

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

BAZI İNDOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager EVİN KAPÇAK

Tez Danışmanı
Doç Dr. Sultan NACAK BAYTAŞ

Bu tez, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 02/2010-43 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
HAZİRAN 2011

İÇİNDEKİLER

Tablolar	I
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. İndol	10
2.1.1. İndol Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	11
2.1.2. Genel Sentez Yöntemleri	12
2.1.3. İndol Halkası Tepkimeleri	15
2.2. Triazol	20
2.2.1. Triazol Halka Sistemi	20
2.2.2. 1,2,4-Triazol Halka Sistemi	20
2.2.3. 1,2,4-Triazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri	21
2.2.4. Triazol Halkasının Tepkimeleri	23
2.3. Biyolojik Aktivite	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Kimyasal Çalışmalar	33
3.1.1. Kimyasal Bileşikler	33
3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri	33
3.2. Analitik Kontroller	35
3.2.1. Erime Derecesi Tayini	35
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	35
3.2.3. Elementel Analizler	36
3.2.4. IR Spektrumları	36
3.2.5. ¹ H-NMR Spektrumları	37
3.2.6. HRMS Spektrumları	37
3.3. Biyolojik Çalışmalar	37

3.3.1. Antimikrobiyal Etkinlik Tayini	37
4. BULGULAR	39
4.1. Kimyasal Çalışmalar	39
4.2. Biyolojik Etkinlik Çalışması	64
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	66
6. ÖZET	73
7. SUMMARY	76
8. KAYNAKLAR	79
9. ÖZGEÇMİŞ	91

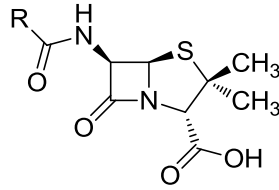
Tablo 1: Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerine ait MİK değerleri

Tablo 2: Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ve fiziksel özellikleri

1. GİRİŞ

Virüs, bakteri, parazit gibi mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkların tedavisi, 1940'lı yılların başından bu yana antibiyotiklerle yapılmaktadır.¹

Bilinen ilk antibiyotik olan Penisilin, 1928 yılında Sir Alexander Fleming tarafından *Penicillium Notatum* adlı küfte keşfedilmiştir. Bu madde, ilk olarak 1911 yılında bir İskandinavyalı tarafından tanımlanmış olmakla birlikte o yıllarda iyileştirici gücü bilinmemekteydi. 1940 yılında, Fleming ile birlikte Nobel Ödülü'nü kazanan Oxford'lu Florey ve Chain, penisilini kitle halinde elde etmeyi başarmışlardır. 1946 yılında ise Du Vigneaud ilk penisilin sentezini yapmıştır.^{2,3}



Penisilin

Sentetik olarak üretilmeye başlanmadan önce antibiyotikler; bakteriler, funguslar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından sentezlenen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da mikroorganizmaları öldüren kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktaydı. Bu tanımlamaya göre antibiyotikler, genellikle sentez yoluyla elde edilen kemoterapötiklerden ayrı bir ilaç sınıfı olarak kabul edilmekteydi. Ancak, antibiyotiklerin sentetik olarak elde edilmesiyle birlikte artık antibiyotikler, kemoterapötiklerin bir alt başlığı olarak değerlendirilmekte ve “mikroorganizmaların üremesini durduran veya mikroorganizmaları öldüren biyolojik kaynaklı veya sentetik olarak elde edilen bileşikler” olarak tanımlanmaktadır.⁴

Antibakteriyel bileşiklerin etki spektrumları, Gram pozitif ve Gram negatif birçok bakteriye karşı etkili olmalarıyla belirlenir. Antibakteriyel

bileşikler; antibiyotikler gibi bakteriyi tamamen yok eden *bakterisit bileşikler* ve sülfonamidler gibi bakterilerin çoğalmasını engelleyen *bakteriyostatik bileşikler* olarak iki gruba ayrılmaktadır.⁵

Yapılan çalışmalarla, enfeksiyona neden olan etkenler üzerinde etkili olan pek çok kemoterapötik bileşik geliştirilmiş ve tedaviye sunulmuştur.

17. ve 18. yüzyıllarda ateşli hastalıkların tedavisinde birçok bitki ve ekstresi kullanılması yanında *kına-kına* kabuklarının sıtma tedavisinde kullanılır olması, kemoterapinin pozitif bilimsel temelini oluşturmaktadır.⁵

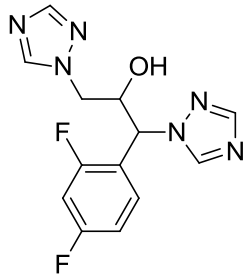
Kemoterapi, 19. yüzyılın sonunda Paul Ehrlich tarafından kullanılmış bir ifadedir. Hastalığa neden olan mikroorganizmaları veya parazitleri, konakçıya zarar vermeden yok edebilen ilaçlarla yapılan tedavi şeklindedir. Virüs, bakteri, mantar, protozoa ve parazitlerin neden olduğu enfeksiyon veya tümoral hastalıklar, kemoterapötik olarak adlandırılan kimyasal bileşiklerle tedavi edilmektedir. Kemoterapide ana ilke, seçici toksik etkidir. Konakçıda hiç veya çok az toksik etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkeni üzerinde toksik veya öldürücü etki oluşturmak amaçlanmaktadır. Bu selektif etki, mikroorganizmanın hücre yapısı ile insan hücre yapısı arasındaki yapı ve biyokimyasal mekanizmalar bakımından var olan farklar sayesinde ortaya çıkmaktadır.⁴

1935 yılında Domagk'ın yaptığı bir çalışmada kırmızı renkli Prontosil'in, hemolitik streptokoklarla enfekte edilmiş farelerde enfeksiyonu önlediğini belirlemesi; 1937 yılında Trefouel, Nitti ve Bovet'in yaptığı çalışmalarla Prontosil'in enfeksiyon giderici etkisinin, Prontosil yapısında bulunan renksiz sülfanilamitten kaynaklandığını ve organizmada Prontosil molekülünün parçalanarak aktif olan sülfanilamid yapısının açığa çıktığını belirlemeleri ve 1940 yılında da Florey ve Chain'in penisilini ilk kez saf olarak elde etmeleri modern kemoterapinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir.^{2,3,6}

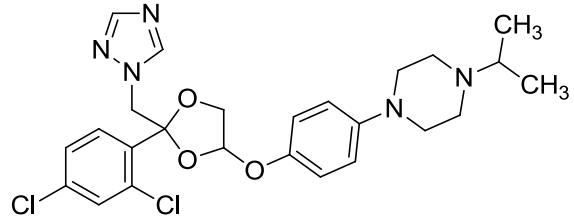
Özellikle 20. yüzyılın başlarından itibaren mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıkları, insan sağlığının dünyadaki en büyük sorunları arasında yer almaktadır. Ancak, yalnızca yeni enfeksiyon kaynaklarının ortaya çıkması değil mevcut enfeksiyon etkenlerinin duyarlı oldukları antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeleri de, enfeksiyon hastalıklarının tedavisini güçleştirmektedir. Bu noktada, antibiyotiklerin yanlış ve yaygın kullanılmaları da bakterilerin direnç kazanmalarında etkili olmaktadır.⁷

Son yıllarda çoklu ilaç direnci gösteren Gram-pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere; yarı sentetik kinopristin, dalfopristin ve daptomisin, sentetik olarak da linezolid ve tigesiklin gibi pek çok yeni antimikrobiyal ajan geliştirilmiştir.⁸

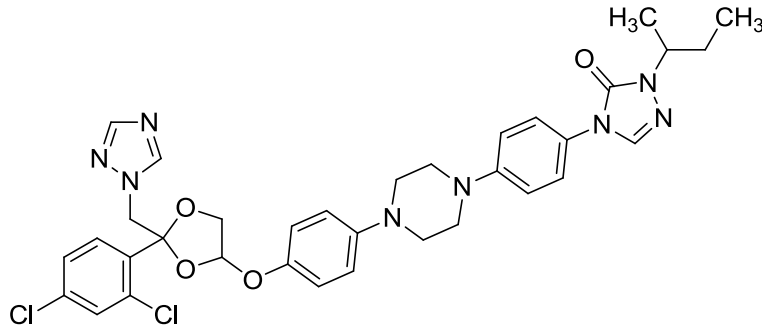
1,2,4-Triazol halka sistemi taşıyan bileşiklerin antifungal, antimikrobiyal ve antiviral aktiviteye sahip olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır.^{9,10} Flukonazol, itrakonazol, terkonazol gibi 1,2,4-triazol halka sistemi taşıyan ilaçlar, önemli antifungal bileşikler olarak tedavide kullanılmaktadırlar.^{5,11}



Flukonazol

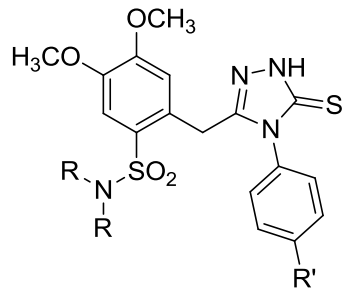


Terkonazol

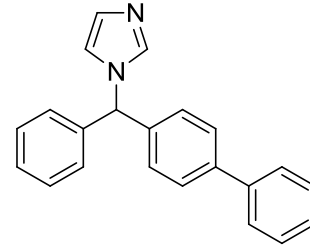
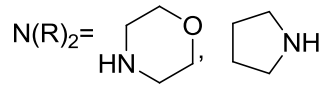


Itrakonazol

1,2,4-Triazol yapısında bir seri bileşik sentezlenerek antimikrobiyal etkileri Bifonazol ile kıyaslanmış ve bifonazolden (MIK=200 µg/ml) daha güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır (MIK=150 µg/ml).¹²

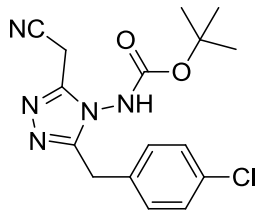


R'=H, Cl

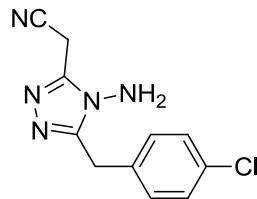


Bifonazol

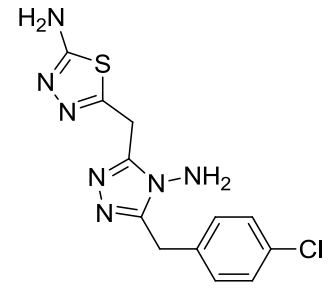
1,2,4-Triazol halka yapısı taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini belirlemeye yönelik olarak 2010 yılında yapılan bir seri çalışmada, sentezlenen 1,2,4-triazol türevlerinin Gram-pozitif mikroorganizma *Bacillus cereus*'a karşı güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir.¹³



MIK=0.24 µg/ml

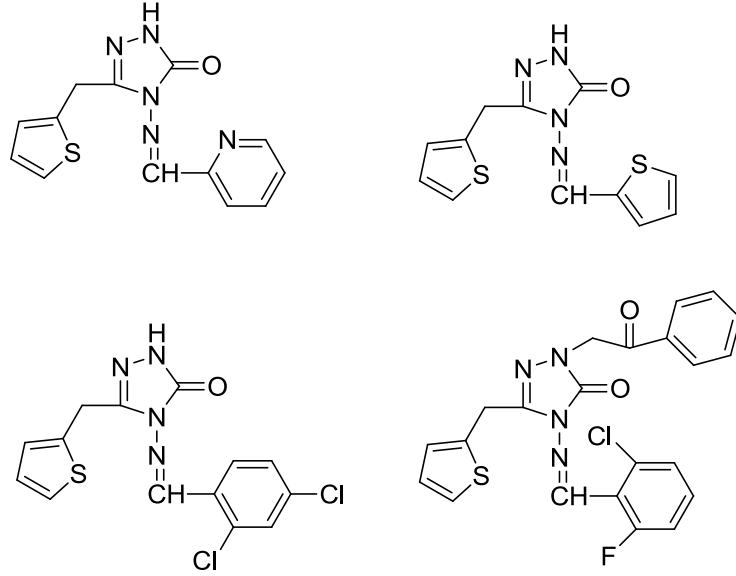


MIK=0.49 µg/ml

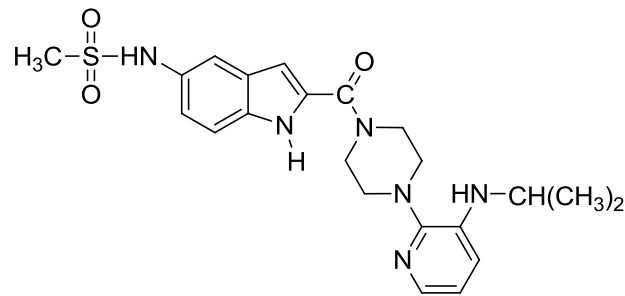


MIK=0.49 µg/ml

Yapılan bir diğer çalışmada, ariliden-amino-1,2,4-triazol-5-on ve N-1 sübstitüe 1,2,4-triazol-5-on türevlerinin maya benzeri mantarlara, özellikle *Candida albicans* ve *Candida tropicalis*'e karşı oldukça iyi antifungal aktivite gösterdiği belirtilmiştir.¹⁴

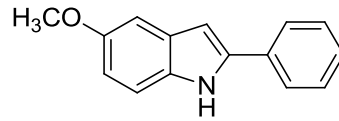


İndol halka sistemi taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal, antifungal ve antiviral aktiviteye sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Delavirdin HIV-1 virüsüne karşı aktivite gösteren, yapısında indol halkası bulunduran nükleozit olmayan revers transkriptaz inhibitörü antiviral bir bileşik olarak tedavide kullanılmaktadır.⁶

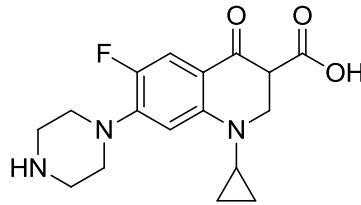


Delavirdin

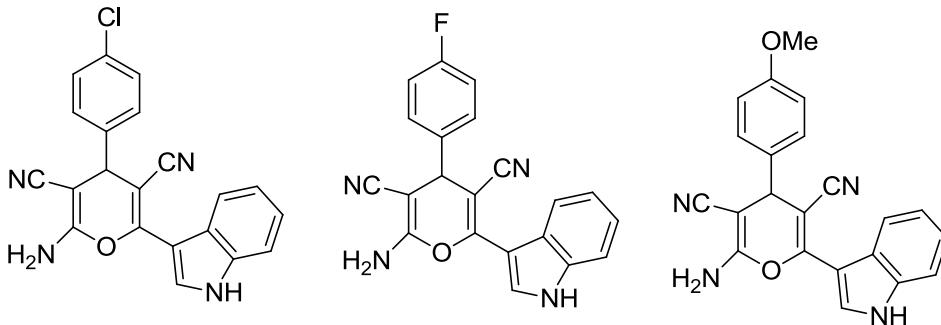
İndol halkasının antimikrobiyal etkinliği üzerinde çalışmalar devam etmektedir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada, sentezlenen 2- ve 3-arilindol türevlerinin kayda değer bir antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Bu türevler içerisinde, 5-metoksi-2-fenilindolün Gram-pozitif mikroorganizma *Bacillus cereus*'a karşı en etkili bileşik olduğu saptanmıştır (MIK=3.9 µg/ml).¹⁵



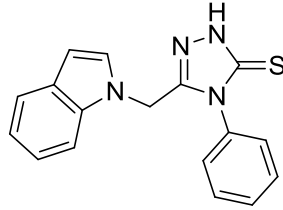
Yapılan bir diğer çalışmada, 3-piranil indol türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri Siprofloksasin ile karşılaştırılmıştır. Sentezlenen indol türevlerinin, benzen halkasında taşıdıkları —Cl, —F, —OMe sübstitüentlerinin etkisi nedeniyle, Gram-pozitif mikroorganizma *Bacillus cereus*'a karşı önemli derecede antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir.¹⁶



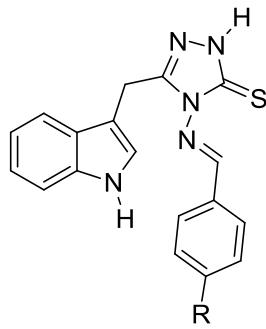
Siprofloksasin



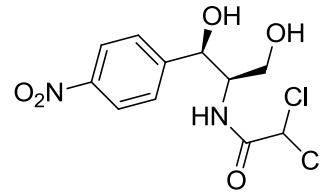
Kimyasal olarak birbirinden farklı ancak farmakolojik olarak uyumlu olabilecek heterosiklik halkalar tek bir yapıda bir araya getirilerek antimikrobiyal etkileri incelendiğinde, indol halkası ile 1,2,4-triazol halka kombinasyonuna sahip bileşiklerde Gram-pozitif mikroorganizma *Bacillus subtilis*'e karşı güçlü antimikrobiyal etkiye ulaşıldığı belirtilmiştir (MIK=250 µg/ml).¹⁷



2008 yılında yapılan bir çalışmada antimikrobiyal aktivitelerini incelemek amacıyla, indol halkası ile 1,2,4-triazol halka kombinasyonuna sahip bir seri bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerde, Gram-pozitif mikroorganizma *Bacillus cereus*'a karşı güçlü antimikrobiyal aktivite (MIK=125 µg/ml) gözlenmiş ve bazı türevlerin de kloramfenikolden daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye (MIK=250 µg/ml) sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁸



R: H, Cl, CH₃, NO₂, N(CH₃)₂

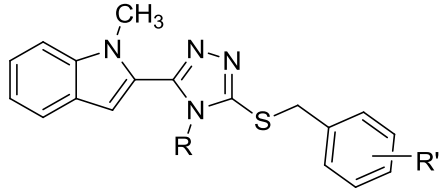


Kloramfenikol

Geniş antimikrobiyal spektrumlu indol ve triazol türevi antimikrobiyaller günümüzde mikrobiyal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan ilaç tasarım çalışmalarında amaç, hasta

üzerinde birden fazla ilaç kullanımı yerine gerekli kimyasal yapıların bir araya getirilmesiyle çoklu ilaç direncini kırabilecek en uygun ilacı bulmaktır. Bu amaç doğrultusunda, antimikrobiyal aktiviteleri oldukça yaygın bir kullanım alanı bulmuş indol ve triazol gibi bileşiklerin aynı yapı üzerinde bir araya getirilmesi düşünülmüştür.

Yaptığımız bu çalışmada, antimikrobiyal etkilerini tayin etmek üzere 1,2,4-triazol halkasının 3 numaralı konumunda 1-metilindol, 4 numaralı konumunda fenil veya benzil ve 5 numaralı konumunda benziltiyo grubu taşıyan türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bileşiklerin genel formülü aşağıda verilmiştir.



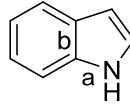
R=Benzil, fenil

R'=H, 4-Br, 4-CH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 4-CF₃,
4-OCF₃, 2,6-dikloro

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İndol

İndol, pirol halkasının benzenle kondenzasyonu sonucu oluşmuş bir yapıdır. Benzo[b]pirol olarak da isimlendirilir. İndol ve türevleri, doğada yaygın olarak bulunmaktadır.^{19,20}



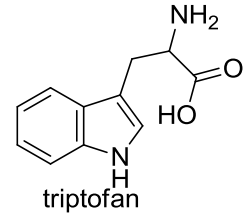
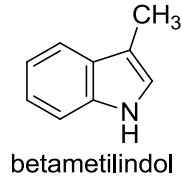
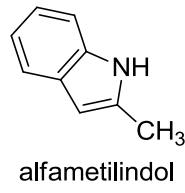
İndol, ilk kez 1866 yılında A.V. Baeyer ve C.A. Knop tarafından bir tür doğal boyar madde olan indigonun parçalanma ürünü olan oksiindolün indirgenmesinden elde edilmiştir.¹⁹

1910 yılında R. Weissgerber kömür katranında ilk kez indole rastlamıştır. Yüksek sıcaklıktaki kömür katranı ortalama olarak %2 civarında indol içermektedir.^{19,21}

İndol çekirdeği, pek çok doğal ürünün yapısında bulunmaktadır. Portakal çiçeği yağı ve yasemin yağında bulunan indol, doğal kaynaklı ve kolay bulunabilir olması nedeniyle güzel koku elde etmede ve parfüm üretiminde kullanılmaktadır.¹⁹ Rauwolfia, Aspidosperma ve Vinka bitki türlerinde, değişik yapısal şekillerde indol alkaloidlere sıkça rastlanmaktadır.²²

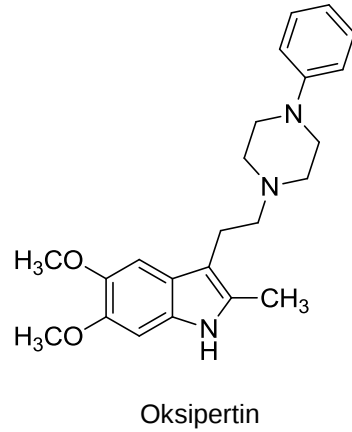
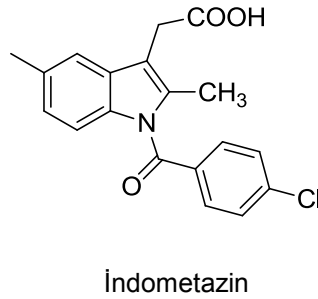
Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte, pek çok alkaloid ve pigmentin yapı taşı olan indol ve türevlerinin, ilaç kimyasında son derece önemli bir yere sahip olduğu belirtilmiştir.²³

İndolün iki önemli türevi α -metilindol ve β -metilindoldür. Skatol adı ile bilinen β -metilindol triptofanın bağırsaklardaki enzimatik bozunmasından oluşur. Triptofan, proteinleri oluşturan 20 aminoasitten biridir. İndol halkası içerir, nonpolar bir yapıya sahiptir.²¹



Farklı heterosiklik yapılarla birleşmiş indol ve türevleri, potansiyel terapötik ajanlar ve alkaloidler gibi fizyolojik aktiviteye sahip pek çok maddenin yapısında bulunmaktadır.²⁴

Analjezik ve antienflamatuvar etkili indometazin ve antipsikotik etkili oksipertin gibi ilaç olarak kullanılan bazı bileşiklerin yapısında da indol halkası bulunmaktadır.²⁵

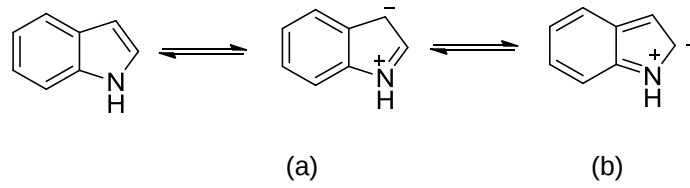


2.1.1. İndol Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

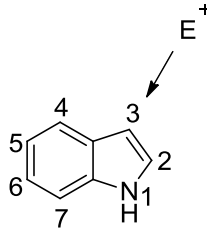
İndol, renksiz ve suda çok az çözünen bir bileşiktir. Kaynama noktası 254.7 °C, erime noktası 52-54°C'dir.¹⁹ Etanol, dietileter, benzen gibi çözücülerde çok kolay çözünen indol, suda çözünmez.^{19,26}

Son derece zayıf bir baz olan indolün pKa değeri -3.5 ve dipol momenti $\mu=2.11$ D olarak belirlenmiştir.^{27,28}

İndol halkası yüksek elektron yoğunluğuna sahiptir. Bu nedenle nükleofilik katılma ve sübstitüsyon reaksiyonlarına karşı dayanıklı olmasına rağmen, elektrofilik reaktiflere karşı son derece duyarlıdır. Halka azotu kısmi pozitif ve halkadaki karbon atomları kısmi negatif yük taşır. Bu nedenle elektrofilik atakların, halka üzerinde 3 nolu konumdan gerçekleşmesi kimyasal olarak öngörülmüş ve bu durum sübstitüe indoller üzerinde yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir.^{26,29,30}

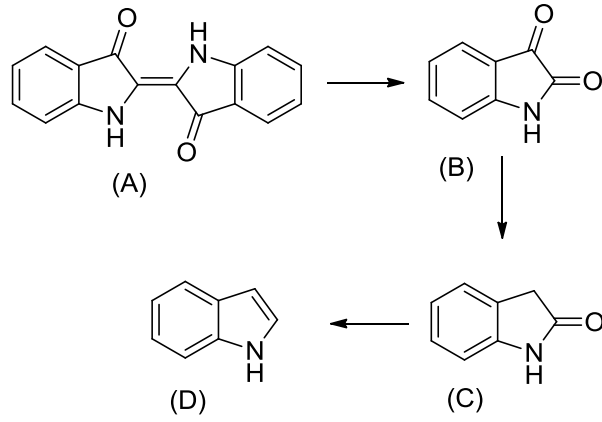


β -Sübstitüsyonu sağlayan mezomer form (a), α -sübstitüsyonu sağlayan mezomer formdan (b) daha kararlı olduğu için indol halkasının elektrofilik sübstitüsyonu β konumunda yani 3 nolu konumda gerçekleşir. Halojenleme, nitrolama ve sülfonlama reaksiyonları bu nedenle 3 nolu konumdan gerçekleşir.⁴ Elektrofilik ataklar sonucunda aromatiklik korunur.^{26,30}



2.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

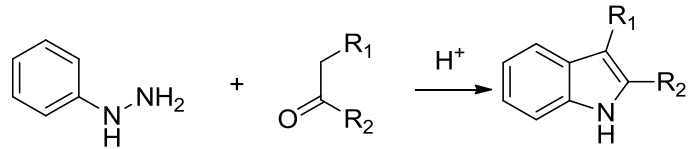
Adolf von Baeyer, indigo (**A**) olarak bilinen doğal boyar maddeyi yükseltgeyerek izatin (**B**) yapısını elde etmiştir. Çinko tozu kullanarak izatinden, oksiindol (**C**) molekülüne ulaşmıştır. Son aşamada ise oksiindolü sıcak çinko oksit içinden geçirerek indol (**D**) halkasını elde etmiştir.³¹ (Şekil 3)



2.1.2.1. Fischer İndol Sentezi

İndol sentez yöntemleri arasında en yaygın olarak bilineni, 1883 yılında Fischer tarafından bulunan Fischer İndol sentezidir.^{32,29}

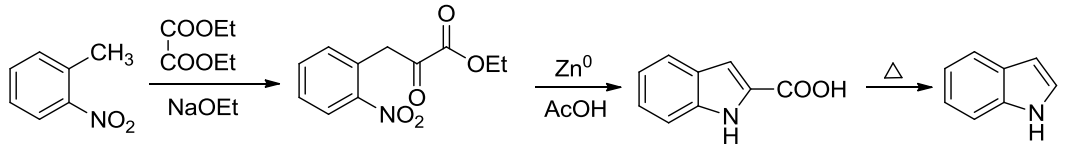
Bu yöntemle, bir aldehit veya ketonun eşdeğer miktarda fenilhidrazin ile karıştırılması ve asidik ortamda ısıtılmasıyla indol ve türevleri elde edilebilmektedir.^{26,32}



Fischer sentezine göre, bir fenilhidrazondan indol elde edilebilmesi için, fenilhidrazonun bir α -metilen grubu içermesi gerekmektedir. Örneğin, asetaldehid fenilhidrazondan ($R^1=R^2=H$) bu yöntemle indol elde edilememiştir.²⁶

2.1.2.2. Reissert İndol Sentezi

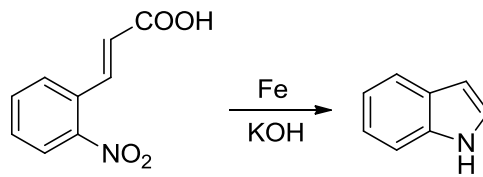
Bu yöntem, o-nitrotoluenlerin, dietil oksalat ile reaksiyonuna dayanır. Nitro grubunun aktifleştirdiği metil protonları, o-nitrotoluenin dietil oksalat ile kondenzasyonunu sağlar ve etil o-nitrofenilpirüvat oluşur. Nitro grubunun $\text{Zn}/\text{CH}_3\text{COOH}$ ile indirgenmesini takiben, halka kapanması gerçekleşir ve indol-2-karboksilik asit oluşur. Oluşan bu asit ısıtılırsa dekarboksilasyon sonucunda indol elde edilir.^{26,33}



Sübstitüe o-nitrotoluenler kullanılarak benzen halkasında sübstitüent içeren indol türevleri elde edilmesinde ve dekarboksilasyona olanak verdiği için de 2 ve 3 nolu konumunda sübstitüent taşımayan indollerin sentezinde önemlidir.²⁶

2.1.2.3. Baeyer-Emmerling İndol Sentezi

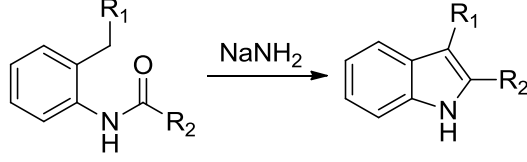
Bu yöntemde, o-nitrosinnamik asit ve demir tozunun güçlü bazik çözeltisi kullanılarak indol elde edilmiştir.³³



o-Nitrossinnamik asitin indirgenmesi ve devamında halka kapanması ile indol-2-karboksilik asit oluşur. Dekarboksilasyon sonucunda indol elde edilir.^{26,29}

2.1.2.4. Madelung İndol Sentezi

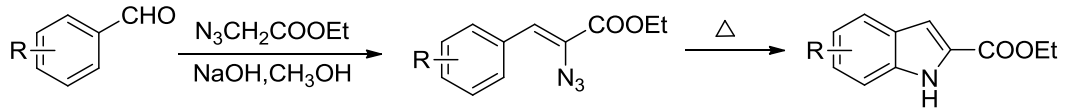
Bu yöntem, o-toluidinlerin güçlü bir bazla katalizlenen halka kapanmasına dayanmaktadır.^{26,33}



Benzen halkasında alkil veya aril grupları taşıyan indollerin, 2-alkil ya da aril indollerin ve 2,3-disübstitüe indollerin elde edilmesinde sıkça kullanılan bir yöntemdir.³⁴

2.1.2.5. Hemetsberger-Knittel İndol Sentezi

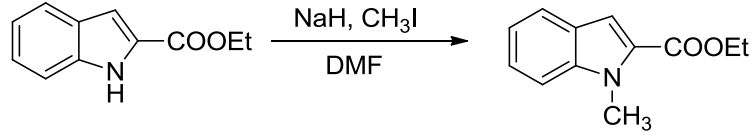
Hemetsberger-Knittel indol sentez yöntemi, ilk basamakta benzaldehitin bir alkil azido asetat ile bazik ortamdaki etkileşimine dayanmaktadır. Bu etkileşim sonucu oluşan azidosinnamik asit esterinin, ısı etkisiyle alkil indol-2-karboksilata dönüştüğü belirtilmiştir.^{35,36}



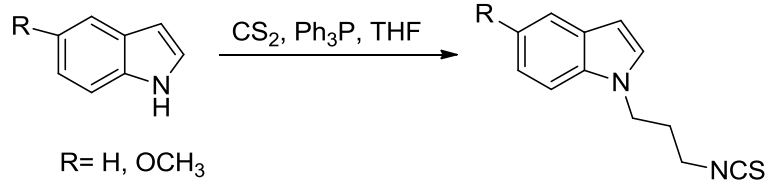
2.1.3. İndol Halkası Tepkimeleri

2.1.3.1. İndol Azotunun Alkilasyonu

İndol-2-karboksilik asit etil ester, oda sıcaklığında, N,N-dimetilformamit (DMF) içinde sodyum hidrür (NaH) varlığında, metil iyodür ilavesiyle azot atomu üzerinden metillenmiştir.³⁷

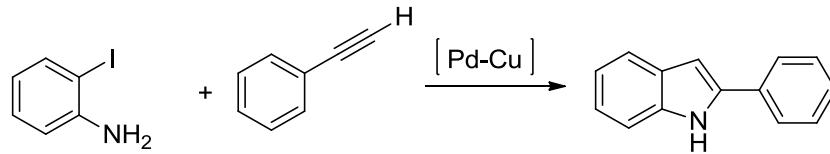


İndol ve 5-metoksiindol, tetrahidrofuran (THF) içerisindeki karbondisülfür ve trifenilfosfinle oda sıcaklığında muamele edilerek, 1 nolu konumdan alkillenmiş indol türevlerinin sentezlendiği belirtilmiştir.³⁸



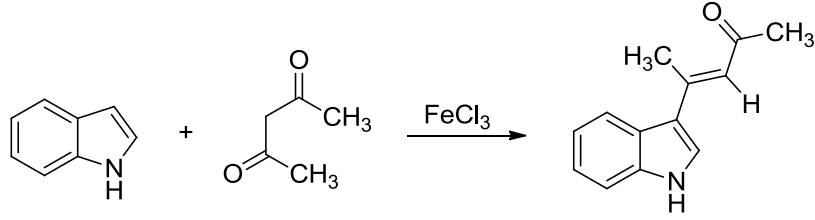
2.1.3.2. İndol Halkasının 2 nolu Konumundan Alkilasyonu

İyodoanilin ve etinilbenzen kullanılarak paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonu sonucunda tek ürün olarak 2-fenilindol elde edildiği saptanmıştır.³⁹



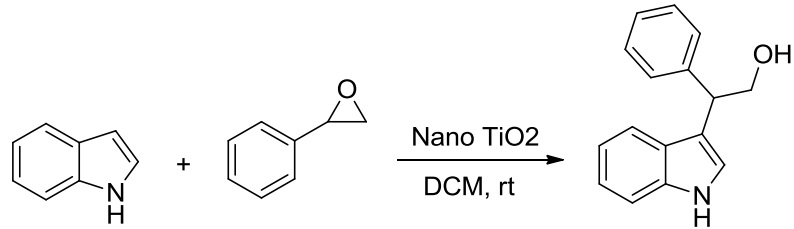
2.1.3.3. İndol Halkasının 3 nolu Konumdan Alkilasyonu

Demir(III)klorür katalizörlüğünde 1,3-dikarbonil bileşiklerinden, 3-süstitüe indol türevlerinin elde edildiği saptanmıştır.⁴⁰

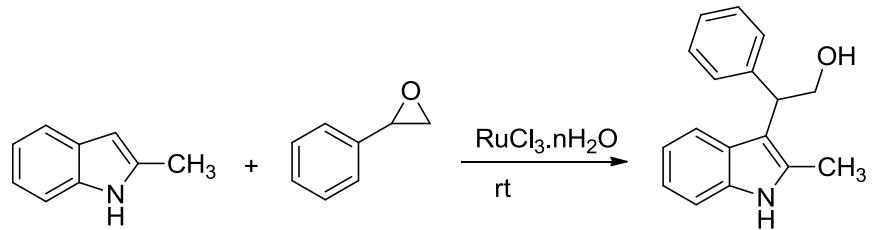


Biyolojik ve farmakolojik açıdan önemli yere sahip 3-alkil indol türevleri, epoksit varlığında indol halkasının Friedel-Crafts alkilasyonu neticesinde de elde edilebilmektedir.⁴⁰

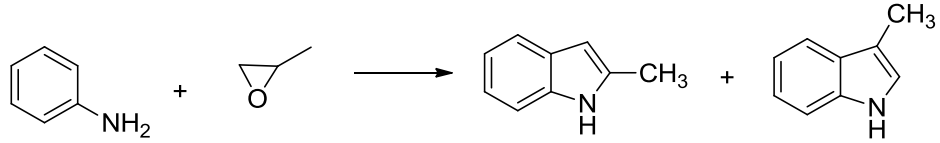
Nanokristal titanyum (IV) oksit (nano TiO₂) kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilen Friedel-Crafts alkilasyonunda, epoksit halkası açılarak yüksek verimle 3-alkil indol türevleri elde edilmiştir.⁴¹



Rutheniyum katalizörlüğünde yürütülen Friedel-Crafts alkilasyonu reaksiyonlarında ise, farklı epoksitler ile sübstitüe indoller ve sübstitüe olmayan indoller kullanılmış, en yüksek verim (%83) stiren oksit ile 2-metil indolün oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonundan elde edilmiştir.⁴²

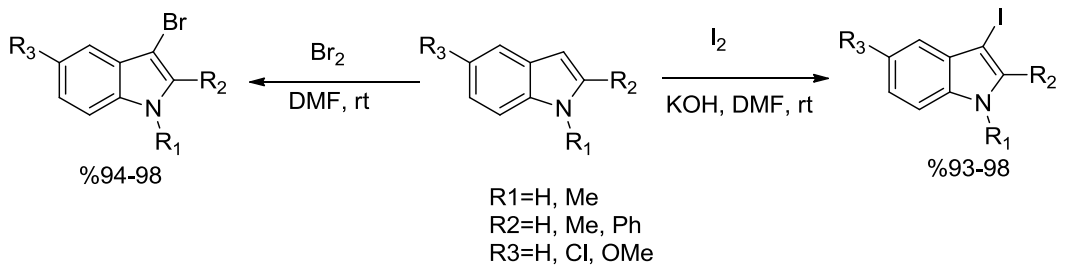


Anilin ve propilen oksitin, rutheniyum katalizörlüğündeki reaksiyonu ile 2-sübstitüe ve 3-sübstitüe indol türevleri elde edilmiştir. Farklı koşullar altında tekrarlanan bu çalışmalar sonucunda baskın olan türevin 2-sübstitüe indol olduğu belirtilmiştir.⁴³

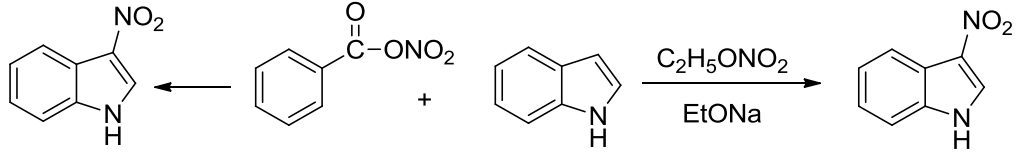


2.1.3.4. İndol Halkasının Elektrofilik Sübstitüsü

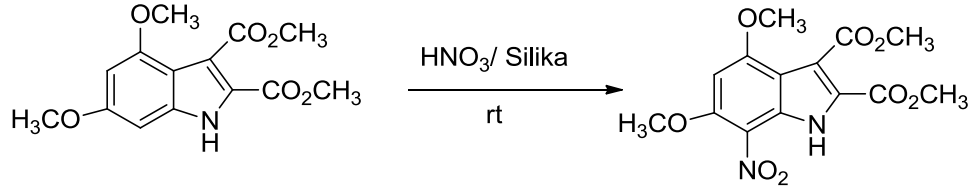
İndol halkasının 3 nolu konumu elektrofilik ataklar için tercih edilen pozisyonudur. İndol halkası, halojenlerle son derece hızlı bir şekilde reaksiyon vermektedir. Örneğin; 3-iyodoindol ve 3-bromoindol, indol halkasının N,N-Dimetilformamit (DMF) içerisindeki reaksiyonu sonucunda %98 verimle elde edilmiştir.⁴⁴



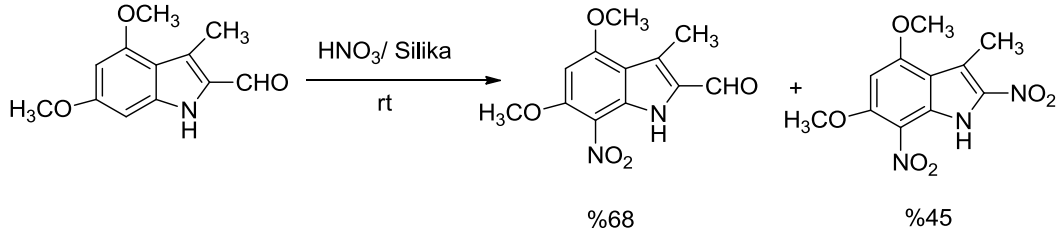
İndoller, asitlere karşı çok duyarlı bileşiklerdir. Bu nedenle indol halkasının asidik koşullarda nitrolanması son derece dikkatli ve hassas bir çalışma gerektirmektedir. İndol halkasının 3 nolu konumu elektrofilik ataklar için tercih edilse de, asidik koşullarda indol halkasının nitrolanması, 3*H*-indolyum tuzu üzerinden 5-nitroindollerini verir.⁴⁵ Primer alkil nitratlar veya benzoil nitratlar kullanılarak, indol halkası 3 nolu konumdan nitrolanabilir.



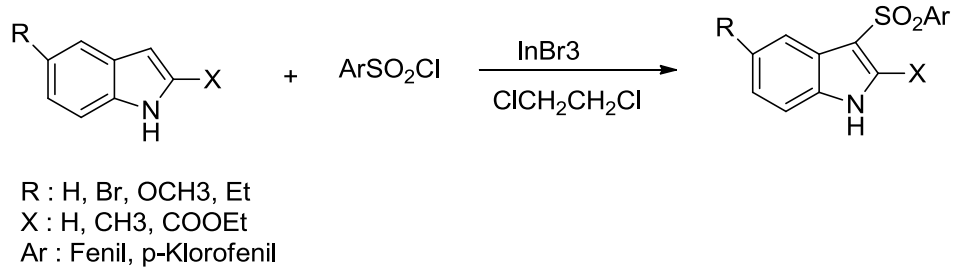
Son yıllarda yapılan çalışmalarda, silika üzerine nitrik asit absorbe edilerek bazı aktive edilmiş indol türevlerinin iyi verimle mono nitrolanması gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem özellikle 1-, 2- ve 7 nolu konumlarda elektron çekici gruplar taşıyan indol türevlerinde çok kullanışlı bulunmuştur.⁴⁵



2-Formil-3-metil indolün aynı şartlardaki reaksiyonu sonucunda ise mono-nitro ve di-nitro türevlerinin elde edildiği belirtilmiştir.⁴⁵



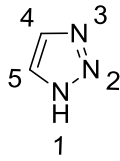
İndolil aril sülfonlar genel olarak, indol-3-ilsüflitlerin oksidasyonu ile elde edilmektedir. Klorosülfolama ve indol halkasının doğrudan mesilat türevlerinin sentezlendiği alternatif yöntemler de literatürlerde yer almıştır. Revers transkriptaz inhibitörü etkilerinin belirlenmesiyle indolil aril sülfonların sentezleri için yeni sentez yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. İndol halkası, indiyum tribromür (InBr_3) katalizörlüğünde, 1,2-dikloroetan içinde arilsülfonil klorür türevleri ile reaksiyona sokulduğunda %87 verimle 3-arilsülfonil-1*H*-indol türevleri elde edilmiştir.^{46,47}



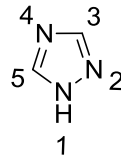
2.2. Triazol

2.2.1. Triazol Halka Sistemi

Triazoller, beşli halkada üç azot atomu içeren, C₂H₃N₃ kapalı formülüne sahip bileşiklerdir. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol olmak üzere birbirinin izomeri olan iki triazol halkası vardır.²⁶



1H-1,2,3-Triazol



1H-1,2,4-Triazol

Triazoller, indirgen ve yükseltgen maddelere karşı dayanıklı bileşiklerdir.⁴⁸

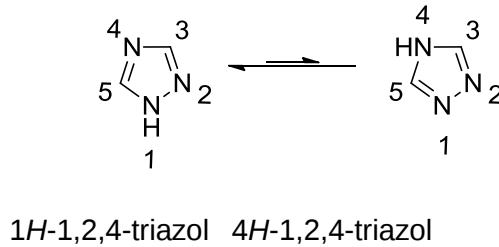
2.2.2. 1,2,4-Triazol Halka Sistemi

Simetrik triazol olarak da bilinen 1,2,4-triazol, erime noktası 121°C ve pKa değeri 2.2-3.0 olan bir bileşiktir.^{26,49}

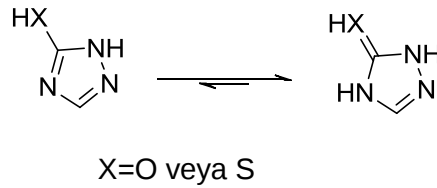
1,2,4-Triazoller ve türevleri; organik kimyada zirai, endüstriyel ve biyolojik açıdan önemli bir aktiviteye sahip bileşikler arasındadır.⁵⁰

1,2,4-Triazoller; nitrolama, sülfolama, Friedel-Crafts alkillemesi ve açillemesi gibi asidik şartlar gerektiren elektrofilik sübstütüsyon reaksiyonlarını vermezler.⁵¹

Yapılan çalışmalarda, 1,2,4-triazolün, 1*H*-1,2,4-triazol ve 4*H*-1,2,4-triazol olmak üzere iki tautomerik formunun bulunduğu ve baskın olan formun 1*H*-1,2,4-triazol olduğu deneysel verilerle gösterilmiştir.⁵²



1,2,4-Triazol-5-ol ve 1,2,4-triazol-5-tiyol türevlerinin, baskın olarak 5-okso ve 5-tiyokso tautomerleri halinde bulundukları bildirilmiştir.⁵²



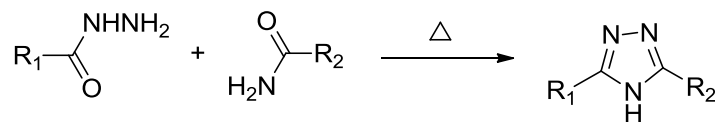
2.2.3. 1,2,4-Triazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

İlk basit triazoller, H. von Pechman tarafından osazonlardan elde edilmiştir.⁴⁹

1,2,4-Triazol ve türevlerini elde etmede; amit hidrazonlar, açilhidrazinler veya diaçilhidrazinler kullanıldığı belirtilmiştir.⁵³

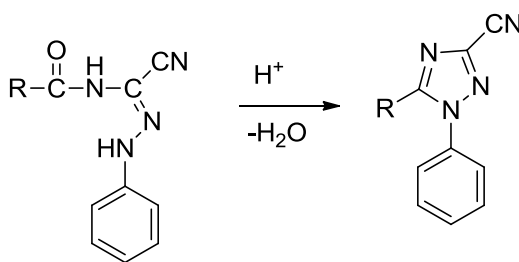
2.2.3.1. Pelizzari Reaksiyonu ile 1,2,4-Triazol Sentezi

Değişik alkil veya aril sübstitüe triazollerin elde edilmesinde kullanılan en uygun sentez yöntemi, Pelizzari Reaksiyonu olarak bilinen yöntemdir. Bu yöntemde, açılhidrazinler ile amitlerin ısıtılması sonucunda halka kapanması ile sübstitüe 1,2,4-triazol elde edilmektedir.^{49,54}



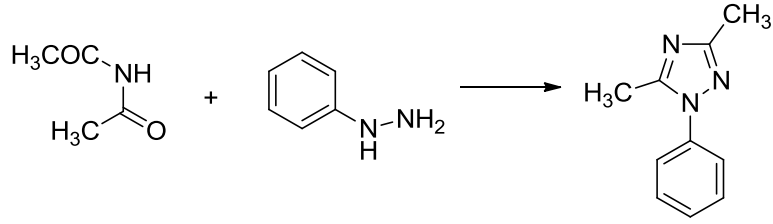
2.2.3.2. Amidrazonlardan Hareketle 1,2,4-Triazol Sentezi

E.Fischer; açıl N-fenilsiyanoamidrazonun açıl türevlerinin, asidik koşullarda su çıkışı ile 1,2,4-triazol türevlerine dönüştüğünü belirtmiştir.⁴⁹



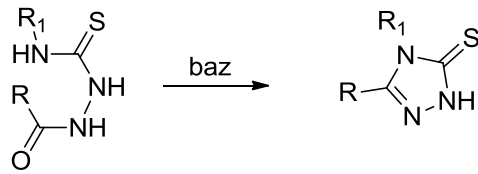
2.2.3.3. Einhorn-Brunner Reaksiyonu ile 1,2,4-Triazol Sentezi

Einhorn-Brunner reaksiyonu, bir imit ile bir sübstitüe hidrazinin, asetik asit gibi bir organik asit katalizörlüğünde halkalaşması ile 1,2,4-triazol sentezini tanımlayan bir yöntemdir.^{49,54}



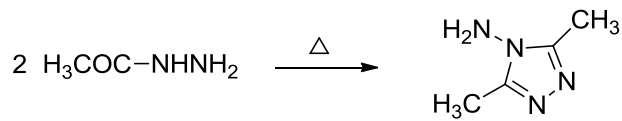
2.2.3.4. Açılıtyosemikarbazitlerden Hareketle 1,2,4-Triazol Sentezi

1-Açılıtyosemikarbazitler bazik ortamda 1H-1,2,4-triazollerini verirler.⁴⁹



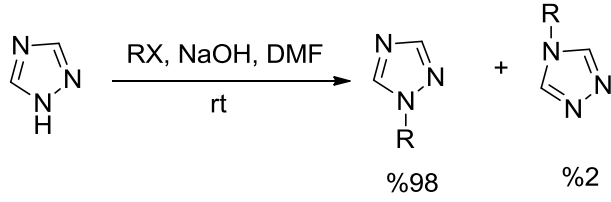
2.2.3.5. Açıl Hidrazidlerden Hareketle 1,2,4-Triazol Sentezi

Açıl hidrazidlerin ısıtıldıkları zaman tek ürün olarak N-aminotriazollerini oluşturduğu belirtilmiştir.⁴⁹

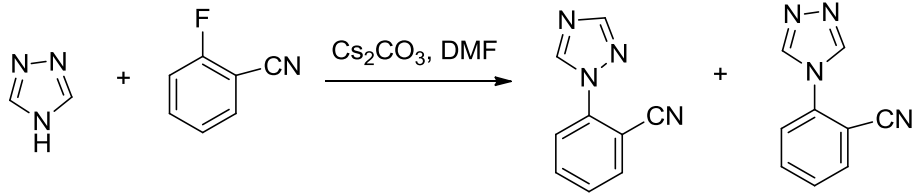


2.2.4. Triazol Halkasının Tepkimeleri

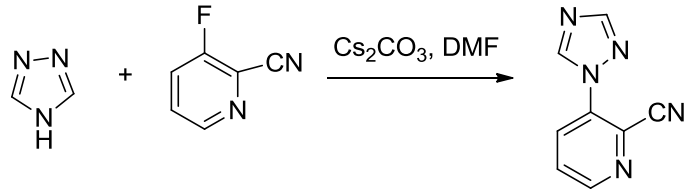
1,2,4-Triazollerin bir alkil halojenür ile bazik ortamdaki reaksiyonları incelendiğinde, 1,2,4-triazol halkasının 1 nolu konumdan alkillendiği, bunun yanında çok düşük oranda 4 nolu konumdan alkillenmiş türevin de elde edildiği belirlenmiştir.^{18,55}



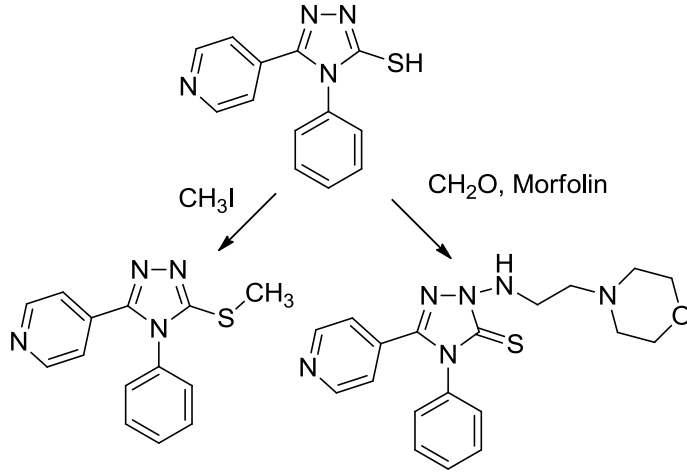
1,2,4-Triazol halkasının, 2-siyanoflorobenzen ile nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu incelenmiş ve 10:1 oranında 2-(1,2,4)-triazol-1-il-benzonitril ve 2-(1,2,4)-triazol-4-il-benzonitril ürünlerinin elde edildiği bildirilmiştir.⁵²



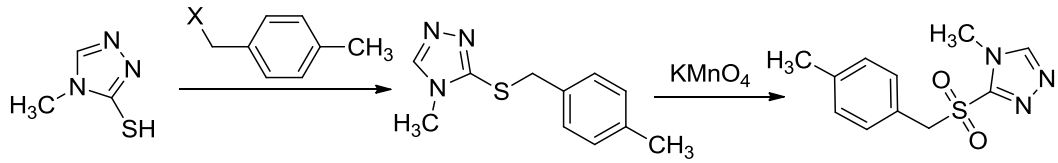
Reaksiyon, 2-siyano-3-floropiridin ile denendiğinde tek ürün olarak 3-[1,2,4]-triazol-1-il-piridin-2-karbonitril elde edildiği belirtilmiştir.⁵²



1,2,4-Triazol-3-tiyolün bazik ortamdaki metiliyodür ile etkileştirilmesi sonucunda 3-metiltiyo-4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol elde edilmiştir. 1,2,4-Triazol-3-tiyolün, formaldehit varlığında 2-(4-morfolino)etilaminle reaksiyonundan Mannich bazının sentezlendiği bildirilmiştir.⁵⁶



4-Metil-1,2,4-triazol-3-tiyol, bazik ortamda benzil halojenürlerle 3-benzilsülfonil türevlerini vermiştir. Ürün potasyum permanganat ile okside edilerek sülfon türevleri elde edilmiştir.⁵⁷

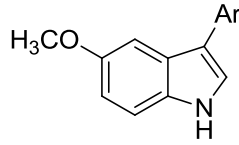


2.3. Biyolojik Aktivite

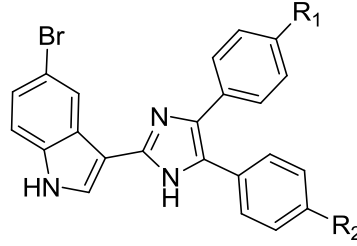
İndol türevi bileşiklerde; antimikrobiyal⁵⁸, antifungal^{58,59}, antiviral⁶⁰, antitümöral, antitüberküloz⁶¹, antioksidan⁶², antienflamatuvar^{63,64} ve analjezik⁶⁵ gibi aktivitelerin görüldüğü literatürlerde kayıtlıdır.⁶¹ 3-Sübstitüe indollerin, farklı biyolojik aktiviteye sahip molekül sentezleri için önemli yapıtaşları olduğu belirtilmiştir.³⁰

1,2,4-Triazol türevi bileşiklerin ise; antifungal⁶⁶, antimikrobiyal⁶⁷, antiviral⁶⁸, antitümöral, analjezik, antienflamatuvar⁶⁹, antikanser, antikonvulsant, antidepresan⁷⁰ etkilerinin yanı sıra; bitki büyümesini düzenleyici etki gösterdiği bildirilmiştir.^{10,13,14}

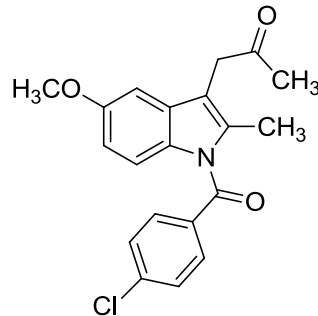
Literatürde, indol halkası içeren ve bunların heterosiklik yapılarını barındıran çok sayıda antimikrobiyal ve antifungal etkili bileşik elde edilmiştir. İndol halkasının 5 nolu konumundan türevleri incelenmiş ve 5-metoksi türevlerinin, sübstitüsyon olmayan indol bileşiklerinden daha yüksek antimikrobiyal ve antifungal etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁵⁸



3 Nolu konumundan türevlendirilmiş indol bileşiklerinin *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada ise indol-3-ilimidazol türevlerinin güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir.⁷¹

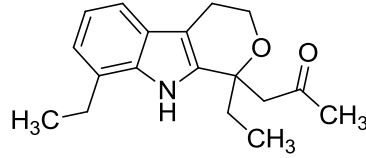


Analjezik ve antienflamatuvar etkili bir ilaç olan indometazin (1-{p-klorobenzoil}-5-metoksi-2-metil-indol-3-asetik asit), indol türevi bir bileşiktir. Yapılan çalışmalar, antienflamatuvar aktiviteyi artırmak için en uygun sübstitüsyon konumunun, indol halkasının 5 nolu konumu olduğunu göstermiştir. Metoksi, metil ya da asetil gruplarının sübstitüsyonu ile antienflamatuvar etkinin arttığı gözlenmiştir.^{65,72}

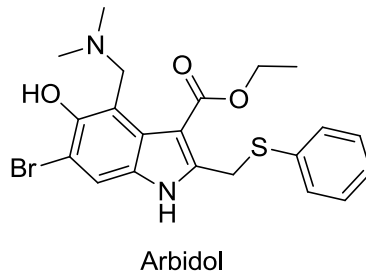


Antienflamatuvar etki için serbest karboksilli asit grubunun gerekli olmasının yanı sıra, N-benzoil grubunun *para*- konumuna F, Cl, CF₃ veya SCH₃ gibi grupların gelmesi durumunda en yüksek aktivitenin gözlemlendiği belirtilmiştir.⁷²

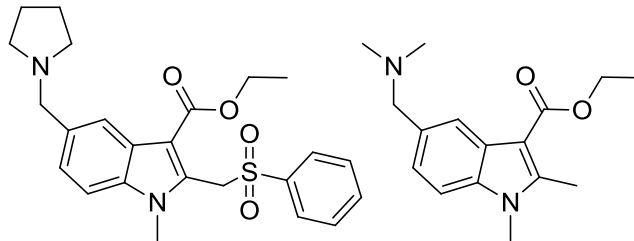
7-Etiltriptofol ile β -ketoesterin hidrolizi üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda etodolak yapısı ortaya çıkmıştır.⁷³ Etodolak (1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]-indol-1-asetik asit), özellikle ameliyat sonrası ağrı ve enflamasyon tedavisinde kullanılan non-steroidal antienflamatuvar (NSAI) etkili bir ilaçtır.⁷⁴



2010 yılında, indol halkasının antiviral etkisi temel alınarak bir indol türevi olan Arbidol üzerinde aktivite çalışmaları yapılmıştır. Arbidol yapısının 6 nolu konumundaki brom ve 4 nolu konumundaki dimetilamino grupları çıkarılmış, 5 nolu konumundaki hidroksil grubu yerine de dimetilamino ve pirolidin getirilerek elde edilen türevlerin Hepatit C virüsüne karşı antiviral aktiviteleri incelenmiştir.⁷⁵

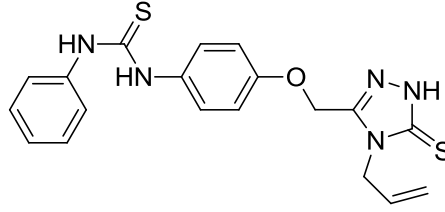


Arbidol

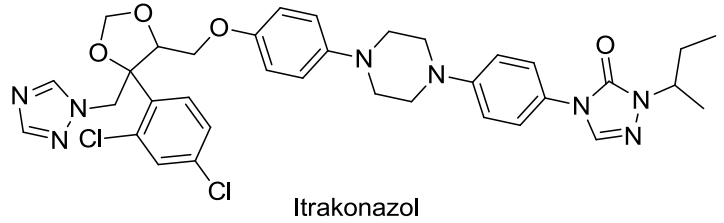
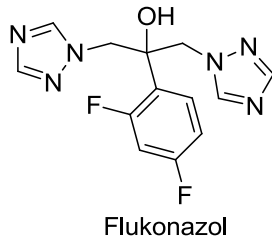


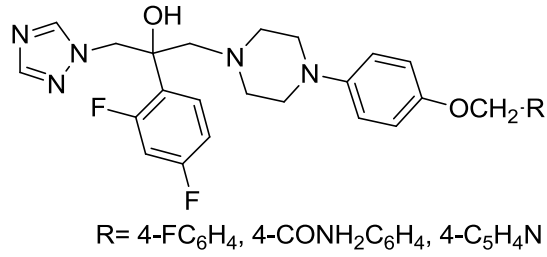
Arbidol yapısındaki indol halkasına bağlı 6-bromo ve 5-hidroksil gruplarının farmakofor özellikte olmadıkları belirlenmiştir. 5 Nolu konuma getirilen farklı amin gruplarının etkiyi değiştirmediği belirlenmiştir. İndol halkasının 2 nolu konumundaki fenilsülfonil yapısının aktivite için şart olduğu bildirilmiştir.⁷⁵

2008 yılında, N-alkil-N'-{4-[(4-alkil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]fenil}tiyoüre türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada, triazol halkasının N-4 konumundaki allil grubu ve tiyoüre grubunun terminal azotuna bağlı fenil sübstitüsyonunun antiviral etkiyi artırdığı belirtilmiştir. Bileşiğin sentezlenen maddeler içinde en yüksek antiviral aktiviteyi göstermekle beraber, aynı zamanda en düşük toksisiteye sahip olduğu belirtilmiştir.⁶⁸

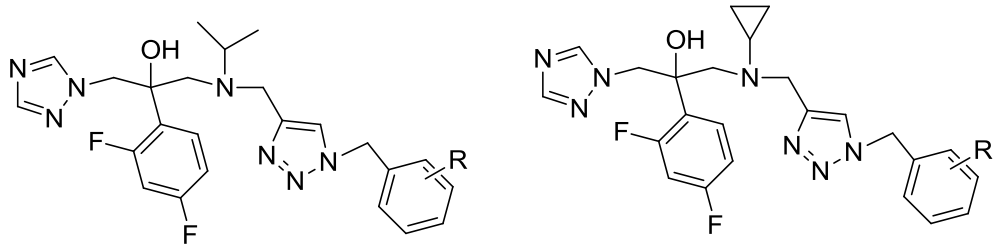


Aspergillus fumigatus'tan elde edilen lanosterol 14-demetilaz (AF-CYP51)'in aktif bölgesi temel alınarak yeni antifungal etkili bileşikler sentezlenmiştir. Flukonazol ve İtrakonazol yapılarından hareketle tasarlanan bileşiklerde yan zincirde bulunan fenil halkasının 4 nolu konumdan yapılacak hidrofilik grup sübstitüsyonunun, enzime kuvvetle bağlandığı ve antifungal etkiyi önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur.⁷⁶

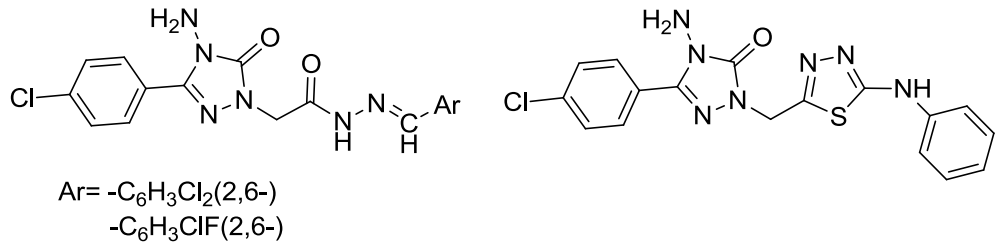




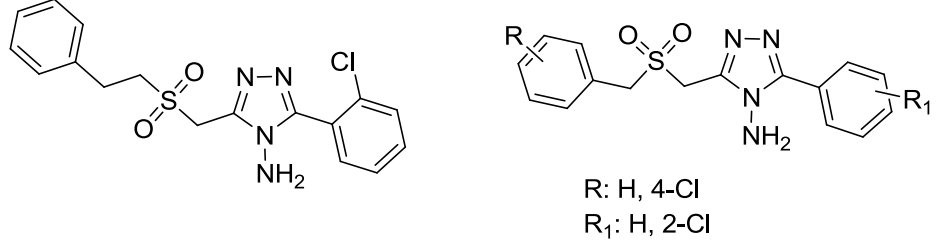
2010 Yılında yapılan başka bir çalışmada yine Flukonazol analogları sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerin iyi antifungal etki gösterdiği belirtilmiştir. Özellikle yan zincirde 1,2,3-triazol halkası ve süstitüe benzil grubu taşıyan türevlerin CYP61 enzimin aktif yöresindeki hidroforik cep ile etkileşiminin artması nedeniyle çok etkili oldukları belirlenmiştir.⁷⁷



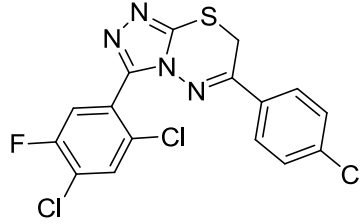
2010 Yılında yapılan bir başka çalışmada, bazı 1,2,4-triazol türevlerinin, bir β -laktam antibiyotik olan ampisilin referans madde olarak kullanılarak antimikrobiyal etkileri test edilmiştir. 1,2,4-Triazol halkası üzerinde dihalojenofenil asetohidrazit kalıntısı taşıyan türevleri ve 1,3,4-tiyadiazol halkasını taşıyan türevinin ampisilinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.⁷⁸



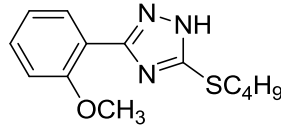
Benzer bir çalışmada 3-arilsülfonil metil ve 3-arilmetansülfonil metil 1,2,4-triazol türevlerinin iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir.⁷⁹



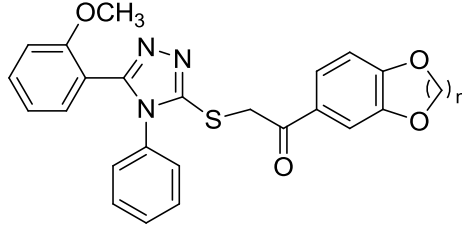
2009 yılında yapılan bir dizi çalışmada sübstitüe 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevlerinin NCI-H 460 (akciğer), MCF7 (meme), SF 268 (SSS) kanser hücreleri üzerinde antiproliferatif etkileri incelenmiş, fenil halkası üzerinde klor grubu taşıyan türevlerin, kanserli hücrelerin aşırı büyümesini önlediği ve bu sayede iyi derecede antitümöral etki gösterdiği belirtilmiştir.⁸⁰



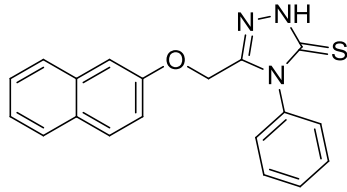
S-alkil 5-(2-, 3- ve 4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyoller ve 5-(2-, 3- ve 4-metoksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerinin anti-enflamatuvar aktivitelerini belirlemeye yönelik olarak yapılan bir çalışmada, 1,2,4-Triazol halkasına ait azotlarda sübstitüent taşımayan S-bütıl türevlerinde en yüksek aktiviteyi 2-metoksi türevinin gösterdiği bildirilmiştir.⁸¹



1,2,4-Triazol halkasının 1 nolu konumunda fenil halkası bulunan türevlerinin aspirin ve ibuprofenden daha yüksek antienflamatuvar etkinlik gösterdikleri belirtilmiştir.⁸¹



Antienflamatuvar aktiviteyi belirlemek amacıyla yürütülen bir başka çalışmada ise 1,2,4-triazol-3-tiyon yapılarının triazol halkasına ait azot atomu üzerinde farklı sübstitüsyonlar kullanılmıştır. Elde edilen bileşikler içerisinde en yüksek aktiviteyi fenil sübstitüenti taşıyan yapının gösterdiği belirtilmiştir.⁸²



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Kimyasal Bileşikler

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler, teknik ve analitik niteliktedir. Bileşiklerin sentezinde kullanılan indol-2-karboksilik asit, benzilizotiyosiyanat, p-bromobenzil bromür, benzil klorür, 2,6-diklorobenzil bromür, 4-metilbenzil bromür, 4-metoksibenzil klorür, 4-triflorometilbenzil bromür, 3-metoksibenzil bromür, 4-triflorometoksibenzil bromür Acros; tiyonil klorür, etanol, metil iyodür, diklorometan Merck; sodyum hidrür, dimetilformamit, hidrazin hidrat, trietilamin Sigma-Aldrich; fenilizotiyosiyanat Fluka firmasının ürünleridir. Etil 1*H*-indol-2-karboksilat, etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat, 1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit literatürde bulunan sentez yöntemlerine göre sentezlenmiştir. Bileşiklerin erime dereceleri ve IR spektrum verileri literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

3.1.2.1. Etil 1*H*-indol-2-karboksilat

Kuru bir balona 25 ml etanol alındı ve ortam sıcaklığı -10°C'a ayarlandı. Argon gazı altında balona 1,35 ml (0.018 mol) tiyonil klorür ve 2.5 g (0.015 mol) indol-2-karboksilik asit eklenerek karıştırıldı. Balon, önce buz banyosunda, ardından oda sıcaklığında birer saat karıştırıldı. Daha sonra yağ banyosunda geri çeviren soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Çözücü uçuruldu. Balona diklorometan eklendi ve organik faz % 5'lik sodyum bikarbonat ile ekstre edildi, sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü. Süzüntü uçuruldu. Verim 2.77 g'dır (%94.4). Erime derecesi 122.8-123°C'dir. (Lit. E.D. 121-123°C'dir⁸³.)

3.1.2.2. Etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat

2.57 g (0.013 mol) Etil 1*H*-indol-2-karboksilat bir balona alındı ve üzerine 25 ml N,N-dimetilformamit eklenerek çözüldü. Buz banyosunda karıştırılarak 0.48 g (0.02 mol) sodyum hidrür ilave edildi. Gaz çıkışı bittiğinde, balon oda sıcaklığına alınarak 126 µl (0.02 mol) metil iyodür eklendi ve 1 saat karıştırıldı. Balon içeriği buzlu suya döküldü. Çöken madde süzüldü, kurutuldu. Verim 2.11 g'dır (%76.4). Erime derecesi 61.4-61.8°C'dir. (Lit. E.D. 60-61°C'dir⁸⁴.)

3.1.2.3. 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit

1.57 g (0.008 mol) Etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat, 20 ml etanolde çözüldü ve 3 ml (0.063 mol) hidrazin hidrat eklenerek 6 saat yağ banyosunda, geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Balon soğutularak maddenin çökmesi sağlandı. Çöken madde süzüldü, kurutuldu. Verim 1.0 g'dır (%68.5). Erime derecesi 158-158.6°C'dir. (Lit. E.D. 156.2-157 °C'dir⁸⁴.)

3.1.2.4. *N*-Benzil/fenil-2-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit

0.006 mol 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit 35 ml etanolde çözüldü. Balona 0.008 mol benzil / fenilizotiyosiyanat eklenerek yağ banyosunda 3 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Soğutuldu. Çöken madde süzüldü, kurutuldu.

3.1.2.5. 4-Benzil/fenil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon

0.003 mol *N*-Benzil/fenil-2-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil] hidrazin karbotiyoamit üzerine 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisi eklendi. Yağ banyosuna

alınarak geri çeviren soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Soğutuldu. Su eklendi, karıştırıldı. Hidroklorik asit ile asitlendirildi. Çöken madde süzüldü, kurutuldu.

3.1.2.6. 2-[4-Benzil/fenil-5-(süstitüe-benzil)tiyo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol

0.8 mmol 4-Benzil/fenil-3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon üzerine 20 ml 2N etanolik sodyum hidroksit çözeltisi ve uygun benzil bromür eklendi. Yağ banyosunda geri çeviren soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Balon içeriği buzlu suya döküldü. Çöken madde süzüldü, kurutuldu. Etanol-sudan kristallendirildi.

3.2. Analitik Kontroller

3.2.1. Erime Derecesi Tayini

Bileşiklerin erime dereceleri “SMP II” erime derecesi tayin cihazında saptandı ve değerler düzeltilmeden verildi.

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

3.2.2.1. Materyal

Plaklar: Çalışmalarımızda Silikajel 60 F₂₅₄ hazır plakları kullanılmıştır.

Çözücü sistemleri: Sentezlenen bileşiklerin kromatografik özelliklerini saptadığımız çözücü sistemleri aşağıda belirtilmiştir.

S-1: Diklorometan: Metanol (47:3)

S-2: n-Hekzan: Etilasetat (25:25)

S-3: Kloroform

3.2.2.2. Yöntem

Sürüklenme şartları: Kromatografi küvetlerine çözücü sistemleri konulduktan sonra oda sıcaklığında doygunluk sağlandı. Hazır plaklara, sentezlenen bileşikler ile başlangıç maddelerinin uygun çözücüdeki çözeltileri tatbik edilip oda sıcaklığında bildirilen çözücü sistemlerinde sürüklenerek R_f değerleri saptanmıştır.

Lekelerin belirlenmesi: Kromatogramlarda, sentezlenen bileşikler ve sentez başlangıç maddelerine ait lekeler, UV lambası (254 nm ve 366 nm) ve Dragendorff belirteci kullanılarak belirlenmiştir.

3.2.3. Elementel Analizler

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri (C, H ve N), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda CHNS-932 (LECO) Elementel Analiz Cihazı kullanılarak yapıldı.

3.2.4. IR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, Perkin Elmer Precisely Spectrum 400 FTIR/FTNIR spektrofotometresinde “Azaltılmış Toplam Yansıma (Attenuated Total Reflectance –ATR)” aparatı kullanılarak alındı ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi.

3.2.5. ^1H -NMR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları, CDCl_3 içindeki çözeltileri ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvar’ında Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometresi’nde alınıp, kayma değerleri (δ) ppm skalasında değerlendirildi. Eşleşme sabitleri Hertz (Hz) olarak verildi.

3.2.6. HRMS Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin HRMS spektrumları metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon (ESI+) tekniği ile Waters LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile MassLynx 4.1 yazılımı kullanılarak alındı.

3.3. Biyolojik Çalışmalar

3.3.1. Antimikrobiyal Etkinlik Tayini

3.3.1.1. Materyal

Bileşiklerin antimikrobiyal etkinlik tayininde Mueller Hinton Broth (Fluka, Spain), Sabouraud Dekstrozo Broth (SDB) besi yeri (Merck, Germany), Kanlı agar besi yeri (Acumedia, USA), Sabouraud Dekstrozo Agar (Oxoid, UK) besi yerleri ve *Staphylococcus aureus* American Tip Kültür Koleksiyonu (ATCC) 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* Refik Saydam Kültür Koleksiyonu (RSKK) 04019 suşları kullanılmıştır.

3.3.1.2. Yöntem

Bileşiklerin antimikrobiyal etkinlik tayinlerinde Mikrobroth dilüsyon metodu kullanılmıştır.^{25,85}

Bu test, bir antimikrobiyal ajanın belli bir bakteri türüne karşı *in vitro* etkinliğini saptamak amacıyla kullanılmaktadır.

Deneyin Yapılışı: Çalışma gününden 24-48 saat önce katı besi yeri plaklarına tek koloni izole edilecek şekilde mikroorganizmalar ekim yapıldı. Plaklar test edilen mikroorganizmanın üreme şartlarına uygun (bakteriler için 37 °C'de 24 saat, mayalar için 37 °C'de 48 saat) olarak etüvde inkübe edildi. Çalışma, inkübasyon sonrasında logaritmik fazda üreyen kolonilerden yapıldı.

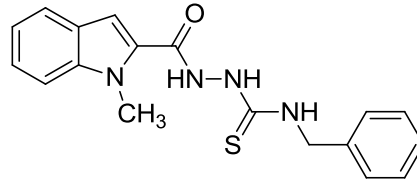
Her mikroorganizma için uygun sıvı besi yerlerine etken maddeler karıştırılarak belirli konsantrasyonlarda etken madde içeren besi yerleri steril 96 lık U tabanlı hücre kültür plaklarına hazırlandı. Mikroorganizma yoğunluğu,

turbidometre cihazı (Phoenix Spec Nephelometer, Becton Dickinson, USA) ve McFarland standartları kullanılarak ayarlandı. Mc Farland standartları kullanılarak bulanıklık ayarı yapılırken her mikroorganizma için uygun bulanıklık ayarı hazırlandı. Bakteriler için son hacimde mikroorganizma konsantrasyonu 5×10^5 CFU /ml olacak şekilde ayarlandı ve besi yerleri üzerine eşit volümlerde dağıtıldı. Kandidalar için ise son hacimde mikroorganizma konsantrasyonu $2,5 \times 10^3$ CFU /ml olacak şekilde ayarlandı ve besi yerleri üzerine eşit volümlerde dağıtıldı. İnkübasyon sonunda üremenin görülmediği en düşük etken madde konsantrasyonu minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

4.1.1. *N*-Benzil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 1):



1.25 g (0.006 mol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid ve 1 ml (0.008 mol) benzil izotiyosiyannattan hareketle 35 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 2.12 g'dır. (% 95.5).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 184.8-185.8 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.49; 0.38'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

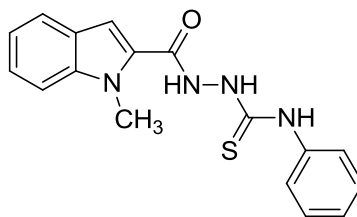
IR spektrumunda; 3174 (N-H gerilim, hidrazin karbotiyoamit), 2973 (C-H gerilim, alifatik), 1671 (C=O gerilim, hidrazin karbotiyoamit), 1350 (C=S gerilim, hidrazin karbotiyoamit) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

^1H -NMR spektrumunda, (CDCl_3); δ 8.86 (yayvan s, 1H, NH), 8.68 (yayvan s, 1H, NH), 7.61 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, indol H_4), 7.37-7.13 (m, 9H, aromatik H, NH), 7.07 (s, 1H, indol H_3), 4.80 (d, 2H, $J=8$ Hz, NH-CH_2 -fenil), 3.85 (s, 3H, CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ için:

HRMS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Hesaplanan 339.1280; bulunan 339.1263

4.1.2. *N*-Fenil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit (Bileşik 2):



1.25 g (0.006 mol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid ve 1.1ml (0.008 mol) fenil izotiyosiyandan hareketle 35 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 1.68 g'dır. (% 78.5).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 162.6-163.1°C'dir.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.44; 0.27'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3132 (N-H gerilim, hidrazin karbotiyoamit), 2955 (C-H gerilim, alifatik), 1666 (C=O gerilim, hidrazin karbotiyoamit), 1351 (C=S gerilim, hidrazin karbotiyoamit) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

^1H -NMR spektrumunda, (CDCl_3); δ 9.29 (yayvan s, 1H, NH), 8.98 (yayvan s, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, NH), 7.66 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, indol H_4), 7.41-7.15 (m, 8H, aromatik), 7.14 (s, 1H, indol H_3), 3.99 (s, 3H, CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

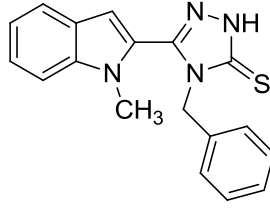
$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ için:

HRMS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Hesaplanan 325.1123; bulunan 325.1109.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	62.94	4.97	17.27	9.72
Bulunan	62.33	5.17	16.87	9.74

4.1.3. 4-Benzil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 3):



1.06 g (0.003 mol) *N*-Benzil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 0.97 g'dır (% 96.6).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 236.2-236.4 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.40; 0.24'dür. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3086 (N-H gerilim), 2940 (C-H gerilim, alifatik), 1589-1508 (C=C gerilim, aromatik), 1341 (C=S gerilim, triazol) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, (CDCl_3); δ 11.34 (s, 1H, N-H), 7.61 (d, 1H, $J=8$ Hz, indol H_4), 7.34-7.17 (m, 6H, aromatik), 7.10-7.07 (m, 2H, aromatik), 6.61 (s, 1H, indol H_3), 5.38 (s, 2H, N- CH_2 -fenil), 3.55 (s, 3H, N- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

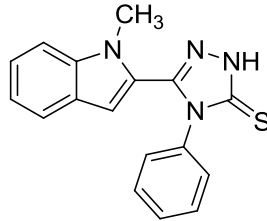
C₁₈H₁₆N₄S için:

HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ Hesaplanan 321.1174; bulunan 321.1178.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	67.47	5.03	17.49	9.87
Bulunan	67.09	4.96	17.25	9.88

4.1.4. 4-Fenil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 4):



1.1 g (0.003 mol) *N*-Fenil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 0.92 g'dır (% 88.2).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 280.7-281.2 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.38; 0.22'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3062 (N-H gerilim), 2914 (C-H gerilim, alifatik), 1587-1511 (C=C gerilim, aromatik), 1350 (C=S gerilim, triazol) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, (CDCl_3); δ 11.32 (yayvan s, 1H, N-H), 7.56-7.53 (m, 3H, indol H_4 , aromatik), 7.42 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, indol H_7), 7.38-7.27 (m, 4H, aromatik), 7.08 (m, 1H, $J=7.6$ Hz, aromatik), 6.03 (s, 1H, indol H_3), 3.96 (s, 3H, N- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

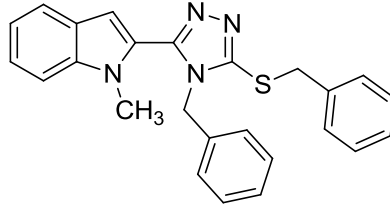
$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ için:

HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan 307.1017; bulunan 307.1019.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	66.04	4.61	18.29	10.30
Bulunan	65.75	4.68	18.05	10.33

4.1.5. 2-{4-[Benzil-5-(benziltiyo)]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 5):



250 mg (0.8 mmol) 4-Benzil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 89.7 μ l (0.8 mmol) benzil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 115.3 mg'dır (% 36.1).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 159.6-160.0 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.42; 0.36'dır. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3027 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2955 (C-H gerilim, alifatik), 1589-1494 (C=C gerilim, aromatik), 749 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

¹H-NMR spektrumunda, (CDCl₃); δ 7.56 (d, 1H, J=8 Hz, indol H₄), 7.37 (d, 1H, J=8.8 Hz, indol H₇), 7.35-7.25 (m, 9H, aromatik), 7.13 (m, 1H, aromatik), 6.88-6.85 (m, 2H, aromatik), 6.51 (s, 1H, indol H₃), 5.05 (s, 2H, N-CH₂-fenil), 4.48 (s, 2H, S-CH₂-fenil), 3.79 (s, 3H, N-CH₃) ppm'de pikler gözlenmiştir.

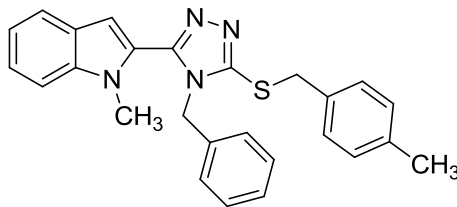
C₂₅H₂₂N₄S için:

HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ Hesaplanan 411.1643; bulunan 411.1630.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	73.14	5.40	13.65	7.63
Bulunan	73.28	5.19	13.59	7.84

4.1.6. 2-{4-Benzil-5-[(4-metilbenzil)tiyo]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 6):



250 mg (0.8 mmol) 4-Benzil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 144.3 mg (0.8 mmol) 4-metilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 50 mg'dır (% 20.1).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 159.7-160.1 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.62; 0.38'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3023 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 1589-1512 (C=C gerilim, aromatik), 749 (1,2-disüstitüe benzen), 710 (monosüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

^1H -NMR spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.56 (d, 1H, $J=8$ Hz, indol H_4), 7.37 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, indol H_7), 7.32-7.22 (m, 6H, aromatik), 7.15-7.13 (m, 2H, aromatik), 7.11 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, aromatik), 6.87 (m, 2H, aromatik), 6.52 (s, 1H, indol H_3), 5.07 (s, 2H, N- CH_2), 4.45 (s, 2H, S- CH_2), 3.80 (s, 3H, N- CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3 -fenil) ppm'de pikler gözlenmiştir.

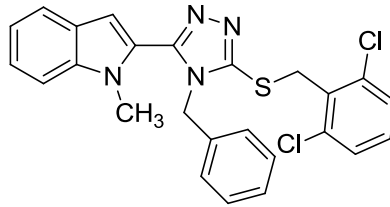
$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}$ için:

HRMS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Hesaplanan 425.1800; bulunan 425.1792.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	73.55	5.70	13.20	7.23
Bulunan	73.66	5.80	13.13	7.54

4.1.7. 2-{4-Benzil-5-[(2,6-diklorobenzil)tiyo]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 7):



250 mg (0.8 mmol) 4-Benzil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 192.8 mg (0.8 mmol) 2,6-diklorobenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 154.3 mg'dır (% 41.2).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 129.2-129.9 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.60; 0.47'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3063 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2934 (C-H gerilim, alifatik), 1582-1562 (C=C gerilim, aromatik), 749 (1,2-disübstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

^1H -NMR spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.58 (d, 1H, $J=8$ Hz, indol H_4), 7.38 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, indol H_7), 7.33-7.26 (m, 6H, aromatik), 7.19 (m, 1H, aromatik), 7.14 (m, 1H, aromatik), 6.92-6.89 (m, 2H, aromatik), 6.55 (s, 1H, indol H_3), 5.12 (s, 2H, N- CH_2), 4.74 (s, 2H, S- CH_2), 3.80 (s, 3H, N- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

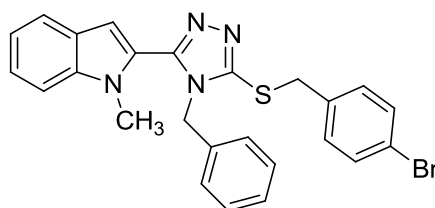
$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ için:

HRMS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Hesaplanan 479.0864; bulunan 479.0861.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	62.63	4.20	11.69	6.49
Bulunan	62.54	4.28	11.68	6.73

4.1.8. 2-{4Benzil-5-[(4-bromobenzil)tiyo]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1H-indol (Bileşik 8):



250 mg (0.8 mmol) 4-Benzil-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 195.0 mg (0.8 mmol) 4-bromobenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 144 mg'dır (% 37.7).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 148.2-148.9 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.60; 0.31'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 2935 (C-H gerilim, alifatik), 1583-1495 (C=C gerilim, aromatik), 749 (1,2 disüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

¹H-NMR spektrumunda, (CDCl₃); δ7.57 (d, 1H, J=8 Hz, indol H₄), 7.42 (d, 1H, J=8.8 Hz, indol H₇), 7.39-7.23 (m, 8H, aromatik), 7.13 (m, 1H, aromatik), 6.87-6.85 (m, 2H, aromatik), 6.53 (s, 1H, indol H₃), 5.12 (s, 2H, N-CH₂), 4.43 (s, 2H, S-CH₂), 3.81 (s, 3H, N-CH₃) ppm'de pikler gözlenmiştir.

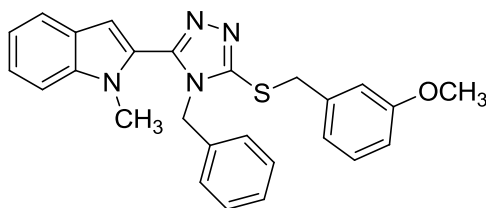
C₂₅H₂₁BrN₄S için:

HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ Hesaplanan 489.0749; bulunan 489.0749.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	61.35	4.32	11.45	6.49
Bulunan	61.47	4.08	11.38	6.61

4.1.9. 2-{4-Benzil-5-[(3-metoksibenzil)tiyo]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1H-indol (Bileşik 9):



250 mg (0.8 mmol) 4-Benzil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 114.3 µl (0.8 mmol) 3-metoksibenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 183.7 mg'dır (% 53.47).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 89.2-90.0 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.49; 0.29'dur. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 2935 (C-H gerilim, alifatik), 1599-1584 (C=C gerilim, aromatik), 1270 ve 1040 (C-O-C gerilim, alkil aril eter), 749 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

^1H -NMR spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.57 (d, 1H, $J=8$ Hz, indol H_4), 7.37 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, indol H_7), 7.32-7.20 (m, 6H, aromatik), 7.15 (m, 1H, aromatik), 6.93 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, aromatik), 6.88 (m, 2H, aromatik), 6.83 (m, 1H, aromatik), 6.53 (s, 1H, indol H_3), 5.06 (s, 2H, N- CH_2 -fenil), 4.45 (s, 2H, S- CH_2 -fenil), 3.79 (s, 3H, N- CH_3), 3.77 (s, 3H, O- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

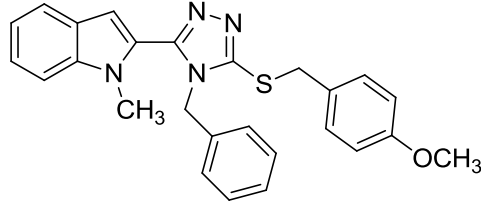
$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$ için:

HRMS (m/z) $[M+H]^+$ Hesaplanan 441.1749; bulunan 441.1743.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	70.88	5.59	12.72	7.07
Bulunan	70.60	5.55	12.69	7.27

4.1.10. 2-{4-Benzil-5-[(4-metoksibenzil)tiyo]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1H-indol (Bileşik 10):



250 mg (0.8 mmol) 4-Benzil-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve ve 111.2 μ l (0.8 mmol) 4-metoksibenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 245.4 mg'dır (% 71.40).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 125.1-125.9 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.53; 0.27'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3033 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2936 (C-H gerilim, alifatik), 1607-1583 (C=C gerilim, aromatik), 1251 ve 1033 (C-O-C gerilim, aril alkil eter), 750 (1,2-disübstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.56 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, indol H_4), 7.37 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, indol H_7), 7.32-7.26 (m, 6H, aromatik), 7.13 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, aromatik), 6.88 (m, 2H, aromatik), 6.29 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, aromatik), 6.52 (s, 1H, indol H_3), 5.09 (s, 2H, N- CH_2), 4.45 (s, 2H, S- CH_2), 3.80 (s, 3H, N- CH_3), 3.79 (s, 3H, O- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

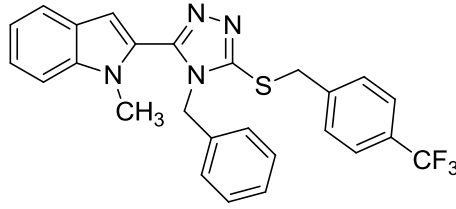
$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$ için:

HRMS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Hesaplanan 441.1749; bulunan 441.1760.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	70.88	5.59	12.72	7.02
Bulunan	70.76	5.61	12.61	7.21

4.1.11. 2-{4-Benzil-5-[(4-(triflorometil)benzil)tiyo]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 11):



250 mg (0.8 mmol) 4-Benzil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 126.7 μ l (0.8 mmol) 4-triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 339.5 mg'dır (% 90.95).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 136.3-137.1 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.64; 0.31'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3033 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2941 (C-H gerilim, alifatik), 1615 ve 1584 (C=C gerilim, aromatik), 752 (1,2-disübstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.56 (d, 1H, $J=8$ Hz, indol H_4), 7.55-7.49 (m, 4H, aromatik), 7.38 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, indol H_7), 7.33-7.25 (m, 4H, aromatik), 7.14 (m, 1H, aromatik), 6.88 (m, 2H, aromatik), 6.54 (s, 1H, indol H_3), 5.14 (s, 2H, N-CH_2), 4.53 (s, 2H, S-CH_2), 3.82 (s, 3H, N-CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

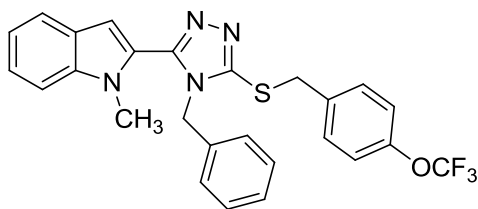
$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{F}_3\text{S}$ için:

HRMS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Hesaplanan 479.1517; bulunan 479.1525.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	65.26	4.42	11.71	6.49
Bulunan	65.09	4.25	11.63	6.73

4.1.12. 2-{4-Benzil-5-[(4-(triflorometoksi)benzil)tiyo]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1H-indol (Bileşik 12):



250 mg (0.8 mmol) 4-Benzil-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 131.5 μl (0.8 mmol) 4-(triflorometoksi)benzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 340.6 mg'dır (% 88.3).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 123.2-123.9 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.67; 0.36'dır. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3037 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2943 (C-H gerilim, alifatik), 1596-1504 (C=C gerilim, aromatik), 1255 ve 1086 (C-O-C gerilim, alkil aril eter), 752 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

^1H -NMR spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.57 (d, 1H, $J=8$ Hz, indol H_4), 7.42-7.26 (m, 7H, aromatik), 7.15 (m, 3H, aromatik), 6.88 (m, 2H, aromatik), 6.54 (s, 1H, indol H_3), 5.13 (s, 2H, N- CH_2 -fenil), 4.48 (s, 2H, S- CH_2 -fenil), 3.82 (s, 3H, N- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ için:

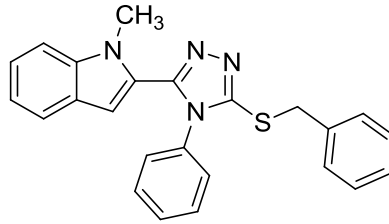
HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan 495.1466; bulunan 495.1471.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	63.15	4.28	11.33	6.39

Bulunan	63.20	4.13	11.42	6.62
---------	-------	------	-------	------

4.1.13. 2-[5-(Benziltiyo)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 13):



246 mg (0.8 mmol) 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 91.9 µl (0.8 mmol) benzil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 231.4 mg'dır (% 72.7)

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 156.2-156.4 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.73; 0.47'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3059 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2949 (C-H gerilim, alifatik), 1588-1578 (C=C gerilim, aromatik), 748 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

¹H-NMR spektrumunda, (CDCl₃); δ 7.51-7.44 (m, 3H, indol H₄, aromatik), 7.40-7.35 (m, 3H, indol H₇, aromatik), 7.31-7.24 (m, 5H, aromatik), 7.14 (d, 2H, J=7.6 Hz, aromatik), 7.05 (m, 1H, aromatik), 5.92 (s, 1H, indol H₃), 4.52 (s, 2H, S-CH₂), 4.12 (s, 3H, N-CH₃) ppm'de pikler gözlenmiştir.

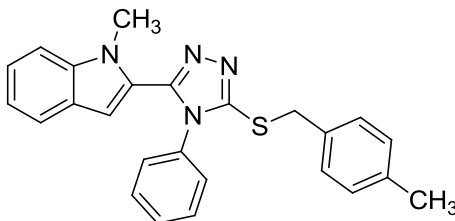
C₂₄H₂₀N₄S için:

HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ Hesaplanan 397.1487; bulunan 397.1485.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	72.70	5.08	14.13	8.02
Bulunan	72.73	4.97	14.00	8.13

4.1.14. 2-{5-[(4-Metilbenzil)tiyo]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 14):



246 mg (0.8 mmol) 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 149.8 mg (0.8 mmol) 4-metilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 262.2 mg'dır (% 79.6).

Sarı renkli kristallerdir. Erime derecesi 160.1-161.8 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.58; 0.55'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3048 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 1580-1512 (C=C gerilim, aromatik), 749 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.53-7.35 (m, 4H, indol H_4 , H_7 , aromatik), 7.28-7.23 (m, 4H, aromatik), 7.15 (d, 2H, $J=6.8$ Hz, aromatik), 7.10 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, aromatik), 7.05 (t, 1H, $J=7.2$ Hz, aromatik), 5.92 (s, 1H, indol H_3), 4.50 (s, 2H, S- CH_2), 4.12 (s, 3H, N- CH_3), 2.31 (s, 3H, fenil- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

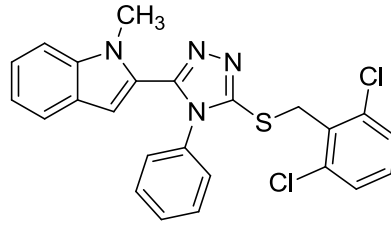
$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$ için:

HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan 411.1643; bulunan 411.1629.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	73.14	5.40	13.65	7.58
Bulunan	73.41	5.26	13.54	7.85

4.1.15. 2-{5-[(2,6-diklorobenzil)tiyo]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 15):



246 mg (0.8 mmol) 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 194.5 mg (0.8 mmol) 2,6-diklorobenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 95.5 mg'dır (% 25.6).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 152.8-153.7 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.67; 0.58'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3092 ve 3060 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2958 (C-H gerilim, alifatik), 1594-1582 (C=C gerilim, aromatik), 749 (1,2-disübstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

^1H -NMR spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.52-7.36 (m, 5H, indol H_4 , aromatik), 7.29-7.22 (m, 5H, indol H_3 , aromatik), 7.15 (t, 1H, $J=8$ Hz, aromatik), 7.06 (m, 1H, aromatik), 5.96 (s, 1H, indol H_3), 4.81 (s, 2H, S- CH_2), 4.13 (s, 3H, N- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

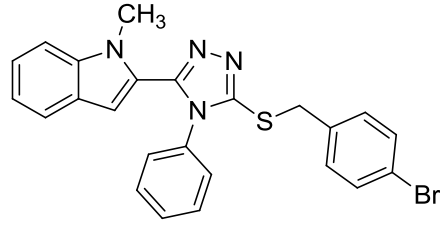
$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ için:

HRMS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Hesaplanan 465.0707; bulunan 465.0701.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	61.04	3.90	12.04	6.63
Bulunan	61.24	3.90	11.84	6.81

4.1.16. 2-{5-[(4-Bromobenzil)tiyo]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1H-indol (Bileşik 16):



246 mg (0.8 mmol) 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 204 mg (0.8 mmol) 4-bromobenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 292.3 mg'dır (% 76.5).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 185.3-185.7 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.53; 0.47'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3060 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2951 (C-H gerilim, alifatik), 1587-1578 (C=C gerilim, aromatik), 748 (1,2-disübstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.55-7.35 (m, 6H, indol H_4 , H_7 , aromatik), 7.31-7.24 (m, 4H, aromatik), 7.17 (d, 2H, $J=8$ Hz, aromatik), 7.05 (m, 1H, aromatik), 5.92 (s, 1H, indol H_3), 4.46 (s, 2H, S- CH_2), 4.11 (s, 3H, N- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

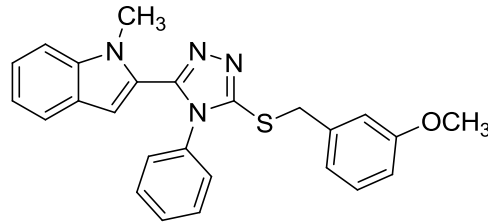
C₂₄H₁₉BrN₄S için:

HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ Hesaplanan 475.0592; bulunan 475.0595.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	60.63	4.03	11.79	6.52
Bulunan	60.36	3.88	11.61	6.78

4.1.17. 2-{5-[(3-Metoksibenzil)tiyo]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 17):



246 mg (0.8 mmol) 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 112 µl (0.8 mmol) 3-metoksibenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 288.3 mg'dır (% 84.2).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 156.2-156.8 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.42; 0.47'dir. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3100 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2945 (C-H gerilim, alifatik), 1598-1578 (C=C gerilim, aromatik), 1271 ve 1035 (C-O-C gerilim, alkil aril eter), 749 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.51-7.45 (m, 3H, indol H_4 , aromatik), 7.40 (dd, 2H, $J=12.8$ Hz, $J=13.2$ Hz, indol H_4 , aromatik), 7.27 (m, 1H, indol H_7), 7.20 (m, 1H, aromatik), 7.14 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, aromatik), 7.05 (m, 1H, aromatik), 6.93 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, aromatik), 6.90 (s, 1H, aromatik), 6.81 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, aromatik), 5.93 (s, 1H, indol H_3), 4.49 (s, 2H, S- CH_2), 4.11 (s, 3H, N- CH_3), 3.77 (s, 3H, O- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

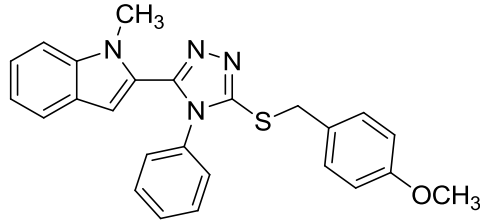
$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$ için:

HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan 427.1593; bulunan 427.1573.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	70.40	5.20	13.14	7.43
Bulunan	70.66	5.12	13.10	7.59

4.1.18. 2-{5-[(4-Metoksibenzil)tiyo]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 18):



246 mg (0.8 mmol) 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 111.6 μ l (0.8 mmol) 4-metoksibenzil klorürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 50.3 mg'dır (% 14.7).

Sarı renkli kristallerdir. Erime derecesi 146.3-146.9 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.44; 0.49'dur. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3100 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2931 (C-H gerilim, alifatik), 1608 ve 1582 (C=C gerilim, aromatik), 1247 ve 1031 (C-O-C gerilim, alkil aril eter), 750 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

¹H-NMR spektrumunda, (CDCl₃); δ 7.51-7.44 (m, 3H, indol H₄, aromatik), 7.38 (d, 2H, J=12 Hz, aromatik), 7.31 (d, 1H, J=8.4 Hz, indol H₇), 7.25 (m, 2H, aromatik), 7.17 (d, 2H, J=8 Hz, aromatik), 7.05 (m, 1H, aromatik), 6.82 (d, 2H, J=8.4 Hz, aromatik), 5.93 (s, 1H, indol H₃), 4.49 (s, 2H, S-CH₂), 4.12 (s, 3H, N-CH₃), 3.78 (s, 3H, O-CH₃) ppm'de pikler gözlenmiştir.

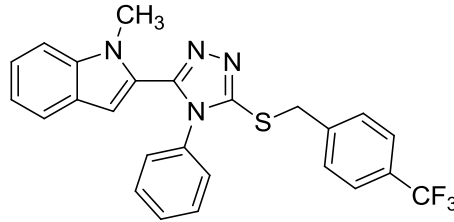
C₂₅H₂₂N₄OS için:

HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ Hesaplanan 427.1593; bulunan 427.1595.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	70.40	5.20	13.14	7.21
Bulunan	70.28	5.04	13.03	7.46

4.1.19. 2-{5-[(4-(Triflorometil)benzil)tiyo]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 19):



246 mg (0.8 mmol) 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 148.2 µl (0.8 mmol) 4-triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 232.8 mg'dır (%62.4).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 134.4-135.0 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.58; 0.49'dur. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3055 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 2946 (C-H gerilim, alifatik), 1578-1496 (C=C gerilim, aromatik), 749 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} 'de bantlar gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, (CDCl_3); δ 7.55-7.45 (m, 6H, indol H_4 , H_7 , aromatik), 7.38 (dd, 2H, $J=10.8$ Hz, $J=10.4$ Hz, aromatik), 7.25 (m, 2H, aromatik), 7.17 (d, 2H, $J=8$ Hz, aromatik), 7.05 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, aromatik), 5.92 (s, 1H, indol H_3), 4.55 (s, 2H, S- CH_2), 4.12 (s, 3H, N- CH_3) ppm'de pikler gözlenmiştir.

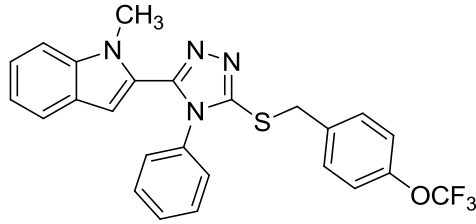
$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için:

HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan 465.1361; bulunan 465.1345.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	64.64	4.12	12.06	6.88
Bulunan	64.61	4.24	12.01	6.94

4.1.20. 2-{5-[(4-(Triflorometoksi)benzil)tiyo]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol (Bileşik 20):



246 mg (0.8 mmol) 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 154 μ l (0.8 mmol) 4-(triflorometoksi)benzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 287 mg'dır (% 74.4).

Beyaz renkli kristallerdir. Erime derecesi 117.1-118.0 °C'dır.

İnce tabaka kromatografisinde, S-1 ve S-2 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.51; 0.53'dür. UV ışığında 254 nm ve 366 nm de floresan olmayan lekeler şeklinde gözlenir. Dragendorff belirteci ile turuncu renk verir.

IR spektrumunda; 3062 (C-H gerilim, =C-H, -C-H), 1577-1509 (C=C gerilim, aromatik), 1248 ve 1100 (C-O-C gerilim, alkil aril eter), 747 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} de bantlar gözlenmiştir.

¹H-NMR spektrumunda, (CDCl₃); δ 7.53-7.43 (m, 4H, indol H₄, H₇, aromatik), 7.38 (dd, 2H, J=11.2 Hz, J=11.6 Hz, aromatik), 7.25 (m, 2H, aromatik), 7.15 (m, 4H, aromatik), 7.05 (t, 1H, J=8 Hz, aromatik), 5.93 (s, 1H, indol H₃), 4.55 (s, 2H, S-CH₂), 4.12 (s, 3H, N-CH₃) ppm'de pikler gözlenmiştir.

C₂₅H₁₉F₃N₄OS için:

HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ Hesaplanan 481.1310; bulunan 481.1293.

Elementel analiz;

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	62.49	3.99	11.66	6.36
Bulunan	62.32	4.13	11.54	6.69

4.2. Biyolojik Etkinlik Çalışması

Tablo 1'de 4-Benzil/fenil-3-[(1-metil-1-*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 2-[4-Benzil/fenil-5-(süstitüe-benziltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerine ait sonuçlar yer almaktadır.

Tablo 1: Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerine ait MİK değerleri

Bileşik	Mikroorganizma ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MIK) Değerleri					
	<i>P.aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>
	(Pa)	(Ec)	(Sa)	(Ef)	(Ca)	(Cg)
3	625	625	Nİ	Nİ	625	625
4	625	Nİ	Nİ	Nİ	Nİ	625
5	625	625	625	625	Nİ	Nİ
6	625	625	Nİ	625	625	625
7	625	625	Nİ	Nİ	625	625
8	625	Nİ	Nİ	Nİ	625	625
9	625	625	Nİ	625	Nİ	Nİ
10	625	625	Nİ	625	625	Nİ
11	625	625	625	625	625	Nİ
12	625	625	625	625	Nİ	Nİ
13	625	625	Nİ	625	Nİ	625
14	625	Nİ	Nİ	Nİ	625	625
15	625	625	625	625	625	625
16	625	625	Nİ	Nİ	625	625
17	625	625	625	625	Nİ	625
18	625	625	625	625	Nİ	625
19	625	625	Nİ	625	Nİ	Nİ
20	625	625	625	625	Nİ	Nİ
Gentamisin	2	2	2	2	—	—
Flukonazol	—	—	—	—	64	64

(Nİ: İnhibisyon yok)

Çalışılan aralık: 1256, 625, 312.5, 156.25, 78.125, 39.06, 19.5, 9.76 µgr/ml.

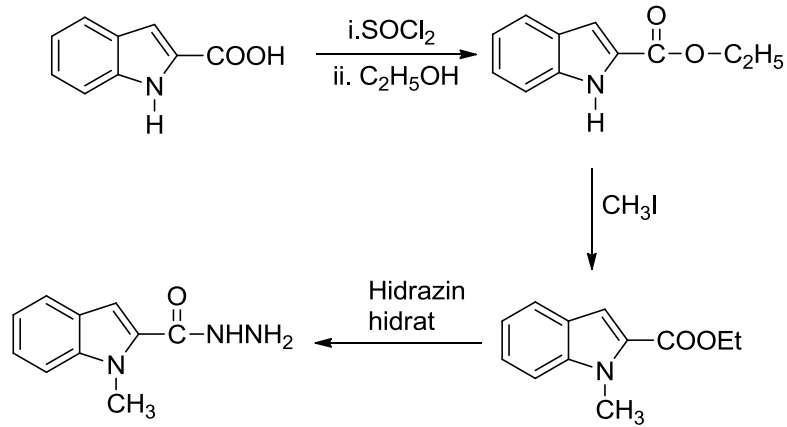
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, yeni 2 adet 4-Benzil/fenil-2-[(1-metil-1-*H*-indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit, 2 adet 4-Benzil/fenil-3-[(1-metil-1-*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 16 adet 2-[4-Benzil/fenil-5-(sübstitüe-benziltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevi bileşik sentezlenmiştir. 4-Benzil/fenil-3-[(1-metil-1-*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 2-[4-Benzil/fenil-5-(sübstitüe-benziltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

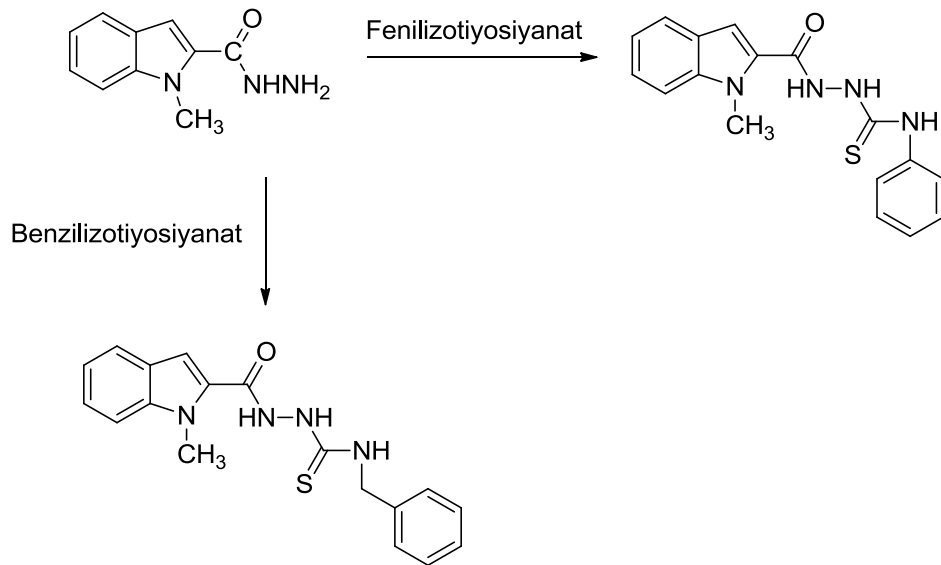
Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İTK ve erime noktası ile belirlendikten sonra, yapıları ¹H-NMR, HRMS ve IR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin elementel analiz çalışmalarında bulunan sonuçlar ile teorik değerler arasındaki fark $\pm\%0-0.4$ aralığındadır. Spektral bulgular ve elementel analiz sonuçları, hedeflenen yapıları kanıtlar niteliktedir.

Bileşiklerin sentezi, ticari olarak mevcut olan indol-2-karboksilik asitten hareketle gerçekleştirilmiştir. İndol-2-karboksilik asitin, -10°C'da tiyonil klorür varlığında etanol içerisindeki tepkimesinden, etil 1*H*-indol-2-karboksilat sentezlenmiştir. Elde edilen bileşik daha sonra metil iyodür ile muamele edilerek 1 nolu konuma metil sübstitüenti yerleştirilmiştir. İndol halkasının 2 nolu konumundaki ester fonksiyonel grubu, etanol içinde hidrazin hidrat ile kaynatılarak hidrazite dönüştürülmüştür. Elde edilen bileşiklerin erime dereceleri ve spektral verileri, literatür verileriyle uygunluk

gösterdiğinden, ileri bir analize gerek duyulmadan daha sonraki sentez aşamasında kullanılmışlardır ^{83,84}.



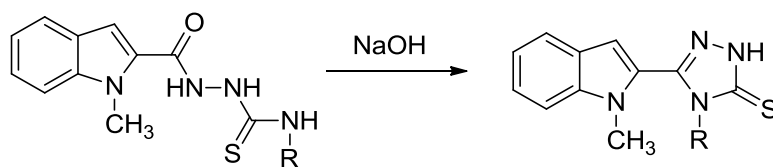
1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit, etanol içinde benzil/ fenilizotiyosiyanat ile reaksiyona sokulmuş ve benzil/fenil hidrazin karbotiyoamit türevleri elde edilmiştir.



Sentezlenen *N*-benzil/fenil-[2-(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil] hidrazin karbotiyoamit türevlerinin IR spektrumları incelendiğinde; N-H gerilim bandı 3174-3132 cm⁻¹ aralığında, alifatik C-H gerilim bandı 2973-2955 cm⁻¹ aralığında, C=O gerilim bandı 1671-1666 cm⁻¹ aralığında ve C=S gerilim bandı 1351-1350 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde; indol halkasına ait H₃ protonu 7.07 ppm'de singlet, H₄ protonu ise 7.66-7.61 ppm aralığında *J*=8.0 Hz, *J*=8.4 Hz etkileşme sabitleri ile dublet olarak gözlenmiştir. İndol halkasının 1 nolu konumundaki metil protonları 3.99-3.85 ppm aralığında singlet pik vermiştir. *N*-benzil-[2-(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil] hidrazin karbotiyoamit türevinde azota bağlı –CH₂ protonları 4.80 ppm'de *J*=8.0 Hz etkileşme sabiti ile dublet olarak sinyal vermiştir. N-H protonları 9.29-8.28 ppm'de 3 adet yayvan singlet olarak belirlenmiştir.

Elde edilen benzil/fenil hidrazin karbotiyamit türevleri, NaOH ile kaynatılarak 1,2,4-triazol halkası kapatılmıştır.



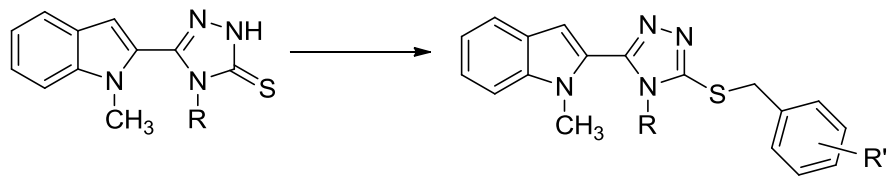
R: Fenil, benzil

Sentezlenen 4-benzil/fenil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-

triazol-5(4*H*)tiyon türevlerinin IR spektrumları incelendiğinde; N-H gerilim bandı 3086-3062 cm⁻¹ aralığında, alifatik C-H gerilim bandı 2940-2914 cm⁻¹ aralığında, aromatik C=C gerilim bandı 1589-1587 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Triazol halkasına ait C=S gerilim bandı ise 1350-1341 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir.

Bileşiklerin CDCl₃ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında, triazol halkasına ait N-H protonu 11.34-11.32 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. İndol halkasına ait H₃ protonu 6.61-6.03 ppm aralığında singlet, H₄ protonu benzil taşıyan türevinde (**Bileşik 3**) 7.61 ppm'de *J*=8.0 Hz etkileşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. Fenil taşıyan türevde (**Bileşik 4**) ise H₄ protonu diğer aromatik protonlarla birlikte 7.56-7.53 ppm aralığında gözlenmiştir. H₇ protonu 1,2,4-triazol halkasında benzil taşıyan türevde (**Bileşik 3**) diğer aromatik protonlarla birlikte 7.34-7.17 ppm aralığında, fenil taşıyan türevde (**Bileşik 4**) ise 7.42 ppm'de *J*=8.4 Hz etkileşme sabiti ile dublet gözlenmiştir.

1,2,4-Triazol halkası, 3 nolu konumunda bulunan merkaptto grubu üzerinden benzil halojenür türevleri ile alkilenerek sonuç ürünlerine ulaşılmıştır.



R= Fenil, benzil

R'= H, Br, Cl, CH₃, OCH₃, CF₃, OCF₃, 2,6-dikloro

Sentezlenen 2-{4-benzil-5-[(4-sübstitüebenzil)tiyo]-4*H*-1,2,4 triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol türevlerinin (**Bileşik 5-12**) IR spektrumları incelendiğinde; aromatik C-H gerilim bandı 3063-3027, alifatik C-H gerilim bandı 2955-2934, aromatik C=C gerilim bandı ise 1615-1583 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. 1,2-Disübstitüe benzene ait bant 752-749 cm⁻¹ aralığında gözlenirken monosübstitüe benzene ait bant 710 cm⁻¹'de görülmüştür. Kükürt atomuna bağlı fenil halkası üzerinde metoksi grubu taşıyan **Bileşik 9** ve **10**'da alkil aril eter C-O-C gerilim bandı 1270-1033 cm⁻¹ aralığında görülmüştür.

2-{4-fenil-5-[(4-sübstitüebenzil)tiyo]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol türevlerinin (**Bileşik 13-20**) IR spektrumlarında ise; aromatik C-H gerilim bandı 3100-3048, alifatik C-H gerilim bandı 2958-2931, aromatik C=C gerilim bandı ise 1608-1577 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. 1,2-Disübstitüe benzene ait bant ise 750-747 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Kükürt atomuna bağlı fenil halkası üzerinde metoksi grubu taşıyan **Bileşik 17** ve **18**'de alkil aril eter C-O-C gerilim bandı 1270-1031 cm⁻¹ aralığında görülmüştür.

Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarının incelenmesi sonucunda elde edilen veriler şu şekildedir:

2-{4-Benzil-5-[(4-sübstitüebenzil)tiyo]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol türevlerinde; indol halkasındaki N₁ azotuna bağlı metil protonları 3.82-3.79 ppm aralığında singlet pik vermiştir. Kükürt atomuna bağlı metilen protonları 4.74-4.45 ppm aralığında, azot atomuna bağlı metilen protonları ise 5.14-5.05 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. İndol halkası üzerindeki protonlar incelendiğinde; H₃ protonları 6.55-6.51 ppm aralığında

singlet, H₄ protonları 7.58-7.56 ppm aralığında $J=7.6$ Hz, $J=8.0$ Hz etkileşme sabitleri ile dublet ve H₇ protonları 7.42-7.37 ppm aralığında $J=8.4$ Hz, $J=8.8$ Hz etkileşme sabitleri ile dublet olarak belirlenmiştir.

2-{5-[(4-Sübstitüebenzil)tiyo]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1*H*-indol türevlerinde ise; indol halkasındaki N₁ azotuna bağlı metil protonları 4.13-4.11 ppm aralığında singlet pik vermiştir. Kükürt atomuna bağlı metilen protonları 4.81-4.46 ppm aralığında singlet gözlenmiştir. İndol halkası üzerindeki protonlar incelendiğinde; H₃ protonları 5.96-5.92 ppm aralığında singlet, H₄ protonları diğer aromatik protonlarla birlikte 7.55-7.35 ppm aralığında multiplet, H₇ protonları ise 7.55-7.27 ppm aralığında multiplet pik verdikleri görülmüştür.

Kükürt atomuna bağlı benzil grubu üzerindeki metil sübstitüsyonuna ait (**Bileşik 6** ve **14**) protonlar 2.33-2.31 ppm aralığında singlet, metoksi sübstitüsyonuna ait (**Bileşik 9, 10, 17** ve **18**) protonlar ise 3.79-3.77 ppm aralığında singlet şeklinde gözlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkinlik tayinlerinde, Mikrobroth dilüsyon metodu kullanılmıştır.^{25,85} Bu metot, seyreltilmiş antimikrobiyal ilacın üzerine izole edilen mikroorganizmanın 24 saatlik sıvı besi yeri kültüründen ekilip iyice karıştırıldıktan sonra 1 gece 37 °C' de inkübe edilmesine ve tüplerdeki üremenin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Üremenin olmadığı son dilüsyon MİK değeri olarak kabul edilmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkinlikleri Tablo 1’de verilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, elde edilen bileşiklerin, gentamisin ve flukonazol ile karşılaştırıldığında, aktivite göstermediği gözlenmiştir.

Sentezlenen bileşikler kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise, bileşiklerin tümünde Gram (-) mikroorganizma *P. aeruginosa*’ya karşı antimikrobiyal etkinlik gözlenmiştir. 4-Benzil-3-[(1-metil-1-*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (**Bileşik 3**) ve 4-fenil-3-[(1-metil-1-*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (**Bileşik 4**) Gram (-) mikroorganizmalara ve funguslara karşı antimikrobiyal etkinlik gösterirken, Gram (+) mikroorganizmalara karşı aktivite göstermemiştir.

2-[4-Benzil-5-(süstitüe-benziltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevlerinde (**Bileşik 5-12**) genel olarak Gram (+) mikroorganizma *S. aureus*’a karşı aktivite gözlenmemiştir. **Bileşik 5, 9 ve 12** Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ancak funguslara karşı antifungal etkinlik göstermemiştir.

2-[4-Fenil-5-(süstitüe-benziltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevleri (**Bileşik 13-20**) ise genel olarak funguslara karşı antifungal aktivite göstermemiştir. **Bileşik 14, 16, 19 ve 20** Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. **Bileşik 17 ve 18** sadece funguslardan *C. albicans*’a karşı duyarlıdır.

Bileşiklerin genel olarak etkisiz bulunmalarına, DMSO çözücüsünden seyreltme sırasında gözlenen suda çözünür olmamalarının neden olduğu düşünülmektedir. İleride yapılacak olan antimikrobiyal bileşik geliştirme

alışmalarında, daha polar bileşiklerin tasarlanması ile çözünürlük probleminin ortadan kalkacağı ve daha aktif bileşiklerin elde edilebileceği düşünölmektedir.

6. ÖZET

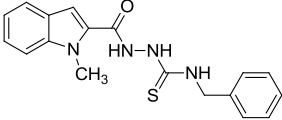
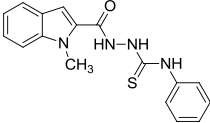
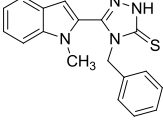
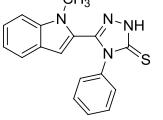
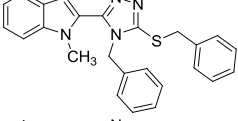
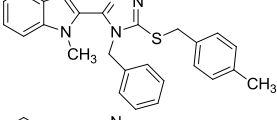
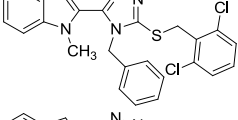
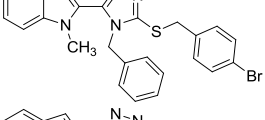
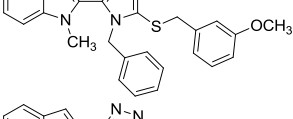
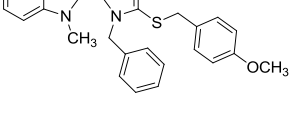
Yapılan bu çalışmada, yeni 2 adet 4-Benzil/fenil-2-[(1-metil-1-*H*-indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit, 2 adet 4-Benzil/fenil-3-[(1-metil-1-*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 16 adet 2-[4-Benzil/fenil-5-(süstitüe-benziltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, IR, HRMS, ¹H-NMR spektrumları ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları ve fiziksel özellikleri Tablo 2’de verilmiştir.

4-Benzil/fenil-3-[(1-metil-1-*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 2-[4-Benzil/fenil-5-(süstitüe-benziltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

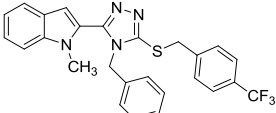
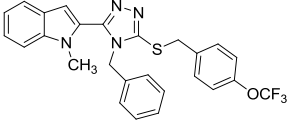
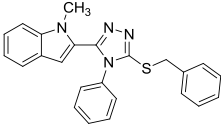
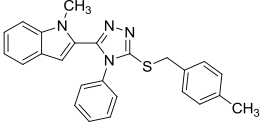
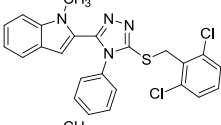
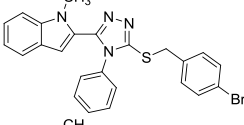
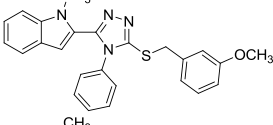
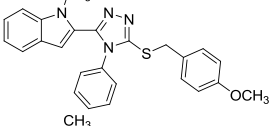
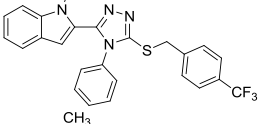
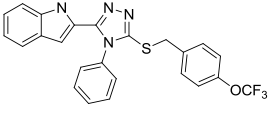
Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite tayini Mikrobroth dilüsyon metodu kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, bileşiklerin Gentamisin ve Flukonazol ile karşılaştırıldığında aktivite göstermediği gözlenmiştir. Sentezlenen bileşikler kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise **Bileşik 15**’in test edilen tüm mikroorganizmalara karşı etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İndol, 1,2,4-triazol, antimikrobiyal aktivite, antifungal aktivite

Tablo 2: Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ve fiziksel özellikleri

Bileşik	Molekül Formülü	Kapalı Formül	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)
1		$C_{18}H_{18}N_4OS$	95.5	184.8-185.8
2		$C_{17}H_{16}N_4OS$	78.5	162.6-163.1
3		$C_{18}H_{16}N_4S$	96.5	236.2
4		$C_{17}H_{14}N_4S$	88.1	280.7-281.2
5		$C_{25}H_{22}N_4S$	36.1	159.6-160
6		$C_{26}H_{24}N_4S$	20.1	159.7-160.1
7		$C_{25}H_{20}Cl_2N_4S$	41.2	129.2-129.9
8		$C_{25}H_{21}BrN_4S$	37.7	148.2-148.9
9		$C_{26}H_{24}N_4OS$	53.4	89.2-90
10		$C_{26}H_{24}N_4OS$	71.4	125.1-125.9

Tablo 2 (Devam)

Bileşik	Molekül Formülü	Kapalı Formül	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)
11		$C_{26}H_{21}F_3N_4S$	90.9	136.3-137.1
12		$C_{26}H_{21}F_3N_4O$ S	88.3	123.2- 123.9
13		$C_{24}H_{20}N_4S$	72.7	156.2
14		$C_{25}H_{22}N_4S$	79.6	160.1-161.8
15		$C_{24}H_{18}Cl_2N_4S$	25.6	152.8-153.7
16		$C_{24}H_{19}BrN_4S$	76.5	185.3-185.7
17		$C_{25}H_{22}N_4OS$	84.2	156.2-156.8
18		$C_{25}H_{22}N_4OS$	14.7	146.3-146.9
19		$C_{25}H_{19}F_3N_4S$	62.43	134.4-135
20		$C_{25}H_{19}F_3N_4O$ S	74.4	117.1-118

7. SUMMARY

In this study, new two 4-Benzyl/phenyl-2-[(1-methyl-1-*H*-indole-2-yl)carbonyl]hydrazine carbothioamide, two 4-Benzyl/phenyl-3-[(1-methyl-1-*H*-indole-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thion and sixteen 2-[4-Benzyl/phenyl-5-(substituted-benzylthio)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]-1-methyl-1*H*-indole derivatives were synthesized. The chemical structures of the compounds synthesized have been confirmed by IR, HRMS, ¹H-NMR spectral data and elemental analysis. The chemical structures and physical properties of the compounds were given in Table 2.

The antimicrobial activities of 4-Benzyl/phenyl-3-[(1-methyl-1-*H*-indole-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thion and 2-[4-Benzyl/phenyl-5-(substituted-benzylthio)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]-1-methyl-1*H*-indole derivatives have been investigated.

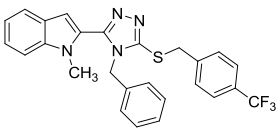
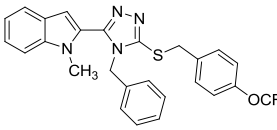
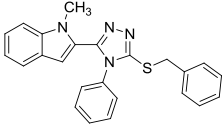
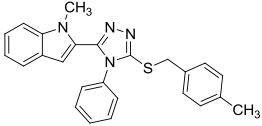
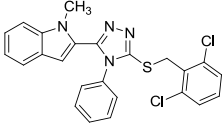
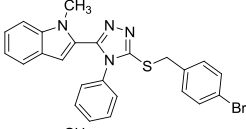
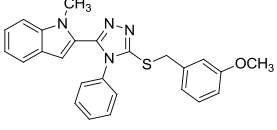
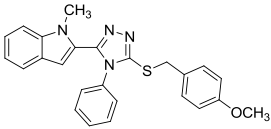
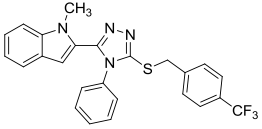
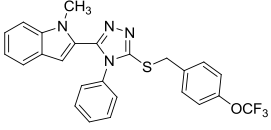
Antimicrobial activity of synthesized compounds were tested using Microbroth dilution method. According to the results, compounds have not shown activity compared with Gentamicin and Fluconazole. Among the compounds synthesized, **Compound 15** has slightly shown antimicrobial activity against all test microorganisms.

Key Words: Indole, 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity

Table 2: Chemical structures and physical properties of the synthesized compounds

Compound	Structure	Chemical Formula	Yield (%)	Melting Point (°C)
1		$C_{18}H_{18}N_4OS$	95.5	184.8
2		$C_{17}H_{16}N_4OS$	78.5	162.6
3		$C_{18}H_{16}N_4S$	84.8	236.2
4		$C_{17}H_{14}N_4S$	88.1	280.7
5		$C_{25}H_{22}N_4S$	36.1	159.6
6		$C_{26}H_{24}N_4S$	20.1	159.7
7		$C_{25}H_{20}Cl_2N_4S$	41.2	129.2
8		$C_{25}H_{21}BrN_4S$	37.7	148.2
9		$C_{26}H_{24}N_4OS$	53.4	89.2
10		$C_{26}H_{24}N_4OS$	71.4	125.1

Table 2. (Cont.)

Compound	Structure	Chemical Formule	Yield (%)	Melting Point (°C)
11		$C_{26}H_{21}F_3N_4S$	90.9	136.3
12		$C_{26}H_{21}F_3N_4O$ S	88.3	123.2
13		$C_{24}H_{20}N_4S$	72.7	156.2
14		$C_{25}H_{22}N_4S$	79.6	160.1
15		$C_{24}H_{18}Cl_2N_4S$	25.6	152.8
16		$C_{24}H_{19}BrN_4S$	76.5	185.3
17		$C_{25}H_{22}N_4OS$	84.2	156.2
18		$C_{25}H_{22}N_4OS$	14.7	146.3
19		$C_{25}H_{19}F_3N_4S$	62.43	134.4
20		$C_{25}H_{19}F_3N_4O$ S	74.4	117.1

8. KAYNAKLAR

1. Viksveen P, Antibiotics and the development of resistant microorganisms. Can homeopathy be an alternative?. Homeopathy 2003; 92: 99-107.
2. Lee Ligon B, Sir Alexander Fleming: Scottish researcher who discovered penicilin. Seminars in pediatric Infectious Diseases 2004; 15: 58-64.
3. Sunam G, Genel Farmakoloji. 1.Baskı. İstanbul: Kutulmuş Matbaası;1972.
4. Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 5. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti; 1989.
5. Akgün H, Çalış Ü, Balkan A, Dalkara S, Bilgin A, Erdoğan H, Erol D, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C. Farmasötik Kimya. 1. Baskı II.Cilt. Ankara: Irmak Matbaası; 2000.
6. Williams D.A, Lemke T.L. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
7. Avila M, Said N, Ojcius D.M. The book reopened on infectious diseases. Microbes and Infections 2008; 10: 942-947.
8. Al-Qawasmeh R.A, Huesca M, Nedunuri V, Peralta R, Wright J, Lee Y, Young A. Potent antimicrobial activity of 3-(4,5-diaryl-1H-imidazole-2-yl)-1H-indole derivatives against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010; 20: 3518-3520.

9. Raval J.P, Patel H.V, Patel P.S, Desai K.R. A convenient rapid microwave assisted synthesis of some novel 3-[(4-chloro-3-methylphenoxy)methyl]-6-aryl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles using acidic alumina. Journal of Saudi Chemical Society 2010; 14: 417-421.

10. Al-Soud Y.A, Al-Dweri M.N, Al-Masaudi N.A. Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives. IL Farmaco 2004; 59: 775-783.

11. Isloor A.M, Kalluraya B, Shetty P. Regioselective reaction: Synthesis, characterization and pharmacological studies of some new Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. European Journal of Medicinal Chemistry 2009; 44: 3784-3787.

12. Ezabadi I.R, Camoutsis C, Zoumpoulakis P, Geronikaki A, Sokovic M, Glamocilija J, Ciric A. Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity and conformational studies. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2008; 16: 1150-1161.

13. Bayrak H, Demirbaş A, Bektaş H, Alpay Karaoğlu Ş, Demirbaş N. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives. Turk J. Chem. 2010; 34: 835-836.

14. Ünver Y, Düğdü E, Sancak K, Er M, Alpay Karaoğlu Ş, Synthesis and antimicrobial and antitumor activity of some new [1,2,4]-triazole-5-one derivatives. Turk J. Chem 2009; 33: 135-137.

15. Leboho T.C, Michael J.P, Otterlo W.A.L, Vuuren S.F. The synthesis 2- and 3- aryl indoles and 1,3,4,5-tetrahydropyrano[4,3-b]indoles and their antibacterial and antifungal activities. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2009; 19: 4948-4951.

16. Lakshmi N.V, Thirimurugan P, Noorulla K.M, Perumal P.T, InCl_3 mediated one-pot multicomponent synthesis, anti-microbial, antioxidant and anticancer evaluation of 3-pyranyl indole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010; 20: 5054-5061.

17. Tsotinis A, Varvaresou A, Calogeropoulou T, Papastaikoudi T, Tiligada A, Synthesis and antimicrobial evaluation of indole containing derivatives of 1,3,4-Thiadiazole, 1,2,4-Triazole and their open-chain counterparts. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1997; 47: 307-310.

18. Kaplancıklı Z, Turan-Zitouni G, Özdemir A, Revial G, New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 43; 2008: 155-159.

19. Higasio Y.S, Shoji T. Heterocyclic compounds such as pyrrole, pyridines, pyrrolidine, piperidine, indole, imidazol and pyrazines. *Applied Catalysis A: General* 2004; 260: 251-259.

20. Bratulescu G. A new and efficient one-pot synthesis of indoles. *Tetrahedron Letters* 2008; 49: 984-986.

21. Dede B. Önemli bir beş üyeli-heteroaromatik bir bileşik: Pirol. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2006; 22(1-2):
<http://fbe.erciyes.edu.tr/>.

22. Karaboyacı M. β -Karbolin Alkaloidler İçin Ara Ürünlerin Sentezi, Yüksek Lisans. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2004.

23. He P, Zhu S. Study on the reactions of fluoroalkenesulfonyl azides with indole derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry* 2005; 126: 825-830.
24. Csomos P, Fodor L, Mandity I, Bernath G. An efficient route for the synthesis of 2-arylthiazino[5,6-b] indole derivatives. *Tetrahedron* 2007; 63: 4983-4989.
25. Jorgensen J.H, Ferraro M.J. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. *Oxford Journals* 2009; 49: 1749-1755.
26. İkizler A. Heterohalkalı Bileşikler. 38.Baskı. Trabzon: Karadeniz Üniversitesi Yayınları; 1985.
27. Hür D, Güven A. The acidities of some indoles. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 2002; 583: 1-18.
28. Houlihan W.J. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles (Part One). Wiley Interscience. New York 1972; 12-14.
29. Sundberg R.J. Indoles. 1996; 1-6.
30. Çavdar H, Saraçoğlu N. Anew approach for the synthesis of 2-substituted indole derivatives via Michael type adducts. *Tetrahedron* 2005; 61: 2401-2405.
31. Janosik T. Synthesis of Indolocarbazoles, Bisindoles and Related Sulfur Containing Systems. Karolinska Institutet Department of Biosciences at

Novum Center for Nutrition and Toxicology Organic Chemistry: Stockholm; 2002.

32. Jiang H, Wang Y, Wan W, Hao J. p-TsOH promoted Fischer indole synthesis of multi-substituted 2-trifluoromethyl indole derivatives. *Tetrahedron* 2010; 66: 2746-2751.

33. Gribble G.W. Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications. *J. Chem. Soc.* 2000; 1: 1045-1075.

34. Livingstone R. Compounds containing five-membered rings with one-hetero atom from group V: Nitrogen:Fused ring compound. Supplements to the 2nd Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds Chapter 5 1975;: Pages 461-463.

35. Janosik T, Bergman J. Pyrroles and their benzo derivatives: Synthesis. Karolinska Institute 2008, Huddinge.

36. Lehmann F, Holm M, Laufer S. Rapid and easy access to indoles via microwave-assisted Hemetsberger-Knittel synthesis. *Tetrahedron Letters* 2009; 50: 1708-1709.

37. Breteche A, Duflos M, Dassonville A, Nourrisson M.R, Brelet J, Le Baut G, Grimaud N, Petit J.Y. New N-pyridinyl(methyl)-indole-2- and 3-(Alkyl)carboxamides and Derivatives Acting as Systemic and Topical Inflammation Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2002; 17: 415-424.

38. Tsotinis A, Afroudakis P.A, Davidson K, Prashar A, Sugden D. Design, Synthesis and Melatonergic Activity of New Azido- and Isothiocyanato-Substituted Indoles. *J. Med. Chem.* 2007; 50: 6436-6440.

39. Chouzier S, Gruber M, Djakovitch L. New hetero-bimetallic Pd-Cu catalysts for the one-pot indole synthesis via the Sonogashira reaction. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2004; 212: 43-52.
40. Yadav J.S, Subba Reddy B.V, Praneeth K. FeCl₃-catalyzed alkylation of indoles with 1,3-dicarbonyl compounds: an expedient synthesis of 3-substituted indoles. *Tetrahedron Letters* 2008; 49: 199-202.
41. Kantam M.L, Laha S, Yadav J, Sreedhar B. Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Epoxides Catalyzed by Nanocrystalline Titanium(IV) oxide. *Tetrahedron Letters* 2006; 47: 6213-6216.
42. Tabatabaeian K, Mamaghani M, Khorshidi A. Solvent-free, Ruthenium Catalyzed, Regioselective Ring-opening of Epoxides, an Efficient Route to Various 3-Alkylated Indoles. *Tetrahedron Letters* 2008; 49: 1450-1454.
43. Cho C.S, Kim J.H, Choi H.J, Kim T.J, Shim S.C, Ruthenium-catalyzed regioselective synthesis of 2-substituted indoles via ring-opening of epoxides by anilines. *Tetrahedron Letters* 2003; 44: 2975-2977.
44. Gribble G.W, Indoles. *Tetrahedron Organic Chemistry Series* 2007; 26: 81-188.
45. Jones A.W, Purwono B, Bowyer P.K, Mitchell R, Kumar N, Nugent S.J, Jolliffe K.A. The Nitration of Some 4,6-Dimethoxyindoles. *Tetrahedron* 2004; 60: 10779-10786.

46. Yadav J, Reddy S, Krishna A.D, Swamy T. InBr₃ Catalyzed Sulfonation of Indoles: a facile synthesis of 3-sulfonyl indoles. Tetrahedron Letters 2003; 44: 6055-6058.

47. (a) Unangst P.C, Connor D.T, Stabler S.R. J. Heterocyclic Chem. 1987; 24: 817-820. (b) Shen J.K, Katayama H. J. Chem. Soc. Perkin Trans.1 1994; 1871-1877. (c) Shen J.K, Katayama H. Chem. Pharm. Bull.1992; 2879-2884. (d) Silvestri R, De Martino G, Sbardelle G, Org. Prep. Proced. Int. 2002; 34: 507-510.

48. Klingele M.H, Brooker S. The Coordination Chemistry of 4-substituted 3,5-di(2-pyridyl)-4H-1,2,4-triazoles and related ligands. Coordination Chemistry Reviews 2003; 241: 119-132.

49. Sainsbury M. Five-membered heterocyclic compounds with three hetero-atoms in the ring: triazoles. Rodd's Chemistry of Carbon Compounds (Second Edition) 1964; Chapter 18: 1-209.

50. Zamani K, Faghihi K, Sangi M.R, Zolgharnein J. Synthesis of some new substituted 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole and their derivatives. Turk J. Chem 2003; 27: 119-125.

51. Muthal N, Ahirwar J, Masih P. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of some 5-substituted-3-pyridine-1,2,4-triazoles. International Journal of PharmTech Research 2010; Vol.2, No.4: 2450-2455.

52. Curtis A, Jennings N. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III 2008; Chapter 5.02: 159-209.

53. Ulusoy N, Gürsoy A, Ötük G. Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercaptoacetic acid derivatives. *IL Farmaco*; 56: 947-952.

54. Aromi G, Barrios L.A, Roubeau O, Gamez P. Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials. *Coordination Chemistry Reviews* 2011; 255: 485-546.

55. Bulger P.G, Cottrell I.F, Cowden C.J, Davies A.J, Dolling U.H. An investigation into the alkylation of 1,2,4-triazole. *Tetrahedron Letters* 2000; 41: 1297-1301.

56. Bayrak H, Demirbaş A, Karaoğlu S, Demirbaş N. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 44: 1057-1066.

57. Klimesova V, Zahajska L, Waisser K, Kaustova J, Möllmann U. Synthesis and antimicrobial activity of 1,2,4-triazole 3-benzylsulfonyl derivatives. *IL Farmaco* 2004; 59: 279-288.

58. Leboho T.C, Michael J.P, Otterlo W.A, Vuuren S.F. The synthesis of 2- and 3-aryl indoles and 1,3,4,5-tetrahydropyrano[4,3-b]indoles and their antibacterial and antifungal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009; 19: 4948-4951.

59. Ryu C.K, Lee J.Y, Park R.E, Ma M.Y, Nho J.H. Synthesis and antifungal activity of 1H-indole-4,7-diones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007; 17: 127-131.

60. Giampieri M, Balbi A, Mazzei M, Colla P. Antiviral activity of indole derivatives. *Antiviral Research* 2009; 83: 179-185.

61. Xu H, Fan L. Antifungal agents. Part 4: Synthesis and antifungal activities of novel indole [1,2-c]-1,2,4-benzotriazine derivatives against phytopathogenic fungi in vitro. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2011; 46: 364-369.

62. Talaz O, Gülçin İ, Göksu S, Saracoğlu N. Antioxidant activity of 5,10-dihydroindeno[1,2,-b]indoles containing substituents on dihydroindeno part. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009; 17: 6583-6589.

63. Verma M, Tripathi M, Shanker K, Saxena A.K. Antiinflammatory activity of novel indole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 1994; 29: 941-946.

64. Rani P, Srivastava V.K, Kumar A. Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives *European Journal of Medicinal Chemistry* 2004; 39: 449-452.

65. Hirohata S, Yanagida T, Kawai M, Kikuchi H. Inhibition of human B cell activation by a novel nonsteroidal anti-inflammatory drug, indometacin farnesil. *Immunopharmacology* 1999; 44: 245-254.

66. Ezabadi I.R, Camoutsis C, Zoumpoulakis P, Geronikaki A, Sokovic M, Glamocilija J, Ciric A. Sulfonamide 1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity and conformational studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008; 16: 1150-1161.

67. Bayrak H, Demirbaş A, Karaoğlu S, Demirbaş N. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 44: 4362-4366.

68. Küçükgülzel İ, Tatar E, Küçükgülzel Ş.G, Rollas S, Clarq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti HIV and antituberculesus agents.

European Journal of Medicinal Chemistry 2008;43: 381392.

69. Demirbaş N, Karaoğlu S.A, Demirbaş A, Sancak K. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazole-3-yl)methyl-5-oxo[1,2,4]triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2004; 39: 793-804.

70. Güzeldemirci N, Küçükbasmacı Ö. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1,-b]thiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010; 45: 63-68.

71. Qawasmeh R.A, Huesca M, Nedunnuri V, Peralta R, Wright J, Lee Y, Young A. Potent antimicrobial activity of 3-(4,5-diaryl-1H-imidazole-2-yl)-1H-indole derivatives against methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010; 20: 3518-3520.

72. Touhey S, Connor R.O, Plunkett S, Maguire A, Clynes M. Structure-activity relationship of indomethacin analogues for MRP-1, COX-1 and COX-2 inhibition: identification of novel chemotherapeutic drug resistance modulators. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 1661-1670.

73. Costa P.R.R, Cabral L.M, Alencar K.G, Schimdt L.L, Vasconcellos M.A. Asymmetric Friedel-Crafts Reaction Mediated by New Chiral Auxiliaries Derived From (1S)-(-)- β -Pinene: Enantioselective Synthesis of (-)-8-Norethyl,1'-Normethyl Etodolac. Tetrahedron Letters 1997; 38: 7021-7024.

74. Garcia J.B, Saraiva M.L, Lima J. Determination and antioxidant activity evaluation of etodolac, an anti-inflammatory drug, by sequential injection analysis. Analytica Chimica Acta 2006; 573-574: 371-375.

75. Sellitto G, Faruolo A, Caprariis P, Altamura S, Paonessa G, Ciliberto G. Synthesis and anti-hepatitis C virus activity of novel ethyl 1H-indole-3-carboxylates in vitro. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010; 18: 6143-6148.

76. He Q.Q, Liu C.M, Li K, Cao Y.B. Design, synthesis of novel antifungal triazole derivatives with high activities against *Aspergillus fumigatus*, Chinese Chemical Letters 2007; 18: 421-423.

77. Yu S, Chai X, Hu H, Yan Y, Guan Z, Zou Y, Sun Q. Synthesis and antifungal evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase. European Journal of Medicinal Chemistry 2010; 45: 4435-4445.

78. Bektaş H, Demirbaş A, Demirbaş N, Bayrak H, Karaoğlu S.A. Synthesis and antimicrobial activities of some new biheterocyclic compounds containing 1,2,4-triazol-3-one and 1,3,4-thiadiazole moieties. Turk J.Chem 2010; 34: 517-527.

79. Padmavathi V, Reddy G.S, Padmaja A, Kondaiah P, Shazia A. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 1,3,4-oxadiazoles,1,3,4-

thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 44: 2106-2112.

80. Subrahmanya Bhat K, Poojary B, Prasad D.J, Naik P, Holla B.S. Synthesis and antitumor activity studies of some new fused 1,2,4-triazole derivatives carrying 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 44: 5066-5070.

81. Labanauskas L, Udrenaite E, Gaidelis P, Brukstus A. Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *IL Farmaco* 2004; 59: 255-259.

82. Palaska E, Şahin G, Kelicen P, Durlu N.T, Altinok G. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *IL Farmaco* 2002; 57: 101-107.

83. Tsotinis A, Afroudakis P.A, Davidson K, Prashar A, Sugden D. Design, Synthesis and Melatoninerigic Activity of New Azido- and Isothiocyanato-Substituted Indoles. *Journal of Medicinal Chemistry* 2007; 50: 6436-6440.

84. Alemany A, Fernandez Alvarez E, Hernandez Sanchez R. Enzyme inhibitors.X.Preparation and in vitro study of N2-substituted 2-(N-methylindolyl) and 2-(N-benzylindolyl) carbohydrazides as monoamineoxidase inhibitors. *Anales de Quimica* 1975; 71: 406-411.

85. Weerakkody N.S, Caffin N, Turner M.S, Dykes G.A. In vitro antimicrobial activity of less-utilized spice and herb extracts against selected food-borne bacteria. *Food Control* 2010; 21: 1408-1414.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Evin

Soyadı: KAPÇAK

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara / 1983

Eğitimi: Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü (2007)

Ankara Cumhuriyet Lisesi-Süper Lise (2001)

Ankara Cumhuriyet Lisesi Ortaokulu (1997)

Mimar Kemal İlkokulu (1994)

Yabancı Dili: İngilizce

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında ve sosyal yaşamımda ilgi ve desteğini esirgemeyen, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesi ile bana yön gösteren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Sultan NACAK BAYTAŞ'a,

Ana Bilim Dalı olanaklarından yararlanmamı sağlayan Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN'e,

Çalışmalarım sırasında göstermiş olduğu anlayış ve destekten dolayı Sayın Prof. Dr. Erden BANOĞLU'na,

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Burcu ÇALIŞKAN'a,

Antimikrobiyal etkinlik tayini çalışmalarına katkılarından dolayı Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Hatice ÖZBİLGE'ye,

G.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim canım babama,

En içten duygularıyla teşekkür ederim

