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **63e** (0.38 g, %61) sarı katı



olarak sentezlendi En: 330-332 °C. IR (KBr): ν_{max} 3134, 3033, 2894, 1646, 1455, 1398, 1320, 1281, 1117, 793, 693. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.15 (s, 1H, NH), 11.84 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, CH), 8.34-8.32 (m, 1H, Ar H), 8.28-8.23 (m, 3H, Ar H), 8.02 (s, 1H, Ar H), 7.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H), 7.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H), 7.25 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H, Ar H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.61 (C=O), 155.87 (Ar C), 149.86 (C=N), 145.64 (Ar C), 144.56 (Ar C), 135.28 (Ar C), 132.16 (Ar C), 131.30 (Ar C), 130.58 (Ar C), 130.24 (Ar C), 128.45 (Ar C), 124.50 (CF₃), 117.42 (Ar C), 117.16 (Ar C), 110.95 (Ar C). $[\text{M}]^+$: istenen 332,0885; bulunan $[\text{M} + \text{H}]^+$: 333,0947.

3.11. 2-fenil-5-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)-1,3,4-okzadiazol (64b)

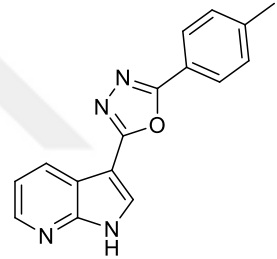
Genel yöntem 2'ye göre; metil asetil hidrazin **63b** (0.34 g, 1,02 mmol), iyodür (0.4 g, 1,58 mmol) ve potasyum karbonat (0.65 g, 4.70 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **64b** (0,1 g %51) sarı katı olarak sentezlendi. En: 181-183 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3088, 2924, 1577, 1414, 1277, 1024, 772, 726, 687. ¹H NMR (500 MHz, DMSO)



δ 12.66 (s, 1H, NH), 8.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar H), 8.47 (s, 1H, H2), 8.43- 8.40 (m, 1H Ar H), 8.15 (dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 2H, Ar H), 7.66-7.62 (m, 3H, Ar H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H, Ar H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.38 (Ar C), 161.52 (Ar C), 148.92 (Ar C), 144.74 (Ar C), 131.93 (Ar C), 129.63 (Ar C), 129.21 (Ar C), 128.93 (Ar C), 126.68 (Ar C), 123.79 (Ar C), 116.75 (Ar C), 98.55 (Ar C). $[M]^+$: istenen 262,0855; bulunan $[M + H]^+$: 263,0920

3.12.2-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)-5-(p-tosil)-1,3,4-okzadiazol (64c)

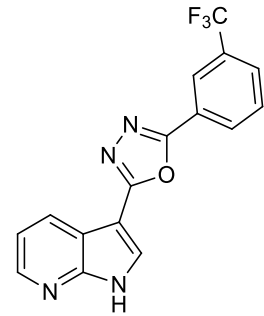
Genel yöntem 2'ye göre; metil asetil hidrazin **63c** (0.34 g, 1,02 mmol), iyodür (0.4 g, 1,58 mmol) ve potasyum karbonat (0.65 g, 4.70 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **64c** (0,11 g %53) sarı katı olarak sentezlendi. En: 177-179 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3082, 2852, 1576, 1497, 1411, 1278, 1018, 820, 793, 771, 732. ¹H NMR



(500 MHz, DMSO) δ 12.64 (s, 1H, NH), 8.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H), 8.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H2), 8.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, Ar H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H, Ar H), 2.42 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.70 (Ar C), 161.52 (Ar C), 149.19 (Ar C), 144.96 (s), 142.26 (Ar C), 130.41 (Ar C), 129.34 (Ar C), 129.17 (Ar C), 126.89 (Ar C), 121.33 (Ar C), 118.06 (Ar C), 117.00 (Ar C), 98.87 (Ar C), 21.62 (Me). $[M]^+$: istenen 276,1011; bulunan $[M + H]^+$: 277,1042

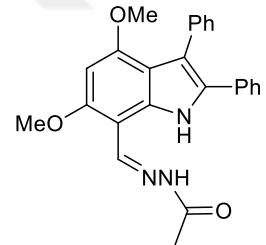
3.13. 2-(1H-pirol[2,3-b]piridin-3-yl)-5-(3-(triflorometil)fenil)-1,3,4-okzadiazol (64e)

Genel yöntem 2'ye göre; metil asetil hidrazin **63e** (0.34 g, 1,02 mmol), iyodür (0.4 g, 1,58 mmol) ve potasyum karbonat (0.65 g, 4.70 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **64e** (0,2 g %48) sarı katı olarak sentezlendi. En: 185-187 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3095, 2920, 2850, 1575, 1324, 1176, 1120, 899, 770, 692. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, Ar H), 8.52 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, Ar H), 8.47 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, Ar H), 8.45-8.43 (m, 1H, Ar H), 8.40 (s, 1H, H2), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H), 7.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H), 7.36 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H, Ar H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 185.85 (Ar C), 174.24 (Ar C), 162.18 (Ar C), 161.50 (Ar C), 149.18 (Ar C), 144.97 (Ar C), 131.20 (Ar C), 130.80 (Ar C), 129.94 (Ar C), 129.13 (Ar C), 128.51 (d, $J = 3.5$ Hz, CF₃), 125.13 (Ar C), 118.84 (Ar C), 118.10 (Ar C), 116.95 (Ar C), 98.58 (Ar C). [M]⁺: istenen 330,0728; bulunan [M + H]⁺: 331,0797.



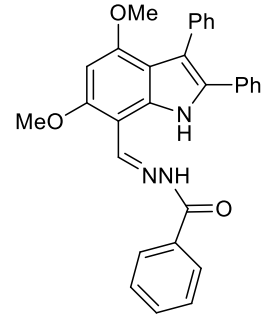
3.14. N'-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)asetohidrazit (69a)

Genel yöntem 3'e göre; hidrazonometil **68** (0.4 g, 0.96 mmol) trietilamin (0.13 mL, 1.00 mmol) ve asetik anhidrit (0.11 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **69a** (0.33 g, %76) beyaz katı olarak sentezlendi. En: 261-263 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3383, 2840, 1671, 1591, 1358, 1247, 1216, 1154, 695. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H, NH), 11.51 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, Ar H), 7.99 (s, 2H, Ar H), 7.57 (s, 2H, Ar H), 7.33 (s, 9H, Ar H), 6.46 (s, 1H, H5), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 1.98 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.96 (C=O), 157.36 (d, $J = 6.2$ Hz, Ar C), 141.39 (C=N), 136.27 (Ar C), 134.76 (Ar C), 132.52 (Ar C), 131.91 (Ar C), 131.50 (d, $J = 4.3$ Hz, Ar C), 129.09 (d, $J = 3.5$ Hz, Ar C), 128.00 (d, $J = 8.4$ Hz, Ar C), 127.61 (d, $J = 14.8$ Hz, Ar C), 127.18 (Ar C), 126.83 (Ar C), 114.59 (Ar C), 113.01 (Ar C), 89.21 (Ar C), 57.22 (OMe), 55.89 (OMe), 21.76 (Me). [M]⁺: istenen 413,468; bulunan: 413,031.



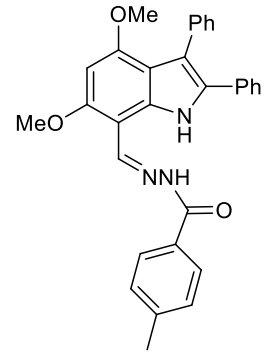
3.15. *N'*-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)benzohidrazit (**69b**)

Genel yöntem 3'e göre; hidrazonometil **68** (0.4 g, 0,96 mmol) trietilamin (0.18 mL, 1.00 mmol) ve benzoil klorür (0.13 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **69b** (0,35 g, %70) açık sarı katı olarak sentezlendi. En: 171-173 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3309, 3024, 2840, 1592, 1244, 1214, 1152, 1086, 660. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H, NH), 11.51 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, CH), 7.99 (s, 3H, Ar H), 7.57 (s, 3H, Ar H), 7.33 (s, 9H, Ar H), 6.46 (s, 1H, H5), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.33 (C=O), 157.61 (Ar C), 143.63 (C=N), 136.24 (Ar C), 134.87 (Ar C), 133.55 (Ar C), 132.58 (Ar C), 132.16 (d, $J = 20.8$ Hz, Ar C), 131.52 (Ar C), 129.08 (d, $J = 16.9$ Hz, Ar C), 128.03 (Ar C), 127.46 (d, $J = 35.4$ Hz, Ar C), 127.27-127.03 (Ar C), 126.83 (Ar C), 114.64 (Ar C), 113.01 (Ar C), 99.52 (Ar C), 89.24 (Ar C), 57.24 (OMe), 55.92 (OMe). $[\text{M}]^+$: istenen 475,537; bulunan: 475,000.



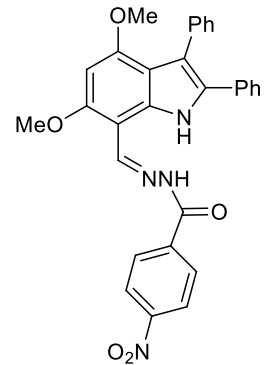
3.16. *N'*-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)-4-metilbenzohidrazit (**69c**)

Genel yöntem 3'e göre; hidrazonometil **68** (0.4 g, 0,96 mmol), trietilamin (0.18 mL, 1.20 mmol) ve 4-metilbenzoil klorür (0.13 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **69c** (0.35 g, %68) açık sarı katı olarak sentezlendi. En: 129-131 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3629, 3343, 2844, 1594, 1252, 1217, 1118, 751, 694. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H, NH), 11.52 (s, 1H, NH), 8.97 (s, 1H, CH), 7.92 (s, 2H, Ar H), 7.38-7.30 (m, 10H, Ar H), 6.49 (s, 1H, Ar H), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.38 (s, 3H, Me). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.79 (C=O), 157.54 (Ar C), 143.53 (C=N), 131.52 (Ar C), 129.79 (Ar C), 129.64 (Ar C), 129.21 (Ar C), 129.14 (Ar C), 128.44 (Ar C), 127.99 (d, $J = 14.9$ Hz, Ar C), 127.32 (Ar C), 57,24 (OMe) 55.91 (OMe), 46.03 (Me). $[\text{M}]^+$: istenen 489,564; bulunan: 489,046.



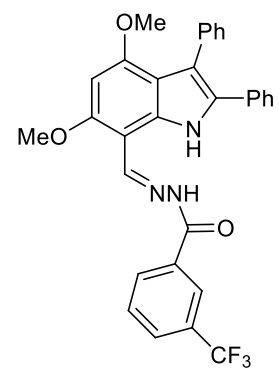
3.17. *N'*-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)-4-nitrobenzohidrazit (69d)

Genel yöntem 3'e göre; hidrazonometil **68** (0.4 g, 0,96 mmol), trietilamin (0.49 mL, 1.00 mmol) ve 4-nitrobenzoil klorür (0.46 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **69d** (0.53 g, %96) kahverengi katı olarak sentezlendi. En: 225-227 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3388, 3062, 2939, 1646, 1595, 1518, 1341, 1253, 1216, 750, 707, 659. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H, NH), 11.45 (s, 1H, NH), 9.03 (s, 1H, Ar H), 8.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H, Ar H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar H), 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar H), 7.34 (s, 9H, Ar H), 6.47 (s, 1H, H5), 3.99 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.74 (C=O), 161.52 (CNO₂), 157.92 (Ar C), 149.97 (Ar C), 149.73 (Ar C), 144.72 (C=N), 139.23 (Ar C), 138.38 (Ar C), 136.18 (Ar C), 134.90 (Ar C), 132.56 (Ar C), 132.07 (Ar C), 131.51 (Ar C), 129.55 (d, $J = 8.3$ Hz, Ar C), 129.16 (ArC), 128.04 (Ar C), 127.63 (Ar C), 127.29 (Ar C), 126.86 (Ar C), 124.23 (d, $J = 18.6$ Hz), 114.70 (Ar C), 112.99 (Ar C), 99.30 (Ar C), 89.24 (Ar C), 57.24 (OMe), 55.96 (OMe). $[\text{M}-\text{H}]^+$: istenen 520,535; bulunan: 519,083.



3.18. *N'*-((4,6-dimetoksi-2,3-difenil-1H-indol-7-yl)metilen)-3-(triflorometil)benzohidrazit (69e)

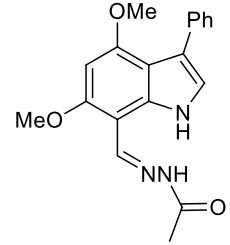
Genel yöntem 3'e göre; hidrazonometil **68** (0.5 g, 0,96 mmol), trietilamin (0.28 mL, 1.5 mmol) ve 4-(triflorometil)benzoil klorür (0.20 ml, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **69e** (0.4 g, %71) turuncu katı olarak sentezlendi. En: 330-332 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3342, 2923, 2852, 1642, 1592, 1324, 1367, 1218, 1152, 1070, 791, 766. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.25 (s, 1H, NH), 11.45 (s, 1H, NH), 9.01 (s, 1H, Ar H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, Ar H), 7.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H, Ar H), 7.34 (t, $J = 3.6$ Hz, 9H, Ar H), 6.47 (s, 1H, H5), 3.98 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.67 (C=O), 157.83 (Ar C), 144.31 (C=N), 136.20 (Ar C), 134.90 (Ar C), 134.72 (Ar C), 134.48 (Ar C), 132.56 (d, $J = 6.0$ Hz, Ar C), 132.26 (Ar C), 132.07 (Ar C), 131.52 (Ar C), 130.36 (Ar C), 129.89 (Ar C), 129.64 (Ar C), 129.17 (Ar C), 128.75 (Ar C), 128.03 (Ar C), 127.62 (Ar C), 127.29 (Ar C), 126.84 (Ar C), 125.55 (Ar C), 124.56 (d, $J = 3.6$ Hz,



CF₃), 123.38 (Ar C), 114.69 (Ar C), 113.00 (Ar C), 99.34 (Ar C), 89.25 (Ar C), 57.23 (OMe), 55.95 (OMe). [M]⁺: istenen 543,535; bulunan: 543,253

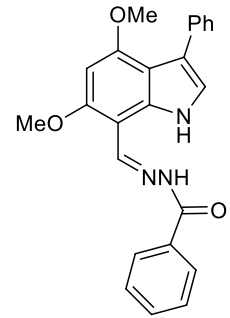
3.19. N'-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)asetohidrazit (77a)

Genel yöntem 4'e göre; hidrazonometil **76** (0.4 g, 0.93 mmol) trietilamin (0.13 mL, 1.20 mmol) ve asetik anhidrit (0.11 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **77a** (0.33 g, %68) beyaz katı olarak sentezlendi. En: 253-255 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3359, 3240, 1655, 1595, 1352, 1334, 1207, 1089, 766. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.45 (s, 1H, NH), 11.09 (s, 1H, NH), 8.67 (s, 1H, Ar H), 8.55 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, Ar H), 7.79 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H, Ar H), 7.57-7.51 (m, 1H, Ar H), 7.44-7.31 (m, 1H, Ar H), 7.29 (s, 1H, Ar H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H), 6.49 (s, 1H, H5), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 1.98 (s, 3H, Me). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.80 (C=O), 165.87 (Ar C), 157.21 (Ar C), 150.05 (Ar C), 142.78 (C=N), 140.85 (Ar C), 136.65 (Ar C), 136.20 (d, $J = 4.5$ Hz, Ar C), 135.48 (Ar C), 129.52 (d, $J = 4.5$ Hz, Ar C), 128.06 (Ar C), 125.95 (Ar C), 124.40 (Ar C), 123.58 (Ar C), 123.22 (Ar C), 117.97 (Ar C), 110.22 (Ar C), 99.42 (Ar C), 88.97 (Ar C), 57.27 (OMe), 55.81 (OMe), 21.88 (Me). [M]⁺: istenen 337,372; bulunan: 337,126.



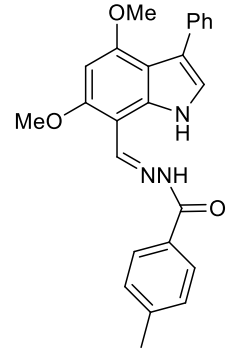
3.20. N'-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)benzohidrazit (77b)

Genel yöntem 4'e göre; hidrazonometil **76** (0.3 g, 0.98 mmol) trietilamin (0.16 mL, 1.20 mmol) ve benzoil klorür (0.11 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **77b** (0.24 g, %57) açık sarı katı olarak sentezlendi. En: 237-239 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3382, 2964, 2838, 1593, 1332, 1210, 1068, 706, 696. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H, NH), 11.19 (s, 1H, NH), 9.00 (s, 1H, Ar C), 7.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar C), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar C), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H, Ar C), 7.40 (s, 1H, Ar C), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar C), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ar C), 6.52 (s, 1H, H5), 3.98 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.23 (Ar C), 157.61 (Ar C), 157.42 (Ar C), 144.74 (C=N), 136.17 (Ar C), 135.68 (Ar C), 133.63 (Ar C), 132.22 (Ar C), 129.53 (Ar C), 129.00 (Ar C), 128.08 (Ar C), 125.98 (Ar C), 123.23 (Ar C), 118.09 (Ar C), 110.24 (Ar C), 99.66 (Ar C), 89.02 (Ar C), 57.28 (OMe), 55.85 (OMe), 25.88 (Me). [M]⁺: istenen 399,441; bulunan: 399,347.



3.21. *N'*-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)-4-metilbenzohidrazit (77c)

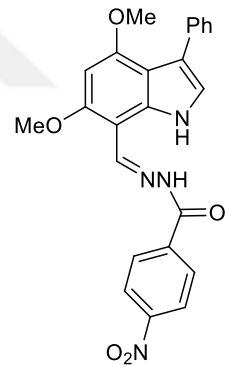
Genel yöntem 4'e göre; hidrazonometil **76** (0.3 g, 0,98 mmol), trietilamin (0.16 mL, 1.20 mmol) ve 4-metilbenzoil klorür (0.13 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **77c** (0.25 g, %56) açık sarı katı olarak sentezlendi. En: 197-199 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3381, 2993, 2967, 2938, 1593, 1352, 1287, 1209, 1070, 748, 670. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H, NH), 11.20 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, Ar H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H, Ar H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, Ar H), 7.36



(t, $J = 12.4$ Hz, 6H, Ar H), 7.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ar H), 6.51 (s, 1H, H5), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.10 (C=O), 157.54 (Ar C), 157.44 (d, $J = 23.4$ Hz, Ar C), 144.46 (C=N), 142.27 (Ar C), 136.18 (Ar C), 135.67 (Ar C), 130.75 (Ar C), 129.53 (Ar C), 128.05 (d, $J = 6.1$ Hz, Ar C), 125.97 (Ar C), 123.21 (Ar C), 118.08 (Ar C), 110.24 (Ar C), 99.72 (Ar C), 89.02 (Ar C), 67.49 (Ar C), 57.27 (OMe), 55.84 (OMe), 46.03 (Me). [M]⁺: istenen 413,468; bulunan: 413,875.

3.22. *N'*-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)-4-nitrobenzohidrazit (77d)

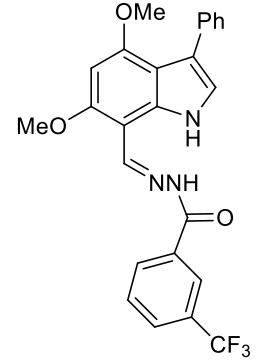
Genel yöntem 4'e göre; hidrazonometil **76** (0.4 g, 2.49 mmol), trietilamin (0.49 mL, 1.20 mmol) ve 4-nitrobenzoil klorür (0.46 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **77d** (0.54 g, %85) açık sarı katı olarak sentezlendi. En: 265-267 °C. IR (KBr): ν_{\max} 3392, 2965, 2842, 1593, 1325, 1210, 1070, 750, 697. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H, NH), 11.11 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, CH), 8.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar H), 8.22



(d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar H), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar H), 7.41 (s, 1H, Ar H), 7.36 (s, 1H, Ar H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, Ar H), 6.52 (s, 1H, H5), 3.99 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.48 (C=O), 157.93 (Ar C), 149.72 (Ar C), 145.85 (Ar C), 139.38 (Ar C), 136.11 (Ar C), 131.08 (Ar C), 129.54 (Ar C), 128.09 (Ar C), 126.02 (Ar C), 124.12 (d, $J = 12.0$ Hz, Ar C), 123.30 (Ar C), 110.23 (Ar C), 99.40 (Ar C), 89.00 (Ar C), 57.28 (OMe), 55.89 (OMe). [M]⁺: istenen 444,439; bulunan: 444,311.

3.23. *N'*-((4,6-dimetoksi-3-fenil-1H-indol-7-yl)metilen)-3-triflorometilbenzohidrazit (77e)

Genel yöntem 4'e göre; hidrazonometil **76** (0.34 g, 0,83 mmol), trietilamin (0.20 mL, 1.00 mmol) ve 4-(triflorometil)benzoil klorür (0.18 mL, 1.00 mmol) kullanılarak ismi geçen bileşik **77e** (0.26 g, %46) açık sarı katı olarak sentezlendi. En: 299-301 °C. IR (KBr): ν_{max} 3385, 3248, 3079, 2933, 1595, 1327, 1268, 1119, 1068, 746. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH), 9.01 (s, 1H, CH), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H), 7.46 (s, 1H, Ar H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar H), 6.53 (s, 1H, H5), 3.99 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.48 (C=O), 157.65 (d, $J = 16.7$ Hz, Ar C), 145.14 (C=N), 136.13 (Ar C), 135.83 (Ar C), 134.62 (Ar C), 132.24 (Ar C), 130.36 (Ar C), 129.91 (d, $J = 10.7$ Hz, Ar C), 129.55 (Ar C), 128.71 (Ar C), 128.07 (CF₃), 126.01 (Ar C), 125.55 (Ar C), 124.47 (d, $J = 3.7$ Hz), 123.25 (Ar C), 118.21 (Ar C), 110.20 (Ar C), 99.52 (Ar C), 89.05 (Ar C), 57.25 (OMe), 55.88 (OMe). $[\text{M}]^+$: istenen 467,439; bulunan: 467,002.



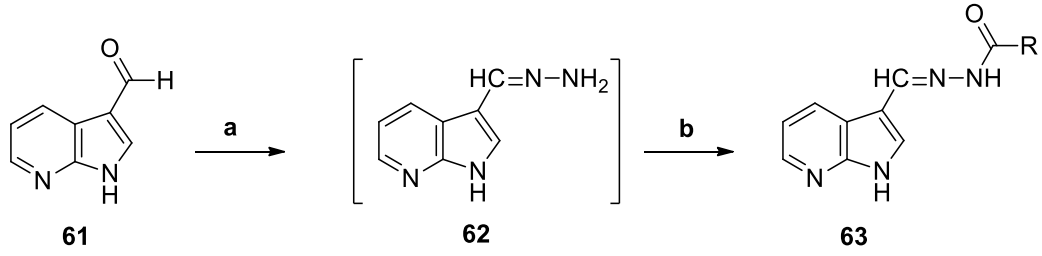
4.ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. 7-Azaindol Temelli Okzadiazol Bileşikleri

Ticari olarak temin edilen 7-azaindol-3-karbaldehit **61** bileşiği etanol içerisinde süspansiyon haline getirildikten sonra karışıma hidrazin hidrat damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyonu sonlandırmak için çözücü uçurulmasını takiben su ilave edilip süzülerek beyaz renkli saf katı bileşik **62** %80 verimle elde edildi. Etanol çözücüsü içerisinde iyi verimle gerçekleştirilen reaksiyonun çok uzun sürmesi sebebiyle etanol yerine farklı çözücüler denenmesine karar verildi. İlk olarak DMF çözücüsü kullanılarak reaksiyon tekrar edildi. 24 saat sonunda tepkimenin bittiği; ancak verimin %15'e düştüğü bulundu. Düşük verim nedeni ile çözücü olarak DMF kullanımından vazgeçildi. Başka bir çözücü olarak asetonitril kullanılmasına karar verildi; ancak üç gün süren uzun tepkime süresi başka çözücüler kullanılmasını gerektirdi. Son olarak denen THF çözücüsü ile reaksiyon süresi 24 saate kısaldı ve reaksiyon verimide %80 olarak kaydedildi. Daha kısa reaksiyon süresi ve etanolün çözücü olarak kullanıldığı tepkime ile aynı orandaki verimden dolayı tepkime çözücüsü olarak THF tercih edildi (Şekil 4.1).

İçerdiği hidrazin grubu ile reaktif özelliği tahmin edilebilen 7-azaindol **62** bileşiğinin oldukça çabuk şekilde bozunabildiği tespit edildi. Sıcaklık, hava ve neme maruz kaldığında oldukça kısa sürede bozunabilen bileşik **62** genel olarak sentezinden hemen sonra kullanıldı.

Sonraki aşamada azaindol **62** bileşiğinin açıl klorürler ile reaksiyonu sonucu karşılık gelen karbohidrazit bileşikleri sentezlenmiş oldu. Genel yöntem olarak bileşik **62** asetonitrilde süspansiyon haline getirildikten sonra trietilamin ilavesini takiben açıl klorür türevleri damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında yaklaşık iki saat süren reaksiyon sonucunda istenilen bileşik **63a-e** türevleri elde edildi (Şekil 4.1).



R = CH₃(a), Ph(b), 4-CH₃Ph(c), 4-NO₂Ph(d), 4-CF₃Ph(e)

Şekil 4.1. Reaksiyon şartları: a) NH₂ NH₂, THF, 24 saat, oda sıcaklığı; b) Açıl klorür, Et₃N, 2 saat, oda sıcaklığı

Hedeflenen oksadiazol **64** bileşiklerinin sentezlenebilmesi için açıl hidrazitler **63a-e** bileşiklerinin kondenzasyon tepkimesi değişik çözücüler ve reaktifler kullanılarak gerçekleştirildi. Öncü tepkime olması açısından deneylerde **63b** kullanıldı. İlk olarak diiyodoasetoksibenzen (DIB) ile **63b** DMSO içerisinde oda sıcaklığında karıştırıldı. Herhangi bir reaksiyon gerçekleşmediği için reaksiyon ısıtıldı ancak yine başlangıç maddesinin ürüne dönmediği gözlemlendi. DMSO yerine DCM ya da kloroform çözücülerinin kullanımı da sonucu değiştirmedii. Farklı halka kapama reaktifleri olarak I₂ ve K₂CO₃ kullanılmasına karar verildi. **63b** bileşiği DMF içerisinde I₂ ve K₂CO₃ varlığında 110 °C’de iki gün boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Tepkime ince tabaka kromatografisi (İTK) kullanılarak kontrol edildiğinde reaksiyonun bittiği fakat birçok safsızlık ürünün de oluştuğu gözlemlendi. Bu doğrultuda **64b** bileşiği kolon kromatografisi sonucunda %18 verim ile elde edilebildi (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. **68b** tepkimesi için denenen reaktif ve şartlar

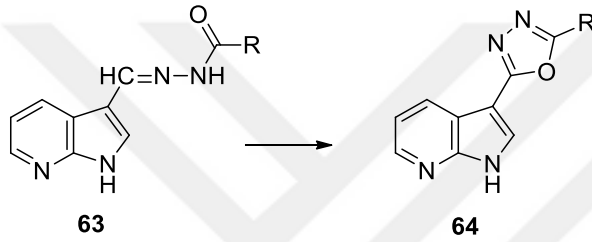
Çözücü	Reaktif	Sıcaklık	Zaman	Verim
DMSO	DIB	oda sıcaklığı	72 saat	*
DMSO	DIB	110 °C	48 saat	%45
DCM	DIB	oda sıcaklığı	48 saat	*
KLOROFORM	DIB	oda sıcaklığı	72 saat	*
DMF	I ₂ , K ₂ CO ₃	110 °C	48 saat	%18

Çizelge 4.1. (devam)

DMSO	I ₂ , K ₂ CO ₃	85 °C	48 saat	*
DMSO	I ₂ , K ₂ CO ₃	110 °C	24 saat	%51

* Gerçekleşmeyen reaksiyon

DMSO içerisinde ve aynı tepkime koşullarında 85 °C sıcaklıkta herhangi bir ürün oluşumu gözlenmezken, sıcaklık 110 °C sıcaklıkta çıkarıldığında reaksiyon 24 saat içerisinde gerçekleşti ve kolon kromatografisi sonrası verim %51 olarak kayıt altına alındı (Şekil 4.2).

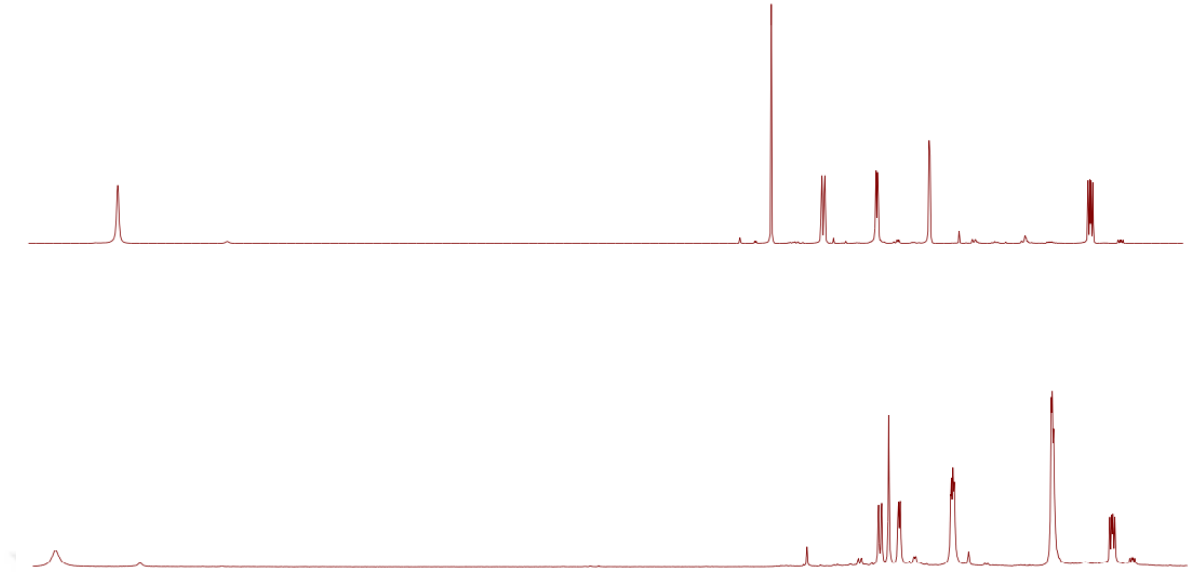


R = CH₃(a), Ph(b), 4-CH₃Ph(c), 4-CF₃Ph(e)

Şekil 4.2. Reaksiyon şartları: I₂, K₂CO₃, DMSO, 110 °C, 24 saat

Tepkime sırasında sadece kuvvetli elektron çekici grup olan –NO₂ grubu içeren **63d** bileşiğinin halkalaşma ürünü olan **64d** bileşiğinin sentezi gerçekleşmemiştir. Karışık ve saflaştırılması mümkün olmayan ürünler elde edildiğinden **64d** sentezinden vazgeçilmiştir.

Örnek olması açısından ¹H NMR datası incelenen **64b** bileşiğinde, **63b** bileşiğinden gelen 12.11 ppm'deki NH pikinin ve 8.60 ppm'deki CH pikinin kaybolmaları ve kütle spektrumunda gözlenen 262.361 m/z piki halkalaşmanın başarılı bir şekilde olduğunu kanıtladı (Şekil 4.3).



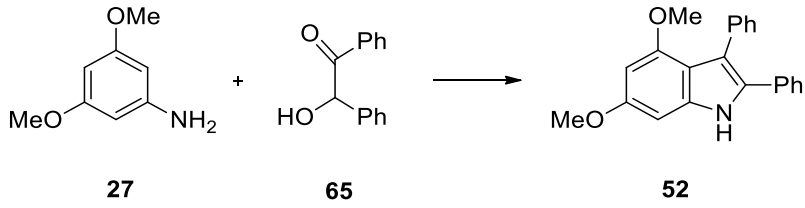
Şekil 4.3. Bileşik **63b** ve **64b**'nin ¹H-NMR spektrumları

4.2. 2,3-Difenil İndol Temelli Okzadiazol Bileşikleri

Hedeflenen 2,3-difenil indol **52** temelli oksadiazol **70a-d** bileşiklerinin sentezinin beş aşamada yapılması planlandı. Öncelikli hedef olarak 2,3-difenil indol **52** bileşiğinin sentezi üzerine yoğunlaşıldı.

4.2.1. 2,3-Difenil İndolün Hazırlanması

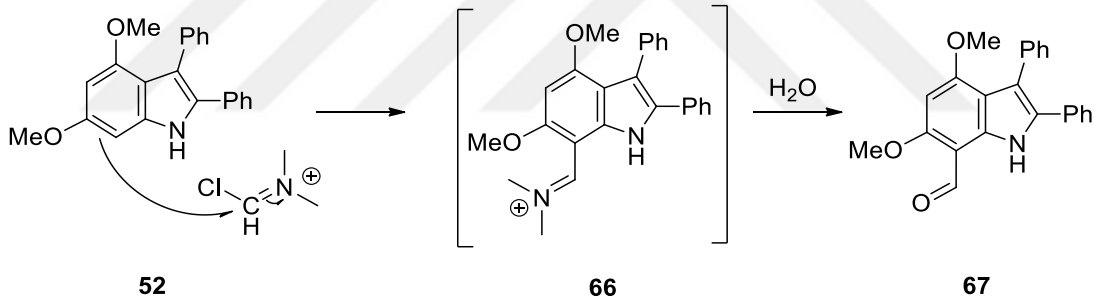
Ticari olarak temin edilen 3,5-dimetoksi anilin **27** ve benzoin **65** bileşiklerinin 135 °C sıcaklıkta eritişi hazırlandı. Daha sonra oda sıcaklığına getirilen eritişe katalitik miktarda anilin, çözücü ve kataliz amaçlı olarak kullanılan asetik asit ilave edilerek karışım sıcaklığı 110 °C'ye yükseltildi. Karışım bu sıcaklıkta tam bir gün ısıtıldı. Reaksiyonun bittiği gözlemlendikten sonra soğumaya bırakılan siyah renkli ürün süzüldü ve sırasıyla soğuk metanol ve hekzan çözücüleri ile yıkanarak safsızlıkların bertaraf edilmesi sağlandı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Reaksiyon şartları: Asetik asit, anilin

4.2.2. 2,3-Difenil-7-Karbaldehit Bileşiğinin Hazırlanması

Bölüm 2.2’de bahsedildiği gibi 1927 yılında Vilsmeier ve Haack tarafından önerilen aldehitlenme metodu günümüzde de heterohalkalı bileşiklerin aldehitlenmesi için pratik bir yöntem olarak uygulanmaktadır (Vilsmeier ve Haack, 1927). Bu yöntem doğrultusunda indol **52** bileşiği C7 pozisyonundan kloro iminyum katyonu ile tepki verir ve tepkimenin su ile sonlandırılması sonucu istenen indol-7-karbaldehit **67** bileşiği sentezlenmiş olur (Şekil 4.5).

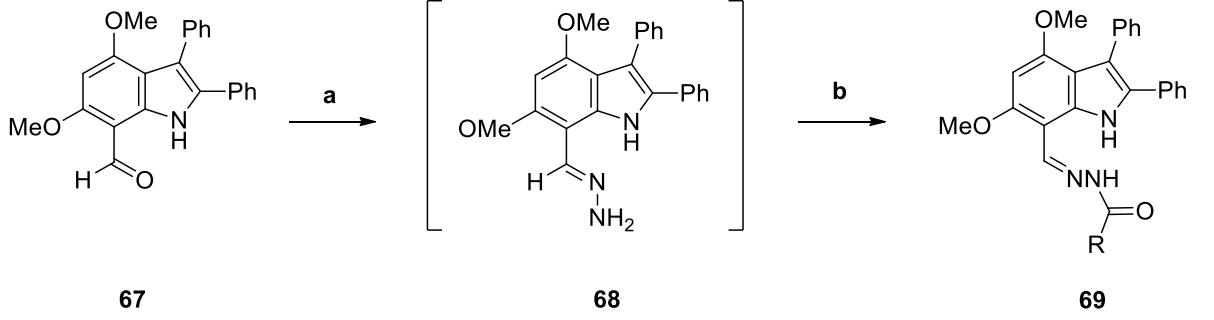


Şekil 4.5. Reaksiyon şartları: POCl₃, DMF

4.2.3. 2,3-Difenil-7-Oksadizol Bileşiğinin Hazırlanması

C7 pozisyonundan aldehitlenen 2,3-difenil indol **67** aşırı miktarda hidrazin hidrat THF ve MeOH çözücülerinde oda sıcaklığında ve ısıtma işlemlerine tabi tutarak reaksiyon vermesi sağlandı. Metanol çözücüsü içerisinde tepkime ilerlemezken sadece THF kullanılarak yapılan tepkimenin oldukça yavaş ilerlediği gözlemlendi. Bununla birlikte MeOH ve THF çözücü karışımı içerisinde oda sıcaklığında tam bir gün boyunca karıştırılan deneyde süre sonunda başlangıç maddesinin tamamen tükendiği İTK ile kontrol edildi. Reaksiyonun %76 verimle tamamlandığı gözlemlendi.

İndol-7-hidrazonometil **68** bileşiği de 7-azaindol **47** bileşiği gibi oldukça reaktif ve dış etkenlere karşı oldukça hassas bir bileşik olduğundan dolayı hızlı bir şekilde bozunma eğilimindedir. Bu yüzden sentezledikten sonra bekletilmeden sonraki aşamalar için kullanıldı.

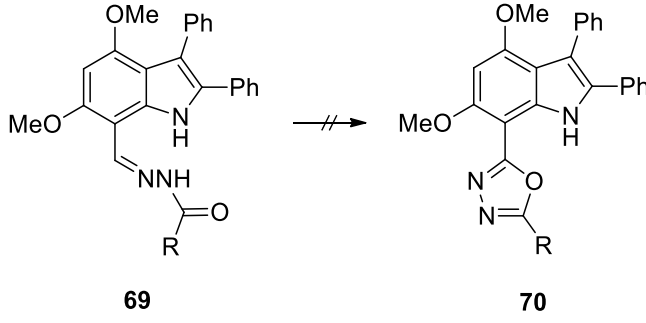


R = CH₃(a), Ph(b), 4-CH₃Ph(c), 4-NO₂Ph(d) 4-CF₃Ph(e)

Şekil 4.6. Reaksiyon şartları: a) NH₂ NH₂, THF/MeOH, 24 saat, oda sıcaklığı; b) Açıl klorür türevleri, Et₃N, 2 saat, oda sıcaklığı

Sonraki aşamada bileşik **68** oda sıcaklığında THF içerisinde çözüldükten sonra karışıma sırasıyla trietilamin ve farklı açıl klorür türevleri eklendi. Karışım oda sıcaklığında iki saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Reaksiyon sonucu oluşan ürünün kolon kromatografisinde saflaştırılması sonucunda indol amit **69** bileşik türevleri %68-%96 aralığındaki verimlerle elde edilmiş oldu (Şekil 4.6).

Son aşamada ise **69a-e** bileşiklerinin halka kapanma tepkimesi sonucu hedeflenen 2,3-difenil indol-7-oksadiazol türevleri **70a-e** bileşiklerinin sentezi denenilen birçok reaksiyon koşuluna rağmen başarısız olmuştur (Şekil 4.7). Öncelikli olarak 7-azaindol **64b-c-e** bileşiklerinin sentezinde uygulanan ve başarılı sonuç alınan I₂ ve K₂CO₃ reaktiflerinin varlığında DMSO çözücüsü içerisinde 2,3-difenil indol-7-asetohidrazitlerin **69a-e** halka kapama tepkimesi gerçekleştirildi. Tepkimede başlangıç maddesinin tükendiği İTK analizinde gözlemlensede, rf değerleri birbirine çok yakın, iç içe geçmiş ve ayrılması mümkün olmayan bir dizi ürün lekeside gözlemlendi. Yine de ham ürün kolon kromatografisi ya da kristallendirme gibi yöntemler denenerek saflaştırılmaya çalışıldı; ancak herhangi bir ürün elde edilemedi (Çizelge 4.2.).



Şekil 4.7. Reaksiyon şartları: DIB, DMSO, 48 saat, 110 °C

Yukarıda bahsi geçen durum üzerine farklı kondenzasyon reaktiflerinin kullanımının daha uygun olduğu sonucuna varıldı. Ancak Çizelge 4.2’de denenen tüm yöntemler sonucunda herhangi bir şekilde saf bir ürün elde edilemedi. Örneğin; **69a** bileşiğinin DMF içerisinde KMnO_4 varlığında olan tepkimesi bozunma ile sonuçlandı. Asetonitril çözücüsü içerisinde DIPEA ve p-TsCl ile yapılan tepkimede de herhangi bir ürün oluşmadı. DIB ile değişik çözücüler kullanılarak yapılan tepkimelerde ise saflaştırılması mümkün olmayan ham ürün elde edildi.

Çizelge 4.2. **75a** bileşiğinden **76a** bileşiğinin elde edilmesi için uygulanan yöntemler

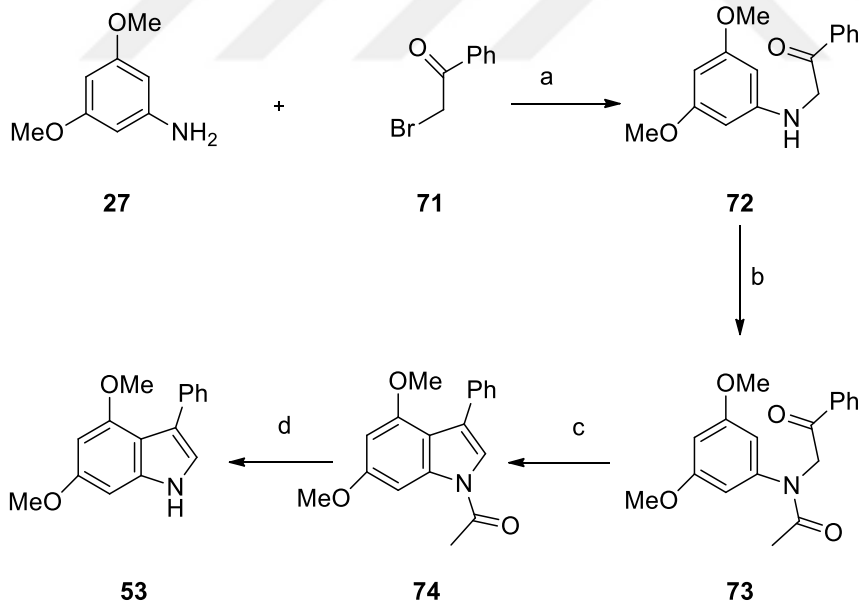
Çözücü	Reaktif	Sıcaklık	Zaman
DMSO	I_2 , K_2CO_3	110 °C	48 saat
DMF	KMnO_4	130 °C	48 saat
Asetonitril	DIPEA, p-TsCl	40 °C	24 saat
Asetonitril	DIPEA, p-TsCl	oda sıcaklığı	72 saat
Asetik Asit	Br_2 , NonAc	oda sıcaklığı	24 saat
Kloroform	DIB	oda sıcaklığı	72 saat
Dimetilformamid	DIB	oda sıcaklığı	72 saat
Diklorometan	DIB	60 °C	48 saat

4.3. 3-Fenil İndol Temelli Okzadiazol Bileşikleri

Hedeflenen bir başka indol grubu olan 3-fenil indol temelli oksadiazol **78a-e** bileşiklerinin sentezinin indolden başlanarak toplam beş aşamada yapılması planlandı. Öncelikli hedef olarak 3-fenil indol **53** bileşiğinin sentezi üzerine yoğunlaşıldı.

4.3.1. 3-Fenil İndol Bileşiğinin Hazırlanması

3-Fenil indol sentezi dört basamakta gerçekleştirildi. İlk basamakta ticari olarak temin edilen 3,5-dimetoksi anilin **27** bileşiği 2-bromoasetofenon **71** bileşiği NaHCO₃ varlığında EtOH çözücüsü içerisinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Süzülerek elde edilen anilino keton **72** bileşiğinin asetik anhidrit ile tepkime vermesi sağlandı. Oda sıcaklığına getirilip su ile sonlandırılan tepkime sonucunda sentezlenen **73** bileşiğinin argon gazı altında triflor asetik asit içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sağlanarak halka kapama tepkimesinin gerçekleştirilmesi sağlandı. Son aşamada ise **74** bileşiğinin metanolik potasyum hidroksit çözeltisi içerisinde asetil grubu kaldırıldı ve istenen 3-fenil indol **53** bileşiği elde edildi (Şekil 4.8).

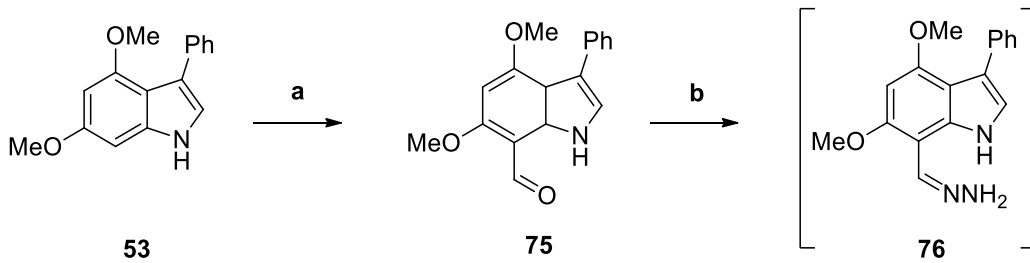


Şekil 4.8. Reaksiyon şartları: a) NaHCO₃, etanol; b) Asetik anhidrit, 50 °C; c) CH₃COOH, ısı; d) KOH, MeOH

4.3.2. 3-Difenil-7-Oksadizol Bileşiğinin Hazırlanması

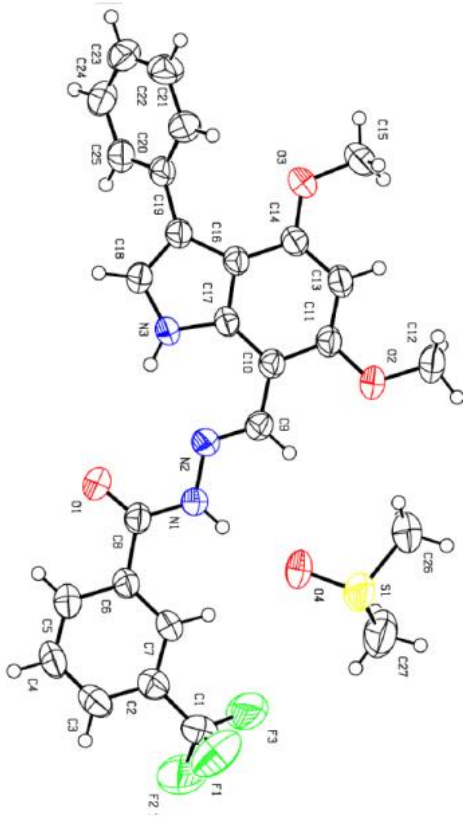
Elektron salıcı metoksi grupları 4,6-dimektoksi-3-fenil indol **53** bileşiğinin hem C7 hem de C2 pozisyonlarını elektrophilik aromatik yer değiştirme reaksiyonlarına karşı aktif hale getirmektedir. Bu aktiviteye sahip olan 3-fenil indol **53** bileşiğinin aldehitlenmesi ile önemli bir başlangıç ürününün sentezlenmesi gerçekleştirilmiş oldu. Bunun için dikkatli bir şekilde indol ile eşit molde POCl₃ kullanılması aksi halde reaktif olan bütün pozisyonların formüllenebileceği, soğukta yapılan formülasyon tepkime sonucunda C7 pozisyonundan, sıcaklığın yükseltilmesi sonucu ise hem C7 hemde C2 pozisyonundan formüllemenin olacağı rapor edilmiştir (Black ve ark, 1993). Hedef bileşik doğrultusunda ihtiyaç olan C7 aldehitlenmesi 3-fenil indol **53** bileşiğinin soğuk ortamda eşit mol POCl₃ kullanılması sonucu başarılı bir şekilde yapılmış ve bileşik **75** iyi verimle sentezlenmiştir.

Sentezi tamamlanan bileşik **75** aşırı miktarda hidrazin hidrat ile THF/MeOH çözücü karışımı içerisinde muamele edildi ve beklendiği gibi bileşik **76** başarılı bir şekilde elde edildi. Bileşik **76**'nın benzer yapıdaki **62** ve **68** bileşikleri gibi kolay bozunan yapıda olduğu tespit edildi ve bu yüzden herhangi bir karakterizasyon ve saflaştırma işlemine tabi tutulmadan sentezlendikten hemen sonra kullanıldı (şekil 4.9).



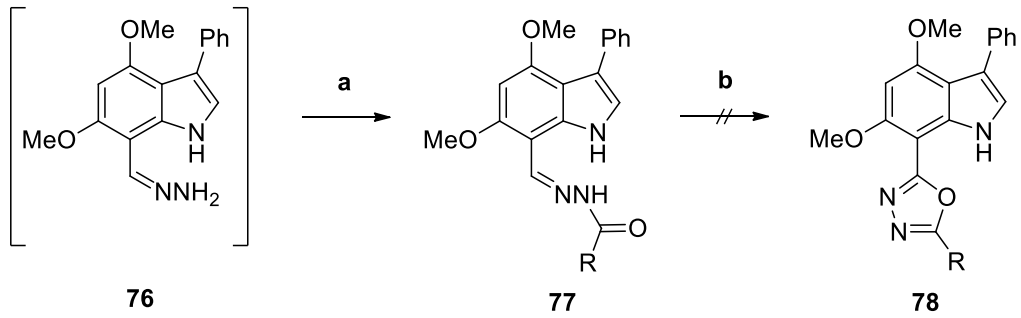
şekil 4.9. Reaksiyon şartları: a) DMF, POCl₃, 0 °C, 5 saat; b) NH₂NH₂, THF/MeOH, oda sıcaklığı, 24 saat

2,3-Difenil indol **69** bileşiğinin sentezine benzer şekilde 7-hidrazono metil indol **76** bileşiği THF çözücüsünde çözüldükten sonra açil klorür türevleri ve trietil aminin çözeltiye ilave edilmesi sonucu bileşikler **77a-e** elde edilmiş oldu. Elde edilen ham ürünler kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. şekil 4.10'da gösterildiği gibi **77e** bileşiğine ait X-ray kristal sonucu hedeflenen bileşik ile uyum içinde olduğu belirlendi.



Şekil 4.10. **77e** bileşiğine ait X-Ray kristal yapısı

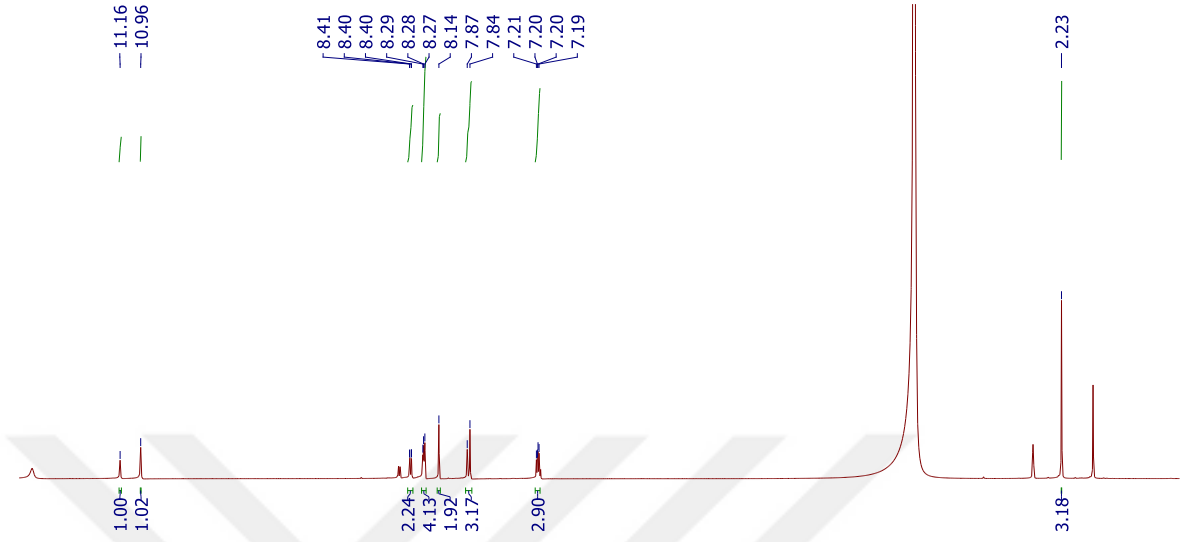
Sentezin devamında eldeki **77a-e** bileşiklerinin 2,3-difenil indol-7-aseto hidrazitler **69a-e** bileşiklerine benzer şekilde kondenzasyon tepkime vermesi sağlandı. Benzer şekilde çizelge 4.1'deki yöntemlerin tamamı bu bileşiklerden özellikle **77a** ve **77b** bileşikleri için denenmesine rağmen herhangi bir sonuç alınamadı. Saf ürün elde etmede başarılı sonuç alınmayınca **78** bileşiklerinin sentezinden vazgeçildi (Şekil 4.11).



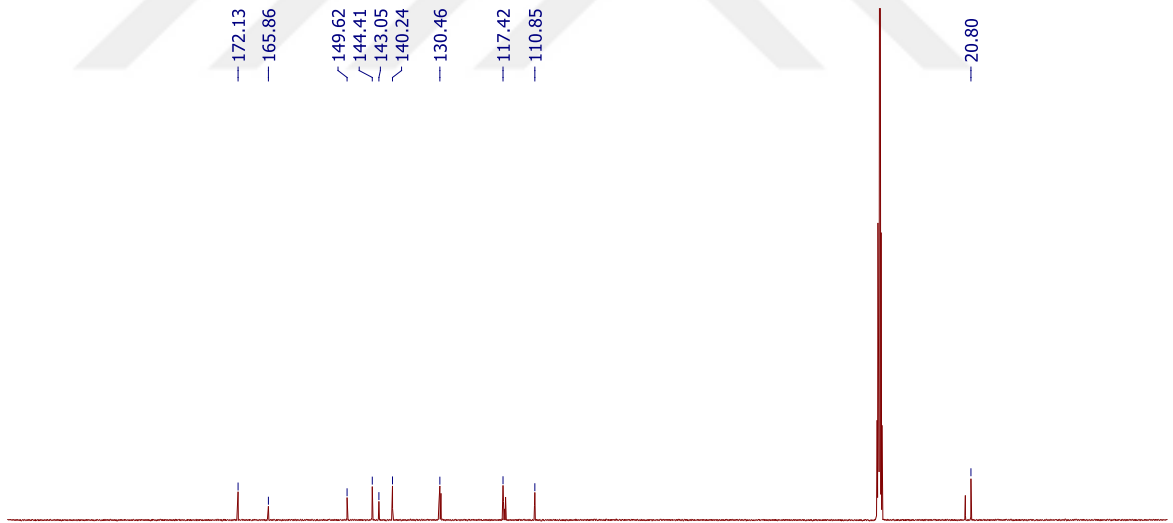
R = CH₃(a), Ph(b), 4-CH₃Ph(c), 4-NO₂Ph(d) 4-CF₃Ph(e)

Şekil 4.11. Reaksiyon şartları: a) Açıl klorür türevleri, Et₃N, 2 saat, oda sıcaklığı; b) DIB, DMSO, 48 saat, 110 °C

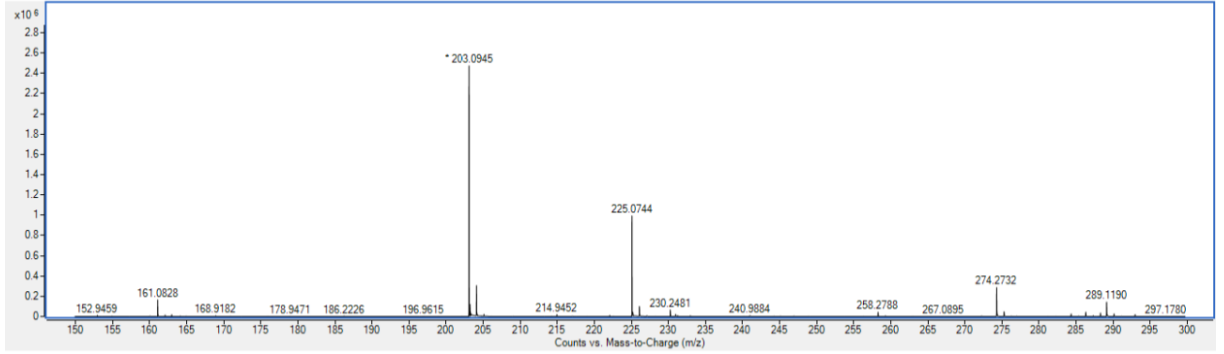
4.4. Analizler



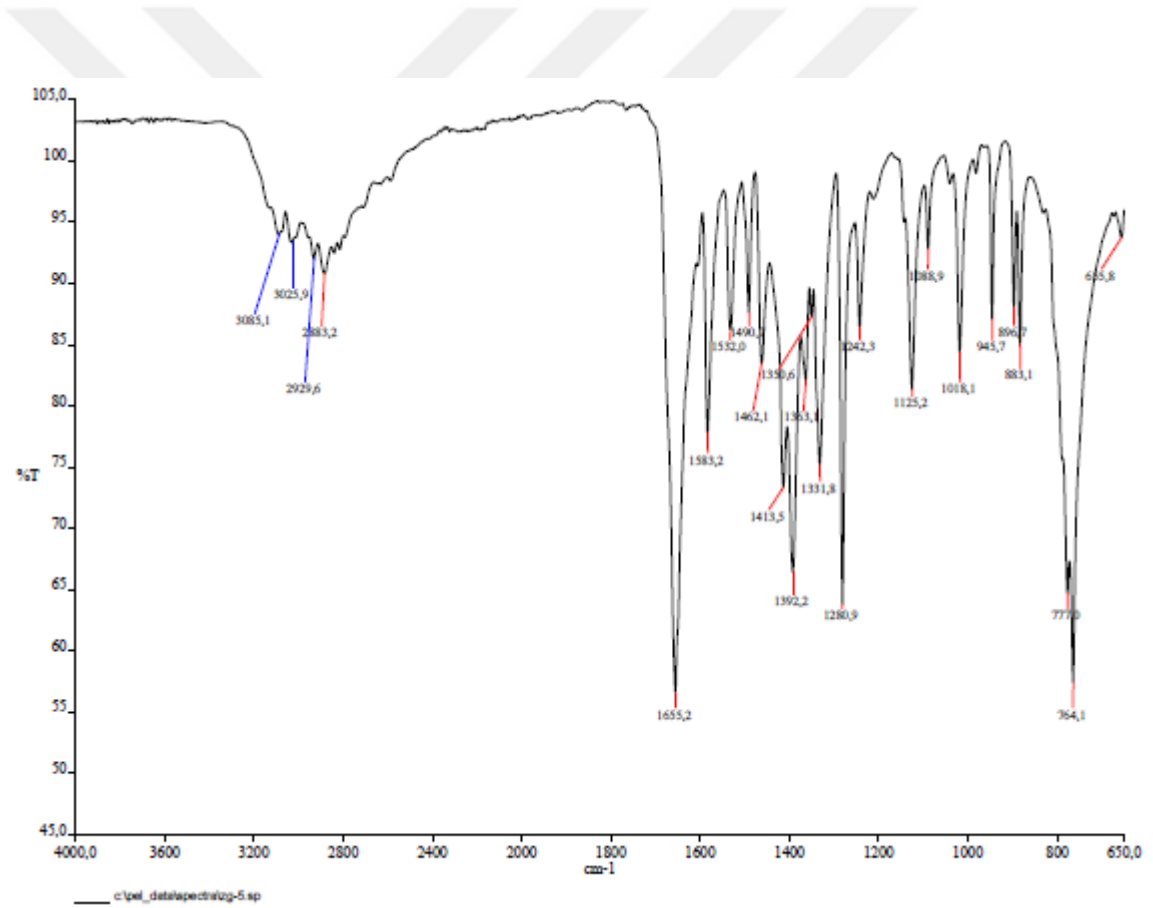
Şekil 4.12. 7-azaindol **63a** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



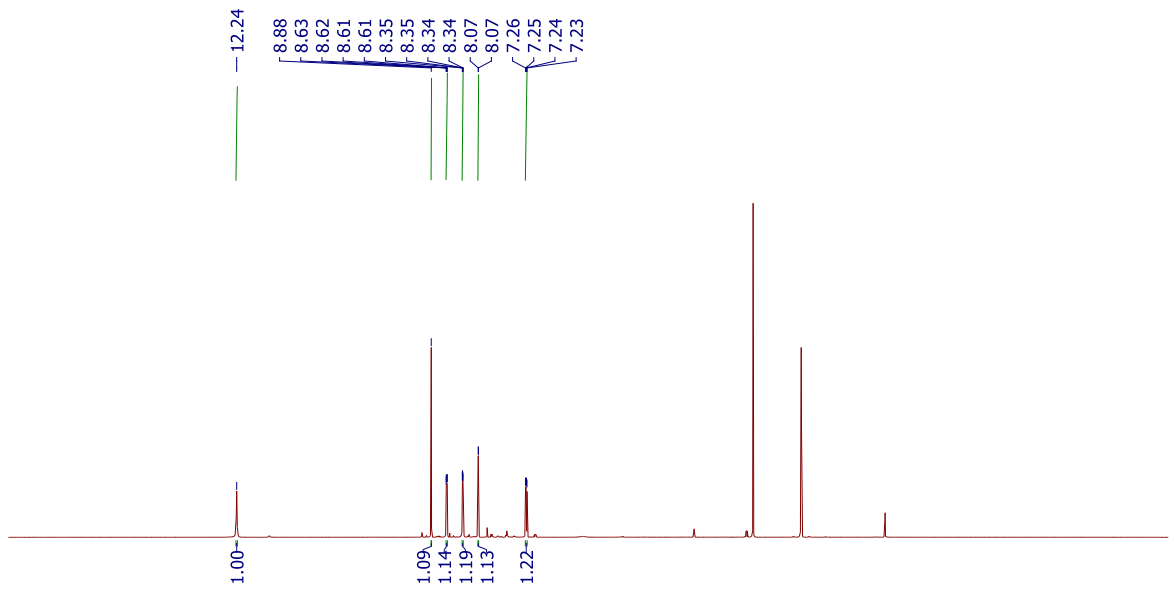
Şekil 4.13. 7-azaindol **63a** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu



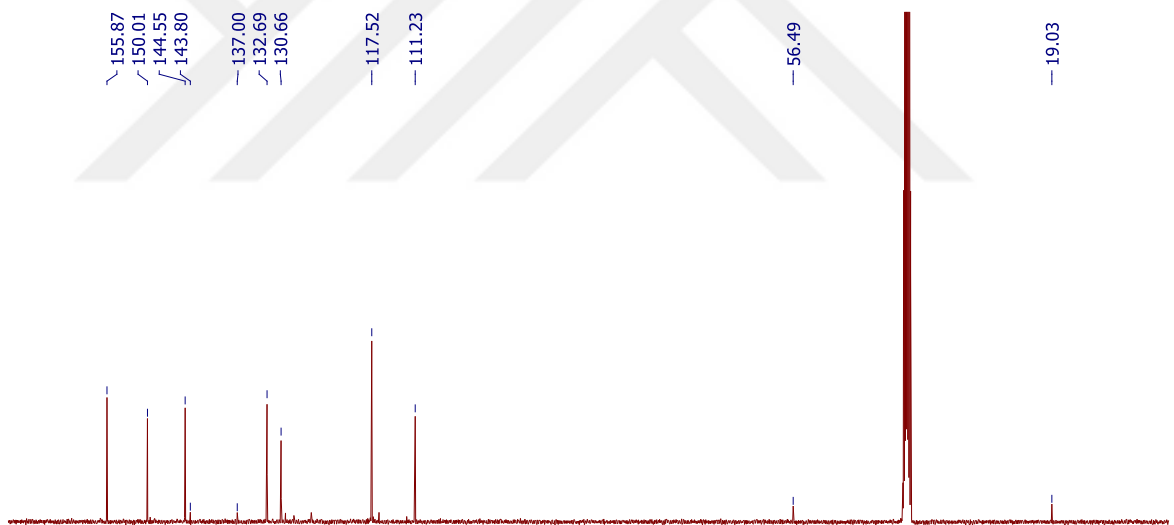
Şekil 4.14. 7-azaindol **63a** bileşiminin HRMS spektrumu



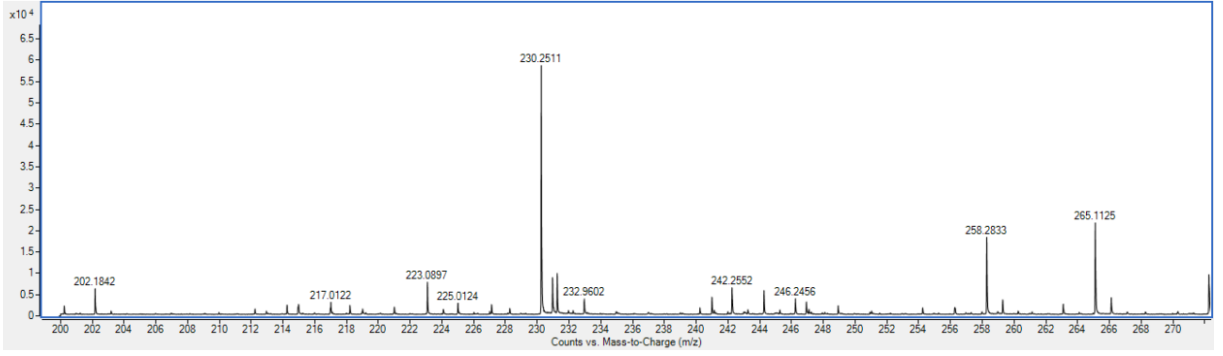
Şekil 4.15. 7-azaindol **63a** bileşiminin FT-IR spektrumu



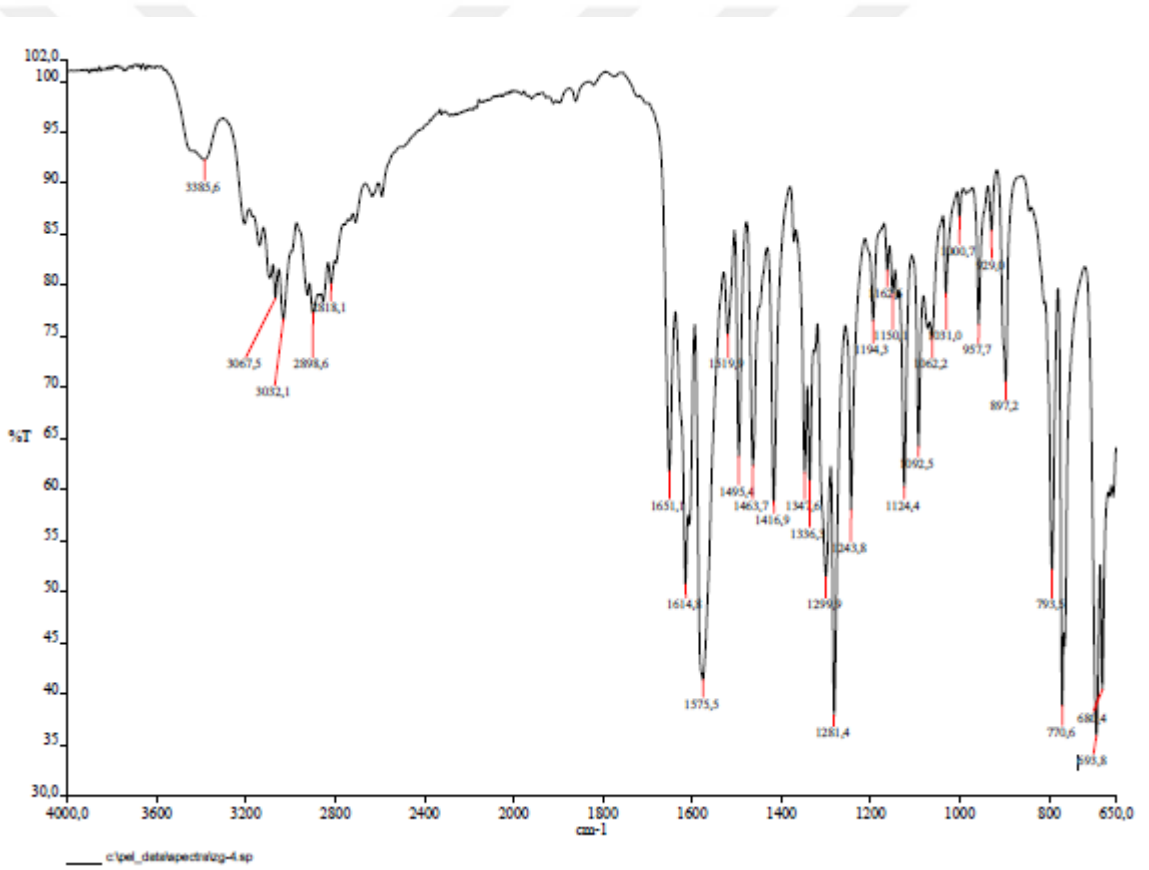
Şekil 4.16. 7-azaindol **63b** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



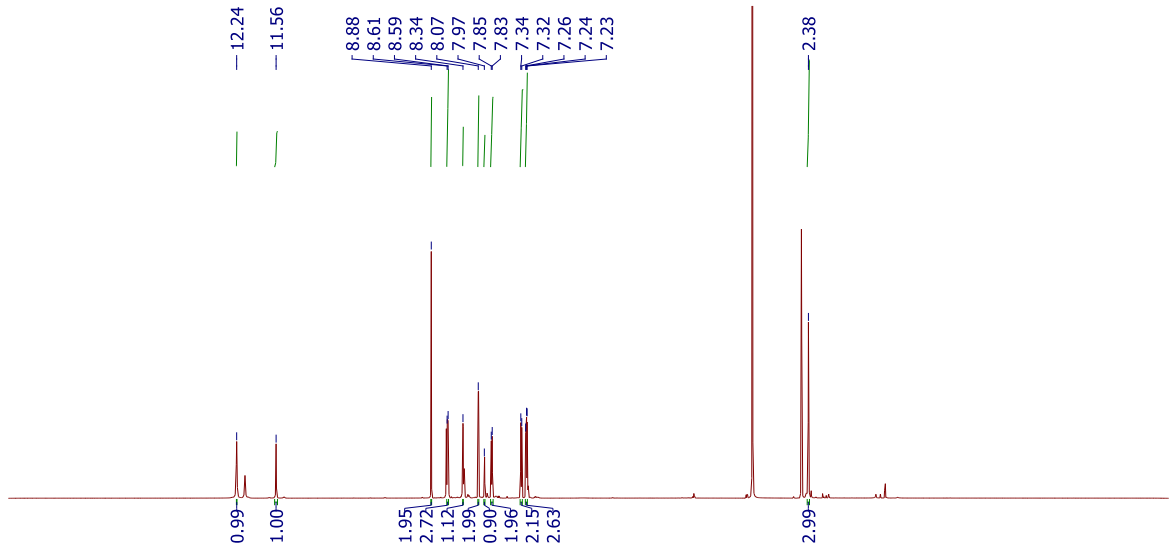
Şekil 4.17. 7-azaindol **63b** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.18. 7-azaindol **63b** bileşiğinin HRMS spektrumu



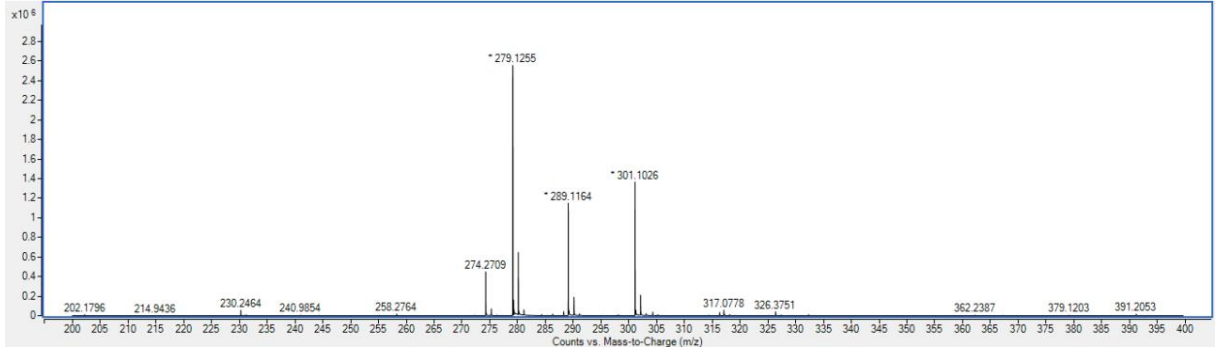
Şekil 4.19. 7-azaindol **63b** bileşiğinin FT-IR spektrumu



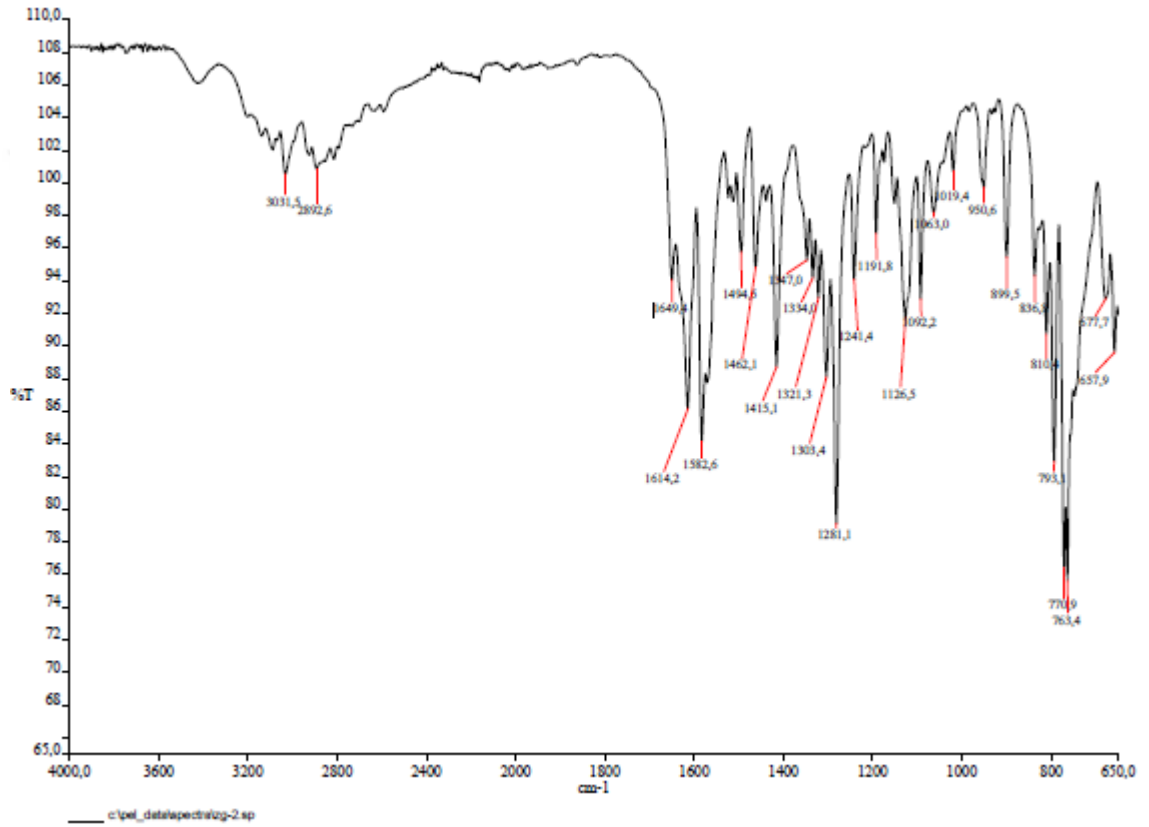
Şekil 4.20. 7-azaindol **63c** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



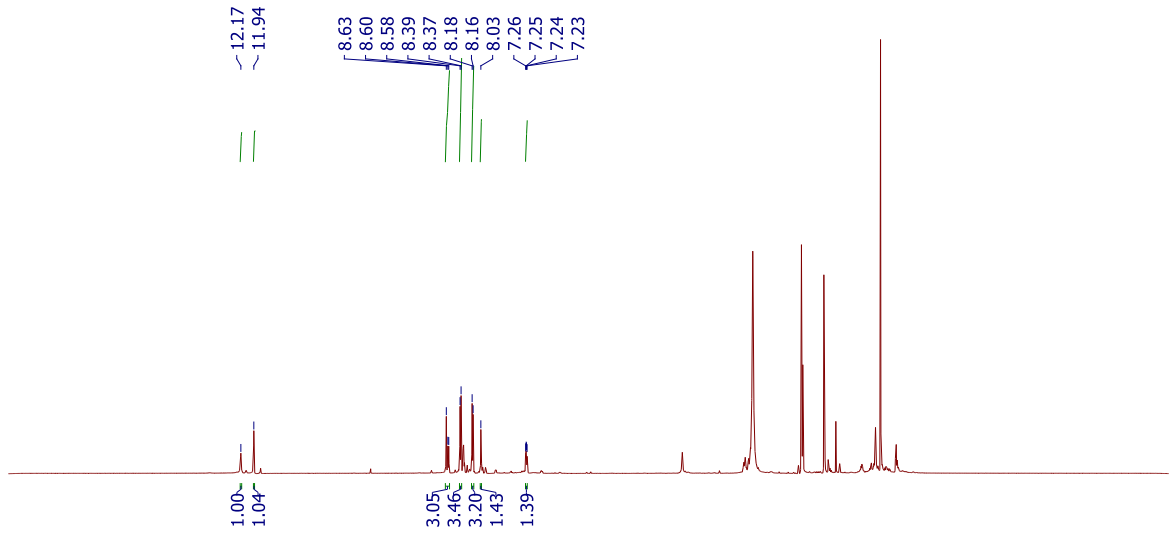
Şekil 4.21. 7-azaindol **63c** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



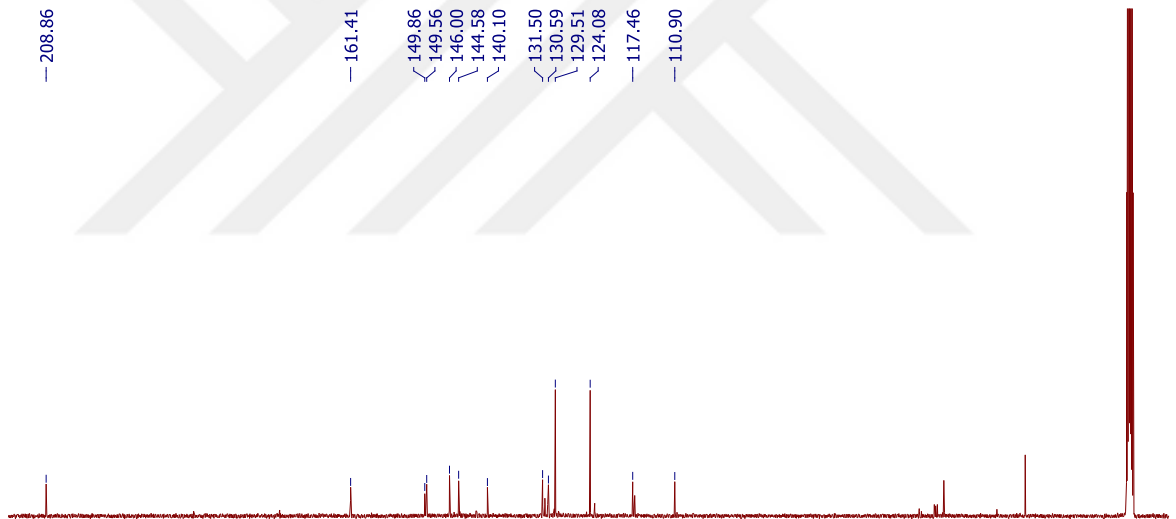
Şekil 4.22. 7-azaindol **63c** bileşiğinin HRMS spektrumu



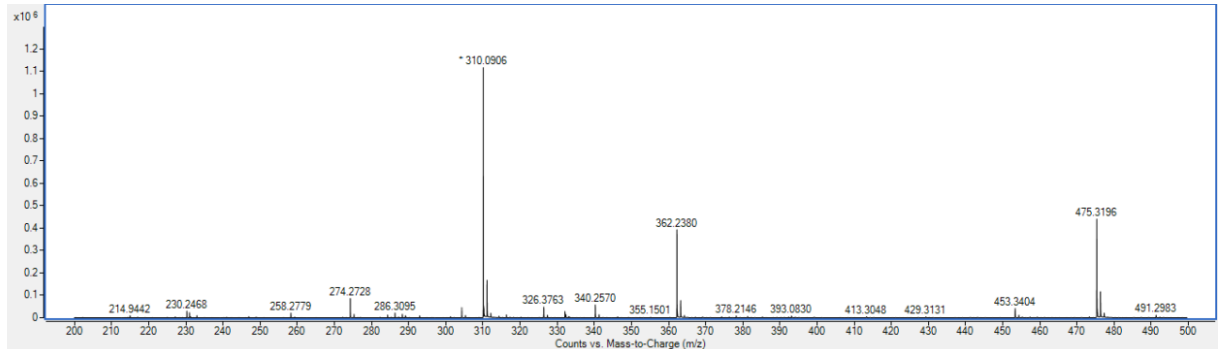
Şekil 4.23. 7-azaindol **63c** bileşiğinin FT-IR spektrumu



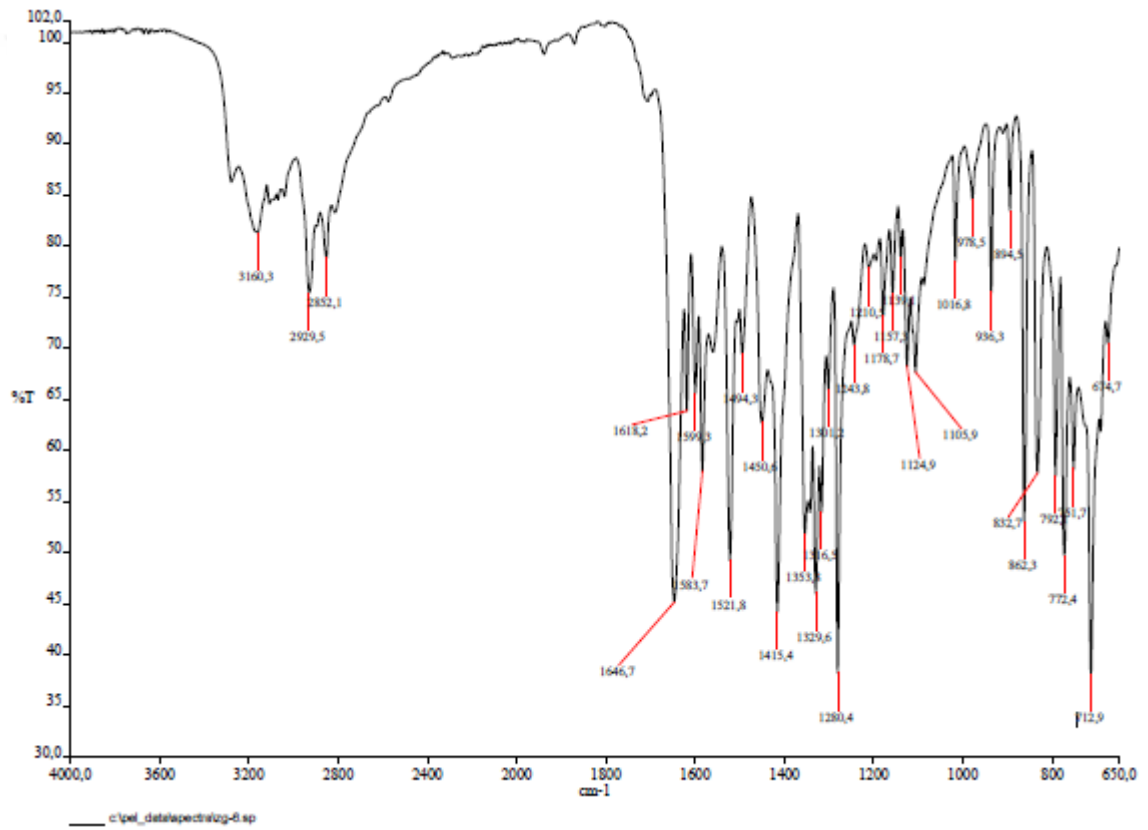
Şekil 4.24. 7-azaindol **63d** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



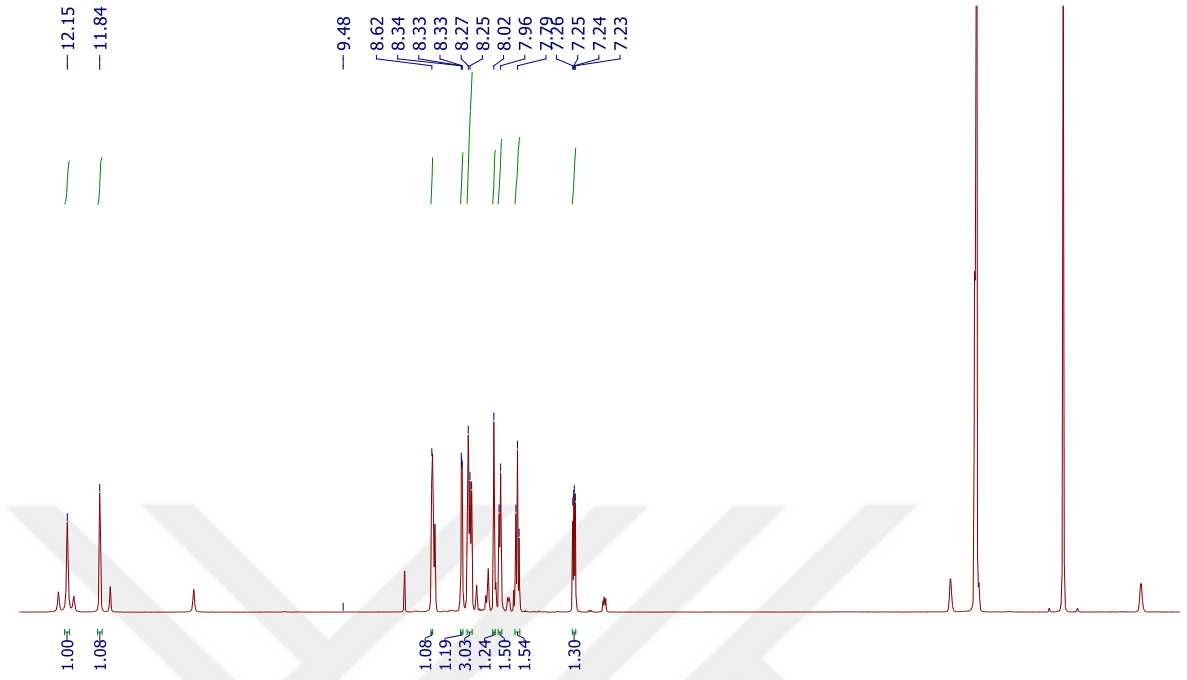
Şekil 4.25. 7-azaindol **63d** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



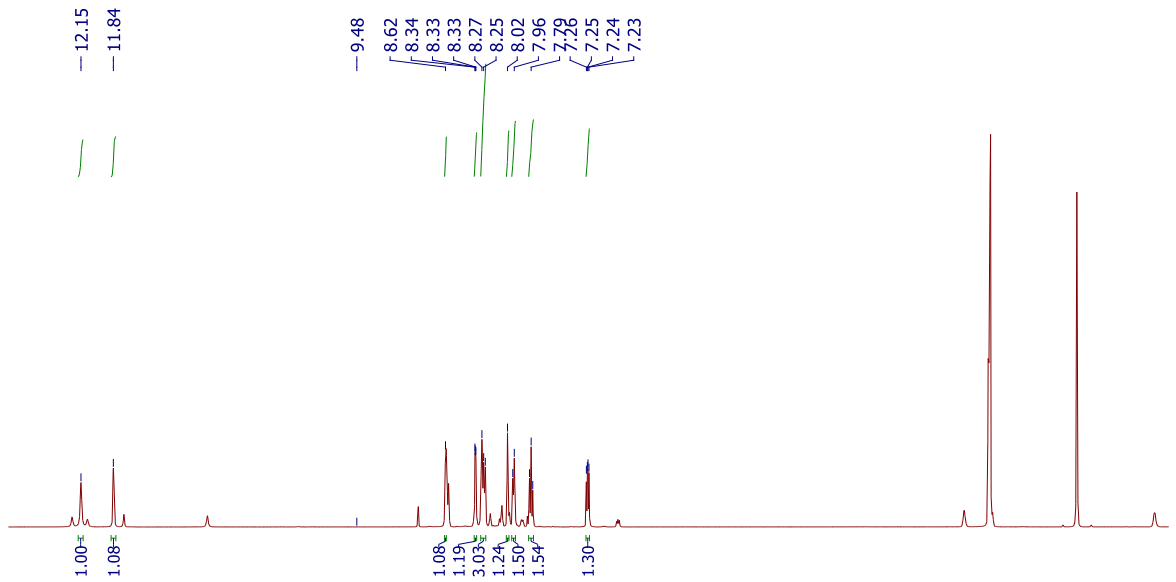
Şekil 4.26. 7-azaindol **63d** bileşiğinin HRMS spektrumu



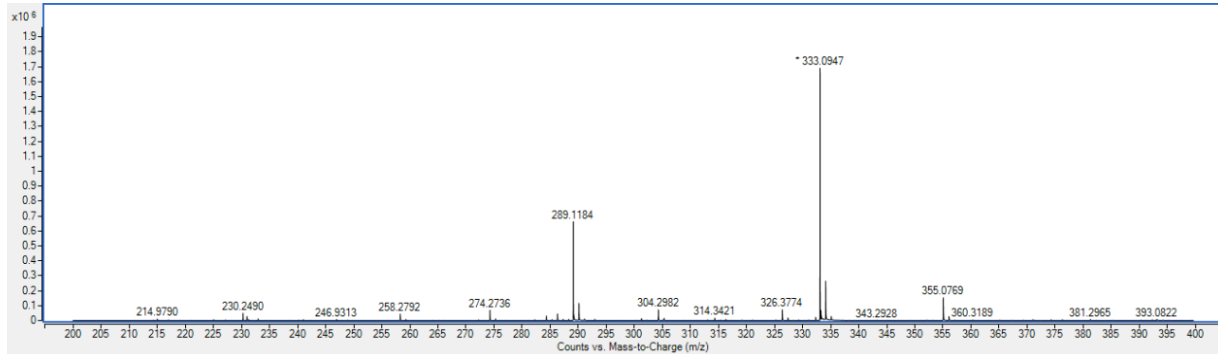
Şekil 4.27. 7-azaindol **63d** bileşiğinin FT-IR spektrumu



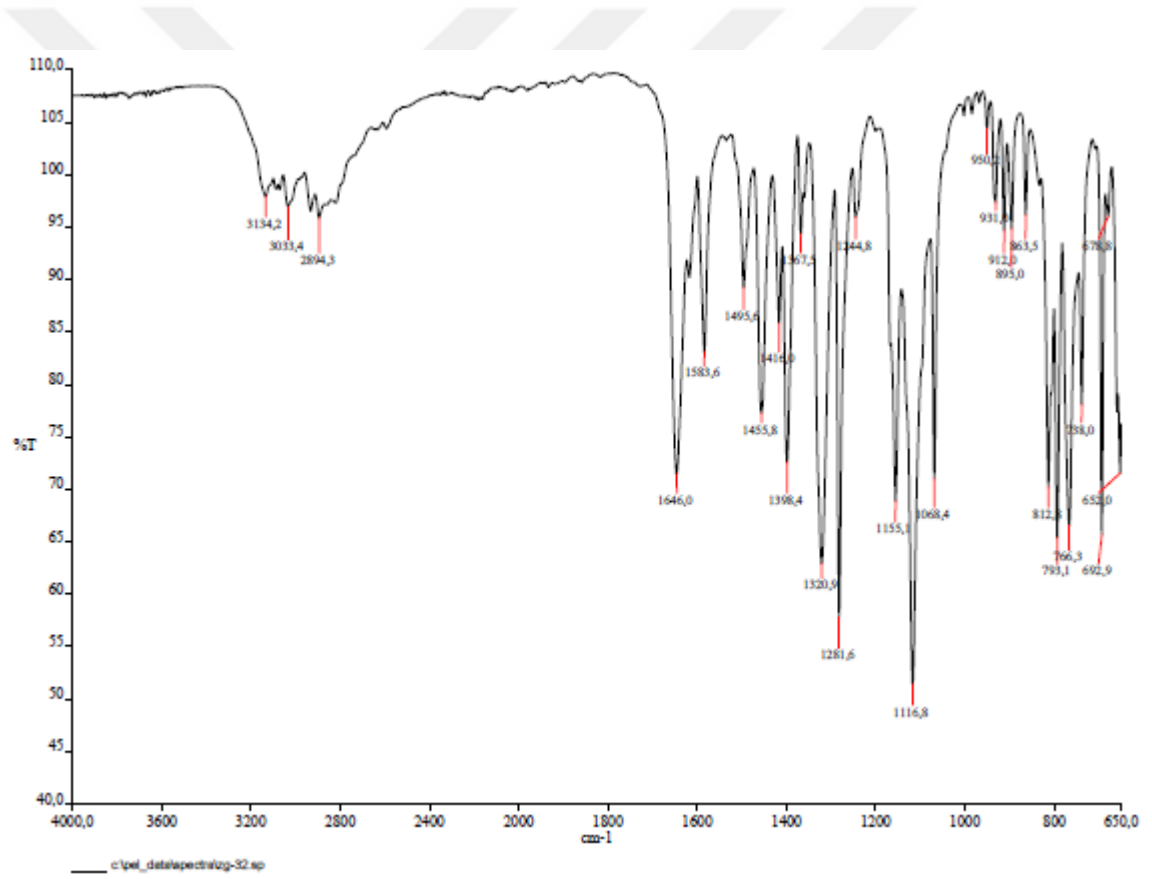
Şekil 4.28. 7-azaindol **63e** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



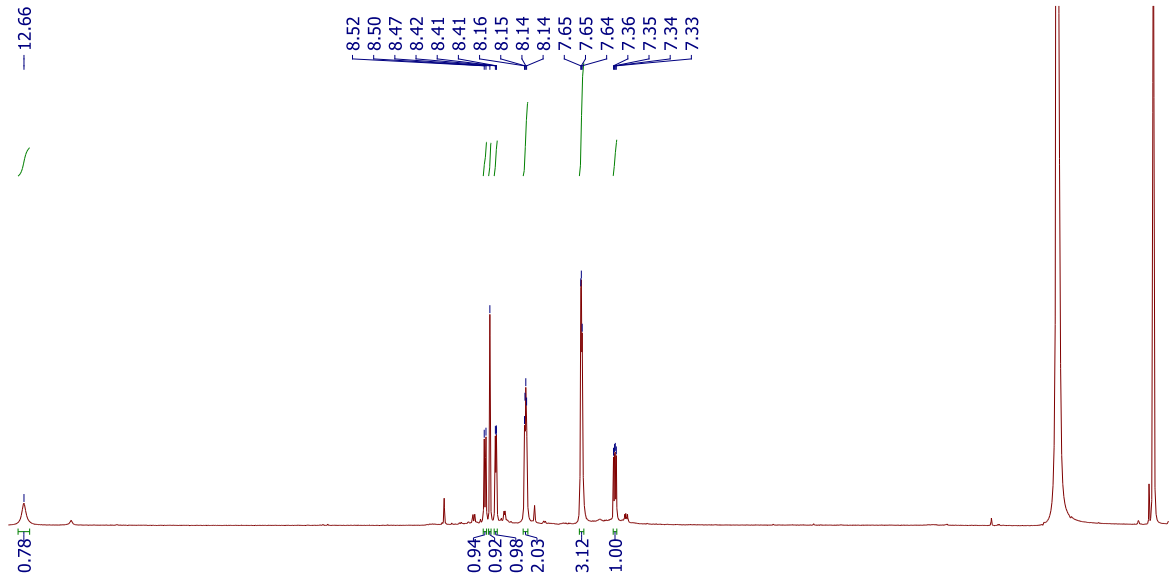
Şekil 4.29. 7-azaindol **63e** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



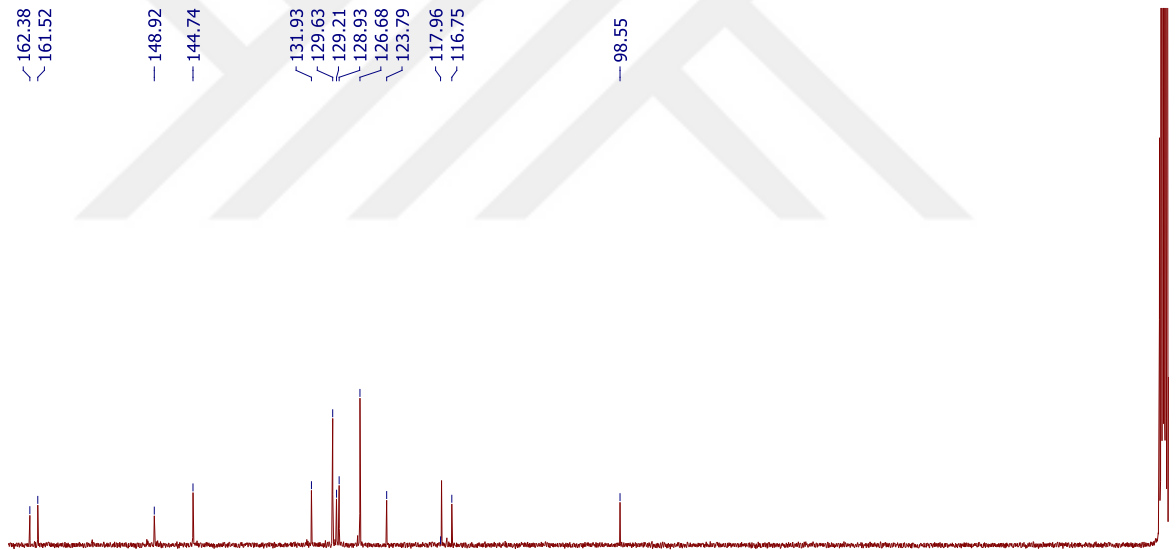
Şekil 4.30. 7-azaindol **63e** bileşiğinin HRMS spektrumu



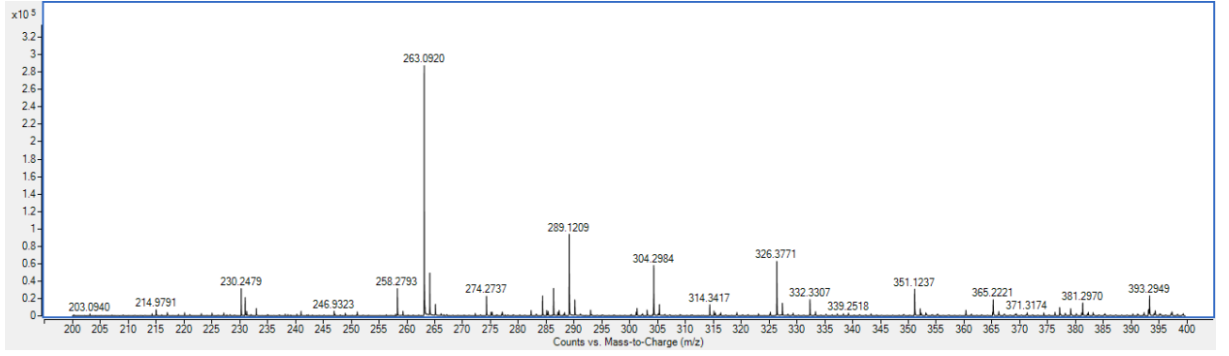
Şekil 4.31. 7-azaindol **63e** bileşiğinin FT-IR spektrumu



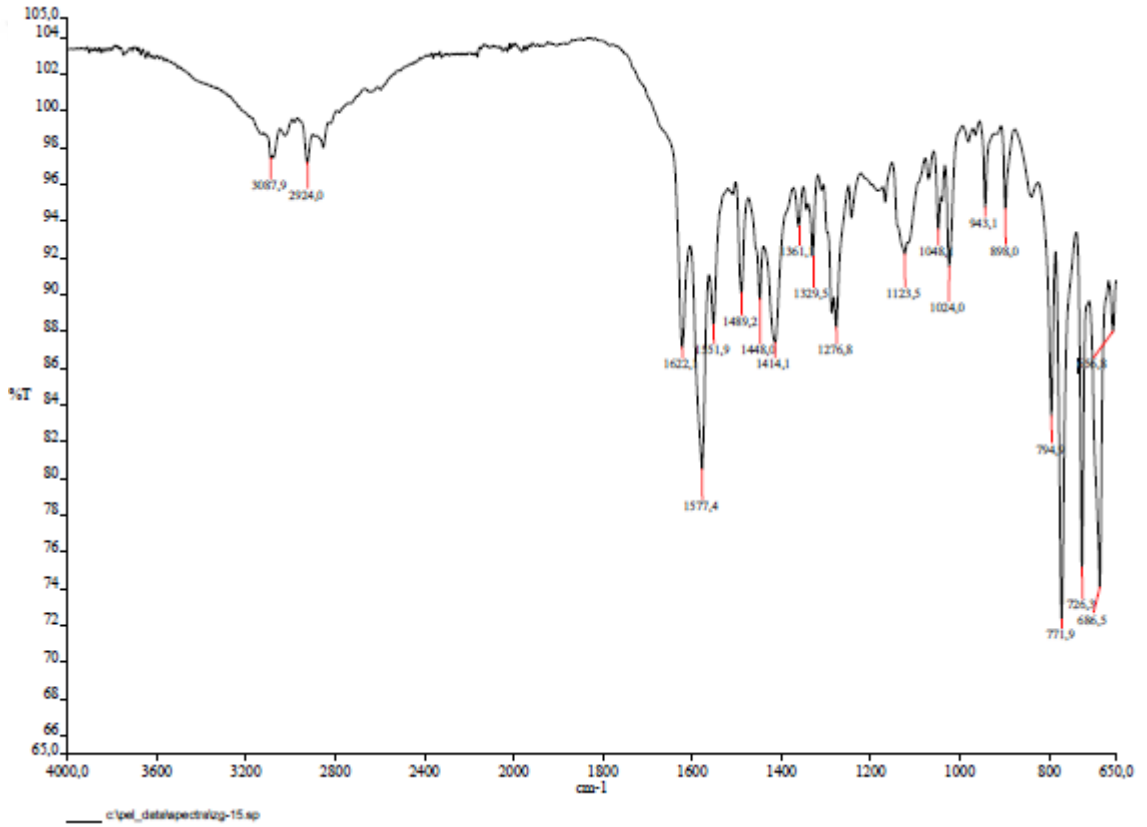
Şekil 4.32. 7-azaindol **64b** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



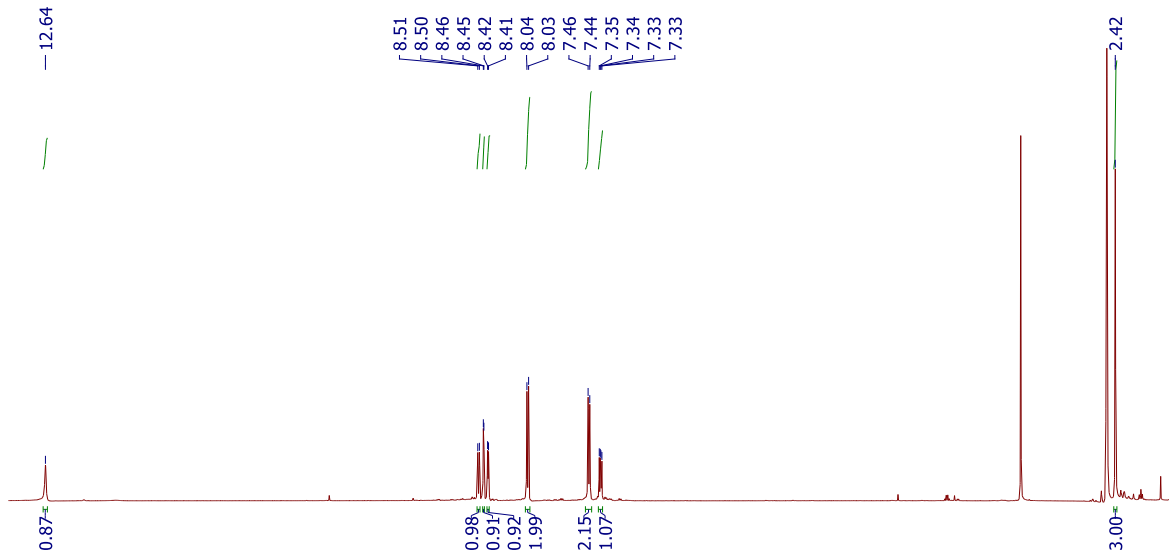
Şekil 4.33. 7-azaindol **64b** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



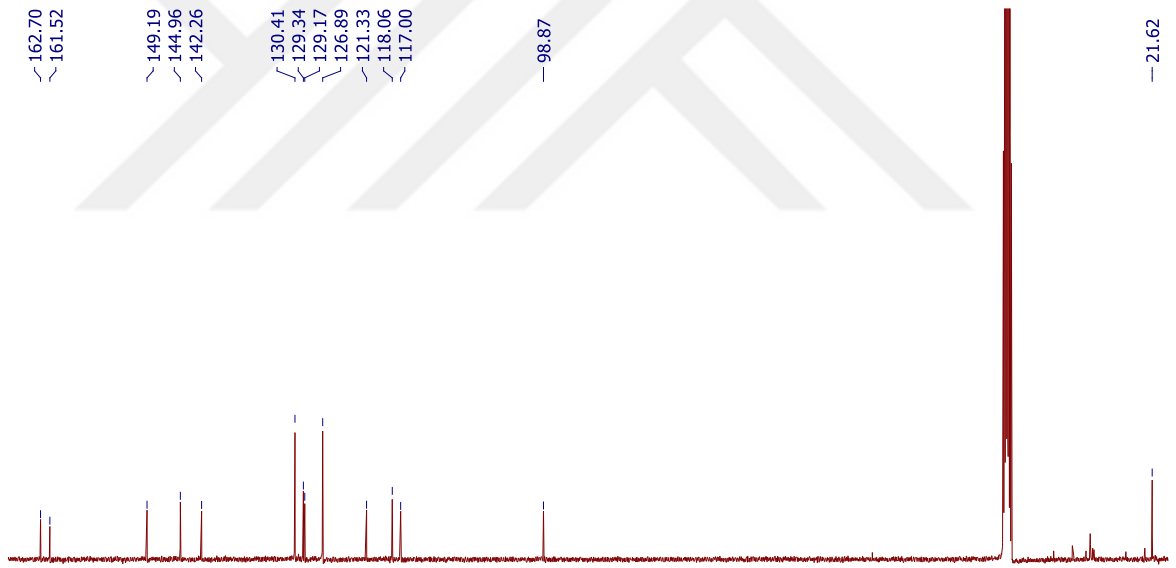
Şekil 4.34. 7-azaindol **64b** bileşiğinin HRMS spektrumu



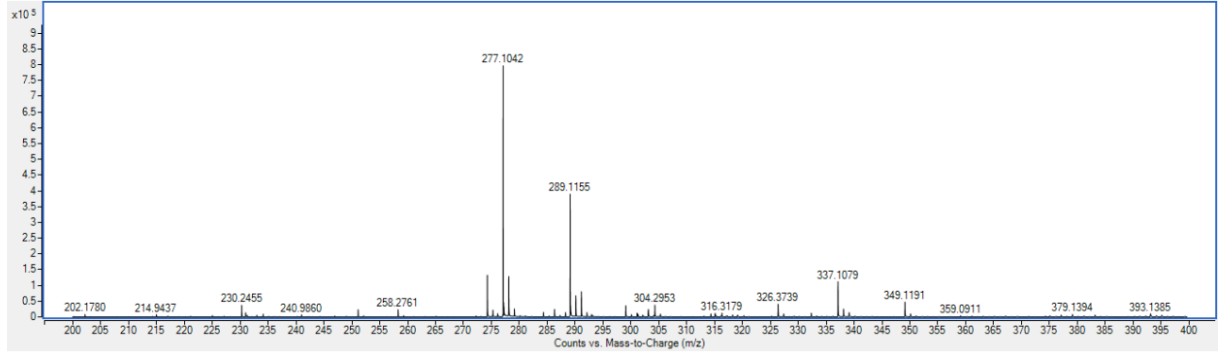
Şekil 4.35. 7-azaindol **64b** bileşiğinin FT-IR spektrumu



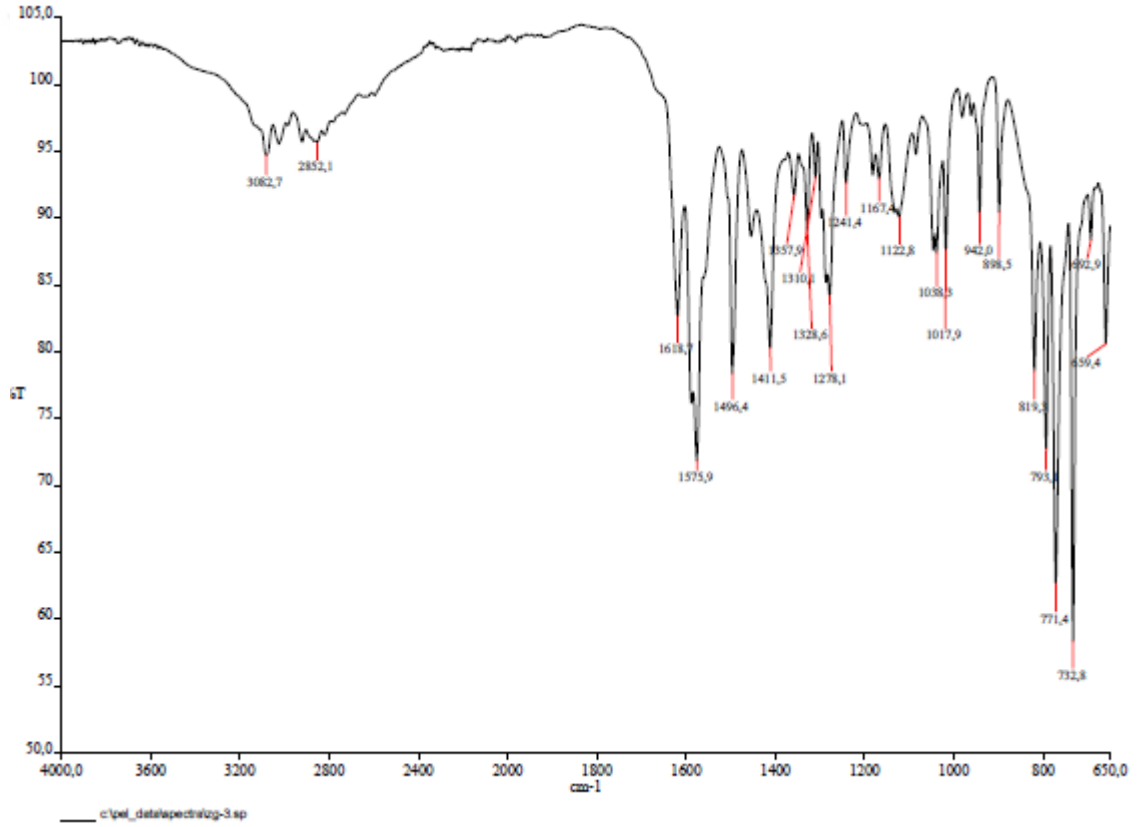
Şekil 4.36. 7-azaindol **64c** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



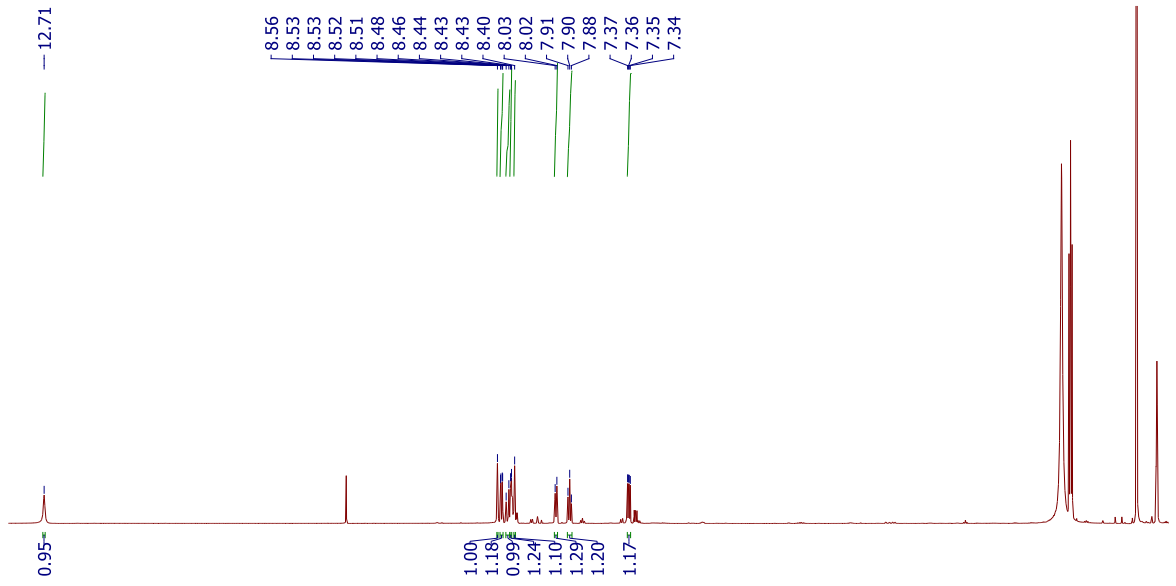
Şekil 4.37. 7-azaindol **64c** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



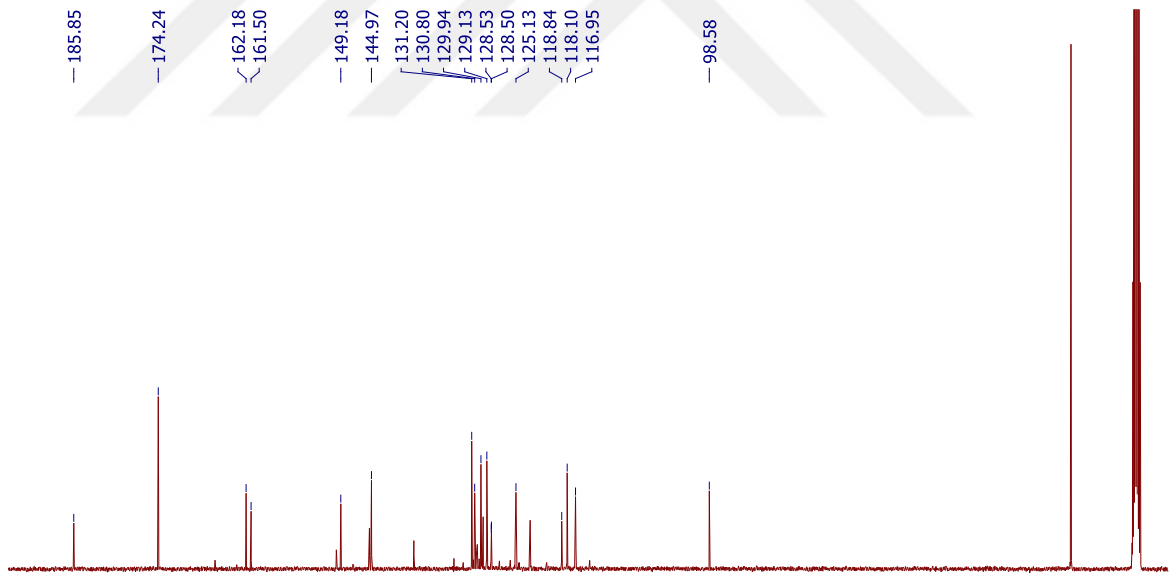
Şekil 4.38. 7-azaindol **64c** bileşiğinin HRMS spektrumu



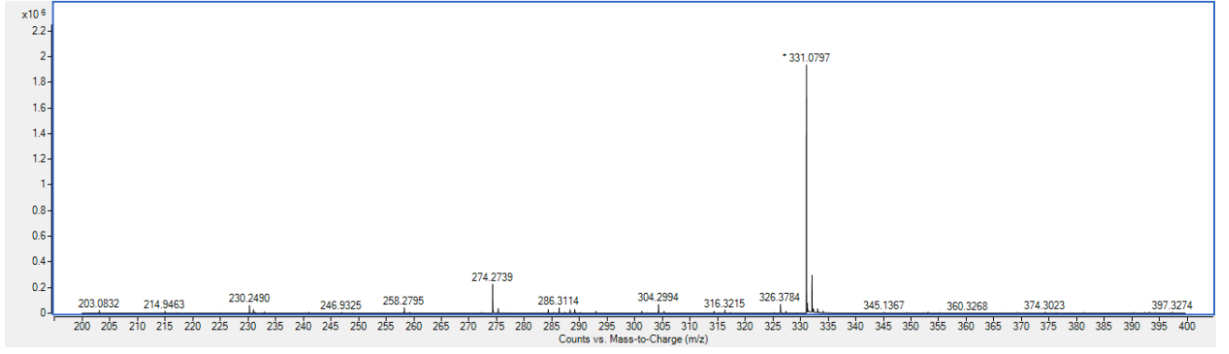
Şekil 4.39. 7-azaindol **64c** bileşiğinin FT-IR spektrumu



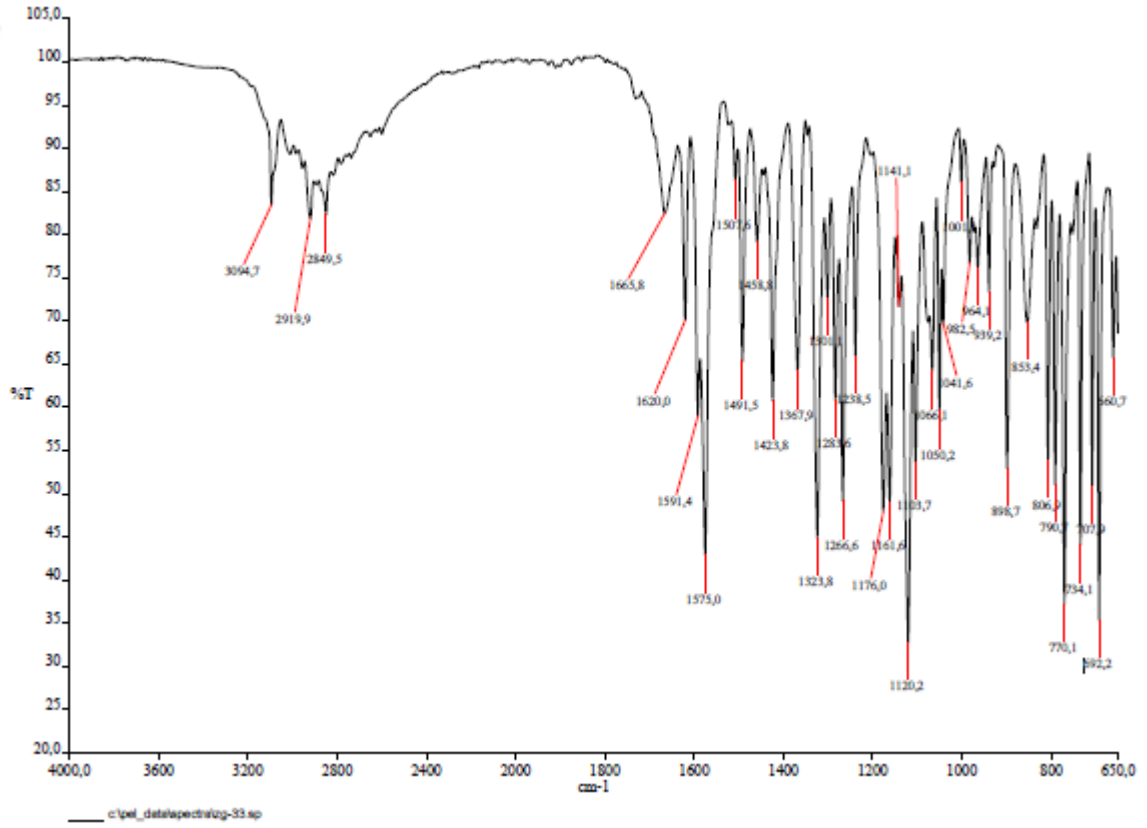
Şekil 4.40. 7-azaindol **64e** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



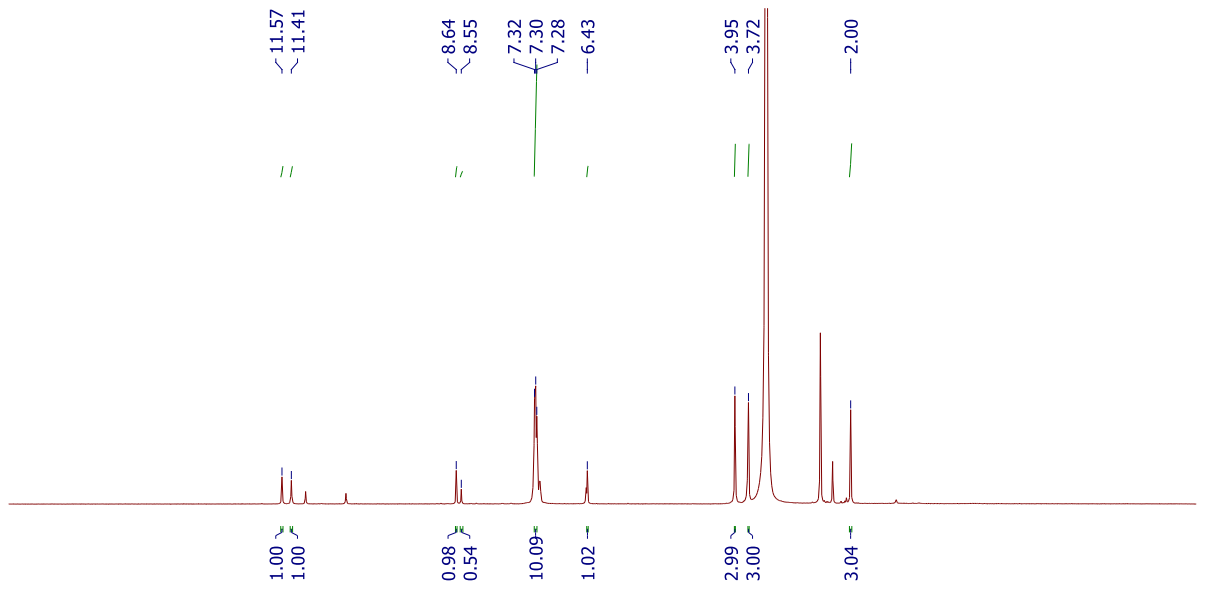
Şekil 4.41. 7-azaindol **64e** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



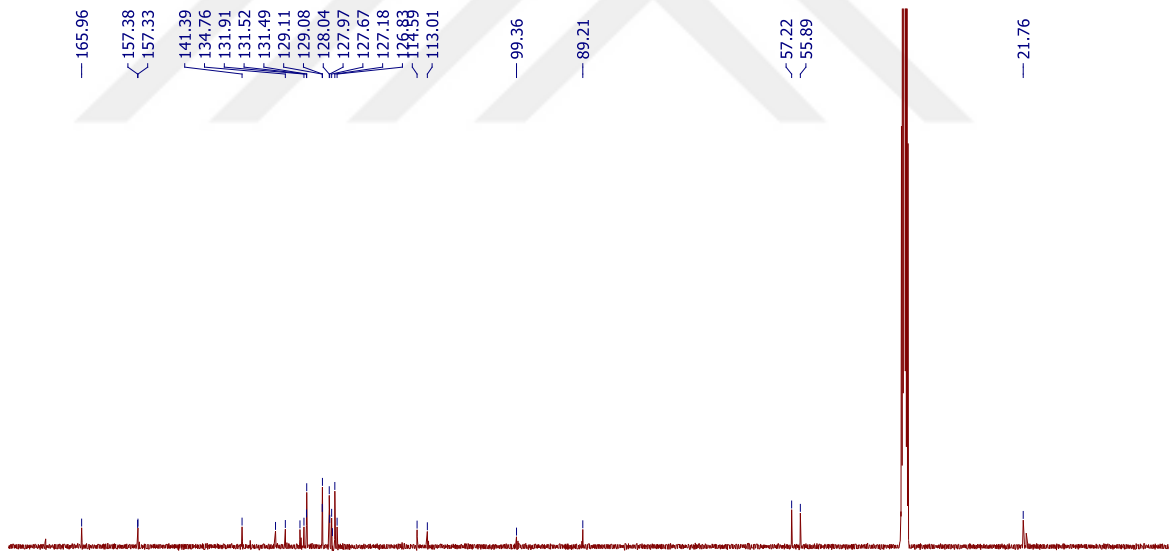
Şekil 4.42. 7-azaindol **64e** bileşiğinin HRMS spektrumu



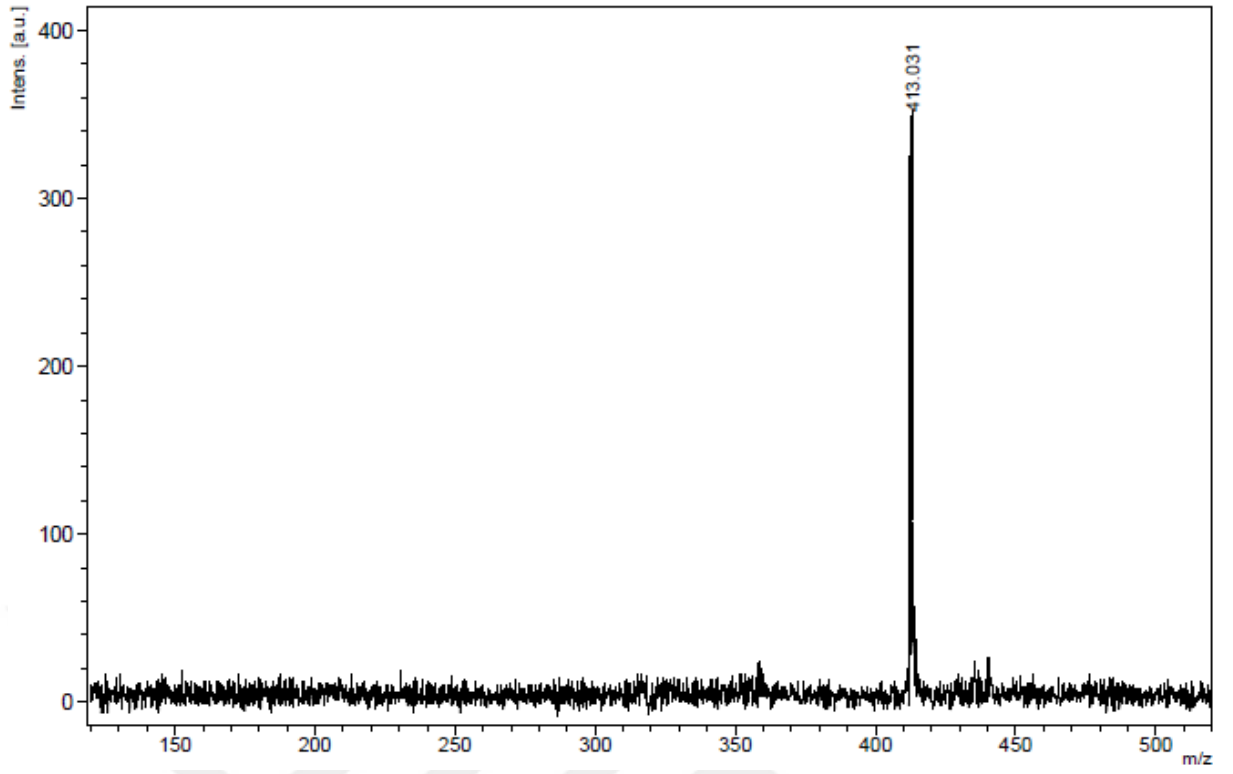
Şekil 4.43. 7-azaindol **64e** bileşiğinin FT-IR spektrumu



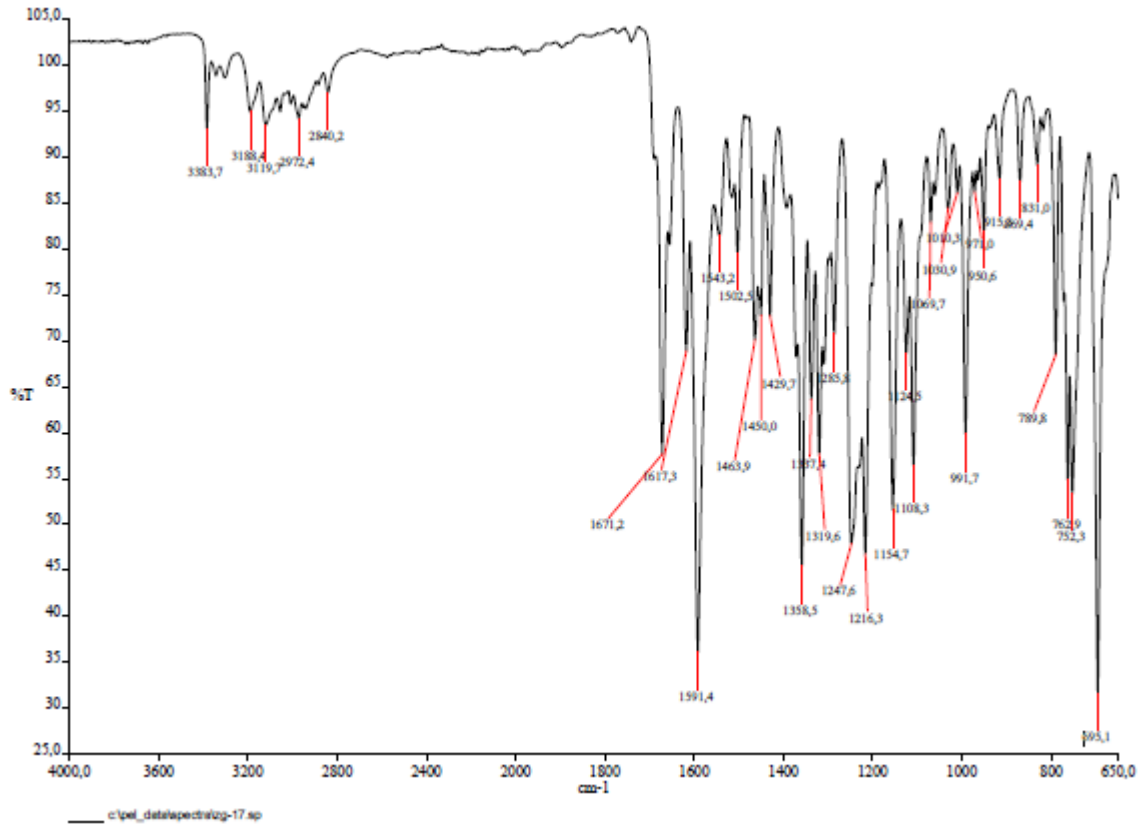
Şekil 4.44. 2,3-difenilindol **69a** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



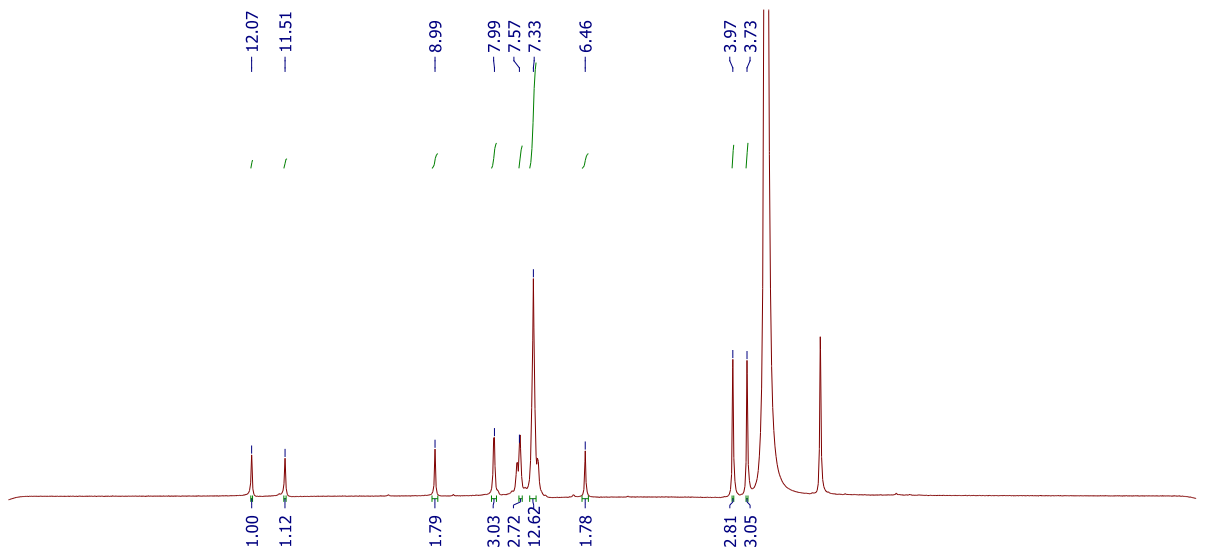
Şekil 4.45. 2,3-difenilindol **69a** bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



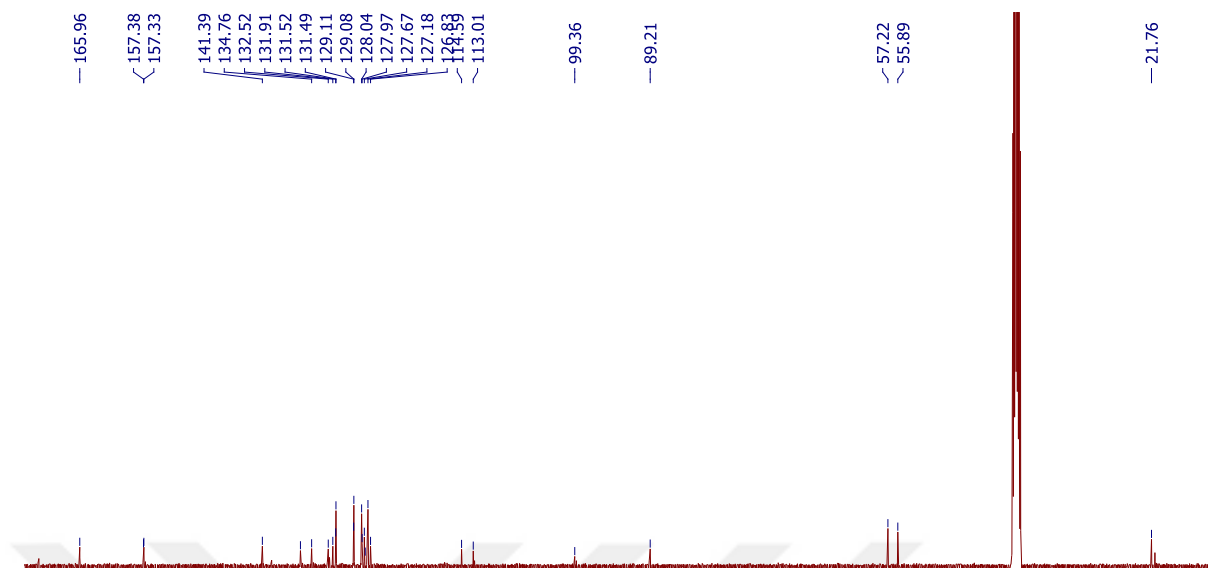
Şekil 4.46. 2,3-difenilindol **69a** bileşiğinin Maldi-TOF spektrumu



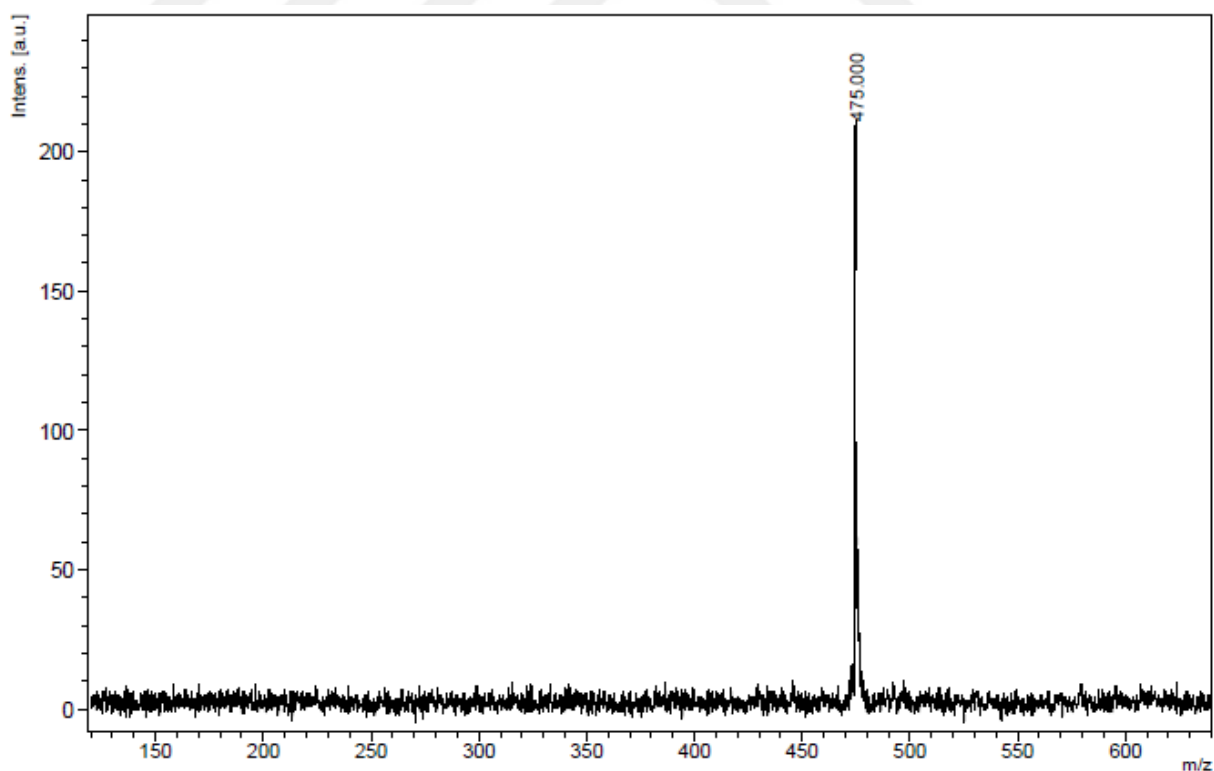
Şekil 4.47. 2,3-difenilindol **69a** bileşiğinin FT-IR spektrumu



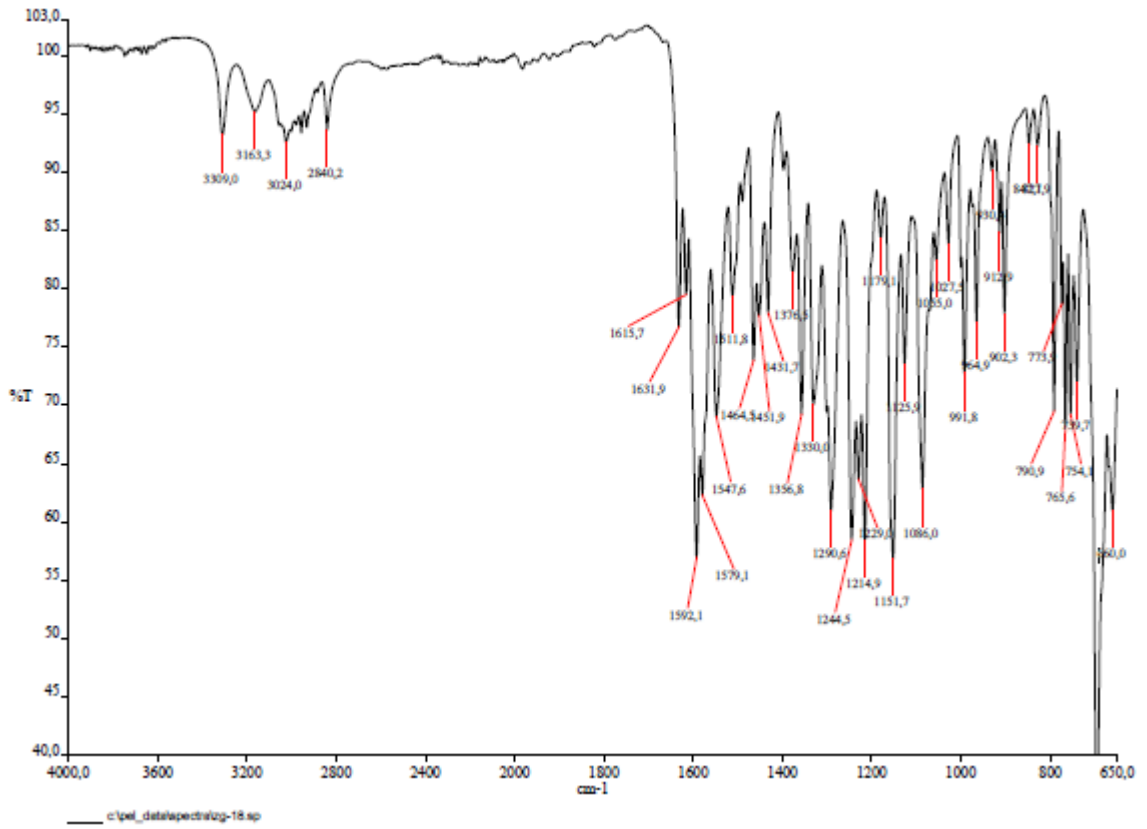
Şekil 4.48. 2,3-difenilindol **69b** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



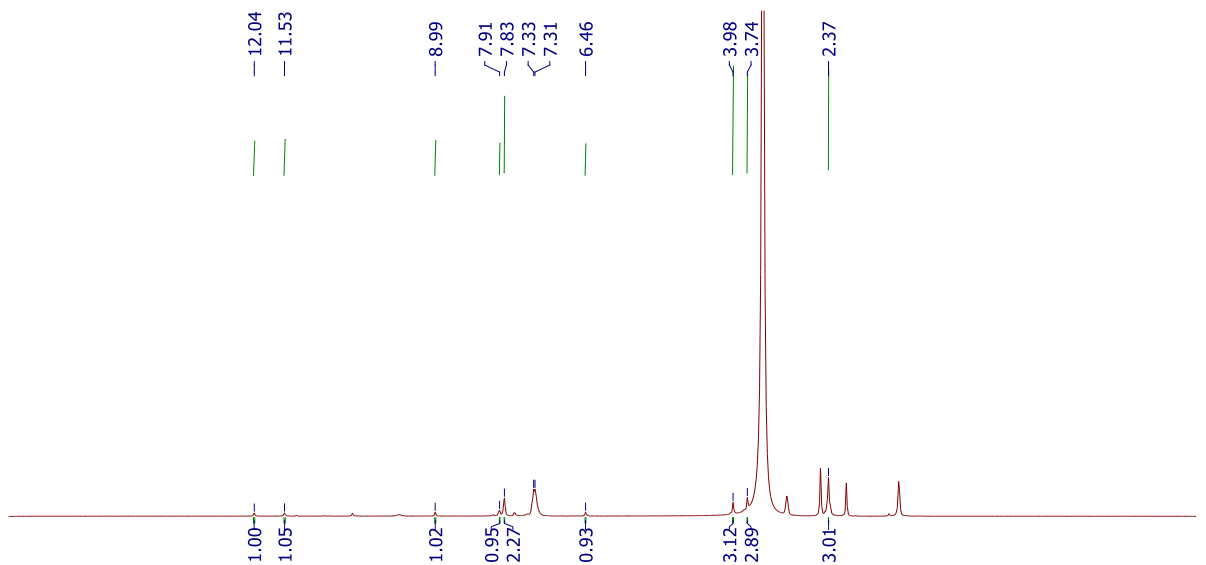
Şekil 4.49. 2,3-difenilindol **69b** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



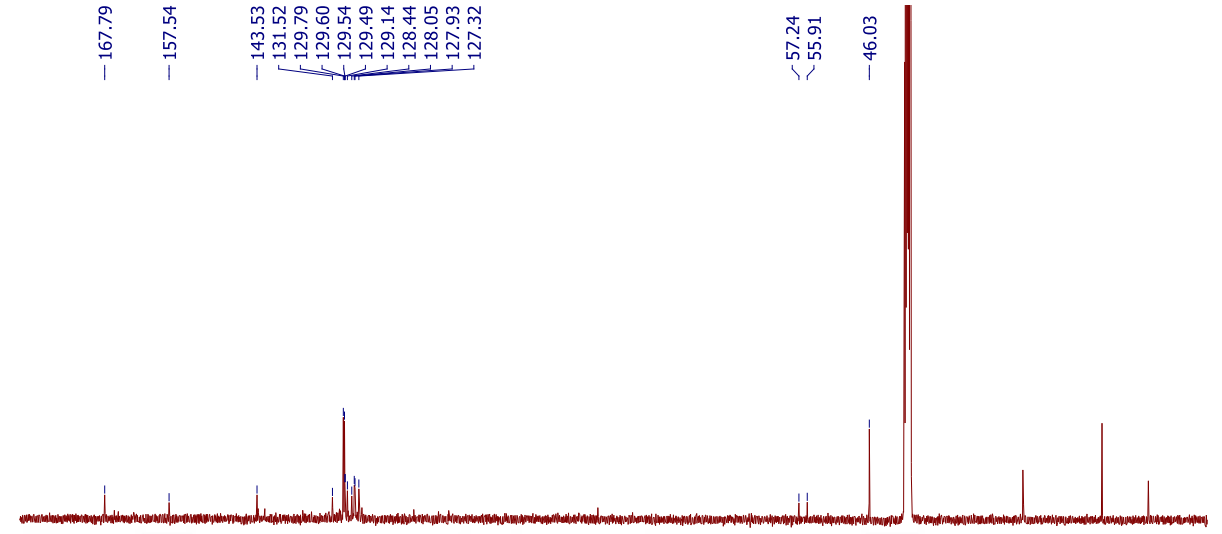
Şekil 4.50. 2,3-difenilindol **69b** bileşiğinin Maldi-TOF spektrumu



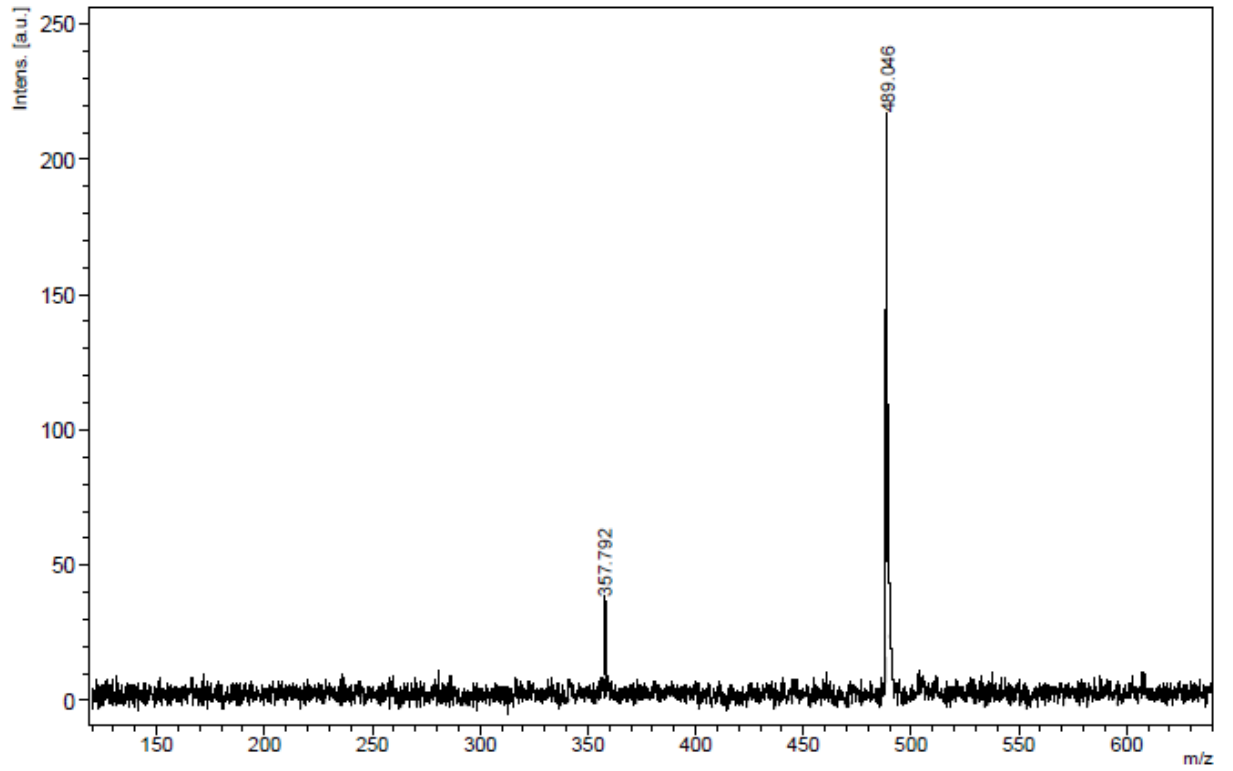
Şekil 4.51. 2,3-difenilindol **69b** bileşiğinin FT-IR spektrumu



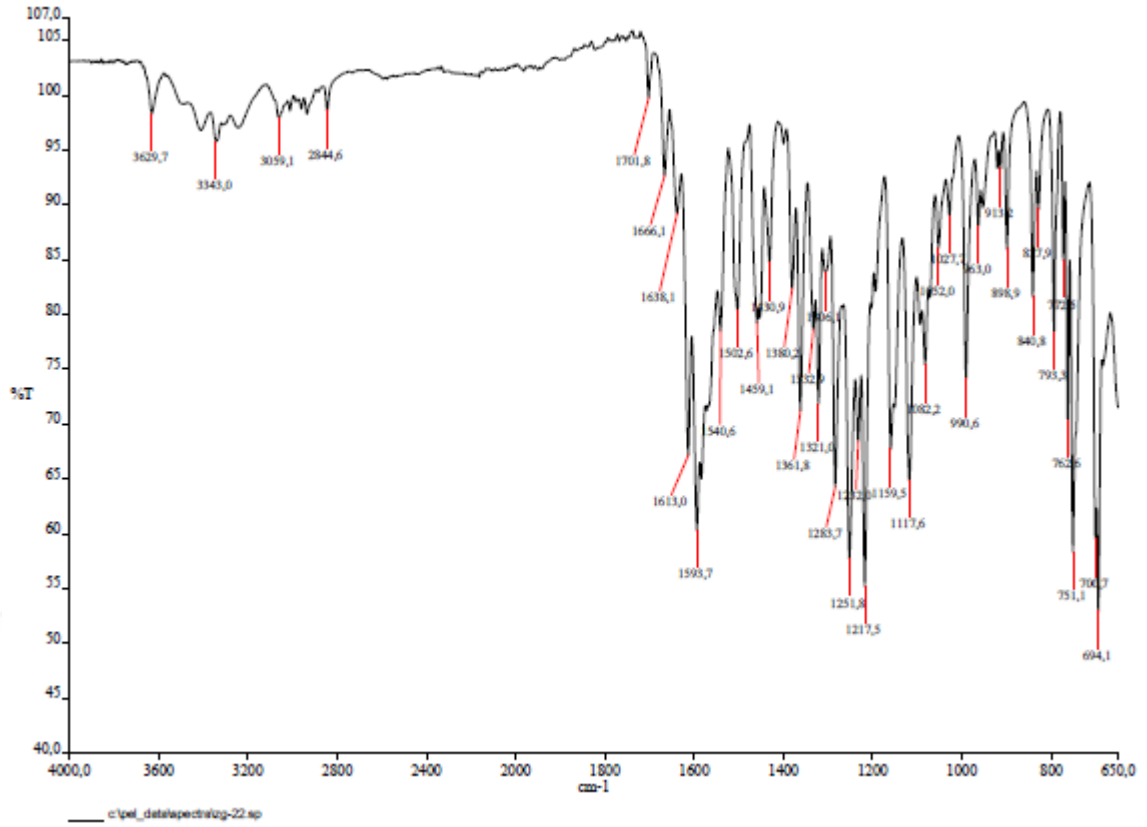
Şekil 4.52. 2,3-difenilindol **69c** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



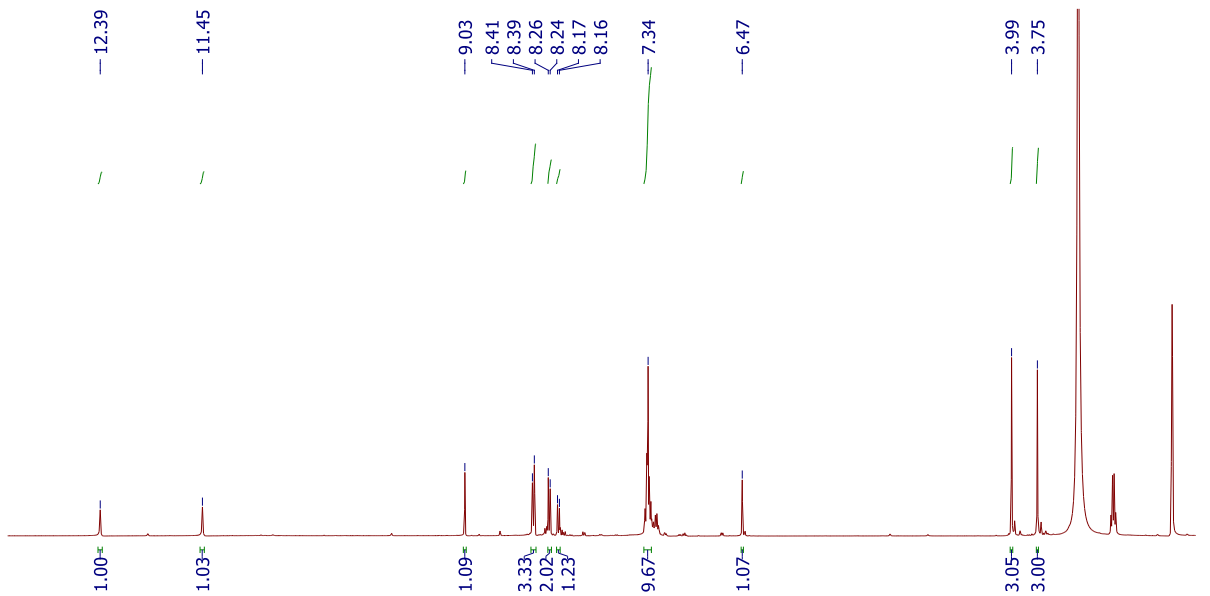
Şekil 4.53. 2,3-difenilindol **69c** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



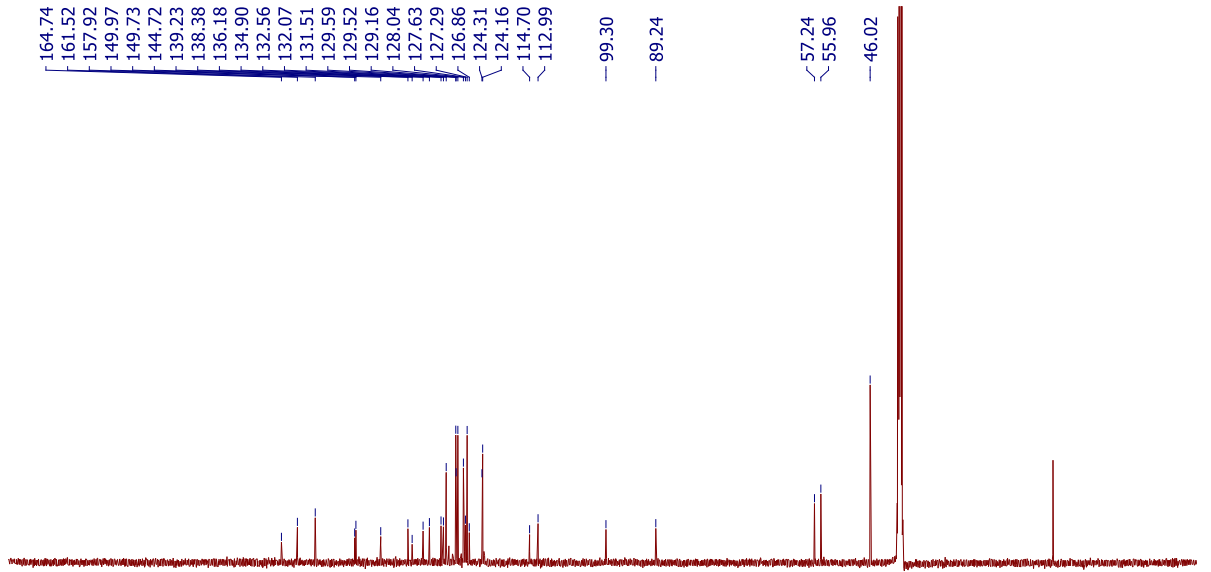
Şekil 4.54. 2,3-difenilindol **69c** bileşiğinin Maldi-TOF spektrumu



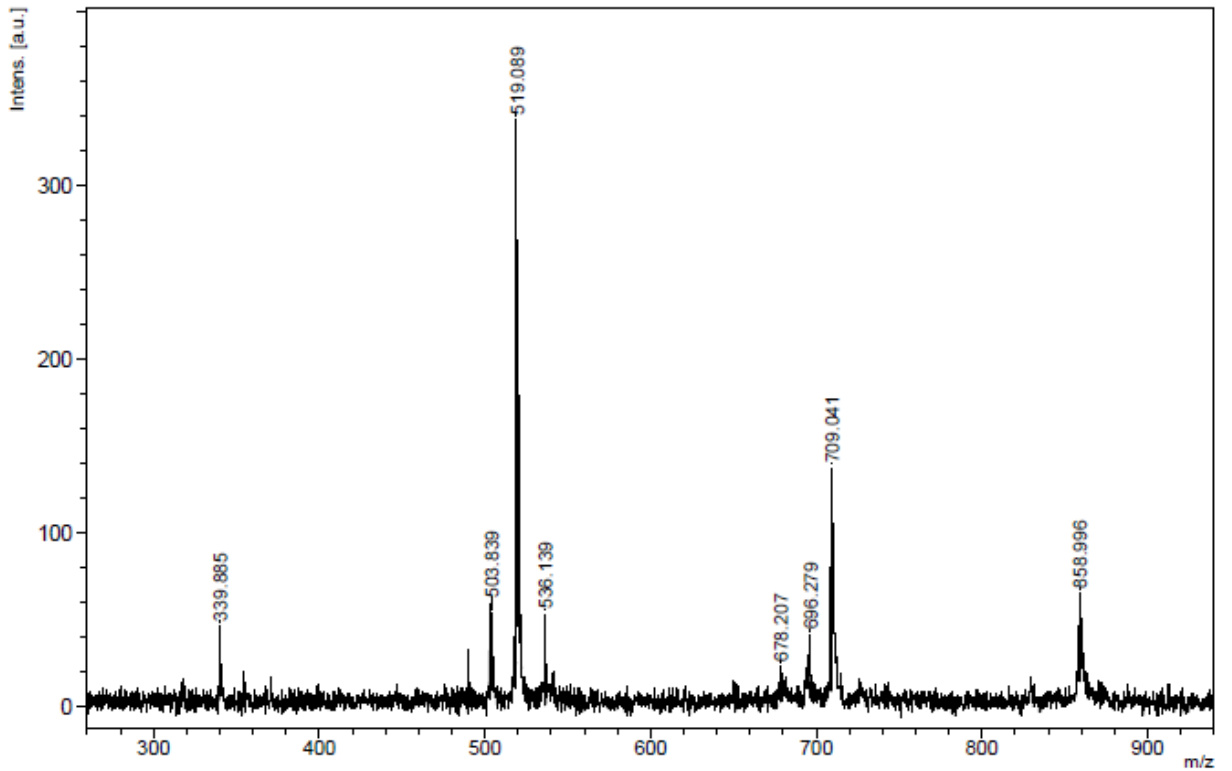
Şekil 4.55. 2,3-difenilindol **69c** bileşiğinin FT-IR spektrumu



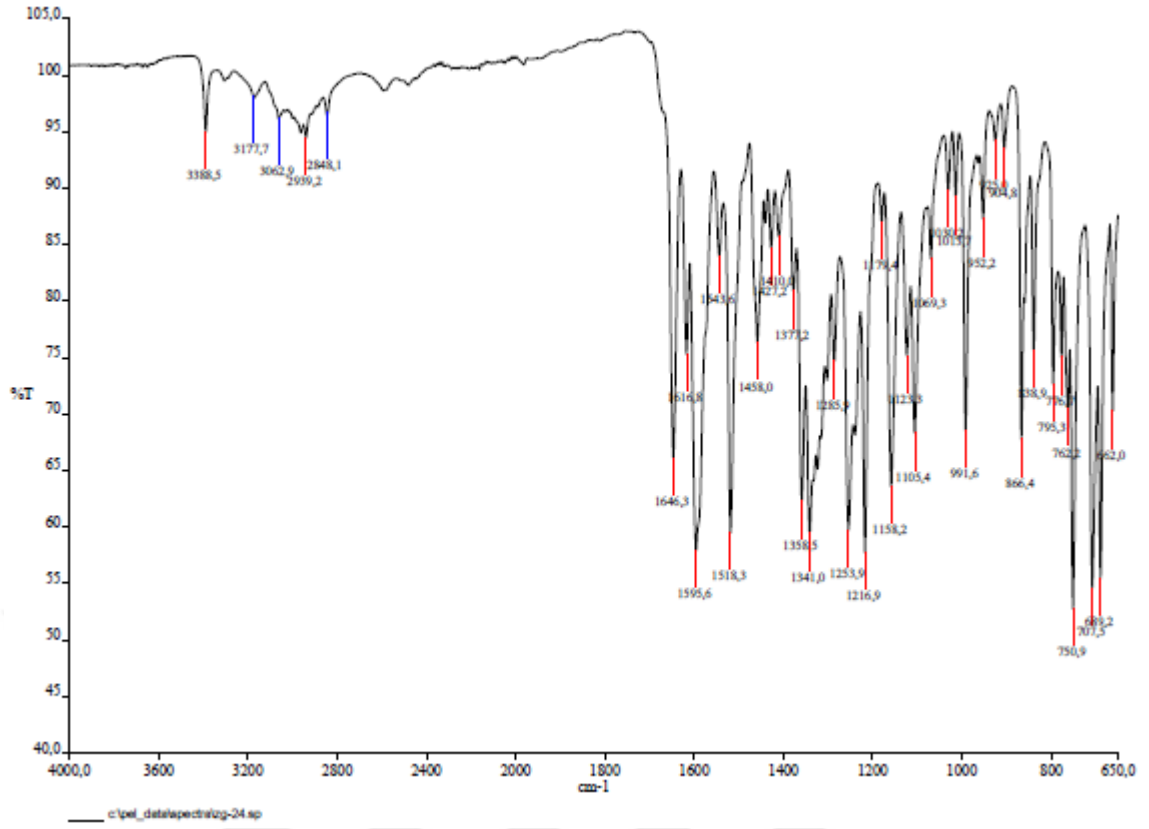
Şekil 4.56. 2,3-difenilindol **69d** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



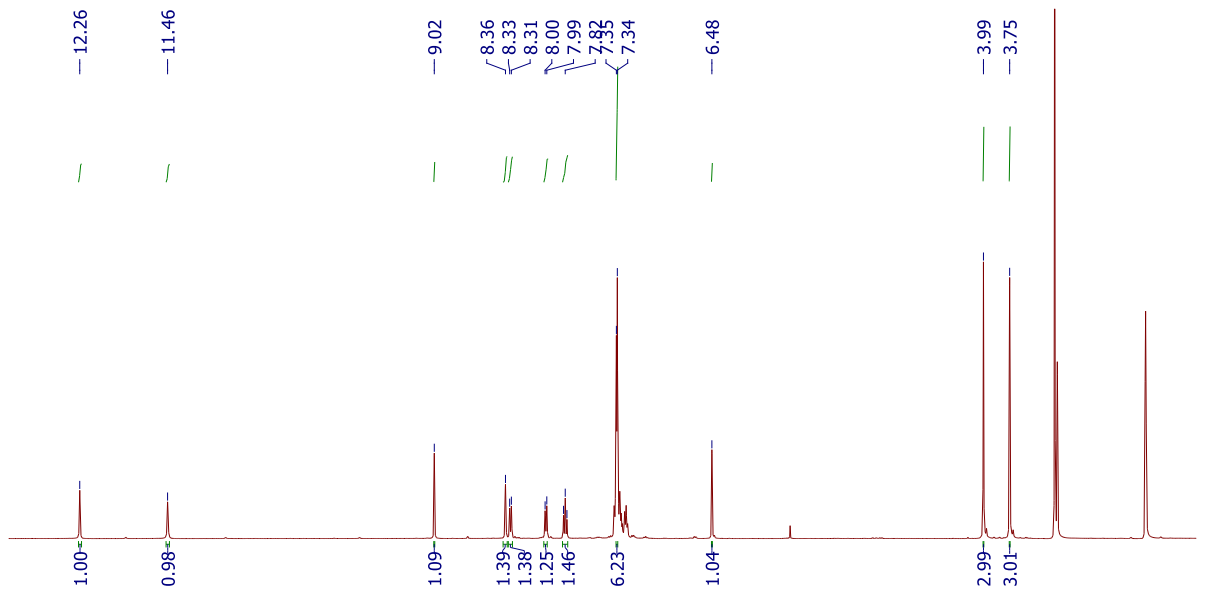
Şekil 4.57. 2,3-difenilindol **69d** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



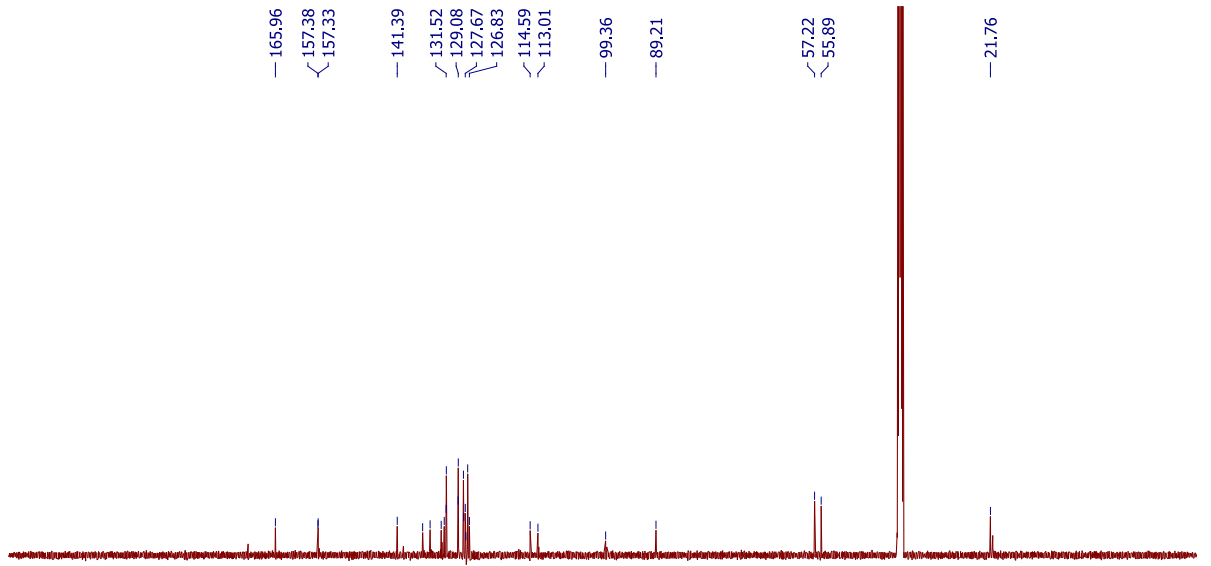
Şekil 4.58. 2,3-difenilindol **69d** bileşiğinin Maldi-TOF spektrumu



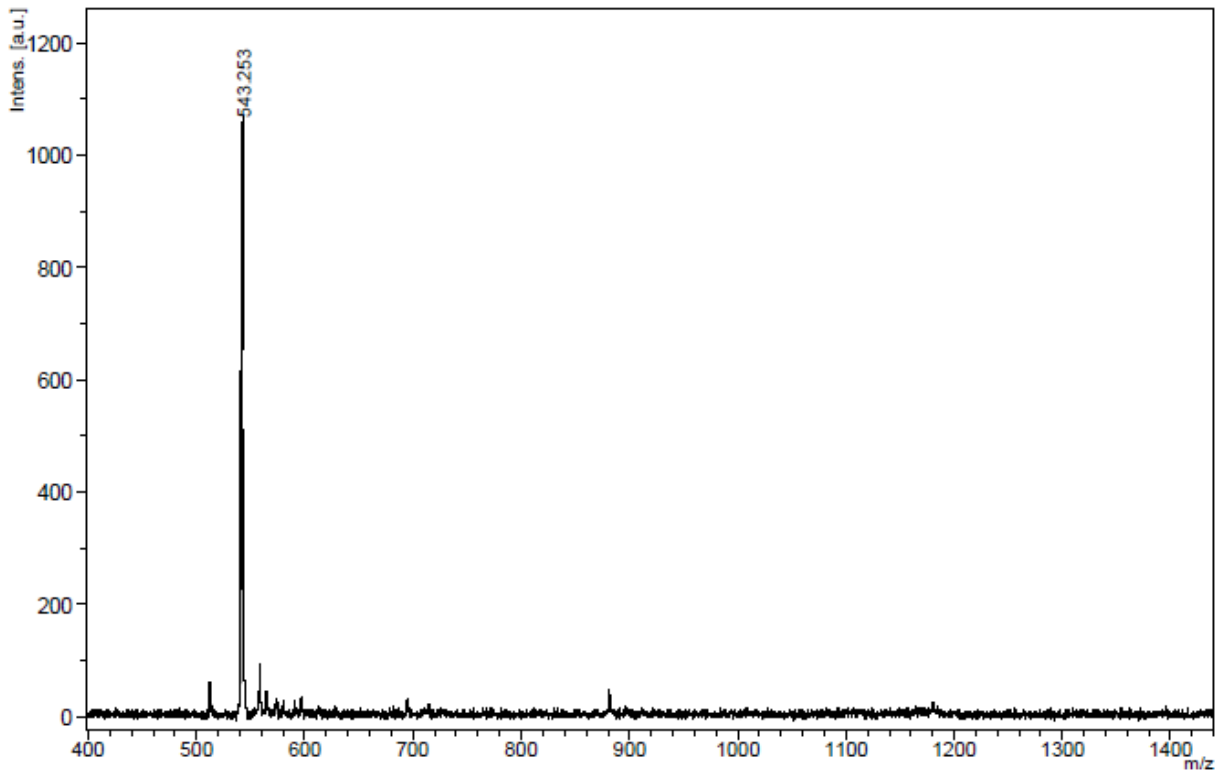
Şekil 4.59. 2,3-difenilindol **69d** bileşiğinin FT-IR spektrumu



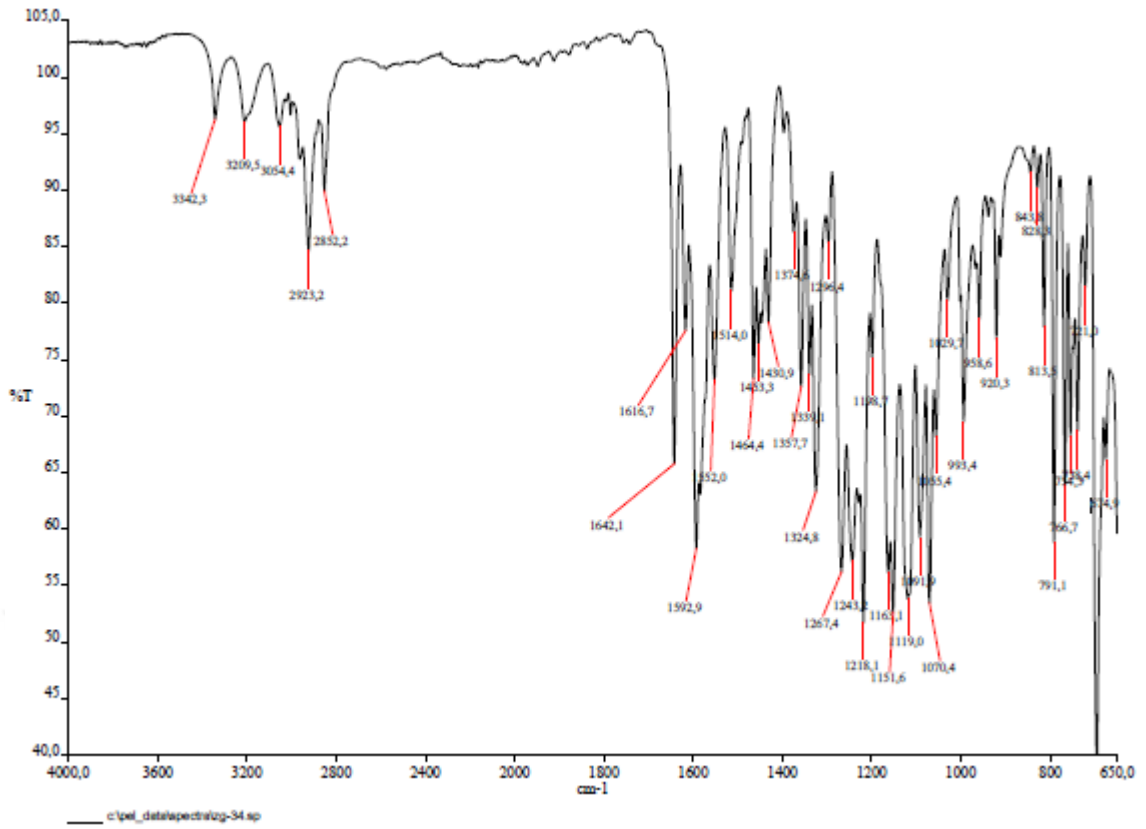
Şekil 4.60. 2,3-difenilindol **69e** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



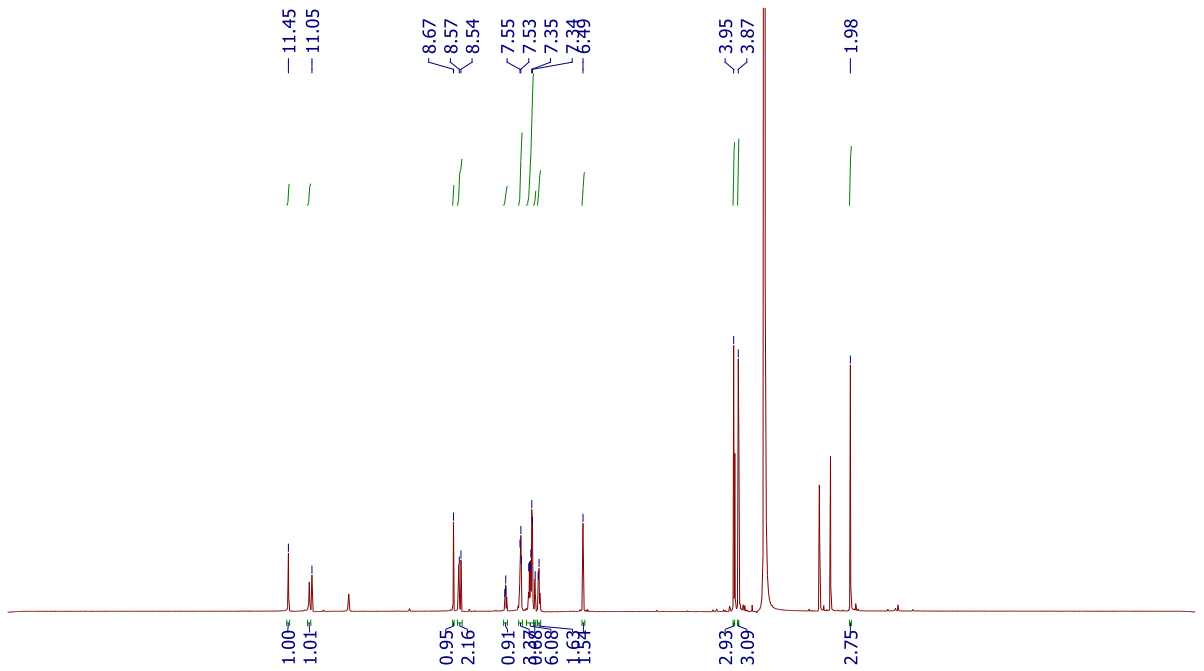
Şekil 4.61. 2,3-difenilindol **69e** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



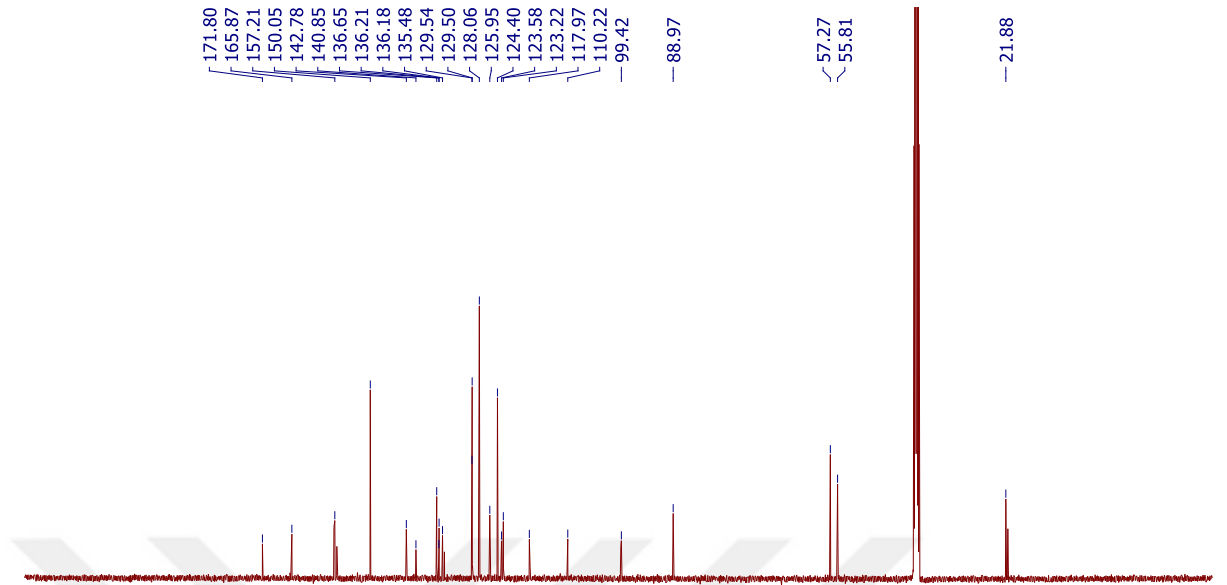
Şekil 4.62. 2,3-difenilindol **69e** bileşiğinin Maldi-TOF spektrumu



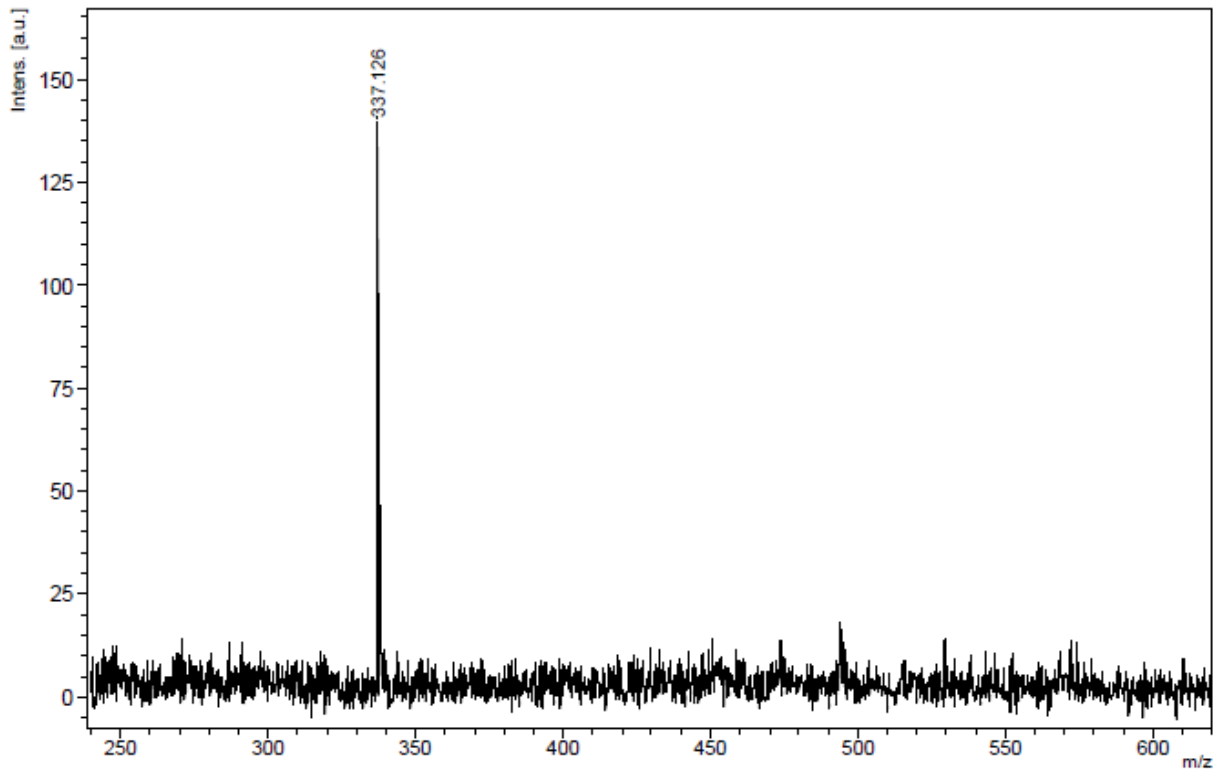
Şekil 4.63. 2,3-difenilindol **69e** bileşiğinin FT-IR spektrumu



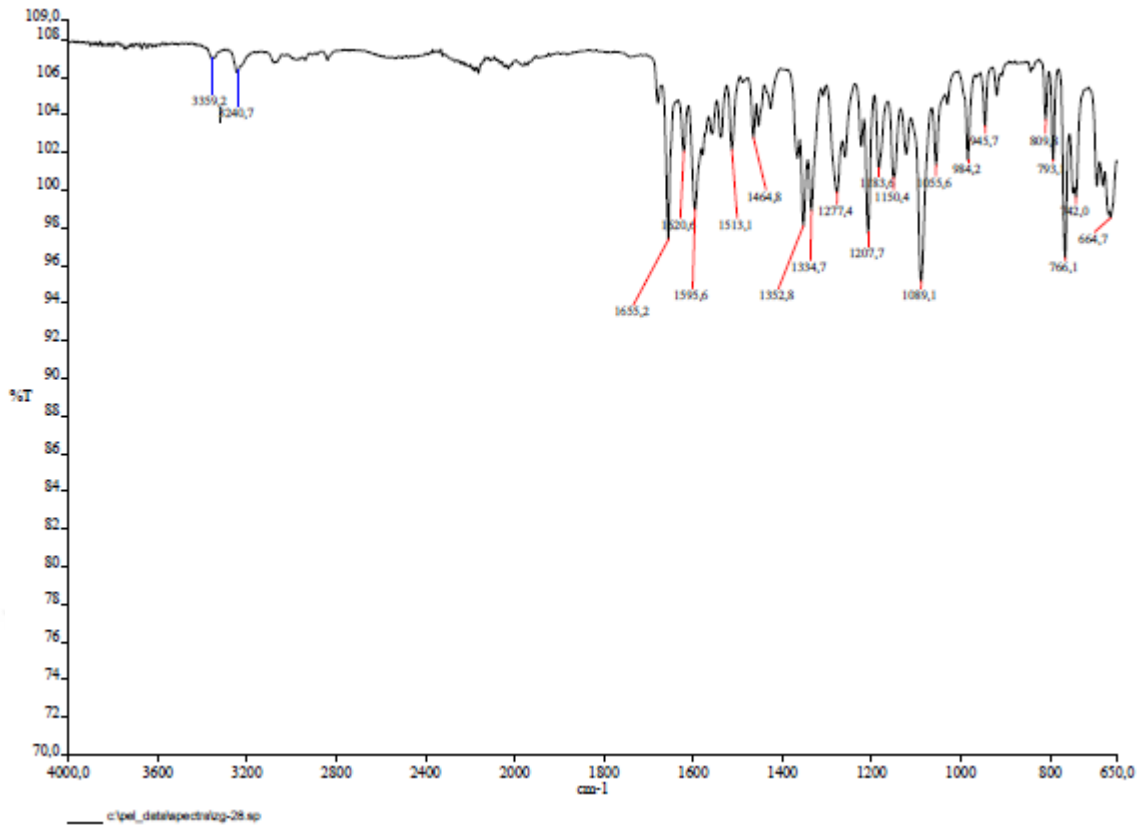
Şekil 4.64. 3-fenilindol **77a** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



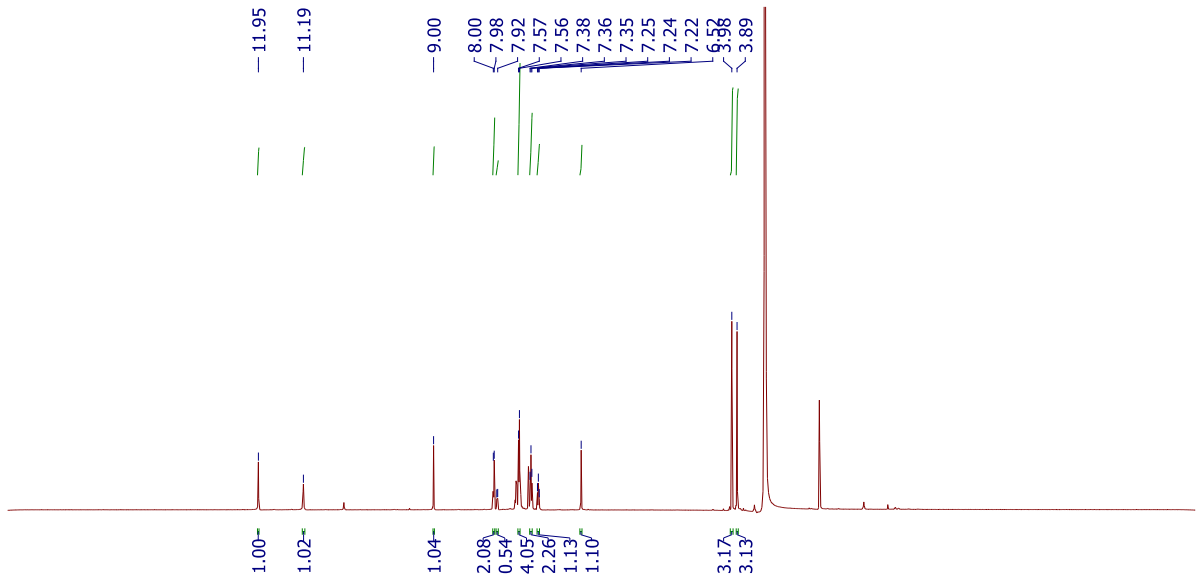
Şekil 4.65. 3-fenilindol **77a** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



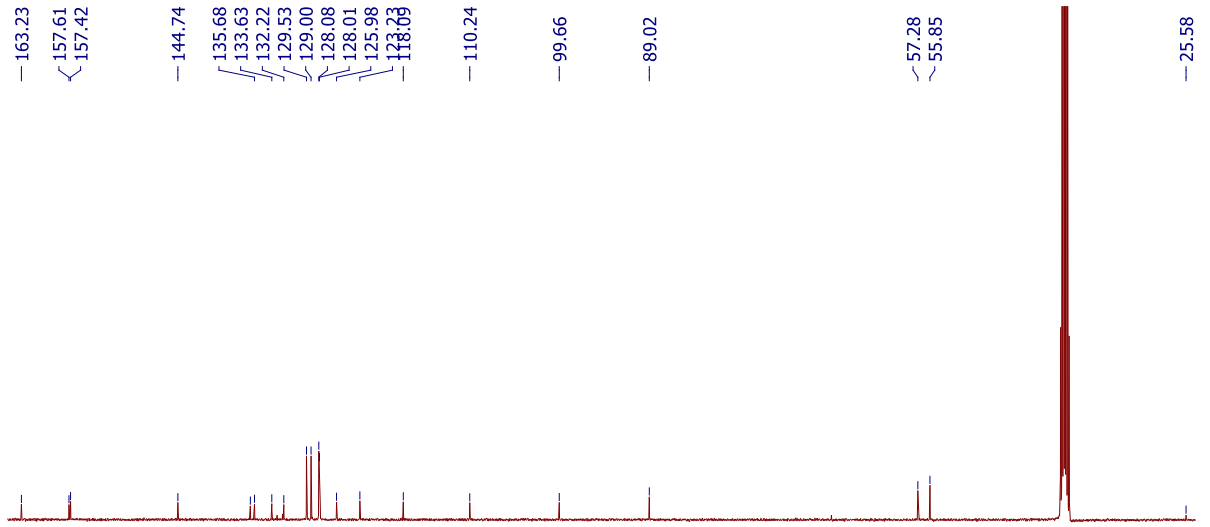
Şekil 4.66. 3-fenilindol **77a** bileşiğinin Maldi-TOF spektrumu



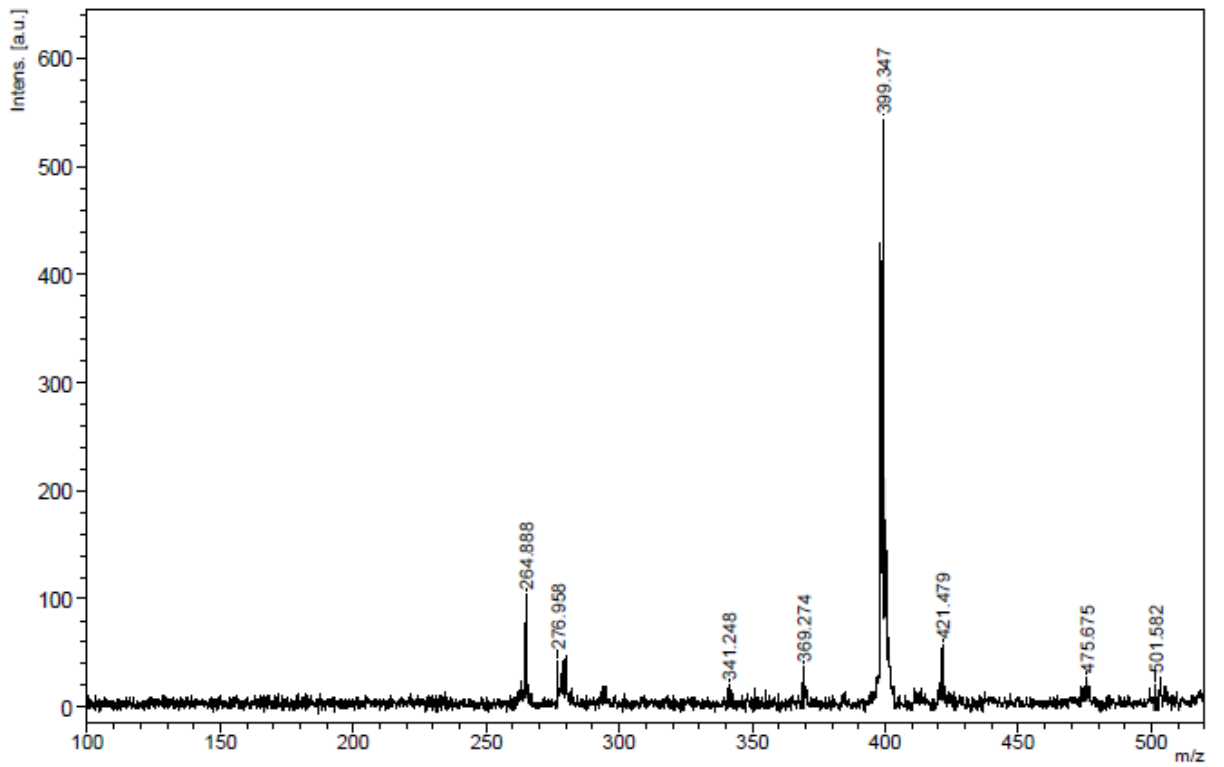
Şekil 4.67. 3-fenilindol **77a** bileşiğinin FT-IR spektrumu



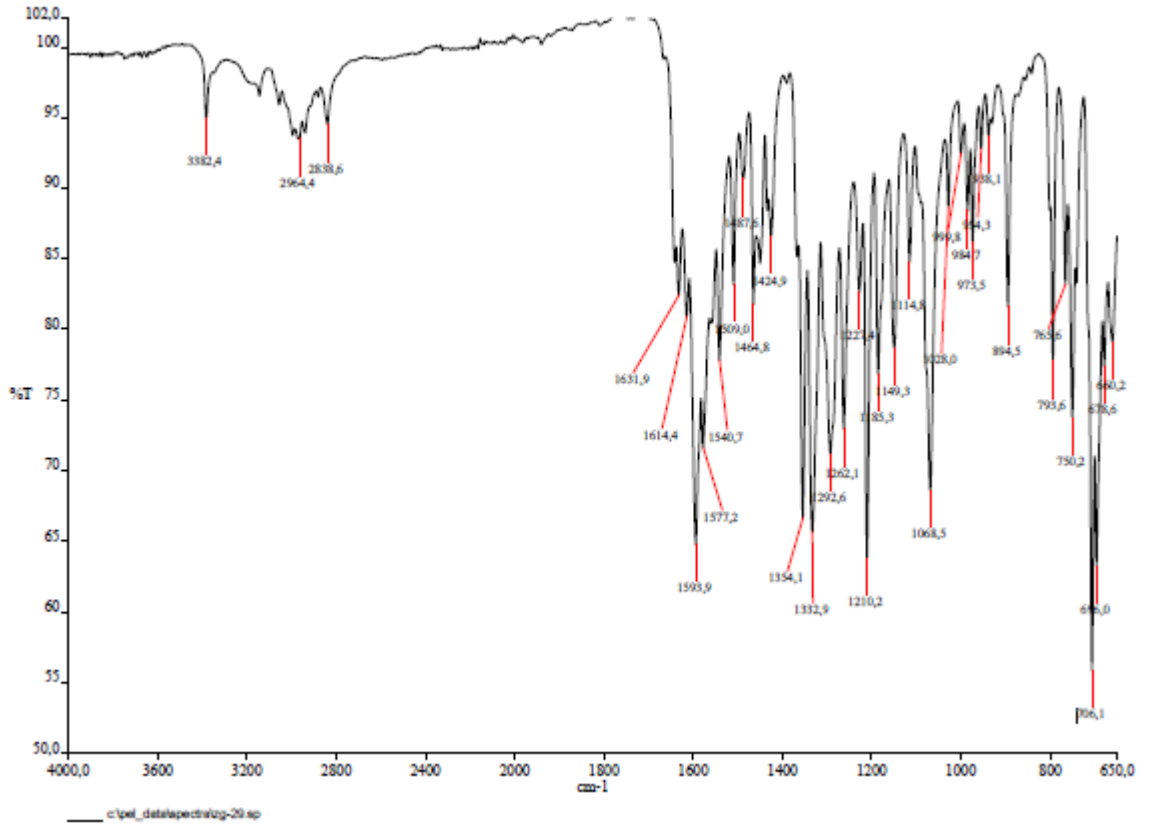
Şekil 4.68. 3-fenilindol **77b** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



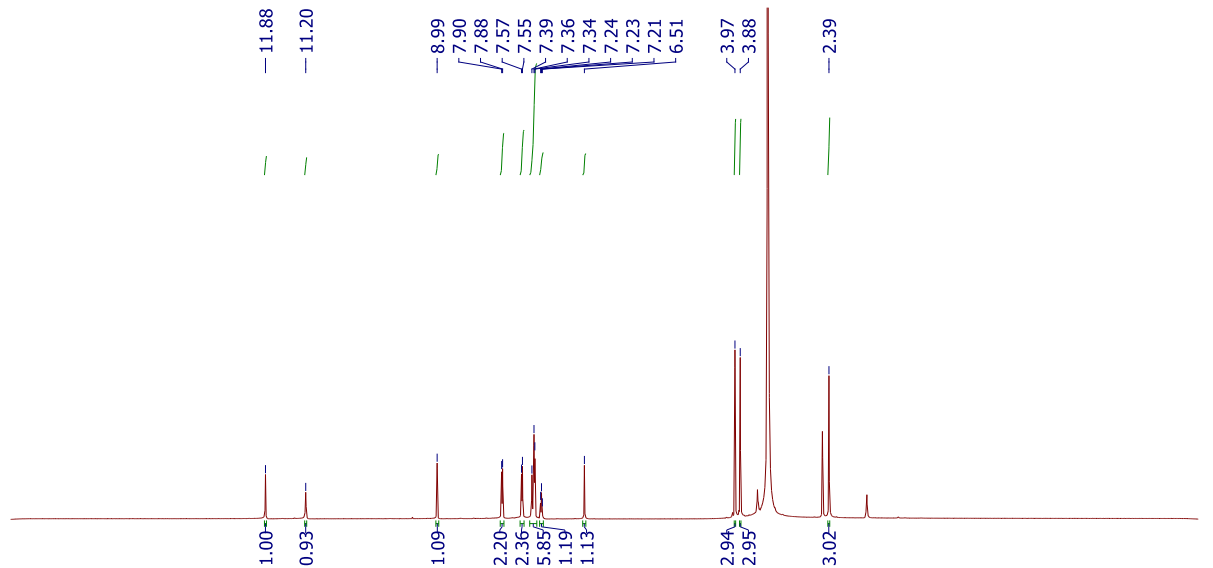
Şekil 4.69. 3-fenilindol **77b** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



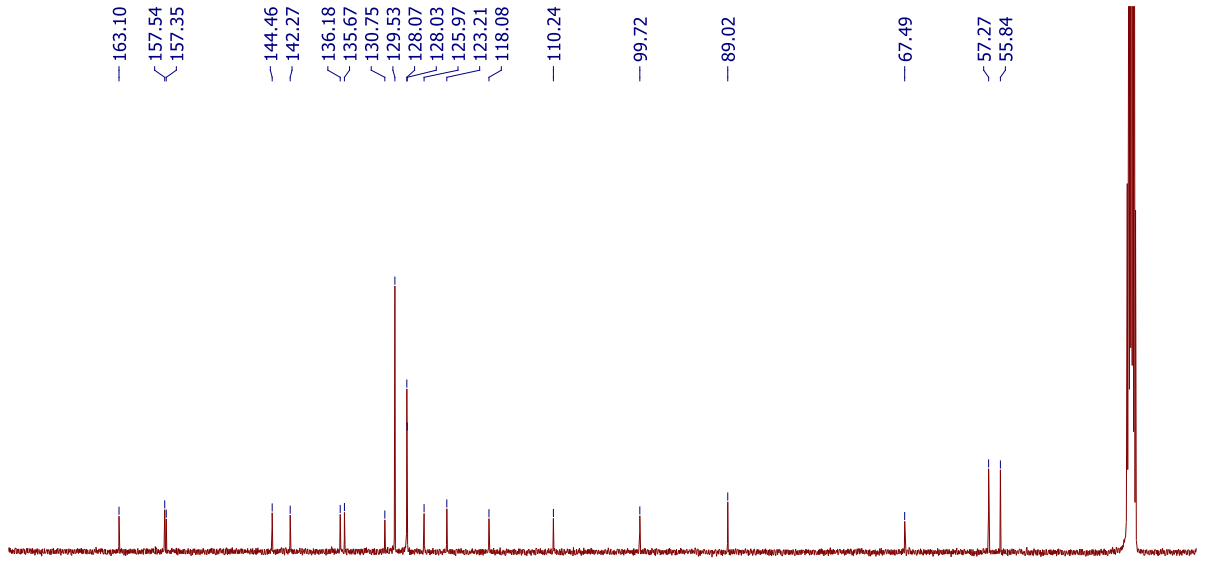
Şekil 4.70. 3-fenilindol **77b** bileşiğinin Maldi-TOF spektrumu



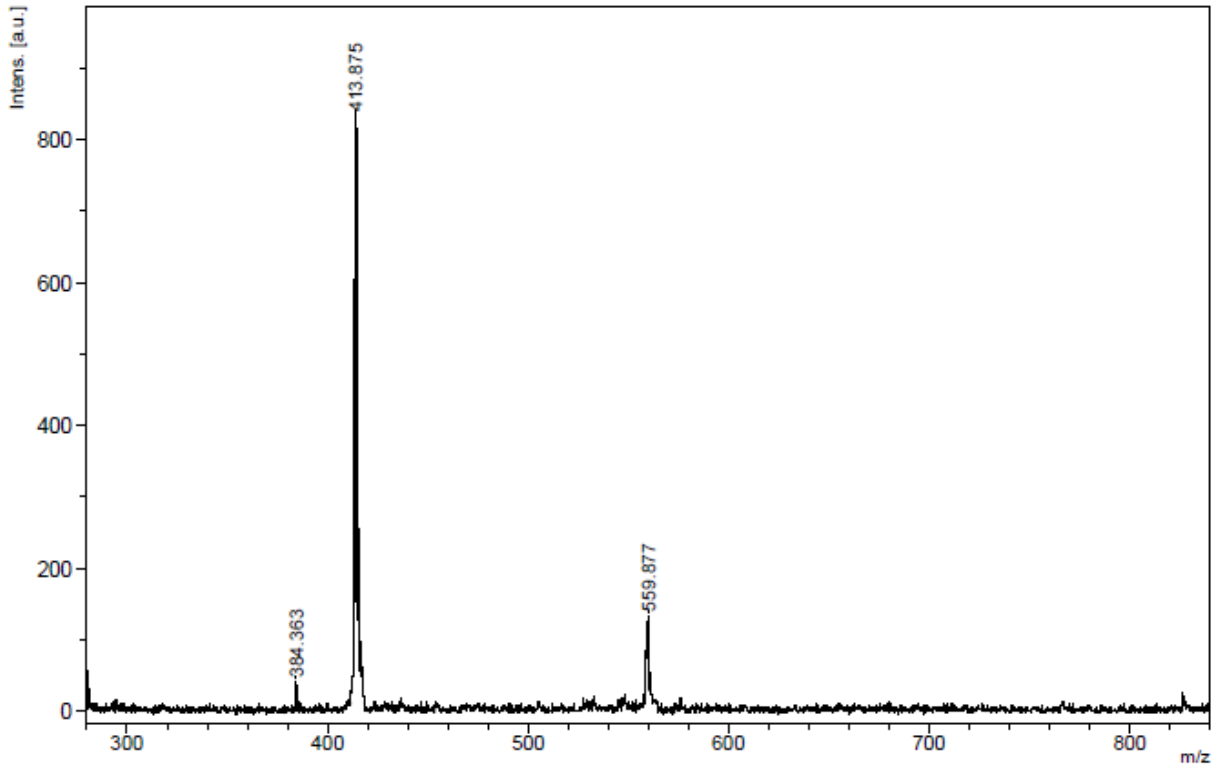
Şekil 4.71. 3-fenilindol **77b** bileşiğinin FT-IR spektrumu



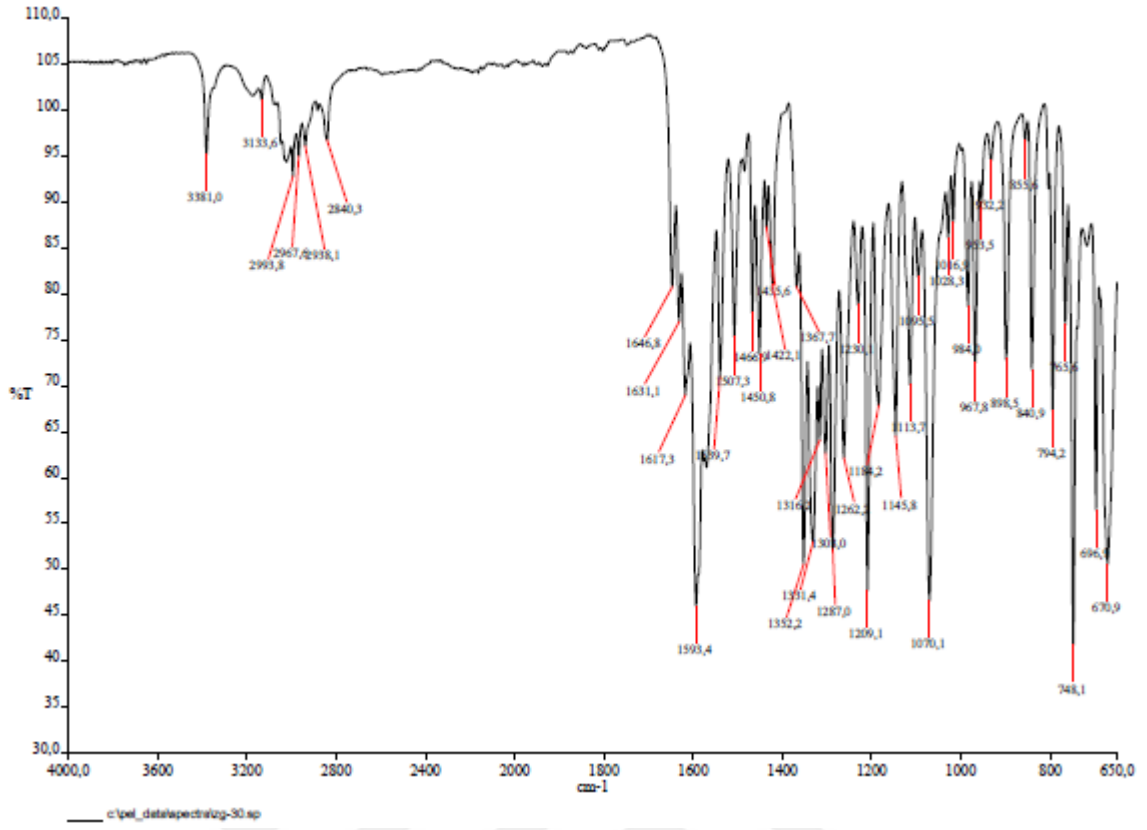
Şekil 4.72. 3-fenilindol **77c** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



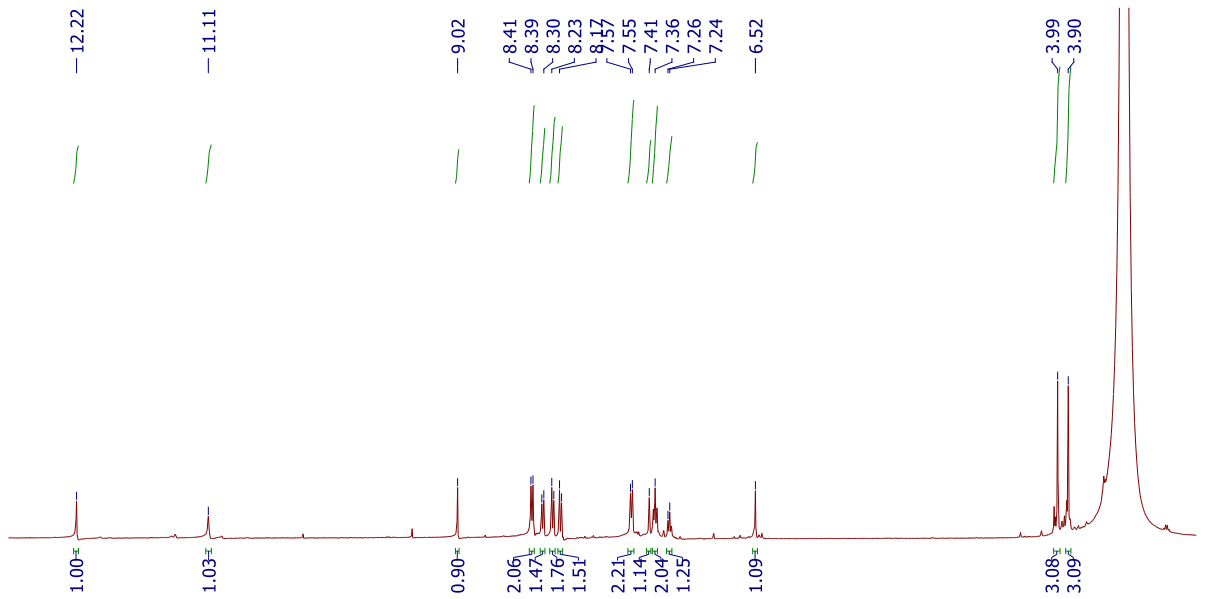
Şekil 4.73. 3-fenilindol **77c** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



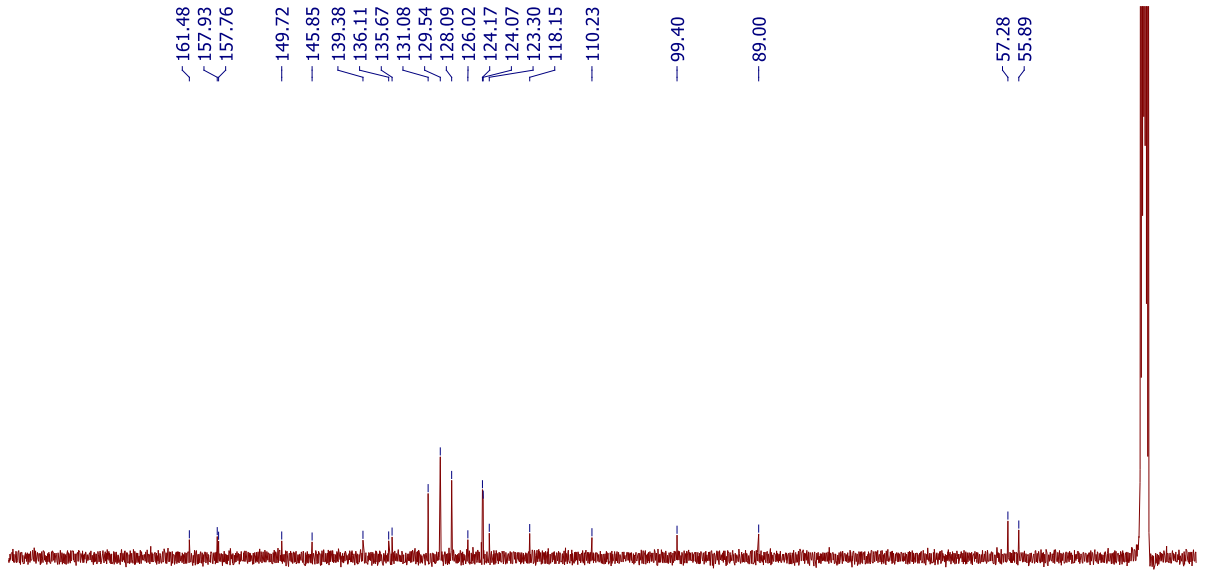
Şekil 4.74. 3-fenilindol **77c** bileşiğinin Maldi- TOF spektrumu



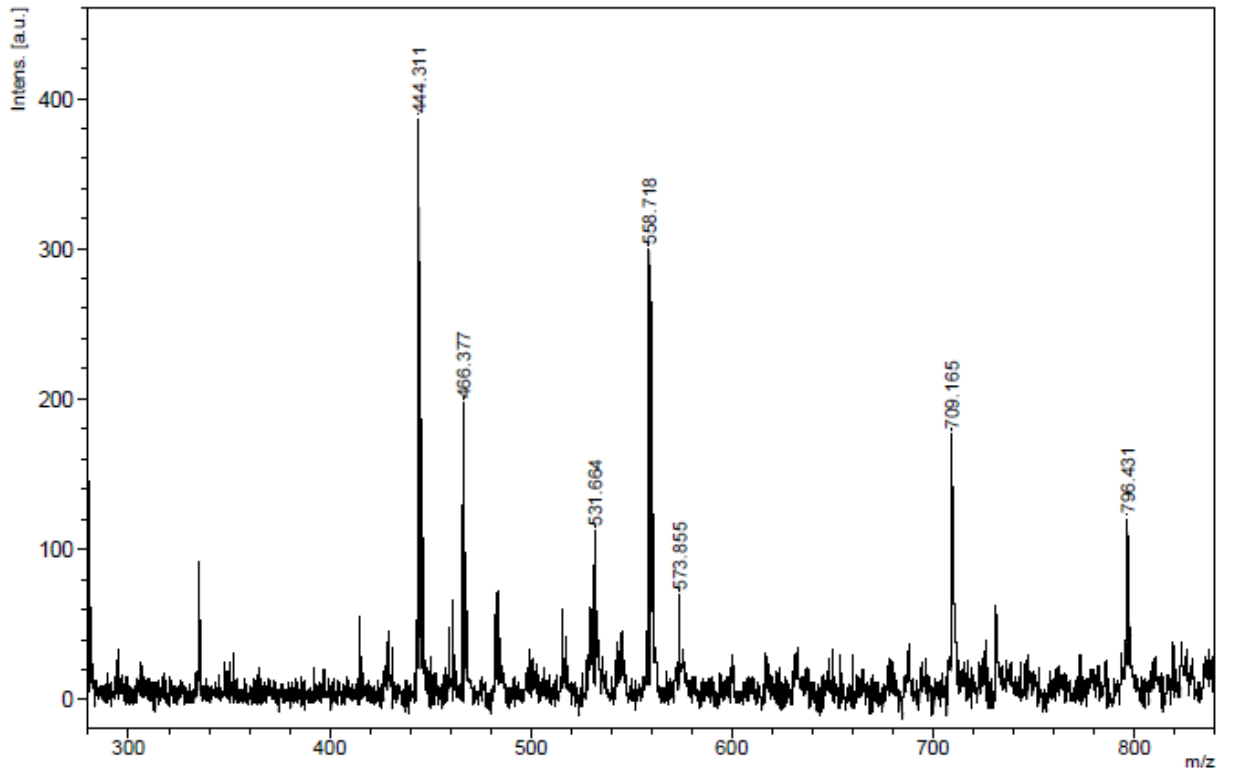
Şekil 4.75. 3-fenilindol **77c** bileşiğinin FT-IR spektrumu



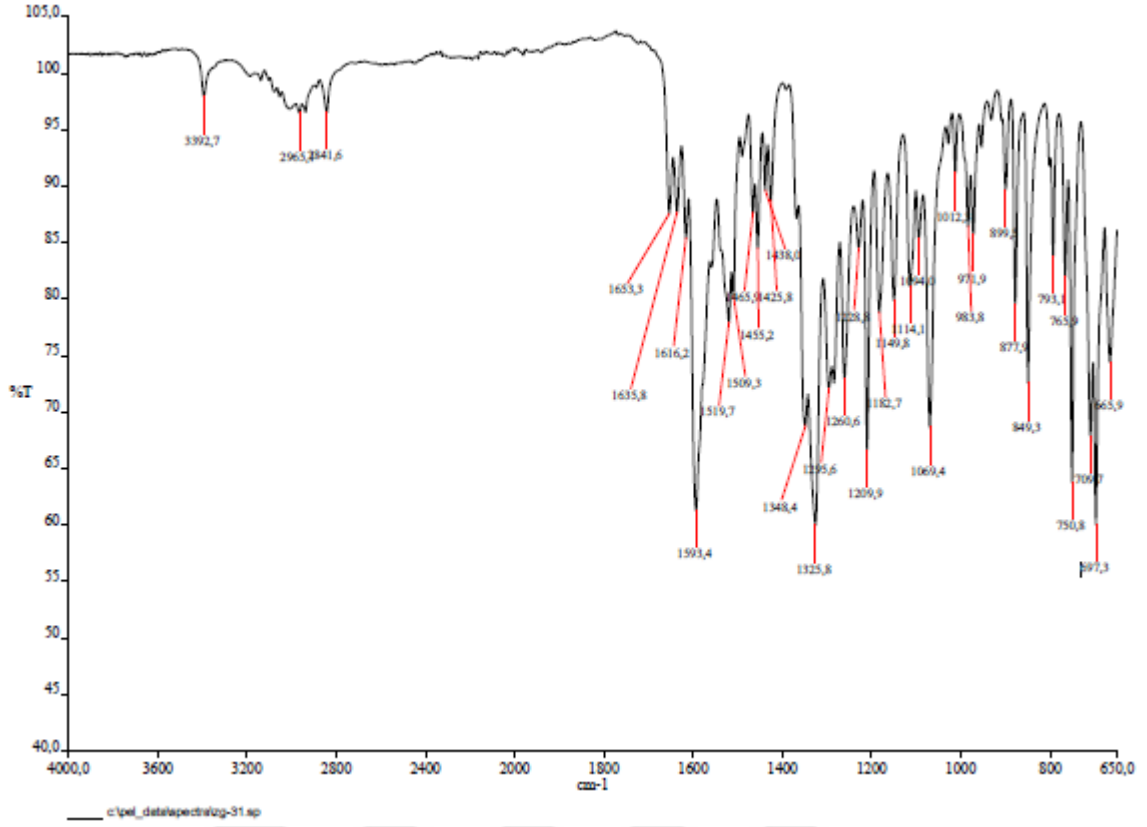
Şekil 4.76. 3-fenilindol **77d** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



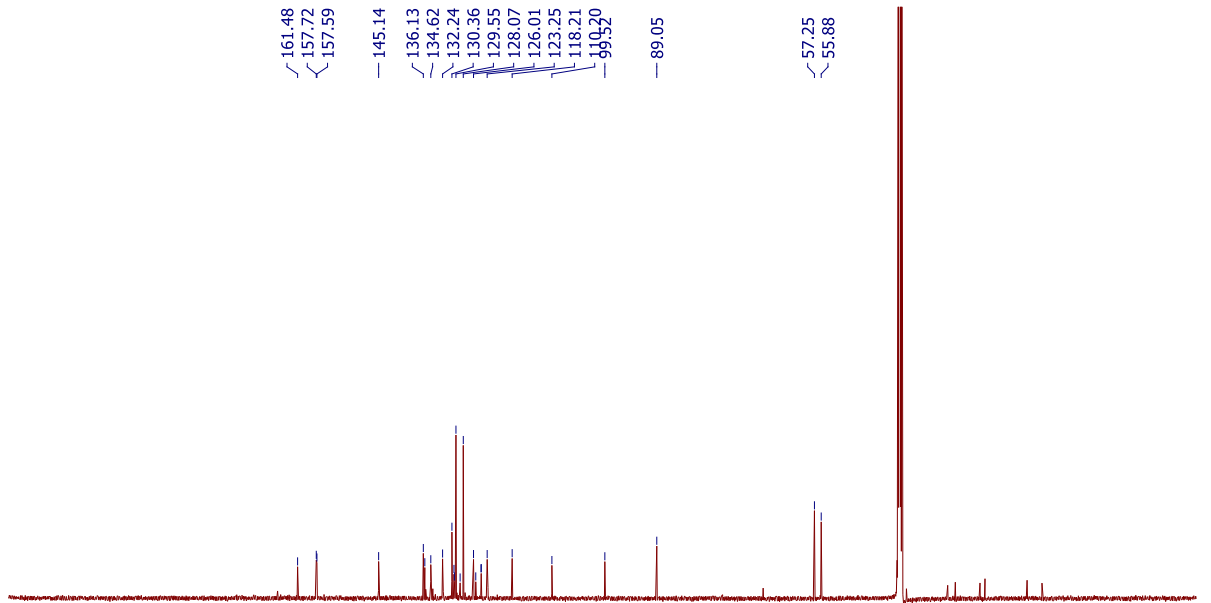
Şekil 4.77. 3-fenilindol **77d** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



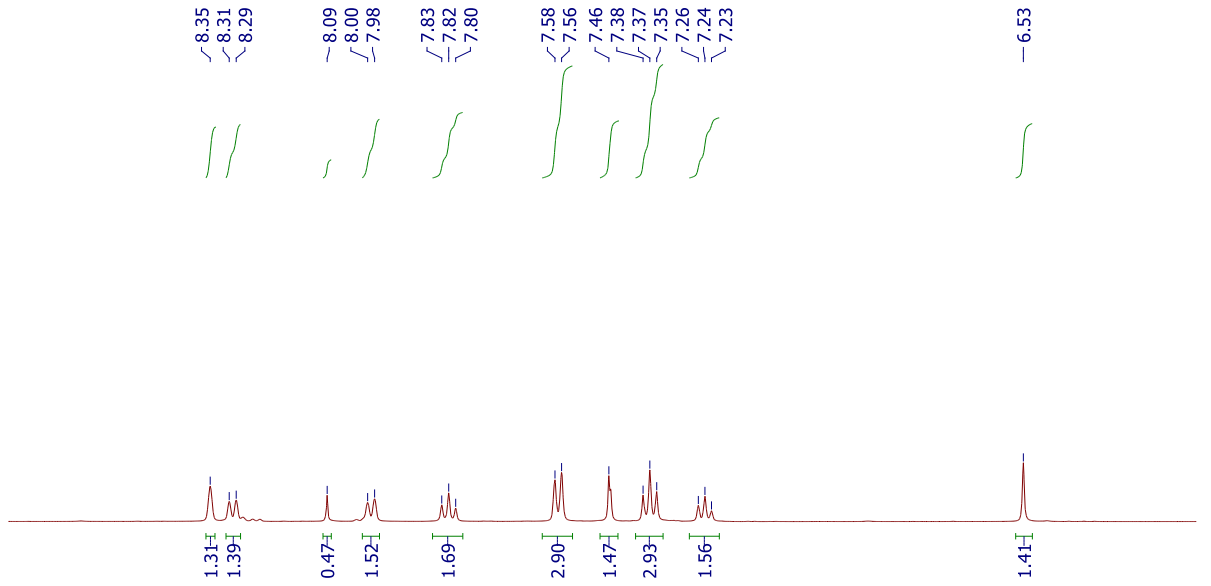
Şekil 4.78. 3-fenilindol **77d** bileşiğinin Maldi-TOF spektrumu



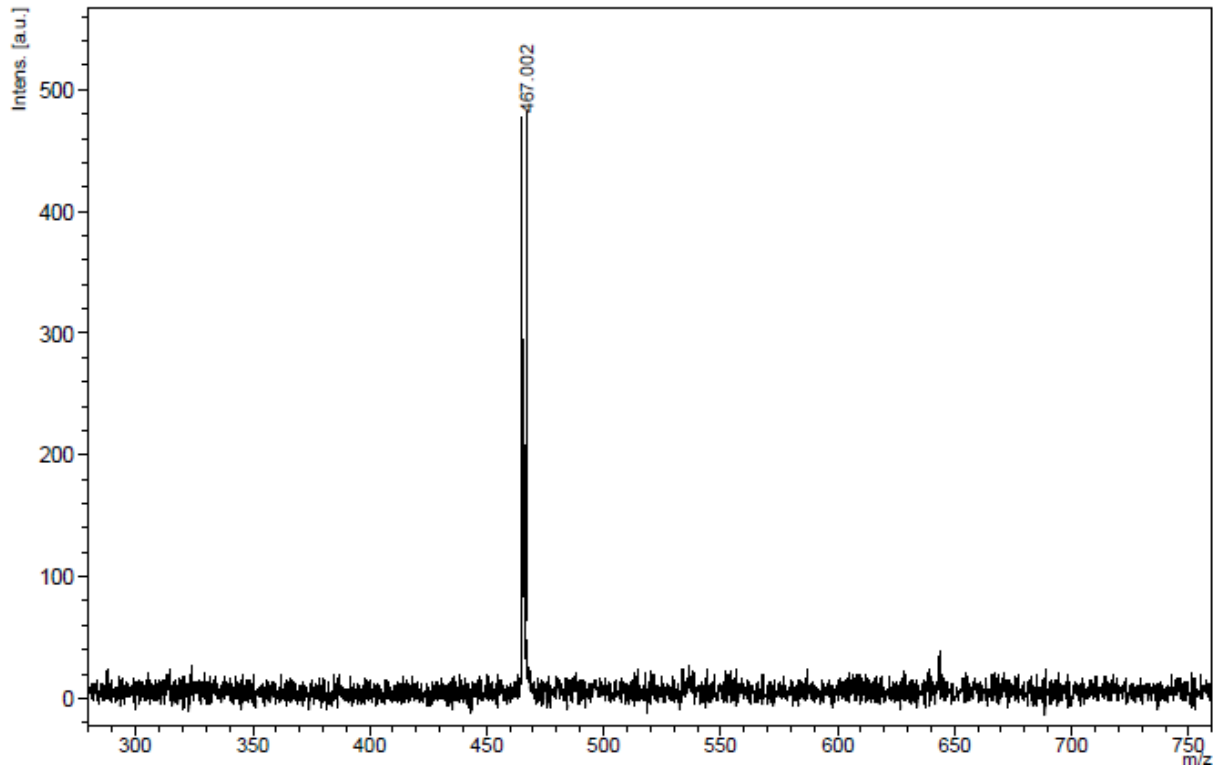
Şekil 4.79. 3-fenilindol **77d** bileşiğinin FT-IR spektrumu



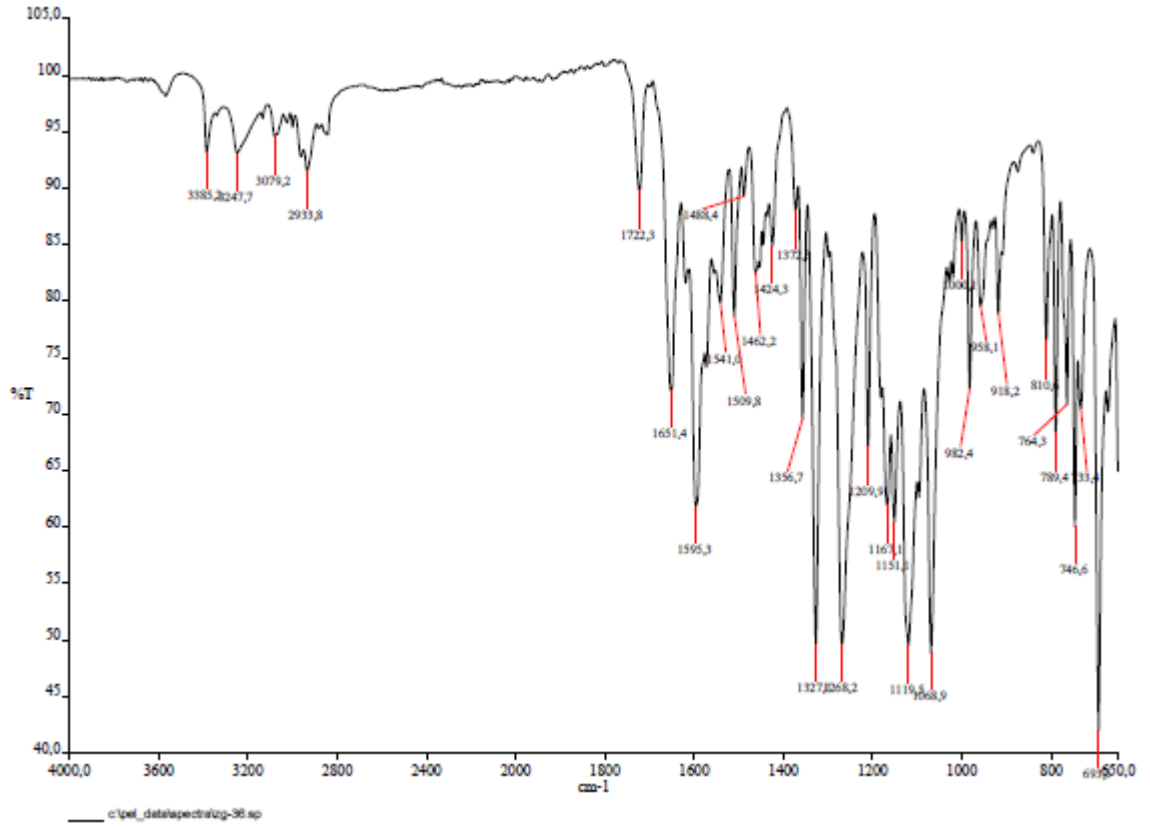
Şekil 4.80. 3-fenilindol **77e** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 4.81. 3-fenilindol **77e** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.82. 3-fenilindol **77e** bileşiğinin Maldi-TOF spektrumu



Şekil 4.83. 3-fenilindol **77e** bileşiğinin FT-IR spektrumu

5. KAYNAKLAR

Almagro, L., Fernandez-Perez, F. ve Pedreno, M. A. (2015). Indole alkaloids from *Catharanthus roseus*: bioproduction and their effect on human health. *Molecules*, 20(1), 2973-3000.

Al-Talib, M., Tashtoush, H. ve Odeh, N. (1990). A Convenient Synthesis of Alkyl and Aryl Substituted Bis-1,3,4-oxadiazoles. *Synthetic Communications*, 20(12), 1811-1817.

Alvarez-Builla, J., Vaquero, J.J., Barluenga, J. (2011). Modern Heterocyclic Chemistry. *Five-Membered Heterocycles: Indole and Related Systems* (1.st ed.) (377-513). Germany: Wiley.

Augustine, J. K., Vairaperumal, V., Narasimhan, S., Alagarsamy, P. ve Radhakrishnan, A. (2009). Propylphosphonic anhydride (T3P®): an efficient reagent for the one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,3,4-thiadiazoles. *Tetrahedron*, 65(48), 9989-9996.

Avais, M., Rashid, G., Ijaz, M., Khan, M. A., Nasir, A., Jahanzaib, M. S., Khan, J. A., Hameed, S. ve Reichel, M. P. (2016). Evaluation of furazolidone, sulfadimidine and amprolium to treat coccidiosis in beetal goats under field conditions. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(2), 485-487.

Banerjee, M., Poddar, A., Mitra, G., Surolia, A., Owa, T. ve Bhattacharyya, B. (2005). Sulfonamide drugs binding to the colchicine site of tubulin: thermodynamic analysis of the drug-tubulin interactions by isothermal titration calorimetry. *Journal of Medicine Chemistry* 48(2), 547-555.

Bartoli, G., Palmieri, G., Bosco, M. ve Dalpozzo, R. (1989). The reaction of vinyl Grignard reagents with 2-substituted nitroarenes: A new approach to the synthesis of 7-substituted indoles. *Tetrahedron Letters*, 30(16), 2129-2132.

Batcho, A. D. ve Leimgruber, W. (1985). Indoles from 2-methylnitrobenzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4-benzyloxyindole [1h-Indole, 4-(Phenylmethoxy)-], *Organic Syntheses*, 63, 214-220.

- Baudin, J.-B. ve Julia S.A. (1986). Synthesis of indoles from N-aryl-1-alkenylsulphinamides. *Tetrahedron Letters*, 27, 837-840.
- Bayer, A. ve Emmerling, A. (1869). Synthese des indoles [Synthesis of indoles]. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 2(1), 679-682.
- Bell, M. G., Gavardinas, K., Gernert, D. L., Grese, T. A., Jadhav, P. K., Lander, P. A., Steinberg, M. I. (2006). *Indole-derivative modulators of steroid hormone nuclear receptors*. U.S. Patent No. 2006235222A1.
- Bell, M. G., Gernert, D. L., Grese, T. A., Belvo, M. D., Borromeo, P. S., Kelley, S. A., Kennedy, J. H., Kolis, S. P., Lander, P. A., Richey, R., Sharp, V. S., Stephenson, G. A., Williams, J. D., Yu, H., Zimmerman, K. M., Steinberg, M. I. ve Jadhav, P. K. (2007). (S)-N-{3-[1-cyclopropyl-1-(2,4-difluoro-phenyl)-ethyl]-1H-indol-7-yl}-methanesulfonamide: a potent, nonsteroidal, functional antagonist of the mineralocorticoid receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(26), 6443-6645.
- Berger, M., Gray, J.A. ve Roth, B.L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60(1), 355-366.
- Bischler, Aug. ve Fireman, P. (1893). Zur kenntniss einiger α - β - diphenylindole. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 26(2), 1336-1349.
- Black, D. S., Bowyer, M. C. ve Kumar, N. (1997). Synthesis of some indolylpyrroles and indolylpyrrolylketones. *Tetrahedron*, 53(25), 8565-8572.
- Boström, J., Hogner, A., Llinàs, A., Wellner, E., Plowright, A. T. (2012). Oxadiazoles in medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(5), 1817-1830.
- Boström, J., Hogner, A., Schmitt, S. (2006). Do structurally similar ligands bind in a similar fashion? *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(23), 6716-6725.
- Bryan, M. C., Falsey, J. R., Frohn, M., Reichelt, A., Yao, G., Bartberger, M. D., Bailis, J. M., Zlameda, L., Miguel, T. S., Doherty, E. M. ve Allen, J. G. (2013). N-substituted azaindoles as potent inhibitors of Cdc7 kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(7), 2056-2060.

- Deschenes, R.J., Lin, H., Ault, A.D. ve Fassler, J.S. (1999). Antifungal properties and target evaluation of three putative bacterial Histidine kinase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(7), 1700-1703.
- Duarte, Rodrigo R. R.; Copertino Jr., Dennis C.; Iñiguez, Luis P.; Marston, Jez L.; Nixon, Douglas F.; Powell ve Timothy R. (2020). Repurposing FDA-Approved Drugs for COVID-19 Using a Data-Driven Approach. ChemRxiv. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12148764.v1>
- Fan, Y., He, Y., Liu, X., Hu, T., Ma, H., Yang, X., Luo, X. ve Huang, G. J. (2016). Iodine-mediated domino oxidative cyclization: One-pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles via oxidative cleavage of C(sp²)-H or C(sp)-H bond. *Organic Chemistry*, 81(15), 6820-6825.
- Fischer, E. ve Jourdan, F. (1883). Ueber die hydrazine der brenztraubensäure. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 16(2), 2241-2245.
- Fukuyama, T., Chen, X. ve Peng, G. (1994). A novel Tin-mediated indole synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 116(7): 3127-8.
- Gao, Q., Liu, S., Wu, X., Zhang, J. ve Wu, A. (2015). Direct annulation of hydrazides to 1,3,4-oxadiazoles via oxidative C(CO)-C(Methyl) bond cleavage of methyl ketones. *Organic Letters*, 17(12), 2960-2963.
- Ghavami, S., Hashemi, M., Ande, S. R., Yeganeh, B., Xiao, W., Eshraghi, M., Bus, C.J., Kadkhoda, K., Wiechec, E., Halayko, A. J. ve Los, M. (2009). Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes. *Journal of Medical Genetics*, 46(8), 497-510.
- Gobec, M., Tomasic, T., Markovic, T., Mlinaric-Rascan, I., Dolenc, M. S. ve Jakopin, Z. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory properties of 1,2,4-oxadiazole analogs of resveratrol. *Chemico-Biological Interactions*, 240, 200-207.
- Haubrich, D.R., Ward, S.J., Baizman, E., Bell, M.R., Bradford, J., Ferrari, R., Miller, M., Perrone, M., Pierson, A.K. ve Saelens, J.K. (1990). Pharmacology of pravadoline: a new analgesic agent. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 255(2) 511-522;

- Holla, B. S., Gonsalves, R. ve Shenoy, S. (2000). Synthesis and antibacterial studies of a new series of 1,2-bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethanes and 1,2-bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)ethanes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(2), 267-271.
- Hu, W., Guo, Z., Chu, F., Bai, A., Yi, X., Cheng, G. ve Li, J. (2003). Synthesis and biological evaluation of substituted 2-sulfonyl-phenyl-3-phenyl-indoles: a new series of selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(7), 1153-1160.
- Irie, T. ve Sawa, M. (2018). 7-Azaindole: A Versatile Scaffold for Developing Kinase Inhibitors. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 66(1), 29-36.
- Jedlovska, E. ve Leško, J. (1994). A Simple One-Pot Procedure for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles. *Synthetic Commun*, 24(13), 1879-1885.
- Kandemir, H., Ma, C., Kutty, S. K., Black, D. S., Griffith, R., Lewis, P. J. ve Kumar, N. (2014). Synthesis and biological evaluation of 2,5-di(7-indolyl)-1,3,4-oxadiazoles, and 2- and 7-indolyl 2-(1,3,4-thiadiazolyl)ketones as antimicrobials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(5), 1672-1679.
- Kotaiah, Y., Harikrishna, N., Nagaraju K. ve Rao, V. C. (2012). Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazole tagged thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 340-345.
- Laddi, U. V., Desai, S. R., Bennur, R. S. ve Bennur, S. C. (2002). Some new 1,3,4-oxadiazoles as antimicrobial agents. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 11, 319-322.
- Lakhdar, S., Westermaier, M., Terrier, F., Goumont, R., Boubaker, T., Ofial, A.R. ve Mayr, H., (2006). Nucleophilic reactivities of indoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(24), 9088-9095.
- Lal, S. ve Snape, T.J. (2012). 2-arylindoles: a privileged molecular scaffold with potent, broadranging pharmacological activity. *Current Medicinal Chemistry*, 19(28), 4828-4837.
- Larock, R. C. ve Yum, E. K. (1991). Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, 113(17), 6689.

- Liras, S., Allen, M. P. ve Segelstein, B. E. (2000). A mild method for the preparation of 1,3,4-oxadiazoles: Triflic anhydride promoted cyclization of diacylhydrazines. *Synthetic Communications*, 30, 437-443.
- Ma, C., Yang, X., Kandemir, H., Mielczarek, M., Johnston, E. B., Griffith, R., Kumar, N. ve Lewis, P. J. (2013). Inhibitors of bacterial transcription initiation complex formation. *ACS Chemical Biology*, 8(9), 1972-1980.
- Ma, L., Xiao, Y., Li, C., Xie, Z. L., Li, D. D., Wang Y. T., Ma, H. T., Zhu H. L., Wang, M. H. ve Ye, Y. H. (2013). Synthesis and antioxidant activity of novel Mannich base of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(21), 6763-6770.
- Madelung, W. (1912). Über eine neue darstellungsweise für substituierte indole. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 45(1), 1128.
- Main, R.J. (1947). The nitrofurans a new type of antibacterial agent. *Journal of the American Pharmacists Association*, 36(10), 317-320.
- Mérour, J.-Y., Buron, F., Plé, K., Bonnet, P. ve Routier, S. (2014). The azaindole framework in the design of kinase inhibitors. *Molecules*, 19(12), 19935-19979.
- Muhammad, Y. A., Narang, R., Nayak, S. K. ve Singh, S. K. (2016). Synthesis, antibacterial activity and molecular docking studies of N'-benzylidene/N'-(1-phenylethylidene)hexa-2,4 dienehydrazide derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 28(3), 930-937.
- Narang, R. ve Narasimhan, B. (2012). (Naphthalen-1-yloxy)-acetic acid benzylidene/(1-phenylethylidene)- hydrazide derivatives: synthesis, antimicrobial evaluation, and QSAR studies. *Medicinal Chemistry Research* 21, 2526-2547
- Ogata, M., Atobe, H., Kushida, H. ve Yamamoto, K. (1971). In vitro sensitivity of mycoplasmas isolated from various animals and sewage to antibiotics and nitrofurans. *Journal of Antibiotics*, 24(7), 443-451.
- Özbek, N., Katircioğlu, H., Karacan, N. ve Baykal, T. (2007). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(23), 5105-5109.

Samosorn, S., Bremner, J.B., Ball, A. ve Lewis, K. (2006). Synthesis of functionalized 2-aryl-5-nitro-1H-indoles and their activity as bacterial NorA efflux pump inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(3), 857-865.

Schlecker, R. ve Thieme, P. C. (1988). The synthesis of antihypertensive 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxypropanolamines. *Tetrahedron*, 44(11), 3289-3294.

Shang, Z.-H., Sun, J.-N., Guo, J.-S., Sun, Y.-Y., Weng, W.-Z., Zhang, Z.-X., Li, Z.-J. ve Zhu, Y.-P. (2020). Facile synthesis of 1,3,4-oxadiazoles via iodine promoted oxidative annulation of methyl-azaheteroarenes and hydrazides. *Tetrahedron*, 76(6), 130887.

Sharma, V., Pradeep, K. ve Devender, P. (2010). Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47(3), 491-502.

Song, J. J., Reeves, J. T., Gallou, F., Tan, Z., Yee, N. K., Senanayake, C. H. (2007). Organometallic methods for the synthesis and functionalization of azaindoles. *Chemical Society Reviews*, 36(7), 1120-1132.

Sravanthi, T.V. ve Manju, S.L. (2016). Indoles - a promising scaffold for drug development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91, 1-10.

Stabile, P., Lamonica, A., Ribecai, A., Castoldi, D., Guercio, G. ve Curcuruto, O. (2010). Mild and convenient one-pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 51(37), 4801-4805.

Syrjänen, L., Vermelho, A. B., de Almeida Rodrigues, I., Corte-Real, S., Salonen, T., Pan, P., Vullo, D., Parkkila, S., Capasso, C. ve Supuran, C. T. (2013). Cloning, characterization, and inhibition studies of a β -carbonic anhydrase from *Leishmania donovani chagasi*, the protozoan parasite responsible for leishmaniasis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(18), 7372-7381.

Taha, M., Ismail, N. H., Imran, S., Wadood, A., Rahim, F., Alie M. ve Rehmanc, A. U. (2015). Novel quinoline derivatives as potent in vitro α -glucosidase inhibitors: in silico studies and SAR predictions. *MedChemComm*, 6(10), 1826-1836.

- Tan, T., Chen, Y., Kong, K., Bai, J., Li, Y., Lim, S., Ang, T. ve Lam, Y. (2006). Synthesis and the biological evaluation of 2-benzenesulfonylalkyl-5-substituted-sulfanyl-[1,3,4]-oxadiazoles as potential anti-hepatitis B virus agents. *Antiviral Research*, 71(1), 7-14.
- Trimurtulu, G., Faulkner, D. J., Perry, N. B., Ettouati, L., Litaudon, M., Blunt, J. W., Munro, M.H.G. ve Jameson, G. B. (1994). Alkaloids from the antarctic sponge *Kirkpatrickia variolosa*. Part 2: Variolin A and N(3')-methyl tetrahydrovariolin B. *Tetrahedron*, 50(13), 3993-4000.
- Tokuyama, H., Yamashita, T., Reding, M. T., Kaburagi, Y. ve Fukuyama, T. (1999). Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides: A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles. *Journal of the American Chemical Society*, 121(15), 3791-3792.
- Tully, W. R., Gardner, C. R., Gillespie, R. J. ve Westwood, R. (1991). 2-(Oxadiazolyl)- and 2-(thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34(7), 2060-2067.
- Tung, Y.-S., Coumar, M.S., Wu, Y.-S., Shiao, H.-Y., Chang, J.-Y., Liou, J.-P., Shukla, P., Chang, C.-W., Chang, C.-Y., Kuo, C.-C., Yeh, T.-K., Lin, C.-Y., Wu, J.-S., Wu, S.-Y., Liao, C.-C. ve Hsieh, H.-P. (2011). Scaffold-hopping strategy: synthesis and biological evaluation of 5,6-fused bicyclic heteroaromatics to identify orally bioavailable anticancer agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(8), 3076-3080.
- Vardan, S., Smulyan, H., Mookherjee, S., Eich, R. (1983). Effects of tiodazosin, a new antihypertensive, hemodynamics and clinical variables. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 34(3), 290-296.
- Vilsmeier, A. ve Haack, A. (1927). Über die einwirkung von halogenphosphor auf alkylformanilide. Eine neue methode zur darstellung sekundärer und tertiärerp-Alkylamino-benzaldehyde. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 60, 119-122.
- Yu, W., Huang, G., Zhang, Y., Liu, H., Dong, L., Yu, X., Li, Y. ve Chang, J.J. (2013). I2-Mediated Oxidative C–O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides. *The Journal of Organic Chemistry*, 78(20), 10337-10343.
- Walker, S. R., Carter, E. J., Huff, B. C. ve Morris, J. C. (2009). Variolins and related alkaloids. *Chemical Reviews*, 109(7), 3080-3098.

Waseem, G. ve Hamann, M. T. (2005). Indole alkaloid marine natural products: an established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases. *Life Sciences*, 78(5), 442-453.

Watterson, S. H., Liu, Q., Bertrand, M. B., Batt, D. G., Li, L., Pattoli, M. A., Skala, S., Cheng, L., Obermeier, M. T., Moore, R., Yang, Z., Vickery, R., Elzinga, P. A., Discenza, L., D'Arienzo, C., Gillooly, K. M., Taylor, T. L., Pulicicchio, C., Zhang, Y., Heimrich, E., McIntyre, K. W., Ruan, Q., Westhouse, R. A., Catlett, I. M., Zheng, N., Chaudhry, C., Dai, J., Galella, M. A., Tebben, A. J., Pokross, M., Li, J., Zhao, R.; Smith, D., Rampulla, Allentoff, R., Wallace, A., Mathur, M. A., Salter-Cid, A., Macor, L., Carter, J. E., Fura, P. H., Burke, A. ve Tino, J. A., (2019). Discovery of Branebrutinib (BMS-986195): A Strategy for Identifying a Highly Potent and Selective Covalent Inhibitor Providing Rapid in Vivo Inactivation of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK). *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(7), 3228-3250.

Zhao, S.-B. ve Wang, S. (2010). Luminescence and reactivity of 7-azaindole derivatives and complexes. *Chemical Society Reviews*, 39(8), 3124-3156.

Zhu, Y.-P., Lian, M., Jia, F.-C., Liu, M.-C., Yuan, J.-J., Gao, Q.-H., Wu, A.-X. (2012). I2 promoted domino oxidative cyclization for one-pot synthesis of 2-acylbenzothiazoles via metal-free sp³ C-H functionalization. *Chemical Communications*, 48(72), 9086-9088.

Zhu, Y.-p., Liu, M.-c., Jia, F.-c., Yuan, J.-j., Gao, Q.-h., Lian, M., Wu, A.-x. (2012). A multipathway coupled domino strategy: Metal-free oxidative cyclization for one-pot synthesis of 2-acylbenzothiazoles from multiform substrates. *Organic Letters*, 14(17), 3392-3395.