

**BAZI İNDOL BİLEŞİKLERİ ÜZERİNE
KİMYASAL ÇALIŞMALAR**

İlker AVAN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Temmuz-2006

**Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir. Proje No:051053**

JÜRİ ve ENSTİTÜ ONAYI

İlker AVAN'ın "**Bazı İndol Bileşikleri Üzerine Kimyasal Çalışmalar**" başlıklı **Kimya Bölümü** Anabilimdalındaki, Yüksek Lisans Tezi 06 / 07 / 2006 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Alaettin GÜVEN
Üye	: Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR
Üye	: Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
.....tarih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

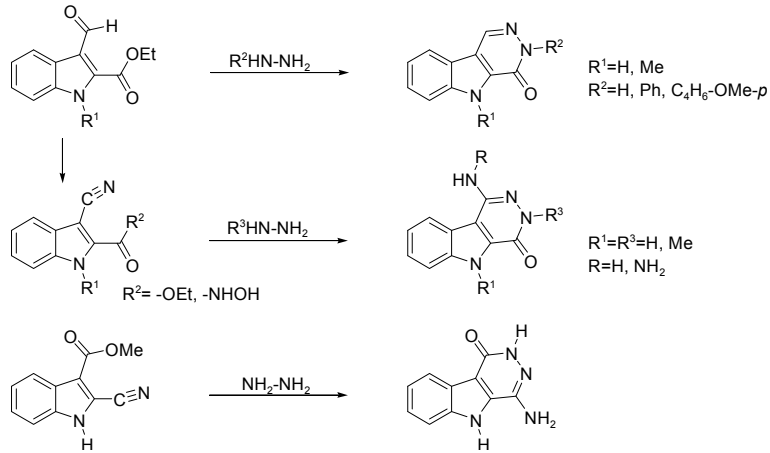
BAZI İNDOL BİLEŞİKLERİ ÜZERİNE KİMYASAL ÇALIŞMALAR

İlker AVAN

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Alaattin GÜVEN
2006, 69 sayfa

Bu çalışmada çeşitli 3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol, 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol, 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol türevleri, 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol ve 4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşikleri yapmak için gerekli 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat, 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat, 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat bileşikleri ve çeşitli diğer indol türevleri hazırlandı. Bunlar hidrazin türevleri ile reaksiyona sokularak gerekli 5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol türevleri elde edilmiştir.



Anahtar Kelimeler: Piridazino[4,5-*b*]indol, 2-siyanoindol, 3-siyanoindol, indolkarbonitril, amino piridazino[4,5-*b*]indoller

ABSTRACT

Master of Science Thesis

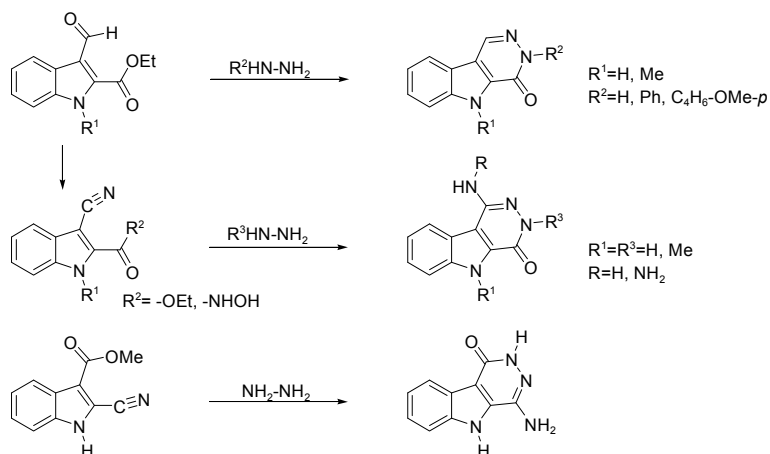
A STUDY on SOME INDOLE DERIVATIVES

İlker AVAN

Anadolu University
Graduate School of Sciences
Chemistry Program

Supervisor: Prof. Dr. Alaattin GÜVEN
2006, 69 pages

In this study, some 3,4-dihydro-4-oxo-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole, 1-amino-3,4-dihydro-4-oxo-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole, 4-amino-1,2-dihydro-1-oxo-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole derivatives and 1-hydrazino-3,4-dihydro-1-oxo-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole, 4-chloro-5-methyl-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole were synthesized. Corresponding 3-formyl-1*H*-indole-2-carboxylates, 3-cyano-1*H*-indole-2-carboxylates, 2-cyano-1*H*-indole-3-carboxylates were prepared to react with hydrazines to obtain 5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole derivatives.



Keywords: Pyridazino[4,5-*b*]indole, 2-cyanoindole, 3-cyanoindole, indolecarbonitrile, amino pyridazino[4,5-*b*]indoles

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam sırasında beni yönlendiren ve bilgilendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Alaettin Güven'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam süresince bölüm imkanlarını kullanmamı sağlayan Anadolu Üniversitesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Lale Zor'a teşekkür ederim.

Desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma ve beni manen destekleyen değerli arkadaşım Serkan Dedeci' ye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Uzun zaman alan deneyler ile gecelere kadar laboratuarda uğraşırken, gece eve geldiğim zaman sıcak bir şeyler yesin diye beni evde bekleyen anneme ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve Saygılarımla

İlker AVAN
Temmuz, 2006

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. İndol ve İndol Kimyası.....	1
2. İNDOL KİMYASI ve REAKTİVİTESİ	3
2.1. İndolerin Sentez Yöntemleri.....	5
2.1.1. Fischer indol sentezi.....	5
2.1.2. Reissert indol sentezi.....	6
2.1.3. Leimgruber-Batcho indol sentezi.....	7
2.1.4. Madelung indol sentezi.....	7
2.1.5. Bischler indol sentezi.....	8
2.1.6. Bartoli indol sentezi.....	9
2.1.7. Gassman indol sentezi.....	9
2.1.8. Fukuyama indol sentezi.....	10
2.1.9. Sugasawa indol sentezi.....	11
2.1.10. Nitrenlerin halkalaşmasıyla indol sentezi.....	11
2.1.11. Nenitzescu indol sentezi.....	12
3. PİRİDAZİNOİNDOLLER	13
3.1. Piridazinoindollerin Sentezlenmesi.....	13

3.1.1. Piridazin ve piridazinonların sentezlenmeleri.....	13
3.1.2. Piridazino[4,5- <i>b</i>]indollerin genel sentez yöntemleri.....	15
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	21
4.1. Çeşitli 5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol türevlerinin sentezlenmesi.....	21
4.2. Maddelerin Sentezlenmesi.....	26
4.2.1. Etil 1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (22a).....	26
4.2.2. Etil 1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (22b).....	27
4.2.3. Etil 3-formil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (136a).....	28
4.2.4. Etil 3-formil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (136b).....	28
4.2.5. 3,4-dihidro-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (137a).....	29
4.2.6. 3-fenil-3,4-dihidro-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (137b).....	29
4.2.7. 3,4-dihidro-3-(<i>p</i> -metoksifenil)-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>] indol (137c).....	30
4.2.8. 3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (137d).....	30
4.2.9. 3-fenil-3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>] İndol (137e).....	31
4.2.10. 3,4-dihidro-5-metil-3-(<i>p</i> -metoksifenil)-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino [4,5- <i>b</i>]indol (137f).....	31
4.2.11. Etil 3-siyano-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (138a).....	32
4.2.12. Etil 1-metil-3-siyano-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (138b).....	32
4.2.13. 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (139a).....	33
4.2.14. 1-amino-3,4-dihidro-3-metil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (139b).....	34
4.2.15. 1-amino-3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (139c).....	34
4.2.16. 1-amino-3,4-dihidro-3,5-dimetil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>] indol (139d).....	35
4.2.17. Etil 3-(Hidroksiimino-metil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2- karboksilat (140).....	35
4.2.18. 3-siyano- <i>N</i> -hidroksi-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid (3-siyanoindol -2-hidroksamik asit) (141).....	36

4.2.19. 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>] indol (142).....	36
4.2.20. Metil 2-siyano-1 <i>H</i> -indol-3-karboksilat (144).....	37
4.2.21. 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (145)....	37
4.2.22. 4-kloro-5-metil-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (146).....	38
4.2.23. 1-metil-2,3-disiyano-1 <i>H</i> -indol (147) sentezi denemeleri.....	38
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	40
KAYNAKLAR.....	47
Ek-1 NMR spektrumları.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

1.1	Çeşitli indol bileşiklerinin yapıları.....	2
2.1	Benzen (11), pirol (12), naftalin (13) ve indol (14) bileşiklerinin Moleküler yapıları.....	3
2.2	İndol molekülünün başlıca rezonans yapıları.....	3
2.3	Vilsmeier formilleme tepkimesi.....	4
2.4	Etil indol-2-karboksilatın (22) AlCl ₃ katalizörlüğünde azalaktonlar (23) ile reaksiyonu [1].....	4
2.5	Fischer halkalaşması.....	5
2.6	Fischer indolizasyonunun mekanizması [24].....	6
2.7	Reissert indol sentezi.....	6
2.8	Leimgruber-Batcho indol sentezi [24].....	7
2.9	Madelung indol sentez yöntemleri.....	8
2.10	Bischler indol sentezi.....	8
2.11	Bartoli indol sentezi.....	9
2.12	Gassman indol sentezi.....	10
2.13	Fukuyama indol sentezi.....	10
2.14	Sugasawa indol sentezi.....	11
2.15	Nitrenlerin halkalaşmasıyla indol sentezi.....	11
2.16	Nenitzescu indol sentezi.....	12
2.17	Nenitzescu indol sentezi mekanizması.....	12
3.1	Piridazin, indol ve çeşitli piridazino indol bileşikleri.....	13
3.2	Piridazinon türevlerinin genel sentez yöntemleri.....	14
3.3	Amino piridazin bileşiklerinin sentezlenmesi.....	14
3.4	Çeşitli indol türevleri ile hidrazin ve/veya hidrazin türevlerinin kondenzasyo-nu ile piridazino[4,5- <i>b</i>]indol türevlerinin sentezlenmesi.....	15
3.5	Halkalı indol-anhidit yapıları (102) ile diazonyum tuzlarının reaksiyonları sonucunda piridazino[4,5- <i>b</i>]indol türevlerinin sentezlenmesi [34].....	16
3.6	2-indolkarbohidrazitlerin (106) molekül içi halkalaşmaları ile piridazino[4,5- <i>b</i>] indollerin sentezlenmesi [34]	16

3.7	2-indolkarbohidrazitler (108) ile N,N-dimetilamidlerin ve/veya karbon disulfürler ile reaksiyonları sonucunda piridazino[4,5- <i>b</i>]indol türevlerinin sentezlenmesi [34].....	17
3.8	3,6-dikloro-4-(2-nitrofenil)piridazinin trietil fosfit (TEP) içerisinde molekül içi halkalaşması ile piridazino[4,5- <i>b</i>]indol elde edilmesi [34].....	18
3.9	3-indolkarbohidrazonların (121) halkalaşmaları ile piridazino[4,5- <i>b</i>]indol elde edilmesi [34].....	18
3.10	1,2,4,5-tetraazinler (123) ile indollerin siklo katılma reaksiyonları sonrasında piridazino[4,5- <i>b</i>]indollerin elde edilmesi [34,36].....	19
3.11	Piridazinonların Suzuki eşleşmesi sonucunda piridazino[4,5- <i>b</i>] indol oluşturmaları.....	19
3.12	Piridazinonların (125a) α -amino aril halojenürler (132) ile yer değiştirme reaksiyonları sonucunda piridazino[4,5- <i>b</i>] indollerin elde edilmesi.....	20
4.1	4-Okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol türevlerinin sentezlenmesi.....	22
4.2	3-formil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (136) türevlerinin hidroksilamin-hidrojen klorür ile reaksiyonu.....	23
4.3	1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (142) bileşiğinin sentezlenmesi.....	24
4.4	4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indolün (145) sentezlenmesi.....	25
4.5	1-metil-2,3-disiyano-1 <i>H</i> -indol (147) bileşiğinin elde edilmesi için öngörülen sentez yolu.....	26
5.1	3,4-dihidro-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (137), 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (139), 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (145) türevleri, 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5 <i>H</i> -piridazino [4,5- <i>b</i>]indol (142) bileşiği ve 4-kloro-5-metil-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (146) bileşiği.....	40
5.2	Etil 3-formil -1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (136) ve etil 3-siyano-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (138) türevleri	41

5.3	Etil 3-(Hidroksiimino-metil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (140) ve 3-siyano- <i>N</i> -hidroksi-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamit (3-siyanoindol-2- hidroksamik asit) (141) bileşikleri.....	42
5.4	2-formil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksilat (143) ve 2-siyano-1 <i>H</i> -indol-3- karboksilat (144) bileşikleri.....	43
5.5	1,4-diamino-5-metil-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol (148) bileşiğinin sentezi için öngörü.....	43

ÇİZELGELER DİZİNİ

5.1 Sentezlenen maddelerin molekül yapıları ve fiziksel özellikleri.....	44
--	----

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- AIBN : (2,2'-azo-bis(isobutironitril))
BINAP : 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil ligandı
o-DCB : *o*-Diklorobenzen
DCM : Dikloro metan
DME : Dimetoksi etan
DMSO : Dimetil sulfoksit
HMPA : Hegzametil fosforamid
piv : Pivaloil, 2,2 Dimetil propionil grubu
TLC : İnce tabaka kromatografisi

1. GİRİŞ

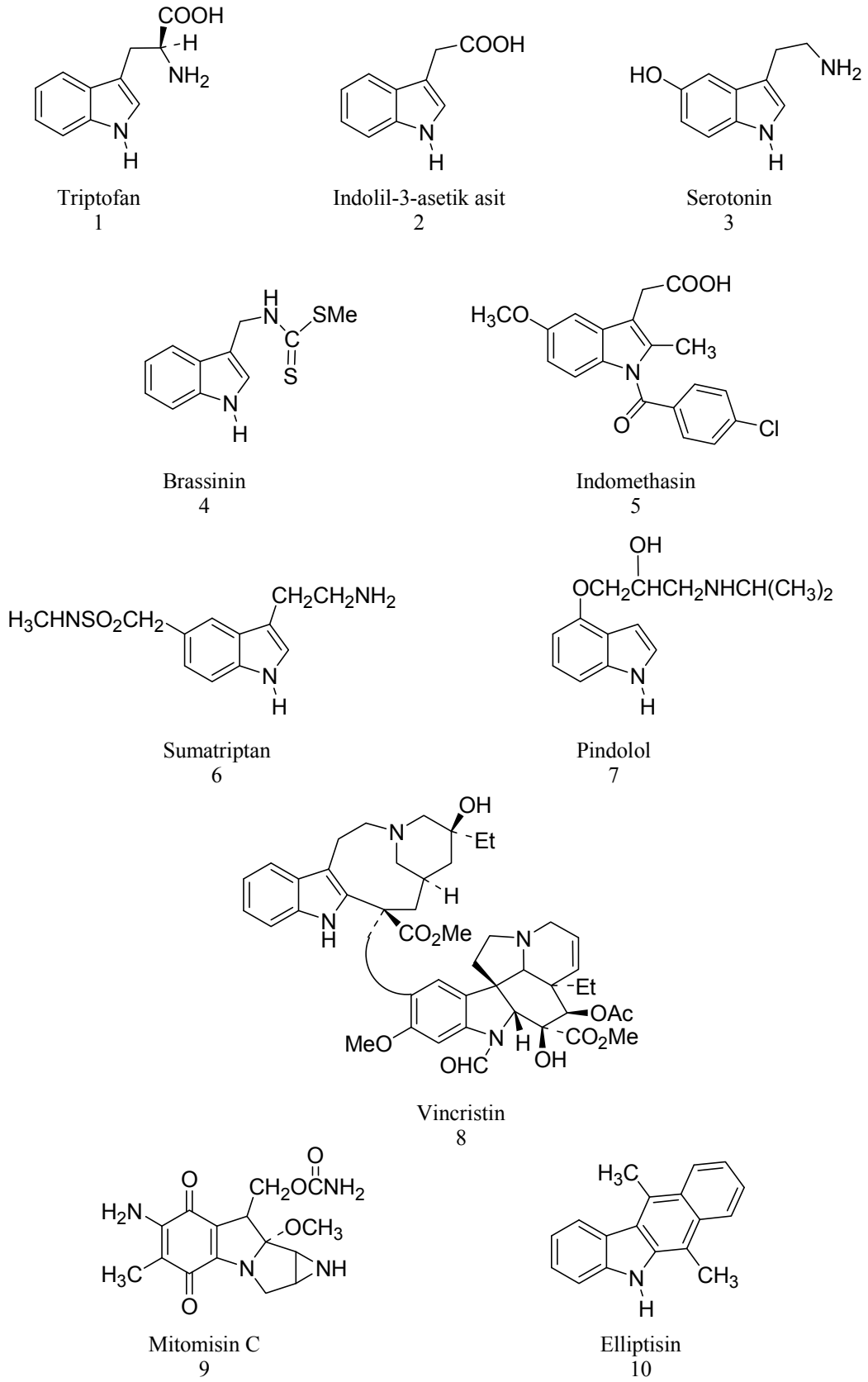
1.1. İndol ve İndol Kimyası

İndol türevlerinin reaktivitesi ve sentezlenmesi yüz yılı aşkın bir süredir incelenmektedir. İlk indol sentezi 1866 yılında yapılmıştır. En önemli ve en sık kullanılan indol sentez yöntemi 1883 yılında Fischer [1] tarafından gerçekleştirilmiştir. O günlerden bu günlere kadar indol ve indole ilişkin konular üzerinde binlerce bilimsel makale yayınlanmıştır.

İndol türevleri üzerinde böylesine yoğun araştırmalar yapılmasının başlıca nedeni, bir çok indol türevinin geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olmasıdır [2]. Örneğin Triptofan (1) bir çok proteinin yapısında bulunan çok önemli bir amino asittir. İndolil-3-asetik asit (2) bitki büyümesinde ve gelişmesinde rol oynayan bir hormondur [3]. Serotonin (3-(2-aminoetil)5-Hidroksiindol) (3) ise merkezi sinir sistemi içerisinde ruh hali, uyku, cinsellik ve iştahın düzenlenmesinde etkinlik gösteren çok önemli bir sinirsel ileticidir (nörotransmitterdir) [4]. Brassinin (4), bitkiler tarafından mikroorganizmalara karşı koruyucu olarak üretilen bir indol türevidir ve kanser önleyici etkiye sahip olduğu, yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir [5,6]. Bu nedenle elli yılı aşkın bir süredir indol türevlerinin doğal ürünlerde bulunurluğu ve farmasötik kimya içerisindeki uygulamaları araştırılmaktadır.

Doğal ürünlerden izole edilebildikleri gibi indol türevleri sentetik olarak da üretilmekte ve ilaç aktif maddeleri olarak kullanılmaktadır. Ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaç olarak kullanılan indomethasin (5) [7,8], migren ağrıların tedavisinde kullanılan Sumatriptan (6) [9], yüksek tansiyon ve kalp ritimi düzenleyici özellik gösteren Pindolol (7) [10], ilaç aktif özellik gösteren indol türevlerine örnek olarak gösterilebilir. Bunların yanı sıra dimerik indol alkaloidi olan Vincristin (8) [1,11] lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Mitomisinler (9) [1,12] ve bazı elliptisin türevleri (10) [13] diğer anti-tümör özellik gösteren indol bileşikleridir.

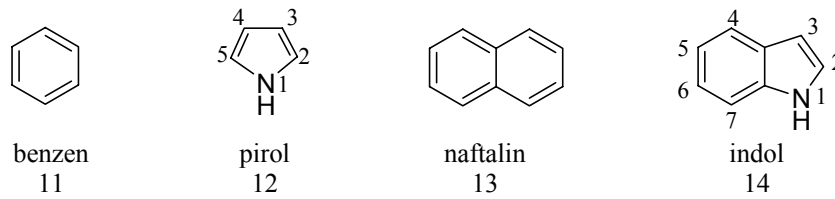
Bu tez kapsamında sentezlenen çeşitli piridazino[4,5-*b*]indol türevleri benzerlerinin yüksek tansiyonu önleyici (anti-hipertansif) özellik gösterdikleri bilinmektedir [14-20].



Şekil 1.1 Bazı biyolojik aktif indol bileşiklerinin yapıları

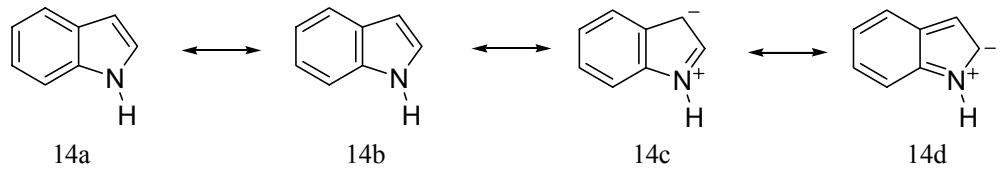
2. İNDOL KİMYASI ve REAKTİVİTESİ

Benzen (11) ve pirol (12) halkalarını yapısında bulunduran indol (14) bileşiği benzo[*b*]pirol olarak da adlandırılmaktadır. Yapısındaki azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronlarının halkadaki π -elektronlarına dahil olmasıyla naftalin (13) gibi 10 π -elektronuna sahip aromatik özellik gösteren bir bileşiktir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Benzen (11), pirol (12), naftalin (13) ve indol (14) bileşiklerinin moleküler yapıları

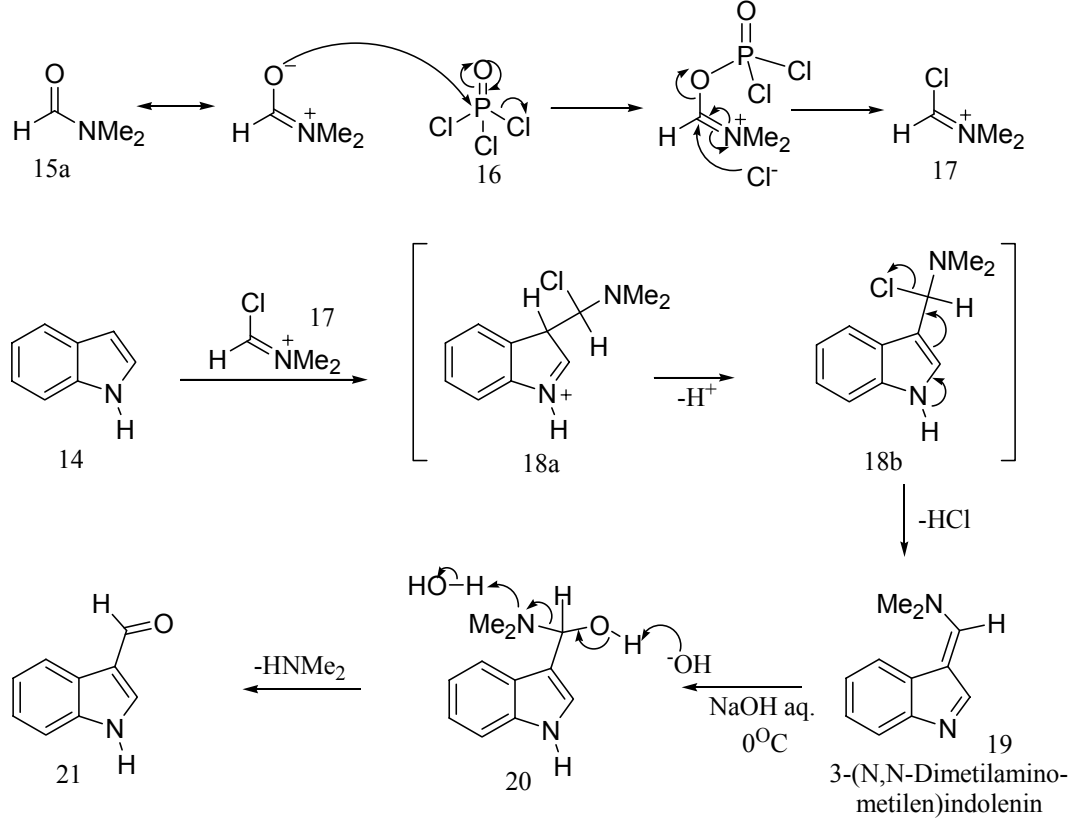
Her ne kadar benzen (11) ve pirol (12) halkalarının birleşmesiyle oluşsa da, indol (14) her ikisinden de farklı aromatik karakter göstermektedir (Şekil 2.2).



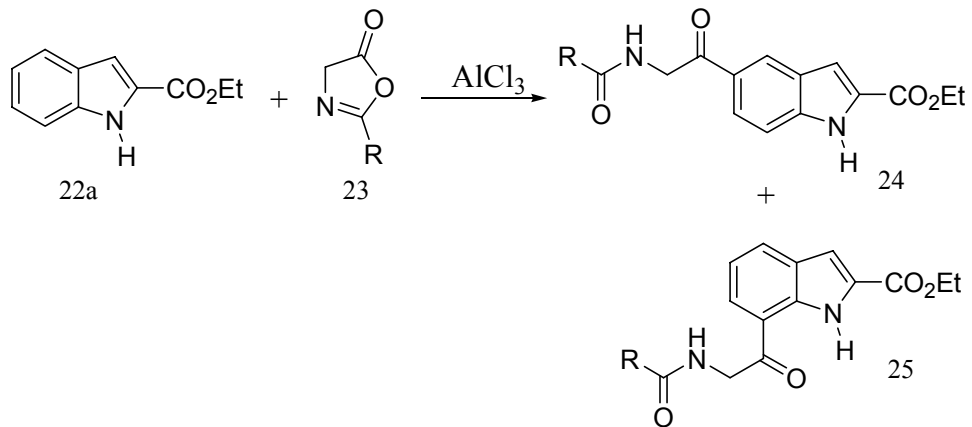
Şekil 2.2 İndol molekülünün başlıca rezonans yapıları

Pirol (12) halkasında, C-2 ve C-5 karbonlarındaki elektron yoğunluğu C-3 ve C-4'e göre daha fazladır. İndol (14) bileşiğinde ise 3 nolu karbon elektronca daha yoğun özellik göstermektedir. Bu durum Şekil 2.3 den de görüldüğü üzere Vilsmeier formillenme reaksiyonunda indol halkası (14) elektronca daha yoğun C-3 konumundan formillenmektedir. Bununla beraber benzen halkasının tüm karbonları eşit elektron yoğunluğuna sahip iken indol halkası üzerindeki C-5 ve C-7 nolu karbonlar C-4 ve C-6 nolu karbonlara göre daha yüksek elektron

yoğunluğuna sahiptirler. Bu durum bu karbonların aromatik elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarında daha aktif roller üstlenmelerinden de anlaşılabilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.3 Vilsmeier formilleme tepkimesi

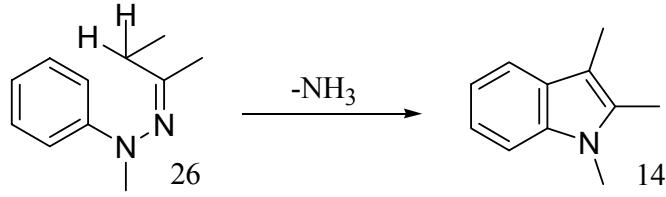


Şekil 2.4 Etil indol-2-karboksilatın (22) AlCl₃ katalizörlüğünde azalaktanlar (23) ile reaksiyonu [1]

2.1 İndolerin Sentez Yöntemleri

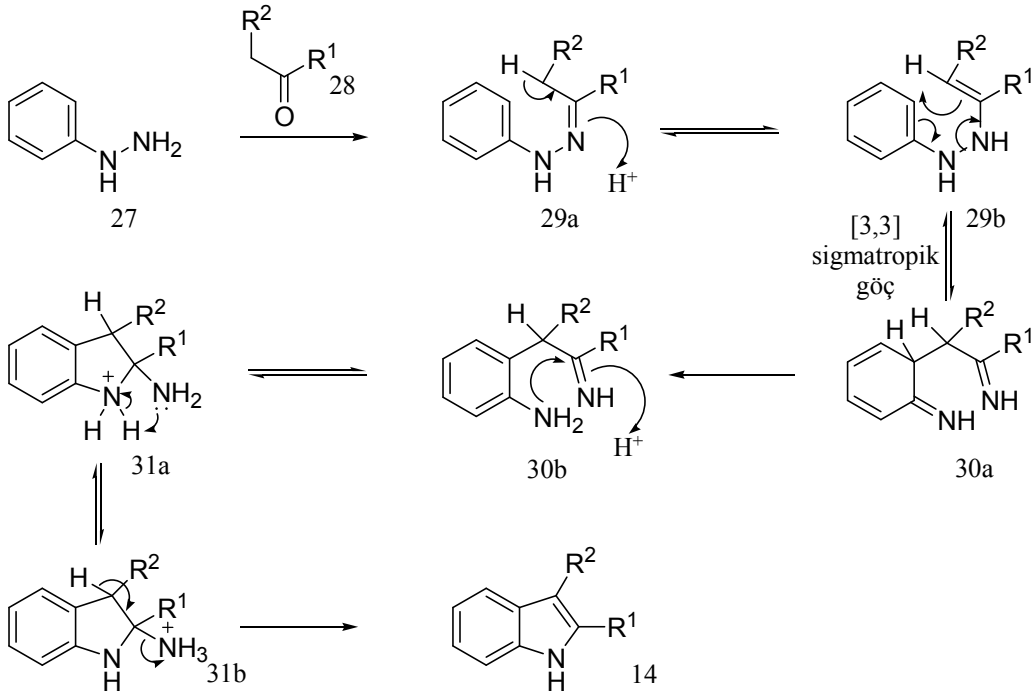
2.1.1 Fischer indol sentezi

Fischer indol sentezi bilinen en eski ve en çok kullanılan indol elde etme yöntemidir. Bu yöntem genel olarak, arilhidrazonların (26) bir asit katalizörlüğünde ısıtılması ve yapıdan amonyak ayrılmasını içeren bir halkalaşma reaksiyonudur [21,22].



Şekil 2.5 Fischer halkalaşması

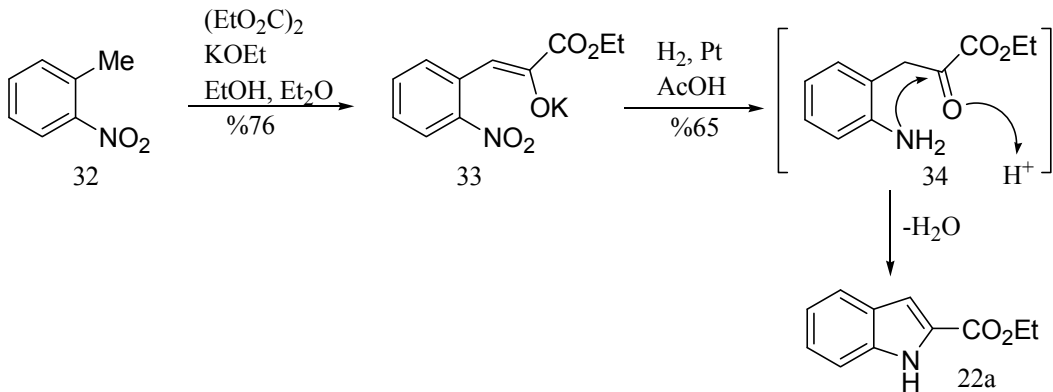
Fenil hidrazinin (27) ve çeşitli aldehit veya ketonların (28) Lewis asitleri veya proton verebilen asidik çözücüler eşliğinde bir çok reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon genel olarak iki aşamada incelenebilmektedir. Birinci aşamada fenil hidrazin türevleri (27) aldehit veya ketonlar ile kolayca kondanzasyon reaksiyonu vererek arilhidrazonları (26) oluşturmakta, ikinci aşamada ise oluşan arilhidrazonun bir asit veya bir Lewis asidi ile yüksek sıcaklıklara ulaştırılarak zorlayıcı koşullarda yapıdan amonyağın uzaklaştırılması ile halkalı indol (14) yapısı elde edilir (Şekil 2.6) [21-24,27,28] .



Şekil 2.6 Fischer indolizasyonunun mekanizması [24]

2.1.2 Reissert indol sentezi

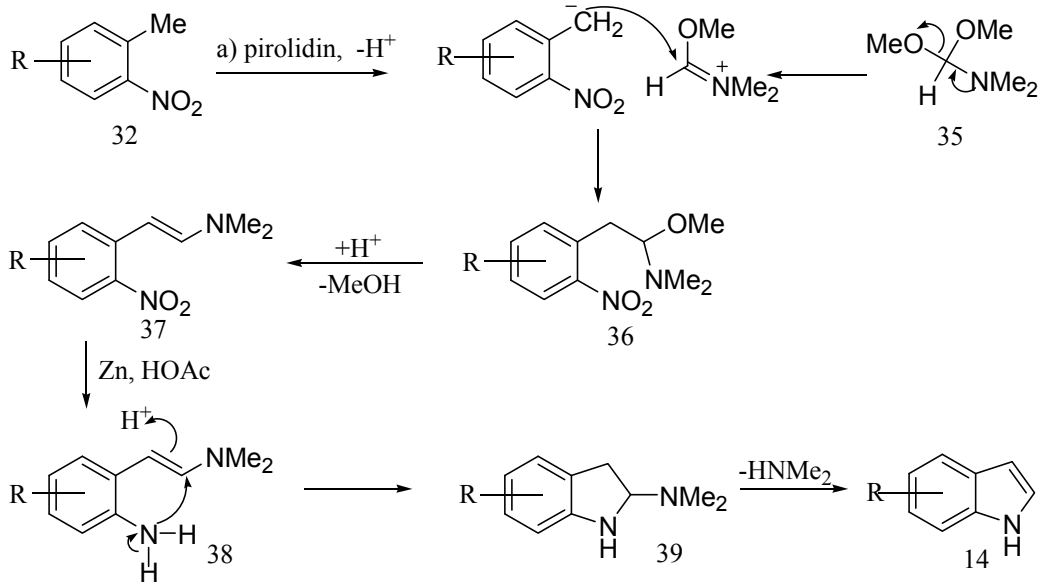
Benzen halkası üzerinde birbirlerine orto konumlanmış elektron çeken nitro ve dolayısıyla asidik karakter gösteren metil grubu içeren 2-nitrotoluenin (32) okzalrat ile kondanzasyonu sonucu oluşan üründeki (33) nitro yapısının amine indirgenmesi ve tekrar bir kondanzasyon reaksiyonu ile indol halkasının oluşturulması sağlanmaktadır (Şekil 2.7) [21,29].



Şekil 2.7 Reissert indol sentezi

2.1.3 Leimgruber-Batcho indol sentezi

Genellikle C-2 ve C-3 konumlarından substütiye olmamış indol türevlerinin sentezini yapmak için kullanılan bir yöntemdir. 2-nitrotoluenin (32), pirolidin içerisinde N,N-dimetil formamit dimetilasetal (35) (DMFDMA) ile reaksiyonu sonrasında β -(N,N-dimetilamino)-feniletilen (37) oluşturulur. Bu ürün çinko ile asetik asit içerisinde indirgenir ve indirgenme ürününün (38) kendi içerisinde halkalaşma reaksiyonu yapması sonucunda indol (14) halkası oluşturur (Şekil 2.8) [21].

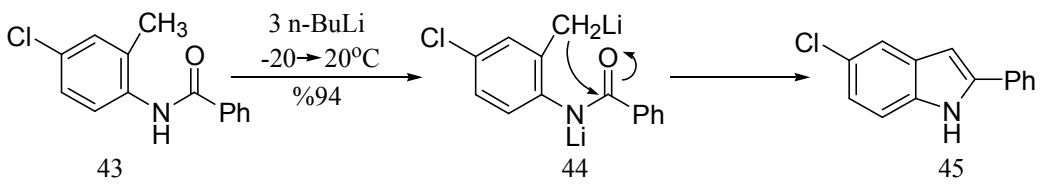
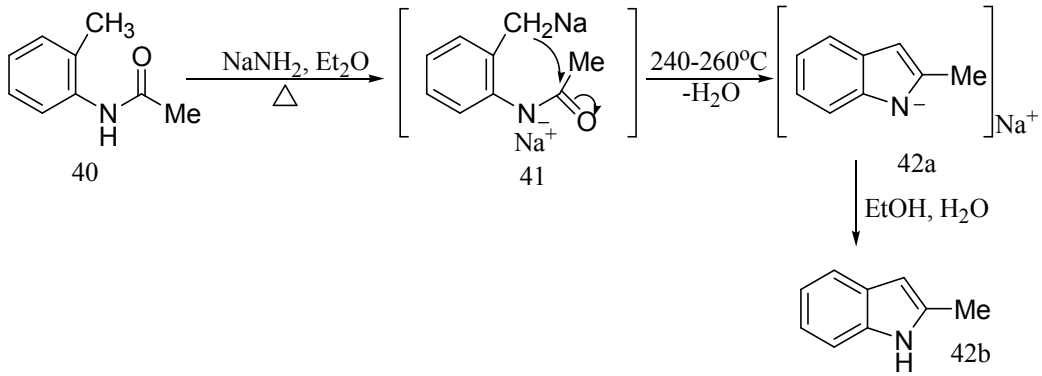


Şekil 2.8 Leimgruber-Batcho indol sentezi [24]

2.1.4 Madelung indol sentezi

Orto-(N-asilamino) toluen türevlerinin (40,43) kuvvetli bazlar yardımı ile halkalaştırılması ile 2-substütiye indol türevleri (42,45) elde edilebilir. Reaksiyon genellikle zorlayıcı koşullar altında gerçekleştirilir (Şekil 2.9) [21,25].

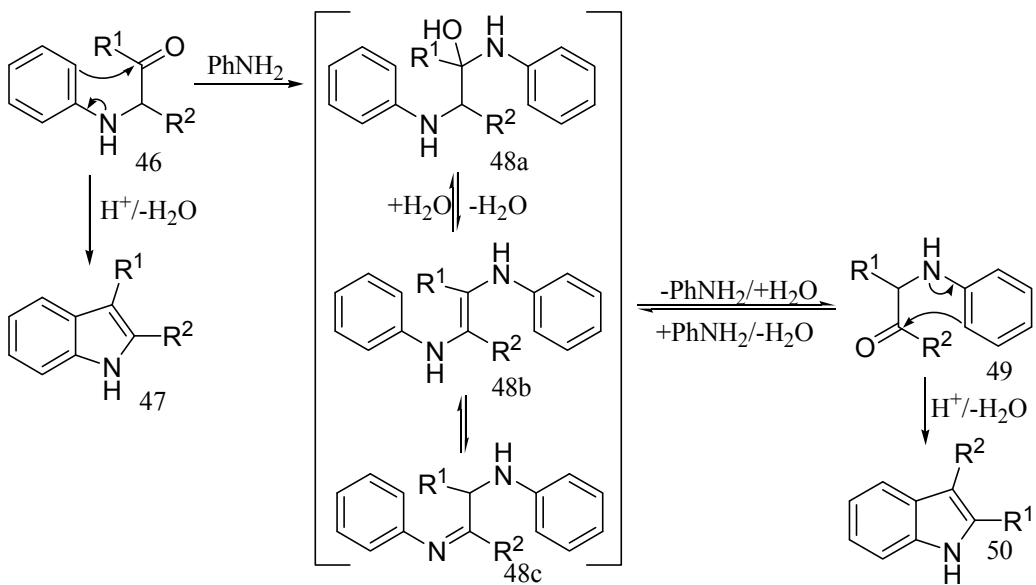
Madelung yönteminde alkil lityum bazlarının kullanılmasıyla reaksiyon daha yumuşak koşullar altında gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 2.9) [26].



Şekil 2.9 Madelung indol sentez yöntemleri

2.1.5 Bischler indol sentezi

Aril aminler ile 2-haloketonların yerdeğiştirmesi sonucunda oluşan α -arilaminoketonların (46), asit katalizörlüğünde yeniden düzenlenmesiyle indol halkasının oluşturulduğu bir yöntemdir (Şekil 2.10).

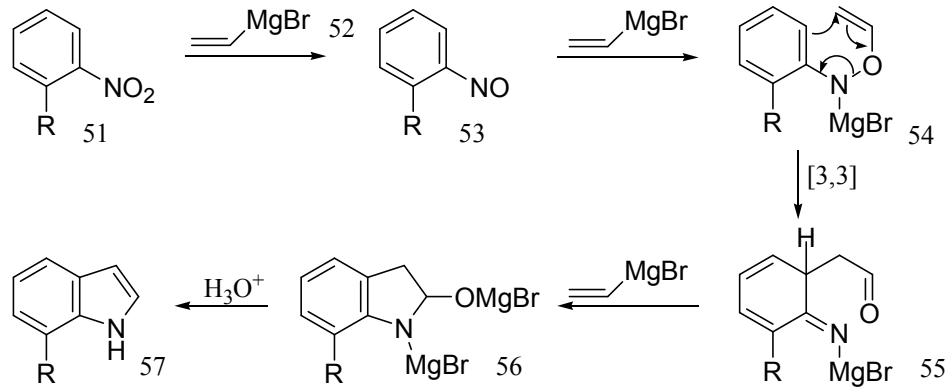


Şekil 2.10 Bischler indol sentezi

Ancak bu yöntemde ara ürünün kararlılığına göre iki farklı ürün oluşabilmektedir. Örneğin 2-(fenil amino)asetofenonun ($R^1=Ph$, $R^2=H$) HBr ile ısıtılmasıyla 3-fenilindol yerine 2-fenilindol oluşumu tercih edilir [22].

2.1.6 Bartoli indol sentezi

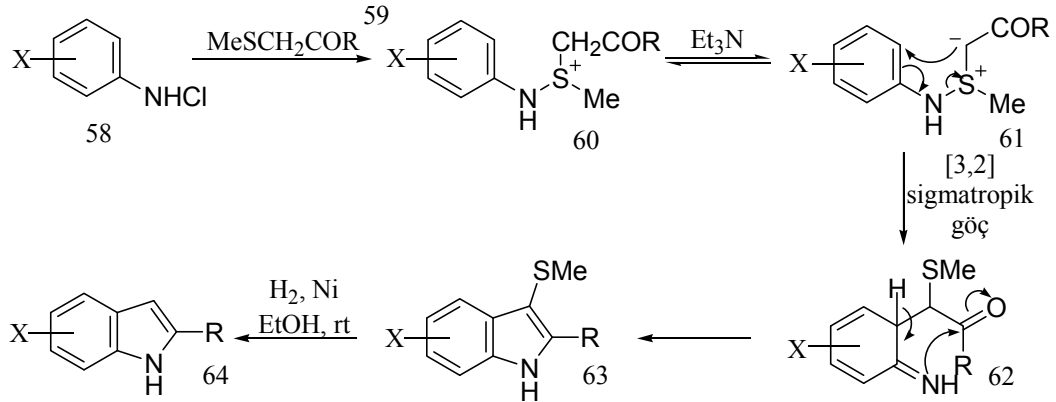
Bu yöntemde indol halkası, orto-substitüye nitrobenzen türevleri (51) ile 3 mol vinilmagnezyum bromürün (52) reaksiyona sokulmasıyla oluşturulur [22]. Mekanizmasında [3,3] sigmatropik yeniden düzenlenme olması nedeniyle Bartoli indol sentez yöntemi, mekanistik açıdan Fischer indol sentez yöntemine oldukça yakınlık gösterir (Şekil 2.11) [21]. Substitüye grubun büyüklüğüne, göre 7-substitüye indollerin (57) sentezinde yoğunlukla kullanılan bir metoddur [30].



Şekil 2.11 Bartoli indol sentezi

2.1.7 Gassman indol sentezi

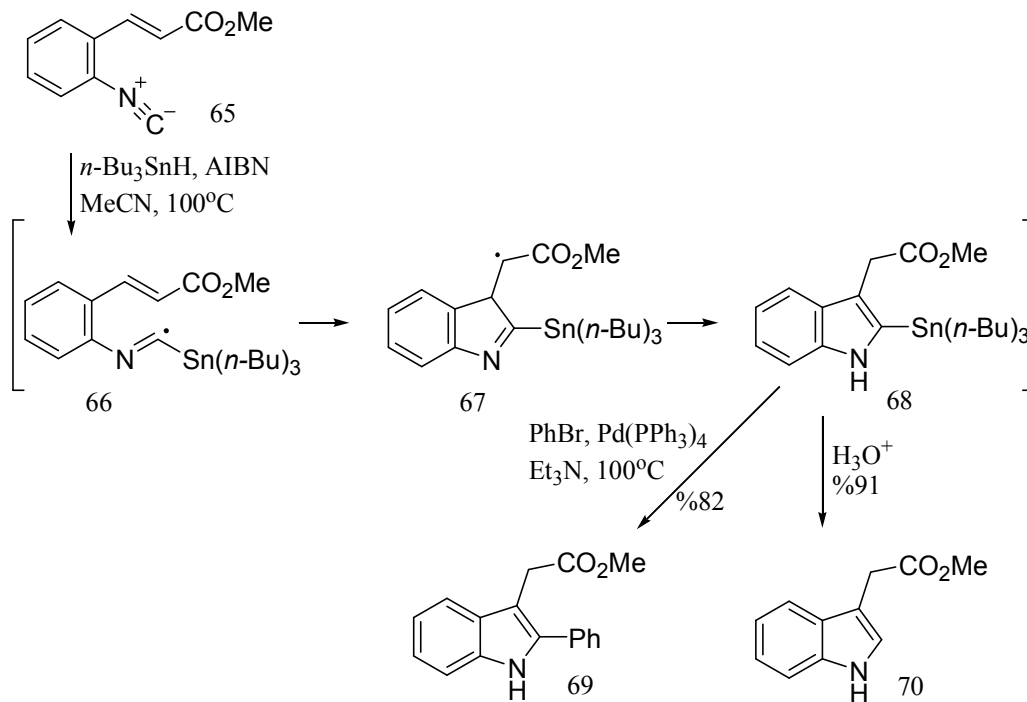
N-klorlu anilin türevlerinin (58) α -ketosülfürler (59) ile reaksiyonu sonucunda oluşan sülfonyum yilidlerinin Fischer indol sentezinde olduğu gibi sigmatropik bir yeniden düzenlenme geçirerek indol halkasının oluşumu sağlanmaktadır (Şekil 2.12). Fischer indol sentezinden farklı olarak bu yöntemdeki düzenlenme [3,2] sigmatropik düzenlenmedir [22].



Şekil 2.12 Gassman indol sentezi

2.1.8 Fukuyama indol sentezi

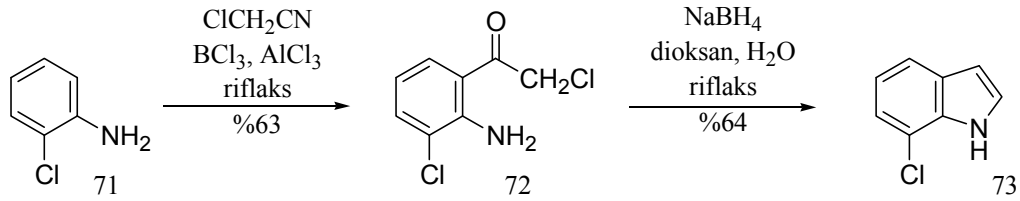
Orto-izosiyano-stirenin (65) kalaylı organo metalik bileşikler ile radikalik halkalaşma reaksiyonu sonrasında oluşan kararsız 2-stanilindollerin hidrolizi ile 2 konumundan substütiye olmamış indol (70) veya paladyum(0) katalizörlüğünde aril halojenürler ile bu kararsız ürünlerin birleşmesi sağlanarak 2-fenil indol (69) türevlerinin oluşumu sağlanır (Şekil 2.13) [21].



Şekil 2.13 Fukuyama indol sentezi

2.1.9 Sugasawa indol sentezi

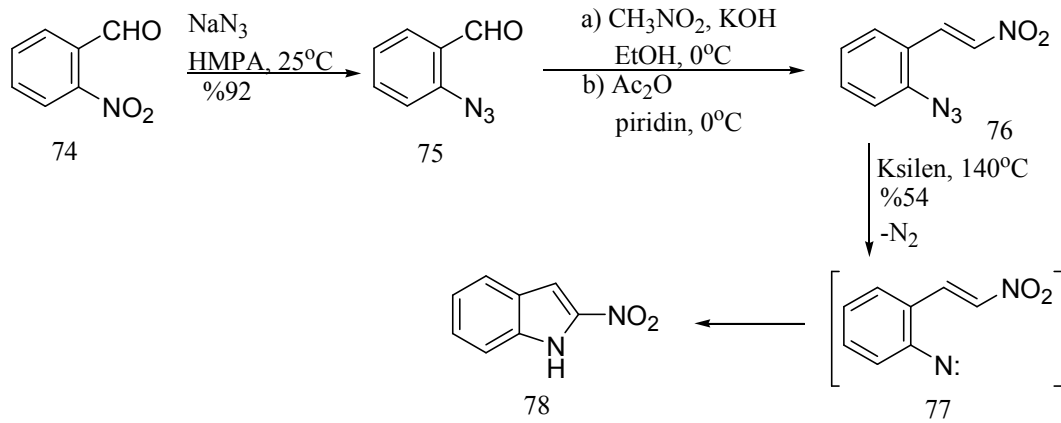
Aril aminlerin (71) azota göre orto konumlarından nitriller ile boron triklorür ve alüminyum triklorür eşliğinde, Friedel-Crafts asillenmesi sağlanır. Oluşan ürünün halkalaşması sonucu indol halkası elde edilir (Şekil 2.14) [21].



Şekil 2.14 Sugasawa indol sentezi

2.1.10 Nitrenlerin halkalaşmasıyla indol sentezi

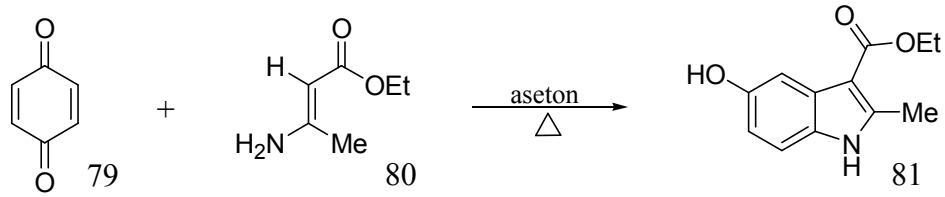
Orto-azidostirenlerin (76) ısıtılmasıyla oluşan nitren yapısının yan zincirdeki alken yapısına katılmasıyla indol halkası oluşturulur (Şekil 2.15) [21].



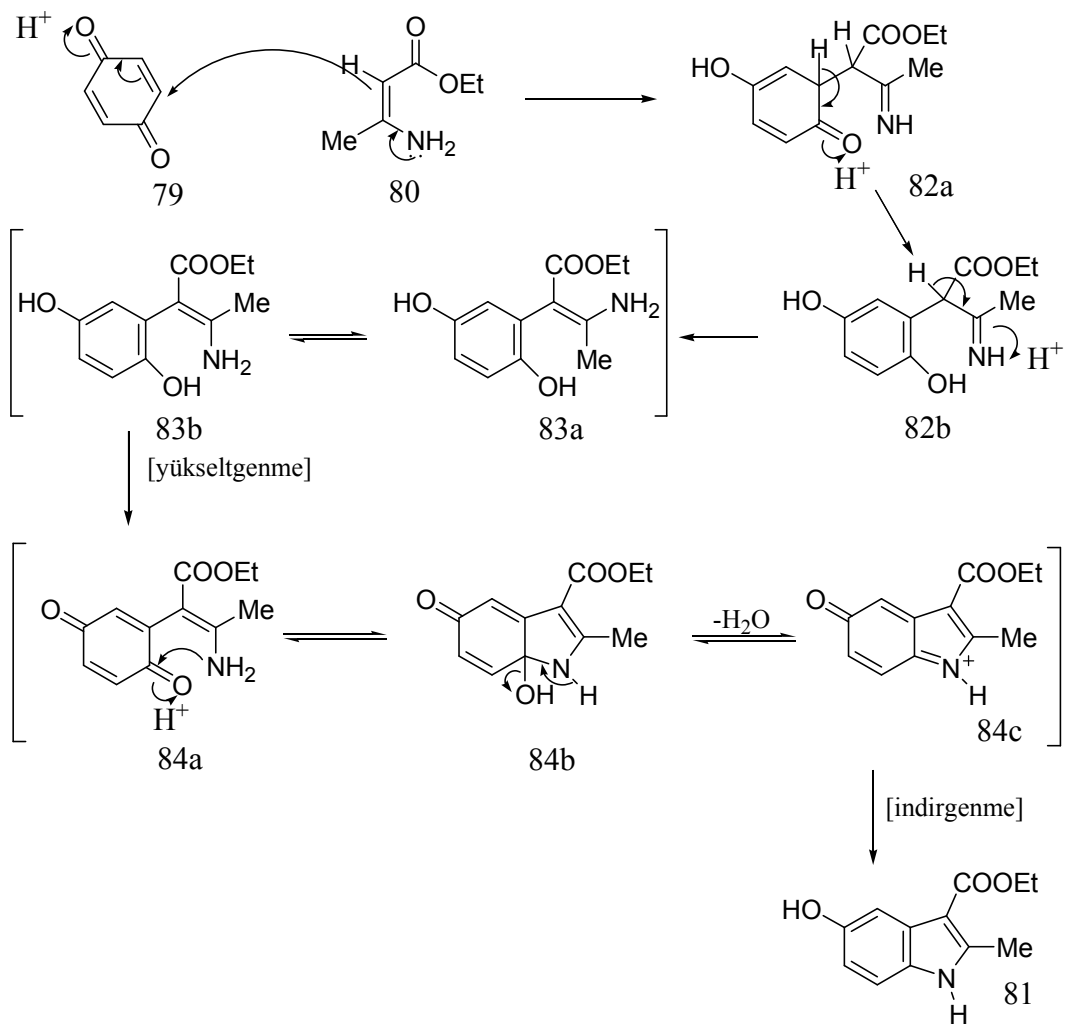
Şekil 2.15 Nitrenlerin halkalaşmasıyla indol sentezi

2.1.11 Nenitzescu indol sentezi

Genel olarak etil 3-aminokrotonoat (80) türevlerinin benzokinon (79) bileşiklerine vinilog olarak katılması sonucu 5-hidroksi indol (81) türevlerinin sentezlenmesini sağlayan bir reaksiyondur (Şekil 2.16 ve Şekil 2.17) [31-33].



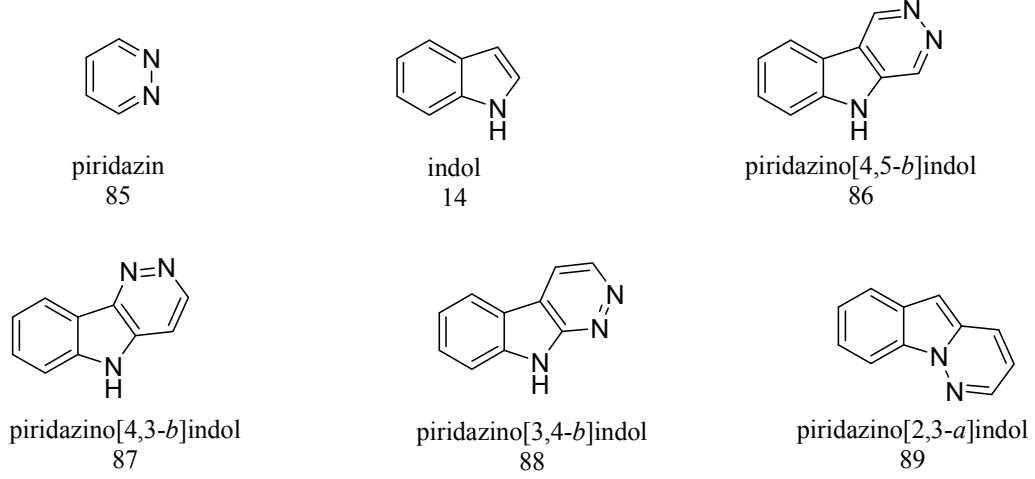
Şekil 2.16 Nenitzescu indol sentezi



Şekil 2.17 Nenitzescu indol sentezi mekanizması

3. PİRİDAZİNOİNDOLLER

Piridazin (85) halkasının indol (14) yapısı üzerinde görüldüğü yapılar piridazinoindol sistemleri denir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Piridazin, indol ve çeşitli piridazino indol bileşikleri

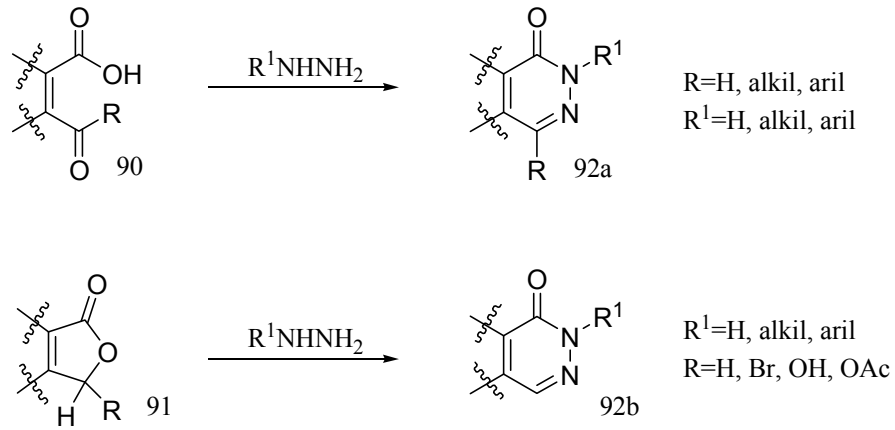
3.1. Piridazinoindollerin Sentezlenmesi

3.1.1 Piridazin ve piridazinonların sentezlenmeleri

Piridazinler (85) ve piridazinonların (92) elde edilmeleri üç ana katagoride değerlendirilebilir [34].

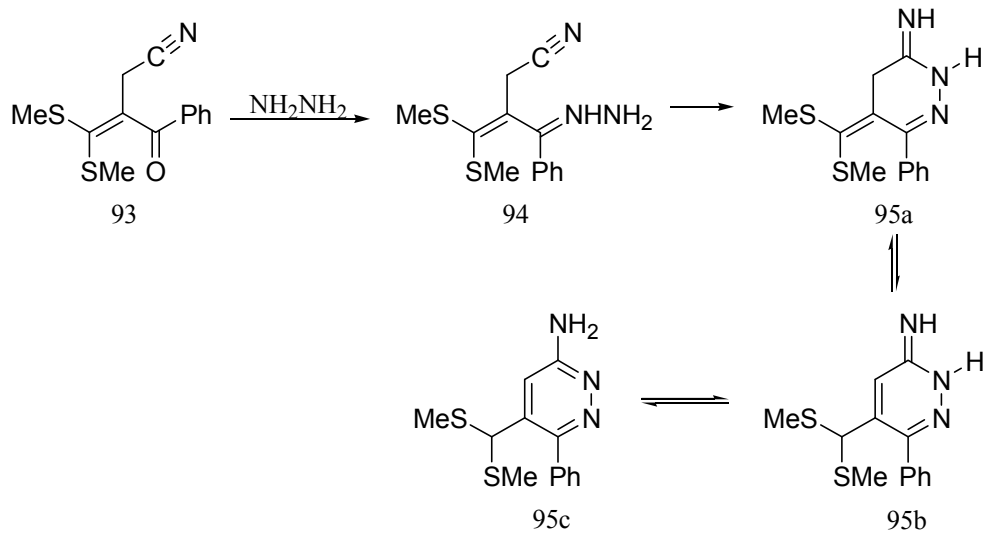
- düz zincirli bileşiklerde (90) halka kapatılması
- diğer heterosiklik bileşiklerin (91) yapılarının değiştirilmesiyle
- piridazin ve/veya türevleri üzerinde yer değiştirmeler.

Yapılarında karbonil grupları (aldehitler, ketonlar, asitler ve/veya esterleri, anhidrit, ve diğer karbonil bileşikleri ile halkalı türevleri) bulunduran düz zincirli bileşiklerin hidrazin ve/veya hidrazin türevleri ile halka kapatılması reaksiyonları sonucunda piridazin türevleri elde edilebilir (Şekil 3.2 ve Şekil 3.3).



Şekil 3.2 Piridazinon türevlerinin genel sentez yöntemleri

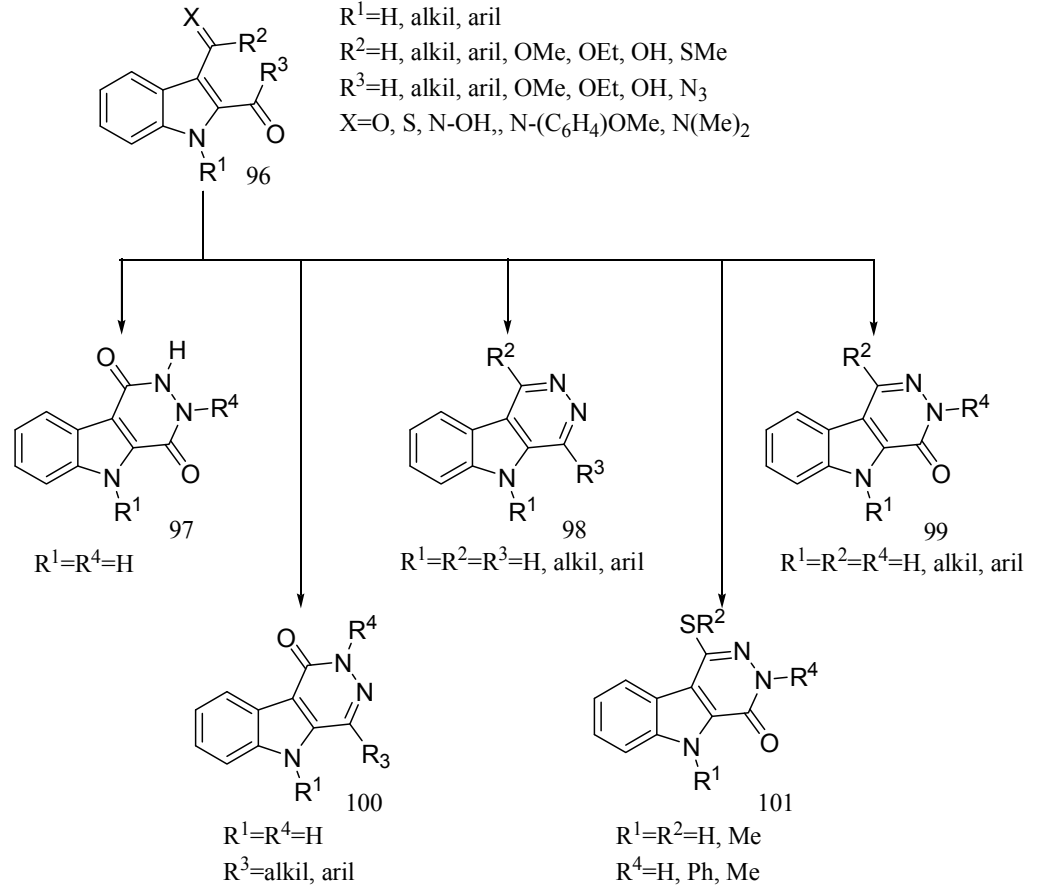
Örneğin 1,4 keto nitril bileşikleri (93) ile hidrazinin reaksiyonu sonucunda amino piridazin türevleri (95) elde edilebilmektedir (Şekil 3.3) [35].



Şekil 3.3 Amino piridazin bileşiklerinin sentezlenmesi

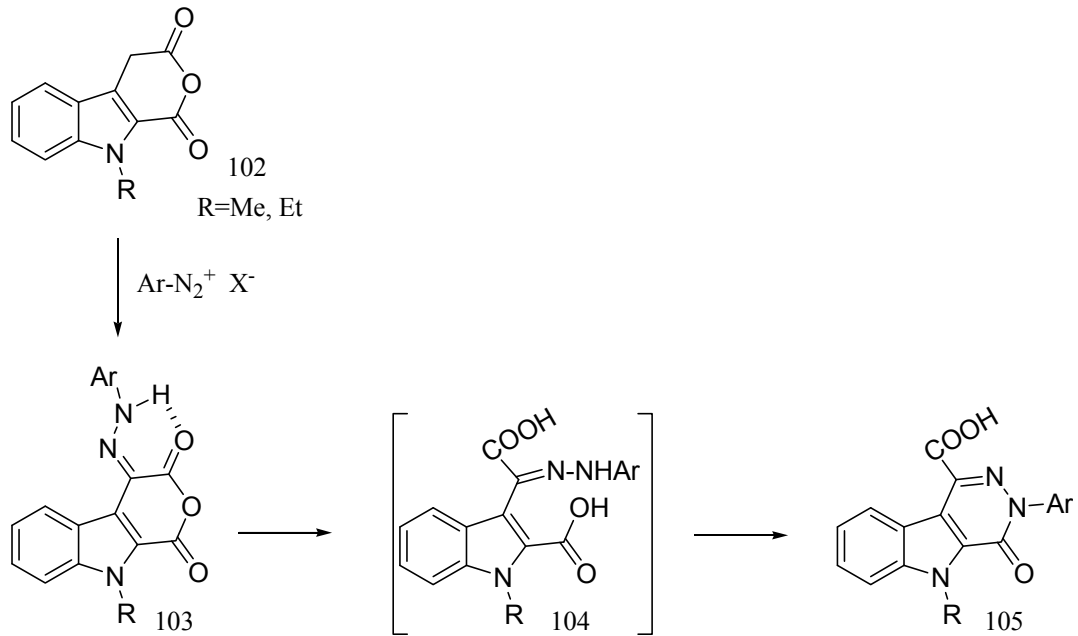
3.1.2. Piridazino[4,5-b]indollerin genel sentez yöntemleri

Çeşitli indol türevleri (96) ile hidrazin ve/veya hidrazin türevlerinin kondenzasyonu sonucunda piridazino[4,5-b]indol türevleri sentezlenebilir (Şekil 3.4) [34].



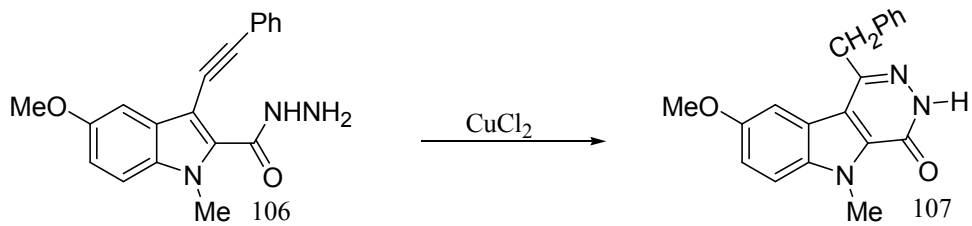
Şekil 3.4 Çeşitli indol türevleri ile hidrazin ve/veya hidrazin türevlerinin kondenzasyonu ile piridazino[4,5-b]indol türevlerinin sentezlenmesi

Halkalı indol-anhidrit (102) yapıları ile diazonyum tuzlarının reaksiyonlarından piridazino[4,5-*b*]indol türevleri elde edilebilir (Şekil 3.5) [34].



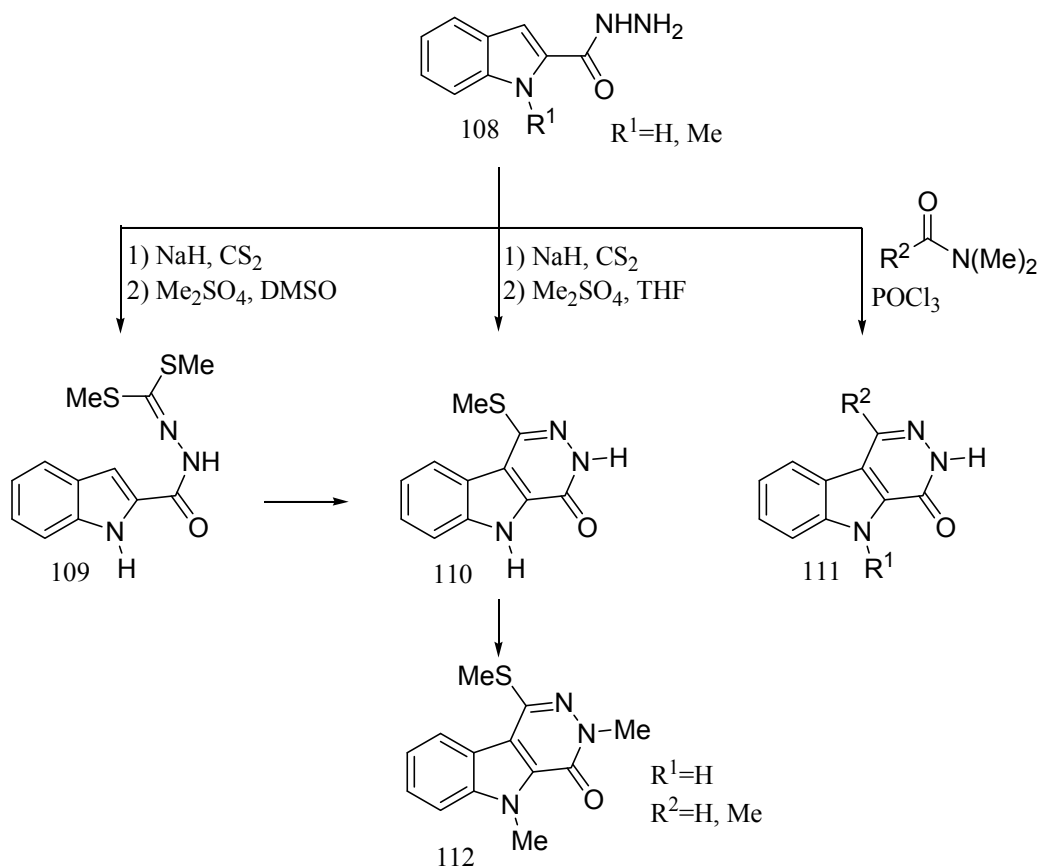
Şekil 3.5 Halkalı indol-anhidrit yapıları (102) ile diazonyum tuzlarının reaksiyonları sonucunda piridazino[4,5-*b*]indol türevlerinin sentezlenmesi [34]

2-indolkarbohidrazitlerin (106) molekül içi halkalaşmaları ile piridazino[4,5-*b*]indoller elde edilebilir (Şekil 3.6) [34].



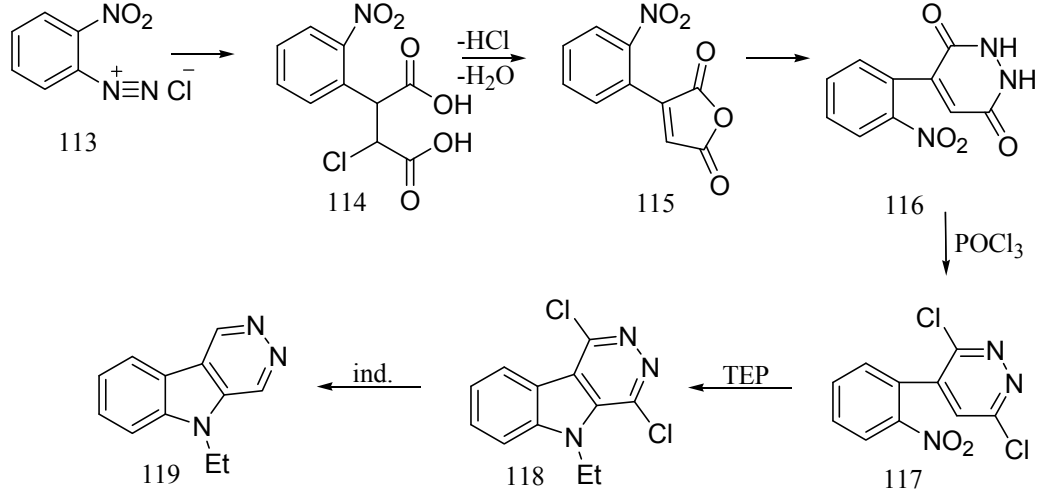
Şekil 3.6 2-indolkarbohidrazitlerin (106) molekül içi halkalaşmaları ile piridazino[4,5-*b*]indollerin sentezlenmesi [34]

2-indolkarbohidrazitler (108) ile N,N-dimetilamidlerin ve/veya karbon disulfürlerin reaksiyonları sonucunda piridazino[4,5-*b*]indoller elde edilebilir (Şekil 3.7) [34].



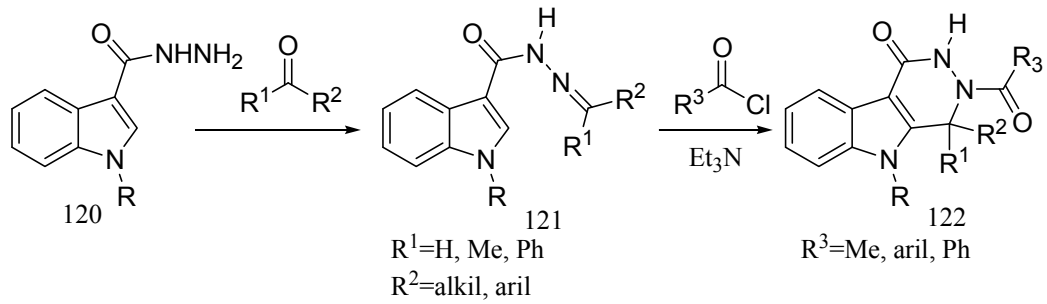
Şekil 3.7 2-indolkarbohidrazitler (108) ile N,N-dimetilamidlerin ve/veya karbon disulfürler ile reaksiyonları sonucunda piridazino[4,5-*b*]indol türevlerinin sentezlenmesi [34]

3,6-dikloro-4-(2-nitrofenil)piridazinin (117) trietil fosfit (TEP) içerisinde molekül içi halkalaşması ile piridazino[4,5-*b*]indol elde edilebilir (Şekil 3.8) [34].



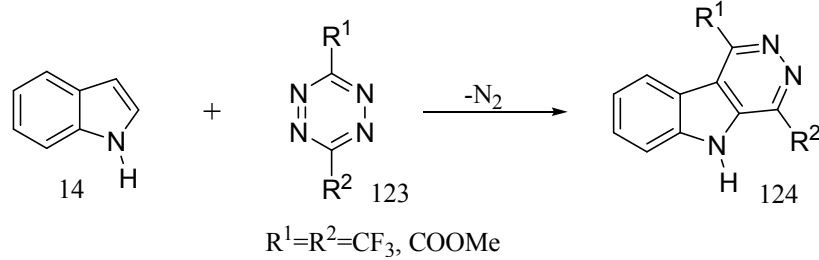
Şekil 3.8 3,6-dikloro-4-(2-nitrofenil)piridazinin trietil fosfit (TEP) içerisinde molekül içi halkalaşması ile piridazino[4,5-*b*]indol elde edilmesi [34]

2 veya 3-indolkarbohidrazonların (121) halkalaşmaları ile piridazino[4,5-*b*]indol elde edilebilir (Şekil 3.9) [34].



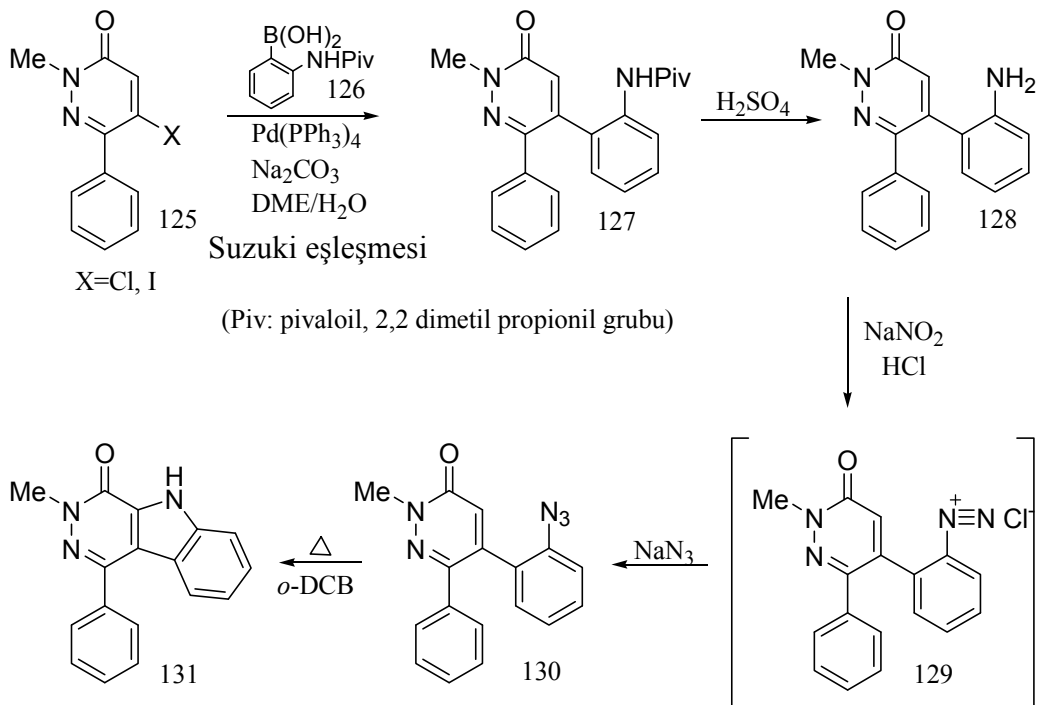
Şekil 3.9 3-indolkarbohidrazonların (121) halkalaşmaları ile piridazino[4,5-*b*]indol elde edilmesi [34]

1,2,4,5-tetraazinler (123) ile indollerin (14) siklo katılma reaksiyonları sonrasında piridazino[4,5-*b*]indol elde edilebilir (Şekil 3.10) [34,36] .

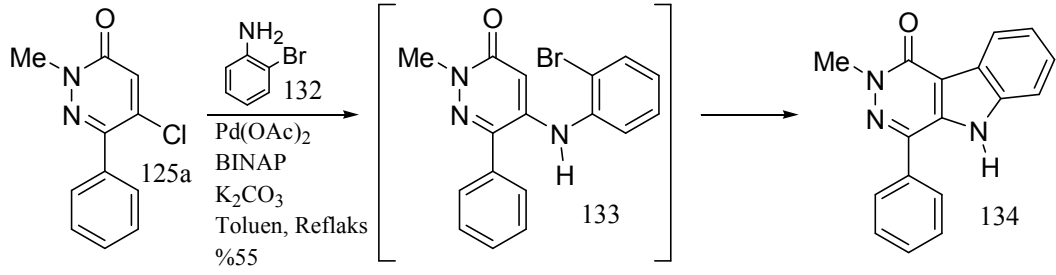


Şekil 3.10 1,2,4,5-tetraazinler (123) ile indollerin siklo katılma reaksiyonları sonrasında piridazino[4,5-*b*]indollerin elde edilmesi [34,36]

Piridazin halkasının Suzuki eşleşmesi (Şekil 3.11) veya yer değişim reaksiyonu (Şekil 3.12) sonucu oluşan yapıların halkalaşmaları ile piridazino[4,5-*b*]indol bileşikleri elde edilebilir [37-39].



Şekil 3.11 Piridazinonların Suzuki eşleşmesi sonucunda piridazino[4,5-*b*] indol oluşturmaları



Şekil 3.12 Piridazinonların (125a) α -amino aril halojenürler (132) ile yer değiştirme reaksiyonları sonucunda piridazino[4,5-b] indollerin elde edilmesi

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Çeşitli 5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol türevlerinin sentezlenmesi

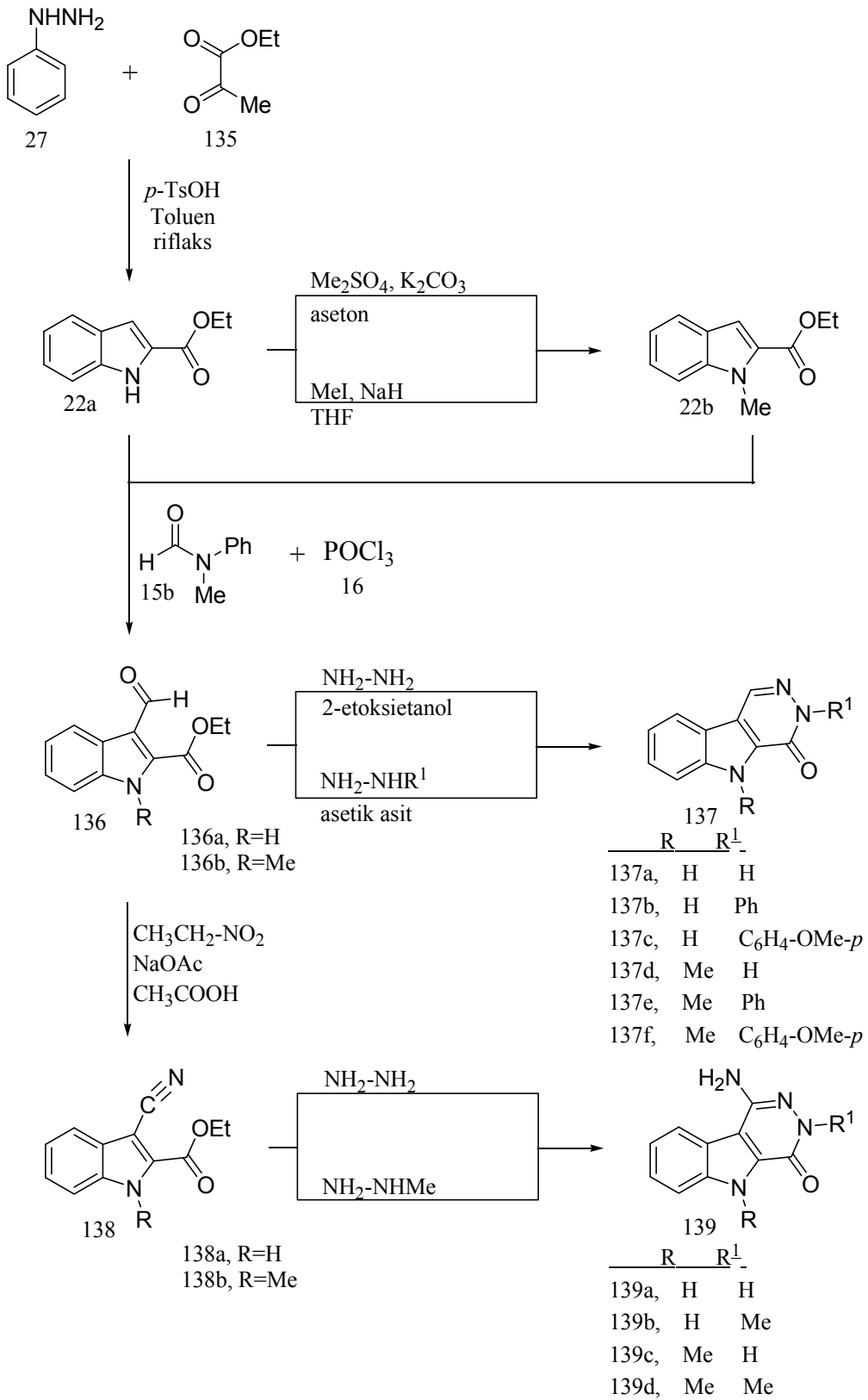
Bu çalışmada çeşitli indol karbonil bileşikleri ile hidrazin ve türevlerinin kondenzasyonu ve halkalaşması sonucu piridazino[4,5-*b*]indol (86) türevleri sentezlenmiştir.

Etil 1*H*-indol-2-karboksilat (22a) bileşiği, Murakami [40] nin önerdiği Fisher indol sentez yöntemi ile hazırlandı. Metilleme işlemlerinde metil iyodür veya dimetilsülfat, aseton içerisinde ve baz olarak potasyumkarbonat veya THF içerisinde sodyum hidrür kullanılarak gerçekleştirilmiştir [41,42]. İndol halkası literatürde [43] tarif edildiği gibi Vilsmeier yöntemi ile formillenmiştir ve 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136) türevleri elde edilmiştir.

3-formil-1*H*- indol-2-karboksilat (136) türevlerinin hidrazin ve fenil hidrazin (27) ile 2-etoksietanol veya asetik asit içerisinde reaksiyona sokulmasıyla 3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137) türevleri sentezlenmiştir.

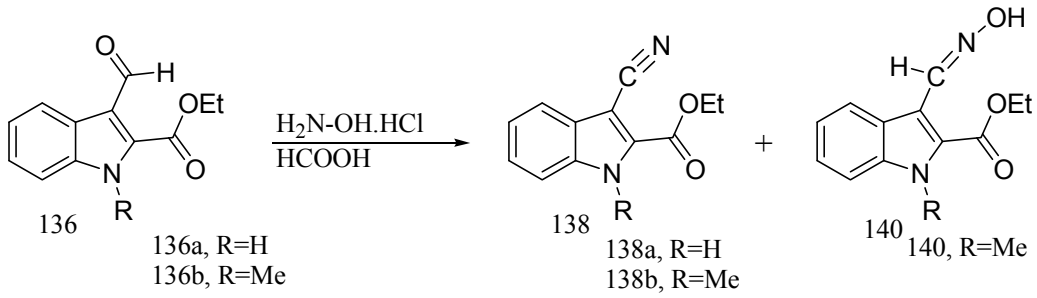
3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138) bileşikleri, literatürde [44,45] tarif edildiği gibi 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136) türevleri ile nitroetan, asetik asit ve sodyum asetat karışımı ile reaksiyona sokularak hazırlanmıştır (Şekil 3.13).

Elde edilen 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138) türevleri ile hidrazin ve metilhidrazin reaksiyona sokularak 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino [4,5-*b*]indol (139) türevleri sentezlenmiştir (Şekil 4.1) .



Şekil 4.1 4-Okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol türevlerinin sentezlenmesi

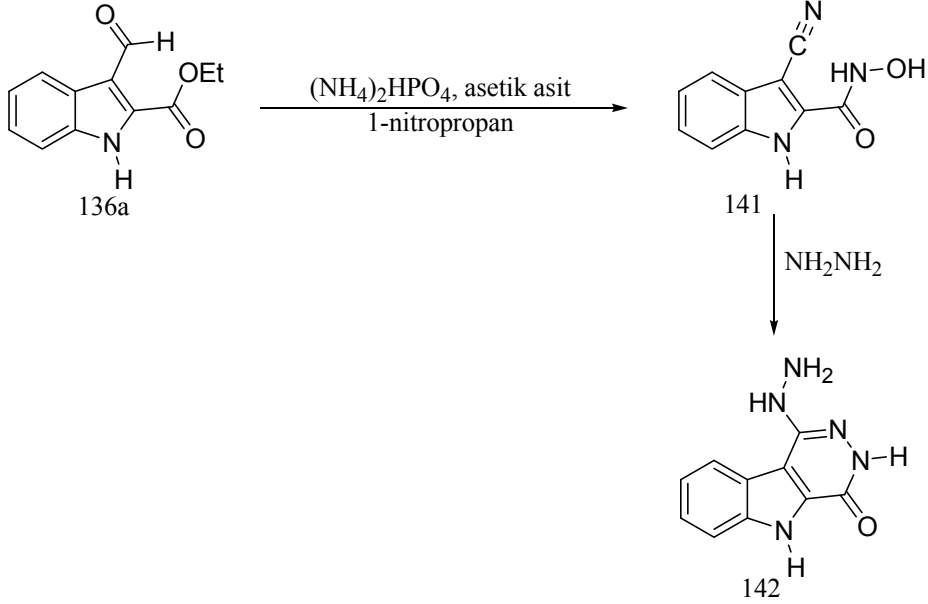
3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138) türevlerinin elde edilmesi için ikinci bir elde yönteminde 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136) türevleri ile hidroksilamin-hidrojen klorür, formik asit içerisinde reaksiyona sokuldu. Etil 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136a) ile hidroksilamin-hidrojen klorür ile reaksiyonu sonrasında düşük yüzdeli etil 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138a) bileşiği içeren bir madde karışımı elde edilmiştir ve saflaştırılamamıştır. Bununla beraber etil 3-formil-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilatın (136b) formik asit içerisinde hidroksilamin-hidrojen klorür ile reaksiyonu sonrasında oluşan ürünler kolon kromatografisi ile ayrılmıştır. Ayrılan bu ürünlerden birisinin etil 3-siyano-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (138a) ve diğerinin etil 3-(Hidroksiimino-metil)-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (140) bileşiği olduğu elementel analiz, IR ve NMR spektrum verileri ile kanıtlanmıştır (Şekil 4.2) [34,45,46].



Şekil 4.2 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136) türevlerinin hidroksilamin-hidrojen klorür ile reaksiyonu

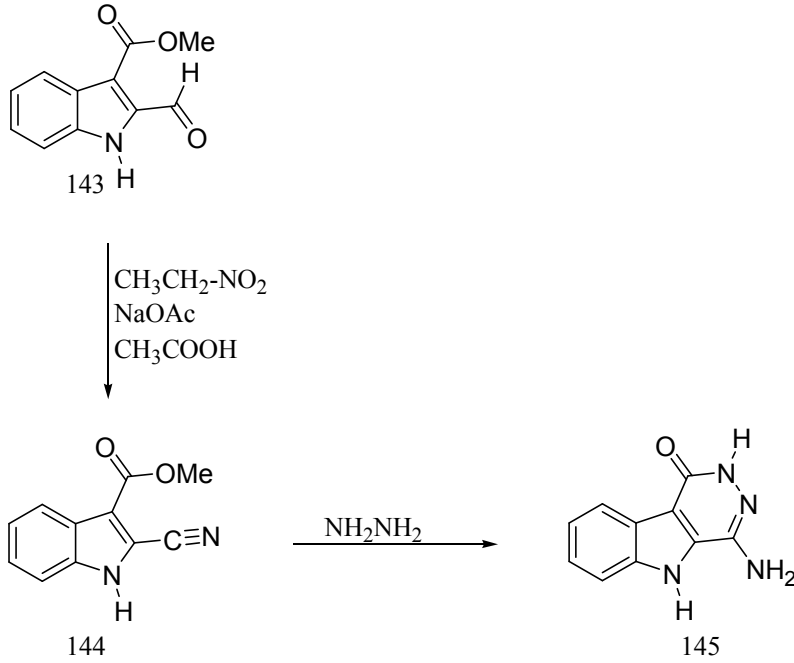
Literatürde [47], 1-nitropropan, asetik asit diamonyum hidrojen fosfat ((NH₄)₂HPO₄) karışımı tamponu ile 1*H*-indole-2-karboksaldehit reaksiyonu sonrasında 1*H*-indole-3-karbonitril bileşiğinin elde edildiği belirtilmiştir. Benzer şekilde yine bu tampon çözeltisi ile 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136a) bileşiğinin 13 saat reaksiyonu sonrasında etil 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138a) elde edilmesi planlanırken, 3-siyano-*N*-hidroksi-1*H*-indol-2-karboksamit (3-siyano-1*H*-indol-2-hidroksamik asit) (141) bileşiği elde edildi. Bu elde edilen bileşik ile hidrazinin reaksiyonu sonrasında da 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139a) bileşiğinin elde edilmesi beklenirken hidrazinin

yapıya tekrar katılmasıyla 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (142) bileşiği elde edilmiştir [34] (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (142) bileşiğinin sentezlenmesi

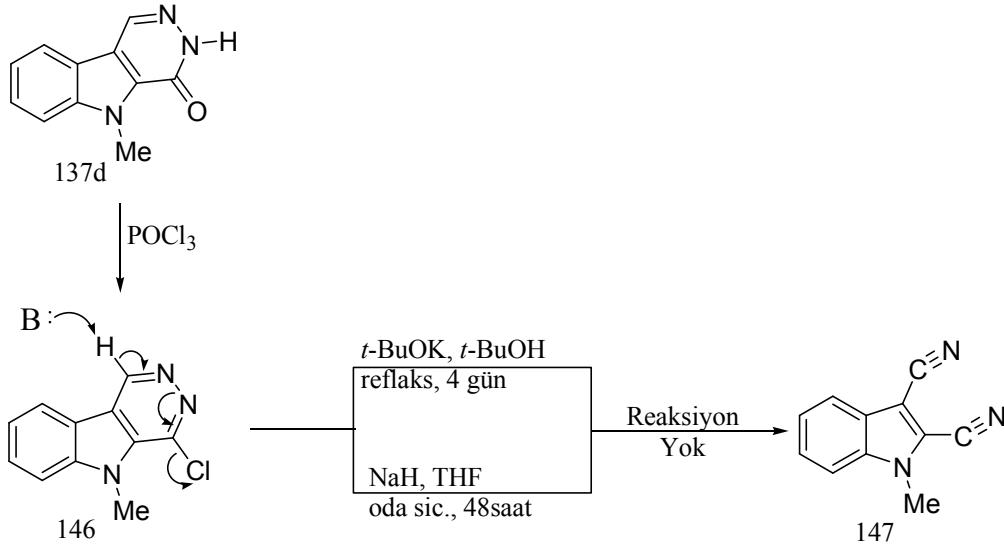
Daha önceki çalışmalarda [34,46] sentezlenen 2-formil-1*H*-indol-3-karboksilat (143) bileşiği yine nitroetan, asetik asit ve sodyumasetat karışımı ile reaksiyona sokularak 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat (144) bileşiği hazırlanmıştır. Elde edilen 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat (144) türevleri ile hidrazin reaksiyona sokularak 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (145) türevleri sentezlenmiştir (Şekil 4.4) .



Şekil 4.4 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indolün (145) sentezlenmesi

3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137d) bileşiği ile fosforoksi klorür (POCl₃) reaksiyona sokularak 4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (146) bileşiği elde edilmiştir.

Yine bu çalışmada 2-siyano ve 3-siyano-1*H*-indol (138 ve 144) türevlerinin yanı sıra 2,3-disiyano-1*H*-indol (147) türevlerinin sentezlenmesi de amaçlanmıştır, fakat elde edilememiştir. 1-metil-2,3-disiyano-1*H*-indol (147)'ü elde etmek için 4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (146) kuru THF içerisinde NaH ile ve kuru *t*-BuOH içerisinde *t*-BuOK ile reaksiyona sokulmuştur, fakat her iki denemenin sonunda başlangıç maddesi elde edilmiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 1-metil-2,3-disiyano-1*H*-indol (147) bileşiğinin elde edilmesi için öngörülen sentez yolu

4.2. Maddelerin Sentezlenmesi

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir (2005/051053). Deneysel çalışmalar sırasında Anadolu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü araştırma laboratuvarları imkanları kullanılmıştır. Sentezlenen maddelerin yapılarının aydınlatılmasında; erime noktalarının belirlenmesi için Sanyo Gallenkamp MPD350 erime noktası tayin cihazı, infra-red spektrumları için Jasco FT/IR-300E, elementel analizleri için Vario EL III CHNOS elementel analiz cihazı ve NMR spektrumları için Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezinde bulunan Bruker BioSpin GmbH 500MHz sıvı NMR spektrum analiz cihazlarından yararlanılmıştır.

4.2.1. Etil 1*H*-indol-2-karboksilat (22a)

1) Fenil hidrazin (27) (22.33g, 0.20 mol), Etil pruvat (135) (23.18g, 0.20 mol) ve az miktarda *p*-TsOH.H₂O ile Toluen (400ml) içerisinde 2 saat Dean-Stark cihazı ile reflaks edildi.

2) *p*-TsOH.H₂O (57g, 0.30mol) toluen (400ml) de 1000ml lik dibi yuvarlak balon ve Dean-Stark aparatı kullanılarak 2 saat riflaks edildi.

Çözeltiler oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 1 nolu çözelti 2 nolu çözelti üzerine eklendi ve Dean-Stark ile 2,5 saat riflaks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve 1 N 250ml HCl ve 1N 250ml NaOH ile yıkandı. Sulu fazlar birleştirildi ve toluen ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve tekrar saf su ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü rotaride uçuruldu. Oluşan katı etil alkolde kristallendirildi. Verim %91. Erime Noktası:122-124°C (lit. [34], E.N:123-124°C).

4.2.2. Etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (22b)

Yöntem A

500ml lik kuru iki boyunlu bir balon içerisine NaH (2.2g, 55mmol) tartıldı ve üzerine kuru THF (250ml) eklendi. Bu karışım tuz-buz banyosunda -5°C ye soğutuldu ve üzerine yavaşça Etil 1*H*-indol-2-karboksilat (22a) (9.45g, 50mmol) eklendi ve 1 saat soğukta karıştırıldı. 2ml MeI (4.56g, 30mmol) eklendi ve 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İçerisine nötralleşene kadar toz H₂C₂O₄.H₂O eklendi. THF rotary ile uçuruldu. 150ml saf su eklendi ve DCM ile üç kez ekstrakte edildi. DCM fazı MgSO₄ ile kurutuldu. DCM rotary ile uçuruldu oluşan katı etil alkol ile kristallendirildi, çökelek yüksek vakum ile kurutuldu. Verim %95. Erime Noktası:61.5-62°C (lit. [34], 61.5-62 °C).

Yöntem B

250ml lik dibi yuvarlak balona Etil 1*H*-indol-2-karboksilat (22a) (1.89g, 0.01mol), K₂CO₃ (50g), tartıldı aseton (100ml) ve 3,75ml Dimetilsülfat ((CH₃O)₂SO₂) (5g, 40mmol) eklendi ve atmosfer neminden korunacak şekilde 12 saat riflaks edildi. Soğutulduktan sonra %10 luk 50ml amonyak çözeltisi ilave edildi. Rotari de aseton uçuruldu. Daha sonra üzerine su ilave edilerek K₂CO₃ çözüldü, sulu çözelti DCM ile üç kez ekstrakte edildi. DCM, MgSO₄ ile

kurutuldu ve rotaride uçuruldu. Oluşan katı etil alkol ile kristallendirildi. Verim %89. Erime Noktası:61-62°C (lit. [34], 61.5-62 °C).

Deneme

100ml lik iki boyunlu bir balona NaH (0.6g, 15mmol) tartıldı üzerine kuru benzen (50ml) eklendi. Buz banyosunda soğutuldu ve üzerine Etil 1*H*-indol-2-karboksilat (22a) (1.89g, 10mmol) eklendi. 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1.9ml MeI eklendi. 5 saat karıştırıldıktan sonra TLC (pet.eteri:etil asetat, (2:1)) ile başlangıç maddesi saptandı. Erime Noktası:123-124°C.

4.2.3. Etil 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136a)

N-metil formanilid (15b) (8.68g, 63.5mmol) ve POCl₃ (9.85g, 63.5mmol) 100ml dibi yuvarlak balon içerisinde atmosfer neminden korunarak 45 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. 1,2-dikloroetan (60ml) ve Etil 1*H*-indol-2-karboksilat (22a) (11.03g, 58mmol) reaksiyon ortamına eklendi ve atmosfer neminden korunarak 1,5 saat riflaks edildi. Soğutulduktan sonra içerisine soğuk su ve buz atıldı. NaOAc katısı ile nötrleştirildi. Eter ile üç kez ekstrakte edildi. Eter fazları birleştirildi ve tekrar su ile yıkandı. MgSO₄ ile kurutuldu. Eter uçuruldu ve oluşan katı etil alkolde kristallendirildi. Verim:%85. Erime Noktası:191-192°C (lit.[34], 190-192 °C).

4.2.4. Etil 3-formil-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (136b)

N-metil formanilid (15b) (0.31g, 2.3mmol) ve POCl₃ (0.35g, 2.3mmol) 50ml lik dibi yuvarlak balon içerisinde atmosfer neminden korunarak 45 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. 1,2-dikloroetan (5ml) ve Etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (22b) (0,425g, 20mmol) reaksiyon ortamına eklendi ve atmosfer neminden korunarak 1,5 saat riflaks edildi. Soğutulduktan sonra içerisine soğuk su ve buz atıldı. 2g NaOAc katısı ile nötrleştirildi. Eter ile üç kez ekstrakte edildi. Eter fazları birleştirildi ve tekrar su ile yıkandı. MgSO₄ ile kurutuldu. Eter

uçuruldu ve oluşan katı etil alkolde kristallendirildi. Verim:%80. Erime Noktası:111°C (lit. [34], 110°C).

4.2.5. 3,4-dihidro-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol (137a)

50ml lik iki boyunlu dibi yuvarlak balon içerisine etil 3-formil-1H-indol-2-karboksilat (136a) (1.0g, 4.6mmol) tartıldı ve etoksietanol (EtOEtOH) (10ml) eklendi. 10ml lik damlatma hunisi içerisinde hidrazin monohidrat (0.77g, 15mmol) ve etoksietanol (3ml) karıştırıldı. Karışım 1 saat içerisinde reaksiyon kabına eklendi ve 4 saat daha reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan sarı çökelek süzüldü ve etoksietanol içerisinde yeniden kristallendirildi. Verim:%85. Erime Noktası:326-327°C (lit. [34,48], 326-327°C). IR (KBr) (cm^{-1}):3150-2750 geniş, 1659, 1523, 1508. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (Ma:185.18g/mol) için Anal. Hesap.: C, 64.86; H, 3.81; N, 22.69. Bulunan: C, 64.43; H, 3.75; N, 22.59.

4.2.6. 3-fenil-3,4-dihidro-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol (137b)

50ml lik dibi yuvarlak balon içerisine etil 3-formil-1H-indol-2-karboksilat (136a) (1.0g, 4.6 mmol) tartıldı ve 10 ml asetik asit eklendi. Fenil hidrazin (3ml) yavaş yavaş eklendi. Eklerken sarı renkli hidrazon oluştu. Karışım 1,5 saat reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Uçucu kısım yüksek vakumda uzaklaştırıldı. 1M K_2CO_3 ve saf su ile yıkandı. Oluşan sarımsı çökelek süzüldü ve etil alkol ile kaynatıldı ve soğutulduktan sonra çözünmeyen kısım alındı. DMF-su ile kristallendirildi. Verim:%87. Erime Noktası:229-230°C (lit. [49], 229-230°C); ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.36-7.67 (m, 8H, H_{Ar}) (7.36-7.40 (t, 1H), 7.42-7.47 (t, 1H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.63-7.67 (m, 3H)), 8.22-8.24 (d, 1H, H_9), 8.91-8.99 (s, 1H, H_1), 12.94-12.98 (s, 1H, H_5 , indol). ^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 113.58 (C), 117.40 (C), 121.23 (C), 122.05 (C), 122.14 (C), 126.78 (C), 127.70 (C), 128.06 (C), 129.01 (C), 132.25 (C), 134.03 (C), 139.88 (C), 142.44 (C), 154.94 (C=O). IR (KBr) (cm^{-1}): 3150, 1654, 1532, 736. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (Ma:261.28g/mol) için Anal. Hesap.: C, 73.55; H, 4.24; N, 16.08; Bulunan: C, 73.01; H, 3.97; N, 15.92.

4.2.7. 3,4-dihidro-3-(*p*-metoksifenil)-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137c)

10ml lik dibi yuvarlak balon içerisine Etil 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136a) (0.65g, 3mmol) ve *p*-metoksifenil hidrazin (0.427g, 3mmol) tartıldı ve asetik asit (5ml) eklendi. Karışım 5 saat reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Uçucu kısım yüksek vakumda uzaklaştırıldı. 1M K₂CO₃ ile nötralleştirildi oluşan çökelek süzüldü ve saf su ile yıkandı. Oluşan sarımsı çökelek etil alkol ile kaynatıldı ve soğutulduktan beyaz çökelek süzüldü sonra DMF-su ile kristallendirildi. Verim:%81. Erime Noktası:292-294°C dekom. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 3.84-3.86 (s, 3H, -OCH₃), 7.02-7.12 (d, 2H, H_B), 7.35-7.39 (t, 1H, H₈), 7.50-7.60 (m, 3H, H₇, H_A), 7.63-7.67 (d, 1H, H₆), 8.20-8.24 (d, 1H, H₉), 8.90-8.92 (s, 1H, H₁), 12.9 (s, 1H, H₅, indol). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 55.88 (-CH₃), 113.55 (C), 114.11 (C), 117.35 (C), 121.23 (C), 122.03 (C), 122.07 (C), 127.64 (C), 127.94 (C), 132.29 (C), 134.01 (C), 135.41 (C), 139.85 (C), 154.98 (C), 158.82 (C). IR (KBr) (cm⁻¹): 3146, 3084, 1644, 1510, 1251, 736. C₁₇H₁₃N₃O₂ (Ma:291.30g/mol) için Anal. Hesap.: C, 70.09; H, 4.50; N, 14.42. Bulunan: C, 69.94; H, 3.75; N, 14.38.

4.2.8. 3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137d)

50ml lik iki boyunlu dibi yuvarlak balon içerisine Etil 3-formil-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (136b) (0.693g, 3mmol) tartıldı ve etoksietanol (5ml) eklendi. 10ml lik damlatma hunisi içerisinde hidrazin monohidrat (H₂N-NH₂.H₂O) (0.51g, 10mmol) ve etoksietanol (3ml) karıştırıldı. Karışım 1 saat içerisinde reaksiyon kabına eklendi ve 4,5 saat daha reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Oluşan sarı çökelek süzüldü etil alkol içerisinde kaynatıldı ve soğutulduktan sonra çözünmeyen kısım alındı ve etoksietanol içerisinde yeniden kristallendirildi. Verim:%91. Erime Noktası:282-283°C (lit. [34,48], 282-283°C). ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 4.25-4.34 (s, 3H, -CH₃), 7.38-7.42 (t, 1H, H₇), 7.58-7.62 (t, 1H, H₈), 7.74-7.77 (d, 1H, H₉), 8.19-8.22 (d, 1H, H₆), 8.72-8.80 (s, 1H, H₁), 12.75-12.85 (s, 1H, H₃). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 31.89 (-CH₃), 111.70 (C), 117.59 (C), 120.37 (C), 121.93 (C), 122.18 (C), 127.62 (C),

130.66 (C), 133.82 (C), 140.44 (C), 156.78 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹): 3161-2850 geniş, 1673, 1519, 950, 739. C₁₁H₉N₃O (Ma:199.21g/mol) için Anal. Hesap.: C, 66.32; H, 4.55; N, 21.09. Bulunan: C, 66.37; H, 4.27; N, 21.07.

4.2.9. 3-fenil-3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (137e)

50ml lik dibi yuvarlak balon içerisine etil 3-formil-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (136b) (0.693g, 3mmol) tartıldı ve asetik asit (5ml) eklendi. Fenil hidrazin (2ml) yavaş yavaş eklendi. Eklerken sarı renkli hidrazon oluştu. Karışım 5 saat riflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Uçucu kısım yüksek vakumda uzaklaştırıldı. 1M K₂CO₃ saf su ile yıkandı ve. Oluşan sarımsı çökelek süzülde ve etil alkol ile kristallendirildi. Verim:%78. Erime Noktası:174-175°C; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 4.28-4.31 (s, 3H, -CH₃), 7.3-7.7 (m, 7H, H_{Af}), 7.78-7.81 (d, 1H, H₉), 8.25-8.28 (d, 1H, H₆), 8.85-8.99 (s, 1H, H₁). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 32.07 (-CH₃), 111.88 (C), 117.16 (C), 120.20 (C), 122.00 (C), 122.54 (C), 126.94 (C), 127.86 (C), 128.11 (C), 128.99 (C), 130.62 (C), 134.12 (C), 140.92 (C), 142.42 (C), 155.43 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹): 3030, 1656, 1530, 1300, 955, 737. C₁₇H₁₃N₃O (Ma:275.30g/mol) için Anal. Hesap.: C, 74.17; H, 4.76; N, 15.26. Bulunan: C, 73.56; H, 4.52; N, 15.18.

4.2.10. 3,4-dihidro-5-metil-3-(*p*-metoksifenil)-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (137f)

10ml lik dibi yuvarlak balon içerisine 0.38g etil 3-formil-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (136b) (1.6mmol, Ma=231g/mol) ve *p*-metoksifenil hidrazin (0.237g, 1.6mmol) tartıldı ve asetik (4ml) asit eklendi. Karışım 8 saat riflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Uçucu kısım yüksek vakumda uzaklaştırıldı. 1M K₂CO₃ ile nötralleştirildi oluşan çökelek süzülde ve saf su ile yıkandı. Oluşan sarımsı çökelek etil alkol ile kaynatıldı ve soğutulduktan beyaz çökelek süzülde sonra DMF-su ile kristallendirildi. Verim:%69. Erime Noktası:177-178°C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 3.83-3.86 (s, 3H, -OCH₃), 4.3 (s, 3H, NCH₃), 7.05-7.08 (d, 2H, H_B), 7.40-7.45 (t, 1H, H₇), 7.50-7.54 (d, 2H, H_A), 7.61-7.65 (t,

1H, H₈), 7.78-7.80 (d, 1H, H₉), 8.24-8.26 (d, 1H, H₆), 8.89-8.91 (s, 1H, H₁). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 32.04 (-CH₃), 55.87 (-CH₃), 111.87 (C), 114.07 (C), 117.12 (C), 120.21 (C), 121.98 (C), 122.49 (C), 127.81 (C), 128.08 (C), 130.67 (C), 133.85 (C), 135.37 (C), 140.91 (C), 155.49 (C), 158.83 (C). IR (KBr) (cm⁻¹): 3063, 2969, 1652, 1509, 1242, 737. C₁₈H₁₅N₃O₂ (Ma:305.33g/mol) için Anal. Hesap.: C, 70.81; H, 4.95; N, 13.76. Bulunan: C, 70.91; H, 4.55; N, 13.85.

4.2.11. Etil 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138a)

25ml lik armudi balon içerisine Etil 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136a) (1.08g, 5mmol), susuz NaOAc (1.64g, 20mmol), glasiyel asetik asit (5ml), nitroetan (3ml) eklendi. Karışım 12 saat riflaks edildi. Kahverengi süspansiyon oluştu. Rotari de 55°C de 30mmbar da 2 saat süreyle uçucu kısmı uzaklaştırıldı. 20ml soğuk saf su eklendi ve doygun NaHCO₃ ile nötralleştirildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Oluşan sarı çökelek süzüldü ve etil alkol-su ile kristallendirildi. Verim %79. Erime noktası: 164.5-166°C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 1.36-1.41 (t, 3H, -CH₃), 4.41-4.48 (q, 2H, -CH₂-), 7.32-7.37 (t, 1H, H₆), 7.43-7.48 (t, 1H, H₅), 7.59-7.63 (d, 1H, H₄), 7.72-7.77 (d, 1H, H₇), 13.10-13.15 (s, 1H, indol H₁). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 14.50 (-CH₃), 62.29 (-CH₂-), 89.17 (C), 114.33 (C), 115.02 (C), 120.18 (C), 123.56 (C), 126.86 (C), 127.80 (C), 132.70 (C), 136.17(C), 159.42 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹): 3285, 2986, 2221, 1694, 1265, 1016, 744. C₁₂H₁₀N₂O₂ (Ma:217.22g/mol) için Anal. Hesap.: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08. Bulunan: C, 67.05; H, 4.67; N, 13.06.

4.2.12. Etil 1-metil-3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138b)

Yöntem A

25ml lik armudi balon içerisine etil 3-formil-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (136b) (1.15g, 5mmol), NaOAc (1.64g, 20mmol), glasiyel asetik asit (5ml), nitroetan (3ml) eklendi. Karışım 11 saat riflaks edildi. Kahverengi süspansiyon oluştu. Rotari de 55°C de 30mmbar da 2 saat süreyle uçucu kısmı

uzaklaştırıldı. 20ml soğuk saf su eklendi ve doymuş NaHCO₃ ile nötrleştirildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Oluşan sarı çökelek süzüldü ve etil alkol-su ile kristallendirildi. Verim:%55. Erime Noktası:141-143°C.

Yöntem B

Etil 3-formil-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (136b) (2.0g, 8.6mmol) öğütülmüş NH₂OH.HCl (0.78g, 10mmol) ve formik asit (8ml) 50ml lik dibi yuvarlak balonda 1 saat reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu içerisine 20g buzlu su eklendi, yarım saat karıştırıldı. 1N NaOH ile nötrleştirildi. Üç kez 50ml dietileter ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü uçurulduktan sonra sarı-turuncu renkli katı elde edildi. TLC (pet.eteri:etil asetat, (2:1)) ile karışım olduğu gözlemlendi. Kolon (pet.eteri:etil asetat, (2:1)) ile ayrılarak saflaştırıldı. Verim:%55. Erime Noktası:141.5-143°C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 1.35-1.45 (t, 3H, -CH₃) 4.38-4.45 (q, 2H, -CH₂-), 7.35-7.39 (t, 1H, H₆), 7.48-7.52 (t, 1H, H₅), 7.69-7.73 (d, 1H, H₄), 7.75-7.79 (d, 1H, H₇). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 14.35 (-CH₃), 33.11 (-CH₃), 62.40 (-CH₂-), 90,64 (C), 112,82 (C), 114.96 (C), 120.17 (C), 123.85 (C), 126.48 (C), 126.85 (C), 132.67 (C), 138.00 (C), 159.45 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹): 2998, 2223, 1715, 1259, 757. C₁₃H₁₂N₂O₂ (Ma:228.25g/mol) için Anal. Hesap.: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Bulunan: C, 68.37; H, 5.32; N, 12.29.

4.2.13. 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139a)

Etil 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138a) (0.214g, 1mmol) ve hidrazin monohidrat (2.5ml) 25 ml lik balon içerisinde 5 saat reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. İçerisine 10ml saf su eklendi. Oluşan beyaz çökelek süzülerek ayrıldı su ve petrol eteri ile yıkandı İki kez etil alkol ile kaynatıldı ve çökelek süzülerek ayrıldı. Verim:%79. Erime Noktası:>330°C dekom. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 5.75-5.85 (s, 2H, -NH₂), 7.25-7.34 (t, 1H, H₈), 7.42-7.51 (t, 1H, H₇), 7.57-

7.64 (d, 1H, H₆), 8.28-8.35 (d, 1H, H₉), 11.75-11.85 (s, 1H, H₃), 12.6-12.75 (s, 1H, H₅, indol). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 110.67 (C), 113.18 (C), 121.18 (C), 121.47 (C), 122.62 (C), 126.53 (C), 132.88 (C), 138.93 (C), 146.73 (C), 154.85 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹):3265, 3166, 3078, 2964, 1657, 1627, 1435, 734. C₁₀H₈N₄O (Ma:200.20g/mol) için Anal. Hesap.: C, 59.99; H, 4.03; N, 27.99. Bulunan: C, 59.64; H, 3.97; N, 28.11.

4.2.14. 1-amino-3,4-dihidro-3-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (139b)

Etil 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138a) (0.214g, 1mmol) ve metil hidrazin (2ml) 10ml lik balon içerisinde yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra 5 saat riflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. İçerisine 10ml saf su eklendi. Oluşan beyaz çökelek süzülerek ayrıldı su ve petrol eteri ile yıkandı. İki kez etil alkol ile kaynatıldı ve çökelek süzülerek ayrıldı. Verim:%32. Erime Noktası:358-365°C dekom. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 3.78-3.82 (s, 3H, -CH₃), 7.20-7.30 (s, 2H, -NH₂), 7.30-7.35 (t, 1H, H₈), 7.45-7.50 (t, 1H, H₇), 7.67-7.72 (d, 1H, H₆), 8.45-8.49 (d, 1H, H₉). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 42.95 (-CH₃), 106.16 (C), 114.09 (C), 121.56 (C), 121.75 (C), 126.13 (C), 137.07 (C), 139.26 (C), 145.55 (C), 157.86 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹): 3100-2900 geniş, 1665-1605, 1503, 730. C₁₁H₁₀N₄O (Ma:214.22g/mol) için Anal. Hesap.: C, 61.67; H, 4.71; N, 26.15. Bulunan: C, 61.47; H, 4.55; N, 25.78.

4.2.15. 1-amino-3-4-dihidro-5-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (139c)

Etil 3-siyano-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (138b) (0.376g, 1,6mmol) ve hidrazin monohidrat (2.5ml) 25 ml lik balon içerisinde 4,5 saat riflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. İçerisine 10ml saf su eklendi. Oluşan beyaz çökelek süzülerek ayrıldı su ve petrol eteri ile yıkandı. İki kez etil alkol ile kaynatıldı ve çökelek süzülerek ayrıldı. Verim:%69. Erime Noktası:>350°C dekom. ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 4.20-4.35 (s, 3H, -CH₃), 5.71-5.79 (s, 2H, -NH₂), 7.32-7.39 (t, 1H, H₈), 7.52-7.59 (t, 1H, H₇), 7.71-7.78 (d, 1H, H₆), 8.30-8.35 (d, 1H, H₉), 11.74-11.81 (s, 1H, H₃). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 31.52 (-CH₃),

110.42 (C), 111.35 (C), 120.18 (C), 121.80 (C), 122.71 (C), 126.63 (C), 131.01 (C), 140.01 (C), 146.72 (C), 155.35 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹):3412, 3329, 3222, 3153, 2975, 2883, 1654, 1617, 1538, 1453, 736. C₁₁H₁₀N₄O (Ma:214.22g/mol) için Anal. Hesap.: C, 61.67; H, 4.71; N, 26.15. Bulunan: C, 61.46; H, 4.60; N, 26.39.

4.2.16. 1-amino-3,4-dihidro-3,5-dimetil-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol (139d)

Etil 3-siyano-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (138b) (0.198g, 0.85mmol) ve metil hidrazin (2ml) 10 ml lik balon içerisinde 8 saat reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. İçerisine 10ml saf su eklendi. Oluşan beyaz çökelek süzülerek ayrıldı su ve petrol eteri ile yıkandı. İki kez etil alkol ile kaynatıldı ve çökelek süzülerek ayrıldı. Verim:%24, Erime Noktası: 318-321°C, >324°C dekom. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 3.69-3.81 (s, 3H, -CH₃, piridazin), 4.31-4.45 (s, 3H, -CH₃, indol), 7.07-7.18 (s, 2H, -NH₂), 7.34-7.48 (t, 1H, H₈), 7.50-7.59 (t, 1H, H₇), 7.69-7.78 (d, 1H, H₆), 8.44-8.52 (d, 1H, H₉). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 31.5 (-CH₃), 45.5 (-CH₃), 106.3 (C), 111.8 (C), 120.6 (C), 121.7 (C), 122.1 (C), 126.1 (C), 134.8 (C), 140.0 (C), 144.8 (C), 158.1 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹): 3484, 3261, 3114, 1639, 1493, 1445, 740. C₁₂H₁₂N₄O (Ma:225.25g/mol) için Anal. Hesap.: C, 63.15; H, 5.30; N, 24.55. Bulunan: C, 62.89; H, 5.03; N, 24.32.

4.2.17. Etil 3-(Hidroksiimino-metil)-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (140)

Etil 3-formil-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (136b) (2.0g 8.6mmol) öğütülmüş NH₂OH.HCl (0.78g, 10mmol) ve formik asit (8ml) 50ml lik dibi yuvarlak balonda 40 dakika reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu içerisine 20g buzlu su eklendi, yarım saat karıştırıldı. 1 N NaOH ile nötrleştirildi. Üç kez 50ml dietileter ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü uçurulduktan sonra sarı-turuncu renkli katı elde edildi. TLC (pet.eteri:etil asetat, (2:1)) ile karışım olduğu gözlemlendi. Kolon (pet.eteri:etil asetat, (2:1)) ile ayrılarak

saflaştırıldı. Verim %38. Erime Noktası:192-193°C dekom. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 1.35-1.43 (t, 3H, -CH₂-CH₃), 3.95-4.05 (t, 3H, N-CH₃), 4.39-4.44 (q, 2H, -CH₂-), 7.21-7.26 (t, 1H, H₆), 7.39-7.44 (t, 1H, H₅), 7.61-7.65 (d, 1H, H₄), 8.20-8.24 (d, 1H, H₇), 8.75-8.78 (s, 1H, H-C=N), 11.15-11.90 (s, 1H, -OH). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 14.55 (-CH₃), 32.71 (-CH₃), 61.68 (-CH₂-), 111.54 (C),114.98 (C), 122.16 (C), 123.59 (C), 124.18 (C), 126.15 (C), 127.70 (C), 138.94 (C), 145.49(C), 161.59 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹):3422, 2982, 1684, 1257, 966, 743. C₁₃H₁₄N₂O₃ (Ma:246.26g/mol) için Anal. Hesap.: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38. Bulunan: C, 63.56; H, 5.75; N, 11.39.

4.2.18. 3-siyano-*N*-hidroksi-1*H*-indol-2-karboksamid (3-siyanoindol-2-hidroksamik asit) (141)

100ml lik balon içerisine etil 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136a) (2.17g, 10mmol), (NH₄)₂HPO₄ (7.0g, 53mmol), glasiyel asetik asit (10ml), 1-nitropropan (30ml) eklendi. Karışım 13 saat riflaks edildi. Kahverengi süspansiyon oluştu. Uçucu kısmı yüksek vakumda uzaklaştırıldı. 50ml soğuk saf su eklendi ve oluşan sarı çökelek süzülerek ayrıldı. Etil alkol ile kristallendirildi. Verim %73. Erime noktası: 291.-293°C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ=3.2-3.7 (s, 2H, -NH, -OH), 7.14-7.21 (t, 1H, H₆), 7.22-7.28 (t, 1H, H₅), 7.47-7.51 (d, 1H, H₄), 7.54-7.59 (d, 1H, H₇), ¹H NMR (500MHz, Metanol-*d*₄): δ=3.0-3.1 (s, 1H, H₄), 5.60-5.68 (t, 1H, H₆), 5.68-5.74 (t, 1H, H₅), 5.90-5.94 (d, 1H, H₄), 6.02-6.07 (d, 1H, H₇). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 84.48 (C), 113.69 (C), 117.33 (C), 119.16 (C), 121.80 (C), 124.03 (C), 128.63 (C), 134.88 (C), 145.25(C), 162.40 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹):3284, 3190, 3085, 2922, 2221, 1573, 1455, 728. C₁₀H₇N₃O₂ (Ma:201.18g/mol) için Anal. Hesap.: C, 59.70; H, 3.51; N, 20.89. Bulunan: C, 59.42; H, 3.84; N, 20.58.

4.2.19. 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (142)

3-siyanoindol-2-hidroksamik asit (141) (0.37g, 1.85mmol) ve hidrazin monohidrat (2.0ml) 25 ml lik balon içerisinde 5 saat riflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. İçerisine 10ml saf su eklendi. Oluşan beyaz çökelek süzülerek ayrıldı

su ve petrol eteri ile yıkandı İki kez etil alkol ile kaynatıldı ve çökelek süzülerek ayrıldı. Verim:%63. Erime Noktası:312°C dekom., dekompoze ürün >340 °C eridi. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 4.0-4.3 (s, 2H, -NH₂), 7.20-7.37 (t, 1H, H₈), 7.40-7.55 (m, 2H, H₇, -NH), 7.55-7.64 (d, 1H, H₆), 8.20-8.36 (d, 1H, H₉), 11.95-12.10 (s, 1H₃, piridazin), 12.6-12.8 (s, 1H, H₅, indol). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 110.62 (C), 113.45 (C), 120.66 (C), 121.24 (C), 123.33 (C), 126.50 (C), 132.48 (C), 138.89 (C), 148.79 (C), 155.06 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹): 3267, 3158, 2899, 1634, 1619, 1532, 738. C₁₀H₉N₅O (Ma:215.21g/mol) için Anal. Hesap.: C, 55.81; H, 4.22; N, 32.54. Bulunan: C, 56.03; H, 3.78; N, 32.09.

4.2.20. Metil 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat (144)

10ml lik armudi balon içerisine metil 2-formil-1*H*-indol-3-karboksilat (143) (0.51g, 2.5mmol), susuz NaOAc (0.82g, 0,01mol), glasiyel asetik asit (2.5ml), nitroetan (1.5ml) eklendi. Karışım 10 saat riflaks edildi. Kahverengi süspansiyon oluştu. Rotari de 55°C de 30mmbar da 2 saat süreyle uçucu kısmı uzaklaştırıldı. 5ml soğuk saf su eklendi ve doygun NaHCO₃ ile nötralleştirildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Oluşan sarı çökelek süzüldü ve etil alkol-su ile kristallendirildi. Verim %59. Erime Noktası: 150-151°C dekom. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 3.88-3.95 (s, 3H, -CH₃), 7.33-7.38 (t, 1H, H₆), 7.42-7.50 (t, 1H, H₅), 7.52-7.57 (d, 1H, H₇), 8.05-8.11 (d, 1H, H₄), 13.0-13.5 (s, geniş, 1H, H₁, indol). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 52.20 (-CH₃), 110.87 (C), 113.34 (C), 113.54 (C), 114.55 (C), 122.23 (C), 123.80 (C), 124.76 (C), 126.71 (C), 137.09 (C), 163.20 (-C=O). IR (KBr) (cm⁻¹): 3245, 2950, 2230, 1673, 1449, 754. C₁₁H₈N₂O₂ (Ma:200.19g/mol) için Anal. Hesap.: C, 66.00; H, 4.03; N, 13.99. Bulunan: C, 65.87; H, 4.76; N, 14.17.

4.2.21. 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (145)

Metil 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat (144) (0.082g, 0.4mmol) ve hidrazin monohidrat (1.5ml) 5 ml lik balon içerisinde önce 60°C yarım saat karıştırıldı daha sonra 7 saat riflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. İçerisine

5ml saf su eklendi. Oluşan beyaz çökelek süzülerek ayrıldı su ve petrol eteri ile yıkandı. İki kez etil alkol ile kaynatıldı ve çökelek süzülerek ayrıldı. Verim:%45. Erime Noktası: >360°C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 5.75-5.85 (s, 2H, -NH₂), 7.26-7.34 (t, 1H, H₇), 7.42-7.48 (t, 1H, H₈), 7.66-7.71 (d, 1H, H₆), 8.13-8.19 (d, 1H, H₉), 11.40-11.45 (s, 1H, H₂), 11.85-11.92 (s, 1H, H₅, indol) ; ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 112.20 (C), 113.06 (C), 121.82 (C), 121.93 (C), 123.32 (C), 126.10 (C), 131.23 (C), 137.77 (C), 140.53 (C), 159.12 (C=O). IR (KBr) (cm⁻¹): 3396, 3235, 3159, 1625, 1561, 735. C₁₀H₈N₄O (Ma:200.20g/mol) için Anal. Hesap.: C, 59.99; H, 4.03; N, 27.99. Bulunan: C, 59.51; H, 3.87; N, 27.73.

4.2.22. 4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (146)

3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137d) (0.5g, 2.5mmol) fosforoksiklorür (POCl₃) (20ml) içerisinde 4 saat reflaks edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Süzüldü ve sırasıyla dietil eter ve petrol eteri ile yıkandı. Katı çökelek doygun NaHCO₃ çözeltisi ile nötrleştirildi ve su ile yıkandı. Oluşan kirli beyaz katı etil alkol ile açık pembe renkli iğnecikler halinde kristallendirildi. Verim:%95. Erime Noktası:198-199°C (lit.[34], 199-200°C). ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ= 4.19-4.29 (s, 3H, -CH₃), 7.45-7.49 (t, 1H, H₈), 7.72-7.77 (t, 1H, H₇), 7.86-7.91 (d, 1H, H₆), 8.37-8.41 (d, 1H, H₉), 9.90-9.95 (s, 1H, H₁). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ= 32.28 (-CH₃), 111.84 (C), 118.86 (C), 121.55 (C), 122.51 (C), 122.59 (C), 130.08 (C), 132.97 (C), 140.40 (C), 141.84 (C), 144.64 (C). IR (KBr) (cm⁻¹): 2923, 2853, 1499, 1327, 1240, 754. C₁₁H₈ClN₃ (Ma:217.65g/mol) için Anal. Hesap.: C, 60.70; H, 3.70; N, 19.31. Bulunan: C, 60.77; H, 3.48; N, 19.43.

4.2.23. 1-metil-2,3-disiyano-1*H*-indol (147) sentezi denemeleri

Deneme 1

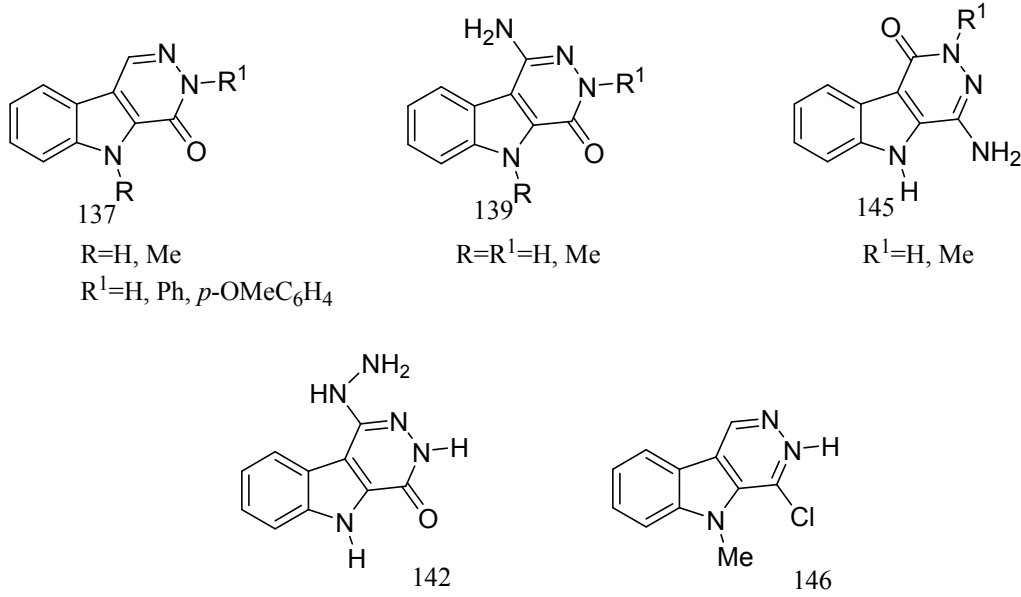
4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (146) (0.140g, 0.69mmol) ve *t*-BuOK (0.265g), kuru *t*-BuOH (5ml) içerisinde 4 gün reflaks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Toz H₂C₂O₄.H₂O ile nötralleştirildi. Saf su eklendi ve çökelek süzüldü. Başlangıç maddesi elde edildi. Erime Noktası:198-199°C.

Deneme2

4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (146) (0.150g 0.69mmol) ve NaH (0.03g 0.75mmol) kuru THF (3ml) içerisinde 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 1N HCl ile nötralleştirildi. Saf su eklendi ve çökelek süzüldü. Başlangıç maddesi elde edildi. Erime Noktası:198-199°C.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

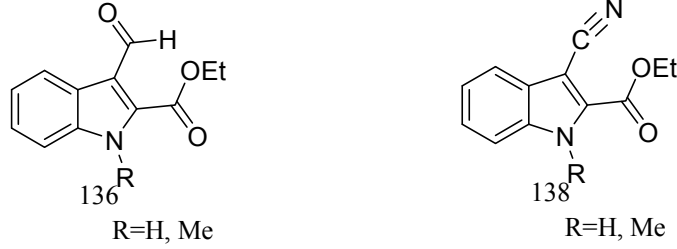
Bu çalışmada çeşitli 3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137), 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139), 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (145) türevleri, 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (142) bileşiği ve 4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (146) bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1 3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137), 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139), 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (145) türevleri, 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (142) bileşiği ve 4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (146) bileşiği

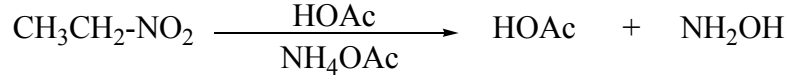
3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137) türevlerinin sentezlene-bilmesi için etil 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136) bileşikleri hazırlanmıştır. Etil 3-formil-5*H*-indol-2-karboksilat (136) bileşikleri ile hidrazin monohidrat bileşiği kaynama noktası 135°C olan 2-etoksietanol çözücüsü içerisinde reaksiyona sokularak 3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137a) ve 3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (137d) bileşikleri sentezlene-bilmiştir. 3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indollerde (137) fenil türevlerinin sentezlene-bilmesi için daha zorlayıcı koşulları oluşturması

nedeniyle kaynama noktası 117-118 °C olan ve 2-etoksietanole göre daha asidik karakter gösteren asetik asit tercih edilmiştir.

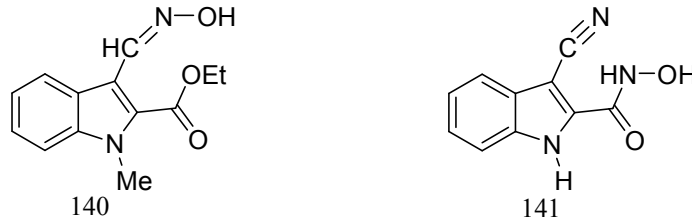


Şekil 5.2 Etil 3-formil -1*H*-indol-2-karboksilat (136) ve etil 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138) türevleri

1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139) türevlerinin sentezlenebilmesi için etil 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138) bileşikleri ile hidrazin monohidrat ve metil hidrazin bileşikleri reaksiyona sokulmuştur. Hidrazin-monohidrat ve metil hidrazin bileşikleri oda koşullarında sıvı olmaları nedeniyle çözücü kullanılmadan reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Etil 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138) bileşiklerinin elde edilebilmesi için etil 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilat (136) türevleri formik asit içerisinde hidroksilamin-hidrojen klorür ile veya ikinci bir yol olarak nitroetan, sodyum asetat (NaOAc), asetik asit tamponu ile reaksiyona sokulmuştur. Her iki yöntemde de etil 1-metil-3-siyanoindol-2-karboksilat (138b) için yakın verimlerde ürünler elde edilmiştir. Fakat hidroksilamin-hidrojen klorür ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda genellikle birbirine yakın özellik gösteren siyano ve hidroksil imin türleri oluşmaktadır ve bu türlerin birbirinden ayrılabilmesi için kolon kromatografisi uygulanmıştır. Diğer taraftan saflaştırma işlemlerinin daha kolay gerçekleştirilmesi nedeniyle etil 3-siyanoindol-2-karboksilat (138) bileşiklerinin elde edilebilmesi için etil 3-formilindol-2-karboksilat (136) türevlerinin, nitroetan, sodyum asetat (NaOAc), asetik asit tamponu ile reaksiyonu tercih edilebilir. Bu tampon karışımının ısıtılmasıyla reaksiyon ortamında oluşan hidroksil amin bileşiğinin, aldehitlere katılmasıyla nitril türlerinin oluşturulması ve aşırısında ise nitril yapılarıyla da reaksiyona girerek okzadiazol bileşiklerinin oluşturulması literatürde [50] açıklanmaktadır.



1-nitropropan, asetik asit, diamonyum hidrojen fosfat ((NH₄)₂HPO₄) karışımı tamponu ile etil 3-formil -1*H*-indol-2-karboksilat (136a) bileşiğinin reaksiyona sokulmasıyla etil 3-siyano -1*H*-indol-2-karboksilat (138a) bileşiğinin elde edilmesi beklenirken tampon çözeltisinin reaksiyon sırasında oluşturduğu hidroksil aminin ester grubu ile reaksiyonu sonucu 3-siyano-*N*-hidroksi-1*H*-indol-2-karboksamit (3-siyanoindol-2-hidroksamik asit) (141) bileşiği oluşmuştur. Hidroksil amin ile esterlerin reaksiyona girerek hidroksamik asit oluşturmaları literatürde [51,52] de görülmektedir. 3-siyano-*N*-hidroksi-1*H*-indol-2-karboksamit (3-siyanoindol-2-hidroksamik asit) (141) bileşiği ile hidrazin-monohidratın reaksiyona sokularak yine 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139a) bileşiğinin sentezlenmesi planlanırken, hidrazin molekülünün amin grubuyla yer değiştirmesi nedeniyle hidrazin molekülünün yapıya ikinci kez katılmasıyla 1-hidrazino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (142) bileşiği elde edilmiştir.



Şekil 5.3 Etil 3-(Hidroksiimino-metil)-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (140) ve 3-siyano-*N*-hidroksi-1*H*-indol-2-karboksamit (3-siyanoindol-2-hidroksamik asit) (141) bileşikleri

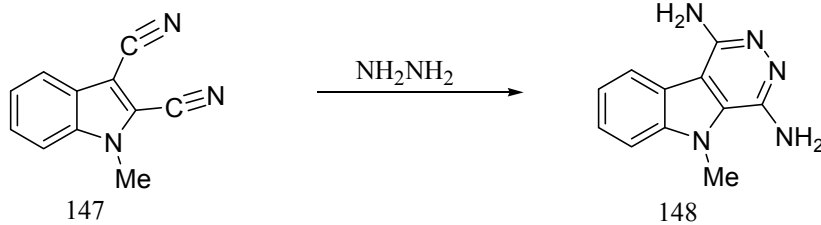
Piridazino[4,5-*b*]indol halkasının C-1 konumunda substütiye olmuş 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139) türevlerinin yanı sıra 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (145) türevleri de sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sentezlenebilmesi için 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat (144) bileşiği ile hidrazin reaksiyona sokulmuştur. 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat (144) bileşikleri 3-siyano-1*H*-indol-2-karboksilat (138)

bileşiklerinin sentezine benzer şekilde metil 2-formil-1*H*-indol-3-karboksilat (143) bileşiği ile nitroetan, asetik asit ve sodyum asetat tamponu ile reaksiyona sokularak hazırlanmıştır.



Şekil 5.4 2-formil-1*H*-indol-3-karboksilat (143) ve 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat (144) bileşikleri

1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139) ve 4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (145) türevlerinde amin ve okso grupları tekdir ve her iki bileşik de birbirlerine göre ters olarak konumlanmıştır. Bunların yanı sıra piridazino[4,5-*b*]indol halkasının hem C-1 hem de C-4 konumunda amin bulunan 1,4-diamino-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (148) bileşiğinin sentezlenmesi de amaçlanmıştır.



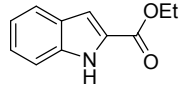
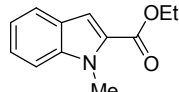
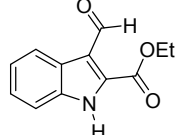
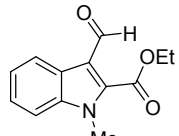
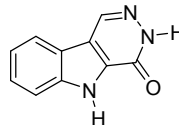
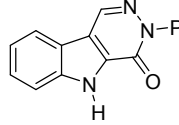
Şekil 5.5 1,4-diamino-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (148) bileşiğinin sentezi için öngörü

Fakat bu bileşiğin sentezlenebilmesi için gerekli 1-metil-2,3-disiyano-1*H*-indol (147) bileşiği planlanan şekilde sentezlenememiştir. 1-metil-2,3-disiyano-1*H*-indol (147) bileşiği için, 4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (146)'ün bazik ortamda C-1 konumundaki hidrojeni kaybederek ayrılma reaksiyonu sonucunda elde edilmesi öngörülmüştür. 4-kloro-5-metil-5*H*-piridazino[4,5-

b]indol (146), THF içerisinde sodyum hidrür (NaH) ile oda sıcaklığında 48 saat ve *t*-butil alkol içerisinde potasyum *t*-bütoksit (*t*-BuOK) ile 4 gün reflaks edilmiştir. Fakat reaksiyonlar sonlandırıldığında, ortamda kalan maddenin başlangıç maddesi olduğu saptanmıştır. Yapılan literatür taramasında 2,3-disiyano-1*H*-indol bileşiği Gribble ve ark. [53] tarafından, 1-metil-2,3-disiyano-1*H*-indol (147) bileşiği Chin-Da Jin ve Jim-Min Fang [54] tarafından çeşitli diğer yöntemler ile sentezlenmiştir.

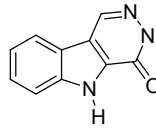
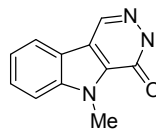
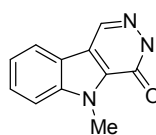
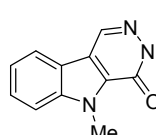
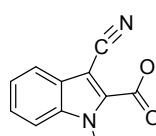
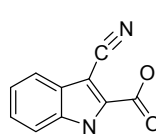
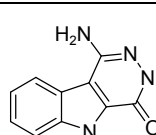
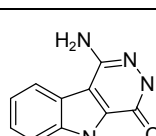
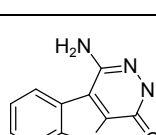
Bu çalışmada sentezlenen tüm maddelerin molekül yapıları ve fiziksel özellikleri Çizelge 5.1 de gösterilmiştir.

Çizelge 5.1 Sentezlenen maddelerin molekül yapıları ve fiziksel özellikleri

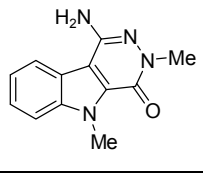
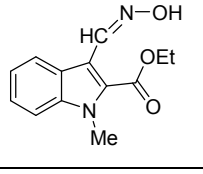
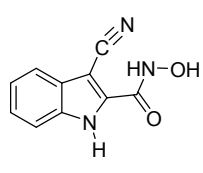
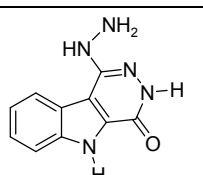
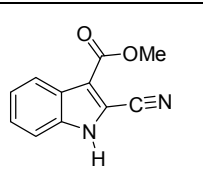
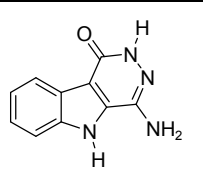
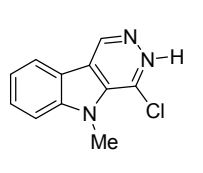
No	Molekül	İsmi	Erime Noktası	Verim, (%)	Elementel analiz
22a		Etil 1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat	122-124°C (lit. [34], E.N:123-124°C),	%91	*
22b		Etil 1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat	61.5-62°C (lit. [34], 61.5-62 °C)	Yöntem A:%95, Yöntem B:%89	*
136a		Etil 3-formil - 1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat	191-192°C (lit. [34], 190-192 °C)	%85	*
136b		Etil 3-formil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat	111°C (lit. [34], 110°C)	%80	*
137a		3,4-dihidro-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol	326-327°C (lit. [34], 326-327°C)	%85	Anal. Hesap.: C, 64.86; H, 3.81; N, 22.69; Bulunan: C, 64.43; H, 3.75; N, 22.59;
137b		3,4-dihidro-3-fenil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol	229-230°C (lit. [49], 229-230°C)	%87	Anal. Hesap.: C, 73.55; H, 4.24; N, 16.08; Bulunan: C, 73.01; H, 3.97; N, 15.92;

* Sadece erime noktasına bakılıp, bir sonraki basamakta kullanılmıştır.

Çizelge 5.1 (Devam) Sentezlenen maddelerin molekül yapıları ve fiziksel özellikleri

137c		3,4-dihidro-3-(<i>p</i> -metoksifenil)-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol	292-294°C	%81	Anal. Hesap.: C, 70.09; H, 4.50; N, 14.42; Bulunan: C, 69.94; H, 3.75; N, 14.38;
137d		3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol	282-283°C (lit. [34], 282-283°C)	%91	Anal. Hesap.: C, 66.32; H, 4.55; N, 21.09; Bulunan: C, 66.37; H, 4.27; N, 21.07;
137e		3,4-dihidro-3-fenil-5-metil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol	174-175°C	%78	Anal. Hesap.: C, 74.17; H, 4.76; N, 15.26; Bulunan: C, 73.56; H, 4.52; N, 15.18;
137f		3,4-dihidro-5-metil-3-(<i>p</i> -metoksifenil)-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol	177-178°C	%69	Anal. Hesap.: C, 70.81; H, 4.95; N, 13.76; Bulunan: C, 70.91; H, 4.55; N, 13.85;
138a		Etil 3-siyano-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat	164.5-166°C	%79	Anal. Hesap.: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08; Bulunan: C, 67.05; H, 4.67; N, 13.06
138b		Etil 3-siyano-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat	141.5-143°C	Yöntem A: %55 Yöntem B: %55	Anal. Hesap.: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27; Bulunan: C, 68.37; H, 5.32; N, 12.29;
139a		1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol	330°C dekom.	%79	Anal. Hesap.: C, 59.99; H, 4.03; N, 27.99; Bulunan: C, 59.64; H, 3.97; N, 28.11;
139b		1-amino-3,4-dihidro-3-metil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol	358-365°C	%32	Anal. Hesap.: C, 61.67; H, 4.71; N, 26.15; Bulunan: C, 61.47; H, 4.55; N, 25.78;
139c		1-amino-3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5 <i>H</i> -piridazino[4,5- <i>b</i>]indol	>350°C dekom.	%69	Anal. Hesap.: C, 61.67; H, 4.71; N, 26.15; Bulunan: C, 61.46; H, 4.60; N, 26.39;

Çizelge 5.1 (Devam) Sentezlenen maddelerin molekül yapıları ve fiziksel özellikleri

139d		1-amino-3,4-dihidro-3,5-dimetil-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol	318-321°C	%24	Anal. Hesap.: C, 63.15; H, 5.30; N, 24.55; Bulunan: C, 62.89; H, 5.03; N, 24.32;
140		Etil 3-(Hidroksiimino-metil)-1-metil-1H-indol-2-karboksilat	192-193°C Dekom.	%38	Anal. Hesap.: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38; Bulunan: C, 63.56; H, 5.75; N, 11.39;
141		3-siyano-N-hidroksi-1H-indol-2-karboksamid (3-siyanoindol-2-hidroksamik asit)	291.-293°C	%73	Anal. Hesap.: C, 59.70; H, 3.51; N, 20.89; Bulunan: C, 59.42; H, 3.84; N, 20.58;
142		1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol	>312°C dekom.	%63	Anal. Hesap.: C, 55.81; H, 4.22; N, 32.54; Bulunan: C, 56.03; H, 3.78; N, 32.09;
144		Metil 2-siyano-1H-indol-3-karboksilat	150-151°C dekom.	%59	Anal. Hesap.: C, 66.00; H, 4.03; N, 13.99; Bulunan: C, 65.87; H, 4.76; N, 14.17;
145		4-amino-1,2-dihidro-1-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol	>360°C	%45	Anal. Hesap.: C, 59.99; H, 4.03; N, 27.99; Bulunan: C, 59.51; H, 3.87; N, 27.73;
146		4-kloro-5metil-5H-piridazino[4,5-b]indol	198-199°C (lit. [34], 199-200°C)	%95	Anal. Hesap.: C, 60.70; H, 3.70; N, 19.31; Bulunan: C, 60.77; H, 3.48; N, 19.43;

KAYNAKLAR

- [1] Sundberg, R. J., *Indoles*, Academic Pres, 1996
- [2] Joshi, K. C. ve Chand, P., “Biologically active indole derivatives”. *Pharmazie* **37**(1),1-12, 1982.
- [3] Schnider, E. A. and Wrightman F., *Phytohorm. Related Comps.*, *Compr. Treatise 1*, Elsevier, 1978.
- [4] The Free Encyclopedia, *Wikipedia*,
<http://en.wikipedia.org/wiki/Serotonin>
- [5] Rajendra, G.Mehta. ve ark., “Cancer chemopreventive activity of brassinin, a phytoalexin from cabbage,” *Carcinogenesis*,**16** (2), 399-404, 1995.
- [6] M. Soledade C. Pedras, Montaut ve S., Suchy, M., “Phytoalexins from the Crucifer Rutabaga: Structures, Syntheses, Biosyntheses, and Antifungal Activity” *J. Org. Chem.*, **69** (13), 4471 -4476, 2004.
- [7] The Free Encyclopedia, *Wikipedia*,
<http://en.wikipedia.org/wiki/Indomethacin>
- [8] Ferreira, S.H., Moncada, S. ve Vane J.R., “Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen”. *Nat New Biol.* **231**(25), 237, 1971.
- [9] Feniuk, W. ve Humphrey, P. P. A., “The development of a highly selective 5-HT₁ receptor agonist, sumatriptan, for the treatment of migraine” *Drug Dev. Res.* **26**, 235, 1992.
- [10] The Free Encyclopedia, *Wikipedia*,
<http://en.wikipedia.org/wiki/Pindolol>
- [11] The Free Encyclopedia, *Wikipedia*,
<http://en.wikipedia.org/wiki/Vincristine>
- [12] The Free Encyclopedia, *Wikipedia*,
<http://en.wikipedia.org/wiki/Mitomycin>
- [13] Gribble, G. W., “Synthesis and Antitumor Activity of the Ellipticine Alkaloids and Related Compounds” *The alkaloids* **39**, 239, 1990.

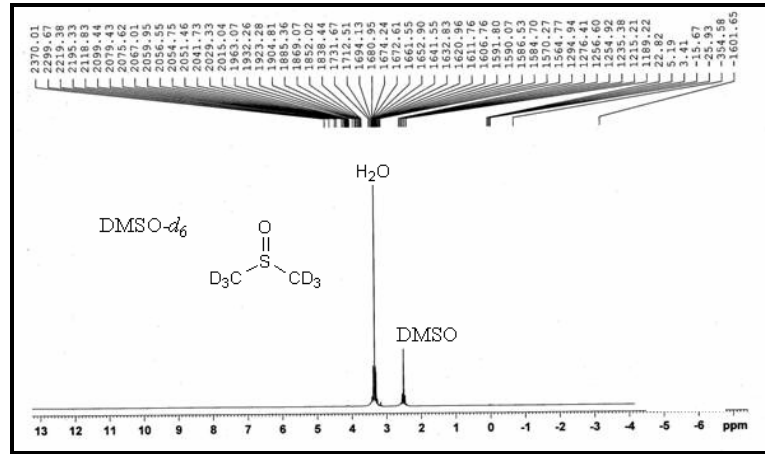
- [14] Monge, A., Aldana, I., Parrado, P., Font, M. ve Alvarez, E. F., “Antihypertensive Agents: Pyridazino(4,5-b)indole derivatives” *J. Pharmaceutical Sci.*, **71** (12), 1406, 1982.
- [15] Monge, A., Font, M., Parrado, P. ve Alvarez, E. F., Eur.. “New derivatives of pyridazino(4,5-b)indole and 1,2,4-triazino(4,5-a)indole and related compounds as inhibitors of blood platelet aggeratin, anti-hypertensive agents and tromboxane synthetase inhibitors” *Eur. J. Med. Chem.* **23**, 547-552, 1988.
- [16] Monge, A., Font, M., Parrado, P. ve Alvarez, E. F., “Selective Tromboxane Synthetase Inhibitors and Antihypertensive Agents.” *J. Med. Chem.* **30** (6), 1031, 1987.
- [17] Monge, A., Aldana, I. ve Alvarez, E. F.,. “4-hydazino-5H-pyridazino(4,5-b)indole, a new antihypertensive agent” *Eur. J. Med. Chem.* **13**, 573-575, 1978.
- [18] Monge A., Aldana, I, Erro, A., Parrado, P., Font, M., Rocha, E., Prietro, I., Fremond, M. ve Alvarez, E. F., “Efecto de Piridazino(4,5-b)indoles en Tromboxano Sintetasa.” *Acta Farm. Bonaerense* **3**(1) 21-26, 1984.
- [19] Monge, A., Parrado, P., Aldana, I., Alvarez, E. F. ve Font, M., “Nuevas aproximaciones a compuestos para la vejez inhibidores selectivos de tromboxano sintetasa con actividad antihipertensiva.” *An. Real. Acad. Farm.* **52**, 465-480 1986.
- [20] Monge, A., Aldana, I, Erro, A., Parrado, P., Font, M., Alvarez, T., Rocha, E. ve Alvarez, E. F., “Nuevos inhibidores de tromboxano A₂ sintetase relativos a estructuras de piridazino[4,5-b]indol” *An. Real. Acad. Farm.* **51**, 485-494, 1985.
- [21] Joule, J. A. ve Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, Blackweell Pub., Fouth Edition, 2000.
- [22] Gilchrist, T. L., *Heterocyclic Chemistry*, Longman, Third Edition, 1997.
- [23] Eicher, T. ve Hauptmann, S., *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, Second Edition, 2003.

- [24] Sainsbury, M., "Basic Concepts in Chemistry", *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Interscience, 2002.
- [25] Allen, C. F. H. ve James Van Allan, "2-methylindole" *Organic Syntheses*, **3**, 597, 1955; **22**, 94, 1942.
- [26] Houligan, W. J., Parrino V. A., ve Uike, Y., "Lithiation of N-(2-alkylphenyl)alkanamides and related compounds. A modified Madelung indole synthesis" *J. of Organic Chemistry*, **46**, 4511, 1981.
- [27] Shriner, R. L., Ashley, W. C. ve Welch, E. "2-phenylindole" *Organic Syntheses*, **3**, 725, 1955; **22**, 98, 1942.
- [28] Crosby, U. Rogers ve Corson, B. B., "1,2,3,4-tetrahydrocarbazole" *Organic Syntheses*, **4**, 884 1963; **30**, 90, 1950.
- [29] Wayland, E. N. ve Baude, F. J., "Ethyl indole-2-carboxylate" *Organic Syntheses*, **5**, 567, 1973; **43**, 40, 1963.
- [30] Bartoli, G., Palmieri, G., Bosco, M. ve Dalpozzo, R. "The reaction of vinyl grignard reagents with 2-substituted nitroarenes: A new approach to the synthesis of 7-substituted indoles" *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2129, 1989.
- [31] George, R. A, JR. ve Weiss, M. J., "Behavior of 2-carbomethoxy- and 2-acetyl-1,4-benzoquinone in the Nenitzescu indole syntheses" *J. Org. Chemistry*, **33**(1), 198, 1968.
- [32] Poletto, J. F. ve Weiss, M. J., "Nenitzescu indole synthesis with 2-chloro-5-methylbenzoquinone" *J. Org. Chemistry*, **35**(4), 1190, 1970.
- [33] Littell, R. ve George, R. A. JR., "Behavior of 2-halo- and 2-trifluoromethyl-1,4-benzoquinones in the Nenitzescu indole synthesis" *J. Org. Chemistry*, **33**(5), 2064, 1968.
- [34] Güven, A., *Potentially Tautomeric Pyridazino (4,5-b) Indolones*, Doktora Tezi, University of East Anglia, East Anglia, England, 1992.
- [35] Brown, D. J., "The Pyridazines, Supplement I", *Heterocyclic Compounds*, (Ed: Edward C. Taylor and Peter Wipe) John Wiley&Sons Inc., **57**, 2000.

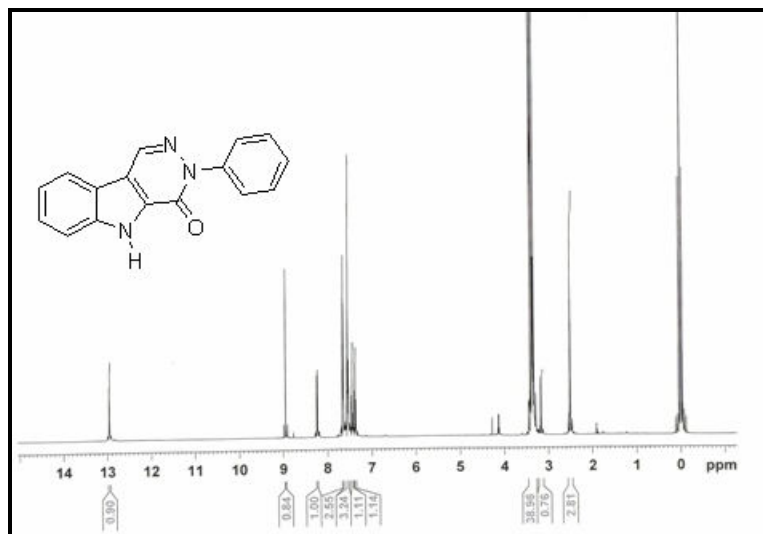
- [36] Girardot, M., Nomak, R. ve Snyder, J. K., "Direct Conversion of Heteroaromatic Esters to Methyl Ketones with Trimethylaluminum: Nonsymmetrically Disubstituted 1,2,4,5-Tetrazines" *J. of Org. Chem.* **63**(26), 10063, 1998.
- [37] Tapolcsányi P., ve ark., "Synthesis of some diazino-fused tricyclic systems via Suzuki cross-coupling and regioselective nitrene insertion reactions" *Tetrahedron*, **58**, 10137-10143, 2002.
- [38] Dajka-Halász B., ve ark., "Synthesis of 5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indoles and their benzofurane analogues utilizing an intramolecular Heck-type reaction" *Tetrahedron*, **60**, 2283-2291, 2004.
- [39] Gábor Krajsovszky ve ark., "New Synthetic Approach to Pyridazino[4,5-*b*]indoles by Pd(0)-catalyzed Cross-Coupling Reaction" *Heterocycles*, **55**(6), 1105-1111, 2001.
- [40] Murakami, Y., Yokoyama, Y., Miura, T., Hirasawa, H., Kamimura, Y., ve Izaki, M., "*p*-Toluensulfonic Acid and Cation Exchange Resin in Aprotic Solvent: Valuable Catalysts for Fischer Indolization" *Heterocycles*, **22**, 1211, 1984.
- [41] Vega, A. M., Martinez, M. T., Palop, J. A., Mateo, J. M. ve Alvarez, E. F., "Synthesis of 1*H*-[1,2]Diazepino[4,5-*b*]indole Derivatives" *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 889, 1981.
- [42] Heaney, H. ve Ley, S. V., "*N*-alkylation of indole and pyrroles in dimethyl sulphoxide" *J. Chem. Soc., Perkin Trans.I*, 499, 1973.
- [43] Shabica, A. C., Howe, E. E., Ziegler, J. B. ve Thisler, M., "Improved Syntheses of Indole-3-aldehyde" *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1156, 1946.
- [44] Monge, A., ve ark., "Indoles and pyridazino[4,5-*b*]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase" *Eur. J. Med. Chem.* **30**(12), 963, 1995.
- [45] Ghoneim, K. M., Mousa, B. A., Soliman, N. L. ve El-Meligie, S., "Synthesis of some diazocino, diazepino and pyridazinoindoles" *Bull. Fac. Of Pharm.(Cairo Univ.)*, **39**(3), 23, 2001.

- [46] Güven, A. ve Jones, R.A., "Potentially tautomeric 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-dioxo-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole" *Tetrahedron*, **49**, 11145, 1993.
- [47] Blatter, H. M., Lukaszewski, H., ve Stevens, G. , "indole-3-carbonitrile" *Organic Syntheses*, **5**, 656; **43**, 58, (Ed:Henry Gilman ve ark.) J. Wiley, New York, 1941.
- [48] Güven, A. ve Jones, R.A., *J. Chem. Res. (S)* **362**,1993; A. Güven, R.A. Jones, *Chem. Res.*, (M), **2411**, 1993.
- [49] Nogrady, T. ve Morris, L., "Pyridazino[4,5-*b*]indole derivatives" *Can. J. Chem.*, **47**, 1999, 1969.
- [50] Kabakla, G. W. ve Varma, R. S., "Syntheses and Selected Reductions of Conjugated Nitroalkenes - A Review" *Org. Prep. Proced. Int.* **19**(4-5), 283-328, 1987.
- [51] Hauser, C. R. ve Renfrow, Jr. W. B., "Benzohydroxamic acid" *Organic Syntheses*, . **2**, 67, 1943; **19**, 15, 1939.
- [52] Deghenghi, R., "Hydroxyurea" *Organic Syntheses*, . **5**, 645, 1973; **40**, 60, 1960.
- [53] Janosik, T., Lipson, A. C., ve Gribble, G. W., "An Efficient Synthesis of 2,3-Dicyanoindole" *Org. Prep. and Proced. Int.* **36** (3), 289-292, 2004.
- [54] Chin-Da Jin ve Jim-Min Fang, "Preparations and reactions of 2-cyanoindole derivatives" *J. Chinese Chem. Soc.*, **40** (6), 571-579, 1993.

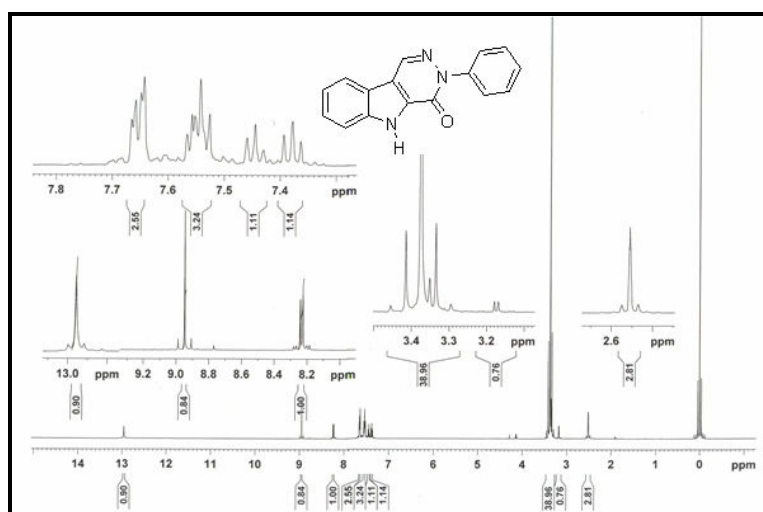
Ek-1 NMR Spektrumları



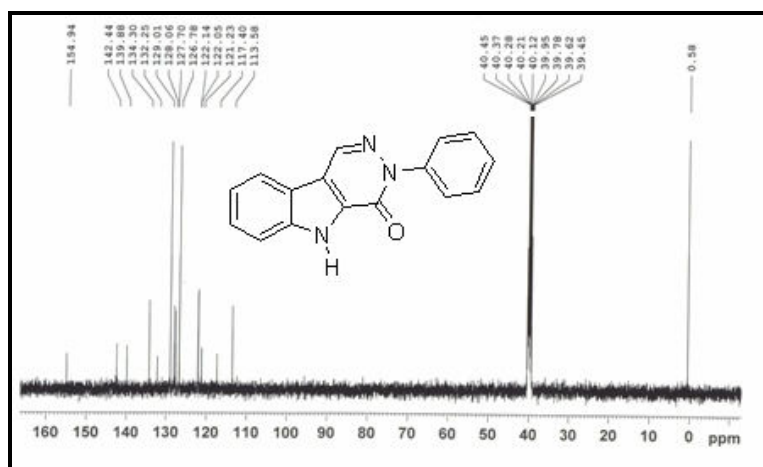
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): DMSO- d_6



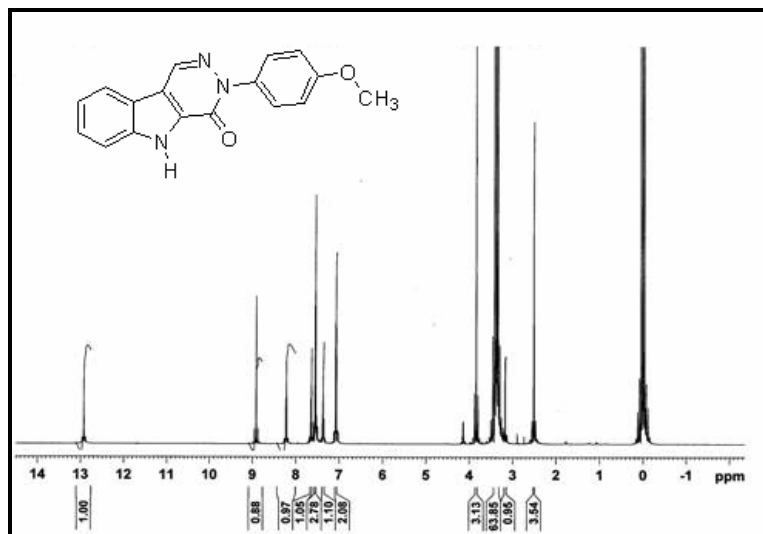
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3-fenil-3,4-dihidro-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol (137b)



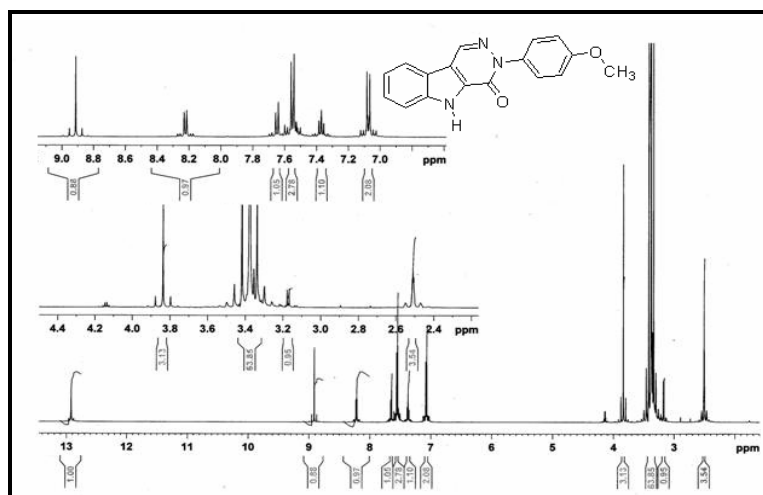
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3-fenil-3,4-dihidro-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol (137b)



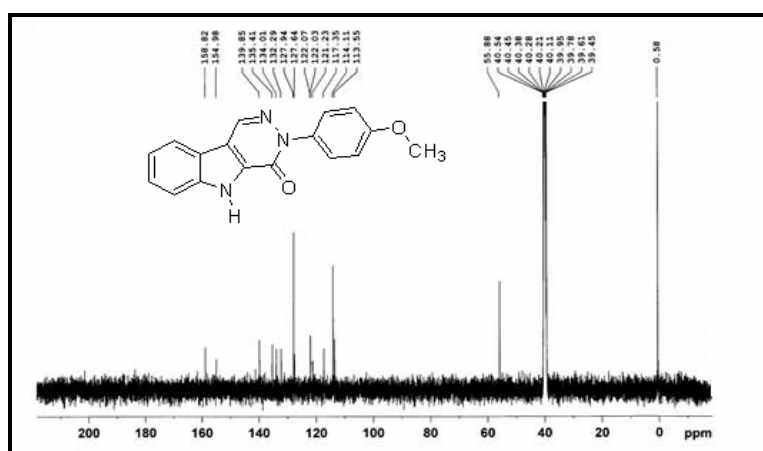
^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3-fenil-3,4-dihidro-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol (137b)



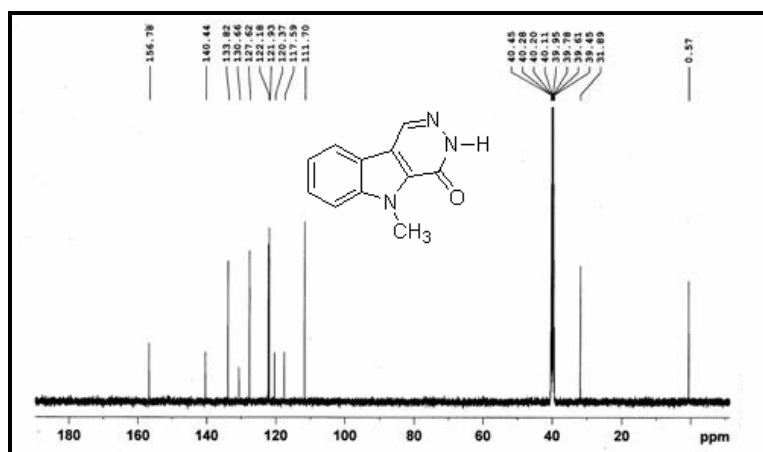
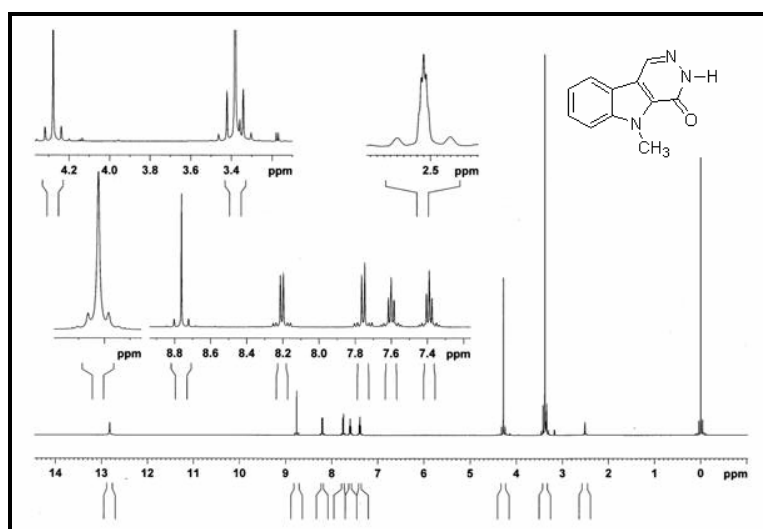
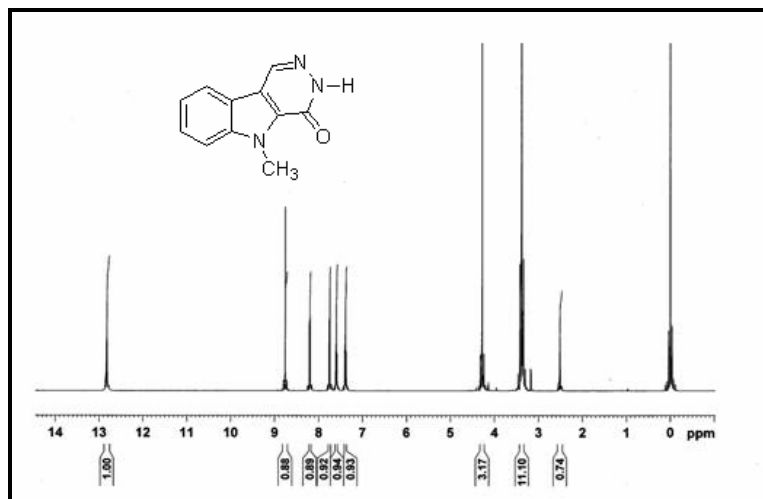
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3,4-dihidro-3-(p-metoksifenil)-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (137c)

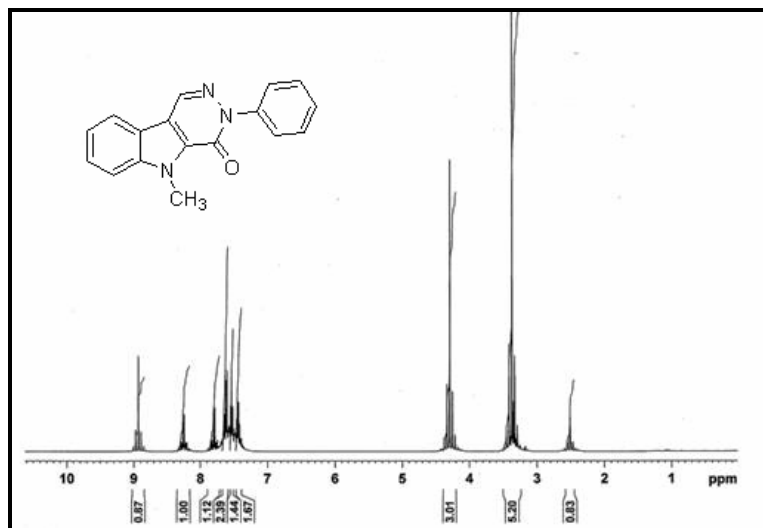


^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3,4-dihidro-3-(p-metoksifenil)-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (137c)

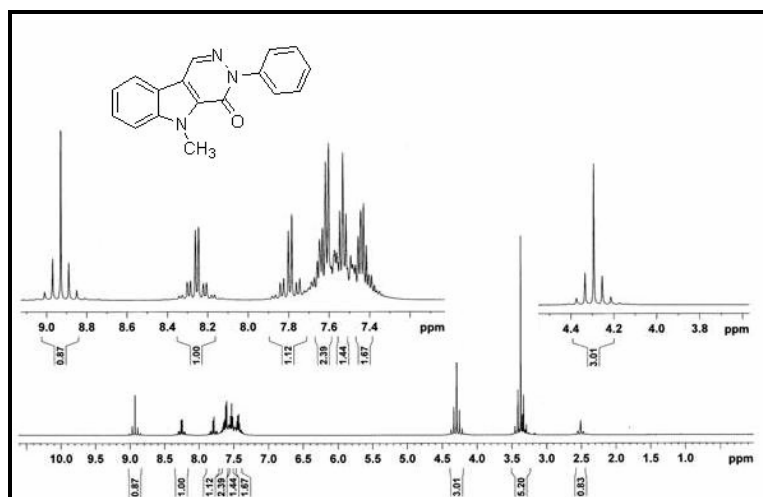


^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3,4-dihidro-3-(p-metoksifenil)-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (137c)

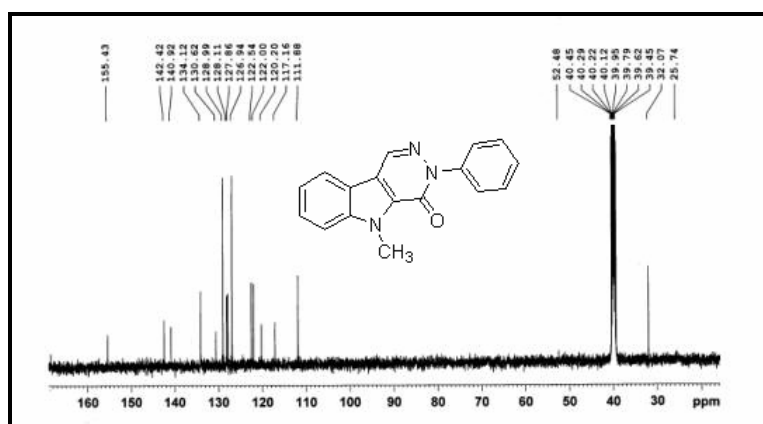




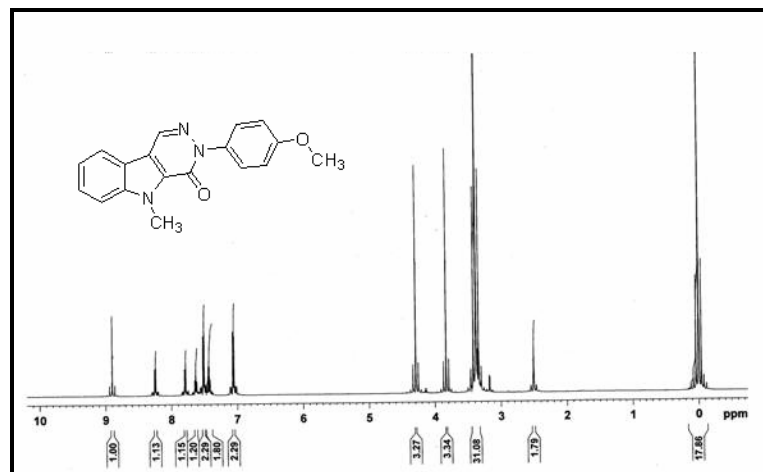
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3-fenil-3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol
(137e)



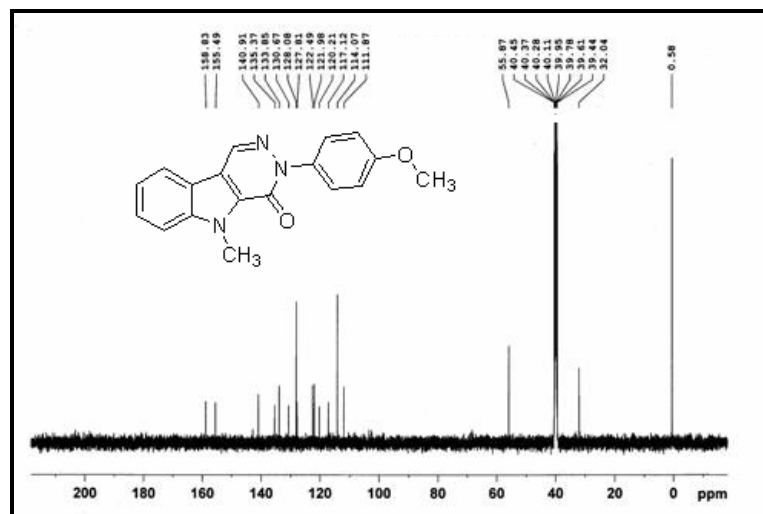
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3-fenil-3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol
(137e)



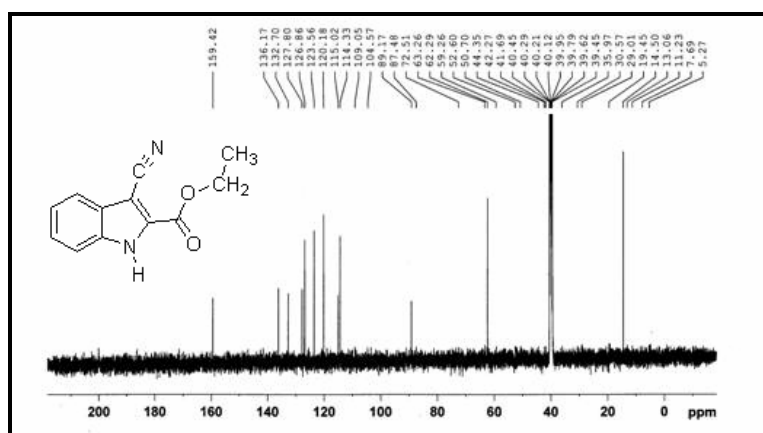
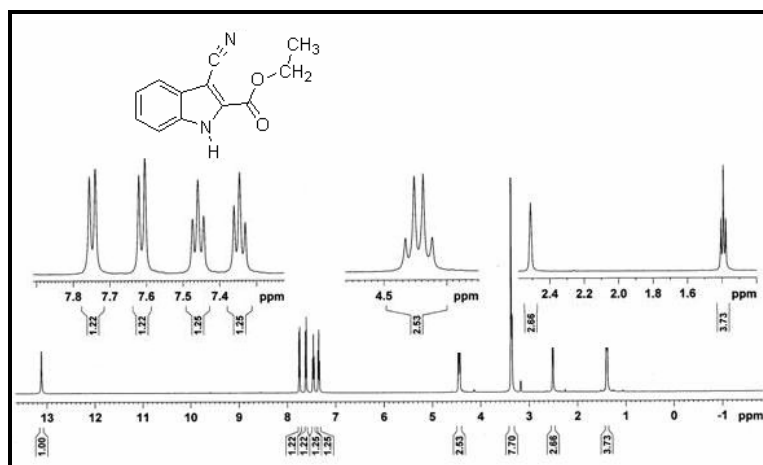
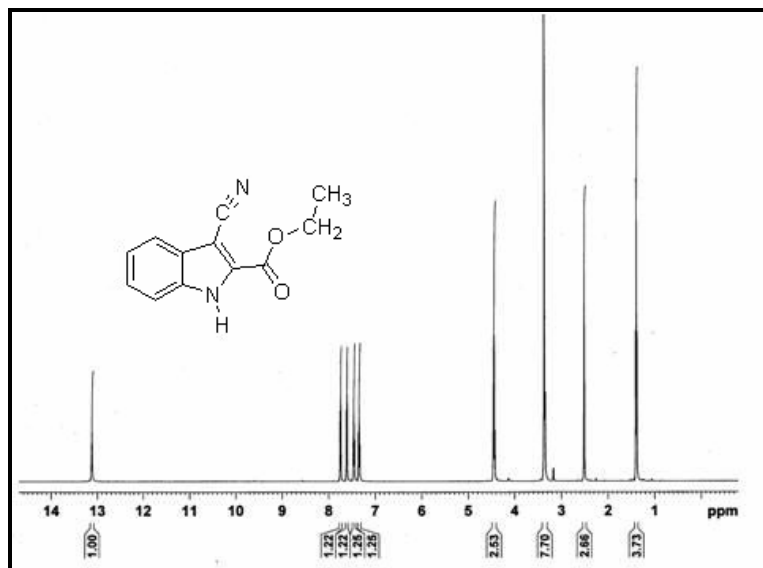
^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3-fenil-3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol
(137e)

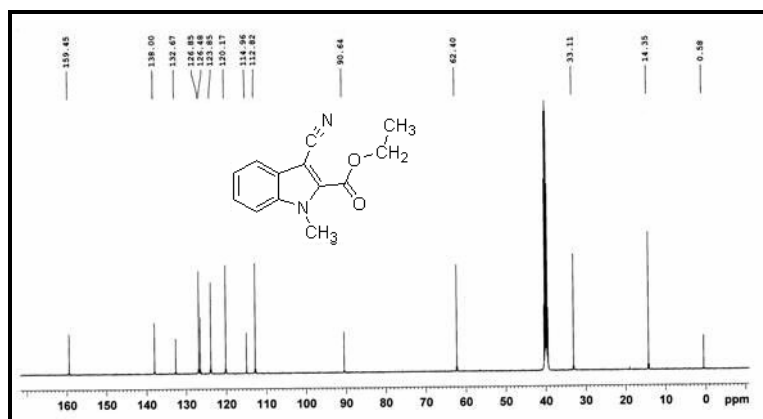
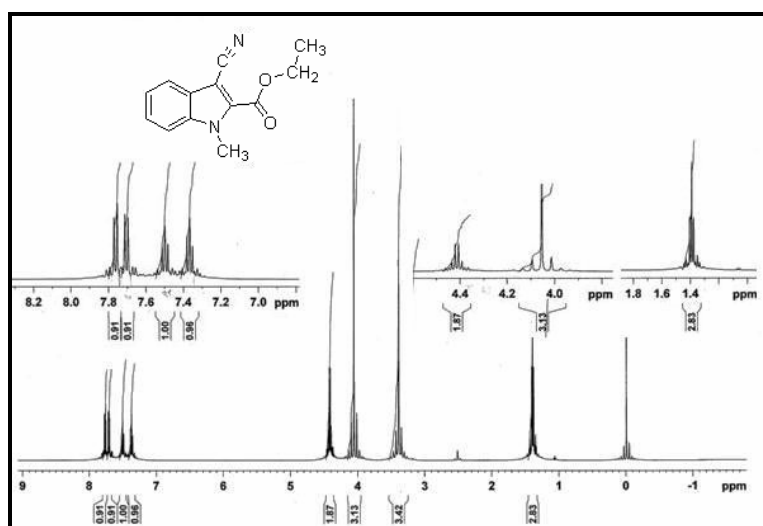
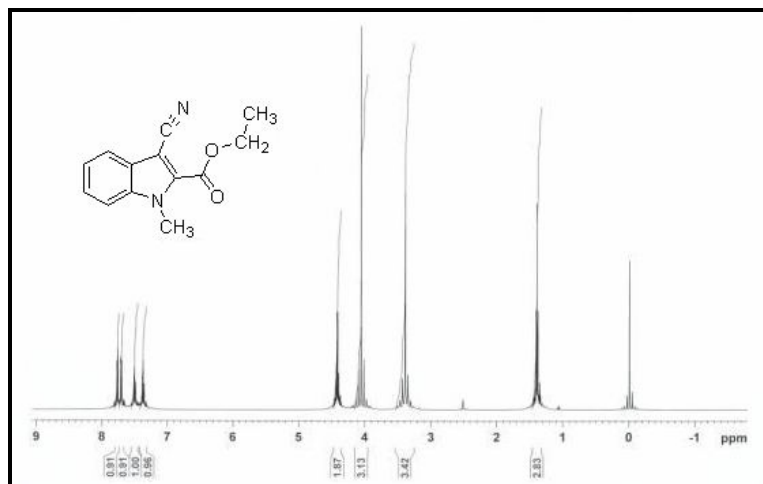


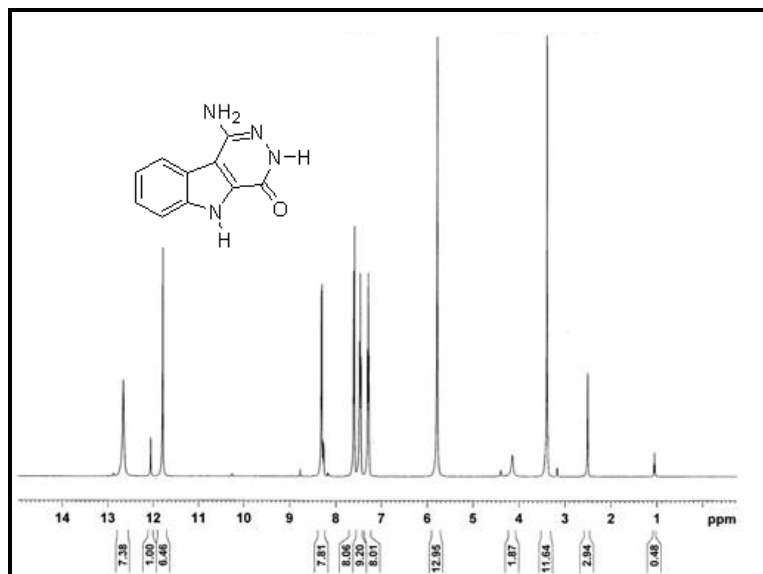
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3,4-dihidro-5-metil-3-(*p*-metoksifenil)-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (137f)



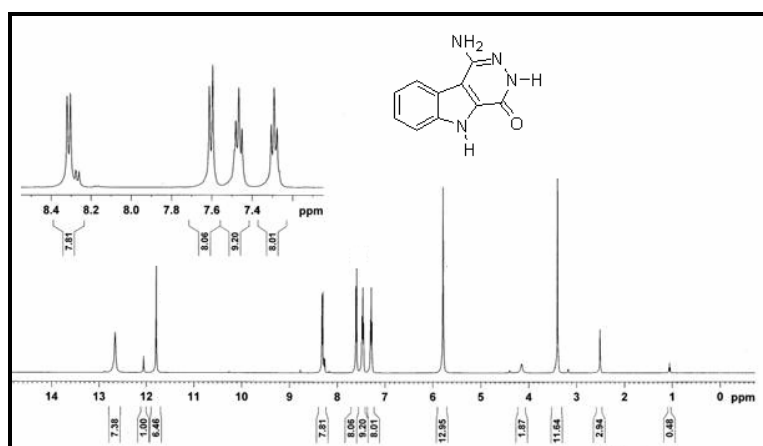
^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3,4-dihidro-5-metil-3-(*p*-metoksifenil)-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (137f)



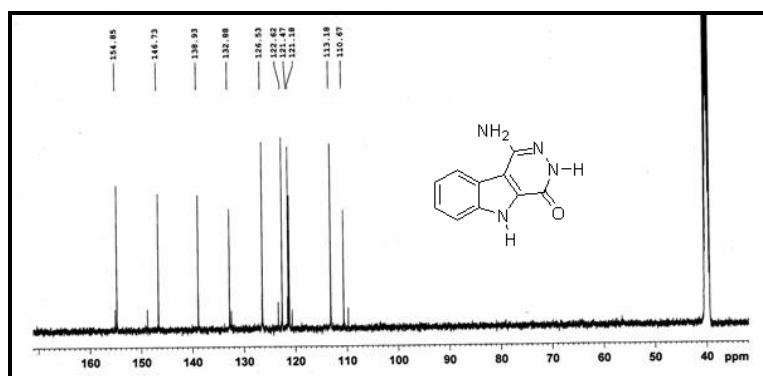




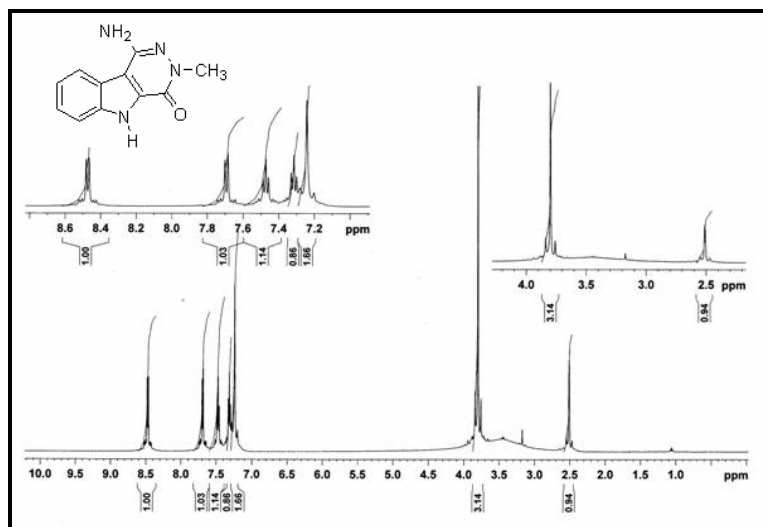
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol (139a)



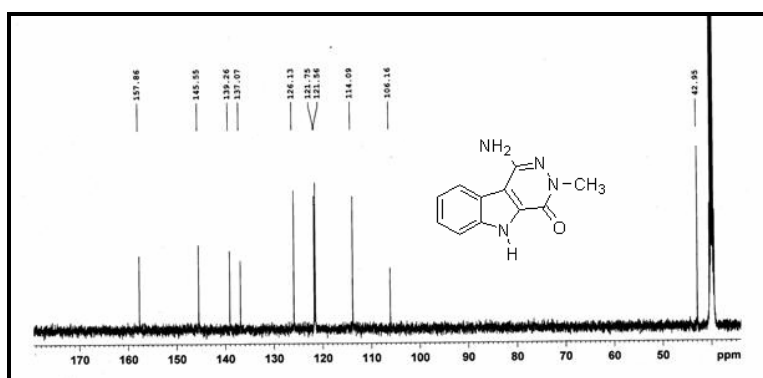
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol (139a)



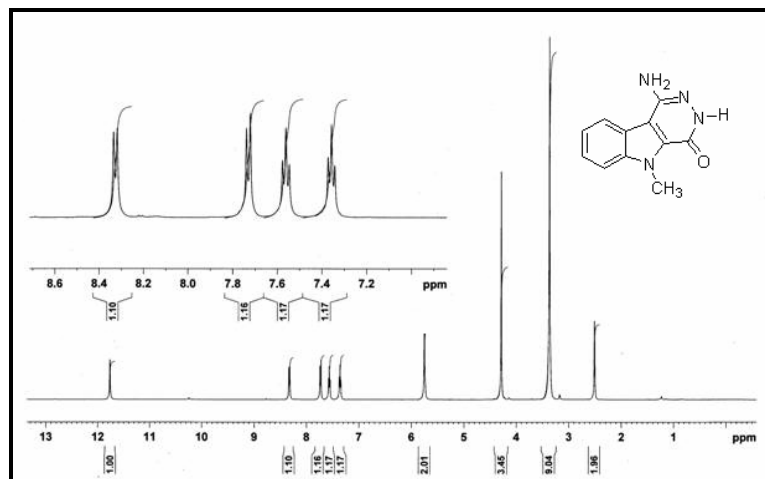
^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1-amino-3,4-dihidro-4-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol (139a)



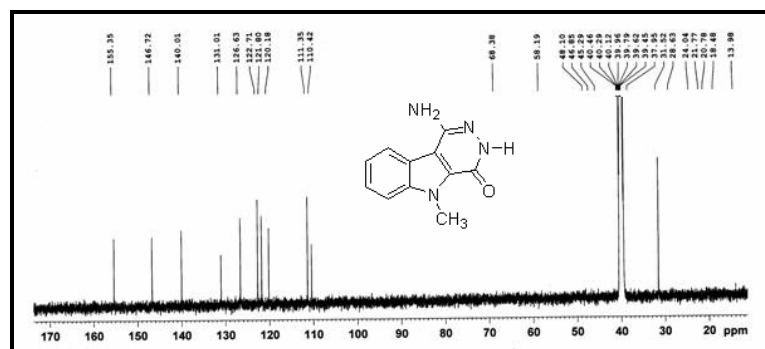
¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): 1-amino-3,4-dihidro-3-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (139b)



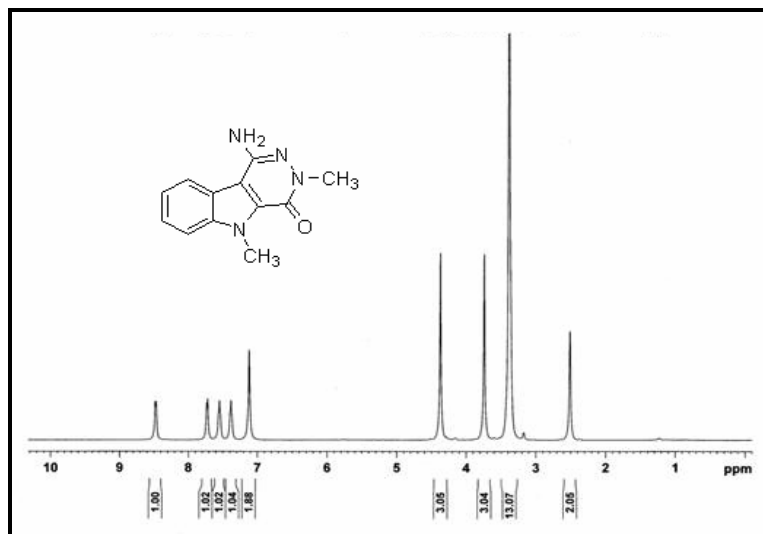
¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): 1-amino-3,4-dihidro-3-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (139b)



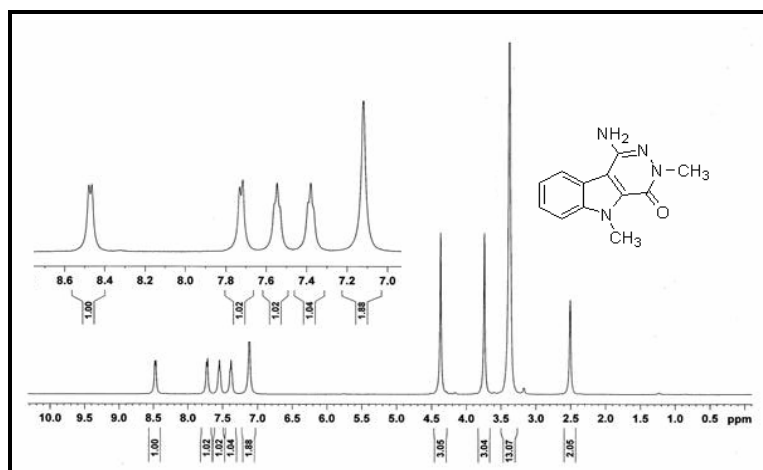
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1-amino-3,4-dihydro-5-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (139c)



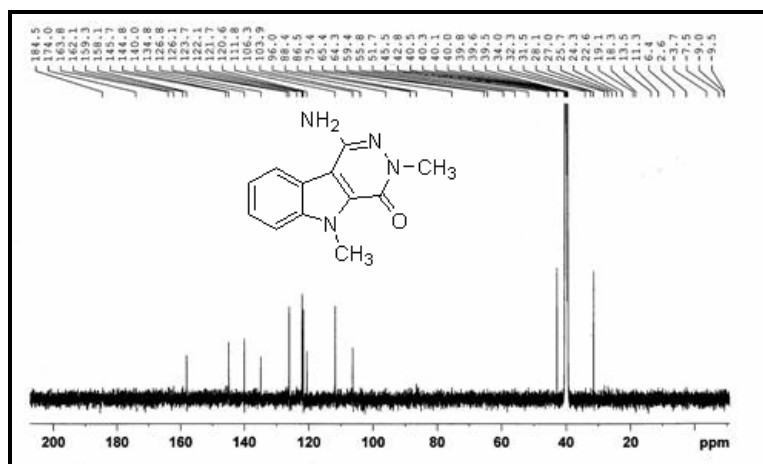
^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1-amino-3,4-dihidro-5-metil-4-okso-5H-piridazino[4,5-*b*]indol (139c)



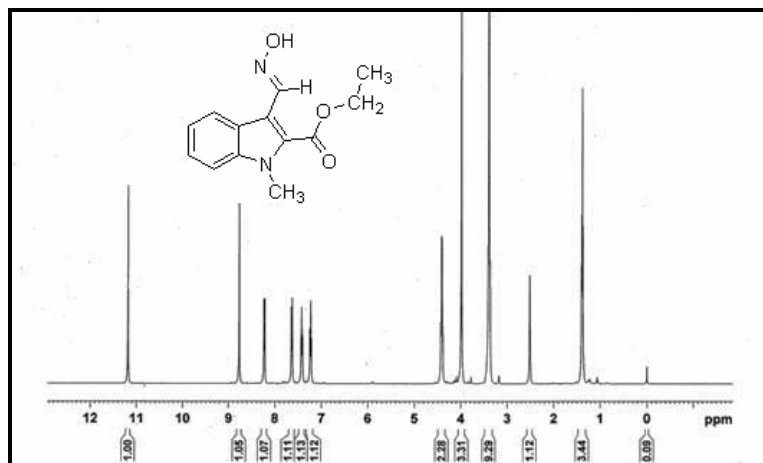
¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): 1-amino-3,4-dihidro-3,5-dimetil-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139d)



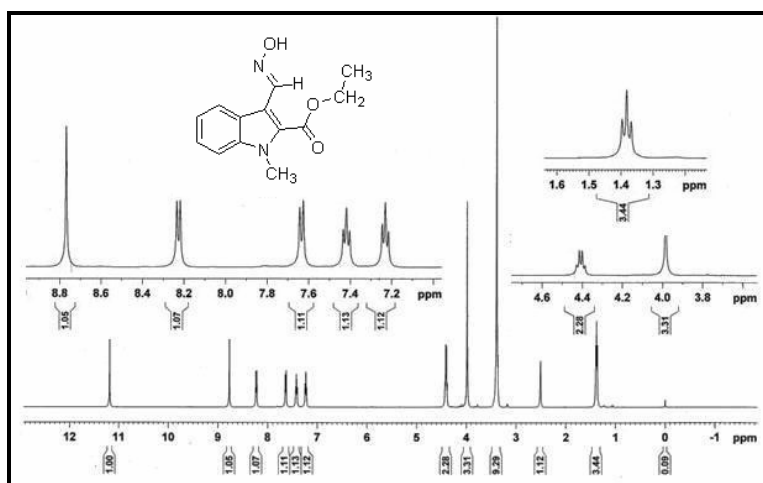
¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): 1-amino-3,4-dihidro-3,5-dimetil-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139d)



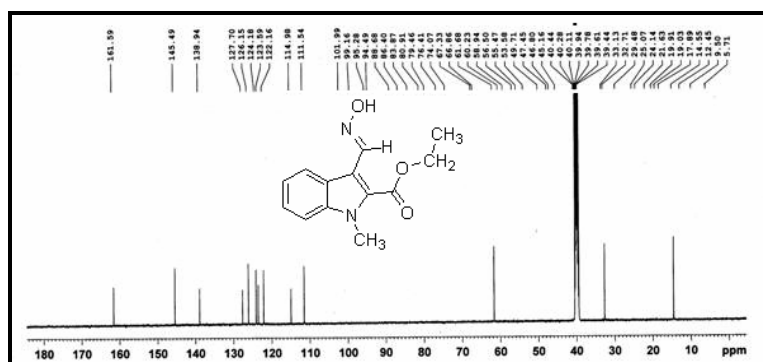
¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): 1-amino-3,4-dihidro-3,5-dimetil-4-okso-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol (139d)



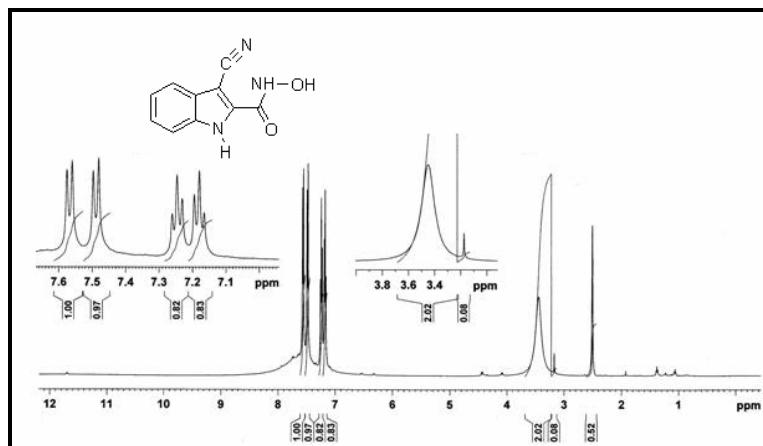
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): Etil 3-(Hidroksiimino-metil)-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (140)



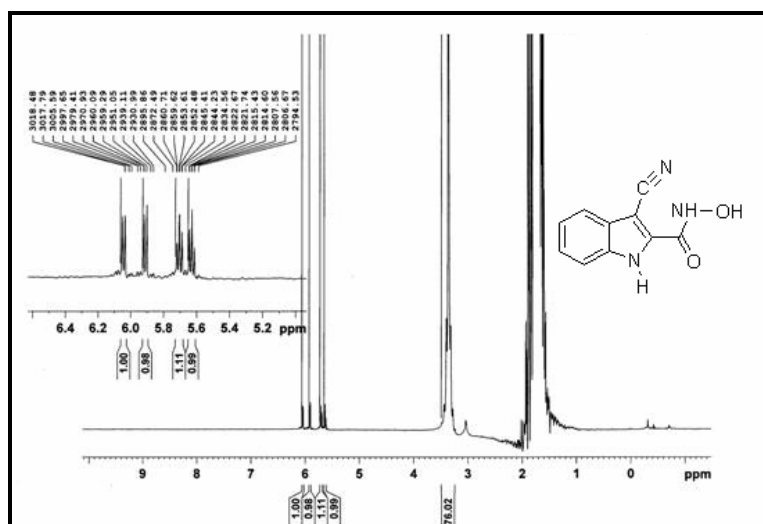
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): Etil 3-(Hidroksiimino-metil)-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (140)



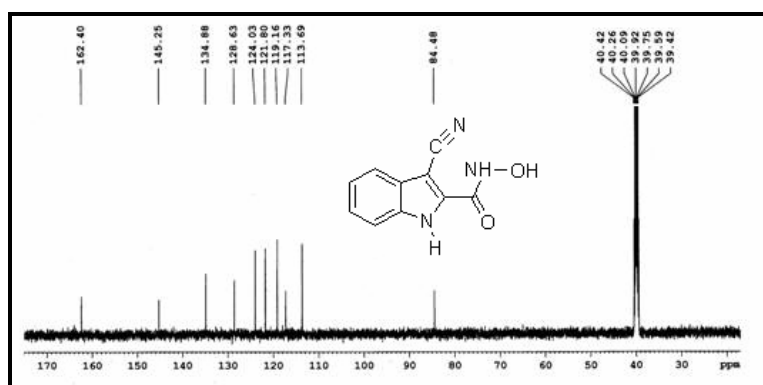
^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): Etil 3-(Hidroksiimino-metil)-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (140)



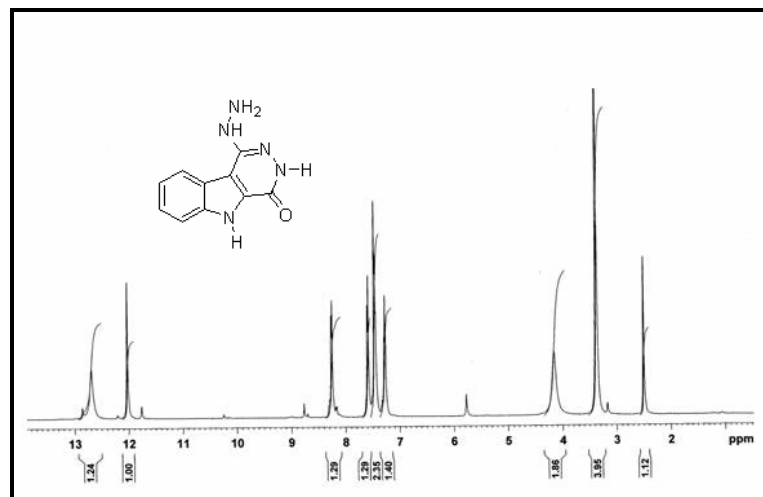
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3-siyano-N-hidroksi-1*H*-indol-2-karboksamid (3-siyanoindol-2-hidroksamik asit) (141)



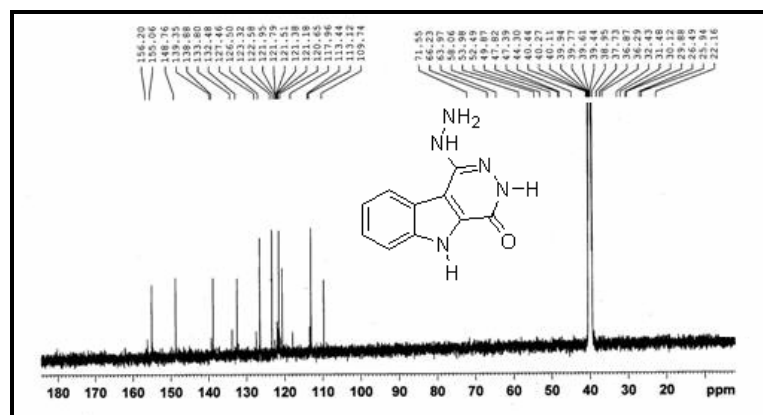
^1H NMR (500MHz, Metil alkohol- d_4): 3-siyano-N-hidroksi-1*H*-indol-2-karboksamid (3-siyanoindol-2-hidroksamik asit) (141)



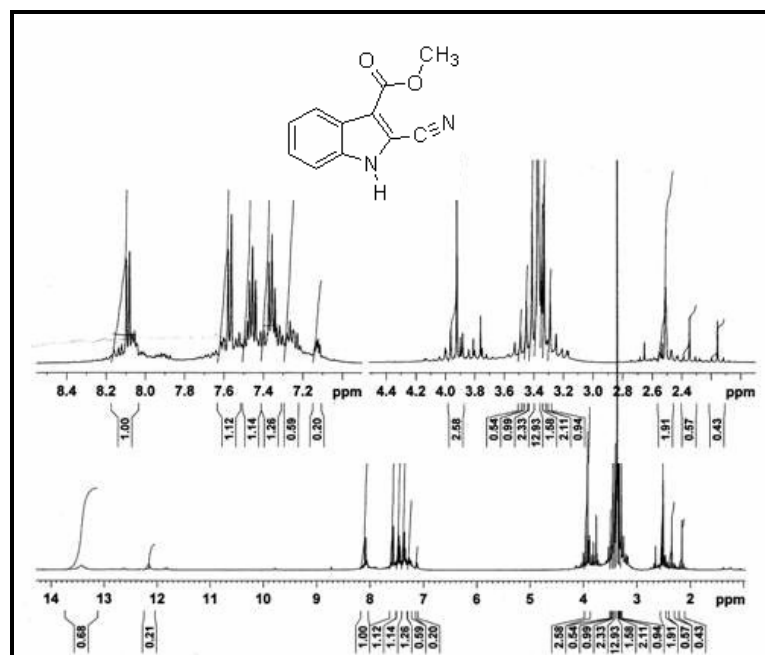
^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 3-siyano-N-hidroksi-1*H*-indol-2-karboksamid (3-siyanoindol-2-hidroksamik asit) (141)



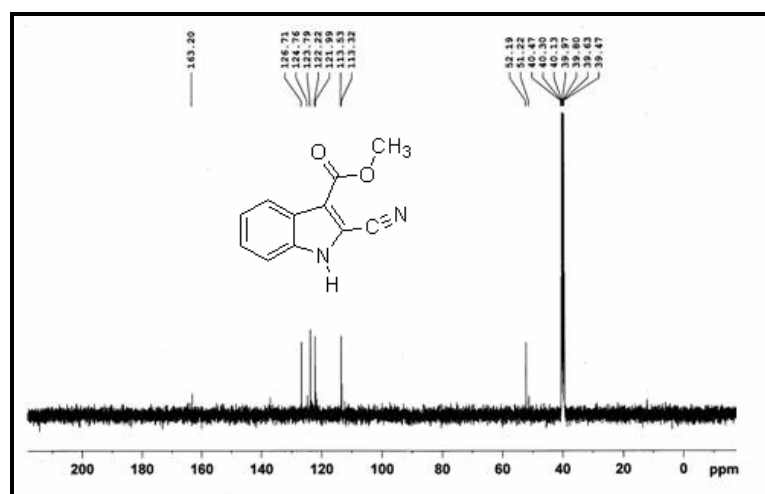
^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol
(142)



^{13}C NMR (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1-hidrazino-3,4-dihidro-1-okso-5H-piridazino[4,5-b]indol
(142)



¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): Metil 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat (144)



¹³C NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): Metil 2-siyano-1*H*-indol-3-karboksilat (144)

