ÖZGE SOYLU

Adınızı soyadınızı giriniz

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak.

DOKTORA TEZİ

Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ; Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

İSTANBUL-2019

Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
ISTANBUL ÜNIVERSITESI
SAĞLIK BILIMLERI ENSTITÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

İNTERLÖKİN-1 İNHİBİTÖRÜ İLAÇ ADAYI YENİ 5-(TRİFLOROMETOKSİ)-1*H*-İNDOL-2,3-DİON 3-(4-FENİLTİYOSEMİKARBAZON) TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZGE SOYLU

DANIŞMAN
PROF. DR. NİLGÜN KARALI

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2019

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Farmasötik Kimya Programında Doktora öğrencisi Özge Soylu tarafından Prof. Dr. Nilgün Karalı' nın danışmanlığında hazırlanan "İNTERLÖKİN-1 İNHİBİTÖRÜ İLAÇ ADAYI YENİ 5-(TRİFLOROMETOKSİ)-1*H*-İNDOL-2,3-DİON 3-(4-FENİLTİYOSEMİKARBAZON) TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 29/ 05/ 2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Zafer CESUR
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri-Danışman
Prof. Dr. Nilgün KARALI
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Nuray ULUSOY GÜZELDEMİRCİ
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Hakan Sedat ORER
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Özge SOYLU

İTHAF

Annem ve öğretmenlerime…

TEŞEKKÜR

“Öğretmen bir kandile benzer, kendini tüketerek başkalarına ışık verir.”

Mustafa Kemal Atatürk

Lisans ve doktora eğitimim süresince vizyonu ve bakış açısıyla bana yeni ufuklar kazandıran, doktora eğitimine karar vermeme destekçi olup engin bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, yardımını, ilgisini ve desteğini her daim hissettiğim, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemi asla unutmayacağım, kendisiyle çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum sayın danışman hocam Prof. Dr. Nilgün Karalı’ya; öğrenmek ve öğretmek üzerine yaklaşımlarına hayran olduğum, değerli bilgilerini bizlerle paylaşmaktan çekinmeyen, kendilerinden bilimsel ve kişisel olarak çok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Zafer Cesur ve Prof. Dr. Nesrin Cesur’a; çalışmalarımın yürütülmesinde Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nın her türlü olanağından yararlanma imkanı sağlayan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci başta olmak üzere anabilim dalının tüm öğretim üyesi hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Doktora tezim kapsamında izleme komitesinde görev alarak önerileri ile yardımcı olan Prof. Dr. İlkay Küçükgüzel’e; yapı tayini çalışmalarına destek veren Prof. Dr. Hakan Göker ve Dr. Bekir Karlığa’ya; interlökin-1 inhibisyon çalışmalarını yürüten Prof. Dr. Hakan Sedat Orer, Bahar Hasanusta ve Betül Ersoy’a; antiviral aktivite araştırmaları için Prof. Dr. Lieve Naesens ve ekibine; formülasyon geliştirme çalışmaları için Prof. Dr. Erdal Cevher, Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh Bahadori ve Araş. Gör. Dr. Melike Sessevmez’e; moleküler modelleme çalışmaları ile destek veren Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Özbil’e; X-ışını tek kristal kristalografi analizi için Prof. Dr. Mehmet Akkurt, Prof. Dr. Cem Cüneyt Ersanlı ile Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Atioğlu’na, laboratuvarında çalışma imkanı bulduğum ve ekibinin bir parçası olarak bana kazandırdığı deneyim için Doç. Dr. Elif Özkırımlı Ölmez’e, moleküler modelleme konusunda öğrettikleri ile bir temel oluşturmama yardımcı olan ve beni teşvik eden Prof. Dr. Burak Erman’a teşekkürü borç bilirim.

Bu zorlu süreçte destekleri ve anlayışlarından ötürü sevgili çalışma arkadaşlarım Araş. Gör. Dr. Çağla Begüm Apaydın, Araş. Gör. Kübra Demir Yazıcı ve Araş. Gör. Efe Doğukan Dincel'e teşekkürlerimi iletirim.

Dokuz-on yaşlarımda iken ilk tezimi okuyarak belki de bugünümü öngören, kendisi ile tanışmayı bir şans saydığım öğretmenim Ayşegül Akçay'a ve özverili karakteri ile her zaman imrendiğim, elinden gelen her türlü desteği esirgemeyen kıymetli öğretmenim Refiye Canik'e, doktora eğitimime çok kuvvetli temel oluşturdukları ve teşvik ettikleri için, açtıkları yolda gururla yürüyebildiğim için canı gönülden teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Beni saygı ve sevgi kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştiren ve benden hiçbir zaman yardımını ve desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan canım anneme, babama ve aileme; maddi ve manevi her zaman yanımda olup beni sabırla dinleyen sevgili dostum Cemre Lektemur'a ve tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan kıymetli arkadaşım Osman Levent Eter'e çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-A Yurt İçi Doktora Burs Programı tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Araştırma Destek Programları Başkanlığı (ARDEB) 1003 Öncelikli Alanlar AR-GE Projeleri Destekleme Programı tarafından 'Biyoteknolojik/Biyolojik/Sentetik Yeni Aday İlaç Moleküllerin Geliştirilmesi, Patentlenmesi ve Preklinik Çalışmaları' çağrı kapsamında (Proje numarası: 1003-215S011) ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (Proje numarası: TDK-2017-23300) desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİİ
TABLO LİSTESİ ..... Xİİİ
ŞEKİL LİSTESİ ..... XİX
ŞEMA LİSTESİ ..... XXXİV
SEMBOL / KISALTMA LİSTESİ ..... XXXVİ
ÖZET XL
ABSTRACT ..... XLİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. 1*H*-indol-2,3-dion Türevleri 4
2.1.1. 1*H*-indol-2,3-dion Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri 4
2.1.2. 1*H*-indol-2,3-dion Türevlerinin Antiinflamatuvar Etkileri 16
2.1.3. 1*H*-indol-2,3-dion Türevlerinin Antiviral Etkileri 20
2.2. Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazon Türevleri 22
2.2.1. Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri 22
2.2.2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiinflamatuvar Etkileri 26
2.2.3. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiviral Etkileri 28
2.3. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevleri 31
2.3.1. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiinflamatuvar Etkileri 31
2.3.2. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiviral Etkileri 33
3. GEREÇ VE YÖNTEM 38
3.1. Araç ve Gereçler 38
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 38
3.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar 38
3.2. Kromatografik Çalışmalar 38

3.3. Sentez Yöntemleri....39
3.3.1. Genel Sentez Şeması....39
3.3.2. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) genel sentez yöntemi....39
3.3.3. 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) genel sentez yöntemi.40
3.3.4. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) genel sentez yöntemi I....40
3.3.5. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) genel sentez yöntemi II....40
3.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları....40
3.4.1. İnterlökin-1 Reseptör Tip 1 (IL-1RI) Yapısı için Moleküler Modelleme Çalışması....40
3.4.1.1. Protein Yapısının Hazırlanması....40
3.4.1.2. Ligandların Hazırlanması....41
3.4.1.3. Docking Protokolü....41
3.4.2. Herpes Simpleks Virüs (HSV) Yapıları için Moleküler Modelleme Çalışması43
3.4.2.1. Protein Yapısının Hazırlanması....43
3.4.2.2. Ligandların Hazırlanması....43
3.4.2.3. Docking Protokolü....44
3.5. Biyolojik Etki Araştırmaları....44
3.5.1. İnterlökin-1 İnhibisyon Deneyleri....44
3.5.1.1. Hücresel Deneyler....44
3.5.1.1.1. SEAP Deneyi....44
3.5.1.1.2. MTS Hücre Canlılık Testi....45
3.5.1.2. *İn vivo* Deneyler....46
3.5.1.2.1. Lipopolisakkarit ile İndüklenen Vücut Sıcaklığı Artışının Tedavisi (Antipiretik Etki Tayini)....46
3.5.1.2.2. Artrit Modellemesi....47
3.5.1.2.3. Kolajenle İndüklenen Artrit Deneyi....49
3.5.2. Antiviral Aktivite Testleri....50
3.6. Formülasyon Çalışmaları....51
3.6.1. Parenteral Form Hazırlama Yöntemleri....51
3.6.1.1. Captisol ile kompleks hazırlanması....51

3.6.1.2. Konvansiyonel intravenöz form hazırlanması 52
3.6.2. Nanopartiküler Taşıyıcı Sistem Hazırlama Yöntemleri.....52
3.6.2.1. PLGA ile nanopartiküler taşıyıcı sistemin hazırlanması.....52
3.6.2.2. Pluronic 123 ile nanopartiküler taşıyıcı sistemin hazırlanması.....52
4. BULGULAR.....53
4.1. Sentezlenen Maddelere Ait Spektral Bulgular.....53
4.1.1. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)-tiyosemikarbazon] (5a) 53
4.1.2. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (5b) 59
4.1.3. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (5c) 62
4.1.4. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)-tiyosemikarbazon] (5d) 67
4.1.5. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (5e) 71
4.1.6. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (5f).....74
4.1.7. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)-tiyosemikarbazon] (5g) 77
4.1.8. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)-tiyosemikarbazon] (5h) 79
4.1.9. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)-tiyosemikarbazon] (5i) 81
4.1.10. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (5j) 85
4.1.11. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) (6a) 87
4.1.12. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)-tiyosemikarbazon] (6b) 93
4.1.13. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (6c) 97
4.1.14. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (6d) 99

4.1.15. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)-tiyosemikarbazon] (6e) 101

4.1.16. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (6f) 106

4.1.17. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (6g) 110

4.1.18. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)-tiyosemikarbazon] (6h) 112

4.1.19. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)-tiyosemikarbazon] (6i) 114

4.1.20. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)-tiyosemikarbazon] (6j) 119

4.1.21. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-florofenil)-tiyosemikarbazon] (6k) 121

4.1.22. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (6l) 123

4.1.23. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (6m) 127

4.1.24. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)-tiyosemikarbazon] (6n) 131

4.1.25. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) (7a) 133

4.1.26. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)-tiyosemikarbazon] (7b) 137

4.1.27. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)-tiyosemikarbazon] (7c) 142

4.1.28. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (7d) 149

4.1.29. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (7e) 151

4.1.30. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)-tiyosemikarbazon] (7f) 153

4.1.31. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (7g) 157

4.1.32. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (7h) 161
4.1.33. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)-tiyosemikarbazon] (7i) 164
4.1.34. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)-tiyosemikarbazon] (7j) 169
4.1.35. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)-tiyosemikarbazon] (7k) 171
4.1.36. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (7l) 176
4.1.37. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (7m) 178
4.1.38. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)-tiyosemikarbazon] (7n) 180
4.2. X-Işını Tek Kristal Kırınım Bulgusu 184
4.3. Moleküler Modelleme Bulguları 186
4.3.1. İnterlökin-1 Reseptör Tip 1 (IL-1RI) Yapısı için Moleküler Modelleme Bulguları 186
4.3.2. Herpes Simpleks Virüs (HSV) Yapıları için Moleküler Modelleme Bulguları 198
4.3.2.1. HSV-1 (KOS) Yapısı için Moleküler Modelleme Bulguları 198
4.3.2.2. HSV-2 (G) Yapısı için Moleküler Modelleme Bulguları 204
4.4. Biyolojik Etki Bulguları 210
4.4.1. İnterlökin-1 İnhibisyon Bulguları 210
4.4.2. Antiviral Aktivite Bulguları 213
5. TARTIŞMA 215
5.1. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion Türevleri (2a-c) 215
5.1.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi 218
5.1.1.1. UV Verileri 218
5.1.1.2. IR Verileri 221
5.1.1.3. ^{1}H-NMR Verileri 226
5.1.1.4. ^{13}C-NMR Verileri 231
5.2. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] Türevleri (5-7) 240

5.2.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi 254
5.2.1.1. UV Verileri.....254
5.2.1.2. IR Verileri 260
5.2.1.3. ^{1}H-NMR Verileri 284
5.2.1.4. ^{13}C-NMR Verileri.....330
5.2.1.5. ^{13}C-NMR DEPT Verileri 359
5.2.1.6. HSQC-2D ve HMBC-2D Verileri.....361
5.2.1.7. Kütle Verileri 398
5.2.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları 413
5.2.2.1. İnterlökin-1 İnhibisyon Bulguları ve Moleküler Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi 413
5.2.2.2. Antiviral Aktivite Bulguları ve Moleküler Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi 426
5.2.3. İlaç Aday Molekülü Kriterleri Açısından Değerlendirme 429
KAYNAKLAR 434
ETİK KURUL KARARI 463
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....464
ÖZGEÇMİŞ 465

TABLO LİSTESİ

Tablo 3-1: Latin kare tasarımı 48
Tablo 3-2: 5h'nin Captisol ile farklı konsantrasyonlardaki kompleksleri 51
Tablo 4-1: SP ve XP tarama yöntemlerine göre yapılmış docking sonuçlarının XP GSkora göre düzenlenmesi ve diğer bazı parametreler 193
Tablo 4-2: 1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) bazı farmakokinetik değerleri ve Lipinski kurallarına uygunluğunun incelenmesi 195
Tablo 4-3: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) IL-1R, TLR2 aktiviteleri ve seçicilikleri 210
Tablo 4-4: Lewis ırkı sıçanlarda LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışı üzerine 5h'nin etkisi 212
Tablo 4-5: Balb-c ırkı farelerde LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışı üzerine 5h'nin etkisi 212
Tablo 4-6: 5g, 6a, 6c, 6d, 6g-i, 6n, 7d, 7i ve 7n'nin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV'ye karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri 213
Tablo 4-7: 5a-f, 5h-j, 6b, 6e, 6f, 6j-m, 7a, 7c, 7e, 7f ve 7h'nin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV'ye karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri. 214
Tablo 5-1: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) reaksiyon bilgileri 218
Tablo 5-2: İsatin ve N-metilisatinin UV verileri 219
Tablo 5-3: İsatin ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin görünür alan absorpsiyonları 219
Tablo 5-4: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (1) ve 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) UV bulguları 220
Tablo 5-5: Sübstitüe isatin bileşiklerinin IR verileri (cm^{-1}) 221
Tablo 5-6: İsatin ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin IR verileri (cm^{-1}) 222
Tablo 5-7: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (1) ve 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) 224
Tablo 5-8: İsatin ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin ^{1}H-NMR verileri (δ ppm) 227
Tablo 5-9: Benzen protonlarının ^{1}H-NMR kimyasal kayma değerlerine sübstitüentlerin etkileri 227

Tablo 5-10: 1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS) 230
Tablo 5-11: İsatin ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin ^{13}C-NMR verileri (δ ppm) 232
Tablo 5-12: Benzen karbonlarının ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerlerine triflorometoksi grubunun etkisi 232
Tablo 5-13: 1-Alkilisatin türevlerinin indol ^{13}C-NMR verileri (δ ppm) 234
Tablo 5-14: 1-Alkilisatin türevlerinin alkil ^{13}C-NMR verileri (δ ppm) 234
Tablo 5-15: 1-Benzilisatin türevlerinin indol ^{13}C-NMR verileri (δ ppm) 235
Tablo 5-16: 1-Benzilisatin türevlerinin benzil artığı ^{13}C-NMR verileri (δ ppm) 235
Tablo 5-17: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) indol halkası ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (100 MHz, DMSO-d_6/TMS) 237
Tablo 5-18: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) OCF_3 ve R_1 gruplarının ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (100 MHz, DMSO-d_6/TMS) 238
Tablo 5-19: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları 250
Tablo 5-20: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları 251
Tablo 5-21: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları 252
Tablo 5-22: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) UV bulguları 254
Tablo 5-23: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) UV bulguları 258
Tablo 5-24: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) UV bulguları 259
Tablo 5-25: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) UV bulguları 260
Tablo 5-26: 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin IR bulguları (KBr, cm^{-1}) 261
Tablo 5-27: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) 269

Tablo 5-28: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) 273
Tablo 5-29: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) 275
Tablo 5-30: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) 278
Tablo 5-31: Bazı 1-sübstitüe-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin IR bulguları ($CHCl_3$, cm^{-1}) 281
Tablo 5-32: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin ^{1}H-NMR verileri (δ ppm) 285
Tablo 5-33: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin ^{1}H-NMR verileri (δ ppm)..... 286
Tablo 5-34: Benzen halkası için ^{1}H kimyasal kayma değerleri üzerinde sübstitüent etkileri 289
Tablo 5-35: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (300 MHz, DMSO-d_6/TMS) 290
Tablo 5-36: Bazı 1-(non)sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm)..... 301
Tablo 5-37: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS)..... 304
Tablo 5-38: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS)..... 306
Tablo 5-39: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS)..... 309
Tablo 5-40: 6a ve 7a'nın fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 312
Tablo 5-41: 5a, 6b ve 7b'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 313
Tablo 5-42: 7c'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 314

Tablo 5-43: 5d, 6e ve 7f'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 314
Tablo 5-44: 5i, 6j ve 7k'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 315
Tablo 5-45: 6k'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 316
Tablo 5-46: 5j, 6l ve 7l'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 317
Tablo 5-47: 6m ve 7m'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 318
Tablo 5-48: 6n ve 7n'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 318
Tablo 5-49: 5e, 6f ve 7g'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 321
Tablo 5-50: 5f, 6g ve 7h'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 321
Tablo 5-51: 5g, 6h ve 7i'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 322
Tablo 5-52: 5h, 6i ve 7j'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 323
Tablo 5-53: Bazı 1-(non)sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin fenil protonlarının ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) 324
Tablo 5-54: (3Z)- 3-(2-Okso-2-feniletiliden)-1*H*-2-indolinonun deneysel ve hesaplanan ^{1}H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 327
Tablo 5-55: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin indol halkası ^{13}C-NMR verileri (δ ppm)..... 331
Tablo 5-56: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin tiyosemikarbazid artığı ^{13}C-NMR verileri (δ ppm) 332
Tablo 5-57: Benzen halkası için ^{13}C kimyasal kayma değerleri üzerinde sübstitüent etkileri 334
Tablo 5-58: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) ^{13}C-NMR (Decoupled) bulguları (δ ppm) (75 MHz, DMSO-d_6/TMS)..... 335

Tablo 5-59: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin indol halkası ^{13}C-NMR (Decoupled) bulguları (δ ppm) (100 MHz, DMSO-d_6/TMS)..... 348
Tablo 5-60: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin tiyosemikarbazid artığı ^{13}C-NMR (Decoupled) bulguları (δ ppm) (100 MHz, DMSO-d_6/TMS)..... 350
Tablo 5-61: 6a'nın fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 352
Tablo 5-62: 5a'nın fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 353
Tablo 5-63: 7c'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 354
Tablo 5-64: 6e ve 7f'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 354
Tablo 5-65: 7k'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 355
Tablo 5-66: 6m'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 355
Tablo 5-67: 7n'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 356
Tablo 5-68: 5c'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 357
Tablo 5-69: 7i'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 358
Tablo 5-70: 6i'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)..... 358
Tablo 5-71: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (500 MHz, DMSO-d_6/TMS)..... 363
Tablo 5-72: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait indol halkası ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (125 MHz, DMSO-d_6/TMS)..... 366

Tablo 5-73: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait tiyosemikarbazid artığı ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (125 MHz, DMSO-d_6/TMS) 369
Tablo 5-74: Madde 5a'nın HMBC-2D bulguları (δ ppm) 387
Tablo 5-75: Madde 6a'nın HMBC-2D bulguları (δ ppm) 390
Tablo 5-76: Madde 7c'nin HMBC-2D bulguları (δ ppm) 395
Tablo 5-77: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin MS bulguları (ESI +) 409
Tablo 5-78: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin IL-1R inhibitör etkinlikleri 418
Tablo 5-79: Bazı 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin IL-1R ve TLR2 inhibitör etkinlikleri 419

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3-1: IL-1β ile IL-1RI arasındaki etkileşim bölgeleri (Heidary ve ark. 2005)..... 41
Şekil 3-2: IL-1RI kristal yapısının IL-1β, anakinra ve D21 bileşiği ile oluşturduğu kompleks yapılar..... 42
Şekil 3-3: D21 bileşiğinin en iyi bağlandığı pozisyonda etkileştiği amino asitler 42
Şekil 3-4: Kolajenle indüklenen artrit modelinde anakinra tedavisinin etkileri (p=0,04409)..... 49
Şekil 4-1: Madde 5a'nın IR spektrumu..... 54
Şekil 4-2: Madde 5a'nın IR spektrumu ($CHCl_3$) 54
Şekil 4-3: Madde 5a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 55
Şekil 4-4: Madde 5a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)..... 55
Şekil 4-5: Madde 5a'nın ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)..... 56
Şekil 4-6: Madde 5a'nın ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm).... 56
Şekil 4-7: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 0-180,00 ppm; δ 0-13,00 ppm)..... 57
Şekil 4-8: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm; δ 6,00-13,00 ppm)..... 57
Şekil 4-9: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm; δ 6,80-8,20 ppm)..... 58
Şekil 4-10: Madde 5a'nın MS (ES+) spektrumu 58
Şekil 4-11: Madde 5b'nin IR spektrumu 59
Şekil 4-12: Madde 5b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 60
Şekil 4-13: Madde 5b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,20 ppm)..... 60
Şekil 4-14: Madde 5b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm)..... 61
Şekil 4-15: Madde 5b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 105,00-135,00 ppm)..... 61
Şekil 4-16: Madde 5b'nin MS (ES+) spektrumu..... 62
Şekil 4-17: Madde 5c'nin IR spektrumu..... 63
Şekil 4-18: Madde 5c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 64
Şekil 4-19: Madde 5c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,10 ppm)..... 64
Şekil 4-20: Madde 5c'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)..... 65
Şekil 4-21: Madde 5c'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm).. 65
Şekil 4-22: Madde 5c'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,50-8,00 ppm; δ 0-130,00 ppm) .. 66

Şekil 4-23: Madde 5c'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,10 ppm; δ 106,00-130,00 ppm) 66
Şekil 4-24: Madde 5d'nin IR spektrumu 68
Şekil 4-25: Madde 5d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 68
Şekil 4-26: Madde 5d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm) 69
Şekil 4-27: Madde 5d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-160,00 ppm) 69
Şekil 4-28: Madde 5d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,20-7,90 ppm; δ 110,00-130,00 ppm) 70
Şekil 4-29: Madde 5d'nin MS (ES+) spektrumu 70
Şekil 4-30: Madde 5e'nin IR spektrumu 72
Şekil 4-31: Madde 5e'nin IR spektrumu ($CHCl_3$) 72
Şekil 4-32: Madde 5e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 73
Şekil 4-33: Madde 5e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm) 73
Şekil 4-34: Madde 5f'nin IR spektrumu 75
Şekil 4-35: Madde 5f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 75
Şekil 4-36: Madde 5f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm) 76
Şekil 4-37: Madde 5f'nin MS (ES+) spektrumu 76
Şekil 4-38: Madde 5g'nin IR spektrumu 78
Şekil 4-39: Madde 5g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 78
Şekil 4-40: Madde 5g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm) 79
Şekil 4-41: Madde 5h'nin IR spektrumu 80
Şekil 4-42: Madde 5h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 81
Şekil 4-43: Madde 5h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm) 81
Şekil 4-44: Madde 5i'nin IR spektrumu 82
Şekil 4-45: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 83
Şekil 4-46: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm) 83
Şekil 4-47: Madde 5i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm) 84
Şekil 4-48: Madde 5i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 105,00-140,00 ppm) 84
Şekil 4-49: Madde 5i'nin MS (ES+) spektrumu 85
Şekil 4-50: Madde 5j'nin IR spektrumu 86
Şekil 4-51: Madde 5j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 87
Şekil 4-52: Madde 5j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm) 87

Şekil 4-53: Madde 6a'nın IR spektrumu 88
Şekil 4-54: Madde 6a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 89
Şekil 4-55: Madde 6a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm) 89
Şekil 4-56: Madde 6a'nın ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 90
Şekil 4-57: Madde 6a'nın ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm) .. 90
Şekil 4-58: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-13,00 ppm; δ 0-180,00 ppm) 91
Şekil 4-59: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-13,00 ppm; δ 110,00-180,00 ppm) 91
Şekil 4-60: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 6,90-8,20 ppm; δ 110,00-150,00 ppm) 92
Şekil 4-61: Madde 6a'nın MS (ES+) spektrumu 92
Şekil 4-62: Madde 6b'nin IR spektrumu 94
Şekil 4-63: Madde 6b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 94
Şekil 4-64: Madde 6b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm) 95
Şekil 4-65: Madde 6b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm) 96
Şekil 4-66: Madde 6b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 95,00-140,00 ppm) 96
Şekil 4-67: Madde 6b'nin MS (ES+) spektrumu 97
Şekil 4-68: Madde 6c'nin IR spektrumu 98
Şekil 4-69: Madde 6c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 99
Şekil 4-70: Madde 6c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,20 ppm) 99
Şekil 4-71: Madde 6d'nin IR spektrumu 100
Şekil 4-72: Madde 6d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 101
Şekil 4-73: Madde 6d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,10 ppm) 101
Şekil 4-74: Madde 6e'nin IR spektrumu 102
Şekil 4-75: Madde 6e'nin IR spektrumu ($CHCl_3$) 103
Şekil 4-76: Madde 6e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 103
Şekil 4-77: Madde 6e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm) 104
Şekil 4-78: Madde 6e'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 104
Şekil 4-79: Madde 6e'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-150,00 ppm) 105
Şekil 4-80: Madde 6e'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 105
Şekil 4-81: Madde 6f'nin IR spektrumu 107
Şekil 4-82: Madde 6f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 107

Şekil 4-83: Madde 6f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm) 108
Şekil 4-84: Madde 6f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-160,00 ppm).... 109
Şekil 4-85: Madde 6f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-7,90 ppm; δ 110,00-130,00 ppm) 109
Şekil 4-86: Madde 6f'nin MS (ES+) spektrumu..... 110
Şekil 4-87: Madde 6g'nin IR spektrumu 111
Şekil 4-88: Madde 6g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 112
Şekil 4-89: Madde 6g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm)..... 112
Şekil 4-90: Madde 6h'nin IR spektrumu 113
Şekil 4-91: Madde 6h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 114
Şekil 4-92: Madde 6h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)..... 114
Şekil 4-93: Madde 6i'nin IR spektrumu 115
Şekil 4-94: Madde 6i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 116
Şekil 4-95: Madde 6i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)..... 116
Şekil 4-96: Madde 6i'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 117
Şekil 4-97: Madde 6i'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-150,00 ppm) 117
Şekil 4-98: Madde 6i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,00-8,00 ppm; δ 0-130,00 ppm). 118
Şekil 4-99: Madde 6i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,00 ppm; δ 106,00-132,00 ppm) 118
Şekil 4-100: Madde 6j'nin IR spektrumu 120
Şekil 4-101: Madde 6j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 120
Şekil 4-102: Madde 6j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)..... 121
Şekil 4-103: Madde 6k'nin IR spektrumu 122
Şekil 4-104: Madde 6k'nin IR spektrumu ($CHCl_3$) 122
Şekil 4-105: Madde 6k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 123
Şekil 4-106: Madde 6k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)..... 123
Şekil 4-107: Madde 6l'nin IR spektrumu 124
Şekil 4-108: Madde 6l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 125
Şekil 4-109: Madde 6l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)..... 125
Şekil 4-110: Madde 6l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm).. 126
Şekil 4-111: Madde 6l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 110,00-134,00 ppm) 126
Şekil 4-112: Madde 6l'nin MS (ES+) spektrumu..... 127

Şekil 4-113: Madde 6m'nin IR spektrumu 128
Şekil 4-114: Madde 6m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 129
Şekil 4-115: Madde 6m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)..... 129
Şekil 4-116: Madde 6m'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 130
Şekil 4-117: Madde 6m'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-150,00 ppm) 130
Şekil 4-118: Madde 6m'nin MS (ES+) spektrumu..... 131
Şekil 4-119: Madde 6n'nin IR spektrumu 132
Şekil 4-120: Madde 6n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 133
Şekil 4-121: Madde 6n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)..... 133
Şekil 4-122: Madde 7a'nın IR spektrumu..... 134
Şekil 4-123: Madde 7a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 135
Şekil 4-124: Madde 7a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)..... 135
Şekil 4-125: Madde 7a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm) . 136
Şekil 4-126: Madde 7a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 108,00-134,00 ppm)..... 136
Şekil 4-127: Madde 7a'nın MS (ES+) spektrumu 137
Şekil 4-128: Madde 7b'nin IR spektrumu 138
Şekil 4-129: Madde 7b'nin IR spektrumu ($CHCl_3$)..... 139
Şekil 4-130: Madde 7b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 139
Şekil 4-131: Madde 7b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)..... 140
Şekil 4-132: Madde 7b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm) . 141
Şekil 4-133: Madde 7b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 105,00-135,00 ppm)..... 141
Şekil 4-134: Madde 7b'nin MS (ES+) spektrumu..... 142
Şekil 4-135: Madde 7c'nin IR spektrumu..... 143
Şekil 4-136: Madde 7c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 144
Şekil 4-137: Madde 7c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)..... 144
Şekil 4-138: Madde 7c'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-230,00 ppm)..... 145
Şekil 4-139: Madde 7c'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 104,00-150,00 ppm) 145
Şekil 4-140: Madde 7c'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm)..... 146
Şekil 4-141: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 0-180,00 ppm; δ 0-13,00 ppm) 147

Şekil 4-142: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 120,00-148,00 ppm; δ 5,00-13,00 ppm) 147
Şekil 4-143: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 122,00-144,00 ppm; δ 6,80-7,80 ppm) 148
Şekil 4-144: Madde 7c'nin MS (ES+) spektrumu 148
Şekil 4-145: Madde 7d'nin IR spektrumu 150
Şekil 4-146: Madde 7d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 150
Şekil 4-147: Madde 7d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,20 ppm) 151
Şekil 4-148: Madde 7e'nin IR spektrumu 152
Şekil 4-149: Madde 7e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 152
Şekil 4-150: Madde 7e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,10 ppm) 153
Şekil 4-151: Madde 7f'nin IR spektrumu 154
Şekil 4-152: Madde 7f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 154
Şekil 4-153: Madde 7f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm) 155
Şekil 4-154: Madde 7f'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 155
Şekil 4-155: Madde 7f'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-150,00 ppm) 156
Şekil 4-156: Madde 7f'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 156
Şekil 4-157: Madde 7g'nin IR spektrumu 157
Şekil 4-158: Madde 7g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 158
Şekil 4-159: Madde 7g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm) 158
Şekil 4-160: Madde 7g'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm) . 159
Şekil 4-161: Madde 7g'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-8,60 ppm; δ 100,00-130,00 ppm) 160
Şekil 4-162: Madde 7g'nin MS (ES+) spektrumu 160
Şekil 4-163: Madde 7h'nin IR spektrumu 162
Şekil 4-164: Madde 7h'nin IR spektrumu ($CHCl_3$) 162
Şekil 4-165: Madde 7h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 163
Şekil 4-166: Madde 7h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm) 163
Şekil 4-167: Madde 7i'nin IR spektrumu 165
Şekil 4-168: Madde 7i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 165
Şekil 4-169: Madde 7i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm) 166
Şekil 4-170: Madde 7i'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 166

Şekil 4-171: Madde 7i'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm) 167
Şekil 4-172: Madde 7i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,50-8,00 ppm; δ 0-130,00 ppm)168
Şekil 4-173: Madde 7i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,70-7,80 ppm; δ 116,00-132,00 ppm) 168
Şekil 4-174: Madde 7j'nin IR spektrumu 170
Şekil 4-175: Madde 7j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 170
Şekil 4-176: Madde 7j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)..... 171
Şekil 4-177: Madde 7k'nin IR spektrumu 172
Şekil 4-178: Madde 7k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 172
Şekil 4-179: Madde 7k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)..... 173
Şekil 4-180: Madde 7k'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)..... 173
Şekil 4-181: Madde 7k'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm) 174
Şekil 4-182: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,50-8,00 ppm; δ 0-140,00 ppm) 175
Şekil 4-183: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm; δ 120,00-134,00 ppm) 175
Şekil 4-184: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm; δ 104,00-120,00 ppm) 176
Şekil 4-185: Madde 7l'nin IR spektrumu 177
Şekil 4-186: Madde 7l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 178
Şekil 4-187: Madde 7l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)..... 178
Şekil 4-188: Madde 7m'nin IR spektrumu 179
Şekil 4-189: Madde 7m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 180
Şekil 4-190: Madde 7m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)..... 180
Şekil 4-191: Madde 7n'nin IR spektrumu 181
Şekil 4-192: Madde 7n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)..... 182
Şekil 4-193: Madde 7n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)..... 182
Şekil 4-194: Madde 7n'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)..... 183
Şekil 4-195: Madde 7n'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm) 183
Şekil 4-196: Madde 7n'nin MS (ES+) spektrumu 183

Şekil 4-197: Madde 5f'nin moleküler yapısı 184
Şekil 4-198: Madde 5f'nin molekül içi hidrojen bağları 185
Şekil 4-199: Madde 5f'nin hidrojen bağları ve kristal diziliminin *a* ekseni (A), *b* ekseni (B) ve *c* ekseni (C) boyunca görünüşü..... 185
Şekil 4-200: 7d ligandının aktif bölgede gösterdiği etkileşimler..... 187
Şekil 4-201: 7d ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi 188
Şekil 4-202: 7e ligandının aktif bölgede gösterdiği etkileşimler..... 188
Şekil 4-203: 7e ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi 189
Şekil 4-204: 6j ligandının aktif bölgede iki farklı pozda gösterdiği etkileşimler 189
Şekil 4-205: 6j ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi 190
Şekil 4-206: 7k ligandının aktif bölgede gösterdiği etkileşimler..... 191
Şekil 4-207: 7k ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi 191
Şekil 4-208: 5h ligandının aktif bölgede gösterdiği etkileşimler..... 192
Şekil 4-209: 5h ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi 192
Şekil 4-210: 6j ligandının aktif bölgedeki yerleşimi 198
Şekil 4-211: 6j ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 198
Şekil 4-212: 6i ligandının aktif bölgedeki yerleşimi 199
Şekil 4-213: 6i ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 199
Şekil 4-214: 5c ligandının aktif bölgedeki yerleşimi..... 200
Şekil 4-215: 5c ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 200
Şekil 4-216: 6e ligandının aktif bölgedeki yerleşimi..... 201
Şekil 4-217: 6e ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 201
Şekil 4-218: 6k ligandının aktif bölgedeki yerleşimi..... 202

Şekil 4-219: 6k ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 202
Şekil 4-220: 6m ligandının aktif bölgedeki yerleşimi 203
Şekil 4-221: 6m ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 203
Şekil 4-222: 6j ligandının aktif bölgedeki yerleşimi 204
Şekil 4-223: 6j ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 204
Şekil 4-224: 6e ligandının aktif bölgedeki yerleşimi..... 205
Şekil 4-225: 6e ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 205
Şekil 4-226: 6i ligandının aktif bölgedeki yerleşimi 206
Şekil 4-227: 6i ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 206
Şekil 4-228: 5c ligandının aktif bölgedeki yerleşimi..... 207
Şekil 4-229: 5c ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 207
Şekil 4-230: 6k ligandının aktif bölgedeki yerleşimi..... 208
Şekil 4-231: 6k ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 208
Şekil 4-232: 6m ligandının aktif bölgedeki yerleşimi 209
Şekil 4-233: 6m ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi..... 209
Şekil 5-1: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın IR spektrumu..... 223
Şekil 5-2: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2b'nin IR spektrumu 224
Şekil 5-3: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2c'nin IR spektrumu..... 226
Şekil 5-4: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 229
Şekil 5-5: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 229
Şekil 5-6: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 231

Şekil 5-7: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 1'in ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 233
Şekil 5-8: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 236
Şekil 5-9: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2b'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 236
Şekil 5-10: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2c'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 237
Şekil 5-11: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 0-8,00 ppm; δ 0-140,00 ppm) 239
Şekil 5-12: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 7,20-7,80 ppm; δ 110,00-132,00 ppm) 239
Şekil 5-13: 4-Feniltiyosemikarbazid 4a'nın IR spektrumu (SDBS No. 3257) 262
Şekil 5-14: 4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4b'nin IR spektrumu 262
Şekil 5-15: 4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4c'nin IR spektrumu 263
Şekil 5-16: 4-(3-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 4d'nin IR spektrumu 263
Şekil 5-17: 4-(4-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 4e'nin IR spektrumu 264
Şekil 5-18: 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid 4f'nin IR spektrumu 264
Şekil 5-19: 4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4g'nin IR spektrumu 265
Şekil 5-20: 4-(4-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4h'nin IR spektrumu 265
Şekil 5-21: 4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid 4i'nin IR spektrumu 266
Şekil 5-22: 4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid 4j'nin IR spektrumu 266
Şekil 5-23: 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid 4k'nin IR spektrumu 267
Şekil 5-24: 4-(4-Florofenil)tiyosemikarbazid 4l'nin IR spektrumu 267
Şekil 5-25: 4-(3-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4m'nin IR spektrumu 268
Şekil 5-26: 4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4n'nin IR spektrumu 268
Şekil 5-27: 4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid 4o'nun IR spektrumu 269
Şekil 5-28: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-etiltiyosemikarbazon) türevinin moleküller arası hidrojen bağları ve dimer yapısı (Kaynak ve ark. 2013) 282
Şekil 5-29: (Z)-1-Benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(1-pirolidinilkarbotiyohidrazon) un kristal yapısı (Muralisankar ve ark. 2016) 282

Şekil 5-30: (Z)-1-Benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-etiltiyosemikarbazon) (A) ve (Z)-1-benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-sikloheksiltiyosemikarbazon) (B) bileşiklerinin kristal yapıları (Haribabu ve ark. 2016) 283
Şekil 5-31: (Z)-5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] (A) (Z)-5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] (B) bileşiklerinin kristal yapıları (Atioğlu ve ark. 2017a, 2017b) 283
Şekil 5-32: (Z)-1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (5f) bileşiğinin molekül içi hidrojen bağları 284
Şekil 5-33: 4-Feniltiyosemikarbazid 4a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-12,00 ppm) 287
Şekil 5-34: 4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-11,00 ppm) 291
Şekil 5-35: 4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-11,00 ppm) 292
Şekil 5-36: 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid 4f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-11,00 ppm) 292
Şekil 5-37: 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid 4k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 293
Şekil 5-38: 4-(3-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-11,00 ppm) 294
Şekil 5-39: 4-(4-Florofenil)tiyosemikarbazid 4l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-13,00 ppm) 294
Şekil 5-40: 4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 295
Şekil 5-41: 4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid 4o'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 295
Şekil 5-42: 4-(3-Trifluorometilfenil)tiyosemikarbazid 4d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 296
Şekil 5-43: 4-(4-Trifluorometilfenil)tiyosemikarbazid 4e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-12,00 ppm) 296
Şekil 5-44: 4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-10,00 ppm) 297

Şekil 5-45: 4-(4-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 297
Şekil 5-46: 4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid 4i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm) 298
Şekil 5-47: 4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid 4j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-12,00 ppm) 299
Şekil 5-48: (3Z)-3-(2-Okso-2-feniletiliden)-1*H*-2-indolinonun optimize edilmiş şekli (Sridevi ve Velraj 2013) 327
Şekil 5-49: (Z)-5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin kristal yapısı (Atioğlu ve ark. 2017a) .. 328
Şekil 5-50: (Z)-5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin kristal yapısı (Atioğlu ve ark. 2017b) 328
Şekil 5-51: 4-Feniltiyosemikarbazid 4a'nın ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm).. 336
Şekil 5-52: 4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4b'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 337
Şekil 5-53: 4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4c'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm) 338
Şekil 5-54: 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid 4f'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-180,00 ppm) 338
Şekil 5-55: 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid 4k'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 339
Şekil 5-56: 4-(4-Florofenil)tiyosemikarbazid 4l'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm) 340
Şekil 5-57: 4-(3-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4m'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm) 341
Şekil 5-58: 4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4n'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 341
Şekil 5-59: 4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid 4o'nun ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm) 342
Şekil 5-60: 4-(3-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 4d'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 343
Şekil 5-61: 4-(4-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 4e'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm) 343

Şekil 5-62: 4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4g'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm) 344
Şekil 5-63: 4-(4-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4h'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 344
Şekil 5-64: 4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid 4i'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-240,00 ppm) 345
Şekil 5-65: 4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid 4j'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm) 346
Şekil 5-66: Madde 6e'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm)..... 359
Şekil 5-67: Madde 7c'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm)..... 360
Şekil 5-68: Madde 7f'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm) 361
Şekil 5-69: Madde 5b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 105,00-135,00 ppm) 371
Şekil 5-70: Madde 5c'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,10 ppm; δ 106,00-130,00 ppm) 372
Şekil 5-71: Madde 5d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,20-7,90 ppm; δ 110,00-130,00 ppm) 373
Şekil 5-72: Madde 5i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 105,00-140,00 ppm) 374
Şekil 5-73: Madde 6b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 95,00-140,00 ppm) 375
Şekil 5-74: Madde 6f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-7,90 ppm; δ 110,00-130,00 ppm) 376
Şekil 5-75: Madde 6i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,00 ppm; δ 106,00-132,00 ppm) 377
Şekil 5-76: Madde 6l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 110,00-134,00 ppm) 378
Şekil 5-77: Madde 7a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 108,00-134,00 ppm) 379
Şekil 5-78: Madde 7b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 105,00-135,00 ppm) 380
Şekil 5-79: Madde 7g'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-8,60 ppm; δ 100,00-130,00 ppm) 381

Şekil 5-80: Madde 7i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,70-7,80 ppm; δ 116,00-132,00 ppm) 382
Şekil 5-81: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm; δ 120,00-134,00 ppm) 383
Şekil 5-82: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm; δ 104,00-120,00 ppm) 384
Şekil 5-83: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 0-180,00 ppm; δ 0-13,00 ppm) .. 386
Şekil 5-84: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm; δ 6,00-13,00 ppm) 388
Şekil 5-85: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm; δ 6,80-8,20 ppm) 389
Şekil 5-86: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-13,00 ppm; δ 0-180,00 ppm) 391
Şekil 5-87: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-13,00 ppm; δ 110,00-180,00 ppm) 392
Şekil 5-88: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 6,90-8,20 ppm; δ 110,00-150,00 ppm) 393
Şekil 5-89: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 0-180,00 ppm; δ 0-13,00 ppm) .. 394
Şekil 5-90: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 120,00-148,00 ppm; δ 5,00-13,00 ppm) 396
Şekil 5-91: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 122,00-144,00 ppm; δ 6,80-7,80 ppm) 397
Şekil 5-92: İsatinin EI kütle spektrumu (Ballantine ve ark. 1968) 399
Şekil 5-93: 3-(4-Aminofenilimino)-1*H*-2-indolinonun EI kütle spektrumu (Ballantine ve ark. 1971) 400
Şekil 5-94: İsatinin ESI (+) kütle spektrumları (Unger ve ark. 2002) 402
Şekil 5-95: İsatinin ESI (-) kütle spektrumu (Zou ve Koh 2007) 403
Şekil 5-96: İsatinin ESI (+) kütle spektrumları (Brum ve ark. 2001) 404
Şekil 5-97: (S)-1-(4-(2-[18F]-floroetoksi)benzil)-5-[1-(2- metoksimetilpirolidinil) sülfonil]isatin'in EC/ESI-TOF-MS kütle spektrumu (Baumann ve ark. 2011) 408
Şekil 5-98: IL-1β/ IL-1RI/ IL-1RAcP kompleksinin şematik görünümü 414
Şekil 5-99: IL-1β ve anakinranın IL-1RI üzerine etkileri (Fabreguet ve So 2012) 415
Şekil 5-100: IL-1R'nin kristal yapısı ve IL-1'in bağladığı bölge (sarı renkli) 415

Şekil 5-101: IL-1R'ne etkinliği test edilen 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri 416
Şekil 5-102: IL-1R'ü ve D21 bileşiği arasında en iyi bağlanma konformasyonu 417
Şekil 5-103: IL-1 ve TLR2 ortak post-reseptör aktivasyon mekanizmaları (Singer ve ark. 2018) 421
Şekil 5-104: Lewis ırkı sıçanlarda LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışına 5h'nin etkisi 423
Şekil 5-105: Balb-c ırkı farelerde LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışına 5h'nin etkisi 424
Şekil 5-106: Lewis ırkı sıçandan elde edilen böbrek (solda) ve karaciğer (sağda) dokusunda histopatolojik inceleme (Hematoksilen-Eozin ile boyama) 424
Şekil 5-107: Artrit modellemesinde uygulanan deney protokolü 425
Şekil 5-108: Kolajenle indüklenen artrit protokolü 426
Şekil 5-109: Kolajenle indüklenen artrit modeline 5h tedavisinin etkisi 426
Şekil 5-110: 5h bileşiği ile oluşturulan PLGA nanopartiküllerin boyut analizi 433

ŞEMA LİSTESİ

Şema 5-1: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) genel sentezi 216
Şema 5-2: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) sentez mekanizması 217
Şema 5-3: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri (4a-o) genel sentezi 242
Şema 5-4: 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) sentez mekanizması 243
Şema 5-5: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) genel sentez şeması 249
Şema 5-6: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) sentez mekanizması 253
Şema 5-7: İsatin EI kütle spektrumundaki parçalanma ürünleri 399
Şema 5-8: 5-Nitro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-tiyosemikarbazon) bileşiklerinin parçalanma ürünleri (EI) 400
Şema 5-9: 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(2-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin EI parçalanma ürünleri 401
Şema 5-10: 3-[3-(4-metilfenil)-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-ilidenhidraziniliden]-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion yapısındaki bileşiğin EI parçalanma ürünleri .. 402
Şema 5-11: İsatinin baz katalize hidroliz mekanizması 403
Şema 5-12: Protonlanmış 2-(aminofenil)oksoasetik asidden (P) formik asit ayrılması 404
Şema 5-13: N-(etilmetiliden)-2,4-dinitrofenilhidrazidin ESI (-) parçalanma ürünleri . 405
Şema 5-14: N-(fenilmetiliden)piridin-3-karbohidrazidin ESI (+) parçalanma ürünleri 406
Şema 5-15: N-(fenilmetiliden)piridin-3-karbohidrazidin ESI (-) parçalanma ürünleri 406
Şema 5-16: İndol karbohidrazon türevinin önerilen ESI (-) parçalanma ürünleri 407
Şema 5-17: (S)-1-(4-(2-[18F]-floroetoksi)benzil)-5-[1-(2-metoksimetilpirolidinil)-sülfonil]isatinin önerilen EC/ESI-TOF-MS parçalanma ürünleri 408
Şema 5-18: 5b, 5d, 5f, 5i, 6b, 6f, 6l, 6m, 7a-c, 7g ve 7n bileşiklerinin ESI (+) kütle spektrumlarında gözlenen ana parçalanma yolları 410
Şema 5-19: 5a, 5b ve 5i bileşiklerinin ESI (+) kütle spektrumlarında gözlenen iyonlar 411

Şema 5-20: 6a, 6m, 7c ve 7g bileşiklerinin ESI (+) kütle spektrumlarında gözlenen iyonlar 412
Şema 5-21: 6a bileşiğinin ESI (+) kütle spektrumlarında gözlenen diğer iyonlar..... 413

SEMBOL / KISALTMA LİSTESİ

Semboller

λ ..... Dalga Boyu
ε ..... Molar Absorptivite
δ ..... Kimyasal Kayma
J ..... Etkileşme Değişmezi
Å ..... Ångström
°C ..... Santigrat
υ ..... Frekans
% ..... Yüzde

Kısaltmalar

µg ..... Mikrogram
µl ..... Mikrolitre
µM ..... Mikromolar
3CP ..... 3C Proteaz
ACN ..... Asetonitril
AIDS ..... Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu
ANP ..... Atrial natriüretik peptid
Ar. ..... Aromatik
AV ..... Adenovirüs
Benz. ..... Benzil
BVDV ..... Sığır viral diyare virüsü
COX ..... Siklooksijenaz
d ..... Dublet
dd ..... Dubletin dubleti
DMEM ..... Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMF ..... Dimetilformamid
DMSO ..... Dimetilsülfoksit
DNA ..... Deoksiribonükleik asit
DPBS ..... Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline
e.b. ..... Eğilme titreşimi bandı

EC_{50} ..... Maksimum etkili ilaç konsantrasyonunun yarısı
EI ..... Elektron impakt
ESI ..... Elektrosprey iyonizasyon
FDA ..... Food and Drug Administration
Fen. ..... Fenil
g ..... Gram
g.b. ..... Gerilme titreşimi bandı
hCA ..... İnsan karbonik anhidraz
HCV ..... İnsan koronavirüsü
HIV ..... İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HMBC ..... Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HRV ..... İnsan rinovirüsü
HRV 3CP ..... İnsan rinovirüs 3C proteaz
HSQC ..... Heteronuclear Single Quantum Coherence
HSV ..... Herpes simpleks virüsü
Hz ..... Hertz
IC_{50} ..... Tam inhibisyon sağlayacak ilaç konsantrasyonunun yarısı
IL-1 ..... İnterlökin-1
IL-1β İnterlökin-1β
IL-1R ..... İnterlökin-1 reseptörü
IR ..... İnfrared
IUPAC ..... International Union of Pure and Applied Chemistry
İnd. ..... İndol
iNOS ..... İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
i.p. ..... intraperitoneal
i.v. ..... intravenöz
İTK ..... İnce tabaka kromatografisi
kcal ..... Kilokalori
kg ..... Kilogram
l ..... Litre
LOX ..... Lipooksijenaz
LPS ..... Lipopolisakkarit
m ..... Multiplet

m- ..... Meta
MA ..... Molekül ağırlığı
MDR ..... Çoklu ilaç direnci
mg ..... Miligram
MHz ..... Megahertz
MİK ..... Minimum sitotoksik konsantrasyon
min ..... Minimum
ml ..... Mililitre
mm ..... Milimetre
mM ..... Milimolar
mmol ..... Milimol
MS ..... Kütle spektroskopisi
MT.....
...3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2*H*-tetrazolyum
MW ..... Mikrodalga
NCS ..... N-klorosüksinimid
nm ..... Nanometre
nM ..... Nanomolar
NMR ..... Nükleer manyetik rezonans
NMP N-metil-2-pirolidon
NO ..... Nitrik oksit
o- ..... Orto
p- ..... Para
PGE_2 ..... Prostaglandin E2
PLA2 ..... Fosfolipaz A2
ppm ..... Milyonda bir birim
q ..... Kuartet
R_f ..... Rezolüsyon faktörü
RNA ..... Ribonükleik asit
s ..... Singlet
SARS ..... Ağır akut solunum sendromu
SARS CoV 3CL ..... SARS Coronavirüs 3CL
SEAP ..... Salgılanmış embriyonik alkalen fosfataz

t ..... Tersiyer

t ..... Triplet

t-Boc ..... Tersiyer butoksikarbonil

t-BuOK ..... Potasyum tersiyer butoksit

td ..... Tripletin dubleti

THF ..... Tetrahidrofuran

TLR ..... *Toll*-benzeri reseptör

UV ..... Ultraviyole

VV ..... Vaccinia virüsü

ÖZET

Soylu, Ö. (2019). İnterlökin-1 inhibitörü ilaç adayı yeni 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin tasarımı, sentezi ve etkinliklerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**1**) metil/ etil/ benzil halojenür ile etkileştirilerek 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevleri (**2a-c**); sübstitüe fenil izotiyosiyanat türevleri (**3a-o**) ile hidrazin hidratın reaksiyonundan 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri (**4a-o**) sentezlenmiş; **2a-c** ile **4a-o** bileşiklerinin kondensasyonu ile yeni 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri (**5-7**) kazanılmıştır. **5-7** bileşiklerinin yapıları analitik ve spektral bulgular ile kanıtlanmış, **5f** bileşiğinin X-ışını tek kristal kristalografi çalışması ile moleküler ve izomer yapısı kanıtlanmış, bileşiğin Z-konfigürasyonda olduğu belirlenmiştir. İnterlökin-1 reseptörü (IL-1R) ve herpes simpleks virüsleri (HSV) ile ilgili moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiş, fizikokimyasal parametreleri hesaplanmıştır. Hücresel deneylerde IL-1R eksprese eden hücre hatları interlökin-1 (IL-1), *toll*-benzeri reseptör 2 (TLR2) eksprese eden hücre hatları ise lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılarak salgılanan embriyonik alkalen fosfataz miktarları ölçülmüş, **5-7** bileşiklerinin etkinlik ve seçicilikleri belirlenmiştir. Hücre canlılığı için tetrazolyum proliferasyon deneyi kullanılmıştır. **5d, 5f, 5h, 6m** ve **7h** bileşiklerinin *in vitro* koşullarda selektif etkili ve nontoksik IL-1R antagonisti oldukları belirlenmiştir. **5h** lider bileşik olarak seçilmiş, sıçan ve farelerde yapılan antipiretik etki deneylerinde LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışında ateş düşürücü etkisi belirlenmiş, histopatolojik incelemede böbrek ve karaciğer dokularına mikro düzeyde zarar vermediği saptanmıştır. **5h**'nin oluşturulan kolajenle indüklenen artrit modellemesinde IL-1 aracılı inflamasyonu engelleyici etkisi incelenmektedir. **5h**'nin polivinil pirolidon (PVP) ile parenteral formu, polilaktik-ko-glikolik asid (PLGA) ve Pluronic 123 ile nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemleri tasarlanmış ve hazırlanmıştır. *İn vitro* antiviral aktivite testlerinde **5c, 6e, 6j, 6k** ve **6m** bileşiklerinin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV (229E)'ye karşı, **6c** bileşiğinin AV-2 ve HCV (229E)'ye karşı etkin oldukları saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion, tiyosemikarbazon, moleküler modelleme, interlökin-1, antiviral etki

Bu tez çalışması, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-A Yurt İçi Doktora Burs Programı tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Araştırma Destek Programları Başkanlığı (ARDEB) 1003 Öncelikli Alanlar AR-GE Projeleri Destekleme Programı tarafından 'Biyoteknolojik/Biyolojik/Sentetik Yeni Aday İlaç Moleküllerin Geliştirilmesi, Patentlenmesi ve Preklinik Çalışmaları' çağrı kapsamında (Proje numarası: 1003-215S011) ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (Proje numarası: TDK-2017-23300) desteklenmiştir.

ABSTRACT

Soylu, Ö. (2019). Design, synthesis and investigation of activities of interleukin-1 inhibitor drug candidate new 5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indole-2,3-dione 3-(4-phenylthiosemicarbazone) derivatives. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Chemistry. PhD Thesis. Istanbul.

In this work, 5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indole-2,3-dione (**1**) was reacted with methyl/ ethyl/ benzyl halide to get 1-substituted 5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indole-2,3-diones (**2a-c**). 4-(Substituted phenyl)thiosemicarbazide derivatives (**4a-o**) have been synthesized by reaction of substituted phenyl isothiocyanate derivatives (**3a-o**) with hydrazine hydrate and novel 1-substituted 5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indole-2,3-dione 3-[4-(substituted phenyl)thiosemicarbazone] derivatives (**5-7**) have been obtained by condensation of compounds **2a-c** with **4a-o**. The structures of the compounds **5-7** were proved by analytical and spectral data. The molecular and isomeric structure of compound **5f** was determined by X-ray single crystal diffraction analysis and it was found that the compound had the Z- configuration. Molecular modelling studies were carried out and physicochemical parameters were calculated for interleukin-1 receptor (IL-1R) and herpes simplex virus (HSV) species. The amounts of embryonic alkaline phosphatase was measured by stimulation with interleukin-1 (IL-1) in cell lines expressing IL-1R and by stimulation with lipopolysaccharide (LPS) in cell lines expressing *toll*-like receptor 2 (TLR2) and efficiency and selectivity of compounds **5-7** have been identified. A tetrazolium proliferation assay was used for cell viability. It was determined that compounds **5d, 5f, 5h, 6m** and **7h** were selectively effective and non-toxic IL-1R antagonists in *in vitro* conditions. Compound **5h** was selected as the lead molecule and its antipyretic effect was defined on increased body temperature induced with LPS in thermoregulation experiments in rats and mice. No damage was observed at micro level to kidney and liver tissues in histopathological examinations. Inhibiting effect on IL-1 mediated inflammation of **5h** has been investigated using the collagen-induced arthritis model. Parenteral form with polyvinyl pyrrolidone (PVP) and nanoparticular drug delivery systems with polylactic-co-glycolic acid (PLGA) and Pluronic 123 of compound **5h** were designed and prepared. Compounds **5c, 6e, 6j, 6k** and **6m** were effective against HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r and VV (229E), while compound **6c** was effective against AV-2 and HCV (229E) in *in vitro* antiviral activity tests.

Key Words: 5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indole-2,3-dione, thiosemicarbazone, molecular modelling, interleukin-1, antiviral activity

The present PhD thesis work was supported by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) 2211-A Domestic Doctorate Scholarship Programme.

This work was also supported under the call ‘Development, Patenting and Preclinical Studies of Biotechnological/ Biological/ Synthetic New Candidate Drug Molecules’ by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) 1003 Primary Subjectes R&D Funding Programme (Project number: 1003-215S011) and The Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University (Project number: TDK-2017-23300).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç adayı moleküllerin geliştirilmesinde temel yaklaşım, hedeflenen hastalıkta spesifik etkili protein (enzim veya reseptör) üzerinden etki sağlanması, buna bağlı olarak tedavi başarı oranının arttırılması ve olası yan etkilerin azaltılmasıdır. Bir molekülün ilaç olarak nitelendirilip kullanılmasına kadar geçen uzun sürede işgücü yükü ve mali sebepler, ilaç geliştirme çalışmalarının bilgisayar destekli *in siliko* teknikler ile desteklenmesini zorunlu kılmıştır.

İndol türevleri üzerindeki araştırmalar indol çekirdeğinin farmasötik ve farmakolojik önemi nedeniyle güncelliğini korumaktadır. Non-steroidal antiinflamatuvar ilk ilaçlardan indometazin, migren tedavisinde kullanılan sumatriptan, beta-adrenerjik reseptör blokörü pindolol, revers transkriptaz enzim inhibitörü delavirdin, şizofreni tedavisinde kullanılan ziprasidon indol türevi çok sayıda ilaçtan sadece birkaçıdır. 1*H*-indol-2,3-dion (isatin), indol türevi heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır. Geniş biyolojik etki spektrumuna sahip 3-sübstitüe 2-indolinon türevleri içinde SU-5416 (semaksanib), SU-11248 (sunitinib) ve SU-9516 tirozin kinaz inhibitörü olarak etkilidir. Sunitinib, ileri evre gastrointestinal ve renal kanserlerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış selektif tirozin kinaz inhibitörüdür (Faivre ve ark. 2006).

2-İndolinon türevleri üzerinde yapı-aktivite araştırmaları ile indol halkasının 5 konumunda elektron çeken sübstitüentlerin, 1- konumundaki alkilasyon ve aralkilasyonun, ayrıca tiyosemikarbazon yapısının antikanser etkinliği arttırdığı tespit edilmiştir (Lee ve ark. 2001; Vine ve ark. 2007a; 2007b; Matesic ve ark. 2008; Karki ve ark. 2009; Sabet ve ark. 2010; Lin ve ark. 2013). 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin antikanser etkilerinin araştırıldığı çalışmalar, isatin halkasının ve tiyosemikarbazon yapısının 4- konumunda aromatik veya hidrofobik grupların çoklu ilaç direnci selektif aktivitede (MDR1) anahtar rol oynadığını göstermiştir (Hall ve ark. 2009; 2011; 2013 E.P. 2240175 B1).

Kronik inflamasyon ve karsinojenik risk arasında pozitif ilişkiyi gösteren çalışmalar inflamatuvar cevap ile ilişkili siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi enzimlerin tümör oluşumunda kritik bir rol oynadığını kanıtlamaktadır (Arbabi ve ark. 2001; Ko ve ark. 2002). Nitrik oksit serbestleyen

nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kaspaz-1 ve benzeri proteazların inihibisyonu ile inflamasyonu önleyen yeni bir sınıf antiinflamatuvar ilaçlar oldukları kaydedilmiştir (Fiorucci 2001). 5-(Non)sübstitüe isatin 3-tiyosemikarbazon türevleri üzerinde antiinflamatuvar aktivite çalışmaları ile bu türevlerin sıçan pençelerinde oluşan ödeme bağlı inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Sridhar ve Ramesh 2002; Muthukumar ve ark. 2008; Swathi ve Sarangapani 2014).

İsatin 3-tiyosemikarbazon (IBT) ve 1-metilisatin 3-tiyosemikarbazon (metisazon) bileşikleri 1953 yılında Thompson ve ark. tarafından çiçek hastalığı virüsüne karşı etkin bulunmuş (Bauer ve Sadler 1960), FDA tarafından çiçek hastalığında profilaktik olarak kullanımı onaylanmış ilk antiviral ajan olan metisazonun virüs replikasyonunu engelleyerek *in vitro* ve *in vivo* etkili olduğu kaydedilmiştir (Sadler 1965; Borysiewicz ve Witaliński 1979).

İnterlökin-1 (IL-1) doğal bağışıklıkta rol alan, birçok hücre tarafından üretilen protein yapısında bir sitokindir. Vücut bütünlüğünü bozmaya yönelik değişik uyarılar sonucu oluşan inflamasyon yanıtında önemli görevi bulunmaktadır. Artmış ve kontrolsüz olarak üretilen IL-1, kalıtımsal otoinflamatuvar hastalıkların gelişmesinden sorumludur, Behçet, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ateroskleroz, diyabet, gut ve Alzheimer gibi edinsel hastalıkların patojenezinde de kritik rol oynadığı için önemli bir tedavi hedefi olarak görülmektedir. IL-1 pro-inflamatuvar sitokinlerin en güçlülerinden olup, bugüne kadar protein bazlı IL-1 reseptör antagonistleri ve anti-IL-1β nötralizasyon antikorları (anakinra, rilonasept ve kanakinumab) dışında IL-1 reseptör antagonisti olarak etki edebilecek sentetik bir küçük molekül geliştirilememiştir. Bu hastalıkların tedavisinde IL-1'in etkilerini kontrol edebilen bir molekülün geliştirilmesi dünya çapında önem taşımaktadır (Dinarello ve ark. 2012; Schett ve ark. 2016).

İn siliko yöntemlerle IL-1'in IL-1R'ne bağlandığı Lys112 amino asidi belirlenmiş, 2-indolinon türevleri docking yaklaşımı ile taranmıştır. Lys112 bölgesine bağlanan en yüksek afiniteli, literatürde Karalı (2002), Karalı ve ark. (1994, 1998, 2002, 2015 TPE 2015/16135, 2017a, 2017b W.O. 2017099695 A1), Terzioğlu ve ark. (2006), Güzel ve ark. (2008), Ermut ve ark. (2013), Kandemirli ve ark. (2015) ve Eraslan Elma (2017) adına kayıtlı olan ve yeni 2-indolinon türevleri belirlenmiş ve serbest bağlanma enerjileri hesaplanmıştır. *İn vitro* testler 2-indolinon türevlerinin çoğunun önemli IL-1R inhibitör etkinlikte olduğunu doğrulamış, etkinlik için tiyosemikarbazon yapısının

korunması gerektiğini, bu yapıdan hareketle sentezlenen tiyazolidon türevlerinin, ayrıca semikarbazon türevlerinin inaktif olduğunu, indol halkasının 1- konumunda metil veya etil sübstitüe türevlerde etkinlik önemli miktarda artarken, N-Mannich bazlarının çoğunda etkinlikte azalma gözlenmiştir (Gatfar 2015).

Tiyosemikarbazon artığının 4- konumunda özellikle metil, etil ve allil olmak üzere n-butil, sikloheksil ve benzil sübstitüsyonlarında etki azalırken, en etkili türevlerin fenil ve sübstitüe fenil türevleri olduğu, indol halkasının 5- konumunda triflorometoksi grubu başta olmak üzere metil ve flor grubu taşıyan bileşiklerin etkinlikleri ile ön plana çıktığı belirlenmiştir (Karalı ve ark. 2016 TPE 2016/18981).

Tarama testlerinde mikromolar seviyenin altında en yüksek *in vitro* IL-1R antagonisti etkinlik gösteren 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-tiyosemikarbazon) bileşikleri içinde 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] yapısındaki D21 kodlu bileşiğin en etkili türev olduğu, test edilen türevlerin aynı zamanda TLR2 reseptörlerine de mikromolar seviyenin altında etkin ve nontoksik olduğu saptanmıştır. D21 önder bileşiğinden hareketle 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] yapısındaki bir seri bileşikten, IL-1R'ye D21'den daha yüksek afinite ile seçici olarak bağlanması öngörülen, nontoksik yeni 2-indolinon türevlerinin tasarımı ve geliştirilmesi için moleküler modelleme çalışması gerçekleştirilmiş, ayrıca TLR2 ve IRAK4'e serbest bağlanma enerjileri de belirlenmiştir.

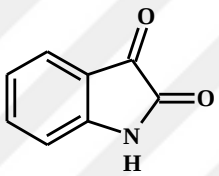
IL-1R'ye D21'den göreceli daha selektif etkili ve nontoksik yeni 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[(4-sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin tasarımının, geliştirilmesinin, sentezinin ve moleküler yapılarının aydınlatılmasının hedeflendiği bu tez çalışmasında amacımız, sentezlenen bileşiklerin etkinliklerinin ayrıca sitotoksisitelerinin incelenmesidir. *İn siliko* taramalar ve *in vitro* testler ile 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[(4-sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin hedefe yönelik ve nontoksik önemli etkileri olduğu belirlenmiştir. Gerçekleştirilecek bu çalışma sonuçlarından hareketle belirlenecek ilk sentetik IL-1R inhibitörü lider bileşiğin kanser ve otoinflamatuvar hastalıkların tedavisi için umut vadeden IL-1 aracılı antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerini, uygun hayvan modellerinde toksisitesini test etmek, ilaç adayı bu molekülün farmakokinetik paramatrelerini belirlemek ve preklinik çalışmalarının önemli bir bölümünü tamamlamak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 1*H*-indol-2,3-dion Türevleri

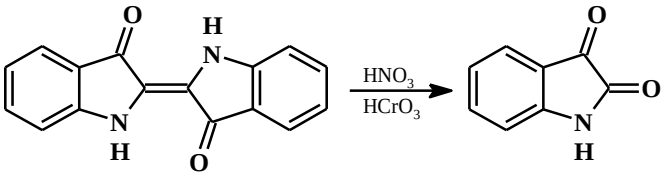
2.1.1. 1*H*-indol-2,3-dion Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

1*H*-indol-2,3-dion (isatin), indol türevi heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfı olup doğada *Isatis tinctoria*, *Couroupita guianensis, Calanthe discolor* v.b. bitkilerde, *Bufo* kurbağalarının tükürük bezi salgılarında ve insanlarda adrenalinin metabolik ürünü olarak bulunmaktadır. Simbiyotik bakteri, mantar, yumuşakça v.b. organizmalarda saptanan sübstitüe isatinlere değişik bitkilerde de rastlanmaktadır (DaSilva ve ark. 2001).

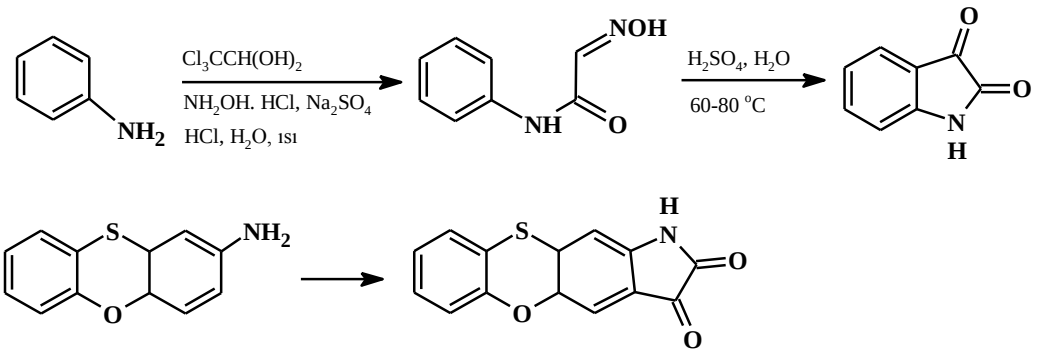


1*H*-indol-2,3-dion (isatin)

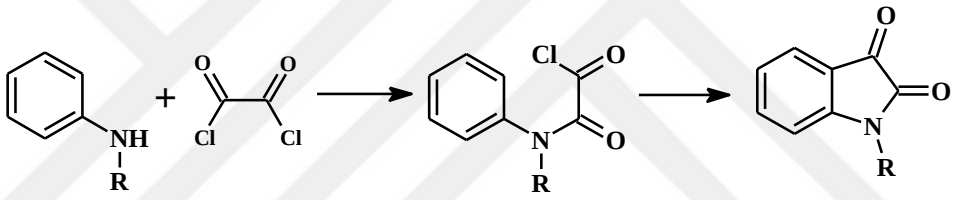
İsatinin sentezi ilk kez 1841 yılında Erdman ve Laurent tarafından, indigonun nitrik asid ve kromik asid ile oksidasyonuyla gerçekleştirilmiştir (Erdmann 1841; Laurent 1841).



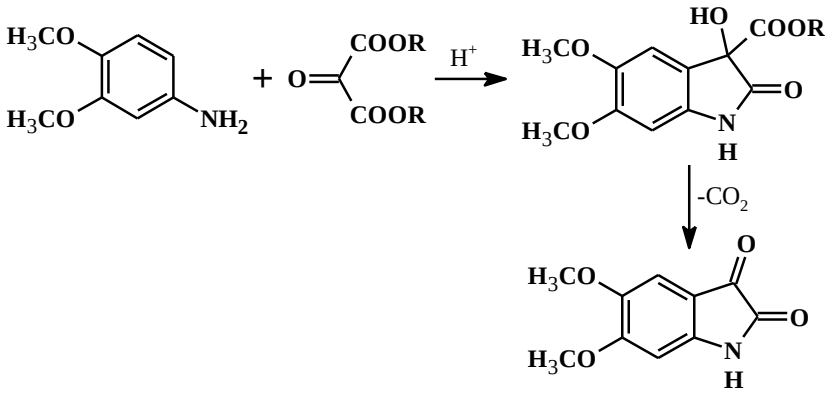
Sandmeyer yöntemi, en eski ve sık kullanılan isatin sentezi olup izonitrosoasetanilid oluşturmak üzere anilinin kloral hidrat ve sulu sodyum sülfat içerisindeki hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonundan oluşmaktadır. Elde edilen izonitrosoasetanilidden, derişik sülfürik asid varlığında elektrofilik siklizasyon ile isatin bileşiği elde edilmektedir (Sandmeyer 1919). Bu yöntem, 2-floroanilin gibi elektron çeken sübstitüent taşıyan anilin ve 2-aminofenoksantin gibi bazı heterosiklik aminler için de uygundur (Smolders ve ark. 1982; Loloiu ve ark. 1998).



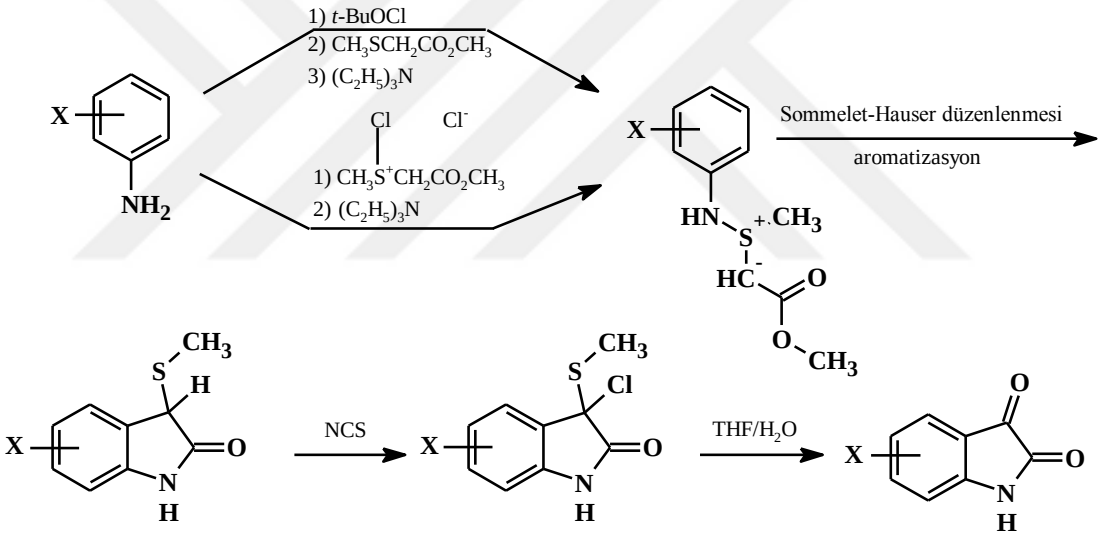
İsatin sentezinde Sandmeyer yöntemine alternatif en önemli metot Stolle yöntemidir. Bu yöntemde, anilin oksalil klorür ile tepkimeye sokularak Lewis asidi varlığında siklize olabilecek ara ürün klorooksalilanilid oluşmaktadır (Stolle ve ark. 1922). Lewis asidi olarak genellikle alüminyum klorür ($AlCl_3$), bor triflorür dietil eterat ($BF_3.Et_2O$) (Loloiu ve Maior 1997) ya da titanyum klorür ($TiCl_4$) (Fukuda ve ark. 1994) kullanılmaktadır.



Martinet yönteminde aminoaromatik bileşik ile oksomalonik asit ester veya hidratın asidik ortamda etkileştirilmesiyle 3-hidroksi-1*H*-2-indolinon-3-karboksilat ara ürünü elde edilmekte, ardından oksidatif dekarboksilasyon ile isatin türevleri kazanılmaktadır. Bu metot, 4-aminoveratrolden 5,6-dimetoksiisatin sentezinde ve naftilaminlerden benzoisatin türevlerinin eldesinde başarıyla uygulanmaktadır (Rice ve ark. 1976; Taylor 1980).

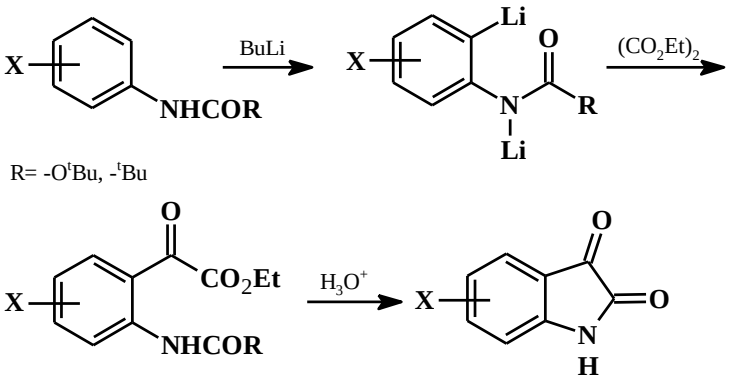


Gassman ve ark. (1977) tarafından geliştirilen isatin sentez yöntemi uygun sübstitüentli isatini vermek üzere 3-metiltiyo-2-oksoindol ara ürününün oluşması ve oksidasyonuna dayanmaktadır. Aromatik halkaya bağlı sübstitüentin elektronik etkisine bağlı olarak ara ürün sentezinde iki farklı yol bulunmaktadır. Aromatik halkaya bağlı elektron çeken gruplar varlığında anilinin düşük sıcaklıkta *tersiyer*-butilhipoklorit (*t*-BuOCl) ve metil metiltiyoasetat ile reaksiyonu; aromatik halkaya bağlı elektron veren gruplar varlığında anilinden metil metiltiyoasetat ile klor gazından elde edilen klorosülfonyum tuzunun reaksiyonundan yüksek verimle oksoindol ara ürünü sentezi geliştirilmiştir. Bu reaksiyon koşullarında kazanılan tuzların önce Sommelet-Hauser düzenlenmesi, sonra aromatizasyon ve peşinden N-klorosüksinimid (NCS) ile klorlanması ile elde edilen ara ürünün tetrahidrofuranlı (THF) ortamda ısıtılması ile isatin türevleri sentezlenmiştir (Gassman ve ark. 1977; DaSilva ve ark. 2001).

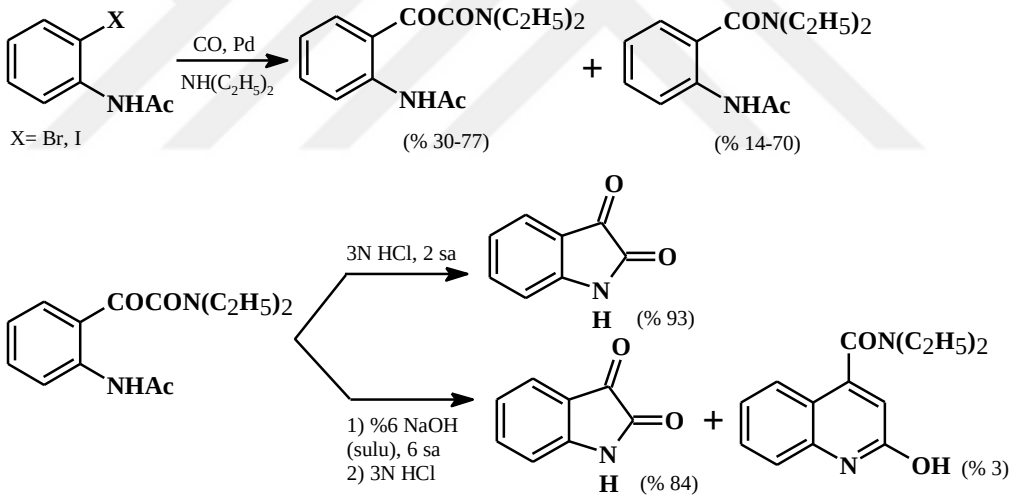


N-pivaloil/ (*t*-butoksikarbonil)anilin bileşiklerinin *orto*-metalasyonu ile de isatin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Anilin *orto*- konumdan doğrudan metalasyon ile korunmaya uygun olduğu için *N*-pivaloilanilin ve *N*-(*t*-butoksikarbonil)anilin, bileşikleri uygun dianyon türevleri aracılığıyla *orto*-sübstitüe anilin türevi hazırlanmaktadır. Bu sentez reaksiyonunda dianyonların dietil oksalat ile etkileştirilmesiyle anilinin korunan amino grubuna *orto*- konumda α-ketoester yapısı elde edilmektedir. Amino koruyucu grubun hidrolitik olarak uzaklaştırılmasını takiben siklizasyon ile isatin kazanılır. Bu yöntem, aromatik halkaya bağlı sübstitüentin elektronik yapısına duyarsızdır. *M*-sübstitüe anilinden 4- ve 6- sübstitüe isatinden sadece birinin rejioselektif elde

edilmesinde Sandmeyer, Stolle ve Gasmann isatin sentezi yöntemlerine karşı üstünlük sağladığı belirtilmiştir (Hewawasam ve Meanwell 1994).

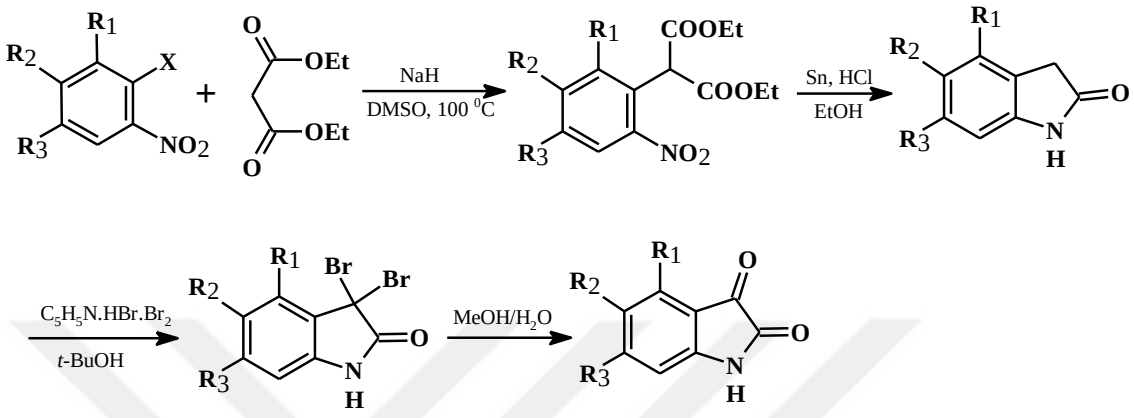


Dietilamin varlığında *o*-haloasetanilidlerin palladyum ile katalizlenmesi sonucu, çift karbonilasyonuna dayanan isatin sentezinde, amid grubunun hidrolizi uygun isatin elde edilmesini sağlamıştır (Ozawa ve ark. 1986).

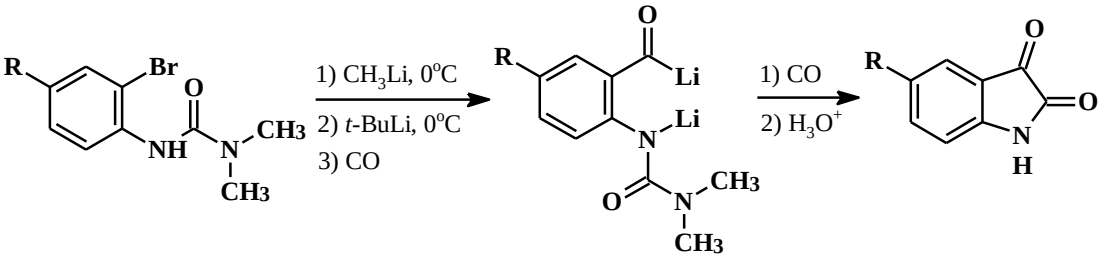


Walsh ve ark. nın 1984 yılındaki çalışmalarında *o*-halonitrobenzen türevlerinin bazik ortamda dietil malonat ile reaksiyonu sonucunda oluşan malonat anyonu, halojenin bağlı olduğu karbona nükleofilik atak yaparak nitromalonat türevlerini meydana getirmiştir. Nitromalonat türevleri kalay ve hidroklorik asitli ortamda indirgenme ile amid formuna dönüşmüş, ardından dekarboksilasyona uğrayarak 2-oksoindol türevlerini oluşturmuştur. Kraynack ve ark. bu yöntemden yola çıkarak 4- ve 6-sübstitüe 2-oksoindol türevlerinden piridinyum perbromürlü ($C_5H_5N.HBr.Br_2$) ortamda 3,3-dibromo-2-oksoindol türevlerini kazanmışlar, bu ara ürünü metanol ve su

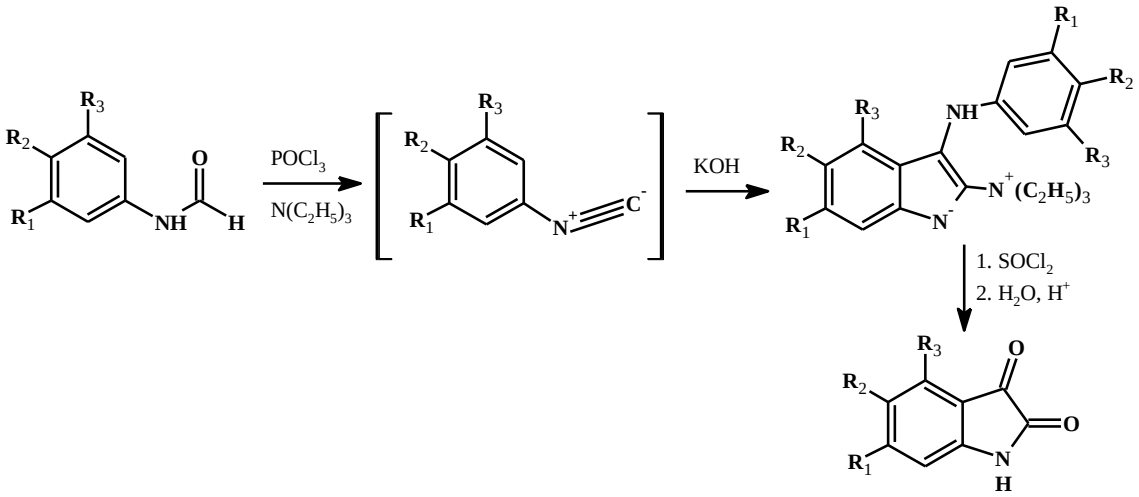
karışımında hidroliz ederek isatin türevleri sentezlemişlerdir. Bu yöntemin güçlü elektron çeken gruplar ile ılımlı yürüdüğü, 4- ve 6- sübstitüe isatinlerin rejioselektif sentezine çok uygun olduğu kaydedilmiştir (Kraynack ve ark. 1998).



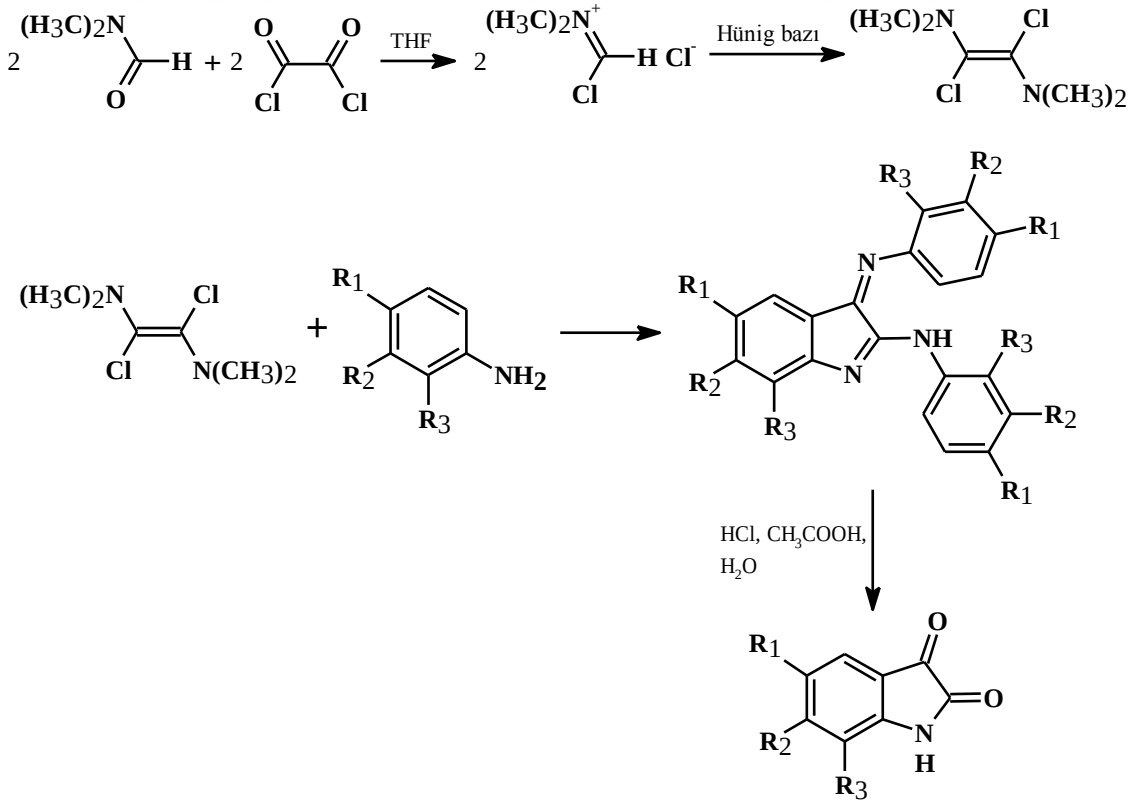
Smith ve ark. nın 1999 yılındaki çalışmalarında isatin sentezi için tanımladıkları metal-halojen değişim yönteminde *N'*-(*o*-bromofenil)-*N''*-dimetilürenin lityumlanması, karbonil katımı ve uygun intramoleküler siklizasyon ile istenilen ürün % 71-79 verimle kazanılmıştır.



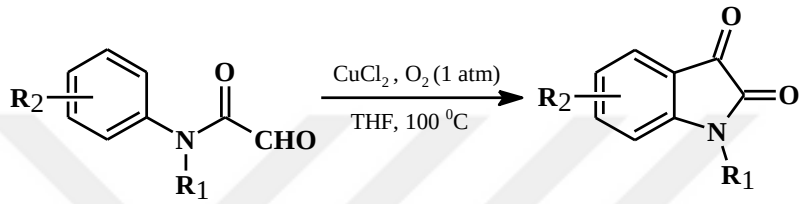
Mironov ve ark. tarafından 2001 yılında NO_2, Cl, CF_3 gibi elektron çeken grup taşıyan isatin türevlerinin sentezi için iki basamaklı bir sentez metotu geliştirilmiştir. Birinci basamakta uygun fenil formamid ve trietilaminden fosfor oksiklorürlü ($POCl_3$) ortamda ara ürün sübstitüe fenilizosiyanür izole edilmeden 2-trietilamonyum-3-fenilaminoindolatlar elde edilmiş, ardından bu ürünün tiyonil klorürün ($SOCl_2$) fazlası ile ısıtılması ve sulu asit ile hidrolizi sonucunda isatin türevleri sentezlenmiştir.



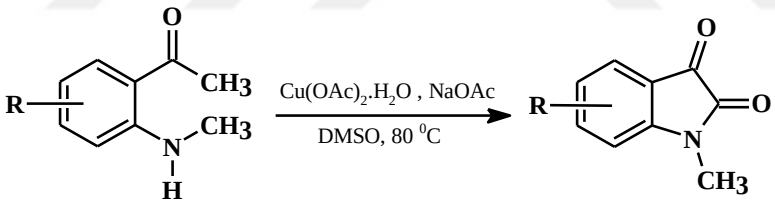
1981 yılında Böhme ve Sutoyo, *N*,*N*-dimetilformamidi (DMF) 0°C'de inert gaz altında oksalil klorür ve ardından Hünig bazı (*N*,*N*-diizopropiletilamin) ile etkileştirerek 1,2-bis(dimetilamino)-1,2-dikloroeten elde etmişlerdir. Huber ve ark. bu noktadan yola çıkarak 1,2-bis(dimetilamino)-1,2-dikloroetenin sübstitüe anilinin aşırısı ile reaksiyonundan elde ettikleri ürünü hidroklorik asit, glasiyel asetik asit ve su karışımı ile ısıtarak isatin türevlerini elde etmişlerdir (Huber ve ark. 2009).



Metal-katalize oksidasyon ile isatin sentezine örnek olarak verilebilecek N-alkil/ aralkil-2-okso-N-fenilasetamidlerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı reaksiyonda bakır (II) klorür kullanılmıştır. Bu reaksiyonun, farklı R_1 ve R_2 sübstitüe türevler ile yürütülmeye olanak sağladığı, özellikle azot üzerinde metil ve azot atomuna göre para konumunda sübstitüent içeren bileşikler kullanılarak, 5-sübstitüe-N-metil isatinlerin yüksek verimle elde edilmesinde avantajlı olduğu kaydedilmiştir. Reaksiyon oda şartlarında ve argon gazı altında da denenmiş, fakat en yüksek verimin oksijen gazı altında elde edildiği tespit edilmiştir (Tang ve ark. 2010).



Ilangovan ve Satish'in 2013 yılındaki çalışmalarında 2-(sübstitüe amino)asetofenon bileşiklerinden hareketle 1-metilisatin türevlerinin elde edilmesinde bakır (II) asetat katalizör olarak seçilmiştir. Bu yöntemle genellikle *o*-asetilfenil N-metilamin türevleri kullanılarak yüksek verimle N-metilisatin türevleri elde edilmiştir.

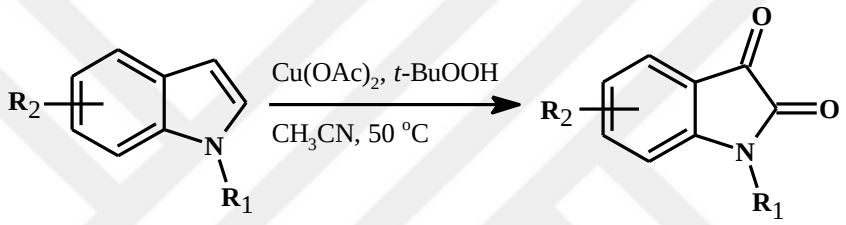


İsatin türevleri için klasik sentez metotlarının zorlu koşulları ve toksik ajanların kullanılması, yüksek sıcaklık gerektirmesi, çok aşamalı olması ve düşük verimle elde edilmesi gibi kısıtlayıcı nedenler sebebiyle sentez stratejilerini iyileştirmeye yönelinmiş, indolden doğrudan isatin sentezi için çalışmalara yoğunlaşılmıştır.

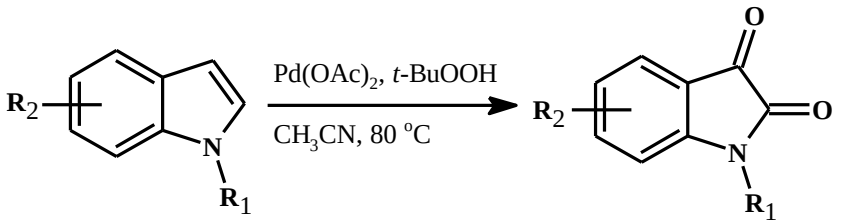
Katalitik oksidasyon; organik sentez, kimyasal tarım ürünleri, ilaç ve malzeme bilimi alanlarında önemli dönüşüm reaksiyonlarındandır. *t*-butil hidroperoksit (TBHP, *t*-BuOOH) oksijenasyonun çeşitli tipleri için en iyi oksijen atomu kaynaklarından biri olarak adlandırıldığından beri özellikle dikkat çekmektedir. TBHP, seçici bir şekilde oksidasyona imkan veren uygun geçiş metali kompleksi ile aktive edilebilmektedir. Bakır (Cu)-katalize oksidasyon çeşitli fonksiyonel gruplar için düşük maliyet ve yüksek etkinlik sebepleriyle kullanılmaktadır. TBHP ile Cu-katalize oksidasyon son yıllarda

önem kazanmıştır. Wu ve ark. nın 2012 yılındaki çalışmalarında indolden Cu-katalize oksidatif çapraz kenetlenme ile oksidan olarak TBHP kullanılarak 1,2-dikarbonil bileşikleri hazırlanmış olup Cu-katalize oksidasyon ile alkenden α-diketon eldesi için uygun metot bulunamamıştır (Luo ve ark. 2017).

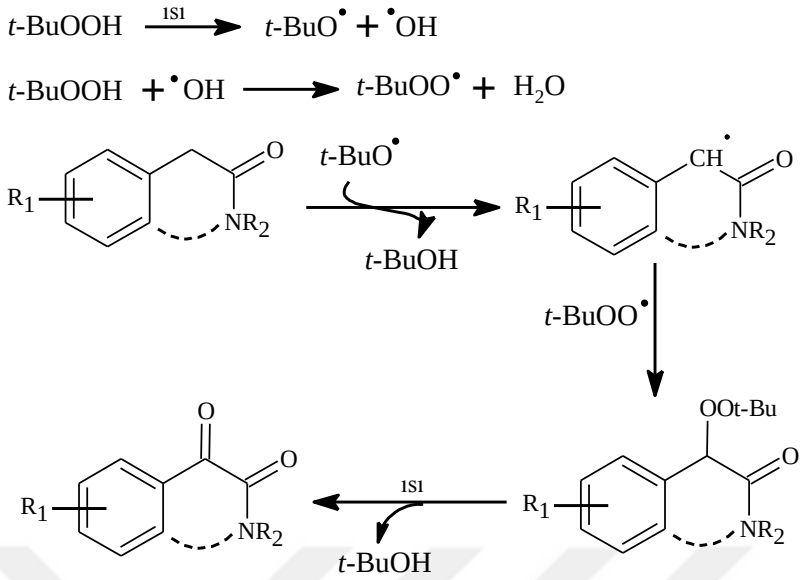
Luo ve ark. nın (2017) çalışmasında indolden isatin türevi sentezi için oksidan olarak sulu TBHP kullanımı ile Cu-katalize oksidasyona odaklanılmıştır. Pratik, kullanışlı ve geniş fonksiyonel grup aralığında tolere edilebilir olan bu metot, herhangi bir ek kimyasal madde veya ligand kullanımı gerektirmeden hava koşullarında gerçekleştirilmektedir. Çeşitli sübstitüe indol türevlerinden oksidasyon ile uygun isatin türevleri yüksek verimle elde edilmiştir.



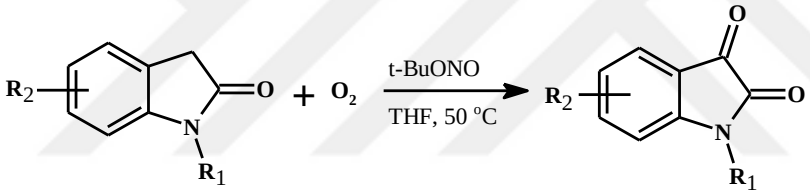
Luo ve ark. nın (2018) çalışmasında palladyum (Pd) ve TBHP altında aroil taşıyıcısı toluen türevleri kullanılarak indol iskeletinin açilasyonuna odaklanılmış ve indol türevlerinin oksidasyonu için Pd/ TBHP sistemi optimize edilmiştir. İyodür-TBHP aracılığı ile indolün isatine dönüşümü bildirilmesine rağmen (Zi ve ark. 2014) alkenden TBHP kullanılarak Pd-katalizli oksidasyon ile α-diketon eldesi için metot bildirilmemiştir.



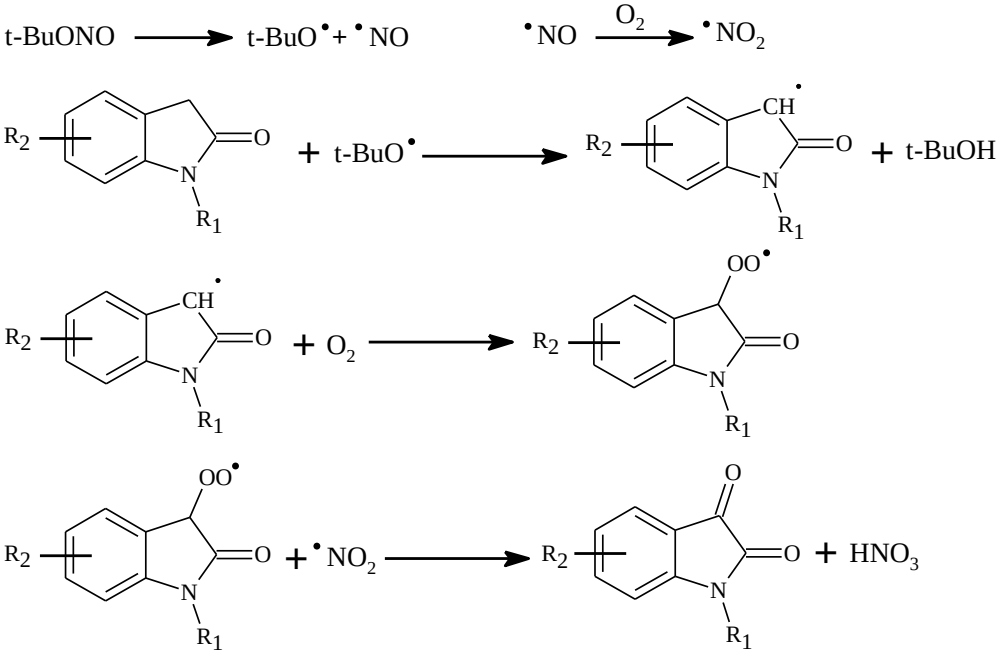
Ying ve ark. nın (2018) indol-2-on türevlerinin C(sp3)-H bağlarının oksidasyonu ile indol-2,3-dion türevleri sentezi için basit bir metot geliştirmişlerdir. Bu yöntemde, TBHP ile herhangi bir metal katalizör veya baz kullanılmadan radikal kenetlenme ile α-diketon yapısı oluşturulmuştur.



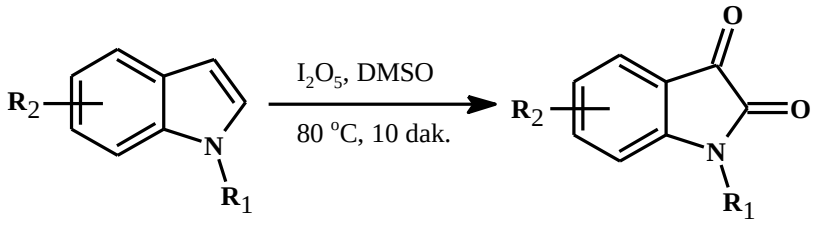
Wei ve ark. nın (2017) çalışmasında ise *t*-butil nitrit (*t*-BuONO) kullanılarak moleküler oksijen ile oksindol türevlerinden isatin türevleri elde edilmiştir.



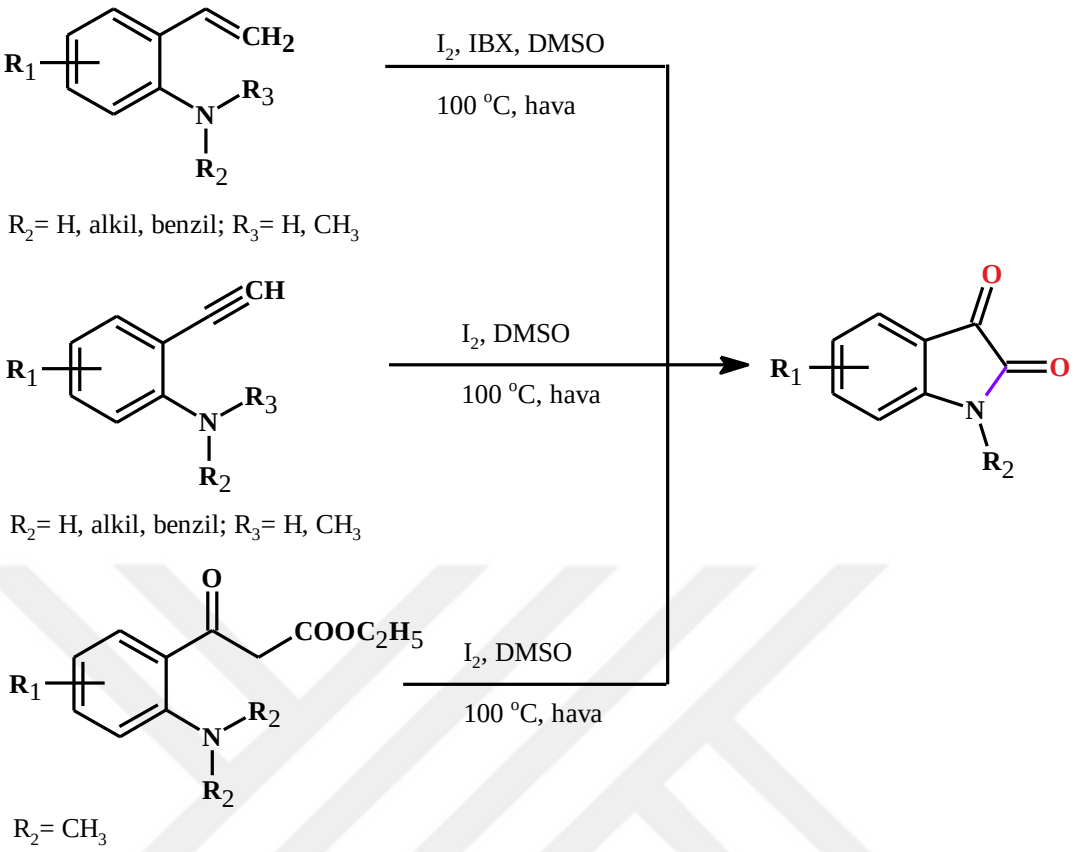
Reaksiyon mekanizması:



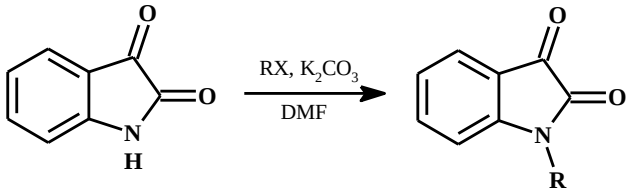
İnorganik yüksek bağlanma güçlü iyot pentaoksitin (I_2O_5) oksidan olarak kullanımı ile metal kullanılmadan ılıman koşullarda indolden hareketle doğrudan isatin sentezi gerçekleştirilmiştir. I_2O_5 ucuz ve çevre açısından zararsız olması, reaksiyonun geniş fonksiyonel grup aralığında tolere edilebilirliği ile farklı isatin türevleri yüksek verimlerle etkin bir şekilde elde edilmiştir (Wang ve Jiang 2017).



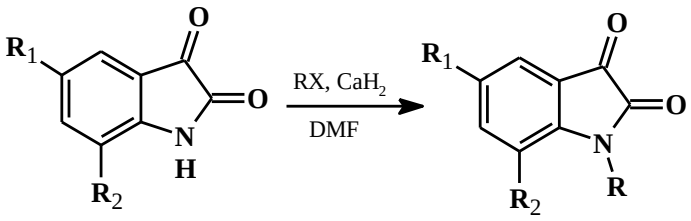
İsatin sentezi için önerilen metotlar anilinin *o*- konumundaki uygun prekürsörler arasında C-C bağı veya önceden mevcut olan *o*-sübstitüe fonksiyonel grup içeren anilinde C-N bağı yapımına dayanır (Tang ve ark. 2010; Huang ve ark. 2013; Sun ve ark. 2013; Gui ve ark. 2014). α-iyodoketon ortaya koyan fenilasetilen veya stirenlerin yüksek oranda dayanıksız fenilglioksallere Kornblum oksidasyonu ile oksidasyonu geniş çapta dikkat çekmiştir ve sentetik organik kimyada hızlıca büyüyen bir alan oluşturmuştur. *O*-sübstitüe anilinden isatin sentezi için elektronca zengin amin ile elektron-alan asid veya enolize olabilen keton arasında C-N bağ oluşumu ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (Ilangovan ve Satish 2013; 2014; Lollar ve ark. 2014). Bununla birlikte elektronca zengin amin ile elektronca zengin alkin veya alken arasında C-N bağ oluşumu ile ilgili bir çalışma ortaya konmamıştır. Bu çalışmalardan yola çıkılarak indol yapısının oluşturulmasında kullanılan 2'-aminofenilasetilen veya 2'-aminofenilstirenin isatin sentezinde etkili bir şekilde değerlendirilebileceği öngörülmüştür. Sonuçta metal, baz ve peroksit kullanımı olmadan ekonomik bir şekilde 2'-aminofenilasetilen (sp karbon), 2'-aminostiren (sp^2 karbon) ve 2'-amino-β-ketoesterden (sp^3 karbon) intramoleküler C-N bağ oluşumu ile moleküler-iyot aracılı isatin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem primer, sekonder, tersiyer amin ve amidlere uygulanabilir olup tek seferde ardışık iyotlama, Kornblum oksidasyonu ve intramoleküler nükleofilik amidasyonu içerir (Satish ve ark. 2015).



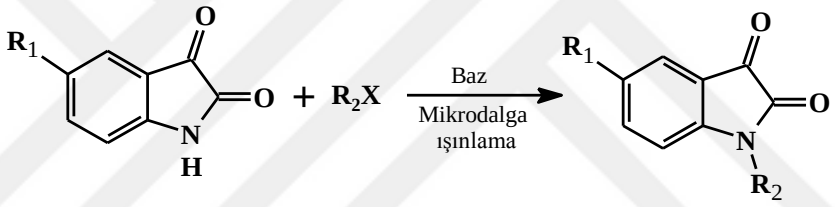
N-alkil/ aralkilisatin türevleri isatinin sodyum tuzunun alkil halojenür/ sülfat ile reaksiyonuyla sentezlenebilmektedir (Arsenijevic ve ark. 1985; Boar ve Cross 1993 W.O. JOP19931757 19930726). İsatinin sodyum tuzunun hazırlanmasında kullanılan birçok yöntem toluen veya DMF ortamında isatinin sodyum hidrür (NaH) ile reaksiyonunu içermektedir (Muchowski ve Nelson 1980; Webber ve ark. 1996). Daha az olarak DMF veya aseton ortamında potasyum karbonat (K_2CO_3) ile de isatin sodyum tuzunun elde edildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Radul ve ark. 1980; Majumdar ve ark. 1996). Genellikle baz olarak K_2CO_3, katalizör olarak susuz potasyum iyodür (KI), polar aprotik çözücü olarak DMF kullanılmıştır (Torres ve ark. 2004, Cao ve ark. 2009). Reaksiyon genellikle soğukta veya argon gazı altında oda koşullarında gerçekleştirilmiştir (Chu ve ark. 2005; Kopka ve ark. 2006; Chu ve ark. 2007; Podichetty ve ark. 2009).



Garden ve ark. nın 1998 yılındaki çalışmasında, DMF ortamında kalsiyum hidrür (CaH_2) ile N-alkilisatin türevleri kazanılmış, bu reaksiyonun oda ısısında nonsübstitüe isatinlere kıyasla 5- veya 7- konumlarında elektron çeken grup taşıyan isatinlerin eldesinde daha kolay yürüdüğü kaydedilmiştir.

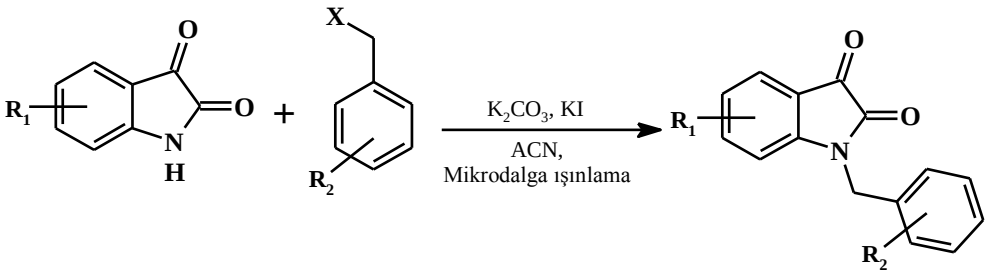


N-alkilasyon/ aralkilasyon reaksiyonlarını hızlandırmak amacıyla mikrodalga ışınlama yönteminin uygulandığı çalışmalarda, DMF ve K_2CO_3 veya etanol ve sodyum etoksid (C_2H_5ONa) ortamında N-alkil/ aralkilisatin türevlerinin daha yüksek verimle sentezlendiği kaydedilmiştir (Azizian ve ark. 2003).

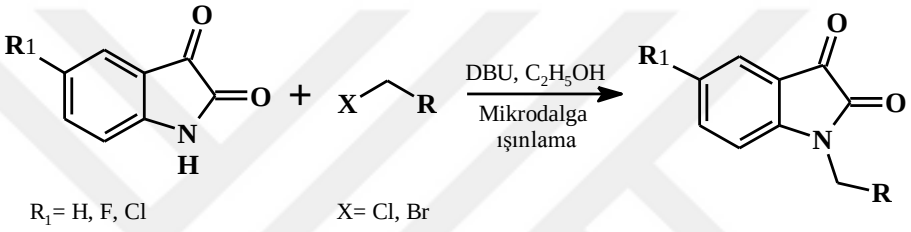


İsatinin uygun bir baz ve alkil/ aralkil halojenür ile karışımının polar aprotik çözücü içinde 160-400 watt enerji altında 2-7 dakika mikrodalga ışını uygulaması ile N-alkil/ aralkilisatin türevleri elde edilmiştir. Alkilasyon ajanı olarak etil kloroasetat kullanılmış olup en iyi sonucun baz olarak K_2CO_3 veya sezyum karbonat (Se_2CO_3) ve çözücü olarak DMF veya N-metilpirolidon (NMP) ile alındığı tespit edilmiştir (Shmidt ve ark. 2008).

Bridges ve ark. nın 2009 yılındaki çalışmalarında N-benzil-5-sübstitüe isatin türevleri, 5-sübstitüe isatin bileşiklerinin benzil halojenür ile asetonitrilli (ACN) ortamda, baz olarak K_2CO_3 ve katalizör olarak KI kullanılarak 160°C'de mikrodalga ışını uygulaması sonucunda sentezlenmiştir.



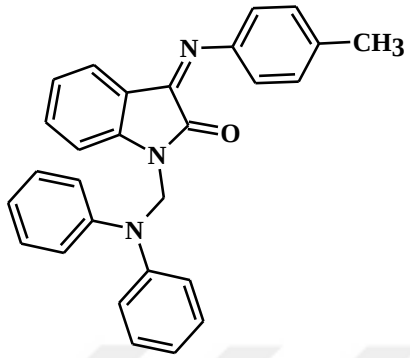
İsatin ile baz olarak seçilen 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) ve alkil/ aril halojenür ile etanollü ortamda 120-140 ºC de 300 watt enerji altında 10-25 dakika mikrodalga ışını uygulaması ile N-alkilisatin türevleri sentezlenmiştir (Jordan ve ark. 2014).



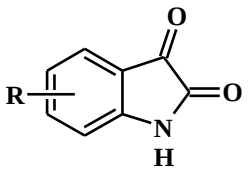
2.1.2. 1*H*-indol-2,3-dion Türevlerinin Antiinflamatuvar Etkileri

Astım patofizyolojisinde atrial natriüretik peptid (ANP) ve bağlandığı natriüretik peptid reseptör A (NPRA) ilişkisi üzerinde durulmaktadır. ANP'nin, solunum yolu epitelinde fazla miktarda bulunan NPRA'ya bağlanarak inflamatuvar yanıtı başlattığı ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu, alerjik solunum yolu inflamasyonu ile ilişkisi belirtilmektedir. İsatin ile bu sinyal yolağı üzerine etki araştırmasında hasta farelere intranazal isatin uygulanmış, isatinin NPRA'yı bloke etmesinin yanında epitel hücresindeki ekspresyonunu da azalttığı, astım patofizyolojisinde rol oynayan yardımcı T hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-5) salınımını da azaltarak solunum yolu inflamasyonunu hafiflettiği tespit edilmiştir (Kandasamy ve ark. 2010).

Sridhar ve Ramesh'in 2001 yılındaki isatin Schiff ve Mannich bazlarının sentezlenerek *in vivo* antiinflamatuvar aktivitesini araştırdıkları çalışmalarında, seri içinde en aktif bileşiğin isatinin 1- konumunda difenilaminometil, 3- konumunda 4-metilfenilimino grupları taşıyan bileşik olduğu ortaya konmuştur.



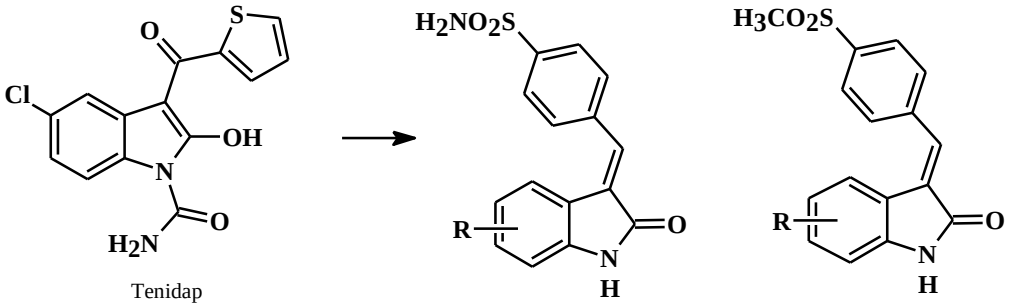
İsatin ve türevleri ile inflamatuvar yanıt ile ilişkili siklooksijenaz (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimlerini, bu enzimlere bağlı olarak prostaglandin E_2 (PGE_2) ve nitrik oksiti (NO) inhibe etmek amacıyla *in vitro* yürütülen çalışmada, arttırılan iNOS, COX-2, PGE_2 ve NO düzeylerinin isatin ve türevlerinin uygulanmasından sonra değişimleri kaydedilmiştir. İsatin, 5-floroisatin, 5/ 6/ 7-kloroisatin ve 5-metilisatin bileşiklerinin tüm değerleri düşürücü, 4-bromoisatin ve 5-iyodoisatinin değerler üzerine etkisiz olduğu, böylelikle isatin ve türevlerinin antiinflamatuvar etkisinin hem antikarsinojenez hem de inflamatuvar süreçlere karşı koruyucu ajanların geliştirilmesi için kullanılabileceği bulunmuştur (Matheus ve ark. 2007).



R= H, 5-CH_3, 5-F, 5-Cl, 6-Cl, 7-Cl, 4-Br, 5-I

COX ve 5-lipooksijenaz (5-LOX) enzim inhibitörü ve sitokin modülatörü tenidap [5-kloro-2-hidroksi-3-(tiyofen-2-karbonil)indol-1-karboksamid] bileşiğinin yapısından hareketle 3-[4-(sülfamoil/ metilsülfonil)fenil]metilen-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on türevleri sentezlenerek *in vitro* ortamda enzim aktiviteleri, *in vivo* ortamda antiinflamatuvar, analjezik ve ülserojenik etkileri test edilmiştir. İsatinin 5- konumunda brom taşıyan 4-metilsülfonil türevinin tenidapa oranla daha etkin ve daha yüksek COX-2 seçiciliğine sahip olduğu; isatinin 5- konumunda flor taşıyan 4-sülfamoil türevinin de tenidapa oranla daha etkin ve sentezlenen türevler arasında en yüksek COX-2

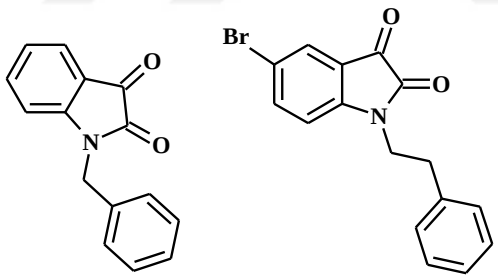
seçiciliğine sahip bileşik olduğu tespit edilmiştir. *İn vivo* çalışmalar ile bu iki bileşiğin tenidapa oranla daha yüksek antiinflamatuvar aktivite ve COX-2 seçicilikleri ile ülserojenik etkilerin daha düşük olduğu belirlenmiştir (Lai ve ark. 2010).



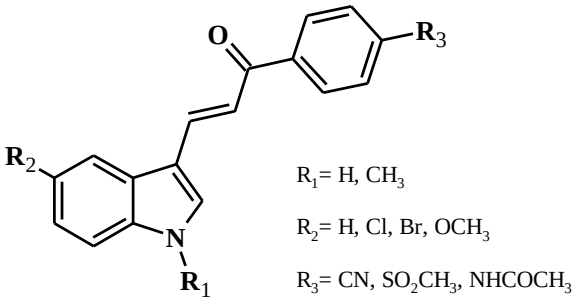
Tenidap

R= H, 5-CH_3, 5-F, 5-Cl, 6-Cl, 5-Br, 5-NO_2

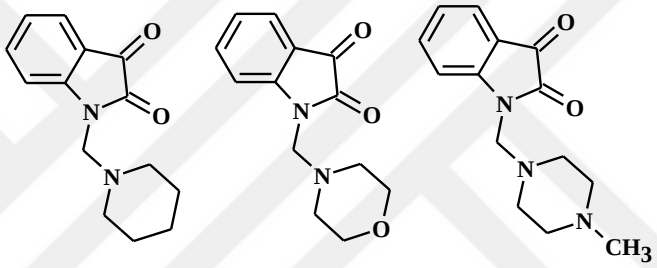
Kimble-Hill ve ark. nın 2014 yılında aldehit dehidrojenaz enzimine hedefli sübstitüe 1*H*-indol-2,3-dion türevlerini inceledikleri çalışmalarında, 1-benzilisatin ve 5-bromo-1-fenetilisatin bileşiklerinin aldehit dehidrojenaz izoenzimlerine 40-380 kat arasında daha selektif inhibitör olduğunu, uzun alkil zincirinin ve isatinin 5- konumunda halojen varlığının aldehit dehidrojenaz izoenzimlerine karşı etkiyi arttırdığını saptamışlardır.



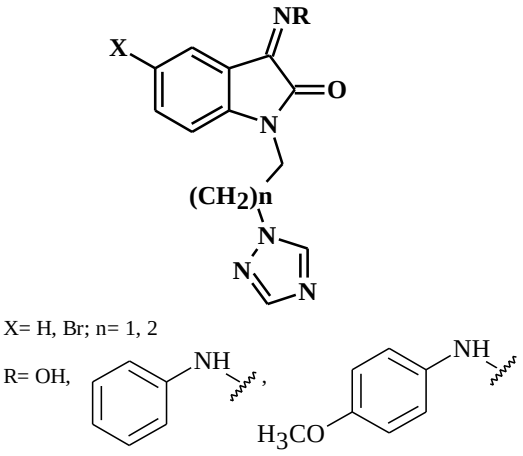
Özdemir ve ark. nın 2015 yılındaki çalışmalarında 5-sübstitüe-1*H*-indol-3-karboksaldehit veya 1-metilindol-3-karboksaldehit ile uygun asetofenondan indol temelli şalkon türevleri sentezlenerek *in vitro* COX-1 ve 2 enzimlerine karşı inhibitör etkinliği araştırılmıştır. En etkin COX inhibitörlerinin *in vivo* antiinflamatuvar ve antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. Seri içinde 3-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-1-(4-siyanofenil)prop-2-en-1-on bileşiği her iki COX enzimine nonselektif inhibisyon yaparken, 3-(5-metoksi-1*H*-indol-3-il)-1-(4-(metilsülfonil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği sadece COX-1 enzimini inhibe etmiştir. *İn vivo* sonuçlar da bileşiklerin antiinflamatuvar aktivite potansiyelini desteklemiştir.



Ozgun ve ark. nın (2016) isatin Mannich bazları ile insan karbonik anhidraz (hCA) I ve II, asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) enzimleri üzerine yaptığı çalışma sonucunda bu bileşiklerin her iki hCA enzimini asetozalamide göre daha düşük nM seviyede inhibe ettikleri, asetikolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimlerine karşı da takrinden daha etkin inhibisyon profili gösterdikleri saptanmıştır.



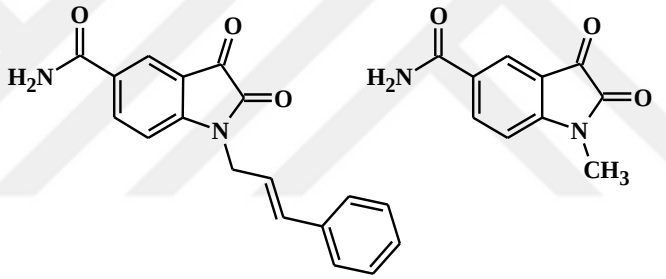
Yeni triazolil-isatin temelli hibrit bileşikler sentezlenmiş, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) inhibitör aktivitesi değerlendirilmiştir. (*Z*)-1-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-5-bromo-3-[2-(4-metoksifenil)hidrazono]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on bileşiği sentezlenen moleküller arasında en aktif bulunmuştur. Yapı-etki ilişkisi analizi ile sentezlenen bileşiklerin antiinflamatuvar potansiyelini arttırmak için isatin halkasının 5-konumunda elektron çekici brom sübstitüsyonunun önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (Sharma ve ark. 2016).



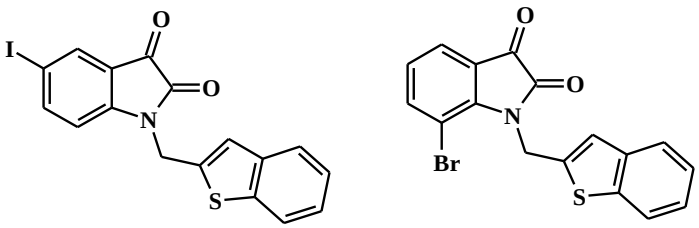
2.1.3. 1*H*-indol-2,3-dion Türevlerinin Antiviral Etkileri

Viral enfeksiyonlar üzerine geliştirilen ilaç ve tedavi yöntemlerinin viral genomun çok sık mutasyona uğraması ve virüslerin direnç kazanması nedenleriyle zamanla etkinliğini yitirmesi, araştırıcıları bu alanda yoğun çalışmalara yöneltmektedir. İlk antiviral ilaçlardan olan metisazonun isatin türevi tiyosemikarbazon yapısı nedeniyle bu yapılar üzerine antiviral çalışmalar günümüzde güncelliğini korumaktadır.

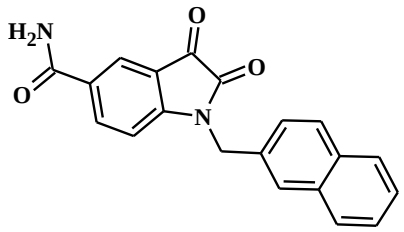
RNA virüslerinden insan rinovirüs 3C proteaza (HRV 3CP) karşı etkin olabileceği yapılan moleküler modelleme ve yapı-etki analizi çalışmaları ile belirlenen isatin bileşikleri ile gerçekleştirilen antiviral çalışmada 1-sinnamilisatin-5-karboksamid bileşiğinin HRV-14'e, 1-metilisatin-5-karboksamid bileşiğinin çeşitli rinovirüs tiplerine karşı yüksek etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir. İndol NH ında benzil, 4-metilbenzil, naftil, benzotiyofen v.b. grupların varlığının HRV-14'e etkinliği önemli ölçüde arttırdığı kaydedilmiştir (Webber ve ark. 1996).



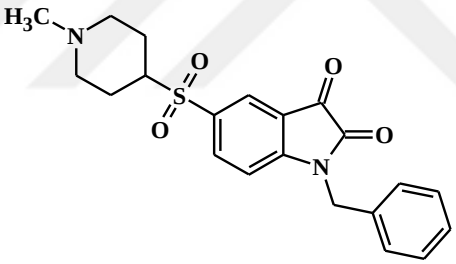
1-Sübstitüe isatin bileşikleri ile ağır akut solunum sendromuna (SARS) neden olan koronavirüs 3CL (SARS CoV 3CL) proteaza karşı inhibitör etkinliğin araştırıldığı çalışmada 1-[(1-benzotiyofen-2-il)metil]-5-iyodoisatin ve 1-[(1-benzotiyofen-2-il)metil]-7-bromoisatin bileşiklerinin SARS CoV 3CL proteaza karşı en etkin ve diğer proteazlara kıyasla selektif bileşikler olduğu *in vitro* deneyler ile belirlenmiştir (Chen ve ark. 2005).



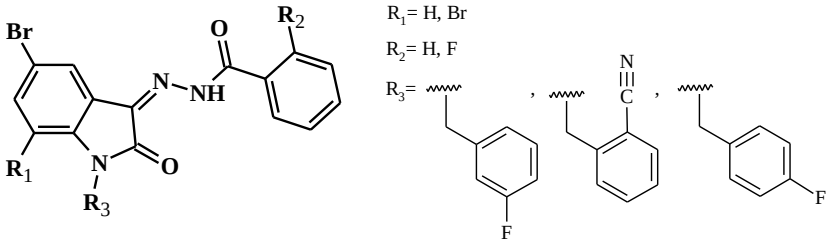
2006 yılında Zhou ve ark. nın çalışmalarında isatinin 5- konumunda karboksamid grubunun ve 1- konumunda büyük hidrofobik grupların aktiviteyi önemli oranda arttırdığı kaydedilmiş, bu çalışmada SARS CoV 3CL proteaza en yüksek ve seçici etkili olduğu belirlenen 1-(2-naftil)isatin-5-karboksamid bileşiğinin insan rinovirüs 3C proteaza (HRV-14 3C) da önemli inhibitör etkinlikte olduğu saptanmıştır.



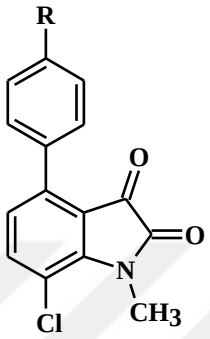
1-Alkil/ aralkil-5-sübstitüe sülfonilisatin türevlerinin sentezlendiği ve antiviral etkilerinin SARS koronavirüs replikasyonuna etki eden kimotripsin proteaza *in vitro* olarak incelendiği çalışmada, 1-metil, benzil ve β-naftilmetil sübstitüsyonunun antiviral etkinliği arttırdığı, en etkin bileşiğin 5-[(1-metil-4-piperidinil)sülfonil]-1-benzil-1*H*-indol-2,3-dion olduğu belirlenmiştir (Liu ve ark. 2014).



Zhang ve ark. nın (2014) 1,7-disübstitüe 5-bromoisatinden hidrazon türevlerini sentezleyerek coxsackie B3 virüsüne karşı antiviral etkinliklerini araştırdıkları çalışmalarında, 1- konumunda 3-florobenzil, 7- konumunda brom ve fenil halkasında flor sübstitüentleri taşıyan bileşiğin virüse karşı en güçlü inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir.



2015 yılında Hamdy ve ark. nın yaptığı moleküler modelleme çalışmaları ile isatinin 4- konumunda aromatik gruplar taşıyan türevler sentezlenmiştir. Bu bileşikler içinde serbest bağlanma enerjisi en düşük olup aktif olabilecek 4-(4-asetilfenil)-7-kloro-1-metilisatin bileşiğinin HIV-2 revers transkriptaz enzimi üzerine inhibitör etkili olduğu belirlenmiştir.

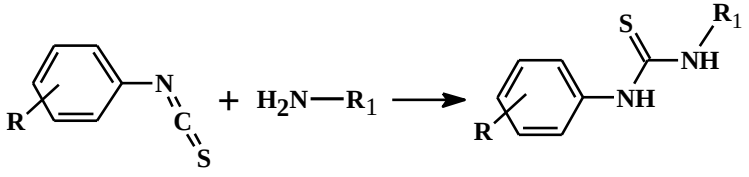


R= F, Cl, $COCH_3$

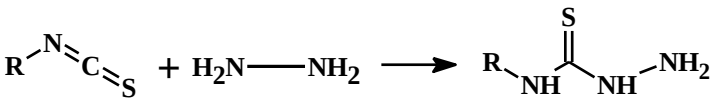
2.2. Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazon Türevleri

2.2.1. Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

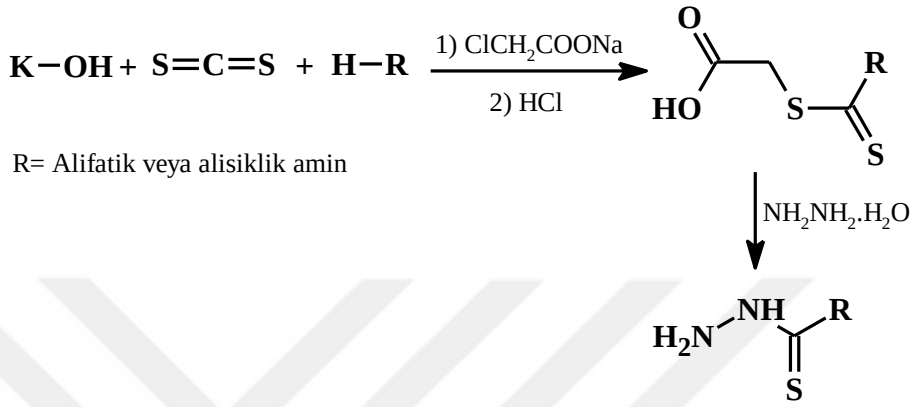
İzotiyosiyanat türevlerinden hidrazin hidrat ile tiyosemikarbazid türevlerinin sentezlenmesi bilinen en eski tiyosemikarbazid elde yöntemlerindendir. McKee ve Bost'un 1946 yılındaki çalışmalarında aromatik izotiyosiyanatların çeşitli aminler ile reaksiyonundan tiyoüre türevleri elde edilmiştir.



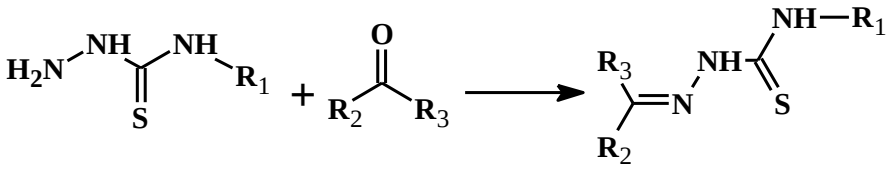
Tiyosemikarbazid türevlerinin potasyum tiyosiyanattan dihidrazin sülfat ile yüksek verimle (Paterson 1953 U.S. Patent No. 2646447 A), amonyum tiyosiyanattan hidrazin hidrat ile ve baryum tiyosiyanattan dihidrazin sülfat ile eldesi için sentez yöntemleri de literatürde bulunmaktadır (Swimmer 1955 U.S. Patent No. 2710243 A.).



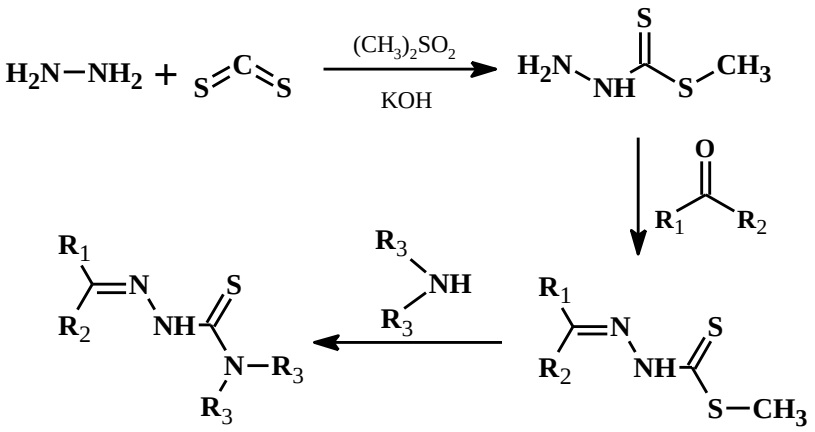
Bharti ve ark. nın 2002 yılındaki çalışmalarında potasyum hidroksitli ortamda amin türevleri ve karbondisülfür reaksiyona sokulmuş, sodyum kloroasetat ve hidroklorik asit ilave edilerek çeşitli tiyoglikolik asit türevleri sentezlenmiştir. Oluşan üründen sodyum hidroksitli ortamda hidrazin hidrat ile tiyosemikarbazid türevleri elde edilmiştir.



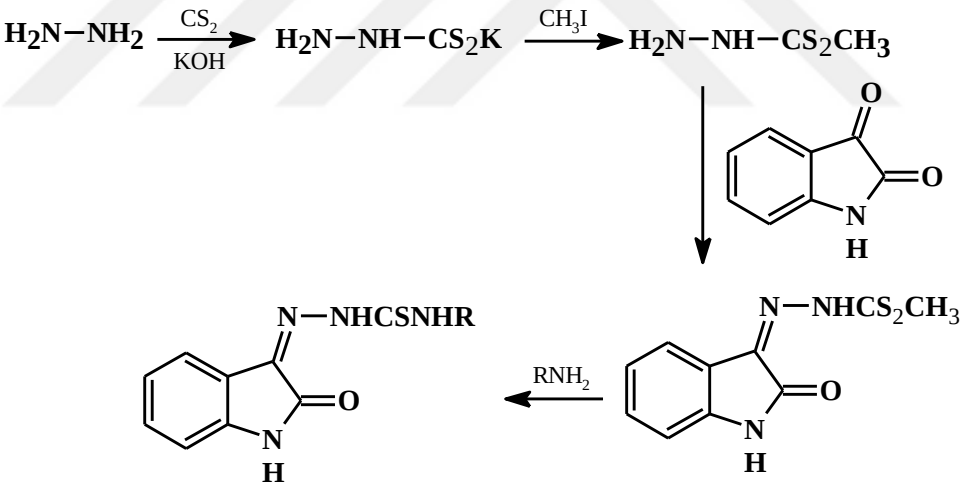
Aldehit veya ketonun tiyosemikarbazid ile kondensasyonu ile tiyosemikarbazon türevleri elde edilmektedir. Çözücü olarak etanol veya metanol, katalizör olarak asetik asit veya sülfürik asit kullanımına dair literatür bilgisi bulunmaktadır (Bost ve Smith 1931; Karalı 2002; Greenbaum ve ark. 2004; Kalinowski ve ark. 2007; Karalı ve ark. 2007; Güzel ve ark. 2008).



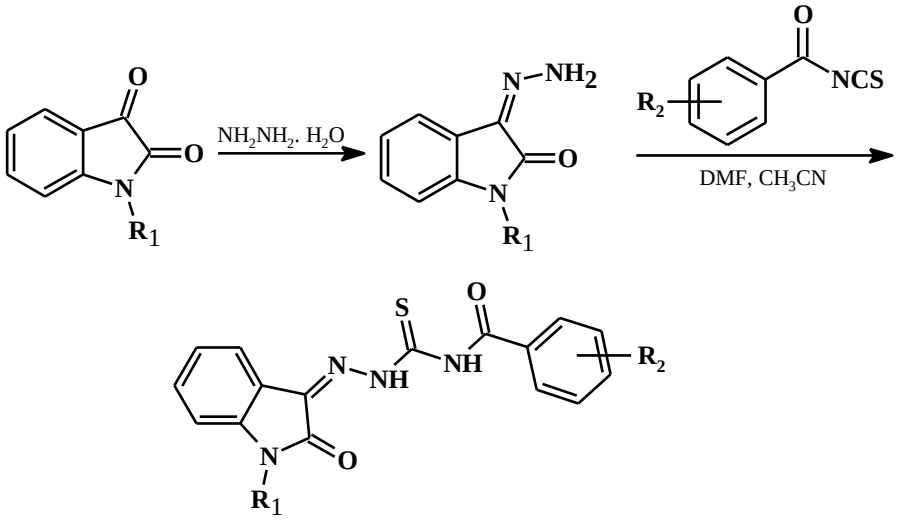
Hu ve ark. nın 2006 yılındaki çalışmalarında potasyum hidroksit ortamında hidrazin hidrat, karbon disülfür ve dimetilsülfonun etkileştirilmesi ile elde edilen ara ürünün önce aldehit veya keton bileşiği ile ardından primer ya da sekonder aminler ile reaksiyonu sonucunda tiyosemikarbazon türevleri kazanılmıştır.



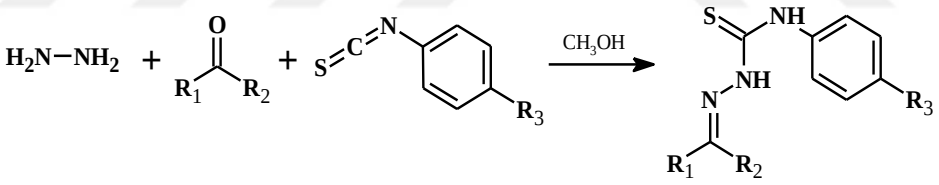
Pervez ve ark. nın 2007 yılındaki çalışmalarında hidrazin hidratın önce karbon disülfür, sonra metil iyodür ile etkileştirilmesiyle elde edilen metil 1-hidrazinkarboditiyoatın isatin ile reaksiyonundan metil 2-(2-okso-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-iliden)-1-hidrazinkarboditiyoat kazanılmıştır. S-metil grubunun primer amin grubu ile yer değiştirmesi ile istenilen tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir.



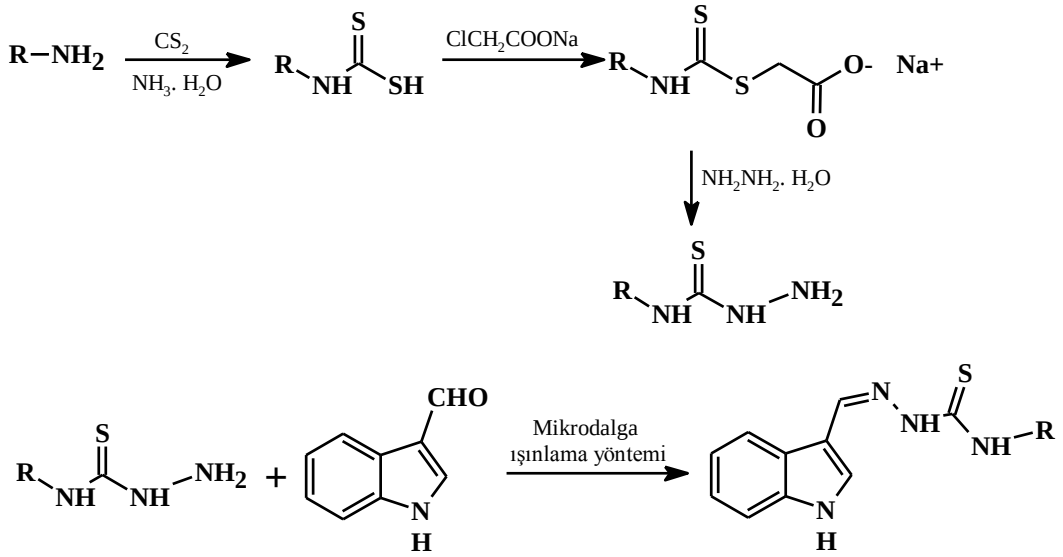
Hu ve ark. nın 2009 yılında yayınlanan çalışmasında tiyosemikarbazon sentezi hidrazon üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, 1-sübstitüe 1*H*-indol-2,3-dion bileşiklerinden hidrazin hidrat ile elde edilen 3-hidrazon yapısı üzerinden sübsitüte benzoil izotiyosiyanatlar ile etkileştirilerek tiyosemikarbazon türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir.



2009 yılında yayınlanan bir çalışmada hidrazin, izotiyosiyanat ve aldehit ya da keton metanol içinde reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon sentezi tek adımda tek kap yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle reaksiyon süresini azaltılmış, daha yüksek verimle ürünler elde edilmiştir (Cunha ve DaSilva 2009).

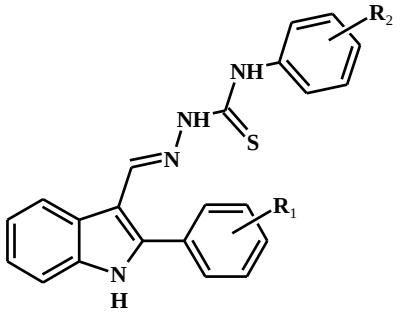


Liu ve ark. nın 2010 yılında yayınlanan çalışmasında sübstitüe aminin etanol ve sulu amonyaktaki çözeltisine karbon disülfür, sodyum kloroasetat ve hidrazin hidrat eklenerek sübstitüe tiyosemikarbazid türevleri elde edilmiştir. Devamında sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri indol-3-karboksaldehit ile nötral alüminyum oksidli ortamda mikrodalga ışınlama yöntemi ile etkileştirilmiş, daha hızlı ve daha yüksek verim ile tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiştir.



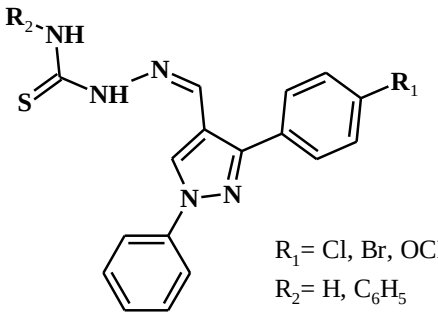
2.2.2. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiinflamatuvar Etkileri

2-Fenil-1*H*-indol-3-karbaldehit feniltiyosemikarbazon türevleri ile ilgili 1982 yılında yapılan bir çalışmada, *in vivo* ortamda sıçanlarla yapılan deneyler sonucunda test edilen tüm bileşiklerin antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Kaur ve Ali 1982).

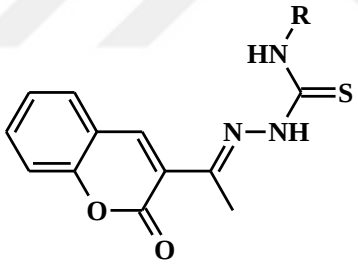


R_1= H, 4-Cl, 3-NH_2
R_2= H, 2-CH_3, 3-CH_3, 4-CH_3, 2-OCH_3, 4-OCH_3

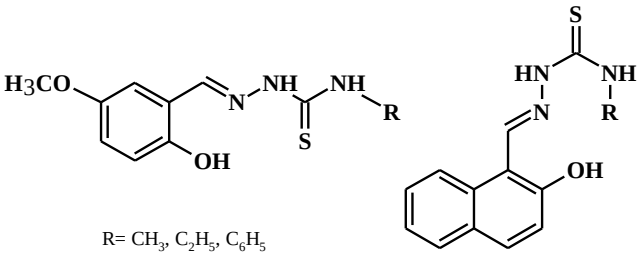
2014 yılında Alegaon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tiyosemikarbazon yapısı taşıyan 1,3,4-trisübstitüe pirazol türevleri sentezlenerek, COX-1 ve 2 enzimlerine inhibitör etkinliği test edilmiştir. Tüm bileşikler COX-2 enzimi üzerinde inhibisyon sağlarken, en etkin bileşiğin R_1 metoksi R_2 nonsübstitüe türev olduğu ve standart olarak kullanılan indometazinden daha aktif ve moleküler modelleme çalışması ile COX-2 enzimine daha seçici olduğu kaydedilmiştir.



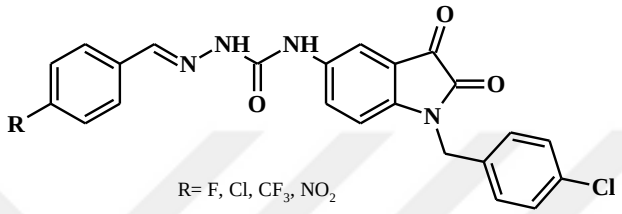
3-Asetilkumarin ile metil/ etiltiyosemikarbazidin kondensasyonundan sentezlenen tiyosemikarbazon bileşiklerinin antiinflamatuvar etkinlikleri hem *in vivo* hem de *in vitro* test edilmiş, *in vitro* ortamda COX-1 ve 2 enzimlerine karşı inhibitör etkinlikleri incelenmiş, metiltiyosemikarbazon türevinin standart olarak kullanılan indometazine oranla daha güçlü COX-2 inhibisyonu yaptığı, etiltiyosemikarbazon türevinin ise seçici COX-2 inhibitörü olan selekoksib ile benzer aktivitede olduğu, indometazine kıyasla daha güçlü COX-2 inhibisyonu yaptığı, *in vivo* test sonuçlarında etiltiyosemikarbazon türevinin indometazine oranla daha yüksek koruma sağladığı görülmüştür (Dawood ve ark. 2015).



Subhashree ve ark. nın 2017 yılında yaptığı çalışmalarında, bir seri 5-metoksisalisilaldehit ve 2-hidroksi-1-naftilkarbaldehit tiyosemikarbazon bileşikleri sentezlenerek, *in vitro* ortamda fosfolipaz A2 (PLA2) aktiviteleri test edildiğinde (*E*)-2-hidroksi-1-naftilkarbaldehit N-etiltiyosemikarbazon bileşiğinin % 70 oranında PLA2 inhibisyonu ile potansiyel antiinflamatuvar etkisi belirlenmiştir.



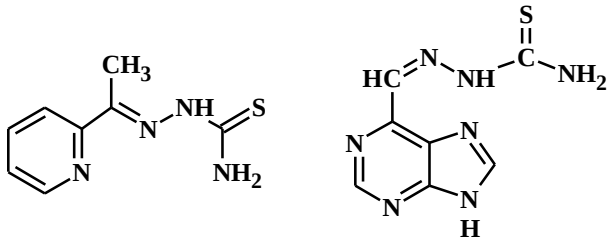
Prakash ve ark. nın 2012 yılında yaptığı bir çalışmada bir seri isatin semikarbazid türevini benzaldehit türevleri ile etkileştirerek semikarbazon türevlerini sentezlenmiş ve antiinflamatuvar aktivitesi test edilmiştir. Benzaldehitin fenil halkasında elektron çeken sübstitüent taşıyan türevlerin, standart olarak kullanılan diklofenak ile benzer etkide, triflorometil grubu taşıyan türevin ise lipofilite artışına bağlı olarak daha iyi antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir. Fenil halkasında elektron veren sübstitüentlerin ya da fenil halkasının indol veya 5-metilfuran gibi heterosiklik halkalarla yer değiştirmesinin aktiviteyi düşürdüğü belirlenmiştir.



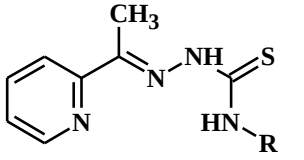
R= F, Cl, CF_3, NO_2

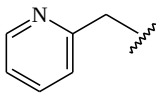
2.2.3. Tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiviral Etkileri

Tiyosemikarbazon bileşiklerinin antiviral aktivite araştırmaları, ilk kez 1950 yılında Hamre ve ark. tarafından benzaldehit tiyosemikarbazon türevleri ile çiçek hastalığı virüsü üzerinde yapılmıştır. İlerleyen yıllarda 2-asetilpiridin tiyosemikarbazon türevlerinin herpes simpleks virüs (HSV) tip 1 ve 2 virüslerine, purin-6-karbaldehit tiyosemikarbazon bileşiğinin ise insan sitomegalovirüsüne karşı seçici antiviral etkinlikte olduğu tespit edilmiştir (Sidwell ve ark. 1969; Shipman ve ark. 1981).

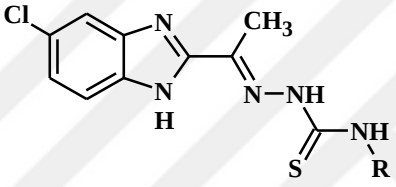


Turk ve ark. nın 1986 yılındaki çalışmalarında 2-asetilpiridin tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek HSV-1 ribonükleozit difosfat redüktaz enzimine karşı inhibisyonunun araştırılması sonucunda bu enzimin antiviral ilaç tasarımında hedef olabileceği sonucuna varılmıştır. Tiyokarbonil grubu yerine karbonil grubunun bulunduğu semikarbazon türevleri ile çalışıldığında antiviral aktivitenin gözlenmemesi aktivite için tiyokarbonil grubunun önemini vurgulamaktadır.



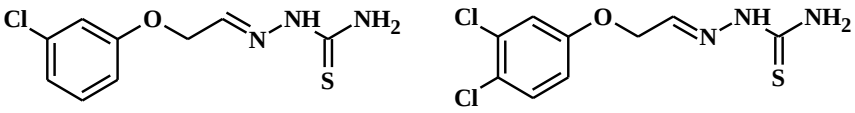
R= H, CH_3, $CH_2CH{=}CH_2$, $CH_2C_6H_5$, 

Benzimidazol içeren tiyosemikarbazon yapısında bir seri bileşik sentezlenerek *in vitro* ortamda HIV ile enfekte edilmiş hücreler üzerinde antiviral etkinliği incelenmiş, serideki tüm bileşiklerin HIV replikasyonu üzerinde inhibitör etkinliği olduğu belirtilirken, tiyosemikarbazon grubunun N_4 konumunda fenil halkası taşıyan bileşiğin en etkin bileşik olduğu kaydedilmiştir (Patel ve ark. 2013).



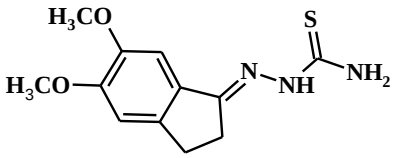
R= H, C_2H_5, C_4H_9, C_6H_{11}, C_6H_5

Pacca ve ark. nın çalışmasında (2017) sentezlenen fenoksiasetaldehit tiyosemikarbazon türevlerinin, sarı humma ve St. Louis ensefalit virüslerine etkinlikleri incelenmiş, fenil grubunun 3- konumunda klor taşıyan bileşiğin St. Louis ensefalit virüsüne, 3- ve 4- konumlarında klor taşıyan bileşiğin sarı humma virüsüne etkinliği saptanmıştır.

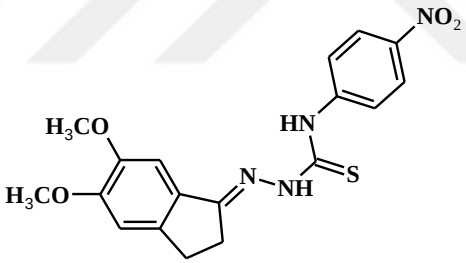


Sentezlenen 1-indanon tiyosemikarbazon türevlerinin antiviral aktivitesi, hepatit C virüsü ile aynı aileden sığır viral diyare virüsüne (BVDV) karşı *in vitro* ortamda test edilmiştir. 5,6-Dimetoksi sübstitüe türevin standart olarak kullanılan ribavirinden daha aktif ve seçici olduğu tespit edilmiştir. Nonsübstitüe veya tek metoksi grubu taşıyan bileşiklerin aktiviteyi düşürdüğü, 5- konumunda halojen sübstitüsyonunun aktivite beraberinde toksisiteyi de artırdığı belirlenen çalışmada 1-indanon halkası, tiyosemikarbazid grubu ve 1-indanon semikarbazon türevlerinin inaktif olması

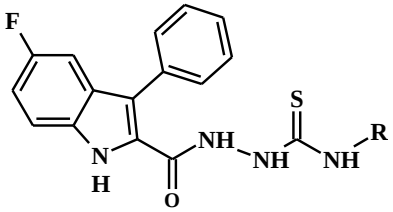
tiyosemikarbazon yapısının aktivite için önemini ortaya konmuştur (Finkielsztein ve ark. 2008).



Santacruz ve ark. nın 2017 yılındaki çalışmalarında 1-indanondan hareketle bir seri N_4-arilsübstitüe nonsübstitüe ve N_4-tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiş; viral aktiviteleri BVDV'ye karşı *in vitro* ortamda değerlendirilmiştir. Bu bileşikler içerisinde 5,6-dimetoksiindan-1-on 4-[(4-nitrofenil)tiyosemikarbazon] un standart olarak kullanılan ribavirinden daha güçlü antiviral etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Yapı-aktivite ilişkisi açısından indan halkasında 5,6-dimetoksi gruplarının ve tiyosemikarbazon parçasında N_4-aril sübstitüsyonunun viral polimeraz enziminin bağlanma bölgesinde ligand-protein ilişkisi açısından anahtar role sahip olup aktivite açısından önemli olduğu, fenil halkasında elektron veren sübstitüentlerin bulunması aktiviteyi düşürürken, elektron çeken sübstitüentlerin aktiviteyi artırdığı görülmüştür.



Cihan-Üstündağ ve ark. nın 2016 yılındaki çalışmalarında bir seri indoliltiyosemikarbazid ve siklizasyon ürünleri 4-tiyazolidinonlar sentezlenmiş ve çok çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral etkinlikleri *in vitro* değerlendirilmiştir. Tiyosemikarbazid parçasının N_4- konumunda metil, etil, propil ve allil zinciri taşıyan bileşiklerin coxsackie B4 virüsüne karşı standart olarak kullanılan ribavirine göre daha yüksek antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Siklizasyon ürünlerinin antiviral etkinlik göstermemesi serbest tiyosemikarbazid parçasının aktivite için gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

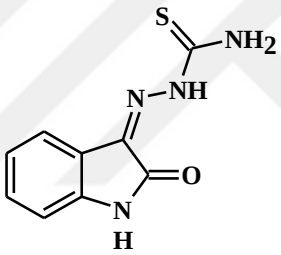


R= CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_3H_5, C_4H_9, $CH_2C_6H_5$, $CH_2CH_2C_6H_5$

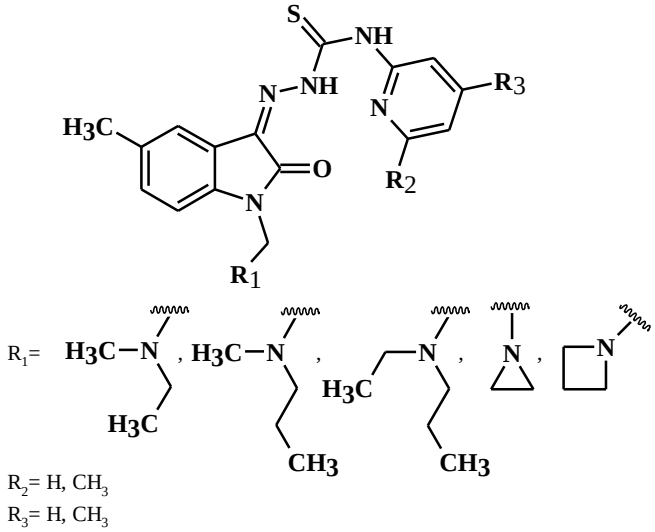
2.3. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevleri

2.3.1. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiinflamatuvar Etkileri

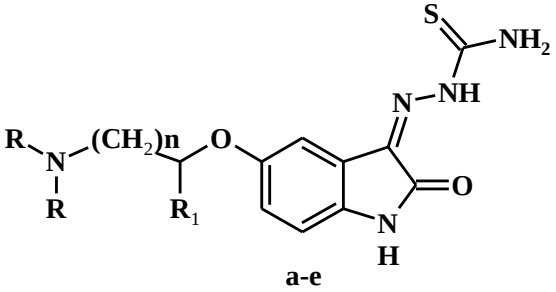
İsatin 3-tiyosemikarbazon bileşiğinin antiinflamatuvar aktivitesi *in vivo* deneylerde sıçan pençelerindeki ödeme karşı test edilmiş, standart olarak kullanılan diklofenak sodyum ödemi % 75 oranında azaltırken, isatin 3-tiyosemikarbazonun % 67 oranında azalttığı tespit edilmiştir (Sridhar ve Ramesh 2002).



1-Sübstitüe 5-metilisatin ve 4-(sübstitüe piridin-2-il)tiyosemikarbazidlerin kondensasyonları ile elde edilen tiyosemikarbazon türevlerinin antiinflamatuvar aktivitesi *in vivo* deneylerde sıçan pençelerindeki ödeme karşı test edilmiş, tüm bileşiklerin standart olarak kullanılan diklofenak sodyum (% 65) karşısında % 18-44 oranında inflamasyonu azalttığı tespit edilmiştir. % 44 oran ile en etkin bileşiğin R_1 N-metil(propil)amino, R_2 metil sübstitüe, R_3 nonsübstitüe yapıda olduğu belirtilmiştir (Muthukumar ve ark. 2008).



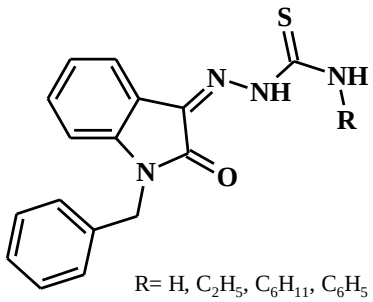
Swathi ve Sarangapani'nin 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada, bir seri 5-[(2/3)-dialkilaminoalkoksi]-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevi sentezlenmiş, *in vivo* olarak sıçan pençelerinde oluşan inflamasyonun azaltılmasına yönelik antiinflamatuvar aktivite araştırması yapılmıştır. Standart olarak kullanılan indometazinin % 76 oranında etki gösterdiği bu çalışmada bileşiklerin % 64-74 oranında etki etmesi umut verici olarak kaydedilmiştir.



a-e

a: R= CH_3, R_1= H, n=1
b: R= C_2H_5, R_1= H, n=1
c: R= CH_3, R_1= H, n=2
d: R= CH_3, R_1= CH_3, n=1
e: R= $(CH_3)_2CH$-, R_1= H, n=1

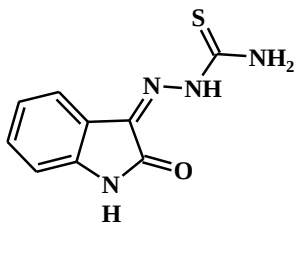
2016 yılında Haribabu ve ark. nın yaptığı moleküler modelleme çalışması ile proinflamatuvar ajanların oluşumundan sorumlu araşidonik asidin yapımında rol alan PLA2 enzimine 1-benzilisatin 3-tiyosemikarbazon türevlerinin düşük serbest bağlanma enerjileri ile bağlandığı tespit edilmiştir.



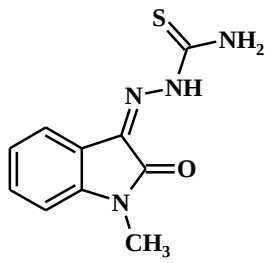
R= H, C_2H_5, C_6H_{11}, C_6H_5

2.3.2. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiviral Etkileri

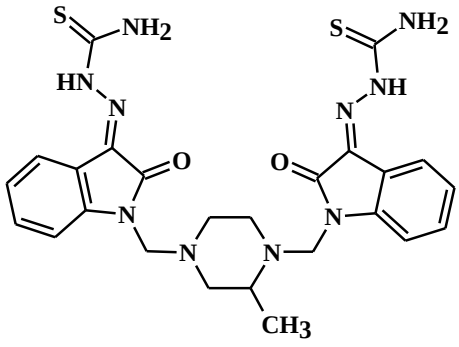
1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon (IBT) ve 1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon (metisazon) bileşikleri üzerinde antiviral etkinlik araştırmaları 1960'lı yıllara dayanmaktadır. 1953 yılında Thompson ve ark. tarafından isatin 3-tiyosemikarbazon bileşiği üzerinde çiçek hastalığı virüsüne karşı araştırmalar yapılmış ve bu bileşiğin antiviral aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir (Bauer ve Sadler 1960). İlerleyen çalışmalarda çiçek hastalığı virüsünün replikasyonuna metisazon ve türevinin etki ettiği, *N,N'*-bis(metilisatin-3-tiyosemikarbazon)-2-metilpiperazin bileşiğinin *in vitro* olarak metisazondan daha aktif, *in vivo* olarak metisazon ile aynı aktivitede olduğu bildirilmiştir (Sadler 1965; Borysiewicz ve Witaliński 1979). Metisazon bileşiği çiçek hastalığında profilaktik olarak kullanımı FDA onaylı ilk antiviral ajandır. Ribozomlarda mRNA'nın translasyonunu inhibe ederek protein sentezini durdurmaktadır. Rinovirüs, ekovirüs, reovirüs, influenza, parainfluenza ve poliovirüsler gibi bazı RNA virüslerine karşı da aktiftir (Lemke ve ark. 2008).



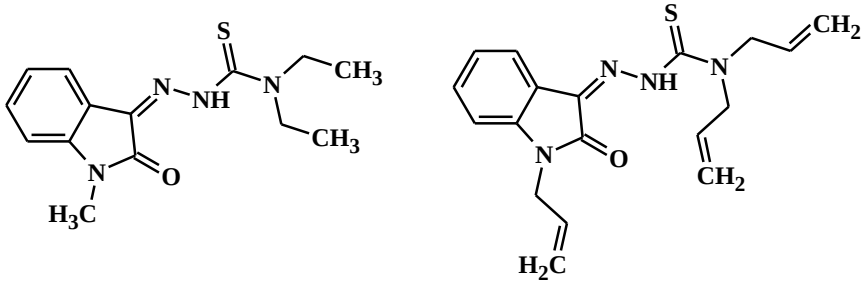
IBT



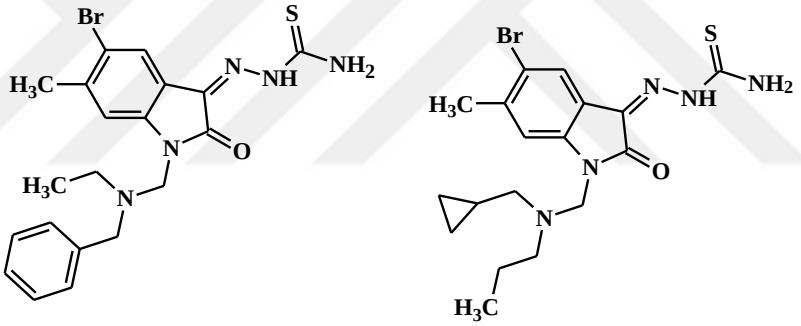
Metisazon



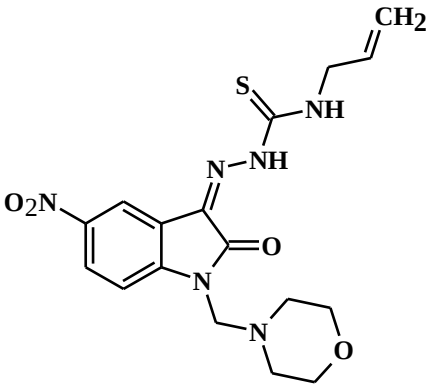
1-Metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4,4'-dietiltiyosemikarbazon) ve 1-allil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4,4'-dialliltiyosemikarbazon) bileşiklerinin revers transkriptaz aktivitesi ve viral yapısal protein seviyesinin incelendiği çalışmada bileşiklerin HIV'e etkili olduğu, viral yapısal protein seviyesini önemli ölçüde azalttıkları belirlenmiştir (Teitz ve ark. 1994).



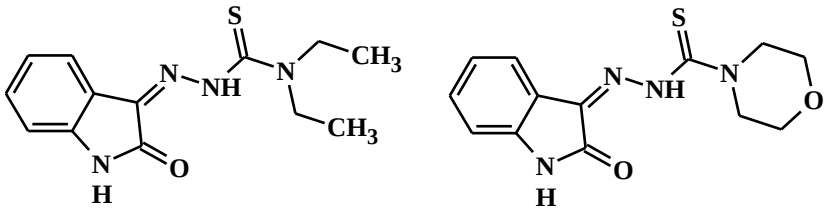
Literatürde çiçek hastalığı için antiviral aktiviteler bildirilen isatin-β-tiyosemikarbazon ve metisazonun kimyasal yapılarından yola çıkılarak çeşitli isatin türevleri ve bu isatin bileşiklerinin 1- konumu için çeşitli sekonder amin yapıları ile oluşturulan kütüphanede, ineklerde ve insanlarda çiçek hastalığı virüsüne karşı tarama yapılmış ve 5-bromoisatin yapısının anahtar farmakofor olduğu tespit edilmiştir. Bu kütüphane içerisinde en etkin ve seçici bileşikler isatinin 1- konumunda asiklik amin içeren 5-bromo-6-metilisatinden oluşturulmuş 3-tiyosemikarbazon bileşikleridir (Pirrung ve ark. 2005).



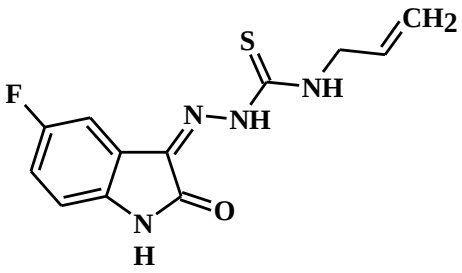
2002 yılında Karalı tarafından sentezlenen 5-nitroisatin 3-tiyosemikarbazon bileşiklerinden hareketle Terzioğlu ve ark. (2006) tarafından morfolin veya piperidin ile sentezlenen Mannich bazları, BVDV ve sarı humma virüslerine karşı *in vitro* test edilmiştir. Tiyosemikarbazon parçasının terminal azotunda allil ve isatinin 1-konumunda morfolinometil grubu taşıyan bileşiğin sarı humma virüsüne karşı zayıf aktivite, BVDV'ye karşı güçlü aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



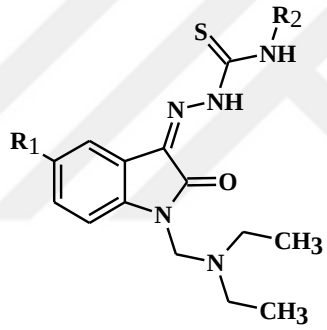
Bir seri isatin 3-tiyosemikarbazon türevinin HSV-1 ve 2'ye karşı antiviral etkinliğinin incelendiği çalışmada, tiyokarbonil grubu yerine karbonil grubunun bulunduğu türevlerde aktivitenin gözlenmediği, isatinin 1- konumunda metil, etil, benzil gibi grupların sübstitüsyonunun aktiviteyi ortadan kaldırdığı ve tiyosemikarbazon parçasının N_4- konumunun monosübstitüe olmasının aktiviteyi olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Bileşikler içinde HSV-1'e karşı en aktif bileşiğin tiyosemikarbazon kısmında N_4- azotunun morfolin halkası içinde yer aldığı, HSV-2'ye karşı en aktif bileşiğin tiyosemikarbazon artığında dietil grubu bulunduğu belirlenmiştir (Kang ve ark. 2011).



Abbas ve ark. nın 2013 yılındaki çalışmalarında 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlenerek, veziküler stomatit virüsüne karşı antiviral etkinliği araştırılmıştır. Bu seri bileşikler içinde 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-allil)-tiyosemikarbazon bileşiğinin viral replikasyonu inhibe eden en aktif bileşik olduğu tespit edilmiştir.

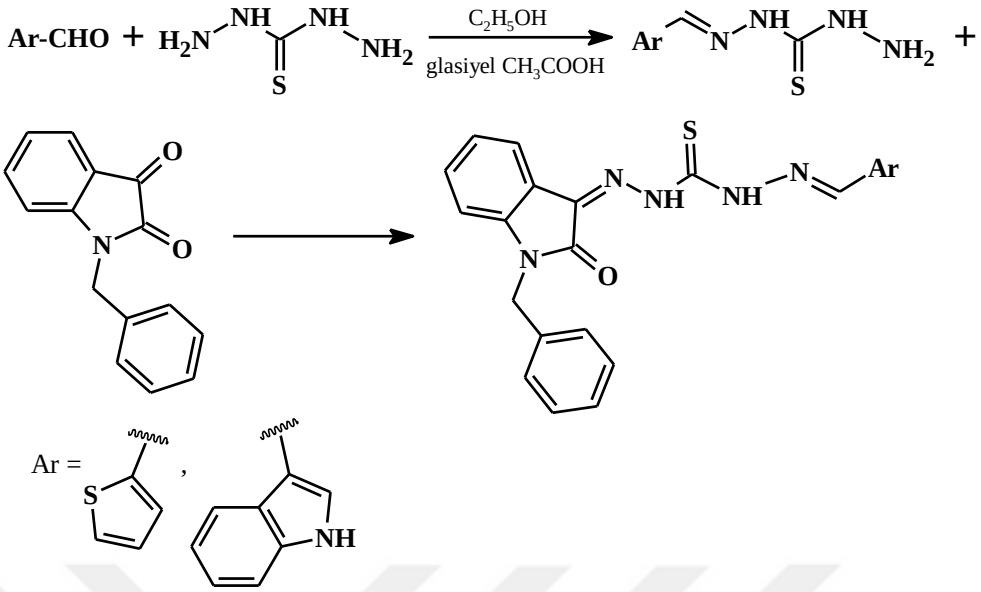


Karki ve ark. nın 2013 yılındaki çalışmalarında isatinin 1- konumunda dietilaminometil sübstitüe bir seri 5-sübstitüe isatin 3-tiyosemikarbazon türevi sentezlenerek çeşitli virüsler üzerine antiviral aktiviteleri incelendiğinde isatinin 5-konumunda klor ve tiyosemikarbazonun N_4- konumunda hidrojen; isatinin 5- konumu nonsübstitüe ve tiyosemikarbazonun N_4- konumunda nonsübstitüe veya 4- kloro/ metil/ metoksi sübstitüe fenil taşıyan bileşiklerin antiviral etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.



R_1= H, Cl
R_2= H, C_6H_5, 4-ClC_6H_5, 4-$CH_3C_6H_5$, 4-$CH_3OC_6H_5$

Aromatik aldehitlerin hidrazinokarbotiyohidrazid ile kenetlenme ürününün 1-benzilisatin ile kondensasyonu sonucu elde edilen hidrazinokarbotiyohidrazon bileşiklerinin insan sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs tip-1, vaccinia virüsü, veziküler stomatit virüsü, koronavirüs, parainfluenza 3 ve influenza A virüsleri üzerinde antiviral aktivitesi incelenmiş, sentezlenen bileşikler içinde aromatik aldehit olarak tiyofen-2-karbaldehit ve 1*H*-indol-3-karbaldehit kullanılarak sentezlenen bileşiklerin özellikle insan sitomegalovirüsüne karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Gangarapu ve ark. 2014).


Ar-CHO
H2N
NH
NH
NH2
S
C2H5OH
glasiyel CH3COOH
Ar
N
NH
NH
NH2
S
+
O
O
N
S
N
NH
NH
N
Ar
N
O
Ar =
S
NH

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

5-(Triflorometoksi)isatin, metil iyodür, etil iyodür, benzil klorür, hidrazin hidrat, fenil izotiyosiyanat, 3/ 4-metilfenil izotiyosiyanat, 3/ 4-trifluorometilfenil izotiyosiyanat, 4-etilfenil izotiyosiyanat, 3/ 4-metoksifenil izotiyosiyanat, 4-metiltiyofenil izotiyosiyanat, 4-(triflorometoksi)fenil izotiyosiyanat, 3/ 4-florofenil izotiyosiyanat, 3/ 4-klorofenil izotiyosiyanat, 4-bromofenil izotiyosiyanat.

3.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre *	Shimadzu UV-1800
İnfrared Spektrofotometre	Shimadzu IR Affinity-1 FTIR
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre	Varian UNITY INOVA (500 MHz) Varian Mercury (Agilent) (400 MHz) Varian Mercury 300 NMR (300 MHz) Oxford Pulsar (60 MHz)
Kütle Spektrometre	Waters 2695 Alliance Micromass ZQ LC/MS
Elementel Analiz Aygıtı	Leco CHNS-932
Erime Derecesi Aleti **	Büchi Melting Point B-540
İnfrared Termometre	Beurer FT93
Rektal Termometre	Kent Scientific, PhysioSuite
Bilgisayar	Dell Precision 5820 İş İstasyonu

3.2. Kromatografik Çalışmalar

Yürütülen reaksiyonların takibi için ince tabaka kromatografisinden (İTK) faydalanılmıştır. Bu amaçla reaksiyon ortamından alınan örnekler ve başlangıç ürünleri etanolde çözündürülerek silikajel HF_{254} ile 0,25 mm kalınlığında kaplanmış alüminyum

---

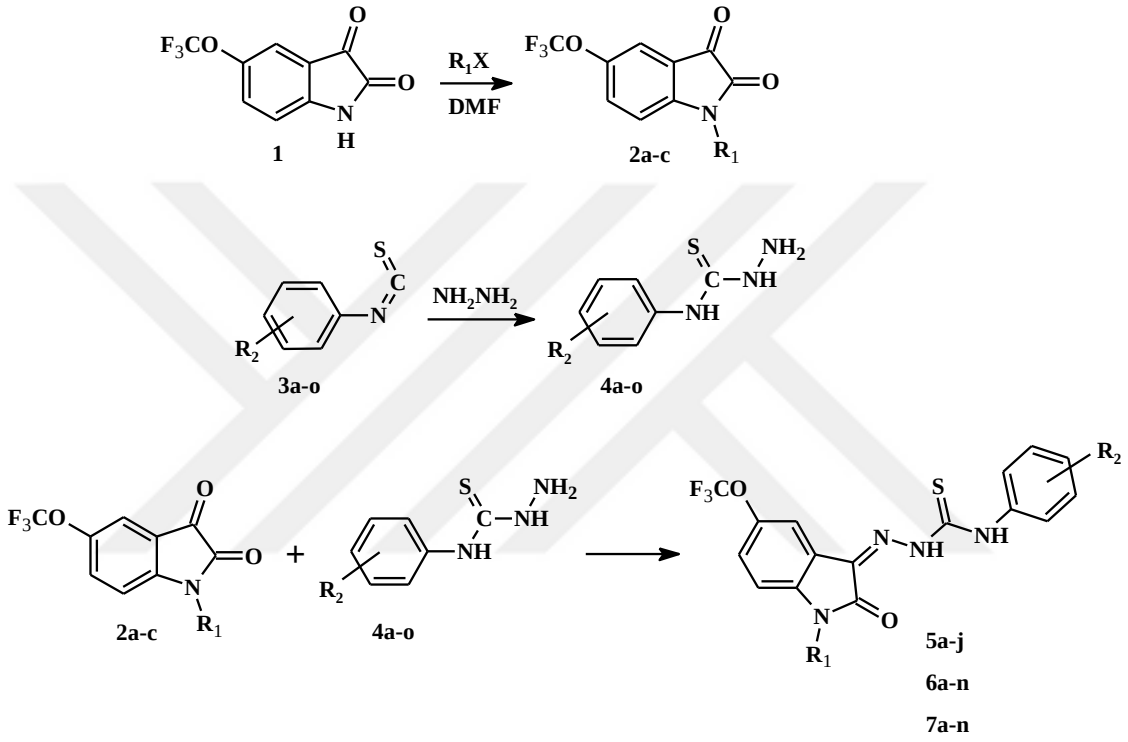
* Spektrumlar, 1 mg madde 0,02 ml DMSO içeren 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

** Maddelerin erime dereceleri açık kapiler tüplerde saptanmış ve düzeltilmemiştir.

plaklar kullanılarak, etil asetat: sikloheksan (1:1) çözücü sisteminde incelenmiştir. Kromatogramda mor renkli olarak saptanan lekeler 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılarak değerlendirilmiştir.

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez Şeması



R_1= CH_3, C_2H_5, $CH_2C_6H_5$

R_2= H, CH_3, CF_3, C_2H_5, OCH_3, SCH_3, OCF_3, F, Cl, Br

X= Cl, I

3.3.2. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) genel sentez yöntemi

1,17 g 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**1**) (5 mmol) ve 0,97 g susuz K_2CO_3 (7 mmol) ün 10 ml DMF içindeki karışımı 1 saat oda ısısında devamlı karıştırılır. Karışıma metil/ etil/ benzil halojenür (15 mmol) ve katalizör olarak 0,17 g KI (1 mmol) ilave edilir ve reaksiyon tamamlanana kadar devamlı karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında 50-60 ^oC de ısıtılır. Ham ürünü elde etmek için karışım önce alçak basınçta kuruluğa kadar uçurulur, sonra elde edilen katı ürün K_2CO_3 ve KI fazlasını gidermek için su ile yıkanır ve etanol ile billurlandırılarak saflaştırılır.

3.3.3. 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) genel sentez yöntemi

Buzlu suda soğutulmuş hidrazin hidratın (5 mmol) 10 ml etanoldeki çözeltisine sübstitüe fenil izotiyosiyanatın (**3a-o**) (5 mmol) 10 ml etanoldeki çözeltisi devamlı karıştırılarak damla damla ilave edilir. Çöken katı ürün süzülerek ayrılır ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

3.3.4. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) genel sentez yöntemi I

1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dionun (**2a-c**) (2,5 mmol) 10 ml absolü etanoldeki çözeltisine 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid (**4a-o**) (2,5 mmol) ilave edilir. Karışım İTK ile izlenerek reaksiyon tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Çöken ham ürün süzülerek ayrılır, etanol ile yıkanır veya billurlandırılır.

3.3.5. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) genel sentez yöntemi II

1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dionun (**2a-c**) (2,5 mmol) 10 ml absolü etanoldeki çözeltisine 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid (**4a-o**) (2,5 mmol) ve katalizör olarak eser miktarda derişik H_2SO_4 içeren etanol çözeltisinden ilave edilir. Karışım İTK ile izlenerek reaksiyon tamamlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Çöken ham ürün süzülerek ayrılır, etanol ile yıkanır veya billurlandırılır.

3.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları

3.4.1. İnterlökin-1 Reseptör Tip 1 (IL-1RI) Yapısı için Moleküler Modelleme Çalışması

Moleküler docking kapsamında yapılan işlemler Schrödinger - Small-Molecule Drug Discovery Suite paket programının (v. 2018-3, Limited Liability Company, New York, 2019) bileşenleri ile gerçekleştirilmiştir.

3.4.1.1. Protein Yapısının Hazırlanması

Bilgisayar ortamında inhibitör tayini için gerekli IL-1RI'in kristal yapısı, 1ITB.pdb (2,5 Å) kodu ile Protein Data Bank'tan elde edilmiştir. Bu kristal yapıda IL-1β ve IL-1RI bulunmaktadır (Vigers ve ark. 1997). Maestro programında ligand-protein bağlanma ilişkilerini etkilememesi için su molekülleri ile ligand IL-1β protein yapısı silinmiş, Protein Preparation Wizard uygulaması ile eksik hidrojen atomları ve amino

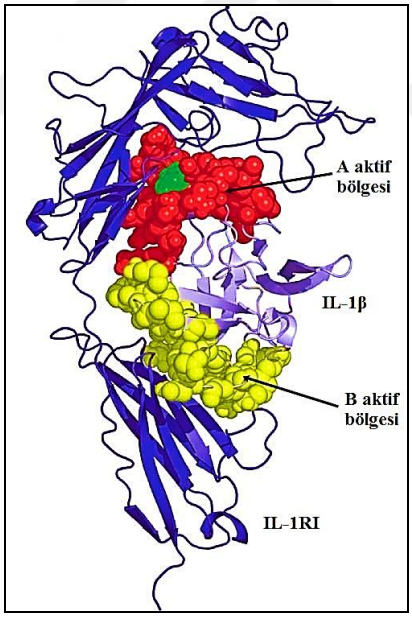
asit parçaları tamamlanmış, enerji minimizasyonu yapılarak mae dosyası halinde protein yapısı kaydedilmiştir.

3.4.1.2. Ligandların Hazırlanması

Moleküller, Maestro programında 2D Sketcher uygulaması ile çizilmiş, hidrojen atomları eklenmiş ve LigPrep uygulaması ile OPLS3e yöntemine göre pH 7 de enerji minimizasyonu yapılarak üç boyutlu ligand yapıları oluşturularak mae dosyası halinde kaydedilmiştir. Moleküllerin farmakokinetik parametrelerinin hesaplanmasında ve Lipinski kurallarına uygunluğunun incelenmesinde QikProp uygulaması kullanılmıştır.

3.4.1.3. Docking Protokolü

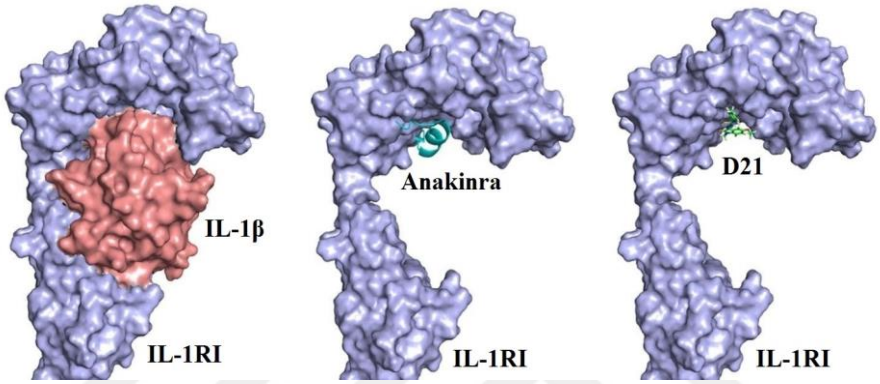
IL-1β'nın IL-1RI'e bağlanmasında A ve B olmak üzere iki aktif bölge saptanmıştır. A aktif bölgesinde His30, Gln15, Gln32, Arg11 ve Thr147 amino asitleri; B aktif bölgesinde Ile56, Lys93, Glu105 ve Lys92 amino asitleri ligand-reseptör etkileşimleri açısından önemlidir (Vigers ve ark. 1997; Heidary ve ark. 2005).



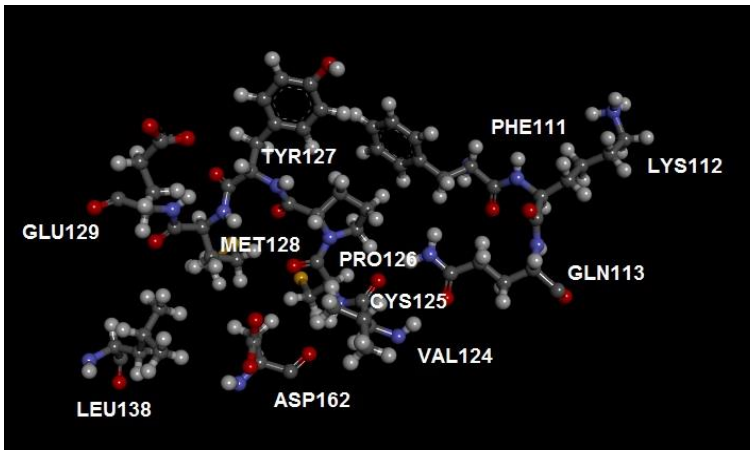
Şekil 3-1: IL-1β ile IL-1RI arasındaki etkileşim bölgeleri (Heidary ve ark. 2005)

İn siliko olarak IL-1 reseptörüne docking yaklaşımı ile taranan 2-indolinon türevlerinden öncelikli olarak IL-1R'ne en düşük serbest bağlanma enerjisine sahip bileşikler ile gerçekleştirilen *in vitro* testlerin sonuçları, moleküler modelleme bulgularını doğrulamıştır. En etkili bulunan 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-

dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] yapısındaki D21 kodlu önder bileşiğin modelleme bulgusundan yola çıkılarak IL-1RI üzerinde bağlanma bölgesi tespit edilmiştir. Bu bölge, Şekil 3-2'de görüldüğü üzere IL-1β ve IL-1 reseptör antagonisti anakinranın bağlandığı bölgeler ile benzerlik göstermekte olup Lys112 amino asidinin bağlanmadaki önemini desteklemektedir (Şekil 3-2 ve 3-3). Bu çalışma, Koç Üniversitesi, Kimya ve Biyoloji Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Burak Erman tarafından gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3-2: IL-1RI kristal yapısının IL-1β, anakinra ve D21 bileşiği ile oluşturduğu kompleks yapılar



Şekil 3-3: D21 bileşiğinin en iyi bağlandığı pozisyonda etkileştiği amino asitler

Maestro programında hazırlanan protein yapısı üzerinde Lys112 amino asidi merkezinde taranacak grid oluşturulmuştur. Hazırlanan ligandlar bu bölgeye SP (Standard Precision) ve XP (Extra Precision) tarama yöntemleri ile Glide

uygulamasında docking işlemi yapılmıştır. Her ligand 10 kez taranarak yüksek skorlu bağlanma pozları aranmıştır. Her ligand için en yüksek skor gösteren 5 poz analiz için kaydedilmiştir.

3.4.2. Herpes Simpleks Virüs (HSV) Yapıları için Moleküler Modelleme Çalışması

HSV yapıları için moleküler docking çalışması, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Özbil (İstanbul Arel Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü) tarafından yapılmıştır.

3.4.2.1. Protein Yapısının Hazırlanması

HSV-1 (KOS) için elektron mikroskobuyla aydınlatılmış yapı 5FZ2.pdb (23 Å) kodu ile, HSV-2 (G) için kristal yapı 3W9E.pdb (2,3 Å) kodu ile Protein Data Bank'tan elde edilmiştir (Lee ve ark. 2013; Zeev-Ben-Mordehai ve ark. 2016). 5FZ2 dosyasında glikoprotein B; 3W9E dosyasında glikoprotein D ve α-D-mannoz, β-D-mannoz, N-asetil-D-glukozamin küçük molekülleri bulunmaktadır. Protein yapıları su moleküllerinden ve diğer yapılardan ayrılarak hazırlanmıştır. Daha sonra her protein 10 nm x 10 nm x 10 nm ebatlarındaki içleri Single Point Charge (SPC) su modeliyle doldurulmuş kutulara yerleştirilmiş, ardından kutulara sistemlerin yükünü sıfırlayacak şekilde Na^+ ve Cl^- iyonları yerleştirilmiştir. Tüm sistemler önce enerji minimizasyonuna ve dengeleme simülasyonlarına tabi tutulmuş, son olarak 10 ns uzunluğundaki üretim simülasyonuna geçilmiştir. Bu simülasyonlar sabit parçacık sayısı (n), sabit basınç (P) ve sabit sıcaklıkta (T) gerçekleştirilmiş, sıcaklık 30 °C ve basınç 1 bar olarak sabitlenmiştir. Aynı koşullar kullanılarak HSV-1 (KOS) ve HSV-2 (G) simülasyonları GROMACS (v5.1.4, GROMACS, Stockholm, İsveç) programı ile yapılmıştır. Simülasyonların sonunda dengelenmiş ve simülasyonlardaki protein yapılarının hepsini temsil eden ortalama bir yapı elde edilmiş, moleküler docking çalışmasında hazırlanan bu protein yapıları kullanılmıştır.

3.4.2.2. Ligandların Hazırlanması

Üç boyutlu ligand yapıları, Marvin Sketch (v15.12.14, Chemaxon, Cambridge, Amerika Birleşik Devletleri) ile çizilmiştir. Moleküllerin enerji minimizasyonları ise YAMBER kuvvet alanına sahip YASARA Structure (v17.1.28, YASARA Biosciences GmbH, Viyana, Avusturya) programı ile yapılmıştır.

3.4.2.3. Docking Protokolü

Moleküler docking için Autodock Tools (v1.5.6, The Scripps Research Institute, La Jolla, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanılmıştır. Her atoma Gasteiger yükleri eklenmiş ve bütün proteini kapsayacak şekilde bir simülasyon kutusunun içine yerleştirilmiştir. Docking simülasyonları Autodock Vina (v.1.1.2, The Scripps Research Institute, La Jolla, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanılarak, sabit protein hareketli ligand prensibiyle uygulanmıştır ve her ligand için en iyi bağlanan 20 poz ve bağlama cepleri değerlendirilmiştir.

3.5. Biyolojik Etki Araştırmaları

3.5.1. İnterlökin-1 İnhibisyon Deneyleri

İnterlökin-1 inhibisyon çalışmaları, Prof. Dr. Hakan Sedat Orer ve ekibi (Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Bölümü) tarafından yapılmıştır.

3.5.1.1. Hücresel Deneyler

3.5.1.1.1. SEAP Deneyi

SEAP deneyinin amacı, salgılanmış embriyonik alkalen fosfataz (SEAP) miktarının ölçülmesidir. Bu yöntem, *toll*-benzeri reseptör 2 (TLR2)'yi eksprese eden HEK BLUE hücrelerinin lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmasını takiben IL-1β salgılaması ve salgılanan IL-1β'nin interlökin-1 reseptörünü (IL-1R) eksprese eden diğer bir HEK BLUE hücre dizisini uyararak alkalen fosfataz salgılatması esasına dayanmaktadır. Aktivite dışında seçiciliğin de incelendiği çalışmada bileşiklerin IL-1R'yi inhibe ederken TLR2'yi inhibe etmemesi istenmektedir, bunun için ikili bir hücre kültürü serisi kurulmuştur. Bu deneylerde, bileşiklerin varlığında, IL-1R eksprese eden hücre dizileri, IL-1β ile, TLR2 eksprese eden hücre hatları ise LPS ile uyarılarak salgılanan alkalen fosfataz miktarları ölçülmüştür. IL-1β ve LPS ile elde edilen IC_{50} değerleri karşılaştırılarak, bileşiğin IL-1 reseptörlerini ne derece seçici biçimde bloke ettiği değerlendirilmiştir. Bileşiklerin *in vitro* aktiviteleri, HEK BLUE^{TM} interlökin-1β (IL-1β) hücreleri ve HEK BLUE^{TM} hTLR2 hücreleri ile DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) kültür ortamında (% 10 fetal sığır serumu (FBS) + % 1 penisilin/ streptomisin) ikili hücre kültürü serileri oluşturulmuştur.

Deneyde kullanılan, genetik yapısı değiştirilmiş hücre hatları; IL-1R ve TLR2 reseptörlerinin aktivitesine bağlı olarak SEAP geninin transkript edilmesini sağladığı için SEAP deneyi, ilaçların inhibisyon miktarını ölçmek amacıyla kullanılmıştır. Bu deney için önceden kolorimetrik solüsyon olarak 1 litre 2 M dietanolamin çözeltisi hazırlanmış, üzerine 1 mM $MgCl_2$ ve 0,5 mM $ZnCl_2$ eklenmiş, bu çözeltinin 20 ml'sine 20 mg *p*-nitrofenil fosfat ilave edilmiştir. Diğer yandan % 15'lik CHAPS (deterjan) hazırlanıp son konsantrasyonu % 0,05 olacak şekilde DPBS (Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline) kültür ortamı ile karıştırılıp plaklara 20 µl CHAPS eklenmiştir. Üzerine 24 saat önceden hazırlanmış hücre süspansiyonundan 40 µl, kolorimetrik solüsyondan 200 µl ilave edilmiş ve 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında her bir kuyudaki absorbans 405 nm'de ölçülmüştür. İlaçlı hücrelerden alınan sonuçlar, pozitif kontrol ve viyabilite kontrollerine göre normalize edilerek konsantrasyon-yanıt eğrileri çizilmiştir (Gatfar 2015; Karalı ve ark. 2016).

3.5.1.1.2. MTS Hücre Canlılık Testi

Hücre canlılığının değerlendirilmesi, bozulmamış hücrelerdeki mitokondriyal dehidrojenaz enzimi tarafından mor formazan ürününe indirgenmesi esasına dayanan 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2*H*-tetrazolyum bromür (MTS) metodu ile yapılmıştır. Canlı hücrelerin mitokondrilerinde sarı MTS, mor formazana indirgenir. Bu indirgemenin sadece mitokondriyal redüktaz enzimlerinin aktif olduğu zaman gerçekleşmesi sebebiyle dönüşüm, doğrudan canlı hücre sayısı ve metabolik aktiviteleri ile ilişkilidir. Bu deneyin amacı, ilaç verilen hücrelerdeki ölüm oranını tespit etmektir. Renkli formazan ürününün absorbansı, 490 nm'de ölçülerek tespit edilmiştir.

Bileşiklerin stok solüsyonları 10 mM olacak şekilde DMSO içinde çözülerek hazırlanmıştır. Her bileşik 20 µM'dan başlayarak 12 farklı konsantrasyonda seri seyreltme ile hazırlanıp test edilmiştir. Seyreltmeler için, önceden ısıtılmış DMEM kültür ortamı kullanılmıştır. HEK BLUE hücre dizilerinin hazırlanması için % 1 DMSO içeren DMEM hazırlanıp kuyucuklara ilave edilmiştir. Her kuyucukta $3x10^4$ hücre olacak şekilde hücre süspansiyonu hazırlanmış, üzerine 150 µl HEK BLUE^{TM} IL-1β hücreleri için hIL-1β proteini ve HEK BLUE^{TM} TLR2 hücreleri için LPS agonist bileşik eklenmiş ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonra deney plakları, SEAP'te kullanılmak üzere 40 µl'si transfer edildikten sonra, MTS deneyi için kullanılmıştır. Her

bir kuyuya 15 µl MTS reaktifi eklenmiş, 3 saatlik inkübasyon sonrasında her bir kuyudaki absorbans 490 nm'de ölçülmüştür. İlaçlı hücrelerden alınan sonuçlar, pozitif kontrol ve viyabilite kontrolüne göre normalize edilerek konsantrasyon-yanıt eğrileri çizilmiştir (Gatfar 2015; Karalı ve ark. 2016).

3.5.1.2. *İn vivo* Deneyler

3.5.1.2.1. Lipopolisakkarit ile İndüklenen Vücut Sıcaklığı Artışının Tedavisi (Antipiretik Etki Tayini)

IL-1 aracılı bir yanıt olan lipopolisakkarit (LPS, *Escherichia coli* O111:B4, Sigma) ile indüklenen ateşin kontrol ve tedavisi deneylerinde Lewis ırkı sıçanlar ve Balb-c ırkı fareler kullanılmıştır. Doz belirlenmesi alometrik ölçekleme ile *in vitro* deneylerde elde edilen IC_{50} değerleri üzerinden belirlenmiştir.

Lewis ırkı sıçanlar ile gerçekleştirilen deneyde, *in vivo* deneyler için seçilen **5h** bileşiği ilk kez bir canlıya verileceği için, en düşük etkin doz saptanması amacıyla, dört gözlü Latin kare düzeninde denenecek her bir doz için 1-3'er hayvandan oluşan gruplar oluşturulmuştur. LPS (220 µg/kg, subkütan) ve **5h** ya da taşıyıcı (vehikül) enjeksiyonları eş zamanlı olarak yapılmıştır. Saptanan en yüksek doz (150 µg/kg)'dan başlanarak birer log ünite azaltılarak intraperitoneal (i.p.) yoldan **5h** verilmiştir. Vücut sıcaklığı beş saat boyunca 20 dakikada bir rektal ve karın cildi üzerinden infrared termometreler ile ölçülmüştür. Rektal ve cilt ölçümlerinin birbiriyle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Deneyde 150-250 gr ağırlığında 16 sıçan kontrol ve tedavi grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. İzofluran anestezisi altında olan sıçanların ateşleri infrared ve rektal termometreler ile ölçülmüş ve sonuçlar bazal değer olarak kaydedilmiştir. Rektal termometre rektumdan içeriye 4 cm kadar itilerek ölçümler kaydedilmiştir. İnfrared yöntemle hayvanın cilt sıcaklığı ölçüleceğinden, karın bölgesinde 2x2 cm alan tıraş edilerek ölçümler gerçekleştirilmiş ve sonuçlar kaydedilmiştir. Bazal ölçümün ardından 220 µg/kg dozunda LPS subkütan yolla hayvanlara enjekte edilmiş, LPS'nin ateşi indüklemesi için hayvanlar kafeslerine alınıp 3 saat doğal barınma koşullarına bırakılmıştır.

3 saatin sonunda doz belirleme deneylerinde saptanan 3 ayrı dozdan en düşük olanı (1,5 µg/kg) izofluran anestezisi altında i.p. yolla hayvanlara enjekte edilmiştir. **5h** enjeksiyonu öncesi ve sonrasında ateş ölçümleri yapılmış ve sonuçlar birebir aynı olduğundan bir tanesi kaydedilmiştir. **5h** enjeksiyonu sonrasında 20'şer dakika

aralıklarla ateş ölçümleri rektal ve infrared termometreler ile yapılmıştır. İlk **5h** enjeksiyonundan 60 dakika sonra ikinci enjeksiyonu 15 µg/kg'a tamamlanarak hayvanlara enjekte edilmiştir. Aynı şekilde 20 dakikada bir ölçüm yapılmış ve ikinci bir saatin sonunda **5h** dozu 150 µg/kg'a tamamlanarak hayvanlara verilmiştir. Son enjeksiyondan sonra 20'şer dakika aralıklarla 3 ölçüm yapılarak 1 saatin sonunda deney sonlandırılmış ve hayvanlar anestezi altında intrakardiyak kan alımını takiben ötenazi edilmiştir. Histopatolojik incelemeler için kalp, akciğer, dalak, böbrek ve karaciğer dokuları toplanmıştır. Toplanan doku örnekleri farklı gruplara ayrılarak -80 °C ve %10 nötral formalin solüsyonlarında saklanmıştır.

Balb-c ırkı fareler ile gerçekleştirilen deneyde, 25-30 gr ağırlığında 10 fare kontrol ve tedavi grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Farelerin ateşleri rektal termometre ile ölçülmüş ve sonuçlar bazal değer olarak kaydedilmiştir. Bazal ölçümün ardından 220 µg/kg dozunda LPS subkütan yolla hayvanlara enjekte edilmiş, LPS'nin ateşi indüklemesi için hayvanlar kafeslerine alınıp 3 saat doğal barınma koşullarına bırakılmıştır. 3 saatin sonunda IC_{50} değerleri üzerinden belirlenen 3 ayrı dozdan en düşüğü (2 µg/kg) i.p. yolla hayvanlara enjekte edilmiştir. **5h** enjeksiyonu sonrasında 30'ar dakika aralıklarla ateş ölçümleri rektal termometre ile yapılmıştır. İlk **5h** enjeksiyonundan 90 dakika sonra ikinci **5h** enjeksiyonu 20 µg/kg'a tamamlanarak hayvanlara enjekte edilmiştir. Aynı şekilde 30 dakika aralıkla ölçüm yapılmış ve ikinci 1,5 saatin sonunda **5h** dozu 200 µg/kg'a tamamlanarak hayvanlara verilmiştir. Son enjeksiyondan sonra 30'ar dakika aralıklarla 3 ölçüm yapılarak 1,5 saatin sonunda deney sonlandırılmış ve hayvanlar anestezi altında intrakardiyak kan alımını takiben ötenazi edilmiştir. Alınan kan santrifüj edilmiş ve inceleme için -80 °C'ye kaldırılmıştır.

3.5.1.2.2. Artrit Modellemesi

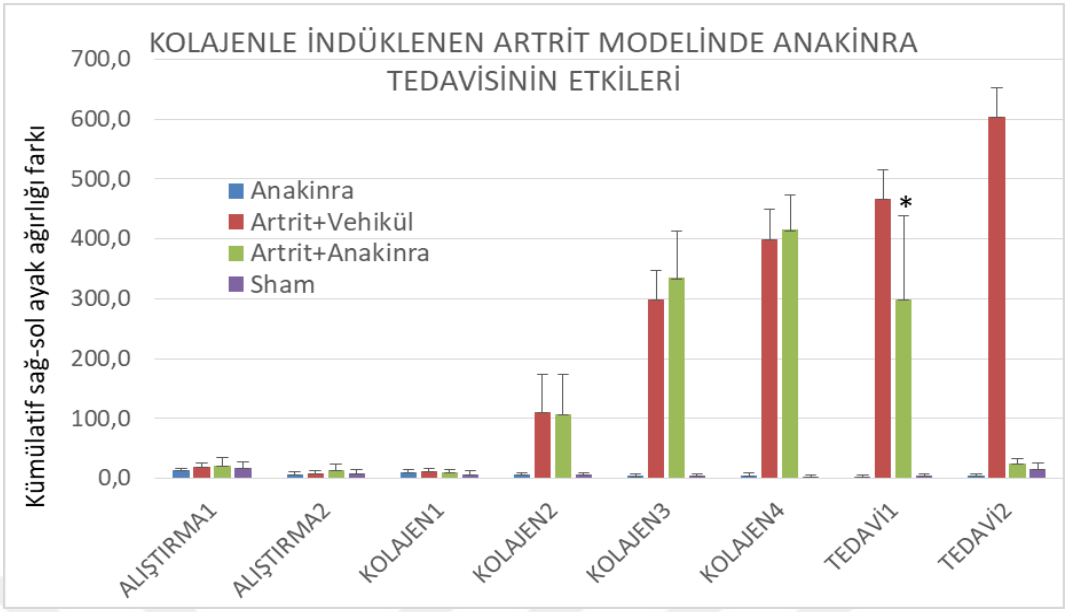
Artrit modellemesindeki amaç, referans ilaç olan IL-1R antagonisti anakinranın tedavi dozunu belirlemek ve geliştirilecek aday bileşikler ile karşılaştırılmasını sağlamaktır. Bunun için Sprague-Dawley sıçanlar üzerinde yapılan artrit modellemesinde iki farklı tedavi şeması uygulanmıştır. Anakinra (2 mg/kg, i.p.) bir grup hayvana 2 haftada bir olmak üzere 2 doz verilirken, diğer gruba haftada bir olacak şekilde 4 doz uygulanmıştır. Yapılan karşılaştırmalarda 2 doz anakinra tedavisi sonucunda hastalıkta tam iyileşme sağlanamazken, 4 doz anakinra tedavisi sonucunda hastalık progresyonu durdurulmuş ve başarı elde edilmiştir.

Artrit indüksiyonu için Sprague-Dawley sıçanlar ikişerli gruplara ayrılmış, kuyruk köklerine saf O_2 içinde % 1,5 izofluran anestezisi altında intradermal olarak 100 µl emülsifiye kolajen, kontrol gruplarına ise sadece serum fizyolojik enjekte edilmiştir. Kolajen enjekte edilen gruptaki hayvanlar Latin kare tasarımına göre iki alt gruba ayrılmış, ilk gruba (anakinra+anakinra) artrit gelişimi sonrasında 4 doz anakinra tedavisi uygulanmıştır (n=7). Kolajen enjekte edilen ikinci gruba (artrit+taşıyıcı) ise herhangi bir tedavi uygulanmamış ve artritin zamana bağlı ilerlemesi takip edilmiştir (n=7). Kontrol grubundaki sıçanlar da artrit grubu gibi Latin kare tasarımına uygun olarak iki ayrı alt gruba ayrılmış, ilk gruba (anakinra) tedavi 1 ve tedavi 2 evrelerinde sadece i.p. olarak anakinra enjekte edilmiştir (n=5). Bu grup anakinranın sağlıklı hayvanlara etkisinin olup olmadığını değerlendirmek amacıyla oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki ikinci alt gruba ise (Sham) sadece i.p. yoldan serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır (n=5) (Tablo 3-1).

Tablo 3-1: Latin kare tasarımı

	Kolajen pozitif	Kolajen negatif
Anakinra pozitif	n= 7	n= 5
Anakinra negatif	n= 7	n=5

Tüm hayvanlar her hafta incapacitance metre (sakatlık durumu ölçer cihaz) ile değerlendirilerek ilerleme değerlendirilmiş, tedavi 1 grubunda anakinra verilen grup ile verilmeyen artrit oluşan grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. 4 doz anakinra tedavisi alan 3 sıçanda hastalık tamamen gerilemiş ve incapacitance metre ölçümleri hastalık gelişimi olmadan önceki değerlere yaklaşmıştır. Artrit geliştirilip tedavi verilmeyen grupta, artrit ilerlemesi farklı hızlarda devam etmiştir (n=7). Kontrol grubunun anakinra alt grubundaki sağlıklı sıçanlara (n=5) sadece anakinra enjeksiyonu yapılmış ve incapacitance metre ölçümleri aynı şekilde kaydedilmiştir. Son grup olan Sham alt grubuna ise (n=5) serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmış ve aynı şekilde ölçümler kaydedilmiştir. Anakinra ve Sham alt gruplarında hastalık oluşturulmadığından bu hayvanların incapacitance metre ölçümleri değişkenlik göstermemiştir; ancak hayvanlar cihazı öğrendiklerinden ölçümlerin daha stabil hale geldiği saptanmıştır. Sonuçlar Şekil 3-4'te verilmiştir.



Şekil 3-4: Kolajenle indüklenen artrit modelinde anakinra tedavisinin etkileri (p=0,04409).

Deney bitiminde hayvanlar anestezi altında intrakardiyak kan alımını takiben ötenazi edilmiştir. Ardından, formalinle perfüze edildikten sonra diz eklemleri ve pençeleri disseke edilmiş ve histopatolojik inceleme için takibe alınmış, alınan kan örnekleri -20 °C'de saklanmıştır. Bu deneylerle anakinra etkisinin test edilmesi ve model validasyonu, Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında başarıyla gerçekleştirilmiştir.

3.5.1.2.3. Kolajenle İndüklenen Artrit Deneyi

Lewis ırkı sıçanlarda kolajenle indüklenen artrit gelişmesini takiben, **5h** bileşiğinin etkisi değerlendirilmiştir. Deneyde 150-200 gr ağırlığında 12 sıçan, Latin kare tasarımına göre 4 gruba ayrılmıştır. Sıçanlar 3'erli gruplar halinde IVC kafeslerde barındırılmış ve saf O_2 içinde % 1,5 izofluran anestezisi altında artrit indüksiyonu için 6 hayvanın kuyruk köküne intradermal olarak 100 µl emülsifiye kolajen verilmiştir. Kontrol gruplarına ise serum fizyolojik enjekte edilmiştir.

Kolajen enjekte edilen gruptaki hayvanlar Latin kare tasarımına göre iki alt gruba ayrılmıştır. İlk gruba artrit gelişimi sonrasında 4 hafta boyunca günde 1 kez olmak üzere 150 µg/kg i.p. yoldan **5h** tedavisi uygulanmıştır (n=3). Kolajen enjekte edilen ikinci gruba herhangi bir tedavi uygulanmamış ve artritin zamana bağlı ilerlemesi takip edilmiştir (n=3). Kontrol grubundaki sıçanlar da artrit grubu gibi Latin kare

tasarımına uygun olarak iki ayrı alt gruba ayrılmış, ilk gruba sadece i.p. olarak **5h** enjekte edilmiştir (n=3). İkinci gruba ise sadece serum fizyolojik verilmiştir (n=3). Tüm hayvanlar her hafta incapacitance metre ile değerlendirilerek gelişmeler kaydedilmiştir (Brand ve ark. 2007).

İncapacitance metre ölçümleri tekrarlı yapılan ölçümlerdir ve hayvanların alıştırma dönemi (training evresi) sonrasında cihazı öğrenmeleri sonucunda ölçümlerdeki hata payı ciddi oranda düşmektedir. Ölçümler önceleri Sprague-Dawley ırkı sıçanlarda 10 kez yapılıp tüm değerler kaydedilirken, Lewis ırkı sıçanların adaptasyon kapasitelerinin yüksekliğinden dolayı 5'er tutarlı ölçümleri kayıt altına alınmış ve sonuçlar buna göre değerlendirilmiştir. Sonuç grafikleri kümülatif sağ ve sol ayağın basma kuvvetinin farkından yola çıkılarak oluşturulduğundan ölçüm sayıları sonuçları etkilememektedir.

3.5.2. Antiviral Aktivite Testleri

Antiviral aktivite ve sitotoksisite çalışmaları, Prof. Dr. Lieve Naeasens ve ekibi (Leuven Katolik Üniversitesi, Rega Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü, Viroloji ve Kemoterapi Laboratuvarı) tarafından yapılmıştır.

HEL hücre kültüründe herpes simpleks-1 (KOS), herpes simpleks-2 (G), herpes simpleks-1 TK^- KOS ACV^r, vaccinia virüsü (VV), adenovirüs-2 ve insan koronavirüsü (229E); HeLa hücre kültüründe veziküler stomatit virüsü, coxsackie B4 virüs ve respiratuvar sinitiyal virüs; Vero hücre kültüründe parainfluenza-3, reovirüs-1, sindbis virüsü, coxsackie B4 virüs, punta toro virüsü ve sarı humma virüsü; MDCK hücre kültüründe influenza A/H1N1 (A/Ned/378/05), influenza A/H3N2 (A/HK/7/87) ve influenza B (B/Ned/537/05) ile MT4 hücrelerinde HIV-1 (IIIB zincir) ve HIV-2 (ROD zincir) virüsleri üzerinde antiviral aktivite ve sitotoksisite araştırması yapılmıştır.

Standart olarak herpes simpleks-1 (KOS), herpes simpleks-2 (G), herpes simpleks-1 TK^- KOS ACV^r, vaccinia virüsü (VV), adenovirüs-2 ve insan koronavirüsü (229E) üzerine çalışmalarda brivudin, sidofovir, asiklovir, gansiklovir, zalsitabin, alovudin, UDA ve ribavirin; veziküler stomatit virüsü, coxsackie B4 virüs ve respiratuvar sinitiyal virüs ile ilgili çalışmalarda DS-10000 ve ribavirin; parainfluenza-3, reovirüs-1, sindbis virüsü, coxsackie B4 virüs, punta toro virüsü ve sarı humma virüsü üzerine çalışıldığında DS-10000, ribavirin ve mikofenolik asid; influenza A/H1N1, influenza A/H3N2 ve influenza B'nin incelendiği çalışmalarda zanamivir,

ribavirin, amantadin, rimantadin ve oseltamivir, HIV-1 ve HIV-2 virüsleri üzerinde çalışıldığında nevirapin, lamivudin, azidotimidin, didanozin ve zidovudin kullanılmıştır.

3.6. Formülasyon Çalışmaları

IL-1R antagonisti etkisi *in vitro* deneylerle belirlenen, göreceli olarak seçici ve nontoksik etkinliği ile *in vivo* deneyler için lider bileşik olarak seçilen lipofilitesi yüksek 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)-tiyosemikarbazon] **5h** bileşiğinin suda çözünürlüğünü arttıracak, deney hayvanlarına intravenöz uygulanmasına olanak sağlayacak formülasyonlarını geliştirmek için çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, Prof. Dr. Erdal Cevher ve ekibi (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı) ile Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh Bahadori (Bezmialaem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı) tarafından yapılmıştır.

3.6.1. Parenteral Form Hazırlama Yöntemleri

3.6.1.1. Captisol ile kompleks hazırlanması

Kimyasal olarak modifiye edilmiş polianyonik β-siklodekstrin türevi olan Captisol ile **5h**'nin farklı konsantrasyonlardaki kompleksleri H_2O, ayrıca % 20 DMSO + % 80 H_2O karışımında hazırlanmış (n=1), 0., 24., 48., 72. saatlerde bir ml örnek alınarak otuz iki örnek ile çalışılmıştır (Tablo 3-2).

Tablo 3-2: 5h'nin Captisol ile farklı konsantrasyonlardaki kompleksleri

Kompleks	İçerik	Ortam
S1	**5h**	H_2O
S2	**5h** /Captisol (1:1)	
S3	**5h** / Captisol (1:2)	
S4	**5h** / Captisol (1:4)	
D1	**5h**	% 20 DMSO + % 80 H_2O
D2	**5h** / Captisol (1:1)	
D3	**5h** / Captisol (1:2)	
D4	**5h** / Captisol (1:4)	

3.6.1.2. Konvansiyonel intravenöz form hazırlanması

Çeşitli konsantrasyonlarda **5h,** % 25 polivinil pirolidon (PVP) ve % 2 Tween 80 içeren 20 ml polibütilen süksinata (PBS) katı toz olarak ilave edilmiştir. Bu karışım 2 dakika 10 saniyelik aralıklarla ultrasonik homojenizatör prob ile 2,25 MHz'de homojenize edilmiş ve santrifüjlenerek çözünmeyen **5h** ayrılmıştır.

3.6.2. Nanopartiküler Taşıyıcı Sistem Hazırlama Yöntemleri

3.6.2.1. PLGA ile nanopartiküler taşıyıcı sistemin hazırlanması

Polilaktik-ko-glikolik asid (PLGA) nano-miselleri çözücü buharlaştırma yöntemi ile hazırlanmıştır. 50 mg PLGA ve çeşitli konstantrasyonlardaki **5h**, 5 ml asetonda çözündürülüp, % 0,01 oranında sürfaktan (Tween 80) içeren 20 ml PBS'ye (pH 7,4) damlatılıp, gece boyunca magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak asetonun buharlaşması sağlanmıştır. Bu şekilde nano formülasyonlar elde edilmiştir. Nano taşıyıcı karakterizasyonu (boyut ölçümü) DLS (Dynamic Light Scattering) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Salım deneyleri için bu formülasyondan 3 ml alınarak Spectra/Por3-MWCO 3500 diyaliz membranına aktarılmış, membran 300 ml PBS içeren ortamda 37 °C'de 24 saat diyaliz edildiğinde hiçbir salım gözlenmemiştir.

3.6.2.2. Pluronic 123 ile nanopartiküler taşıyıcı sistemin hazırlanması

Pluronic 123 ile **5h** yüklü nanopartiküler taşıyıcılar ince film yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Önceden belirlenmiş bir oranda 1 ml metanol: diklorometan (3:7, v/v) çözücü karışımına **5h,** lesitin ve P123 (4:1:20 (w/w/w)) ilave edilmiş, karışım 30 saniye çalkalanıp 1 dakika sonikasyona tabi tutulduktan sonra çözücüyü uçurmak ve ince bir film elde etmek için yoğunlaştırılmıştır. İnce filmlerin misel oluşturması için 1 ml deiyonize su ilave edilmiş ve ince film tamamen dağılana kadar misel çözeltisi hafifçe çalkalanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sentezlenen Maddelere Ait Spektral Bulgular

4.1.1. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)-tiyosemikarbazon] (5a)

0,18 g (0,75 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,13 g (0,75 mmol) 4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazid **4b**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 5 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Parlak sarı renkli billuri madde 203-205 ^{o}C'de erir. Verim: 0,29 g (% 95).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,42; **4b-** R_f: 0,30; **5a-** R_f: 0,59

Elementel Analiz: $C_{18}H_{15}F_3N_4O_2S$ (MA: 408,39 g/mol)

Hesaplanan C: 52,94; H: 3,70; N: 13,72; S: 7,85

Bulunan C: 52,64; H: 3,77; N: 13,64; S: 7,88

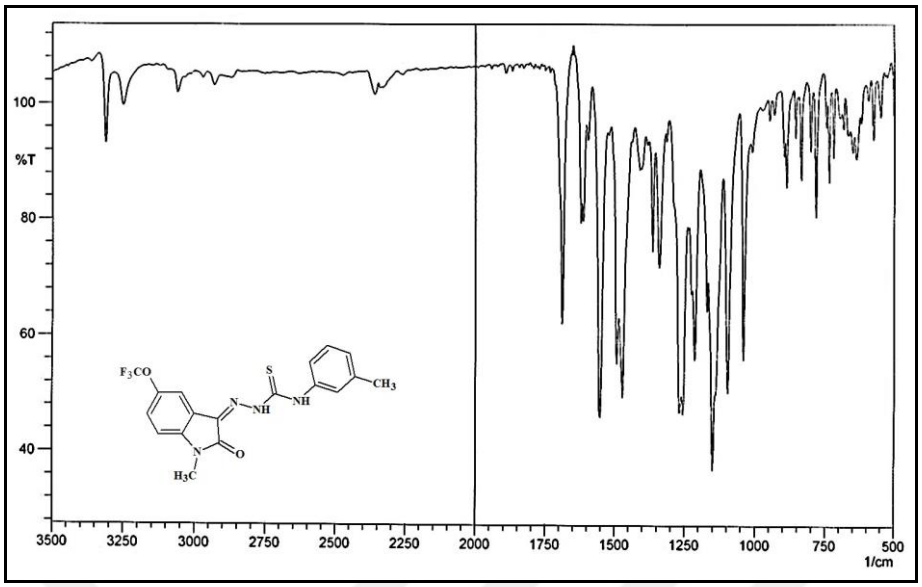
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,5 (23727); 284,6* (11394); 364,5 (39696).

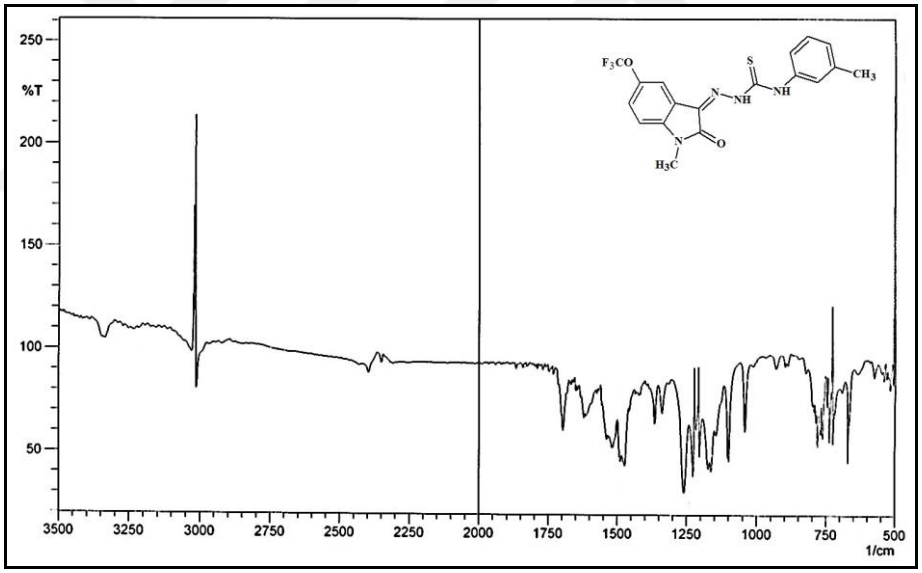
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3311, 3250 (N-H g.b.); 3061 (Ar. C-H g.b.); 2970, 2872 (Al. C-H g.b.); 1689 (C=O g.b.); 1622, 1614, 1552, 1492 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1340 (Al. C-H e.b.); 1269 (C-N g.b.); 1213, 1041 (C-O g.b.); 1149 (C=S g.b.); 1095 (C-F g.b.); 894, 835 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 887, 783 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

IR ($CHCl_3$) ν_{maks} (cm^{-1}): 3344, 3338, 3271 (N-H g.b.); 3012 (Ar. C-H g.b.); 2966, 2883 (Al. C-H g.b.); 1697 (C=O g.b.); 1614, 1539, 1516, 1489 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1365 (Al. C-H e.b.); 1259 (C-N g.b.); 1226, 1041 (C-O g.b.); 1163 (C=S g.b.); 1101 (C-F g.b.); 896, 823 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 889, 763 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz

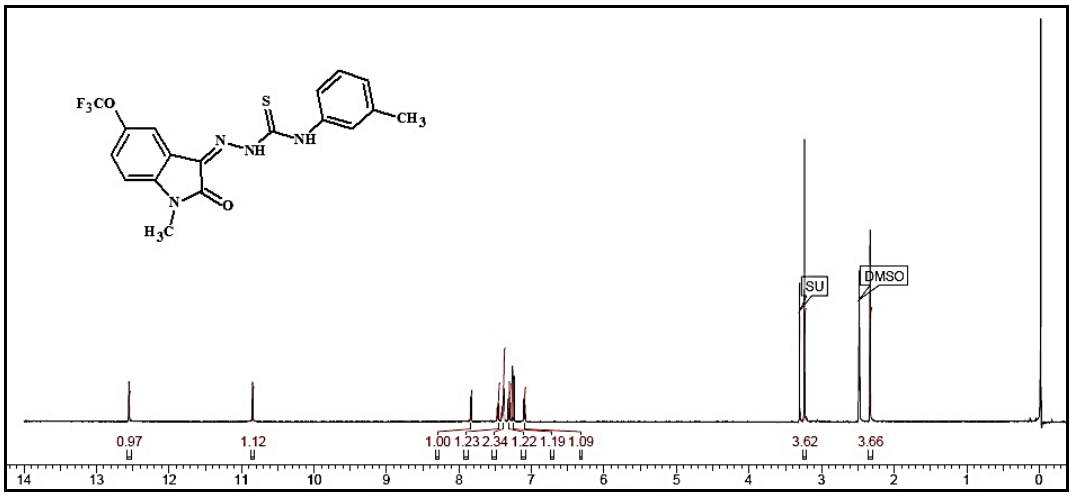


Şekil 4-1: Madde 5a'nın IR spektrumu

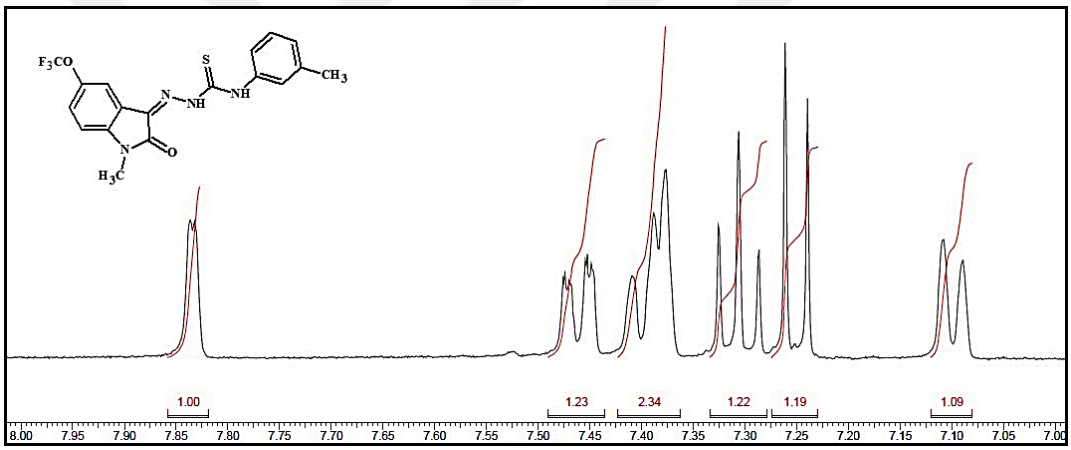


Şekil 4-2: Madde 5a'nın IR spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,33 (3H, s, CH_3); 3,24 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,10 (1H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. C_4-H); 7,25 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,31 (1H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. C_5-H); 7,37-7,42 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H); 7,46 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C_6-H); 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,85 (1H, s, N_4-H); 12,55 (1H, s, N_2-H).

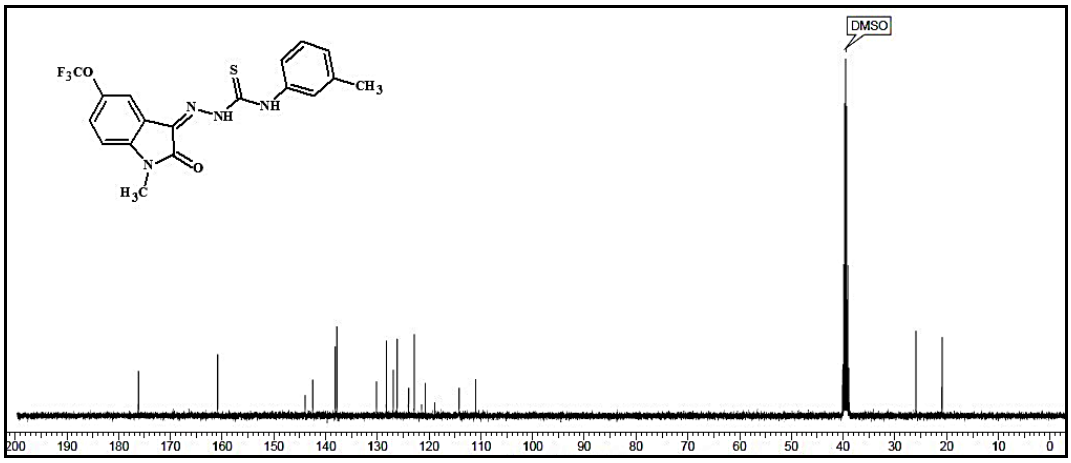


Şekil 4-3: Madde 5a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

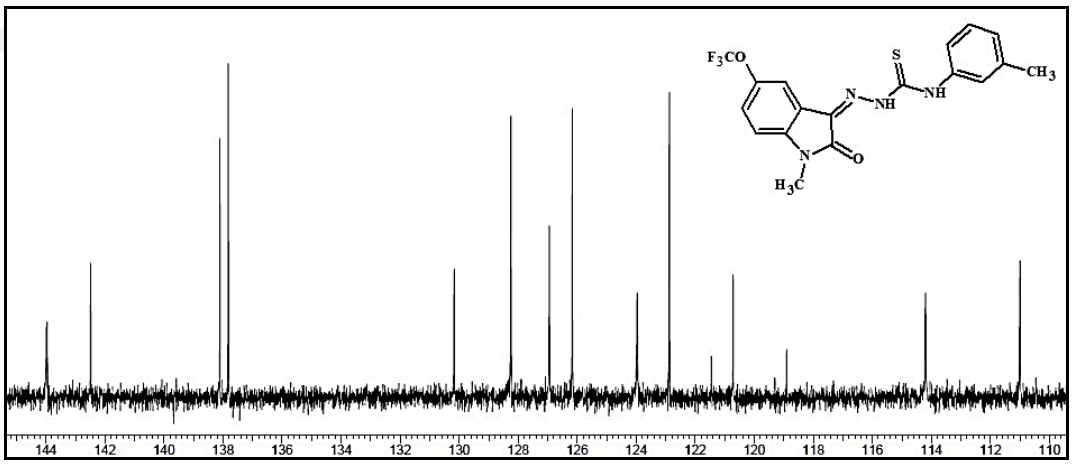


Şekil 4-4: Madde 5a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 20,87 (CH_3); 25,90 (ind. N-*CH_3*); 111,01 (ind. C_7); 114,21 (ind. C_4); 120,18 (q, *J*= 255,5 Hz, OCF_3); 120,73 (ind. C_{3a}); 122,88 (fen. C_6); 123,97 (ind. C_6); 126,17 (fen. C_2); 126,95 (fen. C_4); 128,26 (fen. C_5); 130,17 (ind. C_3); 137,83 (fen. C_1); 138,11 (fen. C_3); 142,50 (ind. C_{7a}); 143,98 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 160,88 (ind. C_2); 176,21 (CS).



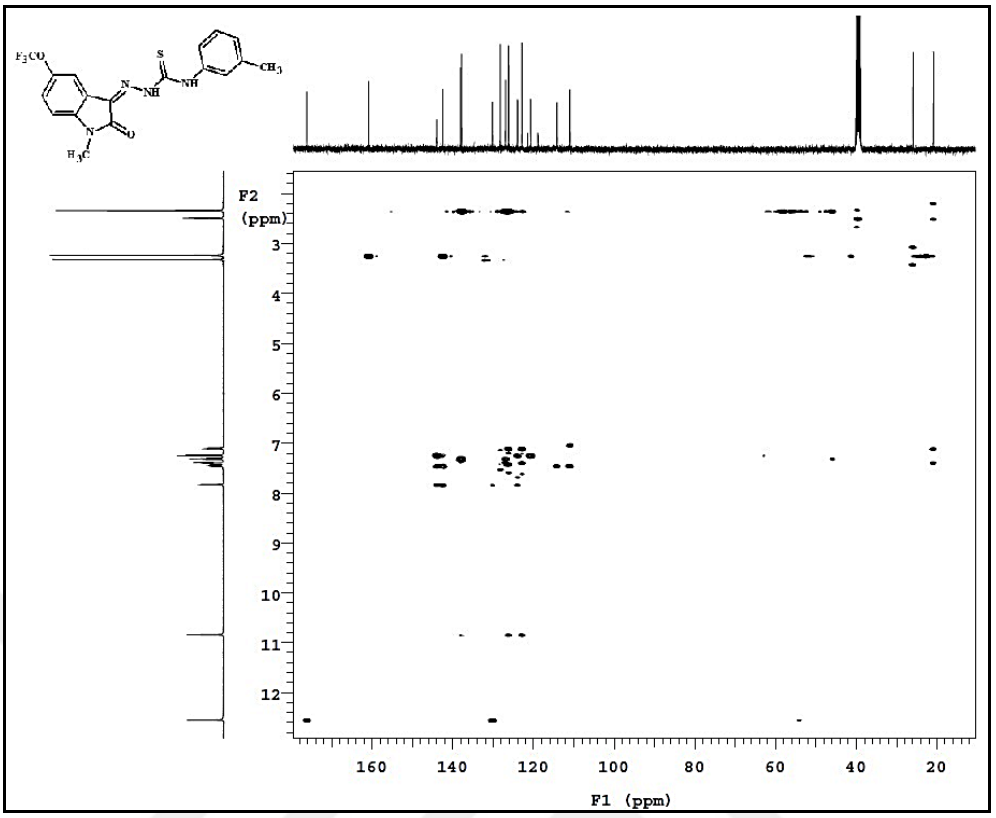
Şekil 4-5: Madde 5a'nın ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



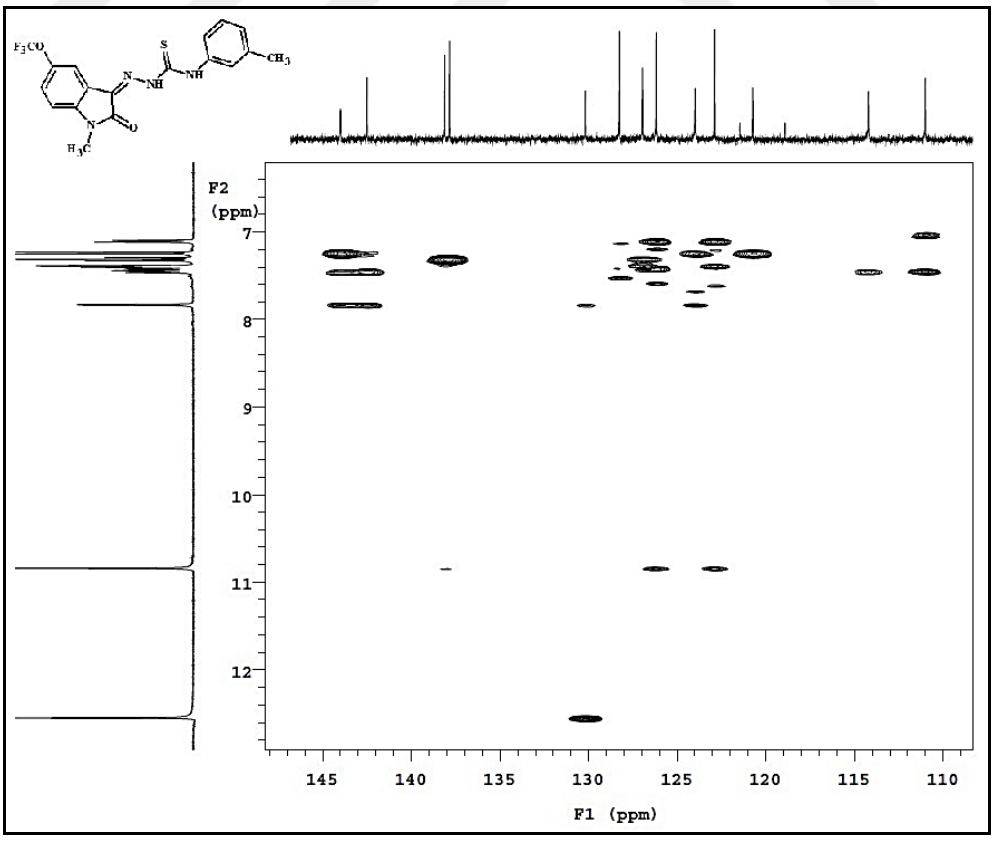
Şekil 4-6: Madde 5a'nın ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm)

^{1}H-NMR (HMBC-2D) (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 2,34 (3H, s, CH_3); 3,24 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,11 (1H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. C_4-H); 7,24 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,31 (1H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. C_5-H); 7,38-7,43 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H); 7,46 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C_6-H); 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,84 (1H, s, N_4-H); 12,55 (1H, s, N_2-H).

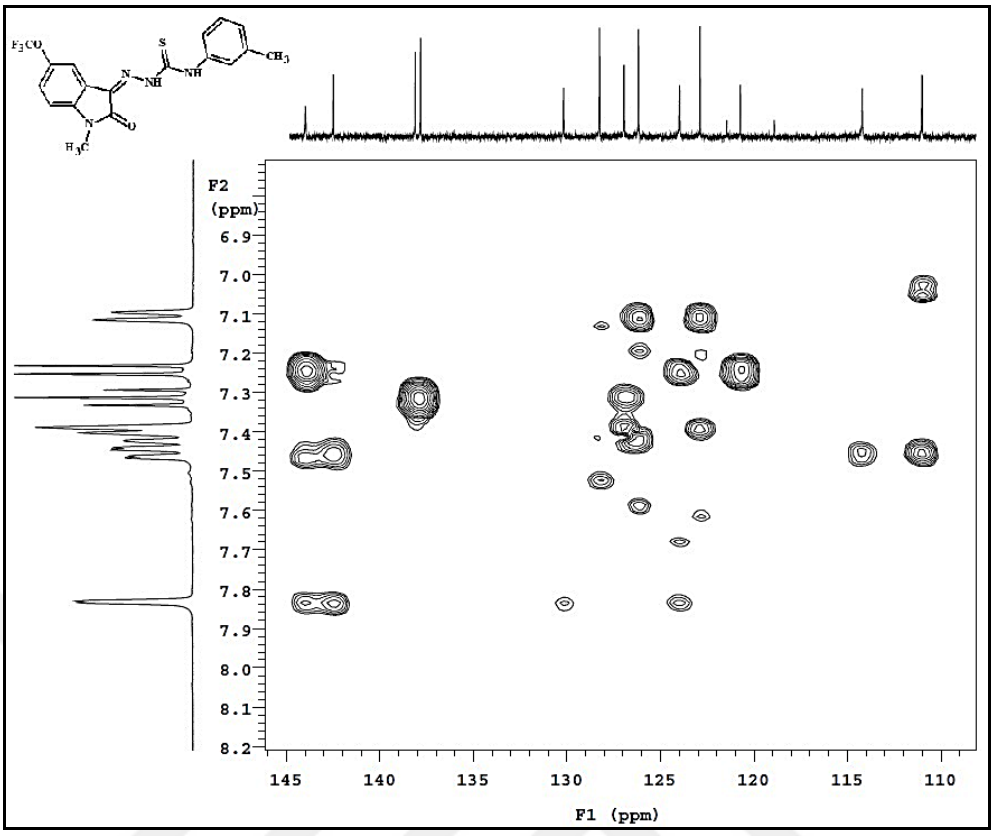
^{13}C-NMR (HMBC-2D) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 20,87 (CH_3); 25,90 (ind. N-*CH_3*); 111,01 (ind. C_7); 114,21 (ind. C_4); 120,18 (q, *J*= 255,5 Hz, OCF_3); 120,73 (ind. C_{3a}); 122,88 (fen. C_6); 123,97 (ind. C_6); 126,17 (fen. C_2); 126,95 (fen. C_4); 128,26 (fen. C_5); 130,17 (ind. C_3); 137,83 (fen. C_1); 138,11 (fen. C_3); 142,50 (ind. C_{7a}); 143,98 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 160,88 (ind. C_2); 176,21 (CS).



Şekil 4-7: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 0-180,00 ppm; δ 0-13,00 ppm)

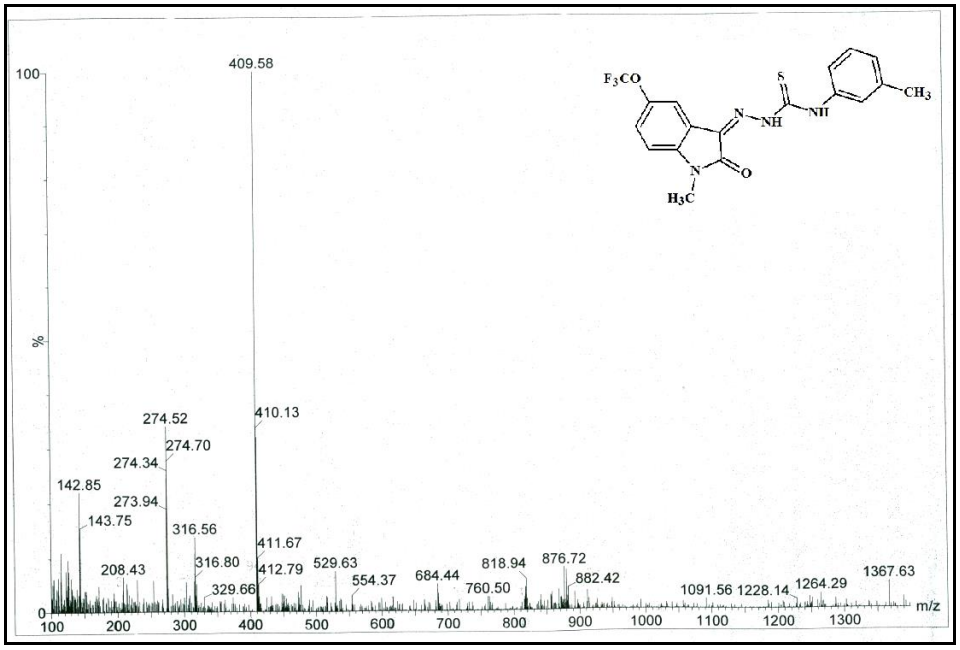


Şekil 4-8: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm; δ 6,00-13,00 ppm)



Şekil 4-9: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm; δ 6,80-8,20 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 409 ($[M+H]^+$; 100); 143 (23); 274 (34).



Şekil 4-10: Madde 5a'nın MS (ES+) spektrumu

4.1.2. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-trifloromet ilfenil)-tiyosemikarbazon] (5b)

0,61 g (2,5 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,58 g (2,5 mmol) 4-(3-trifloromet ilfenil)tiyosemikarbazid **4d**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 5 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Parlak sarı renkli amorf madde 177-180 ^{o}C'de erir. Verim: 0,80 g (% 70).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,45; **4d-** R_f: 0,28; **5b-** R_f: 0,58

Elementel Analiz: $C_{18}H_{12}F_6N_4O_2S$ (MA: 462,36 g/mol)

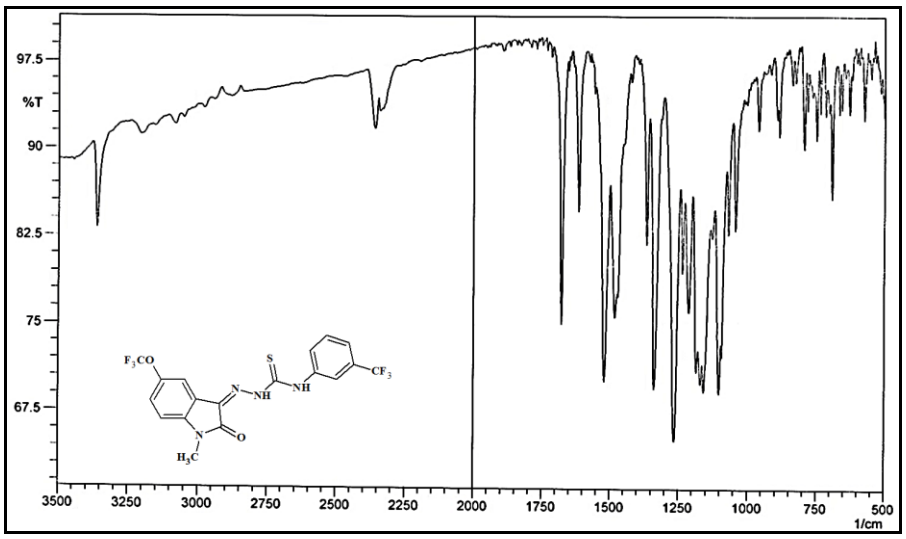
Hesaplanan C: 46,76; H: 2,62; N: 12,12; S: 6,93

Bulunan C: 46,47; H: 2,62; N: 12,09; S: 7,01

Spektral Bulgular:

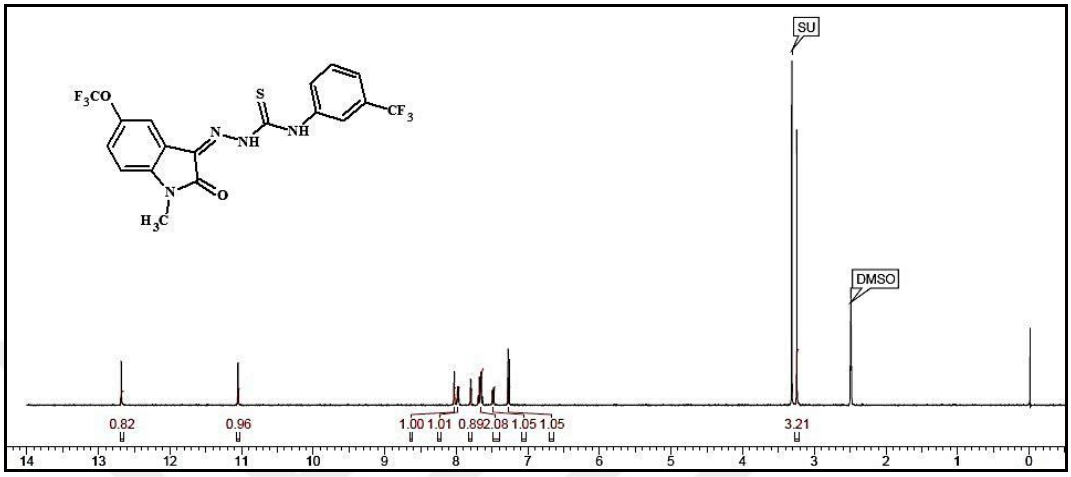
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,0 (14425); 279,0 (9154); 364,5 (31117).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3361, 3315 (N-H g.b.); 3082 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2879 (Al. C-H g.b.); 1678 (C=O g.b.); 1616, 1556, 1519, 1487 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1338 (Al. C-H e.b.); 1263 (C-N g.b.); 1215, 1039 (C-O g.b.); 1159 (C=S g.b.); 1095 (C-F g.b.); 960, 825 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 893, 783 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

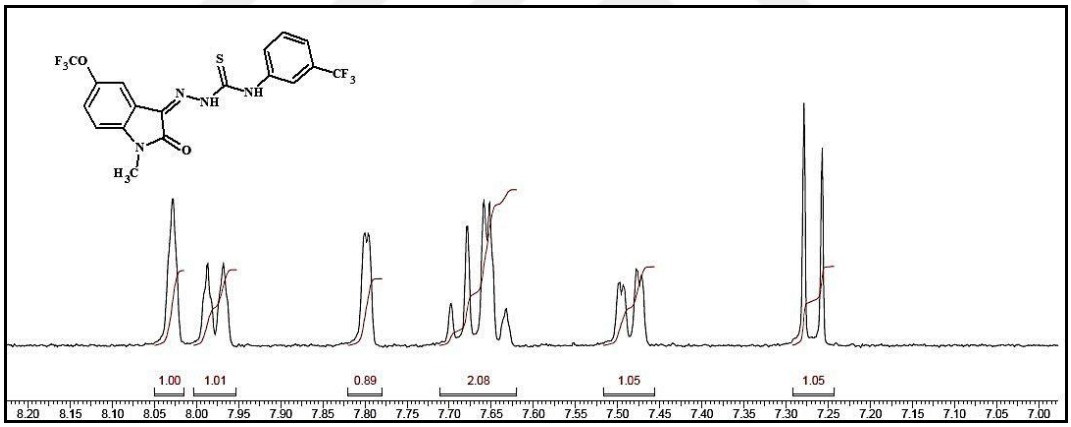


Şekil 4-11: Madde 5b'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,24 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,27 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,48 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C_6-H); 7,63-7,70 (2H, m, fen. $C_{4,6}$-H); 7,80 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 7,96-7,99 (1H, m, fen. C_5-H); 8,03 (1H, s, fen. C_2-H); 11,05 (1H, s, N_4-H); 12,68 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-12: Madde 5b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

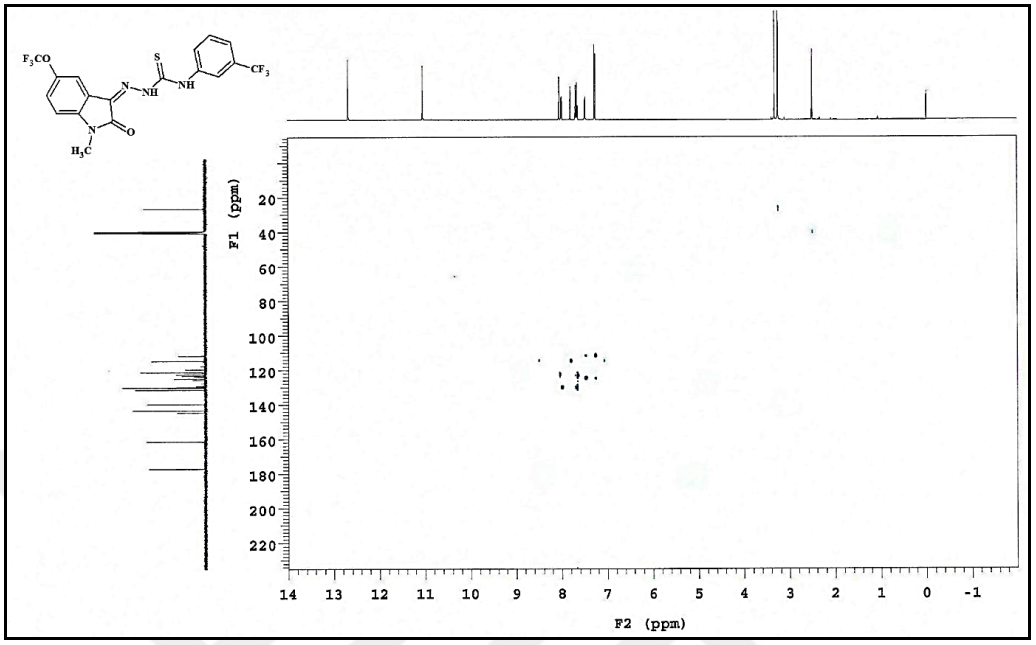


Şekil 4-13: Madde 5b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,20 ppm)

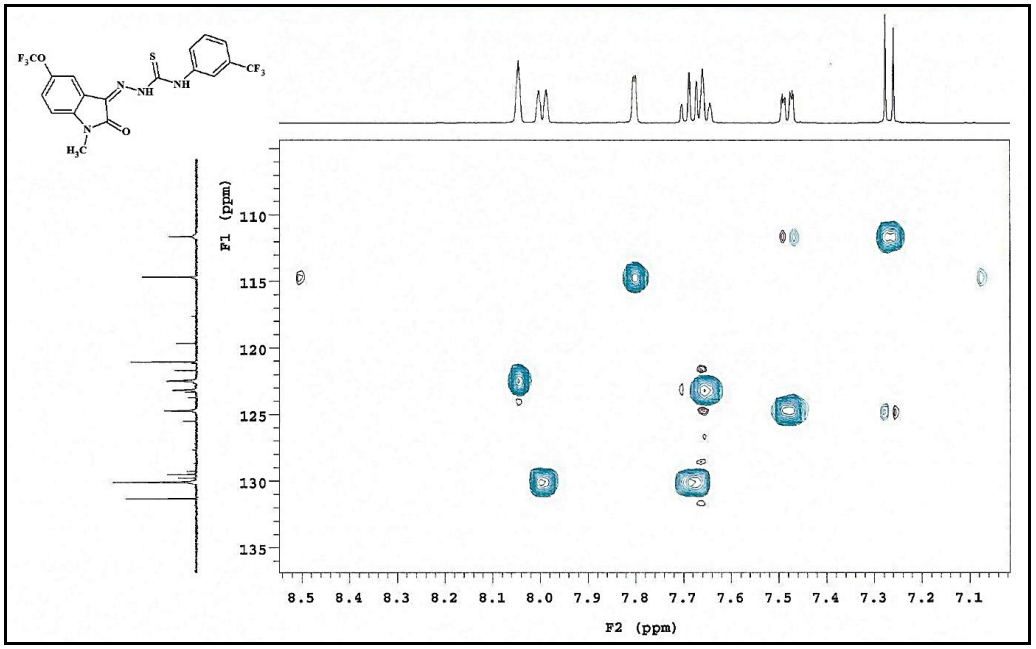
^{1}H-NMR (HSQC-2D) (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,25 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,27 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H); 7,48 (1H, ddd, *J*= 8,8; 2,4; 1,0 Hz, ind. C_6-H); 7,64-7,70 (2H, m, fen. $C_{4,6}$-H); 7,80 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H); 7,98-8,00 (1H, m, fen. C_5-H); 8,04 (1H, s, fen. C_2-H); 11,04 (1H, s, N_4-H); 12,68 (1H, s, N_2-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 26,42 (ind. N-*CH_3*); 111,63 (ind. C_7); 114,70 (ind. C_4); 120,68 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF_3); 121,06 (ind. C_{3a}); 122,49 (q, *J*= 3,8 Hz, fen. C_2); 123,18 (q, *J*= 3,9 Hz, fen. C_4); 124,42 (q, *J*= 272,4 Hz, CF_3); 124,73 (ind. C_6); 129,64 (q, *J*= 31,7 Hz, fen. C_3); 130,08 (fen. C_6); 130,10 (fen.

C_5); 131,31 (ind. C_3); 139,55 (fen. C_1); 143,16 (ind. C_{7a}); 144,48 (q, *J*= 2,0 Hz, ind. C_5); 161,39 (ind. C_2); 177,00 (CS).

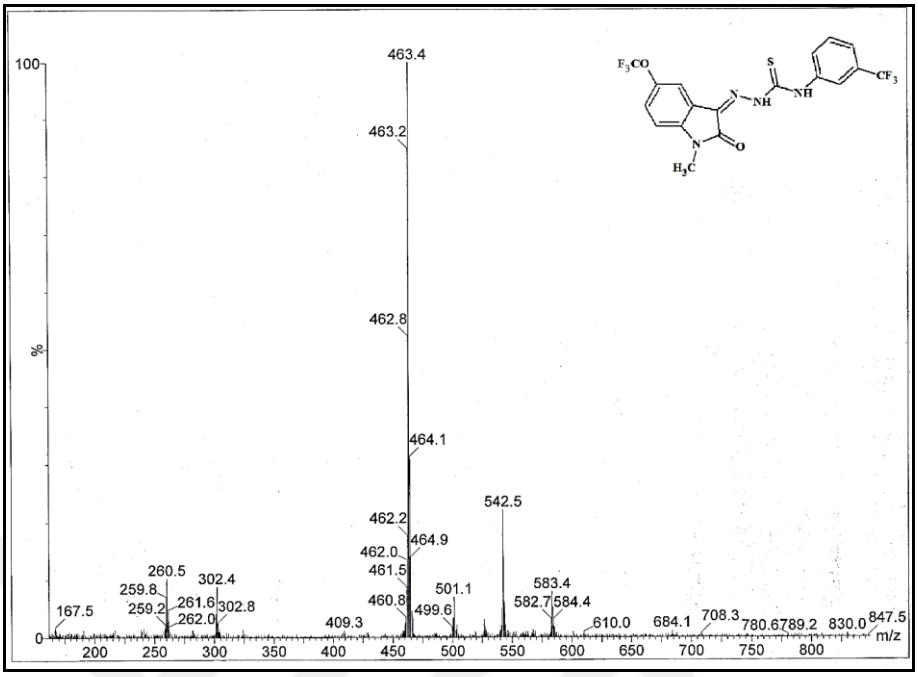


Şekil 4-14: Madde 5b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm)



Şekil 4-15: Madde 5b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 105,00-135,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 463 ($[M+H]^+$; 100); 167 (2); 260 (10); 302 (9).



Şekil 4-16: Madde 5b'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.3. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (5c)

0,18 g (0,75 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,17 g (0,75 mmol) 4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazid **4e**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 5 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile billurlandırılarak saflaştırılır. Turuncu renkli billuri madde 221-223 ^{o}C'de erir. Verim: 0,26 g (% 75).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,46; **4e-** R_f: 0,18; **5c-** R_f: 0,62

Elementel Analiz: $C_{18}H_{12}F_6N_4O_2S$ (MA: 462,36 g/mol)

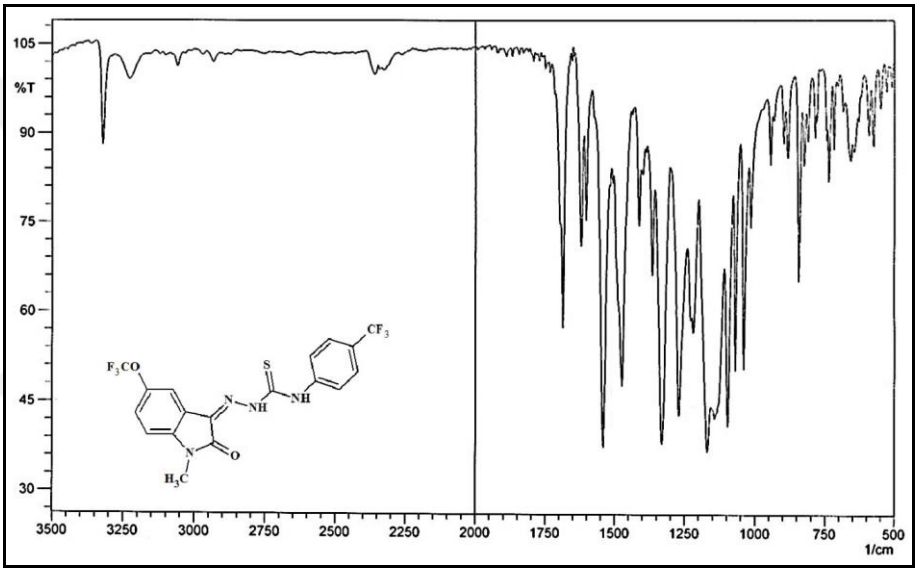
Hesaplanan C: 46,76; H: 2,62; N: 12,12; S: 6,93

Bulunan C: 46,72; H: 2,64; N: 12,27; S: 6,88

Spektral Bulgular:

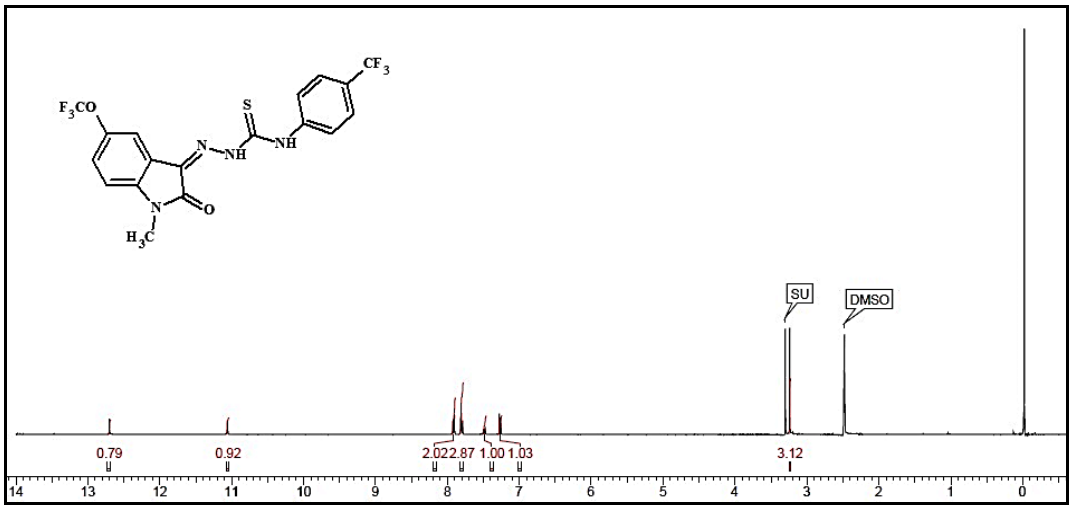
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 251,0 (19327); 258,5 (19142); 276,5 (15119); 364,5 (33059).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3321, 3226 (N-H g.b.); 3059 (Ar. C-H g.b.); 2933, 2891 (Al. C-H g.b.); 1687 (C=O g.b.); 1622, 1602, 1539, 1494 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1330 (Al. C-H e.b.); 1269 (C-N g.b.); 1219, 1039 (C-O g.b.); 1141 (C=S g.b.); 1070 (C-F g.b.); 844 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 883, 736 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

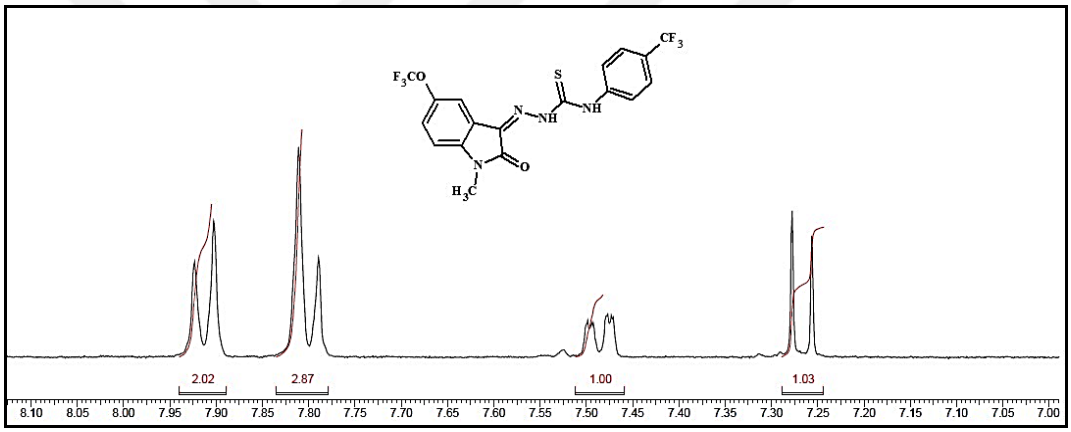


Şekil 4-17: Madde 5c'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 3,26 (3H, s, ind. N-CH$_3$); 7,27 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,48 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C$_6$-H); 7,78-7,82 (3H, m, ind. C$_4$-H, fen. C$_{2,6}$-H); 7,91 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. C$_{3,5}$-H); 11,06 (1H, s, N$_4$-H); 12,70 (1H, s, N$_2$-H).

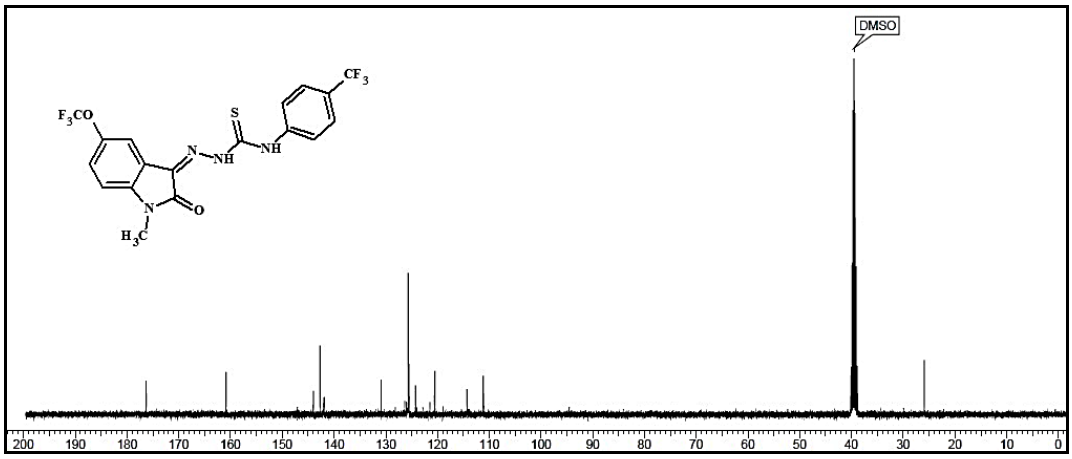


Şekil 4-18: Madde 5c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

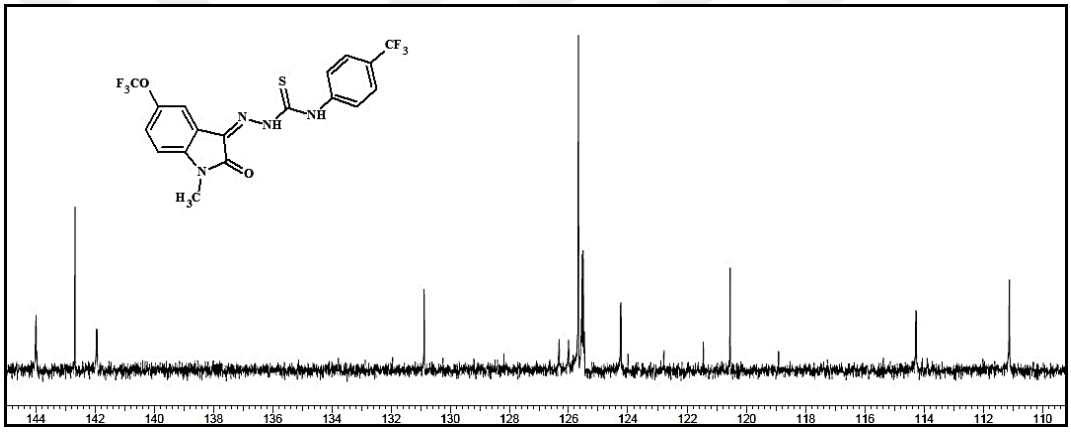


Şekil 4-19: Madde 5c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,10 ppm)

^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 25,93 (ind. N-*CH*$_3$); 111,12 (ind. C$_7$); 114,28 (ind. C$_4$); 120,21 (q, *J*= 255,5 Hz, OCF$_3$); 120,55 (ind. C$_{3a}$); 124,17 (q, *J*= 272,3 Hz, CF$_3$); 124,25 (ind. C$_6$); 125,53 (q, *J*= 3,9 Hz, fen. C$_{3,5}$); 125,68 (fen. C$_{2,6}$); 126,16 (q, *J*= 32,3 Hz, fen. C$_4$); 130,88 (ind. C$_3$); 141,94 (fen. C$_1$); 142,68 (ind. C$_{7a}$); 144,00 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C$_5$); 160,90 (ind. C$_2$); 176,31 (CS).



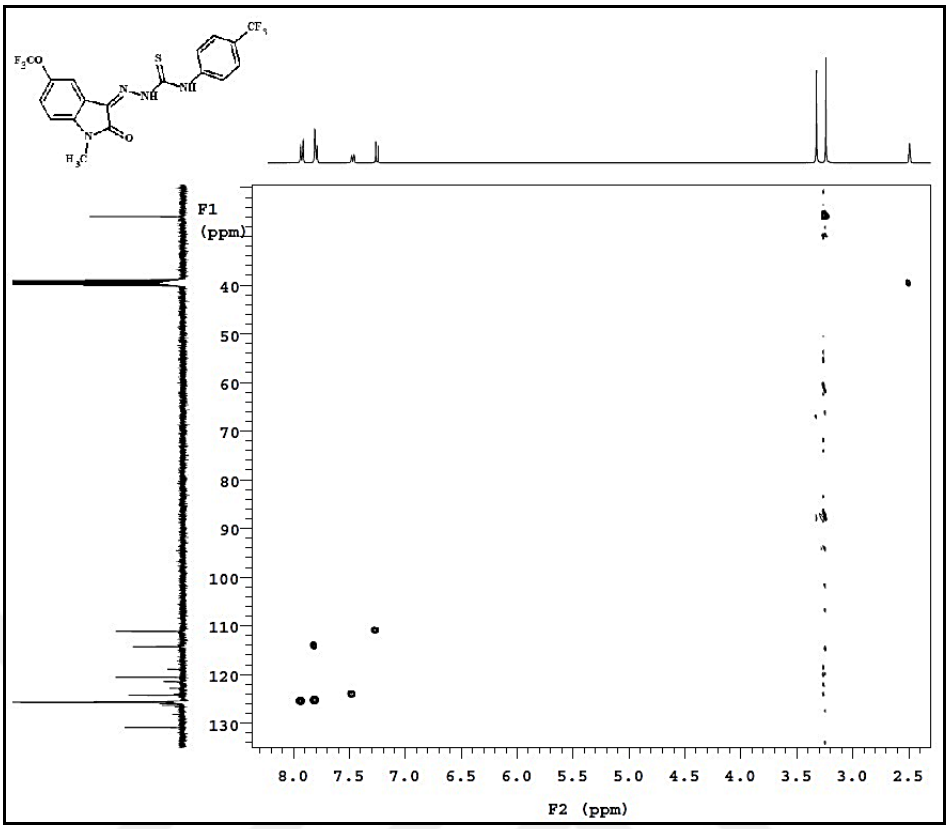
Şekil 4-20: Madde 5c'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



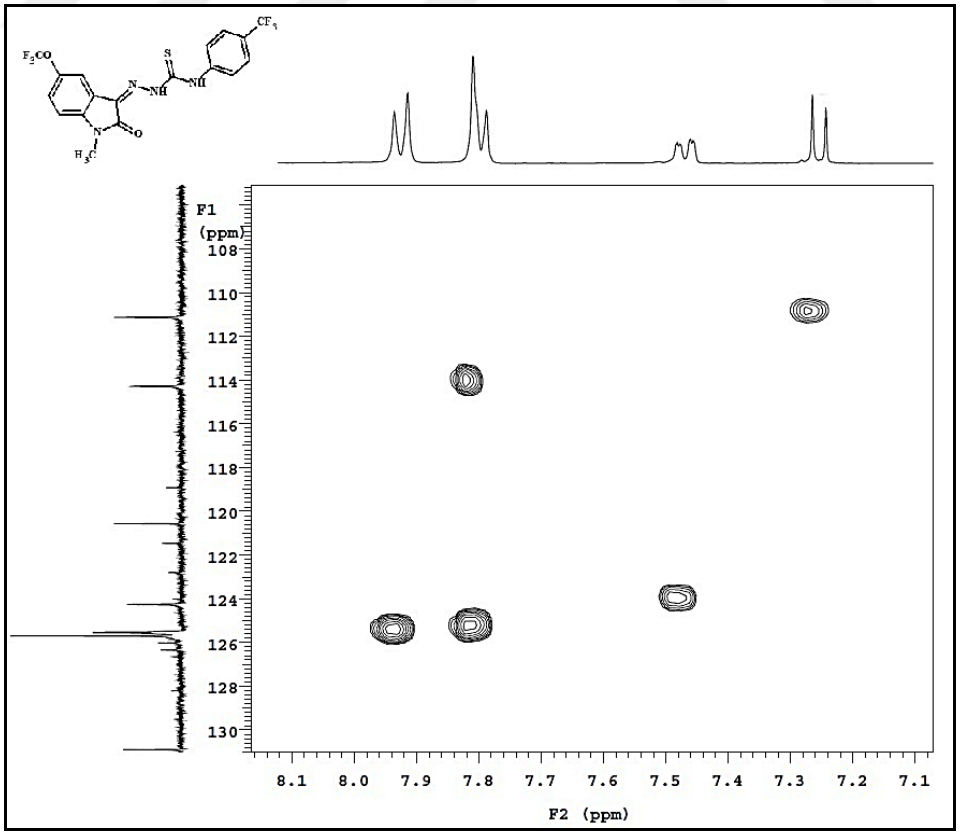
Şekil 4-21: Madde 5c'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,24 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,47 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C_6-H); 7,78-7,82 (3H, m, ind. C_4-H, fen. $C_{2,6}$-H); 7,93 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 11,05 (1H, s, N_4-H); 12,69 (1H, s, N_2-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 25,93 (ind. N-*CH_3*); 111,12 (ind. C_7); 114,28 (ind. C_4); 120,21 (q, *J*= 255,5 Hz, OCF_3); 120,55 (ind. C_{3a}); 124,17 (q, *J*= 272,3 Hz, CF_3); 124,25 (ind. C_6); 125,53 (q, *J*= 3,9 Hz, fen. $C_{3,5}$); 125,68 (fen. $C_{2,6}$); 126,16 (q, *J*= 32,3 Hz, fen. C_4); 130,88 (ind. C_3); 141,94 (fen. C_1); 142,68 (ind. C_{7a}); 144,00 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 160,90 (ind. C_2); 176,31 (CS).



Şekil 4-22: Madde 5c'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,50-8,00 ppm; δ 0-130,00 ppm)



Şekil 4-23: Madde 5c'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,10 ppm; δ 106,00-130,00 ppm)

4.1.4. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)-tiyosemikarbazon] (5d)

0,60 g (2,4 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,47 g (2,4 mmol) 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazid **4f**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 13 saat ısıtılarak (Verim: 0,90 g; % 88); 0,24 g (1 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,19 g (1 mmol) 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazid **4f**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak (Verim: 0,38 g; % 91) elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli ince iğne şeklinde billuri madde 217-219 ^{o}C'de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,44; **4f-** R_f: 0,30; **5d-** R_f: 0,63

Elementel Analiz: $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S$ (MA: 422,42 g/mol)

Hesaplanan C: 54,02; H: 4,06; N: 13,26; S: 7,59

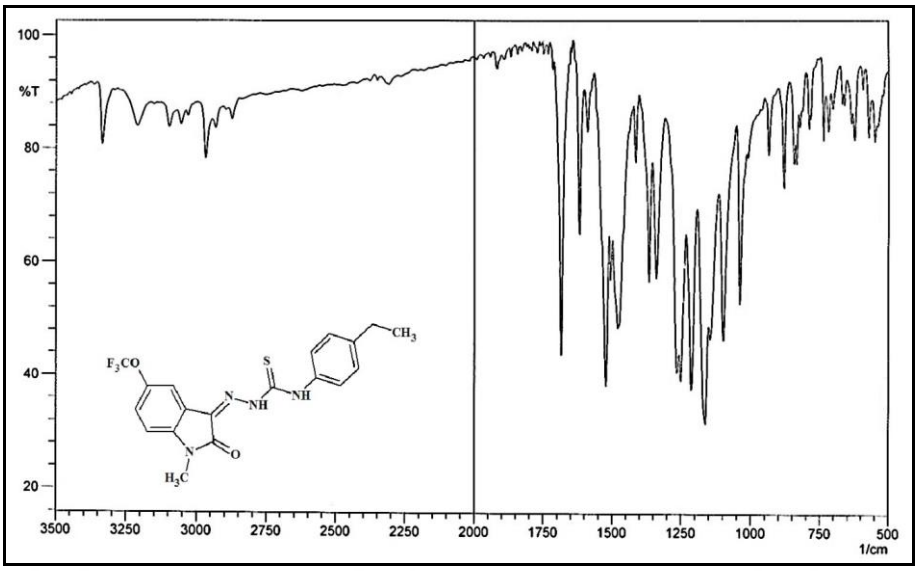
Bulunan C: 54,08; H: 4,09; N: 13,26; S: 7,76

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 256,0 (55717); 275,6* (33582); 361,0 (69699).

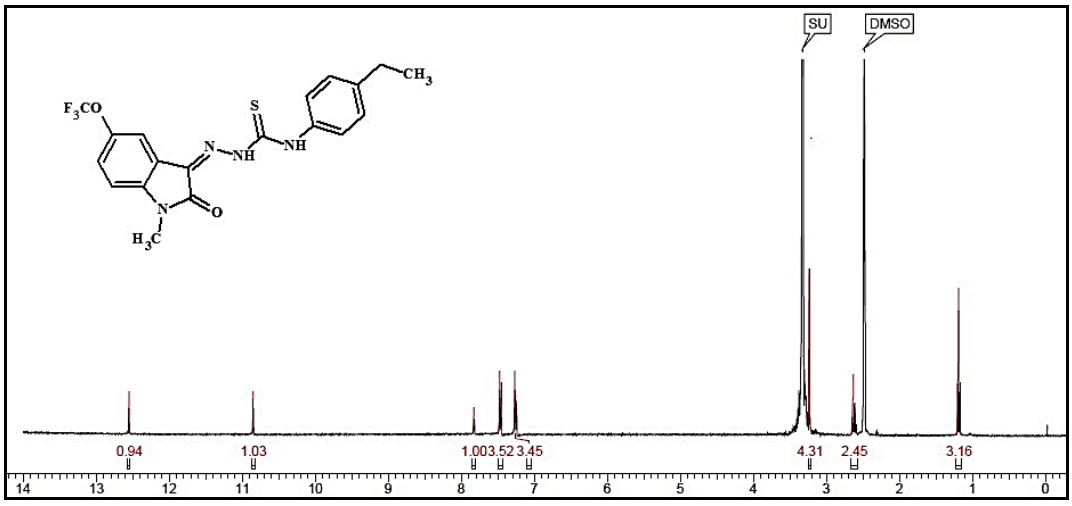
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3334, 3209 (N-H g.b.); 3097 (Ar. C-H g.b.); 2968, 2873 (Al. C-H g.b.); 1683 (C=O g.b.); 1618, 1589, 1521, 1506 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1479, 1365 (Al. C-H e.b.); 1251 (C-N g.b.); 1213, 1037 (C-O g.b.); 1163 (C=S g.b.); 1097 (C-F g.b.); 835 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 879, 736 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz

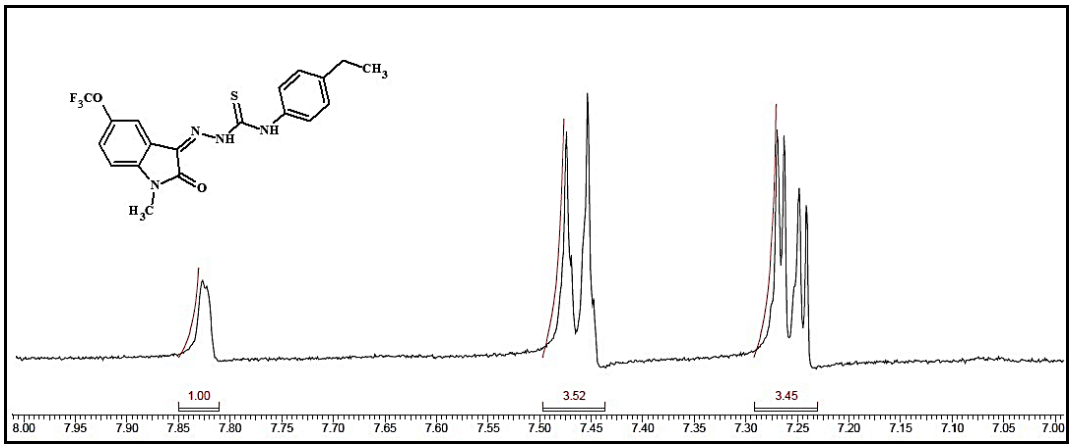


Şekil 4-24: Madde 5d'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,19 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, $CH_2\mathit{CH_3}$); 2,62 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, $\mathit{CH_2}CH_3$); 3,24 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,25 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,26 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,45-7,47 (1H, m, ind. C_6-H); 7,46 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,82 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H); 10,85 (1H, s, N_4-H); 12,55 (1H, s, N_2-H).



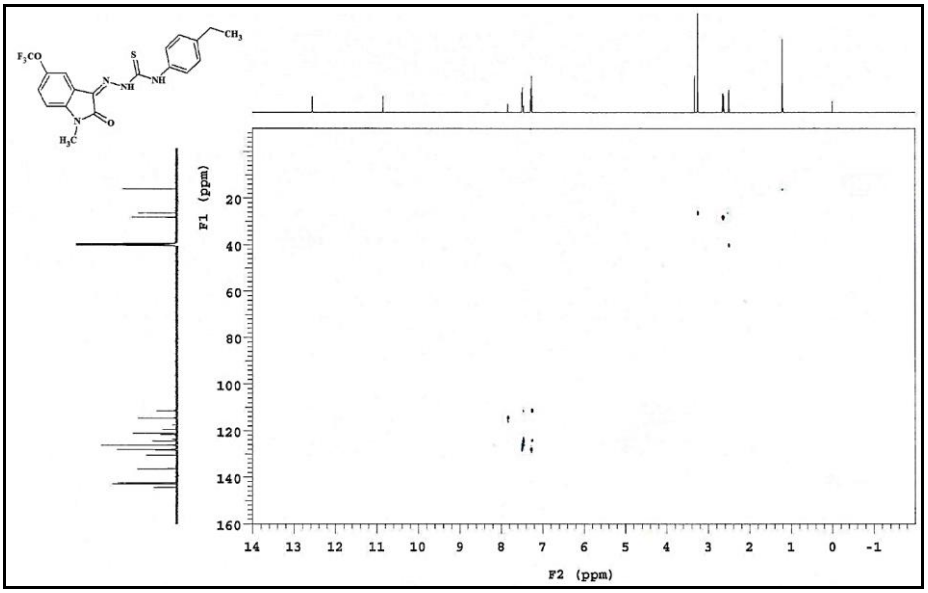
Şekil 4-25: Madde 5d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



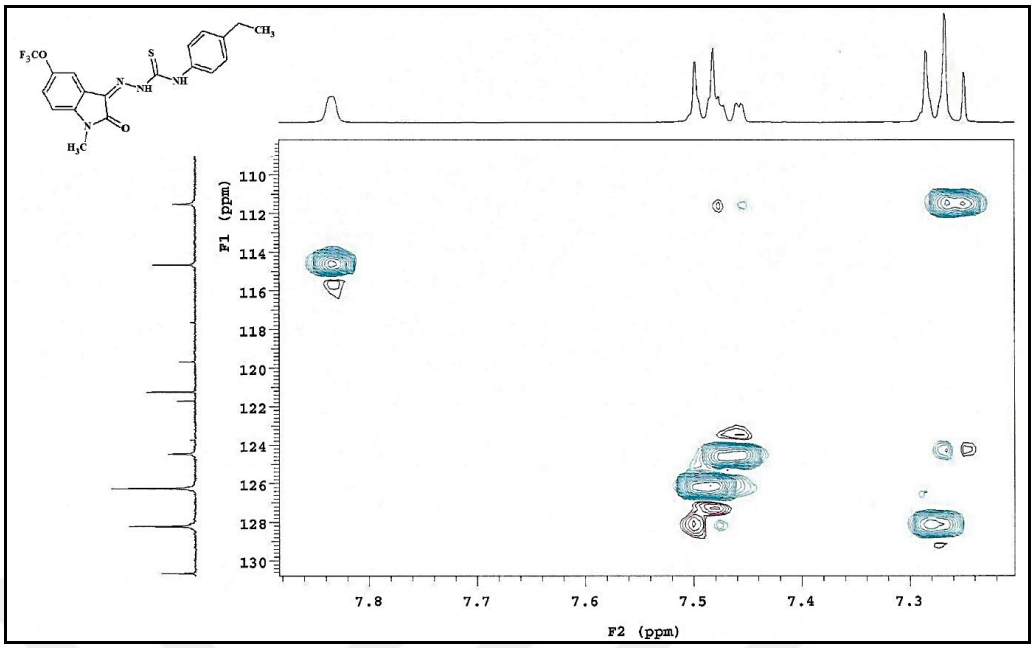
Şekil 4-26: Madde 5d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,20 (3H, t, *J*= 7,3 Hz, CH_2*CH_3*); 2,64 (2H, q, *J*= 7,3 Hz, *CH_2*CH_3); 3,25 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,26 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H); 7,27 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,44-7,50 (1H, m, ind. C_6-H); 7,49 (2H, d, *J*= 8,3 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,83 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H); 10,85 (1H, s, N_4-H); 12,55 (1H, s, N_2-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 16,07 (CH_2*CH_3*); 26,41 (ind. N-CH_3); 28,22 (*CH_2*CH_3); 111,51 (ind. C_7); 114,66 (ind. C_4); 120,68 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF_3); 121,23 (ind. C_{3a}); 124,46 (ind. C_6); 126,24 (fen. $C_{2,6}$); 128,21 (fen. $C_{3,5}$); 130,64 (ind. C_3); 136,36 (fen. C_1); 142,45 (fen. C_4); 142,98 (ind. C_{7a}); 144,47 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 161,38 (ind. C_2); 176,78 (CS).

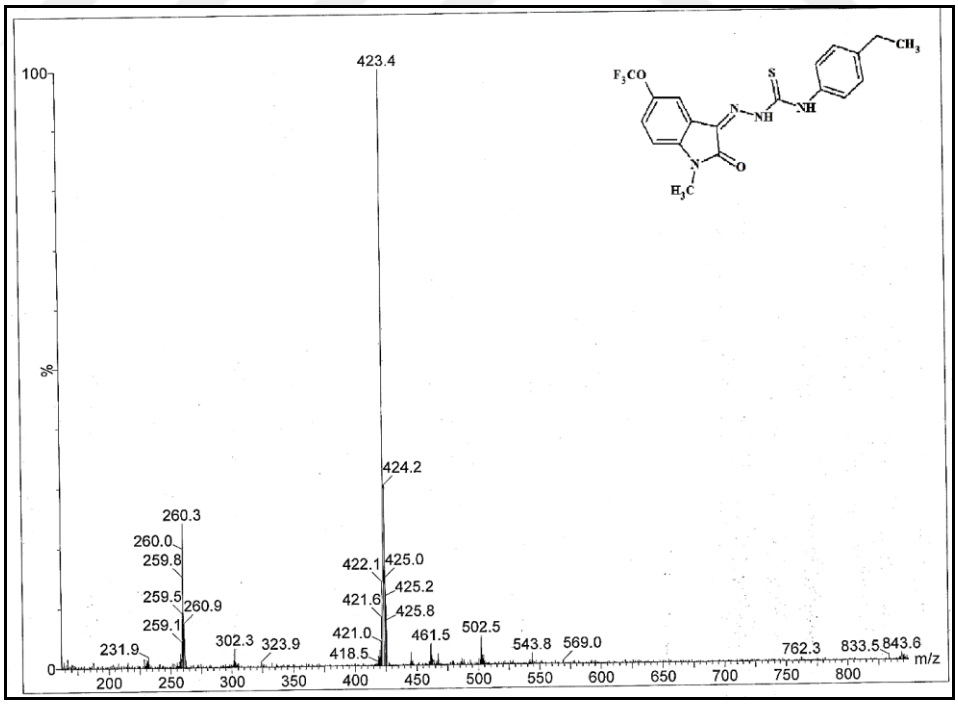


Şekil 4-27: Madde 5d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-160,00 ppm)



Şekil 4-28: Madde 5d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,20-7,90 ppm; δ 110,00-130,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 423 ([M+H]$^+$; 100); 260 (21); 302 (3).



Şekil 4-29: Madde 5d'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.5. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (5e)

0,61 g (2,4 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,49 g (2,4 mmol) 4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazid **4g**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımı ile billurlandırılarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 174-175 ^{o}C'de erir. Verim: 0,99 g (% 94).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,45; **4g-** R_f: 0,17; **5e-** R_f: 0,52

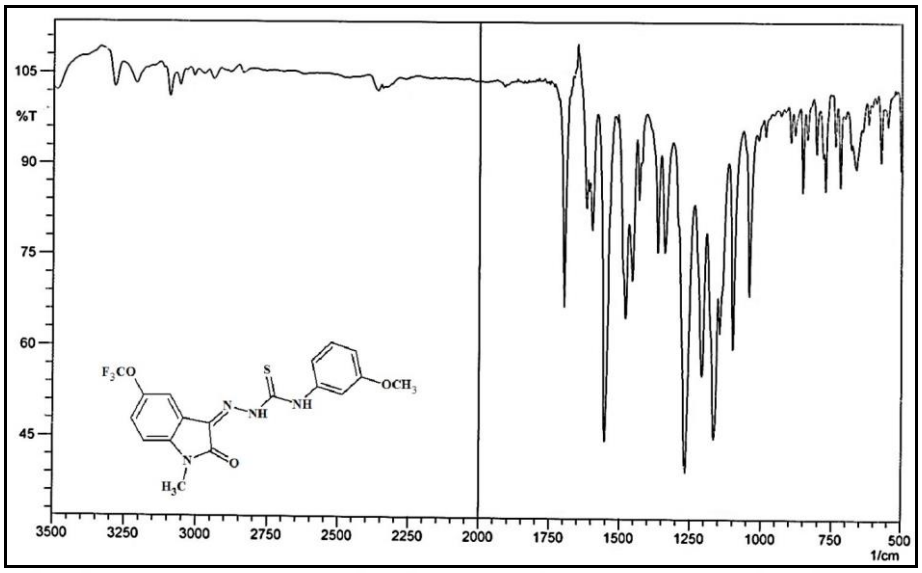
Elementel Analiz: $C_{18}H_{15}F_3N_4O_3S.{}^1/_2H_2O$ (MA: 433,40 g/mol)

Hesaplanan	C: 49,88;	H: 3,95;	N: 12,92;	S: 7,39
Bulunan	C: 50,20;	H: 3,82;	N: 13,04;	S: 7,57

Spektral Bulgular:

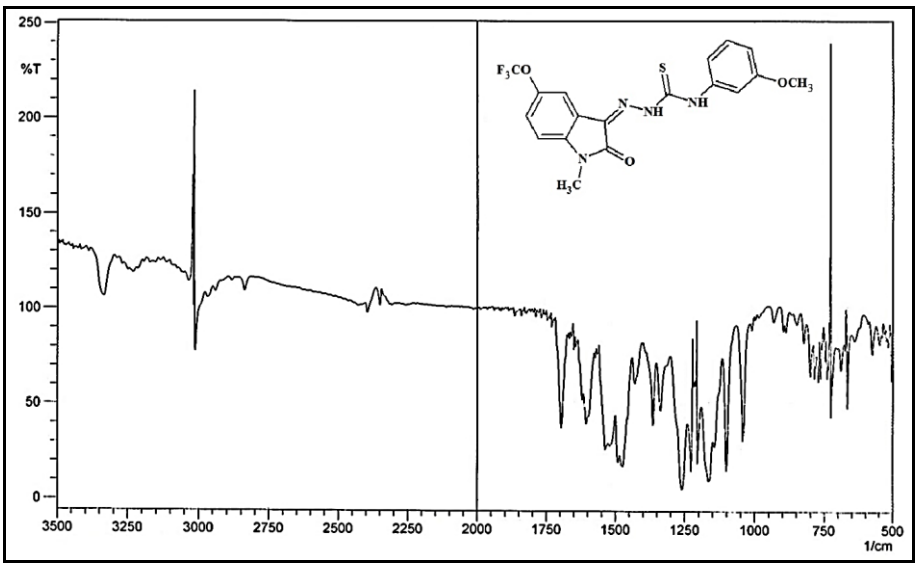
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 260,5 (25633); 282,0 (17442); 365,5 (47023).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3248, 3209 (N-H g.b.); 3093 (Ar. C-H g.b.); 2976, 2883 (Al. C-H g.b.); 1697 (C=O g.b.); 1618, 1598, 1552, 1489 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1479, 1365 (Al. C-H e.b.); 1267 (C-N g.b.); 1207, 1041 (C-O g.b.); 1166 (C=S g.b.); 1099 (C-F g.b.); 894, 837 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 854, 773 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



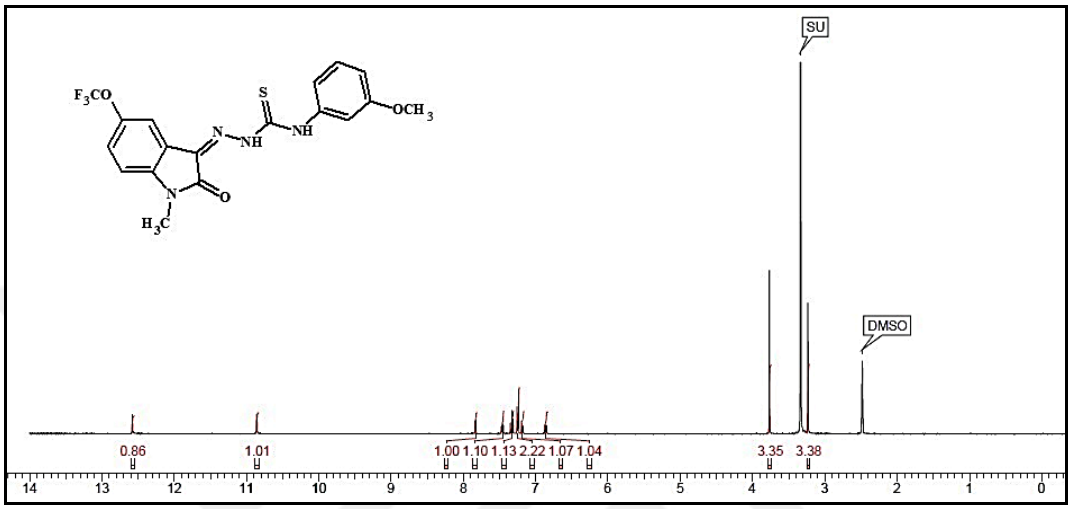
Şekil 4-30: Madde 5e'nin IR spektrumu

IR ($CHCl_3$) ν_{maks} (cm^{-1}): 3334, 3234 (N-H g.b.); 3012 (Ar. C-H g.b.); 2968, 2837 (Al. C-H g.b.); 1697 (C=O g.b.); 1606, 1537, 1519, 1490 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1365 (Al. C-H e.b.); 1259 (C-N g.b.); 1226, 1041 (C-O g.b.); 1165 (C=S g.b.); 1101 (C-F g.b.); 898, 823 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 848, 725 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

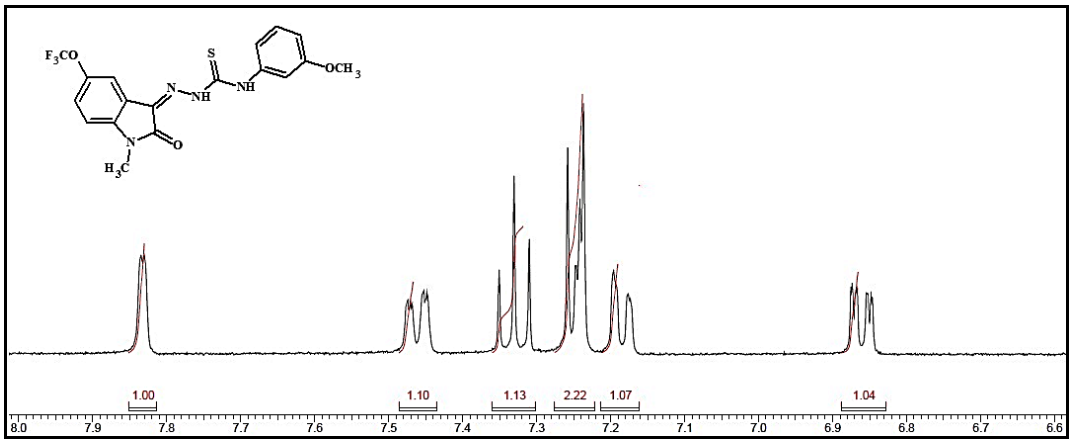


Şekil 4-31: Madde 5e'nin IR spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,25 (3H, s, ind. N-CH_3); 3,79 (3H, s, OCH_3); 6,87 (1H, dd, *J*= 8,2; 2,7 Hz, fen. C_4-H); 7,19-7,22 (1H, m, fen. C_6-H); 7,25 (1H, dd, *J*= 2,3; 2,0 Hz, fen. C_2-H); 7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,35 (1H, dd, *J*= 8,3; 8,2 Hz, fen. C_5-H); 7,47 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,6 Hz, ind. C_6-H); 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,88 (1H, s, N_4-H); 12,60 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-32: Madde 5e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-33: Madde 5e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm)

4.1.6. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (5f)

0,63 g (2,5 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,50 g (2,5 mmol) 4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazid **4h**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 15 saat ısıtılarak (Verim: 0,96 g; % 91); 0,73 g (3 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,59 g (3 mmol) 4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazid **4h**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 30 dakika ısıtılarak (Verim: 1,19 g; % 93) elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı-turuncu renkli toz madde 185 ^{o}C'de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,47; **4h-** R_f: 0,27; **5f-** R_f: 0,56

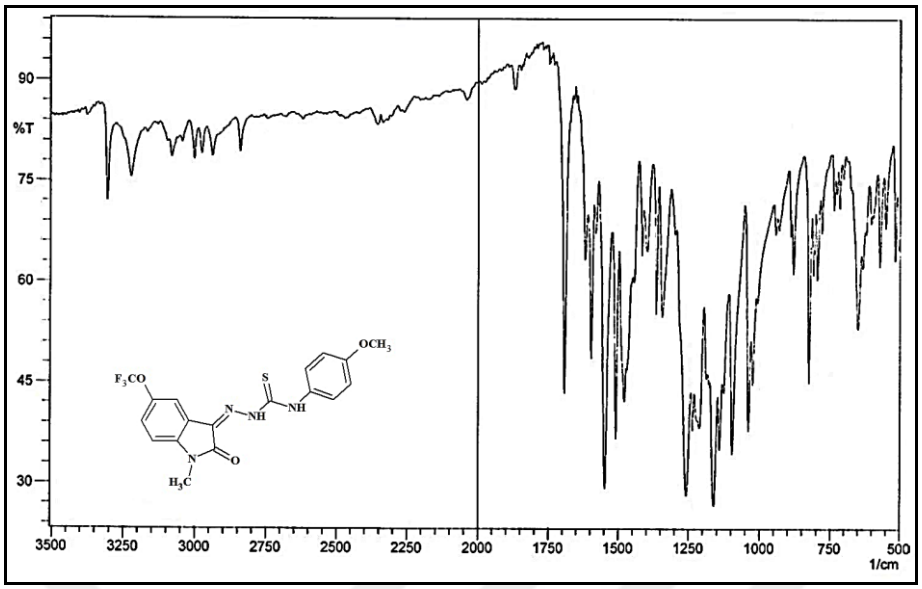
Elementel Analiz: $C_{18}H_{15}F_3N_4O_3S$ (MA: 424,39 g/mol)

Hesaplanan	C: 50,94;	H: 3,56;	N: 13,20;	S: 7,56
Bulunan	C: 51,10;	H: 3,94;	N: 13,65;	S: 9,25

Spektral Bulgular:

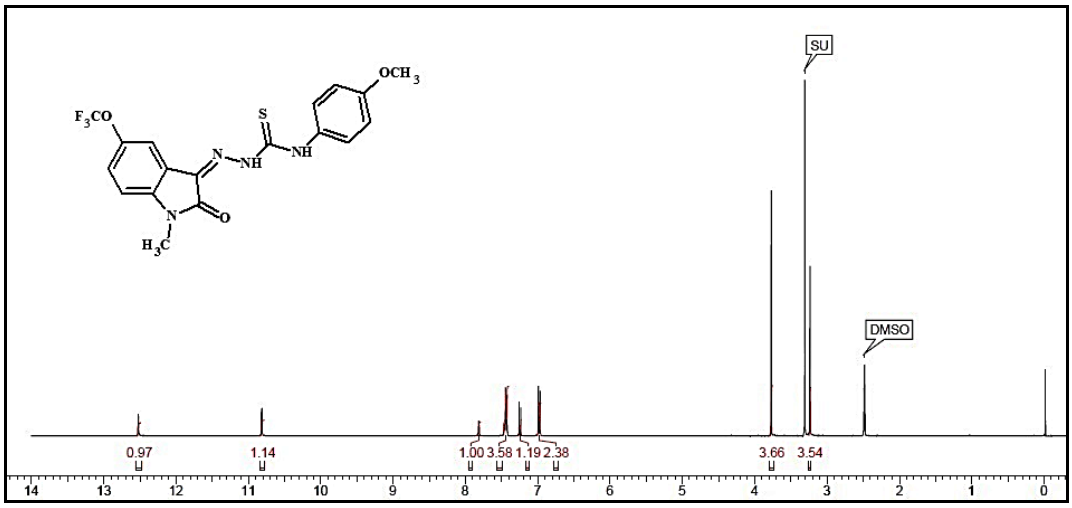
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 258,5 (13580); 365,0 (20837).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3307, 3223 (N-H g.b.); 3082 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2841 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1620, 1597, 1548, 1510 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1479, 1365 (Al. C-H e.b.); 1257 (C-N g.b.); 1236, 1039 (C-O g.b.); 1161 (C=S g.b.); 1097 (C-F g.b.); 825 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 881, 736 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

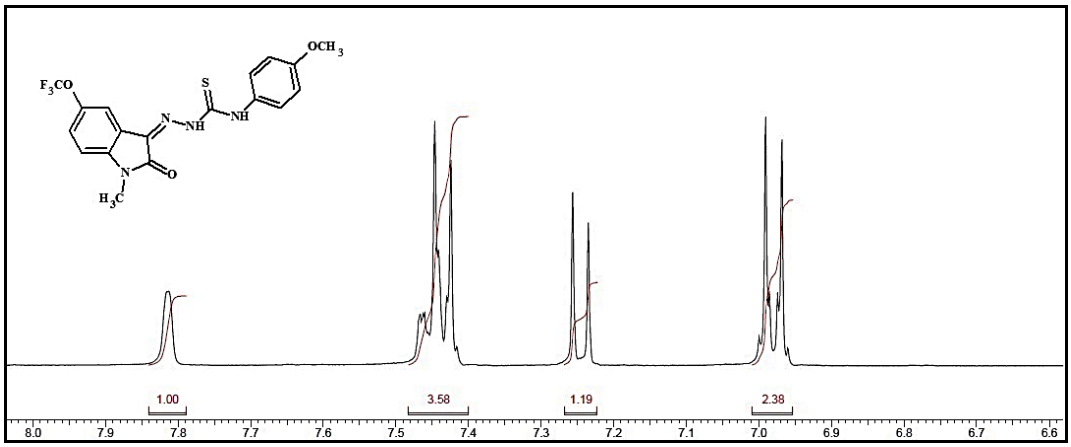


Şekil 4-34: Madde 5f'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 3,24 (3H, s, ind. N-CH_3); 3,77 (3H, s, OCH_3); 6,98 (2H, d, *J*= 9,1 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,24 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,44 (2H, d, *J*= 9,1 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,44-7,47 (1H, m, ind. C_6-H); 7,81 (1H, s, ind. C_4-H); 10,82 (1H, s, N_4-H); 12,52 (1H, s, N_2-H).

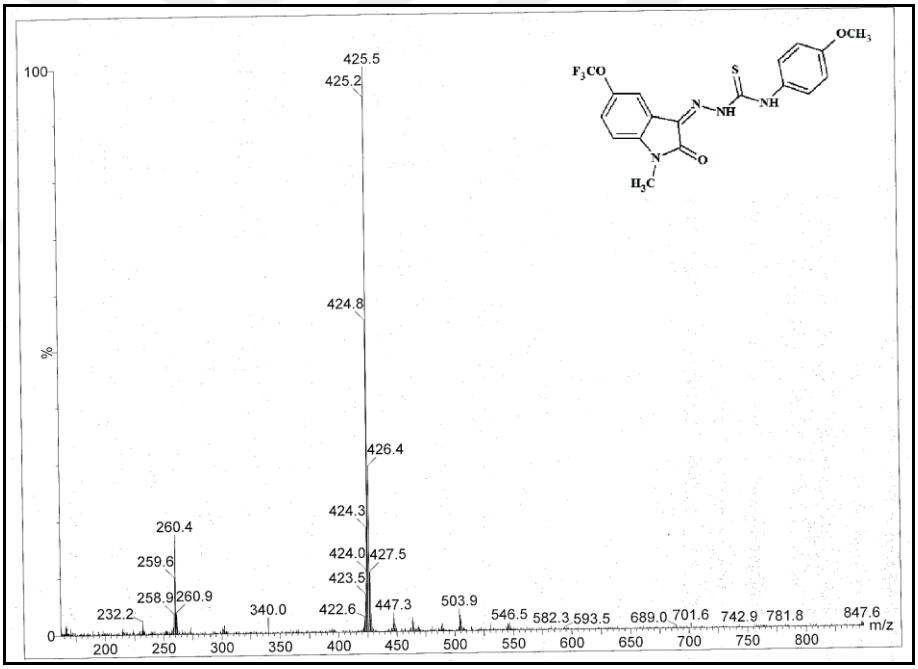


Şekil 4-35: Madde 5f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-36: Madde 5f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 425 ([M+H]$^{+}$; 100); 260 (18); 302 (1).



Şekil 4-37: Madde 5f'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.7. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)-tiyosemikarbazon] (5g)

0,36 g (1,5 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,31 g (1,5 mmol) 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazid **4i**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Turuncu-kırmızı renkli billuri madde 207-208 ^{o}C'de erir. Verim: 0,62 g (% 94).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,43; **4i-** R_f: 0,08; **5g-** R_f: 0,63

Elementel Analiz: $C_{18}H_{15}F_3N_4O_2S_2$ (MA: 440,46 g/mol)

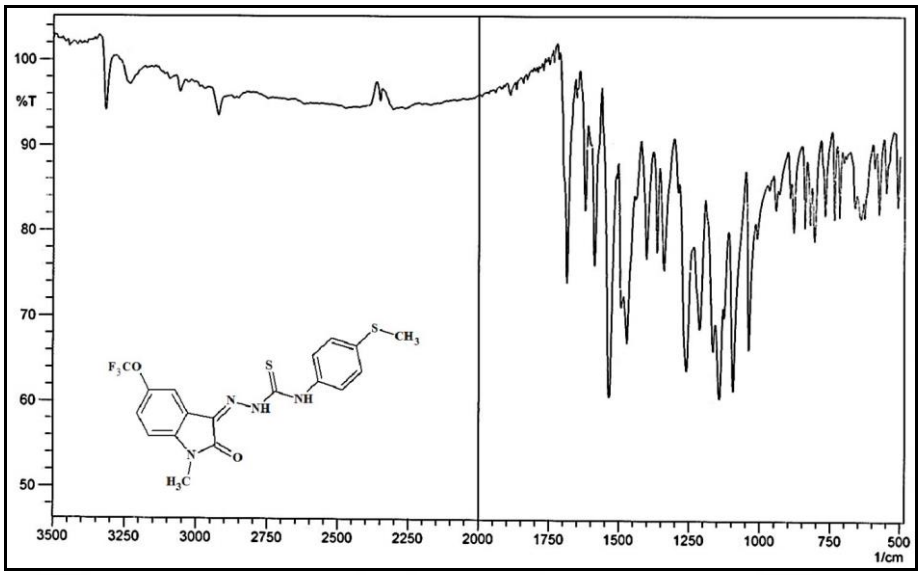
Hesaplanan	C: 49,08;	H: 3,43;	N: 12,72;	S: 14,56
Bulunan	C: 49,02;	H: 3,36;	N: 12,84;	S: 14,35

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 258,4* (23124); 276,0 (28630); 367,5 (35809).

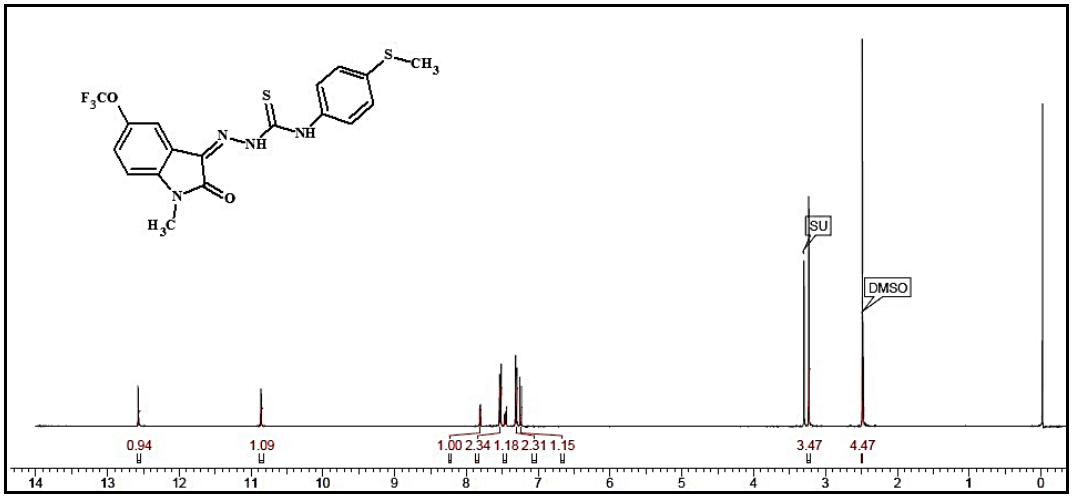
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3315, 3230 (N-H g.b.); 3057 (Ar. C-H g.b.); 2972, 2868 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1620, 1587, 1537, 1492 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1338 (Al. C-H e.b.); 1259 (C-N g.b.); 1213, 1039 (C-O g.b.); 1141 (C=S g.b.); 1093 (C-F g.b.); 840 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 879, 736 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz

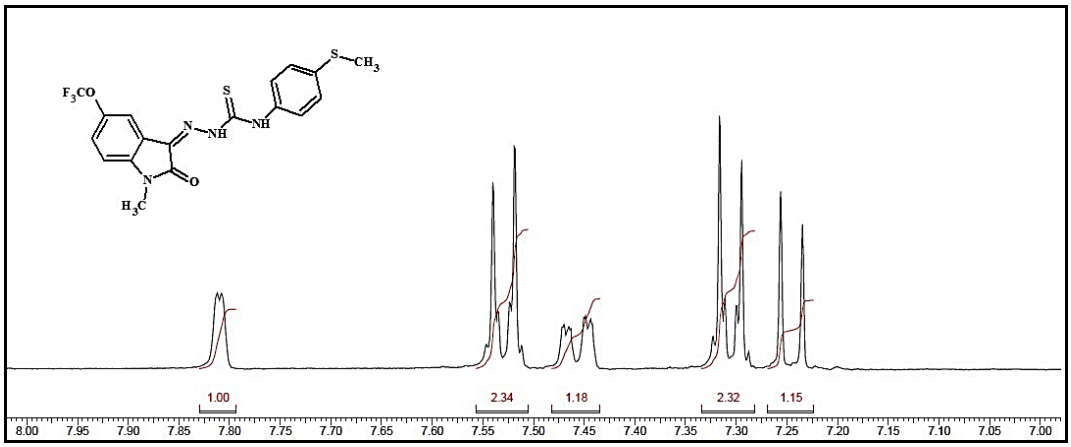


Şekil 4-38: Madde 5g'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,50 (3H, s, SCH_3); 3,26 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,27 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,33 (2H, d, *J*= 8,9 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,48 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,7 Hz, ind. C_6-H); 7,55 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,88 (1H, s, N_4-H); 12,59 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-39: Madde 5g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-40: Madde 5g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

4.1.8. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)-tiyosemikarbazon] (5h)

0,61 g (2,5 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,62 g (2,5 mmol) 4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid **4j**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 25 saat ısıtılarak (Verim: 0,88 g; % 74); 0,15 g (0,6 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,16 g (0,6 mmol) 4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid **4j**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 5 saat ısıtılarak (Verim: 0,30 g; % 96) elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımı ile billurlandırılarak saflaştırılır. Açık turuncu renkli toz madde 201-202 ^{o}C'de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,43; **4j-** R_f: 0,33; **5h-** R_f: 0,60

Elementel Analiz: $C_{18}H_{12}F_6N_4O_3S$ (MA: 478,36 g/mol)

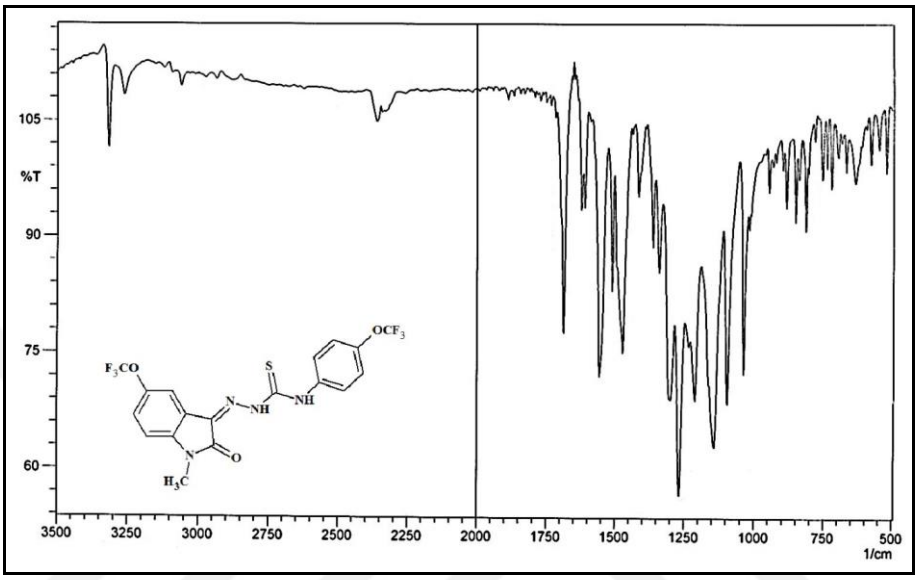
Hesaplanan C: 45,19; H: 2,53; N: 11,71; S: 6,70

Bulunan C: 45,18; H: 2,55; N: 11,71; S: 6,61

Spektral Bulgular:

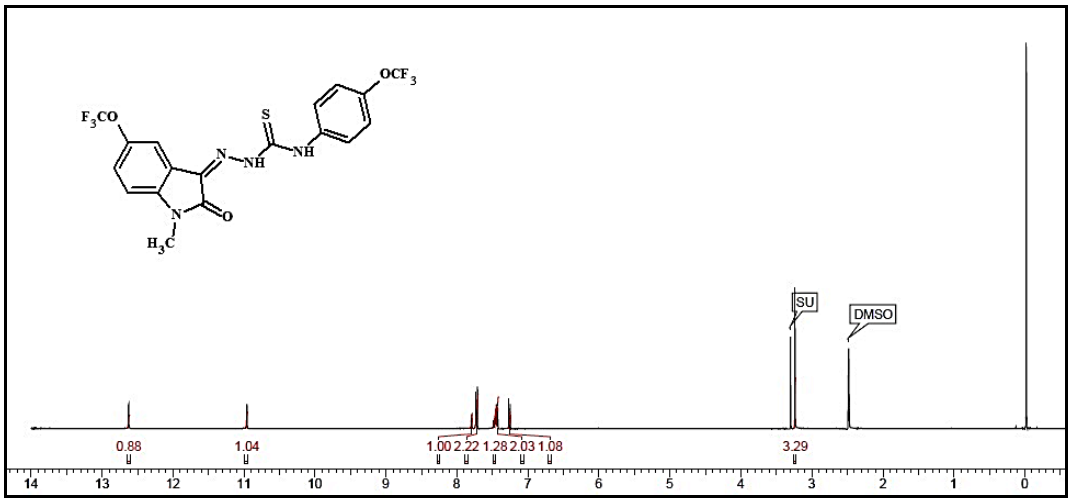
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 253,0 (22913); 258,5 (22961); 285,1 (13011); 364,0 (39321).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3317, 3263 (N-H g.b.); 3061 (Ar. C-H g.b.); 2933, 2875 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1622, 1610, 1552, 1510 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1340 (Al. C-H e.b.); 1267 (C-N g.b.); 1211, 1037 (C-O g.b.); 1141 (C=S g.b.); 1095 (C-F g.b.); 850 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 883, 752 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

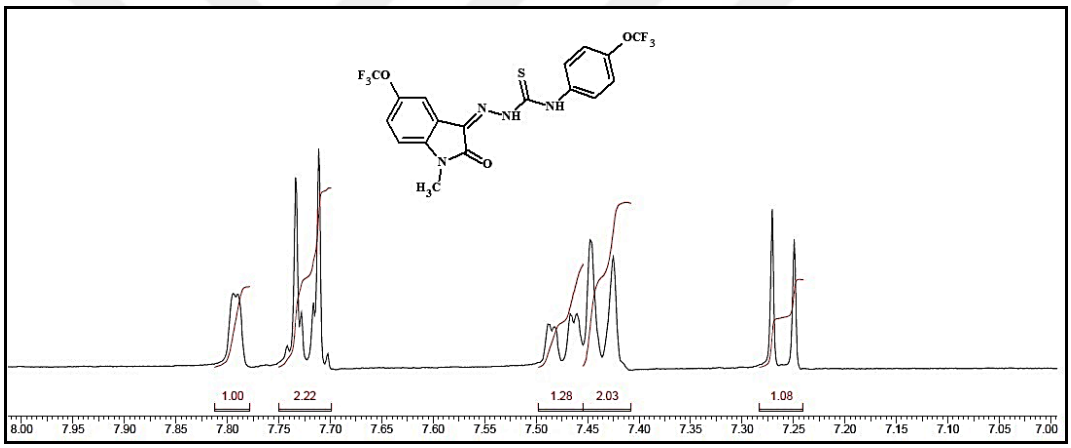


Şekil 4-41: Madde 5h'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,24 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,44 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,45 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,7 Hz, ind. C_6-H); 7,72 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,79 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,96 (1H, s, N_4-H); 12,63 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-42: Madde 5h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-43: Madde 5h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

4.1.9. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)-tiyosemikarbazon] (5i)

0,61 g (2,4 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,46 g (2,4 mmol) 4-(3-florofenil)tiyosemikarbazid **4k**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Parlak turuncu renkli billuri madde 203-204 ^{o}C'de erir. Verim: 0,82 g (% 80).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,43; **4k-** R_f: 0,25; **5i-** R_f: 0,60

Elementel Analiz: $C_{17}H_{12}F_4N_4O_2S$ (MA: 412,36 g/mol)

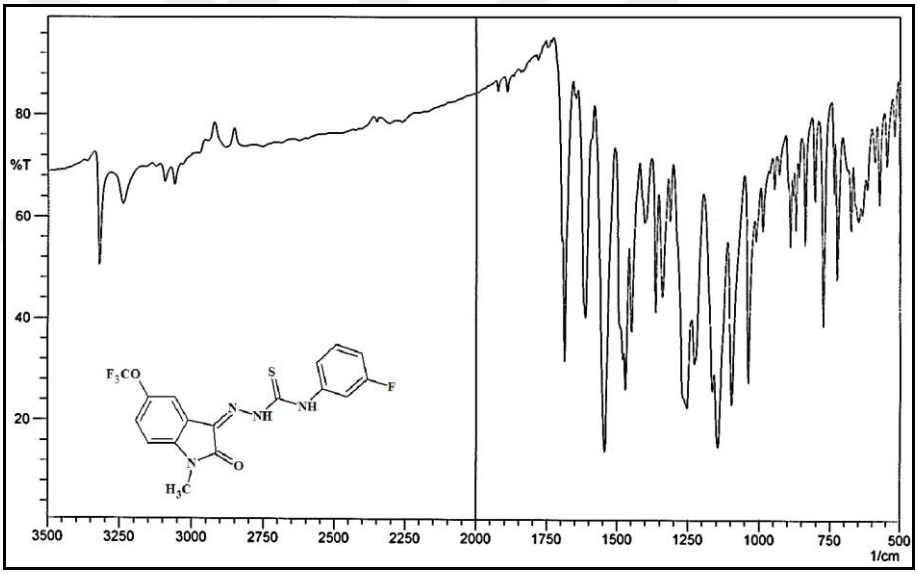
Hesaplanan C: 49,52; H: 2,93; N: 13,59; S: 7,78

Bulunan C: 49,30; H: 2,96; N: 13,51; S: 7,78

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,5 (12865); 281,8* (7216); 364,5 (25277).

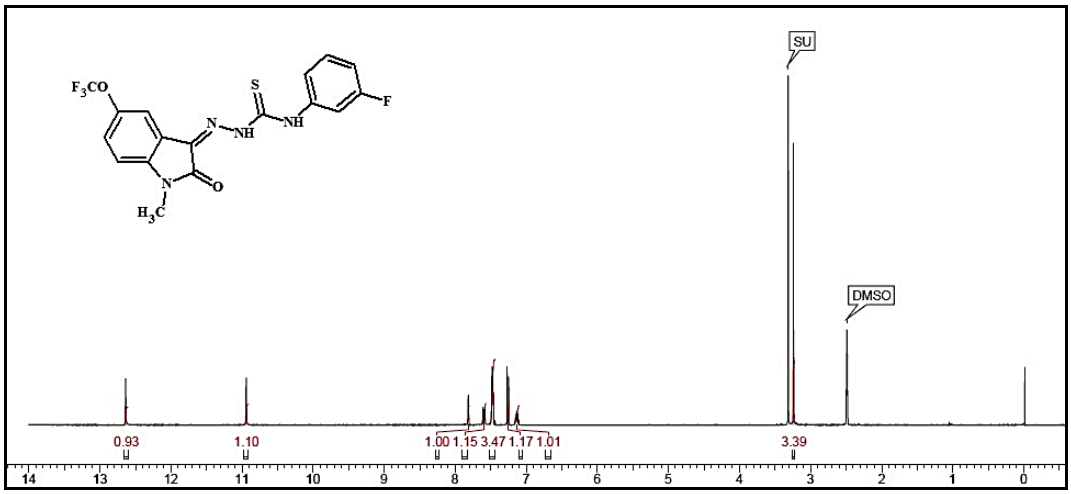
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3321, 3238 (N-H g.b.); 3059 (Ar. C-H g.b.); 2974, 2879 (Al. C-H g.b.); 1687 (C=O g.b.); 1612, 1544, 1492 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1363 (Al. C-H e.b.); 1253 (C-N g.b.); 1226, 1037 (C-O g.b.); 1145 (C=S g.b.); 1095 (C-F g.b.); 929, 839 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 891, 773 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



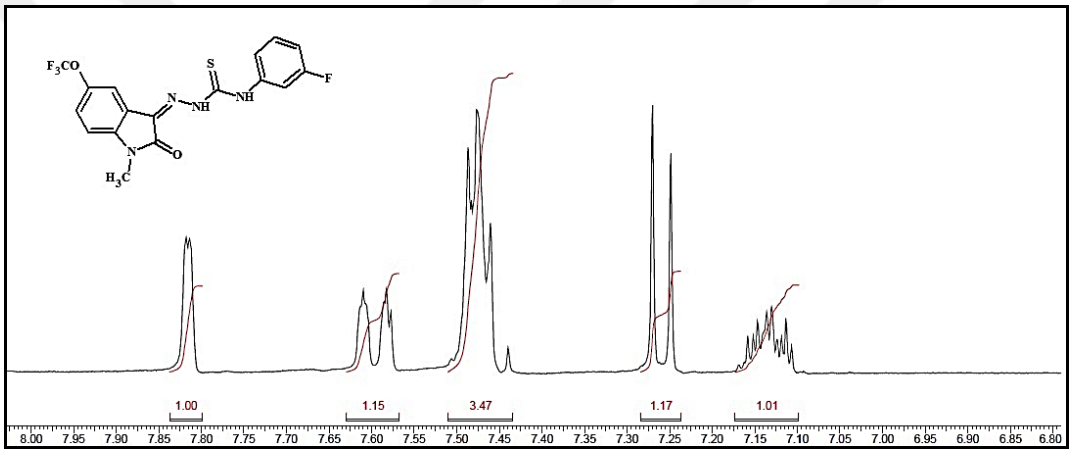
Şekil 4-44: Madde 5i'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 3,24 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,11-7,17 (1H, m, fen. C_4-H); 7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,44-7,49 (3H, m, ind. C_6-H, fen. $C_{5,6}$-H); 7,59, 7,60 (1H, 2dd, *J*= 11,6, 1,6; 11,3, 1,6 Hz, fen. C_2-H); 7,81 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,94 (1H, s, N_4-H); 12,64 (1H, s, N_2-H).

* Omuz



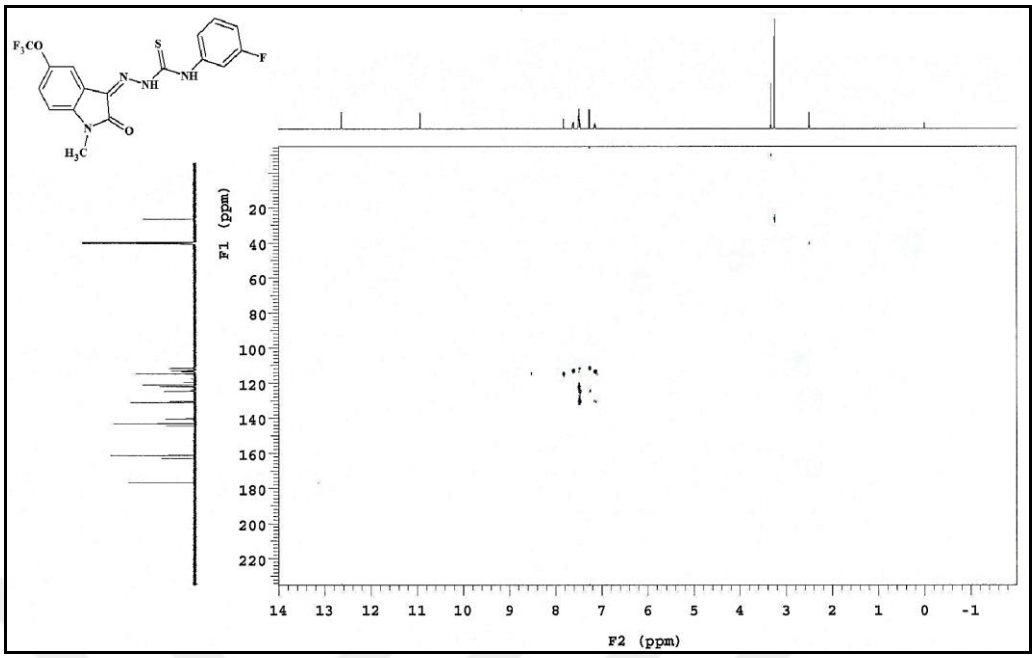
Şekil 4-45: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



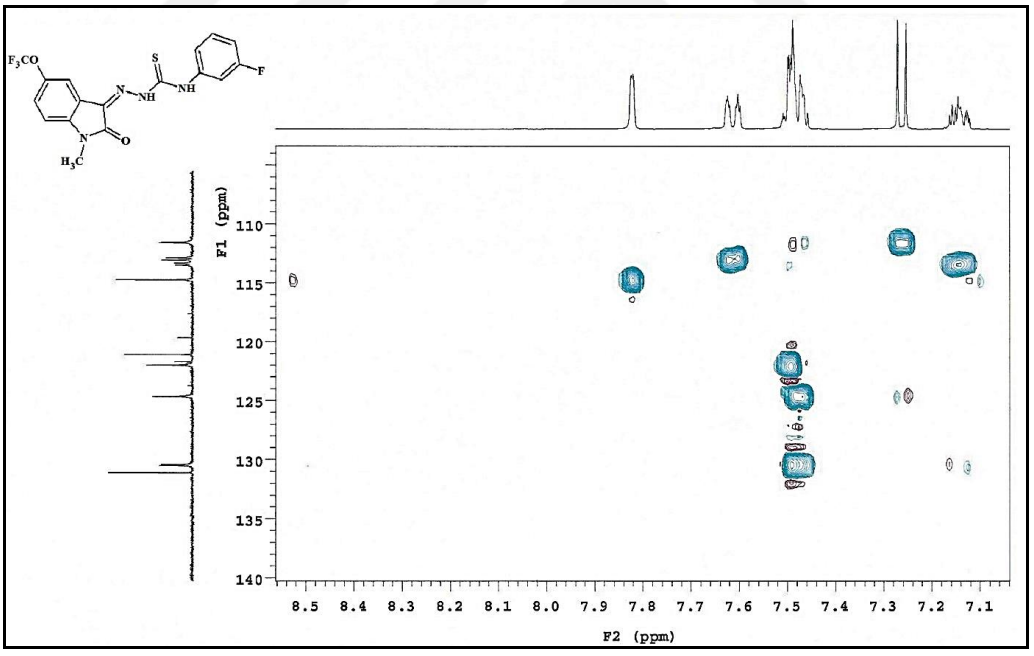
Şekil 4-46: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,25 (3H, s, ind. N-CH_3); 7,13-7,16 (1H, m, fen. C_4-H); 7,26 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H); 7,46-7,51 (3H, m, ind. C_6-H, fen. $C_{5,6}$-H); 7,60, 7,61 (1H, 2dd, *J*= 10,8, 2,0; 10,8, 2,0 Hz, fen. C_2-H); 7,82 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H); 10,94 (1H, s, N_4-H); 12,64 (1H, s, N_2-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 26,41 (ind. N-*CH_3*); 111,58 (ind. C_7); 112,98 (d, *J*= 23,0 Hz, fen. C_2); 113,42 (d, *J*= 20,1 Hz, fen. C_4); 114,75 (ind. C_4); 120,68 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF_3); 121,09 (ind. C_{3a}); 121,99 (fen. C_6); 124,66 (ind. C_6); 130,48 (d, *J*= 9,7 Hz, fen. C_5); 131,13 (ind. C_3); 140,39 (d, *J*= 11,6 Hz, fen. C_1); 143,12 (ind. C_{7a}); 144,48 (q, *J*= 2,0 Hz, ind. C_5); 161,39 (ind. C_2); 162,11 (d, *J*= 242,7 Hz, fen. C_3); 176,72 (CS).

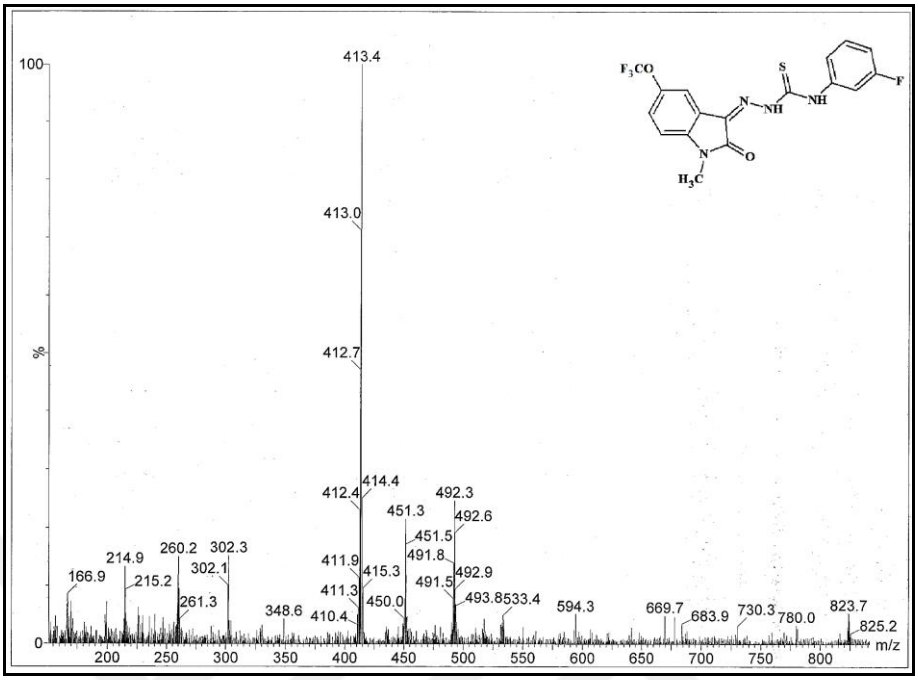


Şekil 4-47: Madde 5i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm)



Şekil 4-48: Madde 5i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 105,00-140,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 413 ([M+H]$^+$; 100); 167 (8); 215 (13); 260 (15); 302 (15).



Şekil 4-49: Madde 5i'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.10. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (5j)

0,24 g (1 mmol) 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2a** ve 0,20 g (1 mmol) 4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazid **4m**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Parlak turuncu renkli toz madde 203-204 ^{o}C'de erir. Verim: 0,37 g (% 86).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2a-** R_f: 0,42; **4m-** R_f: 0,18; **5j-** R_f: 0,57

Elementel Analiz: $C_{17}H_{12}ClF_3N_4O_2S$ (MA: 428,81 g/mol)

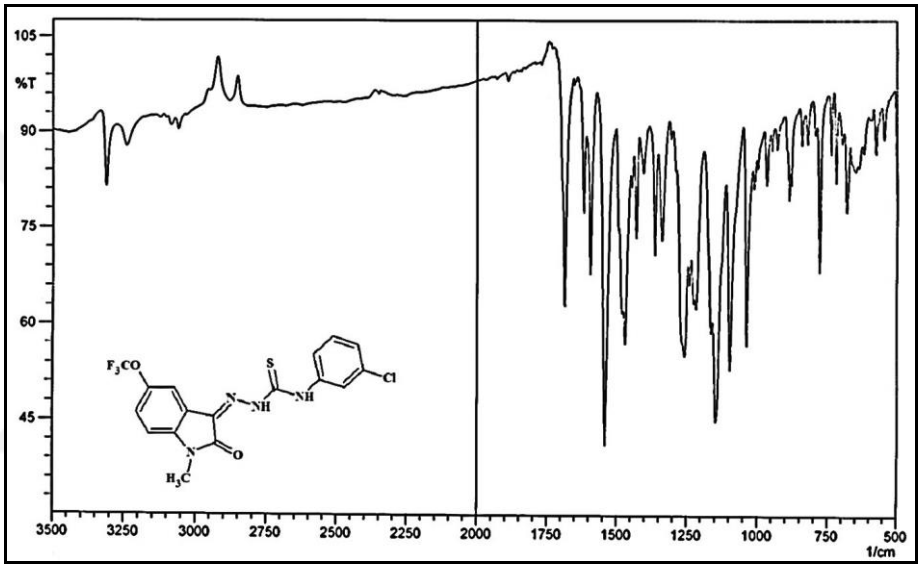
Hesaplanan C: 47,62; H: 2,82; N: 13,07; S: 7,48

Bulunan C: 47,60; H: 2,85; N: 13,07; S: 7,44

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,5 (14837); 282,0* (8018); 364,5 (32879).

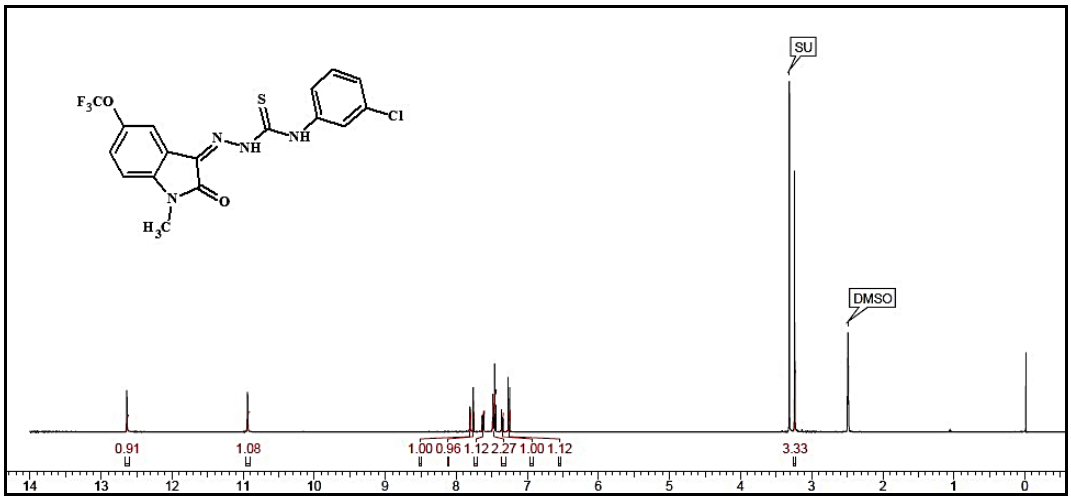
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3311, 3240 (N-H g.b.); 3061 (Ar. C-H g.b.); 2947, 2879 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1618, 1595, 1541, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1469, 1363 (Al. C-H e.b.); 1257 (C-N g.b.); 1240, 1037 (C-O g.b.); 1147 (C=S g.b.); 1097 (C-F g.b.); 779 (C-Cl g.b.); 929, 840 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 887, 736 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



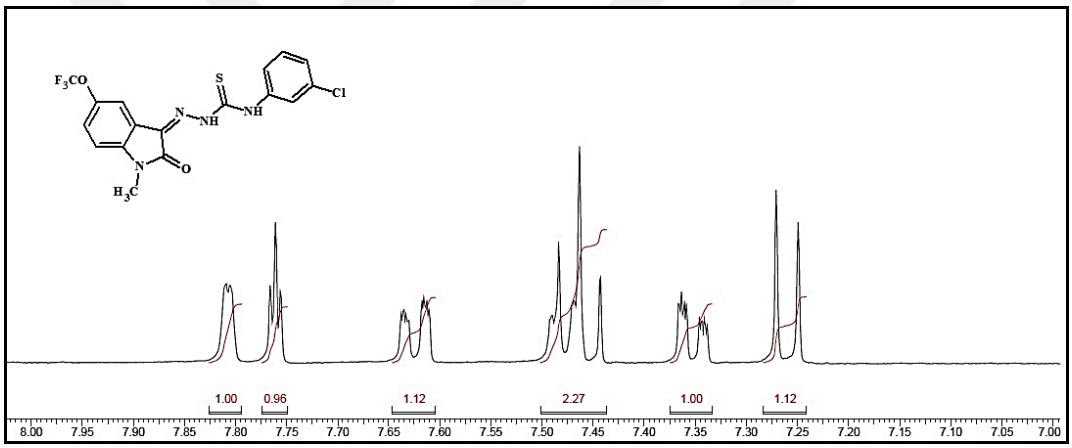
Şekil 4-50: Madde 5j'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 3,24 (3H, s, ind. N-CH$_3$); 7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,35 (1H, ddd, *J*= 8,2; 2,0; 1,2 Hz, fen. C$_4$-H); 7,46 (1H, dd, *J*= 8,2; 8,2 Hz, fen. C$_5$-H); 7,46-7,49 (1H, m, ind. C$_6$-H); 7,62 (1H, ddd, *J*= 8,2; 2,0; 1,2 Hz, fen. C$_6$-H); 7,76 (1H, dd, *J*= 2,0; 2,0 Hz, fen. C$_2$-H); 7,81 (1H, d, *J*= 1,1 Hz, ind. C$_4$-H); 10,94 (1H, s, N$_4$-H); 12,64 (1H, s, N$_2$-H).

* Omuz



Şekil 4-51: Madde 5j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-52: Madde 5j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

4.1.11. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) (6a)

0,60 g (2,3 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,38 g (2,3 mmol) 4-(fenil)tiyosemikarbazid **4a**'dan hareketle **3.3.4**'de verilen 1. entez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli ince iğne şeklinde billuri madde 160-161 ^{o}C'de erir. Verim: 0,74 g (% 79).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,53; **4a-** R_f: 0,18; **6a-** R_f: 0,67

Elementel Analiz: $C_{18}H_{15}F_3N_4O_2S$ (MA: 408,39 g/mol)

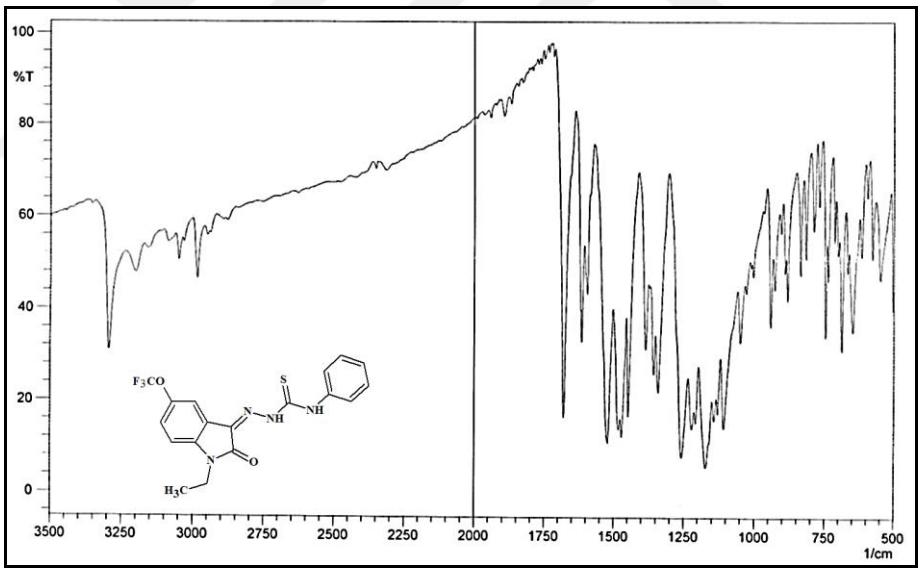
Hesaplanan C: 52,94; H: 3,70; N: 13,72; S: 7,85

Bulunan C: 52,75; H: 3,64; N: 13,74; S: 7,71

Spektral Bulgular:

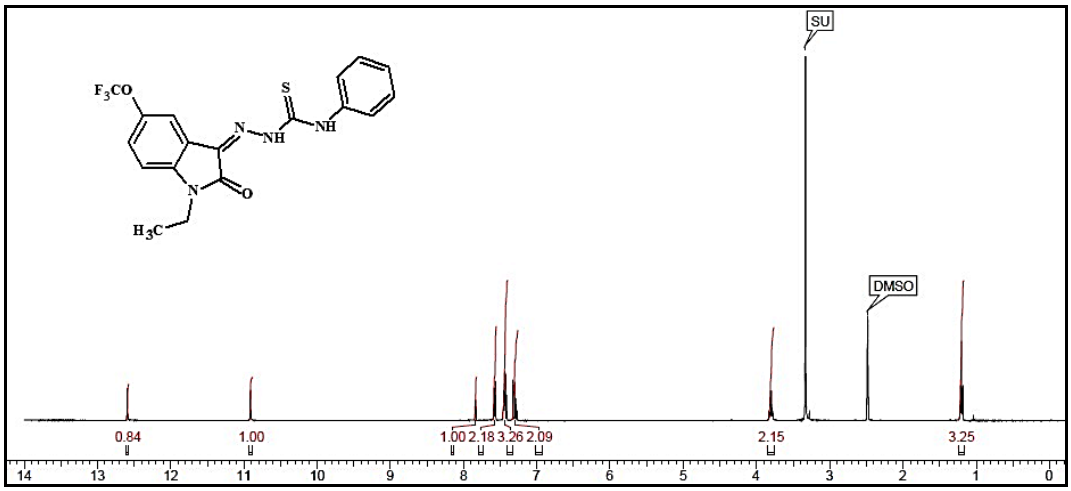
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,0 (18010); 282,5 (8984); 364,5 (31201).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3294, 3199 (N-H g.b.); 3049 (Ar. C-H g.b.); 2983, 2877 (Al. C-H g.b.); 1680 (C=O g.b.); 1616, 1595, 1521, 1483 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1340 (Al. C-H e.b.); 1257 (C-N g.b.); 1220, 1049 (C-O g.b.); 1172 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 746, 686 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 881, 746 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

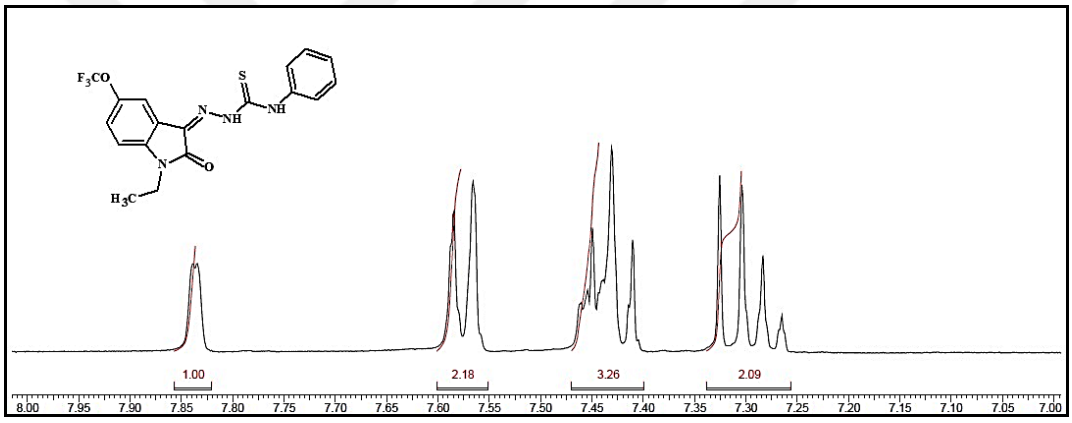


Şekil 4-53: Madde 6a'nın IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,22 (3H, t, *J*= 7,1 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,82 (2H, q, *J*= 7,1 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,30 (1H, dd, *J*= 8,2; 7,4 Hz, fen. C_4-H); 7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,45 (2H, dd, *J*= 8,2; 7,4 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,45-7,48 (1H, m, ind. C_6-H); 7,59 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,85 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H); 10,93 (1H, s, N_4-H); 12,61 (1H, s, N_2-H).

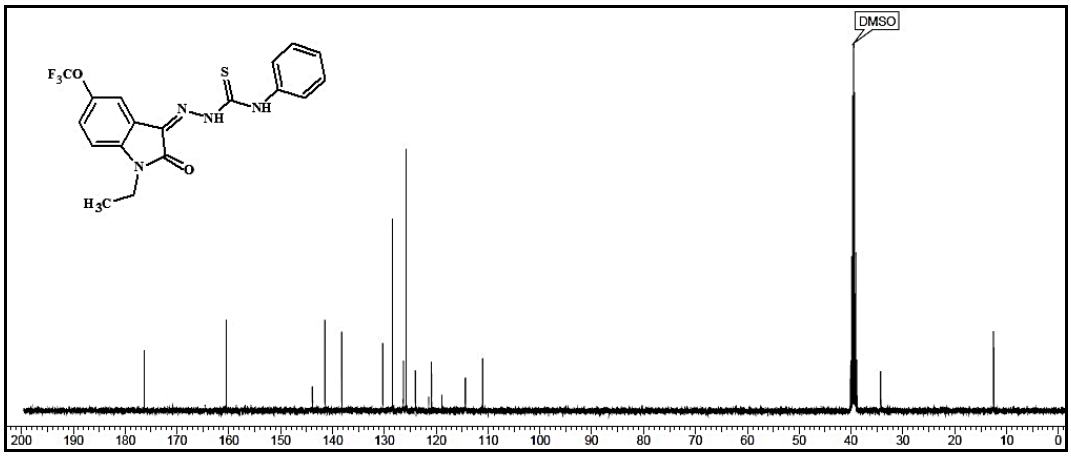


Şekil 4-54: Madde 6a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

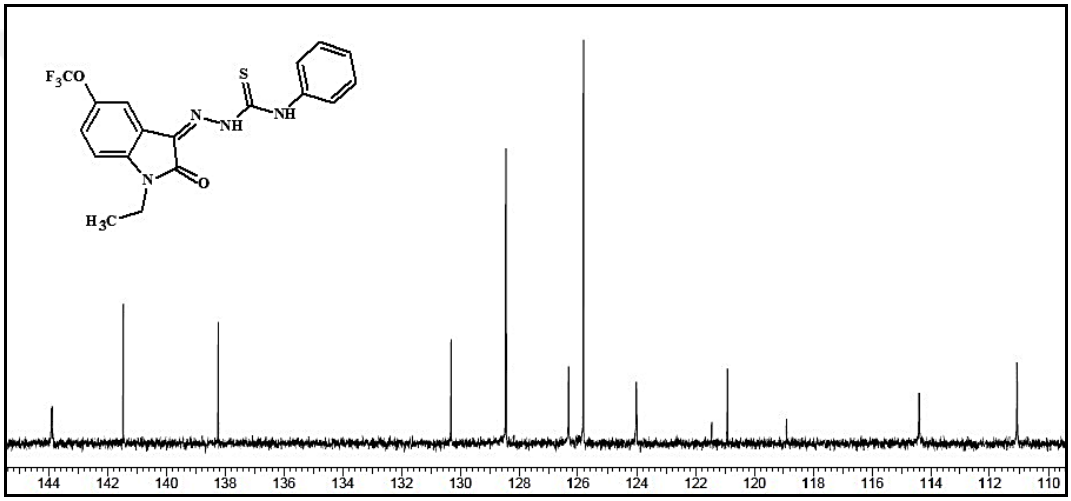


Şekil 4-55: Madde 6a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 12,51 (ind. N-CH_2*CH_3*); 34,28 (ind. N-*CH_2*CH_3); 111,07 (ind. C_7); 114,40 (ind. C_4); 120,18 (q, *J*= 255,5 Hz, OCF_3); 120,91 (ind. C_{3a}); 124,02 (ind. C_6); 125,82 (fen. $C_{2,6}$); 126,32 (fen. C_4); 128,45 (fen. $C_{3,5}$); 130,32 (ind. C_3); 138,24 (fen. C_1); 141,47 (ind. C_{7a}); 143,90 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 160,53 (ind. C_2); 176,35 (CS).



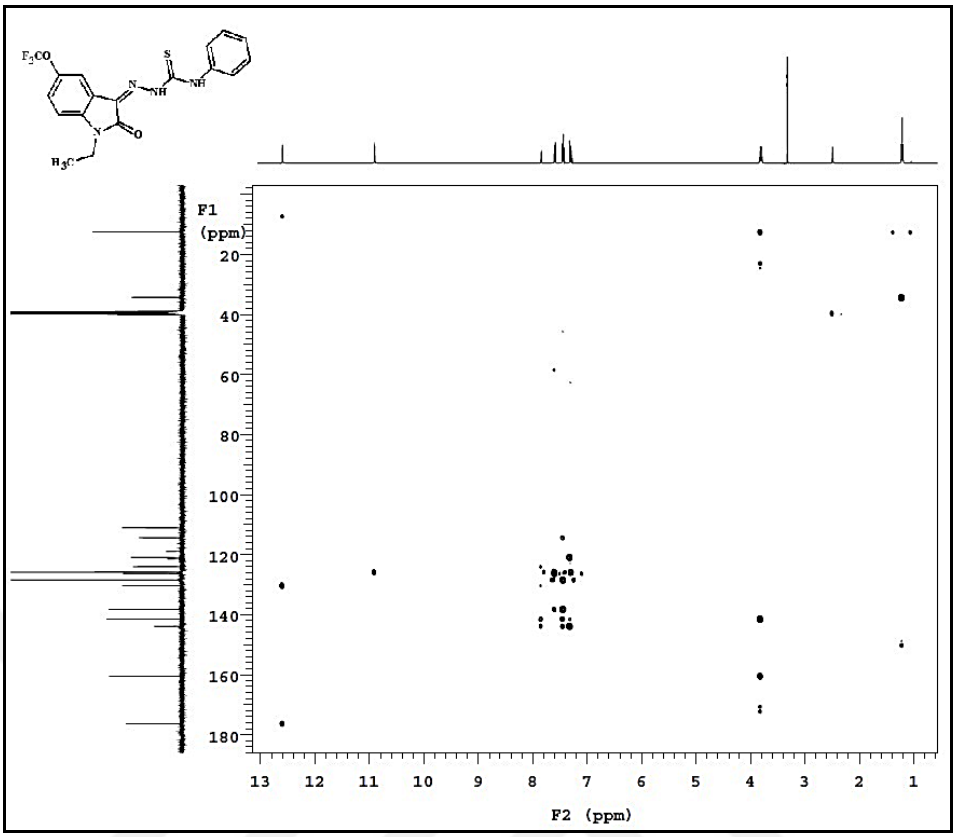
Şekil 4-56: Madde 6a'nın ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



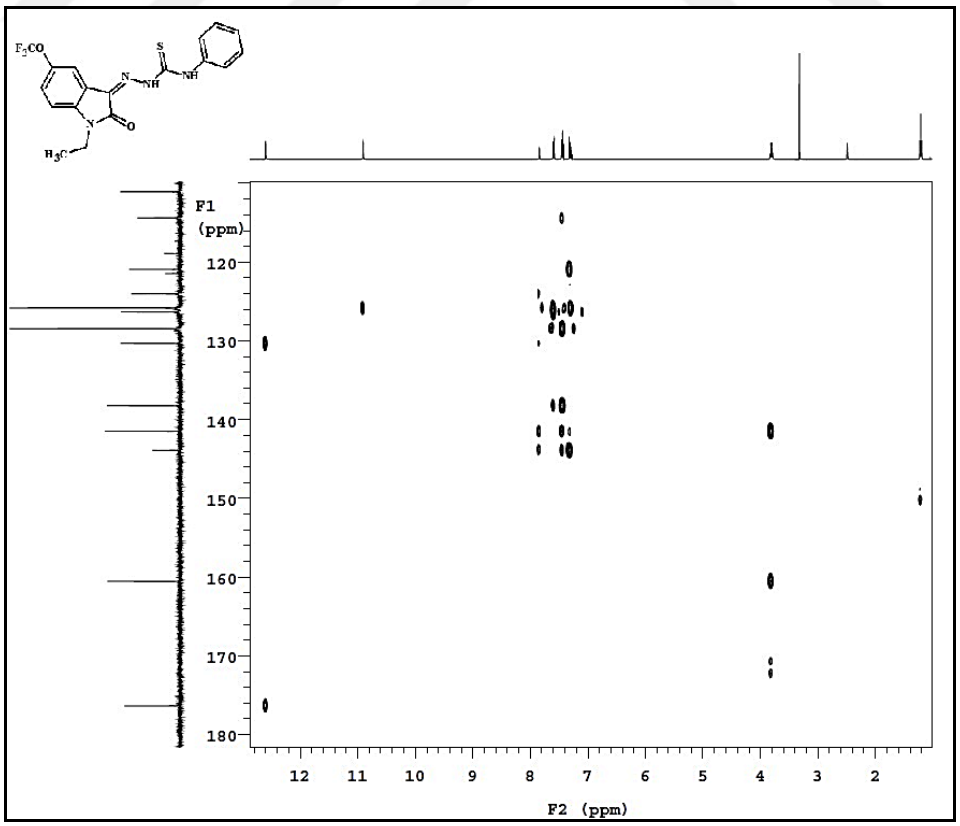
Şekil 4-57: Madde 6a'nın ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm)

^{1}H-NMR (HMBC-2D) (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,21 (3H, t, *J*= 7,0 Hz, ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 3,81 (2H, q, *J*= 7,0 Hz, ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 7,29 (1H, dd, *J*= 7,4; 7,4 Hz, fen. C$_4$-H); 7,31 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,43-7,47 (1H, m, ind. C$_6$-H); 7,44 (2H, dd, *J*= 8,2; 7,8 Hz, fen. C$_{3,5}$-H); 7,59 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. C$_{2,6}$-H); 7,84 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C$_4$-H); 10,91 (1H, s, N$_4$-H); 12,60 (1H, s, N$_2$-H).

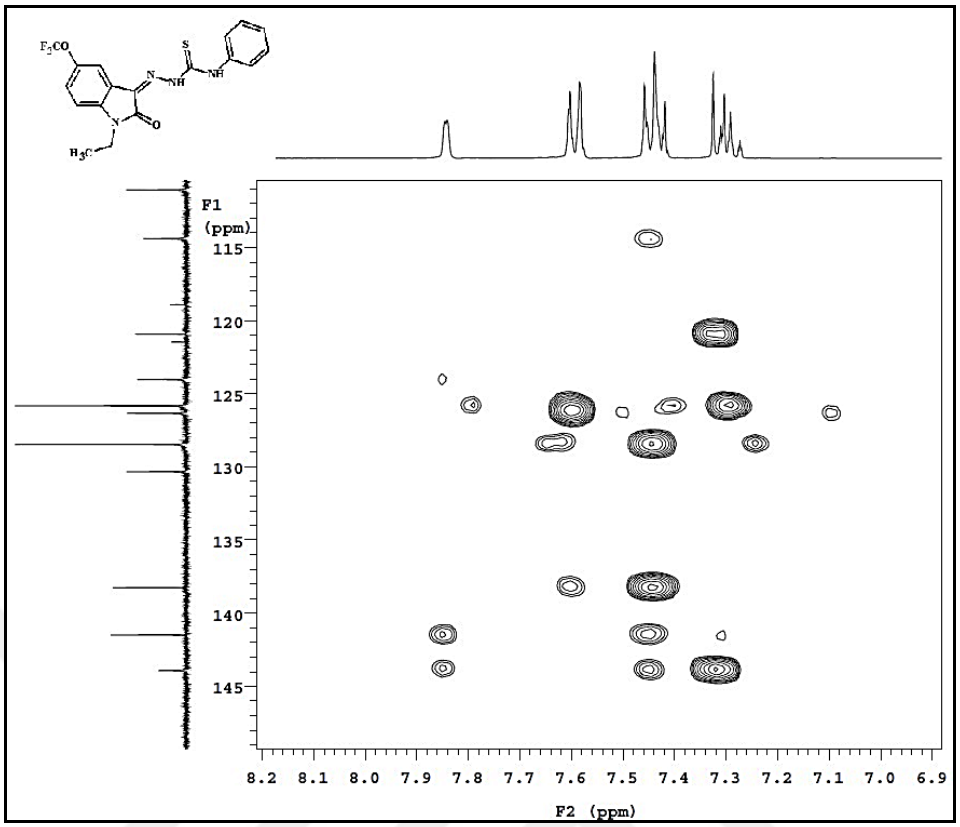
^{13}C-NMR (HMBC-2D) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 12,51 (ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 34,28 (ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 111,07 (ind. C$_7$); 114,40 (ind. C$_4$); 120,18 (q, *J*= 255,5 Hz, OCF$_3$); 120,91 (ind. C$_{3a}$); 124,02 (ind. C$_6$); 125,82 (fen. C$_{2,6}$); 126,32 (fen. C$_4$); 128,45 (fen. C$_{3,5}$); 130,32 (ind. C$_3$); 138,24 (fen. C$_1$); 141,47 (ind. C$_{7a}$); 143,90 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C$_5$); 160,53 (ind. C$_2$); 176,35 (CS).



Şekil 4-58: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-13,00 ppm; δ 0-180,00 ppm)

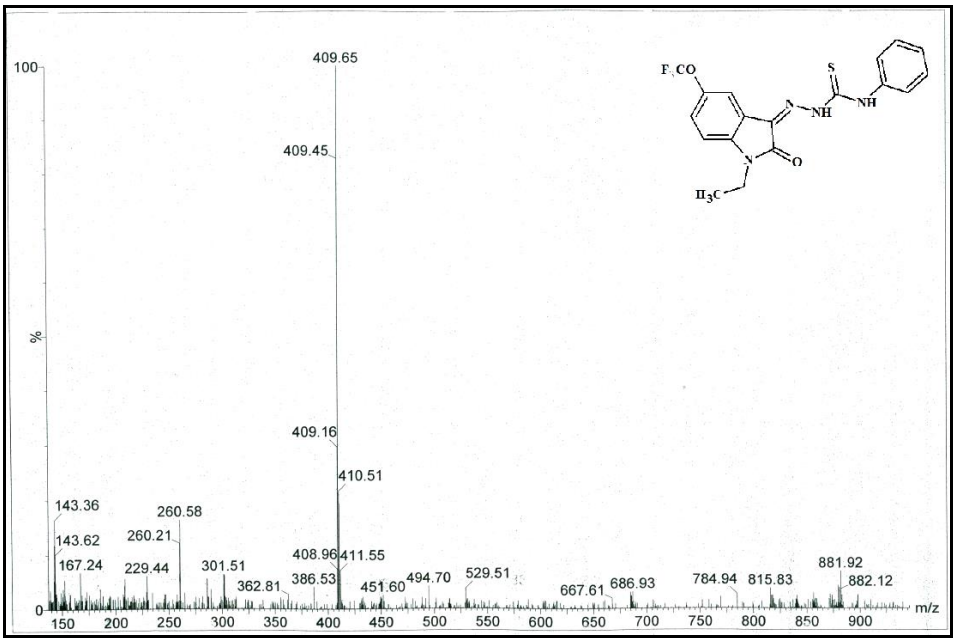


Şekil 4-59: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-13,00 ppm; δ 110,00-180,00 ppm)



Şekil 4-60: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 6,90-8,20 ppm; δ 110,00-150,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 409 ($[M+H]^+$; 100); 143 (17); 167 (6); 260 (16); 301 (6).



Şekil 4-61: Madde 6a'nın MS (ES+) spektrumu

4.1.12. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)-tiyosemikarbazon] (6b)

0,19 g (0,75 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,13 g (0,75 mmol) 4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazid **4b**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 5 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımı ile billurlandırılarak saflaştırılır. Turuncu renkli ince iğne şeklinde billuri madde 193-194 ^{o}C'de erir. Verim: 0,23 g (% 85).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,54; **4b-** R_f: 0,30; **6b-** R_f: 0,63

Elementel Analiz: $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S$ (MA: 422,42 g/mol)

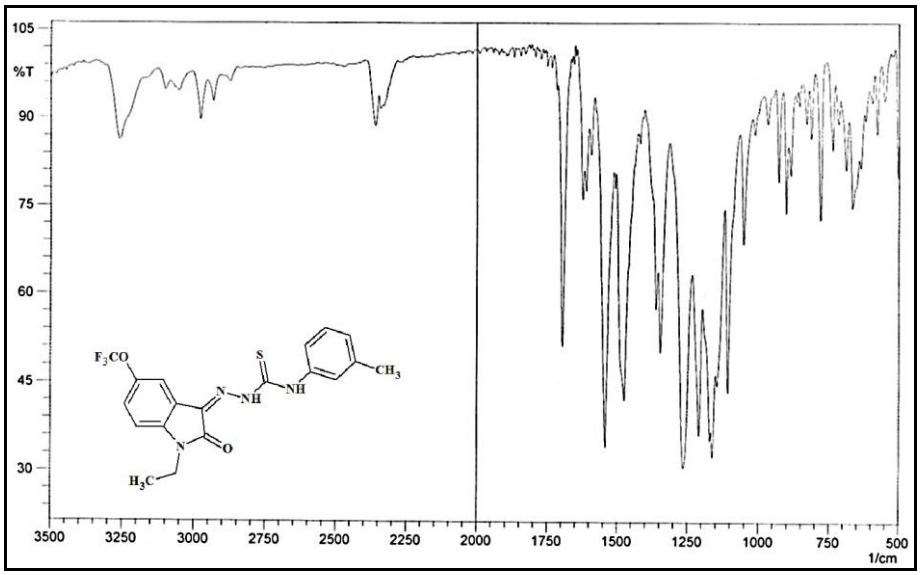
Hesaplanan	C: 54,02;	H: 4,06;	N: 13,26;	S: 7,59
Bulunan	C: 53,88;	H: 4,02;	N: 13,16;	S: 7,60

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 260,5 (13264); 281,2[*] (5449); 365,5 (26697).

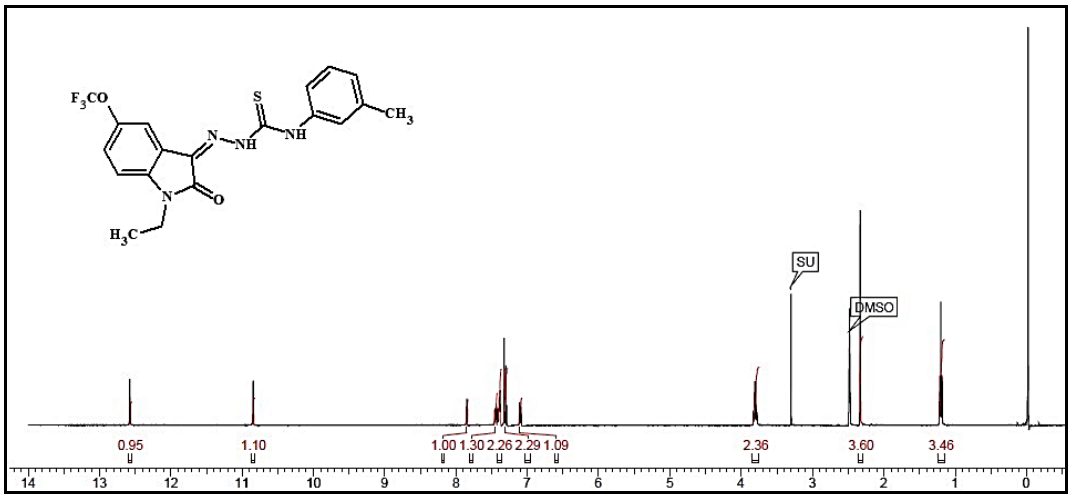
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3257 (N-H g.b.); 3051 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2873 (Al. C-H g.b.); 1695 (C=O g.b.); 1622, 1610, 1593, 1541 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1346 (Al. C-H e.b.); 1265 (C-N g.b.); 1209, 1053 (C-O g.b.); 1161 (C=S g.b.); 1107 (C-F g.b.); 927, 885 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 902, 781 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

[*] Omuz

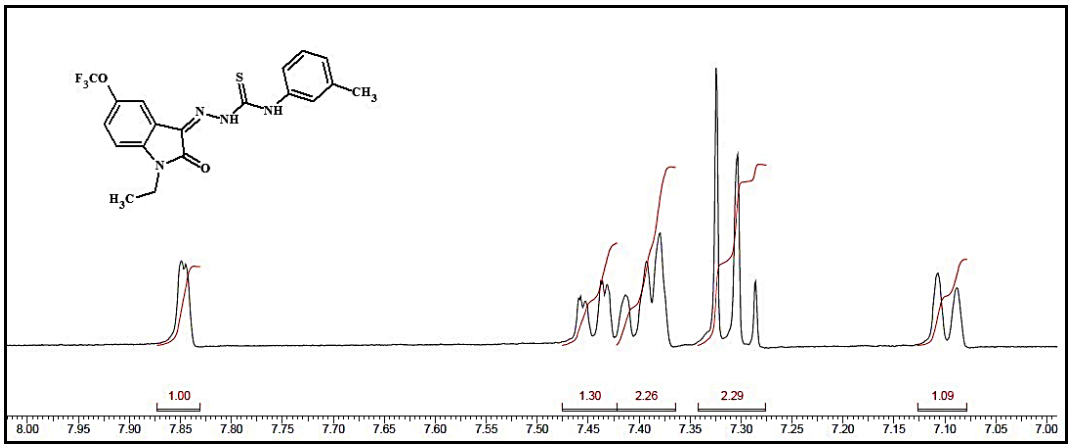


Şekil 4-62: Madde 6b'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,20 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 2,33 (3H, s, CH_3); 3,80 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,10 (1H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. C_4-H); 7,29-7,32 (1H, m, fen. C_5-H); 7,31 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,37-7,42 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H); 7,45 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,8 Hz, ind. C_6-H); 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,84 (1H, s, N_4-H); 12,57 (1H, s, N_2-H).



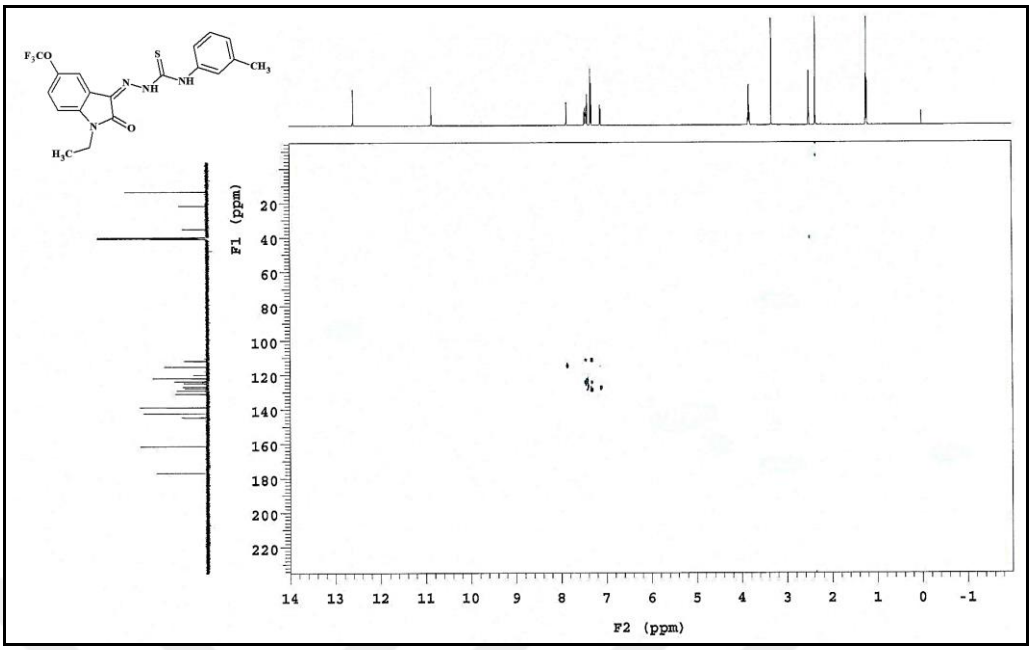
Şekil 4-63: Madde 6b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



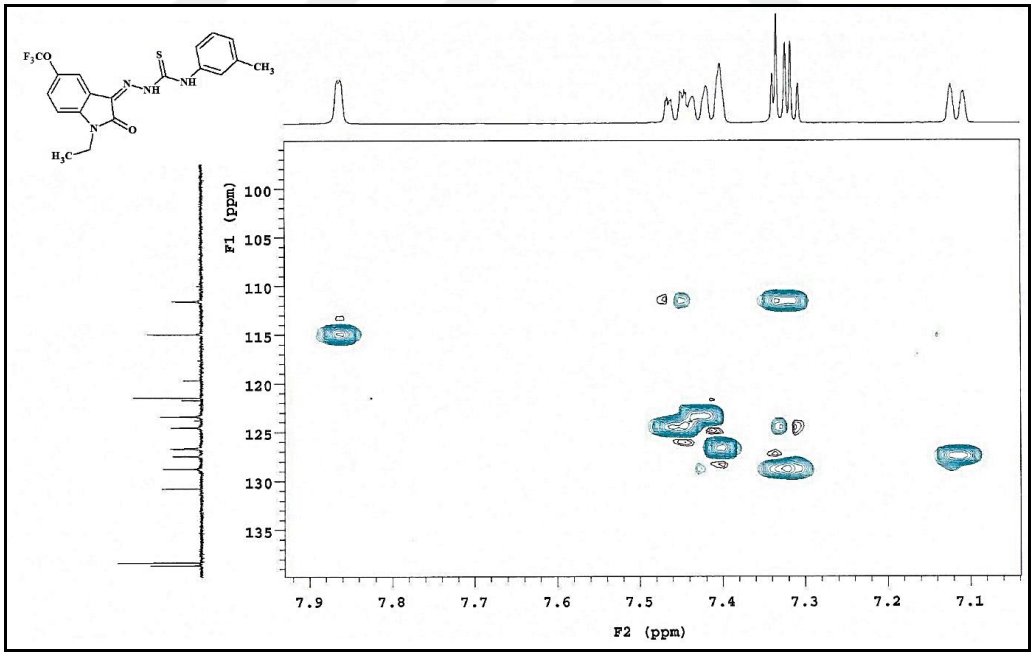
Şekil 4-64: Madde 6b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (500 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,22 (3H, t, *J*= 7,3 Hz, ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 2,35 (3H, s, CH$_3$); 3,80 (2H, q, *J*= 7,3 Hz, ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 7,12 (1H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. C$_4$-H); 7,31 (1H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. C$_5$-H); 7,32 (1H, d, *J*= 8,3 Hz, ind. C$_7$-H); 7,40-7,42 (2H, m, fen. C$_{2,6}$-H); 7,46 (1H, dd, *J*= 8,8; 2,4 Hz, ind. C$_6$-H); 7,86 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C$_4$-H); 10,85 (1H, s, N$_4$-H); 12,59 (1H, s, N$_2$-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 13,01 (ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 21,37 (CH$_3$); 34,77 (ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 111,56 (ind. C$_7$); 114,92 (ind. C$_4$); 120,68 (q, *J*= 256,0 Hz, OCF$_3$); 121,43 (ind. C$_{3a}$); 123,35 (fen. C$_6$); 124,50 (ind. C$_6$); 126,66 (fen. C$_2$); 127,44 (fen. C$_4$); 128,75 (fen. C$_5$); 130,74 (ind. C$_3$); 138,33 (fen. C$_1$); 138,60 (fen. C$_3$); 141,96 (ind. C$_{7a}$); 144,40 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C$_5$); 161,03 (ind. C$_2$); 176,70 (CS).

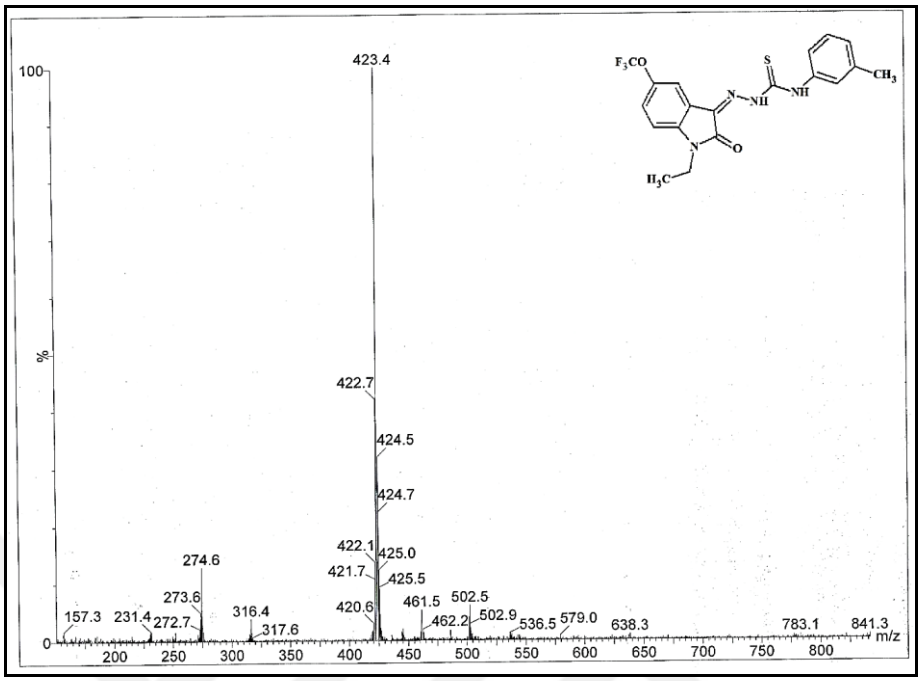


Şekil 4-65: Madde 6b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm)



Şekil 4-66: Madde 6b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 95,00-140,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 423 ($[M+H]^+$; 100); 274 (13); 316 (4).



Şekil 4-67: Madde 6b'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.13. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (6c)

0,38 g (1,5 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,35 g (1,5 mmol) 4-(3-triflorometilfenil)tiyosemikarbazid **4d**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine 2 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımı ile billurlandırılarak saflaştırılır. Turuncu renkli billuri madde 162-163 ^{o}C'de erir. Verim: 0,51 g (% 73).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,55; **4d-** R_f: 0,28; **6c-** R_f: 0,65

Elementel Analiz: $C_{19}H_{14}F_6N_4O_2S.^1/_2H_2O$ (MA: 485,40 g/mol)

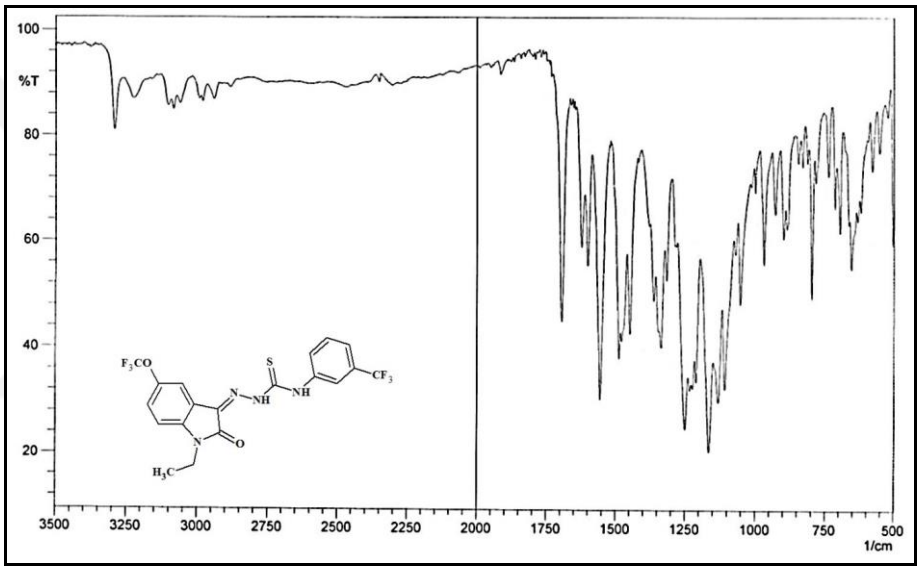
Hesaplanan C: 47,01; H: 3,32; N: 11,54; S: 6,60

Bulunan C: 46,89; H: 2,92; N: 11,92; S: 6,77

Spektral Bulgular:

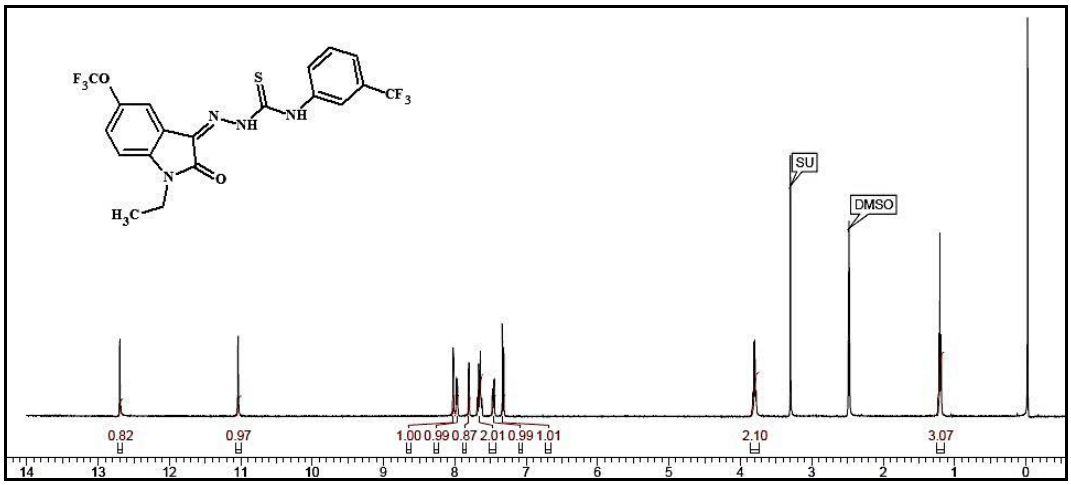
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 251,0 (16102); 258,5 (15911); 284,6 (9718); 364,5 (25439).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3292, 3226 (N-H g.b.); 3084 (Ar. C-H g.b.); 2980, 2883 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1622, 1600, 1556, 1487 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1448, 1334 (Al. C-H e.b.); 1249 (C-N g.b.); 1232, 1053 (C-O g.b.); 1165 (C=S g.b.); 1107 (C-F g.b.); 927, 844 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 898, 783 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

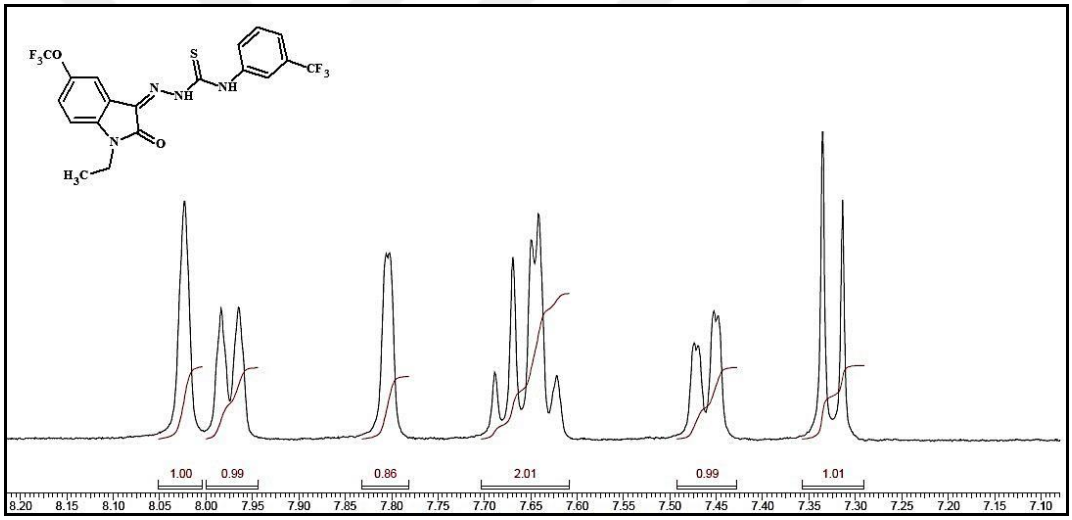


Şekil 4-68: Madde 6c'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,20 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 3,80 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,46 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,0 Hz, ind. C$_6$-H); 7,62-7,69 (2H, m, fen. C$_{4,6}$-H); 7,80 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C$_4$-H); 7,96-7,99 (1H, m, fen. C$_5$-H); 8,02 (1H, s, fen. C$_2$-H); 11,04 (1H, s, N$_4$-H); 12,70 (1H, s, N$_2$-H).



Şekil 4-69: Madde 6c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-70: Madde 6c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,20 ppm)

4.1.14. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (6d)

0,64 g (2,5 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,58 g (2,5 mmol) 4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazid **4e**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli amorf madde 195-196 ^{o}C'de erir. Verim: 0,98 g (% 83).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,52; **4e-** R_f: 0,18; **6d-** R_f: 0,67

Elementel Analiz: $C_{19}H_{14}F_6N_4O_2S$ (MA: 476,39 g/mol)

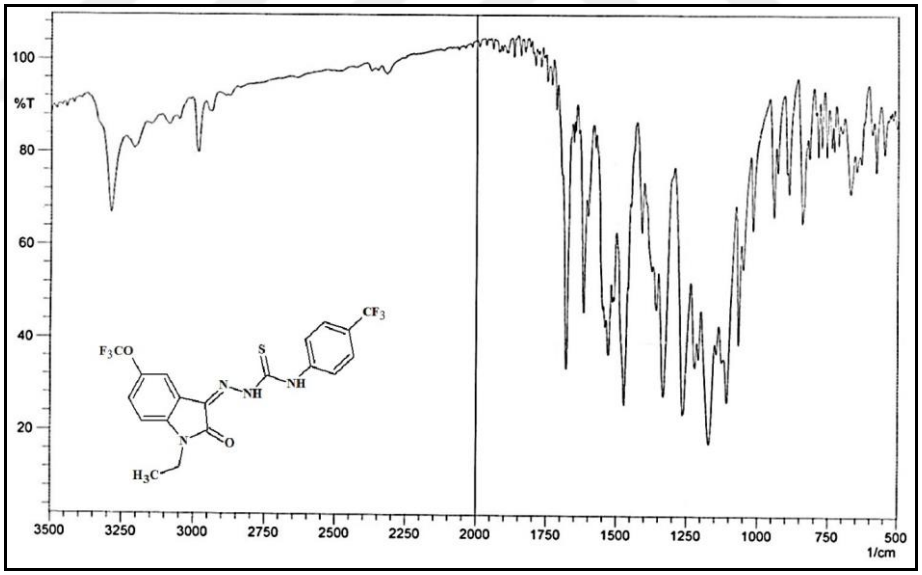
Hesaplanan C: 47,90; H: 2,96; N: 11,76; S: 6,73

Bulunan C: 47,67; H: 3,10; N: 11,78; S: 6,84

Spektral Bulgular:

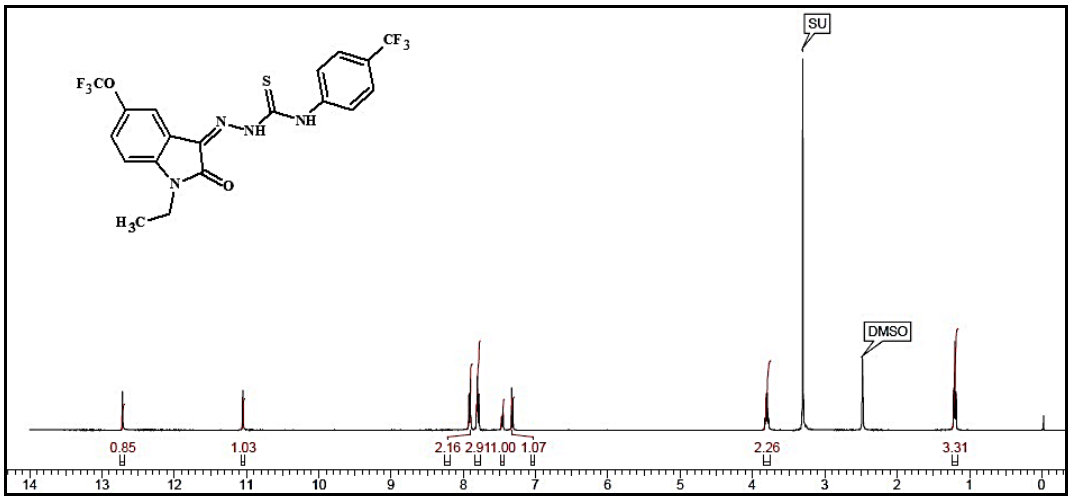
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,0 (14530); 277,0 (11290); 365,5 (28536).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3288, 3209 (N-H g.b.); 3086 (Ar. C-H g.b.); 2985, 2854 (Al. C-H g.b.); 1680 (C=O g.b.); 1616, 1602, 1527, 1508 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1332 (Al. C-H e.b.); 1261 (C-N g.b.); 1222, 1066 (C-O g.b.); 1170 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 842 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 889, 756 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

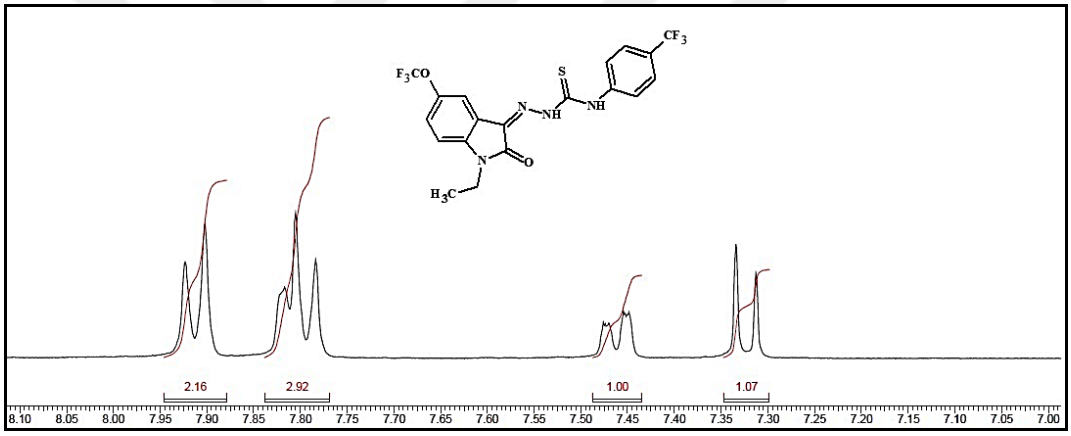


Şekil 4-71: Madde 6d'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,20 (3H, t, *J*= 7,0 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,80 (2H, q, *J*= 7,0 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,32 (1H, d, *J*= 8,5 Hz, ind. C_7-H); 7,46 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,4 Hz, ind. C_6-H); 7,79 (2H, d, *J*= 8,5 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,82 (1H, s, ind. C_4-H); 7,91 (2H, d, *J*= 8,7 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 11,05 (1H, s, N_4-H); 12,72 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-72: Madde 6d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-73: Madde 6d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,10 ppm)

4.1.15. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)-tiyosemikarbazon] (6e)

0,64 g (2,5 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,48 g (2,5 mmol) 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazid **4f**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 26 saat ısıtılarak (Verim: 0,64 g; % 59); 0,25 g (1 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,19 g (1 mmol) 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazid **4f**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak (Verim: 0,40 g; % 92) elde edilir. Ham ürün etanol ile billurlandırılarak saflaştırılır. Turuncu renkli toz madde 182-183 ^{o}C'de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,54; **4f-** R_f: 0,30; **6e-** R_f: 0,65

Elementel Analiz: $C_{20}H_{19}F_3N_4O_2S$ (MA: 436,45 g/mol)

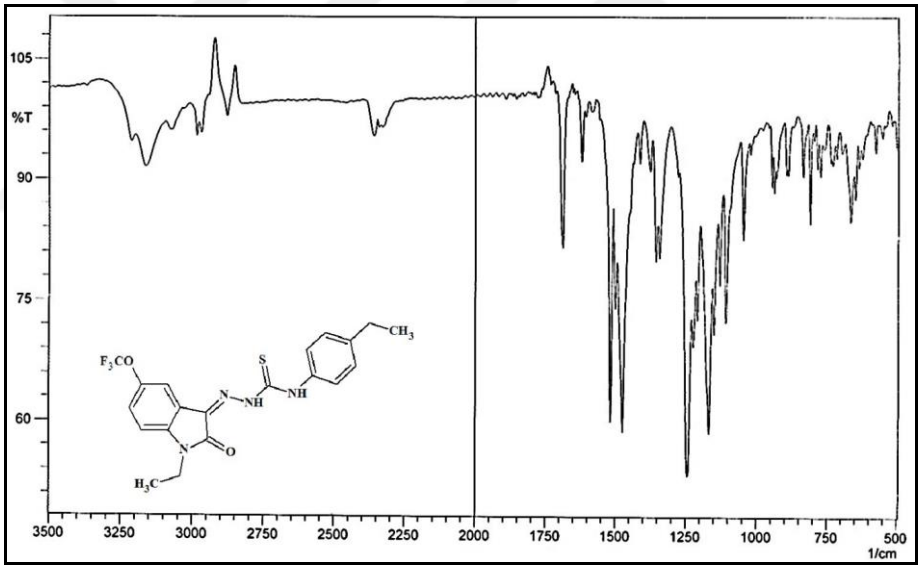
Hesaplanan C: 55,04; H: 4,39; N: 12,84; S: 7,35

Bulunan C: 54,83; H: 4,23; N: 12,75; S: 7,38

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,5 (16061); 280,2* (8336); 366,0 (27016).

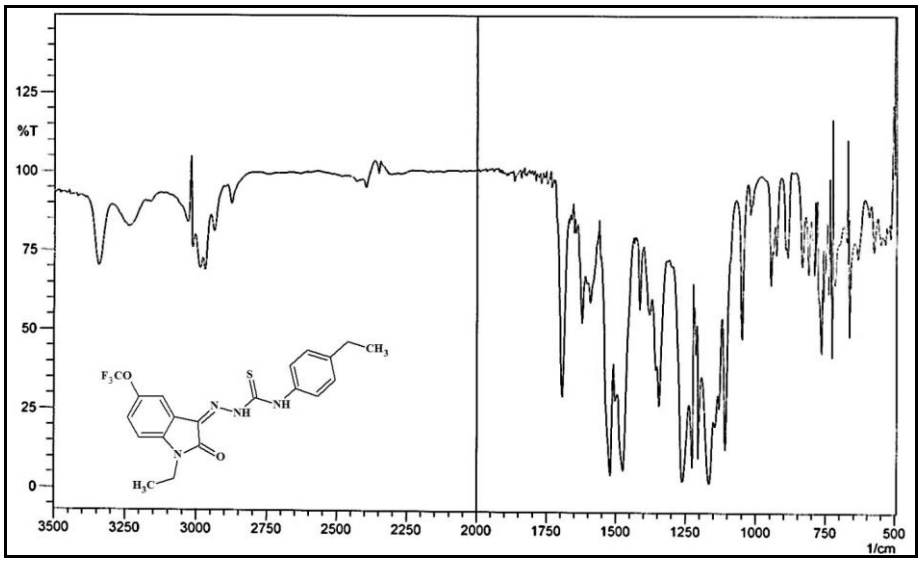
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3213, 3163 (N-H g.b.); 3072 (Ar. C-H g.b.); 2985, 2879 (Al. C-H g.b.); 1687 (C=O g.b.); 1620, 1517, 1500 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1355 (Al. C-H e.b.); 1244 (C-N g.b.); 1224, 1047 (C-O g.b.); 1166 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 810 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 889, 773 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-74: Madde 6e'nin IR spektrumu

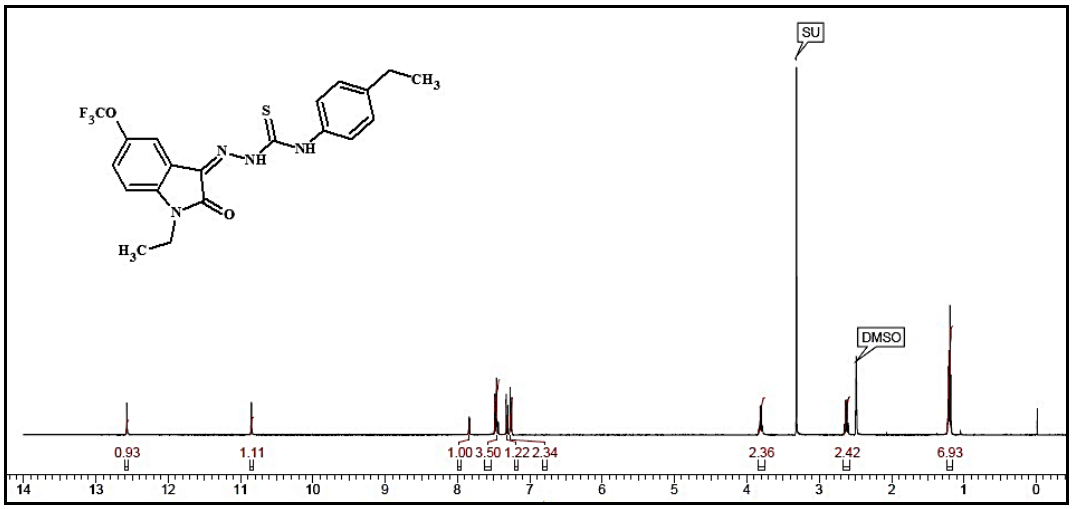
IR ($CHCl_3$) ν_{maks} (cm^{-1}): 3342, 3234 (N-H g.b.); 3030 (Ar. C-H g.b.); 2985, 2875 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1622, 1593, 1519, 1504 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1344 (Al. C-H e.b.); 1261 (C-N g.b.); 1226, 1049 (C-O g.b.); 1165 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 812 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 887, 765 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz

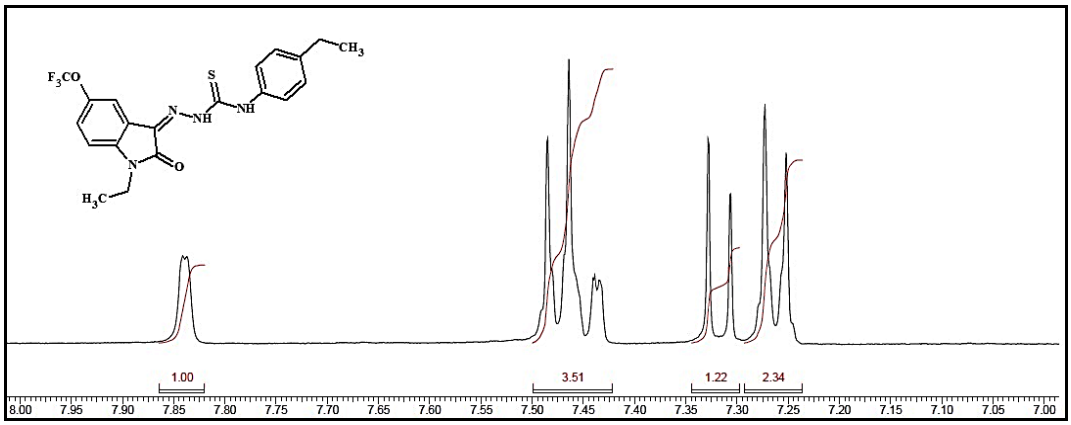


Şekil 4-75: Madde 6e'nin IR spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,19 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, CH_2*CH_3*); 1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 2,63 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, *CH_2*CH_3); 3,81 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,26 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,32 (1H, d, *J*= 9,0 Hz, ind. C_7-H); 7,43-7,46 (1H, m, ind. C_6-H); 7,47 (2H, d, *J*= 8,3 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,84 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,85 (1H, s, N_4-H); 12,57 (1H, s, N_2-H).

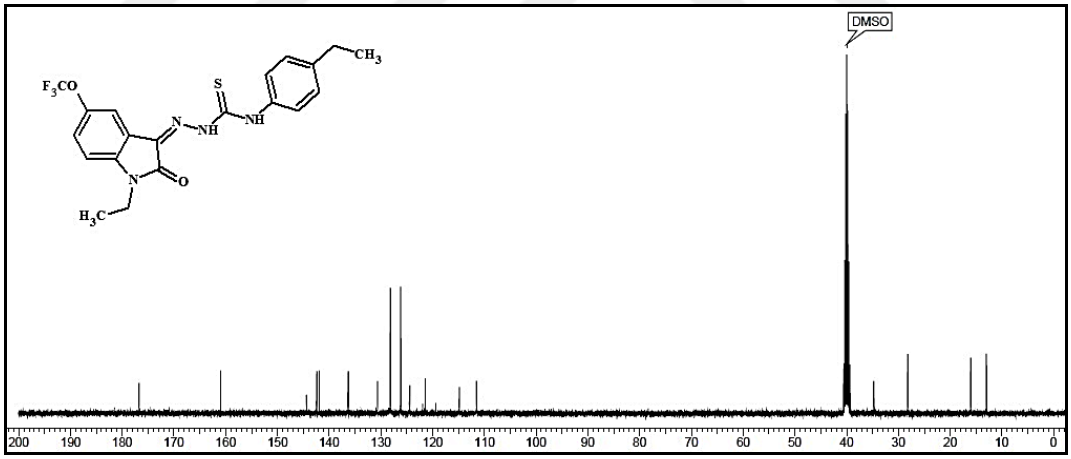


Şekil 4-76: Madde 6e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

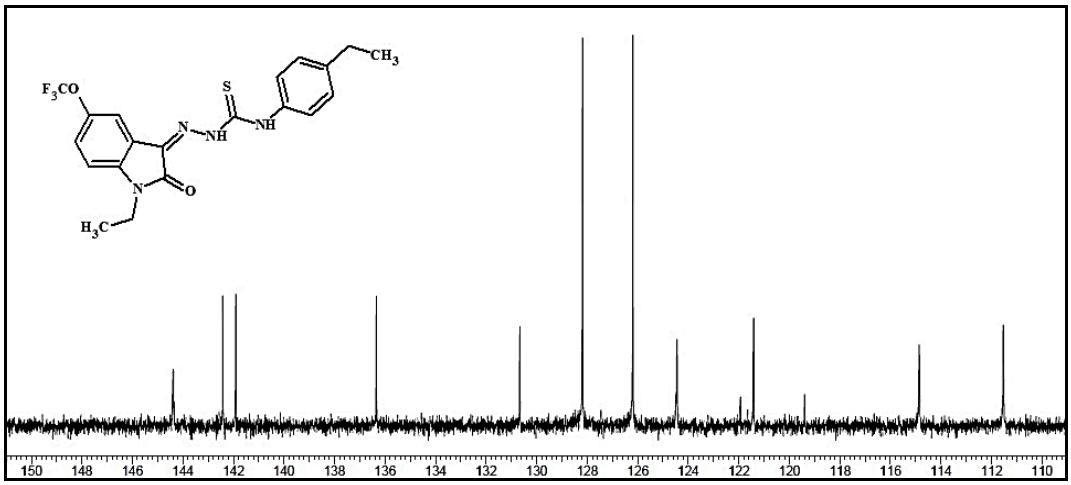


Şekil 4-77: Madde 6e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

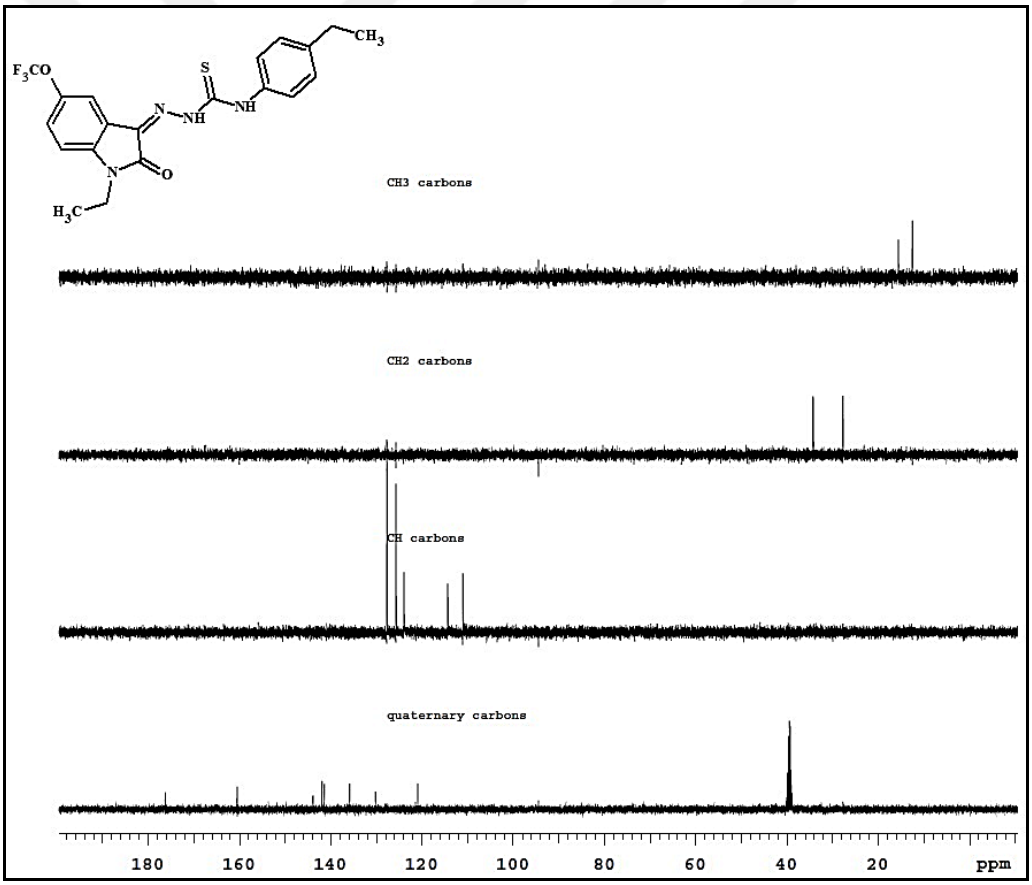
^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 12,51 ($CH_2\mathit{CH_3}$); 15,57 (ind. N-$CH_2\mathit{CH_3}$); 27,73 ($\mathit{CH_2}CH_3$); 34,28 (ind. N-$\mathit{CH_2}CH_3$); 111,05 (ind. C_7); 114,38 (ind. C_4); 120,19 (q, *J*= 256,1 Hz, OCF_3); 120,94 (ind. C_{3a}); 123,97 (ind. C_6); 125,71 (fen. $C_{2,6}$); 127,70 (fen. $C_{3,5}$); 130,19 (ind. C_3); 135,86 (fen. C_1); 141,43 (fen. C_4); 141,94 (ind. C_{7a}); 143,90 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 160,52 (ind. C_2); 176,27 (CS).



Şekil 4-78: Madde 6e'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



Şekil 4-79: Madde 6e'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-150,00 ppm)



Şekil 4-80: Madde 6e'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

4.1.16. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (6f)

0,64 g (2,5 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,49 g (2,5 mmol) 4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazid **4g**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 183-184 ^{o}C'de erir. Verim: 0,92 g (% 84).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,52; **4g-** R_f: 0,17; **6f-** R_f: 0,61

Elementel Analiz: $C_{19}H_{17}F_3N_4O_3S$ (MA: 438,42 g/mol)

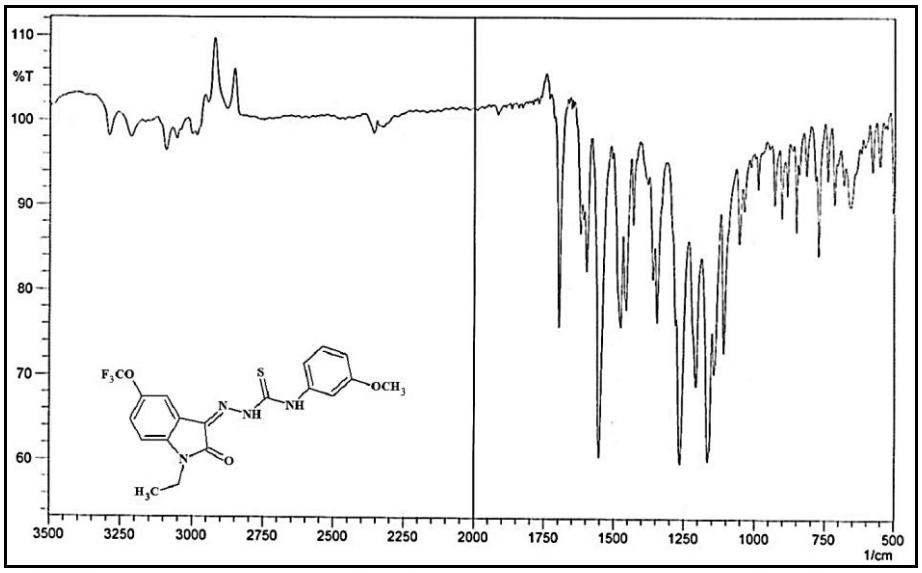
Hesaplanan C: 52,05; H: 3,91; N: 12,78; S: 7,31

Bulunan C: 51,70; H: 3,95; N: 12,71; S: 7,41

Spektral Bulgular:

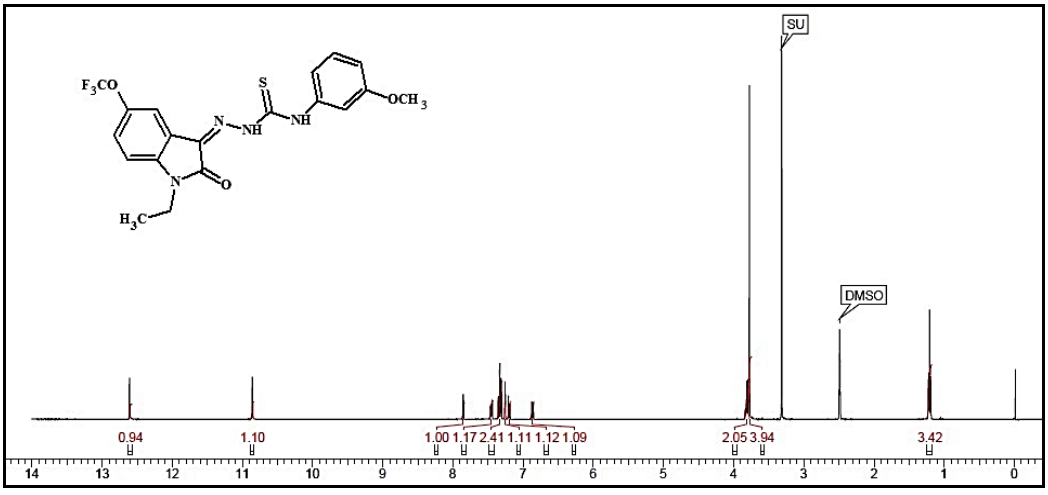
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 260,5 (21965); 281,8 (15432); 366,5 (38362).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3290, 3215 (N-H g.b.); 3091 (Ar. C-H g.b.); 2985, 2879 (Al. C-H g.b.); 1697 (C=O g.b.); 1620, 1608, 1597, 1552 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1475, 1346 (Al. C-H e.b.); 1263 (C-N g.b.); 1207, 1055 (C-O g.b.); 1165 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 929, 852 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 904, 773 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

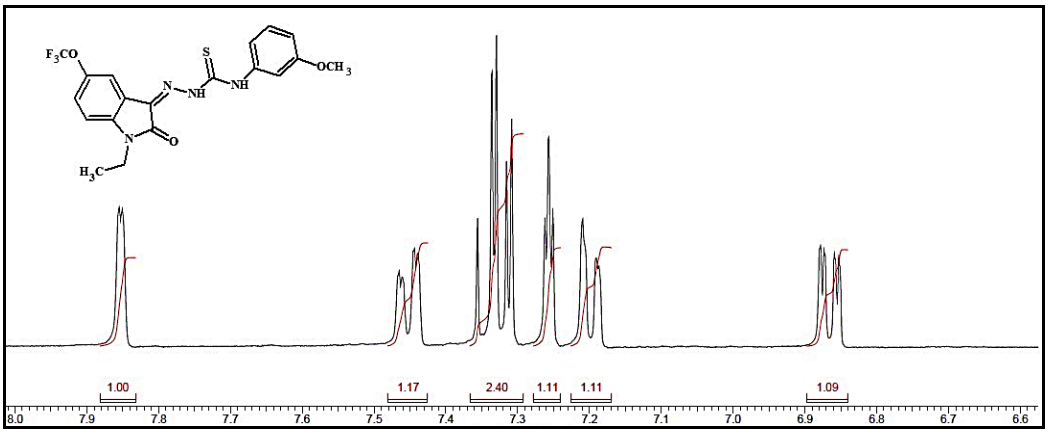


Şekil 4-81: Madde 6f'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,78 (3H, s, OCH_3); 3,81 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 6,86 (1H, dd, *J*= 8,2; 2,3 Hz, fen. C_4-H); 7,18-7,21 (1H, m, fen. C_6-H); 7,26 (1H, dd, *J*= 2,4; 2,0 Hz, fen. C_2-H); 7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,34 (1H, dd, *J*= 8,2; 7,8 Hz, fen. C_5-H); 7,45 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,0 Hz, ind. C_6-H); 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,86 (1H, s, N_4-H); 12,61 (1H, s, N_2-H).



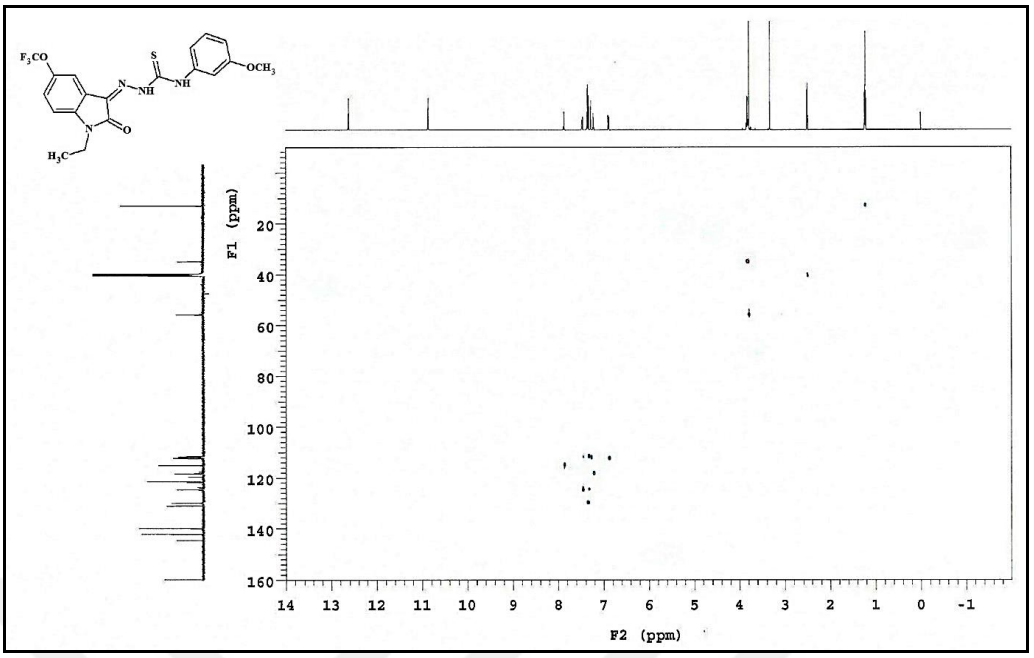
Şekil 4-82: Madde 6f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



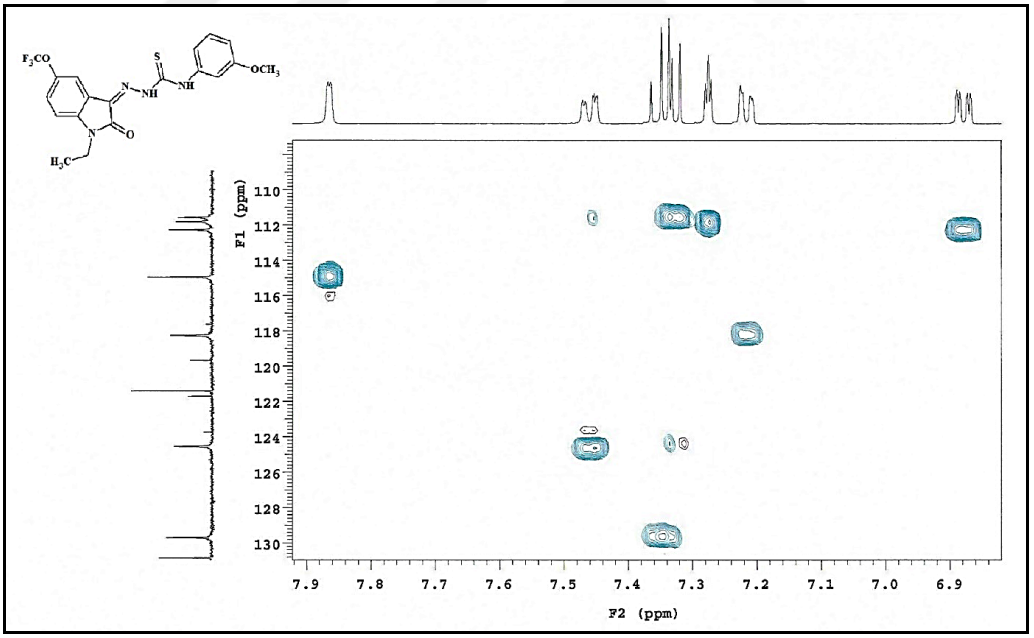
Şekil 4-83: Madde 6f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (500 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,22 (3H, t, *J*= 7,3 Hz, ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 3,79 (3H, s, OCH$_3$); 3,83 (2H, q, *J*= 7,3 Hz, ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 6,88 (1H, dd, *J*= 8,3; 2,0 Hz, fen. C$_4$-H); 7,21-7,23 (1H, m, fen. C$_6$-H); 7,28 (1H, dd, *J*= 2,4; 2,0 Hz, fen. C$_2$-H); 7,33 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C$_7$-H); 7,35 (1H, dd, *J*= 8,3; 7,8 Hz, fen. C$_5$-H); 7,46 (1H, dd, *J*= 8,3; 2,4 Hz, ind. C$_6$-H); 7,86 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C$_4$-H); 10,86 (1H, s, N$_4$-H); 12,62 (1H, s, N$_2$-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 13,01 (ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 34,77 (ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 55,71 (OCH$_3$); 111,57 (ind. C$_7$); 111,81 (fen. C$_2$); 112,28 (fen. C$_4$); 114,96 (ind. C$_4$); 118,26 (fen. C$_6$); 120,68 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF$_3$); 121,39 (ind. C$_{3a}$); 124,54 (ind. C$_6$); 129,69 (fen. C$_5$); 130,84 (ind. C$_3$); 139,81 (fen. C$_1$); 141,99 (ind. C$_{7a}$); 144,40 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C$_5$); 159,72 (fen. C$_3$); 161,04 (ind. C$_2$); 176,57 (CS).

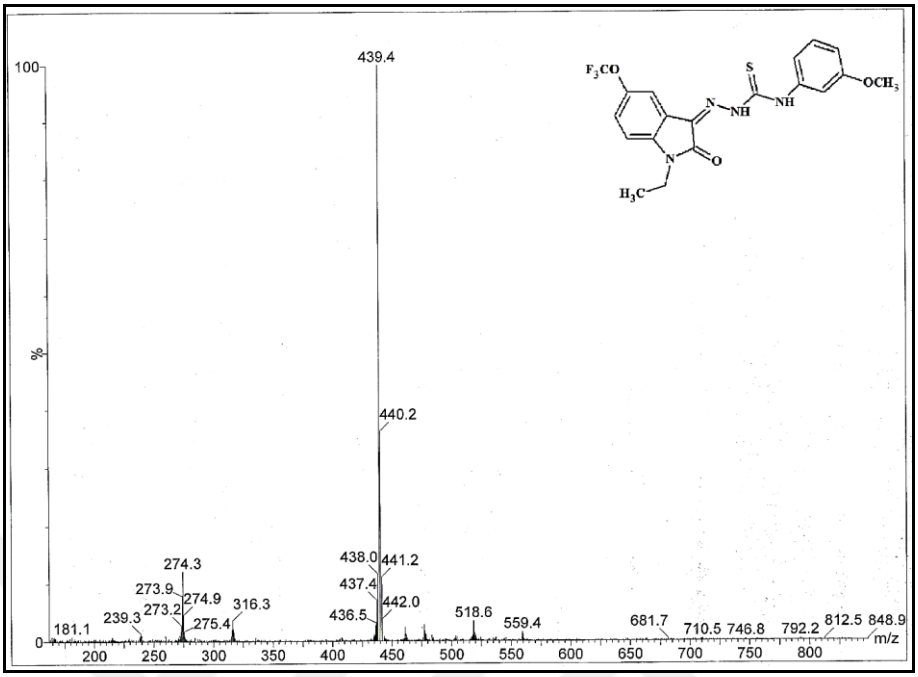


Şekil 4-84: Madde 6f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-160,00 ppm)



Şekil 4-85: Madde 6f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-7,90 ppm; δ 110,00-130,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 439 ([M+H]$^+$; 100); 274 (12); 316 (4).



Şekil 4-86: Madde 6f'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.17. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (6g)

0,25 g (1 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,19 g (1 mmol) 4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazid **4h**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Koyu sarı renkli toz madde 157-158 ^{o}C'de erir. Verim: 0,39 g (% 90).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,56; **4h-** R_f: 0,27; **6g-** R_f: 0,64

Elementel Analiz: $C_{19}H_{17}F_3N_4O_3S$ (MA: 438,42 g/mol)

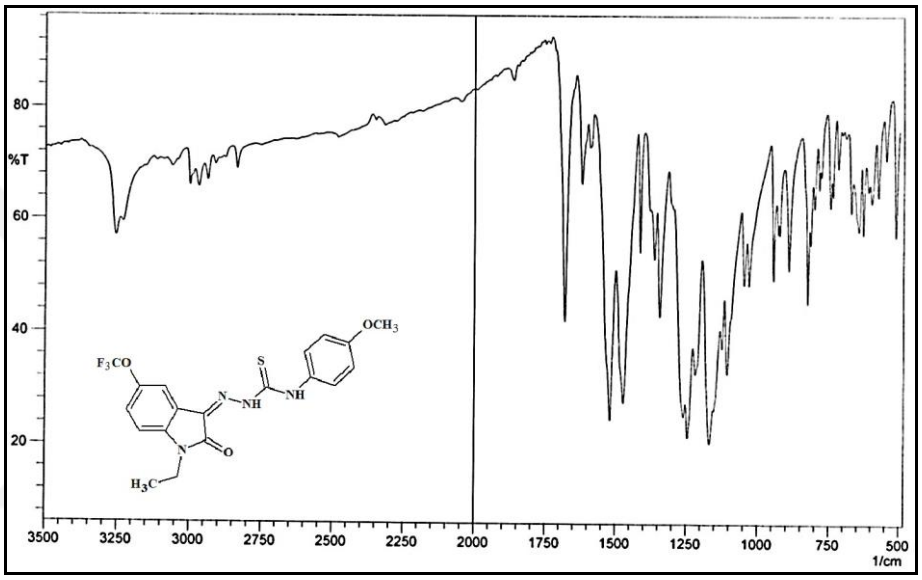
Hesaplanan C: 52,05; H: 3,91; N: 12,78; S: 7,31

Bulunan C: 52,00; H: 4,00; N: 12,77; S: 7,36

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,5 (13722); 283,0* (7716); 364,5 (26963).

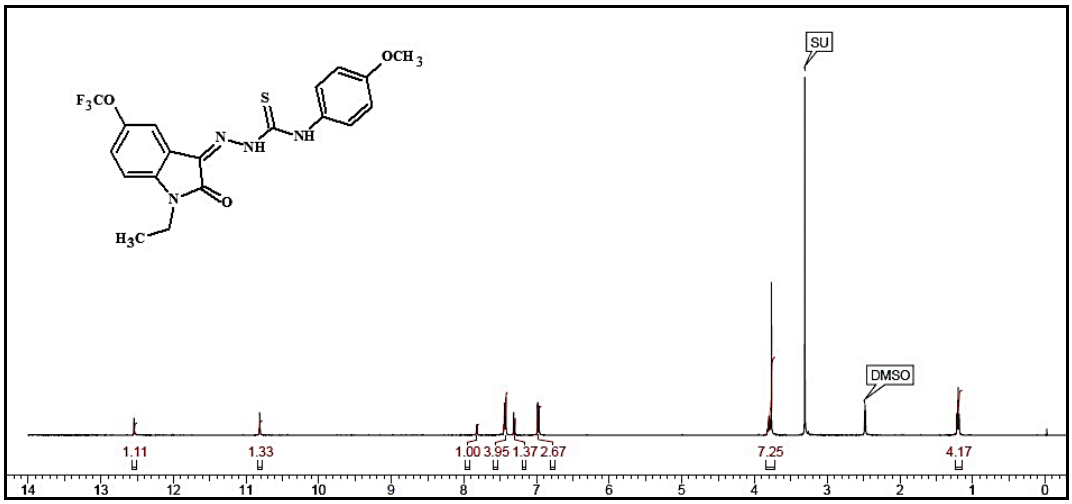
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3255, 3230 (N-H g.b.); 3061 (Ar. C-H g.b.); 2968, 2835 (Al. C-H g.b.); 1680 (C=O g.b.); 1620, 1587, 1519 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1344 (Al. C-H e.b.); 1246 (C-N g.b.); 1219, 1047 (C-O g.b.); 1168 (C=S g.b.); 1107 (C-F g.b.); 825 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 891, 744 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



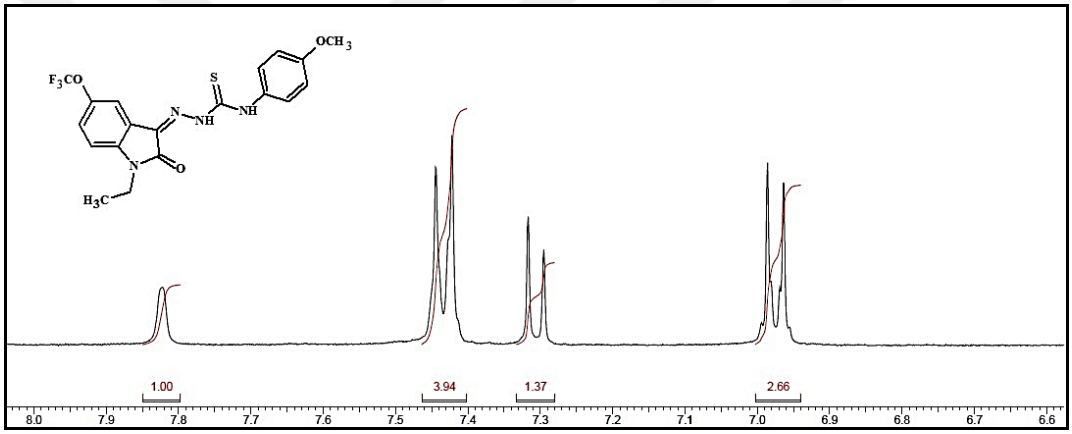
Şekil 4-87: Madde 6g'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,22 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,79 (3H, s, OCH_3); 3,82 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,00 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,44-7,46 (1H, m, ind. C_6-H); 7,46 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,85 (1H, s, ind. C_4-H); 10,84 (1H, s, N_4-H); 12,57 (1H, s, N_2-H).

* Omuz



Şekil 4-88: Madde 6g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-89: Madde 6g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm)

4.1.18. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)-tiyosemikarbazon] (6h)

0,38 g (1,5 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,31 g (1,5 mmol) 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazid **4i**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 170-173 ^{o}C'de erir. Verim: 0,63 g (% 93).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,54; **4i-** R_f: 0,08; **6h-** R_f: 0,67

Elementel Analiz: $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S_2$ (MA: 454,48 g/mol)

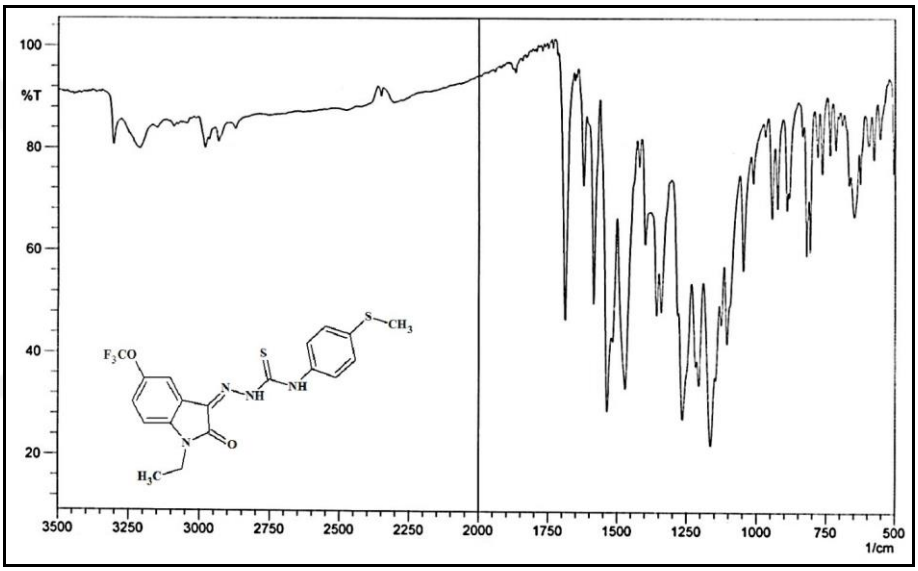
Hesaplanan C: 50,21; H: 3,77; N: 12,33; S: 14,11

Bulunan C: 50,44; H: 3,78; N: 12,50; S: 14,11

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 258,7* (25269); 276,0 (30723); 367,5 (38267).

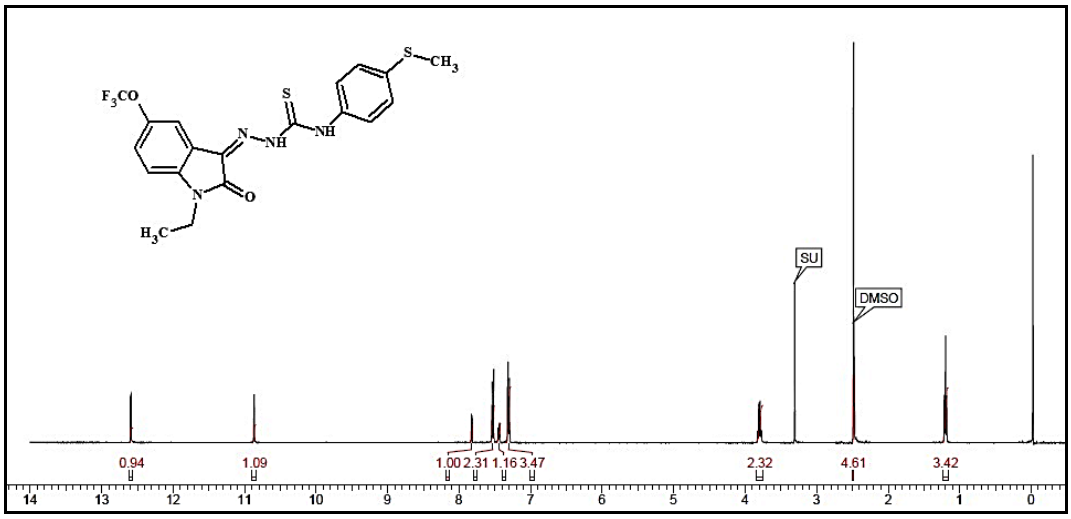
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3304, 3211 (N-H g.b.); 3045 (Ar. C-H g.b.); 2980, 2873 (Al. C-H g.b.); 1687 (C=O g.b.); 1622, 1585, 1537, 1516 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1357 (Al. C-H e.b.); 1265 (C-N g.b.); 1205, 1047 (C-O g.b.); 1163 (C=S g.b.); 1105 (C-F g.b.); 821 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 891, 763 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



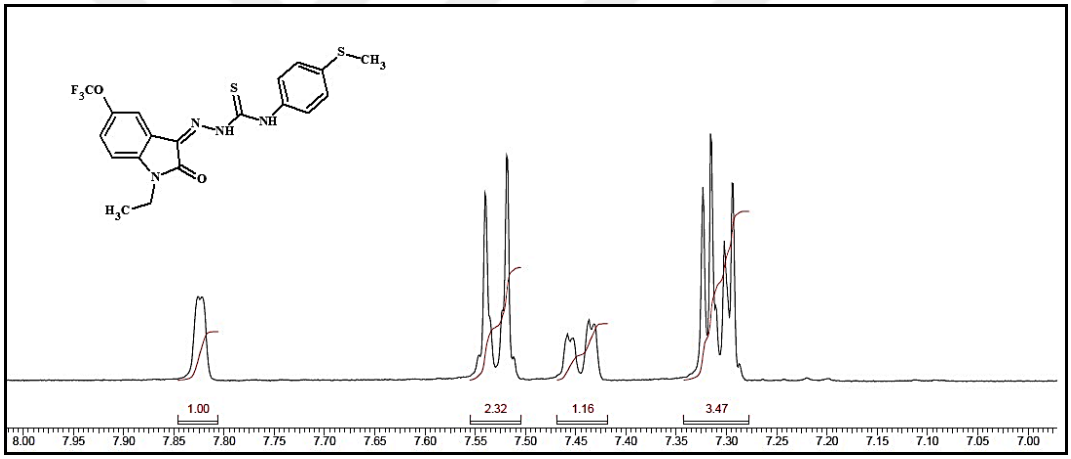
Şekil 4-90: Madde 6h'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,20 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 2,49 (3H, s, SCH$_3$); 3,80 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 7,31 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. C$_{3,5}$-H); 7,31 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,44 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,4 Hz, ind. C$_6$-H); 7,53 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. C$_{2,6}$-H); 7,82 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ind. C$_4$-H); 10,87 (1H, s, N$_4$-H); 12,59 (1H, s, N$_2$-H).

* Omuz



Şekil 4-91: Madde 6h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-92: Madde 6h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

4.1.19. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)-tiyosemikarbazon] (6i)

0,25 g (1 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,25 g (1 mmol) 4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid **4j**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile billurlandırılarak saflaştırılır. Açık turuncu renkli amorf madde 172-173 ^{o}C'de erir. Verim: 0,36 g (% 74).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,51; **4j-** R_f: 0,33; **6i-** R_f: 0,64

Elementel Analiz: $C_{19}H_{14}F_6N_4O_3S$ (MA: 492,39 g/mol)

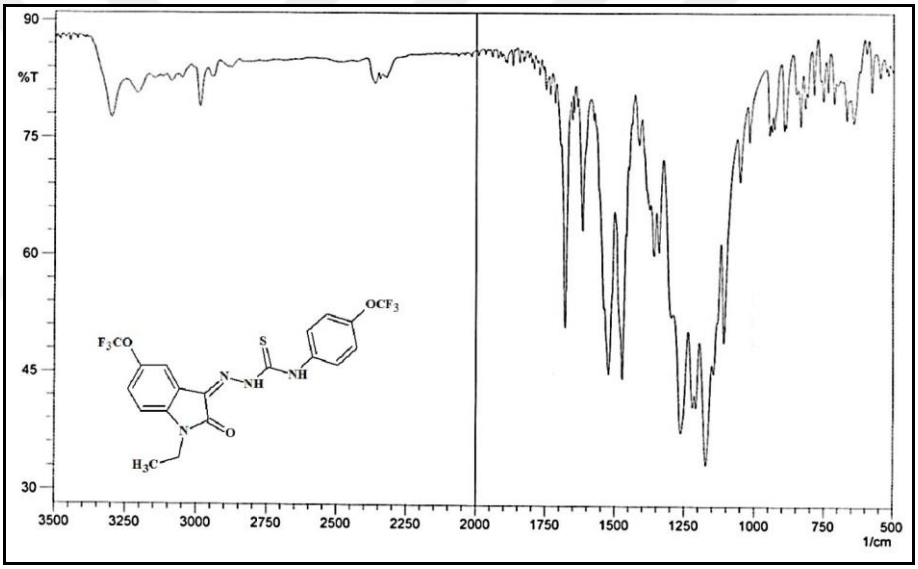
Hesaplanan C: 46,35; H: 2,87; N: 11,38; S: 6,51

Bulunan C: 46,02; H: 3,00; N: 11,40; S: 6,65

Spektral Bulgular:

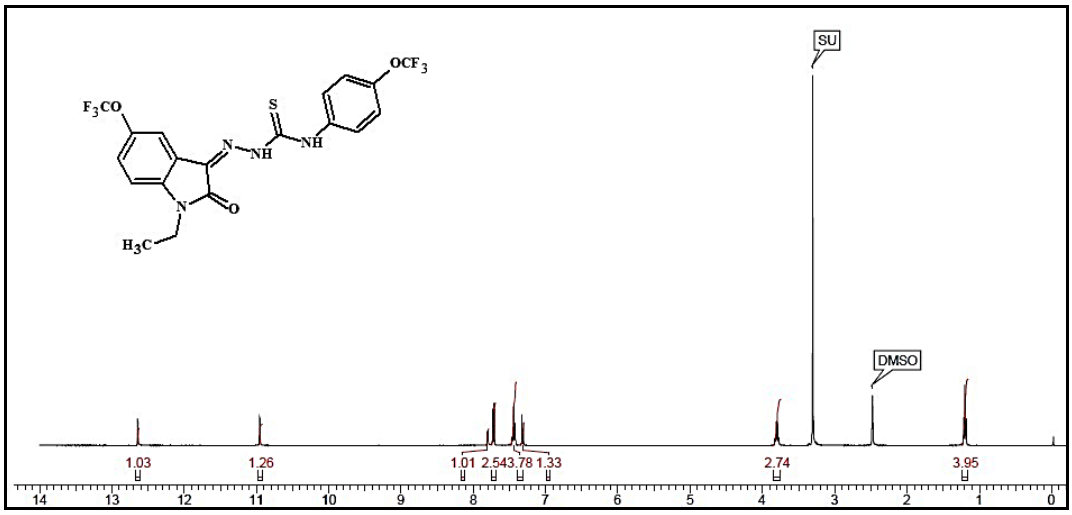
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 260,0 (12802); 284,1 (7287); 365,5 (24373).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3300, 3209 (N-H g.b.); 3089 (Ar. C-H g.b.); 2987, 2891 (Al. C-H g.b.); 1678 (C=O g.b.); 1616, 1539, 1521 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1471, 1357 (Al. C-H e.b.); 1261 (C-N g.b.); 1219, 1051 (C-O g.b.); 1172 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 835 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 887, 754 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

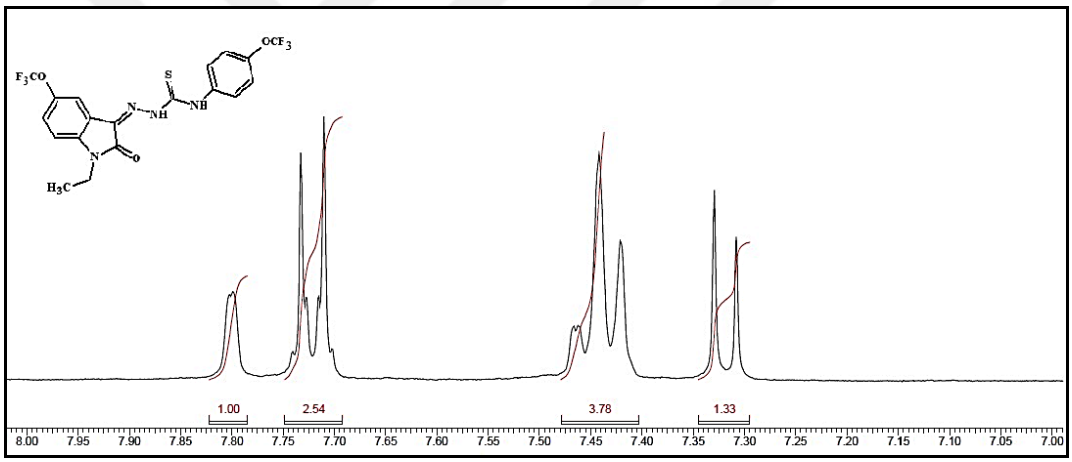


Şekil 4-93: Madde 6i'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,20 (3H, t, *J*= 7,1 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,80 (2H, q, *J*= 7,1 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,43 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,44-7,47 (1H, m, ind. C_6-H); 7,72 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,80 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ind. C_4-H); 10,95 (1H, s, N_4-H); 12,64 (1H, s, N_2-H).

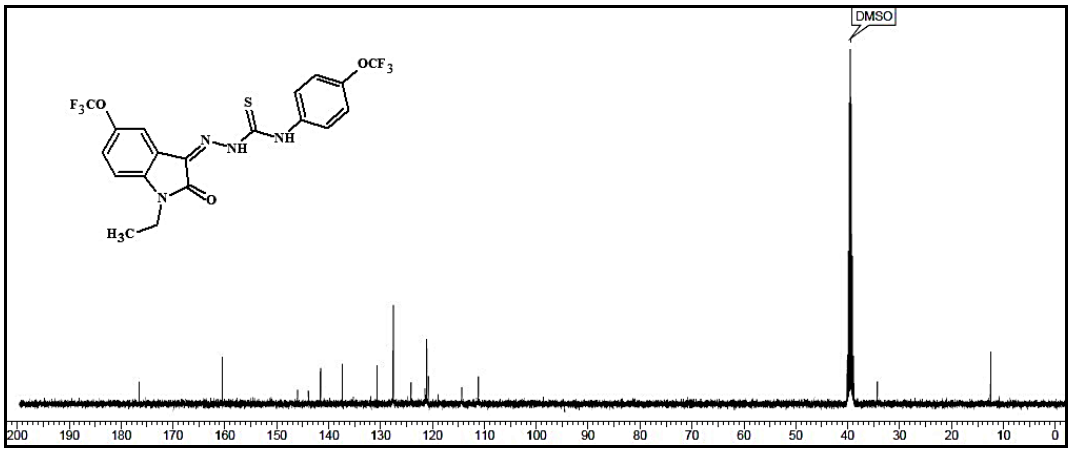


Şekil 4-94: Madde 6i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

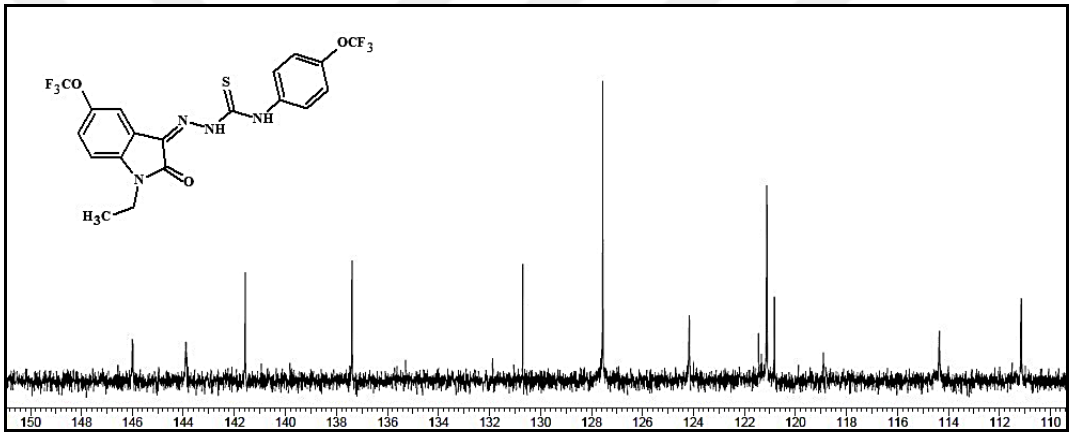


Şekil 4-95: Madde 6i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 12,49 (ind. N-CH_2*CH_3*); 34,30 (ind. N-*CH_2*CH_3); 111,15 (ind. C_7); 114,36 (ind. C_4); 120,11 (q, *J*= 256,8 Hz, fen. OCF_3); 120,18 (q, *J*= 256,2 Hz, ind. OCF_3); 120,82 (ind. C_{3a}); 121,13 (fen. $C_{3,5}$); 124,17 (ind. C_6); 127,56 (fen. $C_{2,6}$); 130,70 (ind. C_3); 137,39 (fen. C_1); 141,58 (ind. C_{7a}); 143,90 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 146,00 (d, *J*= 1,9 Hz, fen. C_4); 160,53 (ind. C_2); 176,54 (CS).



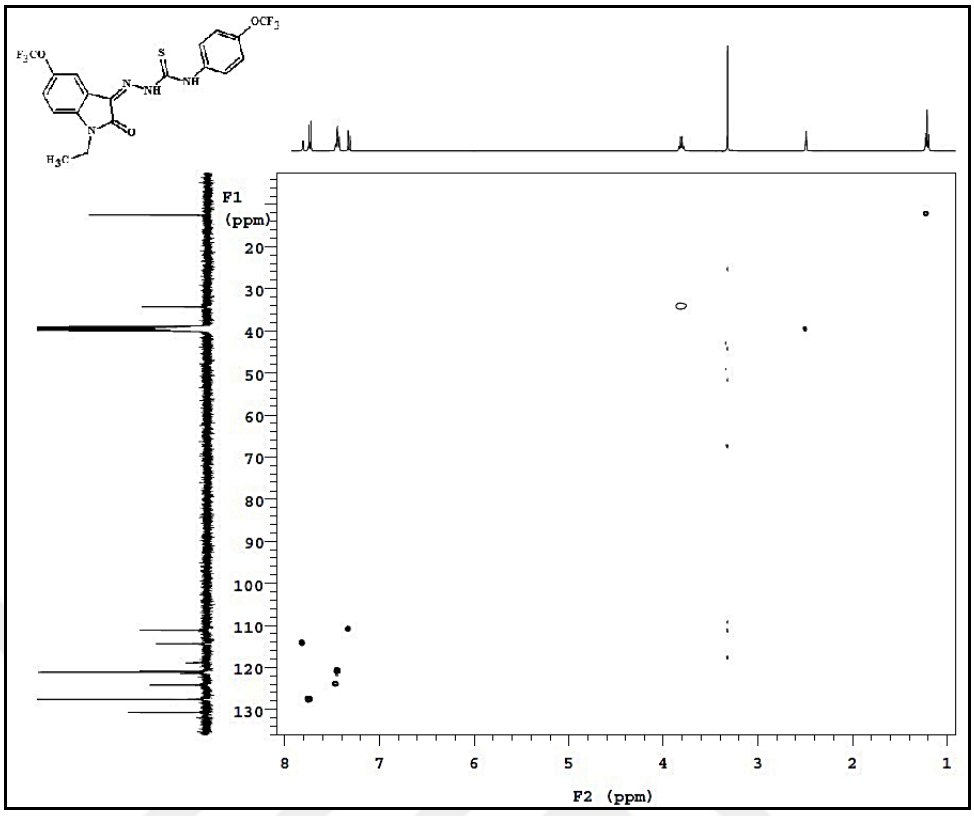
Şekil 4-96: Madde 6i'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



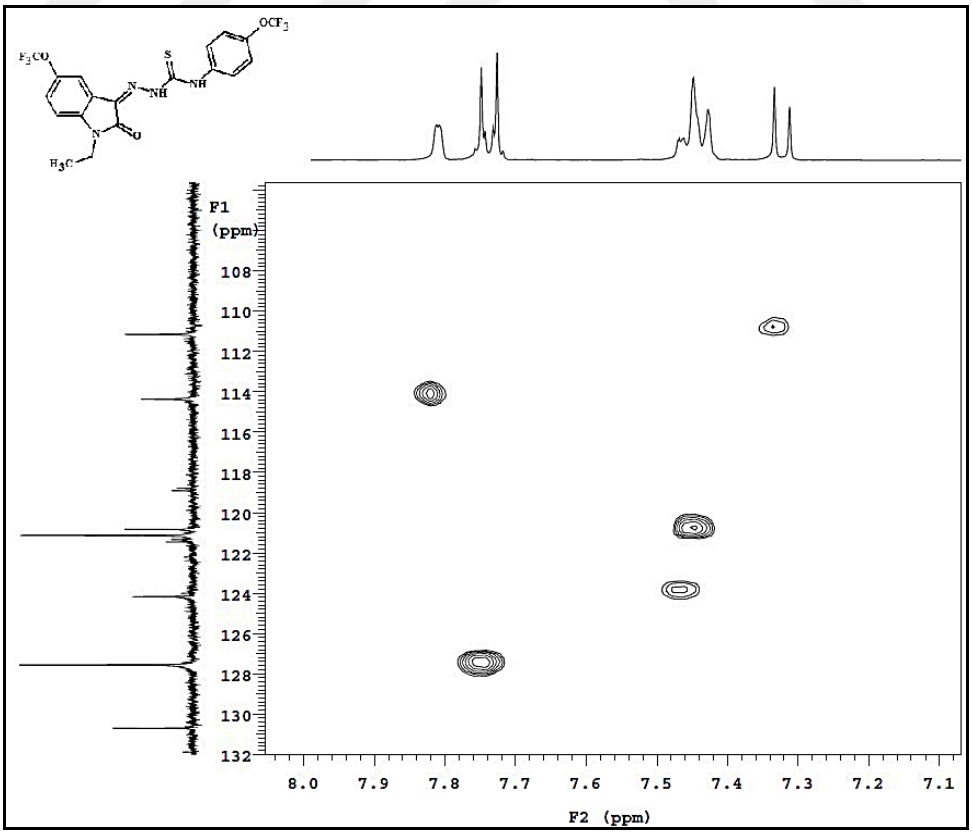
Şekil 4-97: Madde 6i'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-150,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,21 (3H, t, *J*= 7,0 Hz, ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 3,81 (2H, q, *J*= 7,0 Hz, ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,44 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. C$_{3,5}$-H); 7,44-7,47 (1H, m, ind. C$_6$-H); 7,74 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. C$_{2,6}$-H); 7,81 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ind. C$_4$-H); 10,96 (1H, s, N$_4$-H); 12,65 (1H, s, N$_2$-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 12,49 (ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 34,30 (ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 111,15 (ind. C$_7$); 114,36 (ind. C$_4$); 120,11 (q, *J*= 256,8 Hz, fen. OCF$_3$); 120,18 (q, *J*= 256,2 Hz, ind. OCF$_3$); 120,82 (ind. C$_{3a}$); 121,13 (fen. C$_{3,5}$); 124,17 (ind. C$_6$); 127,56 (fen. C$_{2,6}$); 130,70 (ind. C$_3$); 137,39 (fen. C$_1$); 141,58 (ind. C$_{7a}$); 143,90 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C$_5$); 146,00 (d, *J*= 1,9 Hz, fen. C$_4$); 160,53 (ind. C$_2$); 176,54 (CS).



Şekil 4-98: Madde 6i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 1,00-8,00 ppm; δ 0-130,00 ppm)



Şekil 4-99: Madde 6i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,00 ppm; δ 106,00-132,00 ppm)

4.1.20. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)-tiyosemikarbazon] (6j)

0,65 g (2,5 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,46 g (2,5 mmol) 4-(3-florofenil)tiyosemikarbazid **4k**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli toz madde 166-167 ^{o}C'de erir. Verim: 0,85 g (% 80).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,52; **4k-** R_f: 0,25; **6j-** R_f: 0,64

Elementel Analiz: $C_{18}H_{14}F_4N_4O_2S$ (MA: 426,38 g/mol)

Hesaplanan C: 50,70; H: 3,31; N: 13,14; S: 7,52

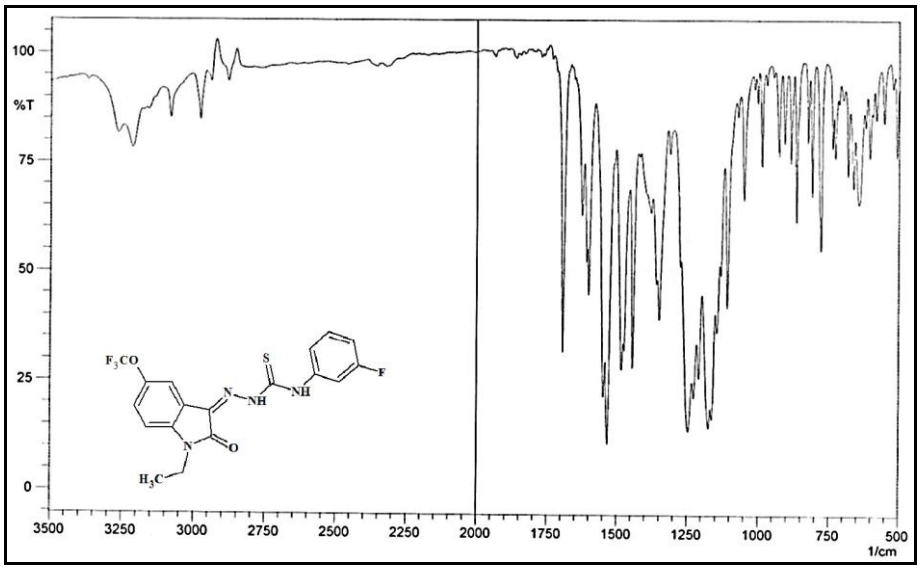
Bulunan C: 50,52; H: 3,25; N: 13,13; S: 7,57

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 260,0 (18249); 282,6[*] (10062); 366,5 (30955).

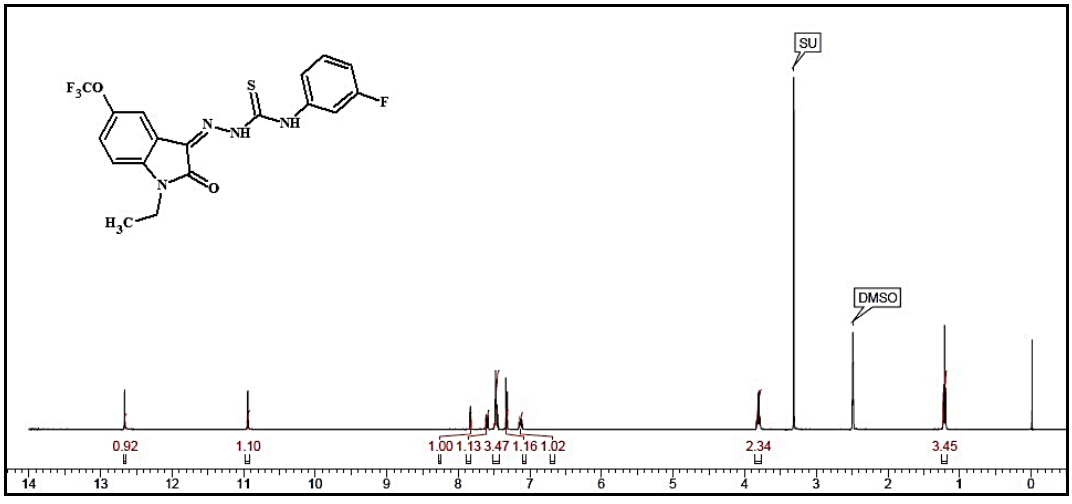
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3263, 3213 (N-H g.b.); 3082 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2879 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1625, 1600, 1548, 1533 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1483, 1350 (Al. C-H e.b.); 1246 (C-N g.b.); 1226, 1051 (C-O g.b.); 1174 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 927, 866 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 885, 779 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

[*] Omuz

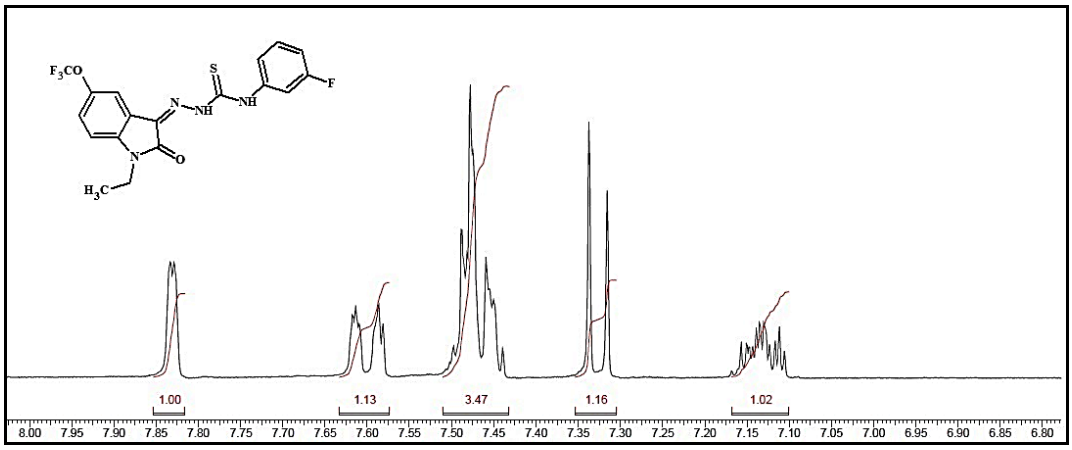


Şekil 4-100: Madde 6j'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,81 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,11-7,17 (1H, m, fen. C_4-H); 7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,44-7,50 (3H, m, ind. C_6-H, fen. $C_{5,6}$-H); 7,60, 7,61 (1H, 2dd, *J*= 10,9, 1,9; 10,6, 1,6 Hz, fen. C_2-H); 7,83 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H); 10,94 (1H, s, N_4-H); 12,66 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-101: Madde 6j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-102: Madde 6j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)

4.1.21. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-florofenil)-tiyosemikarbazon] (6k)

0,64 g (2,4 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,45 g (2,4 mmol) 4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid **4l**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 5 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli ince iğne şeklinde billuri madde 172 ^{o}C'de erir. Verim: 0,88 g (% 84).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,53; **4l-** R_f: 0,18; **6k-** R_f: 0,67

Elementel Analiz: $C_{18}H_{14}F_4N_4O_2S$ (MA: 426,38 g/mol)

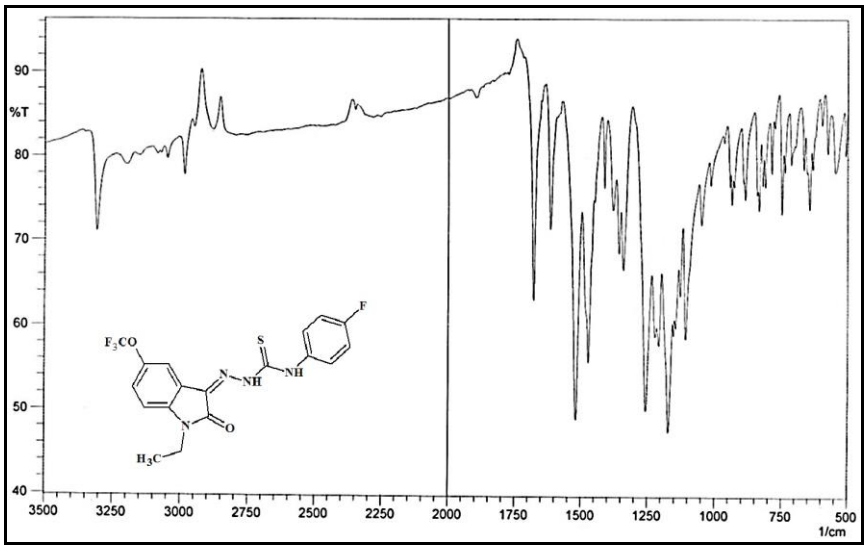
Hesaplanan C: 50,70; H: 3,31; N: 13,14; S: 7,52

Bulunan C: 50,32; H: 3,21; N: 13,23; S: 7,97

Spektral Bulgular:

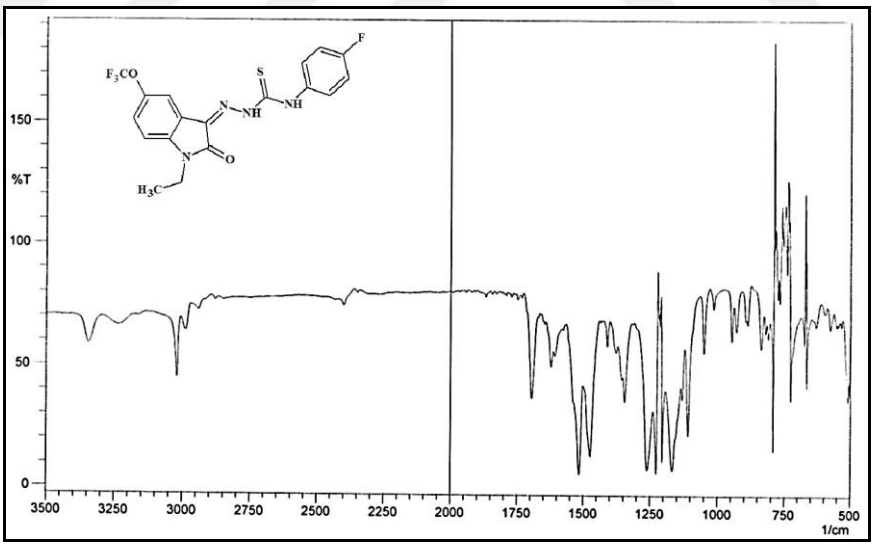
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,0 (13814); 279,5 (7717); 365,0 (25071).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3307, 3197 (N-H g.b.); 3047 (Ar. C-H g.b.); 2983, 2877 (Al. C-H g.b.); 1678 (C=O g.b.); 1616, 1519, 1471 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1456, 1340 (Al. C-H e.b.); 1257 (C-N g.b.); 1220, 1049 (C-O g.b.); 1172 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 835 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 887, 750 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



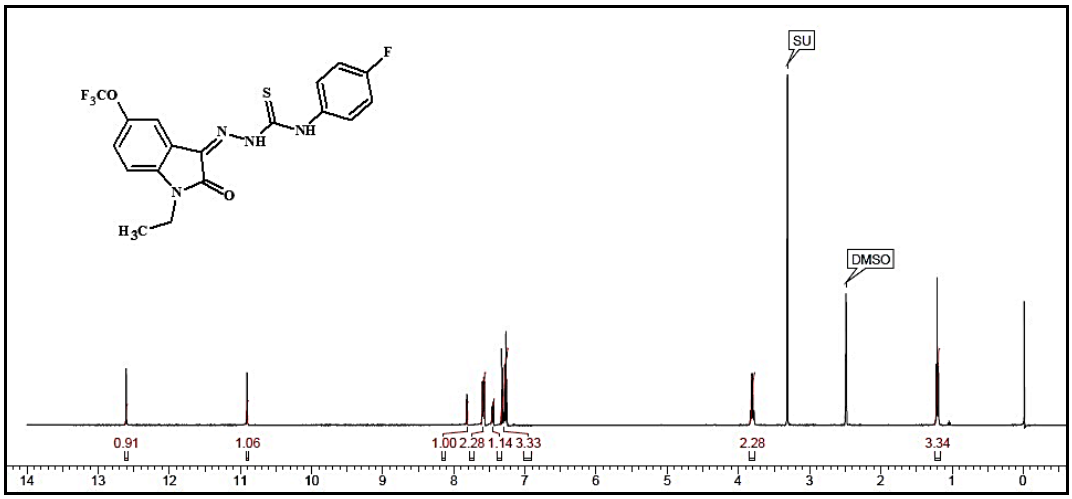
Şekil 4-103: Madde 6k'nin IR spektrumu

IR ($CHCl_3$) ν_{maks} (cm^{-1}): 3344, 3236 (N-H g.b.); 3020 (Ar. C-H g.b.); 2989, 2879 (Al. C-H g.b.); 1695 (C=O g.b.); 1622, 1608, 1516 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1346 (Al. C-H e.b.); 1261 (C-N g.b.); 1226, 1049 (C-O g.b.); 1166 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 837 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 887, 790 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

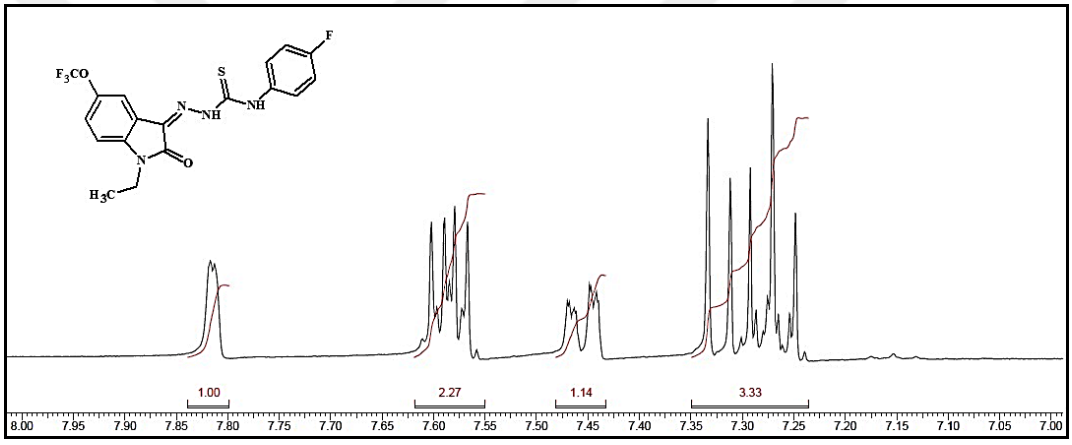


Şekil 4-104: Madde 6k'nin IR spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,81 (2H, q, *J*= 7,5 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,28 (2H, dd, *J*= 9,1; 8,5 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,32 (1H, d, *J*= 8,5 Hz, ind. C_7-H); 7,45 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,8; 0,8 Hz, ind. C_6-H); 7,59 (2H, dd, *J*= 9,0; 5,1 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,81 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,91 (1H, s, N_4-H); 12,60 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-105: Madde 6k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-106: Madde 6k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

4.1.22. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (6l)

0,64 g (2,5 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,50 g (2,5 mmol) 4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazid **4m**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli toz madde 198-199 ^{o}C'de erir. Verim: 0,88 g (% 79).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,52; **4m-** R_f: 0,18; **6l-** R_f: 0,65

Elementel Analiz: $C_{18}H_{14}ClF_3N_4O_2S$ (MA: 442,84 g/mol)

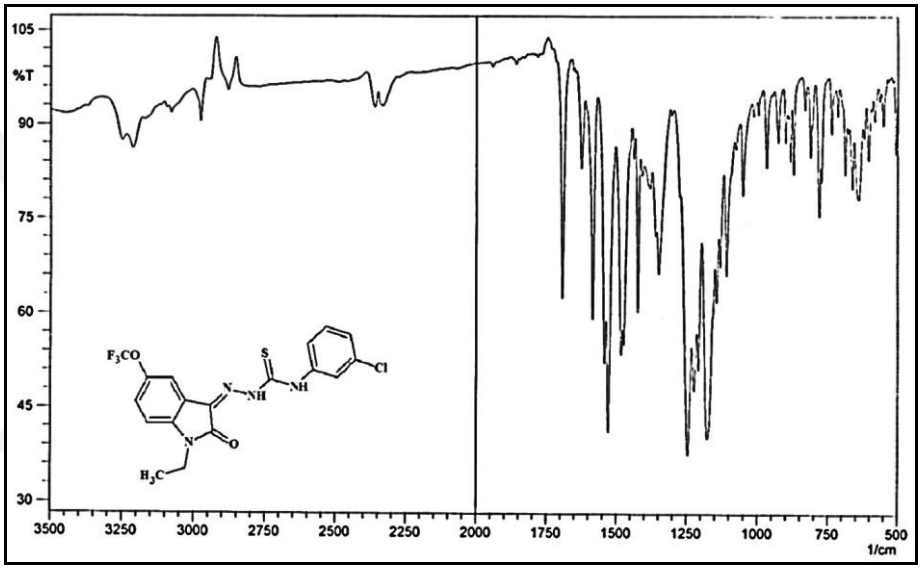
Hesaplanan C: 48,82; H: 3,19; N: 12,65; S: 7,24

Bulunan C: 48,58; H: 3,16; N: 12,70; S: 7,25

Spektral Bulgular:

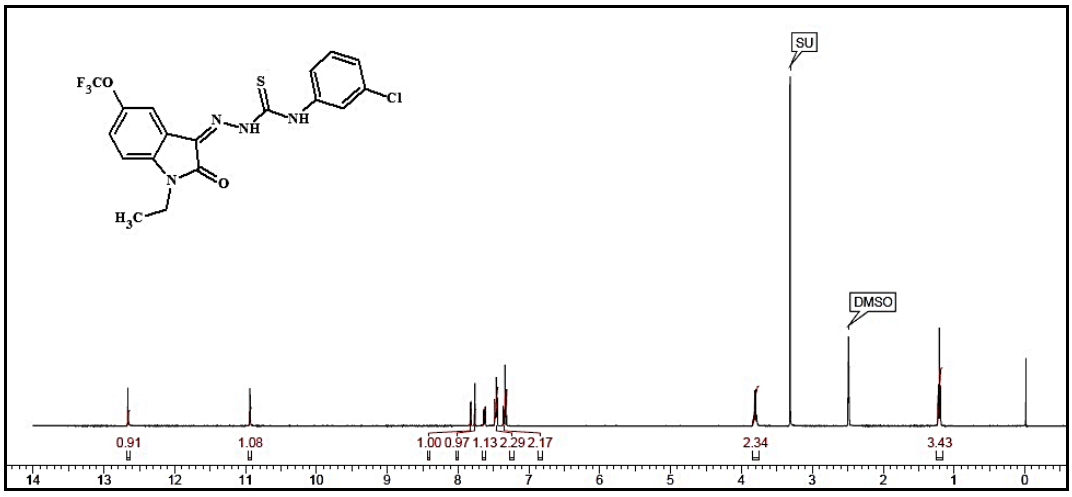
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 260,0 (11513); 283,4 (6642); 366,5 (22009).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3248, 3211 (N-H g.b.); 3078 (Ar. C-H g.b.); 2976, 2879 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1624, 1583, 1541, 1527 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1483, 1348 (Al. C-H e.b.); 1246 (C-N g.b.); 1222, 1051 (C-O g.b.); 1176 (C=S g.b.); 1109 (C-F g.b.); 781 (C-Cl g.b.); 925, 831 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 871, 773 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

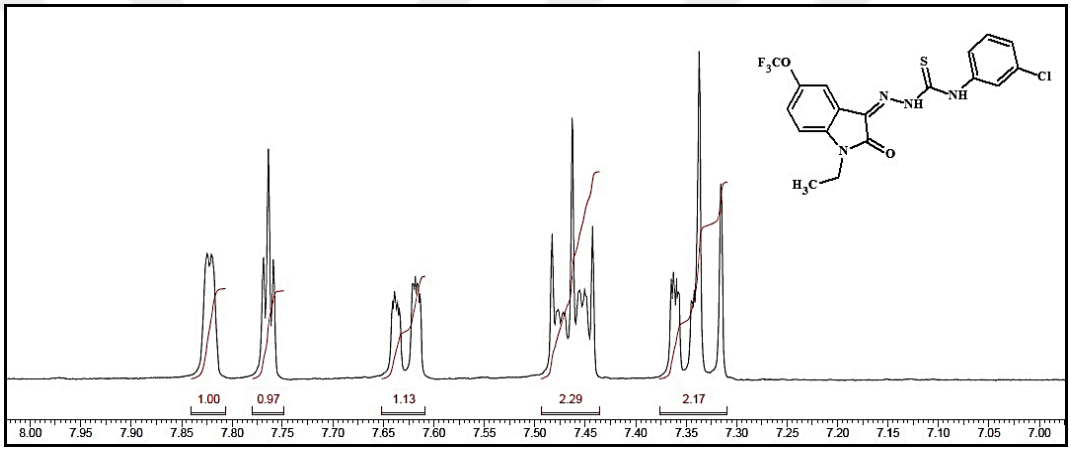


Şekil 4-107: Madde 6l'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,81 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,35 (1H, ddd, *J*= 8,2; 2,0; 0,8 Hz, fen. C_4-H); 7,46 (1H, dd, *J*= 8,2; 7,8 Hz, fen. C_5-H); 7,46 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,8 Hz, ind. C_6-H); 7,63 (1H, ddd, *J*= 7,8; 2,0; 0,8 Hz, fen. C_6-H); 7,76 (1H, dd, *J*= 2,0; 2,0 Hz, fen. C_2-H); 7,82 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H); 10,94 (1H, s, N_4-H); 12,66 (1H, s, N_2-H).



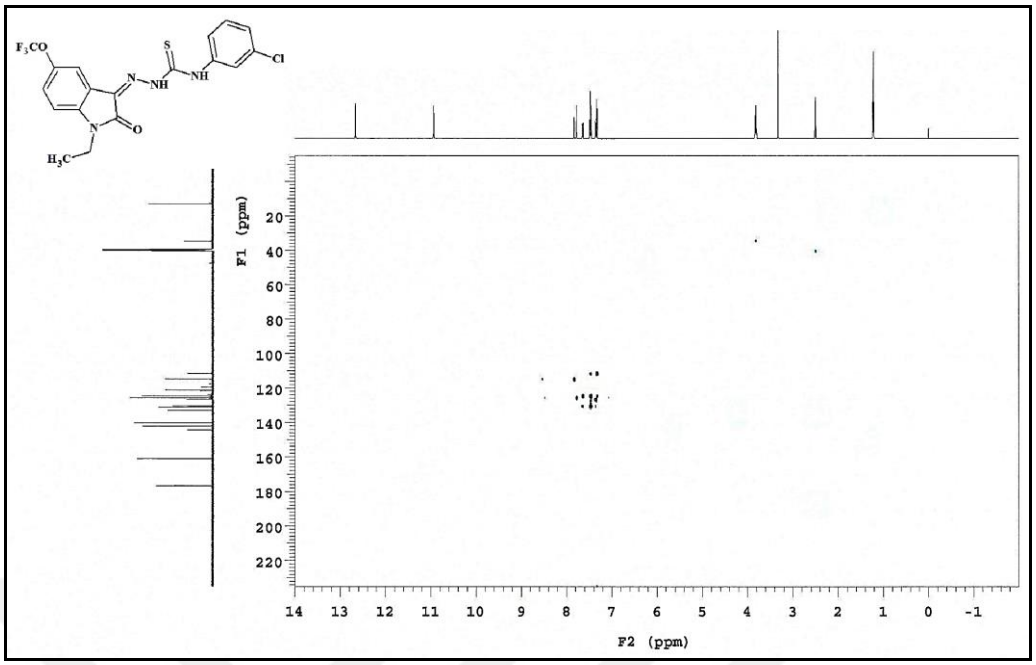
Şekil 4-108: Madde 6l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



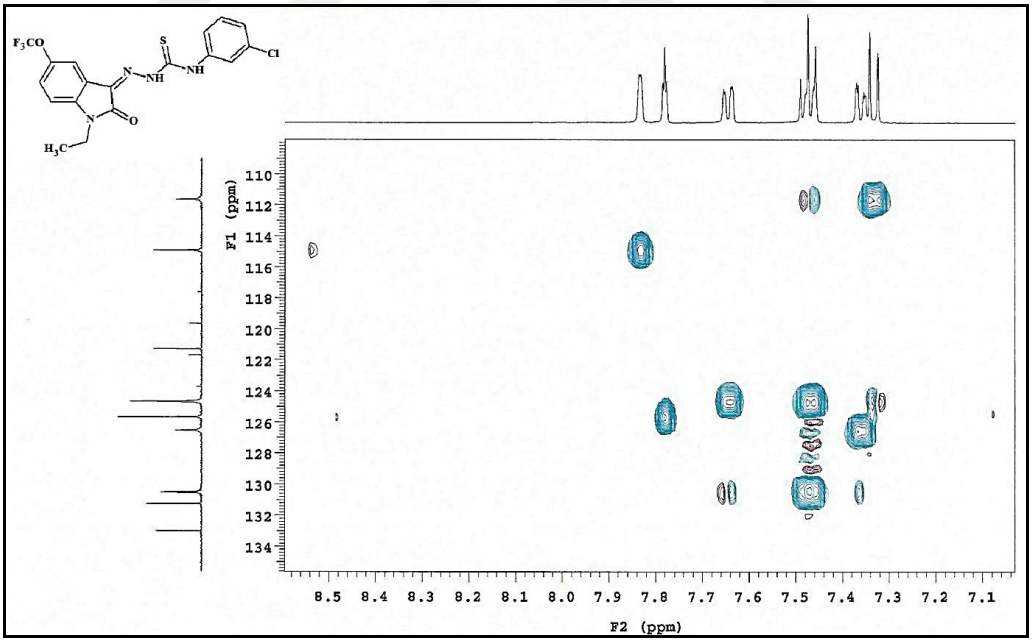
Şekil 4-109: Madde 6l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (500 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,22 (3H, t, *J*= 7,3 Hz, ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 3,82 (2H, q, *J*= 7,3 Hz, ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 7,33 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C$_7$-H); 7,36 (1H, dd, *J*= 8,3; 2,4 Hz, fen. C$_4$-H); 7,47 (1H, dd, *J*= 8,3; 7,8 Hz, fen. C$_5$-H); 7,46-7,49 (1H, m, ind. C$_6$-H); 7,64 (1H, dd, *J*= 7,8; 2,0 Hz, fen. C$_6$-H); 7,78 (1H, dd, *J*= 2,0; 2,0 Hz, fen. C$_2$-H); 7,83 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C$_4$-H); 10,94 (1H, s, N$_4$-H); 12,67 (1H, s, N$_2$-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 13,00 (ind. N-CH$_2$*CH$_3$*); 34,80 (ind. N-*CH$_2$*CH$_3$); 111,65 (ind. C$_7$); 114,94 (ind. C$_4$); 120,68 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF$_3$); 121,30 (ind. C$_{3a}$); 124,68 (ind. C$_6$, fen. C$_6$); 125,69 (fen. C$_2$); 126,54 (fen. C$_4$); 130,53 (fen. C$_5$); 131,26 (ind. C$_3$); 133,01 (fen. C$_3$); 140,18 (fen. C$_1$); 142,10 (ind. C$_{7a}$); 144,40 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C$_5$); 161,04 (ind. C$_2$); 176,78 (CS).

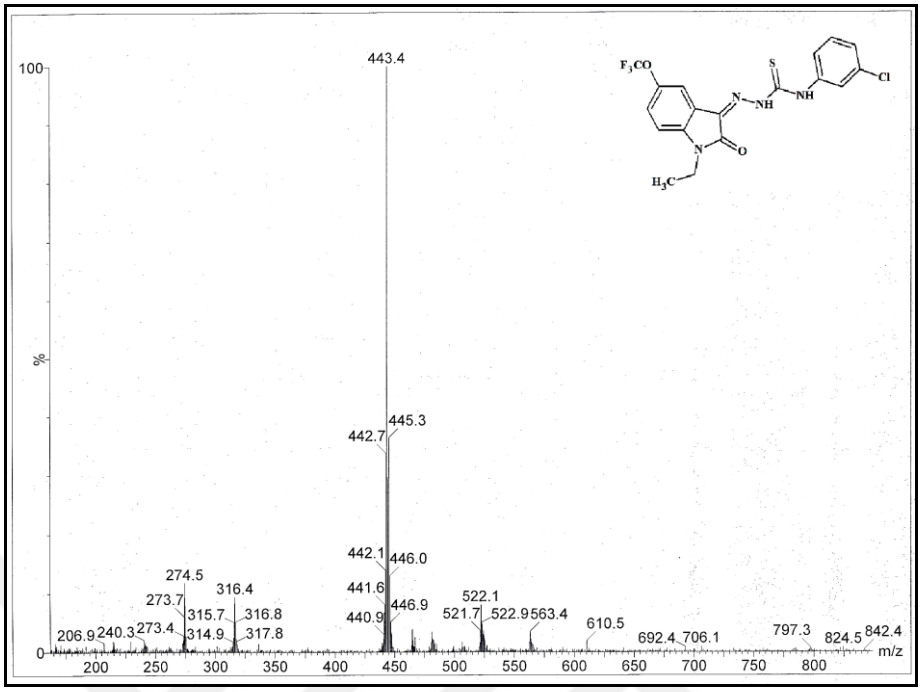


Şekil 4-110: Madde 6l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm)



Şekil 4-111: Madde 6l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 110,00-134,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 443, 445 ([M+H]$^+$; 100, 37); 274 (12); 316 (9).



Şekil 4-112: Madde 6l'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.23. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (6m)

0,64 g (2,5 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,50 g (2,5 mmol) 4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazid **4n**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Parlak turuncu renkli iğne şeklinde billuri madde 190 ^{o}C'de erir. Verim: 0,87 g (% 79).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,52; **4n-** R_f: 0,27; **6m-** R_f: 0,65

Elementel Analiz: $C_{18}H_{14}ClF_3N_4O_2S$ (MA: 442,84 g/mol)

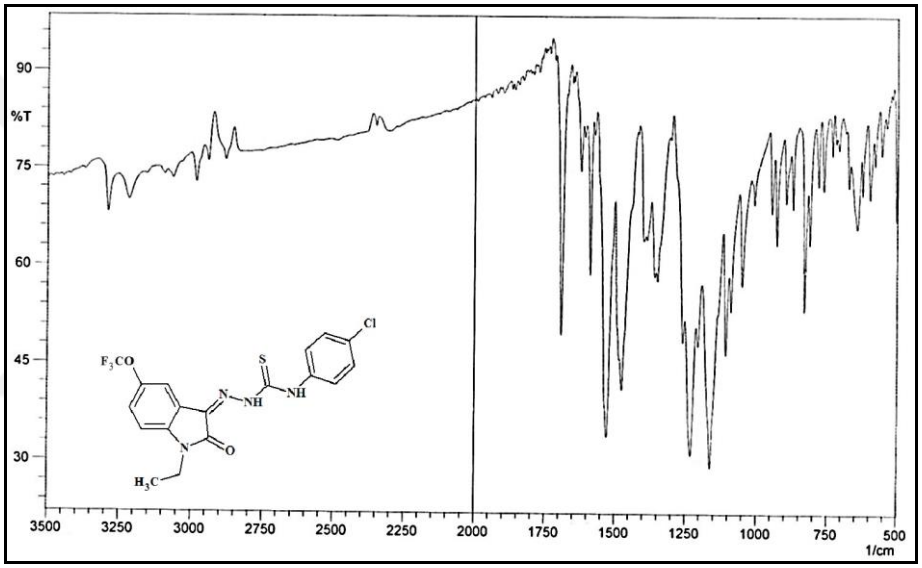
Hesaplanan C: 48,82; H: 3,19; N: 12,65; S: 7,24

Bulunan C: 48,59; H: 3,15; N: 12,66; S: 7,27

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 261,5 (18333); 281,8* (10052); 366,5 (30157).

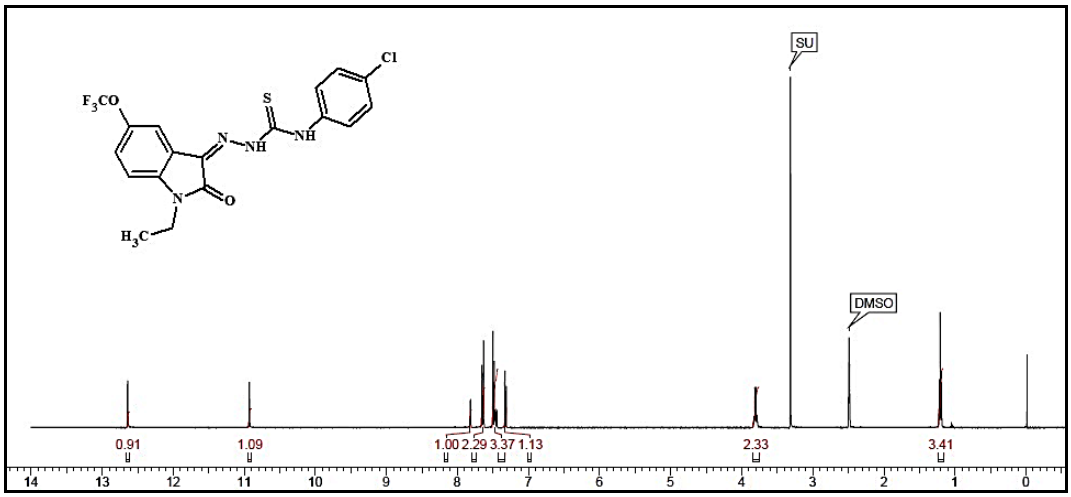
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3290, 3217 (N-H g.b.); 3064 (Ar. C-H g.b.); 2981, 2879 (Al. C-H g.b.); 1691 (C=O g.b.); 1622, 1589, 1529, 1485 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1475, 1357 (Al. C-H e.b.); 1230 (C-N g.b.); 1205, 1051 (C-O g.b.); 1161 (C=S g.b.); 1107 (C-F g.b.); 831 (C-Cl g.b.); 812 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 896, 763 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



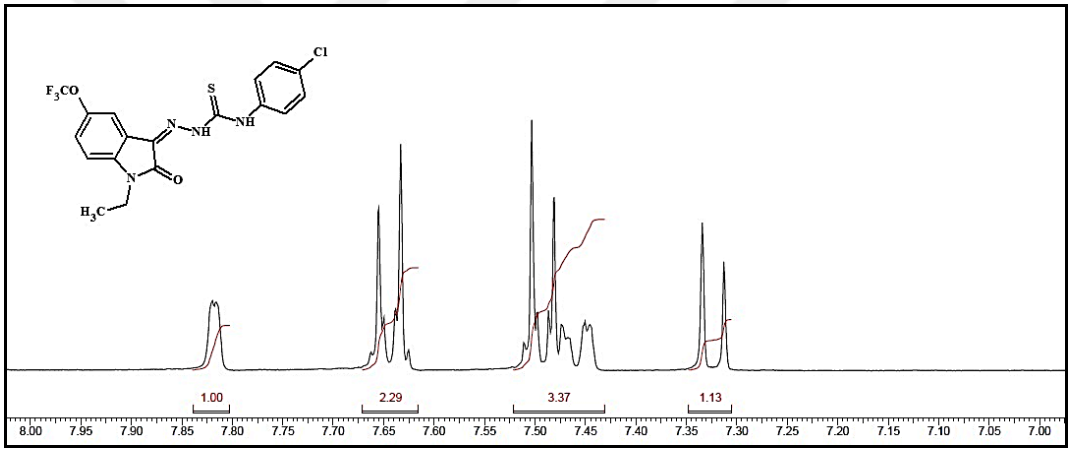
Şekil 4-113: Madde 6m'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,21 (3H, t, *J*= 7,0 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,81 (2H, q, *J*= 7,0 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,46 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,3; 0,8 Hz, ind. C_6-H); 7,49 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,64 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,82 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,93 (1H, s, N_4-H); 12,64 (1H, s, N_2-H).

* Omuz

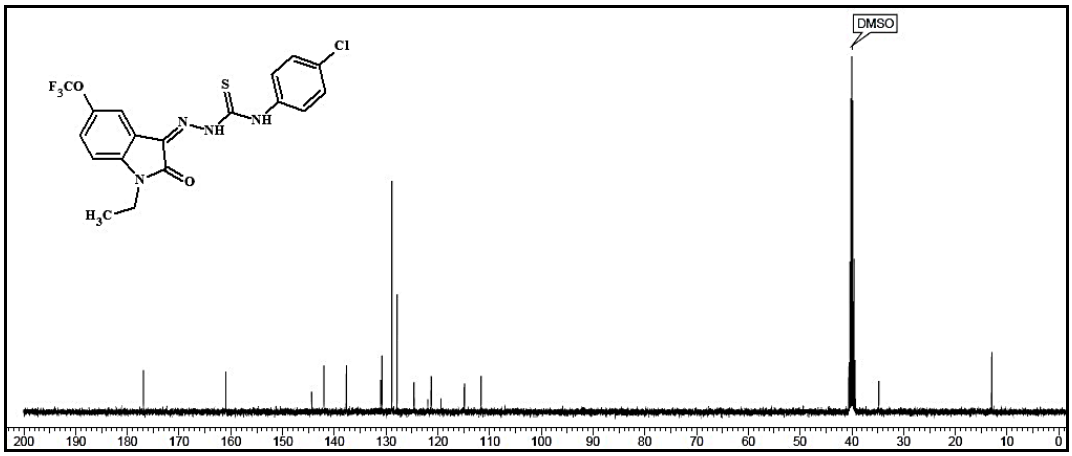


Şekil 4-114: Madde 6m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

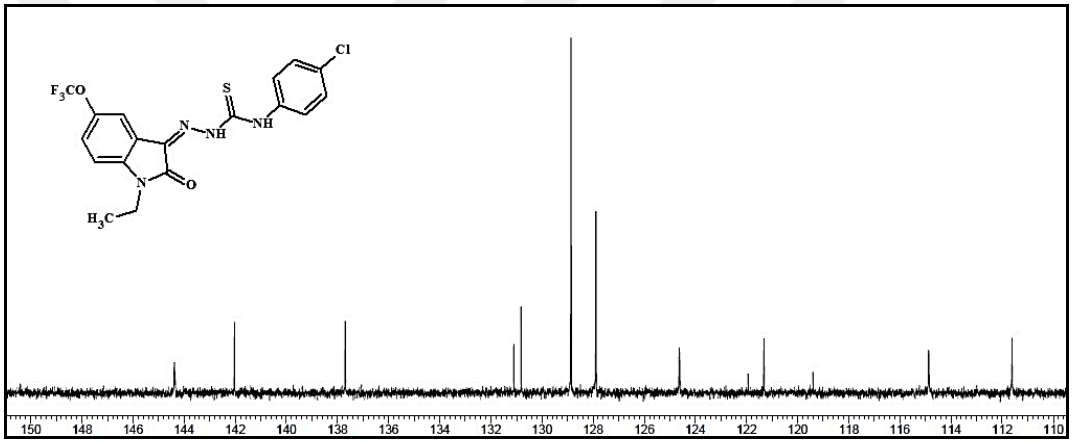


Şekil 4-115: Madde 6m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 12,50 (ind. N-$CH_2\mathit{CH_3}$); 34,30 (ind. N-$\mathit{CH_2}CH_3$); 111,13 (ind. C_7); 114,39 (ind. C_4); 120,18 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF_3); 120,83 (ind. C_{3a}); 124,15 (ind. C_6); 127,42 (fen. $C_{2,6}$); 128,38 (fen. $C_{3,5}$); 130,33 (fen. C_4); 130,61 (ind. C_3); 137,22 (fen. C_1); 141,55 (ind. C_{7a}); 143,90 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 160,53 (ind. C_2); 176,39 (CS).

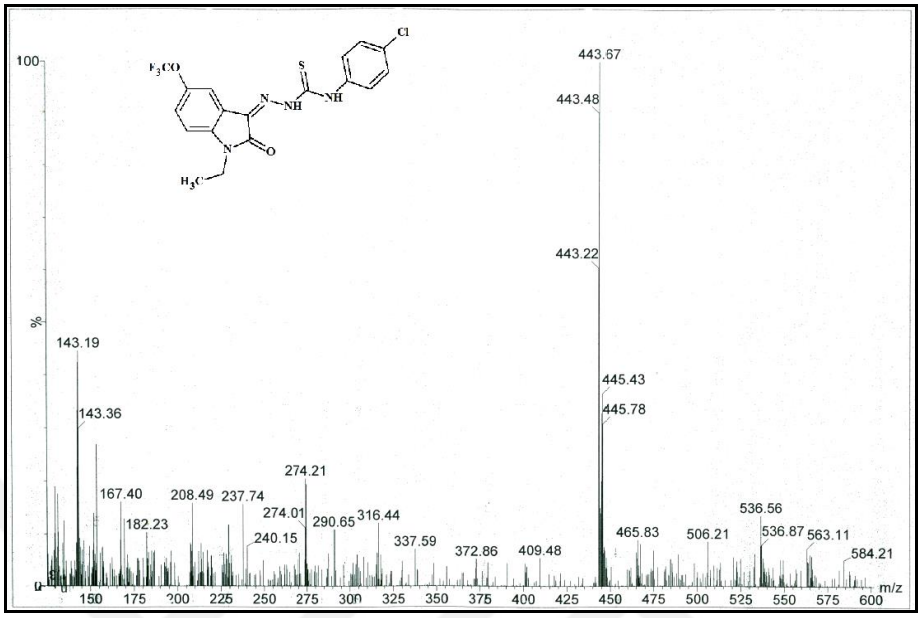


Şekil 4-116: Madde 6m'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



Şekil 4-117: Madde 6m'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-150,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 443, 445 ([M+H]$^+$; 100, 37); 465 ([M+Na]$^+$; 9); 143 (44); 167 (16); 274 (20); 316 (12).



Şekil 4-118: Madde 6m'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.24. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)-tiyosemikarbazon] (6n)

0,47 g (1,8 mmol) 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2b** ve 0,44 g (1,8 mmol) 4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazid **4o**'dan hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli billuri madde 199-201 ^{o}C'de erir. Verim: 0,78 g (% 88).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2b-** R_f: 0,52; **4o-** R_f: 0,26; **6n-** R_f: 0,66

Elementel Analiz: $C_{18}H_{14}BrF_3N_4O_2S.{}^1/_2H_2O$ (MA: 496,30 g/mol)

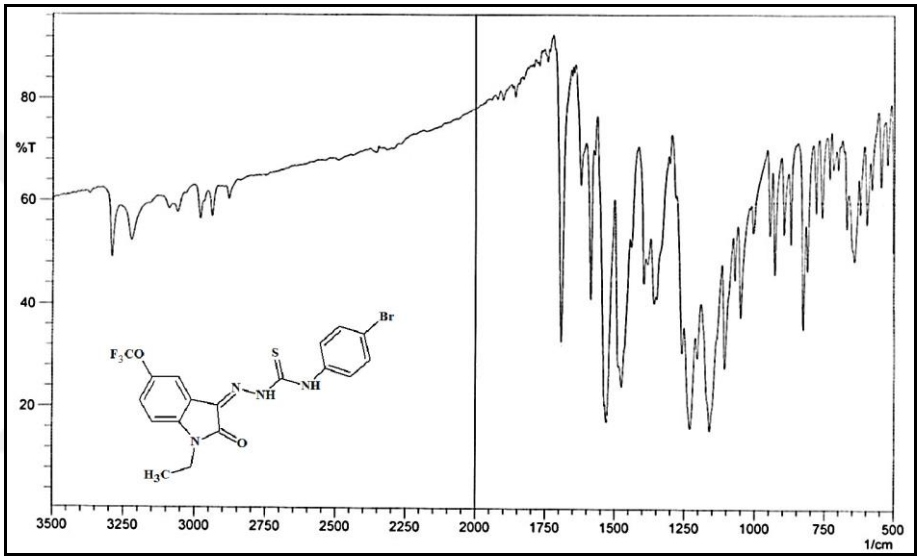
Hesaplanan C: 43,56; H: 3,24; N: 11,28; S: 6,46

Bulunan C: 43,34; H: 2,90; N: 11,43; S: 6,51

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 262,0 (16616); 283,0* (9063); 365,5 (28263).

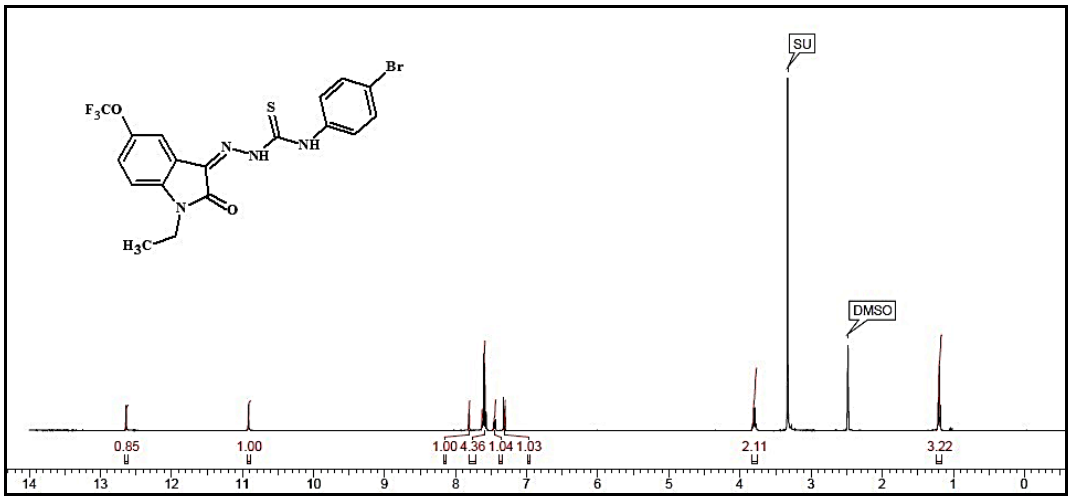
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3290, 3223 (N-H g.b.); 3061 (Ar. C-H g.b.); 2980, 2879 (Al. C-H g.b.); 1691 (C=O g.b.); 1622, 1585, 1529, 1487 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1475, 1348 (Al. C-H e.b.); 1228 (C-N g.b.); 1205, 1051 (C-O g.b.); 1161 (C=S g.b.); 1107 (C-F g.b.); 642 (C-Br g.b.); 827 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 896, 781 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



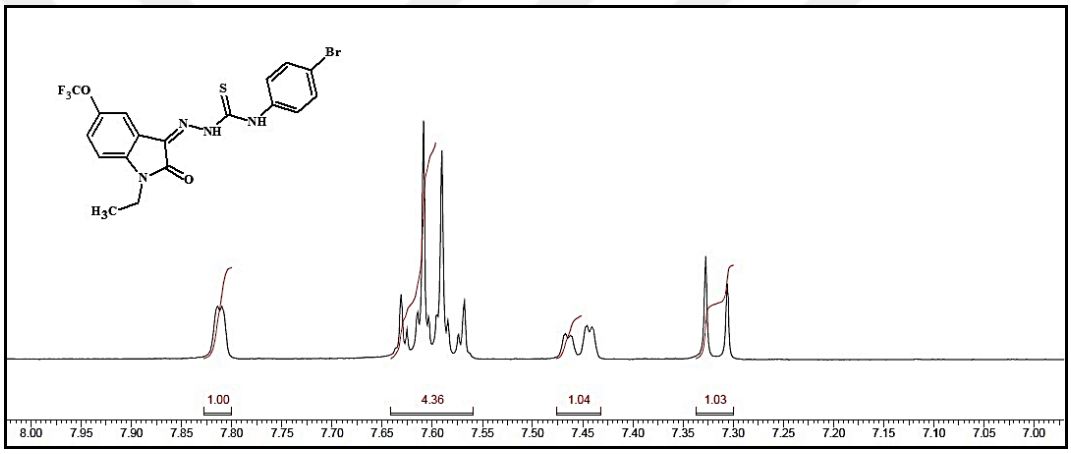
Şekil 4-119: Madde 6n'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,22 (3H, t, *J*= 7,1 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*); 3,82 (2H, q, *J*= 7,1 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3); 7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,47 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,0 Hz, ind. C_6-H); 7,60 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,64 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,93 (1H, s, N_4-H); 12,66 (1H, s, N_2-H).

* Omuz



Şekil 4-120: Madde 6n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-121: Madde 6n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

4.1.25. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) (7a)

0,64 g (2 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,33 g (2 mmol) 4-(fenil)tiyosemikarbazid **4a**'dan hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile billurlandırılarak saflaştırılır. Sarı renkli toz madde 155-157 ^{o}C'de erir. Verim: 0,76 g (% 81).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,62; **4a-** R_f: 0,18; **7a-** R_f: 0,70

Elementel Analiz: $C_{23}H_{17}F_3N_4O_2S$ (MA: 470,46 g/mol)

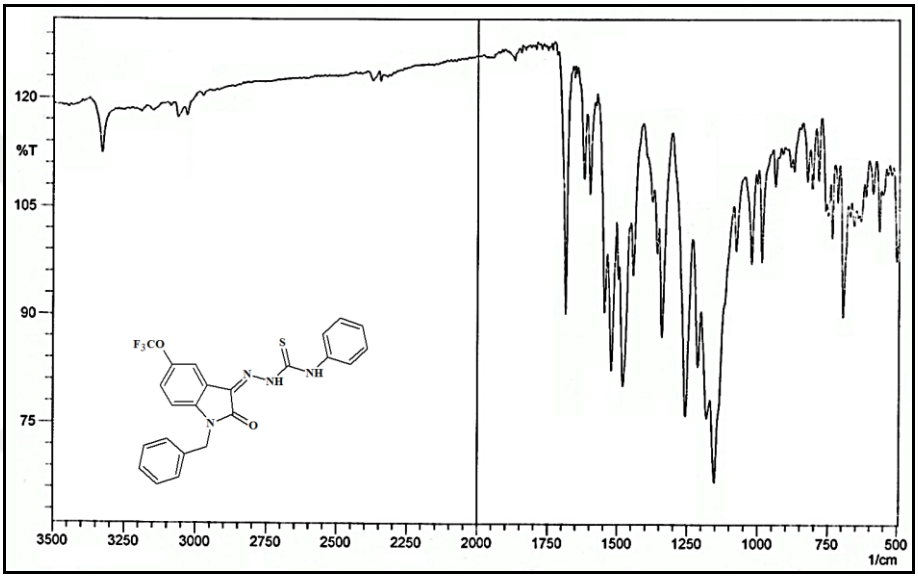
Hesaplanan C: 58,72; H: 3,64; N: 11,91; S: 6,82

Bulunan C: 58,79; H: 3,72; N: 11,95; S: 6,88

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 255,5 (19006); 283,0* (8938); 368,0 (25075).

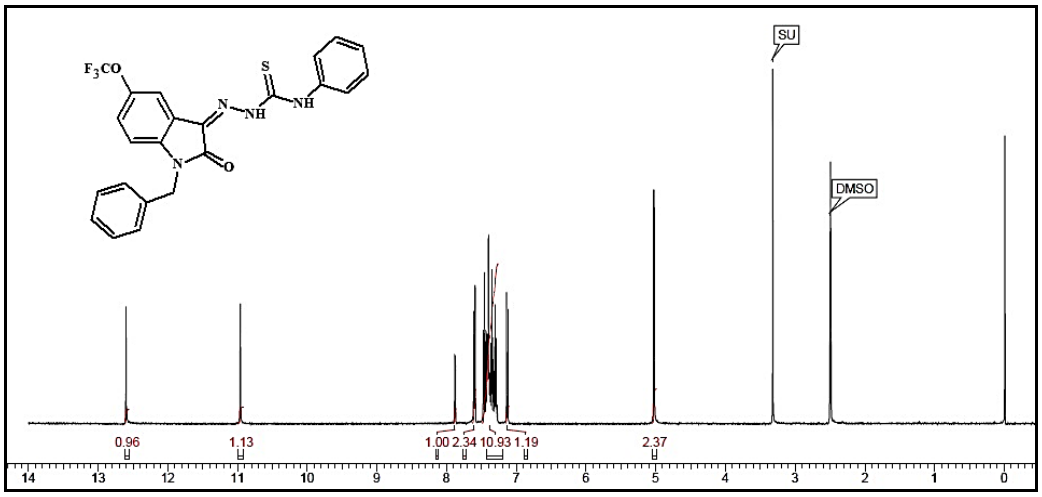
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3329 (N-H g.b.); 3062 (Ar. C-H g.b.); 2976, 2864 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1620, 1598, 1546, 1521 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1481, 1340 (Al. C-H e.b.); 1257 (C-N g.b.); 1213, 1022 (C-O g.b.); 1182 (C=S g.b.); 1153 (C-F g.b.); 715, 696 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 871, 734 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



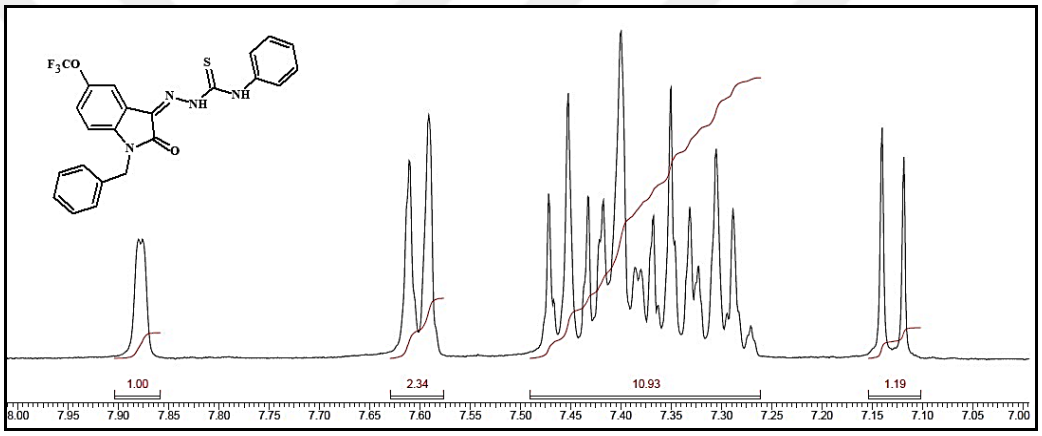
Şekil 4-122: Madde 7a'nın IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 5,02 (2H, s, ind. N-*CH$_2$*C$_6$H$_5$); 7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,27-7,34 (2H, m, benz. C$_4$-H, fen. C$_4$-H); 7,35 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. C$_{3,5}$-H); 7,38-7,42 (1H, m, ind. C$_6$-H); 7,41 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. C$_{2,6}$-H); 7,45 (2H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. C$_{3,5}$-H); 7,60 (2H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. C$_{2,6}$-H); 7,88 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C$_4$-H); 10,96 (1H, s, N$_4$-H); 12,60 (1H, s, N$_2$-H).

* Omuz



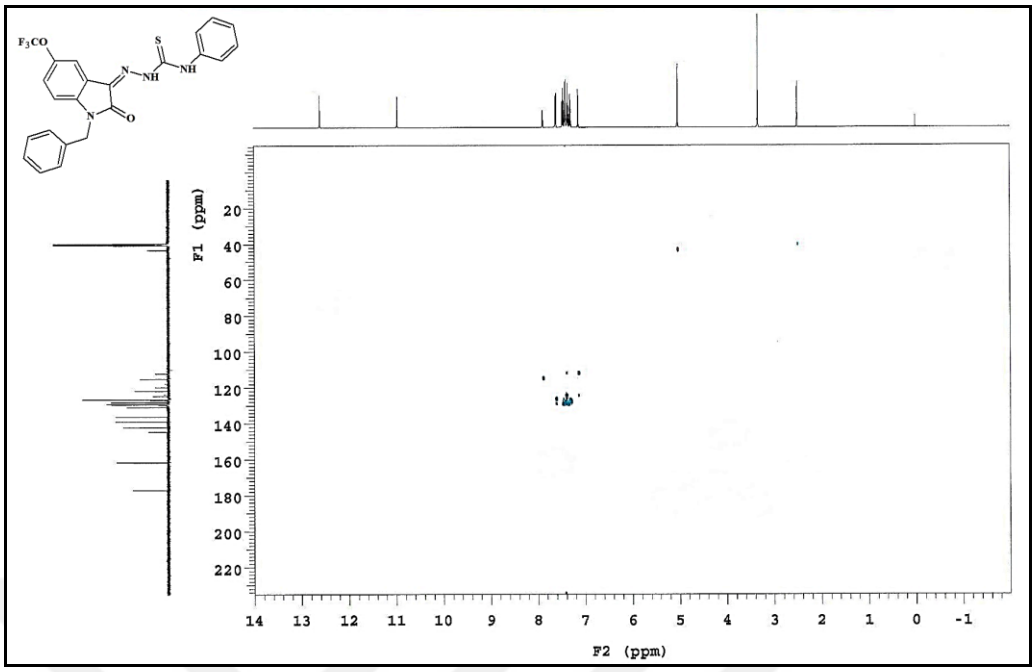
Şekil 4-123: Madde 7a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



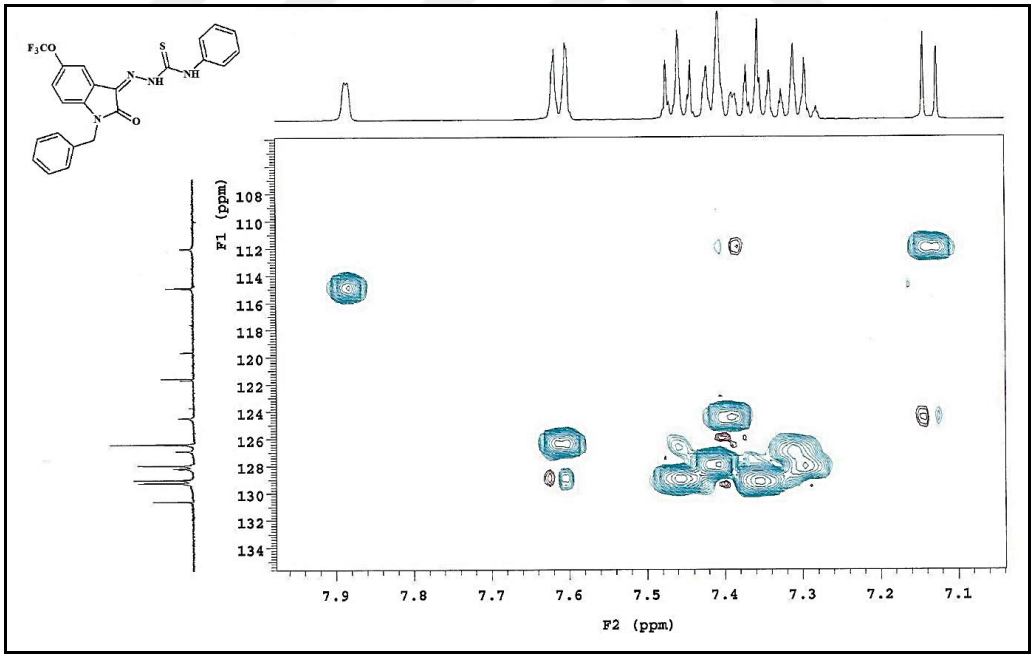
Şekil 4-124: Madde 7a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (500 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 5,03 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 7,13 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C$_7$-H); 7,28-7,33 (2H, m, benz. C$_4$-H, fen. C$_4$-H); 7,36 (2H, dd, *J*= 7,8; 7,3 Hz, benz. C$_{3,5}$-H); 7,38-7,42 (1H, m, ind. C$_6$-H); 7,41 (2H, d, *J*= 7,3 Hz, benz. C$_{2,6}$-H); 7,46 (2H, dd, *J*= 8,3; 7,8 Hz, fen. C$_{3,5}$-H); 7,61 (2H, d, *J*= 7,3 Hz, fen. C$_{2,6}$-H); 7,88 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C$_4$-H); 10,97 (1H, s, N$_4$-H); 12,60 (1H, s, N$_2$-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 43,18 (ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 112,00 (ind. C$_7$); 114,89 (ind. C$_4$); 120,64 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF$_3$); 121,55 (ind. C$_{3a}$); 124,46 (ind. C$_6$); 126,37 (fen. C$_{2,6}$); 126,88 (fen. C$_4$); 127,93 (benz. C$_{2,6}$); 128,17 (benz. C$_4$); 128,98 (fen. C$_{3,5}$); 129,21 (benz. C$_{3,5}$); 130,59 (ind. C$_3$); 135,89 (benz. C$_1$); 138,73 (fen. C$_1$); 141,94 (ind. C$_{7a}$); 144,55 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C$_5$); 161,43 (ind. C$_2$); 176,87 (CS).

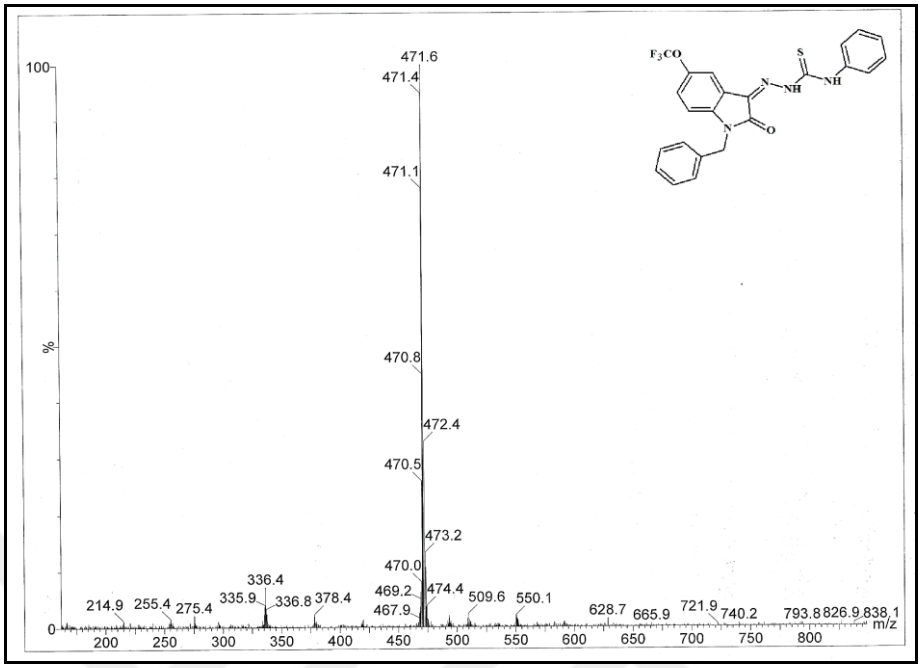


Şekil 4-125: Madde 7a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm)



Şekil 4-126: Madde 7a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 108,00-134,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 471 ([M+H]$^+$; 100); 336 (7); 378 (3).



Şekil 4-127: Madde 7a'nın MS (ES+) spektrumu

4.1.26. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)-tiyosemikarbazon] (7b)

0,80 g (2,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,45 g (2,5 mmol) 4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazid **4b**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 7 saat ısıtılarak (Verim: 0,70 g; % 58); 0,32 g (1 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,18 g (1 mmol) 4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazid **4b**'dan hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 30 dakika ısıtılarak (Verim: 0,44 g; % 93) elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 200-203 ^{o}C'de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,59; **4b-** R_f: 0,30; **7b-** R_f: 0,68

Elementel Analiz: $C_{24}H_{19}F_3N_4O_2S$ (MA: 484,49 g/mol)

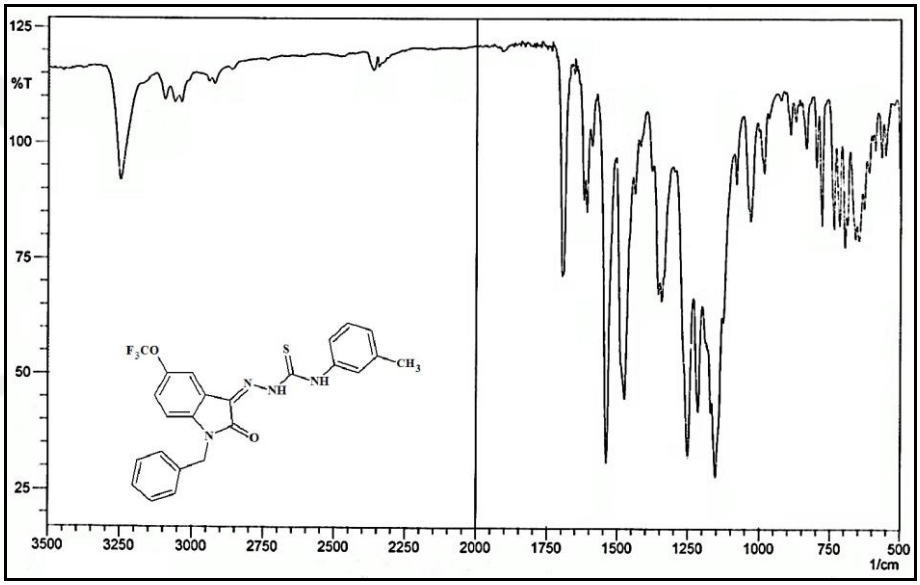
Hesaplanan C: 59,50; H: 3,95; N: 11,56; S: 6,62

Bulunan C: 59,26; H: 4,10; N: 11,69; S: 6,87

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 256,0 (22480); 283,6* (10610); 369,0 (28536).

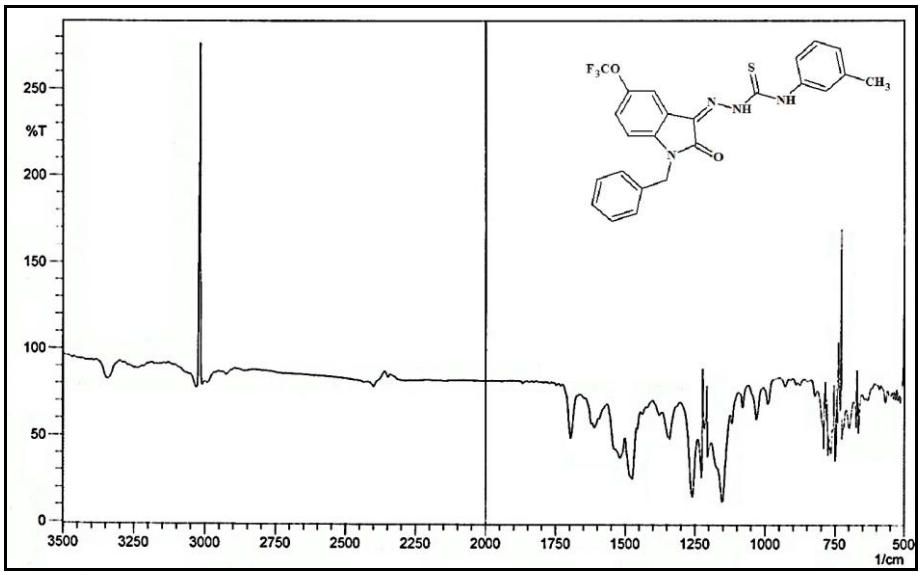
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3248 (N-H g.b.); 3061 (Ar. C-H g.b.); 2941, 2862 (Al. C-H g.b.); 1697 (C=O g.b.); 1620, 1610, 1591, 1539 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1475, 1355 (Al. C-H e.b.); 1251 (C-N g.b.); 1215, 1031 (C-O g.b.); 1153 (C=S g.b.); 1126 (C-F g.b.); 717, 698 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 925, 837 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 891, 736 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-128: Madde 7b'nin IR spektrumu

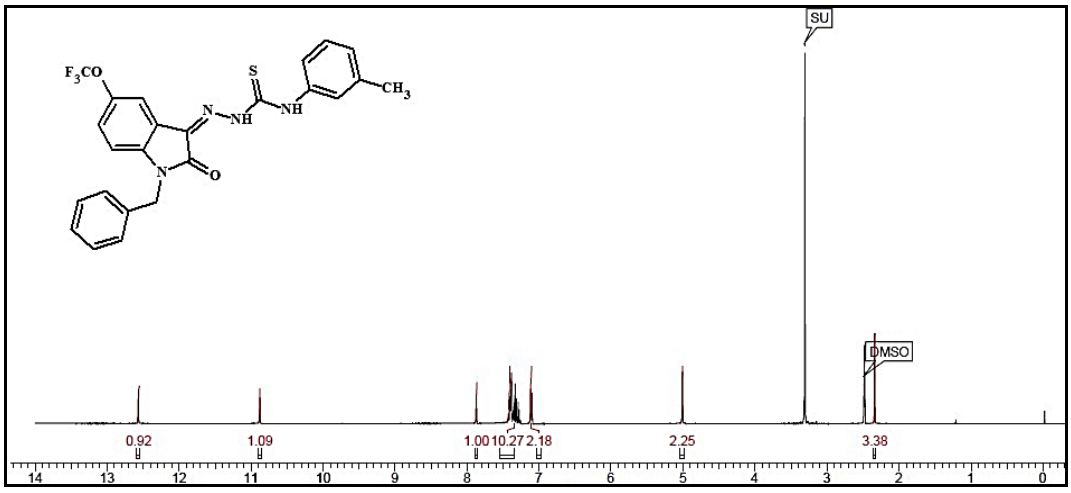
IR (CHCl$_3$) ν_{maks} (cm^{-1}): 3344, 3338, 3234 (N-H g.b.); 3030 (Ar. C-H g.b.); 2991, 2860 (Al. C-H g.b.); 1697 (C=O g.b.); 1610, 1593, 1539, 1517 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1342 (Al. C-H e.b.); 1259 (C-N g.b.); 1226, 1031 (C-O g.b.); 1151 (C=S g.b.); 1118 (C-F g.b.); 721, 698 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 927, 823 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 889, 746 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz

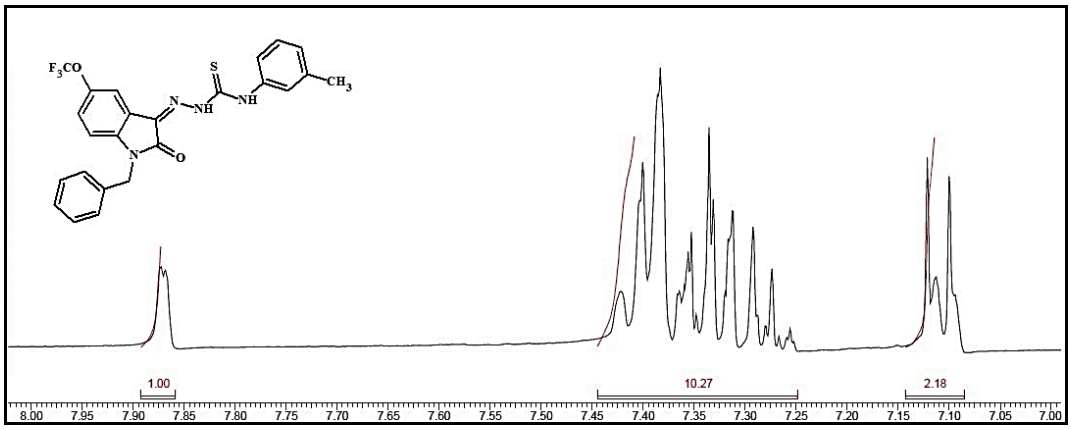


Şekil 4-129: Madde 7b'nin IR spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,34 (3H, s, CH_3); 5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$); 7,09-7,12 (1H, m, fen. C_4-H); 7,11 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,25-7,29 (1H, m, benz. C_4-H); 7,31-7,36 (1H, m, fen. C_5-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,38-7,43 (5H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H, fen. $C_{2,6}$-H); 7,87 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,88 (1H, s, N_4-H); 12,57 (1H, s, N_2-H).



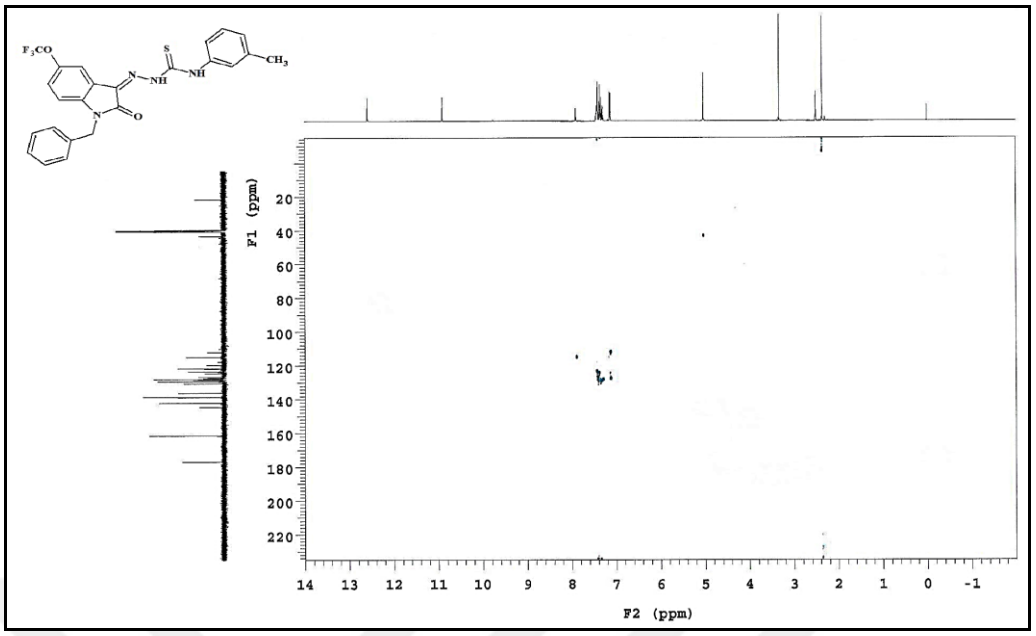
Şekil 4-130: Madde 7b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



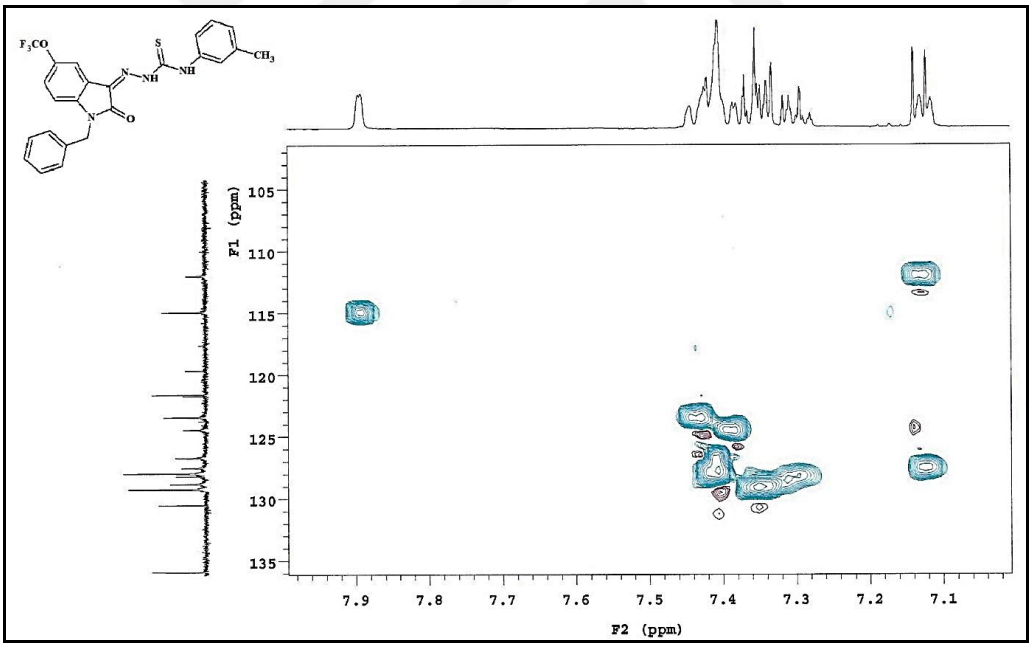
Şekil 4-131: Madde 7b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,36 (3H, s, CH_3); 5,03 (2H, s, ind. N-*CH_2*C_6H_5); 7,12 (1H, d, *J*= 7,3 Hz, fen. C_4-H); 7,13 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H); 7,28-7,32 (1H, m, benz. C_4-H); 7,33 (1H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. C_5-H); 7,36 (2H, dd, *J*= 7,3; 7,3 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,38-7,44 (5H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H, fen. $C_{2,6}$-H); 7,89 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H); 10,90 (1H, s, N_4-H); 12,59 (1H, s, N_2-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 21,38 (CH_3); 43,18 (ind. N-*CH_2*C_6H_5); 111,99 (ind. C_7); 114,91 (ind. C_4); 120,64 (q, *J*= 256,0 Hz, OCF_3); 121,56 (ind. C_{3a}); 123,40 (fen. C_6); 124,41 (ind. C_6); 126,66 (fen. C_2); 127,48 (fen. C_4); 127,92 (benz. $C_{2,6}$); 128,16 (benz. C_4); 128,78 (fen. C_5); 129,20 (benz. $C_{3,5}$); 130,50 (ind. C_3); 135,89 (benz. C_1); 138,36 (fen. C_1); 138,61 (fen. C_3); 141,93 (ind. C_{7a}); 144,55 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 161,42 (ind. C_2); 176,72 (CS).

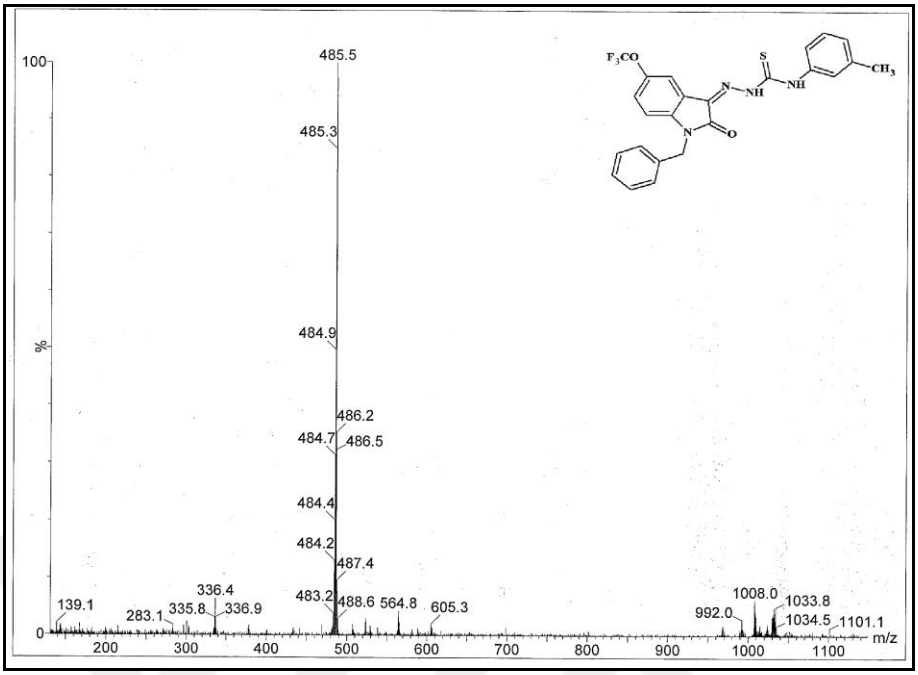


Şekil 4-132: Madde 7b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm)



Şekil 4-133: Madde 7b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 105,00-135,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 485 ($[M+H]^+$; 100); 336 (6).



Şekil 4-134: Madde 7b'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.27. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)-tiyosemikarbazon] (7c)

0,80 g (2,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,45 g (2,5 mmol) 4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazid **4c**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımı ile billurlandırılarak saflaştırılır. Turuncu renkli amorf madde 172-173 ^{o}C'de erir. Verim: 1,16 g (% 96).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,65; **4c-** R_f: 0,23; **7c-** R_f: 0,70

Elementel Analiz: $C_{24}H_{19}F_3N_4O_2S$ (MA: 484,49 g/mol)

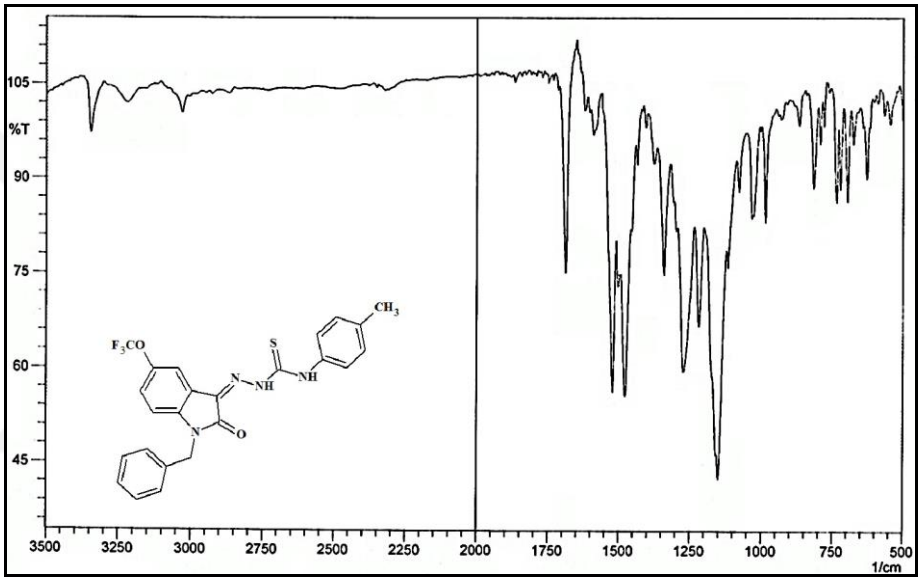
Hesaplanan C: 59,50; H: 3,95; N: 11,56; S: 6,62

Bulunan C: 59,17; H: 4,10; N: 11,59; S: 6,67

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 257,5 (15503); 279,3* (7945); 366,5 (26114).

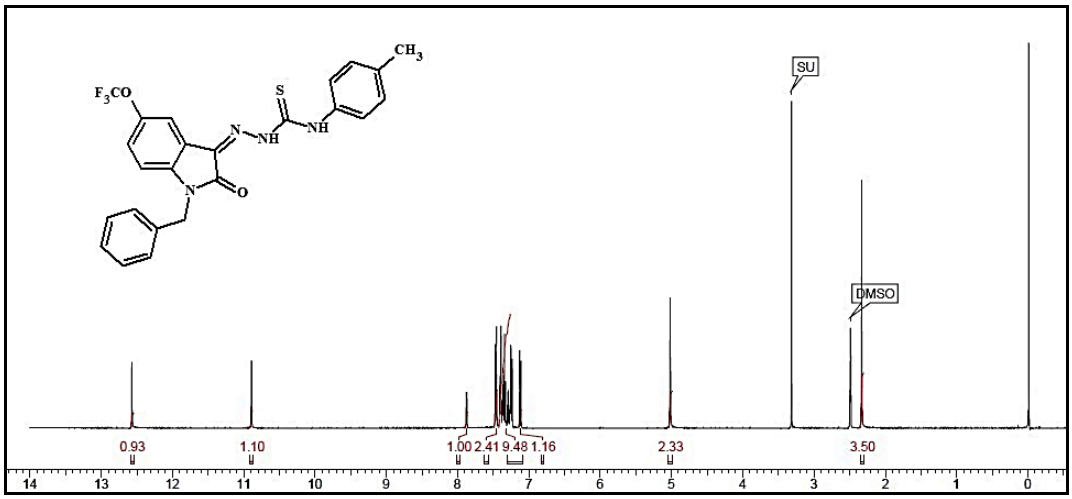
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3346, 3219 (N-H g.b.); 3030 (Ar. C-H g.b.); 2983, 2868 (Al. C-H g.b.); 1687 (C=O g.b.); 1620, 1583, 1521, 1504 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1477, 1340 (Al. C-H e.b.); 1271 (C-N g.b.); 1219, 1031 (C-O g.b.); 1149 (C=S g.b.); 1116 (C-F g.b.); 723, 696 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 817 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 867, 734 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



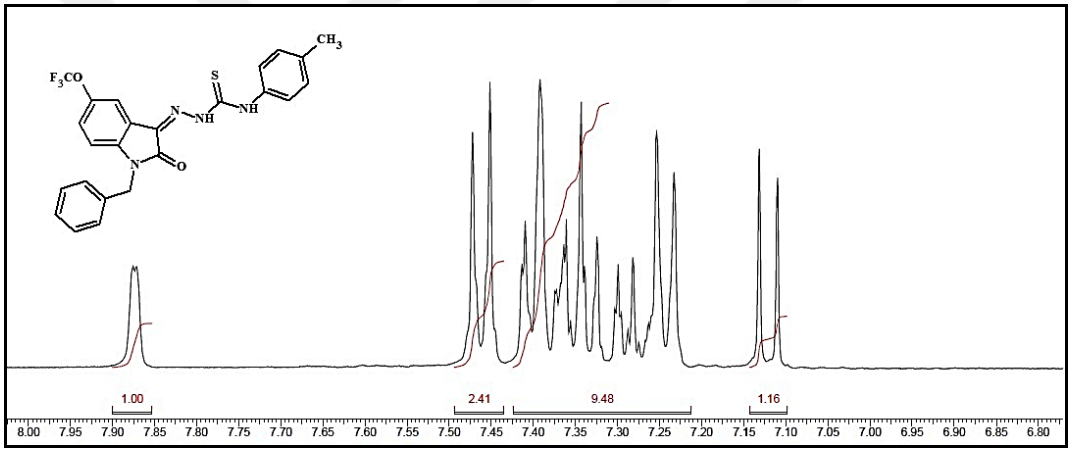
Şekil 4-135: Madde 7c'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 2,33 (3H, s, CH_3); 5,02 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$); 7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,24 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,36-7,40 (1H, m, ind. C_6-H); 7,41 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. $C_{2,6}$-H); 7,46 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,87 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,89 (1H, s, N_4-H); 12,57 (1H, s, N_2-H).

* Omuz

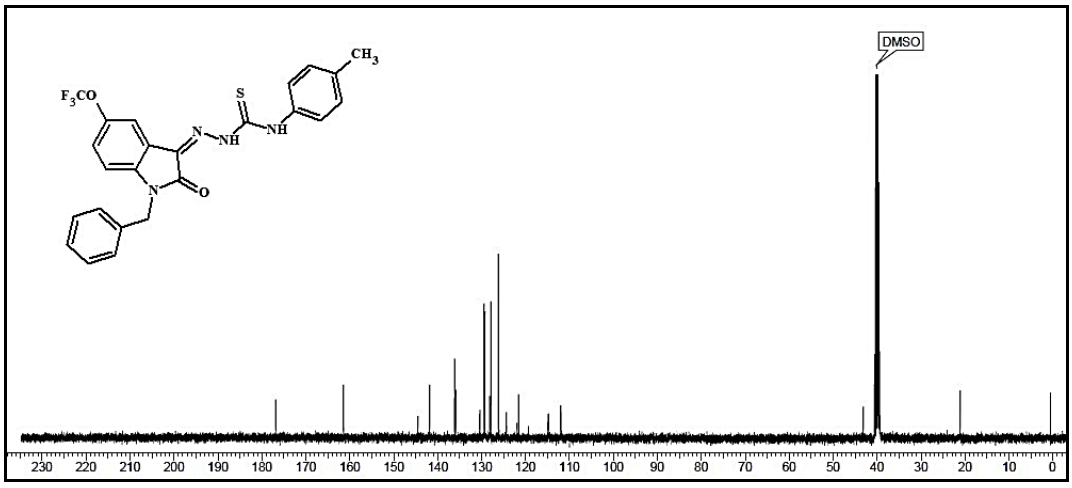


Şekil 4-136: Madde 7c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

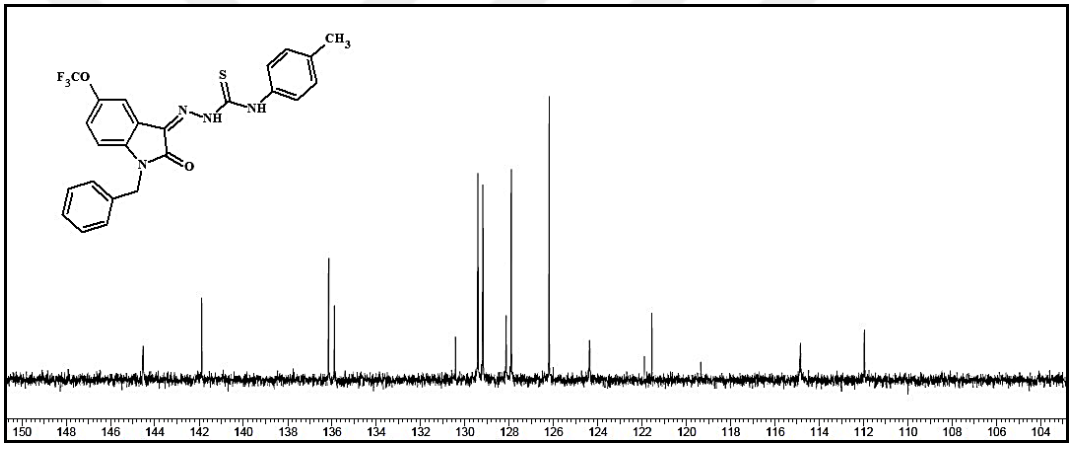


Şekil 4-137: Madde 7c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)

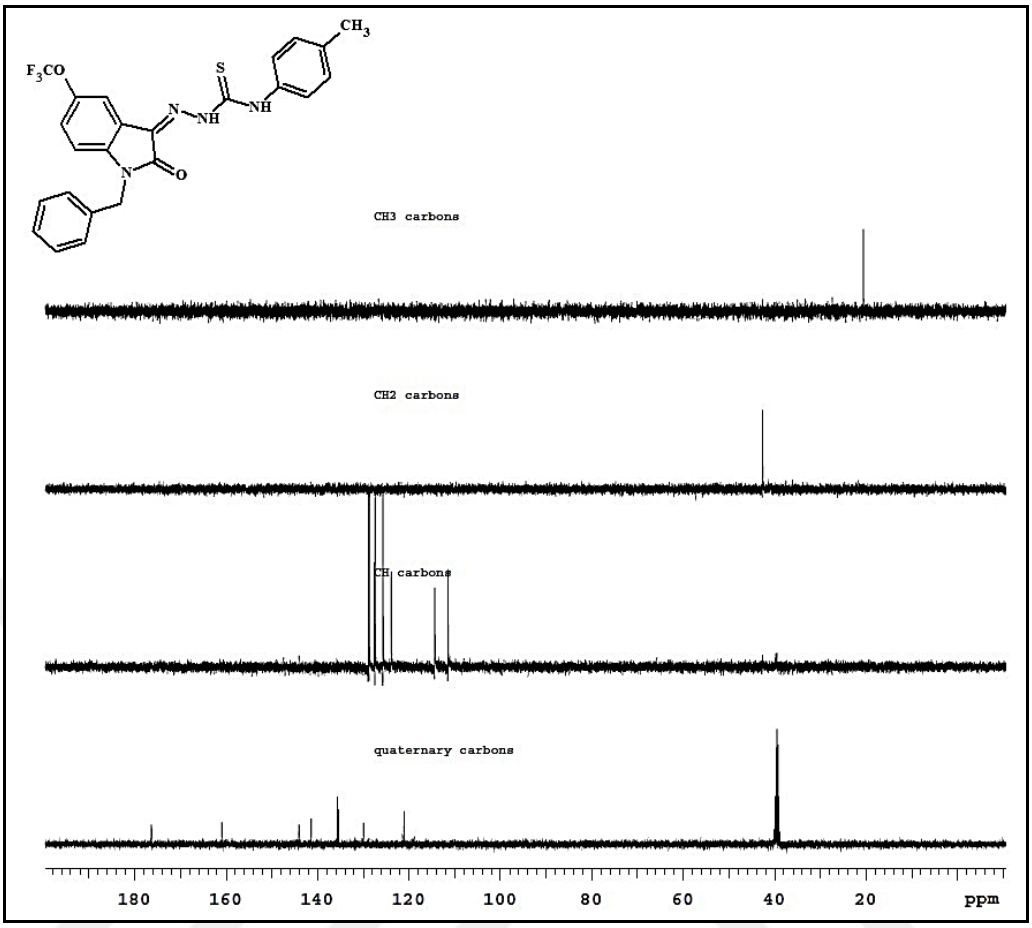
^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 21,11 (CH_3); 43,16 (ind. N-*CH_2*C_6H_5); 111,97 (ind. C_7); 114,86 (ind. C_4); 120,63 (q, *J*= 256,1 Hz, OCF_3); 121,56 (ind. C_{3a}); 124,38 (ind. C_6); 126,20 (fen. $C_{2,6}$); 127,91 (benz. $C_{2,6}$); 128,15 (benz. C_4); 129,19 (benz. $C_{3,5}$); 129,42 (fen. $C_{3,5}$); 130,43 (ind. C_3); 135,90 (benz. C_1); 136,15 (fen. C_4); 136,16 (fen. C_1); 141,89 (ind. C_{7a}); 144,53 (q, *J*= 2,3 Hz, ind. C_5); 161,41 (ind. C_2); 176,83 (CS).



Şekil 4-138: Madde 7c'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-230,00 ppm)



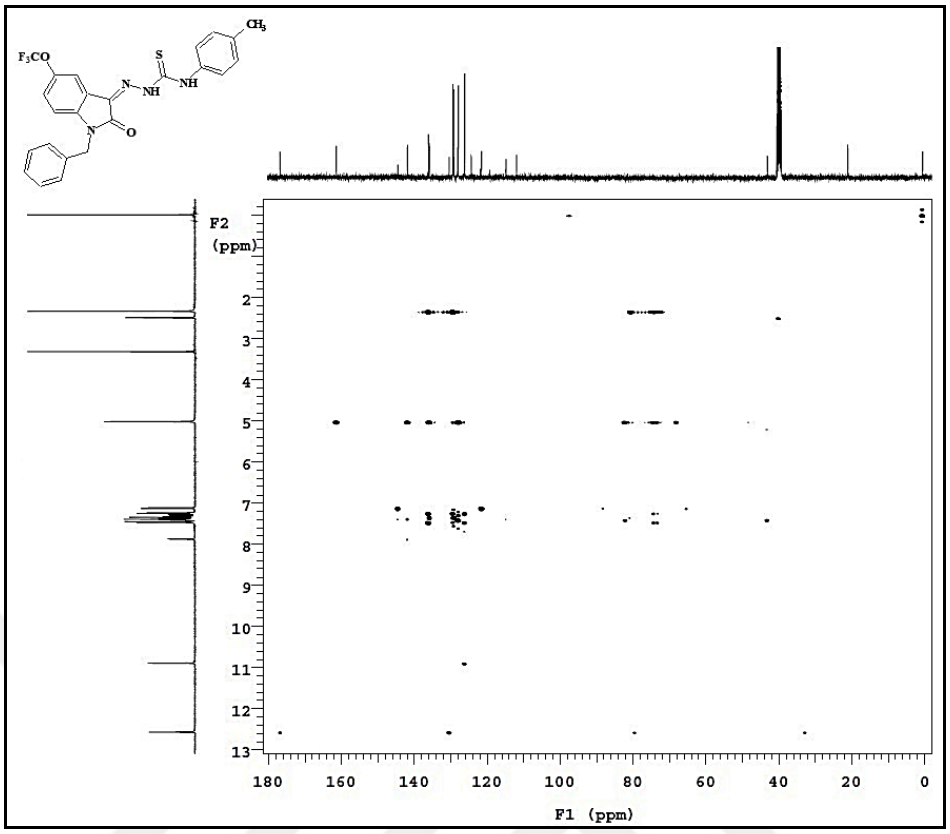
Şekil 4-139: Madde 7c'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 104,00-150,00 ppm)



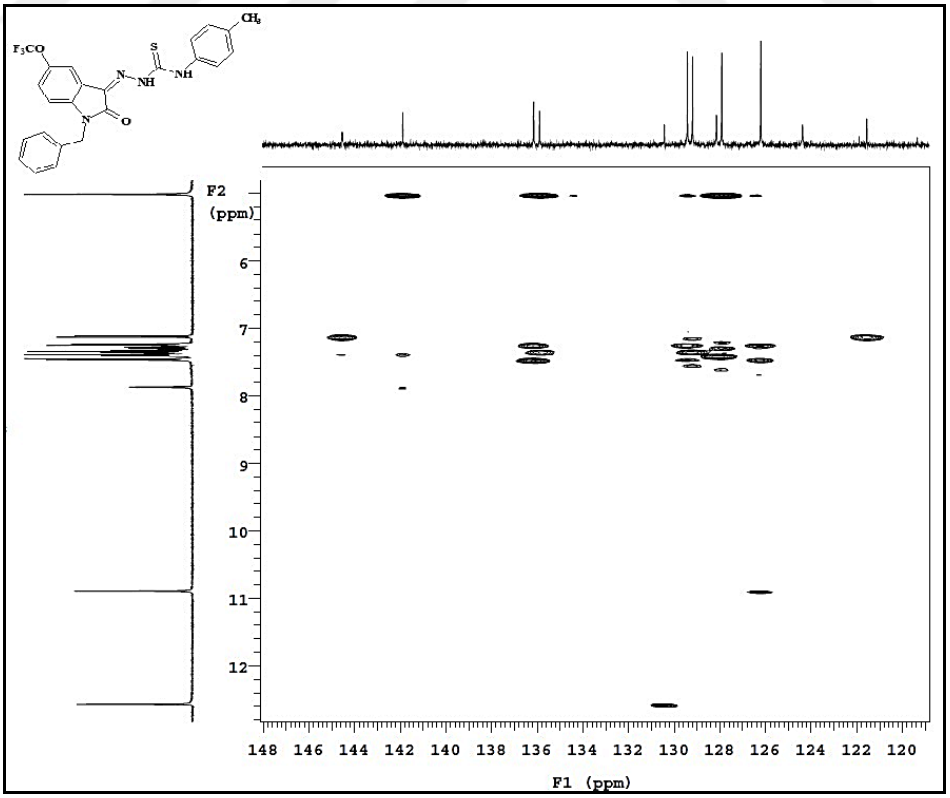
Şekil 4-140: Madde 7c'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

^{1}H-NMR (HMBC-2D) (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 2,33 (3H, s, CH_3); 5,02 (2H, s, ind. N-*CH_2*C_6H_5); 7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,24 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,36-7,40 (1H, m, ind. C_6-H); 7,41 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. $C_{2,6}$-H); 7,46 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,87 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,89 (1H, s, N_4-H); 12,57 (1H, s, N_2-H).

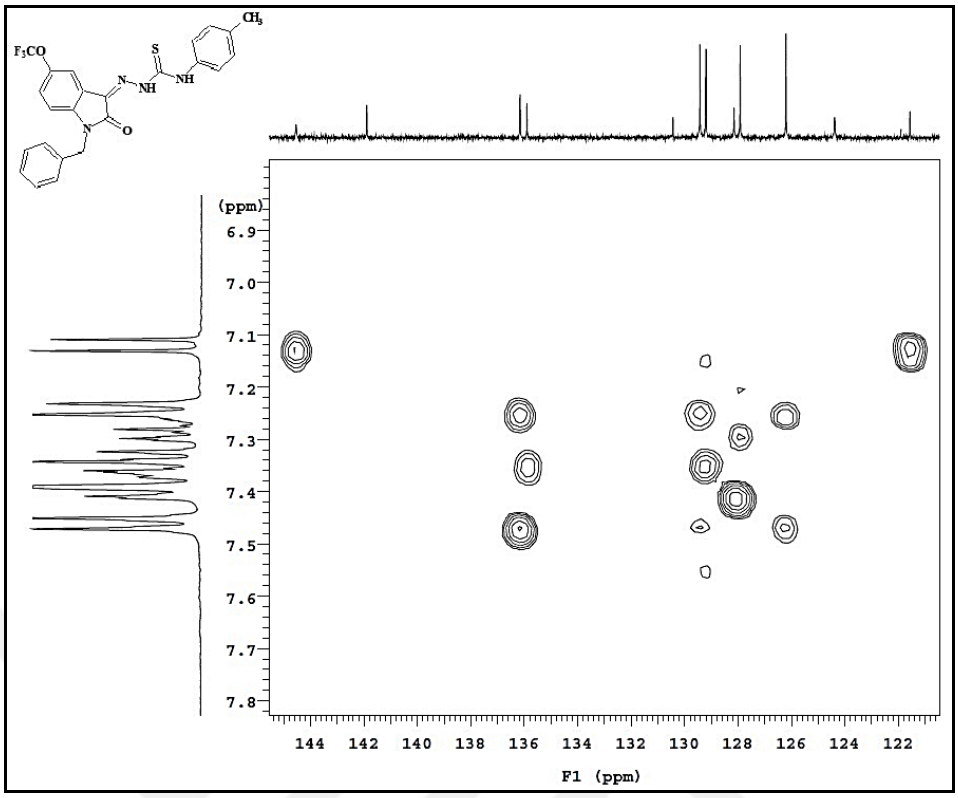
^{13}C-NMR (HMBC-2D) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 21,11 (CH_3); 43,16 (ind. N-*CH_2*C_6H_5); 111,97 (ind. C_7); 114,86 (ind. C_4); 120,63 (q, *J*= 256,1 Hz, OCF_3); 121,56 (ind. C_{3a}); 124,38 (ind. C_6); 126,20 (fen. $C_{2,6}$); 127,91 (benz. $C_{2,6}$); 128,15 (benz. C_4); 129,19 (benz. $C_{3,5}$); 129,42 (fen. $C_{3,5}$); 130,43 (ind. C_3); 135,90 (benz. C_1); 136,15 (fen. C_4); 136,16 (fen. C_1); 141,89 (ind. C_{7a}); 144,53 (q, *J*= 2,3 Hz, ind. C_5); 161,41 (ind. C_2); 176,83 (CS).



Şekil 4-141: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 0-180,00 ppm; δ 0-13,00 ppm)

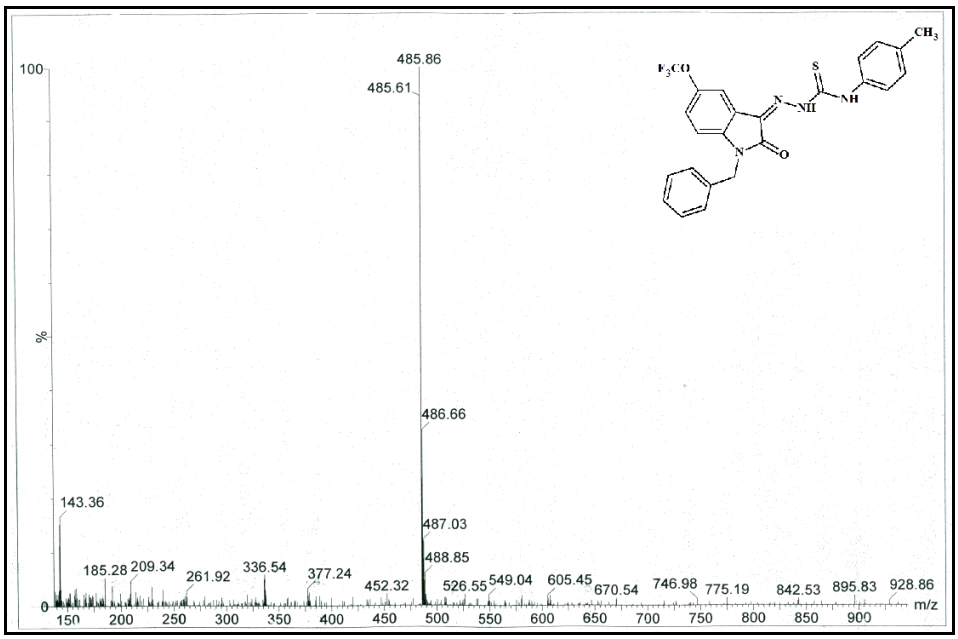


Şekil 4-142: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 120,00-148,00 ppm; δ 5,00-13,00 ppm)



Şekil 4-143: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 122,00-144,00 ppm; δ 6,80-7,80 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 485 ([M+H]$^+$; 100); 143 (17); 336 (6); 377 (3).



Şekil 4-144: Madde 7c'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.28. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (7d)

0,48 g (1,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,35 g (1,5 mmol) 4-(3-triflorometilfenil)tiyosemikarbazid **4d**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Parlak koyu sarı renkli billuri madde 173-174 ^{o}C'de erir. Verim: 0,59 g (% 73).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,66; **4d-** R_f: 0,28; **7d-** R_f: 0,72

Elementel Analiz: $C_{24}H_{16}F_6N_4O_2S$ (MA: 538,46 g/mol)

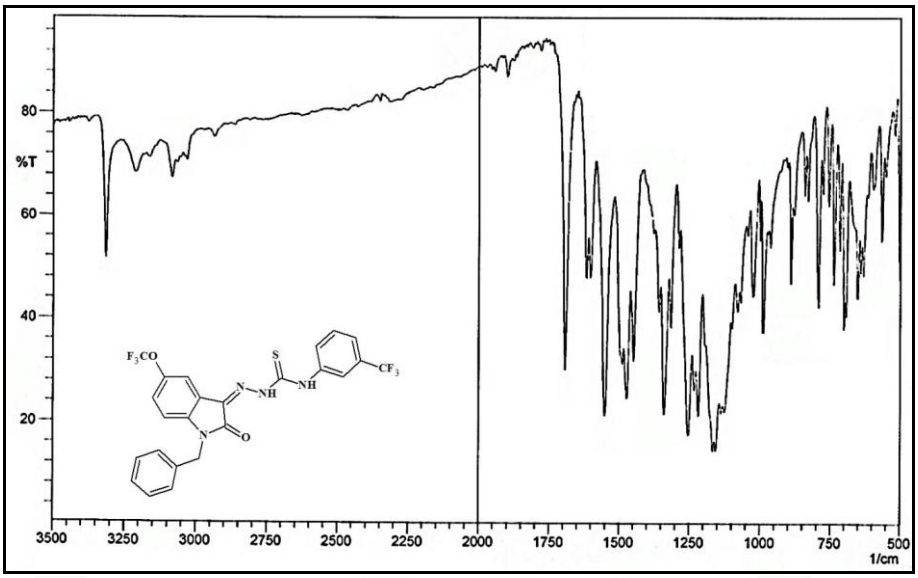
Hesaplanan C: 53,53; H: 3,00; N: 10,40; S: 5,95

Bulunan C: 53,10; H: 3,08; N: 10,63; S: 5,95

Spektral Bulgular:

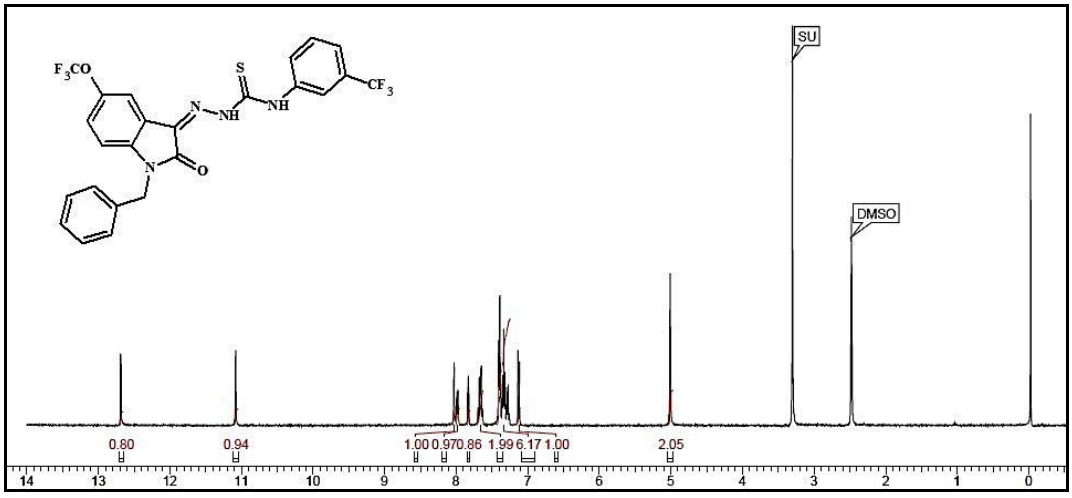
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 251,0 (20192); 285,7 (11415); 366,0 (30854).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3315, 3211 (N-H g.b.); 3084 (Ar. C-H g.b.); 2935, 2864 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1616, 1602, 1550, 1489 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1340 (Al. C-H e.b.); 1253 (C-N g.b.); 1219, 1024 (C-O g.b.); 1166 (C=S g.b.); 1138 (C-F g.b.); 717, 694 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 927, 831 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 891, 738 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

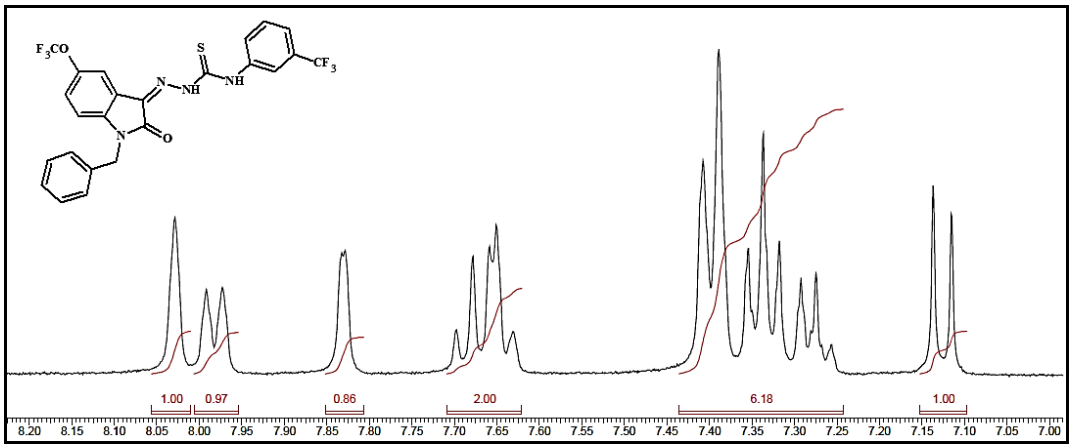


Şekil 4-145: Madde 7d'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 5,01 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,25-7,29 (1H, m, benz. C$_4$-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. C$_{3,5}$-H); 7,40 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, benz. C$_{2,6}$-H); 7,38-7,41 (1H, m, ind. C$_6$-H); 7,63-7,70 (2H, m, fen. C$_{4,6}$-H); 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C$_4$-H); 7,97-8,00 (1H, m, fen. C$_5$-H); 8,03 (1H, s, fen. C$_2$-H); 11,08 (1H, s, N$_4$-H); 12,69 (1H, s, N$_2$-H).



Şekil 4-146: Madde 7d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-147: Madde 7d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,20 ppm)

4.1.29. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)-tiyosemikarbazon] (7e)

0,80 g (2,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,58 g (2,5 mmol) 4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazid **4e**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 30 dakika ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 192-194 ^{o}C'de erir. Verim: 1,06 g (% 79).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,65; **4e-** R_f: 0,18; **7e-** R_f: 0,70

Elementel Analiz: $C_{24}H_{16}F_6N_4O_2S$ (MA: 538,46 g/mol)

Hesaplanan C: 53,53; H: 3,00; N: 10,40; S: 5,95

Bulunan C: 53,37; H: 2,97; N: 10,43; S: 6,04

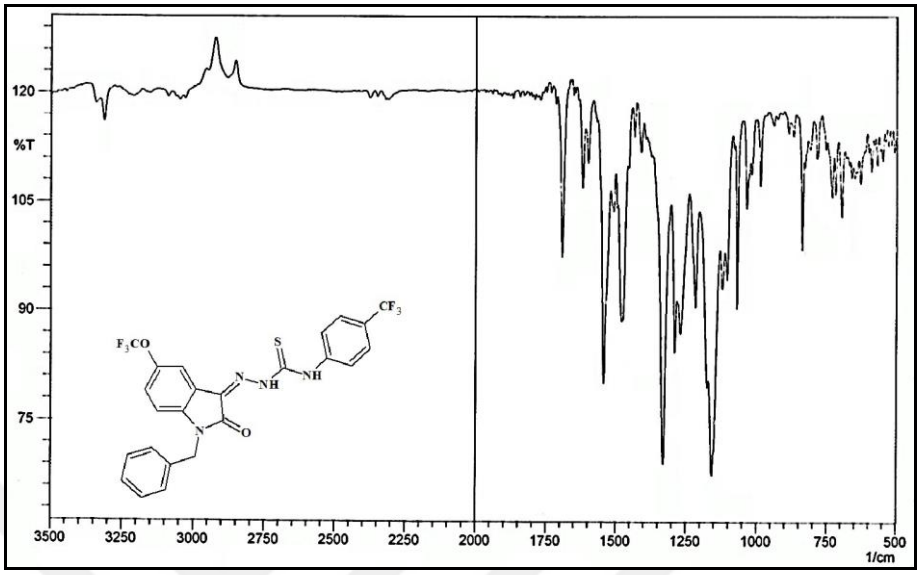
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 258,5 (12977); 279,3* (8992); 366,5 (29830).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3342, 3313, 3226 (N-H g.b.); 3089 (Ar. C-H g.b.); 2949, 2879 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1620, 1600, 1543 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1479, 1328 (Al. C-H e.b.); 1290 (C-N g.b.); 1217, 1070 (C-O g.b.); 1157 (C=S g.b.);

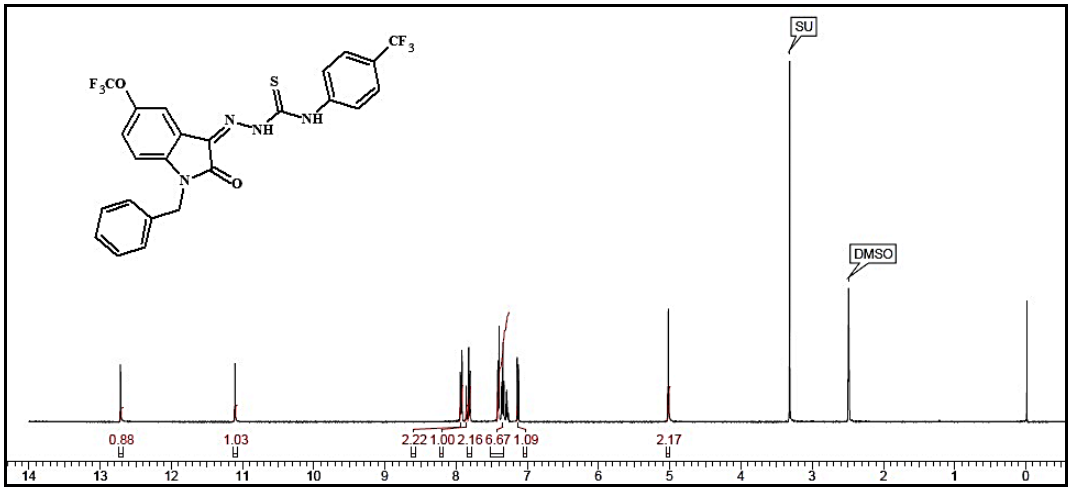
* Omuz

1120 (C-F g.b.); 719, 696 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 839 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 887, 731 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

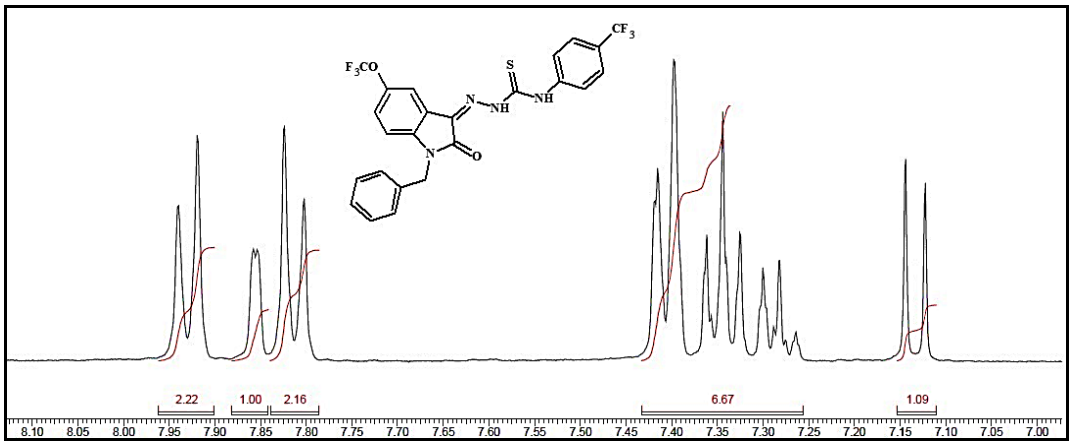


Şekil 4-148: Madde 7e'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 5,02 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$); 7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,40 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. $C_{2,6}$-H); 7,40-7,42 (1H, m, ind. C_6-H); 7,81 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,85 (1H, d, *J*= 1,7 Hz, ind. C_4-H); 7,93 (2H, d, *J*= 8,3 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 11,11 (1H, s, N_4-H); 12,71 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-149: Madde 7e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-150: Madde 7e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,10 ppm)

4.1.30. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)-tiyosemikarbazon] (7f)

0,32 g (1 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,19 g (1 mmol) 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazid **4f**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile billurlandırılarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 156-157 ^{o}C'de erir. Verim: 0,42 g (% 84).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,64; **4f-** R_f: 0,30; **7f-** R_f: 0,66

Elementel Analiz: $C_{25}H_{21}F_3N_4O_2S$ (MA: 498,52 g/mol)

Hesaplanan C: 60,23; H: 4,25; N: 11,24; S: 6,43

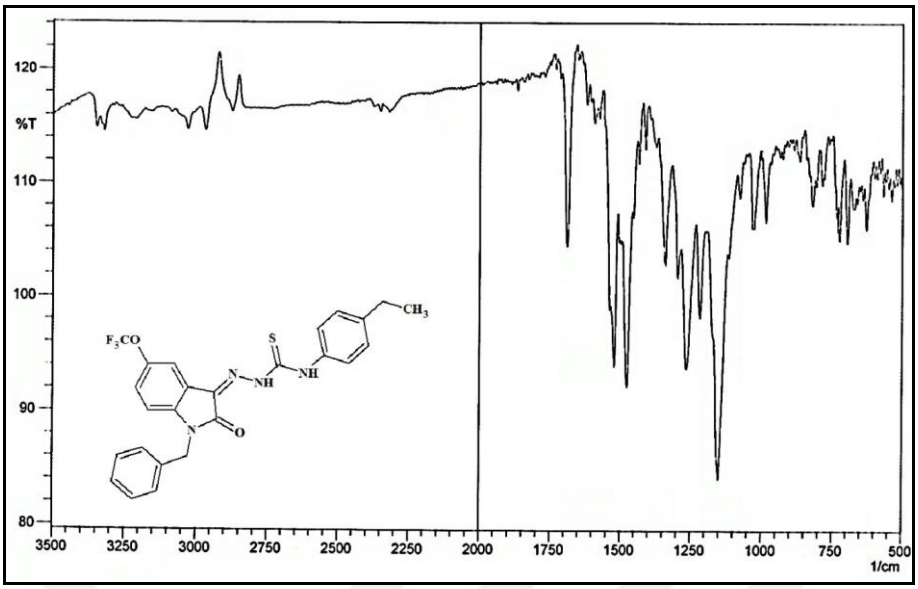
Bulunan C: 60,46; H: 4,33; N: 11,23; S: 6,51

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 258,0 (14357); 279,8* (5882); 367,0 (26969).

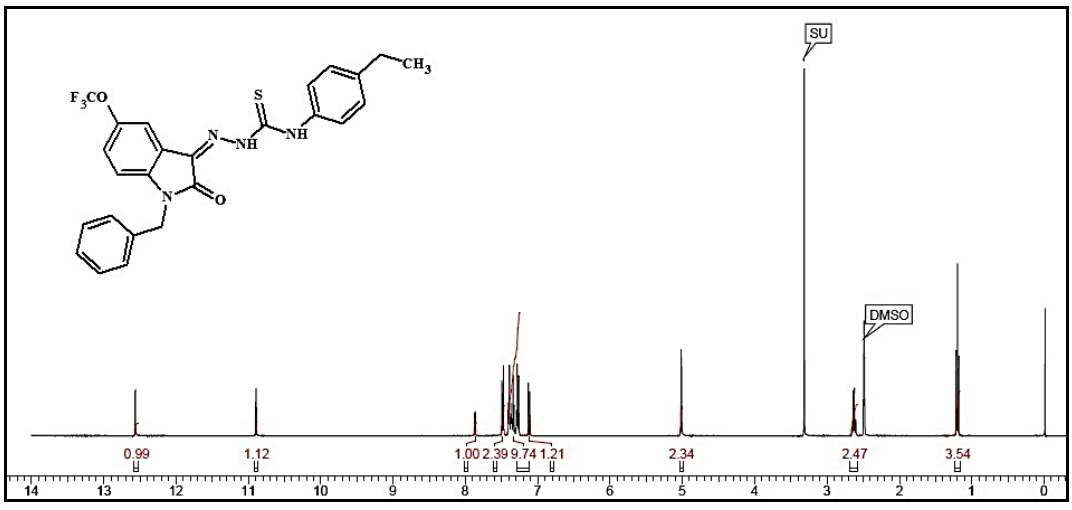
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3346, 3321, 3226 (N-H g.b.); 3030 (Ar. C-H g.b.); 2968, 2873 (Al. C-H g.b.); 1689 (C=O g.b.); 1593, 1537, 1521 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1475, 1340 (Al. C-H e.b.); 1265 (C-N g.b.); 1217, 1031 (C-O g.b.); 1151 (C=S g.b.); 1167 (C-F g.b.); 732, 696 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 821 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 866, 723 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz

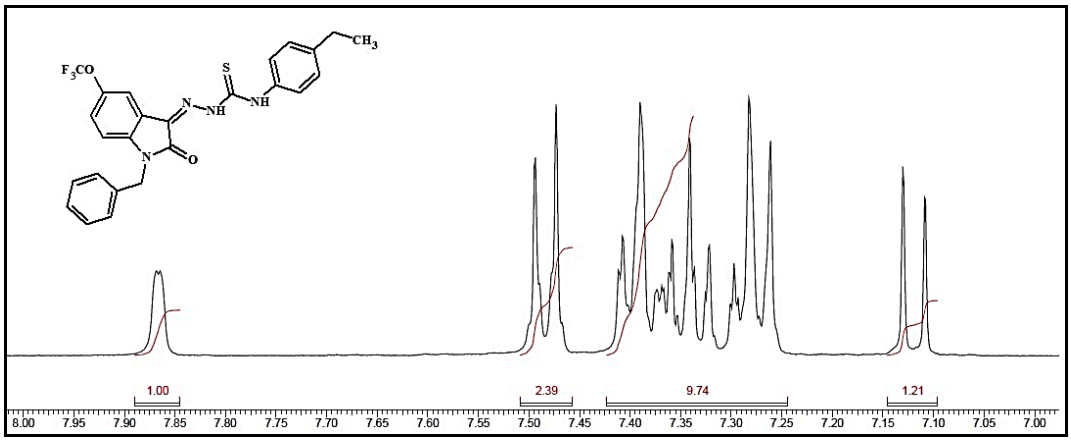


Şekil 4-151: Madde 7f'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 1,20 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, CH_2*CH_3*); 2,63 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, *CH_2*CH_3); 5,02 (2H, s, ind. N-*CH_2*C_6H_5); 7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,27 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,8; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,37-7,41 (1H, m, ind. C_6-H); 7,40 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. $C_{2,6}$-H); 7,48 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,86 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,90 (1H, s, N_4-H); 12,57 (1H, s, N_2-H).

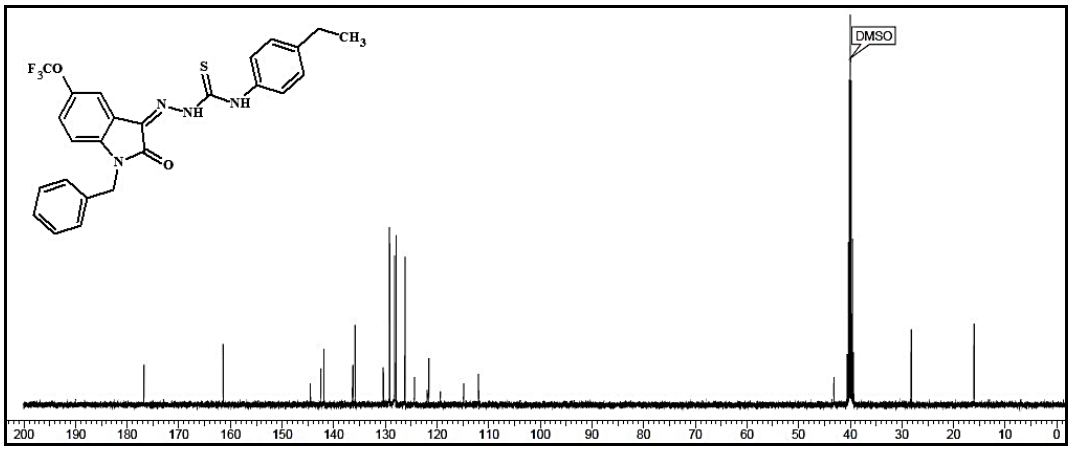


Şekil 4-152: Madde 7f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

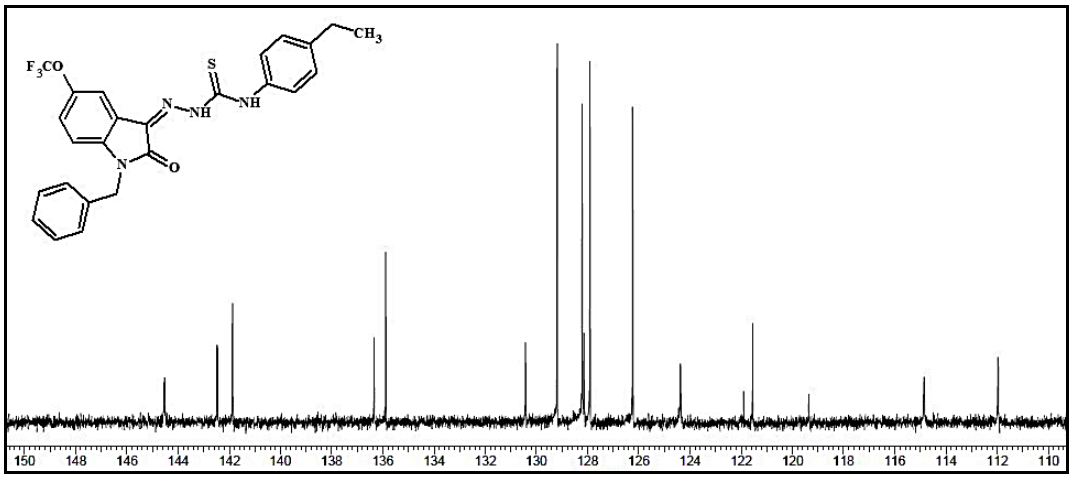


Şekil 4-153: Madde 7f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)

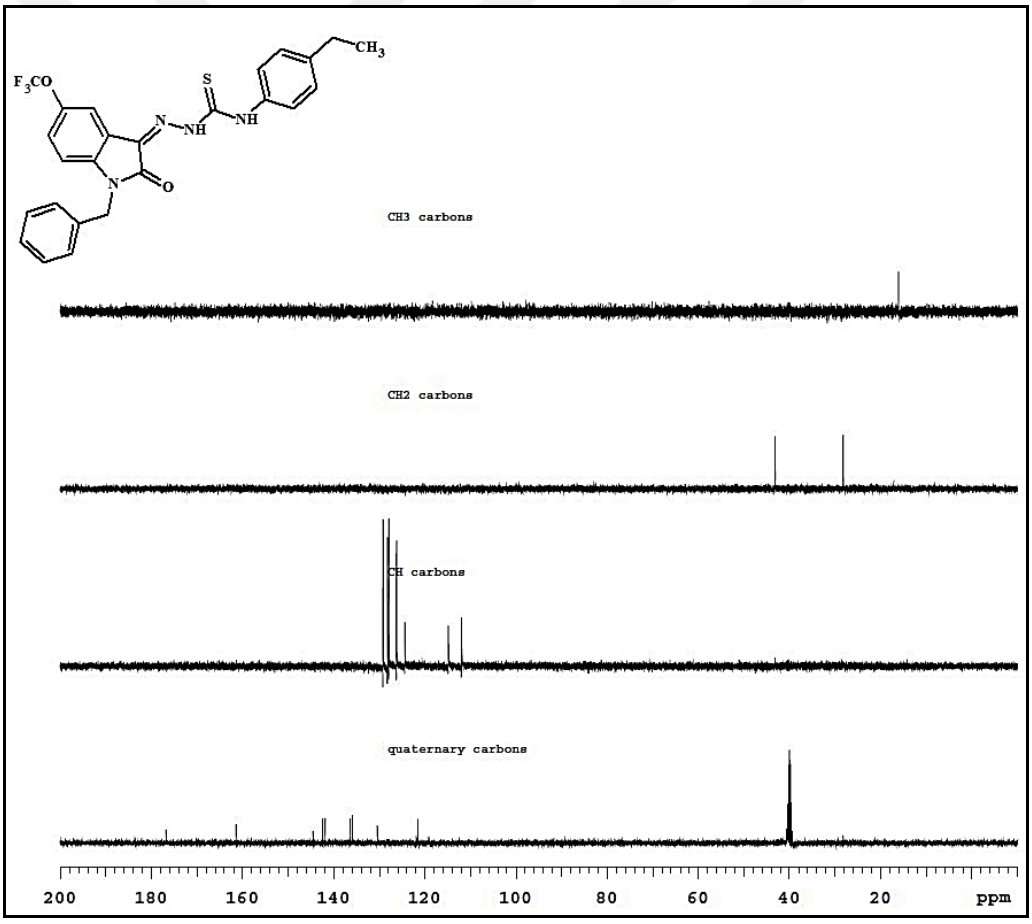
^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 15,58 ($CH_2\mathit{CH_3}$); 27,74 ($\mathit{CH_2}CH_3$); 42,68 (ind. N-$\mathit{CH_2}C_6H_5$); 111,48 (ind. C_7); 114,37 (ind. C_4); 120,14 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF_3); 121,07 (ind. C_{3a}); 123,88 (ind. C_6); 125,75 (fen. $C_{2,6}$); 127,42 (benz. $C_{2,6}$); 127,65 (benz. C_4); 127,72 (fen. $C_{3,5}$); 128,70 (benz. $C_{3,5}$); 129,94 (ind. C_3); 135,40 (benz. C_1); 135,85 (fen. C_1); 141,39 (fen. C_4); 141,98 (ind. C_{7a}); 144,03 (q, *J*= 2,0 Hz, ind. C_5); 160,92 (ind. C_2); 176,29 (CS).



Şekil 4-154: Madde 7f'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



Şekil 4-155: Madde 7f'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-150,00 ppm)



Şekil 4-156: Madde 7f'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

4.1.31. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (7g)

0,80 g (2,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,49 g (2,5 mmol) 4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazid **4g**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 176-177 ^{o}C'de erir. Verim: 1,11 g (% 90).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,63; **4g-** R_f: 0,17; **7g-** R_f: 0,67

Elementel Analiz: $C_{24}H_{19}F_3N_4O_3S$ (MA: 500,49 g/mol)

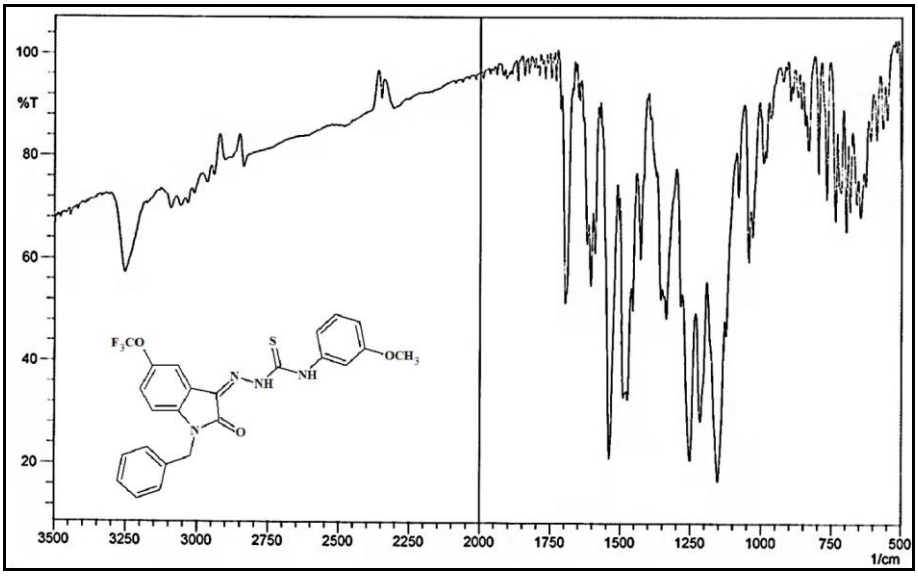
Hesaplanan C: 57,59; H: 3,83; N: 11,19; S: 6,41

Bulunan C: 57,61; H: 3,93; N: 11,35; S: 6,54

Spektral Bulgular:

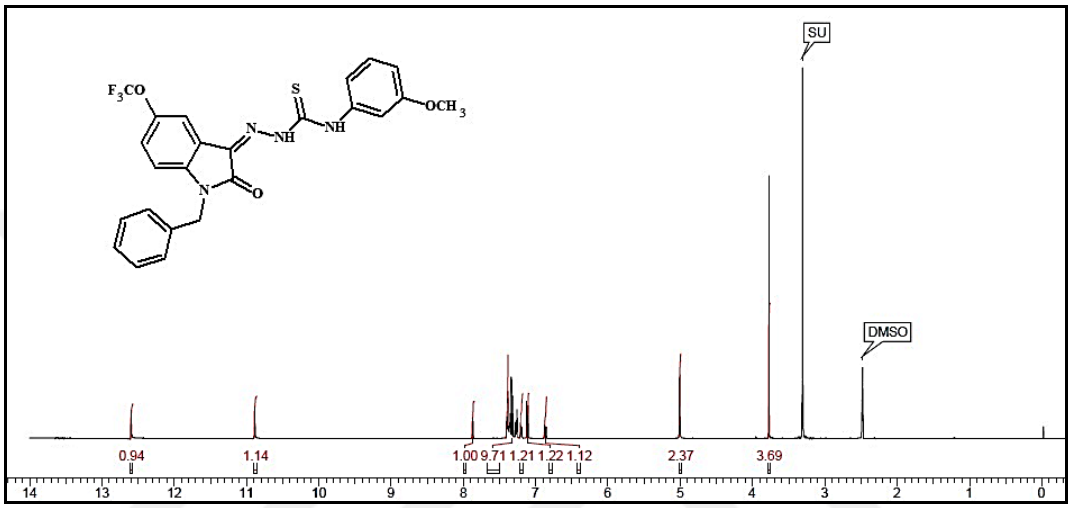
UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 261,0 (11261); 279,8 (7707); 368,0 (25625).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3253 (N-H g.b.); 3093 (Ar. C-H g.b.); 2966, 2883 (Al. C-H g.b.); 1697 (C=O g.b.); 1620, 1606, 1539, 1489 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1475, 1354 (Al. C-H e.b.); 1251 (C-N g.b.); 1215, 1045 (C-O g.b.); 1153 (C=S g.b.); 1124 (C-F g.b.); 717, 698 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 923, 833 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 891, 736 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

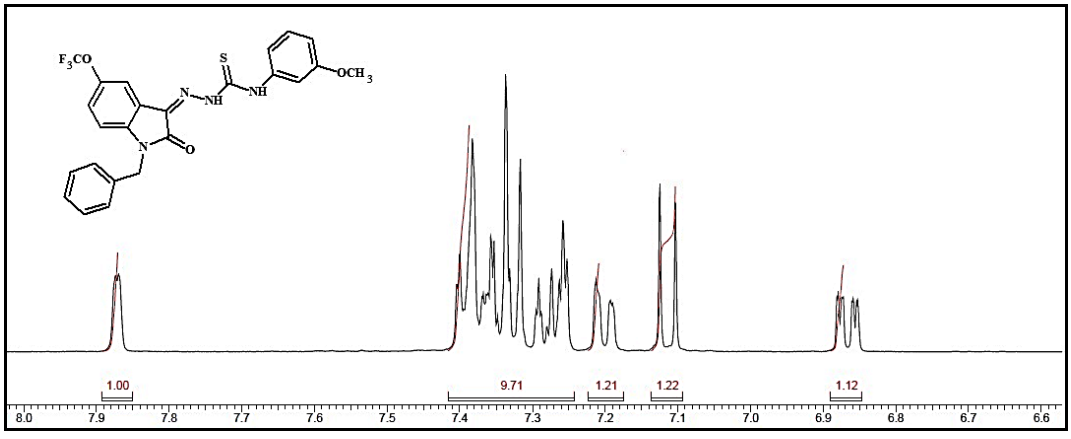


Şekil 4-157: Madde 7g'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,77 (3H, s, OCH_3); 5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$); 6,86 (1H, dd, *J*= 8,2; 2,7 Hz, fen. C_4-H); 7,11 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,18-7,21 (1H, m, fen. C_6-H); 7,25-7,30 (1H, m, benz. C_4-H); 7,26 (1H, dd, *J*= 2,3; 2,0 Hz, fen. C_2-H); 7,32-7,36 (2H, m, benz. $C_{3,5}$-H); 7,34 (1H, dd, *J*= 8,2; 8,2 Hz, fen. C_5-H); 7,36-7,40 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H); 7,87 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,89 (1H, s, N_4-H); 12,60 (1H, s, N_2-H).



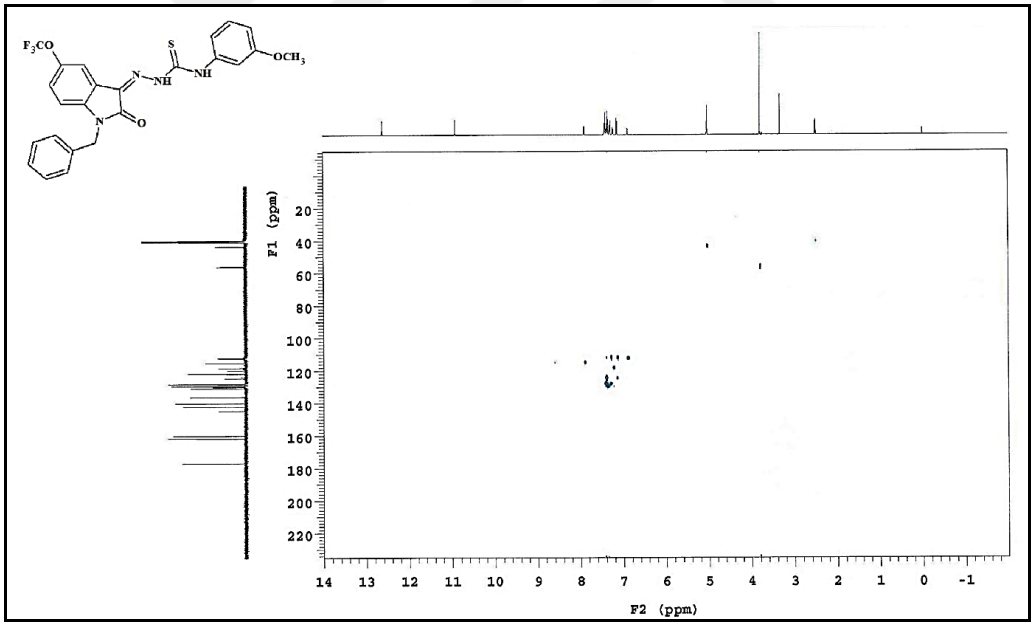
Şekil 4-158: Madde 7g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



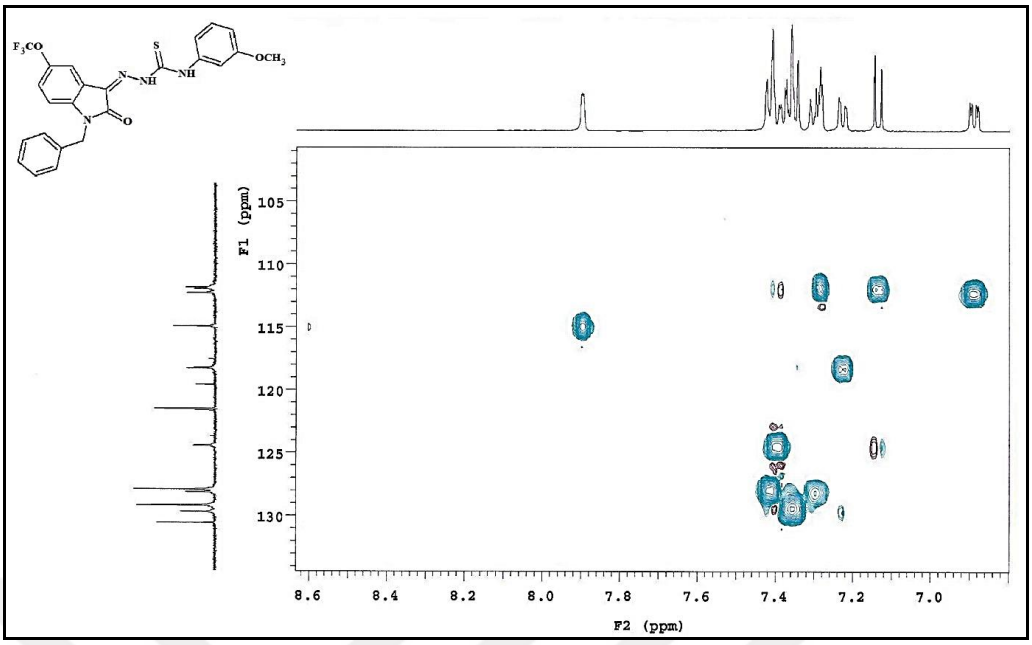
Şekil 4-159: Madde 7g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (500 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 3,79 (3H, s, OCH_3); 5,03 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$); 6,88 (1H, dd, *J*= 8,3; 2,4 Hz, fen. C_4-H); 7,13 (1H, d, *J*= 8,3 Hz, ind. C_7-H); 7,21-7,24 (1H, m, fen. C_6-H); 7,28 (1H, dd, *J*= 2,4; 2,0 Hz, fen. C_2-H); 7,28-7,31 (1H, m, benz. C_4-H); 7,34-7,38 (2H, m, benz. $C_{3,5}$-H); 7,36 (1H, dd, *J*= 8,3; 8,3 Hz, fen. C_5-H); 7,38-7,41 (1H, m, ind. C_6-H); 7,41 (2H, d, *J*= 7,3 Hz, benz. $C_{2,6}$-H); 7,89 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H); 10,91 (1H, s, N_4-H); 12,62 (1H, s, N_2-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 43,19 (ind. N-$CH_2C_6H_5$); 55,77 (OCH_3); 111,86 (fen. C_2); 112,01 (ind. C_7); 112,30 (fen. C_4); 114,95 (ind. C_4); 118,29 (fen. C_6); 120,64 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF_3); 121,52 (ind. C_{3a}); 124,47 (ind. C_6); 127,93 (benz. $C_{2,6}$); 128,16 (benz. C_4); 129,21 (benz. $C_{3,5}$); 129,71 (fen. C_5); 130,59 (ind. C_3); 135,89 (benz. C_1); 139,81 (fen. C_1); 141,94 (ind. C_{7a}); 144,55 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C_5); 159,74 (fen. C_3); 161,43 (ind. C_2); 176,60 (CS).

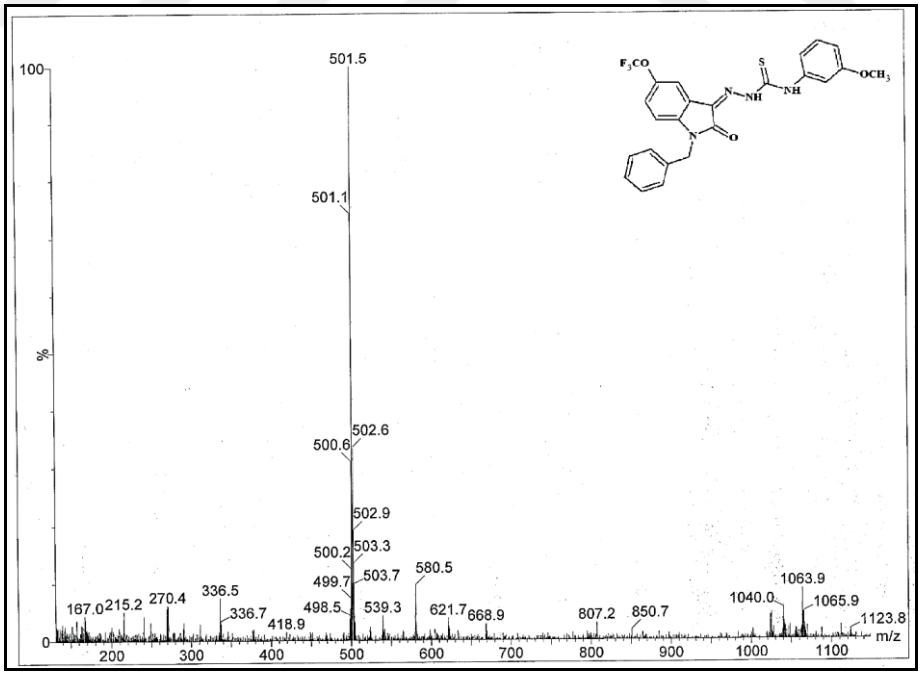


Şekil 4-160: Madde 7g'nin HSQC-2D spektrumu (δ 0-14,00 ppm; δ 0-220,00 ppm)



Şekil 4-161: Madde 7g'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-8,60 ppm; δ 100,00-130,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 501 ($[M+H]^+$; 100); 167 (4); 215 (4); 336 (7).



Şekil 4-162: Madde 7g'nin MS (ES+) spektrumu

4.1.32. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (7h)

0,48 g (1,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,29 g (1,5 mmol) 4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazid **4h**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile billurlandırılarak ve soğuk etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 146-148 ^{o}C'de erir. Verim: 0,49 g (% 66).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,61; **4h-** R_f: 0,27; **7h-** R_f: 0,66

Elementel Analiz: $C_{24}H_{19}F_3N_4O_3S$ (MA: 500,49 g/mol)

Hesaplanan C: 57,59; H: 3,83; N: 11,19; S: 6,41

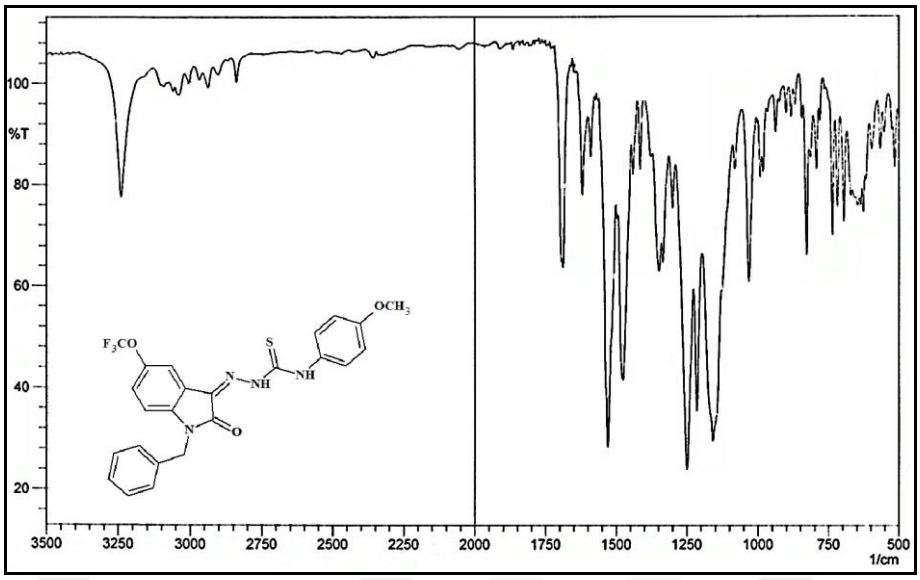
Bulunan C: 57,51; H: 3,89; N: 11,17; S: 6,51

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 256,0 (21771); 277,7* (15064); 370,0 (27026).

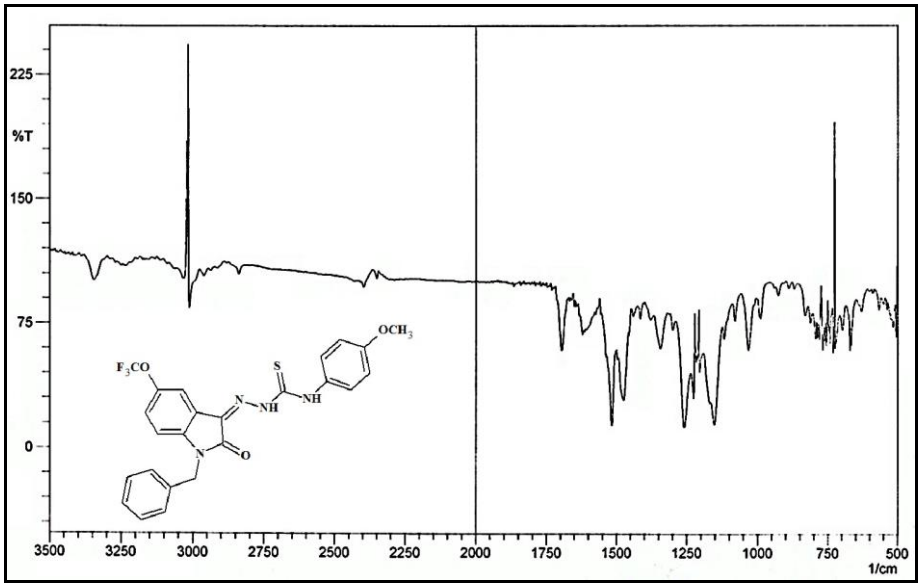
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3240 (N-H g.b.); 3037 (Ar. C-H g.b.); 2937, 2839 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1620, 1591, 1529 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1475, 1348 (Al. C-H e.b.); 1249 (C-N g.b.); 1215, 1031 (C-O g.b.); 1159 (C=S g.b.); 1126 (C-F g.b.); 719, 696 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 829 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 883, 736 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz



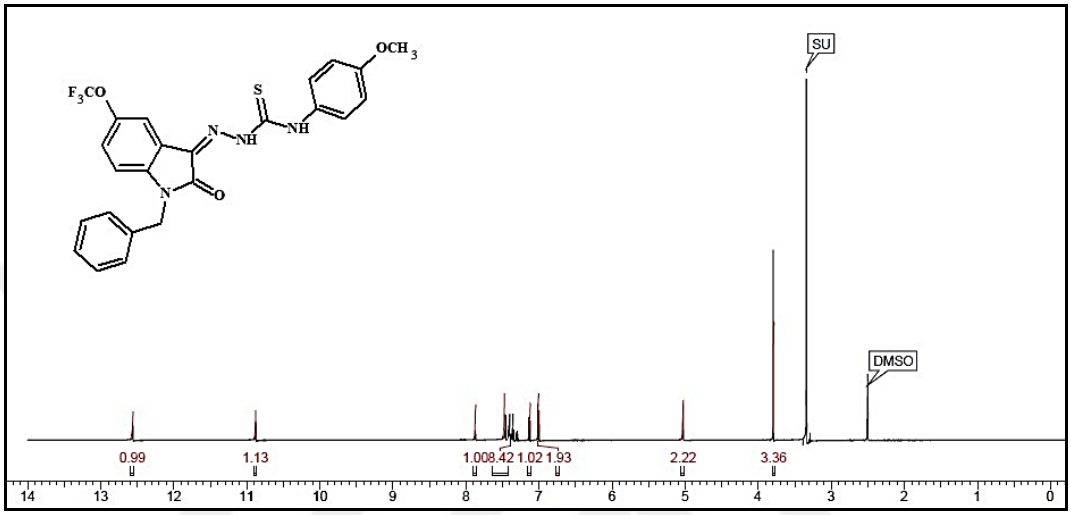
Şekil 4-163: Madde 7h'nin IR spektrumu

IR ($CHCl_3$) ν_{maks} (cm^{-1}): 3346, 3234 (N-H g.b.); 3012 (Ar. C-H g.b.); 2960, 2839 (Al. C-H g.b.); 1695 (C=O g.b.); 1622, 1606, 1517 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1342 (Al. C-H e.b.); 1259 (C-N g.b.); 1226, 1031 (C-O g.b.); 1153 (C=S g.b.); 1118 (C-F g.b.); 725, 698 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 813 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 889, 742 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

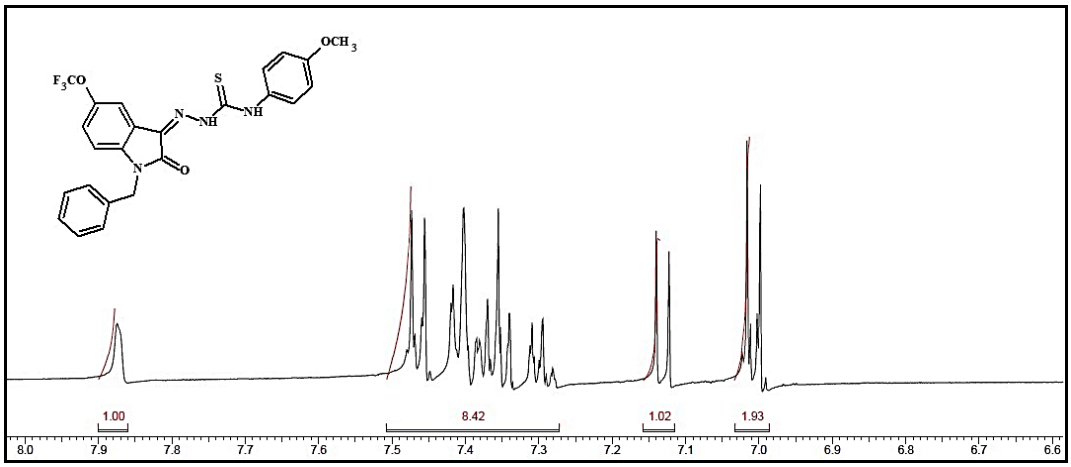


Şekil 4-164: Madde 7h'nin IR spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,79 (3H, s, OCH_3); 5,03 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$); 7,01 (2H, d, *J*= 9,3 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,13 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H); 7,28-7,31 (1H, m, benz. C_4-H); 7,35 (2H, dd, *J*= 7,3; 7,3 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,38-7,42 (1H, m, ind. C_6-H); 7,41 (2H, d, *J*= 7,3 Hz, benz. $C_{2,6}$-H); 7,46 (2H, d, *J*= 8,8 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,87 (1H, s, ind. C_4-H); 10,88 (1H, s, N_4-H); 12,56 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-165: Madde 7h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-166: Madde 7h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,60-8,00 ppm)

4.1.33. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)-tiyosemikarbazon] (7i)

0,48 g (1,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,31 g (1,5 mmol) 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazid **4i**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 30 dakika ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 175-176 ^{o}C'de erir. Verim: 0,69 g (% 90).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,65; **4i-** R_f: 0,07; **7i-** R_f: 0,72

Elementel Analiz: $C_{24}H_{19}F_3N_4O_2S_2$ (MA: 516,55 g/mol)

Hesaplanan C: 55,80; H: 3,71; N: 10,85; S: 12,41

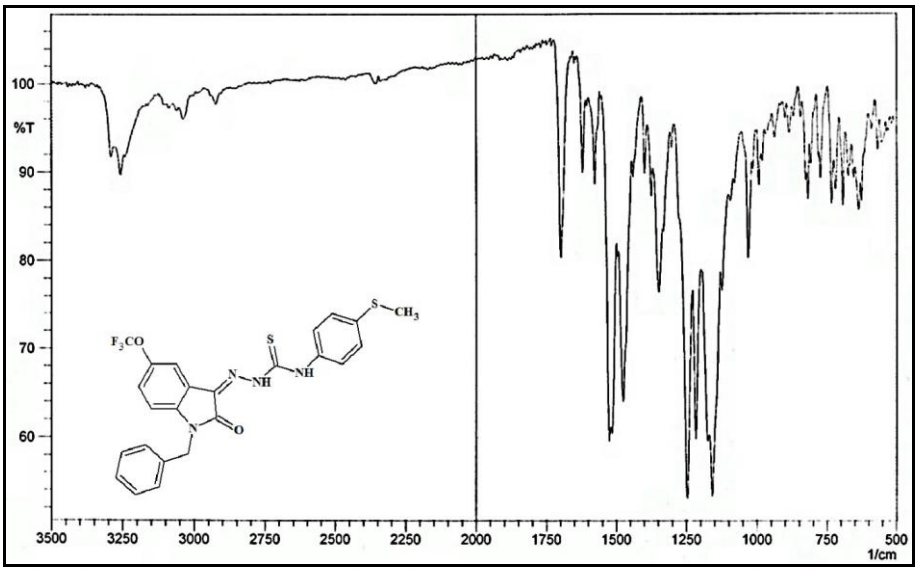
Bulunan C: 55,75; H: 3,66; N: 11,03; S: 12,26

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 258,7* (25311); 276,0 (28927); 369,0 (35900).

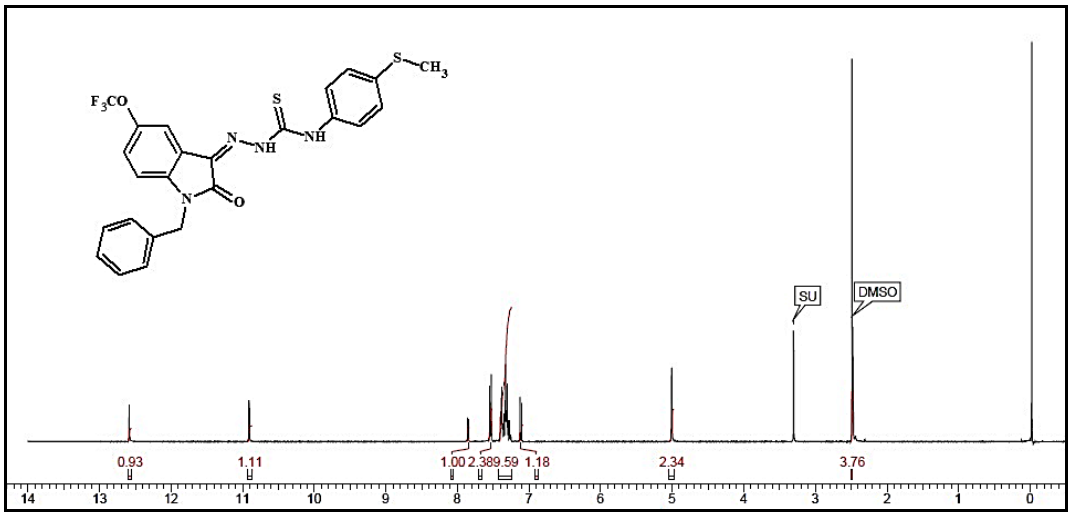
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3292, 3257, 3242 (N-H g.b.); 3037 (Ar. C-H g.b.); 2922, 2854 (Al. C-H g.b.); 1699 (C=O g.b.); 1622, 1577, 1525, 1516 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1475, 1348 (Al. C-H e.b.); 1246 (C-N g.b.); 1217, 1031 (C-O g.b.); 1159 (C=S g.b.); 1124 (C-F g.b.); 721, 694 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 825 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 885, 734 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz

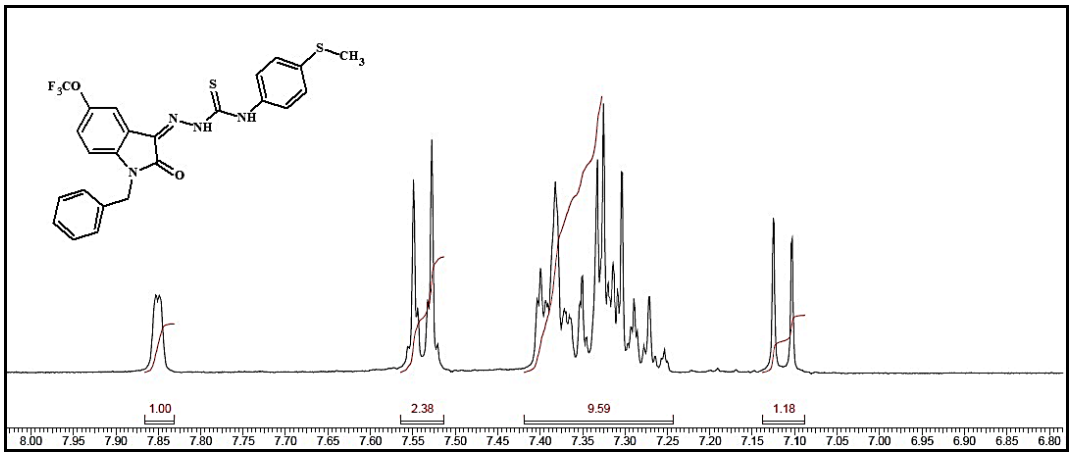


Şekil 4-167: Madde 7i'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 2,49 (3H, s, SCH_3); 5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$); 7,11 (1H, d, *J*= 9,0 Hz, ind. C_7-H); 7,25-7,30 (1H, m, benz. C_4-H); 7,31 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,33 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,1 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,36-7,40 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H); 7,54 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,91 (1H, s, N_4-H); 12,58 (1H, s, N_2-H).

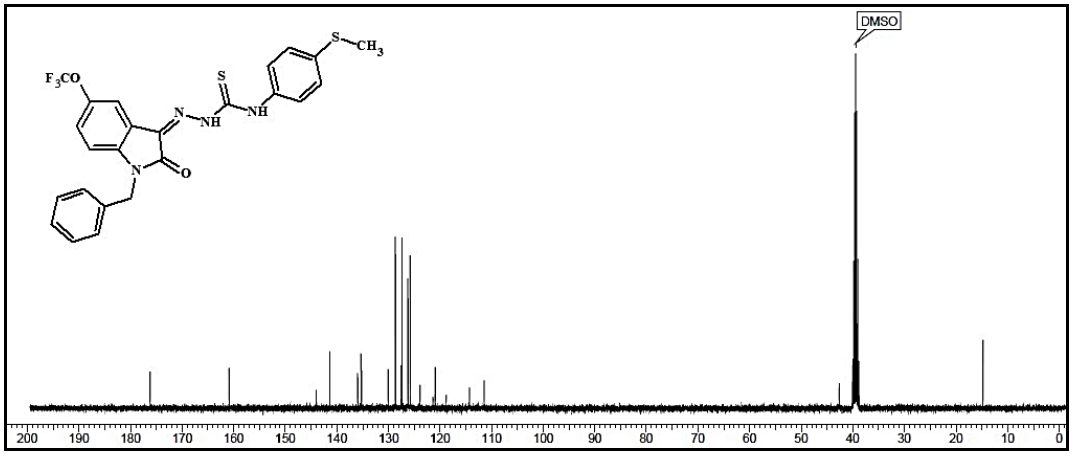


Şekil 4-168: Madde 7i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

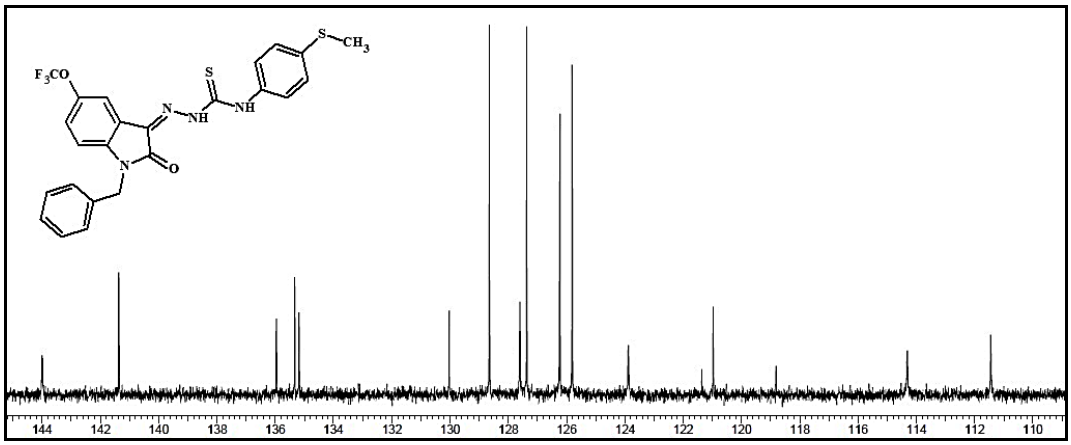


Şekil 4-169: Madde 7i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)

^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 14,85 (SCH_3); 42,69 (ind. N-$CH_2C_6H_5$); 111,49 (ind. C_7); 114,37 (ind. C_4); 120,14 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF_3); 121,03 (ind. C_{3a}); 123,94 (ind. C_6); 125,86 (fen. $C_{3,5}$); 126,29 (fen. $C_{2,6}$); 127,43 (benz. $C_{2,6}$); 127,66 (benz. C_4); 128,70 (benz. $C_{3,5}$); 130,08 (ind. C_3); 135,24 (fen. C_1); 135,90 (benz. C_1); 136,01 (fen. C_4); 141,42 (ind. C_{7a}); 144,04 (q, *J*= 2,0 Hz, ind. C_5); 160,92 (ind. C_2); 176,25 (CS).



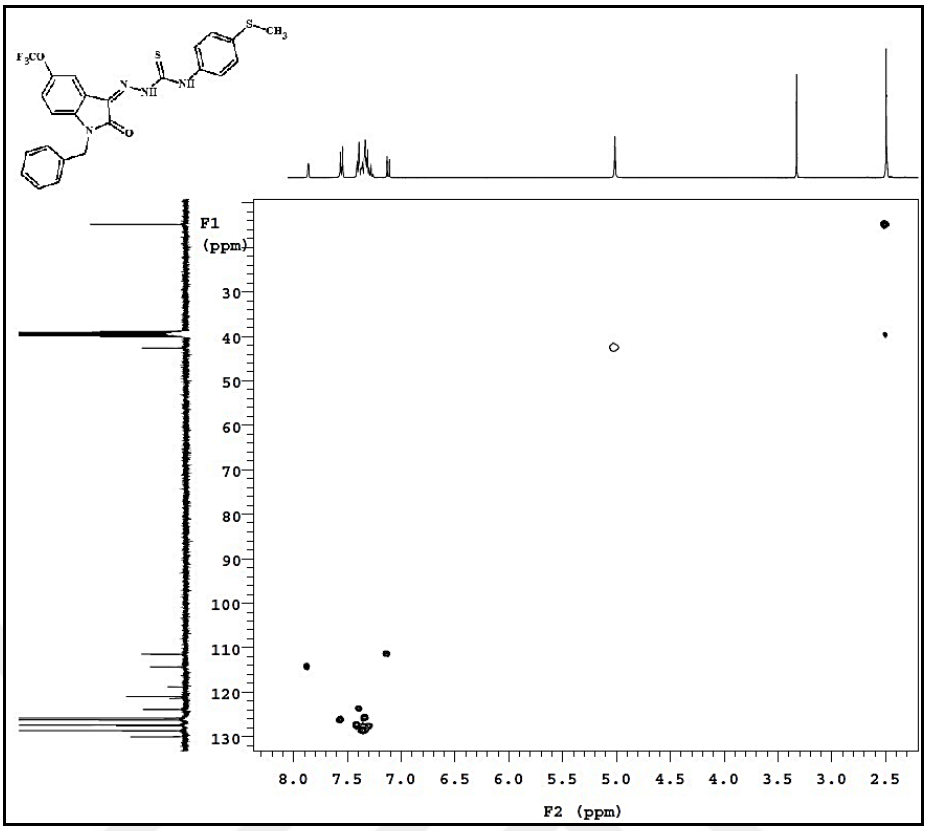
Şekil 4-170: Madde 7i'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



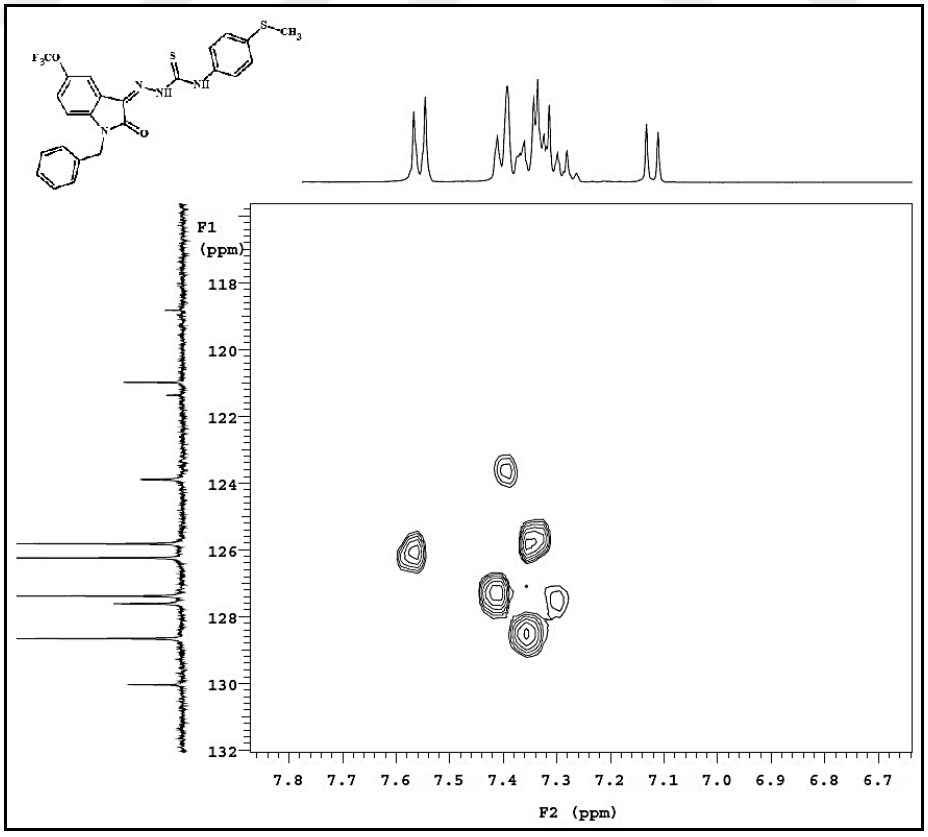
Şekil 4-171: Madde 7i'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 2,50 (3H, s, SCH_3); 5,02 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H); 7,26-7,31 (1H, m, benz. C_4-H); 7,33 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,36-7,42 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H); 7,56 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,86 (1H, s, ind. C_4-H); 10,92 (1H, s, N_4-H); 12,60 (1H, s, N_2-H).

^{13}C-NMR (HSQC-2D) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 14,85 (SCH_3); 42,69 (ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 111,49 (ind. C_7); 114,37 (ind. C_4); 120,14 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF_3); 121,03 (ind. C_{3a}); 123,94 (ind. C_6); 125,86 (fen. $C_{3,5}$); 126,29 (fen. $C_{2,6}$); 127,43 (benz. $C_{2,6}$); 127,66 (benz. C_4); 128,70 (benz. $C_{3,5}$); 130,08 (ind. C_3); 135,24 (fen. C_1); 135,90 (benz. C_1); 136,01 (fen. C_4); 141,42 (ind. C_{7a}); 144,04 (q, *J*= 2,0 Hz, ind. C_5); 160,92 (ind. C_2); 176,25 (CS).



Şekil 4-172: Madde 7i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,50-8,00 ppm; δ 0-130,00 ppm)



Şekil 4-173: Madde 7i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,70-7,80 ppm; δ 116,00-132,00 ppm)

4.1.34. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)-tiyosemikarbazon] (7j)

0,80 g (2,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,62 g (2,5 mmol) 4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid **4j**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak (Verim: 0,84 g; % 61); 0,32 g (1 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,25 g (1 mmol) 4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid **4j**'den hareketle **3.3.5**'de verilen 2. sentez yöntemine göre 30 dakika ısıtılarak (Verim: 0,51 g; % 93) elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli amorf madde 169-170 ^{o}C'de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,69; **4j-** R_f: 0,33; **7j-** R_f: 0,69

Elementel Analiz: $C_{24}H_{16}F_6N_4O_3S$ (MA: 554,46 g/mol)

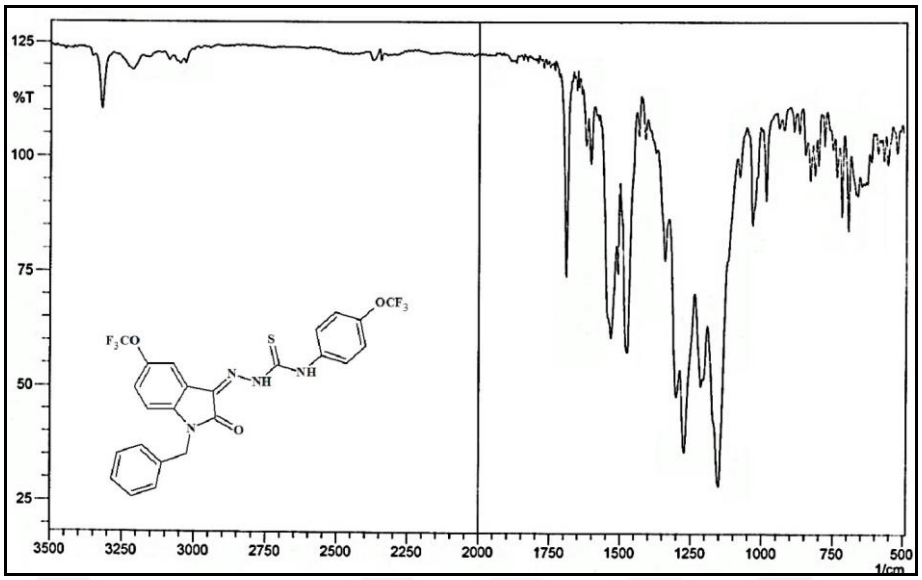
Hesaplanan	C: 51,99;	H: 2,91;	N: 10,10;	S: 5,78
Bulunan	C: 51,75;	H: 3,08;	N: 10,21;	S: 5,85

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,0 (13861); 285,7* (7152); 367,5 (26281).

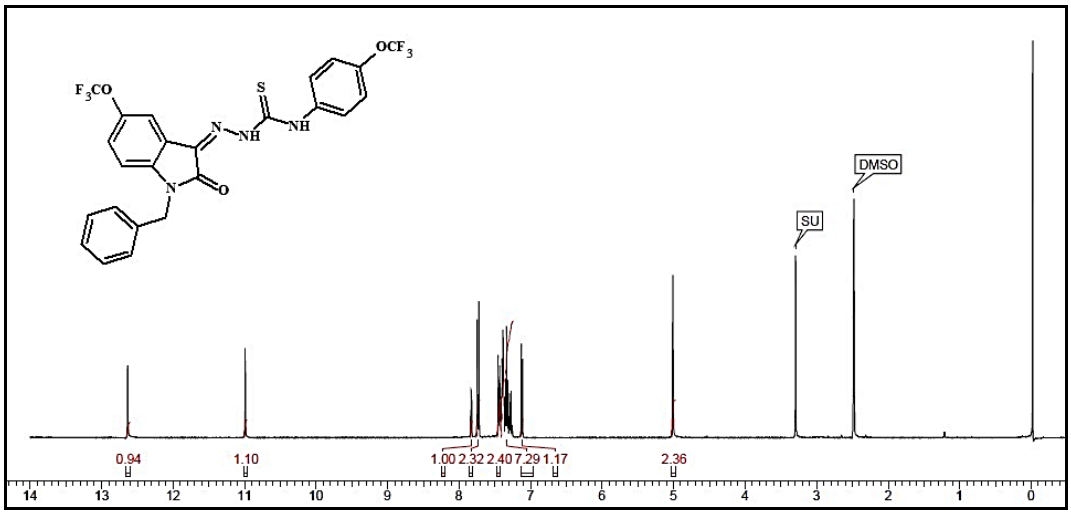
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3321, 3213 (N-H g.b.); 3088 (Ar. C-H g.b.); 2980, 2864 (Al. C-H g.b.); 1691 (C=O g.b.); 1622, 1604, 1533, 1508 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1475, 1342 (Al. C-H e.b.); 1273 (C-N g.b.); 1215, 1033 (C-O g.b.); 1205 (C=S g.b.); 1151 (C-F g.b.); 719, 696 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 831 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 889, 736 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz

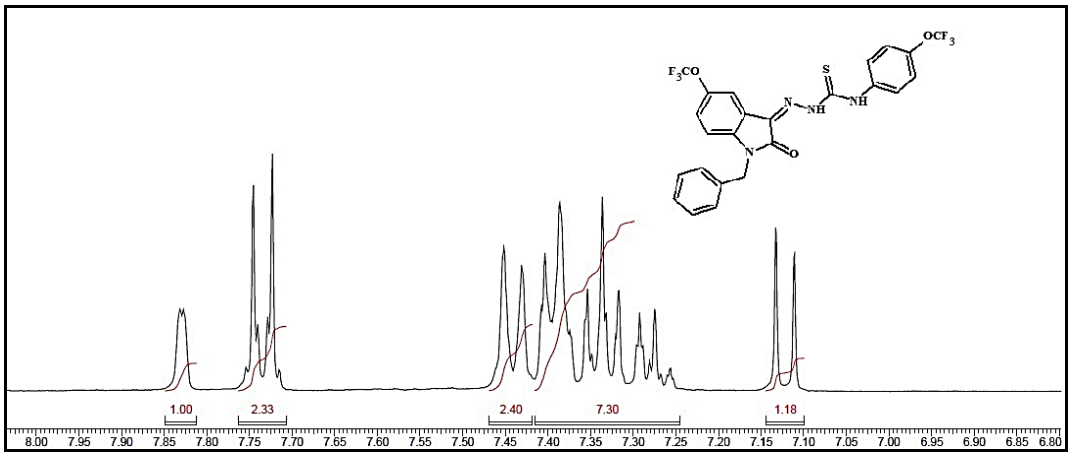


Şekil 4-174: Madde 7j'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$); 7,12 (1H, d, *J*= 9,0 Hz, ind. C_7-H); 7,25-7,30 (1H, m, benz. C_4-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,8; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H); 7,37-7,41 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H); 7,44 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H); 7,73 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H); 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H); 10,99 (1H, s, N_4-H); 12,64 (1H, s, N_2-H).



Şekil 4-175: Madde 7j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-176: Madde 7j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)

4.1.35. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)-tiyosemikarbazon] (7k)

0,80 g (2,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,46 g (2,5 mmol) 4-(3-florofenil)tiyosemikarbazid **4k**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli toz madde 189-191 ^{o}C'de erir. Verim: 1,08 g (% 89).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,67; **4k-** R_f: 0,25; **7k-** R_f: 0,71

Elementel Analiz: $C_{23}H_{16}F_4N_4O_2S$ (MA: 488,45 g/mol)

Hesaplanan C: 56,55; H: 3,30; N: 11,47; S: 6,56

Bulunan C: 56,72; H: 3,52; N: 11,48; S: 6,64

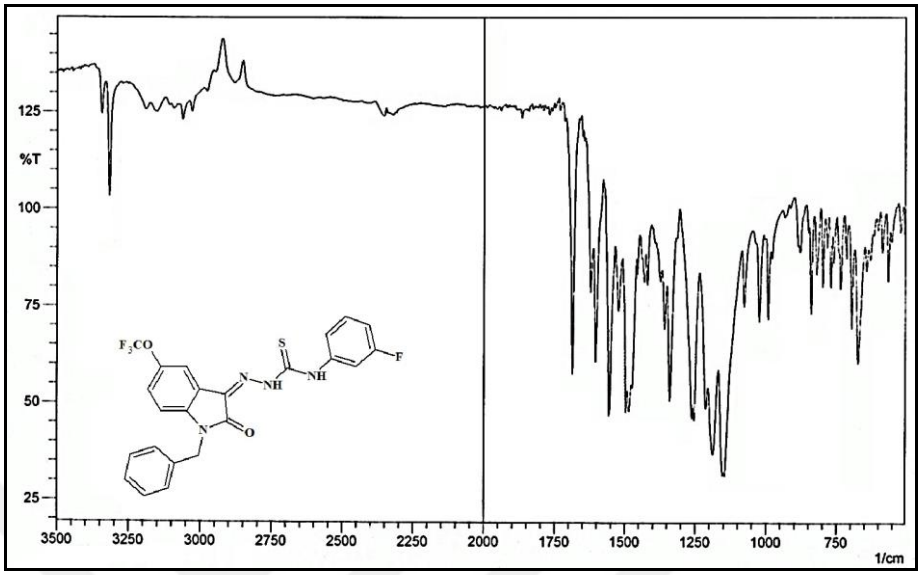
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 257,0 (23348); 283,0* (12260); 368,5 (30333).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3344, 3317 (N-H g.b.); 3062 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2881 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1622, 1604, 1556, 1496 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1485, 1340 (Al. C-H e.b.); 1261 (C-N g.b.); 1213, 1024 (C-O g.b.); 1188 (C=S g.b.);

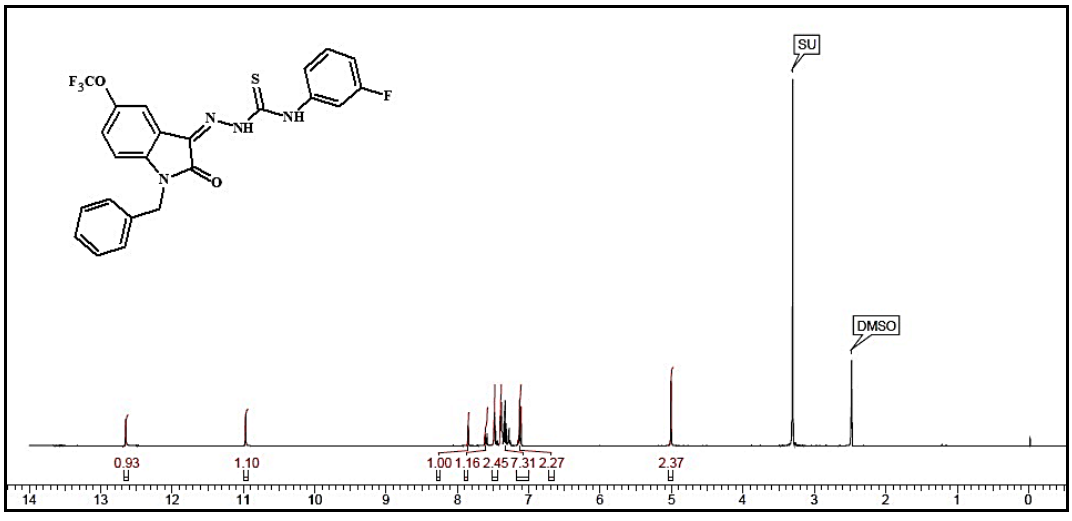
* Omuz

1145 (C-F g.b.); 736, 696 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 935, 840 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 881, 771 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).

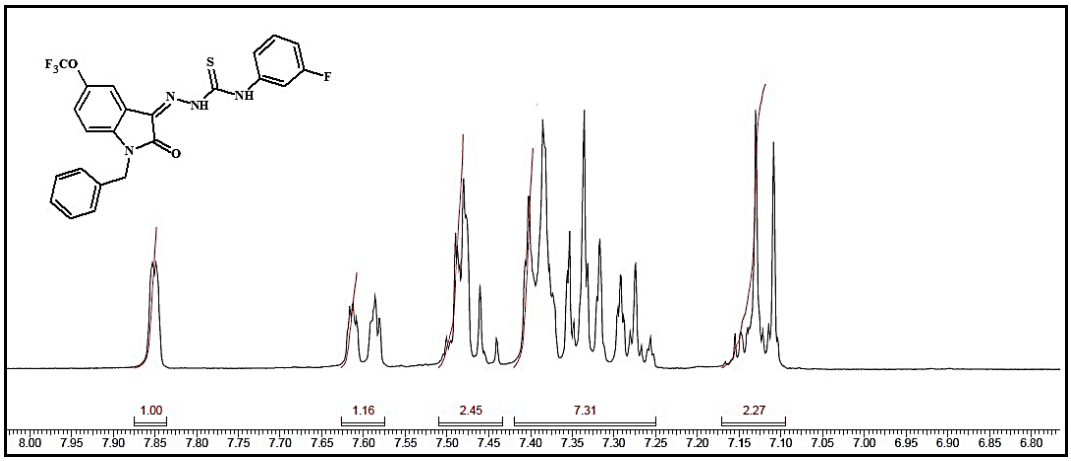


Şekil 4-177: Madde 7k'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 5,01 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 7,10-7,15 (1H, m, fen. C$_4$-H); 7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,26-7,30 (1H, m, benz. C$_4$-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,1 Hz, benz. C$_{3,5}$-H); 7,37-7,41 (3H, m, benz. C$_{2,6}$-H, ind. C$_6$-H); 7,44-7,50 (2H, m, fen. C$_{5,6}$-H); 7,60, 7,61 (1H, 2dd, *J*= 11,4, 2,4; 10,6, 1,6 Hz, fen. C$_2$-H); 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C$_4$-H); 10,97 (1H, s, N$_4$-H); 12,65 (1H, s, N$_2$-H).

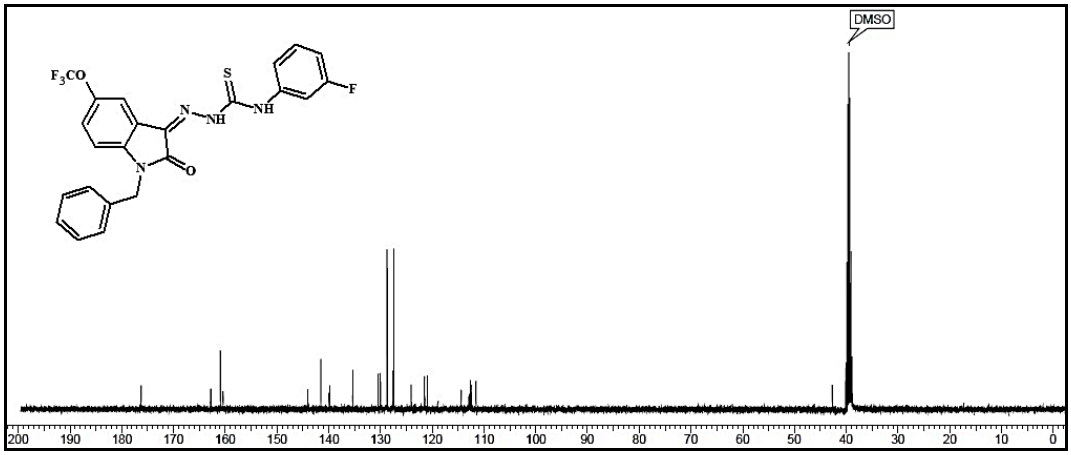


Şekil 4-178: Madde 7k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

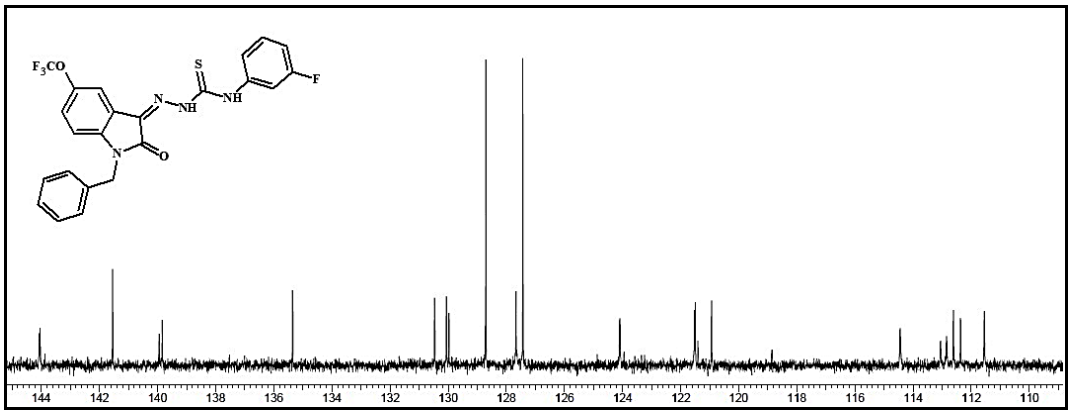


Şekil 4-179: Madde 7k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)

^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 42,70 (ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 111,55 (ind. C$_7$); 112,50 (d, *J*= 24,5 Hz, fen. C$_2$); 112,96 (d, *J*= 20,7 Hz, fen. C$_4$); 114,45 (ind. C$_4$); 120,14 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF$_3$); 120,93 (ind. C$_{3a}$); 121,51 (d, *J*= 3,2 Hz, fen. C$_6$); 124,09 (ind. C$_6$); 127,43 (benz. C$_{2,6}$); 127,67 (benz. C$_4$); 128,70 (benz. C$_{3,5}$); 130,02 (d, *J*= 9,0 Hz, fen. C$_5$); 130,47 (ind. C$_3$); 135,35 (benz. C$_1$); 139,89 (d, *J*= 10,3 Hz, fen. C$_1$); 141,55 (ind. C$_{7a}$); 144,06 (q, *J*= 2,0 Hz, ind. C$_5$); 160,94 (ind. C$_2$); 161,63 (d, *J*= 243,2 Hz, fen. C$_3$); 176,24 (CS).



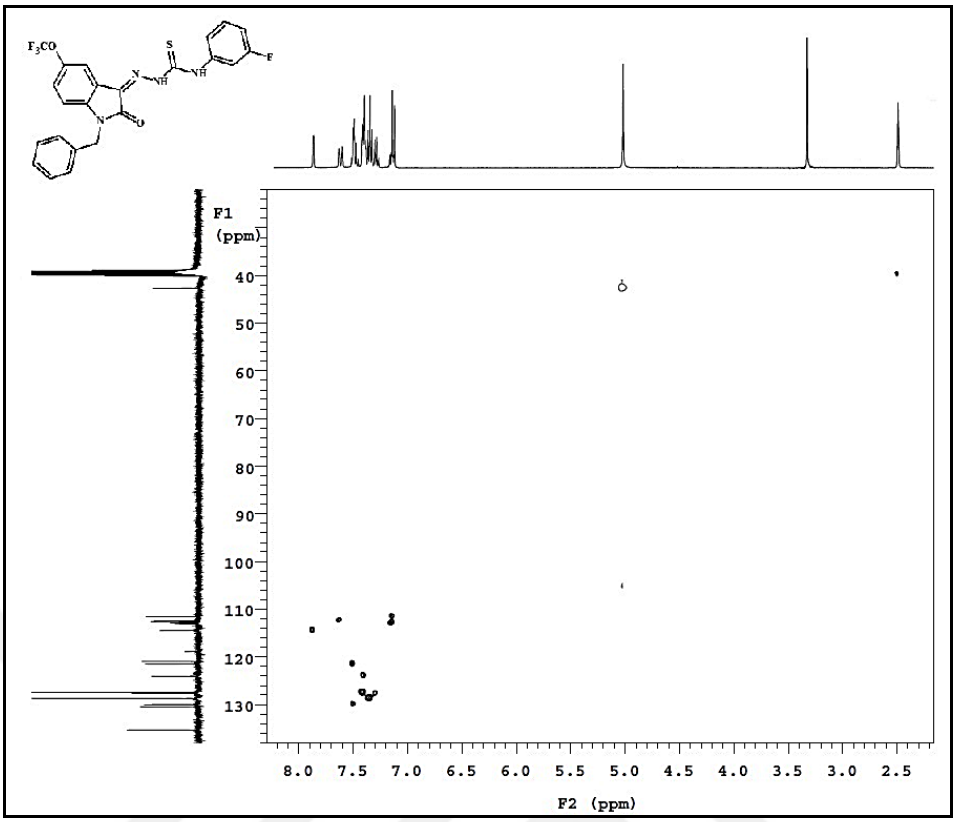
Şekil 4-180: Madde 7k'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



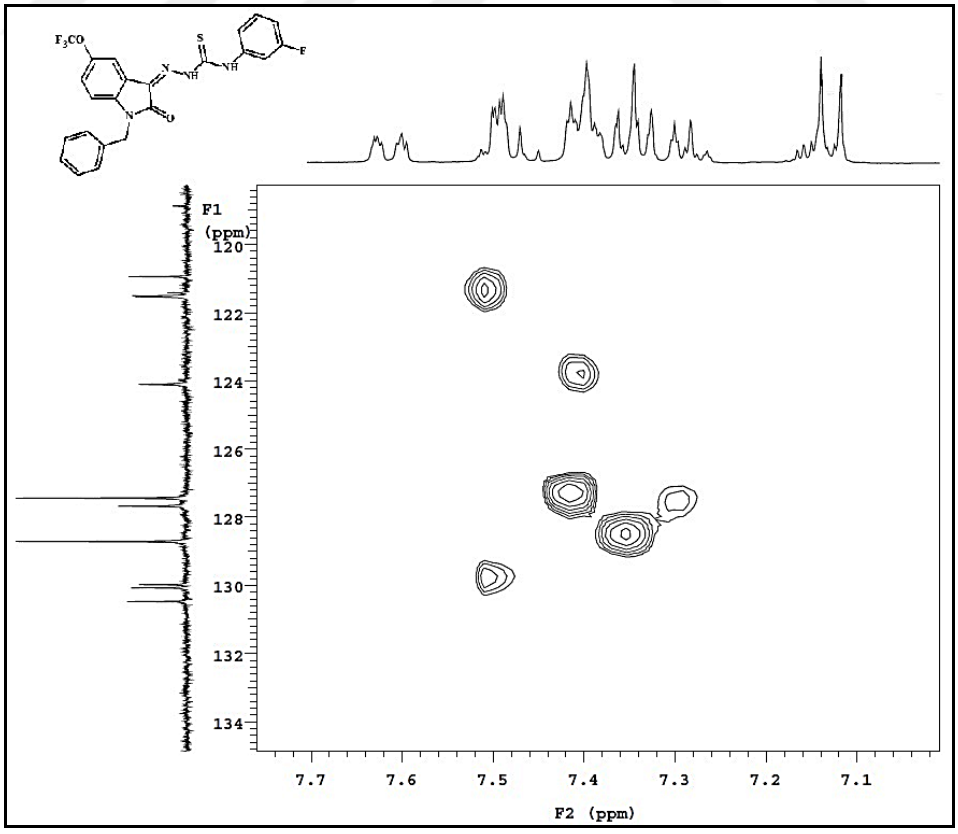
Şekil 4-181: Madde 7k'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-144,00 ppm)

^{1}H-NMR (HSQC-2D) (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 5,02 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 7,11-7,17 (1H, m, fen. C$_4$-H); 7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,27-7,31 (1H, m, benz. C$_4$-H); 7,35 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. C$_{3,5}$-H); 7,38-7,42 (3H, m, benz. C$_{2,6}$-H, ind. C$_6$-H); 7,45-7,51 (2H, m, fen. C$_{5,6}$-H); 7,61, 7,62 (1H, 2dd, *J*= 10,9, 2,0; 10,9, 2,0 Hz, fen. C$_2$-H); 7,86 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C$_4$-H); 10,99 (1H, s, N$_4$-H); 12,66 (1H, s, N$_2$-H).

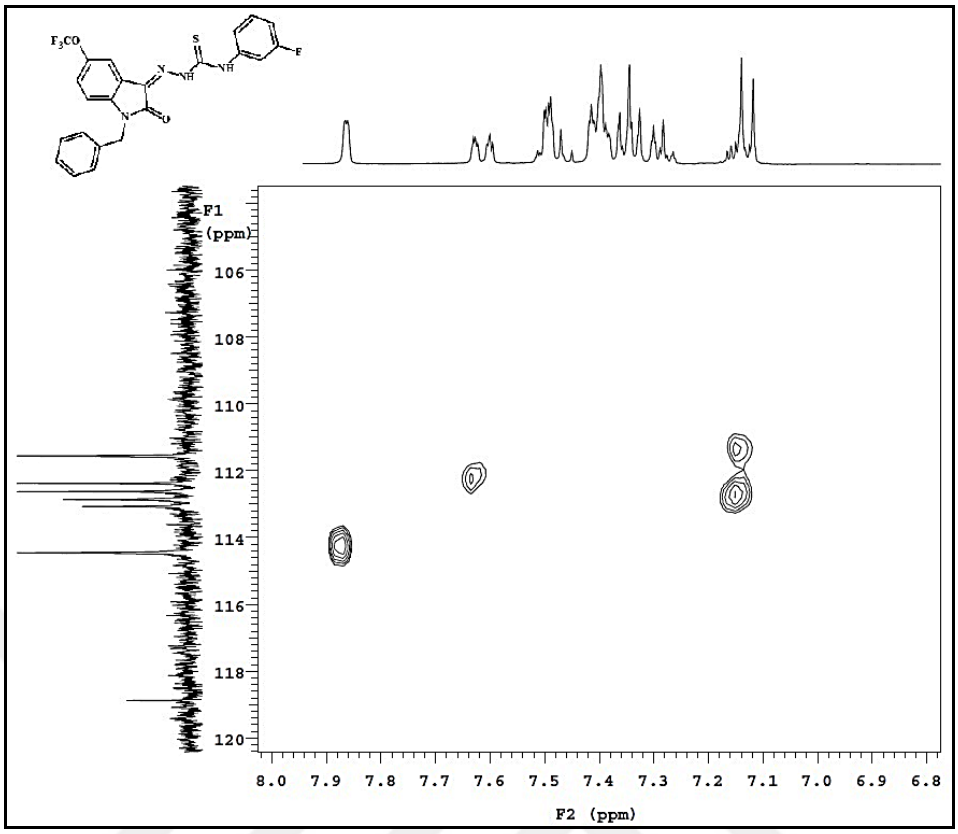
^{13}C-NMR (HSQC-2D) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 42,70 (ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 111,55 (ind. C$_7$); 112,50 (d, *J*= 24,5 Hz, fen. C$_2$); 112,96 (d, *J*= 20,7 Hz, fen. C$_4$); 114,45 (ind. C$_4$); 120,14 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF$_3$); 120,93 (ind. C$_{3a}$); 121,51 (d, *J*= 3,2 Hz, fen. C$_6$); 124,09 (ind. C$_6$); 127,43 (benz. C$_{2,6}$); 127,67 (benz. C$_4$); 128,70 (benz. C$_{3,5}$); 130,02 (d, *J*= 9,0 Hz, fen. C$_5$); 130,47 (ind. C$_3$); 135,35 (benz. C$_1$); 139,89 (d, *J*= 10,3 Hz, fen. C$_1$); 141,55 (ind. C$_{7a}$); 144,06 (q, *J*= 2,0 Hz, ind. C$_5$); 160,94 (ind. C$_2$); 161,63 (d, *J*= 243,2 Hz, fen. C$_3$); 176,24 (CS).



Şekil 4-182: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 2,50-8,00 ppm; δ 0-140,00 ppm)



Şekil 4-183: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm; δ 120,00-134,00 ppm)



Şekil 4-184: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm; δ 104,00-120,00 ppm)

4.1.36. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (7l)

0,80 g (2,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,50 g (2,5 mmol) 4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazid **4m**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli toz madde 167-170 ^{o}C'de erir. Verim: 1,12 g (% 89).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,70; **4m-** R_f: 0,18; **7l-** R_f: 0,70

Elementel Analiz: $C_{23}H_{16}ClF_3N_4O_2S$ (MA: 504,91 g/mol)

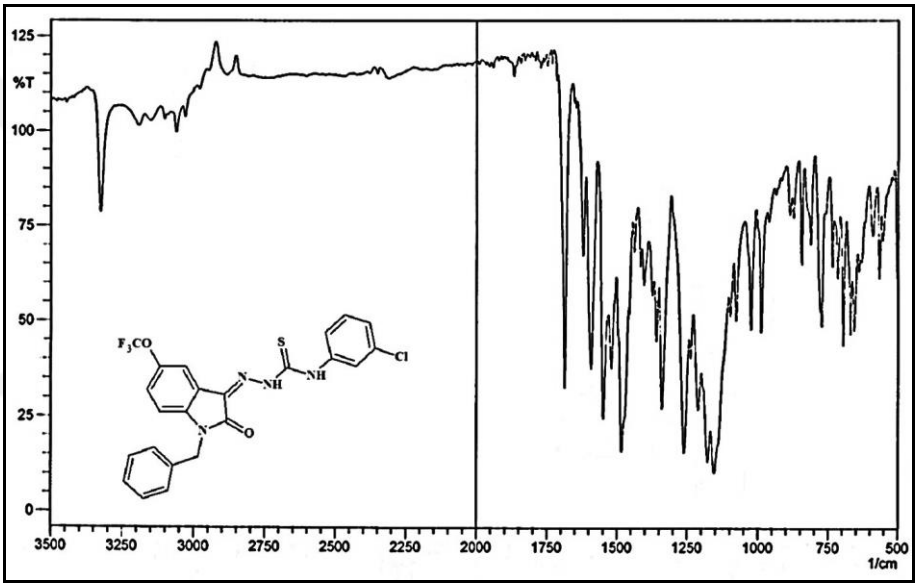
Hesaplanan C: 54,71; H: 3,19; N: 11,10; S: 6,35

Bulunan C: 54,43; H: 3,40; N: 11,20; S: 6,45

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 257,0 (24033); 281,4* (12420); 368,5 (30951).

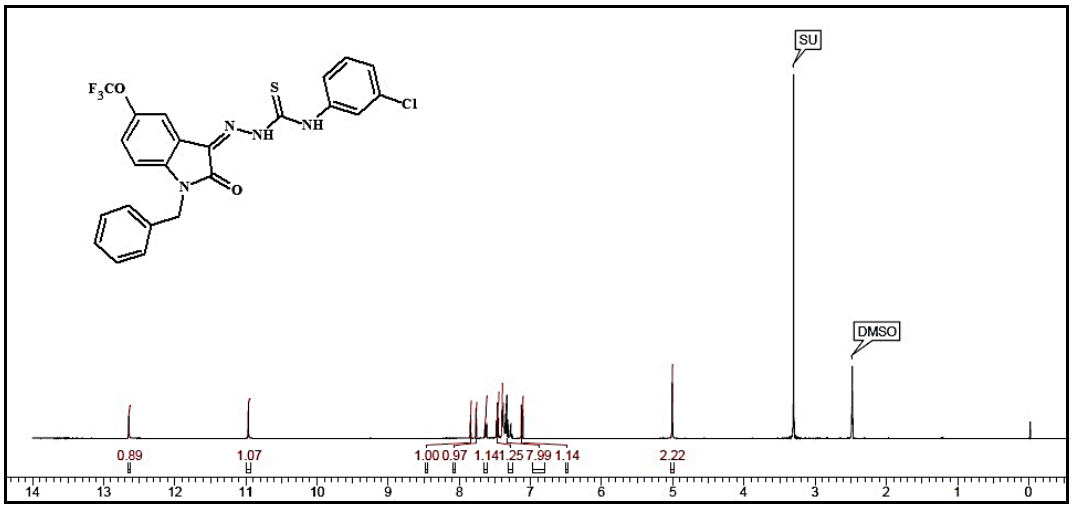
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3325, 3190 (N-H g.b.); 3061 (Ar. C-H g.b.); 2980, 2883 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1620, 1593, 1548, 1519 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1483, 1340 (Al. C-H e.b.); 1261 (C-N g.b.); 1211, 1024 (C-O g.b.); 1176 (C=S g.b.); 1155 (C-F g.b.); 773 (C-Cl g.b.); 734, 696 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 935, 844 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 873, 779 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



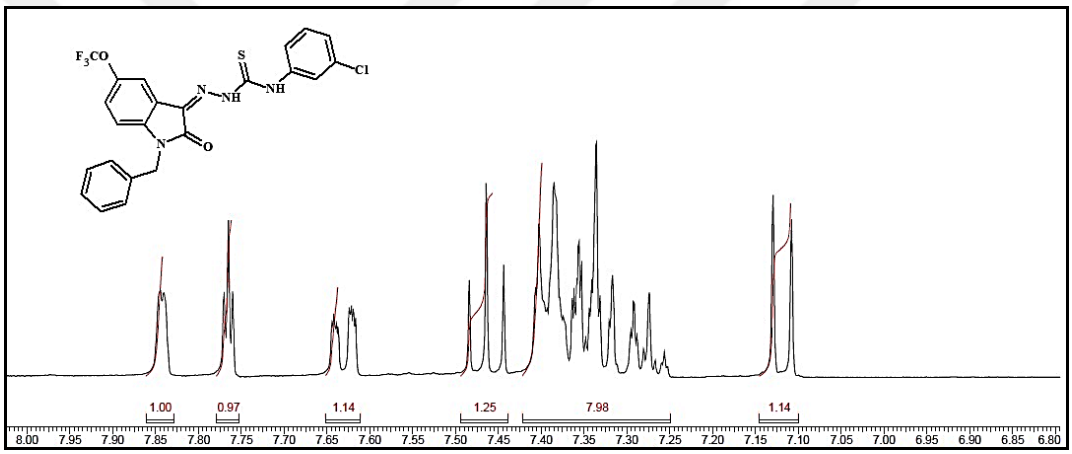
Şekil 4-185: Madde 7l'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 5,01 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$C$_6$H$_5$); 7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,25-7,30 (1H, m, benz. C$_4$-H); 7,33-7,36 (1H, m, fen. C$_4$-H); 7,37-7,41 (3H, m, benz. C$_{2,6}$-H, ind. C$_6$-H); 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,1 Hz, benz. C$_{3,5}$-H); 7,46 (1H, dd, *J*= 8,2; 7,8 Hz, fen. C$_5$-H); 7,63 (1H, ddd, *J*= 8,2; 2,0; 1,2 Hz, fen. C$_6$-H); 7,76 (1H, dd, *J*= 2,0; 2,0 Hz, fen. C$_2$-H); 7,84 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C$_4$-H); 10,97 (1H, s, N$_4$-H); 12,65 (1H, s, N$_2$-H).

* Omuz



Şekil 4-186: Madde 7l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-187: Madde 7l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)

4.1.37. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)-tiyosemikarbazon] (7m)

0,80 g (2,5 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,50 g (2,5 mmol) 4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazid **4n**'den hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli amorf madde 179-181 ^{o}C'de erir. Verim: 1,10 g (% 88).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,61; **4n-** R_f: 0,27; **7m-** R_f: 0,67

Elementel Analiz: $C_{23}H_{16}ClF_3N_4O_2S$ (MA: 504,91 g/mol)

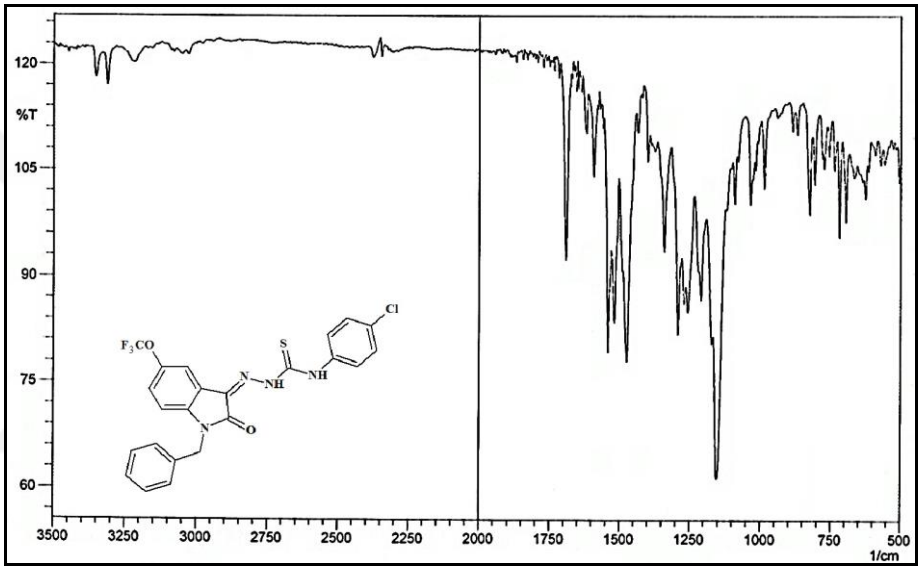
Hesaplanan C: 54,71; H: 3,19; N: 11,10; S: 6,35

Bulunan C: 54,64; H: 3,23; N: 11,25; S: 6,43

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 261,0 (16914); 280,9* (8078); 366,0 (31455).

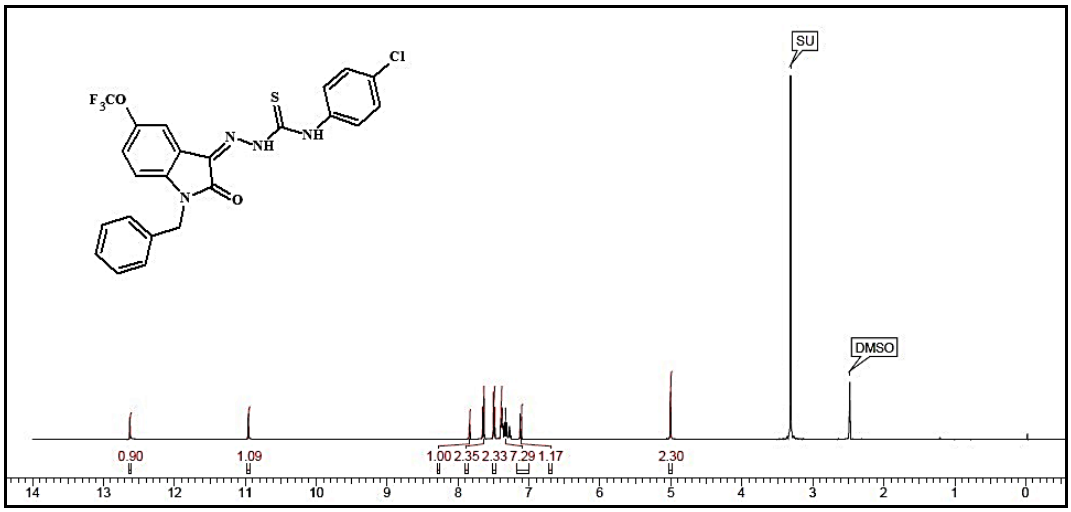
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3352, 3311, 3219 (N-H g.b.); 3028 (Ar. C-H g.b.); 2980, 2897 (Al. C-H g.b.); 1691 (C=O g.b.); 1618, 1593, 1541, 1517 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1340 (Al. C-H e.b.); 1292 (C-N g.b.); 1209, 1035 (C-O g.b.); 1172 (C=S g.b.); 1153 (C-F g.b.); 719 (C-Cl g.b.); 736, 696 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 825 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 887, 775 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



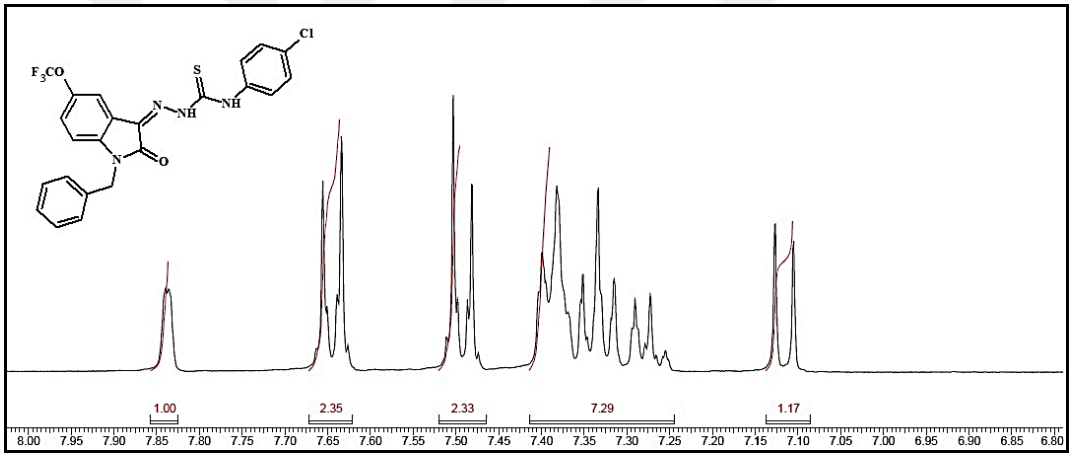
Şekil 4-188: Madde 7m'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 5,01 (2H, s, ind. N-*CH$_2$*C$_6$H$_5$); 7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,25-7,29 (1H, m, benz. C$_4$-H); 7,33 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. C$_{3,5}$-H); 7,37-7,40 (3H, m, benz. C$_{2,6}$-H, ind. C$_6$-H); 7,49 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. C$_{3,5}$-H); 7,65 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. C$_{2,6}$-H); 7,84 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ind. C$_4$-H); 10,96 (1H, s, N$_4$-H); 12,63 (1H, s, N$_2$-H).

* Omuz



Şekil 4-189: Madde 7m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Şekil 4-190: Madde 7m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)

4.1.38. 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)-tiyosemikarbazon] (7n)

0,60 g (1,8 mmol) 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion **2c** ve 0,45 g (1,8 mmol) 4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazid **4o**'dan hareketle **3.3.4**'de verilen 1. sentez yöntemine göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarımsı turuncu renkli amorf madde 180-182 ^{o}C'de erir. Verim: 0,91 g (% 90).

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1) **2c-** R_f: 0,65; **4o-** R_f: 0,26; **7n-** R_f: 0,73

Elementel Analiz: $C_{23}H_{16}BrF_3N_4O_2S$ (MA: 549,36 g/mol)

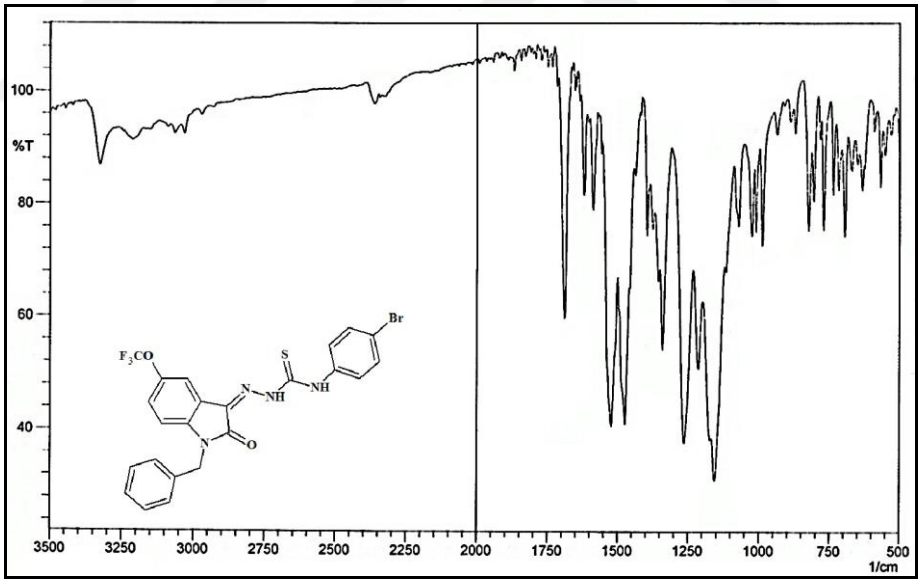
Hesaplanan C: 50,28; H: 2,94; N: 10,20; S: 5,84

Bulunan C: 50,45; H: 3,02; N: 10,34; S: 5,82

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH+0,5 ml DMSO)$_{maks}$ nm (ε): 259,5 (28072); 281,4* (14777); 367,5 (35324).

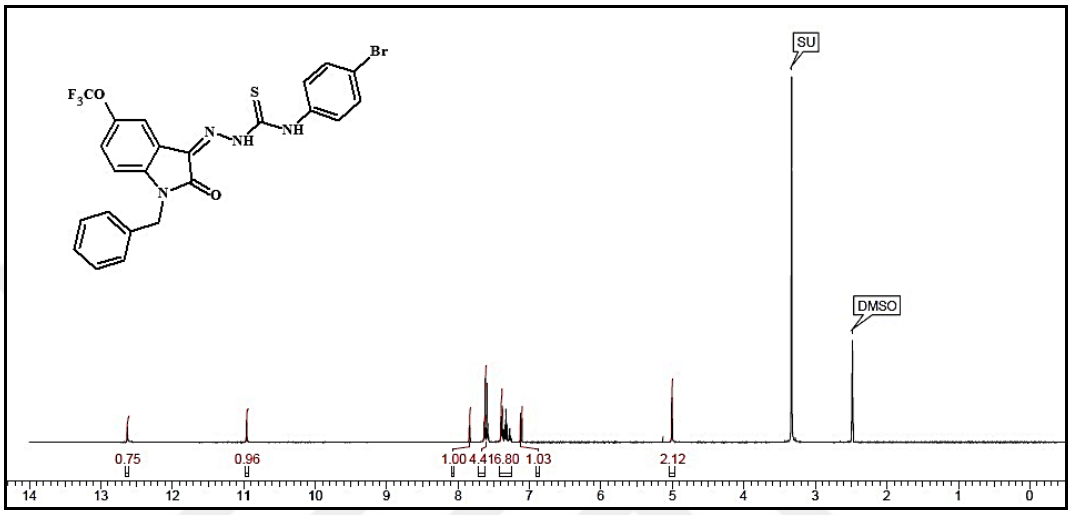
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3350, 3325, 3313 (N-H g.b.); 3062 (Ar. C-H g.b.); 2972, 2879 (Al. C-H g.b.); 1689 (C=O g.b.); 1620, 1589, 1539, 1521 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1473, 1340 (Al. C-H e.b.); 1263 (C-N g.b.); 1211, 1026 (C-O g.b.); 1172 (C=S g.b.); 1155 (C-F g.b.); 696 (C-Br g.b.); 736, 719 (monosübstitüe Ar. C-H e.b.); 823 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 889, 771 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.).



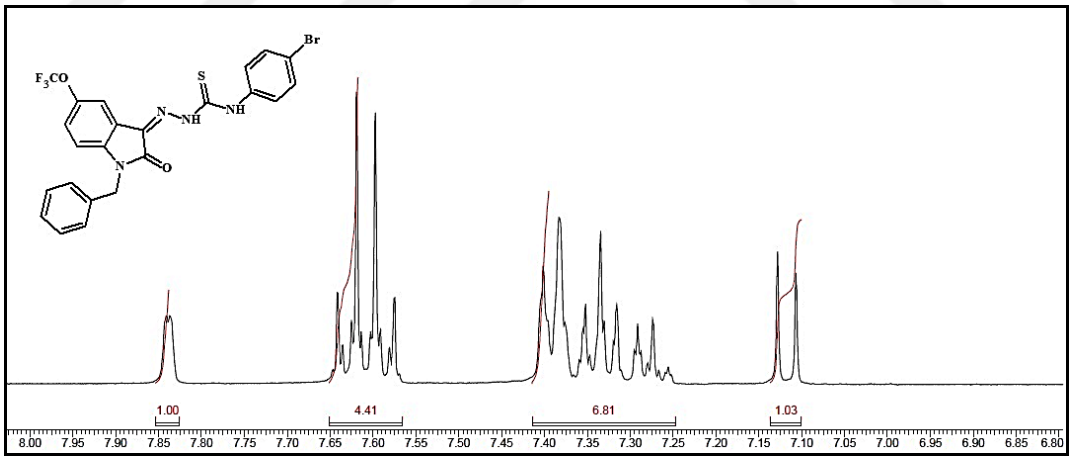
Şekil 4-191: Madde 7n'nin IR spektrumu

* Omuz

^{1}H-NMR (400 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 5,02 (2H, s, ind. N-*CH$_2$*C$_6$H$_5$); 7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C$_7$-H); 7,27-7,31 (1H, m, benz. C$_4$-H); 7,35 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. C$_{3,5}$-H); 7,39-7,42 (1H, m, ind. C$_6$-H); 7,41 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, benz. C$_{2,6}$-H); 7,60 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. C$_{3,5}$-H); 7,65 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. C$_{2,6}$-H); 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C$_4$-H); 10,98 (1H, s, N$_4$-H); 12,65 (1H, s, N$_2$-H).

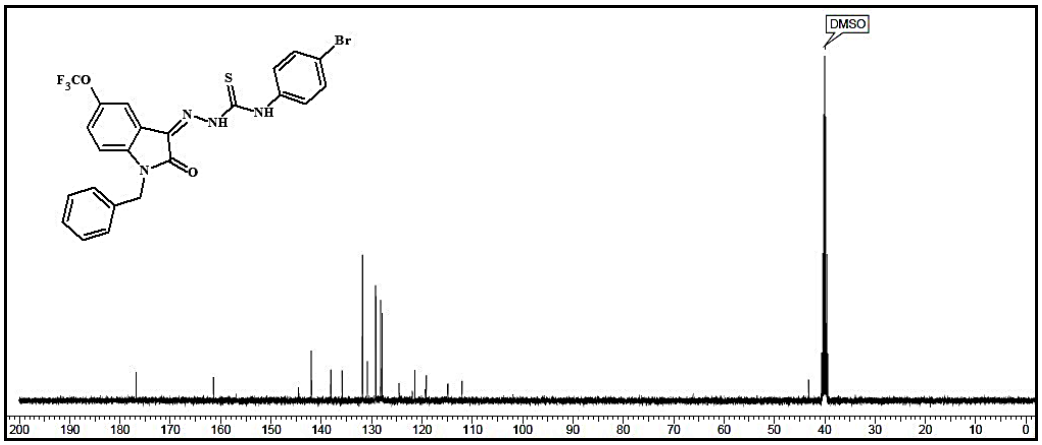


Şekil 4-192: Madde 7n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

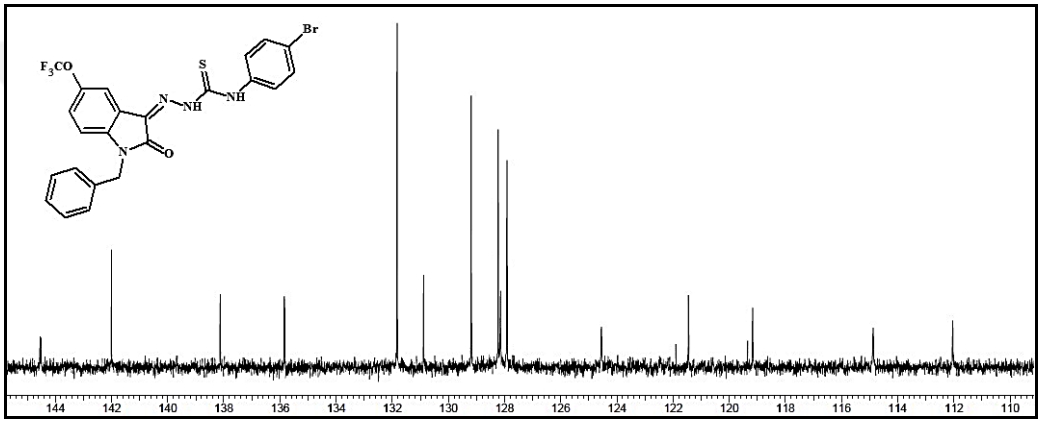


Şekil 4-193: Madde 7n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm)

^{13}C-NMR (Decoupled) (100 MHz) (DMSO-d$_6$/TMS) δ (ppm): 42,70 (ind. N-*CH$_2$*C$_6$H$_5$); 111,55 (ind. C$_7$); 114,39 (ind. C$_4$); 118,68 (fen. C$_4$); 120,14 (q, *J*= 256,2 Hz, OCF$_3$); 120,96 (ind. C$_{3a}$); 124,07 (ind. C$_6$); 127,43 (benz. C$_{2,6}$); 127,67 (benz. C$_4$); 127,74 (fen. C$_{2,6}$); 128,70 (benz. C$_{3,5}$); 130,40 (ind. C$_3$); 131,35 (fen. C$_{3,5}$); 135,36 (benz. C$_1$); 137,64 (fen. C$_1$); 141,51 (ind. C$_{7a}$); 144,05 (q, *J*= 1,9 Hz, ind. C$_5$); 160,93 (ind. C$_2$); 176,33 (CS).

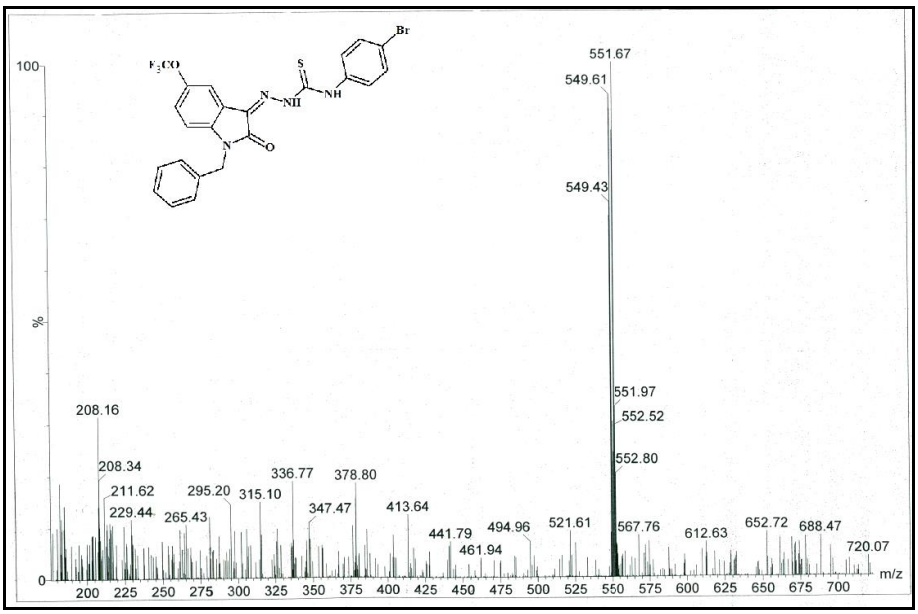


Şekil 4-194: Madde 7n'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



Şekil 4-195: Madde 7n'nin ^{13}C-NMR (Decoupled) spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm)

MS (ES+) m/z (%): 549, 551 ([M+H]$^+$; 94, 100); 336 (19); 378 (18).

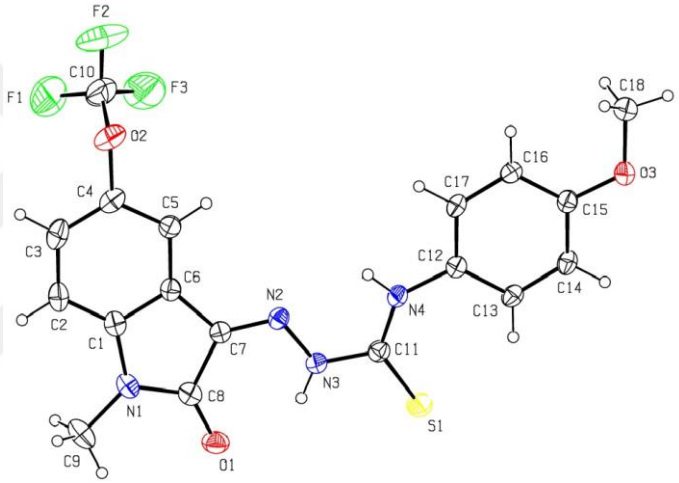


Şekil 4-196: Madde 7n'nin MS (ES+) spektrumu

4.2. X-Işını Tek Kristal Kırınım Bulgusu

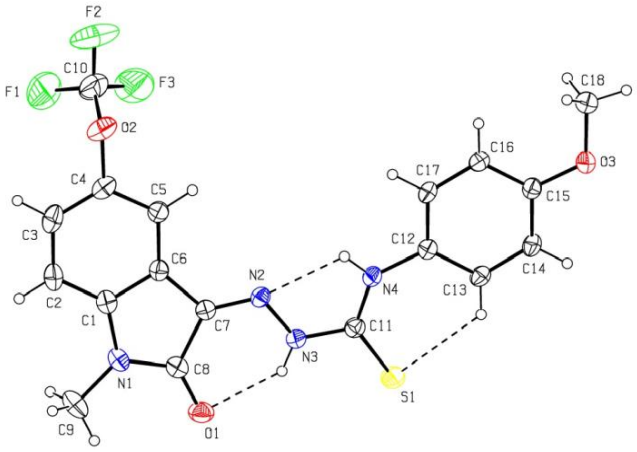
X-ışını tek kristal kristalografi çalışması, Prof. Dr. Mehmet Akkurt (Erciyes Üniversitesi, Fizik Bölümü), Prof. Dr. Cem Cüneyt Ersanlı (Sinop Üniversitesi, Fizik Bölümü) ile Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Atioğlu (Kapadokya Üniversitesi, Fizik Bölümü) tarafından yapılmıştır.

1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (**5f**) bileşiğinin yapısını stabilize eden molekül içi ve moleküller arası bağların tespiti ile moleküler ve izomer yapısının saptanması X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile yapılmış, bulgular yapıyı doğrulamış, bileşiğin Z- izomer halinde olduğunu göstermiştir (Şekil 4-197).

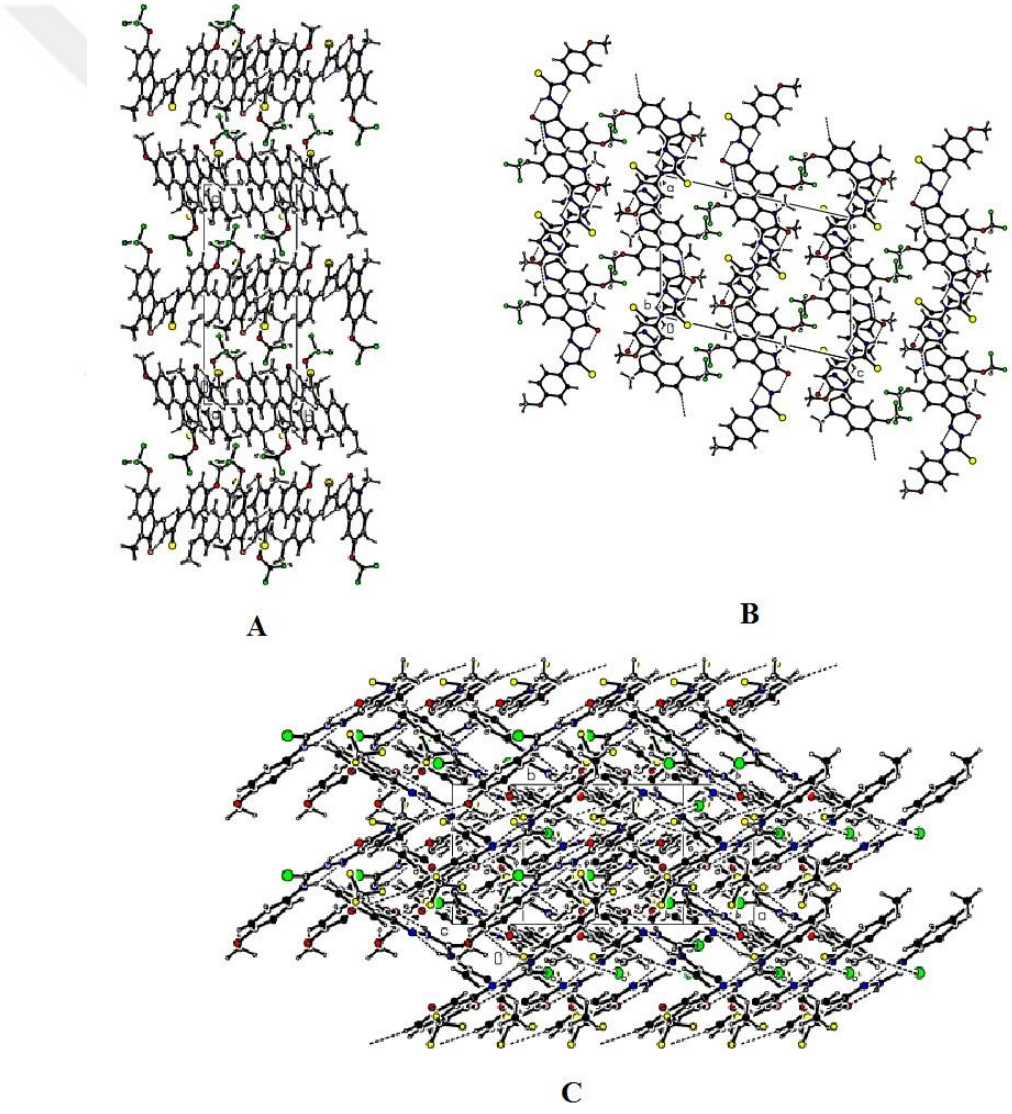


Şekil 4-197: Madde 5f'nin moleküler yapısı

Molekül içi N—H···N, N—H···O ve C—H···S üç hidrojen bağı, moleküller arası C—H···O hidrojen bağları, π-π etkileşimleri ve zayıf C O···π (halka) ilişkilerinin **5f** bileşiğinin kristal yapısının stabilizasyonuna katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Molekül içi N—H···N, N—H···O ve C—H···S bağlarının sırasıyla tiyoamid N_4 protonu (N4-H) ile N_1 (N2), tiyoamid N_2 protonu (N3-H) ile laktam oksijeni (O1) ve fenil C_2 protonu (C13-H) ile kükürt (S1) arasında olduğu; π-π etkileşimlerinin ise indol halkası ile 4-metoksifenil halkası arasında oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 4-198 ve 4-199).



Şekil 4-198: Madde 5f'nin molekül içi hidrojen bağları



Şekil 4-199: Madde 5f'nin hidrojen bağları ve kristal diziliminin *a* ekseni (A), *b* ekseni (B) ve *c* ekseni (C) boyunca görünüşü

4.3. Moleküler Modelleme Bulguları

4.3.1. İnterlökin-1 Reseptör Tip 1 (IL-1RI) Yapısı için Moleküler Modelleme Bulguları

IL-1R olarak adlandırılan IL-1α ve IL-1β reseptörleri inflamasyonda önemli rolü olan proteinlerdir. IL-1'in IL-1R'e bağlanması ile inflamasyon yolağı başlar. Bu nedenle IL-1R'nin inhibisyonu inflamasyonu önlemek için uygun bir hedef olabilir.

Docking sonrasında en düşük serbest bağlanma enerjisi tespit edilen bileşik daha iyi bağlanabilir olarak nitelendirildiği için docking skorları XP GSkor sıralamasına göre küçükten büyüğe doğru sıralanmış ve oluşturulan 188 poz içerisinde ilk 20 poz incelenmiştir. Bu pozlar içerisinde **7d, 7e, 6j, 7k** ve **5h** bileşikleri aktif bölge amino asitleri ile yaptıkları hidrojen bağı ve diğer etkileşimler sebebiyle ön plana çıkmıştır.

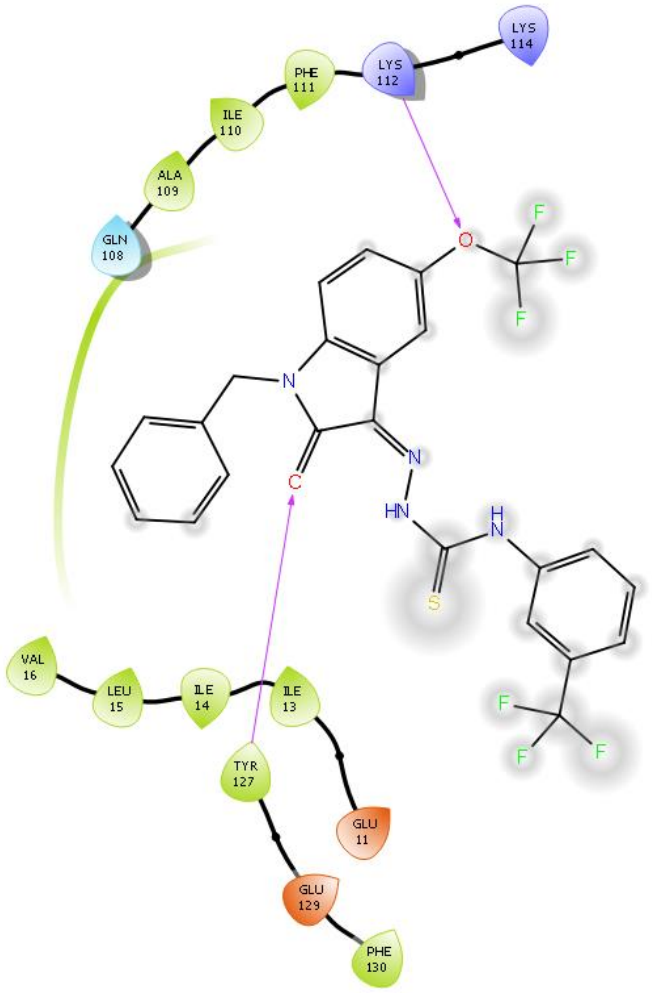
7d ligandında triflorometoksi grubunun oksijeni ile Lys112 amino asidi arasında ve indol halkasının laktam karbonil oksijeni ile Tyr127 amino asidi arasında hidrojen bağları, benzil artığı ile hidrofobik etkileşimler görülmüştür. En iyi bağlanan ligand olarak -3,108 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 6,43 mM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-200 ve 4-201).

7e ligandında triflorometoksi grubunun oksijeni ile Tyr127 amino asidi arasında hidrojen bağı, benzil ve 4-(triflorometil)fenil artıkları boyunca hidrofobik etkileşimler tespit edilmiştir. -2,738 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 11,73 mM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-202 ve 4-203).

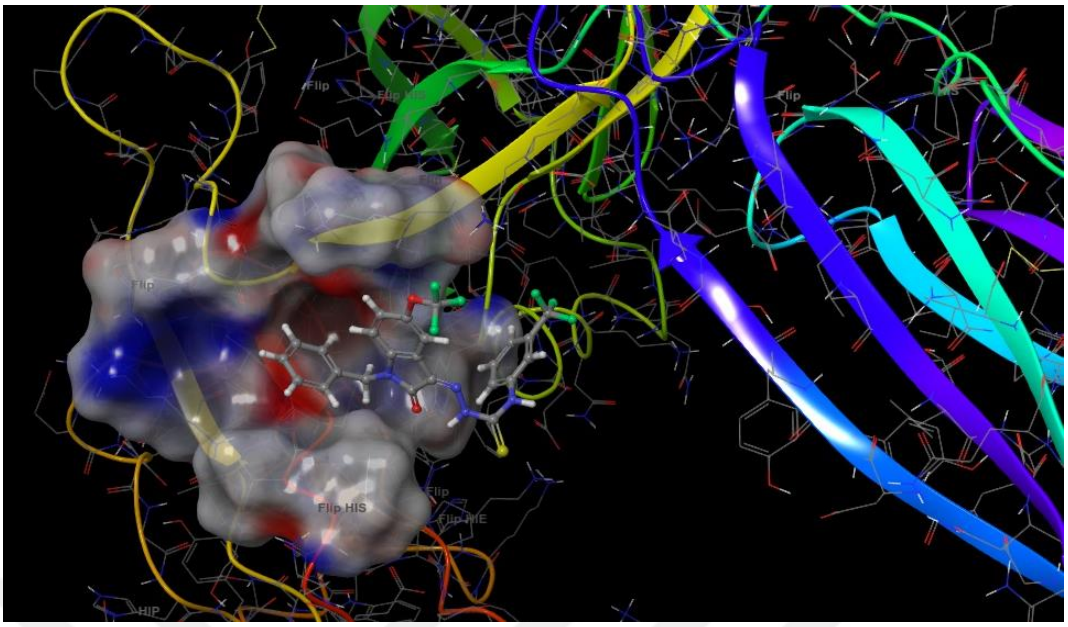
6j ligandının iki farklı pozunda N_2, N_4 hidrojenleri ve indol halkasının laktam karbonil oksijeni ile Lys112 amino asidi arasında hidrojen bağları, indol halkasının fenil halkası ile Phe111 amino asidi arasında π-π etkileşimi (Şekil 4-204a); N_2 hidrojeni ile Lys112 amino asidi arasında ve triflorometoksi grubunun oksijeni ile Tyr127 amino asidi arasında hidrojen bağları, indolün fenil halkası ile Phe111 amino asidi arasında π-π etkileşimi (Şekil 4-204b) belirlenmiştir. -2,610 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 14,44 mM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-205).

7k ligandında indol halkasının laktam grubu karbonil oksijeni ile Tyr127 amino asidi arasında hidrojen bağı, benzil artığı boyunca hidrofobik etkileşimler tespit edilmiştir. -2,448 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 18,79 mM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-206 ve 4-207).

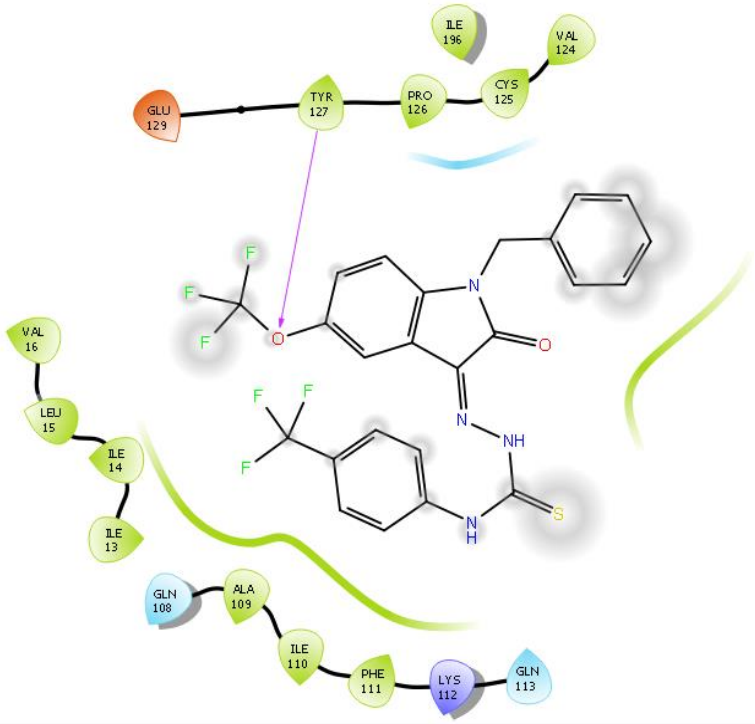
5h ligandında N_2, N_4 hidrojenleri ile Gln108 amino asidi arasında ve indol halkasının laktam karbonil oksijeni ile Val16 amino asidi arasında hidrojen bağları, indol halkasının fenil kısmı ile Phe111 amino asidi arasında π-π etkileşimi, indol halkası boyunca hidrofobik etkileşimler görülmüştür. -2,400 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 20,31 mM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-208 ve 4-209).



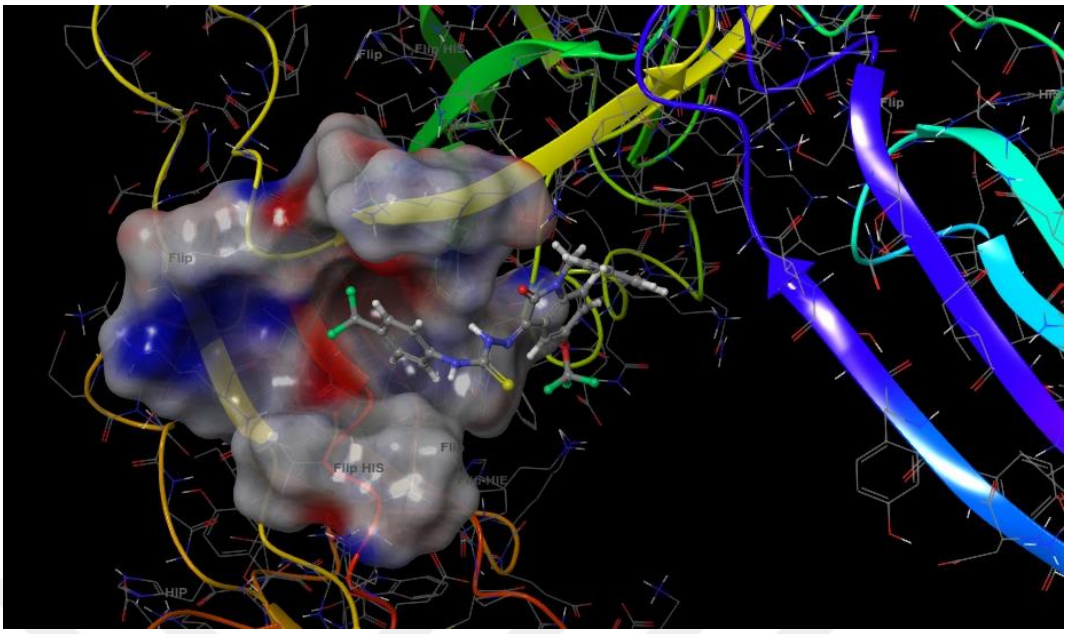
Şekil 4-200: 7d ligandının aktif bölgede gösterdiği etkileşimler



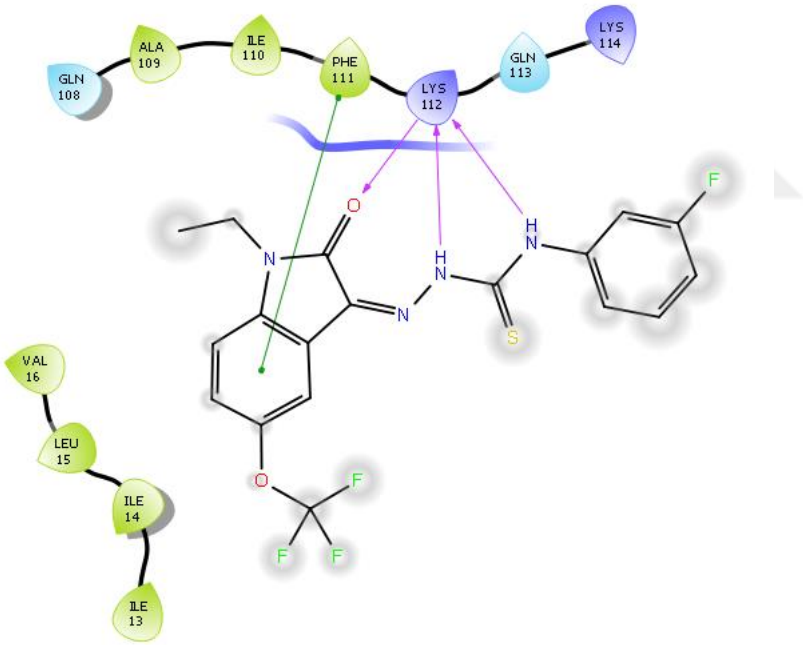
Şekil 4-201: 7d ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi



Şekil 4-202: 7e ligandının aktif bölgede gösterdiği etkileşimler

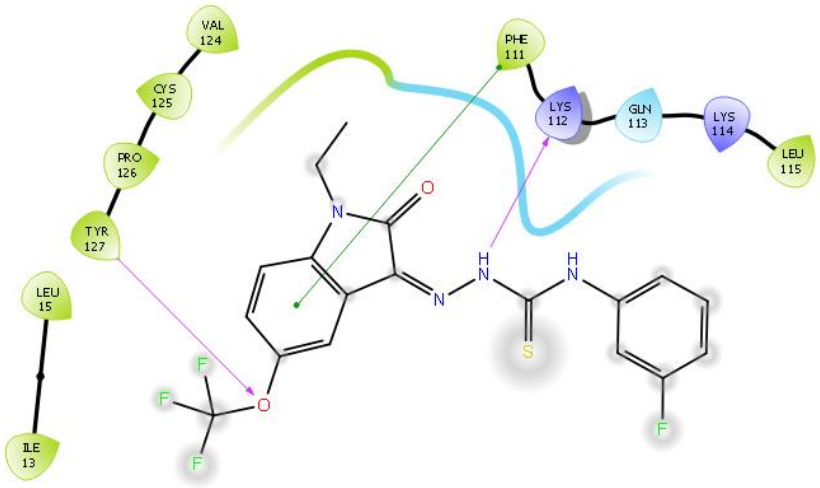


Şekil 4-203: 7e ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi



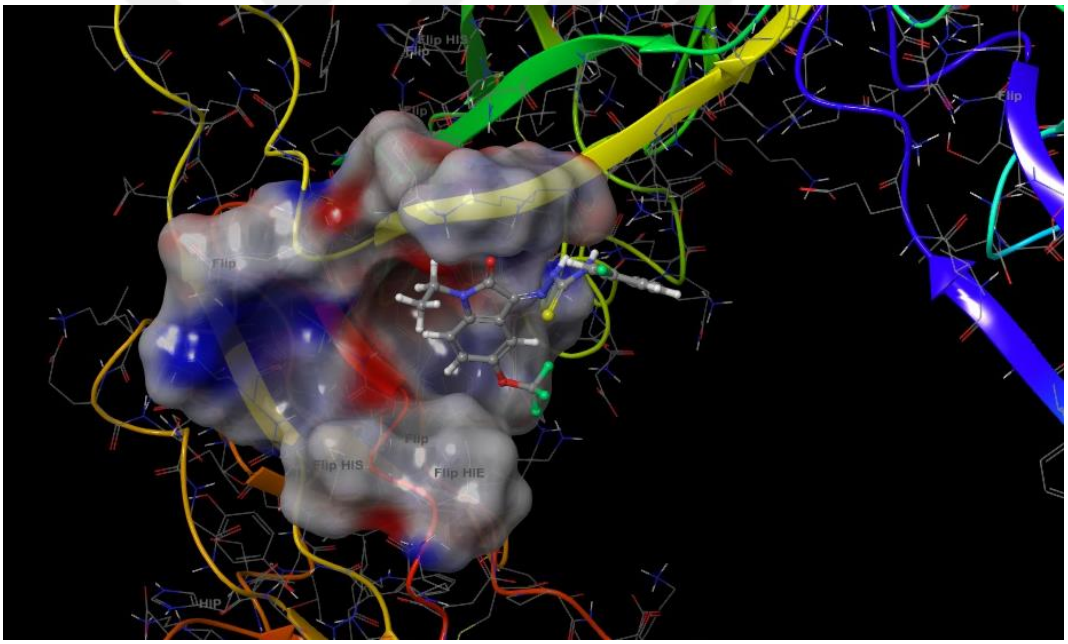
(a)

Şekil 4-204: 6j ligandının aktif bölgede iki farklı pozda gösterdiği etkileşimler

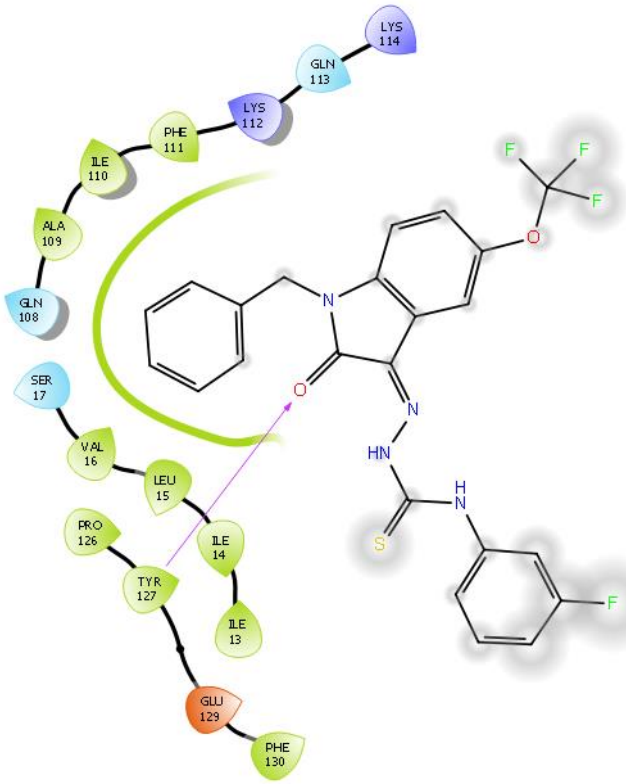


(b)

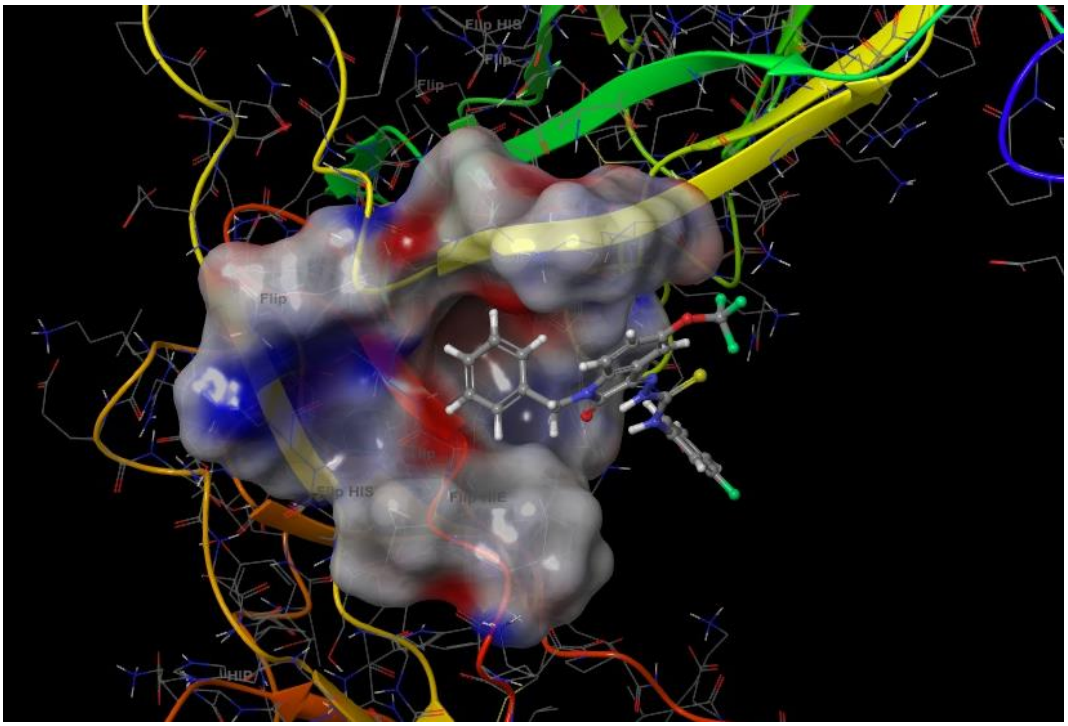
Şekil 4-204: 6j ligandının aktif bölgede iki farklı pozda gösterdiği etkileşimler



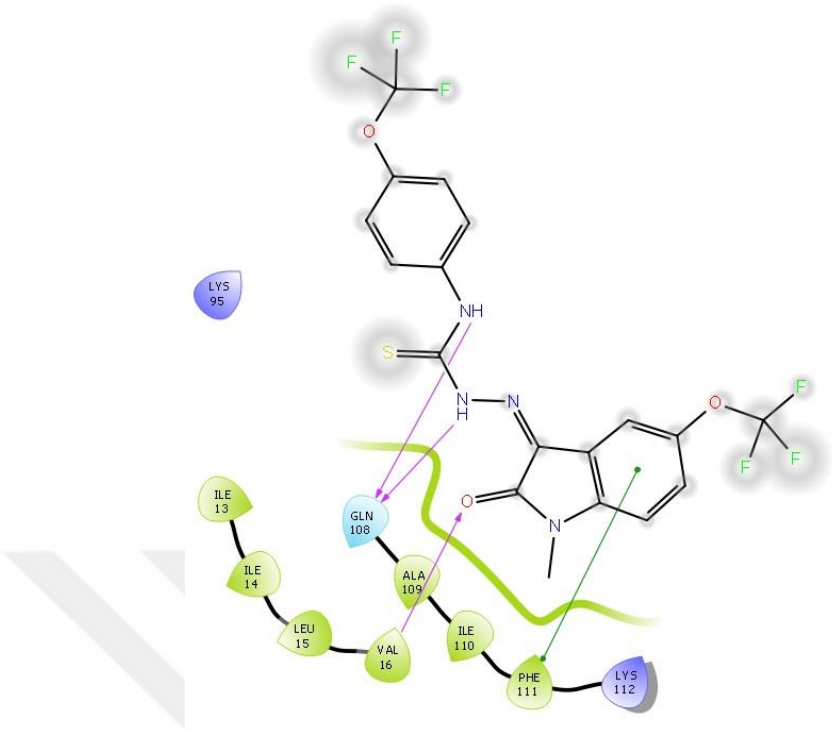
Şekil 4-205: 6j ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi



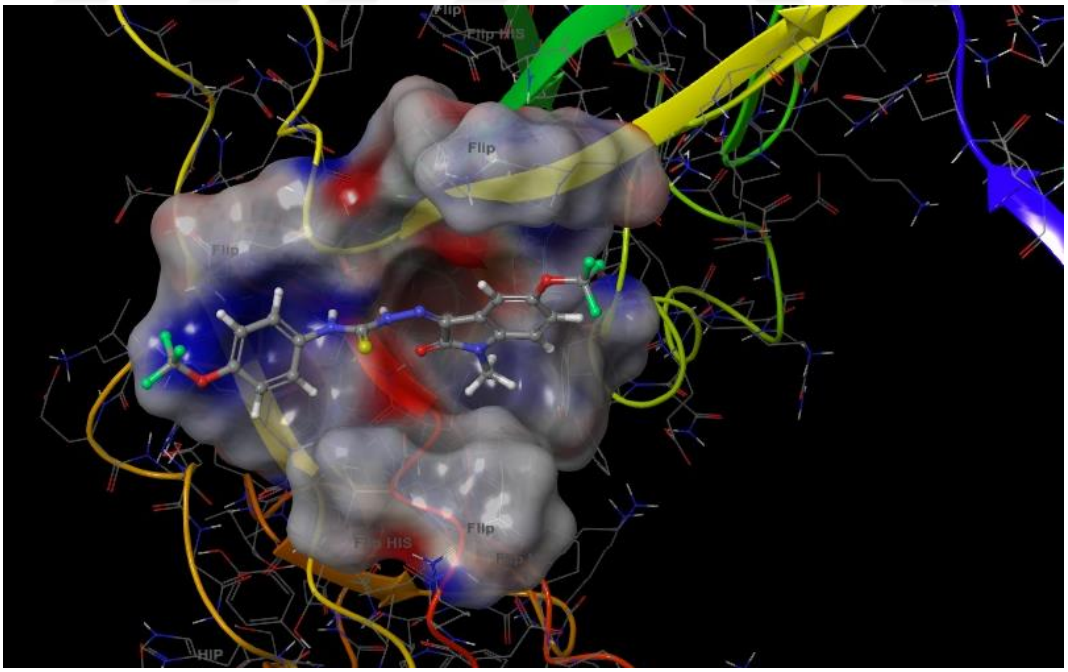
Şekil 4-206: 7k ligandının aktif bölgede gösterdiği etkileşimler



Şekil 4-207: 7k ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi



Şekil 4-208: 5h ligandının aktif bölgede gösterdiği etkileşimler



Şekil 4-209: 5h ligandının aktif bölgedeki elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

Tablo 4-1: SP ve XP tarama yöntemlerine göre yapılmış docking sonuçlarının XP GSkora göre düzenlenmesi ve diğer bazı parametreler

Bileşik	R_1	R_2	SP Docking Skor	XP GSkor	ΔG (kcal/ mol)	IC_{50} (M)	BEI	SEI	LLE
7d	$C_6H_5CH_2$	3-CF_3	-3,674	-3,101	-3,108	0,006437	12,48	8,59	-0,38618
7e	$C_6H_5CH_2$	4-CF_3	-2,682	-2,730	-2,738	0,011737	12,99	8,87	-0,13697
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	-3,041	-2,703	-2,686	0,012771	14,51	8,88	0,570148
6j	C_2H_5	3-F	-3,427	-2,610	-2,610	0,014448	16,62	8,88	2,023857
7l	$C_6H_5CH_2$	3-Cl	-3,177	-2,569	-2,584	0,015071	14,07	9,09	0,454915
6d	C_2H_5	4-CF_3	-2,831	-2,447	-2,432	0,019289	15,15	9,03	1,380331
7k	$C_6H_5CH_2$	3-F	-2,293	-2,441	-2,448	0,018794	14,75	9,21	0,832603
5h	CH_3	4-OCF_3	-2,279	-2,411	-2,400	0,020317	15,14	8,15	1,659788
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	-3,229	-2,148	-2,135	0,031239	14,39	9,34	0,681034
6c	C_2H_5	3-CF_3	-2,901	-2,101	-2,112	0,032428	15,64	9,34	1,633893
6n	C_2H_5	4-Br	-3,42	-2,086	-2,088	0,033716	15,33	9,36	2,053485
6i	C_2H_5	4-OCF_3	-2,693	-2,028	-2,013	0,038082	15,28	8,56	1,540461
5d	CH_3	4-C_2H_5	-2,334	-1,991	-2,001	0,038831	17,83	9,34	2,404257
5e	CH_3	3-OCH_3	-2,447	-1,983	-1,972	0,040703	17,80	8,50	3,021514
5a	CH_3	3-CH_3	-2,975	-1,982	-1,988	0,039659	18,47	9,35	2,788786
6m	C_2H_5	4-Cl	-3,052	-1,956	-1,943	0,042665	17,11	9,49	2,237771
6k	C_2H_5	4-F	-3,919	-1,927	-1,914	0,044722	17,82	9,51	2,533028
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	-2,341	-1,849	-1,836	0,050759	13,93	9,80	0,942203
6a	C_2H_5	H	-3,988	-1,818	-1,820	0,052095	18,77	9,60	2,817931
6g	C_2H_5	4-OCH_3	-2,759	-1,790	-1,800	0,053814	17,52	8,71	2,740591

ΔG: Serbest bağlanma enerjisi.
Ki: Dissosiasyon sabiti.

BEI: Bağlanma katsayı indeksi.
SEI: Yüzey bağlanma katsayı indeksi.
LLE: Ligand lipofilite katsayısı.

Tablo 4-1: SP ve XP tarama yöntemlerine göre yapılmış docking sonuçlarının XP GSkora göre düzenlenmesi ve diğer bazı parametreler (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	SP Docking Skor	XP GSkor	ΔG (kcal/ mol)	IC_{50} (M)	BEI	SEI	LLE
7j	$C_6H_5CH_2$	4-OCF_3	-3,250	-1,751	-1,748	0,058554	13,92	8,94	0,438707
5b	CH_3	3-CF_3	-2,927	-1,673	-1,674	0,066029	16,81	9,63	2,345949
5j	CH_3	3-Cl	-3,453	-1,580	-1,568	0,078428	18,31	9,73	2,912648
5g	CH_3	4-SCH_3	-3,191	-1,504	-1,508	0,086452	17,92	9,80	2,797628
5c	CH_3	4-CF_3	-2,365	-1,487	-1,488	0,089305	17,11	9,79	2,461288
6f	C_2H_5	3-OCH_3	-3,447	-1,461	-1,470	0,091953	18,07	9,00	3,026482
6h	C_2H_5	4-SCH_3	-2,548	-1,418	-1,410	0,10136	17,53	9,98	2,471463
5i	CH_3	3-F	-3,517	-1,379	-1,372	0,10781	19,39	9,91	3,314317
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	-3,212	-1,268	-1,258	0,129729	16,67	10,29	1,616880
7a	$C_6H_5CH_2$	H	-3,053	-1,243	-1,254	0,130574	17,18	10,28	1,951812
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	-3,531	-1,138	-1,155	0,153341	16,29	9,34	1,956379
7h	$C_6H_5CH_2$	4-OCH_3	-2,849	-0,919	-0,910	0,228243	16,65	9,63	2,106965
5f	CH_3	4-OCH_3	-2,913	-0,862	-0,870	0,243556	19,70	9,40	3,820286
6l	C_2H_5	3-Cl	-3,212	-0,829	-0,841	0,255297	18,93	10,50	3,062543
7m	$C_6H_5CH_2$	4-Cl	-2,936	-0,829	-0,816	0,265872	16,64	10,75	1,765868
6e	C_2H_5	4-C_2H_5	-3,223	-0,667	-0,660	0,342501	19,51	10,68	3,003217
6b	C_2H_5	3-CH_3	-3,490	-0,508	-0,522	0,428509	20,40	10,80	3,480371
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	-2,992	-0,078	-0,070	0,892578	17,95	11,45	2,120690

ΔG: Serbest bağlanma enerjisi.
Ki: Dissosiasyon sabiti.

BEI: Bağlanma katsayı indeksi.
SEI: Yüzey bağlanma katsayı indeksi.
LLE: Ligand lipofilite katsayısı.

Tablo 4-2: 1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) bazı farmakokinetik değerleri ve Lipinski kurallarına uygunluğunun incelenmesi

Bileşik	R_1	R_2	Molekül ağırlığı	Hidrojen bağı donörü sayısı	Hidrojen bağı akseptörü sayısı	logP oktanol/su	logS	logBB	SSS	logKp	logKhsa	İnsanda oral absorpsiyon yüzdesi	Uyulmayan RO5 kuralı sayısı
5a	CH_3	3-CH_3	408,397	1	5,5	4,754	-6,702	-0,123	0	-1,750	0,551	100	**0**
5b	CH_3	3-CF_3	462,369	1	5,5	5,427	-7,712	0,143	1	-1,771	0,656	100	**1**
5c	CH_3	4-CF_3	462,369	1	5,5	5,448	-7,723	0,172	1	-1,768	0,654	100	**1**
5d	CH_3	4-C_2H_5	422,424	1	5,5	5,129	-7,296	-0,202	0	-1,679	0,669	100	**1**
5e	CH_3	3-OCH_3	424,397	1	6,25	4,533	-6,469	-0,185	0	-1,629	0,399	100	**0**
5f	CH_3	4-OCH_3	424,397	1	6,25	4,542	-6,474	-0,159	0	-1,642	0,396	100	**0**
5g	CH_3	4-SCH_3	440,457	1	6	5,097	-7,252	-0,079	0	-1,668	0,572	100	**1**
5h	CH_3	4-OCF_3	478,368	1	5,5	5,581	-7,719	0,120	1	-1,665	0,661	100	**1**
5i	CH_3	3-F	412,361	1	5,5	4,680	-6,661	0,008	1	-1,687	0,435	100	**0**
5j	CH_3	3-Cl	428,816	1	5,5	4,938	-7,036	0,059	1	-1,720	0,508	100	**0**
6a	C_2H_5	H	408,397	1	5,5	4,848	-6,674	-0,113	0	-1,358	0,504	100	**0**
6b	C_2H_5	3-CH_3	422,424	1	5,5	5,137	-7,184	-0,129	0	-1,561	0,656	100	**1**

logS: Sudaki çözünürlüğü (S: suda doymuş çözeltisindeki konsantrasyon (mol/dm^3)) [Referans: (-6,5)-0,5].
logBB: Kan-beyin bariyeri partisyon katsayısı [Referans: (-3)-1,2].
SSS: Santral sinir sistemi aktivitesi [Referans: -2 inaktif; +2 aktif].
logKp: Deri geçirgenliği [Referans: (-8)-(-1)].
logKhsa: İnsan serum lbumin bağlanma oranı [Referans: (-1,5)-1,5].
Oral absorpsiyon yüzdesi [Referans: >80 yüksek aktivite, <25 zayıf aktivite].

Tablo 4-2: 1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) bazı farmakokinetik değerleri ve Lipinski kurallarına uygunluğunun incelenmesi (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	Molekül ağırlığı	Hidrojen bağı donörü sayısı	Hidrojen bağı akseptörü sayısı	logP oktanol/su	logS	logBB	SSS	logKp	logKhsa	İnsanda oral absorpsiyon yüzdesi	Uyulmayan RO5 kuralı sayısı
6c	C_2H_5	3-CF_3	476,396	1	5,5	5,818	-8,057	0,141	1	-1,582	0,762	100	**1**
6d	C_2H_5	4-CF_3	476,396	1	5,5	5,837	-8,051	0,172	1	-1,569	0,760	100	**1**
6e	C_2H_5	4-C_2H_5	436,451	1	5,5	5,513	-7,613	-0,202	0	-1,485	0,774	100	**1**
6f	C_2H_5	3-OCH_3	438,424	1	6,25	4,896	-6,732	-0,183	0	-1,442	0,495	100	**0**
6g	C_2H_5	4-OCH_3	438,424	1	6,25	4,940	-6,835	-0,170	0	-1,446	0,505	100	**0**
6h	C_2H_5	4-SCH_3	454,484	1	6	5,495	-7,613	-0,084	0	-1,468	0,681	100	**1**
6i	C_2H_5	4-OCF_3	492,395	1	5,5	5,984	-8,077	0,120	1	-1,454	0,771	100	**1**
6j	C_2H_5	3-F	426,388	1	5,5	5,063	-6,984	0,001	1	-1,498	0,539	100	**1**
6k	C_2H_5	4-F	426,388	1	5,5	5,064	-6,923	0,028	1	-1,478	0,535	100	**1**
6l	C_2H_5	3-Cl	442,842	1	5,5	5,321	-7,360	0,052	1	-1,533	0,613	100	**1**
6m	C_2H_5	4-Cl	442,842	1	5,5	5,338	-7,400	0,051	1	-1,519	0,618	100	**1**
6n	C_2H_5	4-Br	487,293	1	5,5	5,416	-7,543	0,046	1	-1,544	0,645	100	**1**
7a	$C_6H_5CH_2$	H	470,468	1	5,5	6,129	-7,893	-0,123	0	-0,530	0,901	100	**1**

logS: Sudaki çözünürlüğü (S: suda doymuş çözeltisindeki konsantrasyon (mol/dm^3)) [Referans: (-6,5)-0,5].
logBB: Kan-beyin bariyeri partisyon katsayısı [Referans: (-3)-1,2].
SSS: Santral sinir sistemi aktivitesi [Referans: -2 inaktif; +2 aktif].
logKp: Deri geçirgenliği [Referans: (-8)-(-1)].
logKhsa: İnsan serum albumin bağlanma oranı [Referans: (-1,5)-1,5].
Oral absorpsiyon yüzdesi [Referans: >80 yüksek aktivite, <25 zayıf aktivite].

Tablo 4-2: 1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) bazı farmakokinetik değerleri ve Lipinski kurallarına uygunluğunun incelenmesi (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	Molekül ağırlığı	Hidrojen bağı donörü sayısı	Hidrojen bağı akseptörü sayısı	logP oktanol/su	logS	logBB	SSS	logKp	logKhsa	İnsanda oral absorpsiyon yüzdesi	Uyulmayan RO5 kuralı sayısı
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	484,495	1	5,5	6,461	-8,486	-0,146	0	-0,724	1,071	100	**1**
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	484,495	1	5,5	6,461	-8,537	-0,156	0	-0,733	1,071	100	**1**
7d	$C_6H_5CH_2$	3-CF_3	538,466	1	5,5	7,108	-9,351	0,094	1	-0,795	1,174	100	**2**
7e	$C_6H_5CH_2$	4-CF_3	538,466	1	5,5	7,130	-9,316	0,155	1	-0,747	1,166	100	**2**
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	498,522	1	5,5	6,828	-8,951	-0,243	0	-0,690	1,194	100	**1**
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	500,494	1	6,25	6,197	-7,984	-0,201	0	-0,621	0,900	100	**2**
7h	$C_6H_5CH_2$	4-OCH_3	500,494	1	6,25	6,226	-8,098	-0,198	0	-0,639	0,907	100	**2**
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	516,555	1	6	6,754	-8,831	-0,138	0	-0,728	1,085	100	**2**
7j	$C_6H_5CH_2$	4-OCF_3	554,466	1	5,5	7,280	-9,384	0,082	1	-0,663	1,183	100	**2**
7k	$C_6H_5CH_2$	3-F	488,459	1	5,5	6,373	-8,313	-0,035	0	-0,687	0,951	100	**1**
7l	$C_6H_5CH_2$	3-Cl	504,913	1	5,5	6,651	-8,712	0,020	1	-0,708	1,033	100	**2**
7m	$C_6H_5CH_2$	4-Cl	504,913	1	5,5	6,636	-8,709	0,011	1	-0,725	1,029	100	**2**
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	549,364	1	5,5	6,712	-8,826	0,020	1	-0,731	1,052	100	**2**

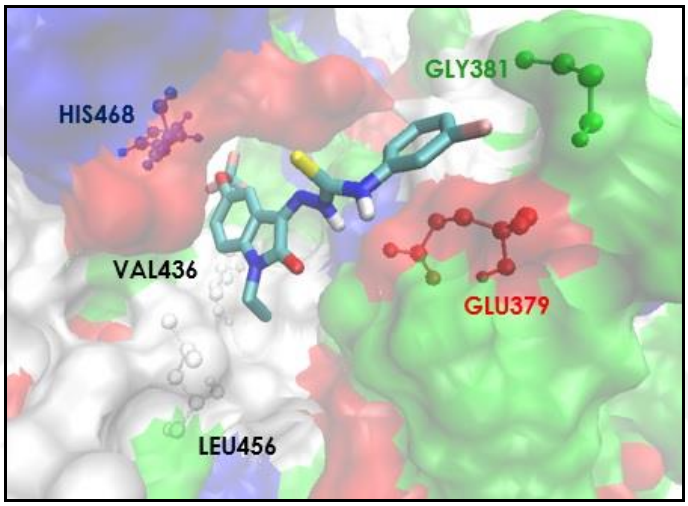
logS: Sudaki çözünürlüğü (S: suda doymuş çözeltisindeki konsantrasyon (mol/dm^3)) [Referans: (-6,5)-0,5].
logBB: Kan-beyin bariyeri partisyon katsayısı [Referans: (-3)-1,2].
SSS: Santral sinir sistemi aktivitesi [Referans: -2 inaktif; +2 aktif].
logKp: Deri geçirgenliği [Referans: (-8)-(-1)].
logKhsa: İnsan serum albumin bağlanma oranı [Referans: (-1,5)-1,5].
Oral absorpsiyon yüzdesi [Referans: >80 yüksek aktivite, <25 zayıf aktivite].

4.3.2. Herpes Simpleks Virüs (HSV) Yapıları için Moleküler Modelleme Bulguları

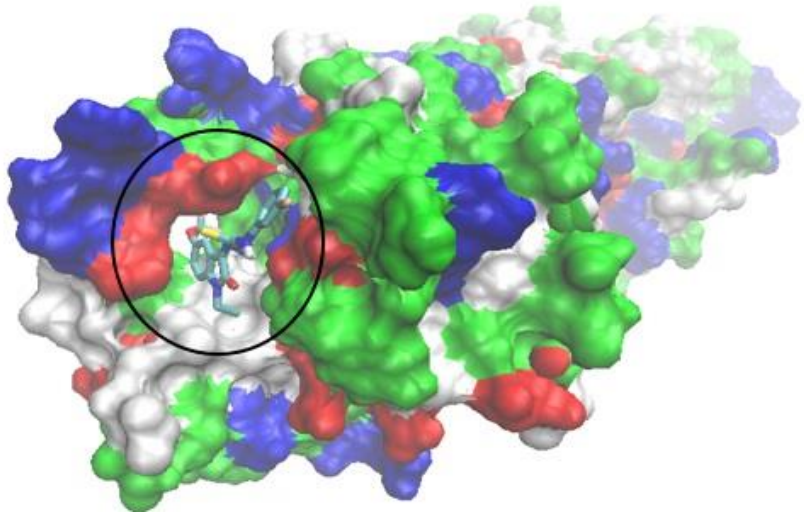
4.3.2.1. HSV-1 (KOS) Yapısı için Moleküler Modelleme Bulguları

Docking sonrasında serbest bağlanma enerjileri küçükten büyüğe doğru **6j, 6i, 5c, 6e, 6k** ve **6m** bileşikleri için aktif bölgedeki etkileşimleri incelenmiştir.

6j ligandı bağlanma bölgesinde polar Glu379, Gly381 ve His468 amino asidleri ile hidrojen bağları, nonpolar Val436 ve Leu456 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri saptanmıştır. En iyi bağlanan ligand olarak -8,1 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 1,94 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-210 ve 4-211).

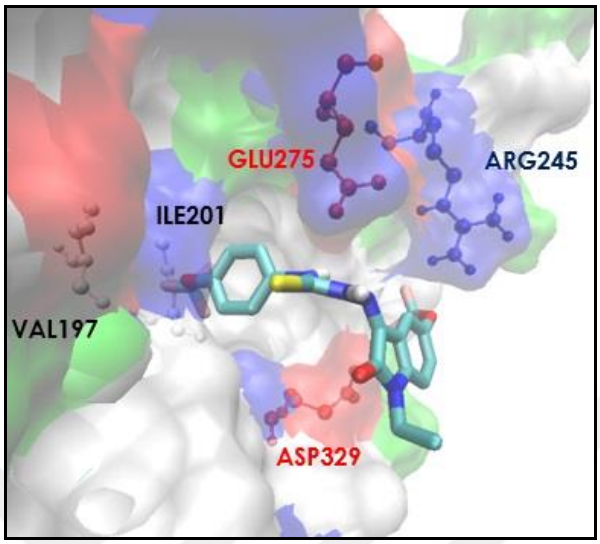


Şekil 4-210: 6j ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

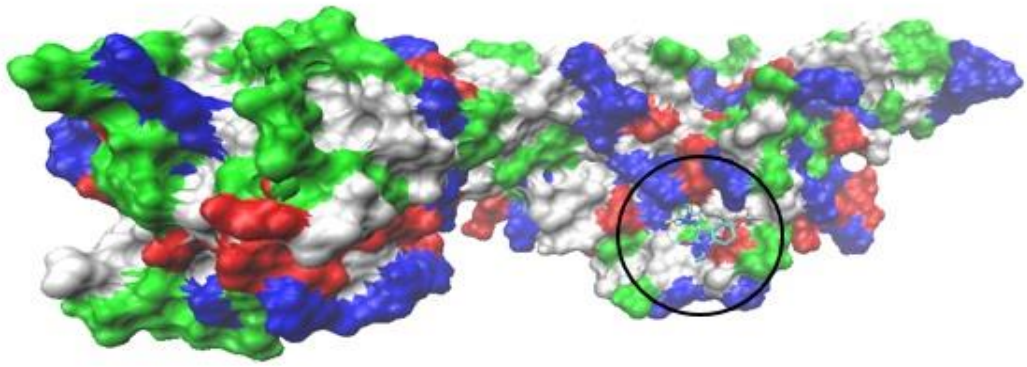


Şekil 4-211: 6j ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

6i ligandı bağlanma bölgesinde Val197, Ile201, Arg245, Glu275 ve Asp329 amino asidleri ile hidrojen bağları yapmıştır. -8,0 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 2,28 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-212 ve 4-213).

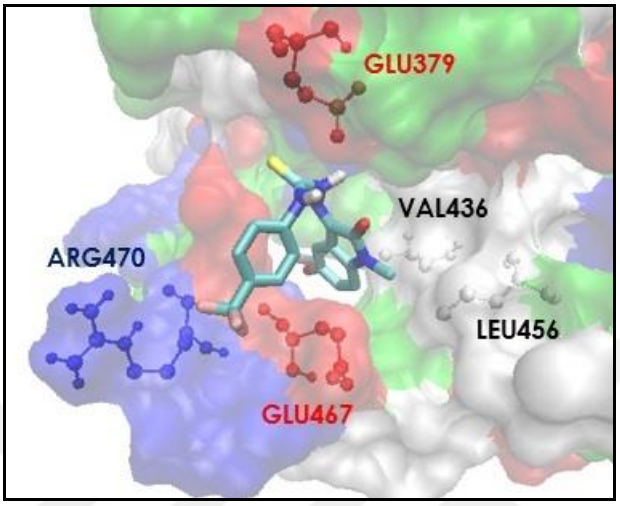


Şekil 4-212: 6i ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

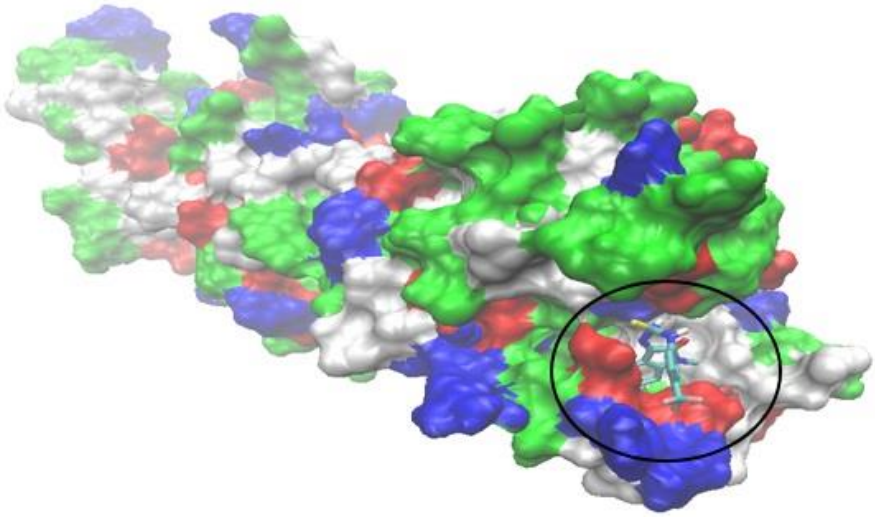


Şekil 4-213: 6i ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

5c ligandı bağlanma bölgesinde negatif yüklü polar Glu379 ve Glu467 amino asidleri ile hidrojen bağları, nonpolar Val436, Leu456 ve pozitif yüklü polar Arg470 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri belirlenmiştir. -8,0 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 2,28 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-214 ve 4-215).

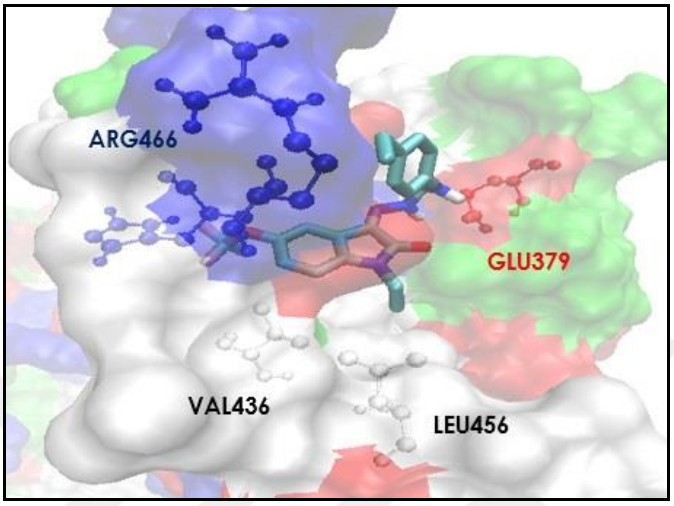


Şekil 4-214: 5c ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

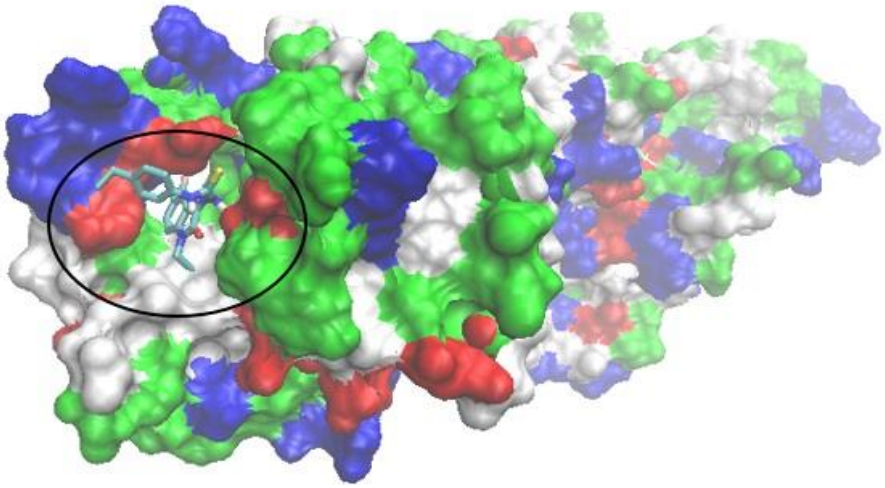


Şekil 4-215: 5c ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

6e ligandı bağlanma bölgesinde negatif yüklü polar Glu379 ve pozitif yüklü polar His468 amino asidleri ile hidrojen bağları, Val436, Leu456 ve Arg466 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri bulunmuştur. -7,8 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 3,16 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-216 ve 4-217).

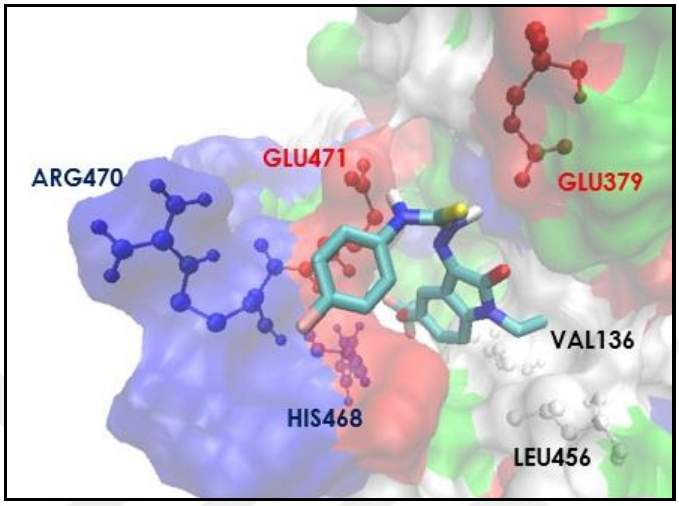


Şekil 4-216: 6e ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

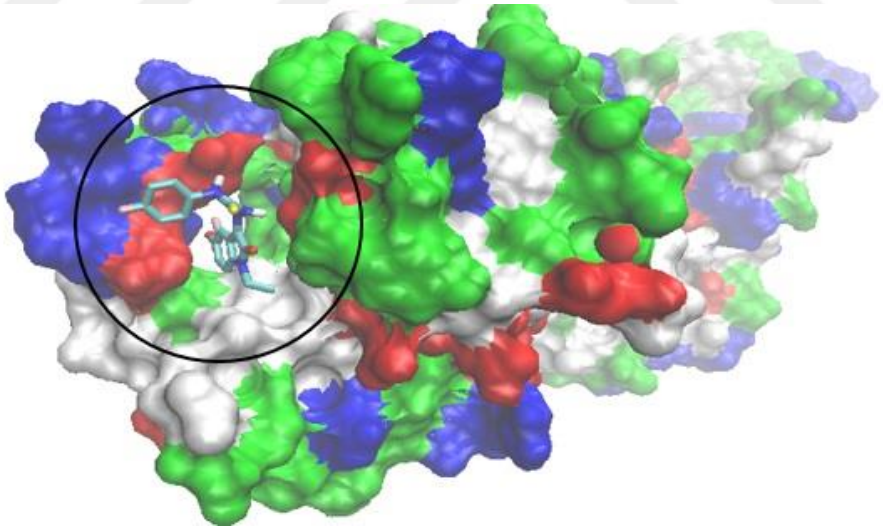


Şekil 4-217: 6e ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

6k ligandı bağlanma bölgesinde negatif yüklü polar Glu379, Glu471 ve pozitif yüklü His468 amino asidleri ile hidrojen bağları, Val436, Leu456 ve Arg470 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri saptanmıştır. -7,8 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 3,16 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-218 ve 4-219).

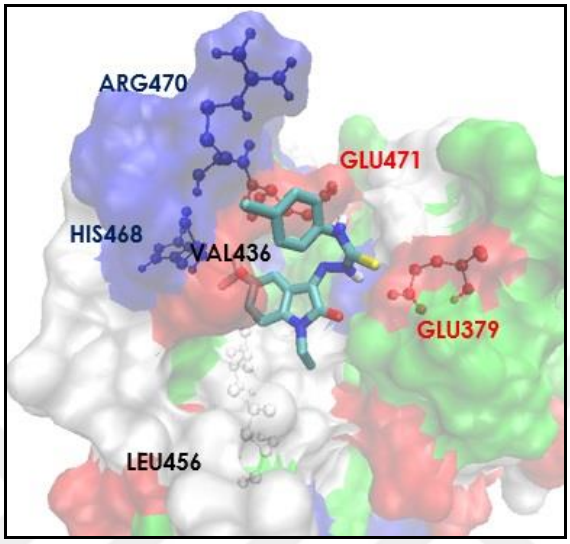


Şekil 4-218: 6k ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

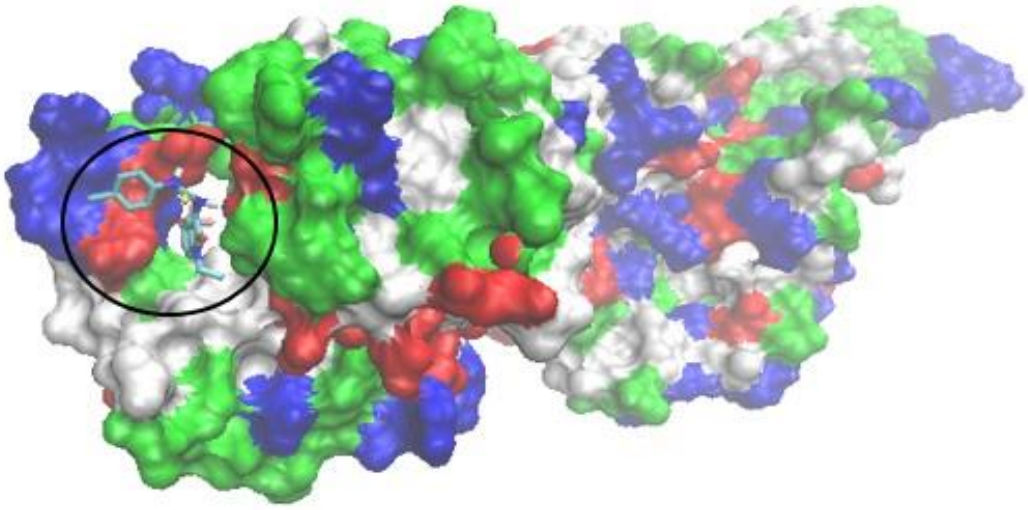


Şekil 4-219: 6k ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

6m ligandı bağlanma bölgesinde negatif yüklü polar Glu379, Glu471 ve pozitif yüklü polar His468 amino asidleri ile hidrojen bağları, Val436, Leu456 ve Arg470 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri belirlenmiştir. -7,8 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 3,16 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-220 ve 4-221).



Şekil 4-220: 6m ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

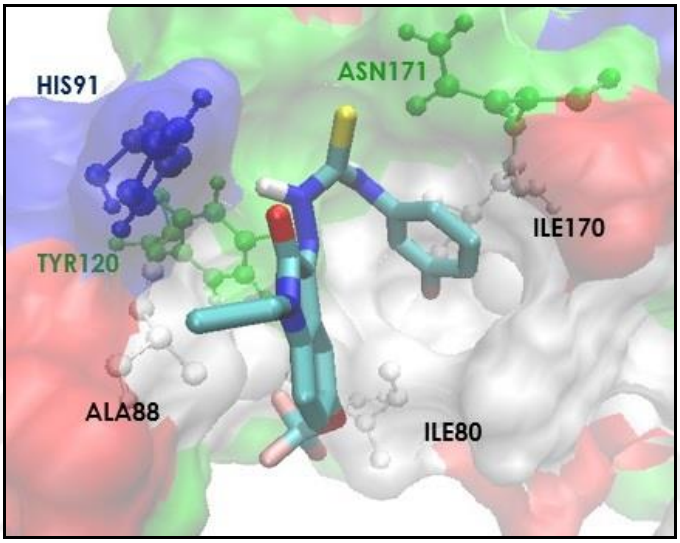


Şekil 4-221: 6m ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

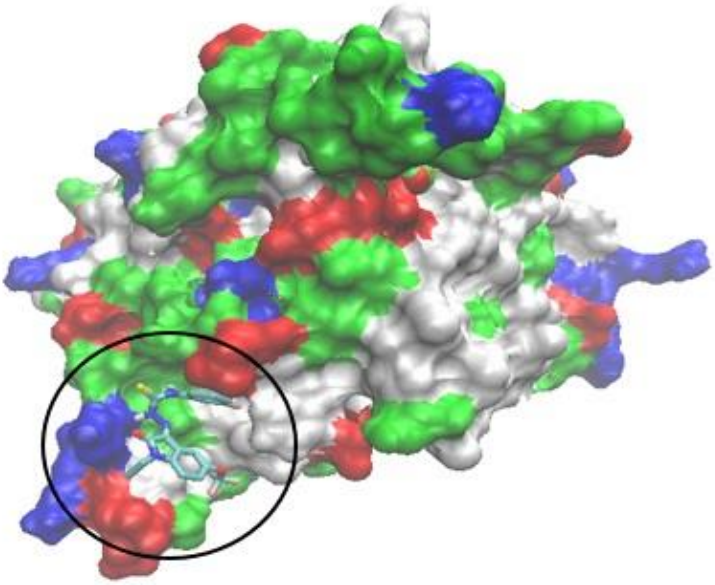
4.3.2.2. HSV-2 (G) Yapısı için Moleküler Modelleme Bulguları

Docking sonrasında serbest bağlanma enerjileri küçükten büyüğe doğru **6j, 6e, 6i, 5c, 6k** ve **6m** bileşikleri için aktif bölgedeki etkileşimleri incelenmiştir.

6j ligandı bağlanma bölgesinde Ile80, Tyr120 ve Asn171 amino asidleri ile hidrojen bağları, Ala88, His91 ve Ile170 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri saptanmıştır. En iyi bağlanan ligand olarak -8,1 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 1,94 μM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-222 ve 4-223).

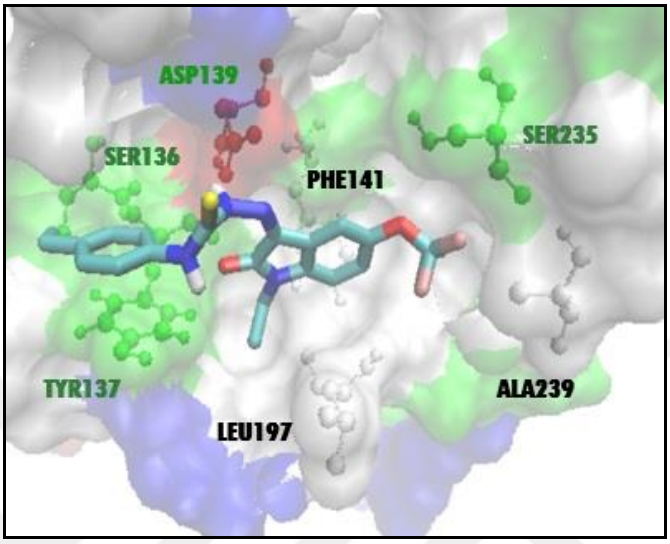


Şekil 4-222: 6j ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

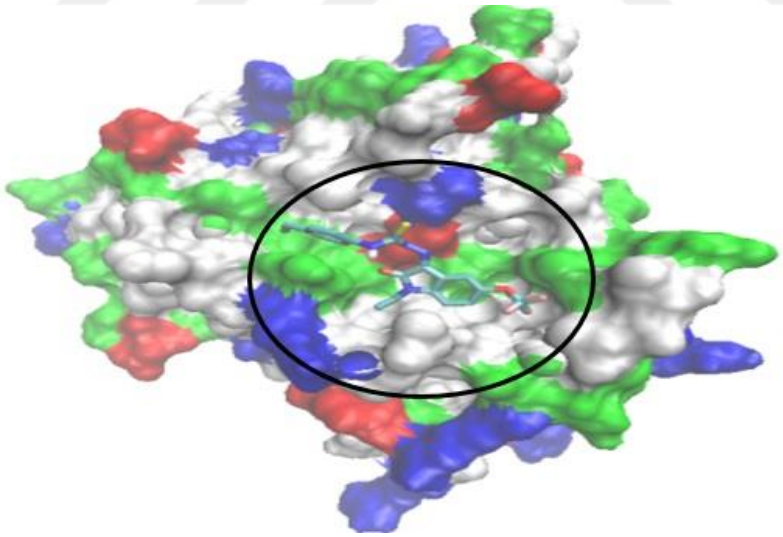


Şekil 4-223: 6j ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

6e ligandı bağlanma bölgesinde polar Asp139 ve Ser235 amino asidleri ile hidrojen bağları, Ser136, Tyr137, Phe141, Leu193 ve Ala239 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri belirlenmiştir. -7,8 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 3,16 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-224 ve 4-225).

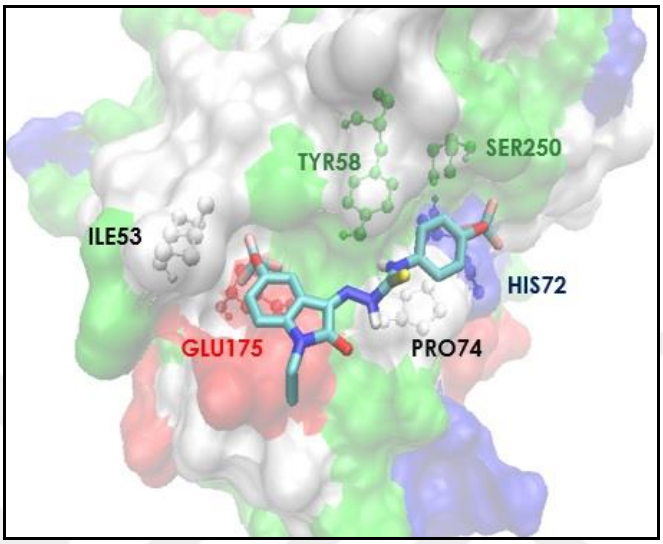


Şekil 4-224: 6e ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

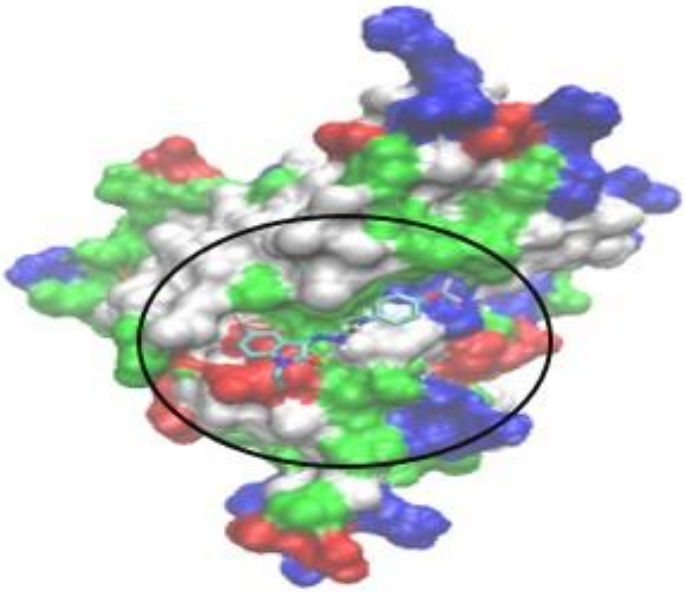


Şekil 4-225: 6e ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

6i ligandı bağlanma bölgesinde Ile53, Tyr58, His72, Pro74, Glu175 ve Ser250 amino asidleri ile hidrojen bağları, nonpolar Pro74 amino asidi ile π-π etkileşimi bulunmuştur. -7,4 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 6,06 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-226 ve 4-227).

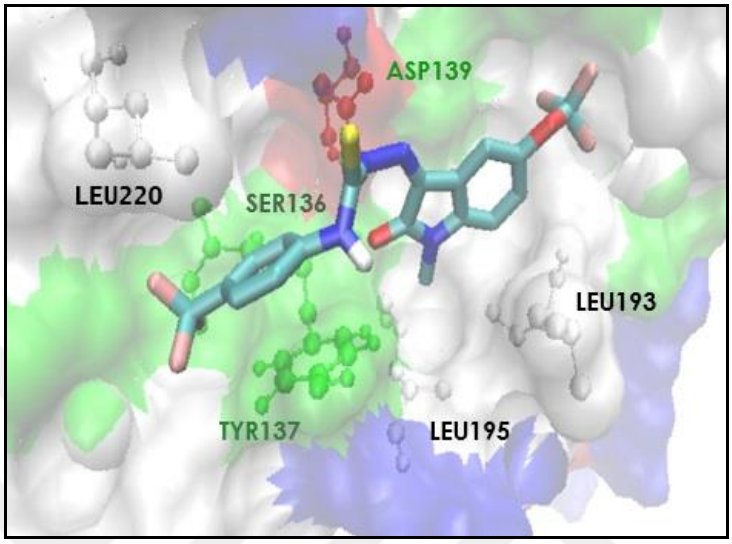


Şekil 4-226: 6i ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

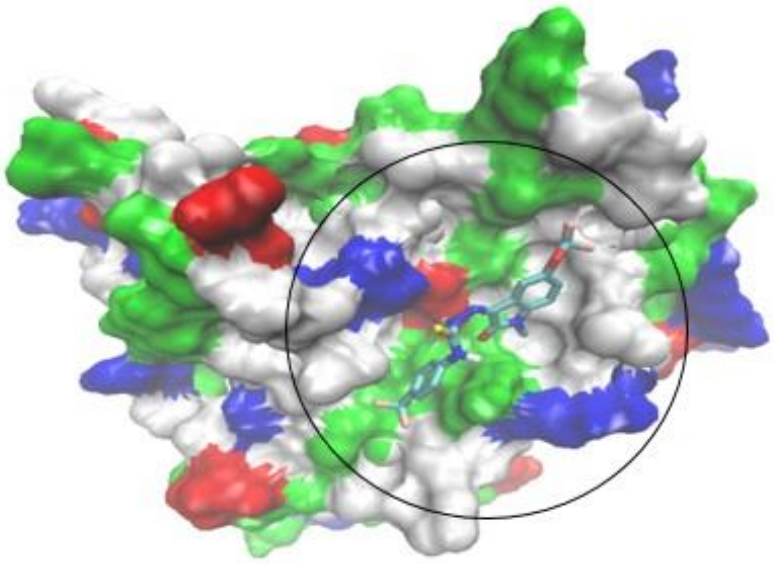


Şekil 4-227: 6i ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

5c ligandı bağlanma bölgesinde Ser136, Tyr137, Asp139 ve Leu193 amino asidleri ile hidrojen bağları, Tyr137, Leu193, Leu195 ve Leu220 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri saptanmıştır. -7,4 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 6,06 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-228 ve 4-229).

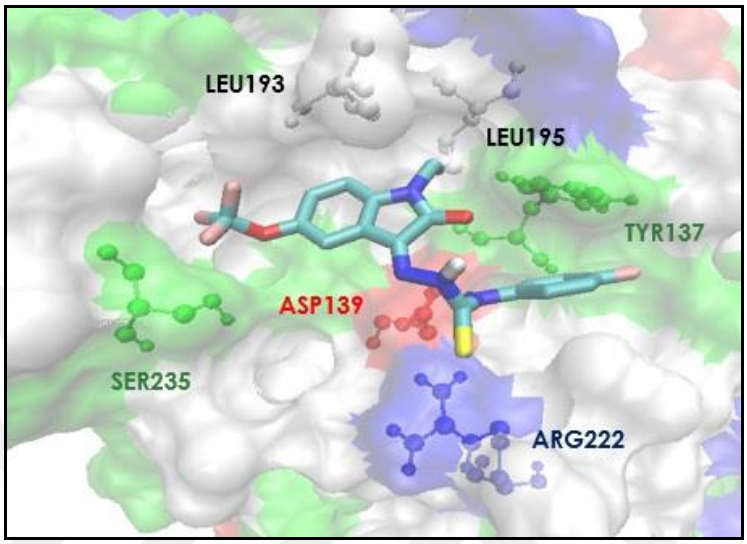


Şekil 4-228: 5c ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

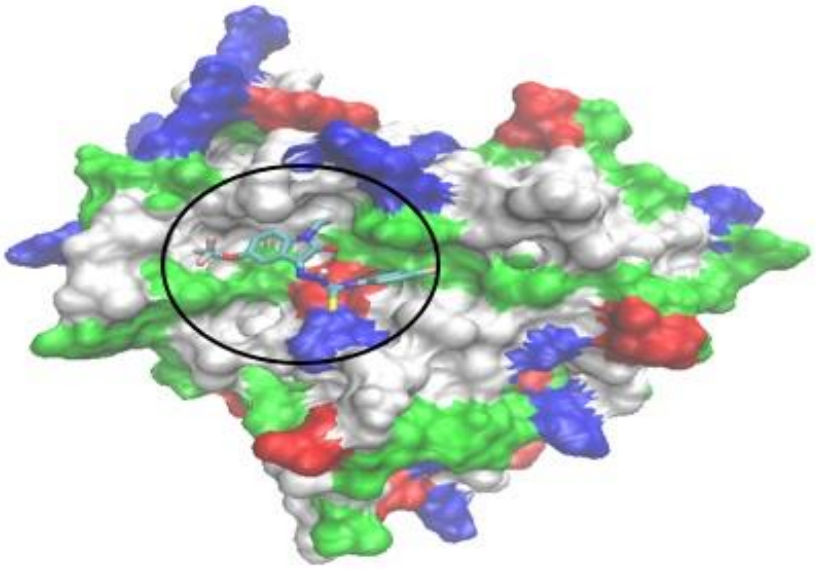


Şekil 4-229: 5c ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

6k ligandı bağlanma bölgesinde negatif yüklü polar Asp139, polar Arg222 ve Ser235 amino asidleri ile hidrojen bağları, nonpolar Leu193 ve Leu195 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri, polar Tyr137 amino asidi ile π-π etkileşimi belirlenmiştir. -7,1 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 9,86 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-230 ve 4-231).

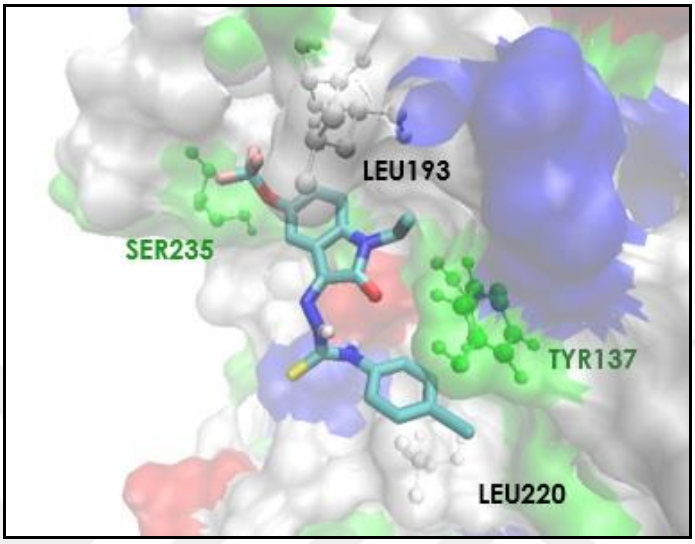


Şekil 4-230: 6k ligandının aktif bölgedeki yerleşimi

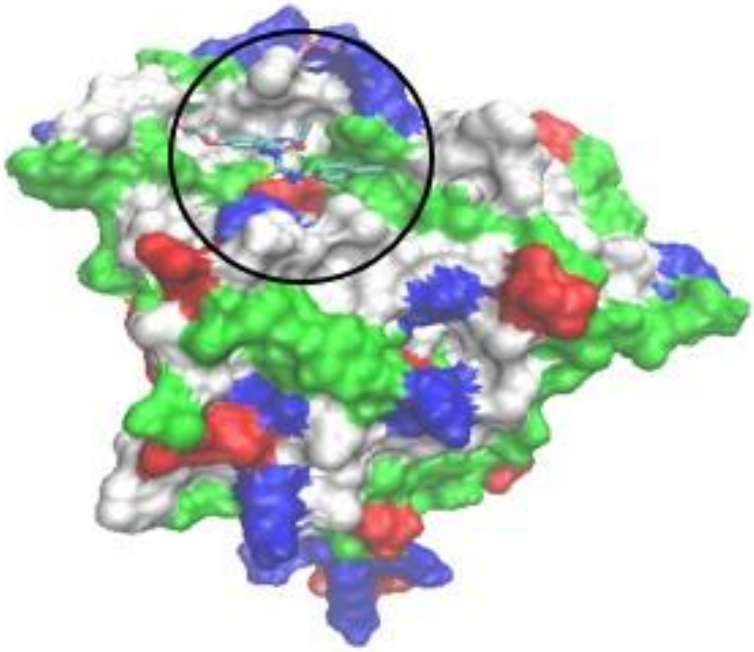


Şekil 4-231: 6k ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

6m ligandı bağlanma bölgesinde polar Ser235 amino asidi ile hidrojen bağları, nonpolar Ala192, Leu193 ve Leu220 amino asidleri ile hidrofobik etkileşimleri, polar Tyr137 amino asidi ile π-π etkileşimi bulunmuştur. -7,0 kcal/ mol serbest bağlanma enerjisi ile IC_{50} değeri 11,60 µM olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-232 ve 4-233).



Şekil 4-232: 6m ligandının aktif bölgedeki yerleşimi



Şekil 4-233: 6m ligandının proteinin elektrostatik potansiyel yüzey alanı haritasında yerleşimi

4.4. Biyolojik Etki Bulguları

4.4.1. İnterlökin-1 İnhibisyon Bulguları

1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevleri (**5-7**) (**5j, 6a, 6d, 6e, 6g, 6i, 6n** ve **7n** hariç) ile HEK BLUE hücre dizilerinde (HEK BLUE^{TM} IL-1β hücreleri ile HEK BLUE^{TM} hTLR2 hücreleri), birçok inflamatuvar hastalıkta etken rol oynayan IL-1R inhibisyonu ve bu reseptör ile benzer sinyal yolağı olan, doğuştan gelen immün yanıtta önemli rol oynayan TLR2 inhibisyonu *in vitro* ortamda test edilerek antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiş, IL-1R seçilikleri değerlendirilmiştir (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) IL-1R, TLR2 aktiviteleri ve seçicilikleri

Bileşik	R_1	R_2	IC_{50} (μM)		TLR2/ IL-1R	MTS (μM)
			IL-1R	TLR2		
5a	CH_3	3-CH_3	0,16 0,2	0,1	1	>30
5b	CH_3	3-CF_3	0,1	0,13	1	>30
5c	CH_3	4-CF_3	0,09 0,1	0,1	1	>30
5d	CH_3	4-C_2H_5	0,3	0,9	3	>30
5e	CH_3	3-OCH_3	3,6	0,1	0	>30
5f (test 1) **(test 2)**	CH_3	4-OCH_3	0,3 0,09	1,2 0,06	4 1	>30 --
5g	CH_3	4-SCH_3	0,02	0,01	0	--
5h (test 1) **(test 2)**	CH_3	4-OCF_3	0,3 0,04	1,2 0,03	4 1	>30 --
5i	CH_3	3-F	0,1	0,1	1	>30
6b	C_2H_5	3-CH_3	0,43 1,7	0,1	0	>30
6c	C_2H_5	3-CF_3	0,06	0,04	0	--
6f	C_2H_5	3-OCH_3	2,5	0,8	0	>30
6h	C_2H_5	4-SCH_3	0,02	0,01	1	--
6j	C_2H_5	3-F	0,7	0,6	1	>30
6k	C_2H_5	4-F	0,2	1,7	9	>30
6l	C_2H_5	3-Cl	0,7	0,2	0	>30

Tablo 4-3: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) IL-1R, TLR2 aktiviteleri ve seçicilikleri (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	IC_{50} (µM)		TLR2/ IL-1R	MTS (µM)
			IL-1R	TLR2		
6m	C_2H_5	4-Cl	0,3	1,2	4	>30
7a	$C_6H_5CH_2$	H	1,5	1,6	1	>30
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	5,77	9,45	2	>30
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	2,9	3,7	1	>30
7d	$C_6H_5CH_2$	3-CF_3	0,14	0,12	0	--
7e (test 1)	$C_6H_5CH_2$	4-CF_3	0,1	0,2	2	>30
(test 2)			0,09	0,08	1	--
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	1,4	2,3	2	>30
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	2,9	1,3	0	>30
7h	$C_6H_5CH_2$	4-OCH_3	0,1	0,4	4	>30
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	0,19	0,11	1	--
7j	$C_6H_5CH_2$	4-OCF_3	1,28	0,3	0	>30
7k	$C_6H_5CH_2$	3-F	3,4	4,9	1	>30
7l	$C_6H_5CH_2$	3-Cl	0,4	2,4	6	>30
7m	$C_6H_5CH_2$	4-Cl	3,4	1,2	0	>30

Moleküler modelleme ve *in vitro* test sonuçlarına göre *in vivo* deneyler için lider molekül seçilen IL-1R'ne göreceli olarak daha selektif etkili ve nontoksik 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazon] **5h** bileşiği ile IL-1 aracılı bir yanıt olan LPS ile indüklenen ateşin kontrol ve tedavisi için Lewis ırkı sıçanlar ve Balb-c ırkı fareler ile çalışılarak antipiretik etki deneyleri gerçekleştirilmiştir (Tablo 4-4 ve 4-5).

Doz belirlenmesi alometrik ölçekleme ile *in vitro* deneylerde elde edilen IC_{50} değerleri üzerinden belirlenmiştir. En düşük etkin doz saptanması amacıyla, dört gözlü Latin kare düzeninde denenecek her bir doz için 1-3'er hayvandan oluşan gruplar oluşturulmuş, LPS (220 µg/kg, subkütan) ve **5h** ya da taşıyıcı enjeksiyonları eş zamanlı olarak yapılmıştır. Saptanan en yüksek doz (150 µg/kg)'dan itibaren birer log ünite azaltılarak i.p. yoldan **5h** verilmiş, vücut sıcaklığı beş saat boyunca 20 dakika aralıklarla rektal ve karın cildi üzerinden infrared termometreler ile ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Lewis ırkı sıçanlar ile gerçekleştirilen deneyde, 16 sıçan kontrol ve tedavi grubu olmak

üzere ikiye ayrılmış, bazal ölçümün ardından 220 µg/kg dozunda LPS subkütan yolla hayvanlara enjekte edilmiş, LPS'nin ateşi indüklemesi için 3 saat beklemeye alınan sıçanlara 3 ayrı doz (1,5, 15 ve 150 µg/kg) **5h** i.p. enjeksiyonu öncesi ve sonrasında ateş ölçümleri yapılmıştır.

Tablo 4-4: Lewis ırkı sıçanlarda LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışı üzerine 5h'nin etkisi

	LPS + **5h** (n=8)	LPS (n=8)
	Ortalama ± SS (°C)	Ortalama ± SS (°C)
LPS enjeksiyonu	36,55±0,21	36,73±0,24
1,5 µg/kg **5h**	38,93±0,48	38,61±0,31
1,5 µg/kg **5h** +20 dk.	38,94±0,47	38,60±0,28
1,5 µg/kg **5h** +40 dk.	38,89±0,45	38,66±0,30
15 µg/kg **5h**	38,80±0,50	38,61±0,37
15 µg/kg **5h** +20 dk.	38,66±0,53	38,69±0,23
15 µg/kg **5h** +40 dk.	38,53±0,56	38,70±0,25
150 µg/kg **5h**	38,33±0,58	38,66±0,22
150 µg/kg **5h** +20 dk.	38,06±0,54	38,79±0,20
150 µg/kg **5h** +40 dk.	37,84±0,61	38,75±0,20
150 µg/kg **5h** +60 dk.	37,58±0,65	38,80±0,19

Tablo 4-5: Balb-c ırkı farelerde LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışı üzerine 5h'nin etkisi

	LPS + **5h** (n=5)	LPS (n=5)
	Ortalama ± SS (°C)	Ortalama ± SS (°C)
LPS enjeksiyonu	36,18±0,15	36,20±0,16
2 µg/kg **5h**	38,86±0,40	38,82±0,22
2 µg/kg **5h** +20 dk.	38,82±0,22	38,80±0,26
2 µg/kg **5h** +40 dk.	38,84±0,32	39,00±0,34
20 µg/kg **5h**	38,88±0,54	39,08±0,68
20 µg/kg **5h** +20 dk.	38,54±0,62	38,96±0,63
20 µg/kg **5h** +40 dk.	38,40±0,51	38,98±0,50
200 µg/kg **5h**	38,18±0,44	39,04±0,21
200 µg/kg **5h** +20 dk.	37,30±1,20	38,98±0,29
200 µg/kg **5h** +40 dk.	36,98±0,56	39,20±0,22
200 µg/kg **5h** +60 dk.	36,60±0,53	39,14±0,24

4.4.2. Antiviral Aktivite Bulguları

1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinde (**5-7**) (**7b, 7g, 7j-m** hariç) yapılan antiviral aktivite çalışmaları sonucunda herpes simpleks-1 (KOS), herpes simpleks-2 (G), herpes simpleks-1 TK$^-$ KOS ACV^r, vaccinia virüsü (VV), adenovirüs-2 ve insan koronavirüsü (229E) üzerine yapılan antiviral aktivite ve sitotoksisite testlerinden elde edilen bulgular Tablo 4-6 ve 4-7'de verilmiştir. Veziküler stomatit virüsü, coxsackie B4 virüs, respiratuvar sinitiyal virüs, parainfluenza-3, reovirüs-1, sindbis virüsü, punta toro virüsü, sarı humma virüsü, influenza A/H1N1, influenza A/H3N2, influenza B, HIV-1 ve HIV-2 virüsleri üzerinde aktivite saptanmamıştır.

Tablo 4-6: 5g, 6a, 6c, 6d, 6g-i, 6n, 7d, 7i ve 7n'nin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK$^-$ KOS ACV^r ve VV'ye karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	R_1	R_2	MİK	EC_{50} (µM)							
				HSV-1 (KOS)	HSV-2 (G)	HSV-1 TK$^-$ KOS ACV^r	VV	AV-2		HCV (229E)	
									Yüzeysel CPE skor		Yüzeysel CPE skor
5g	CH_3	4-SCH_3	10,0	>20	>20	>20	>20	>20		>20	
6a	C_2H_5	H	>20	>20	>20	>20	>20	>20		>20	
6c	C_2H_5	3-CF_3	>20	>20	>20	>20	>20	**1,1**	**2,1**	**13,6**	**10,0**
			>20	>20	>20	>20	>20	**1,0**	**7,7**	**7,6**	**6,8**
6d	C_2H_5	4-CF_3	>20	>20	>20	>20	>20	>20		**18,6**	
6g	C_2H_5	4-OCH_3	>20	>20	>20	>20	>20	>20		>20	
6h	C_2H_5	4-SCH_3	>20	>20	>20	>20	>20	>20		>20	
6i	C_2H_5	4-OCF_3	>20	>20	>20	>20	**7,8**	>20		>20	
6n	C_2H_5	4-Br	>20	>20	>20	>20	>20	>20		>20	
7d	$C_6H_5CH_2$	3-CF_3	>20	>20	>20	>20	>20	>20		>20	
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	>20	>20	>20	>20	>20	>20		>20	
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	>20	>20	>20	>20	>20	>20		>20	
Brivudin			>250	0,01	112,0	>250	10,0	--		--	
Sidofovir			>250	4,5	3,4	2,8	37,0	10,0		--	
Asiklovir			>250	0,6	0,6	2,0	>250	--		--	
Gansiklovir			>100	0,01	0,01	0,2	>100	--		--	
Zalsitabin			>250	--	--	--	--	5,8		--	
Alovudin			>250	--	--	--	--	0,9		--	
UDA (µg/ml)			>100	--	--	--	--	--		2,0	

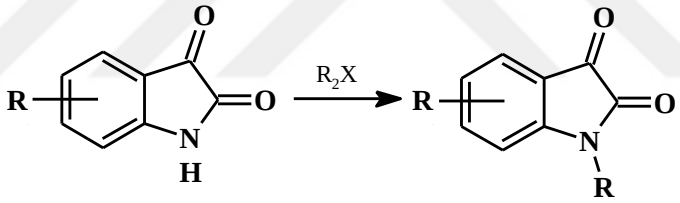
Tablo 4-7: 5a-f, 5h-j, 6b, 6e, 6f, 6j-m, 7a, 7c, 7e, 7f ve 7h'nin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK$^-$ KOS ACV^r ve VV'ye karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	R_1	R_2	MİK	EC_{50} (µM)					
				HSV-1 (KOS)	HSV-2 (G)	HSV-1 TK$^-$ KOS ACV^r	VV	AV-2	HCV (229E)
5a	CH_3	3-CH_3	≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5b	CH_3	3-CF_3	100,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5c (test 1)	CH_3	4-CF_3	≥20	>100	**6,8**	**2,3**	>100	>100	>100
(test 2)			20,0	**4,0**	**5,6**	**4,0**	**6,8**	>100	>100
5d	CH_3	4-C_2H_5	4,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5e	CH_3	3-OCH_3	≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5f	CH_3	4-OCH_3	20,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5h	CH_3	4-OCF_3	20,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5i	CH_3	3-F	20,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5j	CH_3	3-Cl	≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6b	C_2H_5	3-CH_3	20,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6e (test 1)	C_2H_5	4-C_2H_5	100,0	>100	**8,9**	**7,7**	**8,9**	>100	>100
(test 2)			≥100	**8,9**	**34,0**	**15,0**	**20,0**	>100	>100
6f	C_2H_5	3-OCH_3	≥100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6j (test 1)	C_2H_5	3-F	≥20	>100	**4,0**	**2,9**	**7,7**	>100	>100
(test 2)			100,0	**4,0**	**4,0**	**1,8**	**5,6**	>100	>100
6k (test 1)	C_2H_5	4-F	100,0	**5,6**	**4,0**	**2,3**	**8,9**	>100	>100
(test 2)			≥100	**7,6**	**2,3**	**4,0**	**2,7**	>100	>100
6l	C_2H_5	3-Cl	20,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6m (test 1)	C_2H_5	4-Cl	≥100	**2,4**	**4,0**	**1,5**	**5,6**	>100	>100
(test 2)			≥20	**4,0**	**2,3**	**1,7**	**1,8**	>100	>100
7a	$C_6H_5CH_2$	H	50,0	>50	>50	>50	>50	>50	>50
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7e	$C_6H_5CH_2$	4-CF_3	20,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	≥100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7h	$C_6H_5CH_2$	4-OCH_3	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
Brivudin			>250	0,01	250,0	0,1	3,8	--	--
Sidofovir			>250	4,5	3,4	2,8	85,0	22,0	--
Asiklovir			>250	0,6	0,6	2,0	>250	--	--
Gansiklovir			>100	0,01	0,01	0,2	>100	--	--
Zalsitabin			>250	--	--	--	--	50,0	--
Alovudin			>250	--	--	--	--	50,0	--
UDA (µg/ml)			>100	--	--	--	--	--	1,8

5. TARTIŞMA

5.1. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion Türevleri (2a-c)

1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevleri (**2a-c**) alkali ortamda 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dionun (**1**) metil/ etil/ benzil halojenürler ile etkileştirilmesiyle elde edilmiştir. Bimoleküler nükleofilik sübstitüsyon (S_N2) reaksiyon mekanizması ile yürüyen ve genellikle DMF'nin çözücü, K_2CO_3 veya NaH'ün baz olarak tercih edildiği bu sentez yönteminde (Webber ve ark. 1996; Matesic ve ark. 2008; Kurkin ve ark. 2010; Chen ve ark. 2011; Modi ve ark. 2011) baz olarak sodyum karbonat (Na_2CO_3), Se_2CO_3, lityum hidrür (LiH) veya CaH_2 (Garden ve ark. 1998; Torres ve ark. 2004; Vine ve ark. 2007b; Clay ve ark. 2012) kullanıldığı da literatürde kayıtlıdır. DMSO, ACN, aseton, dimetilamin veya NMP'nin çözücü olarak daha az kullanıldığı belirlenmiş (Clay ve ark. 2012), 1-sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion türevleri çözücü olarak THF kullanılarak potasyum tersiyer butoksit (*t*-BuOK) katalizörlüğünde de sentezlenmiştir (Emura ve ark. 2006).



1*H*-indol-2,3-dion bileşikleri ile yürütülen N-alkilasyon reaksiyonları alkoksit varlığında yapıldığında indol halkasının açılıp bazı kompleks bileşikler oluştuğu tespit edilmiştir. NaH veya LiH gibi kuvvetli bazlar kullanıldığında ısıtma veya reaksiyon süresinin bozunmayı engellemek amacıyla sürekli kontrol edilmesi gerektiği kaydedilmiştir. Bu sebeple reaksiyonun DMF ortamında baz olarak K_2CO_3 ile gerçekleştirilmesi önerilmiştir (Radul ve ark. 1983). DMF ortamında CaH_2'ün baz olarak kullanılmasının özellikle indol halkasının 5- ve 7- konumlarında elektronegatif grup taşıyan isatin türevlerinin 1-alkilasyonunda önem taşıdığı, CaH_2'ün NaH'e göre atmosferde kolaylıkla yok olması sebebiyle avantaj sağladığı bildirilmiştir (Garden ve ark. 1998). Ayrıca KI'ün katalizör olarak kullanımı ile ilgili literatür bilgisi mevcuttur (Torres ve ark. 2004; Vine ve ark. 2007a).

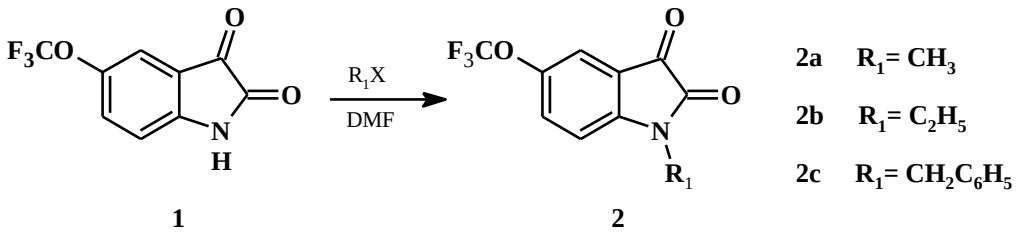
İsatin türevlerinin sodyum tuzlarından başlanarak çeşitli çözücü ortamlarında mikrodalga ışını uygulaması ile de N-alkilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. DMF

ya da NMP ortamında K_2CO_3 veya Cs_2CO_3 ile iyi sonuçlara ulaşılmıştır (Shmidt ve ark. 2008). Mikrodalga sentez yöntemiyle 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-enin (DBU) baz olarak seçildiği, etanollü ortamda yürütülen reaksiyonla isatin türevlerinin alkilasyonu yüksek verimle yapılmıştır (Jordan ve ark. 2014).

İsatin halkası açılmadan indol halkasının 1- konumundan alkilasyonu oda sıcaklığında alkil iyodür veya alkil bromür ile, 70-80 °C de alkil klorür ile gerçekleştirilmiştir. Metil, etil, allil ve benzil halojenürler ile hızlı bir reaksiyon sonucunda yüksek verimle bileşikler sentezlenirken, izopropil halojenür veya 1,3-dihalopropan kullanılarak yürütülen reaksiyonlar için en az 24 saat ve yüksek ısı gerektirdiği bildirilmiştir (Garden ve ark. 1998).

Bu bilgiler temelinde 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-diondan (**1**) hareketle metil iyodür/ etil iyodür/ benzil klorür ile DMF ortamında KI katalizörlüğünde baz olarak K_2CO_3 kullanılarak sentez ara ürünleri 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**2a-c**) elde edilmiştir (Şema 5-1).

1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**2a**) ilk kez Matsuo ve ark. nın 1995 yılındaki patentinde (W.O. 9524395 A1 19950914) kayıtlıdır. Bu kapsamda sentez yöntemi bilgisine ulaşılamamıştır. 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**2b**) ise 2017 yılında 5-(triflorometoksi)isatinden K_2CO_3 ve KI katalizörlüğünde etil bromür eklenerek 3 saat sonunda % 77 verimle sentezlenmiştir (Eraslan Elma 2017). 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**2c**) ilk olarak 2001 yılında THF ortamında oda sıcaklığında 5-(triflorometoksi)isatin ile NaH ve benzil bromür eklenerek 24 saat sonunda % 82 verimle elde edilmiştir (Singh ve ark. 2001).

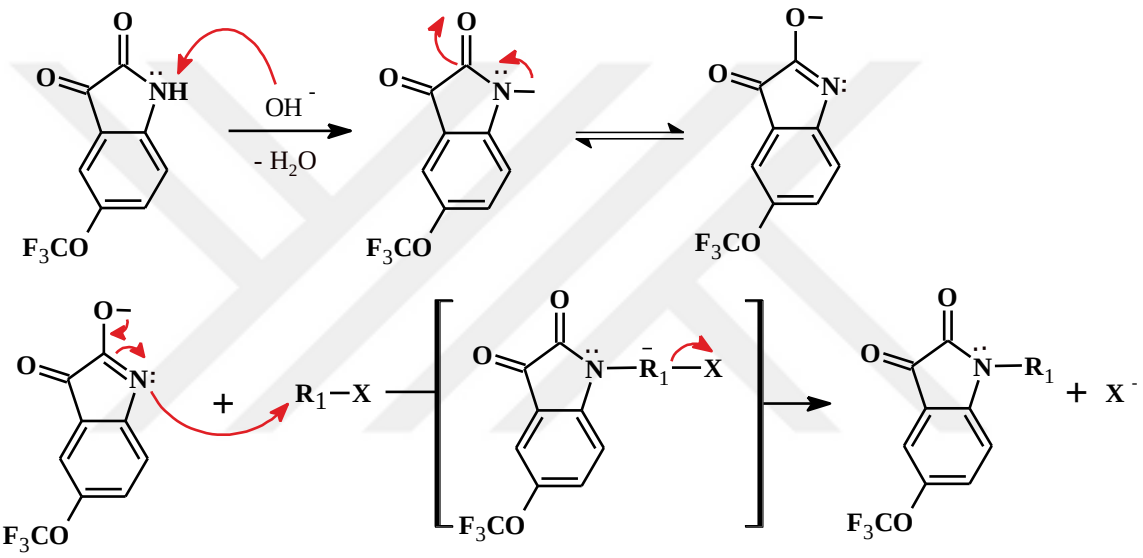


1 **2**

Şema 5-1: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) genel sentezi

Güçlü nükleofilik karakterde olmayan laktam grubu zayıf asidik özelliği nedeniyle ancak enol formunda nükleofilik reaksiyonlar gerçekleştirebilir. Katalizör

olarak kullanılan baz laktam protonunu koparır, 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**1**) enol formuna geçer. Metil/ etil/ benzil halojenür ile yürütülen bu reaksiyonda, önce enol oksijeni üzerindeki ortaklanmamış elektronlar azometin karbonuna hücum eder, sonra azometin bağı azota doğru açılır. Halojen, elektron çekici etkisiyle bağlı olduğu karbon üzerinde elektron yoğunluğunun azalmasına sebep olur. Nükleofilik karakterdeki isatinin anilid azotu elektrofilik bir merkez oluşturan alkil halojenür karbonuna arkadan atak yapar. Alkil karbonu ile anilid azotu arasında yeni bir bağ oluşur ve halojenür ayrılmasıyla 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**2a-c**) kazanılır (Şema 5-2).



R_1= CH_3, C_2H_5

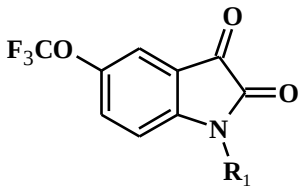
X= Cl, I

Şema 5-2: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) sentez mekanizması

N-alkilasyon reaksiyonunun hızı, kullanılan alkil halojenüre bağlı olarak alkil zincirinin uzaması veya dallanması ile düşmektedir. Bu nedenle metil, primer, sekonder ve tersiyer alkil şeklinde tepkime hızları azalmaktadır. S_N2 tepkimesi tersiyer alkil halojenürün geçiş halinin enerjisinin göreceli daha yüksek olması nedeniyle ilerlemez.

Benzil halojenürler ile S_N2 tepkimesi primer alkil ve hatta metil halojenürlerden bile daha etkin ve hızlı bir şekilde ilerler. Bunun nedeni; benzil artığındaki aromatik pi bulutunun komşu p orbitalinde bulunan negatif yükü delokalizasyonuna yardımcı olarak

reaksiyonun geçiş enerjisini azaltmasıdır. Aynı koşullar altında gerçekleştirilen sentezler sonucunda elde edilen 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion bileşiklerinin (**2a-c**) reaksiyon süreleri ve verimleri bu verileri doğrular niteliktedir (Tablo 5-1).



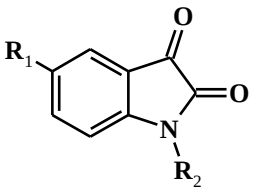
Tablo 5-1: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) reaksiyon bilgileri

Bileşik	R_1	Reaksiyon süresi (sa)	Verim (%)
2a	CH_3	3	90
2b	C_2H_5	3	92
2c	$C_6H_5CH_2$	1	97

5.1.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.1.1.1. UV Verileri

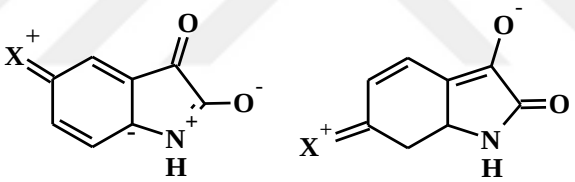
İsatin ve türevlerinin ultraviyole absorpsiyonlarının incelendiği çalışmada 242,0-261,0; 298,0-320,0 ve 400,0 nm'de üç ayrı maksimum absorpsiyon belirlenmiş (Ault ve ark. 1935), isatin ve N-metilisatinin etanollü ortamda alınan spektrumlarında benzer dalga boylarında belirlenen üç absorpsiyon maksimumunun sırasıyla benzen halkası, C=O kromoforu ve iki C=O grubunu tanımladığı bildirilmiştir (Tablo 5-2) (Mangini ve Passerini 1955). İsatinin fenil grubunu tanımlayan π→π* geçişini karakterize eden B bandları 243,0 nm de gözlenirken, n→π* geçişinden ileri gelen, keton ve amid gruplarını tanımlayan R bandları 296,0 nm de saptanmıştır. 1-Metilisatinin metanollü ortamda alınan spektrumunda B bandı 249,0 nm, R bandı ise 299,0 nm de gözlenmiştir (Davidovich ve ark. 2014).



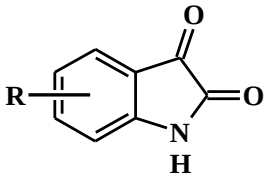
Tablo 5-2: İsatin ve N-metilisatinin UV verileri

R_1	R_2	λ_{max}	log ε	λ_{max}	log ε	λ_{max}	log ε
H	H	243,0	4,4	296,0	3,5	413,0	2,8
H	CH_3	245,0	4,35	299,0	3,37	420,0	2,7

Görünür alanda isatin halkasındaki sübstitüsyonların absorpsiyona etkisi incelenmiş, indol halkasının 5- konumundaki sübstitüentlerin -CO-NH- grubu ile konjugasyona girmesi nedeniyle batokromik kaymaya neden olduğu, 6- veya 7-konumundaki sübstitüentler ile konjugasyon olmadığı için hipsokromik kayma gözlendiği tespit edilmiştir (Tablo 5-3) (Sadler 1956).



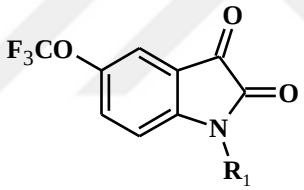
X= CH_3, Cl, OCH_3



Tablo 5-3: İsatin ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin görünür alan absorpsiyonları

R	λ_{max}	R	λ_{max}
H	416,0	6-CH_3	416,0
5-CH_3	424,0	6-Cl	405,0
5-Cl	430,0	6-OCH_3	404,0
5-OCH_3	460,0	7-Cl	405,0

5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**1**) ve 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dionun (**2a-c**) eser miktarda DMSO ile hazırlanan etanoldeki çözeltilerinin UV spektrumlarında dört absorpsiyon maksimumu gözlenmiştir. 243,0-246,5 nm ve 249,7-252,3 nm dalga boyu aralığında gözlenen bandlar aromatik yapıdan kaynaklanan π→π* geçişinin sebep olduğu K bandları; 264,5-268,7 nm dalga boyu aralığında gözlenen bandlar aromatik yapıyı karakterize eden π→π* geçişinin sebep olduğu B bandları, 293,0-296,5 nm dalga boyu aralığında gözlenen bandlar C=O gruplarını tanımlayan n→π* geçişinden kaynaklanan R bandları olarak tanımlanmıştır. **1** ve **2a-c** bileşiklerinde benzen halkasında iki C=O kromoforu, ayrıca laktam ve triflorometoksi gibi oksokrom sübstitüentlerin varlığı nedeniyle K ve B bandlarında güçlü bir kırmızıya kayma ve pik şiddetlerinde artma gözlenmiştir. K bandı 243,0-252,3 nm dalga aralığında (ε_{max} > 10000), B bandı ise ince yapısının kaybolması nedeniyle omuz şeklinde belirlenmiştir. **2a-c** bileşiklerinin spektrumlarında metil, etil ve benzil gruplarının hiperkonjugasyon oluşturması sebebiyle K, B ve R bandlarında zayıf batokromik kaymalar gözlenmiştir (Erdik 2007, s. 36-37) (Tablo 5-4).



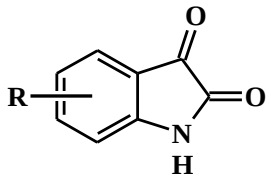
Tablo 5-4: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (1) ve 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) UV bulguları

Bileşik	R_1	λ_{maks} nm (ε) *
1	H	243,0 (12735); 249,7** (10793); 264,5** (2473); 293,0 (1895)
2a	CH_3	246,5 (42338); 252,3** (38906); 268,7** (13115); 295,0 (5270)
2b	C_2H_5	246,5 (33589); 252,3** (31024); 268,2** (11248); 294,5 (4302)
2c	$C_6H_5CH_2$	246,5 (12207); 251,8** (11275); 267,2** (5011); 296,5 (2345)

* Spektrumlar, 1 mg madde 0,02 ml DMSO içeren 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.
** Bandlar omuz şeklinde izlenmiştir.

5.1.1.2. IR Verileri

İsatin ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin katı formda ve seyreltik çözeltide infrared (IR) spektrumları alınmış, isatin türevlerinin laktam yapısında olduğunu ve laktam karbonili ile NH arasında intermoleküler hidrojen bağının oluştuğunu ortaya koyan veriler elde edilmiştir. Sübstitüe isatin türevlerinde benzen halkasındaki sübstitüentlerin titreşim bandlarında küçük kaymalar yaptığı, isatinin 3450 cm^{-1} de gözlenmesi gereken N-H gerilme titreşimi intermoleküler hidrojen bağları oluşturmasına bağlı olarak 3230 cm^{-1} de belirlenmiştir. İsatin bileşiklerinin kloroform çözeltisinde alınan spektrumlarında 1755 cm^{-1} de saptanan band 3- konumundaki keton C=O gerilme titreşimi bandını temsil etmektedir. Bu band 1740 cm^{-1} de belirlenen, her zaman çok keskin ve şiddetli olan amid C=O gerilme titreşimi bandından daha düşük şiddette, ayrı bir band veya seyrek olarak bir omuz şeklinde gözlemlenebilmektedir. 5/ 6- konumundan sübstitüe isatin bileşiklerinin spektrumları incelendiğinde benzen halkasını tanımlayan C=C gerilme titreşimi bandları 1621 cm^{-1} (çok kuvvetli) ve 1450 cm^{-1} (zayıf) de iki band şeklinde tespit edilmiştir. Bu band kloroformda 1450 cm^{-1}, KBr diskte 1469 cm^{-1} de belirlenmiş, ayrıca laktam grubu N-H eğilme titreşimi ve C-N gerilme titreşimi (amid II) bandı olarak da yapıyı tanımlamıştır (Tablo 5-5) (O'Sullivan ve Sadler 1956; O'Sullivan 1960; Bigotto ve Galasso 1979; Laatsch ve ark. 1984; Petrov ve ark. 1986; Naumov ve ark. 2000).

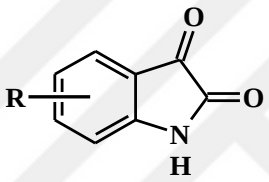


Tablo 5-5: Sübstitüe isatin bileşiklerinin IR verileri (cm^{-1})

R	N-H g.b.	C=O g.b.	N-H e.b. ve C=C g.b.
5-CH_3	3460, 3250	1758, 1739	1631, 1480
5-OCH_3	3455, 3250	1757, 1738	1627, 1492
5-F	3458, 3230	1755, 1744	1630, 1480
6-CH_3	3460, 3240	1755, 1738	1628, -
6-OCF_3	3455, 3250	1756, 1734	1622, 1458
6-F	3450, 3230	1764, 1743	1624, 1450
6-Cl	3450, 3230	1755, 1743	1618, -
6-Br	3440, 3230	1765, 1744	1618, -

α-Dikarbonil grupları içeren pentasiklik moleküllerin IR spektrumları incelenmiş, bu çalışmada isatinin KBr'de alınan spektrumunda 2- konumundaki amid karbonil sinyalinin düşük dalga sayısında (1722 cm^{-1}), 3- konumundaki keton karbonilin daha yüksek dalga sayısında (1742 cm^{-1}) gözlendiği belirlenmiş, bu sonuçlar O'Sullivan ve Sadler'in 1956 yılındaki çalışmasını desteklemiştir (Cogrossi 1973).

İsatinin keton karbonil gerilme titreşimi, amid karbonilinin elektron çekici etkisi nedeniyle 20 cm^{-1} daha yüksek dalga sayısında izlenmiş, molekülün konformasyonuna bağlı olarak normal ve/ veya yüksek dalga sayısında yapıyı tanımlayan sinyaller kaydedilmiştir (Erdik 2007, s. 106). Bu nedenle isatin ve 5-sübstitüe isatin spektrumlarında (KBr) ve SDBS kayıtlarında iki veya üç ayrı band şeklinde C=O gerilme titreşimi bandları görülmekte, sübstitüentlere bağlı olarak bazı frekans kaymaları tespit edilmektedir (Tablo 5-6) (SDBS No. 2597, 15138, 21417, 23383).



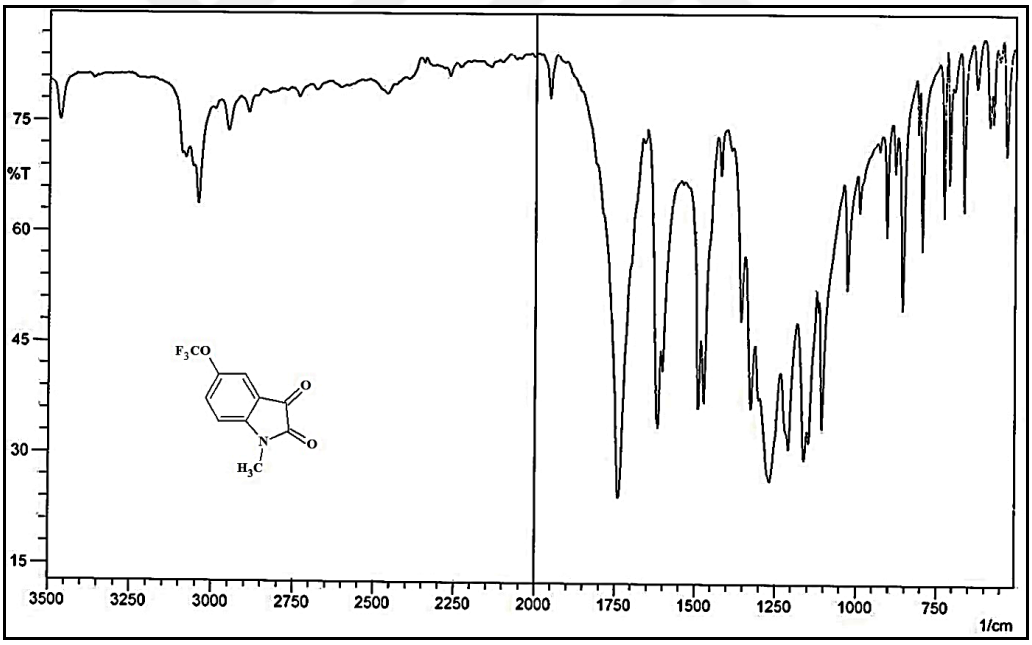
Tablo 5-6: İsatin ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin IR verileri (cm^{-1})

R	N-H g.b.	C=O g.b.	N-H e.b. ve C=C g.b.
H	3451, 3195	1750, 1730	1623, 1483, 1462
5-CH_3	3288	1745, 1726, 1717	1629, 1493, 1438
5-F	3458, 3230	1755, 1744	1630, 1480, 1460
5-Cl	3485, 3354	1755, 1743, 1699	1618, 1469, 1452
5-Br	3424, 3217	1762, 1750, 1713	1615, 1470, 1448
5-NO_2	3336, 3108	1772, 1751, 1736	1622, 1471, 1455

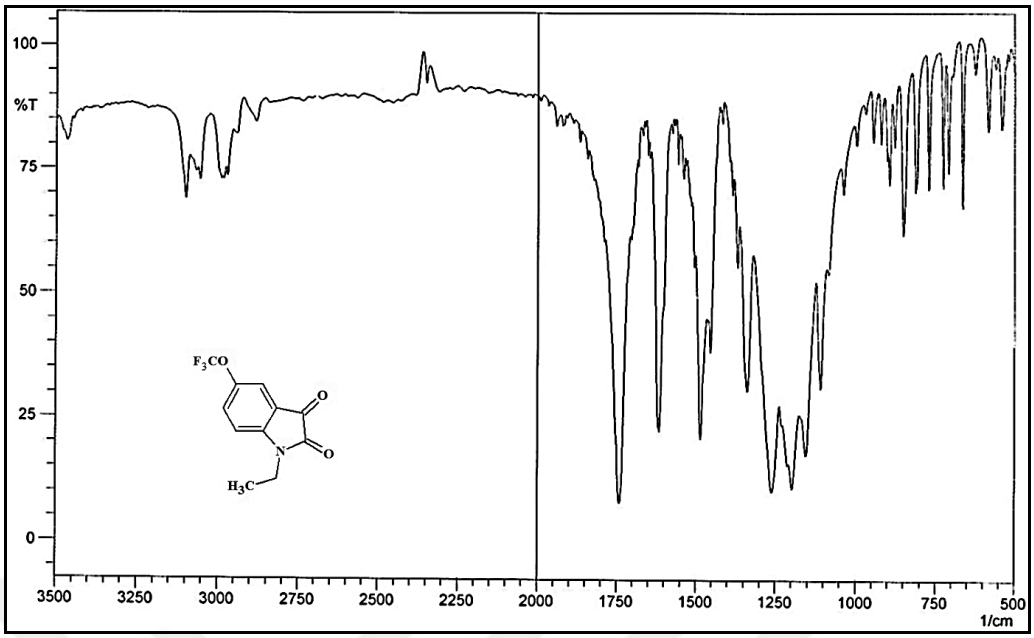
1-Alkil/ aralkilisatin türevlerinde N-H gerilme titreşimi bandları spektrumda gözlenmezken, yapıyı doğrulayan keton ve amid C=O gerilme titreşimi bandları 1-metilisatinde sırasıyla 1746 ve 1730 cm^{-1} (SDBS No. 34147), 1,5-dimetilisatinde 1750 ve 1740 cm^{-1}, 5-floro-1-metilisatinde 1750 ve 1730 cm^{-1}, 5-kloro-1-metilisatinde 1740 ve 1720 cm^{-1}, 5-iyodo-1-metilisatinde 1749 ve 1728 cm^{-1} de belirlenmiştir (Cheng ve ark. 2001; Zhou ve ark. 2006). 1-Etilisatinin spektrumunda etil grubu asimetrik ve simetrik C-H gerilme titreşimi bandları 2945 ve 2855 cm^{-1} de kaydedilmiş, ayrıca 1720

ve 1689 cm^{-1} de keton ve amid C=O gerilme titreşimi bandları yapıyı karakterize etmiştir (Rad ve ark. 2010).

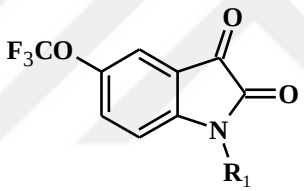
1-Metil/ etil sübstitüe 5-(triflorometoksi)isatin bileşiklerinin (**2a/ 2b**) katı fazda (KBr) alınan IR spektrumlarında 5-(triflorometoksi)isatinin (**1**) katı fazda alınan spektrumunda 3223 ve 3180 cm^{-1} de belirlenen ve N-H grubunu tanımlayan asimetrik ve simetrik N-H gerilme titreşimi bandları saptanmamış, bu bileşiklerin 1-alkilasyonunu kanıtlayan metil ve metilen gruplarını karakterize eden asimetrik ve simetrik alifatik C-H gerilme titreşimi bandlarının sırasıyla 2953, 2891 ve 2972, 2881 cm^{-1} de, asimetrik ve simetrik alifatik C-H eğilme titreşimi bandları sırasıyla 1473, 1357 ve 1454, 1369 cm^{-1} de saptanması isatinin 1- konumundan metil/ etil sübstitüsyonunu desteklemekte, aromatik C-H, keton ve amid C=O, aromatik C=C, C-N, C-O, C-F gerilme titreşimi bandları yapıları kanıtlamaktadır (Şekil 5-1, 5-2 ve Tablo 5-7).



Şekil 5-1: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın IR spektrumu



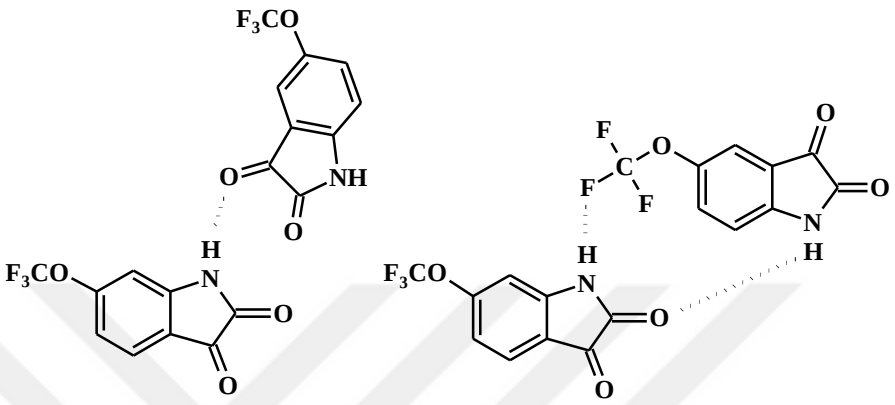
Şekil 5-2: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2b'nin IR spektrumu



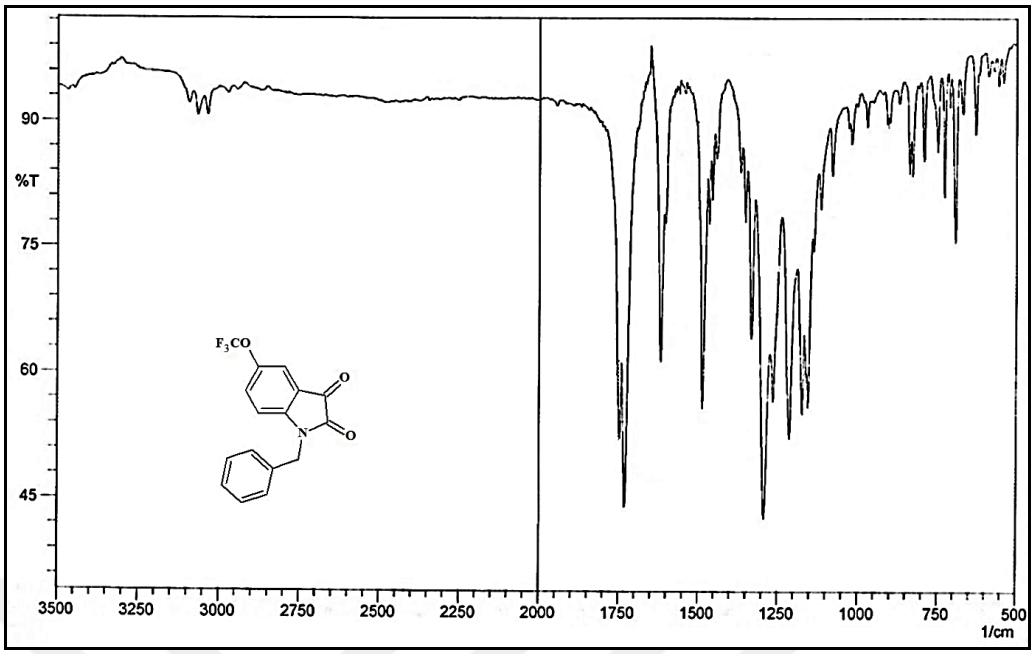
Tablo 5-7: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (1) ve 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) IR bulguları (KBr, cm^{-1})

Bileşik	R_1	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=C g.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.
1	H	3223 3180	3074 3014	--	1747 1732 1724	1624 1481	--	1273	1222 1109	1163 (C-F)
2a	CH_3	--	3082 3043	2953 2891	1739	1616 1602 1490	1473 1357	1267	1209 1107	1161 (C-F)
2b	C_2H_5	--	3099 3055	2972 2881	1741	1616 1558 1485	1454 1369	1261	1197 1109	1155 (C-F)
2c	$C_6H_5CH_2$	--	3093 3066 3035	2972 2870	1747 1732	1618 1604	1487 1352	1292	1213 1080	1155 (C-F)

1 bileşiğinin N-H gerilme titreşimi bandlarının 3223 ve 3180 cm^{-1} de gözlenmesi, intermoleküler hidrojen bağlarının varlığını düşündürtmektedir. Triflorometoksi grubu flor atomları ile laktam N-H'ı, indol halkası laktam N-H'ı ile laktam ve/ veya keton karbonili oksijen atomları arasında hidrojen bağlarının oluştuğu bildirilmiştir (O'Sullivan ve Sadler 1956; Howard ve ark. 1996; Sakai ve ark. 1998).



1-Benzilisatin ve 1-benzil-5-(triflorometoksi)isatinin (**2c**) KBr diskte alınan IR spektrumlarında (KBr) keton C=O gerilme titreşimi bandları sırasıyla 1732 ve 1747 cm^{-1}, amid C=O gerilme titreşimi bandları 1697 ve 1732 cm^{-1} dalga sayılarında bulunmuştur. Keton ve amid C=O gerilme titreşimi bandlarının isatin 5- konumunda triflorometoksi sübstitüsyonu ile daha yüksek dalga sayılarına kaydığı belirlenmiştir. **2c** bileşiğinin spektrumunda N-H gerilme titreşimi bandı gözlenmezken, benzil artığının metilen grubunu karakterize eden asimetrik ve simetrik alifatik C-H gerilme titreşimi (2972 ve 2870 cm^{-1}) ve eğilme titreşimi (1487 ve 1352 cm^{-1}) bandlarının tespiti 1-konumundan benzil sübstitüsyonunu kanıtlar niteliktedir (Şekil 5-3 ve Tablo 5-7).



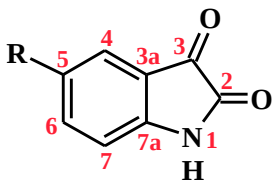
Şekil 5-3: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2c'nin IR spektrumu

5.1.1.3. ^{1}H-NMR Verileri

İsatinin 3- konumundaki keton karbonilinin *o*- ve *p*- konumlarındaki protonlar (C_4 ve C_6), anilid grubunun (NH) *o*- ve *p*- konumlarındaki protonlardan (C_5 ve C_7) daha aşağı alanda sinyal vermektedir. Karbonil grubunun anizotropik etkisi nedeniyle indol C_4 ve C_6 protonlarının elektron yoğunluğu azaldığı için aşağı alanda sırasıyla δ 7,59 ve 7,69 ppm de gözlendiği, indol C_5 ve C_7 protonlarının anilid grubunun etkisi ile gölgelenerek yukarı alanda sırasıyla δ 7,16 ve 7,03 ppm de sinyal verdiği ve *o*-, *m*- ve *p*- eşleşmeleri ile bölündükleri bildirilmiştir (Sterk ve Holzer 1974; Galasso ve ark. 1975).

İsatin ve 5-sübstitüe isatin bileşiklerinin NMR spektrumları incelendiğinde sübstitüsyonun indol halkasındaki protonların kimyasal kayma değerlerini etkilediği gözlenmiştir. Klor ve triflorometoksi sübstitüsyonları kayma değerlerini fazla etkilemezken, flor sübstitüsyonunun elektron yoğunluğunu arttırarak indol C_4 ve C_6 proton sinyallerini yukarı alana kaydırdığı, indol C_7 proton sinyalini etkilemediği belirlenmiştir. Metil grubunun elektron verici etkisi sebebiyle tüm indol sinyallerinde yukarı alana kayma söz konusu iken, nitro grubu güçlü elektron çekici etkisine bağlı olarak öncelikle *o*- konumundaki indol C_4 ve C_6 protonlarını, ayrıca diğer indol proton sinyallerini önemli miktarda aşağı alana kaydırmıştır (Tablo 5-8) (Laatsch ve ark. 1984;

Morales-Ríos ve Joseph-Nathan 1991; Radhy ve ark. 2001; SDBS No. 2597, 21417, 23383).



Tablo 5-8: İsatin ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin ^{1}H-NMR verileri (δ ppm)

R	NH	C_4-H	C_5-H	C_6-H	C_7-H
H	11,02 (s)	7,50 (d)	7,07 (td)	7,58 (dt)	6,91 (d)
H	11,08 (s)	7,51 (d)	7,09 (td)	7,61 (dt)	6,94 (d)
CH_3	10,90 (s)	7,30 (s)	-	7,39 (dd)	6,81 (d)
OCF_3	11,17 (s)	7,51 (s)	-	7,66 (dd)	6,99 (d)
F	11,00 (s)	7,38 (dt)	-	7,44 (dt)	6,92 (dt)
Cl	11,11 (s)	7,52 (s)	-	7,59 (dd)	6,91 (d)
NO_2	11,70 (s)	8,18 (s)	-	8,42 (dd)	7,08 (d)

Çözücü: DMSO-d_6

Sübstitüentlerin benzen protonlarını kaydırma değerleri bu bulguları destekler niteliktedir (Tablo 5-9) (Balcı 2013, s. 57; Erdik 2007, s. 276-277; SDBS No. 19827).

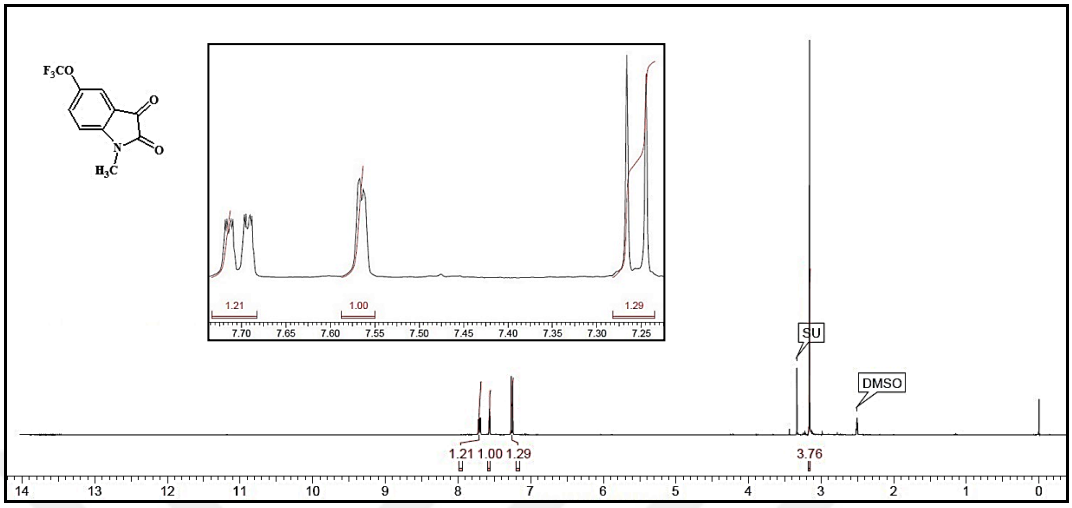
Tablo 5-9: Benzen protonlarının ^{1}H-NMR kimyasal kayma değerlerine sübstitüentlerin etkileri

Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu	
	orto	meta
CH_3	-0,20	-0,12
OCF_3	-0,07	0,10
F	-0,29	-0,02
Cl	0,03	-0,02
NO_2	0,95	0,26

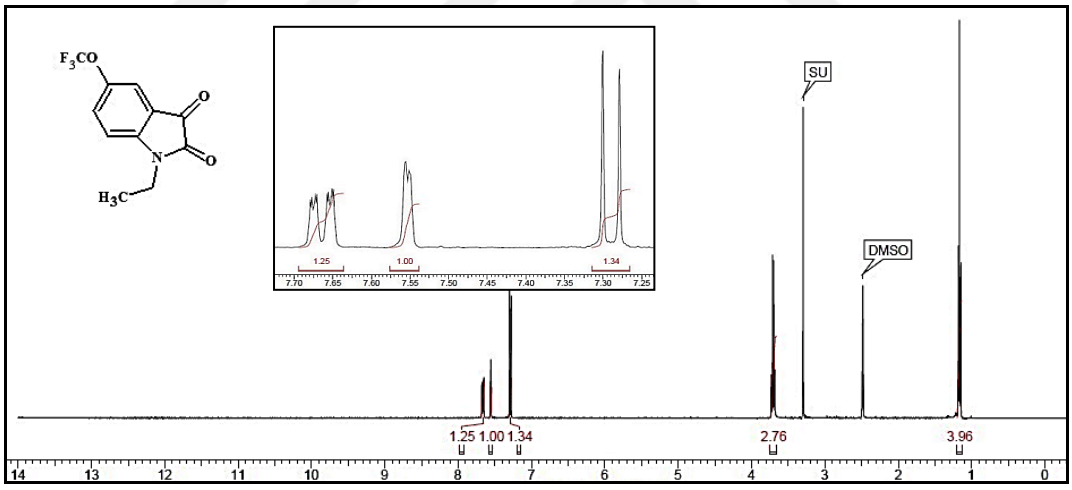
1-Alkil/ benzil isatin türevlerinde indol NH sinyalinin gözlenmemesi, indol proton sinyalleri yanısıra alkil/ benzil proton sinyallerinin de tespit edilmesi yapısal doğrulama sağlamaktadır. 1-Metil-1*H*-indol-2,3-dionun NMR spektrumunda (DMSO-d_6) indol protonları, 1*H*-indol-2,3-dion bileşiğindeki gibi aşağı alandan başlayarak C_6, C_4, C_5 ve C_7 sırası ile δ 7,61 ppm de triplet, δ 7,59 ppm de dublet, δ 7,12 ppm de dublet ve δ 6,91 ppm de dublet olarak saptanmıştır (Laatsch ve ark. 1984). 1-Etil-1*H*-indol-2,3-dionun NMR spektrumunda ($CDCl_3$) indol C_6 ve C_4 protonları birlikte δ 7,57 ppm de multiplet, indol C_5 protonu δ 7,09 ppm de triplet ve indol C_7 protonu δ 6,89 ppm de dublet, etil grubu metil ve metilen sinyalleri sırasıyla δ 1,29 (t) ve 3,76 (q) ppm de saptanmıştır (Chen ve ark. 2010). 1-Benzilisatinin $CDCl_3$'deki spektrumunda indol C_7, C_5, C_6 ve C_4 protonları sırasıyla δ 6,80 (d), 7,10 (td), 7,50 (td) ve 7,62 (dd) ppm de, benzil grubunu tanımlayan aromatik ve metilen protonlarının sırasıyla δ 7,30-7,41 ppm alanında multiplet ve δ 4,95 ppm de singlet şeklinde sinyal verdiği bildirilmiştir (Clay ve ark. 2012).

1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion (**2a**) ve 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dionun (**2b**) 400 MHz de DMSO-d_6'daki spektrumlarında 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dionun (**1**) δ 11,17 ppm de gözlenen NH sinyali gözlenmezken, N-alkilasyonu kanıtlayan metil ve etil gruplarına ait sinyaller belirlenmiştir. **2a** bileşiğinde metil protonları δ 3,16 (s) ppm, **2b** bileşiğinde etil grubu metil ve metilen protonları sırasıyla δ 1,16 (t) ve 3,70 (q) ppm de saptanmış, indol protonlarının aşağı alandan başlayarak C_6, C_4 ve C_7 sırasında sinyal verdiği belirlenmiştir. **1** bileşiğinin kimyasal kayma değerleri 1-metil ve etil sübstitüe **2a** ve **2b** bileşikleri ile kıyaslandığında, 1-alkilasyonun indol C_4 ve C_6 protonlarının kimyasal kayma değerlerinde önemli bir değişiklik oluşturmazken, **2a** ve **2b** bileşiklerinde indol C_7 proton sinyallerini aşağı alana kaydırdığı belirlenmiştir. Her iki bileşik için de indol C_4 protonu C_6 protonu ile *m*- eşleşmesi yaparak δ 7,55-7,56 ppm aralığında dublet; indol C_7 protonu C_6 protonu ile *o*- eşleşmesi yaparak δ 7,25-7,29 ppm aralığında dublet olarak saptanmıştır. İndol C_6 protonu C_7 protonu ile *o*- eşleşmesi, C_4 protonu ile *m*-eşleşmesi yapmış, ayrıca OCF_3 grubu ile etkileşerek δ 7,67-7,70 ppm aralığında dubletin dubletin dubleti (ddd) olarak gözlenmiştir. **1** bileşiğinde δ 6,99 ppm de gözlenen indol C_7 protonu **2a** ve **2b** bileşiklerinde 1-metil ve etil gruplarının etkisi ile aşağı alana kayarak δ 7,25 ve 7,29 ppm de saptanmış, bu sinyal C_6 protonu ile *o*-eşleşmesi yaparak dublet şeklinde izlenmiştir. Bu piklere ait etkileşme değişmezi

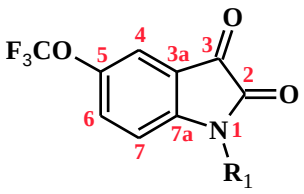
değerlerinin literatür verilerine uygun olması sonuçları doğrulamaktadır (Şekil 5-4, 5-5 ve Tablo 5-10).



Şekil 5-4: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



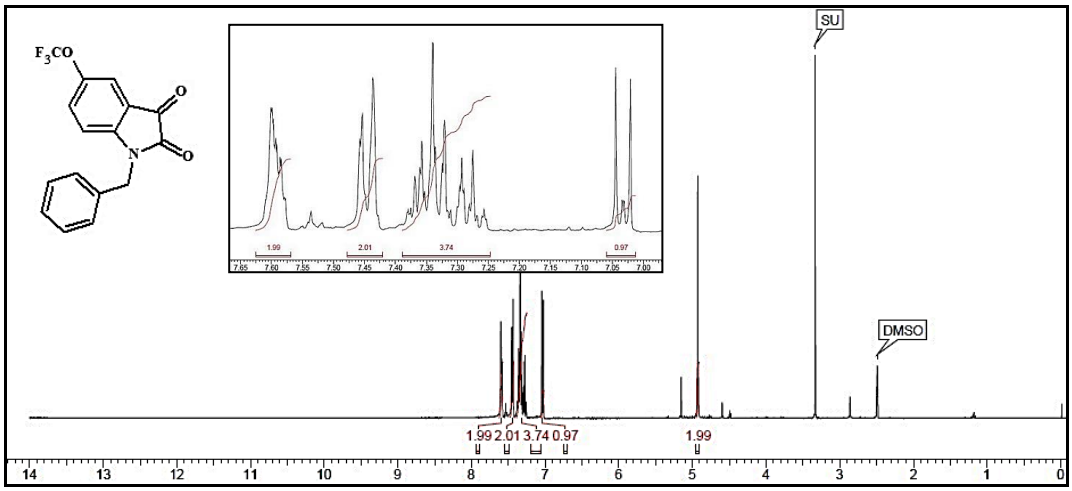
Şekil 5-5: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



Tablo 5-10: 1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS)

Bileşik	R_1	C_4-H	C_6-H	C_7-H	R_1
2a	CH_3	7,56 (1H, d, *J*= 1,6 Hz)	7,70 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,8; 0,8 Hz)	7,25 (1H, d, *J*= 8,6 Hz)	3,16 (3H, s, ind. N-CH_3)
2b	C_2H_5	7,55 (1H, d, *J*= 2,4 Hz)	7,67 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,7; 0,8 Hz)	7,29 (1H, d, *J*= 8,6 Hz)	1,16 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,70 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)
2c	$C_6H_5CH_2$	7,58-7,61 (2H, m)		7,03 (1H, d, *J*= 9,4 Hz)	4,93 (2H, s, ind. N-*CH_2*C_6H_5) 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,8; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,44 (2H, d, *J*= 6,6 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)

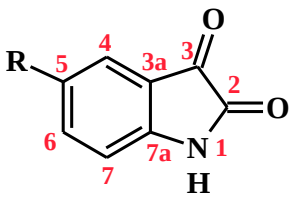
1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dionun (**2c**) 400 MHz de DMSO-d_6'daki spektrumunda indol C_4 ve C_6 proton sinyalleri δ 7,58-7,61 (m) ppm aralığında gözlenmiş, indol C_7 proton sinyalinin 1-benzil artığı nedeniyle yukarı alana kaydığı ve δ 7,03 (d) ppm de izlendiği belirlenmiş; benzil grubuna ait metilen sinyali δ 4,93 (s) ppm de saptanmıştır. Benzil artığına ait aromatik protonlar içinde en fazla gölgelenen C_4 protonuna ait sinyal δ 7,26-7,30 (m) ppm aralığında gözlenirken, δ 7,34 (dd) ppm de C_3 ve C_5 protonlarının sinyali; δ 7,44 (d) ppm de en az gölgelenen C_2 ve C_6 protonlarının sinyali tespit edilmiştir (Şekil 5-6 ve Tablo 5-10).



Şekil 5-6: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

5.1.1.4. ^{13}C-NMR Verileri

Literatürdeki veriler incelendiğinde isatin karbonlarından anilid karbonil karbonu (C_2), keton karbonil karbonu (C_3) ve anilid NH ne bağlı karbonun (C_{7a}) kimyasal çevreleri sebebiyle diğer isatin karbonlarından daha aşağı alanda sinyal verdiği belirlenmiştir. İndol C_3 karbonunun *o*- ve *p*- konumunda bulunan C_4 ve C_6 karbonları anilid NH'nin *o*- ve *p*- konumunda yer alan C_5 ve C_7 karbonlarından daha aşağı alanda sinyal vermekte, C_{3a} karbonu ile C_7 ve C_5 karbonları isatin karbonları içinde en fazla gölgelenmektedir. Bu nedenle isatin karbon sinyalleri yukarı alandan başlayarak C_7, C_{3a}, C_5, C_4, C_6, C_{7a}, C_2, C_3 sırasıyla izlenmektedir. İsatin türevlerinde çözücü polaritesi kimyasal kaymayı etkilememekte, 5- konumundaki bazı sübstitüentlerin etkisi ile kimyasal kayma değerlerinde değişiklikler gözlenmektedir. İsatinin C_5 karbon sinyali flor, nitro ve metil sübstitüsyonları ile düşük alana kayarken, *o*- konumundaki C_4 ve C_6 karbon sinyalleri flor ve nitro sübstitüsyonu ile yukarı alanda rezonans vermiş, metil sübstitüsyonu bu karbon rezonanslarını değiştirmemiştir. Metil, flor ve nitro sübstitüsyonları *m*- konumundaki karbonları (C_{3a} ve C_7) fazla etkilenmezken, *p*- konumundaki karbon (C_{7a}) sinyalinin kimyasal kayma değerini etkilemiş, nitro sübstitüsyonu ile bu sinyal daha aşağı alanda, metil ve flor sübstitüsyonu ile daha yukarı alanda gözlenmiştir (Tablo 5-11) (SDBS No. 23383, 52016; Albright ve Freeman 1977; Winkler ve ark. 1979; Morales-Rios ve Joseph-Nathan 1991; Holzer ve Györgydeák 1996).



Tablo 5-11: İsatin ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin ^{13}C-NMR verileri (δ ppm)

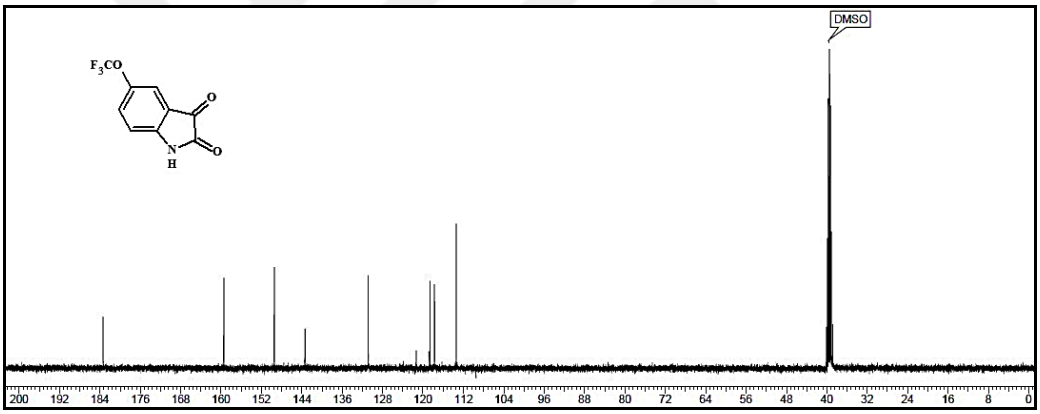
R	C_2	C_3	C_{3a}	C_4	C_5	C_6	C_7	C_{7a}	Çözücü
H	159,3	184,4	117,7	124,6	122,8	138,3	112,4	150,8	$CDCl_3$
H	159,4	184,4	117,8	124,7	122,8	138,4	112,2	150,7	DMSO-d_6
H	159,3	184,3	117,7	124,6	122,7	138,3	112,2	150,7	DMSO-d_6
CH_3	159,4	184,5	117,7	124,7	132,0	138,8	112,0	148,5	DMSO-d_6
F	159,3 (d, *J*= 1,0 Hz)	183,8 (d, *J*= 2,0 Hz)	118,4 (d, *J*= 7,0 Hz)	111,28 (d, *J*= 24,0 Hz)	158,0 (d, *J*= 239,0 Hz)	124,4 (d, *J*= 24,0 Hz)	113,4 (d, *J*= 7,0 Hz)	146,9 (d, *J*= 2,0 Hz)	DMSO-d_6
NO_2	159,7	182,3	117,9	119,5	142,7	133,0	112,5	155,2	DMSO-d_6

5-(Triflorometoksi)isatinde (**1**) triflorometoksi grubunun isatin karbonlarının kimyasal kayma değerlerine etkisini belirlemek için (triflorometoksi)benzen bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu incelenmiş, triflorometoksi grubunun benzen karbonlarını kaydırma değerleri belirlenmiştir. Triflorometoksi grubunun ipso karbonun (C_1) kimyasal kayma değerini 20,9 ppm aşağı alana, *o*- konumundaki karbonların (C_2 ve C_6) kimyasal kayma değerlerini 8,3 ppm yukarı alana kaydırdığı saptanmıştır; oysa *m*- ve *p*-konumlarındaki karbonlar (C_3, C_4 ve C_5) üzerine belirgin etkisi bulunmadığı gözlenmiştir (Tablo 5-12) (Albright ve Freeman 1977; Winkler ve ark. 1979; Morales-Rios ve Joseph-Nathan 1991; Holzer ve Györgydeák 1996; Radhy ve ark. 2001; Smith ve ark. 2003; Huber ve ark. 2009; SDBS No. 19827).

Tablo 5-12: Benzen karbonlarının ^{13}C-NMR kimyasal kayma değerlerine triflorometoksi grubunun etkisi

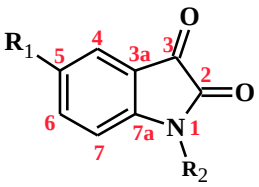
Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu			
	ipso	**orto**	**meta**	**para**
OCF_3	20,9	-8,3	1,4	-1,7

1 bileşiğinin ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu incelendiğinde ve isatin karbon sinyalleri ile karşılaştırıldığında triflorometoksi sübstitüsyonu ile C_2 sinyalinin (δ 159,44 ppm) kimyasal kayma değerinde değişiklik gözlenmezken, triflorometoksi grubunun *m*- konumundaki C_{3a} ve C_7 karbon sinyallerinin (δ 118,65 ve 113,45 ppm) yaklaşık 1 ppm aşağı alana, *p*- konumundaki C_3 ve C_{7a} karbon sinyallerinin (δ 183,36 ve 149,47 ppm) yaklaşık 1 ppm yukarı alana kaydığı belirlenmiş, *o*- konumundaki C_4 ve C_6 karbon sinyallerinde (δ 117,74 ve 130,86 ppm) ise yaklaşık 7-8 ppm yukarı alana kayma saptanmıştır. Triflorometoksi grubunun bağlı olduğu ipso karbon (C_5) sinyali (δ 143,40 ppm) elektronegatif triflorometoksi grubunun etkisi ile yaklaşık 20 ppm aşağı alanda ve kuartet (q, *J*= 2,3 Hz) olarak izlenmiştir. Triflorometoksi sübstitüsyonunun benzen karbonlarının ^{13}C kimyasal kayma değerleri üzerine etkileri bu verileri doğrulamış, triflorometoksi grubu sinyali δ 120,09 ppm de kuartet (q, *J*= 256,1 Hz) olarak belirlenmiştir (Şekil 5-7).



Şekil 5-7: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 1'in ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

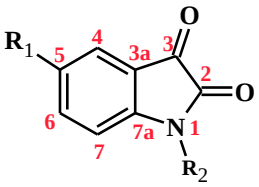
İndol karbon pikleri 1-alkil sübstitüe isatin bileşiklerinde, 1-nonsübstitüe isatin bileşiklerine ait sinyallerle benzer kimyasal kayma değerlerinde belirlenmiştir; ancak indol C_7, C_2 ve C_3 pikleri alkil gruplarının gölgelemeyi arttırmasına bağlı olarak yaklaşık 1,0-1,5 ppm daha yüksek alana kaydığı belirlemiştir (Tablo 5-13) (Wu ve ark. 2000; DaSilva ve ark. 2001; McAllister ve ark. 2007; Rad ve ark. 2010; Ilangovan ve Satish 2014; Gao ve ark. 2014; Sevinçli 2018).



Tablo 5-13: 1-Alkilisatin türevlerinin indol ^{13}C-NMR verileri (δ ppm)

R_1	R_2	C_2	C_3	C_{3a}	C_4	C_5	C_6	C_7	C_{7a}
H	CH_3	158,1	183,2	117,2	125,0	123,7	138,4	109,9	151,3
H	CH_3	158,3	183,3	117,5	125,3	123,9	138,4	109,9	151,5
F	CH_3	158,0	182,8	118,0	124,7	159,4	112,5	111,1	147,5
Cl	CH_3	157,7	182,3	118,3	125,3	129,7	137,2	111,2	149,7
H	C_2H_5	157,8	183,7	117,5	125,3	123,6	138,4	110,1	150,6
CH_3	C_2H_5	157,9	183,9	117,6	125,8	133,4	138,7	109,8	148,4
F	C_2H_5	158,0	182,0	118,95	124,6	158,9	112,0	112,5	147,2
Cl	C_2H_5	157,3	182,7	118,4	125,4	129,5	137,7	111,2	148,9

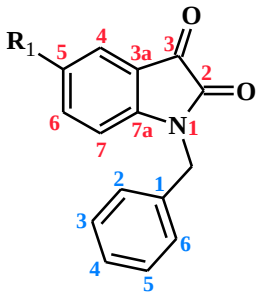
1-Alkil sübstitüe isatin türevlerinde metil ve metilen karbonlarının kimyasal kayma değerleri Tablo 5-14'de görülmektedir (Wu ve ark. 2000; DaSilva ve ark. 2001; McAllister ve ark. 2007; Rad ve ark. 2010; Ilangovan ve Satish 2014; Gao ve ark. 2014; Sevinçli 2018).



Tablo 5-14: 1-Alkilisatin türevlerinin alkil ^{13}C-NMR verileri (δ ppm)

R_1	R_2	R_1	R_2
H	CH_3	-	26,2
F	CH_3	-	26,35
Cl	CH_3	-	26,4
H	C_2H_5	-	12,5 (CH_3), 34,9 (CH_2)
CH_3	C_2H_5	20,6 (CH_3)	12,5 (CH_3), 34,9 (CH_2)
F	C_2H_5	-	12,7 (CH_3), 34,9 (CH_2)
Cl	C_2H_5	-	12,4 (CH_3), 35,1 (CH_2)

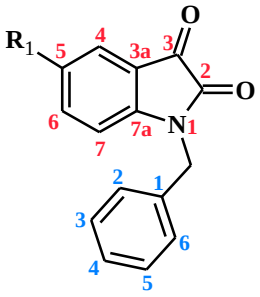
1-Benzilisatin ve 5-sübstitüe 1-benzilisatin türevlerinin spektrumlarında ($CDCl_3$) indol karbon sinyalleri 1-alkil-5-(non)sübstitüe isatin türevlerinin sinyalleri ile benzer alanda gözlenmiştir (Tablo 5-15) (Eraslan Elma 2017).



Tablo 5-15: 1-Benzilisatin türevlerinin indol ^{13}C-NMR verileri (δ ppm)

R_1	C_2	C_3	C_{3a}	C_4	C_5	C_6	C_7	C_{7a}
H	158,2	183,2	117,7	128,1	123,8	138,2	110,9	150,7
CH_3	158,3	183,4	117,5	127,9	133,6	138,7	110,8	148,4
F	157,9	182,6	118,2	112,3	159,2	124,6	112,1	146,6
Cl	157,6	182,2	118,4	128,2	129,6	137,6	112,3	148,8

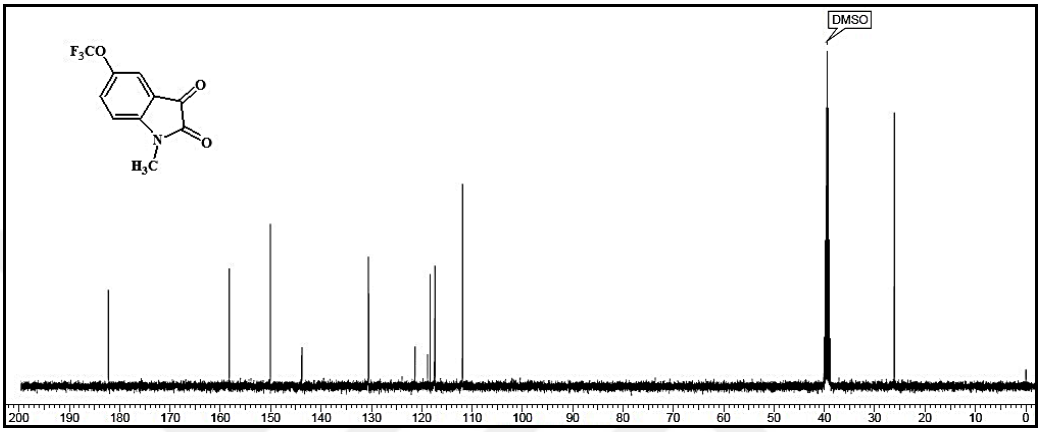
1-Benzilisatin türevlerinde benzil grubunu tanımlayan metilen karbonları δ 43,9-44,5 ppm, benzil C_1 karbonu δ 134,1-134,5 ppm, benzil $C_{2,6}$ karbonları δ 128,9-129,3 ppm, benzil $C_{3,5}$ karbonları δ 127,3-128,2 ppm ve benzil C_4 karbonu δ 125,3-127,3 ppm de belirlenmiştir (Tablo 5-16).



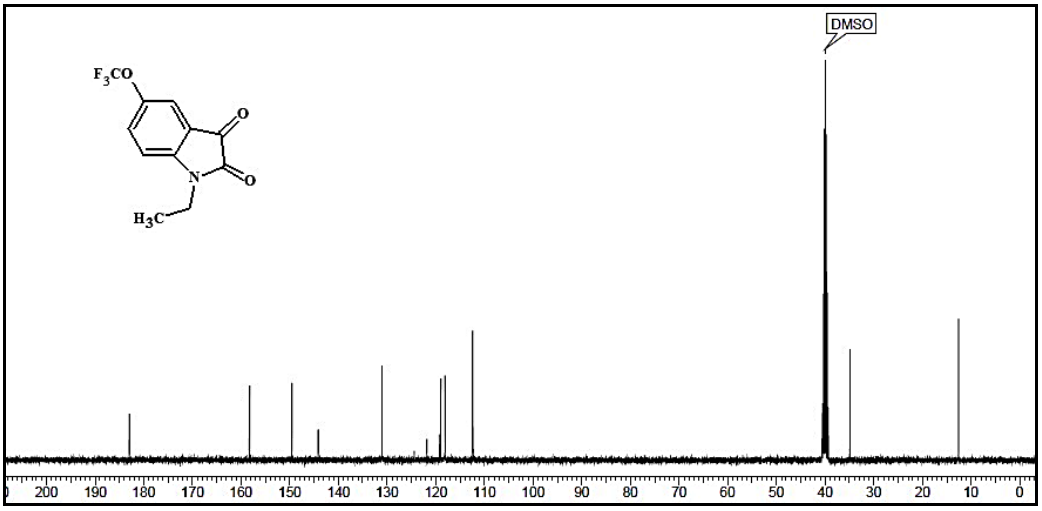
Tablo 5-16: 1-Benzilisatin türevlerinin benzil artığı ^{13}C-NMR verileri (δ ppm)

R_1	NCH_2	C_1	$C_{2,6}$	$C_{3,5}$	C_4
H	44,0	134,5	129,0	127,4	125,4
CH_3	43,9	134,5	128,9	127,3	125,5
F	44,0	134,1	129,0	128,2	127,3
Cl	44,0	133,9	129,0	127,3	125,1

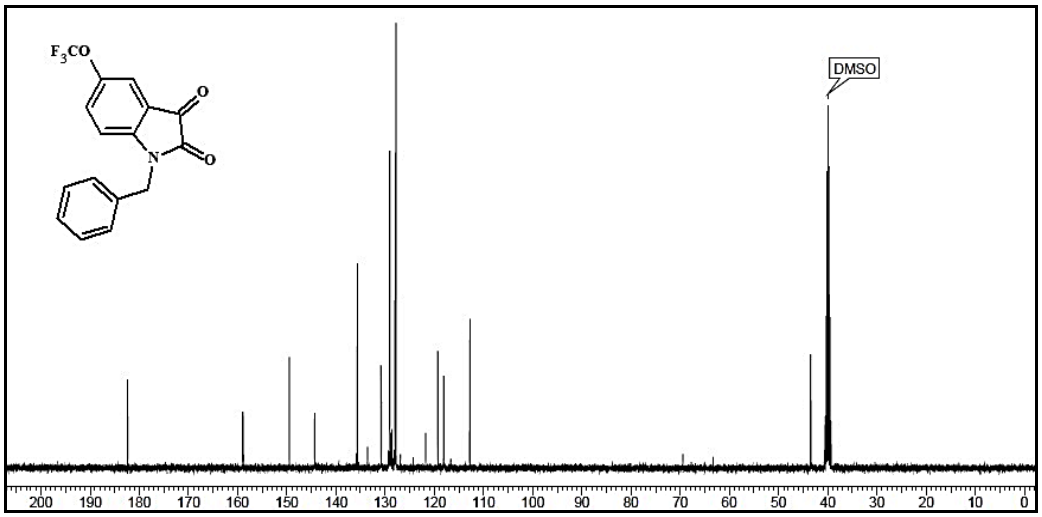
1-Metil/ etil/ benzil sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion bileşiklerinin (**2a-c**) ^{13}C-NMR spektrumlarında (100 MHz, DMSO-d_6) indol karbon sinyallerinin **1** bileşiği ile benzer alanlarda rezonans verdiği, 1-metil/ etil/ benzil sübstitüsyonu ile indol C_2, C_3 ve C_7 karbon sinyallerinde yaklaşık 1,0-1,5 ppm yukarı alana kayma olduğu, diğer karbon sinyallerinde önemli bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir (Şekil 5-8, 5-9, 5-10 ve Tablo 5-17).



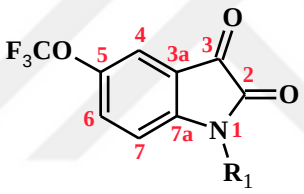
Şekil 5-8: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



Şekil 5-9: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2b'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



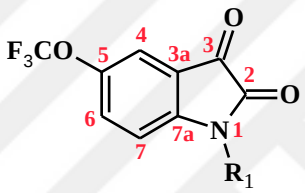
Şekil 5-10: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2c'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



Tablo 5-17: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) indol halkası ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (100 MHz, DMSO-d_6/TMS)

Bileşik	R_1	C_2	C_3	C_{3a}	C_4	C_5	C_6	C_7	C_{7a}
2a	CH_3	158,22	182,29	118,33	117,40	143,80 (q, *J*= 1,9 Hz)	130,58	111,89	150,08
2b	C_2H_5	157,81	182,46	118,52	117,64	143,70 (q, *J*= 1,9 Hz)	130,56	111,89	149,12
2c	$C_6H_5CH_2$	158,42	181,89	118,82	117,63	143,88 (q, *J*= 2,3 Hz)	130,35	112,31	149,00

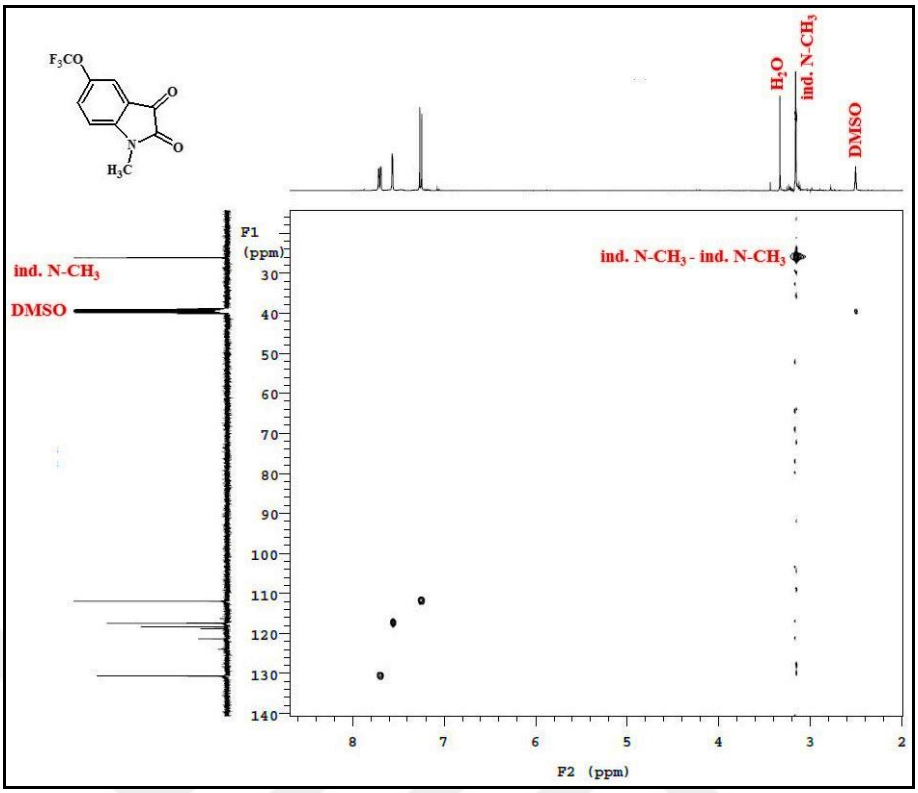
2a-c bileşiklerinin spektrumlarında δ 143,70-143,88 ppm alanında gözlenen kuartet, triflorometoksi grubunun bağlı olduğu C_5 karbonunu, δ 117,40-117,64 ve 130,35-130,58 ppm de belirlenen rezonanslar sırasıyla triflorometoksi grubunun *o*-konumundaki C_4 ve C_6 karbonlarını, δ 118,33-118,82 ve 111,89-112,31 ppm alanında izlenen sinyaller sırasıyla triflorometoksi grubunun *m*- konumunda bulunan C_{3a} ve C_7 karbonlarını tanımlamaktadır. Triflorometoksi grubunun *p*- konumundaki C_3 ve C_{7a} sinyalleri sırasıyla δ 181,89-183,46 ve 149,00-150,08 ppm de, C_2 sinyali δ 157,81-158,42 ppm de gözlenmiştir (Tablo 5-17). **2a-c** bileşiklerinin spektrumlarında triflorometoksi grubu rezonansları δ 120,05-120,08 ppm alanında kuartet şeklinde izlenmiş, metil/ etil/ benzil gruplarına ait karbon sinyalleri literatüre uygun alanlarda rezonans vermiştir (Tablo 5-18).



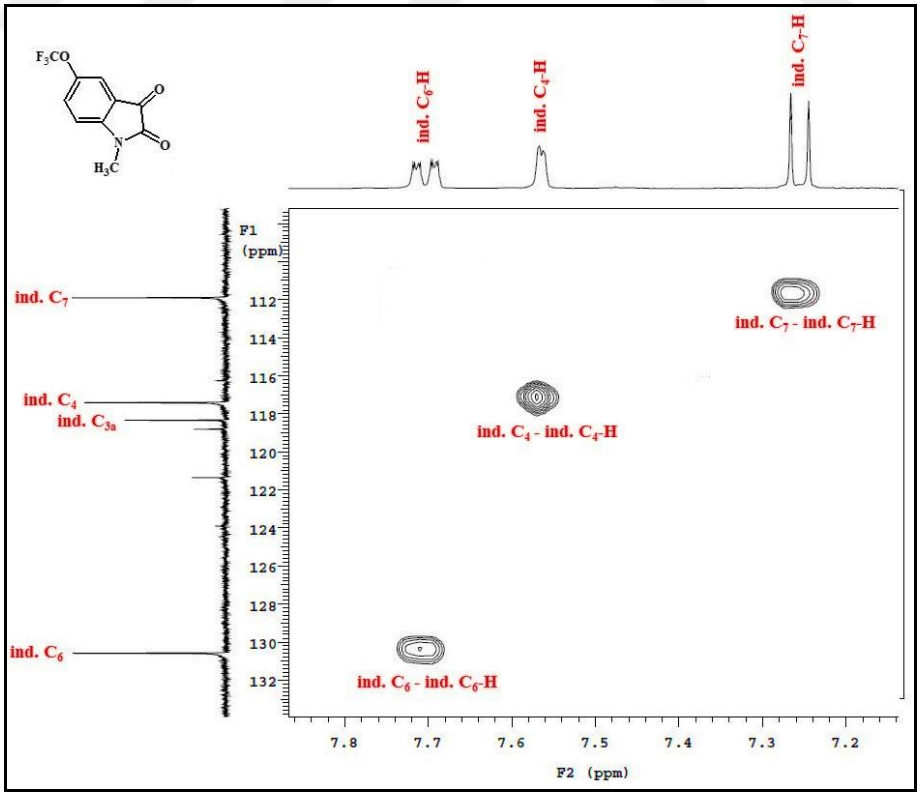
Tablo 5-18: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (2a-c) OCF_3 ve R_1 gruplarının ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (100 MHz, DMSO-d_6/TMS)

Bileşik	R_1	OCF_3	R_1
2a	CH_3	120,07 (q, *J*= 256,2 Hz)	26,11 (ind. N-*C*H_3)
2b	C_2H_5	120,08 (q, *J*= 256,2 Hz)	12,09 (ind. N-CH_2*C*H_3) 34,41 (ind. N-*C*$H_2$$CH_3$)
2c	$C_6H_5CH_2$	120,05 (q, *J*= 251,5 Hz)	43,02 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,36 (benz. $C_{2,6}$) 127,55 (benz. C_4) 128,61 (benz. $C_{3,5}$) 135,18 (benz. C_1)

2a bileşiğinin HSQC-2D analizi indol halkasında hidrojen taşıyan karbon rezonanslarına kesinlik kazandırmış, karbon hidrojen ilişkisi gösteren N-CH_3 (δ 26,11 ppm), indol C_7 (δ 111,89 ppm), C_4 (δ 117,40 ppm) ve C_6 (δ 130,58 ppm) karbon sinyalleri ^{1}H-NMR bulgularını doğrulamıştır. Hidrojen ilişkisi göstermeyen katerner indol C_2, C_3, C_{3a} ve C_{7a} karbonları sırasıyla δ 158,22, 182,29, 118,33, 150,08 ppm de izlenmiştir (Şekil 5-11 ve 5-12).



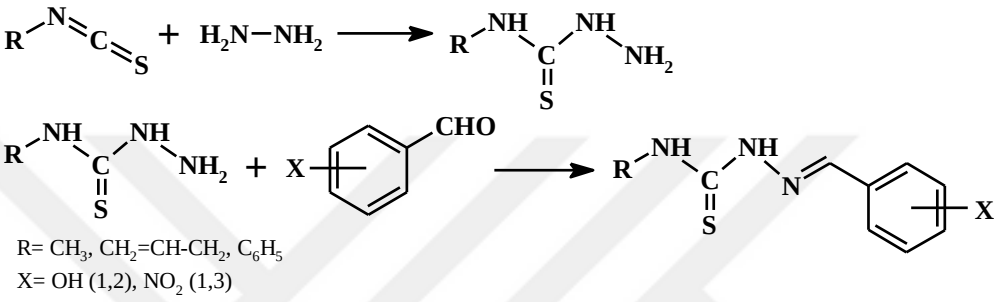
Şekil 5-11: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 0-8,00 ppm; δ 0-140,00 ppm)



Şekil 5-12: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 2a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 7,20-7,80 ppm; δ 110,00-132,00 ppm)

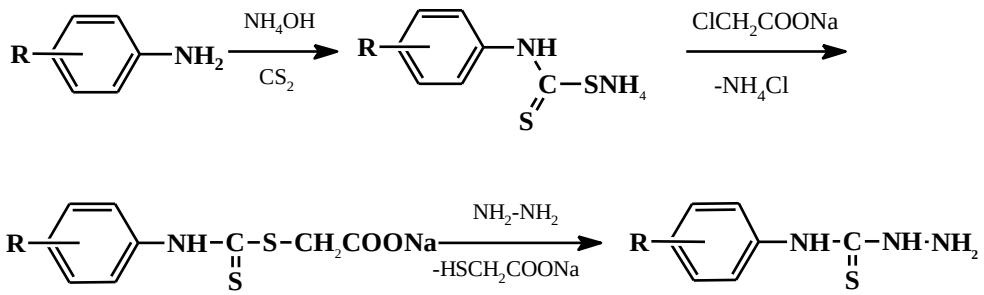
5.2. 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] Türevleri (5-7)

Tiyosemikarbazid türevlerinin sentezine yönelik ilk çalışmalara 1893 yılında Pulvermacher tarafından başlanmış, fenil izotiyosiyanatın hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi sonucunda 4-feniltiyosemikarbazid elde edilmiştir. Pulvermacher aynı yöntem ile metil ve allil tiyosemikarbazid türevlerini de sentezlemiş ve sübstitüe benzaldehit türevleri ile kondense ederek ilk kez bazı tiyosemikarbazon türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir (Pulvermacher 1894).

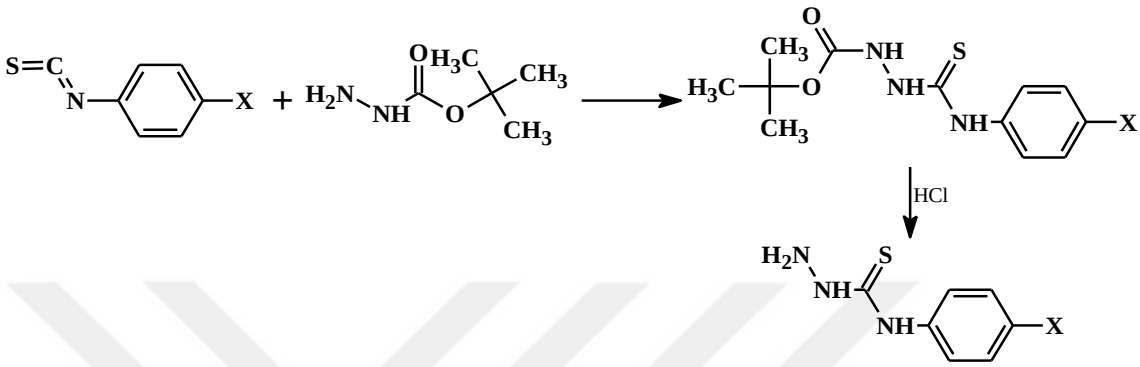


Sübstitüe izotiyosiyanat ve hidrazin hidrattan benzer yöntemle Jensen ve ark. (1968) tarafından 4-metil/ 4-etil/ 4-(*n*-propil)/ 4-feniltiyosemikarbazid, Oliver ve Stokes'un çalışmasında (1970) 4-(1-adamantil)tiyosemikarbazid ve Coburn ve ark. nın (1973) yaptığı araştırmada 4-(*t*-oktil)tiyosemikarbazid sentezlenmiştir.

Aromatik primer aminden hareketle tiyosemikarbazid türevlerinin sentezinde, ditiyokarbamat amonyum tuzları anilin türevlerinin derişik amonyum hidroksid ve karbon disülfür ile etkileştirilmesiyle sentezlenmiş, bu ara ürün önce monokloroasetik asit sodyum tuzu, takiben hidrazin hidrat ile tepkimeye sokularak 4-ariltiyosemikarbazidler elde edilmiştir (Kazakov ve Postovskii 1960; Dimri ve Parmar 1978; Wahab 1979). Anilin bileşiklerinden tiyosemikarbazid sentezi amonyum hidroksit yerine KOH (Bal ve ark. 2005) veya Na_2CO_3 (Kang ve ark. 2011) kullanımı ile de gerçekleştirilmiştir.

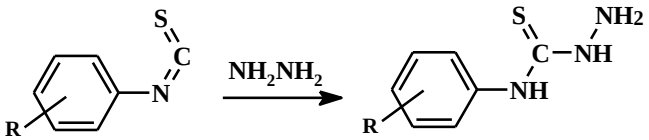


2009 yılında Hall ve ark. tarafından 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazidlerin sentezi için 4-halofenil izotiyosiyanat ile *t*-butoksikarbonil (*t*-Boc) korumalı hidrazin reaksiyona sokularak *t*-Boc korumalı 4-(4-halofenil)tiyosemikarbazid kazanılmış, asit ortamda *t*-Boc korumasından kurtarılarak 4-(4-halofenil)tiyosemikarbazid türevleri elde edilmiştir.

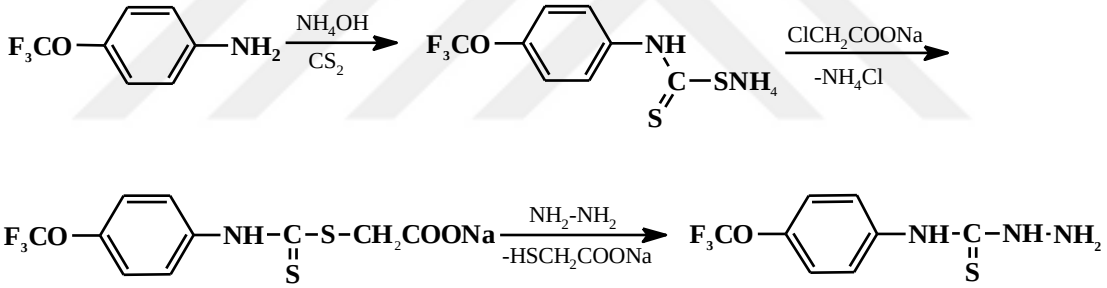


Tez kapsamında ilkel madde olarak kullanılan 4-(fenil)tiyosemikarbazid (**4a**) ilk kez Mistry ve Guha'nın 1930 yılındaki çalışmalarında kayıtlıdır; fakat bu çalışmada sentez yöntemi bilgisine ulaşılamamıştır. 4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid (**4b**), 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazid (**4f**) ve 4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid (**4l**) bileşikleri, 1956 yılında Buu-Hoi ve ark. tarafından soğuk etanollü ortamda uygun sübstitüe fenil izotiyosiyanata hidrazin hidrat eklenerek elde edilmiştir. 4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid (**4c**), 4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazid (**4m**) ve 4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazid (**4o**) bileşikleri ise soğuk alkollü ortamda uygun sübstitüe fenil izotiyosiyanata hidrazin hidrat eklenerek elde edilmiştir (Guha ve Ray 1925). 4-(3-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid (**4d**) Duerr ve ark. nın 1968 yılındaki patentinde (CH 451592 19680515) soğuk metilsiyanürlü ortamda 3-triflorometilfenil izotiyosiyanatın (**3d**) hidrazin hidrat ile oda sıcaklığında 18 saat karıştırılmasıyla elde edildiği kaydedilmiştir. 4-(4-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid (**4e**) 2010 yılında Huang ve ark. tarafından izopropanoldeki hidrazin hidrat çözeltisine 4-triflorometilfenil izotiyosiyanat (**3e**) eklenmesi ve karışımın oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılması sonucunda % 91 verimle elde edilmiştir. 4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid (**4g**) ilk kez Marques ve Bardanca'nın 1951 yılındaki patentinde (E.S. 195668 19510810) kayıtlıdır; ancak sentez yöntemi bu patentte kaydedilmemiştir. 4-(4-Metoksifenil)tiyosemikarbazid (**4h**) ve 4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazid (**4n**) bileşikleri 1956 yılında Tisler tarafından etanoldeki uygun sübstitüe fenil izotiyosiyanat çözeltisine

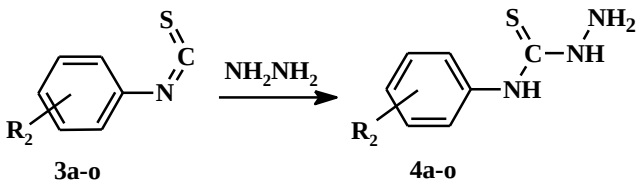
sudaki hidrazin hidrat çözeltisi eklenerek sırasıyla % 90,3 ve % 90 verimle elde edilmiştir. 4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid (**4i**) ise izopropanoldeki hidrazin hidrat çözeltisine oda sıcaklığında 4-metiltiyofenil izotiyosiyanat (**3i**) eklenip 3 saat karıştırılarak % 96 verimle sentezlenmiştir (Serra ve ark. 2014). 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid (**4k**) 1979 yılında Klayman ve ark. tarafından 3-florofenil izotiyosiyanat (**3k**) ve hidrazin hidrattan % 91 verimle sentezlenmiştir.



4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid (**4j**) ilk kez Vasil'eva ve ark. tarafından 2004 yılında sentezlenmiştir. Bu çalışmada ditiyokarbamat amonyum tuzu 4-(triflorometoksi)anilinin karbon disülfür ve amonyum hidroksid ile etkileştirilmesiyle elde edilmiş, takiben sırasıyla monokloroasetik asit sodyum tuzu ve hidrazin hidrat ile tepkime sonucunda tiyosemikarbazid türevi % 60 verimle kazanılmıştır.



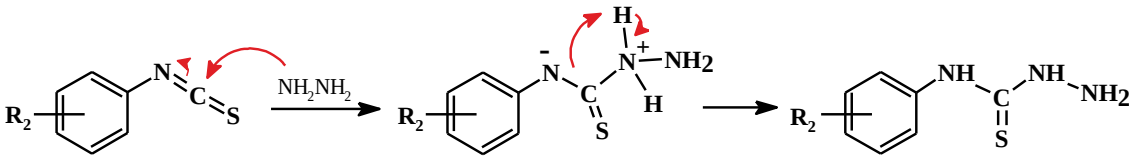
Tez kapsamında sentezlenen 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (**4a-o**) sentezi sübstitüe fenil izotiyosiyanat türevleri (**3a-o**) ve hidrazin hidratın soğuk etanollü ortamda etkileştirilmesi ile gerçekleştirilmiştir (Şema 5-3).



Şema 5-3: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri (4a-o) genel sentezi

Sübstitüe fenil izotiyosiyanata hidrazin hidratın katımı ve proton göçü ile 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid kazanılır. Bu reaksiyonda izotiyosiyanat grubundaki azot kükürtten daha elektronegatiftir, azot karbonun elektron yoğunluğunu azaltırken

hidrazin elektrofilik bir merkez oluşturan bu karbona hücum eder. Karbon ile hidrazin azotu arasında yeni bağ oluşur, kazanılan ara üründe hidrazin artığından nükleofilik azota proton göçü ile feniltiyosemikarbazid türevleri elde edilir (Şema 5-4).



Şema 5-4: 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) sentez mekanizması

Tiyosemikarbazidin aldehit veya keton grubu taşıyan bileşikler ile kondensasyonundan elde edilen tiyosemikarbazon yapısı ilk kez 1894'de Pulvermacher tarafından elde edilmiştir. 1902'de ise analitik amaçla birçok tiyosemikarbazon türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Neuberg ve Neimann 1902).

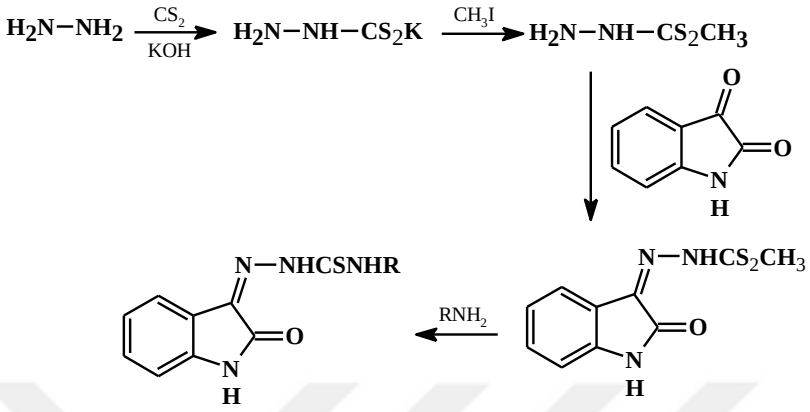
Tiyosemikarbazon bileşiklerinin sentezi için uygulanan klasik yöntem; alkollü veya seyreltik alkollü ortamda aldehit veya keton türevlerinin tiyosemikarbazid ile etkileştirilmesiyle yürütülen katılma-ayrılma tepkimesine dayanır. Bu tepkimenin ilerlemesi için tiyosemikarbazidin 1- numaralı azotu nonsübstitüe olmalıdır.

Reaksiyon hızı ve verimi ortama glasiyel asetik asit, hidroklorik asit, sülfürik asit, *p*-toluen sülfonik asit v.b. asidlerin ilavesi ile önemli miktarda arttırılmaktadır (Karalı 2002; Bal ve ark. 2005; Karatas ve ark. 2006; Karalı ve ark. 2007; Güzel ve ark. 2008; Hassan ve ark. 2012; Bogdanov ve ark. 2013; Sharma ve ark. 2013).

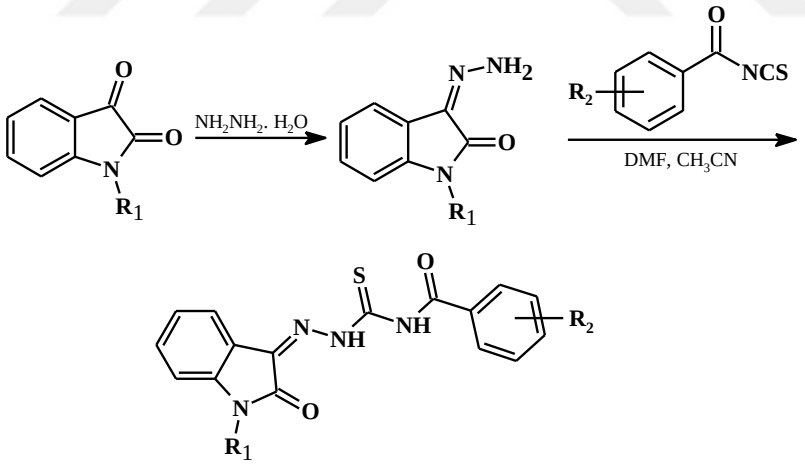
Asid katalizör kullanılmadan da gerçekleştirilebilen bu reaksiyonda trietilaminin katalizör olarak kullanıldığı (Bogdanov ve ark. 2013), çözücü olarak metanol (Hassan ve ark. 2012) veya izopropanol (Huang ve ark. 2010), ayrıca glasiyel asetik asidin (Hossain ve ark. 2007) kullanımına dair literatür bilgisi mevcuttur. Mikrodalga ışınlama yöntemi ile de tiyosemikarbazon sentezinin gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Singh ve ark. 2009; Huang ve ark. 2010; Liu ve ark. 2010; Hossain ve ark. 2012).

Tiyosemikarbazon türevlerinin kazanıldığı farklı bir yöntemde hidrazin hidrat, karbon disülfür ve metil iyodürden elde edilen metil 1-hidrazinkarboditiyoatın isatin ile reaksiyonundan elde edilen ara ürünün S-metil grubunun primer amin grubu ile yer değiştirmesi ile istenilen tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir (Pervez ve ark.

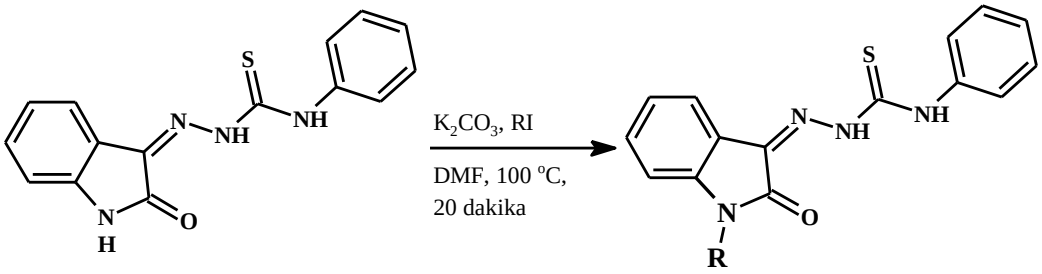
2007). Elde edilen metil 1-hidrazinkarboditiyoatın önce S-metil grubunun sekonder amin grubu ile yer değişimi, sonra metanollü ortamda isatin kondensasyonu ile tiyosemikarbazon türevleri kazanılmıştır (Kang ve ark. 2011).



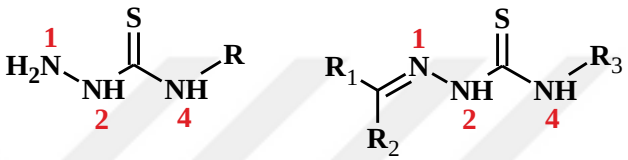
Başka bir çalışmada ise tiyosemikarbazon sentezi hidrazon üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, 1-sübstitüe isatin bileşiklerinden hidrazin hidrat ile elde edilen isatin 3-hidrazon yapısının sübstitüe benzoil izotiyosiyanatlar ile etkileştirilmesiyle benzoiltiyosemikarbazon türevlerinin kazanıldığı bildirilmiştir (Hu ve ark. 2009).



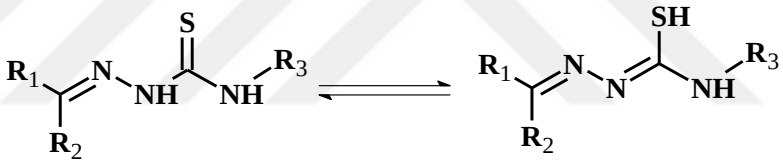
1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) bileşiklerinin 1-sübstitüe türevlerinin sentezi için 1*H*-indol-2,3-dion ve 4-feniltiyosemikarbazidin reaksiyonundan kazanılan 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) bileşiğinin indol halkasının 1-konumundan sübstitüsyonunun mikrodalga ışın yöntemiyle gerçekleştirildiğini bildiren literatür bilgisi bulunmaktadır (Kang ve ark. 2011).



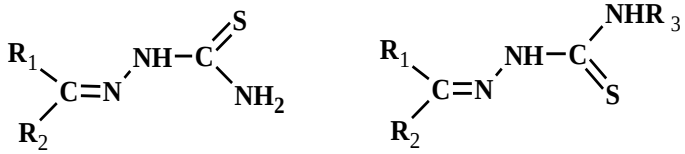
IUPAC sistemine göre tiyosemikarbazon yapısının isimlendirilmesinde numaralandırmaya hidrazon grubundan başlanmaktadır.



Tiyosemikarbazon bileşikleri çözeltide tiyon ve tiyol tautomerisine uyan bir denge halinde bulunur (Patil ve ark. 2010).

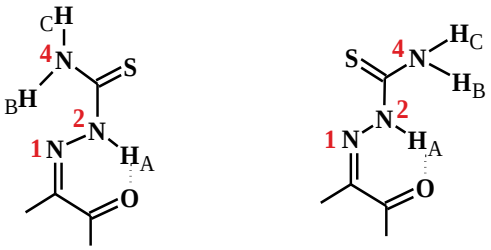


Tiyosemikarbazon yapısı içerdiği azometin C=N bağından dolayı birbirine kolayca dönüşebilen geometrik izomerler oluşturur. 4-Nonsübstitüe tiyosemikarbazon türevleri katı formda çoğunlukla tiyokarbonil grubunun azometine göre trans olarak yerleştiği E konfigürasyonda, 4-sübstitüe tiyosemikarbazon türevlerinde ise tiyokarbonil grubunun azometine göre cis olarak konumlandığı Z konfigürasyonda olduğu bildirilmiştir (Kohli ve ark. 2014).



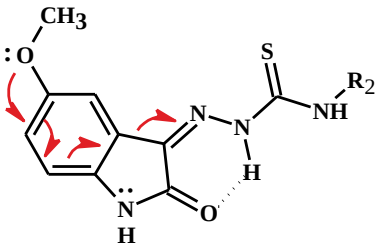
E **Z**

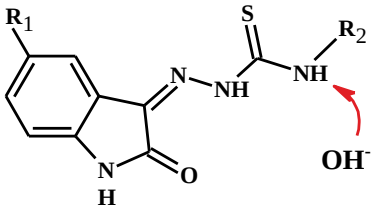
α-Diketon bileşiklerinden sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinde geometrik izomerler arasındaki dengenin intramoleküler hidrojen bağları ile sağlandığı, bu bağların tiyosemikarbazon N_2 hidrojeni (H_A) ve keton oksijeni arasında oluştuğu gözlenmiştir (DeSilva ve Albu 2007).



E **Z**

Bazı isatin 3-tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlendiği ve asidik/ bazik davranışlarının araştırıldığı çalışmada aynı isatin ile sentezlenen bileşikler için indol halkasının benzer etki gösterdiği, tiyosemikarbazid artığındaki sübstitüsyonun bazikliği etkilediği, dolayısıyla deprotonasyonun N_4 azotu üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir. Mezomerik elektron verici etkisi sebebiyle 5- konumunda metoksi grubu taşıyan isatin tiyosemikarbazon türevlerinin, nonsübstitüe isatin tiyosemikarbazon türevlerine göre daha bazik olduğu gözlenmiştir (Özkütük ve ark. 2010).



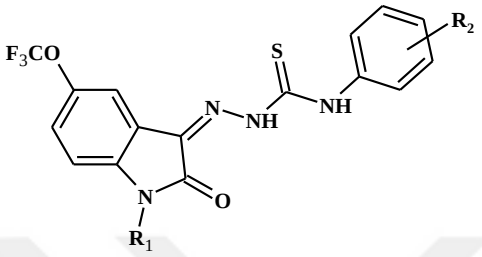


Artan baziklik

R_1	R_2	$pH^{1/2}$	pK_a
OCH_3	C_6H_5	9,49	3,99
OCH_3	4-ClC_6H_4	9,62	3,37
H	C_6H_5	9,70	6,30
OCH_3	$CH_2C_6H_{11}$	10,19	4,58
OCH_3	$CH_2C_6H_5$	10,50	4,41

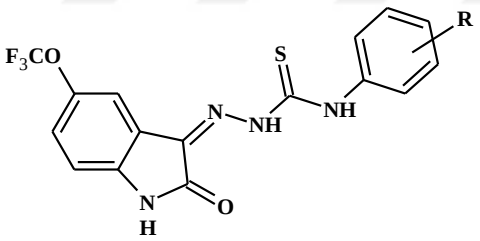
1-Nonsübstitüe/ alkil sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] serisi bileşikler üzerinde yapılan ilk sentez çalışmaları incelendiğinde 2008 yılında Güzel ve ark. nın etanollü ortamda isatin ve

tiyosemikarbazid türevlerinden hareketle derişik sülfürik asit katalizörlüğünde aşağıda formülleri belirtilen tiyosemikarbazon bileşiklerini % 60-99 verimle sentezledikleri görülmektedir. Aynı yöntemle Karalı ve ark. 2017 yılında 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-sülfamoilfenil)tiyosemikarbazon] bileşiğini % 90 verimle sentezlemişlerdir (Karalı ve ark. 2017a).



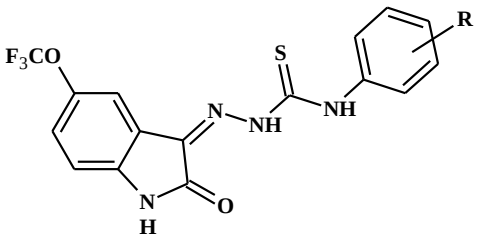
R	R2	R1	R2
H	H	H	SO_2NH_2
H	4-CH_3	CH_3	H
H	4-OCH_3	CH_3	4-CH_3
H	4-F	CH_3	4-F
H	4 Cl	CH_3	4-Cl
H	4-Br	CH_3	4-Br
H	4-NO_2	CH_3	4-NO_2

2011 yılında Pervez ve ark. tarafından etanollü ortamda tiyosemikarbazid türevleri ile 5-(triflorometoksi)isatin katalizör olarak glasiyel asetik asid kullanılarak aşağıda formülleri verilen tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiştir.



R	R	R
H	2-CF_3	2,4-F_2
2-F	3-CF_3	2,6-F_2
3-F	4-CF_3	3,5-F_2
4-F	4-OCF_3	2-F-4-Br
4-Cl	4-C_2H_5	2,4-Cl_2
4-Br	2,4-$(OCH_3)_2$	3,4-Cl_2
4-I	2-CH_3-5-Cl	2,4,6-Cl_3

Ahmad ve ark. (2016) 5-(triflorometoksi)isatin ve tiyosemikarbazid türevlerinden aynı yöntemle etanollü ortamda katalizör olarak glasiyel asetik asid kullanarak aşağıda tanımlanan bileşikleri sentezlemişlerdir.



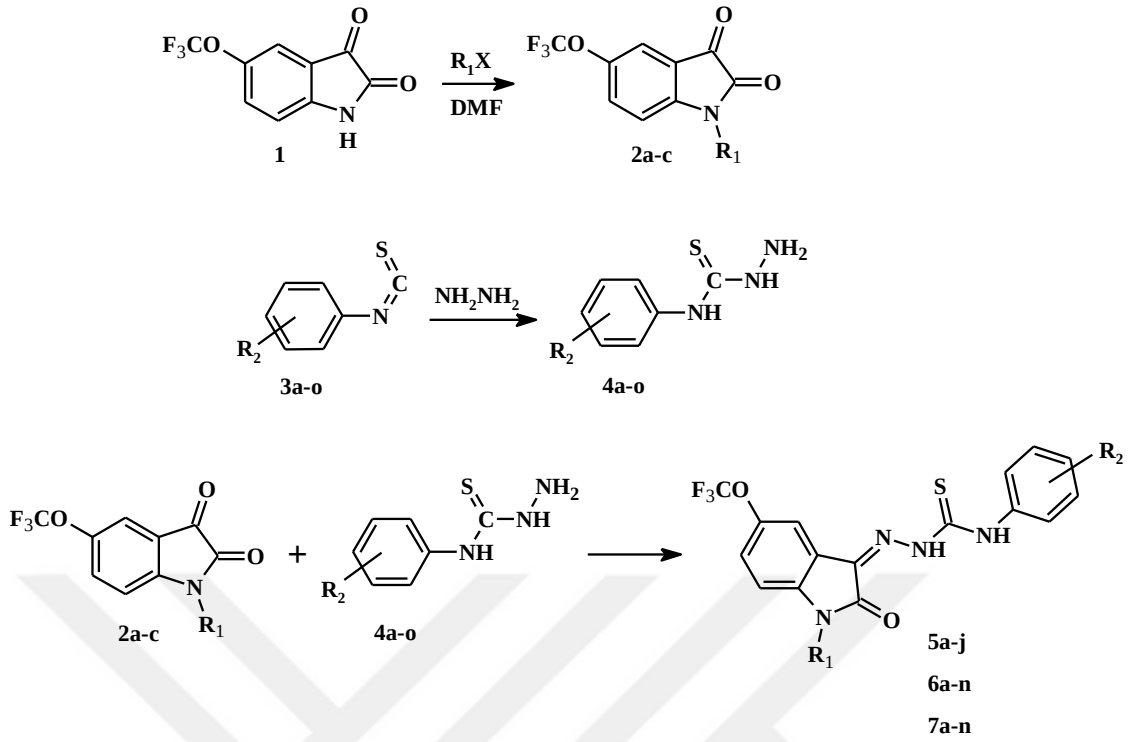
R	R	R
2-CH_3	4-OCH_3	2,5-Cl_2
3-CH_3	2-F	2,6-Cl_2
4-CH_3	3-F	3,4-Cl_2
2-OCH_3	4-F	2,4,6-Cl_3
3-OCH_3	2,4-Cl_2	

Sachdeva ve ark. (2011) asetik asid katalizörlüğünde etanollü ortamda 6-7 saat ısıtma ile % 50-57 verimle 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-kloro/ bromo/metilfenil)tiyosemikarbazon] bileşiklerinin sentezlendiğini kaydetmişlerdir.

Hall ve ark. nın 2012 yılındaki patentinde (W.O. 2012033601 A1 20120315) 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metil/metoksifenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin sentezinde etanollü ortam ve birkaç damla glasiyel asetik asidin katalizör olarak kullanıldığı bilgisi verilmiştir.

Güzel ve ark. nın (2008) etanollü ortamda derişik sülfürik asid katalizörlüğünde % 89 verimle elde ettikleri 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] bileşiğini, 2016 yılında Pape ve ark. etanollü ortamda hidroklorik asid katalizörlüğünde 5-(triflorometoksi)isatin ile 4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazidden hareketle % 70 verimle sentezlemişlerdir.

Bu bilgiler temelinde tez çalışmasında ilk olarak 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dionun (**1**) metil/ etil/ benzil halojenür ile reaksiyonundan 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion türevleri (**2a-c**) kazanılmış, sübstitüe fenil izotiyosiyanat bileşiklerinden (**3a-o**) elde edilen 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri (**4a-o**) ile **2a-c**'nin etanollü ortamda reaksiyonu ile de 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri (**5-7**) sentezlenmiştir (Şema 5-5). Katalitik miktarda sülfürik asit ilavesiyle yürütülen bazı **5-7** türevlerinin sentez reaksiyonlarının reaksiyon süresi önemli derecede azalarak verimin arttığı kaydedilmiştir. Tablo 5-19 - Tablo 5-21'de birinci verim asit katalizör kullanılmadan, ikinci verim asit katalizör ilave edilerek yürütülen reaksiyonların sonucunu tanımlamaktadır.

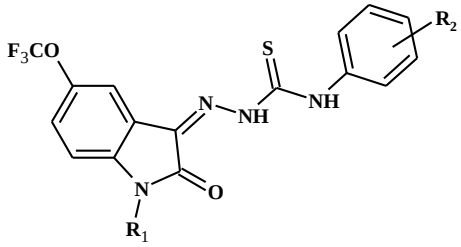


R_1= CH_3, C_2H_5, $CH_2C_6H_5$

R_2= H, CH_3, CF_3, C_2H_5, OCH_3, SCH_3, OCF_3, F, Cl, Br

X= Cl, I

Şema 5-5: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) genel sentez şeması



Tablo 5-19: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları

Bileşik	R_1	R_2	Molekül formülü (Molekül ağırlığı)	Verim (%)*	Erime derecesi (ºC)	Elementel Analiz (%) Hesaplanan / Bulunan			
						C	H	N	S
5a	CH_3	3-CH_3	$C_{18}H_{15}F_3N_4O_2S$ (408,39)	95	203-205	52,94 52,64	3,70 3,77	13,72 13,64	7,85 7,88
5b	CH_3	3-CF_3	$C_{18}H_{12}F_6N_4O_2S$ (462,36)	70	177-180	46,76 46,47	2,62 2,62	12,12 12,09	6,93 7,01
5c	CH_3	4-CF_3	$C_{18}H_{12}F_6N_4O_2S$ (462,36)	75	221-223	46,76 46,72	2,62 2,64	12,12 12,27	6,93 6,88
5d	CH_3	4-C_2H_5	$C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S$ (422,42)	88 91	217-219	54,02 54,08	4,06 4,09	13,26 13,26	7,59 7,76
5e	CH_3	3-OCH_3	$C_{18}H_{15}F_3N_4O_3S.^1/_2H_2O$ (433,40)	94	174-175	49,88 50,20	3,95 3,82	12,92 13,04	7,39 7,57
5f	CH_3	4-OCH_3	$C_{18}H_{15}F_3N_4O_3S$ (424,39)	91 93	185	50,94 51,10	3,56 3,94	13,20 13,65	7,56 9,25
5g	CH_3	4-SCH_3	$C_{18}H_{15}F_3N_4O_2S_2$ (440,46)	94	207-208	49,08 49,02	3,43 3,36	12,72 12,84	14,56 14,35
5h	CH_3	4-OCF_3	$C_{18}H_{12}F_6N_4O_3S$ (478,36)	74 96	201-202	45,19 45,18	2,53 2,55	11,71 11,71	6,70 6,61
5i	CH_3	3-F	$C_{17}H_{12}F_4N_4O_2S$ (412,36)	80	203-204	49,52 49,30	2,93 2,96	13,59 13,51	7,78 7,78
5j	CH_3	3-Cl	$C_{17}H_{12}ClF_3N_4O_2S$ (428,81)	86	203-204	47,62 47,60	2,82 2,85	13,07 13,07	7,48 7,44

***** Verimler ham ürünler üzerinden hesaplanmıştır. Birinci verim asit katalizör kullanılmadan, ikinci verim derişik sülfürik asit katalizörlüğünde yürütülen reaksiyonların sonucunu tanımlamaktadır.

Tablo 5-20: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları

Bileşik	R_1	R_2	Molekül formülü (Molekül ağırlığı)	Verim (%)*	Erime derecesi (°C)	Elementel Analiz (%) Hesaplanan / Bulunan			
						C	H	N	S
6a	C_2H_5	H	$C_{18}H_{15}F_3N_4O_2S$ (408,39)	79	160-161	52,94 52,75	3,70 3,64	13,72 13,74	7,85 7,71
6b	C_2H_5	3-CH_3	$C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S$ (422,42)	85	193-194	54,02 53,88	4,06 4,02	13,26 13,16	7,59 7,60
6c	C_2H_5	3-CF_3	$C_{19}H_{14}F_6N_4O_2S.{}^1/_2H_2O$ (485,40)	73	162-163	47,01 46,89	3,32 2,92	11,54 11,92	6,60 6,77
6d	C_2H_5	4-CF_3	$C_{19}H_{14}F_6N_4O_2S$ (476,39)	83	195-196	47,90 47,67	2,96 3,10	11,76 11,78	6,73 6,84
6e	C_2H_5	4-C_2H_5	$C_{20}H_{19}F_3N_4O_2S$ (436,45)	59 92	182-183	55,04 54,83	4,39 4,23	12,84 12,75	7,35 7,38
6f	C_2H_5	3-OCH_3	$C_{19}H_{17}F_3N_4O_3S$ (438,42)	84	183-184	52,05 51,70	3,91 3,95	12,78 12,71	7,31 7,41
6g	C_2H_5	4-OCH_3	$C_{19}H_{17}F_3N_4O_3S$ (438,42)	90	157-158	52,05 52,00	3,91 4,00	12,78 12,77	7,31 7,36
6h	C_2H_5	4-SCH_3	$C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S_2$ (454,48)	93	170-173	50,21 50,44	3,77 3,78	12,33 12,50	14,11 14,11
6i	C_2H_5	4-OCF_3	$C_{19}H_{14}F_6N_4O_3S$ (492,39)	74	172-173	46,35 46,02	2,87 3,00	11,38 11,40	6,51 6,65
6j	C_2H_5	3-F	$C_{18}H_{14}F_4N_4O_2S$ (426,38)	80	166-167	50,70 50,52	3,31 3,25	13,14 13,13	7,52 7,57
6k	C_2H_5	4-F	$C_{18}H_{14}F_4N_4O_2S$ (426,38)	84	172	50,70 50,32	3,31 3,21	13,14 13,23	7,52 7,97
6l	C_2H_5	3-Cl	$C_{18}H_{14}ClF_3N_4O_2S$ (442,84)	79	198-199	48,82 48,58	3,19 3,16	12,65 12,70	7,24 7,25
6m	C_2H_5	4-Cl	$C_{18}H_{14}ClF_3N_4O_2S$ (442,84)	79	190	48,82 48,59	3,19 3,15	12,65 12,66	7,24 7,27
6n	C_2H_5	4-Br	$C_{18}H_{14}BrF_3N_4O_2S.{}^1/_2H_2O$ (496,30)	88	199-201	43,56 43,34	3,24 2,90	11,28 11,43	6,46 6,51

* Verimler ham ürünler üzerinden hesaplanmıştır. Birinci verim asit katalizör kullanılmadan, ikinci verim derişik sülfürik asit katalizörlüğünde yürütülen reaksiyonların sonucunu tanımlamaktadır.

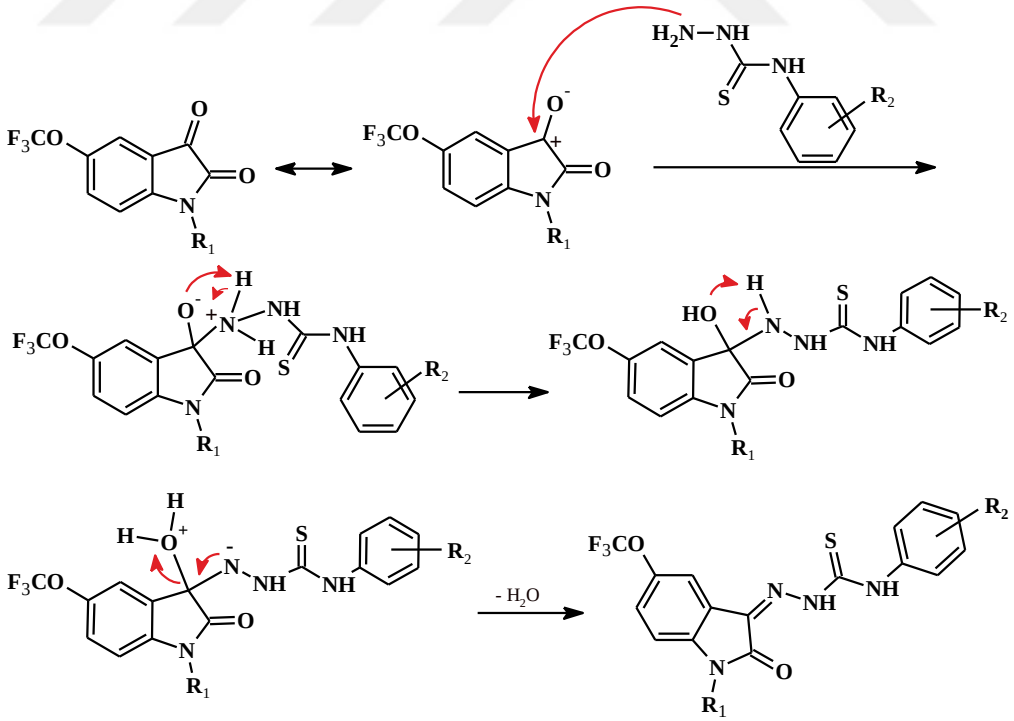
Tablo 5-21: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları

Bileşik	R_1	R_2	Molekül formülü (Molekül ağırlığı)	Verim (%)*	Erime derecesi (^oC)	Elementel Analiz (%) Hesaplanan / Bulunan			
						C	H	N	S
7a	$C_6H_5CH_2$	H	$C_{23}H_{17}F_3N_4O_2S$ (470,46)	81	155-157	58,72 58,79	3,64 3,72	11,91 11,95	6,82 6,88
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	$C_{24}H_{19}F_3N_4O_2S$ (484,49)	58 93	200-203	59,50 59,26	3,95 4,10	11,56 11,69	6,62 6,87
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	$C_{24}H_{19}F_3N_4O_2S$ (484,49)	96	172-173	59,50 59,17	3,95 4,10	11,56 11,59	6,62 6,67
7d	$C_6H_5CH_2$	3-CF_3	$C_{24}H_{16}F_6N_4O_2S$ (538,46)	73	173-174	53,53 53,10	3,00 3,08	10,40 10,63	5,95 5,95
7e	$C_6H_5CH_2$	4-CF_3	$C_{24}H_{16}F_6N_4O_2S$ (538,46)	79	192-194	53,53 53,37	3,00 2,97	10,40 10,43	5,95 6,04
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	$C_{25}H_{21}F_3N_4O_2S$ (498,52)	84	156-157	60,23 60,46	4,25 4,33	11,24 11,23	6,43 6,51
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	$C_{24}H_{19}F_3N_4O_3S$ (500,49)	90	176-177	57,59 57,61	3,83 3,93	11,19 11,35	6,41 6,54
7h	$C_6H_5CH_2$	4-OCH_3	$C_{24}H_{19}F_3N_4O_3S$ (500,49)	66	146-148	57,59 57,51	3,83 3,89	11,19 11,17	6,41 6,51
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	$C_{24}H_{19}F_3N_4O_2S_2$ (516,55)	90	175-176	55,80 55,75	3,71 3,66	10,85 11,03	12,41 12,26
7j	$C_6H_5CH_2$	4-OCF_3	$C_{24}H_{16}F_6N_4O_3S$ (554,46)	61 93	169-170	51,99 51,75	2,91 3,08	10,10 10,21	5,78 5,85
7k	$C_6H_5CH_2$	3-F	$C_{23}H_{16}F_4N_4O_2S$ (488,45)	89	189-191	56,55 56,72	3,30 3,52	11,47 11,48	6,56 6,64
7l	$C_6H_5CH_2$	3-Cl	$C_{23}H_{16}ClF_3N_4O_2S$ (504,91)	89	167-170	54,71 54,43	3,19 3,40	11,10 11,20	6,35 6,45
7m	$C_6H_5CH_2$	4-Cl	$C_{23}H_{16}ClF_3N_4O_2S$ (504,91)	88	179-181	54,71 54,64	3,19 3,23	11,10 11,25	6,35 6,43
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	$C_{23}H_{16}BrF_3N_4O_2S$ (549,36)	90	180-182	50,28 50,45	2,94 3,02	10,20 10,34	5,84 5,82

* Verimler ham ürünler üzerinden hesaplanmıştır. Birinci verim asit katalizör kullanılmadan, ikinci verim derişik sülfürik asit katalizörlüğünde yürütülen reaksiyonların sonucunu tanımlamaktadır.

Tiyosemikarbazon yapısı tiyosemikarbazidin aldehit veya keton ile katım ve ayrılma tepkimesi sonucunda kazanılır. Reaksiyon mekanizmasında nükleofil olarak hareket eden tiyosemikarbazid karbonil bileşiklerine katılır, oluşan ara üründen su ayrılması ile azometin grubu oluşarak tiyosemikarbazon sentezlenir. Karbonil grubunda oksijen elektronegatif etkisi ile karbonun elektron yoğunluğunu azaltır. Nükleofil, elektrofilik karakterdeki karbonil karbonuna saldırır ve indol halkasının 3-konumundaki karbon ile tiyosemikarbazid N_1 azotu arasında bağ oluşur. Oluşan ara üründen proton hareketi ve sonrasında su ayrılması ile tiyosemikarbazon kazanılır.

1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)isatin ve 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin kondensasyonu ile tiyosemikarbazon türevlerinin kazanımı; tiyosemikarbazid türevinin N_1 atomunun isatinin 3- konumundaki karbonil grubuna nükleofilik atağı ile başlar. N_1 atomu N_2 ve N_4 atomları gibi sahip olduğu ortaklanmamış elektronları tiyokarbonil grubu ile delokalize etmez; bu nedenle N_2 ve N_4 atomlarına oranla daha güçlü nükleofildir. Ara ürünün proton göçü ve ardından su kaybetmesi ile 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevleri elde edilir (Şema 5-6).

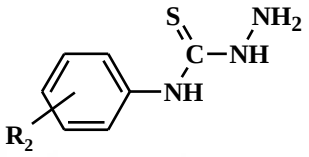


Şema 5-6: 1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5-7) sentez mekanizması

5.2.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.2.1.1. UV Verileri

4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid bileşiklerinin (**4a-o**) eser miktarda DMSO ile hazırlanan etanoldeki çözeltilerinin ultraviyole absorbsiyonlarında 242,0-249,0 nm dalga boyu aralığında gözlenen fenil grubunun π→π* geçişinin sebep olduğu B bandları ve 256,0-288,4 nm dalga boyu aralığında tiyokarbonil grubunu tanımlayan n→π* geçişinden kaynaklanan R bandları gözlenmiştir (Tablo 5-22).



Tablo 5-22: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) UV bulguları

Bileşik	R_2	λ_{maks} nm (ε) *
4a	H	243,0 (7391); 265,0 (6321)
4b	3-CH_3	244,5 (18542); 263,5 (15642)
4c	4-CH_3	243,5 (13032); 263,5 (10676)
4d	3-CF_3	242,0 (9244); 269,0 (7409)
4e	4-CF_3	249,0 (12843); 274,0 (11055)
4f	4-C_2H_5	243,0 (18298); 267,7 (14490)
4g	3-OCH_3	248,0 (14182); 267,0 (13571); 288,4** (8284); 311,6** (3392)
4h	4-OCH_3	242,5 (14084); 268,3** (9566)
4i	4-SCH_3	256,0 (16319); 282,5 (14420)
4j	4-OCF_3	245,3** (16028); 268,8** (9571)
4k	3-F	243,5 (13650); 265,7** (9372); 279,6** (6482)
4l	4-F	264,5 (11668)
4m	3-Cl	244,9** (15387); 268,5 (10890)
4n	4-Cl	244,4** (17687); 269,5 (11112)
4o	4-Br	245,8** (19567); 272,0 (12330)

* Spektrumlar, 1 mg madde 0,02 ml DMSO içeren 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.
** Bandlar omuz şeklinde izlenmiştir.

Tiyosemikarbazon ve hidrazon bileşiklerinin yapısında bulunan kromoforik azometin grubu konjugasyonu arttırarak absorpsiyonda 10,0-30,0 nm batokromatik kaymaya neden olmakta ve şiddetini arttırmaktadır (Brkić ve ark. 2016). 1-(2-Klorobenziliden)tiyosemikarbazidin metanoldeki UV spektrumunda 230,0 ve 352,0 nm dalga boylarında belirlenen bandlar yapıyı karakterize etmiştir (Karki ve ark. 2007). 1*H*-indol-2,3-dion 3-ariletilimin bileşiklerinin spektrumlarında ($CHCl_3$) 381,0-382,0 nm (ε= 1397-1456) ve 290,0-291,0 nm (ε= 4070-4130) alanlarında absorbsiyon bandları izlenirken (Enamullah ve ark. 2012), 1*H*-indol-2,3-dion 3-fenilhidrazonun spektrumunda (DMF) 258,5 ve 398,5 nm'de iki absorpsiyon bandı saptanmıştır (Konstantinović ve ark. 2008). 1*H*-indol-2,3-dion ve 1-sübstitüe 1*H*-indol-2,3-dionun sübstitüe benzoil tiyosemikarbazidler ile etkileştirilmesiyle sentezlenen tiyosemikarbazon bileşiklerinin DMSO'daki spektrumlarında 378,0-382,0 nm ve 311,0-312,0 nm aralıklarında iki absorbsiyon bandı; ariliden isatinhidrazon türevlerinin etanoldeki spektrumlarında 241,0-243,0 ve 334,0-342,0 nm dalga boyu aralığında absorpsiyonlar belirlenmiştir (Hu ve ark. 2009; Gholamzadeh ve ark. 2016).

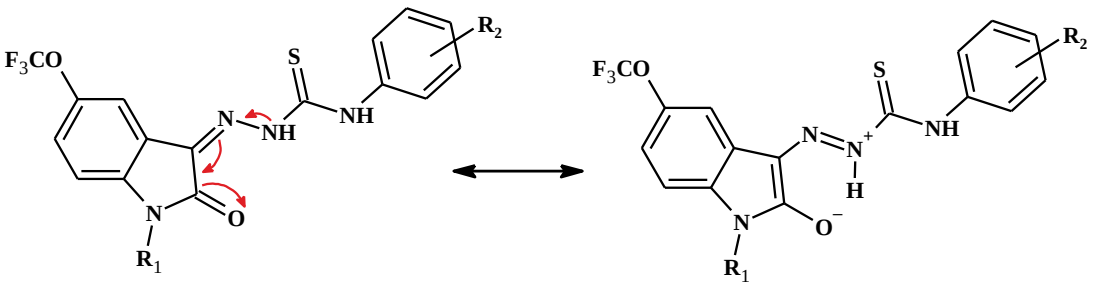
1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde $\pi\rightarrow\pi^*$ geçişini tanımlayan band 244,0 nm, $n\rightarrow\pi^*$ geçişini tanmlayan R bandı 270,0 nm de gözlenirken, kromoforik azometin grubunun konjugasyonu arttırması nedeniyle $\pi\rightarrow\pi^*$ geçişini tanımlayan band batokromik kayma ile ve şiddeti artarak 358,0 nm dalga boyunda gözlenmiştir (Karki ve ark. 2007). 257,0 ve 371,0 nm'de belirlenen $\pi\rightarrow\pi^*$ geçiş bandları 1*H*-indol-2,3-dion 3-[N-(4-florofenil)tiyosemikarbazon] yapısını karakterize ederken (Kandemirli ve ark. 2015), bu bandlar 4-metiltiyosemikarbazidin 1-metil-1*H*-indol-2,3-dion ve 1-benzil-1*H*-indol-2,3-dion ile oluşturduğu 3-tiyosemikarbazon türevlerinde sırasıyla 265,0 (ε= 6200), 364,0 (ε= 35800) ve 264,0 (ε_{max}= 17300), 364,0 (ε_{max}= 24800) nm (Haribabu ve ark. 2015), 1-benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon serisinde 260,0-267,0 ve 357,0-364,0 nm dalga boyu aralıklarında tespit edilmiştir (Haribabu ve ark. 2016).

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] yapısındaki bileşiklerin spektrumlarında (DMSO-etanol) 250,0-257,0; 258,0-267,0; 275,0-287,5 ve 363,5-367,5 nm dalga boyu aralıklarında dört absorpsiyon maksimumu belirlenmiştir. 250,0-257,0 ve 258,0-267,0 nm dalga boyu aralığında gözlenen maksimumlar aromatik halkaların $\pi\rightarrow\pi^*$ geçişinden ileri gelen B bandlarından kaynaklanmıştır. 275,0-287,5 nm dalga boyu aralığında gözlenen soğurmalar $n\rightarrow\pi^*$

geçişinden ileri gelen R bandları olarak açıklanmış, genellikle düşük şiddette izlenen bu bandların fenil halkasının 4-CF_3, 3-OCH_3 ve 4-SCH_3 sübstitüentleri ile maviye kaydığı ve şiddetinin arttığı belirlenmiştir. SCH_3 grubu taşıyan bileşikte bu kayma ve şiddet artışı en fazla gözlenmiştir. Bu türevlerde kromoforik azometin grubunun konjugasyonu arttırması nedeniyle π→π* geçişinden kaynaklanan K bandı kırmızıya kaymış ve şiddeti artarak 363,5-367,5 nm dalga boyu aralığında belirlenmiştir (Sevinçli 2018).

1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion bileşiklerinin (**2a-c**) eser miktarda DMSO içeren etanoldeki spektrumlarında 243,0-246,5 nm ve 249,7-252,3 nm dalga boyu aralığında gözlenen bandlar aromatik yapıdan kaynaklanan π→π* geçişinin sebep olduğu K bandları; 264,5-268,7 nm dalga boyu aralığında gözlenen bandlar aromatik yapıyı karakterize eden π→π* geçişinin sebep olduğu B bandları, 293,0-296,5 nm dalga boyu aralığında gözlenen bandlar C=O gruplarının n→π* geçişini tanımlayan R bandları olarak belirlenmiştir.

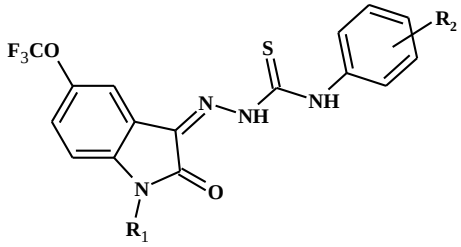
1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] bileşiklerinin (**5-7**) indol halkasında C=O ve C=N kromoforları, laktam ve triflorometoksi gibi oksokrom sübstitüentlerin varlığı, ayrıca kromoforik azometin grubunun konjugasyonu arttırması nedeniyle π→π* geçişinden kaynaklanan K ve B bandlarında güçlü bir kırmızıya kayma ve pik şiddetlerinde artma gözlenmiştir. B bandının ince yapısının kaybolması nedeniyle bu bandın genellikle omuz şeklinde belirlendiği, hiperkonjugasyon nedeniyle 1-metil, etil ve benzil gruplarının K, B ve R bandlarında zayıf batokromik kaymalara neden olduğu gözlenmiştir (Erdik 2007, s. 36-37).



1-Metil sübstitüe türevlerin (**5a-j**) çoğunun (**5c**, **5f** ve **5h** hariç) spektrumlarında 251,0-260,5, 275,6-285,1 ve 361,0-367,5 nm dalga boyu aralıklarında üç absorpsiyon maksimumu belirlenmiştir. **5c** ve **5h** bileşiklerinin spektrumlarında ise 251,0-253,0,

258,5, 276,5-285,1 ve 364,0-364,5 nm dalga boyu aralığında dört absorpsiyon maksimumu; **5f** bileşiğinin spektrumunda ise 258,5 ve 365,0 nm dalga boyunda iki absorpsiyon maksimumu tespit edilmiştir. 251,0-260,5 nm dalga boyu aralığında gözlenen birinci maksimum (ε= 12865-55717) aromatik yapıya ait π→π* geçişinden ileri gelen B bandlarını, 275,6-285,1 nm dalga boyu aralığındaki ikinci maksimum (ε= 7216-33582) karbonil, tiyokarbonil ve azometin gruplarının n→π* geçişinden ileri gelen R bandlarını karakterize etmektedir. Tiyosemikarbazon artığındaki kromoforik azometin grubunun konjugasyonu arttırması nedeniyle π→π* geçişinden kaynaklanan K bandı kırmızıya kaymış ve şiddeti artarak 361,0-367,5 nm dalga boyu aralığında üçüncü maksimum (ε= 20837-69699) olarak belirlenmiştir. **5a-j** bileşiklerinde R_1 ve R_2 sübstitüentlerinin etkisi ile genellikle bandların kayma ve şiddetlerinde değişiklik gözlenmezken, R_2= 4-C_2H_5 ve 4-SCH_3 sübstitüe **5d** ve **5g**'de R bandları maviye kayarken, şiddetlerinin arttığı, ayrıca **5d**'de üçüncü maksimumda da maviye kayma ve önemli derecede şiddet artışı belirlenmiştir (Tablo 5-23).

1-Etil sübstitüe türevlerin (**6a-n**) spektrumlarında (**6c** hariç) 251,0-262,0, 276,0-284,6 ve 364,5-367,5 nm dalga boyu aralığında üç absorpsiyon maksimumu; **6c** bileşiğinin spektrumunda 251,0, 258,5, 284,6 ve 364,5 nm dalga boyunda dört absorbsiyon maksimumu gözlenmiştir. 251,0-262,0 nm dalga boyu aralığında gözlenen birinci maksimum (ε= 11513-25269) aromatik yapının π→π* geçişinden ileri gelen B bandlarını, 276,0-284,6 nm dalga boyu aralığındaki ikinci maksimum (ε= 5449-30723) n→π* geçişinden ileri gelen R bandlarını ve 364,5-367,5 nm dalga boyu aralığındaki üçüncü maksimum (ε= 22009-38362) azometin grubunun konjugasyonu arttırması nedeniyle π→π* geçişinden kaynaklanan K bandlarını tanımlamaktadır. **6a-n** bileşiklerinde R_1 ve R_2 sübstitüentlerinin etkisi ile bandların kayma ve şiddetlerinde önemli bir değişiklik belirlenmemiş, yalnız R_2= 4-SCH_3 sübstitüe **6h**'de R bandının şiddetinin önemli derecede arttığı ve maviye kaydığı gözlenmiştir (Tablo 5-24).

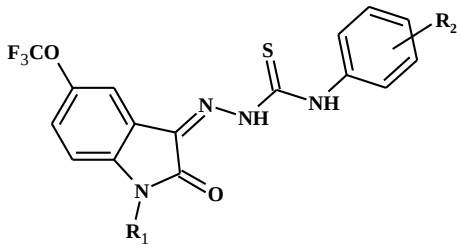


Tablo 5-23: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) UV bulguları

Bileşik	R_1	R_2	λ_{maks} nm (ε) *
5a	CH_3	3-CH_3	259,5 (23727); 284,6** (11394); 364,5 (39696)
5b	CH_3	3-CF_3	259,0 (14425); 279,0 (9154); 364,5 (31117)
5c	CH_3	4-CF_3	251,0 (19327); 258,5 (19142); 276,5 (15119); 364,5 (33059)
5d	CH_3	4-C_2H_5	256,0 (55717); 275,6** (33582); 361,0 (69699)
5e	CH_3	3-OCH_3	260,5 (25633); 282,0 (17442); 365,5 (47023)
5f	CH_3	4-OCH_3	258,5 (13580); 365,0 (20837)
5g	CH_3	4-SCH_3	258,4** (23124); 276,0 (28630); 367,5 (35809)
5h	CH_3	4-OCF_3	253,0 (22913); 258,5 (22961); 285,1 (13011); 364,0 (39321)
5i	CH_3	3-F	259,5 (12865); 281,8** (7216); 364,5 (25277)
5j	CH_3	3-Cl	259,5 (14837); 282,0** (8018); 364,5 (32879)

* Spektrumlar, 1 mg madde 0,02 ml DMSO içeren 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.
** Bandlar omuz şeklinde izlenmiştir.

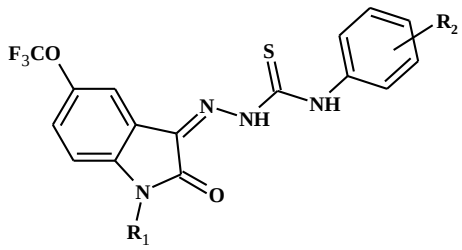
1-Benzil sübstitüe türevlerin (**7a-n**) spektrumlarında 251,0-261,0, 276,0-285,7 ve 366,0-370,0 nm dalga boyu aralığında üç absorpsiyon maksimumu gözlenmiştir. 251,0-261,0 nm dalga boyu aralığında gözlenen birinci maksimum (ε= 11261-28072) aromatik yapıya ait π→π* geçişinden ileri gelen B bandlarını, 276,0-285,7 nm dalga boyu aralığındaki ikinci maksimum (ε= 5882-28927) n→π* geçişinden ileri gelen R bandlarını tanımlamaktadır. 366,0-370,0 nm dalga boyu aralığındaki üçüncü maksimum (ε= 25075-35900) aromatik yapının π→π* geçişinden ileri gelen, konjugasyonun artması ile batokromik kayma gözlenen K bandları olarak değerlendirilmiştir. **7a-n** bileşiklerinde benzil grubunun genellikle bandların kayma ve şiddetlerinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı saptanmış, yalnız R_2= 4-SCH_3 grubunun etkisi ile **7i**'de R bandında maviye kayma ve şiddetinde önemli derecede artma gözlenmiştir (Tablo 5-25).



Tablo 5-24: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) UV bulguları

Bileşik	R_1	R_2	λ_{maks} nm (ε) *
6a	C_2H_5	H	259,0 (18010); 282,5 (8984); 364,5 (31201)
6b	C_2H_5	3-CH_3	260,5 (13264); 281,2** (5449); 365,5 (26697)
6c	C_2H_5	3-CF_3	251,0 (16102); 258,5 (15911); 284,6 (9718); 364,5 (25439)
6d	C_2H_5	4-CF_3	259,0 (14530); 277,0 (11290); 365,5 (28536)
6e	C_2H_5	4-C_2H_5	259,5 (16061); 280,2** (8336); 366,0 (27016)
6f	C_2H_5	3-OCH_3	260,5 (21965); 281,8 (15432); 366,5 (38362)
6g	C_2H_5	4-OCH_3	259,5 (13722); 283,0** (7716); 364,5 (26963)
6h	C_2H_5	4-SCH_3	258,7** (25269); 276,0 (30723); 367,5 (38267)
6i	C_2H_5	4-OCF_3	260,0 (12802); 284,1 (7287); 365,5 (24373)
6j	C_2H_5	3-F	260,0 (18249); 282,6** (10062); 366,5 (30955)
6k	C_2H_5	4-F	259,0 (13814); 279,5 (7717); 365,0 (25071)
6l	C_2H_5	3-Cl	260,0 (11513); 283,4 (6642); 366,5 (22009)
6m	C_2H_5	4-Cl	261,5 (18333); 281,8** (10052); 366,5 (30157)
6n	C_2H_5	4-Br	262,0 (16616); 283,0** (9063); 365,5 (28263)

* Spektrumlar, 1 mg madde 0,02 ml DMSO içeren 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.
** Bandlar omuz şeklinde izlenmiştir.



Tablo 5-25: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) UV bulguları

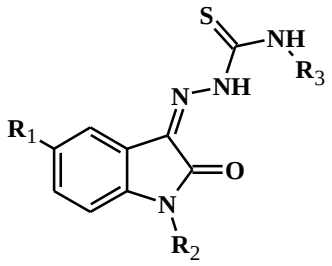
Bileşik	R_1	R_2	λ_{maks} nm (ε) *
7a	$C_6H_5CH_2$	H	255,5 (19006); 283,0** (8938); 368,0 (25075)
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	256,0 (22480); 283,6** (10610); 369,0 (28536)
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	257,5 (15503); 279,3** (7945); 366,5 (26114)
7d	$C_6H_5CH_2$	3-CF_3	251,0 (20192); 285,7 (11415); 366,0 (30854)
7e	$C_6H_5CH_2$	4-CF_3	258,5 (12977); 279,3** (8992); 366,5 (29830)
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	258,0 (14357); 279,8** (5882); 367,0 (26969)
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	261,0 (11261); 279,8 (7707); 368,0 (25625)
7h	$C_6H_5CH_2$	4-OCH_3	256,0 (21771); 277,7** (15064); 370,0 (27026)
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	258,7** (25311); 276,0 (28927); 369,0 (35900)
7j	$C_6H_5CH_2$	4-OCF_3	259,0 (13861); 285,7** (7152); 367,5 (26281)
7k	$C_6H_5CH_2$	3-F	257,0 (23348); 283,0** (12260); 368,5 (30333)
7l	$C_6H_5CH_2$	3-Cl	257,0 (24033); 281,4** (12420); 368,5 (30951)
7m	$C_6H_5CH_2$	4-Cl	261,0 (16914); 280,9** (8078); 366,0 (31455)
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	259,5 (28072); 281,4** (14777); 367,5 (35324)

* Spektrumlar, 1 mg madde 0,02 ml DMSO içeren 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.
** Bandlar omuz şeklinde izlenmiştir.

5.2.1.2. IR Verileri

IR spektrumlarında tiyosemikarbazon yapısını doğrulayan en önemli bulgular, keton C=O gerilme titreşimi bandının gözlenmemesi, azometin C=N, tiyoamid grubuna ait C=S ve N-H gerilme titreşimi bandlarının belirlenmesidir. 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinde N-H, C=O, C=N ve C=S gerilme titreşimi bandları 3147-3396, 1686-1705, 1595-1622 ve 1180-1225 cm^{-1} dalga sayısı aralıklarında kaydedilmiş olup (Pervez ve ark. 2007), 5-sübstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-[3-(karboksi fenil)tiyosemikarbazon] bileşiklerinde ise bu bandlar 3245-3310, 1685-1700, 1610-1615 ve 1130-1140 cm^{-1} dalga sayısı aralıklarında gözlenmiştir (Shukla ve

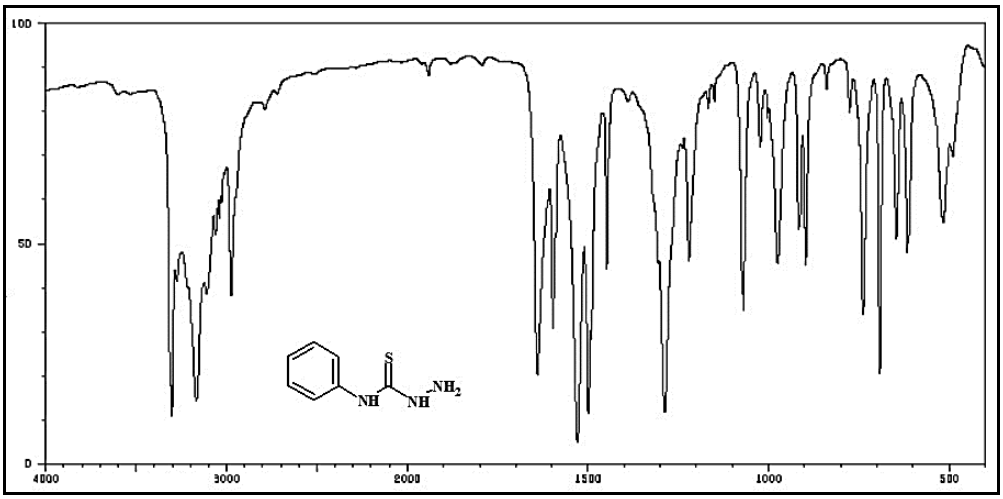
Singh 1983). Literatürdeki 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri için kaydedilen bandlar bu veriler ile örtüşmekte ve yapıları karakterize etmektedir (Tablo 5-26) (Karalı 2002; Karalı ve ark. 2007; Pervez ve ark. 2007; Güzel ve ark. 2008; Pervez ve ark. 2009; Pervez ve ark. 2012; Pervez ve ark. 2013; Ermut ve ark. 2013).



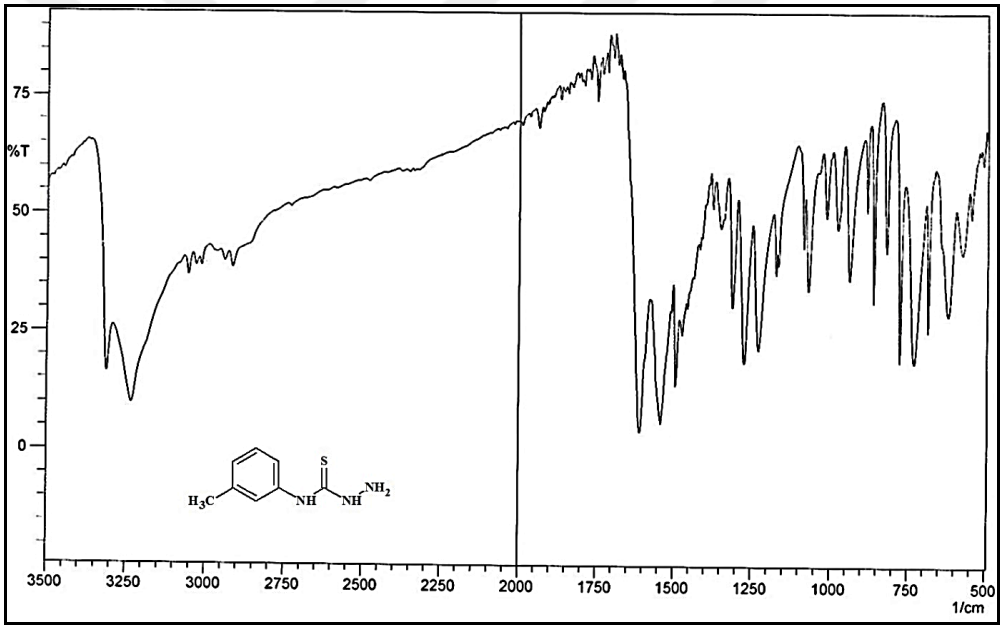
Tablo 5-26: 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin IR bulguları (KBr, cm^{-1})

R_1	R_2	R_3	N-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b.	C=S g.b.
H	H	C_6H_5	3298, 3185	1694	1620	1164
H	H	3-FC_6H_4	3282, 3246	1695	1593	1145
H	H	4-$F_3COC_6H_4$	3310, 3244	1695	1615	1157
H	H	3-$F_3CC_6H_4$	3261, 3244	1695	1598	1165
H	$C_6H_5CH_2$	C_6H_5	3463, 3230	1685	1551	1268
CH_3	CH_3	2-BrC_6H_4	3234	1682	1590	1162
OCF_3	H	4-ClC_6H_5	3300	1698	1615	1157
OCF_3	CH_3	C_6H_5	3322, 3226	1686	1609	1157
F	H	C_6H_5	3363, 3177	1690	1594	1142
F	H	3-$F_3CC_6H_4$	3248, 3202	1697	1547	1244
Cl	H	4-FC_6H_4	3326, 3215	1690	1611	1171
NO_2	H	4-ClC_6H_5	3312, 3161	1697	1604	1153
NO_2	H	3-$H_3CC_6H_4$	3300, 3175	1680	1610	1151

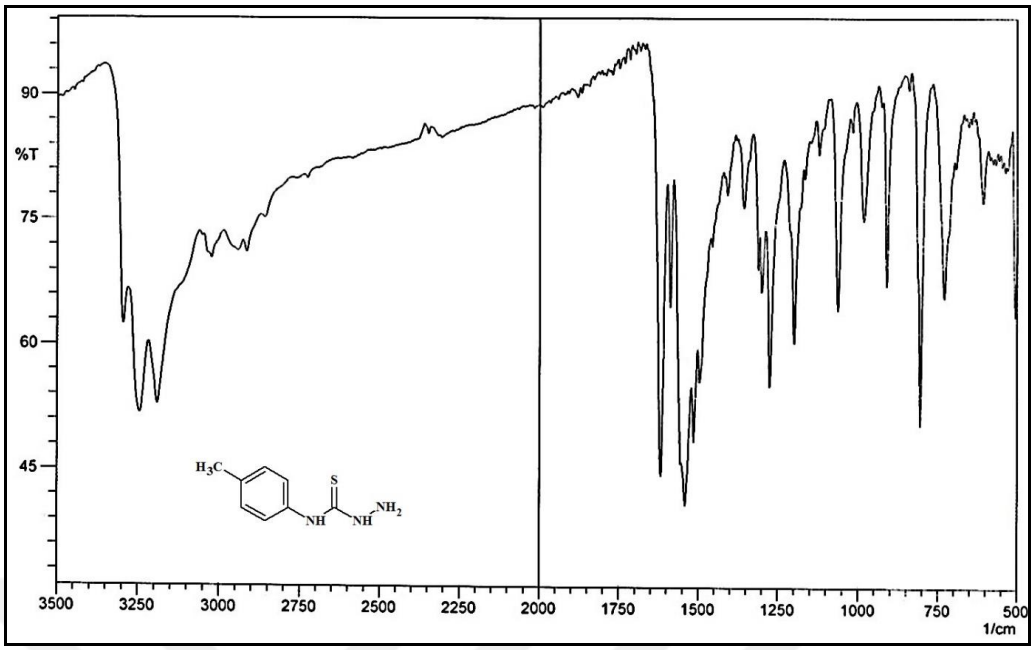
Tez çalışmasında ilkel madde olarak kullanılan 4-feniltiyosemikarbazid (**4a**) bileşiğinin SDBS de (No. 3257) kayıtlı katı fazda (KBr) alınmış spektrumunda, 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid bileşiklerinin (**4b-o**) katı fazda (KBr) alınan infrared (IR) spektrumlarında N-H gerilme titreşimi bandları 3106-3354 cm^{-1} dalga sayısı aralığında iki, üç veya dört band olarak gözlenirken, aromatik C=C gerilme ve N-H eğilme kombinasyon bandları 1450-1640 cm^{-1} alanında, tiyoamid C=S gerilme titreşimi bandları 1161-1215 cm^{-1} dalga sayısı aralığında tespit edilmiştir (Şekil 5-13 - Şekil 5-27 ve Tablo 5-27).



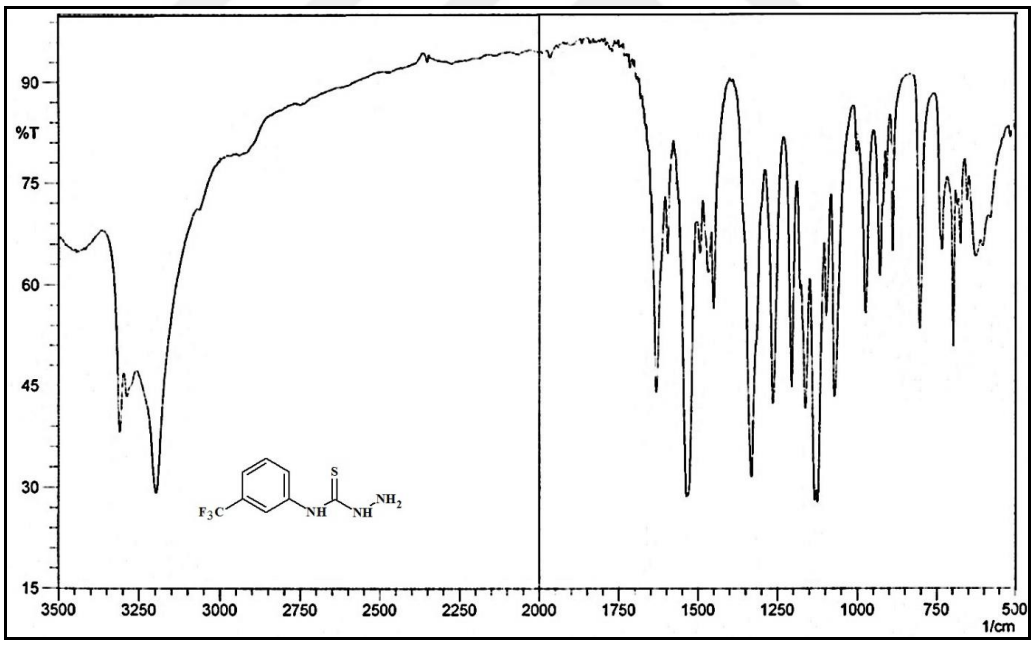
Şekil 5-13: 4-Feniltiyosemikarbazid 4a'nın IR spektrumu (SDBS No. 3257)



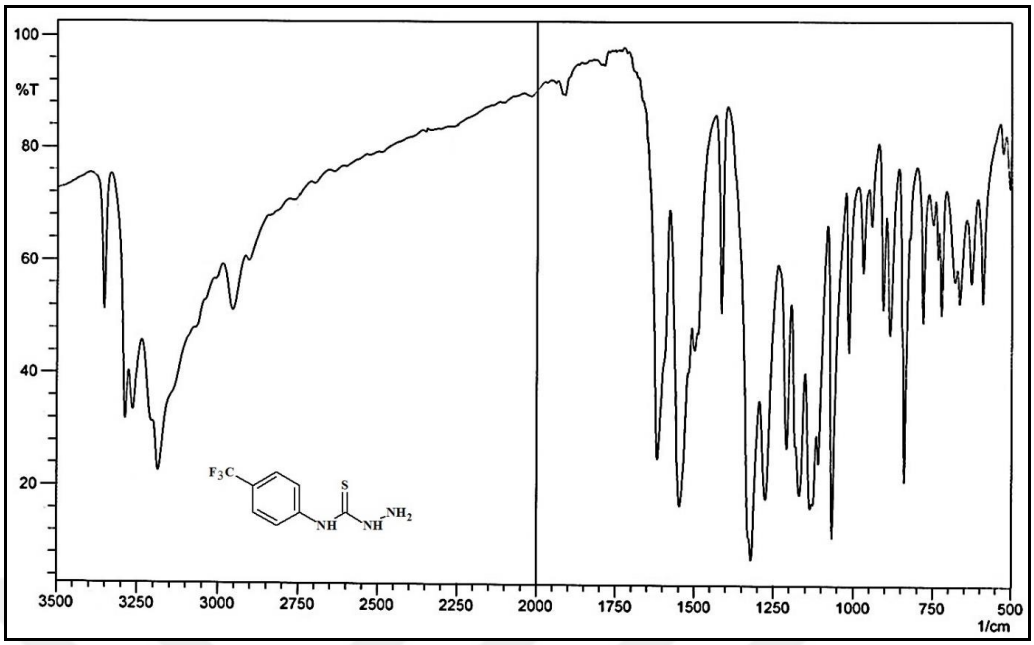
Şekil 5-14: 4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4b'nin IR spektrumu



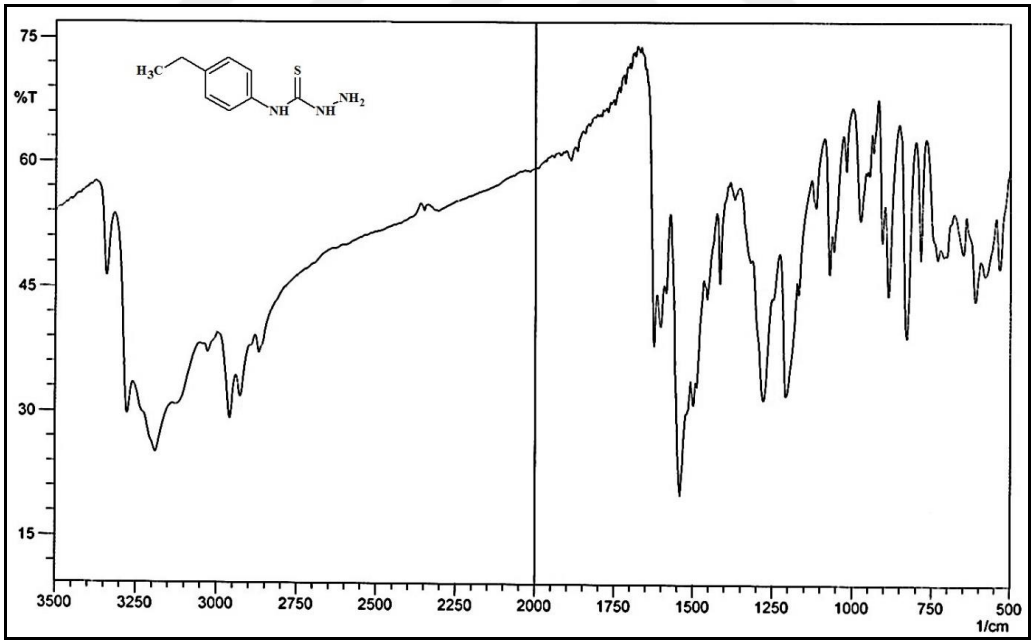
Şekil 5-15: 4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4c'nin IR spektrumu



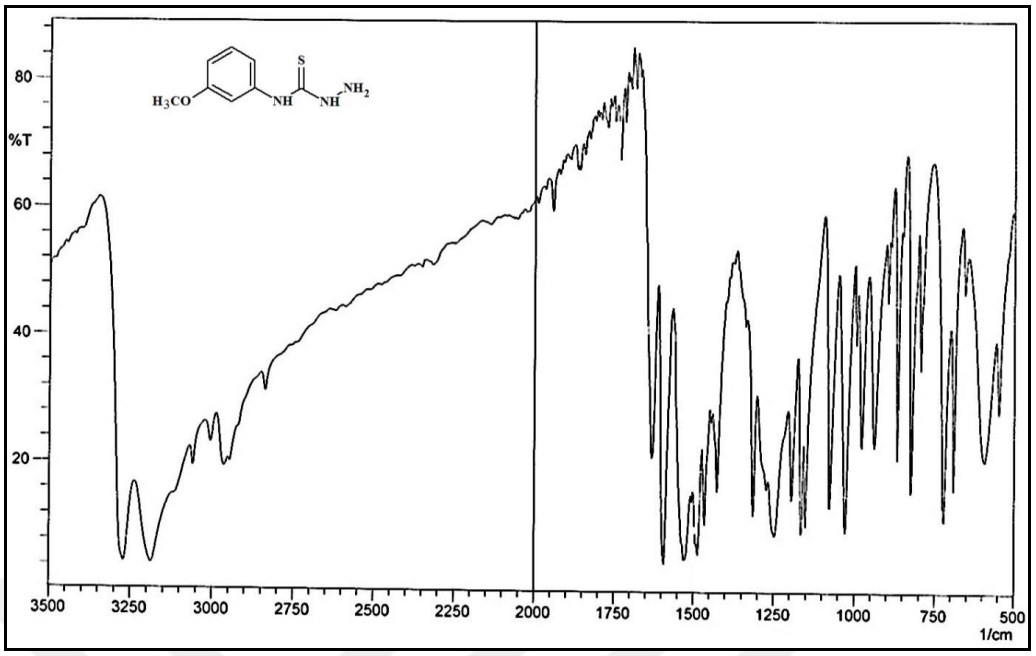
Şekil 5-16: 4-(3-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 4d'nin IR spektrumu



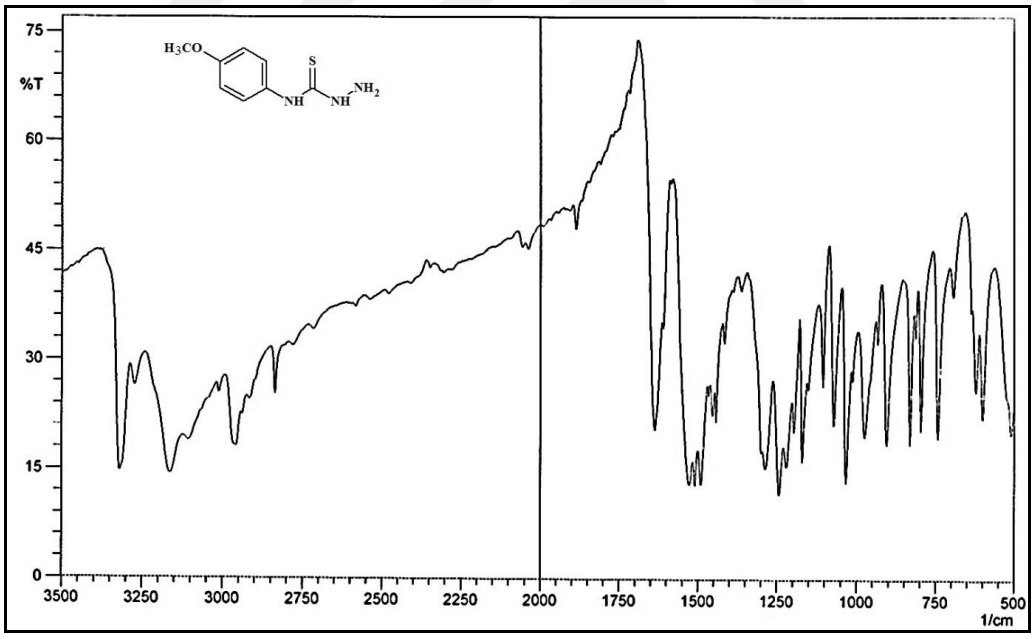
Şekil 5-17: 4-(4-Trifloro metilfenil)tiyosemikarbazid 4e'nin IR spektrumu



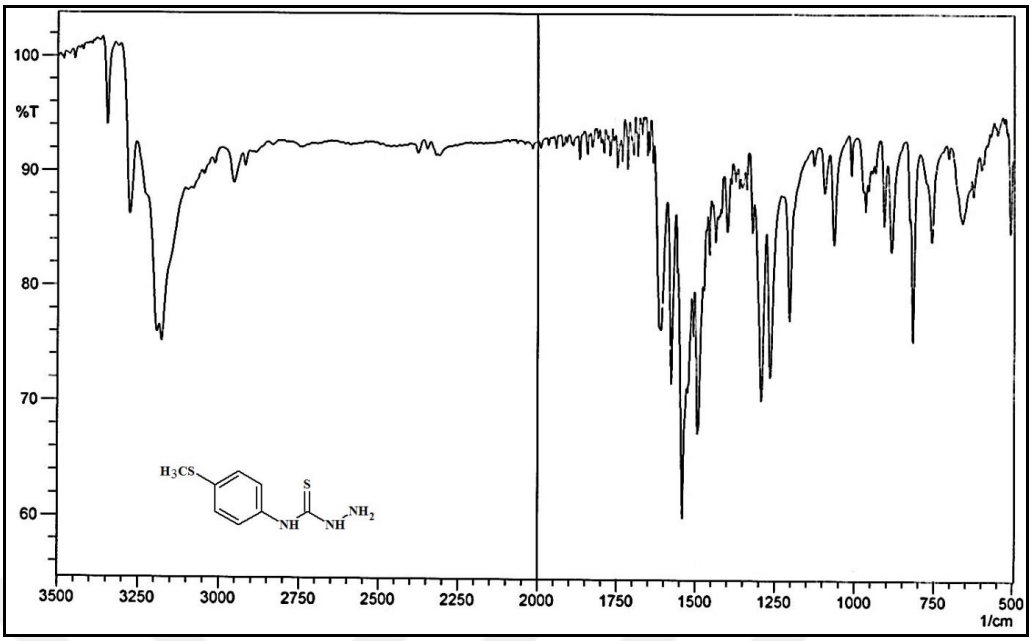
Şekil 5-18: 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid 4f'nin IR spektrumu



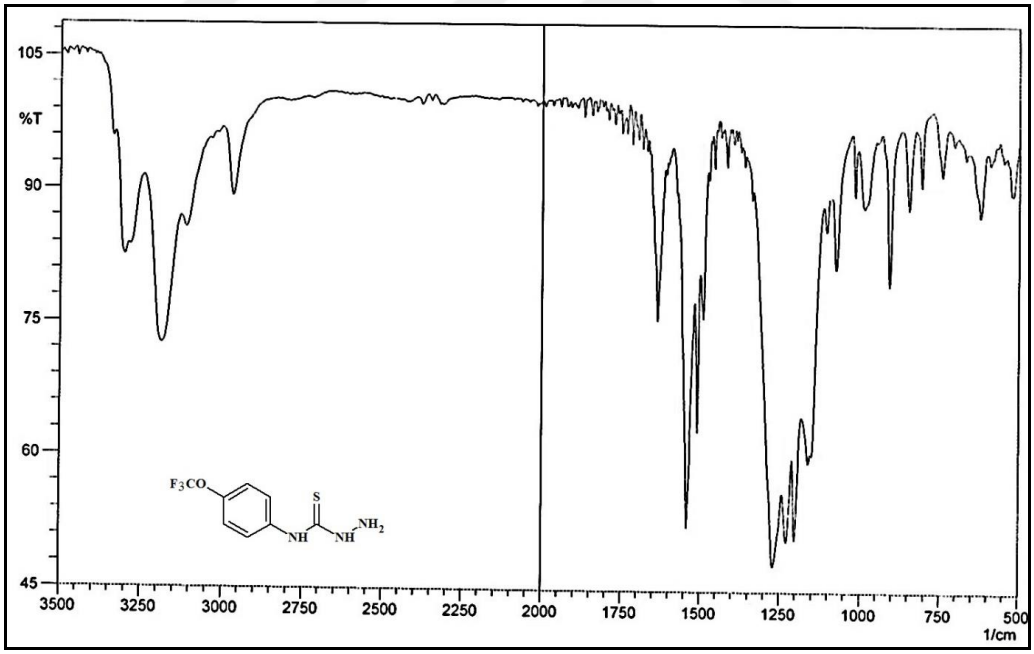
Şekil 5-19: 4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4g'nin IR spektrumu



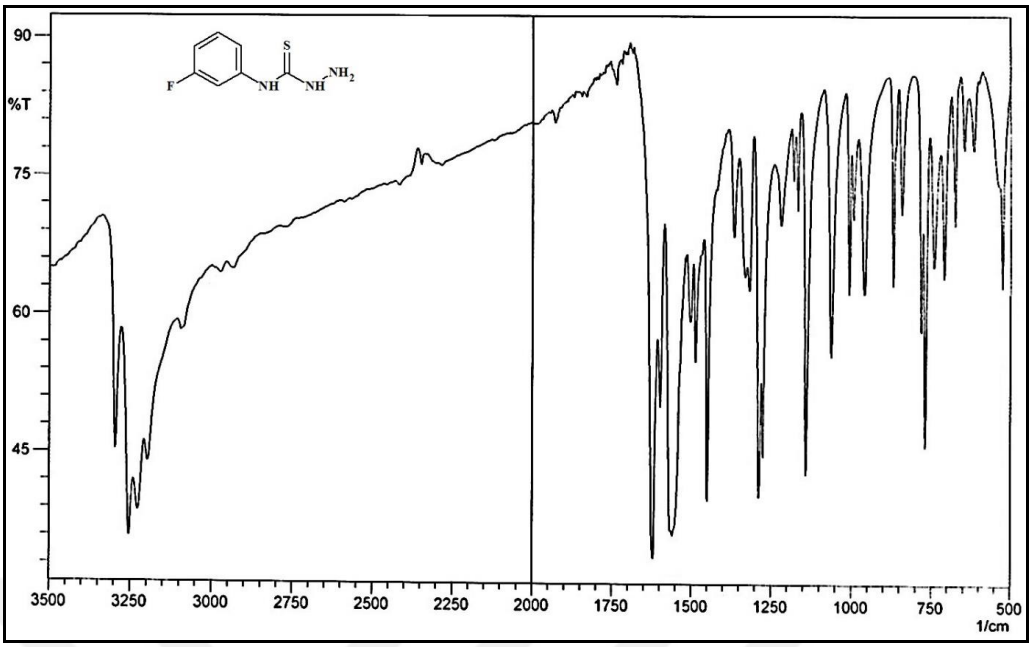
Şekil 5-20: 4-(4-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4h'nin IR spektrumu



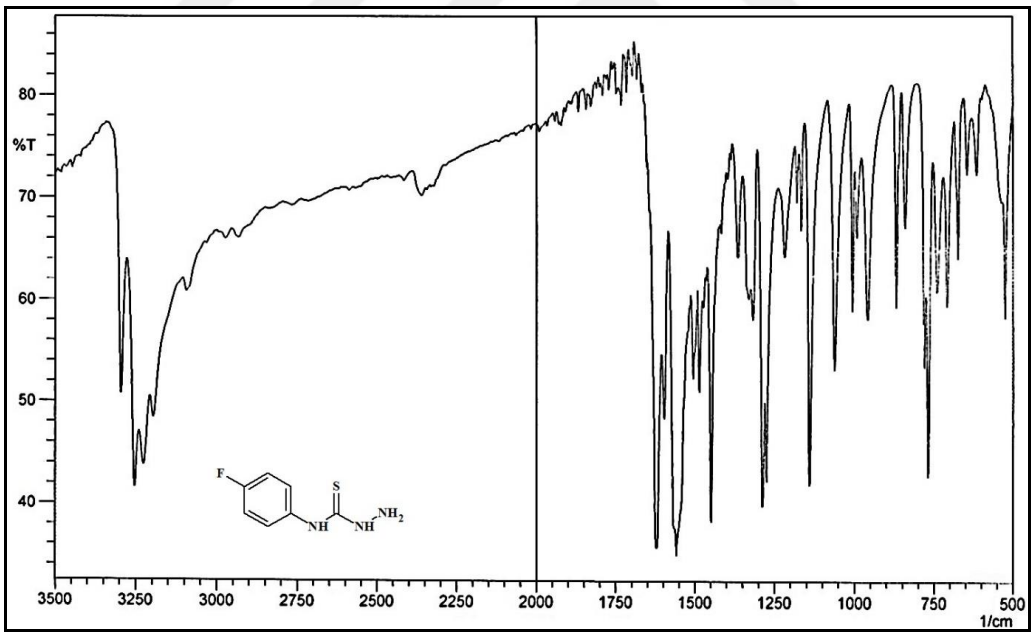
Şekil 5-21: 4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid 4i'nin IR spektrumu



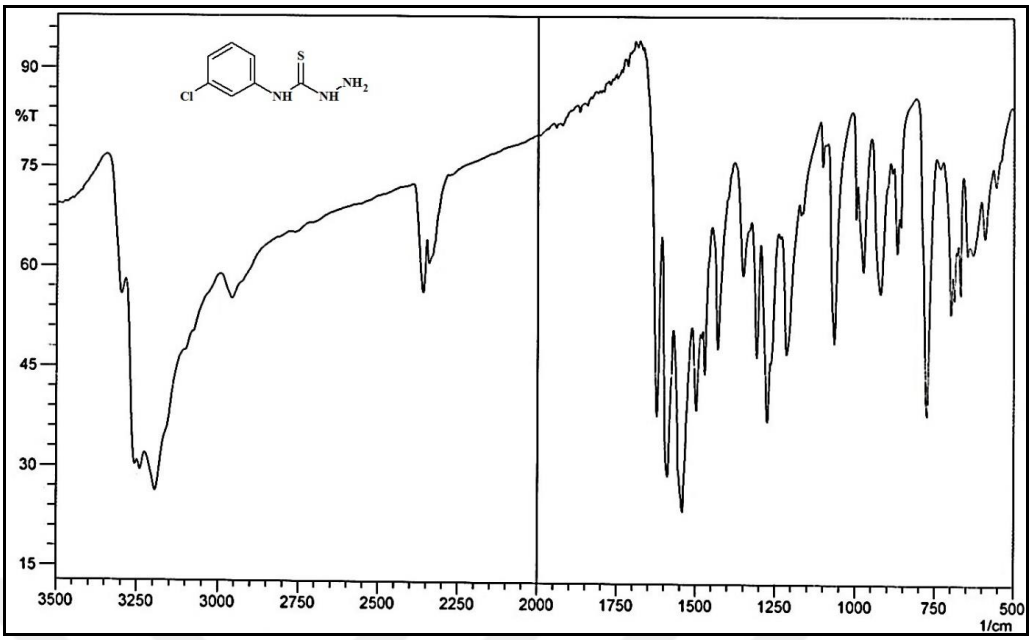
Şekil 5-22: 4-(4-Trifloro metoksifenil)tiyosemikarbazid 4j'nin IR spektrumu



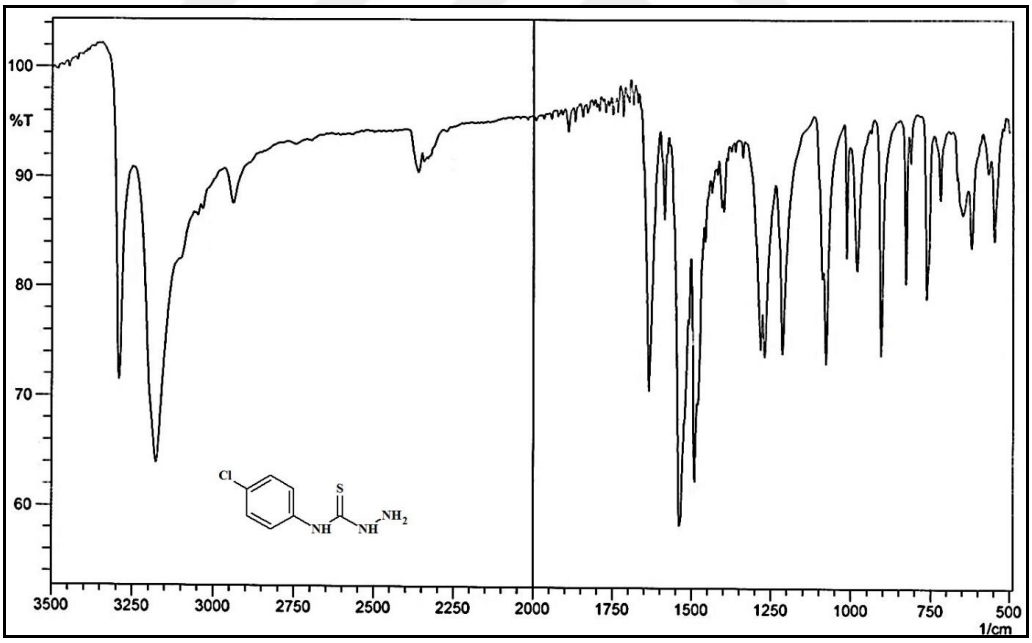
Şekil 5-23: 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid 4k'nin IR spektrumu



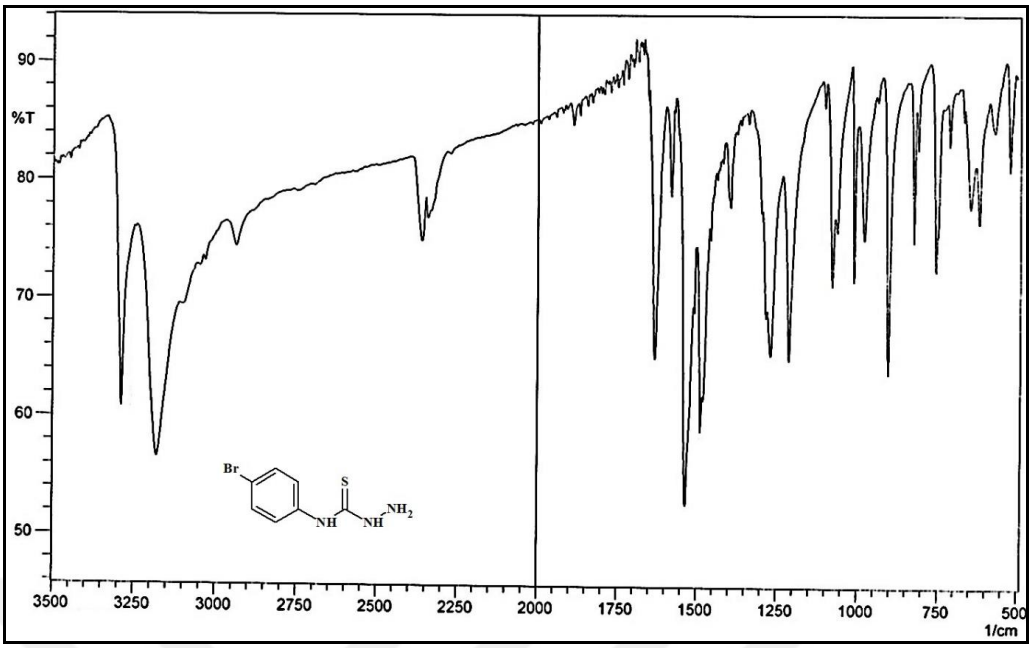
Şekil 5-24: 4-(4-Florofenil)tiyosemikarbazid 4l'nin IR spektrumu



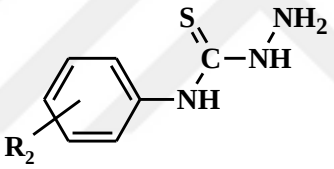
Şekil 5-25: 4-(3-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4m'nin IR spektrumu



Şekil 5-26: 4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4n'nin IR spektrumu



Şekil 5-27: 4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid 4o'nun IR spektrumu



Tablo 5-27: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) IR bulguları (KBr, cm^{-1})

Bileşik	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.
4a	H	3303 3164 3106	3058 3040	--	1640 1597 1529 1498	--	1288	--	1168	--
4b	3-CH_3	3311 3232	3055 3030	2939 2914	1608 1541 1494	1473 1313	1274	--	1172	--
4c	4-CH_3	3296 3244 3192	3024	2943 2858	1618 1589 1541 1516	1496 1355	1276	--	1199	--
4d	3-CF_3	3309 3286 3197	3062	--	1631 1597 1533 1450	--	1265	--	1163	1124 (C-F)

Tablo 5-27: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) (Devam)

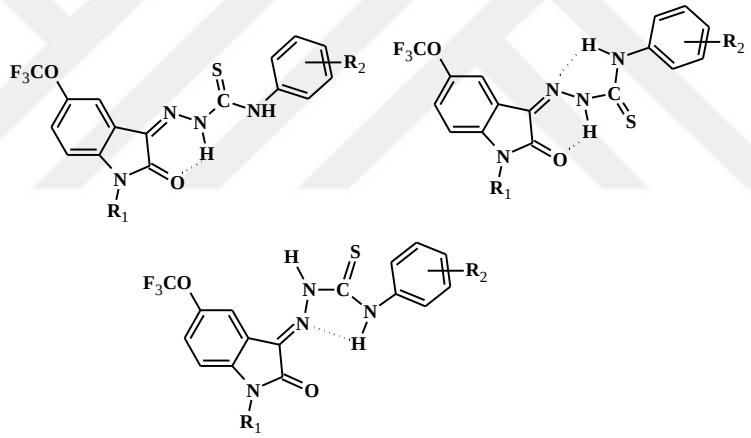
Bileşik	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.
4e	4-CF_3	3354 3288 3265 3186	3070	--	1618 1546 1500	--	1274	--	1168	1126 (C-F)
4f	4-C_2H_5	3340 3277 3190 3124	3028	2958 2868	1624 1602 1541 1500	1456 1369	1278	--	1207	--
4g	3-OCH_3	3271 3188	3061 3007	2964 2839	1631 1593 1529 1487	1465 1315	1273	1247 1076	1165	--
4h	4-OCH_3	3319 3273 3163 3107	3045 3012	2958 2837	1635 1527 1508 1490	1454 1300	1286	1244 1072	1170	--
4i	4-SCH_3	3346 3277 3192 3178	3080 3047	2954 2887	1610 1577 1541 1494	1473 1354	1292	--	1203	--
4j	4-OCF_3	3300 3282 3186	3109 3032	--	1635 1541 1508 1490	--	1269	1228 1076	1161	1151 (C-F)
4k	3-F	3296 3253 3226 3196	3095	--	1620 1597 1558 1487	--	1288	--	1166	1161 (C-F)
4l	4-F	3296 3253 3226 3196	3093	--	1620 1597 1558 1487	--	1288	--	1166	1141 (C-F)
4m	3-Cl	3300 3255 3240 3194	3101	--	1624 1589 1541 1498	--	1274	--	1215	1066 (C-F) 775 (C-Cl)
4n	4-Cl	3292 3176	3101	--	1635 1587 1539 1490	--	1271	--	1215	1078 (C-F) 763 (C-Cl)
4o	4-Br	3288 3178	3101 3049	--	1631 1581 1535 1489	--	1271	--	1213	1078 (C-F) 648 (C-Br)

1-Metil/ etil/ benzil sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] bileşiklerinin (**5-7**) katı fazdaki (KBr) IR spektrumlarında tiyoamid N-H gerilme titreşimi bandları 3163-3361 cm^{-1} alanında tek, iki veya üç ayrı band halinde gözlenmiştir. Kondensasyon ile tiyosemikarbazon yapısının oluştuğunu gösteren en önemli bulgu; ilkel **2a-c** bileşiklerinin spektrumlarında sırasıyla 1739, 1741 ve 1747 cm^{-1} de izlenen keton C=O gerilme titreşimi bandının **5-7** bileşiklerinin spektrumlarında gözlenmemesi, ayrıca laktam grubunu tanımlayan C=O gerilme (amid I) titreşimi bandının 1678-1699 cm^{-1} alanında izlenmesidir. Aromatik C-H gerilme titreşimi bandı 3028-3097 cm^{-1} dalga sayısı aralığında tek band olarak, asimetrik ve simetrik alifatik C-H gerilme titreşimi bandları 2922-2987 ve 2835-2897 cm^{-1} alanlarında, eğilme titreşimi bandları 1448-1485 ve 1328-1365 cm^{-1} alanlarında iki ayrı band olarak belirlenmiştir. C=N gerilme, aromatik C=C gerilme, N-H eğilme titreşimi kombinasyon bandları 1471-1625 cm^{-1} dalga sayısı aralığında kaydedilmiş, tiyoamid grubunun varlığını kanıtlayan C=S gerilme titreşimi bandının 1141-1205 cm^{-1} alanında gözlenmesi, ayrıca 2500-2600 cm^{-1} dalga sayısı aralığında S-H gerilme titreşimi bandının bulunmaması, **5-7** bileşiklerinin katı halde tiyon formunda olduğunu desteklemiştir (Patil ve ark. 2010).

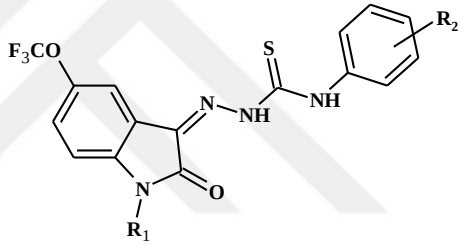
İndol halkasının 5- konumundaki triflorometoksi grubunun asimetrik ve simetrik C-O gerilme titreşimi bandları 1205-1240 ve 1022-1070 cm^{-1} alanlarında iki ayrı band, 1070-1167 cm^{-1} dalga sayısı aralığında görülen C-F gerilme titreşimi bandı ve 1,2,4-trisübstitüe benzen C-H eğilme titreşimi bandları (866-904 ve 723-783 cm^{-1}) 5-(triflorometoksi)isatin yapısını doğrulamaktadır; ayrıca C-N gerilme titreşimi bandı (1228-1292 cm^{-1}), nonsübstitüe fenil içeren **6a** ve indol halkasının 1- konumunda benzil artığı taşıyan **7** serisi bileşiklerin spektrumlarında monosübstitüe benzen C-H eğilme titreşimi bandları (715-746 ve 686-719 cm^{-1}), 4-(3-sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid bileşiklerinden sentezlenen türevlerin spektrumlarında 1,3-disübstitüe benzen C-H eğilme titreşimi bandları (894-960 ve 825-885 cm^{-1}), 4-(4-sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid bileşiklerinden sentezlenen türevlerin spektrumlarında 1,4-disübstitüe benzen C-H eğilme titreşimi bandlarının (810-850 cm^{-1}) gözlenmesi 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon yapısının doğruluğunu desteklemektedir. **5j, 6l, 6m, 7l** ve **7m**'de C-Cl gerilme titreşimi bandı (719-831 cm^{-1}), **6n** ve **7n**'de C-Br gerilme titreşimi bandı (642 ve 696 cm^{-1}) değerlendirilen diğer bandlardır ve belirlenen tüm

bulgular literatür bulguları ile uyumludur (Tablo 5-28, 5-29 ve 5-30) (Naumov ve Anastasova 2001; Dandia ve ark. 2004; Arya ve Dandia 2007a, 2007b).

N-H gerilme titreşimi bandlarının 3163-3361 cm^{-1} dalga sayısı aralığında gözlenmesi, **5-7** bileşiklerinin molekül içi ve/ veya moleküller arası hidrojen bağı yapmış olabileceğini işaret etmektedir. Laktam oksijeni ile tiyoamid N_2 hidrojeni arasında ve tiyosemikarbazon artığının N_1 azotu ile N_4 hidrojeni arasında intramoleküler hidrojen bağlarının varlığı kanıtlanmıştır (Jakusová ve ark. 2013; Kaynak ve ark. 2013; Haribabu ve ark. 2016). Molekül içi hidrojen bağlarının yanında moleküller arası N-H…O, N-H…S ve N-H...N hidrojen bağları ile indol halkasındaki proton akseptörü OCF_3 grubu ile proton donörü olan indol NH, tiyoamid N_2 ve N_4 protonları arasında intermoleküler hidrojen bağları oluşabilir (O'Sullivan ve Sadler 1956; Sadler 1961; Howard ve ark. 1996; Bain ve ark. 1997; Sakai ve ark. 1998; Jakusová ve ark. 2013; Kaynak ve ark. 2013).



Hidrojen bağlarının cinsini saptamak için seçilen **5a, 5e, 6e, 6k, 7b** ve **7h** bileşiklerinin seyreltik çözeltide ($CHCl_3$) alınan infrared spektrumlarında, katı fazda 3163-3311 cm^{-1} alanında tek veya iki band olarak gözlenen N-H gerilme titreşimi bandları yüksek frekansa kayarak 3234-3346 cm^{-1} dalga sayısı aralığında iki veya üç band olarak tespit edilmiş, bu sonuç bileşiklerin moleküller arası hidrojen bağı yapmış olabileceğini desteklemektedir. **5a, 6e, 6k** ve **7h** bileşikleri için katı faz spektrumlarında 1689, 1687, 1678 ve 1693 cm^{-1} dalga sayılarında saptanan C=O gerilme titreşimi bandları, seyreltik kloroform çözeltisinde alınan spektrumlarda yüksek frekansa kayarak sırasıyla 1697, 1693, 1695 ve 1695 cm^{-1} dalga sayılarında bulunmuştur; oysa **5e** ve **7b** bileşiklerinin 1697 cm^{-1} dalga sayında gözlenen C=O gerilme titreşimi bandlarında kayma gözlenmemiştir (Tablo 5-31).

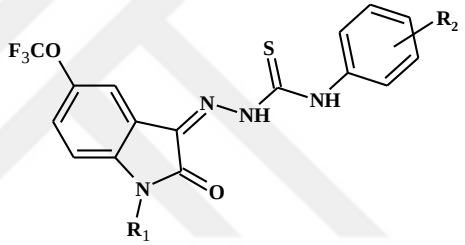


Tablo 5-28: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) IR bulguları (KBr, cm^{-1})

Bileşik	R_1	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.	1,3-Disübs. benzen C-H e.b.	1,4-Disübs. benzen C-H e.b.	1,2,4-Trisübs. benzen C-H e.b.
5a	CH_3	3-CH_3	3311 3250	3061	2970 2872	1689	1622 1614 1552 1492	1471 1340	1269	1213 1041	1149	1095 (C-F)	--	894 835	--	887 783
5b	CH_3	3-CF_3	3361 3315	3082	2978 2879	1678	1616 1556 1519 1487	1471 1338	1263	1215 1039	1159	1095 (C-F)	--	960 825	--	893 783
5c	CH_3	4-CF_3	3321 3226	3059	2933 2891	1687	1622 1602 1539 1494	1471 1330	1269	1219 1039	1141	1070 (C-F)	--	--	844	883 736
5d	CH_3	4-C_2H_5	3334 3209	3097	2968 2873	1683	1618 1589 1521 1506	1479 1365	1251	1213 1037	1163	1097 (C-F)	--	--	835	879 736

Tablo 5-28: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.	1,3-Disübs. benzen C-H e.b.	1,4-Disübs. benzen C-H e.b.	1,2,4-Trisübs. benzen C-H e.b.
5e	CH_3	3-OCH_3	3248 3209	3093	2976 2883	1697	1618 1598 1552 1489	1479 1365	1267	1207 1041	1166	1099 (C-F)	--	894 837	--	854 773
5f	CH_3	4-OCH_3	3307 3223	3082	2978 2841	1693	1620 1597 1548 1510	1479 1365	1257	1236 1039	1161	1097 (C-F)	--	--	825	881 736
5g	CH_3	4-SCH_3	3315 3230	3057	2972 2868	1685	1620 1587 1537 1492	1471 1338	1259	1213 1039	1141	1093 (C-F)	--	--	840	879 736
5h	CH_3	4-OCF_3	3317 3263	3061	2933 2875	1685	1622 1610 1552 1510	1471 1340	1267	1211 1037	1141	1095 (C-F)	--	--	850	883 752
5i	CH_3	3-F	3321 3238	3059	2974 2879	1687	1612 1544 1492	1471 1363	1253	1226 1037	1145	1095 (C-F)	--	929 839	--	891 773
5j	CH_3	3-Cl	3311 3240	3061	2947 2879	1685	1618 1595 1541 1479	1469 1363	1257	1240 1037	1147	1097 (C-F) 779 (C-Cl)	--	929 840	--	887 736



Tablo 5-29: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) IR bulguları (KBr, cm^{-1})

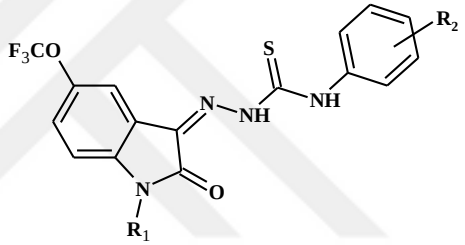
Bileşik	R_1	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.	1,3-Disübs. benzen C-H e.b.	1,4-Disübs. benzen C-H e.b.	1,2,4-Trisübs. benzen C-H e.b.
6a	C_2H_5	H	3294 3199	3049	2983 2877	1680	1616 1595 1521 1483	1471 1340	1257	1220 1049	1172	1109 (C-F)	746 686	--	--	881 746
6b	C_2H_5	3-CH_3	3257	3051	2978 2873	1695	1622 1610 1593 1541	1473 1346	1265	1209 1053	1161	1107 (C-F)	--	927 885	--	902 781
6c	C_2H_5	3-CF_3	3292 3226	3084	2980 2883	1693	1622 1600 1556 1487	1448 1334	1249	1232 1053	1165	1107 (C-F)	--	927 844	--	898 783
6d	C_2H_5	4-CF_3	3288 3209	3086	2985 2854	1680	1616 1602 1527 1508	1471 1332	1261	1222 1066	1170	1109 (C-F)	--	--	842	889 756

Tablo 5-29: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.	1,3-Disübs. benzen C-H e.b.	1,4-Disübs. benzen C-H e.b.	1,2,4-Trisübs. benzen C-H e.b.
6e	C_2H_5	4-C_2H_5	3213 3163	3072	2985 2879	1687	1620 1517 1500	1473 1355	1244	1224 1047	1166	1109 (C-F)	--	--	810	889 773
6f	C_2H_5	3-OCH_3	3290 3215	3091	2985 2879	1697	1620 1608 1597 1552	1475 1346	1263	1207 1055	1165	1109 (C-F)	--	929 852	--	904 773
6g	C_2H_5	4-OCH_3	3255 3230	3061	2968 2835	1680	1620 1587 1519	1471 1344	1246	1219 1047	1168	1107 (C-F)	--	--	825	891 744
6h	C_2H_5	4-SCH_3	3304 3211	3045	2980 2873	1687	1622 1585 1537 1516	1471 1357	1265	1205 1047	1163	1105 (C-F)	--	--	821	891 763
6i	C_2H_5	4-OCF_3	3300 3209	3089	2987 2891	1678	1616 1539 1521	1471 1357	1261	1219 1051	1172	1109 (C-F)	--	--	835	887 754

Tablo 5-29: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.	1,3-Disübs. benzen C-H e.b.	1,4-Disübs. benzen C-H e.b.	1,2,4-Trisübs. benzen C-H e.b.
6j	C_2H_5	3-F	3263 3213	3082	2978 2879	1693	1625 1600 1548 1533	1483 1350	1246	1226 1051	1174	1109 (C-F)	--	927 866	--	885 779
6k	C_2H_5	4-F	3307 3197	3047	2983 2877	1678	1616 1519 1471	1456 1340	1257	1220 1049	1172	1109 (C-F)	--	--	835	887 750
6l	C_2H_5	3-Cl	3248 3211	3078	2976 2879	1693	1624 1583 1541 1527	1483 1348	1246	1222 1051	1176	1109 (C-F) 781 (C-Cl)	--	925 831	--	871 773
6m	C_2H_5	4-Cl	3290 3217	3064	2981 2879	1691	1622 1589 1529 1485	1475 1357	1230	1205 1051	1161	1107 (C-F) 831 (C-Cl)	--	--	812	896 763
6n	C_2H_5	4-Br	3290 3223	3061	2980 2879	1691	1622 1585 1529 1487	1475 1348	1228	1205 1051	1161	1107 (C-F) 642 (C-Br)	--	--	827	896 781



Tablo 5-30: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) IR bulguları (KBr, cm^{-1})

Bileşik	R_1	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.	1,3-Disübs. benzen C-H e.b.	1,4-Disübs. benzen C-H e.b.	1,2,4-Trisübs. benzen C-H e.b.
7a	$C_6H_5CH_2$	H	3329	3062	2976 2864	1685	1620 1598 1546 1521	1481 1340	1257	1213 1022	1182	1153 (C-F)	715 696	--	--	871 734
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	3248	3061	2941 2862	1697	1620 1610 1591 1539	1475 1355	1251	1215 1031	1153	1126 (C-F)	717 698	925 837	--	891 736
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	3346 3219	3030	2983 2868	1687	1620 1583 1521 1504	1477 1340	1271	1219 1031	1149	1116 (C-F)	723 696	--	817	867 734
7d	$C_6H_5CH_2$	3-CF_3	3315 3211	3084	2935 2864	1693	1616 1602 1550 1489	1473 1340	1253	1219 1024	1166	1138 (C-F)	717 694	927 831	--	891 738

Tablo 5-30: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.	1,3-Disübs. benzen C-H e.b.	1,4-Disübs. benzen C-H e.b.	1,2,4-Trisübs. benzen C-H e.b.
7e	$C_6H_5CH_2$	4-CF_3	3342 3313 3226	3089	2949 2879	1693	1620 1600 1543	1479 1328	1290	1217 1070	1157	1120 (C-F)	719 696	--	839	887 731
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	3346 3321 3226	3030	2968 2873	1689	1593 1537 1521	1475 1340	1265	1217 1031	1151	1167 (C-F)	732 696	--	821	866 723
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	3253	3093	2966 2883	1697	1620 1606 1539 1489	1475 1354	1251	1215 1045	1153	1124 (C-F)	717 698	923 833	--	891 736
7h	$C_6H_5CH_2$	4-OCH_3	3240	3037	2937 2839	1693	1620 1591 1529	1475 1348	1249	1215 1031	1159	1126 (C-F)	719 696	--	829	883 736
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	3292 3257 3242	3037	2922 2854	1699	1622 1577 1525 1516	1475 1348	1246	1217 1031	1159	1124 (C-F)	721 694	--	825	885 734

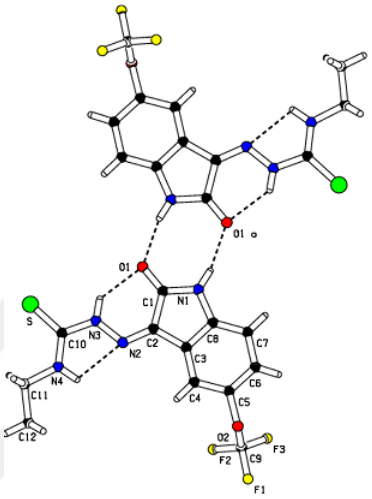
Tablo 5-30: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) IR bulguları (KBr, cm^{-1}) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.	1,3-Disübs. benzen C-H e.b.	1,4-Disübs. benzen C-H e.b.	1,2,4-Trisübs. benzen C-H e.b.
7j	$C_6H_5CH_2$	4-OCF_3	3321 3213	3088	2980 2864	1691	1622 1604 1533 1508	1475 1342	1273	1215 1033	1205	1151 (C-F)	719 696	--	831	889 736
7k	$C_6H_5CH_2$	3-F	3344 3317	3062	2978 2881	1685	1622 1604 1556 1496	1485 1340	1261	1213 1024	1188	1145 (C-F)	736 696	935 840	--	881 771
7l	$C_6H_5CH_2$	3-Cl	3325 3190	3061	2980 2883	1685	1620 1593 1548 1519	1483 1340	1261	1211 1024	1176	1155 (C-F) 773 (C-Cl)	734 696	935 844	--	873 779
7m	$C_6H_5CH_2$	4-Cl	3352 3311 3219	3028	2980 2897	1691	1618 1593 1541 1517	1473 1340	1292	1209 1035	1172	1153 (C-F) 719 (C-Cl)	736 696	--	825	887 775
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	3350 3325 3313	3062	2972 2879	1689	1620 1589 1539 1521	1473 1340	1263	1211 1026	1172	1155 (C-F) 696 (C-Br)	736 719	--	823	889 771

Tablo 5-31: Bazı 1-sübstitüe-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin IR bulguları ($CHCl_3$, cm^{-1})

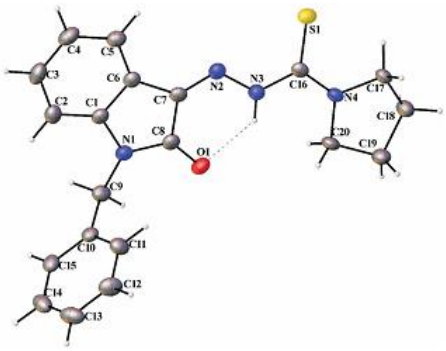
Bileşik	R_1	R_2	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b.	C-N g.b.	C-O g.b.	C=S g.b.	C-X g.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.	1,3-Disübs. benzen C-H e.b.	1,4-Disübs. benzen C-H e.b.	1,2,4-Trisübs. benzen C-H e.b.
5a	CH_3	3-CH_3	3344 3338 3271	3012	2966 2883	1697	1614 1539 1516 1489	1473 1365	1259	1226 1041	1163	1101 (C-F)	--	896 823	--	889 763
5e	CH_3	3-OCH_3	3334 3234	3012	2968 2837	1697	1606 1537 1519 1490	1473 1365	1259	1226 1041	1165	1101 (C-F)	--	898 823	--	848 725
6e	C_2H_5	4-C_2H_5	3342 3234	3030	2985 2875	1693	1622 1593 1519 1504	1473 1344	1261	1226 1049	1165	1109 (C-F)	--	--	812	887 765
6k	C_2H_5	4-F	3344 3236	3020	2989 2879	1695	1622 1608 1516	1473 1346	1261	1226 1049	1166	1109 (C-F)	--	--	837	887 790
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	3344 3338 3234	3030	2991 2860	1697	1610 1593 1539 1517	1473 1342	1259	1226 1031	1151	1118 (C-F)	721 698	927 823	--	889 746
7h	$C_6H_5CH_2$	4-OCH_3	3346 3234	3012	2960 2839	1695	1622 1606 1517	1473 1342	1259	1226 1031	1153	1118 (C-F)	725 698	--	813	889 742

1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinde yapılan X-ışını tek kristal analizi ve infrared spektroskopisi araştırmaları ile bileşiklerin intermoleküler hidrojen bağı oluşturduğu bulunmuştur (Bigotto ve Galasso 1979; Petrov ve ark. 1986; Pervez ve ark. 2009). 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiklerine ait moleküler yapılar incelendiğinde intramoleküler ve intermoleküler etkileşimler ile dimer yapıları ortaya konmuştur (Şekil 5-28) (Kaynak ve ark. 2013).



Şekil 5-28: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-etiltiyosemikarbazon) türevinin moleküller arası hidrojen bağları ve dimer yapısı (Kaynak ve ark. 2013)

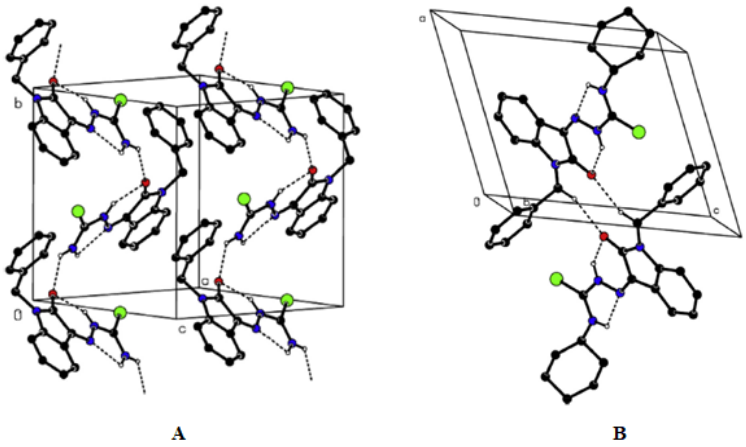
1-Benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(1-pirolidinilkarbotiyohidrazon) bileşiğinin X-ışını tek kristal kristalografi bulguları yapının Z- izomeri olduğunu doğrulamış, tiyoamid grubunun N_2 hidrojeniyle laktam oksijeni arasında intramoleküler hidrojen bağının varlığı gösterilmiştir (Şekil 5-29) (Muralisankar ve ark. 2016).



Şekil 5-29: (Z)-1-Benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(1-pirolidinilkarbotiyohidrazon) un kristal yapısı (Muralisankar ve ark. 2016)

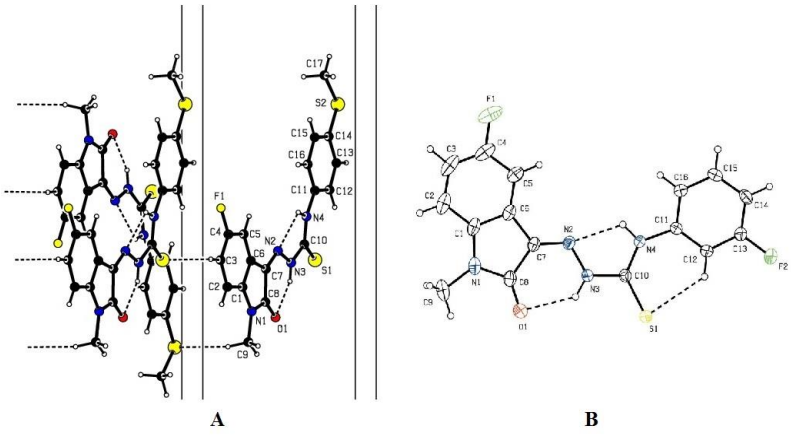
1-Benzil-1*H*-indol-2,3-dionun 4-etiltiyosemikarbazid ve 4-sikloheksil-tiyosemikarbazid bileşikleri ile kondensasyon ürünü olan tiyosemikarbazon türevlerinin

X-ışını tek kristal kristalografi çalışması ile molekül içi ve moleküller arası etkileşimlerinin görüldüğü Z- izomer kristal yapıları incelenmiştir (Şekil 5-30) (Haribabu ve ark. 2016).



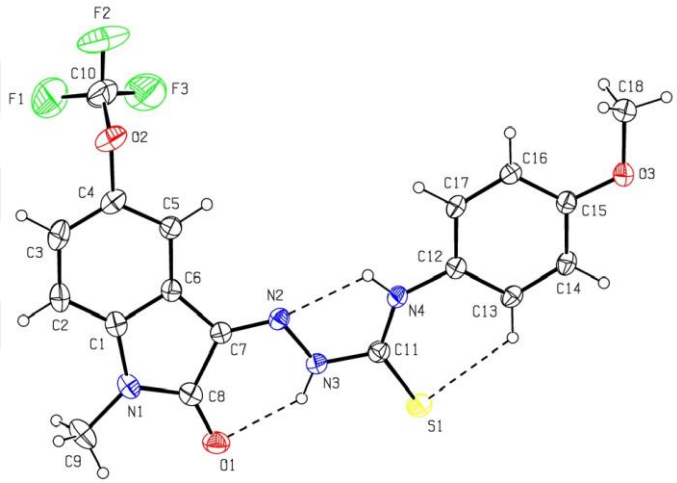
Şekil 5-30: (Z)-1-Benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-etiltiyosemikarbazon) (A) ve (Z)-1-benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-sikloheksiltiyosemikarbazon) (B) bileşiklerinin kristal yapıları (Haribabu ve ark. 2016)

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dionun 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazid ve 4-(3-florofenil)tiyosemikarbazid bileşikleri ile etkileştirilmesiyle sentezlenen tiyosemikarbazon bileşiklerinin X-ışını tek kristal kristalografi çalışması ile Z- izomeri yapıları kanıtlanmış, intramoleküler ve intermoleküler hidrojen bağlarının bileşiklerin stabilizasyonuna katkı sağladığı, her iki bileşikte ortak olarak tiyoamid N_4 hidrojeni ile azometin N_1 ve tiyoamid N_2 hidrojeni ile laktam oksijeni arasında hidrojen bağları oluştuğu görülmüştür (Şekil 5-31) (Atioğlu ve ark. 2017a, 2017b).



Şekil 5-31: (Z)-5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] (A) (Z)-5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] (B) bileşiklerinin kristal yapıları (Atioğlu ve ark. 2017a, 2017b)

Tez kapsamında sentezlenen **5f** bileşiğinin moleküler yapısı X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile incelenmiş (Şekil 4-197), bileşiğin Z- izomer yapısında olduğu tespit edilmiştir. Molekül içi N—H···N, N—H···O ve C—H···S üç hidrojen bağı, moleküller arası C—H···O hidrojen bağları, π-π etkileşimleri ve zayıf C O···π (halka) ilişkilerinin kristal yapısının stabilizasyonuna katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Molekül içi N—H···N, N—H···O ve C—H···S bağları sırasıyla tiyoamid N_4 protonu (N4-H) ile N_1 (N2), tiyoamid N_2 protonu (N3-H) ile laktam oksijeni (O1) ve fenil C_2 protonu (C13-H) ile kükürt (S1) arasında; π-π etkileşimlerinin ise indol halkası ile 4-metoksifenil halkası arasında oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 4-199 ve 5-32).

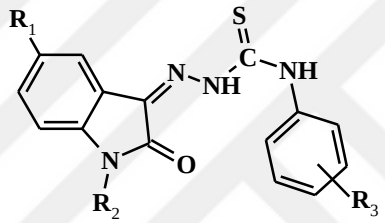


Şekil 5-32: (Z)-1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)-tiyosemikarbazon] (5f) bileşiğinin molekül içi hidrojen bağları

5.2.1.3. ^{1}H-NMR Verileri

1*H*-indol-2,3-dion türevlerinde 3- konumundaki keton grubunun elektron çekici mezomerik etkisi, ayrıca laktam grubunun daha çok *o*- ve *p*- konumundaki protonları gölgelemesine bağlı olarak C_5 ve C_7 protonlarına kıyasla indol C_4 ve C_6 protonlarının daha aşağı alanda sinyal verdiği gözlenmektedir. Bu nedenle indol C_7, C_5, C_4 ve C_6 protonları sırasıyla δ 7,03, 7,16, 7,59 ve 7,69 ppm değerlerinde sinyal vermektedir. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinde elektronegatif azometin (C=N) grubu nedeniyle indol C_4 ve C_6 protonlarının laktam grubunun *o*- ve *p*- konumundaki C_5 ve C_7 protonlarına göre elektron yoğunluğu azaldığı için daha aşağı alanda izlenmektedir. Buna bağlı olarak indol sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_4, C_6, C_5 ve C_7 sırasıyla

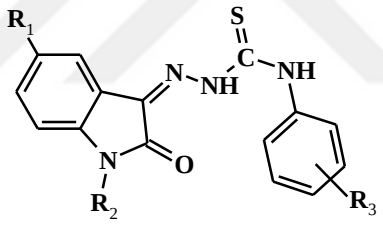
gözlenmiştir. Bu sinyaller sırasıyla 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevinde δ 7,63, 7,32, 7,05 ve 6,90 ppm (Akinchan ve ark. 2002), 1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevinde δ 7,67, 7,43, 7,14 ve 7,11 ppm (SDBS No. 6658), 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) bileşiğinde δ 7,35-7,79, 7,27, 7,11 ve 6,94 ppm (Zhang ve ark. 2015) olarak kaydedilmiştir. 5- Konumunda OCF_3, F, Cl, Br veya NO_2 sübstitüsyonlu 1*H*-indol-2,3-dion bileşiklerinin 4-feniltiyosemikarbazid ile kondensasyon bileşikleri olan tiyosemikarbazonların spektrumlarında 2-indolinon halkasını tanımlayan sinyaller 5-nonsübstitüe türevlerdeki gibi aşağı alandan başlayarak C_4, C_6, C_5 ve C_7 sırası ile izlenmiştir (Tablo 5-32) (Karalı 2002; Karalı ve ark. 2007; Güzel ve ark. 2008; Ermut ve ark. 2013; Zhang ve ark. 2015).



Tablo 5-32: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin ^{1}H-NMR verileri (δ ppm)

R_1	R_2	R_3	C_4-H	C_6-H	C_7-H
H	H	H	7,79-7,35 (m)	7,27 (t)	6,94 (d)
H	H	4-F	7,76 (d)	7,38 (t)	6,95 (d)
CH_3	H	3-Br	7,61 (s)	6,84 (d)	7,19 (d)
CH_3	CH_3	3-Br	7,64 (s)	7,06 (d)	7,29 (dd)
OCF_3	H	H	7,79 (d)	7,35 (dd)	7,02 (d)
OCF_3	CH_3	4-Br	7,79 (s)	7,45 (d)	7,23 (d)
F	H	4-Cl	7,45 (dd)	7,05 (td)	6,78 (dd)
F	H	4-CH_3	7,48 (dd)	7,04 (td)	6,78 (dd)
Cl	H	4-F	7,82 (d)	7,35 (d)	6,92 (d)
Cl	H	4-NO_2	7,85 (d)	7,40 (dd)	6,94 (d)
NO_2	H	H	8,70 (d)	8,28 (dd)	7,14 (d)
NO_2	H	4-Cl	8,67 (d)	8,28 (dd)	7,09 (d)

^{1}H-NMR spektrumlarında tiyosemikarbazon yapısını doğrulayan en önemli veriler, 1-sübstitüe isatin halkasına ait proton sinyallerinin ve tiyoamid N_2 ve N_4 proton sinyallerinin gözlenmesidir; ayrıca yaklaşık δ 8,50 ppm de gözlenen tiyol protonuna ait sinyalin bu alanda izlenmemesi, tiyosemikarbazon türevlerinin tiyon formunu karakterize eden önemli bir veridir (Patil ve ark. 2010). 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) bileşiklerinde azometin grubuna komşu tiyoamid N_2 protonu sinyali, fenil grubunun bağlı olduğu tiyoamid N_4 protonu ve laktam NH protonu sinyallerinden daha aşağı alanda izlenmiştir. Oksijenin kükürtten daha elektronegatif bir atom olması nedeniyle indol halkasındaki laktam NH protonu, tiyoamid N_4 protonundan daha aşağı alanda izlenmektedir. 5-Sübstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) bileşiklerinin tiyoamid N_2 proton sinyalleri δ 12,49-12,84 ppm, tiyoamid N_4 proton sinyalleri δ 10,63-11,10 ppm ve indol NH sinyalleri δ 11,09-11,80 ppm aralıklarında singlet olarak izlenmiştir (Tablo 5-33) (Karalı 2002; Karalı ve ark. 2007; Güzel ve ark. 2008; Hall ve ark. 2009; Ermut ve ark. 2013; Zhang ve ark. 2015).

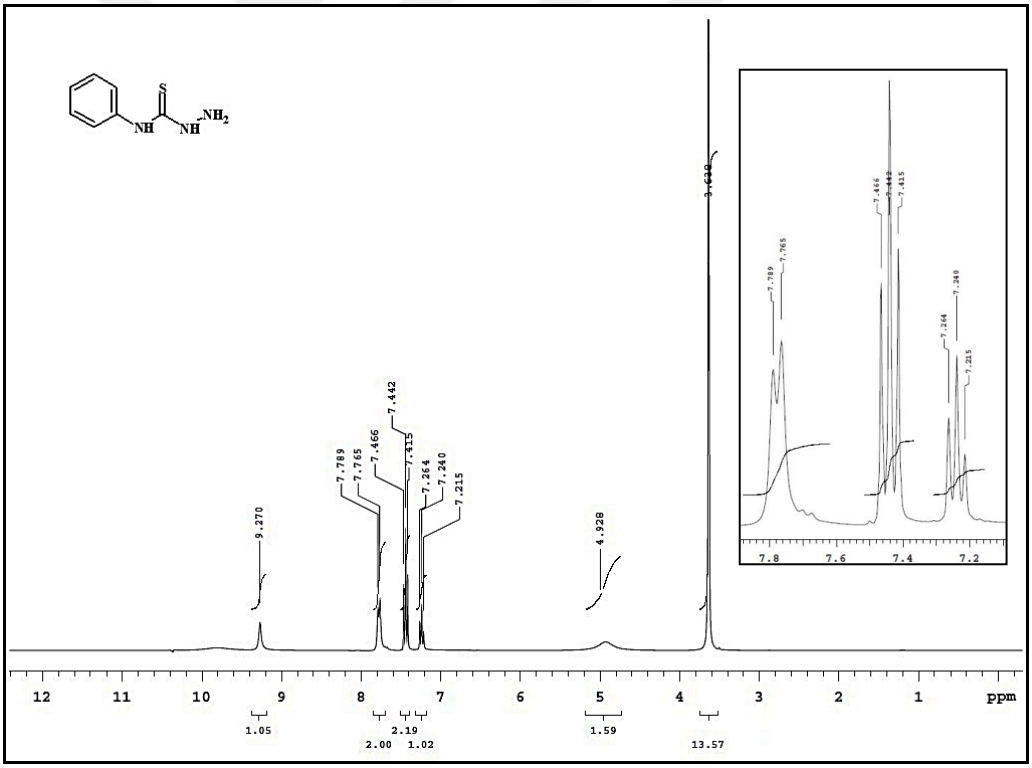


Tablo 5-33: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin ^{1}H-NMR verileri (δ ppm)

R_1	R_2	R_3	N_2-H	N_4-H	indol N-H
H	H	H	12,79	10,82	11,25
H	H	4-F	12,81	10,82	11,26
CH_3	H	3-Br	12,84	10,86	11,18
CH_3	CH_3	3-Br	12,77	10,89	-
OCF_3	H	H	12,64	10,87	11,38
OCF_3	CH_3	4-Br	12,61	10,89	-
F	H	4-Cl	12,51	10,72	11,11
F	H	4- CH_3	12,49	10,63	11,09
Cl	H	4-F	12,60	10,87	11,34
Cl	H	4-NO_2	12,79	11,10	11,38
NO_2	H	H	12,57	11,04	11,80
NO_2	H	4-Cl	12,60	11,05	11,80

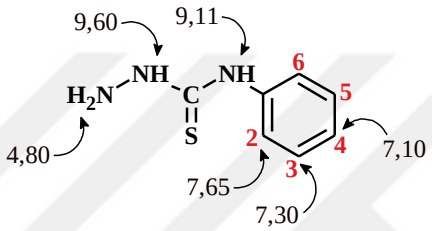
Tez kapsamında ilkel madde olarak kullanılan 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (**4a-o**) DMSO-d_6 çözücüsü ile 300 veya 400 MHz frekanslarda alınan ^{1}H-NMR spektrumlarında tiyosemikarbazid artığının NH_2 sinyalleri δ 4,38-5,59 ppm, tiyoamid N_2-H sinyalleri δ 9,20-10,11 ppm ve tiyoamid N_4-H sinyalleri δ 8,72-10,00 ppm aralığında singlet olarak belirlenmiştir. Bazı bileşiklerin spektrumlarında tiyoamid N_2 ve N_4 protonları döteryum ile değiştiği için gözlenememiş veya integral değeri düşük saptanmıştır.

4-Feniltiyosemikarbazidin (**4a**) 300 MHz'de alınan spektrumunda (DMSO-d_6) eşdeğer fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ protonları sırasıyla δ 7,78 (d) ve 7,44 (dd) ppm de, fenil C_4 protonu δ 7,24 (dd) ppm de gözlenmiş, tiyosemikarbazid NH_2, N_2 ve N_4 protonları singlet olarak, sırasıyla δ 4,93, 9,85 ve 9,27 ppm de singlet olarak rezonans vermiştir (Şekil 5-33).

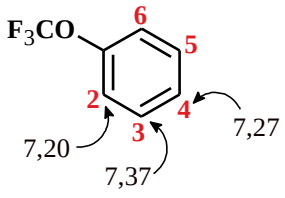


Şekil 5-33: 4-Feniltiyosemikarbazid 4a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-12,00 ppm)

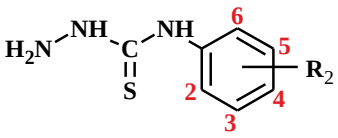
4a'nın 400 MHz'de alınan spektrumunda (DMSO-d_6) tiyosemikarbazid NH_2, N_2 ve N_4 protonları δ 4,80 (s), 9,60 (s) ve 9,11 (s) ppm de izlenirken, fenil $C_{2,6}$, $C_{3,5}$ ve C_4 protonları aşağı alandan başlayarak δ 7,65 ppm de dubletin dubleti, δ 7,30 ppm de dubletin dubleti ve δ 7,10 ppm de triplet olarak gözlenmiştir (SDBS No. 3257). Bu değerlerden yola çıkarak tiyosemikarbazid artığının fenil protonlarının kimyasal kayma değerlerine etkisi hesaplanmıştır. Tiyosemikarbazid artığının *o*- konumundaki protonların elektron yoğunluğunu azalttığı, oysa *m*- konumundaki protonların kimyasal kayma değerlerini önemli miktarda etkilemezken, *p*- konumundaki protonların elektron yoğunluğunu arttırdığı belirlenmiştir.



4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (**4b-o**) NMR spektrumlarının yorumlanması ve fenil protonlarının teorik kayma değerlerinin hesaplanması için sübstitüentlerin (CH_3, CF_3, C_2H_5, OCH_3, SCH_3, OCF_3, F, Cl, Br) etki değerlerinin bilinmesi gerekmektedir. Triflorometoksi ve trifloromethil gruplarının fenil protonlarını kaydırma değerleri literatürde ve kaynak kitaplarda kayıtlı değildir. Bu nedenle triflorometoksi sübstitüenti için (triflorometoksi)benzenin 400 MHz'de $CDCl_3$'de alınan spektrumundan faydalanılmıştır (SDBS No. 19827). (Triflorometoksi)benzenin fenil protonlarının aşağı alandan başlayarak $C_{3,5}$, C_4 ve $C_{2,6}$ sırası ile δ 7,37 (s), 7,27 (s) ve 7,20 (s) ppm değerlerinde sinyal verdiği tespit edilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak triflorometoksi grubunun fenil protonlarının kimyasal kayma değerlerine etkisi hesaplanmıştır. Triflorometoksi sübstitüenti *o*- konumundaki protonların elektron yoğunluğunu arttırırken, *m*- konumundaki protonların elektron yoğunluğunu azaltmakta, *p*- konumundaki protonların kimyasal kayma değerlerini etkilemediği belirlenmiştir.



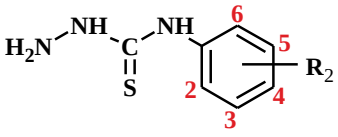
4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (**4b-o**) fenil proton sinyallerinin kimyasal kaymaları Tablo 5-34'de verilen tiyosemikarbazid artığı ve R_2 sübstitüentlerinin etkileri göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir (Tablo 5-35) (Balcı 2013, s. 57; Erdik 2007, s. 276-277; SDBS No. 3257, 19827).



Tablo 5-34: Benzen halkası için ^{1}H kimyasal kayma değerleri üzerinde sübstitüent etkileri

Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu		
	z_{orto}	z_{meta}	z_{para}
$NHCSNHNH_2$	0,38	0,03	-0,17
CH_3	-0,20	-0,12	-0,22
C_2H_5	-0,14	-0,06	-0,17
OCH_3	-0,48	-0,09	-0,44
SCH_3	0,37	0,20	0,10
OCF_3	-0,07	0,10	0
F	-0,29	-0,02	-0,23
Cl	0,03	-0,02	-0,09
Br	0,18	-0,08	-0,04

Bulunan bu sonuçlar, hesaplanan rezonanslar ve sübstitüent etkileri ile uyumludur, ayrıca sinyallerin bölünme şekilleri ve etkileşme değişmezi değerleri bu verileri doğrulamaktadır (Tablo 5-35).

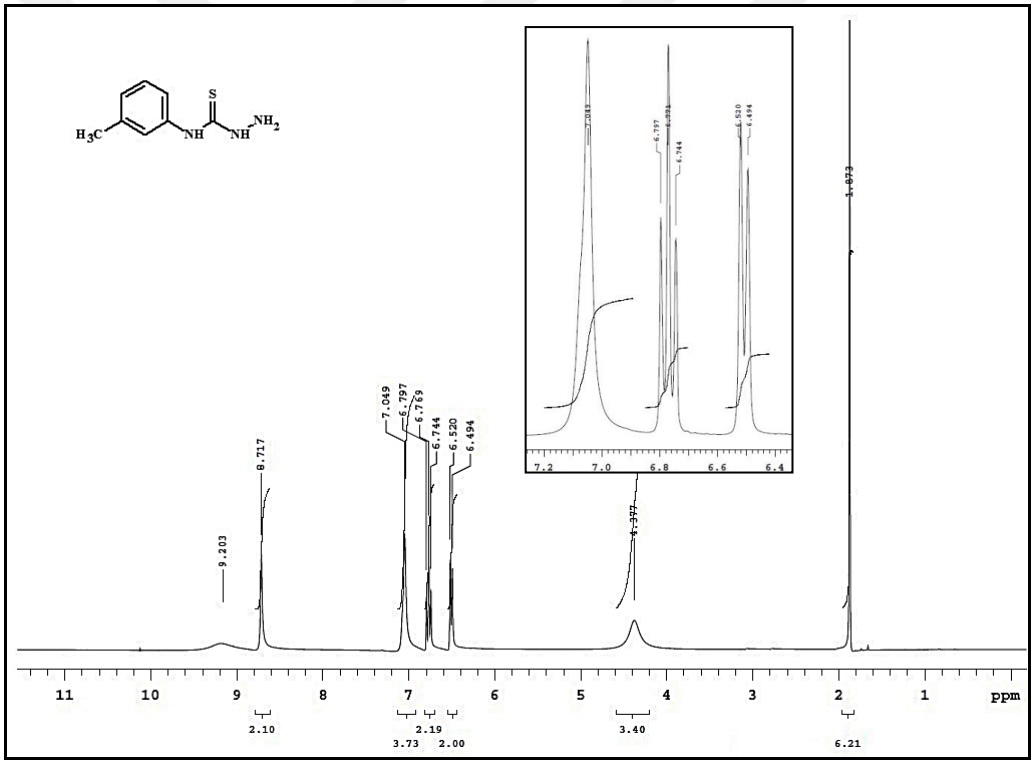


Tablo 5-35: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (300 MHz, DMSO-d_6/TMS)

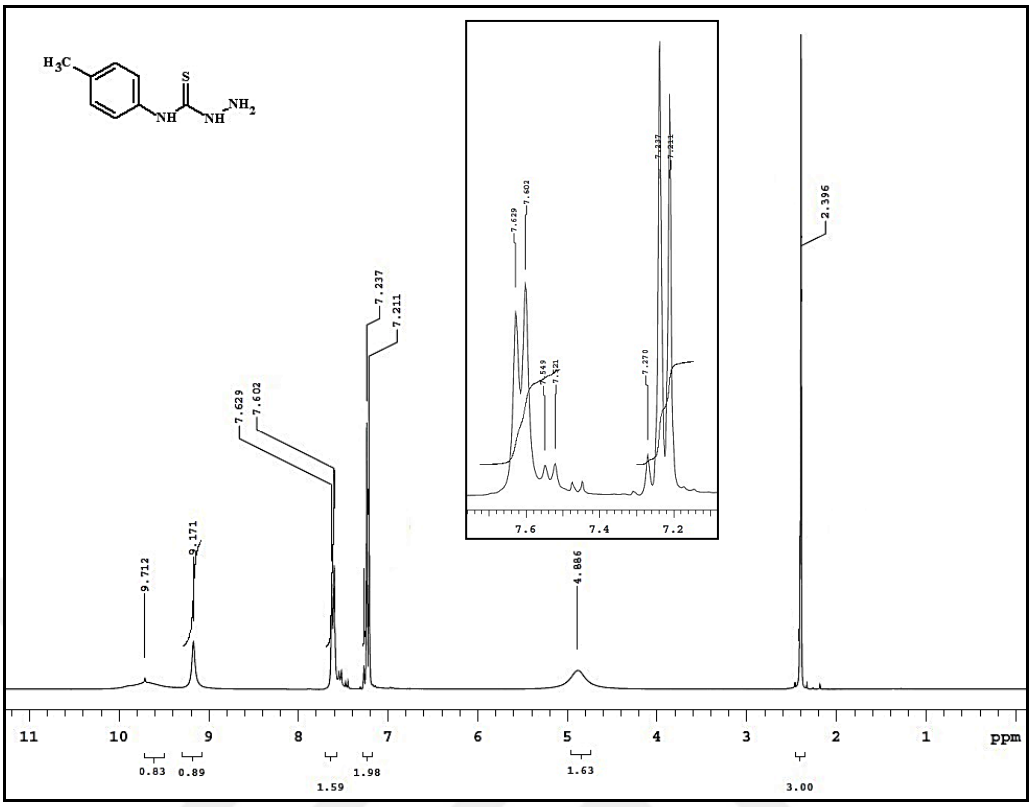
Bileşik	R_2	Fenil protonları	R_2	NH_2	N_2-H	N_4-H
4a	H	7,24 (1H, dd, *J*= 7,5; 7,2 Hz, fen. C_4-H) 7,44 (2H, dd, *J*= 8,1; 7,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,78 (2H, d, *J*= 7,2 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	--	4,93 (2H, s)	9,85 (1H, s)	9,27 (1H, s)
4b	3-CH_3	6,51 (1H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. C_4-H) 6,77 (1H, dd, *J*= 8,1; 7,8 Hz, fen. C_5-H) 6,90-7,20 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H)	1,87 (3H, s, CH_3)	4,38 (2H, s)	9,20 (1H, s)	8,72 (1H, s)
4c	4-CH_3	7,23 (2H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,62 (2H, d, *J*= 8,1 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	2,40 (3H, s, CH_3)	4,87 (2H, s)	9,71 (1H, s)	9,17 (1H, s)
4d*	3-CF_3	7,38-7,58 (2H, m, fen. $C_{4,6}$-H) 7,85-7,91 (1H, m, fen. C_5-H) 8,23 (1H, s, fen. C_2-H)	--	**--****	10,11 (1H, s)	9,26 (1H, s)
4e	4-CF_3	7,65 (2H, d, *J*= 7,5 Hz, fen. $C_{2,6}$-H) 7,80-8,10 (2H, m, fen. $C_{3,5}$-H)	--	**--****	**--****	9,40 (1H, s)
4f	4-C_2H_5	6,94 (2H, d, *J*= 8,1 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,30 (2H, d, *J*= 8,1 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	0,97 (3H, t, *J*= 7,5 Hz, CH_2*CH_3*) 2,37 (2H, q, *J*= 7,5 Hz, *CH_2*CH_3)	4,56 (2H, s)	9,40 (1H, s)	8,85 (1H, s)
4g	3-OCH_3	6,58-6,76 (1H, m, fen. C_4-H) 7,05-7,29 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H) 7,35-7,55 (1H, m, fen. C_5-H)	3,71 (3H, s, OCH_3)	4,90 (2H, s)	9,66 (1H, s)	9,14 (1H, s)
4h*	4-OCH_3	6,85 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,44 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	3,73 (3H, s, OCH_3)	4,68 (2H, s)	9,42 (1H, s)	8,89 (1H, s)
4i	4-SCH_3	7,00-7,90 (4H, m, fen. $C_{2,3,5,6}$-H)	2,52 (3H, s, SCH_3)	4,81 (1H, s)***	9,65 (1H, s)	9,20 (1H, s)
4j	4-OCF_3	7,60-8,40 (4H, m, fen. $C_{2,3,5,6}$-H)	--	5,30 (1H, s)***	**--****	9,66 (1H, s)
4k	3-F	7,61 (1H, dd, *J*= 7,2; 7,2 Hz, fen. C_4-H) 7,97-8,20 (2H, m, fen. $C_{5,6}$-H) 8,55 (1H, d, *J*= 11,4 Hz, fen. C_2-H)	--	5,59 (1H, s)***	**--****	10,00 (1H, s)
4l	4-F	7,22 (2H, dd, *J*= 8,7; 8,4 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,60-7,80 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H)	--	4,87 (1H, s)***	9,80 (1H, s)***	9,25 (1H, s)
4m	3-Cl	7,18 (1H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. C_4-H) 7,35 (1H, dd, *J*= 8,1; 7,8 Hz, fen. C_5-H) 7,60 (1H, d, *J*= 7,5 Hz, fen. C_6-H) 8,02 (1H, s, fen C_2-H)	--	4,96 (1H, s)***	**--****	9,34 (1H, s)
4n	4-Cl	7,50-7,70 (2H, m, fen, $C_{3,5}$-H) 7,84-8,06 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H)	--	5,06 (1H, s)***	**--****	9,51 (1H, s)
4o	4-Br	7,85 (2H, d, *J*= 8,4 Hz, fen, $C_{3,5}$-H) 8,03 (2H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	--	5,22 (1H, s)***	**--****	9,65 (1H, s)

* 400 MHz, DMSO-d_6/TMS
** Döteryum ile değiştiği için gözlenememiştir**.**
*** Döteryum ile değiştiği için integral değeri düşük saptanmıştır.

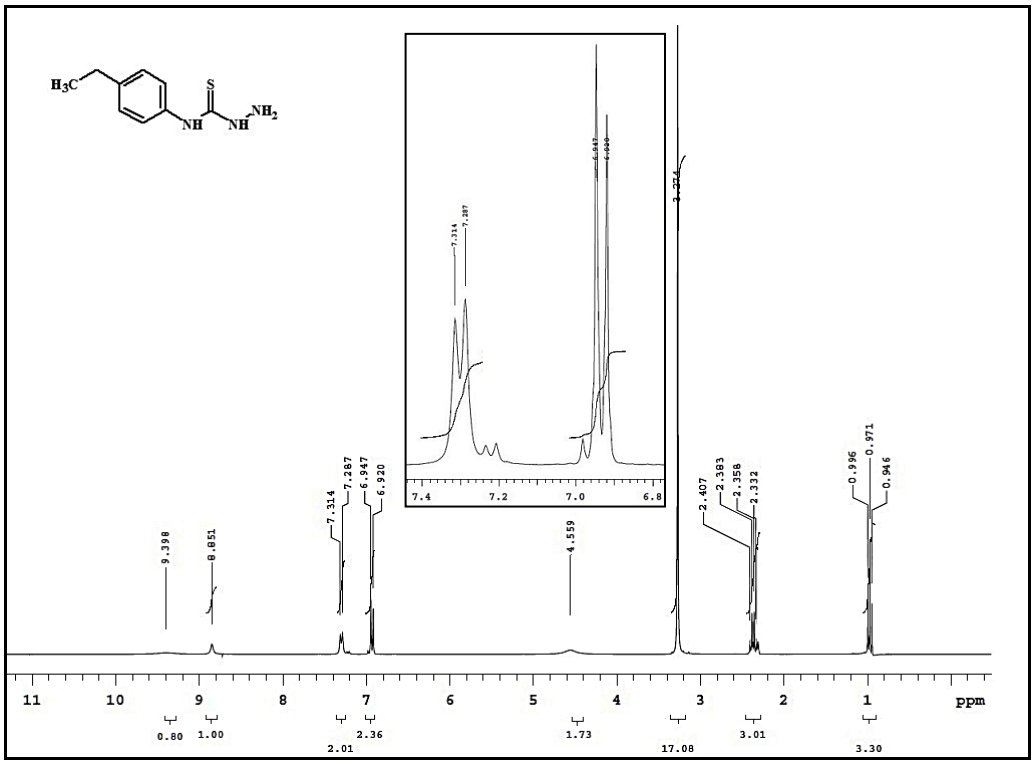
R_2 metil ve etil sübstitüsyonunda alkil gruplarının elektron verici indüktif etkisi ile elektron yoğunluğunun artmasına bağlı olarak özellikle *o*- ve *p*- konumlarındaki fenil protonlarının kimyasal kayma değerlerinin daha yukarı alan şiddetine kaydığı gözlenmiştir. Tiyosemikarbazid artığının da etkisi ile aşağı alandan başlayarak 4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazidin (**4b**) fenil proton sinyalleri $C_{2,6}$, C_5 ve C_4; 4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazid (**4c**) ve 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazid (**4f**) türevlerinde fenil proton sinyalleri $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile belirlenmiştir. **4b** ve **4c**'de metil sinyalleri sırasıyla δ 1,87 ve 2,40 ppm de singlet olarak gözlenmiş, **4f**'de etil grubu metil sinyali δ 0,97 ppm de triplet, metilen sinyali δ 2,37 ppm de kuartet olarak belirlenmiştir (Şekil 5-34, 5-35, 5-36 ve Tablo 5-35).



Şekil 5-34: 4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-11,00 ppm)

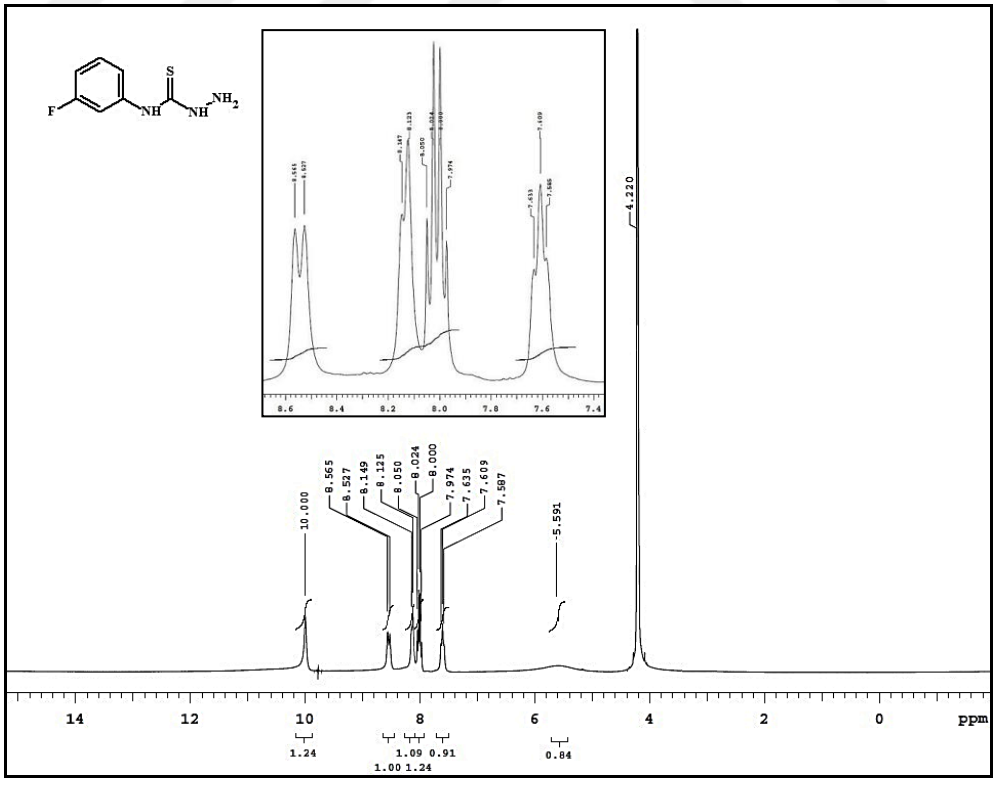


Şekil 5-35: 4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-11,00 ppm)

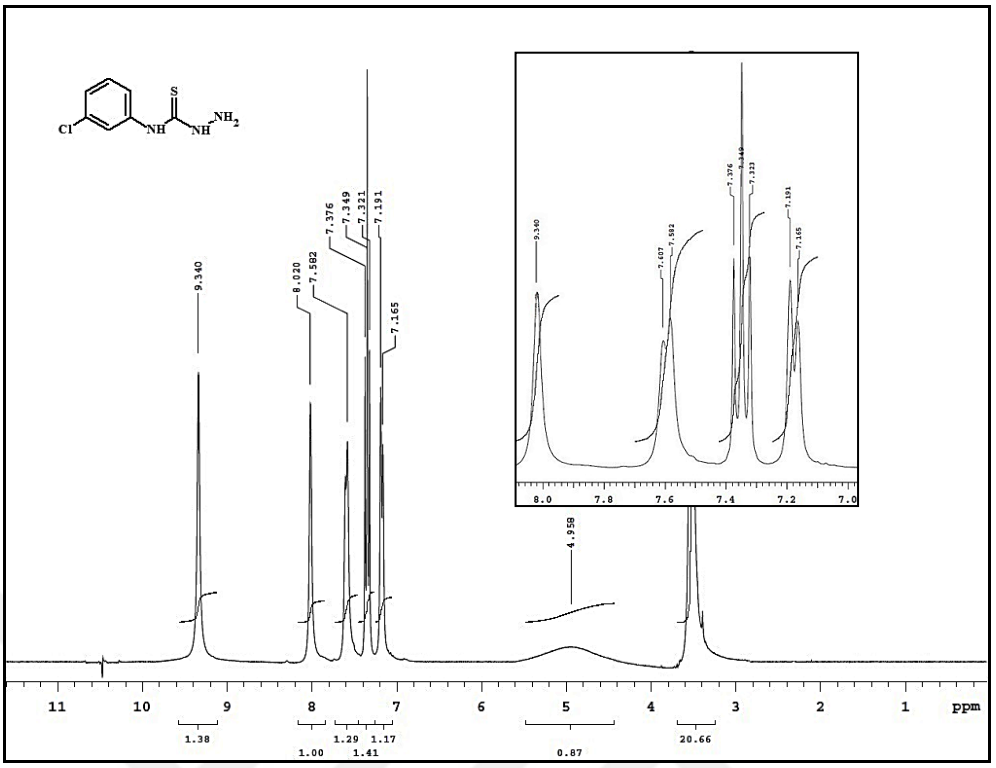


Şekil 5-36: 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid 4f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-11,00 ppm)

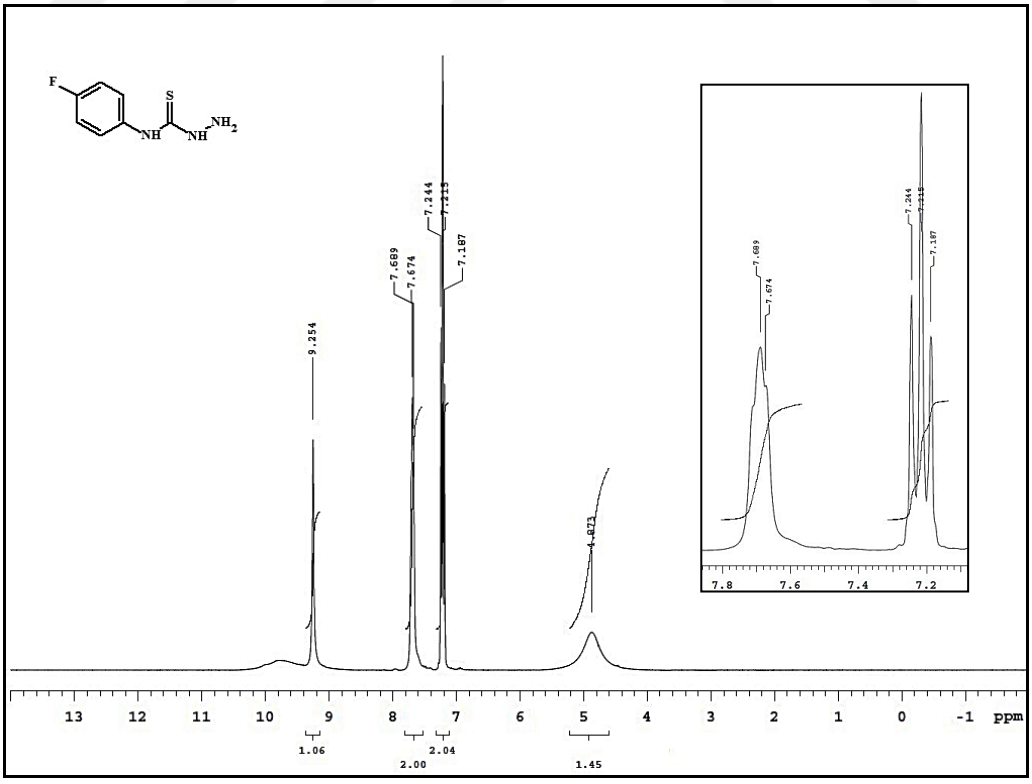
4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid (**4k**) ve 4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazid (**4m**) bileşiklerinin spektrumlarında fenil proton sinyalleri 4-(3-metoksi)tiyosemikarbazid **4g** bileşiğinin kimyasal kayma değerlerine benzer şekilde aşağı alandan başlayarak C_2, C_6, C_5 ve C_4 sırası ile gözlenmiştir. **4k**'nin spektrumunda en az gölgelenen, tiyosemikarbazid ve flor gruplarına göre *o*- konumda yer alan fenil C_2 proton sinyalinin δ 8,55 ppm de dublet (J= 11,4 Hz) olarak gözlenmesi değerlendirmeyi doğrulamaktadır (Şekil 5-37, 5-38 ve Tablo 5-35). Flor sübstitüsyonunda alkil grubunun etkisine benzer şekilde *o*- ve *p*- konumlarındaki fenil protonlarının kimyasal kayma değerlerinin daha yukarı alan şiddetine kaydığı, klor sübstitüsyonunun fenil proton sinyallerine önemli oranda etki etmediği gözlenmiştir. 4-(4-Florofenil)tiyosemikarbazid (**4l**) ve 4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazid (**4n**) için fenil proton sinyalleri aşağı alandan başlayarak $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile tespit edilmiştir. 4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazidin (**4o**) spektrumunda bromun *o*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu kısmen arttırması sebebiyle $C_{3,5}$ proton sinyalleri yukarı alana kaymıştır (Şekil 5-39, 5-40, 5-41 ve Tablo 5-35).



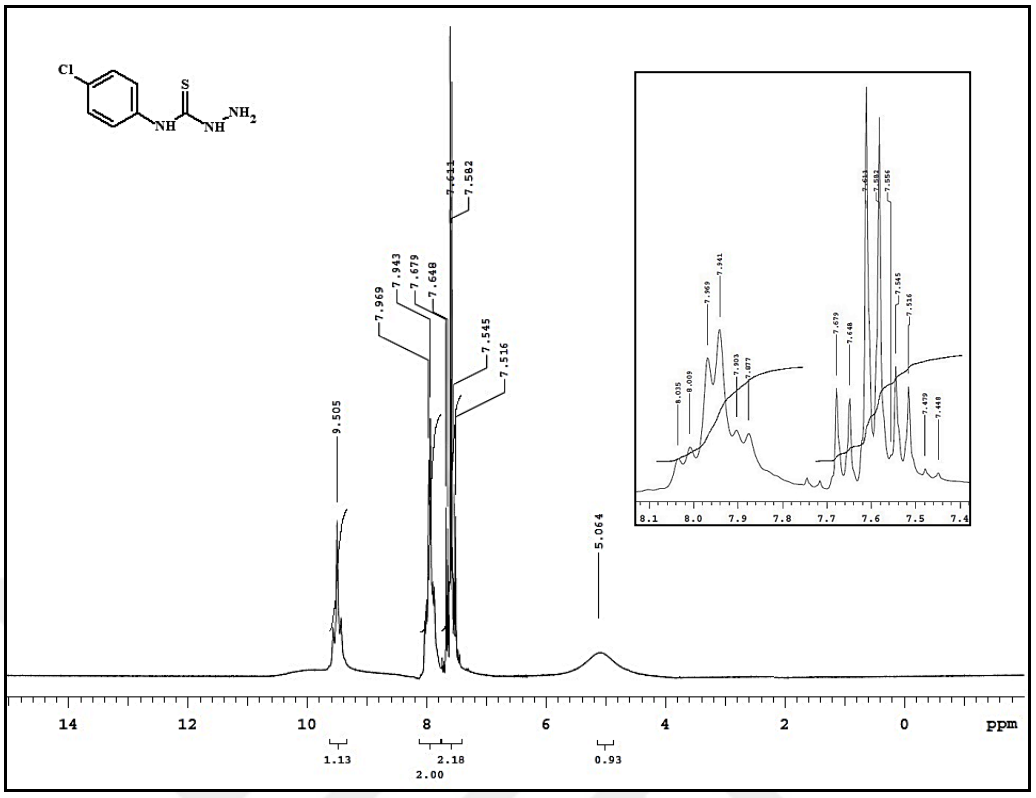
Şekil 5-37: 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid 4k'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)



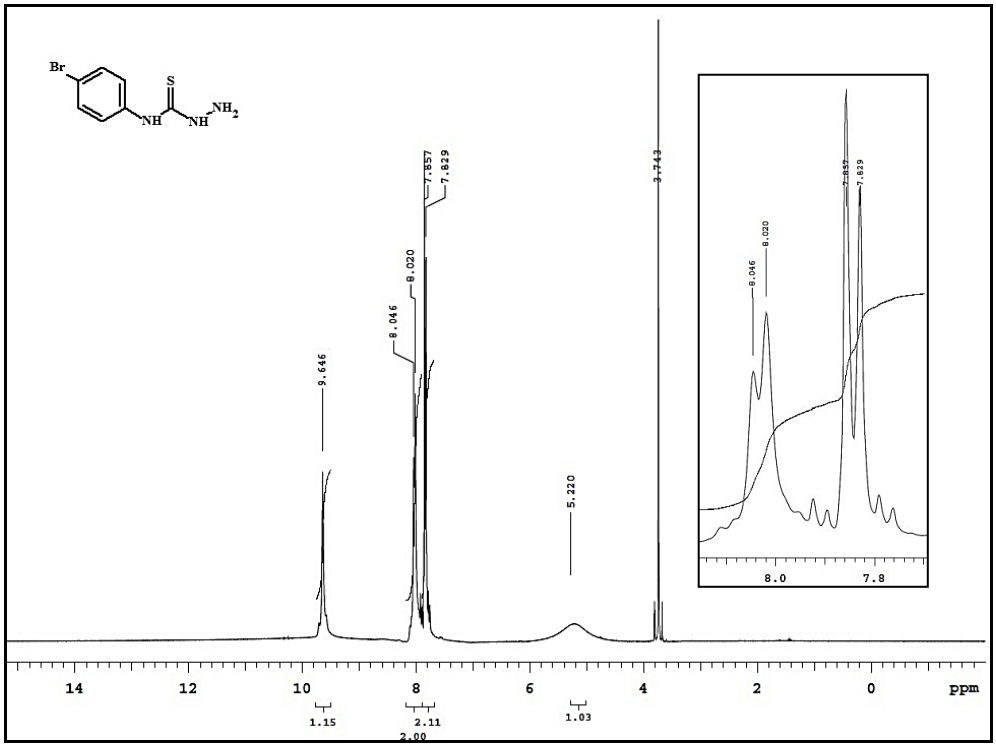
Şekil 5-38: 4-(3-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4m'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-11,00 ppm)



Şekil 5-39: 4-(4-Florofenil)tiyosemikarbazid 4l'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-13,00 ppm)

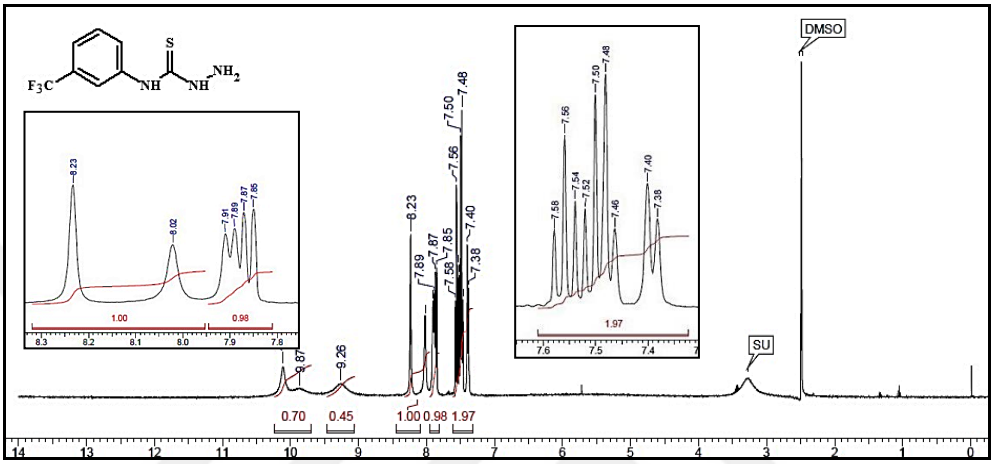


Şekil 5-40: 4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4n'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

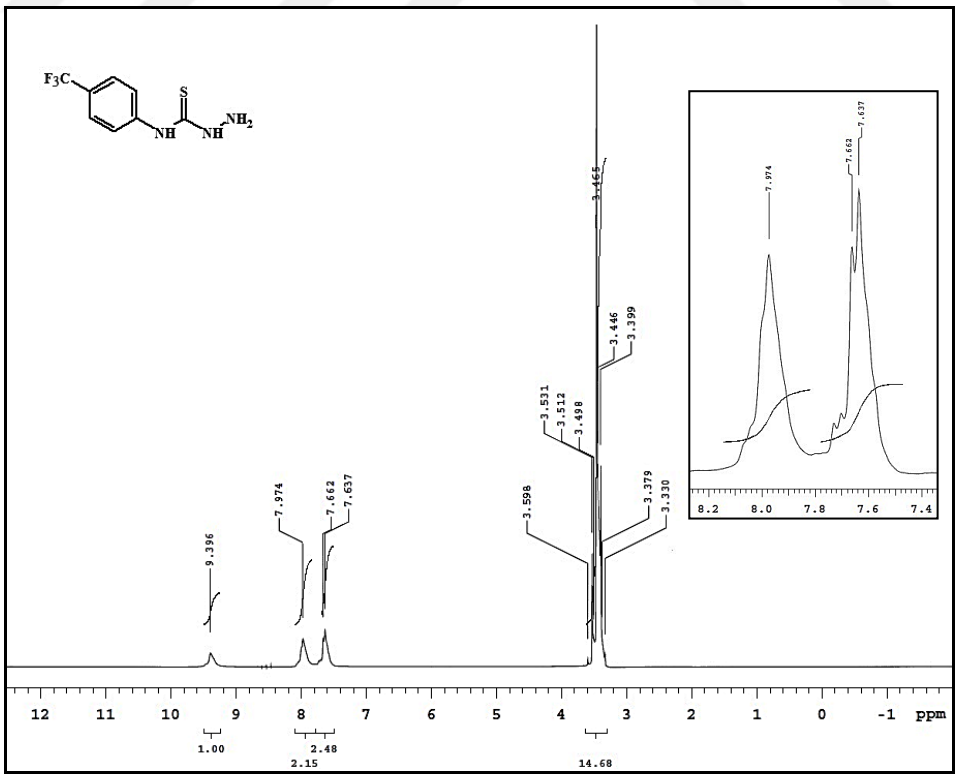


Şekil 5-41: 4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid 4o'nun ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

R_2 triflorometil grubu güçlü elektron çekici etkisi nedeniyle özellikle *o*-konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu tiyosemikarbazid artığından daha fazla azaltıp aşağı alan şiddetine kaydırmaktadır. Bu nedenle aşağı alandan başlayarak 4-(3-triflorometilfenil)tiyosemikarbazidin (**4d**) fenil proton sinyalleri C_2, C_5 ve $C_{4,6}$ sırasıyla, 4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazidin (**4e**) fenil proton sinyalleri ise $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ sırası ile sinyal vermektedir (Şekil 5-42, 5-43 ve Tablo 5-35).

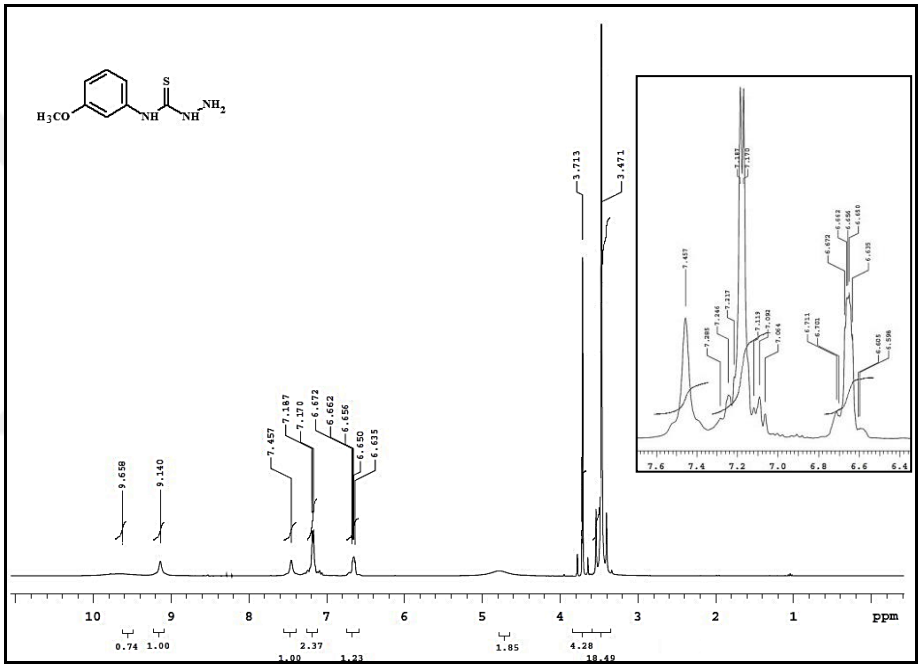


Şekil 5-42: 4-(3-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 4d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

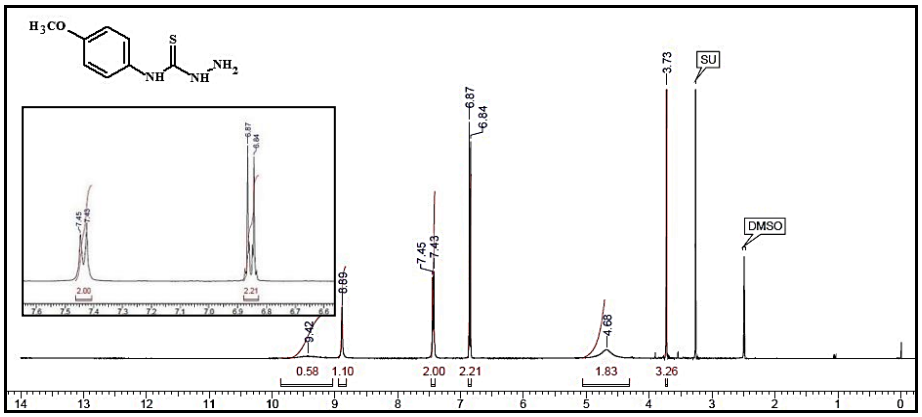


Şekil 5-43: 4-(4-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 4e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-12,00 ppm)

R_2 metoksi sübstitüsyonu ile özellikle *o*- ve *p*- konumlarındaki protonların elektron yoğunluğu artmaktadır. Tiyosemikarbazid grubu ise *o*- konumundaki protonların elektron yoğunluğunu azaltırken, *p*- konumundaki protonların elektron yoğunluğunu arttırmaktadır. Bu nedenle 4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazidin (**4g**) fenil C_4 protonu en fazla gölgelenmiş, fenil C_5 protonu ise en az gölgelenen proton olarak daha aşağı alanda gözlenmiştir. 4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazidin (**4h**) fenil proton sinyalleri ise aşağı alandan başlayarak $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile sinyal vermiştir. **4g** ve **4h**'de metoksi sinyalleri sırasıyla δ 3,71 ve 3,73 ppm de singlet olarak gözlenmiştir (Şekil 5-44, 5-45 ve Tablo 5-35).

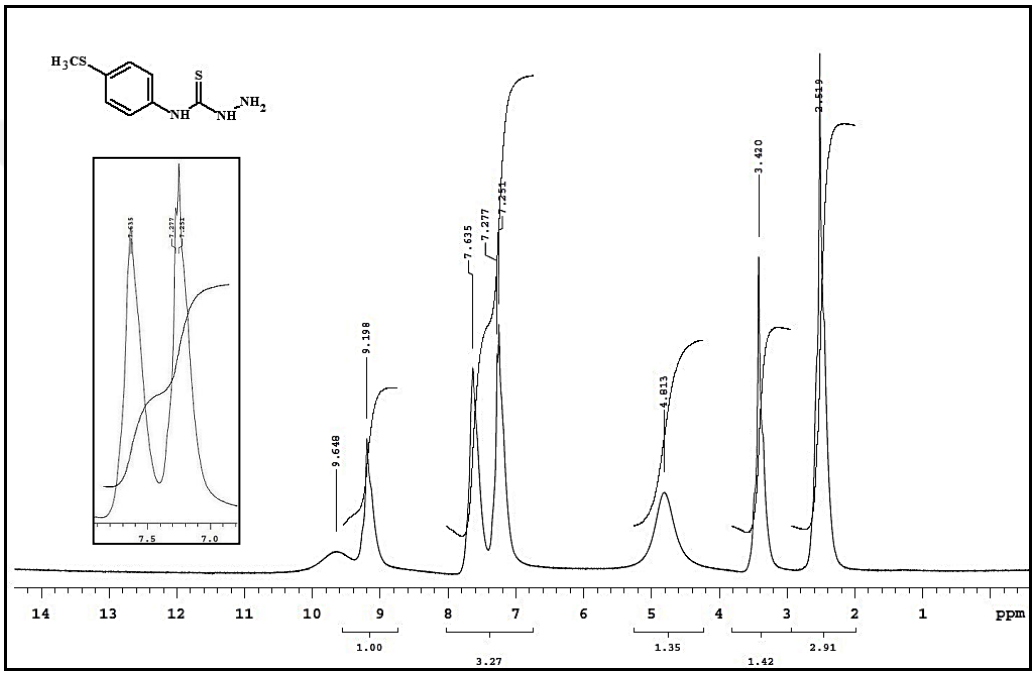


Şekil 5-44: 4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4g'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-10,00 ppm)



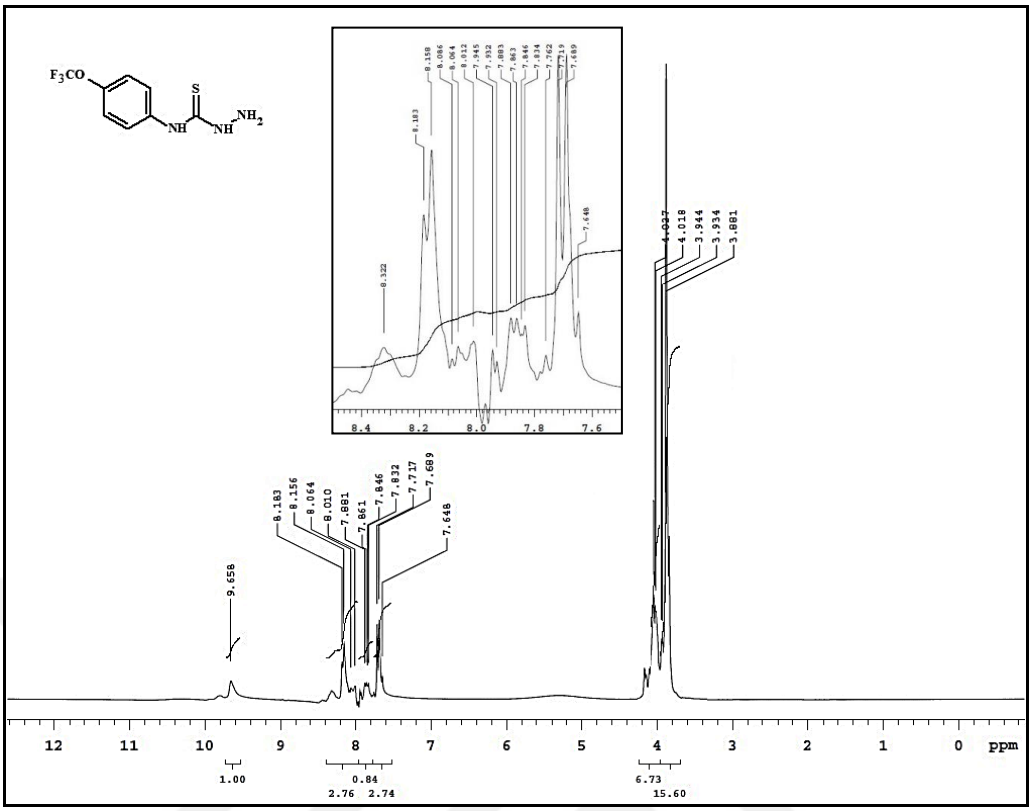
Şekil 5-45: 4-(4-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4h'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

R_2 tiyometil sübstitüsyonu ile özellikle *o*- ve *m*- konumlarındaki protonlar olmak üzere fenil protonların hepsinin elektron yoğunluğu azalmaktadır. 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazidin (**4i**) fenil proton sinyalleri δ 7,00-7,90 ppm aralığında dört protona eşdeğer multiplet olarak gözlenirken, tiyometil sübstitüe tiyosemikarbazon türevleri **5g, 6h ve 7i**'nin spektrumlarında fenil proton sinyalleri tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile aşağı alana kaymış, $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile ayrı ayrı dublet şeklinde rezonans vermiştir. **4i**'de tiyometil sinyali δ 2,52 ppm de singlet olarak saptanmıştır (Şekil 5-46 ve Tablo 5-35).



Şekil 5-46: 4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid 4i'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-14,00 ppm)

R_2 triflorometoksi sübstitüsyonu ile *o*- konumundaki protonların elektron yoğunluğu artarken, *m*- konumundaki protonların elektron yoğunluğu azalmakta, *p*-konumundaki protonlar bu sübstitüsyondan etkilenmemektedir. 4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazidin (**4j**) spektrumunda triflorometoksi grubunun fenil proton sinyallerinin bölünmesine neden olduğu için sinyaller dört protona eşdeğer multiplet olarak rezonans vermiş ve ayrı ayrı değerlendirilememiş, oysa triflorometoksi sübstitüe tiyosemikarbazon türevleri **5h, 6i ve 7j**'nin spektrumlarında fenil proton sinyalleri aşağı alandan başlayarak $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile ayrı ayrı dublet şeklinde gözlenmiştir (Şekil 5-47 ve Tablo 5-35).



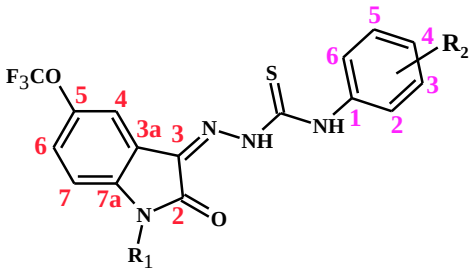
Şekil 5-47: 4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid 4j'nin ^{1}H-NMR spektrumu (δ 0-12,00 ppm)

1-Metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazonun ^{1}H-NMR spektrumunda metil sinyali δ 3,21 ppm de (SDBS No. 6658), 1-metil-5-metil/ (triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinde bu sinyaller δ 3,14-3,29 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir (Güzel ve ark. 2008). 1-Etil-1*H*-indol-2,3-dion N-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-β-D-glukopiranosil)tiyosemikarbazonun spektrumunda etil grubunun metil sinyali δ 1,20 ppm, metilen sinyali δ 3,77 ppm de saptanmıştır (Thanh ve ark. 2016).

5a-j türevlerinde 1-metil grubu sinyalleri δ 3,24-3,26 (s) ppm aralığında, **6a-n** türevlerinde 1-etil grubunun metil sinyalleri δ 1,20-1,22 (t) ppm aralığında ve metilen sinyalleri δ 3,80-3,82 (q) ppm aralığında rezonans vermiştir. **7a-n** türevlerinde benzil grubuna ait metilen sinyallerinin δ 5,01-5,03 (s) ppm aralığında, benzil grubunun aromatik protonlarının δ 7,25-7,43 ppm aralığında sinyaller vermesi yapıların doğruluğunu desteklemektedir. En fazla gölgelenen benzil C_4 protonuna ait sinyal δ 7,25-7,34 (m) ppm aralığında gözlenirken, eşdeğer C_3 ve C_5 proton sinyalleri δ 7,32-

7,36 (dd) ppm aralığında rezonans vermiştir. En az gölgelenen eşdeğer C_2 ve C_6 protonları **7a, 7c, 7d, 7e, 7f, 7h** ve **7n** bileşiklerinde δ 7,40-7,41 (d) ppm aralığında; **7g** ve **7i-m** bileşiklerinde indol C_6 protonu ile birlikte (3H) δ 7,36-7,41 (m) ppm aralığında, **7b** bileşiğinde ise indol C_6 ve fenil $C_{2,6}$ protonları ile birlikte (5H) δ 7,38-7,43 (m) ppm aralığında sinyal vermiştir.

Tiyosemikarbazon yapısı ile oluşan azometin grubunun anizotropik etkisi nedeniyle indol C_4 ve C_6 protonları daha az gölgelenmekte ve aşağı alanda sinyal vermektedir. 2-İndolinon halkasındaki anilid grubunun elektron veren mezomerik etkisiyle C_5 ve C_7 protonları daha çok gölgelenmektedir. Dolayısıyla indol protonları yukarı alandan itibaren C_7, C_5, C_6 ve C_4 sırası ile gözlenmektedir. 5-(Triflorometoksi)-2-indolinon halkasında elektron veren bir grup olan triflorometoksi grubu *o*-konumundaki C_4 ve C_6 protonlarını gölgeleyerek daha yukarı alana kaydırmakta, *m*-konumundaki indol C_7 protonunun elektron yoğunluğunu ise azaltmaktadır. Sübstitüent etkileri, gözlenen bölünme şekilleri ve etkileşme değişmezi değerleri göz önüne alınarak değerlendirme yapıldığında 5-(triflorometoksi)-2-indolinon türevlerinde proton sinyalleri nonsübstitüe 2-indolinon türevlerinde olduğu gibi yukarı alandan başlayarak C_7, C_6 ve C_4 sırası ile gözlenmektedir (Tablo 5-36) (Güzel ve ark. 2008; Pervez ve ark. 2011; Pape ve ark. 2016; Karalı ve ark. 2017a).



Tablo 5-36: Bazı 1-(non)sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm)

R_1	R_2	İnd. C_4-H	İnd. C_6-H	İnd. C_7-H	N_2-H	İnd. NH	N_4-H	
H	H	7,79 (d; *J*= 1,83 Hz)	7,35 (dd; *J*= 8,54; 2,44 Hz)	7,02 (d, *J*= 8,54 Hz)	12,64 (s)	11,38 (s)	10,87 (s)	*
H	H	7,81 (d; *J*= 1,80 Hz)	7,38 (dd; *J*= 8,40; 1,80 Hz)	7,04 (d, *J*= 8,40 Hz)	12,66 (s)	11,41 (s)	10,90 (s)	***
H	4-CH_3	7,67 (d; *J*= 1,40 Hz)	7,37 (dd; *J*= 8,50; 1,70 Hz)	7,03 (d, *J*= 8,50 Hz)	12,36 (s)	11,20 (s)	10,66 (s)	**
H	2-CF_3	7,72 (s)	7,38 (dd; *J*= 8,40; 1,80 Hz)	7,03 (d, *J*= 8,40 Hz)	12,71 (s)	11,43 (s)	10,89 (s)	***
H	3-CF_3	7,78 (s)	7,40 (dd; *J*= 8,70; 1,80 Hz)	7,04 (d, *J*= 8,40 Hz)	12,76 (s)	11,47 (s)	11,06 (s)	***
H	4-CF_3	7,82 (d; *J*= 9,30 Hz)	7,39 (dd; *J*= 9,90 Hz)	7,04 (d, *J*= 8,70 Hz)	12,78 (s)	11,47 (s)	11,07 (s)	***
H	4-OCH_3	7,78 (s)	7,41-7,31 (m)	7,02 (d, *J*= 5,00 Hz)	12,60 (s)	11,36 (s)	10,78 (s)	*
H	4-OCH_3	7,78 (s)	7,35 (dd; *J*= 8,54; 2,30 Hz)	7,01 (d, *J*= 8,24 Hz)	12,59 (s)	11,37 (s)	10,78 (s)	*
H	2-F	7,73 (s)	7,27-7,52 (m)	7,04 (d, *J*= 8,70 Hz)	12,71 (s)	11,43 (s)	10,81 (s)	***
H	3-F	7,80 (s)	7,38 (dd; *J*= 8,40; 1,50 Hz)	7,03 (d, *J*= 8,40 Hz)	12,72 (s)	11,45 (s)	10,94 (s)	***
H	4-F	7,76 (s)	7,35 (dd; *J*= 8,54; 2,44 Hz)	7,01 (d, *J*= 8,54 Hz)	12,65 (s)	11,39 (s)	10,87 (s)	*
H	4-Cl	7,69 (d; *J*= 1,50 Hz)	7,28 (dd; *J*= 8,50; 1,70 Hz)	6,94 (d, *J*= 8,50 Hz)	12,61 (s)	11,33 (s)	10,83 (s)	**
H	4-Br	7,77 (d; *J*= 1,95 Hz)	7,35 (dd; *J*= 8,29; 2,44 Hz)	7,02 (d, *J*= 8,29 Hz)	12,69 (s)	11,39 (s)	10,88 (s)	*

* 500 MHz, DMSO-d_6/TMS ** 400 MHz, DMSO-d_6/TMS *** 300 MHz, DMSO-d_6/TMS

Tablo 5-36: Bazı 1-(non)sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (Devam)

R_1	R_2	İnd. C_4-H	İnd. C_6-H	İnd. C_7-H	N_2-H	İnd. NH	N_4-H	
H	4-I	7,79 (d; *J*= 8,10 Hz)	7,38 (d; *J*= 8,10 Hz)	7,03 (d, *J*= 8,70 Hz)	12,70 (s)	11,44 (s)	10,89 (s)	***
H	4-NO_2	7,77 (s)	7,38 (dd; *J*= 8,54; 1,83 Hz)	7,03 (d, *J*= 8,54 Hz)	12,85 (s)	11,44 (s)	11,12 (s)	*
H	4-SO_2NH_2	7,78 (d, *J*= 1,60 Hz)	7,35 (dd, *J*= 8,32; 1,60 Hz)	7,03 (d, *J*= 8,32 Hz)	12,75 (s)	11,41 (s)	11,01 (s)	*
CH_3	H	7,81 (s)	7,43 (t)	7,23 (d)	12,56 (s)	--	10,88 (s)	*
CH_3	4-CH_3	7,85 (d, *J*= 1,20 Hz)	7,24-7,48 (m)		12,57 (s)	--	10,87 (s)	**
CH_3	4-F	7,80 (s)	7,46 (d, *J*= 8,05 Hz)	7,25 (d, *J*= 8,79 Hz)	12,58 (s)	--	10,89 (s)	*
CH_3	4-Cl	7,83 (d, *J*= 1,50 Hz)	7,49-7,53 (m)	7,28 (d, *J*= 8,60 Hz)	12,64 (s)	--	10,95 (s)	**
CH_3	4-Br	7,79 (s)	7,45 (d, *J*= 7,81 Hz)	7,23 (d, *J*= 8,79 Hz)	12,61 (s)	--	10,89 (s)	*
CH_3	4-NO_2	7,81 (d, *J*= 1,47 Hz)	7,48 (dd, *J*= 8,54; 1,46 Hz)	7,26 (d, *J*= 8,30 Hz)	12,78 (s)	--	11,14 (s)	*

* 500 MHz, DMSO-d_6/TMS ** 400 MHz, DMSO-d_6/TMS *** 300 MHz, DMSO-d_6/TMS

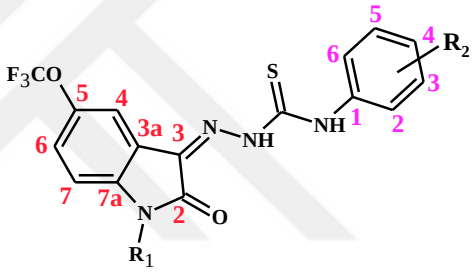
1-Metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin (**5-7**) DMSO-d_6'daki NMR spektrumlarında δ 12,52-12,72 ppm aralığında azometin grubuna bağlı tiyoamid N_2 proton sinyali, δ 10,82-11,11 ppm aralığında fenil grubunun bağlı olduğu tiyoamid N_4 proton sinyali singlet olarak gözlenmiştir. Tiyol pikinin spektrumda saptanmaması tiyosemikarbazon türevlerinin tiyon formunda bulunduğunu kanıtlamaktadır. Tiyoamid N_2 ve N_4 proton sinyalleri intramoleküler ve/ veya intermoleküler hidrojen bağları ile elektron yoğunlukları azalmaktadır, bu nedenle yüksek ppm değerlerinde sinyal vermektedir.

5-7 türevlerinin çoğunda indol C_4 protonu, indol C_6 protonu ile *m*- eşleşmesi yapmış ve δ 7,78-7,88 ppm aralığında dublet (*J*= 1,1-2,0 Hz) şeklinde izlenmiş, **5f**, **6d**, **6g** ve **7h** bileşiklerinde bu sinyal singlet, **5c** bileşiğinde ise fenil $C_{2,6}$ protonları ile birlikte üç protona eşdeğer multiplet olarak belirlenmiştir.

İndol C_6 protonu **5** ve **6** türevlerinde genellikle indol C_7 protonu ile *o*-, indol C_4 protonu ile *m*- eşleşmesiyle bölünerek δ 7,44-7,48 ppm aralığında dubletin dubleti (*J*= 8,6 ve 2,0-2,8 Hz) şeklinde veya δ 7,43-7,49 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir. **5a-c**, **6k** ve **6m** bileşiklerinde indol C_6 protonu OCF_3 grubunun etkisi ile de bölünmüş ve δ 7,45-7,48 ppm aralığında dubletin dubletin dubleti (*J*= 8,6; 2,3-2,8 ve 0,8 Hz) şeklinde sinyal vermiştir. **5i** ve **6j** bileşiklerinde indol C_6 protonunun fenil $C_{5,6}$ protonları ile birlikte δ 7,44-7,50 ppm aralığında üç protona eşdeğer multiplet olarak izlendiği belirlenmiştir. **6i** bileşiğinde indol C_6 proton sinyali fenil $C_{3,5}$ proton sinyali ile kısmen örtüştüğü için δ 7,44-7,47 ppm aralığında multiplet olarak nitelendirilmiş, HSQC-2D analizi ile bu bulgu doğrulanmıştır.

İndol halkasının 1- konumunda benzil artığı bulunan **7** serisi bileşiklerin hepsinde indol C_6 proton sinyali δ 7,36-7,43 ppm aralığında multiplet olarak tespit edilmiş, bu sinyal **7g** ve **7i-m** bileşiklerinde benzil $C_{2,6}$ proton sinyalleri ile birlikte multiplet (3H), **7b** bileşiğinde benzil $C_{2,6}$ ve fenil $C_{2,6}$ proton sinyalleri ile birlikte multiplet (5H) olarak tespit edilmiş, bu bulguların doğruluğu HSQC-2D ve HMBC-2D verileri ile desteklenmiştir. İndol C_7 protonu indol C_6 protonu ile *o*- eşleşmesi yapmış ve δ 7,11-7,33 ppm aralığında dublet (*J*= 8,5-9,0 Hz) şeklinde sinyal vermiştir.

İndol halkasının 1- konumunda alkil grubunun varlığı, indol C_4 ve C_6 proton sinyallerinin kimyasal kayma değerlerinde önemli miktarda değişiklik oluşturmazken, indol C_7 proton sinyalinin aşağı alana kaymasına sebep olmuştur. Bu piklere ait etkileşme değişmezi değerlerinin literatüre uygun olması bulgularımızı doğrulamış, aromatik protonların rezonans değerleri, bileşiğe ait HSQC-2D ve HMBC-2D spektrumlarındaki ^{1}H-^{13}C ilişkileri ve sübstitüent etkileri dikkate alınarak saptanmıştır (Tablo 5-37, 5-38 ve 5-39).

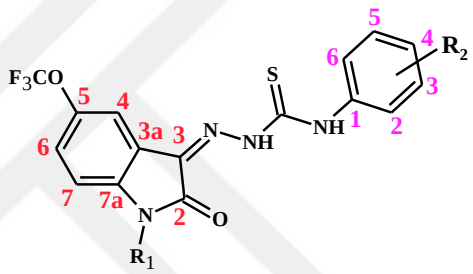


Tablo 5-37: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d$_6$/TMS)

Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
5a	CH_3	3-CH_3	7,25 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,46 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C_6-H) 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,10 (1H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. C_4-H) 7,31 (1H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. C_5-H) 7,37-7,42 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H)	3,24 (3H, s, ind. N-CH_3)	2,33 (3H, s, CH_3)	12,55 (1H, s)	10,85 (1H, s)
5b	CH_3	3-CF_3	7,27 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,48 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C_6-H) 7,80 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,63-7,70 (2H, m, fen. $C_{4,6}$-H) 7,96-7,99 (1H, m, fen. C_5-H) 8,03 (1H, s, fen. C_2-H)	3,24 (3H, s, ind. N-CH_3)	--	12,68 (1H, s)	11,05 (1H, s)
5c	CH_3	4-CF_3	7,27 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,48 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C_6-H) 7,78-7,82 (3H, m, ind. C_4-H, fen. $C_{2,6}$-H)	7,78-7,82 (3H, m, ind. C_4-H, fen. $C_{2,6}$-H) 7,91 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H)	3,26 (3H, s, ind. N-CH_3)	--	12,70 (1H, s)	11,06 (1H, s)
5d	CH_3	4-C_2H_5	7,25 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,45-7,47 (1H, m, ind. C_6-H) 7,82 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H)	7,26 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,46 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	3,24 (3H, s, ind. N-CH_3)	1,19 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, CH_2*CH_3*) 2,62 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, *CH_2*CH_3)	12,55 (1H, s)	10,85 (1H, s)

Tablo 5-37: 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (5a-j) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
5e	CH_3	3-OCH_3	7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,47 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,6 Hz, ind. C_6-H) 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	6,87 (1H, dd, *J*= 8,2; 2,7 Hz, fen. C_4-H) 7,19-7,22 (1H, m, fen. C_6-H) 7,25 (1H, dd, *J*= 2,3; 2,0 Hz, fen. C_2-H) 7,35 (1H, dd, *J*= 8,3; 8,2 Hz, fen. C_5-H)	3,25 (3H, s, ind. N-CH_3)	3,79 (3H, s, OCH_3)	12,60 (1H, s)	10,88 (1H, s)
5f	CH_3	4-OCH_3	7,24 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,44-7,47 (1H, m, ind. C_6-H) 7,81 (1H, s, ind. C_4-H)	6,98 (2H, d, *J*= 9,1 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,44 (2H, d, *J*= 9,1 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	3,24 (3H, s, ind. N-CH_3)	3,77 (3H, s, OCH_3)	12,52 (1H, s)	10,82 (1H, s)
5g	CH_3	4-SCH_3	7,27 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,48 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,7 Hz, ind. C_6-H) 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,33 (2H, d, *J*= 8,9 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,55 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	3,26 (3H, s, ind. N-CH_3)	2,50 (3H, s, SCH_3)	12,59 (1H, s)	10,88 (1H, s)
5h	CH_3	4-OCF_3	7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,45 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,7 Hz, ind. C_6-H) 7,79 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,44 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,72 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	3,24 (3H, s, ind. N-CH_3)	--	12,63 (1H, s)	10,96 (1H, s)
5i	CH_3	3-F	7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,44-7,49 (3H, m, ind. C_6-H, fen. $C_{5,6}$-H) 7,81 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,11-7,17 (1H, m, fen. C_4-H) 7,44-7,49 (3H, m, ind. C_6-H, fen. $C_{5,6}$-H) 7,59, 7,60 (1H, 2dd, *J*= 11,6, 1,6; 11,3, 1,6 Hz, fen. C_2-H)	3,24 (3H, s, ind. N-CH_3)	--	12,64 (1H, s)	10,94 (1H, s)
5j	CH_3	3-Cl	7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,46-7,49 (1H, m, ind. C_6-H) 7,81 (1H, d, *J*= 1,1 Hz, ind. C_4-H)	7,35 (1H, ddd, *J*= 8,2; 2,0; 1,2 Hz, fen. C_4-H) 7,46 (1H, dd, *J*= 8,2; 8,2 Hz, fen. C_5-H) 7,62 (1H, ddd, *J*= 8,2; 2,0; 1,2 Hz, fen. C_6-H) 7,76 (1H, dd, *J*= 2,0; 2,0 Hz, fen. C_2-H)	3,24 (3H, s, ind. N-CH_3)	--	12,64 (1H, s)	10,94 (1H, s)



Tablo 5-38: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS)

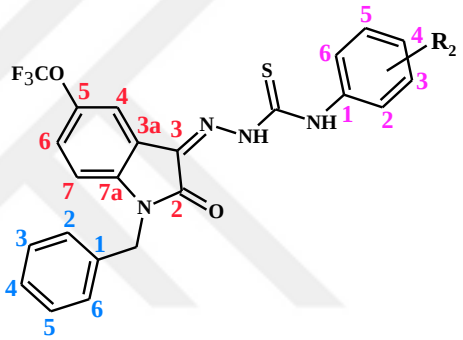
Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
6a	C_2H_5	H	7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,45-7,48 (1H, m, ind. C_6-H) 7,85 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H)	7,30 (1H, dd, *J*= 8,2; 7,4 Hz, fen. C_4-H) 7,45 (2H, dd, *J*= 8,2; 7,4 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,59 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,22 (3H, t, *J*= 7,1 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,82 (2H, q, *J*= 7,1 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,61 (1H, s)	10,93 (1H, s)
6b	C_2H_5	3-CH_3	7,31 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,45 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,8 Hz, ind. C_6-H) 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,10 (1H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. C_4-H) 7,29-7,32 (1H, m, fen. C_5-H) 7,37-7,42 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H)	1,20 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,80 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	2,33 (3H, s, CH_3)	12,57 (1H, s)	10,84 (1H, s)
6c	C_2H_5	3-CF_3	7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,46 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,0 Hz, ind. C_6-H) 7,80 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,62-7,69 (2H, m, fen. $C_{4,6}$-H) 7,96-7,99 (1H, m, fen. C_5-H) 8,02 (1H, s, fen. C_2-H)	1,20 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,80 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,70 (1H, s)	11,04 (1H, s)
6d	C_2H_5	4-CF_3	7,32 (1H, d, *J*= 8,5 Hz, ind. C_7-H) 7,46 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,4 Hz, ind. C_6-H) 7,82 (1H, s, ind. C_4-H)	7,79 (2H, d, *J*= 8,5 Hz, fen. $C_{2,6}$-H) 7,91 (2H, d, *J*= 8,7 Hz, fen. $C_{3,5}$-H)	1,20 (3H, t, *J*= 7,0 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,80 (2H, q, *J*= 7,0 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,72 (1H, s)	11,05 (1H, s)

Tablo 5-38: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
6e	C_2H_5	4-C_2H_5	7,32 (1H, d, *J*= 9,0 Hz, ind. C_7-H) 7,43-7,46 (1H, m, ind. C_6-H) 7,84 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,26 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,47 (2H, d, *J*= 8,3 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,81 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	1,19 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, CH_2*CH_3*) 2,63 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, *CH_2*CH_3)	12,57 (1H, s)	10,85 (1H, s)
6f	C_2H_5	3-OCH_3	7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,45 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,0 Hz, ind. C_6-H) 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	6,86 (1H, dd, *J*= 8,2; 2,3 Hz, fen. C_4-H) 7,18-7,21 (1H, m, fen. C_6-H) 7,26 (1H, dd, *J*= 2,4; 2,0 Hz, fen. C_2-H) 7,34 (1H, dd, *J*= 8,2; 7,8 Hz, fen. C_5-H)	1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,81 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	3,78 (3H, s, OCH_3)	12,61 (1H, s)	10,86 (1H, s)
6g	C_2H_5	4-OCH_3	7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,44-7,46 (1H, m, ind. C_6-H) 7,85 (1H, s, ind. C_4-H)	7,00 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,46 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,22 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,82 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	3,79 (3H, s, OCH_3)	12,57 (1H, s)	10,84 (1H, s)
6h	C_2H_5	4-SCH_3	7,31 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,44 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,4 Hz, ind. C_6-H) 7,82 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ind. C_4-H)	7,31 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,53 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,20 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,80 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	2,49 (3H, s, SCH_3)	12,59 (1H, s)	10,87 (1H, s)
6i	C_2H_5	4-OCF_3	7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,44-7,47 (1H, m, ind. C_6-H) 7,80 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ind. C_4-H)	7,43 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,72 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,20 (3H, t, *J*= 7,1 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,80 (2H, q, *J*= 7,1 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,64 (1H, s)	10,95 (1H, s)

Tablo 5-38: 1-Etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6a-n) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
6j	C_2H_5	3-F	7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,44-7,50 (3H, m, ind. C_6-H, fen. $C_{5,6}$-H) 7,83 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H)	7,11-7,17 (1H, m, fen. C_4-H) 7,44-7,50 (3H, m, ind. C_6-H, fen. $C_{5,6}$-H) 7,60, 7,61 (1H, 2dd, *J*= 10,9, 1,9; 10,6, 1,6 Hz, fen. C_2-H)	1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,81 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,66 (1H, s)	10,94 (1H, s)
6k	C_2H_5	4-F	7,32 (1H, d, *J*= 8,5 Hz, ind. C_7-H) 7,45 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,8; 0,8 Hz, ind. C_6-H) 7,81 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,28 (2H, dd, *J*= 9,1; 8,5 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,59 (2H, dd, *J*= 9,0; 5,1 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3* 3,81 (2H, q, *J*= 7,5 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,60 (1H, s)	10,91 (1H, s)
6l	C_2H_5	3-Cl	7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,46 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,8 Hz, ind. C_6-H) 7,82 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H)	7,35 (1H, ddd, *J*= 8,2; 2,0; 0,8 Hz, fen. C_4-H) 7,46 (1H, dd, *J*= 8,2; 7,8 Hz, fen. C_5-H) 7,63 (1H, ddd, *J*= 7,8; 2,0; 0,8 Hz, fen. C_6-H) 7,76 (1H, dd, *J*= 2,0; 2,0 Hz, fen. C_2-H)	1,21 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,81 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,66 (1H, s)	10,94 (1H, s)
6m	C_2H_5	4-Cl	7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,46 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,3; 0,8 Hz, ind. C_6-H) 7,82 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,49 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,64 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,21 (3H, t, *J*= 7,0 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,81 (2H, q, *J*= 7,0 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,64 (1H, s)	10,93 (1H, s)
6n	C_2H_5	4-Br	7,33 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,47 (1H, dd, *J*= 8,6; 2,0 Hz, ind. C_6-H) 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,60 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,64 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,22 (3H, t, *J*= 7,1 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,82 (2H, q, *J*= 7,1 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,66 (1H, s)	10,93 (1H, s)



Tablo 5-39: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS)

Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
7a	$C_6H_5CH_2$	H	7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,38-7,42 (1H, m, ind. C_6-H) 7,88 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H)	7,27-7,34 (2H, m, benz. C_4-H, fen. C_4-H) 7,45 (2H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,60 (2H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,02 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,27-7,34 (2H, m, benz. C_4-H, fen. C_4-H) 7,35 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,41 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	--	12,60 (1H, s)	10,96 (1H, s)
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	7,11 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,38-7,43 (5H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H, fen. $C_{2,6}$-H) 7,87 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,09-7,12 (1H, m, fen. C_4-H) 7,31-7,36 (1H, m, fen. C_5-H) 7,38-7,43 (5H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H, fen. $C_{2,6}$-H)	5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,25-7,29 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,38-7,43 (5H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H, fen. $C_{2,6}$-H)	2,34 (3H, s, CH_3)	12,57 (1H, s)	10,88 (1H, s)
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,36-7,40 (1H, m, ind. C_6-H) 7,87 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,24 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,46 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,02 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,41 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	2,33 (3H, s, CH_3)	12,57 (1H, s)	10,89 (1H, s)

Tablo 5-39: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
7d	$C_6H_5CH_2$	3-CF_3	7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,38-7,41 (1H, m, ind. C_6-H) 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,63-7,70 (2H, m, fen. $C_{4,6}$-H) 7,97-8,00 (1H, m, fen. C_5-H) 8,03 (1H, s, fen. C_2-H)	5,01 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$$C_6H_5$) 7,25-7,29 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,40 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	--	12,69 (1H, s)	11,08 (1H, s)
7e	$C_6H_5CH_2$	4-CF_3	7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,40-7,42 (1H, m, ind. C_6-H) 7,85 (1H, d, *J*= 1,7 Hz, ind. C_4-H)	7,81 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H) 7,93 (2H, d, *J*= 8,3 Hz, fen. $C_{3,5}$-H)	5,02 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$$C_6H_5$) 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,40 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	--	12,71 (1H, s)	11,11 (1H, s)
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,37-7,41 (1H, m, ind. C_6-H) 7,86 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,27 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,48 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,02 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$$C_6H_5$) 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,8; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,40 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	1,20 (3H, t, *J*= 7,4 Hz, CH_2*CH*$_3$) 2,63 (2H, q, *J*= 7,4 Hz, *CH*$_2$$CH_3$)	12,57 (1H, s)	10,90 (1H, s)
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	7,11 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,36-7,40 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H) 7,87 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	6,86 (1H, dd, *J*= 8,2; 2,7 Hz, fen. C_4-H) 7,18-7,21 (1H, m, fen. C_6-H) 7,26 (1H, dd, *J*= 2,3; 2,0 Hz, fen. C_2-H) 7,34 (1H, dd, *J*= 8,2; 8,2 Hz, fen. C_5-H)	5,01 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$$C_6H_5$) 7,25-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,32-7,36 (2H, m, benz. $C_{3,5}$-H) 7,36-7,40 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H)	3,77 (3H, s, OCH_3)	12,60 (1H, s)	10,89 (1H, s)
7h*	$C_6H_5CH_2$	4-OCH_3	7,13 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H) 7,38-7,42 (1H, m, ind. C_6-H) 7,87 (1H, s, ind. C_4-H)	7,01 (2H, d, *J*= 9,3 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,46 (2H, d, *J*= 8,8 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,03 (2H, s, ind. N-*CH*$_2$$C_6H_5$) 7,28-7,31 (1H, m, benz. C_4-H) 7,35 (2H, dd, *J*= 7,3; 7,3 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,41 (2H, d, *J*= 7,3 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	3,79 (3H, s, OCH_3)	12,56 (1H, s)	10,88 (1H, s)

* 500 MHz, DMSO-d_6/TMS

Tablo 5-39: 1-Benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7a-n) ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (400 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	7,11 (1H, d, *J*= 9,0 Hz, ind. C_7-H) 7,36-7,40 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H) 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,31 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,54 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,25-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,33 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,1 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,36-7,40 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H)	2,49 (3H, s, SCH_3)	12,58 (1H, s)	10,91 (1H, s)
7j	$C_6H_5CH_2$	4-OCF_3	7,12 (1H, d, *J*= 9,0 Hz, ind. C_7-H) 7,37-7,41 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H) 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,44 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,73 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,25-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,8; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,37-7,41 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H)	--	12,64 (1H, s)	10,99 (1H, s)
7k	$C_6H_5CH_2$	3-F	7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,37-7,41 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H) 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,10-7,15 (1H, m, fen. C_4-H) 7,44-7,50 (2H, m, fen. $C_{5,6}$-H) 7,60, 7,61 (1H, 2dd, *J*= 11,4, 2,4; 10,6, 1,6 Hz, fen. C_2-H)	5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,1 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,37-7,41 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H)	--	12,65 (1H, s)	10,97 (1H, s)
7l	$C_6H_5CH_2$	3-Cl	7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,37-7,41 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H) 7,84 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,33-7,36 (1H, m, fen. C_4-H) 7,46 (1H, dd, *J*= 8,2; 7,8 Hz, fen. C_5-H) 7,63 (1H, ddd, *J*= 8,2; 2,0; 1,2 Hz, fen. C_6-H) 7,76 (1H, dd, *J*= 2,0; 2,0 Hz, fen. C_2-H)	5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,25-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,1 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,37-7,41 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H)	--	12,65 (1H, s)	10,97 (1H, s)
7m	$C_6H_5CH_2$	4-Cl	7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,37-7,40 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H) 7,84 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ind. C_4-H)	7,49 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,65 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,01 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,25-7,29 (1H, m, benz. C_4-H) 7,33 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,37-7,40 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H)	--	12,63 (1H, s)	10,96 (1H, s)
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,39-7,42 (1H, m, ind. C_6-H) 7,85 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,60 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,65 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,02 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,27-7,31 (1H, m, benz. C_4-H) 7,35 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,41 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	--	12,65 (1H, s)	10,98 (1H, s)

R_2 nonsübstitüe 1-etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) bileşikleri **6a** ve **7a**'nın spektrumlarında tiyosemikarbazid grubunun *o*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azaltması sebebiyle kimyasal kayma değerleri aşağı alana kaymış ve özdeş fenil $C_{2,6}$ proton sinyali **6a** ve **7a** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,59 ve 7,60 ppm de *o*- eşleşmesi ile dublet (*J*= 7,4 ve 7,8 Hz) şeklinde izlenmiştir.

Fenil $C_{3,5}$ proton sinyali **6a** bileşiğinde δ 7,45 ppm de *o*-eşleşmeleri ile dubletin dubleti (*J*= 8,2; 7,4 Hz); **7a** bileşiğinde δ 7,45 ppm de *o*-eşleşmeleri ile triplet (*J*= 7,8 Hz) olarak tespit edilmiştir. Tiyosemikarbazid grubunun *p*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu arttırması sebebiyle fenil protonları içinde en fazla gölgelenen fenil C_4 protonu **6a** bileşiğinde δ 7,30 ppm de *o*- eşleşmeleri ile dubletin dubleti (*J*= 8,2; 7,4 Hz); **7a** bileşiğinde ise benzil C_4 protonu ile birlikte δ 7,27-7,34 ppm aralığında iki protona eşdeğer multiplet şeklinde belirlenmiştir. Bu verilerin doğruluğu **6a** bileşiğinin HMBC-2D, **7a** bileşiğinin HSQC-2D analizi ile desteklenmiştir. Bulunan kimyasal kayma değerleri ile hesaplanan rezonanslar arasında bazı küçük farklılıklar gözlense de fenil protonlarının kimyasal kayma sırası hesaplanan değerler ve sübstitüent etkileri ile uyumludur (Tablo 5-34, 5-38, 5-39 ve 5-40).

Tablo 5-40: 6a ve 7a'nın fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6a	**7a**
Fenil $C_{2,6}$-H→ 7,27+0,38 = 7,65	7,59	7,60
Fenil $C_{3,5}$-H→ 7,27+0,03 = 7,30	7,45	7,45
Fenil C_4-H → 7,27-0,17 = 7,10	7,30	7,27-7,34

R_2 3-metil sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri **5a, 6b** ve **7b**'nin spektrumlarında metil grubunun elektron verici indüktif etkisi ile özellikle *o*- ve *p*- konumlarındaki fenil C_2, C_4 ve C_6 protonları olmak üzere fenil protonlarının hepsinin elektron yoğunluğu artmaktadır. Tiyosemikarbazid grubu ise *o*- konumundaki fenil C_2 ve C_6 protonlarının elektron yoğunluğunu azaltmakta, *p*- konumundaki fenil C_4 protonunun elektron

yoğunluğunu arttırmaktadır. Bu nedenle aşağı alandan başlayarak fenil proton sinyalleri $C_{2,6}$, C_5 ve C_4 sırasıyla belirlenmiştir.

Fenil C_2 ve C_6 protonları **5a** ve **6b** bileşiklerinin her ikisinde de δ 7,37-7,42 ppm aralığında iki protona eşdeğer multiplet şeklinde izlenmiş, **7b** bileşiğinde ise benzil $C_{2,6}$ ve indol C_6 protonları ile birlikte δ 7,38-7,43 ppm aralığında beş protona eşdeğer multiplet olarak gözlenmiştir.

Fenil C_5 protonu **5a** bileşiğinde δ 7,31 ppm de *o*-eşleşmeleri ile triplet (*J*= 7,8 Hz) şeklinde gözlenirken, **6b** ve **7b** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,29-7,32 ve 7,31-7,36 ppm aralıklarında multiplet olarak izlenmiştir. Fenil protonları içinde en fazla gölgelenen fenil C_4 protonu **5a** ve **6b** bileşiklerinin her ikisinde de δ 7,10 ppm de *o*-eşleşmesi ile dublet (*J*= 7,4 Hz); **7b** bileşiğinde δ 7,09-7,12 ppm aralığında multiplet olarak tespit edilmiştir.

Fenil halkasının 3- konumundaki metil proton sinyali **5a** ve **6b** bileşiklerinde δ 2,33 ppm, **7b** bileşiğinde δ 2,34 ppm de singlet olarak izlenmiştir. **5a** bileşiğinin HMBC-2D, **6b** ve **7b** bileşiklerinin HSQC-2D analizleri ile protonların kimyasal kayma değerleri kesinlik kazanmış, deneysel bulguları hesaplanan rezonanslar ve sübstitüent etkileri doğrulamıştır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38, 5-39 ve 5-41).

Tablo 5-41: 5a, 6b ve 7b'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel		
	5a	**6b**	**7b**
Fenil C_2-H→ 7,27+0,38-0,20 = 7,45	7,37-7,42	7,37-7,42	7,38-7,43
Fenil C_4-H→ 7,27–0,17–0,20 = 6,90	7,10	7,10	7,09-7,12
Fenil C_5-H→ 7,27+0,03-0,12 = 7,18	7,31	7,29-7,32	7,31-7,36
Fenil C_6-H→ 7,27+0,38-0,22 = 7,43	7,37-7,42	7,37-7,42	7,38-7,43

R_2 4-metil sübstitüe 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] bileşiği **7c**, R_2 4-etil sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri **5d, 6e** ve **7f**'nin spektrumlarında metil ve etil gruplarının *o*- konumundaki fenil C_3 ve C_5 protonlarını gölgelemesi ve tiyosemikarbazid grubunun *o*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azaltması nedenleriyle fenil proton sinyalleri aşağı

alandan başlayarak $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile gözlenmektedir. Fenil $C_{2,6}$ proton sinyalleri *o*-eşleşmesi ile dublet şeklinde, **7c** ve **5d** bileşiklerinin her ikisinde δ 7,46 (*J*= 8,2 Hz) ppm, **6e** ve **7f** bileşiklerinde ise sırasıyla δ 7,47 (*J*= 8,3 Hz) ve 7,48 (*J*= 8,2 Hz) ppm de rezonans vermiştir. Fenil $C_{3,5}$ proton sinyalleri *o*- eşleşmesi ile dublet şeklinde, **7c**, **5d, 6e** ve **7f** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,24 (*J*= 8,2 Hz), 7,26 (*J*= 8,6 Hz), 7,26 (*J*= 8,2 Hz) ve 7,27 (*J*= 8,6 Hz) ppm de gözlenmiştir.

Fenil halkasındaki metil grubu **7c** bileşiğinde δ 2,33 ppm de singlet olarak sinyal vermiştir. Fenil halkasındaki etil grubuna ait metil sinyali triplet (*J*= 7,4 Hz) şeklinde **5d** ve **6e** bileşiklerinde δ 1,19 ppm, **7f** bileşiğinde δ 1,20 ppm de izlenirken, metilen sinyali kuartet (*J*= 7,4 Hz) şeklinde **5d** bileşiğinde δ 2,62 ppm, **6e** ve **7f** bileşiklerinde δ 2,63 ppm de gözlenmiştir. **5d** bileşiğinde fenil $C_{2,6}$ protonu ile indol C_6 protonu, fenil $C_{3,5}$ protonu ile indol C_7 protonu benzer kimyasal kayma değerlerine sahip oldukları için aynı alanda rezonans vermiştir. Bu proton sinyalleri, bölünme şekilleri, etkileşme değişmezleri ve integral değerleri ile belirlenmiş, bulunan bu değerlere hesaplanan rezonanslar ve sübstitüent etkileri kesinlik kazandırmış, ayrıca **5d** bileşiğinin HSQC-2D ve **7c** nin HMBC-2D bulguları bu verileri doğrulamıştır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38, 5-39, 5-42 ve 5-43).

Tablo 5-42: 7c'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	7c
Fenil $C_{2,6}$-H→ 7,27+0,38-0,12 = 7,53	7,46
Fenil $C_{3,5}$-H→ 7,27+0,03-0,20 = 7,10	7,24

Tablo 5-43: 5d, 6e ve 7f'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel		
	5d	**6e**	**7f**
Fenil $C_{2,6}$-H→ 7,27+0,38-0,06 = 7,59	7,46	7,46	7,49
Fenil $C_{3,5}$-H→ 7,27+0,03-0,14 = 7,16	7,22	7,22	7,25

R_2 3-floro sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiği **5i, 6j** ve **7k**'nin spektrumlarında tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki fenil C_2 ve C_6 protonlarının elektron yoğunluğunu azaltmakta, *p*- konumundaki fenil C_4 protonunu gölgelemektedir. Flor grubu *o*- konumundaki fenil C_2, C_4 ve *p*- konumundaki fenil C_6 protonlarını gölgelemektedir. Tiyosemikarbazid grubunun elektron çekici etkisi, flor grubunun gölgeleyici etkisinden daha güçlü olduğu için fenil protonları içinde C_2 protonu en az gölgelenirken, C_4 protonu en yüksek alanda sinyal vermektedir.

Fenil C_2 protonu flor ile *o*- eşleşmesi ve fenil C_6 protonu ile *m*- eşleşmesi yaparak iki dubletin dubleti şeklinde **5i, 6j** ve **7k** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,59 ve 7,60 (*J*= 11,6, 1,6; 11,3, 1,6 Hz), 7,60 ve 7,61 (*J*= 10,9, 1,9; 10,6, 1,6 Hz) ve 7,60 ve 7,61 (*J*= 11,4, 2,4; 10,6, 1,6 Hz) ppm de gözlenmiş, bu veriler değerlendirmeyi doğrulamıştır.

Benzer magnetik çevreye sahip fenil C_5 ve C_6 protonları **5i** ve **6j** bileşiklerinde indol C_6 protonları ile birlikte üç protona eşdeğer multiplet şeklinde sırasıyla δ 7,44-7,49 ve 7,44-7,50 ppm aralıklarında gözlenirken, **7k** bileşiğinde δ 7,44-7,50 ppm aralığında iki protona eşdeğer multiplet şeklinde izlenmiştir. Fenil C_4 protonu ise flor grubunun da etkisiyle multiplet olarak **5i** ve **6j** bileşiklerinde δ 7,11-7,17 ppm, **7k** bileşiğinde δ 7,10-7,15 ppm aralıklarında tespit edilmiştir. **5i, 6j** ve **7k**'nin fenil C_2, C_4 ve C_6 proton sinyallerinde hesaplanan rezonanslar ile deneysel bulgularda bazı farklılıklar gözlenmiş, bu bulgular piklerin bölünme şekilleri ve etkileşme değişmezleri ile desteklenmiş, ayrıca **5i** ve **7k** bileşiklerinin HSQC-2D analizleri ile protonların kimyasal kayma değerlerine kesinlik kazandırılmıştır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38, 5-39 ve 5-44).

Tablo 5-44: 5i, 6j ve 7k'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel		
	5i	6j	7k
Fenil C_2-H→ 7,27+0,38-0,29 = 7,36	7,59, 7,60	7,60, 7,61	7,60, 7,61
Fenil C_4-H→ 7,27–0,17–0,29 = 6,81	7,11-7,17	7,11-7,17	7,10-7,15
Fenil C_5-H→ 7,27+0,03-0,02 = 7,28	7,44-7,49	7,44-7,50	7,44-7,50
Fenil C_6-H→ 7,27+0,38-0,23 = 7,42	7,44-7,49	7,44-7,50	7,44-7,50

R_2 4-floro sübstitüe 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiği **6k**'nin spektrumunda tiyosemikarbazid grubu *o*-konumundaki fenil C_2 ve C_6 protonlarının elektron yoğunluğunu azaltmakta, *m*-konumundaki fenil C_3 ve C_5 protonlarına önemli miktarda etki etmemekte, oysa flor grubu *o*- konumundaki fenil C_3 ve C_5 protonlarını gölgelerken, *m*- konumundaki fenil C_2 ve C_6 protonlarını etkilememektedir. Bu sebeplerle en az gölgelenen fenil $C_{2,6}$ protonları, fenil $C_{3,5}$ protonları ile *o*- eşleşmesi ve flor ile *m*- eşleşmesi yaparak δ 7,59 ppm de dubletin dubleti (*J*= 9,0; 5,1 Hz) şeklinde gözlenirken, fenil $C_{3,5}$ protonlarının hem fenil $C_{2,6}$ protonları hem de flor ile *o*- eşleşmeleri sonucunda δ 7,28 ppm de dubletin dubleti (*J*= 9,1; 8,5 Hz) olarak sinyal vermesi fenil proton sinyallerinin çıkış sıralamasını doğrulamıştır. Bulunan fenil $C_{2,6}$ proton sinyalleri hesaplanan kimyasal kayma değerleri ile uyumlu olsa da fenil $C_{3,5}$ proton rezonansları hesaplanan rezonanslardan yaklaşık 0,27 ppm daha aşağı alanda saptanmıştır (Tablo 5-34, 5-38 ve 5-45).

Tablo 5-45: 6k'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	6k
Fenil $C_{2,6}$-H→ 7,27+0,38-0,02 = 7,63	7,59
Fenil $C_{3,5}$-H→ 7,27+0,03-0,29 = 7,01	7,28

R_2 3-kloro sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazon] bileşiği **5j, 6l** ve **7l**'nin spektrumlarında klor grubu *o*- ve *m*- konumundaki fenil C_2, C_4 ve C_5 protonlarının kimyasal kayma değerlerine önemli oranda etki etmemekte, *p*- konumundaki fenil C_6 protonunu düşük miktarda gölgelemektedir. Tiyosemikarbazid grubunun da etkisiyle fenil protonları içinde en az gölgelenen fenil C_2 protonu **5j, 6l** ve 7**l** bileşiklerinde δ 7,76 ppm de *m*-eşleşmeleri ile dubletin dubleti (*J*= 2,0; 2,0 Hz) olarak sinyal verirken, fenil C_6 protonu ise *o*- ve *m*- eşleşmeleri ile dubletin dubletin dubleti şekilde **5j, 6l** ve 7**l** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,62 (*J*= 8,2; 2,0; 1,2 Hz), 7,63 (*J*= 7,8; 2,0; 0,8 Hz), 7,63 (*J*= 8,2; 2,0; 1,2 Hz) ppm de izlenmiştir.

Tiyosemikarbazid ve klor grubuna göre *m*- konumundaki fenil C_5 protonu *o*- eşleşmeleri ile dubletin dubleti şeklinde **5j** bileşiğinde δ 7,46 (*J*= 8,2; 8,2 Hz) ppm, **6l** ve **7l** bileşiklerinde δ 7,46 (*J*= 8,2; 7,8 Hz) ppm de gözlenmiştir. Tiyosemikarbazid grubunun *p*- konumunda bulunan ve bu grubun etkisi ile fenil protonları içinde en fazla gölgelenen fenil C_4 protonu ise **5j** ve **6l** bileşiklerinde *o*- ve *m*- eşleşmeleri ile dubletin dubletin dubleti şeklinde sırasıyla δ 7,35 (*J*= 8,2; 2,0; 1,2 Hz) ve 7,35 (*J*= 8,2; 2,0; 0,8 Hz) ppm de sinyal vermiş, **7l** bileşiğinde δ 7,33-7,36 ppm aralığında multiplet şeklinde gözlenmiştir. R_2 3-kloro sübstitüe bileşiklerde fenil C_6 proton sinyali bölünme şekli ile indol C_6 proton sinyaline benzemektedir; ancak indol C_6 proton sinyalinin 1-metil sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinde (**5**) δ 7,45-7,48 ppm aralığında, 1-etil sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinde (**6**) δ 7,43-7,50 ppm aralığında gözlenmesi, ayrıca fenil C_6 protonunun hesaplanan rezonans değeri ve **6l** bileşiğinin HSQC-2D analizi bu bulgulara kesinlik kazandırmıştır. Bulunan fenil C_2 ve C_6 protonlarının kimyasal kayma değerleri hesaplanan rezonans değerleri ile uyumludur; ancak fenil C_4 ve C_5 proton sinyalleri hesaplanan rezonans değerlerinden yaklaşık 0,20 ppm daha aşağı alanda tespit edilmiştir; fakat fenil proton sinyallerinin çıkış sırası ve HSQC-2D analizi deneysel bulguların doğruluğunu kanıtlamaktadır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38, 5-39 ve 5-46).

Tablo 5-46: 5j, 6l ve 7l'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel		
	5j	**6l**	**7l**
Fenil C_2-H→ 7,27+0,38+0,03 = 7,68	7,76	7,76	7,76
Fenil C_4-H→ 7,27–0,17+0,03 = 7,13	7,35	7,35	7,33-7,36
Fenil C_5-H→ 7,27+0,03-0,02 = 7,28	7,46	7,46	7,46
Fenil C_6-H→ 7,27+0,38-0,09 = 7,56	7,62	7,63	7,63

R_2 4-kloro sübstitüe 1-etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri **6m** ve **7m**'nin spektrumlarında tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki fenil C_2 ve C_6 protonlarının elektron yoğunluğunu azaltması, klor grubunun ise *o*- ve *m*- konumundaki fenil protonlarının kimyasal kayma değerlerine önemli oranda etki etmemesi nedeniyle fenil $C_{2,6}$ protonları, fenil $C_{3,5}$ protonlarından daha aşağı alanda rezonans vermiştir. **6m** ve **7m** bileşiklerinde fenil $C_{2,6}$ protonları sırasıyla δ 7,64 ve 7,65 ppm de *o*- eşleşmesi ile dublet (*J*= 8,6 Hz) şeklinde, fenil $C_{3,5}$ protonları her iki bileşikte de δ 7,49 ppm de *o*- eşleşmesi ile dublet (*J*= 9,0 ve 8,6 Hz) olarak izlenmiştir. Bulunan rezonans değerleri hesaplanan rezonansları ve sübstitüent etkilerini doğrulamaktadır (Tablo 5-34, 5-38, 5-39 ve 5-47).

Tablo 5-47: 6m ve 7m'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6m	**7m**
Fenil $C_{2,6}$-H→ 7,27+0,38-0,02 = 7,63	7,64	7,65
Fenil $C_{3,5}$-H→ 7,27+0,03+0,03 = 7,33	7,49	7,49

R_2 4-bromo sübstitüe 1-etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri **6n** ve **7n**'nin spektrumlarında 4-floro/ kloro sübstitüsyonundaki bileşiklerin spektrumlarına benzer olarak fenil $C_{2,6}$ protonlarının fenil $C_{3,5}$ protonlarından daha aşağı alanda *o*- eşleşmesi ile dublet (*J*= 9,0 Hz) şeklinde **6n** ve **7n** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,64 ve 7,65 ppm de izlenirken, fenil $C_{3,5}$ protonları her iki bileşikte de δ 7,60 ppm de *o*- eşleşmesi ile dublet (*J*= 9,0 Hz) şeklinde sinyaller vermiştir. Hesaplanan kimyasal kayma değerleri deneysel bulguların doğruluğunu kanıtlamaktadır (Tablo 5-34, 5-38, 5-39 ve 5-48).

Tablo 5-48: 6n ve 7n'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6n	**7n**
Fenil $C_{2,6}$-H→ 7,27+0,38-0,08 = 7,57	7,64	7,65
Fenil $C_{3,5}$-H→ 7,27+0,03+0,18 = 7,48	7,60	7,60

R_2 3-triflorometil sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] türevleri **5b, 6c** ve **7d**'nin spektrumlarının yorumlanmasında 4-(3-triflorometilfenil)tiyosemikarbazidin (**4d**) spektrumundan yararlanılmıştır. Tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki fenil C_2 ve C_6 protonlarının elektron yoğunluğunu azaltırken, *m*- konumundaki fenil C_5 protonunu önemli miktarda etkilememekte, *p*- konumundaki fenil C_4 protonunun elektron yoğunluğunu arttırmaktadır. Triflorometil grubu güçlü elektron çekici etkisi ile daha çok *o*- konumundaki fenil protonlarının olmak üzere *m*- konumundaki fenil protonlarının da elektron yoğunluğunu azaltmaktadır. Triflorometil grubunun gölgelememe etkisi tiyosemikarbazid grubundan daha güçlü olduğu için fenil proton sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_2, C_5 ve $C_{4,6}$ sırasıyla sinyal vermektedir. Fenil protonları içerisinde en az gölgelenen fenil C_2 protonu singlet şeklinde, **5b** ve **7d** bileşiklerinin her ikisinde de δ 8,03 ppm, **6c** bileşiğinde δ 8,02 ppm de izlenmiştir. Fenil C_5 protonu ise multiplet olarak **5b** ve **6c** bileşiklerinin her ikisinde de δ 7,96-7,99 ppm aralığında, **7d** bileşiğinde δ 7,97-8,00 ppm aralığında kaydedilmiştir. Fenil C_4 ve C_6 protonları ise iki protona eşdeğer multiplet şeklinde **5b** ve **7d** bileşiklerinin her ikisinde de δ 7,63-7,70 ppm aralığında, **6c** bileşiğinde δ 7,62-7,69 ppm aralığında gözlenmiştir. **5b** bileşiğinin HSQC-2D analizi değerlendirmeye kesinlik kazandırmıştır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38 ve 5-39).

R_2 4-triflorometil sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri **5c, 6d** ve **7e**'nin spektrumlarının yorumlanmasında 4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazidin (**4e**) spektrumundan yararlanılmıştır. Triflorometil grubu güçlü elektron çekici etkisi ile daha çok *o*- konumundaki fenil protonlarının yanında *m*- konumundaki fenil protonlarının da elektron yoğunluğunu azaltır, tiyosemikarbazid grubundan daha güçlü gölgelememe etkisindedir. Bu etkilerin toplamı sonucunda fenil $C_{3,5}$ protonları fenil $C_{2,6}$ protonlarından daha az gölgelenmekte ve aşağı alana kaymaktadır. Fenil $C_{3,5}$ protonları *o*- eşleşmesi ile dublet şeklinde **5c, 6d** ve **7e** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,91 (*J*= 8,2 Hz), 7,91 (*J*= 8,7 Hz) ve 7,93 (*J*= 8,3 Hz) ppm de gözlenmiştir. Fenil $C_{2,6}$ protonları **6d** ve **5c** bileşiklerinde *o*- eşleşmesi ile dublet şeklinde sırasıyla δ 7,79 (*J*= 8,5 Hz) ve 7,81 (*J*= 8,6 Hz) ppm de rezonans verirken, **5c** bileşiğinde indol C_4 protonu ile δ 7,78-7,82 ppm aralığında üç protona eşdeğer multiplet olarak gözlenmiştir. Bulunan rezonans

değerlerini **5c** bileşiğinin HSQC-2D bulguları doğrulamaktadır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38 ve 5-39).

R_2 3-metoksi sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri **5e, 6f** ve **7g**'nin spektrumlarında tiyosemikarbazid grubunun etkisi, ayrıca metoksi grubunun özellikle *o*- ve *p*- konumlarındaki fenil protonlarını gölgelemesi nedeniyle aşağı alandan başlayarak fenil proton sinyalleri C_5, C_2, C_6 ve C_4 sırası ile izlenmektedir. Fenil C_5 proton sinyali **5e**, **6f** ve **7g** bileşiklerinde *o*- eşleşmeleri ile dubletin dubleti şeklinde sırasıyla δ 7,35 (*J*= 8,3; 8,2 Hz), 7,34 (*J*= 8,2; 7,8 Hz) ve 7,34 (*J*= 8,2; 8,2 Hz) ppm de gözlenmiştir.

Fenil C_2 proton sinyali **5e**, **6f** ve **7g** bileşiklerinde, *m*- eşleşmeleri ile dubletin dubleti şeklinde sırasıyla δ 7,25 (*J*= 2,3; 2,0 Hz), 7,26 (*J*= 2,4; 2,0 Hz) ve 7,26 (*J*= 2,3; 2,0 Hz) ppm de izlenmiştir. Fenil C_6 proton sinyali multiplet olarak **5e** bileşiğinde δ 7,19-7,22 ppm aralığında, **6f** ve **7g** bileşiklerinde δ 7,18-7,21 ppm aralığında tespit edilmiştir.

Fenil protonları içinde en fazla gölgelenen fenil C_4 proton sinyali **5e**, **6f** ve **7g** bileşiklerinde *o*- ve *m*- eşleşmeleri ile dubletin dubleti şeklinde bölünerek sırasıyla δ 6,87 (*J*= 8,2; 2,7 Hz), 6,86 (*J*= 8,2; 2,3 Hz) ve 6,86 (*J*= 8,2; 2,7 Hz) ppm de rezonans vermiştir. **6f** bileşiğinde fenil C_5 proton sinyalinin indol C_7 proton sinyali ile, **7g** bileşiğinde ise fenil C_2, C_5 ve C_6 proton sinyallerinin benzil artığına ait aromatik protonların sinyalleri ile aynı kimyasal kayma alanında gözlenmesi nedeniyle HSQC-2D analizleri yapılmış ve bu proton sinyallerinin rezonansları aydınlatılmıştır. Fenil halkasında metoksi grubu sinyali **5e**, **6f** ve **7g** bileşiklerinde sırasıyla δ 3,79, 3,78 ve 3,77 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. Hesaplanan teorik değerler ile benzer magnetik çevreye sahip olduğu görülen fenil C_2, C_5 ve C_6 proton rezonanslarının deneysel değerleri hesaplanan değerler ile bazı farklılıklar gösterse de, bu proton sinyallerinin kimyasal kayma değerleri bölünme şekilleri, etkileşme değişmezleri, ayrıca **6f** ve **7g** bileşiklerinin HSQC-2D analizleri ile kesinlik kazanmıştır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38, 5-39 ve 5-49).

Tablo 5-49: 5e, 6f ve 7g'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel		
	5e	6f	7g
Fenil C_2-H→ 7,27+0,38-0,48 = 7,17	7,25	7,26	7,26
Fenil C_4-H→ 7,27–0,17–0,48 = 6,62	6,87	6,86	6,86
Fenil C_5-H→ 7,27+0,03-0,09 = 7,21	7,35	7,34	7,34
Fenil C_6-H→ 7,27+0,38-0,44 = 7,21	7,19-7,22	7,18-7,21	7,18-7,21

R_2 4-metoksi sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri **5f, 6g** ve **7h**'nin spektrumlarında tiyosemikarbazid grubunun etkisi, ayrıca metoksi grubunun *o*-konumundaki fenil protonlarını gölgelemesi nedeniyle fenil proton sinyalleri aşağı alandan başlayarak sırasıyla $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile *o*- eşleşmesi ile dublet şeklinde izlenmiştir. Fenil $C_{2,6}$ proton sinyali **5f, 6g** ve **7h** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,44 (*J*= 9,1 Hz), 7,46 (*J*= 9,0 Hz) ve 7,46 (*J*= 8,8 Hz) ppm de gözlenmiştir.

Fenil $C_{3,5}$ proton sinyali **5f, 6g** ve **7h** bileşiklerinde sırasıyla δ 6,98 (*J*= 9,1 Hz), 7,00 (*J*= 8,6 Hz) ve 7,01 (*J*= 9,3 Hz) ppm de tespit edilmiştir. Fenil halkasında metoksi grubu sinyali singlet olarak **5f** bileşiğinde δ 3,77 ppm, **6g** ve **7h** bileşiklerinde δ 3,79 ppm de gözlenmiştir. Bulunan rezonans değerleri, hesaplanan rezonansları ve sübstitüent etkilerini doğrulamaktadır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38, 5-39 ve 5-50).

Tablo 5-50: 5f, 6g ve 7h'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel		
	5f	6g	7h
Fenil $C_{2,6}$-H→ 7,27+0,38-0,09 = 7,56	7,44	7,46	7,46
Fenil $C_{3,5}$-H→ 7,27+0,03-0,48 = 6,82	6,98	7,00	7,01

R_2 4-tiyometil sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri **5g, 6h** ve **7i**'nin spektrumlarında tiyometil grubu daha fazla *o*- konumundaki fenil protonları olmak üzere *m*- konumundaki protonların da elektron yoğunluğunu azaltmakta;

tiyosemikarbazid grubu ise *o*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğu azaltmaktadır. Dolayısıyla fenil $C_{2,6}$ protonlarının elektron yoğunluğu fenil $C_{3,5}$ protonlarına göre daha fazla azalmakta ve daha aşağı alanda rezonans vermektedir. Fenil $C_{2,6}$ proton sinyali *o*- eşleşmesi ile dublet şeklinde **5g, 6h** ve **7i** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,55 (*J*= 8,6 Hz), 7,53 (*J*= 8,6 Hz) ve 7,54 (*J*= 8,6 Hz) ppm de gözlenmiştir.

o- eşleşmesi ile dublet şeklinde gözlenen fenil $C_{3,5}$ proton sinyali **5g, 6h** ve **7i** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,33 (*J*= 8,9 Hz) ppm, **6h** ve **7i** bileşiklerinde δ 7,31 (*J*=8,6 Hz) ppm de tespit edilmiştir. Fenil halkasında tiyometil grubu sinyali singlet olarak **5g** bileşiğinde δ 2,50 ppm, **6h** ve **7i** bileşiklerinde δ 2,49 ppm de saptanmıştır. Bulunan rezonans değerleri hesaplanan rezonans değerlerinden yaklaşık 0,30-0,35 ppm daha yukarı alanda tespit edilmiştir; fakat fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ proton sinyallerinin çıkış sırası hesaplanan bulgular ile uyumludur. Bulunan rezonans değerleri hesaplanan rezonansları ve sübstitüent etkilerini desteklemekte, **7i**'nin HSQC-2D bulguları bu verileri doğrulamaktadır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38, 5-39 ve 5-51).

Tablo 5-51: 5g, 6h ve 7i'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel		
	5g	**6h**	**7i**
Fenil $C_{2,6}$-H→ 7,27+0,38+0,20 = 7,85	7,55	7,53	7,54
Fenil $C_{3,5}$-H→ 7,27+0,03+0,37 = 7,67	7,33	7,31	7,31

R_2 4-triflorometoksi sübstitüe 1-metil/ etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri **5h, 6i** ve **7j**'nin spektrumlarında tiyosemikarbazid grubunun *o*- konumundaki fenil $C_{2,6}$ protonlarının elektron yoğunluğunu azaltması, triflorometoksi grubunun *o*- konumundaki fenil $C_{3,5}$ protonlarını gölgelerken, *m*- konumundaki fenil $C_{2,6}$ protonlarının elektron yoğunluğunu azaltması sonucunda fenil protonları içinde en az gölgelenen fenil $C_{2,6}$ protonları **5h** ve **6i** bileşiklerinde δ 7,72 (*J*= 9,0 Hz) ppm, **7j** bileşiğinde δ 7,73 (*J*= 9,0 Hz) ppm de *o*- eşleşmesi ile dublet şeklinde gözlenmiştir.

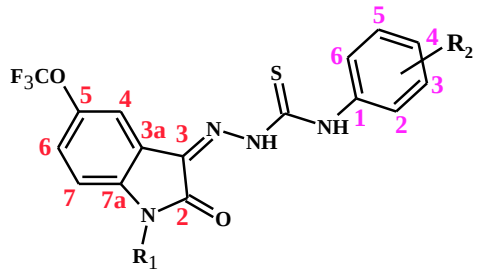
5h, 6i ve **7j**'nin spektrumlarında fenil $C_{3,5}$ protonları, *o*- eşleşmesi ile dublet şeklinde sırasıyla δ 7,44 (*J*= 9,0 Hz), 7,43 (*J*= 8,2 Hz) ve 7,44 (*J*= 8,2 Hz) ppm de izlenmiştir. R_2 4-triflorometoksi sübstitüe bileşiklerde diğer R_2 4-sübstitüe bileşiklere

göre fenil $C_{3,5}$ proton sinyalinin triflorometoksi grubuna bağlı olarak fenil $C_{2,6}$ proton sinyali ile çatı etkisi ile simetrik dublet görüntüsünden kısmen uzaklaştığı gözlenmiştir. Bulunan fenil $C_{3,5}$ rezonans değerleri hesaplanan rezonanstan daha yüksek alanda saptanmıştır; fakat fenil proton sinyallerinin çıkış sırası bu bulgular ile uyumludur, ayrıca bu bulgular **6i**'nin HSQC-2D verileri ile doğrulanmıştır (Tablo 5-34, 5-37, 5-38, 5-39 ve 5-52).

Tablo 5-52: 5h, 6i ve 7j'nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel		
	5h	**6i**	**7j**
Fenil $C_{2,6}$-H→ 7,27+0,38+0,10 = 7,75	7,72	7,72	7,73
Fenil $C_{3,5}$-H→ 7,27+0,03-0,07 = 7,23	7,44	7,43	7,44

Literatürde kayıtlı 1-(non)sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] bileşiklerinin fenil proton sinyalleri deneysel bulguları doğrulamaktadır. R_1 nonsübstitüe veya metil sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) bileşiklerinde fenil proton rezonansları aşağı alandan başlayarak $C_{2,6}$, $C_{3,5}$ ve C_4 sırasıyla kaydedilmiş; R_2 4-metil, 4-metoksi, 4-flor ve 4-klor sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinde fenil $C_{2,6}$ proton sinyalleri $C_{3,5}$ proton sinyallerinden daha aşağı alanda izlenmiştir. R_2 4-triflorometil, 4-iyodo, 4-nitro ve 4-sülfamoil sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinde ise R_2 de yer alan sübstitüentlerin elektron çekici etkisi tiyosemikarbazid grubundan daha güçlü olduğu için fenil $C_{3,5}$ protonları fenil $C_{2,6}$ protonlarından daha aşağı alanda gözlenmiştir. R_2 3-flor ve 3-triflorometil sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] bileşiklerinde fenil C_2 protonu en az gölgelenen proton olup, sinyali diğer fenil protonlarına göre daha aşağı alanda tespit edilmiştir (Tablo 5-53) (Güzel ve ark. 2008; Pervez ve ark. 2011; Pape ve ark. 2016; Karalı ve ark. 2017a).



Tablo 5-53: Bazı 1-(non)sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin fenil protonlarının ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm)

R_1	R_2	Fen.C_2-H	Fen.C_3-H	Fen.C_4-H	Fen.C_5-H	Fen.C_6-H	
H	H	7,58 (d, *J*= 7,32 Hz)	7,43 (t, *J*= 7,32 Hz)	7,28 (t, *J*= 7,32 Hz)	7,43 (t, *J*= 7,32 Hz)	7,58 (d, *J*= 7,32 Hz)	*
H	H	7,59 (d, *J*= 8,10 Hz)	7,45 (t, *J*= 7,50 Hz)	7,30 (t, *J*= 7,50 Hz)	7,45 (t, *J*= 7,50 Hz)	7,59 (d, *J*= 8,10 Hz)	***
H	4-CH_3	7,46 (d, *J*= 8,30 Hz)	7,24 (d, *J*= 8,10 Hz)	--	7,24 (d, *J*= 8,10 Hz)	7,46 (d, *J*= 8,30 Hz)	**
H	2-CF_3	--	7,77-7,86 (m)	7,57 (d, *J*= 8,10 Hz)	7,77-7,86 (m)	7,63 (d, *J*= 7,50 Hz)	***
H	3-CF_3	8,04 (s)	--	7,99 (d, *J*= 7,20 Hz)	7,64-7,72 (m)		***
H	4-CF_3	7,82 (d, *J*= 9,30 Hz)	7,93 (d, *J*= 8,40 Hz)	--	7,93 (d, *J*= 8,40 Hz)	7,82 (d, *J*= 9,30 Hz)	***
H	4-OCH_3	7,41-7,49 (m)	6,95-7,01 (m)	--	6,95-7,01 (m)	7,41-7,49 (m)	*
H	4-OCH_3	7,44 (d, *J*= 9,15 Hz)	6,98 (d, *J*= 9,16 Hz)	--	6,98 (d, *J*= 9,16 Hz)	7,44 (d, *J*= 9,15 Hz)	*
H	2-F	--	7,27-7,52 (m)				***
H	3-F	7,61 (d, *J*= 10,80 Hz)	--	7,11-7,18 (m)	7,49 (t, *J*= 9,90 Hz)		***
H	4-F	7,58 (dd, *J*= 8,84; 4,88 Hz)	7,26 (t, *J*= 8,84 Hz)	--	7,26 (t, *J*= 8,84 Hz)	7,58 (dd, *J*= 8,84; 4,88 Hz)	*
H	4-Cl	7,56 (d, *J*= 8,70 Hz)	7,41 (d, *J*= 8,70 Hz)	--	7,41 (d, *J*= 8,70 Hz)	7,56 (d, *J*= 8,70 Hz)	**
H	4-Br	7,57-7,62 (m)		--	7,57-7,62 (m)		*

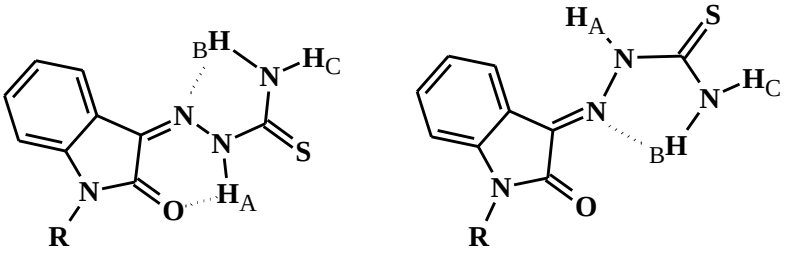
* 500 MHz, DMSO-d_6/TMS ** 400 MHz, DMSO-d_6/TMS *** 300 MHz, DMSO-d_6/TMS

Tablo 5-53: Bazı 1-(non)sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin fenil protonlarının ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (Devam)

R_1	R_2	Fen.C_2-H	Fen.C_3-H	Fen.C_4-H	Fen.C_5-H	Fen.C_6-H	
H	4-I	7,45 (d, *J*= 8,40 Hz)	7,79 (d, *J*= 8,10 Hz)	--	7,79 (d, *J*= 8,10 Hz)	7,45 (d, *J*= 8,40 Hz)	***
H	4-NO_2	8,06 (d, *J*= 9,15 Hz)	8,30 (d, *J*= 9,15 Hz)	--	8,30 (d, *J*= 9,15 Hz)	8,06 (d, *J*= 9,15 Hz)	*
H	4-SO_2NH_2	7,84 (s)	7,85 (s)	--	7,85 (s)	7,84 (s)	*
CH_3	H	7,58 (d, *J*= 7,80 Hz)	7,43 (t)	7,29 (t, *J*= 7,32 Hz)	7,43 (t)	7,58 (d, *J*= 7,80 Hz)	*
CH_3	4-CH_3	7,24-7,48 (m)		--	7,24-7,48 (m)		**
CH_3	4-F	7,58 (dd, *J*= 8,78; 1,95 Hz)	7,26 (t, *J*= 8,78 Hz)	--	7,26 (t, *J*= 8,78 Hz)	7,58 (dd, *J*= 8,78; 1,95 Hz)	*
CH_3	4-Cl	7,66 (d, *J*= 8,70 Hz)	7,49-7,53 (m)	--	7,49-7,53 (m)	7,66 (d, *J*= 8,70 Hz)	**
CH_3	4-Br	7,60 (q, *J*= 8,78 Hz)		--	7,60 (q, *J*= 8,78 Hz)		*
CH_3	4-NO_2	8,06 (dd, *J*= 6,83; 1,95 Hz)	8,29 (dd, *J*= 7,32; 1,95 Hz)	--	8,29 (dd, *J*= 7,32; 1,95 Hz)	8,06 (dd, *J*= 6,83; 1,95 Hz)	*

* 500 MHz, DMSO-d_6/TMS ** 400 MHz, DMSO-d_6/TMS *** 300 MHz, DMSO-d_6/TMS

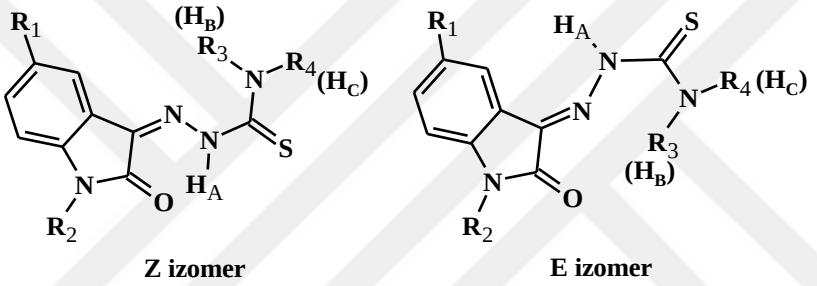
1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiklerinin azometin yapısından kaynaklanan E (anti) ve Z (sin) izomerleri incelenmiş, çalışmalar sonucunda türevlerin Z (sin) formunu daha çok tercih ettiği sonucuna varılmıştır. Sadece Z- izomeri formunda tiyoamid grubu N_2 protonu H_A ile isatin halkasının anilid grubu karbonil oksijeni arasında, ayrıca tiyoamid grubu N_4 protonu H_B ile tiyosemikarbazon grubu N_1 azotu arasında molekül içi hidrojen bağlarının oluşabildiği bildirilen çalışmalarda, tiyoamid N_2-CS bağı çevresindeki serbest dönme hareketi sayesinde iki izomerin oluştuğu kaydedimiştir (Bain ve ark. 1997; DeSilva ve Albu 2007).



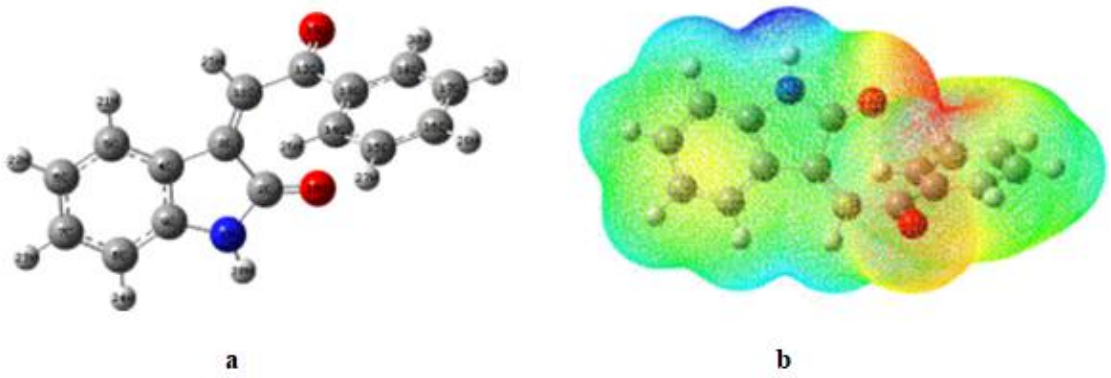
R= H, CH_3

Z izomer **E izomer**

1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiklerinin tiyoamid N_2 protonunun (H_A) en güçlü hidrojen bağını isatin halkasındaki anilid karbonil oksijeni ile yaptığı ve bu sebeple kimyasal kayma aralığının geniş olduğu (δ 12,4-14,2 ppm) gözlenmiştir. Nonsübstitüe tiyosemikarbazon bileşiklerinde kimyasal kayma değerinin metiltiyosemikarbazon bileşiklerine göre daha yukarı alanda, dimetiltiyosemikarbazon bileşiklerinde ise tiyosemikarbazon ve metiltiyosemikarbazon bileşiklerine göre daha aşağı alanda olduğu tespit edilmiştir. Z- izomer formundaki bileşiklerin kimyasal kayma değerlerinin, E- izomerlerine göre yaklaşık 1,00 ppm daha aşağı alana kaydığı gözlenmiştir. Hesaplanan kimyasal kayma değerleri genel olarak deneysel bulgulardan daha yüksek bulunmuş, Z- izomerlerde daha iyi korelasyon görülmüştür (DeSilva ve Albu 2007).



3-(2-Okso-2-feniletiliden)-1*H*-2-indolinon bileşiğinin elektronik ve vibrasyonel özellikleri ile moleküler yapısı incelendiğinde Z- izomerin en kararlı izomer olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. İsatin halkasında anilid hidrojenin nükleofilik saldırılara, anilid karbonil oksijeninin elektrofilik saldırılara açık olduğu tespit edilmiş, bileşiğin DMSO-d_6 ortamında alınan ^{1}H-NMR spektrumunda isatin halkasının anilid hidrojenin en yüksek kimyasal kayma değerine sahip olduğu görülmüştür (Şekil 5-48, Tablo 5-54) (Sridevi ve Velraj 2013).



a b

Şekil 5-48: (3Z)-3-(2-Okso-2-feniletiliden)-1*H*-2-indolinonun optimize edilmiş şekli (Sridevi ve Velraj 2013)

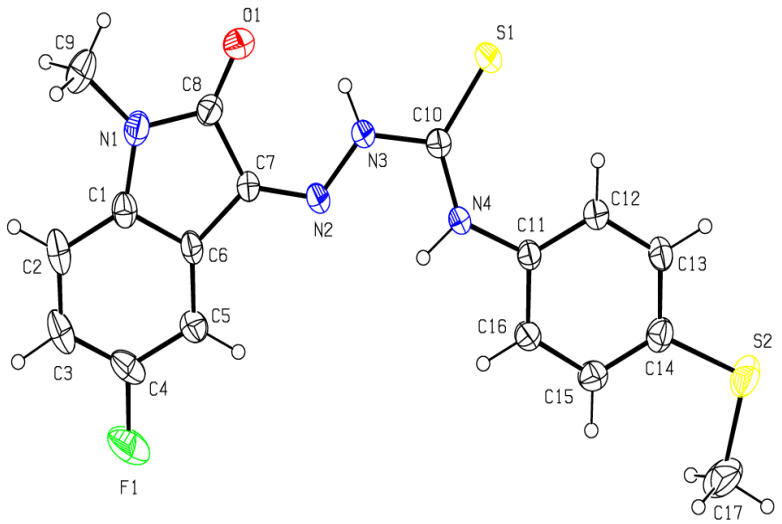
(a), elektrostatik özellikleri (b); renkli kodlama: kırmızı (çok negatif), turuncu (negatif), sarı (zayıf negatif), yeşil (nötral), turkuaz (zayıf pozitif), açık mavi (pozitif), koyu mavi (çok pozitif)

Tablo 5-54: (3Z)- 3-(2-Okso-2-feniletiliden)-1*H*-2-indolinonun deneysel ve hesaplanan ^{1}H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

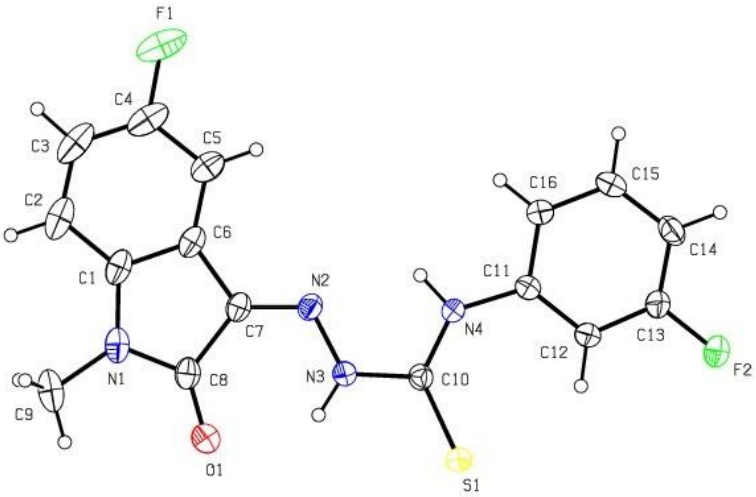
Proton	Deneysel	Hesaplanan	
İnd. NH	10,82	8,21	7,47
İnd. C_4-H	8,08	8,97	8,28
İnd. C_5-H	6,97	7,95	7,34
İnd. C_6-H	7,37	8,50	7,72
İnd. C_7-H	8,08	7,88	7,16
=CH	6,88	8,48	7,60
Fen. C_2-H	8,02	8,97	8,28
Fen. C_3-H	7,62	8,40	7,85
Fen. C_4-H	7,72	8,89	8,03
Fen. C_5-H	7,62	8,58	7,98
Fen. C_6-H	8,02	9,65	8,64

Kristal çalışmaları ile Z- izomer formunda olduğu tespit edilen 5-(non)sübstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) yapısındaki bileşiklerin N_2-H, indol NH ve N_4-H sinyalleri sırasıyla δ 12,53-12,81 ppm, 11,15-11,87 ppm ve 10,81-11,09 ppm aralıklarında izlenmiş (Ali ve ark. 2014; Zhang ve ark. 2015), (Z)-1-benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-sübstitüe tiyosemikarbazon) türevlerinde N_2 ve N_4 proton sinyalleri sırasıyla δ 12,54-12,47 ppm ve δ 9,37-9,30 ppm aralıklarında, benzil artığındaki metilen protonları sinyali δ 4,92-4,87 ppm aralığında saptanmıştır (Haribabu ve ark. 2016).

Tek kristal kırınım yöntemi ile kristal yapılarının aydınlatıldığı (Z)-5-floro-1-metil-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] ve (Z)-5-floro-1-metil-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiklerinin ^{1}H-NMR verilerinde NCH_3 (C9) protonları δ 3,20-3,21 (s) ppm, N_4 (N4) protonu δ 10,81-10,86 (s) ppm ve N_2 (N3) protonu δ 12,56-12,62 (s) ppm de kaydedilmiştir (Şekil 5-49 ve 5-50) (Atioğlu ve ark. 2017a, 2017b).

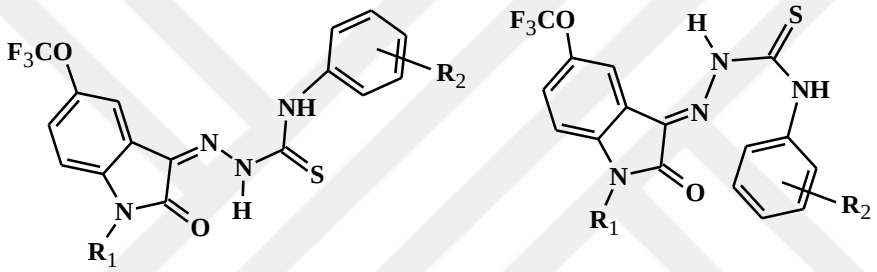


Şekil 5-49: (Z)-5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin kristal yapısı (Atioğlu ve ark. 2017a)



Şekil 5-50: (Z)-5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin kristal yapısı (Atioğlu ve ark. 2017b)

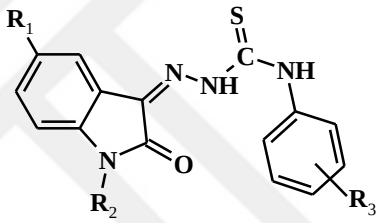
5a-j, 6a-n ve **7a-n** bileşiklerinin DMSO-d_6 ortamında alınan ^{1}H-NMR spektrumlarında tiyoamid N_2 ve N_4 proton sinyallerinin singlet ve tek pik, fenil protonlarının tek sinyal olarak gözlenmesi, ayrıca fenil halkasındaki metil, etil, metoksi ve tiyometil gruplarının sinyallerinin de singlet ve tek pik olarak gözlenmesi bileşiklerin tek izomerik formda ve Z- izomer formunda elde edildiğini kanıtlamaktadır. Tez kapsamında sentezlenen 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin (**5f**) X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile kristal yapısı aydınlatılarak Z- izomer formunda olduğunun bulunması bu bulguları desteklemektedir. Teorik ve deneysel bulgular, bileşiğin sulu çözeltide Z- izomeri halini tercih ettiğini ve daha yüksek oranda bulunduğunu göstermiştir (Şekil 4-197).



5.2.1.4. ^{13}C-NMR Verileri

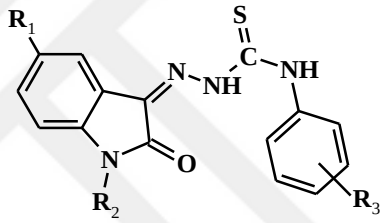
1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde indol karbon sinyallerinin çıkış sırası azometin grubunun etkisiyle isatin bileşiğinden farklı olarak yüksek alandan başlayarak C_7, C_{3a}, C_4, C_5, C_6, C_3, C_{7a} ve C_2 sırası ile izlenmektedir. İsatin bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda indol C_4 karbonu δ 124,6 ve 124,7 ppm değerlerinde gözlenirken, isatin 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde bu karbon daha fazla gölgelenerek δ 120,9 ppm, indol C_5 karbonu δ 122,3 ppm de gözlenmektedir. İndol halkasında en fazla gölgelenen laktam grubunun *o*- konumundaki C_7 ve C_{3a} karbon sinyalleri sırasıyla δ 111,0 ve 119,9 ppm, tiyosemikarbazon artığı tiyokarbonil (C=S) karbonu δ 178,7 ppm de gözlenmektedir (Akinchan ve ark. 2002; Kohli ve ark. 2014). 1-Metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde de indol karbonları yukarı alandan başlayarak C_7, C_{3a}, C_4, C_5, $C_{3,6}$, C_{7a} ve C_2 sırasıyla δ 109,5, 119,0, 120,3, 122,6, 130,9, 143,3 ve 160,5 ppm, tiyokarbonil (C=S) ve N-CH_3 karbon sinyalleri δ 178,6 ve 25,4 ppm de kaydedilmiş, C_4 ve C_5 sinyallerinin birbiri ile değişebileceği belirtilmiştir (SDBS No. 6658).

İndol halkasının 5- konumunda CH_3, OCF_3, F, Cl veya NO_2 grubu bulunan 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin ^{13}C-NMR bulguları, sübtitüentin bağlı olduğu ipso karbon (C_5) ve sübstitüentin *o*-, *m*- ve *p*- konumlarındaki karbonların kimyasal kayma değerlerinin sübstitüente bağlı olarak değiştiğini göstermektedir. 5-Sübstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin C=S, C=O (C_2) ve C=N (C_3) karbon sinyalleri sırasıyla δ 175,62-177,35, 160,73-163,77 ve 128,43-142,15 ppm aralıklarında izlenmektedir. 1-Metil/ etil/ benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinde de metil/ etil/ benzil gruplarının elektron yoğunluğunu arttırması nedeniyle indol karbon sinyallerinde kaymalar gözlenmekte, genellikle yaklaşık 1 ppm daha yüksek alana kaydığı görülmektedir. Bu türevlerde 1-metil sinyalleri δ 26,11-26,62 ppm, 1-etil grubu metil ve metilen sinyalleri sırasıyla δ 12,70-13,23 ve 34,68-35,19 ppm alanlarında sinyal vermektedir. 1-Benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-sülfamoilfenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda benzil artığı metilen sinyali δ 42,61 ppm de izlenirken, benzil $C_{3,5}$, C_4, $C_{2,6}$ ve C_1 karbon sinyalleri sırasıyla δ 127,46, 127,65, 128,73 ve 135,66 ppm de saptanmıştır (Tablo 5-55 ve 5-56) (Güzel ve ark. 2008; Ermut ve ark. 2013; Pervez ve ark. 2013; Pape ve ark. 2016, Eraslan Elma 2017, Sevinçli 2018).



Tablo 5-55: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin indol halkası ^{13}C-NMR verileri (δ ppm)

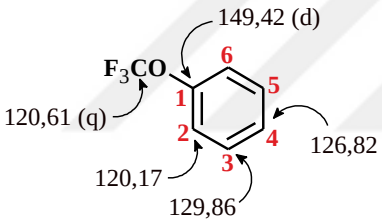
R_1	R_2	R_3	İnd. C_2	İnd. C_3	İnd. C_{3a}	İnd. C_4	İnd. C_5	İnd. C_6	İnd. C_7	İnd. C_{7a}	
H	H	4-CH_3	162,60	132,10	119,90	121,30	122,30	131,30	111,00	142,40	(125 MHz, DMSO-d_6)
H	H	4-OCH_3	162,60	132,00	119,90	122,30	127,10	131,25	111,00	142,40	(125 MHz, DMSO-d_6)
H	H	4-NO_2	162,70	133,27	119,60	121,50	122,40	131,80	111,20	142,70	(125 MHz, DMSO-d_6)
H	$CH_2C_6H_5$	3-SO_2NH_2	160,90	131,69	119,37	121,28	123,08	131,39	110,45	142,78	(HSQC-2D 100 MHz, DMSO-d_6)
CH_3	H	3-Br	163,22	140,85	120,28	122,25	131,87	111,34	132,44	133,24	(APT 125 MHz, DMSO-d_6)
CH_3	CH_3	3-Br	161,29	142,15	119,53	121,98	132,42	110,13	132,25	132,53	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	H	4-CH_3	163,46	131,75	122,16	115,17	144,29	124,82	112,86	142,10	(APT 125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	H	4-OCH_3	162,70	130,90	121,50	113,60	143,50	124,00	112,10	141,20	(125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	H	4-Br	163,46	132,21	122,03	117,19	144,31	124,99	112,94	142,12	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	CH_3	H	161,59	130,96	121,42	114,00	144,75	124,67	111,71	143,20	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	CH_3	4-Cl	161,59	131,24	121,92	114,89	144,74	124,80	111,77	143,28	(APT 125 MHz, DMSO-d_6)
F	H	H	162,76	128,43	121,41	108,29	158,25	117,63	112,16	138,74	(75 MHz, DMSO-d_6)
F	H	4-OCF_3	162,76	132,00	121,25	108,26	158,25	117,76	112,22	138,83	(75 MHz, DMSO-d_6)
F	CH_3	4-C_2H_5	161,34	131,14	121,20	108,61	159,16	117,87	111,53	140,45	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
F	CH_3	4-SCH_3	161,29	131,18	121,14	108,62	159,16	117,82	111,51	140,44	(HMBC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
F	CH_3	3-F	161,40	131,67	121,14	108,79	159,25	118,09	111,64	140,66	(125 MHz, DMSO-d_6)
F	C_2H_5	3-CH_3	160,95	131,18	121,37	108,84	159,08	117,86	111,57	139,35	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
F	C_2H_5	3-OCH_3	161,15	131,44	121,50	108,99	159,28	118,14	111,74	140,02	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
F	C_2H_5	3-Cl	160,73	130,70	120,63	108,45	159,32	117,79	110,06	138,94	(100 MHz, DMSO-d_6)
Cl	H	4-F	162,89	141,59	122,22	121,41	127,03	131,07	113,01	131,58	(DEPT, HMBC-2D 75 MHz, DMSO-d_6)
Cl	H	4-NO_2	162,95	141,85	121,61	116,98	127,07	131,45	113,15	132,49	(APT, 75 MHz, DMSO-d_6)
NO_2	H	3-SO_2NH_2	163,77	131,51	121,56	117,47	143,51	127,97	112,05	148,38	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
NO_2	C_2H_5	3-SO_2NH_2	161,46	130,05	120,75	116,91	143,52	127,57	110,64	148,01	(HMBC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)

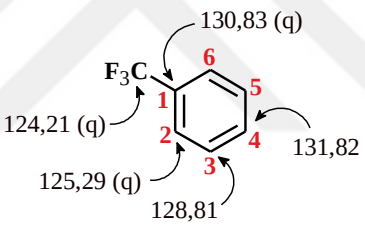


Tablo 5-56: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin tiyosemikarbazid artığı ^{13}C-NMR verileri (δ ppm)

R_1	R_2	R_3	C=S	Fen. C_1	Fen. C_2	Fen. C_3	Fen. C_4	Fen. C_5	Fen. C_6	R_2	
H	H	4-CH_3	176,30	135,90	125,40	128,80	135,30	128,80	125,40	20,60 (CH_3)	(125 MHz, DMSO-d_6)
H	H	4-OCH_3	176,50	131,28	121,30	113,50	157,40	113,50	121,30	55,30 (OCH_3)	(125 MHz, DMSO-d_6)
H	H	4-NO_2	176,00	144,10	124,60	123,90	144,60	123,90	124,60	--	(125 MHz, DMSO-d_6)
CH_3	H	3-Br	176,65	140,52	129,08	121,21	128,24	130,65	124,82	--	(APT 125 MHz, DMSO-d_6)
CH_3	CH_3	3-Br	176,69	140,48	128,31	121,22	124,89	130,70	129,16	--	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	H	4-CH_3	177,10	136,44	129,61	126,38	136,30	126,38	129,61	21,32 (CH_3)	(APT 125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	H	4-OCH_3	176,60	131,10	127,30	114,40	157,50	114,40	127,30	55,30 (OCH_3)	(125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	H	4-Br	177,10	138,41	132,02	128,42	119,31	128,42	132,02	--	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	CH_3	H	177,11	138,97	126,51	129,19	127,04	129,19	126,51	--	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
OCF_3	CH_3	4-Cl	177,15	137,94	128,11	129,96	131,06	129,96	128,11	--	(APT 125 MHz, DMSO-d_6)
F	H	H	176,30	138,27	125,63	128,43	126,21	128,43	125,63	--	(75 MHz, DMSO-d_6)
F	H	4-OCF_3	176,51	137,45	127,37	121,11	145,90	121,11	127,37	121,21 (OCF_3)	(75 MHz, DMSO-d_6)
F	CH_3	4-C_2H_5	176,70	136,36	126,02	128,18	142,35	128,18	126,02	16,07 (CH_2CH_3) 28,22 (CH_2CH_3)	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
F	CH_3	4-SCH_3	176,62	135,77	126,34	126,57	136,34	126,57	126,34	15,36 (SCH_3)	(HMBC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
F	CH_3	3-F	176,71	140,50	112,80	162,19	113,40	130,57	121,82	--	(125 MHz, DMSO-d_6)
F	C_2H_5	3-CH_3	176,59	138,31	126,43	138,61	127,37	128,74	123,10	21,38 (CH_3)	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
F	C_2H_5	3-OCH_3	176,63	139,58	111,51	159,90	112,32	129,86	117,68	55,92 (OCH_3)	(HSQC-2D 125 MHz, DMSO-d_6)
F	C_2H_5	3-Cl	175,62	138,65	123,66	134,42	126,33	129,78	121,78	--	(100 MHz, DMSO-d_6)
Cl	H	4-F	177,09	135,08	128,43	115,65	158,91	115,65	128,43	--	(DEPT, HMBC-2D 75 MHz, DMSO-d_6)
Cl	H	4-NO_2	176,38	144,78	122,00	124,48	146,99	124,48	122,00	--	(APT, 75 MHz, DMSO-d_6)

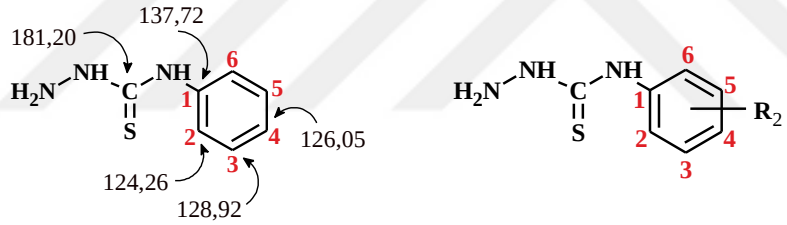
Tez kapsamında ilkel madde olarak kullanılan 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (**4a-o**) ^{13}C-NMR spektrumlarının yorumlanması ve fenil karbonlarının teorik kayma değerlerinin hesaplanması için sübstitüentlerin (CH_3, CF_3, C_2H_5, OCH_3, SCH_3, OCF_3, F, Cl, Br) kaydırma değerlerinin bilinmesi gerekmektedir. Triflorometoksi ve triflorometil gruplarının fenil karbonlarını kaydırma değerleri literatürde ve kaynak kitaplarda kayıtlı değildir. Bu nedenle triflorometoksi sübstitüenti için (triflorometoksi)benzen bileşiğinin 23 MHz'de $CDCl_3$'da alınan spektrumundan faydalanılmıştır (SDBS No. 19827). Triflorometoksi karbonu δ 120,61 ppm de kuartet (*J*= 256,6 Hz) şeklinde sinyal verirken, yukarı alandan başlayarak fenil karbon sinyalleri $C_{2,6}$, C_4, $C_{3,5}$ ve C_1 sırası ile izlenmiştir. Fenil $C_{2,6}$, C_4 ve $C_{3,5}$ karbonları sırasıyla δ 120,17, 126,82 ve 129,86 ppm de singlet şeklinde sinyal verirken, triflorometoksi grubunun etkisi ile fenil C_1 karbonu δ 149,42 ppm de dublet (*J*= 1,8 Hz) şeklinde belirlenmiştir. Triflorometoksi sübstitüenti ipso karbonu aşağı alana, *o*-konumundaki karbonları yukarı alana kaydırmakta, oysa *m*- ve *p*- konumlarındaki karbonlara etki etmemektedir.





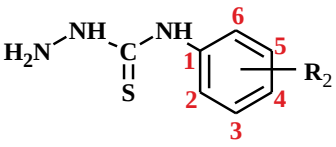
Triflorometil sübstitüentinin kaydırma değerlerinin belirlenmesi için (triflorometil)benzen bileşiğinin 50 MHz'de $CDCl_3$'da alınan spektrumu incelenmiş, triflorometil sübstitüentinin ipso karbonu ve *p*- konumundaki karbonu aşağı alana kaydırdığı, *m*- konumundaki karbonların kimyasal kayma değerlerini etkilemezken, *o*-konumundaki karbonları yukarı alana kaydırdığı saptanmıştır (SDBS No. 1727). Triflorometil karbonunun δ 124,21 ppm de kuartet (*J*= 272,0 Hz) şeklinde izlendiği spektrumda, fenil karbon sinyallerinin yukarı alandan başlayarak $C_{2,6}$, $C_{3,5}$, C_1 ve C_4 sırası ile sinyal verdiği belirlenmiştir. Fenil $C_{2,6}$ ve C_1 karbon sinyalleri kuartet şeklinde sırasıyla δ 125,29 (*J*= 3,5 Hz) ve δ 130,83 (*J*= 32,6 Hz) ppm de izlenirken, fenil $C_{3,5}$ ve C_4 karbon sinyalleri singlet şeklinde sırasıyla δ 128,81 ve 131,82 ppm de gözlenmiştir.

4-Feniltiyosemikarbazidin (**4a**) 50 MHz'de $CDCl_3$'da alınan spektrumunda tiyokarbonil (C=S) karbonu δ 181,20 ppm de, tiyosemikarbazid artığının bağlı olduğu ipso karbonu (fenil C_1) δ 137,72 ppm de, *o*- konumundaki fenil C_2 ve C_6 karbonları tiyosemikarbazid grubu nedeniyle en fazla gölgelenen karbonlar olarak δ 124,26 ppm de, *m*- konumundaki fenil C_3 ve C_5 karbonları δ 128,92 ppm de, *p*- konumundaki fenil C_4 karbonu δ 126,05 ppm de sinyal vermektedir (SDBS No. 3257). Bu değerlerden yola çıkarak tiyosemikarbazid artığının fenil karbonlarının kimyasal kayma değerlerine etkisi hesaplanmıştır. Tiyosemikarbazid artığının ipso karbonu aşağı alana kaydırdığı, özellikle *o*- konumundaki karbonlar olmak üzere *p*- konumdaki karbonları gölgelediği ve yukarı alana kaydırdığı, *m*- konumundaki karbonların elektron yoğunluğunu azalttığı belirlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda triflorometoksi ve triflorometil gruplarının fenil karbonlarını kaydırma değerleri hesaplanmış, hesaplanan bu değerler ile R_2 sübstitüentlerinin kaydırma değerlerinden yararlanılarak 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (**4b-o**) fenil karbon sinyalleri belirlenmiştir (Tablo 5-57 ve 5-58) (Erdik 2007, s. 340; SDBS No. 1727, 3257, 19827).



Tablo 5-57: Benzen halkası için ^{13}C kimyasal kayma değerleri üzerinde sübstitüent etkileri

Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu			
	ipso	**orto**	**meta**	**para**
$NHCSNHNH_2$	9,22	-4,24	0,42	-2,45
CH_3	9,30	0,60	0	-3,10
CF_3	2,33	-3,21	0,31	3,32
C_2H_5	15,70	-0,60	-0,10	-2,80
OCH_3	30,20	-14,70	0,90	-8,10
SCH_3	9,90	-2,00	0,10	-3,70
OCF_3	20,92	-8,33	1,36	-1,68
F	35,10	-14,30	0,90	-4,40
Cl	6,40	0,20	1,00	-2,00
Br	-5,40	3,30	2,20	-1,00



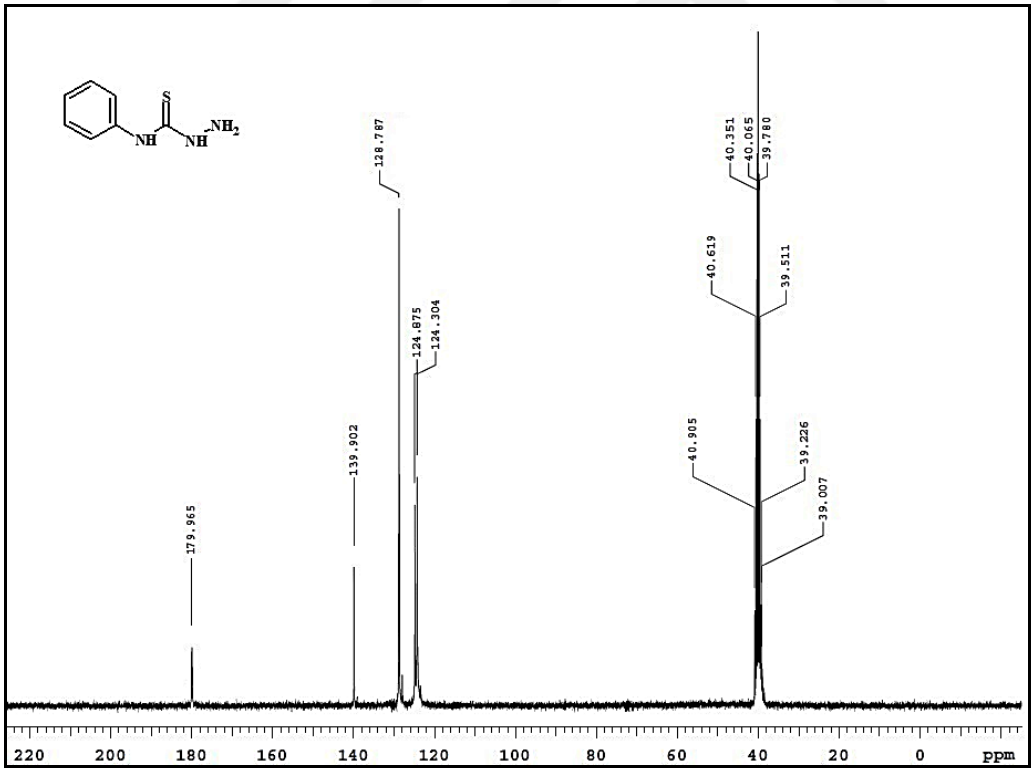
Tablo 5-58: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (4a-o) ^{13}C-NMR (Decoupled) bulguları (δ ppm) (75 MHz, DMSO-d_6/TMS)

Bileşik	R_2	C=S	Fen. C_1	Fen. C_2	Fen. C_3	Fen. C_4	Fen. C_5	Fen. C_6	R_2
4a	H	179,96	139,90	124,30	128,78	124,87	128,78	124,30	--
4b	3-CH_3	179,73	137,80	124,47	139,67	125,31	128,44	121,13	21,61 (CH_3)
4c	4-CH_3	180,04	137,28	124,16	129,07	133,74	129,07	124,16	21,05 (CH_3)
4d*	3-CF_3	179,98	140,61	120,56	129,17 (q, *J*= 31,6 Hz)	121,51	129,49	127,43	124,62 (q, *J*= 272,3 Hz, CF_3)
4e	4-CF_3	179,52	143,45	125,54	123,63	124,34 (q, *J*= 33,4 Hz)	123,63	125,54	124,87 (q, *J*= 271,8 Hz, CF_3)
4f	4-C_2H_5	179,63	137,07	124,03	127,57	139,92	127,57	124,03	15,99 (CH_2*CH_3*) 27,89 (*CH_2*CH_3)
4g	3-OCH_3	179,54	140,92	109,37	159,55	110,01	129,40	115,86	55,59 (OCH_3)
4h	4-OCH_3	181,00	133,42	126,87	114,43	157,38	114,43	126,87	56,40 (OCH_3)
4i	4-SCH_3	179,73	133,50	124,90	126,53	137,11	126,53	124,90	15,83 (SCH_3)
4j	4-OCF_3	180,28	139,42	126,15	121,60	145,22	121,60	126,15	121,00 (q, *J*= 254,5 Hz, OCF_3)
4k	3-F	179,46	141,56 (d, *J*= 10,3 Hz)	110,32 (d, *J*= 26,5 Hz)	161,99 (d, *J*= 240,7 Hz)	110,93 (d, *J*= 20,7 Hz)	130,03 (d, *J*= 9,2 Hz)	119,46	--
4l	4-F	180,16	136,20	126,57 (d, *J*= 7,6 Hz)	115,06 (d, *J*= 22,8 Hz)	159,43 (d, *J*= 240,6 Hz)	115,06 (d, *J*= 22,8 Hz)	126,57 (d, *J*= 7,6 Hz)	--
4m	3-Cl	179,58	141,31	123,36	132,61	124,20	130,11	122,44	--
4n	4-Cl	179,96	139,02	125,98	128,51	128,51	128,51	125,98	--
4o	4-Br	179,73	139,31	126,20	131,28	116,59	131,28	126,20	--

* 100 MHz, DMSO-d_6/TMS

4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (**4a-o**) ^{13}C-NMR spektrumlarında R_2 de flor, metoksi, triflorometoksi ve etil gruplarında daha fazla olmak üzere brom hariç diğer tüm sübstitüsyonlarda ipso karbon aşağı alana kaymıştır, tiyokarbonil sinyali δ 179,52-181,00 ppm aralığında izlenmiştir; ayrıca bazı R_2 sübstitüentlerinin kimyasal kayma değerleri tanımlanmıştır. Fenil halkasındaki metil sinyali **4b**'de δ 21,61 ppm, **4c**'de δ 21,65 ppm de izlenmiş, triflorometil sinyali **4d**'de δ 124,62 (q, *J*= 272,3 Hz) ppm, **4e**'de δ 124,87 (q, *J*= 271,8 Hz) ppm de belirlenmiştir. **4f**'de etil grubu metil sinyali δ 15,99 ppm, metilen sinyali δ 27,89 ppm, metoksi sinyali **4g** ve **4h**'de sırasıyla δ 55,59 ve 56,40 ppm, tiyometil grubu **4i**'de δ 15,83 ppm, triflorometoksi grubu **4j**'de δ 121,00 (q, *J*= 254,5 Hz) ppm de sinyal vermiştir (Tablo 5-58).

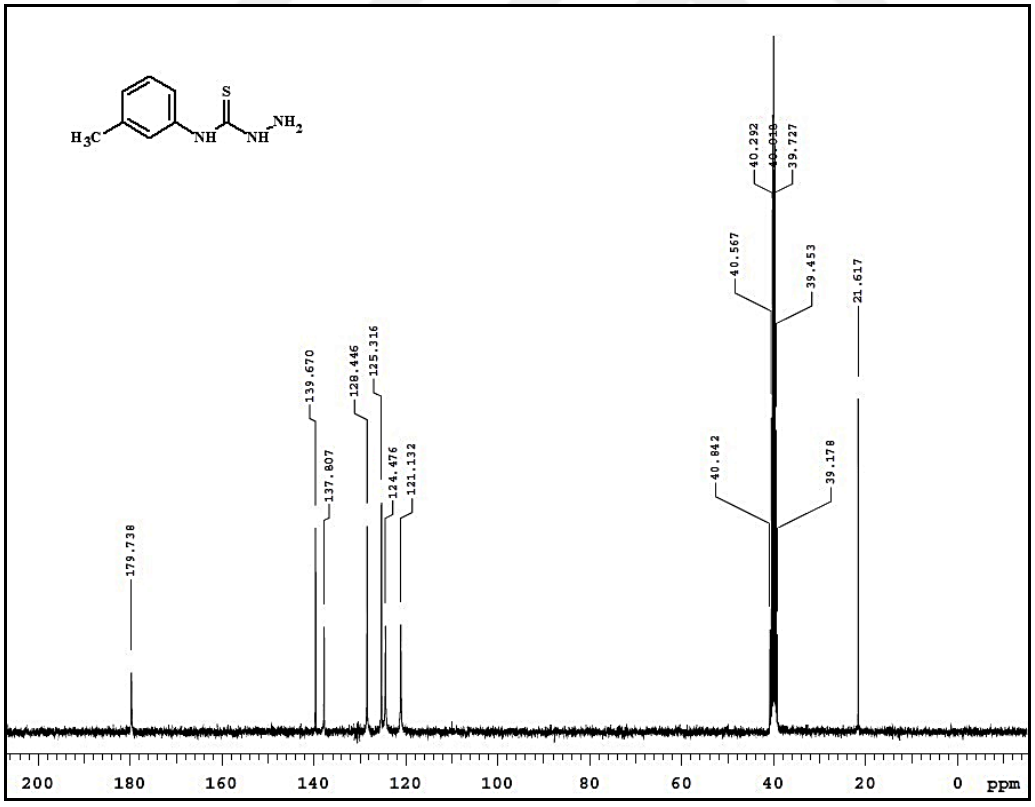
4-Feniltiyosemikarbazidin (**4a**) 75 MHz'de DMSO-d_6'da alınan spektrumunda SDBS'de kayıtlı (No. 3257) ^{13}C-NMR verileri ile benzer kimyasal kayma değerleri gözlenmiş, fenil sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_1, $C_{3,5}$, C_4 ve $C_{2,6}$ sırası ile izlenmiştir (Şekil 5-51 ve Tablo 5-58).



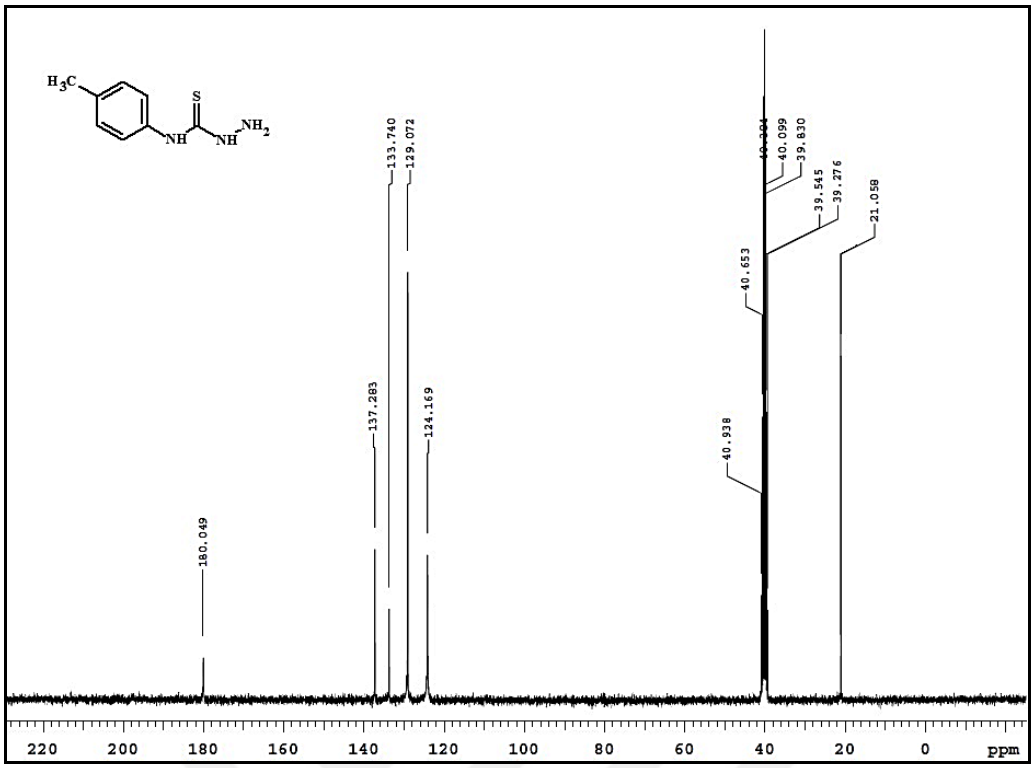
Şekil 5-51: 4-Feniltiyosemikarbazid 4a'nın ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm)

R_2 metil sübstitüsyonunda alkil grupları *p*- konumundaki karbonları gölgelemekte ve bu karbon sinyallerini yukarı alana kaydırmakta, *o*- ve *m*-konumlarındaki karbonların kimyasal kayma değerlerine etki etmemektedir. Tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile 4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazidin (**4b**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_3, C_1, C_5, C_4, C_2 ve C_6 sırası ile izlenirken, 4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazidin (**4c**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_1, C_4, $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ sırası ile sinyal vermiştir (Şekil 5-52, 5-53 ve Tablo 5-58).

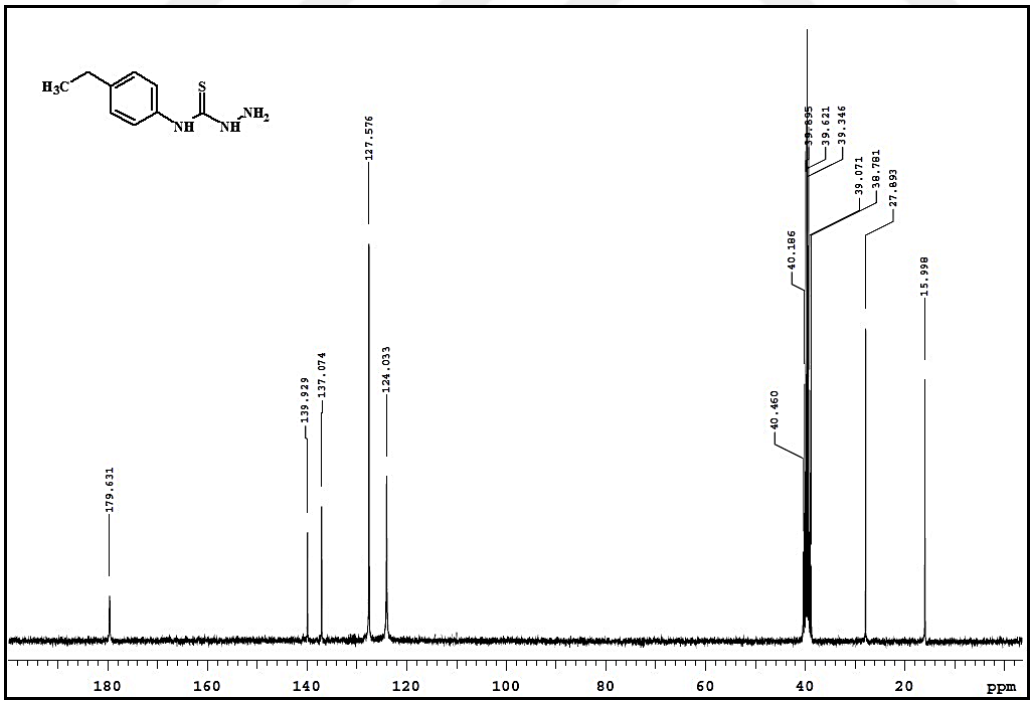
Etil grubu ipso karbon dışında en fazla *p*- konumu olmak üzere *o*- ve *m*-konumlarındaki karbonları da gölgelemektedir. Tiyosemikarbazid artığı özellikle ipso karbonu etil grubu kadar olmasa da aşağı alana kaydırmakta, *o*- konumundaki karbonları gölgelemekte, *m*- konumundaki karbonların elektron yoğunluğunu azaltmaktadır. Bu nedenle 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazidde (**4f**) etil grubunun bağlı olduğu fenil C_4 en az gölgelenen karbon olarak en düşük alanda sinyal verirken, diğer fenil karbon sinyalleri düşük alandan başlayarak C_1, $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ sırasıyla izlenmiştir (Şekil 5-54 ve Tablo 5-58).



Şekil 5-52: 4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4b'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm)



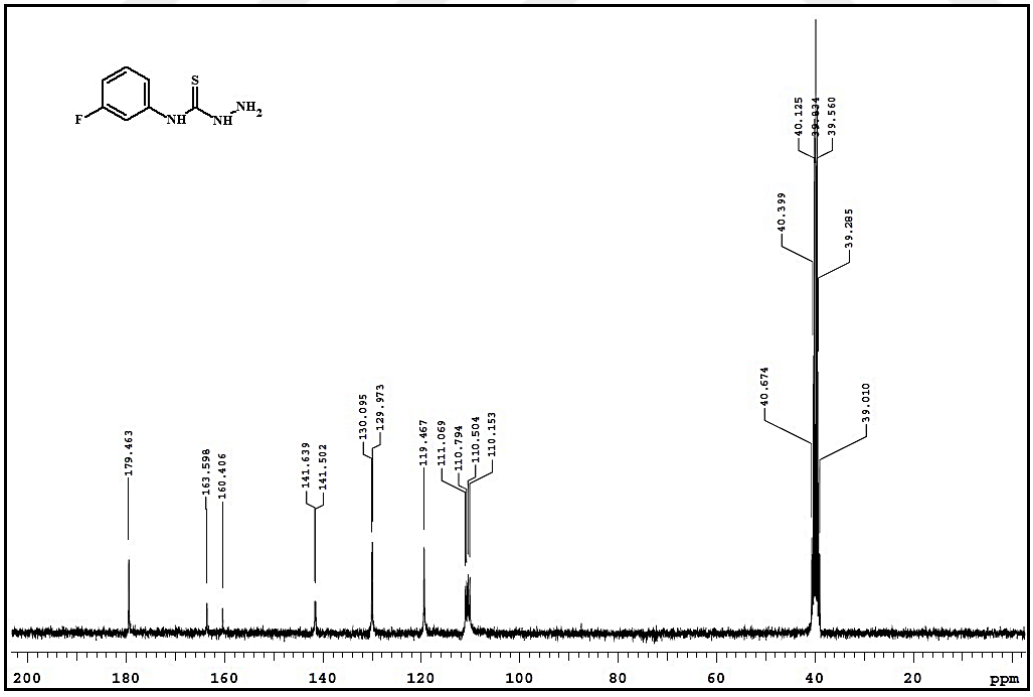
Şekil 5-53: 4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid 4c'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm)



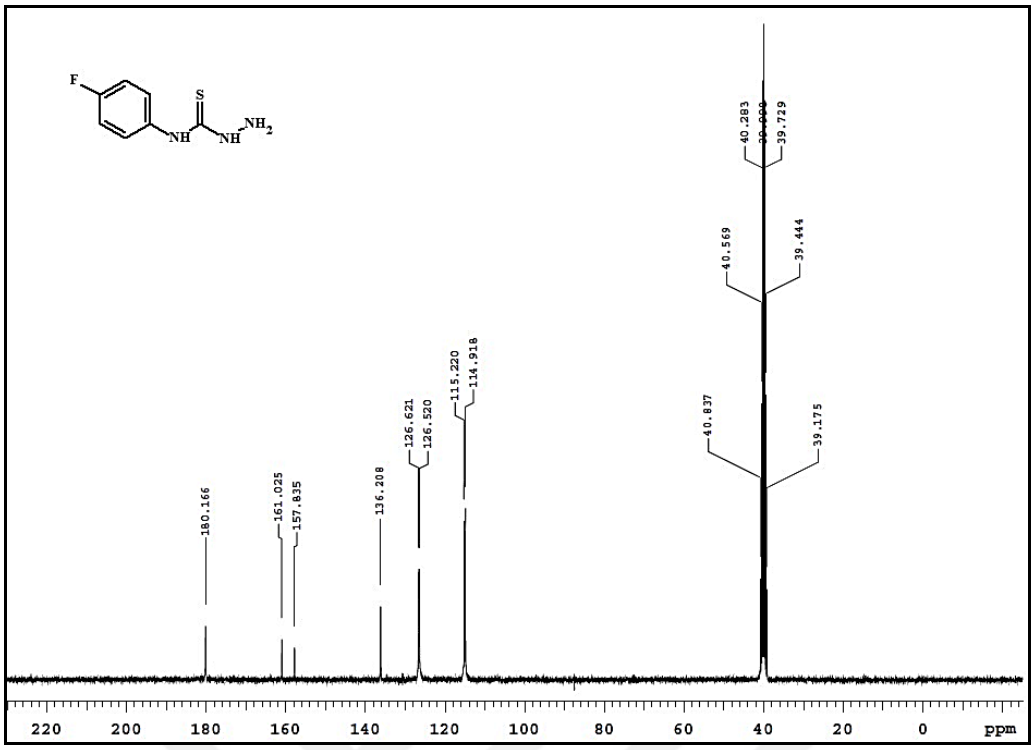
Şekil 5-54: 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid 4f'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-180,00 ppm)

R_2 flor sübstitüsyonu ile önemli derecede *o*- konumundaki karbonlar, ayrıca *p*-konumundaki karbon gölgelenirken, ipso karbon yanısıra *m*- konumundaki karbon sinyali de düşük alana kaymaktadır. Tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile flor grubunun bağlı olduğu karbon en düşük alanda saptanmış, 4-(3-florofenil)tiyosemikarbazidin (**4k**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_3, C_1, C_5, C_6, C_4 ve C_2 sırasıyla, 4-(4-florofenil)tiyosemikarbazidin (**4l**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_4, C_1, $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırasıyla gözlenmiştir. Flora göre ipso, *o*- ve *m*- konumlarda yer alan karbonların dublet şeklinde gözlenmesi ve etkileşme değişmezi değerleri bu bulguları doğrulamıştır.

Flor grubuna göre ipso karbon, **4k** bileşiğinde fenil C_3 sinyali δ 161,99 (J= 240,7 Hz) ppm, **4l** bileşiğinde fenil C_4 sinyali δ 159,43 (J= 240,6 Hz) ppm de izlenirken, *o*-konumundaki karbonlar, **4k** bileşiğinde fenil C_2 ve C_4 sinyalleri sırasıyla δ 110,32 (J= 26,5 Hz) ve 110,93 (J= 20,7 Hz) ppm, **4l** bileşiğinde eşdeğer fenil $C_{3,5}$ sinyali δ 115,06 (J= 22,8 Hz) ppm de dublet şeklinde sinyal vermiştir. **4l** bileşiğinde *m*- konumundaki fenil $C_{2,6}$ karbonları δ 126,57 (J= 7,6 Hz) ppm, **4k** bileşiğinde fenil C_1 ve C_5 sinyalleri sırasıyla δ 141,56 (J= 10,3 Hz) ve δ 130,03 (J= 9,2 Hz) ppm de dublet şeklinde gözlenmiştir (Şekil 5-55, 5-56 ve Tablo 5-58).

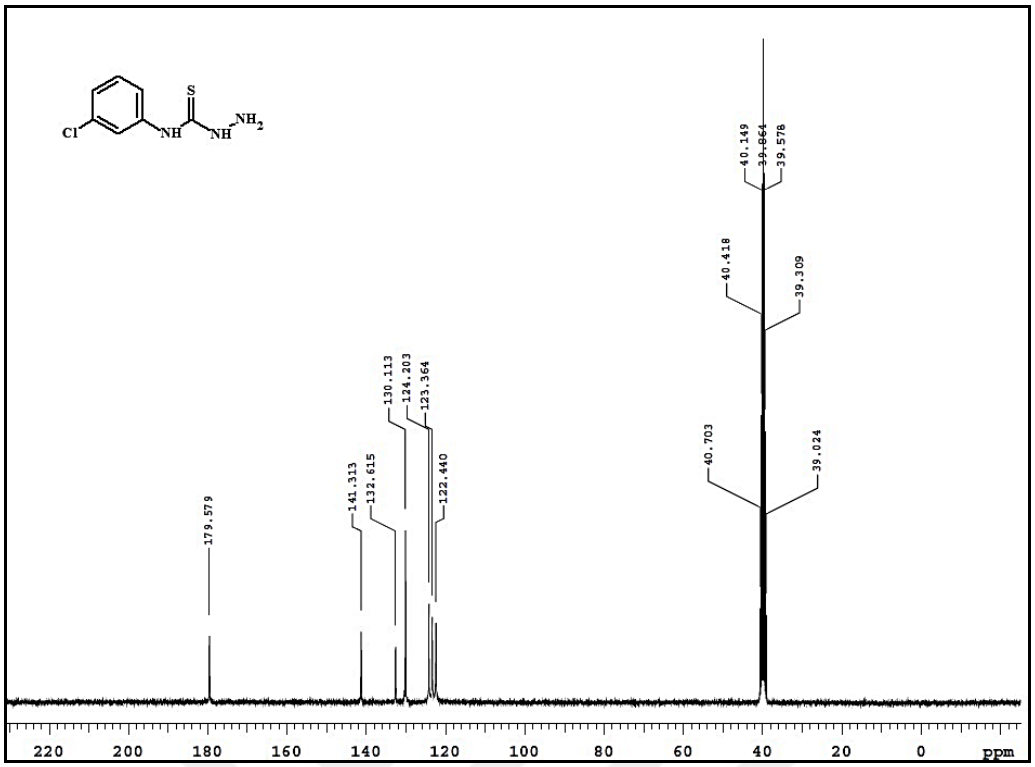


Şekil 5-55: 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid 4k'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

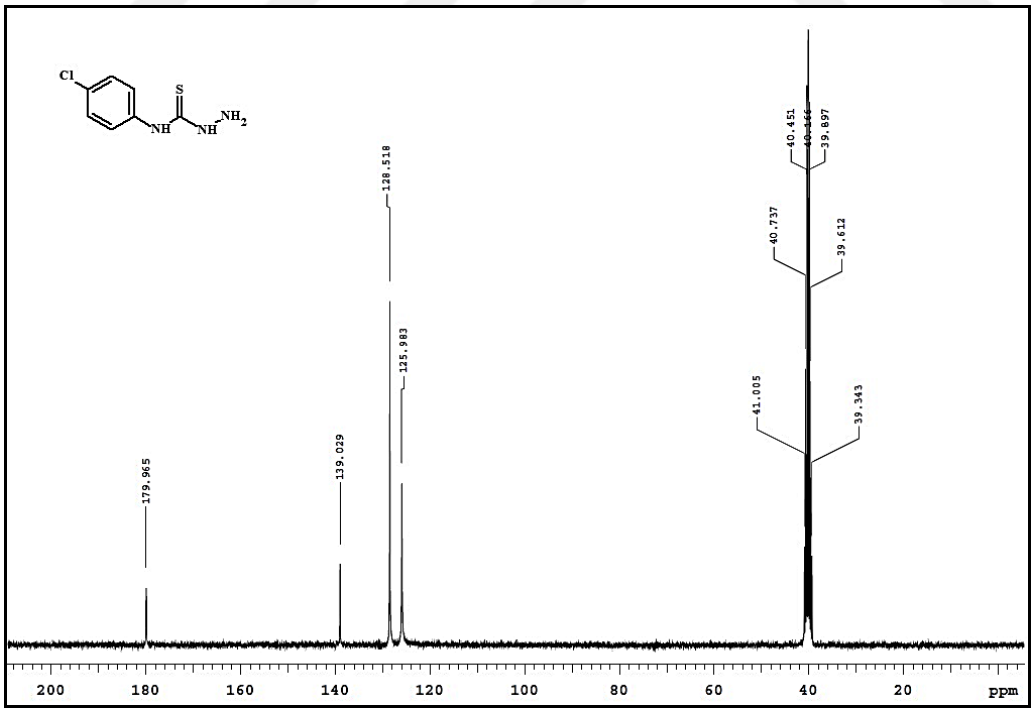


Şekil 5-56: 4-(4-Florofenil)tiyosemikarbazid 4l'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm)

R_2 klor sübstitüsyonu ile yalnız *p*- konumundaki karbon gölgelenmekte, en fazla ipso karbon olmak üzere diğer karbonlar aşağı alana kaymaktadır. 4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazidin (**4m**) spektrumunda tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_1, C_3, C_5, C_4, C_2 ve C_6 sırası ile izlenmiştir. 4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazidin (**4n**) spektrumunda fenil C_1 karbonu diğer fenil karbonları içinde en az gölgelenmiş, oysa fenil $C_{2,6}$ karbonları en fazla gölgelenerek yukarı alanda sinyal vermiştir. Benzer magnetik çevreye sahip fenil C_4 ve $C_{3,5}$ sinyalleri aynı kimyasal kayma değerinde belirlenmiştir (Şekil 5-57, 5-58 ve Tablo 5-58).

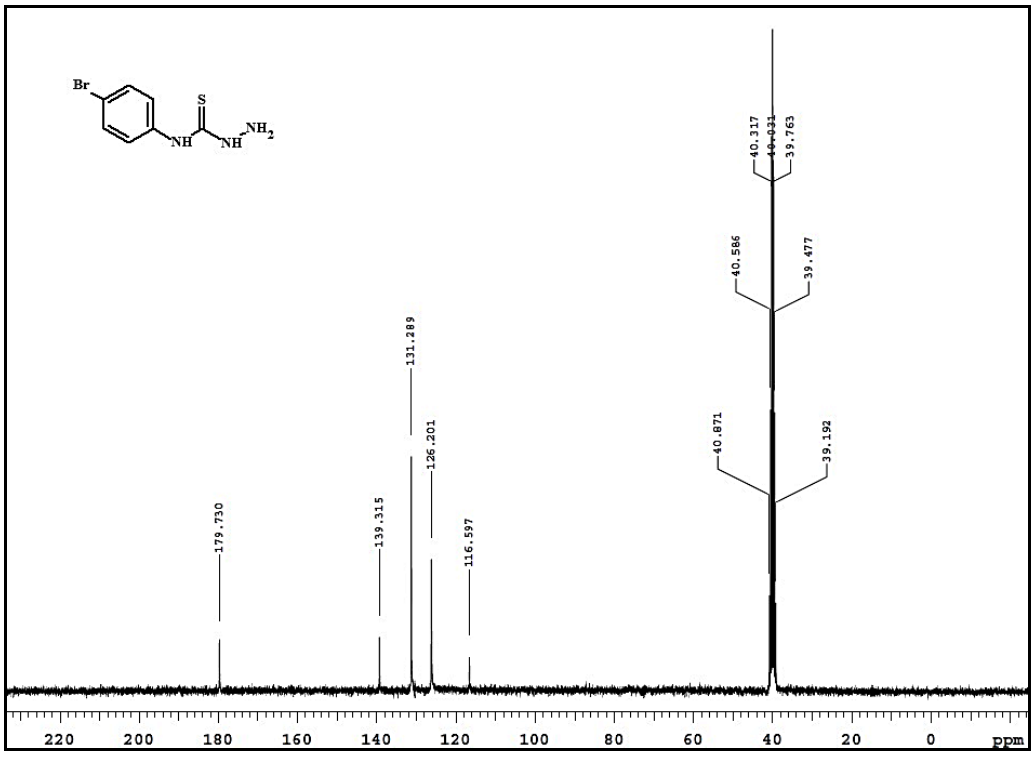


Şekil 5-57: 4-(3-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4m'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm)



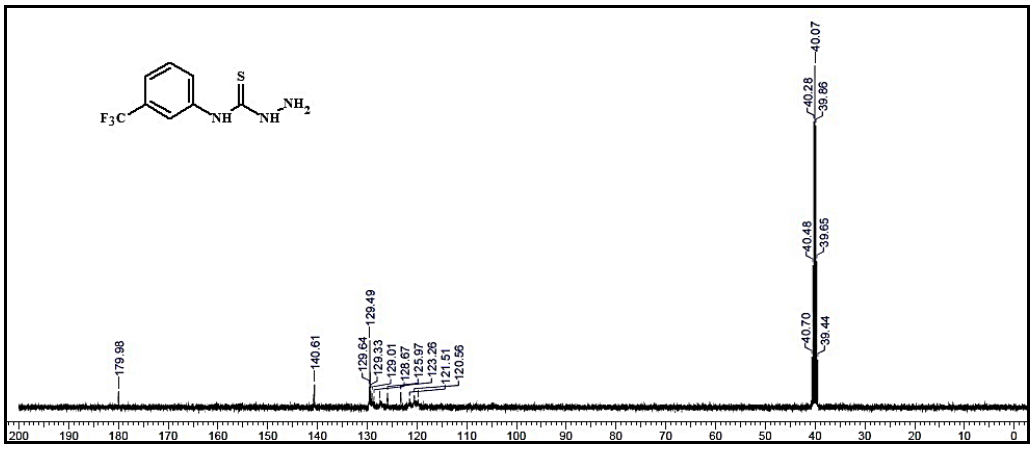
Şekil 5-58: 4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazid 4n'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

R_2 brom sübstitüsyonunda bromun bağlı olduğu ipso karbon ve *p*- konumundaki karbon gölgelenmekte, *o*- ve *m*- konumundaki karbon sinyalleri aşağı alana kaymaktadır. Bu nedenle tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile 4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazidin (**4o**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_1, $C_{3,5}$, $C_{2,6}$ ve C_4 sırası ile izlenmiştir (Şekil 5-59 ve Tablo 5-58).

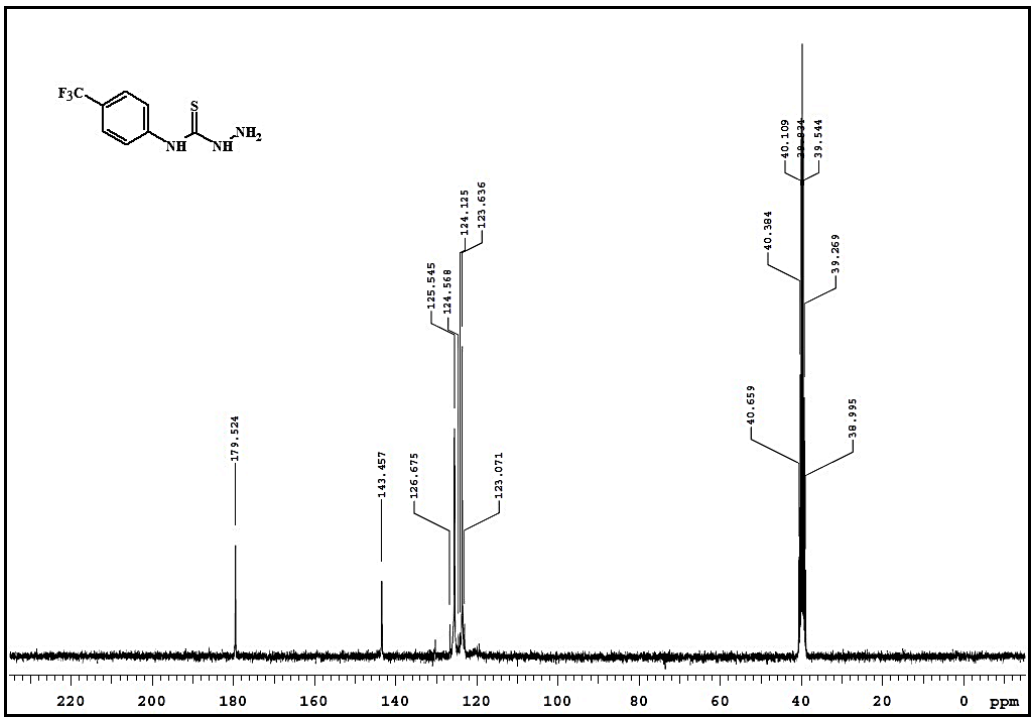


Şekil 5-59: 4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid 4o'nun ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm)

R_2 triflorometil sübstitüsyonu *o*- konumundaki karbonları gölgelemekte, *p*-konumundaki karbon sinyalini aşağı alana kaydırmakta, *m*- konumundaki karbon sinyaline fazla etki etmemektedir. Tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile 4-(3-triflorometilfenil)tiyosemikarbazidin (**4d**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_1, C_5, C_3, C_6, C_4 ve C_2 sırasında izlenmiştir. 4-(4-triflorometilfenil) tiyosemikarbazidin (**4e**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_1, $C_{2,6}$, C_4 ve $C_{3,5}$ sırası ile belirlenmiş, triflorometil grubuna göre ipso karbon **4d** ve **4e**'de sırasıyla δ 129,17 (q, *J*= 31,6 Hz) ve 124,34 (q, *J*= 33,4 Hz) ppm de tespit edilmiştir (Şekil 5-60, 5-61 ve Tablo 5-58).

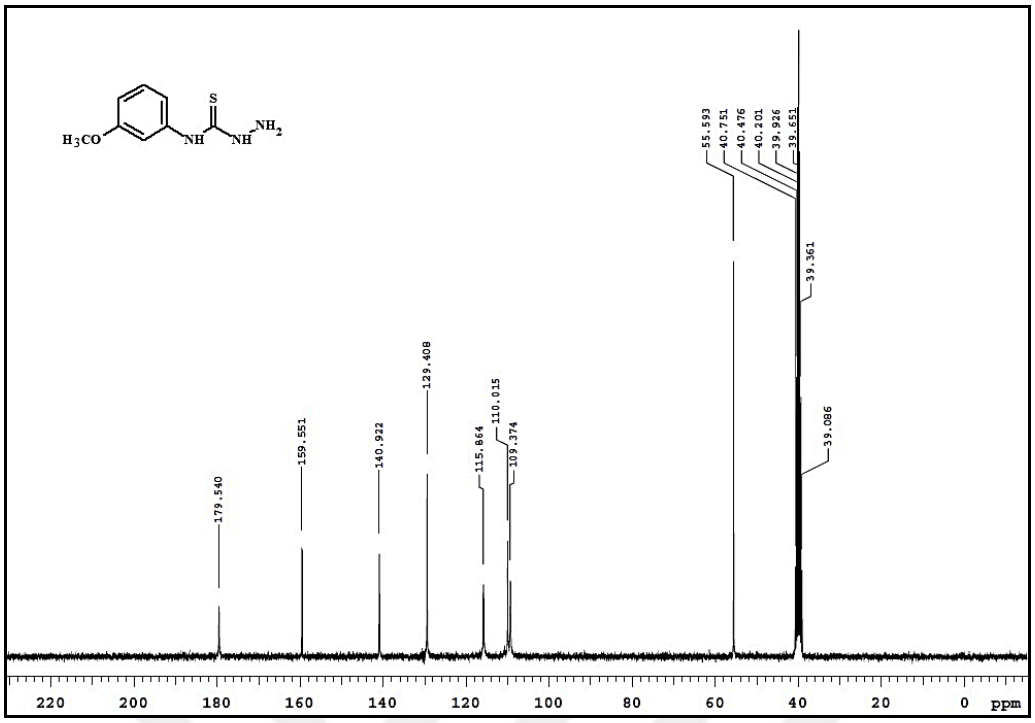


Şekil 5-60: 4-(3-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 4d'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

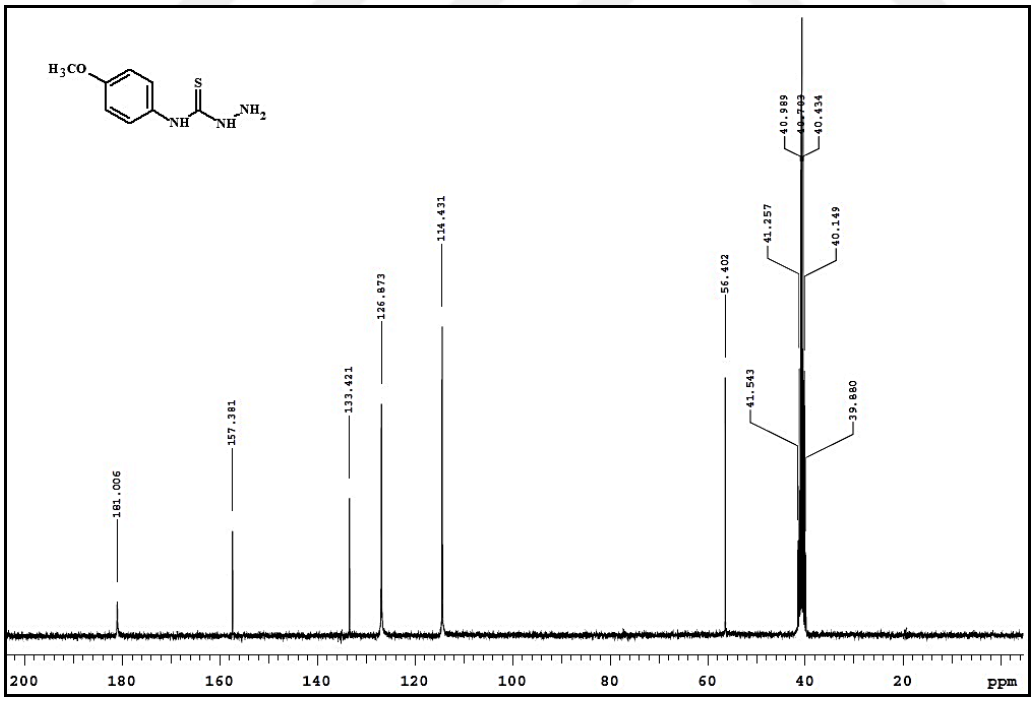


Şekil 5-61: 4-(4-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 4e'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm)

R_2 metoksi sübstitüsyonu özellikle *o*- konumundaki karbonlar olmak üzere *p*-konumundaki karbonu gölgelemekte, ipso karbon sinyalini önemli derecede olmak üzere, *m*- konumundaki karbon sinyalini de düşük alana kaydırmaktadır. Bu nedenle tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile 4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazidin (**4g**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_3, C_1, C_5, C_6, C_4 ve C_2 sırası ile, 4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazidin (**4h**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_4, C_1, $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile izlenmiştir (Şekil 5-62, 5-63 ve Tablo 5-58).

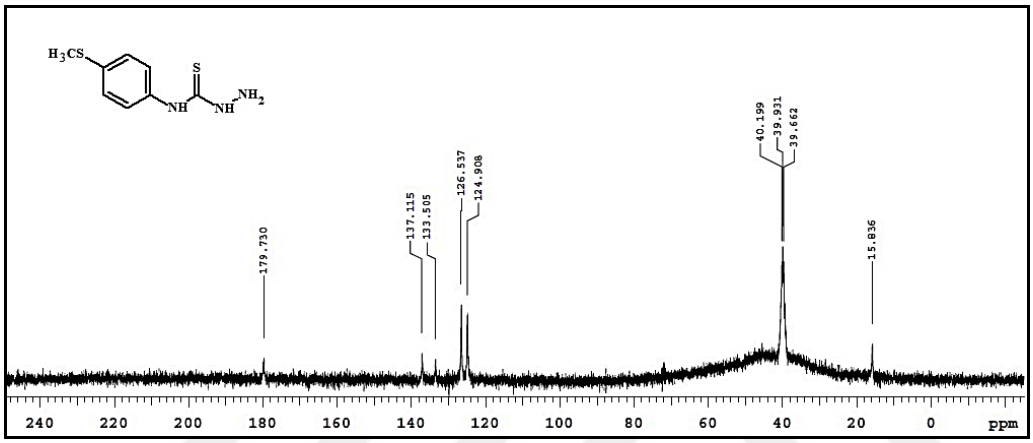


Şekil 5-62: 4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4g'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm)



Şekil 5-63: 4-(4-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 4h'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

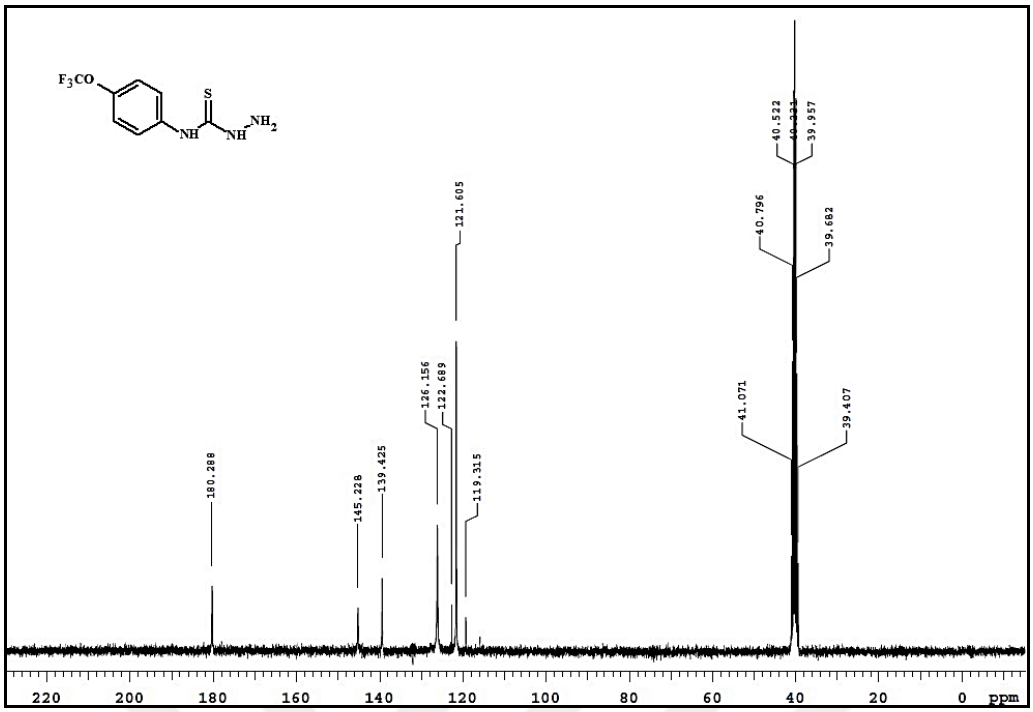
R_2 tiyometil grubu tiyosemikarbazid grubundan daha fazla bağlı olduğu ipso karbonun (C_4) elektron yoğunluğunu azaltırken, *p*- konumundaki karbonu daha fazla olmak üzere *o*- konumundaki karbonları gölgelemekte, *m*- konumundaki karbon sinyalini düşük alana kaydırmaktadır. Tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki karbonları tiyometil grubundan daha fazla gölgelediği için 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazidin (**4i**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_4, C_1, $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ sırasıyla izlenmiştir (Şekil 5-64 ve Tablo 5-58).



Şekil 5-64: 4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid 4i'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-240,00 ppm)

R_2 triflorometoksi sübstitüsyonu ile özellikle *o*- konumu ile *p*- konumundaki karbonları gölgelemekte, *m*- konumundaki karbonu aşağı alana kaydırmaktadır. Bu nedenle tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile 4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazidin (**4j**) fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_4, C_1, $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile gözlenmiş, triflorometoksi sinyali δ 121,00 ppm de kuartet (*J*= 254,5 Hz) şeklinde belirlenmiştir (Şekil 5-65 ve Tablo 5-58).

^{13}C-NMR spektrumlarında 1*H*-indol-2,3-dion 3-[(4-sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] yapısını doğrulayan en önemli veriler, 1*H*-indol-2,3-dionun δ 182,00-184,50 ppm aralığında gözlenen keton C=O (C_3) karbonuna ait rezonansın gözlenmemesi, laktam C=O (C_2) ve azometin (C_3) karbonlarına ait rezonansların δ 160,73-163,77 ve 128,43-142,15 ppm aralıklarında, 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon artığı tiyokarbonil (C=S) sinyallerinin δ 175,62-177,35 ppm aralığında gözlenmesidir.



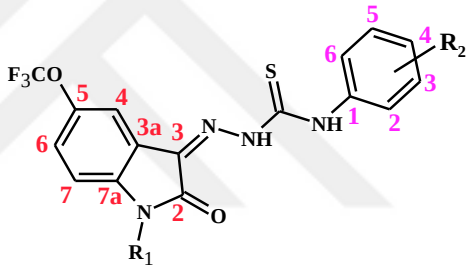
Şekil 5-65: 4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid 4j'nin ^{13}C-NMR spektrumu (δ 0-220,00 ppm)

Bazı 1-(non)sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ^{13}C-NMR verileri değerlendirildiğinde 5-konumunda triflorometoksi sübstitüsyonu ile indol C_5 karbon sinyalinin yaklaşık 21,20-22,45 ppm kadar aşağı alana, *o*- konumundaki indol C_4 ve C_6 karbon sinyallerinin yukarı alana kaydığı, *m*- konumundaki indol C_{3a} ve C_7 karbon sinyalleri ile *p*- konumundaki indol C_{7a} karbon sinyalinin bu sübstitüsyondan fazla etkilenmediği görülmektedir. Bu türevlerde tiyokarbonil (C=S), indol C_2 (C=O) ve indol C_3 (C=N) karbon sinyalleri sırasıyla δ 176,60-177,15, 161,59-163,46 ve 130,90-132,24 ppm aralıklarında, triflorometoksi grubu sinyali δ 119,89-121,33 ppm aralığında genellikle kuartet şeklinde (*J*= 255,45-255,93 Hz) izlenmektedir (Tablo 5-55).

Sentezlenen bileşiklerinin ^{1}H-NMR bulgularını karbon rezonansları ile destekleyerek yapılarını doğrulamak için prototip seçilen **5a**, **5c**, **6a**, **6e**, **6i, 6m, 7c, 7f, 7i, 7k** ve **7n** bileşiklerinnin 100 MHz frekansta ^{13}C-NMR (Decoupled - DMSO-d_6) analizi yapılmıştır. Bileşiklerin spektrumlarında indol halkası ve tiyosemikarbazid artığı karbon sinyalleri belirlenmiş, ^{13}C-^{19}F etkileşmesi ile bölünen indol ve fenil sinyallerin etkileşme değişmezleri ile doğrulanması bu verileri desteklemiştir. Bu rezonansların

literatürde kayıtlı bileşiklerin sonuçları ile uyumlu olması, tiyosemikarbazid ve R_2 gruplarının kimyasal kaydırma değerlerine uygun olarak fenil karbon sinyallerinin belirlenmesi bulguları doğrulamıştır (Tablo 5-59 ve 5-60).

5-7 türevlerinde indol karbon sinyalleri yukarı alandan başlayarak C_7, C_4, C_{3a}, C_6, C_3, C_{7a}, C_5 ve C_2 sırasıyla literatüre uygun olarak izlenmiştir. İndol C_2 laktam karbonu, triflorometoksi grubunun bağlı olduğu indol C_5 ve laktam azotuna bağlı indol C_{7a} karbon sinyallerinin diğer indol karbon sinyallerine göre daha aşağı alanda izlendiği, laktam grubunun *o*- konumdaki indol C_{3a} ve C_7 karbonları ile triflorometoksi grubunun *o*- konumdaki indol C_4 ve C_6 karbonlarının indol karbonları arasında daha fazla gölgelendiği tespit edilmiştir. İlkel **2a-c** bileşiklerinde δ 181,89-182,46 ppm aralığındaki indol C_3 keton karbonil karbonuna ait sinyaller tiyosemikarbazon yapısında gözlenmemiş, oluşan azometin (C=N) grubunu tanımlayan sinyaller δ 129,94-130,88 ppm, indol C_2 laktam karboniline ait sinyaller δ 160,52-161,41 ppm aralıklarında gözlenmiştir. İndol C_5 sinyali triflorometoksi grubundaki üç flor çekirdeği ile etkileşiminden dolayı δ 143,90-144,53 ppm aralığında kuartet (J= 1,9-2,3 Hz), triflorometoksi sinyali ise δ 120,14-120,63 ppm aralığında kuartet (J= 255,5-256,2 Hz) şeklinde izlenmiştir. İndol C_{7a} karbon sinyali δ 141,42-142,68 ppm, indol C_6 karbon sinyali δ 123,88-124,38 ppm, indol C_{3a} karbon sinyali δ 120,55-121,56 ppm, indol C_4 karbon sinyali δ 114,21-114,86 ppm ve indol C_7 karbon sinyali δ 111,01-111,97 ppm aralıklarında izlenmiştir.

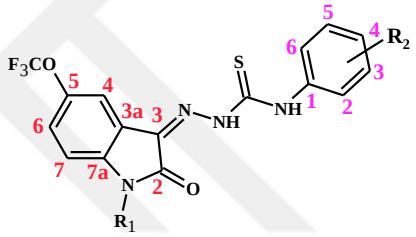


Tablo 5-59: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin indol halkası ^{13}C-NMR (Decoupled) bulguları (δ ppm) (100 MHz, DMSO-d_6/TMS)

Bileşik	R_1	R_2	İnd. C_2	İnd. C_3	İnd. C_{3a}	İnd. C_4	İnd. C_5	İnd. C_6	İnd. C_7	İnd. C_{7a}	OCF_3	R_1
5a	CH_3	3-CH_3	160,88	130,17	120,73	114,21	143,98 (q, *J*= 1,9 Hz)	123,97	111,01	142,50	120,18 (q, *J*= 255,5 Hz)	25,90 (ind. N-*CH_3*)
5c	CH_3	4-CF_3	160,90	130,88	120,55	114,28	144,00 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,25	111,12	142,68	120,21 (q, *J*= 255,5 Hz)	25,93 (ind. N-*CH_3*)
6a	C_2H_5	H	160,53	130,32	120,91	114,40	143,90 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,02	111,07	141,47	120,18 (q, *J*= 255,5 Hz)	12,51 (ind. N-CH_2*CH_3*) 34,28 (ind. N-*CH_2*CH_3)
6e	C_2H_5	4-C_2H_5	160,52	130,19	120,94	114,38	143,90 (q, *J*= 1,9 Hz)	123,97	111,05	141,94	120,19 (q, *J*= 256,1 Hz)	15,57 (ind. N-CH_2*CH_3*) 34,28 (ind. N-*CH_2*CH_3)
6i	C_2H_5	4-OCF_3	160,53	130,70	120,82	114,36	143,90 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,17	111,15	141,58	120,18 (q, *J*= 256,2 Hz)	12,49 (ind. N-CH_2*CH_3*) 34,30 (ind. N-*CH_2*CH_3)
6m	C_2H_5	4-Cl	160,53	130,61	120,83	114,39	143,90 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,15	111,13	141,55	120,18 (q, *J*= 256,2 Hz)	12,50 (ind. N-CH_2*CH_3*) 34,30 (ind. N-*CH_2*CH_3)

Tablo 5-59: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin indol halkası ^{13}C-NMR (Decoupled) bulguları (δ ppm) (100 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	İnd. C_2	İnd. C_3	İnd. C_{3a}	İnd. C_4	İnd. C_5	İnd. C_6	İnd. C_7	İnd. C_{7a}	OCF_3	R_1
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	161,41	130,43	121,56	114,86	144,53 (q, *J*= 2,3 Hz)	124,38	111,97	141,89	120,63 (q, *J*= 256,1 Hz)	43,16 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,91 (benz. $C_{2,6}$) 128,15 (benz. C_4) 129,19 (benz. $C_{3,5}$) 135,90 (benz. C_1)
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	160,92	129,94	121,07	114,37	144,03 (q, *J*= 2,0 Hz)	123,88	111,48	141,98	120,14 (q, *J*= 256,2 Hz)	42,68 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,42 (benz. $C_{2,6}$) 127,65 (benz. C_4) 128,70 (benz. $C_{3,5}$) 135,40 (benz. C_1)
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	160,92	130,08	121,03	114,37	144,04 (q, *J*= 2,0 Hz)	123,94	111,49	141,42	120,14 (q, *J*= 256,2 Hz)	42,69 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,43 (benz. $C_{2,6}$) 127,66 (benz. C_4) 128,70 (benz. $C_{3,5}$) 135,90 (benz. C_1)
7k	$C_6H_5CH_2$	3-F	160,94	130,47	120,93	114,45	144,06 (q, *J*= 2,0 Hz)	124,09	111,55	141,55	120,14 (q, *J*= 256,2 Hz)	42,70 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,43 (benz. $C_{2,6}$) 127,67 (benz. C_4) 128,70 (benz. $C_{3,5}$) 135,35 (benz. C_1)
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	160,93	130,40	120,96	114,39	144,05 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,07	111,55	141,51	120,14 (q, *J*= 256,2 Hz)	42,70 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,43 (benz. $C_{2,6}$) 127,67 (benz. C_4) 128,70 (benz. $C_{3,5}$) 135,36 (benz. C_1)



Tablo 5-60: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin tiyosemikarbazid artığı ^{13}C-NMR (Decoupled) bulguları (δ ppm) (100 MHz, DMSO-d_6/TMS)

Bileşik	R_1	R_2	C=S	Fen. C_1	Fen. C_2	Fen. C_3	Fen. C_4	Fen. C_5	Fen. C_6	R_2
5a	CH_3	3-CH_3	176,21	137,83	126,17	138,11	126,95	128,26	122,88	20,87 (CH_3)
5c	CH_3	4-CF_3	176,31	141,94	125,68	125,53 (q, *J*= 3,9 Hz)	126,16 (q, *J*= 32,3 Hz)	125,53 (q, *J*= 3,9 Hz)	125,68	124,17 (q, *J*= 272,3 Hz, CF_3)
6a	C_2H_5	H	176,35	138,24	125,82	128,45	126,32	128,45	125,82	--
6e	C_2H_5	4-C_2H_5	176,27	135,86	125,71	127,70	141,43	127,70	125,71	12,51 (CH_2*CH_3*) 27,73 (*CH_2*CH_3)
6i	C_2H_5	4-OCF_3	176,54	137,39	127,56	121,13	146,00 (q, *J*= 1,9 Hz)	121,13	127,56	120,11 (q, *J*= 256,8 Hz, OCF_3)
6m	C_2H_5	4-Cl	176,39	137,22	127,42	128,38	130,33	128,38	127,42	--
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	176,83	136,16	126,20	129,42	136,15	129,42	126,20	21,11 (CH_3)
7f	$C_6H_5CH_2$	4-C_2H_5	176,29	135,85	125,75	127,72	141,39	127,72	125,75	15,58 (CH_2*CH_3*) 27,74 (*CH_2*CH_3)
7i	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	176,25	135,24	126,29	125,86	136,01	125,86	126,29	14,85 (SCH_3)
7k	$C_6H_5CH_2$	3-F	176,24	139,89 (d, *J*= 10,3 Hz)	112,50 (d, *J*= 24,5 Hz)	161,63 (d, *J*= 243,2 Hz)	112,96 (d, *J*= 20,7 Hz)	130,02 (d, *J*= 9,0 Hz)	121,51 (d, *J*= 3,2 Hz)	--
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	176,33	137,64	127,74	131,35	118,68	131,35	127,74	--

1- Konumundaki metil sinyali δ 25,90 veya 25,93 ppm, etil grubu metil sinyali δ 12,49-15,57 ppm aralığında, metilen sinyali δ 34,28 veya 34,30 ppm de gözlenmiştir. Benzil grubuna ait metilen sinyali δ 42,68-43,16 ppm, benzil $C_{2,6}$ karbon sinyali δ 127,42-127,91 ppm, benzil C_4 karbon sinyali δ 127,65-128,15 ppm aralıklarında izlenirken, benzil $C_{3,5}$ karbon sinyali δ 128,70 veya 129,19 ppm de rezonans vermiş, benzil C_1 karbon sinyali δ 135,35-135,90 ppm aralığında belirlenmiştir. Tiyosemikarbazid artığındaki tiyokarbonil (C=S) sinyalleri δ 176,21-176,83 ppm aralığında saptanmıştır.

Tablo 5-17 ve 5-59 incelendiğinde **2a-c** bileşiklerinden **5-7** türevlerine geçildiğinde bazı indol karbon sinyallerinde kaymalar olduğu tespit edilmiştir. Azometin grubunun *m*- konumunda bulunan triflorometoksi grubunun bağlı olduğu indol C_5 karbon sinyalinde önemli bir değişiklik saptanmazken, azometin grubunun *m*-konumunda yer alan indol C_7 karbon sinyalinin yaklaşık 0,5-1,0 ppm yukarı alana kaydığı belirlenmiştir. Azometin grubunun *o*- konumunda bulunan indol C_4 karbon sinyali yaklaşık 2,5-3,0 ppm yukarı alana kayarken, azometin grubunun *p*- konumunda bulunan indol C_6 karbon sinyali ve *o*- konumunda bulunan indol C_{7a} karbon sinyali en az gölgelenmiş, bu sinyaller sırasıyla yaklaşık 6,0-6,5 ve 7,0-7,5 ppm yukarı alana kaymıştır. İndol C_2 ve indol C_{3a} karbon sinyallerinde aşağı alana kayma saptanmış, bu kayma değerlerinin sırasıyla yaklaşık 2,0-3,0 ve 2,0-2,5 ppm olduğu belirlenmiştir.

5-7 türevlerinin Tablo 5-55'de kaydedilen ^{13}C-NMR verileri 1-nonsübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin verileri ile kıyaslandığında 1-metil/ etil/ benzil gruplarının elektron yoğunluğunu arttırmasına bağlı olarak indol C_2, C_3, C_{3a} ve C_7 karbon sinyallerinde sırasıyla 2,0-3,0, 0,5-1,5, 0,5-1,5 ve 1,0-2,0 ppm yukarı alana kayma gözlenmiş, oysa 1- metil/ etil/ benzil sübstitüsyonuyla diğer indol karbon sinyallerinde önemli bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir.

Tiyosemikarbazid grubu bağlı olduğu ipso karbon fenil C_1 sinyalini önemli miktarda olmak üzere *m*- konumundaki fenil $C_{3,5}$ karbonlarını da aşağı alana kaydırmaktadır. Tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki fenil $C_{2,6}$ karbonlarını ve *p*-konumundaki fenil C_4 karbonunu ise gölgelemektedir. Bu etki fenil $C_{2,6}$ karbonları için daha fazla olduğundan **6a**'nın spektrumunda eşdeğer fenil $C_{2,6}$ karbonları en yüksek alanda δ 125,82 ppm de sinyal verirken, tiyosemikarbazid artığının bağlı olduğu ipso karbon fenil C_1 en az gölgelenerek δ 138,24 ppm de gözlenmiştir. *p*- konumundaki fenil C_4 karbon sinyali δ 126,32 ppm, *m*- konumundaki eşdeğer fenil $C_{3,5}$ karbon sinyalleri δ 128,45 ppm de saptanmıştır. **6a** bileşiğinin Tablo 5-61'deki kimyasal kayma değerleri incelendiğinde karbon sinyallerinin çıkış sırasını etkilemese de fenil $C_{2,6}$ ve fenil C_1 karbonlarının hesaplanan değerlerden sırasıyla yaklaşık 1,5 ve 0,5 ppm daha aşağı alanda gözlendiği görülmektedir. Değerlendirilen tiyosemikarbazon yapısındaki diğer bileşiklerde de belirlenen bu farklılığın tiyosemikarbazidin kaydırma değerlerinin esas alınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Tablo 5-60 ve 5-61).

Tablo 5-61: 6a'nın fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	6a
Fenil C_1 → 128,50+9,22 = 137,72	138,24
Fenil $C_{2,6}$→ 128,50-4,24 = 124,26	125,82
Fenil $C_{3,5}$→ 128,50+0,42 = 128,92	128,45
Fenil C_4 → 128,50-2,45 = 126,05	126,32

5a'nın spektrumunda metil grubu yalnız *p*- konumundaki fenil C_6 karbon sinyalini gölgelerken, *m*- konumlarındaki fenil C_5 karbon sinyalini etkilememekte, özellikle bağlı olduğu ipso karbon fenil C_3 olmak üzere *o*- konumundaki fenil C_2 ve C_4 karbon sinyallerini yukarı alana kaydırmaktadır. Tiyosemikarbazid grubu *o*- ve *p*-konumlarındaki fenil C_2, C_4 ve C_6 karbon sinyallerini gölgelemekte, *m*- konumundaki fenil C_3 ve C_5 karbon sinyallerini etkilememektedir. Dolayısıyla en aşağı alanda sinyalleri saptanan fenil C_1 ve C_3 karbonları sırasıyla δ 137,83 ve 138,11 ppm değerlerinde, tiyosemikarbazid ve metil gruplarının etkisi ile en fazla gölgelenen fenil C_6 karbon sinyali δ 122,88 ppm de gözlenmiştir. Her iki gruba *o*- konumda yer alan fenil C_2 karbonu δ 126,17 ppm, fenil C_4 karbonu δ 126,95 ppm, fenil C_5 karbonu δ

128,26 ppm değerlerinde saptanmıştır. Fenil halkasındaki metil karbon sinyali δ 20,87 ppm de izlenmiştir. Bulunan rezonans değerleri hesaplanan rezonansları ve sübstitüent etkilerini desteklemektedir (Tablo 5-60 ve 5-62).

Tablo 5-62: 5a'nın fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	5a
Fenil C_1 → 128,50+9,22+0 = 137,72	137,83
Fenil C_2 → 128,50-4,24+0,60 = 124,86	126,17
Fenil C_3 → 128,50+0,42+9,30 = 138,22	138,11
Fenil C_4 → 128,50-2,45+0,60 = 126,65	126,95
Fenil C_5 → 128,50+0,42+0 = 128,92	128,26
Fenil C_6 → 128,50-4,24-3,10 = 121,16	122,88

7c, 6e ve **7f**'nin spektrumlarında metil ve etil grupları yalnız *p*- konumundaki fenil C_1 karbon sinyalini gölgelerken, *o*- ve *m*- konumlarındaki fenil C_2, C_3, C_5 ve C_6 karbon sinyallerini etkilememekte, etil grubu ipso karbonun elektron yoğunluğunu tiyosemikarbazid ve metil gruplarından daha fazla azaltmaktadır. **7c** bileşiğinde en az gölgelenen fenil C_1 ve C_4 karbonları sırasıyla δ 136,16 ve 136,15 ppm değerlerinde sinyal verirken, tiyosemikarbazid grubunun *o*- konumundaki karbonları gölgelemesi nedeniyle aşağı alandan başlayarak fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ karbonları sırasıyla δ 129,42 ve 126,20 ppm değerlerinde gözlenmiştir. **6e** ve **7f** bileşiklerinde de etil grubu nedeniyle en az gölgelenen fenil C_4 karbonları sırasıyla δ 141,43 ve 141,39 ppm değerlerinde sinyal verirken, diğer fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_1, $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ sırasıyla **6e** bileşiğinde δ 135,86, 127,70 ve 125,71 ppm, **7f** bileşiğinde δ 135,85, 127,72 ve 125,75 ppm değerlerinde gözlenmiştir. Fenil halkasındaki metil karbon sinyali **7c** bileşiğinde δ 21,11 ppm de, etil grubu metil sinyalleri **6e** ve **7f** bileşiklerinde sırasıyla δ 12,51 ve 15,58 ppm, metilen sinyalleri δ 27,73 ve 27,74 ppm değerlerinde tespit edilmiştir. Bulunan rezonans değerleri hesaplanan rezonansları ve sübstitüent etkilerini doğrulamaktadır (Tablo 5-60, 5-63 ve 5-64).

Tablo 5-63: 7c'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	7c
Fenil C_1 → 128,50+9,22-3,10 = 134,62	136,16
Fenil $C_{2,6}$→ 128,50-4,24+0 = 124,26	126,20
Fenil $C_{3,5}$→ 128,50+0,42+0,60 = 129,52	129,42
Fenil C_4 → 128,50-2,45+9,30 = 135,35	136,15

Tablo 5-64: 6e ve 7f'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6e	7f
Fenil C_1 → 128,50+9,22-2,80 = 134,92	135,86	135,85
Fenil $C_{2,6}$→ 128,50-4,24-0,10 = 124,16	125,71	125,75
Fenil $C_{3,5}$→ 128,50+0,42-0,60 = 128,32	127,70	127,72
Fenil C_4 → 128,50-2,45+15,70 = 141,75	141,43	141,39

7k'nin spektrumunda flor grubunun ipso karbonun elektron yoğunluğunu tiyosemikarbazid grubundan daha fazla azaltması sebebiyle fenil C_3 karbon sinyali en aşağı alanda δ 161,63 ppm de dublet (*J*= 243,2 Hz) olarak gözlenirken, tiyosemikarbazid grubunun ipso konumda etkilediği fenil C_1 karbon sinyali δ 139,89 ppm de dublet (*J*= 10,3 Hz) olarak izlenmiştir. Flor grubu *o*- konumundaki fenil C_2 ve C_4 karbonlarını önemli miktarda olmak üzere *p*- konumundaki fenil C_6 karbonunu da gölgelemekte; *m*- konumundaki fenil C_1 ve C_5 karbon sinyallerini aşağı alana kaydırmaktadır. Her iki grubun *o*- konumlarında bulunan fenil C_2 karbonu en fazla gölgelenerek en yukarı alanda δ 112,50 ppm de dublet (*J*= 24,5 Hz) şeklinde sinyal vermiştir. Flor grubuna gore *o*-, tiyosemikarbazid grubuna gore *p*- konumda yer alan ve her iki grup tarafından gölgelenen fenil C_4 karbonu δ 112,96 ppm de dublet (*J*= 20,7 Hz), flor ve tiyosemikarbazid gruplarına gore *m*- konumda bulunan ve her iki grup tarafından elektron yoğunluğu azaltılan fenil C_5 karbonu δ 130,02 ppm de dublet (*J*= 9,0 Hz) şeklinde izlenmiştir. Flor grubuna gore *p*-, tiyosemikarbazid grubuna gore *o*- konumda yer alan ve her iki grup tarafından gölgelenen fenil C_6 karbonu δ 121,51 ppm

de dublet (*J*= 3,2 Hz) şeklinde gözlenmiştir. Bulunan rezonans değerleri hesaplanan rezonansları ve sübstitüent etkilerini desteklemektedir. Flora göre ipso, *o*-, *m*- ve *p*-konumlarda yer alan karbonların dublet şeklinde gözlenmesi ve etkileşme değişmezi değerleri bu bulguları doğrulamıştır (Tablo 5-60 ve 5-65).

Tablo 5-65: 7k'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	7k
Fenil C_1 → 128,50+9,22+0,90 = 138,62	139,89
Fenil C_2 → 128,50-4,24-14,30 = 109,96	112,50
Fenil C_3 → 128,50+0,42+35,10 = 164,02	161,63
Fenil C_4 → 128,50-2,45-14,30 = 111,75	112,96
Fenil C_5 → 128,50+0,42+0,90 = 129,82	130,02
Fenil C_6 → 128,50-4,24-4,40 = 119,86	121,51

6m'nin spektrumunda klor grubu sadece *p*- konumundaki fenil C_4 karbonunu gölgelemekte, daha fazla *m*- olmak üzere *o*- konumlarındaki karbon sinyallerini aşağı alana kaydırmaktadır. Tiyosemikarbazid grubu klor grubundan daha fazla ipso karbonun elektron yoğunluğunu azalttığı için fenil C_1 karbon sinyali en aşağı alanda δ 137,22 ppm de, fenil C_4 karbonu δ 130,33 ppm de izlenmiştir. Tiyosemikarbazid grubunun *o*- konumunda bulunan ve en fazla gölgelenen fenil $C_{2,6}$ karbonları δ 127,42 ppm de belirlenmekte, fenil $C_{3,5}$ sinyali ise δ 128,38 ppm de saptanmaktadır. Bulunan rezonans değerleri hesaplanan rezonansları ve sübstitüent etkilerini doğrulamaktadır (Tablo 5-60 ve 5-66).

Tablo 5-66: 6m'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	6m
Fenil C_1 → 128,50+9,22-2,00 = 135,72	137,22
Fenil $C_{2,6}$→ 128,50-4,24+1,00 = 125,26	127,42
Fenil $C_{3,5}$→ 128,50+0,42+0,20 = 129,12	128,38
Fenil C_4 → 128,50-2,45+6,40 = 132,45	130,33

7n'nin spektrumunda brom özellikle bağlı olduğu ipso karbonu olmak üzere, *p*-konumundaki fenil C_1 karbonunu da gölgelerken, *o*- ve *m*- konumlarındaki fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ karbon sinyallerini aşağı alana kaydırmaktadır. Tiyosemikarbazid grubunun bağlı olduğu, fenil karbonları içinde en az gölgelenen fenil C_1 karbonu δ 137,64 ppm de gözlenirken, hem tiyosemikarbazid grubunun hem de brom grubunun etkisi ile en fazla gölgelenen brom grubunun bağlı olduğu fenil C_4 karbonu ise δ 118,68 ppm de sinyal vermiştir. Tiyosemikarbazid grubunun *o*- konumundaki karbonları gölgelerken, *m*-konumundaki karbonların elektron yoğunluğunu azaltması nedeniyle fenil $C_{2,6}$ karbon sinyali (δ 127,74 ppm) fenil $C_{3,5}$ karbon sinyalinden (δ 131,35 ppm) daha yukarı alanda izlenmiştir. Bulunan bu değerler hesaplanan rezonanslar ve sübstitüent etkileri ile uyumludur (Tablo 5-60 ve 5-67).

Tablo 5-67: 7n'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	7n
Fenil C_1 → 128,50+9,22-1,00 = 136,72	137,64
Fenil $C_{2,6}$→ 128,50-4,24+2,20 = 126,46	127,74
Fenil $C_{3,5}$→ 128,50+0,42+3,30 = 132,22	131,35
Fenil C_4 → 128,50-2,45-5,40 = 120,65	118,68

5c'nin spektrumunda triflorometil grubu *o*- konumundaki fenil $C_{3,5}$ karbonlarını gölgelerken, *p*-, ipso ve *m*- sırasıyla diğer tüm karbon sinyallerini aşağı alana kaydırmaktadır. Triflorometil grubunun ipso karbonu gölgelememe etkisi tiyosemikarbazid grubunun etkisinden daha düşük olduğu için fenil protonları içinde en az gölgelenen fenil C_1 karbonu δ 141,94 ppm de izlenirken, triflorometil grubu etkisi ile fenil C_4 karbonu δ 126,16 ppm de kuartet (J= 32,3 Hz) ve fenil $C_{3,5}$ karbonları δ 125,53 ppm de kuartet (J= 3,9 Hz) şeklinde sinyaller vermiştir. Fenil $C_{2,6}$ karbonları δ 125,68 ppm de, fenil halkasındaki triflorometil sinyali δ 124,17 ppm de kuartet (J= 272,3 Hz) şeklinde gözlenmiştir. Bazı fenil karbonlarının belirlenen ve hesaplanan kimyasal kayma değerleri arasında farklılıklar bulunmuştur; fenil C_4 karbon sinyali yaklaşık 2 ppm daha yüksek alanda izlenirken, fenil $C_{2,6}$ karbonları yaklaşık 1 ppm aşağı alanda sinyal vermiştir. **6a** bileşiğinin Tablo 5-61'deki kimyasal kayma değerleri incelendiğinde fenil $C_{2,6}$ karbon sinyallerinde benzer kaymaların olduğu görülmektedir.

Bu verilerin doğruluğu triflorometil grubunun ipso ve *o*- konumdaki karbon sinyallerini kuartet şeklinde bölmesi nedeniyle hesaplanan etkileşme değişmezi değerleri ile desteklenmiş, ayrıca **5c**'nin HSQC-2D bulguları ile kanıtlanmıştır (Tablo 5-60 ve 5-68).

Tablo 5-68: 5c'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	5c
Fenil C_1 → 128,50+9,22+3,32 = 141,04	141,94
Fenil $C_{2,6}$→ 128,50-4,24+0,31 = 124,57	125,68
Fenil $C_{3,5}$→ 128,50+0,42-3,21 = 125,71	125,53
Fenil C_4 → 128,50-2,45+2,33 = 128,38	126,16

7i'nin spektrumunda tiyometil grubu *p*- konumundaki fenil C_1 karbonunu daha fazla olmak üzere *o*- konumundaki fenil $C_{3,5}$ karbonlarını da gölgelemekte, *m*-konumundaki fenil $C_{2,6}$ karbon sinyallerine önemli miktarda etki etmemektedir. Tiyometil grubunun ipso karbonu gölgelememe etkisi, ayrıca *p*- konumundaki fenil karbon sinyallerini gölgeleme etkisi tiyosemikarbazid grubundan daha fazla olduğu için en az gölgelenen fenil C_4 ve C_1 karbon sinyalleri sırasıyla δ 136,01 ve 135,24 ppm de belirlenmiştir. Fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ karbon sinyalleri sırası ile δ 126,29 ve 125,86 ppm de, fenil halkasındaki tiyometil sinyali δ 14,85 ppm de gözlenmiştir. **7i**'nin hesaplanan ve deneysel verileri incelendiğinde fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ karbon sinyallerinin çıkış sırasında farklılık olduğu belirlenmektedir. Deneysel olarak benzer magnetik çevreye sahip olduğu bulunan fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ karbonların kimyasal kayma değerlerinde gözlenen bu farklılığın, **6a** bileşiğinin Tablo 5-61'deki verileri incelendiğinde de görülmektedir. Bu değerlendirmenin doğruluğu **7i** bileşiğinin HSQC-2D bulguları ile de kanıtlanmıştır (Tablo 5-60 ve 5-69).

Tablo 5-69: 7i'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	7i
Fenil C_1 → 128,50+9,22-3,70 = 134,02	135,24
Fenil $C_{2,6}$→ 128,50-4,24+0,10 = 124,36	126,29
Fenil $C_{3,5}$→ 128,50+0,42-2,00 = 126,92	125,86
Fenil C_4 → 128,50-2,45+9,90 = 135,95	136,01

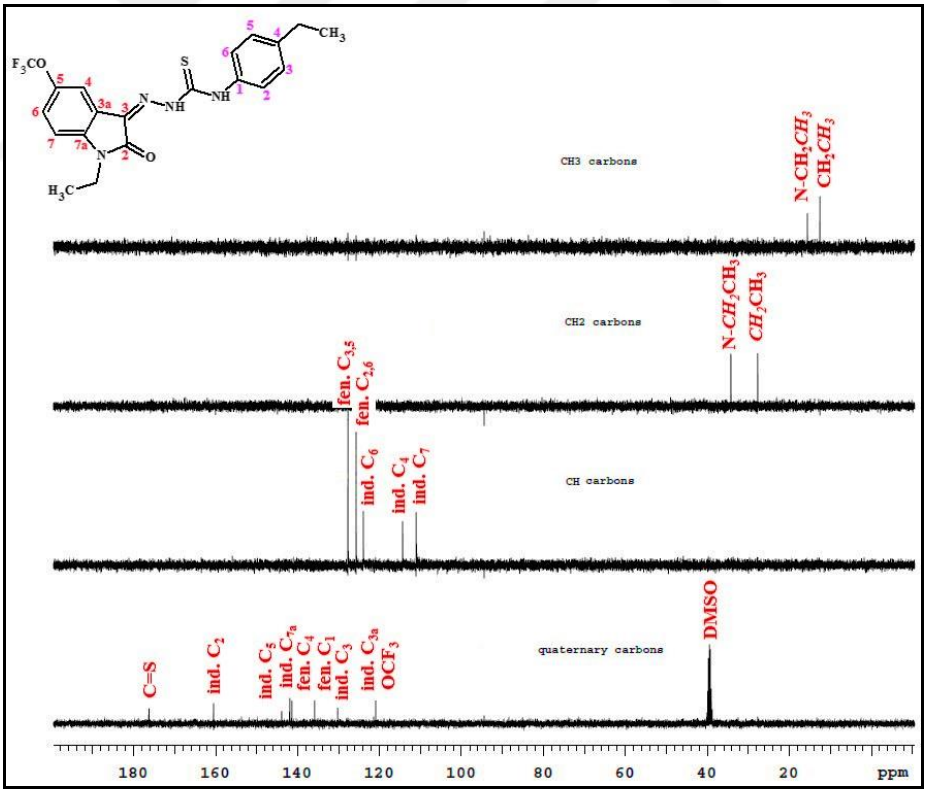
6i'nin spektrumunda triflorometoksi grubu *o*- konumundaki fenil $C_{3,5}$ karbonlarını daha fazla olmak üzere *p*- konumundaki fenil C_1 karbonunu da gölgelemekte, *m*- konumundaki fenil $C_{2,6}$ karbonlarını aşağı alana kaydırmaktadır. Triflorometoksi grubu ipso karbonun elektron yoğunluğunu tiyosemikarbazid grubuna göre çok daha fazla azaltmaktadır; bu nedenle fenil karbonları içinde en az gölgelenen fenil C_4 karbonu δ 146,00 ppm de kuartet (*J*= 1,9 Hz) şeklinde sinyal verirken, fenil C_1 karbonu δ 137,39 ppm de gözlenmiştir. Triflorometoksi grubunun *o*- konumundaki karbonları gölgelemesi tiyosemikarbazid grubundan fazla olduğu için fenil $C_{3,5}$ karbonları en fazla gölgelenmektedir; bu nedenle aşağı alandan başlayarak fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ sırası ile δ 127,56 ve 121,13 ppm de gözlenirken, fenil halkasındaki triflorometoksi sinyali δ 120,11 ppm de kuartet (*J*= 256,8 Hz) şeklinde izlenmiştir. Bulunan bu değerler hesaplanan rezonanslar ve sübstitüent etkileri ile uyumludur (Tablo 5-60 ve 5-70).

Tablo 5-70: 6i'nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	6i
Fenil C_1 → 128,50+9,22-1,68 = 136,04	137,39
Fenil $C_{2,6}$→ 128,50-4,24+1,36 = 125,62	127,56
Fenil $C_{3,5}$→ 128,50+0,42-8,33 = 120,59	121,13
Fenil C_4 → 128,50-2,45+20,92 = 146,97	146,00

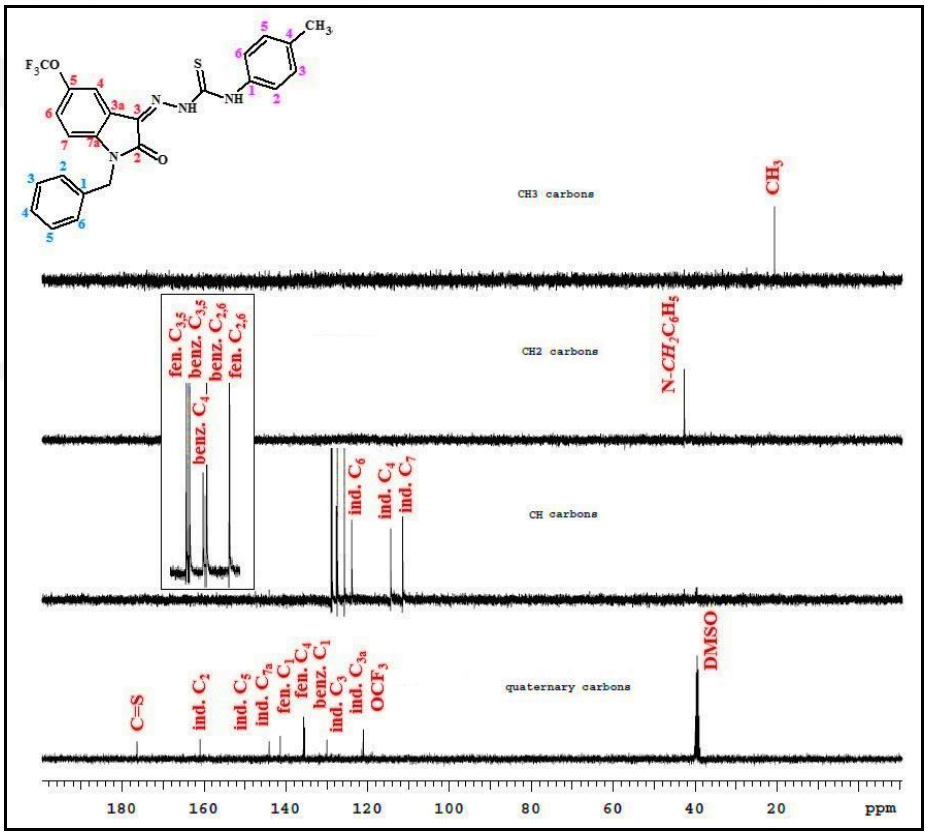
5.2.1.5. ^{13}C-NMR DEPT Verileri

6e, **7c** ve **7f** bileşiklerinin ^{13}C-NMR DEPT spektrumlarında katerner, tersiyer, sekonder ve primer karbon sinyalleri ayrı ayrı değerlendirilmiş, bu veriler ^{13}C-NMR (Decoupled) bulgularına kesinlik kazandırmıştır. **6e**'nin DEPT spektrumunda CH_3 skalasında primer karbonlardan indol halkasının 1- konumundaki N-etil grubu metil karbon sinyali δ 15,57 ppm, fenil halkasının 4- konumundaki etil grubu metil karbon sinyali δ 12,51 ppm de belirlenmiştir. CH_2 skalasında sekonder karbonlardan N-etil grubu metilen karbon sinyali δ 34,28 ppm, 4-etil grubu metilen karbon sinyali δ 27,73 ppm de rezonans vermiştir. CH skalasında sırasıyla δ 111,05, 114,38, 123,97, 125,71 ve 127,70 ppm de indol C_7, indol C_4, indol C_6, fenil $C_{2,6}$ ve fenil $C_{3,5}$ karbon sinyallerinin izlenmesi bu karbonların tersiyer karbon olduğunu kanıtlamıştır. Katerner karbonlar OCF_3, indol C_{3a}, indol C_3, fenil C_1, fenil C_4, indol C_{7a}, indol C_5, indol C_2 ve C=S sırasıyla δ 120,19, 120,94, 130,19, 135,86, 141,43, 141,94, 143,90, 160,52, 176,27 ppm değerlerinde sinyal vermiştir (Şekil 5-66).



Şekil 5-66: Madde 6e'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

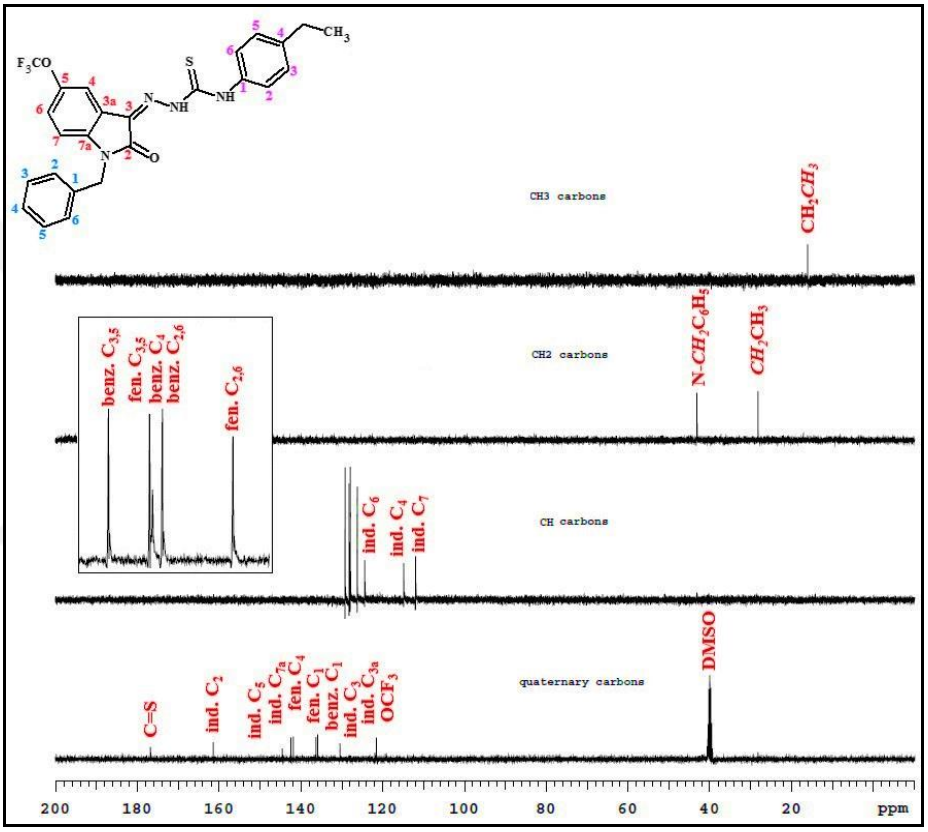
7c'nin DEPT spektrumunda fenil halkasının 4- konumundaki metil karbon sinyali δ 21,11 ppm CH_3 skalasında, indol halkasının 1- konumundaki N-benzil grubu metilen karbon sinyali δ 43,16 ppm de CH_2 skalasında belirlenmiştir. Sırasıyla δ 111,97, 114,86, 124,38, 126,20, 127,91, 128,15, 129,19 ve 129,42 ppm de indol C_7, indol C_4, indol C_6, fenil $C_{2,6}$, benzil $C_{2,6}$, benzil C_4, benzil $C_{3,5}$ ve fenil $C_{3,5}$ karbon sinyallerinin CH skalasında izlenmesi bu karbonların tersiyer karbonlar olduğunu doğrulamıştır. OCF_3, indol C_{3a}, indol C_3, benzil C_1, fenil C_4, fenil C_1, indol C_{7a}, indol C_5, indol C_2 ve C=S karbon sinyalleri sırasıyla δ 120,63, 121,56, 130,43, 135,90, 136,15, 136,16, 141,89, 144,53, 161,41 ve 176,83 ppm de katerner karbon skalasında gözlenmiş, bu bulgular ^{13}C-NMR (Decoupled) verilerini doğrulamıştır (Şekil 5-67).



Şekil 5-67: Madde 7c'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

7f'nin DEPT spektrumunda CH_3 skalasında primer karbon fenil halkasının 4-konumundaki etil grubu metil karbon sinyali δ 15,58 ppm, CH_2 skalasında sekonder karbonlar 4-etil grubu metilen karbon sinyali δ 27,74 ppm, indol halkasının 1-konumundaki N-benzil grubu metilen karbon sinyali δ 42,68 ppm de gözlenmiştir. Sırasıyla δ 111,48, 114,37, 123,88, 125,75, 127,42, 127,65, 127,72 ve 128,70 ppm de

indol C_7, indol C_4, indol C_6, fenil $C_{2,6}$, benzil $C_{2,6}$, benzil C_4, fenil $C_{3,5}$ ve benzil $C_{3,5}$ tersiyer karbon sinyallerinin CH skalasında izlenmesi ^{13}C-NMR (Decoupled) bulgularının doğruluğunu kanıtlamıştır. Sırasıyla δ 120,14, 121,07, 129,94, 135,40, 135,85, 141,39, 141,98, 144,03, 160,92 ve 176,29 ppm de rezonans veren OCF_3, indol C_{3a}, indol C_3, benzil C_1, fenil C_1, fenil C_4, indol C_{7a}, indol C_5, indol C_2 ve C=S karbon sinyallerinin katerner karbon skalasında gözlenmesi ^{13}C-NMR (Decoupled) verilerini destekler niteliktedir (Şekil 5-68).



Şekil 5-68: Madde 7f'nin ^{13}C-NMR DEPT spektrumu (δ 0-200,00 ppm)

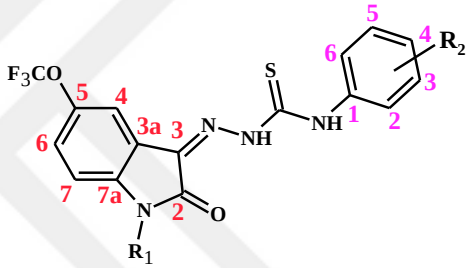
5.2.1.6. HSQC-2D ve HMBC-2D Verileri

5b-d, 5i, 6b, 6f, 6i, 6l, 7a, 7b, 7g, 7i ve **7k** bileşiklerinde hidrojen taşıyan ve tek bağ uzaklığında ^{13}C-^{1}H ilişkisini gösteren karbon sinyallerini tanımlamak ve ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR (Decoupled) ve DEPT bulgularını desteklemek için HSQC-2D (Heteronuclear Single Quantum Coherence), **5a, 6a** ve **7c** bileşiklerinde uzun alan etkileşimlerini gösteren katerner ve protonlanmış karbon sinyallerini tanımlamak, ^{1}H-

NMR, ^{13}C-NMR (Decoupled), DEPT ve HSQC-2D bulgularına kesinlik kazandırmak için HMBC-2D (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) analizleri yapılmıştır.

HSQC-2D analizleri 5-(triflorometoksi)-2-indolinon halkası ve 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid artığındaki hidrojen taşıyan indol ve fenil karbon rezonanslarını kesinleştirmiş, ^{13}C-^{1}H ilişkisi gösteren karbon sinyalleri ^{1}H-NMR sonuçlarını doğrulamıştır. Bu bileşiklerin indol halkasında hidrojen taşıyan ve karbon hidrojen ilişkileri görülen indol C_4, C_6 ve C_7 karbon sinyalleri ile hidrojen taşımayan ve karbon hidrojen ilişkisi görülmeyen katerner C_2, C_3, C_{3a}, C_5 ve C_{7a} sinyalleri belirlenmiş, ^{13}C-NMR DEPT bulguları doğrulanmıştır. 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid artığında R_2 sübstitüsyon 4- konumundan olduğunda hidrojen taşıyan ve karbon hidrojen ilişkisi görülebilecek fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ karbon sinyalleri, fenil C_1 ve C_4 katerner karbon rezonansları; R_2 sübstitüsyon 3- konumundan olduğunda hidrojen taşıyan ve karbon hidrojen ilişkisi görülebilecek fenil C_2, C_4, C_5 ve C_6 karbon sinyalleri, fenil C_1 ve C_3 katerner karbon rezonansları saptanmıştır. **5a, 6a** ve **7c** bileşiklerinin HMBC-2D spektrumlarında katerner indol C_2, C_3, C_{3a}, C_5 ve C_{7a} karbonlarının uzun alan etkileşimi gösterdiği proton rezonansları değerlendirmeyi doğrulamıştır. R_1 metil R_2 3-metil sübstitüe **5a** bileşiğinde fenil C_1 ve C_3, R_1 etil R_2 nonsübstitüe **6a** bileşiğinde fenil C_1, R_1 benzil ve R_2 4-metil sübstitüe **7c** bileşiğinde benzil C_1, fenil C_1 ve C_4 katerner karbonlarının uzun alan etkileşimi gösterdiği proton sinyalleri bulguları kanıtlamıştır (Tablo 5-71, 5-72 ve 5-73).

5b bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda sırasıyla δ 7,27 (d, *J*= 8,8 Hz), 7,48 (ddd, *J*= 8,8; 2,4; 1,0 Hz) ve 7,80 (d, *J*= 2,0 Hz) ppm de sinyal veren indol C_7, C_6 ve C_4 protonlarının ^{13}C skalasında δ 111,63, 124,73 ve 114,70 ppm de gözlenen indol C_7, C_6 ve C_4 karbon rezonansları ile etkileşim gösterdiği saptanmıştır. Fenil C_4 ve C_6 protonlarından kaynaklanan δ 7,64-7,70 ppm alanında belirlenen multipletin sırasıyla δ 123,18 (q, *J*= 3,9 Hz) ve 130,08 ppm de izlenen fenil C_4 ve C_6 karbonları ile ilişkili olduğunun belirlenmesi değerlendirmeyi doğrulamıştır. Sırasıyla δ 7,98-8,00 (1H, m) ve 8,04 (s) ppm de izlenen fenil C_5 ve C_2 protonlarının ^{13}C skalasında δ 130,10 ve 122,49 (q, *J*= 3,8 Hz) ppm de gözlenen karbonlar ile korelasyonda olduğu görülmekte, indol halkasının 1- konumundaki δ 3,25 (s) ppm de sinyal veren metil protonlarının ^{13}C skalasında δ 26,42 ppm de gözlenen metil karbon rezonansı ile oluşturduğu çapraz pikler yapıyı tanımlamaktadır (Şekil 4-14 ve 5-69).



Tablo 5-71: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (500 MHz, DMSO-d$_6$/TMS)

Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
5a*	CH_3	3-CH_3	7,24 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,46 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C_6-H) 7,83 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,11 (1H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. C_4-H) 7,31 (1H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. C_5-H) 7,38-7,43 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H)	3,24 (3H, s, ind. N-CH_3)	2,34 (3H, s, CH_3)	12,55 (1H, s)	10,84 (1H, s)
5b	CH_3	3-CF_3	7,27 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H) 7,48 (1H, ddd, *J*= 8,8; 2,4; 1,0 Hz, ind. C_6-H) 7,80 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H)	7,64-7,70 (2H, m, fen. $C_{4,6}$-H) 7,98-8,00 (1H, m, fen. C_5-H) 8,04 (1H, s, fen. C_2-H)	3,25 (3H, s, ind. N-CH_3)	--	12,68 (1H, s)	11,04 (1H, s)
5c*	CH_3	4-CF_3	7,26 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,47 (1H, ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz, ind. C_6-H) 7,78-7,82 (3H, m, ind. C_4-H, fen. $C_{2,6}$-H)	7,78-7,82 (3H, m, ind. C_4-H, fen. $C_{2,6}$-H) 7,93 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H)	3,24 (3H, s, ind. N-CH_3)	--	12,69 (1H, s)	11,05 (1H, s)
5d	CH_3	4-C_2H_5	7,26 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H) 7,44-7,50 (1H, m, ind. C_6-H) 7,83 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H)	7,27 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,49 (2H, d, *J*= 8,3 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	3,25 (3H, s, ind. N-CH_3)	1,20 (3H, t, *J*= 7,3 Hz, CH_2*CH_3*) 2,64 (2H, q, *J*= 7,3 Hz, *CH_2*CH_3)	12,55 (1H, s)	10,85 (1H, s)
5i	CH_3	3-F	7,26 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H) 7,46-7,51 (3H, m, ind. C_6-H, fen. $C_{5,6}$-H) 7,82 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H)	7,13-7,16 (1H, m, fen. C_4-H) 7,46-7,51 (3H, m, ind. C_6-H, fen. $C_{5,6}$-H) 7,60, 7,61 (1H, 2dd, *J*= 10,8, 2,0; 10,8, 2,0 Hz, fen. C_2-H)	3,25 (3H, s, ind. N-CH_3)	--	12,64 (1H, s)	10,94 (1H, s)

*400 MHz, DMSO-d$_6$/TMS

Tablo 5-71: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (500 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

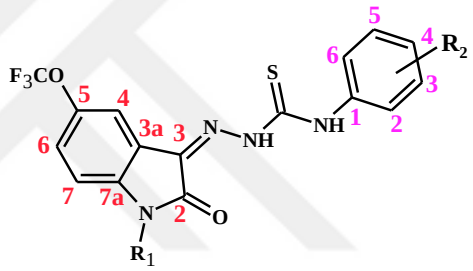
Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
6a*	C_2H_5	H	7,31 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,43-7,47 (1H, m, ind. C_6-H) 7,84 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,29 (1H, dd, *J*= 7,4; 7,4 Hz, fen. C_4-H) 7,44 (2H, dd, *J*= 8,2; 7,8 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,59 (2H, d, *J*= 7,4 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,21 (3H, t, *J*= 7,0 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,81 (2H, q, *J*= 7,0 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,60 (1H, s)	10,91 (1H, s)
6b	C_2H_5	3-CH_3	7,32 (1H, d, *J*= 8,3 Hz, ind. C_7-H) 7,46 (1H, dd, *J*= 8,8; 2,4 Hz, ind. C_6-H) 7,86 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H)	7,12 (1H, d, *J*= 7,8 Hz, fen. C_4-H) 7,31 (1H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. C_5-H) 7,40-7,42 (2H, m, fen. $C_{2,6}$-H)	1,22 (3H, t, *J*= 7,3 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,80 (2H, q, *J*= 7,3 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	2,35 (3H, s, CH_3)	12,59 (1H, s)	10,85 (1H, s)
6f	C_2H_5	3-OCH_3	7,33 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H) 7,46 (1H, dd, *J*= 8,3; 2,4 Hz, ind. C_6-H) 7,86 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H)	6,88 (1H, dd, *J*= 8,3; 2,0 Hz, fen. C_4-H) 7,21-7,23 (1H, m, fen. C_6-H) 7,28 (1H, dd, *J*= 2,4; 2,0 Hz, fen. C_2-H) 7,35 (1H, dd, *J*= 8,3; 7,8 Hz, fen. C_5-H)	1,22 (3H, t, *J*= 7,3 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,83 (2H, q, *J*= 7,3 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	3,79 (3H, s, OCH_3)	12,62 (1H, s)	10,86 (1H, s)
6i*	C_2H_5	4-OCF_3	7,32 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,44-7,47 (1H, m, ind. C_6-H) 7,81 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ind. C_4-H)	7,44 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,74 (2H, d, *J*= 9,0 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	1,21 (3H, t, *J*= 7,0 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,81 (2H, q, *J*= 7,0 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,65 (1H, s)	10,96 (1H, s)
6l	C_2H_5	3-Cl	7,33 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H) 7,46-7,49 (1H, m, ind. C_6-H) 7,83 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H)	7,36 (1H, dd, *J*= 8,3; 2,4 Hz, fen. C_4-H) 7,47 (1H, dd, *J*= 8,3; 7,8 Hz, fen. C_5-H) 7,64 (1H, dd, *J*= 7,8; 2,0 Hz, fen. C_6-H) 7,78 (1H, dd, *J*= 2,0; 2,0 Hz, fen. C_2-H)	1,22 (3H, t, *J*= 7,3 Hz, ind. N-CH_2*CH_3*) 3,82 (2H, q, *J*= 7,3 Hz, ind. N-*CH_2*CH_3)	--	12,67 (1H, s)	10,94 (1H, s)
7a	$C_6H_5CH_2$	H	7,13 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H) 7,38-7,42 (1H, m, ind. C_6-H) 7,88 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H)	7,46 (2H, dd, *J*= 8,3; 7,8 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,61 (2H, d, *J*= 7,3 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,03 (2H, s, ind. N-*CH_2*C_6H_5) 7,28-7,33 (2H, m, benz. C_4-H, fen. C_4-H) 7,36 (2H, dd, *J*= 7,8; 7,3 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,41 (2H, d, *J*= 7,3 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	--	12,60 (1H, s)	10,97 (1H, s)

*400 MHz, DMSO-d_6/TMS

Tablo 5-71: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait ^{1}H-NMR bulguları (δ ppm) (500 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	1-Sübstitüe-1*H*-indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R_1	R_2	N_2-H	N_4-H
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	7,13 (1H, d, *J*= 8,8 Hz, ind. C_7-H) 7,38-7,44 (5H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H, fen. $C_{2,6}$-H) 7,89 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ind. C_4-H)	7,12 (1H, d, *J*= 7,3 Hz, fen. C_4-H) 7,33 (1H, t, *J*= 7,8 Hz, fen. C_5-H) 7,38-7,44 (5H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H, fen. $C_{2,6}$-H)	5,03 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,28-7,32 (1H, m, benz. C_4-H) 7,36 (2H, dd, *J*= 7,3; 7,3 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,38-7,44 (5H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H, fen. $C_{2,6}$-H)	2,36 (3H, s, CH_3)	12,59 (1H, s)	10,90 (1H, s)
7c*	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,36-7,40 (1H, m, ind. C_6-H) 7,87 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,24 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,46 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,02 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,26-7,30 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,41 (2H, d, *J*= 7,0 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	2,33 (3H, s, CH_3)	12,57 (1H, s)	10,89 (1H, s)
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	7,13 (1H, d, *J*= 8,3 Hz, ind. C_7-H) 7,38-7,41 (1H, m, ind. C_6-H) 7,89 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, ind. C_4-H)	6,88 (1H, dd, *J*= 8,3; 2,4 Hz, fen. C_4-H) 7,21-7,24 (1H, m, fen. C_6-H) 7,28 (1H, dd, *J*= 2,4; 2,0 Hz, fen. C_2-H) 7,36 (1H, dd, *J*= 8,3; 8,3 Hz, fen. C_5-H)	5,03 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,28-7,31 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34-7,38 (2H, m, benz. $C_{3,5}$-H) 7,41 (2H, d, *J*= 7,3 Hz, benz. $C_{2,6}$-H)	3,79 (3H, s, OCH_3)	12,62 (1H, s)	10,91 (1H, s)
7i*	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	7,12 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,36-7,42 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H) 7,86 (1H, s, ind. C_4-H)	7,33 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{3,5}$-H) 7,56 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, fen. $C_{2,6}$-H)	5,02 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,26-7,31 (1H, m, benz. C_4-H) 7,34 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,36-7,42 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H)	2,50 (3H, s, SCH_3)	12,60 (1H, s)	10,92 (1H, s)
7k*	$C_6H_5CH_2$	3-F	7,13 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ind. C_7-H) 7,38-7,42 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H) 7,86 (1H, d, *J*= 1,6 Hz, ind. C_4-H)	7,11-7,17 (1H, m, fen. C_4-H) 7,45-7,51 (2H, m, fen. $C_{5,6}$-H) 7,61, 7,62 (1H, 2dd, *J*= 10,9, 2,0; 10,9, 2,0 Hz, fen. C_2-H)	5,02 (2H, s, ind. N-$CH_2C_6H_5$) 7,27-7,31 (1H, m, benz. C_4-H) 7,35 (2H, dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz, benz. $C_{3,5}$-H) 7,38-7,42 (3H, m, benz. $C_{2,6}$-H, ind. C_6-H)	--	12,66 (1H, s)	10,99 (1H, s)

*400 MHz, DMSO-d_6/TMS



Tablo 5-72: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait indol halkası ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (125 MHz, DMSO-d_6/TMS)

Bileşik	R_1	R_2	İnd. C_2	İnd. C_3	İnd. C_{3a}	İnd. C_4	İnd. C_5	İnd. C_6	İnd. C_7	İnd. C_{7a}	OCF_3	R_1
5a*	CH_3	3-CH_3	160,88	130,17	120,73	114,21	143,98 (q, *J*= 1,9 Hz)	123,97	111,01	142,50	120,18 (q, *J*= 255,5 Hz)	25,90 (ind. N-*C*H_3)
5b	CH_3	3-CF_3	161,39	131,31	121,06	114,70	144,48 (q, *J*= 2,0 Hz)	124,73	111,63	143,16	120,68 (q, *J*= 256,2 Hz)	26,42 (ind. N-*C*H_3)
5c*	CH_3	4-CF_3	160,90	130,88	120,55	114,28	144,00 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,25	111,12	142,68	120,21 (q, *J*= 255,5 Hz)	25,93 (ind. N-*C*H_3)
5d	CH_3	4-C_2H_5	161,38	130,64	121,23	114,66	144,47 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,46	111,51	142,98	120,68 (q, *J*= 256,2 Hz)	26,41 (ind. N-*C*H_3)
5i	CH_3	3-F	161,39	131,13	121,09	114,75	144,48 (q, *J*= 2,0 Hz)	124,66	111,58	143,12	120,68 (q, *J*= 256,2 Hz)	26,41 (ind. N-*C*H_3)
6a*	C_2H_5	H	160,53	130,32	120,91	114,40	143,90 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,02	111,07	141,47	120,18 (q, *J*= 255,5 Hz)	12,51 (ind. N-CH_2*C*H_3) 34,28 (ind. N-*C*$H_2$$CH_3$)

*100 MHz, DMSO-d_6/TMS

Tablo 5-72: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait indol halkası ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (125 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

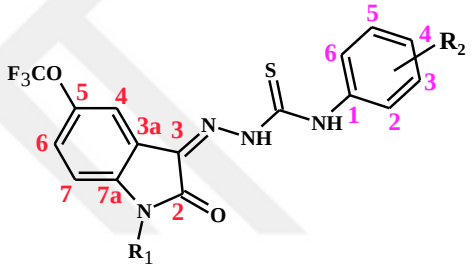
Bileşik	R_1	R_2	İnd. C_2	İnd. C_3	İnd. C_{3a}	İnd. C_4	İnd. C_5	İnd. C_6	İnd. C_7	İnd. C_{7a}	OCF_3	R_1
6b	C_2H_5	3-CH_3	161,03	130,74	121,43	114,92	144,40 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,50	111,56	141,96	120,68 (q, *J*= 256,0 Hz)	13,01 (ind. N-CH_2*CH_3*) 34,77 (ind. N-*CH_2*CH_3)
6f	C_2H_5	3-OCH_3	161,04	130,84	121,39	114,96	144,40 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,54	111,57	141,99	120,68 (q, *J*= 256,2 Hz)	13,01 (ind. N-CH_2*CH_3*) 34,77 (ind. N-*CH_2*CH_3)
6i*	C_2H_5	4-OCF_3	160,53	130,70	120,82	114,36	143,90 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,17	111,15	141,58	120,18 (q, *J*= 256,2 Hz)	12,49 (ind. N-CH_2*CH_3*) 34,30 (ind. N-*CH_2*CH_3)
6l	C_2H_5	3-Cl	161,04	131,26	121,30	114,94	144,40 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,68	111,65	142,10	120,68 (q, *J*= 256,2 Hz)	13,00 (ind. N-CH_2*CH_3*) 34,80 (ind. N-*CH_2*CH_3)
7a	$C_6H_5CH_2$	H	161,43	130,59	121,55	114,89	144,55 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,46	112,00	141,94	120,64 (q, *J*= 256,2 Hz)	43,18 (ind. N-*CH_2*C_6H_5) 127,93 (benz. $C_{2,6}$) 128,17 (benz. C_4) 129,21 (benz. $C_{3,5}$) 135,89 (benz. C_1)
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	161,42	130,50	121,56	114,91	144,55 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,41	111,99	141,93	120,64 (q, *J*= 256,0 Hz)	43,18 (ind. N-*CH_2*C_6H_5) 127,92 (benz. $C_{2,6}$) 128,16 (benz. C_4) 129,20 (benz. $C_{3,5}$) 135,89 (benz. C_1)

*100 MHz, DMSO-d_6/TMS

Tablo 5-72: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait indol halkası ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (125 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

Bileşik	R_1	R_2	İnd. C_2	İnd. C_3	İnd. C_{3a}	İnd. C_4	İnd. C_5	İnd. C_6	İnd. C_7	İnd. C_{7a}	OCF_3	R_1
7c*	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	161,41	130,43	121,56	114,86	144,53 (q, *J*= 2,3 Hz)	124,38	111,97	141,89	120,63 (q, *J*= 256,1 Hz)	43,16 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,91 (benz. $C_{2,6}$) 128,15 (benz. C_4) 129,19 (benz. $C_{3,5}$) 135,90 (benz. C_1)
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	161,43	130,59	121,52	114,95	144,55 (q, *J*= 1,9 Hz)	124,47	112,01	141,94	120,64 (q, *J*= 256,2 Hz)	43,19 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,93 (benz. $C_{2,6}$) 128,16 (benz. C_4) 129,21 (benz. $C_{3,5}$) 135,89 (benz. C_1)
7i*	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	160,92	130,08	121,03	114,37	144,04 (q, *J*= 2,0 Hz)	123,94	111,49	141,42	120,14 (q, *J*= 256,2 Hz)	42,69 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,43 (benz. $C_{2,6}$) 127,66 (benz. C_4) 128,70 (benz. $C_{3,5}$) 135,90 (benz. C_1)
7k*	$C_6H_5CH_2$	3-F	160,94	130,47	120,93	114,45	144,06 (q, *J*= 2,0 Hz)	124,09	111,55	141,55	120,14 (q, *J*= 256,2 Hz)	42,70 (ind. N-*C*$H_2$$C_6H_5$) 127,43 (benz. $C_{2,6}$) 127,67 (benz. C_4) 128,70 (benz. $C_{3,5}$) 135,35 (benz. C_1)

*100 MHz, DMSO-d_6/TMS



Tablo 5-73: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait tiyosemikarbazid artığı ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (125 MHz, DMSO-d_6/TMS)

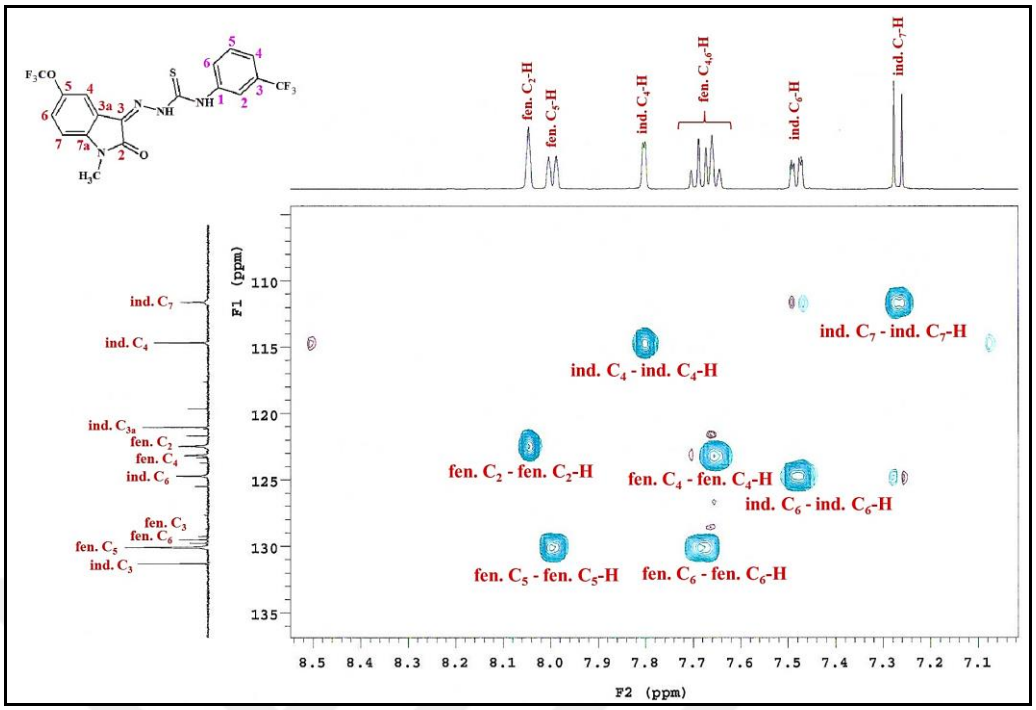
Bileşik	R_1	R_2	C=S	Fen. C_1	Fen. C_2	Fen. C_3	Fen. C_4	Fen. C_5	Fen. C_6	R_2
5a*	CH_3	3-CH_3	176,21	137,83	126,17	138,11	126,95	128,26	122,88	20,87 (CH_3)
5b	CH_3	3-CF_3	177,00	139,55	122,49 (q, *J*= 3,8 Hz)	129,64 (q, *J*= 31,7 Hz)	123,18 (q, *J*= 3,9 Hz)	130,10	130,08	124,42 (q, *J*= 272,4 Hz, CF_3)
5c*	CH_3	4-CF_3	176,31	141,94	125,68	125,53 (q, *J*= 3,9 Hz)	126,16 (q, *J*= 32,3 Hz)	125,53 (q, *J*= 3,9 Hz)	125,68	124,17 (q, *J*= 272,3 Hz, CF_3)
5d	CH_3	4-C_2H_5	176,78	136,36	126,24	128,21	142,45	128,21	126,24	16,07 (CH_2*CH_3) 28,22 (*CH_2*CH_3)
5i	CH_3	3-F	176,72	140,39 (d, *J*= 11,6 Hz)	112,98 (d, *J*= 23,0 Hz)	162,11 (d, *J*= 242,7 Hz)	113,42 (d, *J*= 20,1 Hz)	130,48 (d, *J*= 9,7 Hz)	121,99	--
6a*	C_2H_5	H	176,35	138,24	125,82	128,45	126,32	128,45	125,82	--
6b	C_2H_5	3-CH_3	176,70	138,33	126,66	138,60	127,44	128,75	123,35	21,37 (CH_3)

*100 MHz, DMSO-d_6/TMS

Tablo 5-73: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin HSQC-2D/ HMBC-2D analizlerine ait tiyosemikarbazid artığı ^{13}C-NMR bulguları (δ ppm) (125 MHz, DMSO-d_6/TMS) (Devam)

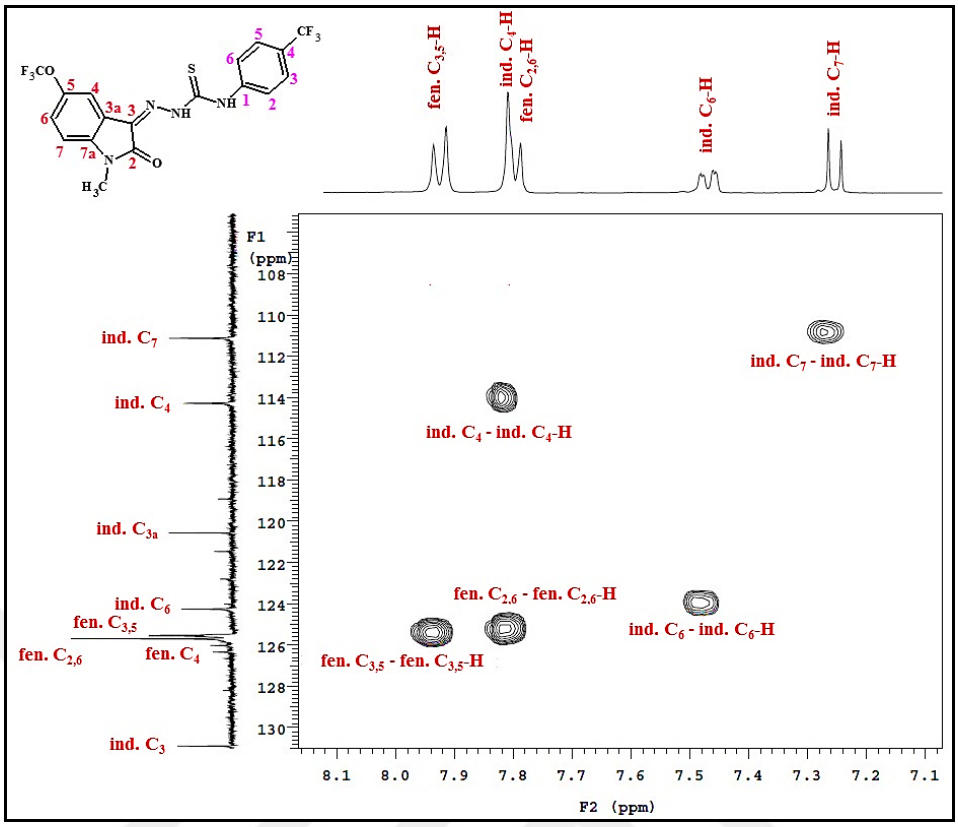
Bileşik	R_1	R_2	C=S	Fen. C_1	Fen. C_2	Fen. C_3	Fen. C_4	Fen. C_5	Fen. C_6	R_2
6f	C_2H_5	3-OCH_3	176,57	139,81	111,81	159,72	112,28	129,69	118,26	55,71 (OCH_3)
6i*	C_2H_5	4-OCF_3	176,54	137,39	127,56	121,13	146,00 (q, *J*= 1,9 Hz)	121,13	127,56	120,11 (q, *J*= 256,8 Hz, OCF_3)
6l	C_2H_5	3-Cl	176,78	140,18	125,69	133,01	126,54	130,53	124,68	--
7a	$C_6H_5CH_2$	H	176,87	138,73	126,37	128,98	126,88	128,98	126,37	--
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	176,72	138,36	126,66	138,61	127,48	128,78	123,40	21,38 (CH_3)
7c*	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	176,83	136,16	126,20	129,42	136,15	129,42	126,20	21,11 (CH_3)
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	176,60	139,81	111,86	159,74	112,30	129,71	118,29	55,77 (OCH_3)
7i*	$C_6H_5CH_2$	4-SCH_3	176,25	135,24	126,29	125,86	136,01	125,86	126,29	14,85 (SCH_3)
7k*	$C_6H_5CH_2$	3-F	176,24	139,89 (d, *J*= 10,3 Hz)	112,50 (d, *J*= 24,5 Hz)	161,63 (d, *J*= 243,2 Hz)	112,96 (d, *J*= 20,7 Hz)	130,02 (d, *J*= 9,0 Hz)	121,51 (d, *J*= 3,2 Hz)	--

*100 MHz, DMSO-d_6/TMS



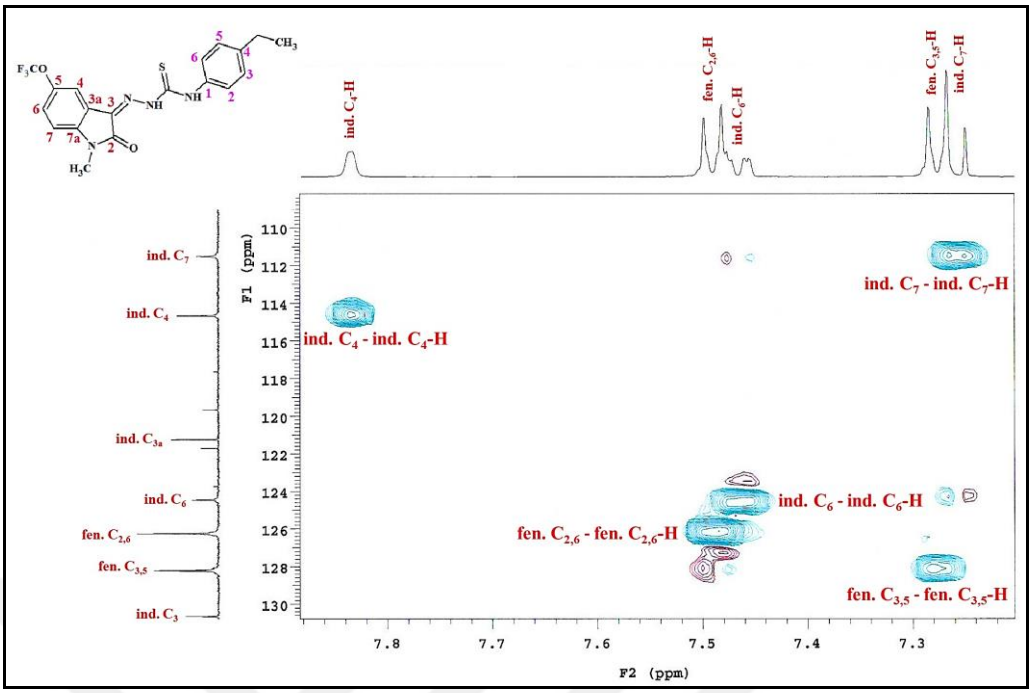
Şekil 5-69: Madde 5b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 105,00-135,00 ppm)

5c bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda sırasıyla δ 7,26 (d, *J*= 8,6 Hz) ve 7,47 (ddd, *J*= 8,6; 2,4; 0,8 Hz) ppm de sinyal veren indol C_7 ve C_6 protonlarının ^{13}C skalasında δ 111,12 ve 124,25 ppm de gözlenen indol C_7 ve C_6 karbon rezonansları ile korelasyonda olduğu görülmekte, δ 7,78-7,82 ppm alanında multiplet olarak değerlendirilen indol C_4 ve eşdeğer fenil $C_{2,6}$ protonlarından kaynaklanan, üç protona karşılık gelen proton sinyalleri sırasıyla δ 114,28 ve 125,68 ppm de gözlenen indol C_4 ve eşdeğer fenil $C_{2,6}$ karbonları ile korelasyon oluşturmaktadır. Bu bulgular kimyasal kayma değerleri birbirine çok yakın olan indol C_4 ve fenil $C_{2,6}$ proton sinyallerinin çıkış sırasını doğrulamaktadır. Eşdeğer iki protona karşılık gelen δ 7,93 (d, *J*= 8,6 Hz) ppm de izlenen fenil $C_{3,5}$ protonlarının ^{13}C skalasında δ 125,53 (q, *J*= 3,9 Hz) ppm de gözlenen sinyal ile çapraz pik oluşturması bulguların doğruluğunu kanıtlamaktadır. İndol halkasının 1- konumundaki metil protonlarının δ 3,24 (s) ppm de sinyal verdiği, bu rezonansın ^{13}C skalasında δ 25,93 ppm de gözlenen metil karbon sinyali ile etkileştiği belirlenen diğer bulgulardır (Şekil 4-22 ve 5-70).



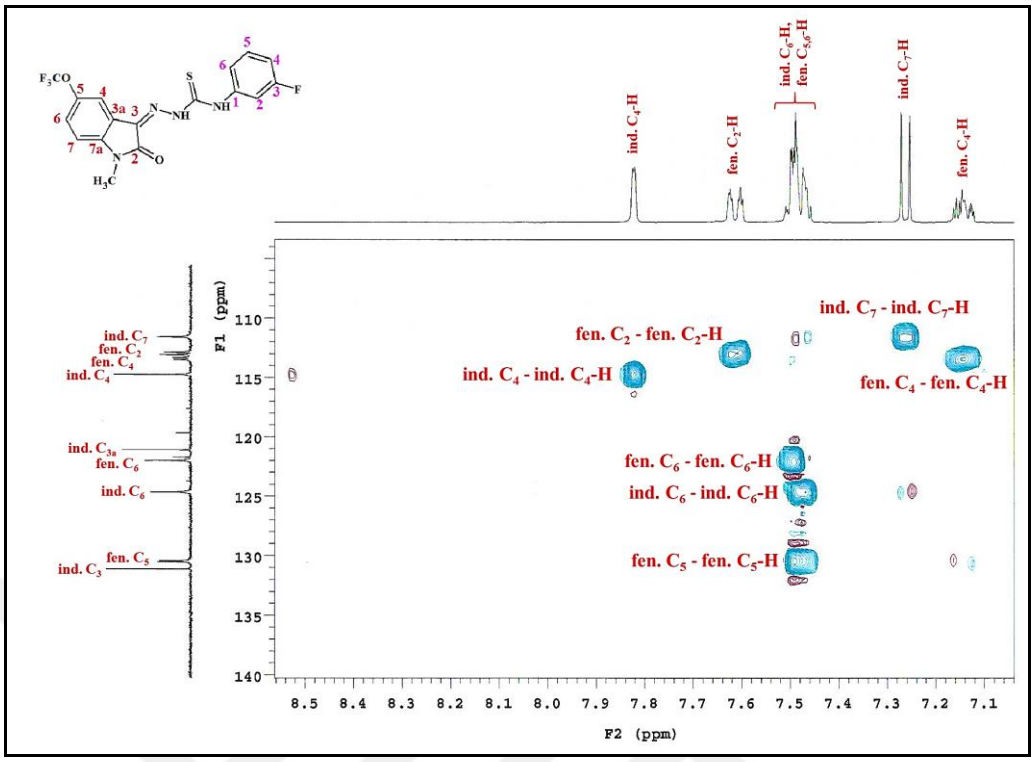
Şekil 5-70: Madde 5c'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,10 ppm; δ 106,00-130,00 ppm)

5d bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda sırasıyla δ 7,26 (d, *J*= 8,8 Hz) ve 7,83 (d, *J*= 1,5 Hz) ppm de sinyal veren indol C_7 ve C_4 protonlarının ^{13}C skalasında δ 111,51 ve 114,66 ppm de gözlenen indol C_7 ve C_4 karbon rezonansları ile çapraz pik oluşturduğu belirlenmiştir. δ 7,27 (2H, d, *J*= 7,4 Hz) ve 7,49 (2H, d, *J*= 8,3 Hz) ppm de izlenen eşdeğer fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ protonlarının ^{13}C skalasında sırasıyla δ 128,21 ve 126,24 ppm de gözlenen fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ karbonlarına ait sinyaller ile korelasyonda olduğu görülmektedir. İndol C_6 proton sinyali eşdeğer fenil $C_{2,6}$ proton sinyali ile birlikte δ 7,44-7,50 (m) ppm de rezonans vermiş, bu sinyalin δ 124,46 ppm de indol C_6 karbonunu tanımlayan pik ile korelasyon göstermesi değerlendirmeyi doğrulamıştır. İndol halkasının 1- konumundaki metil protonlarının δ 3,25 (s) ppm, fenil halkasının 4-konumundaki etil grubunun metil ve metilen protonlarının sırasıyla δ 1,20 (t, *J*= 7,3 Hz) ve 2,64 (q, *J*= 7,3 Hz) ppm de sinyal verdiği belirlenmiş, bu sinyallerin ^{13}C skalasında sırasıyla δ 26,41, 16,07 ve 28,22 ppm de gözlenen metil, etil grubu metil ve metilen karbon sinyalleri ile çapraz pikler oluşturması yapının doğruluğunu desteklemiştir (Şekil 4-27 ve 5-71).



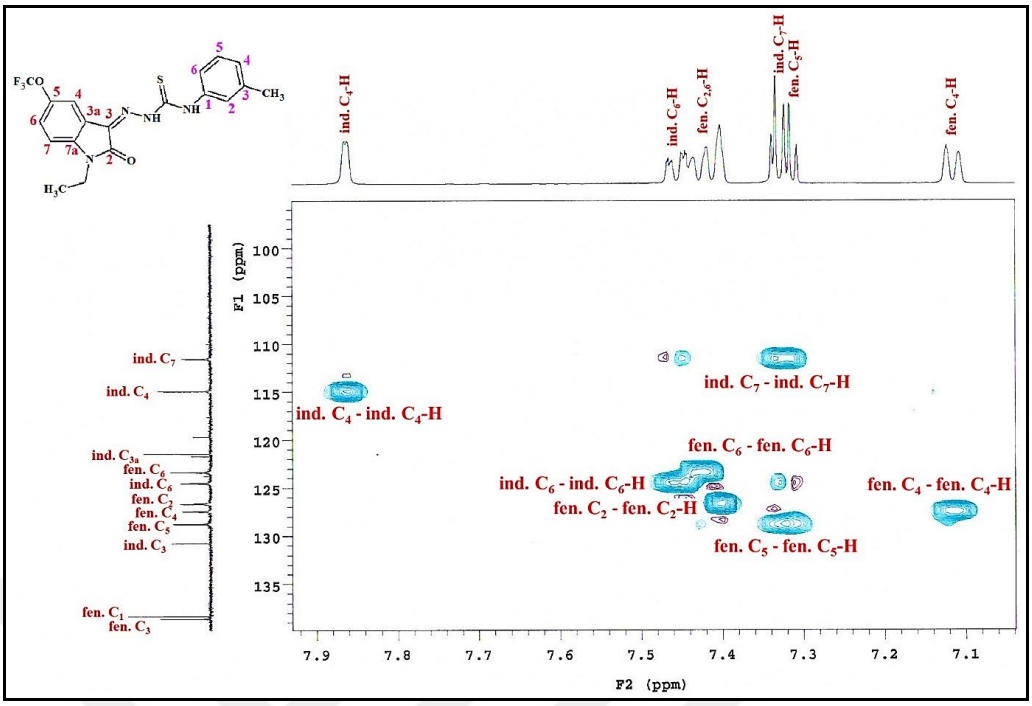
Şekil 5-71: Madde 5d'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,20-7,90 ppm; δ 110,00-130,00 ppm)

5i bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda sırasıyla δ 7,26 (d, *J*= 8,8 Hz) ve 7,82 (d, *J*= 2,0 Hz) ppm de sinyal veren indol C_7 ve C_4 protonlarının ^{13}C skalasında δ 111,58 ve 114,75 ppm de gözlenen indol C_7 ve C_4 karbon rezonansları ile çapraz pikler oluşturduğu belirlenmiştir. δ 7,46-7,51 ppm alanında izlenen indol C_6, fenil C_5 ve C_6 protonlarından kaynaklanan, üç protona eşdeğer multipletin sırasıyla δ 124,66, 130,48 (d, *J*= 9,7 Hz) ve 121,99 ppm de gözlenen indol C_6, fenil C_5 ve C_6 karbonları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Fenil C_4 protonunun δ 7,13-7,16 (1H, m) ppm, fenil C_2 protonunun δ 7,60 ve 7,61 (2dd, *J*= 10,8, 2,0; 10,8, 2,0 Hz) ppm de izlendiği spektrumda fenil C_4 ve C_2 protonlarının ^{13}C skalasında sırasıyla δ 113,42 (d, *J*= 20,1 Hz) ve 112,98 (d, *J*= 23,0 Hz) ppm de gözlenen karbon sinyalleri ile etkileştiği belirlenmiştir. Flora göre *o*- ve *m*- konumlarda yer alan karbon sinyallerinin dublet şeklinde bölünmesi ve etkileşme değişmezi değerlerinin literatüre uygun olması değerlendirmenin doğruluğunu desteklemektedir. İndol halkasının 1- konumundaki δ 3,25 (s) ppm de sinyal veren metil protonları ^{13}C skalasında δ 26,41 ppm de gözlenen metil karbon rezonansı ile çapraz pik oluşturmuştur (Şekil 4-47 ve 5-72).



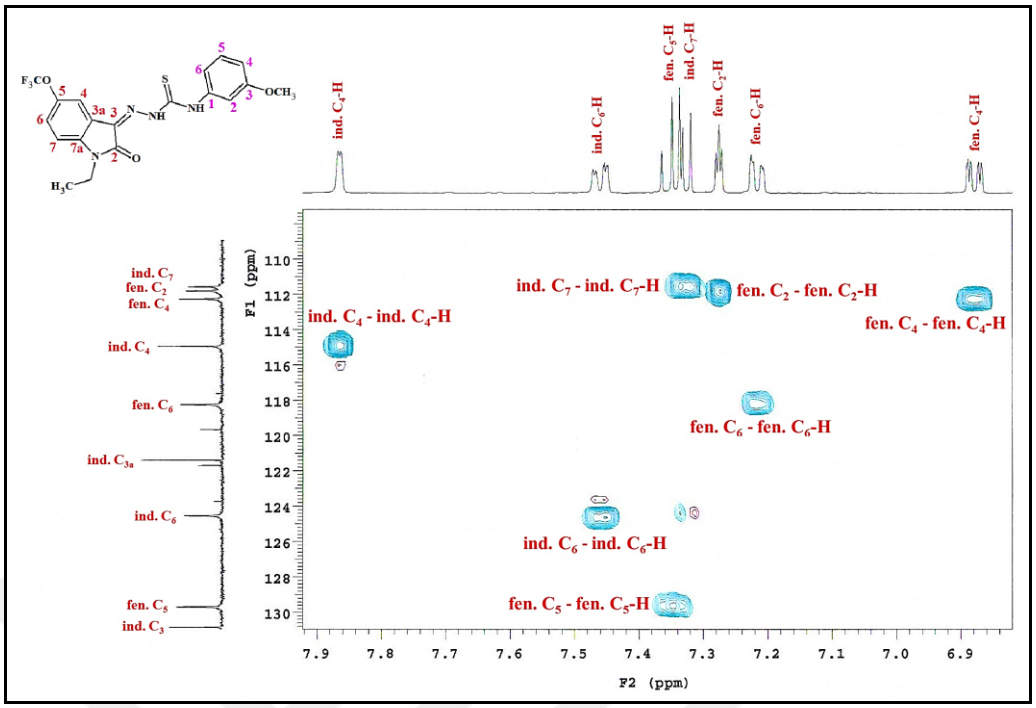
Şekil 5-72: Madde 5i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 105,00-140,00 ppm)

6b bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda sırasıyla δ 7,32 (d, *J*= 8,3 Hz), 7,46 (dd, *J*= 8,8, 2,4 Hz) ve 7,86 (d, *J*= 1,5 Hz) ppm de sinyal veren indol C_7, C_6 ve C_4 protonlarının ^{13}C skalasında sırasıyla δ 111,56, 124,50 ve 114,92 ppm de gözlenen indol C_7, C_6 ve C_4 karbon rezonansları ile korelasyon oluşturduğu saptanmıştır. Sırasıyla δ 7,12 (d, *J*= 7,8 Hz) ve 7,31 (t, *J*= 7,8 Hz) ppm de rezonans veren fenil C_4 ve C_5 protonları ^{13}C skalasında δ 127,44 ve 128,75 ppm deki karbon sinyalleri ile çapraz pikler oluşturmuştur. Benzer magnetik çevreye sahip olan fenil C_2 ve C_6 protonlarını tanımlayan δ 7,40-7,42 ppm alanında gözlenen iki protona eşdeğer multipletin sırasıyla δ 126,66 ve 123,35 ppm de izlenen fenil C_2 ve C_6 karbonları ile etkileşmesi değerlendirmeyi doğrulamaktadır. İndol halkasının 1- konumundaki etil grubunun metil ve metilen protonlarının sırasıyla δ 1,22 (t, *J*= 7,3 Hz) ve 3,80 (q, *J*= 7,3 Hz) ppm, fenil halkasının 3- konumundaki metil protonlarının δ 2,35 (s) ppm de sinyal verdiği belirlenmiş, bu sinyallerin ^{13}C skalasında sırasıyla δ 13,01, 34,77 ve 21,37 ppm de gözlenen etil grubu metil ve metilen karbon sinyalleri ve metil karbon sinyali ile çapraz pikler oluşturması yapının doğruluğunu desteklemiştir (Şekil 4-65 ve 5-73).



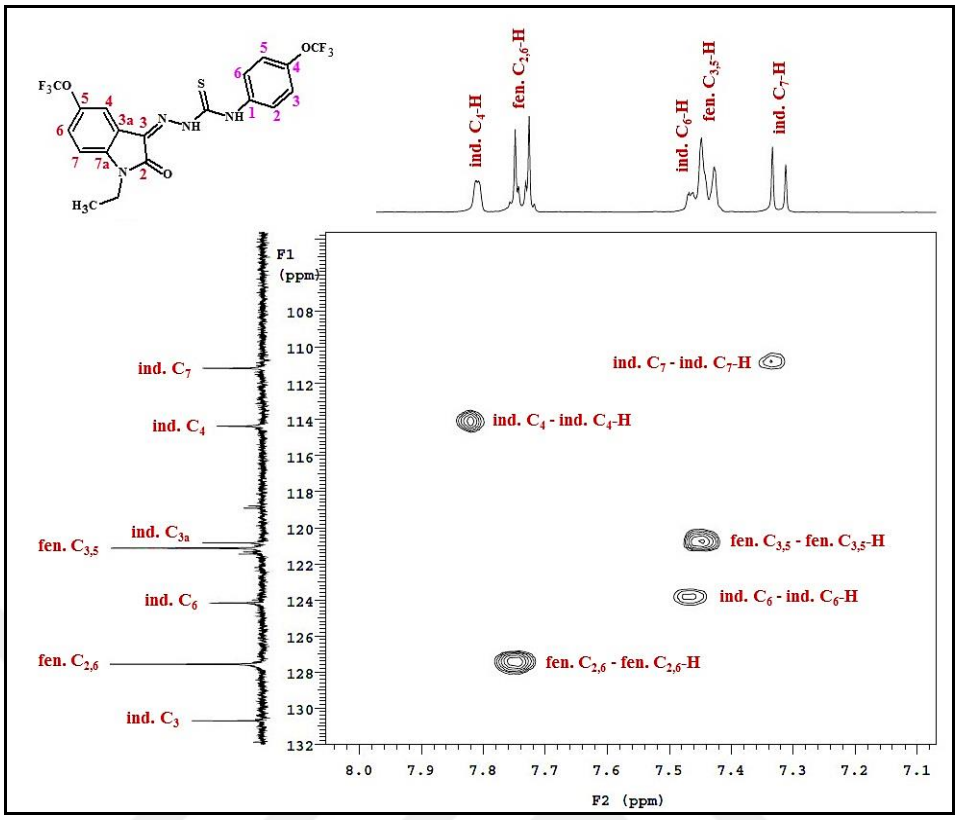
Şekil 5-73: Madde 6b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 95,00-140,00 ppm)

6f bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda aromatik alan incelendiğinde indol C_7, C_6 ve C_4 protonlarının δ 7,33 (d, *J*= 8,8 Hz), 7,46 (dd, *J*= 8,8; 2,4 Hz) ve 7,86 (d, *J*= 2,0 Hz) ppm de sinyal verdiği belirlenmiştir. Bu proton sinyalleri ^{13}C skalasında sırasıyla δ 111,57, 124,54 ve 114,96 ppm de gözlenen indol C_7, C_6 ve C_4 karbon sinyalleri ile çapraz pikler oluşturmuştur. Sırasıyla δ 6,88 (dd, *J*= 8,3; 2,0 Hz), 7,21-7,33 (1H, m), 7,28 (dd, *J*= 2,4; 2,0 Hz), 7,35 (dd, *J*= 8,3; 7,8 H) ppm de izlenen fenil C_4, C_6, C_2 ve C_5 protonlarının ^{13}C skalasında δ 112,28, 118,26, 111,81 ve 129,69 ppm de gözlenen fenil C_4, C_6, C_2 ve C_5 karbon sinyalleri ile korelasyonda olması değerlendirmeyi doğrulamaktadır. İndol halkasının 1- konumundaki etil grubunun metil ve metilen protonları sırasıyla δ 1,22 (t, *J*= 7,3 Hz) ve 3,83 (q, *J*= 7,3 Hz) ppm de sinyal verdiği belirlenmiş, bu sinyallerin ^{13}C skalasında sırasıyla δ 13,01 ve 34,77 ppm de gözlenen etil grubu metil ve metilen karbon sinyalleri ile çapraz pikler oluşturduğu saptanmıştır. Fenil halkasının 3- konumundaki metoksi grubunun δ 3,79 (s) ppm de tanımlanan proton sinyalinin δ 55,71 ppm de izlenen karbon rezonansı ile ilişkili olduğu gözlenmiş, bu veriler yapının doğruluğunu kanıtlamıştır (Şekil 4-84 ve 5-74).



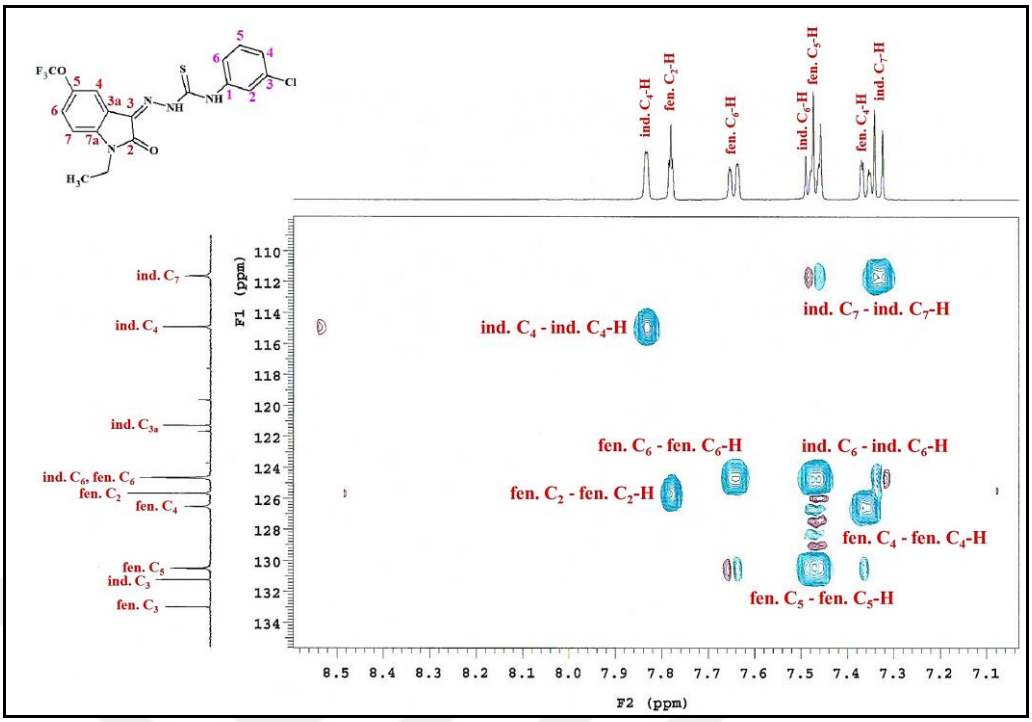
Şekil 5-74: Madde 6f'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-7,90 ppm; δ 110,00-130,00 ppm)

6i bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda indol C_7 ve C_4 protonları sırasıyla δ 7,32 (d, *J*= 8,6 Hz) ve 7,81 (d, *J*= 1,2 Hz) ppm de sinyal vermiş, bu rezonanslar ^{13}C skalasında δ 111,15 ve 114,36 ppm de gözlenen karbon rezonanslarıyla çapraz pik oluşturmuştur. Fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ protonlarına karşılık gelen ikişer protona eşdeğer olan δ 7,44 (d, *J*= 8,2 Hz) ve 7,74 (d, *J*= 9,0 Hz) ppm de izlenen dubletlerin ^{13}C skalasında δ 121,13 ve 127,56 ppm de gözlenen sinyaller ile ilişkili olduğu görülmüş, izlenen çapraz piklerin sırasıyla eşdeğer fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ karbonlarına ait olduğu belirlenmiştir. δ 7,44-7,47 (m) ppm alanında eşdeğer fenil $C_{3,5}$ protonları ile birlikte izlenen indol C_6 proton sinyalinin δ 124,17 ppm de indol C_6 karbonunu tanımlayan sinyal ile korelasyon yapması değerlendirmeyi doğrulamıştır. Sırasıyla δ 1,21 (t, *J*= 7,0 Hz) ve 3,81 (q, *J*= 7,0 Hz) ppm de sinyal veren indol halkasının 1- konumundaki etil grubunun metil ve metilen proton sinyalleri ^{13}C skalasında sırasıyla δ 12,49 ve 34,30 ppm de gözlenen etil grubu metil ve metilen karbon sinyalleri ile korelasyon göstermiştir (Şekil 4-98 ve 5-75).



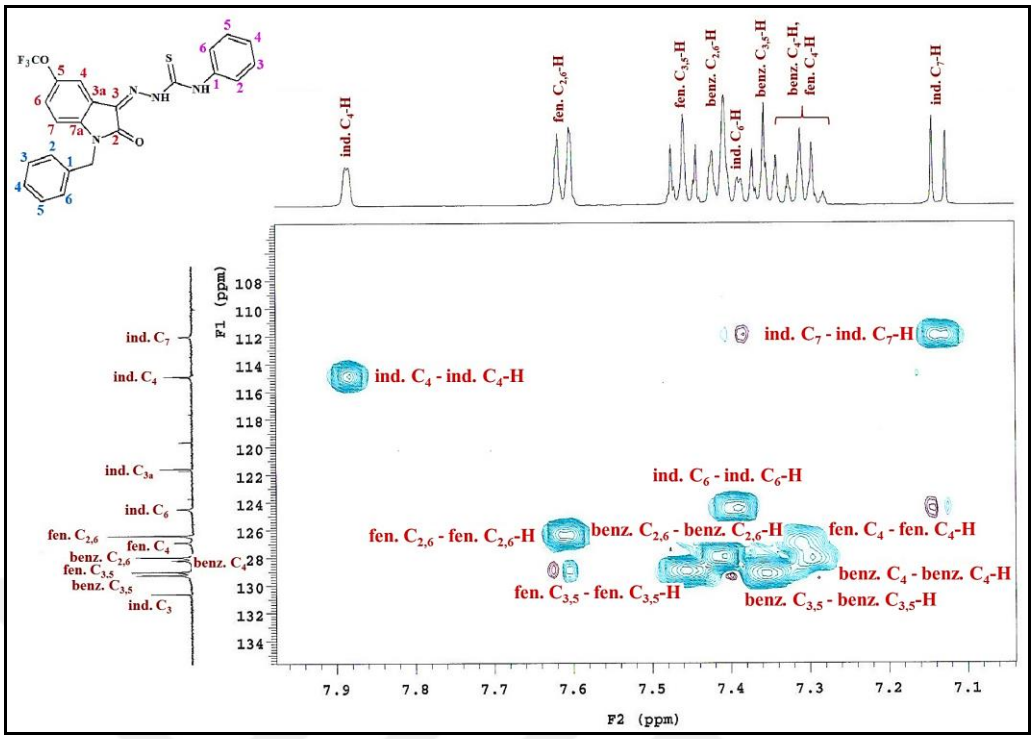
Şekil 5-75: Madde 6i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,00 ppm; δ 106,00-132,00 ppm)

6l bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda aromatik alan incelendiğinde indol C_7 ve C_4 protonlarının δ 7,33 (d, *J*= 8,8 Hz) ve 7,83 (d, *J*= 1,5 Hz) ppm de sinyal verdiği belirlenmiştir. Bu proton sinyalleri ^{13}C skalasında δ 111,65 ve 114,94 ppm de gözlenen indol C_7 ve C_4 karbonları ile çapraz pikler oluşturmuştur. Sırasıyla δ 7,36 (dd, *J*= 8,3; 2,4 Hz), 7,47 (dd, *J*= 8,3; 7,8 Hz), 7,64 (dd, *J*= 7,8; 2,0 Hz) ve 7,78 (dd, *J*= 2,0; 2,0 Hz) ppm de izlenen fenil C_4, C_5, C_6 ve C_2 protonlarının ^{13}C skalasında C_4, C_5, C_6 ve C_2 karbonlarına karşılık gelen δ 126,54, 130,53, 124,68 ve 125,69 ppm de gözlenen sinyaller ile korelasyonda olduğu belirlenmiştir. İndol C_6 proton sinyali benzer magnetik çevreye sahip fenil C_5 proton sinyali ile birlikte δ 7,46-7,49 ppm alanında multiplet şeklinde gözlenmiş, bu sinyalin δ 124,68 ppm de rezonans veren indol C_6 karbonunu tanımlayan sinyal ile çapraz pik oluşturması değerlendirmenin doğruluğunu desteklemiştir. Sırasıyla δ 1,22 (t, *J*= 7,3 Hz) ve 3,82 (q, *J*= 7,3 Hz) ppm de sinyal veren 1-etil grubu metil ve metilen protonlarının ^{13}C skalasında sırasıyla δ 13,00 ve 34,80 ppm de gözlenen etil grubu metil ve metilen karbon sinyalleri ile çapraz pikler oluşturduğu saptanmıştır (Şekil 4-110 ve 5-76).



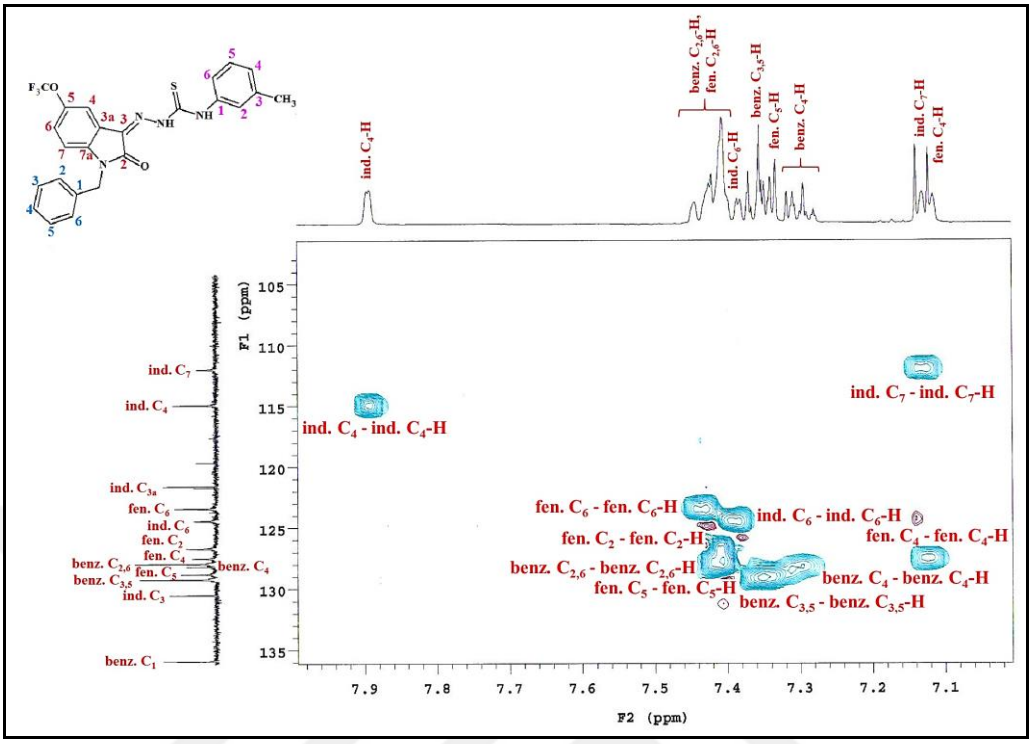
Şekil 5-76: Madde 6l'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-8,50 ppm; δ 110,00-134,00 ppm)

7a bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda δ 7,13 (d, *J*= 8,8 Hz) ve 7,88 (d, *J*= 2,0 Hz) ppm değerlerinde sinyal veren indol C_7 ve C_4 protonları ^{13}C skalasında δ 112,00 ve 114,89 ppm de gözlenen karbon rezonanslarıyla çapraz pik oluşturmuştur. Eşdeğer fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ protonları için sırasıyla δ 7,46 (dd, *J*= 8,3; 7,8 Hz) ve 7,61 (d, *J*= 7,3 Hz) ppm deki sinyallerin, ^{13}C skalasında sırasıyla eşdeğer fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ karbonlarını tanımlayan δ 128,98 ve 126,37 ppm deki pikler ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. δ 7,36 (dd, *J*= 7,8; 7,3 Hz) ve 7,41 (d, *J*= 7,3 Hz) ppm de iki protona eşdeğer sinyaller şeklinde gözlenen benzil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ protonlarının ^{13}C skalasında sırasıyla δ 129,21 ve 127,93 ppm de gözlenen benzil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ karbon sinyalleri ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. δ 7,38-7,42 ppm aralığında benzil $C_{2,6}$ protonları ile birlikte multiplet şeklinde gözlenen indol C_6 protonunun δ 124,46 ppm deki karbon sinyali ile ilişkili olması, δ 7,28-7,33 ppm aralığındaki benzil C_4 ve fenil C_4 proton sinyallerini tanımlayan iki protona eşdeğer multipletin sırasıyla δ 128,17 ve 126,88 ppm değerlerindeki karbon sinyalleri ile çapraz pikler oluşturması ^{1}H-NMR değerlendirmesini doğrulamıştır. δ 5,03 (s) ppm de sinyal veren benzil grubu metilen protonu, δ 43,18 ppm de gözlenen benzil metilen karbon sinyali ile etkileşim göstermiştir (Şekil 4-125 ve 5-77).



Şekil 5-77: Madde 7a'nın HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 108,00-134,00 ppm)

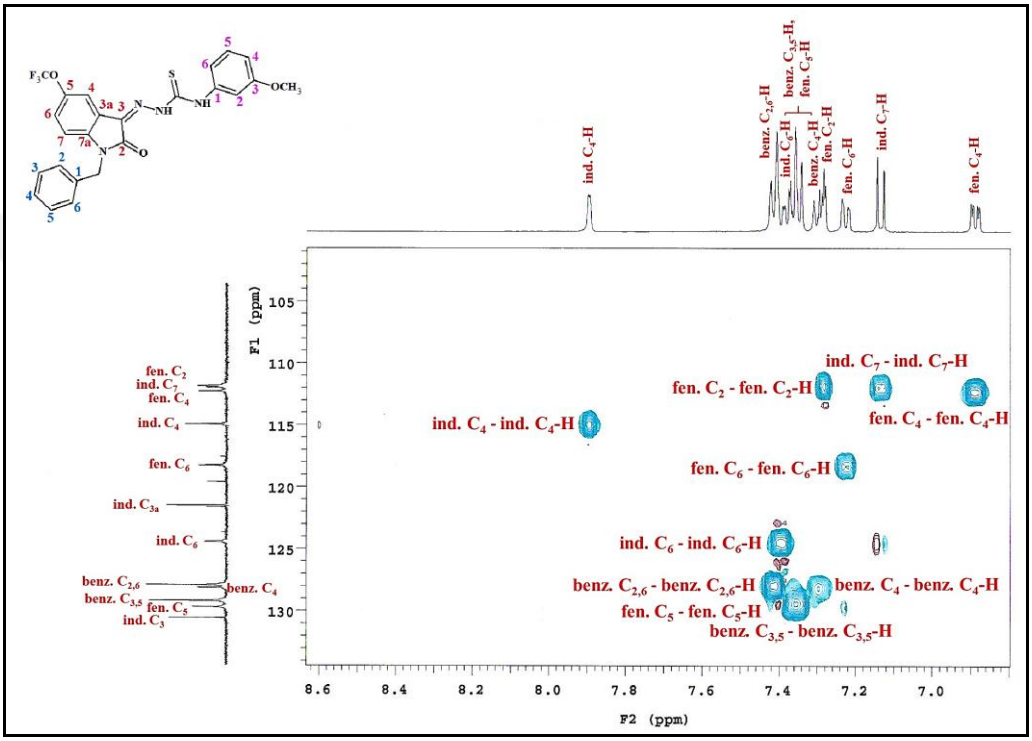
7b bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda aromatik alan incelendiğinde indol C_7 ve C_4 protonlarının δ 7,13 (d, *J*= 8,8 Hz) ve 7,89 (d, *J*= 2,0 Hz) ppm de sinyal verdiği, bu proton sinyallerinin ^{13}C skalasında δ 111,99 ve 114,91 ppm de gözlenen indol C_7 ve C_4 karbon sinyalleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Sırasıyla δ 7,12 (d, *J*= 7,3 Hz) ve 7,33 (d, *J*= 7,8 Hz) ppm de izlenen fenil C_4 ve C_5 protonlarının ^{13}C skalasında fenil C_4 ve C_5 karbonlarını tanımlayan δ 127,48 ve 128,78 ppm de gözlenen sinyaller ile çapraz pikler oluşturduğu belirlenmiştir. Benzil C_4 ve eşdeğer benzil $C_{3,5}$ protonları sırasıyla δ 7,28-7,32 (1H, m) ve 7,36 (dd, *J*= 7,3; 7,3 Hz) ppm de rezonans vermiş, bu sinyaller ^{13}C skalasında sırasıyla δ 128,16 ve 129,20 ppm de gözlenen benzil C_4 ve $C_{3,5}$ karbon sinyalleri ile korelasyon oluşturmuştur. δ 7,38-7,44 ppm alanında benzer magnetik çevreye sahip benzil $C_{2,6}$, indol C_6, fenil C_2 ve C_6 protonlarının beş protona eşdeğer multiplet şeklindeki sinyalin, sırasıyla δ 127,92, 124,41, 126,66 ve 123,40 ppm de benzil $C_{2,6}$, indol C_6, fenil C_2 ve C_6 karbon sinyalleri ile çapraz pikler oluşturması ^1H-NMR değerlendirmesini doğrulamıştır. Fenil halkasının 3- konumundaki metil ve benzil metilen protonlarının sırasıyla δ 2,36 (s) ve 5,03 (s) ppm de sinyal verdiği belirlenmiş, bu sinyallerin ^{13}C skalasında sırasıyla δ 21,38 ve 43,18 ppm de gözlenen metil ve metilen karbon sinyalleri ile etkileşmesi yapının doğruluğunu desteklemiştir (Şekil 4-132 ve 5-78).



Şekil 5-78: Madde 7b'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,10-7,90 ppm; δ 105,00-135,00 ppm)

7g bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda δ 7,13 (d, *J*= 8,3 Hz) ve 7,89 (d, *J*= 1,5 Hz) ppm de sinyal veren indol C_7 ve C_4 protonlarının ^{13}C skalasında δ 112,01 ve 114,95 ppm de gözlenen indol C_7 ve C_4 karbon rezonansları ile korelasyonda olduğu görülmekte, δ 7,34-7,41 ppm alanında multiplet olarak değerlendirilen fenil C_5, eşdeğer benzil $C_{3,5}$ ve indol C_6 protonlarından kaynaklanan, dört protona karşılık gelen proton sinyallerinin sırasıyla δ 129,71, 129,21 ve 124,47 ppm de gözlenen fenil C_5, eşdeğer benzil $C_{3,5}$ ve indol C_6 karbonları ile korelasyon oluşturması kimyasal kayma değerleri birbirine çok yakın olan bu proton sinyallerinin çıkış sırasını doğrulamıştır. Sırasıyla δ 6,88 (dd, *J*= 8,3; 2,4 Hz), 7,21-7,24 (1H, m) ve 7,28 (dd, *J*= 2,4; 2,0 Hz) ppm de izlenen fenil C_4, C_6 ve C_2 protonlarının ^{13}C skalasında fenil C_4, C_6 ve C_2 karbonlarına karşılık gelen δ 112,30, 118,29 ve 111,86 ppm de gözlenen sinyaller ile çapraz pikler oluşturduğu belirlenmiştir. Kimyasal kayma değeri fenil C_2 protonuna çok yakın olan ve δ 7,28-7,31 (1H, m) ppm de gözlenen benzil C_4 protonu ve δ 7,41 (d, *J*= 7,3 Hz) ppm de sinyal veren eşdeğer benzil $C_{2,6}$ protonları ^{13}C skalasında sırasıyla δ 128,16 ve 127,93 ppm de gözlenen benzil C_4 ve $C_{2,6}$ karbon sinyalleri ile korelasyon göstermiştir ve ^1H-NMR değerlendirmesini doğrulamıştır. δ 5,03 (s) ppm de sinyal veren benzil grubunun

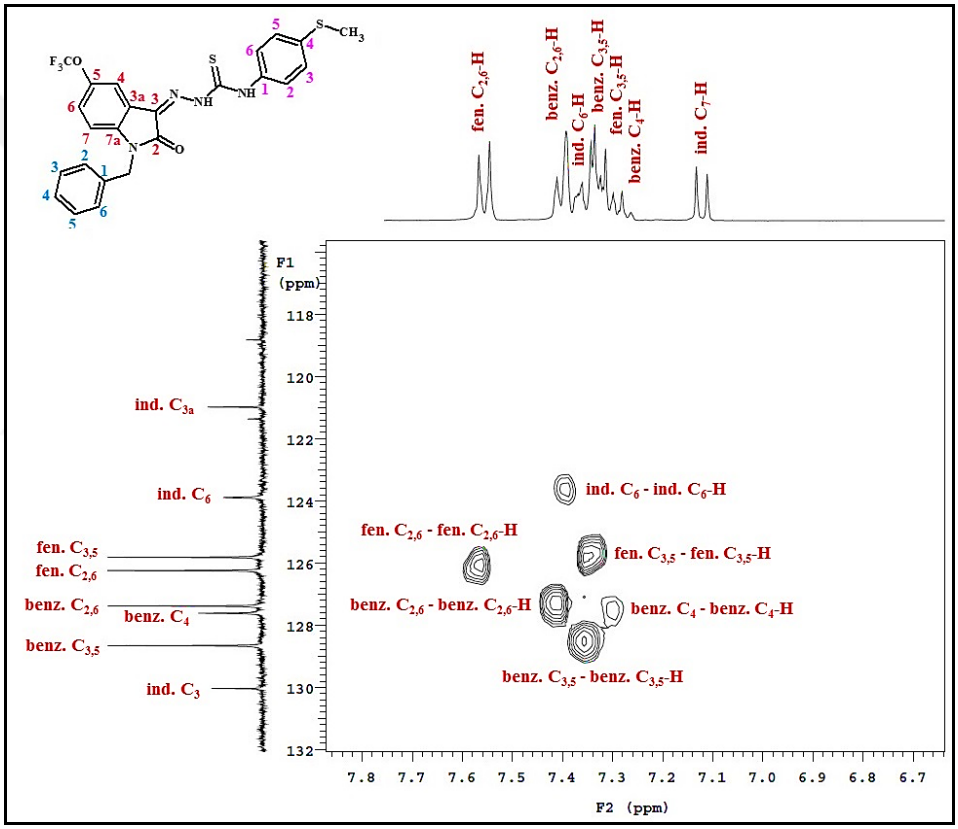
metilen protonları ^{13}C skalasında δ 43,19 ppm de gözlenen metilen karbon sinyali ile çapraz pik oluşturmuş, fenil halkasının 3- konumundaki δ 3,79 (s) ppm de tanımlanan metoksi grubu proton sinyalinin δ 55,77 ppm de izlenen metoksi grubunun karbon rezonansı ile etkileştiği gözlenmiş, bu veriler yapının doğruluğunu kanıtlamıştır (Şekil 4-160 ve 5-79).



Şekil 5-79: Madde 7g'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-8,60 ppm; δ 100,00-130,00 ppm)

7i bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda indol C_7 ve C_4 protonları sırasıyla δ 7,12 (d, *J*= 8,6 Hz) ve 7,86 (s) ppm de sinyal vermiş, bu rezonanslar ^{13}C skalasında δ 111,49 ve 114,37 ppm de gözlenen karbon rezonanslarıyla çapraz pikler oluşturmuştur. Fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ protonlarına karşılık gelen ikişer protona eşdeğer olan δ 7,33 (d, *J*= 8,6 Hz) ve 7,56 (d, *J*= 8,6 Hz) ppm de izlenen dubletlerin ^{13}C skalasında δ 125,86 ve 126,29 ppm de gözlenen sinyaller ile çapraz pikler oluşturduğu belirlenmiş, izlenen bu sinyallerin sırasıyla eşdeğer fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ karbonlarını tanımladığı saptanmıştır. Benzer kimyasal kayma değerine sahip olan indol C_6 ve eşdeğer benzil $C_{2,6}$ protonları birlikte δ 7,36-7,42 (m) ppm de üç protona eşdeğer sinyal vermiş, bu multipletin sırasıyla δ 123,94 ve 127,43 ppm de indol C_6 ve eşdeğer benzil $C_{2,6}$ karbonlarına karşılık

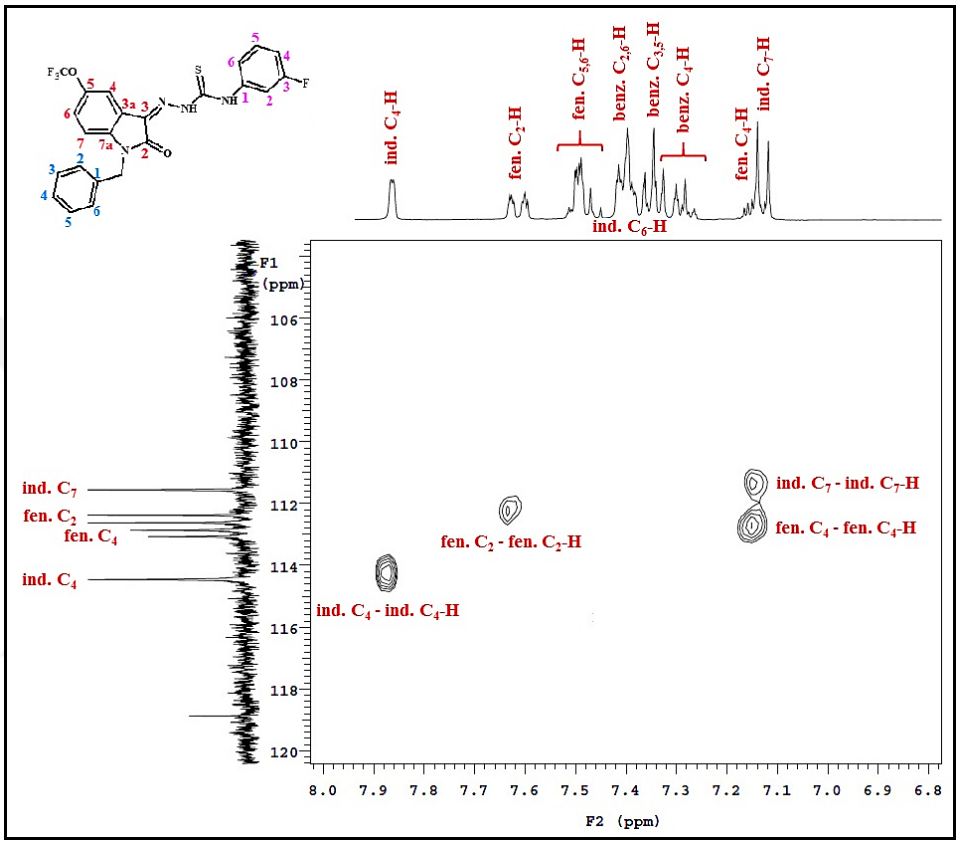
gelen sinyaller ile korelasyon yapması değerlendirmeyi doğrulamıştır. δ 5,02 (s), 7,26-7,31 (m) ve 7,34 (dd, *J*= 7,4; 7,0 Hz) ppm de sinyal veren benzil metilen, benzil C_4 ve $C_{3,5}$ protonlarının ^{13}C skalasında sırasıyla δ 42,69, 127,66 ve 128,70 ppm de gözlenen benzil metilen, benzil C_4 ve $C_{3,5}$ karbon sinyalleri ile korelasyon oluşturduğu belirlenmiştir. Fenil halkasının 4- konumunda bulunan δ 2,50 (s) ppm de tanımlanan tiyometil grubu proton sinyalinin ^{13}C skalasında δ 14,85 ppm deki tiyometil grubu karbon rezonansı ile etkileşmesi yapının doğruluğunu desteklemiştir (Şekil 4-172 ve 5-80).



Şekil 5-80: Madde 7i'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,70-7,80 ppm; δ 116,00-132,00 ppm)

7k bileşiğinin HSQC-2D spektrumunda aromatik alan incelendiğinde indol C_7 ve C_4 protonlarının δ 7,13 (d, *J*= 8,6 Hz) ve 7,86 (d, *J*= 1,6 Hz) ppm de sinyal verdiği belirlenmiştir. Bu proton sinyalleri ^{13}C skalasında δ 111,55 ve 114,45 ppm de gözlenen indol C_7 ve C_4 karbonları ile çapraz pikler oluşturmuştur. Flor grubunun *o*- konumunda bulunan ve flor ile *o*- etkileşim göstererek bölünen, sırasıyla δ 7,11-7,17 (1H, m) ve 7,61, 7,62 (2dd, *J*= 10,9,2,0; 10,9, 2,0 Hz) ppm de izlenen fenil C_4 ve C_2 protonlarının

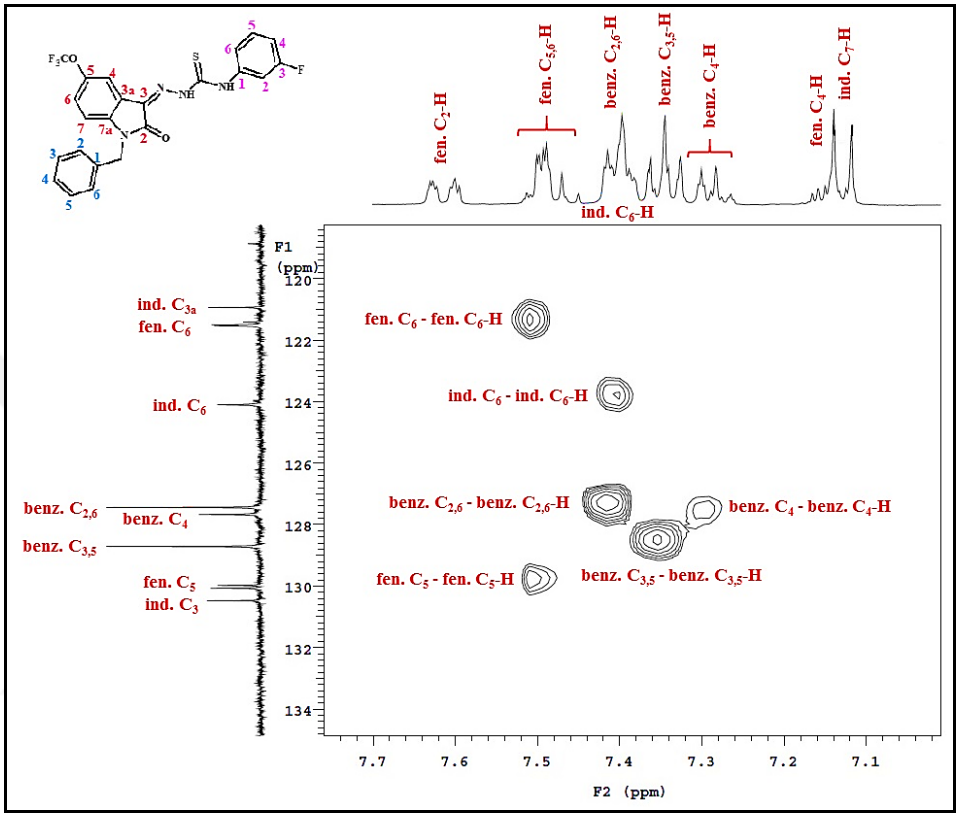
^{13}C skalasında fenil C_4 ve C_2 karbonlarını tanımlayan flor ile *o*- etkileşim göstererek bölünen δ 112,96 (d, *J*= 20,7 Hz) ve 112,50 (d, *J*= 24,5 Hz) ppm de gözlenen sinyaller ile çapraz pikler oluşturması değerlendirmenin doğruluğunu kanıtlamıştır (Şekil 4-182 ve 5-81).



Şekil 5-81: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm; δ 120,00-134,00 ppm)

Benzer kimyasal kayma değerine sahip olan δ 7,45-7,51 (2H, m) ppm alanında sinyal veren, sırasıyla flor grubuna göre *m*- ve *p*- konumlarda bulunan fenil C_5 ve C_6 protonlarının sırasıyla flor ile *m*- ve *p*- etkileşim göstererek bölünen, δ 130,02 (d, *J*= 9,0 Hz) ve 121,51 (d, *J*= 3,2 Hz) ppm de gözlenen sinyaller ile korelasyonda olduğu belirlenmiştir. İndol C_6 proton sinyali benzer magnetik çevreye sahip benzil $C_{2,6}$ proton sinyalleri birlikte δ 7,38-7,42 ppm alanında multiplet şeklinde gözlenmiş, bu sinyalin sırasıyla δ 124,09 ve 127,43 ppm de rezonans veren indol C_6 ve benzil $C_{2,6}$ karbonları ile çapraz pik oluşturması değerlendirmenin doğruluğunu desteklemiştir. Benzil grubu metilen, benzil C_4 ve $C_{3,5}$ protonlarının δ 5,02 (s), 7,27-7,31 (m) ve 7,35 (dd, *J*= 7,4; 7,0

Hz) ppm de sinyal vermiş, bu rezonansların ^{13}C skalasında sırasıyla δ 42,70, 127,67 ve 128,70 ppm de gözlenen benzil metilen, benzil C_4 ve $C_{3,5}$ karbon sinyalleri ile korelasyon oluşturması yapıyı tanımlamıştır (Şekil 4-182 ve 5-82).



Şekil 5-82: Madde 7k'nin HSQC-2D spektrumu (δ 6,80-8,00 ppm; δ 104,00-120,00 ppm)

5b-d, 5i, 6b, 6f, 6i, 6l, 7a, 7b, 7g, 7i ve **7k** bileşiklerinin HSQC-2D spektrumlarında hidrojen taşıyan ve tek bağ uzaklığında ^{13}C-^{1}H ilişkisini gösteren karbon sinyalleri ^{1}H-NMR bulgularını doğrulamış, ayrıca hidrojen taşımayan ve karbon hidrojen ilişkisi görülmeyen indol C_2, C_3, C_{3a}, C_5 ve C_{7a} ayrıca fenil tiyosemikarbazon artığının C=S, R_2 nonsübstitüe türevlerin fenil C_1, R_2 3-sübstitüe türevlerin fenil C_1 ve C_3, R_2 4-sübstitüe türevlerin fenil C_1 ve C_4, R_1 benzil türevlerde C_1 katerner karbon sinyalleri de belirlenmiştir. **5b-d, 5i, 6b, 6f, 6i, 6l, 7a, 7b, 7g, 7i** ve **7k** bileşiklerinde katerner indol karbonları içinde triflorometoksi grubunun bağlı olduğu indol C_5 karbonu ve triflorometoksi grubu kuartet şeklinde rezonans vermiş, triflorometoksi grubu δ 120,14-120,68 (q, *J*= 255,5-256,2 Hz) ppm alanında sinyal verirken, indol C_2, C_3, C_{3a},

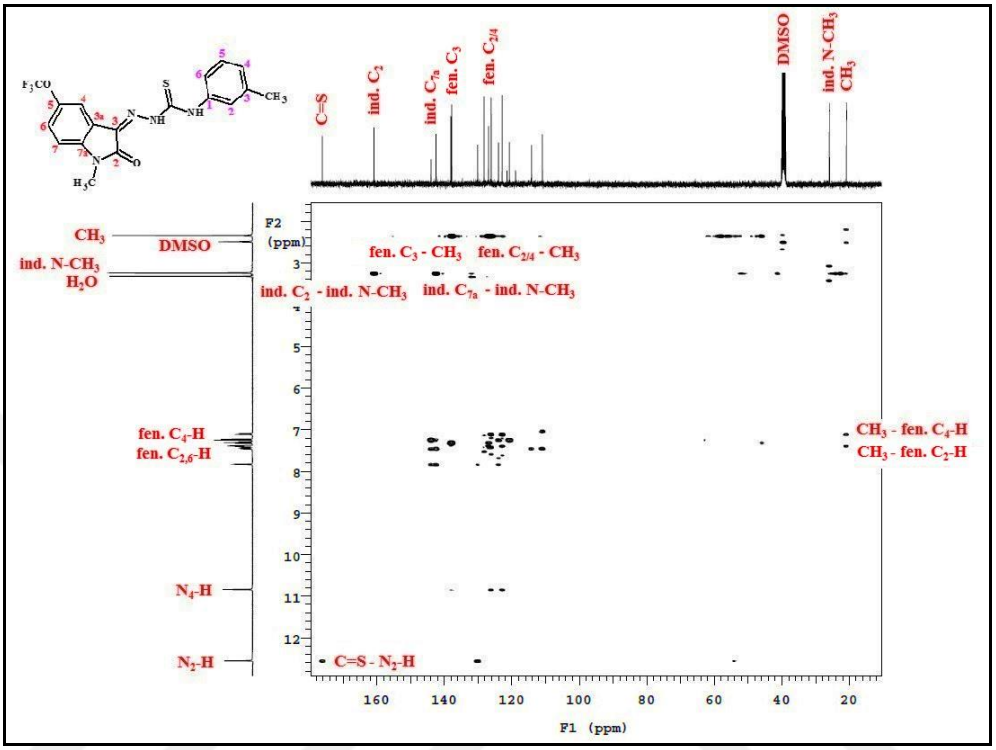
C_5 ve C_{7a} katerner karbonları sırasıyla δ 160,53-161,43, 130,08-131,31, 120,55-121,56, 143,90-144,55 (q, *J*= 1,9-2,3 Hz) ve 141,42-143,16 ppm alanlarında izlenmiştir.

5b-d, 5i, 6b, 6f, 6i, 6l, 7a, 7b, 7g, 7i ve **7k** bileşiklerinde tiyosemikarbazon artığı C=S sinyali δ 176,21-177,00 ppm de izlenirken, fenil katerner karbonları R_2 sübstitüentine bağlı olarak kimyasal kayma değerleri değişen rezonanslar vermiştir. R_2 nonsübstitüe **7a** bileşiğinde fenil C_1 karbonu δ 138,73 ppm, R_2 3-sübstitüe türevlerde fenil C_1 ve C_3 karbonları sırasıyla δ 138,33-140,39, 129,64-162,11 ppm, R_2 4-sübstitüe türevlerde fenil C_1 ve C_4 sırasıyla δ 135,24-141,94, 126,16-146,00 ppm alanlarında sinyal vermiştir. R_1 benzil sübstitüe **7a, 7b, 7g, 7i** ve **7k** bileşiklerinde C_1 katerner sinyalleri δ 135,35-135,90 ppm alanında belirlenmiştir. Bulunan rezonans değerlerini hesaplanan rezonanslar ve sübstitüent etkileri doğrulamıştır. **5b** ve **5c** bileşiklerinin spektrumlarında triflorometil grubunun bağlı olduğu ipso ve *o*- konumundaki karbonlar, **6i** bileşiğinin spektrumunda triflorometoksi grubunun bağlı olduğu ipso karbon, **5i** ve **7k** bileşiklerinin spektrumlarında flor gruplarına göre ipso, *o*-, *m*- ve *p*- konumlarında yer alan karbonlar dublet şeklinde gözlenmiş, etkileşme değişmezi değerleri bu bulguları doğrulamıştır.

5a, 6a ve **7c** bileşiklerinde uzun alan etkileşimlerini gösteren katerner ve protonlanmış karbon sinyallerini tanımlamak, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR (Decoupled), DEPT ve HSQC-2D bulgularına kesinlik kazandırmak için HMBC-2D (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) analizleri yapılmıştır. DMSO-d_6'da alınan spektrumlarda feniltiyosemikarbazon artığı ve 2-indolinon halkasının proton ve karbon sinyalleri ile aralarındaki korelasyonlar belirlenmiş, katerner karbon sinyalleri kanıtlanmıştır.

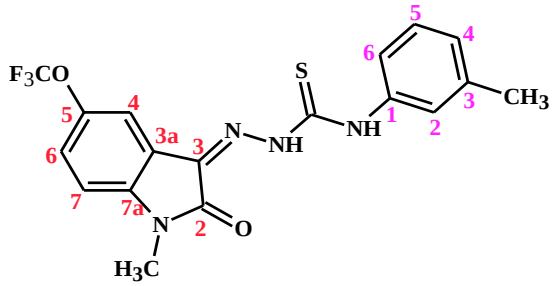
5a bileşiğinin HMBC-2D spektrumu incelendiğinde δ 3,24 ppm de gözlenen indol *N*-metil protonlarının δ 160,88 ppm de gözlenen indol C_2 karbonu ve δ 142,50 ppm de gözlenen indol C_{7a} karbonu ile etkileşmesi, δ 12,55 ppm de izlenen N_2 protonu ile etkileşen C=S sinyalinin δ 176,21 ppm de gözlenmesi, δ 2,34 ppm de rezonans veren fenil halkasının 3- konumundaki metil grubu protonlarının δ 138,11 ppm de sinyal veren katerner fenil C_3 karbonu, ayrıca sırasıyla δ 126,17 ve 126,95 ppm de sinyal veren fenil C_2 ve C_4 karbonları ile etkileşim göstermesi, δ 7,38-7,43 ppm alanında gözlenen fenil C_2 ve δ 7,11 ppm de gözlenen fenil C_4 protonları ile etkileşim gösteren fenil halkasının 3- konumundaki metil grubu karbonunun δ 20,87 ppm de izlenmesi

tiyosemikarbazon yapısını ve kimyasal kayma değerleri birbirine çok yakın olan fenil sinyallerini doğrulamaktadır (Şekil 5-83 ve Tablo 5-74).



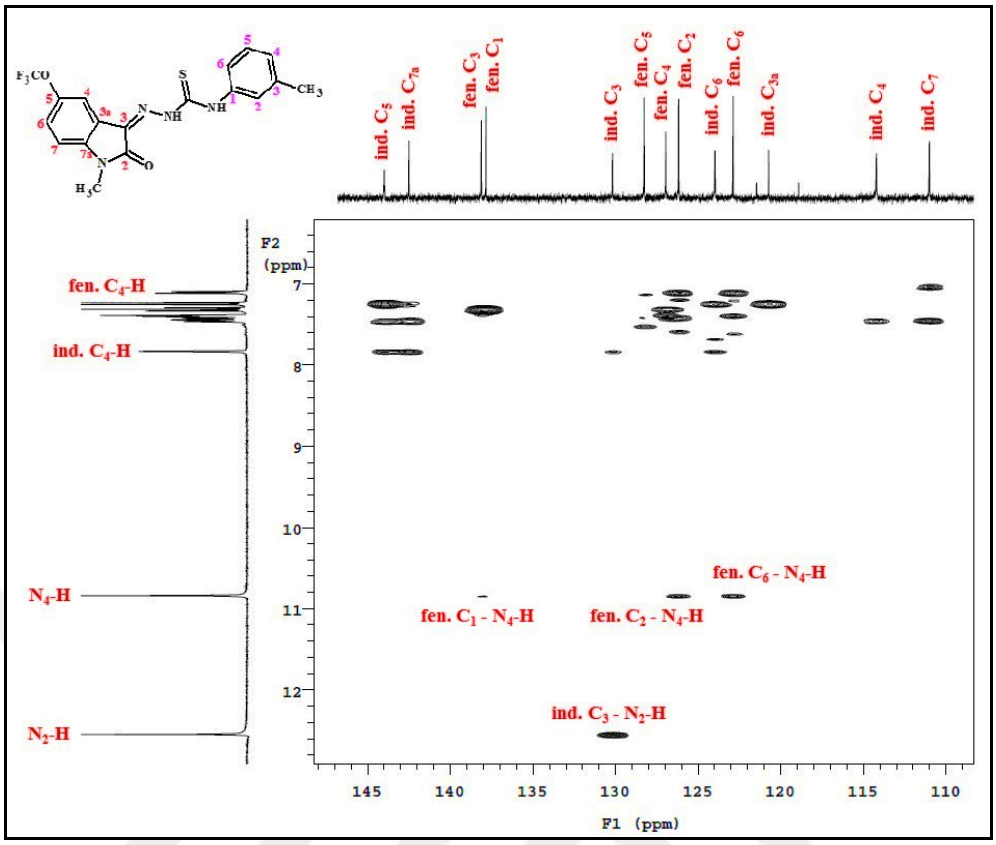
Şekil 5-83: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 0-180,00 ppm; δ 0-13,00 ppm)

5a'nın spektrumunda δ 12,55 ppm de gözlenen N_2 protonu ile etkileşen indol C_3 karbon sinyalinin δ 130,17 ppm de rezonans vermesi tiyosemikarbazon yapısı için önemli bir kanıttır. Tiyosemikarbazon artığındaki diğer karbon-hidrojen ilişkileri incelendiğinde δ 10,84 ppm de izlenen N_4 protonu ile etkileşen fenil C_6, C_2 ve C_1 karbonlarının sırasıyla δ 122,88, 126,17 ve 137,83 ppm de gözlenmesi yapıyı tanımlamış, bu korelasyonlar ile katerner karbon sinyallerinin doğruluğu kanıtlanmış ve kimyasal kayma değerleri birbirine çok yakın olan fenil karbon sinyalleri tanımlanmıştır (Şekil 5-84 ve Tablo 5-74).



Tablo 5-74: Madde 5a'nın HMBC-2D bulguları (δ ppm)

	^{1}H-NMR	^{13}C-NMR	^{13}C-^{1}H ilişkileri	^{1}H-^{13}C ilişkileri
İnd. N-CH_3	3,24	25,90	--	İnd. C_2, İnd. C_{7a}
İnd. C_2	--	160,88	İnd. N-CH_3	--
İnd. C_3	--	130,17	İnd. C_4-H, N_2-H	--
İnd. C_{3a}	--	120,73	İnd. C_7-H	--
İnd. C_4	7,83	114,21	İnd. C_6-H	İnd. C_3, İnd. C_5, İnd. C_6, İnd. C_{7a}
İnd. C_5	--	143,98	İnd. C_4-H, İnd. C_6-H, İnd. C_7-H	--
İnd. C_6	7,46	123,97	İnd. C_4-H, İnd. C_7-H	İnd. C_4, İnd. C_5, İnd. C_7, İnd. C_{7a}
İnd. C_7	7,24	111,01	İnd. C_6-H	İnd. C_{3a}, İnd. C_5, İnd. C_6
İnd. C_{7a}	--	142,50	İnd. C_4-H, İnd. C_6-H, İnd. N-CH_3	--
Fen. C_1	--	137,83	Fen. C_5-H, N_4-H	--
Fen. C_2	7,38-7,43	126,17	Fen. C_4-H, Fen. C_6-H, N_4-H, CH_3	Fen. C_4, Fen. C_6, CH_3
Fen. C_3	--	138,11	Fen. C_5-H, CH_3	--
Fen. C_4	7,11	126,95	Fen. $C_{2/6}$-H, Fen. C_5-H, CH_3	Fen. C_2, Fen. C_6, CH_3
Fen. C_5	7,31	128,26	--	Fen. C_1, Fen. C_3, Fen. C_4
Fen. C_6	7,38-7,43	122,88	Fen. C_2-H, Fen. C_4-H, N_4-H	Fen. C_2, Fen. C_4
N_2-H	12,55	--	--	C=S, İnd. C_3
N_4-H	10,84	--	--	Fen. C_1, Fen. C_2, Fen. C_6
C=S	--	176,21	N_2-H	--
CH_3	2,34	20,87	Fen. C_2-H, Fen. C_4-H	Fen. C_3, Fen. $C_{2/4}$
OCF_3	--	120,18	--	--

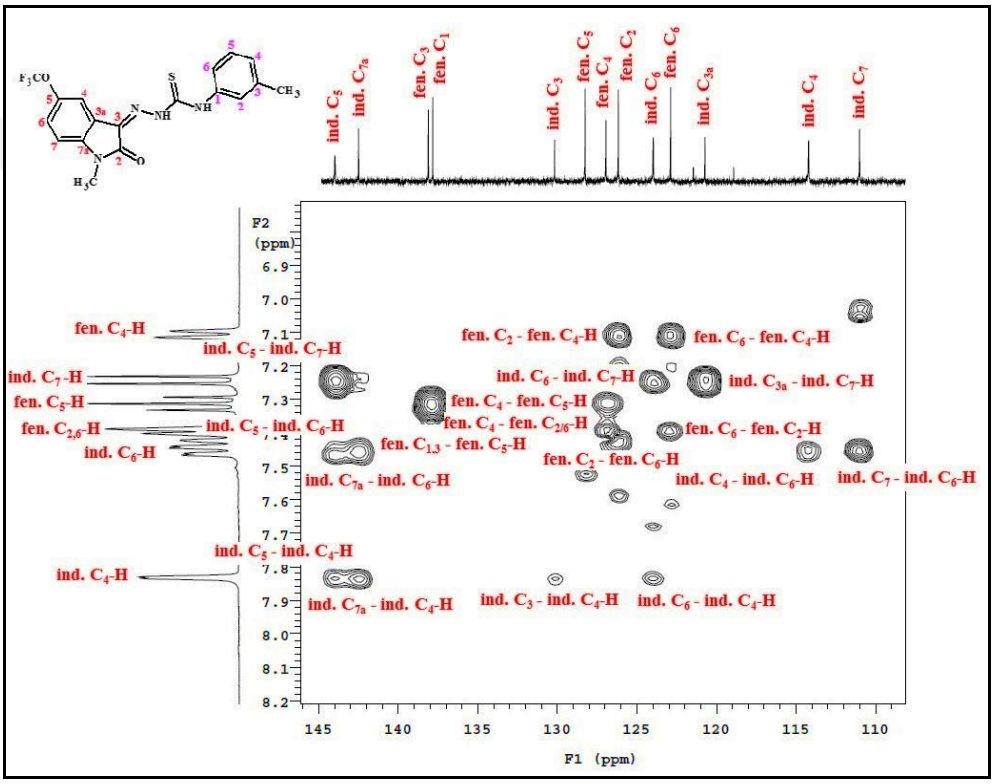


Şekil 5-84: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm; δ 6,00-13,00 ppm)

5a'nın spektrumunda fenil karbon-hidrojen ilişkileri incelendiğinde δ 7,11 ppm de izlenen fenil C_4 protonunun fenil C_2 ve C_6 karbonları ile, δ 7,31 ppm de gözlenen fenil C_5 protonunun fenil C_1, C_3 ve C_4 karbonları ile korelasyon oluşturduğu, δ 7,38-7,43 ppm alanında sinyal veren fenil C_2 ve C_6 protonlarından fenil C_2 protonunun fenil C_4 ve C_6 karbonları ile fenil C_6 protonunun ise fenil C_2 ve C_4 karbonları ile etkileştiği belirlenmiştir. Katerner fenil C_1 ve C_3 karbonları fenil C_5 protonu ile, fenil C_2 karbonu fenil C_4 ve C_6 protonları ile, fenil C_4 karbonu fenil $C_{2,6}$ ve C_5 protonları ile, fenil C_6 karbonu fenil C_2 ve C_4 protonları ile korelasyon oluşturmuştur (Şekil 5-85 ve Tablo 5-74).

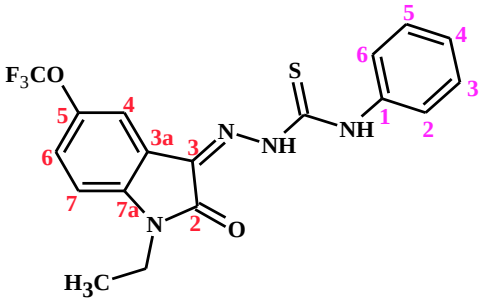
5a'nın spektrumunda indol karbon sinyalleri yukarı alandan başlayarak C_7, C_4, C_{3a}, C_6, C_3, C_{7a}, C_5 ve C_2 sırasıyla δ 111,01, 114,21, 120,73, 123,97, 130,17, 142,50, 143,98 ve 160,88 ppm değerlerinde gözlenmiş, indol karbon-hidrojen ilişkileri incelendiğinde δ 7,24 ppm de izlenen indol C_7 protonunun indol C_{3a}, C_5 ve C_6 karbonları ile, δ 7,46 ppm de izlenen indol C_6 protonunun indol C_4, C_5, C_7 ve C_{7a} karbonları ile, δ

7,83 ppm de izlenen indol C_4 protonunun indol C_3, C_5, C_6 ve C_{7a} karbonları ile etkileştiği belirlenmiştir. Katerner indol C_3 karbonunun indol C_4 protonu ile, indol C_{3a} karbonunun indol C_7 protonu ile, indol C_5 karbonunun indol C_4, C_6 ve C_7 protonları ile ve indol C_{7a} karbonunun indol C_4 ve C_6 protonları ile korelasyon oluşturduğu gözlenmiştir. İndol C_4 ve C_7 karbonlarının indol C_6 protonu ile, indol C_6 karbonunun indol C_4 ve C_7 protonları ile etkileşim göstermesi ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR (Decoupled), DEPT ve HSQC-2D değerlendirmelerine kesinlik kazandırmıştır (Şekil 5-85 ve Tablo 5-74).



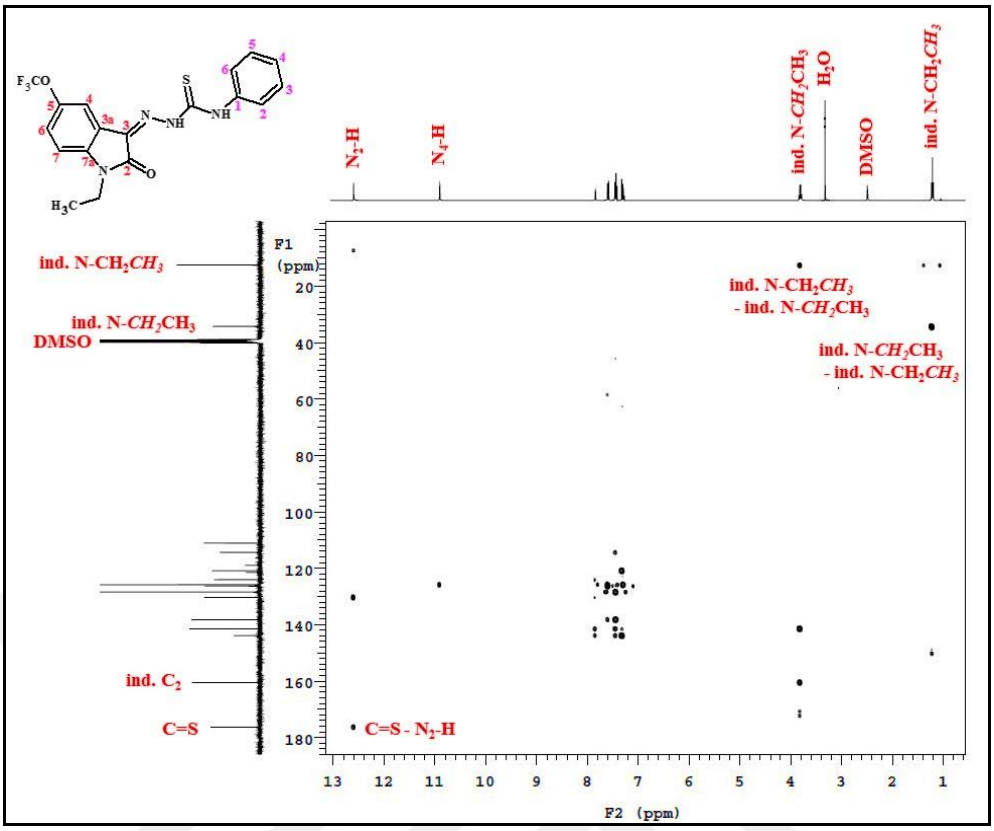
Şekil 5-85: Madde 5a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 110,00-145,00 ppm; δ 6,80-8,20 ppm)

6a bileşiğinin HMBC-2D spektrumu incelendiğinde δ 1,21 ppm de sinyal veren indol *N*-etil grubu metil protonlarının δ 34,28 ppm de gözlenen indol *N*-etil grubu metilen karbonu ile, δ 3,81 ppm de gözlenen indol *N*-etil grubu metilen protonlarının δ 12,51 ppm de sinyal veren indol *N*-etil grubu metil karbonu ile korelasyon oluşturduğu belirlenmiştir (Şekil 5-86 ve Tablo 5-75).



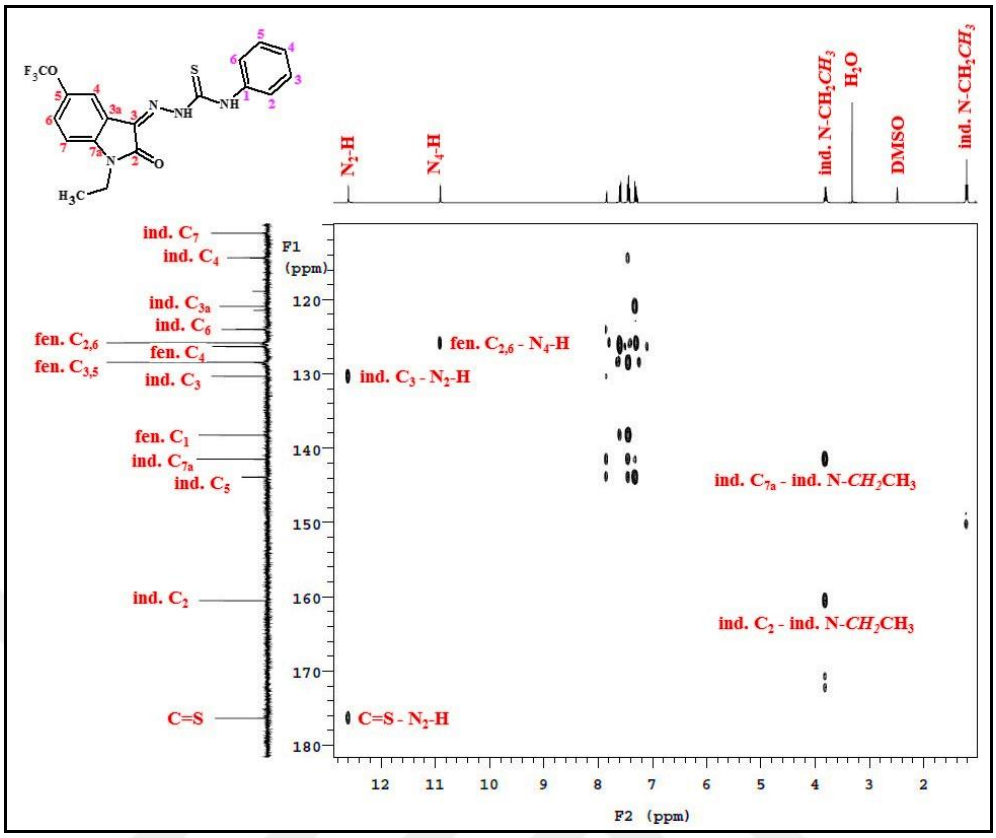
Tablo 5-75: Madde 6a'nın HMBC-2D bulguları (δ ppm)

	^{1}H-NMR	^{13}C-NMR	^{13}C-^{1}H ilişkileri	^{1}H-^{13}C ilişkileri
İnd. N-CH_2CH_3	1,21	12,51	İnd. N-$CH_2$$CH_3$	İnd. N-$CH_2$$CH_3$
İnd. N-CH_2CH_3	3,81	34,28	İnd. N-CH_2CH_3	İnd. N-CH_2CH_3, İnd. C_2, İnd. C_{7a}
İnd. C_2	--	160,53	İnd. N-$CH_2$$CH_3$	--
İnd. C_3	--	130,32	N_2-H	--
İnd. C_{3a}	--	120,91	İnd. C_7-H	--
İnd. C_4	7,84	114,40	İnd. C_6-H	İnd. C_5, İnd. C_{7a}
İnd. C_5	--	143,90	İnd. C_4-H, İnd. C_6-H, İnd. C_7-H	--
İnd. C_6	7,43-7,47	124,02	--	İnd. C_4, İnd. C_5, İnd. C_{7a}
İnd. C_7	7,31	111,07	--	İnd. C_{3a}, İnd. C_5
İnd. C_{7a}	--	141,47	İnd. C_4-H, İnd. C_6-H, İnd. N-$CH_2$$CH_3$	--
Fen. C_1	--	138,24	Fen. $C_{2,6}$-H, Fen. $C_{3,5}$-H	--
Fen. $C_{2,6}$	7,59	125,82	Fen. $C_{2/6}$-H, Fen. C_4-H, N_4-H	Fen. C_1, Fen. $C_{2/6}$, Fen. $C_{3,5}$
Fen. $C_{3,5}$	7,44	128,45	Fen. $C_{2,6}$-H, Fen. $C_{3/5}$-H, Fen. C_4-H	Fen. C_1, Fen. $C_{3/5}$
Fen. C_4	7,29	126,32	--	Fen. $C_{2,6}$, Fen. $C_{3,5}$
N_2-H	12,60	--	--	C=S, İnd. C_3
N_4-H	10,91	--	--	Fen. $C_{2,6}$
C=S	--	176,35	N_2-H	--
OCF_3	--	120,18	--	--



Şekil 5-86: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-13,00 ppm; δ 0-180,00 ppm)

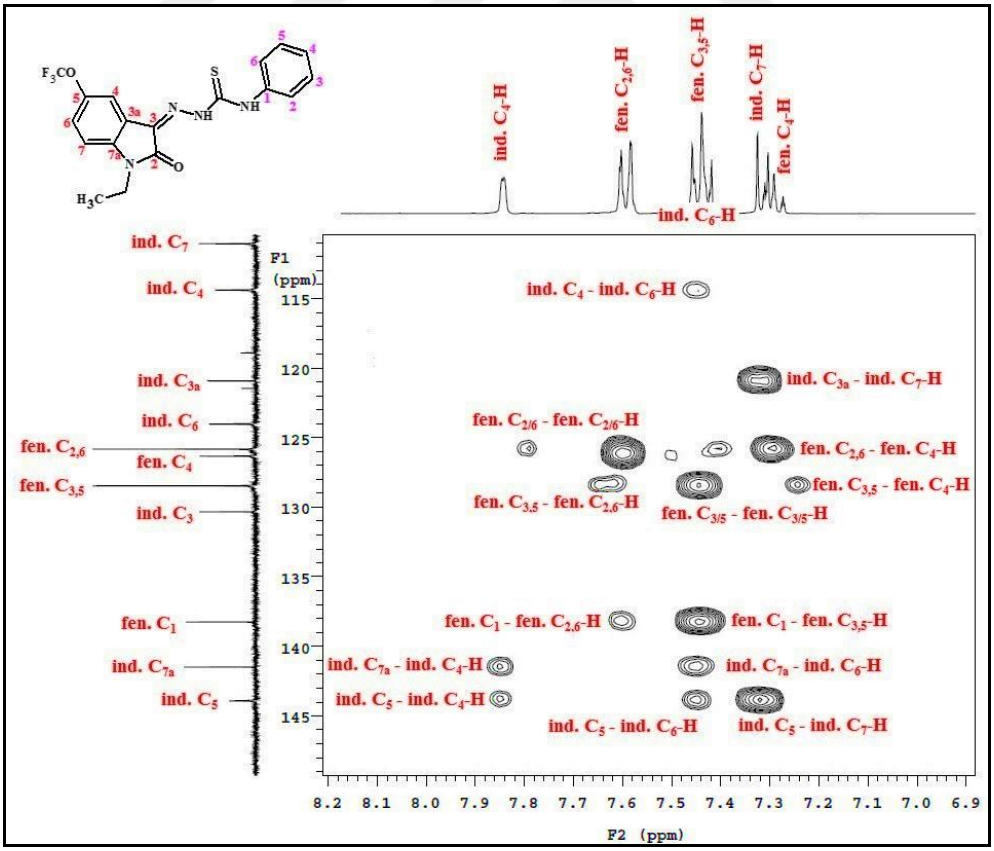
6a'nın spektrumunda indol *N*-etil grubu metilen protonlarının ayrıca sırasıyla δ 141,47 ve 160,53 ppm de gözlenen indol C_{7a} ve C_2 karbonları ile korelasyon oluşturduğu, δ 12,60 ppm de izlenen N_2 protonu ile etkileşen C=S ve indol C_3 karbon sinyallerinin sırasıyla δ 176,35 ve 130,32 ppm de gözlendiği belirlenmiştir. δ 10,91 ppm de izlenen N_4 protonunun δ 125,82 ppm de eşdeğer rezonans veren fenil $C_{2,6}$ karbon sinyali ile etkileşim göstermesi yapıyı tanımlamıştır (Şekil 5-87 ve Tablo 5-75).



Şekil 5-87: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 1,00-13,00 ppm; δ 110,00-180,00 ppm)

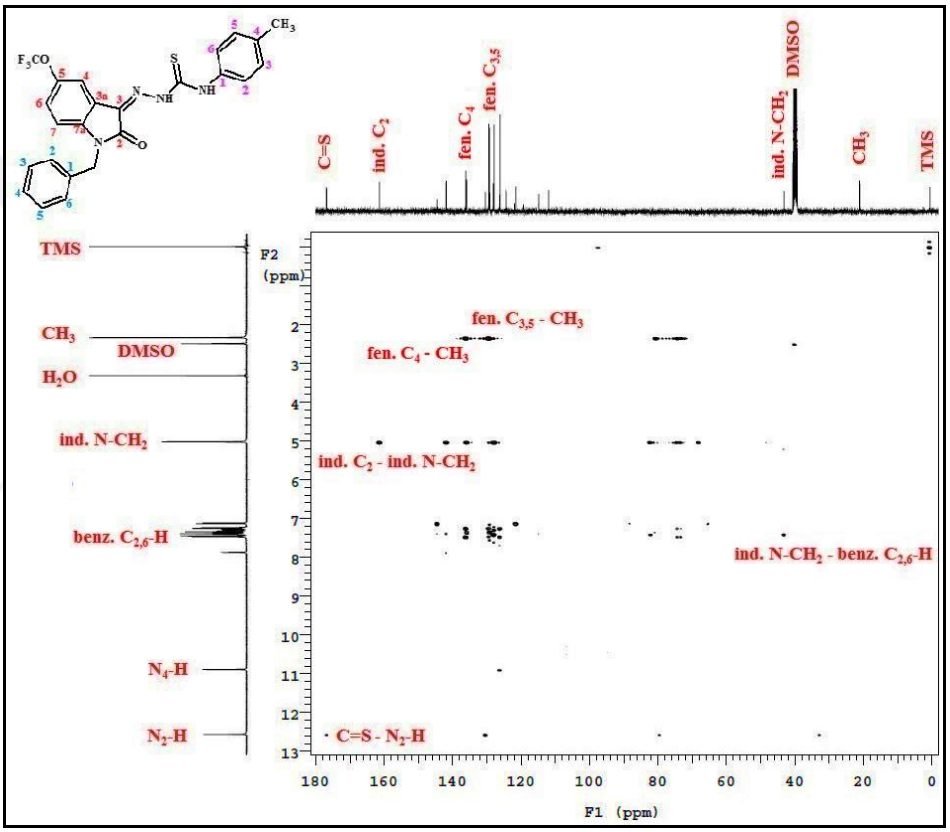
6a'nın fenil hidrojen-karbon ilişkileri incelendiğinde δ 7,29 ppm de gözlenen fenil C_4 protonunun sırasıyla δ 125,82 ve 128,45 ppm de izlenen fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ karbonları ile, δ 7,44 ppm de gözlenen fenil $C_{3,5}$ protonlarının δ 138,24 ppm de sinyal veren fenil C_1 karbonu ile, ayrıca fenil C_3 protonunun fenil C_5 karbonu, fenil C_3 protonunun fenil C_5 karbonu ile korelasyon oluşturduğu belirlenmiştir. δ 7,59 ppm de eşdeğer sinyal veren fenil $C_{2,6}$ protonlarının fenil C_1 ve $C_{3,5}$ karbonları ile, ayrıca fenil C_2 protonunun fenil C_6 karbonu, fenil C_6 protonunun fenil C_2 karbonu ile etkileştiği belirlenmiştir. Katerner fenil C_1 karbonu fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ protonları ile, fenil $C_{2,6}$ karbonları fenil $C_{2,6}$ ve C_4 protonları ile, fenil $C_{3,5}$ karbonları fenil $C_{2,6}$, $C_{3,5}$ ve C_4 protonları ile korelasyon oluşturmuştur (Şekil 5-88 ve Tablo 5-75).

6a'nın spektrumunda indol karbon sinyalleri yukarı alandan başlayarak C_7, C_4, C_{3a}, C_6, C_3, C_{7a}, C_5 ve C_2 sırasıyla δ 111,07, 114,40, 120,91, 124,02, 130,32, 141,47, 143,90 ve 160,53 ppm de de gözlenmiş, indol karbon-hidrojen ilişkileri incelendiğinde δ 7,31 ppm de sinyal veren indol C_7 protonunun indol C_{3a} ve C_5 karbonları ile, δ 7,43-7,47 ppm alanında izlenen indol C_6 protonunun indol C_4, C_5 ve C_{7a} karbonları ile, δ 7,84 ppm de izlenen indol C_4 protonunun indol C_5 ve C_{7a} karbonları ile korelasyon oluşturduğu saptanmıştır. Katerner indol C_{3a} karbonunun indol C_7 protonu ile, indol C_5 karbonunun indol C_4, C_6 ve C_7 protonları ile ve indol C_{7a} karbonunun indol C_4 ve C_6 protonları ile etkileştiği gözlenmiş, indol C_4 karbonu ise indol C_6 protonu ile etkileşim gösterdiği belirlenmiştir. Bu korelasyonlar ile uzun alan etkileşimlerini gösteren katerner indol karbon sinyallerinin ve protonlanmış karbon sinyallerinin doğruluğu kanıtlanmış, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR (Decoupled), DEPT ve HSQC-2D bulguları desteklenmiştir (Şekil 5-88 ve Tablo 5-75).



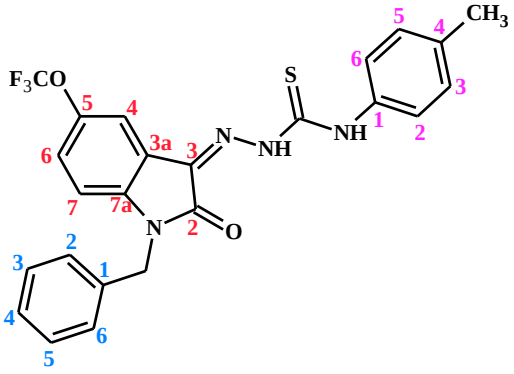
Şekil 5-88: Madde 6a'nın HMBC-2D spektrumu (δ 6,90-8,20 ppm; δ 110,00-150,00 ppm)

7c bileşiğinin HMBC-2D spektrumu incelendiğinde δ 2,33 ppm de gözlenen fenil halkasının 4- konumundaki metil protonlarının sırasıyla δ 129,42 ve 136,15 ppm de gözlenen fenil $C_{3,5}$ ve C_4 karbonları ile etkileştiği, δ 5,02 ppm de sinyal veren indol *N*-benzil grubu metilen protonlarının δ 161,41 ppm de gözlenen indol C_2 karbonu ile, δ 7,41 ppm de sinyal veren benzil $C_{2,6}$ protonlarının δ 43,16 ppm de gözlenen indol *N*-benzil metilen karbonu ile korelasyon oluşturduğu, δ 12,57 ppm de izlenen N_2 protonu ile etkileşen C=S sinyalinin δ 176,83 ppm de izlendiği saptanmıştır (Şekil 5-89 ve Tablo 5-76).



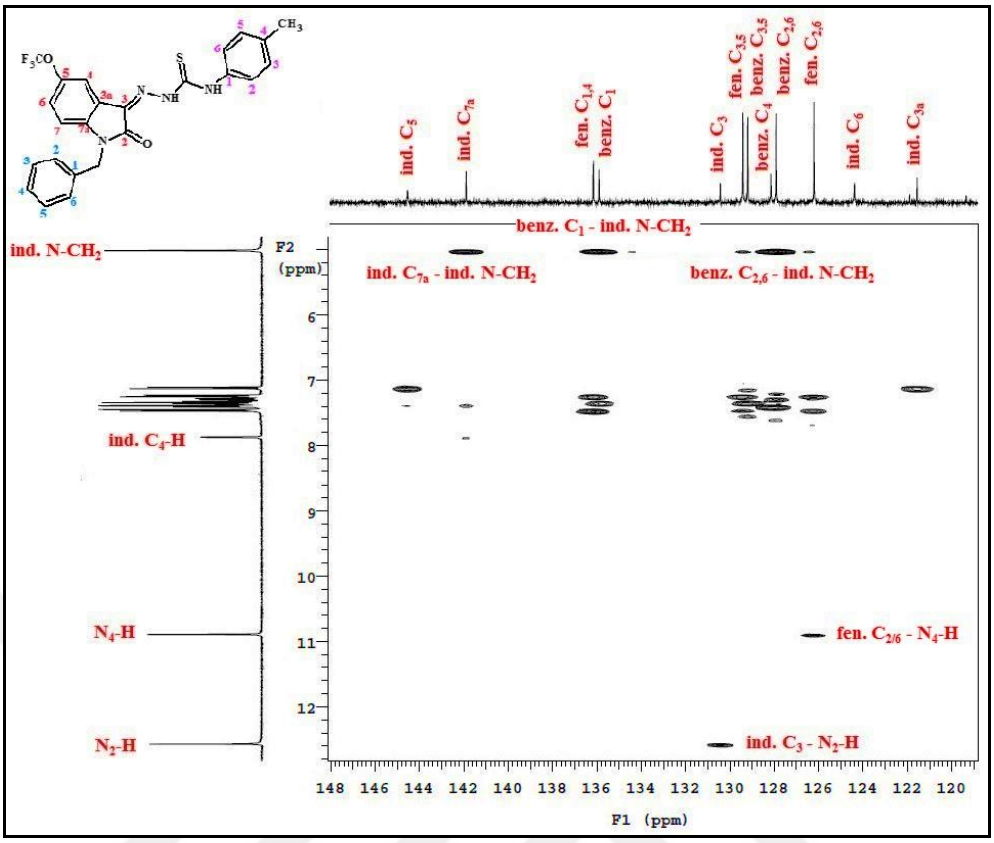
Şekil 5-89: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 0-180,00 ppm; δ 0-13,00 ppm)

7c'nin spektrumunda indol *N*-benzil metilen protonlarının ayrıca sırasıyla δ 135,90, 127,91 ve 141,89 ppm de gözlenen benzil C_1, benzil $C_{2,6}$ ve indol C_{7a} karbonları ile korelasyon oluşturduğu, δ 12,57 ppm de sinyal veren N_2 protonu ile etkileşen indol C_3 karbon sinyalinin δ 130,43 ppm de izlendiği belirlenmiştir. δ 10,89 ppm de izlenen N_4 protonunun δ 126,20 ppm de eşdeğer rezonans veren fenil $C_{2,6}$ karbon sinyali ile etkileşim göstermesi ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR DEPT bulgularını doğrulamıştır (Şekil 5-90 ve Tablo 5-76).



Tablo 5-76: Madde 7c'nin HMBC-2D bulguları (δ ppm)

	^{1}H-NMR	^{13}C-NMR	^{13}C-^{1}H ilişkileri	^{1}H-^{13}C ilişkileri
İnd. N-CH_2	5,02	43,16	Benz. $C_{2,6}$-H	Benz. C_1, Benz. $C_{2,6}$, İnd. C_2, İnd. C_{7a}
Benz. C_1	--	135,90	Benz. $C_{3,5}$-H, İnd. N-CH_2	--
Benz. $C_{2,6}$	7,41	127,91	Benz. $C_{2/6}$-H, Benz. C_4-H, İnd. N-CH_2	Benz. $C_{2/6}$, İnd. N-CH_2
Benz. $C_{3,5}$	7,34	129,19	Benz. $C_{3/5}$-H	Benz. C_1, Benz. $C_{3/5}$
Benz. C_4	7,26-7,30	128,15	--	Benz. $C_{2,6}$
İnd. C_2	--	161,41	İnd. N-CH_2	--
İnd. C_3	--	130,43	N_2-H	--
İnd. C_{3a}	--	121,56	İnd. C_7-H	--
İnd. C_4	7,87	114,86	--	--
İnd. C_5	--	144,53	İnd. C_7-H	--
İnd. C_6	7,36-7,40	124,38	--	--
İnd. C_7	7,12	111,97	--	İnd. C_{3a}, İnd. C_5
İnd. C_{7a}	--	141,89	İnd. N-CH_2	--
Fen. C_1	--	136,16	Fen. $C_{2,6}$-H, Fen. $C_{3,5}$-H	--
Fen. $C_{2,6}$	7,46	126,20	Fen. $C_{2/6}$-H, Fen. $C_{3,5}$-H, N_4-H	Fen. $C_{1/4}$, Fen. $C_{2/6}$, Fen. $C_{3,5}$
Fen. $C_{3,5}$	7,24	129,42	Fen. $C_{2,6}$-H, Fen. $C_{3/5}$-H, CH_3	Fen. $C_{1/4}$, Fen. $C_{2,6}$, Fen. $C_{3/5}$
Fen. C_4	--	136,15	Fen. $C_{2,6}$-H, Fen. $C_{3,5}$-H, CH_3	--
N_2-H	12,57	--	--	C=S, İnd. C_3
N_4-H	10,89	--	--	Fen. $C_{2,6}$
C=S	--	176,83	N_2-H	--
CH_3	2,33	21,11	--	Fen. C_4, Fen. $C_{3,5}$
OCF_3	--	120,63	--	--

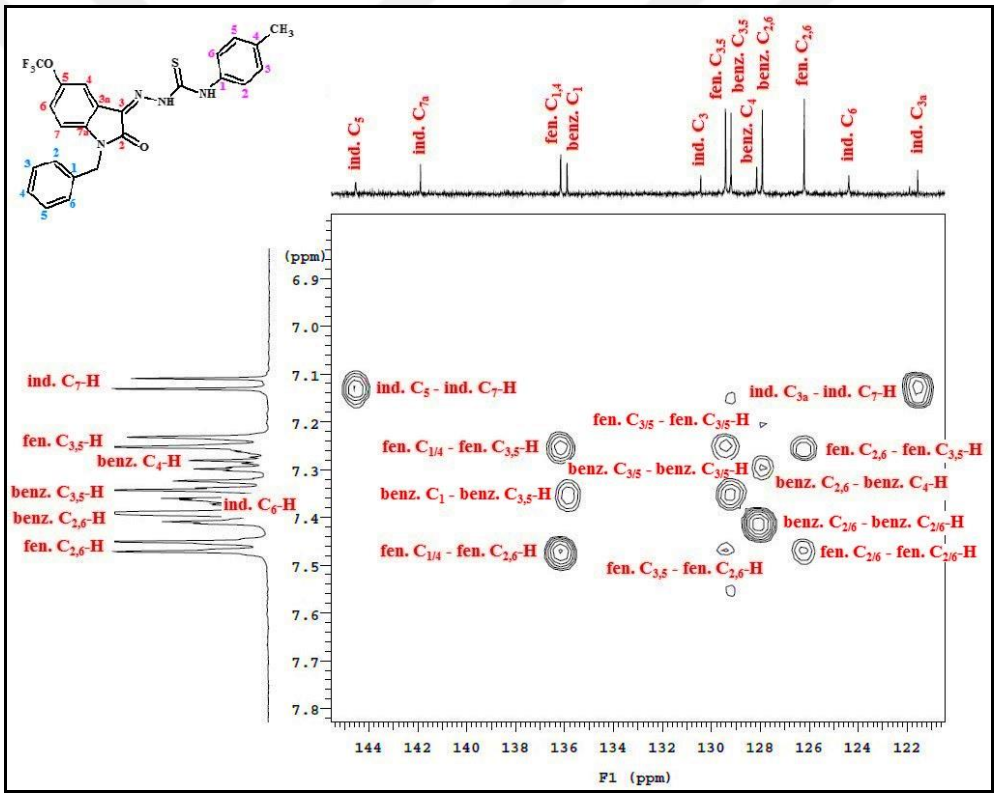


Şekil 5-90: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 120,00-148,00 ppm; δ 5,00-13,00 ppm)

7c'nin spektrumunda fenil hidrojen-karbon ilişkileri incelendiğinde sırasıyla δ 7,24 ve 7,46 ppm de gözlenen fenil $C_{3,5}$ ve $C_{2,6}$ protonlarının fenil $C_{1/4}$, $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ karbonları ile korelasyon oluşturduğu belirlenmiştir. δ 136,16 ppm de sinyal veren katerner fenil C_1 karbonunun fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ protonları ile, δ 136,15 ppm de izlenen katerner fenil C_4 karbonunun metil, fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ protonları ile, fenil $C_{2,6}$ karbonlarının N_4, fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ protonları ile, fenil $C_{3,5}$ karbonlarının metil, fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3/5}$ protonları ile korelasyon oluşturduğu saptanmıştır (Şekil 5-91 ve Tablo 5-76).

7c'nin spektrumunda indol karbon sinyalleri yukarı alandan başlayarak C_7, C_4, C_{3a}, C_6, C_3, C_{7a}, C_5 ve C_2 sırasıyla δ 111,97, 114,86, 121,56, 124,38, 130,43, 141,89, 144,53 ve 161,41 ppm de rezonans vermiş, indol hidrojen-karbon ilişkileri incelendiğinde δ 7,12 ppm de sinyal veren indol C_7 protonu indol C_{3a} ve C_5 karbonları ile korelasyon oluşturmuştur. Katerner indol C_{3a} ve C_5 karbonlarının indol C_7 protonu ile ve indol C_{7a} karbonunun *N*-benzil grubu metilen karbonu ile etkileştiği gözlenmiş, bu bulgular ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR DEPT bulgularını doğrulamıştır (Şekil 5-91 ve Tablo 5-76).

7c'nin spektrumunda benzil karbon sinyalleri yukarı alandan başlayarak $C_{2,6}$, C_4, $C_{3,5}$ ve C_1 sırasıyla δ 127,91, 128,15, 129,19 ve 135,90 ppm de gözlenmiş, δ 7,26-7,30 ppm alanında sinyal veren benzil C_4 protonu benzil $C_{2,6}$ karbonları ile, δ 7,34 ppm de izlenen benzil $C_{3,5}$ protonları ile benzil C_1 ve $C_{3/5}$ karbonları, δ 7,41 ppm de izlenen benzil $C_{2,6}$ protonları ile benzil $C_{2/6}$ karbonları korelasyon oluşturmuştur. Katerner benzil C_1 karbonunun benzil $C_{3,5}$ protonları ile etkileştiği belirlenirken, benzil $C_{2,6}$ karbonlarının benzil $C_{2/6}$ ve C_4 protonları ile, benzil $C_{3,5}$ karbonlarının benzil $C_{3/5}$ protonları ile etkileşim göstermesi ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR (Decoupled), DEPT ve HSQC-2D değerlendirmelerine kesinlik kazandırmıştır (Şekil 5-91 ve Tablo 5-76).



Şekil 5-91: Madde 7c'nin HMBC-2D spektrumu (δ 122,00-144,00 ppm; δ 6,80-7,80 ppm)

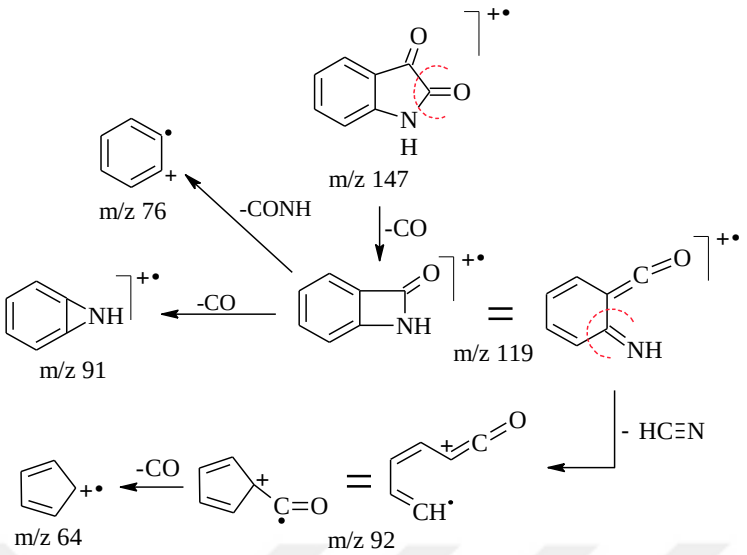
5.2.1.7. Kütle Verileri

5a, **5b**, **5d**, **5f**, **5i**, **6a**, **6b**, **6f**, **6l**, **6m**, **7a-c**, **7g** ve **7n** bileşiklerinin molekül ağırlıklarını doğrulamak, diğer yapı tayini bulgularını desteklemek amacıyla Elektrospray İyonizasyon (ESI) yönteminin pozitif iyonizasyon tekniği (ESI+) ile kütle spektrumları alınarak değerlendirilmiştir.

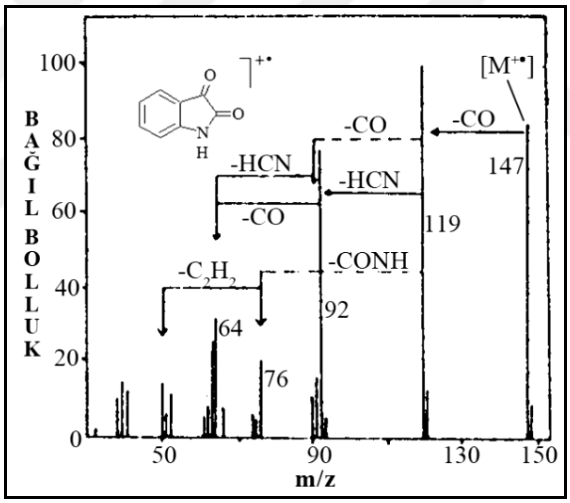
ESI atmosferik basınç altında gaz fazı iyonlarının parçalanmadan elde edilmesinde kullanılan yumuşak bir iyonizasyon tekniğidir. Bu metot ile molekül ağırlığı, polaritesi ve kaynama derecesi yüksek moleküllerin iyonizasyonu ile yapı tayinleri gerçekleştirilmekte, pozitif $[M+H]^+$ veya negatif $[M-H]^-$ iyonlaştırma ile bileşiklerin moleküler iyonları belirlenmektedir (Wilm 2011). Yöntemde pozitif iyonlaştırma için oksidasyon reaksiyonu, negatif iyonlaştırma için ise redüksiyon reaksiyonu temel alınmaktadır. Analizi yapılacak maddenin kimyasal yapısına göre pozitif veya negatif iyonlaştırma tekniği tercih edilmektedir. Pozitif iyonizasyon tekniği proteinler, inorganik katyonlar, protonlanmış bazik bileşikler için kullanılırken, inorganik anyonlar veya deprotone olmuş asidik bileşikler için negatif iyonizasyon tekniğinin daha uygun olduğu kaydedilmiştir (Henriksen ve ark. 2005).

ESI yönteminde önce analiz çözeltisi kapiller içerisinden geçirilerek yüklü damlacıklar elde edilmekte, sonra sırasıyla damlacıkların çözücüsünün uzaklaştırılması, Coulomb patlaması ile damlacıkların küçülmesi ve damlacıkların gaz fazında iyonlaşması ile işlem tamamlanmaktadır (Cech ve Enke 2001). Molekülün kimyasal yapısında yük oluşturabilecek asidik veya bazik gruplar yoksa çözeltiye ilave iyonlar katılarak iyonlaştırma gerçekleştirilmektedir. Pozitif iyonlaştırma [ESI (+)] tekniğinde Na^+, Li^+, NH_4^+ ya da diğer katyonik tuzlardan (Cech ve Enke 2001), negatif iyonlaştırma [ESI (-)] tekniğinde ise kloroform gibi klorlanmış solventler veya Cl^- tuzlarından yararlanılmaktadır (Cole ve Zhu 1999).

İsatinin elektron çarptırma (Electron Impact = EI) tekniği ile yapılan kütle çalışmalarında, laktam grubundan karbon monoksit (CO) kaybı ile oluşan temel pik (m/z 119) ve temel pikten CO ve hidrosiyanik asit (HCN) kaybı ile oluşan ileri parçalanma ürünleri (m/z 91 ve m/z 92) belirlenmiş, ayrıca *N*-d-isatin ve 3-^{13}C-isatin türevleri ile yürütülen çalışmalar bu bulguları doğrulamıştır (Şema 5-7 ve Şekil 5-92) (Ballantine ve ark. 1968; Peet ve Barbuch 1984; Barbuch ve ark. 1986; Barbuch ve Peet 1987).

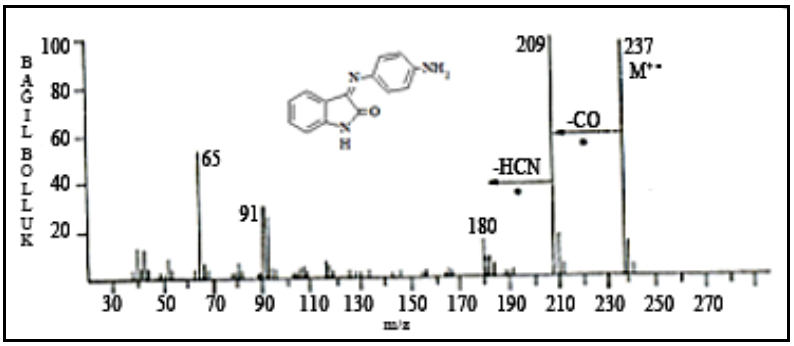


Şema 5-7: İsatin EI kütle spektrumundaki parçalanma ürünleri



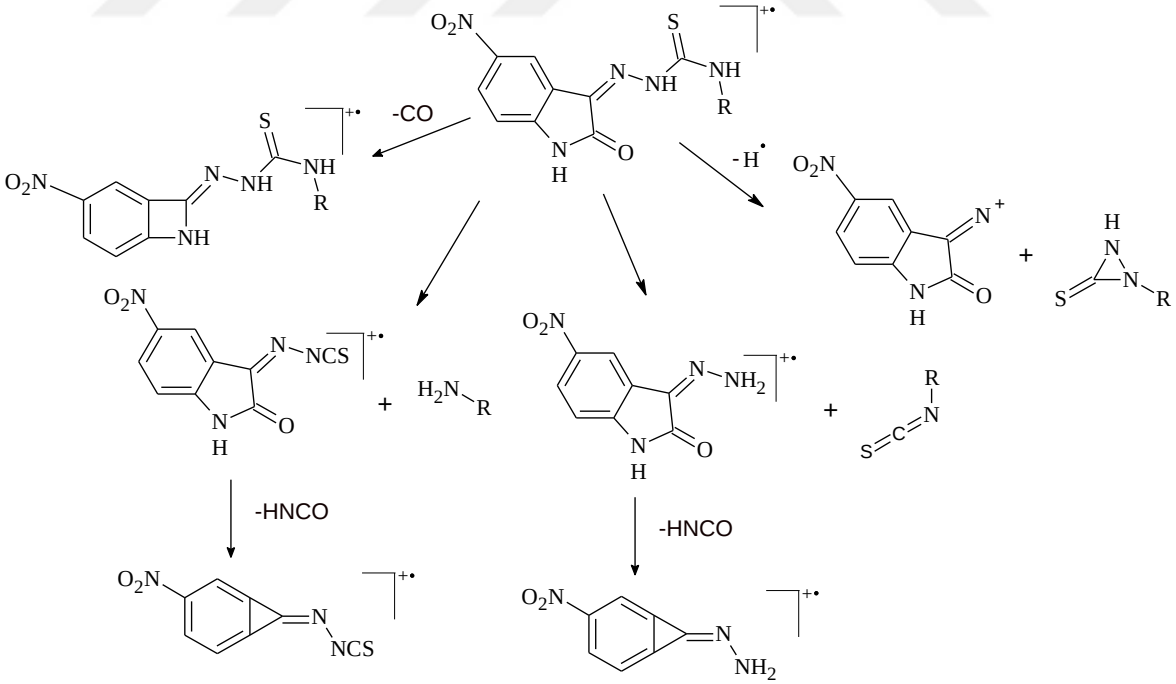
Şekil 5-92: İsatinin EI kütle spektrumu (Ballantine ve ark. 1968)

3-(4-Aminofenilimino)-1*H*-2-indolinon bileşiğinin EI kütle spektrumunda moleküler iyon piki dışında CO kaybı ile oluşan temel pik ve HCN ayrılması ile oluşan iyonlar belirlenmiştir (Şekil 5-93) (Ballantine ve ark. 1968; Ballantine ve ark. 1971; Peet ve Barbuch 1984; Karalı ve Gürsoy 1994).



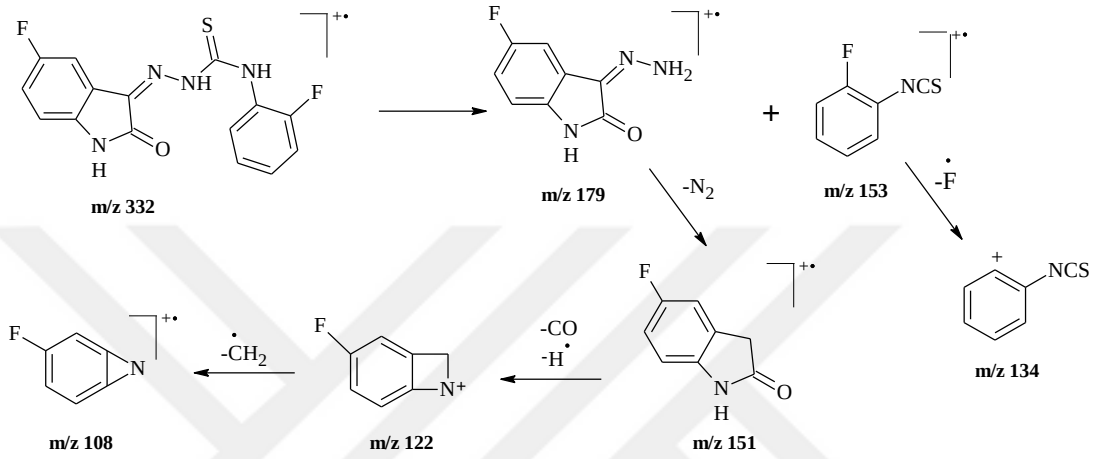
Şekil 5-93: 3-(4-Aminofenilimino)-1*H*-2-indolinonun EI kütle spektrumu (Ballantine ve ark. 1971)

EI kütle spektrumlarında isatin-3-tiyosemikarbazon bileşiklerinin eksosiklik N-N, NH-CS ve endosiklik NH-CO bağ kırılmaları ile oluşan pikler gözlenmiş (Pervez ve ark. 2007; Pervez ve ark. 2009), 5-nitro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-tiyosemikarbazon) türevlerinin EI kütle analizlerinde esas parçalanmanın tiyosemikarbazon artığındaki N-N, N_2H-CS ve CS-N_4-H bağlarının kırılması sonucunda oluştuğu, 2-indolinon halkasından CO kaybı ile oluşan iyonların dışında parçalanma ürünlerinden izosiyanat (HNCO) ayrılması ile oluşan iyonların da yapıları doğruladığı belirlenmiştir (Şema 5-8) (Karalı 2002; Pervez ve ark. 2012).



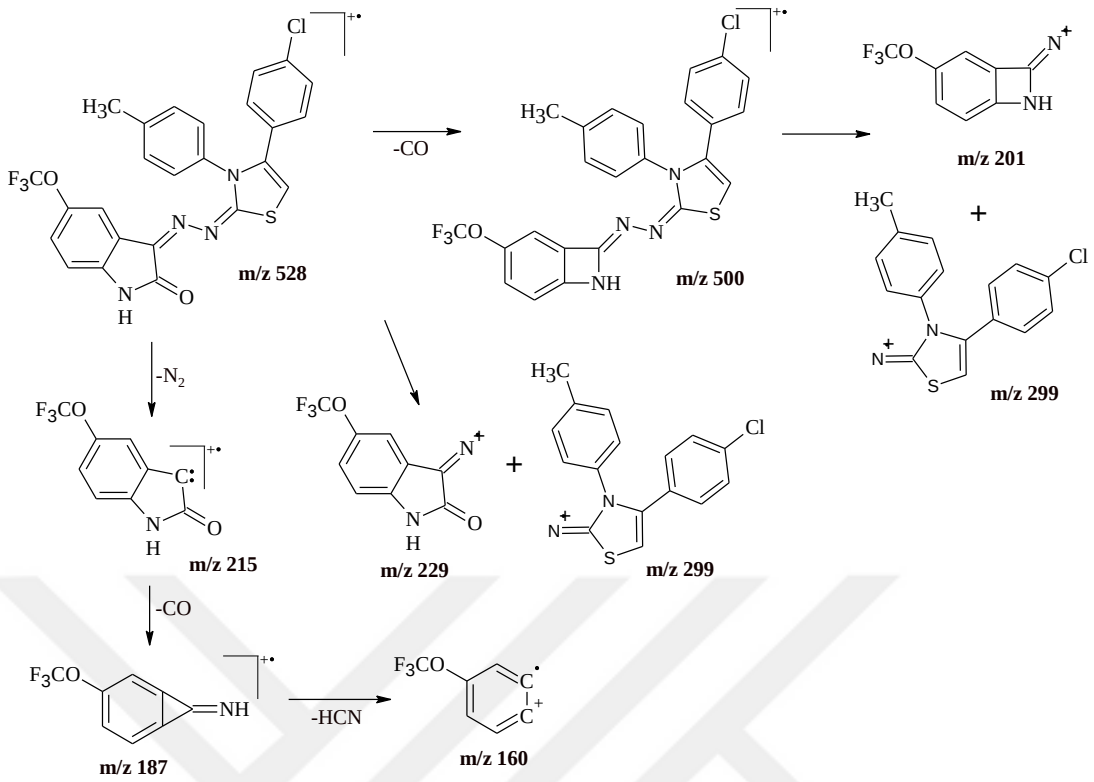
Şema 5-8: 5-Nitro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-tiyosemikarbazon) bileşiklerinin parçalanma ürünleri (EI)

5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(2-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinde N_2H-CS bağında benzer kırılma ile nötral 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-hidrazon ve 2-florofenil izotiyosiyanat parçalarının oluştuğu, hidrazon parçasından sırasıyla nötral N_2 ve CO kaybının ardından CH_2 radikalinin ayrılması ile, izotiyosiyanat parçasından flor radikali kopması ile oluşan ürünlerin de spektrumda belirlendiği kaydedilmiştir (Şema 5-9) (Pervez ve ark. 2013).



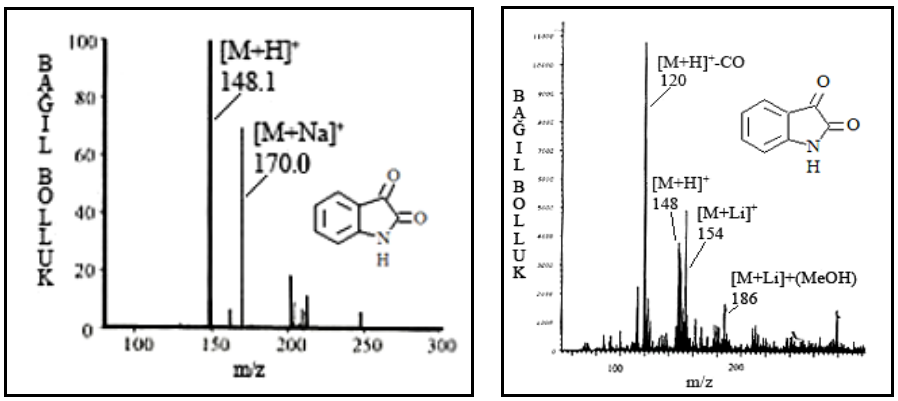
Şema 5-9: 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(2-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin EI parçalanma ürünleri

3-[3-(4-metilfenil)-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-ilidenhidraziniliden]-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion yapısındaki bileşiğin EI kütle spektrumunda temel olarak hidrazon N-N ve azometin C=N bağlarından bölünme ve CO kaybı ile ileri parçalanma ürünlerinin oluştuğu kaydedilmiştir (Şema 5-10) (Ahmad ve ark. 2016).

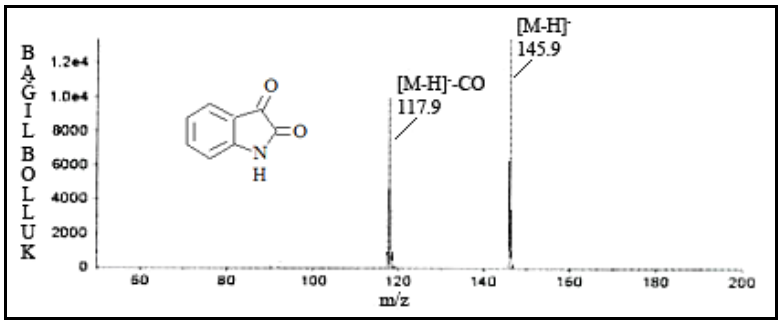


Şema 5-10: 3-[3-(4-metilfenil)-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-ilidenhidraziniliden]-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion yapısındaki bileşiğin EI parçalanma ürünleri

İsatinin ESI yöntemiyle alınan spektrumlarında pozitif iyonizasyon ile tek yüklü protonlanmış moleküler iyon $[M+H]^+$, ayrıca $[M+Na]^+$, $[M+Li]^+$ ve $[M+Li]+(CH_3OH)$ katım ürünleri, negatif iyonizasyonda bir proton ayrılması ile oluşan moleküler iyon $[M-H]^-$ belirlenmiştir. $[M+H]^+$ ve $[M-H]^-$ iyonlarından CO ayrılması ile oluşan iyonlar da isatin yapısını karakterize etmiştir (Şekil 5-94 ve 5-95) (Varma ve ark. 1992; Unger ve ark. 2002; Zou ve Koh 2007).

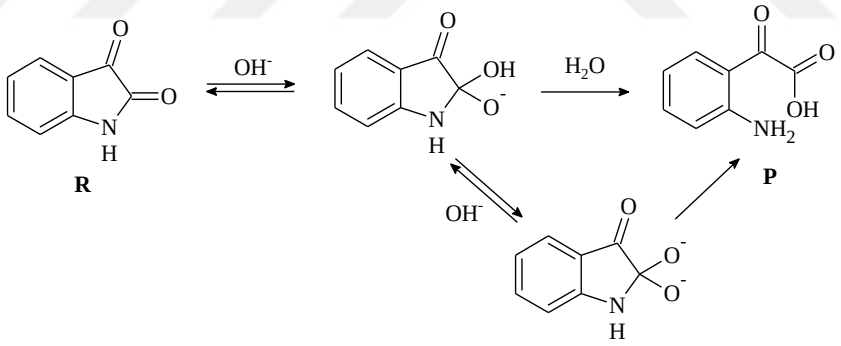


Şekil 5-94: İsatinin ESI (+) kütle spektrumları (Unger ve ark. 2002)



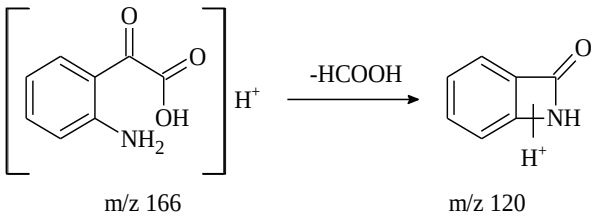
Şekil 5-95: İsatinin ESI (-) kütle spektrumu (Zou ve Koh 2007)

İsatinin baz katalize hidrolizinin kaydedildiği ESI tekniği kullanılarak yapılan çalışmada, pozitif ve negatif iyonizasyon tekniklerinin her ikisi de kullanılmış, pozitif iyonizasyon tekniğinde iyonizasyonu sağlamak için farklı katyonlardan (H^+, Li^+, Na^+) yararlanılmıştır. Baz katalize hidroliz reaksiyonunda isatinin (R) laktam grubunun α-karbonuna hidroksil grubunun katımını takiben sulu ortamda halka açılması ile primer amin ve karboksilik asid gruplarını taşıyan 2-(aminofenil)oksoasetik asit (P) ürünün kazanıldığı, oysa kuvvetli alkali ortamda hızla P ürüne dönen dianyonun yapısındaki ara ürünün oluştuğu bir mekanizma kaydedilmiştir (Şema 5-11) (Brum ve ark. 2001).

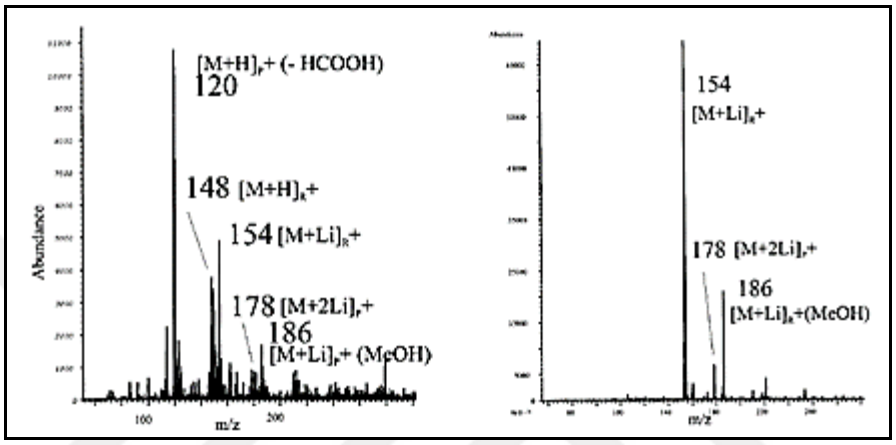


Şema 5-11: İsatinin baz katalize hidroliz mekanizması

Brum ve ark. nın bu çalışmalarında ESI (+) tekniği ile alınan spektrumda isatinin (R) protonlanmış moleküler iyon ($[M+H]^+$, m/z 148), lityum ($[M+Li]^+$, m/z 154) katım ürünü, ayrıca lityum ve metanol ($[M+Li]+CH_3OH$, m/z 186) katım ürünü belirlenmiş, P ürününün lityum katım ($[M+2Li]^+$, m/z 178) ve formik asit ayrılması ile oluşan ([M+H]+(-HCOOH), m/z 120) ürünleri de saptanmıştır (Şema 5-12 ve Şekil 5-96) (Brum ve ark. 2001).

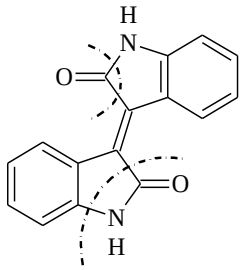


Şema 5-12: Protonlanmış 2-(aminofenil)oksoasetik asidden (P) formik asit ayrılması



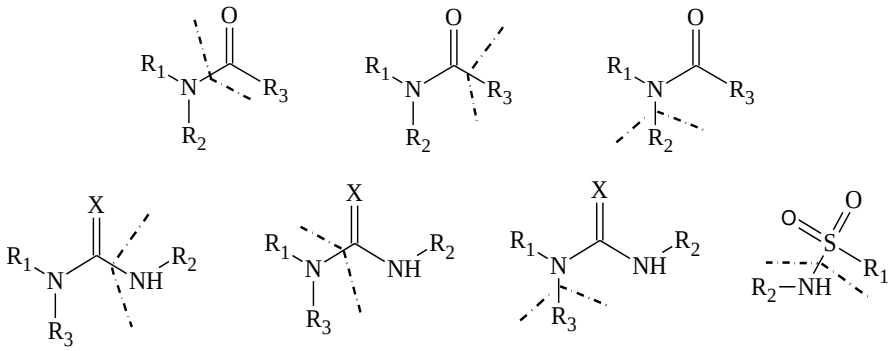
Şekil 5-96: İsatinin ESI (+) kütle spektrumları (Brum ve ark. 2001)

İndigoidler ve onların ilkel maddeleri olan isatin ve 2-indolinon türevleri ile gerçekleştirilen çalışmada izoindigo bileşiğinin ESI (+) tekniği ile alınan spektrumunda protonlanmış moleküler iyon $[M+H]^+$, ayrıca CO $[MH-CO]^+$ ve $CONH_2$ $[MH-CONH_2]^+$ katım ürünleri yapıyı tanımlamıştır (Puchalska ve ark. 2004).

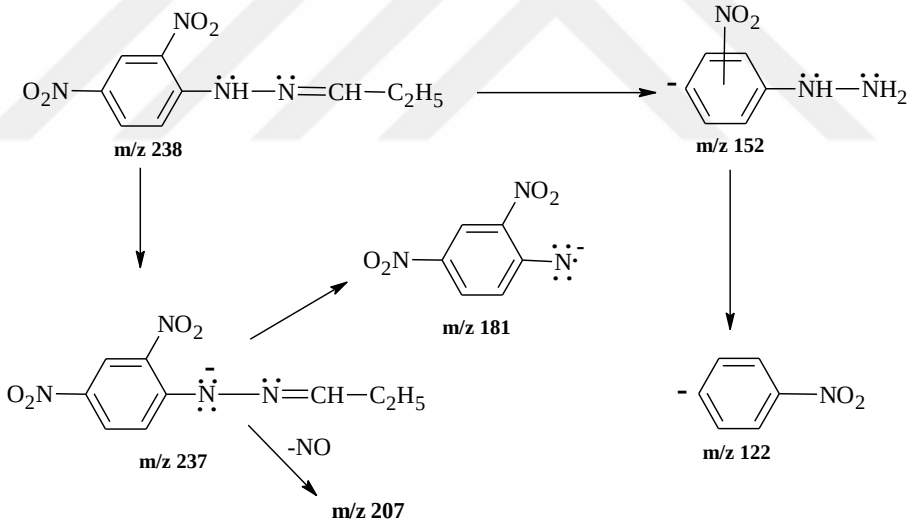


ESI (+)-MS-MS tekniği ile otuzdan fazla fonksiyonel grup taşıyan binin üstünde küçük organik bileşiğin parçalanma yolları incelenmiş, amid gruplarında protonlanmanın laktam azotundan olduğu, protonlanmış amidlerin genellikle NH-CO bağından kırıldığı saptanmıştır. Alkilamidlerden R_1NH_2 ve dialkilamidlerden R_1NHR_2 nötral parçalarının oluştuğu belirlenen çalışmada, oluşan açil iyonundan CO kaybı ile de

oluşan iyonların saptandığı bildirilmiştir; ayrıca üre, tiyoüre ve sülfonamid gruplarını taşıyan organik bileşikler de incelenmiştir (Weissberg ve Dagan 2011).

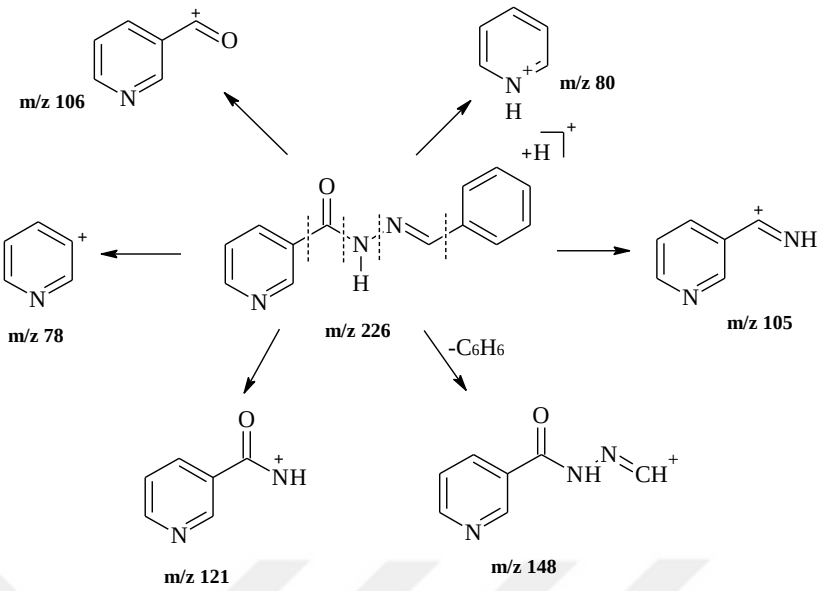


2,4-Dinitrofenilhidrazon yapısındaki bileşikler ESI (+) ve ESI (-) teknikleri ile analiz edilmiş, temel parçalanmanın NH-N ve N=CH bağlarından olduğu belirlenen çalışmada ESI (-) tekniği ile incelenen N-(etilmetiliden)-2,4-dinitrofenilhidrazid için aşağıdaki iyonlar belirlenmiş ve bu parçalanma yolunun doğruluğu döteryumlama yapılarak kanıtlanmıştır (Şema 5-13) (Yasuhara ve ark. 2011).

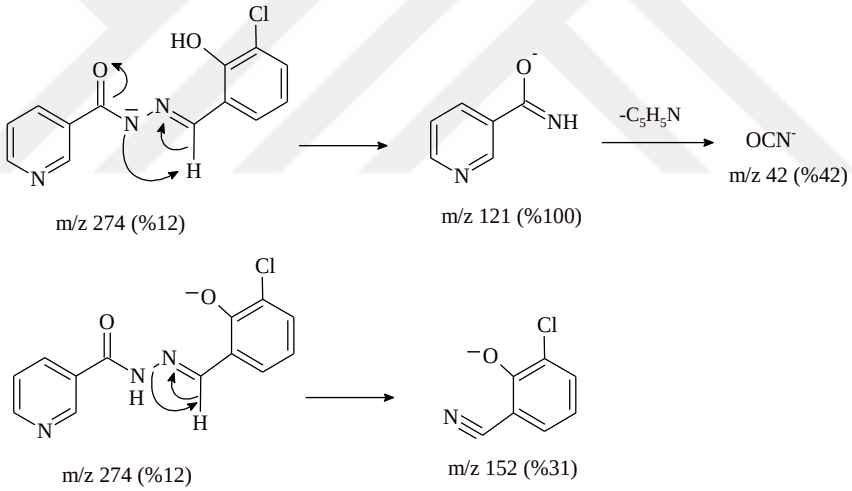


Şema 5-13: N-(etilmetiliden)-2,4-dinitrofenilhidrazidin ESI (-) parçalanma ürünleri

Nikotinik asid hidrazid ile farklı benzaldehit ve keton türevlerinin kondensasyonu ile elde edilen aroilhidrazonların ESI (+) ve ESI (-) analizleri yapılmış, çeşitli parçalanma ürünlerinin yapıları MS/ MS tekniği ile aydınlatılmıştır. Bu çalışmada N-(fenilmetiliden)piridin-3-karbohidrazidin ESI (+) ve ESI (-) teknikleri ile alınan kütle spektrumlarında parçalanma yolları belirlenmiştir (Şema 5-14 ve 5-15) (Stražić ve ark. 2014).

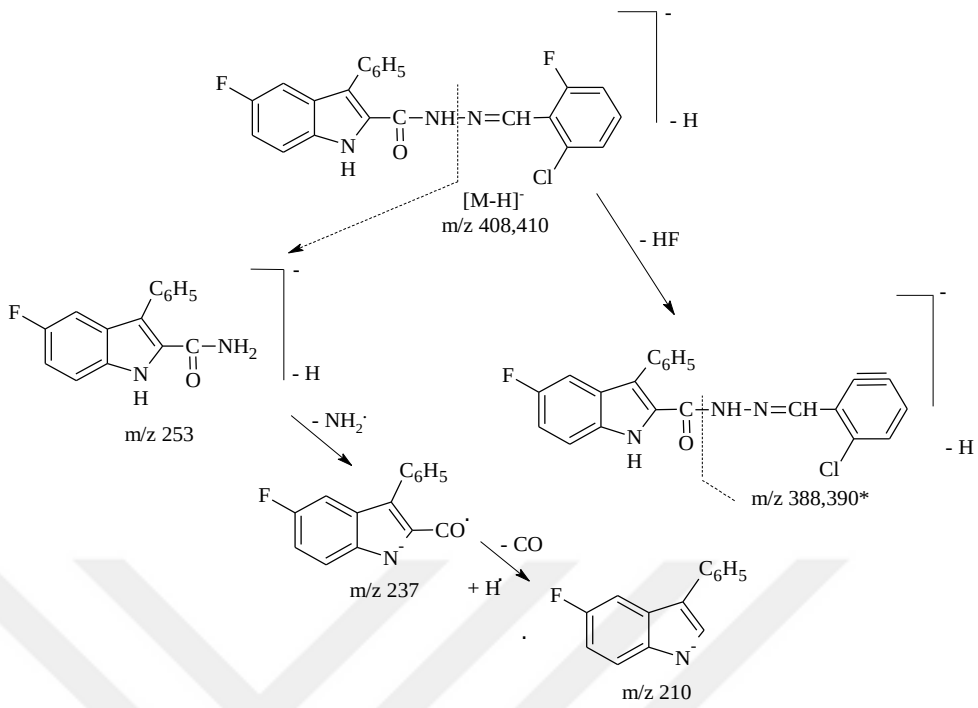


Şema 5-14: N-(fenilmetiliden)piridin-3-karbohidrazidin ESI (+) parçalanma ürünleri



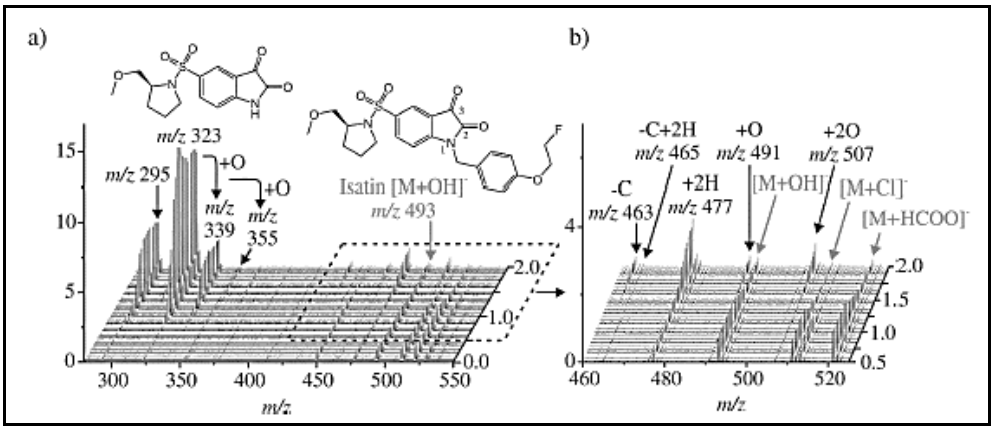
Şema 5-15: N-(fenilmetiliden)piridin-3-karbohidrazidin ESI (-) parçalanma ürünleri

5-Floro-3-fenil-1*H*-indol-2-karbohidrazidin 2-floro-6-klorobenzaldehit hidrazon bileşiğinin ESI (-) spektrumunda NH-N bağının kırılması ve protonlanma ile oluşan iyondan NH_2 radikali ve nötral CO kaybı ile oluşan ürünler yapıyı doğrulamıştır (Şema 5-16) (Cihan 2010).

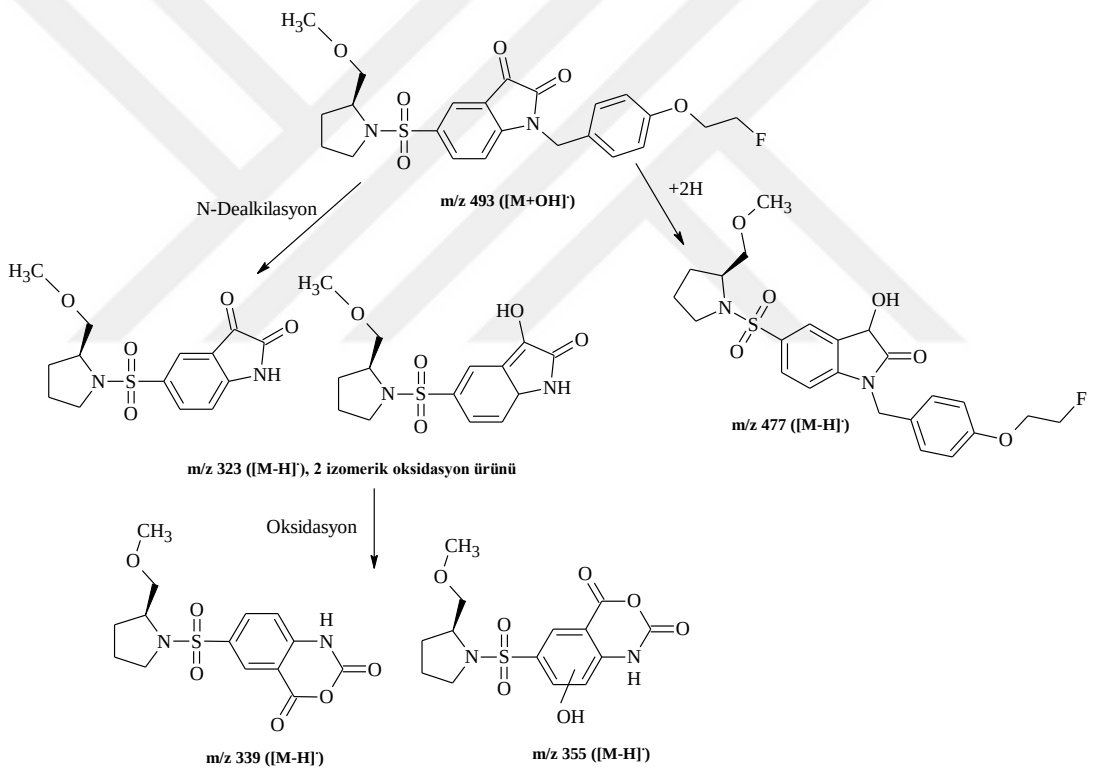


Şema 5-16: İndol karbohidrazon türevinin önerilen ESI (-) parçalanma ürünleri

Kaspaz-3 inhibitör etkinliği araştırılan radyoligand (S)-1-(4-(2-[18F]-floroetoksi)benzil)-5-[1-(2-metoksimetilpirolidinil)sülfonil]isatin bileşiğinin bu çalışmada ESI (-) tekniğinde $[M-H]^-$ iyonu saptanamamış; ancak oksidasyon ürünlerinin yapıları aydınlatılmıştır (Şekil 5-97a). İndol halkasının 3- konumundaki keton grubuna nükleofilik katım ile $[M+OH]^-$, $[M+Cl]^-$ ve $[M+HCOO]^-$ iyonlarının oluştuğu belirlenmiş, bu oksidasyon ürünleri dışında temel ürünün N-dealkilasyon ürünü olduğu kaydedilmiştir (Şema 5-17 ve Şekil 5-97b) (Baumann ve ark. 2011).



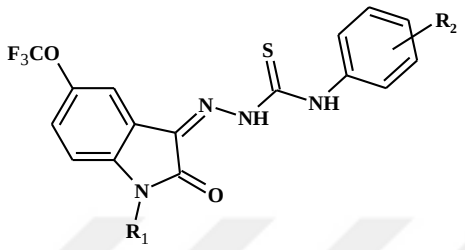
Şekil 5-97: (S)-1-(4-(2-[18F]-floroetoksi)benzil)-5-[1-(2- metoksimetilpirolidinil) sülfonil]isatin'in EC/ESI-TOF-MS kütle spektrumu (Baumann ve ark. 2011)



Şema 5-17: (S)-1-(4-(2-[18F]-floroetoksi)benzil)-5-[1-(2-metoksimetilpirolidinil)-sülfonil]isatinin önerilen EC/ESI-TOF-MS parçalanma ürünleri

5a, **5b**, **5d**, **5f**, **5i**, **6a**, **6b**, **6f**, **6l**, **6m**, **7a-c**, **7g** ve **7n** bileşiklerinin pozitif iyonlaştırma tekniği ile alınan kütle spektrumlarında bileşiklerin tümünde $[M+H]^+$ pikleri temel pik olarak gözlenmiş ve bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrulamıştır. 3-Klorofenil ve 4-klorofenil artığı taşıyan **6l** ve **6m** bileşiklerinin her ikisinin

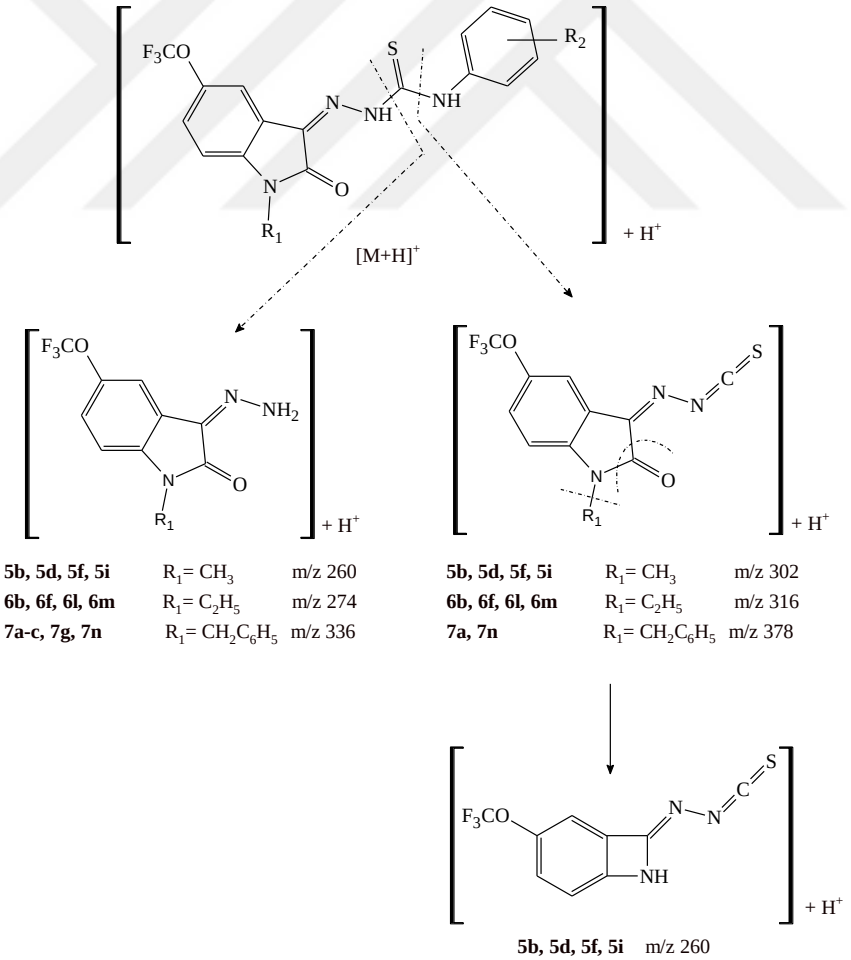
spektrumlarında klor atomunun 35 ve 37 izotoplarından kaynaklanan yaklaşık 3:1 (100:37) bağıl bolluk oranında $[M+H]^+$+2 pikleri belirlenmiştir. 4-Bromofenil artığı taşıyan **7n** bileşiğinin spektrumunda ise brom atomunun 79 ve 81 izotoplarından kaynaklanan yaklaşık 1:1 (100:94) bağıl bolluk oranında $[M+H]^+$+2 piki yapıyı tanımlamıştır. **6m**'nin spektrumunda ayrıca $[M+Na]^+$ katım ürünü de düşük (% 9) bağıl bollukta gözlenmiştir (Tablo 5-77).



Tablo 5-77: Bazı 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin MS bulguları (ESI +)

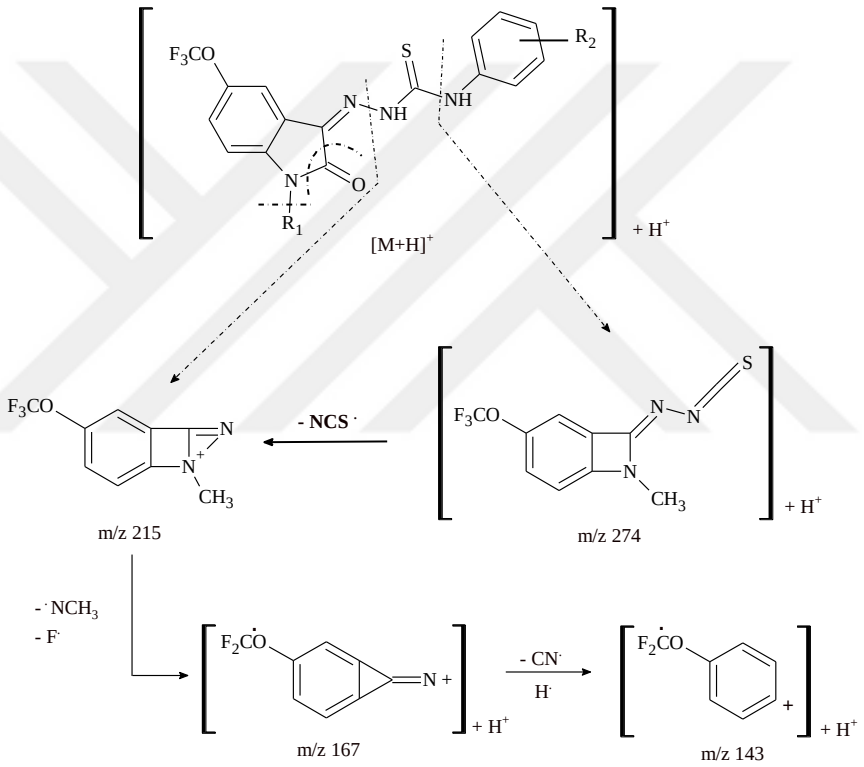
Bileşik	R_1	R_2	M.A. (g/mol)	$[M+H]^+$ m/z (%)	$[M+Na]^+$ m/z (%)	m/z (%)
5a	CH_3	3-CH_3	408,39	409 (100)	--	143 (23); 274 (34)
5b	CH_3	3-CF_3	462,36	463 (100)	--	167 (2); 260 (10); 302 (9)
5d	CH_3	4-C_2H_5	422,42	423 (100)	--	260 (21); 302 (3)
5f	CH_3	4-OCH_3	424,39	425 (100)	--	260 (18); 302 (1)
5i	CH_3	3-F	412,36	413 (100)	--	167 (8); 215 (13); 260 (15); 302 (15)
6a	C_2H_5	H	408,39	409 (100)	--	143 (17); 167 (6); 260 (16); 301 (6)
6b	C_2H_5	3-CH_3	422,42	423 (100)	--	274 (13); 316 (4)
6f	C_2H_5	3-OCH_3	438,42	439 (100)	--	274 (12); 316 (4)
6l	C_2H_5	3-Cl	442,84	443 (100) 445 (37)	--	274 (12); 316 (9)
6m	C_2H_5	4-Cl	442,84	443 (100) 445 (37)	465 (9)	143 (44); 167 (16); 274 (20); 316 (12)
7a	$C_6H_5CH_2$	H	470,46	471 (100)	--	336 (7); 378 (3)
7b	$C_6H_5CH_2$	3-CH_3	484,49	485 (100)	--	336 (6)
7c	$C_6H_5CH_2$	4-CH_3	484,49	485 (100)	--	143 (17); 336 (6); 377 (3)
7g	$C_6H_5CH_2$	3-OCH_3	500,49	501 (100)	--	167 (4); 215 (4); 336 (7)
7n	$C_6H_5CH_2$	4-Br	549,36	549 (94) 551 (100)	--	336 (19); 378 (18)

5b, 5d, 5f, 5i, 6b, 6f, 6l, 6m, 7a-c, 7g ve **7n** bileşiklerinin spektrumlarında N_2-C bağının yarılması ve sübstitüe fenil izotiyosiyanat ayrılması ile oluşan **5b, 5d, 5f** ve **5i** bileşiklerinde m/z 260 iyonuna karşılık gelen 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-hidrazon artığına, **6b, 6f, 6l** ve **6m** bileşiklerinde m/z 274 iyonuna karşılık gelen 1-etil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-hidrazon artığına, **7a-c, 7g** ve **7n** bileşiklerinde m/z 336 iyonuna karşılık gelen 1-benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-hidrazon artığına ait sinyaller değişik bağıl bollukta saptanmıştır. Bileşiklerin spektrumlarında ayrıca C-N_4 bağının kırılması, sübstitüe anilin ayrılması ile oluşan ve yapıları karakterize eden **5b, 5d, 5f** ve **5i** bileşikleri için m/z 302, **6b, 6f, 6l** ve **6m** bileşikleri için m/z 316 ve **7a** ve **7n** bileşikleri için m/z 378 iyonları da belirlenmiştir. m/z 260 iyonu **5b, 5d, 5f** ve **5i** bileşiklerinin m/z 302 iyonundan nötral CO ve metil radikali ayrılması ve bu iyona bir proton bağlanması ile de oluşmuştur (Tablo 5-77 ve Şema 5-18).



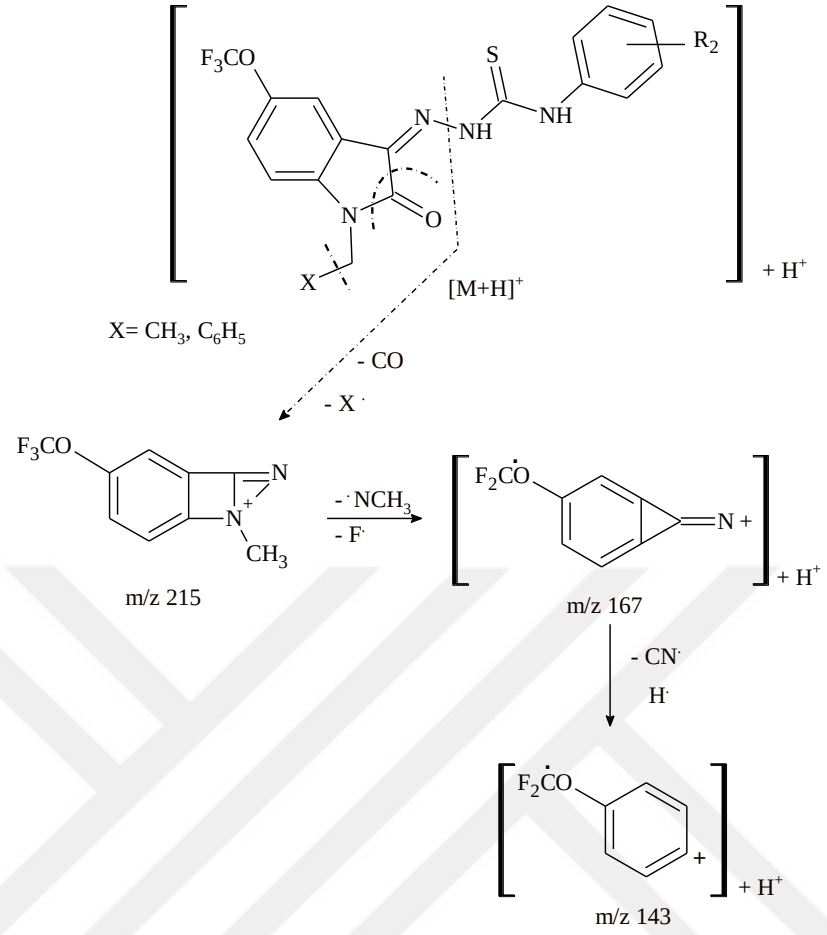
Şema 5-18: 5b, 5d, 5f, 5i, 6b, 6f, 6l, 6m, 7a-c, 7g ve 7n bileşiklerinin ESI (+) kütle spektrumlarında gözlenen ana parçalanma yolları

1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)-tiyosemikarbazon] **5a** bileşiğinde C-N_4 bağının kırılması ve CO ayrılması ile oluşan m/z 274 iyonuna, 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] **5i** bileşiğinde N_1-N_2 bağ yarılması ve CO kaybı ile oluşan m/z 215 iyonuna, 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] **5b** bileşiği ve **5i** bileşiğinde m/z 215 iyonundan NCH_3 ve F radikallerinin kaybı ile oluşan m/z 167 iyonuna, **5a** bileşiğinde ayrıca m/z 167 iyonundan CN radikalinin ayrılması ve proton radikalinin bağlanması ile oluşan m/z 143 iyonu da belirlenmiştir (Tablo 5-77 ve Şema 5-19).



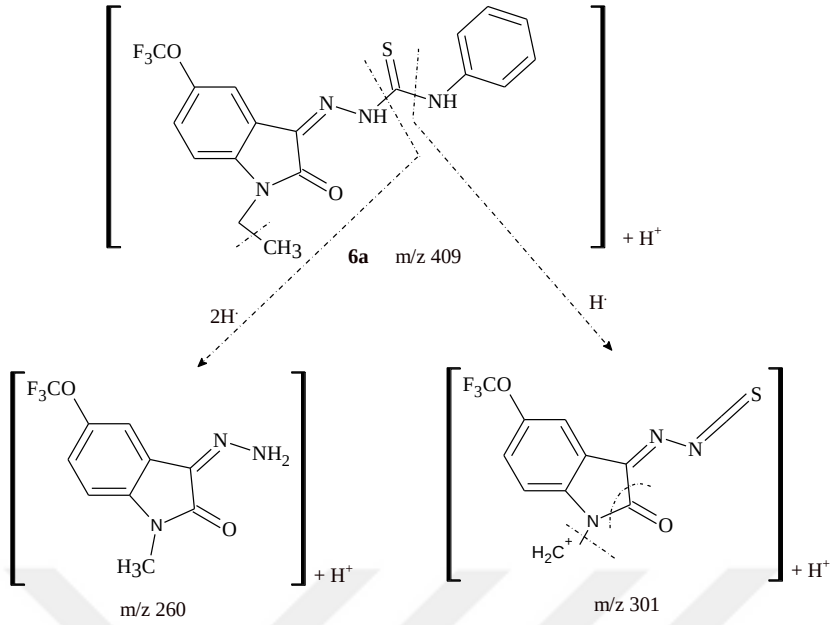
Şema 5-19: 5a, 5b ve 5i bileşiklerinin ESI (+) kütle spektrumlarında gözlenen iyonlar

1-Etil/ benzil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(non)sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinin spektrumlarında m/z 215, m/z 167 ve m/z 143 iyonlarına rastlanmakta, N_1-N_2 bağ kırılması, nötral CO ve CH_3 veya C_6H_5 radikalinin ayrılması ve protonlanma ile oluşan m/z 215 iyonu **7g** bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır. m/z 167 iyonu **6a**, **6m** ve **7g,** m/z 143 iyonları **6a**, **6m**, **7c** ve **7g** bileşiklerinin spektrumlarında izlenmektedir (Şema 5-20).



Şema 5-20: 6a, 6m, 7c ve 7g bileşiklerinin ESI (+) kütle spektrumlarında gözlenen iyonlar

6a bileşiğinde yapıyı tanımlayan diğer iyonlar genel parçalanma yollarına uygun şekilde N_2-C ve etil grubu C-C bağlarının yarılması ve protonlanma ile (m/z 260); ayrıca C-N_4 ve etil grubu C-C bağlarının kırılması ve protonlanma ile (m/z 301) oluşmaktadır (Şema 5-21).



Şema 5-21: 6a bileşiğinin ESI (+) kütle spektrumlarında gözlenen diğer iyonlar

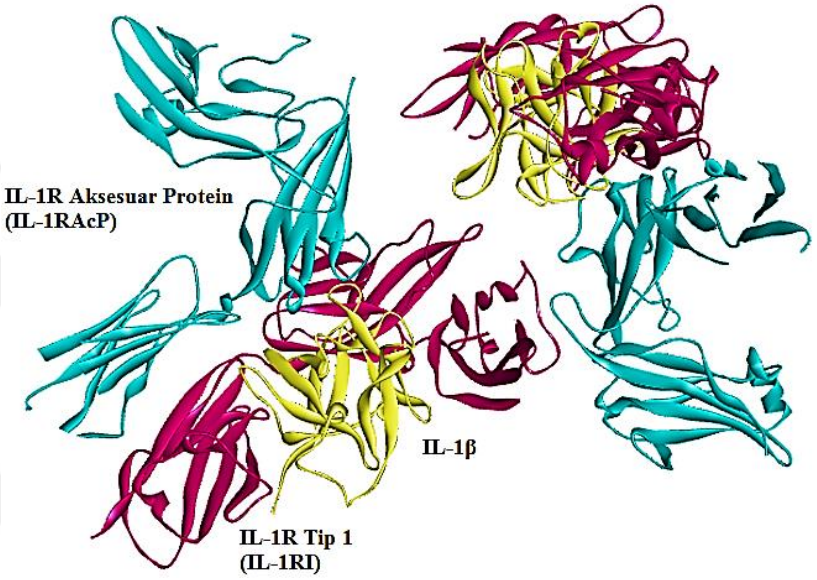
5.2.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

5.2.2.1. İnterlökin-1 İnhibisyon Bulguları ve Moleküler Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sitokinler, inflamatuvar olaylarda anahtar rolleri olan, organizmada immün sistemi uyaran önemli endojen bileşiklerdir (Schett ve ark. 2016). IL-1 sitokin ailesi, doğal bağışıklıkta rol alan, birçok hücre tarafından üretilen protein yapısında önemli mediyatörlerdir. Vücut bütünlüğünü bozmaya yönelik değişik uyarılar sonucu oluşan inflamasyon yanıtında önemli görevleri bulunmaktadır. Anormal seviyede artmış IL-1R sinyali ve inflamasyon aktivasyonunun otoinflamatuvar hastalıkları geliştirmesi, birçok otoinflamatuvar hastalıkta özellikle IL-1β ve IL-1α başta olmak üzere IL-1 sitokin seviyelerinin yükselmesi IL-1R'nün inhibisyonunu inflamasyonu önlemek için uygun bir hedef protein haline getirmiştir.

IL-1 protein ailesi, IL-1α, IL-1β, IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36Ra, IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-37 ve IL-38 olmak üzere on bir sitokinden oluşmaktadır. Ancak IL-1α ve IL-1β'nin pro-inflamatuvar etkisi ile IL-1Ra'nin IL-1α ve IL-1β için antagonist etkisi göze çarpmaktadır (Dinarello 2009). Bu üç sitokin için ortak reseptör IL-1R tip 1 (IL-1RI); IL-1α ve IL-1β için koreseptör IL-1 reseptör aksesuar protein (IL-1RAcP) olup IL-1Ra için koreseptör bulunmamaktadır. IL-1RI, IL-1RAcP ile heterodimerik

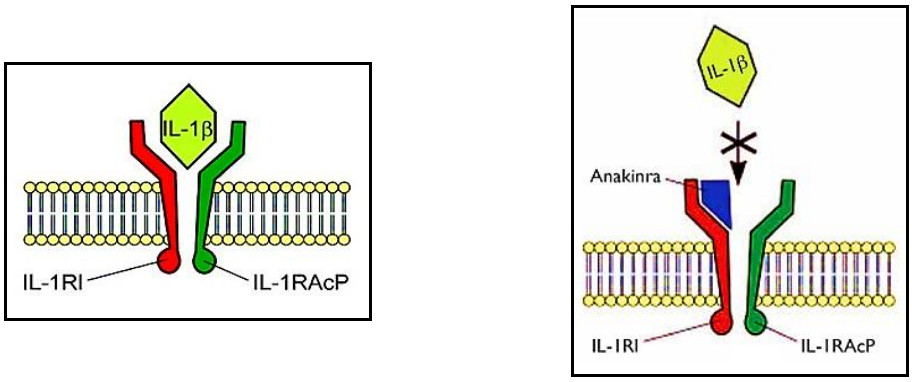
yapıdadır ve hücre içi bölgesi sayesinde bağlanan prekürsör veya olgun IL-1α veya olgun IL-1β'nın inflamatuvar genlerin transkripsiyonu ile sonuçlanan sinyal iletimini indükler, IL-1Ra'nin bağlanması durumunda ise sinyal oluşmaz. IL-1β'nın IL-1RI'ne bağlanarak oluşturduğu IL-1β/ IL-1RI/ IL-1RAcP kompleksi ve heterodimerik şematik yapısı Şekil 5-98'de görülmektedir. IL-1R tip 2 (IL-1RII)'ye IL-1α veya IL-1β bağlanır ancak hücre içi bölgeye sahip olmadığı için sinyal yolağını başlatamaz (McMahan ve ark. 1991; Colotta ve ark. 1993; Boraschi ve Tagliabue 2006; Sims ve Smith 2010).



Şekil 5-98: IL-1β/ IL-1RI/ IL-1RAcP kompleksinin şematik görünümü

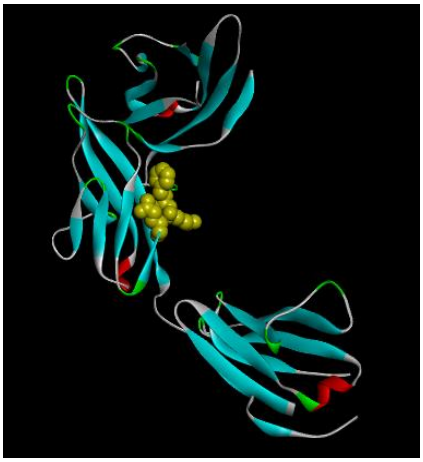
Otoinflamatuvar hastalıklarda IL-1 blokajı önemli bir tedavi hedefidir (Simon ve Van der Meer 2007; Masters ve ark. 2009). IL-1R aktivitesi, IL-1R antagonistleri (anakinra, rilonasept) ve anti-IL-1β nötralizasyon antikorları (kanakinumab) ile hedeflenerek azaltılmaya çalışılmaktadır (Kuno ve Matsushima 1994; Goldbach-Mansky 2009; Strowig ve ark. 2012). Anakinra, rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir ve Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), Behçet hastalığı, Still hastalığı, PAPA, SAPHO ve Sweet sendromlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Şekil 5-99) (Pascual ve ark. 2005; Fleischmann ve ark. 2006; Hong ve ark. 2014). Kanakinumab, IL-1β'ya hedefli insan monoklonal antikorudur ve kriyoprin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) tedavisinde kullanılır (Kuemmerle-Deschner ve Haug 2013). Rilonasept, IL-1RAcP ve IL-1RI'in ekstraselüler ligand bağlanma domainlerini içeren protein yapısında IL-1

inhibitörüdür ve CAPS ve gut hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (McDermott 2009; Stahl ve ark. 2009; Sivera ve ark. 2014).



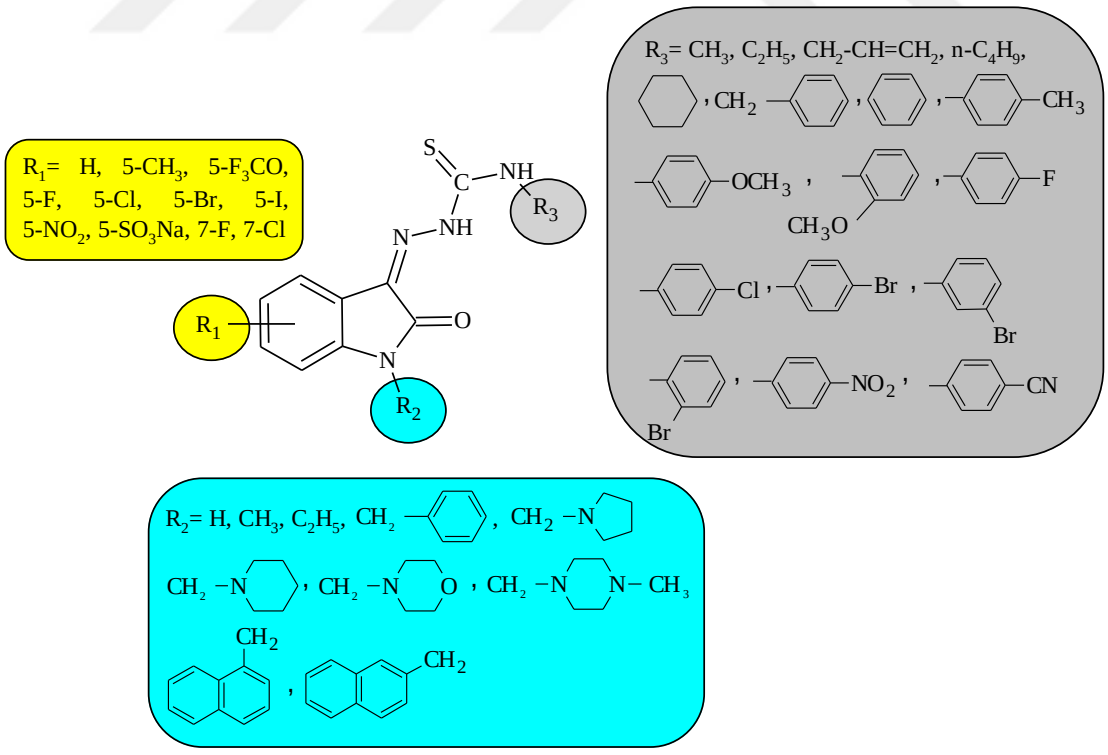
Şekil 5-99: IL-1β ve anakinranın IL-1RI üzerine etkileri (Fabreguet ve So 2012)

İn siliko yöntemlerle IL-1'in IL-1R'ne bağlandığı bölge tayin edilmiş ve Lys112 amino asidi belirlenmiştir. Şekil 5-100'de IL-1R'nin kristal yapısında sarı ile vurgulanmış bölge Lys112 ve etrafındaki amino asitleri göstermektedir. *İn siliko* olarak 2-indolinon türevleri IL-1 reseptörüne docking yaklaşımı ile taranmıştır. 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] yapısındaki bir seri bileşikten, IL-1R'e yüksek afinite ile bağlanması öngörülen yeni 2-indolinon türevlerinin moleküler modelleme çalışması gerçekleştirilmiş, ayrıca IRAK4 ve TLR2'ye serbest bağlanma enerjileri de belirlenmiştir.



Şekil 5-100: IL-1R'nin kristal yapısı ve IL-1'in bağladığı bölge (sarı renkli)

Lys112 bölgesine bağlanan en yüksek afiniteli, literatürde Karalı (2002), Karalı ve ark. (1994, 1998, 2002, 2015 TPE 2015/16135, 2017a, 2017b W.O. 2017099695 A1), Terzioğlu ve ark. (2006), Güzel ve ark. (2008), Ermut ve ark. (2013), Kandemirli ve ark. (2015) ve Eraslan Elma (2017) adına kayıtlı olan ve yeni 2-indolinon türevleri belirlenmiş ve serbest bağlanma enerjileri hesaplanmıştır. IL-1R bloke edici *in vitro* etki tayinlerine, IL-1R'ne en düşük serbest bağlanma enerjisine sahip olduğu moleküler modelleme ile tespit edilen 2-indolinon türevleri ile başlanmış, test sonuçları moleküler modelleme bulgularını doğrulamış, 2-indolinon türevlerinin çoğunun önemli etkinlikleri olduğu belirlenmiştir. Yaklaşık 180 bileşiğin ön tarama test sonuçları 2-indolinon bileşiklerinin IL-1R inhibitörü etkinlikleri için tiyosemikarbazon yapısının korunması gerektiğini, bu yapıdan hareketle sentezlenen tiyazolidon türevlerinin, ayrıca kükürt yerine oksijen taşıyan semikarbazon türevlerinin inaktif olduğunu, indol halkasının 1-konumunda metil veya etil sübstitüe türevlerde etkinliğin önemli miktarda arttığını, oysa N-Mannich bazlarının çoğunda etkinliğin azaldığını göstermiştir (Şekil 5-101) (Gatfar 2015).

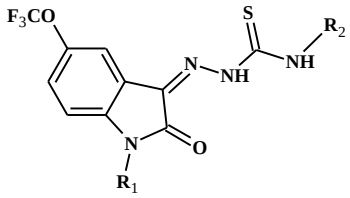


Şekil 5-101: IL-1R'ne etkinliği test edilen 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri

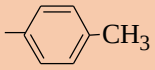
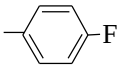
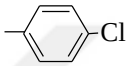
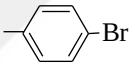
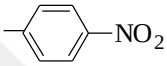
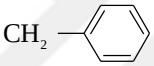
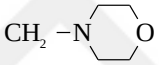
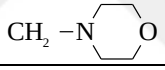
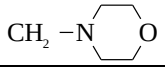
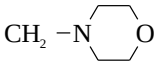
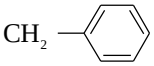
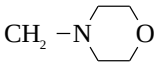
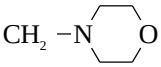
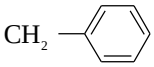
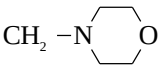
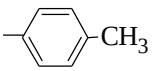
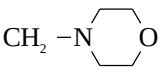
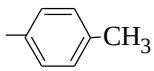
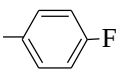
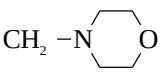
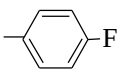
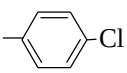
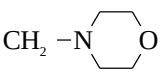
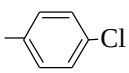
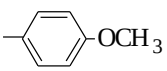
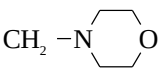
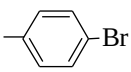
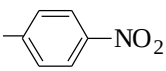
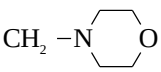
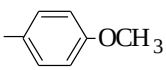
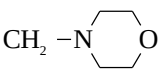
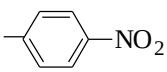
Tiyosemikarbazon artığının 4- konumunda özellikle metil, etil ve allil olmak üzere n-butil, sikloheksil ve benzil sübstitüsyonlarında etki azalırken, en etkili türevlerin fenil ve sübstitüe fenil türevleri olduğu belirlenmiştir. Bu türevler içinde indol halkasının 5- konumunda özellikle triflorometoksi grubu olmak üzere metil ve flor grubu taşıyan bileşiklerin diğer türevlerden daha etkili olduğu gözlenmiştir (Karalı ve ark. 2016 TPE 2016/18981). D serisi 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin IL-1R inhibitör etkinlikleri Tablo 5-78'de görülmektedir.

Tarama testlerinde mikromolar seviyenin altında en yüksek *in vitro* IL-1R antagonisti etkinlik gösteren 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-tiyosemikarbazon) bileşiklerinin *in vitro* testleri tekrarlanmış, ayrıca TLR2 reseptörüne etkinlikleri ve sitotoksisiteleri de incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar ilk deney sonuçlarını doğrularken, test edilen türevlerin aynı zamanda TLR2 reseptörlerine de mikromolar seviyenin altında etkin ve nontoksik olduğunu göstermiştir. 1-Metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] yapısındaki D21 kodlu bileşiğin en etkili türev olduğu saptanmıştır (Şekil 5-102 ve Tablo 5-79).

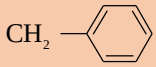
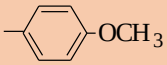
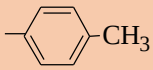
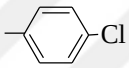
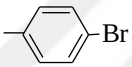
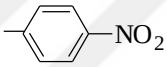
Şekil 5-102: IL-1R'ü ve D21 bileşiği arasında en iyi bağlanma konformasyonu



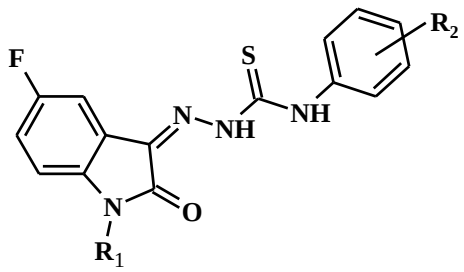
Tablo 5-78: 5-(Triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin IL-1R inhibitör etkinlikleri

Bileşik	R_1	R_2	IC_{50} (µM)	Bileşik	R_1	R_2	IC_{50} (µM)
D1	H	CH_3	>10	**D21**	CH_3		0,09
D7	H	C_2H_5	2,8	**D22**	CH_3		0,28
D2	H	CH_2-CH=CH_2	2,3	**D23**	CH_3		0,17
D8	H	n-C_4H_9	1,9	**D24**	CH_3		0,12
D9	H		1,3	**D25**	CH_3		0,13
D10	H		1,2	**D26**		CH_3	>5
D16	CH_3	CH_2-CH=CH_2	3,5	**D27**		C_2H_5	2,2
D17	CH_3	n-C_4H_9	1,4	**D28**		CH_2-CH=CH_2	1,77
D18	CH_3		0,74	**D29**		n-C_4H_9	1,7
D19	CH_3		2,1	**D30**			1,9
D18-E	C_2H_5		16,58	**D31**			>5
D3	H		1,1	**D32**			1,2
D11	H		>5	**D33**			2,0
D4	H		2	**D35**			1,13
D5	H		1,2	**D36**			1,4
D12	H		1,2	**D37**			1,0
D13	H		1,7	**D34**			1,2
D20	CH_3		0,23	**D38**			3,2

Tablo 5-79: Bazı 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin IL-1R ve TLR2 inhibitör etkinlikleri

			IC_{50} (µM)		
Bileşik	**R_1**	**R_2**	**IL-1R**	**TLR2**	**MTS (µM)**
D10	H		1,2	1,8	>30
D12	H		1,2	0,8	>30
D18	CH_3		0,8	1,6	>30
D20	CH_3		0,40	0,10	>30
D21	CH_3		0,07	0.01	>30
D23	CH_3		0,20	0,12	>30
D24	CH_3		0,13	0,15	>30
D25	CH_3		0,20	0,10	>30

1-Sübstitüe 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri ile aynı koşullarda antiinflamatuvar aktivite testleri yapılmış ve R_1 metil sübstitüe türevlerde R_2= 3-klor sübstitüe bileşik, R_1 etil sübstitüe türevlerde R_2= 4-triflorometil, 3-metoksi, 3-flor, 3-klor sübstitüe bileşikler µM düzeyin altında IL-1R inhibisyonu yapan en aktif bileşikler olduğu; R_1= metil R_2= 4-triflorometoksi; R_1= etil R_2= 3-klor sübstitüe bileşiklerin TLR2'ye göre IL-1R seçicilikleri daha yüksek bulunmuştur (Sevinçli 2018).



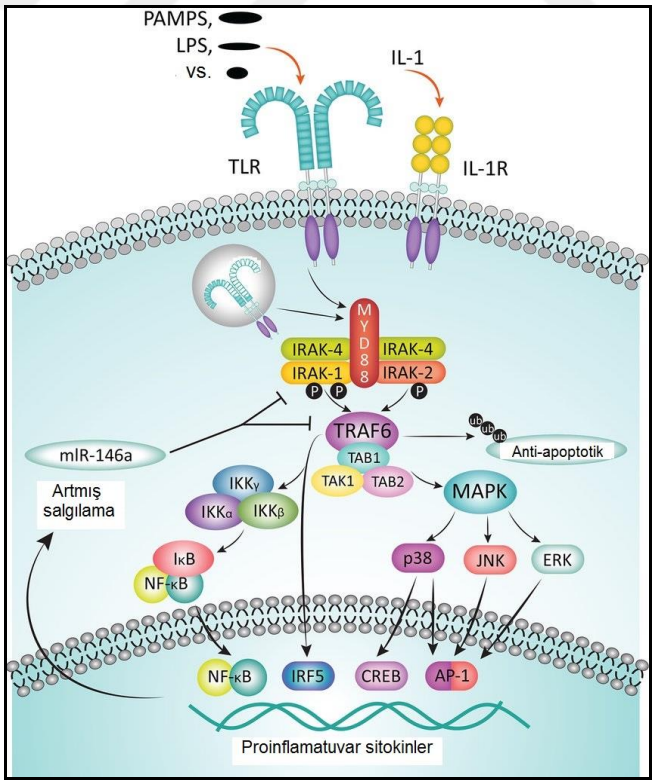
Tez çalışması kapsamında D21 kod numaralı önder bileşikten hareketle test sonuçları ve moleküler modelleme bulgularına göre IL1R ne daha etkin ve selektif bileşiklerin tasarımı çalışmalarına devam edilmiş, tiyosemikarbazon artığının N_4 konumunda alkil sübstitüe türevlerin etkinliğinin düşük, oysa en etkili türevlerin fenil ve sübstitüe fenil türevler olması nedeniyle 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. İndol halkasının 1- konumunda metil ve etil sübstitüe **5** ve **6** türevleri dışında, benzil sübstitüe **7** türevlerinin sentezi de gerçekleştirilmiştir. D21 bileşiğinin fenil halkasının 4-konumundaki metil grubu yerine triflorometil, etil, metoksi, tiyometil, triflorometoksi, flor ve klor gruplarını fenil halkasının 4- veya 3- konumunda taşıyan türevler sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen 30 bileşiğin tarama testlerinde bu bileşiklerin çoğunun *in vitro* koşullarda μM seviyenin altında nontoksik IL-1 antagonisti olduğu belirlenmiştir. Bileşiklerin etkinlikleri dışında selektifliğini de test edebilmek için ikili bir hücre kültürü serisi kurulmuş, bu deneylerde, IL-1R eksprese eden hücre hatları, IL-1β ile, TLR2 eksprese eden hücre hatları ise LPS ile uyarılarak salgılanan alkalen fosfataz (SEAP) miktarları ölçülmüştür. IL-1β ve LPS ile elde edilen IC_{50} değerleri karşılaştırılarak, bileşiğin IL-1 reseptörlerini ne derece seçici biçimde bloke ettiği değerlendirilmiştir. Hücre canlılığının değerlendirilmesi ise MTS tetrazolyum proliferasyon deneyi ile yapılmıştır (Tablo 4-3).

Test sonuçları incelendiğinde R_2 sübstitüentini fenil halkasının 3- konumunda taşıyan bileşiklerin çoğunun (**7b**, **7k** ve **7l** hariç) IL-1R ve TLR2 antagonisti etkilerinin eşdeğer ya da TLR2 seçiciliğinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. IL-1R'ne etkinlikleri ve seçicilikleri açısından değerlendirildiğinde R_1 metil sübstitüe **5** türevlerinde özellikle R_2= 4-metoksi sübstitüe **5f** ve R_2= 4-triflorometoksi sübstitüe **5h** bileşikleri olmak üzere R_2= 4-etil sübstitüe **5d** bileşiği ön plana çıkarken, R_1 etil sübstitüe **6** türevlerinde R_2= 4-flor sübstitüe **6k** ve R_2= 4-klor sübstitüe **6m** bileşikleri, R_1 benzil sübstitüe **7** türevlerinde ise R_2= 4-metoksi sübstitüe **7h** bileşiği IL-1R'ne önemli ve selektif etkinlik göstermiştir. R_2 sübstitüentini fenil halkasının 4- konumunda taşıyan bileşiklerden R_2= 4-tiyometil sübstitüe **5g**, **6h** ve **7i** bileşiklerinin, ayrıca R_2= 4-triflorometoksi sübstitüe **7j** ve R_2= 4-klor sübstitüe **7m** bileşiklerinin TLR2'ye daha yüksek etkinlikte olduğu gözlenmiştir.

5d, **5f**, **5h**, **6k, 6m, 7e** ve **7h** bileşiklerinin sırasıyla 0,3 μM, 0,3 μM, 0,3 μM, 0,2 μM, 0,3 μM, 0,1 μM ve 0,1 μM düzeyde IL-1R inhibisyonu yapan en aktif bileşikler

olduğu belirlenmiştir. **5a**, **5c**, **5f, 5h, 6b** ve **7e** bileşikleri için ikinci bir test daha yapılmış ve inhibisyon konsantrasyonları sırasıyla 0,16 µM, 0,09 µM, 0,09 µM, 0,04 µM, 0,43 µM ve 0,09 µM bulunmuştur. **5d**, **5f**, **5h**, **6k, 6m, 7e** ve **7h** bileşiklerinin TLR2 inhibisyon konsantrasyonları sırasıyla 0,9 µM, 1,2 µM, 1,2 µM, 1,7 µM, 1,2 µM, 0,2 µM ve 0,4 µM olarak belirlenmiştir. **5f, 5h** ve **7e** bileşikleri için yapılan ikinci testte inhibisyon konsantrasyonları sırasıyla 0,06 µM, 0,03 µM ve 0,08 µM bulunmuştur.

Bileşiklerin *in vitro* tarama testlerinde TLR2 reseptörlerinde de benzer etkilerinin saptanması nedeniyle, post-reseptör mekanizmalarda yer alan proteinlere bağlanmaları bir dizi *in siliko* deney ile modellenmiştir. Bu türevlerin TLR2 reseptörüne *in siliko* bağlanma afinitelerinin 100 kat daha düşük olduğu, antiinflamatuar ve antikanser etkiler bakımından önemli bir ilaç hedefi olan IRAK4 (İnterlökin-1 reseptör ilişkili kinaz 4) proteinine de yüksek afiniteyle bağlanabilecekleri belirlenmiştir (Şekil 5-103). IRAK4 proteini antiinflamatuar ve antikanser etkiler bakımından küçük molekül keşfinde önemli bir ilaç hedefi olmakla birlikte (Chaudhary ve ark. 2015), genetik olarak ablasyonu vasküler sistemde antiinflamatuar etki ortaya çıkarmaktadır (Rekhter ve ark. 2008). Bu nedenle bileşiklerin IRAK4 proteinine de *in vitro* etkinliklerin test edilmesi planlanmıştır.

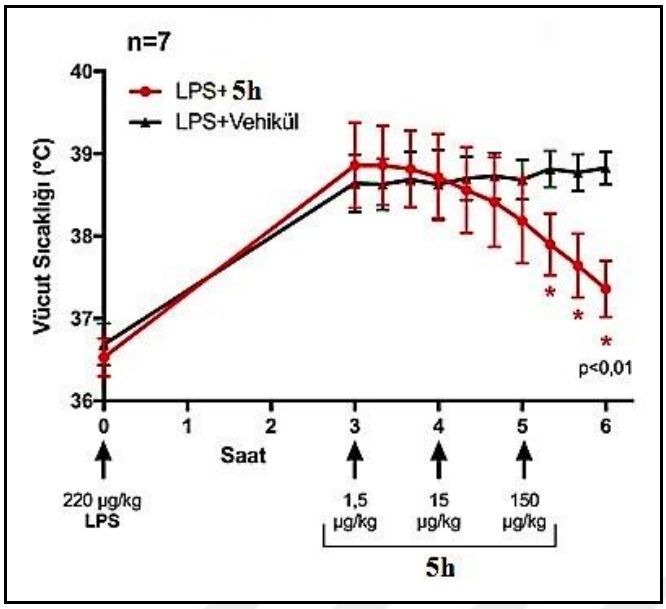


Şekil 5-103: IL-1 ve TLR2 ortak post-reseptör aktivasyon mekanizmaları (Singer ve ark. 2018)

Bu veriler ışığında ve *in vitro* test sonuçlarına göre IL-1R'ne göreceli olarak daha selektif etkili ve nontoksik 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazon] **5h** bileşiği *in vivo* deneyler için lider molekül olarak seçilmiştir.

Antipiretik etki deneylerinde IL-1 aracılı bir yanıt olan LPS ile indüklenen ateşin kontrol ve tedavisinde **5h**'nin etkisi Lewis ırkı sıçanlar ve Balb-c ırkı farelerde i.p. yoldan verilerek incelenmiştir. Doz belirlenmesi alometrik ölçekleme ile *in vitro* deneylerde elde edilen IC_{50} değerleri üzerinden belirlenmiştir. En düşük etkin doz saptanması amacıyla, dört gözlü Latin kare düzeninde denenecek her bir doz için 1-3'er hayvandan oluşan gruplar oluşturulmuş, LPS (220 µg/kg, subkütan) ve **5h** ya da taşıyıcı enjeksiyonları eş zamanlı olarak yapılmıştır. Saptanan en yüksek doz (150 µg/kg)'dan itibaren birer log ünite azaltılarak i.p. yoldan **5h** verilmiş, vücut sıcaklığı beş saat boyunca 20 dakika aralıklarla rektal ve karın cildi üzerinden infrared termometreler ile ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Kaydedilen vücut sıcaklığı değerlerinin birbiriyle uyumlu olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ile **5h**'nin ateş yükselmesini geri çevirip çevirmediğini değerlendirmek amacıyla doz-cevap eğrisi elde edilmesine yönelik deney planlanmıştır. Lewis ırkı sıçanlar ile gerçekleştirilen deneyde, 16 sıçan kontrol ve tedavi grubu olmak üzere ikiye ayrılmış, izofluran anestezisi altında olan sıçanların ateşleri infrared ve rektal termometrelerle ölçülmüş ve sonuçlar bazal değer olarak kaydedilmiştir. Bazal ölçümün ardından 220 µg/kg dozunda LPS subkütan yolla hayvanlara enjekte edilmiş, LPS'nin ateşi indüklemesi için 3 saat beklemeye alınan sıçanlara 3 ayrı doz (1,5, 15 ve 150 µg/kg) **5h** i.p. yolla enjekte edilmiş, **5h** enjeksiyonu öncesi ve sonrasında ateş ölçümleri yapılmıştır (Tablo 4-4).

LPS enjeksiyonunu takiben bazal vücut sıcaklığı 3 saat içinde her iki grupta da yaklaşık 2,5 °C artmıştır. Artan dozlarda verilen **5h** ile artış geri döndürülebilmiştir. 150 µg/kg dozunda vücut sıcaklığı yükselmesi belli bir noktadan sonra durmuş ve ilacın artan dozlarının etkisiyle ilk ölçüm (bazal) değerine yaklaşmıştır. **5h** uygulanmayan LPS grubu sıçanlarda ise ateşin yükselmesi deney sonlandırılana kadar küçük sıçramalarla devam ettiği gözlenmiştir. Aradaki fark 150 µg/kg dozu için anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışında ana mediyatör sitokin IL-1'dir. Bu sonuçlarla ilk kez sentezlenen aday moleküllerden birisi için beklenen yönde (ateş düşürücü) bir fizyolojik etki saptanmış olmaktadır (Şekil 5-104).

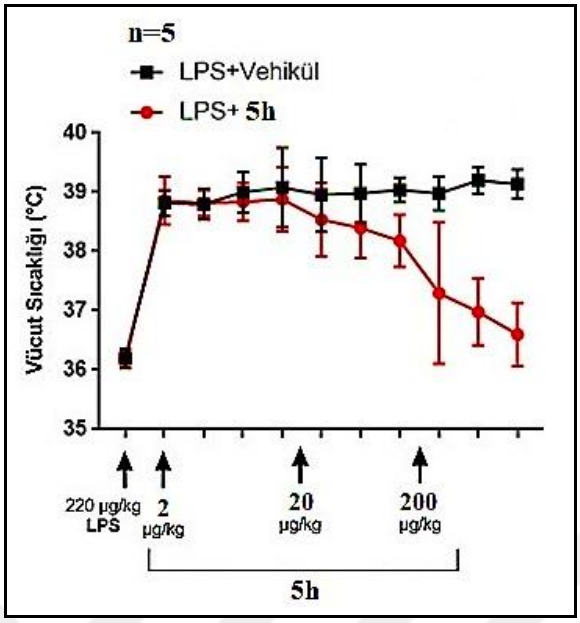


Şekil 5-104: Lewis ırkı sıçanlarda LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışına 5h'nin etkisi

Balb-c ırkı fareler ile gerçekleştirilen deneyde, 10 fare kontrol ve tedavi grubu olmak üzere ikiye ayrılmış, farelerin ateşleri rektal termometre ile ölçülmüş ve sonuçlar bazal değer olarak kaydedilmiştir. Bazal ölçümün ardından 220 µg/kg dozunda LPS subkütan yolla hayvanlara enjekte edilmiş, LPS'nin ateşi indüklemesi için 3 saat beklemeye alınan farelere 3 ayrı doz (2, 20 ve 200 µg/kg) **5h** i.p. yolla enjekte edilmiş, **5h** enjeksiyonu öncesi ve sonrasında ateş ölçümleri yapılmıştır (Tablo 4-5).

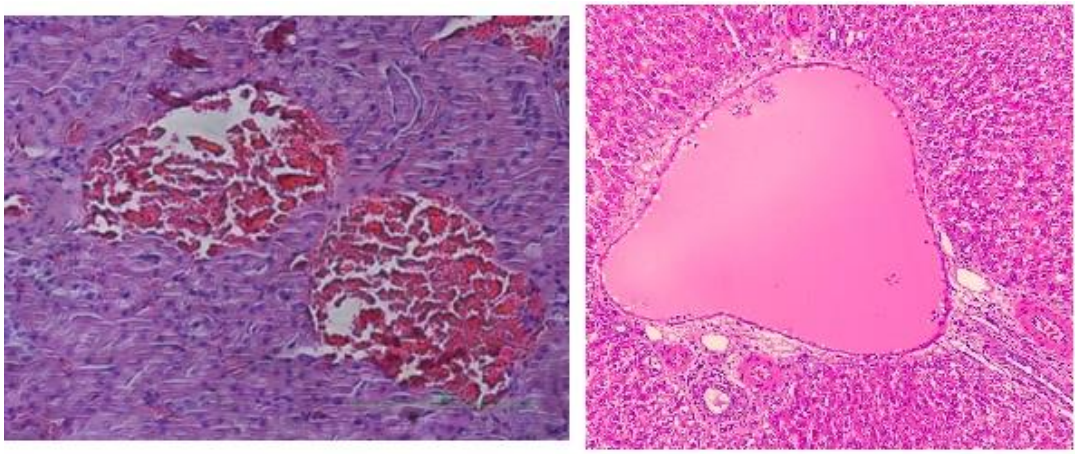
LPS enjeksiyonunu takiben bazal vücut sıcaklığı 3 saat içinde her iki grupta da yaklaşık 2,5 °C artmıştır. Artan dozlarda verilen **5h** ile artış geri döndürülebilmiştir. 200 µg/kg dozunda vücut sıcaklığı yükselmesi belli bir noktadan sonra durmakta ve ilacın artan dozlarının etkisiyle ilk ölçüm (bazal) değerine yaklaşmaktadır. **5h** uygulanmayan LPS grubu farelerde ise ateşin yükselmesi deney sonlandırılana kadar küçük sıçramalarla devam etmiştir. Aradaki fark 200 µg/kg dozu için anlamlı olarak daha düşük olarak tespit edilmiştir. LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışında ana mediyatör sitokin IL-1'dir. Bu sonuçlarla ilk kez sentezlenen aday moleküllerden birisi için beklenen yönde (ateş düşürücü) bir fizyolojik etki saptanmış olmaktadır (Şekil 5-105).

Antipiretik etki tayininin hem Lewis ırkı sıçanlar hem de Balb-c ırkı fareler ile gerçekleştirilmesi ve her iki deney sonucunda **5h**'nin hedeflenen antipiretik etkinliğinin belirlenmesi elde edilen sonuçların doğruluğunu kanıtlamaktadır.



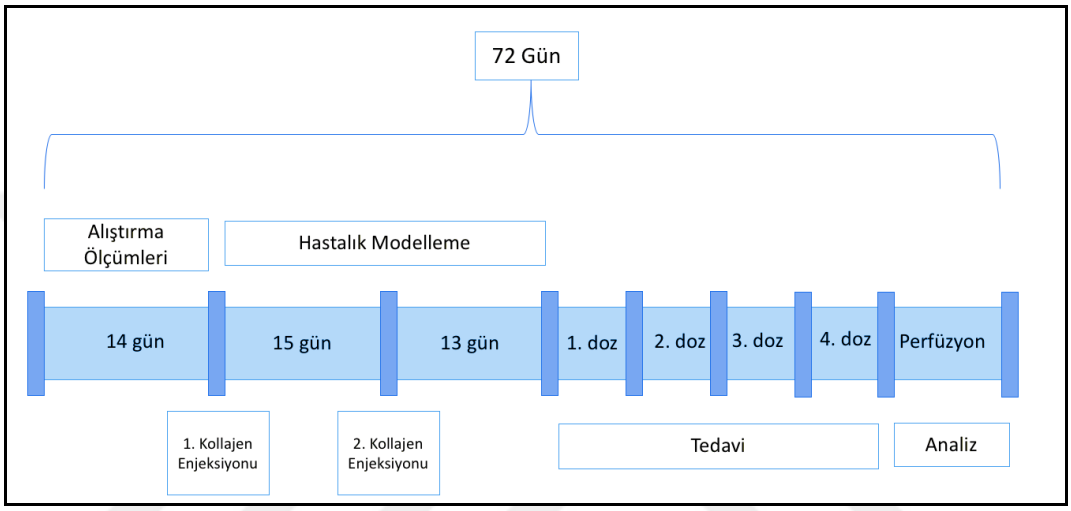
Şekil 5-105: Balb-c ırkı farelerde LPS ile indüklenen vücut sıcaklığı artışına 5h'nin etkisi

150 µg/kg doz uygulanan **5h**'nin Lewis ırkı sıçanda 24 saat sonra elde edilen böbrek ve karaciğer dokularında yapılan histopatolojik incelemelerde dokulara mikro düzeyde zarar vermediği saptanmıştır (Şekil 5-106). Bu sebeple yapılan artrit modellemesinde tedavi dozu olarak bu doz kullanılmıştır.



Şekil 5-106: Lewis ırkı sıçandan elde edilen böbrek (solda) ve karaciğer (sağda) dokusunda histopatolojik inceleme (Hematoksilen-Eozin ile boyama)

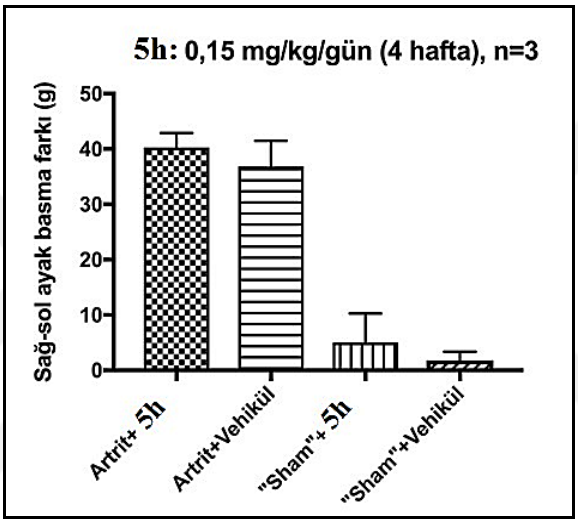
Sprague-Dawley sıçanlar üzerinde referans ilaç olan IL-1R antagonisti anakinranın tedavi dozunu belirlemek ve aday molekül **5h** ile karşılaştırılmasını sağlamak için kolajenle indüklenen artrit modellemesi gerçekleştirilmiştir. Anakinra (2 mg/kg, i.p.) bir grup hayvana haftada bir olacak şekilde 4 doz uygulandığında hastalık progresyonu durdurulmuş ve başarı elde edilmiştir. Deney protokolü Şekil 5-107'de verilmiştir.



Şekil 5-107: Artrit modellemesinde uygulanan deney protokolü

Lewis ırkı sıçanlarda kolajenle indüklenen artrit gelişmesini takiben, artrit protokolüne göre **5h**'nin etkisi incelenmiş, tüm hayvanlar her hafta incapacitance metre ile değerlendirilerek gelişmeler kaydedilmiştir. Sonuç grafikleri kümülatif sağ ve sol ayağın basma kuvvetinin farkından yola çıkılarak oluşturulmuştur. Artrit indüksiyonu için 6 sıçanın kuyruk köküne intradermal olarak 100 µl emülsifiye kolajen, kontrol gruplarına ise serum fizyolojik enjekte edilmiştir. Bu gruplar Latin kare yöntemine göre ikişer gruba ayrılmıştır. Artrit gelişimi sonrasında birinci gruba 150 µg/kg (i.p., 4 hafta günde 1 kez) **5h** tedavisi uygulanmış, ikinci gruba herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Kontrol grubundaki sıçanlarda ilk gruba sadece i.p. olarak **5h**, ikinci gruba sadece serum fizyolojik verilmiştir. Sıçanlarda 1 ay süreyle 150 µg/kg dozda günde bir **5h** enjeksiyonu ile tedavide etkinlik görülmemiştir. Testlere doz arttırılarak devam edilecektir (Şekil 5-108 ve 5-109).

Şekil 5-108: Kolajenle indüklenen artrit protokolü



Şekil 5-109: Kolajenle indüklenen artrit modeline 5h tedavisinin etkisi

5.2.2.2. Antiviral Aktivite Bulguları ve Moleküler Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

1-Sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)-tiyosemikarbazon] türevlerinde (**5-7**) yapılan antiviral aktivite araştırmalarında test edilen bileşiklerin hiçbirinde veziküler stomatit virüsü, coxsackie B4 virüs, respiratuvar sinitiyal virüs, parainfluenza-3, reovirüs-1, sindbis virüsü, punta toro virüsü, sarı humma virüsü, influenza A/H1N1, influenza A/H3N2 ve influenza B virüslerine etki saptanamamıştır. Test sonuçları bazı bileşiklerin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV virüslerine önemli etkileri olduğunu göstermiş, etkili bileşiklerin çoğunun nontoksik olduğu belirlenmiştir. Testlerde standart olarak brivudin, sidofovir, asiklovir, gansiklovir, zalsitabin, alovudin ve UDA kullanılmıştır (Tablo 4-6 ve 4-7).

HSV-1 (KOS) ve HSV-2 (G) glikoproteinlerine gerçekleştirilen moleküler docking çalışmasında belirlenen IC_{50} değerleri *in vitro* test sonuçları ile örtüşmektedir. Bu çalışmada **6j, 6i, 5c, 6e, 6k** ve **6m** bileşiklerinin HSV-1 (KOS) için IC_{50} değerleri 1,94-3,16 μM aralığında, **6j, 6e, 6i, 5c, 6k** ve **6m** bileşiklerinin HSV-2 (G) için IC_{50} değerleri 1,94-11,60 μM aralığında saptanmıştır.

Test sonuçları incelendiğinde R_1= metil, R_2= 4-triflorometil sübstitüe **5c** bileşiği HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV virüslerine etkili bulunurken; R_1= etil R_2= 3-triflorometil sübstitüe **6c** bileşiğinin AV-2 ve HCV (229E) virüslerine, R_1= etil R_2= 4-triflorometil sübstitüe **6d** bileşiğinin yalnız HCV (229E) virüsüne daha düşük etkili olduğu; fakat sitotoksisitelerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. R_1= etil sübstitüe **6** türevlerinden R_2=4-etil sübstitüe **6e,** 3-flor sübstitüe **6j,** 4-flor sübstitüe **6k** ve 4-klor sübstitüe **6m** HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV virüslerine karşı etkili bulunmuş ve tekrarlanan testler ile bu bulgular doğrulanmıştır. R_1= benzil sübstitüe **7** türevlerinde test edilen virüslere karşı etki gözlenmezken, özellikle R_1= etil sübstitüe **6** türevlerde (**6d** hariç) HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV (229E) virüslerine karşı önemli etki artışı olduğu saptanmıştır. HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV virüslerine etki için R_2= triflorometil grubunun 4- konumunda, AV-2 ve HCV (229E) virüslerine etki için 3- konumunda olmasının etki artışı ile sonuçlandığı belirlenmiştir.

Bu bileşikler yapısal olarak incelendiğinde HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV virüslerine etkili bileşiklerin R_1= metil sübstitüe **5c** hariç hepsinin indol halkasının 1- konumunda R_1= etil artığı taşıması, ayrıca bu bileşiklerin fenil halkasında R_2 grubu olarak çoğunlukla flor ve klor atomu olmak üzere triflorometil veya etil taşıması, R_2 nonsübstitüe, brom, tiyometil, metoksi ve triflorometoksi türevlerde önemli bir etki gözlenmezken, yalnız R_1= etil, R_2= 4-triflorometoksi sübstitüe **6i** bileşiği VV virüsüne etkili, fakat sitotoksik bulunması dikkat çekicidir. Bu bileşiklerde R_2 grubu çoğunlukla fenil halkasının 4- konumunda bulunmakta, flor sübstitüsyonunda 3- veya 4- konumunda flor varlığında etkide önemli bir değişiklik gözlenmezken, 3- konumunda klor taşıyan **6l**, 3- konumunda triflorometil grubu olan **5b** bileşiklerinin bu virüslere inaktif bulunması 4- sübstitüsyonunun önemini desteklemiş, flordan daha büyük atom veya grupların fenil halkasının 3- konumunda bulunmasının aktivitenin tamamen kaybı ile sonuçlandığını göstermiştir.

5c bileşiğinin EC_{50} değeri HSV-1 (KOS) için >100 µM, HSV-2 (G) için 6,8 µM, HSV-1 TK^- KOS ACV^r için 2,3 µM ve VV için >100 µM olarak belirlenmiş, tekrarlanan testlerde EC_{50} değerleri sırasıyla 4,0, 5,6, 4,0 ve 6,8 µM bulunmuştur. Minimum sitotoksik konsantrasyonu iki testte sırasıyla ≥20 ve 20 µM olarak saptanmıştır. **6e** bileşiğinin EC_{50} değeri HSV-1 (KOS) için >100 µM, HSV-2 (G) için 8,9 µM, HSV-1 TK^- KOS ACV^r için 7,7 µM ve VV için 8,9 µM olarak belirlenmiş, tekrarlanan testler ile EC_{50} değerleri sırasıyla 8,9, 34,0, 15,0 ve 20,0 µM bulunmuştur. Minimum sitotoksik konsantrasyonu iki testte sırasıyla 100 ve ≥100 µM olarak saptanmıştır. **6j** bileşiğinin EC_{50} değeri HSV-1 (KOS) için >100 µM, HSV-2 (G) için 4 µM, HSV-1 TK^- KOS ACV^r için 2,9 µM ve VV için 7,7 µM olarak belirlenmiş, tekrarlanan testler ile EC_{50} değerleri sırasıyla 4,0, 4,0, 1,8 ve 5,6 µM bulunmuştur. Minimum sitotoksik konsantrasyonu iki testte sırasıyla ≥20 ve 100 µM olarak saptanmıştır. **6k** bileşiğinin EC_{50} değeri HSV-1 (KOS) için 5,6 µM, HSV-2 (G) için 4,0 µM, HSV-1 TK^- KOS ACV^r için 2,3 µM ve VV için 8,9 µM olarak belirlenmiş, tekrarlanan testler ile EC_{50} değerleri sırasıyla 7,6, 2,3, 4,0 ve 2,7 µM bulunmuştur. Minimum sitotoksik konsantrasyonu iki testte sırasıyla 100 ve ≥100 µM olarak saptanmıştır. **6m** bileşiğinin EC_{50} değeri HSV-1 (KOS) için 2,4 µM, HSV-2 (G) için 4,0 µM, HSV-1 TK^- KOS ACV^r için 1,5 µM ve VV için 5,6 µM olarak belirlenmiş, tekrarlanan testler ile EC_{50} değerleri sırasıyla 4,0, 2,3, 1,7 ve 1,8 µM bulunmuştur. Minimum sitotoksik konsantrasyonu iki testte sırasıyla ≥100 ve ≥20 µM olarak saptanmıştır. Yalnız VV virüsüne etkili **6i** bileşiğinin, EC_{50} değeri ve minimum sitotoksik konsantrasyonunun sırasıyla 7,8 ve >20 µM olduğu belirlenmiştir.

AV-2 ve HCV (229E) virüslerine etkili türev olan **6c** bileşiğinin EC_{50} değeri AV-2 için 1,1 µM ve HCV (229E) için 13,6 µM, CPE skor bu virüsler için sırasıyla 2,1 ve 10,0 µM olarak belirlenmiş, tekrarlanan testler ile EC_{50} değerleri sırasıyla 1 µM ve 7,6 µM, CPE skor sırasıyla 7,7 ve 6,8 µM olarak bulunmuştur. **6c** bileşiğinin minimum sitotoksik konsantrasyonu iki testte de >20 µM olarak saptanmıştır. Yalnız HCV (229E) virüsüne etkili olduğu belirlenen **6d** bileşiğinin, EC_{50} değeri ve minimum sitotoksik konsantrasyonu sırasıyla 18,6 ve >20 µM olarak belirlenmiştir.

Antiviral test sonuçları R_2 triflorometil ve triflorometoksi sübstitüe türevlerde sitotoksisitenin yüksek olduğunu, HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK^- KOS ACV^r ve VV (229E) virüslerine karşı en etkin türevin R_1= etil ve R_2= 4-klor sübstitüe **6m**

olduğunu göstermiş, bu sonuçlar indol halkasının 1- konumunda özellikle etil olmak üzere alkilasyonun, ayrıca fenil halkasının 4- konumundaki halojen varlığının antiviral etkideki önemini desteklemiştir.

5.2.3. İlaç Aday Molekülü Kriterleri Açısından Değerlendirme

1997 yılında Lipinski ve ark. tarafından birçok tıbbi küçük ve lipofilik ilaç molekülü üzerine gözlemlerinden yola çıkarak tanımlanan Lipinski'nin beş kuralı (RO5), belirli farmakolojik veya biyolojik aktiviteye sahip kimyasal bileşiğin insanlarda oral olarak aktif ilaç molekülü haline gelebilmesini sağlayacak özellikleri içerir. Bu kurallar, günümüzde gelişen teknolojiler ile önemini biraz yitirse de ilaç tasarımı ve geliştirilmesi çalışmalarında ilaç olma potansiyeli taşıyan molekülleri elemekte temel kriterlerdir.

Lipinski kuralları, molekülün vücuttaki absorbsiyon, dağılma, metabolizma ve atılım aşamaları da dahil farmakokinetiği için önemli özellikleri içerir, ancak farmakolojik olarak aktivitesini tanımlamaz. Lider molekülün aktivitesini ve seçiciliğini arttırmak için Lipinski kurallarından yararlanılabilir. 4 kuraldan ibaret bu sistemde en fazla bir kurala uymamaya izin verilir ve kurallar şu şekildedir:

- Hidrojen bağı donörü 5 den fazla olmamalıdır.
- Hidrojen bağı akseptörü 10 dan fazla olmamalıdır.
- Molekül ağırlığı 500 daltondan az olmalıdır.
- LogP değeri 5 in altında olmalıdır.

Tez kapsamında sentezlenen 1-sübstitüe 5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] bileşikleri (**5-7**) Lipinski kuralları açısından değerlendirilmiş, yapılan moleküler docking hesaplamalarında hepsinin taşıdığı hidrojen bağı donörü ve akseptörü grupları açısından bu kurala uyduğu, bileşiklerin hidrojen bağı donörü sayısının 1, hidrojen bağı akseptörü sayısının 5,5-6,25 arasında olduğu saptanmıştır. Bileşiklerin molekül ağırlıkları incelendiğinde R_1 metil ve etil sübstitüe **5** ve **6** türevlerin hepsinin, ayrıca R_1 benzil sübstitüe **7a-c**, **7f** ve **7k** bileşiklerinin molekül ağırlıklarının 500 daltondan az olduğu ve kriterlere uyduğu, R_1 benzil sübstitüe **7d**, **7e**, **7g-j** ve **7l-n** bileşiklerinin ise molekül ağırlıklarının 500,494-554,466 dalton arasında olduğu görülmektedir. **5a**, **5e**, **5f**, **5i**, **5j**, **6a**, **6f** ve **6g** bileşiklerinin logP değerlerinin 4,533-4,940 aralığında olduğu ve kritere uyduğu

belirlenirken, diğer **5** ve **6** türevlerinde bu değer 5,063-5,984 alanında saptanmıştır. Benzil artığı nedeniyle lipofilitesi artan **7** bileşiklerinde ise logP değerleri 6,129-7,280 aralığında belirlenmiştir. Uyulmayan Lipinski kuralı sayısı açısından incelendiğinde **5a**, **5e**, **5f**, **5i**, **5j**, **6a**, **6f** ve **6g** bileşiklerinin tüm kriterlere uyduğu, bu nedenle uyulmayan RO5 kuralı sayısının 0 olduğu belirlenirken, logP değerleri 5 in üstünde olan **5b-d**, **5g**, **5h**, **6b-e**, **6h-n, 7a-c, 7f** ve **7k** bileşikleri için uyulmayan RO5 kuralı sayısının 1 olduğu saptanmıştır. Bu sistemde uyulmayan RO5 kuralı sayısının en fazla bir olmasına izin verilmektedir, bu nedenle tanımlanan bileşikler bu kriterler açısından ilaç adayı bileşikler olabilecek özelliklere sahiptir. LogP değerleri 5 in üstünde ve molekül ağırlıkları 500 ün üstünde olması nedeniyle uyulmayan RO5 kuralı sayısının 2 olduğu **7d, 7e**, **7g-j** ve **7l-n** bileşiklerinin Lipinski kurallarına uymadığı saptanmıştır (Tablo 4-2).

Sudaki çözünürlük (logS), kan-beyin bariyeri partisyon katsayısı (logBB), santral sinir sistemi aktivitesi (SSS), deri geçirgenliği (logKp), insan serum albumine bağlanma oranı (logKhsa) ve insanda oral absorpsiyon yüzdesi değerleri de *in siliko* hesaplanmıştır (Tablo 4-2). (-6,5)-0,5 aralığında olması gereken logS değeri açısından değerlendirme yapıldığında yalnız **5e** ve **5f** bileşiklerinin suda çözünürlüğü açısından bu kritere uyduğu görülmektedir. Bu değer **5e** ve **5f** bileşikleri için sırasıyla -6,469 ve -6,474 olarak belirlenmiştir. Diğer **5-7** bileşiklerinin lipofilitesi yüksek olduğu için logS değerlerinin -6,5 den düşük olduğu, bu değerin (-6,661)-(-9,384) alanında olduğu belirlenmiştir.

LogBB kan-beyin bariyeri partisyon katsayısını ve SSS santral sinir sistemi aktivitesini tanımlamaktadır. Bileşiklerin santral sinir sistemi (SSS) aktivitesi ile ilgili olan bu parametrelerden logBB değerinin (-3)-1,2 aralığında, SSS değerinin (-2)-2 aralığında olması gerekmektedir. LogBB değeri pozitif değerlere yakın ve SSS değeri 2'ye yakın olan bileşiğin SSS aktivitesi yükselmekte, dolayısıyla kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilmektedir. **5-7** bileşikleri için SSS değerleri 0 yada 1 olarak bulunmuştur. SSS değerleri 0, logBB değerleri negatif değerlerde bulunan bileşiklerin; SSS değerleri 1, logBB değerleri pozitif değerlerde bulunan bileşiklerden daha düşük SSS aktivitesine sahip olabileceği söylenebilir. SSS değerleri 0 bulunan **5a**, **5d-g**, **6a**, **6b**, **6e-h, 7a-c, 7f-i** ve **7k** bileşiklerinin logBB değerlerinin (-0,243)-(-0,035) olması bu bileşiklerin kan-beyin bariyerini, SSS değerleri 1 ve logBB değerleri 0,001-0,172

aralığında olan **5b**, **5c, 5h-j**, **6c**, **6d**, **6i-n, 7d, 7e, 7j** ve **7l-n** bileşiklerine oranla daha az geçebileceğini, dolayısıyla SSS etkilerinin daha düşük olabileceğini göstermektedir.

5-7 bileşiklerinde deri geçirgenliğini tanımlayan (-8)-(-1) aralığında olması gereken logKp değeri (-1,771)-(-0,53) aralığında, insan serum albumine bağlanma oranını tanımlayan (-1,5)-1,5 aralığında olması gereken logKhsa değeri 0,396-1,194 aralığındadır ve **5-7** bileşiklerin hepsi için bu kriterlere uygun değerler saptanmıştır. İnsanda oral absorbsiyon yüzdesi > 80 için yüksek oral aktivite, < 25 için zayıf oral aktivite olarak tanımlanmıştır. Bu değerin tüm bileşikler için 100 olarak hesaplanması, bileşiklerin yüksek oral absorpsiyona sahip olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

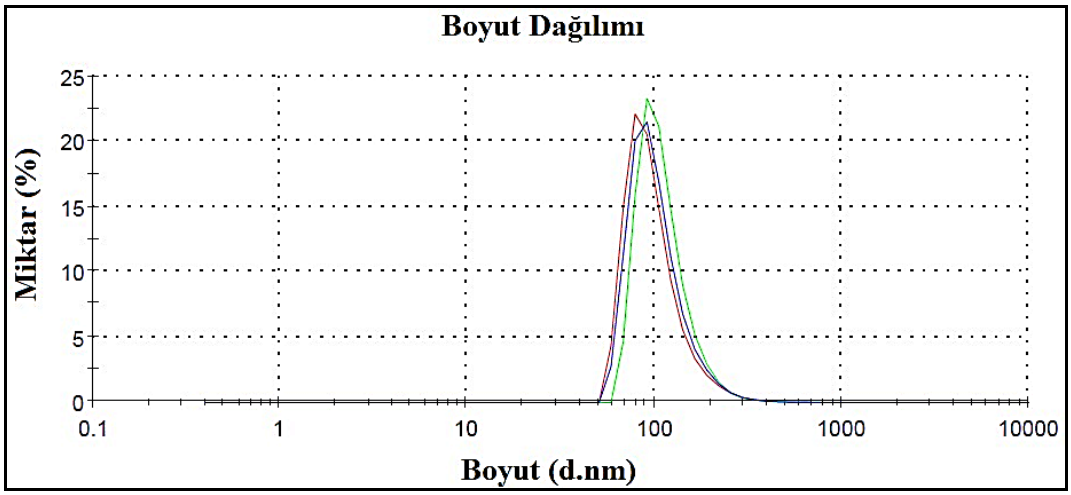
İlaç adayı bir molekülün moleküler docking hesaplamaları sonucunda bağlanma katsayı indeksinin (BEI) 8 den, yüzey bağlanma katsayı indeksinin (SEI) 4 den büyük olması, dolayısıyla BEI değerinin SEI değerinden daha büyük olması gerekmektedir; ayrıca ligand lipofilite katsayısının (LLE) 3 den büyük veya eşit olması beklenmektedir. Bu kriterler açısından değerlendirildiğinde **5-7** bileşiklerinin hepsinin BEI ve SEI kriterlerine uyduğu, bu değerlerin sırasıyla 12,48-20,40 ve 8,15-11,45 alanında olduğu, ayrıca BEI değerlerinin SEI değerlerinden daha büyük olduğu saptanmıştır. Bileşiklerin LLE değerleri incelendiğinde **5e, 5f, 5i, 6b, 6e, 6f** ve **6l** bileşiklerinin kritere uygun olduğu ve LLE değerlerinin 3,02-3,82 alanında olduğu belirlenirken diğer türevlerin LLE değerlerinin 3 ün altında (-0,38)-2,91 aralığında olduğu gözlenmiştir (Tablo 4-1).

Test edilen bileşiklerin moleküler docking ve *in vitro* test sonuçları incelenmiş, etkinlik, seçicilik ve sitotoksisite, ayrıca diğer tüm parametrelerin değerlendirilmesi ve RO5 kriterlerine uygunluğun incelenmesi sonucunda *in vivo* deneyler için 1-metil-5-(triflorometoksi)-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazon] **5h** bileşiği seçilmiştir. logS değerlerinin -6,5 den daha büyük olduğu belirlenen **5e** ve **5f** bileşiklerinin suda çözünürlük kriterlerine ve diğer tüm parametrelere uyduğu, ayrıca uyulmayan RO5 kuralı sayılarının 0 olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu bileşikler için de *in vivo* testlerin yapılması hedeflenmiştir.

5h bileşiğinin lipofilitesinin yüksek olması nedeniyle logP değeri teorik olarak 5,581 olarak hesaplanmıştır; bu nedenle sıçanlarda ve farelerde yürütülen *in vivo* etkinlik ve toksisite deneylerinde sadece DMSO ve yağ solüsyonunda çözündürülüp hayvanlara verilebilmiştir. DMSO'nun toksik bir madde olması nedeniyle yağ solüsyonu çözücü olarak kullanılmış, ancak bu durum, **5h**'nin deney hayvanlarına i.p.

yoldan uygulanmasını gerekli kılmıştır. İ.p. uygulamada bileşiğin lipofilitesinin yüksek olması nedeniyle kristallenme ve yan etkilerde artış gözlenebilmekte, farmakokinetik parametrelerinin belirlenmesinde güçlükler yaşanabilmektedir.

Bileşiğin lipofilitesini azaltıp sudaki çözünürlüğünü arttırmak ve deney hayvanlarına intravenöz (i.v.) uygulama yapılmasını sağlamak için tuz formlarına geçilmesi düşünülmüş, ancak başarı sağlanamamıştır. **5h** bileşiğinin i.v. yolla uygulanabilmesi için kimyasal olarak modifiye edilmiş polianyonik β-siklodekstrin türevi olan Captisol ile farklı konsantrasyonlardaki kompleksleri H_2O ile, ayrıca DMSO-H_2O karışımında hazırlanmıştır; ancak hazırlanan kompleksin HPLC-MSMS sistemi ile analizinde kompleksleşmenin yetersiz olduğu belirlenmiştir. Konvansiyonel i.v. formülasyon, çeşitli konsantrasyonlarda **5h** ile % 25 PVP ve % 2 Tween 80 içeren PBS'ye eklenerek hazırlanmıştır. Bu lider molekülün PLGA ve Pluronic 123 ile nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerinin tasarımı ve geliştirilmesi çalışmalarına yönelinmiştir. PLGA nanopartiküllerinin partikül boyutu genellikle 150 nm iken, **5h** bileşiği ile oluşturulan 0,30 mg/ml konsantrasyondaki nanopartiküllerin boyutu 105 nm dir (Şekil 5-110). Bu sonuç, **5h** ile PLGA arasında çok sağlam bir etkileşim olduğunu, nanopartiküllerin inflamasyon bölgesinde birikeceği konusunda ümit vermektedir. Tüm partiküllerin boyutunun aynı olması ile sistem mono disperse bir sistemdir ve bütün partiküllerin farmakokinetiğinin eşit olacağı anlamına gelmektedir. Gözenekleri sadece ilaç molekülünün geçişine izni verecek boyutta santrifüj tüpleri ile formülasyon santrifüjlendiğinde filtreden hiçbir geçiş gözlenmemiştir. Bu da yüklenen tüm 0,30 mg/ml maddenin nanopartiküllerin içinde olduğunu ve sulu ortamda bulunmadığını göstermiştir. Bu bulguyu, 37 ºC ve pH 7,4'de gerçekleştirilen diyaliz sonucu desteklemekte, formülasyon emülgatör kullanılmasına rağmen hiçbir salım göstermemektedir.



Şekil 5-110: 5h bileşiği ile oluşturulan PLGA nanopartiküllerin boyut analizi

Nanopartiküler sistemlerde deney hayvanlarına i.v. uygulama yapılmakta, bileşiğin farmakokinetik profili değişmekte, kanda konsantrasyonu uygun terapötik düzeyde daha uzun süre kaldığı için etkin dozu azalmakta, atılım süresi uzadığı için yarılanma ömrü uzamakta, yan ve toksik etkiler azalmaktadır (Tüylek 2017). Etkin maddenin hedeflenen bölgeye ulaşmasını sağlayan bu sistem ile yürütülecek çalışmalar sayesinde **5h**'nin post-reseptör mekanizmalarda yer alan proteinlere bağlanmalarının da aydınlatılması ve farmakokinetik parametrelerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

KAYNAKLAR

Abbas, S.Y., Farag, A.A., Ammar, Y.A., Atrees, A.A., Mohamed, A.F. ve El-Henawy, A.A. (2013). Synthesis, characterization and antiviral activity of novel fluorinated isatin derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, **144(11),*** 1725-1733.

Ahmad, M., Pervez, H., Zaib, S., Yaqub, M., Naseer, M.M., Khan, S.U. ve ark. (2016). Synthesis, biological evaluation and docking studies of some novel isatin-3-hydrazonothiazolines. *Royal Society of Chemistry Advances, **6(65),*** 60826-60844.

Akinchan, N.T., Drożdżewski, P.M. ve Holzer, W. (2002). Syntheses and spectroscopic studies on zinc (II) and mercury (II) complexes of isatin-3-thiosemicarbazone. *Journal of Molecular Structure, **641(1),*** 17-22.

Albright, T.A. ve Freeman W.J. (1977). Nuclear magnetic resonance studies VII-^{13}C and ^{15}N N.M.R of diazo compounds. *Organic Magnetic Resonance, **9(2),*** 75-79.

Alegaon, S.G., Hirpara, M.B., Alagawadi, K.R., Hullatti, K.K. ve Kashniyal, K. (2014). Synthesis of novel pyrazole-thiadiazole hybrid as potential potent and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **24(22),*** 5324-5329.

Ali, A.Q., Teoh, S.G., Salhin, A., Eltayeb, N.E., Ahamed, M.B.K. ve Majid, A.A. (2014). Synthesis of isatin thiosemicarbazones derivatives: in vitro anti-cancer, DNA binding and cleavage activities. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, **125,*** 440-448.

Arbabi, S., Rosengart, M., Garcia, I., Jelacic, S., Maier, R.V. (2001) Epithelial cyclooxygenase-2 expression: A model for pathogenesis of colon cancer. *Journal of Surgical Research, **97(1),*** 60-64.

Arsenijevic, L., Bogavac, M., Pavlov, S. ve Arsenijevic, V. (1985). *Arh. Farm., **35,*** 39. *(Chemical Abstract 104:148681j)*

Arya, K. ve Dandia, A. (2007a). Regioselective synthesis of biologically important scaffold spiro [indole-perimidines]: An antitumor agents. *Letters in Organic Chemistry, **4(5),*** 378-383.

Arya, K. ve Dandia, A. (2007b). Synthesis of biologically important novel fluorinated spiro heterocycles under microwaves catalyzed by montmorillonite KSF. *Journal of Fluorine Chemistry, **128(3),*** 224-231.

Atioğlu, Z., Sevinçli, Z.Ş., Karalı, N., Akkurt, M. ve Ersanlı, C.C. (2017a). 2-(5-Fluoro-1-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-N-[4-(methylsulfanyl)phenyl]hydrazine-1-carbothioamide. *IUCrData,* ***2(5),*** x170671.

Atioğlu, Z., Sevinçli, Z.Ş., Karalı, N., Akkurt, M. ve Ersanlı, C.C. (2017b). (2Z)-2-(5-Fluoro-1-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-N-(3-fluorophenyl)hydrazine-1-carbothioamide. *IUCrData,* ***2(6),*** x170900.

Ault, R.G., Hirst, E.L. ve Morton, R.A. (1935). Absorption spectra in relation to the constitution of derivatives of isatin and carbostyril. *Journal of the Chemical Society (Resumed),* ***0(0),*** 1653-1657.

Azizian, J., Fallah-Bagher-Shaidaei, H. ve Kefayati, H. (2003). A facile one-pot method for the preparation of N-alkyl isatins under microwave irradiation. *Synthetic Communications,* ***33(5),*** 789-793.

Bain, G.A., West, D.X., Krejci, J., Valdés-Martinez, J., Hernández-Ortega, S. ve Toscano, R.A. (1997). Synthetic and spectroscopic investigations of N(4)-substituted isatin thiosemicarbazones and their copper (II) complexes. *Polyhedron,* ***16(5),*** 855-862.

Bal, T.R., Anand, B., Yogeeswari, P. ve Sriram, D. (2005). Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin β-thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* ***15(20),*** 4451-4455.

Balcı, M. (2013). Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi. *Kimyasal Kayma.* (4. Basım). Ankara: ODTÜ Yayıncılık.

Ballantine, J.A., Fenwick, R.G. ve Alam, M. (1968). Fragmentations in the mass spectra of 2-oxo-3-indolyl derivatives. *Organic Mass Spectrometry,* ***1(3),*** 467-481.

Ballantine, J.A., Fenwick, R.G. ve Popp, F.D. (1971). Rearrangement and cyclization reactions in mass spectra of a series of isatin carbonyl derivatives of medicinal interest-2-oxo-3-indolinylidene anils (*n*-arylketimines), 2-oxo-3-indolinylidene-phenylhydrazones, 2-oxo-3,3-bis-(o-diaminoaryl)indolyl derivatives and their 2,3-quinoxaline heterocyclic analogues. *Organic Mass Spectrometry,* ***5(8),*** 1003-1014.

Barbuch, R.J. ve Peet, N.P. (1987). Tandem mass spectrometry study of 1-methylisatin. *Journal of Mass Spectrometry,* ***22(1),*** 59-60.

Barbuch, R.J., Peet, N.P. ve Coutant, J.E. (1986). Tandem mass spectrometry study of 1-methylisatin. *Journal of Mass Spectrometry,* ***21(8),*** 521-522.

Bauer, D.J. ve Sadler, P.W. (1960). The structure-activity relationships of the antiviral chemotherapeutic activity of isatin β-thiosemicarbazone. *British Journal of Pharmacology*, ***15(1),*** 101-110.

Baumann, A., Faust, A., Law, M.P., Kuhlmann, M.T., Kopka, K., Schäfers, M. ve ark. (2011). Metabolite identification of a radiotracer by electrochemistry coupled to liquid chromatography with mass spectrometric and radioactivity detection. *Analytical Chemistry*, ***83(13),*** 5415-5421.

Bharti, N., Husain, K., Garza, M.T.G., Cruz-Vega, D.E., Castro-Garza, J., Mata-Cardenas, B.D. ve ark. (2002). Synthesis and *in vitro* antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, ***12(23),*** 3475-3478.

Bigotto, A. ve Galasso, V. (1979). Infrared and Raman spectra of phthalimide and isatin. *Spectrochimica Acta A: Molecular Spectroscopy*, ***35(7),*** 725-732.

Boar, B.R. ve Cross, A.J. (1993). New compounds. *PCT International Applications, W.O. JOP19931757 19930726 (Chemical Abstract 119:P225964t)*

Bogdanov, A.V., Bukharov, S.V., Oludina, Y.N., Musin, L.I., Nugumanova, G.N., Syakaev, V.V. ve ark. (2013). A catalyst-free and easy nucleophilic addition of certain isatins to sterically hindered 2,6-di-tert-butyl-4-methylenecyclohexa-2,5-dienone. *ARKIVOC*, ***iii,*** 424-435.

Boraschi, D. ve Tagliabue, A. (2006). The interleukin-1 receptor family. *Vitamines and Hormones*, ***74,*** 229-254.

Borysiewicz, J. ve Witaliński, W. (1979). Effect of N,N′-bis(methylisatin-β-thiosemicarbazone)-2-methylpiperazine on vaccinia virus replication in vitro and in vivo. *Archives of Virology*, ***62(1),*** 83-86.

Bost, R.W. ve Smith, W.F. (1931). 4-para-tolylthiosemicarbazide and its reactions with ketones. *Journal of the American Chemical Society*, ***53(2),*** 652-654.

Böhme, H. ve Sutoyo, P. (1981). Zur deprotonierung von chloromethyleniminiumchloriden. *Tetrahedron Letters*, ***22(18),*** 1671-1674.

Brand, D.D., Latham, K.A. ve Rosloniec, E.F. (2007). Collagen-induced arthritis. *Nature Protocols*, ***2(5),*** 1269-1275.

Bridges, T.M., Marlo, J.E., Niswender, C.M., Jones, C.K., Jadhav, S.B., Gentry, P.R. ve ark. (2009). Discovery of the first highly M5-preferring muscarinic acetylcholine receptor ligand, an M5 positive allosteric modulator derived from a series of 5-trifluoromethoxy N-benzyl isatins. *Journal of Medicinal Chemistry,* ***52(11),*** 3445-3448.

Brkić, D.R., Božić, A.R., Nikolić, V.D., Marinković, A.D., Elshaflu, H., Nikolić, J.B. ve ark. (2016). Solvatochromism of isatin based Schiff bases: an LSER and LFER study. *Journal of the Serbian Chemical Society,* ***81(9),*** 979-997.

Brum, J., Dell'Orco, P., Lapka, S., Muske, K. ve Sisko, J. (2001). Monitoring organic reactions with on-line atmospheric pressure ionization mass spectrometry: the hydrolysis of isatin. *Rapid Communications in Mass Spectrometry,* ***15(17),*** 1548-1553.

Buu-Hoi, N.P., Xuong, N.D. ve Nam, N.H. (1956). Potential antiviral thiourea derivatives. *Journal of the Chemical Society (Resumed),* ***0(0),*** 2160-2165.

Cao, J., Gao, H., Bemis, G., Salituro, F., Ledeboer, M., Harrington, E. ve ark. (2009). Structure-based design and parallel synthesis of N-benzyl isatin oximes as JNK3 MAP kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* ***19(10),*** 2891-2895.

Cech, N.B. ve Enke, C.G. (2001). Practical implications of some recent studies in electrospray ionization fundamentals. *Mass Spectrometry Reviews,* ***20(6),*** 362-387.

Chaudhary, D., Robinson, S. ve Romero, D. L. (2015). Recent advances in the discovery of small molecule inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) as a therapeutic target for inflammation and oncology disorders. *Journal of Medicinal Chemistry,* ***58(1),*** 96-110.

Chen, G., Liu, B., Tang, Y., Deng, Q. ve Hao, X-J. (2010). Synthesis and novel crystal structure of (E, Z) 3-aminomethylene-1-ethyl-indol-2-one. *Heterocyclic Communications,* ***16(1),*** 25-32.

Chen, G., Wang, Y., Hao, X., Mu, S. ve Sun, Q. (2011). Simple isatin derivatives as free radical scavengers: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship. *Chemistry Central Journal,* ***5(1),*** 37-41.

Chen, L.R., Wang, Y.C., Lin, Y.W., Chou, S.Y., Chen, S-F., Liu, L.T. ve ark. (2005). Synthesis and evaluation of isatin derivatives as effective SARS coronavirus 3CL protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* ***15(12),*** 3058-3062.

Cheng, Y., Ye, H-L., Zhan, Y-H. ve Meth-Cohn, O. (2001). A very simple route to N-methylisatins: Friedel-Crafts acylation of *p*-substituted N,N-dimethylanilines with oxalyl chloride and DABCO. *Synthesis, **6,*** 904-908.

Chu, W., Rothfuss, J., D'Avignon, A., Zeng, C., Zhou, D., Hotchkiss, R.S. ve ark. (2007). Isatin sulfonamide analogs containing a Michael addition acceptor: A new class of caspase 3/7 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry, **50(15),*** 3751-3755.

Chu, W., Zhang, J., Zeng, C., Rothfuss, J., Tu, Z. ve Chu, Y. (2005). N-benzylisatin sulfonamide analogues as potent caspase-3 inhibitors: Synthesis, *in vitro* activity, and molecular modeling studies. *Journal of Medicinal Chemistry, **48(24),*** 7637-7647.

Cihan, G. (2010). *İndol halkası taşıyan benziliden hidrazid ve 4-tiyazolidinon türevi bileşikler üzerine araştırmalar.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, Türkiye.

Cihan-Üstündağ, G., Gürsoy, E., Naesens, L., Ulusoy-Güzeldemirci, N. ve Çapan, G. (2016). Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, **24(2),*** 240-246.

Clay, C.M., Abdallah, H.M., Jordan, C., Knisley, K. ve Ketcha, D.M. (2012). N-Alkylation of isatins utilizing KF/alumina. *ARKIVOC, **vi,*** 317-325.

Coburn, R.A., Bhooshan, B. ve Glennon, R.A. (1973). The preparation of 2-alkylamino-1,3,4-thiadiazoles. *The Journal of Organic Chemistry, **38(22),*** 3947-3949.

Cogrossi, C. (1973). Diagnostic investigation in IR of cyclic imides and polyimides. *Annali di Chimica, **63(4),*** 309-318.

Cole, R.B. ve Zhu, J. (1999). Chloride anion attachment in negative ion electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry, **13(7),*** 607-611.

Colotta, F., Re, F., Muzio, M., Bertini, R., Polentarutti, N., Sironi, M. ve ark. (1993). Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science, **261(5120),*** 472-475.

Cunha, S. ve DaSilva, T.L. (2009). One-pot and catalyst-free synthesis of thiosemicarbazones via multicomponent coupling reactions. *Tetrahedron Letters, **50(18),*** 2090-2093.

Dandia, A., Singh, R. ve Arya, K. (2004). Microwave induced dry-media synthesis of spiro [indole-thiazolidinones/ thiazinones] as potential antifungal and antitubercular agents and study of their reactions. *Phosphorus, Sulfur, and the Related Elements, **179(3),*** 551-564.

DaSilva, J.F.M., Garden, S.J. ve Pinto A.C. (2001). The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, ***12(3),*** 273-324.

Davidovich, P., Novikova, D., Tribulovich, V., Smirnov, S., Gurzhiy, V., Melino, G. ve ark. (2014). First X-ray structural characterization of isatin Schiff base derivative. NMR and theoretical conformational studies. *Journal of Molecular Structure, **1075,*** 450-455.

Dawood, D.H., Batran, R.Z., Farghaly, T.A., Khedr, M.A. ve Abdulla, M.M. (2015). New coumarin derivatives as potent selective COX-2 inhibitors: Synthesis, anti-inflammatory, QSAR and molecular modeling studies. *Archiv der Pharmazie, **348(12),*** 875-888.

DeSilva, N.W.S.V.N. ve Albu, T.V. (2007). A theoretical investigation on the isomerism and the NMR properties of thiosemicarbazones. *Central European Journal of Chemistry, **5(2),*** 396-419.

Dimri, A. ve Parmar, S. (1978). Synthesis of 3-aryl-4-oxothiazolin-2-yl-(4-ethoxy-3-methoxy)phenylhydrazones as possible anticonvulsants. *Journal of Heterocyclic Chemistry, **15(2),*** 335-336.

Dinarello, C.A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology, **27,*** 519-550.

Dinarello, C.A., Simon, A. ve Van der Meer, J.W.M. (2012). Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nature Reviews Drug Discovery, **11(8),*** 633-652.

Duerr, D., Aebi, H. ve Ebner, L. (1968). Iminothiadiazoline herbicides. *Patentschrift (Switzerland), CH 451592 19680515.*

Emura, T., Esaki, T., Tachibana, K. ve Shimizu, M. (2006). Efficient asymmetric synthesis of novel gastrin receptor antagonist AG-041R via highly stereoselective alkylation of oxindole enolates. *The Journal of Organic Chemistry, **71(22),*** 8559-8564.

Enamullah, M., Uddin, A.K.M.R. ve Hogarth, G. (2012). Syntheses, spectroscopy, and X-ray structures of 3-{(R)-(Ar)-ethylimino}-1,3-dihydro-indol-2-one (Ar= Ph, $MeOC_6H_4$, BrC_6H_4, 1-naphthyl) and [Rh (η4-cod){3-((R)-(Ar)-ethylimino)-3H-indol-2-olato}]. *Journal of Coordination Chemistry*, ***65(24),*** 4263-4276.

Eraslan Elma, P. (2017). *3-Sülfamoilfenil artığı taşıyan 1H-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri: Sentez, yapı tayini, moleküler modelleme ve biyolojik aktivite tayini.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, Türkiye.

Erdik, E. (2007). Organik Kimyada Spektroskopi Yöntemler. *Mor ötesi (Ultraviyole) ve Görünür Bölge Spektroskopisi, Kırmızı ötesi (İnfrared) Spektroskopisi, ^{1}H Nükleer Magnetik Rezonans (^{1}H NMR) Spektroskopisi, ^{13}C Nükleer Magnetik Rezonans (^{13}C NMR) Spektroskopisi*. (5. Basım). Ankara: Gazi Büro Kitabevi.

Erdmann, O.L. (1841). Untersuchungen über den Indigo. *Journal für Praktische Chemie*, ***19(1),*** 321-362.

Ermut, G., Karalı, N., Çetin, İ., Topçul, M. ve Birteksöz, S. (2013). Synthesis and chemotherapeutic activities of 5-chloro-1*H*-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazones. *Marmara Pharmaceutical Journal*, ***17(2),*** 147-154.

Fabreguet, I. ve So, A. (2012). Canakinumab: un traitement prometteur. *Revue Medicalé Suisse*, ***323(8),*** 57-60.

Faivre, S., Delbaldo, C., Vera, K., Robert, C., Lozahic, S., Lassau, N. ve ark. (2006). Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, ***24(1),*** 25-35.

Finkielsztein, L.M., Castro, E.F., Fabián, L.E., Moltrasio, G.Y., Campos, R.H., Cavallaro, L.V. ve ark. (2008). New 1-indanone thiosemicarbazone derivatives active against BVDV. *European Journal of Medicinal Chemistry*, ***43(8),*** 1767-1773.

Fiorucci, S. (2001). NO-releasing NSAIDs are caspase inhibitors. *Trends Immunology*, ***22(5),*** 232-235.

Fleischmann, R.M., Tesser, J., Schiff, M.H., Schechtman, J., Burmester, G-R., Bennett, R. ve ark. (2006). Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, ***65(8),*** 1006-1012.

Fukuda, Y., Itoh, Y., Nakatani, K. ve Shiro, T. (1994). Synthetic studies on duocarmycin. 1. Total synthesis of dl-duocarmycin A and its 2-epimer. *Tetrahedron,* ***50(9),*** 2793-2808.

Galasso, V., Pellizer, G., Lisini, A. ve Bigotto, A. (1975). The proton magnetic resonance of heterocyclic diketones. *Magnetic Resonance in Chemistry,* ***7(12),*** 591-595.

Gangarapu, K., Manda, S., Jallapally, A., Thota, S., Karki, S.S., Balzarini, J. ve ark. (2014). Synthesis of thiocarbohydrazide and carbohydrazide derivatives as possible biologically active agents. *Medicinal Chemistry Research,* ***23(2),*** 1046-1056.

Gao, W., Zhao, P., Zhao, B. ve Li, Y. (2014). Synthesis, alkylation, reduction and acylation of halo-functionalized isatins. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, ***34(1),*** 126-136.

Garden, S.J., Torres, J.C., DaSilva, L.E. ve Pinto, A.C. (1998). A Convenient methodology for the N-alkylation of isatin compounds. *Synthetic Communications,* ***28(9),*** 1679-1689.

Gassman, P.G., Cue, B.W. ve Luh, T-Y. (1977). A general method for the synthesis of isatins. *The Journal of Organic Chemistry,* ***42(8),*** 1344-1348.

Gatfar, U. (2015). *Identification and characterization of specific caspase-1 and IL-1R inhibitors*. Koç Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, Türkiye.

Gholamzadeh, P., Ziarani, G.M. ve Badiei, A. (2016). Application of sba-pr-SO_3H in the green synthesis of isatinhydrazone derivatives: Characterization, UV-VIS investigation and computational studies. *Journal of the Chilean Chemical Society,* ***61(2),*** 2935-2939.

Goldbach-Mansky, R. (2009). Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases: Its initial disappointments and recent successes in the treatment of autoinflammatory diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences,* ***1182(1),*** 111-123.

Greenbaum, D.C., Mackey, Z., Hansell, E., Doyle, P., Gut, J., Caffrey, C.R. ve ark. (2004). Synthesis and structure-activity relationships of parasiticidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against *Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei,* and *Trypanosoma cruzi. Journal of Medicinal Chemistry,* ***47(12),*** 3212-3219.

Guha, P.C. ve Ray, H.P. (1925). Constitution of the so-called dithio-urazole of Martin Freund. III Synthesis of some mono-substituted thidiazoles. *Journal of the American Chemical Society, **47(2),*** 385-390.

Gui, Q., Dai, F., Liu, J., Chen, P., Yang, Z., Chen, X. ve ark. (2014). Synthesis of *N*-alkyl isatins *via* oxidative cyclization of *N*-alkyl 2-bromo(chloro)acetanilides. *Organic & Biomolecular Chemistry, **12(21),*** 3349-3353.

Güzel, Ö., Karalı, N. ve Salman, A. (2008). Synthesis and antituberculosis activity of 5-methyl/ trifluoromethoxy-1*H*-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, **16(19),*** 8976-8987.

Hall, M.D., Brimacombe, K., Handley, M., Gottesman, M.M. ve Fales, H.M. (2012). Thiosemicarbazones with MDR1-inverse activity and their preparation. *PCT Internationals Applications, W.O. 2012033601 A1 20120315.*

Hall, M.D., Brimacombe, K.R., Varonka, M.S., Pluchino, K.M., Monda, J.K., Li, J. ve ark. (2011). Synthesis and structure activity evaluation of isatin-β-thiosemicarbazones with improved selective activity toward multidrug-resistant cells expressing P-glycoprotein. *Journal of Medicinal Chemistry, **54(16),*** 5878-5889.

Hall, M.D., Gottesman, M.M., Hellawell, J.L., Ludwig, J.A., Fales, H.M., Salam, N.K. ve ark. (2013). Compounds with MDR1-inverse activity. *European Patent Office, E.P. 2240175 B1.*

Hall, M.D., Salam, N.K., Hellawell, J.L., Fales, H.M., Kensler, C.B., Ludwig, J.A. ve ark. (2009). Synthesis, activity, and pharmacophore development for isatin-β-thiosemicarbazones with selective activity toward multidrug-resistant cells. *Journal of Medicinal Chemistry, **52(10),*** 3191-3204.

Hamdy, A.M., Al-Masoudi, N.A., Pannecouque, C., Rahman, Q., Villinger, A. ve Langer, P. (2015). Regioselective Suzuki-Miyaura reactions of 4,7-dichloro-N-methylisatin. Synthesis, anti-HIV activity and modeling study. *The Royal Society of Chemistry, **5(130),*** 107360-107369.

Hamre, D., Bernstein, J. ve Donovick, R. (1950). Activity of *p*-aminobenzaldehyde, 3-thiosemicarbazone on vaccinia virus in the chick embryo and in the mouse. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, **73(2),*** 275-278.

Haribabu, J., Jeyalakshmi, K., Arun, Y., Bhuvanesh, N., Perumal, P.T. ve Karvembu, R. (2015). Synthesis, DNA/protein binding, molecular docking, DNA cleavage and in vitro anticancer activity of Nickel (II) bis(thiosemicarbazone) complexes. *RSC Advances, **5(57),*** 46031-46049.

Haribabu, J., Subhashree, G., Saranya, S., Gomathi, K., Karvembu, R. ve Gayathri, D. (2016). Isatin based thiosemicarbazone derivatives as potential bioactive agents: Anti-oxidant and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure, **1110,*** 185-195.

Hassan, A.A., Shawky, A.M. ve Shehatta, H.S. (2012). Chemistry and heterocyclization of thiosemicarbazones. *Journal of Heterocyclic Chemistry, **49(1),*** 21-37.

Heidary, D.K., Roy, M., Daumy, G.O., Cong, Y. ve Jennings, P.A. (2005). Long-range coupling between separate docking sites in Interleukin-1β. *Journal of Molecular Biology; **353(5),*** 1187-1198.

Henriksen, T., Juhler, R.K., Svensmark, B. ve Cech, N.B. (2005). The relative influences of acidity and polarity on responsiveness of small organic molecules to analysis with negative ion electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). *Journal of the American Society for Mass Spectrometry, **16(4),*** 446-455.

Hewawasam, P. ve Meanwell, N.A. (1994). A general method for the synthesis of isatins: preparation of regiospecifically functionalized isatins from anilines. *Tetrahedron Letters, **35(40),*** 7303-7306.

Holzer, W. ve Györgydeák Z. (1996). NMR spectroscopic investigations with isatin guanylhydrazones. *Journal of Heterocyclic Chemistry, **33(3),*** 675-678.

Hong, D., Yang, Z., Han, S., Liang, X., Ma, K. ve Zhang, X. (2014). Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Design, Development and Therapy, **8,*** 2345-2357.

Hossain, M.M., Ferdous, N.N., Muhib, M.H., Alam, M.S., Islam, M.R., Hai, M.A. ve ark. (2012). The effect of deactivating groups in the formation of some biologically important lactams (isatins) and their further derivatization. *Journal of the Bangladesh Chemical Society, **25(1),*** 46-52.

Hossain, M.M., Islam, N., Khan, R. ve Islam, M.R. (2007). Cytotoxicity study of dimethylisatin and its heterocyclic derivatives. *Bangladesh Journal of Pharmacology, **2(2),*** 66-70.

Howard, J.A.K., Hoy, V.J., O'Hagan, D. ve Smith, G.T. (1996). How good is fluorine as a hydrogen bond acceptor?. *Tetrahedron, **52(38),*** 12613-12622.

Hu, S., Guo, Y., Xu, J. ve Shao, S. (2009). Tunability of anion binding strength based on acyl-thiourea receptors containing isatin group. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, **72(85),*** 1043-1046.

Hu, W-X., Zhou, W., Xia, C-N. ve Wen, X. (2006). Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **16(8),*** 2213-2218.

Huang, H., Chen, Q., Ku, X., Meng, L., Lin, L., Wang, X. ve ark. (2010). A series of α-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase IIα catalytic activity. *Journal of Medicinal Chemistry, **53(8),*** 3048-3064.

Huang, P.C., Gandeepan, P. ve Cheng, C.H. (2013). Cu(I)-catalyzed intramolecular oxidative C–H amination of 2-aminoacetophenones: a convenient route toward isatins. *Chemical Communications, **49(76),*** 8540-8542.

Huber, S.M., Hennig, A., Pühlhofer, F.G. ve Weiss, R. (2009). From DMF to isatine: A novel and general one-pot synthesis of isatine and its N-unsubstituted derivatives via nucleophilic substitution reactions on 1,2-bis(dimethylamino)-1,2-dichloroethene. *Journal of Heterocyclic Chemistry, **46(3),*** 421-427.

Ilangovan, A. ve Satish, G. (2013). Copper-mediated selective C-H activation and cross-dehydrogenative C-N coupling of 2′-aminoacetophenones. *Organic Letters, **15(22),*** 5726-5729.

Ilangovan, A. ve Satish, G.J. (2014). Direct amidation of 2′-aminoacetophenones using I_2-TBHP: A unimolecular domino approach toward isatin and iodoisatin. *The Journal of Organic Chemistry, **79(11),*** 4984-4991.

Jakusová, K., Gáplovský, M., Donovalová, J., Cigáň, M., Stankovičová, H., Sokolík, R. ve ark. (2013). Effect of reactants' concentration on the ratio and yield of E, Z isomers of isatin-3-(4-phenyl)semicarbazone and N-methylisatin-3-(4-phenyl)semicarbazone. *Chemical Papers, **67(1),*** 117-126.

Jensen, K.A., Anthoni, U., Kagi, B., Larsen, C. ve Pedersen, C.T. (1968). Studies of thioacids and their derivatives. IX. Thiosemicarbazides. *Acta Chemica Scandinavica, **22(1),*** 1-50.

Jordan, C.A., Wiwczerzak, K.B., Knisley, K.J. ve Ketcha, D.M. (2014). Expedited microwave-assisted N-alkylation of isatins utilizing DBU. *ARKIVOC, **iv,*** 183-192.

Kalinowski, D.S., Yu, Y., Sharpe, P.C., Islam, M., Liao, Y-T., Lovejoy, D.B. ve ark. (2007). Design, synthesis and characterization of novel iron chelators: Structure-activity relationships of the 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone series and their 3-nitrobenzoyl analogues as potent antitumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry, **50(15),*** 3716-3729.

Kandasamy, R., Park, S.J., Boyapalle, S., Mohapatra, S., Hellermann, G.R., Lockey, R. ve ark. (2010). Isatin down-regulates expression of atrial natriuretic peptide receptor A and inhibits airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *International Immunopharmacology, **10(2),*** 218-225.

Kandemirli, F., Vurdu, C.D., Saracoglu, M., Akkaya, Y. ve Çavuş, M.S. (2015). Some molecular properties and reaction mechanism of synthesized isatin thiosemicarbazone and its Zinc (II) and Nickel (II) complexes. *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry, **9(1),*** 1-16.

Kang, I-J., Wang, L-W., Hsu, T-A., Yueh, A., Lee, C-C., Lee, Y-C. ve ark. (2011). Isatin-β-thiosemicarbazones as potent herpes simplex virus inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **21(7),*** 1948-1952.

Karalı, N. (2002). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-nitroindole-2,3-dione derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry, **37(11),*** 909-918.

Karalı, N., Akdemir, A., Göktaş, F., Eraslan Elma, P., Angeli, A., Kızılırmak, M. ve ark. (2017a). Novel sulfonamide-containing 2-indolinones that selectively inhibit tumor-associated alpha carbonic anhydrases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, **25(14),*** 3714-3718.

Karalı, N., Göktaş, F., Cihan-Üstündağ, G., Eraslan-Elma, P. (2017b). N-[(aminosulfonyl)phenyl]-2-(1,2-dihydro-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidene)-hydrazine-carbothioamide derivatives for treating cancer and immunological disorders. *PCT International Applications, W.O. 2017099695 A1*.

Karalı, N., Göktaş, F. ve Eraslan-Elma, P. (2015). Yeni sülfamoil artığı taşıyan 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri ve sentez yöntemleri. *Türk Patent Enstitüsü, TPE 2015/16135.*

Karalı, N., Gül, A., Lack, N., Güzel-Akdemir, Ö. ve Erman, B. (2016). Özgün 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevi IL-1 antagonistleri. *Türk Patent Enstitüsü, TPE 2016/18981.*

Karalı, N. ve Gürsoy, A. (1994). Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiosemicarbazone and 4-thiazolidone derivatives bearing an isatin moiety. *Farmaco (Societa Chimica Italiana: 1989), **49(12),*** 819-822.

Karalı, N., Gürsoy, A., Kandemirli, F., Shvets, N., Kaynak, F.B., Özbey, S. ve ark. (2007). Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1*H*-indole-2,3-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, **15(17),*** 5888-5904.

Karalı, N.L., Gürsoy, A., Terzioğlu, N., Özkırımlı, S., Özer, H. ve Ekinci, A.C. (1998). Synthesis and preliminary CNS depressant activity evaluation of new 3-[(3-substituted-5-methyl-4-thiazolidinon-2-ylidene)hydrazono]-1*H*-2-indolinones and 3-[(2-thioxo-3-substituted-4,5-imidazolidinedion-1-yl)imino]-1*H*-2-indolinones. *Archiv der Pharmazie, **331(7-8),*** 254-258.

Karalı, N.L., Terzioğlu, N. ve Gürsoy, A. (2002). Synthesis and primary evaluation of new 5-bromo-3-substituted-hydrazono-1*H*-2-indolinones. *Archiv der Pharmazie, **335(8),*** 374-380.

Karatas, F., Koca, M., Kara, H. ve Servi, S. (2006). Synthesis and oxidant properties of novel (5-bromobenzofuran-2-yl) (3-methyl-3-mesitylcyclobutyl) ketone thiosemicarbazone. *European Journal of Medicinal Chemistry, **41(5),*** 664-669.

Karki, S.S., Bahaduria, V.S., Rana, V., Kumar, S., Subbaro, P.G., Das, U. ve ark. (2009). 1-Arylmethyl-2,3-dioxo-2,3-dihydroindole thiosemicarbazones as leads for developing cytotoxins and anticonvulsants. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, ***24(2),*** 537-544.

Karki, S.S., Kulkarni, A.A., Kumar, S., Veliyath, S.K., DeClercq, E. ve Balzarini, J. (2013). Synthesis and biological evaluation of 2-(5-substituted-1-((diethylamino) methyl)-2-oxoindolin-3-ylidene)-N-substituted-hydrazinecarbothioamides. *Medicinal Chemistry Research, **22(4),*** 2014-2022.

Karki, S.S., Thota, S., Darj, S.Y., Balzarini, J. ve DeClercq, E. (2007). Synthesis, anticancer, and cytotoxic activities of some mononuclear Ru (II) compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, **15(21),*** 6632-6641.

Kaur, S. ve Ali, B. (1982). Effect of anti-inflammatory thiosemicarbazone indoles on hyaluronidase, acid phosphatase and trypsin. *Pharmacology, **24(3),*** 162-168.

Kaynak, F.B., Özbey, S. ve Karalı, N. (2013). Three novel compounds of 5-trifluoromethoxy-1*H*-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazone: Synthesis, crystal structures and molecular interactions. *Journal of Molecular Structure, **1049,*** 157-164.

Kazakov, V.Y. ve Postovskii, I.Y. (1960). Synthesis and some reactions of 4-substituted thiosemicarbazides, *Doklady Akademii Nauk SSSR, **134(4),*** 824-827.

Kimble-Hill, A.C., Parajuli, B., Chen, C-H., Mochly-Rosen, D. ve Hurley, T.D. (2014). Development of selective inhibitors for aldehyde dehydrogenases based on substituted indole-2,3-diones. *Journal of Medicinal Chemistry, **57(3),*** 714-722.

Klayman, D.L., Bartosevich, J.F., Griffin, T.S., Mason, C.J. ve Scovill, J.P. (1979). 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. *Journal of Medicinal Chemistry, **22(7),*** 855-862.

Ko, S.C.W., Chapple, K.S., Hawcroft, G., Coletta, P.L., Markham, A.F. ve Hull, M.A. (2002). Paracrine cyclooxygenase-2-mediated signalling by macrophages promotes tumorigenic progression of epithelial cells. *Oncogene, **21(47),*** 7175-7186.

Kohli, E., Arora, R. ve Kakkar, R. (2014). Theoretical study of the stability of tautomers and conformers of isatin-3-thiosemicarbazone (IBT). *Canadian Chemical Transactions, **2(3),*** 327-342.

Konstantinović, S.S., Kapor, A., Radovanović, B.C. ve Deak, A. (2008). Synthesis, X-ray and antimicrobial activity of isatin-3-phenylhydrazone. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly, **14(1),*** 27-34.

Kopka, K., Faust, A., Keul, P., Wagner, S., Breyholz, H.J. ve Höltke, C. (2006). 5-Pyrrolidinylsulfonyl isatins as a potential tool for the molecular imaging of caspases in apoptosis. *Journal of Medicinal Chemistry, **49(23),*** 6704-6715.

Kraynack, E.A., Dalgard, J.E. ve Gaeta, F.C.A. (1998). An improved procedure for the regiospecific synthesis of electron deficient 4- and 6-substituted isatins. *Tetrahedron Letters, **39(42),*** 7679-7682.

Kuemmerle-Deschner, J.B. ve Haug, I. (2013). Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, **5(6),*** 315-329.

Kuno, K. ve Matsushima, K. (1994). The IL-1 receptor signaling pathway. *Journal of Leukocyte Biology, **56(5),*** 542-547.

Kurkin, A.V., Bernovskaya, A.A. ve Yurovskaya, M.A. (2010). Synthesis of N-alkylanthranil amides with a chiral substituent at the nitrogen atom. *Tetrahedron: Asymmetry, **21(17),*** 2100-2107.

Laatsch, H., Thomson, R.H. ve Cox, P.J. (1984). Spectroscopic properties of violacein and related compounds: Crystal structure of tetramethylviolacein. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, **15(8),*** 1331-1339.

Lai, Y., Ma, L., Huang, W., Yu, X., Zhang, Y., Ji, H. ve ark. (2010). Synthesis and biological evaluation of 3-[4-(amino/methylsulfonyl)phenyl]methylene-indolin-2-one derivatives as novel COX-1/2 and 5-LOX inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **20(24),*** 7349-7353.

Laurent, A. (1841). Recherches sur l'indigo. *Annales de Chimie et de Physique, **3(3),*** 393-434.

Lee, C.C., Lin, L.L., Chan, W.E., Ko, T.P., Lai, J.S. ve Wang, A.J. (2013). Structural basis for the antibody neutralization of herpes simplex virus. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography, **69(10),*** 1935-1945.

Lee, D., Long, S.A., Murray, J.H., Adams, J.L., Nuttall, M.E., Nadeau, D.P. ve ark. (2001). Potent and selective nonpeptide inhibitors of caspases 3 and 7. *Journal of Medicinal Chemistry, **44(12),*** 2015-2026.

Lemke, T.L., Williams, D.A., Roche, V.F., Zito ve S.W. (2008). *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. (6. Basım). Baltimore: Lippincott.

Lin, H.H., Wu, W.Y., Cao, S.L., Liao, J., Ma, L., Gao, M. ve ark. (2013). Synthesis and antiproliferative evaluation of piperazine-1-carbothiohydrazide derivatives of indolin-2-one. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **23(11),*** 3304-3307.

Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W ve Feeney, P.J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advances Drug Delivery Reviews, **23(1-3),*** 3-25.

Liu, L., Yang, J., Zhao, Z., Shi, P. ve Liu, X. (2010). Solvent-free synthesis of indole-based thiosemicarbazones under microwave irradiation. *Journal of Chemical Research, **34(1),*** 57-60.

Liu, W., Zhu, H-M., Niu, G-J., Shi, E-Z., Chen, J., Sun, B. ve ark. (2014). Synthesis, modification and docking studies of 5-sulfonylisatin derivatives as SARS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, **22(1),*** 292-302.

Loloiu, G., Loloiu, T. ve Maior, O. (1998). Synthesis of 1*H*-pyrrolo[2,3-b]phenoxathiin-2,3-dione. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, **3,*** 396-399.

Loloiu, G. ve Maior, O. (1997). Isatin Chemistry. Synthesis of N-Methyl-2,3-dioxo-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]phenoxathiin. *Revue Roumaine de Chimie, **42(1),*** 67-69.

Lollar, C.T., Krenek, K.M., Bruemmer, K.J. ve Lippert, A.R. (2014). Ylide mediated carbonyl homologations for the preparation of isatin derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry, **12(3),*** 406-409.

Luo, J., Gao, S., Ma, Y. ve Ge, G. (2018). Palladium-catalyzed oxidation of indoles to isatins by *tert*-butyl hydroperoxide. *Synlett, **29(07),*** 969-973.

Luo, J., Zhao, Y., Xu, X., Zheng, J. ve Liang, H. (2017). Cu-catalyzed oxidation of indoles to isatins. *Tetrahedron Letters, **58(49),*** 4591-4594.

Majumdar, K.C., Kundu, A.K. ve Chatterjee, P. (1996). 1-Alkylisatins via aldol-retro-aldol condensation. *Journal of Chemical Research Synopses, **10,*** 460-461.

Mangini, A. ve Passerini, R. (1955). Heterocyclic compounds. Ultraviolet absorption spectra and chromophoric properties II. *Gazzetta Chimica Italiana, **85,*** 840-880.

Marques, I.R. ve Bardanca, E.S. (1951). Phloionic ve phloionolic acids from cork. *AB IND, E.S. 195668 19510810.*

Masters, S.L., Simon, A., Aksentijevich, I. ve Kastner, D.L. (2009). Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annual Review of Immunology, **27,*** 621-668.

Matesic, L., Locke, J.M., Bremner, J.B., Pyne, S.G., Skropeta, D., Ranson, M. ve ark. (2008). N-phenethyl and N-naphthylmethyl isatins and analogues as *in vitro* cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, **16(6),*** 3118-3124.

Matheus, M.E., DeAlmeida Violante, F., Garden, S.J., Pinto, A.C. ve Fernandes, P.D. (2007). Isatins inhibit cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in a mouse macrophage cell line. *European Journal of Pharmacology, **556(1-3),*** 200-206.

Matsuo, M., Tsuji, K., Spears, G.W., Ogino, T., Hiroaki, N. ve Tojo, T. (1995). Preparation of quinolinone-derivative immunomodulators and anticancer agents. *PCT International Applications, W.O. 9524395 A1 19950914.*

McAllister, L.A., McCormick, R.A., James, K.M., Brand, S., Willetts, N. ve Procter, D.J. (2007). A fluorous, pummerer cyclative-capture strategy for the synthesis of N-heterocycles. *Chemistry-A European Journal, **13(4),*** 1032-1046.

McDermott, M.F. (2009). Rilonacept in the treatment of chronic inflammatory disorders. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998),* ***45(6),*** 423-430.

McKee, R.L. ve Bost, R.W. (1946). *p*-Substituted phenyl isothiocyanates and some related thioureas. *Journal of the American Chemical Society,* ***68(12),*** 2506-2507.

McMahan, C.J., Slack, J.L., Mosley, B., Cosman, D., Lupton, S.D., Brunton, L.L. ve ark. (1991). A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBO Journal,* ***10(10),*** 2821-2832.

Mironov, M.A., Kleban, M.I. ve Mokrushin, V.S. (2001). Novel method for synthesis of isatins. *Chemistry of Heterocyclic Compounds,* ***37(3),*** 368-369.

Mistry, S.M. ve Guha, P.C. (1930). An improved method of preparation of substituted amides and hydrazides. *Journal of the Indian Chemical Society,* ***7,*** 793-797.

Modi, N.R., Shah, R.J., Patel, M.J., Suthar, M., Chauhan, B.F. ve Patel, L.J. (2011). Design, synthesis, and QSAR study of novel 2-(2,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-N-phenylacetamide derivatives as cytotoxic agents. *Medicinal Chemistry Research,* ***20(5),*** 615-625.

Morales-Ríos, M.S. ve Joseph-Nathan, P. (1991). ^{1}H and ^{13}C NMR study of 1-substituted isatins and their corresponding 3-(dicyanomethylidene) indol-2-ones. *Magnetic Resonance in Chemistry,* ***29(9),*** 893-896.

Muchowski, J.M. ve Nelson, P.H. (1980). The reaction of carboalkyxycloprop yltriphenyl phosphonium salts with imide anions: a three-step synthesis of ± isoretronecano. *Tetrahedron Letters,* ***21(48),*** 4585-4588.

Muralisankar, M., Sujith, S., Bhuvanesh, N.S.P. ve Sreekanth, A. (2016). Synthesis and crystal structure of new monometallic and bimetallic copper (II) complexes with N-substituted isatin thiosemicarbazone ligands: Effects of the complexes on DNA/protein-binding property, DNA cleavage study and in vitro anticancer activity. *Polyhedron,* ***118,*** 103-117.

Muthukumar, V.A., George, S. ve Vaidhyalingam, V. (2008). Synthesis and pharmacological evaluation of 1-(1-((substituted)methyl)-5-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-(substituted pyridin-2-yl) thiosemicarbazide. *Biological and Pharmaceutical Bulletin,* ***31(7),*** 1461-1464.

Naumov, P. ve Anastasova, F. (2001). Experimental and theoretical vibrational study of isatin, its 5-(NO_2, F, Cl, Br, I, CH_3) analogues and the isatinato anion. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, **57(3),*** 469-481.

Naumov, P., Anastasova, F., Drew, M.G. ve Ng, S.W. (2000). 5-Fluoroindoline-2,3-dione. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications, **56(9),*** e406-e407.

Neuberg, C. ve Neimann, W. (1902). Eine methode zur isolirung von aldehyden und ketonen. *European Journal of Inorganic Chemistry, **35(2),*** 2049-2056.

Oliver, J.E. ve Stokes, J.B. (1970). Aminoadamantane derivatives as potential insect chemosterilants. *Journal of Medicinal Chemistry, **13(4),*** 779-780.

O'Sullivan, D.G. (1960). 657. Vibrational frequency correlations in heterocyclic molecules. Part VI. Spectral features of a range of compounds possessing a benzene ring fused to a five-membered ring. *Journal of the Chemical Society (Resumed), **0(0),*** 3278-3284.

O'Sullivan, D.G. ve Sadler, P.W. (1956). The structure of isatin and substituted isatins. *Journal of the Chemical Society (Resumed), **0(0),*** 2202-2207.

Ozawa, F., Yanagihara, H. ve Yamamoto, A. (1986). Palladium-catalyzed double carbonylation of aryl halides affording alpha-keto amides. Applications to synthesis of isatin and quinoline derivatives. *The Journal of Organic Chemistry, **51(3),*** 415-417.

Ozgun, D.O., Yamali, C., Gul, H.I., Taslimi, P., Gulcin, I., Yanik, T. ve ark. (2016). Inhibitory effects of isatin Mannich bases on carbonic anhydrases, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, **31(1),*** 1-4.

Özdemir, A., Altıntop, M.D., Turan-Zitouni, G., Akalın Çiftçi, G., Ertorun, İ., Alataş, Ö. ve ark. (2015). Synthesis and evaluation of new indole-based chalcones as potential antiinflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry, **89,*** 304-309.

Özkütük, M., Öğretir, C., Arslan, T., Kandemirli, F. ve Köksoy, B. (2010). Acid dissociation constants of some novel isatin thiosemicarbazone derivatives. *Journal of Chemical & Engineering Data, **55(8),*** 2714-2718.

Pacca, C.C., Marques, R.E., Espindola, J.W.P., Oliveira Filho, G.B., Leite, A.C.L., Teixeira, M.M. ve ark. (2017). Thiosemicarbazones and phthalyl-thiazoles compounds exert antiviral activity against yellow fever virus and Saint Louis encephalitis virus. *Biomedicine & Pharmacotherapy, **87,*** 381-387.

Pape, V.F.S., Toth, S., Füredi, A., Szebenyi, K., Lovrics, A., Szabo, P. ve ark. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of thiosemicarbazones, hydrazinobenzothiazoles and arylhydrazones as anticancer agents with a potential to overcome multidrug resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry, **117,*** 335-354.

Pascual, V., Allantaz, F., Arce, E., Punaro, M. ve Banchereau, J. (2005). Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *The Journal of Experimental Medicine, **201(9),*** 1479-1486.

Patel, H.D., Divatia, S.M. ve DeClercq, E. (2013). Synthesis of some novel thiosemicarbazone derivatives having anti-cancer, anti-HIV as well as anti-bacterial activity. *Indian Journal of Chemistry, **52B,*** 535-545.

Paterson, J.C. (1953). Preparation of thiosemicarbazide. *U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Patent No. 2646447 A.*

Patil, S.A., Naik, V.H., Kulkarni, A.D. ve Badami, P.S. (2010). Spectroscopic, DNA cleavage and antimicrobial studies of Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes of sulfur donor Schiff bases. *Journal of Sulfur Chemistry, **31(2),*** 109-121.

Peet, N.P. ve Barbuch, R.J. (1984). Mass spectral fragmentation and rearrangement of isatin derivatives. *Journal of Mass Spectrometry, **19(4),*** 171-175.

Pervez, H., Chohan, Z.H., Ramzan, M., Nasim, F-U-H. ve Khan, K.M. (2009). Synthesis and biological evaluation of some new N_4-substituted isatin-3-thiosemicarbazones. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, **24(2),*** 437-446.

Pervez, H., Iqbal, M.S., Tahir, M.Y., Choudhary, M.I. ve Khan, K.M. (2007). Synthesis of some N_4-substituted isatin-3-thiosemicarbazones. *Natural Product Research, **21(13),*** 1178-1186.

Pervez, H., Manzoor, N., Yaqub, M., Nasim, F-U. ve Khan, K.M. (2012). Synthesis and biological evaluation of some N_4-substituted 5-nitroisatin-3-thiosemicarbazones. *Medicinal Chemistry Research, **21(9),*** 2251-2262.

Pervez, H., Saira, N., Iqbal, M.S., Yaqub, M ve Khan, K.M. (2011). Synthesis and toxicity evaluation of some N_4-aryl substituted 5-trifluoromethoxyisatin-3-thiosemicarbazones. *Molecules, **16(8),*** 6408-6421.

Pervez, H., Saira, N., Iqbal, M.S., Yaqub, M. ve Khan, K.M. (2013). Synthesis and biological evaluation of some N_4-aryl-substituted 5-fluoroisatin-3-thiosemicarbazones. *Medicinal Chemistry Research, **22(12),*** 5878-5889.

Petrov, I., Grupce, O. ve Stafilov, T. (1986). The N-H stretching region of some imides and thioimides. *Journal of Molecular Structure, **142,*** 275-278.

Pirrung, M.C., Pansare, S.V., Sarma, K.D., Keith, K.A. ve Kern, E.R. (2005). Combinatorial optimization of isatin-β-thiosemicarbazones as anti-poxvirus agents. *Journal of Medicinal Chemistry, **48(8),*** 3045-3050.

Podichetty, A.K., Wagner, S., Schröer, S., Faust, A., Schäfers, M., Schober, O. ve ark. (2009). Fluorinated isatin derivatives. Part 2. New *N*-Substituted 5-pyrrolidinylsulfonyl isatins as potential tools for molecular imaging of caspases in apoptosis. *Journal of Medicinal Chemistry, **52(11),*** 3484-3495.

Prakash, C.R., Raja, S. ve Saravanan, G. (2012). Design and synthesis of 4-(1-(4-chlorobenzyl)-2,3-dioxoindolin-5-yl)-1-(4-substituted/unsubstituted benzylidene)semicarbazide: Novel agents with analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic properties. *Chinese Chemical Letters, **23(5),*** 541-544.

Puchalska, M., Połeć-Pawlak, K., Zadrożna, I., Hryszko, H. ve Jarosz, M. (2004). Identification of indigoid dyes in natural organic pigments used in historical art objects by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry, **39(12),*** 1441-1449.

Pulvermacher, G. (1893). Ueber einige abkömmlinge des thiosemicarbazids. *European Journal of Inorganic Chemistry, **26(3),*** 2812-2813.

Pulvermacher, G. (1894). Ueber einige abkömmlinge des thiosemicarbazids und umsetzungsproducte derselben. *European Journal of Inorganic Chemistry, **27(1),*** 613-630.

Rad, M.N.S., Khalafi-Nezhad, A., Babamohammadi, S. ve Behrouz, S. (2010). Microwave-assisted three-component synthesis of some novel 1-alkyl-1*H*-indole-2,3-dione 3-(o-alkyloxime) derivatives as potential chemotherapeutic agents. *Helvetica Chimica Acta, **93(12),*** 2454-2466.

Radhy, H.A., Fadhil, G.F., Perjéssy, A., Kolehmainen, E., Fabian, W.M.F., Samalikova, M. ve ark. (2001). Substituent effects and vibrational coupling in indole-2,3-diones: An IR, NMR and theoretical study. *Heterocyclic Communications, **7(4),*** 387-392.

Radul, O.M., Zhungietu, G.I., Rekhter, M.A. ve Bukhanyuk, S.M. (1980). *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, **11,*** 1562. *(Chemical Abstract 94:174794t)*

Radul, O.M., Zhungietu, G.I., Rekhter, M.A. ve Bukhanyuk, S.M. (1983). Simple method for the preparation of 1-substituted isatins. *Chemistry of Heterocyclic Compounds, **19(3),*** 286-288.

Rekhter, M., Staschke, K., Estridge, T., Rutherford, P., Jackson, N., Gifford-Moore, D. ve ark. (2008). Genetic ablation of IRAK4 kinase activity inhibits vascular lesion formation. *Biochemical and Biophysical Research Communications, **367(3),*** 642-648.

Rice, K.C., Boone, B.J., Rubin, A.B. ve Rauls, T.J. (1976). Synthesis, antimalarial activity, and phototoxicity of some benzo[h]quinoline-4-methanols. *Journal of Medicinal Chemistry, **19(7),*** 887-892.

Sabet, R., Mohammadpour, M., Sadeghi, A. ve Fassihi, A. (2010). QSAR study of isatin analogues as in vitro anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry, **45(3),*** 1113-1118.

Sachdeva, H., Dwivedi, D. ve Khaturia, S. (2011). Aqua-mediated facile synthesis of 2-(5/7-fluorinated-2-oxo-indolin-3-ylidene)-N-(4-substituted phenyl)hydrazine carbothioamides. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, **2(2),*** 213-219.

Sadler, P. (1956). Absorption spectra of indigoid dyes. *The Journal of Organic Chemistry, **21(3),*** 316-318.

Sadler, P. (1961). Hydrogen bonding in some thiosemicarbazones and thioamides. *Journal of the Chemical Society (Resumed), **0(0),*** 957-960.

Sadler, P. (1965). Antiviral chemotherapy with isatin-β-thiosemicarbazone and its derivatives. *Annals of the New York Academy of Sciences, **130(1),*** 71-79.

Sadler, P.W. (1961). 46. Synthesis of antiviral agents. Part I. Heterocyclic compounds related to isatin 3-thiosemicarbazone. *Journal of the Chemical Society (Resumed), **0(0),*** 243-246.

Sakai, T., Miki, Y., Nakatani, M., Ema, T., Uneyama, K. ve Utaka, M. (1998). Lipase-catalyzed kinetic resolution of 2-acyloxy-2-(pentafluorophenyl)acetonitrile. *Tetrahedron Letters, **39(29),*** 5233-5236.

Sandmeyer, T. (1919). Über isonitrosoacetanilide und deren kondensation zu isatinen. *Helvetica Chimica Acta, **2(1),*** 234-242.

Santacruz, M.C.S., Fabiani, M., Castro, E.F., Cavallaro, L.V. ve Finkielsztein, L.M. (2017). Synthesis, antiviral evaluation and molecular docking studies of N_4-aryl substituted/ unsubstituted thiosemicarbazones derived from 1-indanones as potent anti-bovine viral diarrhea virus agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, **25(15),*** 4055-4063.

Satish, G., Polu, A., Ramar, T. ve Ilangovan, A. (2015). Iodine-mediated C−H functionalization of sp, sp^2, and sp^3 carbon: a unified multisubstrate domino approach for isatin synthesis. *The Journal of Molecular Chemistry, **80(10),*** 5167-5175.

Schett, G., Dayer, J.M. ve Manger, B. (2016). Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology, **12(1),*** 14-24.

SDBS No: 1727. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=1727

SDBS No: 2597. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=2597

SDBS No: 3257. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=3257

SDBS No: 6658. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=6658

SDBS No: 15138. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=15138

SDBS No: 19827. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=19827

SDBS No: 21417. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=21417

SDBS No: 23383. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=23383

SDBS No: 34147. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=34147

SDBS No: 52016. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=52016

Serra, S., Moineaux, L., Vancraeynest, C., Masereel, B., Wouters, J., Pochet, L. ve ark. (2014). Thiosemicarbazide, a fragment with promising indolamine-2,3-dioxygenase (IDO) inhibition properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, ***82(1),*** 96-105.

Sevinçli, Z.Ş. (2018). *1-Sübstitüe 5-floro-1H-2-indolinon türevlerinin sentezi ve biyolojik etkilerinin incelenmesi.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, Türkiye.

Sharma, P.K., Balwani, S., Mathur, D., Malhotra, S., Singh, B.K., Prasad, A.K. ve ark. (2016). Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of novel triazolyl-isatin hybrids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, ***31(6),*** 1520-1526.

Sharma, R., Sharma, S., Gulati, S. ve Pandey, A. (2013). Fabrication of a novel nano-composite carbon paste sensor based on silica-nanospheres functionalized with isatin thiosemicarbazone for potentiometric monitoring of Cu^{2+} ions in real samples. *Analytical Methods*, ***5(6),*** 1414-1426.

Shipman Jr, C., Smith, S.H., Drach, J.C. ve Klayman, D.L. (1981). Antiviral activity of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones against herpes simplex virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, ***19(4),*** 682-685.

Shmidt, M.S., Reverdito, A.M., Kremenchuzky, L., Perillo, I.A. ve Blanco, M.M. (2008). Simple and efficient microwave assisted N-alkylation of isatin. *Molecules,* ***13(4),*** 831-840.

Shukla, S. ve Singh, S. (1983). Synthesis of some new 3-(3′-carboxyphenyl-thiosemicarbazono)-2-indolinone derivatives as potential antiviral agents. *ChemInform,* ***14(52),*** 196-198.

Sidwell, R.W., Arnett, G., Dixon, G.J. ve Schabel Jr, F.M. (1969). Purine analogs as potential anticytomegalovirus agents. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, ***131(4),*** 1223-1230.

Simon, A. ve Van der Meer, J.W. (2007). Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, **292(1),*** R86-98.

Sims, J.E. ve Smith, D.E. (2010). The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology, **10(2),*** 89-102.

Singer, J.W., Fleischman, A., Al-Fayoumi, S., Mascarenhas, J.O., Yu, Q. ve Agarwal, A. (2018). Inhibition of interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) as a therapeutic strategy. *Oncotarget, **9(70),*** 33416-33439.

Singh, R.P., Majumder, U. ve Shreeve, J.M. (2001). Nucleophilic di- and tetrafluorination of dicarbonyl compounds. *The Journal of Organic Chemistry, **66(19),*** 6263-6267.

Singh, A.K., Shukla, S.K., Ahamad, I. ve Quraishi, M. (2009). Solvent-free microwave-assisted synthesis of 1*H*-indole-2,3-dione derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry, **46(3),*** 571-574.

Sivera, F., Wechalekar M.D., Andrés, M., Buchbinder, R. ve Carmona, L. (2014). Interleukin-1 inhibitors for acute gout. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, **9(CD009993),*** 1-48.

Smith, K., El-Hiti, G.A. ve Hawes, A.C. (1999). A novel procedure for the formation of isatins via carbonylation of lithiated N′-aryl-N, N-dimethylureas. *Synlett, **6(1),*** 945-947.

Smith, K., El-Hiti, G.A. ve Hawes, A.C. (2003). Carbonylation of doubly lithiated N'-aryl-N,N-dimethylureas: A novel approach to isatins via intramolecular trapping of acyllithiums. *Synthesis-Stuttgart, **13,*** 2047-2052.

Smolders, R.R., Waefelaer, A. ve Francart, D. (1982). *Ing. Chim. (Brussels), **64(303),*** 3, 5-6. (*Chemical Abstract 97:182148n)*

Sridevi, C. ve Velraj, G. (2013). Structural, vibrational, electronic, NMR, NLO and reactivity analyses of (3Z)-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (OPEDI) by ab initio HF and DFT calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, **107,*** 334-346.

Sridhar, S.K. ve Ramesh, A. (2001). Synthesis and pharmacological activities of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *Biological* and *Pharmaceutical Bulletin, **24(10),*** 1149-1152.

Sridhar, S.K. ve Ramesh, A. (2002). Synthesis, characterization and pharmacological screening of some isatinoid compounds. *Indian Journal of Chemistry,* ***41(B),*** 668-672.

Stahl, N., Radin, A. ve Mellis, S. (2009). Rilonacept - CAPS and beyond: A scientific journey. *Annals of the New York Academy of Sciences,* ***1182(1),*** 124-134.

Sterk, H. ve Holzer, H. (1974). Relationship between chemical-shifts and charge-densities. *Organic Magnetic Resonance,* ***6(3),*** 133-143.

Stolle, R., Bergdoll, R., Luther, M., Auerhahn, A. ve Wacker, W. (1922). Über N-substituierte oxindole und isatine. *Journal für Praktische Chemie,* ***105(1),*** 137-148.

Stražić, D., Benković, T., Gembarovski, D., Kontrec, D. ve Galić, N. (2014). Comprehensive ESI-MS and MS/MS analysis of aromatic hydrazones derived from nicotinic acid hydrazide. *International Journal of Mass Spectrometry,* ***371,*** 54-64.

Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E. ve Flavell, R. (2012). Inflammasomes in health and disease. *Nature,* ***481(7381),*** 278-286.

Subhashree, G.R., Haribabu, J., Saranya, S., Yuvaraj, P., Krishnan, D.A., Karvembu, R. ve ark. (2017). In vitro antioxidant, antiinflammatory and *in silico* molecular docking studies of thiosemicarbazones. *Journal of Molecular Structure*, ***1145,*** 160-169.

Sun, J., Liu, B. ve Xu, B. (2013). Copper-catalyzed tandem oxidative cyclization of arylacetamides: efficient access to *N*-functionalized isatins. *RSC Advances*, ***3(17),*** 5824-5827.

Swathi, K. ve Sarangapani, M. (2014). Synthesis and anti-inflammatory activity of a novel series of isatin hydrazone & isatin thiosemicarbazone derivatives. *World Journal Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,* ***3(2),*** 2070-2078.

Swimmer, J. (1955). Preparation of thiosemicarbazide and isomers thereof. *U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Patent No. 2710243 A.*

Tang, B.X., Song, R.J., Wu, C.Y., Liu, Y., Zhou, M.B., Wei, W.T. ve ark. (2010). Copper-catalyzed intramolecular C-H oxidation/acylation of formyl-N-arylformamides leading to indoline-2,3-diones. *Journal of the American Chemical Society,* ***132(26),*** 8900-8902.

Taylor, A. (1980). *Journal of Chemical Research Synopses,* 347.

Teitz, Y., Ronen, D., Vansover, A., Stematsky, T. ve Riggs, J. (1994). Inhibition of human immunodeficiency virus by N-methylisatin-β4′:4′-diethylthiosemicarbazone and N-allylisatin-β-4′:4′-diallythiosemicarbazone. *Antiviral Research,* ***24(4),*** 305-314.

Terzioğlu, N., Karalı, N., Gürsoy A., Pannecouque C., Leysen P., Paeshuyse J. ve ark. (2006). Synthesis and primary antiviral activity evaluation of 3-hydrazono-5-nitro-2-indolinone derivatives. *ARKIVOC,* ***i,*** 109-118.

Thanh, N.D., Giang, N.T.K., Quyen, T.H., Huong, D.T. ve Toan, V.N. (2016). Synthesis and evaluation of in vivo antioxidant, in vitro antibacterial, MRSA and antifungal activity of novel substituted isatin N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-d-glucopyranosyl)thiosemicarbazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, ***123,*** 532-543.

Thompson, R.L., Davis, J., Russel, P.B. ve Hitchings, G.H. (1953a). Effect of aliphatic oxime and isatin thiosemicarbazones on vaccinia infection in the mouse and in the rabbit. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine,* ***84(2),*** 496-499.

Thompson, R.L., Minton, S.A., Officer, J.E. ve Hitchings, G.H. (1953b). Effect of heterocyclic and other thiosemicarbazones on vaccinia infection in the mouse. *The Journal of Immunology,* ***70(3),*** 229-234.

Tisler, M. (1956). Syntheses in the 4-substituted thiosemicarbazide series. *Croatica Chemica Acta,* ***28,*** 147-154.

Torres, J.C., Pinto, A.C. ve Garden, S.J. (2004). Application of a catalytic palladium biaryl synthesis reaction, via C-H functionalization, to the total synthesis of Amaryllidaceae alkaloids. *Tetrahedron,* ***60(44),*** 9889-9900.

Turk, S.R., Shipman, C. ve Drach, J.C. (1986). Selective inhibition of herpes simplex virus ribonucleoside diphosphate reductase by derivatives of 2-acetylpyridine thiosemicarbazone. *Biochemical Pharmacology,* ***35(9),*** 1539-1545.

Tüylek, Z. (2017). İlaç taşıyıcı sistemler ve nanoteknolojik etkileşim. *Bozok Tıp Dergisi,* ***7(3),*** 89-98.

Unger, M., Jacobsen, W., Holzgrabe, U. ve Benet, L.Z. (2002). Quantitative liquid chromatography-mass spectrometry determination of isatin in urine using automated on-line extraction. *Journal of Chromatography B,* ***767(2),*** 245-253.

Varma, R., Singh, A. ve Singh, S. (1992). Electron impact mass spectra of 1-methyl-3-(2-benzothiazolylhydrazono)-2-indolinones. *Journal of Mass Spectrometry, **27(1),*** 17-18.

Vasil'eva, E.B., Sevenard, D.V., Khomutov, O.G. ve Kuznetsova, O.A. (2004). Synthesis of trifluoroalkyl- and fluoroaryl-substituted 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiones. *Russian Journal of Organic Chemistry, **40(6),*** 874-878.

Vigers, G.P., Anderson, L.J., Caffes, P. ve Brandhuber, B.J. (1997). Crystal structure of the type-I interleukin-1 receptor complexed with interleukin-1beta. *Nature, **386(6621),*** 190-194.

Vine, K.L., Locke, J.M., Ranson, M., Pyne, S.G. ve Bremner, J.B. (2007a). In vitro cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, **15(2),*** 931-938.

Vine, K.L., Locke, J.M., Ranson, M., Pyne, S.G. ve Bremner, J.B. (2007b). An investigation into the cytotoxicity and mode of action of some novel N-alkyl-substituted isatins. *Journal of Medicinal Chemistry, **50(21),*** 5109-5117.

Wahab, A. (1979). Studies on some new thiosemicarbazones as potential antitubercular agents. *Arzneimittel-Forschung, **29(3),*** 466-469.

Walsh, D.A., Moran, H.W., Shamblee, D.A., Uwaydah, I.M., Welstead, W.J., Sancilico, L.F. ve ark. (1984). Antiinflammatory agents. 3. Synthesis and pharmacological evaluation of 2-amino-3-benzoylphenylacetic acid and analogues. *The Journal of Medicinal Chemistry, **27(11),*** 1379-1388.

Wang, C-P. ve Jiang, G-F. (2017). An efficient method based on indoles for the synthesis of isatins by taking advantage of I_2O_5 as oxidant. *Tetrahedron Letters, **58(18),*** 1747-1750.

Webber, S.E., Tikhe, J., Worland, S.T., Fuhrman, S.A., Hendrickson, T.F., Matthews, D.A. ve ark. (1996). Design, synthesis and evaluation of nonpeptidic inhibitors of human rhinovirus 3C protease. *Journal of Medicinal Chemistry, **39(26),*** 5072-5082.

Wei, W-T., Ying, W-W., Zhu, W-M., Wu, Y., Huang, Y-L., Cao, Y-Q. ve ark. (2017). Convenient and clean synthesis of isatins by metal-free oxidation of oxindoles. *Synlett, **28(17),*** 2307-2310.

Weissberg, A. ve Dagan, S. (2011). Interpretation of ESI (+)-MS-MS spectra-towards the identification of "unknowns". *International Journal of Mass Spectrometry, **299(2-3),*** 158-168.

Wilm, M. (2011). Principles of electrospray ionization. *Molecular & Cellular Proteomics, **10(7),*** M111.009407-1-M111.009407-8.

Winkler, T., Ferrini, P.G. ve Haas, G. (1979). The ^{13}C NMR spectrum of coumarandione. *Organic Magnetic Resonance, **12(2),*** 101-102.

Wu, Y-L., Chuang, C-P. ve Lin, P-Y. (2000). Free radical cyclization reactions of alkylsulfonyl and alkylthio substituted aromatic amide derivatives. *Tetrahedron, **56(34),*** 6209-6217.

Wu, J.C., Song, R.J., Wang, Z.Q., Huang, X.C., Xie, Y.X. ve Li, J.H. (2012). Copper-catalyzed C-H oxidation/cross-coupling of α-amino carbonyl compounds. *Angewandte Chemie International Edition, **51(14),*** 3453-3457.

Yasuhara, A., Tanaka, Y., Makishima, M., Suzuki, S. ve Shibamoto, T. (2011). LC-MS analysis of low molecular weight carbonyl compounds as 2, 4-dinitrophenylhydrazones using negative ion mode electronspray ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography & Separation Techniques, **2(1),*** 108-112.

Ying, W-W., Zhu, W-M., Liang, H. ve Wei, W-T. (2018). Synthesis of indoline-2,3-diones by radical coupling of indolin-2-ones with *tert*-butyl hydroperoxide. *Synlett, **29(02),*** 215-218.

Zeev-Ben-Mordehai, T., Vasishtan, D., Hernandez Duran, A., Vollmer, B., White, P., Prasad Pandurangan, A. ve ark. (2016). Two distinct trimeric conformations of natively membrane-anchored full-length herpes simplex virus 1 glycoprotein B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, **113(15),*** 4176-4181.

Zhang, H.M., Dai, H., Hanson, P.J., Li, H., Guo, H., Ye, X. ve ark. (2014). Antiviral activity of an isatin derivative via induction of PERK-Nrf2-mediated suppression of cap-independent translation. *ACS Chemical Biology, **9(4),*** 1015-1024.

Zhang, X.M., Guo, H., Li, Z.S., Song, F.H., Wang, W.M., Dai, H.Q. ve ark. (2015). Synthesis and evaluation of isatin-β-thiosemicarbazones as novel agents against antibiotic-resistant Gram-positive bacterial species. *European Journal of Medicinal Chemistry, **101,*** 419-430.

Zhou, L., Liu, Y., Zhang, W., Wei, P., Huang, C., Pei, J. ve ark. (2006). Isatin compounds as noncovalent SARS coronavirus 3C-like protease inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry, **49(12),*** 3440-3443.

Zi, Y., Cai, Z-J., Wang, S-H. ve Ji, S-J. (2014). Synthesis of isatins by I_2/TBHP mediated oxidation of indoles. *Organic Letters, **16(11),*** 3094-3097.

Zou, P. ve Koh, H.L. (2007). Determination of indican, isatin, indirubin and indigotin in Isatis indigotica by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry, **21(7),*** 1239-1246.

ETIK KURUL KARARI

Rumelifeneri Yolu Sarıyer 34450 Istanbul **T:** 0212 338 10 00 **F:** 0212 338 12 05 www.ku.edu.tr

KOÇ
ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Toplantı tarihi:	**10/06/2015**
Toplantı sayısı:	**2015/3**
Dosya kayıt numarası:	**2015-07**
Etik Kurul karar sayısı:	**2015-07**
Hayvan türü ve sayıları:	**Sıçan 400 adet, Fare 60 adet**

Prof. Dr. Nilgün Karalı'ın yürütücüsü olduğu **"Özgün 2-İndolinon Türevi Bilesiklerin Anti-İnterlökin 1 Ve Kemoterapötik Etkinlik Gösteren İlaçlar Olarak Gelistirilmesi"** konulu araştırma deney protokolü Etik Kurul tarafından görüşülmüş, yapılan değerlendirme sonucu çalışma Koç Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

KÜ-HADYEK
TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Hakan S. Orer
Başkan

Dr. Ali Cihan Taşkın
Başkan Vekili

Doç. Dr. Fuat Balcı
Üye

Yard. Doç. Dr. Gülayşe İnce Dunn
Üye

Doç. Dr. Aslı Çarkoğlu
Üye

KÜ-HADYEK
TOPLANTIYA KATILMADI
Yard. Doç. Dr. Güssün Güneş
Üye

Doç. Dr. Seda Kızılel
Üye

Not:

-Prof. Dr. Hakan S. Orer, projede görevli olduğu için değerlendirme ve oylamaya katılmamıştır.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 02-May-2019 15:40 +03
NUMARA: 1123497880
Kelime Sayısı: 62877
Gönderildi: 1

İNTERLÖKİN-1 İNHİBİTÖRÜ İLAÇ ADAYI YENİ "5-(TRİFLOROMETOKSİ)-1H-İNDOL-2,3-DİON" "3-(4-FENİLTİYOSEMİKARBAZON)" TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ
Özge Soylu tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik	
%16	Internet Sources:	%7
	Yayınlar:	%3
	Öğrenci Ödevleri:	%15

10% match (16-Eki-2017 tarihli öğrenci ödevleri)
Sınıf: SAGLIK BILIMLERI ENSTITUSU
Ödev: 3 SÜLFAMOİLFENİL ARTIĞI TAŞIYAN 1H İNDOL 2,3 DİON 3 TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİ SENTEZ YAPI TAYİNİ MOLEKÜLER MODELLEME VE BİYOLOJİK AKTİVİTE TAYİNİ
Ödev Numarası: 863433170

1% match (25-Şub-2016 tarihli internet)
http://aves.istanbul.edu.tr/sekuruca/yayinlar

1% match (13-Nis-2017 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Marmara University on 2017-04-13

< 1% match (21-Mar-2019 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to University of Bath on 2019-03-21

< 1% match (08-Ara-2003 tarihli internet)
http://www.arkat-usa.org/ark/journal/Volume2/Part3/Abramovitch/2/002_index.htm

< 1% match (yayınlar)
Ermut, Görkem, Nilgün Karalı, Nurten Özsoy, and Ayşe Can. "New spiroindolinones bearing 5-chlorobenzothiazole moiety", Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2014.

< 1% match (08-Eki-2012 tarihli internet)
http://www.wiley-vch.de/contents/jc_2002/2008/z800823_s.pdf

< 1% match (13-Kas-2018 tarihli internet)
https://patents.google.com/patent/EP2616474A1/en

< 1% match (17-Mar-2019 tarihli internet)
http://iucrdata.iucr.org/x/issues/2017/05/00/bt4047/

< 1% match (08-Mar-2010 tarihli internet)
http://www.patentgenius.com/patent/5348962.html

< 1% match (06-Haz-2010 tarihli internet)
http://www.freepatentsonline.com/5194440.html

ÖZGEÇMIŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Özge	**Soyadı**	Soylu
Doğ.Yeri	Trabzon	**Doğ.Tar.**	19.04.1992
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	
Email	ozge.soylu@ogr.iu.edu.tr	**Tel**	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Devam ediyor
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2014
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2014
Lise	Büyükşehir Hüseyin Yıldız Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2015-Devam ediyor

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**YDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	İyi	İyi	68,75	

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	92,50	92,69	76,07

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	İyi
ChemSketch, NMR Processor, Maestro	İyi
Molegro, AutoDock	Orta

Yayınları:

Soylu, Ö., Karali, N.L. (2017). Alzheimer Hastalığı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmaceutical Sciences,* ***6,*** 94-109.

Poster Bildirileri:

Soylu, Ö., Karali, N.L. (2017). "Alzheimer hastalığı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar", 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, İstanbul, Türkiye, 26-29 Nisan 2017, pp.867-867.

Çetin, R., Soylu, O., Sevinçli, Z.Ş., Karali, N.L., Erman, B., Orer, H., Gul, A., Erman, B. “Identification of Novel Small Molecule Ligands Targeting Interleukin-1 Receptor by SPR-based Screening”, 6th International Congress of the Molecular Biology Association of Turkey, İzmir, İstanbul, Türkiye, 5-8 Eylül 2018, pp. 117.