



**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İNDOLLERİN BAZI DİOKSİM
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, MİKRODALGA
İLE FURAZANLARA DÖNÜŞTÜRÜLMESİ VE
ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Fatih SEVGİ

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

**EYLÜL-2010
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

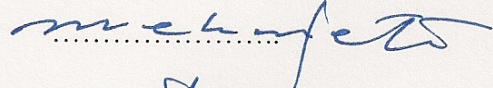
Fatih SEVGİ tarafından hazırlanan “İndollerin Bazı Dioksim Türevlerinin Sentezi, Mikrodalga ile Furazanlara Dönüştürülmesi ve Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması 30/09/2010 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

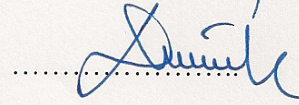
Başkan

Prof.Dr. Mehmet ÇETİN



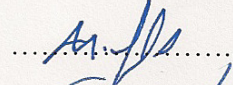
Danışman

Prof.Dr. A. Dinçer BEDÜK



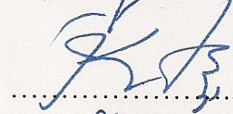
Üye

Prof.Dr. Mehmet SEZGİN



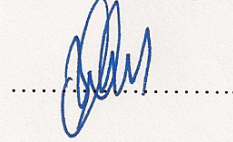
Üye

Prof.Dr. İbrahim KARATAŞ



Üye

Prof.Dr. Bedrettin MERCİMEK



Yukarıdaki sonucu onaylıyorum.

Prof. Dr. Bayram SADE
FBE Müdürü

Bu tez çalışması S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü tarafından 07201034 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

Fatih SEVGİ

ÖZET

DOKTORA TEZİ

İNDOLLERİN BAZI DİOKSİM TÜREVLERİNİN SENTEZİ, MİKRODALGA İLE FURAZANLARA DÖNÜŞTÜRÜLMESİ VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Fatih SEVGİ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. A. Dinçer BEDÜK

2010, 226 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. A. Dinçer BEDÜK
Prof. Dr. Mehmet ÇETİN
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ
Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK

İndollerle ilgili heterohalkalı yapılar birçok doğal maddenin yapısında bulunmakta ve ilginç biyolojik aktiviteler göstermektedir. Son yıllarda deniz canlılarından çok sayıda bis-indol alkaloidleri izole edilerek antitümör, antimikrobiyal, antiviral etkileri incelenmiş ve biyolojik özellikleri ortaya çıkarılmıştır.

Bu çalışmada indollerle ilişkili olarak potansiyel biyoaktif özellikte 30 yeni bileşik sentezlenerek yapıları; ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, LC-MS ve elementel analiz teknikleriyle aydınlatılmış ve biyolojik özellikleri, antibakteriyel etki çalışmalarıyla ortaya konmuştur.

Çalışmanın ilk aşamasında 15 indol türevi dioksim sentezlenmiştir. Dioksimler ilk defa bu tez kapsamında uygulanan oldukça kolay bir metot ile elde edilmiştir. Bu metotta, indoller elektronca zengin 3 numaralı karbon atomundan kloroglioksimler ile etkileşerek, C-C bağlı α -dioksimler elde edilmektedir. Bu metot ile 1-metil indol, 2-metil indol ve 1,2-dimetil indol bileşiklerinin; dikloroglioksim, *anti*-klorofenilglioksim, *anti*-p-klorofenilglioksim, *anti*-p-tolilglioksim ve *anti*-klorometilglioksim ile reaksiyonlarından 3 tanesi bis-indol dioksim olmak üzere 15 yeni dioksim sentezlenmiştir.

Çalışmanın ikinci aşaması ise bir önceki aşamada sentezlenen dioksimlerin biyoaktif furazanlara (1,2,5-oksadiazol) dönüşümünü içermektedir. 15 yeni indol türevi furazan bileşiği, dioksimlerin mikrodalga ışınlarıyla dehidrasyonu sonucu elde edilmiştir. Kapalı kap mikrodalga sistemi kullanılarak gerçekleştirilen bu metot furazan sentezinde ilk defa uygulanan bir tekniktir.

Çalışmanın son kısmında indol türevi dioksim ve furazanların *in-vitro* antibakteriyel etkileri, disk difüzyon yöntemi ve mikrodilüsyon broth metodu kullanılarak incelenmiştir. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri hem spektrofotometrik olarak hem de bir redoks indikatörü olan TTC kullanılarak kolorimetrik metotla bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerden bazıları test mikroorganizmalarına karşı 2-64 µg/mL aralığında MİK değerleriyle antibakteriyel aktivite göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: İndoller, dioksimler, furazanlar, 1,2,5-oksadiazoller, mikrodalga sentez, antibakteriyel, MİK.

ABSTRACT

Ph.D THESIS

SYNTHESIS OF SOME DIOXIME DERIVATIVES OF INDOLES, CONVERSION TO FURAZANES WITH MICROWAVE AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL EFFECTS

Fatih SEVGİ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
IN CHEMISTRY

Advisor: Prof. Dr. A. Dinçer BEDÜK

2010, 226 Pages

Jury

Prof. Dr. A. Dinçer BEDÜK
Prof. Dr. Mehmet ÇETİN
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ
Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK

Heterocyclic structures, which are related with indoles, exist in various natural matters and exhibit interesting biological activities. In recent years, large quantities of bis-indole alkaloids have been isolated from marine organisms; their antitumor, antimicrobial and antiviral effects have been examined and their biological properties have been determined.

In the present study, potentially-active 30 new compounds related with indoles were synthesized and characterized in terms of various techniques, such as ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, LC-MS, and elemental analyses. Biological properties of the well-characterized compounds were investigated through antibacterial effect studies.

In the first stage of the study, 15 indole derivative dioximes were synthesized. Dioximes were obtained through a rather simple method that was first used within the scope of this thesis. In this method, indoles react with chloroglyoximes from number 3 carbon atom, which is rich in electrons, and thus C-C bound α -dioximes are obtained. With this method, 15 new dioximes which three of them bis-indole were synthesized by react 1-methyl indole, 2-methyl indole and 1,2-dimethyl indole with dichloroglyoxime, *anti*-chlorophenylglyoxime, *anti*-p-chlorophenylchloroglyoxime, *anti*-p-tolylchloroglyoxime and *anti*-chloromethylglyoxime.

The second stage of the study includes conversion of dioximes that were synthesized in the first stage into bioactive furazanes (1,2,5-oxadiazoles). 15 new indole derivatives of furazan compounds were obtained via dehydration of dioximes under microwave irradiations. This method, which was carried out using the closed vessel microwave system, was a technique that was used for the first time in furazan synthesis.

In the final section of the study, antibacterial effects of indole derivative dioximes and furazanes were examined using the disc diffusion method and microdilution broth method. Minimum inhibitory concentration (MIC) values were found via both spectrophotometrically and with colorimetric method using TTC, which is a redox indicator. Some of the synthesized compounds were exhibited antibacterial activities against test microorganisms with MIC values ranging between 2-64 $\mu\text{g/mL}$.

Keywords: Indoles, dioximes, furazanes, 1,2,5-oxadiazoles, microwave synthesis, antibacterial, MIC.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. A. Dinçer BEDÜK yönetiminde hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Doktora tezi olarak sunulmuştur.

Lisansüstü eğitimimin her aşamasında yardımlarını gördüğüm, bilimsel bakış açısı ve disiplini ile bana yol gösteren, sabır ve hoşgörüsünü esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. A. Dinçer BEDÜK'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında her zaman yakın ilgisini ve desteğini gördüğüm, bu tezin ortaya çıkmasında büyük emeği olan saygıdeğer hocam bölüm başkanımız Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Kıymetli önerileriyle yol gösteren, taltifleriyle cesaretlendiren değerli hocam Tez İzleme Komitesi üyesi Prof. Dr. Bedrettin MERCİMEK'e, çalışmalarımda emeği olan kimya bölümünün değerli hocaları ve Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma en samimi duygularıyla teşekkür ediyorum.

Engin hoşgörüsü ve desteği ile çalışmalarımın müsaade eden Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulun'dan kıymetli Müdürüm Yrd. Doç. Dr. Mustafa KUL'a, başta Yrd. Doç. Dr. Birol ÖZKALP olmak üzere destekleriyle her zaman yanımda olan mesai arkadaşlarım ve hocalarıma içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

LC-MS analizlerini titizlikle yapan, tanımakla bahtiyar olduğum Ankara Üniversitesi Eczacılık Fak. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hakan GÖKER'e, büyük bir özveri ile NMR analizlerimi gerçekleştiren kimya bölümü uzmanları Selahattin BOZKURT'a ve Serkan ERDEMİR'e katkılarından dolayı teşekkür ediyorum.

Her zaman olduğu gibi tez sürecinde de sabır ve sevgiyle beni destekleyen değerli eşime, kendilerine bazen zaman ayıramasam dahi sevgilerini üzerimden eksik etmeyen ve bana çalışmalarımın güç veren çok kıymetli oğlum ve kızım, beni büyütüp buralara gelinceye kadar maddi manevi hiçbir desteği esirgemeyen, varlıkları ile güç bulduğum değerli babama ve anneme sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Fatih SEVGİ
KONYA-2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
ÖNSÖZ	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1 GİRİŞ	1
1.1 Oksimler	3
1.1.1 Oksimlerin özellikleri.....	4
1.1.2 Oksimlerin geometrik izomerleri	5
1.1.3 Oksimlerin spektroskopik özellikleri	7
1.1.4 Oksimlerin bazı önemli sentez metotları.....	8
1.1.5 Oksimlerin bazı reaksiyonları.....	9
1.1.6 Oksimlerin kompleksleri	14
1.1.7 Oksimlerin kullanım alanları	15
1.2 İndoller	17
1.2.1 İndol halkasının bazı kimyasal özellikleri.....	18
1.2.2 İndollerin sentez yöntemleri	19
1.2.3 İndollerin reaksiyonları	20
1.3 Furazanlar (1,2,5-Oksadiazoller)	22
1.3.1 Furazanların bazı reaksiyonları.....	25
1.3.2 Furazanların elde edilmesi.....	26
1.4 Organik Sentezlerde Mikrodalga Kullanımı.....	27
1.4.1 Mikrodalganın tarihçesi.....	27
1.4.2 Mikrodalga ve teorisi	28
1.4.3 Mikrodalga ısıtma	29
1.4.4 Kimyasal sentezlerde kullanılan mikrodalga cihazları.....	31
1.4.5 Mikrodalga ile sentez yöntemleri.....	34
1.4.6 Mikrodalga sentezin üstünlükleri.....	34
1.5 Antimikrobiyal Maddeler ve Antimikrobiyal Aktivite Tayinleri	37
1.5.1 Antimikrobiyal kemoterapötik ajanlar	37
1.5.2 Antimikrobiyal kemoterapötiklerin etki mekanizmaları	38
1.5.3 Antimikrobiyal aktivite tayin yöntemleri	40
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	42
3. MATERYAL ve METOT	45
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	45
3.2 Kullanılan Cihazlar	45
3.3 Biyolojik Çalışmada Kullanılan Materyaller.....	46
3.4 Başlangıç Maddelerinin Sentezi	47

3.4.1	1-Metil indol sentezi.....	47
3.4.2	1,2-Dimetil indol sentezi	48
3.4.3	Glioksim sentezi.....	48
3.4.4	Dikloroglioksim sentezi	49
3.4.5	<i>anti</i> -Klorofenilglioksim sentezi	50
3.4.6	<i>anti</i> -p-Klorofenilkloroglioksim sentezi.....	51
3.4.7	<i>anti</i> -p-Tolilkloroglioksim sentezi	52
3.4.8	<i>anti</i> -Klorometilglioksim sentezi	54
3.5	Simetrik İndol Dioksimlerin Sentezi.....	55
3.5.1	Simetrik indol dioksimler için genel sentez metodu	55
3.5.2	1,2-Bis(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [1].....	56
3.5.3	1,2-Bis(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [2].....	56
3.5.4	1,2-Bis(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [3].....	57
3.6	Asimetrik İndol Dioksimlerin Sentezi.....	58
3.6.1	Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu	58
3.6.2	1-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim [4]	58
3.6.3	1-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim [5]	59
3.6.4	1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim [6]	60
3.6.5	1-(4-klorofenil)-2-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [7]	61
3.6.6	1-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [8]	61
3.6.7	1-(4-klorofenil)-2-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [9]	62
3.6.8	1-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim [10]	63
3.6.9	1-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim [11].....	64
3.6.10	1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim [12].....	65
3.6.11	1-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim [13].....	65
3.6.12	1-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim [14]	66
3.6.13	1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim [15]	67
3.7	İndol Furazanların (1,2,5-oksadiazol) Sentezi	68
3.7.1	Furazanlar için mikrodalga sentez metodu	69
3.7.2	Benzil furazan sentezi için optimum şartların oluşturulması	70
3.7.3	3,4-Bis(1,2-dimethyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [16]	71
3.7.4	3,4-Bis(1-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [17]	72
3.7.5	3,4-Bis(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [18]	73
3.7.6	3-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol [19].....	73
3.7.7	3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol [20]	74
3.7.8	3-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol [21]	75
3.7.9	3-(4-klorofenil)-4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [22].....	76
3.7.10	3-(4-klorofenil)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [23].....	76
3.7.11	3-(4-klorofenil)-4-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [24].....	77
3.7.12	3-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol [25]	78
3.7.13	3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol [26]	79
3.7.14	3-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol [27]	80
3.7.15	3-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol [28].....	80
3.7.16	3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol [29].....	81
3.7.17	3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol [30].....	82
3.8	Sentezlenen Maddelerin Antibakteriyel Aktivitelerinin Tespit Edilmesi.	83
3.8.1	Disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite tayini	83
3.8.2	Mikrodilüsyon broth yöntemi ile antibakteriyel aktivite tayini	84

4. BULGULAR VE TARTIŞMA	86
4.1 Başlangıç Maddelerinin Karakterizasyonu.....	90
4.2 Simetrik İndol Dioksimlerin Karakterizasyonu	90
4.3 Asimetrik İndol Dioksimlerin Karakterizasyonu.....	92
4.4 İndol Furazanların Karakterizasyonu	94
4.5 Sentezlenen Maddelerin Biyolojik Aktiviteleri	96
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	101
6. KAYNAKLAR.....	104
7. EKLER.....	112
EK-1 Sentezlenen Bileşiklerin Çeşitli Özellikleriyle İlgili Çizelgeler.....	113
EK-2 Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumları	123
EK-3 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları.....	179
EK-4 Sentezlenen Bileşiklerin Bazılarının LC-MS Spektrumları	202
ÖZGEÇMİŞ.....	214

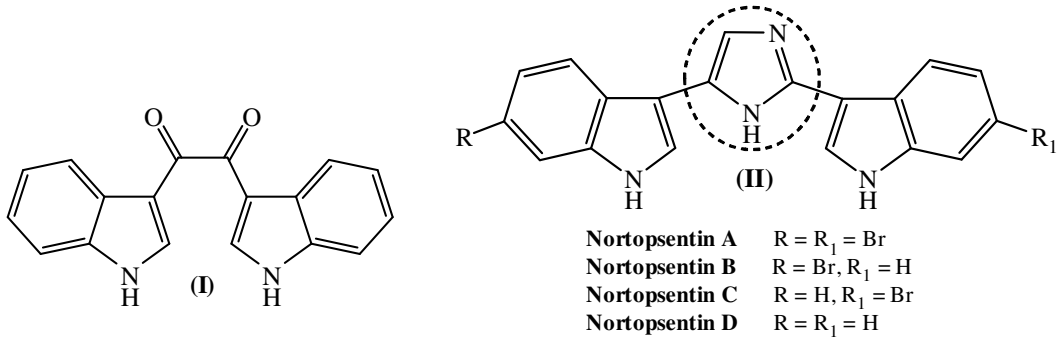
SİMGELER VE KISALTMALAR

AcOH	: Asetik Asit
AMC	: Amoksisilin / Klavulanik asit
ATR	: Azaltılmış Tam Yansıma Aparatı
ATCC	: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
COX-1	: Siklooksijenaz-1
DAF	: Diaminofurazan
DAG	: Diaminogliksim
DCG	: Diklorogliksim
DMC	: Dimetilkarbonat
DMF	: N,N-Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
e.n	: Erime Noktası
EI	: Elektron İyonizasyon
ESI	: Elektrosprey İyonizasyon
FT-IR	: Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
GM	: Gentamisin
İTK	: İnce Tabaka Kromatoğrafisi
k.n	: Kaynama Noktası
LC-MS	: Sıvı Kromatoğrafi - Kütle Spektrometresi
MHA	: Mueller Hinton Agar
MHB	: Mueller Hinton Broth
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MPO	: Mikroplaka Okuyucu
m-RNA	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
MRSA	: Metisilene Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MW	: Mikrodalga
NaAc	: Sodyum Asetat
NMP	: N-metil-2-pirolidon
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi
RSKK	: Refik Saydam Ulusal Tıp Kültür Koleksiyonu
TTC	: 2,3,5-trifenil tetrazolyum klorür
UV-VIS	: Ultraviyole - Görünür Bölge Spektrofotometresi

1 GİRİŞ

Günümüzde biyoorganik kimya alanında yapılmakta olan araştırmaların birçoğu biyolojik aktivite gösterebilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin saptanarak ölçülmesine yöneliktir.

Farmakolojik olarak aktif birçok bileşiğin yapısında bulunan indol halkası, canlı organizmasına triptofan amino asidi olarak girmekte ve çeşitli metabolitleriyle birlikte çok önemli görevler üstlenmektedir. Bitki ve hayvansal organizmalardan şimdiye kadar çok sayıda indol alkaloidi elde edilmiştir. Son yıllarda deniz canlılarından ilginç biyolojik özelliklere sahip bis-indol alkaloidleri izole edilmiştir. Bunlardan biri 2002 yılında McKay ve çalışma grubunun *Smenospongia* sp. deniz süngerinden izole ettiği bir diketon olan 1,2-Bis(1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion (I) bileşiğidir. Bis-indol alkaloidlerine bir başka örnek de yine bir deniz süngerinden izole edilen ve sitotoksik etkileri olduğu bulunan nortopsentin bileşikleridir (II).



Nortopsentinlerde bulunan imidazol halkası yerinde farklı heterosiklik yapılar içeren biyolojik aktif nortopsentin analogları sentezlenmiştir (Diana ve ark., 2007). Çalışmalar incelendiğinde furazan heterohalkalı herhangi bir bis-indol bileşiğine rastlanmamıştır. (I) benzeri indol diketon türevi dioksimlerin sentezlenerek (II) benzeri furazan bileşiklerine dönüştürülmesi amaçlanmıştır. Dioksimler üzerinden furoksanlar, oksim eterler ve metal kompleksleri gibi çok farklı alanlarda kullanılabilecek bileşikler elde edilebileceği göz önünde bulundurulduğunda sentezlenecek indol türevi dioksimler önem kazanmaktadır.

Furazanlar son yıllarda ortaya konan ilginç biyolojik özellikli türevleriyle gündemdedir (Tron ve ark., 2005). Furazanların artan önemi, bis-indol furazanların sentezi ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi üzerinde yoğunlaşmamıza sebep

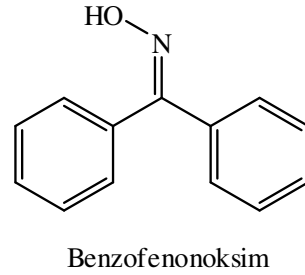
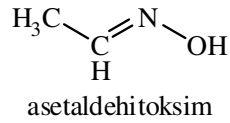
olmuştur. Furazanların yüksek sıcaklık gerektiren sentezleri için mikrodalga sentez metotlarına başvurulmuştur. Mikrodalga Işınları ile sentez tekniği başta reaksiyon zamanını saatlerden dakikalara indirgeme, verimde artış ve seçicilik gibi birçok avantajıyla organik kimya için oldukça yeni ve etkili bir metot olarak dikkat çekmektedir. İndol Furazanların sentezine başarıyla uygulanan bu tekniğin, hızla gelişen mikrodalga kimyasına da önemli katkılar sağlayacağını düşünüyoruz.

Sentezlenen bileşiklerin biyolojik özellikleri antibakteriyel aktiviteleri araştırılarak ortaya konmuştur. Günümüzde mikroorganizmaların mevcut antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Bilim, direnç sorunuyla karşılaştıkça doğal veya sentetik yeni antibiyotik keşiflerine yönelmiş, keşfedilen her yeni antibiyotik de bir süre sonra yine direnç sorunuyla karşı karşıya kalmıştır. Sentetik antibiyotiklere karşı oluşturulan direnç doğal antibiyotiklere göre daha az orandadır. Bu nedenle küçük moleküllü sentetik antibiyotiklerin sentezi son yıllarda çok hız kazanmıştır. Antimikrobiyal aktivite testlerine tabi tutulan binlerce bileşikten çok az bir kısmı ticari olarak kullanıma sunulsa da yapılan çalışmalarla biyolojik mekanizmaların aydınlatılması ve yapı aktivite ilişkileriyle ilgili çok değerli bilgilere ulaşılmaktadır. Bu amaçlar doğrultusunda sentezlenen bileşikler ilk olarak antibakteriyel etkileri yönünden araştırılarak daha sonra yapılacak farklı biyolojik aktivite çalışmalarına zemin hazırlanmıştır.

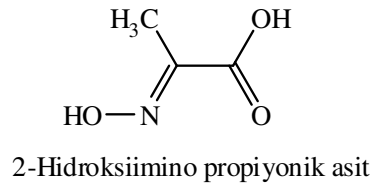
1.1 Oksimler

Yapılarında “-C=NOH” fonksiyonel grubunu bulunduran bileşiklere oksi ve imin kelimelerinin kısaltılması ile oluşan “oksim” adı verilmiştir. Genel olarak aldehid veya ketonların hidroksilaminle reaksiyonuyla elde edilmektedir (Chakravorty, 1974). Oksim kimyası Tschugaeff’in 1905 yılında, nikelin gravimetrik ölçümleri için dimetil glioksimi tanımlamasıyla aktif hale gelmiştir. Oksimler ligand olarak geçiş metalleri kimyasının gelişmesinde önemli rol oynamıştır.

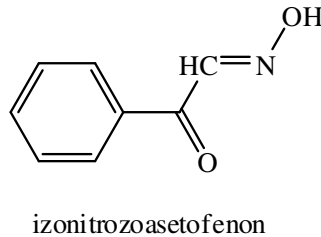
Oksimler ilk yıllarda aldehit ve ketonlardan sentezlendikleri için türedikleri aldehid ve keton isimlerinin sonuna oksim kelimesi getirilerek adlandırılmıştır.



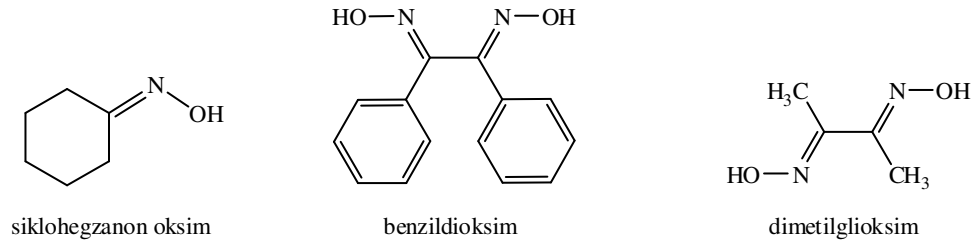
Oksimler hidroksiimino eki kullanılarak da adlandırılmaktadır (Smith, 1966).



Oksimler, nitrozo bileşiklerinin yapı izomeri olduklarından bunlara izonitrozo bileşikleri de denir. Adlandırılırken izonitrozo ekiyle de adlandırılabilirler (Burakevich ve ark., 1971).



Organik moleküldeki oksim grubu sayısı bir veya birden fazla olabilir. Siklohegzanon oksimde bir tane oksim grubu olduğundan dolayı monoksimlere, benzildioksimde iki tane oksim grubu olduğundan dioksimlere örnek verilebilir. Oksim grupları komşu karbonlar üzerinde bulunuyorsa *vic*-dioksim olarak adlandırılır. Dimetilglioksimde olduğu gibi *vic*-dioksimler aynı zamanda glioksimler olarak da isimlendirilmektedir. Bunların dışında 1,2-diketon dioksimler ve α -dioksimler de aynı amaçla sıklıkla kullanılan isimlerdir.



Şekil 1.1. Dioksimler ve yaygın adları

1.1.1 Oksimlerin özellikleri

Oksimler genellikle erime sıcaklıklarında bozulan, renksiz, suda az çözünen kararlı maddelerdir.

Oksimler yapılarında bulunan azometin ($>C=N$) grubundaki ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle zayıf bazik, (-OH) grubunda bulunan protondan dolayı zayıf asidik özellik gösteren amfoter maddelerdir. Bazlıkları iminlerden daha az olup derişik mineral asitlerde çözümler ve su ile seyreltilmekle tuzları halinde çökerler. Kuvvetli bazların seyreltik çözeltilerinde de çözümler CO_2 ile çöktürülebilirler. Basit oksimlerin pKa'ları 10-12 arasında değişir. *vic*-Dioksimler, yapıda bulunan α -keto gruplarının asitliği arttırmasından dolayı monooksimlere göre daha kuvvetli asidik özellik gösterirler ve pKa'ları 7-10 arasında değişir (Patai, 1970). Oksimler yapılarında bulunan hidroksil grubu ve azot atomu nedeniyle molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı yaparlar. Hidrojen bağı oksimlerin asitliklerini ve erime derecelerini etkileyen diğer bir faktördür (Bruton ve ark., 2003).

Oksim bileşikleri şelat oluşturma, biyolojik olarak parçalanabilme, oksijen tutma özelliklerinin yanı sıra biyolojik ve fotokimyasal reaksiyonlardaki farklı etkinlikleriyle tanınmaktadır. Son yıllarda oksimler; biyokimyada antioksidan (Özen ve Taş, 2009),

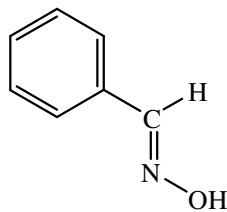
boyar maddeler için ara ürünler, yakıtlarda oktan sayısının artırılmasında, manyetik teyp bantlarının yapısında, deterjan sanayinde, değerli metallerin geri kazanılmasında, tatlandırıcılarda, parfümlerde ve kozmetik nemlendiricilerde kullanılmaktadır (Kursoğlu ve Serin, 2006).

Kloroglioksim, dikloroglioksim, klorofenilglioksim gibi klorlu oksimlerin reaksiyonları ve metal kompleksleri yüzyıla yaklaşan bir süredir ilgi odağı olmuştur. Gerek bazı komplekslerin biyolojik sistemlerle olan ilişkisi, gerekse *vic*-dioksimlerin analitik amaçla kullanılabilirliği ilginin canlı kalışının sebepleridir.

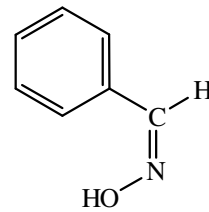
Dimetilglioksimin B₁₂ vitamini için model bileşik olarak kullanılabilceği anlaşıldıktan sonra *vic*-dioksimlere olan ilgi önemli ölçüde artmıştır. Bu oksimin Co(III) kompleksi ilk defa 1907 yılında Tschugaev tarafından izole edilmiş, daha sonra yapılan çalışmalarda oktahedral yapıdaki bu komplekslerin dimetilglioksim molekülündeki dört azot ile birlikte eksensel doğrultuda bir ligand ve bir halojen ile koordinasyon bağı oluşturduğu anlaşılmıştır (Kursoğlu ve Serin, 2006).

1.1.2 Oksimlerin geometrik izomerleri

Oksimlerde, C=N çifte bağı etrafında dönmenin kısıtlı olması nedeniyle, geometrik izomerlik vardır. Oksimlerin geometrik izomerleri çoğunlukla *syn*- ve *anti*- örnekleri ile gösterilir (Smith, 1966). Benzaldoksimde olduğu gibi *syn*- eki, aldoksimlerde, hidrojen ve hidroksilin aynı tarafta, *anti*- eki ise, hidrojen ve hidroksilin zıt tarafta olması durumunda kullanılır. Son yıllarda alkenlerde kullanıldığı gibi oksimlerde de aynı amaçla Almanca (Zusammen= beraber) ve (Entgegen= karşıt) kelimelerinin ilk harfleri olan Z ve E kullanılmaktadır. E-Z izomerisinde oksimin OH ile R grubunun birbiriyle konumu göz önüne alınmaktadır.



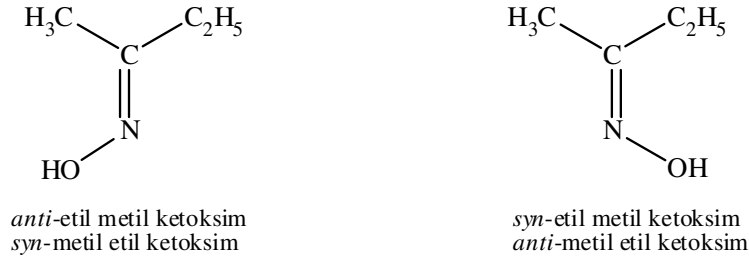
syn-benzaldoksim
(E)-benzaldoksim



anti-benzaldoksim
(Z)-benzaldoksim

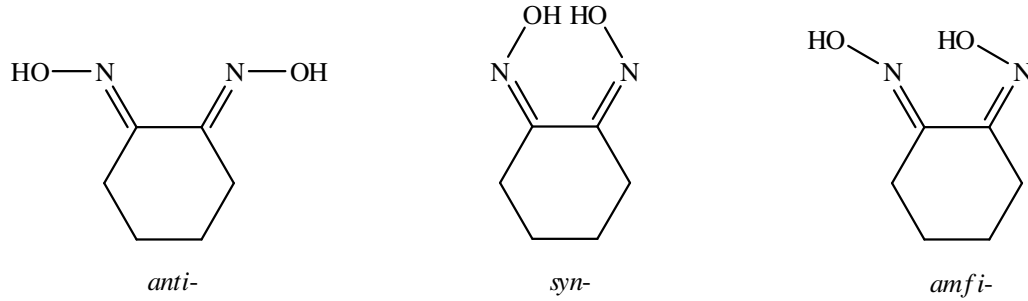
Şekil 1.2. Mono oksimlerde geometrik izomeri

Keton türevi oksimlerin adlandırılmasında *syn*- ve *anti*- örnekleri referans olarak alınan grubun yerine göre seçilir.



Şekil 1.3. Ketoksimlerde geometrik izomeri

vic-Dioksimlerde ise, bu ekler; OH gruplarının birbirine göre pozisyonlarına bağlı olarak kullanılmaktadır. OH gruplarının aynı tarafa yönlendiği yapılar *syn*-, zıt tarafa yönlendiği yapılar *anti*- ve birbirlerine paralel yönlendiği yapılar *amfi*- olarak adlandırılır (Nesmeyanov ve Nesmeyanov, 1976), Şekil 1.4.



Şekil 1.4. *vic*-Dioksimlerde (siklohegzan-1,2-dion dioksım) geometrik izomeri

Syn-, *anti*- ve *amfi*- formlarında olan oksimler birbirlerinden farklı özellik gösterirler. Örneğin bazı istisnalar hariç *syn*- ve *amfi* formlarının erime noktaları *anti*-formlarına göre daha düşüktür (Smith, 1966). *Anti*- formu daha kararlı bir yapıya sahiptir. Aynı zamanda oksimlerin *anti*- formu organik reaksiyonlar için daha uygundur. Birçok katılma ve ayrılma reaksiyonları bu formda oluşur (Burakevich ve ark., 1971)

1.1.3 Oksimlerin spektroskopik özellikleri

Oksimlerin UV-VIS spektrumlarında, en önemli ve karakteristik absorpsiyon bandı C=N grubunun $n \rightarrow \Pi^*$ elektronik geçişine ait olup, yaklaşık 250-300 nm aralığında gözlenir. Bu bileşiklerin geçiş metalleri ile oluşturduğu komplekslerde $n \rightarrow \Pi^*$ geçişine ait bantlar bir miktar uzun dalga boylarına kaymaktadır.

Oksimlerin IR spektrumları incelendiğinde; C=N gerilmesi $1665-1600 \text{ cm}^{-1}$ aralığında kuvvetli bir band, N-O titreşimi ise $1000-930 \text{ cm}^{-1}$ aralığında yine şiddetli bir band olarak görülür. O-H titreşim bandı ise $3300-3130 \text{ cm}^{-1}$ aralığında geniş bir pik olarak gözlenir. Seyreltik çözelti veya gaz halinde spektrum alındığında oksimin (O-H) grubuna ait stretching titreşimi $3600-3500 \text{ cm}^{-1}$ çıkar, bunun sebebi O-H grubunun serbest olmasıdır. *vic*-Dioksimlerde (O-H) gruplarının birbirine göre üç farklı pozisyonda bulunmaları mümkündür. *anti*-Dioksimlerde (O-H) grupları birbirine zıt doğrultularda yönelmişlerdir. (O-H) stretching titreşiminin *anti*- formundaki oksimlerde *amfi*- formundakilere nazaran daha yüksek frekansta bulunduğu literatürlerde belirtilmektedir (Avram ve Mateescu, 1972; Serin ve Bekaroğlu, 1983). *anti*-Glioksimlerde $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşiminin 1621 cm^{-1} civarında zayıf bir band olarak görülmesi, merkez simetrik bir yapıda olmalarından ileri gelir.

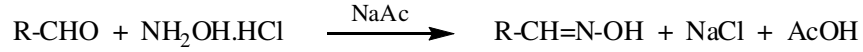
Oksimlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde; Ar-CH= N - OH yapısındaki mono oksimlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında fenil halkası protonları 7-7.5 ppm, OH protonları 10-12 ppm ve C - H protonları 8-8.5 ppm civarlarında görülmektedir (Kleinspehn ve ark., 1967).

vic-Dioksimlerin *anti*-, *syn*- ve *amfi*- geometrik izomerleri, OH protonlarının çevrelerinin farklı olmasından dolayı $^1\text{H-NMR}$ spektrumları belirgin derecede farklılık gösterir. Simetrik *vic*-dioksimlerin *anti*- izomerlerinde OH protonları aynı kimyasal çevreye sahip olduklarından 10 ppm üzerinde tek bir singlet verir. *Amfi*- izomerlerde OH gruplarından biri, bileşikteki diğer oksim azotu ile hidrojen bağı oluşturduğundan protonlardan biri daha zayıf alana kayarken diğeri normal yerinde kalmaktadır ve böylece hidroksil protonları için iki tane singlet görülmektedir. Bu protonlar D_2O ilavesi durumunda döteryum ile yer değiştirirler ve $^1\text{H-NMR}$ pikleri kaybolur (Karataş ve ark., 1991). Asimetrik *anti*- *vic*-dioksimlerin oksim protonlarının kimyasal çevreleri farklı olduğundan, OH protonları için iki farklı singlet görülür.

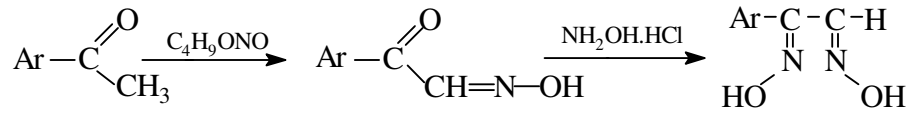
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda oksim karbonları 140-170 ppm arasında ortaya çıkmaktadır (Strelenko ve ark., 1990; Kinoshita ve ark., 1986).

1.1.4 Oksimlerin bazı önemli sentez metotları

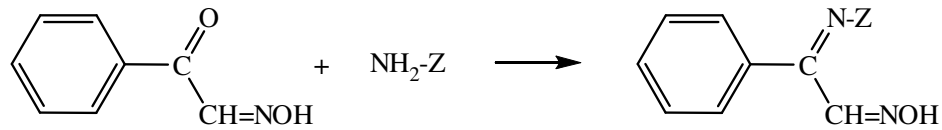
a) Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile reaksiyonundan: Oksimler eskiden beri aldehit ve ketonların hidroksilamin ile olan reaksiyonundan elde edilmektedir. Reaksiyon sulu alkollü ortamda, kaynama sıcaklığında ve optimum pH'larda gerçekleştirilir (Bierlein ve Lingafelter, 1951).



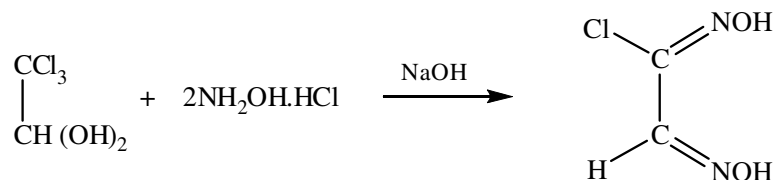
b) Nitrosolama metodu: Özellikle α -keto oksimlerin hazırlanmasında oldukça kullanışlı bir yoldur. Aktif metilen gruplu bileşiklerin alkinitritlerle asidik veya bazik ortamda nitrosolanması, keton grubu korunmuş oksimleri verir. Oluşan α -keto oksimlerin de hidroksilaminle reaksiyonuyla *vic*-dioksimler elde edilir (Burakevich ve ark., 1971; Uçan ve Mirzaoğlu, 1990).



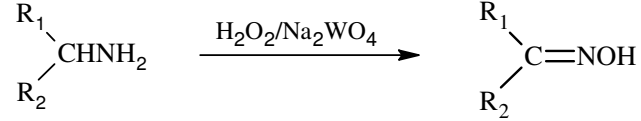
İzonitrozo oksimler hidroksilamin ile olduğu gibi hidrazin, amin vb. bileşikler ile de çeşitli oksim türevlerini verirler (Chakravorty, 1974).



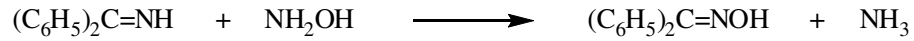
c) Kloralhidrat ile hidroksilaminin reaksiyonundan: *vic*-Dioksimlerin önemli bir üyesi olan klorogliksim, kloralhidrat ile hidroksilaminin reaksiyonundan doğrudan elde edilir (Hesse ve Krehbiel, 1955; Brintzinger ve Titzmann, 1952).



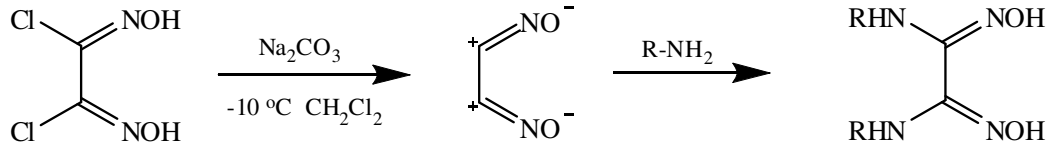
d) Primer aminlerin yükseltgenmesiyle: Primer aminler sodyum tungstat katalizörlüğünde hidrojen peroksit ile yükseltgendiğinde oksimleri verirler (Smith, 1966).



e) Ketiminlerin hidroksilaminle reaksiyonundan: Yapılarında $-C=NH$ içeren ketiminler hidroksilaminle ketonlara nazaran daha kolay oksim oluştururlar (Hauser, 1955).

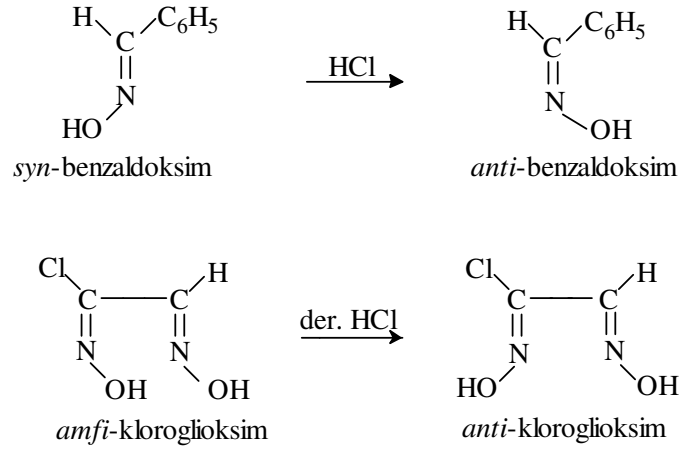


f) Disiyan-di-N-oksit katılmasından: Dikloroglioksimin bazlara karşı olan duyarlılığından yararlanılarak yapılan bu metot çok kullanışlı fakat dikkat isteyen bir yoldur. Grundmann ve çalışma arkadaşları (1965) soğuk ortamda *anti*-dikloroglioksimden çıkarak disiyan-di-N-oksit elde etmişlerdir. Bu madde dikloroglioksim'e göre oldukça etkilidir, bunun mono ve diaminlerle reaksiyonundan değişik sübstitüe amidoksimler elde edilir.



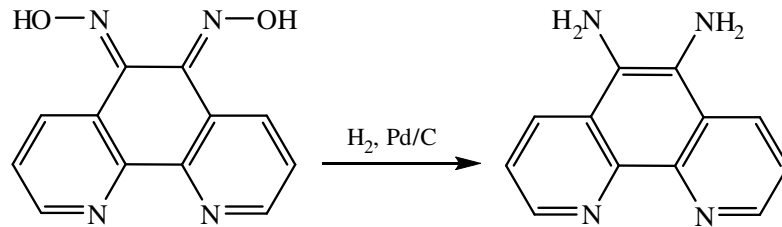
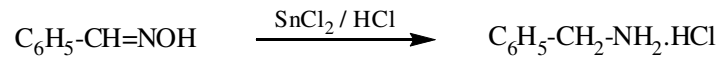
1.1.5 Oksimlerin bazı reaksiyonları

a) Asitlerin etkisi: Oksimler kuvvetli mineral asitlerle, tuzlarına dönüşürler. Aynı zamanda izomerik dönüşüm yaparlar. *syn*- ve *amfi*- izomerleri HCl ile *anti*-izomerlerine dönüşür (Ungnade ve ark., 1963).

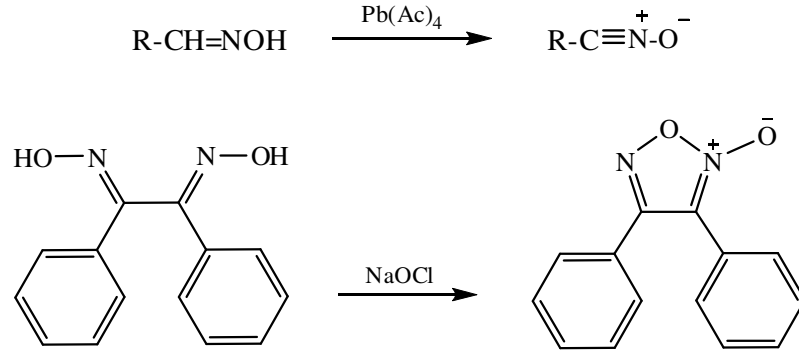


b) Isı ve ışık etkisi: Oksimler oldukça kararlı maddeler olmalarına rağmen, uzun süre ışık ve hava oksijenine maruz kaldıklarında bazı bozunmalar olur. Bozunmalar sonucunda genellikle ana karbonil bileşiği ile bazı azotlu maddeler meydana gelir. Örneğin benzofenon oksim ısı tesiriyle bozduğunda azot, amonyak, benzofenon ve imine ayırır (Smith, 1966).

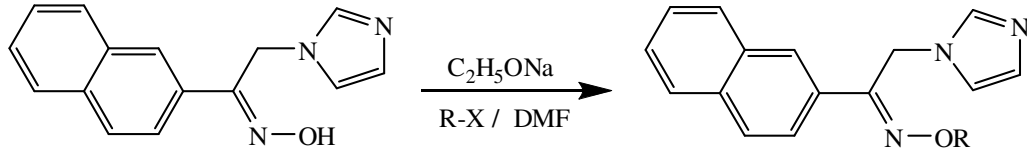
c) Oksimlerin indirgenmesi: Oksimler, çeşitli reaktiflerle imin basamağından geçerek, primer aminlere kadar indirgenebilirler. *vic*-Dioksimler de kolayca diaminlere indirgenirler (Kleineweischede ve Mattay, 2006).



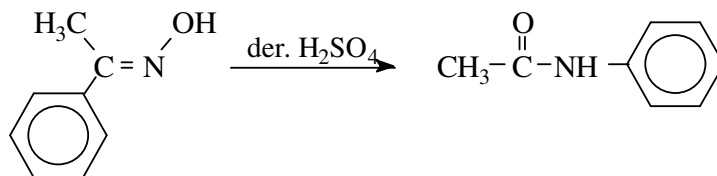
d) Oksimlerin yükseltgenmesi: Aldoksimlerde, C-H bağının oksitlenme kararsızlığından dolayı değişik ürünler oluşur. Aldoksimler $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de oksitlendiğinde nitril oksitleri verirler. *vic*-Dioksimler yükseltgendiğinde ise furoksanları verirler (Yadav ve ark., 2007).



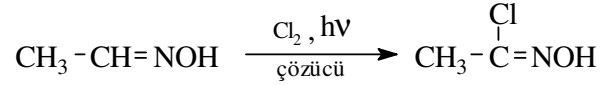
e) Oksimlerin alkillenmesi, açılmesi ve arillenmesi: Oksimler N- veya O- uçlarından alkilasyon, açılasyon veya arilasyon yapabilmektedir. Bu şekilde Oksim eterler gibi değişik fonksiyonel bileşikler elde edilmektedir (Karakurt ve ark., 2001). Aşağıda nafimidon oksimin O-alkilasyonuyla nafimidon oksim eterlerinin sentezi görülmektedir.



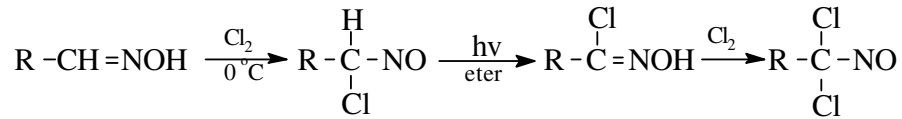
e) Beckmann çevrilmesi: Oksimlerin katalizlenmiş izomerizasyonundan amidlere dönüşümüdür. Özellikle keto oksimler, sülfürik asit, hidroklorik asit, polifosforik asit gibi kuvvetli asitlerle veya fosfor pentaklorür, fosfor pentaoksit varlığında bir çevrilmeye uğrarlar. Alkil veya aril grubu azot atomu üzerine göç ederek, N-süstitüe amidler meydana gelir. Örneğin asetofenonoksim derişik sülfürik asit beraberinde Beckmann çevrilmesine uğrayarak aset anilidi verir (Tüzün, 1999).



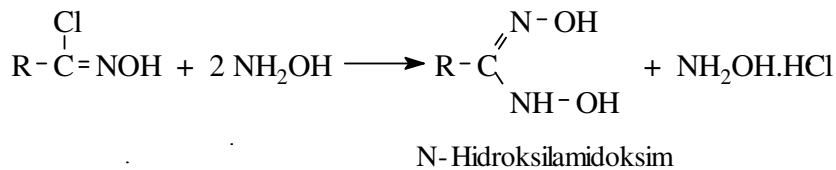
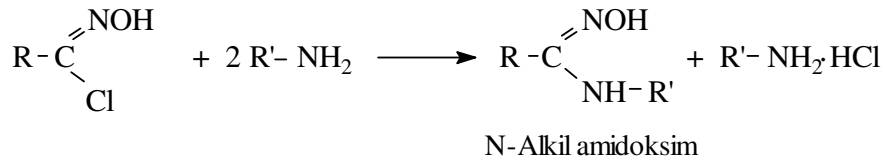
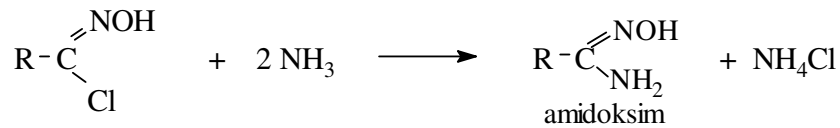
f) Oksimlerin klorlanması: Oksimler bir çözücü içerisinde klorlandığında hidroksamoil klorürleri verirler. Örneğin asetaldoksimin klorlanmasıyla asetahidroksamoil klorür elde edilir (Wieland, 1907).



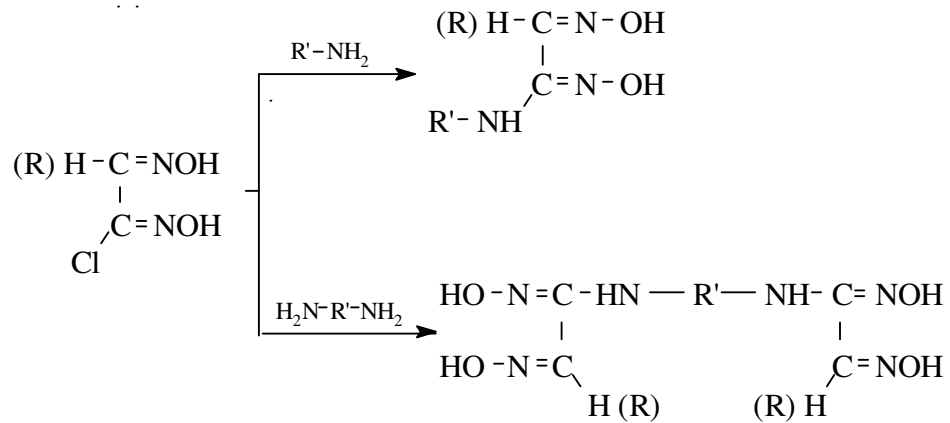
Elektrofilik reaktiflerin çoğu oksimlerin O veya N atomlarına etki ettikleri halde, halojenler oksim karbonuna etki ederek halonitrozo bileşiklerini oluştururlar. Aldoksimlerin normal klorlanmasından, klor nitrozo bileşiği üzerinden yürüyen reaksiyon sonunda, hidroksamik asit klorürleri meydana gelir. Eğer, klorlama ileriye gidecek olursa, sararma ile kendini gösteren bir bozunma ürünü olan 1,1-diklor nitrozo bileşikleri oluşur (Rheinboldt ve Dumont, 1925; Karataş ve Tüzün, 1989; Uçan ve Mirzaoğlu 1990).



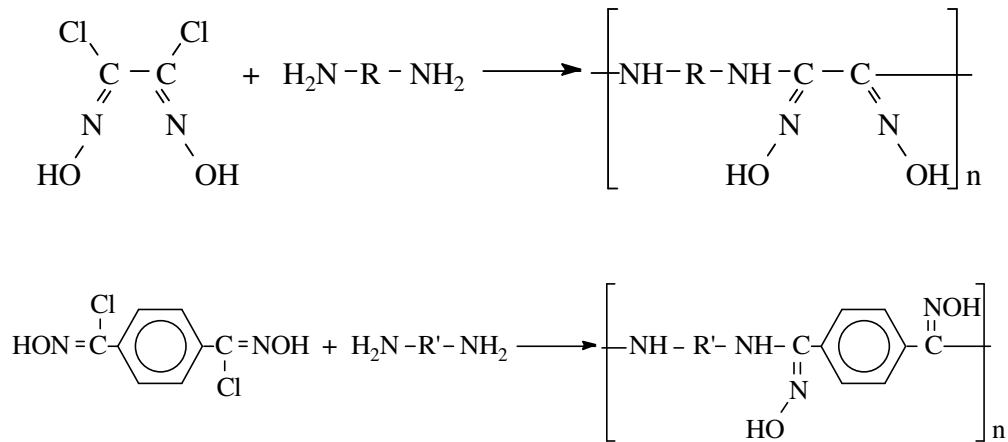
g) Oksim klorürlerinin reaksiyonları: Hidroksamoil klorürler çeşitli nükleofillerle reaksiyona girerek kendi bünyelerinde bulunan klorun yerine başka gruplar geçebilir. Örneğin, amonyak ile amidoksimleri, aminler ile N-süstitue amidoksimleri, hidroksilamin ile de hidroksilamidoksimleri verirler.



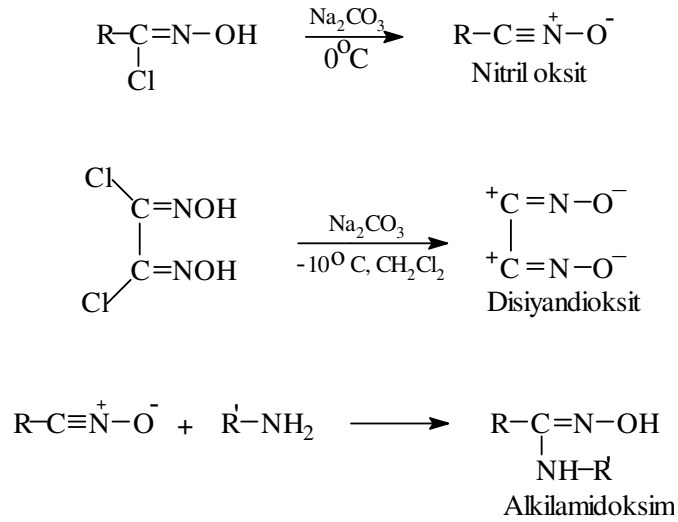
Son yıllarda, *vic*-dioksim klorürleri ile mono ve diaminler arasındaki reaksiyonlardan birçok dioksim ve tetra oksim türevi sentezlenmiştir (Grundmann ve Grunanger, 1971; Chakravorty, 1974; Deveci ve ark., 1995; Karataş ve ark., 1991).



Yine dikloroglioksim ve tereftalo hidroksamoil klorür gibi oksimler ile diaminlerin reaksiyonundan organik polimerler elde edilmiştir (Grundmann ve ark., 1965; Karataş ve İrez, 1993).



Amidoksimler, aminlere nitril oksit ve disiyandioksit katılmasıyla da elde edilebilir. Mono ve dioksim klorürlerinin soğukta ve bazik ortamdaki reaksiyonundan nitril oksitler ve disiyandioksitler elde edilir. Bunlar çözelti ortamında kararlıdır ve oldukça aktif maddelerdir. Bunların çözeltilerine mono ve diaminlerin katılmasıyla mono ve diamidoksimler elde edilir (Grundmann ve ark., 1965).



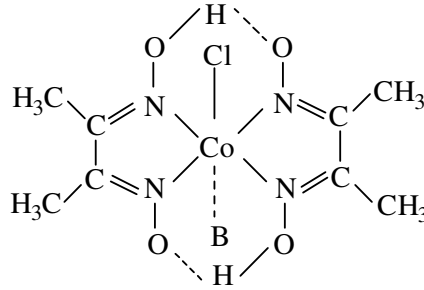
1.1.6 Oksimlerin kompleksleri

Oksimler geçiş metalleri ile kompleks verebilen organik ligandlardan biridir. Bileşiklerinde metallerle azot veya oksijen atomları üzerinden farklı şekillerde koordinasyon bağı yapar (Chakravorty, 1974). Suda çözünmeyen, organik çözücülerde çözünen, en önemli kompleksler α -dioksimler, α -keto oksimler ve orto-hidroksi benzaldoksimler ile yapılıdır. Bunlar analitik kimyada çöktürme ve renk testinde önemli uygulama alanları bulmuşlardır. Bu konudaki çalışmalar ilk defa 1905'te Tschugaeff tarafından nikel dimetilglioksim kompleksinin izole edilmesinden sonra başlamış ve günümüze kadar artarak sürmüştür.

vic-Dioksimlerin izomerleri Nikel(II) iyonları ile farklı renk ve özellikte kompleksler vermektedirler. Genellikle, *vic*-dioksimlerin *anti*- formları Ni(II) ile kiremit kırmızısı, *amfi*- formları yeşilimsi-sarı kompleksler oluştururlar. Ancak bu iki kompleks form, dönüşüm enerjilerinin düşük olması sebebiyle birbirine dönüşebilirler. Düşük enerjili olan *anti*- formuna dönüşüm genellikle hakim ise de bunun istisnaları vardır (Serin ve Bekaroğlu, 1983).

Tschugaeff tarafından 1907 yılında dimetilglioksimin Co(III) ile vermiş olduğu kompleksin izole edilmesi, biyokimyasal mekanizmaların aydınlatılmasında önemli olmuştur. Bu komplekslerin formülleri, aynı araştırmacı tarafından $\text{CoX}(\text{D}_2\text{H}_2)\text{B}$ olarak verilmiştir (Şekil 1.5). Burada X; bir asit anyonu (Cl, Br, CN v.b.), B; bir organik molekülü (piridin, imidazol, trifenilfosfin v.b.) D ise dimetilglioksimi ifade eder. Komplekslerdeki Co-X bağının reaksiyona yatkın olduğu görülmüş ve son zamanlarda

yapılan çalışmalarla Co atomunun B₁₂ vitamin ve koenzim komplekslerindeki gibi, beş azot atomunun ligand alanında bulunduğu anlaşılmıştır (Tan ve Bekaroğlu, 1983). Bu özelliğin ortaya konmasından sonra biyokimyasal olayların anlaşılması bakımından bis(dimetilglioksimato)kobalt(III) komplekslerinin önemi artmıştır.



Şekil 1.5. Bis(dimetilglioksimato)kobalt(III) kompleksi

1.1.7 Oksimlerin kullanım alanları

Oksimler analitik, organik, anorganik, endüstriyel ve biyokimyanın birçok alanında değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Bazı oksim ve onların çeşitli alkil, oksialkil ve amino türevleri fizyolojik ve biyolojik aktif özelliklere sahip oldukları, ayrıca motor yağlarının, boyaların, epoksit reçinelerinin, lastiklerin bazı özelliklerinin iyileştirilmesi için katkı maddesi olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Dante ve Alan, 1972; Leclerc ve ark., 1980).

Koordinasyon bileşiklerinin son zamanlarda kanser araştırmalarında antitümör etkilerinin bulunması, özellikle *vic*-dioksim kompleksleri üzerindeki araştırmaların yoğunlaşmasına sebep olmuştur.

Birçok oksim ve dioksim bileşiği farklı alanlarda ticari olarak kullanıma sunulmuştur. Bunlardan bazılarının aşağıda kullanım alanlarına göre değinilmiştir.

Sağlık alanında özellikle nükleer tıpta kalp, beyin ve böbrek sintigrafisi görüntülemelerinde radyofarmasötik olarak *vic*-dioksim kompleksleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok kullanılanlar beyin sintigrafisinde kullanılan ^{99m}Tc-HMPAO (hekzametilpropilenamin oksim) (Fernandez ve ark., 1999) ve kalp sintigrafisinde kullanılan Teboroksim'dir (Galt ve ark., 2004).

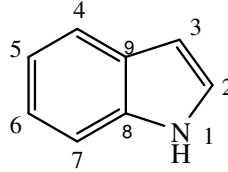
2,3-difenilsikloprop-2-en-oksime türevleri potansiyel siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü ve analjezik, anti-inflamatuar etki göstermektedirler. (Huiying ve ark., 2002).

Bazı oksimlerin Cu(II), Co(II) ve Fe(II) komplekslerinin sitotoksik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu komplekslerin lösemi ve lenfoma kanserlerinin tedavisinde kullanımı araştırılmaktadır (Hall ve ark., 1999). Obidoksim ve Pralidoksim gibi kas gevşetici ve merkezi sinir sistemini etkileyen piridin oksimler özellikle organofosfor zehirlenmelerine karşı kullanılmaktadır. Yine bu bileşikler kimyasal bir silah olan sinir ajanlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Yaren ve ark., 2007). Bazı oksim-eter türevlerinin epilepsi tedavisinde sakinleştirici (antikonvulsant) etkisi ve aynı zamanda antimikrobiyal etkileri olduğu bulunmuştur (Karakurt ve ark., 2001).

Tarım alanında ticari ismi Ivermectin ve Doramectin olan oksim türevleri ile 2-propilbenzaldehyd oksim böcek öldürücü (insektisid) olarak kullanılmaktadır. Ticari adı Aldricab olan oksim türevi, Tetraetil pirofosfat oksim kompleksi ve bispiridinyum monooksimlerin kuaterner tuzları da tarımda pestisit olarak kullanılmaktadır. Yine Siyazofamid adlı oksim türevi tarımda mantar öldürücü (fungusid) olarak kullanılmaktadır (Asma, 2007).

1.2 İndoller

Benzopirol olarak da bilinen indol; 52 °C eriyen, renksiz kristalli bir katıdır. Taş kömürü katranında bulunur ve oradan yalıtılabilir (Tüzün, 1996). İndol, azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronların halkadaki π -elektronlarına dahil olmasıyla 10 π elektronuna sahip düzlemsel bir aromatik halkadır. (Şekil 1.6)

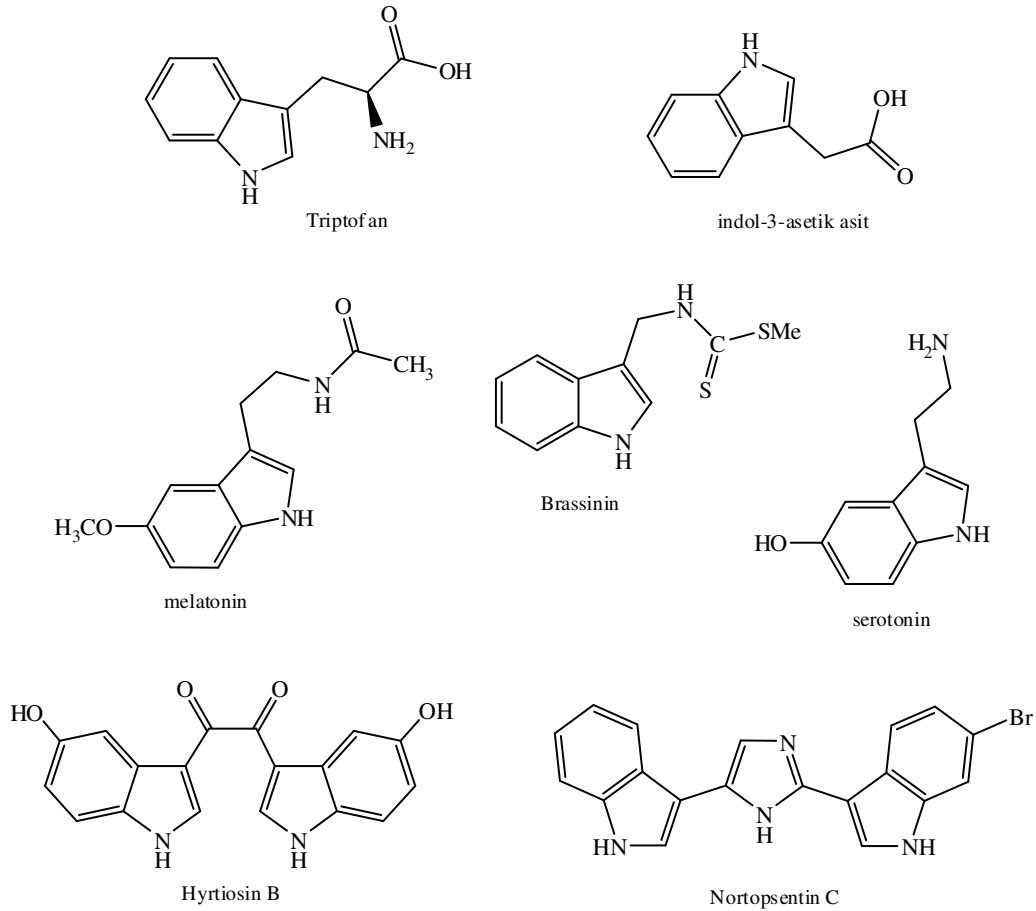


Şekil 1.6. İndol (1H-indol) ve numaralandırılması

İndol türevlerinin reaktivitesi ve sentezlenmesi yüz yılı aşkın bir süredir incelenmektedir. İlk indol sentezi 1866 yılında yapılmıştır (Baeyer ve Knop, 1866). En önemli ve en sık kullanılan indol sentez yöntemi 1883 yılında Fischer tarafından gerçekleştirilmiştir (Robinson, 1963). O günlerden bu günlere kadar indol ve indole ilişkin konular üzerinde binlerce bilimsel makale yayınlanmıştır.

İndol türevleri üzerinde böylesine yoğun araştırmalar yapılmasının başlıca nedeni, birçok indol türevinin geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olmasıdır (Joshi ve Chand, 1982). Örneğin Triptofan (Şekil 1.7) bir çok proteinin yapısında bulunan çok önemli bir esansiyel amino asittir. İndol-3-asetik asit (Şekil 1.7) bitki büyümesinde ve gelişmesinde rol oynayan bir hormondur. Serotonin (Şekil 1.7) ise merkezi sinir sistemi içerisinde ruh hali, uyku, cinsellik ve iştahın düzenlenmesinde etkinlik gösteren çok önemli bir sinirsel ileticidir (nörotransmitter). Melatonin (Şekil 1.7) ve N-asetil-serotonin gibi triptofan türevleri hormonal etkilerinin yanında, serbest radikal yakalama aktivitesine sahip kuvvetli antioksidanlardır (Talaz ve ark., 2009). Brassinin (Şekil 1.7), bitkiler tarafından mikroorganizmalara karşı koruyucu olarak üretilen bir indol türevidir ve kanser önleyici etkiye sahip olduğu, yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir (Mehta ve ark., 1995). Yine Nortopsentin C, Hyrtiosin B (Şekil 1.7) ve benzeri bis-indol alkaloidleri deniz canlılarından özellikle süngerlerden izole edilmiştir. Bu doğal bis-indol bileşikleri ve sentetik türevleri kuvvetli farmakolojik etkiler göstermektedir (Pindur ve Lemster, 2001). Bu gibi nedenlerle elli yılı aşkın bir süredir indol

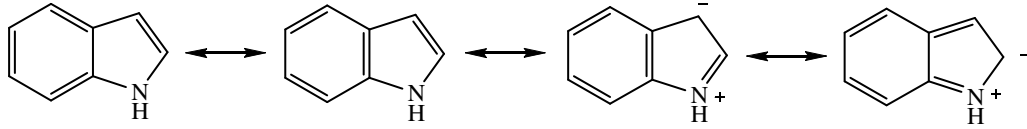
türevlerinin doğal ürünlerde bulunurluğu ve farmasötik kimya içerisindeki uygulamaları araştırılmaktadır.



Şekil 1.7. Bazı biyolojik aktif indol bileşikleri

1.2.1 İndol halkasının bazı kimyasal özellikleri

Pirol'ün 2,3-benzo- türevi olan indol birçok bakımdan pirol ile benzerlik gösteren bir bileşiktir. İndol ilk kez Baeyer ve Knop (1866) tarafından, indigonun parçalanma ürünü olan oksiindolün indirgenmesinden elde edilmiştir. Azot bileşiklerinin bazikliğinden sorumlu olan ortaklanmamış elektron çiftinin aromatik rezonansa katılması nedeniyle bir çok aminden farklı olarak çok zayıf bir bazdır ve kuvvetli asitler karşısında tuzlarını zorlukla oluşturur. İndol, rezonans formüllerinden de görüleceği üzere (Şekil 1.8) pirol halkasında yüksek elektron yoğunluğuna sahiptir. Bu nedenle nükleofilik katılma ve sübstitüsyon reaksiyonlarına karşı dayanıklı olmalarına karşın elektrofille karşı çok duyarlıdır. Özellikle 3 nolu karbon atomu elektrofille karşı benzenden 10^{13} kat daha reaktiftir (Bandini ve Eichholzer, 2009).



Şekil 1.8. İndol molekülünün başlıca rezonans yapıları.

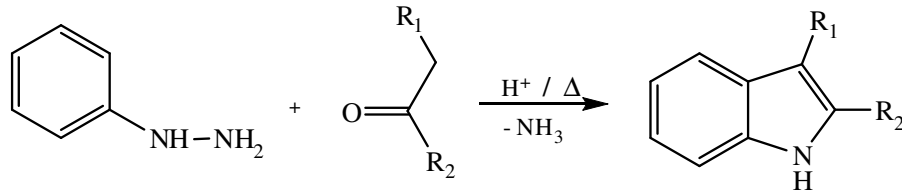
İndoller birçok çözücüde iyi çözünürler. Petrol eteri, kloroform, alkol gibi çözücülerde çok, suda 20 °C’de az çözünür, bunun yanında sıcak suda çok çözünerek sudan kristal halde saflaştırılabilir.

1.2.2 İndollerin sentez yöntemleri

İndollerin sentezi için birçok sentez yöntemi geliştirilmiştir (Gribble, 2000). Bunlar içinde en çok kullanılan iki tanesi aşağıda verilmiştir.

1.2.2.1 Fischer indol sentezi

Fischer indol sentezi bilinen en eski ve en çok kullanılan indol elde etme yöntemidir. Bu yöntemde, bir aldehid ya da ketonun fenilhidrazonu asitli ortamda 100 °C ye kadar veya nötral ortamda 180 °C ye kadar ısıtılarak amonyak ayrılması sağlanır ve halka kapanması ile indol türevi meydana gelir (Tüzün, 1996).

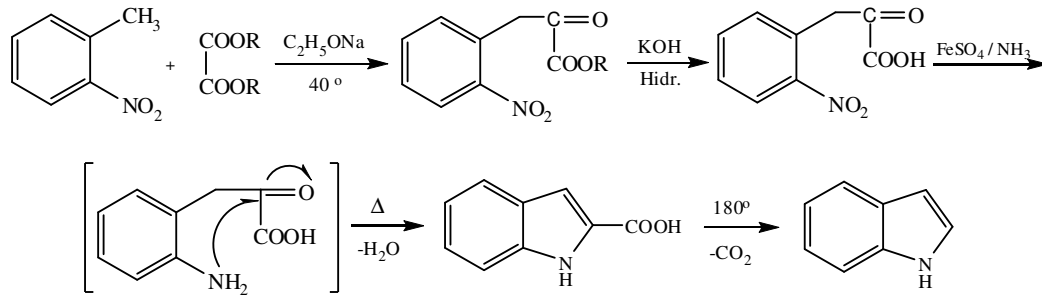


Şekil 1.9. Fischer indol sentezi

1.2.2.2 Reissert indol sentezi

Bu sentez yönteminde o-nitrotoluen ve okzalik asit diesterinden yararlanılır. o-Nitrotoluenin metil grubunun hidrojenleri, nitro grubunun “proton gevşetici” etkisiyle biraz gevşemiştir, baz katalizli bir reaksiyonla okzalik asit dietil esteriyile kondensasyon verebilir. Oluşan o-nitroketoasidin nitro grubu amine indirgendiğinde yan zincirdeki

keto- grubuna katılarak kondensasyon olur ve indol-2-karboksilik asit meydana gelir. Bu ısıtıldığında dekarboksilasyonla indol meydana gelir (Tüzün, 1996).



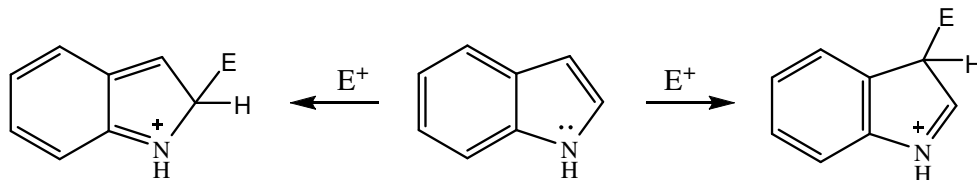
Şekil 1.10. Reissert indol sentezi

Bu yöntemle, indol halka sisteminin 2- ve 3- yerlerinde substitüent bulunmayan ama benzen halkasında substitüentler bulunan indol türevlerini sentezlemek olanaklıdır.

1.2.3 İndollerin reaksiyonları

1.2.3.1 Elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları

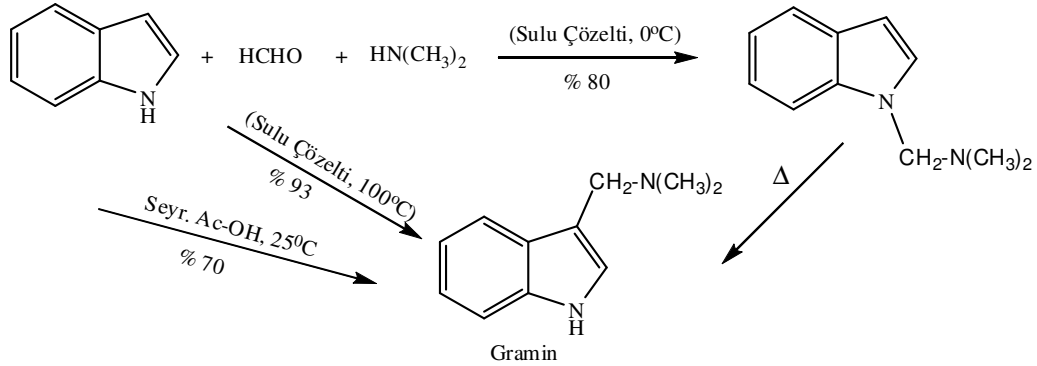
İndolün elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları 3 numaralı karbondan süstitüe bileşiği oluşturacak ara ürünün diğer pozisyonlara göre daha kararlı olmasından dolayı, 3 pozisyonunda meydana gelmektedir. 3- konumunda gerçekleşen saldırı, kararlı 3H-indolyum kationunu oluşturmaktadır, böylece benzen halkası aromatikliğini tekrar kazanmaktadır. Ayrıca 2 ve 3- pozisyonlarındaki π elektron yoğunluğu farklıdır. 2- pozisyonu komşu azot atomunun indüktif etkisinden dolayı, 3- yerine göre daha pozitifdir. 3- pozisyonu net negatif yük taşımaktadır. Eğer indolün 3 pozisyonu dolu ise tercih 2- pozisyonunda olacaktır (Otoni ve ark., 2001).



Şekil 1.11. İndolün elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları.

1.2.3.2 İndollerin mannich reaksiyonu

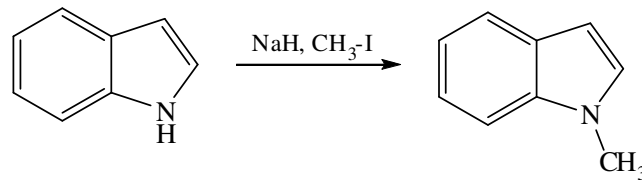
İndol, formaldehit ve dimetilamin karışımıyla çok kolay Mannich reaksiyonu vermektedir. 0 °C de % 80 verimle 1-(N,N-dimetilaminometil)-indol, 100 °C de ise % 93 verimle Gramin (3-[N,N-dimetilaminometil]-indol) meydana gelmektedir. Gramin 3-süstitüe indol türevlerinin elde edilmesi için önemli bir ara üründür (Tüzün, 1996).



Şekil 1.12. İndollerin Mannich reaksiyonu

1.2.3.3 İndol anyonu ve alkilasyon reaksiyonu

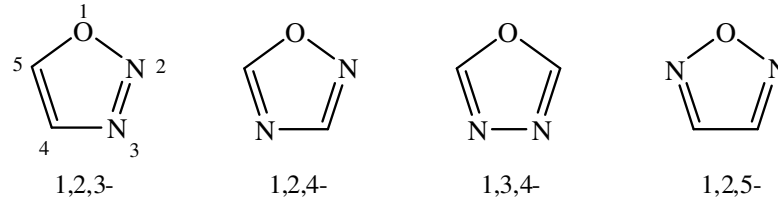
İndol; Na, K, R-MgX, R-Li gibi güçlü proton alıcı reaktiflerle etkileştiğinde N-H' in protonu alınarak anyon haline dönüşür ve bunun rezonansında (-) yük 1- ve 3- yerlerinde bulunur. Bu anyon bir R-X ile etkileştiğinde R grubu, 1- veya 3- yerine bağlanabilir. R; alkil ise 1- yerine, allil veya benzil ise 3- yerine bağlanır (Martre ve ark., 1993; Tüzün, 1996).



Şekil 1.13. İndolün N-alkilasyonu ile 1-metil indol sentezi.

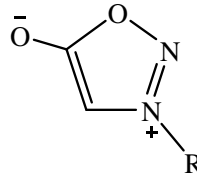
1.3 Furazanlar (1,2,5-Oksadiazoller)

Bir oksijen ve iki azot içeren beşli halkalar ‘‘Oksadiazoller’’ olarak tanımlanırlar. Birbiri ile izomer dört oksadiazol halkası bilinmektedir ki bunlar 1,2,3-, 1,2,4-, 1,3,4-, ve 1,2,5-oksadiazollerdir.



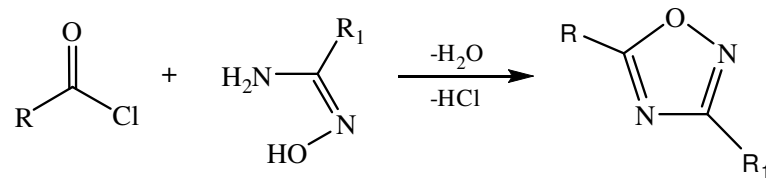
Şekil 1.14. Oksadiazoller

1,2,3-Oksadiazoller sadece türevleri halinde bilinmektedir. 1,2,3-oksadiazollerin önemli bir türevi, yüksek dipol momente sahip ve ‘‘Sidnon’’ adı verilen bileşiklerdir.



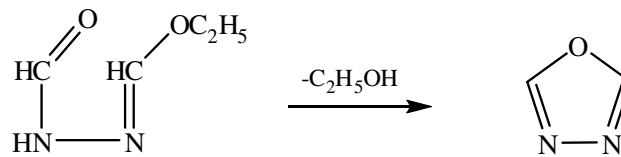
Şekil 1.15. Sidnon'lar

1,2,4-Oksadiazol k.n. 87 °C olan kararsız bir bileşiktir, ancak kararlı türevleri bilinmektedir. 1,2,4-Oksadiazollere ‘‘Azoksimler’’ adı verilir. Amidoksimlerin bir karboksilli asit klorürü ya da anhidridi ile muamelesiyle elde edilebilir.



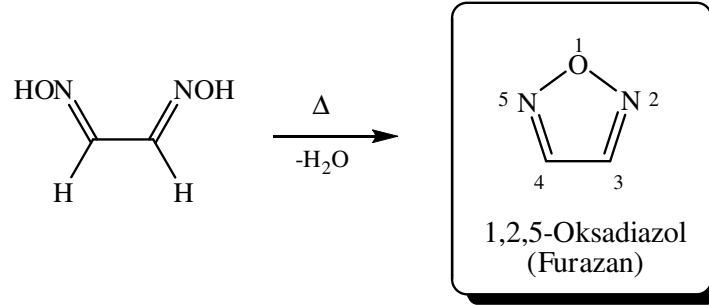
Şekil 1.16. Amidoksimlerden 1,2,4-oksadiazollerin elde edilmesi.

1,3,4-Oksadiazol ise etil format formilhidrazondan yakın zamanlarda elde edilen ve k.n. 150°C olan bir bileşiktir. Reaksiyonun denklemi Şekil 1.17’ de verilmiştir (İkizler, 1996).



Şekil 1.17. 1,3,4-oksadiazol elde edilmesi.

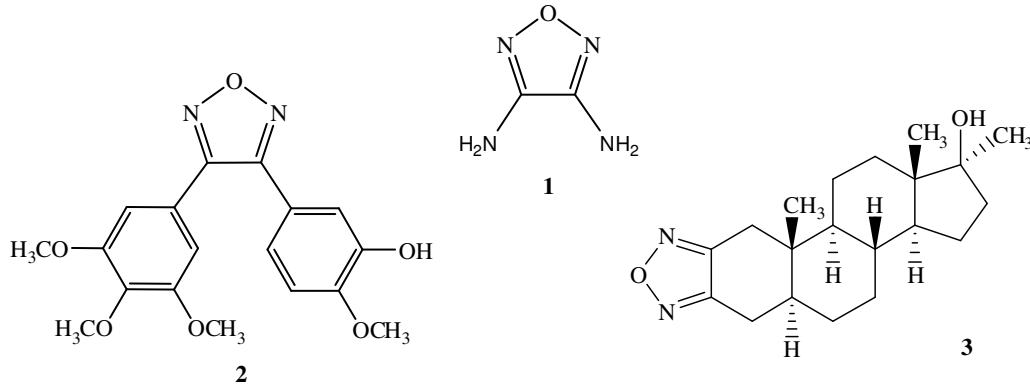
1,2,5-Oksadiazoller ise ‘‘Furazanlar’’ olarak tanımlanır. Glioksimlerin dehidrasyonu ile elde edilirler. Furazan k.n. 98°C olan, renksiz ve suda çözünebilen bir sıvıdır. Sahip olduğu iki azot ve bir oksijen heteroatomları ile düzgün beşgen geometride, kararlı aromatik bir bileşiktir. Doğal olarak bulunmayan bu beşli halka, Glioksimin süksinik anhidrid ile 170 °C sıcaklıklarda dehidrasyonu ile elde edilir (Olofson ve Michelman, 1965).



Şekil 1.18. Furazan ve elde edilişi

İyonlaşma enerjisi 11.79 eV ve dipol momentı 3.38 D olan furazanın, $^1\text{H-NMR}$ değeri 8.19 ve $^{13}\text{C-NMR}$ değeri 139.4 olarak ölçülmüştür (CDCl_3) (Eicher ve Siegfried, 2003).

Furazan aromatik bir bileşiktir. Beş atom üzerinde 6 π elektronuna sahip olan furazan halkası, π elektron yoğunluğu olan bir heterosiklidir. Bununla birlikte karbon atomlarındaki elektron yoğunluğu, heteroatomların indüktif etkilerinden ötürü daha azdır. Furazan halkası içeren bileşikler ilginç özellikleriyle çok farklı alanlarda kullanım alanı bulmuşlardır. Özellikle Diaminofurazan (1) (Şekil 1.19) ve nitro türevleri yüksek yoğunluklu ve yüksek enerjili maddelerin geliştirilmesinde çok sık kullanılmaktadır (Kusurkar ve ark., 2005). Furazan halkasının aromatikliği bağları sağlamlaştırarak çok kararlı bileşiklerin elde edilmesini sağlamıştır. Aynı zamanda halkanın düzlemsel oluşu düzgün ve sıkı kristal istiflenmelerine neden olarak yüksek yoğunluklu bileşiklerin sentezlenmesine olanak tanımıştır. Halkadaki oksijen atomu ise herhangi bir karbon ve hidrojene bağlı olmadığı için yüksek sıcaklık bozunmalarında karbonlarla birleşerek ileri derece yükseltgenme ve redoks özellikleri göstermektedir. Bu gibi nedenler furazanları, roket yakıtları ve patlayıcıların özelliklerini iyileştirmede kullanılan maddeler arasına katmıştır (Royce ve Thomas, 2000).



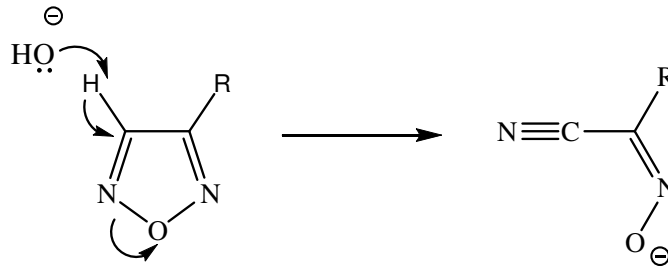
Şekil 1.19. Bazı önemli furazan bileşikleri

Bu özelliklerinin yanında farklı 3,4-süstitüe furazan türevlerinin farmakolojik özellikleri de bulunmuştur. Örneğin *kombretastatin* A4 maddesi bir tür Afrika söğüt ağacından izole edilen antitubulin ve antitümör etki gösteren yalnız cis formu etkili olan güçlü bir sitotoksik ajandır. Bu maddenin furazan analogu olan kombretastatin (2) sentezlenmiş ve kombretastatinden daha etkili olduğu bulunmuştur (Tron ve ark., 2005). Bu madde sentezlenirken, izomerik olarak *cis* kilitli madde ihtiyacı göz önüne alınarak, kombretastatinin furazan türevi tasarlanıp sentezlenmiştir. Bir başka biyolojik özellik gösteren furazan türevi ise düşük androjenik etkisiyle klinikte kullanılan bir steroid olan furazaboldin (3) (Singh ve ark., 1985). Bunların yanında çok çeşitli biyolojik aktivite gösteren furazan türevleri sentezlenmiştir. Bunlardan bazıları; COX-2 ve COX-1 inhibitörü (Velazquez ve ark., 2005; Yadav ve ark., 2007), antibakteriyel (Kamitori, 1999), antihelmintik (Kamitori, 1999), antihelikobakterpylori (Bertinaria ve ark., 2003), H₂-reseptör histamin antagonisti ve pestisit (Sheremetev ve Ovchinnikov, 1997) olarak aktivite göstermiştir. Furazan ve türevlerinin kimyasal ve medikal uygulamalarının giderek artması, bu bileşiklerin sentezi ve kimyası üzerine yeni çalışmaları zorunlu kılmıştır.

1.3.1 Furazanların bazı reaksiyonları

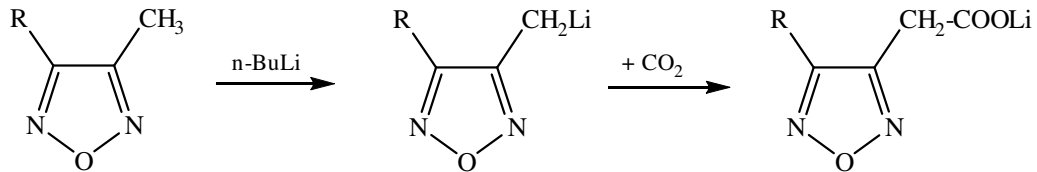
Furazan çok zayıf bazdır. Bazlığı bir azot eksik analogu olan oksazol ve isoksazolden daha düşüktür. Furazan, elektrofillerle reaksiyona girmez veya çok yavaş girer. 3-Fenilfurazan halojenleme veya nitroloma reaksiyonlarını benzen halkasından vermektedir. 1,2,5-Oksadiazol halkası yükseltgenlere karşı çok az bir reaktivite göstermektedir. Örneğin 3,4-dimetil furazan, potasyumpermanganat ile yükseltgenirse furazan-3,4-dikarboksilik asit oluşur (Eicher ve Siegfried, 2003).

Furazanın 3 ve 4 karbon atomlarında π elektron yoğunluğu daha az olmasına rağmen nükleofillerle reaksiyon vermez. Nükleofil eğer kuvvetli baz ise halka açılmasına neden olur. Örneğin furazan metanollü sodyum hidroksitle ısıtılırsa halka açılması sonucu α -oksiimino nitrillerin sodyum tuzları oluşur (Şekil 1.20) (Eicher ve Siegfried, 2003).



Şekil 1.20. Furazanın kuvvetli bazlarla halka açılması reaksiyonu.

3-Metilfurazanlar, metil grubundan organolityumlar ile lityumlanabilir. Oluşan metil lityum, alkil halojenürlerle reaksiyona girerek çok çeşitli furazan türevleri elde edilebilir (Sheremetev ve ark., 2003). Metil lityum bileşiğine CO_2 katılmasıyla karboksilik asit türevi furazanlar elde edilmiştir (Eicher ve Siegfried, 2003).



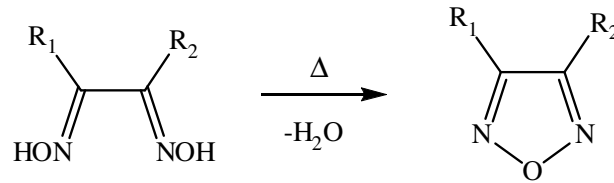
Şekil 1.21. 3-Metil furazanların Li ile reaksiyonu.

1.3.2 Furazanların elde edilmesi

Furazanların eldesi için iki metot kullanılmaktadır. Bunlardan biri α -dioksimlerin siklohidrasyonu diğeri ise furoksanların (1,2,5-oksadiazol-2-oksit) trietilfosfit ile deoksijenasyonu (Eicher ve Siegfried, 2003).

a- α -dioksimlerin siklohidrasyonu

Furazanların en kullanışlı sentez metodu α -dioksimlerin siklohidrasyonudur.

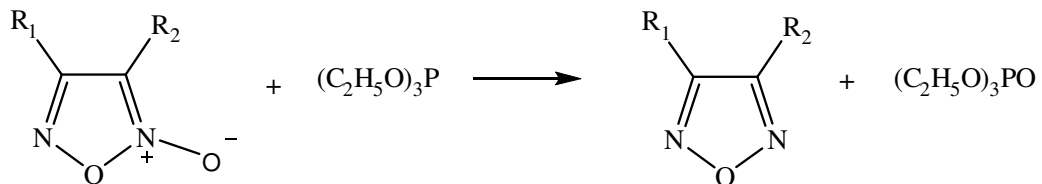


Şekil 1.22. Furazanların α -dioksimlerden sentezi.

Dehidrasyon genellikle 150-180°C gibi yüksek sıcaklıklarda kapalı kaplarda veya etilen glikol gibi yüksek kaynama noktalı çözücülerde geri soğutucu ile kaynatılarak yapılır. Dehidrasyon ajanı olarak farklı reaktifler kullanılabilir. Bunlardan bazılarına; süksinik anhidrit (Olofson ve Michelman, 1965; Yadav ve ark., 2007; Sheremetev ve Ovchinnikov, 1997), NaOH ve KOH'in sulu veya etilen glikollü çözeltileri (Singh ve ark., 1985; Kakanejadifard ve ark., 2007), oda şartlarında tiyoniklorür (Boulton ve Mathur, 1973), Silika Jel (Kamitori, 1999), Toluende (0°C) Trifenil fosfin ve DIAD (Diisopropyl azodicarboxylate) (Tron ve ark., 2005) örnek verilebilir.

b- Furoksanların deoksijenasyonu

1,2,5-Oksadiazol-2-oksitlerin yaygın adı furoksanlardır. Furoksanlar α -dioksimlerin oksidasyonu veya nitril oksitlerin dimerizasyonu ile elde edilirler (Katzman 1972). Furoksanlar tersiyer fosfitlerle 160-170°C sıcaklıklara ısıtıldığında azota bağlı oksijenin kopmasıyla furazanlara dönüşürler (Mukaiyama 1962).



Şekil 1.23. Furoksanların deoksijenasyonu ile furazanların sentezi

1.4 Organik Sentezlerde Mikrodalga Kullanımı

Geçtiğimiz elli yıl içinde bütün bilim dallarında olduğu gibi organik kimya alanında da önemli gelişmeler olmuştur. Yeni sentetik ajanlar ve metotlar bunun yanında gelişen analitik aygıt ve teknikler, organik sentezleri daha etkili ve dinamik hale getirmiştir. Buna rağmen bu zaman içinde laboratuvar ölçeğinde yapılan ısıtma işlemlerinde yağ banyoları, ısıtma ceketleri ve bunsen bekleri dışında fazla bir alternatif yoktur. Bu alışlagelmiş ısıtma teknikleri yavaş, çok zaman alıcı ve bazen de aşırı ısıtmadan kaynaklanan substrat ve ürün kompozisyonunu bozan tekniklerdir. Mikrodalga Işınları ile ısıtma tekniği ise başta reaksiyon zamanını saatlerden dakikalara indirmeye, verimde artış ve seçicilik gibi birçok avantajıyla organik kimya için oldukça yeni ve etkili bir metot olarak son zamanlarda dikkat çekmektedir.

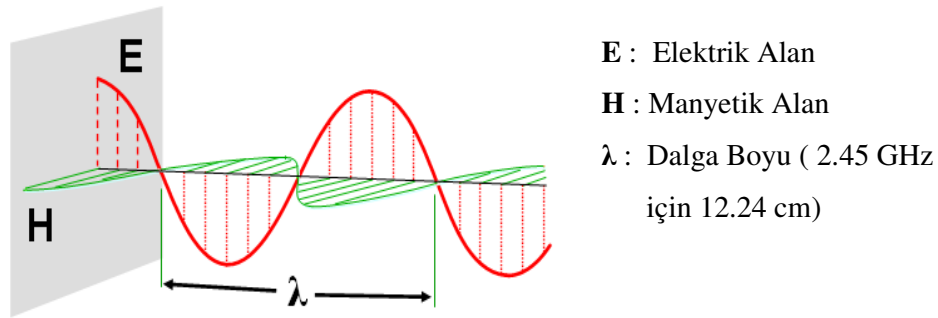
1.4.1 Mikrodalganın tarihçesi

Isıtma metodu olarak mikrodalga ışınları elli yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Mikrodalga teknolojisi ilk olarak 1946 yılında ortaya çıktı. Dr. Percy Spencer magnetron olarak adlandırılan yeni bir vakum tüpü için laboratuvar testleri yürütürken kazara mikrodalga ışımaya maruz kalan cebindeki çikolataların erimesiyle mikrodalga etkisini keşfetti. Dr. Spencer daha ileri fikirler geliştirdi ve mikrodalga'nın bir ısıtma metodu olarak kullanılabileceğini tespit etti. Bu tarihten itibaren mikrodalgaların ısıtma amacıyla kullanımı zamanla arttı (Taylor ve ark., 2005).

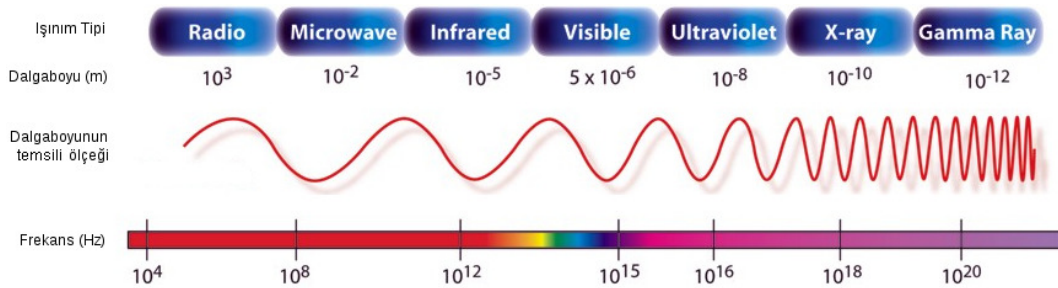
1980'li yılların ortalarına kadar, mikrodalganın kullanımı kurutma/nem tayini, ekstraksiyon ve kimyasalların parçalanması gibi kimyasal analiz alanında gelişti. 1986 yılında ise Richard Gedye ve arkadaşları tarafından Tetrahedron Letters dergisinde "*The Use Of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis*" isimli bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışma Mikrodalga ışınlarının organik sentez için kullanımı ve avantajlarını ortaya koyan ilk çalışmadır. Aynı yıl Giguere ve arkadaşları tarafından mikrodalga tekniği; Diels-Alder, Claisen ve ene reaksiyonlarında denenmiş benzer hız ve verim artışları ve diğer avantajlar ile birlikte aynı dergide yayınlanmıştır (Giguere ve ark., 1986). 1986'dan günümüze dört binin üzerinde makale yayınlanmış ve bu tekniğin gelişmesi, yenilikleri ve avantajları ile ilgili sayısız konferanslar düzenlenmiştir. Şimdilerde ise mikrodalga proseslerinin kullanımı güncelliğinden bir şey kaybetmeden yeni geliştirilen ileri teknoloji cihazlarla birlikte özellikle ilaç endüstrisi ve sentezle uğraşan bütün endüstrilerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

1.4.2 Mikrodalga ve teorisi

Mikrodalgalar elektromanyetik enerjinin bir türüdür. Tüm elektromanyetik ışınlar gibi mikrodalgalar da elektrik alan ile buna dik bir manyetik alandan oluşur. Mikrodalgalar, elektromanyetik spektrumda infrared dalgaları ile radyo dalgaları arasında kalan bölgede 0,3 ile 300 GHz arasında değişen ışınma frekansına sahiptir. Bununla birlikte bu aralıkta bazı dalga boyları radar ve telekomünikasyon dalgaları ile girişim yapabilmektedir bunun önüne geçebilmek için bütün ev, endüstri ve laboratuvar tipi mikrodalga fırınları en uygun frekans olarak tespit edilen 2,45 GHz'de (12,24 cm dalga boyu) çalışmaktadır (Kappe, 2004).



Şekil 1.24. Bir elektromanyetik ışının bileşenleri



Şekil 1.25. Elektromanyetik Spektrum

1.4.3 Mikrodalga ısıtma

Mikrodalga ışınlarıyla maddelerin etkileşimi farklı olduğundan bütün maddeler mikrodalga ısıtma için uygun değildir. Mikrodalgayla etkileşimine göre maddeler aşağıdaki gibi kabaca sınıflandırılabilir (Taylor ve ark., 2005).

Mikrodalgaya karşı geçirgen olan maddeler; Kükürt, teflon, cam, seramik, plastik, kâğıt v.b. maddeler mikrodalgaları geçirirler fakat ısınmazlar. Bunlardan teflon inert olduğundan, mikrodalga sistemleri için reaksiyonlarda en yaygın kullanılan geçirgen maddedir.

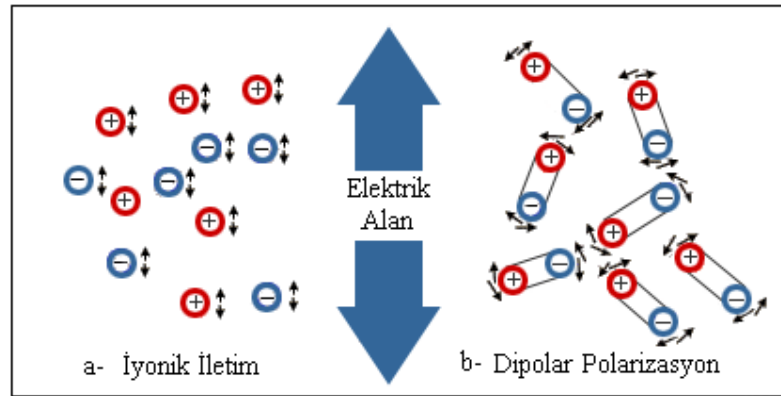
Mikrodalgayı yansıtan maddeler; metaller mikrodalga enerjisi yansıtırlar ama ısınmazlar.

Mikrodalgayı soğuran (absorbe eden) maddeler; polar çözücüler ve polar reaktifler.

Bir kimyasal bağa ait enerji ortalama 80-120 kcal/mol'dür. Mikrodalga fotonlarının enerjisi ise 0,037 kcal/mol kadardır. Bu sebeple mikrodalgalar yapıyı direk etkileyemezler, iyonlaştıramazlar ve bağları kıramazlar. Dolayısıyla 2450 MHz'lik frekans ile sadece moleküllerdeki dönme hareketleri etkilenebilir. Mikrodalga enerjisi soğurarak uyarılan moleküllerin sadece kinetik enerjileri artar. Böylece aktivasyon enerji engelini aşmak için gereken enerji sağlanır ve reaksiyon daha hızlı ilerler (Hayes, 2002).

Mikrodalga destekli kimya "mikrodalga dielektrik ısıtma" etkisi ile maddelerin etkin bir şekilde ısıtılmasına dayanır. Bu işlem, maddenin (çözücü ya da reaktif) mikrodalga enerjisini emme ve bu enerjisi ısı enerjisine dönüştürme özelliğine bağlıdır. Bir elektromanyetik alanın elektrik bileşeni iki temel mekanizma ile ısıtmayı gerçekleştirir: dipolar polarizasyon ve iyonik iletim (Kappe, 2004). İyonik iletim mekanizması, maddede iyon mevcut olduğu durumlarda gerçekleşmektedir. İyonlar ya da iyonik türler elektrik alanın etkisi altında çözelti içerisinde hızla hareket ederler. Bu esnada çarpışmalar ve sürtünmelerin sayısındaki artış sebebiyle ısı açığa çıkar, yani kinetik enerji ısı enerjisine çevrilir (Şekil 1.26 a). Açığa çıkan ısı miktarı, iyonların büyüklüğü, yükü ve iletkenliğine bağlıdır (Mavandadi ve Lidström, 2004) İyonik iletim mekanizması ısı oluşturma kapasitesi bakımından dipolar polarizasyon mekanizmasından daha güçlü bir mekanizmadır. Saf su ve musluk suyu sabit güç ve zaman da mikrodalga ile ısıtılmış ve sonuçta musluk suyunun daha hızlı ısındığı

görülmüştür (Lidström ve ark., 2001). Dipolar polarizasyon mekanizmasına göre; bir molekül mikrodalga ışınımına maruz bırakıldığında, moleküllerin dönme hareketi mikrodalga ışınımının frekansına (2,45 GHz) benzerlik gösterirse molekül, salınım yapan alanla birlikte sürekli olarak tekrar sıralanmaya yönelir ve böylece elektrik enerjisi molekül tarafından absorplanır (Şekil 1.26 b). Yüksek dielektrik sabitine sahip maddeler (polar maddeler) bu enerjiyi hızlıca absorplarken, düşük dielektrik katsayılarına sahip polaritesi düşük olan maddeler (apolar maddeler) mikrodalgayı absorplamaz (Mavandadi ve Lidström, 2004).



Şekil 1.26. Elektrik alanla iyonların (a) ve dipollerin (b) etkileşimi.

Farklı maddelerin mikrodalga ışınımı ile ısı üretimini kıyaslamak için, bu maddelerin mikrodalga enerjisini absorplama ve bu enerjiyi ısı enerjisine dönüştürebilme kapasitelerine bakılması gerekmektedir. Belirli bir frekans ve sıcaklıktaki maddenin elektromanyetik enerjiyi ısı enerjisine çevirebilme kapasitesi kayıp faktörü olarak da adlandırılan “tan δ ” ile belirlenir. Kayıp faktörü; $\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$, burada ϵ'' dielektrik kaybı, elektromanyetik ışınımın ısıya dönüştürülme veriminin bir göstergesi ve ϵ' elektrik alan tarafından polarize edilecek moleküllerin özelliğini tanımlayan dielektrik sabitidir (Kappe, 2004). Dielektrik özellikleri ortamın sıcaklığına göre değişmektedir. Dielektrik sabiti genellikle artan sıcaklıkla azalmaktadır. Örneğin suyun dielektrik katsayısı 25°C’de 78 iken, 300°C’de 20’ye düşmektedir (Lidström 2001). Genellikle, yüksek miktarda mikrodalgayı absorplayan çözücüler için $\tan \delta > 0,5$, orta derecede aborplayan çözücüler için $\tan \delta = 0,1-0,5$ aralığında, mikrodalgayı absorplamayan çözücüler için ise $\tan \delta < 0,1$ olarak bilinmektedir (Kappe, 2004). Yaygın olarak kullanılan bazı çözücülerin $\tan \delta$ değerleri çizelge 1.1’de verilmektedir.

Çizelge 1.1. Bazı çözücülerin kayıp faktör ($\tan \delta$) değerleri (20°C, 2.45 GHz)

Çözücü	$\tan \delta$	Çözücü	$\tan \delta$
Etilen glikol	1.350	DMF	0.161
Etanol	0.941	1,2-Dikloroetan	0.127
DMSO	0.825	Su	0.123
2-Propanol	0.799	Klorobenzen	0.101
Formik asit	0.722	Kloroform	0.091
Metanol	0.659	Asetonitril	0.062
Nitrobenzen	0.589	Etil asetat	0.059
1-Butanol	0.571	Aseton	0.054
2-Butanol	0.447	Tetrahidrofuran	0.047
1,2-Diklorobenzen	0.280	Diklorometan	0.042
NMP	0.275	Toluen	0.040
Asetik asit	0.174	Hekzan	0.020

Dipol momente sahip olmayan dioksan, benzen veya karbontetraklorür gibi yaygın çözücüler mikrodalgayı absorblamazlar. Bunun için substrat ya da reaktiflerden bazılarının polar olması, reaksiyon ortamının dielektrik özelliğini çoğu zaman mikrodalga ısıtma için uygun hale getirir. Bunun dışında alkol ve iyonik sıvılar gibi polar çözücülerin mikrodalgayı düşük absorblama özelliğindeki reaksiyon karışımlarına ilavesi de ortamın mikrodalgayla etkileşimini artırmak için uygulanabilir. Sonuç olarak polar çözücülerden başka, yüksek dielektrik özellikte maddeler mikrodalgayı kuvvetli absorbe ederek reaksiyon karışımının hızlı bir şekilde ısınmasına sebep olurlar (Hayes, 2002).

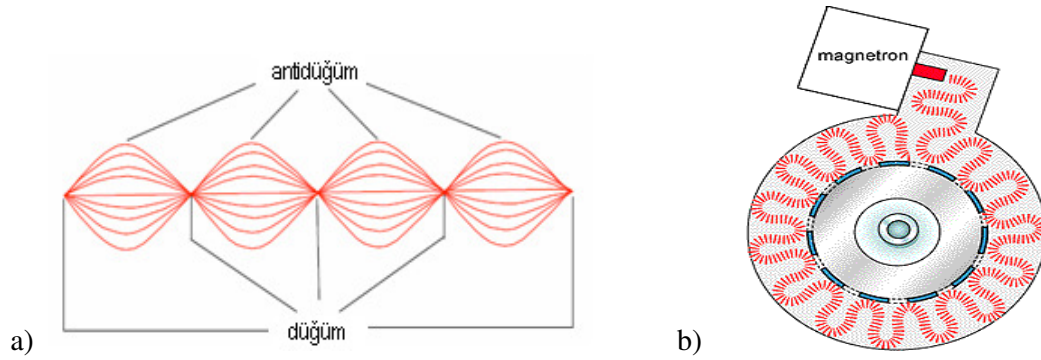
1.4.4 Kimyasal sentezlerde kullanılan mikrodalga cihazları

Mikrodalga ile organik sentezde ilk denemelerin çoğu ev tipi mikrodalga fırınlarda yapılmasına rağmen, şimdi sentez amaçlı tasarlanmış cihazlar kullanılmaktadır. Bugün ticari olarak var olan mikrodalga cihazların çoğunda güçlü mikrodalga yayıcısı olan magnetronlarla birlikte manyetik karıştırıcı, fiber-optik sıcaklık kontrolü, mikrodalga güç verimini düzenleyici ve sıcaklık/basınç kontrolü sağlayan donanımlar ve ani soğutma yapabilen teknolojiler bulunmaktadır.

Şu anda mikrodalga cihaz tasarımı açısından iki farklı sistem vardır. Tek-mod ve çok-mod mikrodalga cihazları üretilmektedir.

1.4.4.1 Tek-mod mikrodalga cihazları

Tek-mod mikrodalga cihazının en önemli özelliği içerisinde sabit bir dalga deseninin oluşmasıdır. Sabit dalga deseni aynı genişliğe sahip farklı yönlerde titreşen alanın engellenmesiyle gerçekleştirilir. Bu dalga deseni mikrodalga enerji yoğunluğunun sıfır olduğu düğümler ve mikrodalga enerjinin en büyük olduğu antidyüğümlerden oluşur (Şekil 1.7 a). Cihaz tasarlanırken mikrodalga enerjinin en büyük olduğu antidyüğümlerin bulunduğu alan, numune koyma yeri olarak ayarlanmıştır (Hayes, 2002).



Şekil 1.27. a) Sabit dalga örneğinin oluşumu

b) Tek mod mikrodalga cihaz şeması

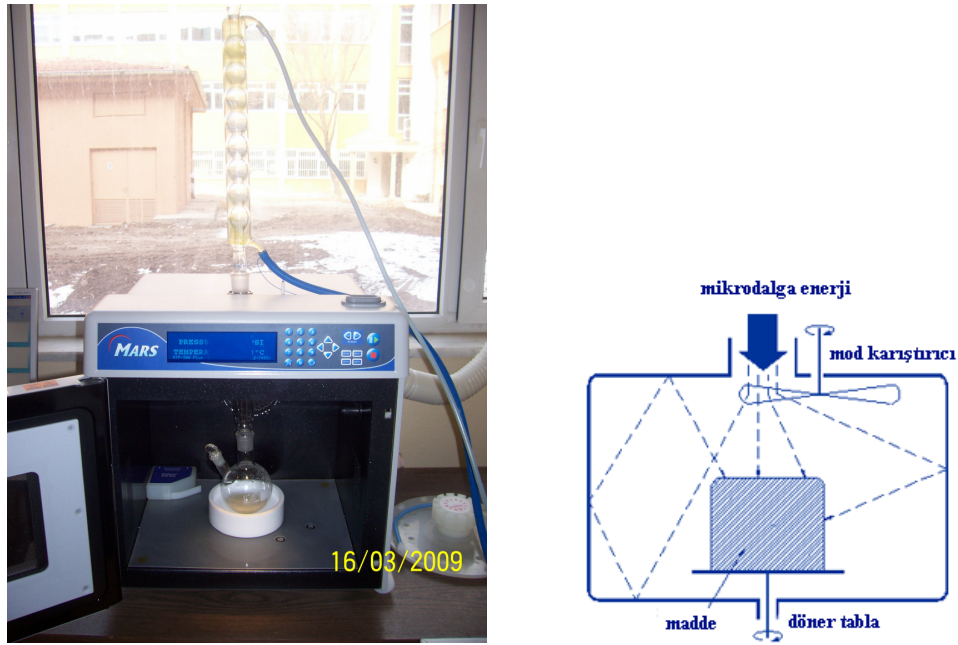


Şekil 1.28. Sentez amaçlı kullanılan tek-mod mikrodalga cihazı

Tek-mod cihazlar genellikle hacmi 0,2-50 ml olan kapalı kap koşulları (250°C, 20 bar) ve 150 ml ye kadar ki açık kap koşulları için uygundur (Kappe, 2004). Küçük miktarlarla çalışılabildiği için daha çok araştırma amaçlı kullanılan bu cihazlar reaksiyon karışımını basınçlı hava kullanarak çabuk bir şekilde soğutabildikleri için daha kullanışlı olmaktadır. Yine yüksek güç yoğunluğu sağlayarak hızlı ısıtmaya sebep olması gibi avantajlarının yanında, bir defada sadece bir reaksiyon kabının ışınlanabilmesi ve küçük miktarlarda çalışma zorunluluğu gibi dezavantajları da vardır.

1.4.4.2 Çok-mod mikrodalga cihazları

Çok-modlu cihazların en temel özelliği, sabit bir noktaya dalga gönderme yerine geniş bir kavite içerisine düzensiz, olabildiğince fazla mikrodalga ışınları gönderilmesidir. Yüzeylerden yansıtılarak arttırılan mikrodalga ışınları ne kadar fazla olursa ışın dağılımı o kadar yüksek olur ve cihaz içinde ısıtmaya maruz kalan bölge sayısı o derece artar. Şekil 1.29’da çok-mod bir mikrodalga sistemi ve çalışma şeması görülmektedir.



Şekil 1.29. Çok-mod mikrodalga sistemi ve çalışma şeması

Sonuç olarak tek mod mikrodalga cihazları sadece bir reaksiyon kabı için uygundur. Çok mod mikrodalga cihazları ise aynı anda birden fazla reaksiyon kabı ile çalışmaya izin vermektedir. Bu özellik sayesinde çok mod ısıtma cihazı, hacimli ısıtma ve kimyasal analiz yöntemleri için kullanışlıdır. Çok mod cihazlarının birçoğunda, birkaç litrelik reaksiyon karışımlarının ısıtılması sağlanabildiği gibi bu reaksiyonlar açık ya da kapalı kap koşullarından her hangi birisine de sahip olabilir. Çok modlu cihazın en önemli dezavantajı dağıtılan radyasyonla ısıtılan numunelerin verimli şekilde kontrol edilememesidir. Bu nedenle de art arda ısıtılan benzer ya da aynı tip numuneler için eşit ısıtma koşulları sağlanmayabilir.

1.4.5 Mikrodalga ile sentez yöntemleri

Genel olarak mikrodalgalarla organik sentez çalışmaları dört sınıfta toplanabilir:

1. Atmosferik basınçta ağız açık bir sistemde organik çözücülerle yapılan reaksiyonlar.
2. Geri soğutucu altında ısıtılan reaksiyonlar.
3. Yüksek sıcaklıkta/basınçta, kapalı reaksiyon kapları ile organik çözücülerdeki reaksiyonlar.
4. Çözücülerin kullanılmadığı katı faz yöntemi. Çözücüsüz yöntemler de genellikle iki şekilde yapılır:
 - i. Silika, alümina veya kil gibi katı mineral destekler üzerine reaktiflerin tutunması ile yapılan reaksiyonlar.
 - ii. Reaktiflerin çok az çözücü ile ıslatıldığı veya direkt ısıtıldığı (neat) reaksiyonlar.

1.4.6 Mikrodalga sentezin üstünlükleri

Mikrodalga ısıtma, kimyasal reaksiyonlar için kullanılan sıradan ısıtma yöntemlerinden farklı özellikleriyle dikkat çekmektedir. Özellikle ilaç ve biyoteknoloji şirketlerinin araştırmalarındaki kimyasal sentezlerin geliştirilmesinde, mikrodalga kullanımına ilişkin çalışmalar artan bir şekilde devam etmektedir. Ayrıca araştırmalar mikrodalga kimyası reaksiyonlarını miligramdan kilograma çıkardığından beri, mikrodalga kimyasının endüstri ürünleri için kullanımı ümit vericidir. Aşağıda mikrodalga ısıtmanın, diğer ısıtma yöntemlerinden farklı yönleri ve bazı üstünlükleri sıralanmıştır.

- ✓ Mikrodalga ısıtma reaksiyon kabının ısınmadığı düzenli ve homojen bir ısıtmadır. Klasik ısıtma yöntemlerinde, ilk önce dış duvarlar ısınmaya başlar. Daha sonra ise çözücünün dış yüzeyi ısınır ve bu ısı merkeze doğru moleküller tarafından iletilir. Sıradan ısıtma yöntemlerinin sonucu olarak dış yüzeyle merkez arasında sürekli sıcaklık farkı doğmaktadır. Mikrodalga ısıtmada polar moleküllerin veya iyonik türlerin elektrik alanla etkileşimi nedeniyle termal enerji karışımının her noktasında oluşur ve ısı transferi ortamdan kabın dışına doğru meydana gelir (Kappe, 2004).

- ✓ Mikrodalgayla sıvı faz reaksiyonlarında klasik metotlarla elde edilemeyecek hız artışları olmaktadır. Bu etki çözücülerin mikrodalga ortamda 13-26 °C daha yüksek kaynamaları ile açıklanabilir. Örneğin etanolün 78 olan kaynama noktası mikrodalga ile 104 °C'ye çıkabilmektedir. Bunda reaksiyon kabının yüzeyinin mikrodalga ısıtmada daha düşük sıcaklıklarda bulunması etkilidir. Çünkü kaynamayı başlatan etkenlerin kap yüzeyiyle doğrudan etkili olduğu bilinmektedir (Hoz ve ark., 2005). Bu yüksek sıcaklıklara kadar çözücülerin ısınmaları reaksiyon hızlarının artmasına neden olmaktadır.
- ✓ Mikrodalgalar enerjiyi numuneye 10^{-9} saniyede transfer ederler. Bu enerjiyi alan moleküllerin kinetik durulma süreleri ise 10^{-5} saniyedir. Bu ise enerji transferinin moleküllerin durulma sürelerinden daha hızlı olduğunu göstermekte ve dengesiz (non-euqilibrium) bir durum sonucu ani yüksek sıcaklık oluşmaktadır. Bu hızlı enerji transferi gerekli aktivasyon enerjisine sahip molekül yüzdesini arttırmaktadır (Hayes, 2004).
- ✓ Mikrodalga ısıtma etkisi klasik yöntemle karşılaştırıldığında reaksiyon hızlarında genellikle 5 ila 1000 kat bir artış sağlamaktadır. Daha yüksek sıcaklıkların kullanılması nedeniyle reaksiyon zamanı sık sık saatlerden dakikalara kadar indirilmektedir (Santagada ve ark., 2002).
- ✓ Çoğu durumda reaksiyon zamanının en aza indirilmesi ve homojen bir ısıtmanın olması meydana gelebilecek istenmeyen reaksiyonları azaltır. Böylece mikrodalga yöntemiyle daha yüksek verimde ve saflıkta ürün elde edilir.
- ✓ Kapalı kap seçenekleriyle emniyetli bir şekilde yüksek sıcaklıklarda çalışmaya uygundur. Örneğin su 250-300 °C'lere kadar çok kısa sürede ısıtılarak birçok organik maddeyi çözecek bir özellik kazanmakta ve bazı reaksiyonlar için eşsiz bir çözücü olabilmektedir (Kappe, 2004).
- ✓ Daha az çözücü kullanarak veya katı faz reaksiyonlarında olduğu gibi çözücsüz reaksiyonlar gerçekleştirilebilir. Daha az hacimlerde çözücü kullanımı, maliyetteki tasarruflara ek olarak atıklardan kurtulma kolaylığı da sağlamıştır.
- ✓ Mikrodalga ısıtma koşullarının daha polar geçiş hali üzerinden gerçekleşen zor reaksiyonları desteklediği gözlenmiştir. Bu sonuç geçiş halleri farklı güçlük düzeyine sahip yarışmalı reaksiyonların seçiciliğinde çarpıcı değişimlere yol açmaktadır (Hoz ve ark., 2000; 2005).

- ✓ Mikrodalga ışınları ile ısıtma verimli bir yöntemdir ve önemli derecede enerji tasarrufu sağlar. Bunun en önemli nedeni cihazın ısıtılmayıp sadece numunenin ısıtılmasıdır. Böylelikle enerji tüketimi önemli ölçüde azalır.
- ✓ Mikrodalga teknolojisi seçimli ısıtmaya olanak tanımaktadır. Seçimli ısıtma, farklı materyallerin mikrodalgaya farklı karşılık vermesi prensibine dayanır. Örneğin apolar bir çözücü içerisinde polar reaktifler içeren bir karışımda sadece polar reaktifler mikrodalga ışını absorblar ve ısınır. Yine metal sülfürlerin sentezinde kükürt mikrodalga geçirgen olduğundan sadece metal kısım ısınacaktır. Bu da klasik sistemde çok süre alan ve kükürdün patlama riskini de taşıyan sentezleri oldukça kolaylaştırmıştır (Taylor ve ark., 2005).
- ✓ Artan seçicilik nedeniyle mikrodalga teknolojisi organik sentezlerde güçlü bir araç konumuna gelmiştir. Mikrodalga sentez, ilaç keşfi ve gelişimi için büyük ilerleme sağlayan bir teknolojidir
- ✓ Öğrenci laboratuvarlarında kullanıldığında, sentez için ayrılan zamanın kısılmasıyla birlikte; kristallendirme, erime noktası tayini ve spektral analiz gibi diğer laboratuvar aktivitelerine çok daha fazla zaman sağlar.
- ✓ Sıradan ısıtma yöntemlerine göre mikrodalga etkisinde gerçekleştirilen reaksiyonlar daha temiz ve daha çevre dostudur. Mikrodalga ile bileşikler direkt ısıtılabilir. Bu nedenle reaksiyonlarda çözücü kullanımı azaltılabilmekte ya da tamamen ortadan kalkmaktadır. Aynı zamanda mikrodalga kullanımı reaksiyonların son ürünlerinde oluşan ve saflaştırılması gereken toksik maddelerin azalmasına yardımcı olmaktadır. Böylelikle mikrodalga teknolojileri “Yeşil Kimya” ideallerine hizmet etmektedir.

Mikrodalga sentezin sayılan üstünlüklerinin yanında bazı olumsuz yönleri de vardır. Mikrodalgalar apolar karakterdeki maddeler tarafından absorblanmadığı için ısıtmada sınırlamalar getirmektedir. Mikrodalga, reaksiyon hızını belirli reaksiyonlar için önemli derecede arttırırken bazen ürün miktarının sıradan ısıtmaya göre azaldığı olur. Özellikle ev tipi mikrodalgalarla yapılan reaksiyonların tekrarlanabilirliğinin olmaması, mikrodalga yöntemin temeli çok iyi anlaşılmadığı için patlamaların meydana gelmesi. Laboratuvar tipi gelişmiş cihazların pahalı olması gibi dezavantajlar sıralanabilir.

1.5 Antimikrobiyal Maddeler ve Antimikrobiyal Aktivite Tayinleri

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antimikrobiyal maddeler çok önemli bir rol oynamaktadır. Mikrobiyal büyümeyi önleyen kimyasal ya da biyolojik maddelere antimikrobiyal maddeler denmektedir. Antimikrobiyal maddeler mikroorganizma veya canlılardan elde edilebildiği gibi sentetik olarak da üretilmektedirler.

Günümüzde patojen bakterilerin bilinen antibiyotiklere karşı artan direnci, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmaktadır. Bu durum özellikle Gram (+) hastane enfeksiyonlarında görülmekte olup, birçok ilaca dirençli olma hali mevcuttur. Özellikle, son yıllarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları, immün sistemin bastırıldığı durumlar ile antibakteriyel ajanların gelişi güzel kullanılmaları sonucunda çok artmıştır. Bu tür ciddi enfeksiyonlara karşı vankomisin klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılması ile vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VREF) enfeksiyonlarında anormal bir artış olmuştur. Bu konuda yeni etki mekanizmaları ile ortaya çıkacak yeni bileşiklere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. 8-9 Yıl öncesine kadar vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* suşu olmadığı öne sürülmekte ise de, A.B.D. ve Japonya'da yeni bir vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* suşu bulunduğunun görülmesi, yeni bileşikler arayışının ne kadar acil olduğunu ortaya koymaktadır (Hiramatsu, 1998; Yüksek, 2010).

1.5.1 Antimikrobiyal kemoterapötik ajanlar

Antibiyotiklerle benzer özelliklere sahip olan, tek fark olarak kimyasal yolla sentez edilen, yani tümüyle sentetik olan maddelere kemoterapötik adı verilir. Kemoterapi tıp dilinde ilaçla tedavi anlamındadır. Kemoterapide ana ilke konakçıda (hastada) hiç veya çok az toksik etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkeni mikroorganizma üzerinde yeteri kadar toksik veya öldürücü etki oluşturmaktır. Kemoterapötik ilaçlar vücutta kimyasal maddelerin seçici etkisi için tipik birer örnektirler. Bu seçici etki, patojen mikroorganizma hücresi ile insan veya genel olarak memeli hücresi arasında yapı ve biyokimyasal mekanizmalar bakımından mevcut farklar sayesinde mümkün olmaktadır (Goodman ve ark., 1985).

Antimikrobiyal maddeler genellikle etkili olabildikleri mikroorganizma cins sayısının az ya da çok oluşuna bağlı olarak, dar veya geniş spektrumlu şeklinde

tanımlanır. Örneğin vankomisin gibi bazı antimikrobiyal maddeler sadece gram (+) bakterilere etkilidir, yani bunlar dar spektrumludur. Bir enfeksiyona neden olan mikroorganizma üzerine etkili, en dar spektrumlu maddeler tedavide ideal antimikrobiyal madde olarak kabul edilirler. Çünkü geniş spektrumlu antimikrobiyal maddeler konağın doğal bağışıklığında önemli rol oynayan ve ekolojik dengeyi sağlayan normal mikroorganizma florasını bozar. Ancak birkaç patojenin birlikte etken olduğu enfeksiyonlarda ya da mikrobiyoloji laboratuvarı sonuçlarının beklenemeyeceği acil durumlarda genellikle geniş spektrumlu antimikrobiyal maddeler kullanılır.

Antimikrobiyal maddeler mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılırlar.

a. Bakteriyostatik olanlar: Bakteri ve hücrenin gelişmesini ve üremesini önlerler, bakteriyi direkt olarak öldürmezler. Gelişme ve üremeleri bozulan bakteriler vücudun hücrel savunma mekanizmaları tarafından yok edilirler.

b. Bakterisid olanlar: Bakteri hücrelerini dolaysız olarak direkt etkileyerek yok ederler.

1.5.2 Antimikrobiyal kemoterapötiklerin etki mekanizmaları

Bakteri enfeksiyonlarında kullanılan kemoterapötiklerin etki mekanizmaları 5 grup altında incelenebilir.

a- Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe etmek

Bakteri hücresi lipit yapıdaki sitoplâzma membranına ilave olarak membranın dış yüzünü örten bir de hücre duvarına sahiptir. Bakteriler dış ortamdan aktif transport sistemiyle, suda çözülmüş bir çok maddeyi alarak sitoplazmalarında konsantre ederler ve bunun sonucu olarak hücre içi ozmotik basınçları yükselir. Hücre duvarının görevi, bakteri sitoplazmasının içindeki yüksek ozmotik basınca direnme suretiyle, hücrenin bütünlüğünü korumaktır. Eğer bu duvar herhangi bir nedenle zayıflayacak olursa veya oluşmazsa hücre şişer ve parçalanır. Bazı antibiyotikler bakteri hücre duvarının senteziyle ilgili biyokimyasal reaksiyonları bozarlar. Sonuçta hücre duvarı oluşamayacağı için bakteri hücresi ölür. Bu tip ilaçlar, gelişmesini tamamlamış bakteriler üzerine etkisizdirler; çünkü bunlarda hücre duvarının oluşumu zaten tamamlanmış durumdadır (Kayaalp, 2000).

b- Sitoplâzma membranının geçirgenliğini arttırmak

Deterjan özelliğine sahip antibiyotikler ve bazı antiseptikler sitoplâzma membranının geçirgenliğini arttırarak sitoplâzma içindeki fonksiyonel önemi bulunan nispeten ufak moleküllü bileşiklerin (aminoasitler, nükleotidler ve potasyum gibi) hücreden dışarı sızmalarına neden olurlar ve böylece bakterisidal etki oluştururlar. Bunların etkisi, hücre duvarının sentezini bozan antibiyotiklerin aksine, bakterinin gelişme ve üreme döneminde olup olmaması ile ilişki göstermez; gelişmesini tamamlamış bakterileri de öldürürler. Bu gruptaki antibiyotiklere örnek polimiksinler, gramisidin, amfoterisin-B, nistatin ve diğer bazı antifungal ilaçlar ile siklosporin-A'dır (Kayaalp, 2000).

c- Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek

Bu tip etki gösteren kemoterapötikler çoğunlukla geniş spektrumludur ve bakteriyostatik etki gösterirler. Gerek gram-negatif, gerekse gram-pozitif mikroorganizmaların gelişmesini inhibe ederler. Bu şekilde etki yapan ilaçların bazıları bakterilerin ribozomları ile kombine olur ve orada m-RNA tarafından yönetilen protein sentezini bozarlar. Birçok ilaç insan hücrelerindeki protein sentezini bozmadan bakterilerdeki protein sentezini inhibe eder. Bu seçicilik bakteri ve insan ribozomal proteinleri, RNA'lar ve bunlarla ilişkili enzimler arasındaki farklılıklara bağlıdır. Kemoterapötikler, protein sentezi olayı ile ilgili çeşitli basamakları bozabilirler. Böylece bakteri hücresi için gerekli proteinleri, dolayısıyla enzimlerin sentezini engellerler. Bu ilaçların ribozomlardaki etki türleri şunlardır (Kayaalp, 2000).

- Tetrasiklinler, t-RNA'nın ribozomlara bağlanmasını engelleyerek protein sentezini inhibe edebilir.
- Kloramfenikol, eritromisin, klindamisin ve fusidin m-RNA'nın okunmasını bozarak protein sentezini inhibe edebilir.
- Aminoglikozid antibiyotikler, m-RNA'nın ribozomlara bağlanmasını engelleyerek protein sentezini inhibe edebilir.

d- DNA sentezinin veya DNA kontrolü altında yapılan m-RNA sentezinin bozulması

Bu gruptaki ilaçların büyük bir kısmı, memeli hücresinin çekirdeğini de etkilediğinden sitotoksik ilaçlardır. Bunların antibakteriyal etkileri olmasına karşın çoğu bu amaçla kullanılmazlar. Bir kısmı antineoplastik ilaç olarak malin tümörlerin

tedavisinde kullanılmaktadır (mitomisinler, aktinomisinler, daunorubisin ve doksorubisin gibi). Memeli hücresi üzerinde fazla toksik olmayan rifamisinler ile kinolonlar antibakteriyal ilaç olarak kullanılır (Kayaalp, 2000).

e- Metabolizmayı Bozmak Suretiyle Etki

Bu gruptaki ilaçlar daha çok bakteriostatiktirler. Bu şekilde antibakteriyal etki yapan ilaçlara örnek olarak sulfonamidler, sulfonlar, trimetoprin, paminosalisilik asit ve izoniazid verilebilir. Bunlar bakterinin metabolizması için gerekli bazı maddelerin sentezini engellerler. Bakteriler için antimetabolit niteliğinde olan maddelerdir (Kayaalp, 2000).

1.5.3 Antimikrobiyal aktivite tayin yöntemleri

Günümüzde kimyasal bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin tespit edilmesiyle ilgili oldukça fazla çalışma yapılmaktadır. Araştırma sonuçlarına bakıldığında standartlaşmış bir yöntem olmadığı görülmekle birlikte genel olarak dilüsyon metotları ve difüzyon metotları olarak iki başlık altında incelenebilir.

Dilüsyon teknikleri mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılığını tayin etmek için geliştirilmiştir. Antimikrobiyal maddenin seri olarak dilüe edilmesi ve üzerine bakteri kültürünün inoküle edilmesi esasına dayanmaktadır. İnkübasyondan sonra test edilen antimikrobiyal maddenin, kullanılan mikroorganizmaya karşı hangi konsantrasyonda etkili olduğu, üremenin varlığına veya yokluğuna göre belirlenmektedir. Üremenin varlığı yada yokluğu bulanıklık tayiniyle yapılmakta ve üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon değeri, Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değeri olarak tanımlanmaktadır. Bu teknik uzun yıllardan beri standart deney tüplerinde gerçekleştirilen *makrodilüsyon broth* tekniğidir. Son yıllarda antibiyotikler dışındaki, sentetik yada doğal antimikrobiyal maddelerin test edilmesinde, bu yöntem prensibiyle hareket eden ancak çok daha az miktarlarda besiyeri ve test maddesine ihtiyaç duyan bir yöntem kullanılmaya başlanmıştır. Kullanılan diğer difüzyon tekniklerine göre de çoğu zaman daha avantajlı olan ve oldukça doğru bir biçimde MİK değerini ortaya koyan bu teknik *mikrodilüsyon broth* metodudur. Bu metotta, ticari olarak geliştirilmiş 96 veya daha fazla kuyucuğa sahip mikrotitrasyon plakları kullanılmaktadır. Bu kuyucuk serilerinde madde dilüsyonları hazırlanmakta ve az miktarda kültürün ilavesiyle, madde ve mikroorganizma etkileştirilmektedir.

İnkübasyon süresi sonunda gözle görünür üremeyi engelleyen en düşük antimikrobik ilaç yoğunluğu saptanır (MİK) ve ($\mu\text{g/mL}$) şeklinde ifade edilir. Bulanıklık gözle değerlendirildiği gibi özel bulanıklık okuyucular kullanmak suretiyle spektrofotometrik olarak veya redoks indikatörleri kullanarak kolorimetrik olarak değerlendirilebilir (Jorgensen ve Turnidge, 2003; Kang ve ark., 2008; İşcan, 2002; Eloff, 1998). Bu yöntemin avantajı, küçük hacimlerde madde ve besiyeri ile çok sayıda mikroorganizma süşunun, basit ve ucuz bir şekilde test edilmesine olanak sağlamasıdır.

Antimikrobiyal testlerde kullanılan bir diğer metot da agar difüzyon metodudur. Diğer testlere göre kolay olmasından dolayı en çok tercih edilen metottur. Agar difüzyon tekniği kalitatif ve yarı kantitatif bilgiler sağlamaktadır. Bu teknik; içinde test edilecek olan maddenin bulunduğu bir çukur sistemi içeriyorsa *çukur agar metodu*, çukurlar yerine boş süzgeç kâğıtları kullanılıyorsa *disk difüzyon metodu* olarak bilinir. Çukur agar tekniğinde, içinde test edilecek maddenin bulunduğu çukurlar ve test organizmasının bulunduğu uygun bir besiyeri bulunmaktadır. Besiyeri üzerine belirli ölçülerle açılan çukurlara homojen olarak çözülmüş madde konur. Çukurlar besiyeri ile temas halindedir. Disk difüzyon metodunda aynı amaçla, çukur yerine test edilecek maddenin emdirildiği kâğıt diskler kullanılır (Bauer ve ark., 1966). Sonuç olarak gerek çukurlardan gerekse kâğıt disklerden, önceden mikroorganizma ile aşılınmış besiyerine madde difüze olmaktadır. İnkübasyon süresi sonunda kullanılan madde etkili ise çukur veya disklerin etrafında üremenin olmadığı gözle görülebilen inhibisyon zonları oluşmaktadır. Bu zon çapları cetvelle ölçülerek maddenin etki derecesi belirlenmektedir. Bu yöntemlerde uygulanan madde miktarı ve kullanılan disk veya çukurun çapı önemli parametrelerdir. Bunun yanında kullanılan bakteri yoğunluğunun da belirli ve sabit olması gerekir. Disk veya çukurlara maddenin artan yada azalan konsantrasyonları koyularak oluşan zon çaplarından yarı kantitatif sonuçlar elde edilebilir. Ancak agar difüzyon yöntemleri ile elde edilen zon çapları ile MİK değerleri arasında bir paralellik olsa da gerçek MİK değerleriyle gereken uyumu göstermediği bildirilmiştir (İşcan, 2002).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

İndoller ve oksimler, sürekli yenisi sentezlenen geniş bileşik grupları olup başlıca sağlık alanı olmak üzere çok farklı disiplinlerde çalışılan bileşiklerdir. Son yıllarda dioksim ve kompleksleriyle birlikte İndol türevlerinin antitümör, antiviral antibakteriyel gibi biyolojik özellikleri ile ilgili çalışmalar hızla artmaktadır. Buna paralel olarak klinikte kullanılan oksim ve indol bileşiklerine yenileri eklenmektedir. Bunun yanında furazanlar da ilginç özellikleri ile farmasötik kimyacıların dikkatini çekmektedir. Bu tez kapsamında bazı biyolojik özellikler gösteren 30 yeni bileşik sentezlenmiş ve literatüre kazandırılmıştır. Bu bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi ve biyolojik özelliklerinin araştırılması aşamalarında yol gösterici olan literatürlerin bir kısmı aşağıda özet halinde bahsedilmiştir.

Tron ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada, sitotoksik etkili furazanlar sentezlemişlerdir. Afrika söğüt ağacı türü olan *Combretum caffrum*'dan izole edilen antitümör etkili kombretastatin A-4 (CA-A4) bileşiği çıkış maddesi olarak seçilmiş ve bu bileşiğin furazan analogu sentezlenmiştir. CA-A4 bileşiği ilk olarak diketona yükseltgenmiş ve daha sonra dioksime çevrilmiştir. CA-A4'ün dioksim türevleri de ilk defa gerçekleştirilen Mitsunobu reaksiyonu ile furazanlara dehidre edilmiştir. Böylelikle cis-kilitli combretafurazan sentezlenerek *in-vivo* ortamda karşılaşılan bazı olumsuzluklar giderilmiştir. Elde edilen combretafurazanın SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerine 4 kat daha sitotoksik olduğu bulunmuştur.

Richardson ve ark. 2002 yılında sentezledikleri 3,4-di(2-pyridyl)-1,2,5-oksadiazol ile kompleks çalışmaları yapmışlardır. Furazanların metallerle olan bileşiklerinin 2002 yılına kadar sadece bir literatürde geçmesi çalışma ve sonuçlarını ilginç hale getirmiştir. Çalışmada 2-2'-Pyridil'in dioksimi hazırlanmış ve bu dioksimin su kullanılarak, 185°C de dehidrasyonu ile furazan sentezlenmiştir. Beş üyeli Furazan halkası içeren bu ligandın Rutenyum komplekslerinin özellikleri, 6 üyeli şelatların özellikleri ile karşılaştırılmıştır.

Kusurkar ve ark. 2005 yılında yüksek enerjili ve yüksek yoğunluklu bileşiklerin sentezinde anahtar rol oynayan diaminofurazanın (DAF) mikrodalga sentezini gerçekleştirmişlerdir. Mikrodalga ışınları ile yapılan ilk ve tek furazan sentezi olması çalışmayı ön plana çıkarmıştır. DAF sentezi iki ayrı yoldan mutfak tipi mikrodalgada gerçekleştirilmiştir. İlk metot da glioksim 3 dakikada diaminoglioksime (DAG) çevriliyor daha sonra DAG'den 20 dakikada DAF sentezleniyor. İkinci metot ise,

glioksimin direk 30 dakika civarında DAF'a dönüşümünü içeriyor. Reaksiyonun açık kapta yapılması ve karışımın hızla kaynama sıcaklığının üstüne çıkması, 30 saniyelik periyotlarla mikrodalga uygulanmasını gerektirmiştir. Bu çalışma kontrolü zor ve güvenliksiz bir metot olsa da mikrodalga furazan sentezinin ilk örneğidir.

Mono süstitüe glioksimlerin geometrik olarak dört izomeri bulunmaktadır. Strelenko ve ark. 1990 yılında monosüstitüe metil-, fenil- ve kloroglioksimin izomerlerini ¹H-, ¹³C- ve ¹⁵N- NMR spektroskopik verileriyle aydınlatmışlardır. Bu çalışma glioksimler ve izomerlerinin karakterizasyonu için yararlı spektroskopik veriler içermektedir.

1,2-Diketon dioksimlerin geçiş metalleri ile şelat oluşturma yetenekleri uzun yıllardır bilinmektedir. Bu amaç doğrultusunda birçok ligand sentezlenmiştir. Gök ve ark. 1999 yılında 4,4'-dimetil benzil'den çıkarak hem geçiş metalleriyle hem de alkali ve toprak alkali metaller ile kompleks oluşturacak çift çekirdekli ligand sentezlemişlerdir. Potansiyel olarak hem krown eter hem de dioksim metal merkezi içeren 4,4'-bis[4-fenoksi (15-krown-5) methyl benzil dioksim, amidoksim içermeyen diketon türevi dioksimlere güzel bir örnektir.

Bis-indolmaleimidler farklı biyolojik özelliklere sahip ilginç bileşiklerdir. İlk olarak deniz canlılarından izole edilen maleimidlerin çok farklı türevleri sentezlenmiş ve farmokolojik özellikleri incelenmiştir. Bazı türevlerinin Protein kinaz C enzimini seçimli olarak inhibe ettiği bulunan bu bileşiklerin mono veya bis-indol oksimleri Prudhomme ve ark. (1999) tarafından sentezlenmiştir. İndolglioksailklorürden çıkarak bir deniz süngeri türünden (*Smenospongia* sp.) izole edilen 1,2-bis(1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion sentezlenerek bu diketonun mono ve dioksimleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler, protein kinaz C'ye karşı inhibitör aktivite göstermezken, antimikrobiyal etki göstermişlerdir.

Deniz canlılarından izole edilen bis-indol alkaloitlerine bir başka örnek de nortopsentin bileşikleridir. Diana ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada nortopsentinlerde bulunan imidazol halkası yerine tiyazol, primidin, pirazin, pirazinon ve tiyofen halkaları içeren analogları ve onların sitotoksik etkilerinden bahsedilmektedir. Bu çalışmada sentezlenen pirazol türevlerinden 3 tanesi kanser enstitüsü (NCI, Bethesda, USA) tarafından bir dizi insan kaynaklı kanser hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmış ve mikromolar düzeyinde etki gösterdikleri bulunmuştur. Nortopsentinler ile karşılaştırıldığında pirazol halkalı analogların benzer sitotoksik etkiler gösterdikleri bulunmuştur.

Millich ve Becker 1958 yılında bazı indol bileşiklerinin infrared spektrumlarını incelemiştir. Çalışma dört tanesi yeni olmak üzere birçok indol türevinin infrared değerlerini ve sentez metotlarını içermektedir. Bu çalışmayla ilk defa 1,2-bis(1-metil-indol-3-yl)etan-1,2-dion bileşiği, oksail klorür ve 1-metil indolden sentezlenmiştir. Oda şartlarında kolayca gerçekleşen bu reaksiyon herhangi bir katalizöre gerek duymadan farklı indol-diketonların eter ortamında sentezini sağlamıştır.

Kolotaev ve ark. 2006 yılında simetrik ve asimetrik indol diketonlar sentezlemişler ve bu diketonların hidrazinlerle reaksiyonlarını incelemişlerdir. Simetrik diketonlar, oksail klorürün eterli çözeltisinin 1,2-dimetil indol ve 2-metil indol ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Asimetrik diketonlar ise 3-indolglioksail klorürlerin indol, tiyofen ve benzotiyofen türevleriyle Friedel-Crafts reaksiyonu ile elde edilmiştir.

İndollerin N-alkilasyonu indol türevlerinin sentezlenmesinde önemli bir prosestir. Jiang ve ark. (2001) yeni ve çevreci bir N-metilleme metodu geliştirmiştir. Şimdiye kadar kullanılan toksik metil iyodür ve dimetil sülfat yerine daha çevreci, daha az toksik etkili dimetil karbonat kullanılmıştır. Bu pratik metotla 1-metil indol dâhil olmak üzere farklı fonksiyonel gruplu birçok N-metil indol bileşiği sentezlenmiştir.

Furazanların biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar son yıllarda artmıştır. Bunlardan bir tanesi de Yadav ve ark. (2007) yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada bir dizi benzil dioksim sentezlenmiş ve bunların furazan ve furoksanlara dönüşümü gerçekleştirilmiştir. Dioksimler, süstitüe benzillerin hidroksilamin hidroklorürle piridin ortamında yedi saat kaynatılmasıyla elde edilmiştir. Furazanlar ise dioksimlerin süksinik anhidrit ile 180-185 °C de 10 dakika ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Elde edilen furazan ve furoksanların *in-vitro* siklooksijenaz (COX-2, COX-1) inhibitör aktiviteleri ve *in-vivo* antiinflamatuvar etkileri araştırılmıştır. 3,4-di(4-metoksifenil)-1,2,5-oksadiazol bileşiği diğer furazanlar içerisinde (% 53, 88 µmol/L) değeri ile en iyi COX-1 enzim inhibisyon aktivitesi göstermiştir. Yine aynı bileşik *in vivo* antiinflamatuvar etki testinde (% 71, 25 mg/kg) değeriyle diğer bütün bileşiklerden hatta kontrol maddesi Celecoxib'den (% 48, 12,5 mg/kg) daha etkili çıkmıştır.

3. MATERYAL ve METOT

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

İndol, 2-metil indol, potasyum karbonat, DMF, silika jel, n-hegzan, etil asetat, susuz sodyum sülfat, hidroksilamin sülfat, % 40'lık sulu glioksal, sodyum hidroksit, hidroksilaminhidroklorür, sodyum karbonat, kloroform, aseton, diklormetan, petrol eteri, sodyum metali, izopentilnitrit, asetofenon, dietil eter, asetik asit, susuz sodyum asetat, potasyum permanganat, p-kloroasetofenon, p-metilasetofenon, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, kloroaseton, CCl_4 , DMSO-d_6 , CDCl_3 , aseton- d_6 , potasyum hidroksit maddeleri Merck firmasından temin edilmiştir.

Dimetil karbonat, mutlak etanol, benzil dioksim maddeleri Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Klor gazı, potasyum permanganat ve hidroklorik asitten elde edilmiştir.

3.2 Kullanılan Cihazlar

- NMR spektrometresi : Varian 400-MR (400 MHz.).
- Infrared spektrometresi : Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR sistemi (ATR proflu).
- Kütle spektrometresi : Waters ZQ 2695 Alliance Micromass LC/MS.
- Elementel analiz cihazı: LECO, CHNS-932
- Mikrodalga reaktör : CEM, Mars Extraction.
- Mikroplaka okuyucu : BioTek μ Quant Microplate Spectrophotometer.
- Otomatik dispenser: BioTek MicroFill Microplate Dispenser
- Erime noktası : Stuart SMP3.
- Döner buharlaştırıcı : Heidolph Laborata 4000.
- Otooklav : Nüve OT 4060.
- Analitik Terazı : Precisa XB 220 A.
- Soğutmalı sirkülator: Daihan WiseCircu WCR-P6.

3.3 Biyolojik Çalışmada Kullanılan Materyaller

Çalışmada kullanılan mikroorganizmalardan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Salmonella enteritidis* ATCC 94046, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 bakterileri standart Amerikan tipi kültür koleksiyon suşudur. *Bacillus cereus* RSKK 1122 ve *Streptococcus mutans* RSKK 676 bakterileri ise Refik Saydam Ulusal Tıp Kültür Koleksiyonundan temin edilmiştir.

Müeller Hinton Broth, Müeller Hinton Agar ve Nutrient Broth besiyerleri Merck firmasından temin edilmiştir.

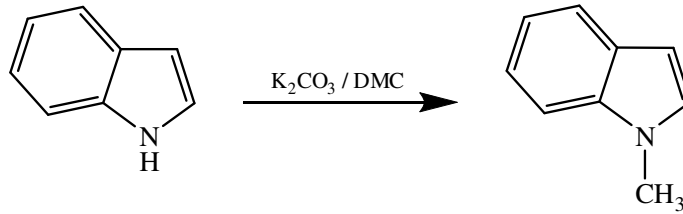
Disk difüzyon çalışmasında kullanılan steril antibiyotik emdirilmemiş 6 mm çaplı boş diskler Oxoid firmasından, Gentamisin (GM, 10mcg) Biodisc firmasından, Amoksisilin/Klavulanik asit (AMC, 10mcg) Bioanalyse firmasından temin edilmiştir.

Mikrodilüsyon Broth yönteminde kullanılan 96 kuyucuklu U tabanlı mikrotitrasyon plakları Greiner firmasından, 8 kanallı mikropipet Socorex firmasından, Gentamisin Tüm-Ekip İlaç A.ş. firmasından ve Amfisilin/sulbaktam Mustafa Nevzat İlaç firmasından temin edilmiştir. TTC redoks indikatörü ise Merck firmasından alınmıştır.

3.4 Başlangıç Maddelerinin Sentezi

Başlangıç maddeleri literatürlerde verilen şekilde sentezlenmiştir. Bu kısımda 3 numaralı karbondan süstitüe olmamış indol bileşikleri olarak 1-metil indol, 1,2-dimetil indol'ün sentezi verilmiştir (2-metil indol Merck firmasından ticari olarak temin edilmiştir). Klorodioksimler olarak; diklorogliksim, *anti*-klorofenilgliksim, *anti*-p-tolilgliksim, *anti*-p-klorofenilgliksim ve *anti*-klorometilgliksim'in sentezleri verilmiştir.

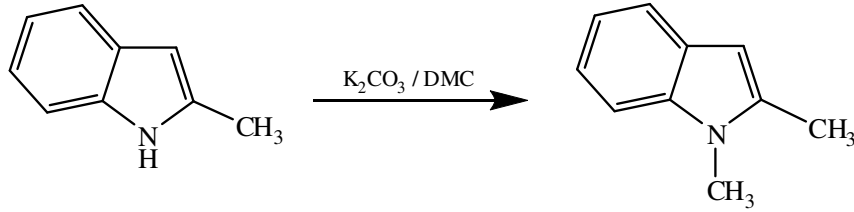
3.4.1 1-Metil indol sentezi



Bileşik literatüre göre sentezlenmiştir (Jiang ve ark., 2001). 10g (85mmol) indol, 5 g K_2CO_3 ve 70 mL DMF üzerine 11 mL (130 mmol) dimetilkarbonat (DMC) ilave edilerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatılarak ısıtılır. Bu noktada reaksiyon karışımının İTK (Silika jel; n-hegzan:etilasetat, 7:3) analizinden başlangıç maddesi indolün büyük bir kısmının reaksiyona girmediği görülmektedir. Bunun üzerine reaksiyon karışımı 50 °C civarına soğutulurak 5.5 mL (65 mmol) DMC ilave edilir. Karışım tekrar geri soğutucu altında 8 saat daha karıştırılarak İTK da başlangıç maddesinin bittiği gözlemlenerek reaksiyon durdurulur. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra yavaşça 150 mL su ilave edilerek 150 ml etilasetat ile ekstrakte edilir. Organik faz iki kere 100 mL su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 ile kurutulur ve döner buharlaştırıcıda vakum altında çözücüsü uçurulur. Elde edilen 1-metil indol açık sarı renkte sıvı ve % 96.5 verimle elde edilmiştir.

1H -NMR (400 MHz, ppm, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, H_{ind-4}), 7.36 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H, H_{ind-7}), 7.29 – 7.24 (m, 1H, H_{ind-6}), 7.15 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, H_{ind-5}), 7.07 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H_{ind-2}), 6.52 (dd, $J = 3.1, 1.0$ Hz, 1H, H_{ind-3}), 3.81 (s, 3H, N- CH_3). (Şekil 7.1)

3.4.2 1,2-Dimetil indol sentezi

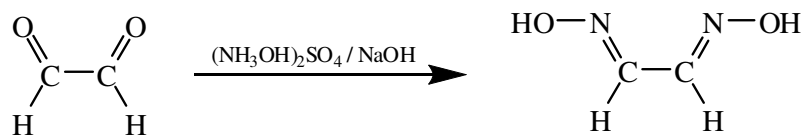


Bileşiğin sentezi 1-metil indol maddesinin sentez metodu takip edilerek yapılmıştır. 11,15 g (85 mmol) 2-metil indol, 5 g K_2CO_3 ve 70 mL DMF üzerine 11 mL (130 mmol) (DMC) ilave edilerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatılarak ısıtılır. Bu noktada reaksiyon karışımının İTK (Silika jel; n-hekzan:etilasetat, 8:2) analizinden başlangıç maddesi 2-metil indolün büyük bir kısmının reaksiyona girmediği görülmektedir. Bunun üzerine reaksiyon karışımı 50 °C civarına soğutularak 5.5 mL (65 mmol) DMC ilave edilir. Karışım tekrar geri soğutucu altında 17 saat daha karıştırılır. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra yavaşça 150 mL su ilave edilerek 150 mL etilasetat ile ekstrakte edilir. Organik faz iki kere 100 mL su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 ile kurutulur ve döner buharlaştırıcıda vakum altında çözücüsü uçurulur. Elde edilen katı madde silika jel içeren kolondan n-hekzan:etilasetat (2:8) çözücü karışımı kullanılarak saflaştırılır. 8.15 g saydam kristalli 1,2-dimetil indol maddesi % 66 verimle elde edilir. Maddenin e.n. 54-55 °C'dir

1H -NMR (400 MHz, ppm, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ind-4}), 7.32 (d, $J = 8.1$, Hz 1H, H_{ind-7}), 7.24 (dd, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 1H, H_{ind-6}), 7.16 (dd, $J = 7.8, 7.0$ Hz, 1H, H_{ind-5}), 6.33 (s, 1H, H_{ind-3}), 3.70 (s, 3H, N- CH_3), 2.49 (s, 3H, C- CH_3). (Şekil 7.2)

3.4.3 Gliksim sentezi

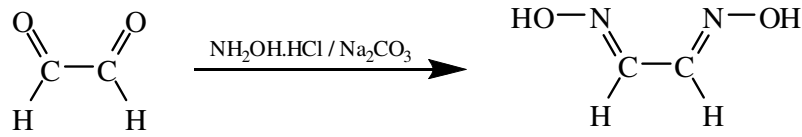
Metot a: Maddenin sentezi literatürde verildiği gibi yapılmıştır (Katsuji ve Hideroni, 1993).



32.82 g (0.2 mol) hidroksilaminsülfat 70 mL suda çözülür. Üzerine 29.02 g (0.2 mol, 22.85 mL) % 40'lık sulu glioksal çözeltisi damla damla ilave edilir. Bu karışım % 40'lık sodyum hidroksit çözeltisi ile nötürleştirilir. 30 dakika sonra oluşan beyaz çökelekler süzülür ve sudan kristallendirilir. % 50 Verimle beyaz renkli kristal halde 8.8 g glioksim elde edilir. E.n. 178-180 °C'dir

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 2H, N-OH) 7.73 (s, 2H, C-H)

Metot b: Maddenin sentezi literatürde verildiği gibi yapılmıştır (Willer, 1985).

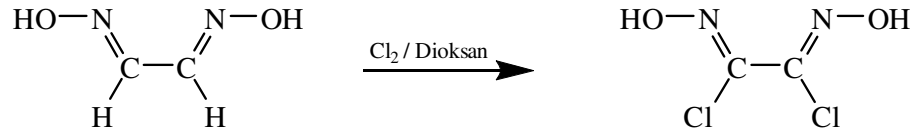


69.49 g (1 mol) hidroksilamin hidroklorür 50 mL suda çözülür ve üzerine 72.55 g (0.5 mol, 57.12 mL) % 40'lık sulu glioksal ilave edilir. Bu çözeltiliye 53 g (0.5 mol) katı sodyum karbonat azar azar iki saat boyunca ilave edilir. Oluşan karışım bir saat daha oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra kısa bir süre geri soğutucu ile reflux edilerek oluşan katının çözünmesi sağlanır. Karışım yavaş bir şekilde 0 °C'ye soğutulduğunda 35 g beyaz kristalli katı elde edilir. Verim % 80, e.n. 178-180 °C'dir

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 2H, N-OH) 7.73 (s, 2H, C-H)

3.4.4 Dikloroglioksim sentezi

Madde, literatürde verilen metodun bazı değişikliklerle birlikte glioksime uyarlanmasıyla sentezlenmiştir (Karataş ve Tüzün, 1989).



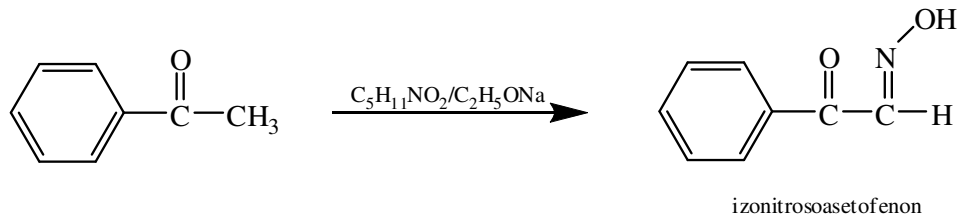
9 g iyice toz edilmiş glioksim 75 mL dioksan da süspansne hale getirilir. Bu karışımın sıcaklığı 10 °C civarına getirilerek güneş ışığı altında yarım saat kuru Cl_2 gazı geçirilir. Daha sonra güneş ışığı yanında UV (254 nm) lamba kullanarak 1 saat daha klor gazı geçirilir. Oluşan beyaz çökelekler süzülerek kloroform ve diklormetanla yıkanır. % 41 verimle 6.56 g beyaz toz halinde elde edilen maddenin e.n. 215°C'dir.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 13.15 (s, 2H, N-OH). (Şekil 7.3)

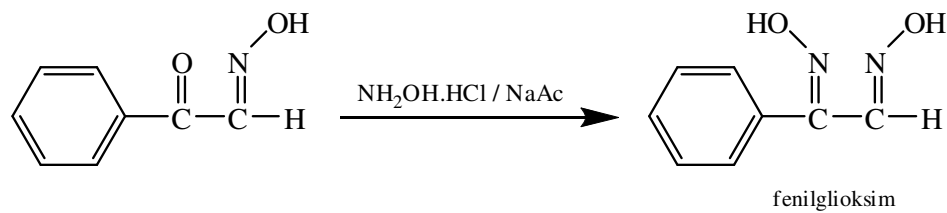
3.4.5 anti-Klorofenilgliksim sentezi

anti-Klorofenilgliksim literatürlere uygun olarak aşağıdaki gibi sentezlenmiştir (Uçan ve Mirzaoğlu, 1990; Burakevich ve ark., 1971; Uysal ve ark., 2007)

8.12 g (0.353 mol) sodyum metali 400 mL mutlak etanolde çözülerek üzerine sıcaklık -5°C olacak şekilde kriyostat ile dışarıdan soğutulup karıştırılarak 36.08 g (0.308 mol, 41.38 mL) izopentilnitrit damla damla ilave edildi. Daha sonra 36.04 g (0.300 mol, 35 mL) asetofenon damlatıldı. 20-25 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra, bu karışım oda sıcaklığında 1 gün dinlenmeye bırakıldı. Oluşan kırmızı katı süzülerek dietileter ile birkaç kez yıkandıktan sonra oda sıcaklığında kurutuldu. Elde edilen ürün minimum miktarda suda çözüldü ve asetik asitle asitlendirildi. Oluşan sarı-krem renkli madde süzüldü ve su ile birkaç defa yıkandı. Kurutulduktan sonra etanol-su (1/2) karışımından kristallendirildi. Açık krem renkli 23.7 g izonitrosoasetofenon kristalleri elde edildi. Verim % 53, e.n. 128°C 'dir.



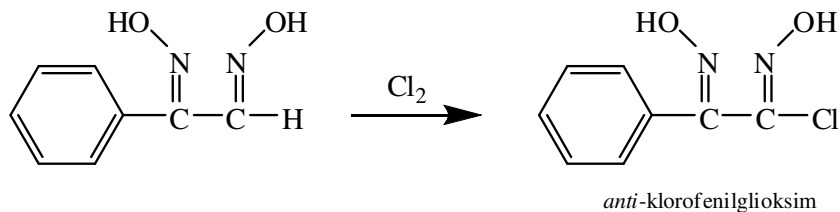
Elde edilen izonitrosoasetofenonun 4 gramı ve stokiyometrik oranlarından % 20 fazla $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ile susuz sodyum asetat alınıp 2/1 oranında 50 mL etanol-su karışımına ilave edilerek 4,5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Sıcak karışımın soğumasıyla oluşan kristaller süzülerek su ile yıkanır ve etanol-su (1/2) karışımından yeniden kristallendirildiğinde 3.3 g fenilgliksim elde edilir. Verim % 75, e.n. $166-168^{\circ}\text{C}$ 'dir.



Elde edilen fenilgliksim kristalleri havanda iyice öğütülür ve kloroform içinde süspansiyon haline getirilerek yarım saat güneş ışığı altında kuru Cl_2 gazı geçirilir.

Yavaş yavaş fenilgliksim kirli beyaz renge döner, sonra UV (254 nm) ışığı verilerek Cl₂ gazı geçirilmeye yarım saat daha devam edilir. Karışımın sıcaklığı 40-50 °C civarına gelir ve karışım tamamen beyazlaşarak çökelti halinde kabın dibinde toplanır. Klorlama tamamlanınca karışım soğutulur, çeker ocakta bir saat bekletilerek klorun fazlası uzaklaştırılır. Çökelti süzülüp birkaç defa kloroform ile yıkandığında % 54 verimle 2.16 g beyaz renkli toz *anti*-klorofenilgliksim elde edilir. E.n. 195-196 °C'dir (bozunma).

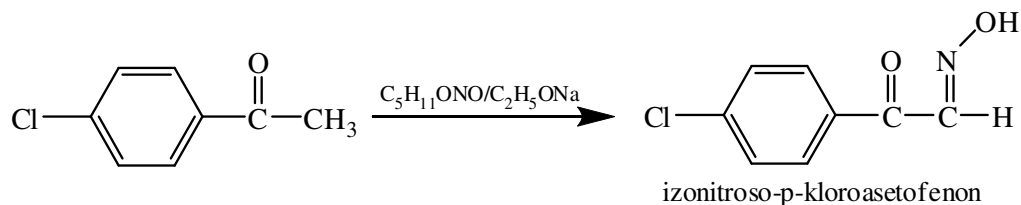
¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 12.58 (s, 1H, N-OH) 12.12 (s, 1H, N-OH) 7.40-7.25 (m, 5H, H_{Ar}). (Şekil 7.4)



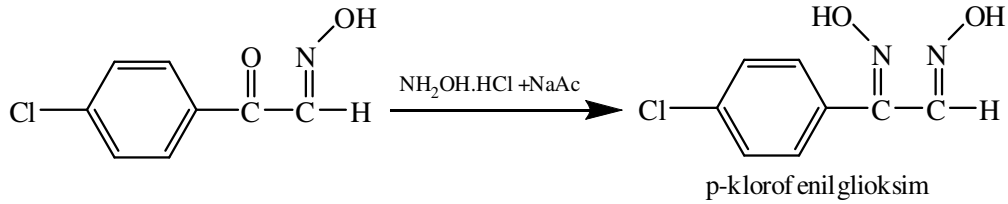
3.4.6 *anti*-p-Klorofenilgliksim sentezi

Literatürlerdeki bilgilerin yardımı ile p-kloroasetofenon'dan çıkılarak üç basamakta sentezlendi. (Ponzio, 1923; Pekacar ve Özcan, 1994).

4.06 g (0.176 mol) sodyum metali 200 mL mutlak etil alkolde çözülerek, üzerine sıcaklık -5°C olacak şekilde kriyostat ile dışarıdan soğutup karıştırılarak 18.04g (0.154 mol, 20.69 mL) izopentilnitrit damla damla ilave edildi. Daha sonra 23.18 g (0.150 mol, 19.48 mL) p-kloroasetofenon damlatıldı. 20-25 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında bir gün dinlenmeye bırakıldı. Oluşan kırmızı kristaller süzülerek dietileter ile birkaç kez yıkandı. Elde edilen ürün minimum miktarda suda çözüldü ve asetik asitle asitlendirildi. Oluşan çökelti süzülüp su ile birkaç defa yıkanarak etilalkol-su (1/2) karışımından kristallendirilerek 15.14 g izonitroso-p-kloroasetofenon elde edildi. Verim % 55; e.n. 158-160 °C'dir (bozunma).

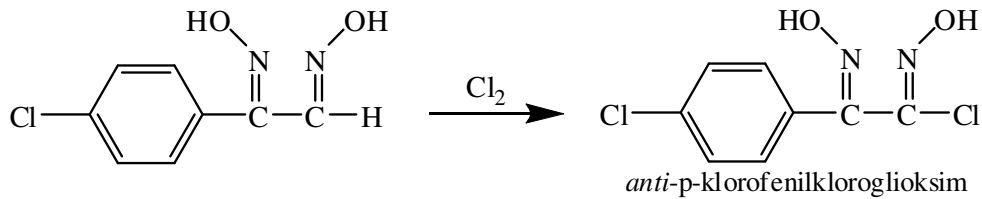


Elde edilen izonitroso-p-kloroasetofenonun 9.18 gramı ve stokiyometrik oranlarından % 20 fazla $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ ile susuz sodyum asetat alınıp 2/1 oranında 50 mL etanol-su karışımına ilave edilerek 5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Sıcak karışımın soğumasıyla oluşan kristaller süzülerek su ile yıkanır ve etanol-su (1/2) karışımından yeniden kristallendirildiğinde 7.94 g p-klorofenilgliksim elde edilir. Verim % 80, e.n. 155-156 °C'dir (bozunma).



Elde edilen p-klorofenilgliksim kristallerinin 3 gramı havanda iyice öğütülür ve kloroform içinde süspansiyon haline getirilerek yarım saat güneş ışığı altında kuru Cl_2 gazı geçirilir. Yavaş yavaş p-klorofenilgliksim kirli beyaz renge döner, sonra UV (254 nm) ışığı verilerek Cl_2 gazı geçirilmeye 1 saat daha devam edilir. Karışım tamamen beyazlaşarak çökelti halinde kabın dibinde toplanır. Klorlama tamamlanınca karışım soğutulur, çeker ocakta bir saat bekletilerek klorun fazlası uzaklaştırılır. Çökelti süzülüp birkaç defa kloroform ile yıkandığında 1.58 g beyaz renkli toz *anti*-p-klorofenilklorogliksim elde edilir. Verim: % 45, e.n. 195 °C'dir (bozunma).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO-d_6) δ 12.60 (s, 1H, N-OH), 12.24 (s, 1H, N-OH), 7.49 – 7.29 (m, 4H, H_{Ar}). (Şekil 7.5)

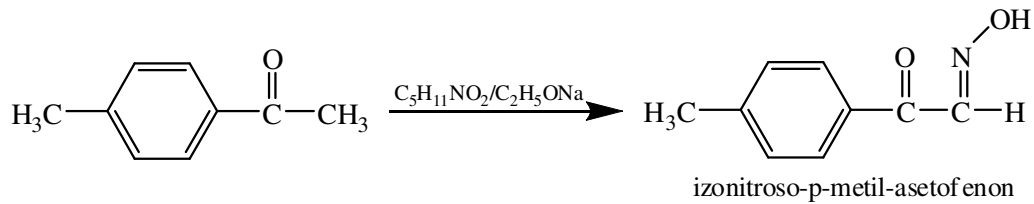


3.4.7 *anti*-p-Tolilklorogliksim sentezi

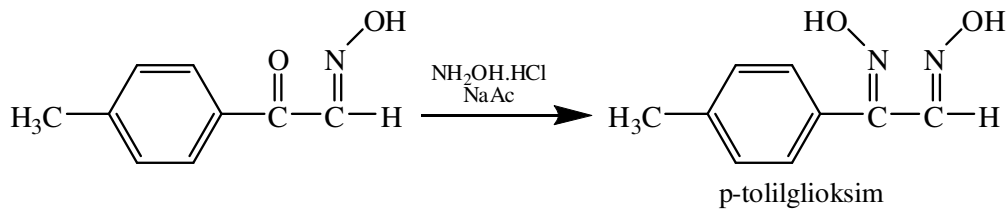
anti-p-Tolilklorogliksim sentezi yukarıda *anti*-klorofenilgliksim için verilen sentez metodu takip edilerek literatüre göre yapılmıştır (Sevindir, 1994).

4.06 g (0.176 mol) sodyum metali 200 mL mutlak etil alkolde çözülerek, üzerine sıcaklık -5°C olacak şekilde kriyostat ile dışarıdan soğutup karıştırılarak 18.04 g (0.154

mol, 20.69 mL) izopentilnitrit damla damla ilave edildi. Daha sonra 20.13 g (0.150 mol, 20.13 mL) p-metilasetofenon damlatıldı. 20-25 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra, bu karışım oda sıcaklığında bir gün dinlenmeye bırakıldı. Oluşan kırmızı katı süzülerek dietileter ile birkaç kez yıkandıktan sonra oda sıcaklığında kurutuldu. Elde edilen ürün minimum miktarda suda çözüldü ve asetik asitle asitlendirildi. Oluşan sarı-krem renkli madde süzüldü ve su ile birkaç defa yıkandı. Kurutulduktan sonra etanol-su (1/2) karışımından kristallendirildi. 11.75 g izonitroso-p-metil-asetofenon elde edildi. Verim % 48, e.n. 108 °C'dir.



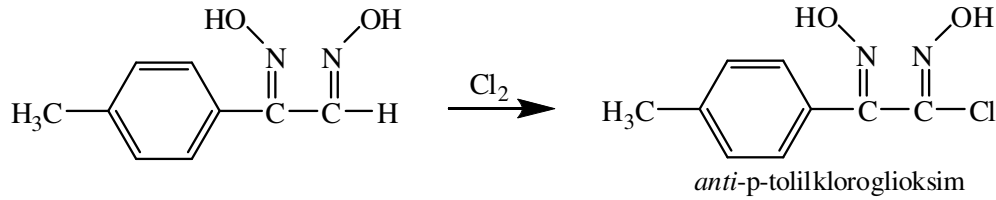
Elde edilen izonitroso-p-metil-asetofenonun 4 gramı ve stokiyometrik oranlarından % 20 fazla $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ve susuz sodyum asetat alınıp 2/1 oranında 45 mL etanol-su karışımına ilave edilerek 5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Sıcak karışımın soğumasıyla oluşan kristaller süzülerek su ile yıkanır ve etanol-su (1/2) karışımından yeniden kristallendirildiğinde 3.36 g p-tolilglioksim elde edilir. Verim % 77, e.n. 168 °C'dir.



Elde edilen p-tolilglioksimin 3 gramı havanda iyice öğütülür ve kloroform içinde süspansiyon haline getirilerek yarım saat güneş ışığı altında kuru Cl_2 gazı geçirilir. Yavaş yavaş p-tolilglioksim kirli beyaz renge döner, sonra UV (254 nm) ışığı verilerek Cl_2 gazı geçirilmeye 1.5 saat daha devam edilir. Karışımın sıcaklığı 40-45 °C civarına gelir ve karışım tamamen beyazlaşarak çökelti halinde kabın dibinde toplanır. Klorlama tamamlanınca karışım soğutulur, çeker ocakta bir saat bekletilerek klorun fazlası uzaklaştırılır. Çökelti süzülüp birkaç defa kloroform ile yıkandığında 2.15 g beyaz

renkli toz *anti*-p-tolilklorogliksim elde edilir. Verim % 60, e.n. 185-186 °C'dir (bozunma).

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 12.51 (s, 1H, N-OH), 12.03 (s, 1H, N-OH), 7.36 – 7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 2.30 (s, 3H, C-CH₃). (Şekil 7.6)

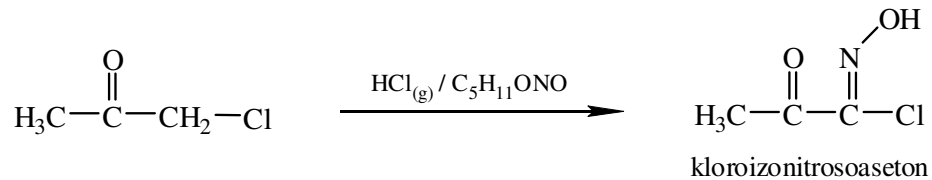


3.4.8 *anti*-Klorometilgliksim sentezi

anti-Klorometilgliksim literatüre uygun olarak aşağıdaki gibi sentezlenmiştir (Hesse ve Krehbiel, 1955).

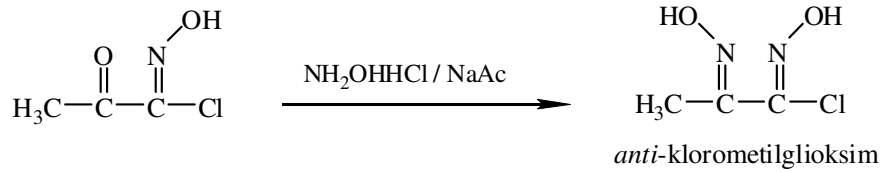
18.5 g (0.2 mol, 16.85 mL) kloroaseton 175 mL eterde çözüldü. Çözelti içinden HCl gazı (sülfürik asit ve sodyum klorürden elde edildi) geçirilerek doyuruldu. Buz banyosunda soğutulan bu karışımdan kuru HCl gazı geçirilirken 23.43 g (0.2 mol, 27.7 mL) izopentilnitrit damla damla ilave edilerek çözelti iki saat karıştırıldı. Çözeltinin bulunduğu balona bir CaCl₂ başlığı takılıp bir gece bekletildi. Bu işlem sonunda kırmızı renkli olan çözelti açık sarıya döndü. Bu karışım 60 °C de döner buharlaştırıcıdan geçirilerek çözücünün büyük bir kısmı buharlaştırıldı. Kalan kısma petrol eteri ilave edildi ve soğukta bekletildi. Oluşan katı ürün süzüldü, petrol eteri ile yıkandı ve CCl₄'den tekrar kristallendirildi. 9.95 g kloroizonitrosoaseton elde edildi. Verim % 41, e.n. 107-108 °C'dir

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 13.42 (s, 1H, N-OH) 2.40 (s, 3H, CH₃)



Elde edilen kloroizonitrosoaseton'un 2.82 gramı (23.2 mmol) 5 mL etil alkolde çözüldü. Üzerine 3.22 g (46.4 mmol) hidroksilaminhidroklorür 20 mL suda çözümlenerek yavaşça ilave edildi. 70 °C de iki saat karıştırılarak oluşan beyaz ürün süzülür. Su-etilalkol (2:1) karışımıyla yıkanır ve kurutulur. 2.69 g *anti*-klorometilgliksim elde edildi. Verim: % 85, e.n. 180-181 °C'dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 12.49 (s, 1H, N-OH) 11.95 (s, 1H, N-OH) 2.01 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.7)



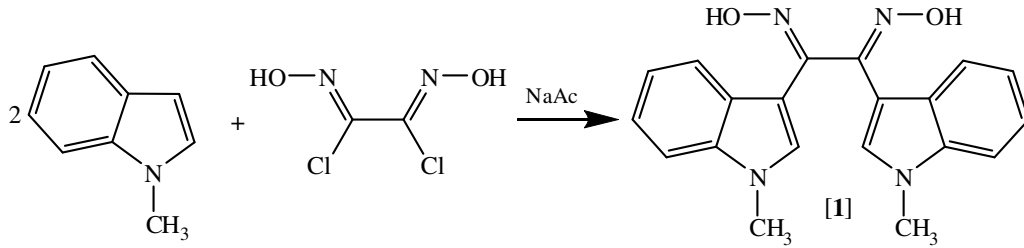
3.5 Simetrik İndol Dioksimlerin Sentezi

Bu bölümde literatürlerde olmayan biyolojik özellik göstermesini beklediğimiz indol türevi simetrik dioksimler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin spektroskopik verileri deneyin yapılarıyla birlikte verilmiş olup spektrum şekilleri ise Ekler kısmında gösterilmiştir.

3.5.1 Simetrik indol dioksimler için genel sentez metodu

3 numaralı karbon atomundan süstitüe olmamış herhangi bir indol bileşiğinin 10 mmol'ü 25 mL mutlak etil alkolde çözümlenerek üzerine 10 mmol susuz sodyum asetat ilave edilir. Buz banyosuna konarak karıştırılan ve sıcaklığı 0°C civarına getirilen karışıma 10 mL mutlak etil alkolde çözünen 5 mmol diklorogliksim damlatılır. İlk yarım saat içerisinde çözelti bulanıklaşarak çökelekler oluşmaya başlar. 2 saat buz banyosunda 3 saat de oda sıcaklığında karışan çözeltideki çökelekler süzülüp etil alkol ve su ile yıkanır ve kurutulur. Elde edilen dioksimlerin İTK sonuçlarından tek izomer ve saf bir şekilde sentezlendiği anlaşılmaktadır. Ayrıca sentezlenen dioksimler Ni⁺⁺ iyonları ile kırmızının tonlarında kompleksler vermektedirler.

3.5.2 1,2-Bis(1-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [1]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Simetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1-metil indol’den çıkılarak sentezlenmiştir. 2 g krem renkli, toz halinde [1] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 58, e.n. 249-250 °C’dir (bozunma).

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 2H, N-OH), 8.55 (s, 2H, H₂), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, H_{4,7}), 7.05 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H, CH₃). (Şekil 7.8)

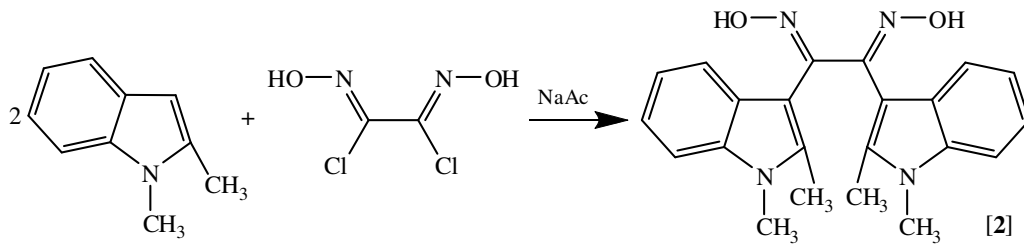
¹³C-NMR (100 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 147.67, 136.31, 136.07, 126.45, 122.09, 121.63, 120.48, 110.58, 107.57, 33.50. (Şekil 7.9)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(O-H): 3218(geniş), ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alf}): 2928, ν(C=N): 1613, ν(N-CH₃): 1365, ν(N-O): 952. (Şekil 7.57)

Elementel Analiz : C₂₀H₁₈N₄O₂; 346.38 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	69.35	5.24	16.17
Bulunan :	69.53	5.38	16.28

3.5.3 1,2-Bis(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [2]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Simetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1,2-dimetil indol’den çıkılarak sentezlenmiştir. İlk

birkaç dakika içerisinde çökelekler oluşan tepkimeden yüksek verimde 3,06 g beyaz toz halinde [2] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 82, e.n. 260 °C'dir (bozunma).

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 2H, N-OH), 7.36 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H, N-CH₃), 2.31 (s, 6H, CH₃). (Şekil 7.10)

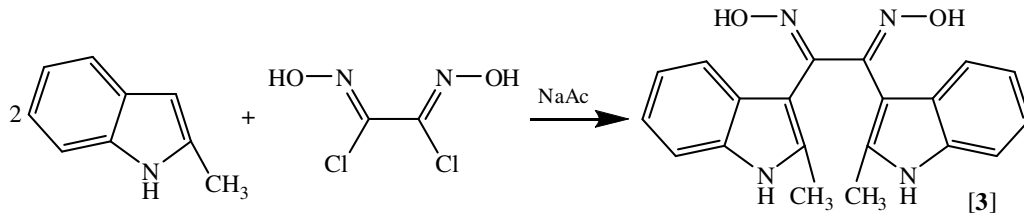
IR (ATR, cm⁻¹): ν(O-H): 3222(geniş), ν(C-H_{Ar}): 3047, ν(C-H_{Alif}): 2928, ν(C=N): 1614, ν(N-CH₃): 1363, ν(N-O): 965. (Şekil 7.58)

LC-MS (m/z, ESI): 375.49 (M+1, % 100) (Şekil 7.102)

Elementel Analiz : C₂₂H₂₂N₄O₂ ; 374.44 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	70.57	5.92	14.96
Bulunan :	70.31	5.97	15.18

3.5.4 1,2-Bis(2-metil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [3]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Simetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 2-metil indol'den çıkılarak sentezlenmiştir. 1.86 g beyaz toz halinde [3] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 54, e.n. 274 °C'dir (bozunma).

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 2H, N-OH), 11.05 (s, 2H, N-H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7.02 – 6.90 (m, 4H), 2.32 (s, 6H, CH₃). (Şekil 7.11)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(N-H): 3368, ν(O-H): 3277(geniş), ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alif}): 2924, ν(C=N): 1621, ν(N-O): 937. (Şekil 7.59)

LC-MS (m/z, ESI): 347.45 (M+1, % 100). (Şekil 7.103)

Elementel Analiz : C₂₀H₁₈N₄O₂ ; 346.38 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	69.35	5.24	16.17
Bulunan :	68.75	5.26	16.31

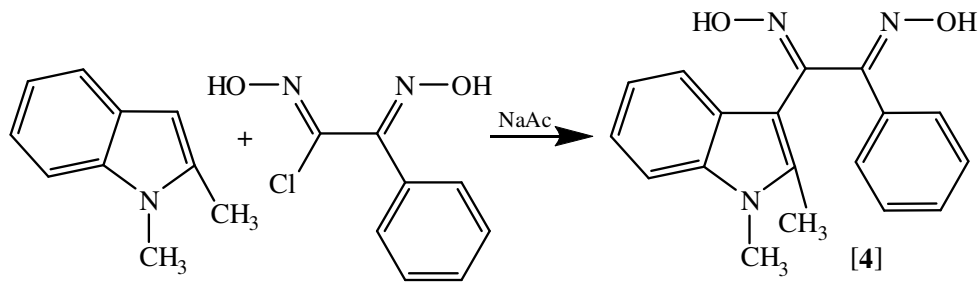
3.6 Asimetrik İndol Dioksimlerin Sentezi

Bu bölümde 4 farklı kloroglioksimin 3 tane indol bileşiği ile tepkimesinden 12 yeni asimetrik dioksim sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin spektroskopik verileri deneyin yapılarıyla birlikte verilmiş olup spektrum şekilleri ise Ekler kısmında gösterilmiştir.

3.6.1 Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu

3 numaralı karbon atomundan süstitüe olmamış herhangi bir indol bileşiğinin 5 mmol'ü 25 mL mutlak etil alkolde çözülerek üzerine 5 mmol susuz sodyum asetat ilave edilir. Buz banyosuna konarak karıştırılan ve sıcaklığı 0°C civarına getirilen karışıma 10 mL mutlak etil alkolde çözünen 5 mmol kloroglioksimlerden birisi damlatılır. İlk yarım saat içerisinde çözelti bulanıklaşarak çökelekler oluşmaya başlar. 2 saat buz banyosunda 5 saat de oda sıcaklığında karışan çözeltideki çökelekler süzülüp etil alkol ve su ile yıkanıp kurutulur. Elde edilen dioksimlerin İTK sonuçlarından tek izomer ve saf bir şekilde sentezlendiği anlaşılmaktadır. Ayrıca sentezlenen dioksimler Ni⁺⁺ iyonları ile kırmızının tonlarında kompleksler vermektedirler.

3.6.2 1-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim [4]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1,2-dimetil indol ve *anti*-klorofenilglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Reaksiyon sonunda 1.15 g beyaz toz halinde [4] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 75, e.n. 225-226 °C’dir (bozunma).

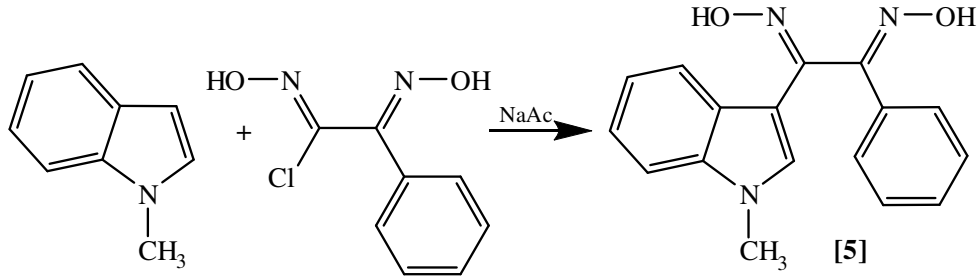
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 11.40 (s, 1H, N-OH), 11.29 (s, 1H, N-OH), 7.45 – 7.27 (m, 7H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H, N- CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3). (Şekil 7.12)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$: 3217(geniş), $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3051, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alf}})$: 2920, $\nu(\text{C=N})$: 1615, $\nu(\text{N-CH}_3)$: 1370, $\nu(\text{N-O})$: 958. (Şekil 7.60)

Elementel Analiz : $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$; 307.35 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	70.34	5.58	13.67
Bulunan :	69.53	5.69	13.60

3.6.3 1-(1-metil-1H-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim [5]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1-metil indol ve *anti*-klorofenilglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Oluşan dioksimin reaksiyon ortamında çözünmesi nedeniyle çökelti oluşmamıştır. Reaksiyon ortamına bol miktarda su ilave edilerek çökeleklerin oluşması sağlanır. Etil asetat ile ekstrakte edilerek maddelerin organik faza alınması sağlanır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçurulur. Elde edilen katı madde silika jel içeren kolondan n-hegzan:etilasetat (2:5) çözücü karışımı kullanılarak saflaştırılır. 0.645 g beyaz toz halinde [5] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 44, e.n. 207-208 °C’dir (bozunma).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H, N-OH), 11.47 (s, 1H, N-OH), 8.13 (s, 1H, $\text{H}_{\text{ind-2}}$), 7.63 – 7.58 (m, 2H, H_{fenil}), 7.51 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H, H_{fenil}), 7.14 (dd, $J = 8.1$, 7.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.1$, 7.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H, N- CH_3). (Şekil 7.13)

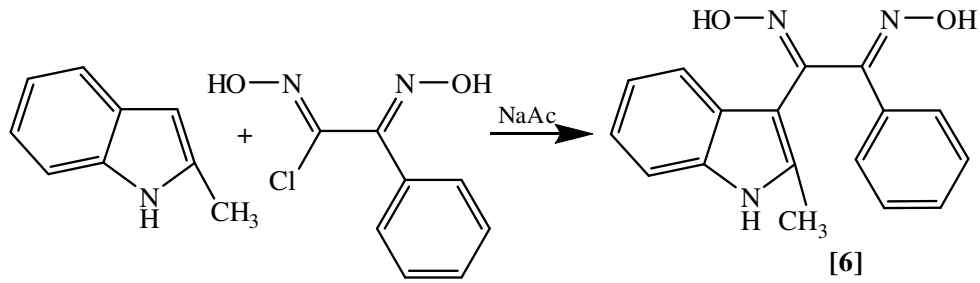
IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$: 3241(geniş), $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3047, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alf}})$: 2928, $\nu(\text{C=N})$: 1613, $\nu(\text{N-CH}_3)$: 1369, $\nu(\text{N-O})$: 956. (Şekil 7.61)

LC-MS (m/z, ESI): 294.39 (M+1, % 100) (Şekil 7.104)

Elementel Analiz : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$; 293.32 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	69.61	5.15	14.33
Bulunan :	69.45	5.20	14.42

3.6.4 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim [6]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 2-metil indol ve *anti*-klorofenilglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Reaksiyon sonunda 0.77 g beyaz toz halinde [6] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 53, e.n. 240 °C’dir (bozunma).

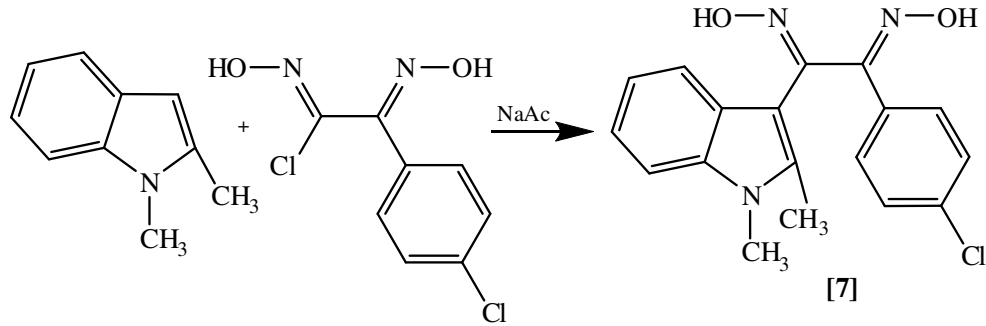
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H, N-OH), 11.27 (s, 1H, N-OH), 11.10 (s, 1H, N-H), 7.43 – 7.25 (m, 7H), 7.04 – 6.91 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ind-5,6}}$) 2.31 (s, 3H, CH_3). (Şekil 7.14)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{N-H})$: 3381, $\nu(\text{O-H})$: 3251(geniş), $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3063, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alf}})$: 2932, $\nu(\text{C=N})$: 1623, $\nu(\text{N-O})$: 933. (Şekil 7.62)

Elementel Analiz : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$; 293.32 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	69.61	5.15	14.33
Bulunan :	70.05	5.25	14.48

3.6.5 1-(4-klorofenil)-2-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [7]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1,2-dimetil indol ve *anti*-*p*-klorofenilklorglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Reaksiyon sonunda 0.94 g beyaz toz halinde [7] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 55, e.n. 241-242 °C’dir (bozunma).

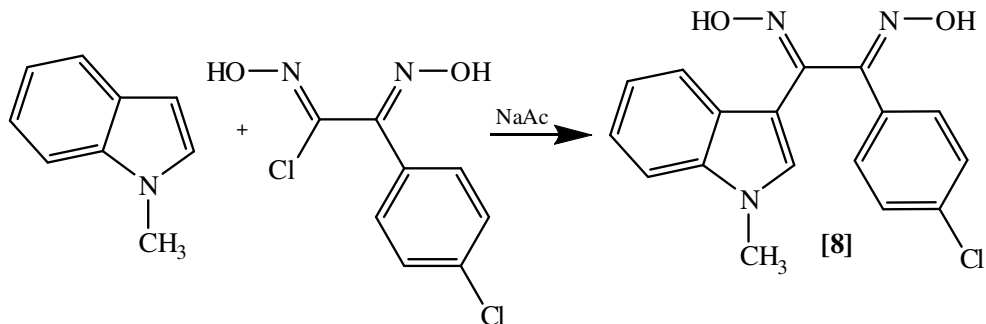
¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1H, N-OH), 11.41 (s, 1H, N-OH), 7.48-7.35 (m, 4H, H_{fenil}), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H, N-CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.15)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(O-H): 3208(geniş), ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alif}): 2924,ν(C=N): 1619, ν(N-CH₃): 1371, ν(N-O): 958. ν(C-Cl): 735. (Şekil 7.63)

Elementel Analiz : C₁₈H₁₆ClN₃O₂ ; 341.79 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	63.25	4.72	12.29
Bulunan :	62.83	4.69	12.33

3.6.6 1-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [8]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1-metil indol ve *anti*-p-klorofenilkloroglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Oluşan dioksimin reaksiyon ortamında çözünmesi nedeniyle çökelti oluşmamıştır. Reaksiyon ortamına bol miktarda su ilave edilerek çökeleklerin oluşması sağlanır. Etil asetat ile ekstrakte edilerek maddelerin organik faza alınması sağlanır. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçurulur. Elde edilen katı madde silika jel içeren kolondan n-hegzan:etilasetat (2:5) çözücü karışımı kullanılarak saflaştırılır. 0.64 g beyaz toz halinde [8] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 39, e.n. 200 °C’dir (bozunma).

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H, N-OH), 11.52 (s, 1H, N-OH), 8.12 (s, 1H, H_{ind-2}), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.14 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H, N-CH₃). (Şekil 7.16)

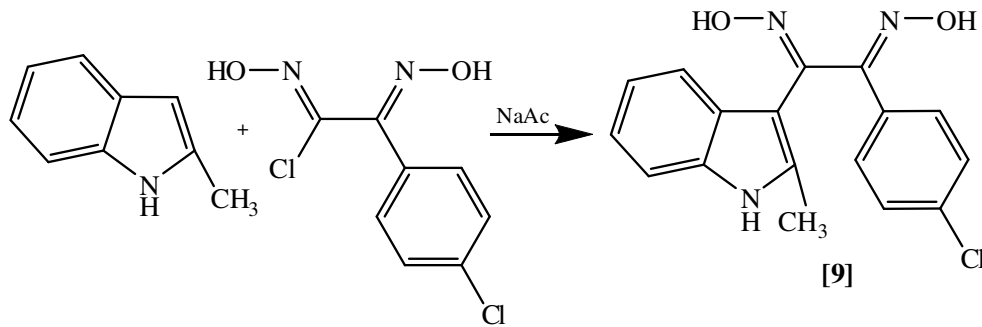
IR (ATR, cm⁻¹): ν(O-H): 3218(geniş), ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alf}): 2936, ν(C=N): 1621, ν(N-CH₃): 1373, ν(N-O): 958. ν(C-Cl): 736. (Şekil 7.64)

LC-MS (m/z, ESI): 328.39 (M+1, % 100), 330.39 (M+1+2, % 31). (Şekil 7.105)

Elementel Analiz : C₁₇H₁₄ClN₃O₂; 327.76 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.30	4.31	12.82
Bulunan :	62.65	4.47	12.93

3.6.7 1-(4-klorofenil)-2-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [9]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 2-metil indol ve *anti*-p-klorofenilkloroglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Reaksiyon sonunda 0.85 g beyaz toz halinde [9] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 52, e.n. 251-252 °C’dir (bozunma).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H, N-OH), 11.44 (s, 1H, N-OH), 11.14 (s, 1H, N-H), 7.50 – 7.40 (m, 4H, H_{fenil}), 7.31 – 7.24 (m, 2H, $H_{\text{ind-4,7}}$), 7.04 – 6.92 (m, 2H, $H_{\text{ind-5,6}}$), 2.31 (s, 3H, CH_3). (Şekil 7.17)

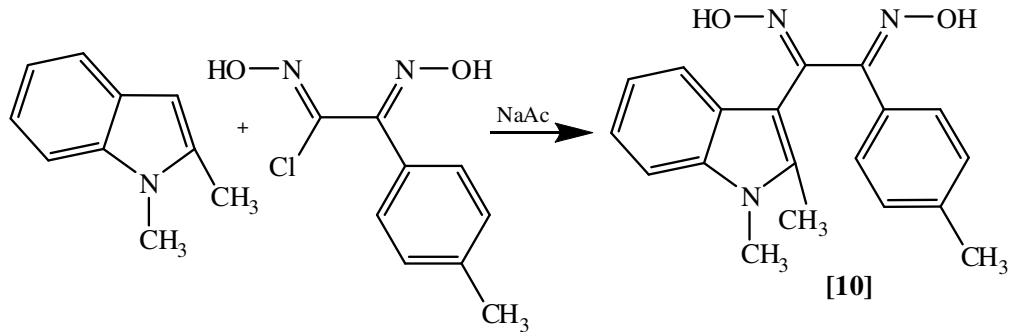
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 154.75, 151.73, 136.03, 135.86, 133.19, 133.00, 131.60, 128.40, 128.20, 120.81, 120.06, 119.51, 111.19, 104.73, 14.14. (Şekil 7.18)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{N-H})$: 3367, $\nu(\text{O-H})$: 3246(geniş), $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3059, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$: 2920, $\nu(\text{C=N})$: 1621, $\nu(\text{N-O})$: 932, $\nu(\text{C-Cl})$: 736. (Şekil 7.65)

Elementel Analiz : $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$; 327.76 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.30	4.31	12.82
Bulunan :	62.67	4.47	12.85

3.6.8 1-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim [10]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1,2-dimetil indol ve *anti*-p-tolilkloroglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Reaksiyon sonunda 1.01 g beyaz toz halinde [10] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 63, e.n. 221-222 °C’dir (bozunma).

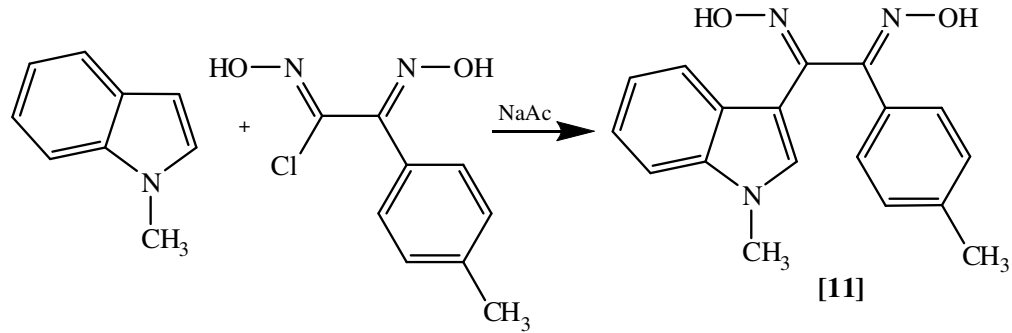
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 11.34 (s, 1H, N-OH), 11.24 (s, 1H, N-OH), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 5H), 7.07 (dd, $J = 8.0, 7.1$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.67 (s, 1H, N- CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3). (Şekil 7.19)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$: 3216(geniş), $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3055, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$: 2920, $\nu(\text{C=N})$: 1616, $\nu(\text{N-CH}_3)$: 1370, $\nu(\text{N-O})$: 956. (Şekil 7.66)

Elementel Analiz : C₁₉H₁₉N₃O₂ ; 321.37 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	71.01	5.96	13.08
Bulunan :	71.42	6.12	13.19

3.6.9 1-(1-metil-1H-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim [11]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1-metil indol ve *anti*-p-tolilkloroglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Oluşan dioksimin reaksiyon ortamında çözünmesi nedeniyle çökelti oluşmamıştır. Reaksiyon ortamına bol miktarda su ilave edilerek çökeleklerin oluşması sağlanır. Etil asetat ile ekstrakte edilerek maddelerin organik faza alınması sağlanır. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçurulur. Elde edilen katı madde silika jel içeren kolondan n-hegzan:etilasetat (2:5) çözücü karışımı kullanılarak saflaştırılır. 0.55 g beyaz toz halinde [11] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 36, e.n. 203°C’dir (bozunma).

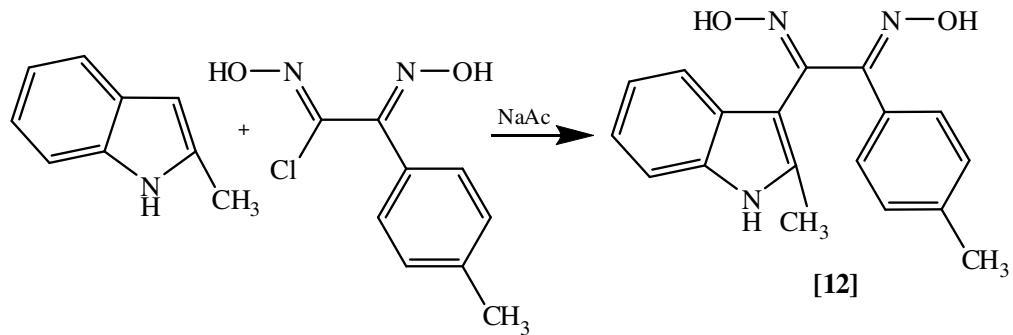
¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H, N-OH), 11.43 (s, 1H, N-OH), 8.19 (s, 1H, H_{ind-2}), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{fenil}), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H, N-CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.20)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(O-H): 3218(geniş), ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alf}): 2920, ν(C=N): 1607, ν(N-CH₃): 1360, ν(N-O): 947. (Şekil 7.67)

Elementel Analiz : C₁₈H₁₇N₃O₂ ; 307.35 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	70.34	5.58	13.67
Bulunan :	70.08	5.43	13.58

3.6.10 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim [12]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 2-metil indol ve *anti*-p-tolilkloroglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Reaksiyon sonunda 0.83 g beyaz toz halinde [12] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 54, e.n. 237 °C’dir (bozunma).

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H, N-OH), 11.23 (s, 1H, N-OH), 11.09 (s, 1H, N-H), 7.33 – 7.24 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{fenil}), 7.02 – 6.91 (m, 2H, H_{ind-5,6}), 2.31 (s, 3H CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.21)

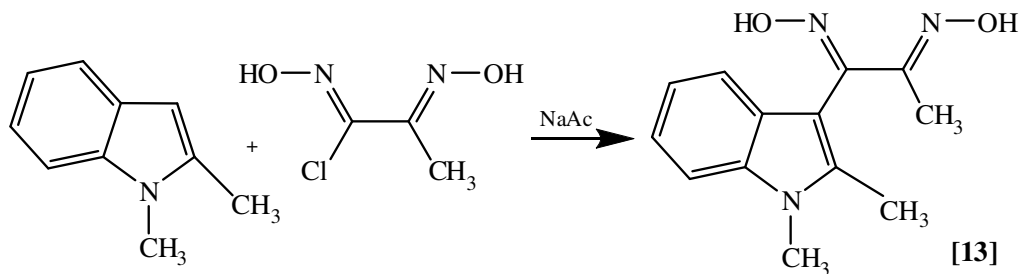
IR (ATR, cm⁻¹): ν(N-H): 3367, ν(O-H): 3229(geniş), ν(C-H_{Ar}): 3059, ν(C-H_{Alif}): 2919, ν(C=N): 1609, ν(N-O): 931. (Şekil 7.68)

LC-MS (m/z, ESI): 308.43 (M+1, % 100). (Şekil 7.106)

Elementel Analiz : C₁₈H₁₇N₃O₂ ; 307.35 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	70.34	5.58	13.67
Bulunan :	70.67	5.67	13.80

3.6.11 1-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim [13]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1,2-dimetil indol ve *anti*-klorometilglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Reaksiyon sonunda 0.84 g beyaz toz halinde [13] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 68, e.n. 251 °C’dir (bozunma).

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H, N-OH), 11.21 (s, 1H, N-OH), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H, N-CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.22)

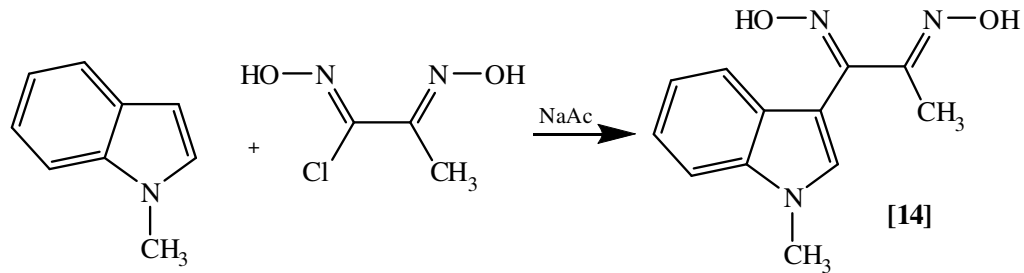
¹³C-NMR (100 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 154.28, 151.52, 136.90, 136.30, 127.26, 120.71, 120.03, 119.53, 109.67, 104.82, 30.00, 12.68, 11.14. (Şekil 7.23)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(O-H): 3214(geniş), ν(C-H_{Ar}): 3051, ν(C-H_{Alif}): 2920, ν(C=N): 1612, ν(N-CH₃): 1371, ν(N-O): 958. (Şekil 7.69)

Elementel Analiz : C₁₃H₁₅N₃O₂ ; 245.28 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	63.66	6.16	17.13
Bulunan :	63.36	6.24	17.03

3.6.12 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim [14]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 1-metil indol ve *anti*-klorometilglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Oluşan dioksimin reaksiyon ortamında çözünmesi nedeniyle çökelti oluşmamıştır. Reaksiyon ortamına bol miktarda su ilave edilerek çökeleklerin oluşması sağlanır. Etil asetat ile ekstrakte edilerek maddelerin organik faza alınması sağlanır. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçurulur. Elde edilen katı madde silika jel içeren kolondan n-hegzan:etilasetat (2:5) çözücü karışımı kullanılarak saflaştırılır. 0.54 g beyaz toz halinde [14] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 47, e.n. 209 °C’dir (bozunma).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H, N-OH), 11.23 (s, 1H, N-OH), 7.65 (s, 1H, $H_{\text{ind-2}}$), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H, N- CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3). (Şekil 7.24)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, DMSO- d_6) δ 154.14, 149.96, 136.46, 133.20, 127.27, 121.95, 121.70, 119.94, 110.36, 105.34, 33.23, 12.33. (Şekil 7.25)

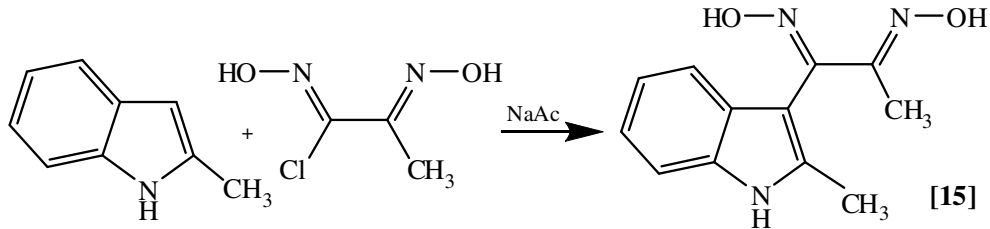
IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$: 3206(geniş), $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3042, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alf}})$: 2919, $\nu(\text{C=N})$: 1621, $\nu(\text{N-CH}_3)$: 1359, $\nu(\text{N-O})$: 963. (Şekil 7.70)

LC-MS (m/z, ESI): 232.33 (M+1, % 100). (Şekil 7.107)

Elementel Analiz : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$; 231.25 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.33	5.67	18.17
Bulunan :	62.12	5.53	18.09

3.6.13 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim [15]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Asimetrik indol dioksimler için genel sentez metodu”na göre 2-metil indol ve *anti*-klorometilglioksim’in reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Oluşan dioksimin reaksiyon ortamında çözünmesi nedeniyle çökelti oluşmamıştır. Reaksiyon ortamına bol miktarda su ilave edilerek çökeleklerin oluşması sağlanır. Etil asetat ile ekstrakte edilerek maddelerin organik faza alınması sağlanır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçurulur. Elde edilen katı madde silika jel içeren kolondan n-hegzan:etilasetat (2:5) çözücü karışımı kullanılarak saflaştırılır. Reaksiyon sonunda 0.6 g beyaz toz halinde [15] bileşiği elde edilmiştir. Verim % 52, e.n. 233°C ’dir (bozunma).

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H, N-OH), 11.18 (s, 1H, N-OH), 11.02 (s, 1H, N-H), 7.24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.26)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, DMSO-d₆) δ 154.17, 151.54, 135.82, 135.28, 128.39, 120.55, 120.05, 119.21, 111.00, 104.84, 13.96, 11.19. (Şekil 7.27)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(N-H): 3377, ν(O-H): 3206(geniş), ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alif}): 2922, ν(C=N): 1626, ν(N-O): 931. (Şekil 7.71)

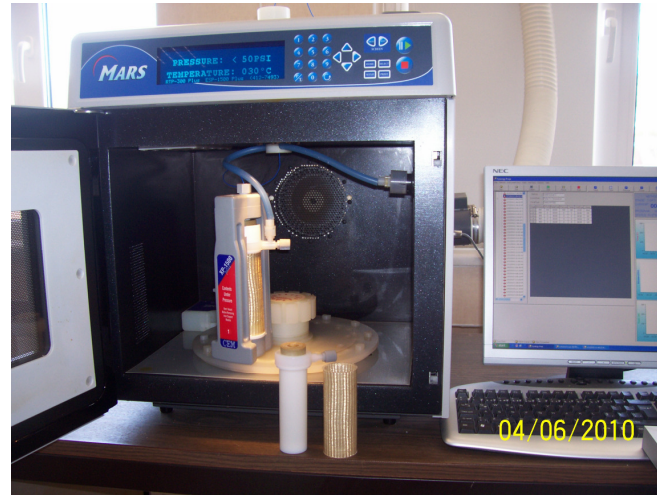
Elementel Analiz : C₁₂H₁₃N₃O₂ ; 231.25 gr/mol.

	<u>% C</u>	<u>% H</u>	<u>% N</u>
Hesaplanan :	62.33	5.67	18.17
Bulunan :	61.82	5.48	17.89

3.7 İndol Furazanların (1,2,5-oksadiazol) Sentezi

Bu bölümde literatürlerde olmayan biyolojik özellik göstermesini beklediğimiz indol türevi simetrik ve asimetrik furazanlar sentezlenmiştir. Sentez metodu olarak tarafımızdan geliştirilen mikrodalga sentez metodu kullanılmıştır. Bu metodun esası dioksimlerin bazik çözeltilerinin mikrodalga ışınlarıyla yüksek sıcaklıklarda dehidrasyonuna dayanmaktadır. Metot geliştirilirken bilinen bir furazan olan benzil furazan üzerinde denemeler yapılarak optimum şartlar oluşturulmuştur. Benzil furazan üzerinde oluşturulan bu metot indol furazanların sentezinde başarıyla uygulanmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin spektroskopik verileri deneyin yapılarıyla birlikte verilmiş olup spektrum şekilleri ise Ekler kısmında gösterilmiştir.

Sentezler için Şekil 3.1’de görülen fiber optik sıcaklık sensörü ve basınç sensörüne sahip CEM MARS™ Xtraction multimode mikrodalga cihazı kullanılmıştır. Synergy Prep 3.31™ programı üzerinde Şekil 3.2 de verilen parametrelere göre “indol furazan” adı altında bir program oluşturulup bütün sentezler boyunca bu prosedür takip edilmiştir. İndol Furazan metodunun değişkenleri; Mikrodalga gücü: 400W (% 100), Sıcaklığa ulaşma Süresi: 3 dk., Basınç Üst Sınırı: 300 psi, Sıcaklık: 180°C, Sıcaklıkta bekleme süresi: 17 dk., Karıştırıcı hızı: Orta.



Şekil 3. 1. Sentezlerde kullanılan mikrodalga sistemi

Method	indol furazan						
ControlStyle	Ramp To Temperature						
VesselType	OMNI/XP1500						
Stage	PwrLevel	Pwr%	RampTime	Pressure	Temp	HoldTime	Stirrer
1	400	100	03:00	300	180	17:00	Med
2	400	0	00:00	0	0	00:00	Off
3	400	0	00:00	0	0	00:00	Off
4	400	0	00:00	0	0	00:00	Off
5	400	0	00:00	0	0	00:00	Off

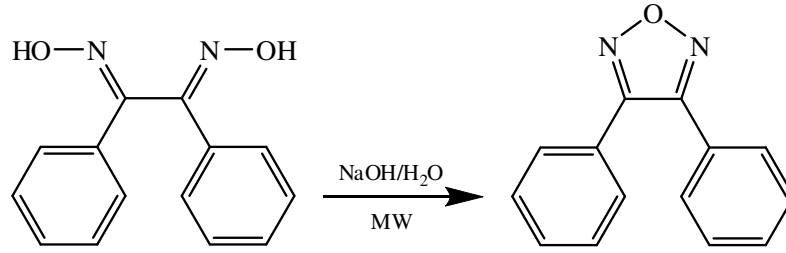
Şekil 3. 2. Synergy Prep 3.31™ programında kullanılan mikrodalga sentez prosedürü

3.7.1 Furazanlar için mikrodalga sentez metodu

Metodun geliştirilmesi ve optimum şartlarının oluşturulması aşağıda ayrıntılarını verdiğimiz benzil furazan sentezi üzerinde yapılmıştır.

10 mmol NaOH'ın 10 mL sudaki çözeltisi hazırlanarak bu çözeltiliye 1 mmol dioksim ilave edilir. Elde edilen çözelti kapalı teflon kaptı (XP 1500 Vessel) "indol furazan" prosedürüne göre MARS Xtraction cihazında ısıtılır. Oda sıcaklığına gelen çözeltilde oluşan çökelekler süzülerek bol su ile yıkanır ve kurutulur. Kurutulan madde aseton-su'dan kristallendirilir.

3.7.2 Benzil furazan sentezi için optimum şartların oluşturulması



Bileşiğin sentezi yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu” na göre benzil diosim kullanılarak gerçekleştirilmiştir. % 81 verimle elde edilen 0.18 g beyaz kristalli maddenin erime noktası 94-96 °C’dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 7.65 – 7.46 (m, 10H). (Şekil 7.28)

Bu optimum şartların tespiti için aşağıda verilen Çizelge 3.1’de görülen denemeler yapılmıştır. Mikrodalga gücü, sıcaklık, kullanılan baz, süre, diosim ve bazın stokiyometrik oranı gibi parametreler değiştirilerek verimler karşılaştırılmıştır. Çizelge 3.1 incelendiğinde en yüksek verim 2 nolu denemede elde edilmiştir.

Çizelge 3. 1. Benzil Furazanın mikrodalga sentezi ve optimum reaksiyon şartlarının tespiti.

Deney no	Mikrodalga Gücü (W)	Sıcaklık (°C)	Baz	Konsantrasyon Diosim/Baz (mmol)	Süre (dk.)	Verim (%)
1	400	180	NaOH	1/10	15	72
2	400	180	NaOH	1/10	20	81
3	400	180	NaOH	1/10	25	80
4	400	170	NaOH	1/10	20	60
5	400	190	NaOH	1/10	20	73
6	400	180	NaOH	1/20	20	72
7	400	180	KOH	1/10	20	64
8	800	180	NaOH	1/10	20	72

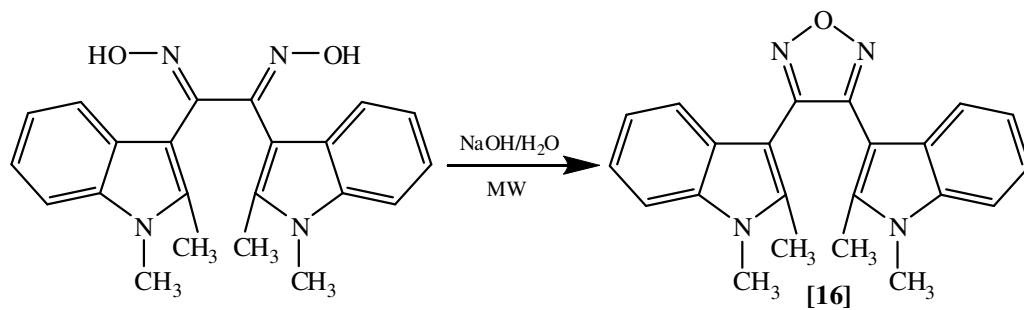
Mikrodalga ışınlarının reaksiyon üzerindeki etkilerini görebilmek için aynı denemeler yağ banyosu içerisinde kapaklı cam tüplerde de gerçekleştirildi. Yine 10 mL bazık çözelti içerisinde çözünen diosim, basınca dayanıklı 18x1.5 cm’lik cam tüplerde

180 °C ye ayarlanmış yağ banyosu ile çeşitli sürelerde ısıtılmıştır. Aşağıda Çizelge 3.2' de ayrıntılarını verdiğimiz çalışmalarda görüldüğü üzere 20 dakika sonunda ortamdan % 70 verimle madde izole edilmiştir. Fakat maddenin ince tabaka kromatografisi incelendiğinde saf olmadığı ve başka bozunma ürünlerini içerdiği anlaşılmaktadır. Sürenin 2 saate kadar artırılması ile reaksiyondan elde edilen katı ürün miktarının % 90 civarına kadar arttığını gözlemledik. Fakat bu katının benzil furazanin yanında, çözünmeyen ve yüksek erime noktasına sahip polimerleşme ürünleri olduğunu düşündüğümüz safsızlıklar içerdiği anlaşılmaktadır.

Çizelge 3. 2. Benzil furazanin 180 °C yağ banyosu kullanılarak sentezinin süre verim ilişkisi.

Deney No	Süre (dakika)	Verim (%)
1	10	20
2	20	70
3	30	79
4	60	88
5	120	93

3.7.3 3,4-Bis(1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [16]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1,2-bis(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'den elde edilmiştir. Dioksimin sulu NaOH da çözünürlüğünün az olması nedeniyle reaksiyon 1:1 aseton/su ortamında yapılmıştır. % 62 verimle elde edilen 0.217 g beyaz kristalli maddenin erime noktası 256-257 °C'dir.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, Aseton- d_6) δ 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13(t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H, N- CH_3), 2.10 (s, 6H, CH_3). (Şekil 7.29)

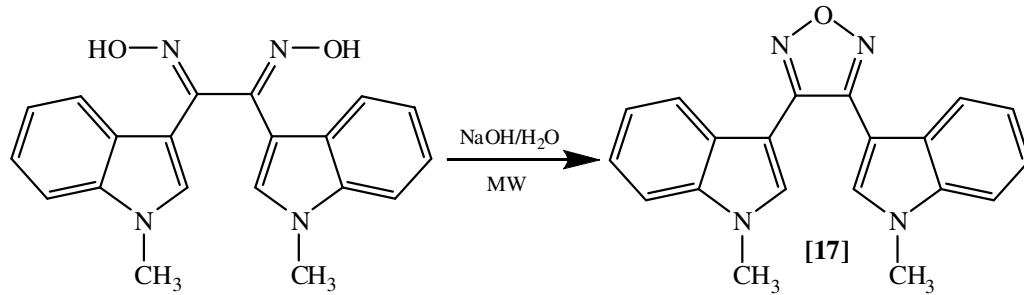
IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3050, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$: 2936, 2910, $\nu(\text{C=N})$: 1589, $\nu(\text{N-CH}_3)$: 1360. (Şekil 7.72)

LC-MS (m/z, ESI): 357.46 (M+1, % 100). (Şekil 7.108)

Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$; 356.42 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	74.14	5.66	15.72
Bulunan :	74.63	5.82	15.90

3.7.4 3,4-Bis(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [17]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalgalı sentez metodu”na göre 1,2-bis(1-metil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim’den elde edilmiştir. Dioksimin sulu NaOH da çözünürlüğünün az olması nedeniyle reaksiyon 1:1 aseton/su ortamında yapılmıştır. % 60 verimle elde edilen 0.197 g krem renkli toz maddenin erime noktası 238-239 °C’dir.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, Aseton- d_6) δ 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 (s, 2H, $\text{H}_{\text{ind-2}}$), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33(t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 6H, N- CH_3). (Şekil 7.30)

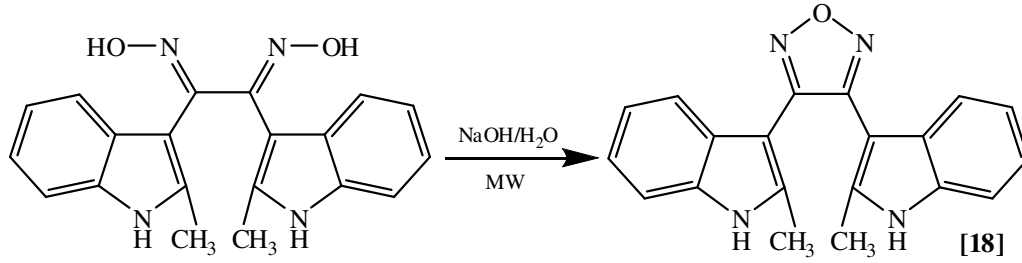
LC-MS (m/z, ESI): 329.49 (M+1, % 100). (Şekil 7.109)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3053, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$: 2942, $\nu(\text{C=N})$: 1588, $\nu(\text{N-CH}_3)$: 1359. (Şekil 7.74)

Elementel Analiz : $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$; 328.37 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	73.15	4.91	17.06
Bulunan :	73.66	5.08	17.37

3.7.5 3,4-Bis(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [18]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1,2-bis(2-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim’den elde edilmiştir. % 77 verimle elde edilen 0.25 g parlak kristalli renksiz maddenin erime noktası 207-208 °C’dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, Aseton-d₆) δ 10.56 (s, 2H, N-H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H, CH₃). (Şekil 7.31)

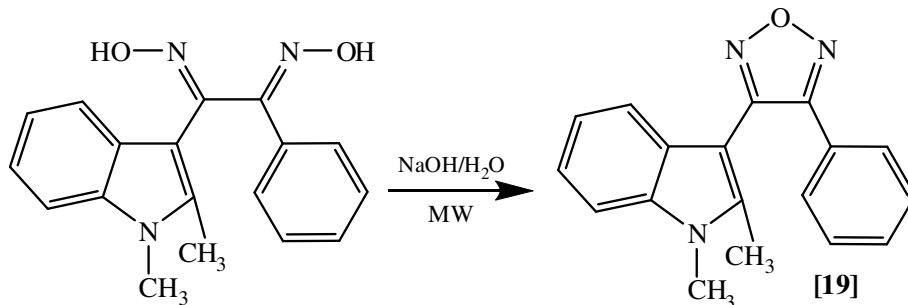
¹³C-NMR (100 MHz, ppm, Aseton-d₆) δ 150.38, 136.86, 136.09, 127.59, 121.81, 120.17, 118.70, 111.02, 99.04, 11.85. (Şekil 7.32)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(N-H): 3387, ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alif}): 2920, ν(C=N): 1595. (Şekil 7.76)

Elementel Analiz : C₂₀H₁₆N₄O ; 328.37 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	73.15	4.91	17.06
Bulunan :	72.74	4.80	16.88

3.7.6 3-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol [19]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim'den elde edilmiştir. % 68 verimle elde edilen 0.196 g krem renkli kristallerin erime noktası 167-168 °C'dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{fenil}), 7.46 – 7.12 (m, 6H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H, N-CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.33)

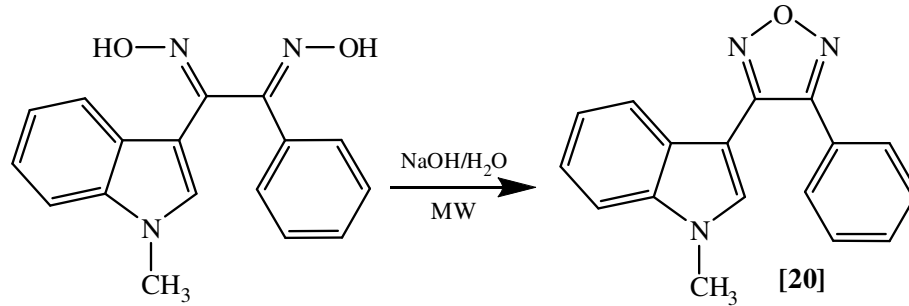
¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 153.93, 149.07, 137.91, 137.27, 130.42, 129.06, 128.40, 126.87, 126.42, 122.05, 120.71, 119.57, 109.36, 97.83, 30.16, 11.82. (Şekil 7.34)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alf}): 2944, 2910, ν(C=N): 1591, ν(N-CH₃): 1371. (Şekil 7.78)

Elementel Analiz : C₁₈H₁₅N₃O ; 289.33 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	74.72	5.23	14.52
Bulunan :	74.46	5.38	14.70

3.7.7 3-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol [20]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim'den elde edilmiştir. % 73 verimle elde edilen 0.2 g beyaz renkli kristallerin erime noktası 136-137 °C'dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.23 (m, 8H), 7.02 (s, 1H, H_{ind-2}), 3.73 (s, 3H, N-CH₃). (Şekil 7.35)

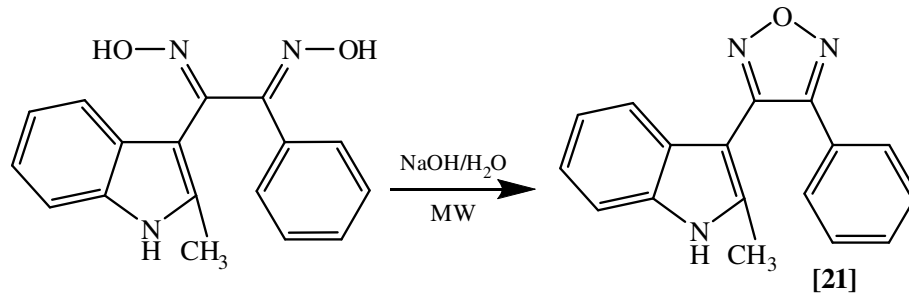
^{13}C -NMR (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 153.26, 148.96, 137.24, 130.63, 129.97, 129.30, 129.21, 127.15, 126.36, 123.43, 122.01, 121.54, 109.86, 100.90, 33.47. (Şekil 7.36)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3050, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alf}})$: 2949, $\nu(\text{C=N})$: 1584, $\nu(\text{N-CH}_3)$: 1356. (Şekil 7.80)

Elementel Analiz : $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$; 275.30 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	74.17	4.76	15.26
Bulunan :	74.58	4.85	15.50

3.7.8 3-(2-metil-1H-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol [21]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim’den elde edilmiştir. % 77 verimle elde edilen 0.21 g krem renkli toz maddenin erime noktası 141-142 °C’dir.

^1H -NMR (400 MHz, ppm, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H, N-H), 7.63 – 7.60 (m, 2H, H_{fenil}), 7.45 – 7.14 (m, 6H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 2.21 (s, 3H, CH_3). (Şekil 7.37)

^{13}C -NMR (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 154.02, 148.92, 136.44, 135.68, 130.54, 129.13, 128.42, 127.26, 126.72, 122.53, 120.96, 119.52, 110.92, 98.57, 12.96. (Şekil 7.38)

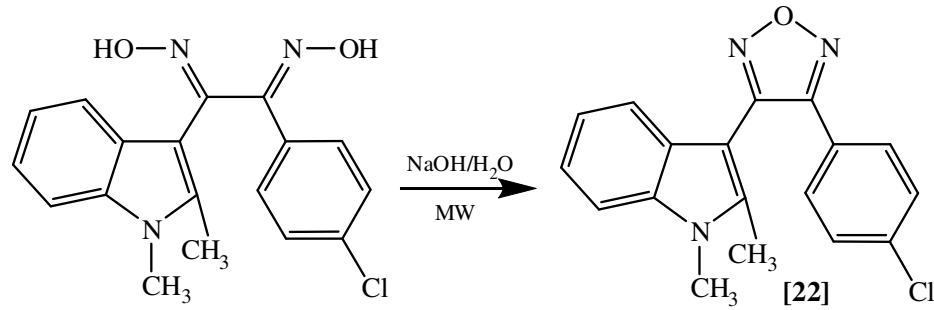
IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{N-H})$: 3385, $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3051, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alf}})$: 2924, $\nu(\text{C=N})$: 1594. (Şekil 7.82)

LC-MS (m/z, ESI): 276.36 (M+1, % 100). (Şekil 7.110)

Elementel Analiz : $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$; 275.30 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	74.17	4.76	15.26
Bulunan :	74.66	4.87	15.33

3.7.9 3-(4-klorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [22]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(4-klorofenil)-2-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim’den elde edilmiştir. % 66 verimle elde edilen 0.21 g krem renkli kristallerin erime noktası 226 °C’dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, DMSO-*d*₆+CDCl₃) δ 7.55 – 7.32 (m, 5H), 7.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.01 – 6.87 (m, 2H), 3.74 (s, 3H, N-CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.39)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, DMSO-*d*₆+CDCl₃) δ 153.17, 149.14, 138.73, 137.39, 136.24, 130.08, 129.64, 126.10, 125.43, 122.16, 120.76, 118.96, 110.31, 96.71, 30.45, 11.88. (Şekil 7.40)

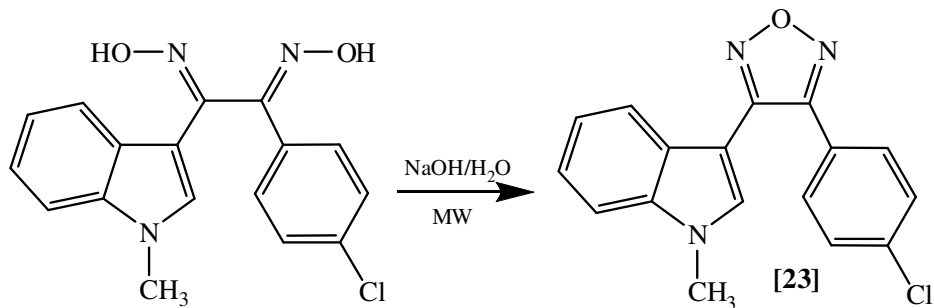
IR (ATR, cm⁻¹): ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alif}): 2918, ν(C=N): 1584, ν(N-CH₃): 1363, ν(C-Cl): 744. (Şekil 7.84)

LC-MS (*m/z*, ESI): 324.41 (M+1, % 100), 326.54 (M+1+2, % 30). (Şekil 7.111)

Elementel Analiz : C₁₈H₁₄ClN₃O ; 323.78 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	66.77	4.36	12.98
Bulunan :	66.16	4.45	12.94

3.7.10 3-(4-klorofenil)-4-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [23]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'den elde edilmiştir. % 75 verimle elde edilen 0.23 g krem renkli kristallerin erime noktası 163 °C'dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.22 (m, 7H), 7.05 (s, 1H, H_{ind-2}), 3.77 (s, 1H, N-CH₃). (Şekil 7.41)

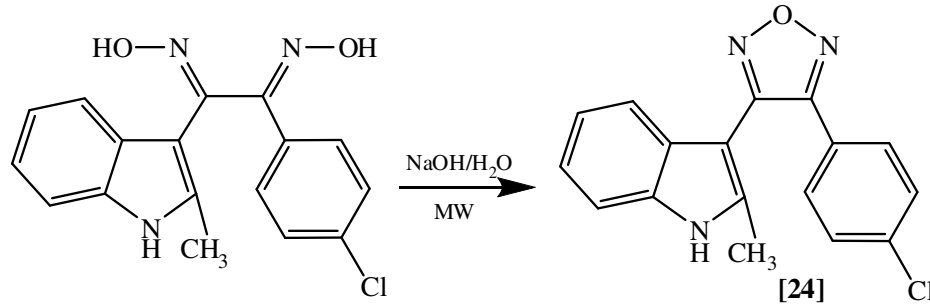
¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 152.35, 148.77, 137.27, 136.90, 130.59, 129.82, 129.56, 126.25, 125.56, 123.52, 121.83, 121.61, 109.95, 100.57, 33.53. (Şekil 7.42)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(C-H_{Ar}): 3052, ν(C-H_{Alf}): 2941, ν(C=N): 1588, ν(N-CH₃): 1361, ν(C-Cl): 734. (Şekil 7.86)

Elementel Analiz : C₁₇H₁₂ClN₃O ; 309.75 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	65.92	3.90	13.57
Bulunan :	66.35	4.08	13.75

3.7.11 3-(4-klorofenil)-4-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol [24]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(4-klorofenil)-2-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'den elde edilmiştir. % 87 verimle elde edilen 0.27 g saydam renksiz kristallerin erime noktası 170 °C'dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H, N-H), 7.60 – 6.99 (m, 8H), 2.27 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.43)

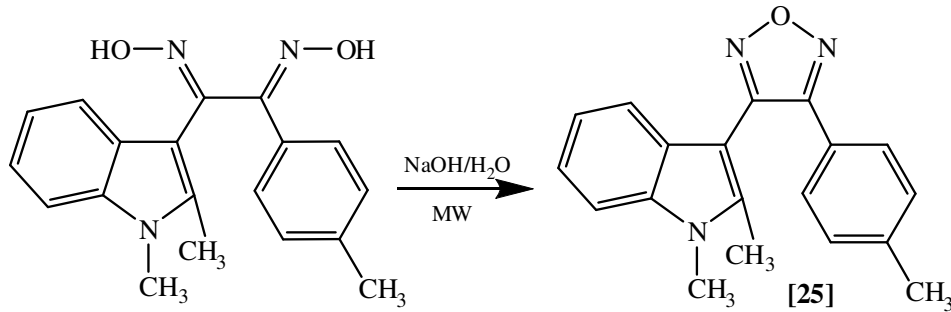
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 153.08, 148.69, 136.79, 136.47, 135.68, 129.69, 129.44, 127.04, 125.20, 122.67, 121.10, 119.41, 111.00, 98.31, 12.99. (Şekil 7.44)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{N-H})$: 3379, $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3055, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$: 2920, $\nu(\text{C=N})$: 1593, $\nu(\text{C-Cl})$: 734. (Şekil 7.88)

Elementel Analiz : $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$; 309.75 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	65.92	3.90	13.57
Bulunan :	65.53	3.72	13.41

3.7.12 3-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-4-*p*-tolil-1,2,5-oksadiazol [25]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-2-*p*-toliletan-1,2-dion dioksim’den elde edilmiştir. % 67 verimle elde edilen 0.2 g krem renkli kristallerin erime noktası 188-190 °C’dir.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{fenil}), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{fenil}), 7.02 (m, 1H), 3.74 (s, 3H, N- CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3 -ind), 2.27 (s, 3H, CH_3 -fenil). (Şekil 7.45)

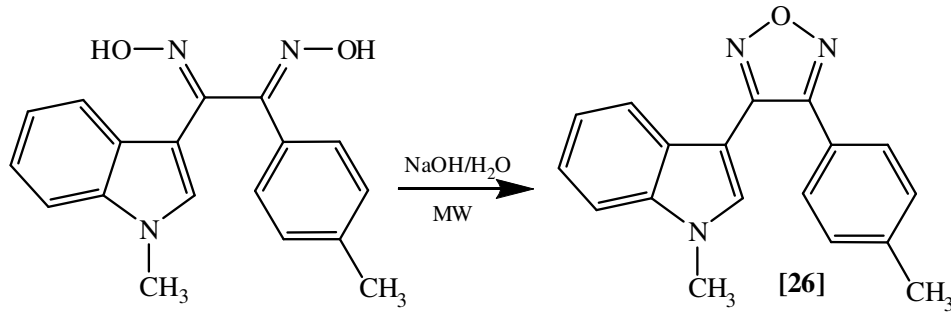
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 153.88, 148.97, 140.57, 137.81, 137.27, 129.74, 128.24, 126.53, 123.93, 122.00, 120.68, 119.63, 109.30, 98.03, 30.12, 21.67, 11.81. (Şekil 7.46)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3055, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$: 2916, $\nu(\text{C=N})$: 1586, $\nu(\text{N-CH}_3)$: 1358. (Şekil 7.90)

Elementel Analiz : $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$; 303.36 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	75.23	5.65	13.85
Bulunan :	75.72	5.75	14.04

3.7.13 3-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol [26]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim’den elde edilmiştir. % 62 verimle elde edilen 0.18 g krem renkli kristallerin erime noktası 157-158 °C’dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{fenil}), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 7.07 (s, 1H, H_{ind-2}), 3.74 (s, 3H, N-CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃). (Şekil 7.47)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 153.27, 148.95, 140.81, 137.22, 129.99, 129.90, 129.15, 126.40, 124.08, 123.38, 122.04, 121.50, 109.83, 101.01, 33.47, 21.76. (Şekil 7.48)

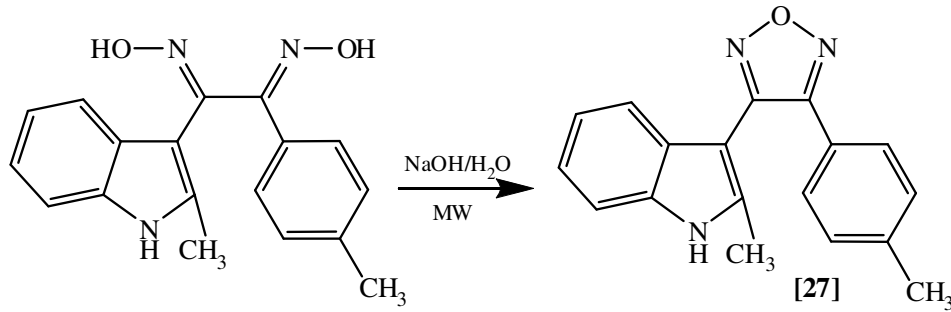
IR (ATR, cm⁻¹): ν(C-H_{Ar}): 3047, ν(C-H_{Alf}): 2940, 2918, ν(C=N): 1582, ν(N-CH₃): 1361. (Şekil 7.92)

LC-MS (m/z, ESI): 290.38 (M+1, % 100). (Şekil 7.112)

Elementel Analiz : C₁₈H₁₅N₃O ; 289.33 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	74.72	5.23	14.52
Bulunan :	75.18	5.39	14.88

3.7.14 3-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol [27]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim’den elde edilmiştir. % 76 verimle elde edilen 0.22 g krem renkli kristallerin erime noktası 205-206 °C’dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H, N-H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{fenil}), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 4H), 7.02 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H, CH_{3-ind}), 2.24 (s, 3H, CH_{3-fenil}). (Şekil 7.49)

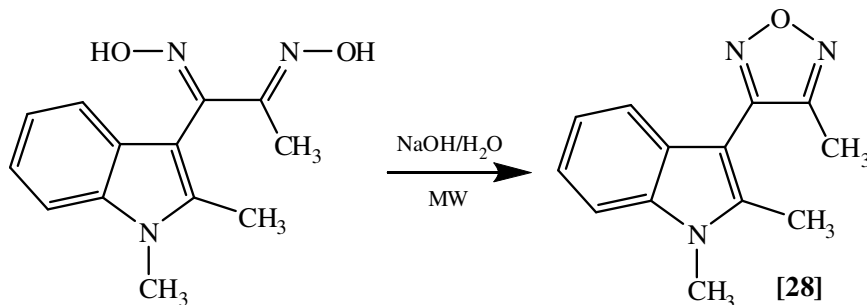
¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 153.92, 148.75, 140.67, 136.24, 135.63, 129.78, 128.25, 127.36, 123.79, 122.48, 120.93, 119.62, 110.78, 98.89, 21.66, 13.02. (Şekil 7.50)

IR (ATR, cm⁻¹): ν(N-H): 3375, ν(C-H_{Ar}): 3059, ν(C-H_{Alf}): 2920, ν(C=N): 1593. (Şekil 7.94)

Elementel Analiz : C₁₈H₁₅N₃O ; 289.33 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	74.72	5.23	14.52
Bulunan :	75.31	5.40	14.84

3.7.15 3-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol [28]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'den elde edilmiştir. % 65 verimle elde edilen 0.15 g krem renkli kristallerin erime noktası 136 °C'dir.

¹H-NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 7.41 – 7.34 (m, 2H, H_{ind-4,7}), 7.26 (dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H, N-CH₃), 2.45 (s, 3H, CH_{3-ind} veya CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃ veya CH_{3-ind}). (Şekil 7.51)

¹³C-NMR (100 MHz, ppm, CDCl₃) δ 151.80, 150.60, 137.97, 137.18, 126.52, 122.08, 120.81, 118.82, 109.63, 97.59, 30.13, 11.61, 9.44. (Şekil 7.52)

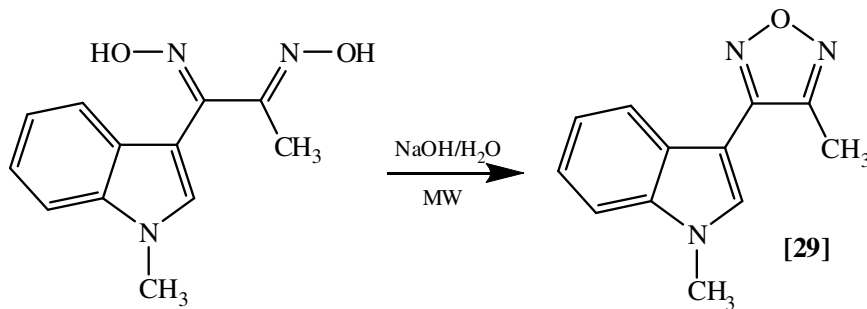
IR (ATR, cm⁻¹): ν(C-H_{Ar}): 3055, ν(C-H_{Alif}): 2916, ν(C=N): 1584, ν(N-CH₃): 1377. (Şekil 7.96)

LC-MS (m/z, ESI): 228.33 (M+1, % 100). (Şekil 7.113)

Elementel Analiz : C₁₃H₁₃N₃O ; 227.26 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	68.70	5.77	18.49
Bulunan :	69.25	5.93	18.61

3.7.16 3-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol [29]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'den elde edilmiştir. % 74 verimle elde edilen 0.157 g krem renkli kristallerin erime noktası 141 °C'dir.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 4H), 3.81 (s, 3H, N- CH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3). (Şekil 7.53)

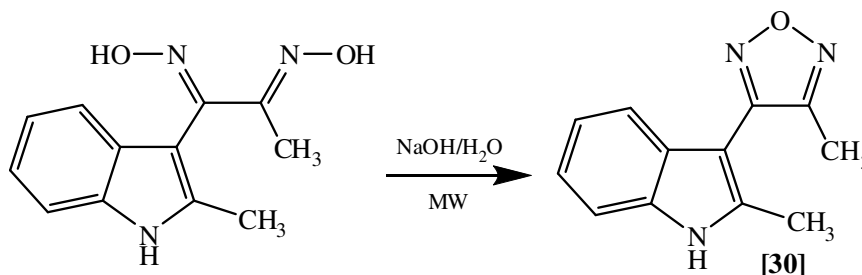
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 149.59, 149.40, 137.24, 128.85, 126.19, 123.60, 122.26, 121.59, 109.81, 101.72, 33.47, 10.34. (Şekil 7.54)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3058, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alf}})$: 2940, 2924, $\nu(\text{C=N})$: 1592, $\nu(\text{N-CH}_3)$: 1362. (Şekil 7.98)

Elementel Analiz : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$; 213.24 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	67.59	5.20	19.71
Bulunan :	67.87	5.31	19.88

3.7.17 3-(1-metil-1H-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol [30]



Literatürlerde olmayan bu bileşik yukarıda verilen “Furazanlar için mikrodalga sentez metodu”na göre 1-(1-metil-1H-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim’den elde edilmiştir. % 63 verimle elde edilen 0.134 g krem renkli kristallerin erime noktası 140-141 °C’dir.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ppm, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H, N-H), 7.42 – 7.13 (m, 4H), 2.44 (s, 3H, CH_3 -ind veya CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3 veya CH_3 -ind). (Şekil 7.55)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, ppm, CDCl_3) δ 151.79, 150.41, 136.44, 135.62, 127.28, 122.55, 121.07, 118.83, 111.16, 98.36, 12.82, 9.45. (Şekil 7.56)

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu(\text{N-H})$: 3302, $\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$: 3055, $\nu(\text{C-H}_{\text{Alf}})$: 2924, $\nu(\text{C=N})$: 1574. (Şekil 7.100)

Elementel Analiz : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$; 213.24 gr/mol

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	67.59	5.20	19.71
Bulunan :	67.13	5.08	19.63

3.8 Sentezlenen Maddelerin Antibakteriyel Aktivitelerinin Tespit Edilmesi.

Bu çalışmada sentezlenen 30 yeni indol türevi dioksim ve furazanın *in-vitro* antibakteriyel etkilerinin belirlenmesi amacı ile “Disk Difüzyon Yöntemi” ve “Mikrodilüsyon Broth Metodu” kullanılmıştır.

3.8.1 Disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite tayini

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin belirlenmesinde Bauer ve ark. (1966) yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla 4 adet gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Streptococcus mutans* RSKK 676, *Bacillus cereus* RSKK 1122) ve 5 adet gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enteritidis* ATCC 94046, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) olmak üzere 9 mikroorganizma ile çalışılmıştır.

Deney için sentezlenen maddelerin steril şartlarda 20 mg/mL konsantrasyonunda DMSO ile stok çözeltileri hazırlandı. Bakteriler için besiyeri olarak Mueller-Hinton Agar (MHA) kullanılmıştır. MHA hazırlanıp sterilize edildikten sonra steril petrilere 4 mm kalınlıkta olacak şekilde döküldü. Katılaştıran agar üzerine Mc. Farland No: 0,5 (10^8 cfu/mL) yoğunluğuna ayarlanmış bakteri kültürlerinden 100 µL eklenerek steril cam çubukla homojen bir şekilde yayıldı. Steril antibiyotik emdirilmemiş 6 mm çaplı (Oxoid) diskler petrilere yerleştirilerek sentezlenen maddelerin stok çözeltilerinden 10 µL emdirildi. Böylelikle her bir diskte 200 µg madde olacak şekilde her bir maddenin diskleri hazırlandı. Pozitif kontrol olarak Gentamisin (GM, 10mcg, Biodisc) ve Amoksisilin/Klavulanik asit (AMC, 10mcg, Bioanalyse). Negatif Kontrol olarak sadece DMSO emdirilmiş disk kullanıldı. Besiyerleri 37°C’ de 24 saat inkübe edilmiş ve bu süre sonunda disk sınırından inhibisyon zonunun bittiği, bakteri üremesinin başladığı sınıra kadar olan dairesel çap mm olarak ölçüldü. Bakteriler üzerinde denenen maddelerin zon çapları Çizelge 7.7’de verildi. Deneyler iki tekrarlı ve sonuçlar ortalama olarak verilmiştir.

3.8.2 Mikrodilüsyon broth yöntemi ile antibakteriyel aktivite tayini

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkileri, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri bulunarak test edildi. MİK değerleri mikrodilüsyon broth yöntemine göre 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plaklarında spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (Jorgensen ve Turnidge, 2003; Kang ve ark., 2008). Aynı zamanda MİK değerleri 2,3,5-trifenil tetrazolyum klorür (TTC) çözeltilisi kullanarak da tespit edilmiştir (Elof, 1998).

MİK ölçümleri, 4 adet gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Streptococcus mutans* RSKK 676, *Bacillus cereus* RSKK 1122) ve 5 adet gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enteritidis* ATCC 94046, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) olmak üzere 9 mikroorganizma üzerinde yapılmıştır.

Antibakteriyel etki testi için, sentezlenen bileşiklerin DMSO içerisinde 2.048 mg/mL stok çözeltileri hazırlandı. Aktif haldeki bakteri kültürlerinden steril mikropipet yardımı ile Mc. Farland 0.5'e göre Müeller Hinton Broth (MHB) besiyerine bakteriler eklendi. Mc. Farland 0.5 bulanıklık standardına göre hazırlanan bakterilerden 1/100 oranında MHB ile seyreltme yapılarak yaklaşık olarak 10^6 cfu mL⁻¹ olacak şekilde bakteri stok kültürleri hazırlandı.

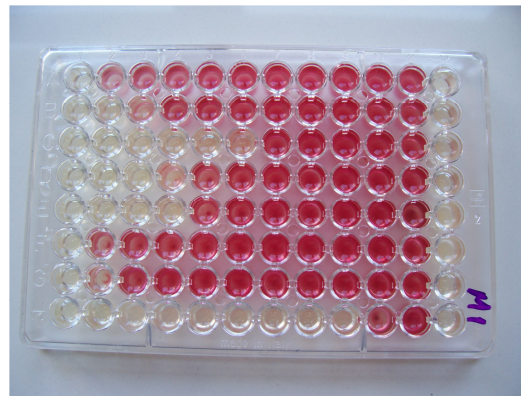
Mikrodilüsyon Broth yöntemi ile MİK tayini için; 96 kuyucuklu steril mikrotitrasyon plaklarının bütün kuyucuklarına otomatik dispenser cihazı (BioTek, MicroFill) ile 100 µL MHB besiyeri eklendi. Plakların ilk kuyucuklarına sentezlenen maddelerin stok çözeltilerinden 100 µL ilave edildi. İlk kuyucuktaki maddelerden 8 kanallı mikropipet (Socorex) yardımı ile 100'er µL alınarak 10. kuyucuğa kadar ½ seri dilüsyonlar hazırlandı. 11. kuyucuk besiyeri ve mikroorganizma içeren pozitif kontrol, son kuyucuk sadece besiyeri içeren negatif kontrol olarak seçildi. Daha sonra otomatik dispenser ile mikrotitrasyon plaklarının 12. sırası hariç bütün kuyucuklara stok bakteri kültürlerinden 100 µL ilave edilerek kapakları kapatıldı. Aynı işlemler kontrol standardı olarak kullanılan gentamisin ve Amfisilin/sulbaktam için de uygulandı. Böylelikle kuyucuklarda $\approx 5 \times 10^5$ cfu mL⁻¹ yoğunlukta bakteriyle birlikte ilk kuyucukta 512 µg/mL olmak üzere ½ azalan konsantrasyonlarda sentez maddeleri bulunmaktadır (kontrol standartları ilk kuyucukta 128 µg/mL olacak şekilde ayarlanmıştır). 24 saat süreyle

37°C de inkübe edilen plakların mikropılaka okuyucu (BioTek, μ Quant) ile 620 nm dalga boyundaki absorbanları ölçülmüştür. KCjunier programıyla her bir kuyucuğun absorbanının kuyucuktaki madde konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen eğrilerden MİK değerleri hesaplanmıştır. Grafiklerde üremenin olduğu kuyucukların absorbanları yüksek ve üremenin engellendiği kuyucukların absorbanları ise negatif kontrol ile karşılaştırılabilir derecede düşüktür. Eğrilerde bu durumu temsil eden, absorbanın keskin bir düşüşle sabitlendiği ilk kuyucuğun değeri MİK olarak alınmıştır (Kang ve ark., 2008). Deneyler çift tekrarlıdır ve sonuçlar Çizelge 7.8’de MPO (Mikropılaka okuyucu) sütununda verilmiştir.



Şekil 3. 3. Çalışmada kullanılan mikropılaka okuyucu ve otomatik dispenser

MİK değerleri ayrıca TTC yöntemiyle de (Eloff, 1998) bulunmuştur. Mikrotitrasyon plakları mikropılaka okuyucuda okutulduktan sonra her bir kuyucuğa steril distile suyla hazırlanan % 0.5 lik TTC boyasından 20 μ L ilave edilmiştir. Karanlıkta yarım saat bekletilen plaklarda üremenin olduğu kuyucuklar kırmızı renklenirken üremenin olmadığı kuyucuklarda bir renk değişikliği olmaz yani renksizdir. Plaklar gözle değerlendirilerek renklenmenin olmadığı kuyucukların en düşük konsantrasyonu MİK olarak bulunur. Deneyler çift tekrarlıdır ve sonuçlar Çizelge 7.8’de TTC sütununda verilmiştir.



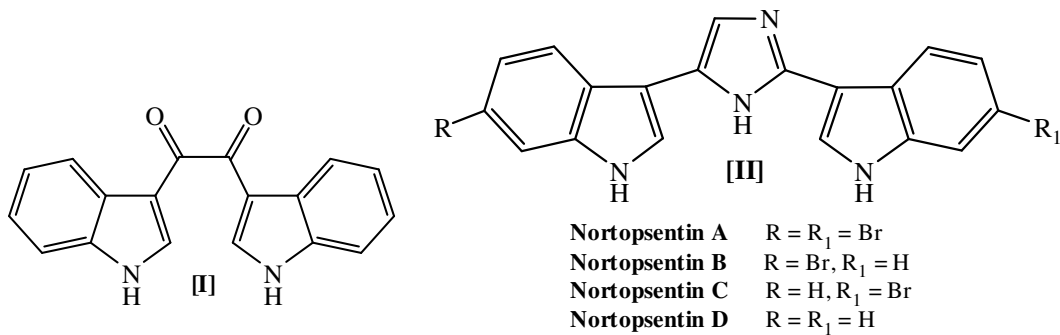
Şekil 3. 4. TTC yöntemi ile MİK tayini

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

İndol, birçok alkaloid ve doğal bileşiğin yapısında bulunan farmakolojik özellikleriyle bilinen heterohalkalı bir bileşiktir. *vic*-Dioksimler ise başta metallerle şelat oluşturma özellikleri ile ön planda olsalar da her geçen gün farklı özellikleri keşfedilen ve son yıllarda biyolojik özellikleriyle ilgili çalışmaların bir hayli arttığı bileşiklerdir. Furazanlar ise uzun yıllardan beri bilinen fakat son zamanlarda ilginç biyolojik özellikte türevlerinin (Tron ve ark., 2005) sentezlenmesiyle dikkatlerin yeniden üzerine toplandığı kararlı heterohalkalı bileşiklerdir. Bu üç bileşik sınıfı ile ilişkili olarak biyolojik aktivite göstermesi beklenen 30 yeni bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerden 3 tanesi simetrik bis-indol dioksim, 12 tanesi de asimetrik indol dioksim türevidir. Bu dioksim türevlerinin mikrodalga ışınlarıyla dehidrasyonu da 15 yeni indol furazan bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları; ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, LC-MS ve element analizleri yapılarak aydınlatıldı. Ayrıca bileşiklerin antibakteriyel özellikleri, disk difüzyon ve mikrodilüsyon broth teknikleriyle incelenmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen 30 bileşiğe online ortamın en geniş veritabanlarından olan SciFinder ve Reaxys veritabanlarında rastlanmamıştır. Ayrıca internet ortamında yapılan taramalarda da rastlanılmayan bu bileşikler orijinaldir.

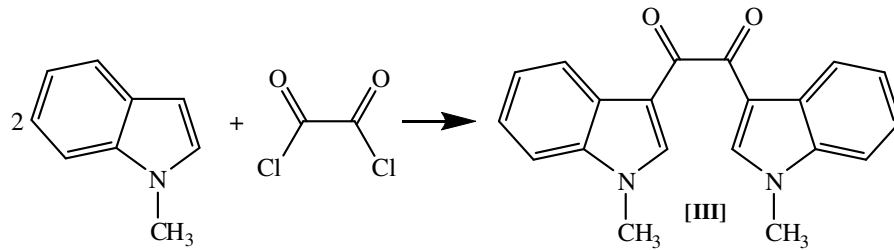
1,2-Bis(1*H*-indol-3-yl)ethan-1,2-dion [I] bileşiği ilk olarak 1958 yılında Millich ve Becker tarafından sentezlenmiştir. Aynı bileşiği 2002 yılında McKay ve ark. bir deniz süngerinden (*Smenospongia* sp.) izole etmişlerdir.



Bir deniz canlısının metabolizmasında rastlanan bu bileşiğin biyoaktif özellikler taşıması ve antitümöral etkili *nortopsentin* [II] türevleri gibi birçok bis-indol alkaloidinin süngerlerden izole edilerek çok geniş biyolojik özellikler gösterdiğinin

bulunması (Diana ve ark., 2007) dikkatimizi çekmiştir. Bu bağlamda [I] numaralı bis-indol diketon benzerlerinin sentezlenmesi ve dioksimlere dönüştürülmesi amaçlanmıştır. Sonraki aşamada da dioksimlerden furazan merkezli nortopsentinler [II] benzeri bileşiklerin sentezlenmesi tasarlanmıştır.

Yaptığımız araştırmalarda, azot atomu korunmuş ve 3. karbondan sübtitüe olmamış indollerin kolaylıkla oksail klorür ile açillenerek bis-indol diketonları verdiği görülmüştür. Amaçlar doğrultusunda [I] bileşiğinin N-metil türevi olan 1,2-bis(1-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion [III] bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir (Millich ve Becker, 1958).

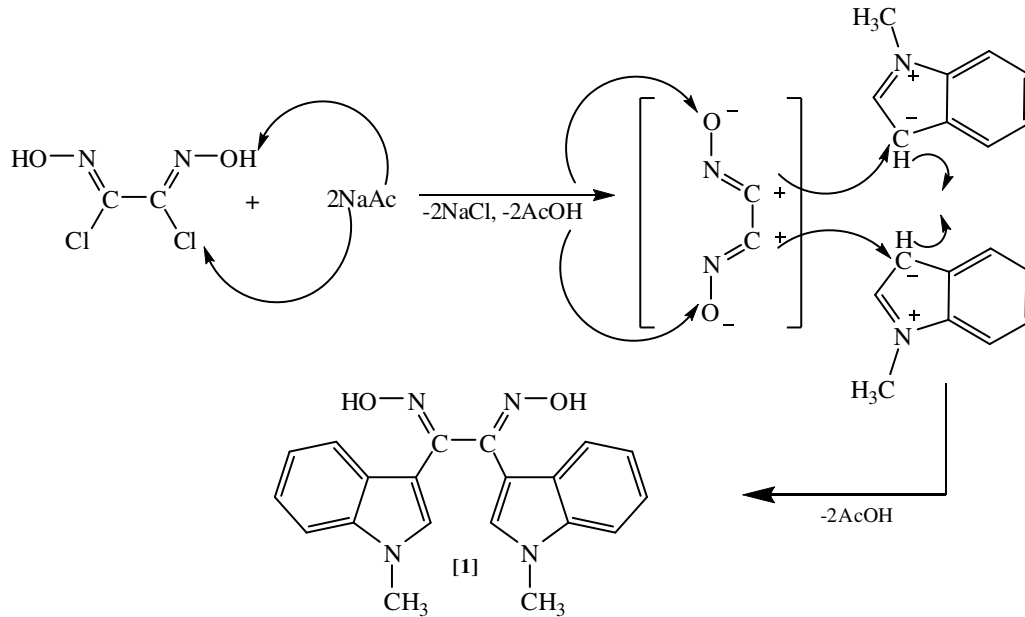


Şekil 4. 1. Oksail klorür ve 1-metil indol'den (III) bileşiğinin sentezi.

Sentezlenen bu diketondan [III] literatürlerdeki metotlar (Tron ve ark., 2005, Prudhomme ve ark., 1999; Yadav ve ark., 2007) kullanılarak hidroksilamin hidroklorür ile dioksim elde edilmeye çalışılmıştır. Fakat tatminkâr verim ve saflıkta dioksim elde edilememiştir. En etkili çözücü sistemi olarak etanol ve piridin karışımı bulunmuş ve bu çözücü sisteminde 3 gün geri soğutucu altında kaynatılarak oluşan maddenin, İTK ve ¹H-NMR analizlerinden, dioksim izomerleri ve monoksim izomerlerini içeren bir karışım olduğu anlaşılmıştır. Kromatografik saflaştırma, birbirine çok yakın noktalar yüzünden uygulanabilir değildir. Reaksiyonun mikrodalga ışınlarıyla yapılan denemeleri de sonuç vermemiştir. Aynı demeler 1,2-dimetilindol ile oksail klorürden elde edilen 1,2-bis(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion bileşiği üzerinde de yapılmış fakat sonuç alınamamıştır. Reaksiyonunun mekanizması incelendiğinde 3-sübtitüe indol diketonların nükleofillerle olan reaksiyonlarının zor şartlar gerektirdiği öngörülebilir. Nükleofilik saldırının gerçekleştiği karbonil karbonunun pozitifliği, indol halkasının 3 konumundaki elektron yoğunluğundan etkilenecek azalmaktadır. Bu da nükleofilin bağlanmasını güçleştirdiğini tahmin etmekteyiz. Yine literatürde belirtildiği gibi (Millich ve Becker, 1958) [III] bileşiğinin beklenmedik kararlılığı ve reaksiyon

verme kabiliyetinin düşük olmasının yanında etanol ve benzeri protik çözücülerdeki çözünürlüğünün az olması da reaksiyonlardaki olumsuzlukları açıklayabilir.

Bis-indol diketonlardan istediğimiz şartlarda dioksim elde edilememesi, farklı alternatifler aramayı zorunlu kılmıştır. İndol halkasının 3 konumundaki elektron yoğunluğunun, oksail klorür gibi kuvvetli elektrofillerle kolayca bağlanacak kadar fazla olması dikkatimizi çekmiştir. Literatürler incelendiğinde indollerin 3 konumunun, herhangi bir Lewis katalizörüne gerek olmadan, oksail klorür ile açillenerek diketonları verdiği görülmüştür (Kolotaev ve ark., 2006; Millich ve Becker, 1958). Aynı reaksiyonun indoller ile dikloroglioksim arasında da oluşabileceğini düşünerek denemeler yapılmıştır. Yapılan denemeler sonucunda 0°C civarında, susuz sodyum asetat içeren etanollü çözeltide, 1-metil indol ile dikloroglioksim'in reaksiyonundan 1,2-bis(1-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim [1] oluştuğu bulunmuştur. Reaksiyonun disiyan-di-N-oksit ara basamağı üzerinden Şekil 4.2'de verilen mekanizmayı izlediği düşünülmektedir.



Şekil 4. 2. 1-metilindol ile DCG'in reaksiyon mekanizması.

Yeni geliştirdiğimiz bu metotla % 58 verimle saf anti izomer halinde [1] bileşiği elde edilmiştir. Aynı metot 1,2-dimetilindol ve 2-metilindol'e uygulandığında da ilgili dioksimler yüksek verimlerde ve saf bir şekilde elde edilmiştir. Reaksiyonlar etil alkol içerisinde 0 °C civarında ve 5 saat gibi kısa sürelerde gerçekleşmektedir (bkz. bölüm 3.5).

Aynı metot ile diklorogliksim yerine *anti*-klorofenilgliksim gibi farklı klorogliksimler kullanarak asimetric indol dioksimler de sentezlenmektedir (bkz. bölüm 3.6).

Yapılan literatür taramalarında bu metot ile herhangi bir indol dioksim sentezine rastlanmamıştır. Bu metotla indoller elektron yoğunluğu fazla olan 3 konumundan klorogliksimler ile Lewis katalizörüne gerek duymadan açillenmektedir. Yine metodun üstünlüklerinden biri de azot atomu korunmamış indollerin de bu reaksiyonu 3 konumundan vermesidir.

Diklorogliksim ile disiyan-di-N-oksit ara basamağı üzerinden şimdiye kadar çok çeşitli *vic*-dioksim türevi sentezlenmiştir (Grundmann ve ark., 1965; Mercimek ve İrez, 1995; Gümüş ve Ahsen, 2002; Kurtoğlu ve Serin, 2001). Bu metotlarda disiyan-di-N-oksit; amin, hidroksil veya tiyol gibi nükleofilik gruplara katılmıştır. Bizim geliştirdiğimiz metotta ise direkt karbon karbon bağlanması meydana gelmekte ve bu yönüyle *vic*-dioksim türevlerinin sentezlerinde bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmanın ikinci kısmında, elde edilen 15 dioksim türevinden indol furazanlar (1,2,5-oksadiazol) sentezlenmiştir. Literatürler incelendiğinde furazanların sentezi için iki metot kullanılmaktadır; bunlardan biri dioksimlerin dehidrasyonu diğeri de furoksanların deoksijenlenmesi (bkz. bölüm 1.3.2). Literatürlerde en çok kullanılan metot dioksimin bazik ortamda 180 °C gibi yüksek sıcaklıklarda su kaybetmesi ile furazanlara dönüşümüdür. Fakat bu metot bazı dioksimlerin furazanlara dönüşümü için uygun bulunmamıştır. Özellikle basit gruplar taşımayan aromatik dioksimler için reaksiyonun uzun sürdüğü veya bozulma ürünleri içerdiği rapor edilmiştir (Tron ve ark., 2005; Kamitori, 1999). Genellikle yüksek sıcaklık gerektiren bu reaksiyonlarda sürenin uzaması bozulma ürünlerini artırmaktadır. Bu olumsuzlukların giderilmesi için mikrodalga sentez tekniklerine başvurulmuştur. Gelişmiş mikrodalga cihazlar yüksek sıcaklık reaksiyonları için uygun ve güvenlidir. Klasik metotlarda yağ banyosu gibi ısıtıcılar ve kapalı kap reaktörleri kullanılan bu reaksiyonlar için mikrodalga tekniğinin daha pratik ve güvenli olacağı düşünülerek furazanların sentezi için yeni bir metot geliştirildi. Bu metotta dioksimler mikrodalga ışınlarıyla, teflon kapalı kap sisteminde (XP1500), sulu NaOH kullanarak 180°C ve 20 dakikada furazanlara dönüşmüştür. Sulu ortamda gerçekleşen bu mikrodalga metot; yüksek verimle, kısa sürede ve saf furazan sentezine olanak tanımıştır.

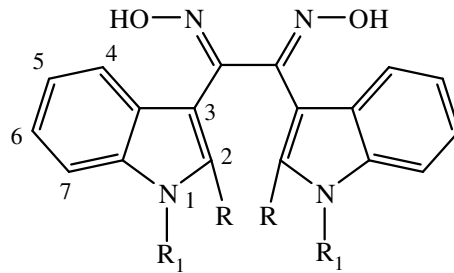
4.1 Başlangıç Maddelerinin Karakterizasyonu

Literatürdeki metotlar takip edilerek sentezlenen 1-metil indol, 1,2-dimetil indol, diklorogliksim, *anti*-klorofenilgliksim, *anti*-p-klorofenilgliksim, *anti*-p-tolilgliksim, *anti*-klorometilgliksim bileşiklerinin karakterizasyonu; erime noktalarının literatürdeki değerlerle karşılaştırılması ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumları alınarak yapılmıştır. Ayrıca maddelerin saflık derecesi İTK ile kontrol edilmiştir.

1-metil indol ve 1,2-dimetil indol sırasıyla indol ve 2-metil indolün N-metillenmesiyle elde edilmiştir. Literatürler incelendiğinde metilleme aracı olarak oldukça toksik olan metil iyodür ve dimetil sülfat gibi maddeler kullanılmaktadır. Bu reaksiyonlarda ise toksik olmayan çevreci bir metilleme reaktifi olan dimetilkarbonat kullanılmıştır (Jiang ve ark., 2001).

1-metil indol ve 1,2-dimetil indol'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında dikkat çekici bir nokta 3 numaralı proton haricinde diğer protonlar 7-8 ppm arasında rezonansa gelirken, 3 numaralı protonlar sırasıyla 6.52 ve 6.33 gibi oldukça yukarı alanda çıkmıştır. Bu durum 3 numaralı karbon atomundaki elektron yoğunluğunun açık bir göstergesidir. 1,2-dimetil indol değerinin 6.33 gibi daha yukarı alanda olması da 2 konumundaki metil grubunun indüktif olarak elektron sağlamasının bir göstergesidir.

4.2 Simetrik İndol Dioksimlerin Karakterizasyonu



- [1] $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{H}$
- [2] $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{CH}_3$
- [3] $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R} = \text{CH}_3$

[1],[2],[3] maddeleri sırasıyla 1-metil indol, 1,2-dimetil indol ve 2-metil indol bileşiklerinin diklorogliksim (DCG) ile tepkimesiyle elde edilmiştir. Çizelge 7.1 de bazı fiziksel özellikleri ve elemental analiz sonuçları verilmiştir. Maddelerin elde edilişi ve spektroskopik verileri bölüm 3.5'de verilmiştir.

Ekler kısmında verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde simetrik anti dioksimler için karakteristik olan 10 ppm ve üzeri oksim protonlarına ait tek singlet pik (Karataş ve ark., 1991) sırasıyla 11.46, 11.40 ve 11.10 ppm de görülmektedir. Tek

singlet pik çıkması izomerik saflığı göstermekle birlikte maddelerin *anti*-konfigürasyonunda olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca anti izomerler için karakteristik olan Ni^{+2} iyonları ile kırmızının tonlarında kompleksler oluşması *anti*- yapıyı desteklemektedir. Başlangıç maddesi olan DCG'in 13.45 olan (Şekil 7.3) oksim piki üç dioksim içinde 11 ppm civarına kadar yukarı alana kaymıştır. Bu durum DCG'in kuvvetli elektron çeken Cl atomlarının yerine, 3 konumunda aşırı elektron yoğunluğu olan indollerin bağlandığının göstergesidir. [3] bileşiğinde 11.05 ppm'de görülen yayvan singlet pik N-H protonuna aittir. Bu pikin görülmesi DCG'in, azot atomu korunmamış indollerde 1 konumundan bağlanmadığını sadece 3 konumundan bağlandığının bir göstergesidir. İndol azotu korunmaya gerek kalmadan dioksim elde edilmesi metodun bir üstünlüğüdür. [1] bileşiğinin 8.55 ppm'de çıkan 2H'lik singlet piki beklenildiği gibi komşusunda proton olmayan 2 konumuna aittir. Bu pikin görülmesi 2. karbon üzerinden meydana gelebilecek bir bağlanmanın gerçekleşmediğinin göstergesidir

Diğer indol protonları 6.85-7.39 aralığında literatür bilgileriyle uyumlu yerlerde görülmektedir. Azota bağlı metil grupları beklenildiği gibi [1] bileşiğinde 3.82, [2]'de 3.66 ppm, C-CH₃ pikleri [2] için 2.31 [3] için 2.32 ppm'de singlet olarak rezonansa gelmiştir. Piklerin integrasyonundan 6 hidrojene ait oldukları anlaşılmaktadır.

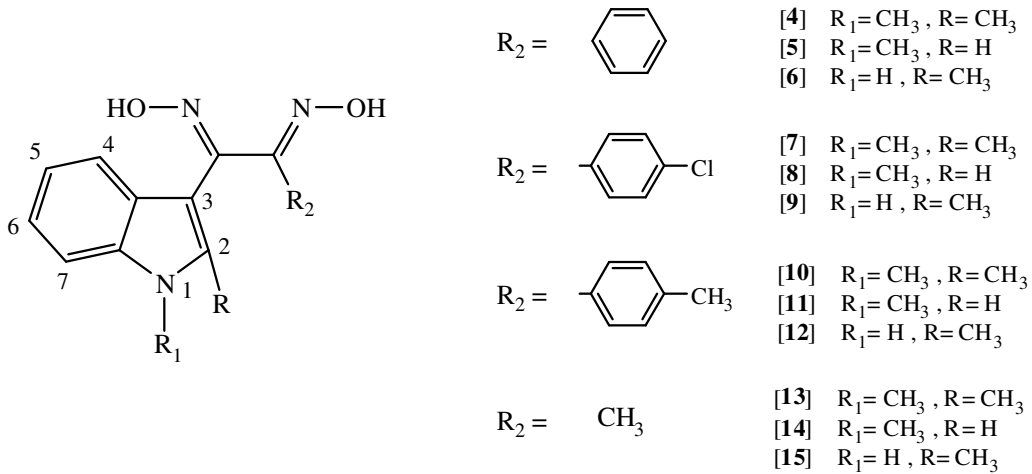
[1] bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 7.9) beklenildiği gibi kimyasal eşdeğer olmayan 10 karbon atomunun pikleri görülmektedir. Literatürlerde 140 ppm üzerinde beklenen oksim karbonlarına ait pik 147,67 ppm de çıkmıştır. Tek pik görülmesi saf tek izomer olduğunun kanıtıdır. Azota bağlı metil piki beklenildiği gibi oldukça yukarı alan olan 33.5 ppm de çıkmıştır. Diğer karbonlara ait pikler 136.31 ve 107.57 aralığında gözlenmiştir.

Bileşiklerin Ekler kısmında verilen FT-IR spektrumları incelendiğinde dioksimler için karakteristik olan 3300-3130 cm⁻¹ aralığında beklenen geniş O-H titreşim bandları sırasıyla 3218, 3222, 3277 cm⁻¹, de görülmektedir. Furazanlara dönüştürüldüğünde kaybolan bu pikler dioksimin oluştuğunun göstergesidir. Yine oksimler için karakteristik olan C=N gerilme titreşimleri 1613, 1614, 1621 cm⁻¹'de zayıf bir band, N-O titreşimleri 952, 965, 937 cm⁻¹'de kuvvetli bir band olarak görülmektedir. 1-sübstitüe olmamış indoller için karakteristik olan ve 3200-3400 cm⁻¹ aralığında (Erdik, 1998) beklenen N-H gerilme titreşimi, [3] bileşiği için 3368 cm⁻¹ de çıkmıştır. Bu değer bağlanmanın sadece 3 konumundan olup 1 konumundan etkilenmediğinin göstergesidir.

Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen kütle analizlerinde (LC-MS), seçilen bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile $[M+1]^+$ iyonları halinde izlenmişlerdir. Bu teknik genellikle uçucu olmayan biyomoleküllerin analizi için geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu yöntemle, elektron iyonizasyon tekniğinde (EI) gözlenebilen fragmantasyonlar, genellikle izlenememektedir. Bu nedenle, ESI tekniği, çoğunlukla moleküler iyon pikinin $[M + H]^+$, $[M + Na]^+$, $[M - H]^-$, $[M + nH]^{n+}$ fragmantasyonlarının gözlemlendiği bir tekniktir (Cole 1997).

[2] ve [3] bileşiklerinin LC-MS spektrumları (Şekil 7.102 ve 7.103) incelendiğinde. Moleküler iyon pikleri sırasıyla 375.49 (M+1, % 100) ve 347.45 (M+1, % 100) olarak gözlenmiştir. Molekül ağırlığının yaklaşık bir fazlasını gösteren bu değerler bileşiklerin öngörülen yapılarını doğrulamaktadır. Spektrumlar incelendiğinde düşük yüzdede $(M+1-H_2O)^+$ fragmantasyonuna rastlanmıştır. Bu pikler dioksimlerin yüksek sıcaklıkta su kaybederek furazan oluşturmasından kaynaklı moleküler iyon pikleridir.

4.3 Asimetrik İndol Dioksimlerin Karakterizasyonu



[4]'den [15]'e kadar olan maddeler; 1,2-dimetil indol, 1-metil indol ve 2-metil indol bileşikleri ile *anti*-klorofenilgliksim, *anti*-p-klorofenilgliksim, *anti*-p-tolilgliksim, *anti*-klorometilgliksim bileşiklerinin reaksiyonuyla elde edilmiştir. Sentezlenen maddelerin bazı fiziksel özellikleri, elementel analiz sonuçları ve spektroskopik verileri Ekler kısmında ilgili çizelge ve şekillerde verilmiştir.

1H -NMR spektrumları incelendiğinde asimetrik anti dioksimler için karakteristik olan kimyasal çevreleri farklı iki ayrı oksim protonuna ait iki singlet pik görülmektedir

(Karataş ve ark., 1991). Pikler beklenildiği gibi 10 ppm üzerinde 11.70 - 11.18 ppm aralığında singlet olarak çıkmıştır. Birbirine oldukça yakın çıkan iki singlet pik izomerik saflığı göstermekle birlikte maddelerin *anti*- konfigürasyonunda olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca *anti* izomerler için karakteristik olan Ni^{+2} iyonları ile kırmızının tonlarında kompleksler oluşması *anti*- yapıyı desteklemektedir. Başlangıç maddesi klorodioksimlerin 12,49 ppm üzerinde çıkan, klor ucuna bağlı oksim protonları, indollerin bağlanmasıyla birlikte 11 ppm civarına kadar yukarı alana kaymıştır. Bu durum klorodioksimlerin kuvvetli elektron çeken Cl atomlarının yerine, 3 konumunda aşırı elektron yoğunluğu olan indollerin bağlandığının göstergesidir. [6], [9], [12] ve [15] numaralı bileşiklerde sırasıyla 11.10, 11.14, 11,09 ve 11,02 ppm değerlerinde çıkan kısmen yayvan singlet pikler N-H protonuna ait piklerdir. Bu piklerin görülmesi kloroglioksimlerle bağlanmanın muhtemel bir N-H bağlanmaya uğramadan sadece 3 konumundan bağlandığının göstergesidir. [5], [8], [11] ve [14] numaralı bileşiklerde sırasıyla 8.13, 8.12, 8.19 ve 7,65 ppm'de çıkan singlet pikler beklenildiği gibi komşusunda proton olmayan 2 konumuna aittir. Bu piklerin görülmesi bağlanmanın 2. karbon üzerinden olmadığını bir göstergesidir. Diğer indol protonları 7.63-6.89 aralığında literatür bilgileriyle uyumlu yerlerde görülmektedir. Azota bağlı metil grupları ilgili bileşiklerde 3.82-3.65 ppm aralığında çıkmıştır. Beklenildiği gibi, singlet olarak rezonansa gelen piklerin integrasyonundan 3 hidrojene ait oldukları anlaşılmaktadır.

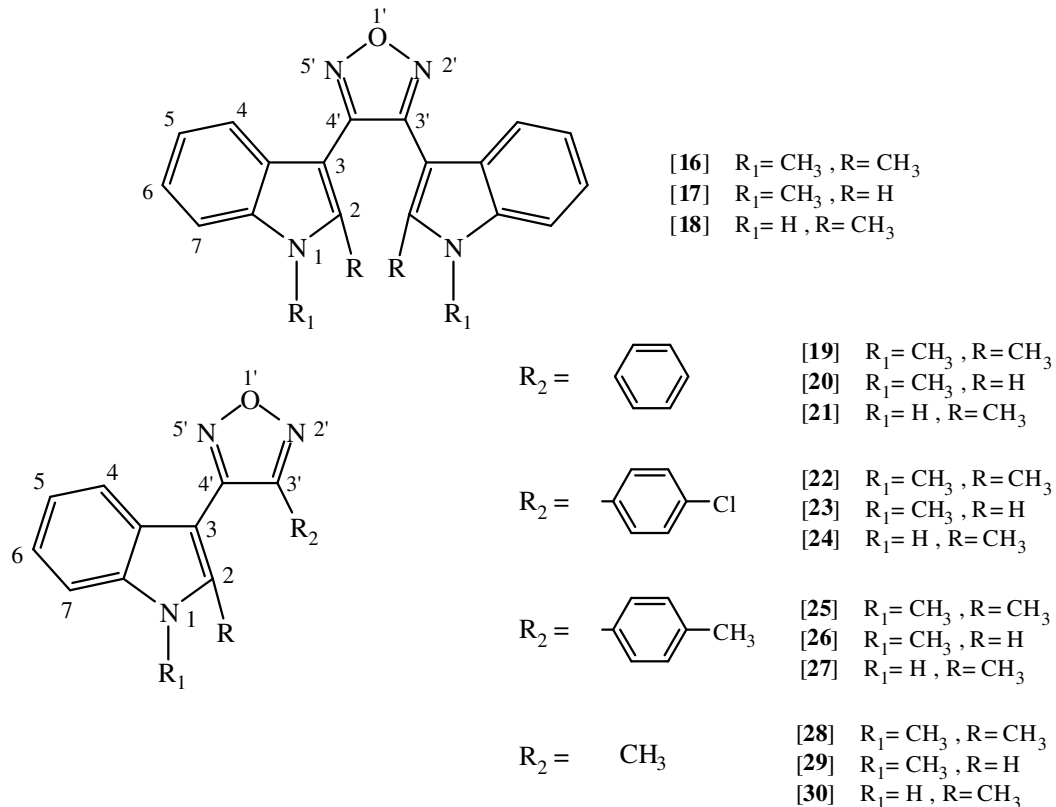
[9], [13], [14] ve [15] bileşiklerinin DMSO- d_6 ile çekilen ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde oldukça aşağı alanda çıkan birbirine yakın iki pik görülmektedir. Literatür değerleriyle uyumlu olarak 154.75- 149.96 ppm aralığında çıkan bu pikler kimyasal eşdeğer olmayan iki ayrı oksim karbonuna aittir. [13] ve [14] bileşiminde azota bağlı metil pikleri beklenildiği gibi 30 ve 33.23 ppm değerinde çıkmıştır. Oldukça yukarı alanda çıkan (14.14 - 11.14) pikler indol ve oksim grubuna bağlı metil gruplarına aittir. Diğer karbonlara ait pikler ise 133.19-104.73 aralığında çıkmıştır. Çıkan piklerin sayısı ile kimyasal eşdeğer olmayan karbon sayıları birbirleriyle uyumludur.

Bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde oksimler için karakteristik olan 3300-3130 cm^{-1} aralığında beklenen geniş O-H titreşim bantları 3251-3206 cm^{-1} aralığında çıkmıştır. Furazanlara dönüştüğünde kaybolan bu pikler dioksimlerin oluştuğunun göstergesidir. Yine oksimler için karakteristik olan C=N gerilme titreşimleri 1626-1607 cm^{-1} aralığında zayıf bir band, N-O titreşimleri 963-931 cm^{-1} aralığında kuvvetli bir band olarak görülmektedir. 1-süstitüe olmamış indoller için

karakteristik olan ve $3200-3400\text{ cm}^{-1}$ aralığında beklenen N-H gerilme titreşimleri; [6], [9], [12] ve [15] numaralı bileşikler için $3381-3367\text{ cm}^{-1}$ aralığında çıkmıştır. Bu değerler bağlanmanın sadece 3 konumundan olup 1 konumundan etkilenmediğinin bir başka göstergesidir.

Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen kütle analizlerinde (LC-MS), seçilen bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniğiyle $[M+1]^+$ iyonları halinde izlenmişlerdir. [5], [8], [12] ve [14] bileşiklerinin LC-MS spektrumları incelendiğinde moleküler iyon pikleri sırasıyla 294.39, 328.39, 308.43, 232.33 ($M+1$, % 100) olarak gözlenmiştir. Molekül ağırlığının yaklaşık bir fazlasını gösteren bu değerler bileşiklerin öngörülen yapılarını doğrulamaktadır. Klor içeren [8] numaralı bileşikte ($M+1+2$, % 31) olarak çıkan pik, klor 37 izotopu içeren bileşiğin beklenen yüzdede çıkan moleküler iyon pikidir. Spektrumlar incelendiğinde düşük yüzdede ($M+1-H_2O$)⁺ fragmentasyonuna rastlanmıştır. Bu pikler dioksimlerin yüksek sıcaklıkta su kaybederek furazan oluşturmasından kaynaklı moleküler iyon pikleridir.

4.4 İndol Furazanların Karakterizasyonu



[16]'dan [30]'a kadar olan furazanlar ilgili dioksimlerin mikrodalga ışınları ile dehidrasyonu elde edilmiştir. Sentezlenen maddelerin bazı fiziksel özellikleri, elementel analiz sonuçları ve spektroskopik verileri Ekler kısmında verilmiştir.

¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, dioksimler için 10 ppm üzerinde çıkan karakteristik O-H piklerinin kaybolduğu görülmektedir. 10 ppm üzeri alanda oksim piklerinin görülmemesi furazanların oluştuğunun en önemli kanıtıdır. [18], [21], [24], [27] ve [30] bileşiklerin de sırasıyla 10.56, 8.40, 8.40, 8.31 ve 8.46 ppm'de çıkan yayvan singlet pikler N-H protonuna aittir. 10.56 ppm'de çıkan [18] bileşiğine ait pik, aseton-d₆ ile kuvvetli hidrojen bağı yapması nedeniyle, CDCl₃ ile çekilen diğer bileşiklere göre oldukça aşağı alanda çıkmıştır. [17], [20], [23], ve [26] bileşiklerinde 2 konumundaki protona ait pikler sırasıyla 7.72, 7.02, 7.05 ve 7.07 ppm'de beklenildiği gibi singlet olarak çıkmıştır. [29] numaralı bileşiğin beklenen 2 numaralı protona ait singleti 7.36 - 7.23 aralığında diğer aromatik piklerle birlikte multiplet bölgenin içinde görülmektedir. Diğer aromatik protonlar 8.25 - 6.87 aralığında beklenen kimyasal kayma değerlerinde çıkmıştır. Azota bağlı metil grupları ilgili bileşiklerde 3.87-3.73 ppm aralığında çıkmıştır.

[18]-[30] arası bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde simetrik olan [18] bileşiğinin 3' ve 4' furazan karbonları tek bir pik olarak 150,38 ppm'de çıkmıştır. Diğer furazanlar ise asimetrik olduklarından 3' ve 4' karbonlara ait pikler 154.02-148.69 ppm arasında iki ayrı pik olarak çıkmıştır. Bu değerler furazanlar için karakteristik pikler olup ve literatürlerle uyumludur (Mitchell ve Paton, 2009). Azota bağlı metil pikleri beklenildiği gibi yukarı alanda 30.12-33.47 aralığında çıkmıştır. Diğer karbonlara ait pikler ise 140.81-96.71 aralığında çıkmıştır. Çıkan piklerin sayısı ile kimyasal eşdeğer olmayan karbon sayıları birbirleriyle uyumludur.

Bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde oksimler için karakteristik olan 3300-3130 cm⁻¹ aralığında görülen geniş O-H titreşim bantları kaybolmuştur. Ekler kısmında verilen karşılaştırmalı spektrum şekilleri incelendiğinde görüldüğü gibi furazan oluşumunun en önemli göstergesi O-H titreşim bantlarının kaybolmasıdır. Yine sentezlenen furazanların öncülleri olan dioksimlerde gördüğümüz kuvvetli N-O titreşimleri kaybolmuştur. C=N titreşimleri düşük frekansa kayarak 1595-1574 cm⁻¹ aralığında izlenmiştir. 1-sübstitüe olmamış indoller için karakteristik olan ve 3200-3400 cm⁻¹ aralığında beklenen N-H gerilme titreşimleri; [18], [21], [24], [27] ve [30] numaralı bileşikler için 3387-3302 cm⁻¹ aralığında çıkmıştır.

Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen kütle analizlerinde (LC-MS), seçilen bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniğiyle $[M+1]^+$ iyonları halinde izlenmişlerdir. [16], [17], [21], [22], [26] ve [28] bileşiklerinin LC-MS spektrumları incelendiğinde moleküler iyon pikleri sırasıyla 357.46, 329.49, 276.36, 324.41, 290.38, 228.33 (M+1, % 100) olarak gözlenmiştir. Molekül ağırlığının yaklaşık bir fazlasını gösteren bu değerler bileşiklerin öngörülen yapılarını doğrulamaktadır. Klor içeren [22] numaralı bileşikte (M+1+2, % 30) olarak çıkan pik, klor 37 izotopu için beklenen yüzdede çıkan moleküler iyon pikidir.

4.5 Sentezlenen Maddelerin Biyolojik Aktiviteleri

Sentezlenen 30 yeni indol türevi dioksim ve furazanın *in-vitro* antibakteriyel etkilerinin belirlenmesi amacı ile “Disk Difüzyon Yöntemi” ve “Mikrodilüsyon Broth Metodu” kullanılmıştır. Bu amaçla 4 adet gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Streptococcus mutans* RSKK 676, *Bacillus cereus* RSKK 1122) ve 5 adet gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enteritidis* ATCC 94046, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) olmak üzere 9 mikroorganizma ile çalışılmıştır.

Bauer ve ark. (1966) disk difüzyon metodu takip edilerek gerçekleştirilen antibakteriyel etki sonuçları Çizelge 7.7’de verilmiştir. Sentezlenen maddelerin antibakteriyel etkileri Gentamisin (GM, 10mcg, Biodisc) ve Amoksisilin/Klavulanik asit (AMC, 10mcg, Bioanalyse) kontrol standartları ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar incelendiğinde maddelerden bazılarının test bakterilerine karşı duyarlı oldukları görülmektedir. Simetrik bis-indol dioksimlerin (1-3) test bakterilerine karşı kayda değer bir etki göstermedikleri görülmektedir. Asimetrik dioksimlerden [5], [8], [11] ve [14] numaralı bileşikler kontrol standartlarına yakın değerler göstererek antibakteriyel etki göstermişlerdir. Bu bileşikler incelendiğinde ortak noktalarının 1-metil indol türevi olmalarıdır. 1,2-dimetil indol ve 2-metil indol türevi dioksimler ise etkisiz veya düşük etki göstermiştir. 1-metil indol türevi dioksimler arasında ise klor taşıyan [8] numaralı bileşik daha fazla etkilidir. İndol furazan (16-30) bileşikleri incelendiğinde bazı furazanların test bakterilerine karşı etkili oldukları görülmüştür. Özellikle 2-metil indol türevi [18], [21], [24], [27] ve [30] numaralı furazanların

antibakteriyel etkileri dikkat çekmektedir. 1-metil indol ve 1,2-dimetil indol türevi furazanlar ise etki göstermemiş veya çok düşük etki göstermişlerdir. 2-metil indol türevi furazanlar arasında ise [18] numaralı simetrik furazan daha etkili çıkmıştır

İndol türevi dioksim ve furazanlar içinde *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) bakterisine karşı 12 mm inhibisyon zon çapı ile [8] ve [18] bileşikleri en fazla etki gösteren maddeler olmuştur. Fakat bu etki kontrol maddeleriyle karşılaştırıldığında düşüktür.

MRSA *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) bakterisine karşı [18] bileşiği 12 mm zon çapı ile en etkili bileşiktir. Bu madde AMC kontrol standardıyla aynı derece etki göstermiştir.

Streptococcus mutans (RSKK 676) bakterisine karşı [18] bileşiği 13 mm zon çapı ile en fazla etki gösteren bileşiktir. Bu madde AMC kontrol standardından daha fazla etki göstermiştir.

Bacillus cereus (RSKK 1122) bakterisine karşı sentezlenen maddelerin kayda değer bir antibakteriyel etkileri yoktur. [24] ve [30] numaralı furazanlar 9 mm inhibisyon zonu ile kontrol standartlarının oldukça altında etki göstermişlerdir.

Escherichia coli (ATCC 25922) bakterisine karşı sentezlenen maddelerin kayda değer bir antibakteriyel etkileri yoktur. [30] numaralı bileşik 10 mm inhibisyon zonu ile en etkili bileşik olarak görülse de bu değer kontrol standartlarının altındadır.

Salmonella enteritidis (ATCC 94046) bakterisine karşı [24] bileşiği 13 mm zon çapı ile en fazla etki gösteren bileşiktir. Fakat bu etki kontrol maddeleriyle karşılaştırıldığında düşüktür.

Klebsiella pneumoniae (ATCC 700603) bakterisine karşı genel olarak düşük bir etki gözlenirse de [30] numaralı bileşik 9 mm zon çapı ile kontrol standardı olan GM ile aynı ve hiç etki göstermeyen AMC'den ise daha fazla etki göstermiştir.

Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853) bakterisine karşı [18] bileşiği 10 mm zon çapı ile en etkili bileşiktir. AMC'nin hiç etki göstermediği ve GM'nin de 14 mm etki gösterdiği göz önüne alındığında [18] bileşiği orta derecede etki göstermiştir.

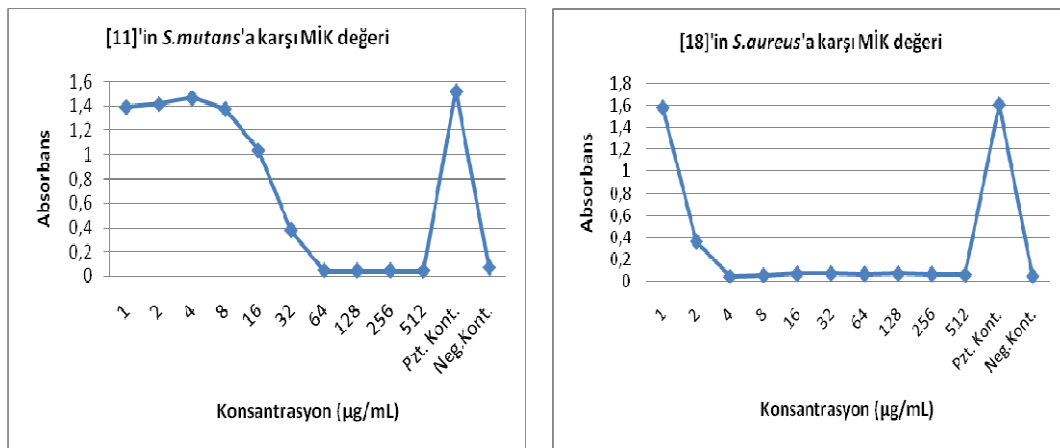
Enterococcus faecalis (ATCC 29212) bakterisine karşı [8] ve [11] numaralı bileşikler 11 mm zon çapı ile en etkili bileşiklerdir. AMC'nin 24 mm olan zon çapından düşük, GM'nin 8 mm'lik zon çapından büyüktür.

Maddelerin antibakteriyel etkileri genel olarak değerlendirildiğinde furazanların, dioksimlerden daha etkili olduğu gözlenmektedir. Dioksimler içinde 1-metil indol türevlerinin, furazanlar içinde ise 2-metil indol türevlerinin etkili olmaları dikkat çekici

bir sonuçtur. Bu sonuç; antibakteriyel etki üzerinde, klorogliksim sübstitüentlerinin (fenil, p-klorofenil, tollil, metil) doğrudan ilişkisinin olmadığı fakat indollerin konumunun rolü olduğunu ortaya koymaktadır.

Disk difüzyon sonuçlarına göre inhibisyon zonu 9 mm ve üzeri olan bileşikler seçilerek antibakteriyel etkileri, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri bulunarak test edildi. MİK değerleri mikrodilüsyon broth yöntemine göre 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plaklarında spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (Jorgensen ve Turnidge, 2003; Kang ve ark., 2008). Aynı zamanda MİK değerleri 2,3,5-trifenil tetrazolyum klorür (TTC) çözeltisi kullanarak da tespit edilmiştir (Elof, 1998). Seçilen maddelerin antibakteriyel etkileri Gentamisin ve Amfisilin/Sulbaktam kontrol standartları ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen MİK değerleri Çizelge 7.8’de verilmiştir.

Spektrofotometrik MİK değerleri bulunurken mikropilaka okuyucu (BioTek, μ Quant) ile 620 nm dalga boyundaki absorbanlar ölçülmüştür. KCjunier programıyla her bir kuyucuğun absorbanının kuyucuktaki madde konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen eğrilerden MİK değerleri hesaplanmıştır (Şekil 4.3) Grafiklerde üremenin olduğu kuyucukların absorbanları yüksek ve üremenin engellendiği kuyucukların absorbanları ise negatif kontrol ile karşılaştırılabilir derecede düşüktür. Eğrilerde bu durumu temsil eden, absorbanın keskin bir düşüşle sabitlendiği ilk kuyucuğun değeri MİK olarak alınmıştır (Kang ve ark., 2008). Sonuçlar Çizelge 7.8’ de MPO sütununda verilmiştir.



Şekil 4. 3. Spektrofotometrik metotla MİK değerlerinin bulunması ([11] bileşiği için 64 µg/mL , [18] bileşiği için 4 µg/mL)

MİK değerleri ayrıca TTC yöntemi (Eloff, 1998) ile de bulunmuştur. Mikrotitrasyon plakları mikroplaka okuyucuda okutulduktan sonra her bir kuyucuğa steril distile suyla hazırlanan % 0.5 lik TTC boyasından 20 µL ilave edilmiştir. Karanlıkta yarım saat bekletilen plaklarda üremenin olduğu kuyucuklar kırmızı renklenirken üremenin olmadığı kuyucuklarda bir renk değişikliği olmaz yani rensizdir. Plaklar gözle değerlendirilerek renklenmenin olmadığı kuyucukların en düşük konsantrasyonu MİK olarak bulunur. Sonuçlar Çizelge 7.8’de TTC sütununda verilmiştir.

TTC reaktifi metabolik olarak aktif ve inaktif dokuları ayırt etmek için kullanılan yaygın bir redoks indikatörüdür. TTC çözeltisinin beyaz rengi canlı hücrelerdeki dehidrojenaz enzimleri etkisiyle kırmızı renkli 1,3,5-trifenilformazan’a indirgenir. Renk değişiminin olmaması ise mitokondriyal solunum enzimlerinin iş görmediği yani canlılığın olmadığını göstergesidir (Csonka ve ark., 2010).

Sonuçlar incelendiğinde *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı 2 µg/mL MİK değeri ile [18] ve [24] bileşikleri en etkilidir. Bu değerler kontrol standardı olan G (gentamisin) ve AS (ampisilin/sulbaktam) ile karşılaştırıldığında maddelerin daha etkili oldukları görülmektedir. [24] bileşiğinin spektrofotometrik MİK ölçümü, maddenin DMSO ve besiyeri ortamındaki çözünürlüğünün düşük olması nedeni ile sağlıklı ölçülemez ve TTC yöntemiyle bulunmuştur. [18] bileşiğinin spektrofotometrik MİK değeri 4 µg/mL dir. Burada olduğu gibi MPO ve TTC yöntemiyle ölçülen değerler çoğu zaman birbirleriyle aynı veya çok yakın çıkmıştır.

MRSA bakterisine karşı [24] bileşiği en etkili bileşiktir. 2 µg/mL MİK değeri ile kontrol standartlarından daha etkili çıkmıştır.

Streptococcus mutans bakterisine karşı [18] ve [21] bileşikleri 2 µg/mL ve 4 µg/mL MİK değerleri ile en fazla etki gösteren bileşikler olmuştur. Bu değerler AS ile aynı G’den düşük yani daha etkilidir.

Bacillus cereus bakterisine karşı [18] ve [30] bileşikleri 128 µg/mL MİK değeriyle düşük etki göstermişlerdir. Bu değer kontrol standartlarının oldukça üstündedir.

Escherichia coli bakterisine karşı [30] bileşiği 64 µg/mL MİK değeri ile en fazla etki gösteren bileşiktir. Fakat bu etki kontrol standartları ile karşılaştırıldığında düşüktür.

Salmonella enteritidis bakterisine karşı en etkili bileşik [24] bileşiğidir. 2 µg/mL çıkan MİK değeri kontrol standartlarıyla karşılaştırıldığında daha etkilidir.

Klebsiella pneumoniae bakterisine karşı hiçbir madde kontrol standartlarıyla karşılaştırılabilir bir etki göstermemiştir.

Pseudomonas aeruginosa bakterisine karşı maddeler 256 µg/mL MİK değeri ile etki göstermemişlerdir.

Enterococcus faecalis bakterisine karşı [18] ve [21] bileşikleri 8 µg/mL MİK değeri ile en fazla etki gösteren bileşiktir. G'den (16 µg/mL) düşük olan bu değer AS'den (1 µg/mL) yüksektir.

Mikrodilüsyon broth yöntemiyle yapılan antibakteriyel aktivite sonuçları değerlendirildiğinde furazanların dioksimlere göre daha aktif oldukları görülmektedir. Maddeler test edilen gram negatif bakterilere karşı düşük aktivite göstermişlerdir. Gram pozitif bakterilere karşı ise daha etkili oldukları gözlenmiştir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında biyolojik özellik göstermesi beklenen 30 yeni indol türevi dioksim ve furazan sentezlenmiştir. Sentezlenen maddeler; ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, LC-MS ve element analiz teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Maddelerin biyolojik özellikleri, disk difüzyon ve mikrodilüsyon broth teknikleriyle yapılan antibakteriyel etki çalışmalarıyla ortaya konmuştur.

Sentezlenen bileşiklerden 15 tanesi indol türevi dioksindir. Bu bileşiklerden 3 tanesi simetrik bis-indol türevi dioksim diğerleri ise asimetrik indol dioksindir. Sentezlenen bu dioksimler mikrodalga ışınları ile furazanlara (1,2,5-oksadiazol) dönüştürülerek 15 indol türevi furazan elde edilmiştir.

Dioksimler kloroglioksimlerin 1-metil indol, 2-metil indol ve 1,2-dimetil indol ile reaksiyonuyla elde edilmiştir. Bu metot, 3-süstitüe olmamış indoller ile kloroglioksimlerin reaksiyonuyla dioksim sentezinin ilk örneğidir. Bu metotta kloroglioksimler, indollerin elektron yoğunluğu fazla olan 3 konumundan tepkimeye girerek C-C bağlı 1,2-diketon dioksimleri oluşturmaktadır. Literatürlerde benzer dioksimler 1,2-diketonlar üzerinden düşük verimlerde ve izomerik karışım halinde sentezlenmektedir. Oldukça kolay olan bu metotta diketon sentezine gerek kalmadan saf *anti*-dioksimler elde edilmektedir.

Çalışmanın ikinci kısmında sentezlenen 15 yeni furazan, dioksimlerin mikrodalga dehidrasyonu ile elde edilmiştir. Kapalı kap mikrodalga sisteminde yüksek sıcaklık ve basınç altında meydana gelen bu dönüşüm, furazan sentezi için ilk defa uygulanan bir metottur. Dioksimlerin bazik sulu çözeltilerinin 180 °C sıcaklıkta 20 dakika ısıtılmasıyla % 60'ın üzerinde saf indol furazanlar elde edilmiştir. Olağanüstü kararlılığıyla dikkat çeken furazan halkasının farmakolojik aktivite gösteren indollerle birleştiği bu bileşiklerin ilginç biyolojik özellikleri ve farklı kullanım alanları olacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın son kısmında sentezlenen indol türevi dioksim ve furazanların *in-vitro* antibakteriyel etkileri “Disk Difüzyon Yöntemi” ve “Mikrodilüsyon Broth Metodu” kullanılarak incelenmiştir. Bu amaçla 4 adet gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, MRSA *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Streptococcus mutans* RSKK 676, *Bacillus cereus* RSKK 1122) ve 5 adet gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enteritidis* ATCC 94046, *Klebsiella pneumoniae* ATCC

700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) olmak üzere 9 mikroorganizma ile çalışılmıştır.

Disk difüzyon metoduna göre antibakteriyel etki gösteren bileşikler seçilerek minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri bulunmuştur. MİK değerleri hem spektrofotometrik olarak hem de bir redoks indikatörü olan TTC kullanılarak kolorimetrik olarak bulunmuştur.

Sonuçlar incelendiğinde simetrik bis-indol dioksimlerin (1-3) test bakterilerine karşı kayda değer bir etki göstermedikleri görülmüştür. Asimetrik dioksimler içinde ise en etkili bileşik *p*-klor grubu taşıyan [8] numaralı bileşiktir. Bu bileşik gram (+) bakteriler olan *Staphylococcus aureus*, MRSA ve *Streptococcus mutans* bakterilerine karşı 16-32 µg/mL aralığında, Gram (-) bakteriler olan *Salmonella enteritidis* ve *Enterococcus faecalis* bakterilerine karşı 32 µg/mL MİK değeri göstermiştir. Diğer dioksimler ise 64-512 µg/mL aralığında MİK değerleriyle düşük etki göstermiştir. İndol türevi dioksimlerde antibakteriyel etkinin 1-metil indol türevi dioksimler üzerinde yoğunlaştığı görülmüştür.

İndol furazanların antibakteriyel etkileri incelendiğinde dioksimlere göre daha etkili oldukları bulunmuştur. Özellikle 2-metil indol türevi [18], [21], [24], [27] ve [30] numaralı furazanların antibakteriyel etkileri dikkat çekmektedir. 1-metil indol ve 1,2-dimetil indol türevi furazanlar ise etki göstermemiş veya çok düşük etki göstermişlerdir. Simetrik bis-indol furazan olan [18] bileşiği öncü maddesi olan dioksimin [3] aksine oldukça etkili çıkmıştır. Özellikle gram (+) bakteriler olan *Staphylococcus aureus*, MRSA ve *Streptococcus mutans* bakterilerine karşı 2-4 µg/mL aralığında MİK değeriyle kullanılan kontrol standartlarından daha etkili çıkmıştır. Gram (-) bakteriler olan *Salmonella enteritidis* ve *Enterococcus faecalis* bakterilerine karşı ise 8 µg/mL MİK değeriyle yine oldukça etkili çıkmıştır. [18] bileşiği diğer bakterilere karşı ise 128-256 µg/mL aralığında MİK değerleriyle düşük etki göstermiştir. *p*-Klor atomu taşıyan [24] bileşiği *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Streptococcus mutans* ve *Salmonella enteritidis* bakterilerine karşı 2-8 µg/mL aralığında MİK değeri göstererek kontrol standartlarına yakın etki göstermiştir. [21] bileşiği ise *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Streptococcus mutans*, *Salmonella enteritidis* ve *Enterococcus faecalis* bakterilerine karşı 4-8 µg/mL aralığında MİK değerleri göstererek yine kontrol standartlarına yakın etki göstermiştir.

Antibakteriyel etki sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde furazanların dioksimlere göre daha etkili oldukları ve dioksimlerin 1-metil indol türevleri, furazanların ise 2-metil indol türevlerinin daha aktif oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Maddeler genel olarak *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Streptococcus mutans*, *Salmonella enteritidis* ve *Enterococcus faecalis* bakterilerine karşı etki gösterirken *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı kayda değer bir etki göstermemiştir. Hastane kaynaklı ciddi enfeksiyonlara sebebiyet veren birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştiren MRSA bakterisine karşı [18], [21] ve [24] bileşiklerinin 2-8 µg/mL aralığında ölçülen MİK değerleri ümit verici bir sonuçtur. Bu bileşiklerin daha aktif ve suda çözünür türevleri hazırlanarak denemeler geliştirilebilir.

Bu tez çalışması ile ilgili bundan sonraki süreçlerde yapılması tasarlanan çalışmalar aşağıda sıralanmıştır.

3-süstitüe olmamış indol türevi dioksimlerin, kloroglioksimlerden sentez metodu optimize edilerek reaksiyon mekanizması aydınlatılabilir.

Biyolojik özellik gösterebilecek farklı indol türevleri seçilerek dioksim ve furazanların sayısı arttırılarak antimikrobiyal özellikleri ortaya konabilir.

Son yıllarda antioksidan özellikte indol türevleriyle ilgili çalışmaların bir hayli arttığı göz önünde bulundurularak sentezlenen indol türevlerinin antioksidan etkileri araştırılabilir.

Elde edilen dioksimlerin metallerle kompleksleri hazırlanarak metal seçicilikleri ve antitümör özellikleri incelenebilir.

Sentezlenen indol maddelerinden 1- konumunda süstitüent içermeyen türevlerin, çeşitli alkil halojenürlerle N-alkilasyonları gerçekleştirilebilir.

İndol türevi dioksimler, ilginç biyolojik özellik gösteren furoksan türevlerine dönüştürülerek nitrik oksit salınım aktiviteleri, enzim inhibisyon aktiviteleri v.b. biyolojik özellikleri incelenebilir.

6. KAYNAKLAR

- Asma S., 2007, Yeni tip alkil tiyasubstitue vic-dioksim sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, *Gebze Y.T.E. Mühendislik ve F.B.E.*, Gebze.
- Avram, M. and Mateescu, G. D., 1972, Infrared Spectroscopy: Applications in Organic Chemistry, *Wiley Interscience*, New York
- Baeyer, A. and Knop, C.A., 1866, Mittheilungen aus dem organischen Laboratorium der Gewerbe-Academie in Berlin. I. Untersuchungen über die Gruppe des Indigblau's, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 140(1), 1-38.
- Bandini, M. and Eichholzer, A. 2009, Catalytic Functionalization of Indoles in a New Dimension, *Angew. Chem.*, 48(51), 9608-9644.
- Bauer, A.W., Kirby, W.M., Sherris, J.C., Turck, M., 1966, Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method, *Am. J. Clin. Pathol.*, 45(4), 493-496.
- Bertinaria, M., Galli, U., Sorba, G., Fruttero, R., Gasco, A., Brenciaglia, M. I., Scaltrito, M. M., Dubini, F., 2003, Synthesis and Anti-Helicobacter pylori Properties of NO-Donor/Metronidazole Hybrids and Related Compounds, *Drug Dev. Res.*, 60, 225-239.
- Bierlein, T.K. and Lingafelter, E.C., 1951, The Crystal Structure of Acetoxime, *Acta Cryst.*, 4, 450-453.
- Boulton, A.J. and Mathur, S.S., 1973, Furazans and Furazan Oxides. III. Acenaphtho [1,2-c]furazan, *J. Org. Chem.*, 38(5), 1054-1055.
- Brintzinger, H. and Titzmann, R. 1952, Notiz über einige halogenierte aliphatische Oxime, *Ber.*, 85(4), 344-345.
- Bruton, E.A., Brammer, L., Pigge, F.C., Aakeröy C.B. and Leinen D.S., 2003, Hydrogen bond patterns in aromatic and aliphatic dioximes, *New J. Chem.*, 27, 1084-1094
- Burakevich, J.V., Lore, A.M. and Volpp, G.P., 1971, Phenylglyoxime Separation, Characterization, and Structure of Three Isomers, *J. Org. Chem.*, 36(1), 1-4.
- Chakravorty, A., 1974, Structurel Chemistry of Transition Metal Complexes of Oximes, *Coord. Chem. Rev.*, 13(1), 1-46.
- Cole, R.B., 1997, Electrospray ionization mass spectrometry: fundamentals, instrumentation and applications, *Wiley*, New York.
- Csonka, C., Kupai, K., Kocsis, G.F., Novák, G., Fekete, V., Bencsik, P., Csont, T., Ferdinandy, P., 2010, Measurement of myocardial infarct size in preclinical studies, *J. Pharm. Tox. Met.*, 61(2), 163-170.

- Dante, C.D. and Alan, D.S., 1972, Oximes as Accelerators for the Amine Curing of Epoxy Resins, *United States Patent*, US3703497(A).
- Deveci, M.A., İrez, G., Mercimek, B., Bedük, A.D. and Sarıkavaklı, N., 1995, The Synthesis and Ni(II), Co(II) and Cu(II) Complexes of Three New Unsymmetrical vic-Dioximes, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 25(10), 1699-1706.
- Diana, P., Carbone, A., Barraja, P., Martorana, A., Gia, O., DallaVia, L. and Cirrincione, G., 2007, 3,5-Bis(3'-indolyl)pyrazoles, analogues of marine alkaloid nortopsentin: Synthesis and antitumor properties, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(22), 6134-6137.
- Eicher, T. and Siegfried, H., 2003, The Chemistry of Heterocycles, Second edition, *Wiley-Vch*.
- Eloff, J.N., 1998, A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria, *Planta Med.* 64(8), 711-713.
- Fernandez, P., Bordenave, L., Celerier, C., Bareille, R., Brouillaud, B. and Cathalinat, B.B., 1999, A Novel Potential Application for ^{99m}Tc-HMPAO: Endothelial Cell Labeling for In Vitro Investigation of Cell-Biomaterial Interactions, *J. Nuc. Med.* 40(10), 1756-1763.
- Galt, J.C., Aarsvold, J.R., Krawczynska, J.N., Alazraki, E.G., Zafari, N.P., Faber, A., Garcia, E.V., 2004, Dynamic cardiac SPECT with Tc-99m teboroxime: compensation for rapid myocardial washout and high liver uptake, *Nuc. Sci., IEEE Transactions on.*, 51(5), 2705-2712.
- Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. and Rousell, J., 1986, The use of microwave ovens for rapid organic synthesis, *Tetrahedron Lett.*, 27(3), 279-282.
- Giguere, R.J., Bray, T.L., Duncan, S.M., Majetich, G., 1986, Application of commercial microwave ovens to organic synthesis, *Tetrahedron Lett.*, 27(41), 4945-4948.
- Goodman, L.S. and Gilman, A., 1985, Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, *Macmillan Publishing Company*, London.
- Gök, Y., Ocak, Ü., Şentürk, H.B., 1999, Synthesis and Characterization of Novel vic-dioxime Containing Crown Ether Moieties, *Ind. J. Chem. Sec. B*, 38(10), 1208-1210.
- Gribble W.G., 2000, Recent developments in indole ring synthesis-methodology and applications, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1045-1075.
- Grundmann, C., Mini, V., Dean, J. M. and Frommeld, H. D., 1965, Dicyan-di-N-oxyd, *Ann. Chem.*, 687(1), 191-214.

- Grundmann, C. and Grunanger, P., 1971, The Nitrile Oxides, p. 160, Springer Verlag, Berlin.
- Gül, A. and Bekaroglu, Ö., 1983, Synthesis of N,N-Bis(4-Benzo(15-crown-5) diaminoglyoxime and its complexes with copper(II), nickel(II), cobalt(II), palladium(II) and uranyl(VI), *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2537-2541.
- Gümüş, G. and Ahsen, V., 2002, Synthesis And Complexation of a New Soluble Multidentate Diaminoglyoxime and Its Ni(II) and Pd(II) Complexes, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 32(7), 1281-1288.
- Hall, I.H., Bastow, K.F., Warren, A.E., Barnes, C.R., Bouet, G.M., 1999, Cytotoxicity of cobalt complexes of furan oximes in murine and human tissue-cultured cell lines, *App. Organomet. Chem.*, 13(11), 819-828.
- Hayes, B.L., 2002, Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light, *CEM Publishing*, Matthews USA.
- Hayes, B.L., 2004, Recent Advances in Microwave-Assisted Synthesis, *AldrichimicaActa*, 37(2), 66-76.
- Hesse, G. And Krehbiel G., 1955, Die Nitrosierung einiger Chlorketone, ein neuer Weg zu Hydroxamsäurechloriden, *Ber.*, 88(1), 130-133.
- Hiramatsu, K., 1998, Vancomycin resistance in staphylococci, *Drug Resis. Upd.*, 1(2), 135-150.
- Hoz, A., Ortis, A. D., Moreno, A., Langa, F., 2000, Cycloadditions under Microwave Irradiation Conditions: Methods and Applications, *Eur. J. Org. Chem.*, 3659-3673.
- Hoz, A., Ortiz, A.D. and Moreno, A., 2005, Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects, *Chem. Soc. Rev.*, 34, 164-178.
- Huiying, L. Rao, P.N.P., Habeeb, A.G., Knaus, E.E., 2002, Design, syntheses, and evaluation of 2,3-diphenylcycloprop-2-en-1-ones and oxime derivatives as potential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors with analgesic-antiinflammatory activity, *Drug Dev. Res.* 57(1), 6-17.
- İkizler, A., 1996, Heterohalkalı Bileşikler, İkinci Baskı, Trabzon.
- İşcan, G., 2002, Umbelliferae familyasına ait bazı bitki türlerinin uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Anadolu Üniversitesi F.B.E.* Eskişehir.
- Jiang, X., Tiwari, A., Thompson, M., Chen, Z., Cleary, T. P. and Lee, T.B.K., 2001, A Practical Method for N-Methylation of Indoles Using Dimethyl Carbonate, *Org. Process Res. Dev.*, 5(6), 604-608.

- Jorgensen, J.H. and Turnidge, J.D., 2003, Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods, *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edn. (Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Tenover FC & Tenover FC, eds), *Amer. Soc. Microbiol.*, Washington, DC. 1108-1127.
- Joshi, K.C. and Chand, P., 1982, Biologically active indole derivatives, *Pharmazie*, 37(1), 1-12.
- Kakanejadifard, A., Niknam, E., Ranjbar, B., Manesh, H.N., 2007, Synthesis and Dehydration of Oxadithia and Trithiadioxime Crown Compounds, *Synt.Comm.*, 37, 2753-2756.
- Kamitori, Y., 1999, A Convenient and Facile Synthesis of 3-trifluoromethyl-1,2,5-oxadiazoles with the Use of Silica Gel as an Effective Catalyst, *Heterocycles*, 51(3), 627-630.
- Kang, M.S., Choi, E.K., Choi, D.H., Ryu, S.Y., Kang, I.C., 2008, Antibacterial activity of pyrrolidine dithiocarbamate, *FEMS Microbiol. Lett.*, 280, 250-254.
- Kappe, O.C., 2004, Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis, *Angew. Chem.*, 43, 6250-6284.
- Karakurt, A., Dalkara, S., Özalp, M., 2001, Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities, *Eur. J. Med. Chem.*, 36(5), 421-433.
- Karatas, I. and Tuzun, C., 1989, Terephthalohydroximoyl Chloride, *Org. Prep. Proce. Intern.*, 21(4), 517-519.
- Karataş, İ., İrez, G., Sezgin, M., Uçan, H.İ., and Bedük, A.D., 1991, The Synthesis of Some New Bis(1,2-dioximes) and Their Polymeric Metal Complexes", *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 21(6), 1031-1041.
- Karataş, İ., and İrez, G., 1993, Synthesis of Some Polyamidoximes and Their Complexes with Ni(II), Co(II), Cu(II) Salts, *Macro. Repor.*, 30(3-4), 241-249.
- Katsuji, T.K. and Hideroni, H.O., 1995, Industrial microbicide and a method for killing microbes for industrial use, *United States Patent*, US 5411990
- Katzman, M.S. and Moffat, J., 1972, Preparation of Nitriles from 1,2,5-Oxadiazoles by Reduction with Triphenyl Phosphite, *J. Org. Chem.*, 37(11), 1842.
- Kayaalp, S.O., 2000, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, *Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şti.*, 175-199.
- Kinoshita, S., Wakita, H. and Masuda, I., 1986, Estimation of Isomer Ratio of 2,3-Alkanedione Dioxime Using High-Resolution ¹³C NMR in the Solid State, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 653-654.

- Kleineweischede, A. and Mattay, J., 2006, Synthesis of Amino- and Bis (bromomethyl)-Substituted Bi- and Tetradentate N-Heteroaromatic Ligands: Building Blocks for Pyrazino-Functionalized Fullerene Dyads, *Eur. J. Org. Chem.* 2006(4), 947-957.
- Kleinspehn, G.G., Jung, J.A. and Studniarz, S.A., 1967, Chemical Shift of the Hydroxyl Proton of Oximes in Dimethyl Sulfoxide, *J. Org. Chem.*, 32(2), 460-462.
- Kolotaev, A. V., Belen'kii, L. I., Kononikhin, A. S. and Krayushkina, M. M., 2006, Unusual reaction of α -diketones of the indole series with hydrazine, *Russ. Chem. Bull.*, (55)5, 892-897.
- Kurtoğlu, M. and Serin, S., 2001, Synthesis and Complex Formation of Di[4-(11-Chloro-3,6,9-Trioxaundecyloxy)-Phenylamino]Glyoxime, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 31(7), 1229-1237.
- Kurtoğlu, M. ve Serin, S., 2006, Oksimler; Sentezi, Reaksiyonları ve Metal Kompleksleri, *KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2), 25-32.
- Kusurkar, R.S., Goswami, S.K., Talawar, M.B., Gore, G.M., Asthana, S.N., 2005, Microwave mediated fast synthesis of diaminoglyoxime and 3,4-diaminofurazan: key synthons for the synthesis of high energy density materials, *J. Chem. Res.*, April, 245-247.
- Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J., 2001, Microwave assisted organic synthesis-a review, *Tetrahedron*, 57, 9225-9283.
- Leclerc, G., Bieth, N. and Schwartz, J., 1980, Synthesis and β -adrenergic Blocking Activity of New Aliphatic Oxime Ethers, *J. Med. Chem.*, 23(6), 620-624.
- Martre, A.M., Mousset, G., Fabre, S., Prudhomme, M., 1993, Electrochemical Reduction of Bis(3-Indolyl)Glyoxals. A Direct Synthesis of new Alpha -Ketols of Biological Interest, *New J. Chem.*, 17(3), 207-210.
- Mavandadi, F. and Lidström, P., 2004, Microwave - assisted chemistry in drug discovery, *Curr. Top. Med. Chem.*, 4(7), 773-792.
- McKay, M.J., Carroll, A.R., Quinn, R.J. and Hooper, N.A., 2002, 1,2-Bis(1H-indol-3-yl)ethane-1,2-dione, an Indole Alkaloid from the Marine Sponge *Smenospongia* sp., *J. Nat. Prod.*, 65(4), 595-597.
- Mehta, R.G., Liu, J., Constantinou, A., Thomas, C.F., Hawthorne, M., You, M., Gerhüser, C., Pezzuto, J.M., Moon, R.C., Moriarty, R.M., 1995, Cancer chemopreventive activity of brassinin, a phytoalexin from cabbage, *Carcinogenesis*, 16(2), 399-404.
- Mercimek, B. and İrez, G., 1995, Synthesis of bis(Δ^2 -2-Imidazoliny1)-5,5'-Dioxime and Its Mono-and Tri-Nuclear Complexes, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 25(8), 1391-1399.

- Millich, F. and Becker E.I., 1958, Synthesis and Infrared Spectra of Some Indole Compounds, *J. Org. Chem.*, 23(8), 1096-1102.
- Mitchell, R.W. and Paton, M.R., 2009, Thermal fragmentation of 1,2,5- and 1,2,4-oxadiazoles, *Arkivoc*, 14, 200-216.
- Mukaiyama, T., Nambu, H., Okamoto, M., 1962, Deoxygenations of Isocyanates and Diphenylketene by Tertiary Phosphites, *J. Org. Chem.*, 27(10), 3651-3654.
- Nesmeyanov, A.N. and Nesmeyanov, N.A., 1976, Fundamental of Organic Chemistry, Trans. from the Russ. by A., Beknazarov, Mir. Published, Moscow, 2, 166.
- Olofson, R. A. and Michelman, J. S., 1965, Furazans, *J. Org. Chem.*, 30, 1854-1859.
- Otoni, O., Neder, A.V., Dias, A.K., Cruz, R.P., Aquino, L.B., 2001, Acylation of Indole under Friedel-Crafts Conditions An Improved Method To Obtain 3-Acylindoles Regioselectively, *Org. Lett.*, 3(7), 1005-1007.
- Özen, T. and Taş, M., 2009, Screening and evaluation of antioxidant activity of some amido-carbonyl oxime derivatives and their radical scavenging activities, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 24(5), 1141-1147.
- Patai, S., 1970, For reviews on isomerizations about C=N bonds, The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond. Wiley, New York.
- Pedersen, B. S. and Larsen, E., 1973, anti-amphi and cis-trans isomerisms in some bis(dioximato) nickel(II) Complexes, *Acta Chem. Scand.*, 27(9), 3271-3301.
- Pekacar, A.İ. and Özcan E., 1994, The Synthesis Of Five New Bis(Amino-p-chlorophenyl glyoximes) and Their Polymeric Complexes with Ni(II), Co(II), and Cu(II), *Macr. Reports*, A31(Suppl. 5), 651-661.
- Pindur, U. and Lemster, T., 2001, Advances in Marine Natural Products of the Indole and Annelated Indole Series: Chemical and Biological Aspects, *Curr. Med. Chem.*, 8, 1681-1698.
- Rheinboldt, H., Dumont, O.S., 1925, Über die Reaktionsweisen des Nitrosylchlorids. I. "Nitrosochlorierung" durch Nitrosylchlorid, *Ann. Chem.*, 444(1), 113-135.
- Ponzio, G., 1923, Dioxo-Verbindungen, *Gazz. Chim. Ital.*, 57, 137.
- Prudhomme, M., Sancelmea, M., Bonnefoy, A., Fabbroc, D. and Meyer, T., 1999, Synthesis and antimicrobial activities of monoindolyl- and bisindolylloximes, *Eur. J. Med. Chem.* 34, 161-165.
- Richardson, C., Steel, P.J., D'Alessandro, D.M., Junk, P.C. and Keene, F.R., 2002, Mono- and di-nuclear complexes of the ligands 3,4-di(2-pyridyl)-1,2,5-oxadizole and 3,4-di(pyridyl)-1,2,5-thiadiazole; new bridges allowing unusually strong metal-metal interactions, *J. Chem.Soc., Dalton Trans.*, 2002, 2775-2785.

- Robinson, B., 1963, The Fischer Indole Synthesis, *Chem. Rev.*, 63(4), 373-401.
- Royce, W.B. and Thomas, B.B., 2000, Thermal Decomposition of Energetic Materials 77. Behavior of N-N Bridged Bifurazan Compounds on Slow and Fast Heating, *Prop., Exp., Pyrotec.*, 25, 241-246.
- Santagada, V., Perissutti, E. and Caliendo, G., 2002, The Application of Microwave Irradiation as New Convenient Synthetic Procedure in Drug Discovery, *Curr. Med. Chem.*, 9(13), 1251-1283.
- Saral, H., 2007, Bazı İmin Türevlerinin Mikrodalga Yardımıyla Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, *Ondokuz Mayıs Ün. FBE*, Samsun.
- Serin S. and Bekaroğlu, Ö., 1983, Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of 1,3-Diphenyl-2-thioxo-4,5-bis (hidroxyimino)-Imidazoline, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 496(1), 197-204.
- Sevindir, H.C., 1994, The Synthesis of Three New bis(Amino-R-glyoximes) and Their Polymeric Metal Complexes, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 24(9), 1461-1469.
- Sheremetev, A.B. and Ovchinnikov, I.V., 1997, Synthesis of 3-Amino-4-(thienyl-2) furazan, *Heteroatom Chem.*, 8(1), 7-11.
- Sheremetev, A.B., Ivanova, E.A., Sizov, A.Y., Kulagina, V.O., Dmitriev, D.E. and Strelenko, Y.A., 2003, Organometallic Synthesis in the furazan series 2. Furazanylethanes, *Russ. Chem. Bull.*, 52(3), 679-688.
- Singh, H., Yadav, M.R., Garg, S.P., Sharma, R.K. and Paul, D., 1985, Steroids and Related Studies. Part 73. Steroidal [3,4-c]-1',2',5'-oxadiazoles, *Heterocycles*, 23(11), 2931-2938.
- Smith, P.A.S., 1966, The Chemistry of Open Chain Organic Nitrogen Compounds, Vol. 2, 29-68, New York.
- Strelenko, A.Y., Rakitin, O.A. and Khmel'nitskii, L.I., 1990, NMR Spectra and Configurations of Monosubstituted Glyoximes, *Academy of Sci. USSR Division of Chem. Sci. Bull.*, 39(5), 912-916.
- Talaz, O., Gulçin, İ., Göksu, S. and Saraçoğlu, N., 2009, Antioxidant activity of 5,10-dihydroindeno[1,2-b]indoles containing substituents on dihydroindeno part, *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 6583-6589.
- Tan, N. and Bekaroğlu, Ö., 1983, Synthesis of Some Organometallic Compounds of 1,2-Acenaphthylenedione Dioxime and Comparison with B₁₂ Model Compounds, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 13(6), 667-682.
- Taylor, M., Atri, B.S., Minhas, S., Team, I., 2005, Developments in Microwave Chemistry, *Chemistry World*, 2(4) Special Reports, 1-50.

- Tron, G.C., Pagliai, F., Del Grosso, E., Genazzani, A.A., Sorba, G., 2005, Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Combretafurazans, *J. Med. Chem.* 48(9), 3260-3268.
- Tschugaeff, L., 1905, Über ein neues, empfindliches Reagens auf Nickel, *Ber.* 38(3), 2520-2522.
- Tüzün, C., 1996, Organik Kimya, 7. Baskı, *Palme Yayıncılık*, Ankara.
- Uçan, H.I. and Mirzaoglu, R., 1990, Synthesis and Complex Formation of Six New Unsymmetrical vic-Dioximes, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 20(4), 437-449.
- Ungnade, H.E., Fritz, G. and Kissinger, L.W., 1963, Structure and Physical Properties of Glyoximes, *Tetrahedron*, 19(Supp.1), 235-248.
- Uysal, Ş., Coşkun, A., Koç, Z., Uçan, M., Uçan, H., 2007, Synthesis and characterization of some vic-dioxime and its mononuclear complexes, *Russ. J. Coord. Chem.*, 33(5), 351-357.
- Velazquez, C., Rao, P.N., McDonald, R., Knaus, E.E., 2005, Synthesis and biological evaluation of 3,4-diphenyl 1,2,5- oxadiazole-2 oxides and 3,4-diphenyl-1,2,5-oxadiazoles as potential hybrid COX-2 inhibitor/nitric oxide donor agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 13(8), 2749-2757.
- Wieland, H., 1907, Über Acethydroxamsäurechlorid, *Ber.*, 40(2), 1676-1680.
- Willer, R. L., 1985, Synthesis of 1,4-dinitrofurazano(3,4-b)piperazine, *United States Patent*, US 4539405.
- Yadav, R.M., Shirude, S.T., Puntambekar, D.S., Patel, P.J., Prajapati, H.B., Parmar, A., Balaraman, R. and Giridhar, R., 2007, Studies in 3,4-diaryl-1,2,5-oxadiazoles and their N-oxides: Search for better COX-2 inhibitors, *Acta Pharm.*, 57, 13-30.
- Yaren, H., Kenar, L., Karayılanoğlu, T., 2007, Önemli Bir Kimyasal Silah Grubu: Sınır Ajanları, *Kor. Hek.*, 6(6), 491-500.
- Yüksek, N.D. 2010, Yeni Bazı Benzimidazol ve İndol Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Mersin Üniv. Sağlık Bil. Ens.* Mersin.

7. EKLER

Bu bölümde sentezlenen indol türevi bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri, antibakteriyel aktiviteleri, element analizi sonuçları, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, FT-IR spektrumları ve LC-MS spektrumları verilmiştir.

EK-1: Sentezlenen Bileşiklerin Çeşitli Özellikleriyle İlgili Çizelgeler.

- Çizelge 7.1** Sentezlenen indol türevi yeni bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri, element analizi sonuçları ve LC-MS verileri.
- Çizelge 7.2** Sentezlenen dioksimlerin (1-15) $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri (400 MHz, ppm).
- Çizelge 7.3** Sentezlenen furazanların (16-30) $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri (400 MHz, ppm).
- Çizelge 7.4** Sentezlenen dioksimlerden bazılarının $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri (100 MHz, ppm).
- Çizelge 7.5** Sentezlenen furazanların (18-30) $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri (100 MHz, ppm).
- Çizelge 7.6** Sentezlenen bileşiklerin karakteristik FT-IR değerleri (ATR, cm^{-1})
- Çizelge 7.7** Sentezlenen maddelerin (1-30) disk difüzyon metoduna göre antibakteriyel aktiviteleri.
- Çizelge 7.8** Seçilen bazı maddelerin Mikrodilüsyon Broth Yöntemi ile antibakteriyel aktiviteleri (MİK, $\mu\text{g/mL}$).

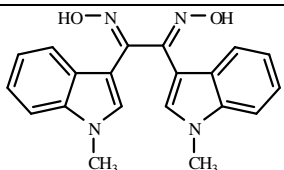
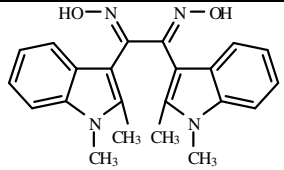
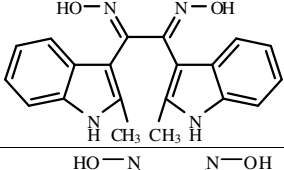
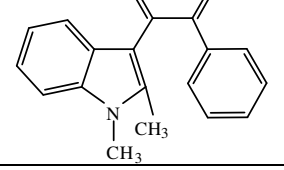
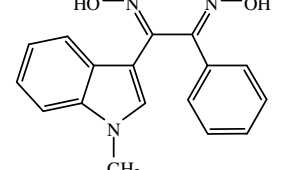
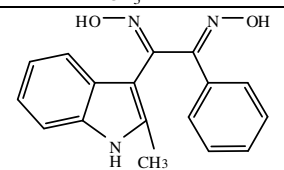
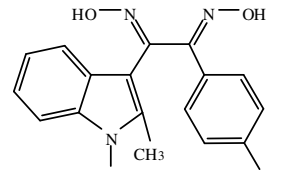
EK-2: Sentezlenen Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları.

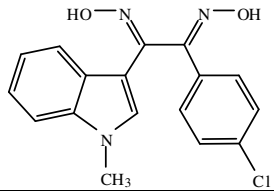
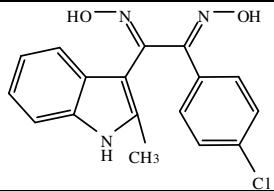
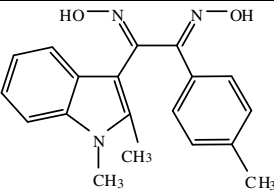
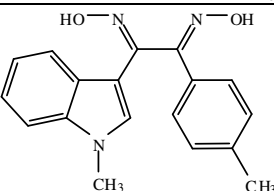
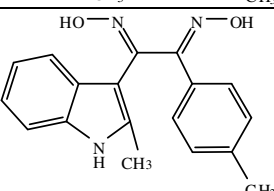
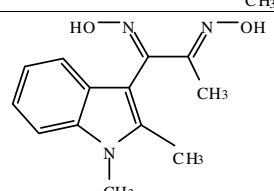
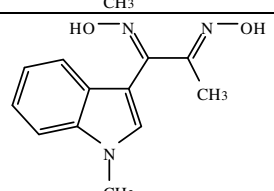
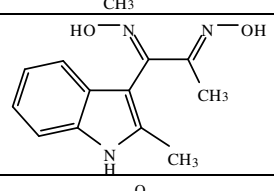
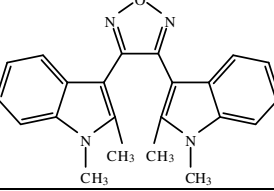
EK-3: Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları.

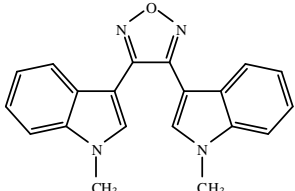
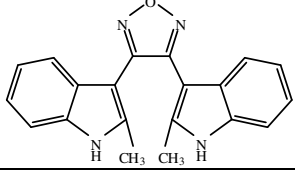
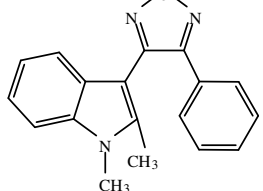
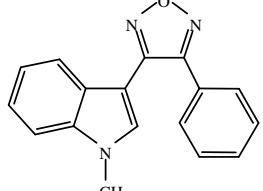
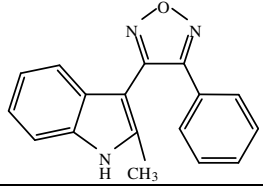
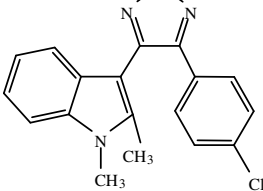
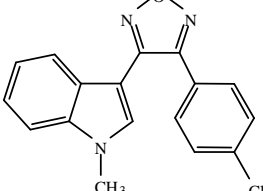
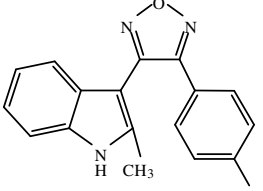
EK-4: Sentezlenen Bileşiklerin Bazılarının LC-MS Spektrumları.

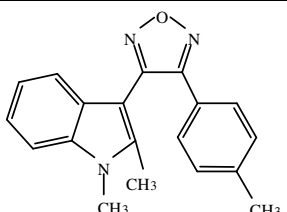
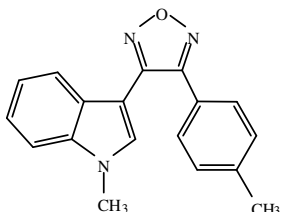
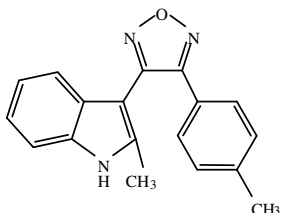
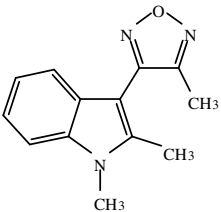
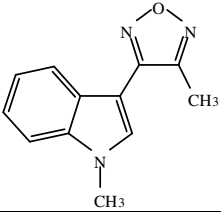
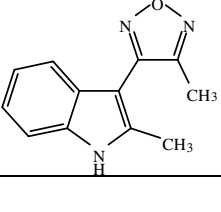
EK-1 Sentezlenen Bileşiklerin Çeşitli Özellikleri İlgili Çizelgeler

Çizelge 7. 1. Sentezlenen indol türevi yeni bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri, element analizi sonuçları ve LC-MS verileri

No	Açık Formül	M.A. (gr/mol)	E.N. (°C)	Verim (%)	Element Analizi Hesaplanan % C, H, N (Bulunan % C, H, N)	LC-MS (M+1, % 100)
1		346.38	249-250*	58	69.35 5.24 16.17 (69.53 5.38 16.28)	
2		374.44	260*	82	70.57 5.92 14.96 (70.31 5.97 15.18)	375.49
3		346.38	274*	54	69.35 5.24 16.17 (68.75 5.26 16.31)	347.45
4		307.35	225-226*	75	70.34 5.58 13.67 (69.53 5.69 13.60)	
5		293.32	207-208*	44	69.61 5.15 14.33 (69.45 5.20 14.42)	294.39
6		293.32	240*	53	69.61 5.15 14.33 (70.05 5.25 14.48)	
7		341.79	241-242*	55	63.25 4.72 12.29 (62.83 4.69 12.33)	

8		327.76	200*	39	62.30 (62.65)	4.31 (4.47)	12.82 (12.93)	328.39
9		327.76	251-252*	52	62.30 (62.67)	4.31 (4.47)	12.82 (12.85)	
10		321.37	221-222*	63	71.01 (71.42)	5.96 (6.12)	13.08 (13.19)	
11		307.35	203*	36	70.34 (70.08)	5.58 (5.43)	13.67 (13.58)	
12		307.35	237*	54	70.34 (70.67)	5.58 (5.67)	13.67 (13.80)	308.43
13		245.28	251*	68	63.66 (63.36)	6.16 (6.24)	17.13 (17.03)	
14		231.25	209*	47	62.33 (62.12)	5.67 (5.53)	18.17 (18.09)	232.33
15		231.25	233*	52	62.33 (61.82)	5.67 (5.48)	18.17 (17.89)	
16		356.42	256-257	62	74.14 (74.63)	5.66 (5.82)	15.72 (15.90)	357.46

17		328.37	238-239	60	73.15 (73.66)	4.91 (5.08)	17.06 (17.37)	329.49
18		328.37	207-208	77	73.15 (72.74)	4.91 (4.80)	17.06 (16.88)	
19		289.33	167-168	68	74.72 (74.46)	5.23 (5.38)	14.52 (14.70)	
20		275.30	136-137	73	74.17 (74.58)	4.76 (4.85)	15.26 (15.50)	
21		275.30	141-142	77	74.17 (74.66)	4.76 (4.87)	15.26 (15.33)	276.36
22		323.78	226	66	66.77 (66.16)	4.36 (4.45)	12.98 (12.94)	324.41
23		309.75	163	75	65.92 (66.35)	3.90 (4.08)	13.57 (13.75)	
24		309.75	170	87	65.92 (65.53)	3.90 (3.72)	13.57 (13.41)	

25		303.36	188-190	67	75.23 5.65 13.85 (75.72 5.75 14.04)	
26		289.33	157-158	62	74.72 5.23 14.52 (75.18 5.39 14.88)	290.38
27		289.33	205-206	76	74.72 5.23 14.52 (75.31 5.40 14.84)	
28		227.26	136	65	68.70 5.77 18.49 (69.25 5.93 18.61)	228.33
29		213.24	141	74	67.59 5.20 19.71 (67.87 5.31 19.88)	
30		213.24	140-141	63	67.59 5.20 19.71 (67.13 5.08 19.63)	

* Bozunma

Çizelge 7. 2. Sentezlenen dioksimlerin (1-15) 1H-NMR spektrum verileri (400 MHz, ppm)

No	Çözücü	O-H	N-H	C-H _{Aromatik}	N-CH ₃	C-CH ₃
1	DMSO-d ₆	11.46 (s, 2H)	-	8.55 (s, 2H, H ₂), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 4H, H _{4,7}), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H)	3.82 (s, 6H)	-
2	DMSO-d ₆	11.19 (s, 2H)	-	7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H)	3.66 (s, 6H)	2.31 (s, 6H)
3	DMSO-d ₆	11.10 (s, 2H)	11.05 (s, 2H)	7.33 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 – 6.90 (m, 4H)		2.32 (s, 6H)
4	DMSO-d ₆	11.40 (s, 1H) 11.29 (s, 1H)		7.45 – 7.27 (m, 7H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H)	3.68 (s, 3H)	2.32 (s, 3H)
5	DMSO-d ₆	11.53 (s, 1H) 11.47 (s, 1H)		8.13 (s, 1H, H _{ind-2}), 7.63 – 7.58 (m, 2H, H _{fenil}), 7.51 (d, J = 8.1, 1H), 7.43 (d, J = 8.2, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H, H _{fenil}), 7.14 (dd, J = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 7.1 Hz, 1H)	3.82 (s, 3H)	
6	DMSO-d ₆	11.34 (s, 1H), 11.27 (s, 1H)	11.10 (s, 1H)	7.43 – 7.25 (m, 7H), 7.04 – 6.91 (m, 2H, H _{ind-5,6})		2.31 (s, 3H)
7	DMSO-d ₆	11.42 (s, 1H), 11.41 (s, 1H)		7.48-7.35 (m, 4H, H _{fenil}), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H)	3.66 (s, 3H)	2.28 (s, 3H)
8	DMSO-d ₆	11.70 (s, 1H), 11.52 (s, 1H)		8.12 (s, 1H, H _{ind-2}), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H)	3.82 (s, 3H)	
9	DMSO-d ₆	11.47 (s, 1H), 11.44 (s, 1H)	11.14 (s, 1H)	7.50 – 7.40 (m, 4H, H _{fenil}), 7.31 – 7.24 (m, 2H, H _{ind-4,7}), 7.04 – 6.92 (m, 2H, H _{ind-5,6})		2.31 (s, 3H)
10	DMSO-d ₆	11.34 (s, 1H), 11.24 (s, 1H)		7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.8, 7.0 Hz, 1H)	3.67 (s, 1H)	2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
11	DMSO-d ₆	11.49 (s, 1H), 11.43 (s, 1H)		8.19 (s, 1H, H _{ind-2}), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H _{fenil}), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H)	3.81 (s, 3H)	2.25 (s, 3H)
12	DMSO-d ₆	11.29 (s, 1H), 11.23 (s, 1H)	11.09 (s, 1H)	7.33 – 7.24 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H _{fenil}), 7.02 – 6.91 (m, 2H, H _{ind-5,6})		2.31 (s, 3H) 2.30 (s, 3H)
13	DMSO-d ₆	11.36 (s, 1H), 11.21 (s, 1H)		7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H)	3.65 (s, 3H)	2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)
14	DMSO-d ₆	11.37 (s, 1H), 11.23 (s, 1H)		7.65 (s, 1H, H _{ind-2}), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H)	3.79 (s, 3H)	2.10 (s, 3H)
15	DMSO-d ₆	11.29 (s, 1H), 11.18 (s, 1H)	11.02 (s, 1H)	7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H)		2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

Çizelge 7.3. Sentezlenen furazanların (16-30) ¹H-NMR spektrum verileri (400 MHz, ppm)

No	Çözücü	N-H	C-H _{Aromatik}	N-CH ₃	C-CH ₃
16	Aseton-d ₆		7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.13(t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H)	3.71 (s,6H)	2.10 (s, 6H)
17	Aseton-d ₆		δ 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H, H _{ind-2}), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.33(t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H)	3.87 (s,6H)	
18	Aseton-d ₆	10.56 (s, 2H)	7.36 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 6.89 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H)		2.16 (s, 6H)
19	CDCl ₃		7.62 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, H _{fenil}), 7.46 – 7.12 (m, 6H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H)	3.74 (s,3H)	2.27 (s, 3H)
20	CDCl ₃		8.08 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.23 (m, 8H), 7.02 (s, 1H, H _{ind-2})	3.73 (s,3H)	
21	CDCl ₃	8.40 (s, 1H)	7.63 – 7.60 (m, 2H, H _{fenil}), 7.45 – 7.14 (m, 6H), 7.04 – 6.99 (m, 1H)		2.21 (s, 3H)
22	DMSO-d ₆ + CDCl ₃		7.55 – 7.32 (m, 5H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.01 – 6.87 (m, 2H)	3.74 (s,3H)	2.24 (s, 3H)
23	CDCl ₃		8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.22 (m, 7H), 7.05 (s, 1H, H _{ind-2})	3.77 (s,1H)	
24	CDCl ₃	8.40 (s, 1H)	7.60 – 6.99 (m, 8H)		2.27 (s, 3H)
25	CDCl ₃		7.50 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, H _{fenil}), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H, H _{fenil}), 7.02 (m, 1H)	3.74 (s,3H)	2.35 (s,3H), 2.27 (s, 3H)
26	CDCl ₃		8.09 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, H _{fenil}), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 7.07 (s, 1H, H _{ind-2})	3.74 (s,3H)	2.46 (s, 3H)
27	CDCl ₃	8.31 (s, 1H)	7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H _{fenil}), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 4H), 7.02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H)		2.35(s,3H), 2.24 (s, 3H)
28	CDCl ₃		7.41 – 7.34 (m, 2H, H _{ind-4,7}), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 7.9, 7.1 Hz, 1H)	3.75 (s,3H)	2.45(s,3H), 2.40 (s, 3H)
29	CDCl ₃		8.25 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H)	3.81 (s,3H)	2.50 (s, 3H)
30	CDCl ₃	8.46 (s, 1H)	7.42 – 7.13 (m, 4H)		2.44(s, 3H), 2.42 (s, 3H)

Çizelge 7. 4. Sentezlenen dioksimlerden bazılarının ¹³C-NMR spektrum verileri (100 MHz, ppm)

No	Çözücü	C-NOH	C _{Aromatik}	N-CH ₃	C-CH ₃
1	DMSO-d ₆	147.67	136.31, 136.07, 126.45, 122.09, 121.63, 120.48, 110.58, 107.57	33.50	
9	DMSO-d ₆	154.75, 151.73	136.03, 135.86, 133.19, 133.00, 131.60, 128.40, 128.20, 120.81, 120.06, 119.51, 111.19, 104.73		14.14
13	DMSO-d ₆	154.28, 151.52	136.90, 136.30, 127.26, 120.71, 120.03, 119.53, 109.67, 104.82	30.00	12.68, 11.14
14	DMSO-d ₆	154.14, 149.96	136.46, 133.20, 127.27, 121.95, 121.70, 119.94, 110.36, 105.34	33.23	12.33
15	DMSO-d ₆	154.17, 151.54	135.82, 135.28, 128.39, 120.55, 120.05, 119.21, 111.00, 104.84		13.96, 11.19

Çizelge 7. 5. Sentezlenen furazanların (18-30) ¹³C-NMR spektrum verileri (100 MHz, ppm)

No	Çözücü	C-NOH	C _{Aromatik}	N-CH ₃	C-CH ₃
18	Aseton-d ₆	150.38	136.86, 136.09, 127.59, 121.81, 120.17, 118.70, 111.02, 99.04		11.85
19	CDCl ₃	153.93, 149.07	137.91, 137.27, 130.42, 129.06, 128.40, 126.87, 126.42, 122.05, 120.71, 119.57, 109.36, 97.83	30.16	11.82
20	CDCl ₃	153.26, 148.96	137.24, 130.63, 129.97, 129.30, 129.21, 127.15, 126.36, 123.43, 122.01, 121.54, 109.86, 100.90	33.47	
21	CDCl ₃	154.02, 148.92	136.44, 135.68, 130.54, 129.13, 128.42, 127.26, 126.72, 122.53, 120.96, 119.52, 110.92, 98.57		12.96
22	DMSOd ₆ + CDCl ₃	153.17, 149.14	138.73, 137.39, 136.24, 130.08, 129.64, 126.10, 125.43, 122.16, 120.76, 118.96, 110.31, 96.71	30.45	11.88
23	CDCl ₃	152.35, 148.77	137.27, 136.90, 130.59, 129.82, 129.56, 126.25, 125.56, 123.52, 121.83, 121.61, 109.95, 100.57	33.53	
24	CDCl ₃	153.08, 148.69	136.79, 136.47, 135.68, 129.69, 129.44, 127.04, 125.20, 122.67, 121.10, 119.41, 111.00, 98.31		12.99
25	CDCl ₃	153.88, 148.97	140.57, 137.81, 137.27, 129.74, 128.24, 126.53, 123.93, 122.00, 120.68, 119.63, 109.30, 98.03	30.12	21.67, 11.81
26	CDCl ₃	153.27, 148.95	140.81, 137.22, 129.99, 129.90, 129.15, 126.40, 124.08, 123.38, 122.04, 121.50, 109.83, 101.01	33.47	21.76
27	CDCl ₃	153.92, 148.75	136.24, 135.63, 129.78, 128.25, 127.36, 123.79, 122.48, 120.93, 119.62, 110.78, 98.89		21.66, 13.02
28	CDCl ₃	151.80, 150.60	137.97, 137.18, 126.52, 122.08, 120.81, 118.82, 109.63, 97.59	30.13	11.61, 9.44
29	CDCl ₃	149.59, 149.40	137.24, 128.85, 126.19, 123.60, 122.26, 121.59, 109.81, 101.72	33.47	10.34
30	CDCl ₃	151.79, 150.41	136.44, 135.62, 127.28, 122.55, 121.07, 118.83, 111.16, 98.36		12.82, 9.45

Çizelge 7. 6. Sentezlenen bileşiklerin karakteristik FT-IR değerleri (ATR, cm^{-1})

No	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{Alf}})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-CH}_3)$	$\nu(\text{N-O})$
1	-	3218	3055	2928	1613	1365	952
2	-	3222	3047	2928	1614	1363	965
3	3368	3277	3055	2924	1621	-	937
4	-	3217	3051	2920	1615	1370	958
5	-	3241	3047	2928	1613	1369	956
6	3381	3251	3063	2932	1623	-	933
7	-	3208	3055	2924	1619	1371	958
8	-	3218	3055	2936	1621	1373	958
9	3367	3246	3059	2920	1621	-	932
10	-	3216	3055	2920	1616	1370	956
11	-	3218	3055	2920	1607	1360	947
12	3367	3229	3059	2919	1609	-	931
13	-	3214	3051	2920	1612	1371	958
14	-	3206	3042	2919	1621	1359	963
15	3377	3206	3055	2922	1626	-	931
16	-	-	3050	2936	1589	1360	-
17	-	-	3053	2942	1588	1359	-
18	3387	-	3055	2920	1595	-	-
19	-	-	3055	2944	1591	1371	-
20	-	-	3050	2949	1584	1356	-
21	3385	-	3051	2924	1594	-	-
22	-	-	3055	2918	1584	1363	-
23	-	-	3052	2941	1588	1361	-
24	3379	-	3055	2920	1593	-	-
25	-	-	3055	2916	1586	1358	-
26	-	-	3047	2940	1582	1361	-
27	3375	-	3059	2920	1593	-	-
28	-	-	3055	2916	1584	1377	-
29	-	-	3058	2940	1592	1362	-
30	3302	-	3055	2924	1574	-	-

Çizelge 7.7. Sentezlenen maddelerin (1-30) disk difüzyon metoduna göre antibakteriyel aktiviteleri*

Madde No	<i>S. a</i>	MRSA	<i>S. m</i>	<i>B. c</i>	<i>E. c</i>	<i>S. e</i>	<i>K. p</i>	<i>P. a</i>	<i>E. f</i>
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	9	-	-	-
3	9	-	-	-	-	-	-	-	-
4	8	-	-	-	8	-	8	9	8
5	10	11	11	8	8	-	7	8	9
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	12	11	11	-	-	12	7	7	11
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	8	10	9	-	-	-	-	-	9
11	9	10	10	-	8	11	7	-	11
12	-	-	-	-	-	-	-	8	-
13	7	-	-	-	-	-	7	8	7
14	9	7	8	8	9	8	8	-	-
15	-	-	8	-	8	8	-	8	7
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	12	12	13	-	-	11	-	10	10
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	10	10	11	-	-	11	-	9	10
22	-	-	-	-	-	-	-	8	-
23	-	-	-	-	-	-	-	8	-
24	11	10	10	9	-	13	-	-	8
25	8	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	9	10	9	-	-	8	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	-	7	-	8	-	-	-	-	-
30	8	11	9	9	10	-	9	-	8
AMC	38	12	12	19	16	33	-	-	24
GM	18	16	20	14	15	28	9	14	8
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* : Değerler, 6 mm'lik disk çapı dâhil inhibisyon zonlarının çaplarını (mm) göstermektedir.

- : Etkisiz

Çizelge 7. 8. Seçilen bazı maddelerin Mikrodilüsyon Broth Yöntemi ile antibakteriyel aktiviteleri (MİK, µg/mL)

Madde	<i>S. aureus</i>		<i>MRSA</i>		<i>S. mutans</i>		<i>B. cereus</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. enterit.</i>		<i>K.pneum.</i>		<i>P.aerugin.</i>		<i>E. faecalis</i>	
	MPO	TTC	MPO	TTC	MPO	TTC	MPO	TTC	MPO	TTC	MPO	TTC	MPO	TTC	MPO	TTC	MPO	TTC
2	512	512	-	-	512	512	-	-	512	512	256	256	-	-	-	-	512	512
3	256	256	512	512	256	256	-	-	-	-	512	512	-	-	-	-	512	512
4	512	512	512	512	512	512	512	512	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256
5	256	256	128	128	128	128	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256
8	16	16	32	32	32	16	256	256	256	256	32	32	256	256	256	256	32	32
10	128	128	64	64	64	64	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	64	64
11	64	64	64	64	64	64	256	256	256	256	64	64	256	256	256	256	128	128
14	512	512	512	512	512	512	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256
15	512	512	512	512	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256
18	4	2	4	4	4	2	128	128	256	256	8	8	256	256	256	256	8	8
21	8	8	8	4	4	4	512	512	256	256	4	4	512	512	256	256	8	8
22	512	512	512	512	512	512	256	512	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256
23	256	512	512	512	256	512	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256	256
24	*	2	2	2	8	8	*	256	*	256	2	2	*	256	*	256	*	128
27	*	256	*	128	*	256	*	256	*	256	*	256	*	256	*	256	*	256
30	256	256	128	128	256	256	128	128	64	64	256	256	256	256	256	256	256	256
G	4	4	16	8	16	16	8	8	16	8	8	8	16	16	4	4	16	16
AS	4	4	4	4	4	4	16	16	4	8	4	4	128	128	>128	>128	1	1

- : MİK >512

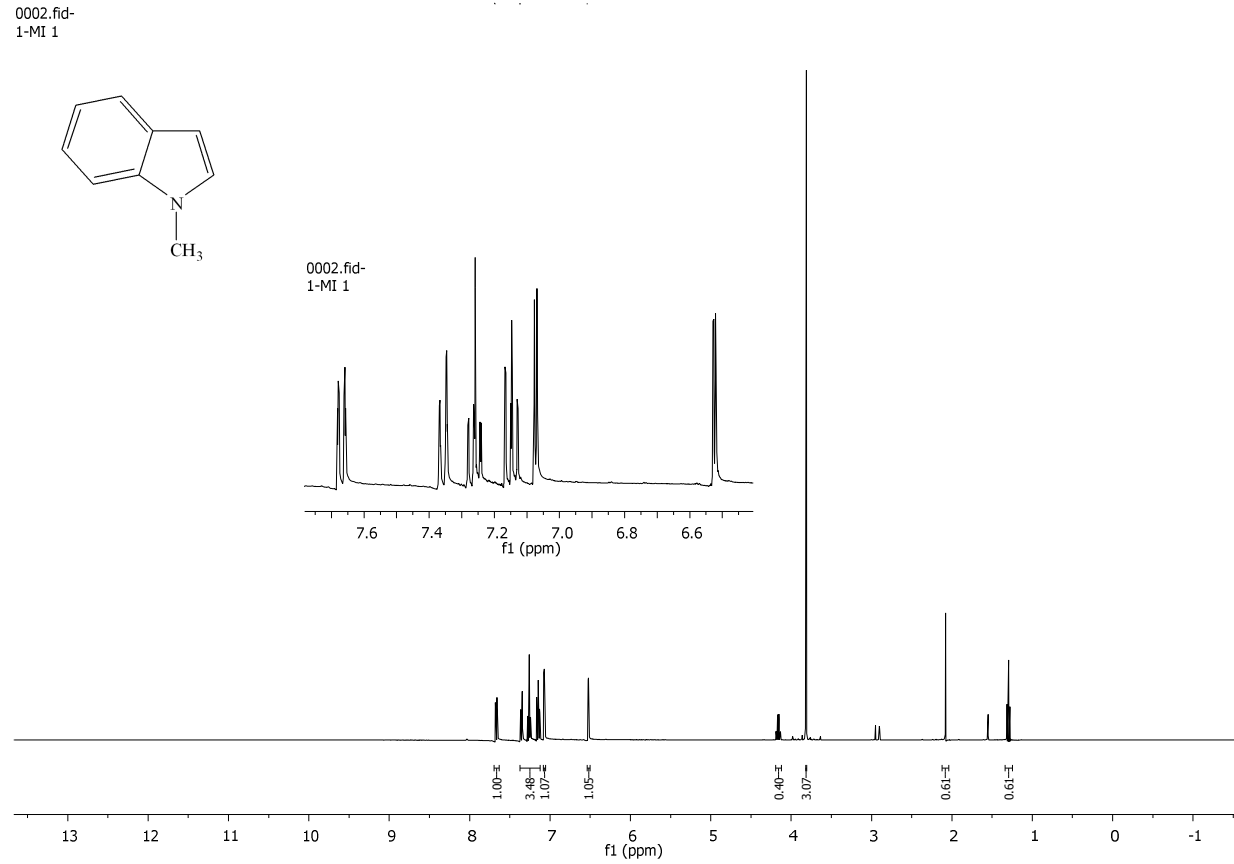
* : Maddenin DMSO ve besiyeri ortamında çözünürlüğü az olduğu için mikropılaka okuyucu ile değerlendirilemedi.

MPO : Mikropılaka okuyucu ile ölçülen MİK değerleri

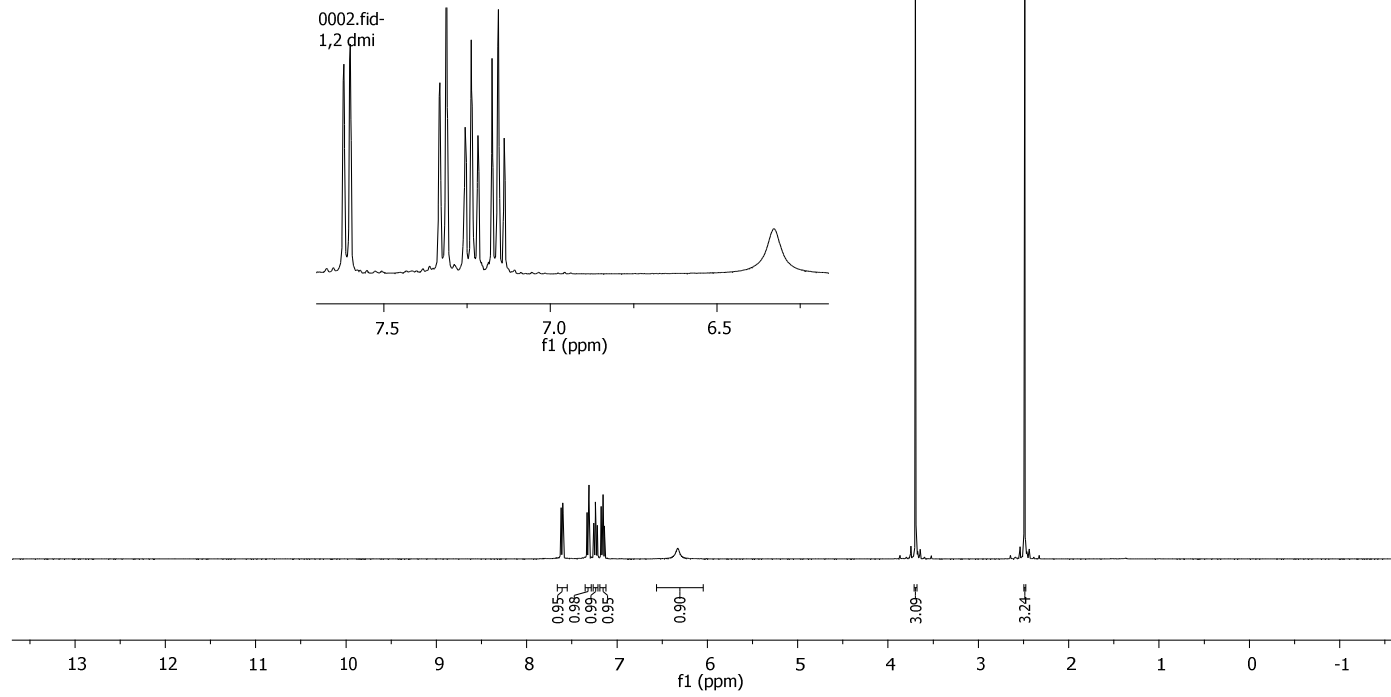
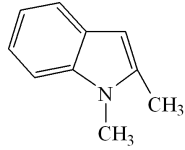
TTC : 2,3,5-trifenil tetrazolyum klorür boyası ile ölçülen MİK değerleri

G : Gentamisin

AS : Ampisilin/Sulbaktam

EK-2 Sentezlenen Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları**Şekil 7. 1.** 1-Metil İndol'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

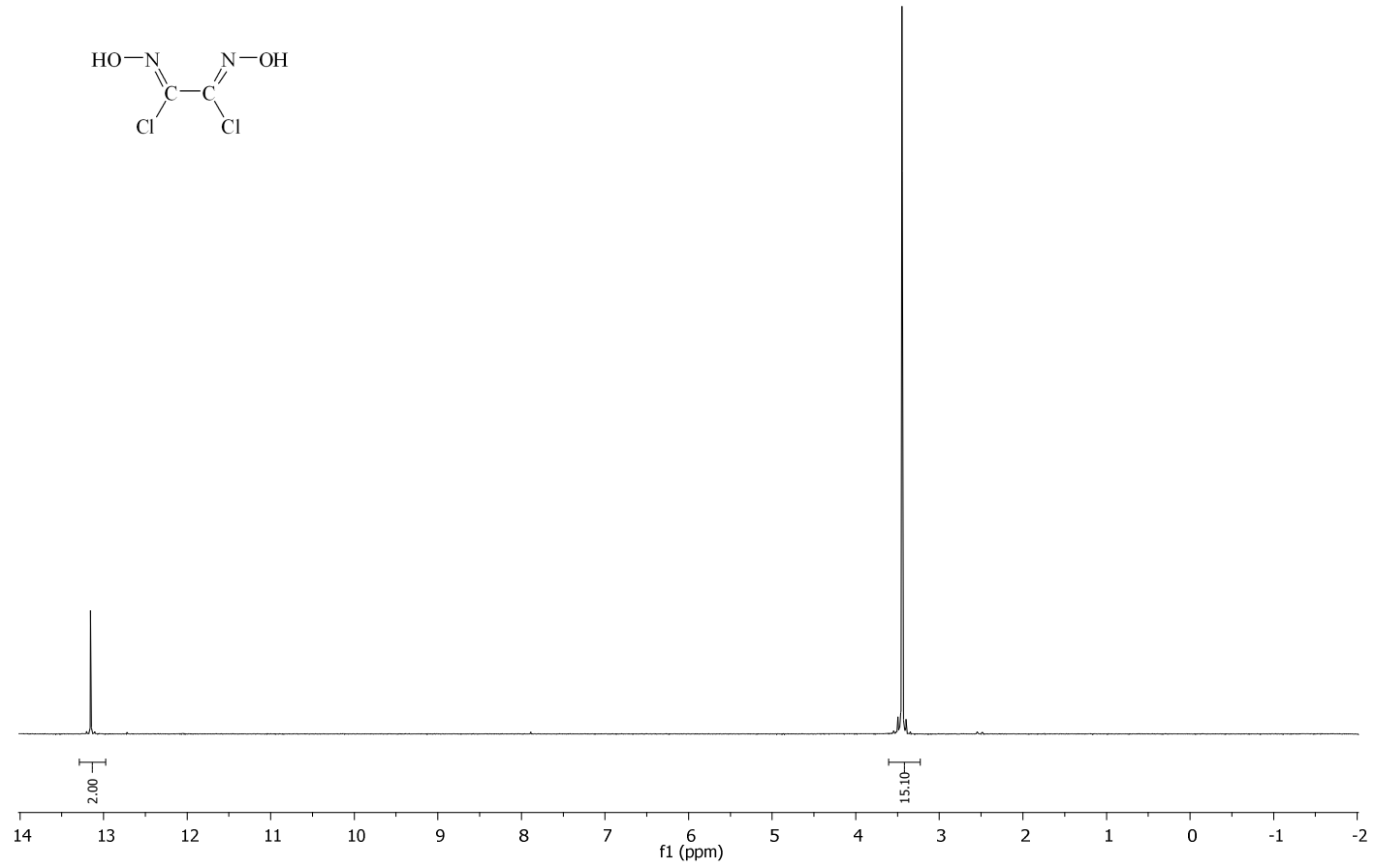
0002.fid-
1,2 dmi



Şekil 7. 2. 1,2-Dimetil İndol'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

DCG

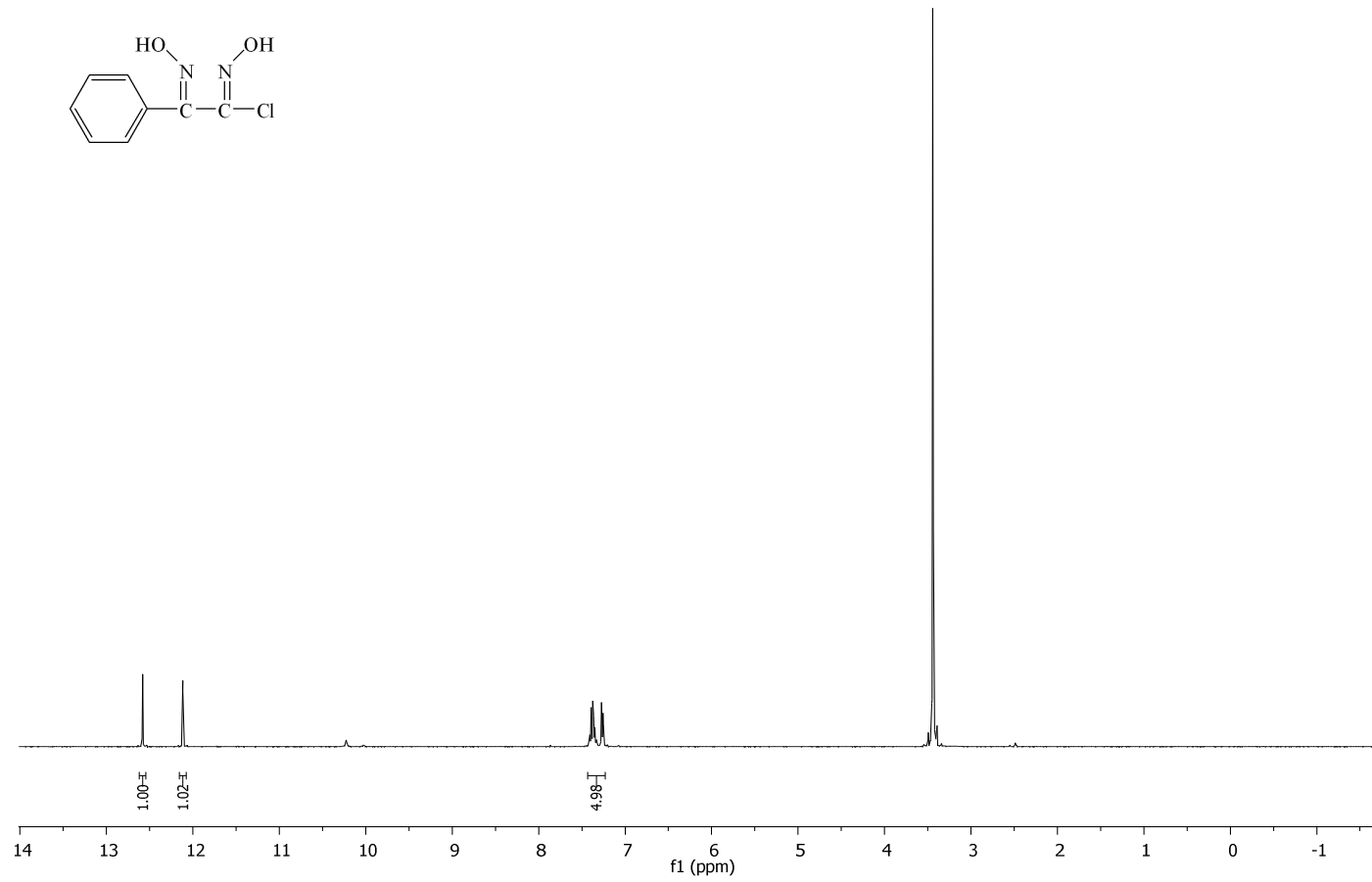
2



Şekil 7. 3. Diklorogliksim'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6)

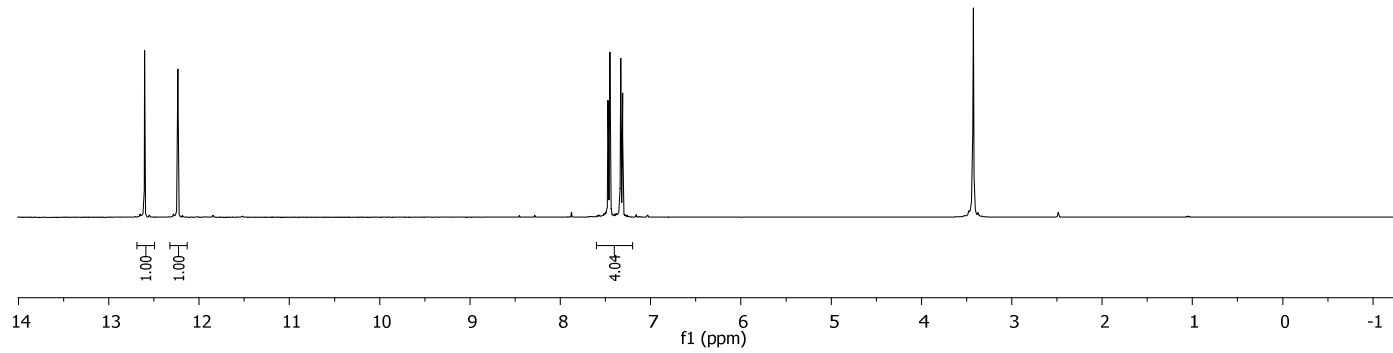
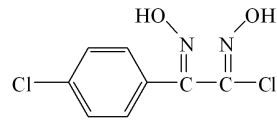
0004.fid-

3



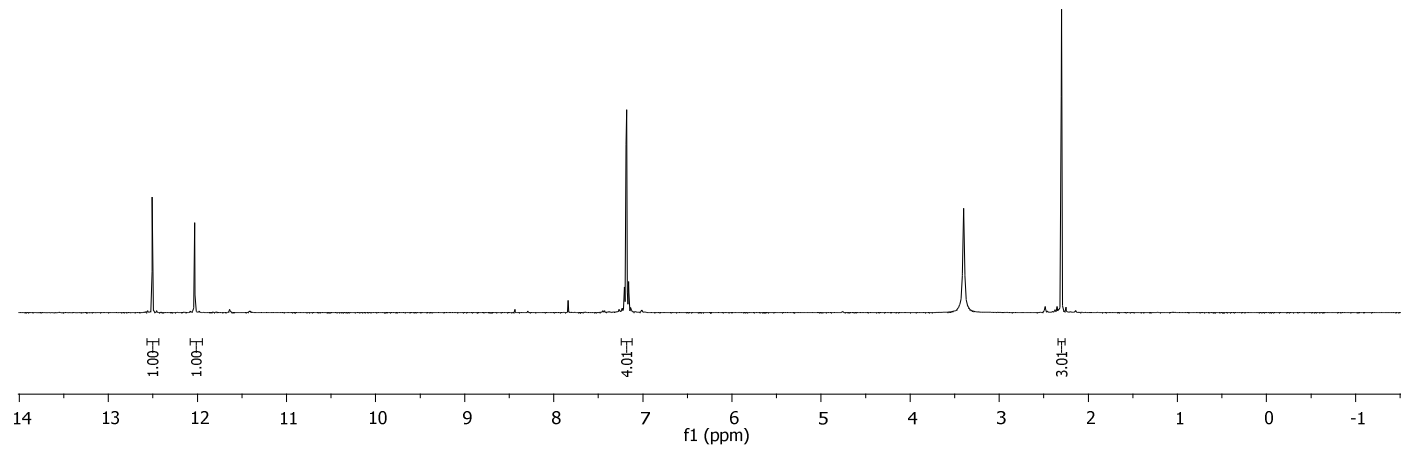
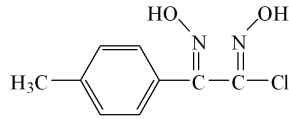
Şekil 7. 4. *anti*-Klorofenilglioksim'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

0008.fid-
P-Cl 1



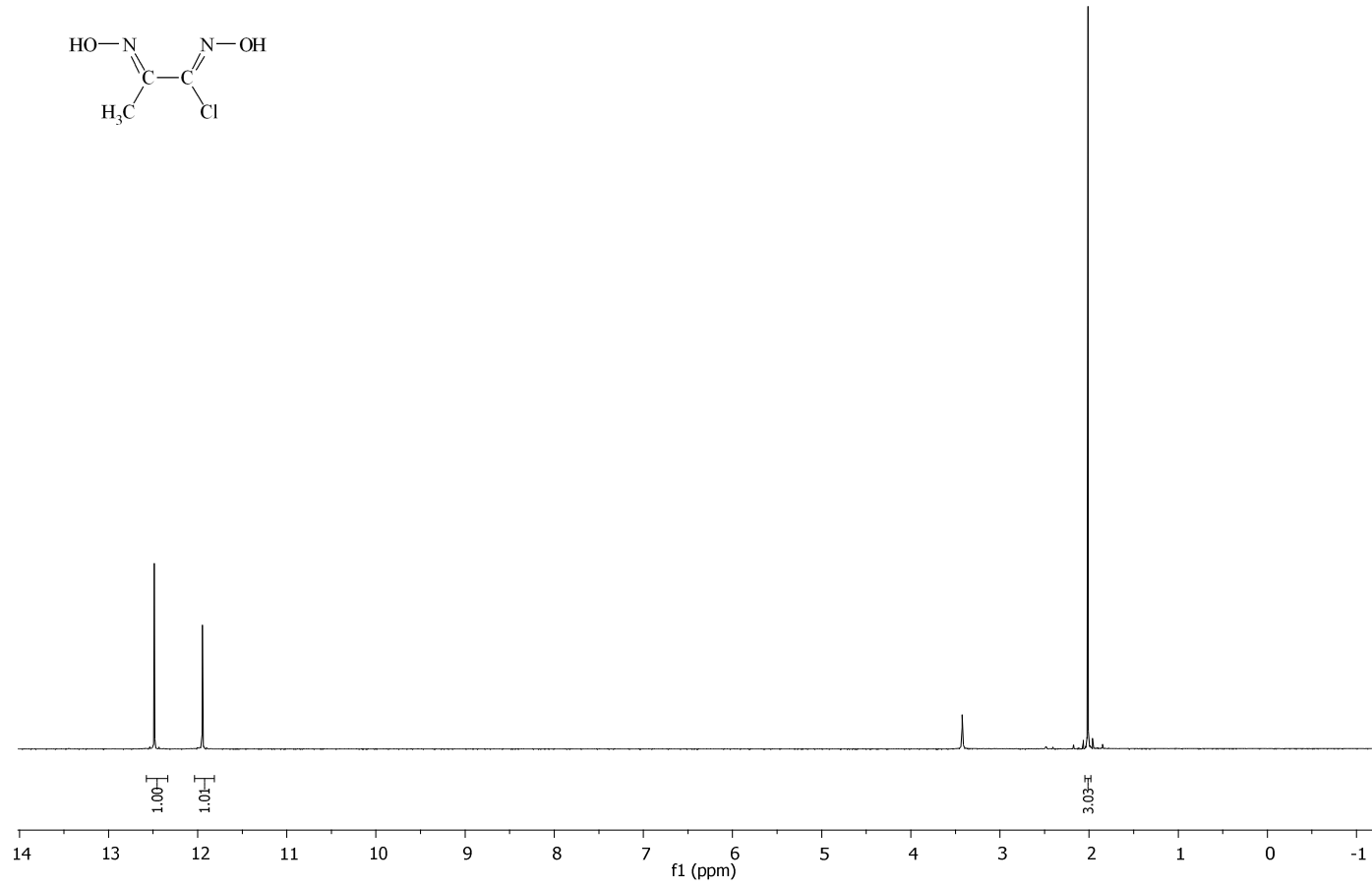
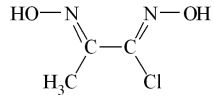
Şekil 7. 5. *anti*-p-klorofenilchlorogliksim'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

0010.fid-
PM 1

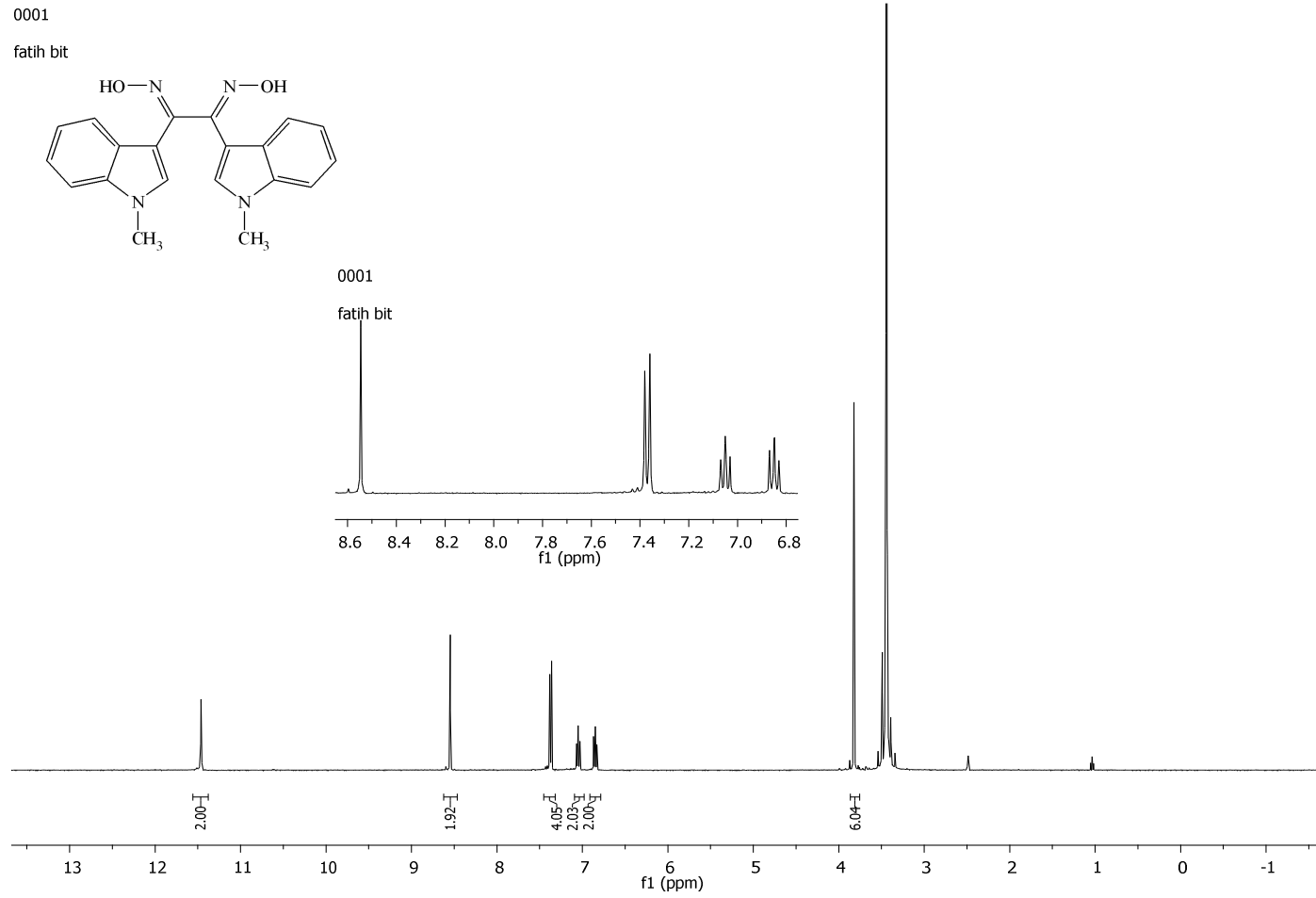


Şekil 7. 6. *anti*-p-tolilchlorogliksim'in ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

0002
Cl-methylgly

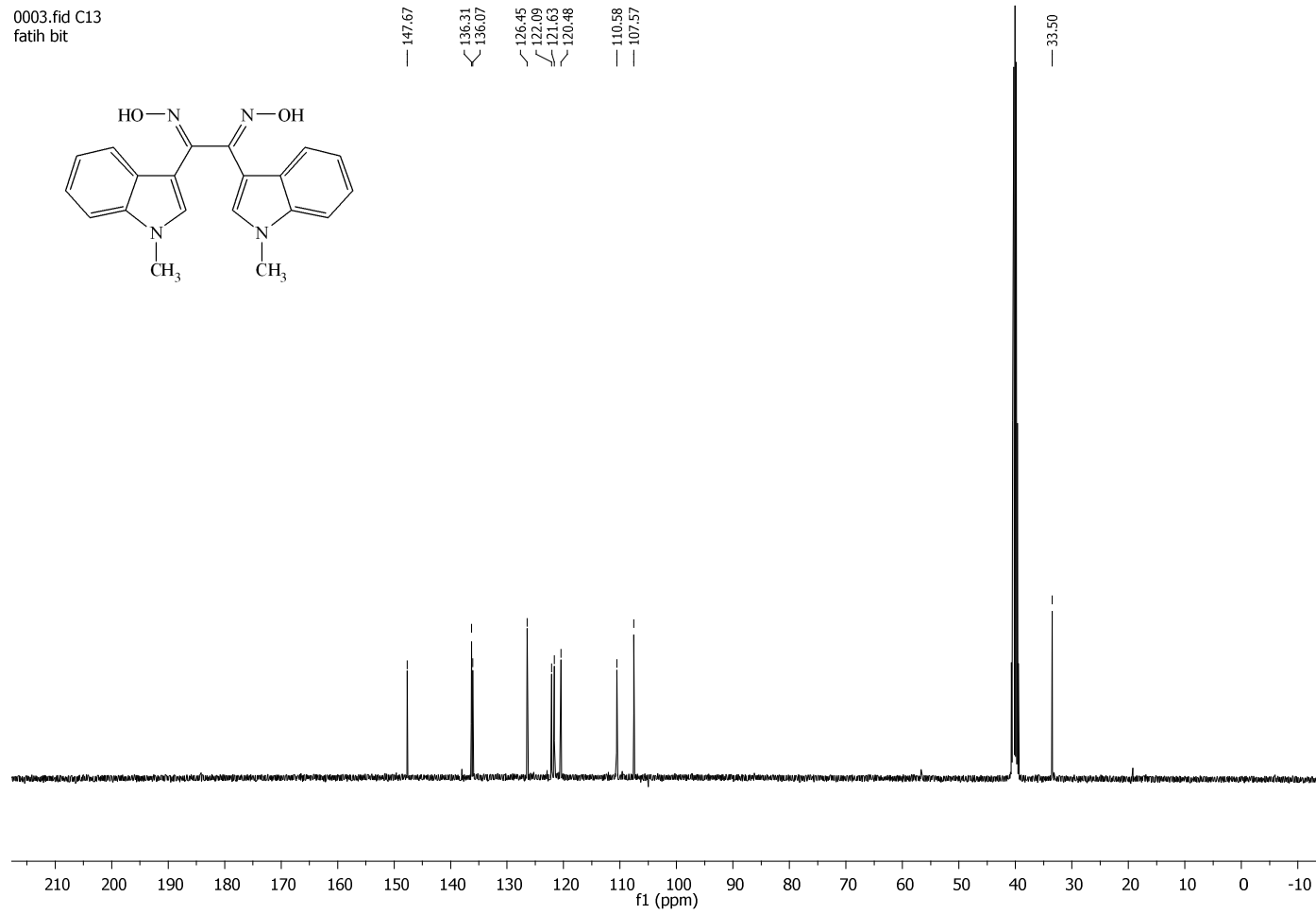


Şekil 7. 7. anti-Klorometilglioksim'in ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

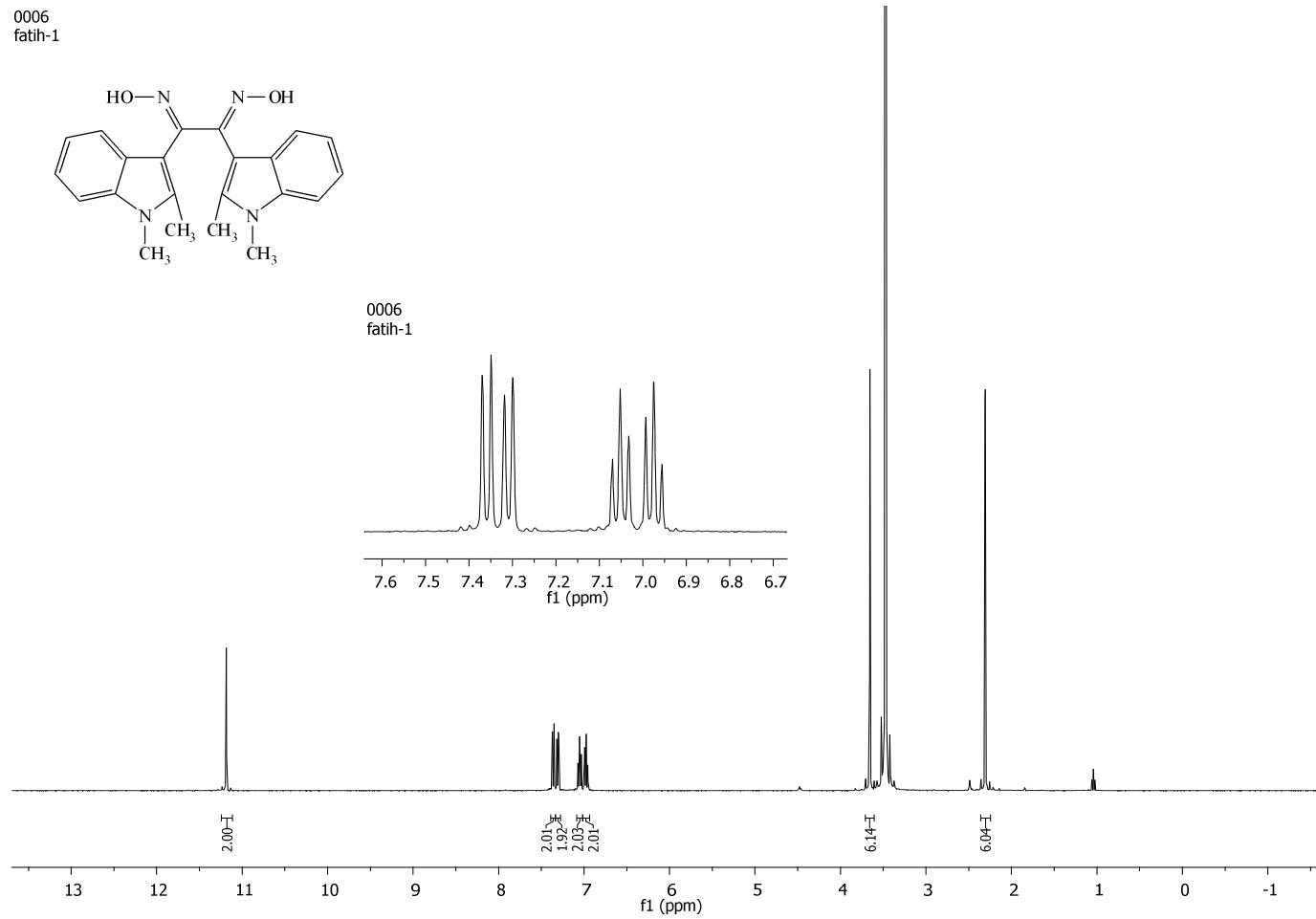


Şekil 7. 8. 1,2-Bis(1-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [1] ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

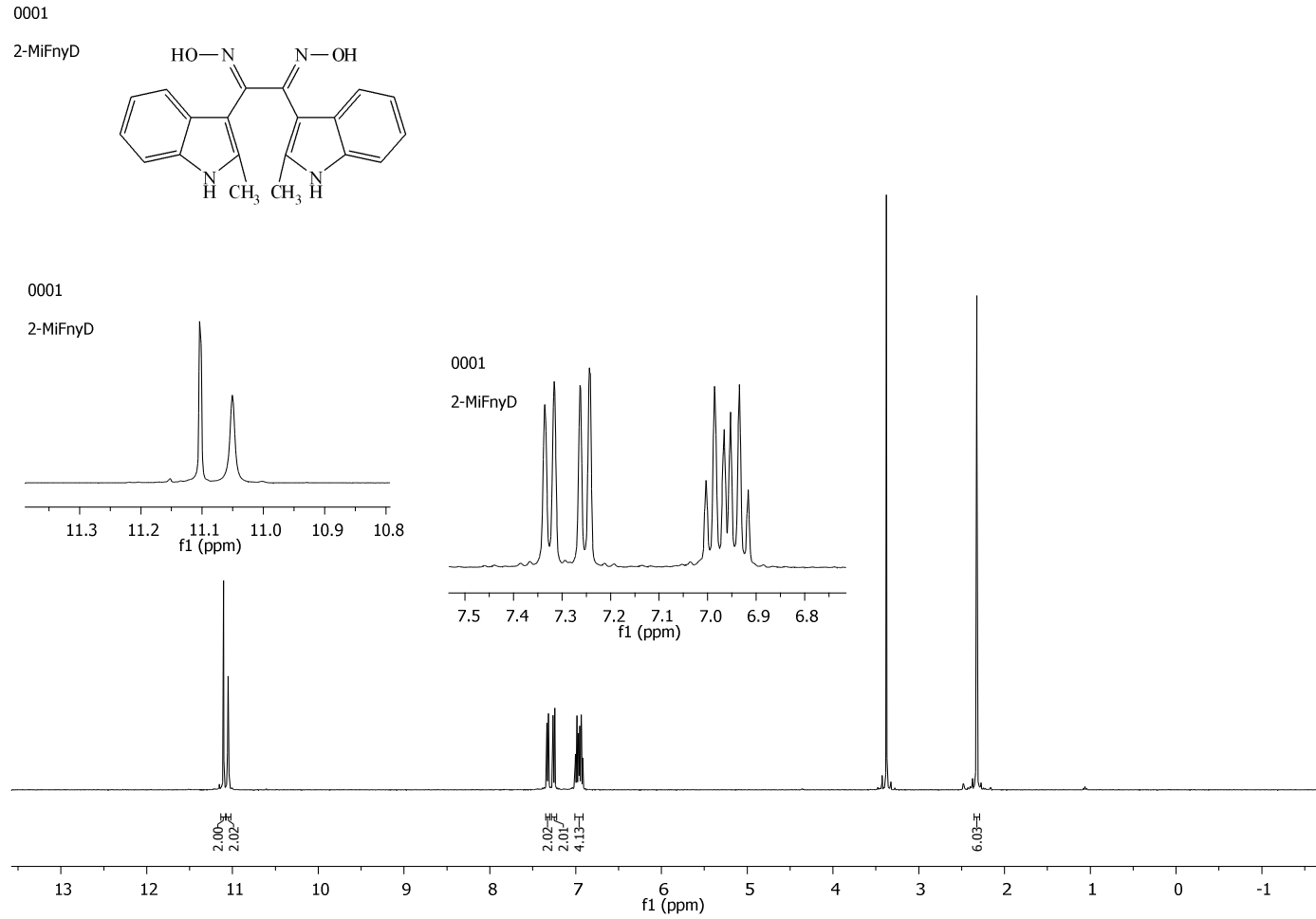
0003.fid C13
fatih bit



Şekil 7. 9. 1,2-Bis(1-metil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in $[1]^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



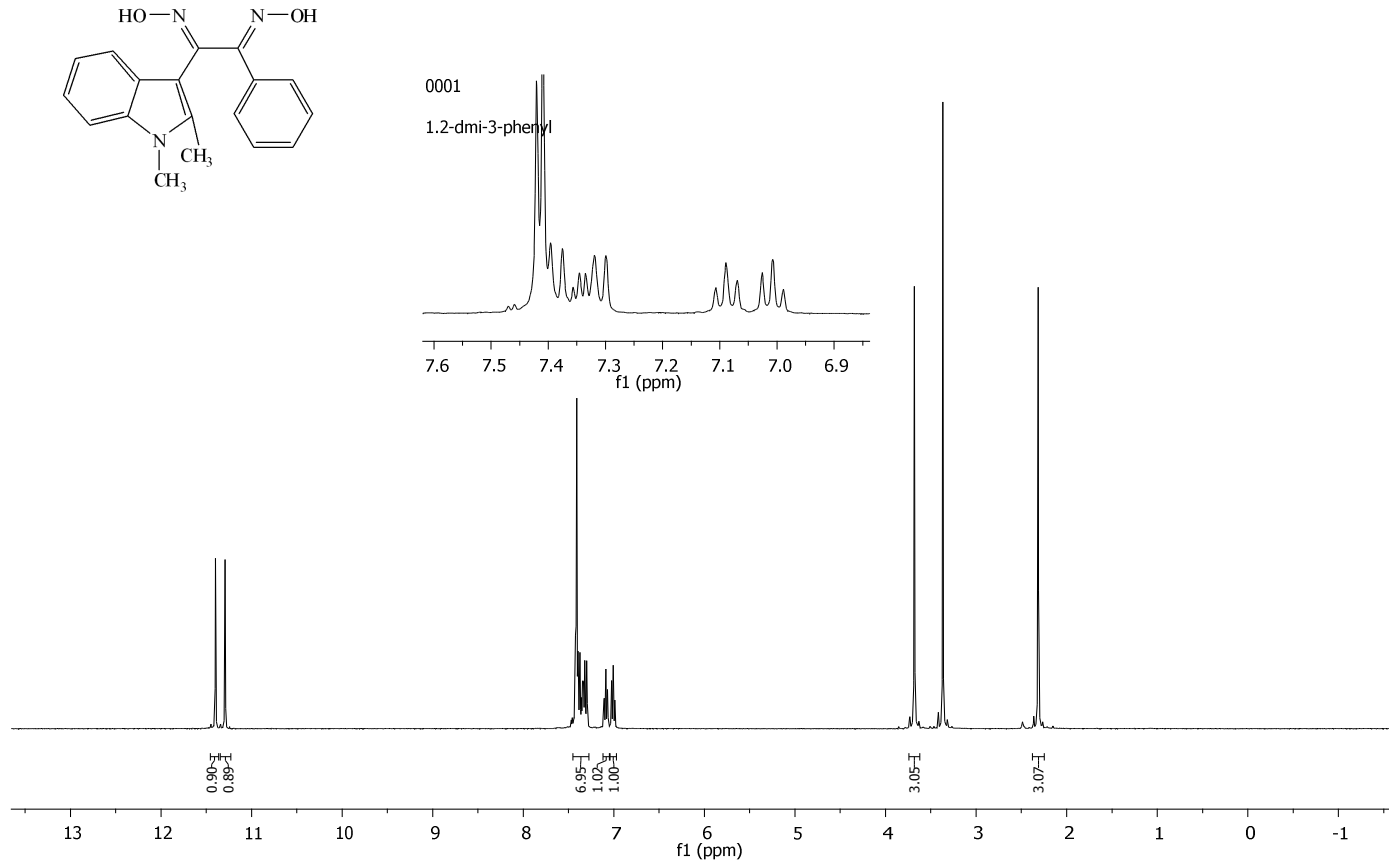
Şekil 7. 10. 1,2-Bis(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [2] ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



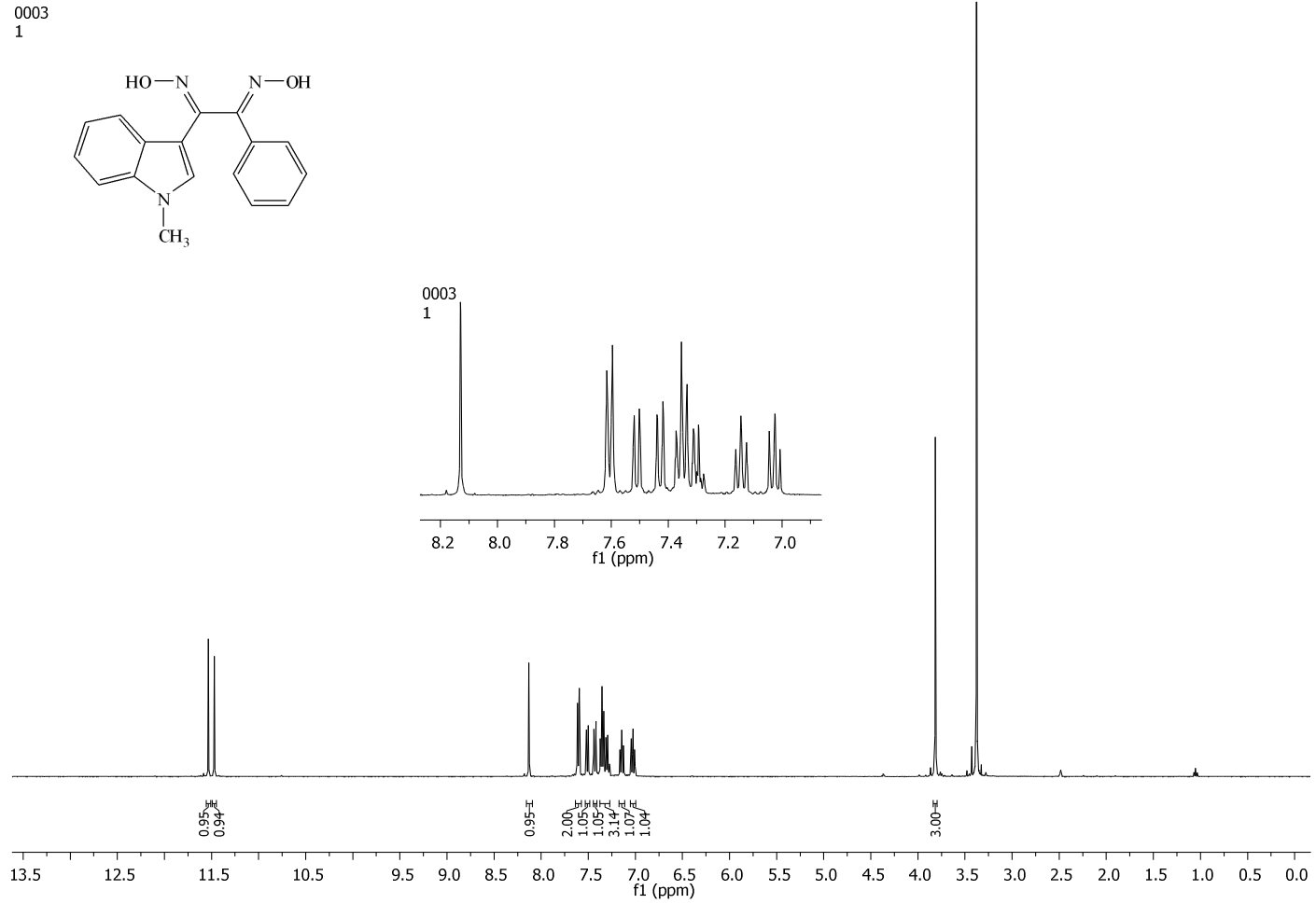
Şekil 7. 11. 1,2-Bis(2-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksım'in [3] ^1H -NMR spektrumu (DMSO-d_6)

0001

1.2-dmi-3-phenyl

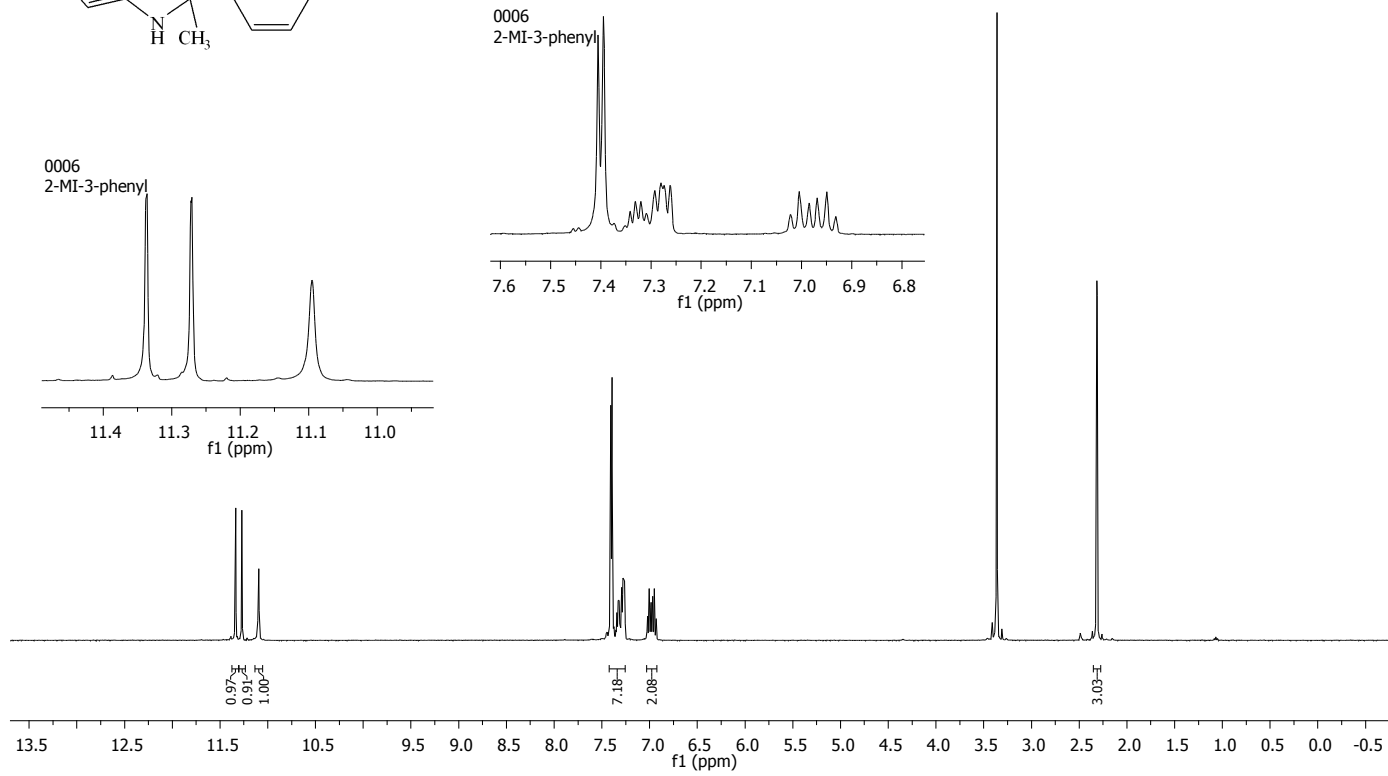
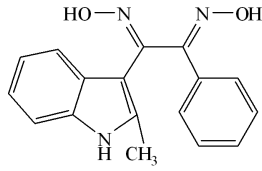


Şekil 7. 12. 1-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim'in $[4] \text{ } ^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

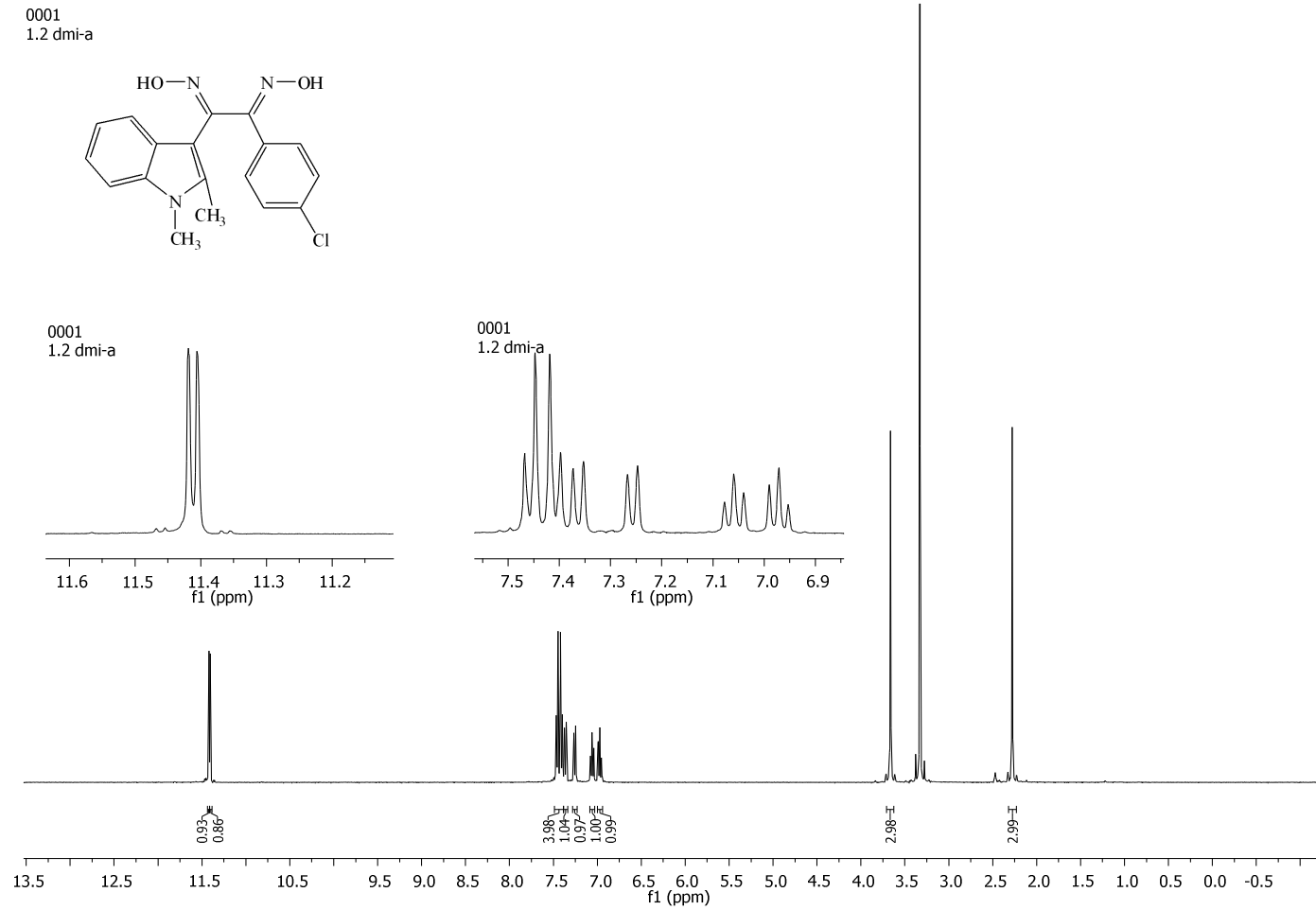


Şekil 7. 13. 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim'in [5] ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

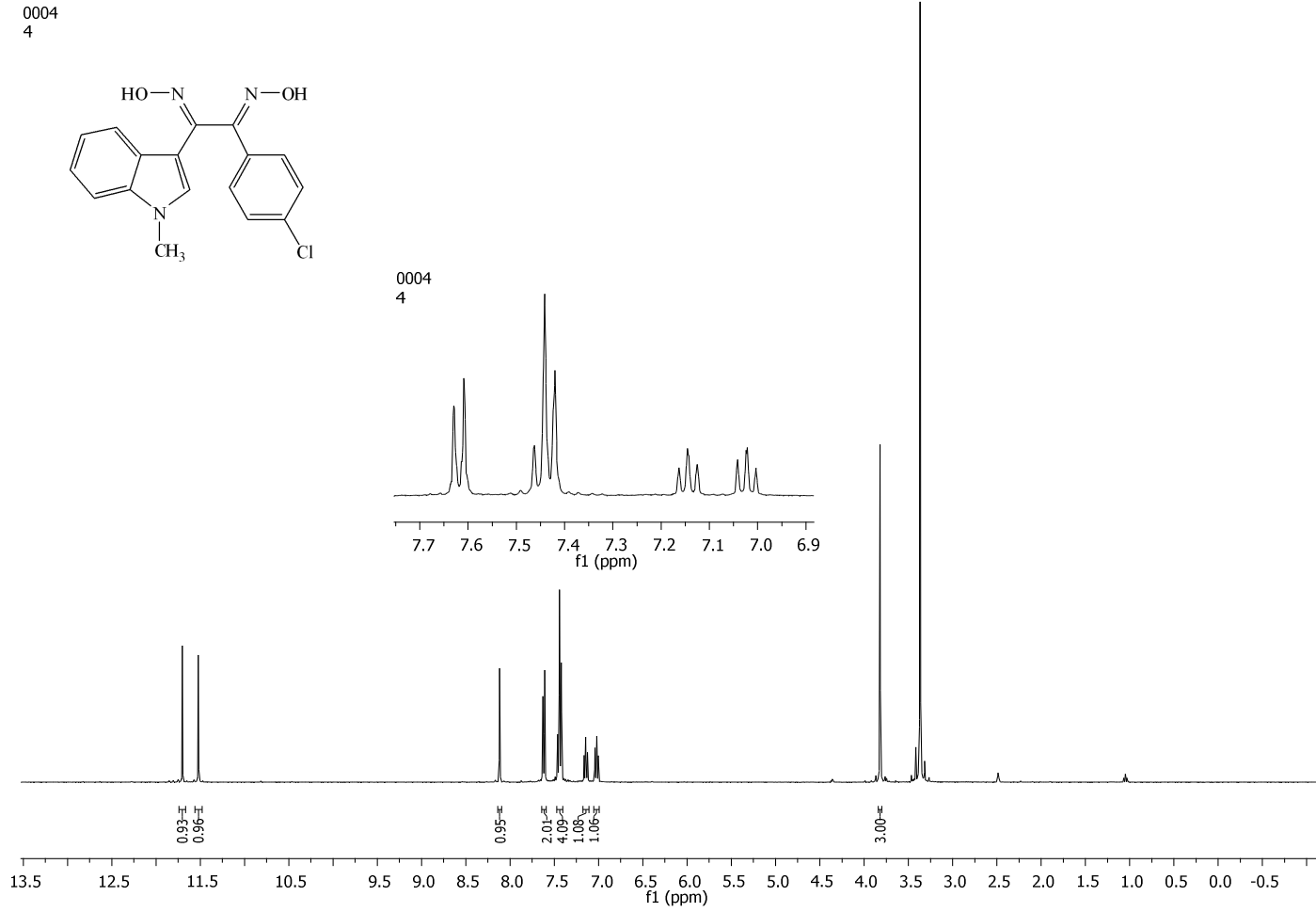
0006
2-MI-3-phenyl



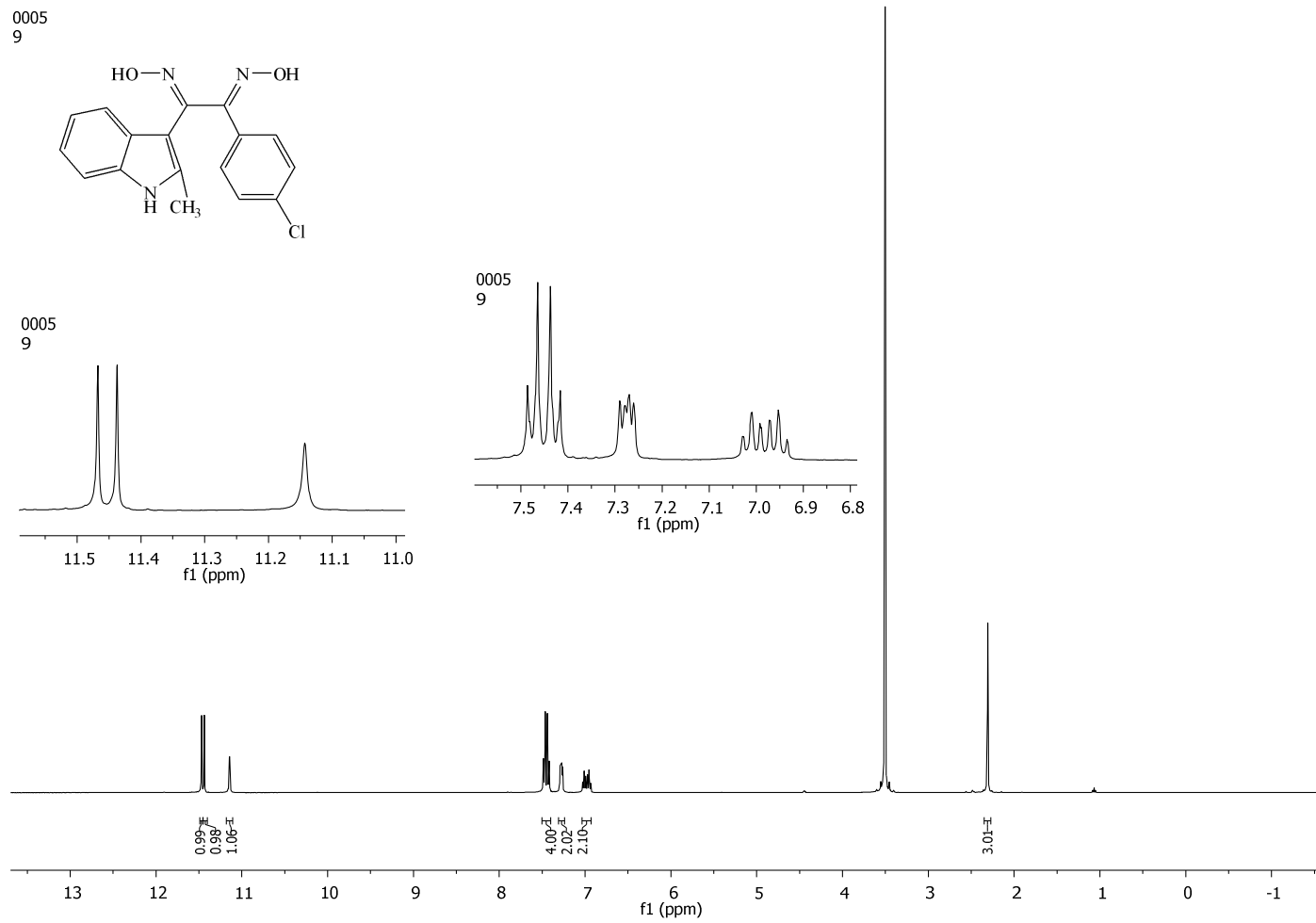
Şekil 7. 14. 1-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksım'in [6] ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 7. 15. 1-(4-klorofenil)-2-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [7] $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6)



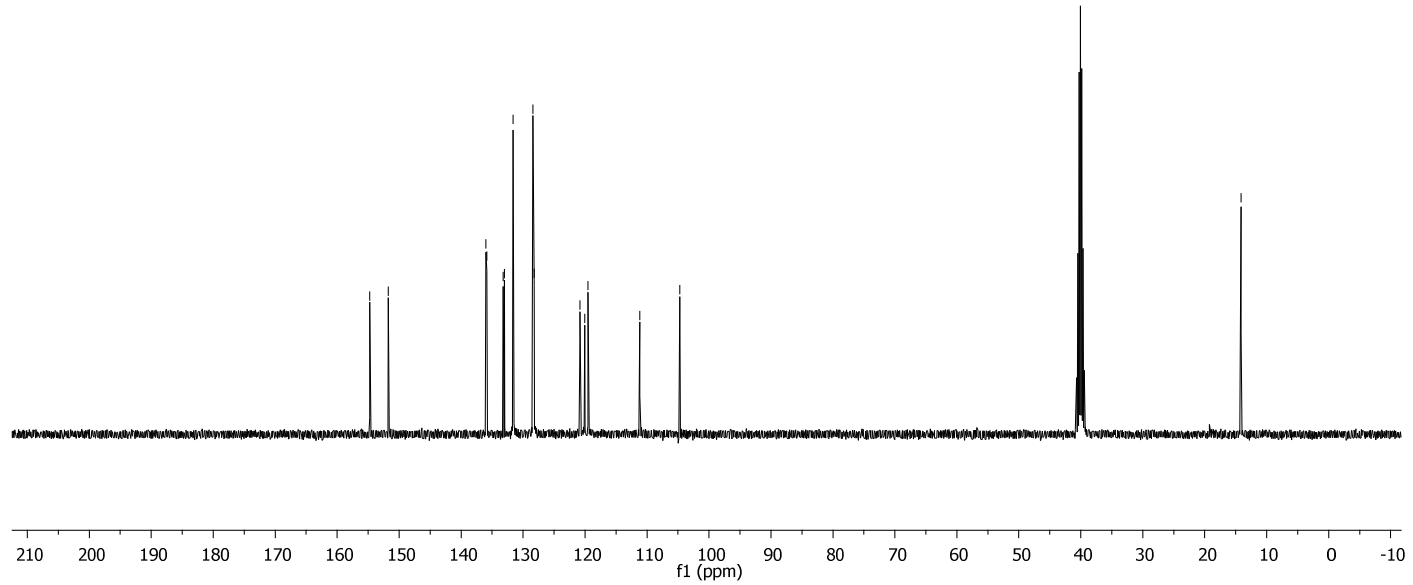
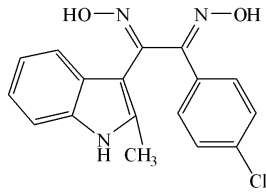
Şekil 7. 16. 1-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [8] ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)



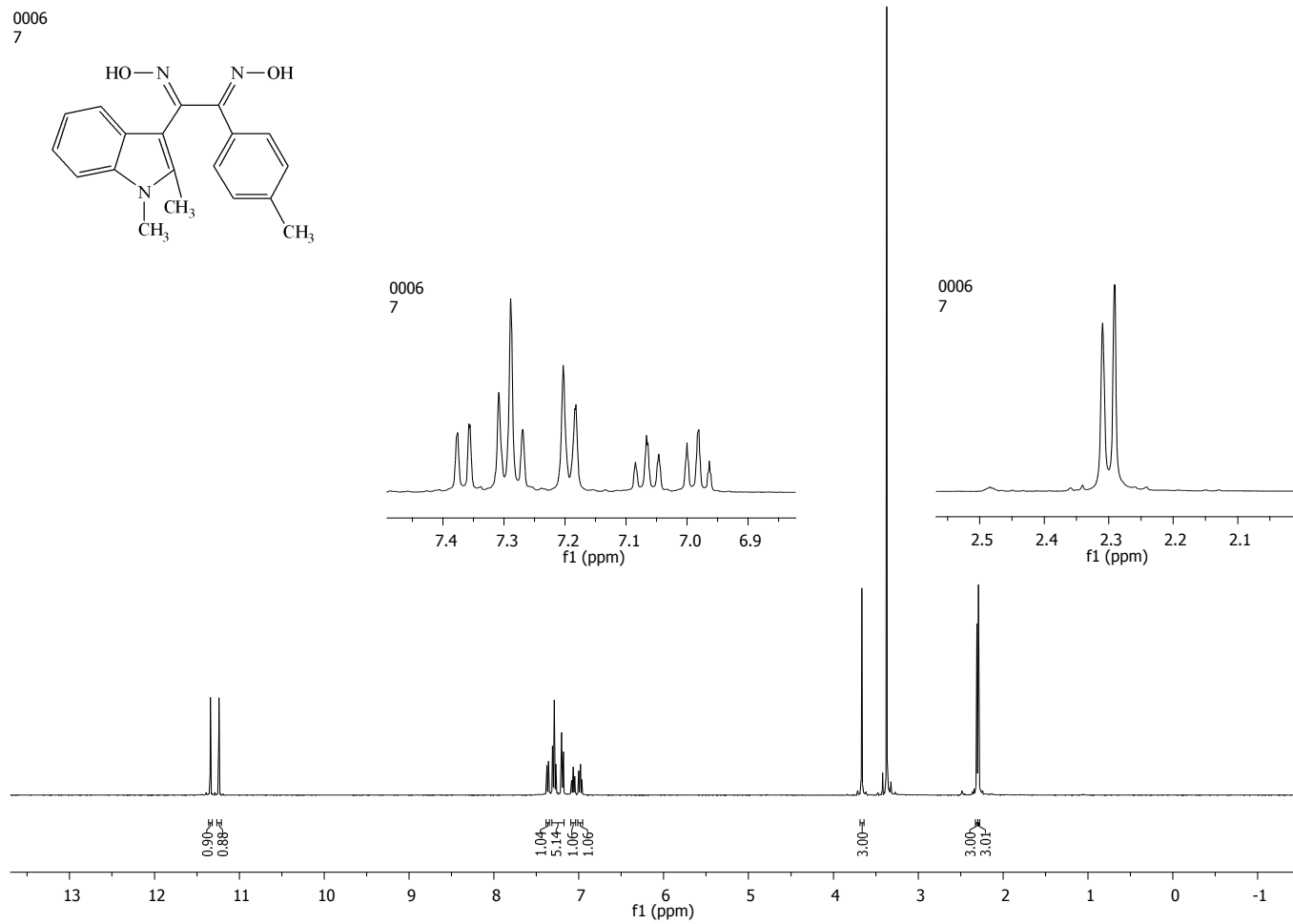
Şekil 7. 17. 1-(4-klorofenil)-2-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksım'in [9] ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

0013.fid C13
9— 154.75
— 151.73
136.02
135.86
133.19
133.00
131.60
128.40
128.20
120.81
120.06
119.51
— 111.19
— 104.73

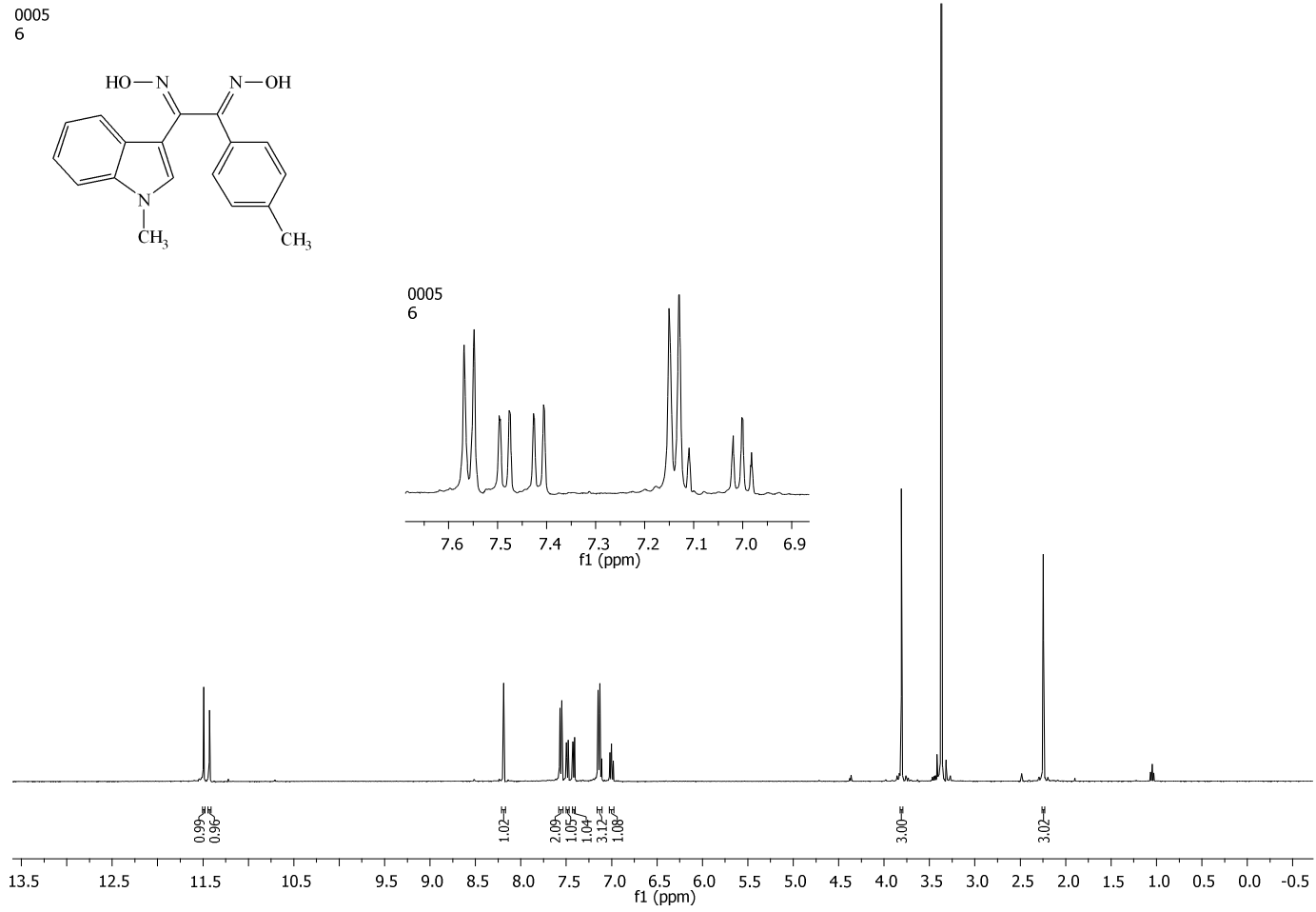
— 14.14



Şekil 7. 18. 1-(4-klorofenil)-2-(2-metil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [9] ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)

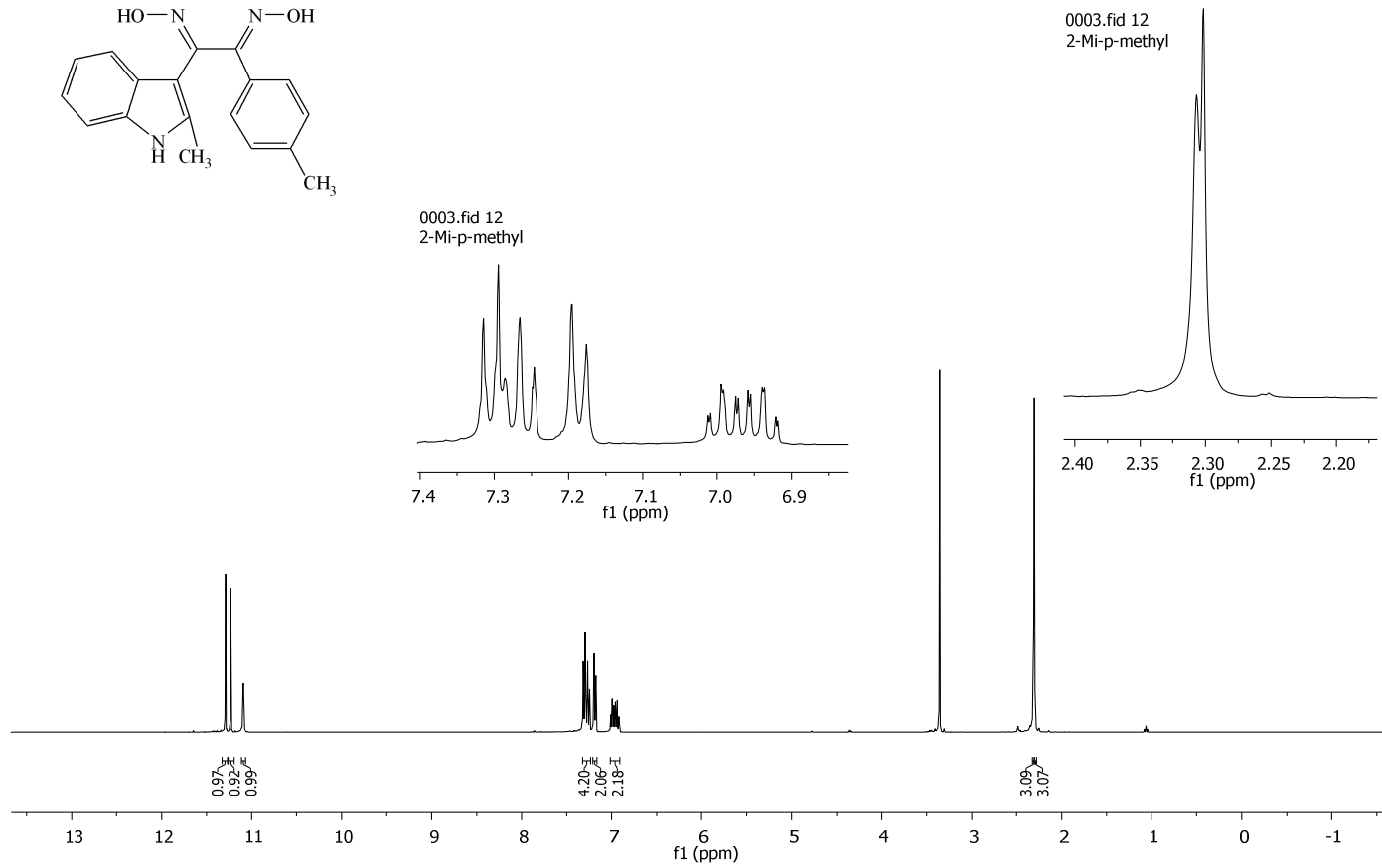


Şekil 7. 19. 1-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim'in [10] ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

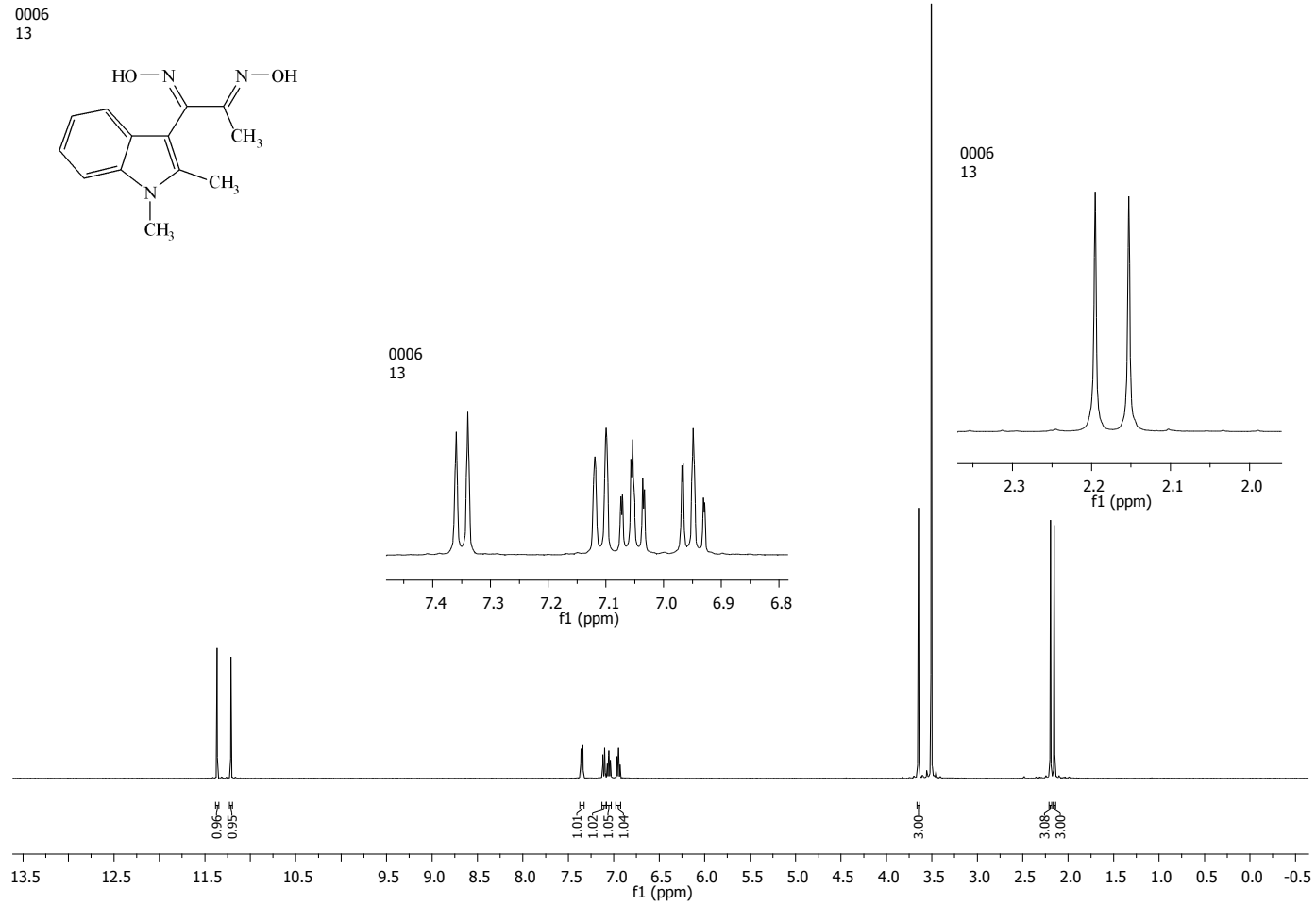


Şekil 7. 20. 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim'in [11] ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6)

0003.fid 12
2-Mi-p-methyl



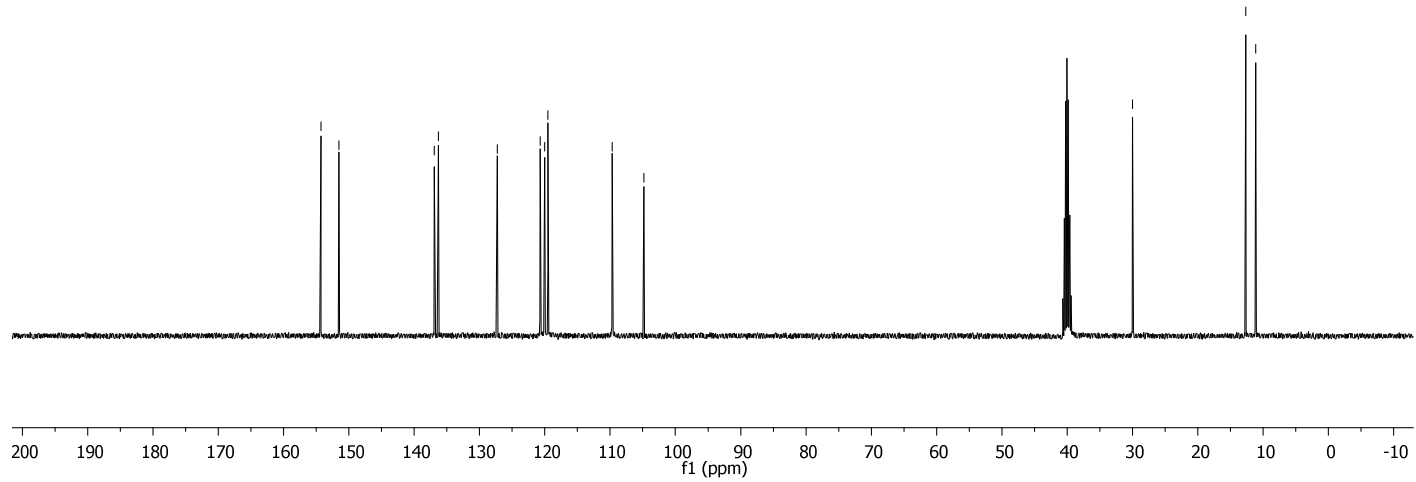
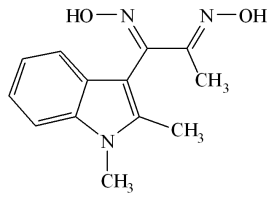
Şekil 7. 21. 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim'in [12] ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



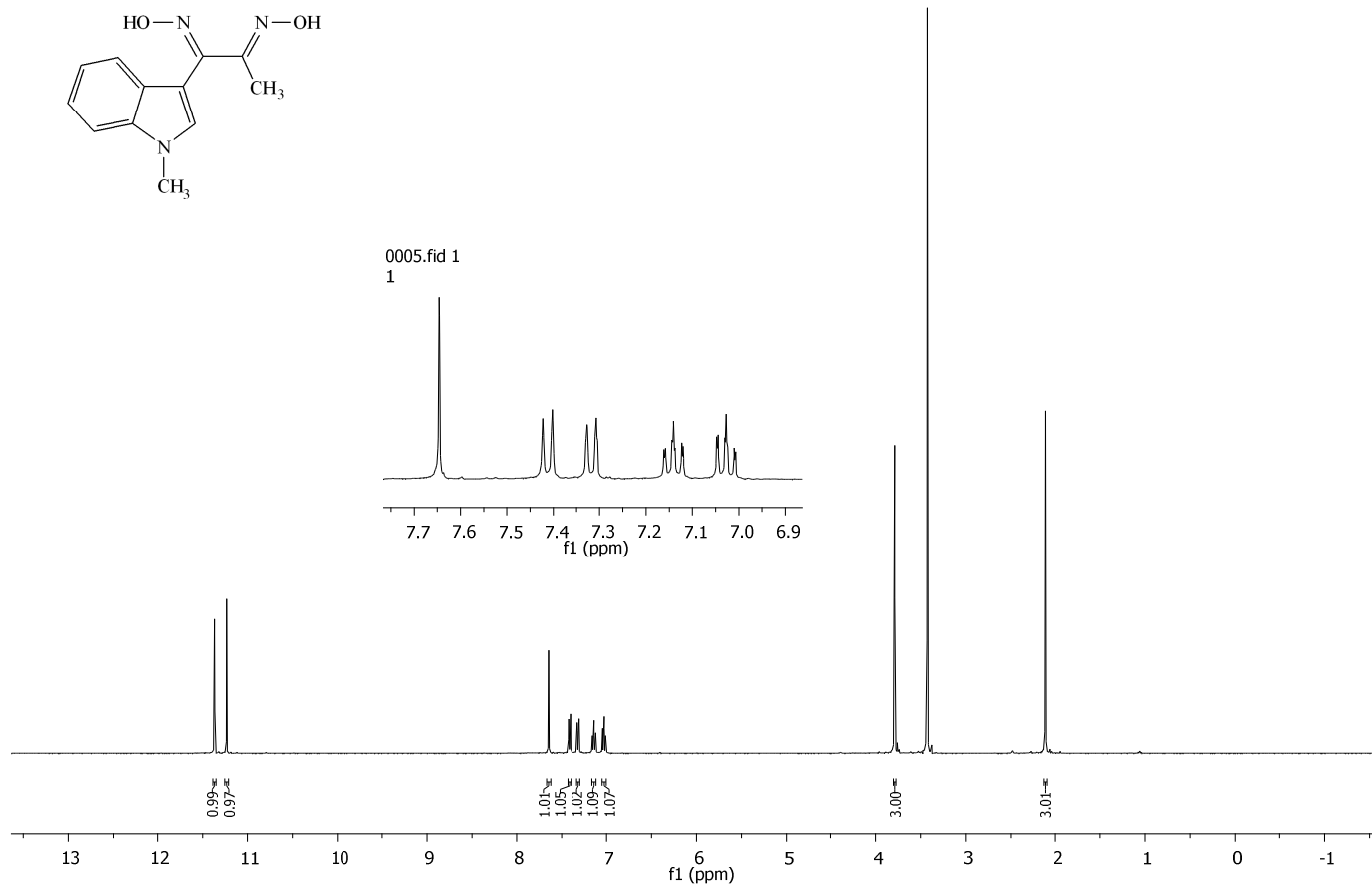
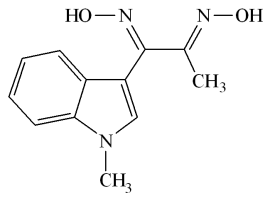
Şekil 7. 22. 1-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'in [13] ^1H -NMR spektrumu (DMSO-d_6)

0014.fid C13
13

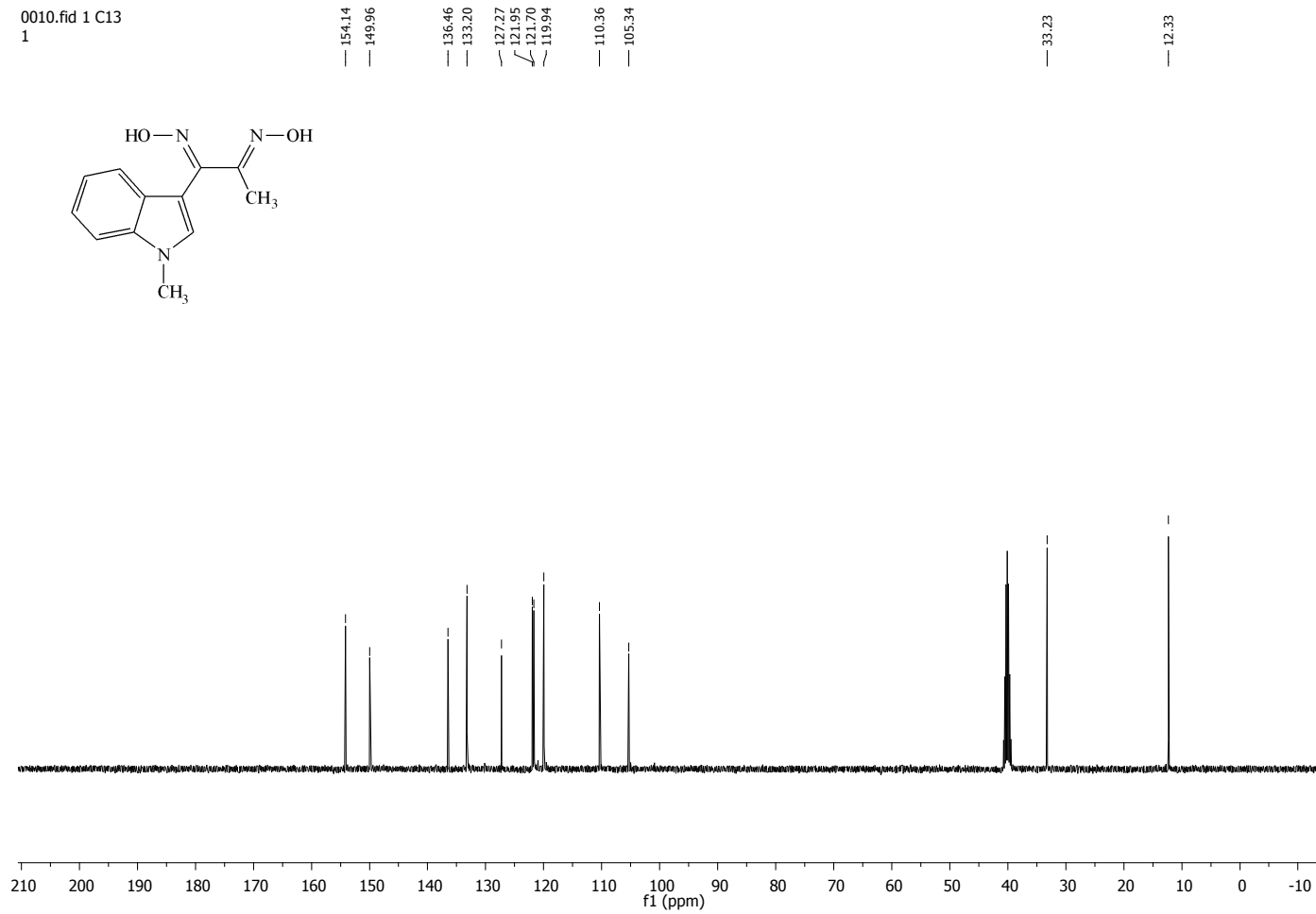
— 154.28
— 151.52
— 136.90
— 136.30
— 127.26
— 120.71
— 120.03
— 119.53
— 109.67
— 104.82
— 30.00
— 12.68
— 11.14



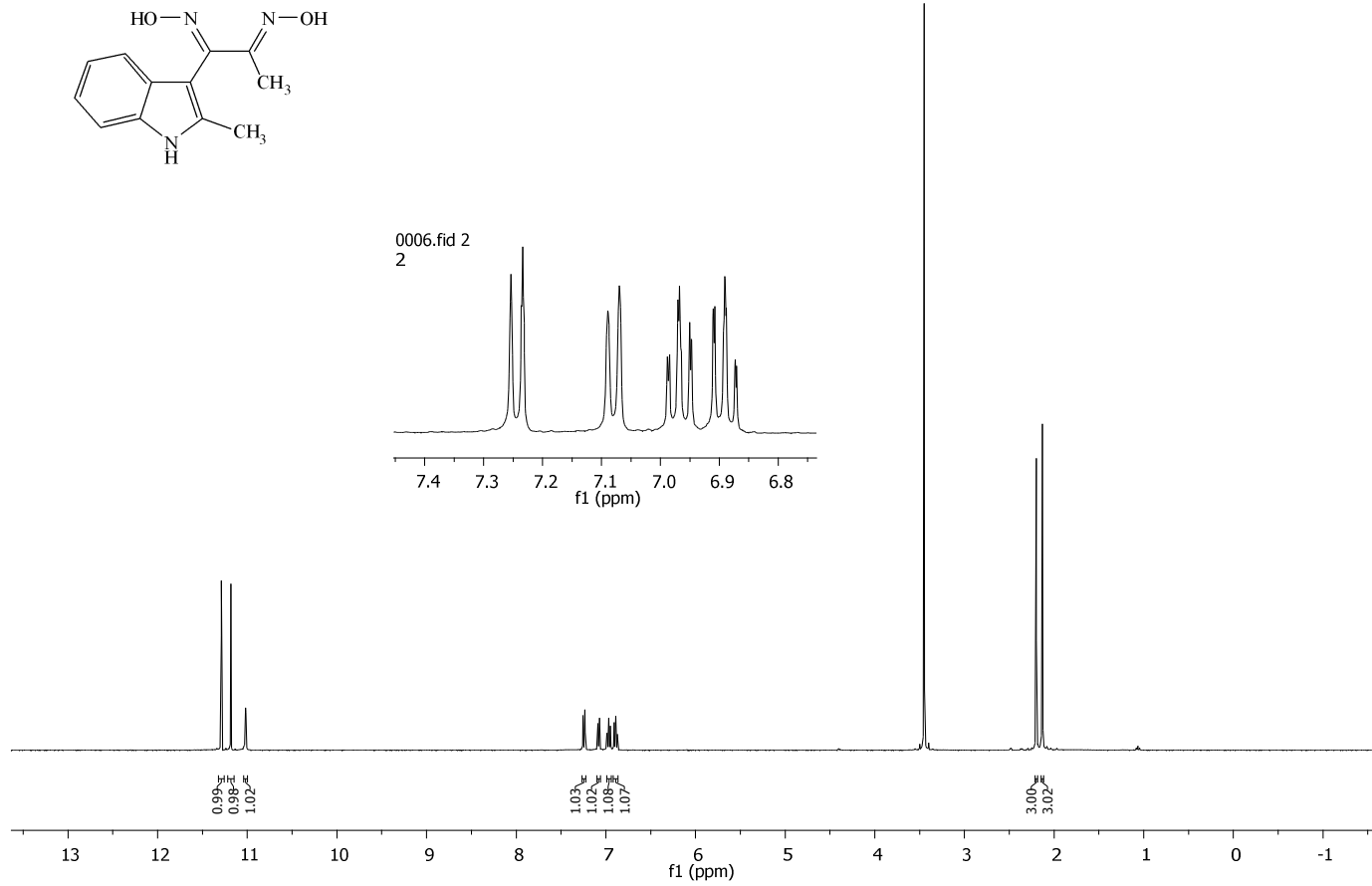
Şekil 7. 23. 1-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)propan-1,2-dion diosim'in [13] ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)

0005.fid 1
1

Şekil 7. 24. 1-(1-metil-1H-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'in [14] ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



Şekil 7. 25. 1-(1-metil-1H-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'in [14] ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6)

0006.fid 2
2

Şekil 7. 26. 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'in $[15] \text{ } ^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

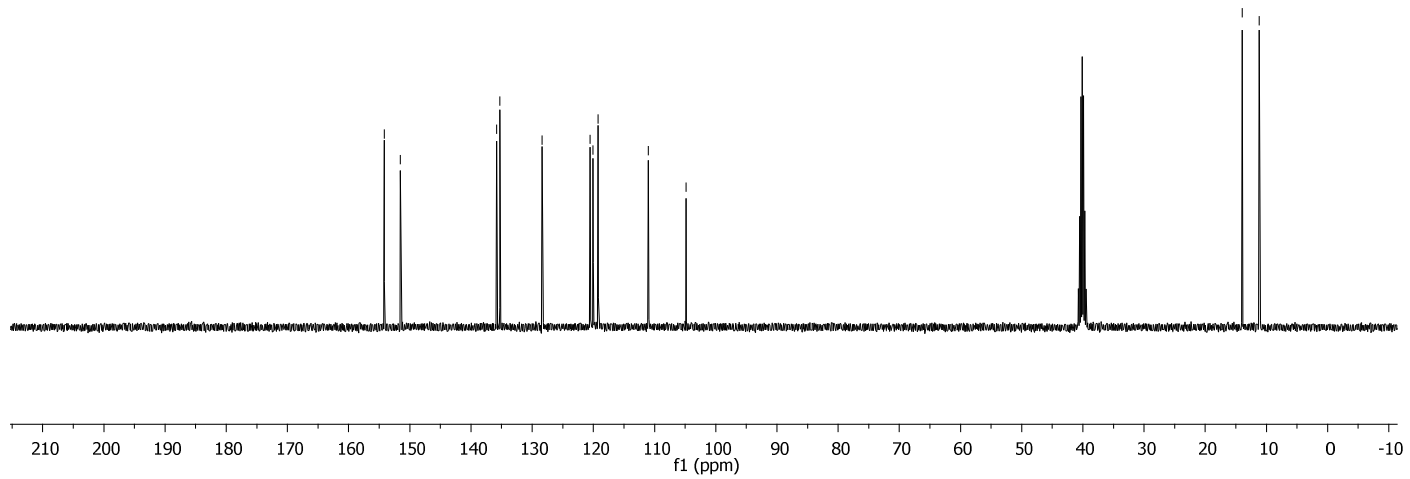
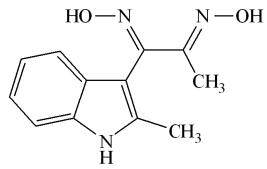
0011.fid 2 C13
2— 154.17
— 151.54— 135.82
— 135.28

— 128.39

— 120.55
— 120.05
— 119.21

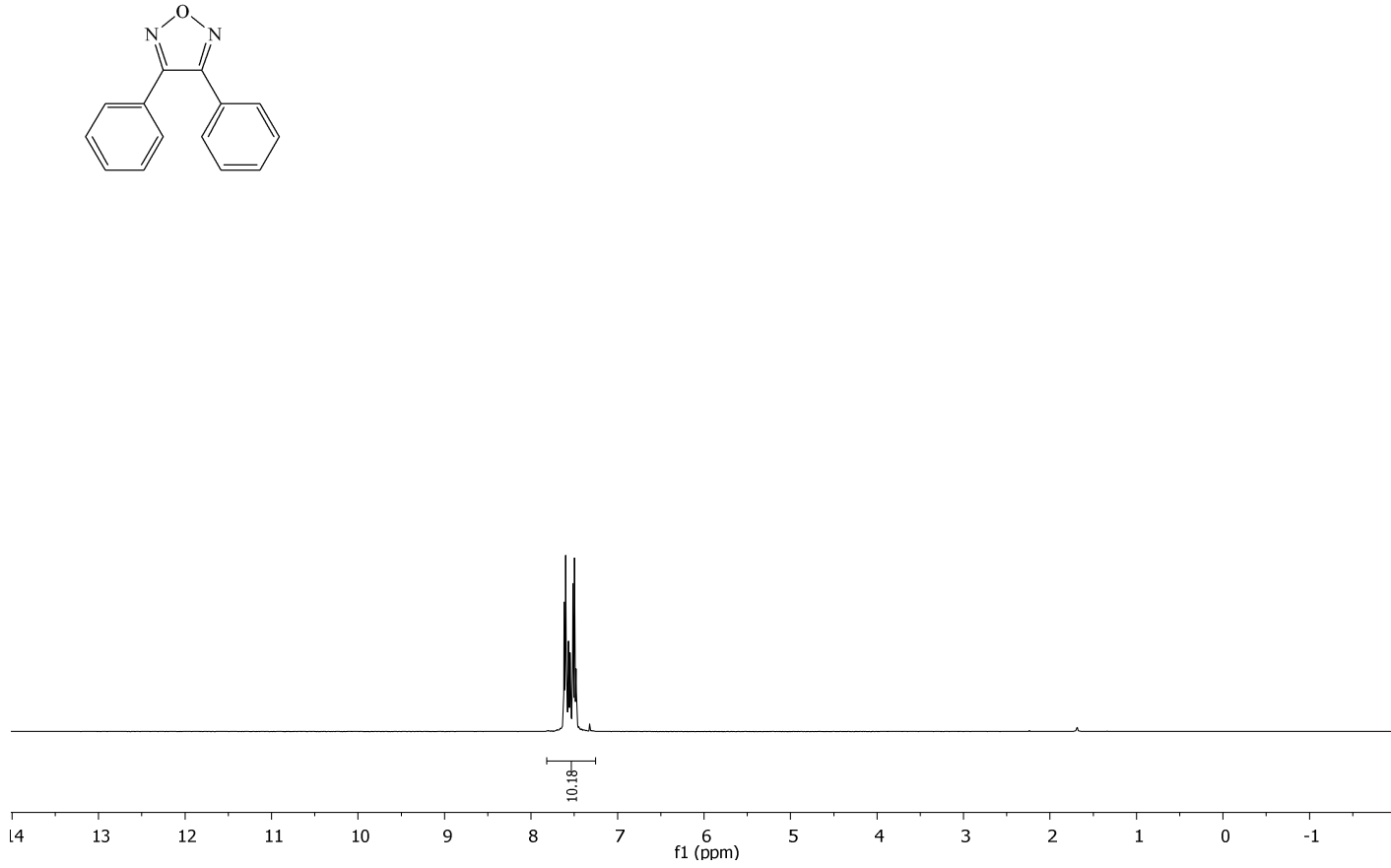
— 111.00

— 104.84

— 13.96
— 11.19

Şekil 7. 27. 1-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'in [¹⁵C]-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

0007.fid-
bnz frz



Şekil 7. 28. Benzil Furazan'ın ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

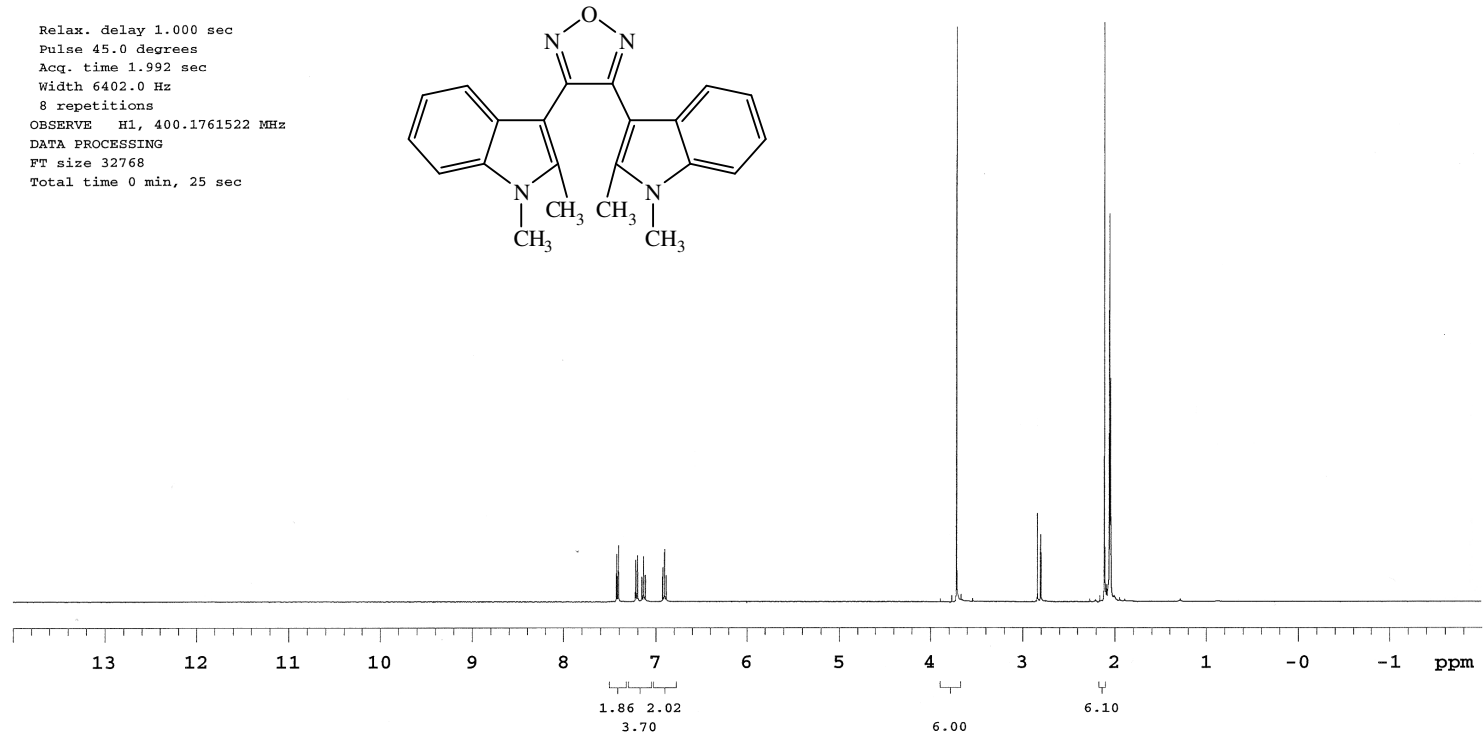
16_08Feb2010

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: 16_08Feb2010
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: Acetone
Temp. 22.0 C / 295.1 K
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1761522 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec



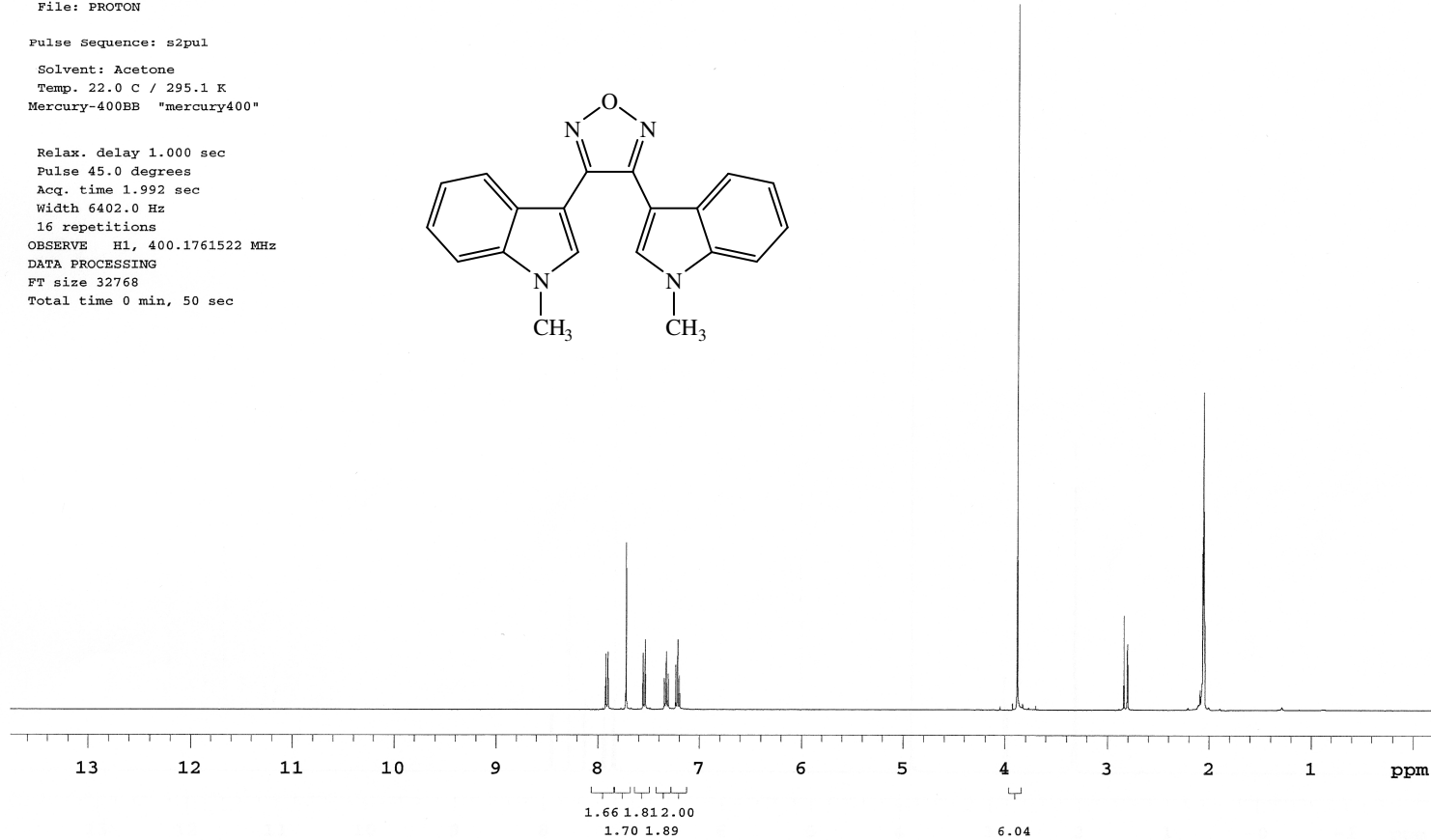
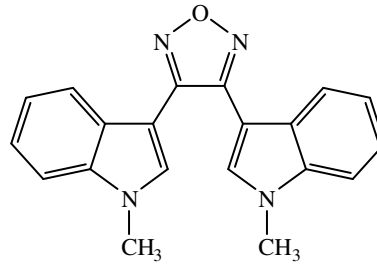
Şekil 7. 29. 3,4-Bis(1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [16] ¹H-NMR spektrumu (Aseton-d₆)

17_08Feb2010

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: 17_08Feb2010
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: Acetone
 Temp. 22.0 C / 295.1 K
 Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1761522 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 50 sec



Şekil 7. 30. 3,4-Bis(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [17] ^1H -NMR spektrumu (Aseton- d_6)

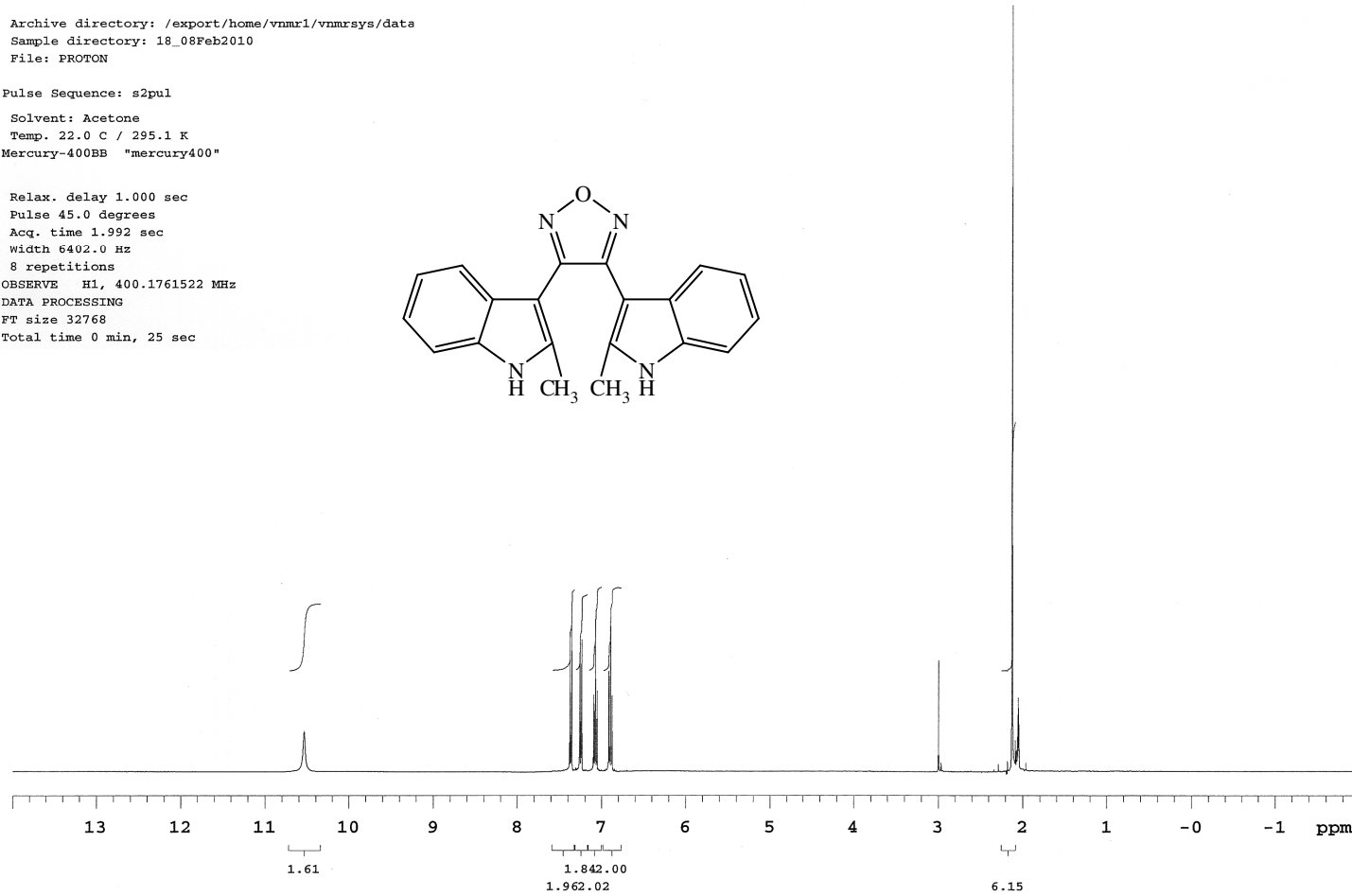
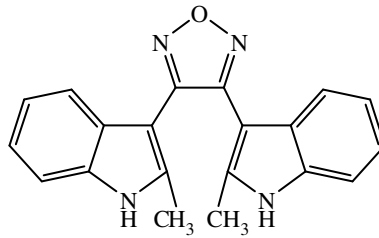
18_08Feb2010

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: 18_08Feb2010
 File: PROTON

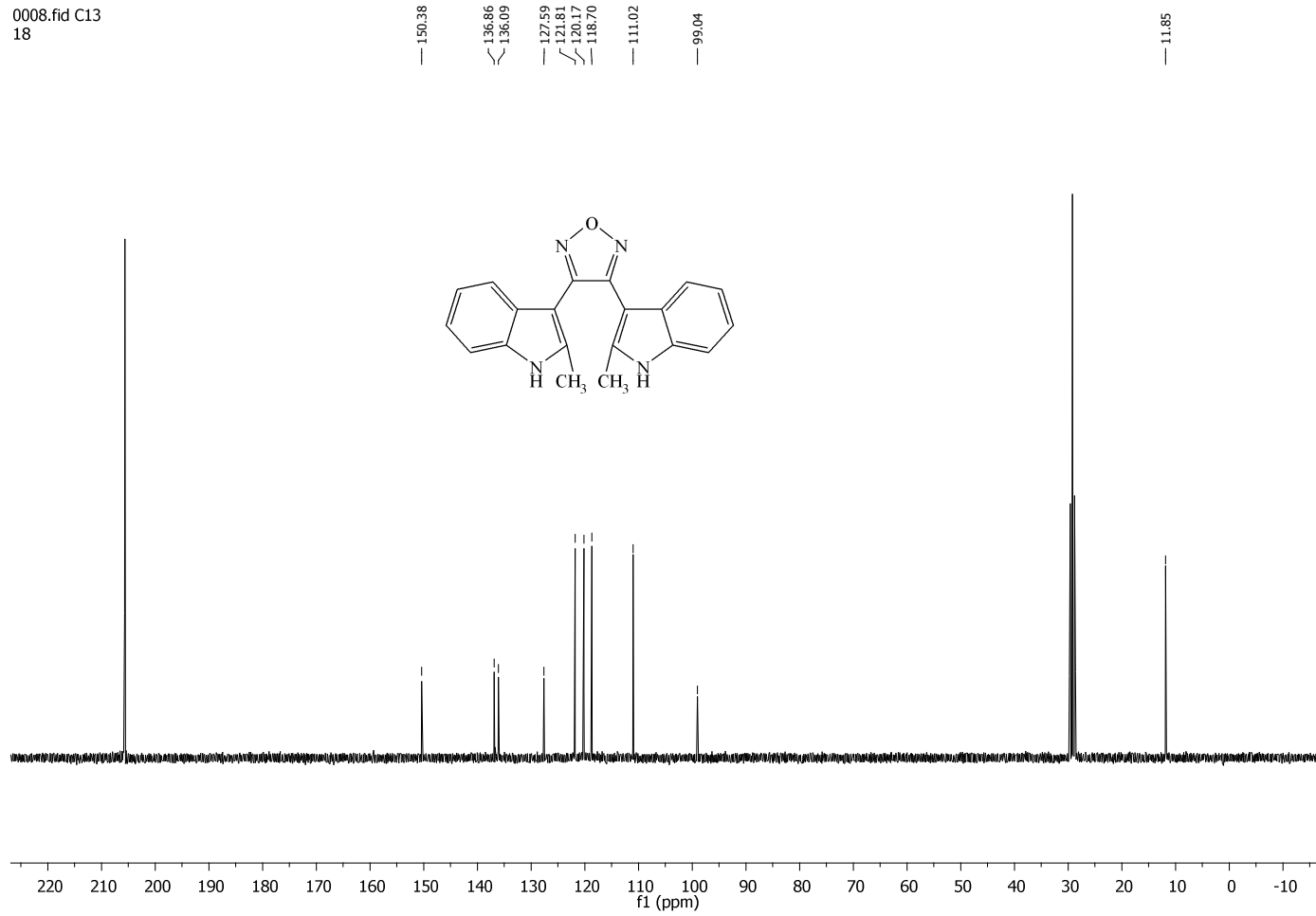
Pulse Sequence: s2pul

Solvent: Acetone
 Temp. 22.0 C / 295.1 K
 Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1761522 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

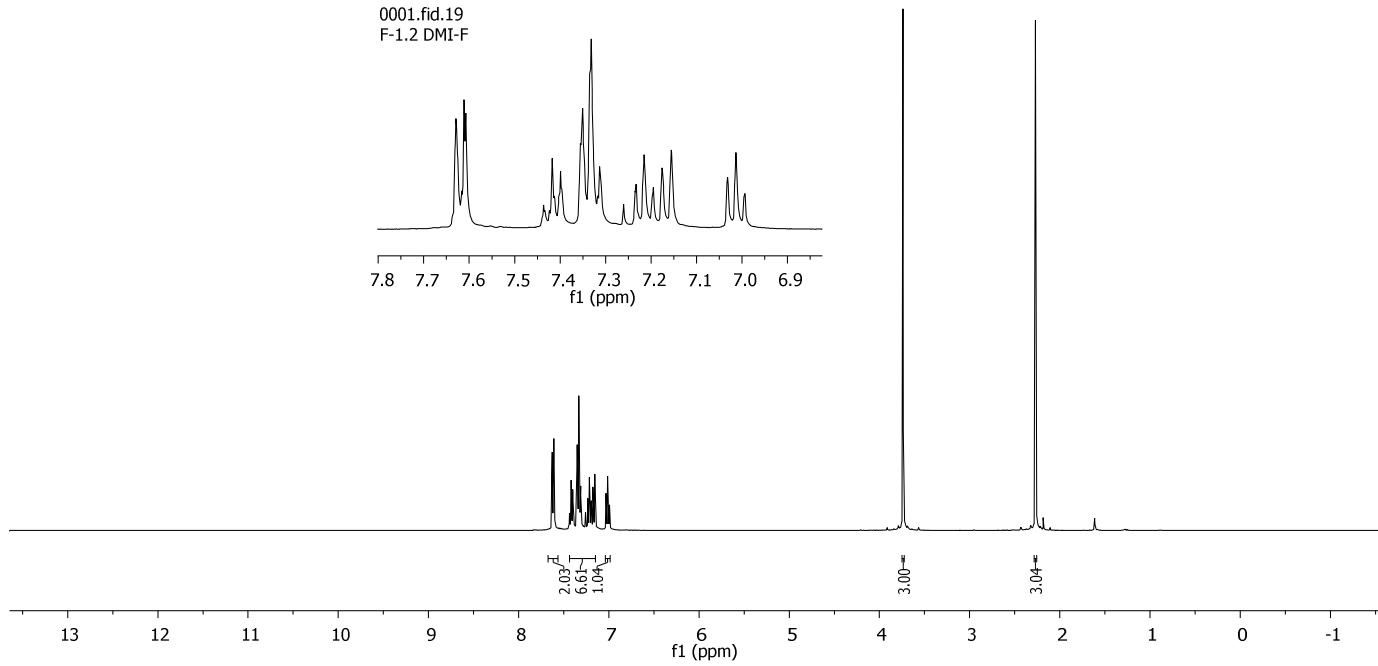
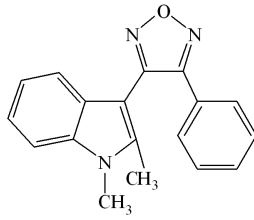


Şekil 7. 31. 3,4-Bis(2-metil-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [18] ¹H-NMR spektrumu (Aseton-d₆)

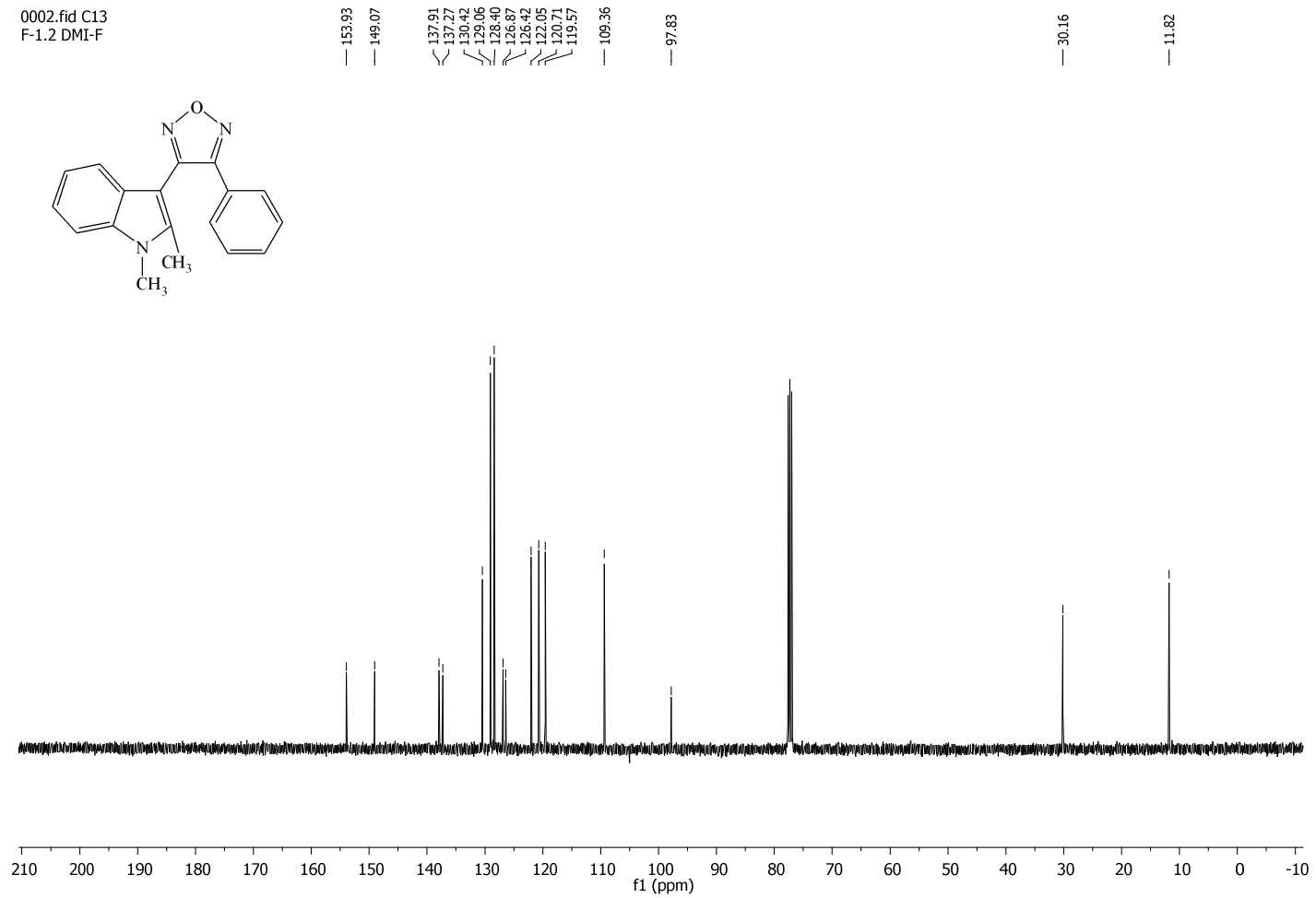
0008.fid C13
18

Şekil 7. 32. 3,4-Bis(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [18] ^{13}C -NMR spektrumu (Aseton- d_6)

0001.fid.19
F-1.2 DMI-F

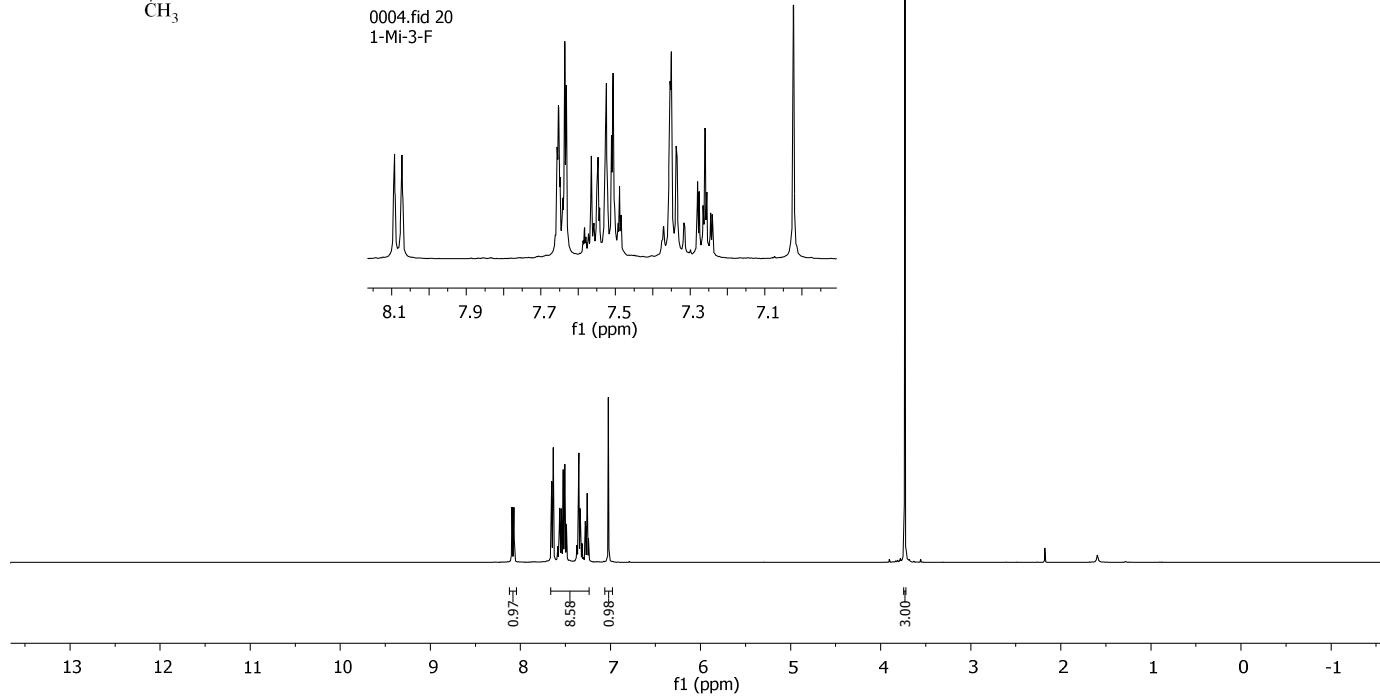
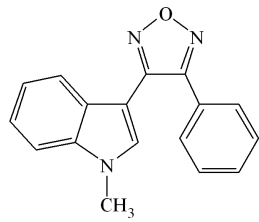


Şekil 7. 33. 3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [¹⁹H]-NMR spektrumu (CDCl₃)

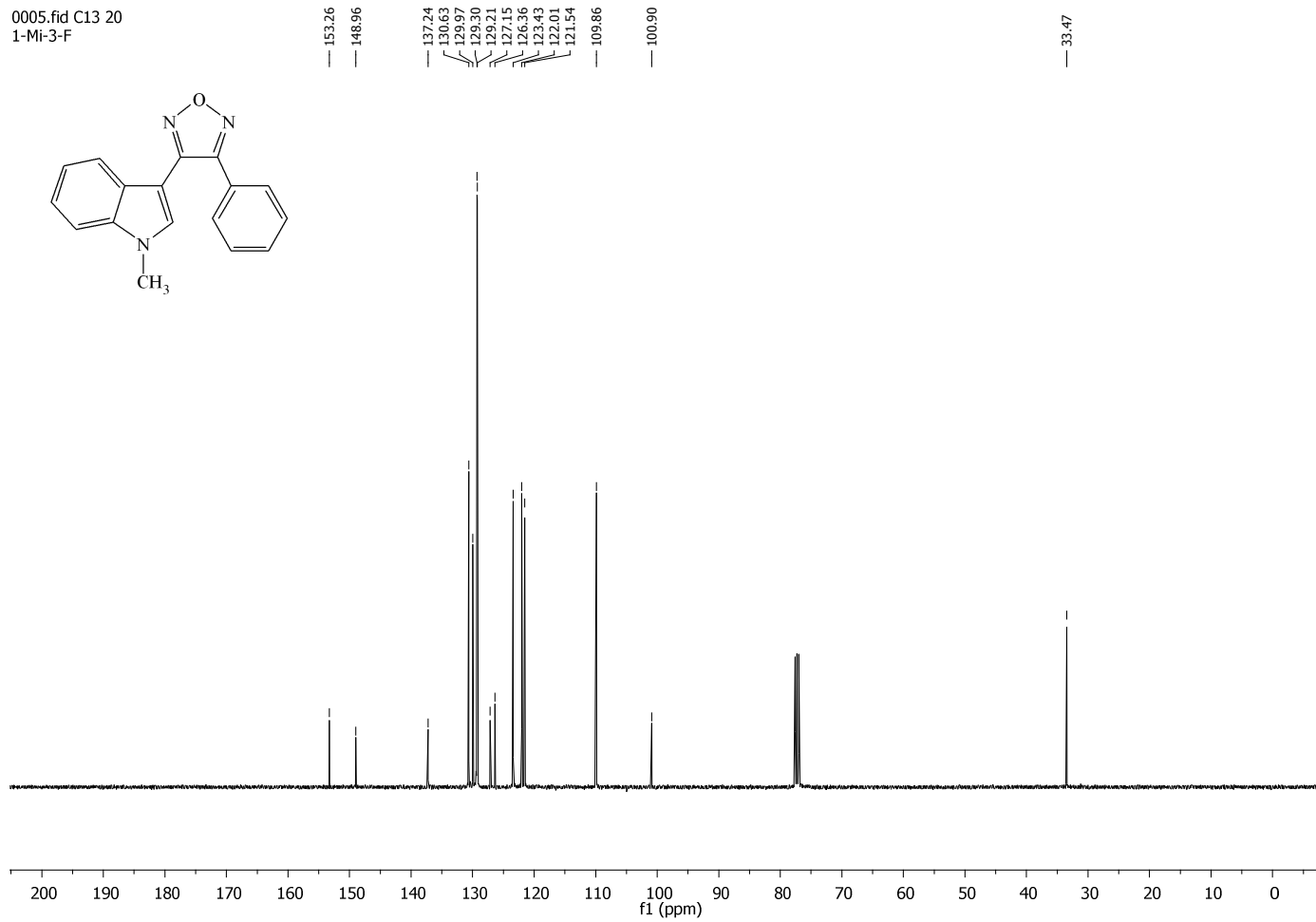


Şekil 7. 34. 3-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [19] ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

0004.fid 20
1-Mi-3-F

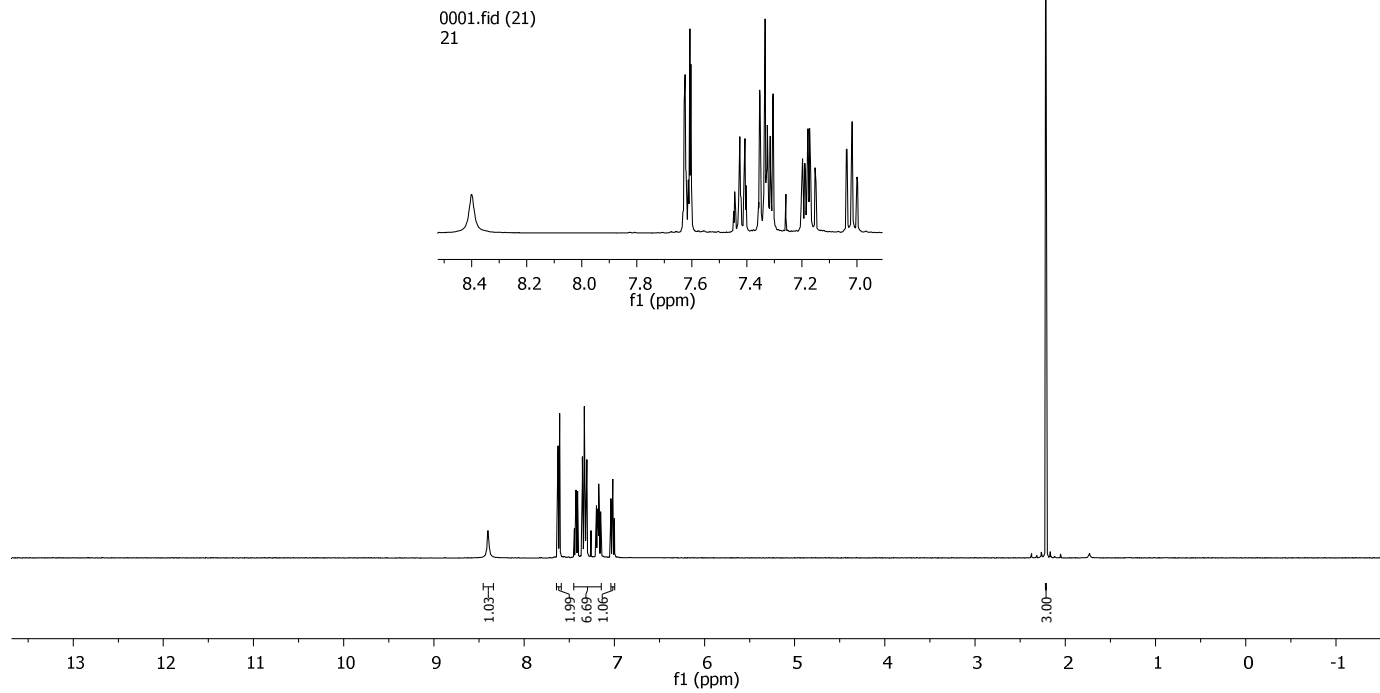
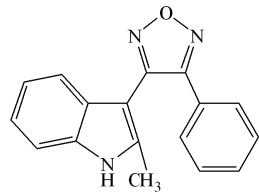


Şekil 7. 35. 3-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [20] ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



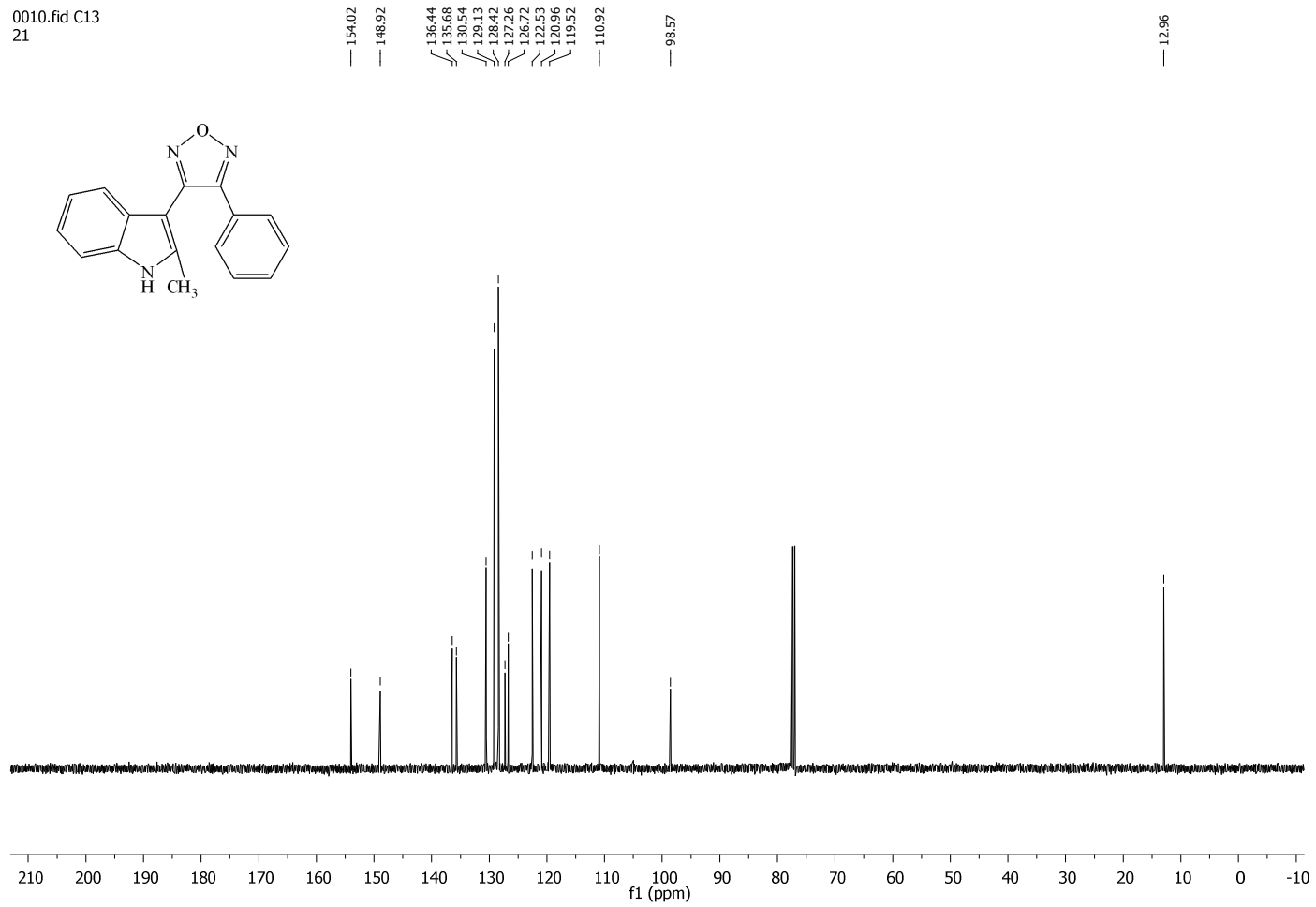
Şekil 7. 36. 3-(1-metil-1H-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [20] ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

0001.fid (21)
21



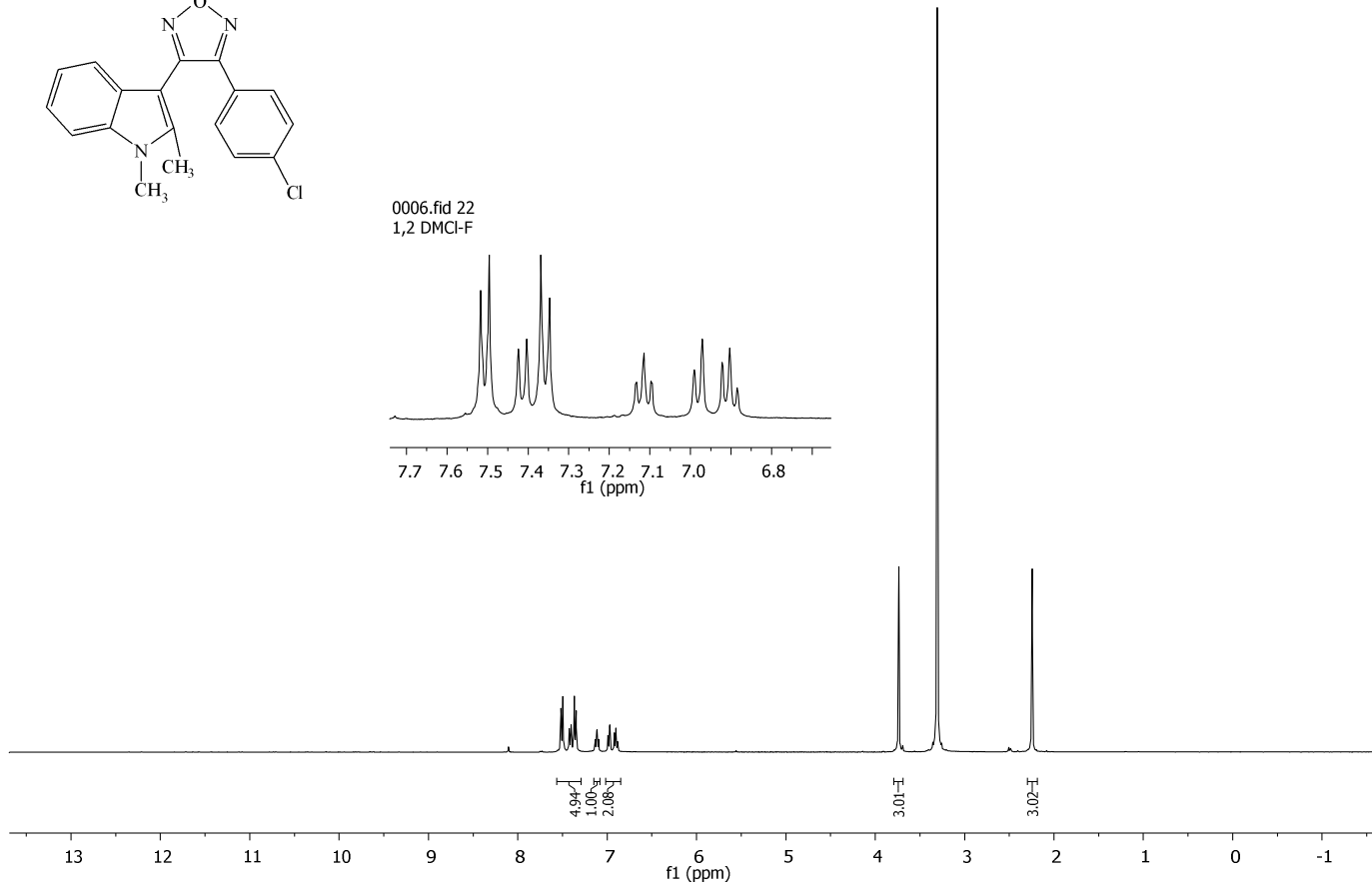
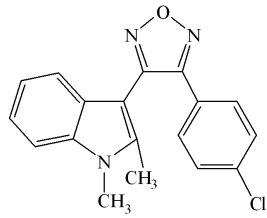
Şekil 7. 37. 3-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [21] ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

0010.fid C13
21

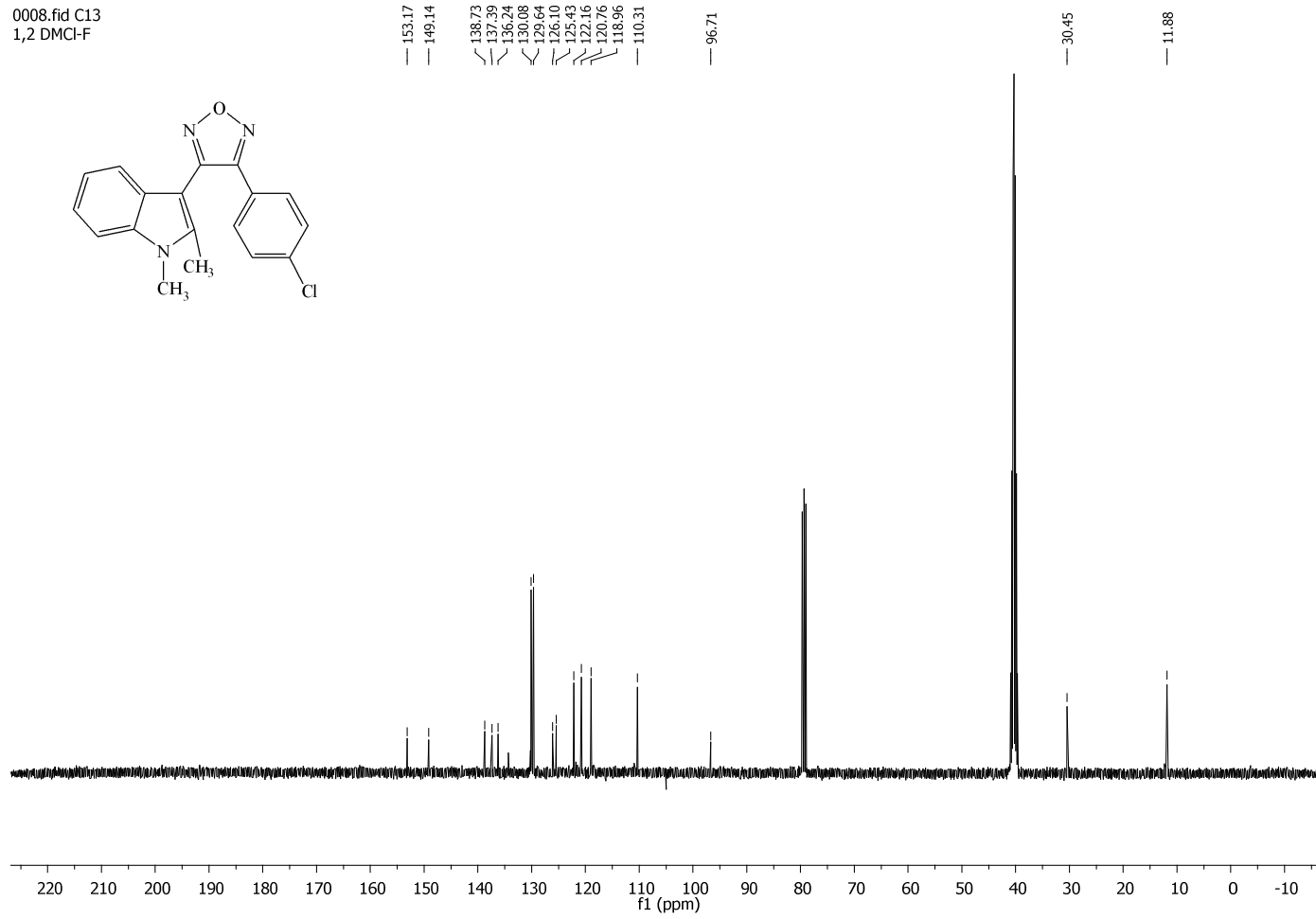


Şekil 7. 38. 3-(2-metil-1H-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [21] ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

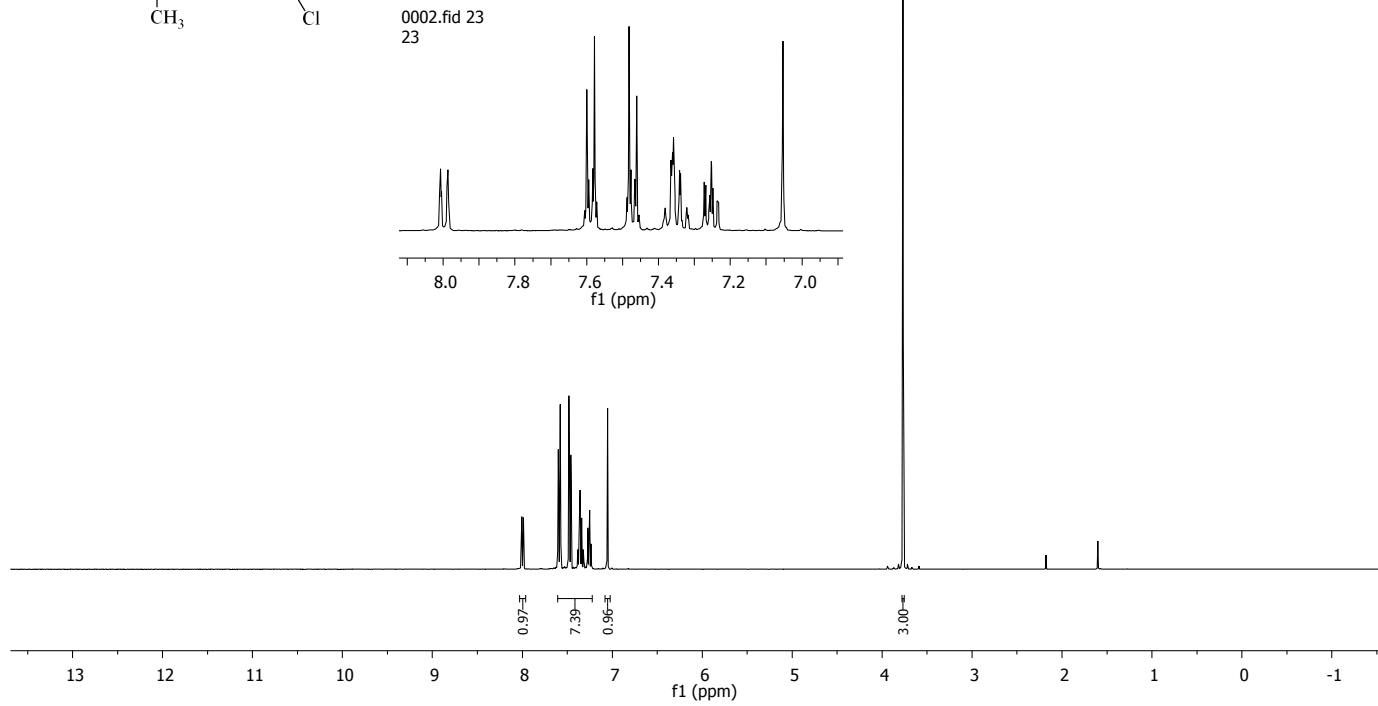
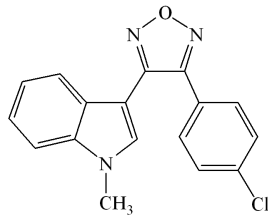
0006.fid 22
1,2 DMCl-F



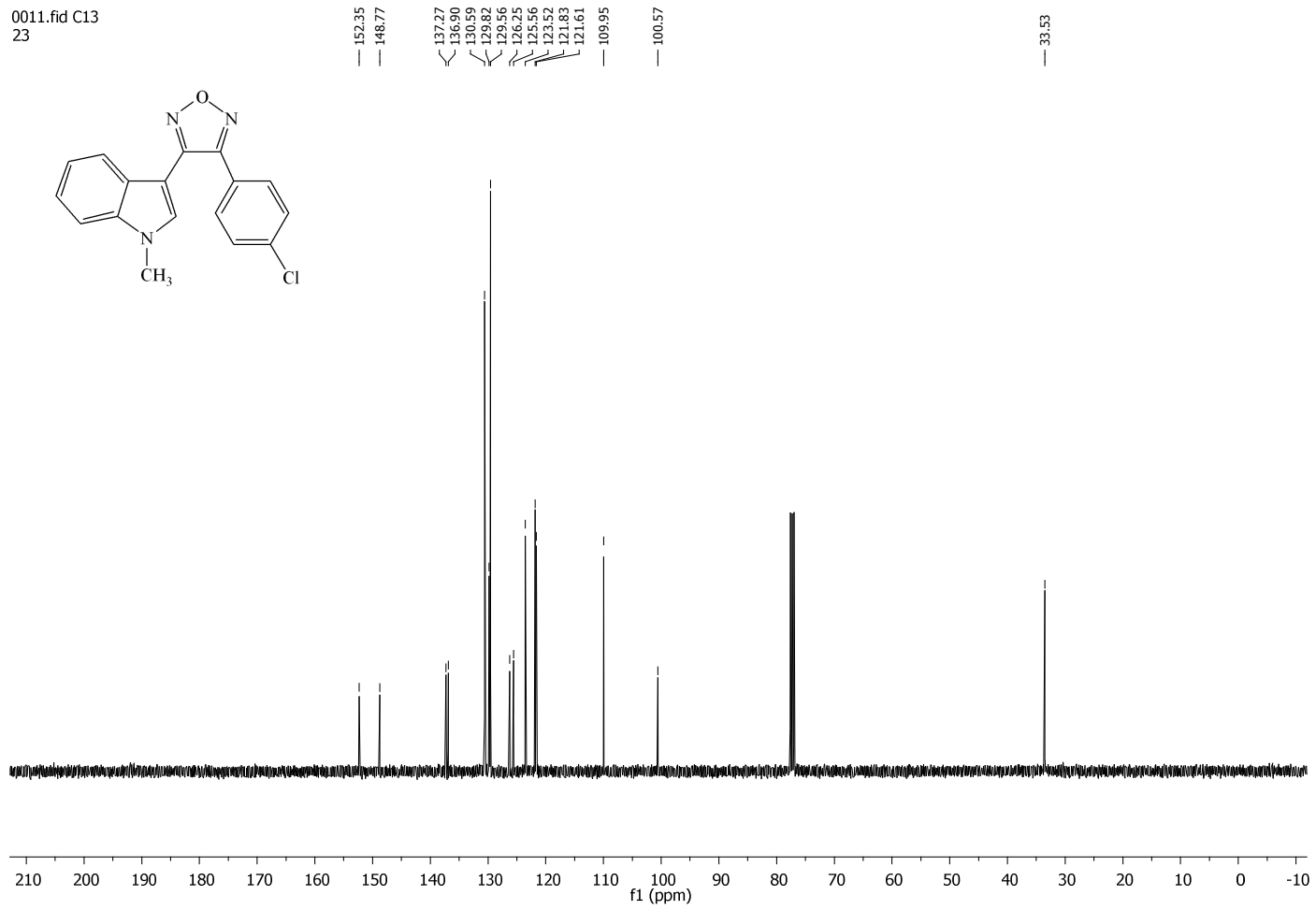
Şekil 7. 39. 3-(4-klorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [22] ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6 + CDCl_3)



Şekil 7. 40. 3-(4-klorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [22] ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6 + CDCl_3)

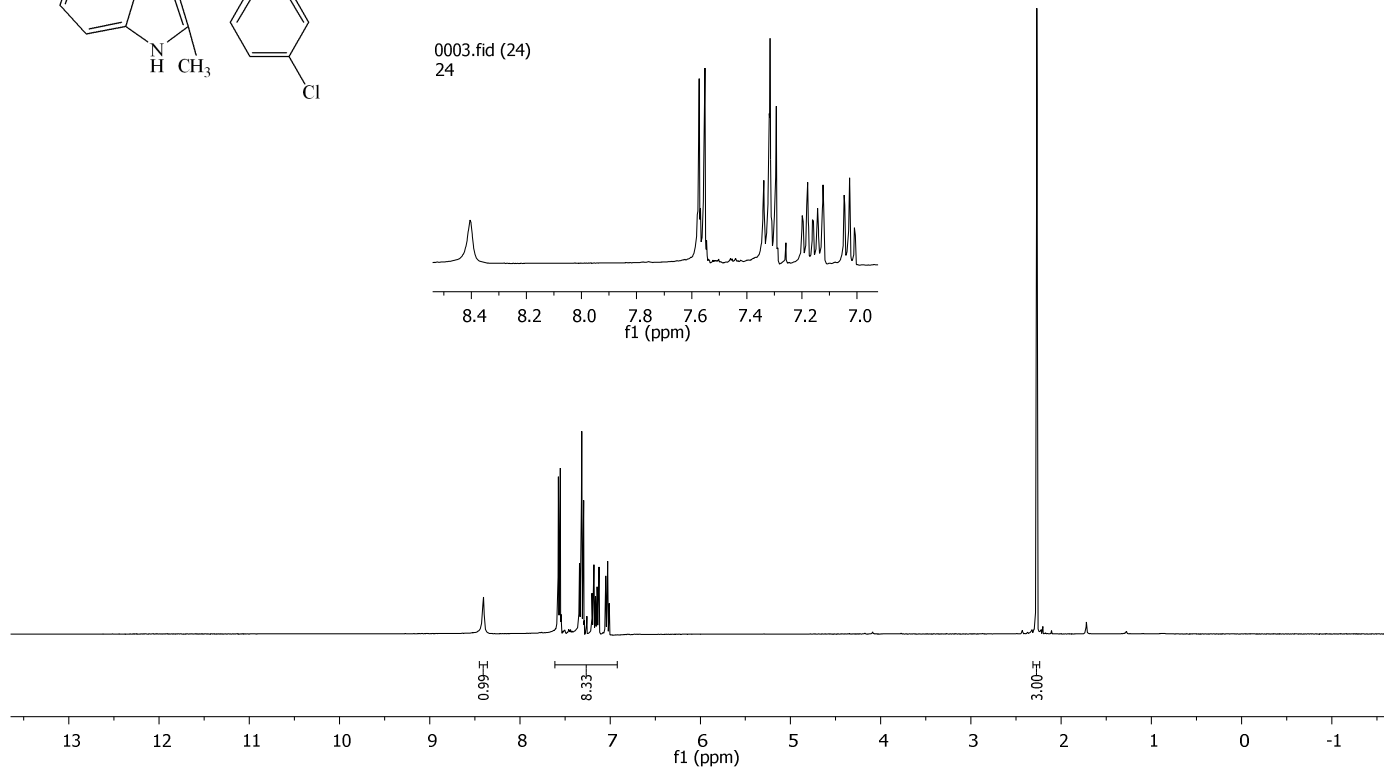
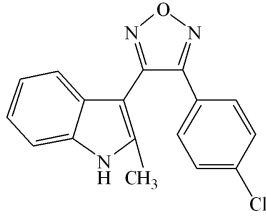
0002.fid 23
23

Şekil 7. 41. 3-(4-klorofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [23] $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

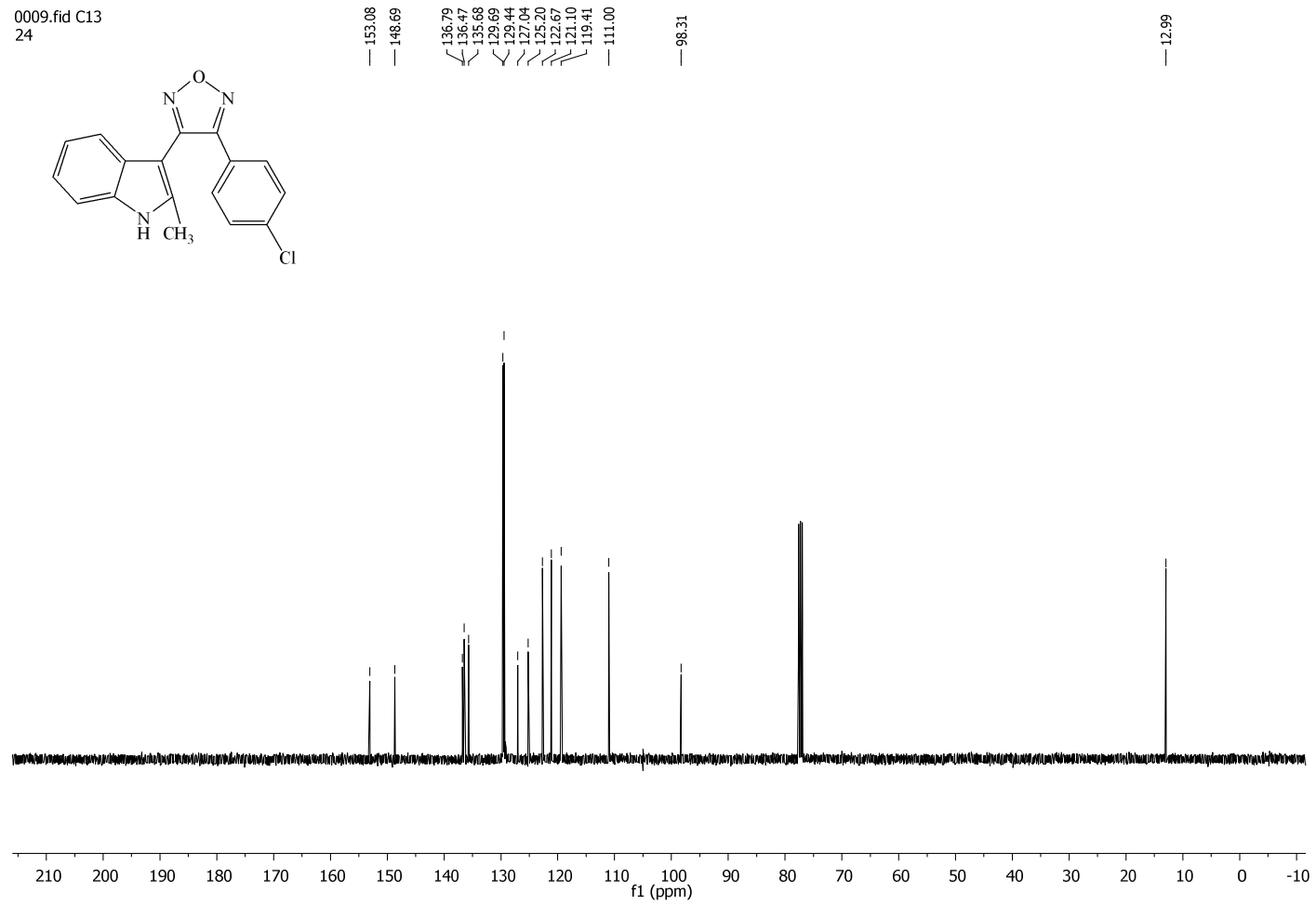
0011.fid C13
23

Şekil 7. 42. 3-(4-klorofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [23] ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

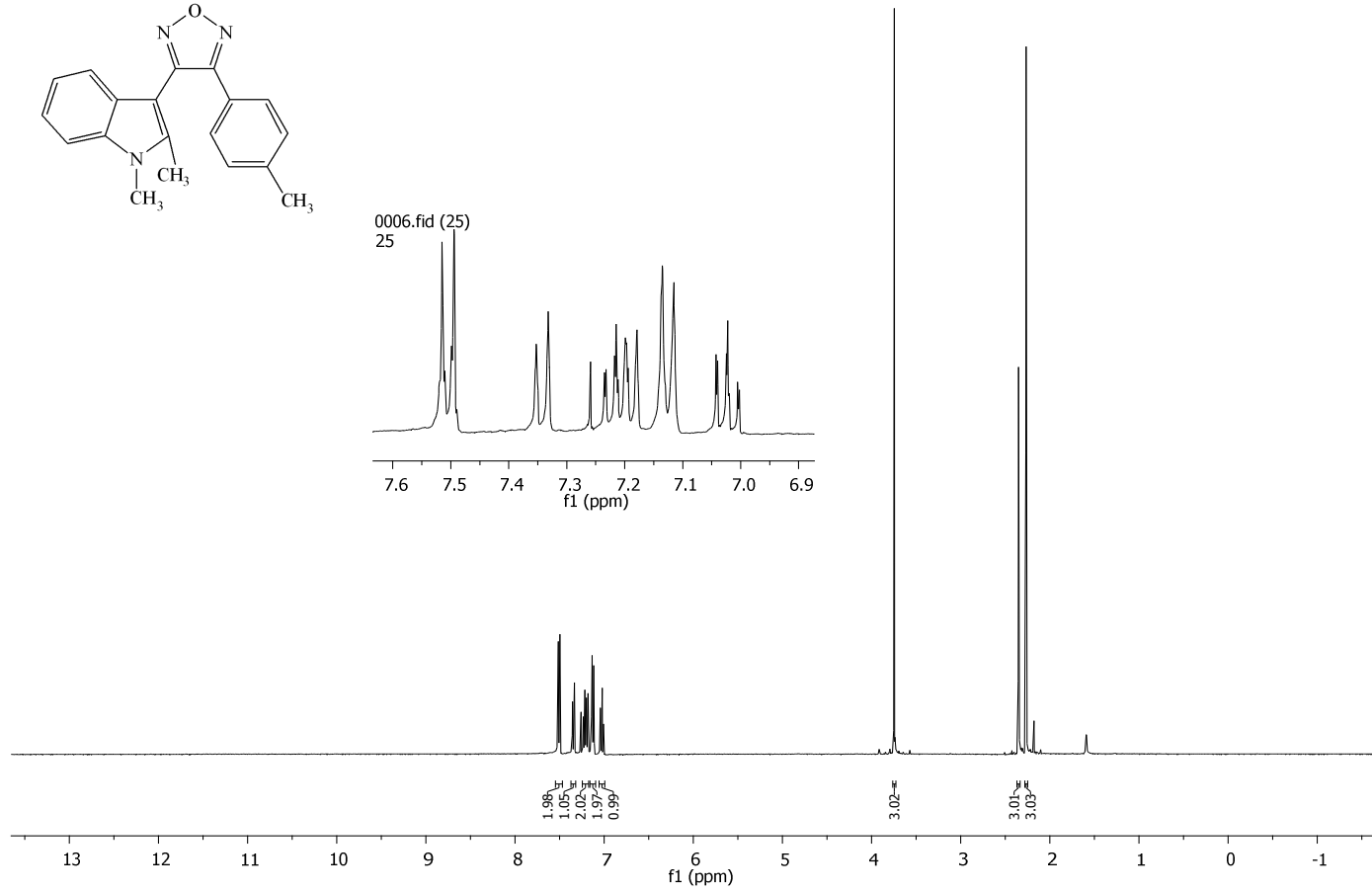
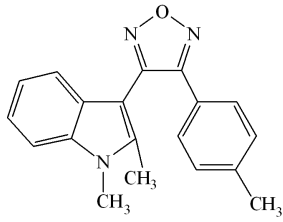
0003.fid (24)
24



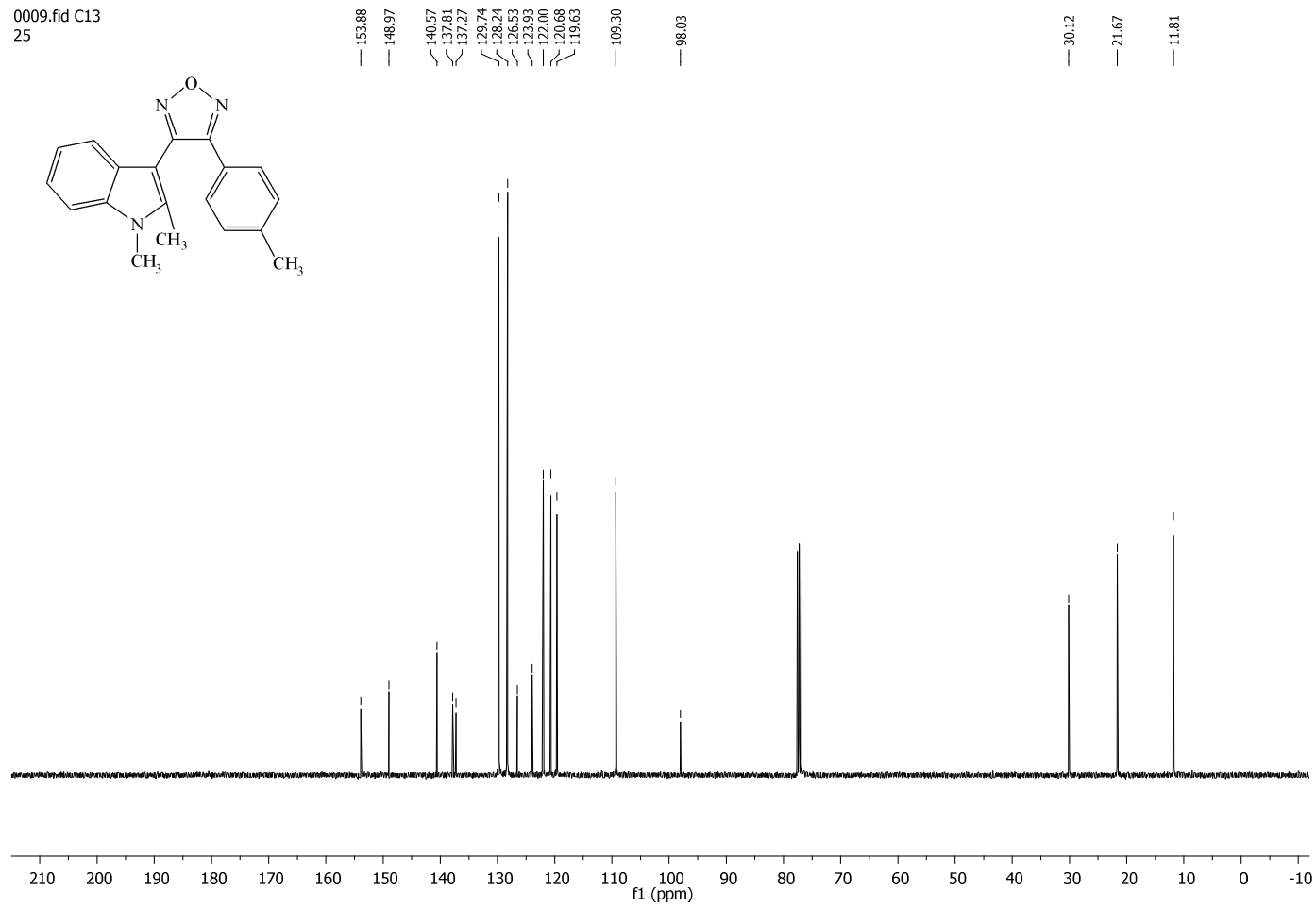
Şekil 7. 43. 3-(4-klorofenil)-4-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [24] ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 7. 44. 3-(4-klorofenil)-4-(2-metil-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [24] ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

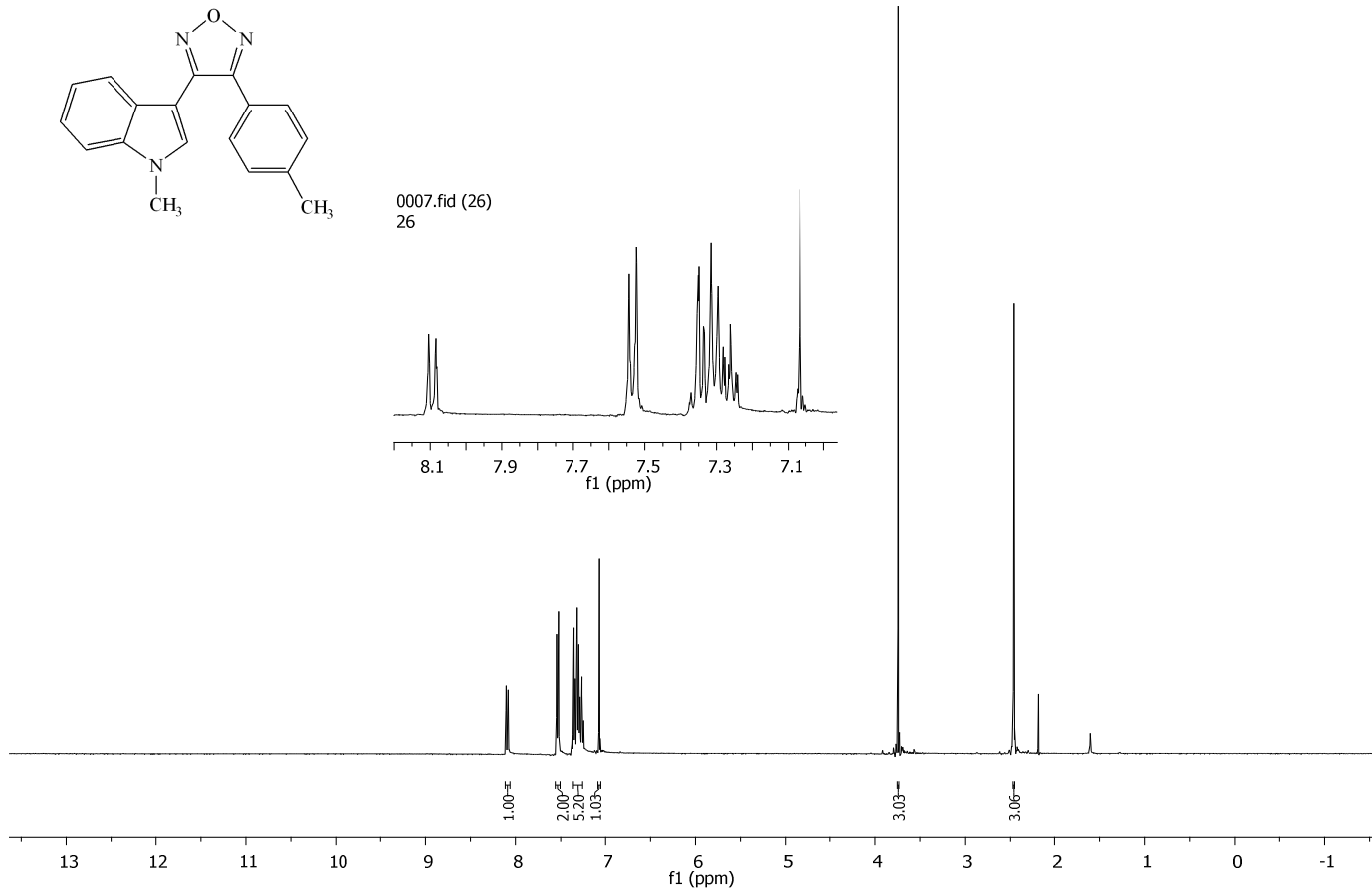
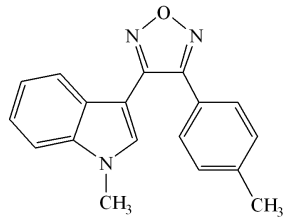
0006.fid (25)
25

Şekil 7. 45. 3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [25] $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

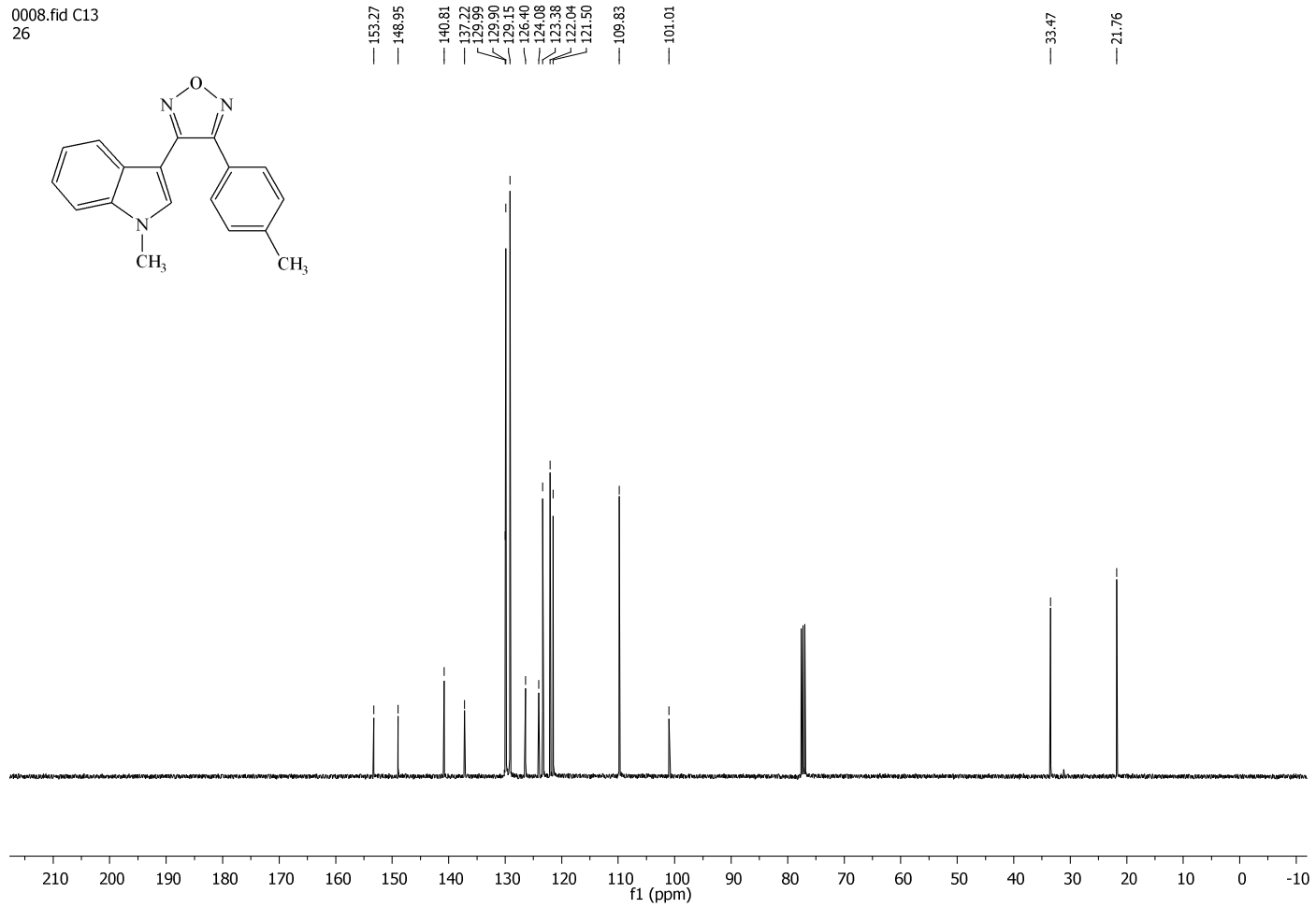


Şekil 7. 46. 3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [25] ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

0007.fid (26)
26

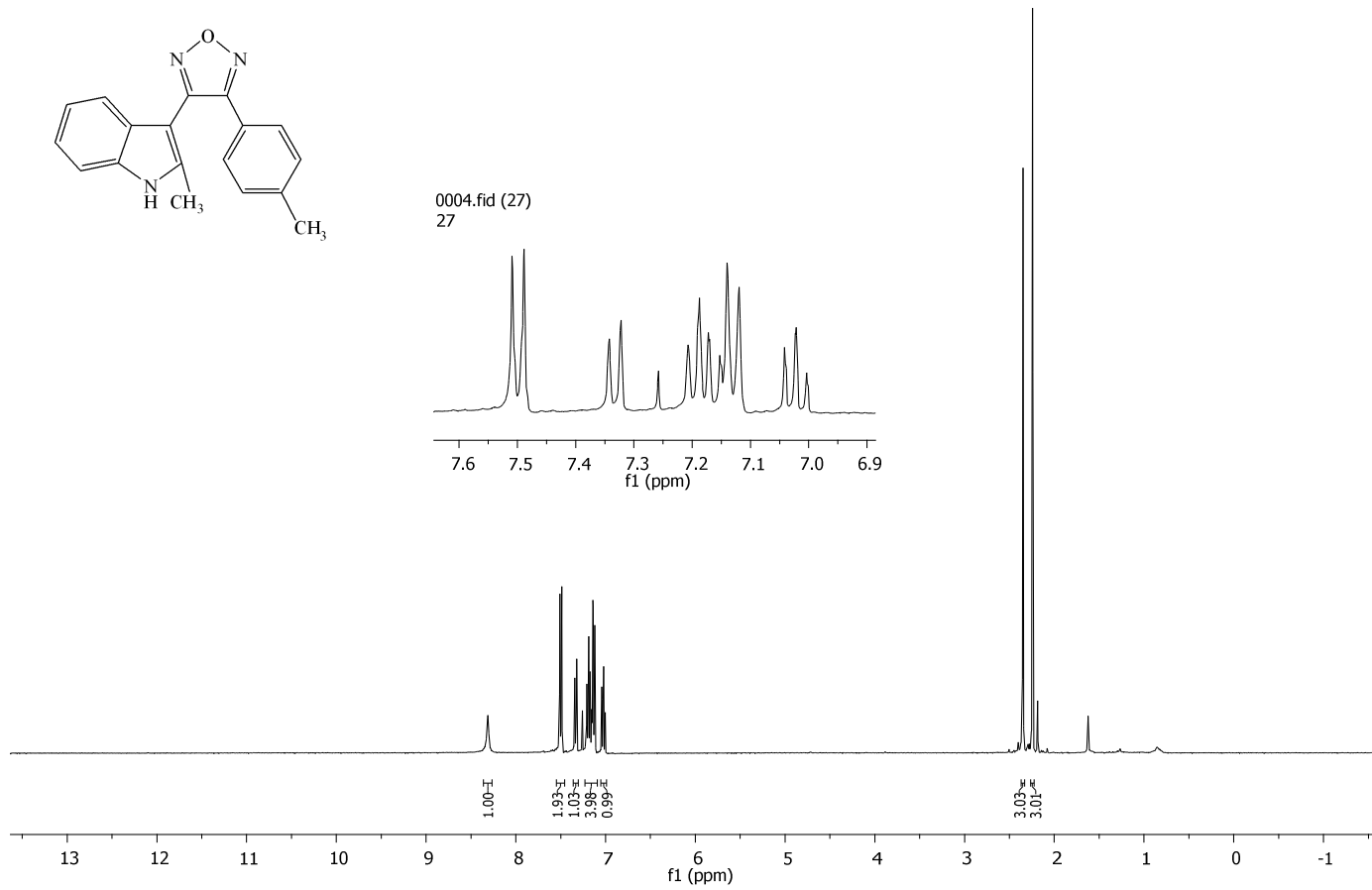


Şekil 7. 47. 3-(1-metil-1H-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [26] $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

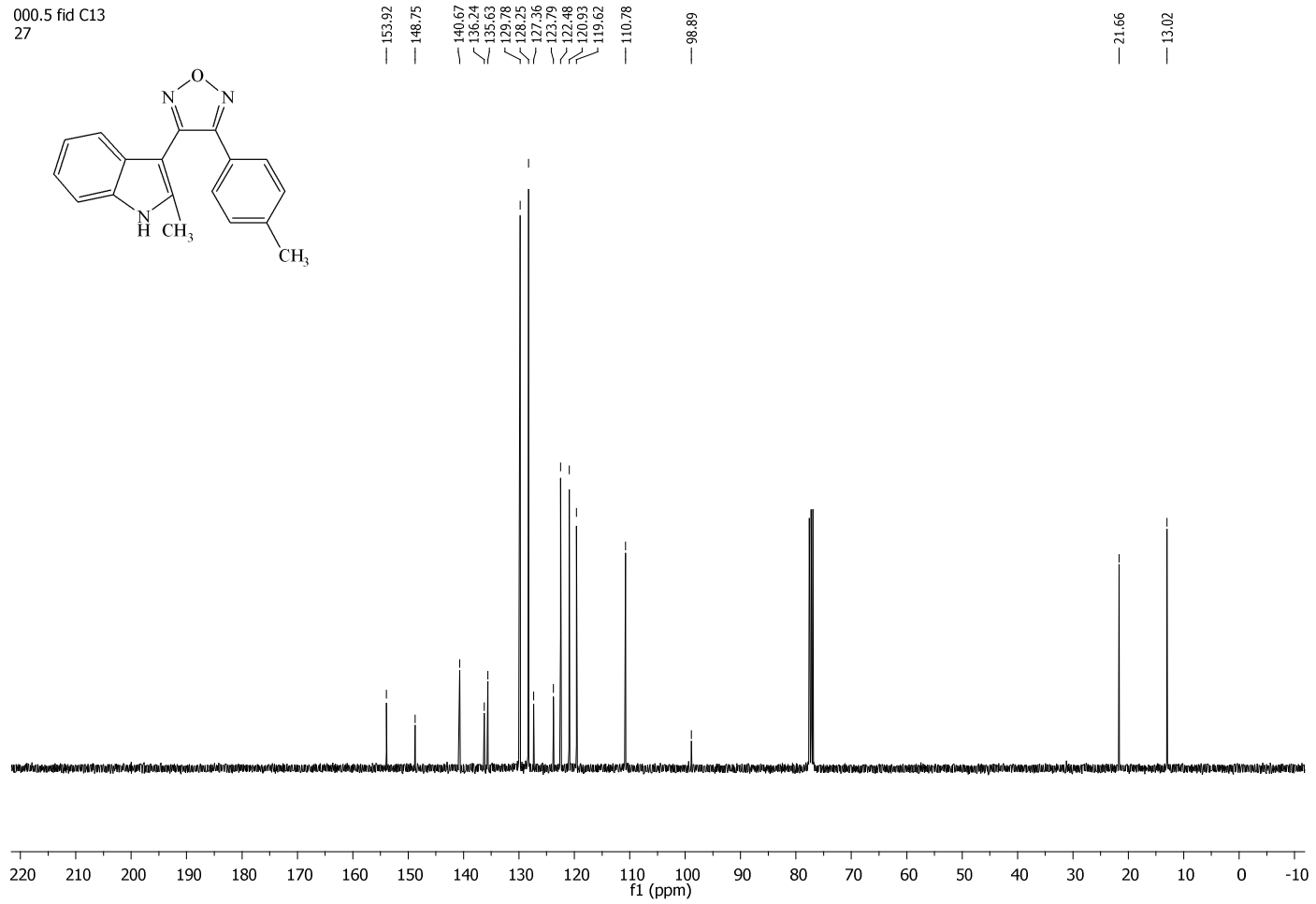


Şekil 7. 48. 3-(1-metil-1H-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [26] ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

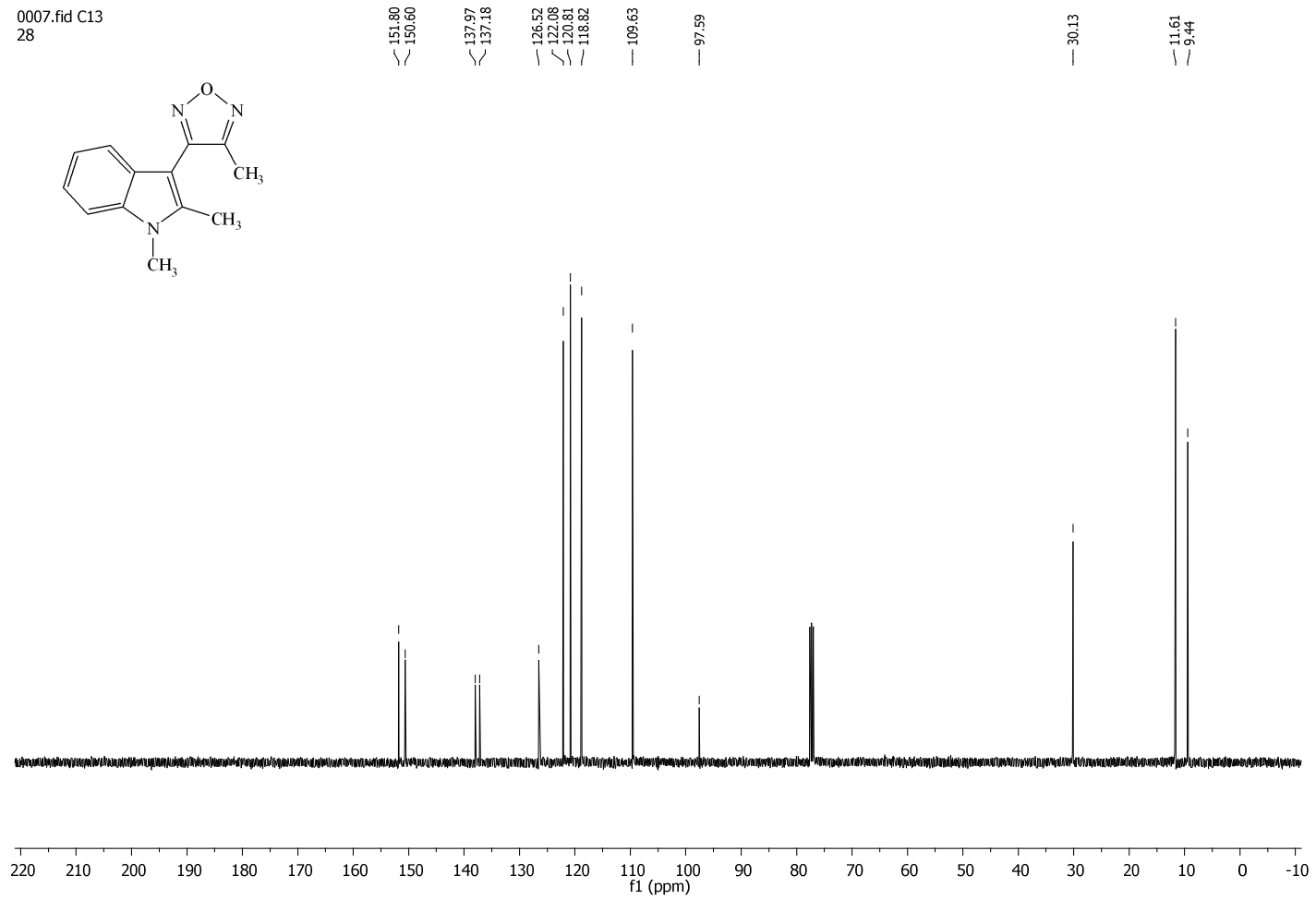
0004.fid (27)
27



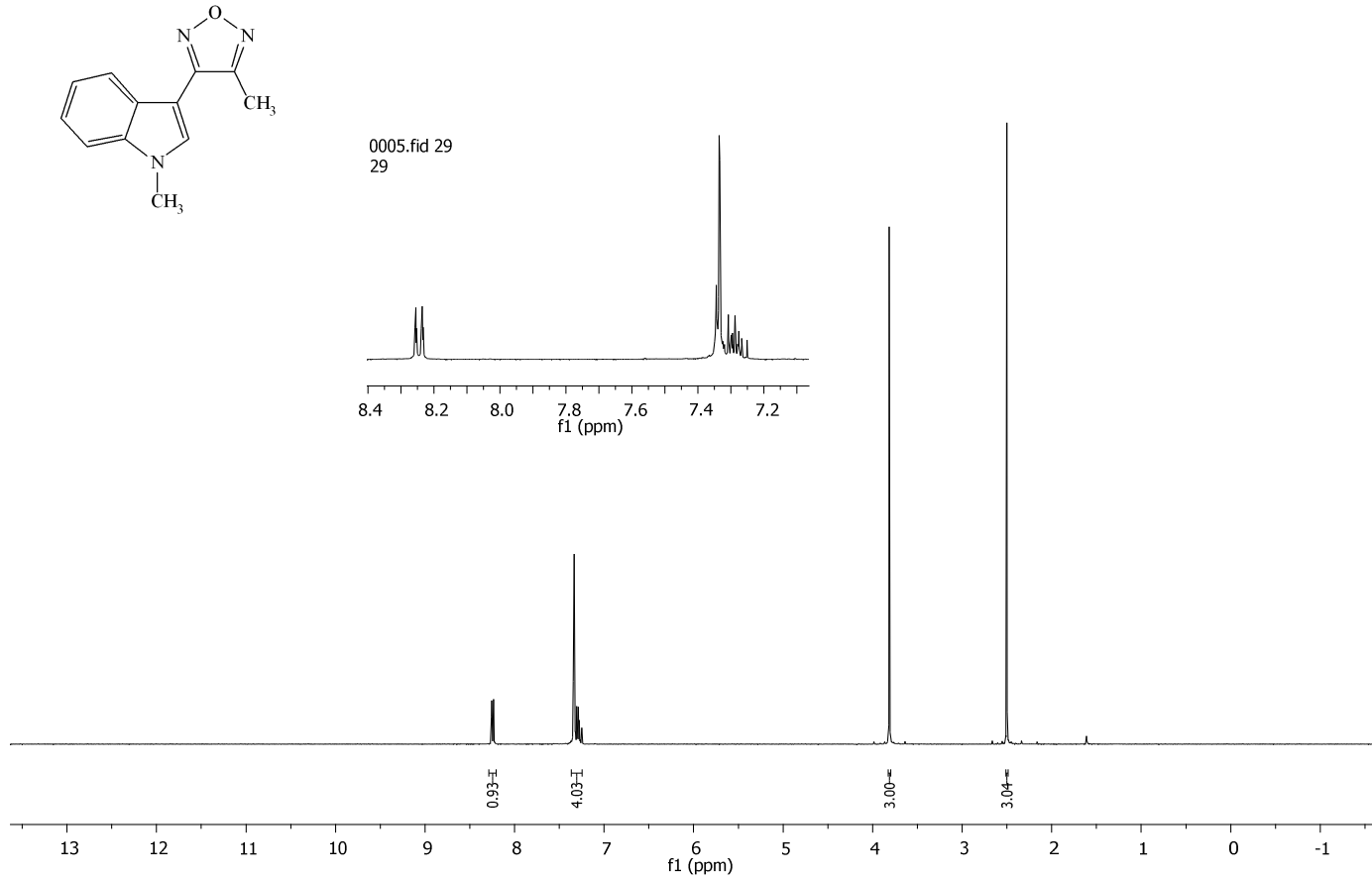
Şekil 7. 49. 3-(2-metil-1H-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [27] $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



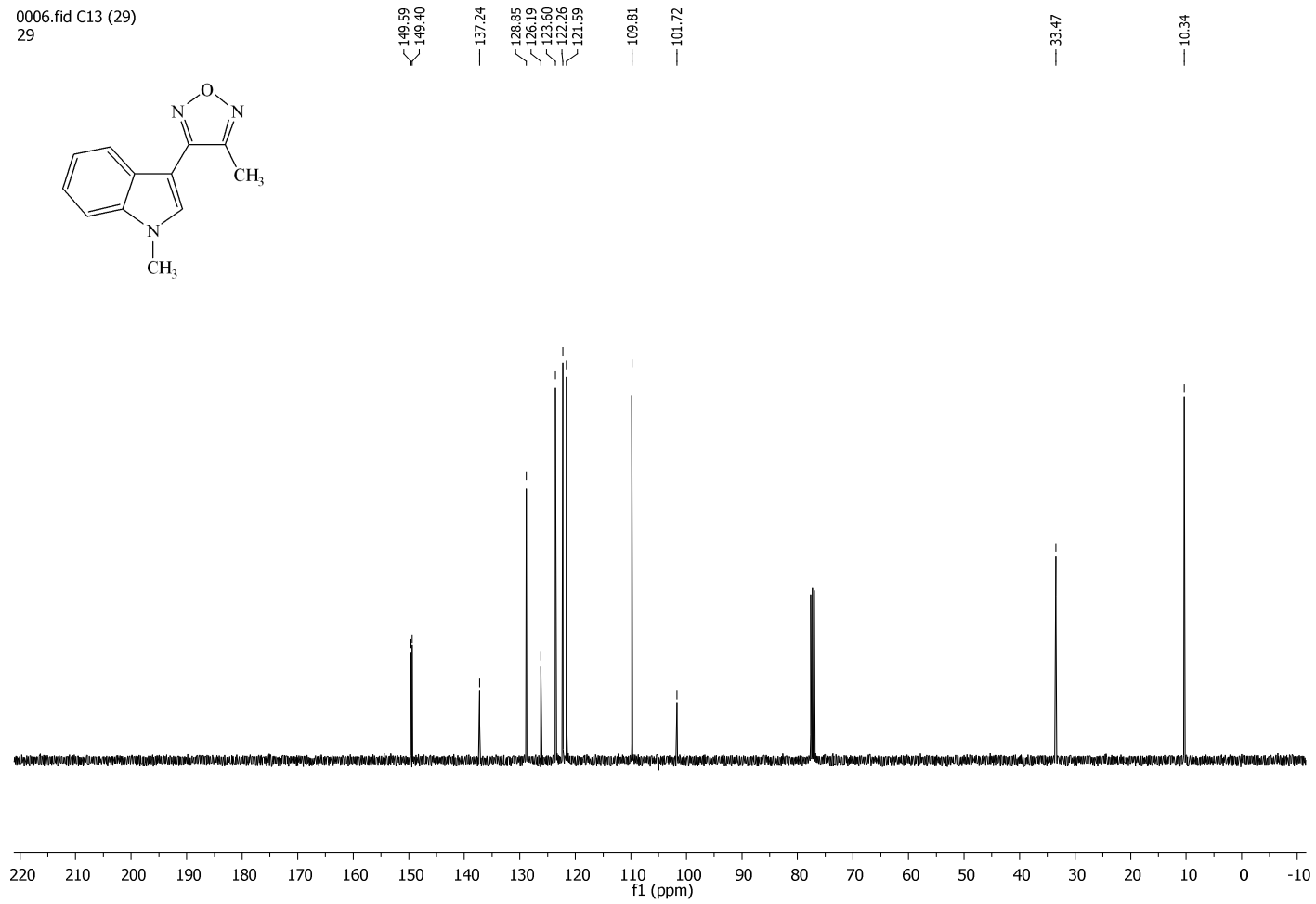
Şekil 7. 50. 3-(2-metil-1H-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [27] ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



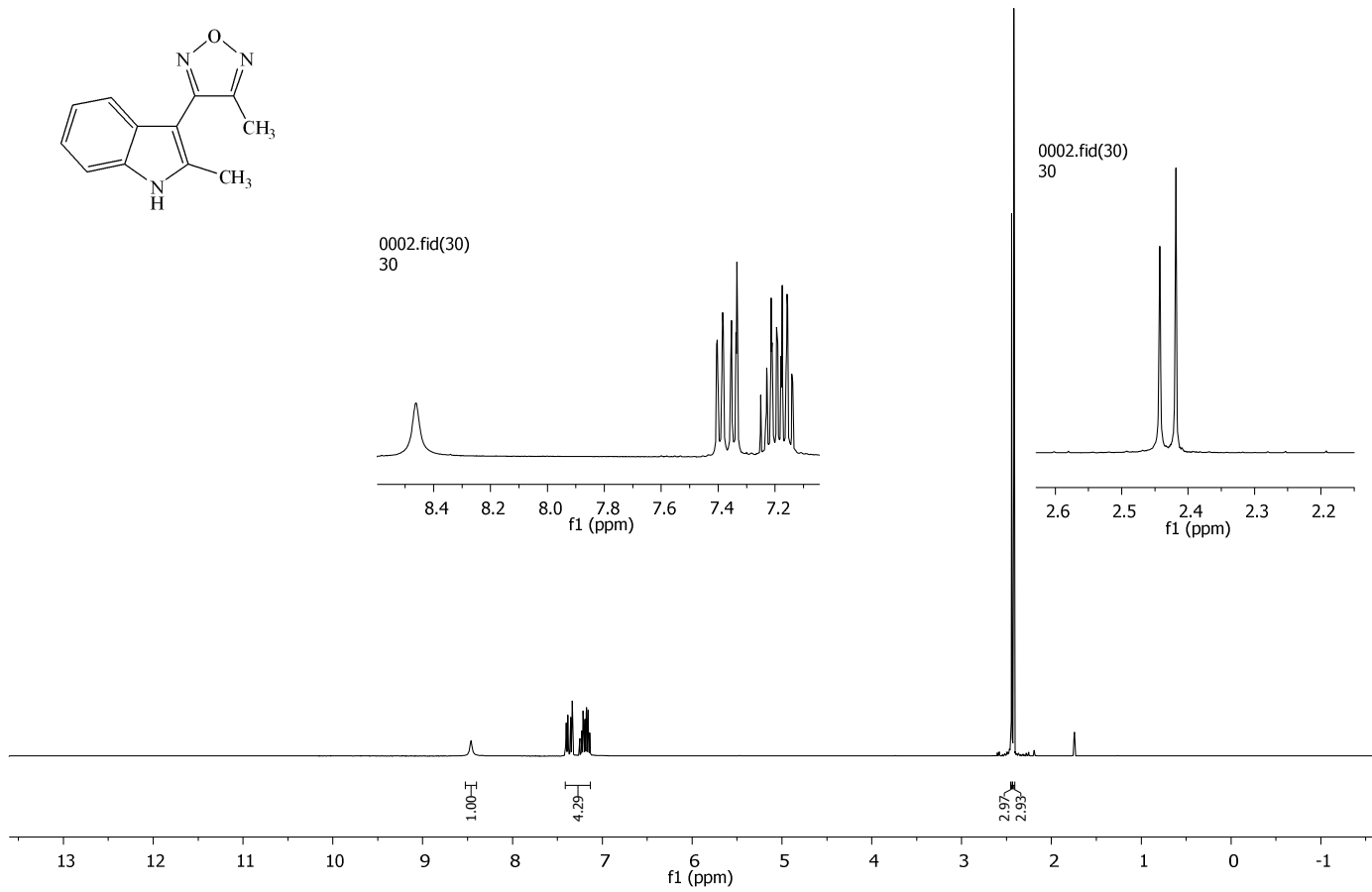
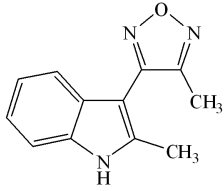
Şekil 7. 52. 3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol'ün [28] ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

0005.fid 29
29

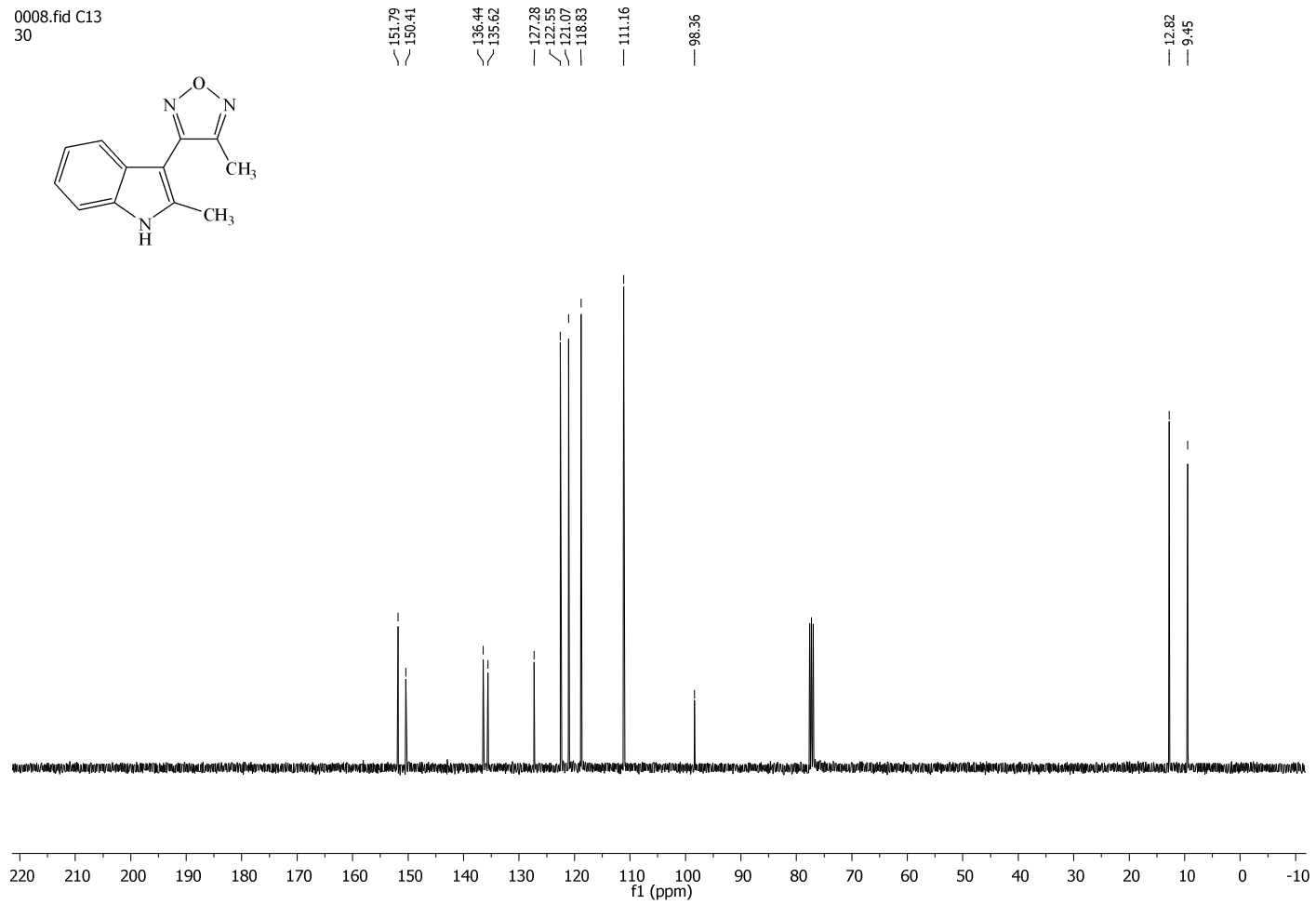
Şekil 7. 53. 3-(1-metil-1H-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol'ün [29] $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

0006.fid C13 (29)
29

Şekil 7. 54. -(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol'ün [29] ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

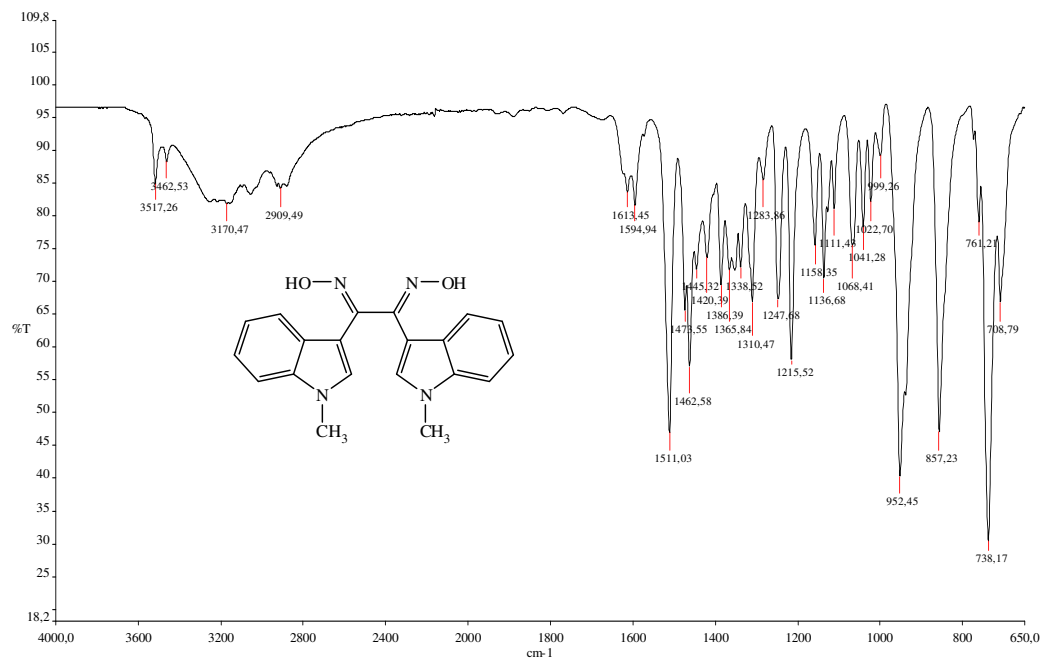
0002.fid(30)
30

Şekil 7. 55. 3-(1-metil-1H-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol'ün $[30]$ $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

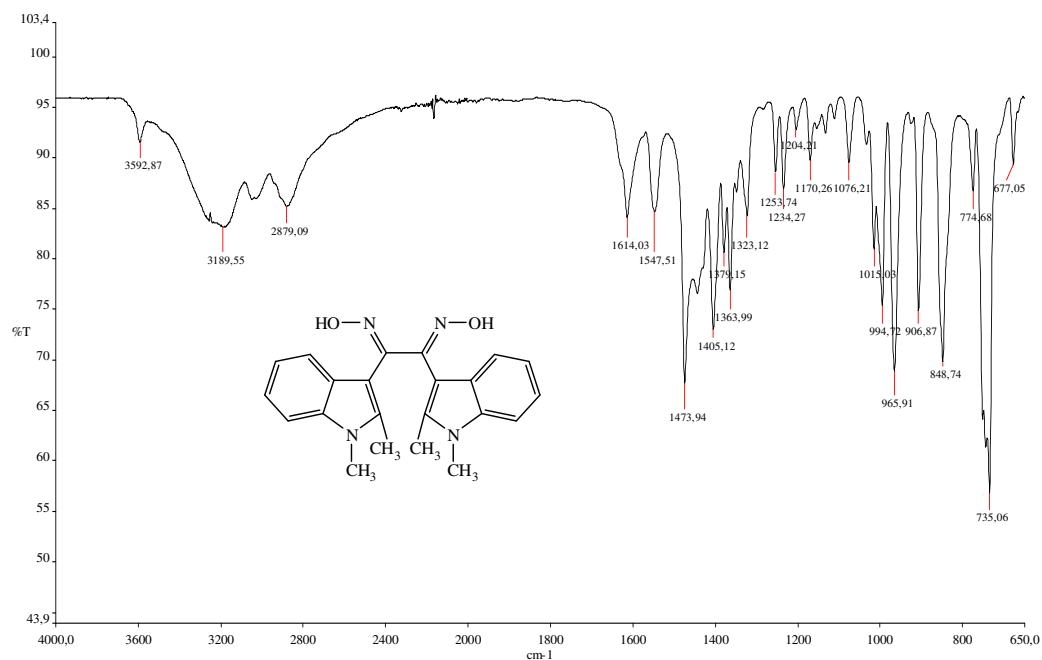


Şekil 7. 56. 3-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol'ün [30] ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

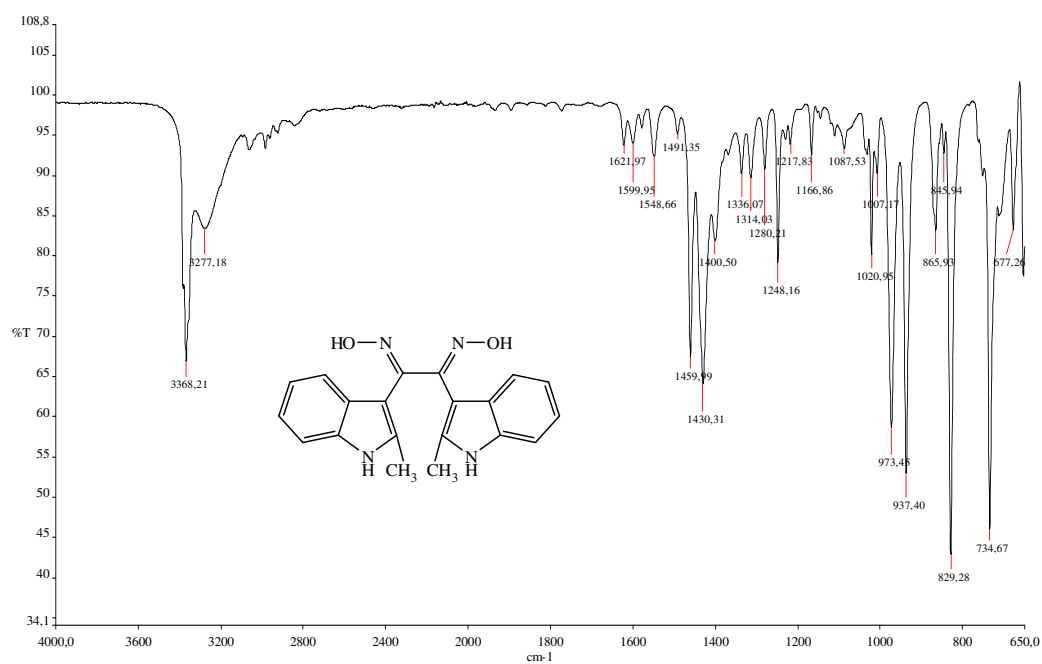
EK-3 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları



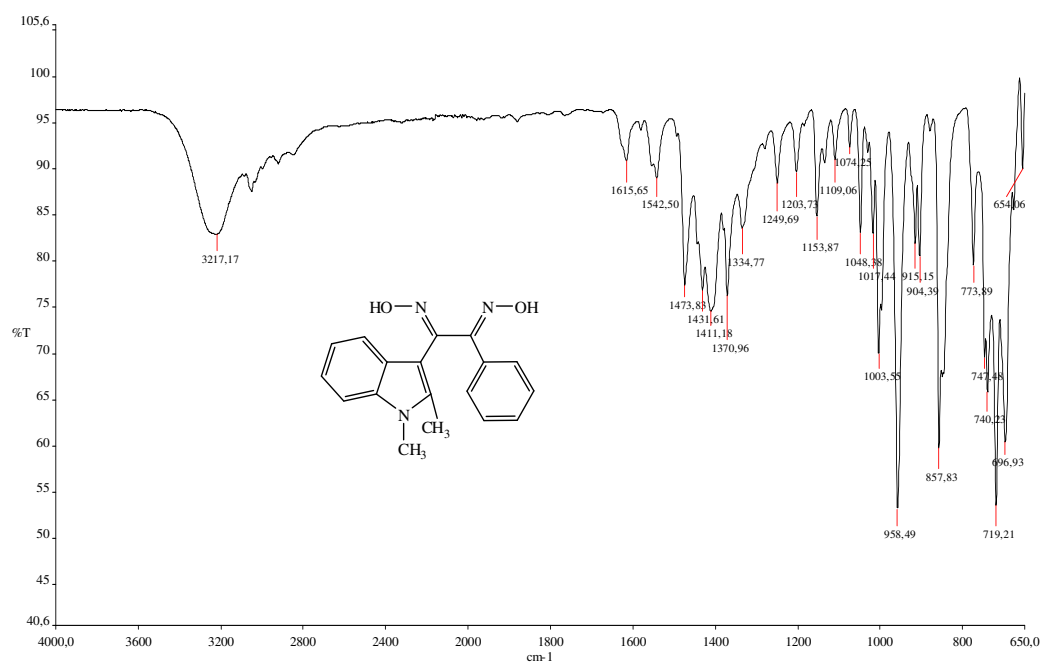
Şekil 7. 57. 1,2-Bis(1-metil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [1] FT-IR spektrumu



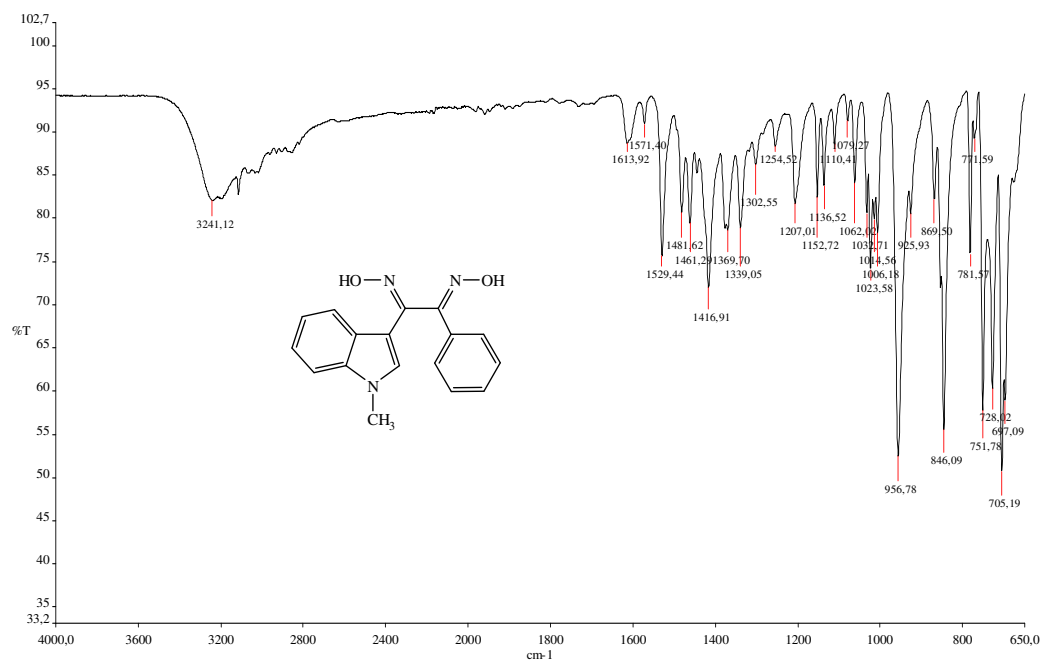
Şekil 7. 58. 1,2-Bis(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [2] FT-IR spektrumu



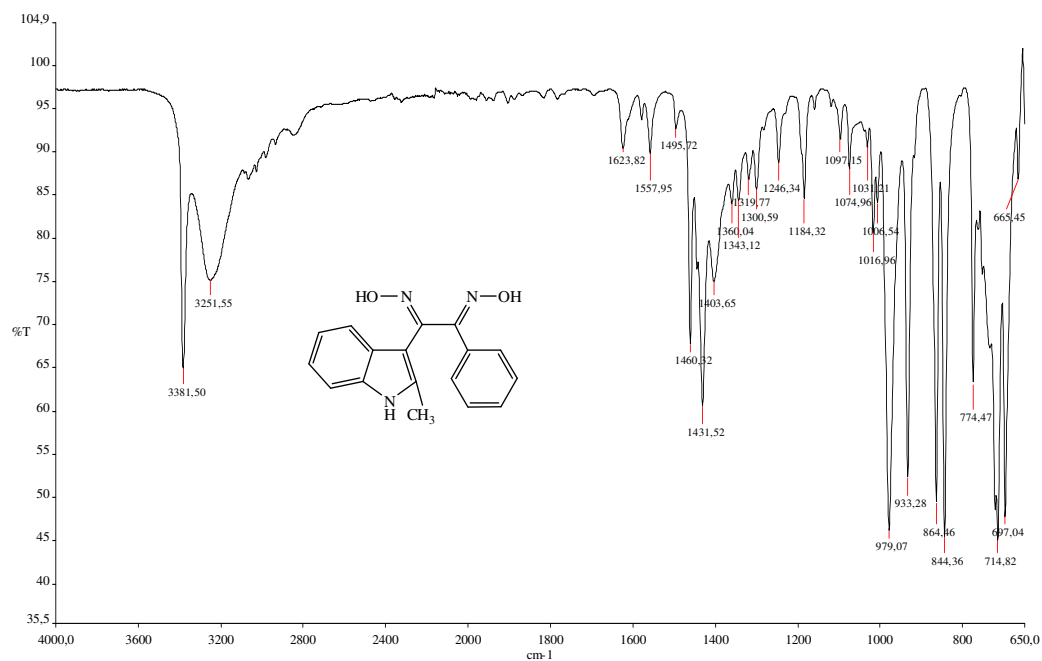
Şekil 7. 59. 1,2-Bis(2-metil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'i'nin [3] FT-IR spektrumu



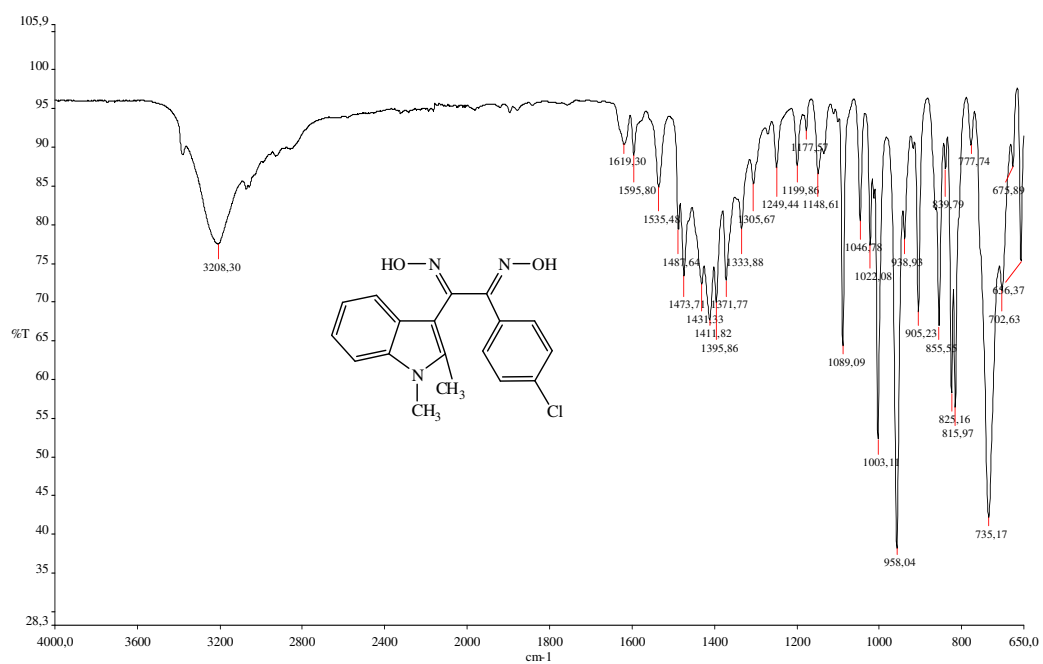
Şekil 7. 60. 1-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim'i'nin [4] FT-IR spektrumu



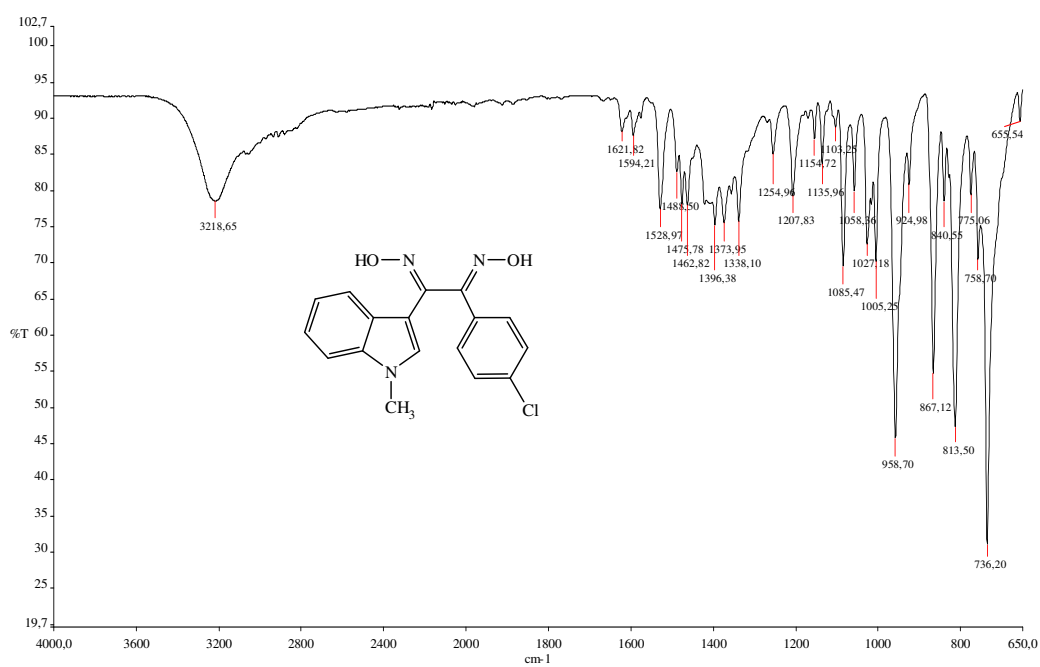
Şekil 7. 61. 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim'in [5] FT-IR spektrumu



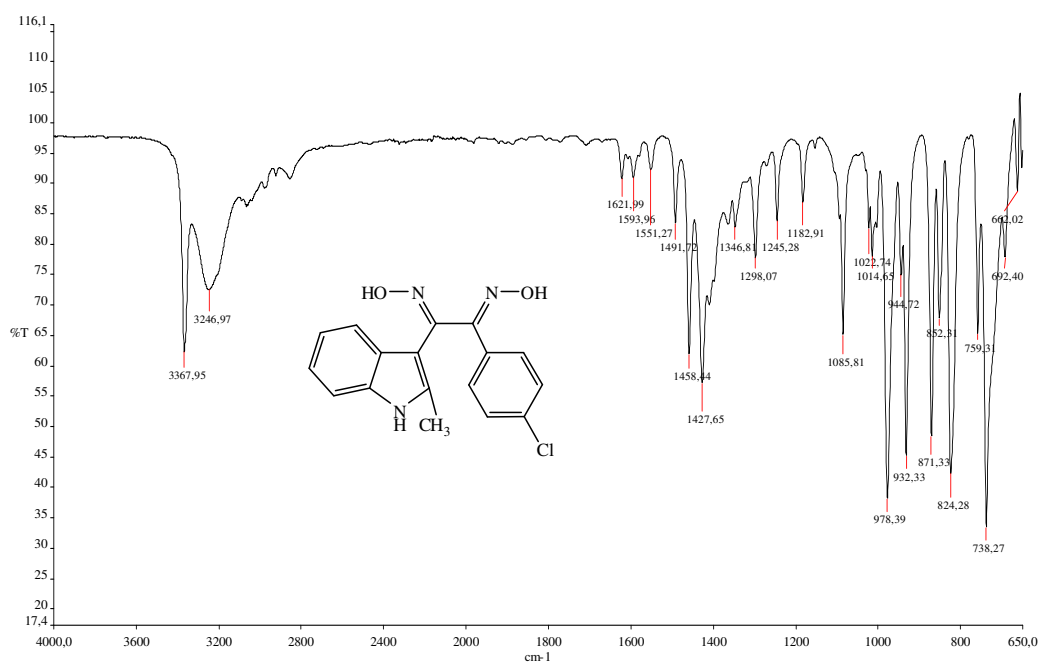
Şekil 7. 62. 1-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim'in [6] FT-IR spektrumu



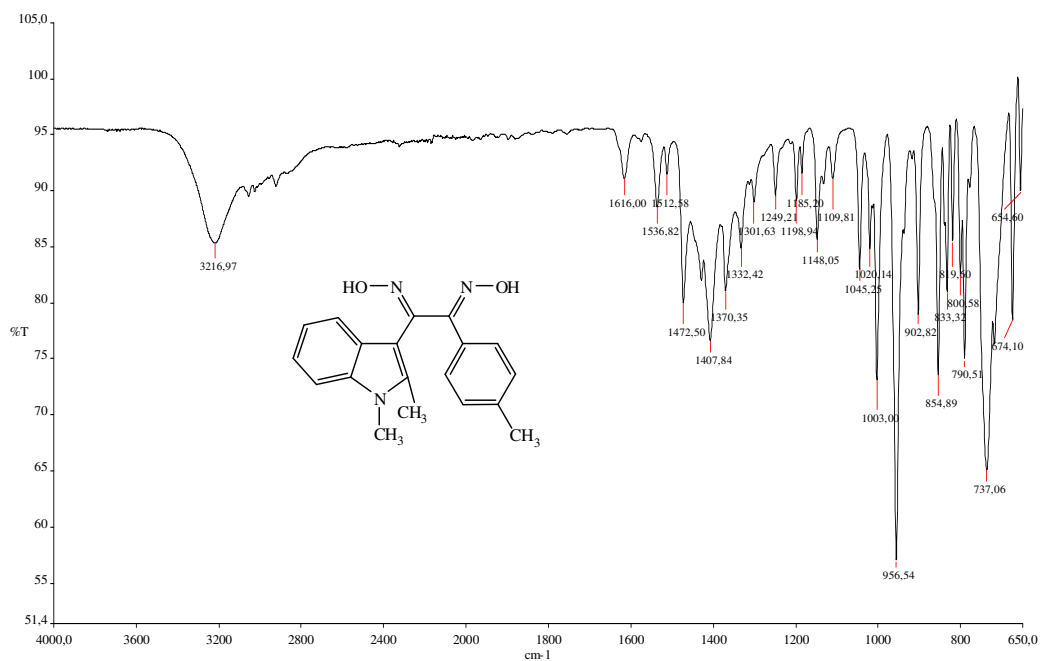
Şekil 7. 63. 1-(4-klorofenil)-2-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [7] FT-IR spektrumu



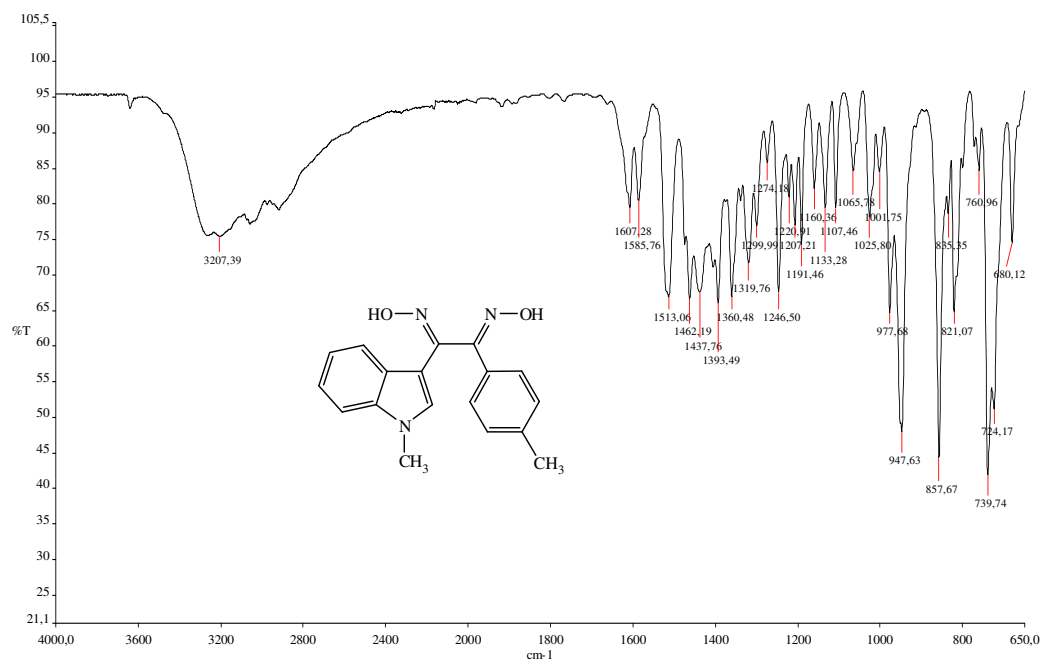
Şekil 7. 64. 1-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [8] FT-IR spektrumu



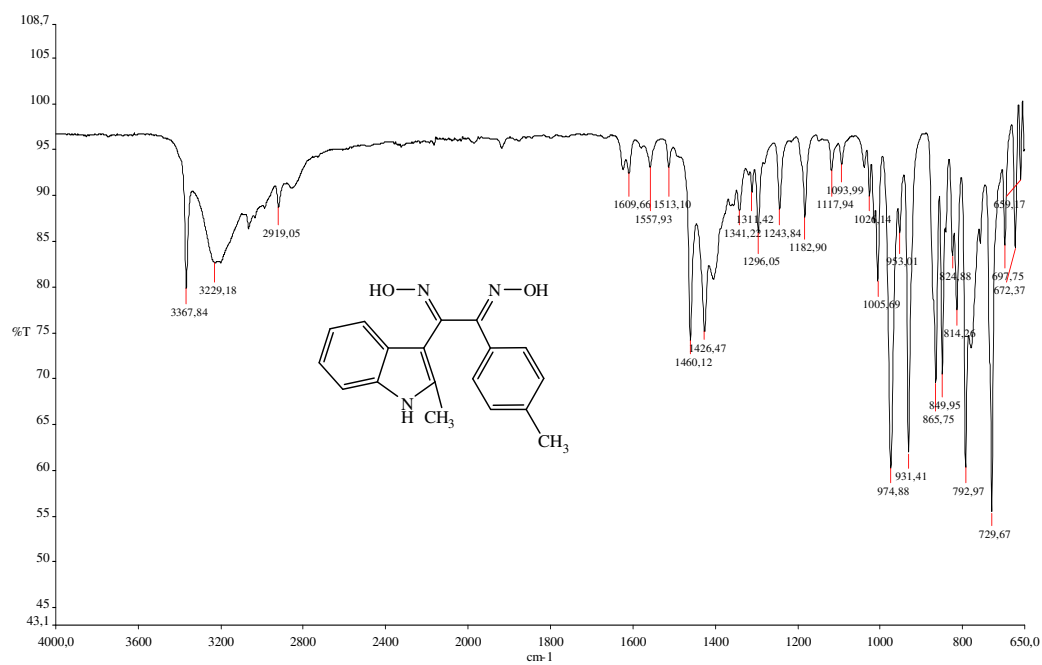
Şekil 7. 65. 1-(4-klorofenil)-2-(2-metil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [9] FT-IR spektrumu



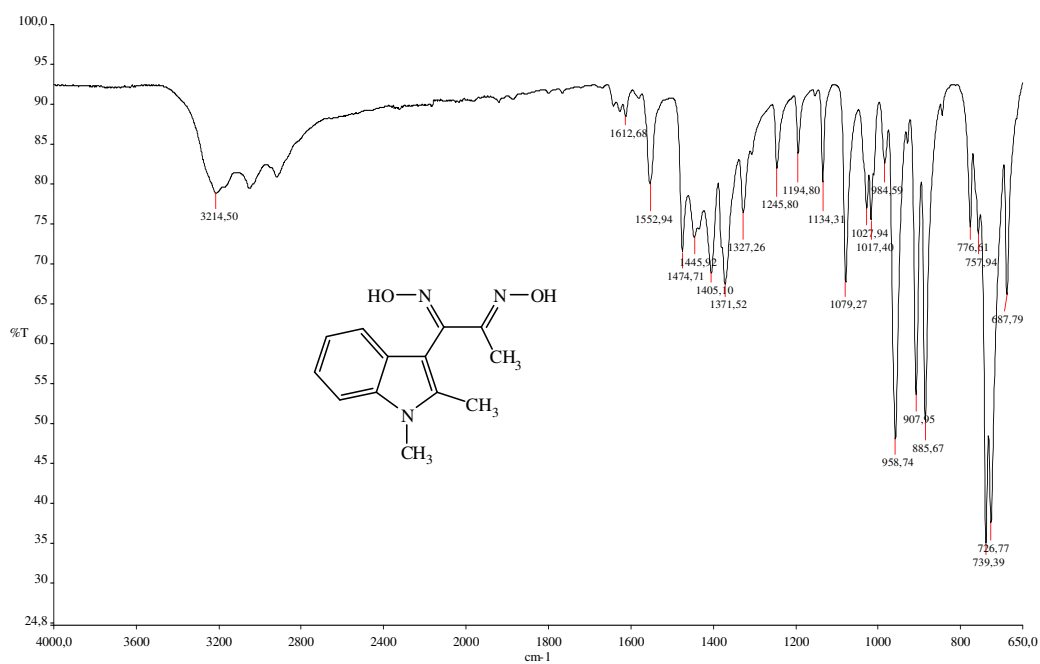
Şekil 7. 66. 1-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim'in [10] FT-IR spektrumu



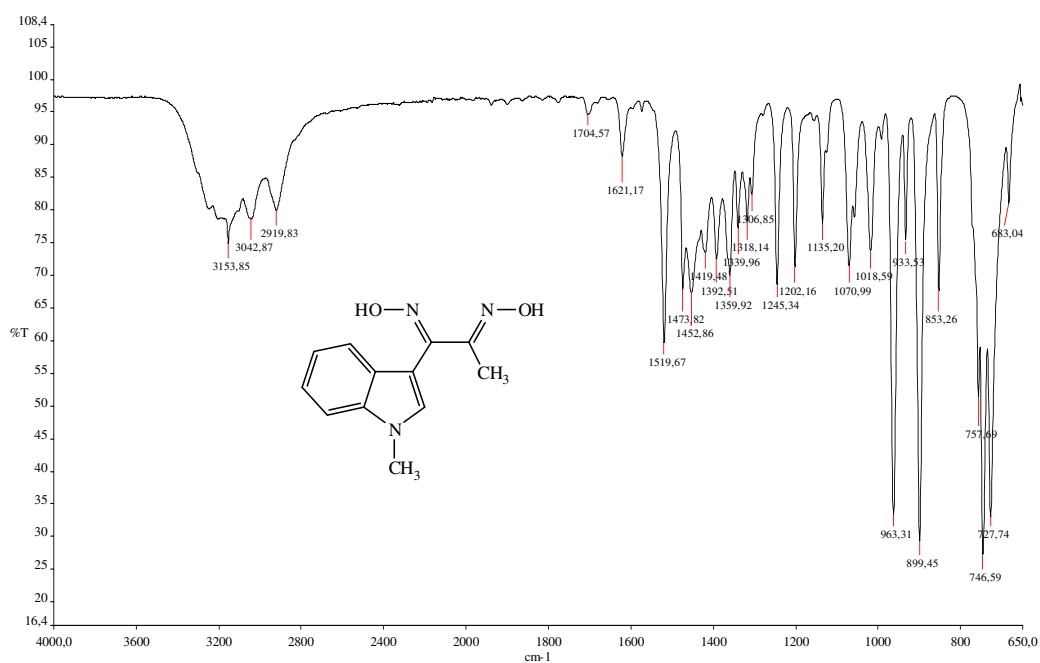
Şekil 7. 67. 1-(1-metil-1H-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim'in [11] FT-IR spektrumu



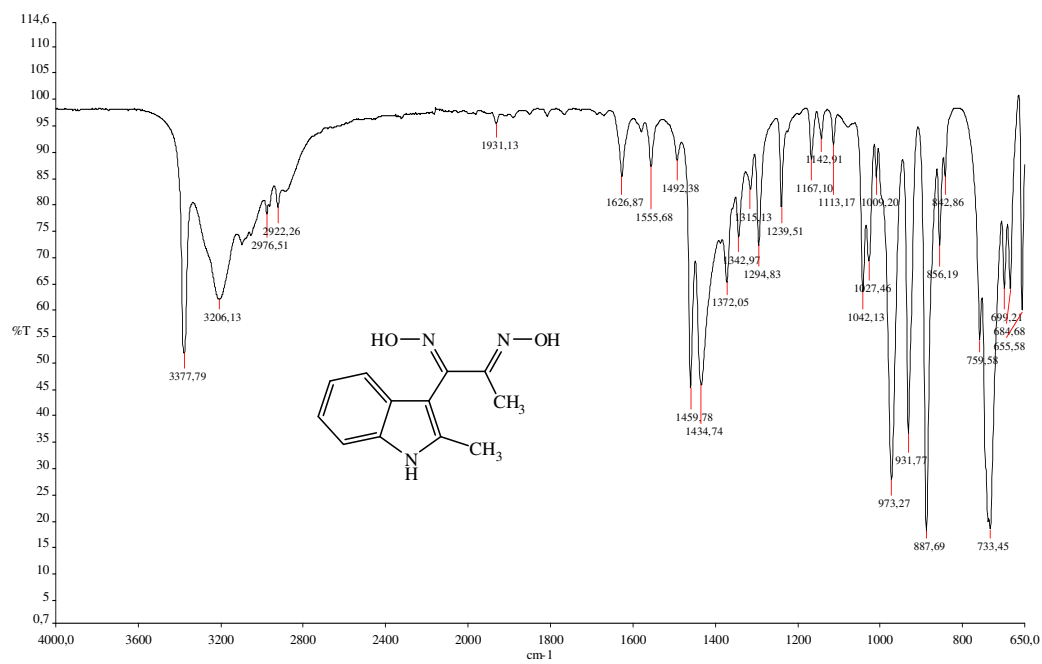
Şekil 7. 68. 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim'in [12] FT-IR spektrumu



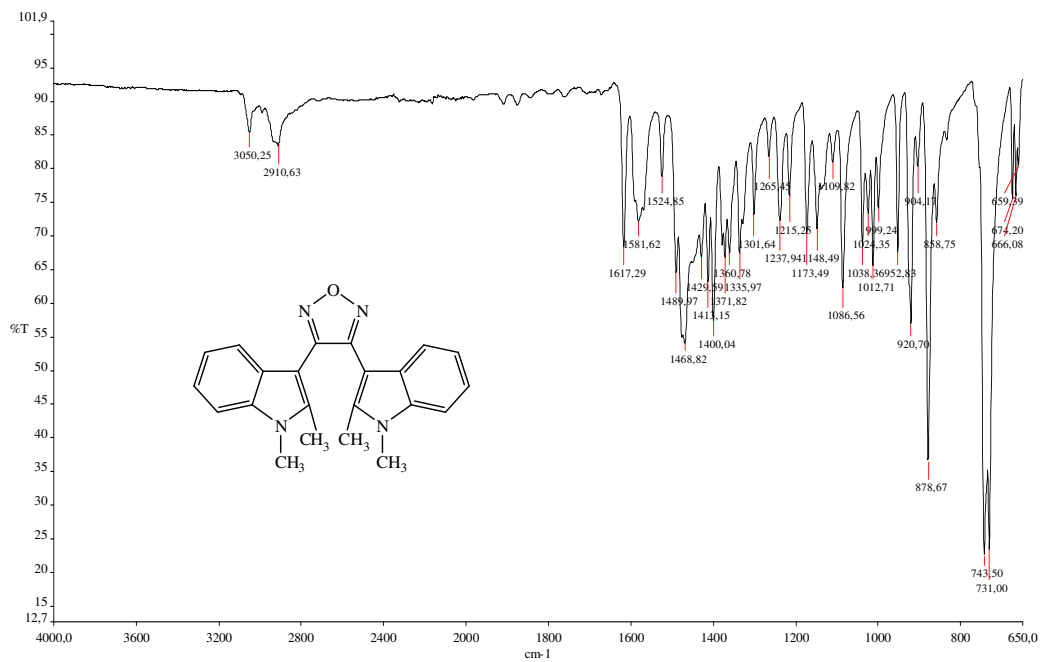
Şekil 7. 69. 1-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'in [13] FT-IR spektrumu



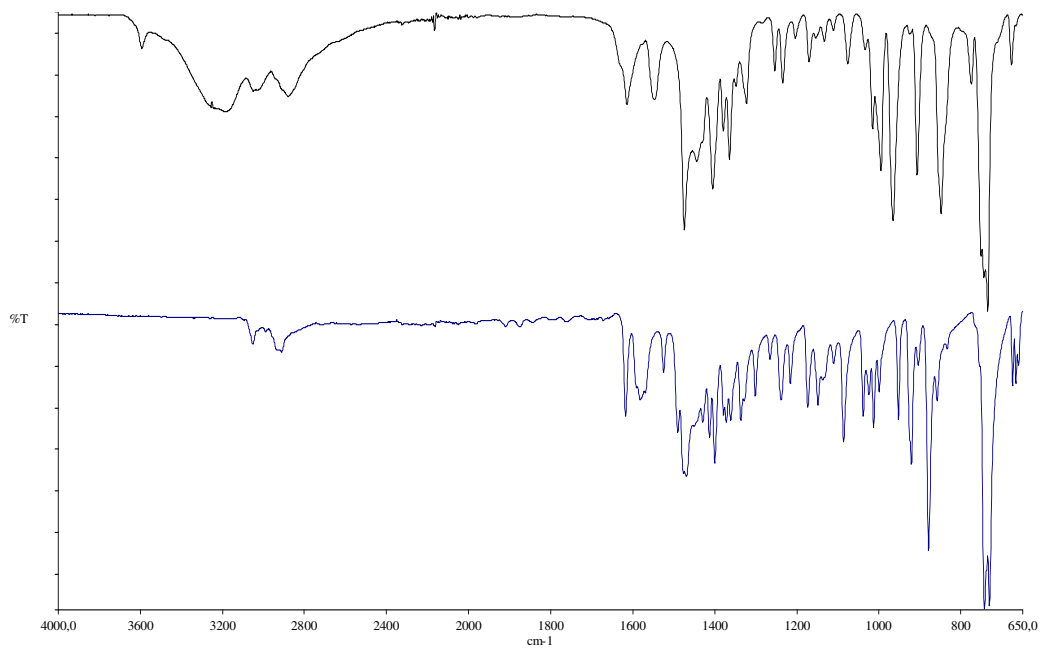
Şekil 7. 70. 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'in [14] FT-IR spektrumu



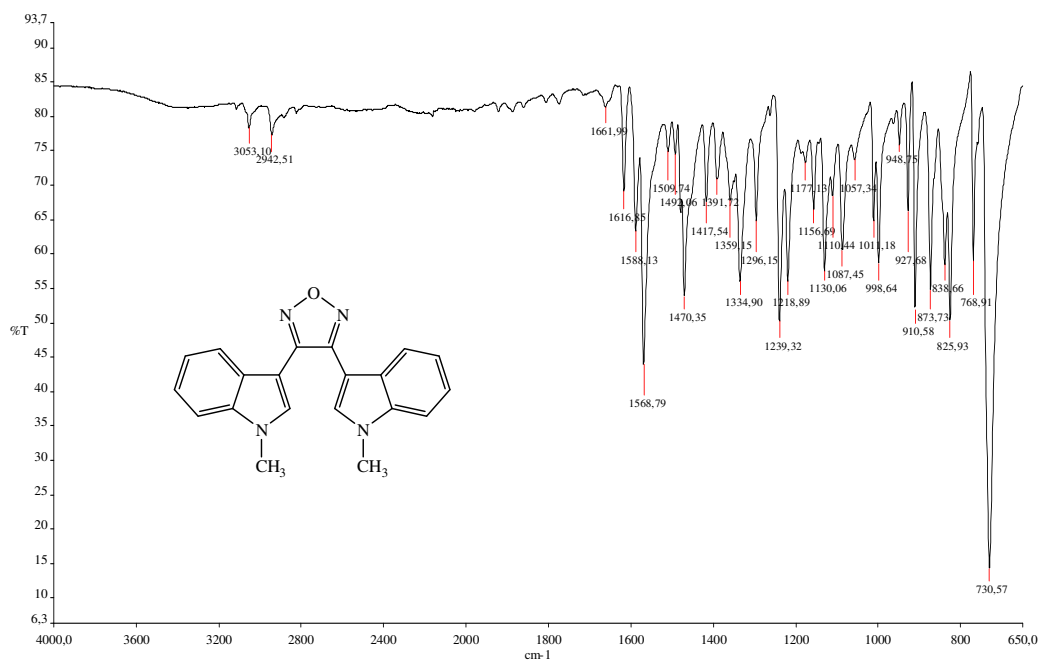
Şekil 7. 71. 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'in [15] FT-IR spektrumu



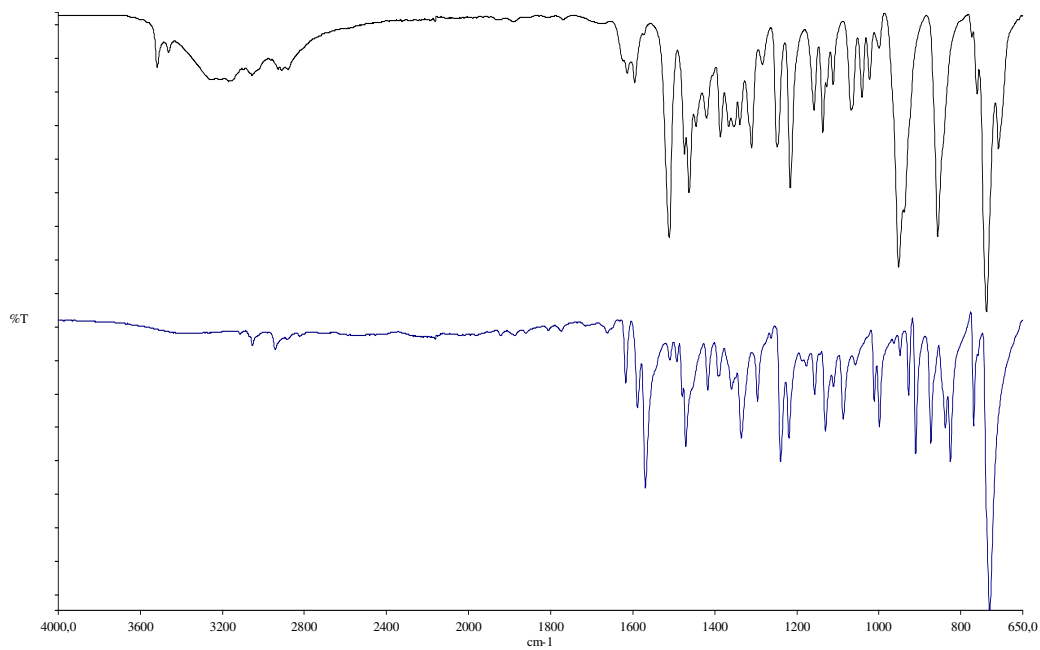
Şekil 7. 72. 3,4-Bis(1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [16] FT-IR spektrumu



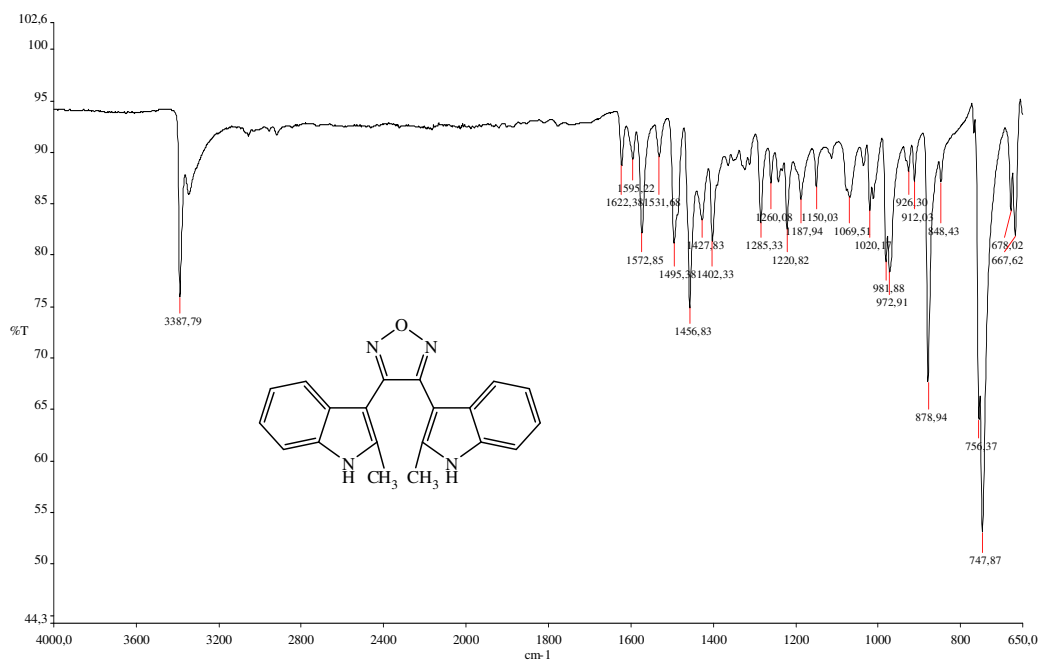
Şekil 7. 73. [2] ve [16] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



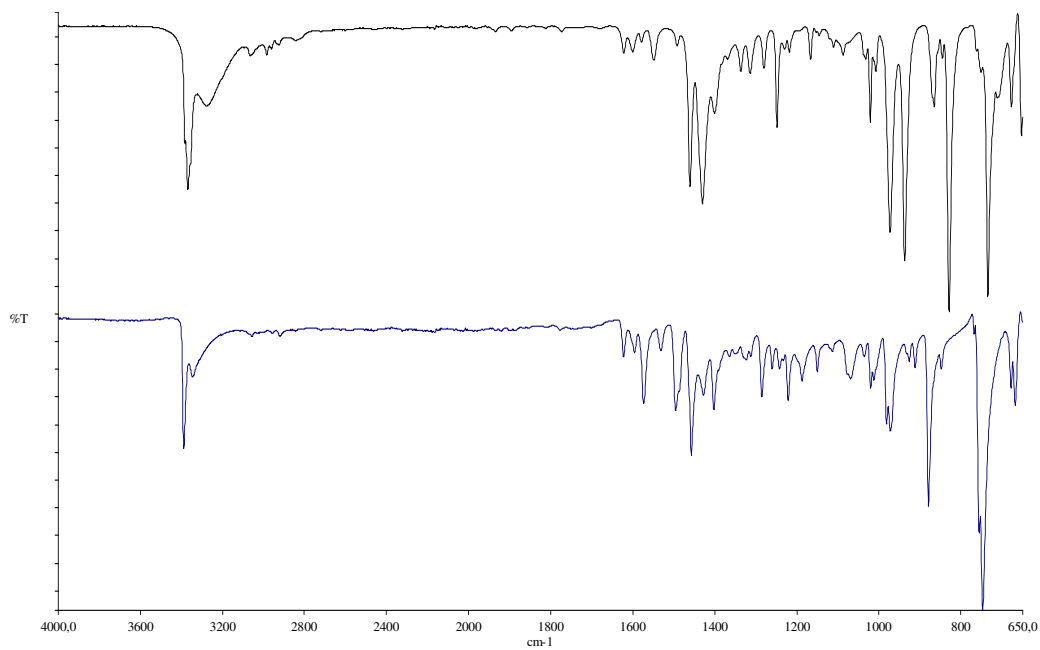
Şekil 7. 74. 3,4-Bis(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [17] FT-IR spektrumu



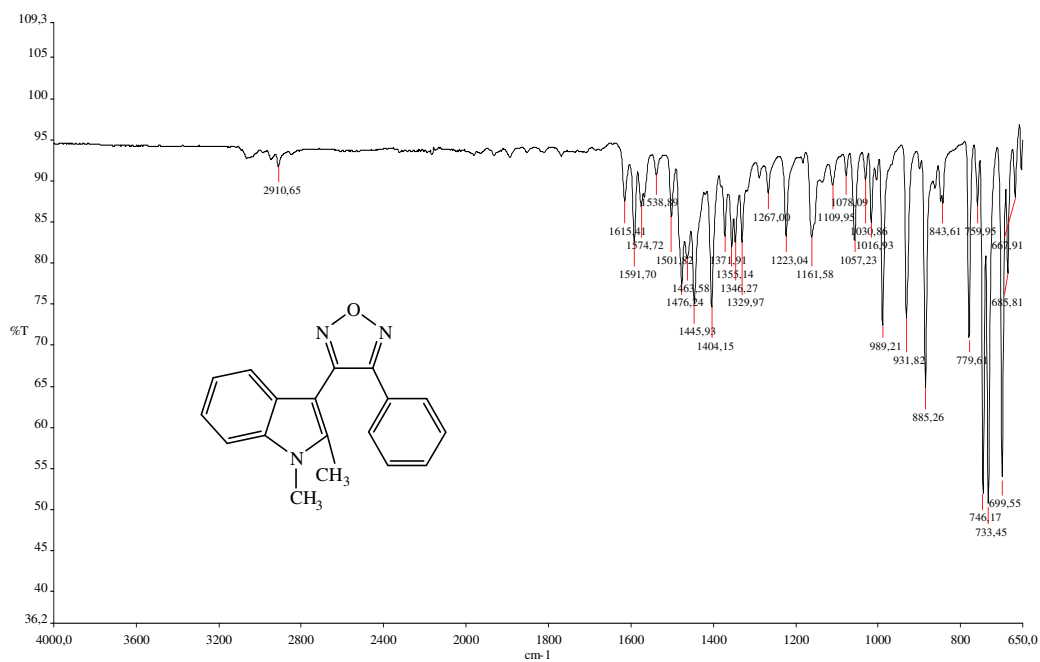
Şekil 7. 75. [1] ve [17] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



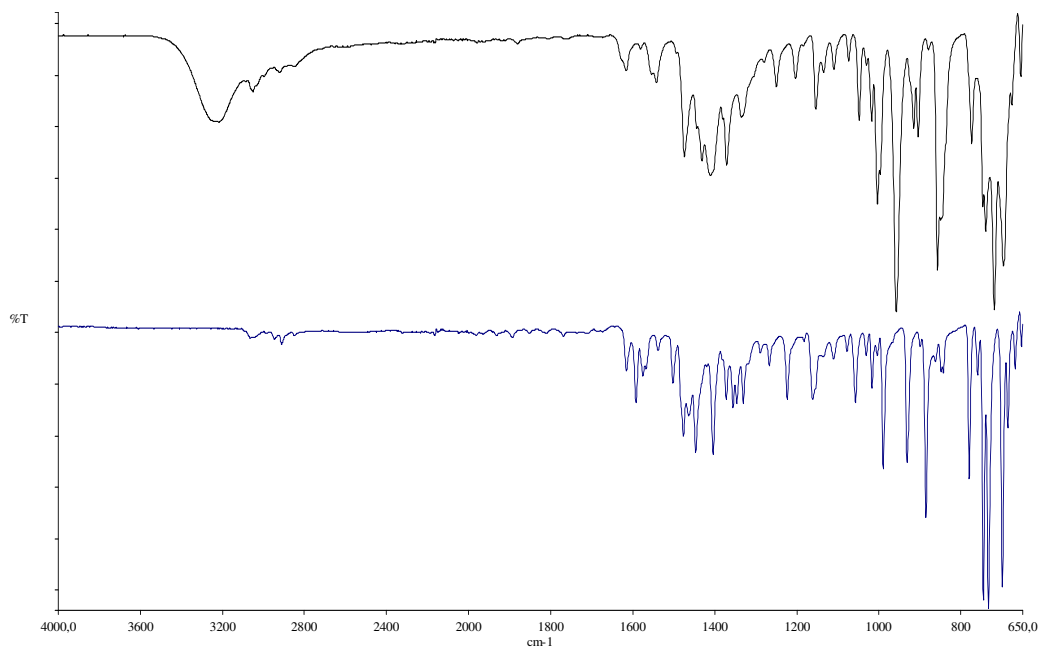
Şekil 7. 76. 3,4-Bis(2-metil-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [18] FT-IR spektrumu



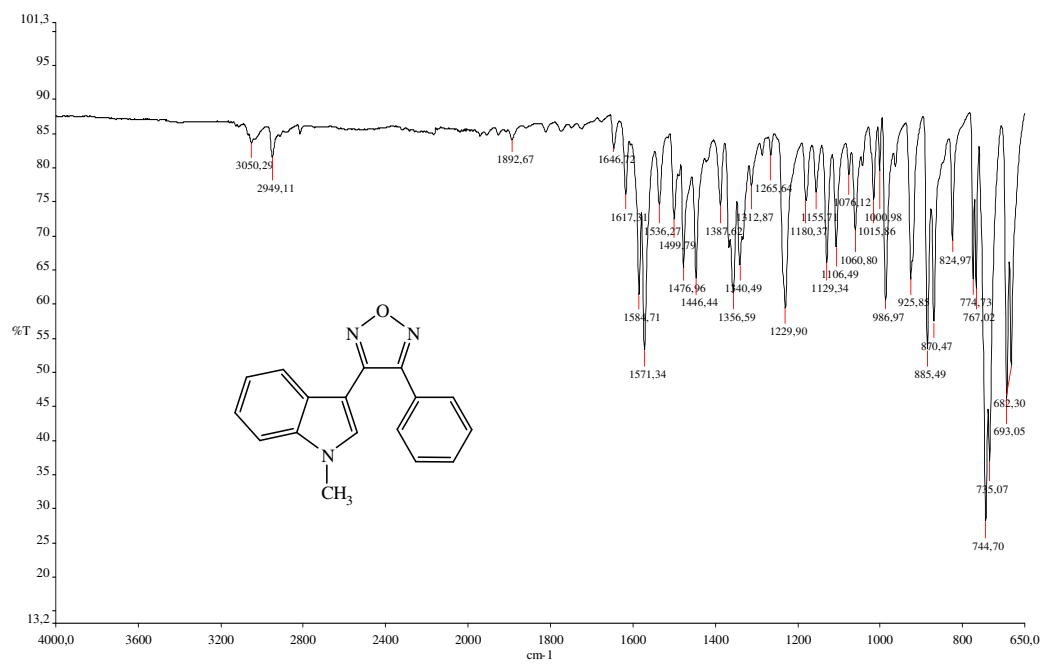
Şekil 7. 77. [3] ve [18] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



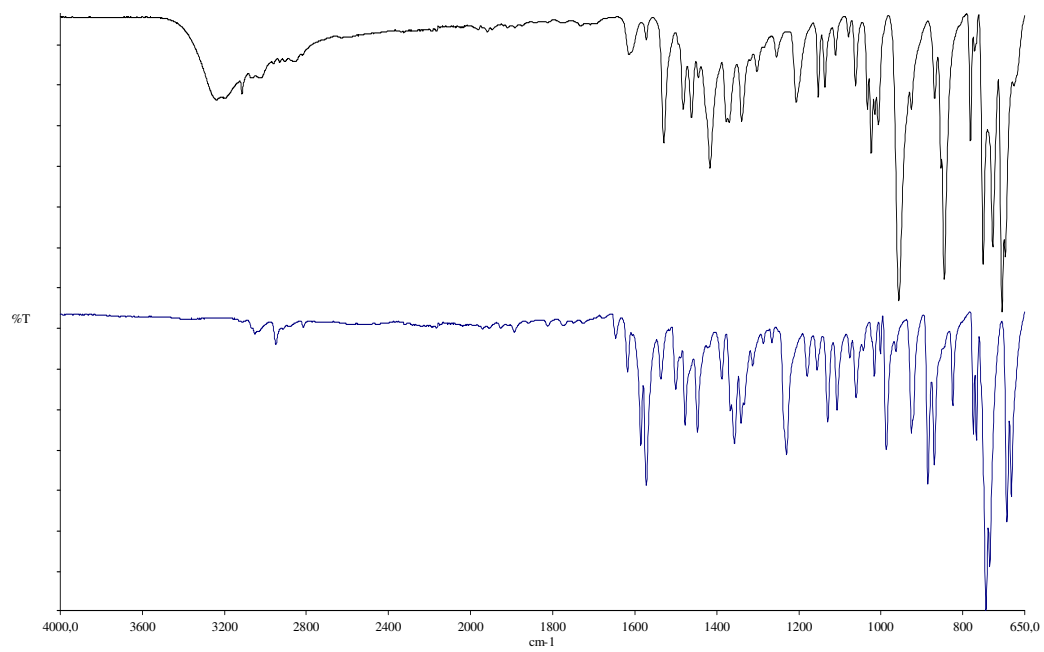
Şekil 7. 78. 3-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [19] FT-IR spektrumu



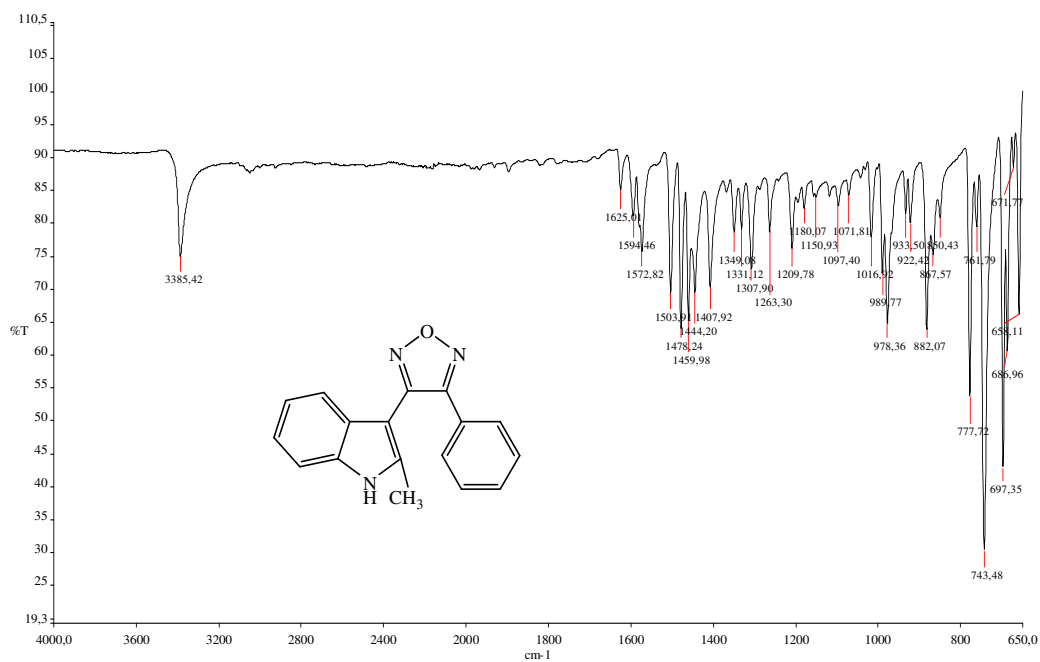
Şekil 7. 79. [4] ve [19] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.



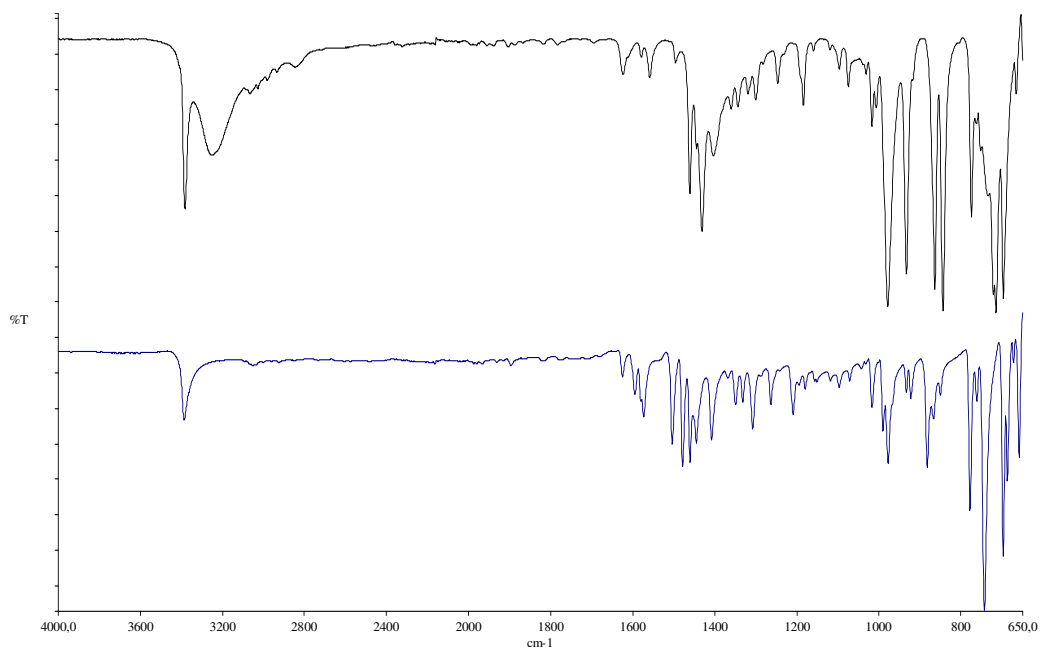
Şekil 7. 80. 3-(1-metil-1H-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [20] FT-IR spektrumu



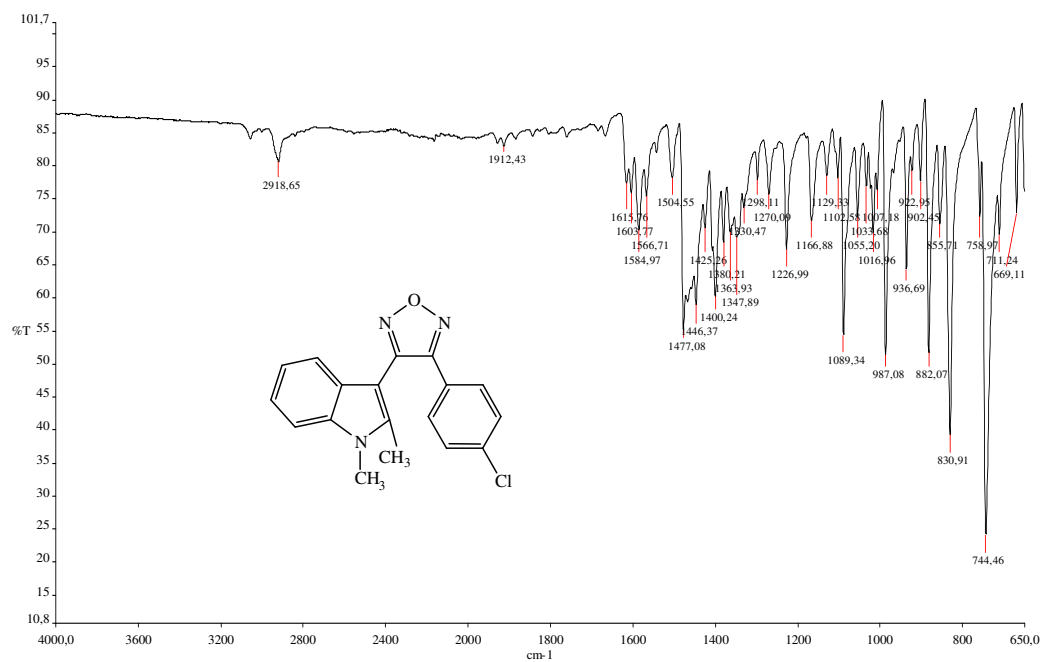
Şekil 7. 81. [5] ve [20] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



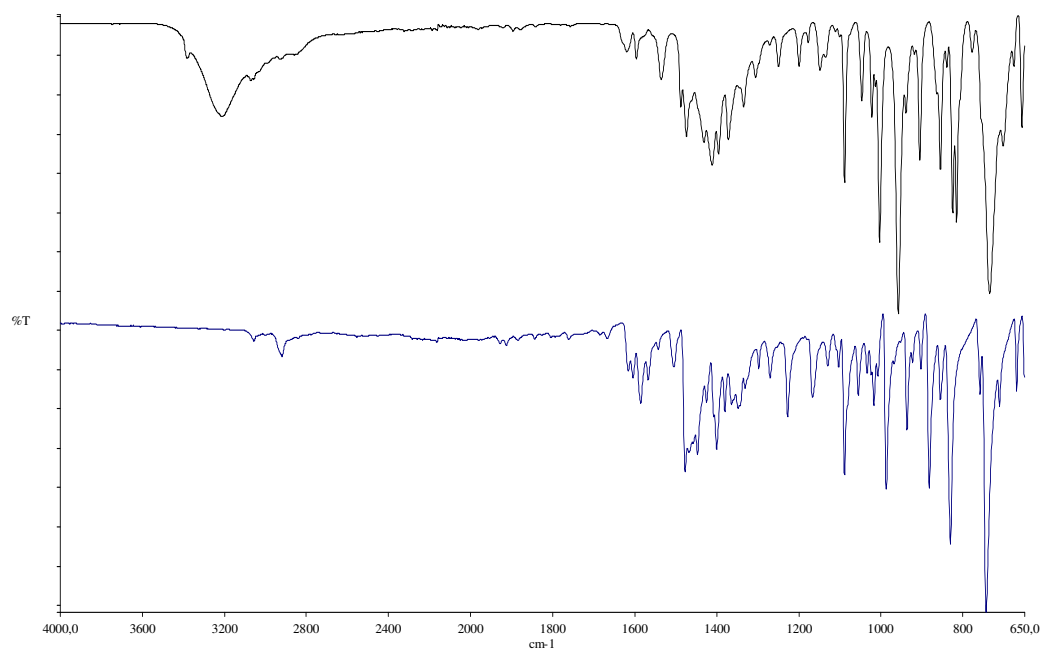
Şekil 7. 82. 3-(2-metil-1H-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [21] FT-IR spektrumu



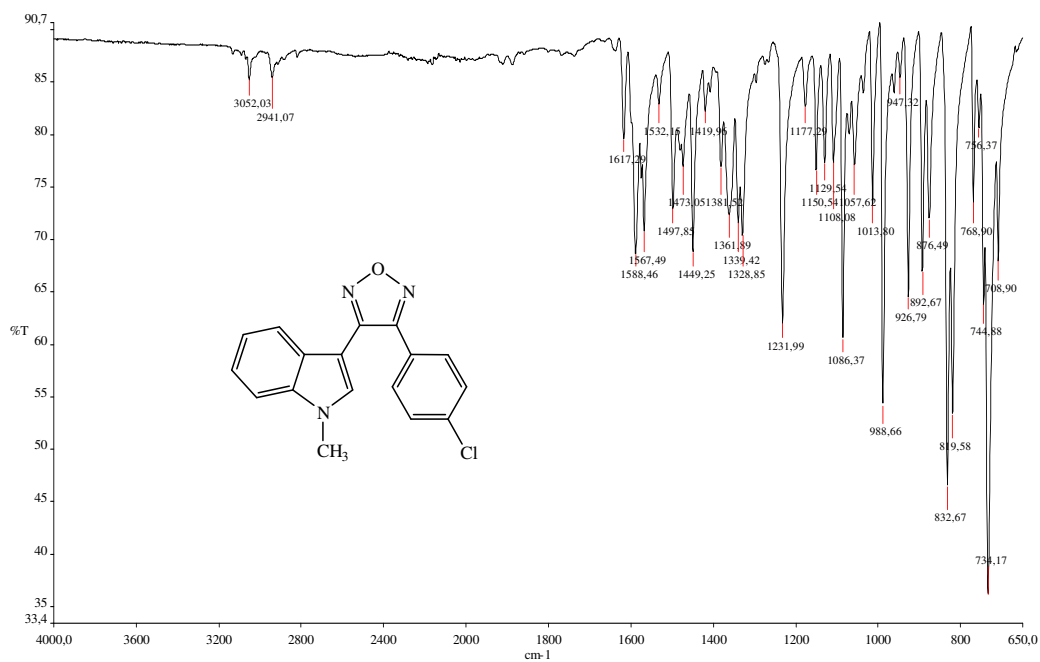
Şekil 7. 83. [6] ve [21] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



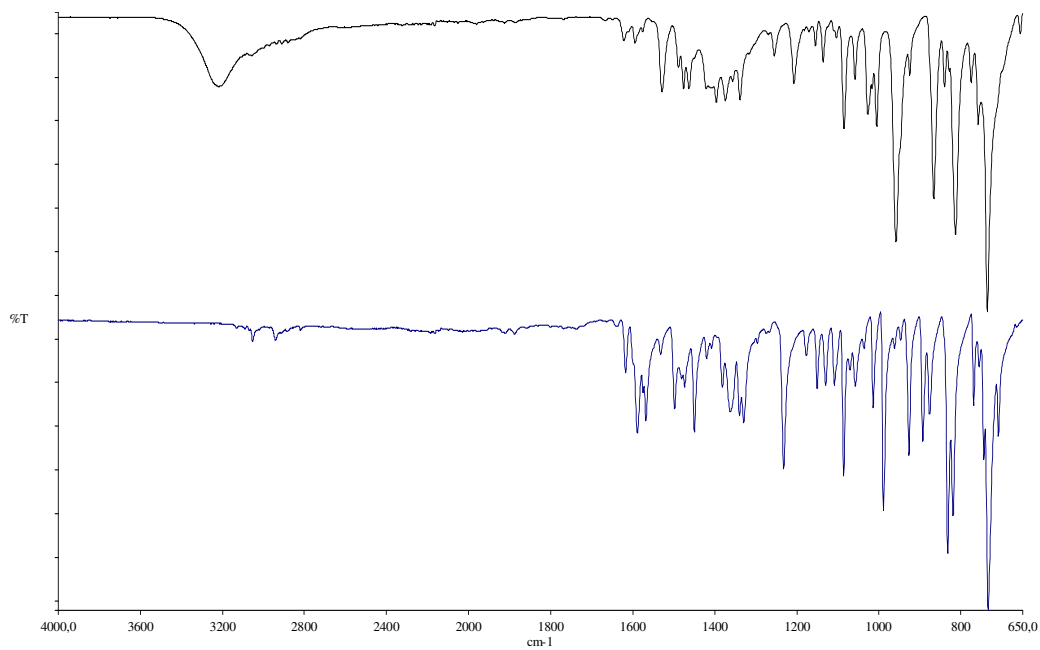
Şekil 7. 84. 3-(4-klorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [22] FT-IR spektrumu



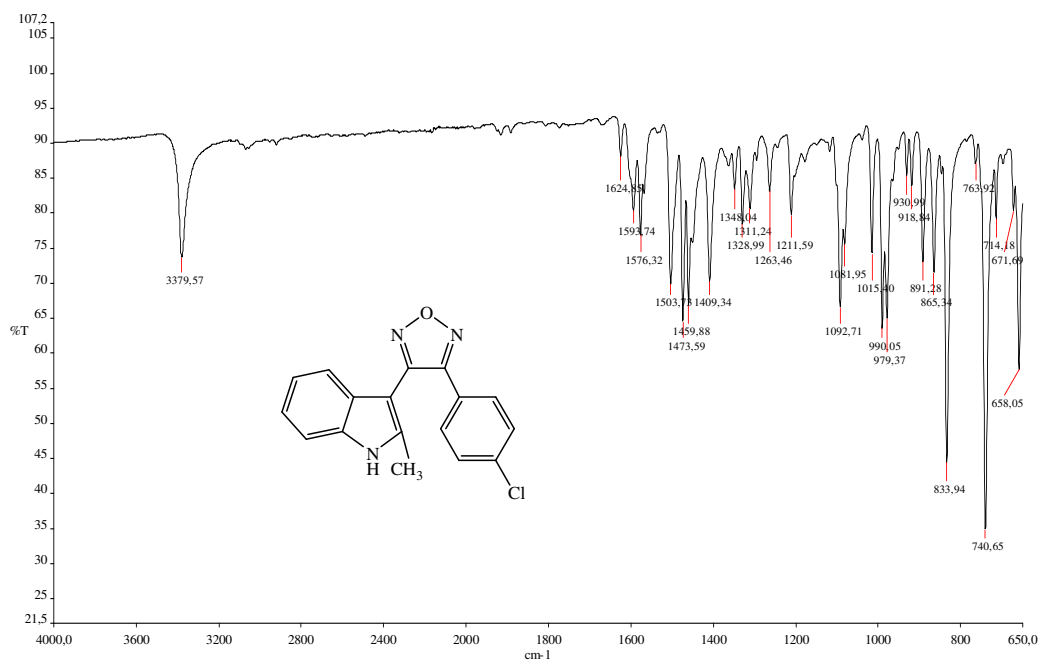
Şekil 7. 85. [7] ve [22] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



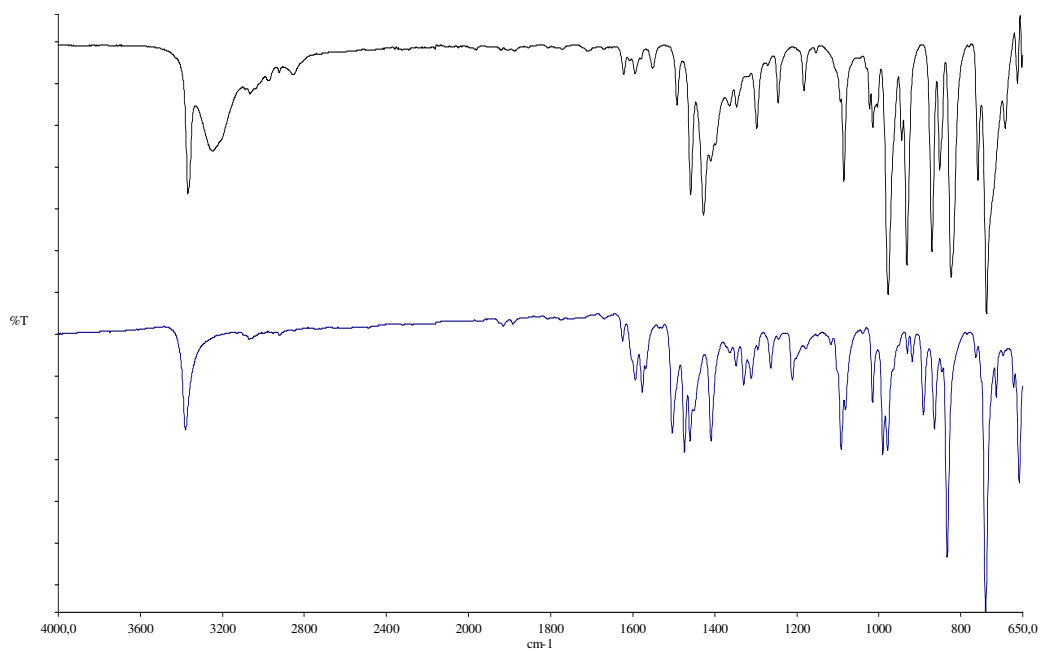
Şekil 7. 86. 3-(4-klorofenil)-4-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [23] FT-IR spektrumu



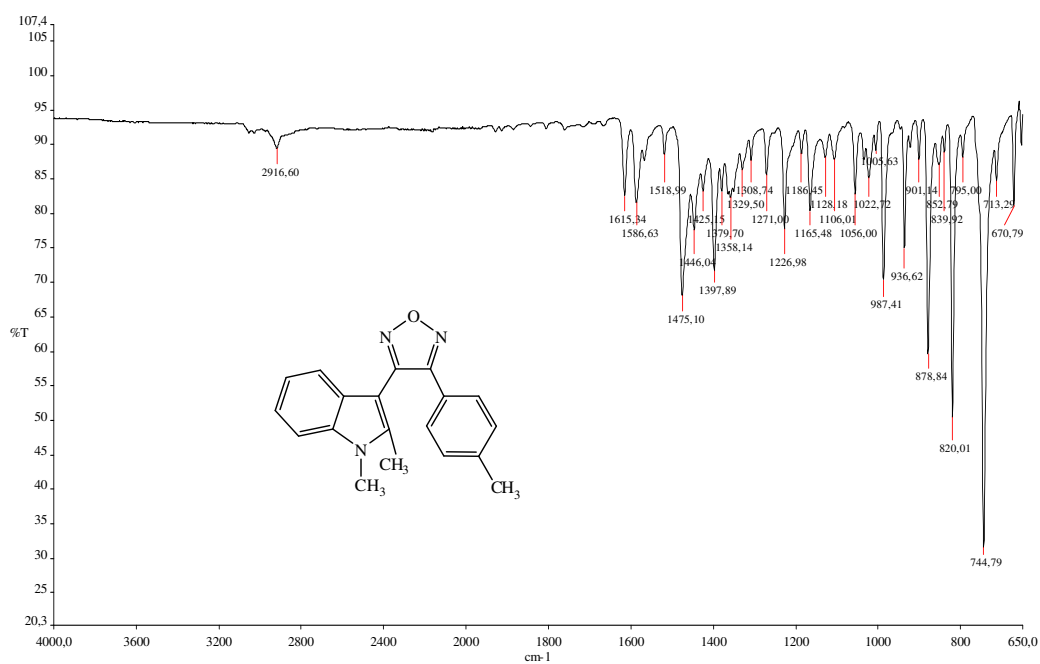
Şekil 7. 87. [8] ve [23] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.



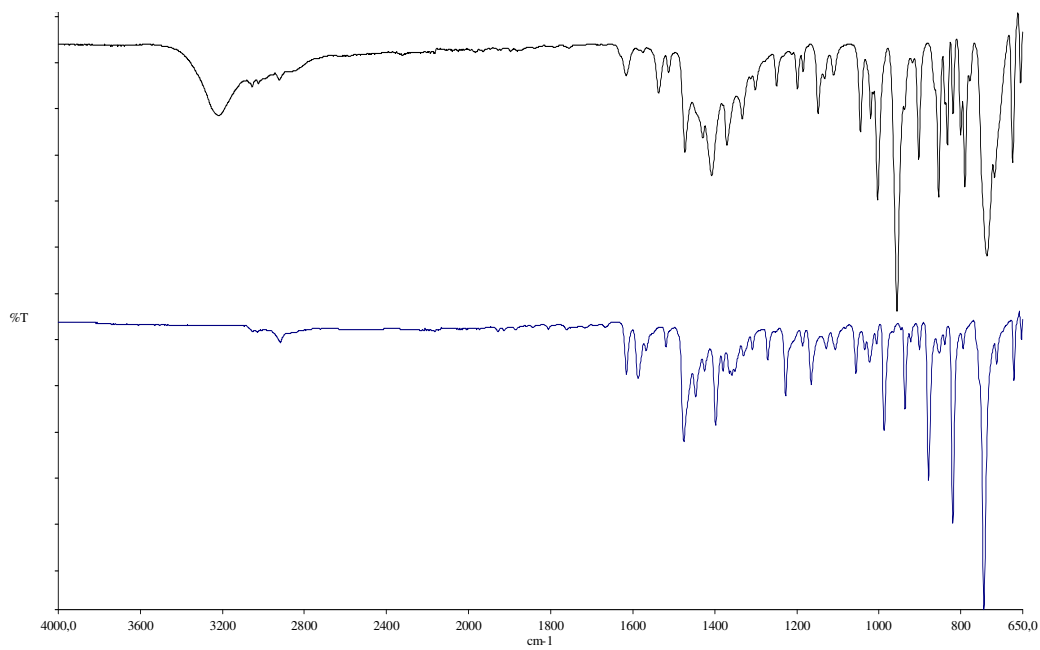
Şekil 7. 88. 3-(4-klorofenil)-4-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [24] FT-IR spektrumu



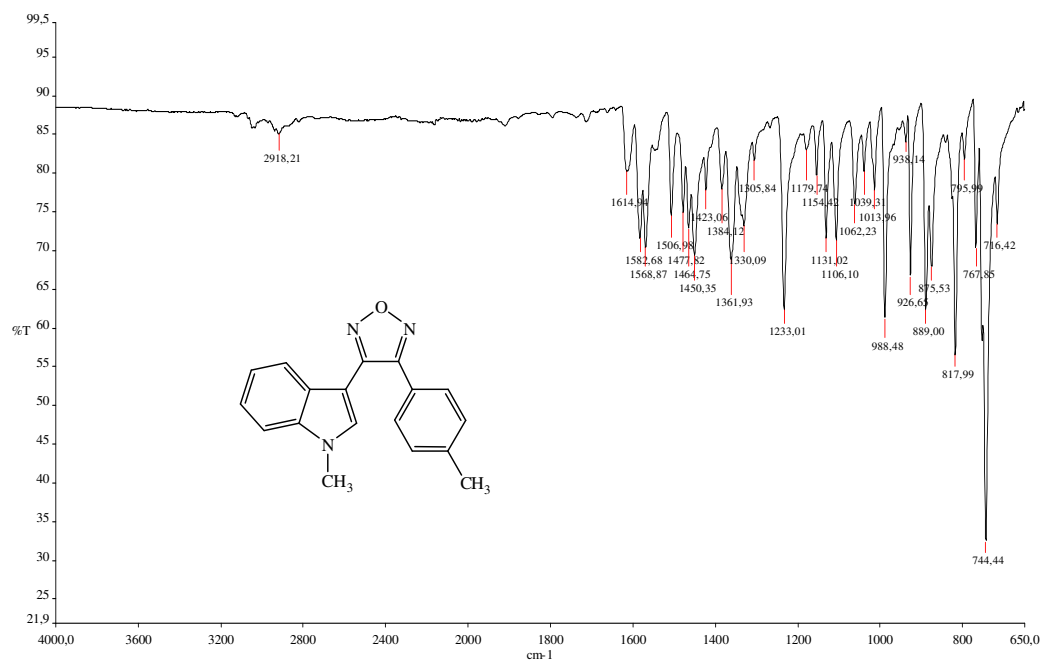
Şekil 7. 89. [9] ve [24] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



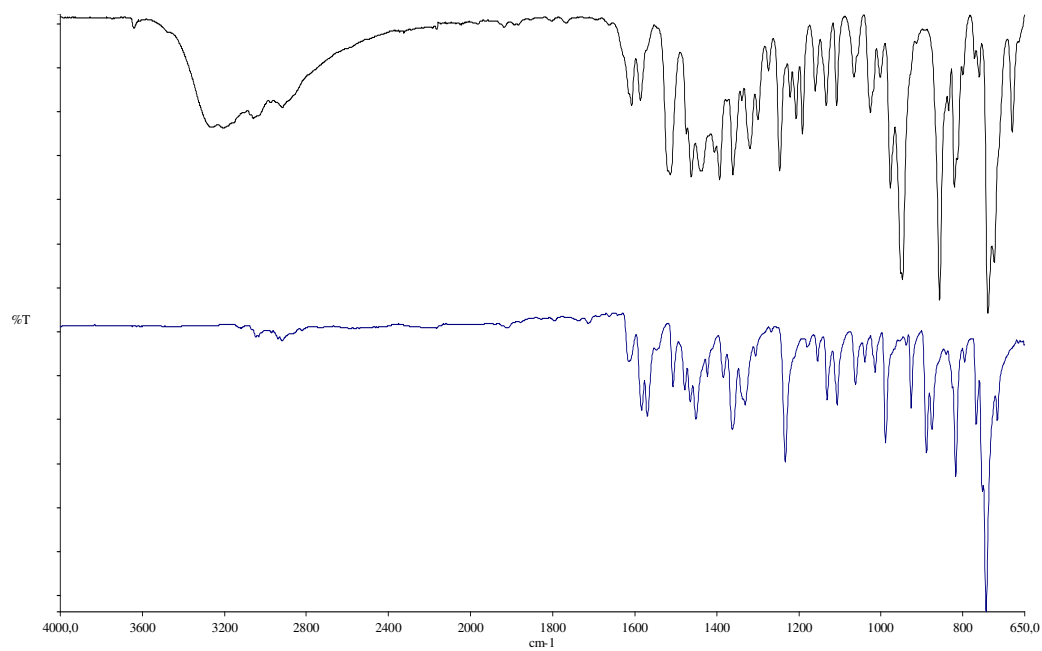
Şekil 7. 90. 3-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [25] FT-IR spektrumu



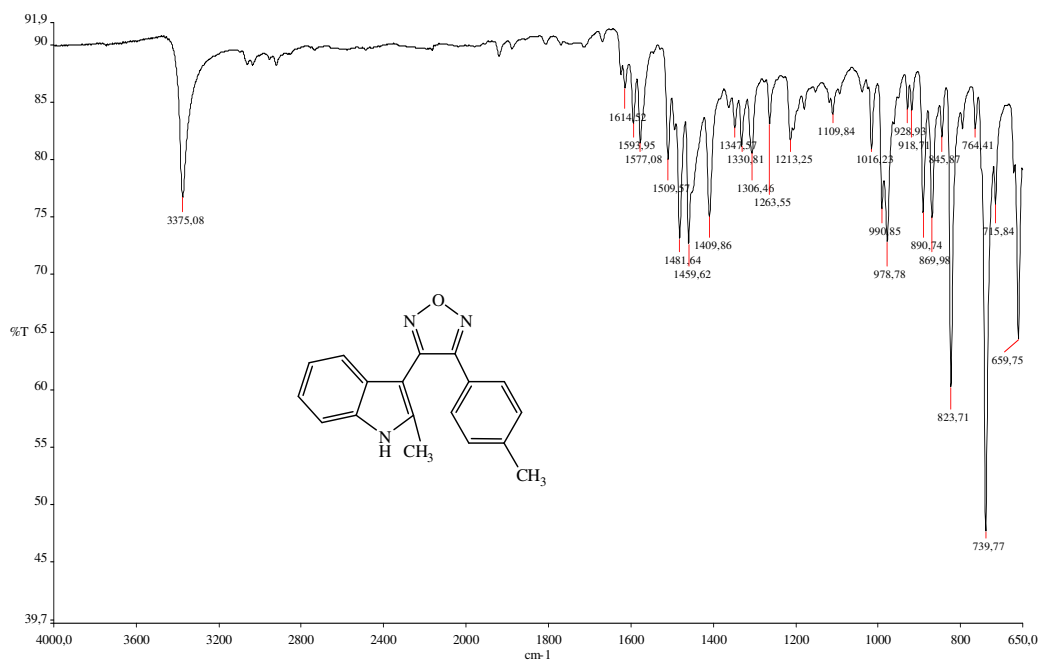
Şekil 7. 91. [10] ve [25] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.



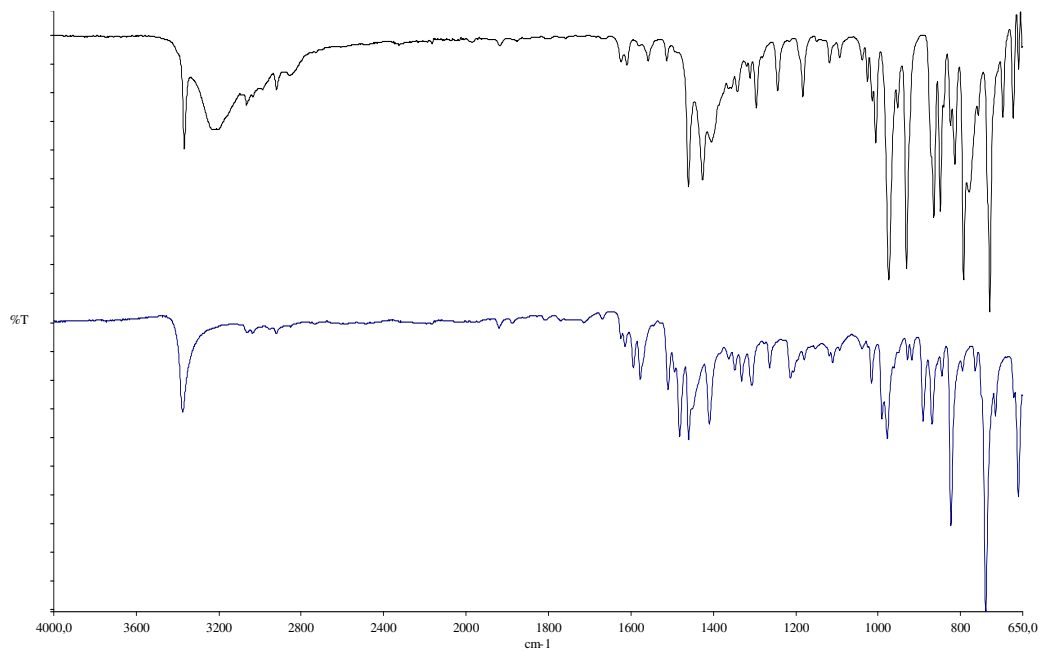
Şekil 7. 92. 3-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [26] FT-IR spektrumu



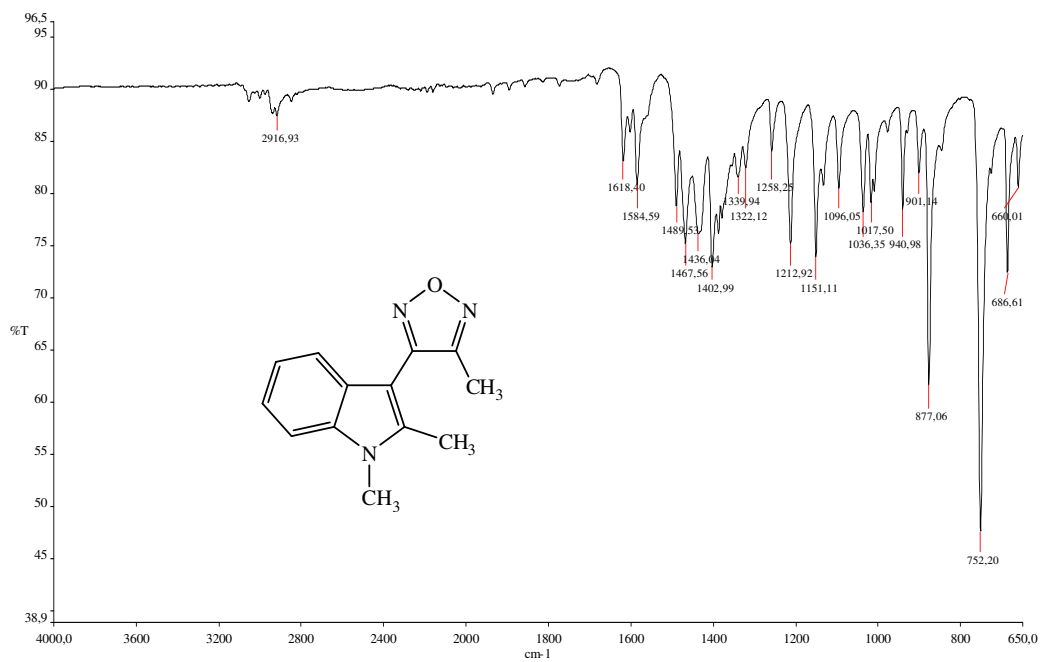
Şekil 7. 93. [11] ve [26] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



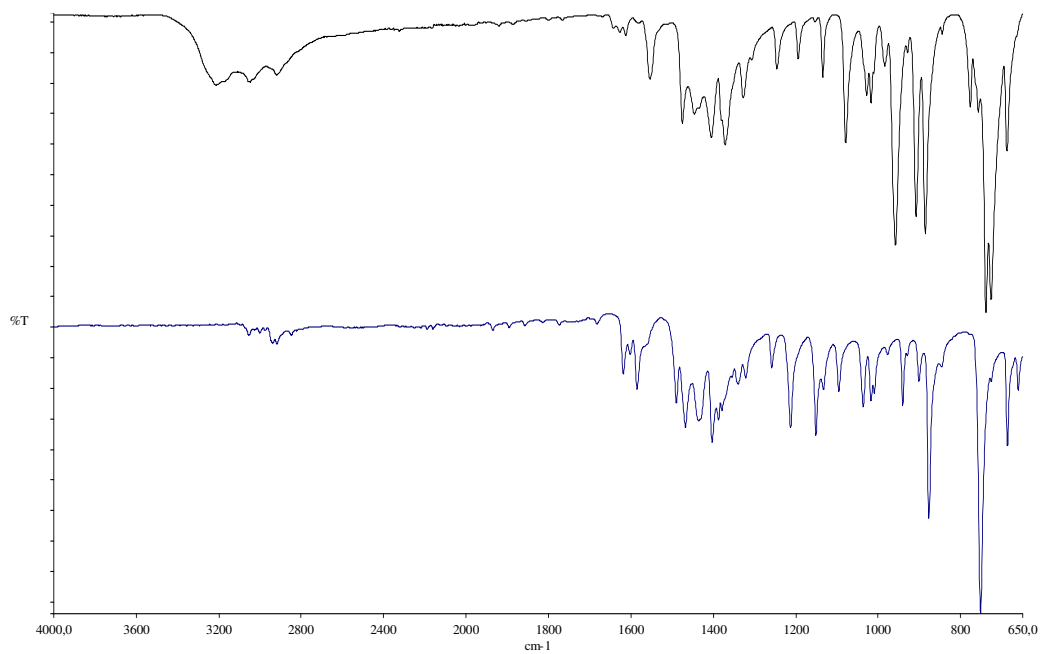
Şekil 7. 94. 3-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [27] FT-IR spektrumu



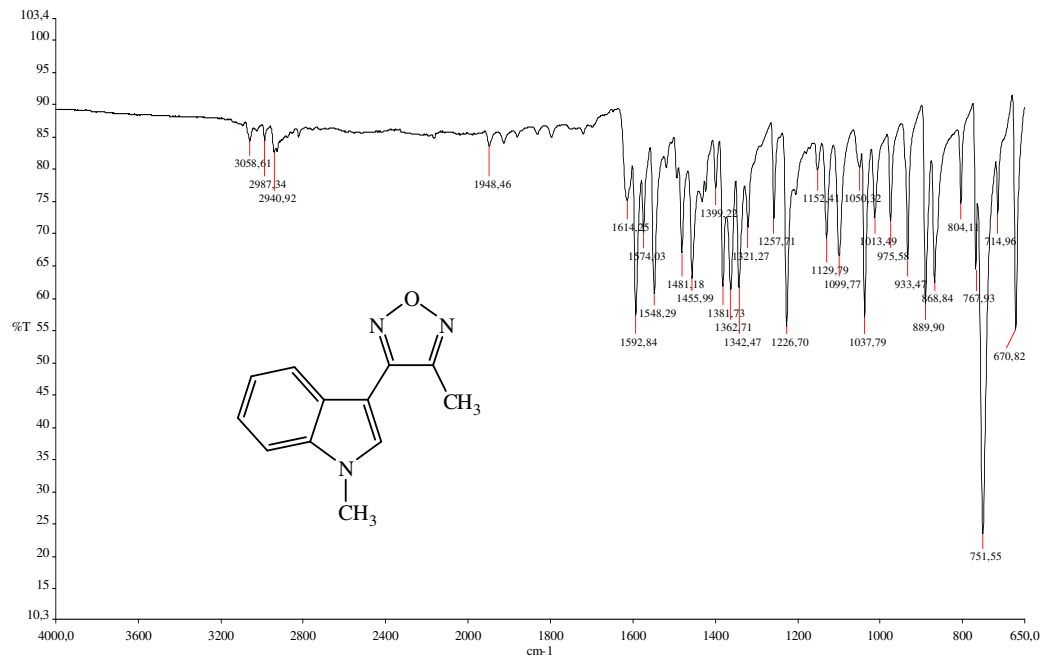
Şekil 7. 95. [12] ve [27] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



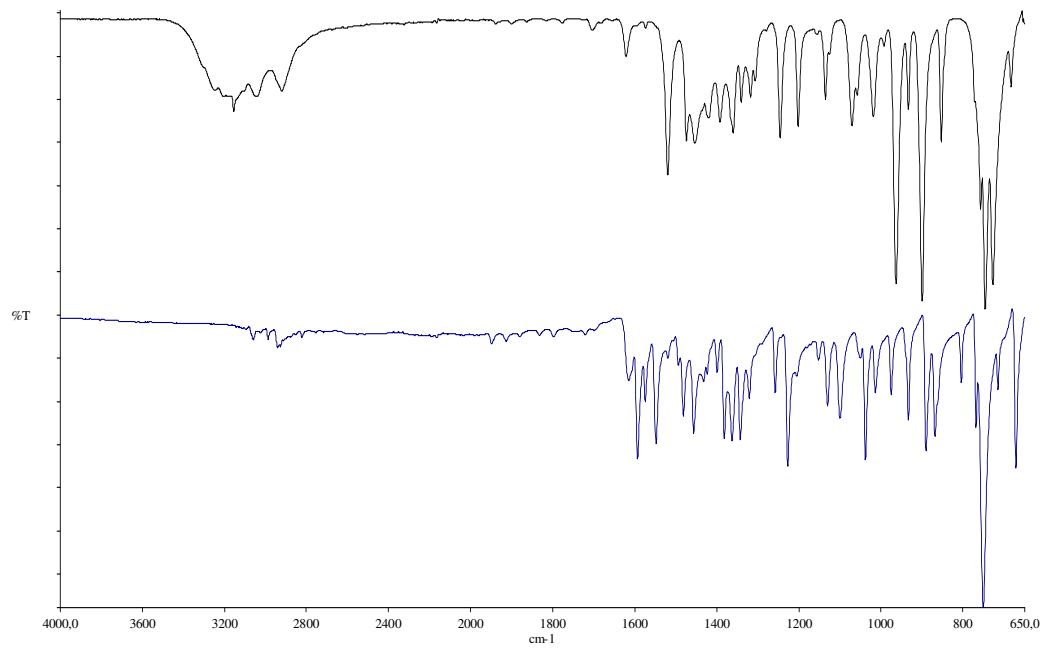
Şekil 7. 96. 3-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol'ün [28] FT-IR spektrumu



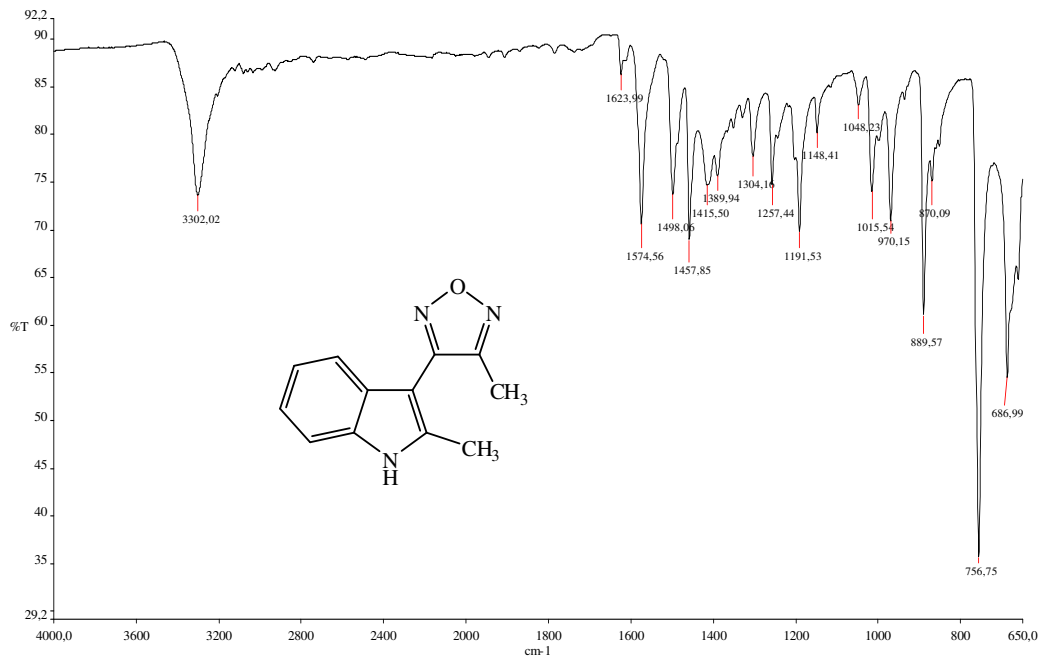
Şekil 7. 97. [13] ve [28] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu



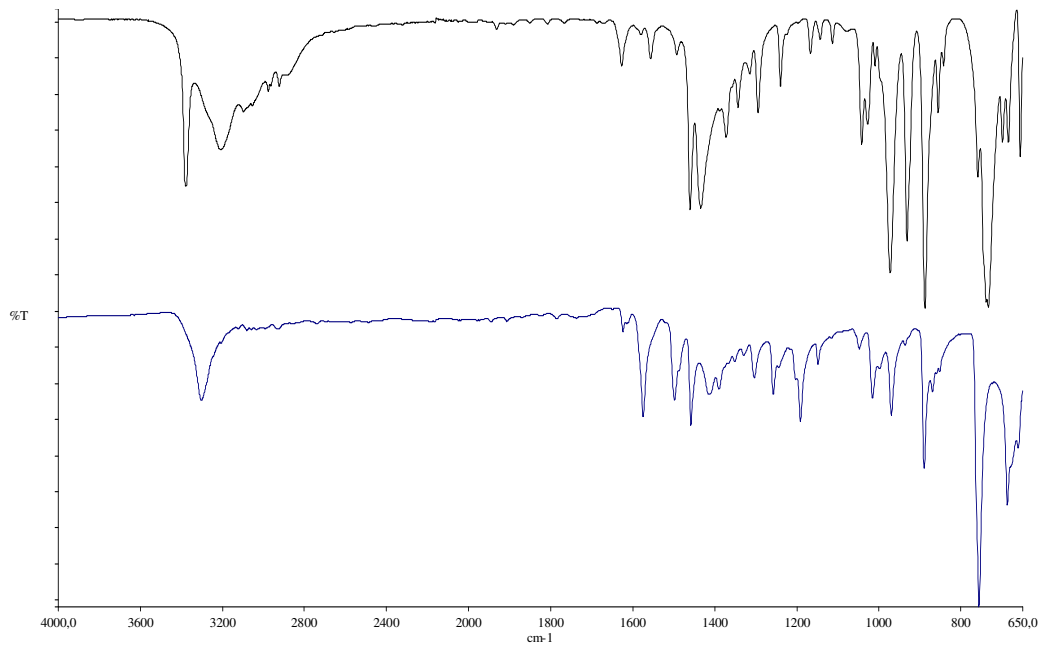
Şekil 7. 98. 3-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol'ün [29] FT-IR spektrumu



Şekil 7. 99. [14] ve [29] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.

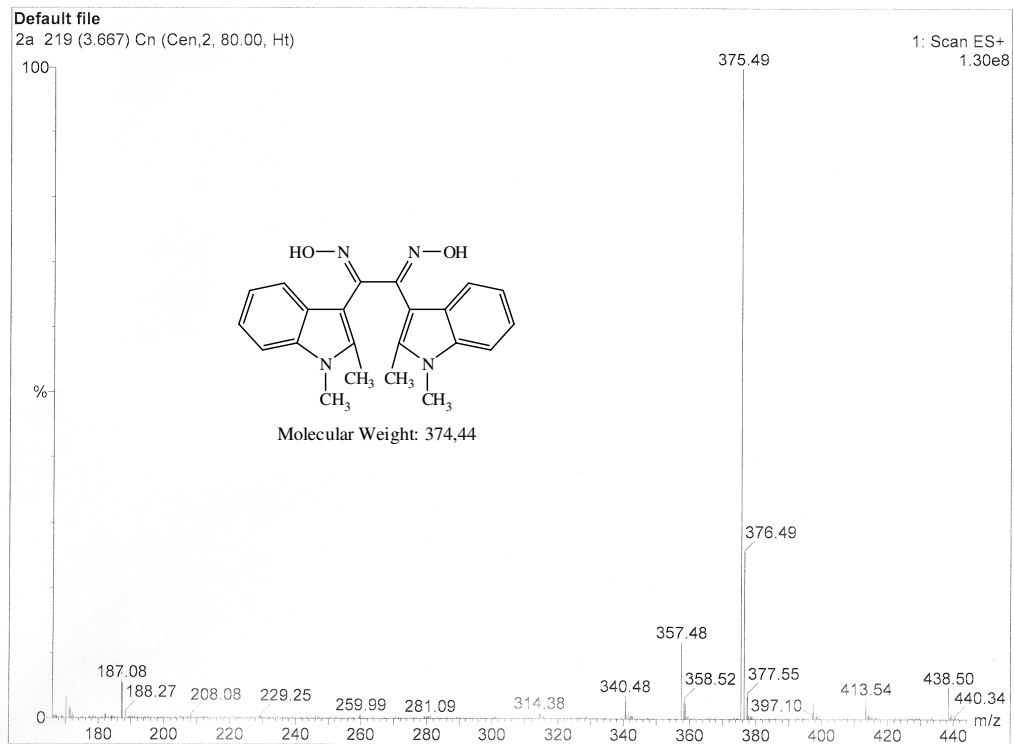
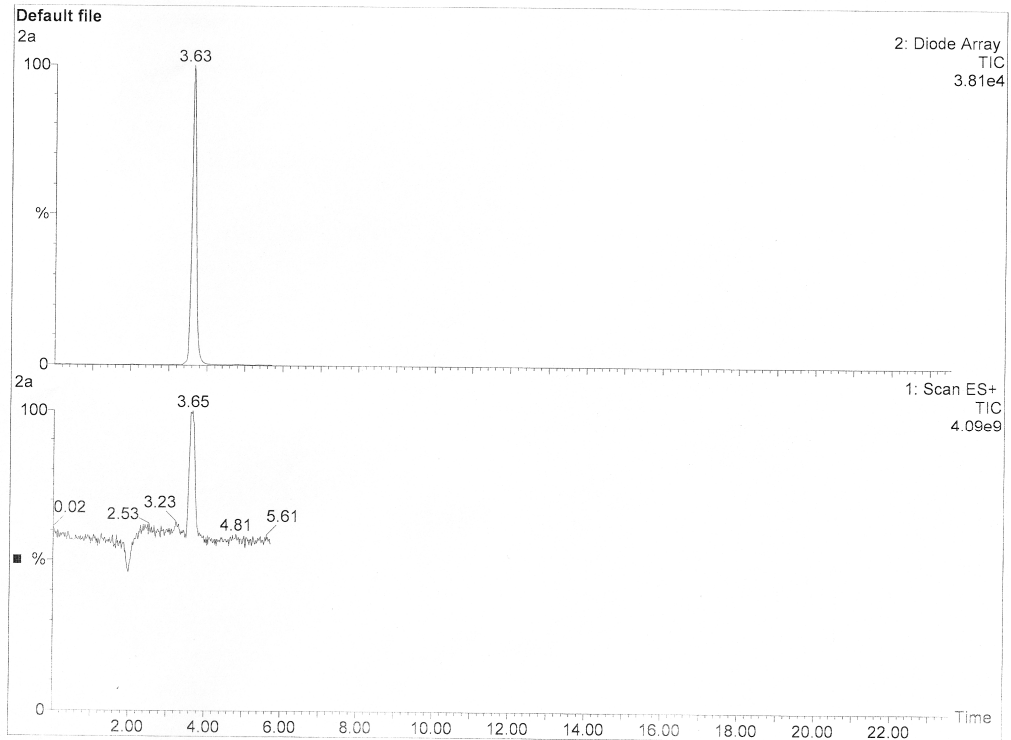


Şekil 7. 100. 3-(2-metil-1H-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol'ün [30] FT-IR spektrumu

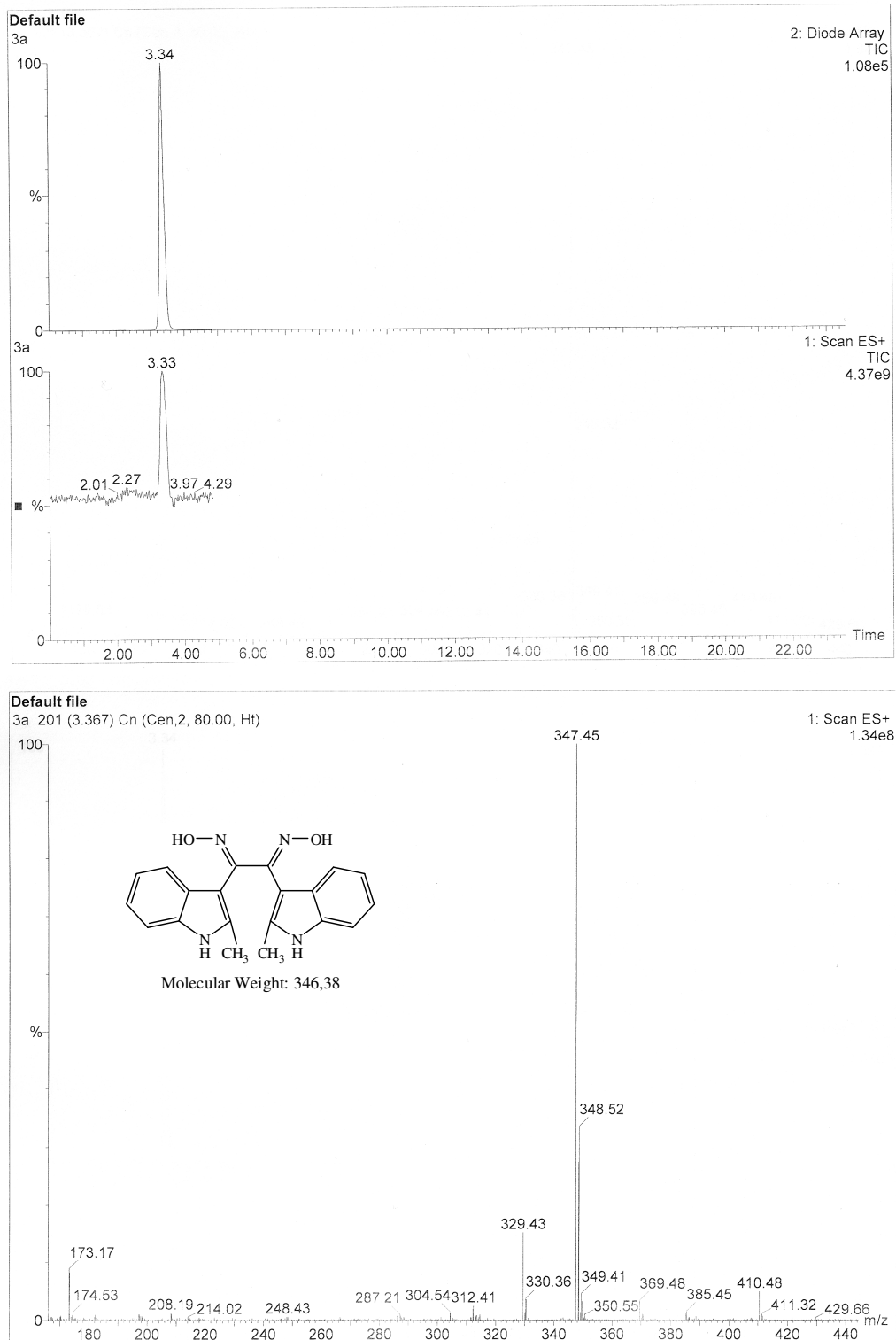


Şekil 7. 101. [15] ve [30] bileşiklerinin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.

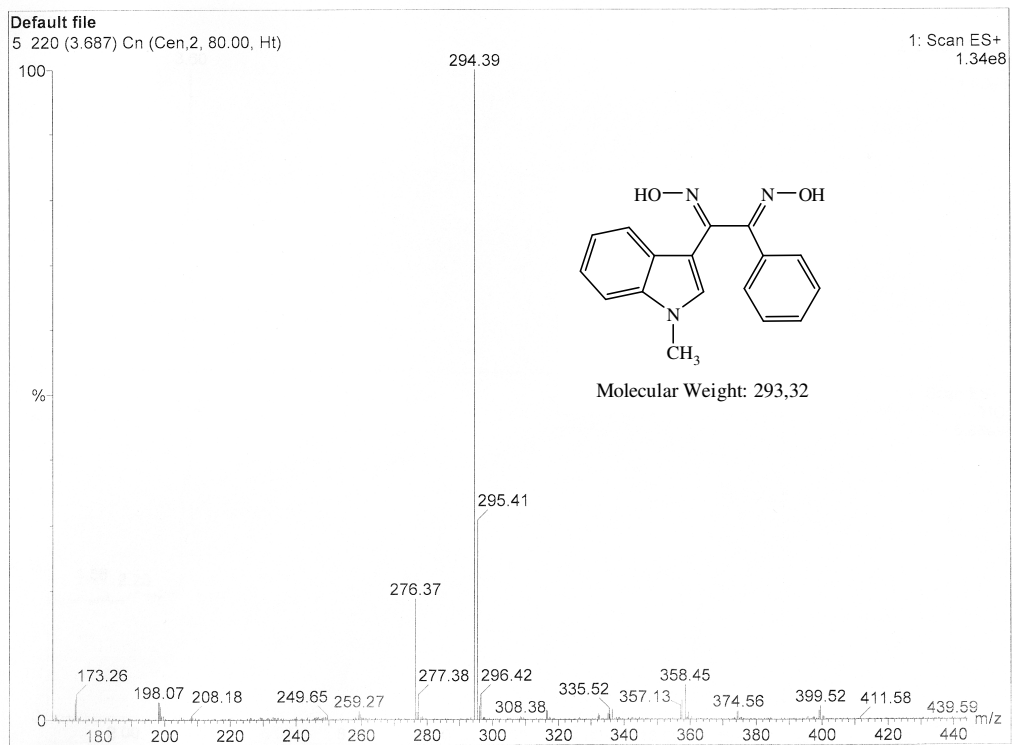
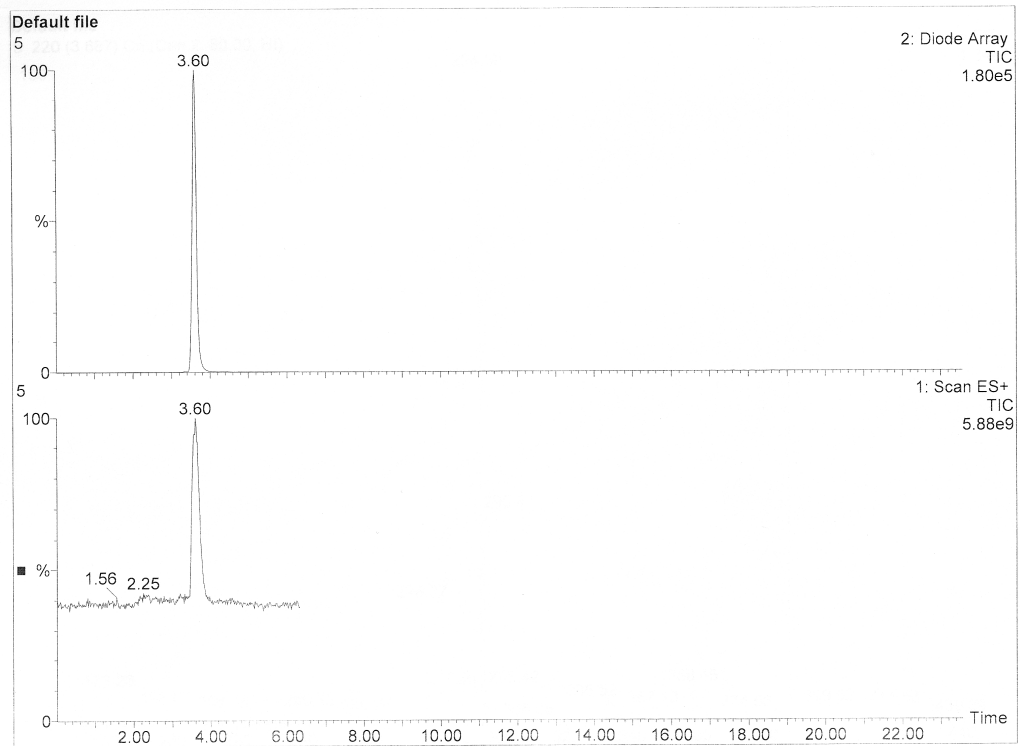
EK-4 Sentezlenen Bileşiklerin Bazılarının LC-MS Spektrumları



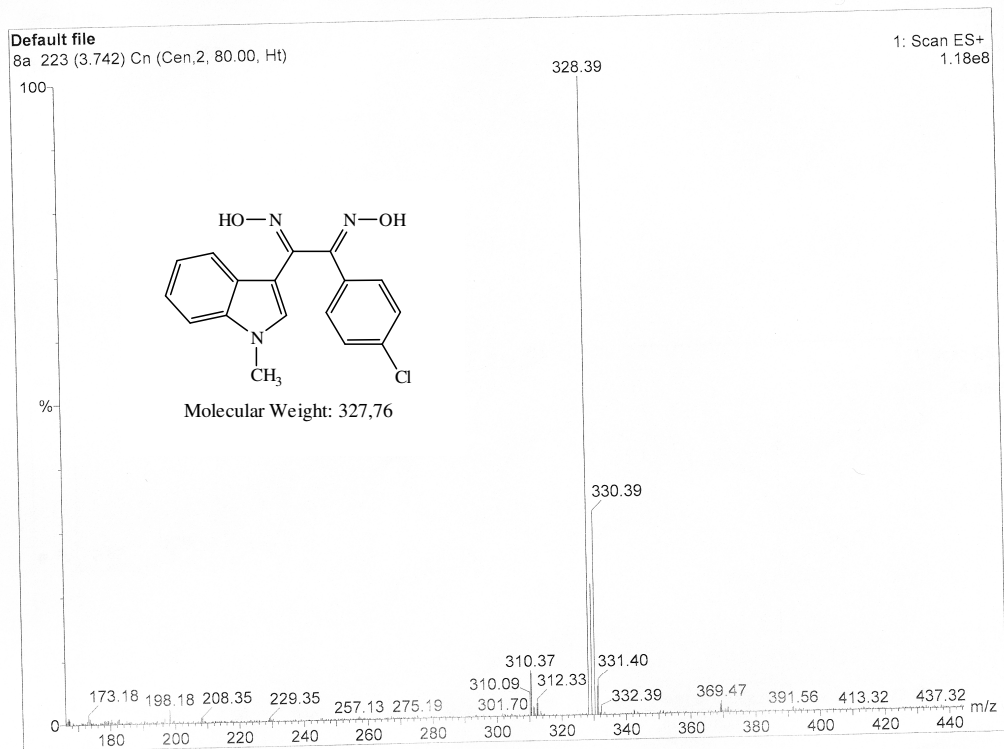
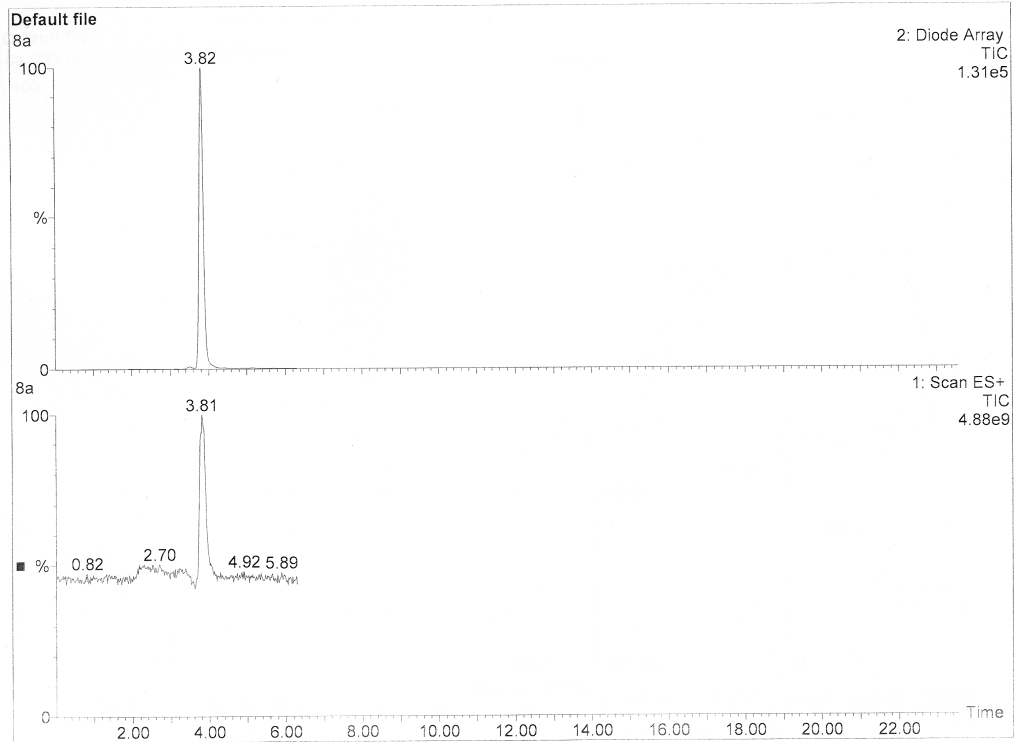
Şekil 7. 102. 1,2-Bis(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [2] LC-MS spektrumu.



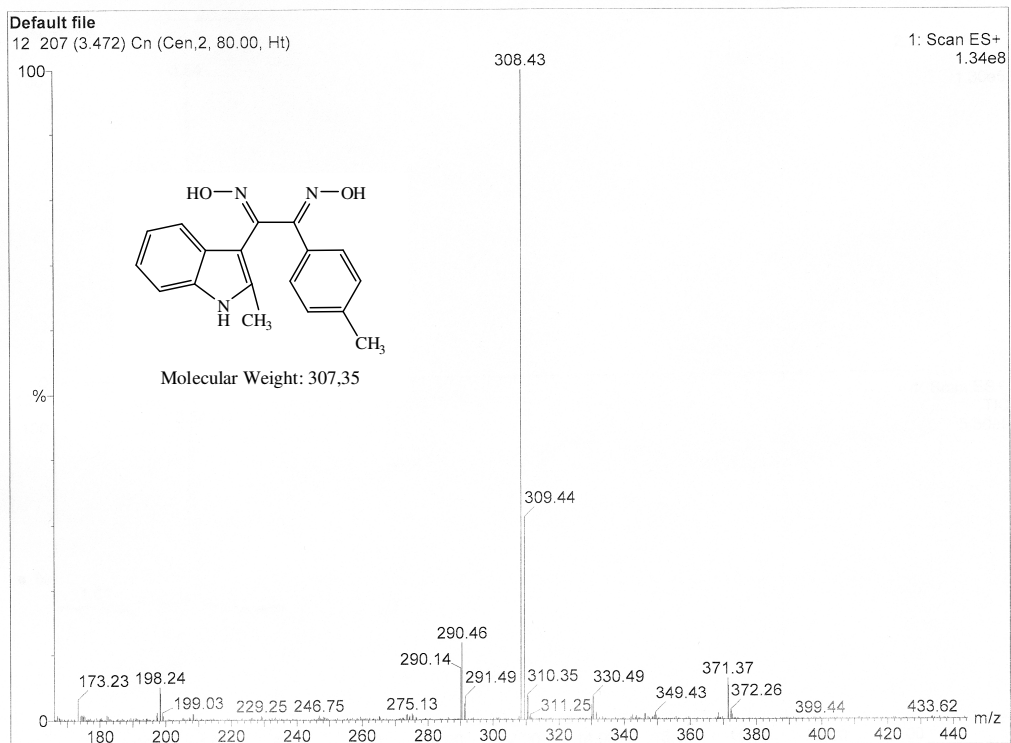
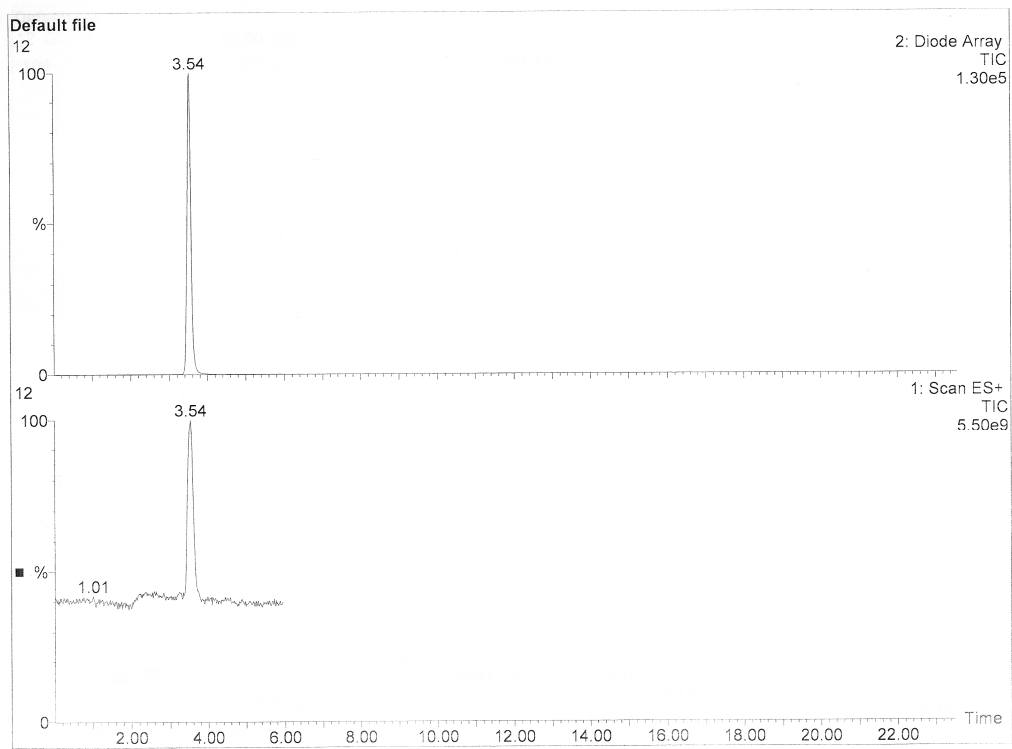
Şekil 7. 103. 1,2-Bis(2-metil-1H-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [3] LC-MS spektrumu.



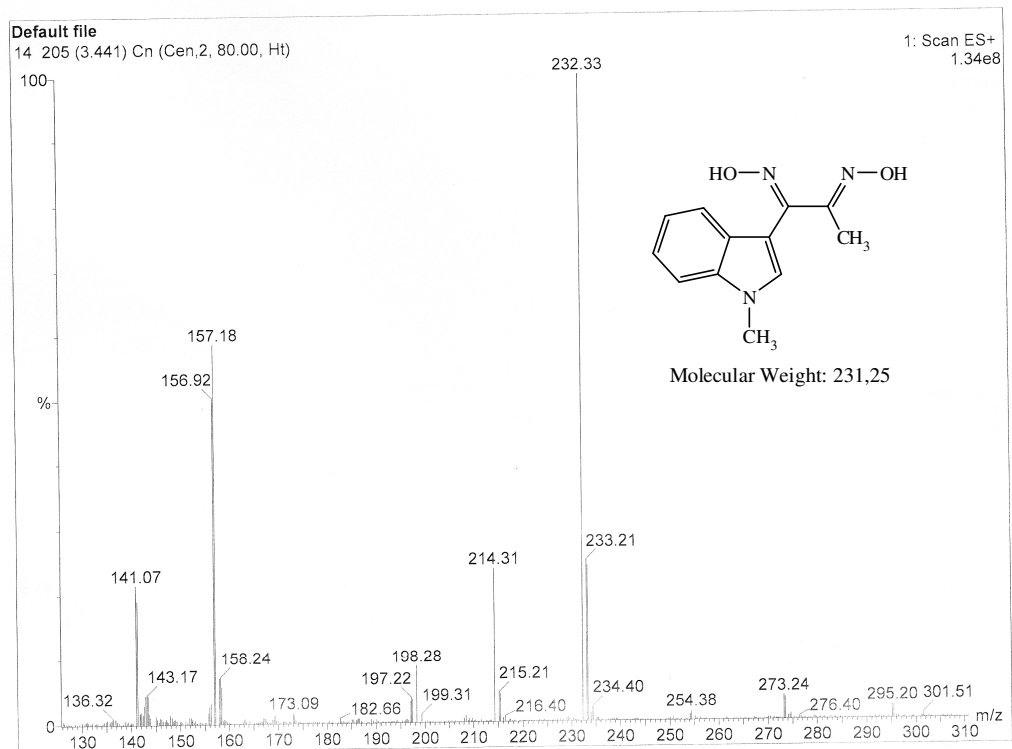
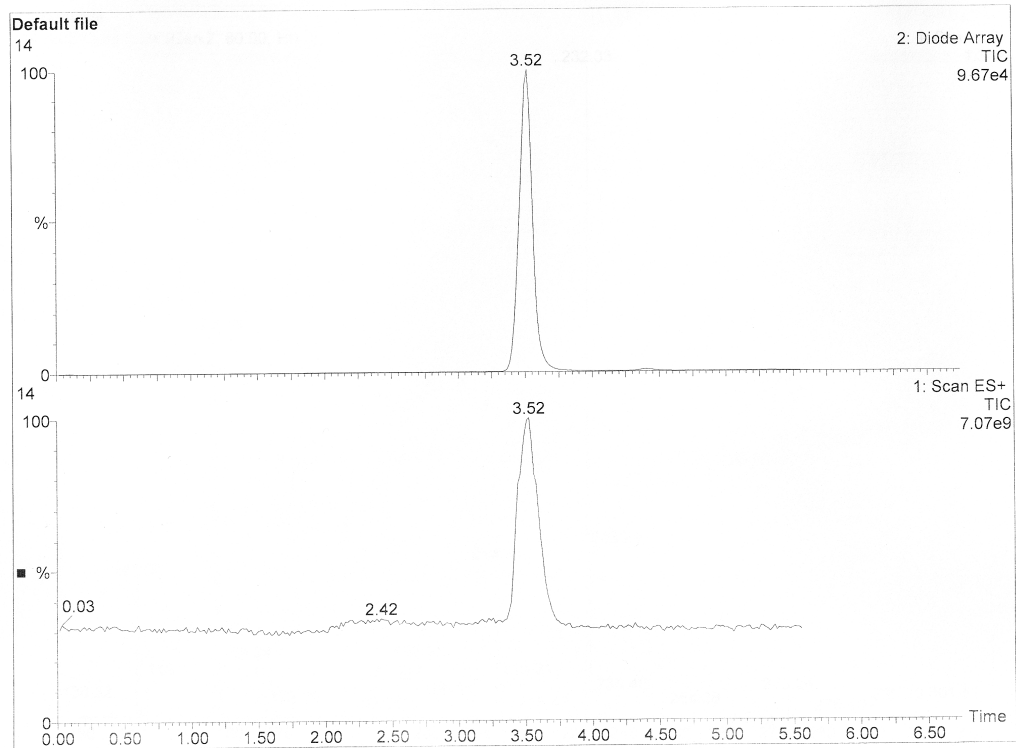
Şekil 7. 104. 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-2-feniletan-1,2-dion dioksim'in [5] LC-MS spektrumu.



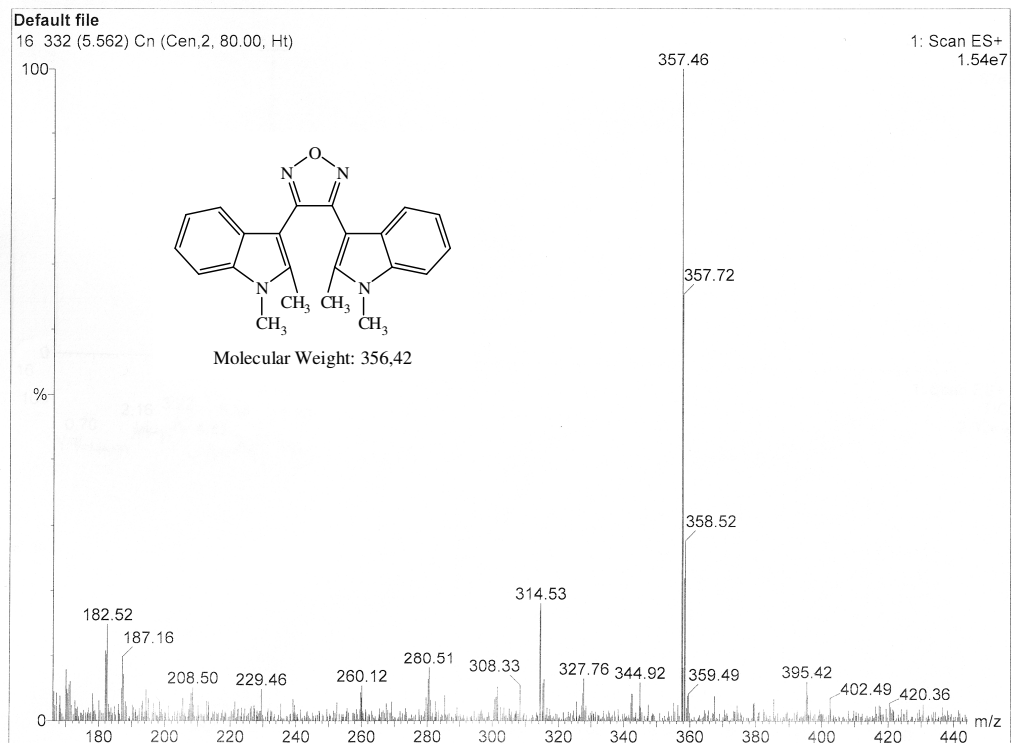
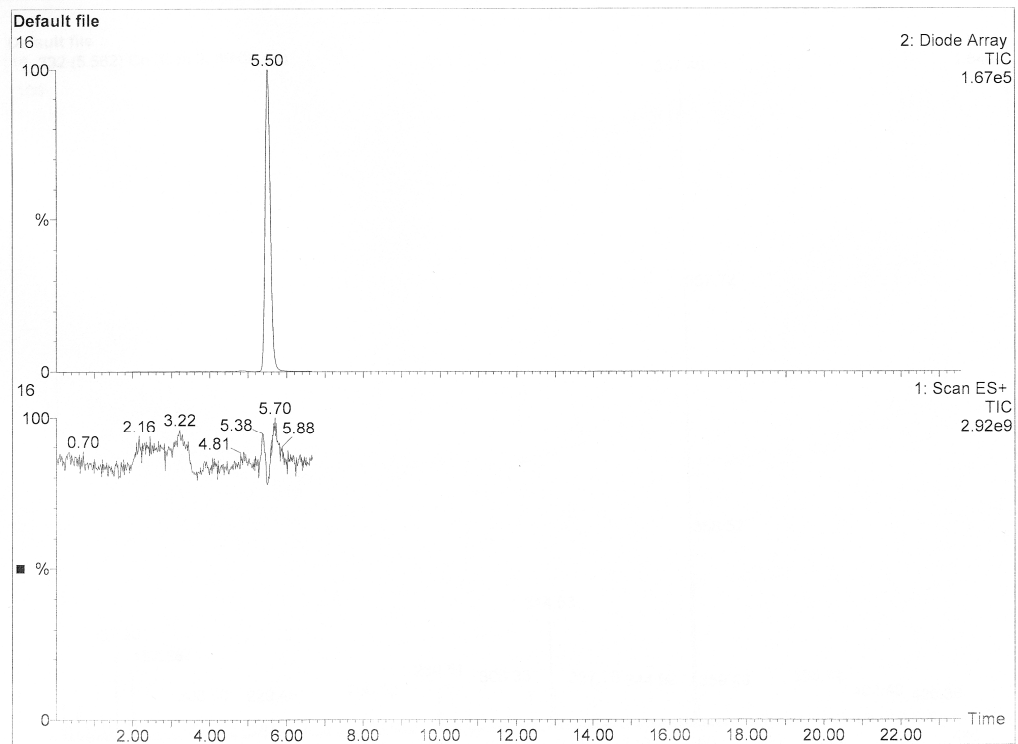
Şekil 7. 105. 1-(4-klorofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)etan-1,2-dion dioksim'in [8] LC-MS spektrumu.



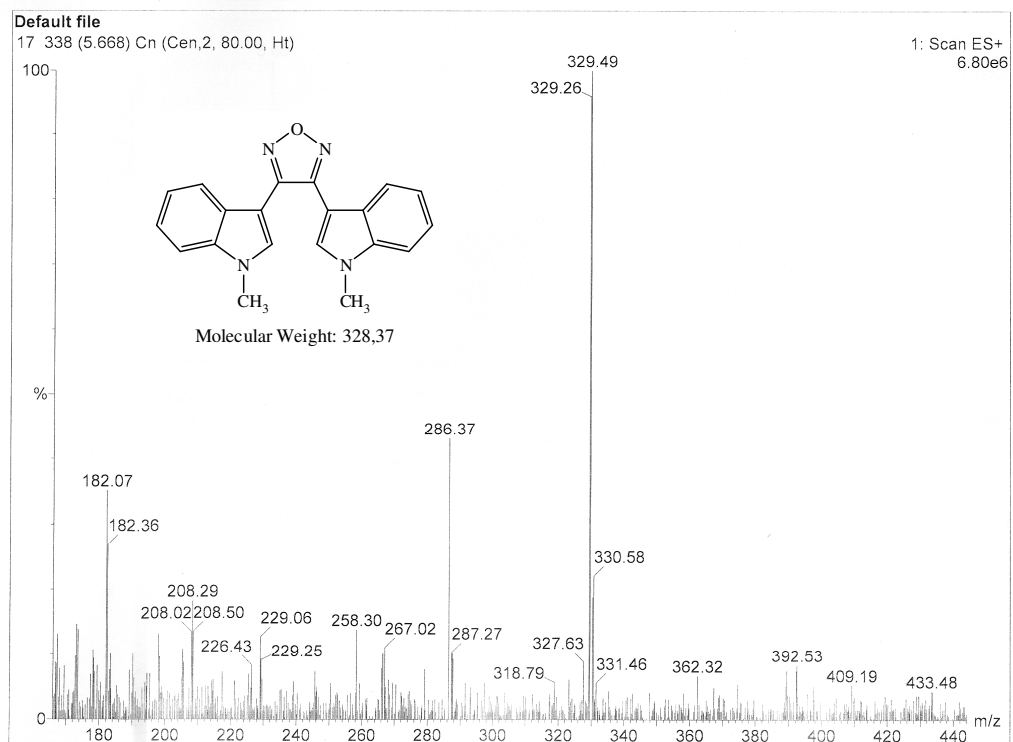
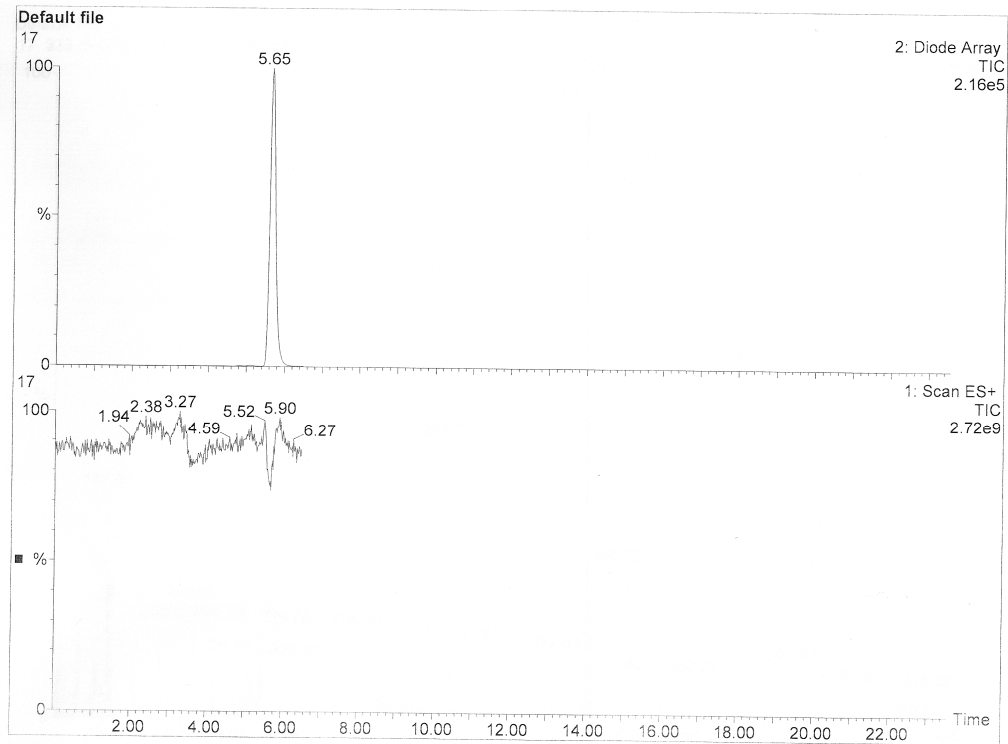
Şekil 7. 106. 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)-2-p-toliletan-1,2-dion dioksim'in [12] LC-MS spektrumu.



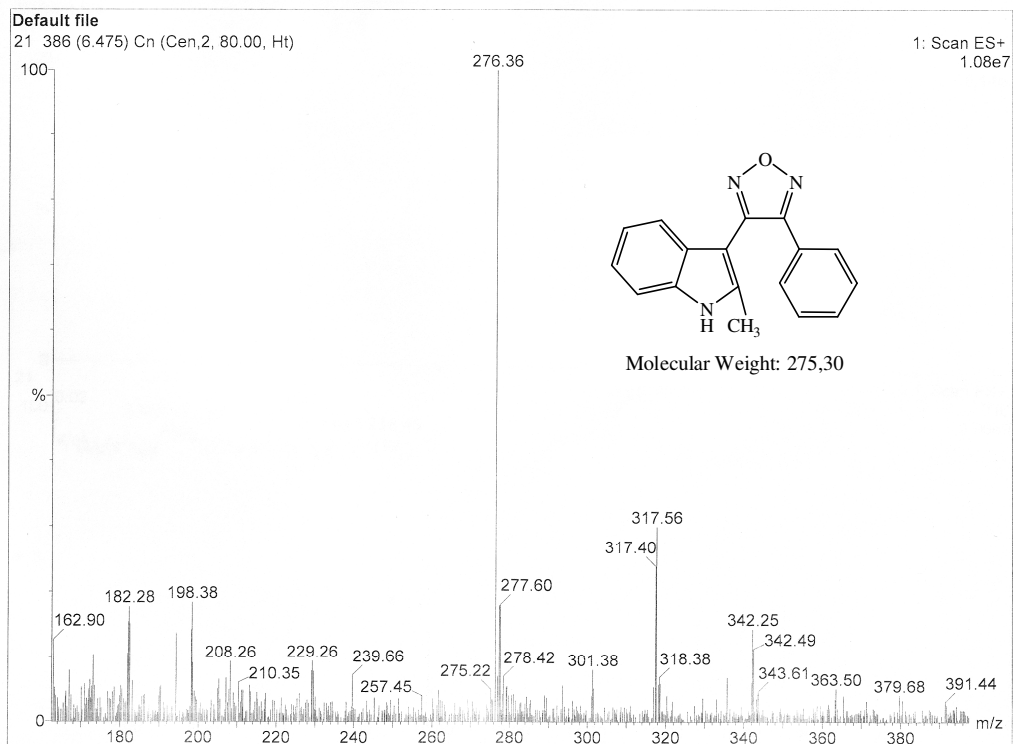
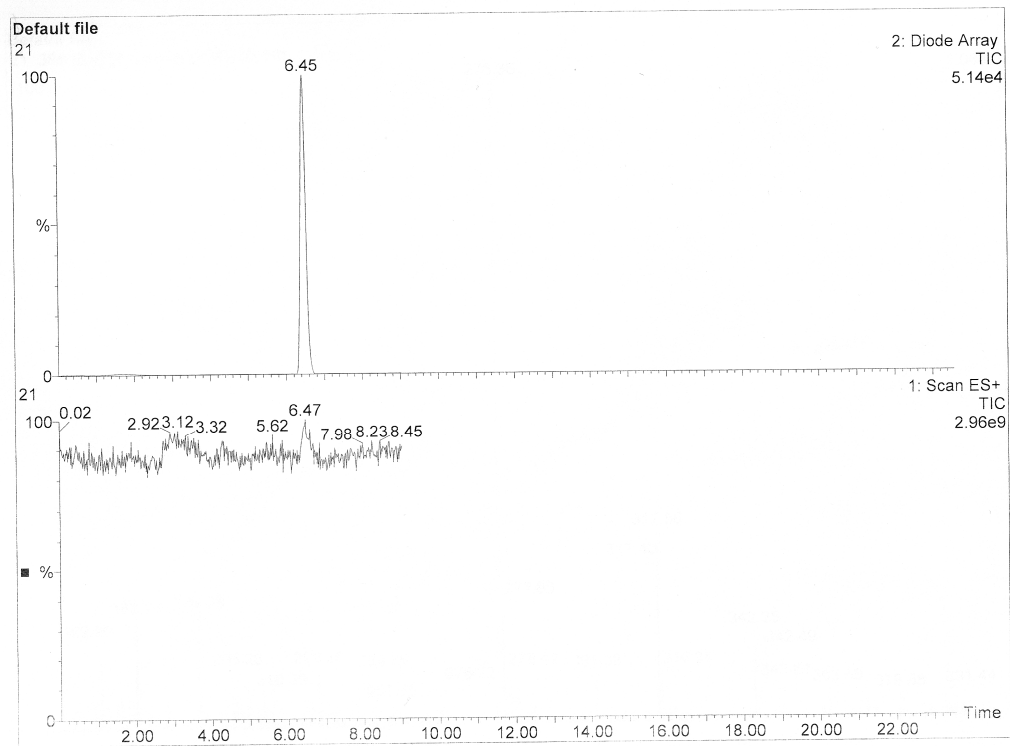
Şekil 7. 107. 1-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)propan-1,2-dion dioksim'in [14] LC-MS spektrumu.



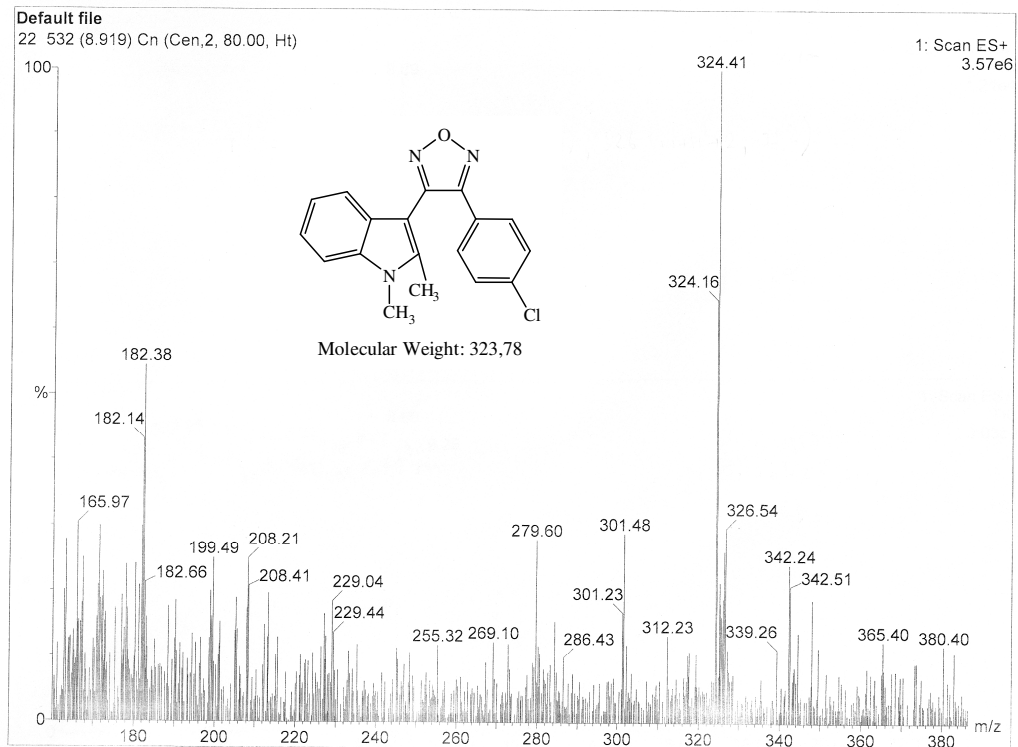
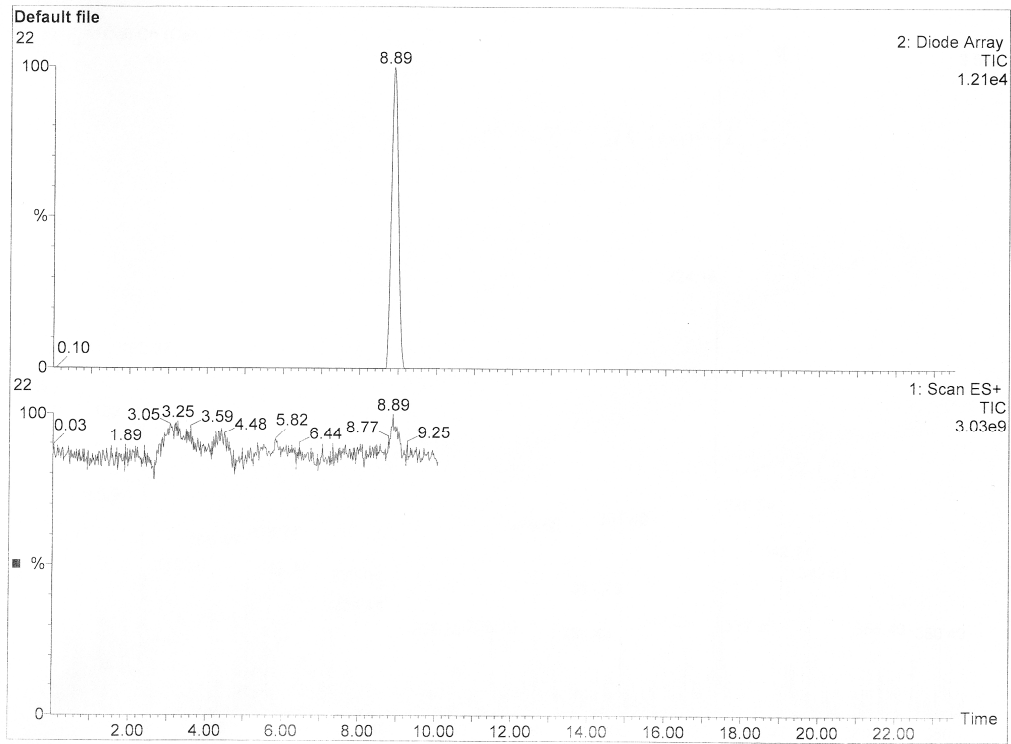
Şekil 7. 108. 3,4-Bis(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [16] LC-MS spektrumu.



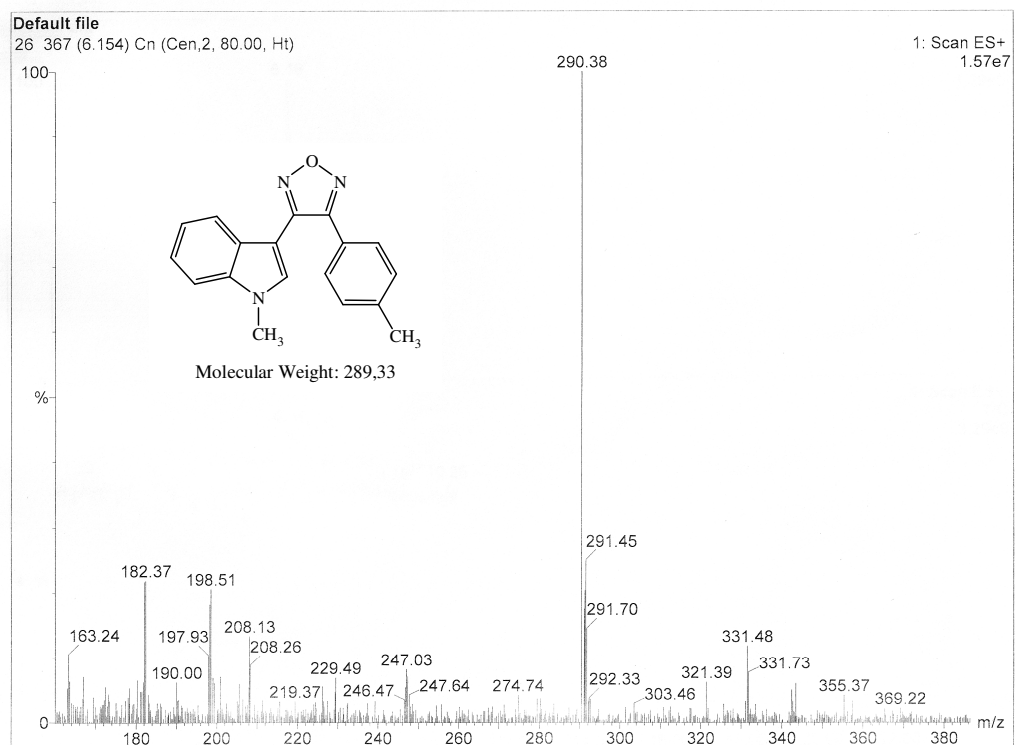
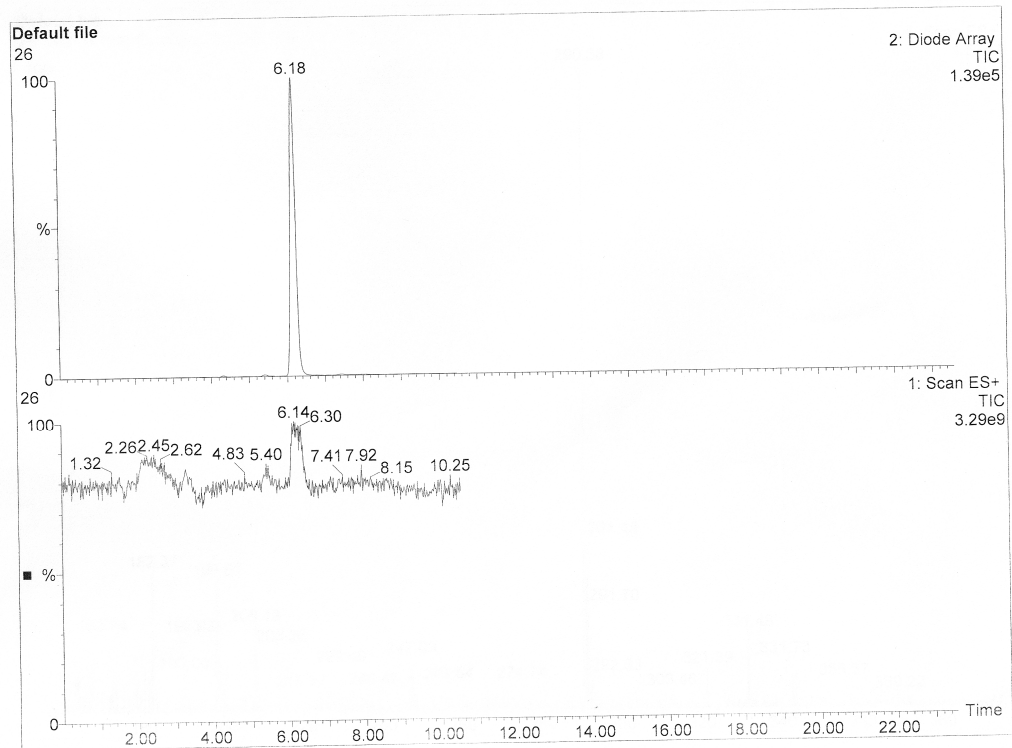
Şekil 7. 109. 3,4-Bis(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [17] LC-MS spektrumu.



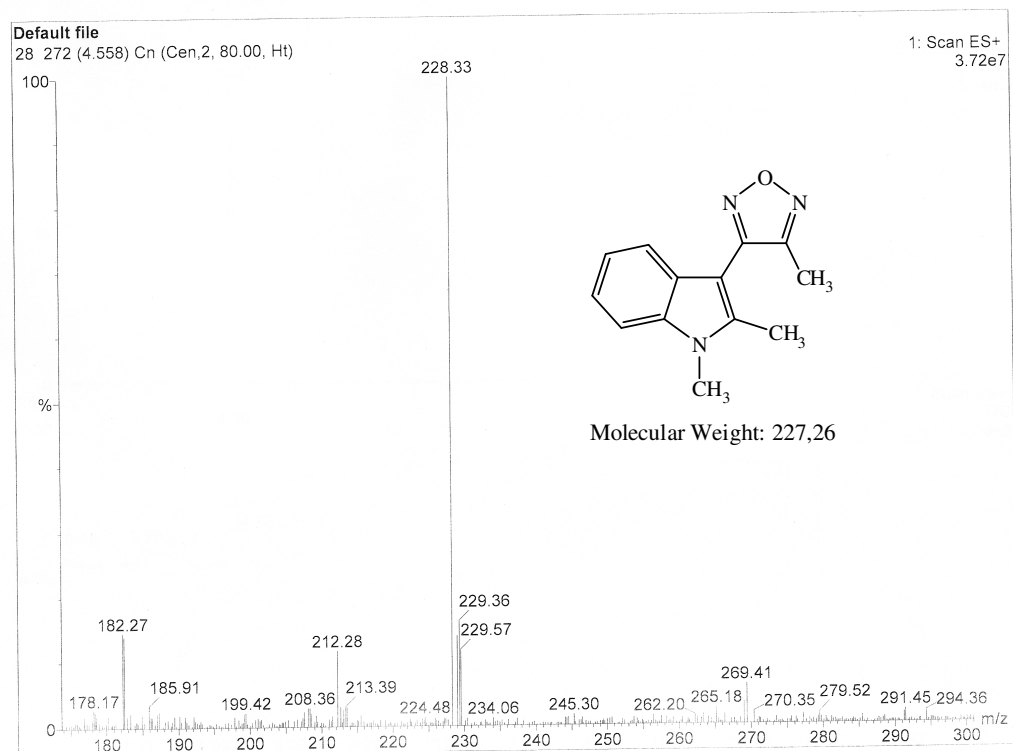
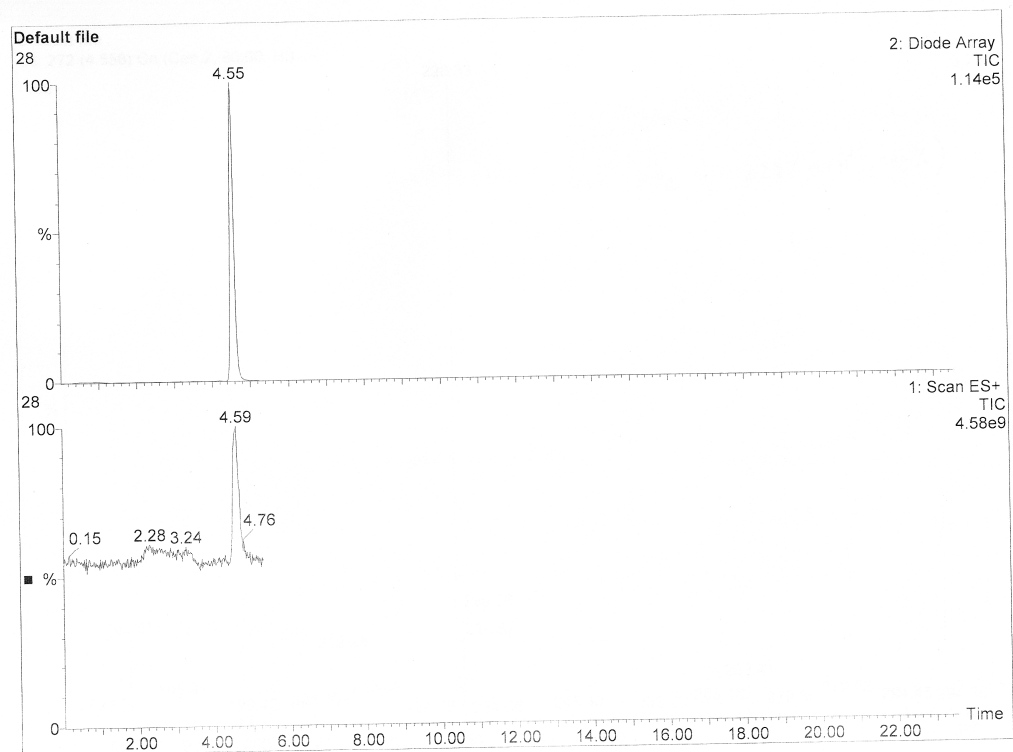
Şekil 7. 110. 3-(2-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-fenil-1,2,5-oksadiazol'ün [21] LC-MS spektrumu.



Şekil 7. 111. 3-(4-klorofenil)-4-(1,2-dimetil-1H-indol-3-yl)-1,2,5-oksadiazol'ün [22] LC-MS spektrumu.



Şekil 7. 112. 3-(1-metil-1*H*-indol-3-yl)-4-p-tolil-1,2,5-oksadiazol'ün [26] LC-MS spektrumu.



Şekil 7. 113. 3-(1,2-dimetil-1*H*-indol-3-yl)-4-metil-1,2,5-oksadiazol'ün [28] LC-MS spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Elazığ'da doğan Fatih SEVGİ, ilk ve orta öğrenimini sırasıyla Konya Atatürk İlkokulu, Konya Karma Ortaokulu ve Konya Selçuklu Süper Lisesi'nde tamamladı. 1997 yılında Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünü kazanarak lisans öğrenimine başladı. 2001 yılında bu bölümden kimyager unvanı olarak mezun oldu. 2004 yılında S.Ü. F.B.E.'ne sunduğu "Aminokinolinlerin Glioksim Türevlerinin Sentezi ve Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi" konulu tez çalışmasıyla Yüksek Lisans derecesi almaya hak kazandı. 2003-2007 yılları arasında Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuvarında Kimyager olarak çalıştı. Halen S.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda Öğretim Görevlisi olan Fatih SEVGİ evli ve iki çocuk babasıdır.