

← Adınızı soyadınızı giriniz

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 .



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

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**1-SÜBSTİTÜE 5-FLORO-1H-2-İNDOLİNON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

ZEKİYE ŞEYMA SEVİNÇLİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. NİLGÜN KARALI**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**1-SÜBSTİTÜE 5-FLORO-1H-2-İNDOLİNON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

ZEKİYE ŞEYMA SEVİNÇLİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. NİLGÜN KARALI**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

İTHAF

Değerli Aileme...

TEŞEKKÜR

Lisans ve doktora eğitimim sürecimde, bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan, beraber çalışmayı büyük bir şans saydığım değerli hocam Prof. Dr. Nilgün Karalı' ya, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı' nın bütün olanaklarından yararlanma fırsatı sağlayan başta Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci olmak üzere Anabilim Dalındaki kıymetli hocalarımın hepsine teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda antikanser aktivite araştırmalarını yürüten Doç. Dr. Miriş Dikmen' e, antitüberküloz aktivite araştırmalarını yürüten Dr. Öğr. Üyesi Zerrin Cantürk' e, antiinflamatuvar aktivite araştırmalarını yürüten Prof. Dr. Hakan Sedat Örer' e, antiviral aktivite çalışmalarını yürüten Prof. Dr. Lieve Naesens' e, yapı tayini çalışmalarına NMR analizleri ile destek veren Dr. Bekir Karlığa ve Doç. Dr. Esen Bellur Atıcı' ya, moleküler modelleme çalışmalarını gerçekleştiren Prof. Dr. Burak Erman, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Özbil ve Araş. Gör. Özge Soylu' ya, X-ray analizlerini yapan Prof. Dr. Mehmet Akkurt, Prof. Dr. Cem Cüneyt Ersanlı ve Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Atioğlu' na teşekkürlerimi sunarım.

Doktora sürecimde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi' ne ve manevi olarak yanımda olan asistan arkadaşlarıma, doktora sürecine beraber başladığım Araş. Gör. Çağla Begüm Apaydın' a desteklerini esirgemedikleri için teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte maddi manevi yanımda olan değerli aileme ayrıca teşekkür ederim.

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından "Öncelikli Alanlar Ar-Ge Projeleri" kapsamında desteklenmiştir. Proje No: 1003- 215S011

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	XV
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XXİİ
ÖZET	XXVİİ
ABSTRACT.....	XXVİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion Türevleri	4
2.1.1. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion Türevlerinin Genel SentezYöntemleri	4
2.1.2. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion Türevlerinin Antiinflamatuvar Etkileri.....	10
2.1.3. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion Türevlerinin Antikanser Etkileri.....	14
2.1.4. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion Türevlerinin Antiviral Etkileri	21
2.1.5. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion Türevlerinin Antitüberküloz Etkileri	25
2.2. Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazonlar	28
2.2.1. Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazonların Genel Sentez Yöntemleri	28
2.2.2. Tiyosemikarbazonların Antiinflamatuvar Etkileri	30
2.2.3. Tiyosemikarbazonların Antikanser Etkileri	32
2.2.4. Tiyosemikarbazonların Antiviral Etkileri	36
2.2.5. Tiyosemikarbazonların Antitüberküloz Etkileri	38
2.3. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevleri.....	42
2.3.1. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiinflamatuvar Etkileri	42
2.3.2. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antikanser Etkileri	44
2.3.3. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiviral Etkileri	48
2.3.4. 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antitüberküloz Etkileri	50

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	54
3.1. Araç ve Gereçler	54
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	54
3.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar	54
3.2. Kromatografik Çalışmalar	54
3.3. Sentez Çalışmaları	55
3.3.1. Genel Sentez Yöntemleri	55
3.3.1.1. 4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (2) genel sentez yöntemi	56
3.3.1.2. 5-Floro-1-metil/ etil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion türevlerinin (4, 5) genel sentez yöntemi.....	56
3.3.1.3. 5-Floro-1-metil/ etil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil) tiyosemikarbazon] türevlerinin (6, 7) genel sentez yöntemi-1	56
3.3.1.4. 5-Floro-1-metil/ etil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil) tiyosemikarbazon] türevlerinin (6, 7) genel sentez yöntemi-2	56
3.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları	57
3.4.1. Ligand Veri Bankasının Hazırlanması.....	57
3.4.1.1. İnterlökin-1 Reseptör (IL-1R) Yapısı için Ligand Veri Bankasının Hazırlanması	57
3.4.1.2. Herpes Simplex Virüs Yapıları için Ligand Veri Bankasının Hazırlanması.....	57
3.4.2. Protein Yapılarının Hazırlanması.....	57
3.4.2.1. IL-1R Yapısının Hazırlanması	57
3.4.2.2. Herpes Simlex Virüs Yapılarının Hazırlanması.....	58
3.5. Moleküler Docking Çalışmaları.....	58
3.5.1. IL-1R Yapısı için Moleküler Docking Çalışmaları.....	58
3.5.2. Hepes Simplex Virüs Yapıları için Moleküler Docking Çalışmaları	59
3.6. Biyolojik Etki Araştırmaları	59
3.6.1. Antiinflamatuvar Aktivite Tayini	59
3.6.1.1. Hücre Kültürü Testleri	59
3.6.1.2. Hücre Canlılık Testi	60
3.6.1.3. SEAP Deneyi	60
3.6.2. Antikanser Aktivite Tayini.....	61
3.6.2.1. Hücre Kültürü ve Tedavileri	61

3.6.2.2. [3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] (MTT) Hücre Canlılık Testi.....	61
3.6.3. Antiviral Aktivite Tayini.....	61
3.6.4. Antitüberküloz Aktivite Tayini.....	62
3.6.4.1. Hücre Kültürü Testleri	62
3.6.4.2. Hücre Canlılık Testi	62
4. BULGULAR.....	63
4.1. Sentezlenen Maddelere Ait Bulgular	63
4.1.1. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] (6a)	63
4.1.2. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazon] (6b)	66
4.1.3. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] (6c)	69
4.1.4. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] (6d)	71
4.1.5. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazon] (6e)	73
4.1.6. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (6f)	76
4.1.7. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (6g)	79
4.1.8. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] (6h)	81
4.1.9. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazon] (6i)	84
4.1.10. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] (6j)	86
4.1.11. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-florofenil)tiyosemikarbazon] (6k)	89
4.1.12. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazon] (6l)	92
4.1.13. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazon] (6m)	95
4.1.14. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazon] (6n)	98
4.1.15. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] (7a)	102

4.1.16. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazon] (7b)	105
4.1.17. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] (7c)	109
4.1.18. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] (7d)	113
4.1.19. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazon] (7e)	116
4.1.20. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (7f)	119
4.1.21. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (7g)	122
4.1.22. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] (7h)	125
4.1.23. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazon] (7i)	127
4.1.24. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] (7j)	129
4.1.25. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-florofenil)tiyosemikarbazon] (7k)	131
4.1.26. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazon] (7l)	133
4.1.27. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazon] (7m)	137
4.1.28. 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazon] (7n)	140
4.2. X-Işını Tek Kristal Kırınım Bulguları	142
4.2.1. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] 6h' nin Kristal Yapısı	142
4.2.2. 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] 6j' nin Kristal Yapısı	142
4.3. Moleküler Docking Bulguları	143
4.3.1. IL-1R Yapısı için Moleküler Docking Bulguları	143
4.3.2. Herpes Simplex Virüs-1 (KOS) Yapısı için Moleküler Docking Bulguları	147
4.3.3. Herpes Simplex Virüs-1 (TK-KOS ACV ^r) Yapısı için Moleküler Docking Bulguları	148
4.3.4. Herpes Simplex Virüs-2 (G) Yapısı için Moleküler Docking Bulguları	149
4.4. Biyolojik Aktivite Bulguları	150
4.4.1. Antiinflamatuvar Aktivite Bulguları	150

4.4.2. Antikanser Aktivite Bulguları	151
4.4.3. Antiviral Aktivite Bulguları	151
4.4.4. Antitüberküloz Aktivite Bulguları	151
5. TARTIŞMA	157
5.1. 1-Metil/ etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion Türevleri	157
5.1.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	159
5.1.1.1. UV Verileri.....	159
5.1.1.2. IR Verileri	161
5.1.1.3. ¹ H-NMR Verileri	166
5.1.1.4. ¹³ C-NMR Verileri.....	170
5.2. 5-Floro-1-metil/ etil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] Türevleri (6, 7)	173
5.2.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	182
5.2.1.1. UV Verileri.....	182
5.2.1.2. IR Verileri	186
5.2.1.3. ¹ H-NMR Verileri	206
5.2.1.4. ¹³ C- NMR, HSQC-2D ve HMBC-2D Verileri	237
5.2.1.5. Kütle Verileri	269
5.2.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	278
5.2.2.1. Antiinflamatuvar Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi	278
5.2.2.2. Antikanser Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi	280
5.2.2.3. Antiviral Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi	281
5.2.2.4. Antitüberküloz Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi	282
KAYNAKLAR	284
İNTİHAL RAPORU FORMU	309
ÖZGEÇMİŞ	310

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: 6c-e, 6h, 6i, 6l, 7a, 7c-f, 7h-j, ve 7l' nin IL-1R, TLR2 aktiviteleri ve seçicilikleri.....	150
Tablo 4-2: 6a-n ve 7a-n' nin A549, U87-MG ve CCD 19-LU hücre gruplarındaki antikanser etkileri.....	152
Tablo 4-3: 6b, 6c, 6e, 6f, 6h, 6i, 6k, 6m, 7b-f, 7h, 7i ve 7l' nin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK ⁻ KOS ACV ^r ve VV' ye karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksiteleri	153
Tablo 4-4: 6g, 6n, 7g, 7k, 7m ve 7n' nin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK ⁻ KOS ACV ^r ve VV' ye karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksiteleri.....	154
Tablo 4-5: 6g, 6n, 7g, 7k, 7m ve 7n' nin para influenza-3 virüsü, reovirüs-1, sindbis virüsü, coxsackie virüs B4' e karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksiteleri	155
Tablo 4-6: 6a-n ve 7a-n' nin MTB H37Rv' ye karşı antitüberküloz aktiviteleri	155
Tablo 4-7: 6b, 7b ve 7l' nin BJ hücrelerine karşı sitotoksik etkileri	156
Tablo 5-1: İsatın ve N-metilisatin' in UV verileri	160
Tablo 5-2: İsatın ve 5-süstitüe isatin türevlerinin visibl absorpsiyonları.....	160
Tablo 5-3: 3-5' in UV bulguları.....	161
Tablo 5-4: 5/ 6-Süstitüe isatin türevlerinin IR bandları (cm ⁻¹)	162
Tablo 5-5: İsatın ve 5-süstitüe isatin türevlerinin IR bandları (cm ⁻¹)	164
Tablo 5-6: 3-5' in IR bulguları (cm ⁻¹).....	166
Tablo 5-7: İsatın ve 5-süstitüe isatin türevlerinin kimyasal kayma değerleri (δ ppm).....	167
Tablo 5-8: 5-Floroisatinin kimyasal kayma değerleri (δ ppm).....	167
Tablo 5-9: Benzenin ¹ H kimyasal kayma değerlerine süstitüentlerin etkileri	168
Tablo 5-10: 5-Floroisatin türevlerinin kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	170
Tablo 5-11: İsatın ve türevlerinin ¹³ C-NMR verileri (δ ppm)	171
Tablo 5-12: Benzenin ¹³ C kimyasal kayma değerlerine florun etkileri	172
Tablo 5-13: 5-Floro-1-metil/ etilisatin türevlerinin indol ¹³ C-NMR verileri (δ ppm)..	172
Tablo 5-14: 5-Floro-1-metil/ etilisatin türevlerinin metil ve metilen ¹³ C-NMR verileri (δ ppm).....	173
Tablo 5-15: 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları.....	179

Tablo 5-16: 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları.....	180
Tablo 5-17: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin UV bulguları	182
Tablo 5-18: 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin UV bulguları.....	184
Tablo 5-19: 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin UV bulguları.....	185
Tablo 5-20: 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin IR bulguları (cm ⁻¹)..	186
Tablo 5-21: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin IR bulguları (KBr, cm ⁻¹)	194
Tablo 5-22: 5-Floro-1-metil/ etil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin IR bulguları (KBr, cm ⁻¹).....	196
Tablo 5-23: Bazı 5-floro-1-metil/ etil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin IR bulguları (CHCl ₃ , cm ⁻¹)	201
Tablo 5-24: Bazı 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin ¹ H-NMR bulguları (δ ppm)	207
Tablo 5-25: Bazı 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin ¹ H-NMR bulguları (δ ppm)	208
Tablo 5-26: Benzen halkasına bağlı sübstitüentlerin kaydırma değerleri.....	209
Tablo 5-27: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin ¹ H-NMR bulguları (δ ppm)	218
Tablo 5-28: 5-Floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	220
Tablo 5-29: 5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ¹ H-NMR bulguları (δ ppm).....	222
Tablo 5-30: 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ¹ H-NMR bulguları (δ ppm).....	224
Tablo 5-31: 6a ve 7a' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	226
Tablo 5-32: 6b ve 7b' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	226

Tablo 5-33: 6c, 6e, 7c ve 7e' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm).....	227
Tablo 5-34: 6f ve 7f' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	228
Tablo 5-35: 6g ve 7g' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	229
Tablo 5-36: 6h ve 7h' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	229
Tablo 5-37: 6i ve 7i' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	230
Tablo 5-38: 6j ve 7j' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	230
Tablo 5-39: 6k ve 7k' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	231
Tablo 5-40: 6l ve 7l' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	232
Tablo 5-41: 6m ve 7m' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	232
Tablo 5-42: 6n ve 7n' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	233
Tablo 5-43: Bazı 1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin fenil protonlarının kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	234
Tablo 5-44: (3 <i>Z</i>)-3-(2-okso-2-feniletiliden)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-on' un deneysel ve hesaplanan ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ ppm).....	236
Tablo 5-45: Bazı 5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-(4-süstitüe tiyosemikarbazon) türevlerinin ¹³ C-NMR bulguları (δ ppm).....	238
Tablo 5-46: Tiyosemikarbazidin ve R ₂ süstitüentlerinin fenil karbonlarını kaydırma değerleri	240
Tablo 5-47: 4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin ¹³ C-NMR bulguları (δ ppm).....	241
Tablo 5-48: 6a, 6e, 6h, 6j, 6k, 6m, 6n, 7a, 7b, 7c, 7f ve 7l' nin 2-indolinon halkası ¹³ C-NMR bulguları (δ ppm)	250

Tablo 5-49: 6a, 6e, 6h, 6j, 6k, 6m, 6n, 7a, 7b, 7c, 7f ve 7l' nin 4-(süstitüe fenil) tiyosemikarbazid artığı ^{13}C -NMR bulguları (δ ppm)	251
Tablo 5-50: 6a ve 7a' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	253
Tablo 5-51: 6e' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	253
Tablo 5-52: 6h' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	254
Tablo 5-53: 6j' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	255
Tablo 5-54: 6k' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	255
Tablo 5-55: 6m' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	256
Tablo 5-56: 6n' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	257
Tablo 5-57: 7b' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	257
Tablo 5-58: 7c' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	258
Tablo 5-59: 7f' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	259
Tablo 5-60: 7l' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)	259
Tablo 5-61: 6h' nin HMBC-2D bulguları	268
Tablo 5-62: 6a, 6k, 6m, 6n, 7b, 7c, 7f ve 7l' nin kütle bulguları (ESI)	277
Tablo 5-63: Bazı düşük mikromolar seviyede etkinlik gösteren türevlerinin <i>in silico</i> reseptör bağlanma afiniteleri ve <i>in vitro</i> IC_{50} (μM) değerleriyle karşılaştırılması	280

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Madde 6a' nin IR spektrumu	64
Şekil 4-2: Madde 6a' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm).....	64
Şekil 4-3: Madde 6a' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm).....	65
Şekil 4-4: Madde 6a' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)	65
Şekil 4-5: Madde 6a' nin LC-MS (ESI+) spektrumu	66
Şekil 4-6: Madde 6b' nin IR spektrumu	67
Şekil 4-7: Madde 6b' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	68
Şekil 4-8: Madde 6b' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,05-7,70 ppm)	68
Şekil 4-9: Madde 6c' nin IR spektrumu	69
Şekil 4-10: Madde 6c' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	70
Şekil 4-11: Madde 6c' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)	70
Şekil 4-12: Madde 6c' nin ^1H -NMR spektrumu (D_2O değişimi, δ 0,00-13,00 ppm)	71
Şekil 4-13: Madde 6d' nin IR spektrumu	72
Şekil 4-14: Madde 6d' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	72
Şekil 4-15: Madde 6d' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-8,00 ppm)	73
Şekil 4-16: Madde 6e' nin IR spektrumu	74
Şekil 4-17: Madde 6e' nin CHCl_3 ' deki IR spektrumu	74
Şekil 4-18: Madde 6e' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	75
Şekil 4-19: Madde 6e' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)	75
Şekil 4-20: Madde 6e' nin HSQC-2D spektrumu	76
Şekil 4-21: Madde 6f' nin IR spektrumu.....	77
Şekil 4-22: Madde 6f' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm).....	78
Şekil 4-23: Madde 6f' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 6,80-7,70 ppm).....	78
Şekil 4-24: Madde 6g' nin IR spektrumu	79
Şekil 4-25: Madde 6g' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	80
Şekil 4-26: Madde 6g' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 6,90-7,80 ppm)	80
Şekil 4-27: Madde 6h' nin IR spektrumu	81
Şekil 4-28: Madde 6h' nin CHCl_3 ' deki IR spektrumu	82
Şekil 4-29: Madde 6h' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	83

Şekil 4-30: Madde 6h' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,12-7,68 ppm)	83
Şekil 4-31: Madde 6h' nin HMBC-2D spektrumu	84
Şekil 4-32: Madde 6i' nin IR spektrumu	85
Şekil 4-33: Madde 6i' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	85
Şekil 4-34: Madde 6i' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,80 ppm)	86
Şekil 4-35: Madde 6j' nin IR spektrumu	87
Şekil 4-36: Madde 6j' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	87
Şekil 4-37: Madde 6j' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,06-7,68 ppm)	88
Şekil 4-38: Madde 6j' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)	88
Şekil 4-39: Madde 6k' nin IR spektrumu	89
Şekil 4-40: Madde 6k' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	90
Şekil 4-41: Madde 6k' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,68 ppm)	91
Şekil 4-42: Madde 6k' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)	91
Şekil 4-43: Madde 6k' nin LC-MS (ESI+) spektrumu	92
Şekil 4-44: Madde 6l' nin IR spektrumu	93
Şekil 4-45: Madde 6l' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	94
Şekil 4-46: Madde 6l' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,80 ppm)	94
Şekil 4-47: Madde 6m' nin IR spektrumu	95
Şekil 4-48: Madde 6m' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	96
Şekil 4-49: Madde 6m' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,12-7,70 ppm)	96
Şekil 4-50: Madde 6m' nin HSQC-2D spektrumu	97
Şekil 4-51: Madde 6m' nin LC-MS (ESI+) spektrumu	98
Şekil 4-52: Madde 6n' nin IR spektrumu	99
Şekil 4-53: Madde 6n' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	100
Şekil 4-54: Madde 6n' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)	100
Şekil 4-55: Madde 6n' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)	101
Şekil 4-56: Madde 6n' nin LC-MS (ESI+) spektrumu	102
Şekil 4-57: Madde 7a' nin IR spektrumu	103
Şekil 4-58: Madde 7a' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	104
Şekil 4-59: Madde 7a' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)	104
Şekil 4-60: Madde 7a' nin HSQC-2D spektrumu	105
Şekil 4-61: Madde 7b' nin IR spektrumu	106

Şekil 4-62: Madde 7b' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	107
Şekil 4-63: Madde 7b' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,05-7,70 ppm)	107
Şekil 4-64: Madde 7b' nin HSQC-2D spektrumu	108
Şekil 4-65: Madde 7b' nin LC-MS (ESI+) spektrumu	109
Şekil 4-66: Madde 7c' nin IR spektrumu	110
Şekil 4-67: Madde 7c' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	111
Şekil 4-68: Madde 7c' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,18-7,70 ppm)	111
Şekil 4-69: Madde 7c' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)	112
Şekil 4-70: Madde 7c' nin LC-MS (ESI+) spektrumu	113
Şekil 4-71: Madde 7d' nin IR spektrumu	114
Şekil 4-72: Madde 7d' nin CHCl_3 ' deki IR spektrumu	115
Şekil 4-73: Madde 7d' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	115
Şekil 4-74: Madde 7d' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,20-7,95 ppm)	116
Şekil 4-75: Madde 7e' nin IR spektrumu	117
Şekil 4-76: Madde 7e' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	118
Şekil 4-77: Madde 7e' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,16-7,70 ppm)	118
Şekil 4-78: Madde 7f' nin IR spektrumu	119
Şekil 4-79: Madde 7f' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	120
Şekil 4-80: Madde 7f' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 6,80-7,75 ppm)	120
Şekil 4-81: Madde 7f' nin HSQC-2D spektrumu	121
Şekil 4-82: Madde 7f' nin LC-MS (ESI+) spektrumu	122
Şekil 4-83: Madde 7g' nin IR spektrumu	123
Şekil 4-84: Madde 7g' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	124
Şekil 4-85: Madde 7g' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 6,90-7,70 ppm)	124
Şekil 4-86: Madde 7h' nin IR spektrumu	125
Şekil 4-87: Madde 7h' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	126
Şekil 4-88: Madde 7h' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,20-7,70 ppm)	126
Şekil 4-89: Madde 7i' nin IR spektrumu	127
Şekil 4-90: Madde 7i' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0, 00-13,00 ppm)	128
Şekil 4-91: Madde 7i' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,20-7,80 ppm)	128
Şekil 4-92: Madde 7j' nin IR spektrumu	129
Şekil 4-93: Madde 7j' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	130

Şekil 4-94: Madde 7j' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,05-7,70 ppm)	130
Şekil 4-95: Madde 7k' nin IR spektrumu	131
Şekil 4-96: Madde 7k' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	132
Şekil 4-97: Madde 7k' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)	132
Şekil 4-98: Madde 7l' nin IR spektrumu	133
Şekil 4-99: Madde 7l' nin CHCl_3 ' deki IR spektrumu	134
Şekil 4-100: Madde 7l' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	135
Şekil 4-101: Madde 7l' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,18-7,80 ppm)	135
Şekil 4-102: Madde 7l' nin ^1H -NMR spektrumu (D_2O değişimi, δ 0,00-13,00 ppm) ..	136
Şekil 4-103: Madde 7l' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)	136
Şekil 4-104: Madde 7l' nin LC-MS (ESI+) spektrumu	137
Şekil 4-105: Madde 7m' nin IR spektrumu	138
Şekil 4-106: Madde 7m' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	139
Şekil 4-107: Madde 7m' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,00-7,80 ppm)	139
Şekil 4-108: Madde 7n' nin IR spektrumu	140
Şekil 4-109: Madde 7n' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)	141
Şekil 4-110: Madde 7n' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)	141
Şekil 4-111: Madde 6h' nin moleküler yapısı	142
Şekil 4-112: Madde 6j' nin moleküler yapısı	142
Şekil 4-113: IL-1R' nin kristal yapısı	143
Şekil 4-114: IL-1R' nin kristal yapısının (A) IL-1 β ile, bilinen peptid inhibitör (B) ile ve 2-indolinon türevi (C) ile kompleks oluşturan modelleri	143
Şekil 4-115: 7d molekülünün IL-1R konumu	144
Şekil 4-116: 7d' nin IL-1R' ye bağlanma ilişkisi	144
Şekil 4-117: 7f molekülünün IL-1R konumu	145
Şekil 4-118: 7f' nin IL-1R' ye bağlanma ilişkisi	145
Şekil 4-119: 7j molekülünün IL-1R konumu	146
Şekil 4-120: 7j' nin IL-1R' ye bağlanma ilişkisi	146
Şekil 4-121: 7l' nin KOS' a bağlanma ilişkisinin 3D görünümü	147
Şekil 4-122: 7d' nin KOS' a bağlanma ilişkisinin 3D görünümü	147
Şekil 4-123: 7l' nin TK-KOS ACV ⁿ ye bağlanma ilişkisinin 3D görünümü	148
Şekil 4-124: 7d' nin TK-KOS ACV ^r ye bağlanma ilişkisinin 3D görünümü	148

Şekil 4-125: 7l' nin G' ye bağlanma ilişkisinin 3D görünümü.....	149
Şekil 4-126: 7d' nin G' ye bağlanma ilişkisinin 3D görünümü.....	149
Şekil 5-1: İsatın (a), 5-nitroisatin (b), 5-floroisatin (c), 5-kloroisatin (d), 5-bromoisatin (e), 5-iyodoisatin (f) ve 5-metilisatin (g) nin karbonil gerilme bandları	163
Şekil 5-2: 5-Floro-1-metilisatin 4' ün IR spektrumu	165
Şekil 5-3: 1-Etil-5-floroisatin 5' in IR spektrumu	165
Şekil 5-4: 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 5' in ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-9,00 ppm)	169
Şekil 5-5: 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 5' in ¹ H-NMR spektrumu (δ 6,30-7,90 ppm)	169
Şekil 5-6: 1-Etil-5-floro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 5' in ¹³ C-NMR spektrumu (δ 0,00- 180,00 ppm).....	173
Şekil 5-7: 4-Feniltiyosemikarbazid 2a' nın IR spektrumu.....	187
Şekil 5-8: 4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid 2b' nin IR spektrumu.....	187
Şekil 5-9: 4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid 2c' nin IR spektrumu.....	188
Şekil 5-10: 4-(4-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 2d' nin IR spektrumu	188
Şekil 5-11: 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid 2e' nin IR spektrumu.....	189
Şekil 5-12: 4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 2f' nin IR spektrumu.....	189
Şekil 5-13: 4-(4-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 2g' nin IR spektrumu	190
Şekil 5-14: 4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid 2h' nin IR spektrumu	190
Şekil 5-15: 4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid 2i' nin IR spektrumu.....	191
Şekil 5-16: 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid 2j' nin IR spektrumu	191
Şekil 5-17: 4-(4-Florofenil)tiyosemikarbazid 2k' nin IR spektrumu.....	192
Şekil 5-18: 4-(3-Klorofenil)tiyosemikarbazid 2l' nin IR spektrumu.....	192
Şekil 5-19: 4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazid 2m' nin IR spektrumu.....	193
Şekil 5-20: 4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid 2n' nin IR spektrumu	193
Şekil 5-21: 5-Triflorometoksi-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-(4-etiltiyosemikarbazon) türevinin dimer yapısını ve hidrojen bağlarını gösteren kristal yapısı	202
Şekil 5-22: N'-(1-benzil-2-oksoindolin-3-iliden)pirolidin-1-karbotiyohidrazid' in kristal yapısı.....	202
Şekil 5-23: (Z)-1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-(4-etiltiyosemikarbazon) (A) ve (Z)-1-benzil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-(4-sikloheksiltiyosemikarbazon) (B) türevlerinin kristal yapılar	203

Şekil 5-24: (Z)-5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] 6h' nin hidrojen bağları.....	204
Şekil 5-25: (Z)-5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] 6h' nin b eksenini boyunca gözlenen katmanları.....	204
Şekil 5-26: (Z)-5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] 6j' nin hidrojen bağları	205
Şekil 5-27: (Z)-5-Floro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] 6j' nin a eksenini boyunca gözlenen katmanları.....	205
Şekil 5-28: 2a' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm).....	210
Şekil 5-29: 2b' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm).....	211
Şekil 5-30: 2c' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm).....	211
Şekil 5-31: 2e' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-11,00 ppm).....	212
Şekil 5-32: 2k' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-11,00 ppm).....	212
Şekil 5-33: 2m' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-11,00 ppm).....	213
Şekil 5-34: 2d' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm).....	213
Şekil 5-35: 2f' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)	214
Şekil 5-36: 2j' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm).....	215
Şekil 5-37: 2l' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm).....	215
Şekil 5-38: 2n' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm).....	216
Şekil 5-39: 2h' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm).....	217
Şekil 5-40: 2i' nin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm).....	217
Şekil 5-41: (3Z)-3-(2-okso-2-feniletiliden)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-on' un optimize edilmiş şekli (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)	236
Şekil 5-42: 2a' nin ¹³ C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm).....	242
Şekil 5-43: 2b' nin ¹³ C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm).....	242
Şekil 5-44: 2c' nin ¹³ C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm).....	243
Şekil 5-45: 2e' nin ¹³ C-NMR spektrumu (δ 0,00-180,00 ppm).....	244
Şekil 5-46: 2f' nin ¹³ C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)	244
Şekil 5-47: 2h' nin ¹³ C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm).....	245
Şekil 5-48: 2j' nin ¹³ C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)	246

Şekil 5-49: 2k' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm).....	246
Şekil 5-50: 2l' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)	247
Şekil 5-51: 2m' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)	248
Şekil 5-52: 2n' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm).....	248
Şekil 5-53: 6e' nin HSQC-2D spektrumu.....	261
Şekil 5-54: 6m' nin HSQC-2D spektrumu	262
Şekil 5-55: 7a' nin HSQC-2D spektrumu.....	263
Şekil 5-56: 7b' nin HSQC-2D spektrumu.....	264
Şekil 5-57: 7f' nin HSQC-2D spektrumu	265
Şekil 5-58: 6h' nin HMBC-2D spektrumu	266
Şekil 5-59: 6h' nin HMBC-2D spektrumu	266
Şekil 5-60: 6h' nin HMBC-2D spektrumu	267
Şekil 5-61: İsatinin EI kütle spektrumunda izlenen parçalar	270
Şekil 5-62: 3-(4-Aminofenilimino)-1 <i>H</i> -2-indolinon' un EI kütle spektrumunda izlenen parçalar.....	271
Şekil 5-63: İsatinin ESI (+) kütle spektrumları.....	274
Şekil 5-64: İsatinin ESI (+) kütle spektrumları.....	275
Şekil 5-65: IL-1 ve TLR2 ortak post-reseptör aktivasyon mekanizmaları	279

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Semboller

λ	Dalga Boyu
ϵ	Molar Absorptivite
δ	Kimyasal Kayma
J	Etkileşme Değişmezi
$\text{\AA}$	Ångström
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat
ν	Frekans
%	Yüzde

Kısaltmalar

μg	Mikrogram
μl	Mikrolitre
μM	Mikromolar
ACN	Asetonitril
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
Ala	Alanin
ANP	Atrial Natriüretik Peptid
Arg	Arjinin
Asn	Asparajin
Asp	Aspartik Asit
BVDV	Sığır Viral Diyare Virüsü
CADD	Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı
CDK	Siklin Bağımlı Kinaz
COX	Siklooksijenaz
d	Dublet
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
dd	Dubletin Dubleti
DENV	Deng Virüsü

DMA.....	Dimetilamin
DMEM.....	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMF.....	Dimetilformamid
DMSO.....	Dimetilsülfoksit
DNA.....	Deoksiribo Nükleik Asit
DPBS.....	Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline
EAC.....	Ehrlich Ascites Karsinomu
e.b.....	Eğilme Bandı
EC ₅₀	Maksimum Etkinin Yarısını Yapan İlaç Konsantrasyonu
EI.....	Elektron Impact
EMEM.....	Eagle's Minimum Essential Medium
ESI.....	Elektrospray İyonizasyon
FDA.....	Food and Drug Administration
FLT3.....	FMS Benzeri Tirozin Kinaz-3
g.....	Gram
g.b.....	Gerilme Bandı
GI.....	Gastrointestinal
Gln.....	Glutamin
Glu.....	Glutamik Asit
GSK3 α / β	Glukojen Sentaz Kinaz-3 α / β
HDAC.....	Histon Deasetilaz
HIV.....	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
His.....	Histidin
HMBC.....	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA.....	Heksametilfosforamid
HRV.....	İnsan Rinovirüs
HSQC.....	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HSV.....	Herpes Simplex Virüsü
HUVEC.....	İnsan Umbilikal Ven Endotel Hücreleri
Hz.....	Hertz
IC ₅₀	%50 İnhibisyona neden olan konsantrasyon
IL.....	İnterlökin
IL-1 β	İnterlökin-1 β

IL-1R.....	İnterlökin-1 Reseptörü
Ile.....	İzolösün
IR.....	İnfrared
IRAK4.....	İnterlökin-1 Reseptör İlişkili Kinaz 4
IUPAC.....	International Union of Pure and Applied Chemistry
iNOS.....	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
İTK.....	İnce Tabaka Kromatografisi
kcal.....	Kilokalori
kg.....	Kilogram
l.....	Litre
Leu.....	Lösün
5-LOX.....	5-Lipooksijenaz
LPS.....	Lipopolisakkarit
Lys.....	Lizin
m.....	Multiplet
m-.....	Meta
MA.....	Molekül Ağırlığı
MDR.....	Çoklu İlaç Direnci
mg.....	Miligram
MHz.....	Megahertz
MİK.....	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
ml.....	Mililitre
mm.....	Milimetre
mM.....	Milimolar
mmol.....	Milimol
MptpB.....	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Protein Tirozin Fosfataz B
MS.....	Kütle Spektroskopisi
MTB.....	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTS.....	..3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfopenil)-2 <i>H</i> -tetrazolyum
MTT.....	3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
<i>n</i> -BuLi.....	<i>n</i> -Butillityum
NAD.....	Nikotinamid Adenin Dinükleotit

NCS.....	N-klorosüksinimid
nm.....	Nanometre
nM.....	Nanomolar
NMR.....	Nükleer Manyetik Rezonans
NMP.....	N-metil-2-pirolidon
NO.....	Nitrik Oksit
NPRA.....	Natriüretik Peptit Reseptör A
<i>o</i> -.....	Orto
<i>p</i> -.....	Para
P-gp.....	P-glikoprotein
PDGFR.....	Trombosit Türevi Büyüme Faktör Reseptörü
PGE ₂	Prostaglandin E2
PLA ₂	Fosfolipaz A2
ppm.....	Milyonda Bir Birim
Pro.....	Prolin
q.....	Kuartet
RNA.....	Ribo Nükleik Asit
RT.....	Revers Transkriptaz
s.....	Singlet
<i>s</i> -BuLi.....	Sekonder Butillityum
SAR.....	Yapı-Aktivite İlişkisi
SARS.....	Ağır Akut Solunum Sendromu
SARS CoV 3CL ^{pro}	SARS Coronavirus 3CL Proteaz
SEAP.....	Salgılanmış Embriyonik Alkalen Fosfataz
Ser.....	Serin
SPC.....	Single Point Charge
t.....	Triplet
<i>t</i> -Boc.....	Tersiyer Butoksikarbonil
<i>t</i> -BuLi.....	Tersiyer Butillityum
<i>t</i> -BuOK.....	Potasyum Tersiyer Butoksit
td.....	Tripletin Dubleti
THF.....	Tetrahidrofuran
Thr.....	Treonin

TLR.....	Toll Benzeri Reseptör
Trp.....	Triptofan
Tyr.....	Trozin
UV.....	Ultraviyole
VEGF.....	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR.....	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
VSV.....	Veziküler Stomatit Virüs
VV.....	Çiçek Virüsü
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü
YFV.....	Sarı Humma Virüsü

ÖZET

Sevinçli, Z.Ş. (2018). 1-Süstitüe 5-Floro-1*H*-2-indolinon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkilerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada (süstitüe fenil)isotiyosiyanat **1** türevleri ile hidrazin hidratin reaksiyonundan 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazid **2** türevleri sentezlenmiştir. 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion **3** metil/ etil halojenür ile etkileştirilerek 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion **4/ 5** elde edilmiştir. Yeni 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] **6/ 7** türevleri **4/ 5** in **2** ile kondenzasyonu sonucu kazanılmıştır. Bileşiklerin yapıları elementel analiz ve spektral veriler ile doğrulanmış, **6h** ve **6j** bileşiklerinin X-ışını tek kristal kırınım analizi ile moleküler ve izomer yapıları kanıtlanmış, kararlı izomerin *Z* konfigürasyonda olduğu belirlenmiştir. Antiinflamatuvar aktivitede hedef olan interlökin-1 reseptörü (IL-1R) ve herpes simplex virüslerine (HSV) moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Antiinflamatuvar, antikanser, antiviral ve antitüberküloz aktiviteleri *in vitro* olarak test edilmiştir. Antiinflamatuvar aktivite çalışmasında **6l, 7d, 7f, 7j** ve **7l** bileşiklerinin IL-1R' nü mikromolar düzeyin altında inhibe ettiği, **6i** ve **7l** bileşiklerinin IL-1R seçiciliklerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin antikanser etkileri A549 ve U87-MG hücre dizilerine karşı, kontrol grubu olarak CCD-19-LU hücre dizisi ve standart olarak sisplatin kullanılarak incelenmiştir. **6a, 6b, 6g, 6h, 6l, 6n, 7c, 7k** ve **7l** bileşikleri A549 hücre dizisine, **6d, 6h, 6l, 6n, 7d** ve **7f** bileşikleri U87-MG hücre dizisine karşı sisplatine kıyasla daha yüksek etkili bulunmuştur. Antiviral tarama testlerinde **7d, 7g** ve **7l** bileşiklerinin HSV-1, HSV-2, HSV-1 TK KOS ACV^r ve vacinia virüs (VV)' ye karşı etkili olduğu belirlenirken, **7n** bileşiği coxsackie virüs B4' e karşı seçici etki göstermiştir. Bileşiklerin antitüberküloz etkileri MTB H37Rv (ATCC 27294) hücre grubunda, rifampisin standart kullanılarak incelenmiş, **6b, 6c, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6n, 7b, 7j** ve **7l** bileşikleri etkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion, tiyosemikarbazon, sentez, X-ışını kristalografisi, biyolojik aktivite

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Proje No: 1003- 215S011

ABSTRACT

Sevinçli, Z.Ş. (2018). Synthesis and Investigation of Biological Effects of 1-Substituted 5-Fluoro-1*H*-2-indolinone Derivatives. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Chemistry. PhD Thesis. Istanbul.

In this work, 4-(substituted phenyl)thiosemicarbazides **2** have been synthesized by reaction of (substituted phenyl)isothiocyanates **1** with hydrazine hydrate. 5-Fluoro-1*H*-indole-2,3-dione **3** was reacted with methyl/ ethyl halide to give 5-fluoro-1-methyl/ ethyl-1*H*-indole-2,3-dione **4/ 5**. Novel 5-fluoro-1-methyl/ ethyl-1*H*-indole-2,3-dione 3-[4-(substituted phenyl)thiosemicarbazone] **6/ 7** derivatives condensation of **4/ 5** with **2** were synthesized. The structures of the compounds were confirmed by elemental analysis and spectral data. The molecular and isomeric structures of **6h** and **6j** were determined by X-ray single crystal diffraction analysis and the stable isomer was found to be in Z configuration. Molecular modeling studies were carried out for interleukin-1 receptor (IL-1R) that is antiinflammatory activity target and herpes simplex virus (HSV) species. Antiinflammatory, anticancer, antiviral and antituberculosis activities were tested. In the antiinflammatory activity assay, **6l**, **7d**, **7f**, **7j** and **7l** inhibited IL-1R below the micromolar level and IL-1R selectivities of **6i** and **7l** were found to be high. The anticancer effects of the compounds were tested against A549 and U87-MG cell lines, using the CCD-19-LU cell line as the control group and cisplatin as the standard. **6a**, **6b**, **6g**, **6h**, **6l**, **6n**, **7c**, **7k** and **7l** were found to be highly effective compared to cisplatin against A549 cell lineage whereas **6d**, **6h**, **6l**, **6n**, **7d** and **7f** were compared to cisplatin against U87-MG more effective. **7d**, **7g** and **7l** were effective against HSV-1, HSV-2, HSV-1 TK⁻KOS ACV^r and vaccinia virüs (VV), while **7n** showed selective activity against coxsackie virus B4. The antituberculosis effects of the compounds were investigated in the MTB H37Rv (ATCC 27294) cell group using rifampicin as standard and the **6b**, **6c**, **6g**, **6h**, **6i**, **6j**, **6k**, **6n**, **7b**, **7j** and **7l** were found effective.

Key Words: 1*H*-indole-2,3-dione, thiosemicarbazone, synthesis, X-ray crystallography, biological activity

This study was supported by TÜBİTAK. Project number: 1003- 215S011

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, viral hastalıklar ve bağışıklık sistemi hastalıkları dahil olmak üzere birçok hastalığa karşı ilaç geliştirilmesi araştırmalarının temel hedefleri arasında hastalığa spesifik etkili enzim veya reseptör mekanizmalarının baskılanması yer almaktadır; ancak tedavilerin başarılı olması, sağlıklı hücrelere zarar vermeden hedef patojenleri seçici olarak hedefleyen ilaçların geliştirilmesi ile mümkün olabilecektir. Bu yaklaşım, kemoterapötik ilaçlara olan duyarlılığını arttırarak daha düşük dozlarda etkinin elde edilmesine olanak tanıyacak, ilaçların yan etkilerinin azaltılması da mümkün olacaktır.

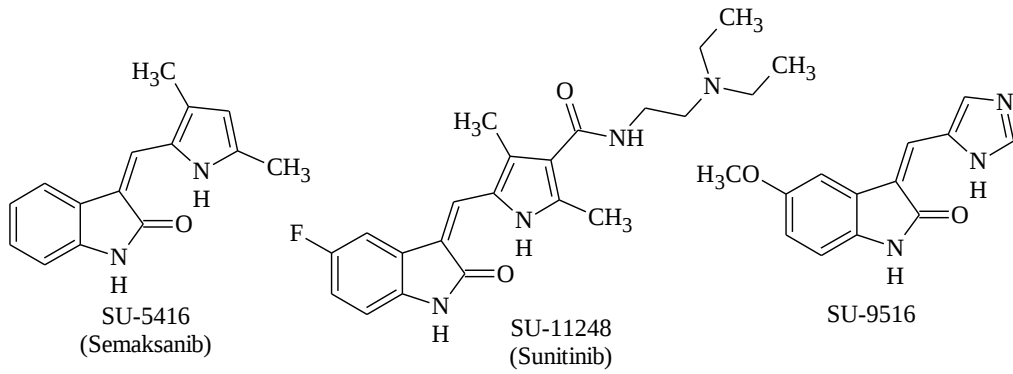
İnterlökin 1 (IL-1) doğal bağışıklıkta görev yapan, birçok hücre tarafından üretilen protein yapısında bir sitokindir. Vücudun bütünlüğünü bozmaya çalışan değişik uyarılar sonucunda oluşan inflamasyon yanıtında önemli görevleri bulunmaktadır. Artmış ve kontrolsüz olarak üretilen IL-1 sitokini kalıtsal otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde sorumludur, Behçet hastalığı, ateroskleroz, diyabet, gut ve Alzheimer gibi edinsel hastalıkların patogenezinde de kritik rol oynadığı için önemli bir tedavi hedefi olarak görülmektedir. IL-1 pro-inflamatuvar sitokinlerin en güçlülerinden olup, bugüne kadar IL-1 antagonisti olarak etki gösteren herhangi bir sentetik molekül geliştirilememiştir. Bu hastalıkların tedavisinde IL-1' in etkilerini kontrol edebilen bir molekülün geliştirilmesi global düzeyde önem taşımaktadır (Dinarello 2011; Schett 2016).

Kronik inflamasyon ve karsinojenik risk arasında pozitif ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. Epidemiyolojik veriler kronik inflamasyonun kanser gelişiminin % 25'inden sorumlu olduğunu, apoptoz, anjiyogenez ve hücre proliferasyonu gibi hücresel mekanizmaları etkileyerek kanser riskini arttırdığını göstermektedir (Schetter 2010; Vendramini-Costa, Carvalho 2012). Bazı antiinflamatuvar ilaçların nükleer faktör kappa-B (NF- κ B), siklooksijenaz-2 (COX-2), protein kinaz B, anjiogenik vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi yollara etki ederek antikanser etki gösterdiklerini birçok klinik çalışma kanıtlamaktadır (Hussain 2012).

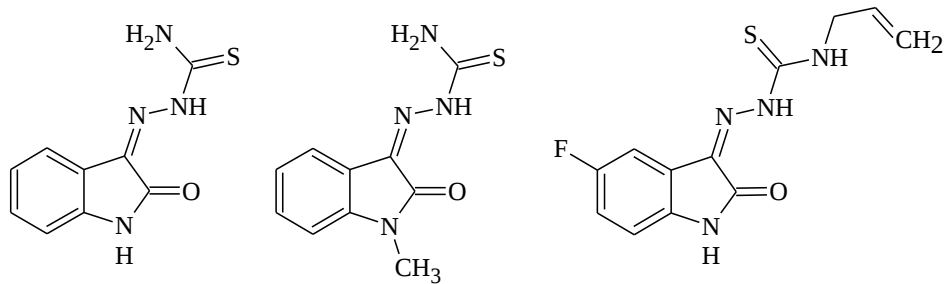
Son yıllarda kanser, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, tüberküloz, Alzheimer, diyabet gibi hastalıkların tedavisine yönelik rasyonel ilaç geliştirme çalışmaları hız

kazanmıştır. Özellikle çeşitli mutasyonlar sonucu genetik materyalini sürekli değiştirebilen virüs ve bakterilerin yol açtığı hastalıklara tedavi yaklaşımları yetersiz kalabilmektedir. Günümüzde çalışmalara hız kazandırmak, maliyet yükü ve harcanan emeği en aza indirmek amacıyla Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD) gibi *in silico* yöntemler de kullanılmaktadır.

Çeşitli biyolojik aktiviteye sahip 2-indolinon türevi bileşiklerden SU-5416 (semaksanib), SU-11248 (sunitinib) ve SU-9516 farklı reseptörlerin tirozin kinaz reseptörlerini bloke etmektedirler. Bu bileşiklerden sunitinib, ilerlemiş renal ve gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından 2006 yılında onaylanmıştır (Faivre ve ark. 2006).



İsatin 3-tiyosemikarbazon bileşiğinin ilk antiviral etki araştırmaları 1953 yılında Thompson ve ark. Tarafından VV' ye karşı yapılmış ve antiviral aktivite gözlenmiş (Bauer ve Sadler 1960), 1-metilisatin 3-tiyosemikarbazon yapısındaki metisazonun VV' ye karşı aktif olduğu belirlenmiştir (Borysiewicz ve Witaliński 1979). 5-Floroisatin 3-tiyosemikarbazon türevleri veziküler stomatit virüsü (VSV)' ne karşı test edilmiş, sentezlenen türevler arasında 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-allil)tiyosemikarbazon bileşiğinin viral replikasyonu inhibe eden en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir (Abbas ve ark. 2013).



İsatin 3-tiyosemikarbazon ve 5-sübstitüe isatin 3-tiyosemikarbazon türevleri ile ilgili antiinflamatuvar aktivite çalışmaları, bu türevlerin sıçan ayaklarında oluşan ödeme bağlı gelişen inflamasyonu önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Sridhar ve Ramesh 2002; Muthukumar ve ark. 2008; Swathi ve Sarangapani 2014). 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] platin kompleksinin kolon kanseri (HCT-116) hücre dizilerine karşı antiproliferatif etkisi tespit edilmiştir (Ali ve ark. 2014a).

İlaç direçli kanser hücrelerine karşı yapılan aktivite çalışmasında 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin önemli selektif etkili olduğu belirlenmiştir. (Hall ve ark. 2009; Brimacombe ve ark. 2012). İsatin halkası ve tiyosemikarbazon yapısının aktivite için önemli olduğu, ayrıca N⁴ pozisyonunda aromatik grupların varlığının aktiviteyi artırdığı vurgulanmış (Hall ve ark. 2009), 5-konumunda elektron çeken sübstitüentler ve 1- konumunda alkil grupların varlığının 2-indolinon türevlerinin antikanser etkinliğini artırdığını göstermiştir (Vine ve ark. 2007a; Vine ve ark. 2007b; Karki ve ark. 2009; Lin ve ark. 2013). 4-Sülfamoilfenil artığı taşıyan 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin nM düzeyde karbonik anhidraz IX ve XII ye selektif etkili olduğu saptanmıştır (Karalı ve ark. 2017).

Karalı ve ark.’nın 5-nitro/ 5-metil/ 5-triflorometoksiisatin 3-tiyosemikarbazon türevleriyle ilgili çalışmaları, bileşiklerin antitüberküloz aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Karalı 2002, Karalı ve ark. 2007, Güzel ve ark. 2008). 5-Floroisatin ve gatifloksasin, balofloksasin, 8-metoksisiprofloksasin gibi florokinolon türevleriyle elde edilen bileşiklerin önemli düzeyde antitüberküloz aktivite gösterdiği saptanmıştır (Feng ve ark. 2010; Feng ve ark. 2011; Banerjee ve ark. 2011).

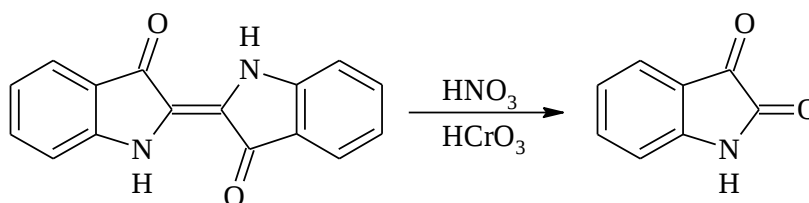
Yaptığımız öncü çalışmalar ve *in silico* taramalar sentezlediğimiz yeni 2-indolinon türevlerinin hedef hastalıkların mekanizmasına özgü, *in vitro* koşullarda önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bu tez çalışmasında amacımız sentezlediğimiz yeni 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[(4-sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin moleküler yapılarını aydınlatmak, kanser ve otoinflamatuvar hastalıkların tedavisi için umut vadeden IL-1 aracılı inflamasyonu engelleyici etkilerini, ayrıca antikanser, antiviral, antitüberküloz etkilerini ve toksisitelerini incelemek, elde edilecek veriler doğrultusunda nontoksik ve daha seçici etkili bileşikleri tasarlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 1H-indol-2,3-dion Türevleri

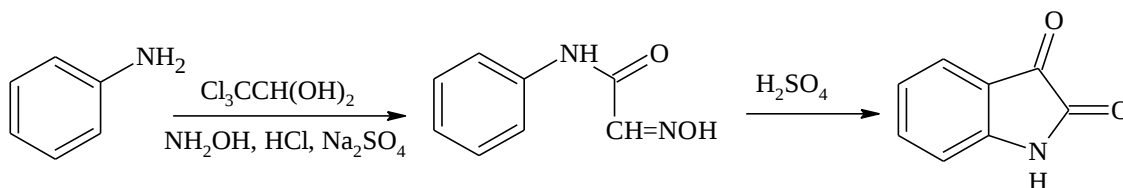
2.1.1. 1H-indol-2,3-dion Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

1H-indol-2,3-dion (isatin) ilk kez 1840 yılında Erdmann ve Laurent tarafından, indigonun nitrik asit ve kromik asit ile oksidasyonu sonucunda elde edilmiştir (Silva 2013).

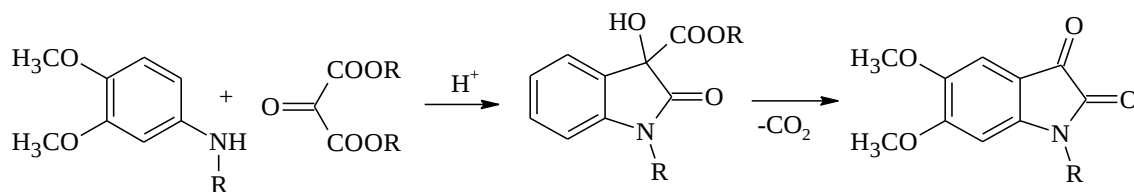


İsatinin doğada *Isatis tinctoria*, *Calanthe discolor* LINDL., *Calanthe liukiuensis* SCHLTR. ve *Couroupita guianensis* gibi bitki türlerinde, siğilli kurbağaların parotis bezlerindeki salgılarda bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca sübstitüe isatin türevleri bitkilerde, mantarlarda, simbiyotik bakterilerde ve yumuşakçalarda tespit edilmiştir (Da Silva ve ark. 2001; Liu ve ark. 2013; Silva 2013).

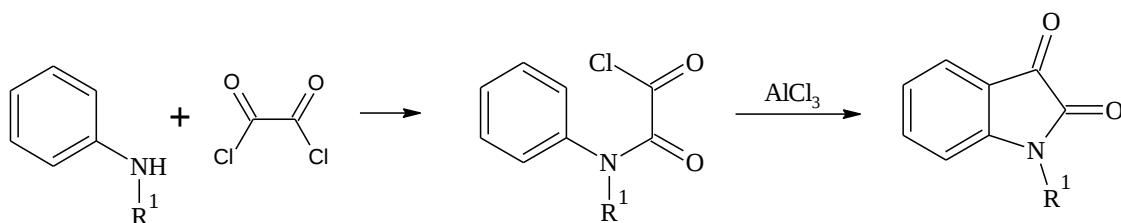
Sandmayer tarafından geliştirilen isatin sentezi, en eski ve sık kullanılan metotlardan biridir. Bu metotta anilinin susuz sodyum sülfatlı (Na_2SO_4) ortamda kloralhidrat ve hidroksilamin ile reaksiyonundan izonitroasetanilid elde edilmiştir. Daha sonra derişik sülfürik asit ile siklizasyon sağlanarak isatin bileşiği sentezlenmiştir (Sandmeyer 1919).



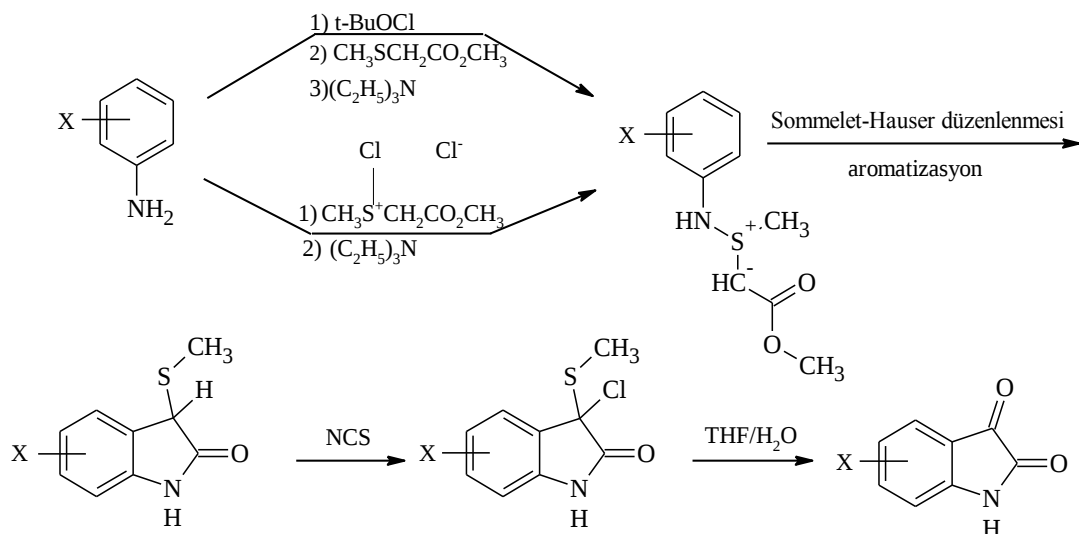
Martinet sentez yöntemi, asit katalizörlüğünde aromatik amin bileşikleri ile oksomalonic asit esterlerinin reaksiyona girmesi ile oluşan 3-(3-hidroksi-2-oksoindol)karboksilik asit türevlerinin, oksidatif dekarboksilasyonu ile isatin türevlerinin elde edilmesini kapsamaktadır (Da Silva ve ark. 2001).



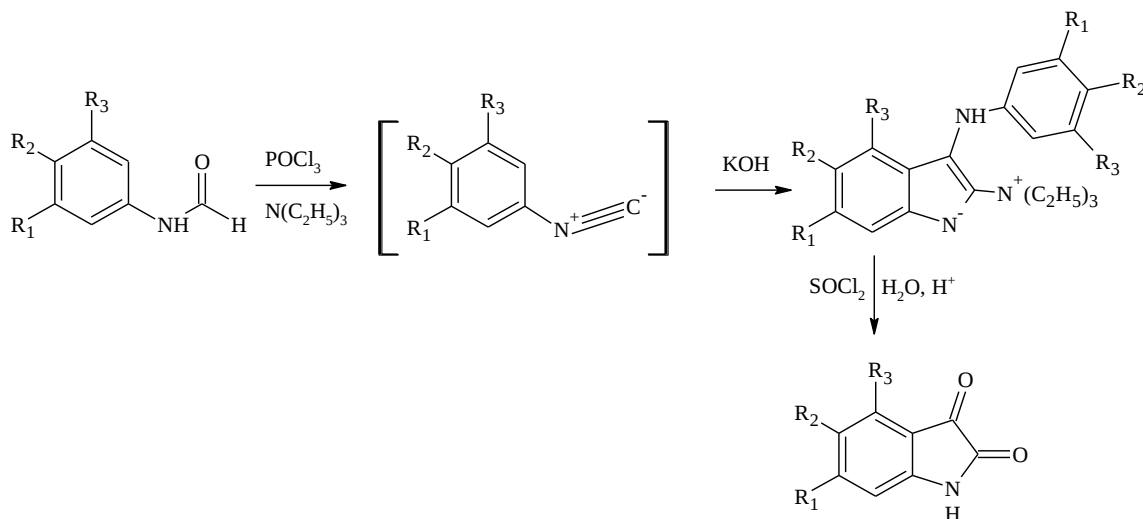
İsatin sentezi için alternatif yöntemlerden diğeri *Stolle* yöntemidir. Anilin ile oksalil klorür reaksiyona girerek klorooksalililanilid oluşturur. Daha sonra alüminyum klorür (AlCl_3) (Stolle ve ark. 1922), titanyum klorür (TiCl_4) (Fukuda ve ark. 1994) ya da bor triflorür dietil eterat ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) gibi Lewis asidi yardımıyla intramoleküler açılasyon gerçekleşerek isatin halkası elde edilir (Da Silva ve ark. 2001; Hegade 2014 pp. 2).



Gassman ve ark. tarafından geliştirilen isatin eldesinde iki farklı metotla anilinden 3-metiltiyo-2-oksoindol ara ürünü kazanılmış, daha sonra bu ara ürünün oksidasyonu ile isatin elde edilmiştir. Hangi metodun kullanılacağı, anilin türevi aromatik halkaya bağlı olan sübsitüentün elektronik etkisine bağlı olarak değişkenlik göstermiştir. Anilin halkasın bağlı sübsitüent halkadan elektron çekiyor ise düşük sıcaklıkta *t*-butilhipoklorit (*t*-BuOCl) ile etkileştirilmesiyle, halkaya elektron veriyor ise metiltiyoesterin klor gazı ile reaksiyonuyla senteze devam edilmiştir. Her iki metotta ara ürün olarak elde edilen azasülfonyum tuzları Sommelet–Hauser düzenlenmesi ve aromatzasyona uğramıştır. Ardından N-klorosüksinimid (NCS) ile klorlanarak 3-metiltiyo-2-oksoindol'ün kararsız olan 3-kloro-3-metiltiyo-2-oksoindol türevi elde edilmiştir. Daha sonra tetrahidrofuranın (THF) sulu çözeltisi ile ısıtılarak isatin elde edilmiştir (Gassman ve ark. 1974; Gassman ve ark. 1977; Clay 2011 pp.2-3).

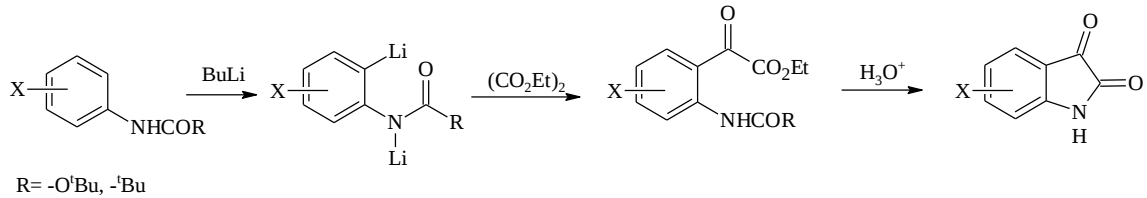


Mironov ve ark. tarafından, aromatik izosiyanatlar ile tersiyer aminlerin reaksiyonuna dayanan bir başka metot geliştirilmiştir. Elektron çekici sübtitüent (CF_3 , NO_2 ve Cl vb.) taşıyan isatin türevlerinin sentezini amaçlayan bu metodun ilk basamağında aromatik formamitlerden ara ürün olarak oluşan izosiyanatlar elde edilmiştir. Ardından elde edilen izosiyanatlar izole edilmeden, ilgili 2-trietilamonyum-3-arilaminoindolatlar kazanılmış, daha sonra tiyonil klorürün (SOCl_2) fazlası ile ısıtılması ve sulu asit ile hidrolizi sonucunda istenen isatin türevleri sentezlenmiştir (Mironov ve ark. 2001).

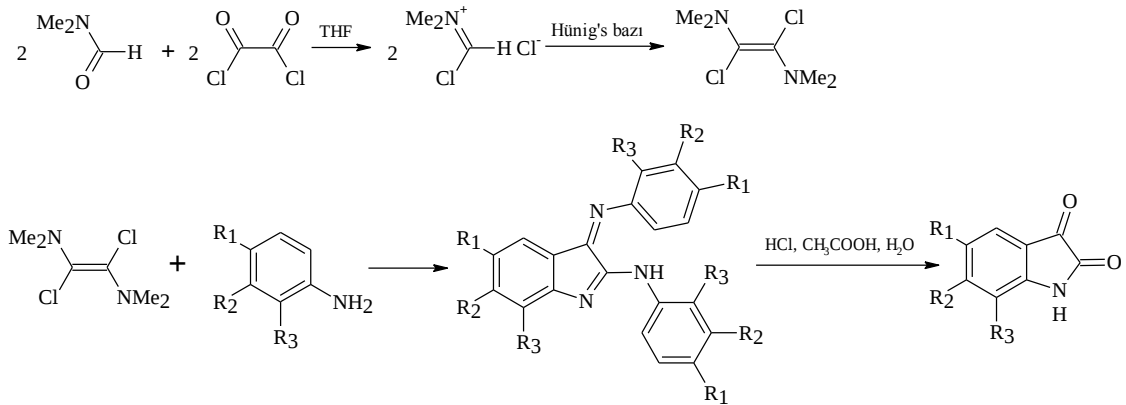


Geliştirilen isatin sentezi metotlarından bir diğeri, anilinlerin amino gruplarının korunduğu aromatik halkanın direkt orto (o) metalasyonuna dayanmaktadır. Metalasyon için çeşitli butillityum türevleri (*n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi) kullanılmıştır. N-pivaloilanilin ve N-(*t*-butoksikarbonil)anilinlerin çok sık kullanıldığı bu yöntemde anilinlerin *o*-lityum

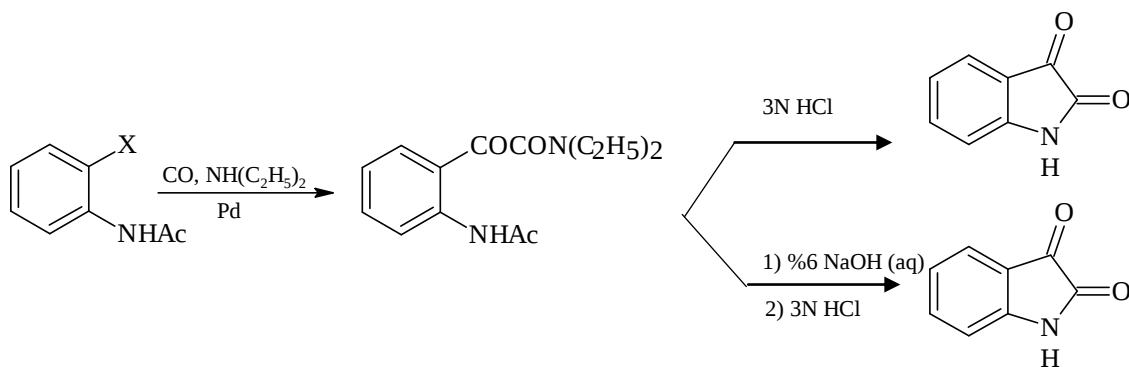
türevleri dietiloksalat ile reaksiyona sokulup α -ketoesterler elde edilmiştir. Daha sonra asidik ortamda siklizasyon ile isatin türevleri sentezlenmiştir. Bu yöntemin direk o-metalasyon ile meta (*m*) sübtitüe anilinlerden regioselektif olarak 4-sübtitüe isatinlerin elde edilmesinde avantaj sağlayan bir metot olduğu belirtilmiştir (Hewawasam ve Meanwell 1994; Clay 2011 pp. 4-5).



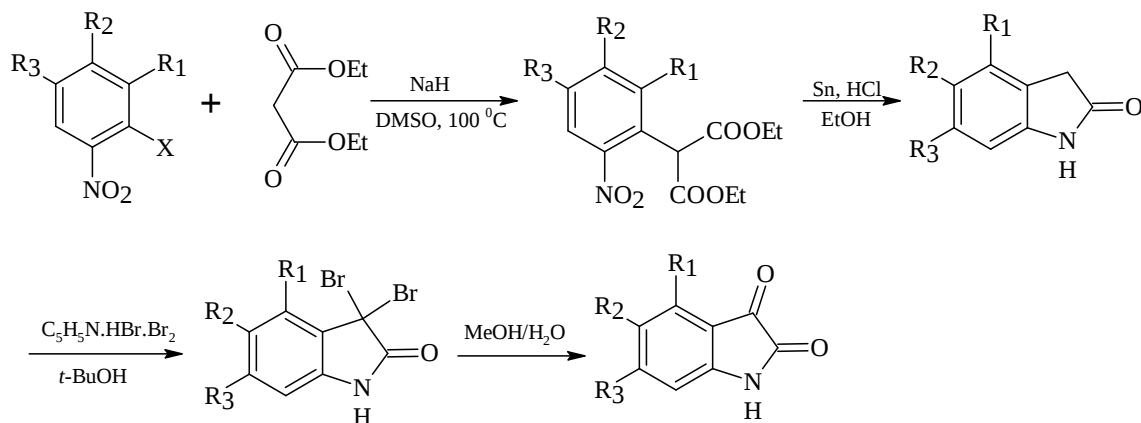
1980 yılında Boehme ve Sutoyo, N,N-dimetilformamidi (DMF) 0°C’ de inert gaz altında oksalil klorür ve ardından Hünig’s bazı (N,N-diizopropiletilamin) ile etkileştirerek 1,2-bis(dimetilamino)-1,2-dikloroeten elde etmişlerdir. Daha sonraki yıllarda Huber ve ark. buradan yola çıkarak reaksiyonu devam ettirmiş, 1,2-bis(dimetilamino)-1,2-dikloroeteni sübtitüe anilinin aşırısı ile reaksiyona sokmuşlar ve elde ettikleri ürünü hidroklorik asit, glasiyel asetik asit ve su karışımı ile ısıtarak isatin türevlerini elde etmişlerdir (Huber ve ark. 2009).



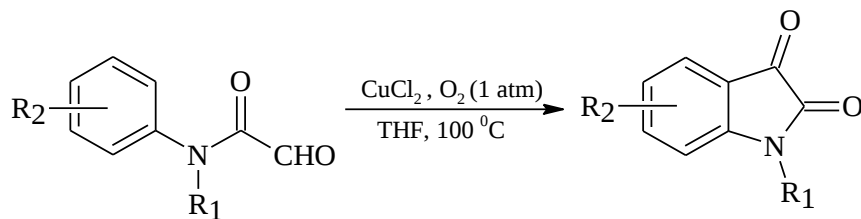
Palladyumun katalizör olarak kullanıldığı başka bir isatin sentezinde, o-haloasetanilidlerden, karbonmonoksit ve dietilamin varlığında α -ketoamidler elde edilmiştir. Oluşan α -ketoamidler daha sonra sulu asidik/ bazik ortamda hidroliz edilmiş ve isatin bileşiği kazanılmıştır (Ozawa ve ark. 1986).



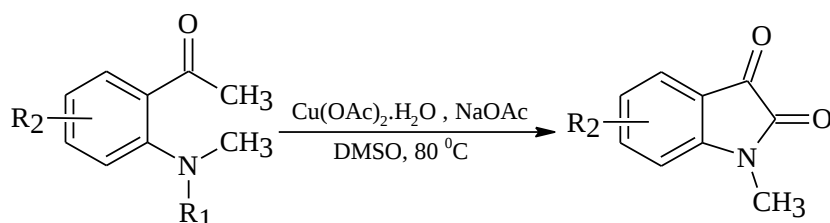
Walsh ve ark. *o*-halonitrobenzenleri dietilmalonat ile reaksiyona sokmuştur. Bazik ortamda oluşan malonat anyonu halojenin bağlı olduğu karbona nükleofilik atak yaparak nitromalonat türevlerini meydana getirmiştir. Nitromalonat türevleri kalay ve hidroklorik asitli ortamda indirgenme ile amid formuna dönüşmüş, ardından dekarboksilasyona uğrayarak 2-oksoindol türevlerini oluşturmuştur (Walsh ve ark. 1984). Bu reaksiyon sonraki yıllarda daha ileriye taşınmıştır. 2-Oksoindol türevleri piridinyum bromür perbromür ($C_5H_5N.HBr.Br_2$) ile muamele edilerek 3,3-dibromo-2-oksoindol türevleri elde edilmiş, ardından metanol ve su karışımında ısıtılarak isatin türevleri sentezlenmiştir (Kraynack ve ark. 1998).



Metal katalizör kullanılan bir başka isatin sentezinde bakır (II) klorür kullanılmıştır. N-alkil/ aril-2-okso-N-fenilasetamidlerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı bu reaksiyon, azot atomu ve fenil halkası üzerinde çok farklı sübstitüentlerin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Özellikle azot üzerinde metil ve azot atomuna göre para (*p*) konumunda sübstitüent içeren bileşikler kullanılarak, 5-sübstitüe-N-metil isatinler yüksek verimle elde edilmiştir. Reaksiyon atmosferik ortam ve argon gazı altında da denenmiş, fakat en yüksek verim oksijen gazı altında elde edilmiştir (Tang ve ark. 2010).



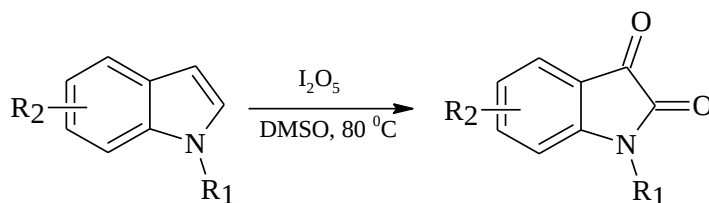
2013 yılında, 2'- sübstitüe aminoasetofenon bileşiklerinden hareketle sentezlenen 5- konumunda halojen bulunan 1-metilisatin türevleri yüksek verimle elde edilmiştir. Genellikle tersiyer amin türevlerinin kullanıldığı sentezde, bakır (II) asetat katalizör olarak kullanılmıştır. Daha sonra dealkilasyon/ dearilasyon sonucu N-metilisatin türevleri elde edilmiştir (İlangovan ve Satish 2013).



$R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

$R_2 = \text{H}, 5\text{-Br}, 5\text{-Cl}, 5\text{-I}$

Ticari olarak kolay ulaşılabilen indol türevlerinden yola çıkılarak amaçlanan başka bir isatin sentezinde ise son yıllarda öne çıkan ve organik sentezlerde oksidan olarak sıkça kullanılan iyotlu bileşiklerden iyot pentoksit (I_2O_5) kullanılmıştır. Metal katalizli isatin sentezlerine benzer bir verim sağlandığı saptanmış, bu yöntem N-aril/ alkilisatin türevlerinin sentezlenmesine olanak sağlamıştır. İyot pentoksitin ucuz ve çevresel açıdan zararsız olması, ayrıca çok geniş substratlar kullanılmasına olanak sağlaması bu metodun tercih edilmesine neden olmuştur (Wang ve Jiang 2017).

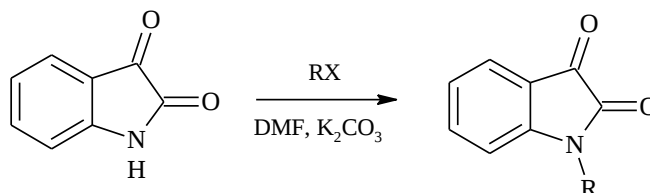


$R_1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

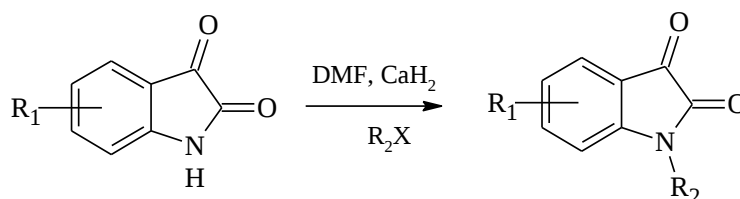
$R_2 = \text{H}, 4\text{-Br}, 5\text{-Br}, 5\text{-CH}_3, 5\text{-F}, 5\text{-I}, 5\text{-OCH}_3, 6\text{-Cl}, 6\text{-CH}_3$

İsatin bileşiklerinden N-alkil/ aralkilisatin türevlerinin eldesi, çözücü ortamında baz ile isatin tuzlarının eldesi ve ardından oluşan tuzların alkil/ aralkil halojenürler ile reaksiyona girmesi esasına dayanmaktadır. Genellikle baz olarak potasyum karbonat

(K_2CO_3), katalizör olarak susuz potasyum iyodür (KI) ve 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).

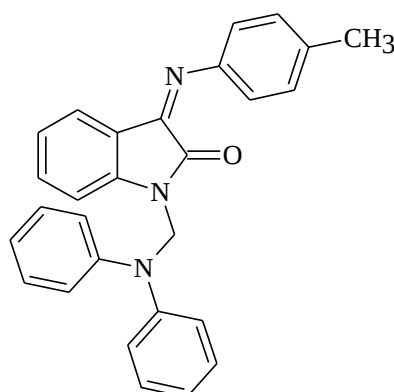


1998 yılında yapılan bir başka çalışmada, 5/ 7-konumlarında elektron çeken gruplar taşıyan N-alkilisin türevlerinin sentezinde, DMF' li ortamda baz olarak kalsiyum hidrid (CaH_2) kullanılmış ve 5/ 7-sübstitüe isatinlerin nonsübstitüe isatinlere oranla oda koşullarında daha kolay reaksiyon verdiği bildirilmiştir (Garden ve ark. 1998).

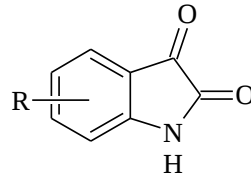


2.1.2. 1H-indol-2,3-dion Türevlerinin Antiinflamatuvar Etkileri

İsatinin Schiff ve Mannich bazlarının sentezlendiği ve *in vivo* antiinflamatuvar etkinliklerinin araştırıldığı çalışmada, isatinin 1- konumunda difenilaminometil, 3- konumunda 4-metilfenilimino grubu taşıyan bileşiğin serinin en aktif bileşiği olduğu belirlenmiştir. Standart olarak kullanılan diklofenak sodyum farelerde 50 mg/ kg dozda inflamasyonu % 75 oranında azaltırken, aktif türev 400 mg/ kg dozda inflamasyonu % 71 oranında azalmıştır (Sridhar ve Ramesh 2001).

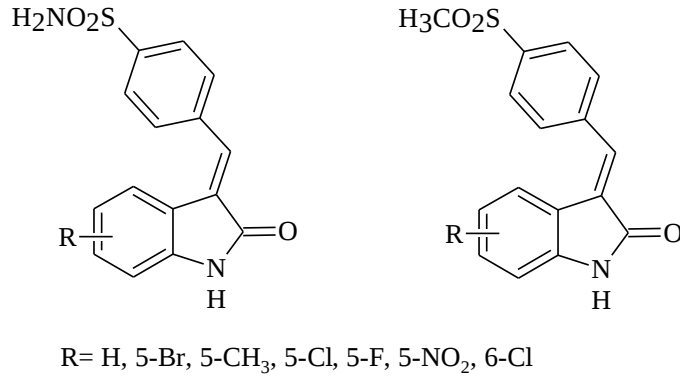


2007 yılında yapılan bir çalışmada, inflamatuvar yanıtta önemli rol oynayan indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve COX-2 enzimlerini, bu enzimlere bağlı olarak oluşan prostaglandin E₂ (PGE₂) ve nitrik oksiti (NO) inhibe etmek amacıyla isatin türevleri kullanılmıştır. *In vitro* yürütülen çalışmalarda, RAW 264.7 hücre dizileri (fare monosit/ makrofaj hücreleri), lipopolisakkarit/ interferon- γ ile uyarılmış, buna bağlı olarak iNOS, COX-2, PGE₂ ve NO düzeyleri arttırılmış, ardından isatin türevleri ile muamele edilmiştir. İsatın, 5-floroisatin, 5/ 6/ 7-kloroisatin ve 5-metilisatinin tüm değerleri düşürürken, 4-bromoisatin ve 5-iyodoisatinin etkisiz olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular inflamasyon ve inflamasyona bağlı olarak gelişen karsinojenik hastalıklara karşı umut vadecici olarak değerlendirilmiştir (Matheus ve ark. 2007).



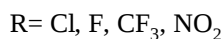
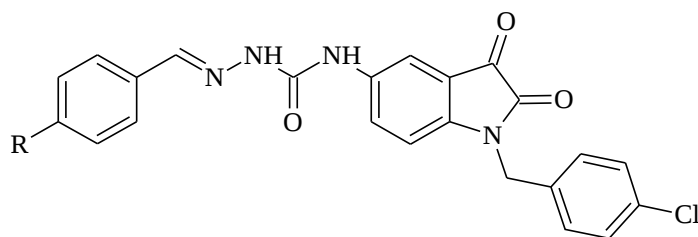
R= H, 4-Br, 5-Cl, 6-Cl, 7-Cl, 5-CH₃, 5-F, 5-I

COX ve 5-lipooksijenaz (5-LOX) enzim inhibitörü olan tenidap bileşiğinin kimyasal yapısından yola çıkılarak, 3-[4-(amino/ metilsülfonil)fenil]metilen-1*H*-indol-2-on türevleri sentezlenmiş, *in vitro* ortamda enzim aktiviteleri, *in vivo* ortamda antiinflamatuvar, analjezik ve ülserojenik etkileri test edilmiştir. İsatın halkasının 5-konumunda brom taşıyan 4-metilsülfonil türevinin (COX-1 için; IC₅₀= 0,11 μ M, COX-2 için; IC₅₀= 0,10 μ M, 5-LOX için; IC₅₀= 0,56 μ M), tenidapa kıyasla (COX-1 için; IC₅₀= 2,56 μ M, COX-2 için; IC₅₀= 8,40 μ M, 5-LOX için; IC₅₀= 36,70 μ M) daha etkin olduğu, ayrıca COX-2 seçiciliğın de daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. İsatın halkasının 5-konumunda flor taşıyan 4-aminosülfonil türevinin (COX-1 için; IC₅₀= 0,62 μ M, COX-2 için; IC₅₀= 0,18 μ M, 5-LOX için; IC₅₀= 9,87 μ M), tenidapa kıyasla daha etkin olduğu ve sentezlenen türevler arasında COX-2 seçiciliğın en yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sıçan ayaklarındaki ödeme karşı yapılan *in vivo* çalışmalarda ise yine bu iki bileşiğın tenidapa oranla daha yüksek antiinflamatuvar aktivite gösterdiği ve COX-2 seçiciliklerinden dolayı ülserojenik etkilerinin daha az olduğu belirlenmiştir (Lai ve ark. 2010).

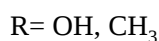
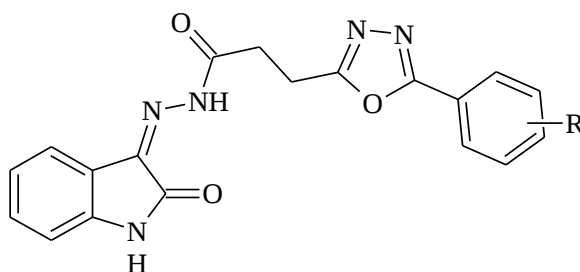


Atrial natriüretik peptid (ANP) ve bağlandığı natriüretik peptid reseptör A (NPRA) son yıllarda astım fizyopatolojisi ile ilişkilendirilmiştir. ANP'nin, solunum yolu epitelindeki hücre yüzeyinde oldukça fazla miktarda bulunan NPRA'ya bağlanarak sinyal yolağını başlattığı ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olduğu bildirilmiştir. İsatinin alerjik solunum yolu inflamasyonu ile ilişkilendirilen natriüretik peptid sinyalleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada isatin, nanopartikül halde ovalbumin ile astım modeli oluşturulmuş farelere intranazal olarak verilmiştir. İsatinin NPRA' yı bloke etmenin yanı sıra epitel hücreesindeki ekspresyonunu da azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca astım patofizyolojisinde rol oynayan yardımcı T hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-5) salınımında inhibe ederek, farelerdeki solunum yolu inflamasyonunu oldukça hafiflettiği belirtilmiştir (Kandasamy ve ark. 2010).

Antiinflamatuvar ilaç geliştirmek amacıyla 2012 yılında yapılan bir çalışmada, bir seri isatin semikarbazid türevleri sentezlenerek, sıçanların ön ayaklarında gelişen ödeme karşı test edilmiştir. Semikarbazid grubuna bağlı fenil halkasında elektron çeken sübstitüentler taşıyan türevlerin, standart olarak kullanılan diklofenak ile benzer, CF₃ grubu taşıyan türevin ise lipofilite artışına bağlı olarak standarda oranla daha iyi antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir. Semikarbazid grubuna bağlı fenil halkasında elektron veren grupların varlığının ya da fenil halkasının indol veya 5-metilfuran gibi heterosiklik halkalarla yer değiştirmesinin aktiviteyi düşürdüğü belirlenmiştir (Prakash ve ark. 2012).

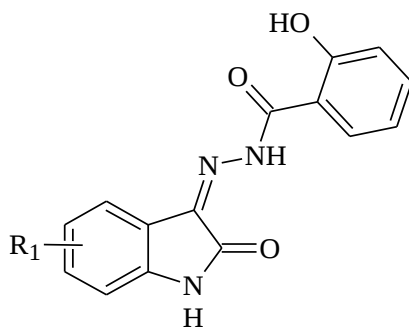


2016 yılında yapılan bir çalışmada isatin ve 1,3,4-oksadizol hibritleri sentezlenmiş, antiinflamatuvar aktiviteleri hem *in vivo* hem *in vitro* olarak test edilmiştir. Sıçanların ayaklarındaki ödeme karşı yürütülen *in vivo* çalışmalarda, *p*-konumunda hidroksi ve metil grubu taşıyan türevlerin standart bileşik olarak kullanılan indometazine benzer antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir. *In vitro* çalışmalarda, albumin denatürasyon metodu kullanılmış, 4-hidroksi ve 4-metil grubu taşıyan türevlerin albumin denatürasyonunu yüksek oranda inhibe ettiği saptanmıştır. Sentezlenen türevlerin COX-2 enzimine moleküler modelleme çalışması yapılmış ve yine bu iki bileşiğin enzimin aktif bölgesine bağlanma enerjilerinin en düşük olduğu (-4,44 ve -4,37) ve indometazine (-4,47) çok yakın olduğu belirlenmiştir (Kerzare ve ark. 2016).



İsatin türevleri ve 2-hidroksibenzohidrazidlerin kondanse edilmesiyle bir seri bileşik sentezlenmiş, sentezlenen bileşiklerin *in vivo* antiinflamatuvar etkinlikleri sıçanlarda test edilmiştir. 5- Konumunda brom ve klor sübstitüenti taşıyan türevlerin en aktif türevler olduğu tespit edilmiştir. Standart olarak indometazin 10 mg/ kg dozda, bileşikler ise 100 mg/ kg dozda kullanılmıştır. 5-Kloro türevi % 65, 5-bromo türevi % 63 oranında sıçanların ayaklarında görülen inflamasyona bağlı ödemi azaltırken, indometazin % 68 oranında azalttığı belirlenmiştir. Yapılan moleküler modelleme çalışmalarında bu iki bileşiğin COX-1 ve özellikle COX-2 enziminin aktif bölgelerine bağlanma enerjileri, indometazin ve selekoksibe oranla daha düşük bulunmuştur. *In vivo*

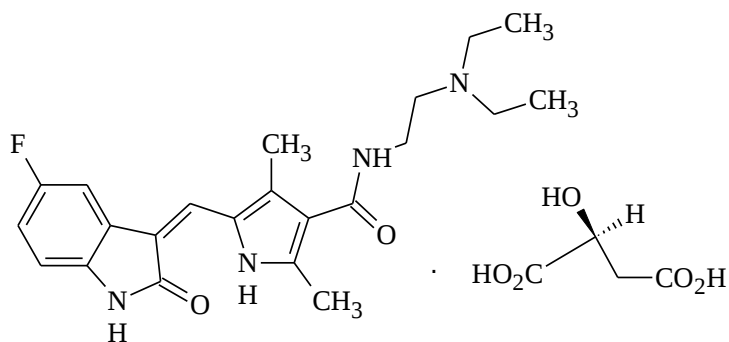
ve moleküler modelleme çalışmaları arasındaki korelasyona bağlı olarak bu türevler umut vadeden türevler olarak değerlendirilmiştir (Jarapula ve ark. 2016).



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

İsatin indigonun oksidasyonu ile oluşan bir bileşiktir. İndol halkasının C₂, C₃ ve N- konumlarında yapılan modifikasyonlar ile antikanser aktivite gözlenmektedir (Vine ve ark. 2007a). FDA' nın (Food and Drug Administration) oksindol türevi sunitinib maleatı kanser tedavisi için onaylaması, isatin türevlerinin antikanser aktivitesi üzerine olan çalışmalarını hızlandırmıştır.

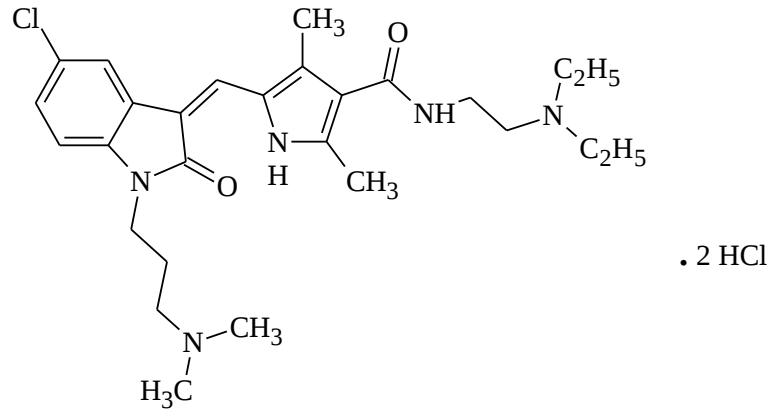
İsatin halkasının 5- konumunda bulunan flor atomundan kaynaklı antikanser aktivite gösterdiği düşünülen sunitinib maleat bileşiği, vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR), trombosit türevi büyüme faktör reseptörü (PDGFR), FMS benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3) üzerinde etkili bir multikinaz inhibitörüdür. Renal karsinoma ve gastrointestinal (GI) stromal tümör tedavisinde kullanılmak üzere 2006 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Faivre ve ark. 2006; Eldenha ve ark. 2015).



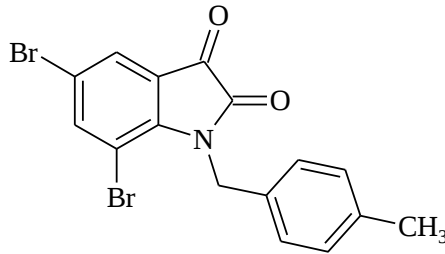
Sunitinib maleat

Sunitinib bileşiğinden hareketle çeşitli modifikasyonlar ile 1-[3-(dimetilamino)propil]indol-2-on türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* ortamda beş farklı insan hücre dizilerine [B-lenfoblastoma (IM-9), akciğer kanseri

(A549), promiyelositik lösemi (HL-60), eritromiyeloblastoma (K562) ve göğüs kanseri (MDA-MB-231)] karşı antikanser etkinliği ve stimüle edilmiş insan umbilikal venöz endotel hücrelerindeki (HUVEC) VEGF seviyesi test edilmiştir. Bileşiklerin birçoğunun aktivitelerinin yüksek olduğu, en aktif bileşiğin ($IC_{50} = 0,47-3,11 \mu M$) beş hücre dizisine karşı sunitinibden 2-5 kat daha etkin olduğu, 5- konumunda klor içeren bileşiklerin flor içeren bileşiklere kıyasla daha aktif olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bileşiğin VEGF' e karşı sunitinib gibi yüksek seçicilikte etki ettiği kaydedilmiştir (Lv ve ark. 2011).

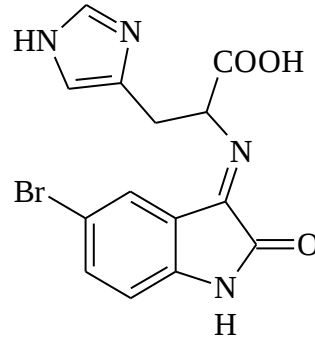


2007 yılında bir dizi nonsüstitüe, mono-bromo ve di-bromoisatin türevleri sentezlenmiş, insan histiositik lenfoma (U937) ve lösemi (Jurkat) hücre dizileri üzerinde *in vitro* sitotoksik etkileri araştırılmıştır. 5,7-dibromo-1-(4-metilbenzil)-1*H*-indol-2,3-dion bileşiğinin U937 ve Jurkat hücreleri üzerinde $0,49 \mu M$ düzeyde en yüksek aktiviteyi gösterdiği saptanmış, 1- konumundan alkilasyonun veya 5-/ 7-monobromo süstitüsyonun aktiviteyi azalttığı belirlenmiştir (Vine ve ark. 2007b).

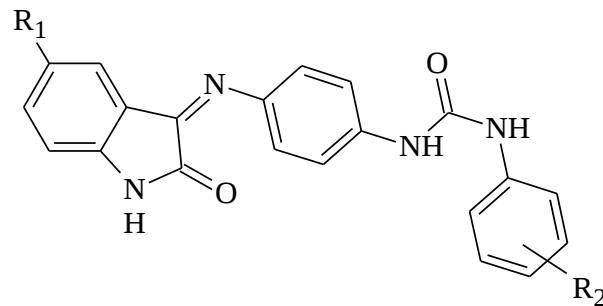


Protein fosforilasyonundan sorumlu çeşitli kinazların aşırı veya anormal fonksiyonları kanser, diyabet gibi hastalıkların altında yatan nedenler arasında gösterilmektedir. İsatın ya da haloisatin türevlerinin çeşitli amino asitler ve histamin ile kondensasyonları gerçekleştirilerek çeşitli 2-indolinon türevlerinin sentezlendiği

çalışmada, bileşiklerin üç farklı serin/ treonin kinaza (CDK1/ siklin B, CDK5/ p25 ve GSK3 α / β) karşı inhibitör etkileri ölçülmüş, histidin amino asiti ile yapılan kondenzasyon sonucu elde edilen türevin 0,37 μ M düzeyde CDK5/ p25 inhibisyonu yaptığı tespit edilmiştir. 5- ve 6- konumunda halojen taşıyan bileşiklerin, halojensiz bileşiklere oranla daha aktif olduğu, karboksilli asit taşıyan bileşiklerin ise dekarboksilli türevlere oranla daha aktif olduğu belirtilmiştir (Abadi ve ark. 2006).



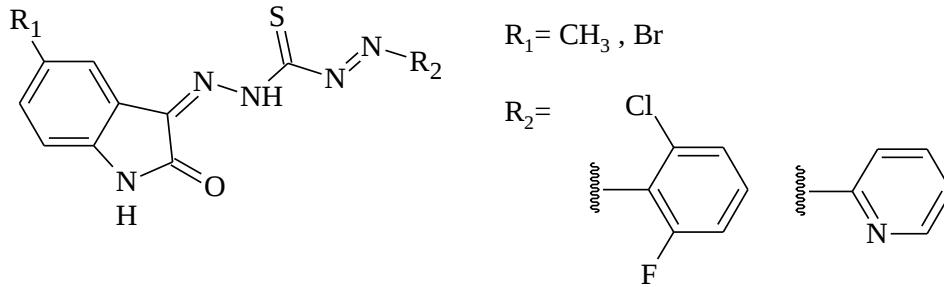
Hepatoselüler karsinoma hücreleri (HepG2) üzerinde antiproliferatif aktivite ve patolojisinde önemli rol oynayan anjiogenezisten sorumlu VEGFR-2' yi inhibe etmek amacıyla, difenilüre grubu taşıyan isatin türevleri sentezlenmiş ve *in vitro* etkinlikleri test edilmiştir. Türevlerden en etkili olan $R_1 = F$ ve $R_2 = 4-Cl$ süstitüe türevin ($IC_{50} = 1,81 \pm 0,14 \mu M$) kanser kemoterapisinde ilaç olarak kullanılan doksorubisin ($IC_{50} = 2,90 \pm 0,36 \mu M$) ve sorafenibten ($IC_{50} = 3,40 \pm 0,25 \mu M$) daha fazla antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca antiproliferatif etkisi saptanmış olan bazı türevlerin VEGFR-2' yi inhibe edici etkisi incelenmiş, $R_1 = Cl$ ve $R_2 = SO_2NH_2$ süstitüe türevin ($IC_{50} = 0,31 \pm 0,04 \mu M$) en güçlü inhibisyon yaptığı belirlenmiştir (Eldehna ve ark. 2015).



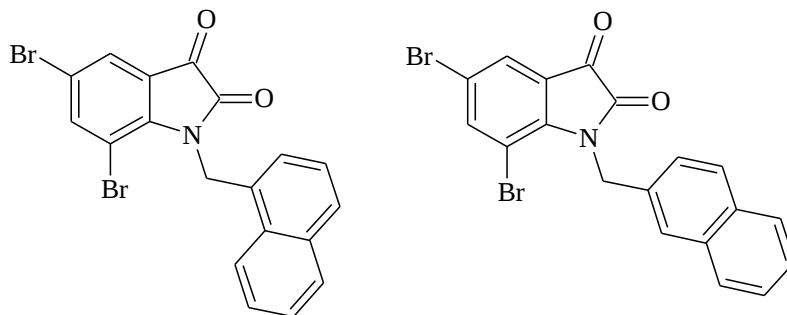
$R_1 = H, F, Cl$

$R_2 = H, 3-CF_3, 3-Cl, 4-Cl, 4-F, 4-OCH_3, 4-SO_2NH_2$

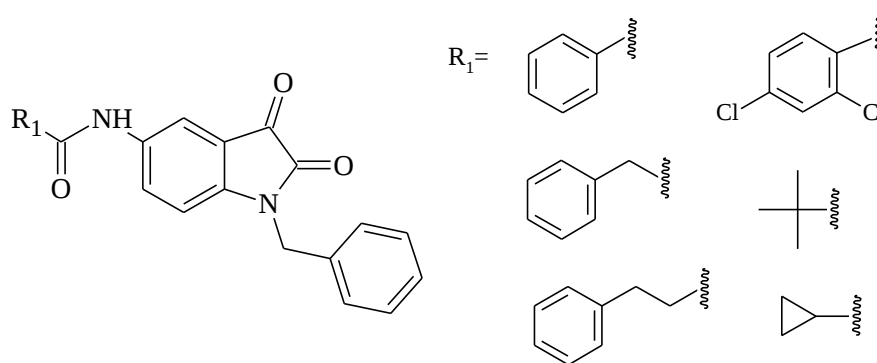
İsatin- β -tiyokarbohidrazon türevlerinin sentezlendiği güncel bir çalışmada, bileşiklerin serviks (HeLa) ve böbrek fibroblast kanseri (COS-7) hücre dizileri üzerine antineoplastik etkinlikleri *in vitro* olarak incelenirken, farelerde görülen Ehrlich ascites karsinomuna (EAC) karşı *in vivo* olarak incelenmiştir. SAR çalışmaları ile 2- ve 6-konumlarında halojen taşıyan fenil ve nonsüstitüe piridin halkasının aktiviteyi büyük ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir. Bu türevlerden $R_1 = \text{Br}$ ve $R_2 = 2\text{-kloro-6-florofenil}$ artığı taşıyan bileşik HeLa hücrelerine karşı $\text{IC}_{50} = 1,61 \mu\text{M}$, COS-7 hücrelerine karşı $\text{IC}_{50} = 2,56 \mu\text{M}$, $R_1 = \text{CH}_3$ ve $R_2 = 2\text{-kloro-6-florofenil}$ artığı taşıyan bileşik HeLa hücrelerine karşı $\text{IC}_{50} = 1,51 \mu\text{M}$, COS-7 hücrelerine karşı $\text{IC}_{50} = 2,19 \mu\text{M}$, $R_1 = \text{CH}_3$ ve $R_2 = \text{piridin-2-il}$ artığı taşıyan bileşik ise COS-7 hücrelerine karşı $\text{IC}_{50} = 2,12 \mu\text{M}$ düzeyde antitümör aktivite gösterdiği, aynı zamanda bu bileşiğin farelerdeki EAC' ye karşı tümör hücre sayısında belirgin azalma göstererek hayatta kalma sürelerini arttırdığı belirtilmiştir. Bu bileşiklere ait değerlerin HeLa ve COS-7 hücre dizileri için standart olarak kullanılan doksorubisinden daha düşük olması umut vadecici olmuştur (Gabr ve ark. 2017).



2008 yılında 5,7-dibromoisatinin 1-fenetil, 1-(1/ 2-naftilmetil) türevleri sentezlenerek U937, Jurkat ve MDA-MB-231 hücre dizilerine karşı sitotoksik aktiviteleri ölçülmüştür. Bu bileşikler içerisinde, 5,7-dibromo-1-(naftalen-1-il)metil-1*H*-indol-2,3-dion türevinin U937 hücre dizisine ($\text{IC}_{50} = 0,19 \mu\text{M}$), 5,7-dibromo-1-(naftalen-2-il)metil-1*H*-indol-2,3-dion bileşiğinin ise Jurkat hücre dizisine ($\text{IC}_{50} = 0,41 \mu\text{M}$) karşı en güçlü sitotoksik aktiviteyi gösterdiği tespit edilmiştir. 1-Fenetil türevlerinin tamamının düşük mikromolar düzeyde ($\text{IC}_{50} = 0,78\text{-}2,53 \mu\text{M}$) U937 hücre dizisine karşı sitotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir (Matestic ve ark. 2008).

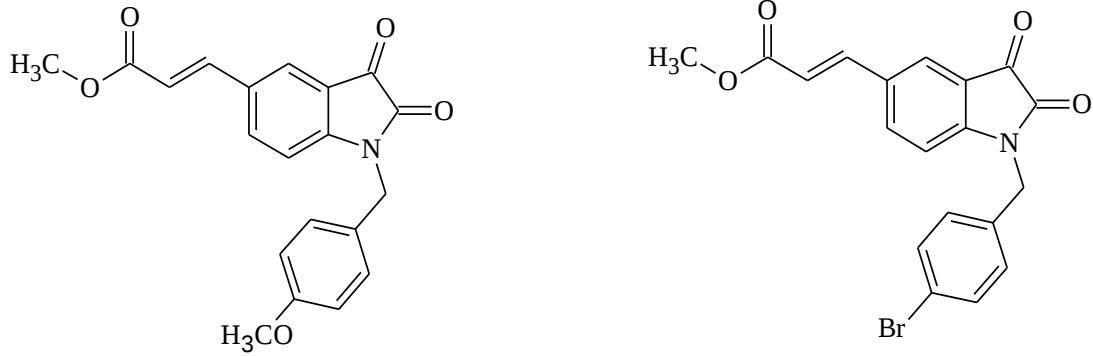


1,5-Disüstitüe isatin türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada, sentezlenen türevlerin HL-60 hücrelerine karşı *in vitro* antiproliferatif etkileri araştırılmıştır. Bu kapsamda isatin halkasının 1- konumunda benzil ve (4-florobenzil)amino-2-oksoetil artığı taşıyan bileşikler sentezlenmiş, 1- konumunda benzil artığı taşıyan bileşiklerin tamamının HL-60 hücre dizisine karşı IC_{50} değerlerinin 1,1 μM ve altında olduğu tespit edilmiştir. (4-Florobenzil)amino-2-oksoetil artığı taşıyan bileşiklerde ise belirgin bir antiproliferatif aktivite gözlenememiştir (Li ve ark. 2014).

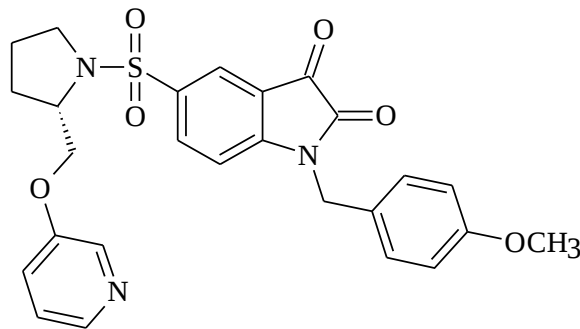


2016 yılında, 5- konumunda akrilik asit esterleri taşıyan isatin türevleri sentezlenerek Jurkat hücre dizisine karşı antikanser aktiviteleri *in vitro* olarak incelenmiştir. En yüksek antikanser aktiviteyi 4-metoksibenzil (IC_{50} = 0,03 μM) ve 4-bromobenzil (IC_{50} = 0,06 μM) artığı taşıyan bileşiklerin gösterdiği tespit edilmiştir. Mitokondri aracılı apoptozisin aktive edilmesi ile antikanser etkinliğin ortaya çıkması hücrel morfolojik araştırmalar sonucu tespit edilmiştir. 4-Metoksibenzil artığı taşıyan bileşiğin sadece Jurkat hücrelerine karşı değil kolon kanseri (HT29 için; IC_{50} = 0,03 μM , HCT-166 için; IC_{50} = 0,04 μM), HepG2 (IC_{50} = 0,03 μM) ve akciğer kanseri (NCI-H1299 için; IC_{50} = 0,03 μM) gibi türlerde de etkin olduğu ve normal sağlıklı hücreler üzerinde sitotoksik etkisinin oldukça az olduğu belirtilmiştir. Yapılan SAR çalışmalarında 1-benzil ve 5-(*trans*-2-(metoksikarbonil)eten-1-il artıklarının antikanser aktiviteyi büyük oranda arttırdığı belirlenmiştir. Benzil grubunun alkil veya 2-

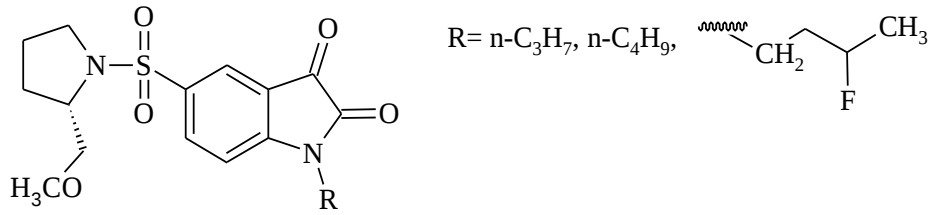
naftilmetil gibi gruplarla yer değiştirmesinin aktiviteyi olumsuz yönde etkilediği, metil akrilat grubunun 4, 6 ve 7- konumunda olması veya metil grubunun farklı alkil grupları, amin grupları ve heterosiklik halkalarla yer değiştirmesinin de aktiviteyi olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. 3- Konumundaki karbonil grubunun, hidroksil, oksim gibi gruplarla modifiye edilmesi veya tamamen redüklenmesi ile aktivitenin büyük oranda düştüğü belirtilmiştir (Teng ve ark. 2016).



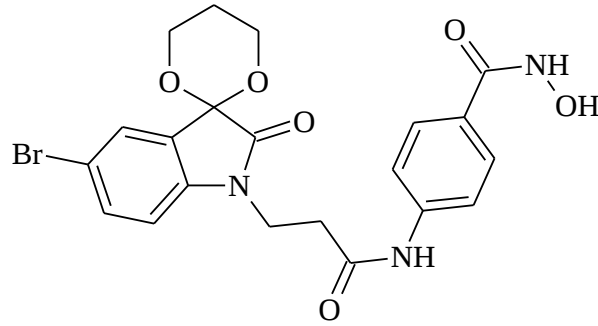
Apoptoziste önemli rol oynayan kaspaz (sistein aspartil spesifik proteaz) enzim inhibisyonu için, 2005 yılında yapılan bir çalışmada, isatinin 5- konumunda sülfonamid grubu taşıyan bileşiklerin kaspaz-3 ve kaspaz-7 üzerinde nanomolar düzeyde inhibisyon yaptığı saptanmıştır. En etkili bileşiğin, isatin halkasının 1- konumunda 4-metoksibenzil artığı taşıyan bileşik olduğu gözlenmiştir. Bu bileşiğin, kaspaz-3 üzerinde $3,9 \pm 0,9$ nM ve kaspaz-7 üzerinde ise $15,1 \pm 1,2$ nM düzeyde inhibisyon yaptığı yürütülen *in vitro* alışmalar ile belirlenmiştir. Bileşikteki pirolidin halkasının azetidin halkası ile yer değiştirmesiyle kaspaz-3 aktivitesi etkilenmezken, kaspaz-7 aktivitesinin azaldığđ, ayrıca piridin halkasının benzen halkası ile yer değiştirmesiyle kaspaz-3 aktivitesinin önemli ölçüde azaldığđ tespit edilmiştir. Piridin halkası taşıyan bileşiğin daha güçlü inhibitör etkili olmasının nedeni olarak, azot atomunun enzimde bulunan serin 381 ile ilave H baęđ yapması gösterilmiştir (Chu ve ark. 2005).



Sülfonamid artığı taşıyan isatin türevlerinin sentezlendiği başka bir çalışmada ise, 1- konumunda florlu ve florsuz alkil gruplarının yer aldığı türevlerin kaspaz-3 ve kaspaz-7' ye karşı inhibitör aktiviteleri ölçülmüştür. 1-Propil ve 1-butil türevlerinin kaspaz-3' e karşı (IC_{50} = 5,3 nM ve IC_{50} = 8,1 nM), 1-(3-florobutil) türevinin ise kaspaz-7' ye karşı (IC_{50} = 6,8 nM) nanomolar düzeyde inhibisyon yaptıkları tespit edilmiştir. 1- konumuna bağlı alkil gruplarının polar süstitüentler taşımasının aktiviteyi oldukça olumsuz etkilediği belirtilmiştir (Podichetty ve ark. 2009).

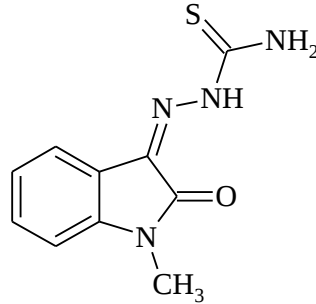


Histon deasetilaz (HDAC) enzim ailesi nükleozomal histonlar gibi birçok proteinde bulunan lisinin deasetilasyonundan sorumludur. Asetilasyon, nükleozomal histonların N-terminal ucundaki pozitif yükü artırarak negatif yüklü kromozomal DNA' ya bağlanmasına ve birçok gen ekspresyonunun olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Zn^{++} -bağlı ya da NAD^{+} -bağlı olmak üzere ikiye ayrılan HDAC' lerden, Zn^{++} -bağlı HDAC1, HDAC3 ve HDAC8 izoenzimleri, proliferasyon, anjiogenezis, invazyon ve metastazdan sorumludur. 2015 yılında bir grup araştırmacı, piyasada bulunan HDAC inhibitörü vorinostat bileşiğinin kimyasal yapısından yola çıkarak, bir seri spiroisatin türevi sentezlemiştir. Bu türevlerden 5-bromo türevinin HeLa hücreleri üzerinde $10,13 \pm 1,18$ nM düzeyde inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır. Bileşiğin antiproliferatif etkisi de araştırılmış, K562 hücrelerinde 0,18 μ M, U937 hücrelerinde 0,14 μ M, lösemi (HEL) hücrelerinde 0,33 μ M ve HeLa hücrelerinde 2,79 μ M düzeyde antiproliferatif etki gözlenmiştir. Bulunan tüm değerlerin vorinostat bileşiğine oranla daha düşük olması umut verici olmuştur. Brom yerine klor süstitüsüyonu, altı üyeli 1,3-dioksan halkası yerine beş üyeli 1,3-dioksolan halkasının gelmesi veya isatin halkasının 1- konumuna bağlı etilen zincirinin metilen ile yer değiştirmesinin inhibitör etkiyi azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca enzimin aktif bölgesinin merkezinde bulunan Zn^{++} iyonunu bağlayıcı hidroksamik asit grubunun değiştirilmesinin de aktiviteyi olumsuz yönde etkilediği gözlemlenmiştir (Jin ve ark. 2015).

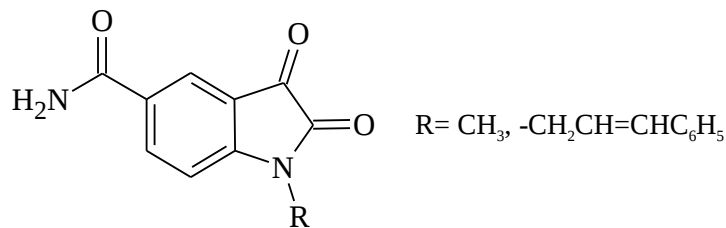


2.1.4. 1*H*-indol-2,3-dion Türevlerinin Antiviral Etkileri

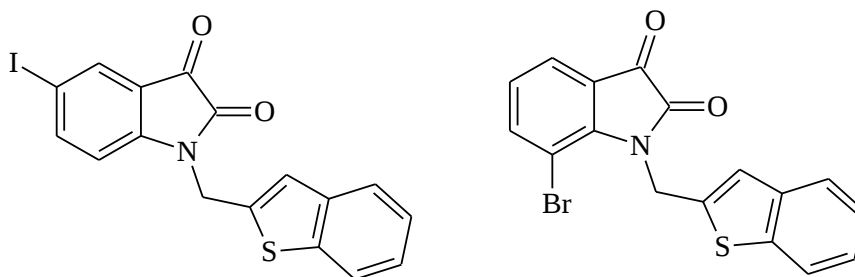
Virüs enfeksiyonları tüm dünyayı etkileyen önemli ölüm ve hastalık nedenlerinden biridir. Özellikle viral genomun sık sık mutasyona uğraması geliştirilen ilaç ve tedavileri bir süre sonra yetersiz kılabilmektedir. Bu nedenle viral ilaç geliştirme çalışmaları her zaman popülerliğini korumaktadır. İsatın 3-tiyosemikarbazon türevi ilk antiviral ilaçlardan olan metisazon bileşiğinden hareketle sentezlenen isatin türevleri üzerinde birçok antiviral çalışma yapılmıştır ve isatin türevleri ile ilgili çalışmalar günümüzde güncelliğini korumaktadır.



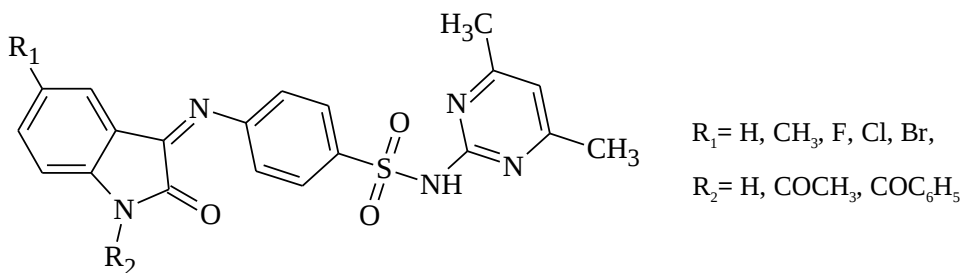
İlkbahar ve sonbahar dönemlerinde nazal epitel dokuda enfeksiyona neden olan RNA virüslerinden insan rinovirüs (HRV) 3C proteaz (3CP)' a karşı, moleküler modelleme ve SAR çalışmaları ile etkili olabileceği düşünülen isatin türevleri tasarlanmıştır. Bu türevlerden 1-sinnamilisatin-5-karboksamid, HRV-14' e karşı yüksek inhibitör aktivite göstermiştir. 1-metilisatin-5-karboksamid bileşiğinin ise HRV-14, HRV-89, HRV-2 ve HRV-16' ya karşı inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca isatinin 1- konumuna benzil, 4-metilbenzil, β -naftil, benzotiyofen gibi hacimli grupların bağlanması ile HRV-14 inhibisyonunda önemli artış sağlandığı görülmüştür (Webber ve ark. 1996).



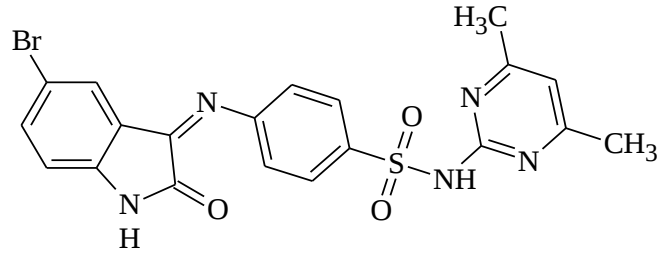
2002 sonlarında Çin ve Hong Kong’ da ortaya çıkan ve ağır akut solunum sendromu (SARS)’ na neden olan SARS coronavirus 3CL proteaza (SARS CoV 3CL^{pro})’ a karşı inhibitör etkili 1-sübstitüe isatin türevleri sentezlenmiştir. 1-[(1-Benzotiyofen-2-il)metil]-5-iyodoisatin (IC₅₀= 0,95 µM) ve 1-[(1-benzotiyofen-2-il)metil]-7-bromoisatin (IC₅₀= 0,98 µM) türevlerinin SARS CoV 3CL^{pro}, ya karşı en etkili türevler olduğu *in vitro* deneyler ile saptanmıştır. Ayrıca 1-[(1-benzotiyofen-2-il)metil]-5-iyodoisatinin, SARS CoV 3CL^{pro}, ya diğer proteazlara (papain, tripsin, kimotripsin) oranla 90-243 kez daha fazla seçicilik gösterdiği saptanmıştır (Chen ve ark. 2005).



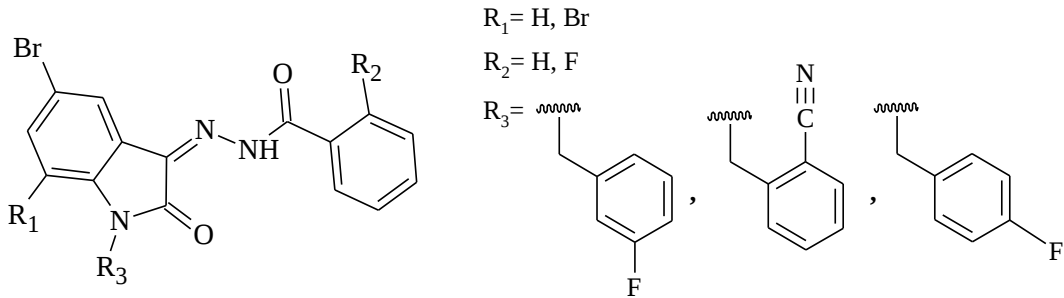
Çiçek hastalığına neden olan vaccinia ve cowpox virüslerine karşı, sülfonamid grubu taşıyan isatin türevlerinin inhibitör etkinlikleri *in vitro* olarak test edilmiştir. VV’ ye karşı en güçlü aktiviteyi 5-metilisatin türevi (EC₅₀= 18 µM) gösterirken, 1-asetilisatin türevi cowpox virüsüne karşı güçlü inhibitör etki göstermiştir. İsatın halkasının 5- konumuna halojen sübtitüsyonu ile inhibitör etkinliğin ortadan kalktığı yapılan yapı-aktivite çalışmaları ile belirlenmiştir (Selvam ve ark. 2006).



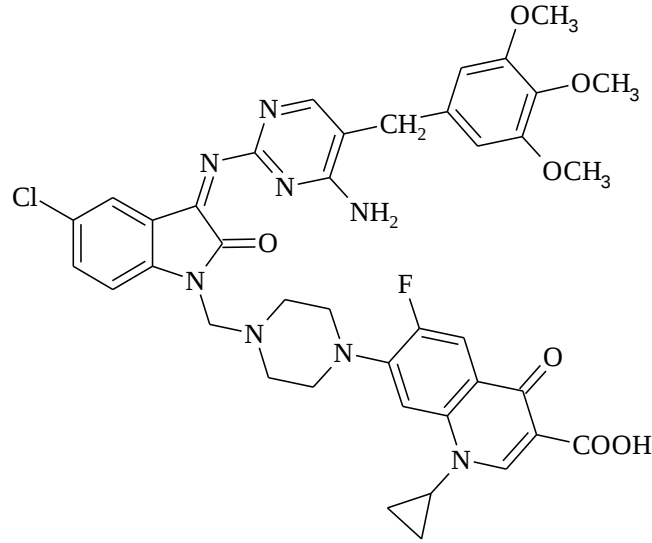
Aynı araştırmacılar tarafından 2009 yılında pandemik influenza (H1N1) virüsüne etkili 3-sülfamoilfenilimino artığı taşıyan isatin türevlerinin Schiff bazlarının sentezlendiği çalışmada, sentezlenen tüm bileşiklerin virüsün çoğalmasını önlediği ve en aktif bileşiğin 5-bromoisatin türevi ($EC_{50} = 27 \mu M$) olduğu saptanmıştır (Selvam ve ark. 2010).



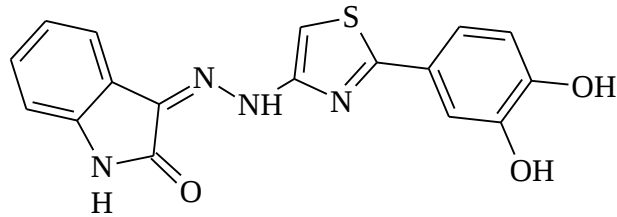
RNA virüslerinden olan coxsackie B3 virüsü, viral miyokardite sebebiyet vererek, bebeklik ve ergenlik dönemlerinde ani ölümlere neden olmaktadır. 5-Bromo-3-sübstitüe isatin türevlerinin sentezlenerek coxsackie B3 virüsüne karşı inhibisyon aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, N-(3-florobenzil) sübstitüenti taşıyan türevin virüse karşı en güçlü inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir (Zhang ve ark. 2014).



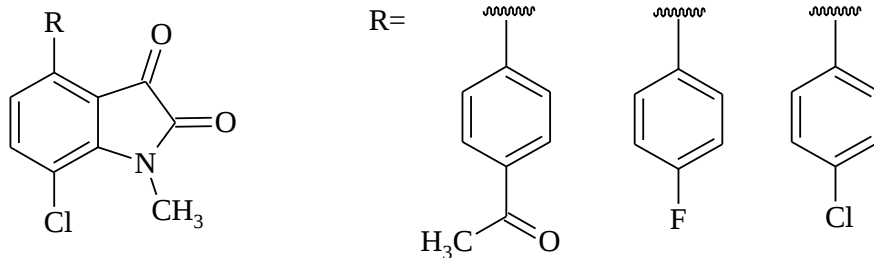
İsatinin Mannich bazlarının antiviral etkinliğinin test edildiği bir çalışmada, 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-[[N^4 -[3'-(4'-amino-5'-(3,4,5-trimetoksibenzil) pirimidin-2'-il)imino-5-kloroisatin-1'-il)metil] N^1 -piperazinil]-3-kinolin karboksilik asit bileşiğinin, $IC_{50} = 9,4 \mu g/ml$ düzeyde insan bağışıklık yetmezliği virüsü-1 (HIV-1) revers transkriptaz (RT) enzimini inhibe ederek viral replikasyonu engellediği saptanmıştır (Sriram ve ark. 2005a).



HIV-1 RT üzerine inhibitör aktivite gösterecek yeni bileşikler bulmak amacıyla ligand-bazlı sanal tarama tekniğini kullanan bir grup araştırmacı, bu bileşikleri *in vitro* olarak test etmiştir. En etkili bileşiğin 4-tiyazolilhidrazon artığı taşıyan türev olduğu saptanmıştır (Distinto ve ark. 2012).

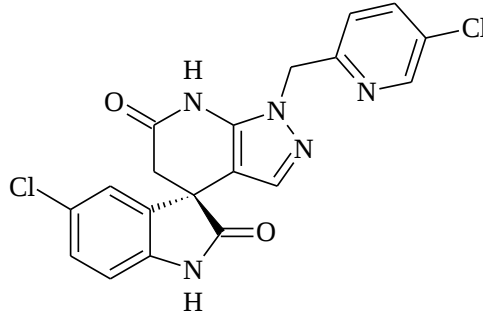


2015 yılında moleküler modelleme çalışmaları sonucu, isatin halkasının 4-konumunda aromatik gruplar taşıyan bir seri türev sentezlenmiştir. Bu türevler içinde en düşük bağlanma enerjisine sahip 4-(4-asetilfenil)-7-kloro-1-metilindol-2,3-dion bileşiğinin, HIV-2 RT üzerine inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir (Hamdy ve ark. 2015).



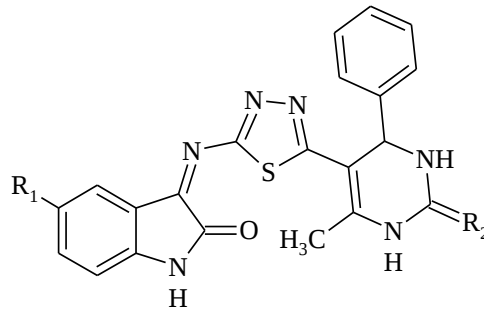
Deng humması, Dünya Sağlık Örgütüne göre her yıl 50-100 milyon insanı etkileyen deng virüsünün (DENV) neden olduğu viral bir hastalıktır. DENV-1, DENV-2, DENV-3 ve DENV-4 alt tipleri bulunmaktadır (Holmes ve Twiddy 2003). 2015

yılında bir grup araştırmacı DENV-2 türüne karşı bir seri spiroindolinon türevlerini sentezlemişlerdir. Aşağıda molekül formülü verilen türevinin *R* izomerinin, $EC_{50} = 0,23 \mu M$ düzeyde, virüsün replikasyonundan sorumlu olan DENV-2 NS4B proteinini inhibe ettiği saptanmıştır (Zou ve ark. 2015).



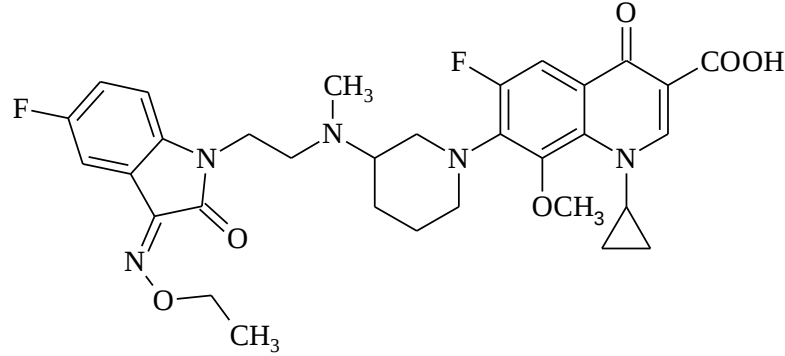
2.1.5. 1*H*-indol-2,3-dion Türevlerinin Antitüberküloz Etkileri

2012 yılında bir grup araştırmacı, antitüberküloz etki açısından önemli olan tetrahidropirimidin ve isatin halkalarını tiyadiazol halka bağlantısı ile hibritleştirip, *in vitro* ortamda *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) H37Rv' ye karşı aktivitelerini test etmişlerdir. Sübstitüe tetrahidropirimidin halkasının aktivite için önemli olduğu, isatin halkasının H37Rv' ye bağlanma bölgesindeki hidrofobik etkileşimler açısından önemli olduğu, tiyadiazol halkasının ise lipofilik artışına bağlı olarak membran permeabilitesini artırdığı belirtilmiştir. Bu kapsamda sentezlenen bir seri bileşikten, $R_1 = F$ ve $R_2 = S$ taşıyan bileşiğin, standart olarak kullanılan rifampisine oranla çok daha iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Akhaja ve Raval 2011; Akhaja ve Raval 2012).

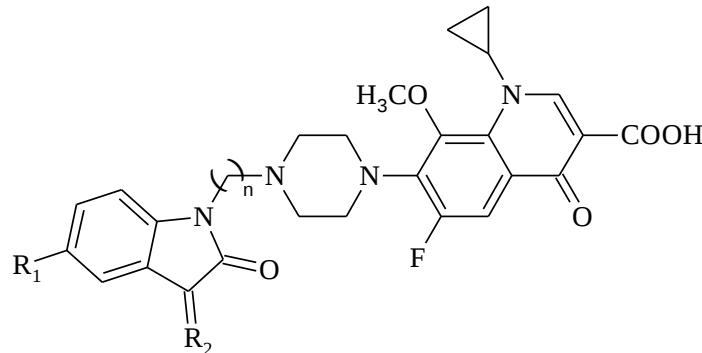


DNA jiraz ve topoizomeraz IV enzimleri üzerinden antibakteriyel aktivite gösteren florokinolon türevi antibiyotikler ile isatin türevlerinin bir etilen köprüsüyle bağlanması sonucu bir seri bileşik sentezlenmiştir. Florokinolonlara mikobakteriyel direncin çok az olması, antitüberküloz ajanlarla çapraz direnç ve antagonizma göstermemesi bu seçimde etkili olmuştur. Bu kapsamda balofloksasin ve 1-etoksiimino-

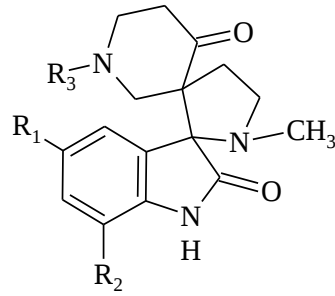
5-floro süstitüentleri taşıyan isatinin etilen köprüsüyle oluşturduğu bileşiğin, *in vitro* ortamda MTB H37Rv' ye karşı [Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK= 0,25 µg/ ml)], balofloksasinin kendisinden (MİK= 8 µg/ ml) 32 kat daha fazla aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Membran permeabilitesi için önemli olan lipofilliği artırması bakımından 5- konumunda flor taşıyan isatinlerin nonsüstitüe isatinlerden daha aktif olduğu belirtilmiştir (Feng ve ark. 2010).



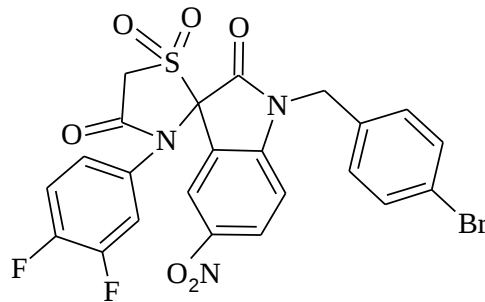
Aynı araştırmacılar tarafından bir yıl sonra yapılan çalışmada, 8-metoksi siprofloksasinin metilen veya etilen köprüsü ile bağlı isatin türevleri sentezlenip, hem MTB H37Rv, hem de çoklu ilaç direnci görülen (MDR) MDR-MTB 09710 suşlarına karşı aktiviteleri ölçülmüştür. Metilen türevlerinin etilen türevlerine oranla aktivitelerinin ve seçiciliklerinin yüksek olduğu, ayrıca aynı süstitüentlere sahip metilenli bileşiğin etilenli bileşiğe oranla lipofilitesinin fazla olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerden R₁ konumunda flor veya hidrojen, R₂ konumunda tiyosemikarbazon veya semikarbazon grubu taşıyan metilenli türevlerin MTB H37Rv' ye karşı (MİK= 0,14-0,13 µM), 8-metoksi siprofloksasin (MİK= 0,22 µM) ve siprofloksasinden (MİK= 0,97 µM) daha yüksek aktiviteye sahip olduğu, yine aynı türevlerin rifampisin ve izoniazid gibi ilaçlara dirençli MDR-MTB 09710 suşuna karşı (MİK= 6,72-6,93 µM), 8-metoksi siprofloksasin (MİK= 11,08 µM) ve siprofloksasinden (MİK= 24,17 µM) daha yüksek aktiviteye ve selektiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Feng ve ark. 2011).



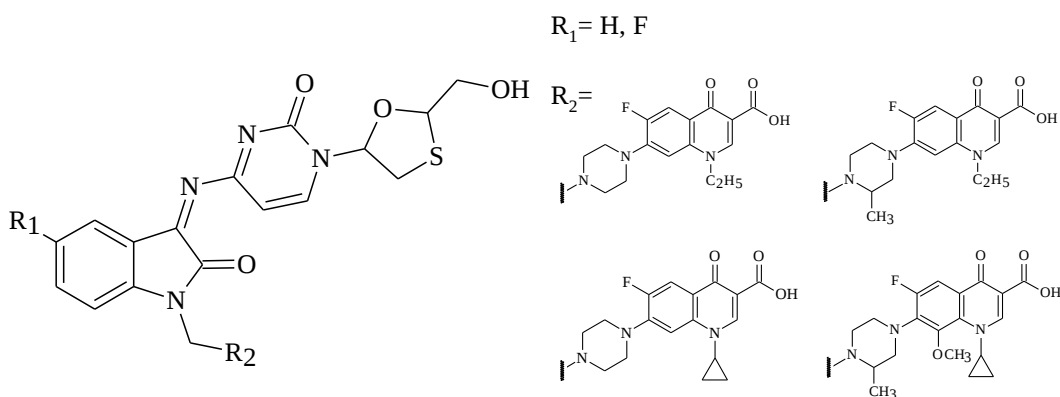
Antitüberküloz ajanlar elde etmek amacıyla 2010 yılında yapılan bir başka çalışmada, isatin, siklik mono keton ve amino asitten oluşan üç bileşenin bir araya gelmesiyle sentezlenen türevlerin MTB H37Rv' ye karşı aktiviteleri *in vitro* olarak test edilmiştir. Bu türevlerden 5-bromoisatin, 1-metilpiperidin-4-on ve sarkosin amino asitinin bir araya gelmesiyle oluşan bileşiğin 1,98 μM düzeyde antitüberküloz aktivite göstererek, standart olarak kullanılan siprofloksasin (MİK= 4,71 μM), etambutol (MİK= 7,64 μM) ve pirazinamidden (MİK= 50,77 μM) daha aktif olduğu belirtilmiştir (Kumar ve ark. 2010).



Büyümekte olan mikobakterilerin konak hücre makrofajlarında hayatta kalmasını sağlayan *Mycobacterium tuberculosis* protein tirozin fosfataz B (MtpB) enzimini inhibe etmek amacıyla, bir grup araştırmacı 2-indolinon-3-spirotiyazolidinon türevleri sentezlemişlerdir. 5-Nitro sübtitüentli 2-indolinon, dihalojenli anilid ve halojen süsbttitüentli benzil halkasının aktivite için önemli olduğu belirtilen çalışmada anilid halkasının *m*- ve *p*- konumlarında halojen içeren türevlerin daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, benzil halkasında 4-bromo, anilid halkasında 3,4-difloro ve isatin halkasında 5-nitro sübtitüentleri taşıyan bileşiğin rasemik karışımının en iyi aktiviteyi ($\text{IC}_{50} = 1,1 \pm 0,3 \mu\text{M}$) gösterdiği belirlenmiştir. Daha sonra bileşik enantiyomerlerine ayrılmış ve (*R*)-(-) izomerin ($\text{IC}_{50} = 0,28 \pm 0,06 \mu\text{M}$), (*S*)-(+) izomerden ($\text{IC}_{50} = 2,9 \pm 0,5 \mu\text{M}$) daha aktif olduğu tespit edilmiştir (Vintonyak ve ark. 2011).



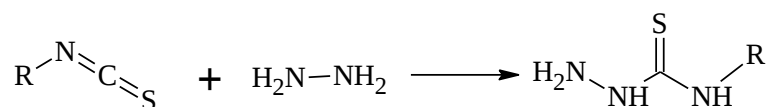
AIDS' li hastalarda fırsatçı enfeksiyon olarak sıklıkla karşılaşılan ve bu hastaların ölüm nedenlerinin başında gelen tüberküloz için, HIV enfeksiyonlarında kullanılan lamivudin ile kondanse isatin türevlerinin Mannich bazları sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin 6,25 µg/ ml düzeyde, MTB H37Rv' ye karşı %92-100 oranda inhibisyona neden olduğu tespit edilmiştir (Sriram ve ark. 2005b).



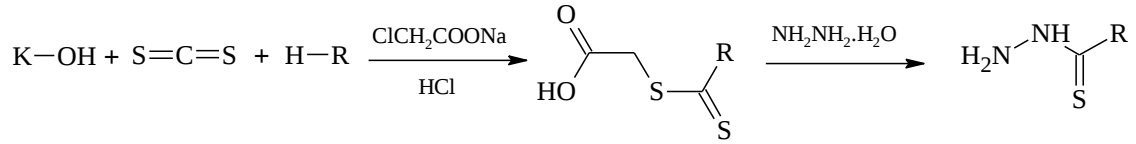
2.2. Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazonlar

2.2.1. Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazonların Genel Sentez Yöntemleri

Genellikle izosiyanat türevlerinin hidrazin hidrat ile muamelesi sonucu elde edilen tiyosemikarbazid türevlerinin sentezi uzun yıllara dayanmaktadır. Dihidrazin sülfat ile potasyum tiyosiyanattan (Christie 1953), hidrazin hidrat ile amonyum tiyosiyanattan ve dihidrazin sülfat ile baryum tiyosiyanattan eldesi de literatürlerde mevcuttur (Swimmer 1955).

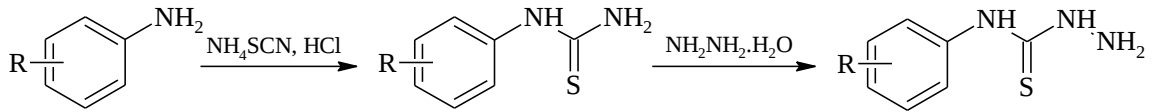


Alifatik/ aromatik amin türevleri ve karbondisülfür, potasyum hidroksitli (KOH) ortamda reaksiyona sokulmuş, ardından sodyum kloroasetat ve hidroklorik asit (HCl) ilave edilerek tiyoglikolik asit türevleri elde edilmiştir. Oluşan ürün daha sonra sodyum hidroksitli (NaOH) ortamda hidrazin hidrat ile muamele edilerek tiyosemikarbazid türevleri elde edilmiştir (Bharti ve ark. 2002).

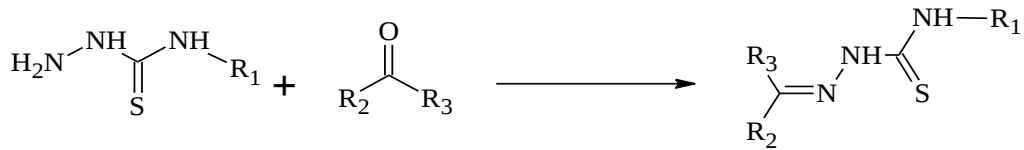


R= Alifatik/ aromatik amin

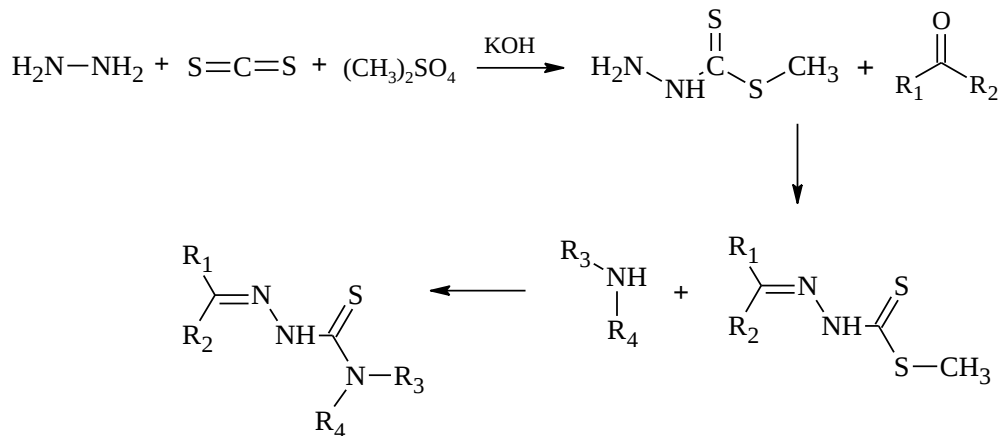
2010 yılında yapılan bir çalışmada aromatik amin bileşikleri asidik ortamda amonyum tiyosiyanat (NH_4SCN) ile muamele edilmiştir. Sentezlenen feniltiyöreler daha sonra hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak fenil tiyosemikarbazidler kazanılmıştır (Siddiqui ve Ahsan 2010).



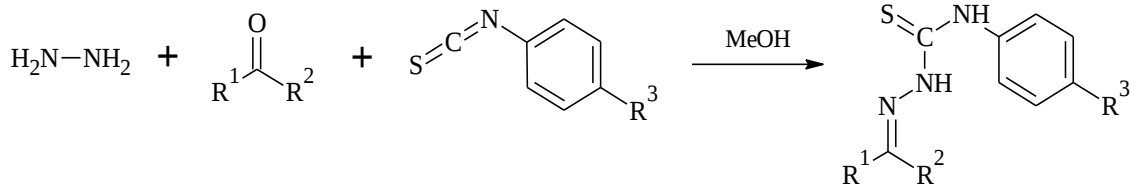
Tiyosemikarbazonlar genellikle tiyosemikarbazidler ile aldehit veya ketonların kondanse edilmesiyle sentezlenmiştir. Çözücü olarak etanol veya metanol, katalizör olarak ise asetik asit kullanıldığı literatürlerde mevcuttur (Greenbaum ve ark. 2004; Kalinowski ve ark. 2007).



Tiyosemikarbazon sentezi için uygulanan farklı bir metotta, hidrazin, karbondisülfür ve dimetilsülfat KOH'lı ortamda reaksiyona sokulmuştur. Elde edilen ürün daha sonra aldehid/ keton bileşikleri ve ardından primer/ sekonder aminler ile etkileştirilerek tiyosemikarbazon bileşikleri elde edilmiştir (Hu ve ark. 2006).

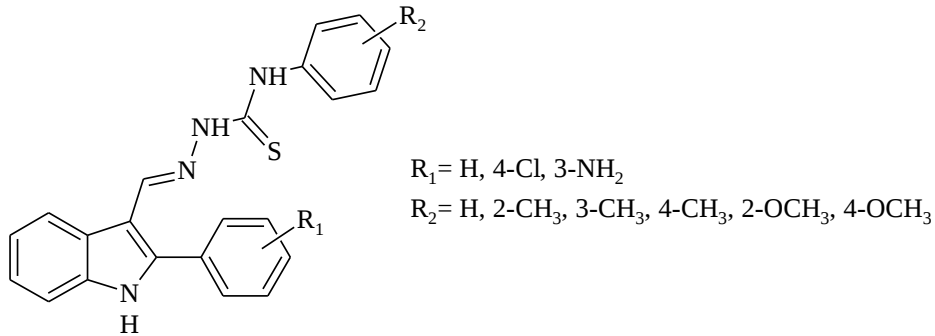


2009 yılında hidrazin, aldehit/ keton ve izotiyosiyanat bileşikleri aynı anda metanol içerisinde reaksiyona sokularak tek basamakta tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir. Tek kap yöntemi adı verilen metotta amacın, reaksiyon süresini azaltmak ve verimi artırmak olduğu belirtilmiştir (Cunha ve da Silva 2009).

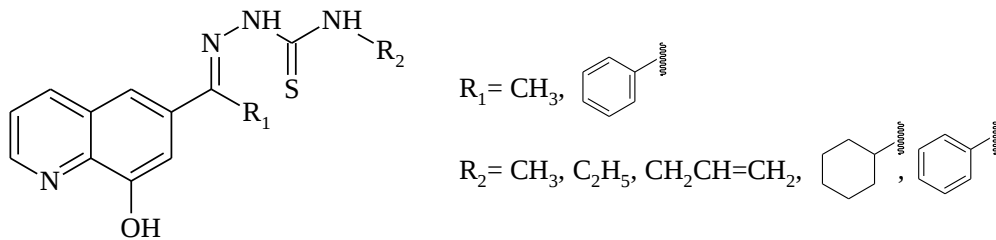


2.2.2. Tiyosemikarbazonların Antiinflamatuvar Etkileri

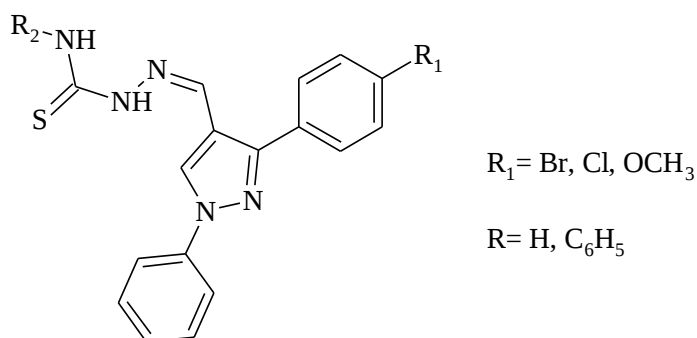
Tiyosemikarbazonların antiinflamatuvar etkileri üzerine çalışmalar uzun yıllara dayanmaktadır. İndol türevi tiyosemikarbazonların antiinflamatuvar aktivitelerinin test edildiği 1982 yılındaki bir çalışmada, türevler *in vivo* ortamda sıçan ayaklarındaki ödeme karşı test edilmiş ve genel olarak sentezlenen tüm bileşiklerin aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Kaur ve Ali 1982).



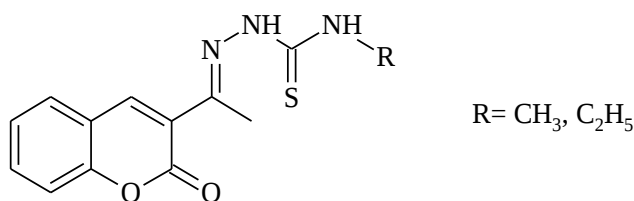
5-Açıl-8-hidroksikinolinler ve süstitüe tiyosemikarbazid türevlerinin kondenzasyonu sonucu oluşan tiyosemikarbazon bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerinin *in vivo* ölçüldüğü bir çalışmada, bileşiklerin sıçan ayaklarındaki ödeme bağlı inflamasyonu beş hafta sonunda % 39,1-61,6 oranında inhibe ettiği saptanmıştır (Hussein ve ark. 2009).



2014 yılında yapılan bir çalışmada 1,3,4-trisüstitüe pirazol türevleri sentezlenerek, COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı inhibitör etkileri test edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin COX-2 enzimi üzerinde inhibitör etki gösterdiği tespit edilirken (IC_{50} = 2,5-11,66 μ M), en etkili bileşiğin, R_1 de metoksi R_2 de hidrojen bulunan türev olduğu (IC_{50} = 2,5 μ M) ve standart ilaç olarak kullanılan indometazinden (IC_{50} = 3,1 μ M) daha etkili olduğu belirlenmiştir. Bileşiğin moleküler modelleme çalışması da yapılmış ve COX-2 enzimine daha seçici olduğu vurgulanmıştır (Alegaon ve ark. 2014).



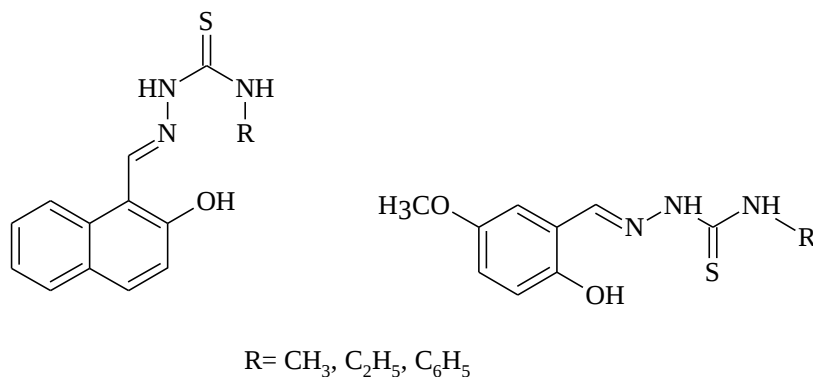
2015 yılındaki bir başka çalışmada, tiyosemikarbazidler ve 3-asetilkumarinin kondenzasyonu ile sentezlenen metil ve etiltiyosemikarbazon türevlerinin antiinflamatuvar etkinlikleri hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamda test edilmiştir. *In vivo* olarak sıçan ayaklarında ödeme bağlı inflamasyon oluşumunu engelleme açısından, etiltiyosemikarbazon türevinin standart olarak kullanılan indometazine oranla daha yüksek koruma sağladığı tespit edilmiştir. *In vitro* ortamda COX-1 ve COX-2' ye karşı inhibitör aktiviteleri test edilmiş, metiltiyosemikarbazon türevinin (IC_{50} = 0,68 μ M) indometazine (IC_{50} = 2,63 μ M) kıyasla daha güçlü COX-2 inhibisyonu yaptığı, etiltiyosemikarbazon türevinin (IC_{50} = 0,31 μ M) ise selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksib (IC_{50} = 0,30 μ M) ile benzer, indometazine kıyasla daha güçlü COX-2 inhibisyonu yaptığı belirlenmiştir (Dawood ve ark. 2015).



Vücutta birçok proinflamatuvar ajanın oluşumundan sorumlu araşidonik asit yapımında rol alan fosfolipaz A2 (PLA2) enzimi, son yıllarda antiinflamatuvar etki için

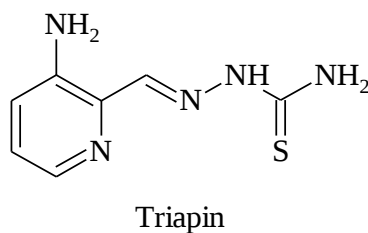
hedef haline gelmiştir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada, bir seri 5-metoksisisalaldehid türevi tiyosemikarbazon ve 2-hidroksi-1-naftilaldehid türevi tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek, *in vitro* ortamda PLA2 aktiviteleri test edilmiştir.

(E)-N-etil-2-((2-hidroksinaftalen-1-il)metilen)hidrazinkarbotiyoamid bileşiğinin % 70 oranında PLA2 inhibisyonu yaparak, umut vadeci antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir (Subhashree ve ark. 2017).

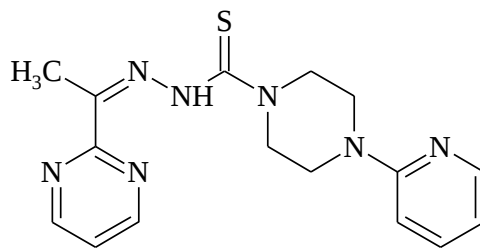


2.2.3. Tiyosemikarbazonların Antikanser Etkileri

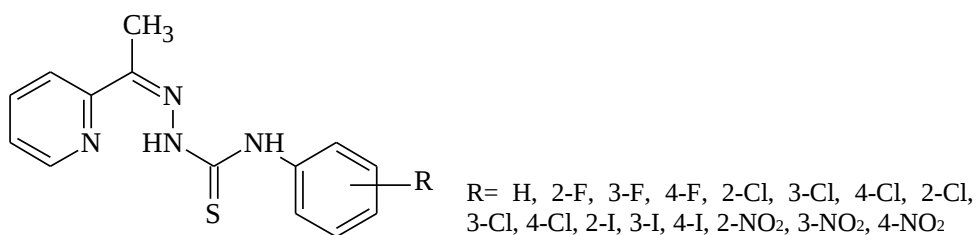
1992 yılında sentezlenen 3-aminopiridin-2-karboksaldehid tiyosemikarbazon (triapin) bileşiğinin farelerde lösemiye (L1210) karşı etkili olduğu bulunmuştur. Hücre çoğalmasında önemli rol oynayan ribonükleozid difosfat redüktaz enzimini inhibe ederek antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Liu ve ark. 1992). Hala faz II aşamasında klinik çalışmaları devam etmekte olan bileşik, potansiyel bir antikanser ajan adaydır.



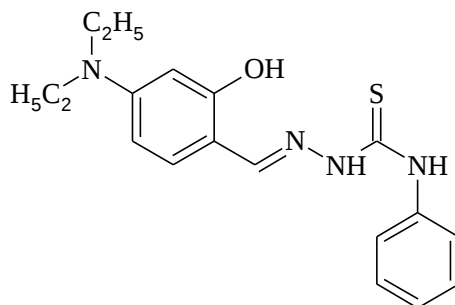
Tiyosemikarbazonların antikanser aktivitesi üzerine 2006 yılında yapılan bir çalışmada, bir seri bileşik sentezlenerek, insan mide kanseri hücre dizilerine (SGC-7901) karşı *in vitro* ortamda antikanser etkinlikleri test edilmiştir. 4-(Piridin-2-il)-N'-[1-(pirimidin-2-il)etiliden]piperazin-1-karbotiyohidrazid bileşiğinin SGC-7901 hücrelerine karşı IC₅₀= 0,032 µM düzeyde aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Hu ve ark. 2006).



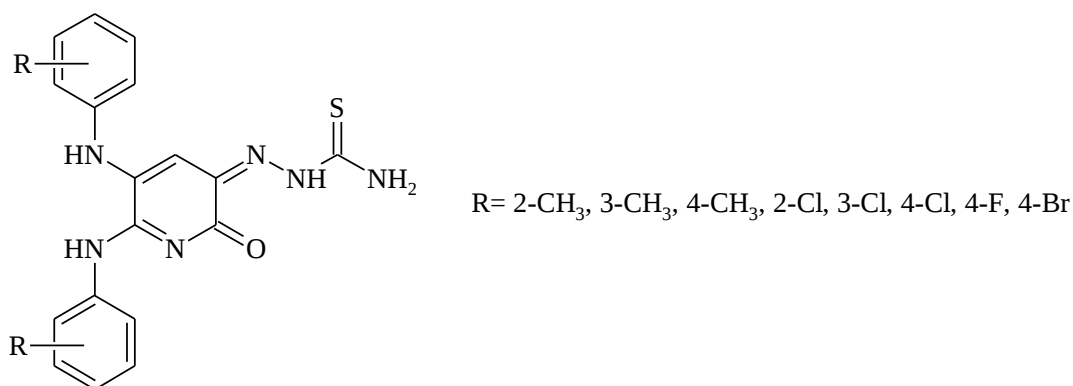
4-Fenilsüstitüe 2-asetilpiridin tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlendiği 2012 yılındaki çalışmada, sentezlenen türevlerin antikanser etkinlikleri, *in vitro* meme adenokarsinoma (MCF-7) ve glioblastoma (T98G, U87) hücre dizilerine karşı test edilmiş, tüm bileşiklerin üç hücre dizisine karşı nM düzeyde sitotoksik aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. 4-Fenil halkasının *o*- konumundaki süstitüsyonların *m*- ya da *p*- süstitüsyonlardan daha fazla oranda aktiviteye katkı sağladığı belirtilmiştir (Soares ve ark. 2012).



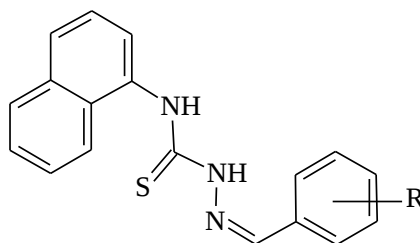
2012 yılında, salisilaldehit türevleri ile tiyosemikarbazid türevlerinin kondenzasyonu sonucu oluşan bir seri bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen türevlerin antiproliferatif etkileri, MCF-7, HeLa, kolon kanseri (SW620), pankreas kanseri (MiaPaCa-2) ve larinks kanseri (Hep-2) hücre dizilerine karşı test edilmiştir. 4-dietilaminosalisilaldehid 4-feniltiyosemikarbazon türevinin tüm hücre dizilerine karşı güçlü antiproliferatif etki (IC₅₀= 0,2-1,2 µM) gösterdiği belirlenmiştir (Dilović ve ark. 2012).



2014 yılında bir grup araştırmacı tarafından, 5,6-disüstitüe piridin-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek MCF-7, HCT-116 ve hepatoselüler karsinom (BEL-7402) hücre dizilerine karşı antikanser etkinlikleri incelenmiştir. Standart bileşik olarak 5-florourasil kullanılmıştır (MCF-7 için; $IC_{50}=7,08\pm0,92 \mu M$, HCT-116 için; $IC_{50}= 10,54\pm1,06 \mu M$, BEL-7402 için; $IC_{50}= 11,12\pm0,72 \mu M$). Sentezlenen bileşiklerin genel olarak standart bileşiğe kıyasla daha etkin oldukları, MCF-7' ye karşı en etkin bileşiğin *m*- konumunda metil taşıyan bileşik ($IC_{50}= 0,15\pm0,02 \mu M$) olduğu, HCT-116 ve BEL-7402' ye karşı en etkin bileşiğin ise *p*- konumunda klor taşıyan bileşik (HCT-116 için; $IC_{50}= 0,19\pm0,02 \mu M$, BEL-7402 için; $IC_{50}= 0,82\pm0,03 \mu M$) olduğu belirlenmiştir (Xie ve ark. 2014).



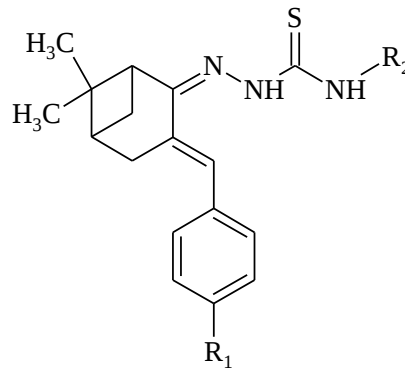
2016 yılında yapılan başka bir çalışmada çeşitli tiyosemikarbazid türevlerinin flor süstitüentleri taşıyan aromatik aldehydler ile kenetlenmesi ile yeni tiyosemikarbazon bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 2,4-diflorofenil türevinin A549 hücre dizisi üzerine sitotoksik etkisinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir (Altıntop ve ark. 2016).



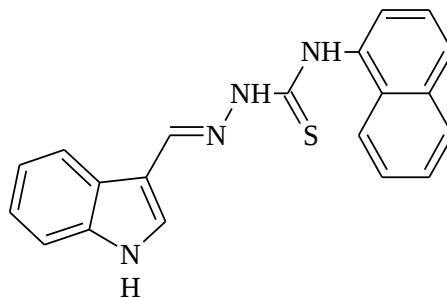
R= 2,3-diF; 2,4-diF; 2,5-diF; 2,6-diF; 3,4-diF;
3,5-diF; 2,4,6-triF; 3-Cl-4-F; 2-Cl-6-F

Antikanser etkileri ile bilinen doğal terpenik bileşik β -pinen'in oksidasyonu sonucu oluşan nopinon bileşiğinin çeşitli tiyosemikarbazid türevleri ile oluşturduğu

tiyosemikarbazon türevlerinin antikanser etkinlikleri, *in vitro* olarak MDA-MB-231, HeLa ve insan hepatokarsinom hücreleri (SMMC-7721) karşı test edilmiştir. $R_1 = \text{OCH}_3$ ve $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ gruplarını taşıyan bileşik, standart olarak kullanılan etopozit bileşiğine kıyasla (MDA-MB-231 için; $\text{IC}_{50} = 29,27 \pm 0,45 \mu\text{M}$, HeLa için; $\text{IC}_{50} = 40,44 \pm 0,17 \mu\text{M}$, SMMC-7721 için; $\text{IC}_{50} = 7,89 \pm 0,79 \mu\text{M}$) serinin en aktif bileşiği (MDA-MB-231 için; $\text{IC}_{50} = 2,79 \pm 0,38 \mu\text{M}$, HeLa için; $\text{IC}_{50} = 2,64 \pm 0,17 \mu\text{M}$, SMMC-7721 için; $\text{IC}_{50} = 3,64 \pm 0,13 \mu\text{M}$) olmuştur. Bu bileşiklerin hücre döngüsünü G2/ M fazında bozarak apoptozisi indüklediği belirtilmiştir. R_1 konumuna halkaya elektron veren gruplar bağlandığında aktivitenin yükseldiği, elektron çeken gruplar bağlandığında ise aktivitenin düştüğü tespit edilmiştir (Wang ve ark. 2017).

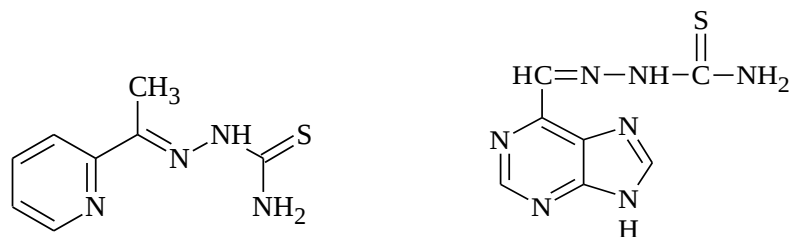


İndol halkası bağlı tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlendiği bir başka çalışmada, sentezlenen türevlerin antiproliferatif etkileri HT-29 ve K562 hücre dizilerine karşı test edilmiştir. 1-Naftil grubu taşıyan bileşiğin her iki hücre dizisi karşı $\text{IC}_{50} = 0,01 \mu\text{M}$ düzeyde antiproliferatif aktivite göstererek standart olarak kullanılan doksorubisinden (HT-29 için; $\text{IC}_{50} = 0,01 \mu\text{M}$, K562 için; $\text{IC}_{50} = 0,01 \mu\text{M}$) daha aktif olduğu belirlenmiştir. Aktif bileşiğin etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla doz bağımlı çalışmalar yapılmış, $5 \mu\text{M}$ dozda 24 saatlik maruziyet sonunda hücre döngüsünü G2/ M fazında bozarak apoptozisi indüklediği, $50 \mu\text{M}$ dozda ise topoizomerez II α enzimine bağlanarak apoptozisi indüklediği belirtilmiştir (de Oliveira ve ark. 2017).

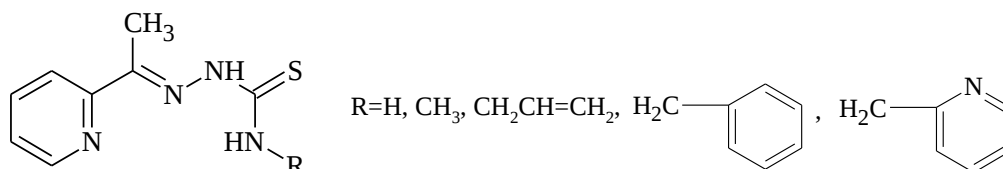


2.2.4. Tiyosemikarbazonların Antiviral Etkileri

Tiyosemikarbazonlar üzerine yapılan ilk antiviral aktivite çalışması, benzaldehit tiyosemikarbazonlar ile çiçek virüslü fareler üzerinde 1950 yılında Hamre ve ark. tarafından yapılmıştır (Hamre ve ark. 1950). 2-Asetilpiridin tiyosemikarbazon türevlerinin HSV-1 ve HSV-2 virüslerine, purin-6-karboksaldehit tiyosemikarbazon bileşiğinin ise insan sitomegalovirüsüne karşı selektif olarak antiviral etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Sidwell ve ark. 1969, Shipman ve ark. 1981).

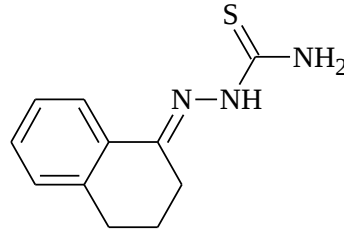


Antiviral tiyosemikarbazon bileşiklerinin geliştirilmesi amacıyla 1986 yılında yapılan bir çalışmada, 2-asetilpiridin tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek HSV-1 ribonükleozit difosfat redüktaz enzimine karşı inhibitör etkisi araştırılmıştır. Bulunan sonuçlar, bileşiğin antiviral ilaç sentezinde lider bileşik olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Tiyokarbonil grubu yerine karbonil grubunun bulunduğu semikarbazon türevleri de sentezlenmiş, fakat antiviral aktiviteye sahip olmadıkları tespit edilmiştir (Türk ve ark. 1986).

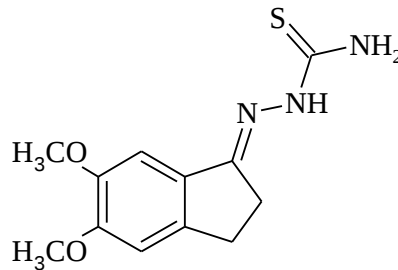


Arenavirüs türü olan junin virüsüne karşı birçok tiyosemikarbazon bileşiğinin antiviral etkinliklerinin araştırıldığı çalışmada, 3,4-dihidronaftalen, sikloheksan, inden gibi halkalar taşıyan tiyosemikarbazon türevlerinden en aktif olan türevin 3,4-

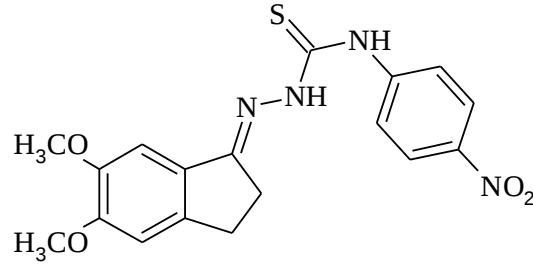
dihidronaftalen-1(2H)on tiyosemikarbazon türevi olduğu; fakat etki mekanizmasının henüz belirlenemediği rapor edilmiştir (García ve ark. 2003).



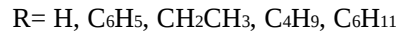
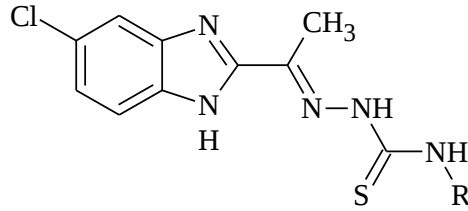
1-İndanon tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlendiği 2008 yılındaki bir başka çalışmada, sentezlenen türevlerin antiviral aktivitesi, hepatit C virüsü ile aynı aileden olan sığır viral diyare virüsü (BVDV)' ne karşı *in vitro* ortamda Madin-Darby sığır böbrek hücresi dizilerine karşı test edilmiştir. Standart olarak ribavirinin kullanıldığı çalışmada 5,6-dimetoksi türevinin ribavirine oranla daha aktif ve selektif olduğu tespit edilmiştir. Nonsüstitüte veya tek metoksi grubu taşıyan türevlerin aktiviteyi düşürdüğü, 5- konumunda halojen varlığının aktiviteyi arttırırken toksisiteyi de artırdığı tespit edilmiştir. 1-İndanon halkası, tiyosemikarbazid grubu ve 1-indanon semikarbazon türevlerinin inaktif olması, tiyosemikarbazon grubunun aktivite için ne derece önemli olduğunu ortaya koymuştur (Finkielsztejn ve ark. 2008).



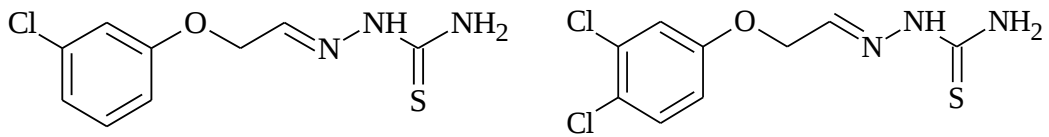
Aynı çalışma grubunun 2017 yılında yaptığı benzer çalışmada, N⁴ konumunda fenil halkası taşıyan 1-indanon tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek antiviral aktivitesi BVDV' ye karşı *in vitro* ortamda Madin-Darby sığır böbrek hücresi dizilerine karşı test edilmiştir. Grubun en aktif bileşiğinin 5,6-dimetoksiindan-1-on N-(4-nitrofenil)tiyosemikarbazon olduğu (EC₅₀= 0,7±0,1 µM) ve standart olarak kullanılan ribavirinden (EC₅₀= 7,7±1,5 µM) daha güçlü antiviral etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Fenil halkasına elektron veren grupların bulunması aktiviteyi düşürürken, elektron çeken grupların aktiviteyi artırdığı tespit edilmiştir (Santacruz ve ark. 2017).



Benzimidazol-tiyosemikarbazon yapısına sahip bir seri bileşik sentezlenerek, antiviral etkinlikleri *in vitro* ortamda HIV ile enfekte edilmiş MT-4 hücre dizileri üzerinde incelenmiştir. Serideki tüm bileşiklerin HIV replikasyonunu inhibe edici aktiviteye sahip olduğu belirtilirken, en aktif bileşiğin N⁴ konumunda fenil halkası taşıyan türev olduğu vurgulanmıştır (Patel ve ark. 2013).



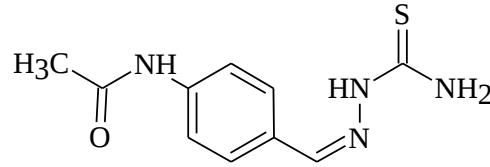
Fenoksiasetaldehid tiyosemikarbazon bileşiklerinin sentezlenerek sarı humma ve St. Louis ensefalit virüsüne karşı antiviral aktivitelerinin araştırıldığı 2017 yılındaki bir çalışmada, 3,4-diklorofenil artığı taşıyan türevin sarı humma virüsü (YFV)' ne, 3-klorofenil artığı taşıyan bileşiğin ise St. Louis ensefalit virüsüne karşı antiviral etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Pacca ve ark. 2017).



2.2.5. Tiyosemikarbazonların Antitüberküloz Etkileri

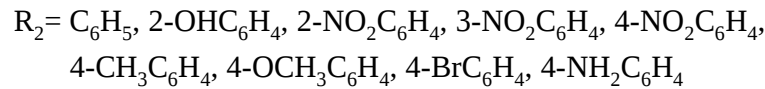
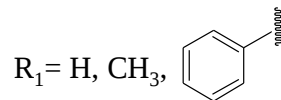
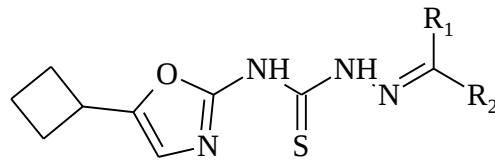
Tüberküloz her yıl milyonlarca insanı etkileyen global bir hastalık haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı araştırmalara göre 2008 yılında dünya nüfusunun üçte biri bu hastalıktan etkilenmiştir (Feng ve ark. 2011). Tüberküloz etkenine karşı ilaç geliştirme çalışmaları çok eskilere dayanmaktadır. 1946 yılında ilk kez Domagk ve ark. *p*-asetilaminobenzaldehit tiyosemikarbazon bileşiğini (tiyasetazon)

keşfetmişlerdir. Bu ilaç ilk olarak 1947 yılında Almanya’da klinik olarak kullanıma girmiştir (Hoggarth ve Martin 1951; Costeletos ve ark. 1954).



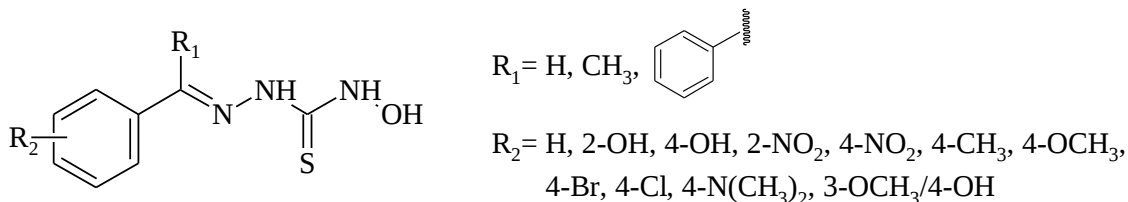
Tiyasetazon

2006 yılında yapılan bir çalışmada, 4-(5-siklobutiloksazol-2-il) tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiş ve antitüberküloz aktiviteleri MTB H37Rv ve çoklu ilaç direnci gösteren MDR-MTB’ ye karşı *in vitro* ortamda test edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin aktivite gösterdiği belirtilirken, serinin en etkili bileşiğinin R₁ de fenil, R₂ de 4-bromo sübstitüentlerini taşıyan bileşik olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiğin (MİK= 0,05 µg/ ml) MTB’ ye karşı izoniazid (MİK= 0,05 µg/ ml) ile eşdeğer, rifampisin (MİK= 0,1 µg/ ml) ve etambutolden (MİK= 1,56 µg/ ml) daha aktif olduğu, MDR-MTB’ ye karşı (MİK= 0,05 µg/ ml) ise her üç bileşikten daha aktif olduğu (izoniazid için; MİK= 1,56 µg/ ml, rifampisin için; MİK= 3,12 µg/ ml, etambutol için; MİK= 25,00 µg/ ml) belirlenmiştir. R₂ de elektron çeken grupların varlığının aktiviteyi artırdığı vurgulanmıştır (Sriram ve ark. 2006).

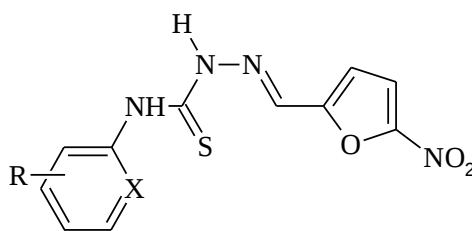


N-hidroksitiyosemikarbazon türevlerinin sentezlendiği bir başka çalışmada sentezlenen bir seri bileşiğin antitüberküloz aktivitesi MTB H37Rv’ ye karşı *in vitro* test edilmiştir. R₁ de fenil R₂ de 4-Br sübstitüenti taşıyan tiyosemikarbazon türevinin (MİK= 0,28 µM) rifampisine yakın, izoniazid ve etambutolden daha güçlü aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (rifampisin için; MİK= 0,24 µM, izoniazid için; MİK= 0,72 µM; etambutol için; MİK= 15,31 µM). Memeli VERO hücre dizilerine karşı toksik etki

göstermemesi ve selektif indeksinin yüksek olması, bileşiğin antitüberküloz ilaç geliştirme noktasında lider bileşik olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca sentezlenen on bir bileşiğin (MİK= 0,28-14,95 μ M) yine etambutolden daha aktif olduğu olduğu vurgulanmıştır (Sriram ve ark. 2007).



2009 yılında yapılan bir başka çalışmada, 5-nitro-2-furfural ve fenil/ 2-piridil tiyosemikarbazidlerin mikrodalga ışını altında kondenzasyonu ile oluşan bir seri yeni türev sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin etkili olduğu belirtilirken (MİK= 0,22-12,1 μ M) serinin en etkili bileşiğinin 3,5-dibromo-2-piridil artığı taşıyan bileşik (MİK= 0,22 μ M) olduğu ve standart olarak kullanılan isoniazid, rifampisin ve siprofloksasinden daha aktif olduğu tespit edilmiştir (rifampisin için; MİK= 0,23 μ M, isoniazid için; MİK= 0,66 μ M; siprofloksasin için; MİK= 4,71 μ M). Piridil artığı taşıyan türevlerin fenil artığı taşıyan türevlerden daha aktif olduğu, genel olarak halkadan elektron çeken grupların aktiviteyi artırırken, halkaya elektron veren grupların aktiviteyi düşürdüğü belirtilmiştir (Sriram ve ark. 2009).

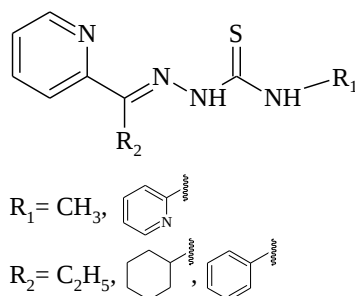


X= H; N

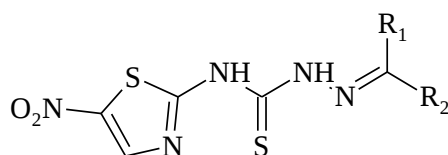
R= H; 2-Br; 3,5-Br₂; 3-CH₃; 4-CH₃; 4-Cl; 5-Cl; 4-OCH₃; 2,4-(CH₃)₂; 2,5-(CH₃)₂; 2,6-(CH₃)₂; 4,6-(CH₃)₂; 2,6-(C₂H₅)₂; 2,4-(OCH₃)₂; 2,4-(NO₂)₂; 4-SO₂NH₂

Farklı araştırmacılar tarafından sentezlenen tiyosemikarbazon türevlerinin antitüberküloz etkileri, 2009 yılında Pavan ve ark. tarafından test edilmiştir. Bu türevler arasında R₁= sikloheksil/ R₂= metil ve R₁= fenil/ R₂= 2-piridil grupları taşıyan türevlerin aktivitesinin MTB H37Rv' ye karşı en yüksek olduğu (MİK= 0,78 μ g/ ml) ve tüberküloz tedavisinde kullanılan tiyasetazon, etambutol, siprofloksasin ve etiyonamid gibi ilaçlardan daha aktif olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu türevlerin sitotoksik etkileri

fare makrofaj hücre dizileri (J774) üzerine test edilmiş ve güven aralıklarının yüksek olduğu vurgulanmıştır (Pavan ve ark. 2009).



Benzaldehit veya asetofenon türevleri ile 5-nitrotiyazol-2-il tiyosemikarbazid türevlerinin kondanse edilerek bir seri tiyosemikarbazon bileşiğinin sentezlendiği bir başka çalışmada, bileşiklerin inhibitör etkileri MTB H37Rv' ye karşı test edilmiştir. En aktif bileşiğin R_1 de H, R_2 de 4-(benzoiloksi)fenil artığı bulunan bileşik olduğu ve bu bileşiğin $\text{MİK} = 0,23 \mu\text{M}$ düzeyde inhibisyon yaparak, siprofloksasin ve isoniazidden aktif, rifampisine eşdeğer aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin aktiviteleri değerlendirildiğinde genel olarak benzaldehitten türeyen bileşiklerin asetofenondan türeyenlere oranla daha etkin olduğu, fenil halkasında elektron çeken gruplar aktiviteyi düşürürken, elektron veren grupların aktiviteyi artırdığı, fenil halkasına bağlı benzoiloksi grubunun da yine aktiviteyi artırdığı belirtilmiştir (Sriram ve ark. 2010).

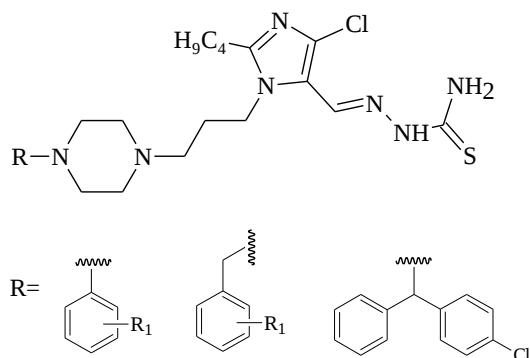


$R_1 = \text{H}, \text{CH}_3$

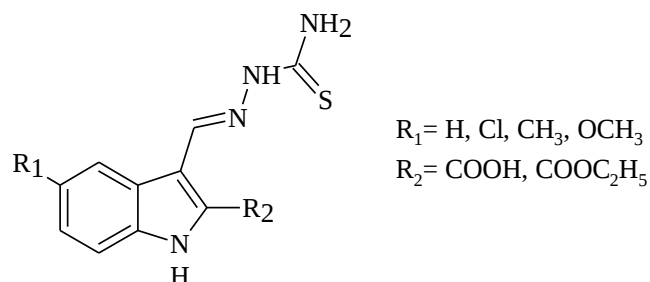
$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $2\text{-OHC}_6\text{H}_4$, $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$,
 $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $2,5\text{-(Cl)}_2\text{C}_6\text{H}_4$,
 $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $3\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-N(CH}_3)_2$, $4\text{-(benzoiloksi)C}_6\text{H}_4$

2014 yılında yapılan başka bir çalışmada, 2-butil-4-kloroimidazol türevi tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek, antitüberküloz aktivitesi *in vitro* MTB H37Rv' ye karşı test edilmiştir. Piperazinin 4- konumunda, 2-metilfenil ve 2-metoksifenil artığı taşıyan türevler $\text{MİK} = 3,13 \mu\text{g/ml}$ düzeyde inhisyon yaparak serinin en aktif bileşiği olmuşlardır. Piperazin halkasına bağlı fenil halkasında elektron veren grupların varlığının aktiviteyi artırdığı, elektron çeken grupların aktiviteyi azalttığı, fenil

halkası yerine benzil veya difenilmetil gruplarının bulunmasının yine aktiviteyi azalttığı belirtilmiştir (Jallapally ve ark. 2014).



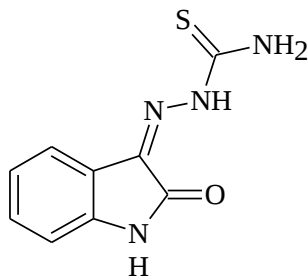
İndol-3-metiliden türevi tiyosemikarbazonların sentezlendiği 2016 yılındaki bir çalışmada, indolün 5- konumunda metil, 2- konumunda karboksilik asit etil esteri taşıyan türevin, MTB H37Rv' ye karşı MİK= 2,0 µg/ ml düzeyde inhibitör aktivite göstererek serinin en aktif bileşiği olduğu tespit edilmiştir (Velezheva ve ark. 2016).



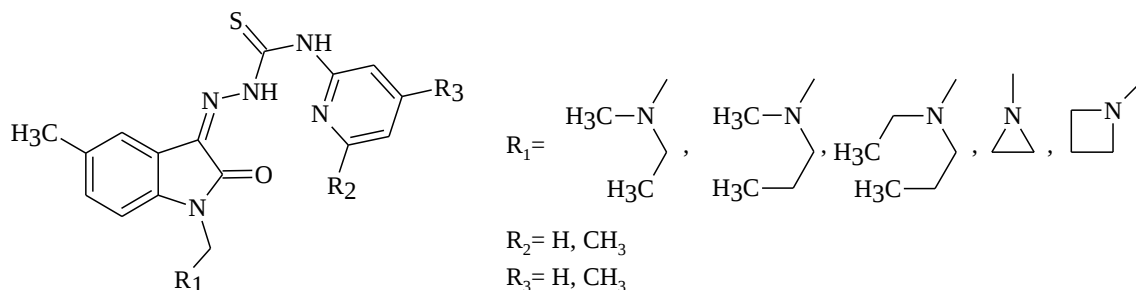
2.3. 1H-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevleri

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

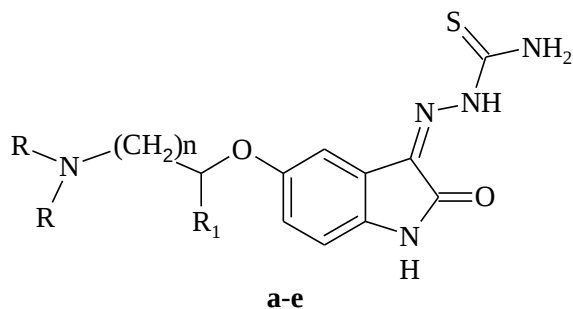
2002 yılında isatin-3-tiyosemikarbazon bileşiğinin *in vivo* antiinflamatuvar aktivitesi sıçan ayaklarındaki ödeme karşı test edilmiştir. İsatın 3-tiyosemikarbazon bileşiği sıçana (400 mg/ kg) oral olarak verilmiş ve ardından formalin ile ödem oluşturulmuştur. Standart ilaç olarak diklofenak sodyumun (50 mg/ kg) kullanıldığı çalışmada, diklofenak sodyumun % 75 oranında ödemi azaltırken, isatin-3-tiyosemikarbazon bileşiğinin % 67 oranında azalttığı tespit edilmiştir (Sridhar ve Ramesh 2002).



1-Süstitüe 5-metilisin ve 4-(süstitüe piridin-2-il)tiyosemikarbazidlerin kondenzasyonları sonucu oluşan isatin 3-tiyosemikarbazon türevlerinin *in vivo* antiinflamatuvar aktivitesi sıçan ayaklarındaki ödeme karşı test edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin % 18-44 oranında inflamasyonu azalttığı gözlenirken, en aktif bileşiğin (% 44) R_1 de N-metil(propil)amino, R_2 de metil gruplarını taşıyan, R_3 de nonsüstitüe bileşik olduğu belirtilmiştir. Standart ilaç olarak diklofenak sodyum (% 64,7) kullanılmıştır (Muthukumar ve ark. 2008).

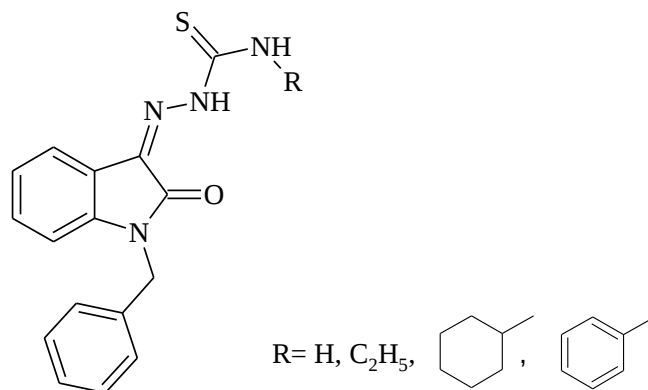


2014 yılında yapılan bir başka çalışmada, bir seri 5-[(2/ 3)-dialkilaminoalkoksi]-1H-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek antiinflamatuvar aktiviteleri *in vivo* olarak test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin 4 saat sonunda % 64-74 oranında sıçan ayaklarında oluşturulan akut inflamasyonu azalttığı gözlenmiştir. Standart bileşik olarak indometazinin kullanıldığı çalışmada, indometazinin % 76 oranında etki göstermesi nedeniyle, sentezlenen bileşikler umut vadecici olarak değerlendirilmiştir (Swathi ve Sarangapani 2014).



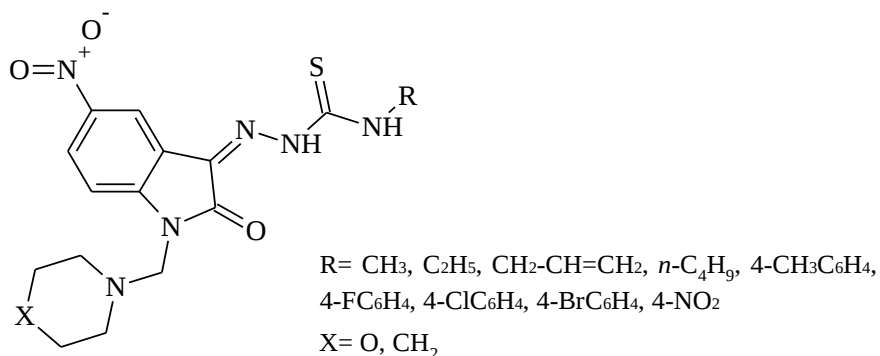
- a:** $R = CH_3$, $R_1 = H$, $n=1$
b: $R = C_2H_5$, $R_1 = H$, $n=1$
c: $R = CH_3$, $R_1 = H$, $n=2$
d: $R = CH_3$, $R_1 = CH_3$, $n=1$
e: $R = (CH_3)_2CH-$, $R_1 = H$, $n=1$

1-Benzilisatin 3-tiyosemikarbazon türevleri, proinflatuvar ajanların oluşumundan sorumlu araşidonik asit yapımında rol alan PLA2 enziminin aktif bölgesine moleküler modelleme ile bağlanmış ve düşük bağlanma enerjileri [(-66,761)-(-50,616) kcal/mol] gözlenmiştir (Haribabu ve ark. 2016).



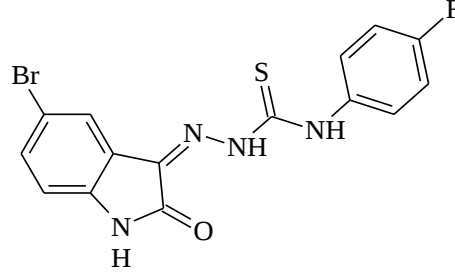
2.3.2. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antikanser Etkileri

1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiklerinin antineoplastik aktivitelerinin araştırıldığı ve önemli verilerin elde edildiği çalışmalar literatürde kayıtlıdır. 5-Nitroisatin tiyosemikarbazon bileşiğinin ve bu bileşiklerin N-Mannich bazlarının sentezlendiği çalışmada, seçilen bir kısım bileşikler 60 kanser hücre dizisine karşı test edilmiştir. 1-(4-Morfolinilmetil)-5-nitroisatin 3-[4-(klorofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin, özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (HOP-62) ve lösemi (HL-60, Molt 4) hücre dizilerine karşı önemli seçici etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (Karalı 2002).

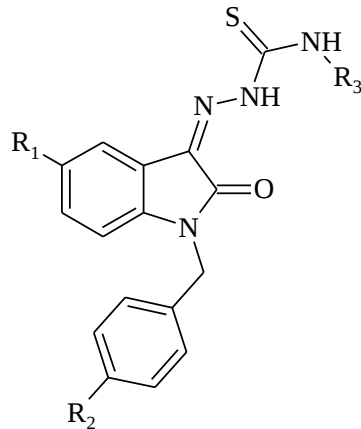


Aynı araştırmacılar tarafından 2002 yılında 5-bromo-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiş, bu türevlerin antikanser etkinlikleri 60 kanser hücre dizisine karşı test edilmiştir. En aktif türevin 5-bromo-3-[N-(4-

florofenil)tiyosemikarbazono]-1*H*-2-indolinon olduğu ve meme (BT549), akciğer (NCI-H23) ve yumurtalık (IGROV1) kanseri hücre dizilerine karşı yüksek sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Karalı ve ark. 2002).



1-Benzilisatin 3-tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlendiği bir başka çalışmada, türevlerin sitotoksik etkileri insan lösemi hücre dizileri (Molt 4/ C8 ve CEM T lenfositleri) ve L1210 karşı test edilmiştir. Tiyosemikarbazon artığının terminal azotuna fenil/ süstitüe fenil gruplarının bağlanmasının aktiviteyi olumlu yönde etkilediği, alisiklik grupların bağlanmasının ise aktiviteyi ortadan kaldırdığı belirlenmiştir. İsatın halkasının 5- konumuna halojen bağlanmasının yine aktiviteyi genel olarak arttırdığı vurgulanmıştır. Sentezlenen türevler arasında R₁ de H, R₂ de H ve R₃ de 4-klorofenil taşıyan bileşiğin Molt 4/ C8 (IC₅₀= 1,4±0,2 µM) ve CEM (IC₅₀= 2,1±0,2 µM) hücre dizilerine karşı standart olarak kullanılan melfalana (Molt 4/ C8 için; IC₅₀= 3,2±0,6 µM, CEM için; IC₅₀= 2,5±0,2 µM) göre daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Karki ve ark. 2009).



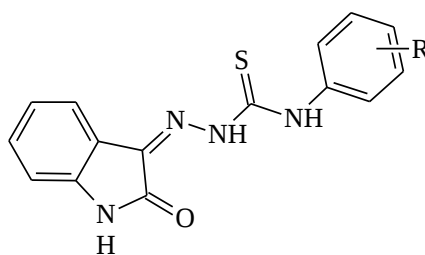
R₁ = H, Br, Cl, CH₃, F

R₂ = H, CH₃, F

R₃ = H, C₆H₅, 4-CH₃C₆H₅, 4-OCH₃C₆H₅,
4-ClC₆H₅, 4-FC₆H₅, 4-OC₂H₅C₆H₅

MDR' ye neden olan P-glikoprotein (P-gp)' e karşı geliştirilen 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (NSC73306) bileşiğinden hareketle, bir seri isatin 3-tiyosemikarbazon bileşiğinin ilaç direnci kazanmış insan adenokarsinom (KB-V1) hücrelerindeki P-gp ekspresyonuna karşı aktiviteleri araştırılmıştır. SAR

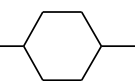
çalışmalarına göre tiyosemikarbazon artığının 4- konumunda alkil ya da aril gruplarının varlığının MDR1 selektifliğine katkı yapmadığı, tiyosemikarbazon artığındaki fenil halkasının *o*- ve *m*- pozisyonlarında bulunan sübstitüentlerin aktiviteyi azalttığı, *p*- pozisyonuna getirilen alkil (metil, izopropil, izobutil vb.) gruplarının ayrıca F, NO₂ gibi elektron çeken sübstitüentlerin aktiviteyi arttırdığı belirtilmiştir (Hall ve ark. 2009). Aynı araştırma grubu tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada tiyosemikarbazon artığında çeşitli alkil, sübstitüe fenil ve farklı halkalı sistemler taşıyan isatin-3-tiyosemikarbazon türevlerinin MDR1 seçicilikleri araştırılmış, fenil halkasının *p*-konumunda *t*-butil taşıyan türevin en aktif türev olduğu belirlenmiştir (Hall ve ark. 2011).



R= 2-F, 2-Cl, 2-OCH₃

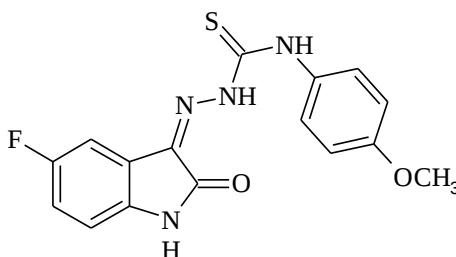
3-CH₃, 3-F, 3-Cl, 3-OCH₃

4-CH₃, 4-F, 4-Cl, 4-OCH₃, 4-OCF₃, 4-OH, 4-NO₂, 4-CH₂CH₃,

4-CH(CH₃)₂, 4-C(CH₃)₃, 4-N(CH₃)₂, 4-O(C₆H₅), 4-COOH, 4-CH₂--CH₃

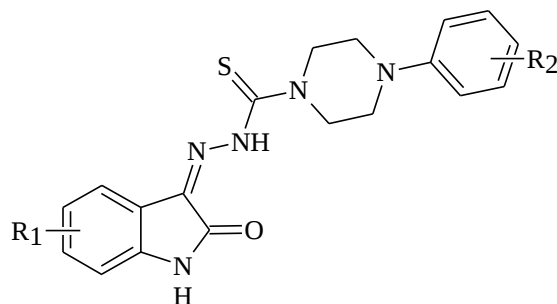
1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (NSC73306)

bileşiğinden hareketle, ilaç direçli kanser hücrelerine karşı yapılan bir başka aktivite çalışmasında 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin MDR1 seçiciliğinin yüksek olduğu belirlenmiştir. (Hall ve ark. 2009; Brimacombe ve ark. 2012; Leoni ve ark. 2016).



2013 yılında yapılan bir çalışmada 4-fenilpiperazin-1-karbotiyohidrazid artığı taşıyan isatin 3-tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek, antiproliferatif etkileri A549, MCF-7 ve HCT-116 hücre dizilerine karşı *in vitro* olarak test edilmiştir. R₁ de 5-Cl, R₂ de nonsübstitüe bileşiğin HCT-116' ya (IC₅₀= 3,49±1,26 µM), R₁ de 5-Cl, R₂ de 2,4-

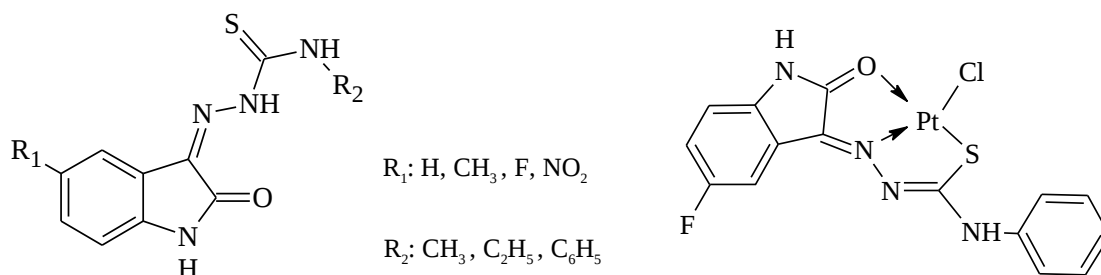
diCH₃ içeren bileşiğin A549' a ($IC_{50} = 3,59 \pm 0,77 \mu M$), R₁ de 5-Cl, R₂ de 2-NO₂ içeren bileşiğin MCF-7' ye ($IC_{50} = 7,49 \pm 1,06 \mu M$) karşı güçlü antiproliferatif etki gösterdiği belirlenmiştir. İsatın halkasının 5- konumuna elektron veren veya zayıf ve orta derecede elektron çeken grupların bulunmasının aktiviteyi artırdığı, güçlü elektron çeken grupların aktiviteyi azalttığı belirtilmiştir. Piperazin halkasının aktiviteye olan katkısını belirlemek amacıyla, piperazin halkası yapıdan çıkarılarak isatin 3-[4-(süstitüe fenil) tiyosemikarbazon] türevleri sentezlenmiş; fakat aktivitenin ortadan kalktığı veya azaldığı belirlenmiştir (Lin ve ark. 2013).



R₁ = H, 5/6-Cl, 5,7-diCl, 4/5/6-Br, 5-F, 5-NO₂, 5-CH₃, 5-OCH₃

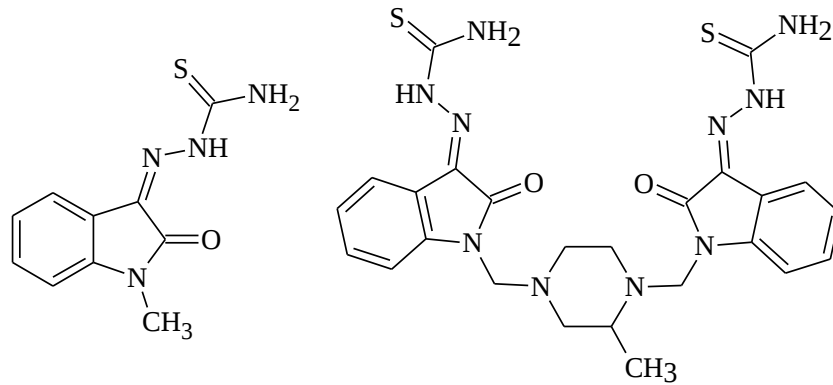
R₂ = H, 2/4-CH₃, 2,4-diCH₃, 2/4-Cl, 2,4-diCl, 2/4-F, 2,4-diF, 2/4-NO₂, 4-OCH₃

2014 yılında yapılan bir çalışmada isatin 3-tiyosemikarbazon türevlerinin *in vitro* koşullarda HCT-116 hücre dizisi üzerindeki antiproliferatif etkileri incelenmiş, 31,4- 338,8 μM düzeyinde antiproliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ali ve ark. 2014b). Aynı araştırma grubu antikanser ilaç olarak kullanılan sisplatinden yola çıkarak isatin 3-tiyosemikarbazon türevlerinin platin ile metal komplekslerini sentezlemişler, *in vitro* antiproliferatif etkilerini HCT-116 hücre dizilerine karşı test etmişlerdir. 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin metal kompleksinin $IC_{50} = 2,8 \mu M$ de sitotoksik etki gösterdiğini belirlemişlerdir (Ali ve ark. 2014a).

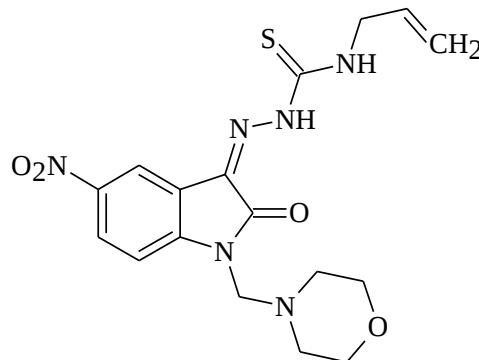


2.3.3. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antiviral Etkileri

İsatin 3-tiyosemikarbazon bileşiğinin ilk antiviral etki araştırmaları 1953 yılında Thompson ve ark. tarafından VV' ye karşı yapılmış ve bu türevlerde antiviral aktivite gözlenmiştir (Bauer ve Sadler 1960). İlerleyen yıllarda 1-metilisatin 3-tiyosemikarbazon (metisazon) ve türevi VV' ye karşı test edilmiş, *N,N'*-bis(metilisatin-3-tiyosemikarbazon)-2-metilpiperazin bileşiğinin *in vivo* olarak metisazon ile aynı, *in vitro* olarak metisazondan daha aktif olduğu belirlenmiştir (Borysiewicz ve Witaliński 1979).

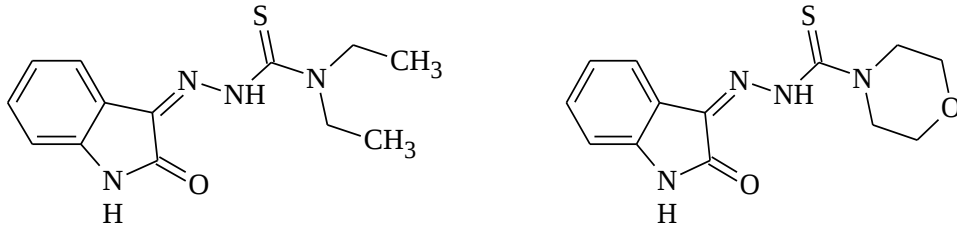


2002 yılında Karalı tarafından sentezlenen 5-nitroisatin 3-tiyosemikarbazon bileşiklerinin Mannich bazları, BVDV ve YFV' ye karşı *in vitro* olarak test edilmiştir. Tiyosemikarbazon artığının terminal azotunda allil ve isatin halkasının 1- konumunda morfolinometil grubu taşıyan bileşiğin YFV' ye karşı zayıf antiviral aktivite gösterirken, BVDV' ye karşı güçlü aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Terzioğlu ve ark. 2006).

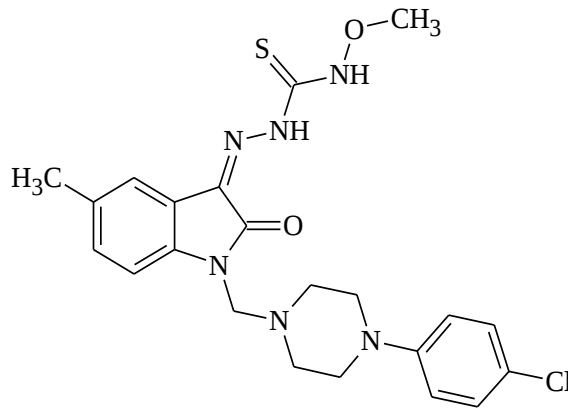


İsatin 3-tiyosemikarbazon türevlerinin HSV-1 ve HSV-2 virüslerine karşı antiviral etkinliklerinin incelendiği çalışmada, tiyoüre grubunun üre grubu ile yer değiştirdiği bileşiklerde aktivitenin gözlenmediği, yine isatinin 1- konumuna metil, etil,

benzil gibi grupların bağlanması aktiviteyi ortadan kaldırdığı ve bu nedenle indol NH' ı ve tiyokarbonil grubunun antiherpetik aktivitede önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Tiyosemikarbazon artığının terminal azotunda monosübstituent bulunmasının yine aktiviteyi olumsuz etkilediği vurgulanmıştır. Bileşikler arasında HSV-2' ye karşı en aktif türevin tiyosemikarbazon artığında dietil grubu taşıyan bileşik ($IC_{50} = 1,54 \pm 0,21 \mu M$) olduğu, HSV-1 virüsüne ise tiyosemikarbazon artığındaki terminal azotun heterosiklik halka içine alındığı morfolino halkası bulunan türevin ($IC_{50} = 1,30 \pm 0,16 \mu M$) olduğu belirlenmiştir (Kang ve ark. 2011).

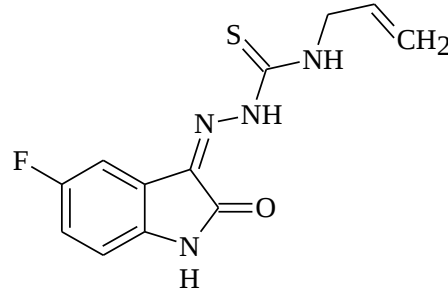


5-Sübstitüe-1-alkil/ arilmetilisatin 3-(4-hidroksi/ 4-metoksitiyosemikarbazon) türevleri sentezlenerek, anti-HIV aktiviteleri MT-4 hücreleri üzerinde *in vitro* olarak araştırılmıştır. Tiyosemikarbazon artığının terminal azotunda metoksi grubu taşıyan bileşiklerin, hidroksi grubu taşıyan türevlere kıyasla daha aktif olduğu belirtilirken, en güçlü HIV-1 RT inhibisyonu yapan bileşiğin ($EC_{50} = 1,69 \mu M$) isatinin 1- konumunda 4-(klorofenil)piperazinilmetil, 5- konumunda metil, tiyosemikarbazon artığında ise 4-metoksi grupları taşıyan türev olduğu tespit edilmiştir (Banerjee ve ark. 2011).

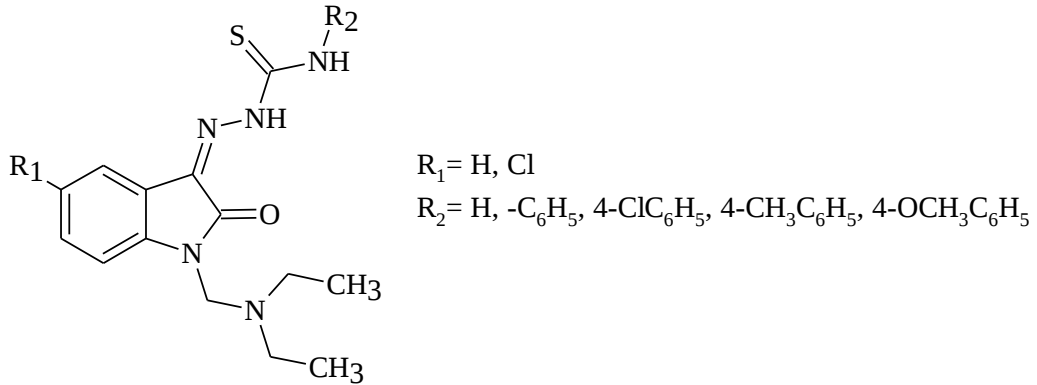


5-Floroisatin 3-tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlenerek antiviral etkinliklerinin belirlendiği bir başka çalışmada, sentezlenen türevler VSV' ye karşı test edilmiştir. Sentezlenen türevler arasında 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-

allil)tiyosemikarbazon bileşiğinin viral replikasyonu inhibe eden en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir (Abbas ve ark. 2013).

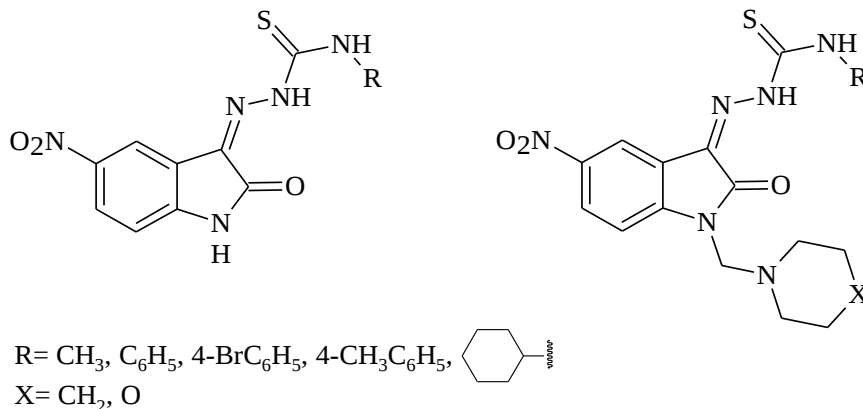


2013 yılında, isatin halkasının 1-konumunda dietilaminometil artığı taşıyan bir seri 5-süstitüe isatin 3-tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek antiviral aktiviteleri, HSV-1, HSV-2, VV ve VSV gibi birçok virüs ile enfekte edilmiş HEL hücre kültürlerinde test edilmiştir. R₁ de klor, R₂ de hidrojen ve R₁ de hidrojen, R₂ de fenil/ 4-klorofenil/ 4-metilfenil/ 4-metoksifenil taşıyan bileşiklerin 11-20 µM düzeyde antiviral aktivite gösterdiği bulunmuştur (Karki ve ark. 2013).

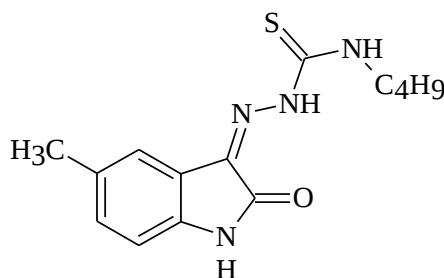


2.3.4. 1H-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Antitüberküloz Etkileri

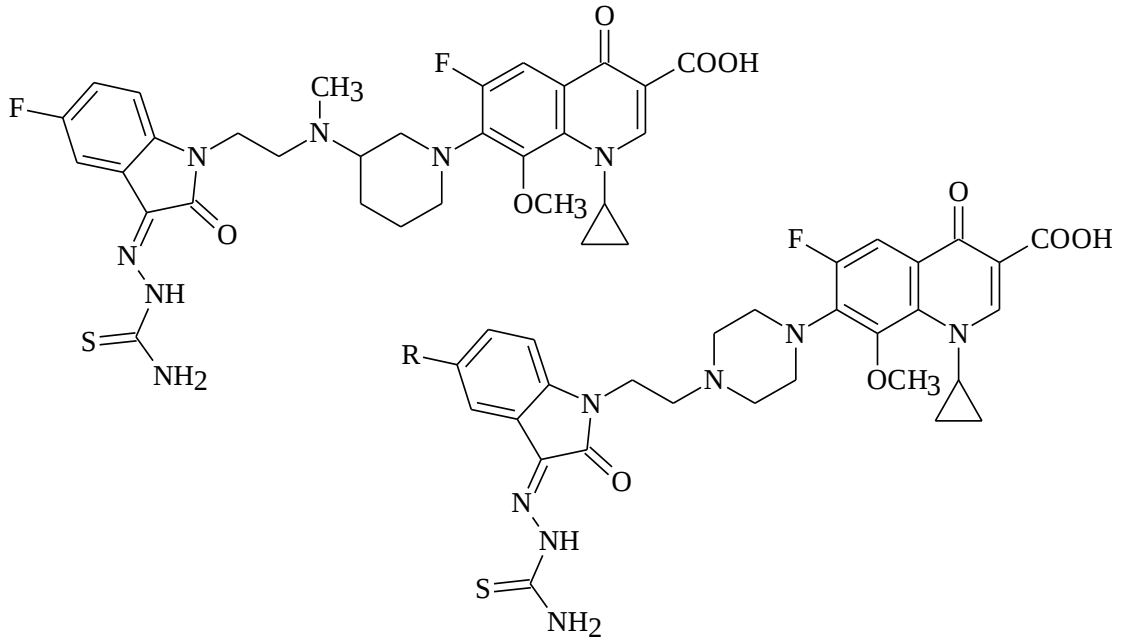
2002 yılında Karalı ve 2006 yılında Terzioğlu ve ark. tarafından sentezlenen 5-nitro-1H-indol-2,3-dion 3-(4-süstitüe fenil)tiyosemikarbazon ve N-Mannich bazlarının MTB H37Rv' ye karşı aktiviteleri test edilmiştir. R de sikloheksil/ 4-bromofenil/ 4-metilfenil içeren 5-nitro-1H-indol-2,3-dion 3-(4-süstitüe fenil)tiyosemikarbazon türevlerinin % 90-93 oranında inhibitör etki, X de oksijen, R de metil/ sikloheksil/ fenil/ 4-metilfenil ve X de metilen, R de sikloheksil/ 4-metilfenil taşıyan 5-nitro-1-morfolino/piperidinometil-1H-indol-2,3-dion 3-(4-süstitüe fenil)tiyosemikarbazon türevlerinin % 87-96 oranında inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir (Karı 2002; Karalı ve ark. 2007).



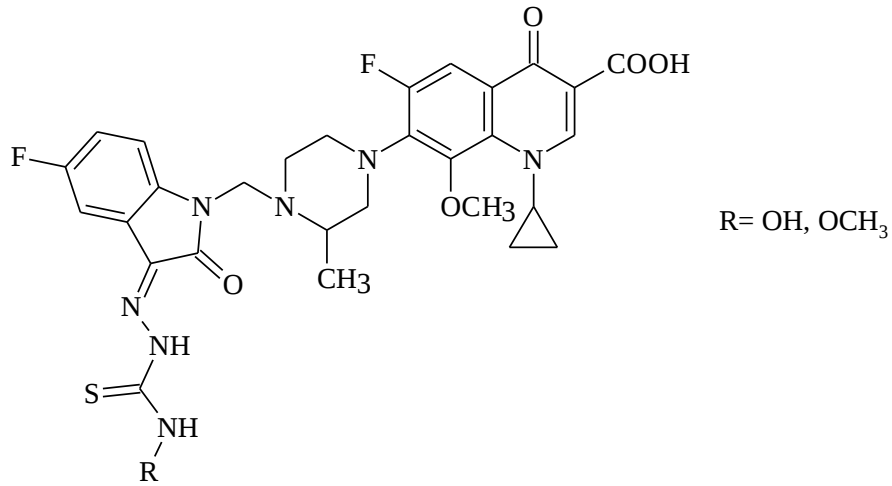
2008 yılında yapılan bir başka çalışmada 5-metil/ triflorometoksi-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevleri sentezlenerek MTB H37Rv' ye karşı aktiviteleri test edilmiştir. Türevler arasında en aktif bileşiğin ($\text{IC}_{50} = 0,418$; $\text{IC}_{90} = 0,911 \mu\text{g/ml}$) isatinin 5- konumunda metil, tiyosemikarbazon artığında *n*-butil taşıyan bileşik olduğu belirtilmiştir. Tiyosemikarbazon artığına bağlı alkil zincirinin uzamasının ve isatinin 1- konumunda süstitüent olmamasının aktiviteyi olumlu yönde etkilediği kaydedilmiştir (Güzel ve ark. 2008).



İsatin 3-tiyosemikarbazon ve florokinolon türevi antibiyotiklerden balofloksasinin etilen köprüsüyle bağlanması sonucu elde edilen türevlerden, isatin artığının 5- konumunda flor taşıyan türevin MTB H37Rv' ye karşı inhibitör etki gösterdiği ($\text{MİK} = 8 \mu\text{g/ml}$) tespit edilmiştir (Feng ve ark. 2010). Aynı çalışma grubu tarafından yapılan bir başka çalışmada isatin 3-tiyosemikarbazon türevleri ile 8-metoksisiprofloksasin türevleri etilen köprüsü ile bağlanmış, 5- konumunda flor veya hidrojen taşıyan türevlerin $1,02\text{-}1,05 \mu\text{M}$ düzeyde inhibisyon yaptığı belirlenmiştir (Feng ve ark. 2011).

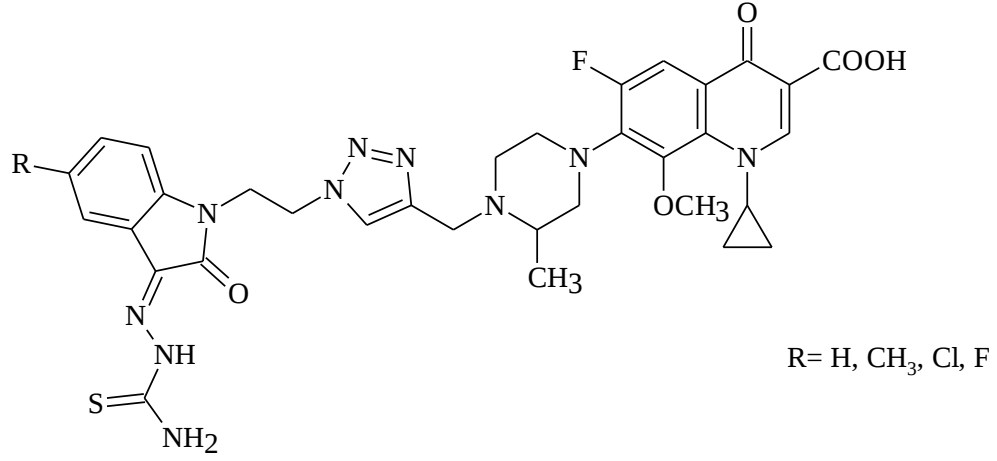


2011 yılında yapılan benzer bir çalışmada isatin 3-tiyosemikarbazon türevleri ile gatifloksasin metilen köprüsü ile bağlanması sonucu oluşan türevlerden isatinin 5-konumunda flor ve tiyosemikarbazon artığının terminal azotunda hidroksil ve metoksi grupları taşıyan iki bileşiğin 0,15-0,16 μM düzeyde inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (Banerjee ve ark. 2011).



Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise gatifloksasin-1*H*-1,2,3-triazol-isatin 3-tiyosemikarbazon hibritleri sentezlenerek antimikobakteriyel etkinlikleri MTB H37Rv' ye, ayrıca rifampisin, izoniazid ve etambutole dirençli MDR-TB' ye karşı test edilmiştir. Bu bileşiklerin MTB H37Rv' ye karşı 0,025-0,39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ düzeyde, MDR-TB' ye karşı 0,06-0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ düzeyde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir. MTB H37Rv' ye karşı en aktif bileşiğin (MİK= 0,025 $\mu\text{g}/\text{ml}$) isatinin 5-konumunda flor taşıyan bileşik, MDR-TB'

ye karşı en aktif bileşiğin ise (MİK= 0,06-0,5 µg/ ml) isatinin 5- konumunda klor taşıyan bileşik olduğu ve selektif indekslerinin gatifloksasine oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Xu ve ark. 2017).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

5-Floroisatin, metil iyodür, etil bromür, hidrazin hidrat, fenil izotiyosiyanat, (3/4-florofenil)izotiyosiyanat, (3/4-klorofenil)izotiyosiyanat, (3/4-metilfenil)izotiyosiyanat, (4-triflorometilfenil)izotiyosiyanat, (4-triflorometoksifenil)izotiyosiyanat, (4-etilfenil)izotiyosiyanat, (4-bromofenil)izotiyosiyanat, (3/4-metoksifenil)izotiyosiyanat, (4-metiltiyofenil)izotiyosiyanat.

3.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre*	Shimadzu UV-1601
İnfrared Spektrofotometre	Shimadzu IRAffinity-1 FTIR
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre	Varian ^{UNITY} INOVA (500 MHz) Varian Mercury (Agilent) (400 MHz) Varian Mercury 300 NMR (300 MHz) Oxford (60 MHz)
Kütle Spektrometresi	Waters 2695 Alliance Micromass ZQ LC/MS
Elemental Analiz Cihazı	Thermo Finnigan Flash EA 1112
Erime Derecesi Aleti**	Büchi Melting Point B-540

3.2. Kromatografik Çalışmalar

Sentez çalışmaları esnasında reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığını belirlemek ve sentezlenen moleküllerin saflık tayinini yapmak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) faydalanılmıştır. Reaksiyon kabından alınan numuneler ve başlangıç maddeleri, adsorban olarak 0,25 mm kalınlığında silikajel HF₂₅₄ kaplanmış alüminyum plaklara tatbik edilmiş ve çeşitli oranlarda hazırlanmış etil asetat-sikloheksan (1:1,5/ 1:2/ 1:3) mobil faz sistemi kullanılarak kontrol edilmiştir. Plaklar üzerinde bulunan lekeler 254 nm dalga boyundaki ultraviyole (UV) ışık altında değerlendirilmiştir. Kromatogramlar UV ışık altında incelendiğinde lekeler mor renkli gözlenmiştir.

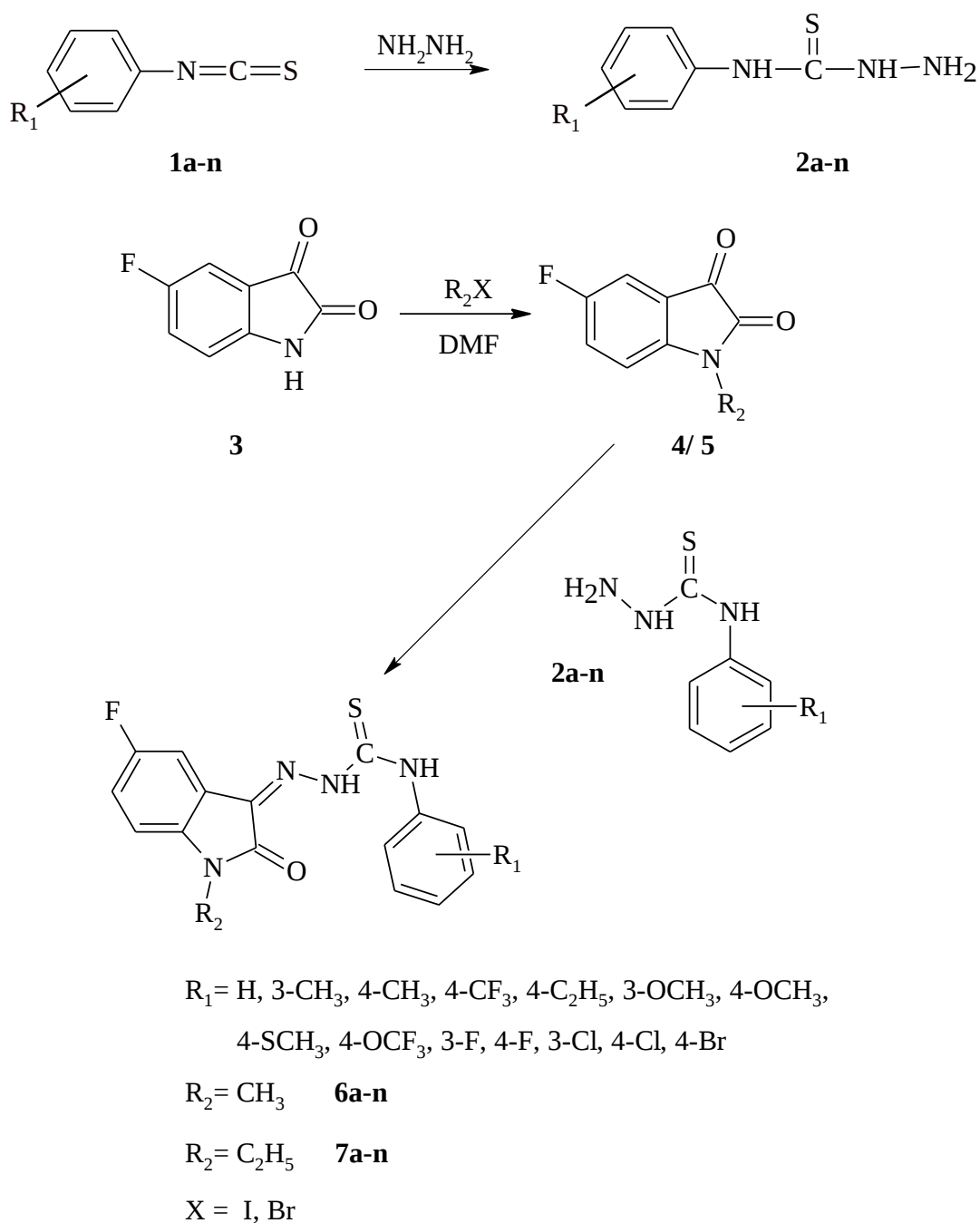
* Spektrumlar 1 mg madde 0,02 ml DMSO içeren 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

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

3.3. Sentez Çalışmaları

3.3.1. Genel Sentez Yöntemleri

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6/ 7) genel sentezi Şema 3-1' de verilmiştir.



Şema 3-1: 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6, 7) genel sentez şeması

3.3.1.1. 4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin (2) genel sentez yöntemi

(Süstitüe fenil)izotiyosiyanatın **1** (50 mmol) 20 ml etanoldeki çözeltisi, buz içerisinde soğutulmuş hidrazin hidratin (50 mmol) 20 ml etanoldeki çözeltisine damla damla ilave edilerek magnetik karıştırıcıda devamlı karıştırılır. Çöken ürün süzülür ve etanol ile billurlandırılır.

3.3.1.2. 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (4, 5) genel sentez yöntemi

10 ml DMF içinde 0,82 g (5 mmol) 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **3** ile 0,97 g (7 mmol) susuz K₂CO₃ oda ısısında 1 saat karıştırılır. Üzerine metil/ etil halojenür (15 mmol) ve katalizör olarak 0,17 g (1 mmol) susuz KI eklenir. Reaksiyon sonlanıncaya kadar 50-60 °C’ de geri çeviren soğutucu altında magnetik karıştırıcıda karıştırılarak ısıtılır. Kuruluğa kadar uçurularak elde edilen ürün, su ile yıkanarak katılaştırılır.

3.3.1.3. 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil) tiyosemikarbazon] türevlerinin (6, 7) genel sentez yöntemi-1

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion (**4, 5**) (2,5 mmol) 10 ml etanolde su banyosunda ısıtılarak çözündürülür. Üzerine 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazid (**2**) (2,5 mmol) eklenerek, reaksiyon sonlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Oluşan ürün süzülür ve uygun saflaştırma işlemleri ile saflaştırılır.

3.3.1.4. 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil) tiyosemikarbazon] türevlerinin (6, 7) genel sentez yöntemi-2

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion (**4, 5**) (2,5 mmol) 10 ml etanolde su banyosunda ısıtılarak çözündürülür. Üzerine 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazid (**2**) (2,5 mmol) ve eser miktarda sülfürik asit içeren etanol çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon sonlanıncaya kadar geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Oluşan ürün süzülür ve uygun saflaştırma işlemleri ile saflaştırılır.

3.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları

3.4.1. Ligand Veri Bankasının Hazırlanması

3.4.1.1. İnterlökin-1 Reseptör (IL-1R) Yapısı için Ligand Veri Bankasının Hazırlanması

IL-1R yapısı için moleküler modelleme çalışması Koç Üniversitesi, Kimya ve Biyoloji Mühendisliği öğretim üyesi Prof. Dr. Burak Erman, ligand-amino asit etkileşimleri ise İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim elemanı Araş. Gör. Özge Soylu tarafından yapılmıştır.

Moleküller, Discovery Studio Visualizer (v4.5, Dassault Systèmes BIOVIA, California, Amerika Birleşik Devletleri) programında sdf formatında hazırlanmış, hidrojen atomları eklenmiş ve BIOVIA Materials Studio Forcite Plus (Dassault Systèmes BIOVIA, California, Amerika Birleşik Devletleri) programında Dreiding yöntemi ile enerji minimizasyonu uygulanmıştır. En düşük enerji konformasyonunda bağ uzunlukları ve bağ açıları olması gereken değerlere getirilmiş, torsion açıları ise serbest bırakılmıştır. Proteine bağlanma sırasında almaları gereken değerler bağlanma programı tarafından hesaplanmış, bağlanma serbest enerjilerinin tayininde kullanılmıştır. Bağlanma sonrası elde edilen kompleksler Discovery Studio Visualizer v4.5 programı ile incelenmiştir.

3.4.1.2. Herpes Simplex Virüs Yapıları için Ligand Veri Bankasının Hazırlanması

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

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

3.4.2. Protein Yapılarının Hazırlanması

3.4.2.1. IL-1R Yapısının Hazırlanması

Bilgisayar ortamında IL-1R inhibitör tayini için gerekli olan IL-1R' nin kristal yapısı (pdb: 4DEP; 3,1 Å) Protein Data Bank'tan elde edilmiştir. Bu kristal yapıda IL-1 β , IL-1R tip 1, IL-1R aksesuar protein ve ligand olarak da N-asetil-D-glukozamin

bulunmaktadır (Thomas ve ark. 2012). Ligand-protein bağlanma ilişkilerini bozabileceği düşünüldüğü için su molekülleri ile N-asetil-D-glukozamin ve interlökin 1-beta yapıları Discovery Studio Visualizer v4.5 programı ile silinmiş, eksik kalan hidrojen atomları tamamlanmış, enerji minimizasyonu yapılarak mol2 dosyası halinde kristal protein yapısı kaydedilmiştir.

3.4.2.2. Herpes Simlex Virüs Yapılarının Hazırlanması

HSV-1 (KOS) için Zaev-Ben-Mordehai ve ark. tarafından elektron mikroskopuyla aydınlatılmış yapı (pdb: 5FZ2; 23 Å), HSV-2 (G) için Lee ve ark. tarafından X-ray kristalografi ile aydınlatılmış yapı (pdb: 3W9E; 2,3 Å) ve HSV-1 (TK) için Champness ve ark. tarafından yine X-ray kristalografi ile aydınlatılmış yapı (pdb: 1KI8; 2.2 Å) kullanılmıştır (Champness ve ark. 1998; Lee ve ark. 2013; Zaev-Ben-Mordehai ve ark. 2016). Tüm protein yapıları ligantlarından, substratlarından ve oligomerlerinden ayrılmış, monomerik yapıda modellenmiştir. Daha sonra her protein 6.0 nm x 6.0 nm x 10.0 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 (v5.0, GROMACS, Stockholm, Sweden) ile, HSV-1 (TK) proteini ise YASARA Structure v17.1.28 programı ile simüle edilmiştir. Simülasyonların sonunda dengelenmiş ve simülasyonlardaki protein yapılarının hepsini temsil eden ortalama bir yapı elde edilmiş, moleküler yavaşma simülasyonlarında hazırlanan bu protein (makromolekül) yapıları kullanılmıştır.

3.5. Moleküler Docking Çalışmaları

3.5.1. IL-1R Yapısı için Moleküler Docking Çalışmaları

PDB; 4DEP dosyası içinde doğal inhibitör IL-1 β ile IL-1R etkileşiminden yola çıkılarak bağlanma bölgesi belirlenmiştir. Ligand veri bankası aktif bölgeye genetik algoritma ile GOLD programında (The Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, Birleşik Krallık) docking işlemi yapılmıştır. Her ligand toplam 10 kez dock

edilerek yüksek skorlu pozlar aranmıştır. En yüksek skor gösteren 3 poz analiz için kaydedilmiştir.

3.5.2. Hepes Simplex Virüs Yapıları için Moleküler Docking Çalışmaları

Klasik moleküler dinamik simülasyonlarından elde edilen protein yapılar moleküler yavaşma simülasyonları için Autodock Tools (v1.5.6, The Scripps Research Institute, La Jolla, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanılarak hazırlanmıştır. Her atoma Gasteiger yükleri eklenmiş ve bütün proteini kapsayacak şekilde bir simülasyon kutusunun içine yerleştirilmiştir. Yavaşma simülasyonları Autodock Vina (The Scripps Research Institute, La Jolla, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanılarak, sabit protein hareketli ligant prensibiyle uygulanmıştır.

3.6. Biyolojik Etki Araştırmaları

3.6.1. Antiinflamatuvar Aktivite Tayini

Antiinflamatuvar aktivite çalışmaları Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Hakan Sedat Örer tarafından yapılmıştır.

3.6.1.1. Hücre Kültürü Testleri

Bileşiklerin *in vitro* aktiviteleri ikili bir hücre kültürü serisi (HEK BLUE™ IL-1 β hücreleri ve HEK BLUE™ hTLR2 hücreleri) kurularak, salgılanan alkalin fosfataz miktarının ölçümü yoluyla test edilmiştir. Bu yöntem, Toll benzeri reseptör 2 (TRL2)'yi eksprese eden HEK BLUE hücrelerinin lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmasını takiben interlökin-1 β (IL-1 β) salgılaması ve salgılanan IL-1 β 'nin IL-1R eksprese eden diğer bir HEK BLUE hücre dizisini uyararak alkalin fosfataz salgılatması esasına dayanmaktadır. Salgılanan alkalin fosfataz miktarın SEAP (salgılanmış embriyonik alkalin fosfataz) deneyi ile ölçülmektedir. Aktivite dışında bileşiklerin seçicilikleri de test edilmiştir. Bileşiklerin IL-1R'yi inhibe ederken TLR2'yi inhibe etmemesi istenmektedir. Bu deneylerde, bileşiklerin varlığında, IL-1R eksprese eden hücre dizileri, IL-1 β ile, TLR2 eksprese eden hücre hatları ise LPS ile uyarılarak salgılanan alkalin fosfataz miktarları ölçülmüş, IL-1 β ve LPS ile elde edilen IC₅₀ değerleri karşılaştırılarak, bileşiğin IL-1R reseptörlerini hangi düzeyde seçici biçimde bloke ettiği değerlendirilmiştir (Gatfar 2015 pp. 18-47).

3.6.1.2. Hücre Canlılık Testi

Hücre canlılığının değerlendirilmesi 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2*H*-tetrazolyum (MTS) metodu ile yapılmıştır. Bileşiklerin stok solüsyonları 10 mM olacak şekilde DMSO içinde çözülerek hazırlanmıştır. 96 kuyucuklu hücre plakları kullanılmıştır. Her bileşik, 20 μ M' dan başlayarak 12 farklı konsantrasyonda seri seyreltme ile hazırlanıp test edilmiştir. Seyreltmeler için, önceden ısıtılmış DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) kültür ortamı (% 10 fetal sığır serumu + % 1 penisilin/ streptomisin) kullanılmıştır. HEK BLUE hücre dizilerinin hazırlanması için % 1 DMSO' lu DMEM hazırlanıp kuyucuklara ilave edilmiştir. Her kuyucukta 3×10^4 hücre olacak şekilde hücre süspansiyonu hazırlanmış, üzerine agonist (HEK BLUETM IL-1 β hücreleri için hIL-1 β proteini ve HEK BLUETM TLR2 hücreleri için LPS) eklendikten sonra her kuyucuğa 150 μ l eklenmiş ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonra deney plakları, SEAP' te kullanılmak üzere 40 μ l'si transfer edildikten sonra, MTS deneyi için kullanılmıştır. Her bir kuyuya 15 μ l MTS reaktifi eklenmiş, ardından deney plakları 3 saat boyunca inkübasyona bırakılmış ve 3 saatlik inkübasyon sonrasında her bir kuyudaki absorbans 490 nm' de ölçülmüştür (Gatfar 2015 pp. 18-47).

3.6.1.3. SEAP Deneyi

SEAP deneyinin amacı salgılanan alkalen fosfataz miktarının ölçülmesidir. 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 kullanılmaktadır. Bu deney için önceden kolorimetrik solüsyon olarak 1 litre (l) 2 M dietanolamin çözeltisi hazırlanmış, üzerine, 1 mM MgCl₂ ve 0,5 mM ZnCl₂ eklenmiş, daha sonra 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 karıştırılmıştır. 96 kuyucuklu plağa 20 μ l CHAPS eklenmiştir. Üzerine 24 saat önceden hazırlanmış hücre süspansiyonundan 40 μ l, kolorimetrik solüsyondan 200 μ l ilave edilmiş ve 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrasında her bir kuyudaki absorbans 405 nm' de ölçülmüş ve konsantrasyon yanıt eğrileri çizilmiştir (Gatfar 2015 pp. 18-47).

3.6.2. Antikanser Aktivite Tayini

Antikanser aktivite çalışmaları Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Miriş Dikmen tarafından yapılmıştır.

3.6.2.1. Hücre Kültürü ve Tedavileri

Bileşiklerin sitotoksik etkilerini incelemek amacıyla bu çalışmada, U87-MG insan glioblastoma (ATCC® HTB-14™) ve A549 insan akciğer adenokarsinoma (ATCC® CCL-185™) hücre grupları, kontrol grubu için CCD-19LU insan normal akciğer fibroblast (ATCC® CCL-210™) hücre grubu kullanılmıştır. Hücre grupları 37 °C’ de % 5 CO₂ ile nemlendirilmiş, 2 mM L-glutamin, % 10 fetal sıgır serumu ve % 1 penisilin/ streptomisin ilave edilerek zenginleştirilmiş EMEM (Eagle’s Minimum Essential Medium) kültür ortamı kullanılarak inkübe edilmiştir. Pozitif kontrol olarak sisplatin kullanılmıştır. Bileşikler ve pozitif kontrol grupları DMSO içinde çözülmüştür. Kontrol olarak % 0,1 DMSO kullanılmıştır (Mosmann 1983; Dikmen ve ark. 2011).

3.6.2.2. [3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] (MTT) Hücre Canlılık Testi

Hücre grupları, her plakadaki hücre sayısı 5×10^3 olacak şekilde 96’ lık mikropalaklara ekilmiştir. Ekilen hücreler önce kültür ortamı içinde 24 saat farklı konsantrasyonlardaki (400, 200, 100 ve 50 µM) bileşikler ile inkübe edilmiş, daha sonra 0,5 mg/ ml MTT çözeltisi ilave edilerek 4 saat daha inkübe edilmiştir. İnkübasyon işleminden sonra kültür ortamı plakalardan uzaklaştırılarak yerine 100 µl DMSO ilave edilmiş ve 540 nm de absorbans değerleri ölçülmüştür (Mosmann 1983; Dikmen ve ark. 2011).

3.6.3. Antiviral Aktivite Tayini

Sentezlenen bileşiklerin (6a, 6d, 6j, 6l, 7a ve 7j hariç) antiviral aktiviteleri ve sitotoksiteleri Leuven Katolik Üniversitesi Rega Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü Viroloji ve Kemoterapi Laboratuvarı’ nda Prof. Dr. Lieve Naeasens tarafından HSV-1, HSV-2, HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r, VV, adenovirüs-2, insan koronavirüsü, influenza A (H1N1, H3N2), influenza B, VSV, coxsackie virüs B4, respiratuvar sinsitiyal virüs, parainfluenza-3 virüsü, reovirüs-1, sindbis virüsü, punta toro virüsü ve sarı humma virüslerine karşı test edilmiştir. Ayrıca 6g, 6n, 7g, 7k, 7m ve 7n bileşikleri HIV-1 (strain IIIB) ve HIV-2 (strain ROD) virüslerine karşı test edilmiştir.

3.6.4. Antitüberküloz Aktivite Tayini

Antitüberküloz aktivite çalışmaları Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Zerrin Cantürk tarafından yapılmıştır.

3.6.4.1. Hücre Kültürü Testleri

MTB H37Rv (ATCC 27294), mikobakteriyel büyüme indikatör tüpü (BD BACTEC™ MGIT™) içerisinde yedi günde canlandırılmıştır. Daha sonra antitüberküloz aktivite tayini için Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri hazırlanmış, besiyerini zenginleştirmek için ADC (albümin-dekstroz-katalaz) ve oleik asit ilave edilmiştir. Geliştirilen mikroorganizmalar Mc Farland Standart No:1' e göre ayarlanarak deneyler için hazır hale getirilmiştir (Foongladda ve ark. 2002; Raut ve ark. 2008).

3.6.4.2. Hücre Canlılık Testi

Bileşikler 0,97-500 µg/ ml konsantrasyonda hazırlanmıştır. Pozitif kontrol olarak rifampisin kullanılmıştır. Bileşikler 96 kuyucuklu plakalarda MTB ile 7 gün 37 °C' de inkübe edilmiştir. Üzerlerine 20 µl MTT canlılık boyası ilave edilip, 24 saat daha aynı koşullarda inkübe edilmiştir. İnkübasyon işleminden sonra 570 nm' de absorbans değerleri ölçülmüş, canlılık durumları değerlendirilmiştir (Foongladda ve ark. 2002; Raut ve ark. 2008).

4. BULGULAR

4.1. Sentezlenen Maddelere Ait Bulgular

4.1.1. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] (6a)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,42 g (2,5 mmol) 4-(fenil)tiyosemikarbazid **2a'** dan 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 40 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,69 g (% 84). 3.3.1.4' de verilen 2. sentez yöntemine göre geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,72 g (% 88). Oluşan ürün distile su ile katılaştırıldıktan sonra etanolle yıkanarak saflaştırılır. Kırmızı-kahve renkli madde 242-247 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4-** Rf: 0,35; **6a-** Rf: 0,62

Elementel Analiz: C₁₆H₁₃FN₄OS (MA: 328,36 g/mol)

Hesaplanan C: 58,52; H: 3,99; N: 17,06

Bulunan C: 58,46; H: 4,05; N: 16,72

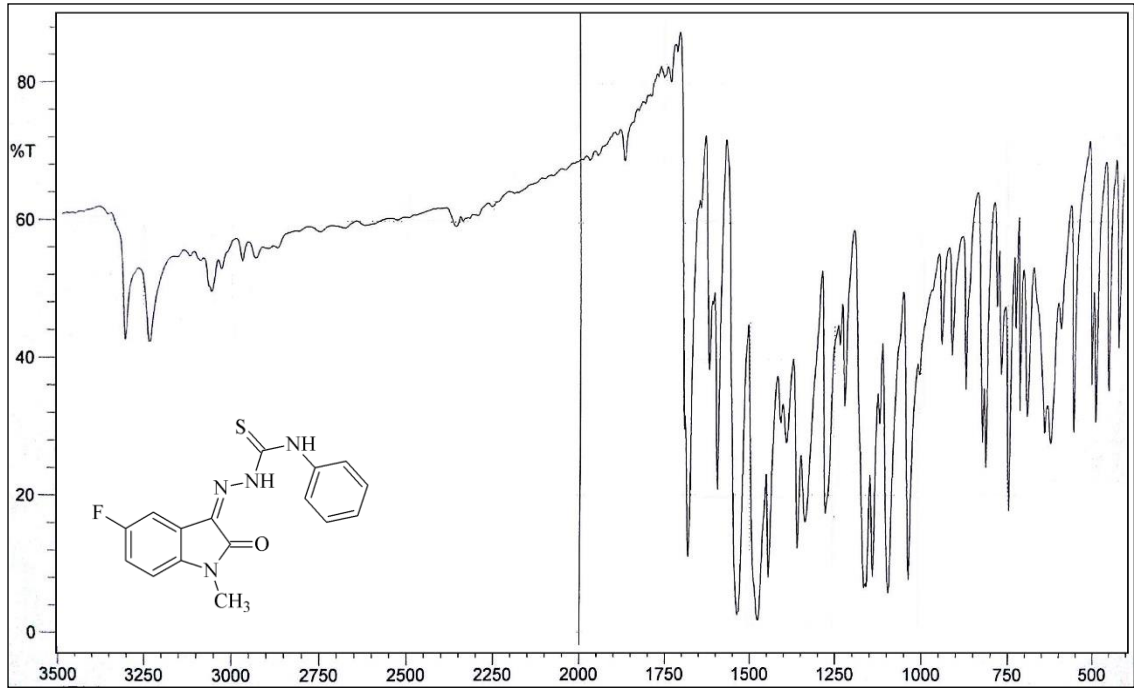
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 225,5 (53 424); 252,5 (14 349); 260,5* (13 134); 287,5 (4662); 364 (27 615).

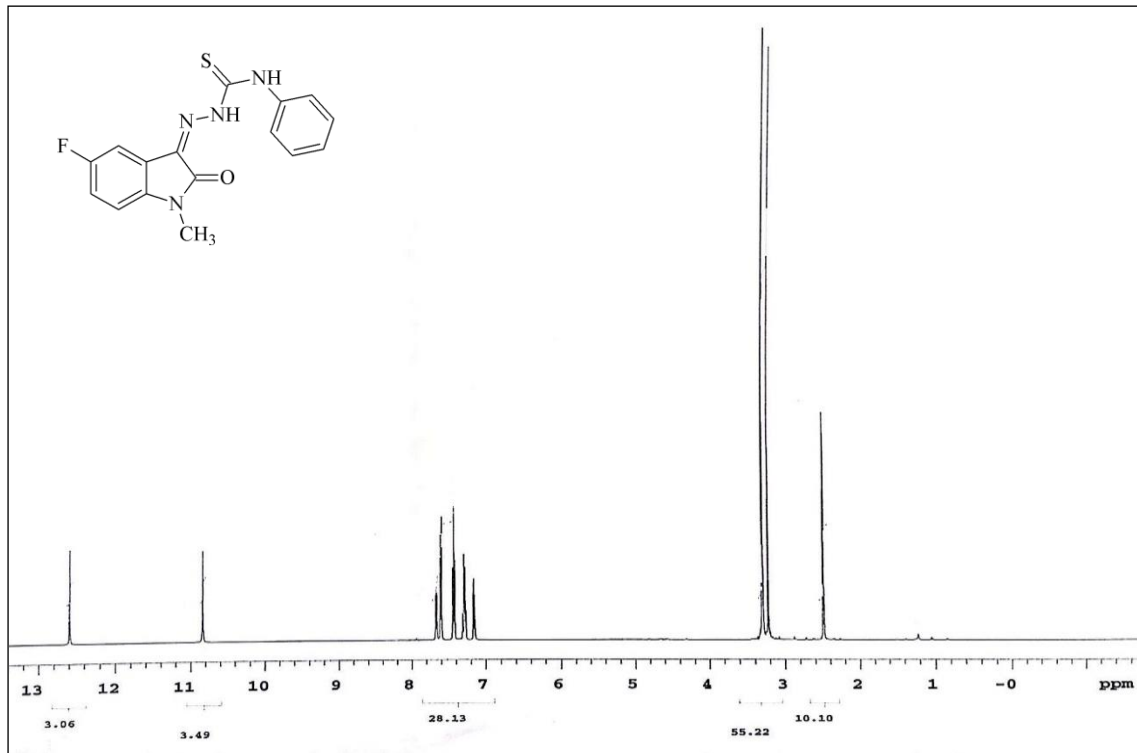
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3300, 3232 (N-H g.b.); 3057, 3030 (Ar. C-H g.b.); 2970, 2872 (Al. C-H g.b.); 1691 (C=O g.b.); 1620, 1595, 1537, 1475 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1359 (C-N g.b.); 1276 (C=S g.b.); 1159 (C-F g.b.); 939, 869, 767 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 910, 746, 692 (monosüstitüe Ar. C-H e.b.)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ_(ppm): 3,22 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,16 (1H, dd, J= 8,8; 3,9 Hz, ind. C₇-H); 7,27-7,32 (2H, m, ind. C₆-H, fen. C₄-H); 7,43 (2H, t, J= 7,8 Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,60 (2H, d, J= 7,8 Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,67 (1H, dd, J= 8,0; 2,7 Hz, ind. C₄-H); 10,76 (1H, s, N₄-H); 12,55 (1H, s, N₂-H).

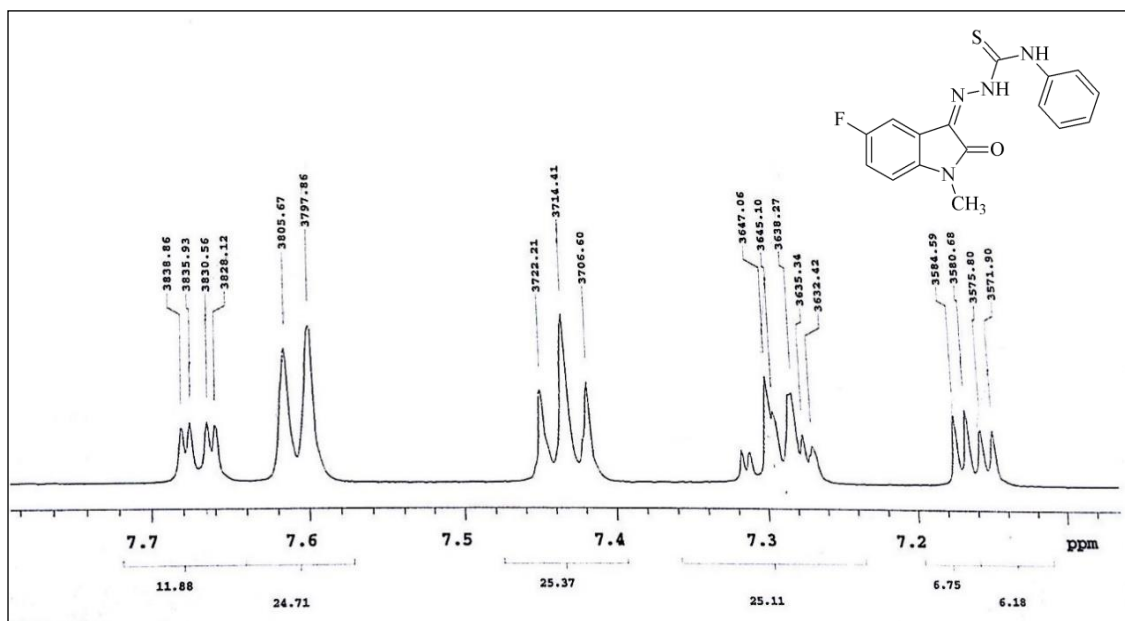
* Omuz



Şekil 4-1: Madde 6a' nın IR spektrumu

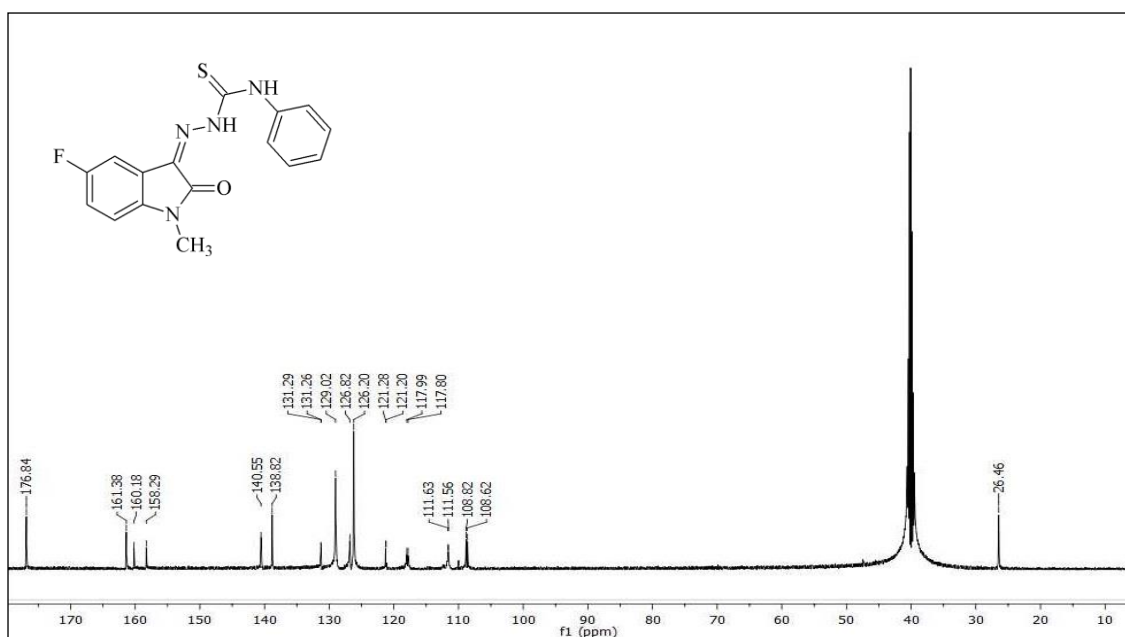


Şekil 4-2: Madde 6a' nın ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



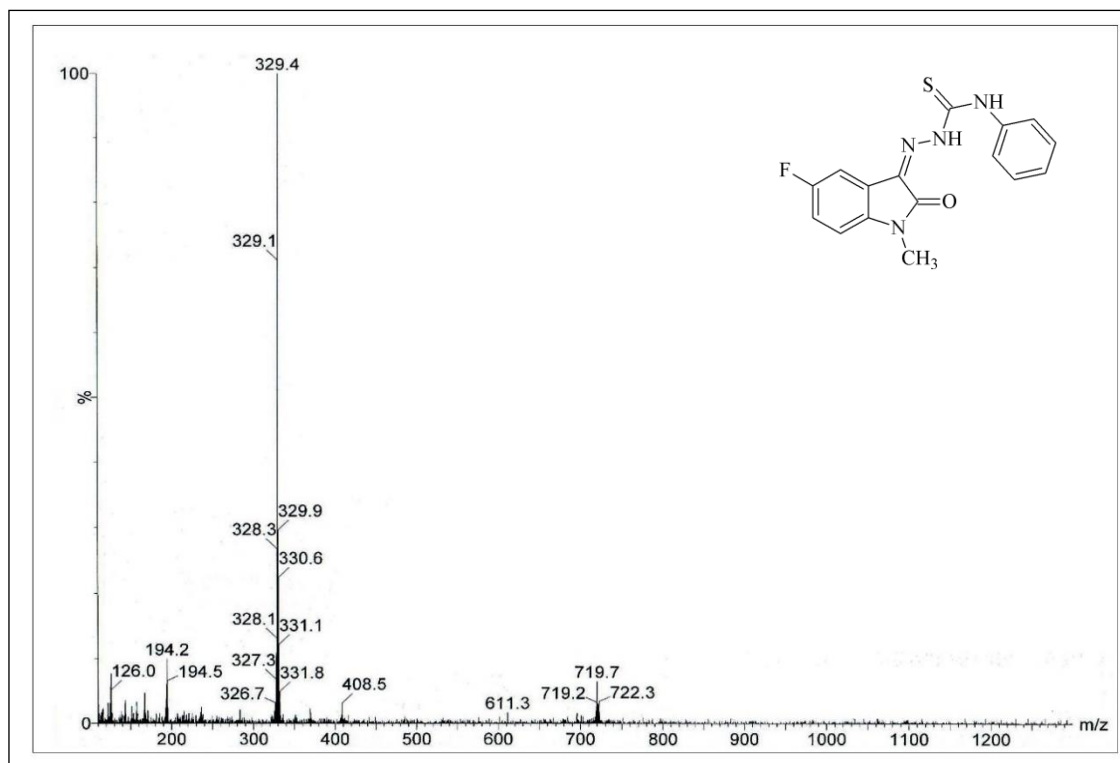
Şekil 4-3: Madde 6a' nın ¹H-NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)

¹³C-NMR (Decouple) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ(ppm): 26,46 (ind. N-CH₃); 108,72 (d, *J*= 26,1 Hz, ind. C₄); 111,59 (d, *J*= 8,4 Hz, ind. C₇); 117,90 (d, *J*= 24,0 Hz, ind. C₆); 121,24 (d, *J*= 9,6 Hz, ind. C_{3a}); 126,20 (fen. C_{2,6}); 126,82 (fen. C₄); 129,02 (fen. C_{3,5}); 131,28 (d, *J*= 2,7 Hz, ind. C₃); 138,82 (fen. C₁); 140,55 (ind. C_{7a}); 159,24 (d, *J*= 237,9 Hz, ind. C₅); 161,38 (ind. C₂); 176,84 (CS).



Şekil 4-4: Madde 6a' nın ¹³C-NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)

LC-MS (ESI+) m/z (%): 329 ($[M+H]^+$; 100); 194 (10).



Şekil 4-5: Madde 6a' nın LC-MS (ESI+) spektrumu

4.1.2. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazon] (6b)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,45 g (2,5 mmol) 4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazid **2b'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 45 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,24 g (% 28). 3.3.1.4' de verilen 2. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,83 g (% 97). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 208-211 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4**- Rf: 0,35; **6b**- Rf: 0,63

Elementel Analiz: C₁₇H₁₅FN₄OS (MA= 342,39 g/mol)

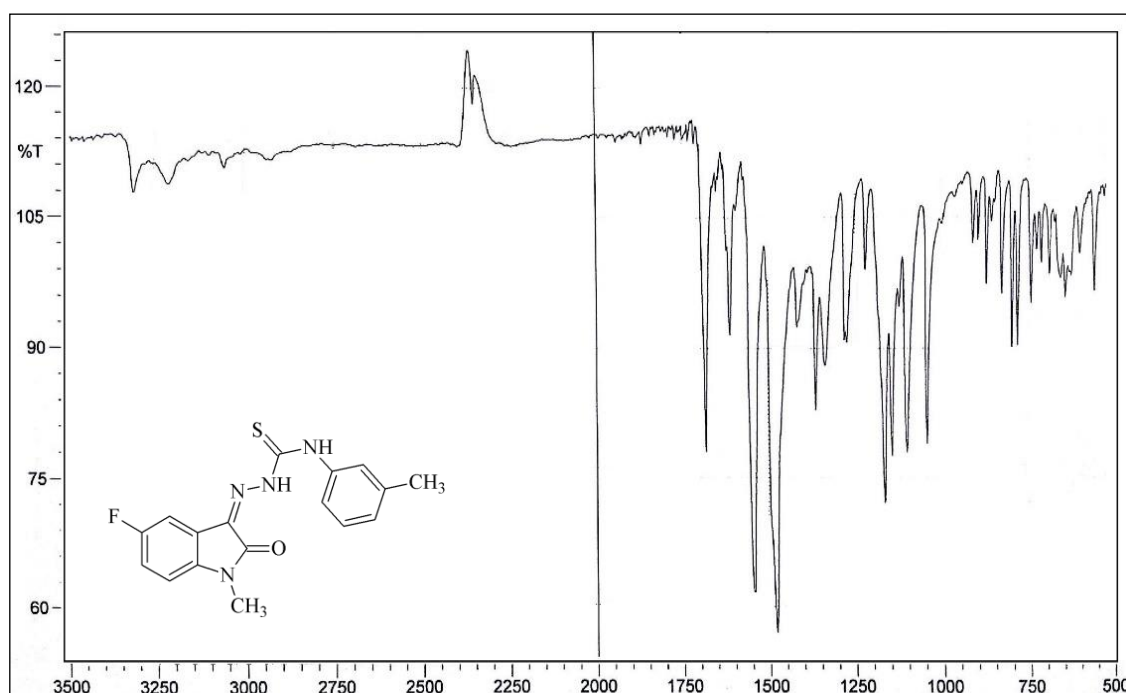
Hesaplanan C: 59,63; H: 4,42; N: 16,36

Bulunan C: 60,02; H: 4,48; N: 16,28

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 225,5 (55 980); 254,0 (16 332); 260,5* (15 578); 285,5* (6128); 364,0 (28 760).

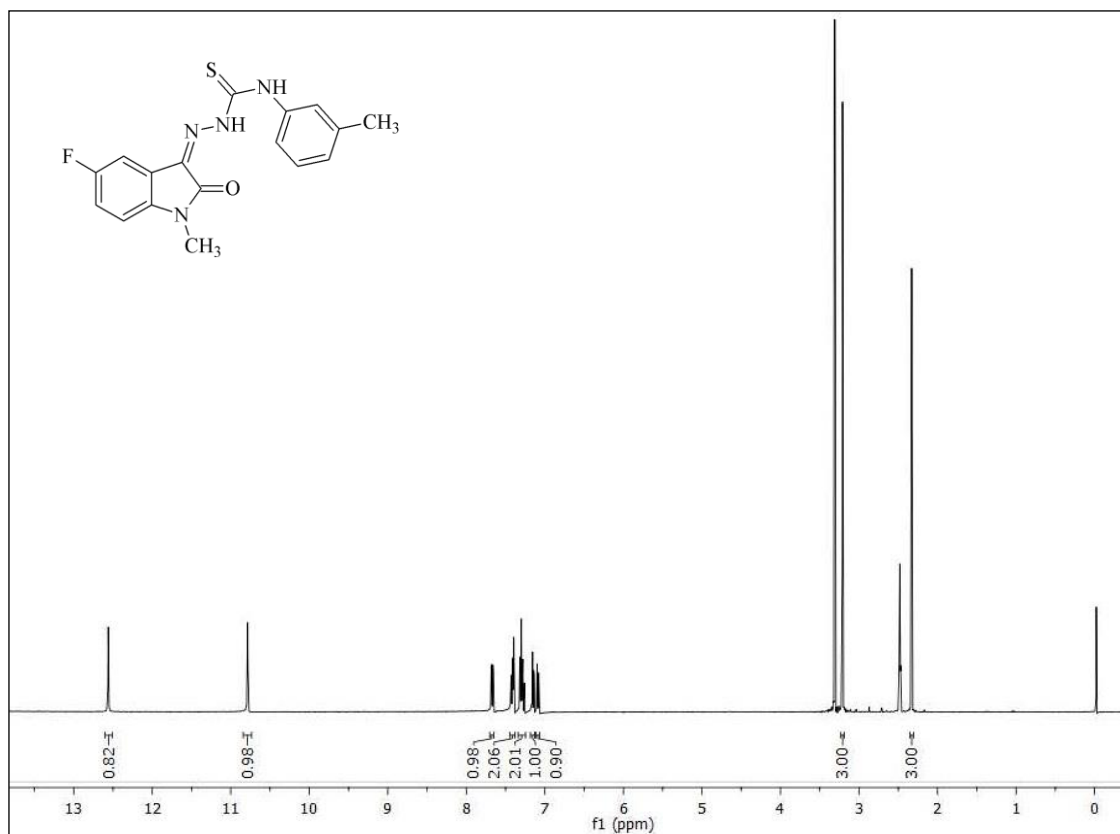
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3307, 3211 (N-H g.b.); 3055 (Ar. C-H g.b.); 2937, 2873 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1622, 1543, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1361 (C-N g.b.); 1278 (C=S g.b.); 1165 (C-F g.b.); 964, 871, 798 (1,3-disüstitüe Ar. C-H e.b.); 912, 896, 781 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.).



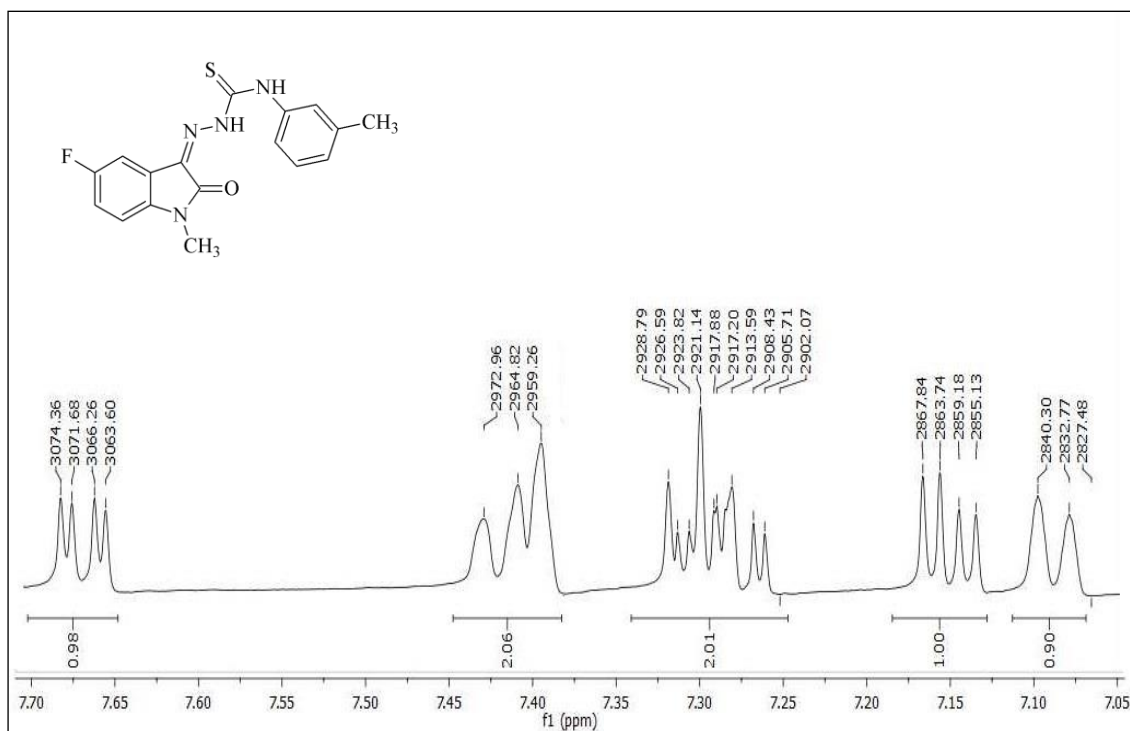
Şekil 4-6: Madde 6b' nin IR spekturumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 2,33 (3H, s, CH_3); 3,21 (3H, s, ind. N- CH_3); 7,09 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, fen. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,15 (1H, dd, $J = 8,8$; 4,0 Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,29 (1H, td, $J = 8,8$; 2,4 Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,30 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, fen. $\text{C}_5\text{-H}$); 7,39 (1H, s, fen. $\text{C}_2\text{-H}$); 7,42 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, fen. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,67 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,4 Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,79 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,56 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).

* Omuz



Şekil 4-7: Madde 6b' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-8: Madde 6b' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,05-7,70 ppm)

4.1.3. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] (6c)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,45 g (2,5 mmol) 4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazid **2c'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,75 g (% 88). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 224-227 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:1,5) **4**- Rf: 0,31; **6c**- Rf: 0,54

Elementel Analiz: C₁₇H₁₅FN₄OS (MA= 342,39 g/mol)

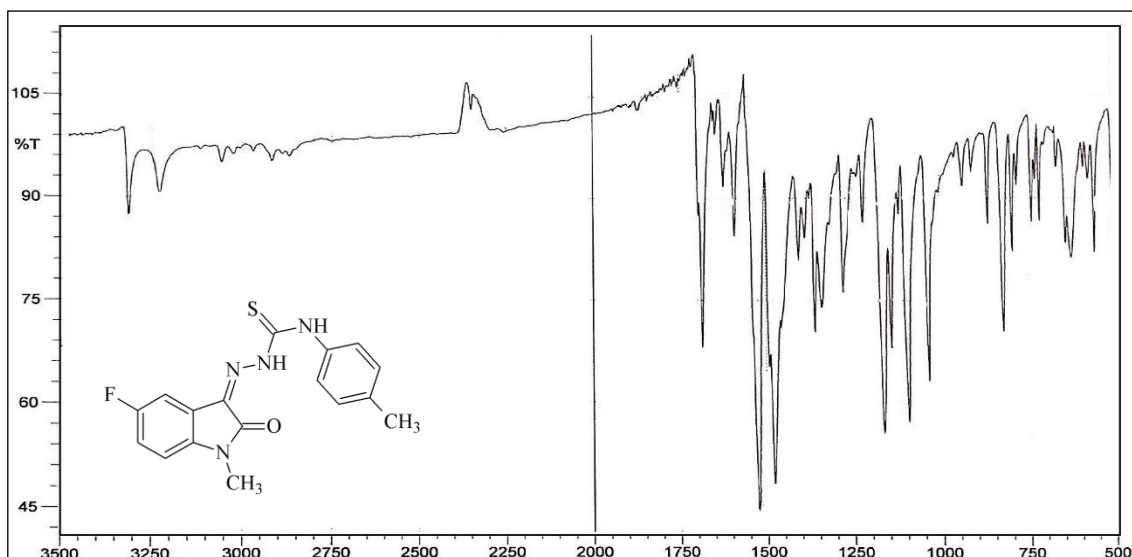
Hesaplanan C: 59,63; H: 4,42; N: 16,36

Bulunan C: 59,75; H: 4,34; N: 16,25

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 225,5 (54 645); 255,5 (18 865); 262,5* (17 701); 284,5* (7190); 364,5 (32 390).

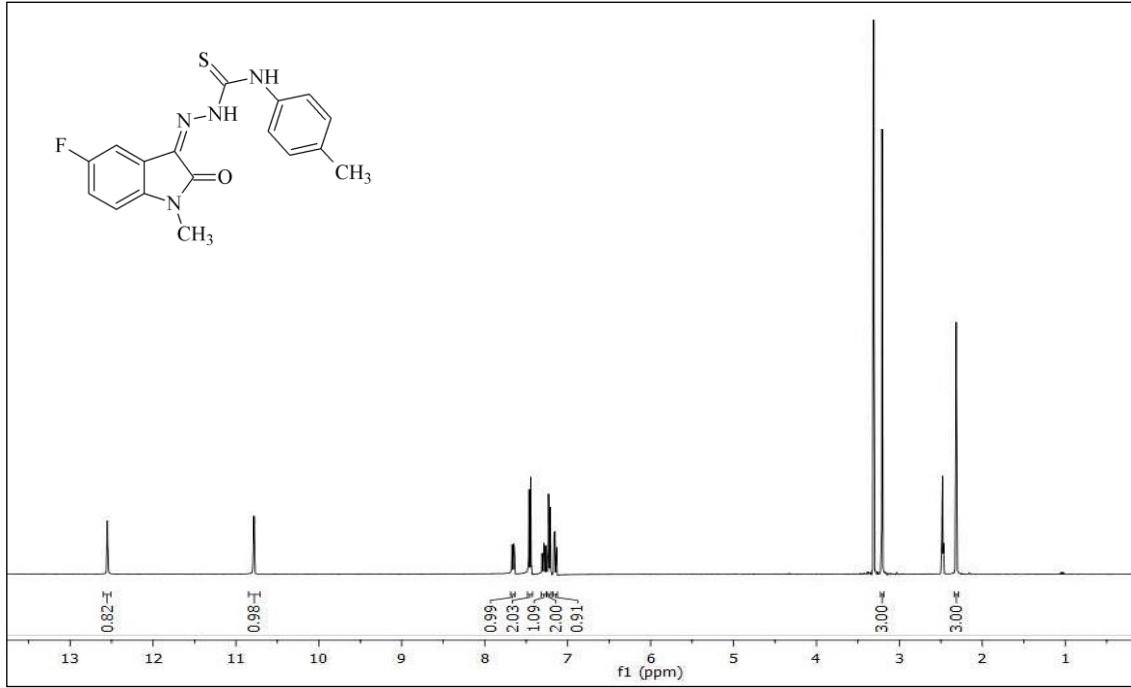
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3319, 3232 (N-H g.b.); 3061 (Ar. C-H g.b.); 2920, 2872 (Al. C-H g.b.); 1683 (C=O g.b.); 1622, 1589, 1523, 1477 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1357 (C-N g.b.); 1276 (C=S g.b.); 1165 (C-F g.b.); 933, 862, 792 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 821 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



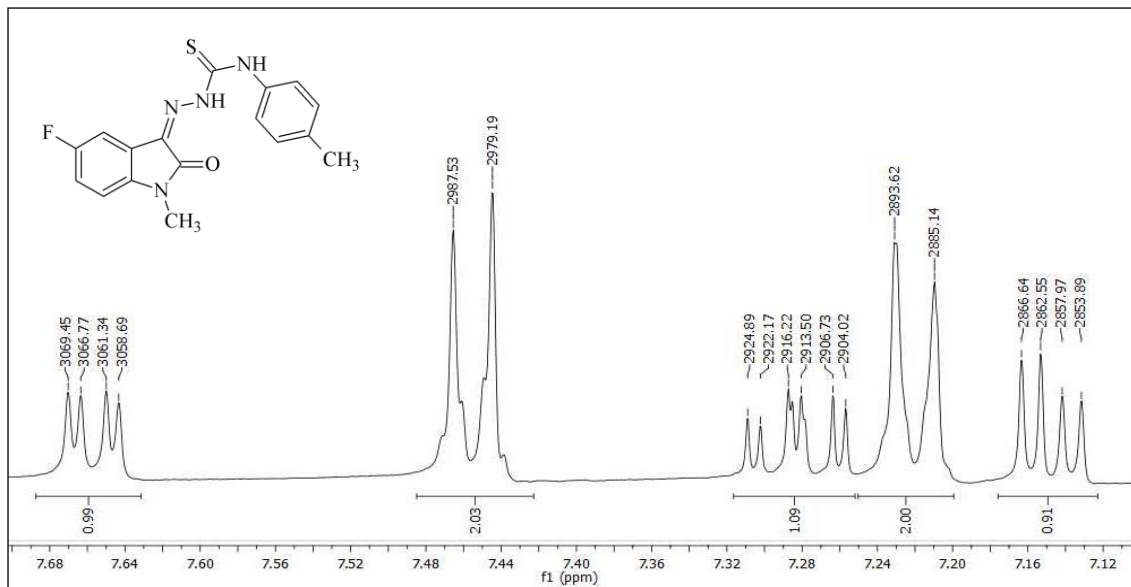
Şekil 4-9: Madde 6c' nin IR spektrumu

* Omuz

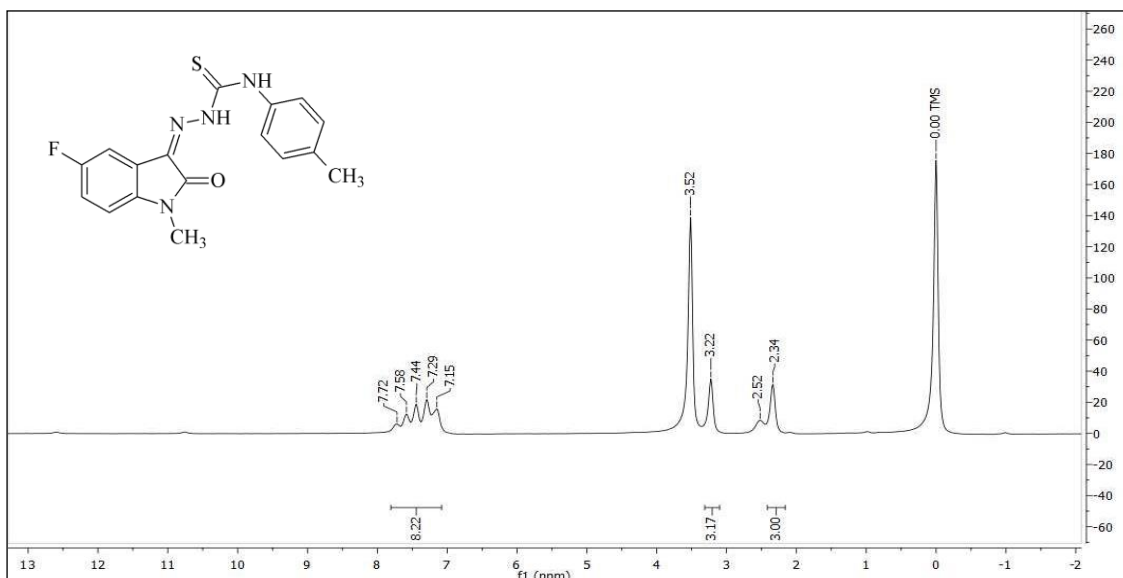
^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 2,31 (3H, s, CH_3); 3,21 (3H, s, ind. N- CH_3); 7,15 (1H, dd, $J = 8,6; 4,0$ Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,22 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, fen. $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,28 (1H, td, $J = 9,0; 2,8$ Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,46 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, fen. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,66 (1H, dd, $J = 8,0; 2,8$ Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,78 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,55 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$) (10,78 ve 12,55 ppm de gözlenen pikler, D_2O ilavesi ile alınan spektrumda gözlenmemiştir.).



Şekil 4-10: Madde 6c' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-11: Madde 6c' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)



Şekil 4-12: Madde 6c' nin ^1H -NMR spektrumu (D_2O değişimi, δ 0,00-13,00 ppm)

4.1.4. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] (6d)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,59 g (2,5 mmol) 4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazid **2d'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 14 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,53 g (% 54). 3.3.1.4' de verilen 2. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,85 g (% 86). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 217-220 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4**- Rf: 0,44; **6d**- Rf: 0,63

Elementel Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{OS}$ (MA= 396,36 g/mol)

Hesaplanan C: 51,51; H: 3,05; N: 14,14

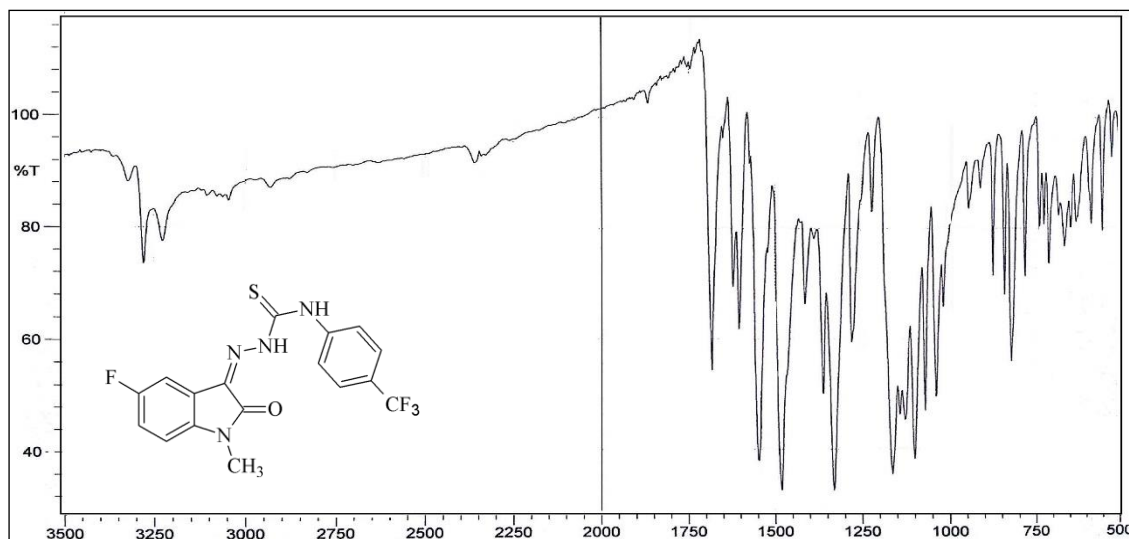
Bulunan C: 50,94; H: 3,14; N: 14,15

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 225,5 (53 904); 251,0 (15 458); 259,0 (14 625); 279,5 (8799); 364,5 (30 123).

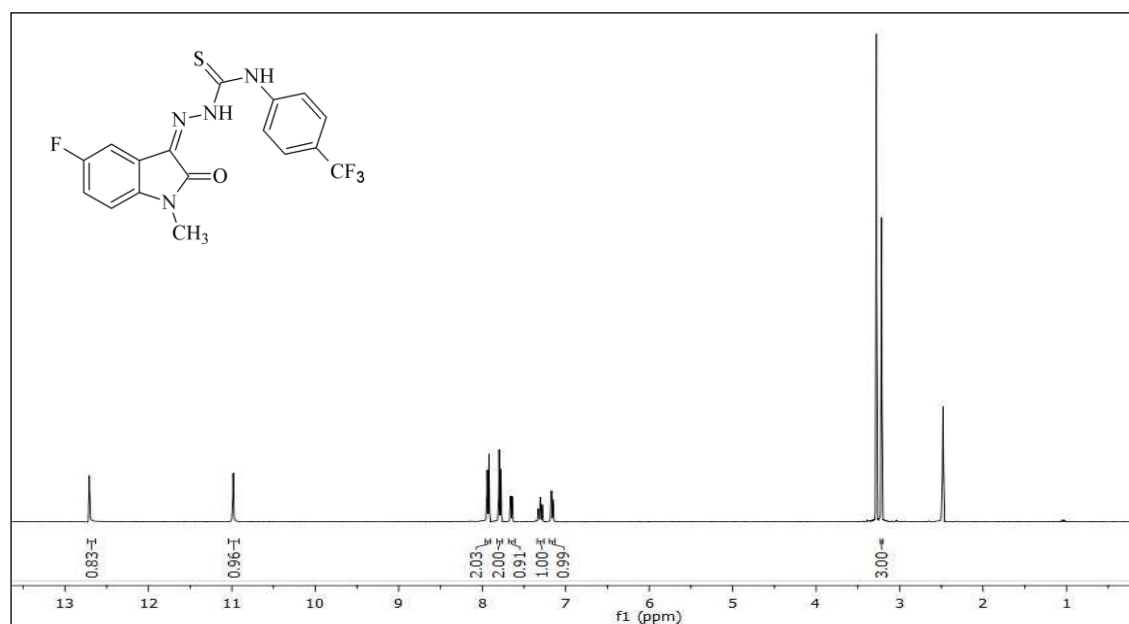
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3278, 3224 (N-H g.b.); 3078, 3062 (Ar. C-H g.b.); 2931, 2879 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1620, 1602, 1546, 1481 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H

e.b.); 1339 (C-N g.b.); 1278 (C=S g.b.); 1163 (C-F g.b.); 943, 873, 781 (1,2,4-trisübs. benzen C-H e.b.); 821 (1,4-disübs. benzen C-H e.b.).

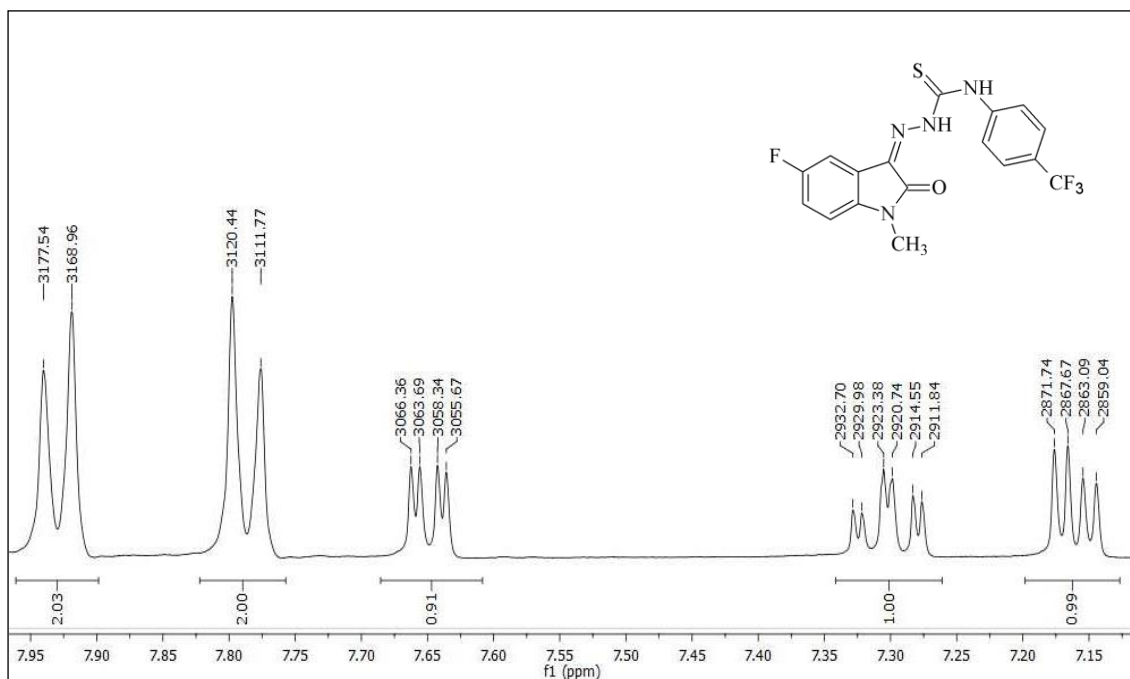


Şekil 4-13: Madde 6d' nin IR spektrumu

¹H-NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ_(ppm): 3,22 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,16 (1H, dd, *J*= 8,8; 4,4 Hz, ind. C₇-H); 7,30 (1H, td, *J*= 9,2; 2,8 Hz, ind. C₆-H); 7,65 (1H, dd, *J*= 8,4; 2,8 Hz, ind. C₄-H); 7,79 (2H, d, *J*= 8,8 Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,93 (2H, d, *J*= 8,4 Hz, fen. C_{3,5}-H); 10,98 (1H, s, N₄-H); 12,71 (1H, s, N₂-H).



Şekil 4-14: Madde 6d' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-15: Madde 6d' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,10-8,00 ppm)

4.1.5. 5-Floro-1-metil-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazon] (6e)

0,36 g (2 mmol) 5-floro-1-metil-1H-indol-2,3-dion **4** ve 0,39 g (2 mmol) 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazid **2e'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 50 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,51 g (% 72). 3.3.1.4' de verilen 2. sentez yöntemine göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,67 g (% 94). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 193-196 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4-** Rf: 0,31; **6e-** Rf: 0,57

Elementel Analiz: C₁₈H₁₇FN₄OS (MA= 356,41 g/mol)

Hesaplanan C: 60,66; H: 4,81; N: 15,72

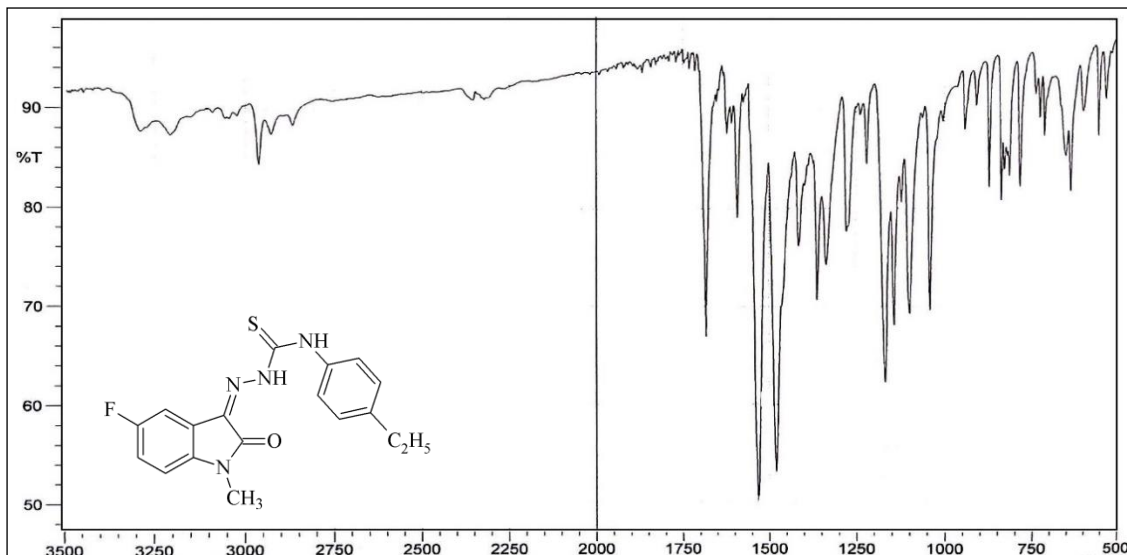
Bulunan C: 60,90; H: 5,09; N: 15,70

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 225,0 (53 532); 255,0 (18 497); 261,5* (17 820); 283,5* (7413); 364,0 (28 797).

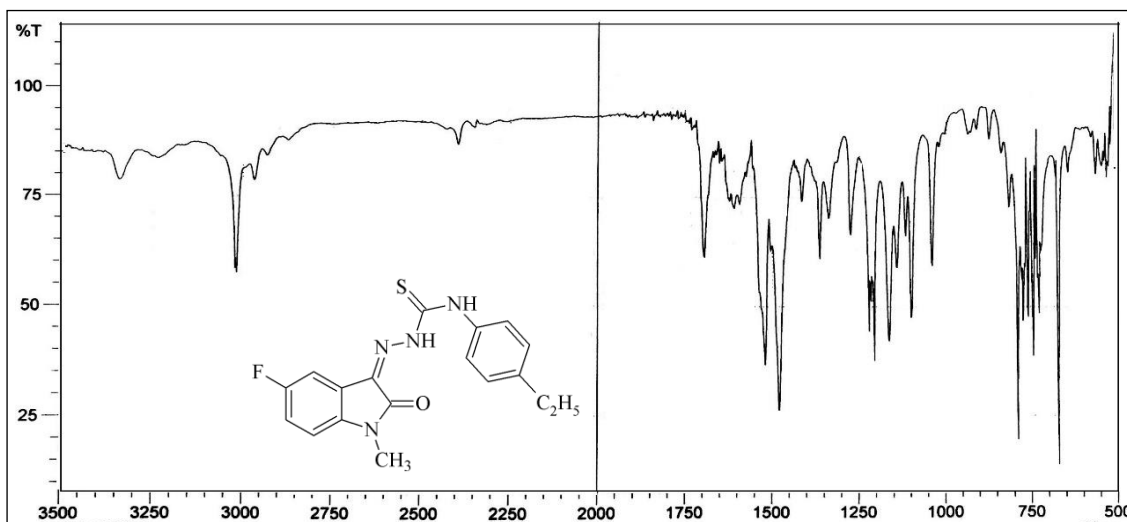
* Omuz

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3290, 3207 (N-H g.b.); 3057, 3045 (Ar. C-H g.b.); 2964, 2868 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1622, 1591, 1531, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1361 (C-N g.b.); 1271 (C=S g.b.); 1168 (C-F g.b.); 941, 871, 783 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.); 837 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).



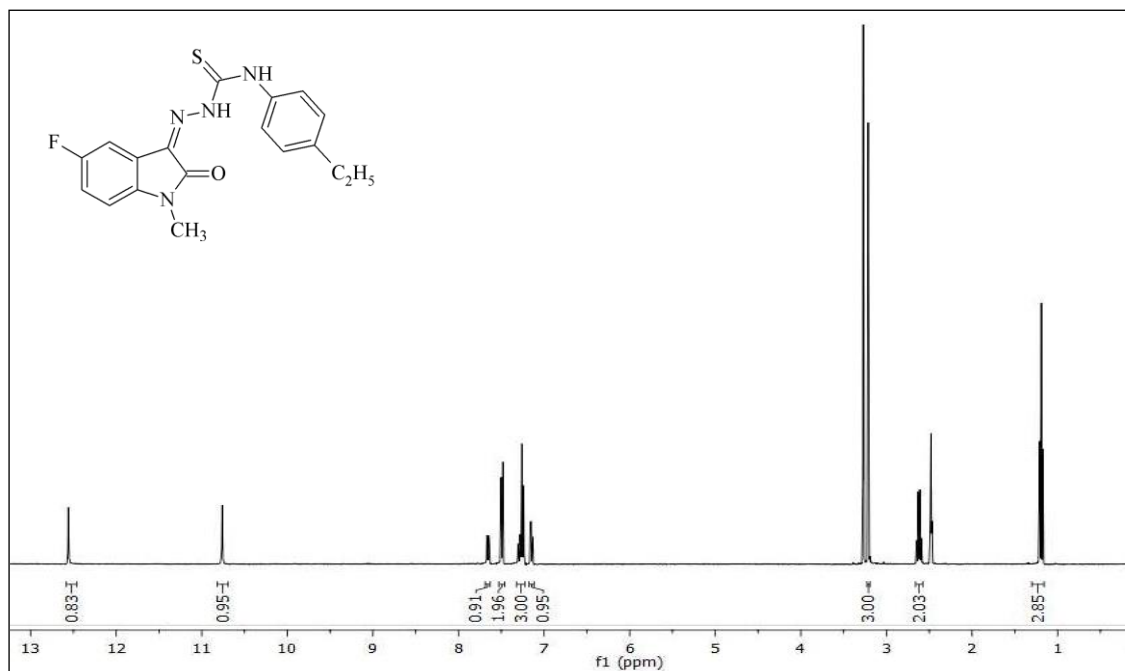
Şekil 4-16: Madde 6e' nin IR spektrumu

IR (CHCl_3) ν_{maks} (cm^{-1}): 3344, 3236 (N-H g.b.); 3020, 3016 (Ar. C-H g.b.); 2968, 2875 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1622, 1593, 1519, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1363 (C-N g.b.); 1274 (C=S g.b.); 1165 (C-F g.b.); 970, 873, 788 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.); 813 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

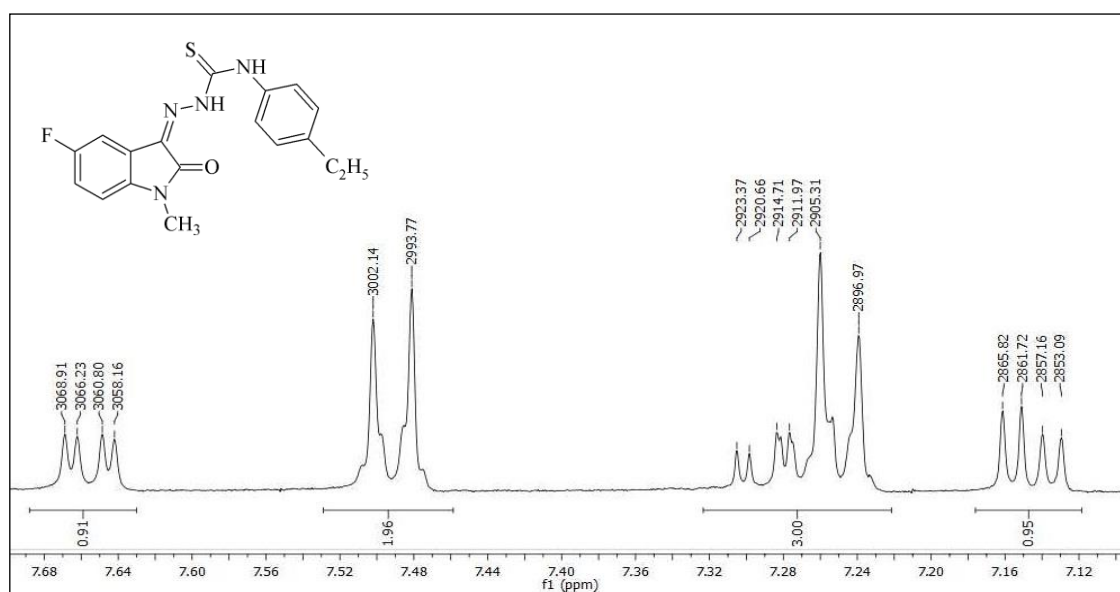


Şekil 4-17: Madde 6e' nin CHCl_3 ' deki IR spektrumu

^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,19 (3H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3); 2,62 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3); 3,21 (3H, s, ind. N- CH_3); 7,15 (1H, dd, $J = 8,8$; 4,0 Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,25 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, fen. $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,28 (1H, td, $J = 8,8$; 2,8 Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,49 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, fen. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,65 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,8 Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,76 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,56 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).



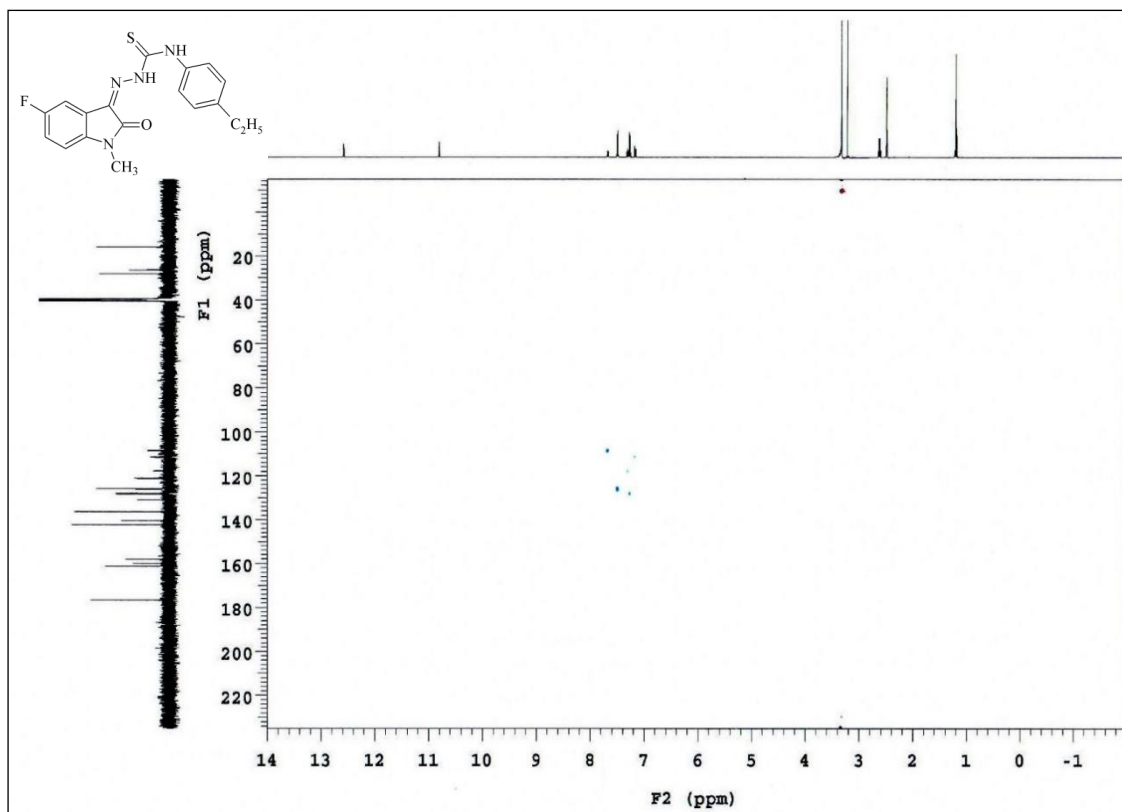
Şekil 4-18: Madde 6e' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-19: Madde 6e' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)

¹H-NMR (HSQC-2D) (500MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ_{ppm} : 1,21 (3H, t, $J = 7,5$ Hz, CH₂CH₃); 2,64 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, CH₂CH₃); 3,23 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,17 (1H, dd, $J = 8,2$; 4,2 Hz, ind. C₇-H); 7,27 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,31 (1H, td, $J = 9,0$; 3,0 Hz, ind. C₆-H); 7,50 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,68 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,5 Hz, ind. C₄-H); 10,81 (1H, s, N₄-H); 12,58 (1H, s, N₂-H).

¹³C-NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ_{ppm} : 16,07 (CH₃); 26,38 (ind. N-CH₃); 28,22 (CH₂); 108,61 (d, $J = 26,8$ Hz, ind. C₄); 111,53 (ind. C₇); 117,87 (ind. C₆); 121,20 (d, $J = 9,5$ Hz, ind. C_{3a}); 126,02 (fen. C_{2,6}); 128,18 (fen. C_{3,5}); 131,14 (ind. C₃); 136,36 (fen. C₁); 140,45 (ind. C_{7a}); 142,35 (fen. C₄); 159,16 (d, $J = 237,7$ Hz, ind. C₅); 161,34 (ind. C₂); 176,70 (CS).



Şekil 4-20: Madde 6e' nin HSQC-2D spektrumu

4.1.6. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (6f)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 4 ve 0,49 g (2,5 mmol) 4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazid 2f' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre

15 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,66 g (% 74). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Kırmızı-kahve renkli madde 202-205 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4-** Rf: 0,36; **6f-** Rf: 0,58

Elementel Analiz: C₁₇H₁₅FN₄O₂S (MA= 358,39 g/mol)

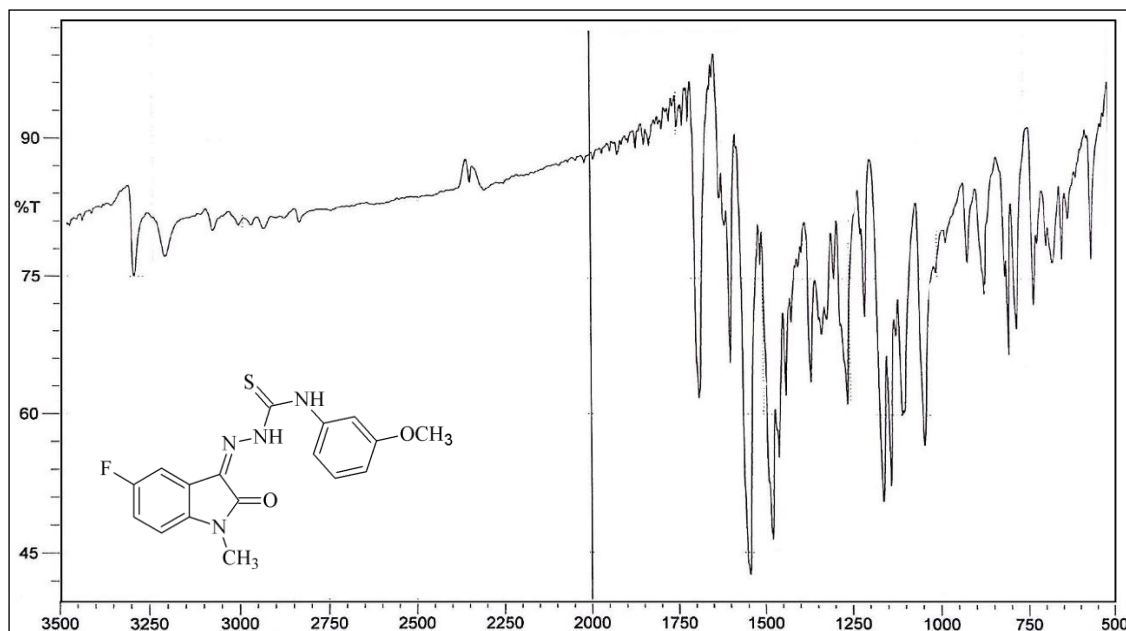
Hesaplanan C: 56,97; H: 4,22; N: 15,63

Bulunan C: 56,53; H: 4,26; N: 15,77

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 225,5 (59 851); 250,0* (18 636); 260,5 (20 929); 280,0* (14 658); 365,0 (31 179).

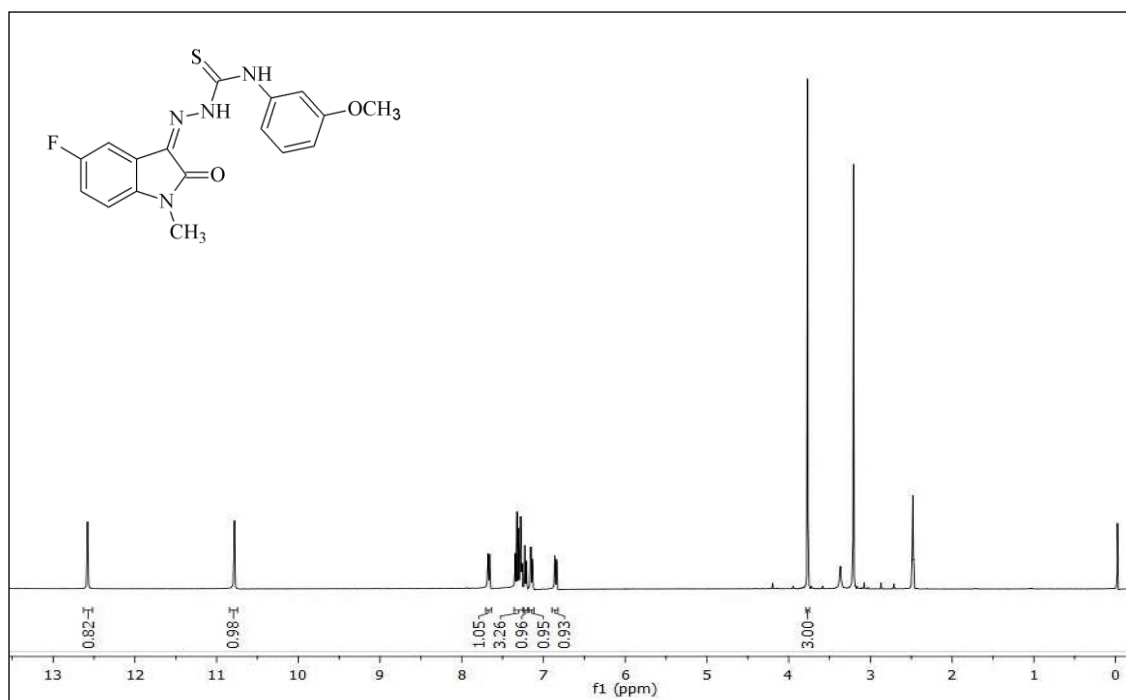
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3302, 3217 (N-H g.b.); 3084, 3010 (Ar. C-H g.b.); 2976, 2839 (Al. C-H g.b.); 1687 (C=O g.b.); 1624, 1595, 1543, 1477 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1363 (C-N g.b.); 1259 (C=S g.b.); 1159 (C-O g.b.); 1138 (C-F g.b.); 974, 866, 798 (1,3-disüstitüe Ar. C-H e.b.); 912, 866, 775 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.).



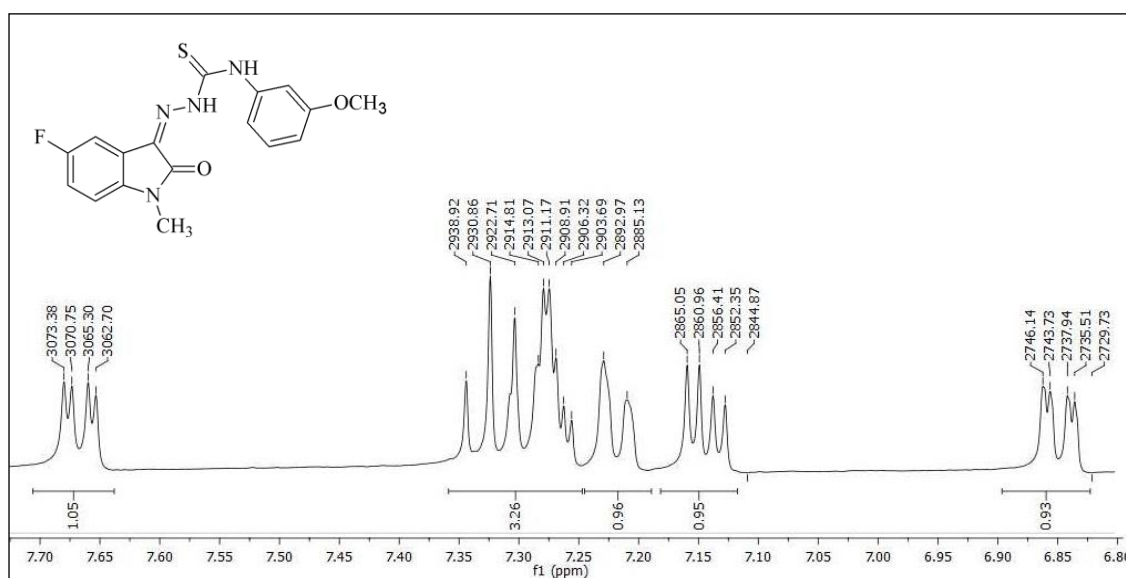
Şekil 4-21: Madde 6f' nin IR spektrumu

*Omuz

^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3,21 (3H, s, ind. N-CH₃); 3,78 (3H, s, OCH₃); 6,85 (1H, dd, J = 8,2; 2,4 Hz, fen. C₄-H); 7,14 (1H, dd, J = 8,6; 4,0 Hz, ind. C₇-H); 7,22 (1H, d, J = 7,8 Hz, fen. C₆-H); 7,26-7,28 (2H, m, ind. C₆-H, fen. C₂-H); 7,32 (1H, t, J = 8,2 Hz, fen. C₅-H); 7,67 (1H, dd, J = 8,0; 2,6 Hz, ind. C₄-H); 10,78 (1H, s, N₄-H); 12,58 (1H, s, N₂-H).



Şekil 4-22: Madde 6f' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-23: Madde 6f' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 6,80-7,70 ppm)

4.1.7. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (6g)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,49 g (2,5 mmol) 4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazid **2g'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 17 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,65 g (% 73). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 248-250 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4-** Rf: 0,38; **6g-** Rf: 0,46

Elementel Analiz: C₁₇H₁₅FN₄O₂S (MA= 358,39 g/mol)

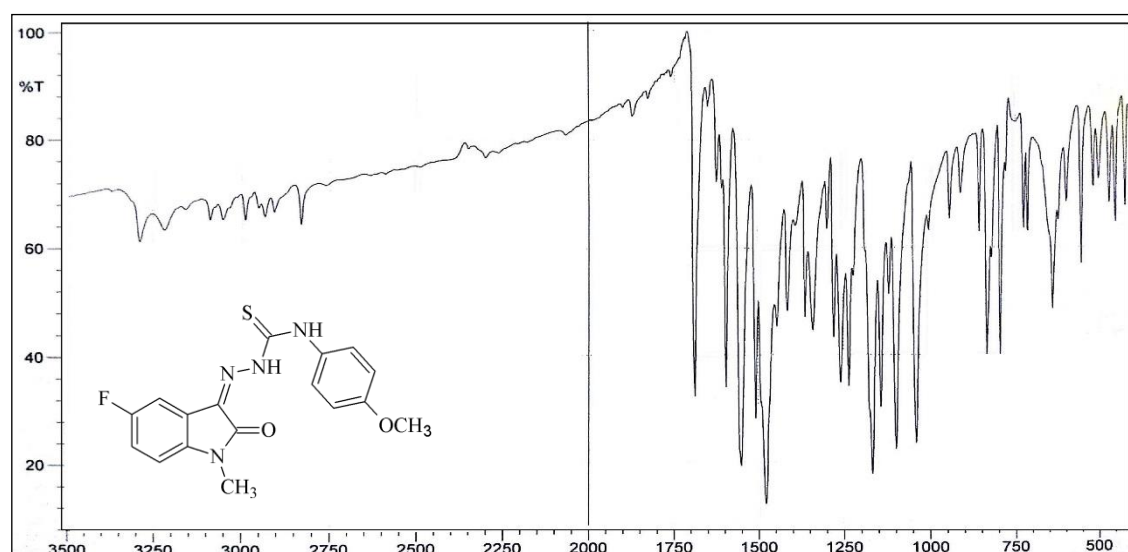
Hesaplanan C: 56,97; H: 4,22; N: 15,63

Bulunan C: 57,08; H: 4,25; N: 15,70

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 226,0 (58 345); 256,5 (15 016); 267,0* (13 439); 285,0* (5519); 364,5 (29 208).

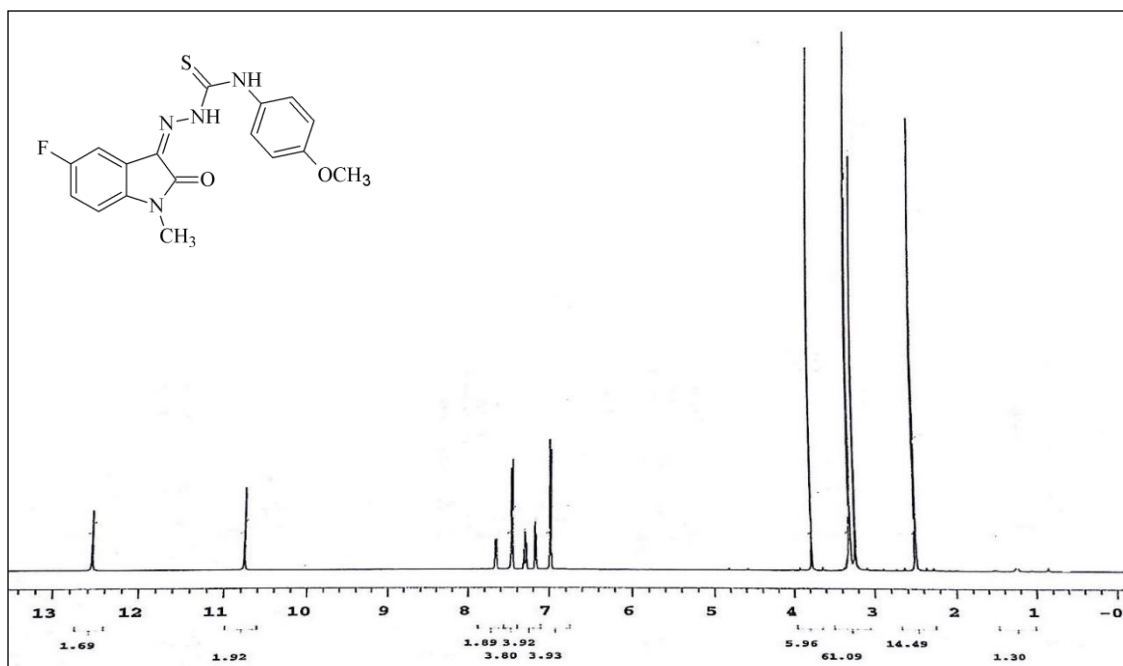
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3286, 3217 (N-H g.b.); 3089, 3053 (Ar. C-H g.b.); 2991, 2833 (Al. C-H g.b.); 1687 (C=O g.b.); 1625, 1595, 1550, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1338 (C-N g.b.); 1257 (C=S g.b.); 1166 (C-O g.b.); 1141 (C-F g.b.); 941, 910, 794 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 833 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



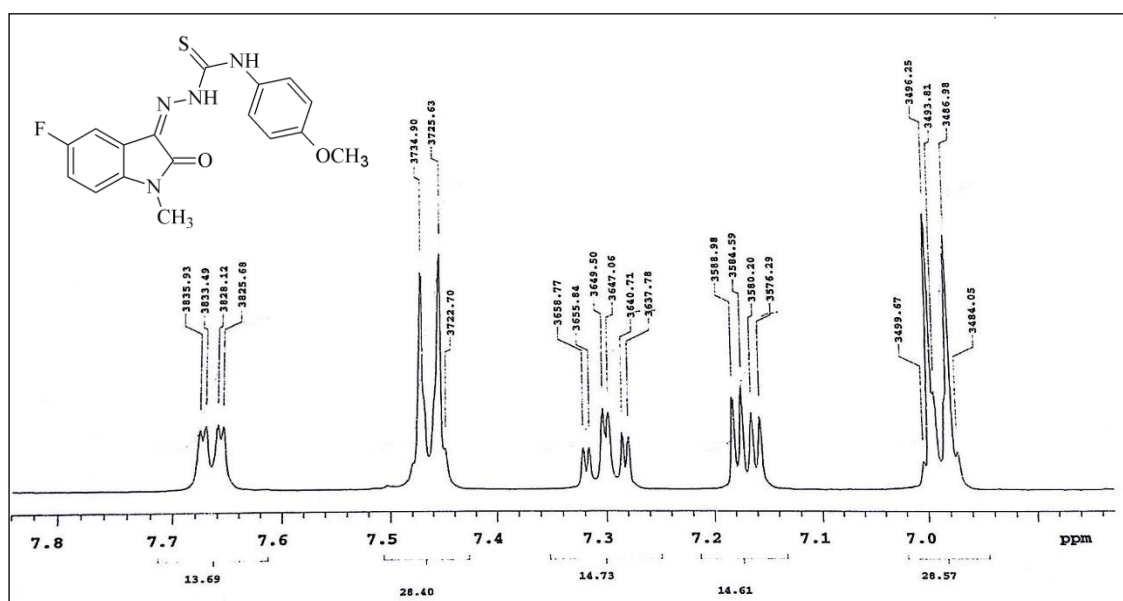
Şekil 4-24: Madde 6g' nin IR spektrumu

*Omuz

^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3,22 (3H, s, ind. N-CH₃); 3,78 (3H, s, OCH₃); 6,98 (2H, d, J = 9,3 Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,16 (1H, dd, J = 8,5; 4,1 Hz, ind. C₇-H); 7,30 (1H, td, J = 9,3; 2,9 Hz, ind. C₆-H); 7,46 (2H, d, J = 9,3 Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,66 (1H, dd, J = 7,8; 2,4 Hz, ind. C₄-H); 10,76 (1H, s, N₄-H); 12,55 (1H, s, N₂-H).



Şekil 4-25: Madde 6g' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-26: Madde 6g' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 6,90-7,80 ppm)

4.1.8. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] (6h)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,53 g (2,5 mmol) 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazid **2h**' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 10 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,88 g (% 94). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Kırmızı renkli kristal madde 235-238 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4**- Rf: 0,39; **6h**- Rf: 0,57

Elementel Analiz: C₁₇H₁₅FN₄OS₂ (MA= 374,45 g/mol)

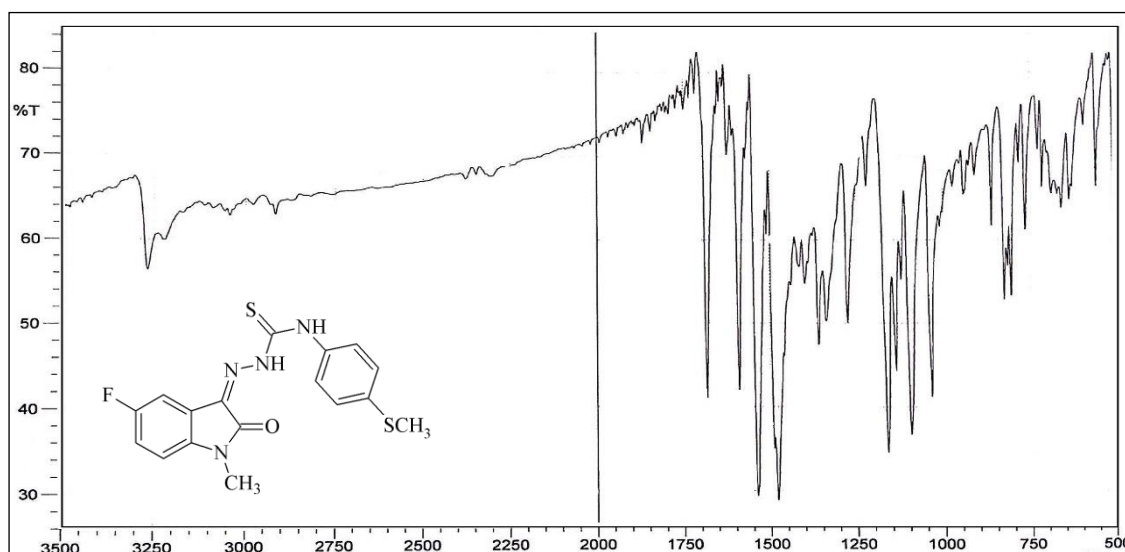
Hesaplanan C: 54,53; H: 4,04; N: 14,96

Bulunan C: 54,24; H: 4,09; N: 14,99

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 224,5 (35 610); 250,5* (15 240); 258,0 (16 925); 275,0 (18 085); 366,0 (31 341).

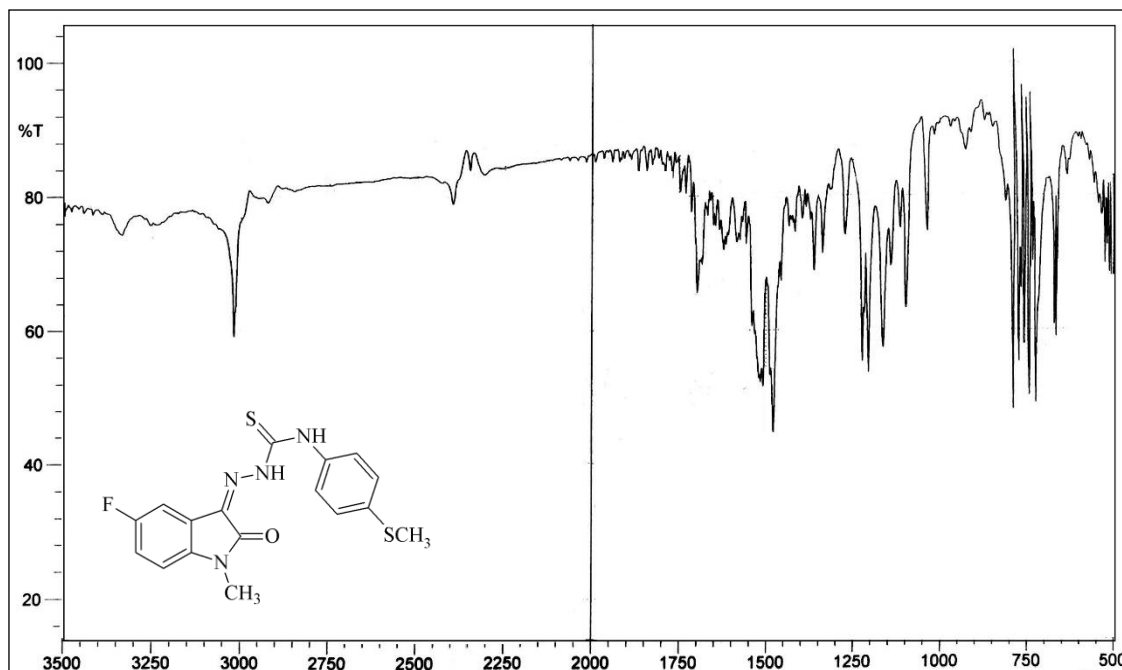
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3269, 3226 (N-H g.b.); 3057, 3043 (Ar. C-H g.b.); 2918, 2873 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1624, 1589, 1537, 1489 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1359 (C-N g.b.); 1274 (C=S g.b.); 1163 (C-F g.b.); 941, 860, 806 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 825 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-27: Madde 6h' nin IR spektrumu

* Omuz

IR (CHCl₃) ν_{maks} (cm⁻¹): 3336, 3253, 3232 (N-H g.b.); 3062, 3020 (Ar. C-H g.b.); 2924, 2848 (Al. C-H g.b.); 1697 (C=O g.b.); 1622, 1585, 1539, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1361 (C-N g.b.); 1274 (C=S g.b.); 1165 (C-F g.b.); 970, 871, 790 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.); 813 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

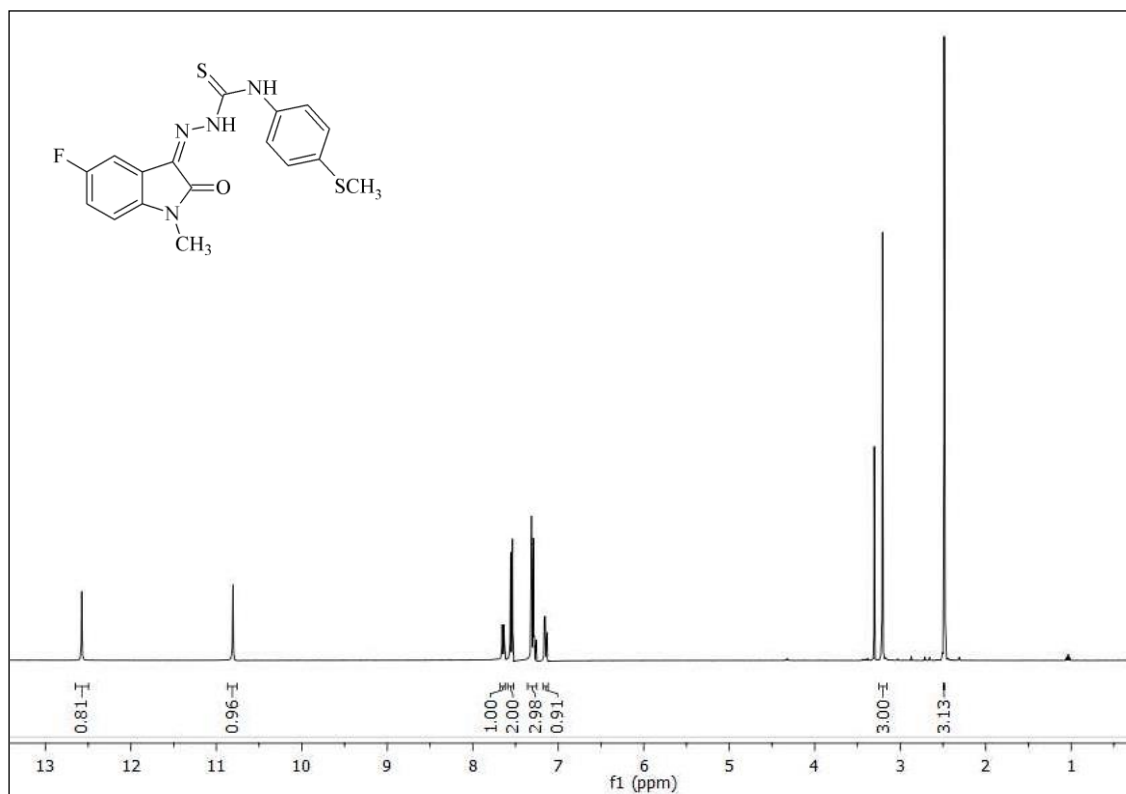


Şekil 4-28: Madde 6h' nin CHCl₃' deki IR spektrumu

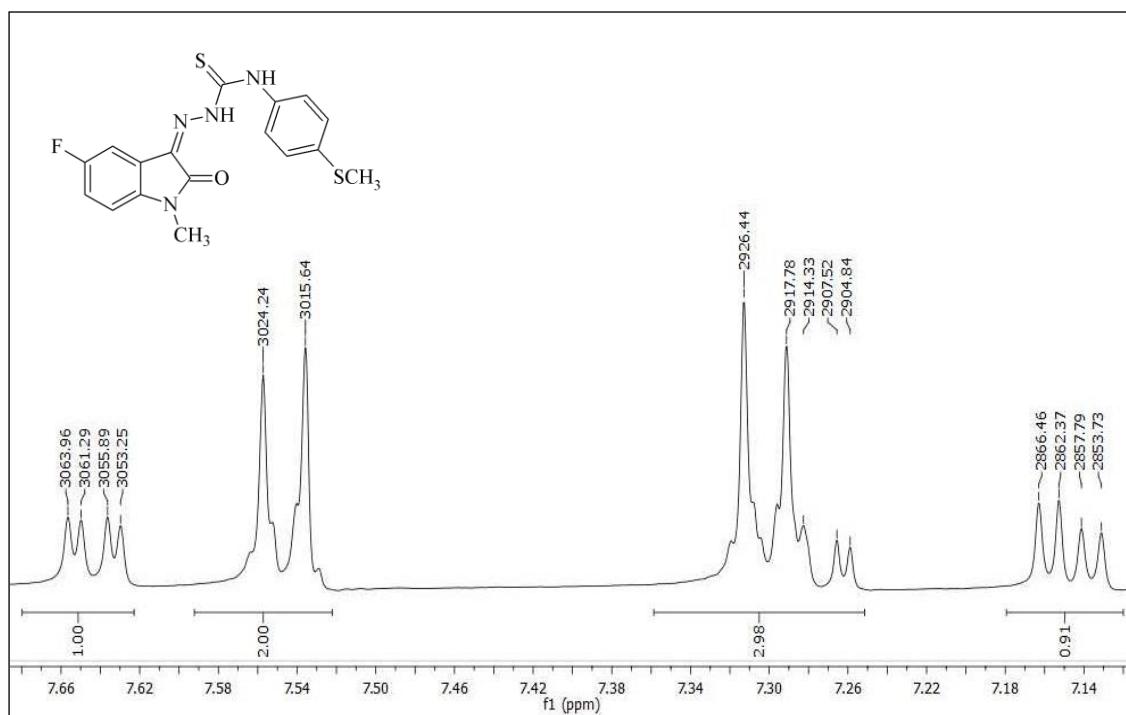
¹H-NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 2,49 (3H, s, SCH₃); 3,21 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,15 (1H, dd, $J = 8,6; 4,0$ Hz, ind. C₇-H); 7,26-7,32 (1H, m, ind. C₆-H); 7,30 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,55 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,64 (1H, dd, $J = 8,0; 2,7$ Hz, ind. C₄-H); 10,81 (1H, s, N₄-H); 12,56 (1H, s, N₂-H).

¹H-NMR (HMBC-2D) (500MHz) (DMSO-d₆/TMS) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 2,50 (3H, s, SCH₃); 3,22 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,16 (1H, dd, $J = 8,5; 4,0$ Hz, ind. C₇-H); 7,30 (1H, td, $J = 9,5; 3,0$ Hz, ind. C₆-H); 7,32 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,57 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,66 (1H, dd, $J = 8,2; 2,7$ Hz, ind. C₄-H); 10,82 (1H, s, N₄-H); 12,59 (1H, s, N₂-H).

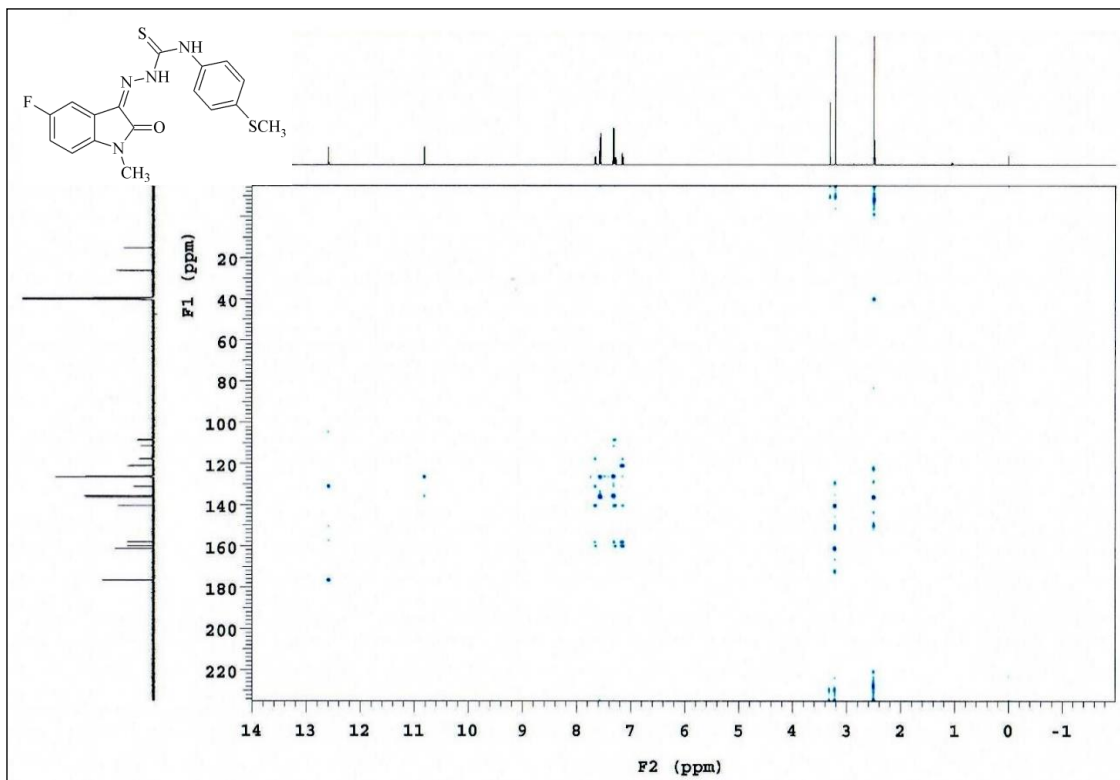
¹³C-NMR (HMBC-2D) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 15,36 (SCH₃); 26,36 (ind. N-CH₃); 108,62 (d, $J = 25,9$ Hz, ind. C₄); 111,51 (d, $J = 8,7$ Hz, ind. C₇); 117,82 (d, $J = 23,9$ Hz, ind. C₆); 121,14 (d, $J = 9,5$ Hz, ind. C_{3a}); 126,34 (fen. C_{2,6}); 126,57 (fen. C_{3,5}); 131,18 (d, $J = 3,9$ Hz, ind. C₃); 135,77 (fen. C₁); 136,34 (fen. C₄); 140,44 (ind. C_{7a}); 159,16 (d, $J = 237,7$ Hz, ind. C₅); 161,29 (ind. C₂); 176,62 (CS).



Şekil 4-29: Madde 6h' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-30: Madde 6h' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,12-7,68 ppm)



Şekil 4-31: Madde 6h' nin HMBC-2D spektrumu

4.1.9. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazon] (6i)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,63 g (2,5 mmol) 4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid **2i**' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 10 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,83 g (% 81). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 214-217 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4**- Rf: 0,33; **6i**- Rf: 0,56

Elementel Analiz: C₁₇H₁₂F₄N₄O₂S (MA= 412,36 g/mol)

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

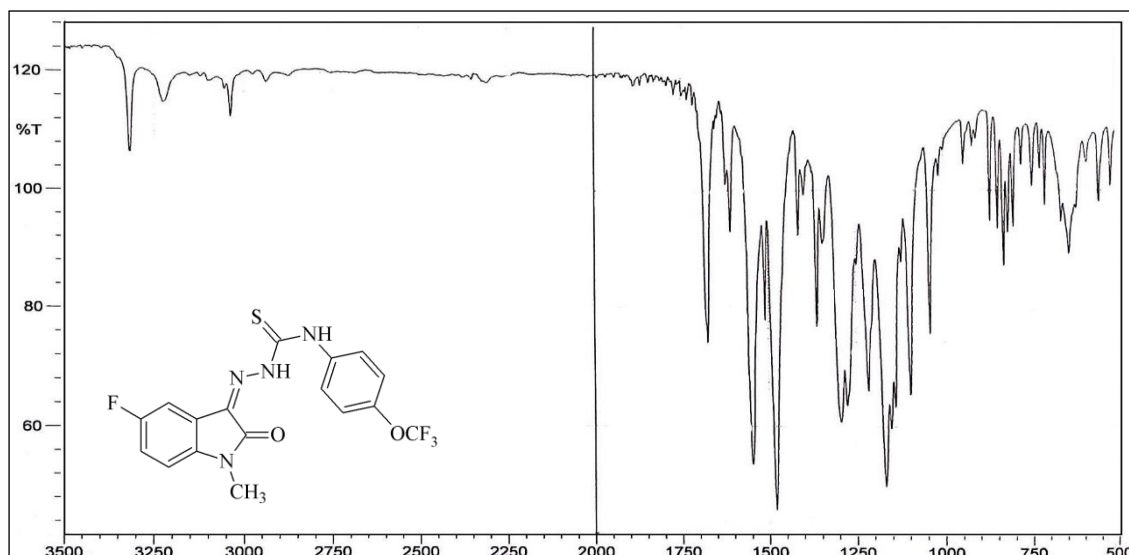
Bulunan C: 49,58; H: 2,89; N: 13,67

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 225,5 (60 245); 252,0 (14 515); 260,5* (13 484); 285,5 (6102); 364,0 (27 916).

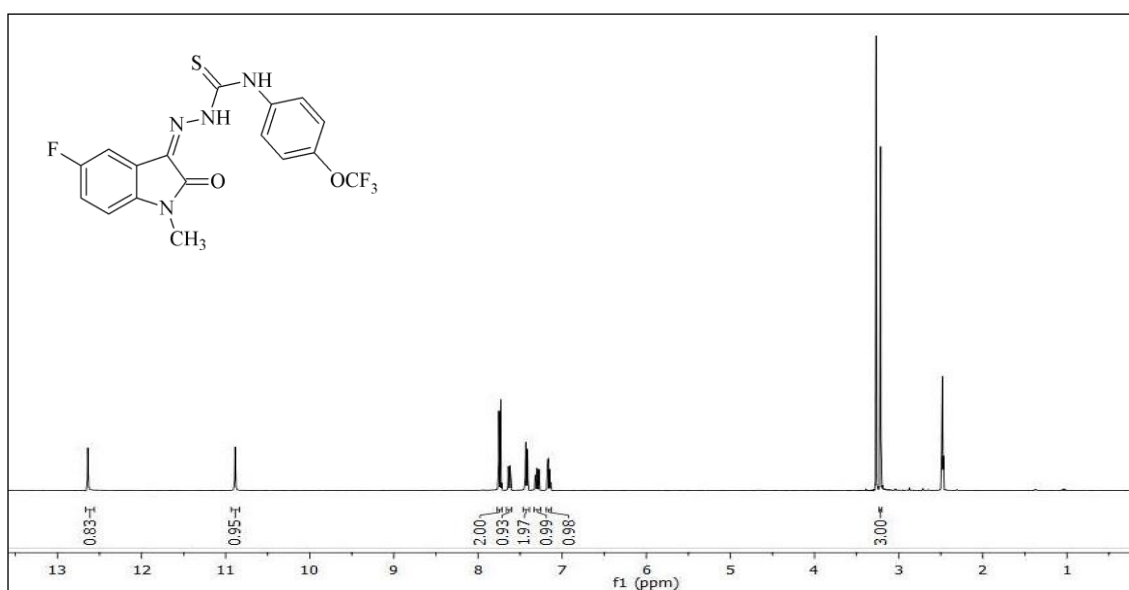
* Omuz

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3317, 3224 (N-H g.b.); 3053, 3037, (Ar. C-H g.b.); 2937, 2873 (Al. C-H g.b.); 1674 (C=O g.b.); 1622, 1606, 1546, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1361 (C-N g.b.); 1276 (C=S g.b.); 1168 (C-O g.b.); 1153 (C-F g.b.); 945, 869, 804 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.); 831 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

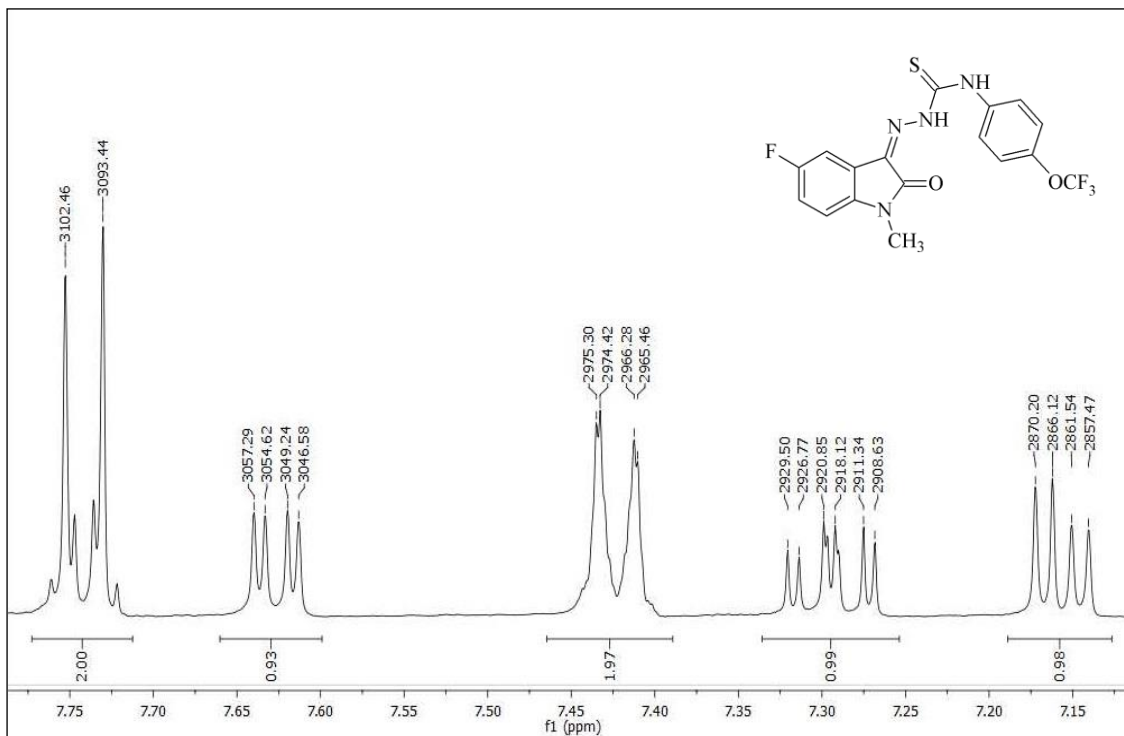


Şekil 4-32: Madde 6i' nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 3,21 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,16 (1H, dd, J = 8,6; 4,4 Hz, ind. C₇-H); 7,29 (1H, td, J = 9,2; 2,8 Hz, ind. C₆-H); 7,42 (2H, d, J = 8,8 Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,63 (1H, dd, J = 8,4; 2,8 Hz, ind. C₄-H); 7,74 (2H, d, J = 9,2 Hz, fen. C_{2,6}-H); 10,89 (1H, s, N₄-H); 12,64 (1H, s, N₂-H).



Şekil 4-33: Madde 6i' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-34: Madde 6i' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,10-7,80 ppm)

4.1.10. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] (6j)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,46 g (2,5 mmol) 4-(3-florofenil)tiyosemikarbazid **2j'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,71 g (% 82). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli kristal madde 237-243 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4**- R_f: 0,31; **6j**- R_f: 0,48

Elementel Analiz: C₁₆H₁₂F₂N₄OS (MA= 346,35 g/mol)

Hesaplanan C: 55,48; H: 3,49; N: 16,18

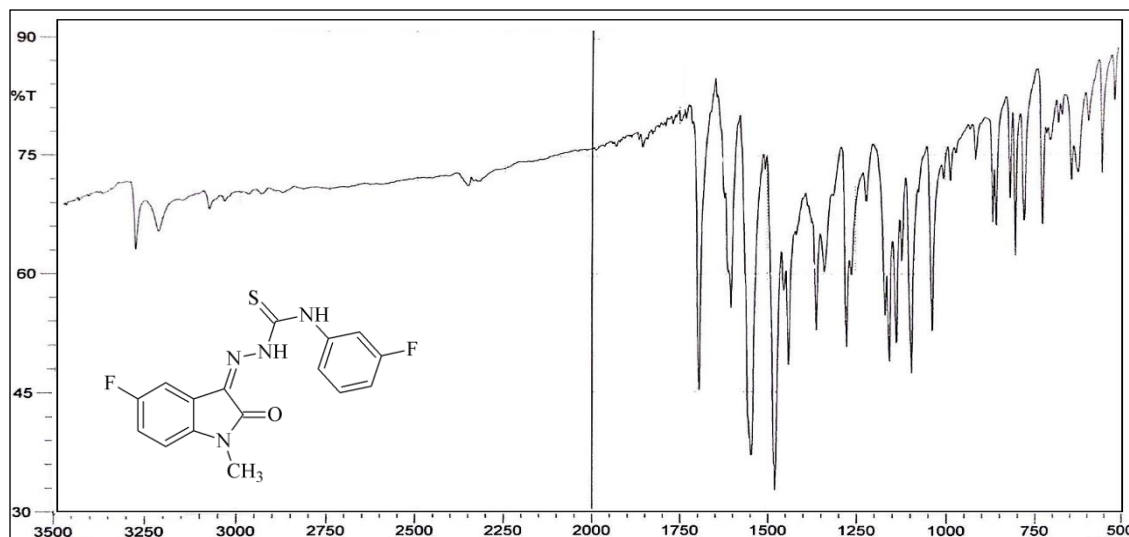
Bulunan C: 55,26; H: 3,41; N: 16,18

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 227,0 (72 525); 252,5 (14 996); 259,5 (14 754); 286,0* (6268); 363,5 (27 223).

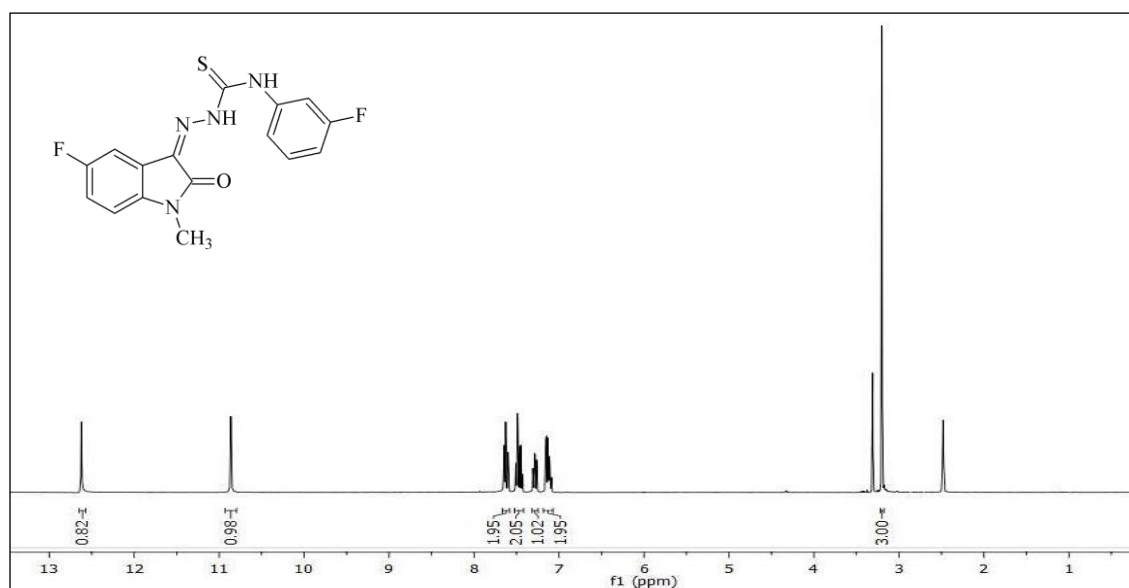
*Omuz

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3288, 3226 (N-H g.b.); 3086, 3045 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2883 (Al. C-H g.b.); 1695 (C=O g.b.); 1622, 1602, 1546, 1481 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1361 (C-N g.b.); 1276 (C=S g.b.); 1157 (C-F g.b.); 970, 856, 802 (1,3-disüstitüe Ar. C-H e.b.); 914, 866, 779 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.).

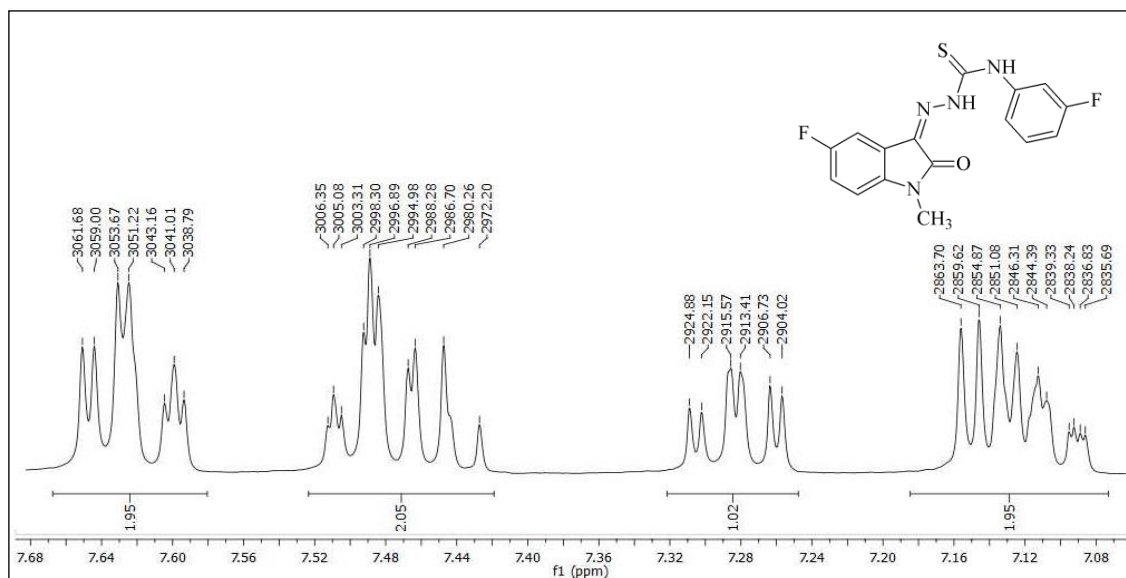


Şekil 4-35: Madde 6j' nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 3,20 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,09-7,16 (1H, m, fen. C₄-H); 7,14 (1H, dd, $J = 8,7; 3,9$ Hz, ind. C₇-H); 7,28 (1H, td, $J = 9,0; 2,7$ Hz, ind. C₆-H); 7,43-7,51 (2H, m, fen. C_{5,6}-H); 7,59-7,65 (2H, m, ind. C₄-H, fen. C₂-H); 10,86 (1H, s, N₄-H); 12,62 (1H, s, N₂-H).

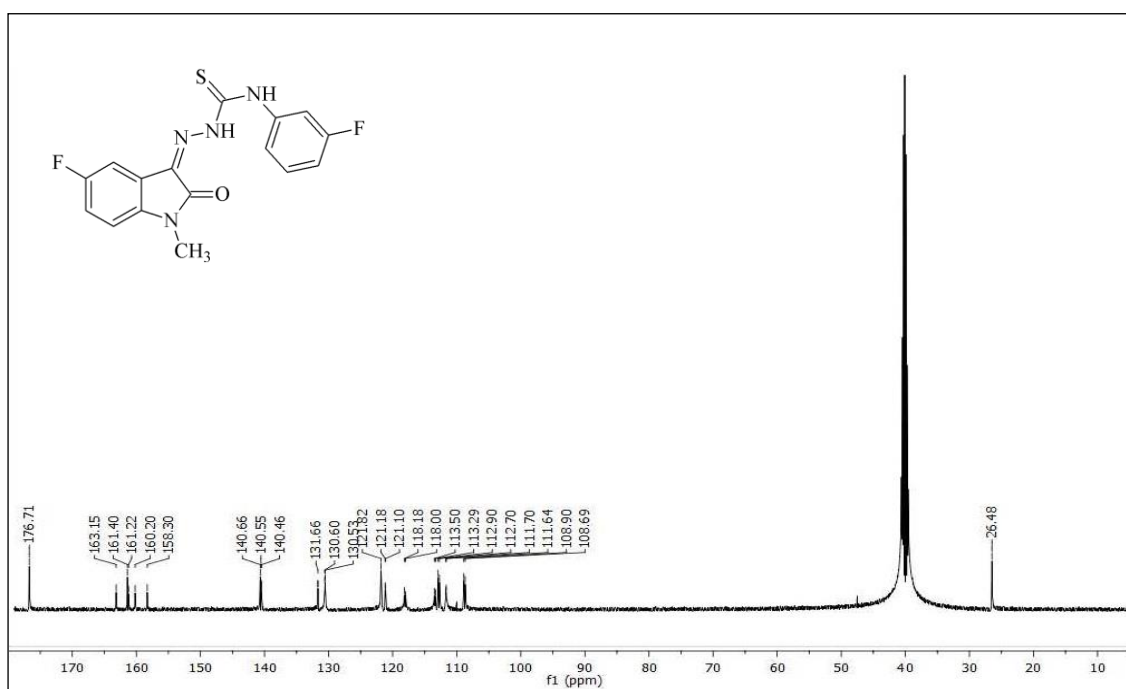


Şekil 4-36: Madde 6j' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-37: Madde 6j' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,06-7,68 ppm)

¹³C-NMR (Decouple) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ_(ppm): 26,48 (ind. N-CH₃); 108,79 (d, *J* = 26,2 Hz, ind. C₄); 111,67 (d, *J* = 8,4 Hz, ind. C₇); 112,80 (d, *J* = 24,9 Hz, fen. C₂); 113,40 (d, *J* = 26,0 Hz, fen. C₄); 118,09 (d, *J* = 21,8 Hz, ind. C₆); 121,14 (d, *J* = 9,5 Hz, ind. C_{3a}); 121,82 (fen. C₆); 130,57 (d, *J* = 9,5 Hz, fen. C₅); 131,67 (d, *J* = 3,2 Hz, ind. C₃); 140,50 (d, *J* = 10,8 Hz, fen. C₁); 140,66 (ind. C_{7a}); 159,25 (d, *J* = 238,3 Hz, ind. C₅); 161,40 (ind. C₂); 162,19 (d, *J* = 242,7 Hz, fen. C₃); 176,71 (CS).



Şekil 4-38: Madde 6j' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)

4.1.11. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-florofenil)tiyosemikarbazon] (6k)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,46 g (2,5 mmol) 4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid **2k**' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 20 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,66 g (% 76). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 258-262 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4**- Rf: 0,31; **6k**- Rf: 0,50

Elementel Analiz: C₁₆H₁₂F₂N₄OS (MA= 346,35 g/mol)

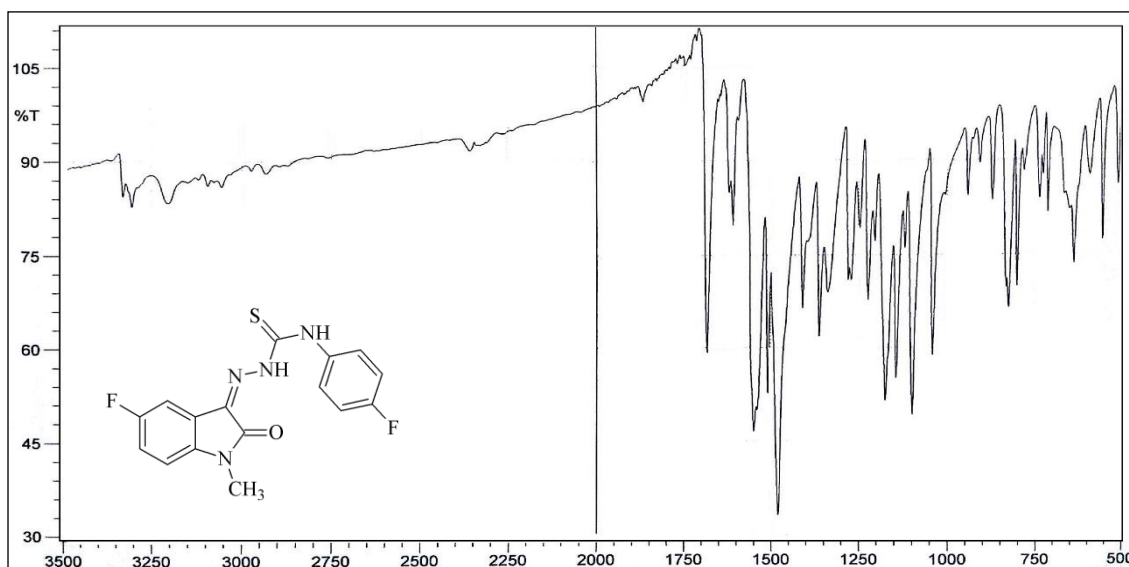
Hesaplanan C: 55,48; H: 3,49; N: 16,18

Bulunan C: 55,52; H: 3,57; N: 16,16

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 225,0 (45 510); 253,0 (15 135); 260,5* (14 927); 286,5 (5610); 364,5 (31 275).

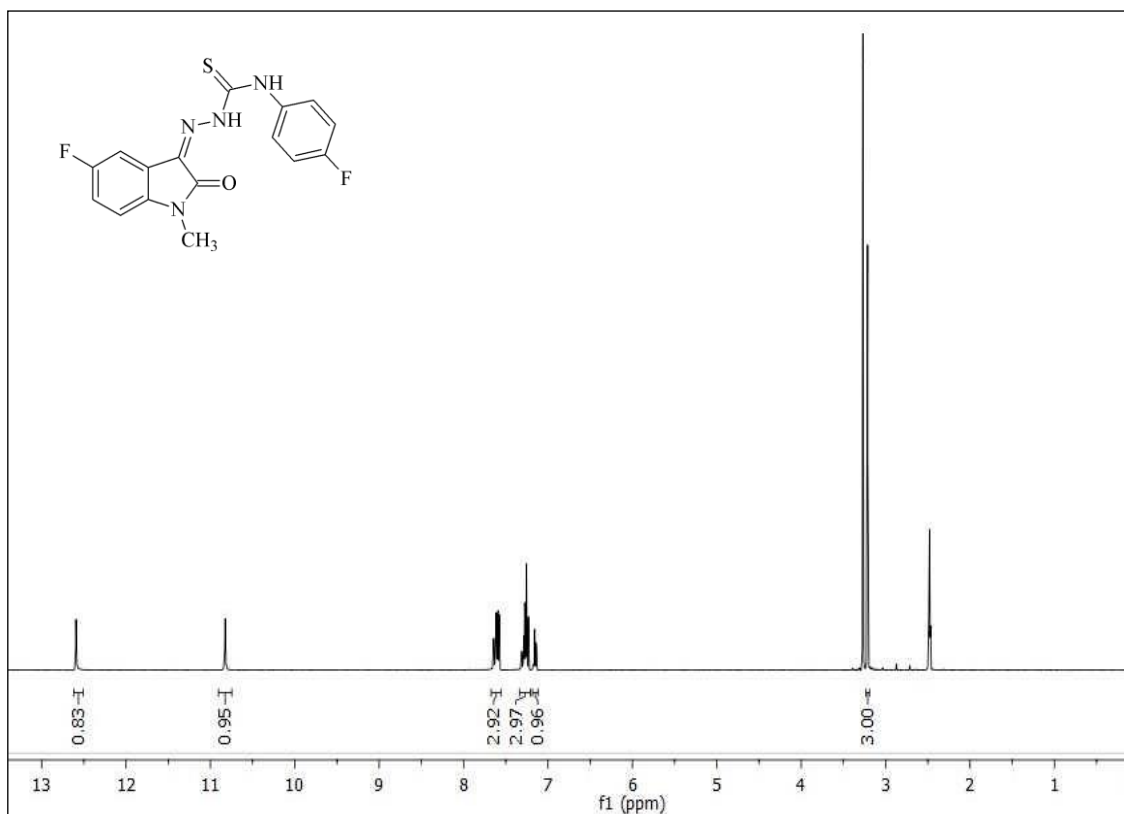
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3327, 3302, 3201 (N-H g.b.); 3093, 3055 (Ar. C-H g.b.); 2972, 2895 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1620, 1548, 1539, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1361 (C-N g.b.); 1271 (C=S g.b.); 1141 (C-F g.b.); 941, 871, 800 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 823 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-39: Madde 6k' nin IR spektrumu

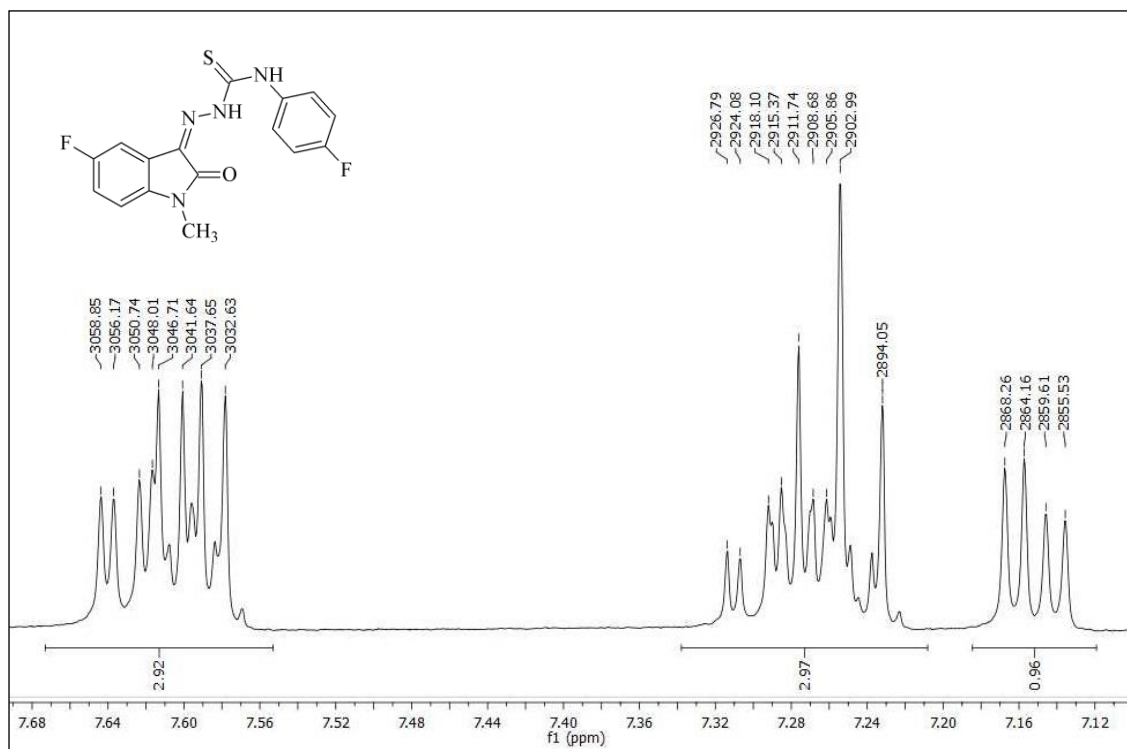
* Omuz

^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 3,21 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,15 (1H, dd, J = 8,6; 4,2 Hz, ind. C₇-H); 7,26 (2H, t, J = 8,8 Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,29 (1H, td, J = 8,8; 2,8 Hz, ind. C₆-H); 7,60 (2H, dd, J = 8,8; 4,8 Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,64 (1H, dd, J = 8,0; 2,8 Hz, ind. C₄-H); 10,82 (1H, s, N₄-H); 12,59 (1H, s, N₂-H).

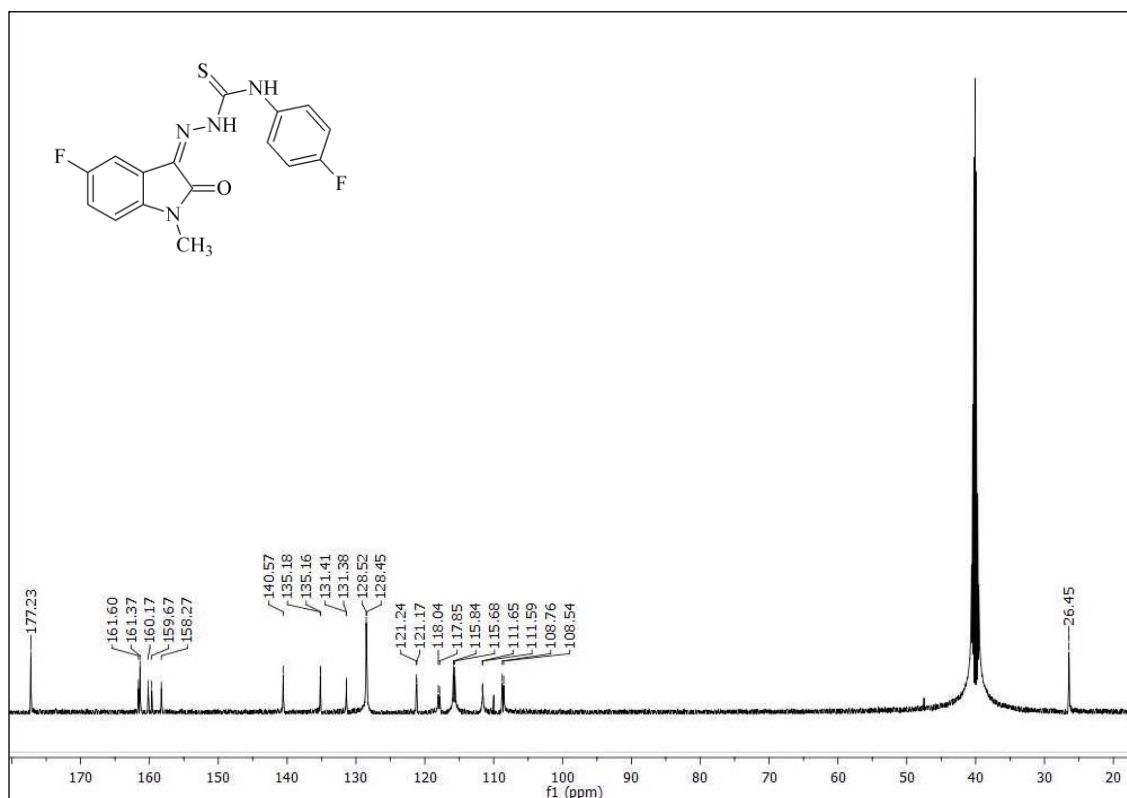


Şekil 4-40: Madde 6k' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)

^{13}C -NMR (Decouple) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 26,45 (ind. N-CH₃); 108,65 (d, J = 26,6 Hz, ind. C₄); 111,62 (d, J = 8,1 Hz, ind. C₇); 115,76 (d, J = 20,0 Hz, fen. C_{3,5}); 117,95 (d, J = 23,9 Hz, ind. C₆); 121,21 (d, J = 9,5 Hz, ind. C_{3a}); 128,48 (d, J = 8,4 Hz, fen. C_{2,6}); 131,39 (d, J = 3,1 Hz, ind. C₃); 135,17 (d, J = 2,6 Hz, fen. C₁); 140,57 (ind. C_{7a}); 159,22 (d, J = 238,6 Hz, ind. C₅); 160,63 (d, J = 243,2 Hz, fen. C₄); 161,37 (ind. C₂); 177,23 (CS).

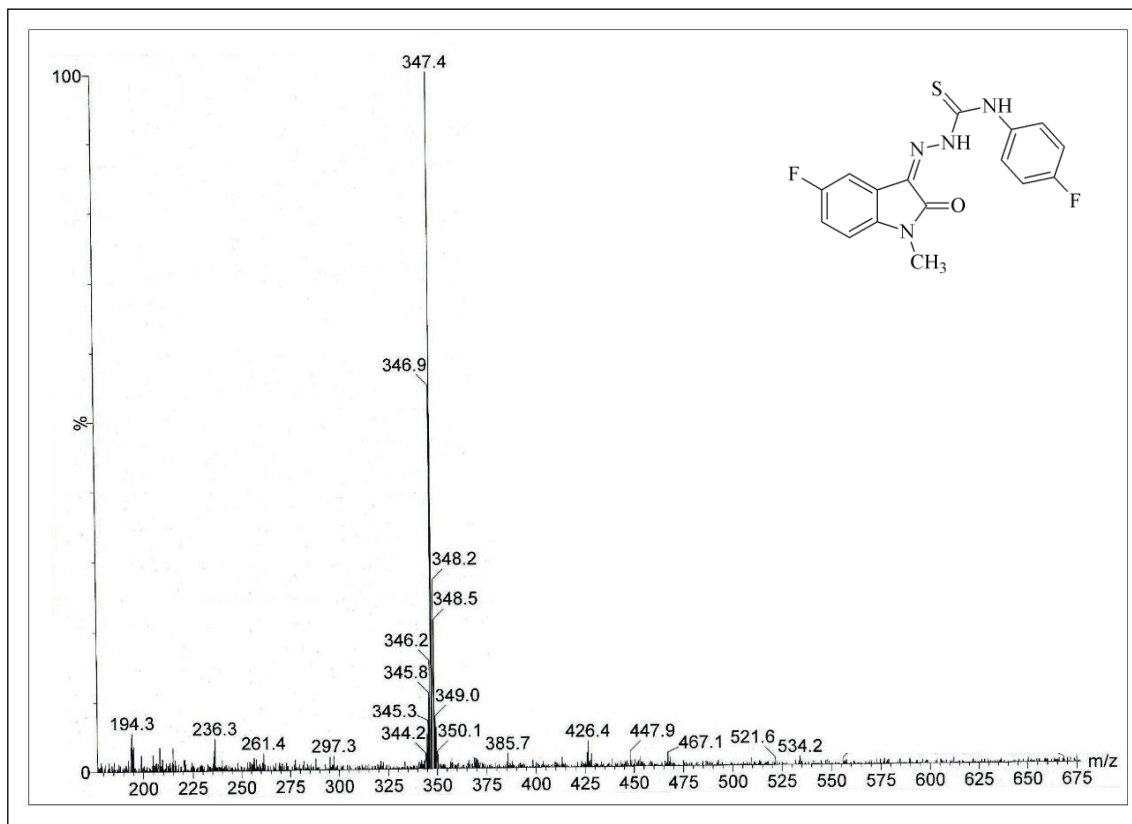


Şekil 4-41: Madde 6k' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,10-7,68 ppm)



Şekil 4-42: Madde 6k' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)

LC-MS (ESI+) m/z (%): 347 ([M+H]⁺; 100); 194 (6).



Şekil 4-43: Madde 6k' nin LC-MS (ESI+) spektrumu

4.1.12. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazon] (6l)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,50 g (2,5 mmol) 4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazid **2l'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 43 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,47 g (% 52). 3.3.1.4' de verilen 2. sentez yöntemine göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,85 g (% 94). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 238-240 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4**- Rf: 0,38; **6l**- Rf: 0,64

Elementel Analiz: C₁₆H₁₂ClFN₄OS (MA= 362,80 g/mol)

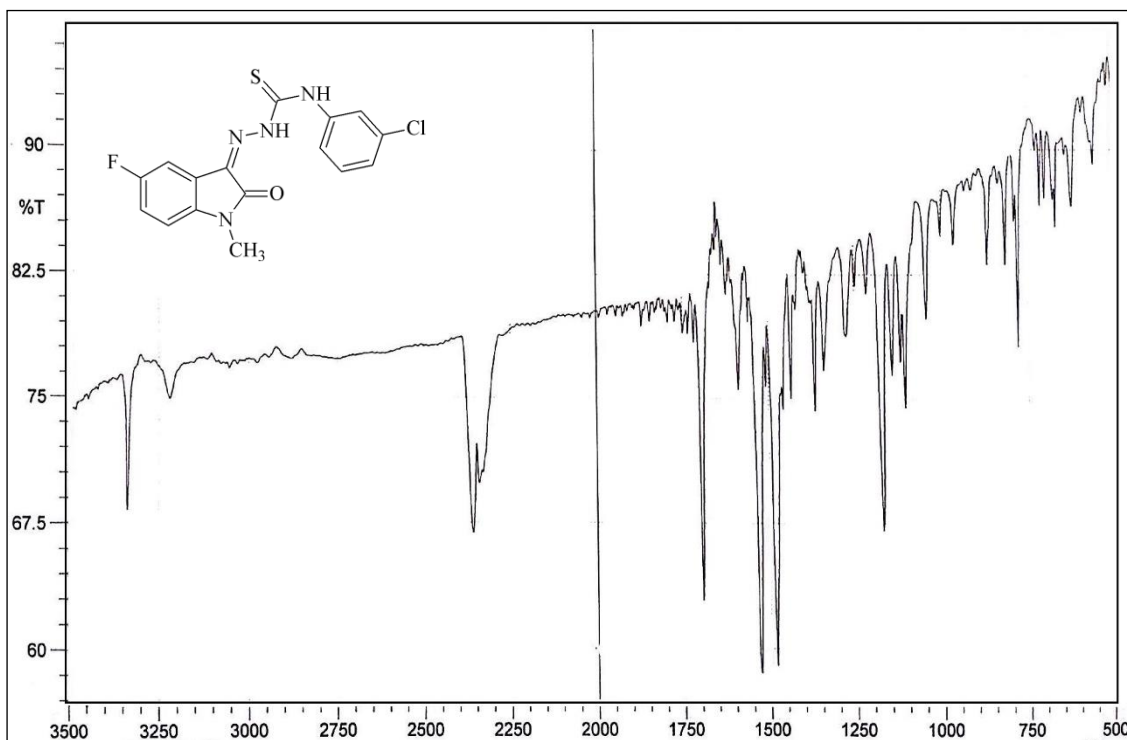
Hesaplanan C: 52,97; H: 3,33; N: 15,44

Bulunan C: 53,16; H: 3,40; N: 15,53

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 225,5 (52 424); 252,0 (15 128); 261,5* (15 491); 286,5* (6167); 364,5 (28 479).

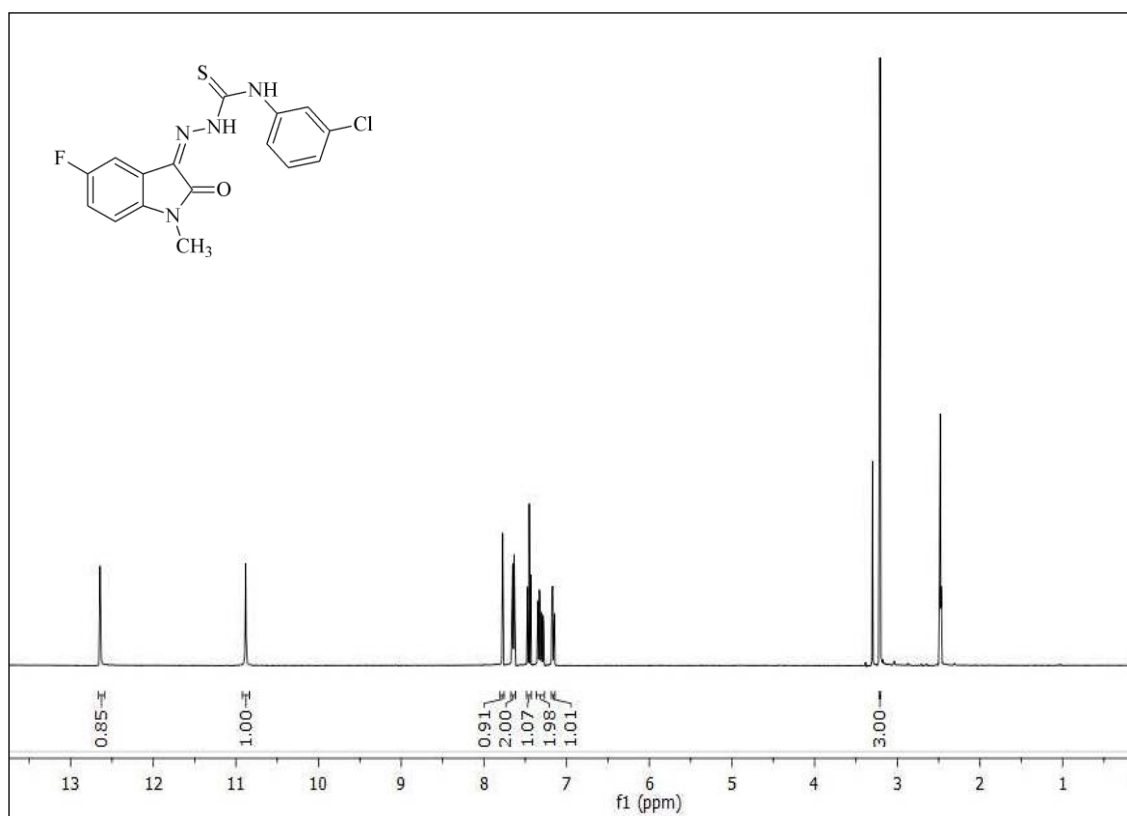
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3336, 3219 (N-H g.b.); 3055, 3032 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2879 (Al. C-H g.b.); 1695 (C=O g.b.); 1622, 1587, 1527, 1481 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1365 (C-N g.b.); 1273 (C=S g.b.); 1172 (C-F g.b.); 964, 867, 788 (1,3-disüstitüe Ar. C-H e.b.); 912, 867, 779 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 852 (C-Cl g.b.).



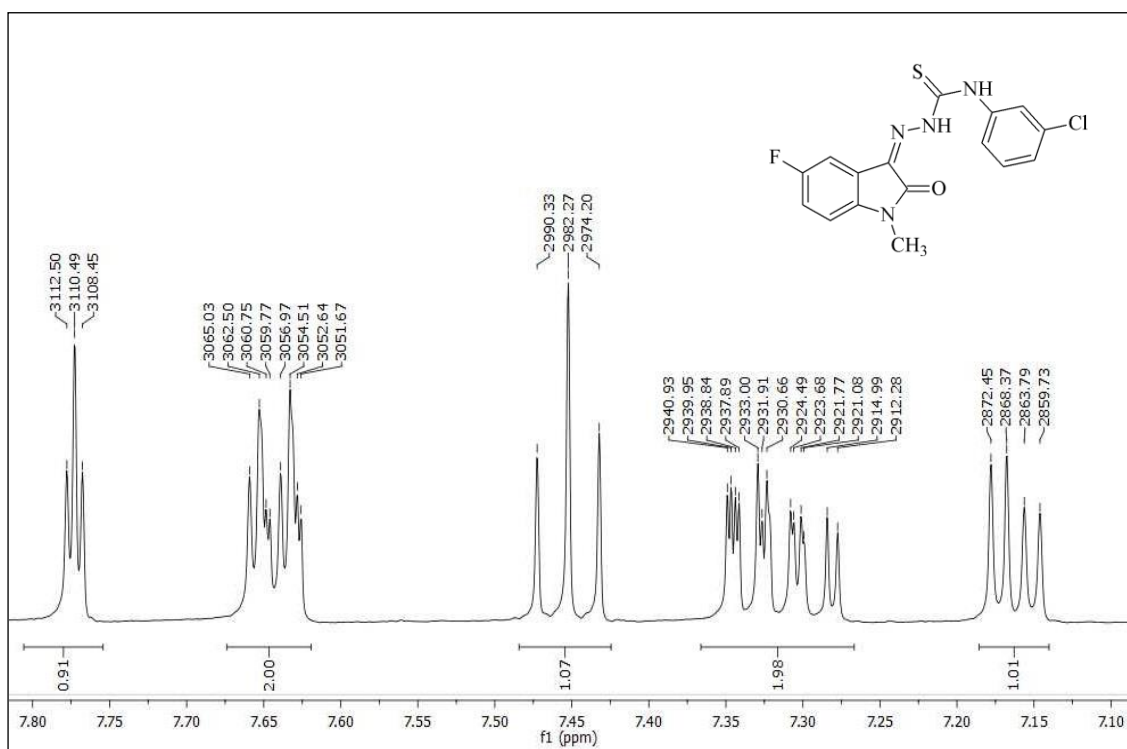
Şekil 4-44: Madde 6l' nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 3,21 (3H, s, ind. N- CH_3); 7,16 (1H, dd, $J= 8,6; 4,0$ Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,28-7,35 (2H, m, ind. $\text{C}_6\text{-H}$, fen. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,45 (1H, t, $J= 8,0$ Hz, fen. $\text{C}_5\text{-H}$); 7,63-7,66 (1H, m, fen. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,65 (1H, dd, $J= 8,0; 2,5$ Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,77 (1H, dd, $J= 2,0; 2,0$ Hz, fen. $\text{C}_2\text{-H}$); 10,88 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,64 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).

* Omuz



Şekil 4-45: Madde 6l' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-46: Madde 6l' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,10-7,80 ppm)

4.1.13. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazon] (6m)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,50 g (2,5 mmol) 4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazid **2m**' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 7 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,77 g (% 85). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Kırmızı-kahve renkli madde 269-273 °C' de erir.

İTK Sistemi Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4**- Rf: 0,31; **6m**- Rf: 0,50

Elementel Analiz: C₁₆H₁₂ClFN₄OS (MA= 362,80 g/mol)

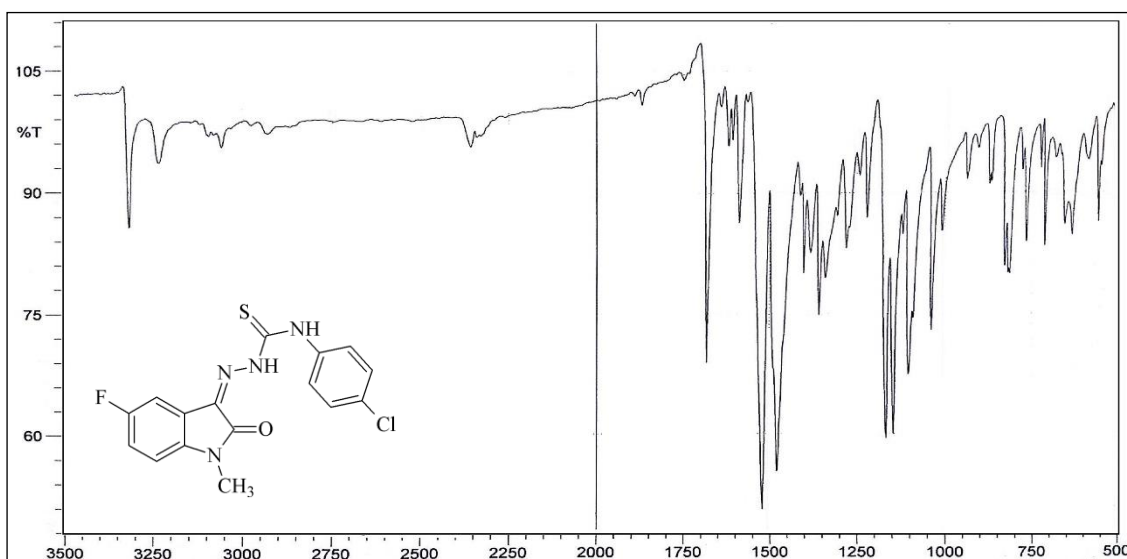
Hesaplanan C: 52,97; H: 3,33; N: 15,44

Bulunan C: 52,96; H: 3,34; N: 15,42

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 225,0 (46 764); 255,0 (19 155); 261,5* (18 829); 285,5* (7981); 364,5 (32 216).

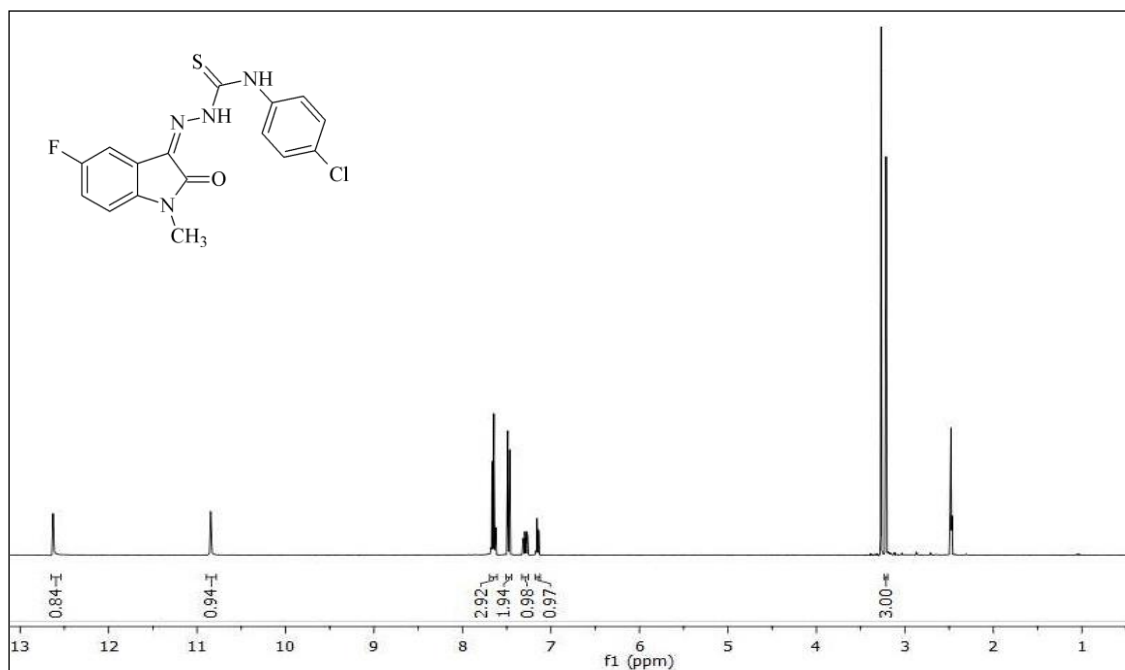
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3315, 3230 (N-H g.b.); 3091, 3057 (Ar. C-H g.b.); 2929, 2868 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1618, 1587, 1521, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1355 (C-N g.b.); 1278 (C=S g.b.); 1165 (C-F g.b.); 939, 875, 767 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 869 (C-Cl g.b.); 813 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



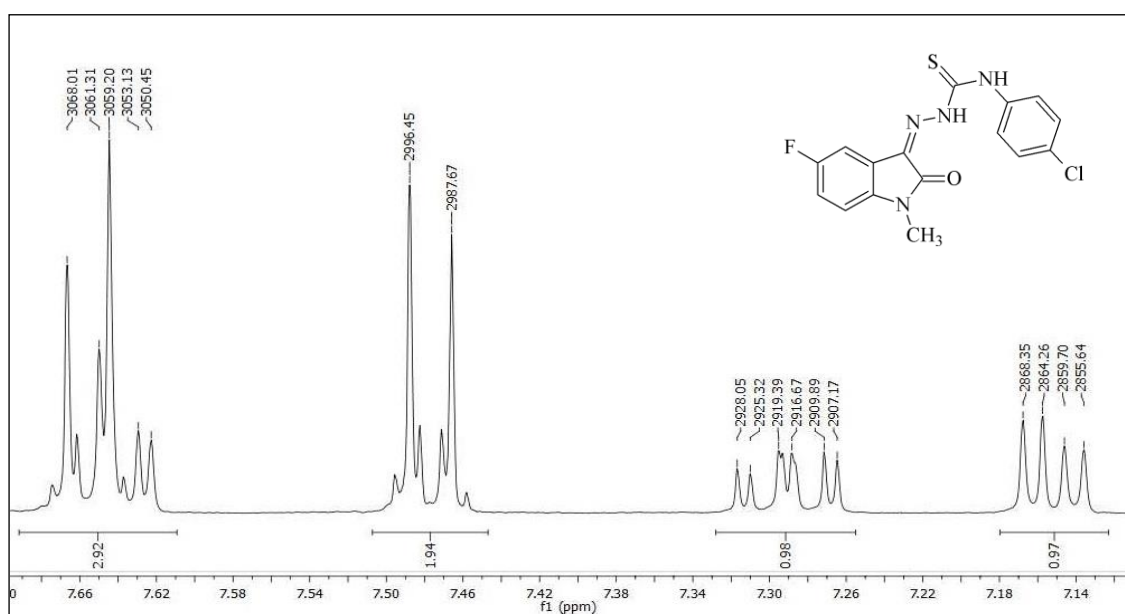
Şekil 4-47: Madde 6m' nin IR spektrumu

* Omuz

^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3,21 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,15 (1H, dd, J = 8,6; 4,0 Hz, ind. C₇-H); 7,29 (1H, td, J = 9,2; 2,8 Hz, ind. C₆-H); 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,63 (1H, dd, J = 8,8; 2,8 Hz, ind. C₄-H); 7,65 (2H, d, J = 8,8 Hz, fen. C_{2,6}-H); 10,85 (1H, s, N₄-H); 12,63 (1H, s, N₂-H).



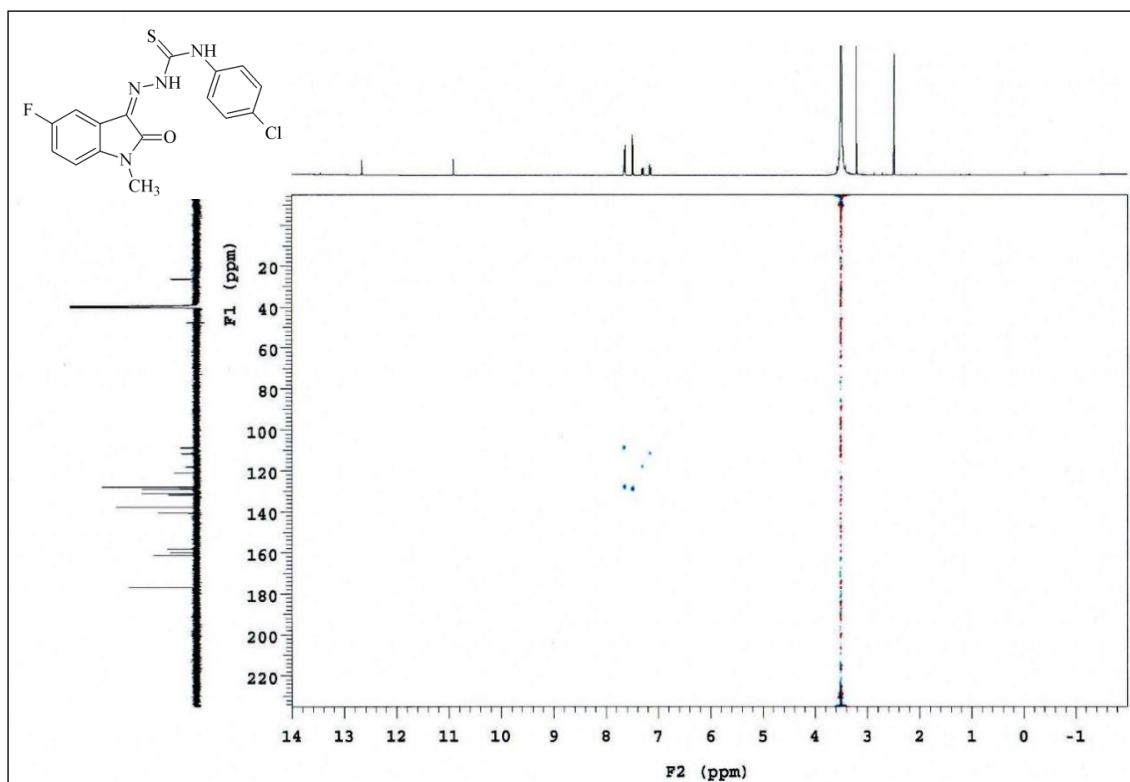
Şekil 4-48: Madde 6m' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-49: Madde 6m' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,12-7,70 ppm)

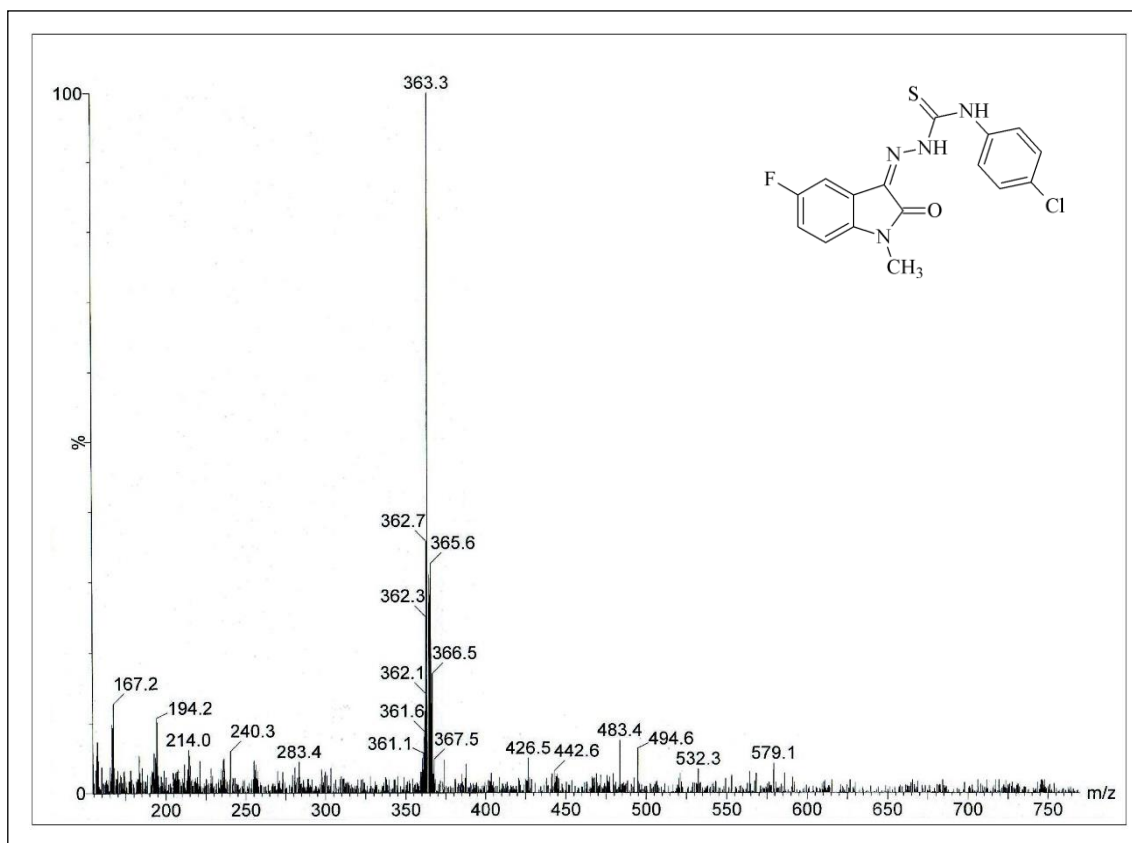
^1H -NMR (HSQC-2D) (500MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 3,22 (3H, s, ind. N-CH₃); 7,16 (1H, dd, $J = 8,5; 4,0$ Hz, ind. C₇-H); 7,30 (1H, td, $J = 9,2; 3,0$ Hz, ind. C₆-H); 7,49 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,64 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,65 (1H, dd, $J = 8,2; 2,7$ Hz, ind. C₄-H); 10,92 (1H, s, N₄-H); 12,67 (1H, s, N₂-H).

^{13}C -NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 26,36 (ind. N-CH₃); 108,69 (d, $J = 30,7$ Hz, ind. C₄); 111,58 (ind. C₇); 118,13 (ind. C₆); 121,03 (d, $J = 9,5$ Hz, ind. C_{3a}); 127,81 (fen. C_{2,6}); 128,90 (fen. C_{3,5}); 130,79 (fen. C₄); 131,63 (d, $J = 2,9$ Hz, ind. C₃); 137,68 (fen. C₁); 140,36 (ind. C_{7a}); 159,15 (d, $J = 238,7$ Hz, ind. C₅); 161,34 (ind. C₂); 176,89 (CS).



Şekil 4-50: Madde 6m' nin HSQC-2D spektrumu

LC-MS (ESI+) m/z (%): 363, 365 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 100, 32); 194 (11).



Şekil 4-51: Madde 6m' nin LC-MS (ESI+) spektrumu

4.1.14. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazon] (6n)

0,45 g (2,5 mmol) 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 0,62 g (2,5 mmol) 4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazid **2n'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,88 g (% 86). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Kırmızı renkli madde 248-251 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **4-** Rf: 0,31; **6n-** Rf: 0,53

Elementel Analiz: C₁₆H₁₂BrFN₄OS (MA= 407,26 g/mol)

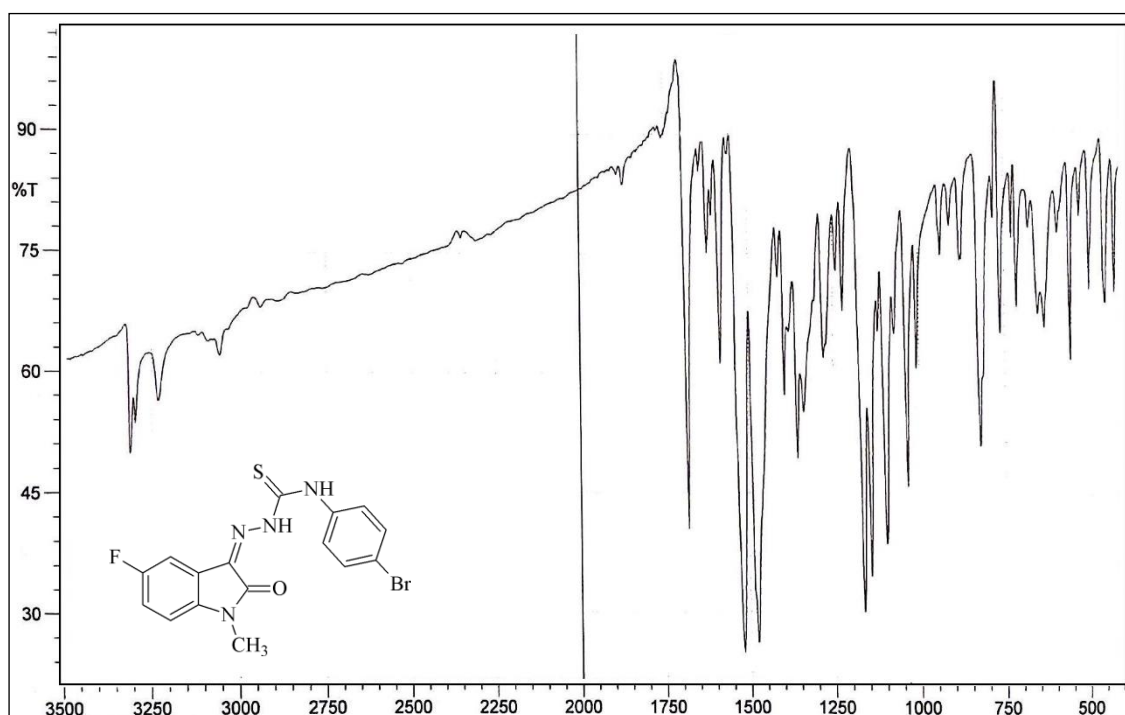
Hesaplanan C: 47,19; H: 2,97; N: 13,76

Bulunan C: 47,22; H: 3,11; N: 13,64

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 226,0 (67 360); 257,0 (18 367); 260,5 (18 408); 285,5* (7330); 364,5 (33 232).

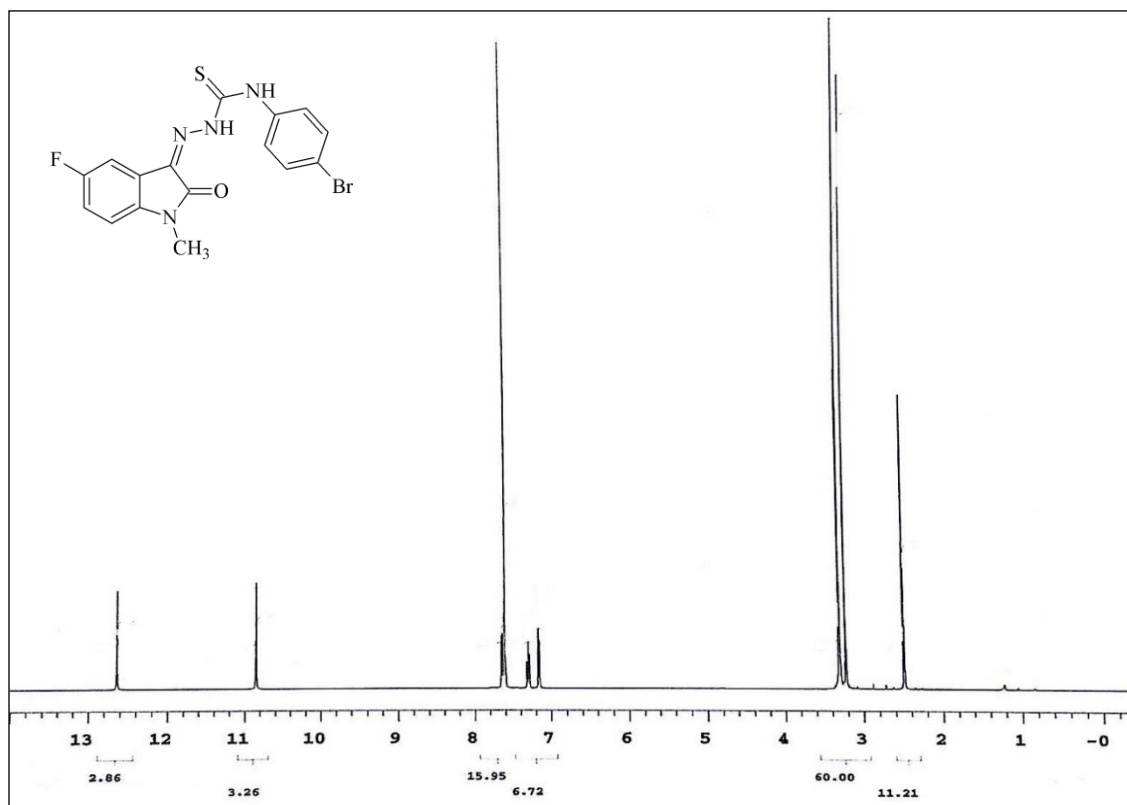
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3309, 3296, 3230 (N-H g.b.); 3089, 3057 (Ar. C-H g.b.); 2939, 2889 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1622, 1583, 1519, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b. N-H e.b.); 1357 (C-N g.b.); 1278 (C=S g.b.); 1165 (C-F g.b.); 935, 873, 761 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 823 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.); 555 (C-Br g.b.).



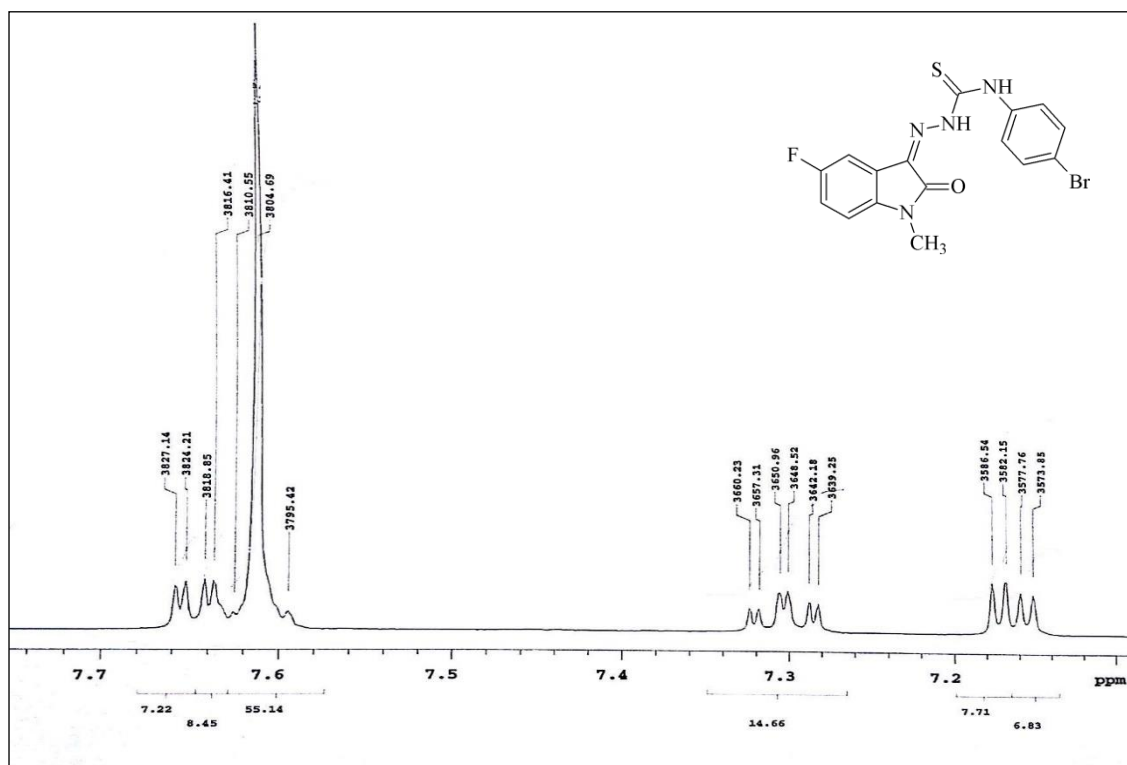
Şekil 4-52: Madde 6n' nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 3,22 (3H, s, ind. N- CH_3); 7,16 (1H, dd, $J = 8,5; 4,1$ Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,30 (1H, td, $J = 9,3; 2,9$ Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,61 (4H, s, fen. $\text{C}_{2,3,5,6}\text{-H}$); 7,65 (1H, dd, $J = 8,0; 2,7$ Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,85 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,64 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).

* Omuz

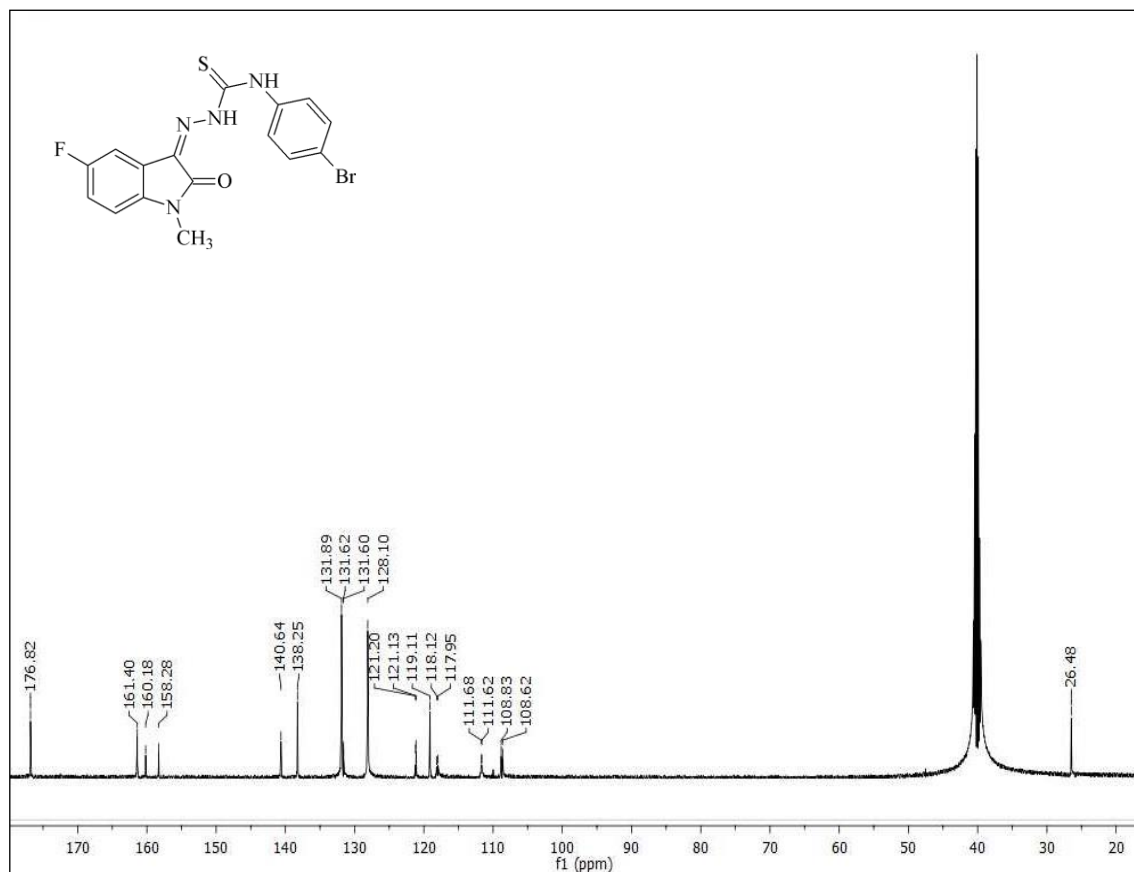


Şekil 4-53: Madde 6n' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



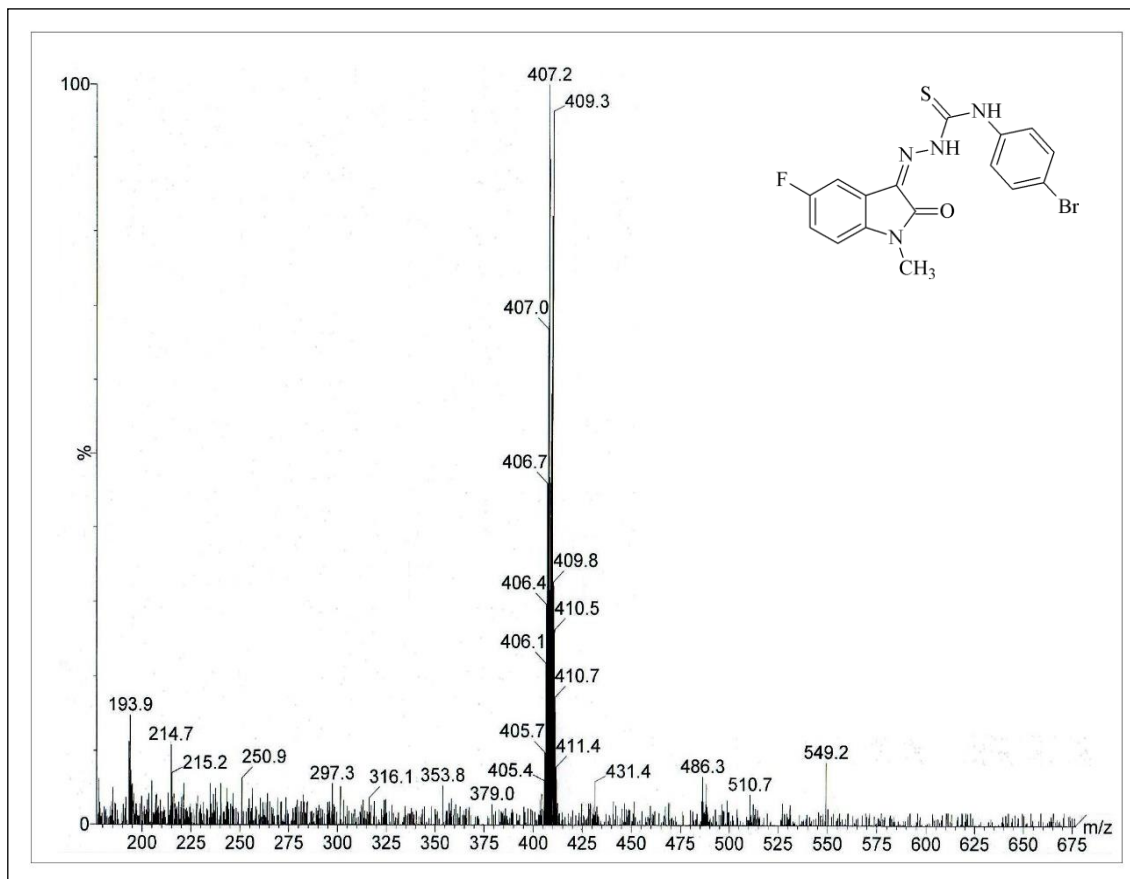
Şekil 4-54: Madde 6n' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)

^{13}C -NMR (Decouple) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 26,47 (ind. N-CH₃); 108,72 (d, J = 26,2 Hz, ind. C₄); 111,65 (d, J = 7,2 Hz, ind. C₇); 118,03 (d, J = 22,0 Hz, ind. C₆); 119,11 (fen. C₄); 121,16 (d, J = 9,5 Hz, ind. C_{3a}); 128,10 (fen. C_{2,6}); 131,89 (fen. C_{3,5}); 131,61 (d, J = 3,3 Hz, ind. C₃); 138,25 (fen. C₁); 140,64 (ind. C_{7a}); 158,23 (d, J = 238,2 Hz, ind. C₅); 161,40 (ind. C₂); 176,82 (CS).



Şekil 4-55: Madde 6n' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)

LC-MS (ESI+) m/z (%): 407, 409 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 100, 95); 194 (15).



Şekil 4-56: Madde 6n' nin LC-MS (ESI+) spektrumu

4.1.15. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] (7a)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **5** ve 0,42 g (2,5 mmol) 4-(fenil)tiyosemikarbazid **2a'** dan 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 40 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,75 g (% 88). 3.3.1.4' de verilen 2. sentez yöntemine göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,85 g (% 99). Oluşan ürün distile su ile katılaştırıldıktan sonra etanol ile kristallendirilir. Sarı renkli madde 203-205 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **5**- Rf: 0,45; **7a**- Rf: 0,66

Elementel Analiz: C₁₇H₁₅FN₄OS (MA= 342,39 g/mol)

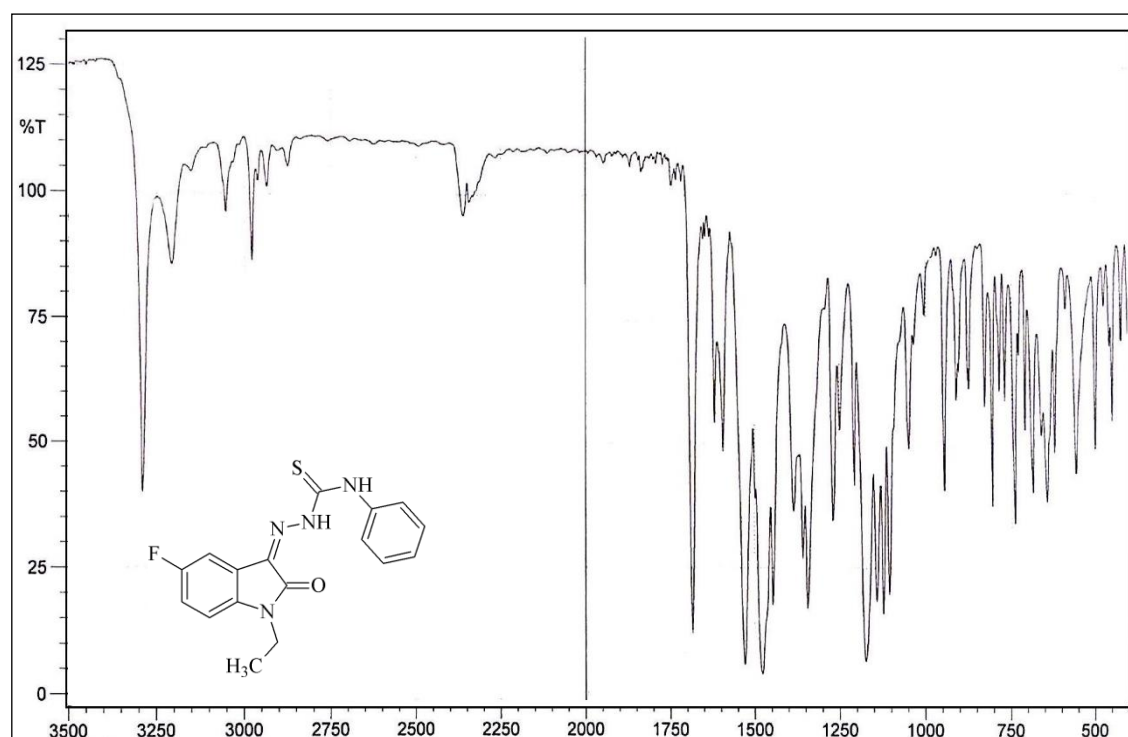
Hesaplanan C: 59,63; H: 4,42; N: 16,36

Bulunan C: 59,86; H: 4,66; N: 16,36

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 226,5 (60 363); 253,5 (15 510); 261,5* (14 551); 287,0 (5375); 365,0 (29 993).

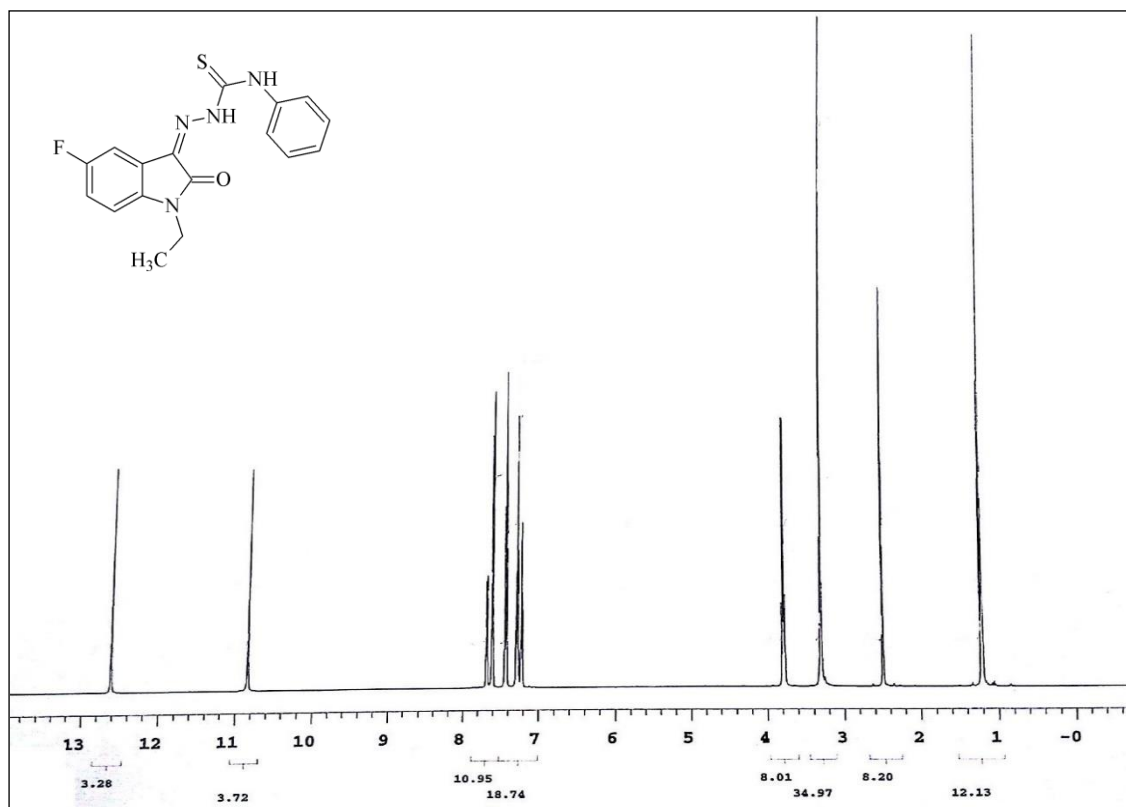
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3292, 3209 (N-H g.b.); 3053 (Ar. C-H g.b.); 2980, 2875 (Al. C-H g.b.); 1683 (C=O g.b.); 1618, 1593, 1529, 1477 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1344 (C-N g.b.); 1271 (C=S g.b.); 1172 (C-F g.b.); 945, 873, 806 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 871, 740, 686 (monosüstitüe Ar. C-H e.b.).



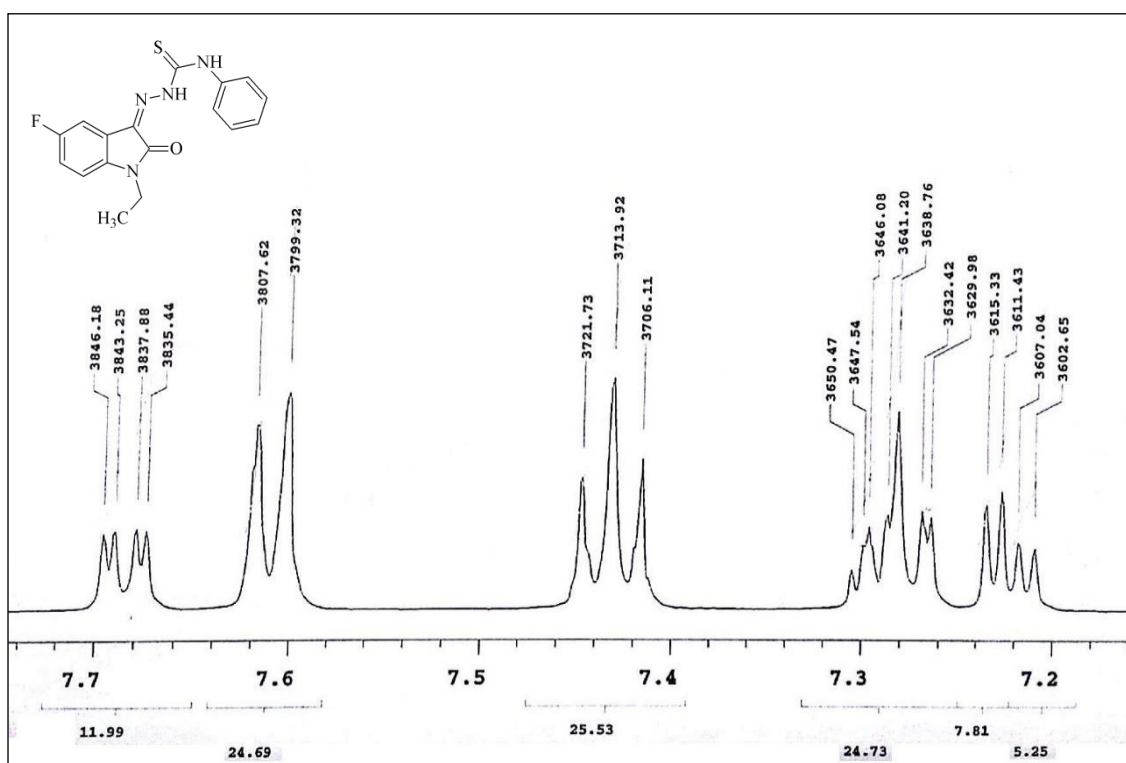
Şekil 4-57: Madde 7a' nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 1,20 (3H, t, $J = 7,3$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 3,79 (2H, q, $J = 7,3$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 7,22 (1H, dd, $J = 8,5$; 4,1 Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,26-7,30 (2H, m, ind. $\text{C}_6\text{-H}$, fen. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,43 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, fen. $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,61 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, fen. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,68 (1H, dd, $J = 8,1$; 2,7 Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,84 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,61 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).

* Omuz



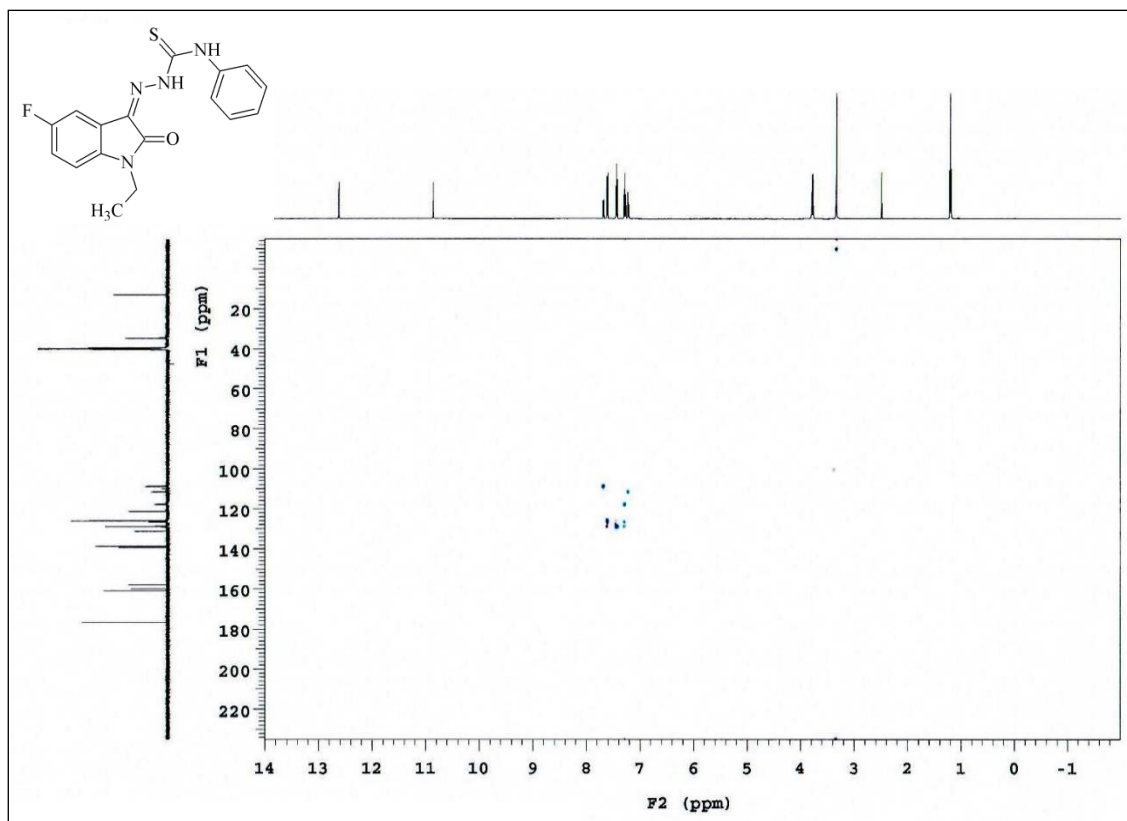
Şekil 4-58: Madde 7a' nın ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-59: Madde 7a' nın ¹H-NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)

$^1\text{H-NMR}$ (HSQC-2D) (500MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ_{ppm} : 1,21 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 3,79 (2H, q, $J = 7,3$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 7,23 (1H, dd, $J = 8,7$; 4,2 Hz, ind. C₇-H); 7,27-7,31 (2H, m, ind. C₆-H, fen. C₄-H); 7,44 (2H, t, $J = 8,0$ Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,62 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,69 (1H, dd, $J = 8,2$; 2,7 Hz, ind. C₄-H); 10,86 (1H, s, N₄-H); 12,62 (1H, s, N₂-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ_{ppm} : 13,03 (ind. N- CH_2CH_3); 34,70 (ind. N- CH_2CH_3); 108,84 (d, $J = 26,4$ Hz, ind. C₄); 111,59 (ind. C₇); 117,87 (d, $J = 24,9$ Hz, ind. C₆); 121,37 (d, $J = 9,5$ Hz, ind. C_{3a}); 126,08 (fen. C_{2,6}); 126,73 (fen. C₄); 128,95 (fen. C_{3,5}); 131,24 (d, $J = 3,9$ Hz, ind. C₃); 138,73 (fen. C₁); 139,37 (ind. C_{7a}); 159,08 (d, $J = 237,8$ Hz, ind. C₅); 160,95 (ind. C₂); 176,75 (CS).



Şekil 4-60: Madde 7a' nın HSQC-2D spektrumu

4.1.16. 1-Etil-5-floro-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazon] (7b)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1H-indol-2,3-dion **5** ve 0,45 g (2,5 mmol) 4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazid **2b'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 45 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,33 g (% 37). 3.3.1.4' de verilen 2. sentez yöntemine göre

3 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,81 g (% 91). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 181-184 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) 5- Rf: 0,50; **7b**- Rf: 0,70

Elementel Analiz: C₁₈H₁₇FN₄OS (MA= 356,41 g/mol)

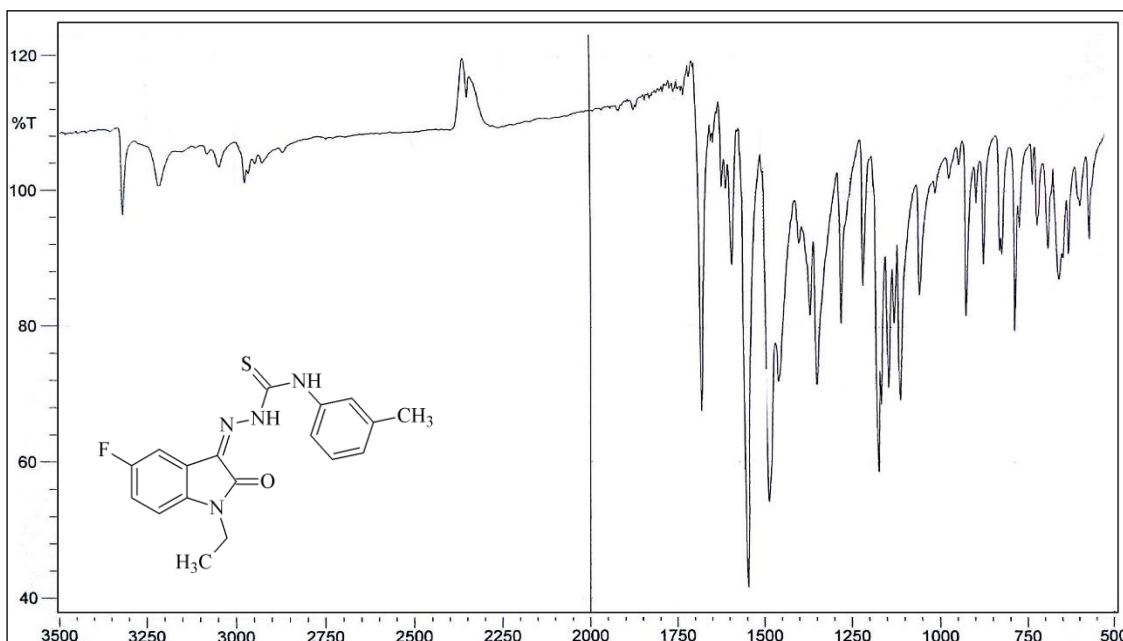
Hesaplanan C: 60,66; H: 4,81; N: 15,72

Bulunan C: 60,65; H: 4,47; N: 15,42

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 226,5 (69 250); 253,5 (19 353); 262,5* (17 820); 286,5* (7841); 364,5 (30 366).

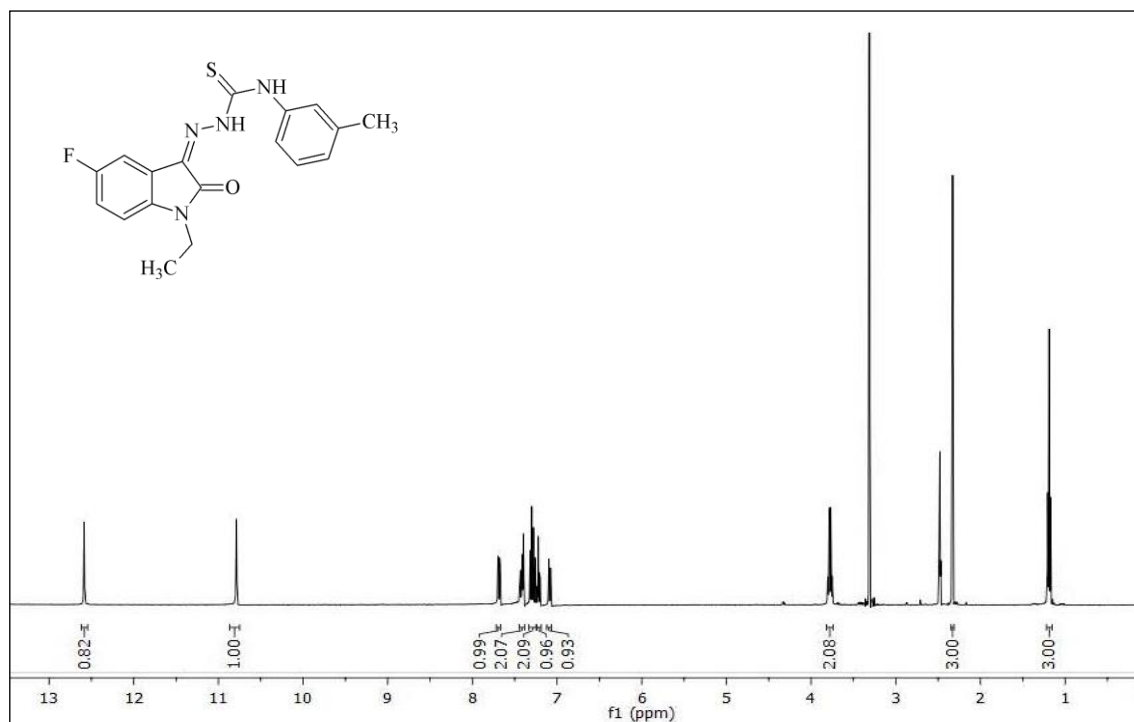
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3315, 3215 (N-H g.b.); 3047 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2870 (Al. C-H g.b.); 1678 (C=O g.b.); 1620, 1589, 1544, 1483 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1342 (C-N g.b.); 1273 (C=S g.b.); 1166 (C-F g.b.); 970, 869, 823 (1,3-disüstitüe Ar. C-H e.b.); 943, 891, 779 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.).



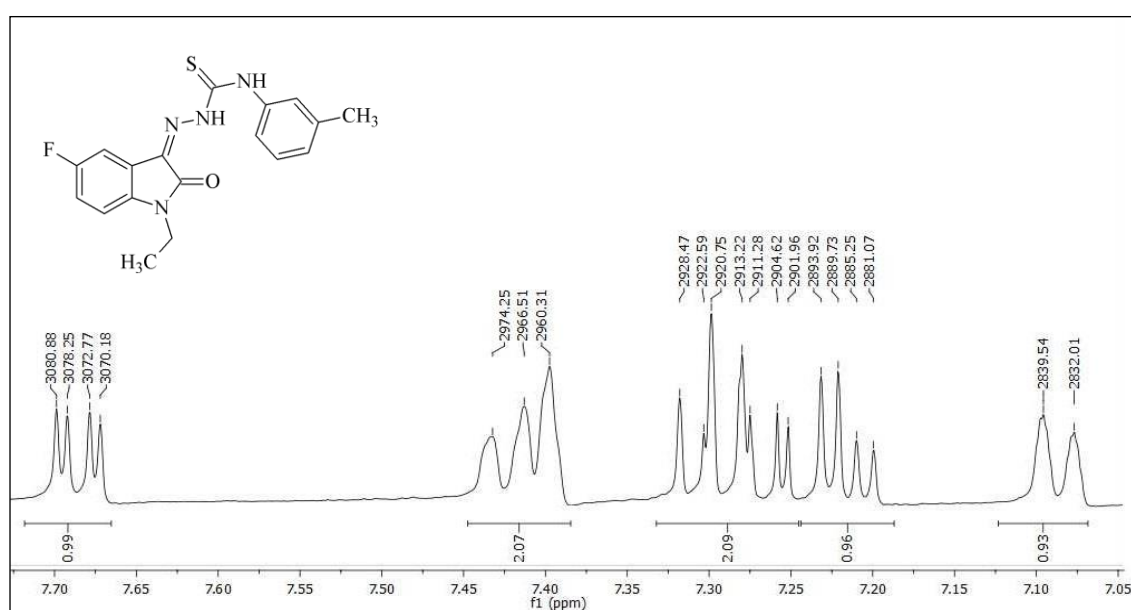
Şekil 4-61: Madde 7b' nin IR spektrumu

* Omuz

¹H-NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ(ppm): 1,19 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, ind. N-CH₂CH₃); 2,33 (3H, s, CH₃); 3,78 (2H, q, *J* = 7,2 Hz, ind. N-CH₂CH₃); 7,08 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, fen. C₄-H); 7,22 (1H, dd, *J* = 8,6; 4,0 Hz, ind. C₇-H); 7,25-7,32 (1H, m, ind. C₆-H); 7,30 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, fen. C₅-H); 7,40 (1H, s, fen. C₂-H); 7,42 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, fen. C₆-H); 7,68 (1H, dd, *J* = 8,0; 2,8 Hz, ind. C₄-H); 10,79 (1H, s, N₄-H); 12,58 (1H, s, N₂-H).



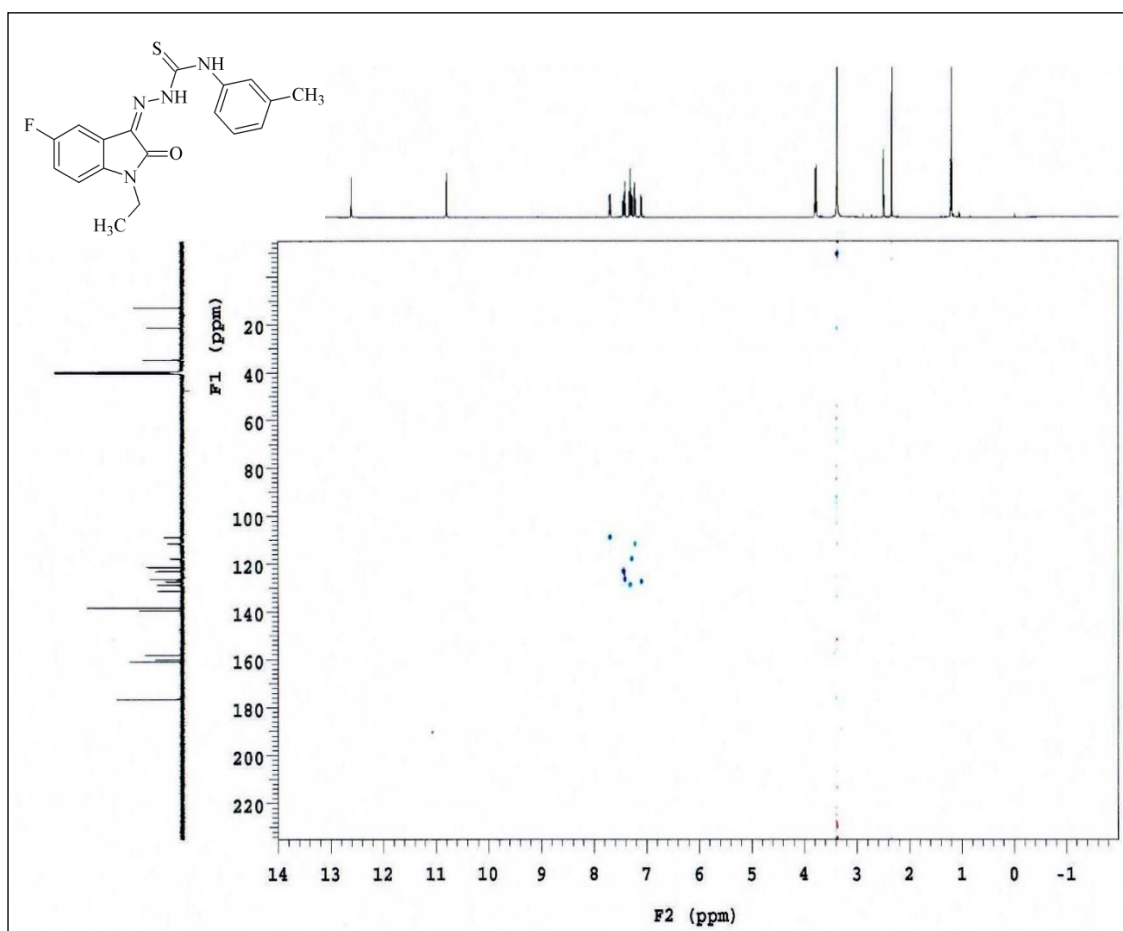
Şekil 4-62: Madde 7b' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-63: Madde 7b' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,05-7,70 ppm)

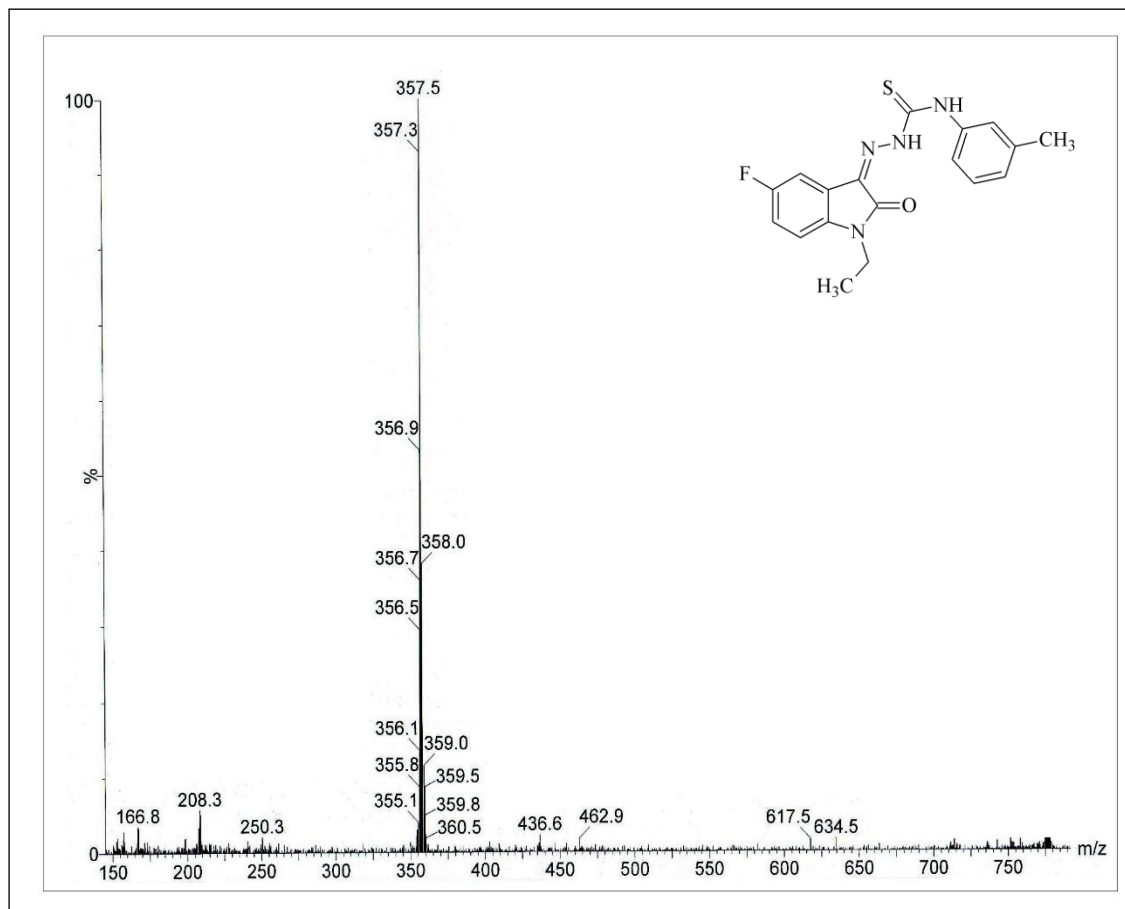
^1H -NMR (HSQC-2D) (500MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ_{ppm} : 1,21 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 2,34 (3H, s, CH_3); 3,79 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 7,10 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, fen. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,22 (1H, dd, $J = 8,5$; 4,0 Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,28 (1H, td, $J = 9,0$; 3,2 Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,31 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, fen. $\text{C}_5\text{-H}$); 7,41 (1H, s, fen. $\text{C}_2\text{-H}$); 7,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, fen. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,69 (1H, dd, $J = 8,2$; 2,7 Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,80 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,60 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).

^{13}C -NMR (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ_{ppm} : 13,02 (ind. N- CH_2CH_3); 21,38 (CH_3); 34,70 (ind. N- CH_2CH_3); 108,84 (d, $J = 26,8$ Hz, ind. C_4); 111,57 (ind. C_7); 117,86 (d, $J = 24,9$ Hz, ind. C_6); 121,37 (d, $J = 9,5$ Hz, ind. C_{3a}); 123,10 (fen. C_6); 126,43 (fen. C_2); 127,37 (fen. C_4); 128,74 (fen. C_5); 131,18 (d, $J = 3,9$ Hz, ind. C_3); 138,31 (fen. C_1); 138,61 (fen. C_3); 139,35 (ind. C_{7a}); 159,08 (d, $J = 238,8$ Hz, ind. C_5); 160,95 (ind. C_2); 176,59 (CS).



Şekil 4-64: Madde 7b' nin HSQC-2D spektrumu

LC-MS (ESI+) m/z (%): 357 ([M+H]⁺; 100); 208 (5).



Şekil 4-65: Madde 7b' nin LC-MS (ESI+) spektrumu

4.1.17. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] (7c)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **5** ve 0,45 g (2,5 mmol) 4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazid **2c'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,76 g (% 85). Oluşan ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 159-161 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **5**- Rf: 0.40; **7c**- Rf: 0.62

Elementel Analiz: C₁₈H₁₇FN₄OS (MA= 356,41 g/mol)

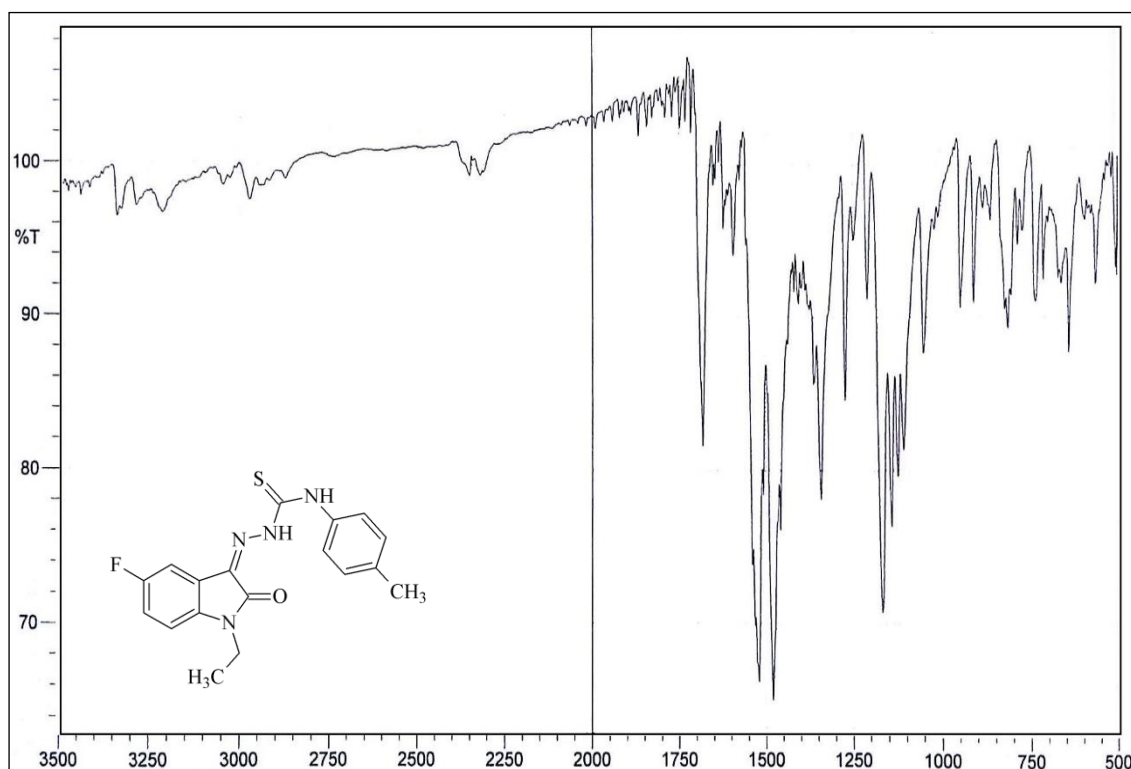
Hesaplanan C: 60,66; H: 4,81; N: 15,72

Bulunan C: 60,85; H: 4,82; N: 15,60

Spektral Bulgular:

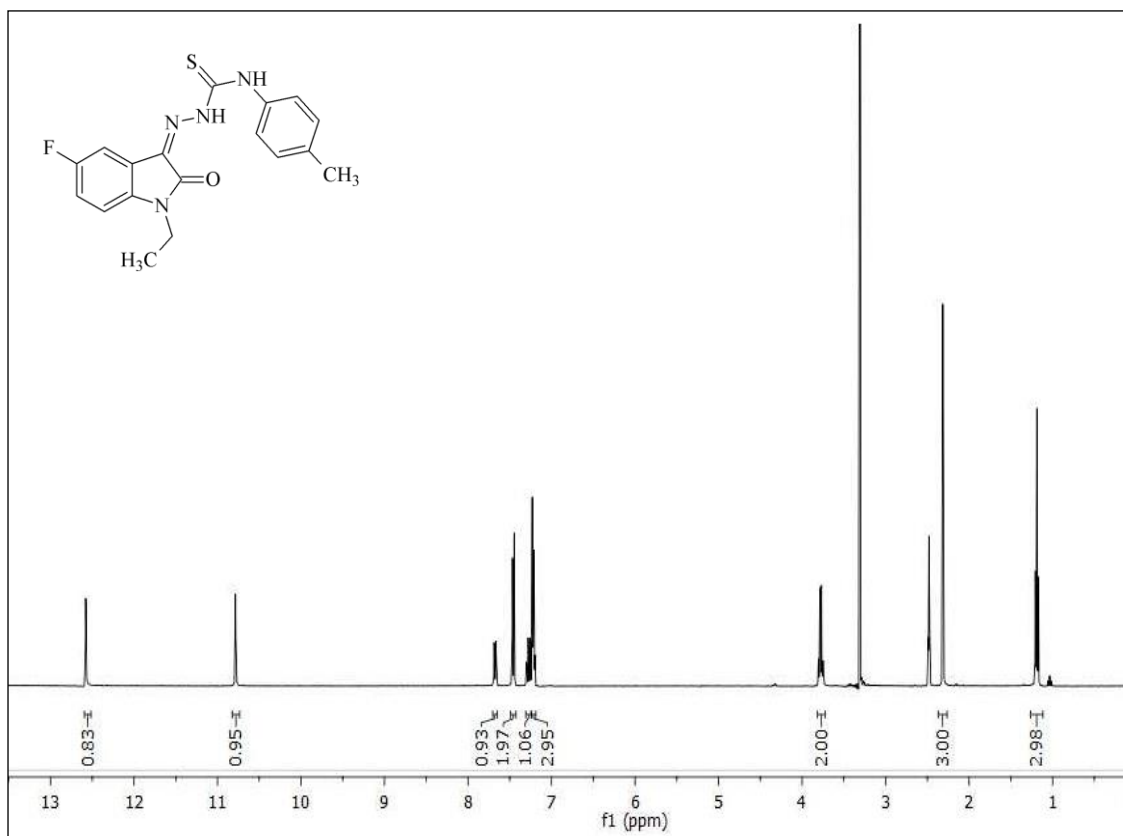
UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 226,0 (58 665); 255,0 (16 751); 262,5* (15 040); 283,5* (5773); 364,5 (29 867).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3311, 3226 (N-H g.b.); 3082, 3057 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2872 (Al. C-H g.b.); 1685 (C=O g.b.); 1616, 1597, 1541, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1355 (C-N g.b.); 1273 (C=S g.b.); 1159 (C-F g.b.); 945, 906, 783 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.); 810 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

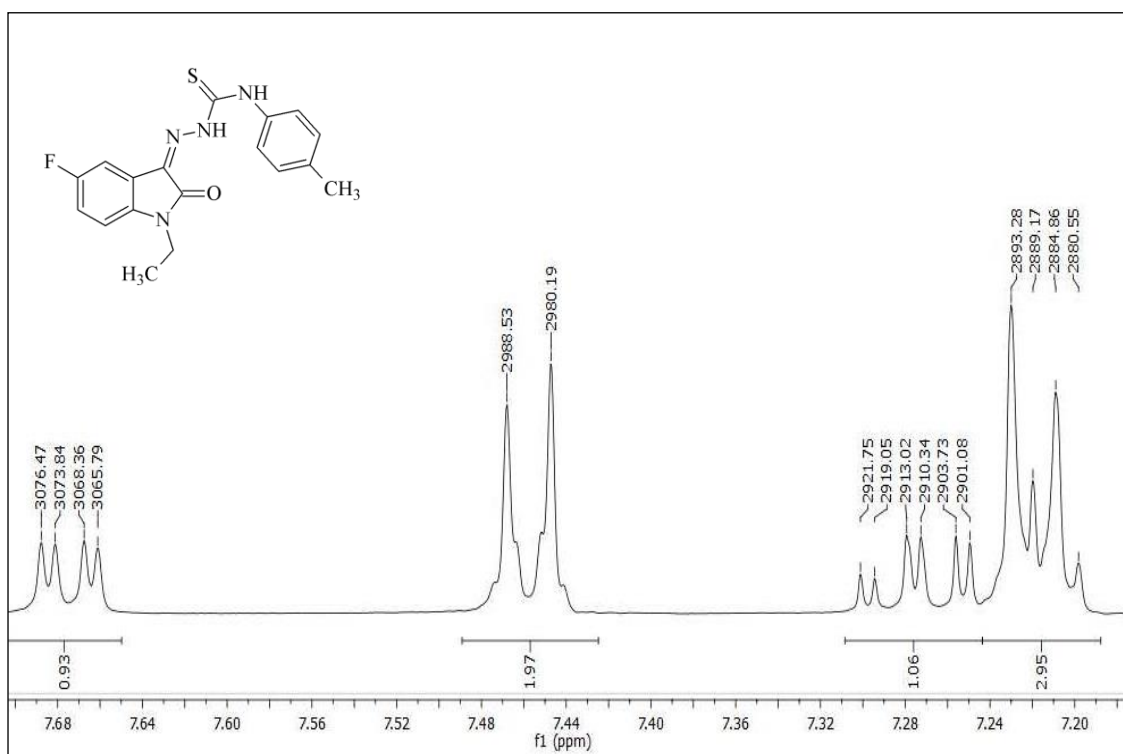


Şekil 4-66: Madde 7c' nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 2,31 (3H, s, CH_3), 3,78 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 7,20-7,23 (1H, m, ind. C₇-H); 7,22 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,28 (1H, td, $J = 9,0$; 2,8 Hz, ind. C₆-H); 7,46 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,67 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,8 Hz, ind. C₄-H); 10,79 (1H, s, N₄-H); 12,58 (1H, s, N₂-H).

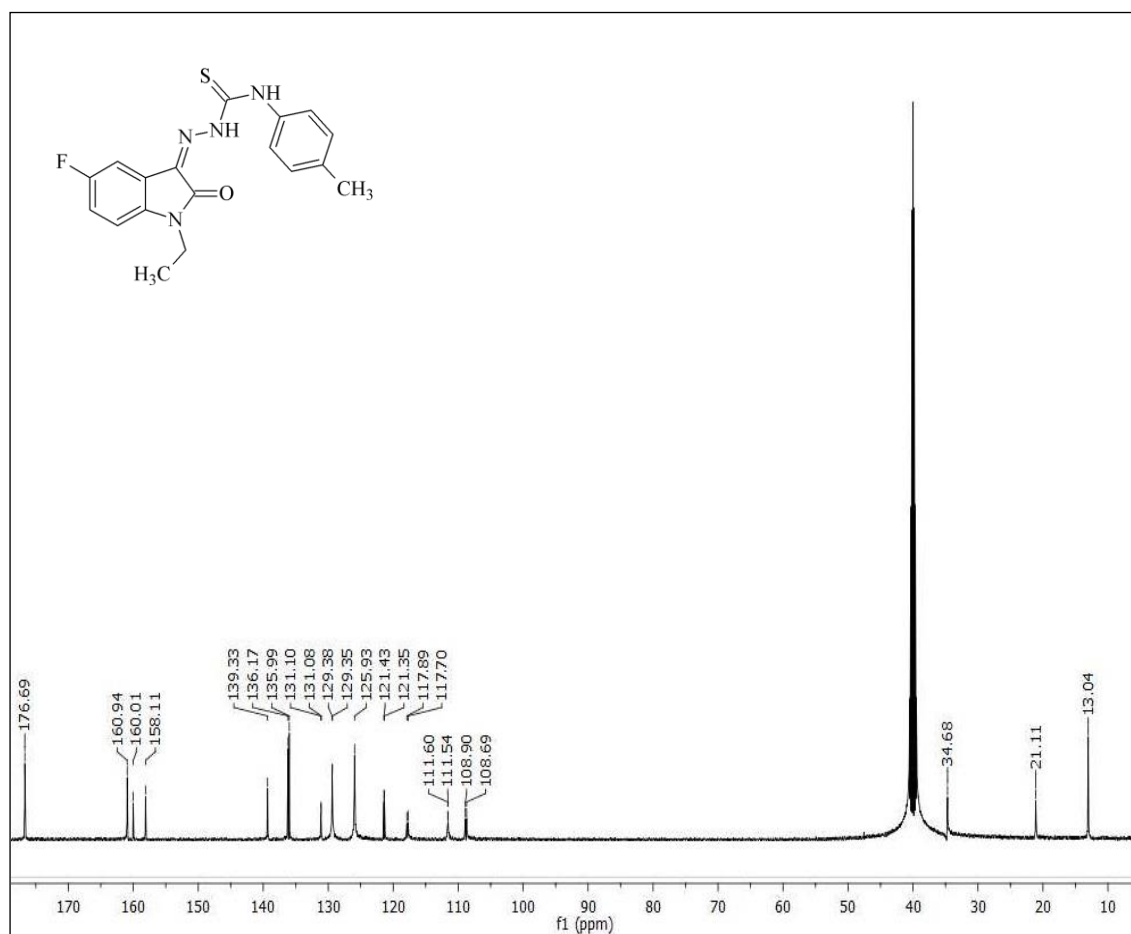


Şekil 4-67: Madde 7c' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



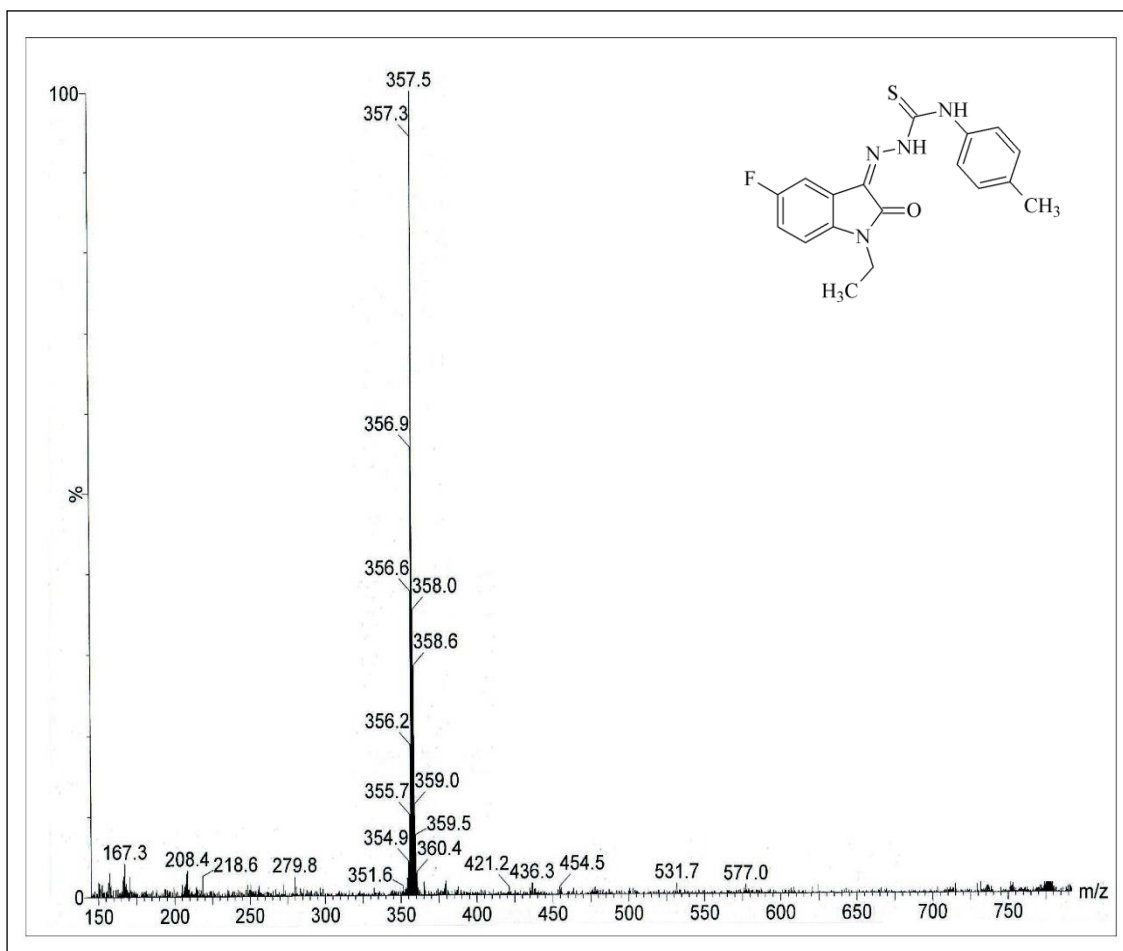
Şekil 4-68: Madde 7c' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,18-7,70 ppm)

^{13}C -NMR (Decouple) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 13,04 (ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 21,10 (CH_3); 34,68 (ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 108,80 (d, $J = 26,3$ Hz, ind. C_4); 111,57 (d, $J = 8,4$ Hz, ind. C_7); 117,80 (d, $J = 23,9$ Hz, ind. C_6); 121,39 (d, $J = 9,5$ Hz, ind. C_{3a}); 125,93 (fen. $\text{C}_{2,6}$); 129,36 (fen. $\text{C}_{3,5}$); 131,10 (d, $J = 3,2$ Hz, ind. C_3); 136,00 (fen. C_1); 136,17 (fen. C_4); 139,33 (ind. C_{7a}); 159,06 (d, $J = 238,2$ Hz, ind. C_5); 160,94 (ind. C_2); 176,69 (CS).



Şekil 4-69: Madde 7c' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)

LC-MS (ESI+) m/z (%): 357 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 100); 208 (4).



Şekil 4-70: Madde 7c' nin LC-MS (ESI+) spektrumu

4.1.18. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] (7d)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **5** ve 0,59 g (2,5 mmol) 4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazid **2d**' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 7 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,80 g (% 78). Oluşan ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 199-202 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **5**- Rf: 0.48; **7d**- Rf: 0.66

Elementel Analiz: C₁₈H₁₄F₄N₄OS (MA= 409,40 g/mol)

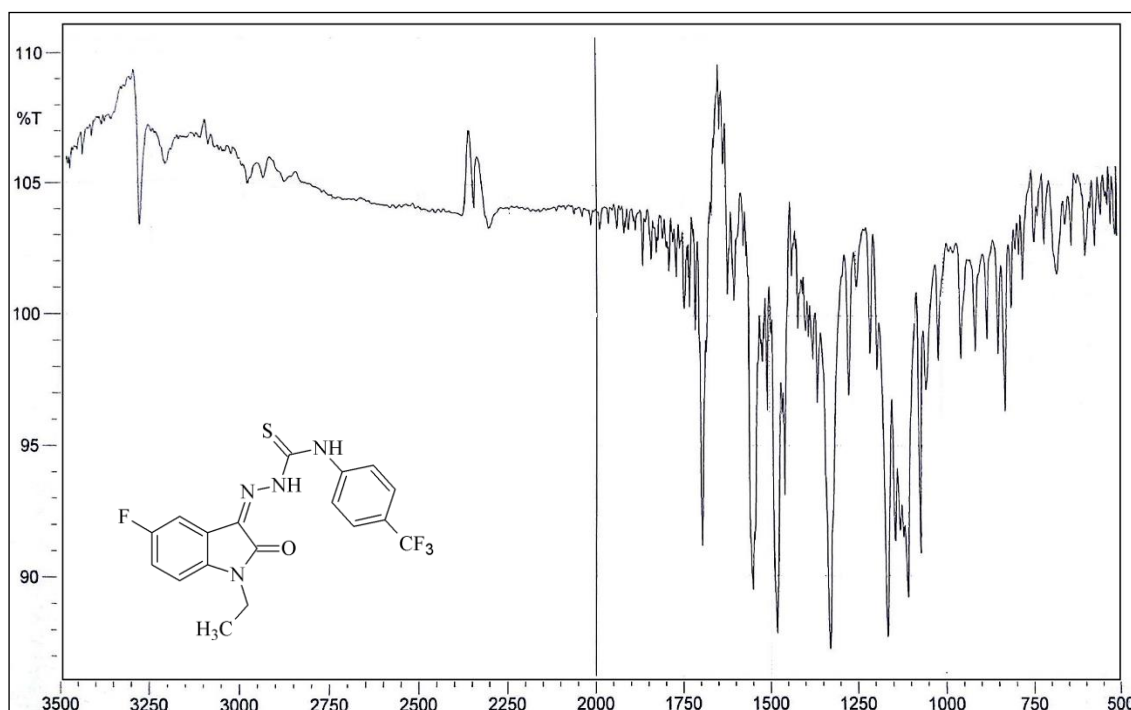
Hesaplanan C: 52,68; H: 3,44; N: 13,65

Bulunan C: 52,59; H: 3,58; N: 13,81

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 225,0 (54 286); 251,5 (19 855); 260,0* (18 013); 278,50 (11 913); 364,5 (32 424).

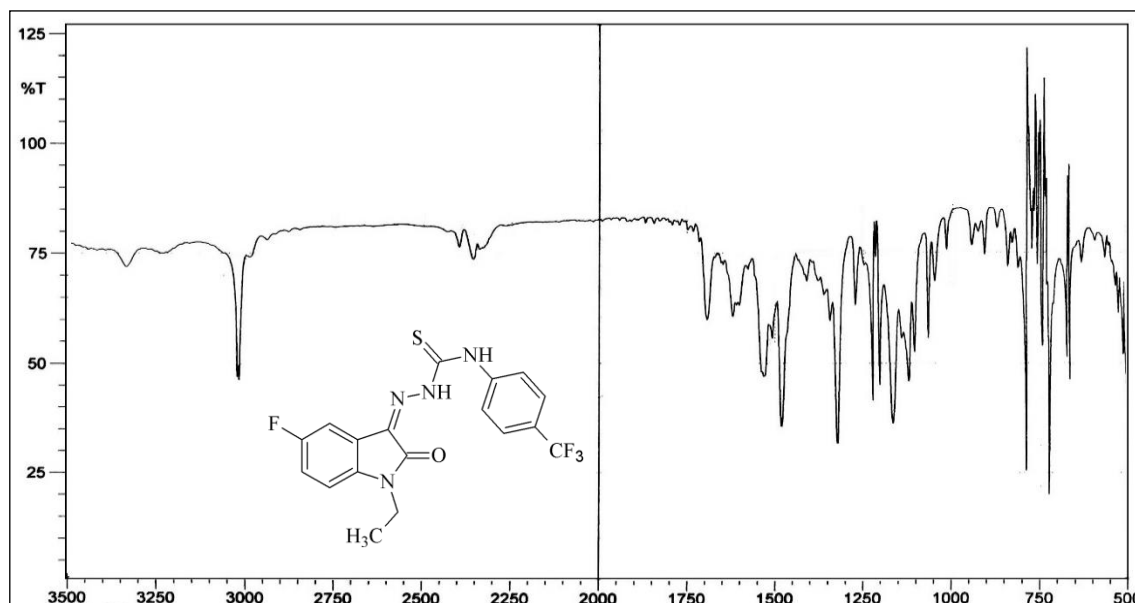
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3282, 3211 (N-H g.b.); 3030 (Ar. C-H g.b.); 2985, 2883 (Al. C-H g.b.); 1695 (C=O g.b.); 1622, 1602, 1543, 1485 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1328 (C-N g.b.); 1271 (C=S g.b.); 1165 (C-F g.b.); 950, 875, 773 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 825 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



Şekil 4-71: Madde 7d' nin IR spektrumu

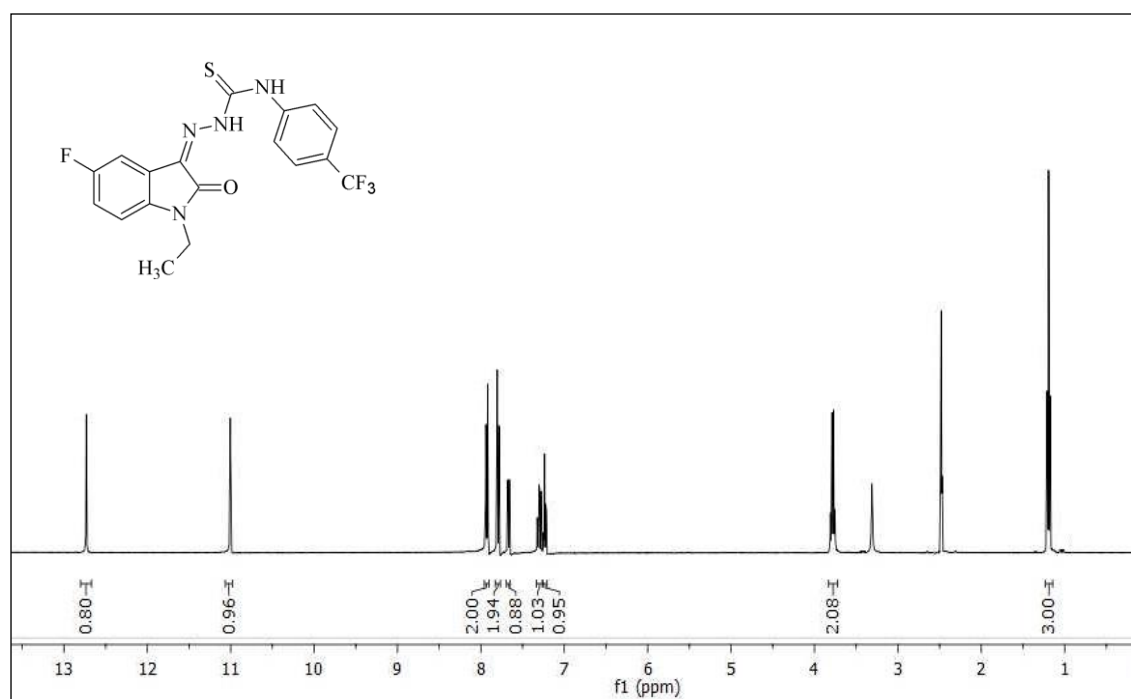
IR (CHCl_3) ν_{maks} (cm^{-1}): 3336, 3219 (N-H g.b.); 3020, 3016 (Ar. C-H g.b.); 2939, 2879 (Al. C-H g.b.); 1691 (C=O g.b.); 1620, 1600, 1537, 1481 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1325 (C-N g.b.); 1273 (C=S g.b.); 1168 (C-F g.b.); 945, 873, 790 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 813 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).

* Omuz

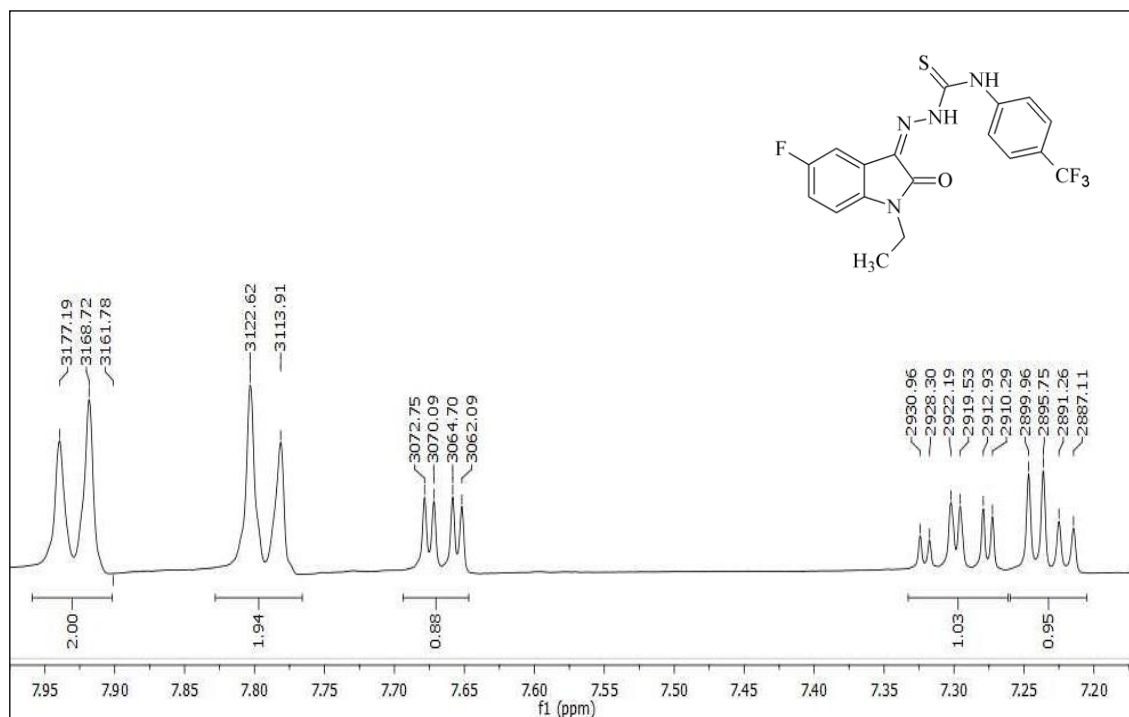


Şekil 4-72: Madde 7d' nin CHCl_3 ' deki IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) $\delta_{(\text{ppm})}$: 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 3,78 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 7,23 (1H, dd, $J = 8,7$; 4,2 Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,30 (1H, td, $J = 9,0$; 2,7 Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,67 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,6 Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,79 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, fen. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,93 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, fen. $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 11,00 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,73 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).



Şekil 4-73: Madde 7d' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-74: Madde 7d' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,20-7,95 ppm)

4.1.19. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazon] (7e)

0,39 g (2 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **5** ve 0,39 g (2 mmol) 4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazid **2e'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 50 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,72 g (% 98). 3.3.1.4' de verilen 2. sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,73 g (% 99). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 124-127 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **5**- Rf: 0,43; **7e**- Rf: 0,65

Elementel Analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{OS}$ (MA= 370,44 g/mol)

Hesaplanan C: 61,60; H: 5,17; N: 15,12

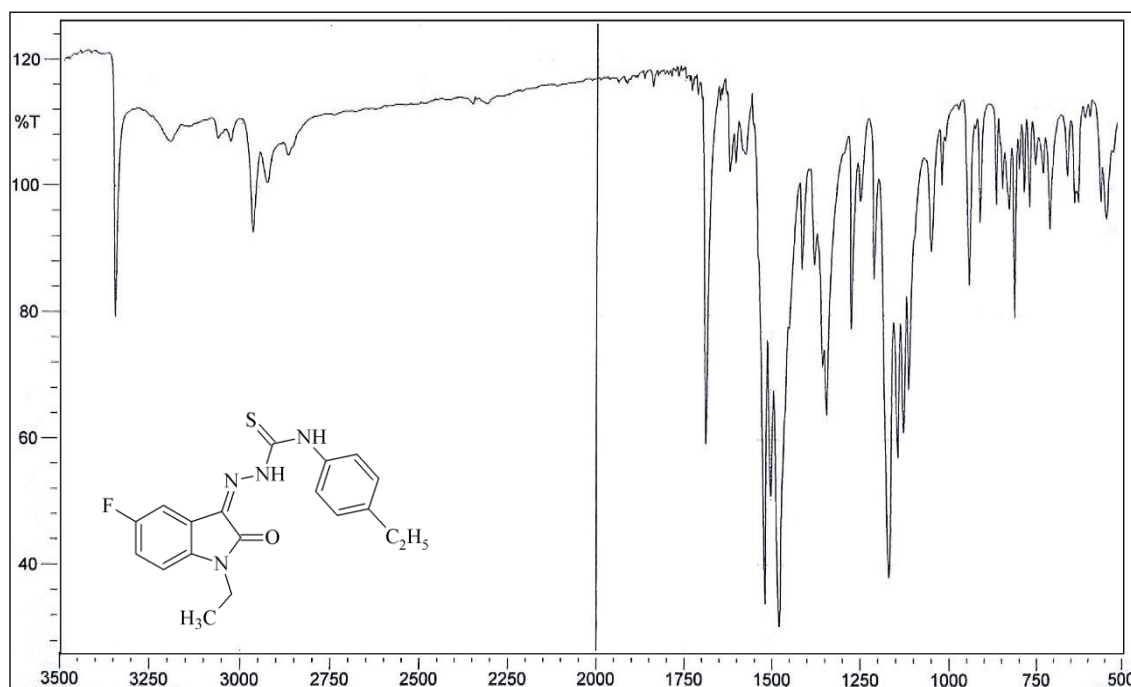
Bulunan C: 61,93; H: 5,15; N: 15,10

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 225,5 (57 788); 256,0 (22 078); 262,0* (20 633); 281,0* (9223); 364,0 (36 006).

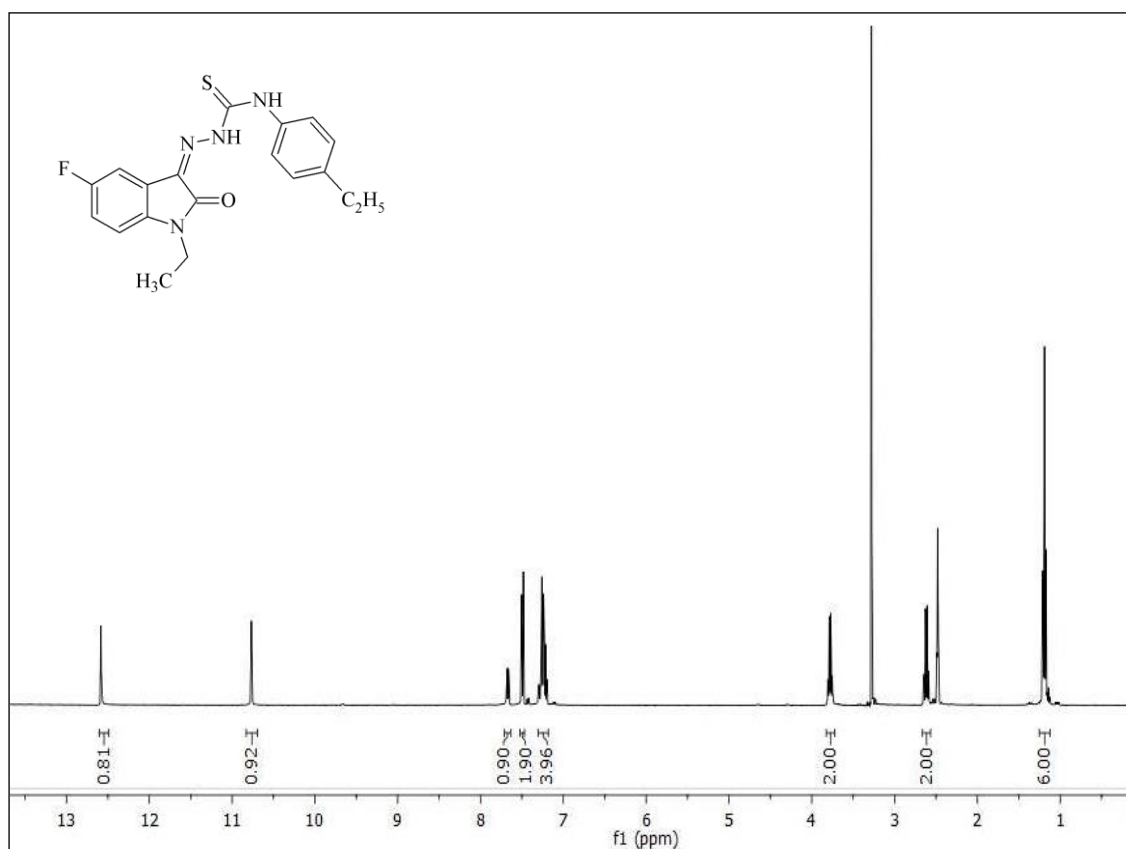
* Omuz

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3348, 3197 (N-H g.b.); 3066, 3034 (Ar. C-H g.b.); 2972, 2873 (Al. C-H g.b.); 1695 (C=O g.b.); 1622, 1575, 1517, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1340 (C-N g.b.); 1271 (C=S g.b.); 1166 (C-F g.b.); 939, 908, 783 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.); 810 (1,4-disübstitüe Ar. C-H e.b.).

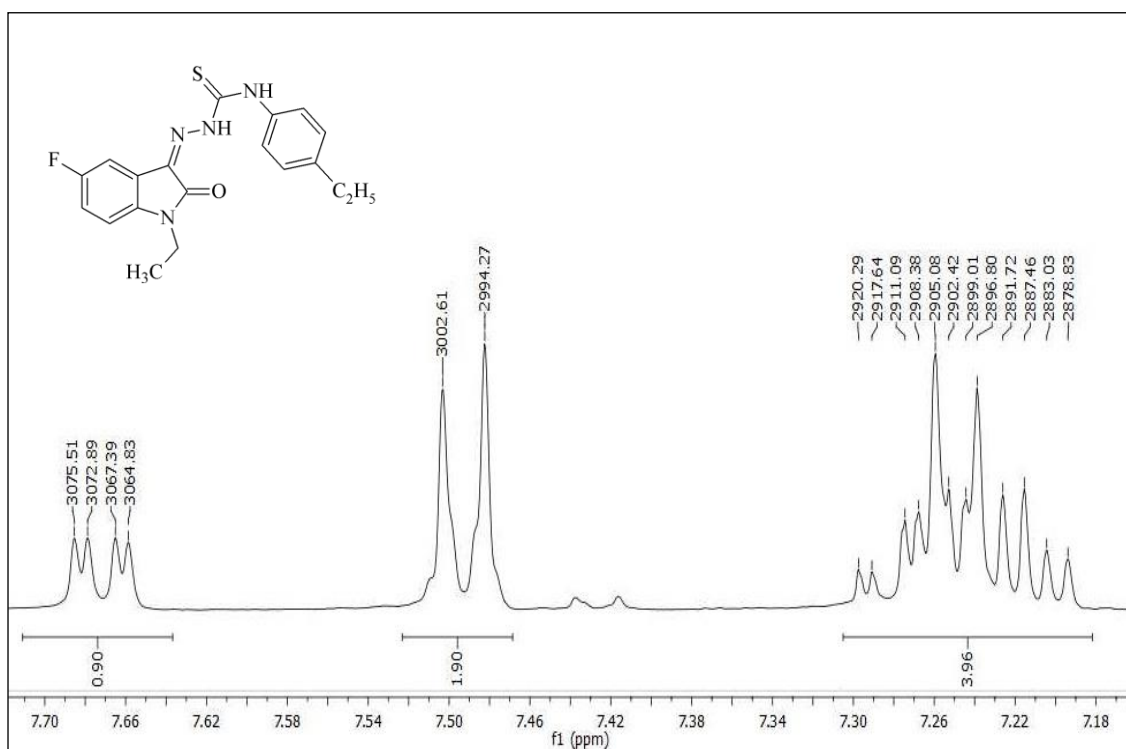


Şekil 4-75: Madde 7e' nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 1,18 (3H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3); 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 2,62 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3); 3,78 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 7,21 (1H, dd, $J = 8,6$; 4,2 Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,25 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, fen. $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,27 (1H, td, $J = 9,2$; 2,7 Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,49 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, fen. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,67 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,6 Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,77 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,58 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).



Şekil 4-76: Madde 7e' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-77: Madde 7e' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,16-7,70 ppm)

4.1.20. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (7f)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 5 ve 0,49 g (2,5 mmol) 4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazid 2f' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 15 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,84 g (% 90). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 159-162 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) 5- Rf: 0,53; 7f- Rf: 0,69

Elementel Analiz: C₁₈H₁₇FN₄O₂S (MA= 372,41 g/mol)

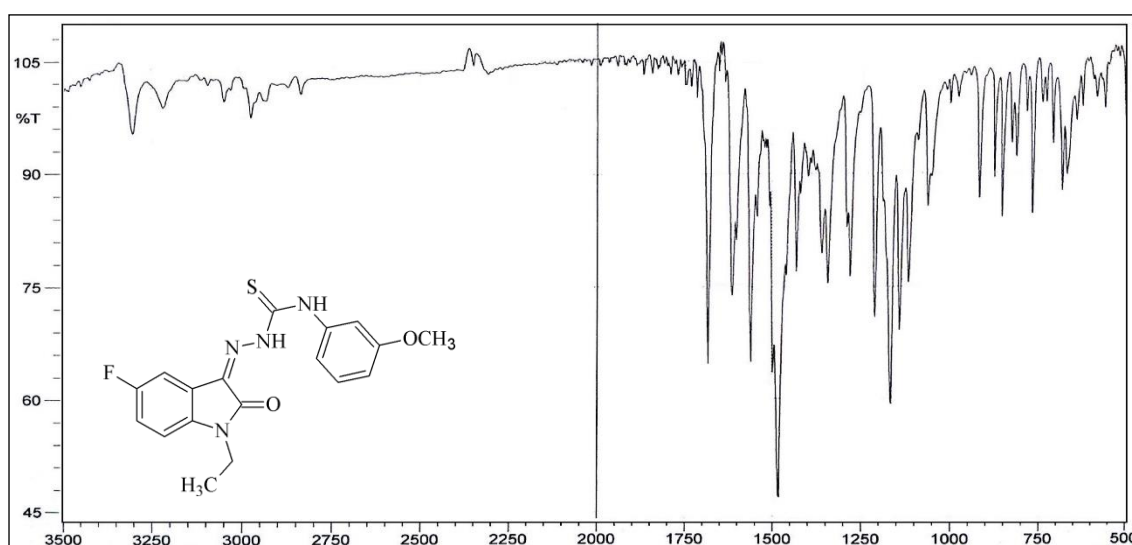
Hesaplanan C: 58,05; H: 4,60; N: 15,04

Bulunan C: 57,88; H: 4,79; N: 15,12

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 227,0 (87 963); 253,5 (18 024); 260,5* (17 652); 279,5 (10 539); 366,5 (34 038).

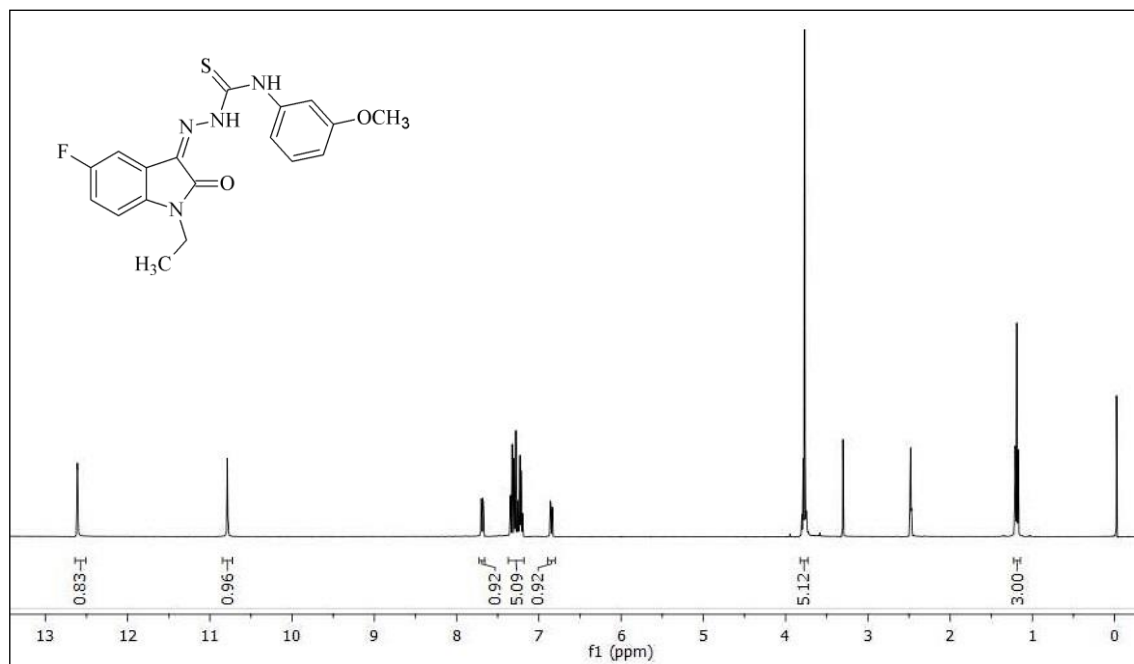
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3302, 3217 (N-H g.b.); 3049 (Ar. C-H g.b.); 2976, 2837 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1612, 1600, 1558, 1496 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1338 (C-N g.b.); 1276 (C=S g.b.); 1163 (C-O g.b.); 1138 (C-F g.b.); 975, 852, 812 (1,3-disüstitüe Ar. C-H e.b.); 941, 873, 767 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.).



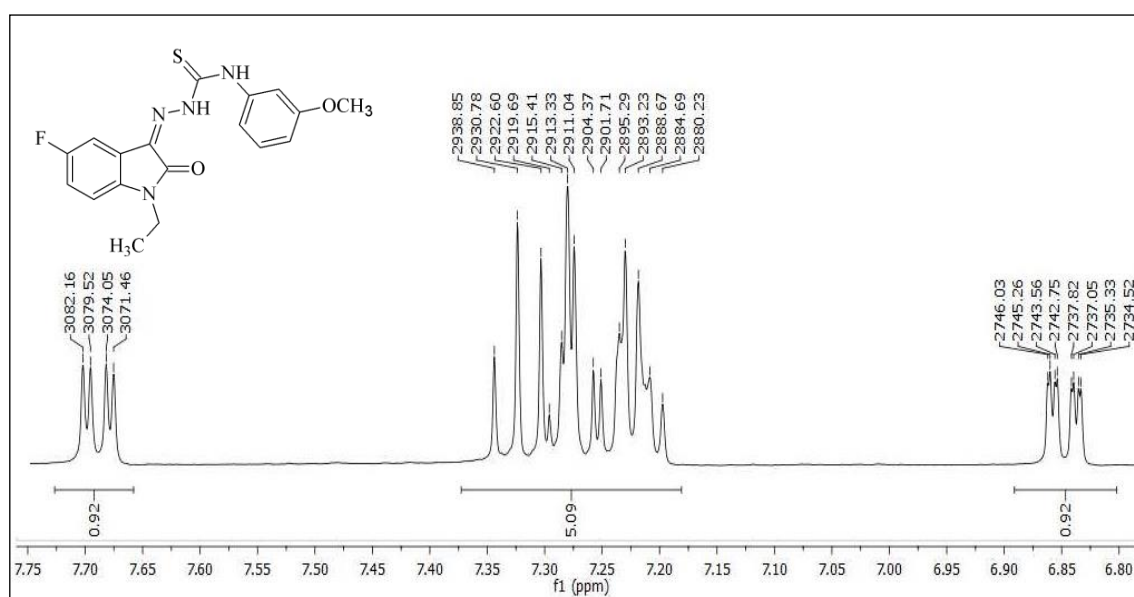
Şekil 4-78: Madde 7f' nin IR spektrumu

* Omuz

^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 3,77 (3H, s, OCH_3); 3,78 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 6,84; 6,86 (1H, 2dd, $J = 8,2$; 2,5 Hz; 8,2; 2,5 Hz, fen. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,20-7,34 (4H, m, ind. $\text{C}_6\text{-H}$, ind. $\text{C}_7\text{-H}$, fen. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,32 (1H, t, $J = 8,1$ Hz, fen. $\text{C}_5\text{-H}$); 7,69 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,6 Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,79 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,61 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).



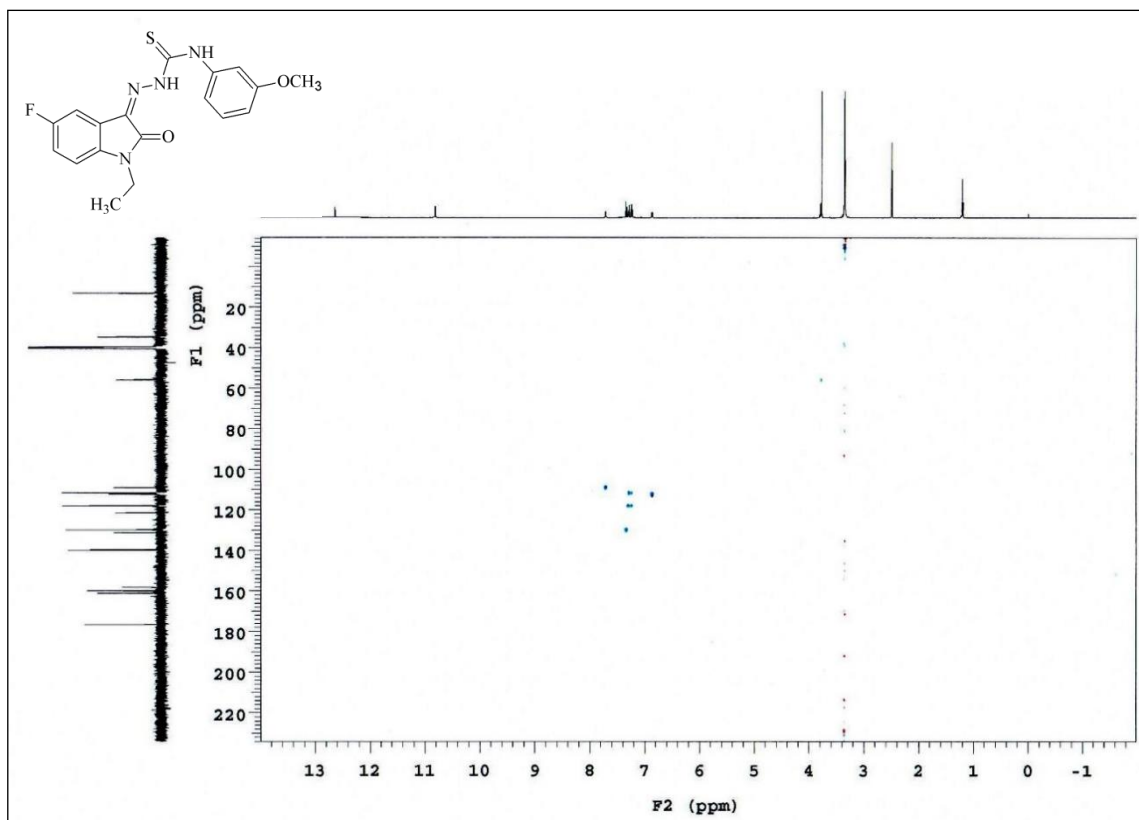
Şekil 4-79: Madde 7f' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-80: Madde 7f' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 6,80-7,75 ppm)

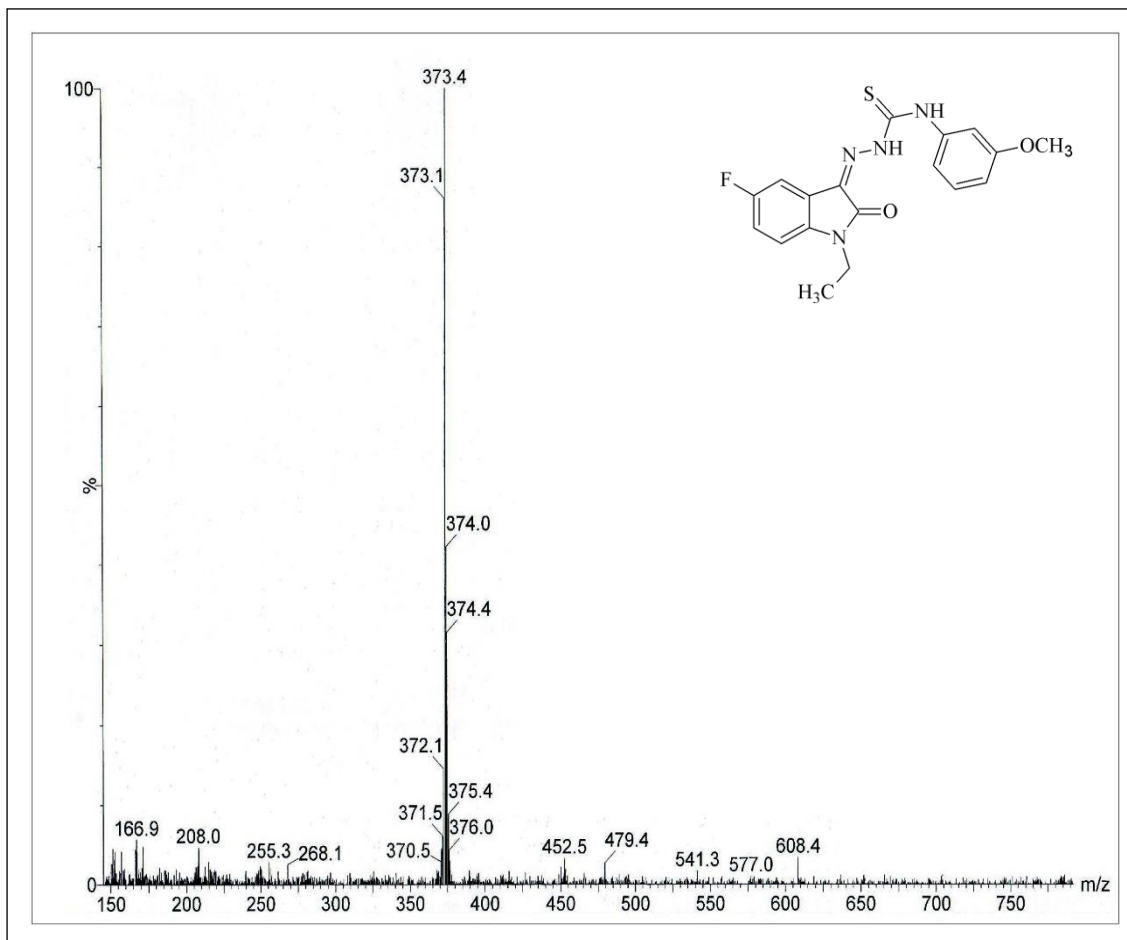
$^1\text{H-NMR}$ (HSQC-2D) (500MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ_{ppm} : 1,21 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 3,78 (3H, s, OCH_3); 3,80 (2H, q, $J = 7,0$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 6,87 (1H, dd, $J = 8,5; 2,0$ Hz, fen. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,23-7,25 (2H, m, ind. $\text{C}_7\text{-H}$, fen. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,28-7,36 (2H, m, ind. $\text{C}_6\text{-H}$, fen. $\text{C}_2\text{-H}$); 7,34 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, fen. $\text{C}_5\text{-H}$); 7,71 (1H, dd, $J = 7,7; 2,7$ Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,82 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,64 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (HSQC-2D) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ_{ppm} : 13,23 (ind. N- CH_2CH_3); 34,90 (ind. N- CH_2CH_3); 55,92 (OCH_3); 108,99 (ind. C_4); 111,51 (fen. C_2); 111,74 (ind. C_7); 112,32 (fen. C_4); 117,68 (fen. C_6); 118,14 (ind. C_6); 121,50 (d, $J = 9,5$ Hz, ind. C_{3a}); 129,86 (fen. C_5); 131,44 (ind. C_3); 139,58 (fen. C_1); 140,02 (ind. C_{7a}); 159,28 (d, $J = 238,7$ Hz, ind. C_5); 159,90 (fen. C_3); 161,15 (ind. C_2); 176,63 (CS).



Şekil 4-81: Madde 7f' nin HSQC-2D spektrumu

LC-MS (ESI+) m/z (%): 373 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 100); 208 (5).



Şekil 4-82: Madde 7f' nin LC-MS (ESI+) spektrumu

4.1.21. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] (7g)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **5** ve 0,49 g (2,5 mmol) 4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazid **2g'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 17 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,91 g (% 98). Oluşan ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 175-177 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **5**- Rf: 0,51; **7g**- Rf: 0,64

Elementel Analiz: C₁₈H₁₇FN₄O₂S (MA= 372,41 g/mol)

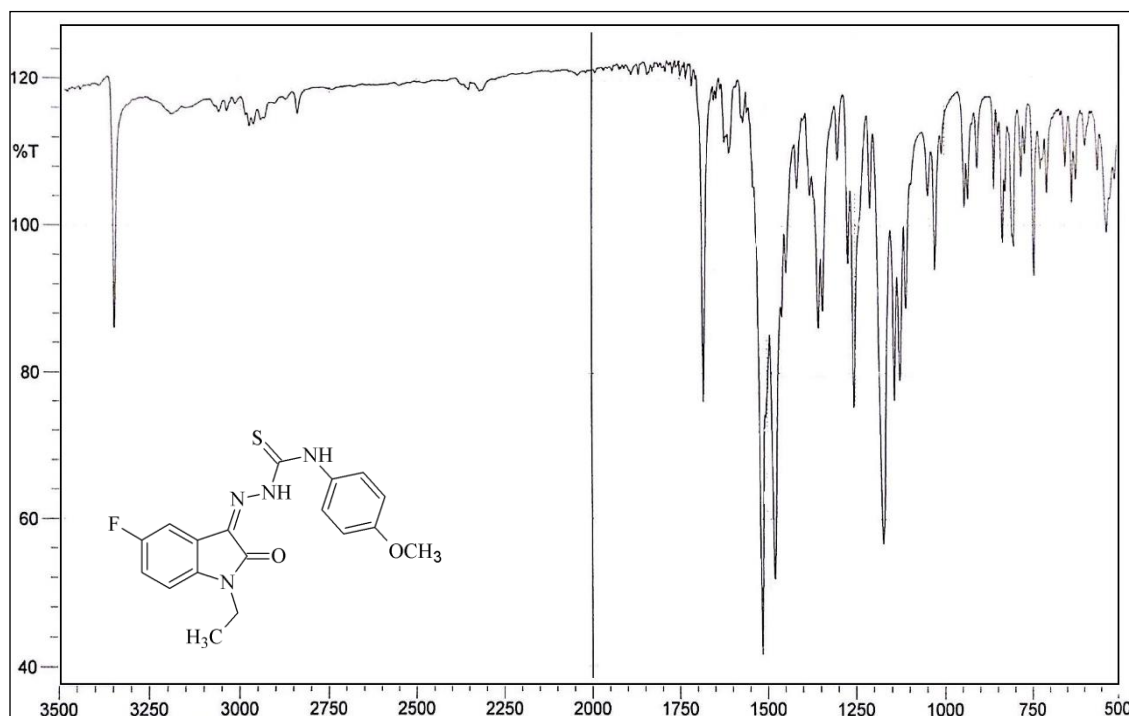
Hesaplanan C: 58,05; H: 4,60; N: 15,04

Bulunan C: 58,23; H: 4,76; N: 15,22

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 224,5 (37 241); 256,5 (16 088); 266,0* (14 486); 285,5* (6815); 365,5 (31 096).

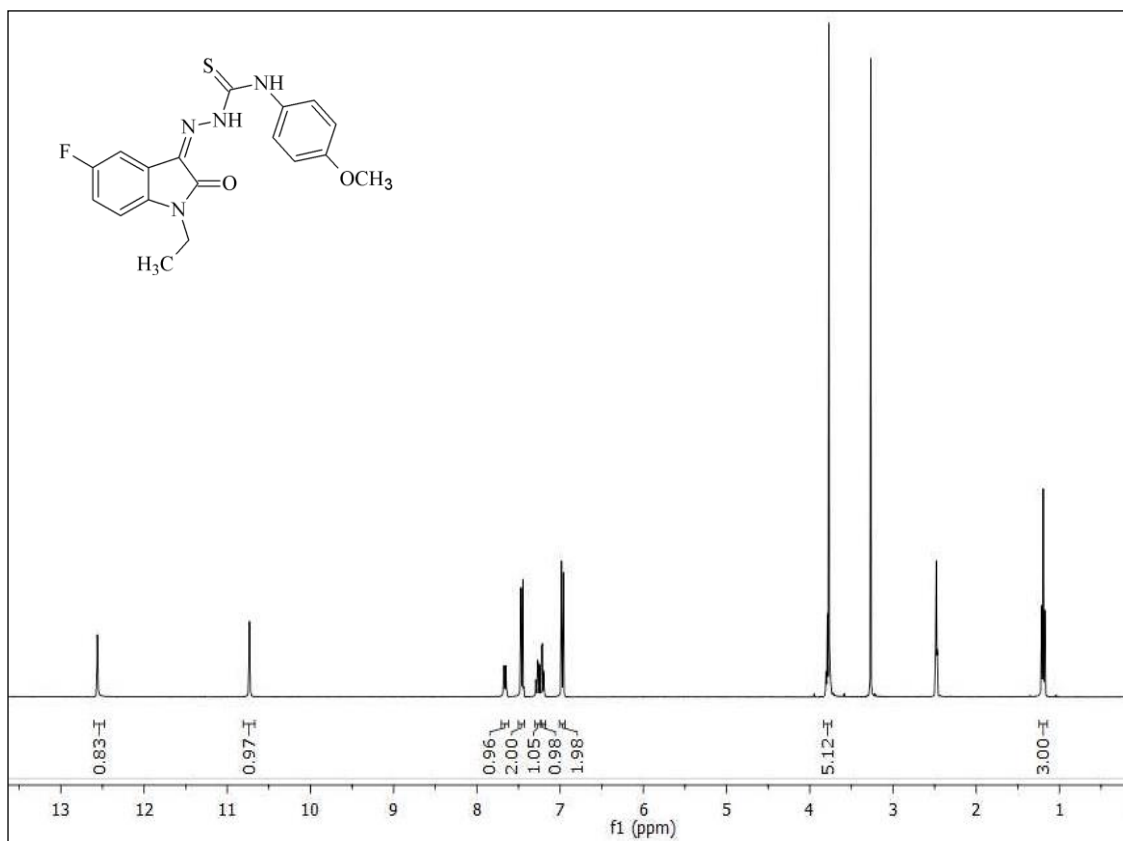
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3354, 3196 (N-H g.b.); 3062, 3039 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2841 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1608, 1514, 1477 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1352 (C-N g.b.); 1253 (C=S g.b.); 1172 (C-O g.b.); 1139 (C-F g.b.); 943, 906, 746 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 835 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



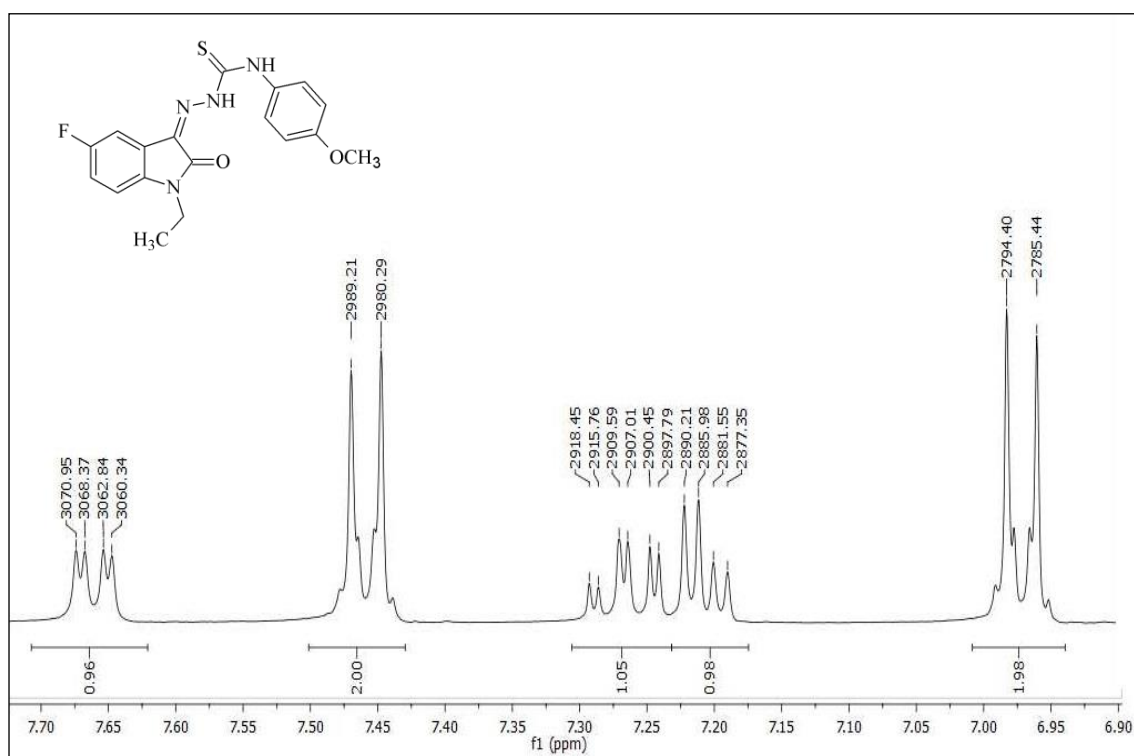
Şekil 4-83: Madde 7g' nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 3,77 (3H, s, OCH_3); 3,78 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 6,97 (2H, d, $J = 9,3$ Hz, fen. $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,23 (1H, dd, $J = 8,8; 4,4$ Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,29 (1H, td, $J = 8,8; 2,4$ Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,46 (2H, d, $J = 9,3$ Hz, fen. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,67 (1H, dd, $J = 7,8; 2,4$ Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,73 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,56 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).

* Omuz



Şekil 4-84: Madde 7g' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-85: Madde 7g' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 6,90-7,70 ppm)

4.1.22. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] (7h)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **5** ve 0,53 g (2,5 mmol) 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazid **2h'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 10 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,78 g (% 80). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 171-173 °C' de erir.

Kromatografi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) **5**- Rf: 0.49; **7h**- Rf: 0.67

Elementel Analiz: C₁₈H₁₇FN₄OS₂ (MA= 388,48 g/mol)

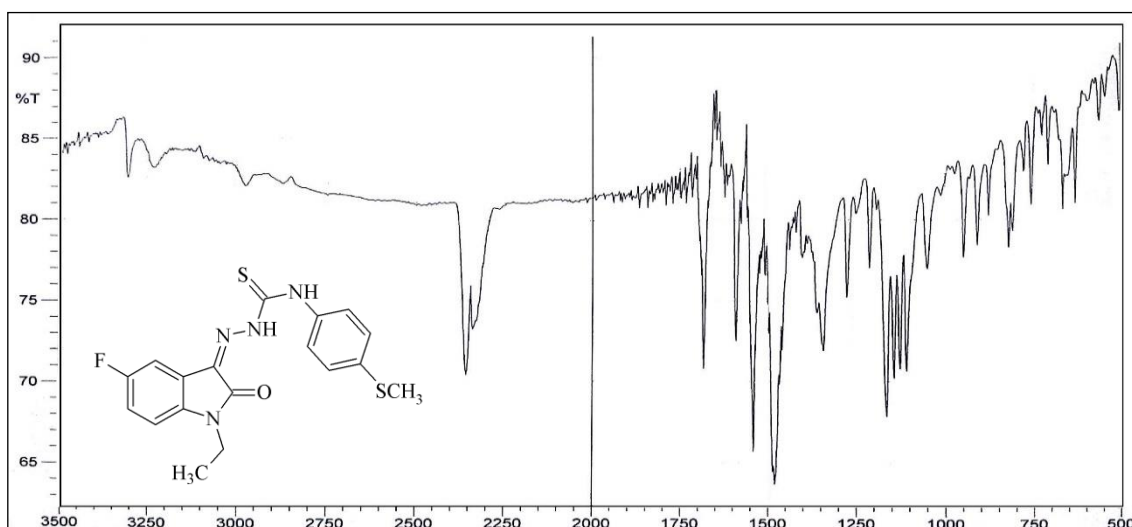
Hesaplanan C: 55,65; H: 4,41; N: 14,42

Bulunan C: 55,38; H: 4,52; N: 14,50

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 224,5 (38 770); 250,0* (18 452); 258,0 (19 812); 276,0 (21 249); 367,5 (35 196).

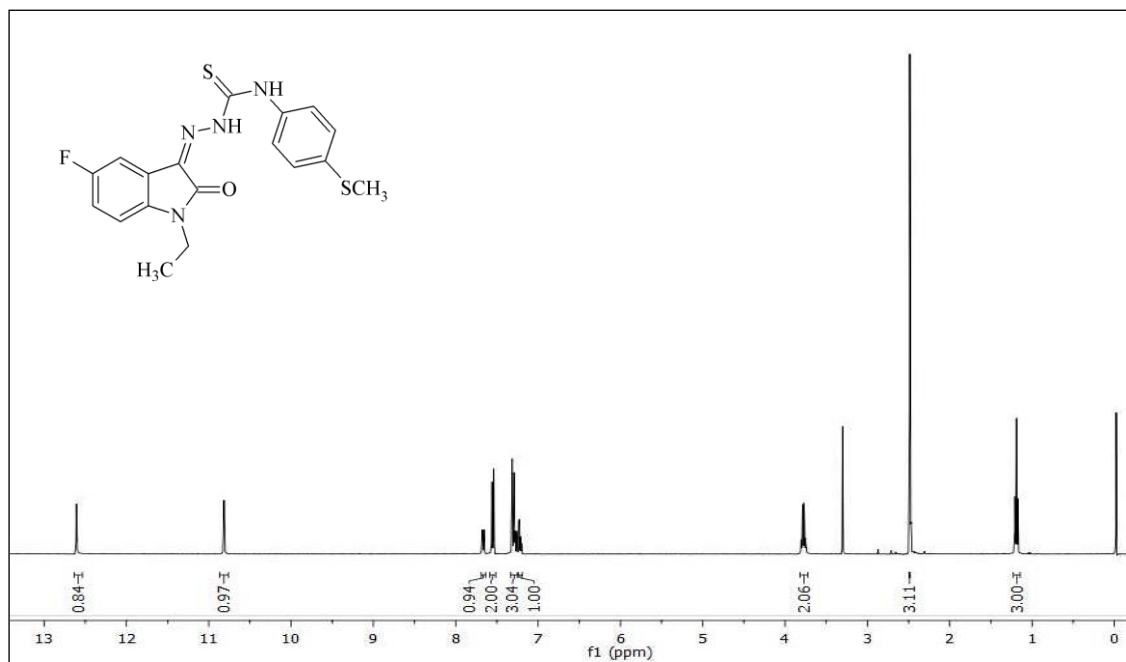
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3302, 3228 (N-H g.b.); 3100 (Ar. C-H g.b.); 2975, 2875 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1622, 1587, 1539, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1338 (C-N g.b.); 1273 (C=S g.b.); 1161 (C-F g.b.); 947, 908, 758 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 821 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



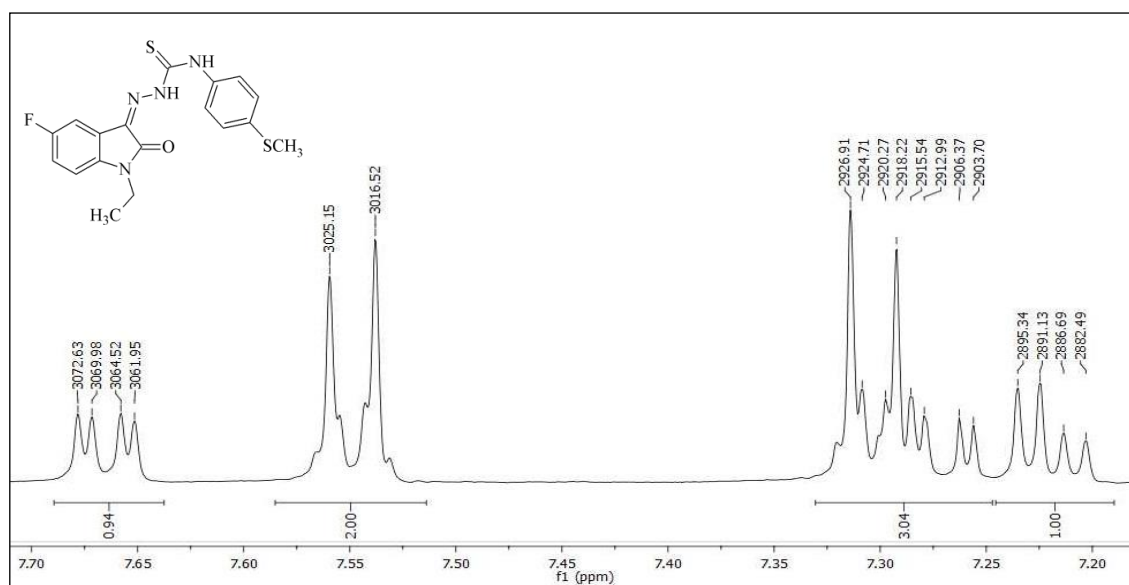
Şekil 4-86: Madde 7h' nin IR spektrumu

* Omuz

^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 2,49 (3H, s, SCH_3); 3,78 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 7,22 (1H, dd, $J = 8,6$; 4,2 Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,28 (1H, td, $J = 9,2$; 2,6 Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,30 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, fen. $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,57 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, fen. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,66 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,6 Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,81 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,61 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).



Şekil 4-87: Madde 7h' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-88: Madde 7h' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,20-7,70 ppm)

4.1.23. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazon] (7i)

0,39 g (2 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 5 ve 0,50 g (2 mmol) 4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid 2i' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 15 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,80 g (% 94). Oluşan ürün etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Sarı renkli madde 150-153 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) 5- Rf: 0,41; 7i- Rf: 0,62

Elementel Analiz: C₁₈H₁₄F₄N₄O₂S (MA= 426,38 g/mol)

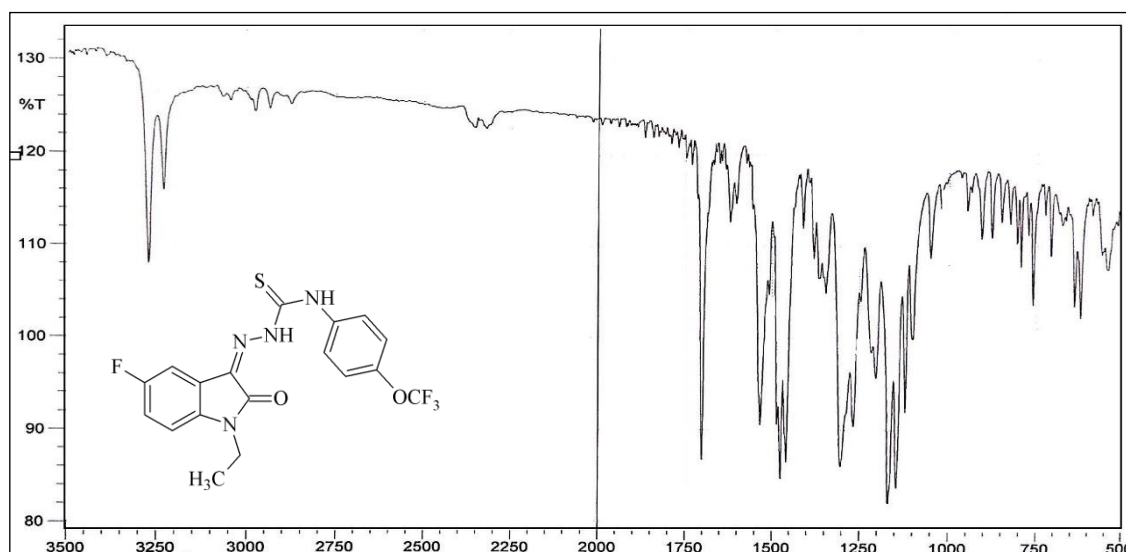
Hesaplanan C: 50,70; H: 3,31; N: 13,14

Bulunan C: 50,53; H: 3,36; N: 13,23

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 227,0 (89 113); 252,0 (19 059); 260,5* (18 206); 283,5 (9209); 364,5 (31 381).

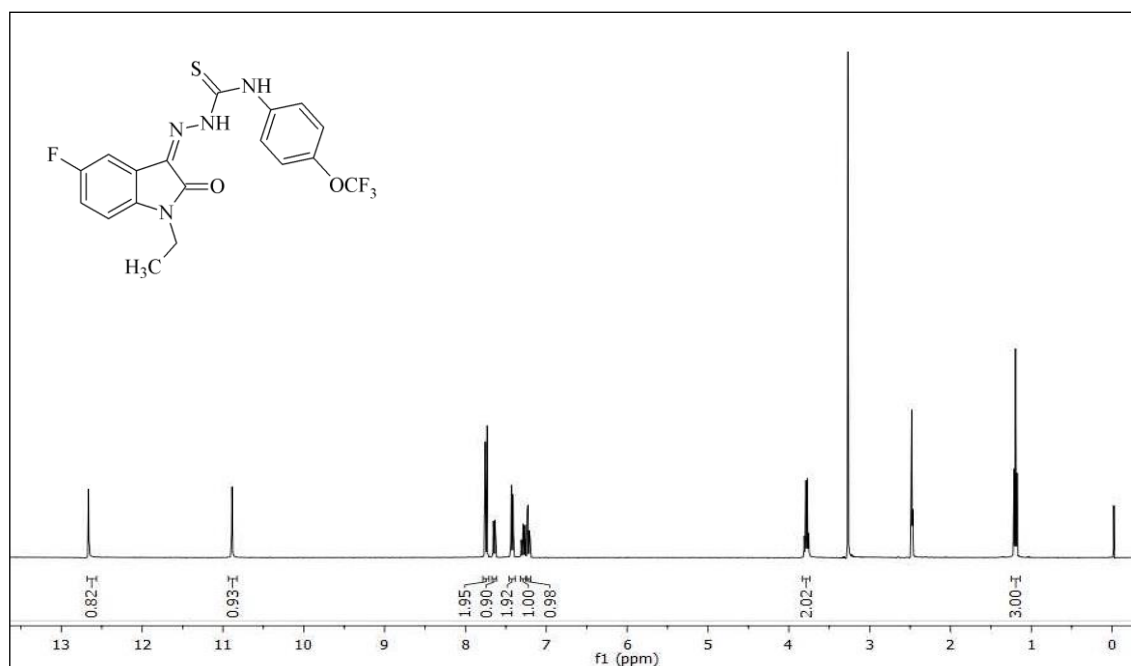
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3278, 3236 (N-H g.b.); 3050 (Ar. C-H g.b.); 2978, 2877 (Al. C-H g.b.); 1701 (C=O g.b.); 1622, 1533, 1473 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1303 (C-N g.b.); 1267 (C=S g.b.); 1168 (C-O g.b.); 1145 (C-F g.b.); 948, 879, 761 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 796 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



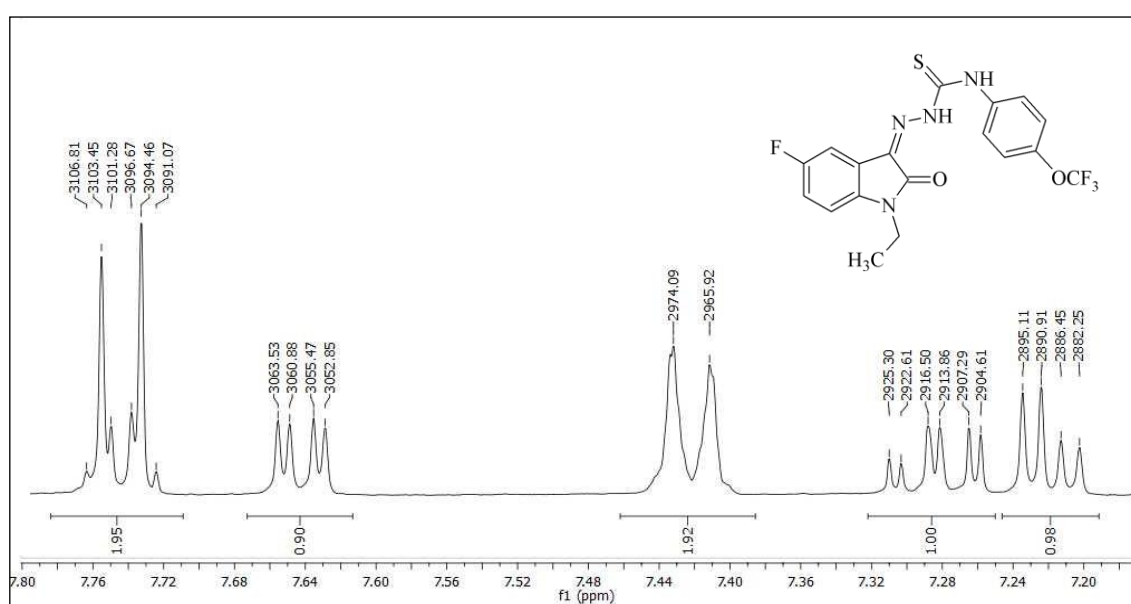
Şekil 4-89: Madde 7i' nin IR spektrumu

* Omuz

^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,20 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 3,78 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 7,22 (1H, dd, $J = 8,6$; 4,2 Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,28 (1H, td, $J = 9,0$; 2,4 Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,42 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, fen. $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,64 (1H, dd, $J = 8,0$; 2,8 Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,74 (2H, d, $J = 9,2$ Hz, fen. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 10,89 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,66 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).



Şekil 4-90: Madde 7i' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0, 00-13,00 ppm)



Şekil 4-91: Madde 7i' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,20-7,80 ppm)

4.1.24. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] (7j)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 5 ve 0,46 g (2,5 mmol) 4-(3-florofenil)tiyosemikarbazid 2j' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 20 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,81 g (% 90). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Kırmızı-kahve renkli madde 205-207 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) 5- Rf: 0,50; 7j- Rf: 0,70

Elementel Analiz: C₁₇H₁₄F₂N₄OS (MA= 360,38 g/mol)

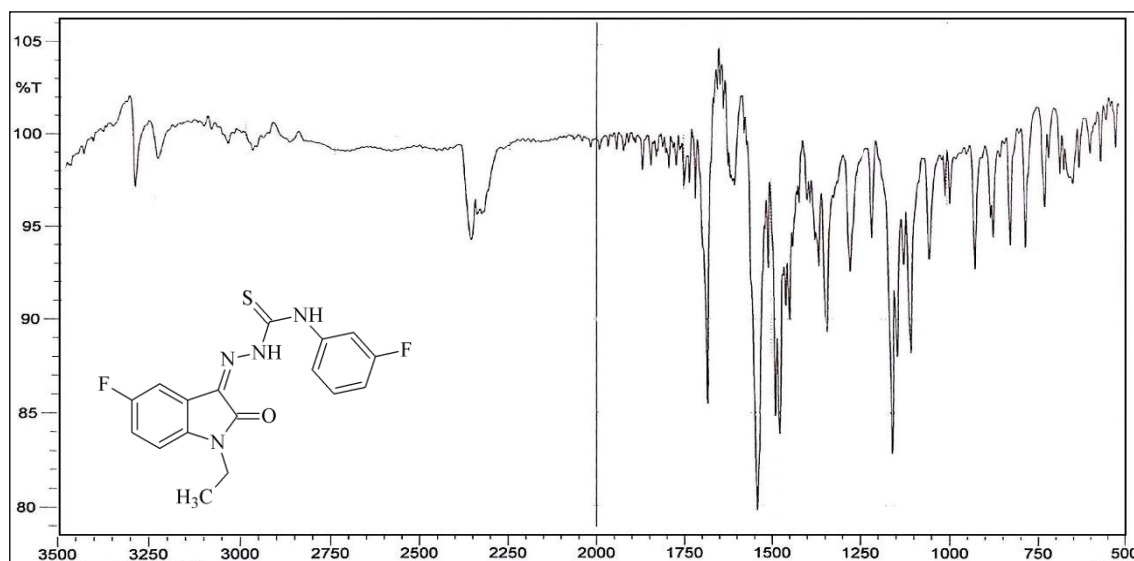
Hesaplanan C: 56,66; H: 3,92; N: 15,55

Bulunan C: 56,62; H: 3,99; N: 15,63

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 227,0 (79 499); 252,5 (19 820); 260,0* (19 568); 287,5* (9550); 364,5 (33 082).

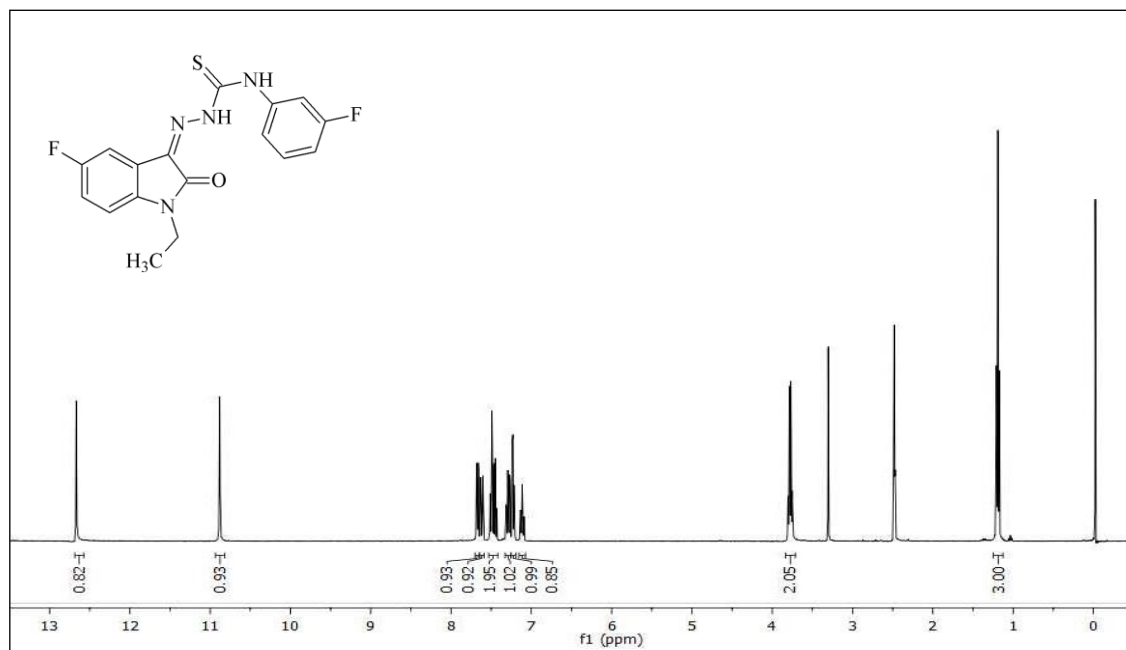
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3304, 3242 (N-H g.b.); 3049 (Ar. C-H g.b.); 2980, 2875 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1622, 1602, 1541, 1475 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1340 (C-N g.b.); 1273 (C=S g.b.); 1159 (C-F g.b.); 921, 877, 779 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 869, 821 (1,3-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



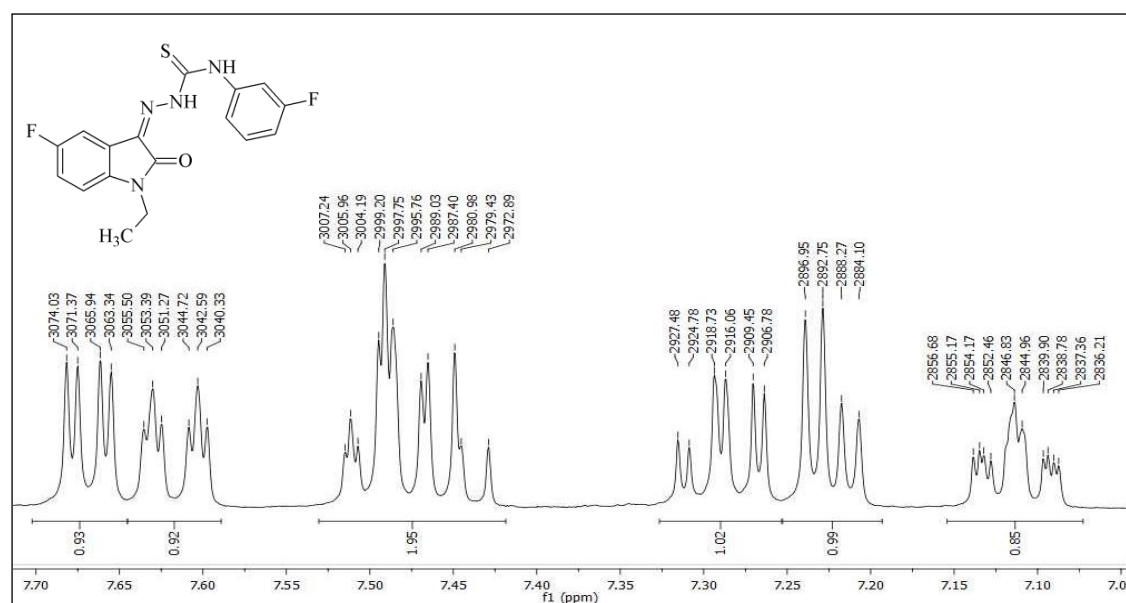
Şekil 4-92: Madde 7j' nin IR spektrumu

* Omuz

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 3,78 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 7,09-7,14 (1H, m, fen. $\text{C}_4\text{-H}$); 7,22 (1H, dd, $J = 8,7; 4,2$ Hz, ind. $\text{C}_7\text{-H}$); 7,29 (1H, td, $J = 9,0; 2,6$ Hz, ind. $\text{C}_6\text{-H}$); 7,43-7,52 (2H, m, fen. $\text{C}_{5,6}\text{-H}$); 7,60; 7,63 (1H, 2dd, $J = 10,9; 2,2$ Hz; 10,8; 2,1 Hz, fen. $\text{C}_2\text{-H}$); 7,67 (1H, dd, $J = 8,0; 2,6$ Hz, ind. $\text{C}_4\text{-H}$); 10,88 (1H, s, $\text{N}_4\text{-H}$); 12,67 (1H, s, $\text{N}_2\text{-H}$).



Şekil 4-93: Madde 7j' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-94: Madde 7j' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (δ 7,05-7,70 ppm)

4.1.25. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-florofenil)tiyosemikarbazon] (7k)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **5** ve 0,46 g (2,5 mmol) 4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid **2k'** den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,60 g (% 67). Oluşan ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırılır. Turuncu renkli madde 207-210 °C' de erir.

Kromatografi: Etil asetat: sikloheksan (1:3) **5**- Rf: 0,30; **7k**- Rf: 0,50

Elementel Analiz: C₁₇H₁₄F₂N₄OS (MA= 360,38 g/mol)

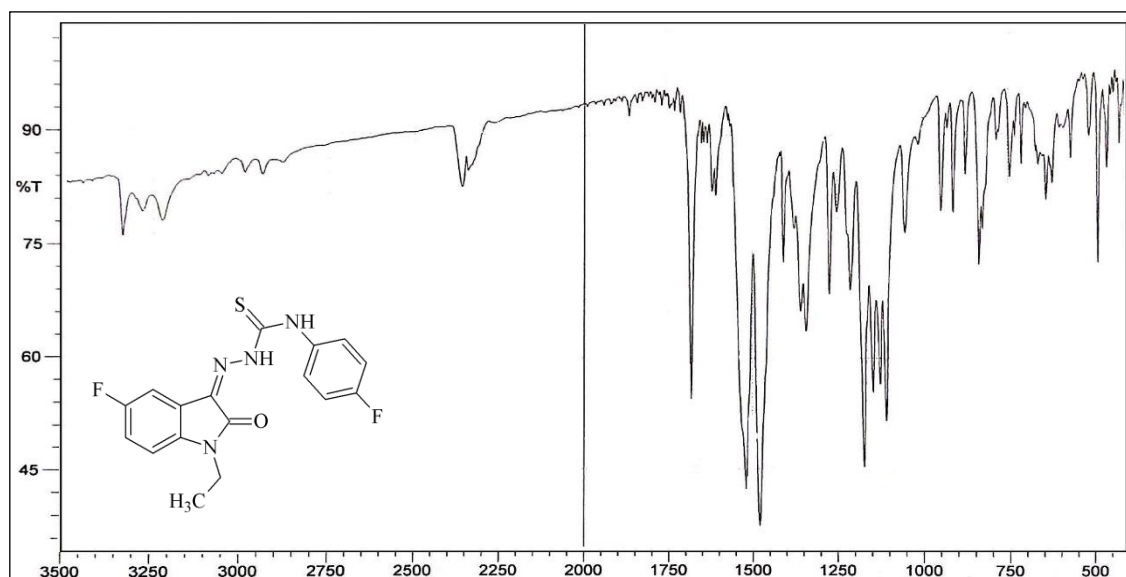
Hesaplanan C: 56,66; H: 3,92; N: 15,55

Bulunan C: 56,63; H: 4,02; N: 15,59

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 225,0 (49 083); 253,0 (15 316); 260,5* (14 198); 287,0 (6018); 365,5 (29 298).

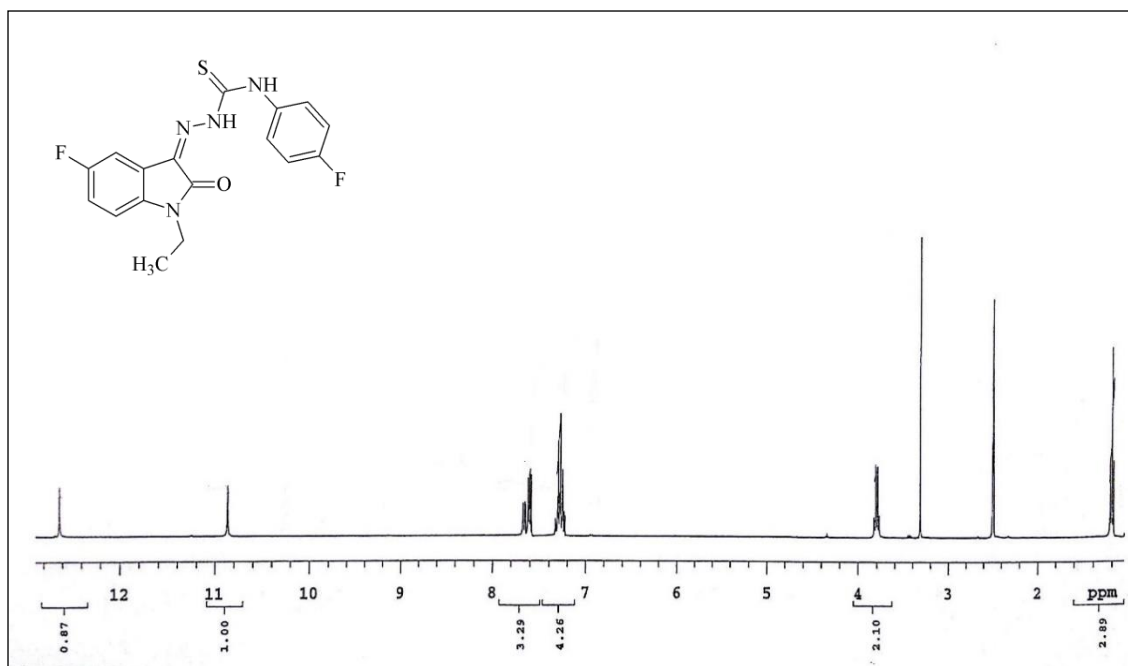
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3336, 3280, 3224 (N-H g.b.); 3078, 3057 (Ar. C-H g.b.); 2991, 2881 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1622, 1519, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1340 (C-N g.b.); 1271 (C=S g.b.); 1172 (C-F g.b.); 945, 908, 783 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 833 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).



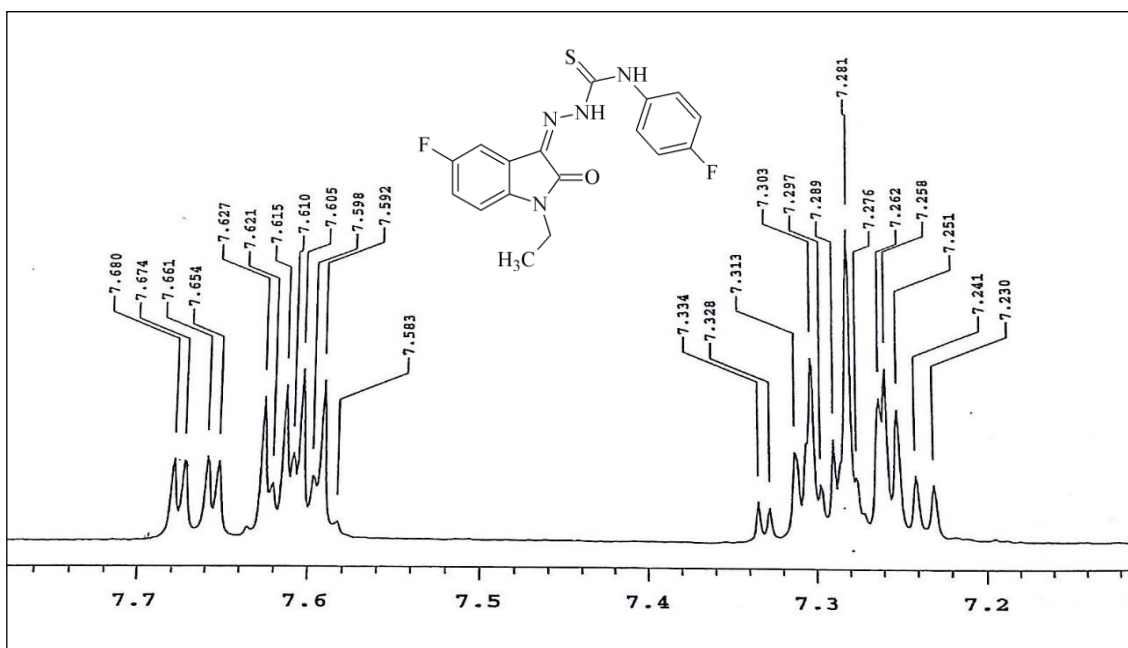
Şekil 4-95: Madde 7k' nin IR spektrumu

* Omuz

¹H-NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ(ppm): 1,20 (3H, t, *J*= 7,2 Hz, N-CH₂CH₃); 3,80 (2H, q, *J*= 7,2 Hz, ind. N-CH₂CH₃); 7,23-7,33 (4H, m, ind. C_{6,7}-H, fen. C_{3,5}-H); 7,58-7,62 (2H, m, fen. C_{2,6}-H); 7,66 (1H, dd, *J*= 7,8; 2,6 Hz, ind. C₄-H); 10,87 (1H, s, N₄-H); 12,63 (1H, s, N₂-H).



Şekil 4-96: Madde 7k' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-97: Madde 7k' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)

4.1.26. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazon] (7I)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 5 ve 0,50 g (2,5 mmol) 4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazid 2I' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 18 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,89 g (% 95). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 194-197 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:2) 5- Rf: 0,41; 7I- Rf: 0,62

Elementel Analiz: C₁₇H₁₄ClFN₄OS (MA= 376,83 g/mol)

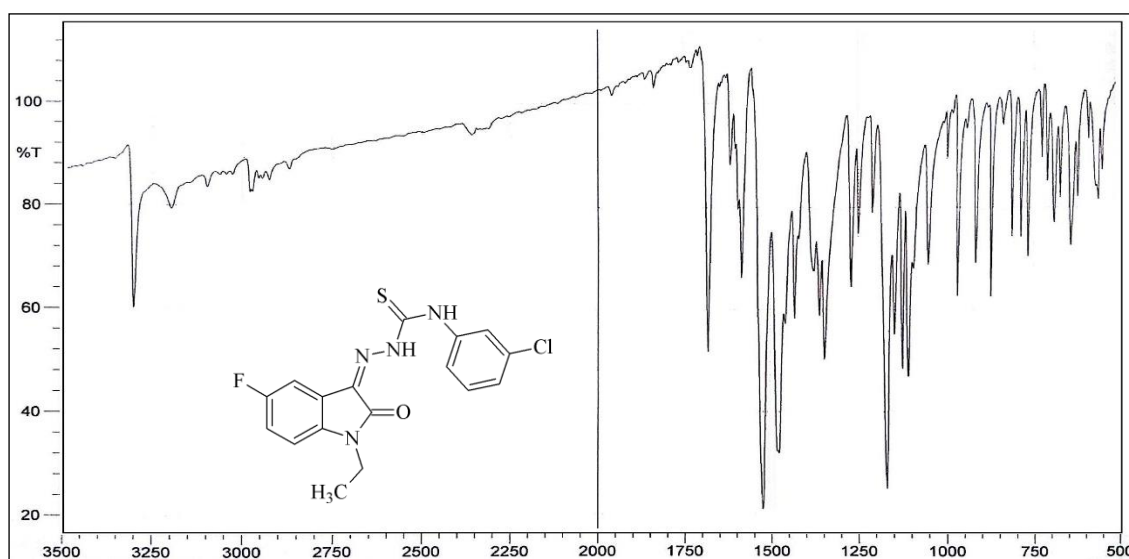
Hesaplanan C: 54,18; H: 3,74; N: 14,87

Bulunan C: 53,69; H: 3,85; N: 14,48

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 227,0 (71 220); 252,5 (15 299); 260,5* (14 432); 286,5* (6293); 365,5 (27 960).

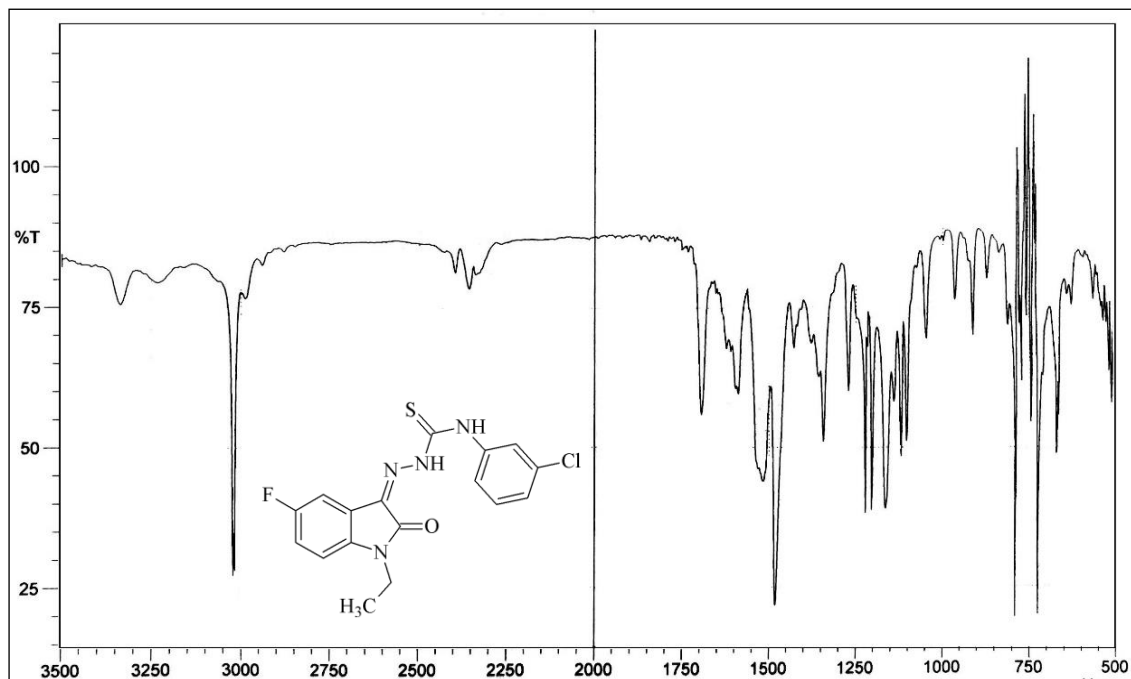
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3304, 3197 (N-H g.b.); 3101, 3066 (Ar. C-H g.b.); 2976, 2873 (Al. C-H g.b.); 1681 (C=O g.b.); 1620, 1585, 1525, 1477 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1346 (C-N g.b.); 1269 (C=S g.b.); 1168 (C-F g.b.); 966, 871, 812 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 914, 765 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.); 871 (C-Cl g.b.).



Şekil 4-98: Madde 7I' nin IR spektrumu

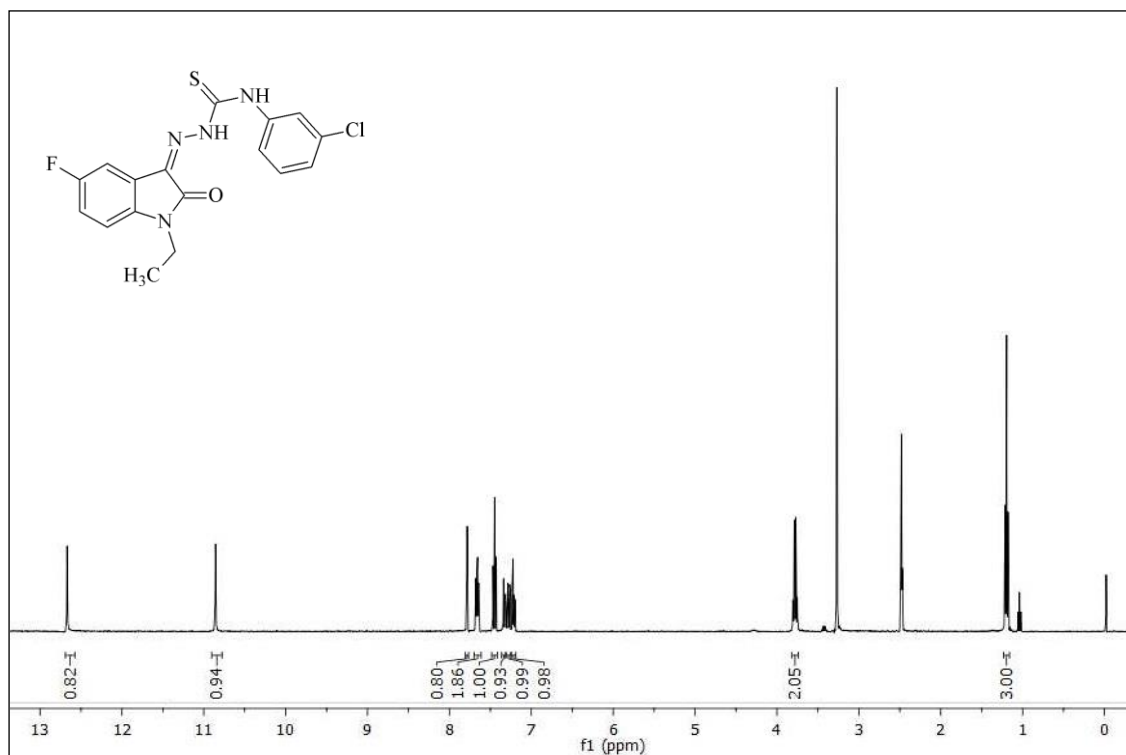
* Omuz

IR (CHCl₃) ν_{maks} (cm⁻¹): 3336, 3230 (N-H g.b.); 3020, 3016 (Ar. C-H g.b.); 2987, 2879 (Al. C-H g.b.); 1693 (C=O g.b.); 1620, 1587, 1531, 1483 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1344 (C-N g.b.); 1273 (C=S g.b.); 1166 (C-F g.b.); 966, 873, 812 (1,3-disübstitüe Ar. C-H e.b.); 941, 790 (1,2,4-trisübstitüe Ar. C-H e.b.); 871 (C-Cl g.b.).

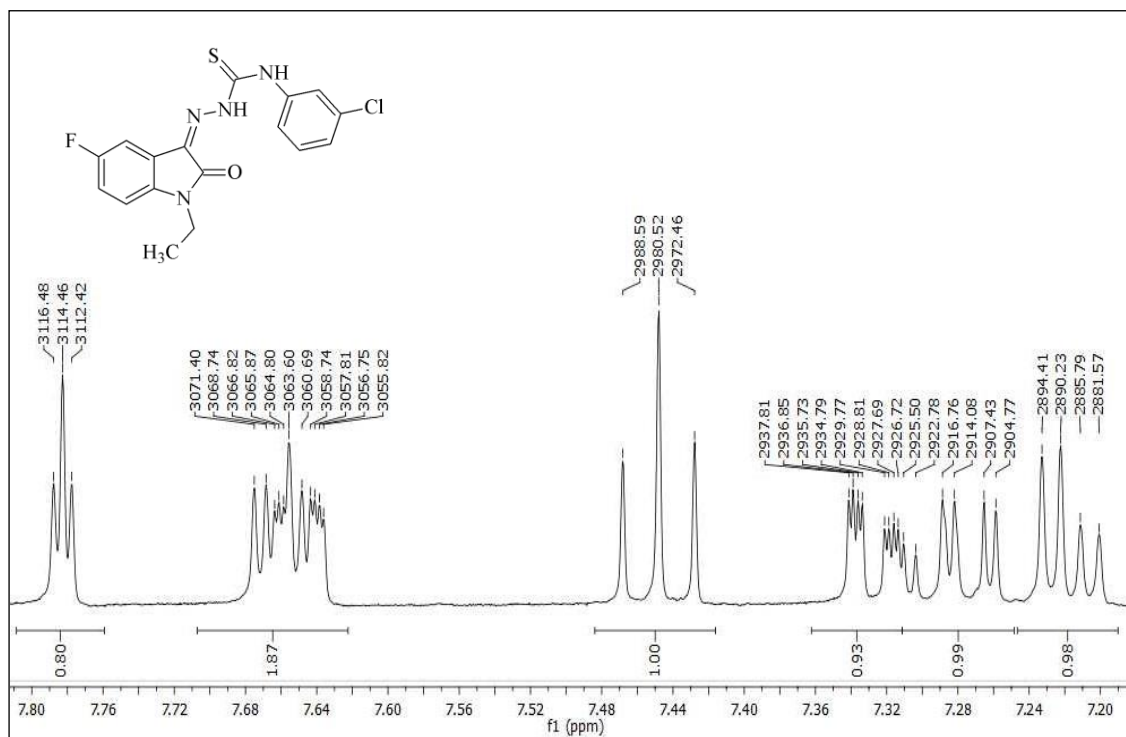


Şekil 4-99: Madde 7l' nin CHCl₃' deki IR spektrumu

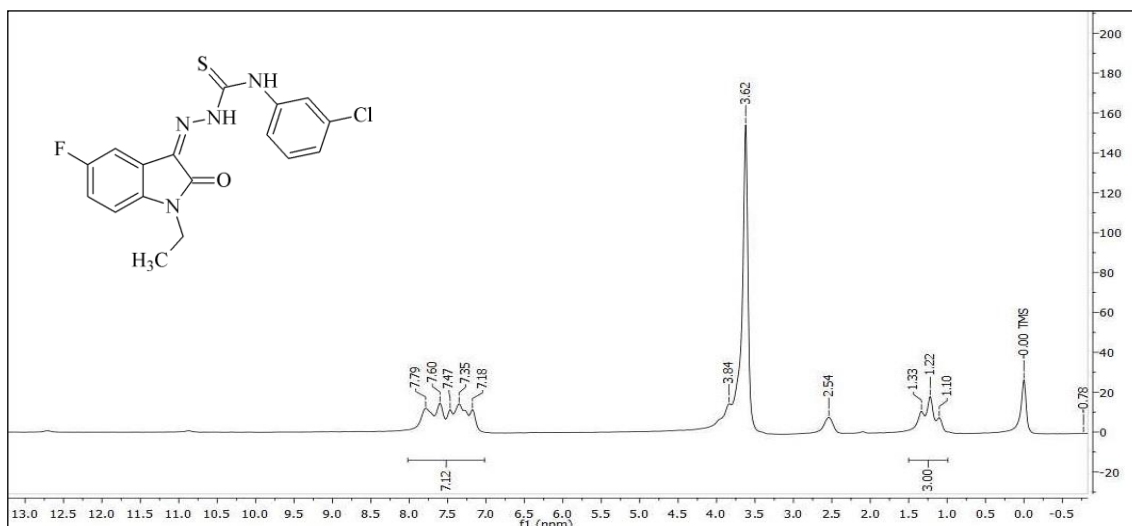
¹H-NMR (400MHz) (DMSO-d₆/TMS) $\delta_{\text{(ppm)}}$: 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. N-CH₂CH₃); 3,78 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. N-CH₂CH₃); 7,22 (1H, dd, $J = 8,6; 4,2$ Hz, ind. C₇-H); 7,28 (1H, td, $J = 9,2; 2,7$ Hz, ind. C₆-H); 7,32; 7,34 (1H, 2dd, $J = 8,1; 2,1$ Hz; 8,1; 2,1 Hz, fen. C₄-H); 7,45 (1H, t, $J = 8,1$ Hz, fen. C₅-H); 7,64; 7,66 (1H, 2dd, $J = 8,1; 2,0$ Hz; 8,0; 2,0 Hz, fen. C₆-H); 7,66 (1H, dd, $J = 8,0; 2,9$ Hz ind. C₄-H); 7,78 (1H, dd, $J = 2,0; 2,0$ Hz, fen. C₂-H); 10,86 (1H, s, N₄-H); 12,67 (1H, s, N₂-H) (10,86 ve 12,67 ppm de gözlenen pikler, D₂O ilavesi ile alınan spektrumda gözlenmemiştir.).



Şekil 4-100: Madde 7I' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)

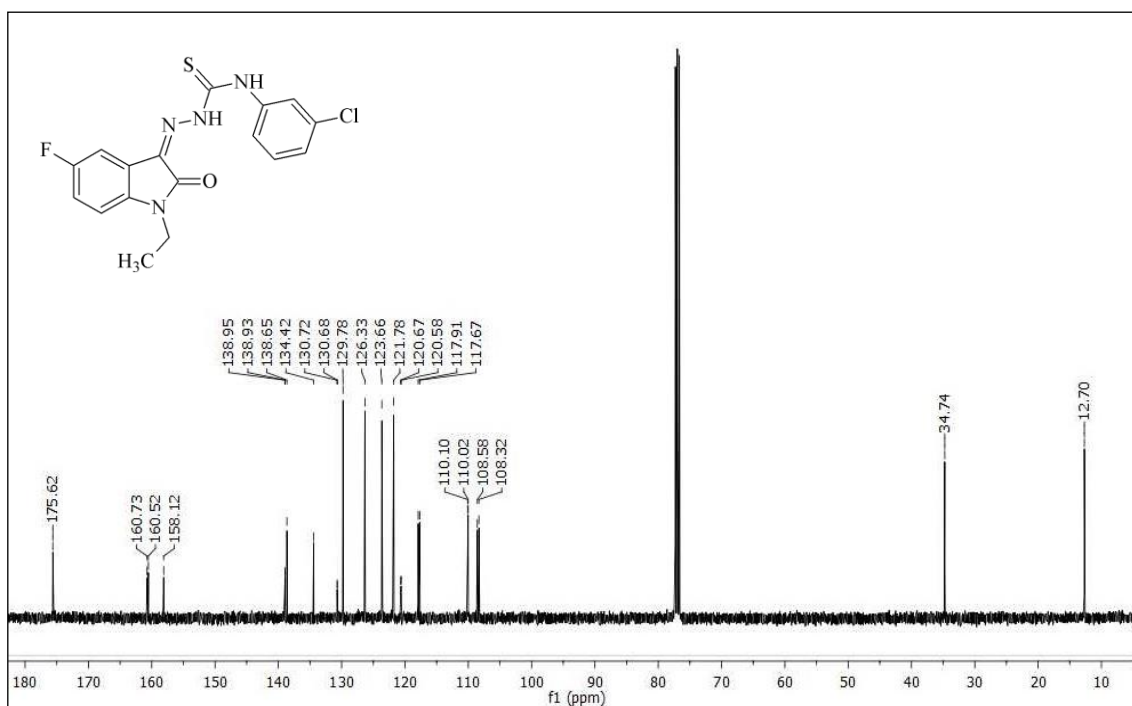


Şekil 4-101: Madde 7I' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,18-7,80 ppm)



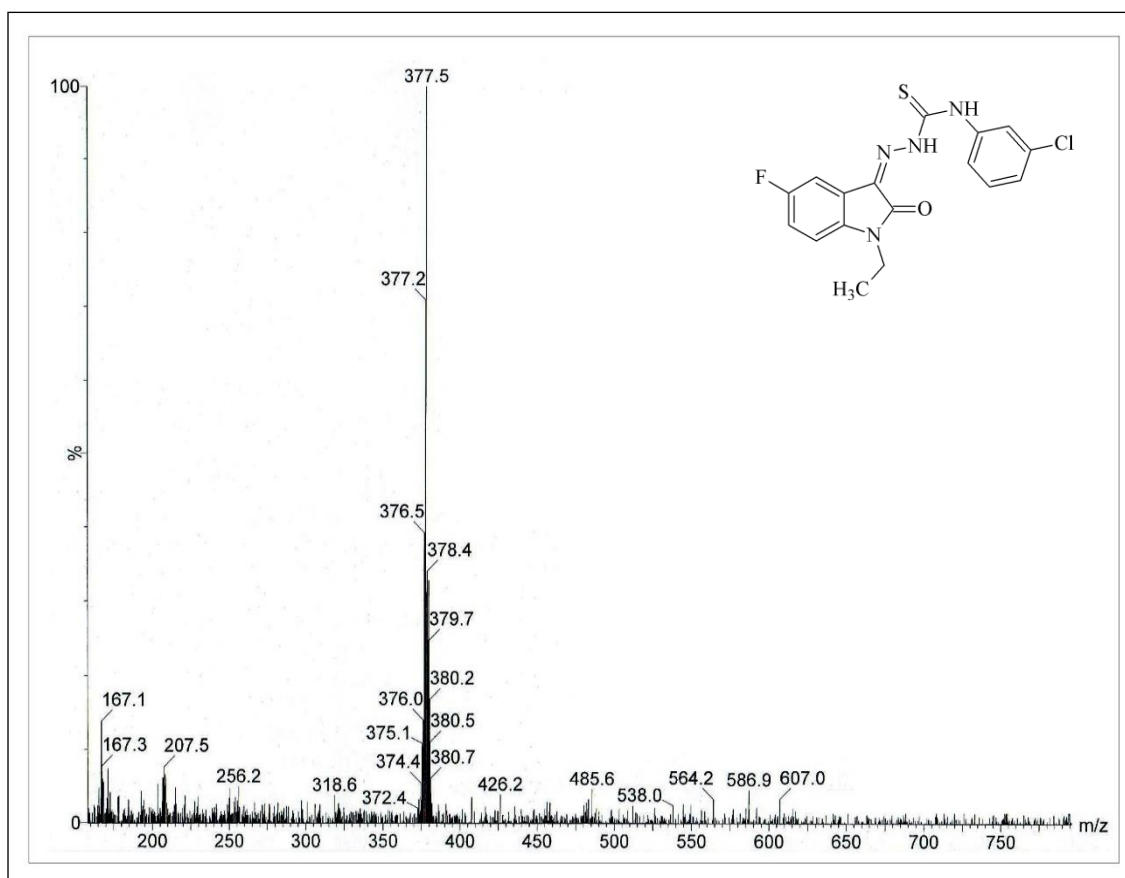
Şekil 4-102: Madde 71' nin ^1H -NMR spektrumu (D_2O değişimi, δ 0,00-13,00 ppm)

^{13}C -NMR (Decouple) (100 MHz) (CDCl_3/TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 12,70 (ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 34,74 (ind. $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$); 108,45 (d, $J = 25,7$ Hz, ind. C_4); 110,06 (d, $J = 8,0$ Hz, ind. C_7); 117,79 (d, $J = 24,3$ Hz, ind. C_6); 120,63 (d, $J = 8,9$ Hz, ind. C_{3a}); 121,78 (fen. C_6); 123,66 (fen. C_2); 126,33 (fen. C_4); 129,78 (fen. C_5); 130,70 (d, $J = 3,5$ Hz, ind. C_3); 134,42 (fen. C_3); 138,65 (fen. C_1); 138,94 (d, $J = 2,0$ Hz, ind. C_{7a}); 159,32 (d, $J = 242,3$ Hz, ind. C_5); 160,73 (ind. C_2); 175,62 (CS).



Şekil 4-103: Madde 71' nin ^{13}C -NMR spektrumu (δ 10,00-180,00 ppm)

LC-MS (ESI+) m/z (%): 377, 379 ([M+H]⁺; 100, 25); 208 (8).



Şekil 4-104: Madde 7l' nin LC-MS (ESI+) spektrumu

4.1.27. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazon] (7m)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **5** ve 0,50 g (2,5 mmol) 4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazid **2m**' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 10 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,65 g (% 69). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 212-215 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:3) **5**- R_f: 0,30; **7m**- R_f: 0,53

Elementel Analiz: C₁₇H₁₄ClFN₄OS (MA= 376,83 g/mol)

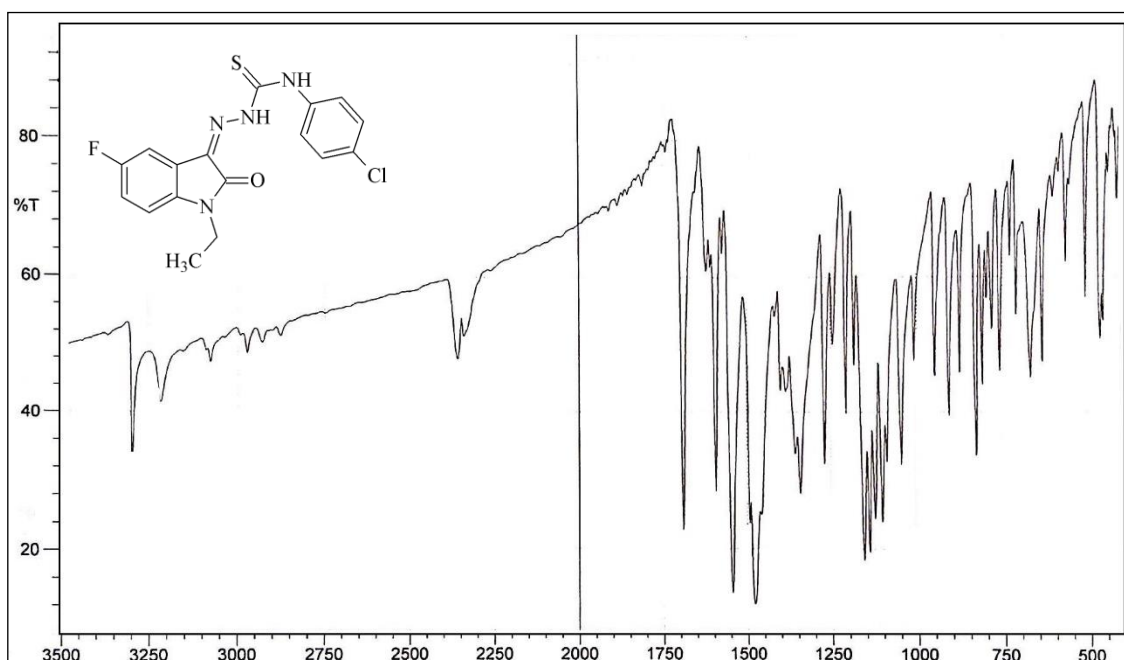
Hesaplanan C: 54,18; H: 3,74; N: 14,87

Bulunan C: 53,63; H: 3,57; N: 15,30

Spektral Bulgular:

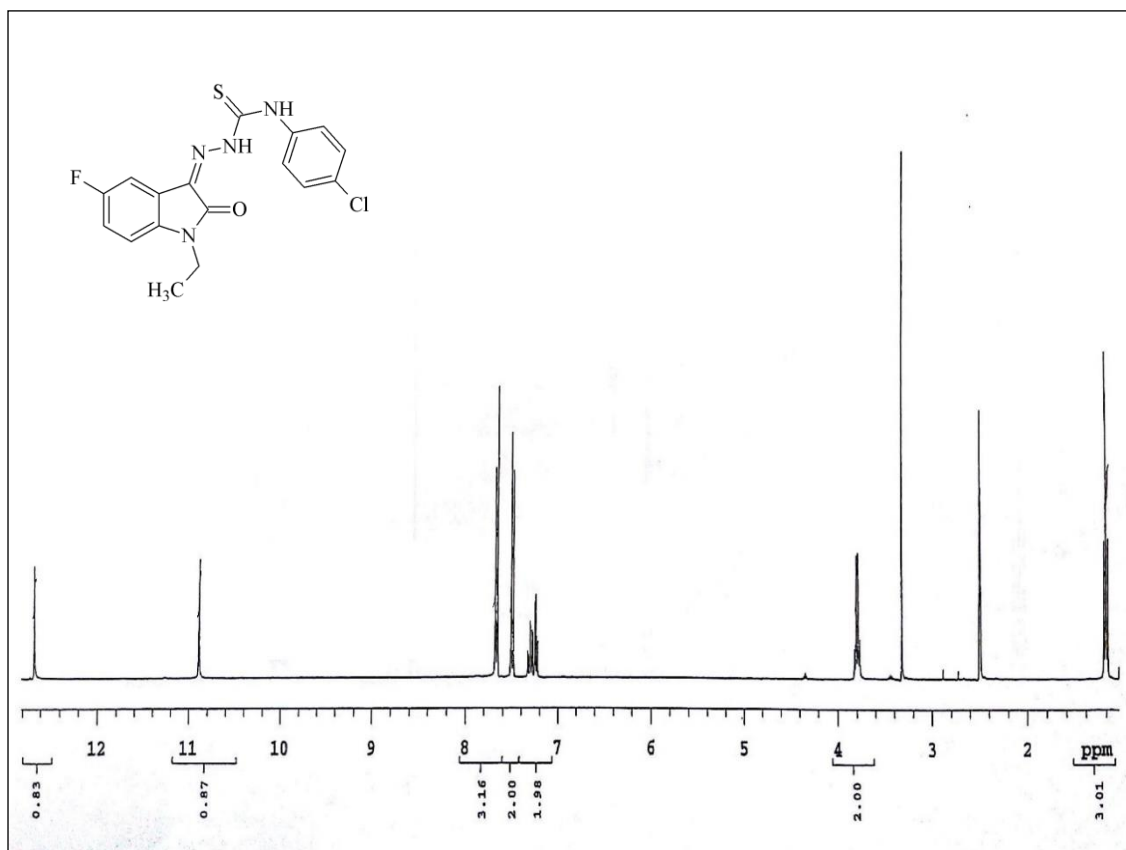
UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 227,0 (41 149); 254,0 (14 357); 260,5* (13 942); 286,5* (4635); 364,5 (29 128).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3300, 3221 (N-H g.b.); 3078 (Ar. C-H g.b.); 2974, 2877 (Al. C-H g.b.); 1691 (C=O g.b.); 1622, 1593, 1544, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1342 (C-N g.b.); 1271 (C=S g.b.); 1157 (C-F g.b.); 947, 906, 758 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 875 (C-Cl g.b.); 829 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.).

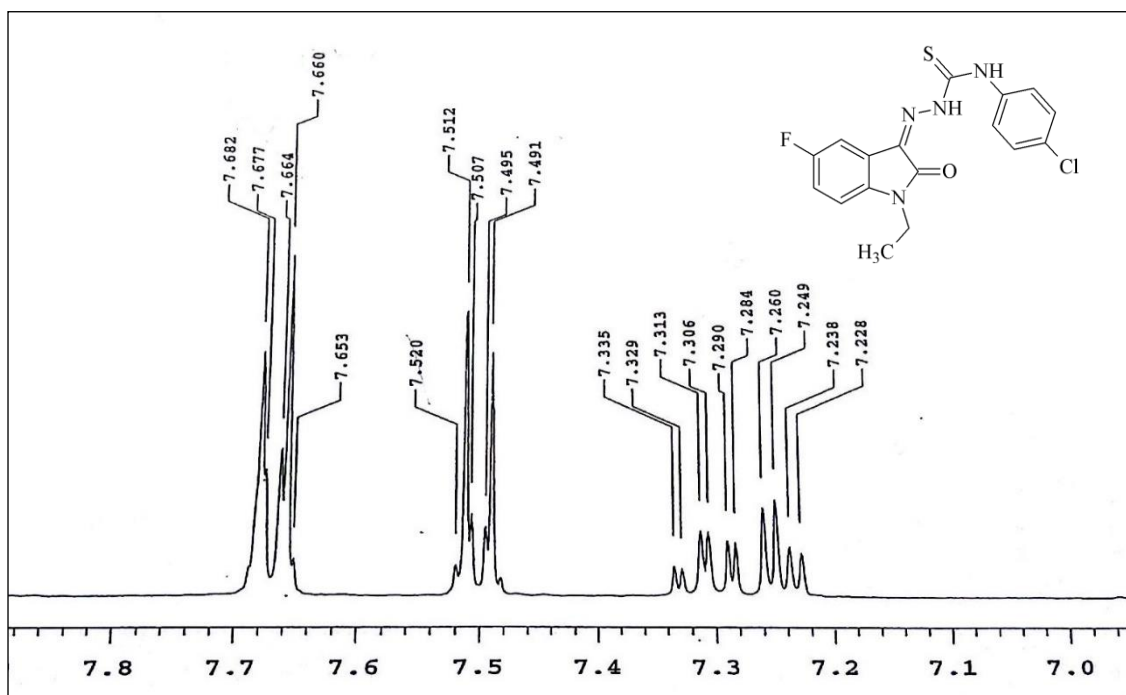


Şekil 4-105: Madde 7m' nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) $\delta_{(\text{ppm})}$: 1,20 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 3,79 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 7,24 (1H, dd, $J = 8,6; 4,2$ Hz, ind. C₇-H); 7,30 (1H, td, $J = 8,8; 2,4$ Hz, ind. C₆-H); 7,50 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, fen. C_{3,5}-H); 7,67 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, fen. C_{2,6}-H); 7,67 (1H, dd, $J = 7,2; 2,0$ Hz, ind. C₄-H); 10,89 (1H, s, N₄-H), 12,67 (1H, s, N₂-H).



Şekil 4-106: Madde 7m' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



Şekil 4-107: Madde 7m' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 7,00-7,80 ppm)

4.1.28. 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazon] (7n)

0,48 g (2,5 mmol) 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 5 ve 0,63 g (2,5 mmol) 4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazid 2n' den 3.3.1.3' de verilen 1. sentez yöntemine göre 7 saat ısıtılarak elde edilir. Verim: 0,83 g (% 79). Oluşan ürün etanolle yıkanarak saflaştırılır. Turuncu renkli madde 213-216 °C' de erir.

İTK Sistemi: Etil asetat: sikloheksan (1:3) 5- Rf: 0,30; 7n- Rf: 0,53

Elementel Analiz: C₁₇H₁₄BrFN₄OS (MA= 421,28 g/mol)

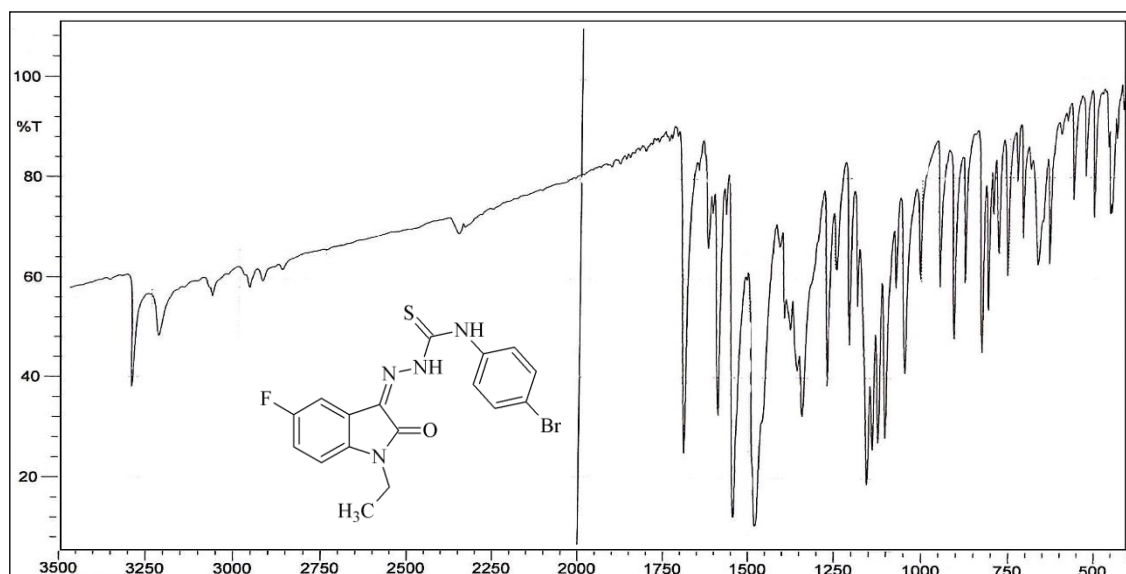
Hesaplanan C: 48,47; H: 3,35; N: 13,30

Bulunan C: 48,27; H: 3,17; N: 13,75

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ε): 227,0 (88 595); 255,5 (15 587); 261,0 (15 545); 284,5* (6782); 366,0 (28 436).

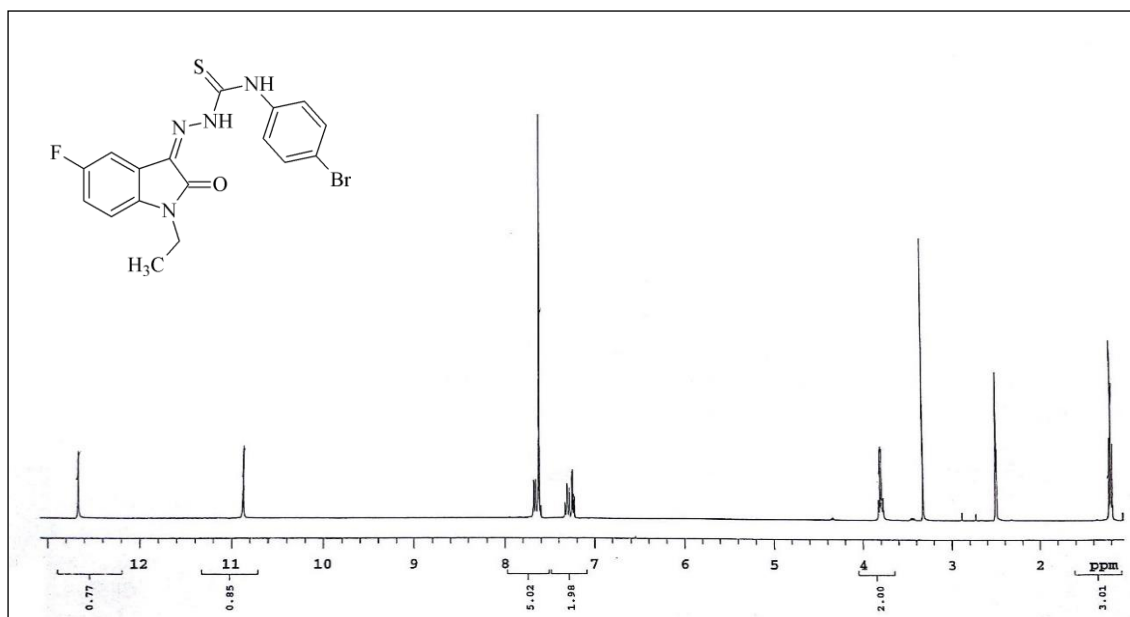
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3300, 3226 (N-H g.b.); 3076 (Ar. C-H g.b.); 2972, 2877 (Al. C-H g.b.); 1689 (C=O g.b.); 1622, 1589, 1543, 1479 (Ar. C=N ve C=C g.b., N-H e.b.); 1342 (C-N g.b.); 1271 (C=S g.b.); 1155 (C-F g.b.); 947, 906, 779 (1,2,4-trisüstitüe Ar. C-H e.b.); 827 (1,4-disüstitüe Ar. C-H e.b.); 632 (C-Br g.b.).



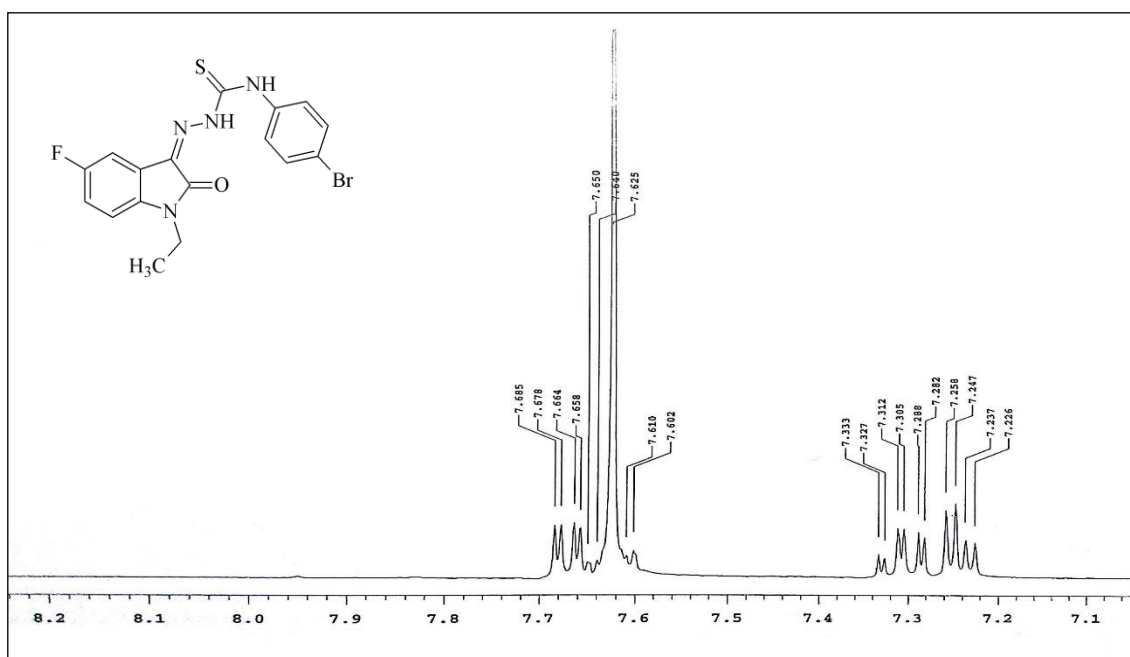
Şekil 4-108: Madde 7n' nin IR spektrumu

* Omuz

^1H -NMR (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,20 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 3,79 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, ind. N- CH_2CH_3); 7,24 (1H, dd, $J = 8,4; 4,4$ Hz, ind. C₇-H); 7,30 (1H, td, $J = 8,8; 2,4$ Hz, ind. C₆-H); 7,62 (4H, s, fen.C_{2,3,5,6} -H); 7,67 (1H, dd, $J = 8,2; 2,6$ Hz, ind. C₄-H); 10,87 (1H, s, N₄-H); 12,67 (1H, s, N₂-H).



Şekil 4-109: Madde 7n' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-13,00 ppm)



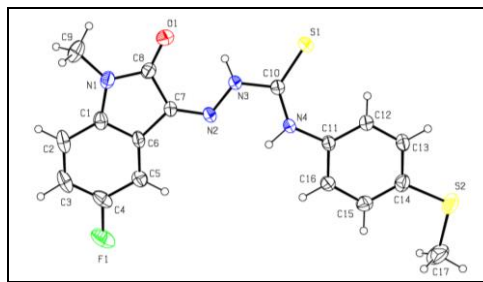
Şekil 4-110: Madde 7n' nin ^1H -NMR spektrumu (δ 7,10-7,70 ppm)

4.2. X-Işını Tek Kristal Kırınım Bulguları

6h ve **6j** türevlerinin X-ray analizleri, Erciyes Üniversitesi, Fizik Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Akkurt, Sinop Üniversitesi, Fizik Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Cem Cüneyt Ersanlı, Kapadokya Üniversitesi Fizik Bölümü öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Atioğlu tarafından yapılmıştır.

4.2.1. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] **6h'** nin Kristal Yapısı

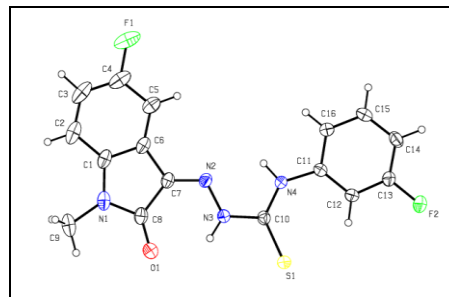
6h bileşiği, moleküler ve izomer yapısının doğrulanması, ayrıca inter ve intramoleküler hidrojen bağlarının belirlenmesi için X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile incelenmiştir. Veriler öngörülen yapıyı doğrulamış, bileşiğin Z izomer formunda olduğunu göstermiştir (Şekil 4-111).



Şekil 4-111: Madde 6h' nin moleküler yapısı

4.2.2. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] **6j'** nin Kristal Yapısı

6j bileşiği, moleküler ve izomer yapısının doğrulanması, ayrıca inter ve intramoleküler hidrojen bağlarının belirlenmesi için X-ışını tek kristal kırınım yöntemi ile incelenmiştir. Veriler öngörülen yapıyı doğrulamış, bileşiğin Z izomer formunda olduğunu göstermiştir (Şekil 4-112).



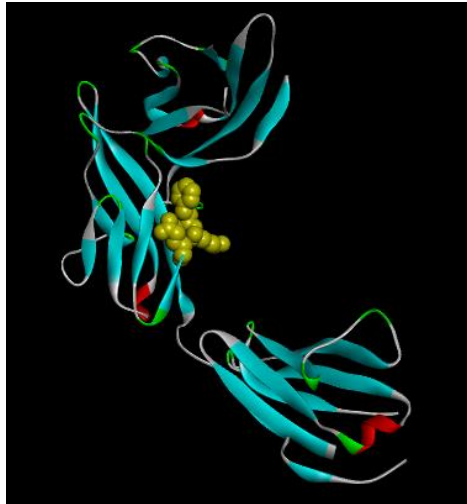
Şekil 4-112: Madde 6j' nin moleküler yapısı

4.3. Moleküler Docking Bulguları

4.3.1. IL-1R Yapısı için Moleküler Docking Bulguları

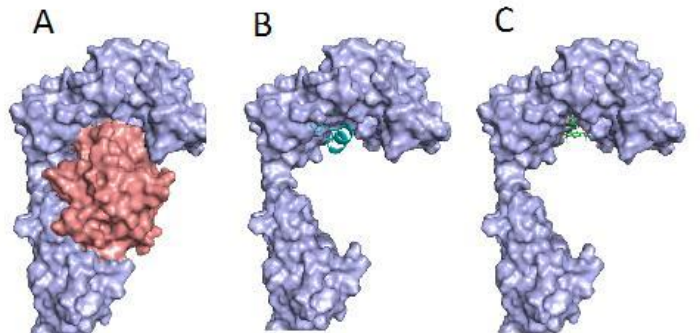
IL-1R olarak adlandırılan interlökin IL-1 α ve IL-1 β reseptörleri inflamasyonda önemli rolü olan proteinlerdir. IL-1' in IL-1R' e bağlanması ile inflamasyon sinyali başlar. Bu nedenle IL-1R' nin inhibisyonu inflamasyonu önlemek için uygun bir hedeftir ve tezimizde hedef olarak seçilmiştir.

Bilgisayar ortamında IL-1R inhibitör tayini için gerekli olan IL-1R' nin kristal yapısı (pdb: 4DEP; 3,1 Å) Protein Data Bank'tan elde edilmiştir. Şekil 4-113' de sarı ile vurgulanmış bölge IL-1'in bağlandığı Lys 112 ve etrafındaki amino asitleri göstermektedir. Geliştirdiğimiz *in silico* bağlanma bölgesi tayin yöntemi ile bulunmuş, Lys 112 bölgesi ve civarına bağlanan en yüksek afiniteli moleküller belirlenmiştir.



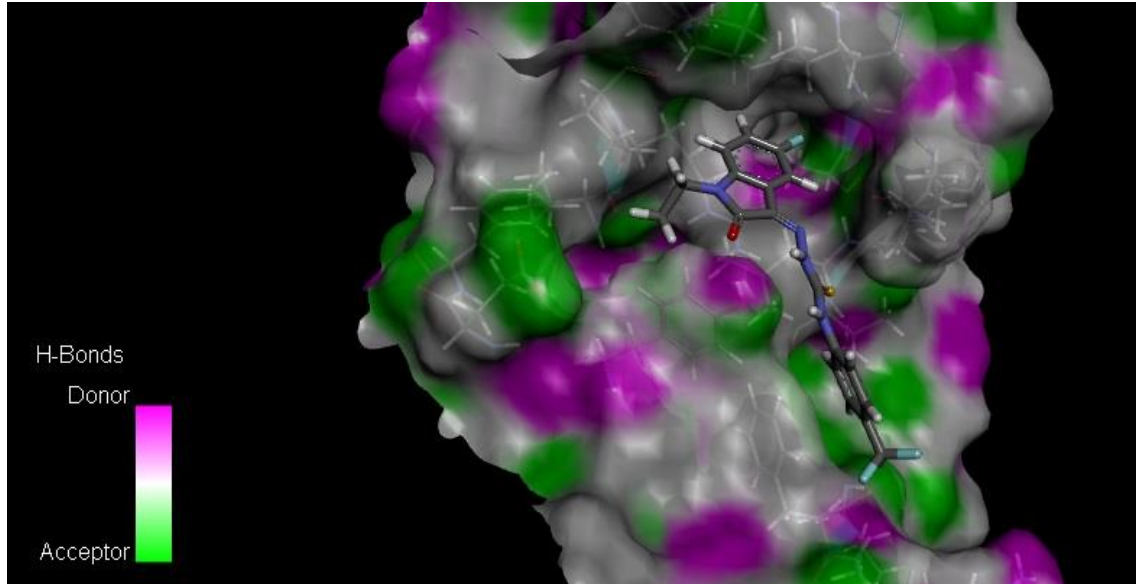
Şekil 4-113: IL-1R' nin kristal yapısı

Docking çalışmaları sırasında bileşiklerin, IL-1 β proteininin IL-1R' ye bağlandığı bölgeye bağlandığı saptanmıştır (Şekil 4-114).

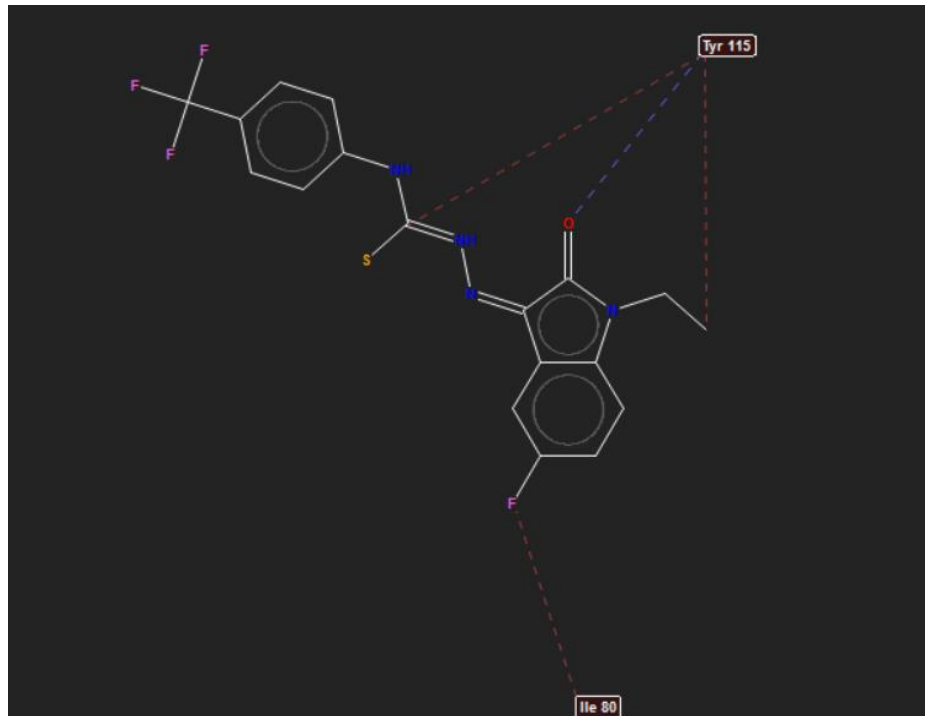


Şekil 4-114: IL-1R' nin kristal yapısının (A) IL-1 β ile, bilinen peptid inhibitör (B) ile ve 2-indolinon türevi (C) ile kompleks oluşturan modelleri

7d ligantı, IL-1R' nin Tyr 115 ve Ile 80 amino asitleriyle etkileşmektedir. Tyr 115 ile Van der Waals etkileşimleri ve H-bağı yaparken, Ile 80 ile Van der Waals etkileşimleri yapmaktadır (Şekil 4-116). Bağlanma enerjisi -29,3 kcal/ mol olarak hesaplanmıştır.

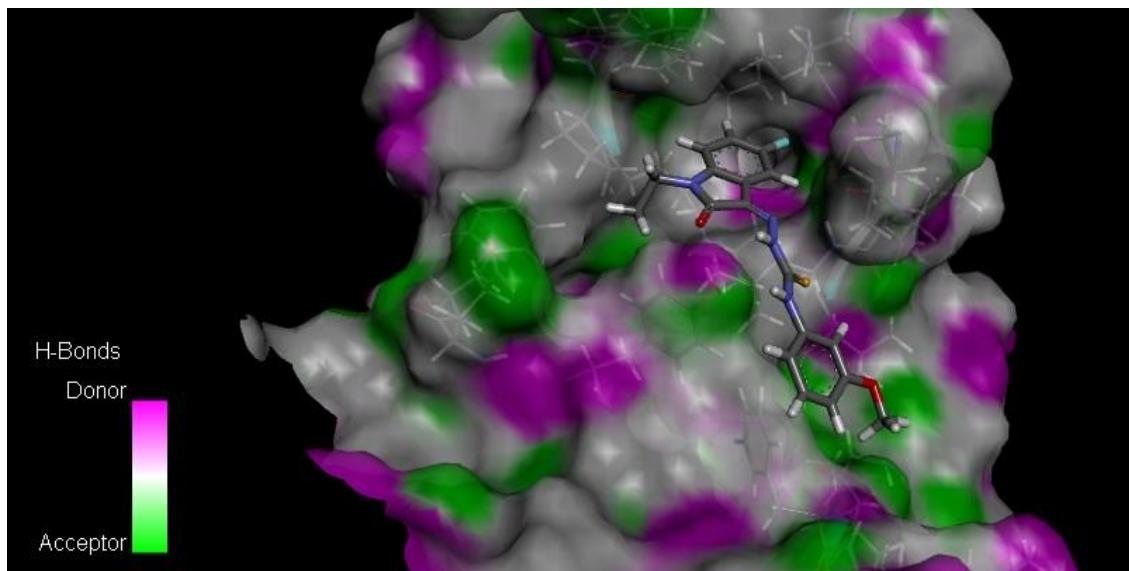


Şekil 4-115: 7d molekülünün IL-1R konumu

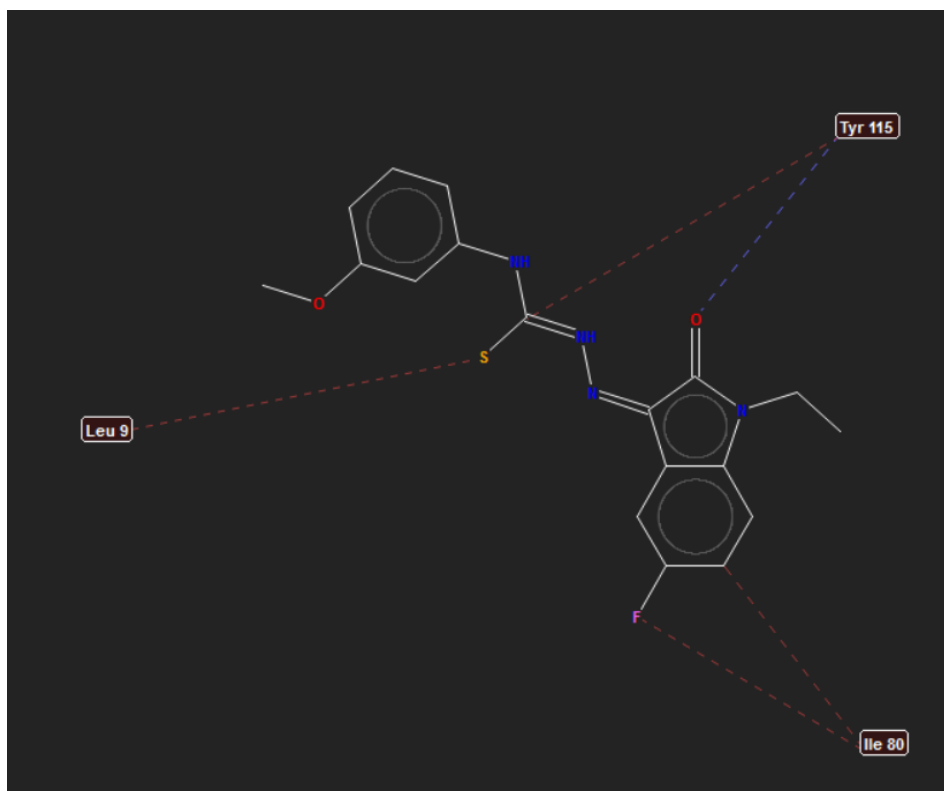


Şekil 4-116: 7d' nin IL-1R' ye bağlanma ilişkisi

7f ligantı, IL-1R' nin aktif bölgesindeki Tyr 115, Ile 80 ve Leu 9 amino asitleriyle etkileşmektedir. Ligant sadece Tyr 115 ile H-bağı yaparken, her üç amino asitle de Van der Waals etkileşimleri yapmaktadır (Şekil 4-118). Bağlanma enerjisi -27,3 kcal/ mol olarak hesaplanmıştır.

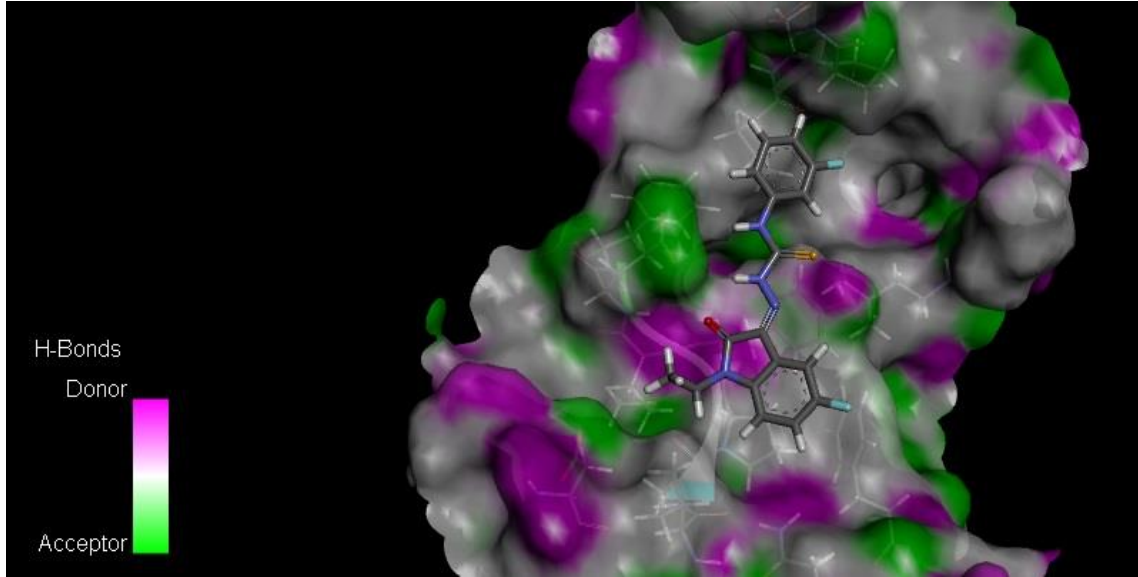


Şekil 4-117: 7f molekülünün IL-1R konumu

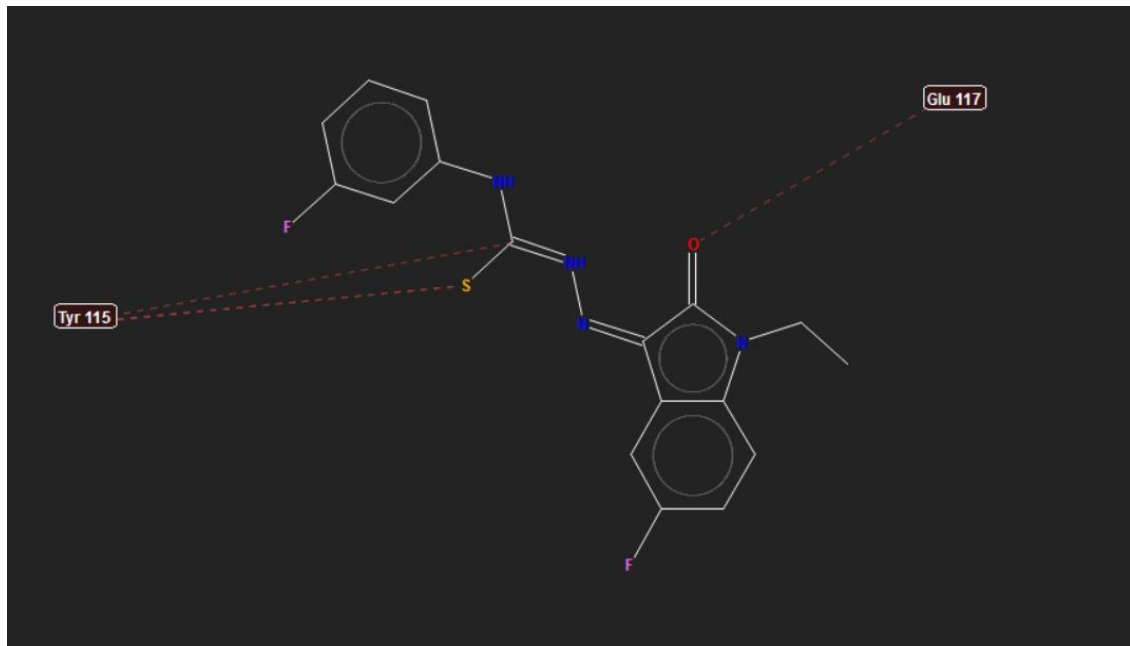


Şekil 4-118: 7f' nin IL-1R' ye bağlanma ilişkisi

7j ligantı ise IL-1R' nin aktif bölgesindeki Tyr 115 ve Glu 117 amino asitleriyle etkileşmektedir. Her iki amino asitle Van der Waals etkileşimleri yapmaktadır (Şekil 4-120). Bağlanma enerjisi -29 kcal/ mol olarak hesaplanmıştır.



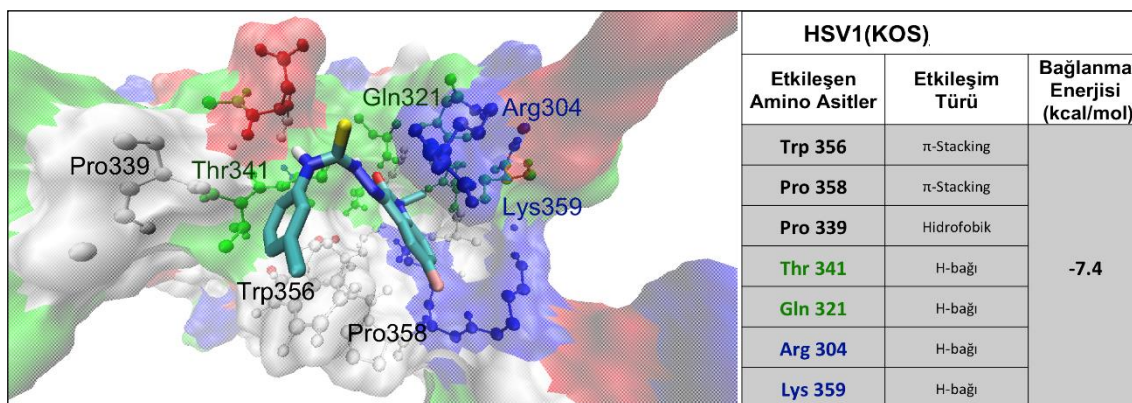
Şekil 4-119: 7j molekülünün IL-1R konumu



Şekil 4-120: 7j' nin IL-1R' ye bağlanma ilişkisi

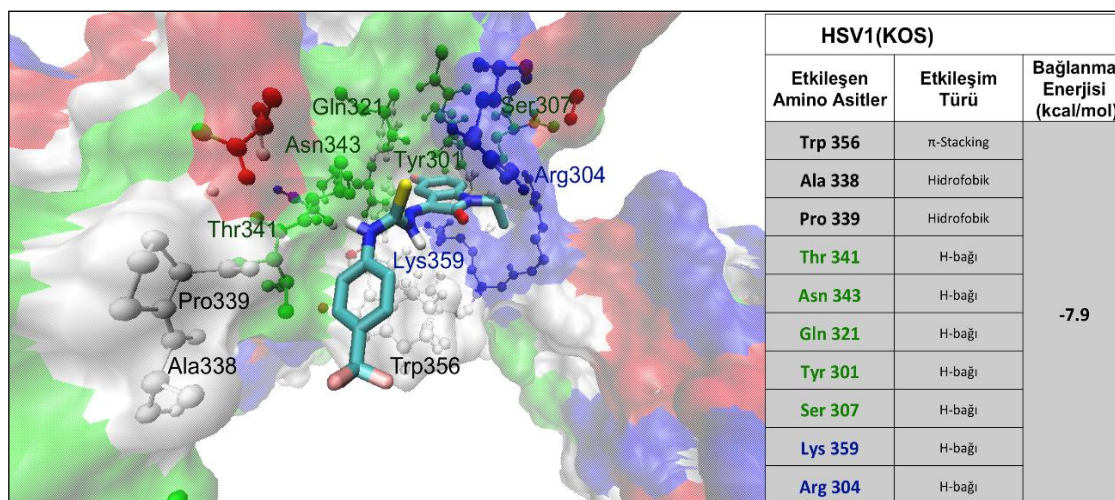
4.3.2. Herpes Simplex Virüs-1 (KOS) Yapısı için Moleküler Docking Bulguları

7l ligantı Arg 304, Gln 321, Pro 339, Thr 341, Trp 356, Pro 358, Lys 359 amino asitlerince oluşturulmuş bağlanma bölgesine bağlanmıştır. Bu bölge oldukça polar yapıda olmakla beraber, ligant polar amino asitlerle H-bağı oluşturmakta, hidrofobik Pro ve Trp amino asitleriyle aromatik ve hidrofobik etkileşimler yapmaktadır. Ligantın bağlanma enerjisi -7,4 kcal/ mol olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-121).



Şekil 4-121: **7l**' nin KOS' a bağlanma ilişkisinin 3D görünümü

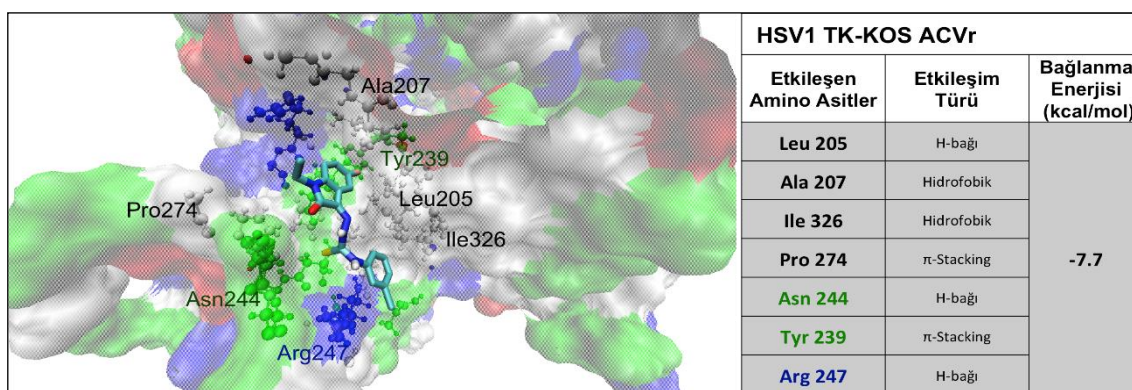
7d ligantı Tyr 301, Arg 304, Ser 307, Gln 321, Ala 338, Pro 339, Thr 341, Asn 343, Trp 356, Lys 359 amino asitlerince oluşturulmuş bağlanma bölgesine bağlanmıştır. Bu bölge, bir önceki ligantın bağlanma bölgesine oldukça benzerdir. Ancak bu ligant proteinle daha fazla sayıda H-bağı ile etkileşmiş ve bu da bağlanma enerjisini 0,5 kcal/ mol arttırmıştır (-7,9 kcal/ mol). İki ligant karşılaştırıldığında **7d** ligantının HSV-1 (KOS) proteinine daha iyi bağlandığı gözlemlenmiştir (Şekil 4-122).



Şekil 4-122: **7d**' nin KOS' a bağlanma ilişkisinin 3D görünümü

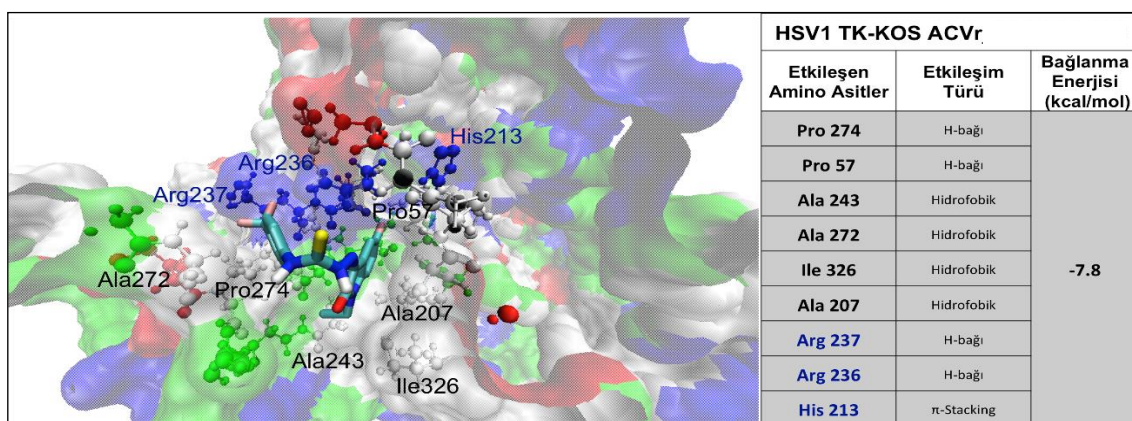
4.3.3. Herpes Simplex Virüs-1 (TK-KOS ACV^r) Yapısı için Moleküler Docking Bulguları

7l ligantı Leu 205, Ala 207, Tyr 239, Asn 244, Arg 247, Pro 274, Ile 326 amino asitlerince oluşturulmuş bağlanma bölgesine bağlanmıştır. Bu bölge oldukça apolar yapıda olmakla beraber, ligant sadece Asn 244 ve Arg 247 amino asitleriyle H-bağı oluşturmakta, hidrofobik Leu, Ala, Ile, Pro ve aromatik Tyr amino asitleriyle aromatik ve hidrofobik etkileşimler yapmaktadır. Ligantın bağlanma enerjisi -7,7 kcal/ mol olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-123).



Şekil 4-123: 7l' nin TK-KOS ACV^r' ye bağlanma ilişkisinin 3D görünümü

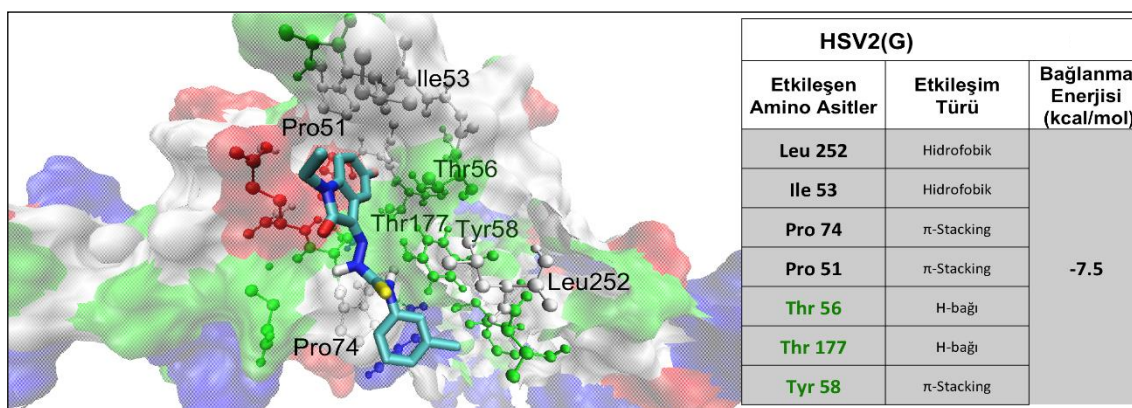
7d ligantı Pro 57, Ala 207, His 213, Arg 236, Arg 237, Ala 243, Ala 272, Pro 274, Ile 326 amino asitlerince oluşturulmuş bağlanma bölgesine bağlanmıştır. Bu bölge de oldukça apolar yapıdadır. Ancak bu ligant proteinle daha fazla sayıda H-bağı ile etkileşmiş ve bu da bağlanma enerjisini 0,1 kcal/ mol arttırmıştır (-7,8 kcal/ mol). İki ligantın protein bağlanmaları karşılaştırıldığında kayda değer bir fark gözlemlenmemiştir (Şekil 4-124).



Şekil 4-124: 7d' nin TK-KOS ACV^r' ye bağlanma ilişkisinin 3D görünümü

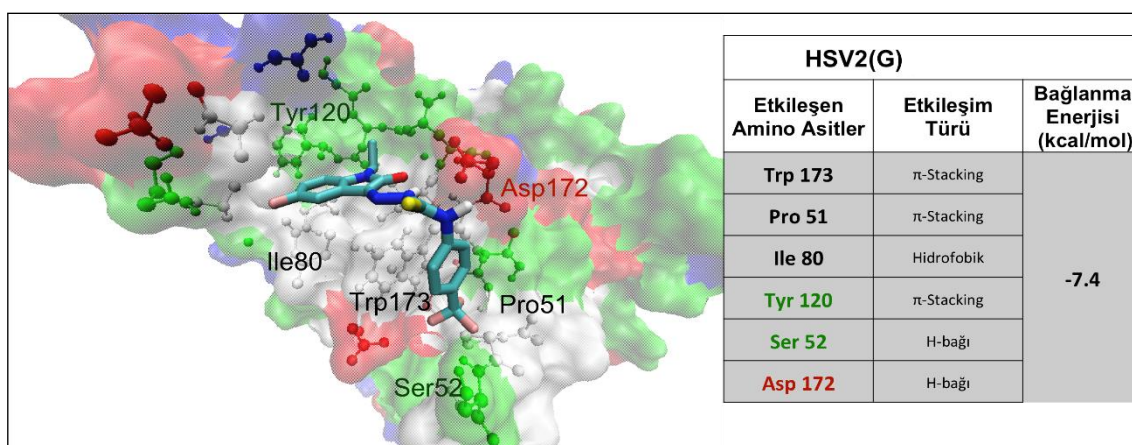
4.3.4. Herpes Simplex Virüs-2 (G) Yapısı için Moleküler Docking Bulguları

7l ligantı Pro 51, Ile 53, Thr 56, Tyr 58, Pro 74, Thr 177, Leu 252 amino asitlerince oluşturulmuş bağlanma bölgesine bağlanmıştır. Bu bölge hem apolar hem de polar yapıdadır. Ligant sadece Thr 56 ve Thr 177 amino asitleriyle H-bağı oluşturmakta, hidrofobik Leu, Ile, Pro ve aromatik Tyr amino asitleriyle aromatik ve hidrofobik etkileşimler yapmaktadır. Ligantın bağlanma enerjisi -7,5 kcal/ mol olarak hesaplanmıştır (Şekil 4-125).



Şekil 4-125: 7l' nin G' ye bağlanma ilişkisinin 3D görünümü

7d ligantı Pro 51, Ser 52, Ile 80, Tyr 120, Asp 172, Trp 173 amino asitlerince oluşturulmuş bağlanma bölgesine bağlanmıştır. Bu bölge de hem polar hem apolar yapıdadır. Ancak bu ligant daha az sayıda amino asitle etkileşmekte ve bu da bağlanma enerjisini 0,1 kcal/mol düşürmektedir (-7,4 kcal/ mol). İki ligantın protein bağlanmaları karşılaştırıldığında kayda değer bir fark gözlenmemiştir (Şekil 4-126).



Şekil 4-126: 7d' nin G' ye bağlanma ilişkisinin 3D görünümü

4.4. Biyolojik Aktivite Bulguları

4.4.1. Antiinflamatuvar Aktivite Bulguları

In silico testler sonucu *in vitro* deney ortamına alınması kararlaştırılan **6c**, **6d**, **6e**, **6h**, **6i**, **6l**, **7a**, **7c**, **7d**, **7e**, **7f**, **7h**, **7i**, **7j** ve **7l**' nin antiinflamatuvar aktivitelerini belirlemek için, HEK BLUE hücre dizilerinde (HEK BLUE™ IL-1 β hücreleri ve HEK BLUE™ hTLR2 hücreleri), birçok inflamatuvar hastalığın patojenezinde rol oynayan IL-1R inhibisyonu ve IL-1R ile çok benzer bir sinyal yolağına sahip olan, doğuştan gelen immün yanıtta önemli rol oynayan TLR2 inhibisyonu *in vitro* ortamda test edilmiş, IL-1R seçicilikleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 4-1' de görülmektedir.

Tablo 4-1: 6c-e, 6h, 6i, 6l, 7a, 7c-f, 7h-j, ve 7l' nin IL-1R, TLR2 aktiviteleri ve seçicilikleri

Bileşik	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)		TLR2/ IL-1R	MTS (μM)
			IL-1R	TLR2		
6c	4-CH ₃	CH ₃	0,1	0,1	1	>30
6d (test 1) (test 2)	4-CF ₃	CH ₃	0,1	0,1	1	>30
			0,33	0,36	1	
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	3,1	3,3	1	>30
6h	4-SCH ₃	CH ₃	0,7	1,6	2	>30
6i*	4- OCF ₃	CH ₃	0,1	1,2	12	>30
6l	3-Cl	CH ₃	0,09	0,05	0	>30
7a	H	C ₂ H ₅	0,4	0,4	1	>30
7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	1,2	1,4	1	>30
7d	4-CF ₃	C ₂ H ₅	0,03	0,01	0	>30
7e	4-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1,5	1,7	1	>30
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	0,01	0,01	1	>30
7h	4-SCH ₃	C ₂ H ₅	0,50	0,38	0	>30
7i	4- OCF ₃	C ₂ H ₅	9,4	10,3	1	>30
7j (test 1) (test 2)	3-F	C ₂ H ₅	0,02	0,02	1	>30
			0,09	0,07	0	
7l*	3-Cl	C ₂ H ₅	0,03	0,17	5	>30

*Yüksek IL-1R seçicilik

4.4.2. Antikanser Aktivite Bulguları

6a-n ve **7a-n'** nin antikanser etkilerini incelemek amacıyla A549 ve U87-MG hücre grupları, kontrol olarak ise CCD-19-LU hücre grupları kullanılmıştır. Standart olarak sisplatinin kullanıldığı bu çalışmadan elde edilen bulgular Tablo 4-2' de görülmektedir.

4.4.3. Antiviral Aktivite Bulguları

Sentezlenen bileşiklerin (**6a**, **6d**, **6j**, **6l**, **7a** ve **7j** hariç) antiviral aktiviteleri ve sitotoksiteleri Leuven Katolik Üniversitesi Rega Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü Viroloji ve Kemoterapi Laboratuvarı' nda HSV-1, HSV-2, HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r, VV, adenovirüs-2, insan koronavirüsü, influenza A (H1N1, H3N2), influenza B, VSV, coxsackie virüs B4, respiratuvar sinsitiyal virüs, parainfluenza-3 virüsü, reovirüs-1, sindbis virüsü, punta toro virüsü ve sarı humma virüslerine karşı test edilmiştir. Ayrıca **6g**, **6n**, **7g**, **7k**, **7m** ve **7n** bileşikleri HIV-1 (strain IIIB) ve HIV-2 (strain ROD) virüslerine karşı test edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4-3, 4-4 ve 4-5' de verilmiştir. **6a**, **6d**, **6j**, **6l**, **7a** ve **7j** bileşiklerinin ise antiviral tarama testleri devam etmektedir.

4.4.4. Antitüberküloz Aktivite Bulguları

6a-n ve **7a-n'** nin antitüberküloz etkilerini incelemek amacıyla MTB H37Rv (ATCC 27294) hücre grubu ve 31,25 (µg/ ml) düzeyde aktivite gösteren bazı bileşiklerin toksisitelerini belirlemek amacıyla sağlıklı insan fibroblastı (BJ (ATCC® CRL-2522™)) hücre grubu kullanılmıştır. Standart olarak rifampisin kullanıldığı bu çalışmadan elde edilen bulgular Tablo 4-6 ve 4-7' de görülmektedir.

Tablo 4-2: 6a-n ve 7a-n' nin A549, U87-MG ve CCD 19-LU hücre gruplarındaki antikanser etkileri

Bileşik	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)		
			A549	U87-MG	CCD 19-LU
6a	H	CH ₃	51,2	>400	>400
6b	3-CH ₃	CH ₃	26,8	>400	>400
6c	4-CH ₃	CH ₃	91,2	165,4	302
6d	4-CF ₃	CH ₃	76,01	46,6	155
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	172,8	>400	>400
6f	3-OCH ₃	CH ₃	94,9	354,8	73,2
6g	4-OCH ₃	CH ₃	16,4	182,2	267,8
6h	4-SCH ₃	CH ₃	50,1	93,9	160,9
6i	4-OCF ₃	CH ₃	187	150,9	176,5
6j	3-F	CH ₃	97,4	384,1	205,1
6k	4-F	CH ₃	>400	>400	303
6l	3-Cl	CH ₃	20,6	84,7	98,3
6m	4-Cl	CH ₃	136,9	244,6	359,6
6n	4-Br	CH ₃	35,5	61,4	91,8
7a	H	C ₂ H ₅	144,2	>400	>400
7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	211,2	285,8	>400
7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	35,8	>400	170
7d	4-CF ₃	C ₂ H ₅	316	34,9	198,1
7e	4-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	>400	>400	>400
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	247,2	91,1	250,6
7g	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	>400	>400	>400
7h	4-SCH ₃	C ₂ H ₅	365	>400	>400
7i	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	118,1	>400	268,8
7j	3-F	C ₂ H ₅	90,7	>400	260,2
7k	4-F	C ₂ H ₅	10,6	196,9	93,3
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	58,8	>400	>400
7m	4-Cl	C ₂ H ₅	>400	173,8	>400
7n	4-Br	C ₂ H ₅	>400	>400	>400
Sisplatin			70,3	96,7	>400

Tablo 4-3: 6b, 6c, 6e, 6f, 6h, 6i, 6k, 6m, 7b-f, 7h, 7i ve 7l' nin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r ve VV' ye karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisitei

Bileşik	R ₁	R ₂	Minimum sitotoksik konsantrasyon	EC ₅₀ (μM)			
				HSV-1 (KOS)	HSV-2 (G)	HSV-1 TK ⁻ KOS ACV ^r	VV
6b	3-CH ₃	CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
6c	4-CH ₃	CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
6f	3-OCH ₃	CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
6h	4-SCH ₃	CH ₃	100	>100	>100	>100	>100
6i	4-OCF ₃	CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
6k	4-F	CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
6m	4-Cl	CH ₃	>100	>100	>100	>100	>100
7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	>100	>100	>100	>100	>100
7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	>100	>100	>100	>100	>100
7d (test 1) (test 2)	4-CF ₃	C ₂ H ₅	≥20	7,6	7,6	4	12
			100	6,8	8,9	2,3	8,9
7e	4-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	≥100	>100	>100	>100	>100
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	≥100	>100	>100	>100	>100
7h	4-SCH ₃	C ₂ H ₅	100	>100	>100	>100	>100
7i	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	≥20	>100	>100	>100	>100
7l (test 1) (test 2)	3-Cl	C ₂ H ₅	>100	8,9	12	7,6	10
			100	6,8	8,9	6,8	8,9
Brivudin			>250	0,08	>250	250	22
Sidofovir			>250	0,2	2,0	1,0	50
Asiklovir			>250	3,8	0,29	3,5	>250
Gansiklovir			>100	0,11	0,3	0,35	>100
Zalsitabin			>250	-	-	-	-
Alovudin			>250	-	-	-	-
UDA (μg/ml)			>100	-	-	-	-

Tablo 4-4: 6g, 6n, 7g, 7k, 7m ve 7n' nin HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r ve VV' ye karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisitei

Bileşik	R ₁	R ₂	Minimum sitotoksik konsantrasyon	EC ₅₀ (μM)			
				HSV-1 (KOS)	HSV-2 (G)	HSV-1 TK ⁻ KOS ACV ^r	VV
6g	4-OCH ₃	CH ₃	≥20	>100	>100	>100	>100
6n	4-Br	CH ₃	4	>100	>100	>100	>100
7g (test 1)	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	100	>100	20	20	>100
(test 2)			>100	20	34	50	45
7k	4-F	C ₂ H ₅	4	>100	>100	>100	>100
7m	4-Cl	C ₂ H ₅	≥4	>100	>100	>100	>100
7n	4-Br	C ₂ H ₅	≥4	>100	>100	>100	>100
Brivudin			>250	0,04	50	50	22
Sidofovir			>250	4,5	1,0	2,8	112
Asiklovir			>250	0,2	0,2	85	>250
Gansiklovir			>100	0,032	0,06	8,9	>100
Zalsitabin			>250	-	-	-	-
Alovudin			>250	-	-	-	-
UDA (μg/ml)			>100	-	-	-	-
Ribavirin			>250	-	-	-	-

Tablo 4-5: 6g, 6n, 7g, 7k, 7m ve 7n' nin para influenza-3 virüsü, reovirüs-1, sindbis virüsü, coxsackie virüs B4' e karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksiteleri

Bileşik	R ₁	R ₂	Minimum sitotoksik konsantrasyon	EC ₅₀ (μM)			
				Para-İnfluenza-3 Virüs	Reovirüs-1	Sindbis Virüs	Coxsackie Virüs B4
6g	4-OCH ₃	CH ₃	100	>100	>100	>100	>100
6n	4-Br	CH ₃	100	>100	>100	>100	>100
7g	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	100	>100	>100	>100	>100
7k	4-F	C ₂ H ₅	≥100	>100	>100	>100	>100
7m	4-Cl	C ₂ H ₅	≥100	>100	>100	>100	>100
7n (test 1) (test 2)	4-Br	C ₂ H ₅	≥100	>100	>100	>100	10
			100	>100	>100	>100	10
DS-10.000 (μg/ml)			>100	>100	>100	10	8,9
Ribavirin			>250	111	>250	126	>250
Mikofenolik asit			>100	0,4	1,8	1,8	>100

Tablo 4-6: 6a-n ve 7a-n' nin MTB H37Rv' ye karşı antitüberküloz aktiviteleri

Bileşik	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μg/ ml)	Bileşik	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μg/ ml)
			MTB H37Rv (ATCC 27294)				MTB H37Rv (ATCC 27294)
6a	H	CH ₃	500	7a	H	C ₂ H ₅	62,5
6b	3-CH ₃	CH ₃	31,25	7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	31,25
6c	4-CH ₃	CH ₃	31,25	7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	62,5
6d	4-CF ₃	CH ₃	62,5	7d	4-CF ₃	C ₂ H ₅	62,5
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	62,5	7e	4-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	62,5
6f	3-OCH ₃	CH ₃	500	7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	62,5
6g	4-OCH ₃	CH ₃	31,25	7g	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	500
6h	4-SCH ₃	CH ₃	31,25	7h	4-SCH ₃	C ₂ H ₅	500
6i	4-OCF ₃	CH ₃	31,25	7i	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	62,5
6j	3-F	CH ₃	31,25	7j	3-F	C ₂ H ₅	31,25
6k	4-F	CH ₃	31,25	7k	4-F	C ₂ H ₅	62,5
6l	3-Cl	CH ₃	500	7l	3-Cl	C ₂ H ₅	31,25
6m	4-Cl	CH ₃	500	7m	4-Cl	C ₂ H ₅	62,5
6n	4-Br	CH ₃	31,25	7n	4-Br	C ₂ H ₅	500
				Rifampisin			25

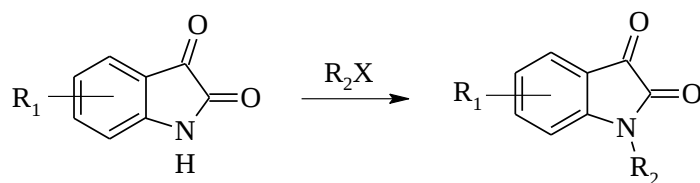
Tablo 4-7: 6b, 7b ve 7l' nin BJ hücrelerine karşı sitotoksik etkileri

Bileşik	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (µg/ ml)
			BJ (ATCC® CRL-2522™)
6b	3-CH ₃	CH ₃	>500
7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	>500
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	>500

5. TARTIŞMA

5.1. 1-Metil/ etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion Türevleri

5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion **3'** ün metil/ etil halojenürler ile alkali ortamda bimoleküler nükleofilik süstitüsüyonu (S_N2) ile 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion **4/ 5** sentezlenmiştir. Genellikle polar aprotik çözücü olarak DMF, alkali olarak K_2CO_3 veya sodyum hidrür (NaH) kullanılarak gerçekleştirilen bu sentez yönteminde (Radul ve ark. 1983; Webber ve ark. 1996; Torres ve ark. 2004; Vine ve ark. 2007b; Kurkin ve ark. 2010; Chen ve ark. 2011; Modi ve ark. 2011) alkali olarak kalsiyum hidrür (CaH_2), lityum hidrür (LiH), sodyum karbonat (Na_2CO_3) veya sezyum karbonat (Cs_2CO_3) (Garden ve ark. 1998; Torres ve ark. 2004; Vine ve ark. 2007b; Clay ve ark. 2012) kullanıldığı da kaydedilmiştir. Polar aprotik çözücü olarak DMF yerine nadiren DMSO, aseton, dimetilamin (DMA), asetonitril (ACN), heksametilfosforamid (HMPA) ve N-metil-2-pirolidon (NMP) kullanılmış (Clay ve ark. 2012), THF içinde potasyum tersiyer butoksit (t-BuOK) katalizörlüğünde de 1-alkil-1*H*-indol-2,3-dion türevleri sentezlenmiştir (Emura ve ark. 2006). NaH veya t-BuOK gibi kuvvetli alkalilere gerek olmadan, kolay ve ucuz bir yöntemle potasyum florür- alüminyum oksid ($KF-Al_2O_3$) katalizörlüğünde ACN, DMSO vb. çözücüler kullanılarak 1-metil-1*H*-indol-2,3-dion elde edilmiştir (Chiyanzu ve ark. 2003).



1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin N-alkilasyon reaksiyonu alkoksitler ile gerçekleştirildiğinde indol halkasının açıldığı ve bazı kompleks bileşikler oluştuğu bildirilmiş, NaH ve LiH gibi kuvvetli bazlar kullanıldığında ısıtma veya reaksiyon süresinin bozunmayı engellemek amacıyla sürekli kontrol edilmesi gerektiği kaydedilmiştir. Bu dezavantajlar nedeniyle K_2CO_3 ve DMF' li ortamda bu reaksiyonu yürütmenin daha uygun olduğu ileri sürülmüştür (Radul ve ark. 1983). CaH_2 kullanımının atmosferde kolaylıkla yok olmasından dolayı NaH' e göre üstünlük sağladığı, CaH_2 ve DMF' li ortamdaki reaksiyonların, özellikle C_5 ve C_7 konumunda

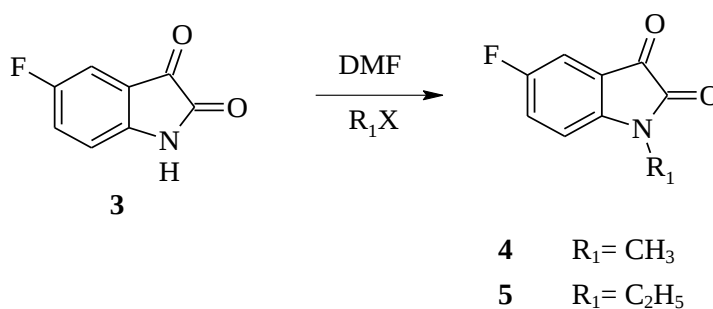
elektron çeken grup taşıyan 1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin alkilasyon reaksiyonları için önemli olduğu bildirilmiştir (Garden ve ark. 1998).

N-alkilasyon reaksiyonlarında bazı araştırmacılar KI' ü katalizör olarak kullanmış (Torres ve ark. 2004; Vine ve ark. 2007a), 1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin sodyum tuzlarından hareketle mikrodalga sentez yöntemiyle de bu sentez reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. En iyi sonuçlara K₂CO₃ veya Cs₂CO₃' lı ortamda birkaç damla DMF ya da NMP ile ulaşıldığı kaydedilmiş, (Shmidt ve ark. 2008), 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) kullanılarak etanollü ortamda yüksek verimle 1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin alkilasyonu gerçekleştirilmiştir (Jordan ve ark. 2014).

Metil, etil, allil ve benzil halojenür ile kolay yürüyen ve yüksek verimle sonuçlanan ürünler elde edilirken, izopropil halojenür ve 1,3-dihalopropan kullanıldığında reaksiyonun tamamlanması için genellikle yüksek sıcaklık ve en az 24 saat süre gerektiği bildirilmiştir. Alkil iyodür veya alkil bromür ile N-alkilasyon halka açılmasını engellemek için oda sıcaklığında yürütülürken, alkil klorür ile 70-80 °C' de halka açılması olmadan gerçekleştirilmiştir (Garden ve ark. 1998).

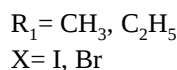
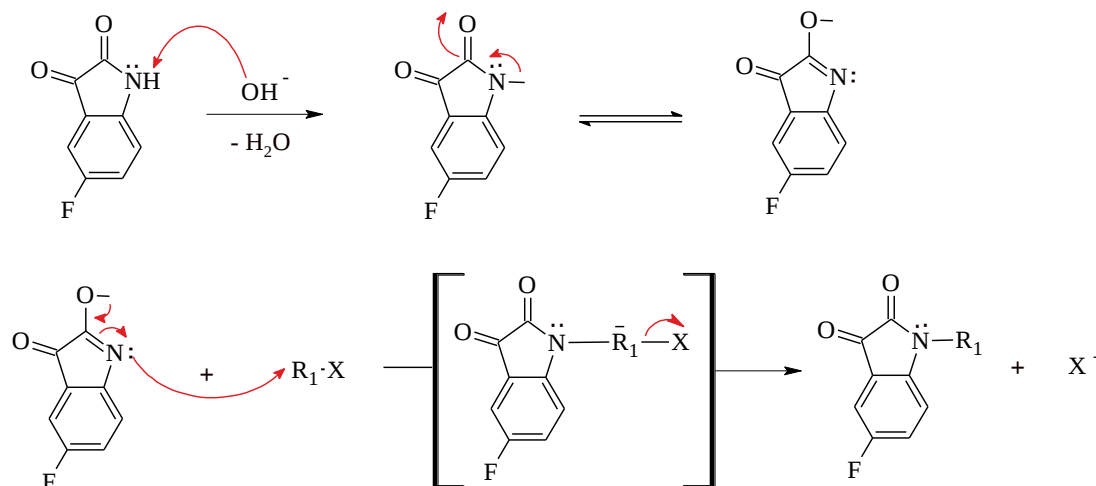
5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve 1-etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion **5** ilk olarak 1961 yılında 5-floroisatinin NaH ile etkileştirilmesiyle elde edilen 1-sodyum tuzunun metil ya da etiliyodür ile etanollü ortamda ısıtılmasıyla kazanılan ürünün derişik HCl ile asitlendirilmesiyle sentezlenmiştir (Sadler 1961).

Bu bilgiler ışığında 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion (**3**) metiliyodür/ etilbromür ile DMF' li ortamda baz olarak K₂CO₃ kullanılarak, KI katalizörlüğünde tez kapsamında sentez ara ürünü olarak kullanılan 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion (**4/ 5**) elde edilmiştir (Şema 5-1).



Şema 5-1: 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (4/ 5**) genel sentezi**

Laktam grubu güçlü bir nükleofil değildir; ancak bu zayıf asid, konjuge bazı olan enol formunda nükleofilik atak yapabilir; baz laktam protonunu koparır, deprotone olan 1*H*-indol-2,3-dion enol formuna geçer. 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion **3** ile metil/ etil halojenür arasındaki S_N2 reaksiyonu, enol oksijeninin ortaklanmamış elektronlarının karbona yönelmesi, karbon ve azot arasındaki çifte bağın azota doğru açılması ile başlar. Halojen elektron çekici etkisiyle bağlı olduğu karbon üzerinde elektron yoğunluğunu azaltır. Nükleofilik karakterdeki indol azotu elektrofilik bir merkez oluşturan alkil halojenür karbonuna arkadan yönelir. Alkil karbonu ile indol azotu arasında yeni bir sigma bağı oluşurken halojenür ayrılır ve 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion **4/ 5** kazanılır (Şema 5-2).

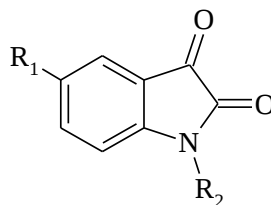


Şema 5-2: 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion türevlerinin (4/ 5) sentez mekanizması

5.1.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.1.1.1. UV Verileri

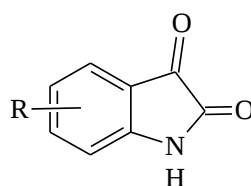
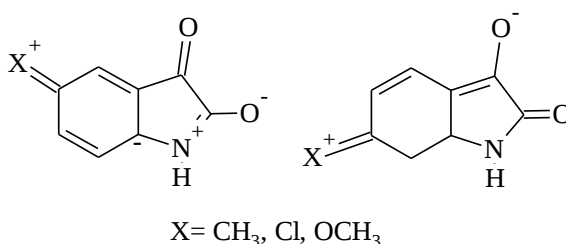
1*H*-indol-2,3-dion ve türevlerinin UV absorpsiyonlarının incelendiği çalışmada üç absorpsiyon maksimumu (242,0-261,0, 298,0-320,0 ve 400,0 nm) belirlenmiş (Ault ve ark. 1935), 1*H*-indol-2,3-dion ve 1-metil-1*H*-indol-2,3-dion' un etanolü ortamda alınan spektrumlarında benzer dalga boylarında belirlenen üç maksimumun sırasıyla benzen halkası, C=O kromoforu ve iki C=O grubunun etkileşimini karakterize ettiği kaydedilmiştir (Tablo 5-1) (Mangini ve Passerini 1955).



Tablo 5-1: İsatın ve N-metilisatin' in UV verileri

Bileşik	R ₁	R ₂	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
1a	H	H	243,0	4,4	296,0	3,5	413,0	2,8
2a	H	CH ₃	245,0	4,35	299,0	3,37	420,0	2,7

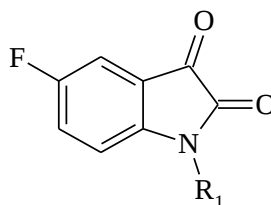
İndol halkasındaki sübstütüsyonların visibl absorpsiyonlara etkisi araştırılmış, 5-konumundaki sübstütüentlerin -CO-NH- grubu ile konjugasyonu nedeniyle batokromik kaymaya neden olduğunu, 6- veya 7- konumundaki sübstütüsyonun konjugasyon olmadığı için hipsokromik kayma ile sonuçlandığı belirlenmiştir (Tablo 5-2) (Sadler 1956).



Tablo 5-2: İsatın ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin visibl absorpsiyonları

R	$\lambda_{\max}$	R	$\lambda_{\max}$
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

İsatinin etanollü çözeltisinin spektrumunda fenil grubunun $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini gösteren B bandları 243,0 nm, keton ve amid gruplarının $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen R bandları 296,0 nm de kaydedilmiştir. 1-Metilisatin **2a'** nın metanolde alınan spektrumunda bu bandlar sırasıyla 249,0 ve 299,0 nm dalga boylarında saptanmıştır (Davidovich ve ark. 2014). 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion **3** ve 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion **4/ 5'** in, eser miktarda DMSO içeren etanollü çözeltilerinin UV spektrumları alınmış, bu bileşiklerin spektrumlarında üç absorpsiyon maksimumu gözlenmiştir. 225,5- 226,5 ve 245,0-247,5 nm dalga boyu aralığında gözlenen soğurmalar sırasıyla aromatik yapıyı tanımlayan $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinin sebep olduğu K ve B bandları, 252,0-255,5 nm dalga boyu aralığında gözlenen üçüncü maksimum keton ve amid C=O gruplarının $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen R bandları olarak tanımlanmıştır (Tablo 5-3).



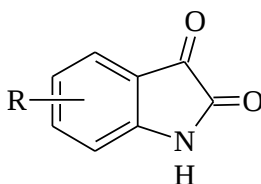
Tablo 5-3: 3-5' in UV bulguları

Bileşik	R ₁	λ (EtOH) _{maks} nm (ϵ)
3	H	226,0 (42 940); 245,0 (23 495); 252,0* (17 388).
4	CH ₃	225,5 (38 357); 247,0 (23 242); 254,5* (19 189).
5	C ₂ H ₅	226,5 (48 471); 247,5 (24 750); 255,5* (20 797).

5.1.1.2. IR Verileri

İsatin ve 5-süstitüe isatinlerin katı fazda ve seyreltik çözeltideki IR spektrumlarının incelendiği çalışmalarda bu bileşiklerin laktam formunda olduğunu, N-H ve C=O grupları arasında moleküller arası hidrojen bağı olduğu kaydedilmiştir. Süstitüe isatin türevlerinde isatin frekanslarının minor değişiklikler yaptığı belirlenmiş, isatinin 3450 cm⁻¹ de gözlenen N-H gerilme bandı, kuvvetli moleküller arası hidrojen bağları nedeniyle 3230 cm⁻¹ de kaydedilmiştir. İsatinlerin kloroformda alınan spektrumlarında 1755 cm⁻¹ de saptanan band 3- konumundaki keton C=O gerilme bandını karakterize etmektedir. Bu band 1740 cm⁻¹ de belirlenen, her zaman çok keskin ve şiddetli olan amid C=O grubuna uyan banddan daha az şiddette, ayrı bir band veya

bazen yalnız bir omuz olarak gözlenmektedir. 5/ 6-sübstitüe isatin türevlerinin spektrumlarında benzen halkasının C=C gerilme bandları 1621 cm^{-1} de çok kuvvetli, 1450 cm^{-1} de zayıf bandlar şeklinde belirlenmiştir. Kloroformda 1450 cm^{-1} de gözlenen, katı diskte çok daha şiddetli olarak 1469 cm^{-1} de tanımlanan bu bandın, aynı zamanda laktam grubu N-H eğilme ve C-N gerilme (amid II) bandı olarak yapıyı karakterize ettiği kaydedilmiştir (Tablo 5-4) (O'Sullivan ve Sadler 1956; O'Sullivan 1960; Bigotto ve Galasso 1979; Laatsch ve ark. 1984; Petrov ve ark. 1986; Naumov ve ark. 2000).



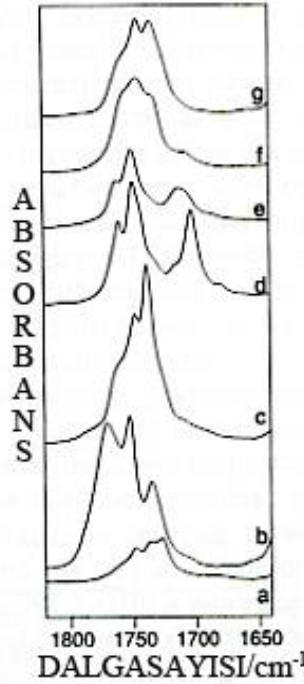
Tablo 5-4: 5/ 6-Sübstitüe isatin türevlerinin IR bandları (cm^{-1})

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 taşıyan siklik bileşiklerin IR absorpsiyonlarının incelendiği çalışmada, isatinin katı fazda (KBr) 3- konumundaki keton karbonilin yüksek frekansta (1742 cm^{-1}), 2- konumundaki amid karbonilin ise daha düşük frekansta (1722 cm^{-1}) izlendiği belirlenmiş, bu veriler O'Sullivan ve Sadler' in bulgularını doğrulamıştır (O'Sullivan ve Sadler 1956; Cogrossi 1973).

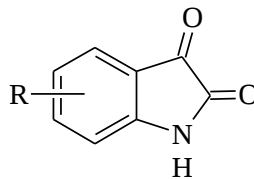
İsatin ve 5-sübstitüe (NO₂, F, Cl, Br, I, CH₃) isatinlerin katı fazda sübstitüentlerin kütlesi ve elektronik özelliklerinin C=O gerilmesine etkilerinin incelendiği IR çalışmasında, özellikle 5-klor ve 5-brom sübstitüsyonun amid C=O gerilmesini daha düşük frekansa kaydırıldığı ve keton C=O gerilmesinden ayrı band olarak gözlemlendiği tespit edilmiştir. Özellikle 5-nitro başta olmak üzere, brom ve klor sübstitüentlerinin etkisi ile keton C=O gerilme bandları daha yüksek frekansta

kaydedilmiş, bu türevlerde C=O gerilme bandları üç ayrı band olarak gözlenmiştir. 5-Floroisatinde keton C=O gerilme bandı, amid C=O grubuna uyan banddan daha az şiddette ve omuz olarak belirlenmiştir (Şekil 5-1) (Naumov ve Anastasova 2001).



Şekil 5-1: İsatın (a), 5-nitroisatin (b), 5-floroisatin (c), 5-kloroisatin (d), 5-bromoisatin (e), 5-iyodoisatin (f) ve 5-metilisatin (g) nin karbonil gerilme bandları

İsatının 3- konumundaki keton C=O grubu gerilme frekansı, α -karbonuna bağlı amid C=O grubunun elektronegatif etkisi ile 20 cm^{-1} daha yüksek frekansa kaymış, molekülün konformasyonuna bağlı olarak normal veya yüksek frekansta veya her iki frekansta band verdikleri kaydedilmiştir. (Erdik 2007 pp. 106). Bu nedenle isatin ve 5-süstitüe isatinin türevlerinin katı fazda alınan spektrumlarında ve SDBS verilerinde iki veya üç ayrı band şeklinde C=O gerilme bandları gözlenmekte, süstitüentlere bağlı olarak bazı frekans kaymaları belirlenmektedir (Tablo 5-5) (SDBS 2597, 15138, 21417, 23383).

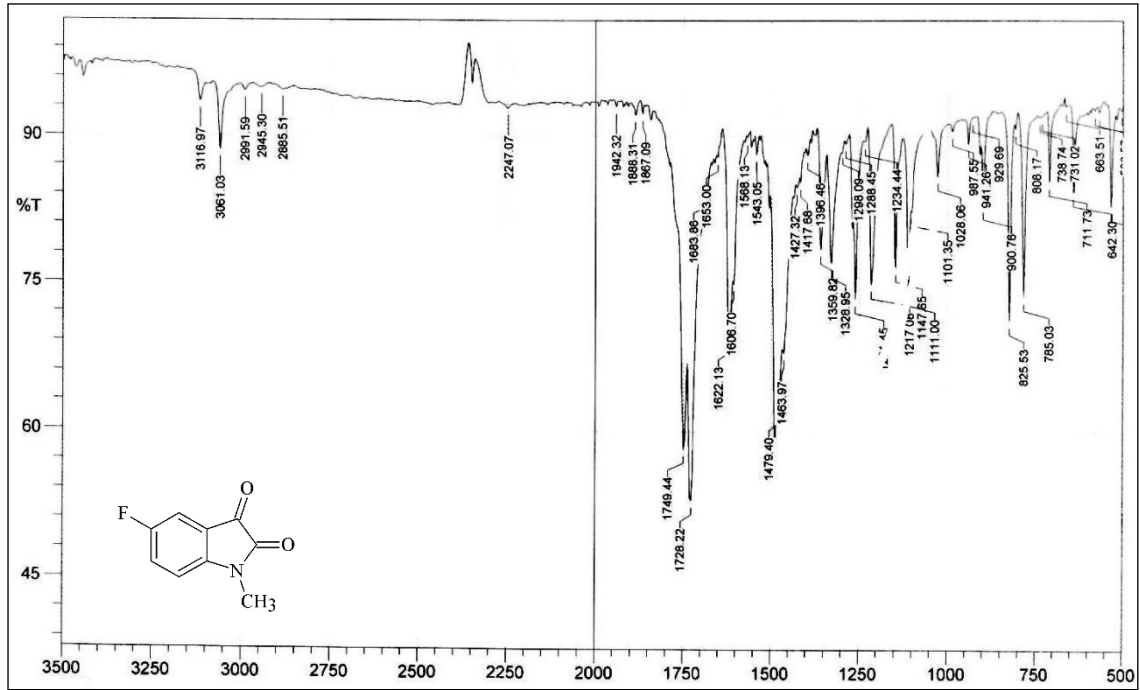


Tablo 5-5: İsatın ve 5-sübstitüe isatin türevlerinin IR bandları (cm⁻¹)

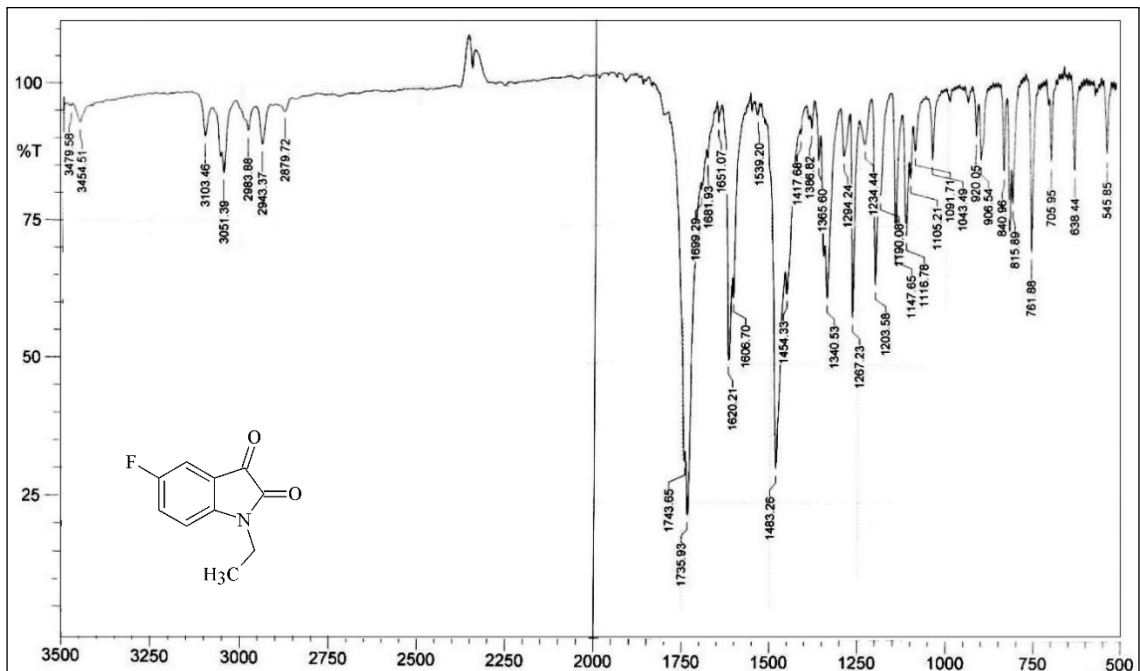
R	N-H g.b.	C=O g.b.	N-H e.b. ve C=C g.b.
H	3451, 3195	1750, 1730	1623, 1483, 1462
5-CH₃	3288	1745, 1726, 1717	1629, 1493, 1438
5-F	3458, 3230	1755, 1744	1630, 1480, 1460
5-Cl	3485, 3354	1755, 1743, 1699	1618, 1469, 1452
5-Br	3424, 3217	1762, 1750, 1713	1615, 1470, 1448
5-NO₂	3336, 3108	1772, 1751, 1736	1622, 1471, 1455

1-Alkilisatin türevlerinde N-H gerilme bandlarının gözlenmemesi N-sübstitüsyonu kanıtlamakta, yapıyı tanımlayan keton ve amid C=O gerilme bandları 1-metilisatinde 1746 ve 1730 cm⁻¹ de gözlenmektedir (SDBS 34147). 5-Floro-1-metilisatin **4'** de bu bandlar sırasıyla 1750 ve 1730 cm⁻¹ (Cheng ve ark. 2001), ayrıca 1748 ve 1731 cm⁻¹ de kaydedilmiş, **4'** de N-H eğilme ve C=C gerilme bandları 1622, 1557, 1540 ve 1488 cm⁻¹ de belirlenmiştir (McAllister ve ark. 2007). 1-Etilisatinin spektrumunda 2945 ve 2855 cm⁻¹ de kaydedilen etil grubunu tanımlayan asimetric ve simetric C-H gerilme bandları, ayrıca 1720 ve 1689 cm⁻¹ de keton ve amid C=O gerilme bandları saptanmış (Rad ve ark. 2010), 1-etil-5-floroisatin **5'** de bu bandlar sırasıyla 1754 ve 1707 cm⁻¹ de kaydedilmiştir (Gao ve ark. 2014).

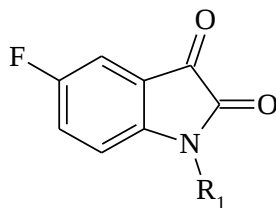
5-Floroisatin **3'** ün IR spektrumunda 3458 ve 3230 cm⁻¹ de gözlenen asimetric ve simetric N-H gerilme bandları, 1-metil ve etil sübstitüe 5-floroisatin türevleri **4** ve **5'** in katı fazda (KBr) aldığımız spektrumlarında gözlenmezken, bu bileşiklerin metil ve metilen gruplarına ait asimetric ve simetric alifatik C-H gerilme bandlarının varlığı isatinin 1-alkil sübstitüsyonunu kanıtlamakta, aromatik C-H, keton ve amid C=O, C=C, C-N ve C-F gerilme bandları yapıları doğrulamaktadır (Şekil 5-2, 5-3 ve Tablo 5-6).



Şekil 5-2: 5-Floro-1-metilisatin 4' ün IR spektrumu



Şekil 5-3: 1-Etil-5-floroisatin 5' in IR spektrumu



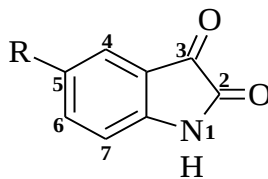
Tablo 5-6: 3-5' in IR bulguları (cm⁻¹)

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.	C-N g.b	C-F g.b
3	H	3213 3172	3099 3066		1761 1747 1737	1620, 1568 1539, 1489	1288	1193
4	CH ₃		3061	2945 2885	1749 1728	1622, 1606 1543, 1479	1328	1147
5	C ₂ H ₅		3051	2983 2879	1743 1735	1620, 1606 1539, 1483	1340	1147

5.1.1.3. ¹H-NMR Verileri

İsatinin keton karbonilinin *o*- ve *p*- konumundaki C₄ ve C₆ protonları, heteroatomun (NH) *o*- ve *p*- konumundaki C₅ ve C₇ protonlarından daha aşağı alanda sinyal vermektedir. C=O grubunun anizotropik etkisi ile diğer protonlara kıyasla elektron bulutu ile daha az gölgelenen indol C₄ ve C₆ protonları aşağı alanda δ 7,59 ve 7,69 ppm, indol C₅ ve C₇ protonları yukarı alanda δ 7,16 ve 7,03 ppm de gözlenmekte, bu protonlar *o*-, *m*- ve *p*- eşleşmesi ile bölünmektedir (Stern ve Holzer 1974; Galasso ve ark. 1975).

İsatin türevlerinde indol halkasındaki protonların kimyasal kayma değerlerinin bazı süstituentlerin etkisi ile değiştiği görülmektedir. Klor grubu indol proton sinyallerini fazla etkilememektedir. Oysa metil grubunun elektron verici etkisi ile tüm sinyallerde düşük ppm değerlerine kayma gözlenmekte, nitro grubu ise elektron çekici etkisi nedeniyle özellikle *o*- konumdaki proton rezonansları olmak üzere tüm proton rezonanslarını belirgin bir şekilde yüksek ppm değerlerine kaydırmaktadır (Tablo 5-7) (Laatsch ve ark. 1984; Morales-Ríos ve Joseph-Nathan 1991; Radhy ve ark. 2001; SDBS 2597, 21417, 23383).



Tablo 5-7: İsatın ve 5-sübstütüe isatin türevlerinin kimyasal kayma değerleri* (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)
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)
NO ₂	11,68 (s)	8,20 (d)	-	8,44 (dd)	7,09 (dd)

*Çözücü: DMSO-d₆

5-Floroisatin türevlerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde indol halkasında floro göre *o*- konumdaki C₄ ve C₆ protonlarının kimyasal kayma değerlerinin florun çevresindeki elektron yoğunluğunu artırması nedeniyle daha yukarı alana kaydığı, *m*- konumundaki indol C₇ protonunun kimyasal kayma değerlerinin değişmediği gözlenmektedir (Tablo 5-8) (Radhy ve ark. 2001; Smith ve ark. 2003; Huber ve ark. 2009; SDBS 52016). Sübstütientlerin kaydırma değerleri bu verileri doğrulamaktadır (Tablo 5-9) (Erdik 2007 pp. 277-276).

Tablo 5-8: 5-Floroisatinin kimyasal kayma değerleri* (δ ppm)

Bileşik	NH	C ₄ -H	C ₆ -H	C ₇ -H
3	11,00 (1H, s)	7,39 (1H)	7,45 (1H)	6,92 (1H)
3	11,00 (1H, s)	7,32 (1H)	7,40 (1H)	6,90 (1H)
3	11,02 (1H, s)	7,38 (1H, dd, <i>J</i> =7,2; 2,7 Hz)	7,44 (1H, m)	6,91 (1H, dd, <i>J</i> = 8,5; 4,0 Hz)
3	11,03 (1H, s)	7,35 (1H, dd, <i>J</i> =7,1; 2,7 Hz)	7,42 (1H, m)	6,89 (1H, dd, <i>J</i> =8,8; 3,9 Hz)
3	11,03 (1H, s)	7,38 (1H, dd, <i>J</i> =7,2; 2,7 Hz)	7,44 (1H, m)	6,91 (1H, dd, <i>J</i> =8,5; 4,0 Hz,

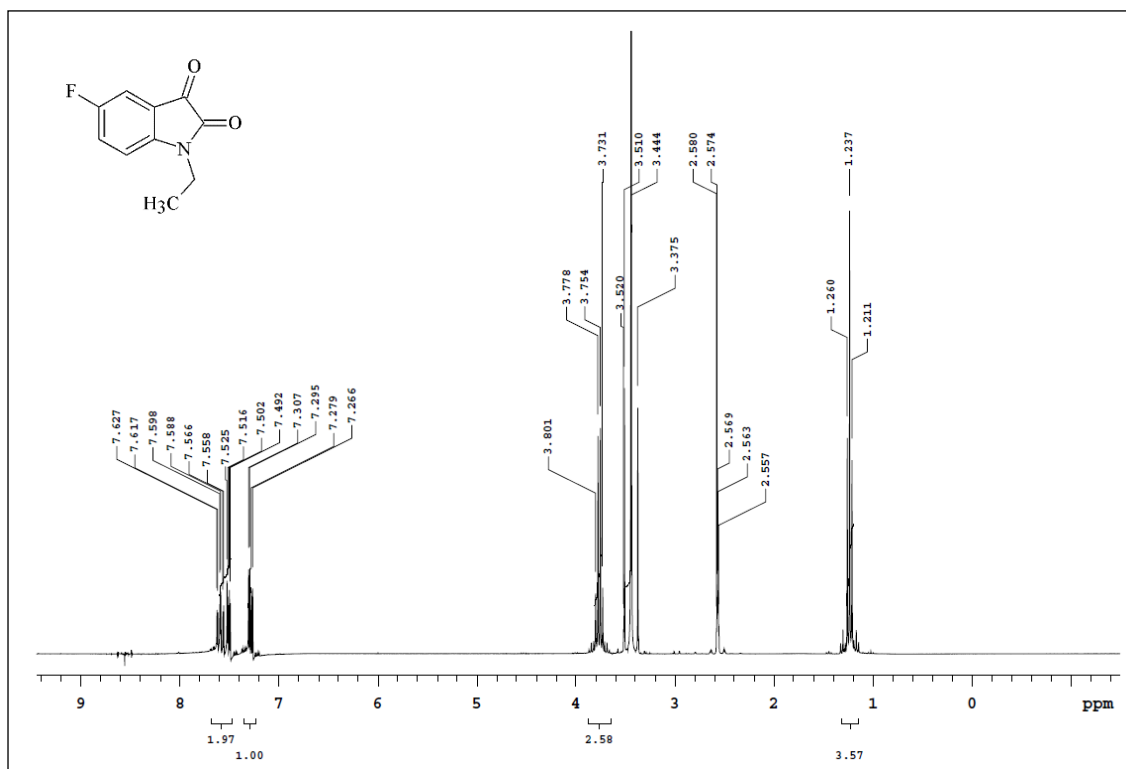
*Çözücü: DMSO-d₆

Tablo 5-9: Benzenin ^1H kimyasal kayma değerlerine sübstitüentlerin etkileri

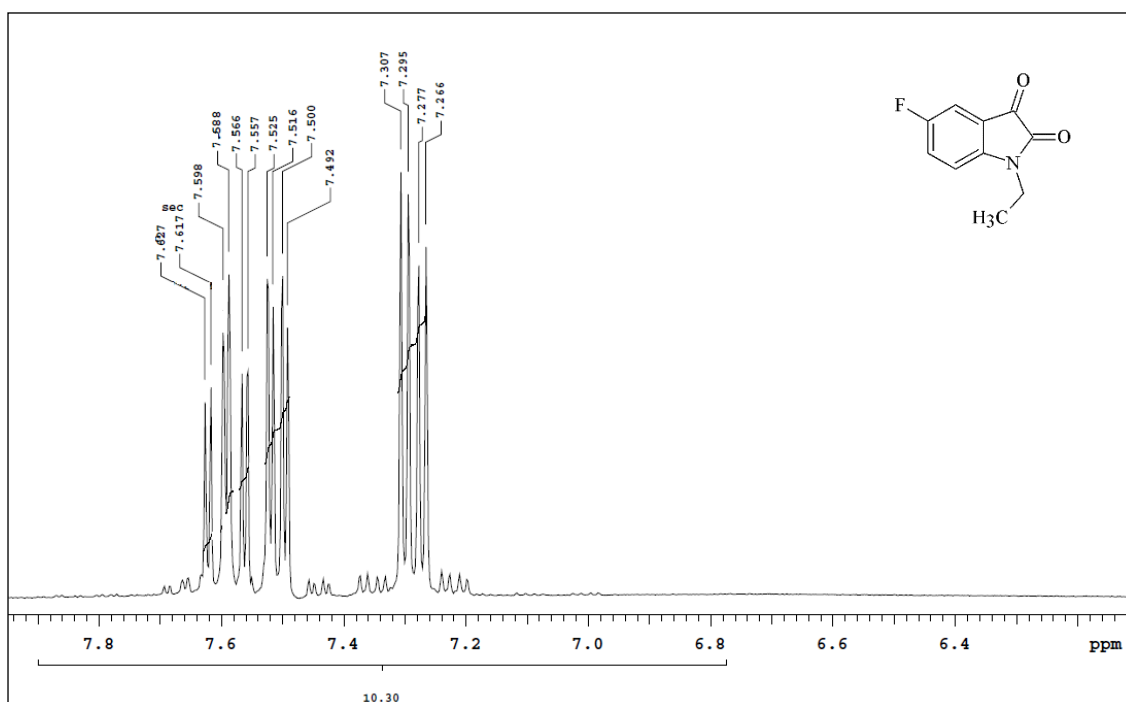
Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu	
	orto	meta
CH_3	-0,20	-0,12
F	-0,26	-0,00
Cl	0,03	-0,02
NO₂	0,95	0,26

İsatinin 1-alkil türevlerinde indol halkası sinyalleri değişmemekte, indol NH sinyalinin gözlenmemesi, spektrumlarda alkil proton sinyallerinin varlığı yapıları doğrulamaktadır. 1-Metil-1*H*-indol-2,3-dion' un DMSO- d_6 ' da alınan spektrumunda indol proton sinyalleri 1*H*-indol-2,3-dion bileşiğinde olduğu gibi yukarı alandan başlamak üzere C_7 , C_5 , C_4 ve C_6 sırası ile 6,91 (d), 7,12 (t), 7,59 (d) ve 7,61 (t) ppm de saptanmıştır (Laatsch ve ark. 1984). 1-Etil-1*H*-indol-2,3-dion' un CDCl_3 ' de alınan spektrumunda indol C_6 ve C_4 proton sinyalleri δ 7,57 (m) ppm, indol C_6 proton sinyali δ 7,09 (t, $J= 7,6$ Hz) ppm ve indol C_7 proton sinyali δ 6,89 (1H, d, $J= 7,6$ Hz) ppm de, metil sinyali δ 1,29 (t, $J= 7,6$ Hz) ppm ve metilen sinyali δ 3,76 (q, $J= 7,6$ Hz) ppm de kaydedilmiştir (Chen ve ark. 2010).

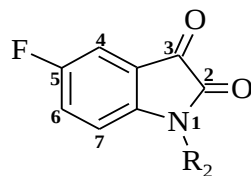
5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 4' ün literatür verilerinde N-metil protonları 2,98-3,27 ppm alanında kaydedilmiş, indol C_4 ve C_6 proton sinyalleri 7,03-7,34 (2H, m) ppm, indol C_7 protonu 6,58-6,90 (1H, m) ppm de sinyal vermiştir (Cheng ve ark. 2001; McAllister ve ark. 2007; Gao ve ark. 2014). 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 5' in CDCl_3 ' de alınan spektrumunda, N-alkilasyonu kanıtlayan metil sinyali 1,24 (3H, t, $J= 7,2$ Hz) ppm, metilen sinyali 3,66-3,76 (2H, m) ppm de belirlenmiştir (Gao ve ark. 2014). 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 5' in DMSO- d_6 ' da aldığımız spektrumunda (300 MHz) metil sinyalleri sırasıyla 1,24 (t, $J= 7,2$ Hz) ppm, metilen sinyalleri 3,76 (q, $J= 7,2$ Hz) ppm de belirlenmiş, indol sinyalleri yukarı alandan başlamak üzere C_7 , C_4 ve C_6 sırası ile 7,29 (1H, dd, $J= 8,9; 3,5$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J= 7,4; 2,6$ Hz) ve 7,59 (1H, td, $J=9,0; 2,9$ Hz) ppm de saptanmıştır (Şekil 5-4, 5-5 ve Tablo 5-10).



Şekil 5-4: 1-Etil-5-floro-1H-indol-2,3-dion 5' in ^1H -NMR spektrumu (δ 0,00-9,00 ppm)



Şekil 5-5: 1-Etil-5-floro-1H-indol-2,3-dion 5' in ^1H -NMR spektrumu (δ 6,30-7,90 ppm)

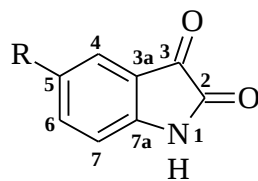


Tablo 5-10: 5-Floroisatin türevlerinin kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Bileşik	R ₁	C ₄ -H ve C ₆ -H	C ₇ -H	CH ₃ / C ₂ H ₅	Çözücü
4	CH ₃	7,20-7,29 (2H, m)	6,79-6, 82 (1H, m)	3,19 (3H, s)	CDCl ₃
4	CH ₃	7,03-7,08 (2H, m)	6,58-6,60 (1H, m)	2,98 (3H, s)	CDCl ₃
4	CH ₃	7,29-7,34 (2H, m)	6,82-6,90 (1H, m)	3,27 (3H, s)	CDCl ₃
5	C ₂ H ₅	7,22-7,27 (2H, m)	6,79-6,83 (1H, m)	1,24 (3H, t, CH ₃) 3,66-3,76 (2H, m, CH ₂)	CDCl ₃
5	C ₂ H ₅	7,51 (1H, dd) 7,59 (1H, td)	7,29 (1H, dd)	1,24 (3H, t, CH ₃) 3,76 (2H, CH ₂)	DMSO-d ₆

5.1.1.4. ¹³C-NMR Verileri

İsatin keton C₃, amid C₂ ve laktam NH'na bağlı C_{7a} karbonları en yüksek ppm değerinde izlenmekte, C₃ ün *o*- ve *p*- konumundaki karbonları (C₄ ve C₆), NH'ın *o*- ve *p*- konumundaki karbonlardan (C₅ ve C₇) daha aşağı alanda pik vermektedir. Bu nedenle isatin karbon sinyalleri yukarı alandan başlamak üzere C₇, C_{3a}, C₅, C₄, C₆, C_{7a}, C₂, C₃ sırasıyla sinyal vermekte, literatür bulguları bu verileri doğrulamaktadır. İsatin ve türevlerinde kimyasal kayma çözücü polaritesinden etkilenmemekte, 5- konumundaki bazı sübstitüentlerin etkisi ile değişiklikler gözlenmektedir. Flor sübstitüsyonu ile ipso karbonun (C₅) ppm değeri önemli derecede aşağı alana kayarken, florun *o*-konumundaki karbonlar yukarı alanda sinyal vermektedir; oysa *m*-konumundaki karbonlar (C_{3a} ve C₇) bu sübstitüsyondan fazla etkilenmemekte, *p*-konumundaki karbon (C_{7a}) sinyali flor sübstitüsyonu ile yukarı alana kaymaktadır (Tablo 5-11) (SDBS 52016; Albright ve Freeman 1977; Morales-Rios ve Joseph Nathan 1991; Holzer ve Györgydeák 1996; Radhy ve ark. 2001; Smith ve ark. 2003; Huber ve ark. 2009).



Tablo 5-11: İsatın ve 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
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
F	159,5	184,9	118,4 (d, J= 9,6 Hz)	111,3 (d, J= 24,4 Hz)	157,5 (d, J= 236,7 Hz)	124,5 (d, J= 24,0 Hz)	113,5 (d, J= 7,2 Hz)	147,01	DMSO-d ₆
F	156,9	183,9	118,5 (d)	111,4 (d)	159,4 (d)	124,5 (d)	113,5 (d)	147,0	DMSO-d ₆
F	156,9	183,9	118,5 (d)	111,4 (d)	159,4 (d)	124,6 (d)	113,5 (d)	146,8	DMSO-d ₆

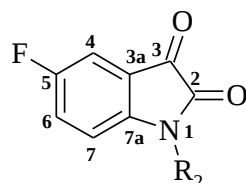
5-Floroisatinin spektrumlarında δ 157,5-159,4 ppm alanında gözlenen dublet, flor taşıyan C₅ karbonunu, δ 118,4-118,5 ve 113,4-113,5 ppm alanında izlenen dubletler sırasıyla flora göre *m*- konumda bulunan C_{3a} ve C₇ karbonlarını karakterize etmektedir. Florun *o*- konumundaki C₄ ve C₆ karbonları florun elektron veren mezomerik etkisi ile gölgelenerek sırasıyla δ 111,3-111,4 ppm ve 124,4-124,6 ppm de dublet olarak sinyal vermiştir. Flor süstitüsüyonu florun *p*- konumundaki C₃ sinyalinde önemli bir değişiklik oluşturmamış, oysa C_{7a}' nin elektron yoğunluğu florun etkisi ile artmıştır. Bu karbon sinyalleri sırasıyla δ 183,8-184,9 ppm ve 146,8- 147,0 ppm de dublet olarak, C₂ sinyali δ 156,9 ve 159,4 ppm de gözlenmiştir. Flor süstitüsüyonunun benzenin ^{13}C kimyasal kaymaları üzerine etki değerleri bu verileri doğrulamaktadır (Tablo 5-12) (Erdik 2007 pp. 332).

Tablo 5-12: Benzenin ^{13}C kimyasal kayma değerlerine florun etkileri

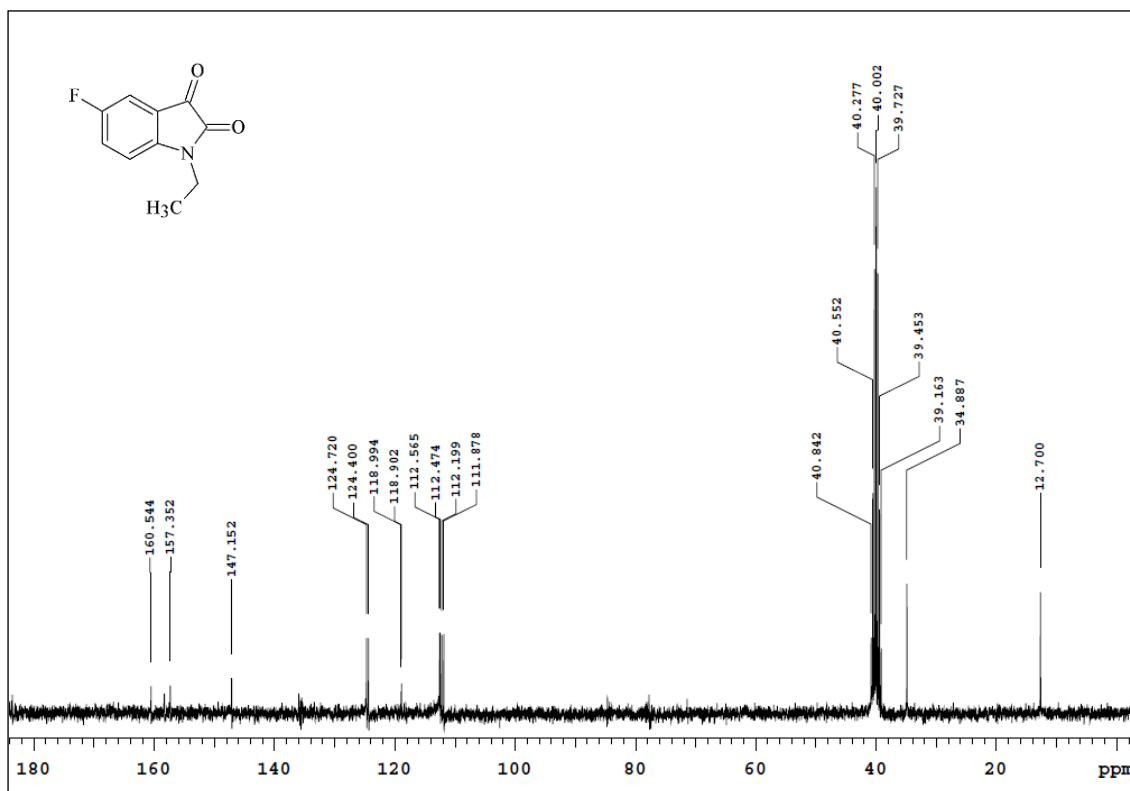
Süstitüent	Süstitüentin pozisyonu			
	ipso	orto	meta	para
F	35,1	-14,3	0,9	-4,4

İsatin karbonlarının kimyasal kayma değerlerini, ^{13}C - ^{19}F etkileşmesi göstererek dublet şeklinde bölünen ve etkileşme değişmezleri ile konumları doğrulanan sinyaller kanıtlamıştır. 5-Floroisatinin ^{19}F - ^{13}C etkileşimi gösteren J değerleri $J_{\text{C}_4,\text{F}} = 24$ Hz, $J_{\text{C}_5,\text{F}} = 239,0$ Hz, $J_{\text{C}_6,\text{F}} = 24,0$ Hz, $J_{\text{C}_7,\text{F}} = 7,0$ Hz olarak kaydedilmiş (SDBS 52016), florobenzende ^{19}F - ^{13}C etkileşimi gösteren J değerleri $J_{\text{C}_1,\text{F}} = 245$ Hz, $J_{\text{C}_2,\text{F}} = 21$ Hz, $J_{\text{C}_3,\text{F}} = 8$ Hz ve $J_{\text{C}_4,\text{F}} = 3$ Hz olarak kaydedilmiştir (Williams ve Fleming 2008 pp. 163).

5-Floro-1-metilisatinin literatür verilerinde, 1-etil-5-floroisatinin DMSO- d_6 ' da aldığımız ^{13}C -NMR spektrumunda (75 MHz) indol karbon sinyallerinin 1-nonsüstitüe 5-floroisatin ile benzer rezonanslarda izlendiği Tablo 5-13 ve Şekil 5-6' da görülmekte, metil ve metilen sinyalleri Tablo 5-14' de verilmektedir (McAllister ve ark. 2007; Gao ve ark. 2014).

**Tablo 5-13: 5-Floro-1-metil/ etilisatin türevlerinin indol ^{13}C -NMR verileri (δ ppm)**

Bileşik	R_2	C_2	C_3	C_{3a}	C_4	C_5	C_6	C_7	C_{7a}	Çözücü
4	CH_3	158,0	182,8	118,0 (d, $J = 6,7$ Hz)	112,5 (d, $J = 24,1$ Hz)	159,4 (d, $J = 244,3$ Hz)	124,7 (d, $J = 24,2$ Hz)	111,1 (d, $J = 7,4$ Hz)	147,5	CDCl_3
5	C_2H_5	158,0	182,0	118,95 (d, $J = 6,9$ Hz)	112,0 (d, $J = 24,2$ Hz)	158,9 (d, $J = 240,7$ Hz)	124,6 (d, $J = 24,1$ Hz)	112,5 (d, $J = 6,9$ Hz)	147,2	DMSO-d_6



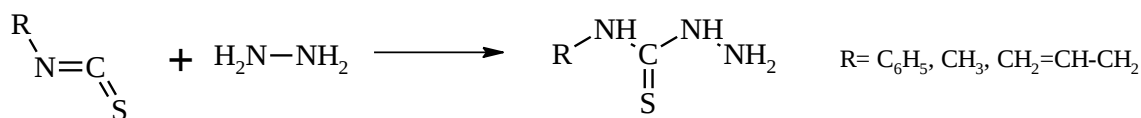
Şekil 5-6: 1-Etil-5-floro-1H-indol-2,3-dion 5' in ^{13}C -NMR spektrumu (δ 0,00- 180,00 ppm)

Tablo 5-14: 5-Floro-1-metil/ etilisatin türevlerinin metil ve metilen ^{13}C -NMR verileri (δ ppm)

Bileşik	R ₂	CH ₃	CH ₂	Çözücü
4	CH ₃	26,40	-	CDCl ₃
4	CH ₃	26,35	-	CDCl ₃
5	C ₂ H ₅	12,37	35,05	CDCl ₃
5	C ₂ H ₅	12,70	34,89	DMSO-d ₆

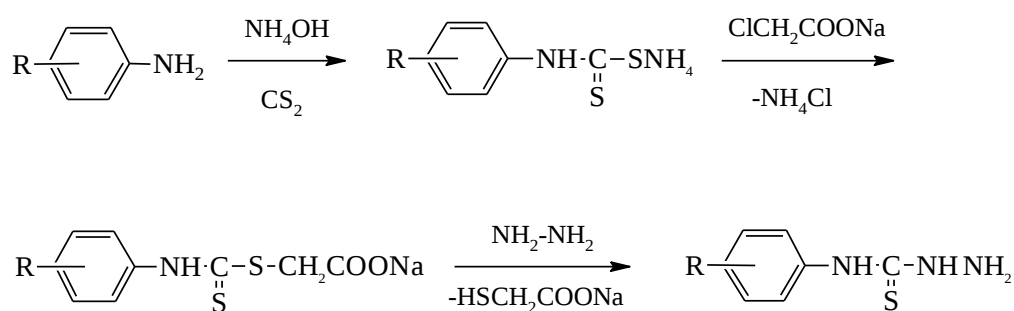
5.2. 5-Floro-1-metil/ etil-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] Türevleri (6, 7)

1893 yılında ilk kez fenilizotiyosiyanat ve hidrazin hidrattan 4-feniltiyosemikarbazid sentezlenmiş (Pulvermacher 1893), Pulvermacher aynı yöntemi kullanarak metil ve alliltiyosemikarbazidler elde etmiştir (Pulvermacher 1894).

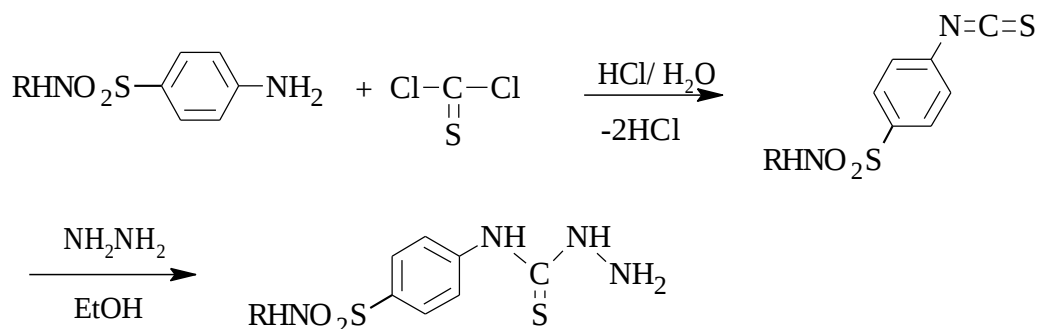


Bu klasik yöntem kullanılarak birçok 4-alkil/ ariltiyosemikarbazid türevi hidrazin hidrat ile uygun izotiyosiyanatların reaksiyonu ile kazanılmış, 4-metil/ 4-etil/ 4-(*n*-propil)/ 4-feniltiyosemikarbazid (Jensen ve ark. 1968), aynı yolla 4-(1-adamantil)tiyosemikarbazid (Oliver ve Stokes 1970) ve 4-(*t*-oktil)tiyosemikarbazid elde edilmiştir (Coburn ve ark. 1973).

4-Ariltiyosemikarbazidler anilin türevinden hareketle de sentezlenmiş, bu yöntemde anilin türevlerinden konsantre amonyum hidroksid ve karbon disülfürlü ortamda elde edilen ditiyokarbamat amonyum tuzları önce monokloroasetik asit sodyum tuzu, sonra hidrazin hidrat ile etkileştirilmiştir (Dimri ve Parmar 1978; Wahab 1979). Bu sentez yöntemi alkali olarak KOH (Bal ve ark. 2005), Na₂CO₃ (Kang ve ark. 2011) kullanılarak amin bileşiklerinin karbon disülfür ve takiben hidrazin hidrat ile reaksiyonu ile da gerçekleştirilmiştir.



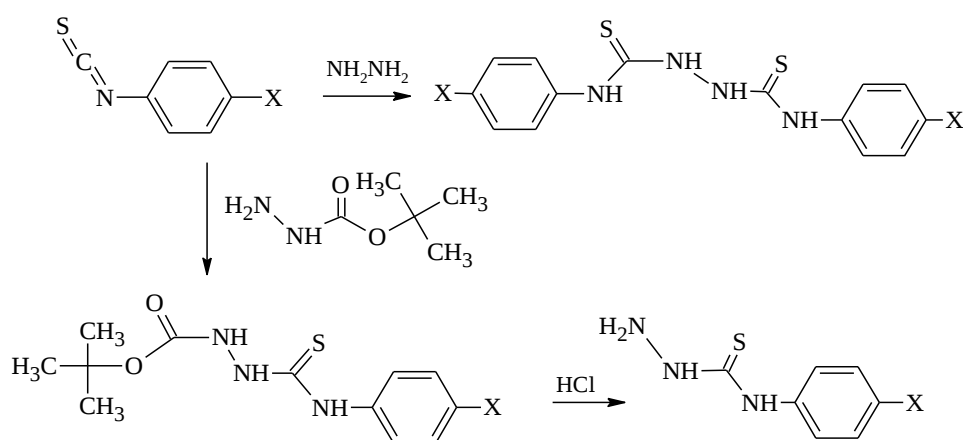
4-(4-Sülfamoilfenil)tiyosemikarbazid sentezi sülfanilamid ve tiyofosgenin sulu HCl li ortamda oda temperaturünde etkileştirilmesi ile elde edilen (4-sülfamoilfenil)izotiyosiyanatın hidrazin hidrat ile reaksiyonu ile gerçekleştirilmiş, bu sentezde aromatik primer amin türevi olarak sülfanilamid dışında sülfasetamid, sülfaguanidin, sülfapiridin, sülfatiazol, sülfadiazin de kullanılmıştır (McKee ve Bost 1946).



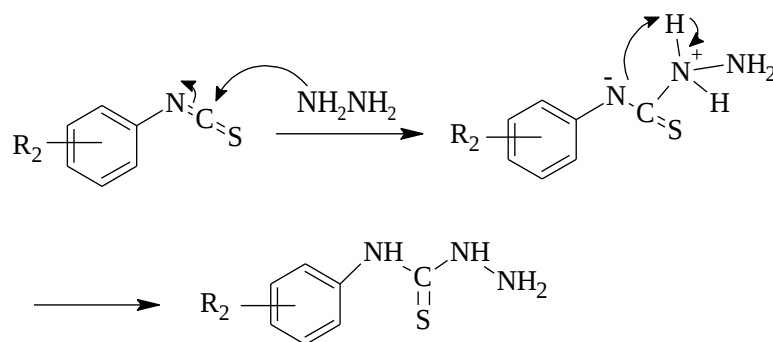
R= H, asetil, karboksamid, 2-piridil, 2-tiyazolil, 2-pirimidinil

4-(4-Sülfamoylfenil)tiyosemikarbazid, sülfanilamidin DMF’ deki çözeltisi ve tiyofosgenin THF’ daki çözeltisinden oluşan karışımın ısıtılması ve takiben hidrazin hidrat ilavesinden sonra tekrar ısıtılmasıyla da elde edilmiştir (Abdel-Rahman ve ark. 2010).

4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazidlerin sentezi için Hall ve ark. adına kayıtlı olan yöntemde *t*-butoksikarbonil (*t*-Boc) korumalı hidrazin (*t*-butil karbazat) 4-halofenil izotiyosiyanat ile reaksiyona sokularak *t*-Boc korumalı 4-(4-halofenil)tiyosemikarbazid kazanılmış, bu ara ürün asit ortamda *t*-Boc korumasından kurtarılarak 4-(4-halofenil)tiyosemikarbazid türevleri elde edilmiştir (Hall ve ark. 2009).

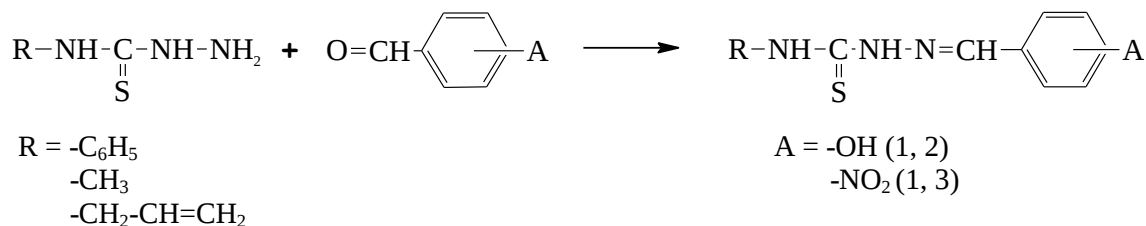


(Süstitüe fenil)izotiyosiyanata hidrazin hidratın katımı ve proton göçü ile 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri kazanılır (Şema 5-3).



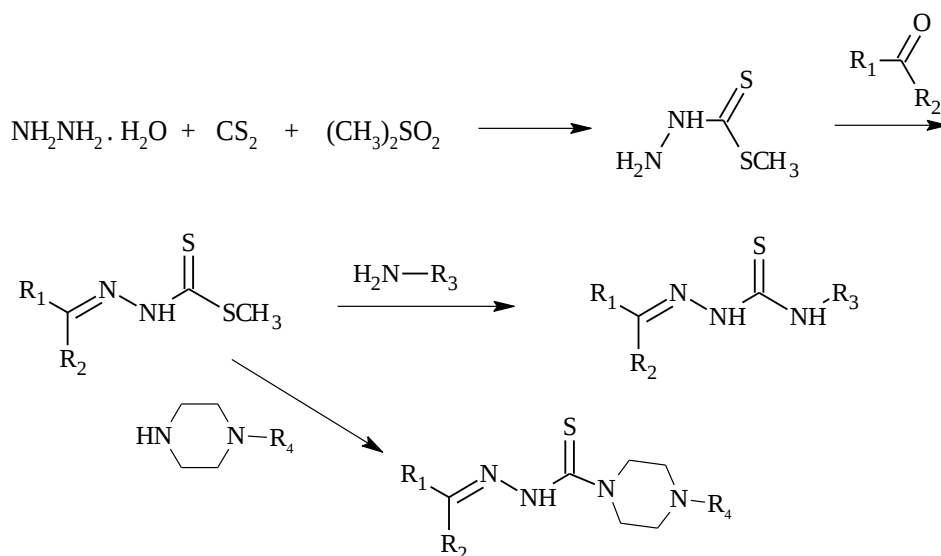
Şema 5-3: 4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin sentez mekanizması

Tiyosemikarbazidlerin aldehid veya ketonlarla kondensasyon ürünü olan tiyosemikarbazonlar ilk kez 1894’ de sentezlenmiştir. Pulvermacher fenil-, metil- ve alliltiyosemikarbazidleri süstitüe benzaldehit ile kondanase ederek tiyosemikarbazon türevlerini elde etmiştir (Pulvermacher 1894).

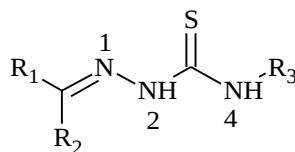


Tiyosemikarbazon türevlerinin sentezinde uygulanan klasik yöntem aldehid veya ketonun, tiyosemikarbazid ya da süstitüe tiyosemikarbazidlerle alkollü veya seyreltik alkollü ortamda etkileştirilmesi esasına dayanmaktadır. Katılma-ayırma tepkimesinin yürümesi için tiyosemikarbazidin 1-numaralı azotu nonsüstitüe olmalıdır. Reaksiyon hızını arttırmak için ortama genellikle glasiyal asetik asit, sülfürik asit, hidroklorik asit, *p*-toluen sülfonik asit vb. asidler ilave edilmektedir (Bal ve ark. 2005; Karatas ve ark. 2006; Hassan ve ark. 2012; Bogdanov ve ark. 2013; Sharma ve ark. 2013). Asit katalizör ilave edilmeden de gerçekleştirilen bu reaksiyonlarda bazen trietilaminin katalizör olarak kullanıldığı (Bogdanov ve ark. 2013), etanol yerine metanol (Hassan ve ark. 2012), izopropanol (Huang ve ark. 2010), glasiyal asetik asidin (Hossain ve ark. 2007) çözücü olarak kullanıldığı kaydedilmiştir. Mikrodalga sentez yöntemi ile de tiyosemikarbazon sentezinin gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Singh ve ark. 2009; Huang ve ark. 2010; Raghuvanshi ve Singh 2010; Hossain ve ark. 2012).

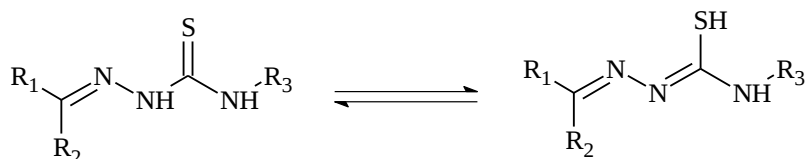
Hidrazin hidrat, karbon disülfür ve dimetilsülfonun potasyum hidroksitli ortamda reaksiyonundan kazanılan ara ürünün önce keton sonra amin türevleri ile etkileştirilmesi ile de tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiştir (Hu ve ark. 2006).



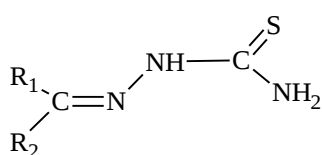
Tiyosemikarbazon bileşikleri IUPAC sistemine göre adlandırılırken numaralandırma molekülün hidrazon grubundan başlamaktadır.



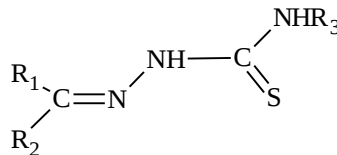
Tiyosemikarbazonlar, çözeltide tiyon ve tiyol tautomerlerinin bir denge karışımı halinde bulunmaktadır (Patil ve ark. 2010).



Tiyosemikarbazon türevleri azometin C=N çift bağlarından kaynaklanan birbirine kolayca dönüşebilen geometrik izomere sahiptir. 4-Nonsüstitüe tiyosemikarbazon türevleri katı fazda genellikle düzlemsel ve kükürt atomunun azometin grubuna göre trans olduğunu E konfigürasyonu (A) göstermektedir. 4-Süstitüe tiyosemikarbazon türevlerinin ise kükürt atomunun azometin grubuna göre cis olarak kristallendiği Z konfigürasyon (B) formunda olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Kohli ve ark. 2014).

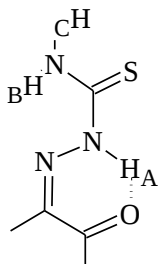


A

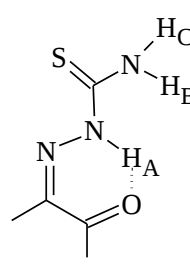


B

α -Diketon bileşiklerinden hareketle elde edilen tiyosemikarbazon bileşiklerinde C=N çift bağından kaynaklanan E ve Z izomer arasındaki dengenin tiyosemikarbazon N₂ hidrojeni (H_A) ve keton oksijeni arasındaki molekül içi hidrojen bağları ile sağlandığı bildirilmiştir (De Silva ve Albu 2007).

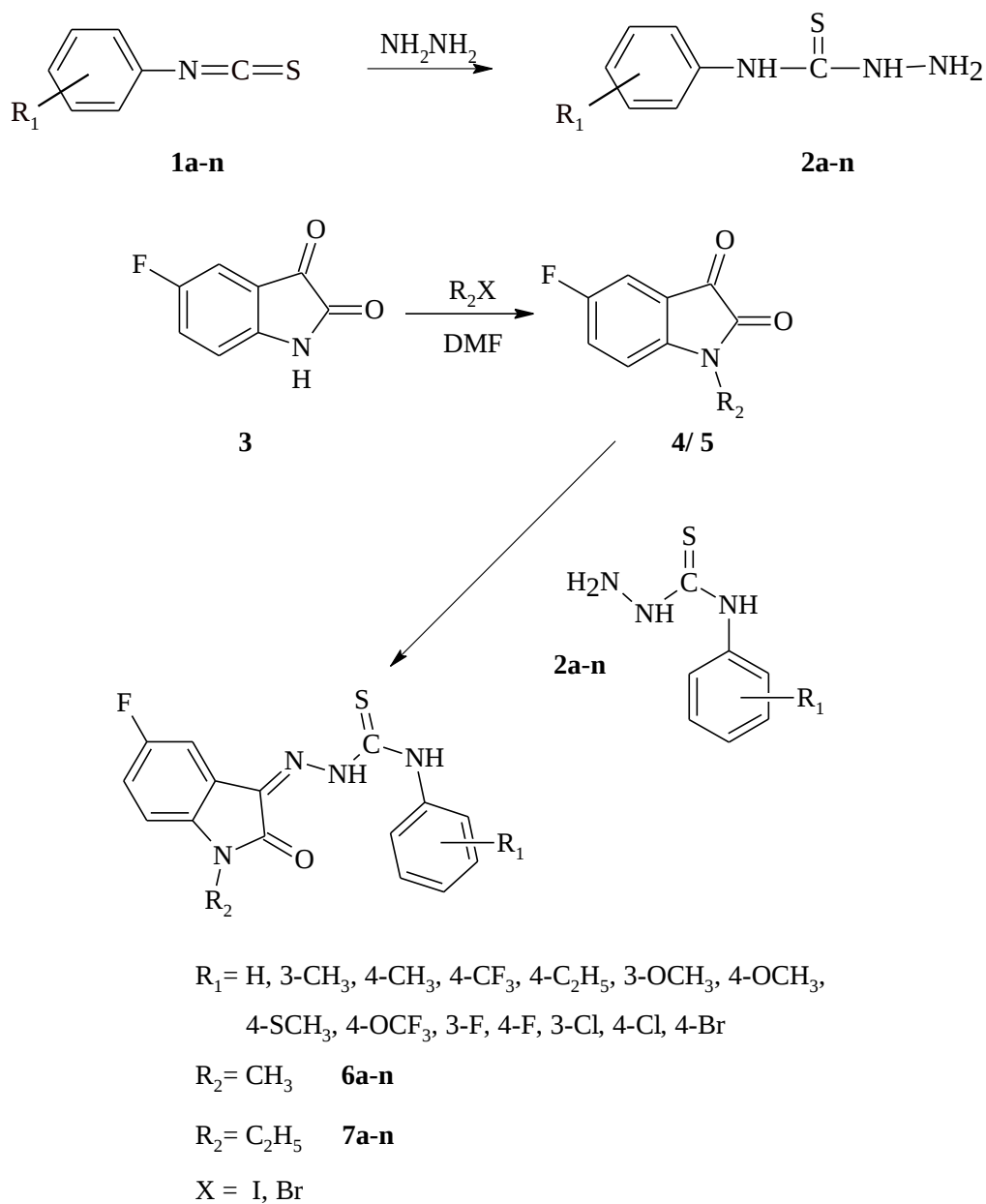


E

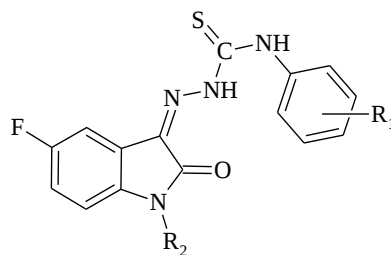


Z

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda önce (süstitüe fenil)izotiyosiyanat (**1**) bileşiklerinden 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazid (**2a-n**) türevleri sentezlenmiş, 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion' un (**3**) metil/ etil halojenür ile etkileştirilmesi ile elde edilen 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion türevleri (**4/ 5**) ile **2a-n**' nin etanolü ortamda etkileştirilmesiyle 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri (**6/ 7**) elde edilmiştir (Şema 5-4).

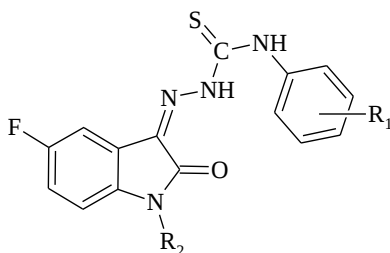


Şema 5-4: 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6, 7) genel sentez şeması



Tablo 5-15: 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (6) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları

Bileşik	R ₁	R ₂	Formül (M.A.)	Verim (%)	E.d. (°C)	Analiz (%) (Hesaplanan/ Bulunan)		
						C	H	N
6a	H	CH ₃	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ OS (328,36)	84 88	242-247	58,52 58,46	3,99 4,05	17,06 16,72
6b	3-CH ₃	CH ₃	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ OS (342,39)	28 97	208-211	59,63 60,02	4,42 4,48	16,36 16,28
6c	4-CH ₃	CH ₃	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ OS (342,39)	88	224-227	59,63 59,75	4,42 4,34	16,36 16,25
6d	4-CF ₃	CH ₃	C ₁₇ H ₁₂ F ₄ N ₄ OS (396,36)	54 86	217-220	51,51 50,94	3,05 3,14	14,14 14,15
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ OS (356,41)	72 94	193-196	60,66 60,90	4,81 5,09	15,72 15,70
6f	3-OCH ₃	CH ₃	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S (358,39)	74	202-205	56,97 56,53	4,22 4,26	15,63 15,77
6g	4-OCH ₃	CH ₃	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S (358,39)	73	248-250	56,97 57,08	4,22 4,25	15,63 15,70
6h	4-SCH ₃	CH ₃	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ OS ₂ (374,45)	94	235-238	54,53 54,24	4,04 4,09	14,96 14,99
6i	4-OCF ₃	CH ₃	C ₁₇ H ₁₂ F ₄ N ₄ O ₂ S (412,36)	81	214-217	49,52 49,58	2,93 2,89	13,59 13,67
6j	3-F	CH ₃	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₄ OS (346,35)	82	237-243	55,48 55,26	3,49 3,41	16,18 16,18
6k	4-F	CH ₃	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₄ OS (346,35)	76	258-262	55,48 55,52	3,49 3,57	16,18 16,16
6l	3-Cl	CH ₃	C ₁₆ H ₁₂ ClFN ₄ OS (362,80)	52 94	238-240	52,97 53,16	3,33 3,40	15,44 15,53
6m	4-Cl	CH ₃	C ₁₆ H ₁₂ ClFN ₄ OS (362,80)	85	269-273	52,97 52,96	3,33 3,34	15,44 15,42
6n	4-Br	CH ₃	C ₁₆ H ₁₂ BrFN ₄ OS (407,26)	86	248-251	47,19 47,22	2,97 3,11	13,76 13,64

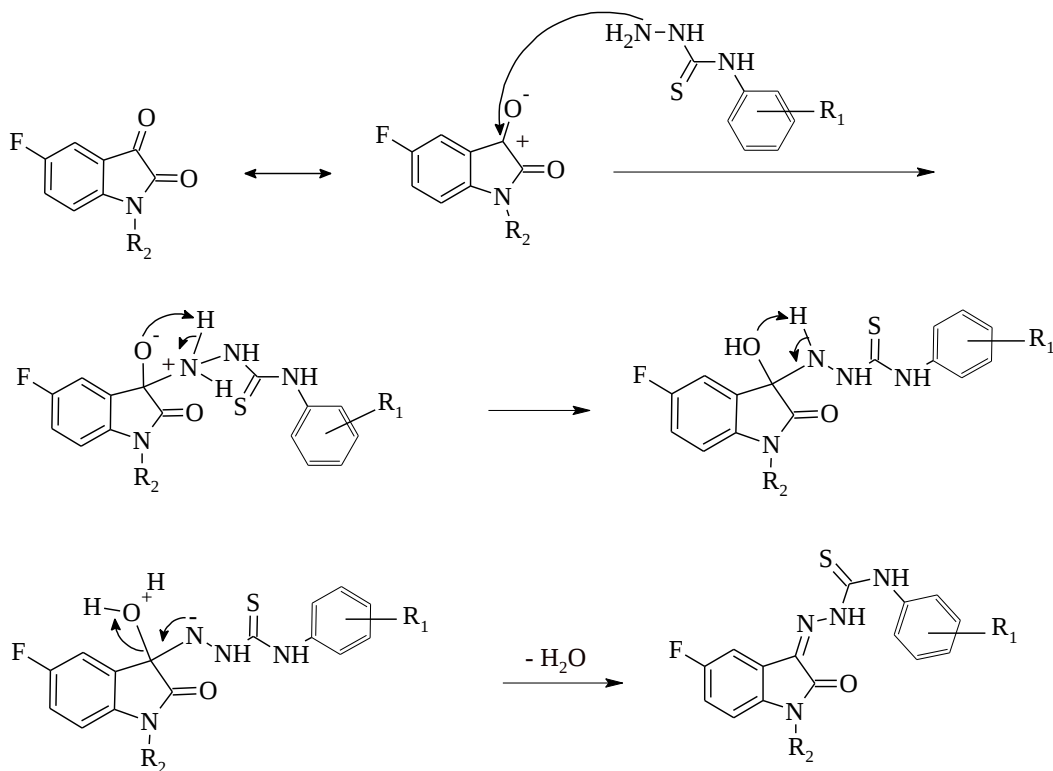


Tablo 5-16: 1-Etil-5-floro-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin (7) fizikokimyasal özellikleri ve elementel analiz bulguları

Bileşik	R ₁	R ₂	Formül (M.A.)	Verim (%)	E.d. (°C)	Analiz (%) (Hesaplanan/Bulunan)		
						C	H	N
7a	H	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ OS (342,39)	88 99	203-205	59,63 59,86	4,42 4,66	16,36 16,36
7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ OS (356,41)	37 91	181-184	60,66 60,65	4,81 4,47	15,72 15,42
7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ OS (356,41)	85	159-161	60,66 60,85	4,81 4,82	15,72 15,60
7d	4-CF ₃	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₄ F ₄ N ₄ OS 409,40	78	199-202	52,68 52,59	3,44 3,58	13,65 13,81
7e	4-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ OS 370,44	98 99	124-127	61,60 61,93	5,17 5,15	15,12 15,10
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O ₂ S 372,41	90	159-162	58,05 57,88	4,60 4,79	15,04 15,12
7g	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O ₂ S 372,41	98	175-177	58,05 58,23	4,60 4,76	15,04 15,22
7h	4-SCH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ OS ₂ 388,48	80	171-173	55,65 55,38	4,41 4,52	14,42 14,50
7i	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₄ F ₄ N ₄ O ₂ S 426,38	94	150-153	50,70 50,53	3,31 3,36	13,14 13,23
7j	3-F	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₄ F ₂ N ₄ OS (360,38)	90	205-207	56,66 56,62	3,92 3,99	15,55 15,63
7k	4-F	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₄ F ₂ N ₄ OS (360,38)	67	207-210	56,66 56,63	3,92 4,02	15,55 15,59
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₄ ClFN ₄ OS (376,83)	95	194-197	54,18 53,69	3,74 3,85	14,87 14,48
7m	4-Cl	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₄ ClFN ₄ OS (376,83)	69	212-215	54,18 53,63	3,74 3,57	14,87 15,30
7n	4-Br	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₄ BrFN ₄ OS (421,28)	79	213-216	48,47 48,27	3,35 3,17	13,30 13,75

Tiyosemikarbazid türevlerinin aldehid veya ketonlar ile katılma-ayrılma tepkimesi sonucunda tiyosemikarbazon türevleri kazanılır. Bu reaksiyonda tiyosemikarbazid nükleofil olarak karbonil bileşiklerine katılır, oluşan ara ürününden su ayrılması ile azometin bağı taşıyan tiyosemikarbazon türevi sentezlenir. Karbonil bileşiklerinde oksijenin elektron çekici özelliği nedeniyle, karbonil karbonu üzerinde elektron yoğunluğu azalır. Elektrofilik bir merkez oluşturan karbonil karbonuna nükleofil saldırır, karbon ile nükleofil arasında yeni bağ oluşur. Ara ürün karbinolaminden proton göçünü takiben su kaybı ile tiyosemikarbazon türevi kazanılır.

5-Floroisatin ve 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin kondenzasyonu ile oluşan tiyosemikarbazonların sentezi, tiyosemikarbazid türevinin N₁ atomunun üzerinde bulunan ortaklanmamış elektronların, isatin halkasının 3- konumundaki keton karboniline nükleofilik atağı ile başlar. N₁ atomunun N₂ ve N₄ atomlarına oranla nükleofilik karakterinin daha güçlü olmasının nedeni, N₂ ve N₄ atomları gibi sahip olduğu ortaklanmamış elektronları tiyokarbonil grubu ile delokalize etmemesidir. Ara ürün olarak oluşan karbinolaminden proton göçü ve ardından su çıkışı ile 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri kazanılır (Şema 5-5).



Şema 5-5: 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin sentez mekanizması

5.2.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.2.1.1. UV Verileri

4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid **2a-n**' nin etanollü çözeltisinin spektrumda 220,5-227,5 ve 242,5-249,0 nm alanında gözlenen fenil grubunun $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinin sebep olduğu K ve B bandları gözlenmiş, tiyokarbonil grubunu tanımlayan $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan R bandları 256,0-282,5 nm alanında belirlenmiştir (Tablo 5-17).

Tablo 5-17: 4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin UV bulguları

Bileşik	R ₁	λ (EtOH) _{maks} nm (ϵ)
2a	H	226,5 (12 253); 243,0 (10 740); 265,0 (10 017).
2b	3-CH ₃	225,5 (39 214); 244,5 (25 012); 263,5 (22 740).
2c	4-CH ₃	220,5 (28 709); 243,5 (17 507); 263,5 (15 520).
2d	4-CF ₃	225,0 (13 843); 249,0 (13 595); 274,0 (12 878).
2e	4-C ₂ H ₅	221,5 (50 236); 243,0 (22 769); 267,5 (19 848).
2f	3-OCH ₃	227,0 (20 997); 248,0 (17 831); 267,0 (18 369).
2g	4-OCH ₃	225,0 (21 060); 242,5 (17 314); 268,5 (13 022).
2h	4-SCH ₃	226,5 (49 875); 256,0 (19 584); 282,5 (19 097).
2i	4-OCF ₃	227,5 (49 731); 243,5* (16 436); 267,5* (10 646).
2j	3-F	227,0 (49 304); 243,5 (17 945); 266,5* (13 644).
2k	4-F	225,5 (34 478); 264,5 (16 663).
2l	3-Cl	226,5 (44 122); 247,5* (18 414); 268,50 (14 499).
2m	4-Cl	227,0 (52 141); 245,0* (21 364); 269,5 (14 849).
2n	4-Br	227,5 (51 961); 245,0* (19 600); 272,0 (13 627).

* Omuz

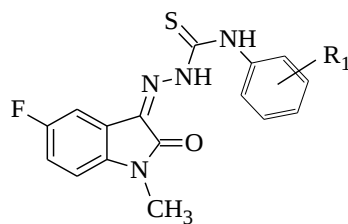
Tiyosemikarbazon bileşiklerinde kromoforik azometin grubunun konjugasyonu arttırması nedeniyle absorpsiyon 10,0-30,0 nm batokromatik kayma yapmakta ve şiddeti artmaktadır (Brkić ve ark. 2016). 1-(2-Klorobenziliden)tiyosemikarbazidin metanolde alınan spektrumunda 230,0 ve 352,0 nm dalga boyunda bandlar kaydedilmiştir (Karki ve ark. 2007).

3-Ariletilimino-1,3-dihidro-indol-2-on türevlerinin kloroformda alınan spektrumlarında 381,0-382,0 nm (ϵ = 1397-1456) ve 290,0-291,0 nm (ϵ = 4070-4130) dalga boyunda bandlar izlenirken (Enamullah ve ark. 2012), isatin-3-fenilhidrazonun

DMF de alınan spektrumunda 258,5 ve 398,5 nm dalga boyunda bandlar saptanmıştır (Konstantinović ve ark. 2008). Ariliden isatinhidrazon türevlerinin etanolde alınan spektrumlarında 241,0-243,0 ve 334,0-342,0 nm dalga boyu alanında soğurmalar tanımlanmıştır (Gholamzadeh ve ark. 2016).

1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan bandlar 244,0 nm, $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan R bandları 270,0 nm de gözlenirken, kromoforik azometin grubunun konjugasyonu arttırması nedeniyle $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan band kırmızıya kaymış ve şiddeti artarak 358,0 nm dalga boyunda tanımlanmıştır (Karki ve ark. 2007). 1*H*-indol-2,3-dion 3-[N-(4-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinde soğurmalar 257,0 ve 371,0 nm dalga boyunda gözlenirken (Kandemirli ve ark. 2015), 1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-metiltiyosemikarbazon) türevinin metanoldeki spektrumunda bu bandlar sırasıyla 265,0 ($\epsilon = 6200$) ve 364,0 ($\epsilon = 35\ 800$) nm dalga boylarında izlenmiştir (Haribabu ve ark. 2015).

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6a-n**' nin eser miktarda DMSO içeren etanollü çözeltilerinin spektrumlarında beş absorpsiyon maksimumu 224,5-227,0, 250,0-257,0, 258,0-267,0, 275,0-287,5 ve 363,5-366,0 nm dalga boyu aralığında belirlenmiştir. 224,5-227,0 nm dalga boyu aralığında gözlenen birinci maksimum ($\epsilon = 45\ 510-67\ 360$) aromatik halkaların $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen K bandını tanımlarken, 250,0-257,0 ve 258,0-267,0 nm dalga boyu aralığında gözlenen ikinci ve üçüncü maksimumlar ($\epsilon = 14\ 349-19\ 155$ ve $13\ 134-20\ 929$) aromatik halkaların $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen B bandlarını tanımlamaktadır. 275,0-287,5 nm dalga boyu aralığında gözlenen soğurmalar ($\epsilon = 4662-18\ 085$) $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen R bandları olarak açıklanabilir. Genellikle düşük şiddette izlenen bu bandların $R_1 = 4\text{-CF}_3$, 3-OCH_3 ve SCH_3 süstitüentleri ile maviye kaydığı ve şiddetinin arttığı belirlenmiştir. $R_1 = \text{SCH}_3$ süstitüe **6h** türevinde bu kayma ve şiddet artışı en fazla gözlenmiştir. **6a-n** türevlerinde kromoforik azometin grubunun konjugasyonu arttırması nedeniyle $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan K bandı kırmızıya kaymış ve şiddeti artarak 363,5-366,0 nm dalga boyu aralığında, ϵ değerleri 27 223-33 232 aralığında soğurmalar olarak tanımlanmıştır (Tablo 5-18).



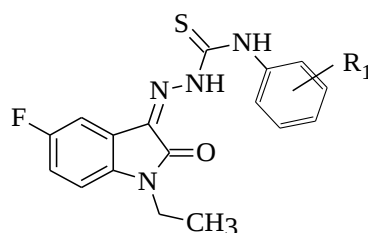
Tablo 5-18: 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin UV bulguları

Bileşik	R ₁	λ (EtOH) _{maks} nm (ϵ)
6a	H	225,5 (53 424); 252,5 (14 349); 260,5* (13 134); 287,5 (4662); 364 (27 615).
6b	3-CH ₃	225,5 (55 980); 254,0 (16 332); 260,5* (15 578); 285,5* (6128); 364,0 (28 760)
6c	4-CH ₃	225,5 (54 645); 255,5 (18 865); 262,5* (17 701); 284,5* (7190); 364,5 (32 390).
6d	4-CF ₃	225,5 (53 904); 251,0 (15 458); 259,0 (14 625); 279,5 (8799); 364,5 (30 123).
6e	4-C ₂ H ₅	225,0 (53 532); 255,0 (18 497); 261,5* (17 820); 283,5* (7413); 364,0 (28 797).
6f	3-OCH ₃	225,5 (59 851); 250,0* (18 636); 260,5 (20 929); 280,0* (14 658); 365,0 (31 179).
6g	4-OCH ₃	226,0 (58 345); 256,5 (15 016); 267,0* (13 439); 285,0* (5519); 364,5 (29 208).
6h	4-SCH ₃	224,5 (35 610); 250,5* (15 240); 258,0 (16 925); 275,0 (18 085); 366,0 (31 341).
6i	4-OCF ₃	225,5 (60 245); 252,0 (14 515); 260,5* (13 484); 285,5 (6102); 364,0 (27 916).
6j	3-F	227,0 (72 525); 252,5 (14 996); 259,5 (14 754); 286,0* (6268); 363,5 (27 223).
6k	4-F	225,0 (45 510); 253,0 (15 135); 260,5* (14 927); 286,5 (5610); 364,5 (31 275).
6l	3-Cl	225,5 (52 424); 252,0 (15 128); 261,5* (15 491); 286,5* (6167); 364,5 (28 479).
6m	4-Cl	225,0 (46 764); 255,0 (19 155); 261,5* (18 829); 285,5* (7981); 364,5 (32 216).
6n	4-Br	226,0 (67 360); 257,0 (18 367); 260,5 (18 408); 285,5* (7330); 364,5 (33 232).

* Omuz

1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri **7a-n**' nin eser miktarda DMSO içeren etanollü çözeltilerinin spektrumlarında da **6a-n**' nin spektrumlarındaki gibi benzer dalga boyu aralığında beş absorpsiyon maksimumu 224,5-227,0, 250,0-256,5, 258,0-266,0, 276,0-287,5 ve 364,0-367,5 nm dalga boyu aralığında gözlenmiştir. Birinci maksimum (ϵ = 37 241-89 113) aromatik halkaların $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen K bandından kaynaklanmakta, ikinci ve üçüncü

maksimumlar ($\epsilon = 14\ 357\text{-}19\ 820$ ve $13\ 942\text{-}20\ 633$) aromatik halkaların $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen B bandlarını karakterize etmektedir. Dördüncü soğurmalar ($\epsilon = 4635\text{-}21\ 249$) $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen R bandları olarak tanımlanmıştır. En fazla SCH₃ olmak üzere 4-CF₃, 3-OCH₃ grupları bu bandı maviye kaydırmış ve şiddetini arttırmıştır. Kromoforik azometin grubunun konjugasyonu artırması nedeniyle **7a-n**' de K bandı kırmızıya kaymış ve şiddeti artarak beşinci maksimum ($\epsilon = 27\ 960\text{-}36\ 006$) olarak gözlenmiştir (Tablo 5-19).



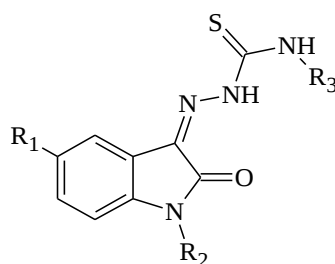
Tablo 5-19: 1-Etil-5-floro-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin UV bulguları

Bileşik	R ₁	λ (EtOH) _{maks} nm (ϵ)
7a	H	226,5 (60 363); 253,5 (15 510); 261,5* (14 551); 287,0 (5375); 365,0 (29 993).
7b	3-CH ₃	226,5 (69 250); 253,5 (19 353); 262,5* (17 820); 286,5* (7841); 364,5 (30 366).
7c	4-CH ₃	226,0 (58 665); 255,0 (16 751); 262,5* (15 040); 283,5* (5773); 364,5 (29 867).
7d	4-CF ₃	225,0 (54 286); 251,5 (19 855); 260,0* (18 013); 278,5 (11 913); 364,5 (32 424).
7e	4-C ₂ H ₅	225,5 (57 788); 256,0 (22 078); 262,0* (20 633); 281,0* (9223); 364,0 (36 006).
7f	3-OCH ₃	227,0 (87 963); 253,5 (18 024); 260,5* (17 652); 279,5 (10 539); 366,5 (34 038).
7g	4-OCH ₃	224,5 (37 241); 256,5 (16 088); 266,0* (14 486); 285,5* (6815); 365,5 (31 096).
7h	4-SCH ₃	224,5 (38 770); 250,0* (18 452); 258,0 (19 812); 276,0 (21 249); 367,5 (35 196).
7i	4-OCF ₃	227,0 (89 113); 252,0 (19 059); 260,5* (18 206); 283,5 (9209); 364,5 (31 381).
7j	3-F	227,0 (79 499); 252,5 (19 820); 260,0* (19 568); 287,5* (9550); 364,5 (33 082).
7k	4-F	225,0 (49 083); 253,0 (15 316); 260,5* (14 198); 287,0 (6018); 365,5 (29 298).
7l	3-Cl	227,0 (71 220); 252,5 (15 299); 260,5* (14 432); 286,5* (6293); 365,5 (27 960).
7m	4-Cl	227,0 (41 149); 254,0 (14 357); 260,5* (13 942); 286,5* (4635); 364,5 (29 128).
7n	4-Br	227,0 (88 595); 255,5 (15 587); 261,0 (15 545); 284,5* (6782); 366,0 (28 436).

* Omuz

5.2.1.2. IR Verileri

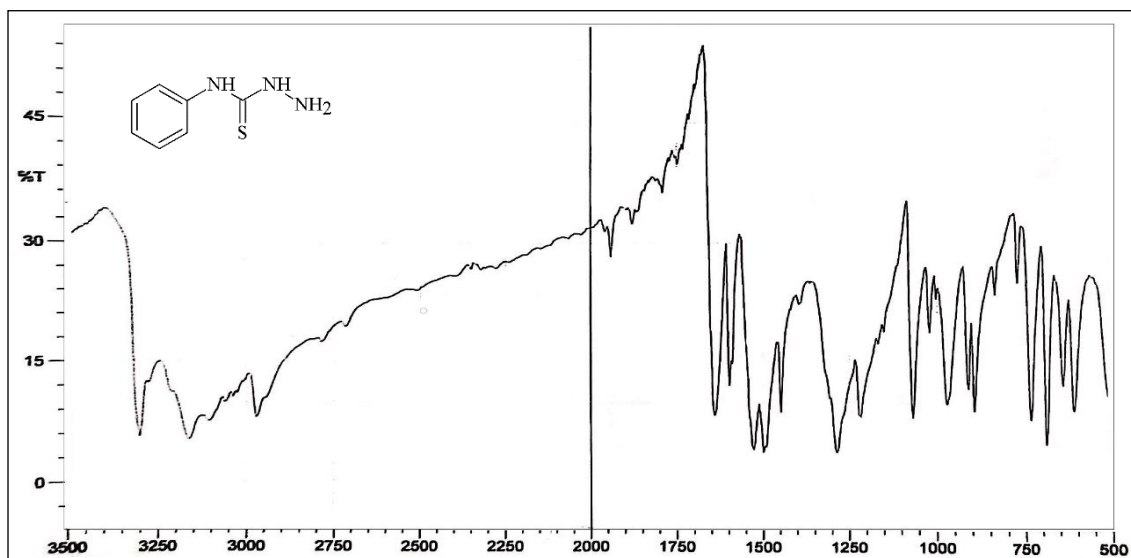
IR spektrumlarında tiyosemikarbazonların yapısını kanıtlayan önemli bulgular, keton C=O gerilme bandının bulunmaması, azometin C=N, tiyoamid grubu C=S ve N-H gerilme bandlarının varlığıdır. 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] bileşiklerinde N-H, C=O, C=N ve C=S gerilme bandları sırasıyla 3147-3396, 1686-1705, 1595-1622 ve 1180-1225 cm⁻¹ alanlarında izlenmiş (Pervez ve ark. 2007), 5-süstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-[3-(karboksi fenil)tiyosemikarbazon] bileşiklerinde ise bu bandlar sırasıyla 3245-3310, 1685-1700, 1610-1615 ve 1130-1140 cm⁻¹ alanlarında gözlenmiştir (Shukla ve Singh 1983). Literatürlerde kayıtlı olan 1*H*-indol-2,3-dion 3-(tiyosemikarbazon) bileşiklerinde benzer bölgelerde izlenen bandlar bu verileri desteklemektedir (Tablo 5-20) (Karalı 2002; Karalı ve ark. 2007; Pervez ve ark. 2007; Güzel ve ark. 2008; Pervez ve ark. 2009; Pervez ve ark. 2012; Ermut ve ark. 2013; Pervez ve ark. 2013).



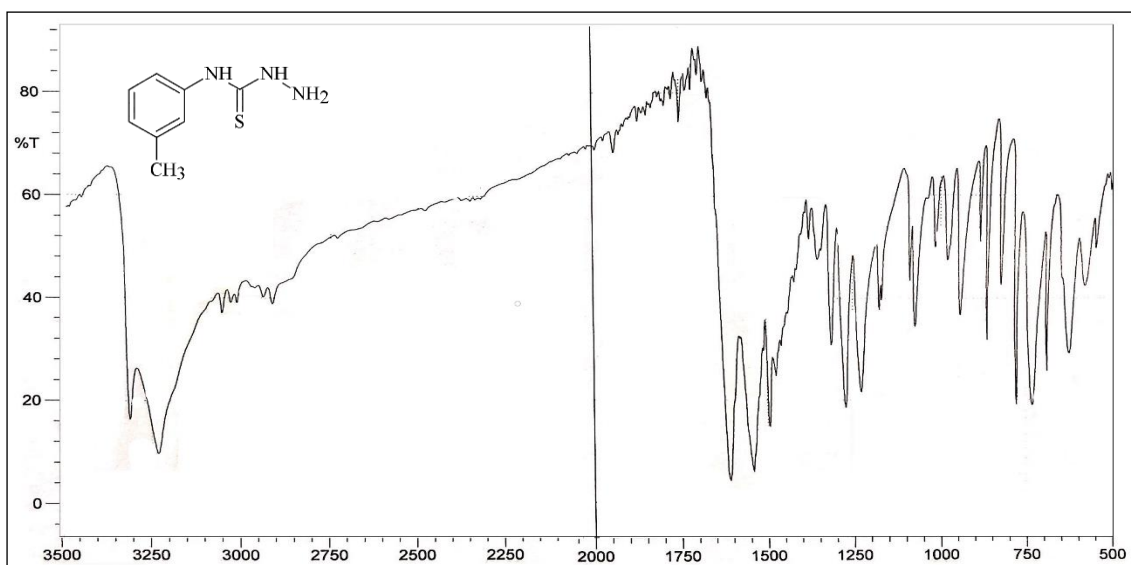
Tablo 5-20: 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin IR bulguları (cm⁻¹)

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 ₆ H ₅	3298, 3185	1694	1620	1164
H	H	3-FC ₆ H ₄	3282, 3246	1695	1593	1145
H	H	4-F ₃ COC ₆ H ₄	3310, 3244	1695	1615	1157
H	H	3-F ₃ CC ₆ H ₄	3261, 3244	1695	1598	1165
OCF ₃	H	4-ClC ₆ H ₅	3300	1698	1615	1157
OCF ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	3322, 3226	1686	1609	1157
F	H	C ₆ H ₅	3363, 3177	1690	1594	1142
	H	3-F ₃ CC ₆ H ₄	3248, 3202	1697	1547	1244
Cl	H	4-FC ₆ H ₄	3326, 3215	1690	1611	1171
NO ₂	H	4-ClC ₆ H ₅	3312, 3161	1697	1604	1153
NO ₂	H	3-H ₃ CC ₆ H ₄	3300, 3175	1680	1610	1151

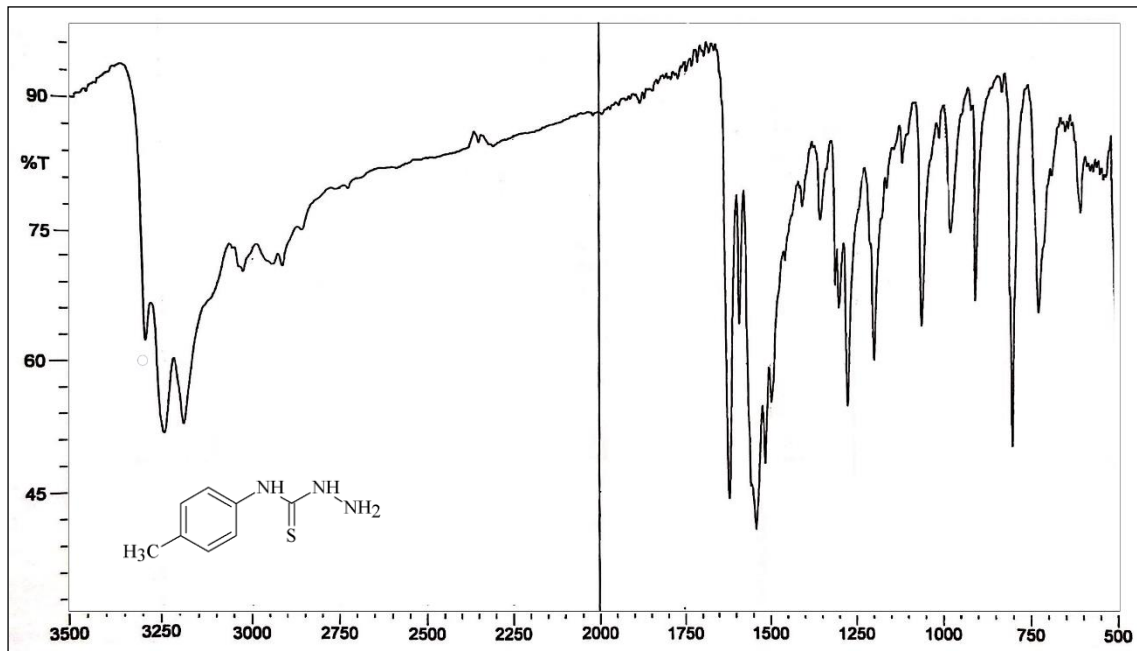
Tez çalışmamızda ilkel madde olarak kullandığımız 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri **2a-n'** nin katı fazda (KBr) aldığımız IR spektrumlarında N-H gerilme bandları 3159-3354 cm^{-1} alanında iki veya üç band olarak gözlenirken, aromatik C=C gerilme ve N-H eğilme kombinasyon bandları 1483-1639 cm^{-1} alanında, tiyoamid C=S gerilme bandı 1207-1286 cm^{-1} alanında belirlenmiştir (Şekil 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19 ve 5-20, Tablo 5-21).



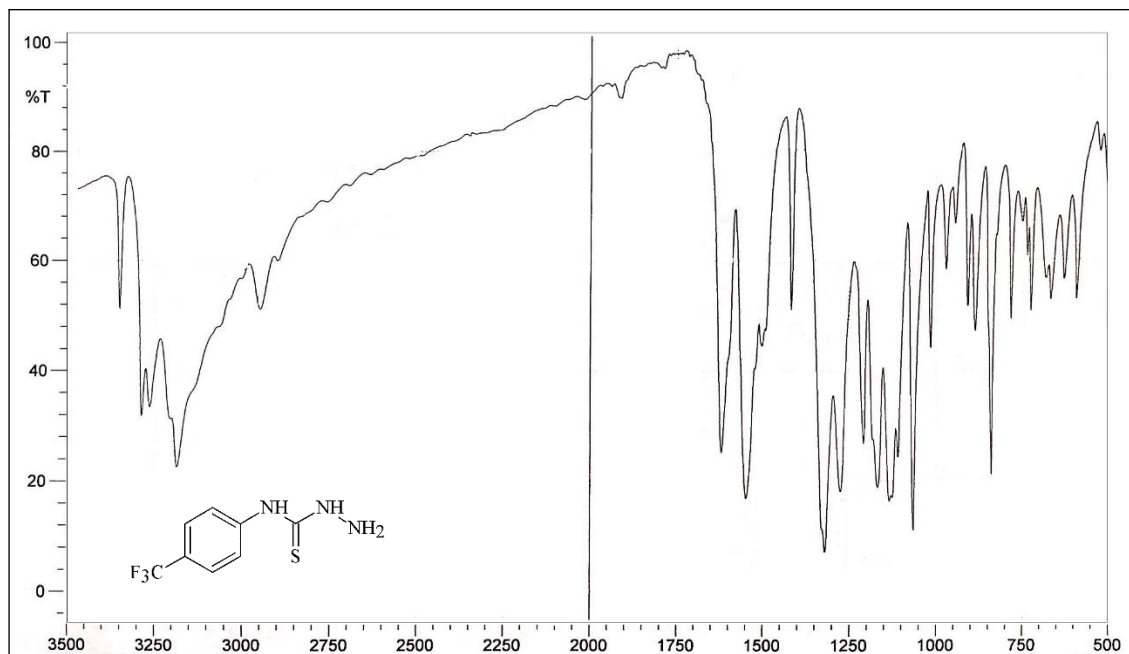
Şekil 5-7: 4-Feniltiyosemikarbazid 2a' nın IR spektrumu



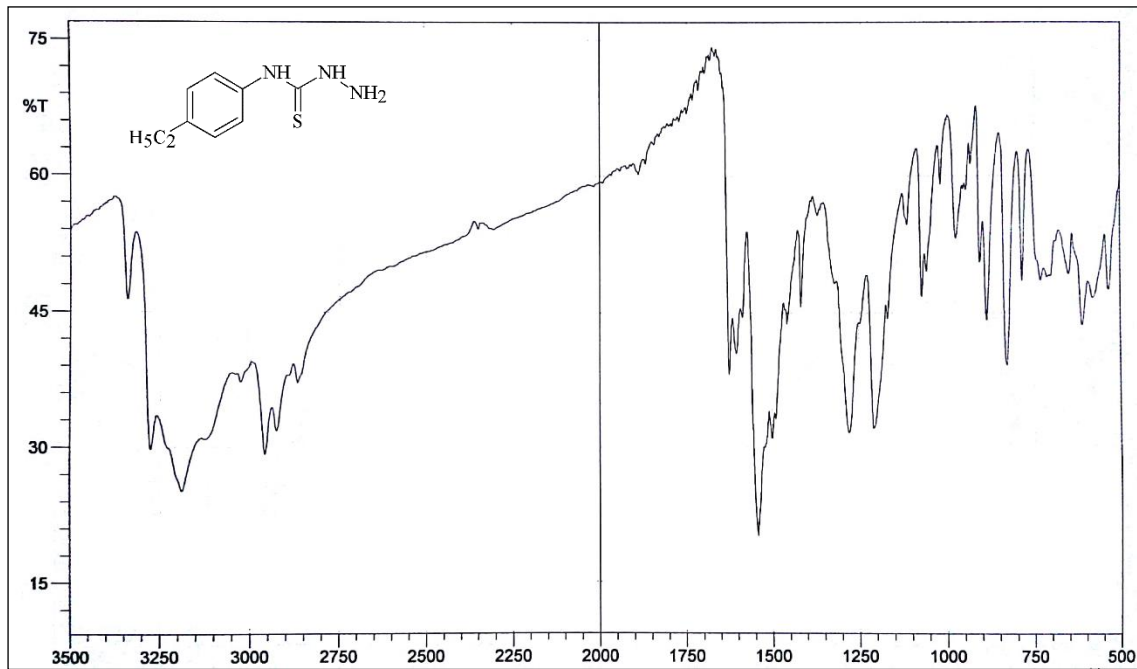
Şekil 5-8: 4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid 2b' nin IR spektrumu



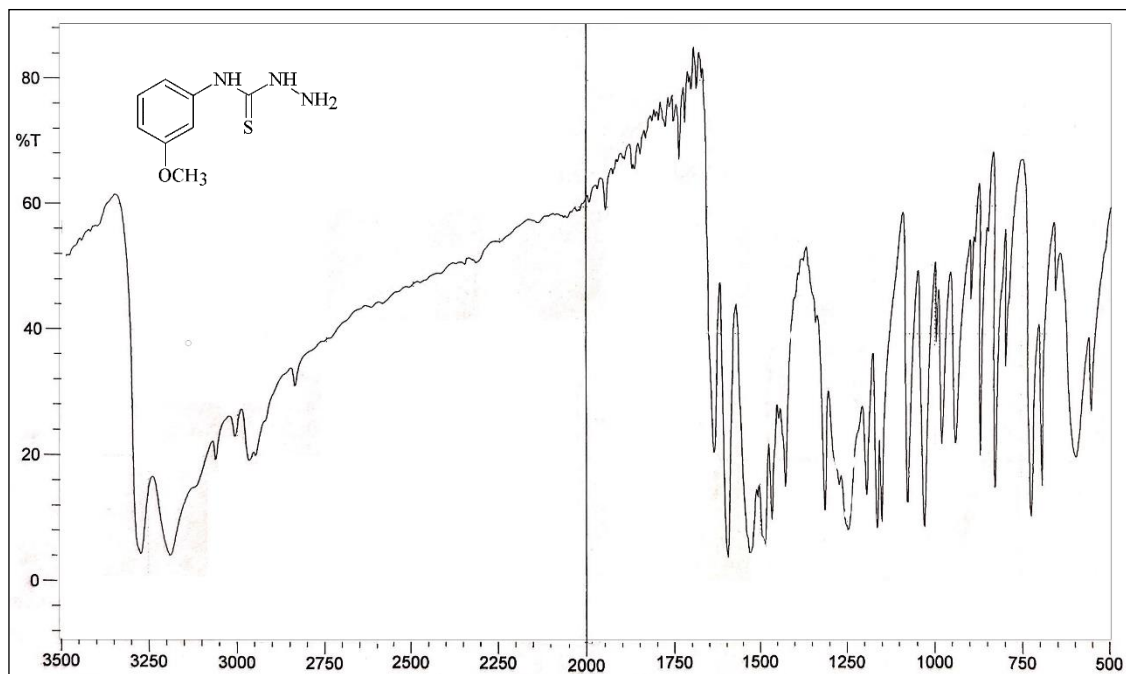
Şekil 5-9: 4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid 2c' nin IR spektrumu



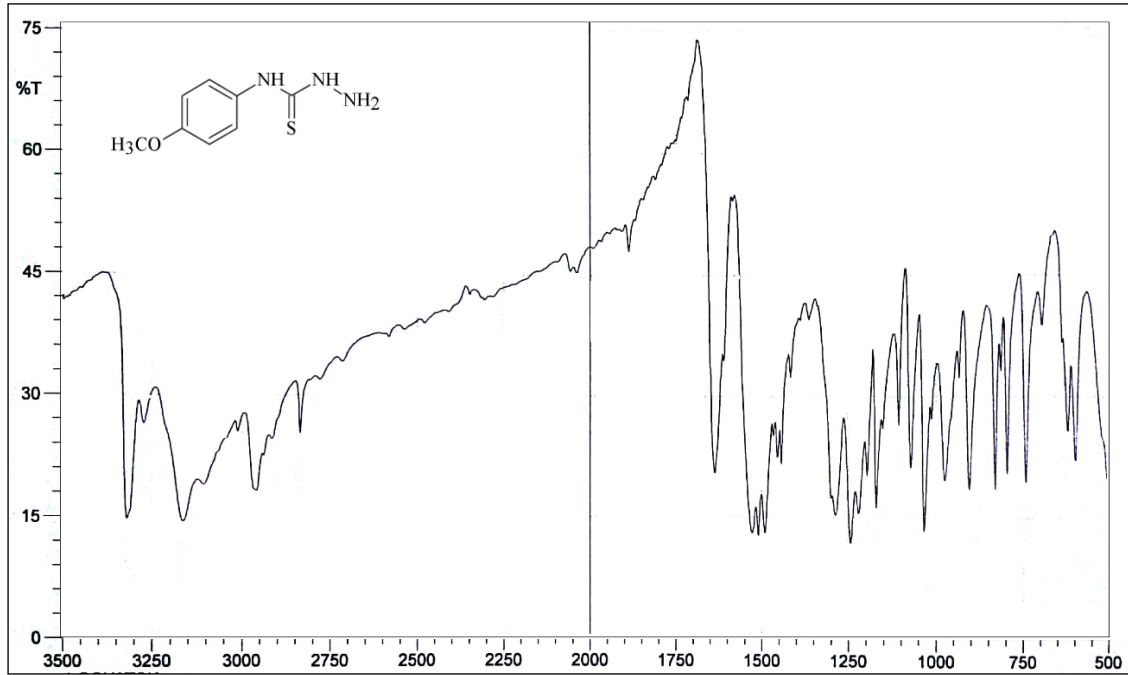
Şekil 5-10: 4-(4-Triflorometilfenil)tiyosemikarbazid 2d' nin IR spektrumu



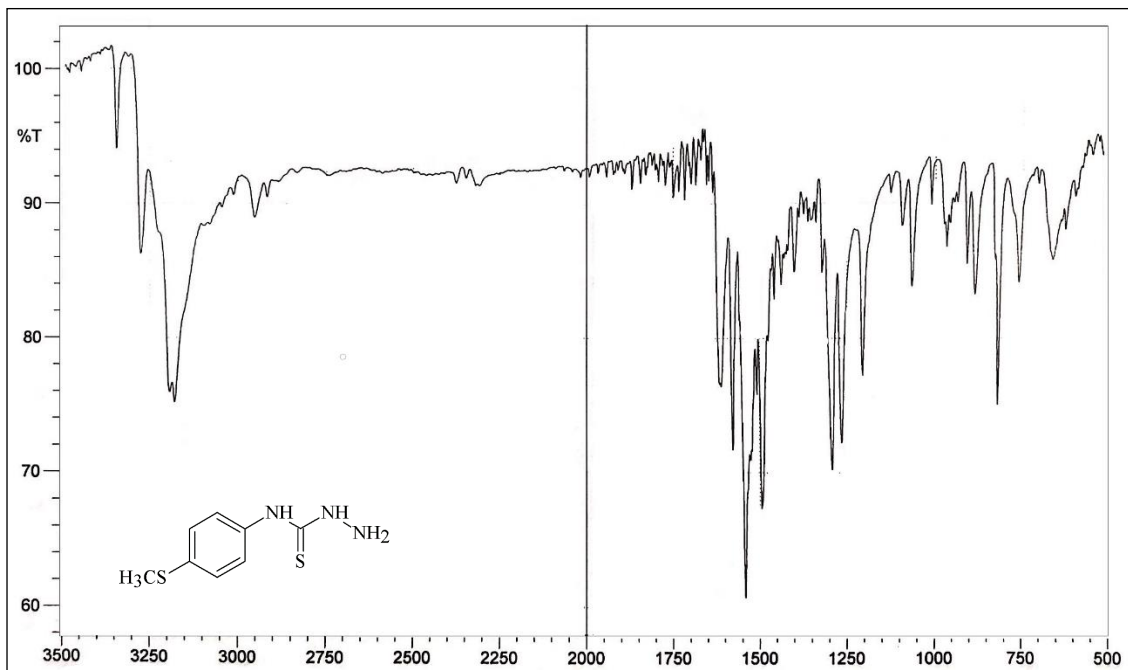
Şekil 5-11: 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid 2e' nin IR spektrumu



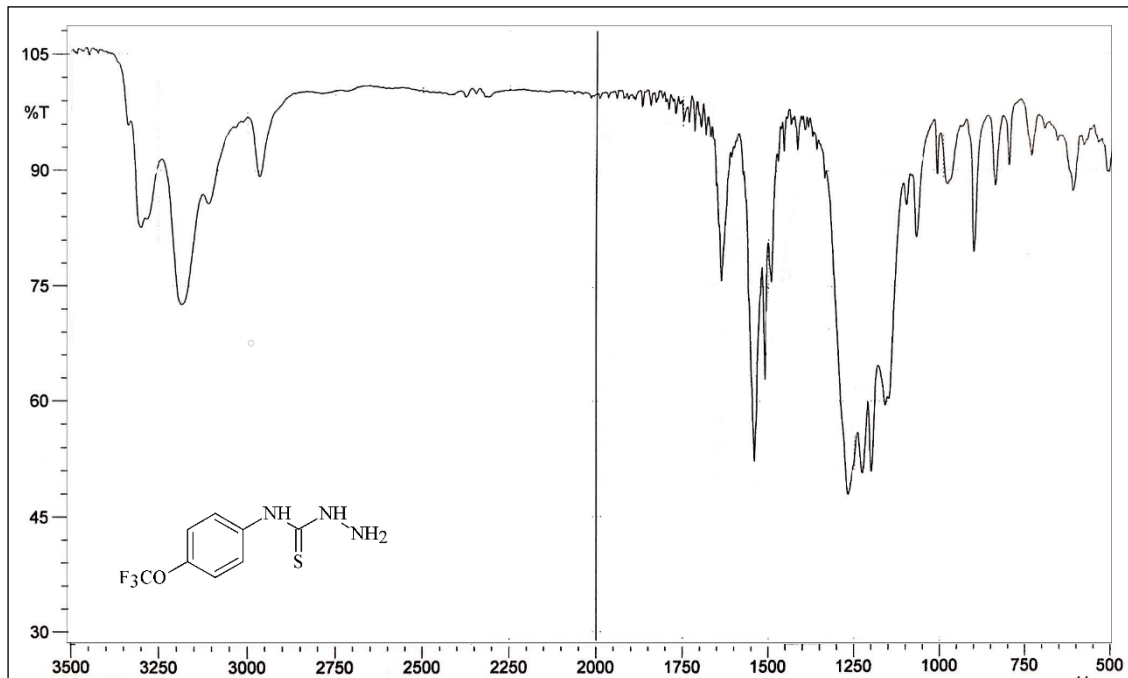
Şekil 5-12: 4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 2f' nin IR spektrumu



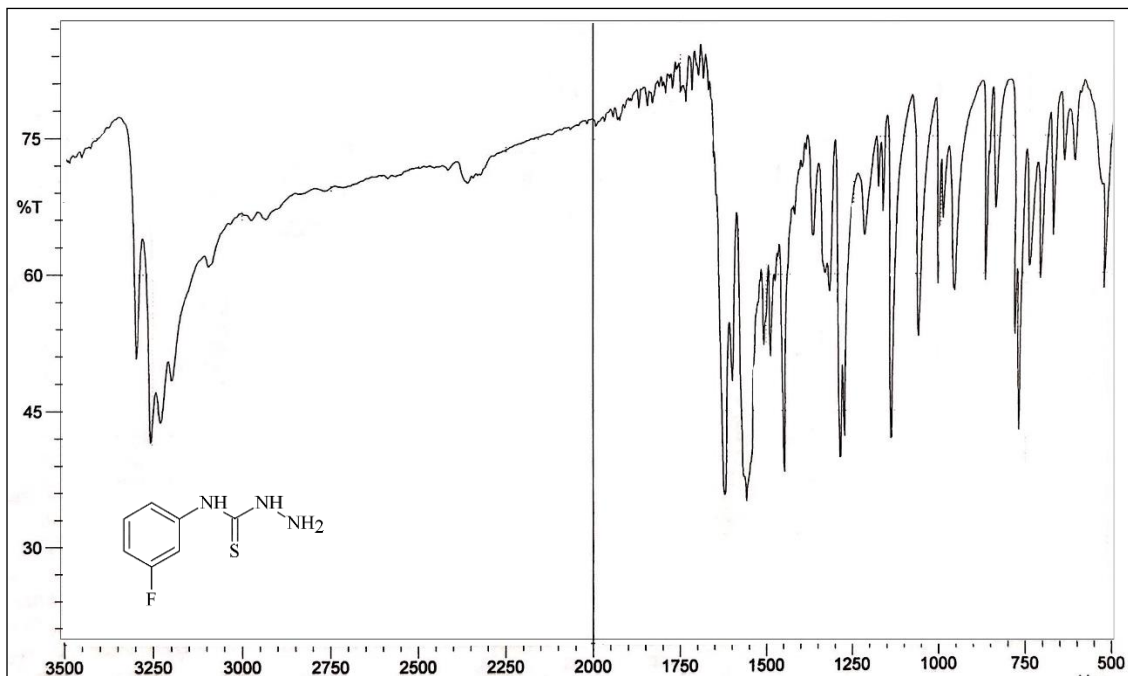
Şekil 5-13: 4-(4-Metoksifenil)tiyosemikarbazid 2g' nin IR spektrumu



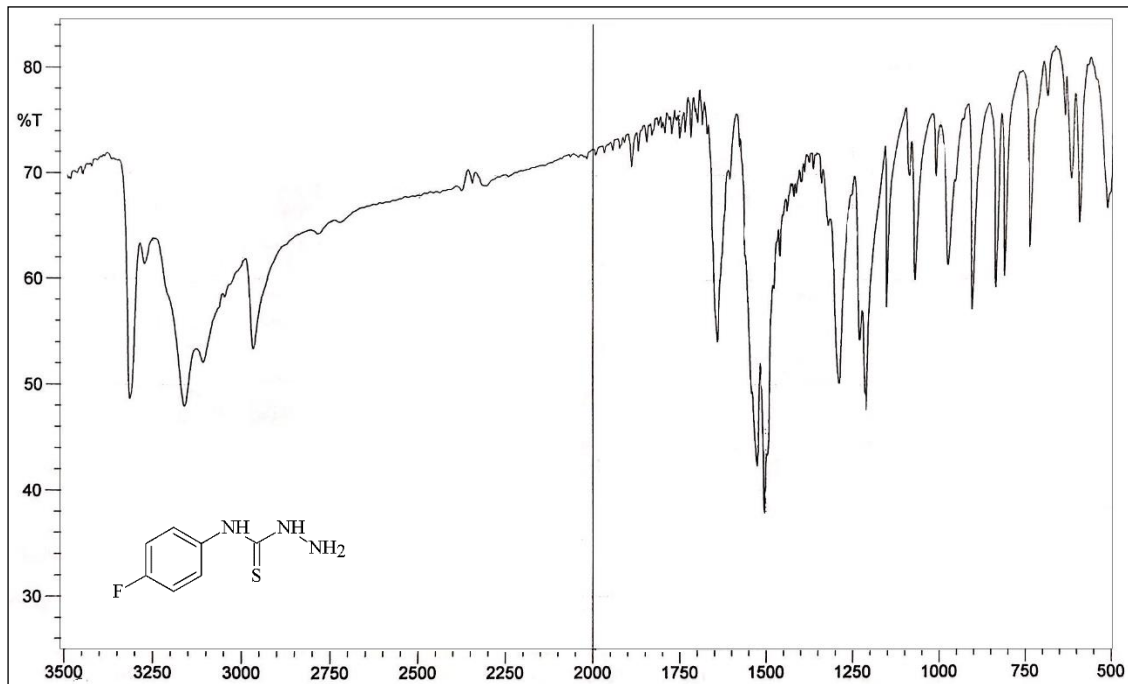
Şekil 5-14: 4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid 2h' nin IR spektrumu



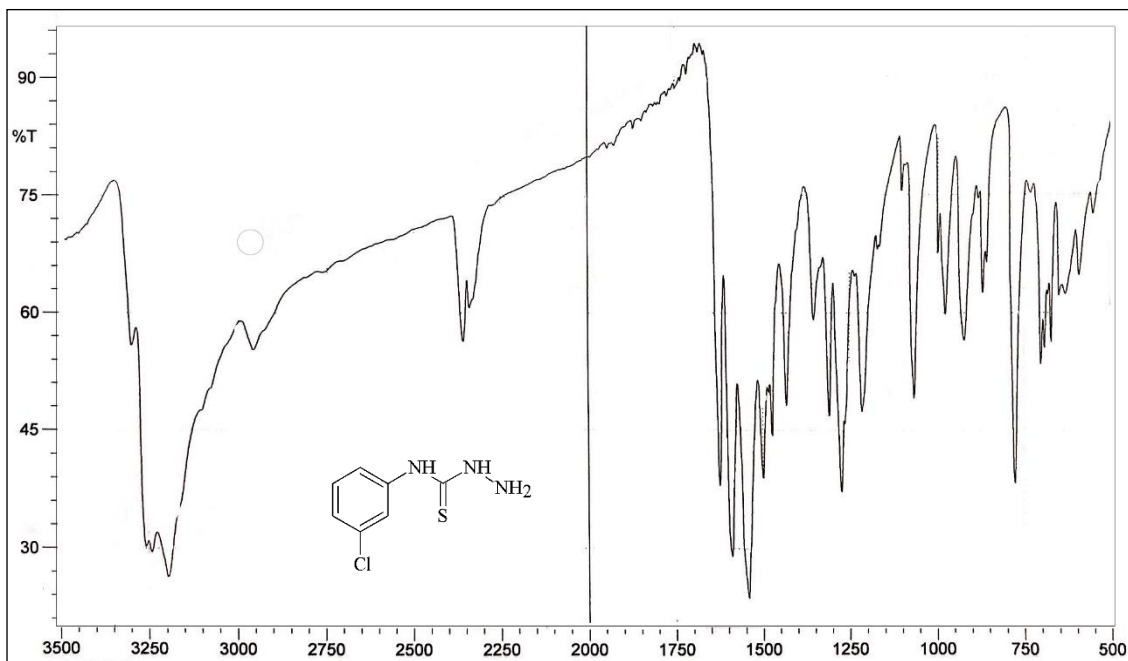
Şekil 5-15: 4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid 2i' nin IR spektrumu



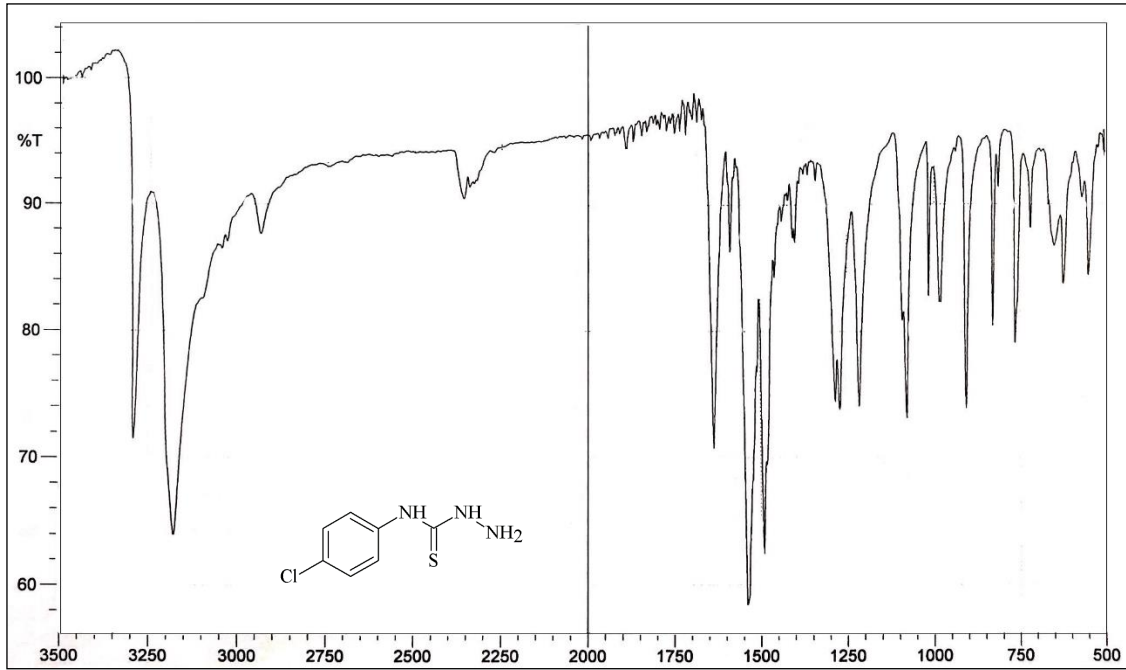
Şekil 5-16: 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid 2j' nin IR spektrumu



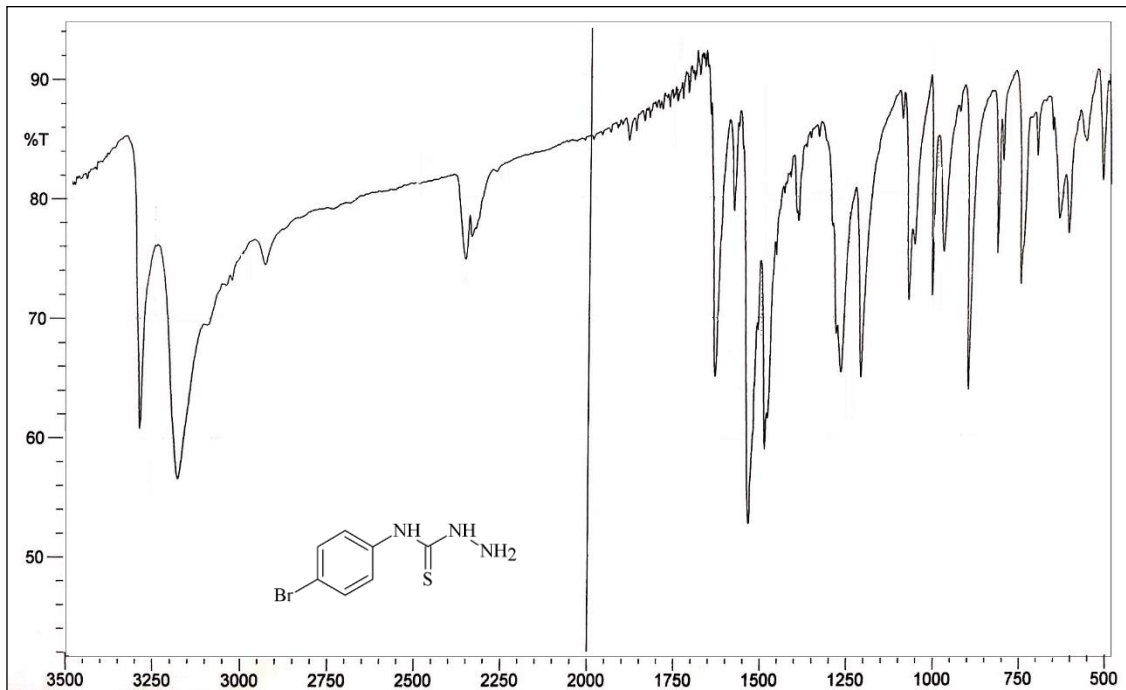
Şekil 5-17: 4-(4-Florofenil)tiyosemikarbazid 2k' nin IR spektrumu



Şekil 5-18: 4-(3-Klorofenil)tiyosemikarbazid 2l' nin IR spektrumu



Şekil 5-19: 4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazid 2m' nin IR spektrumu



Şekil 5-20: 4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid 2n' nin IR spektrumu

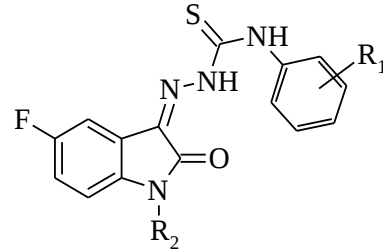
Tablo 5-21: 4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin IR bulguları (KBr, cm⁻¹)

Bileşik	R ₁	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	Ar. C=C g.b. N-H e.b.	C-N g.b.	C=S g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.
2a	H	3300, 3159	3061 3037		1639, 1597 1525, 1489	1305	1286		
2b	3-CH ₃	3311, 3232	3055 3030	2939 2914	1608, 1541 1494	1313	1274		
2c	4-CH ₃	3296, 3244 3192	3053 3024	2943 2858	1618, 1589 1541 1496	1301	1276		
2d	4-CF ₃	3354, 3288 3265	3070		1618, 1546 1500, 1489	1321	1274		1066 (C-F)
2e	4-C ₂ H ₅	3340, 3277 3190	3041 3028	2958 2868	1624, 1602 1541, 1489	1278	1207		
2f	3-OCH ₃	3271, 3188	3061 3007	2964 2839	1631, 1593 1529, 1487	1315	1273	1165	
2g	4-OCH ₃	3319, 3273 3163	3045 3012	2958 2337	1635, 1610 1527, 1490	1286	1244	1170	
2h	4-SCH ₃	3346, 3277 3192	3080 3047	2954 2833	1614, 1577 1541, 1494	1292	1265		
2i	4-OCF ₃	3300, 3282 3186	3109 3032		1635, 1541 1508, 1490	1269	1228	1201	1161 (C-F)
2j	3-F	3296, 3253 3226	3093 3032		1620, 1597 1558, 1487	1288	1274		1141 (C-F)
2k	4-F	3313, 3275 3161	3106 3049		1637, 1525 1494	1286	1228		1151 (C-F)
2l	3-Cl	3300, 3255 3240	3076		1624, 1589 1541, 1498	1309	1274		775 (C-Cl)
2m	4-Cl	3292, 3176	3034		1635, 1587 1539, 1490	1282	1271		829 (C-Cl)
2n	4-Br	3288, 3178	3049 3032		1631, 1581 1535, 1489	1284	1271		619 (C-Br)

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6a-n** ve **7a-n'** nin katı fazda (KBr) alınan IR spektrumlarında

tiyosemikarbazon artığındaki tiyoamid N-H gerilme bandları $3196-3354\text{ cm}^{-1}$ alanında iki veya üç ayrı band, aromatik $=C-H$ gerilme bandları $3010-3101\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde iki veya tek band olarak saptanmış, asimetrik ve simetrik alifatik C-H gerilme bandları $2918-2991$ ve $2833-2895\text{ cm}^{-1}$ alanlarında iki ayrı band olarak belirlenmiştir. Tiyosemikarbazon yapısının doğruluğunu kanıtlayan en önemli bulgu, 5-floro-1-metil/etilsatin türevleri **4** ve **5**' in spektrumlarında sırasıyla 1749 ve 1743 cm^{-1} de izlenen keton $C=O$ gerilme bandının **6a-n** ve **7a-n**' nin spektrumlarında gözlenmemesi, laktam grubunu kanıtlayan tek $C=O$ gerilme (amid I) bandının $1674-1701\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde izlenmesidir. $C=N$ gerilme bandı, aromatik $C=C$ gerilme bandı, N-H eğilme bandı kombinasyonu $1473-1625\text{ cm}^{-1}$ alanında tanımlanmış, tiyoamid grubunun varlığını kanıtlayan $C=S$ gerime bandlarının $1253-1278\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlenmesi, ayrıca $2500-2600\text{ cm}^{-1}$ aralığında S-H gerilme titreşimlerini tanımlayan bandların spektrumlarda görülmemesi, **6a-n** ve **7a-n**' nin katı halde tiyon formunda olduğunu desteklemiştir (Patil ve ark. 2010).

C-F gerilme ($1138-1172\text{ cm}^{-1}$) ve 1,2,4-trisüstitüe benzen C-H eğilme ($912-950$, $860-910$ ve $758-806\text{ cm}^{-1}$) bandları 5-floroisatin yapısını karakterize etmiştir, ayrıca C-N gerilme ($1303-1365\text{ cm}^{-1}$), nonsüstitüe fenil tiyosemikarbazon artığı taşıyan **6a** ve **7a**' nin spektrumlarında monosüstitüe benzen C-H eğilme (910 , 746 , 692 ve 871 , 740 , 686 cm^{-1}), 3-süstitüe fenil tiyosemikarbazon artığı taşıyan **6b**, **6f**, **6j**, **6l**, **7b**, **7f**, **7j** ve **7l**' nin spektrumlarında 1,3-disüstitüe benzen C-H eğilme ($964-975$, $852-871$ ve $788-823\text{ cm}^{-1}$), 4-süstitüe fenil tiyosemikarbazon artığı taşıyan **6c-e**, **6g-i**, **6k**, **6m**, **6n**, **7c-e**, **7g-i**, **7k**, **7m** ve **7n**' nin spektrumlarında 1,4-disüstitüe benzen C-H eğilme ($796-837\text{ cm}^{-1}$), **6l**, **6m**, **7l** ve **7m**' de fenil C-Cl gerilme ($852-875\text{ cm}^{-1}$), **6n** ve **7n**' de C-Br gerilme (555 ve 632 cm^{-1}) bandları tanımlanmıştır. Fenil halkasının 3 veya 4-konumunda metoksi veya triflorometoksi grubu taşıyan **6f**, **6g**, **6i**, **7f**, **7g** ve **7i**' nin spektrumlarında $1159-1172\text{ cm}^{-1}$ alanında gözlenen C-O gerilme bandları literatür verileri ile uyumludur (Tablo 5-22) (Naumov ve Anastasova 2001; Dandia ve ark. 2004; Arya ve Dandia 2007a, 2007b).



Tablo 5-22: 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin 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.	C-N g.b.	C=S g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.	1,2,4- Trisübs. benzen C-H e.b.	1,3- Disübs. benzen C- H e.b.	1,4- Disübs. benzen C-H e.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.
6a	H	CH ₃	3300 3232	3057 3030	2970 2872	1691	1620, 1595 1537, 1475	1359	1276	-	1159 (C-F)	939, 869 767	-	-	910, 746 692
6b	3-CH ₃	CH ₃	3307 3211	3055	2937 2873	1681	1622, 1543 1479	1361	1278	-	1165 (C-F)	912, 896 781	964, 871 798	-	-
6c	4-CH ₃	CH ₃	3319 3232	3061	2920 2872	1683	1622, 1589 1523, 1477	1357	1276	-	1165 (C-F)	933, 862 792	-	821	-
6d	4-CF ₃	CH ₃	3278 3224	3078 3062	2931 2879	1681	1620, 1602 1546, 1481	1339	1278	-	1163 (C-F)	943, 873 781	- -	821	-
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	3290 3207	3057 3045	2964 2868	1681	1622, 1591 1531, 1479	1361	1271	-	1168 (C-F)	941, 871 783	-	837	-
6f	3-OCH ₃	CH ₃	3302 3217	3084 3010	2976 2839	1687	1624, 1595 1543, 1477	1363	1259	1159	1138 (C-F)	912, 866 775	974, 866 798	-	-

Tablo 5-22: 5-Floro-1-metil/ etil-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin 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.	C-N g.b.	C=S g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.	1,2,4- Trisübs. benzen C-H e.b.	1,3- Disübs. benzen C- H e.b.	1,4- Disübs. benzen C-H e.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.
6g	4-OCH ₃	CH ₃	3286 3217	3089 3053	2991 2833	1687	1625,1595 1550,1479	1338	1257	1166	1141 (C-F)	941, 910 794	-	833	-
6h	4-SCH ₃	CH ₃	3269 3226	3057 3043	2918 2873	1681	1624, 1589 1537, 1489	1359	1274	-	1163 (C-F)	941, 860 806	-	825	-
6i	4-OCF ₃	CH ₃	3317 3224	3053 3037	2937 2873	1674	1622, 1606 1546, 1479	1361	1276	1168	1153 (C-F)	945, 869 804	-	831	-
6j	3-F	CH ₃	3288 3226	3086 3045	2978 2883	1695	1622,1602 1546,1481	1361	1276	-	1157 (C-F)	914, 866 779	970, 856 802	-	-
6k	4-F	CH ₃	3327, 3302 3201	3093 3055	2972 2895	1681	1620,1548 1539,1479	1361	1271	-	1141 (C-F)	941, 871 800	-	823	-
6l	3-Cl	CH ₃	3336 3219	3055 3032	2978 2879	1695	1622, 1587 1527, 1481	1365	1273	-	1172 (C-F) 852 (C-Cl)	912, 867 779	964, 867 788	-	-
6m	4-Cl	CH ₃	3315 3230	3091 3057	2929 2868	1681	1618, 1587 1521, 1479	1355	1278	-	1165 (C-F) 869 (C-Cl)	939, 875 767	-	813	-
6n	4-Br	CH ₃	3309, 3296 3230	3089 3057	2939 2889	1681	1622, 1583 1519,1479	1357	1278	-	1165 (C-F) 555 (C-Br)	935, 873 761	-	823	-

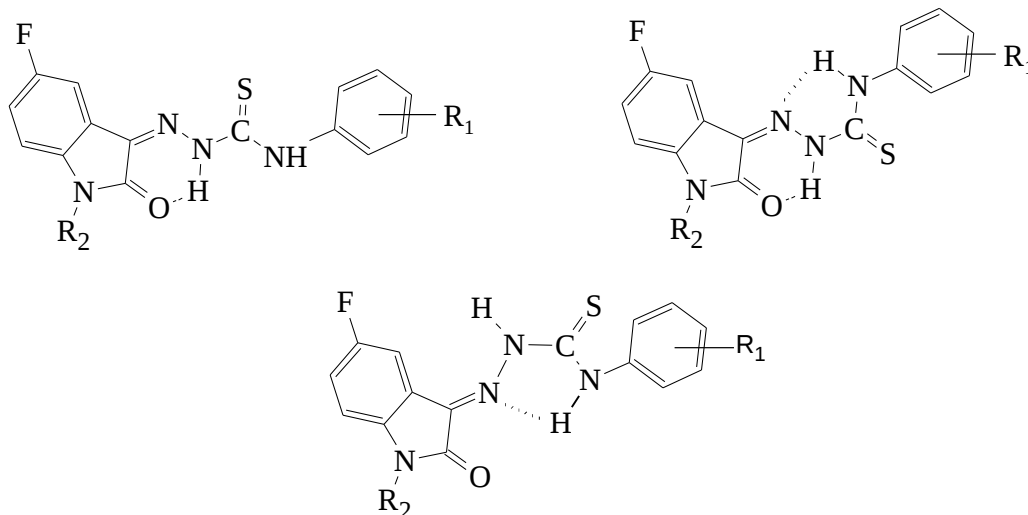
Tablo 5-22: 5-Floro-1-metil/ etil-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin IR bulguları (KBr, cm⁻¹) (Devam)

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.	C-N g.b.	C=S g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.	1,2,4- Trisübs. benzen C-H e.b.	1,3- Disübs. benzen C- H e.b.	1,4- Disübs. benzen C-H e.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.
7a	H	C ₂ H ₅	3292 3209	3053	2980 2875	1683	1618, 1593 1529, 1477	1344	1271	-	1172 (C-F)	945, 873 806	-	-	871, 740 686
7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	3315 3215	3047	2978 2870	1678	1620, 1589 1544, 1483	1342	1273	-	1166 (C-F)	943, 891 779	970, 869 823	-	-
7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	3311 3226	3082 3057	2978 2872	1685	1616, 1597 1541, 1479	1355	1273	-	1159 (C-F)	945, 906 783	-	810	-
7d	4-CF ₃	C ₂ H ₅	3282 3211	3030	2985 2883	1695	1622, 1602 1543, 1485	1328	1271	-	1165 (C-F)	950, 875 773	-	825	-
7e	4-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3348 3197	3066 3034	2972 2873	1695	1622, 1575 1517, 1479	1340	1271	-	1166 (C-F)	939, 908 783	-	810	-
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	3302 3217	3049	2976 2837	1681	1612, 1600 1558, 1496	1338	1276	1163	1138 (C-F)	941, 873 767	975, 852 812	-	-
7g	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	3354 3196	3062 3039	2978 2841	1681	1608, 1514 1477	1352	1253	1172	1139 (C-F)	943, 906 746	-	835	-
7h	4-SCH ₃	C ₂ H ₅	3302 3228	3100	2975 2875	1681	1622, 1587 1539, 1479	1338	1273	-	1161 (C-F)	947, 908 758	-	821	-
7i	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	3278 3236	3050	2978 2877	1701	1622, 1533 1473	1303	1267	1168	1145 (C-F)	948, 879 761	-	796	-
7j	3-F	C ₂ H ₅	3304 3242	3049	2980 2875	1681	1622, 1602 1541, 1475	1340	1273	-	1159 (C-F)	921, 877 779	869 821	-	-

Tablo 5-22: 5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin IR bulguları (KBr, cm⁻¹) (Devam)

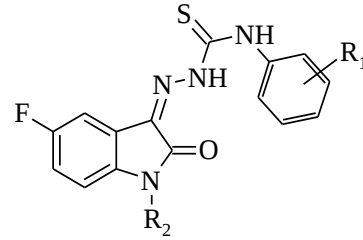
Bileşik	R ₁	R ₂	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b.	C=O g.b.	C=N g.b. C=C g.b. N-H e.b.	C-N g.b.	C=S g.b.	C-O g.b.	C-X g.b.	1,2,4- Trisübs. benzen C-H e.b.	1,3- Disübs. benzen C- H e.b.	1,4- Disübs. benzen C-H e.b.	Mono sübs. benzen C-H e.b.
7k	4-F	C ₂ H ₅	3336, 3280 3224	3078 3057	2991 2881	1681	1622, 1519 1479	1340	1271	-	1172 (C-F)	945, 908 783	-	833	-
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	3304 3197	3101 3066	2976 2873	1681	1620, 1585 1525, 1477	1346	1269	-	1168 (C-F) 871 (C-Cl)	914 765	966, 871 812	-	-
7m	4-Cl	C ₂ H ₅	3300 3221	3078	2974 2877	1691	1622, 1593 1544, 1479	1342	1271	-	1157 (C-F) 875 (C-Cl)	947, 906 758	-	829	-
7n	4-Br	C ₂ H ₅	3300 3226	3076	2972 2877	1689	1622, 1589 1543, 1479	1342	1271	-	1155 (C-F) 632 (C-Br)	947, 906 779	-	827	-

IR spektrumlarında N-H gerilme bandlarının $3196-3354\text{ cm}^{-1}$ alanında cm^{-1} bölgesinde izlenmesi, **6a-n** ve **7a-n**' nin molekül içi ve/ veya moleküller arası hidrojen bağı yaptığını göstermektedir. Proton akseptörü 2-indolinon laktam oksijeni ve azometin grubu ile proton donörü tiyosemikarbazon artığı tiyoamid N_2 ve N_4 hidrojenleri arasında molekül içi hidrojen bağı oluşabilmektedir. Molekülü stabilize eden bu bağlar tiyoamid N_2 hidrojeni ile indol halkasının laktam oksijeni arasında, ayrıca tiyoamid N_4 hidrojeni ile N_1 arasında belirlenmiştir (Jakusová ve ark. 2013; Kaynak ve ark. 2013; Haribabu ve ark. 2016).



Molekül içi hidrojen bağları dışında indol halkasındaki proton akseptörü F grubu proton donörü tiyoamid N-H grupları ile moleküller arası hidrojen bağları (O'Sullivan ve Sadler 1956; Howard ve ark. 1996; Sakai ve ark. 1998), ayrıca N-H...O, N-H...S ve N-H...N hidrojen bağları oluşturabilir (Sadler 1961; Bain ve ark. 1997; Jakusová ve ark. 2013; Kaynak ve ark. 2013).

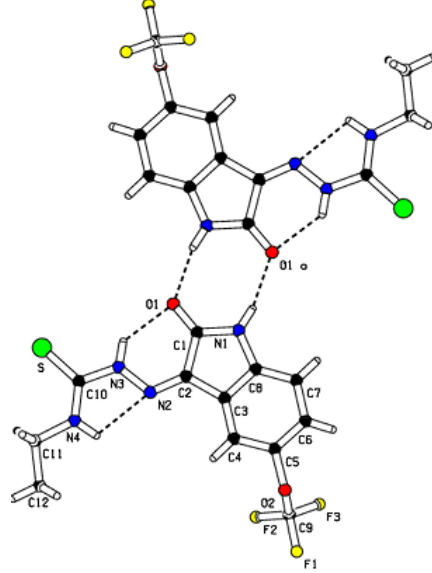
Hidrojen bağının türünü saptamak için örnek olarak seçilen **6e**, **6h**, **7d** ve **7l**' nin kloroform içinde alınan spektrumlarında bazı N-H gerilme bandlarında yüksek frekansa kaymalar belirlenmiş, **6e**' nin katı fazda 3290 ve 3207 cm^{-1} de gözlenen N-H gerilme bandları 3344 ve 3236 cm^{-1} , **6h**' nin katı fazda 3269 ve 3226 cm^{-1} de gözlenen N-H gerilme bandları 3336 , 3253 ve 3232 cm^{-1} , **7d**' nin katı fazda 3282 ve 3211 cm^{-1} de gözlenen N-H gerilme bandları 3336 ve 3219 cm^{-1} , **7l**' nin katı fazda 3304 ve 3197 cm^{-1} de gözlenen N-H gerilme bandları 3336 ve 3230 cm^{-1} de gözlenmiştir. **6e**, **6h** ve **7l**' nin katı faz spektrumlarında 1681 cm^{-1} de belirlenen C=O gerilme bandları, kloroformda alınan spektrumlarında yüksek frekansa kayarak sırasıyla 1693 , 1697 ve 1693 cm^{-1} de saptanmıştır. Bu bulgular bileşiklerin hem moleküller arası hem de molekül içi hidrojen bağı yapma olasılığını güçlendirmiştir. (Tablo 5-22 ve Tablo 5-23).



Tablo 5-23: Bazı 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin IR bulguları (CHCl₃, cm⁻¹)

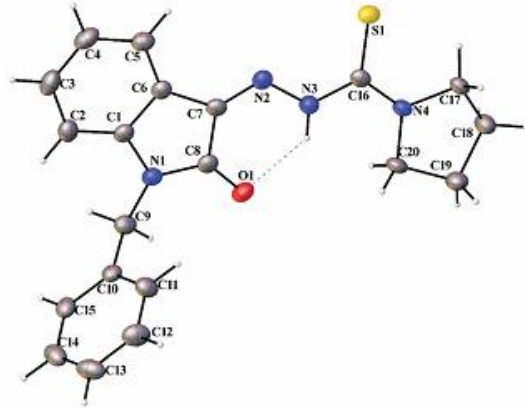
Bileşik	R ₁	R ₂	N-H g.b	Ar. C-H g.b	Al. C-H g.b	C=O g.b	C=N g.b C=C g.b N-H e.b	C-N g.b	C=S g.b	C-X g.b	1,2,4- Trisübs. benzen C-H e.b	1,3- Disübs. benzen C-H e.b	1,4- Disübs. benzen C- H e.b
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	3344 3236	3020 3016	2968 2875	1693	1622, 1593 1519, 1479	1363	1274	1165 (C-F)	970, 873 788	-	813
6h	4-SCH ₃	CH ₃	3336, 3253 3232	3062 3020	2924 2848	1697	1622, 1585 1539, 1479	1361	1274	1165 (C-F)	970, 871 790	-	813
7d	4-CF ₃	C ₂ H ₅	3336 3219	3020 3016	2939 2879	1691	1620, 1600 1537, 1481	1325	1273	1168 (C-F)	945, 873 790	-	813
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	3336 3230	3020 3016	2987 2879	1693	1620, 1587 1531, 1483	1344	1273	1166 (C-F) 848 (C-Cl)	941, 790	966, 873 812	-

X-ışını tek kristal analiz ve IR çalışmaları 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin moleküller arası hidrojen bağı yaptıklarını göstermiş (Bigotto ve Galasso 1979; Petrov ve ark. 1986; Pervez ve ark. 2009), 5-triflorometoksi-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin kristal yapıları, dimer yapılarındaki molekül içi ve moleküller arası etkileşimleri aydınlatılmıştır (Şekil 5-21) (Kaynak ve ark. 2013).



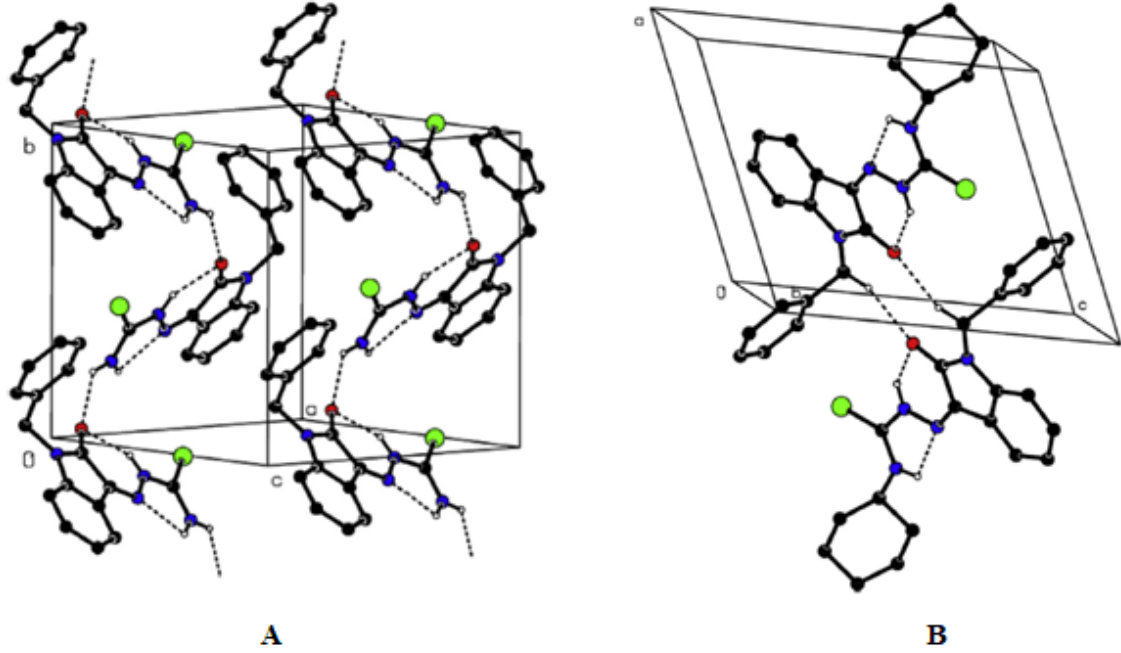
Şekil 5-21: 5-Triflorometoksi-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-etiltiyosemikarbazon) türevinin dimer yapısını ve hidrojen bağlarını gösteren kristal yapısı

Pirolidin-1-karbotiyohidrazidin 1-benzil-1*H*-indol-2,3-dion ile kondenzasyon ürünü olan tiyosemikarbazon türevinin moleküler ve Z-izomerik yapısı tek kristal X-ışını kristalografisi ile aydınlatılmış, tiyoamid grubunun N₂-H ile indol halkasının laktam oksijeni arasındaki altı üyeli bir halka oluşmasına neden olan molekül içi hidrojen bağının varlığını tanımlanmıştır (Şekil 5-22) (Muralisankar ve ark. 2016).



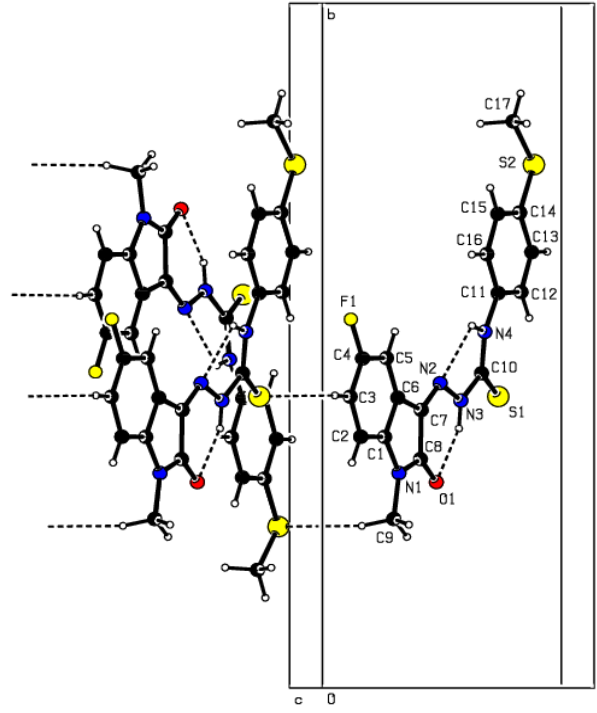
Şekil 5-22: N'-(1-benzil-2-oksoindolin-3-iliden)pirolidin-1-karbotiyohidrazid' in kristal yapısı

(Z)-1-benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-etil/ sikloheksiltiyosemikarbazon) türevlerinin intra- ve inter-moleküler etkileşimlerini gösteren Z-izomer formundaki kristal yapıları tek kristal X-ışını kristalografisi çalışması ile aydınlatılmıştır (Şekil 5-23) (Haribabu ve ark. 2016).

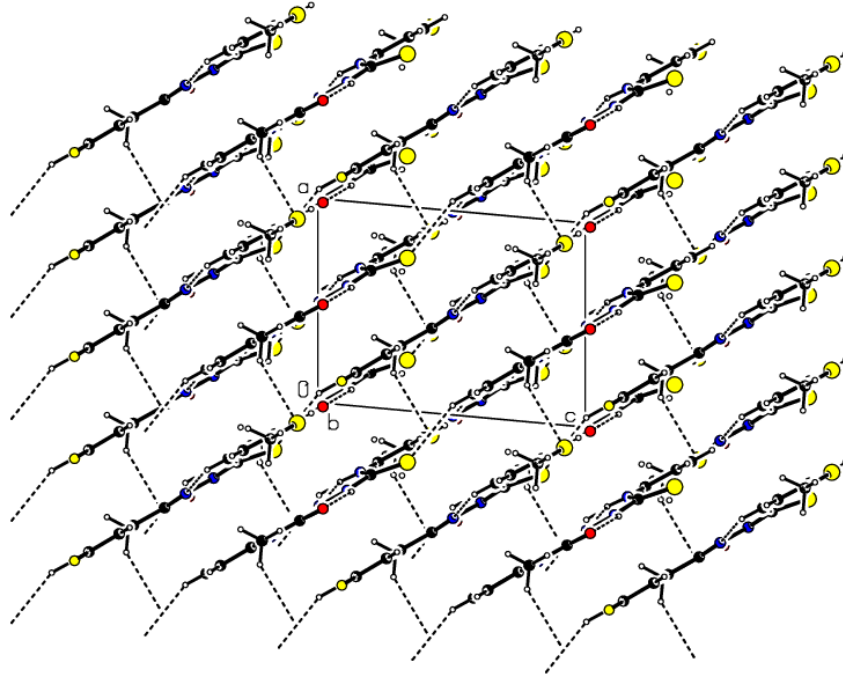


Şekil 5-23: (Z)-1-Benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-etiltiyosemikarbazon) (A) ve (Z)-1-benzil-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-sikloheksiltiyosemikarbazon) (B) türevlerinin kristal yapıları

Tek kristal X-ışını kristalografisi çalışması ile 5-floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] **6h**' nin kristal ve moleküler yapısı belirlenmiştir (Şekil 4-111), Z formunda olduğu saptanan bileşikte, iki intramoleküler N—H $\cdots$ N ve N—H $\cdots$ O hidrojen bağının sırasıyla tiyoamid N₄-H (N4-H) ile azometin N₁ (N2) ve tiyoamid N₂-H (N3-H) ile indol laktam oksijeni (O1) arasında olduğu (Şekil 5-24), ayrıca düzleme paralel olarak bulunan molekül tabakaları arasındaki C-H $\cdots$ S hidrojen bağlarının, indol C₆-H (C3-H) ile tiyoamid kükürt atomu (S1) ve indol halkasının 1- konumundaki metil grubu (C9) protonları ile fenil halkasındaki tiyometil grubu kükürt atomu (S2) arasında olduğu ve bu moleküller arası hidrojen bağlarının bileşiği stabilize ettiği gözlenmiştir (Şekil 5-25) (Atioğlu ve ark. 2017a).

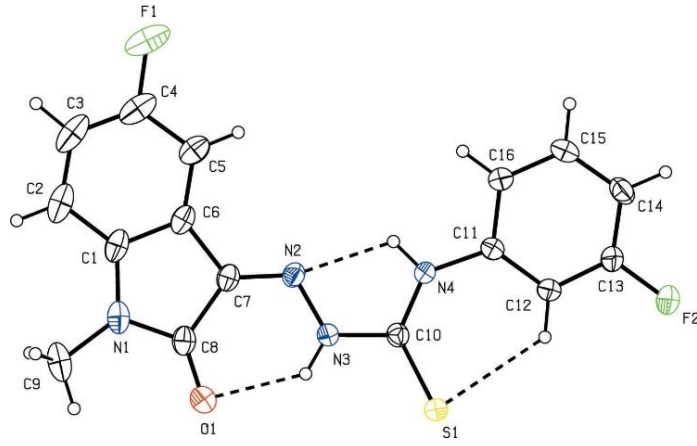


Şekil 5-24: (Z)-5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] 6*h*' nin hidrojen bağları

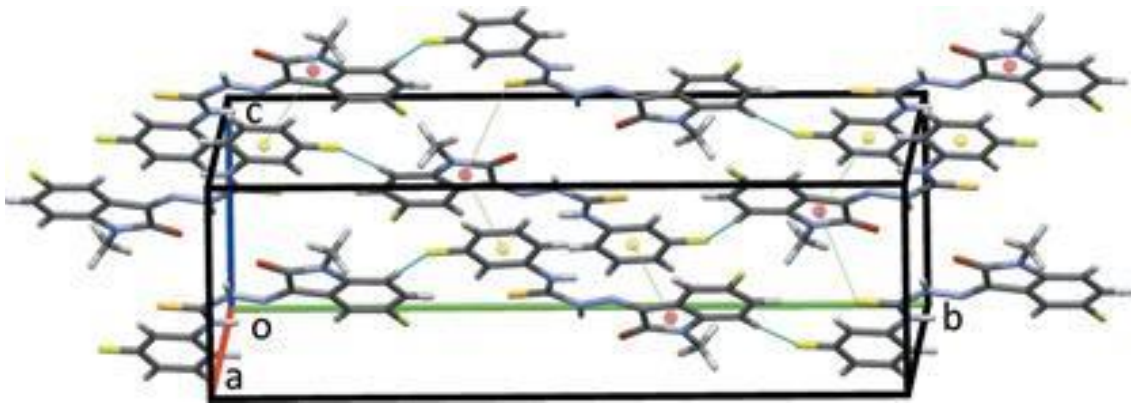


Şekil 5-25: (Z)-5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] 6*h*' nin b eksenı boyunca gözlenen katmanları

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[(3-florofenil)tiyosemikarbazon] **6j**' nin kristal ve moleküler yapısı yapılan tek kristal X-ışını difraksiyon çalışması ile doğrulanmış (Şekil 4-112), bileşiğin *Z* formunda olduğu, üç intramoleküler hidrojen bağının gözlemlendiği belirlenmiş, N—H···N, N—H···O ve C—H···S bağlarının sırasıyla tiyoamid N₄ (N4) protonu ile tiyoamid N₁ (N2), tiyoamid N₂ (N3) protonu ile indol laktam oksijeni (O1) ve fenil C₂ (C12) protonu ile tiyoamid kükürdü (S1) arasında olduğu gözlenmiştir (Şekil 5-26). Düzleme paralel olarak bulunan molekül tabakaları arasındaki C—H···F hidrojen bağlarının bileşiği stabilize ettiği, bu intermoleküler hidrojen bağlarının indol C₇-H (C2-H) ile fenil halkasının 3- konumundaki flor (F2) arasında olduğu belirlenmiştir (Şekil 5-27) (Atioğlu ve ark. 2017b).



Şekil 5-26: (Z)-5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] **6j**'nin hidrojen bağları



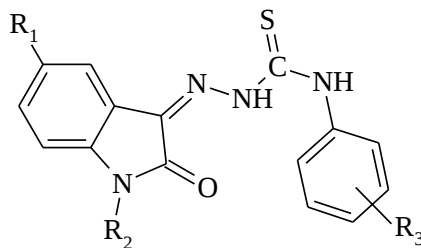
Şekil 5-27: (Z)-5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] **6j**'nin a eksenine boyunca gözlenen katmanları

5.2.1.3. ¹H-NMR Verileri

Nonsüstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinde indol sinyalleri yukarı alandan başlamak üzere C₇, C₅, C₆ ve C₄ sırası ile izlenmiştir. 1*H*-indol-2,3-dion türevlerinde keton grubunun elektoron çeken mezomerik etkisi, ayrıca anilid NH grubunun en çok *o*- ve *p*- konumundaki protonları gölgelemesi nedeniyle indol C₄ ve C₆ protonları, C₅ ve C₇ protonlarına kıyasla elektron bulutu ile daha az gölgelenerek daha aşağı alanda gözlenmekte, indol C₅ ve C₇ protonları sırasıyla δ 7,16 ve 7,03 ppm, indol C₄ ve C₆ protonları sırasıyla δ 7,59 ve 7,69 ppm de sinyal vermektedir. 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinde indol C₄ ve C₆ protonları azometin C=N grubunun elektron çekici mezomerik etkisi ile daha az gölgelenmekte ve laktam grubunun *o*- ve *p*- konumundaki C₅ ve C₇ protonlarından daha aşağı alanda izlenmektedir.

1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde indol C₇, C₅, C₆ ve C₄ proton sinyalleri sırası ile δ 6,90 (d), 7,05 (t), 7,32 (t) ve 7,63 (d) ppm de gözlenirken (Akinchan ve ark. 2002), bu sinyaller 1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde sırasıyla δ 7,11 (d), 7,14 (t), 7,43 (t) ve 7,67 (d) ppm (SDBS 6658), 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevinde δ 6,94 (d), 7,11 (t), 7,27 (t), 7,35-7,79 (m) ppm (Zhang ve ark. 2015), 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinde δ 6,94 (d), 7,16 (t), 7,34-7,42 (m) ve 7,72 (d) ppm, 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(2,6-diflorofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinde δ 6,94 (d), 7,12 (ddd), 7,39 (ddd) ve 7,67 (d) ppm olarak belirlenmiştir (Pervez ve ark. 2009).

5-Süstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin indol proton sinyallerinde OCF₃, F, Cl, Br ve NO₂ süstitüentleri varlığında indol protonları 5-nonsüstitüe türevlerde olduğu gibi yukarı alandan başlamak üzere C₇, C₆ ve C₄ sırası ile sinyal vermektedir. Flora göre *o*- konumda yer alan C₄ ve C₆ indol sinyalleri florun elektron yoğunluğunu arttırması nedeniyle gölgelenirken, NO₂ grubu elektron çekici mezomerik ve indüktif etkileriyle indol C₇, C₆, C₄ protonlarını aşağı alana kaydırmaktadır (Tablo 5-24) (Karalı 2002; Karalı ve ark. 2007; Güzel ve ark. 2008; Ermut ve ark. 2013; Zhang ve ark. 2015).



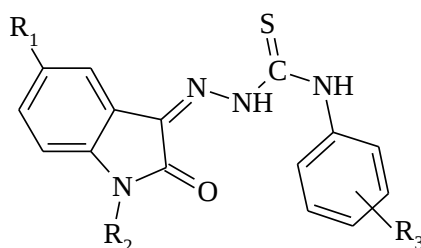
Tablo 5-24: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin ¹H-NMR bulguları (δ ppm)

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)

5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin spektrumlarında indol halkasının 5 konumundaki flora bağılı olarak indol C₄, C₆ ve C₇ proton sinyallerinde benzer kaymalar gözlenmiştir. Flor elektron veren mezomerik etkisi ile *o*- konumundaki indol C₄ ve C₆ proton sinyallerini gölgelerken, *m*-konumundaki indol C₇ protonunun kimyasal kayma değerine önemli bir etki yapmamıştır (Erdik 2007 pp. 276-277).

Tiyosemikarbazon yapısını kanıtlayan en önemli bulgular arasında NMR spektrumlarında isatin halkasına ait proton sinyallerinin ve tiyoamid N₂ ve N₄ proton sinyallerinin izlenmesi yer almaktadır; ayrıca δ 8,50 ppm de SH proton sinyalinin izlenmemiş olması, tiyosemikarbazon türevlerinin tiyon formunda olduğunu göstermiştir (Patil ve ark. 2010). 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) bileşiklerinin spektrumlarında tiyoamid N₂-H sinyali, imin grubunun komşusu olması

sebebiyle fenil grubuna komşu olan tiyoamid N₄-H sinyalinde, ayrıca indol halkasına ait NH sinyalinde daha yüksek ppm değerlerinde gözlenmiştir. Oksijenin kükürt atomuna kıyasla elektronegativitesinin daha yüksek olması sebebiyle, isatin halkasındaki amid grubuna ait NH piki de, tiyoamid N₄-H pikinden daha yüksek ppm değerlerinde gözlenmiştir. 5-Süstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) bileşiklerinin tiyoamid N₂-H, N₄-H ve indol NH sinyalleri sırasıyla δ 12,49-12,84, 10,63-11,10 ve 11,09-11,80 ppm de singlet olarak izlenmiştir (Tablo 5-25) (Karalı 2002; Karalı ve ark. 2007; Güzel ve ark. 2008; Hall ve ark. 2009; Ermut ve ark. 2013; Zhang ve ark. 2015).

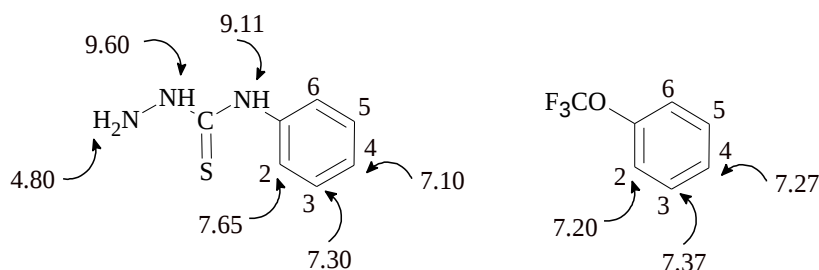


Tablo 5-25: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin ¹H-NMR bulguları (δ ppm)

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

4-Feniltiyosemikarbazid **2a'** nın DMSO-d₆' da alınan spektrumunda tiyosemikarbazid NH₂, N₂ ve N₄ proton sinyalleri sırasıyla δ 4,80, 9,60 ve 9,11 ppm de singlet olarak, fenil C_{2,6}, C_{3,5} ve C₄ protonları ise sırasıyla δ 7,65 (dd), 7,30 (t) ve 7,10 (t) ppm de kaydedilmiştir (SDBS 3257). Bu verilerden hareketle 4-(fenil)tiyosemikarbazid **2a'** nın fenil protonlarının kimyasal kayma değerlerine tiyosemikarbazid artığının etkisi belirlenmiş, benzen protonlarına süstitüent etkisi

hesaplanmıştır. Tiyosemikarbazid artığının *o*- konumdaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azalttığı, *m*- konumdaki fenil protonlarına önemli bir etki yapmadığı, oysa *p*- konumdaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu arttırdığı görülmekte, **2a'** nin fenil proton sinyalleri aşağı alandan başlamak üzere C_{2,6}, C_{3,5} ve C₄ sırası ile pik vermektedir. Triflorometoksibenzenin fenil protonları aşağı alandan başlamak üzere C_{3,5}, C₄ ve C_{2,6} sırası ile δ 7,37, 7,27 ve 7,20 ppm de sinyal vermektedir (SDBS 19827). Fenil protonlarının kimyasal kayma değerlerine triflorometoksi grubunun etkisi triflorometoksibenzenin kimyasal kayma değerleri kullanılarak hesaplanmıştır. 4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri **2b-n'** nin fenil proton sinyalleri hesaplanan bu veriler ve R₁ süstitüentlerinin benzen protonları üzerindeki süstitüent etkileri göz önüne alınarak değerlendirilmiştir (Tablo 5-26) (Erdik 2007 pp. 276-277).

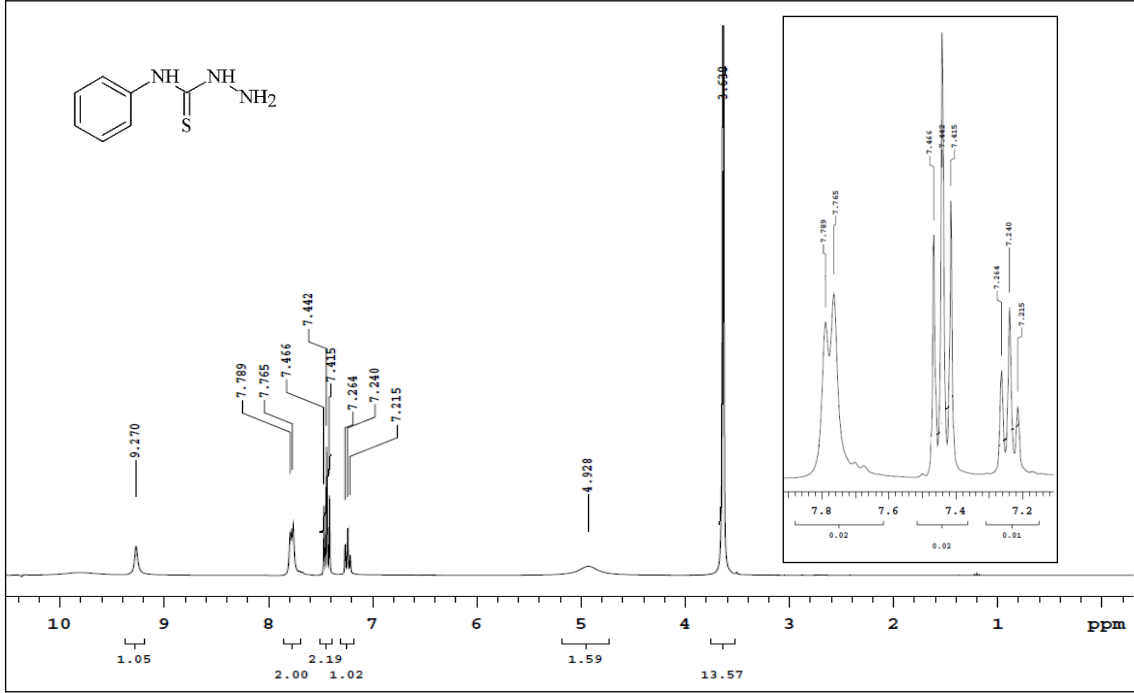


Tablo 5-26: Benzen halkasına bağlı süstitüentlerin kaydırma değerleri

Süstitüent	Süstitüentin pozisyonu		
	orto	meta	para
Tiyosemikarbazid	0,38	0,03	-0,17
CH ₃	-0,20	-0,12	-0,22
C ₂ H ₅	-0,14	-0,06	-0,17
CCl ₃	0,64	0,13	0,10
OCH ₃	-0,48	-0,09	-0,44
OCF ₃	-0,08	0,09	-0,01
SCH ₃	0,37	0,20	0,10
F	-0,26	0,00	-0,04
Cl	0,03	-0,02	-0,09
Br	0,18	-0,08	-0,04

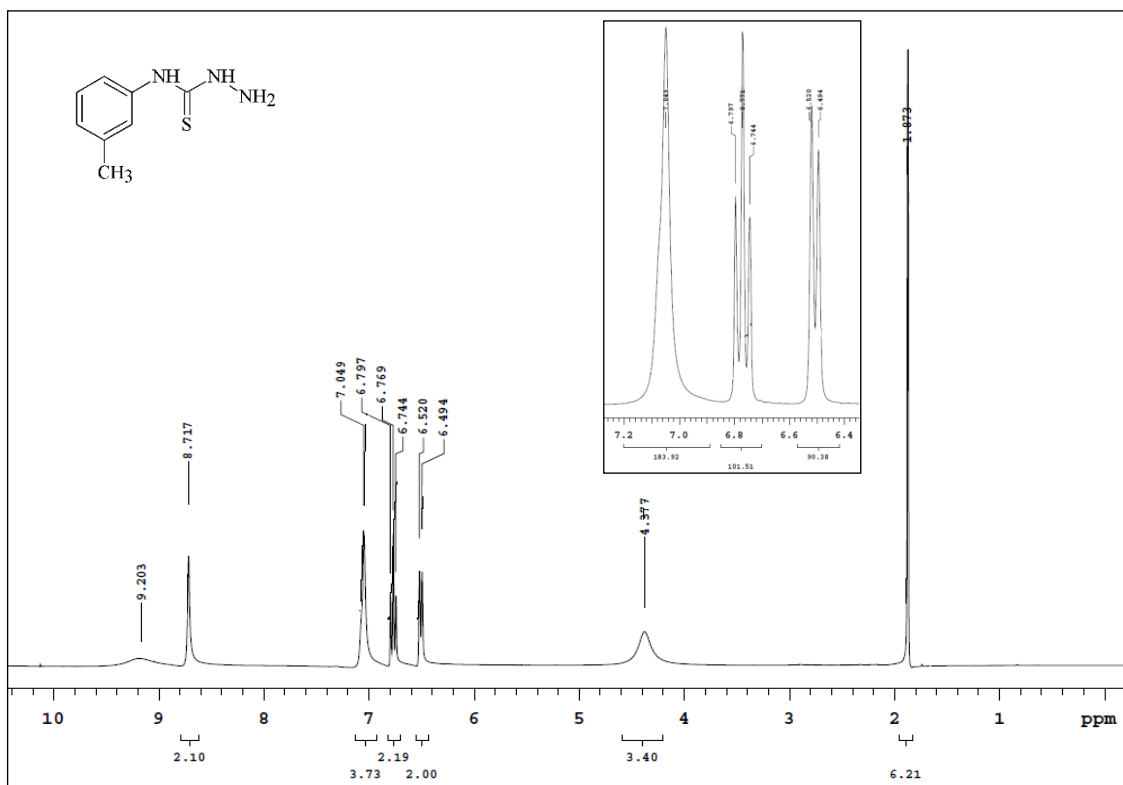
4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri **2a-n'** nin DMSO-d₆ ve 300 MHz' de alınan spektrumlarında tiyosemikarbazid artığı NH₂ sinyalleri δ 4,38-5,59 ppm, tiyoamid N₄-H sinyalleri δ 8,72-10,00 ppm ve tiyoamid N₂-H sinyalleri δ 9,20-9,85 ppm

alanlarında singlet olarak belirlenmiş, tiyoamid N₄ ve N₂ proton sinyalleri bazı türevlerin spektrumlarında döteryum ile değişmesi nedeniyle gözlenememiştir. 4-(Fenil)tiyosemikarbazid **2a'** nın DMSO-d₆' da alınan spektrumunda fenil C_{2,6}, C_{3,5} ve C₄ protonları sırasıyla δ 7,78, 7,44 ve 7,24 ppm de izlenmiştir (Şekil 5-28).

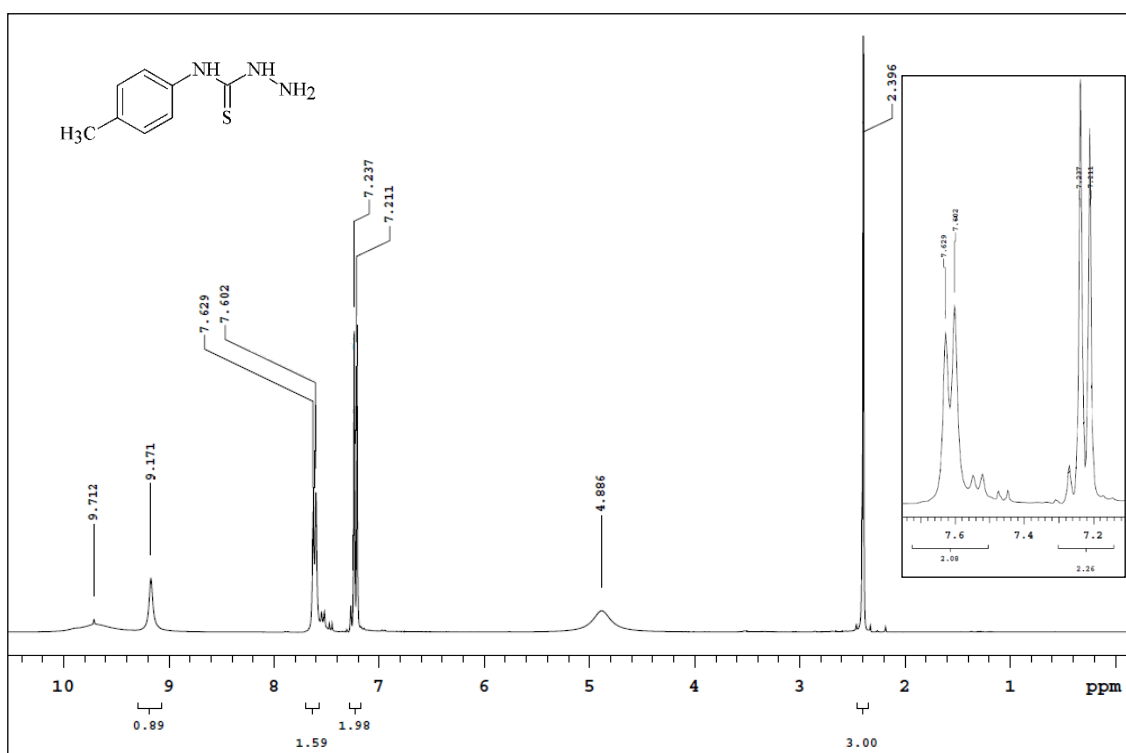


Şekil 5-28: **2a'** nın ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)

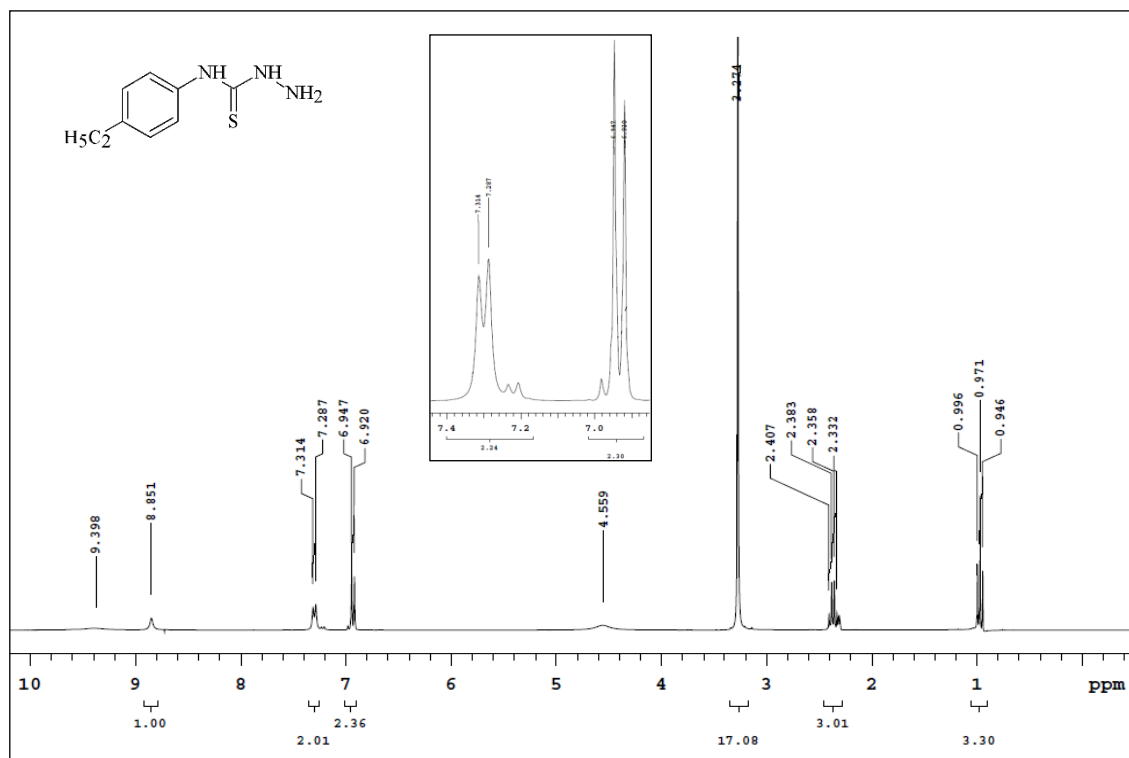
R₁ metil süstitüe 4-(fenil)tiyosemikarbazid türevleri **2b** ve **2c'** nin spektrumlarında metil grubunun elektron verici indüktif etkisi nedeniyle özellikle metilin *o*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunun artması nedeniyle kimyasal kayma değerlerinin daha yukarı alan şiddetine kaydığı gözlenmiştir. Tiyosemikarbazid artığının da etkisi ile aşağı alandan başlamak üzere 4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazid **2b** fenil proton sinyalleri C_{2,6}, C₅ ve C₄ sırası ile, 4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazid **2c** fenil proton sinyalleri C_{2,6} ve C_{3,5} sırası ile belirlenmiştir (Şekil 5-29 ve 5-30). 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid **2e** ve 4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid **2k** fenil proton sinyallerinde de benzer kaymalar belirlenmiş, 4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazid **2m'** nin kimyasal kayma değerlerine klorun önemli bir etki yapmadığı gözlenirken, bu türevlerin de proton sinyalleri C_{2,6} ve C_{3,5} sırası ile izlenmiştir. **2b** ve **2c'** de metil sinyalleri sırasıyla δ 1,87 ve 2,40 ppm de singlet olarak gözlenmiş, **2e'** de etil grubu metil sinyali δ 0,97 ppm de triplet, metilen sinyali 2,37 ppm de quartet olarak belirlenmiştir (Şekil 5-31, 5-32 ve 5-33).



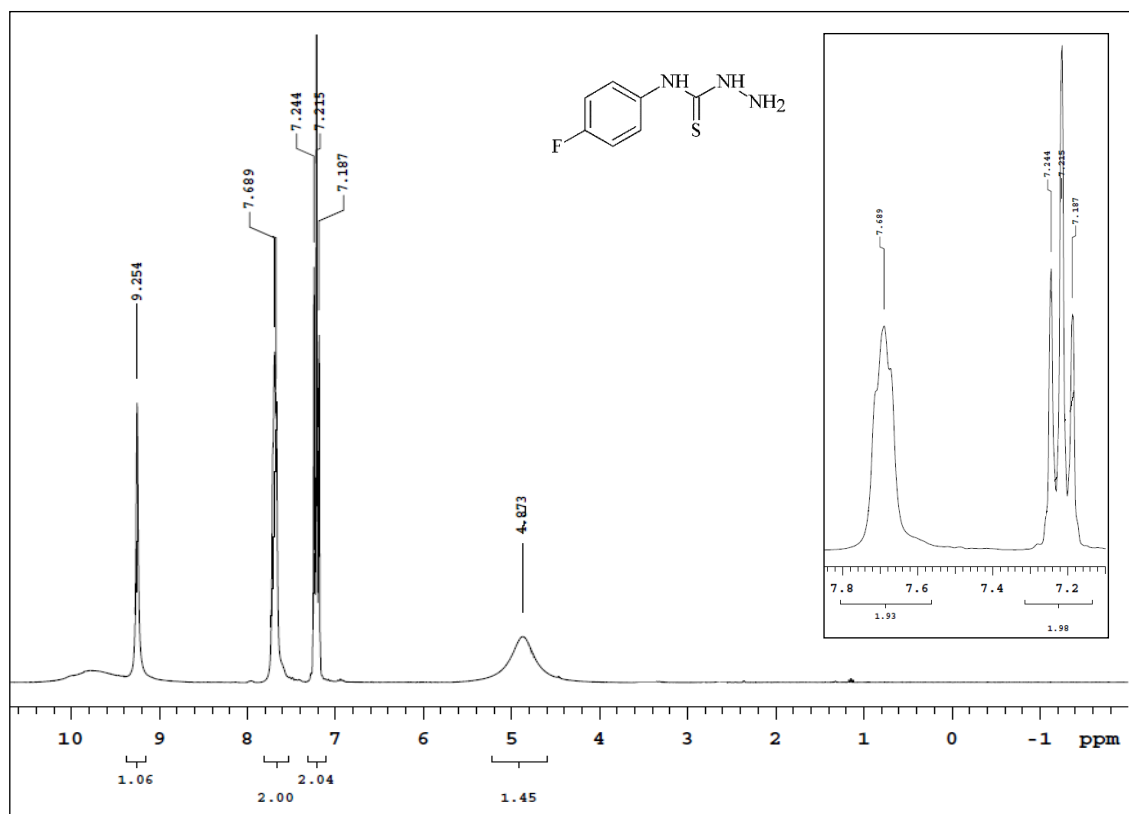
Şekil 5-29: 2b' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)



Şekil 5-30: 2c' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)

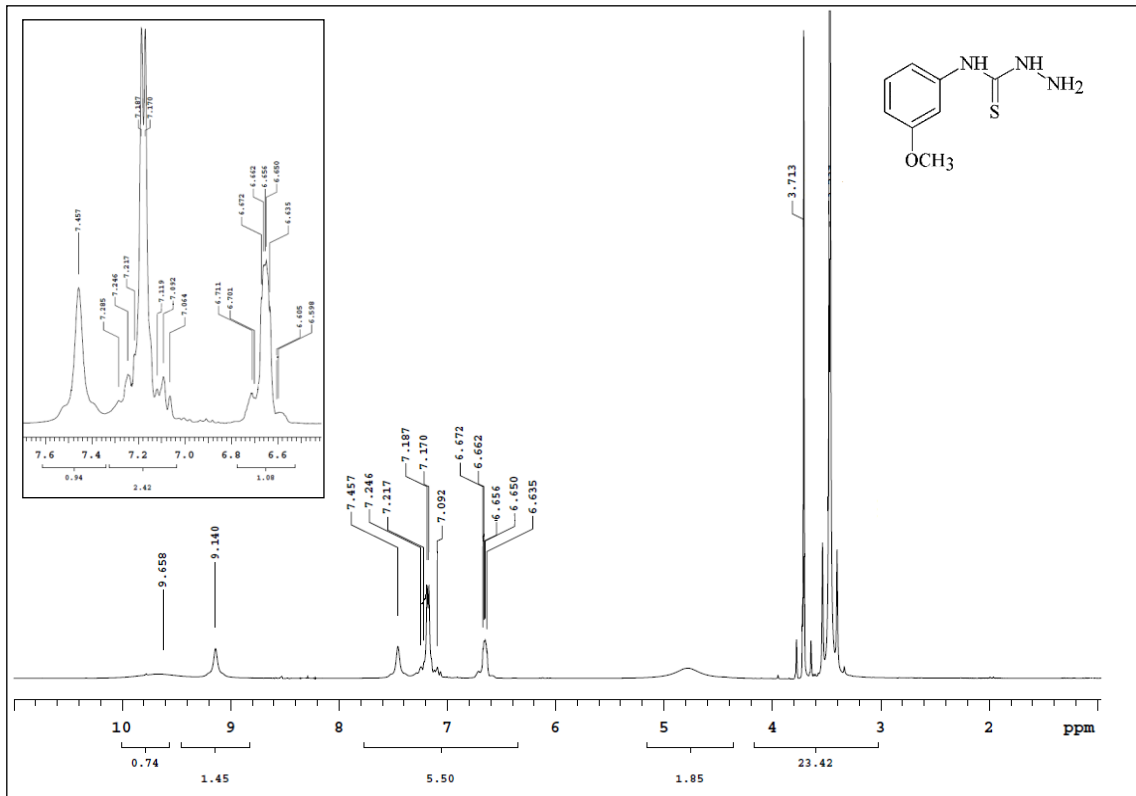


Şekil 5-31: 2e' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-11,00 ppm)

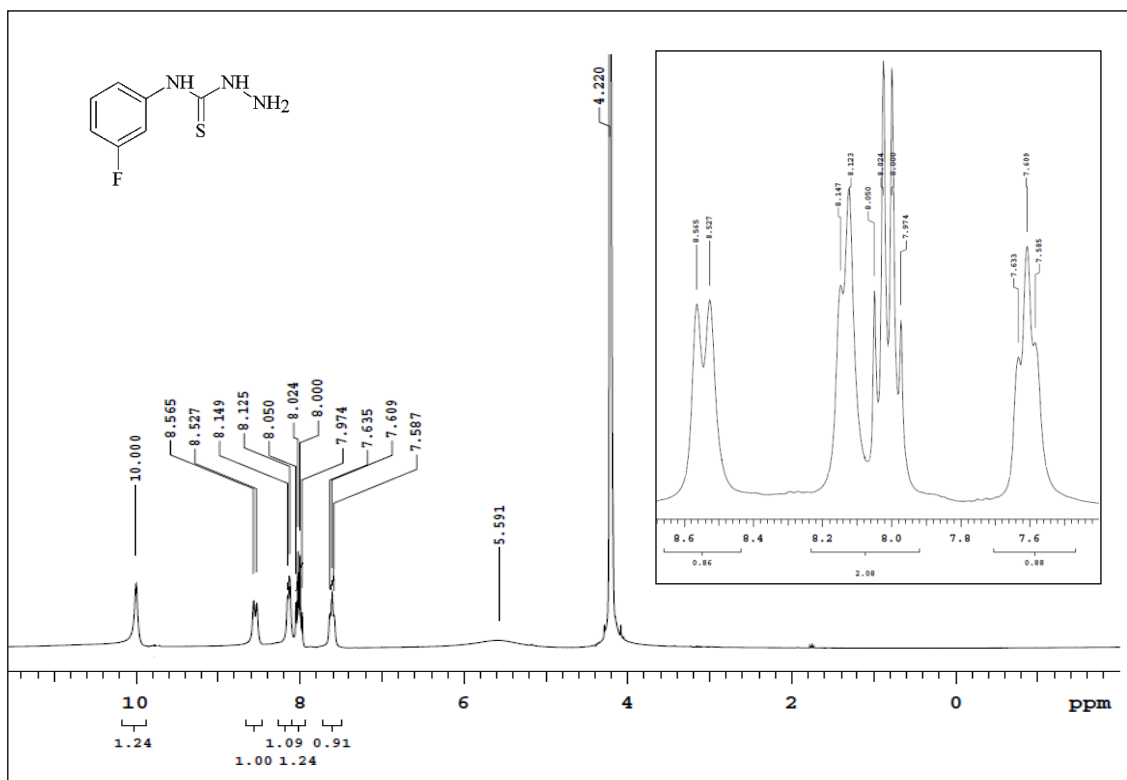


Şekil 5-32: 2k' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-11,00 ppm)

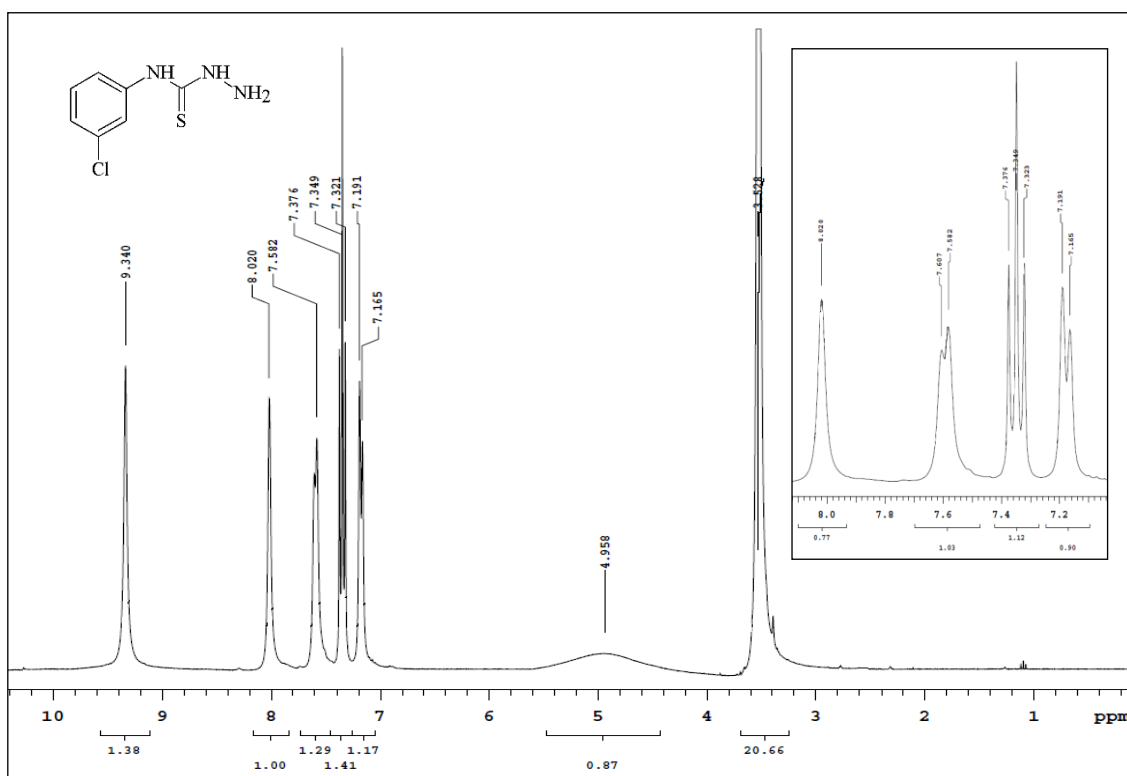
Metoksi grubu özellikle *o*- ve *p*- konumundaki protonları gölgelemekte, tiyosemikarbazid grubu ise *o*-konumundaki protonların elektron yoğunluğunu azaltırken, *p*- konumundaki protonları gölgelemesi nedeniyle 4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazid **2f** fenil C₄ protonu en fazla gölgelenmiş, her iki gruba göre *o*- konumunda yer alan fenil C₂ protonu ise tiyosemikarbazid grubunun elektron çekici etkisi ile en aşağı alanda izlenirken, metoksi grubu δ 3,71 ppm de singlet olarak sinyal vermiştir. 4-(3-Florofenil)tiyosemikarbazid **2j** ve 4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazid **2l** fenil sinyalleri de **2f** sinyalleri gibi aşağı alandan başlamak üzere C₂, C₆, C₅ ve C₄ sırası ile izlenmiştir. **2j**' nin spektrumunda δ 8,55 ppm de gözlenen, en az gölgelenen, tiyosemikarbazid ve floro göre *o*- konumda yer alan fenil C₂ protonu sinyali (*d*, *J*= 11,4 Hz) değerlendirmeyi doğrulamıştır (Şekil 5-35, 5-36 ve 5-37).



Şekil 5-35: **2f** nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)



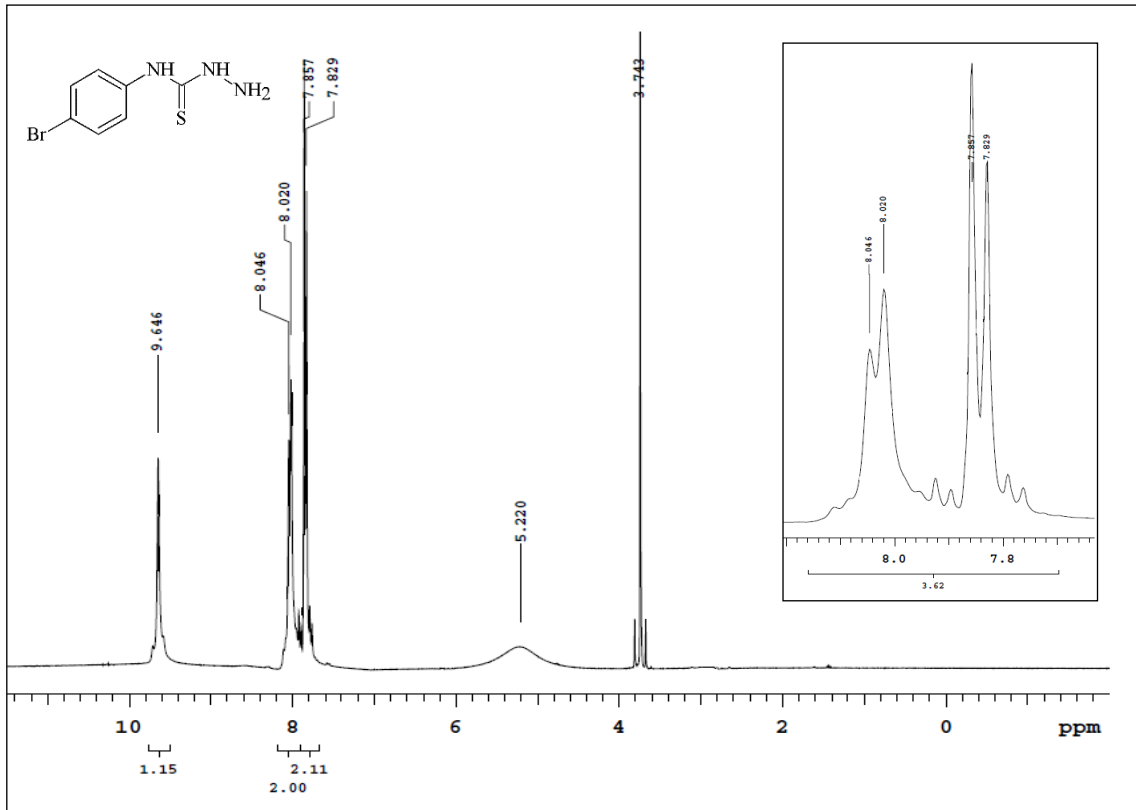
Şekil 5-36: 2j' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)



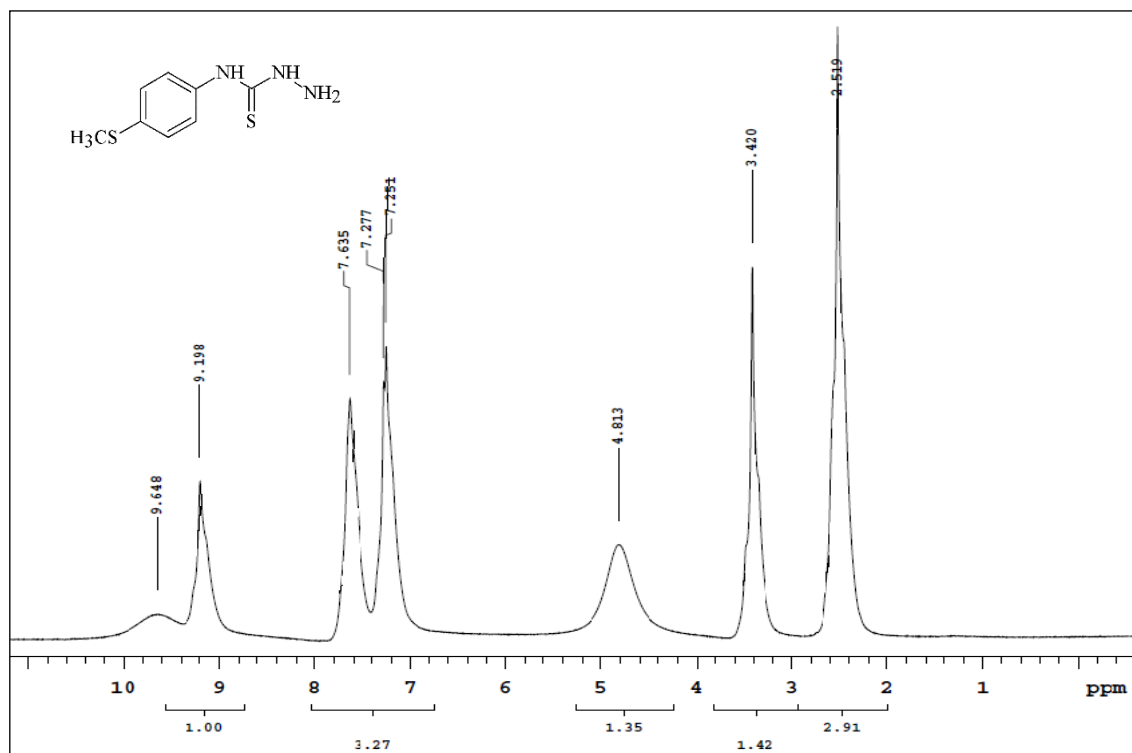
Şekil 5-37: 2l' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)

4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid **2n'** nin spektrumunda bromun *o*- konumdaki fenil protonlarının elektron yoğunluğu kısmen arttırması nedeniyle C_{3,5} proton sinyalleri yukarı alana kayarken, 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazid **2h** proton sinyallerinin tiyometil grubunun özellikle *o*- olmak üzere *m*- konumundaki protonların elektron yoğunluğunu azaltması nedeniyle aşağı alana kaydırıldığı belirlenmiş; fakat her iki türevin proton sinyallerinin sırası değişmemiş, fenil protonları C_{2,6} ve C_{3,5} sırası ile gözlenmiştir. **2h'** de tiyometil sinyali δ 2,52 ppm de singlet olarak saptanmıştır (Şekil 5-38 ve 5-39).

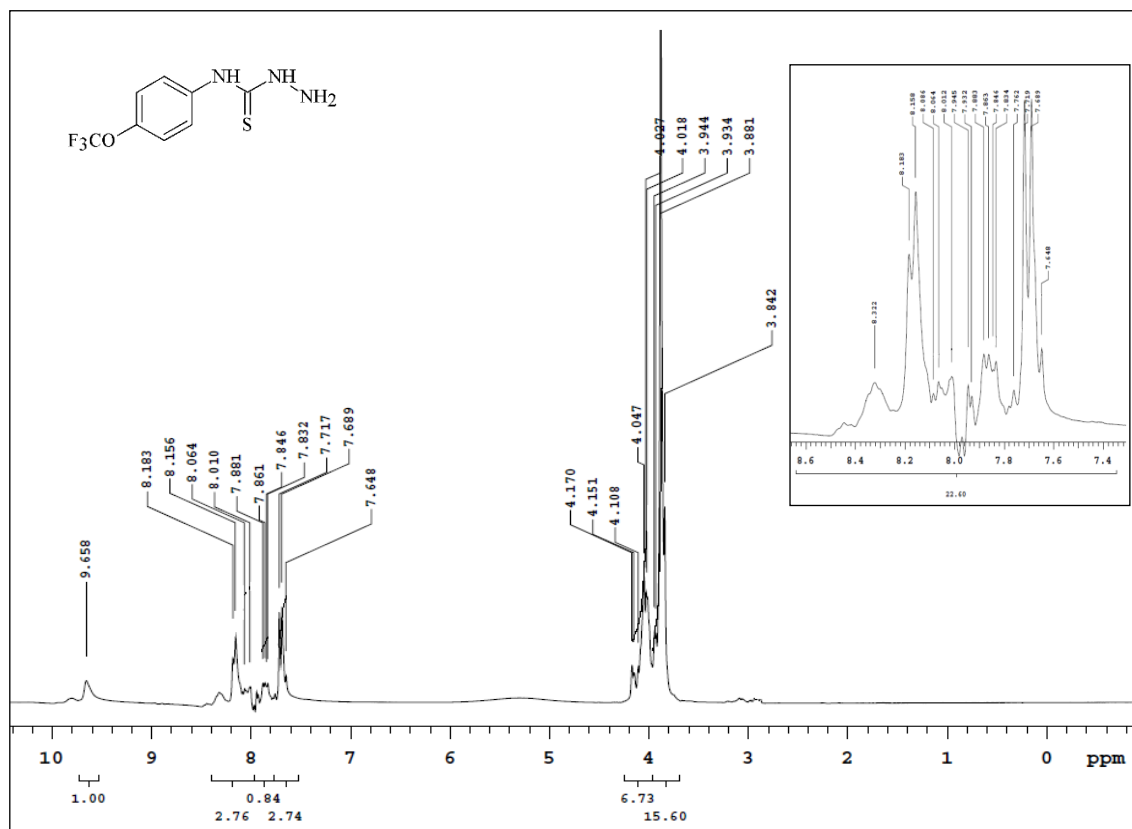
4-(4-Triflorometoksifenil)tiyosemikarbazid **2i'** de triflorometoksi grubu fenil proton sinyallerine önemli bir etki yapmamakta, *o*- konumdaki fenil protonlarını az da olsa gölgelerken, *m*- ve *p*- konumundaki protonların elektron yoğunluğunu biraz azaltmaktadır. Triflorometoksi grubu fenil proton sinyallerinin bölünmesine neden olduğu için **2i'** nin spektrumunda fenil sinyalleri ayrı ayrı değerlendirilememiştir (Şekil 5-40). Bulunan bu değerler hesaplanan rezonanslar ve sübstitüent etkileri ile uyumludur, piklerin bölünme şekilleri ve etkileşme değişmezleri ile doğrulanmıştır (Tablo 5-26 ve 5-27).



Şekil 5-38: **2n'** nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)



Şekil 5-39: 2h' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)



Şekil 5-40: 2i' nin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,00-10,00 ppm)

Tablo 5-27: 4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin ¹H-NMR bulguları (δ ppm)*

Bil.	R ₁	Fenil protonları	R ₁	NH ₂	N ₂ -H	N ₄ -H
2a	H	7,24 (1H, t, J= 7,2 Hz, fen. C ₄ -H) 7,44 (2H, t, J= 7,6 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)
2b	3-CH ₃	6,51 (1H, d, J= 7,8 Hz, fen. C ₄ -H) 6,77 (1H, t, J= 8,0 Hz, fen. C ₅ -H) 7,05 (2H, s, fen. C _{2,6} -H)	1,87 (3H, s)	4,38 (2H, s)	9,20 (1H, s)	8,72 (1H, s)
2c	4-CH ₃	7,22 (2H, d, J= 7,8 Hz, fen. C _{3,5} -H) 7,61 (2H, d, J= 8,1 Hz, fen. C _{2,6} -H)	2,40 (3H, s)	4,89 (2H, s)	9,71 (1H, s)	9,17 (1H, s)
2d	4-CF ₃	7,65 (2H, d, J= 7,5 Hz, fen. C _{2,6} -H) 7,97 (2H, s, fen. C _{3,5} -H)	-	***	***	9,40 (1H, s)
2e	4-C ₂ H ₅	6,93 (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, CH ₂ CH ₃) 2,37 (2H, CH ₂ CH ₃ q)	4,56 (2H, s)	9,40 (1H, s)	8,85 (1H, s)
2f	3-OCH ₃	6,71-6,60 (1H, m, fen. C ₄ -H) 7,06-7,29 (2H, m, fen. C _{5,6} -H) 7,46 (1H, s, fen. C ₂ -H)	3,71 (3H, s)	4,78 (2H, s)	9,66 (1H, s)	9,14 (1H, s)
2h	4-SCH ₃	7,26 (2H, s, fen. C _{3,5} -H) 7,63 (2H, s, fen. C _{2,6} -H)	2,52 (3H, s)	4,81 (1H, s)**	9,65 (1H, s)	9,20 (1H, s)
2i	4-OCF ₃	7,65-8,32 (4H, m, fen. C _{2,3,5,6} -H)	-	5,30 (1H, s)**	9,83 (1H, s)	9,66 (1H, s)
2j	3-F	7,61 (1H, t, J= 7,0 Hz, fen. C ₄ -H) 7,97-8,05 (1H, m, fen. C ₅ -H) 8,13 (1H, d, J= 7,0 Hz, fen. C ₆ -H) 8,55 (1H, d, J= 11,4 Hz, fen. C ₂ -H)	-	5,59 (1H, s)**	***	10,00 (1H, s)
2k	4-F	7,22 (2H, t, J= 8,5 Hz, fen. C _{3,5} -H) 7,69 (2H, s, fen. C _{2,6} -H)	-	4,87 (1H, s)**	9,80 (1H, s)	9,25 (1H, s)
2l	3-Cl	7,18 (1H, d, J= 7,8 Hz, fen. C ₄ -H) 7,35 (1H, t, J= 8,1 Hz, fen. C ₅ -H) 7,59 (1H, d, J= 7,8 Hz, fen. C ₆ -H) 8,02 (1H, s, fen C ₂ -H)	-	4,96 (1H, s)**	***	9,34 (1H, s)
2m	4-Cl	7,45-7,68 (2H, m, fen. C _{3,5} -H) 7,88-8,04 (2H, m, fen. C _{2,6} -H)	-	5,06 (1H, s)**	***	9,51 (1H, s)
2n	4-Br	7,84 (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)

* 300 MHz, DMSO-d₆

** Döteryum ile değıştiğı için integral değeri düşük saptanmıştır.

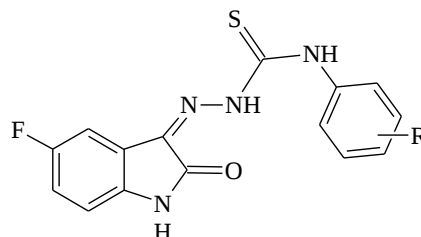
*** Döteryum ile değıştiğı için gözlenememiştir.

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6a-n ve 7a-n**' nin DMSO- d_6 ' da alınan spektrumlarında imin grubuna komşu olan tiyoamid N₂ protonu, δ 12,55-12,73 ppm, fenil grubuna komşu olan tiyoamid N₄ protonu δ 10,73-11,00 ppm alanlarında singlet olarak gözlenmiş ve D₂O değişimi ile kanıtlanmıştır. SH protonuna ait bir pik gözlenmemesi tüm tiyosemikarbazon türevlerinin tiyon formunda olduğunu göstermiştir. Tiyoamid N₂ ve N₄ proton sinyalleri molekül içi ve/ veya moleküller arası hidrojen bağları nedeniyle protonun etrafındaki elektron yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak daha aşağı alanda izlenmiştir. **6c** ve **7l**' nin ¹H-NMR spektrumları, molekülde yer alan heteroatom protonlarının rezonans değerlerini doğrulamak için, D₂O ilavesi ile tekrar alınmıştır. **6c**' de δ 12,55 ve 10,78 ppm, **7l**' de δ 12,67 ve 10,86 ppm de belirlenen tiyoamid N₂-H ve N₄-H sinyalleri döteryumla değişmiş ve spektrumlarda gözlenmemiştir (Şekil 4-12 ve 4-102).

Bileşiklerin spektrumlarında 2-indolinon halkası laktam NH sinyali izlenmezken, **6a-n** türevlerinde 1-metil grubu sinyallerinin δ 3,20-3,22 ppm alanında singlet, **7a-n** türevlerinde 1-etil grubunun metil sinyallerinin δ 1,19 veya 1,20 ppm de triplet ($J= 7,2-7,3$ Hz) ve metilen sinyallerinin δ 3,78-3,80 ppm alanında quartet ($J= 7,2-7,3$ Hz) gözlenmesi 1-alkilasyonu kanıtlamaktadır. 1-Metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazonun spektrumunda metil sinyalleri δ 3,21 ppm de (SDBS 6658), 1-metil-5-metil/ triflorometoksi-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin spektrumlarında bu sinyaller δ 3,14-3,29 ppm alanında 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 1-etil grubunun metil sinyalleri δ 1,20 ppm, metilen sinyalleri δ 3,77 ppm de kaydedilmiştir (Thanh ve ark. 2016).

2-İndolinon halkasının 3- konumundaki azometin grubunun anizotropik etkisi ile indol C₄ ve C₆ protonları daha az gölgelenmekte ve aşağı alanda sinyal vermektedir. Anilid NH grubunun elektron veren mezomerik etkisiyle en çok C₅ ve C₇ protonlarını gölgelenmekte, indol proton sinyalleri yukarı alandan başlamak üzere C₇, C₅, C₆ ve C₄ sırası ile izlenmektedir. 5-Floro-2-indolinon halkasında floro göre *o*- konumdaki C₄ ve C₆ protonları flor grubunun elektron veren mezomerik etkisi ile gölgelenerek daha yukarı alana kaymakta, *m*- konumundaki indol C₇ protonunun kimyasal kayma değerleri değişmemektedir. Süstitüent etkileri, gözlenen bölünme şekilleri ve etkileşme değişmezi değerleri göz önüne alınarak değerlendirme yapıldığında 5-floro-2-indolinon

türevlerinde proton sinyalleri nonsüstitüe 2-indolinon türevlerinde olduğu gibi yukarı alandan başlamak üzere C₇, C₆ ve C₄ sırası ile gözlenmektedir (Tablo 5-28) (Karalı ve ark. 2007; Pervez ve ark. 2013; Karalı ve ark. 2017).



Tablo 5-28: 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

R	C ₄ -H	C ₆ -H	C ₇ -H
H	7,65 (dd, J = 8,0; 2,7 Hz)	7,20 (td, J = 8,3; 2,7 Hz)	6,93 (dd, J = 8,5; 4,1 Hz)
4-F	7,43-7,46 (m)	7,03 (td, J = 8,8; 2,5 Hz)	6,78 (dd, J = 8,5; 4,1 Hz)
4-Cl	7,45 (dd, J = 8,1; 2,6 Hz)	7,05 (td, J = 9,0; 2,7 Hz)	6,78 (dd, J = 8,6; 4,2 Hz)
4-CH ₃	7,48 (dd, J = 8,2; 2,6 Hz)	7,04 (td, J = 9,3; 2,6 Hz)	6,78 (dd, J = 8,6; 4,2 Hz)
4-NO ₂	7,63 (dd, J = 7,8; 2,4 Hz)	7,24 (td, J = 9,0; 2,2 Hz)	6,95 (dd, J = 8,5; 4,1 Hz)
3-CF ₃	7,63 (dd, J = 8,1; 2,4 Hz)	7,22 (td, J = 8,7; 2,7 Hz)	6,94 (dd, J = 8,7; 4,2 Hz)
4-OCF ₃	7,60 (dd, J = 8,1; 2,7 Hz)	7,21 (td, J = 9,3; 2,7 Hz)	6,94 (dd, J = 8,4; 4,2 Hz)
2-F	7,55 (dd, J = 8,1; 2,4 Hz)	7,22 (td, J = 9,3; 2,4 Hz)	6,95 (dd, J = 8,4; 4,2 Hz)
4-SO ₂ NH ₂	7,62 (dd, J = 8,3; 2,4 Hz)	7,20 (dd, J = 8,8; 2,4 Hz)	6,94 (dd, J = 8,3; 3,9 Hz)

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6a-n** ve **7a-n'** nin spektrumlarında (**6j** hariç) indol C₄ protonu F ile *o*-, C₆ protonu ile *m*-eşleşmesi yaparak δ 7,63-7,69 ppm alanında dublet dublet (J = 7,8-8,8 ve 2,4-2,9 Hz) şeklinde gözlenmiş, **6j'** de bu sinyal δ 7,59-7,65 ppm alanında fenil C₂ protonu ile birlikte multipler olarak izlenmiştir. İndol C₆ protonu genellikle C₇ protonu ve F ile *o*-eşleşmesi yaparak δ 7,27-7,30 ppm alanında tripletin dubleti (J = 8,8-9,3 ve 2,4-2,9 Hz) şeklinde sinyal verirken, **6a**, **6l** ve **7a'** da fenil C₄ protonu ile birlikte δ

7,26-7,35 ppm de multiplet, **6f'** de fenil C₂ protonu ile birlikte δ 7,26-7,28 ppm de multiplet, **6h ve 7b'** de 7,25-7,32 ppm de multiplet, **7f'** de indol C₇ ve fenil C_{2,6} protonları ile birlikte δ 7,20-7,34 ppm de multiplet, **7k'** da indol C₇ ve fenil C_{3,5} protonları ile birlikte δ 7,23-7,33 ppm de multiplet olarak belirlenmiştir.

1-Metil sübstitüe 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevleri **6a-n'** de indol C₇ protonu C₆ protonu ile *o*-, F ile *m*-eşleşmesi yaparak δ 7,14-7,16 ppm alanında dublet dublet ($J= 8,5-8,8$ ve $3,9-4,4$ Hz) şeklinde sinyal vermiştir. 1-Etil sübstitüe 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevleri **7a-n'** de indol C₇ proton sinyali genellikle C₆ protonu ile *o*-, F ile *m*-eşleşmesi yaparak δ 7,21-7,24 ppm alanında dublet dublet ($J= 8,4-8,8$ ve $4,0-4,4$ Hz) şeklinde gözlenirken, **7c'** de δ 7,20-7,23 ppm de multiplet, **7f ve 7k'** da indol C₇ ve fenil protonları ile birlikte δ 7,20-7,34 ppm de multiplet olarak belirlenmiştir. 1-Nonsübstitüe 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinde genellikle indol C₇ protonu δ 6,78-6,95 ppm alanında dublet dublet ($J= 8,3-8,7$ ve $3,9-4,2$ Hz) şeklinde sinyal vermektedir (Tablo 5-28) (Karalı ve ark. 2007; Pervez ve ark. 2013; Karalı ve ark. 2017).

1-Alkilasyon indol C₄ ve C₆ protonlarının kimyasal kayma değerlerinde önemli bir değişiklik oluşturmazken, indol C₇ proton sinyalini aşağı alana kaydırmıştır. 1-Metil sübstitüe **6a-n** türevlerinde bu kayma 1-nonsübstitüe türevlere kıyasla yaklaşık 0,30 ppm iken, **7a-n** türevlerinde etil grubunun etkisi ile yaklaşık 0,35 ppm olarak belirlenmiştir. Bu piklere ait etkileşme değişmezi değerlerinin literatüre uygun olması bulgularımızı doğrulamış, bu bulgular HSQC-2D ve HMBC-2D bulguları ile desteklenmiştir (Tablo 5-29 ve 5-30).

R₁ nonsübstitüe 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6a ve 7a'** nın spektrumlarında tiyosemikarbazid grubunun *o*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azaltması nedeniyle kimyasal kayma değerleri aşağı alana kaymış ve fenil C_{2,6} proton sinyalleri sırasıyla δ 7,60 ve 7,61 ppm de dublet (*o*-eşleşmesi, $J= 7,8$ ve $8,3$ Hz) olarak izlenmiştir. Her iki maddede fenil C_{3,5} proton sinyalleri δ 7,43 ppm de triplet (*o*-eşleşmesi, $J= 7,8$ Hz), fenil C₄ protonları indol C₆ protonları ile birlikte δ 7,26-7,32 ppm alanında multiplet olarak gözlenmiştir. Bulunan bu değerler hesaplanan rezonanslar ve sübstitüent etkileri ile uyumludur (Tablo 5-26 ve 5-31).

Tablo 5-29: 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ¹H-NMR bulguları (δ ppm)

Bileşik	R ₁	R ₂	1-Sübstitüe-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R ₁	R ₂	N ₂ -H	N ₄ -H
6a	H	CH ₃	7,16 (1H, dd, <i>J</i> =8,8; 3,9 Hz, ind.C ₇ -H) 7,27-7.32 (2H, m, ind.C ₆ -H, fen.C ₄ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,7 Hz, ind.C ₄ -H)	7,27-7.32 (2H, m, ind.C ₆ -H, fen.C ₄ -H) 7,43 (2H, t, <i>J</i> =7,8 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,60 (2H, d, <i>J</i> =7,8 Hz, fen.C _{2,6} -H)		3,22 (3H, s)	12,55 (1H, s)	10,76 (1H, s)
6b	3-CH ₃	CH ₃	7,15 (1H, dd, <i>J</i> =8,8; 4,0 Hz, ind.C ₇ -H) 7,29 (1H, td, <i>J</i> =8,8; 2,4 Hz, ind.C ₆ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,4 Hz, ind.C ₄ -H)	7,09 (1H, d, <i>J</i> =7,6 Hz, fen.C ₄ -H) 7,30 (1H, t, <i>J</i> =7,6 Hz, fen.C ₅ -H) 7,39 (1H, s, fen.C ₂ -H) 7,42 (1H, d, <i>J</i> =8,0 Hz, fen.C ₆ -H)	2,33 (3H, s, CH ₃)	3,21 (3H, s)	12,56 (1H, s)	10,79 (1H, s)
6c	4-CH ₃	CH ₃	7,15 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,0 Hz, ind.C ₇ -H) 7,28 (1H, td, <i>J</i> =9,0; 2,8 Hz, ind.C ₆ -H) 7,66 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,8 Hz, ind.C ₄ -H)	7,22 (2H, d, <i>J</i> =8,0 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,46 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Hz, fen.C _{2,6} -H)	2,31 (3H, s, CH ₃)	3,21 (3H, s)	12,55 (1H, s)	10,78 (1H, s)
6d	4-CF ₃	CH ₃	7,16 (1H, dd, <i>J</i> =8,8; 4,4 Hz, ind.C ₇ -H) 7,30 (1H, td, <i>J</i> =9,2; 2,8 Hz, ind.C ₆ -H) 7,65 (1H, dd, <i>J</i> =8,4; 2,8 Hz, ind.C ₄ -H)	7,79 (2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz, fen.C _{2,6} -H) 7,93 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Hz, fen.C _{3,5} -H)		3,22 (3H, s)	12,71 (1H, s)	10,98 (1H, s)
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	7,15 (1H, dd, <i>J</i> =8,8; 4,0 Hz, ind.C ₇ -H) 7,28 (1H, td, <i>J</i> =8,8; 2,8 Hz, ind.C ₆ -H) 7,65 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,8 Hz, ind.C ₄ -H)	7,25 (2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,49 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Hz, fen.C _{2,6} -H)	1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,6 Hz, CH ₂ CH ₃) 2,62 (2H, q, <i>J</i> =7,6 Hz, CH ₂ CH ₃)	3,21 (3H, s)	12,56 (1H, s)	10,76 (1H, s)
6f	3-OCH ₃	CH ₃	7,14 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,0 Hz, ind.C ₇ -H) 7,26-7,28 (2H, m, ind.C ₆ -H, fen.C ₂ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,6 Hz, ind.C ₄ -H)	6,85 (1H, dd, <i>J</i> =8,2; 2,4 Hz, fen.C ₄ -H) 7,22 (1H, d, <i>J</i> =7,8 Hz, fen.C ₆ -H) 7,26-7,28 (2H, m, ind.C ₆ -H, fen.C ₂ -H) 7,32 (1H, t, <i>J</i> =8,2 Hz, fen.C ₅ -H)	3,78 (3H, s, OCH ₃)	3,21 (3H, s)	12,58 (1H, s)	10,78 (1H, s)
6g	4-OCH ₃	CH ₃	7,16 (1H, dd, <i>J</i> =8,5; 4,1 Hz, ind.C ₇ -H) 7,30 (1H, td, <i>J</i> =9,3; 2,9 Hz, ind.C ₆ -H) 7,66 (1H, dd, <i>J</i> =7,8; 2,4 Hz, ind.C ₄ -H)	6,98 (2H, d, <i>J</i> =9,3 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,46 (2H, d, <i>J</i> =9,3 Hz, fen.C _{2,6} -H)	3,78 (3H, s, OCH ₃)	3,22 (3H, s)	12,55 (1H, s)	10,76 (1H, s)

Tablo 5-29: 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ¹H-NMR bulguları (δ ppm) (Devam)

Bileşik	R ₁	R ₂	1-Sübstitüe-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R ₁	R ₂	N ₂ -H	N ₄ -H
6h	4-SCH ₃	CH ₃	7,15 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,0 Hz, ind.C ₇ -H) 7,26-7,32 (1H, m, ind.C ₆ -H) 7,64 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,7 Hz, ind.C ₄ -H)	7,30 (2H, d, <i>J</i> =8,6 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,55 (2H, d, <i>J</i> =8,6 Hz, fen.C _{2,6} -H)	2,49 (3H, s, SCH ₃)	3,21 (3H, s)	12,56 (1H, s)	10,81 (1H, s)
6i	4-OCF ₃	CH ₃	7,16 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,4 Hz, ind.C ₇ -H) 7,29 (1H, td, <i>J</i> =9,2; 2,8 Hz, ind.C ₆ -H) 7,63 (1H, dd, <i>J</i> =8,4; 2,8 Hz, ind.C ₄ -H)	7,42 (2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,74 (2H, d, <i>J</i> =9,2 Hz, fen.C _{2,6} -H)		3,21 (3H, s)	12,64 (1H, s)	10,89 (1H, s)
6j	3-F	CH ₃	7,14 (1H, dd, <i>J</i> =8,7; 3,9 Hz, ind.C ₇ -H) 7,28 (1H, td, <i>J</i> =9,0; 2,7 Hz, ind.C ₆ -H) 7,59-7,65 (2H, m, ind.C ₄ -H, fen.C ₂ -H)	7,09-7,16 (1H, m, fen.C ₄ -H) 7,43-7,51 (2H, m, fen.C _{5,6} -H) 7,59-7,65 (2H, m, ind.C ₄ -H, fen.C ₂ -H)		3,20 (3H, s)	12,62 (1H, s)	10,86 (1H, s)
6k	4-F	CH ₃	7,15 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,2 Hz, ind.C ₇ -H) 7,29 (1H, td, <i>J</i> =8,8; 2,8 Hz, ind.C ₆ -H) 7,64 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,8 Hz, ind.C ₄ -H)	7,26 (2H, t, <i>J</i> =8,8 Hz, fen.C _{3,5} -H), 7,60 (2H, dd, <i>J</i> =8,8; 4,8 Hz, fen.C _{2,6} -H)		3,21 (3H, s)	12,59 (1H, s)	10,82 (1H, s)
6l	3-Cl	CH ₃	7,16 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,0 Hz, ind.C ₇ -H) 7,28-7,35 (2H, m, ind.C ₆ -H, fen.C ₄ -H) 7,65 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,5 Hz, ind.C ₄ -H)	7,28-7,35 (2H, m, ind.C ₆ -H, fen.C ₄ -H) 7,45 (1H, t, <i>J</i> =8,0 Hz, fen.C ₅ -H) 7,63-7,66 (1H, m, fen.C ₆ -H) 7,77 (1H, dd, <i>J</i> =2,0; 2,0 Hz, fen.C ₂ -H)		3,21 (3H, s)	12,64 (1H, s)	10,88 (1H, s)
6m	4-Cl	CH ₃	7,15 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,0 Hz, ind.C ₇ -H) 7,29 (1H, td, <i>J</i> =9,2; 2,8 Hz, ind.C ₆ -H) 7,63 (1H, dd, <i>J</i> =8,8; 2,8 Hz, ind.C ₄ -H)	7,48 (2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,65 (2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz, fen.C _{2,6} -H)		3,21 (3H, s)	12,63 (1H, s)	10,85 (1H, s)
6n	4-Br	CH ₃	7,16 (1H, dd, <i>J</i> =8,5; 4,1 Hz, ind.C ₇ -H) 7,30 (1H, td, <i>J</i> =9,3; 2,9 Hz, ind.C ₆ -H) 7,65 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,7 Hz, ind.C ₄ -H)	7,61 (4H, s, fen.C _{2,3,5,6} -H)		3,22 (3H, s)	12,64 (1H, s)	10,85 (1H, s)

Tablo 5-30: 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ¹H-NMR bulguları (δ ppm)

Bileşik	R ₁	R ₂	1-Süstitüe-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R ₁	R ₂	N ₂ -H	N ₄ -H
7a	H	C ₂ H ₅	7,22 (1H, dd, <i>J</i> =8,5; 4,1 Hz, ind.C ₇ -H) 7,26-7,30 (2H, m, ind.C ₆ -H, fen.C ₄ -H) 7,68 (1H, dd, <i>J</i> =8,1; 2,7 Hz, ind.C ₄ -H)	7,26-7,30 (2H, m, ind.C ₆ -H, fen.C ₄ -H) 7,43 (2H, t, <i>J</i> =7,8 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,61 (2H, d, <i>J</i> =8,3 Hz, fen.C _{2,6} -H)		1,20 (3H, t, <i>J</i> =7,3 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,79 (2H, q, <i>J</i> =7,3 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,61 (1H, s)	10,84 (1H, s)
7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	7,22 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,0 Hz, ind.C ₇ -H) 7,25-7,32 (1H, m, ind.C ₆ -H) 7,68 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,8 Hz, ind.C ₄ -H)	7,08 (1H, d, <i>J</i> =7,6 Hz, fen.C ₄ -H) 7,30 (1H, t, <i>J</i> =7,6 Hz, fen.C ₅ -H) 7,40 (1H, s, 1H, fen.C ₂ -H) 7,42 (1H, d, <i>J</i> =7,6 Hz, fen.C ₆ -H)	2,33 (3H, s, CH ₃)	1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,58 (1H, s)	10,79 (1H, s)
7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	7,20-7,23 (1H, m, ind.C ₇ -H) 7,28 (1H, td, <i>J</i> =9,0; 2,8 Hz, ind.C ₆ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,8 Hz, ind.C ₄ -H)	7,22 (2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,46 (2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz, fen.C _{2,6} -H)	2,31 (3H, s, CH ₃)	1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,58 (1H, s)	10,79 (1H, s)
7d	4-CF ₃	C ₂ H ₅	7,23 (1H, dd, <i>J</i> =8,7; 4,2 Hz, ind.C ₇ -H) 7,30 (1H, td, <i>J</i> =9,0; 2,7 Hz, ind.C ₆ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,6 Hz, ind.C ₄ -H)	7,79 (2H, d, <i>J</i> =8,7 Hz, fen.C _{2,6} -H) 7,93 (2H, d, <i>J</i> =8,5 Hz, fen.C _{3,5} -H)		1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,73 (1H, s)	11,00 (1H, s)
7e	4-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	7,21 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,2 Hz, ind.C ₇ -H) 7,27 (1H, td, <i>J</i> =9,2; 2,7 Hz, ind.C ₆ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,6 Hz, ind.C ₄ -H)	7,25 (2H, d, <i>J</i> =8,3 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,49 (2H, d, <i>J</i> =8,3 Hz, fen.C _{2,6} -H)	1,18 (3H, t, <i>J</i> =7,6 Hz, CH ₂ CH ₃), 2,62 (2H, q, <i>J</i> =7,6 Hz, CH ₂ CH ₃)	1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,58 (1H, s)	10,77 (1H, s)
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	7,20-7,34 (4H, m, ind.C ₆ -H, ind.C ₇ -H, fen.C _{2,6} -H) 7,69 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,6 Hz, ind.C ₄ -H)	6,84; 6,86 (1H, ddd, <i>J</i> =8,2; 2,5 Hz; 8,2; 2,5 Hz, fen.C ₄ -H) 7,20-7,34 (4H, m, ind.C ₆ -H, ind.C ₇ -H, fen.C _{2,6} -H) 7,32 (1H, t, <i>J</i> =8,1 Hz, fen.C ₅ -H)	3,77 (3H, s, OCH ₃)	1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,61 (1H, s)	10,79 (1H, s)
7g	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	7,23 (1H, dd, <i>J</i> =8,8; 4,4 Hz, ind.C ₇ -H) 7,29 (1H, td, <i>J</i> =8,8; 2,4 Hz, ind.C ₆ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =7,8; 2,4 Hz, ind.C ₄ -H)	6,97 (2H, d, <i>J</i> =9,3 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,46 (2H, d, <i>J</i> =9,3 Hz, fen.C _{2,6} -H)	3,77 (3H, s, OCH ₃)	1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,56 (1H, s)	10,73 (1H, s)

Tablo 5-30: 1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin ¹H-NMR bulguları (δ ppm) (Devam)

Bileşik	R ₁	R ₂	1-Süstitüe-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion protonları	Fenil protonları	R ₁	R ₂	N ₂ -H	N ₄ -H
7h	4-SCH ₃	C ₂ H ₅	7,22 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,2 Hz, ind.C ₇ -H) 7,28 (1H, td, <i>J</i> =9,2; 2,6 Hz, ind.C ₆ -H) 7,66 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,6 Hz, ind.C ₄ -H)	7,30 (2H, d, <i>J</i> =8,6 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,57 (2H, d, <i>J</i> =8,6 Hz, fen.C _{2,6} -H)	2,49 (3H, s, SCH ₃)	1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,61 (1H, s)	10,81 (1H, s)
7i	4-OCF ₃	C ₂ H ₅	7,22 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,2 Hz, ind.C ₇ -H) 7,28 (1H, td, <i>J</i> =9,0; 2,4 Hz, ind.C ₆ -H) 7,64 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,8 Hz, ind.C ₄ -H)	7,42 (2H, d, <i>J</i> =8,0 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,74 (2H, d, <i>J</i> =9,2 Hz, fen.C _{2,6} -H)		1,20 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,66 (1H, s)	10,89 (1H, s)
7j	3-F	C ₂ H ₅	7,22 (1H, dd, <i>J</i> =8,7; 4,2 Hz, ind.C ₇ -H) 7,29 (1H, td, <i>J</i> =9,0; 2,6 Hz, ind.C ₆ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,6 Hz, ind.C ₄ -H)	7,09-7,14 (1H, m, fen.C ₄ -H) 7,43-7,52 (2H, m, fen.C _{5,6} -H) 7,60; 7,63 (1H, 2dd, <i>J</i> =10,9; 2,2 Hz; 10,8; 2,1 Hz, fen.C ₂ -H)		1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,67 (1H, s)	10,88 (1H, s)
7k	4-F	C ₂ H ₅	7,23-7,33 (4H, m, ind.C _{6,7} -H, fen.C _{3,5} -H) 7,66 (1H, dd, <i>J</i> =7,8; 2,6 Hz, ind.C ₄ -H)	7,23-7,33 (4H, m, ind.C _{6,7} -H, fen.C _{3,5} -H) 7,58-7,62 (2H, m, fen.C _{2,6} -H)		1,20 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,80 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,63 (1H, s)	10,87 (1H, s)
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	7,22 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,2 Hz, ind.C ₇ -H) 7,28 (1H, td, <i>J</i> =9,2; 2,7 Hz, ind.C ₆ -H) 7,66 (1H, dd, <i>J</i> =8,0; 2,9 Hz, ind.C ₄ -H)	7,32, 7,34 (1H, 2dd, <i>J</i> =8,1; 2,1 Hz; 8,1; 2,1 Hz, fen.C ₄ -H) 7,45 (1H, t, <i>J</i> =8,1 Hz, fen.C ₅ -H) 7,64; 7,66 (1H, 2dd, <i>J</i> =8,1; 2,0 Hz; 8,0; 2,0 Hz, fen.C ₆ -H) 7,78 (1H, dd <i>J</i> =2,0; 2,0 Hz, fen.C ₂ -H)		1,19 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,78 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,67 (1H, s)	10,86 (1H, s)
7m	4-Cl	C ₂ H ₅	7,24 (1H, dd, <i>J</i> =8,6; 4,2 Hz, ind.C ₇ -H) 7,30 (1H, td, <i>J</i> =8,8; 2,4 Hz, ind.C ₆ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =7,2; 2,0 Hz, ind.C ₄ -H)	7,50 (2H, d, <i>J</i> =8,4 Hz, fen.C _{3,5} -H) 7,67 (2H, d, <i>J</i> =8,8 Hz, fen.C _{2,6} -H)		1,20 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,79 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,67 (1H, s)	10,89 (1H, s)
7n	4-Br	C ₂ H ₅	7,24 (1H, dd, <i>J</i> =8,4; 4,4 Hz, ind.C ₇ -H) 7,30 (1H, td, <i>J</i> =8,8; 2,4 Hz, ind.C ₆ -H) 7,67 (1H, dd, <i>J</i> =8,2; 2,6 Hz, ind.C ₄ -H)	7,62 (4H, s, fen.C _{2,3,5,6} -H)		1,20 (3H, t, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃) 3,79 (2H, q, <i>J</i> =7,2 Hz, ind.N-CH ₂ CH ₃)	12,67 (1H, s)	10,87 (1H, s)

Tablo 5-31: 6a ve 7a' nın fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6a	7a
Fenil C _{2,6} -H $\rightarrow 7,27+0,38 = 7,65$	7,60	7,61
Fenil C _{3,5} -H $\rightarrow 7,27+0,03 = 7,30$	7,43	7,43
Fenil C ₄ -H $\rightarrow 7,27-0,17 = 7,10$	7,27- 7,32	7,26- 7,30

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6b** ve **7b'** nin spektrumlarında metil grubunun elektron verici indüktif etkisi nedeniyle özellikle metilin *o*- ve *p*- konumundaki fenil C₂ ve C₄ protonları en fazla gölgelenmektedir. Tiyosemikarbazid grubu ise *o*- konumundaki fenil C₂ ve C₆ protonlarının elektron yoğunluğunu azaltırken, *p*- konumundaki fenil C₄ protonunu gölgelemektedir. Bu nedenle aşağı alandan başlamak üzere fenil proton sinyalleri C₆, C₂, C₅ ve C₄ sırasıyla izlenmiş, fenil C₆ protonu her iki maddede δ 7,42 ppm de dublet (*o*-eşleşmesi, $J = 8,0$ ve 7,6 Hz), fenil C₂ protonu sırasıyla δ 7,39 ve 7,40 ppm de singlet, fenil C₅ protonu her iki maddede δ 7,30 ppm de triplet (*o*-eşleşmesi, $J = 7,6$ Hz) ve fenil protonları içinde en fazla gölgelenen fenil C₄ protonu sırasıyla δ 7,09 ve 7,08 ppm de dublet (*o*-eşleşmesi, $J = 7,6$ Hz) olarak belirlenmiştir. Fenil halkasındaki metil sinyalleri her iki maddede δ 2,33 ppm de singlet olarak izlenmiştir. Benzer magnetik çevreye sahip olan fenil C₂ ve C₆ proton rezonansları bölünme şekilleri ve etkileşme değişmezleri ile belirlenmiş, bulunan bu değerleri hesaplanan rezonanslar ve süstitüent etkileri doğrulamıştır (Tablo 5-26 ve 5-32).

Tablo 5-32: 6b ve 7b' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6b	7b
Fenil C ₂ -H $\rightarrow 7,27+0,38-0,20 = 7,45$	7,39	7,40
Fenil C ₄ -H $\rightarrow 7,27-0,17-0,20 = 6,90$	7,09	7,08
Fenil C ₅ -H $\rightarrow 7,27+0,03-0,12 = 7,18$	7,30	7,30
Fenil C ₆ -H $\rightarrow 7,27+0,38-0,22 = 7,43$	7,42	7,42

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6c** ve **7c**, 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6e** ve **7e** fenil proton sinyalleri metil ve etil gruplarının *o*- konumlarındaki C₃ ve C₅ protonlarını gölgelemeleri nedeniyle aşağı alandan başlamak üzere C_{2,6} ve C_{3,5} sırası ile izlenmiştir. Fenil C_{2,6} ve C_{3,5} proton sinyalleri **6c** ve **7c**' de sırasıyla δ 7,46 (*o*- eşleşmesi, $J= 8,4$ ve $8,8$ Hz) ve δ 7,22 (*o*- eşleşmesi, $J= 8,0$ ve $8,8$ Hz) ppm, **6e** ve **7e**' de sırasıyla δ 7,49 (*o*- eşleşmesi, $J= 8,4$ ve $8,3$ Hz) ve δ 7,25 (*o*- eşleşmesi, $J= 8,8$ ve $8,3$ Hz) ppm de dublet olarak gözlenmiştir. **6c** ve **7c**' de fenil halkasındaki metil sinyalleri δ 2,31 ppm de singlet, **6e** ve **7e**' de fenil halkasındaki etil grubu metil sinyalleri sırasıyla δ 1,19 ve 1,18 triplet ($J= 7,6$ Hz), metilen sinyalleri her iki maddede δ 2,62 ppm de quartet ($J= 7,6$ Hz) olarak belirlenmiştir. Bulunan rezonans değerleri hesaplanan rezonanslar ve süstitüent etkilerini doğrulamaktadır (Tablo 5-26 ve 5-33).

Tablo 5-33: 6c, 6e, 7c ve 7e' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel			
	6c	7c	6e	7e
Fenil C_{2,6}-H $\rightarrow 7,27+0,38-0,12 = 7,53$	7,46	7,46	7,49	7,49
Fenil C_{3,5}-H $\rightarrow 7,27+0,03-0,20 = 7,10$	7,22	7,22	7,25	7,25

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6d** ve **7d**' de triflorometil grubu güçlü elektron çekici etkisi ile özellikle *o*- konumdaki protonlar başta olmak üzere *m*- konumdaki protonların da elektron yoğunluğunu azaltmaktadır. Triflorometil grubunun gölgelememe etkisi tiyosemikarbazid grubundan daha güçlü olduğu için fenil proton sinyalleri aşağı alandan başlamak üzere fenil C_{3,5} proton sinyalleri δ 7,93 (*o*- eşleşmesi, $J= 8,4$ ve $8,5$ Hz), C_{2,6} proton sinyalleri δ 7,79 (*o*- eşleşmesi, $J= 8,8$ ve $8,7$ Hz) ppm de dublet olarak belirlenmiştir.

Metoksi grubu özellikle *o*- ve *p*- konumundaki protonları gölgelemekte, tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki protonların elektron yoğunluğunu azaltırken, *p*- konumundaki protonları gölgelemesi nedeniyle 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6f** ve **7f**' de aşağı alandan

başlamak üzere fenil proton sinyalleri fenil C₅, C₂, C₆ ve C₄ sırası ile izlenmiştir. Fenil C₅ protonları her iki maddede δ 7,32 ppm de triplet (*o*- eşleşmesi, $J= 8,2$ ve $8,1$ Hz), fenil C₂ protonları **6f**' de indol C₆ protonları ile birlikte δ 7,26-7,28 ppm de multiplet, **7f**' de fenil C₆, indol C₆ ve C₇ protonları ile birlikte δ 7,20-7,34 ppm de multiplet olarak gözlenmiştir. Fenil C₆ protonu **6f**' de δ 7,22 (*o*- eşleşmesi, $J= 7,8$ Hz) ppm de dublet olarak belirlenirken, fenil C₄ protonu **6f**' de δ 6,85 (*o*- ve *m*- eşleşmesi, $J= 8,2$ ve $2,4$ Hz) ppm de dublet dublet, **7f**' de δ 6,84 ve 6,86 (*o*- ve *m*- eşleşmesi, $J= 8,2$ ve $2,5$ Hz; $8,2$ ve $2,5$ Hz) ppm de iki dublet dublet olarak belirlenmiştir. Fenil halkasındaki metoksi sinyalleri **6f** ve **7f**' de sırasıyla δ 3,78 ve 3,77 ppm de singlet olarak belirlenmiştir. Benzer magnetik çevreye sahip olan fenil C₂, C₅ ve C₆ proton rezonansları bölünme şekilleri ve etkileşme değişmezleri ile belirlenmiş, bulunan bu değerlere hesaplanan rezonanslar ve süstitüent etkileri kesinlik kazandırmıştır (Tablo 5-26 ve 5-34).

Tablo 5-34: 6f ve 7f' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6f	7f
Fenil C ₂ -H $\rightarrow 7,27+0,38-0,48 = 7,17$	7,26-7,28	7,20-7,34
Fenil C ₄ -H $\rightarrow 7,27-0,17-0,48 = 6,62$	6,85	6,84; 6,86
Fenil C ₅ -H $\rightarrow 7,27+0,03-0,09 = 7,21$	7,32	7,32
Fenil C ₆ -H $\rightarrow 7,27+0,38-0,44 = 7,21$	7,22	7,20-7,34

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metoksifenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6g** ve **7g**' de aşağı alandan başlamak üzere fenil proton sinyalleri C_{2,6} ve C_{3,5} sırası izlenmiş, fenil C_{2,6} proton sinyalleri her iki maddede δ 7,46 ppm de dublet (*o*- eşleşmesi, $J= 9,3$ Hz), fenil C_{3,5} proton sinyalleri **6g** ve **7g**' de sırasıyla δ 6,98 ppm de dublet (*o*- eşleşmesi, $J= 9,3$ Hz) olarak gözlenmiştir. Fenil halkasındaki metoksi sinyalleri **6g** ve **7g**' de sırasıyla δ 3,78 ve 3,77 ppm de singlet olarak belirlenmiştir. Bulunan bu değerler hesaplanan rezonanslar ve süstitüent etkileri ile uyumludur (Tablo 5-26 ve 5-35).

Tablo 5-35: 6g ve 7g' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6g	7g
Fenil C_{2,6}-H $\rightarrow 7,27+0,38-0,09 = 7,56$	7,46	7,46
Fenil C_{3,5}-H $\rightarrow 7,27+0,03-0,48 = 6,82$	6,98	6,97

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6h** ve **7h'** de tiyometil grubu özellikle *o*- olmak üzere *m*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azaltmaktadır; bu nedenle fenil C_{2,6} ve C_{3,5} proton sinyalleri aşağı alana kaymıştır. Tiyosemikarbazid grubunun güçlü elektron çekici etkisi ile fenil C_{2,6} protonları **6h** ve **7h'** de sırasıyla δ 7,55 ve 7,57 ppm de dublet (*o*- eşleşmesi, $J = 8,6$ Hz), fenil C_{3,5} protonları her iki maddede 7,30 ppm de dublet (*o*- eşleşmesi, $J = 8,6$ Hz) olarak sinyal vermiş, tiyometil grubu her iki maddede δ 2,49 ppm de singlet olarak belirlenmiştir. Bulunan rezonans değerleri hesaplanan rezonanslardan yaklaşık 0,30 ppm daha yukarı alanda saptanmıştır; fakat fenil C_{2,6} ve C_{3,5} proton sinyallerinin çıkış sırası bu bulgular ile uyumludur, ayrıca bu bulgular HMBC-2D verileri ile doğrulanmıştır (Tablo 5-26 ve 5-36).

Tablo 5-36: 6h ve 7h' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6h	7h
Fenil C_{2,6}-H $\rightarrow 7,27+0,38+0,20 = 7,85$	7,55	7,57
Fenil C_{3,5}-H $\rightarrow 7,27+0,03+0,37 = 7,67$	7,30	7,30

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometoksifenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6i** ve **7i'** de tiyosemikarbazid grubu güçlü elektron çekici etkisi ile *o*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azaltmakta, oysa triflorometoksi grubu *o*- konumundaki fenil protonlarını gölgelerken, *m*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azaltmaktadır. Böylece fenil protonları içinde en az elektron yoğunluğuna sahip olan fenil C_{2,6} protonları her iki maddede δ 7,74 ppm de dublet (*o*- eşleşmesi, $J = 9,2$ Hz), fenil C_{3,5} protonları δ 7,42 ppm de dublet (*o*-

eşleşmesi, $J = 8,8$ ve $8,0$ Hz) olarak izlenmiştir. Bulunan fenil $C_{3,5}$ proton rezonansları hesaplanan rezonanslardan yaklaşık $0,20$ ppm daha aşağı alanda saptanmıştır; fakat fenil $C_{2,6}$ ve $C_{3,5}$ proton sinyallerinin çıkış sırasını bu bulgular doğrulamıştır (Tablo 5-26 ve 5-37).

Tablo 5-37: 6i ve 7i' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6i	7i
Fenil $C_{2,6}-H \rightarrow 7,27+0,38+0,09 = 7,74$	7,74	7,74
Fenil $C_{3,5}-H \rightarrow 7,27+0,03-0,08 = 7,22$	7,42	7,42

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] **6j** ve **7j'** de fenil sinyalleri aşağı alandan başlamak üzere C_2 , $C_{5,6}$ ve C_4 sırası ile izlenmiştir. **7j'** nin spektrumunda δ 7,60 ve 7,63 ppm de gözlenen, tiyosemikarbazid ve floro göre *o*- konumda yer alan ve en az gölgelenen fenil C_2 proton sinyali (2dd, $J = 10,9$; 2,2 Hz ve $10,8$; 2,1 Hz) değerlendirmeyi doğrulamış, bu sinyal **6j'** nin spektrumunda δ 7,59-7,65 ppm alanında multipler olarak saptanmıştır. Her iki maddede fenil $C_{5,6}$ proton sinyalleri δ 7,43-7,52 ppm alanında iki protona eşdeğer multipler olarak gözlenirken, tiyosemikarbazid grubuna göre *p*-, floro grubuna göre *o*- konumundaki yer alan ve en fazla gölgelenen fenil C_4 protonları δ 7,09-7,16 ppm alanında multipler olarak sinyal vermiştir. **6j** ve **7j'** nin fenil C_2 ve C_6 proton sinyallerinde hesaplanan rezonanslardan farklı kimyasal kaymalar gözlenmiş, bu sinyaller piklerin bölünme şekilleri ve etkileşme değişmezleri ile kanıtlanmış, diğer sinyallerin hesaplanan rezonanslar ve süstitüent etkileri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (Tablo 5-26 ve 5-38).

Tablo 5-38: 6j ve 7j' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6j	7j
Fenil $C_2-H \rightarrow 7,27+0,38-0,26 = 7,39$	7,59-7,65	7,60; 7,63
Fenil $C_4-H \rightarrow 7,27-0,17-0,26 = 6,84$	7,09-7,16	7,09-7,14
Fenil $C_5-H \rightarrow 7,27+0,03+0,00 = 7,30$	7,43-7,51	7,43-7,52
Fenil $C_6-H \rightarrow 7,27+0,38-0,04 = 7,61$	7,43-7,51	7,43-7,52

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-florofenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6k** ve **7k**' de tiyosemikarbazid grubu güçlü elektron çekici etkisi ile *o*-konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azaltmakta, oysa flor grubu *o*-konumundaki fenil protonlarını gölgelemektedir. Bu nedenle floro göre *m*-konumda yer alan fenil C_{2,6} protonları **6k**' de δ 7,60 ppm de dublet dublet (*o*- ve *m*- eşleşmesi, $J= 8,8$ ve 4,8 Hz), **7k**' de δ 7,58-7,62 ppm de multiplet olarak sinyal vermiş, flor grubu *o*-konumundaki fenil C_{3,5} protonları **6k**' da δ 7,26 ppm de triplet (*o*- eşleşmesi, $J= 8,8$ Hz), **7k**' de δ 7,23-7,33 ppm de multiplet olarak olarak gözlenmiştir. Bulunan fenil C_{2,6} proton sinyalleri hesaplanan kimyasal kayma değerleri ile uyumludur; ancak fenil C_{3,5} proton rezonansları hesaplanan rezonanslardan yaklaşık 0,20-0,30 ppm daha aşağı alanda saptanmış, bu bulgular fenil C_{2,6} ve C_{3,5} proton sinyallerinin çıkış sırasını doğrulamıştır (Tablo 5-26 ve 5-39).

Tablo 5-39: 6k ve 7k' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6k	7k
Fenil C_{2,6}-H $\rightarrow 7,27+0,38+0,00 = 7,65$	7,60	7,58-7,62
Fenil C_{3,5}-H $\rightarrow 7,27+ 0,03-0,26 = 7,04$	7,26	7,23-7,33

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6l** ve **7l**' de klor özellikle *o*- ve *m*- konumundaki fenil protonlarının kimyasal kayma değerlerine önemli bir etki yapmazken, tiyosemikarbazid grubu güçlü elektron çekici etkisi ile *o*- konumundaki fenil protonlarının elektron yoğunluğunu azaltmakta, *p*-konumundaki fenil protonlarını gölgelemektedir. Bu nedenle fenil protonları içinde elektron yoğunluğu en az olan fenil C₂ protonları **6l** ve **7l**' de sırasıyla δ 7,77 ve 7,78 ppm de dublet dublet (*m*- eşleşmesi, $J= 2,0$; 2,0 Hz), fenil C₆ protonları **6l**' de δ 7,63-7,66 ppm alanında multiplet, **7l**' de δ 7,64 ve 7,66 ppm de iki dublet dublet (*o*- ve *m*- eşleşmesi, $J= 8,1$; 2,0 Hz ve 8,0; 2,0 Hz) olarak sinyal vermiştir. Tiyosemikarbazid ve klor grubuna göre *m*- konumundaki fenil C₅ protonları her iki maddede δ 7,45 ppm de triplet (*o*- eşleşmesi, $J= 8,0$ ve 8,1 Hz) olarak gözlenirken, fenil C₄ protonları **6l**' de δ 7,28-7,35 ppm alanında indol C₆ protonu ile birlikte iki protona eşdeğer multiplet, **7l**' de δ 7,32 ve 7,34 ppm de iki dublet dublet (*o*- ve *m*- eşleşmesi, $J= 8,1$; 2,1 Hz ve 8,1;

2,1 Hz) olarak saptanmıştır. Bulunan fenil C₂ ve C₆ proton sinyalleri hesaplanan rezonanslar ile uyumludur; ancak fenil C₄ ve C₅ proton rezonanslarında hesaplanan kimyasal kayma değerlerinden yaklaşık 0,20 ppm daha aşağı alana sapma belirlenmiştir; ancak fenil proton sinyallerinin çıkış sırası deneysel bulguların doğruluğunu kanıtlamaktadır (Tablo 5-26 ve 5-40).

Tablo 5-40: 6l ve 7l' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6l	7l
Fenil C₂-H → $7,27+0,38+0,03 = 7,68$	7,77	7,78
Fenil C₄-H → $7,27-0,17+0,03 = 7,13$	7,28-7,35	7,32; 7,34
Fenil C₅-H → $7,27+0,03-0,02 = 7,28$	7,45	7,45
Fenil C₆-H → $7,27+0,38-0,09 = 7,56$	7,63-7,66	7,64; 7,66

5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[(4-klorofenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6m** ve **7m'** de tiyosemikarbazid ve klorun etkisi ile fenil C_{2,6} protonları, fenil C_{3,5} protonlarından daha aşağı alanda δ 7,65 ve 7,67 ppm de dublet (*o*- eşleşmesi, *J*= 8,8 Hz) olarak sinyal verirken, fenil C_{3,5} protonları δ 7,48 ve 7,50 ppm de dublet (*o*- eşleşmesi, *J*= 8,8 ve 8,4 Hz) olarak izlenmiştir. Hesaplanan kimyasal kayma değerleri deneysel bulguların doğruluğunu kanıtlamaktadır (Tablo 5-26 ve 5-41).

Tablo 5-41: 6m ve 7m' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

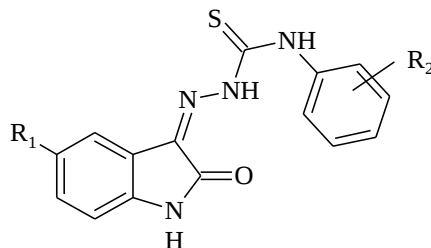
Hesaplanan	Deneysel	
	6m	7m
Fenil C_{2,6}-H → $7,27+0,38-0,02 = 7,63$	7,65	7,67
Fenil C_{3,5}-H → $7,27+ 0,03+0,03 = 7,33$	7,48	7,50

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6n** ve **7n'** de benzer magnetik çevreye sahip fenil C_{2,3,5,6} protonları δ 7,61 ve 7,62 ppm de dört protona eşdeğer singlet şeklinde sinyal vermiştir (Tablo 5-42).

Tablo 5-42: 6n ve 7n' nin fenil protonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6n	7n
Fenil C_{2,6}-H $\rightarrow 7,27+0,38-0,08 = 7,57$	7,61	7,62
Fenil C_{3,5}-H $\rightarrow 7,27+ 0,03+0,18 = 7,48$	7,61	7,62

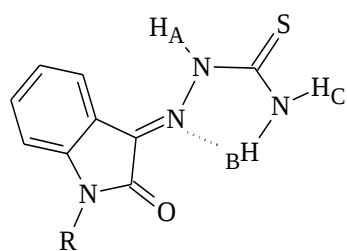
Literatürde kayıtlı 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin fenil proton sinyalleri bu bulguları doğrulamaktadır. R₁ triflorometoksi, flor ve nitro süstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin fenil protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağı alandan başlamak üzere C_{2,6}, C_{3,5} ve C₄ sırasıyla belirlenmiştir. R₁ triflorometoksi ve flor, R₂ 4-metil, 4-metoksi, 4-triflorometil, 4-flor ve 4-klor süstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinin fenil C_{2,6} proton sinyalleri C_{3,5} proton sinyallerinden daha aşağı alanda izlenirken, 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] türevinde fenil C_{3,5} protonları triflorometil grubunun güçlü elektron çekici etkisi ile fenil C_{2,6} protonlarından daha aşağı alanda sinyal vermiştir. 5-Triflorometoksi-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] türevinde fenil C₂ protonu en az gölgelenirken, fenil C₄ protonu en fazla gölgelenmiştir (Tablo 5-43) (Pervez ve ark. 2011, Karalı 2002, Karalı ve ark. 2007, Güzel ve ark. 2008, Pervez ve ark. 2013).



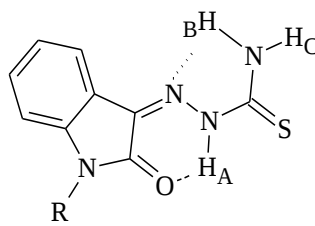
Tablo 5-43: Bazı 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin fenil protonlarının kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

R ₁	R ₂	Fen.C ₂ -H	Fen.C ₃ -H	Fen.C ₄ -H	Fen.C ₅ -H	Fen.C ₆ -H
5-OCF ₃	H	7,59 (d)	7,45 (t)	7,30 (t)	7,45 (t)	7,59 (d)
5-OCF ₃	4-CF ₃	7,82 (d)	7,93 (d)	-	7,93 (d)	7,82 (d)
5-OCF ₃	4-OCH ₃	7,44 (d)	6,98 (d)	-	6,98 (d)	7,44 (d)
5-OCF ₃	3-F	7,61 (d)	-	7,11-7,18 (m)	7,49 (t)	7,49 (t)
5-F	H	7,62 (d)	7,44 (t)	7,29 (t)	7,44 (t)	7,62 (d)
5-F	4-CH ₃	7,31 (d)	7,08 (d)	-	7,08 (d)	7,31 (d)
5-F	4-CF ₃	7,81 (d)	7,95 (d)	-	7,95 (d)	7,81 (d)
5-F	4-F	7,43-7,46 (m)	7,12 (t)	-	7,12 (t)	7,43-7,46 (m)
5-F	4-Cl	7,51 (d)	7,34 (d)	-	7,34 (d)	7,51 (d)
5-NO ₂	H	7,60 (d)	7,45 (t)	7,32 (d)	7,45 (t)	7,60 (d)

1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiklerinin imin grubundan kaynaklanan geometrik izomerleri incelenmiş, yapılan çalışmalar sonucunda türevlerin anti (E) izomeriye oranla sin (Z) izomeriye tercih ettiği gözlemlenmiştir. Tiyoamid grubu N₂-H ile isatin halkasının karbonil grubu oksijeni arasındaki molekül içi hidrojen bağının sadece Z izomeri ile mümkün olduğu vurgulanan çalışmalarda, isatin-3-tiyosemikarbazonların tiyoamid N₂-C bağı çevresindeki serbest dönme ile meydana gelen iki izomerin olduğu belirlenmiştir. Daha çok Z konfigürasyonunu tercih eden C=N bağı kaynaklı bu izomerler, ZE ve ZZ izomerleri olarak tanımlanmıştır (Bain ve ark. 1997; De Silva ve Albu 2007).



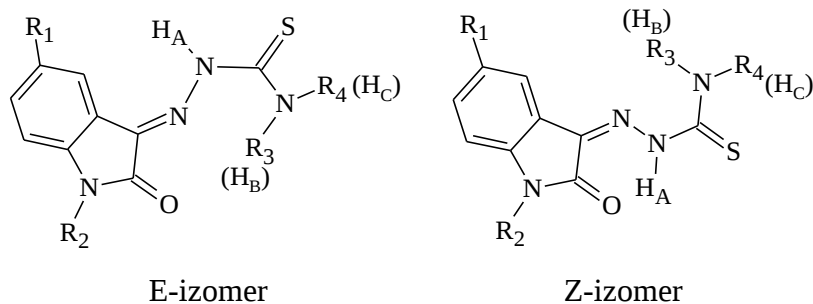
E-izomer



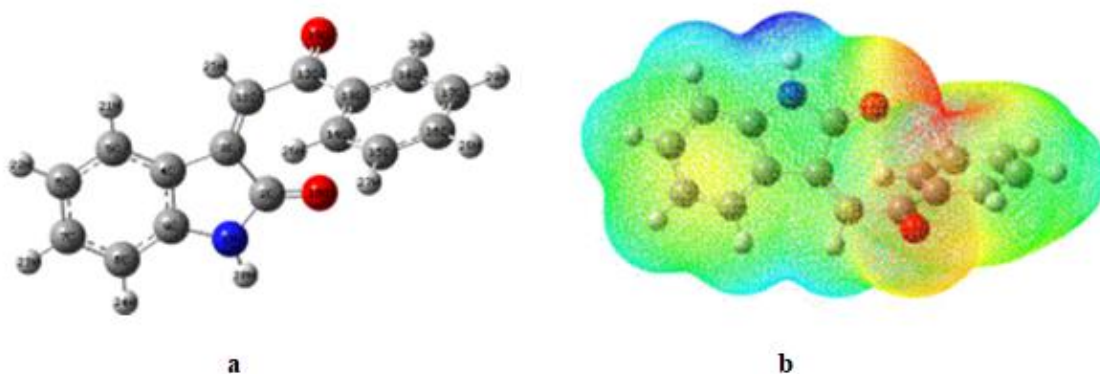
Z-izomer

R= H, CH₃

1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiklerinin tiyoamid N₂ (H_A) protonunun kimyasal kayma değerleri deneysel ve teorik hesaplanarak kıyaslanmıştır. H_A protonunun en güçlü hidrojen bağıını isatin artığındaki karbonil oksijeni ile yaptığı ve bu güçlü hidrojen bağı nedeniyle kimyasal kayma aralığının (δ 12,4-14,2 ppm) geniş olduğu belirlenmiştir. Nonsüstitüe tiyosemikarbazon bileşiklerinde kimyasal kaymanın metiltiyosemikarbazonlara kıyasla daha yukarı alanda, dimetiltiyosemikarbazonlarda ise tiyosemikarbazon ve metiltiyosemikarbazonlara oranla daha aşağı alanda olduğu tespit edilmiştir. Z izomeriye sahip türevlerin kimyasal kayma değerlerinin, E izomerlerden yaklaşık 1,00 ppm daha büyük olduğu belirlenmiştir. Teorik değerler genel olarak deneysel değerlerden daha yüksek bulunmuş, Z izomerlerde daha iyi korelasyon gözlenmiştir (De Silva ve Albu 2007).



(3*Z*)-3-(2-okso-2-feniletiden)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-on' un elektronik ve vibrasyonel özellikleri ve moleküler yapısı analiz edilerek, en kararlı izomerin Z izomer olduğunu sonucuna varılmıştır. İsatın artığında bulunan amid hidrojeninin nükleofilik, karbonil oksijenlerinin elektrofilik saldırılar için en aktif bölge olduğu tespit edilen çalışmada, bileşiğin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda en yüksek kimyasal kaymayı isatin artığındaki amid hidrojeninin gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 5-41 ve Tablo 5-44) (Sridevi ve Velraj 2013).



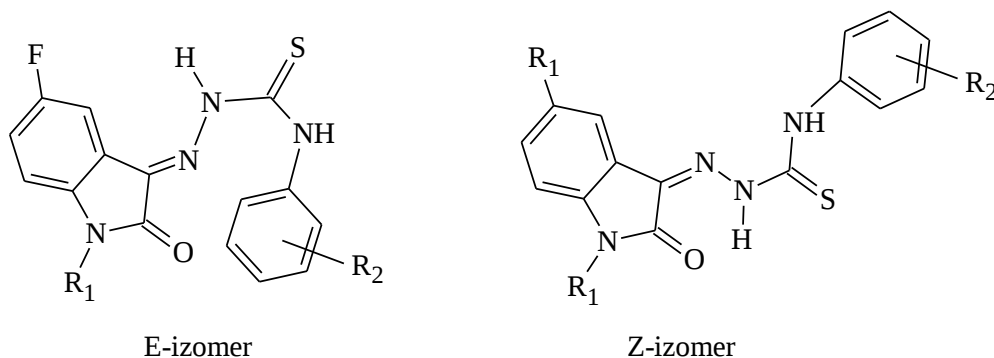
Şekil 5-41: (3Z)-3-(2-okso-2-feniletilden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on' un optimize edilmiş şekli (a), elektrostatik özellikleri (b); renkli kodlama: kırmızı (çok negatif), turuncu (negatif), sarı (zayıf negatif), yeşil (nötral), turkuaz (zayıf pozitif), açık mavi (pozitif), koyu mavi (çok pozitif)

Tablo 5-44: (3Z)-3-(2-okso-2-feniletilden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on' un deneysel ve hesaplanan $^1\text{H-NMR}$ kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Proton	$^1\text{H-NMR}$		
	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

5-Floro-1-metil-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] **6h** ve 5-floro-1-metil-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] **6j**' nin tek kristal difraksiyon analizi ile kristal yapısının ve spektral bulgularının saptandığı çalışmalarda bu bileşiklerin Z formunda oldukları belirlenmiştir (Şekil 4-111 ve 4-112) (Atioğlu ve ark. 2017a; Atioğlu ve ark. 2017b). Yapılan teorik ve deneysel çalışmalar azometin bağından kaynaklanan E ve Z izomerlerinden sulu çözeltide Z izomerlerin E izomerle kıyasla daha fazla oranda tercih edildiğini ve yüksek oranda bulunduğunu

göstermiştir. **6a-n** ve **7a-n**' nin DMSO-d₆ alınan spektrumlarında D₂O değişimi ile kanıtlanan tiyoamid N₂-H ve N₄-H sinyallerinin singlet ve tek pik, fenil protonlarının tek sinyal olarak gözlenmesi, ayrıca fenil halkasındaki metil, metoksi ve tiyometil grubu sinyallerinin de singlet ve tek pik olarak izlenmesi bileşiklerin tek izomerik formda elde edildiğini kanıtlamakta, Z izomerik formda olduğunu desteklemektedir.



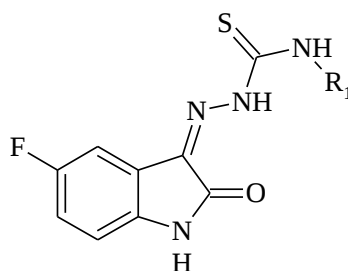
5.2.1.4. ¹³C- NMR, HSQC-2D ve HMBC-2D Verileri

1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde azometin grubunun etkisiyle indol sinyalleri yukarı alandan başlamak üzere C₇, C_{3a}, C₄, C₅, C₆, azometin (C₃), C_{7a} ve amid (C₂) sırası ile izlenmekte, indol C₂, C_{7a}, C₃ ve C₆ karbonları sırasıyla δ 162,6, 142,3, 132,0 ve 131,2 ppm de pik vermektedir. 1*H*-indol-2,3-dion ¹³C-NMR spektrumunda indol C₄ δ 124,6 ve 124,7 ppm de sinyal verirken, 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde daha fazla gölgelenerek δ 120,9 ppm de, indol C₅ sinyalinin (δ 122,3 ppm) daha yukarı alanda gözlenmektedir. İndol karbon sinyallerinden en fazla gölgelenen laktam grubunun *o*- konumundaki C₇ ve C_{3a} karbonları sırasıyla δ 111,0 ve 119,9 ppm, tiyosemikarbazon artığı tiyokarbonil (C=S) karbonu δ 178,7 ppm de rezonans vermektedir (Akinchan ve ark. 2002; Kohli ve ark. 2014). 1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinin indol karbonlarından C_{3a}, C₃, C_{7a}, C₂ ve C=S karbon rezonanslarının belirlendiği çalışmada bu sinyaller sırası ile δ 119,9, 132,2, 142,3, 162,6 ve 178,9 ppm de gözlenmiştir (Casas ve ark. 2000).

1-Metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon bileşiğinde indol sinyalleri 1-nonsüstitüe türevlerdeki gibi yukarı alandan başlamak üzere C₇, C_{3a}, C₄, C₅, C₆, C₃, C_{7a} ve C₂ sırası ile δ 109,46, 119,02, 120,31, 122,59, 130,86, 130,89, 143,32 ve 160,51 ppm, tiyokarbonil ve N-CH₃ karbonları 178,64 ve 25,41 ppm de kaydedilmiş, C₄ ve C₅ sinyallerinin birbiri ile değişebileceği not edilmiştir (SDBS 6658). 1-Metil-1*H*-indol-

2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon) türevlerinde indol karbon sinyallerin 1-nonsüstitüe türevlere benzer rezonanslarda izlendiği; fakat metil gruplarının elektron yoğunluğunu arttırması nedeniyle indol sinyallerinin genellikle yaklaşık 1 ppm daha yukarı alana kaydığı görülmekte, bu türevlerde 1-metil sinyalleri δ 26,11-26,62 ppm alanında gözlenmektedir (Güzel ve ark. 2008). 1-Etil-1*H*-indol-2,3-dion N-(2,3,4,6-tetra-O-asetil- β -D-glukopiranosil) tiyosemikarbazonun 1-etil grubunun metil sinyalleri δ 12,5 ppm, metilen sinyalleri δ 34,1 ppm de gözlenmiştir (Thanh ve ark. 2016).

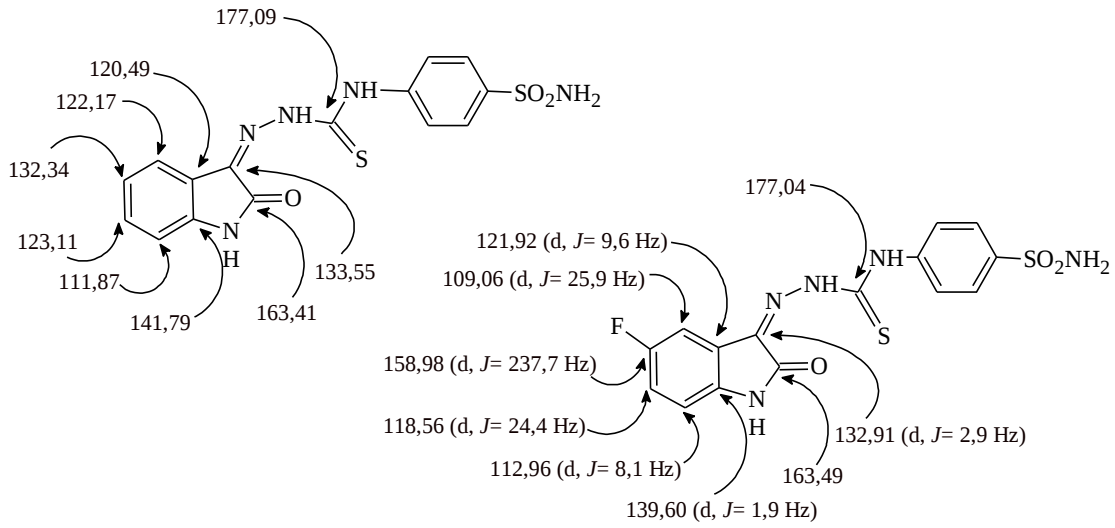
5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin ¹³C-APT ve ¹³C-HETCOR-2D bulguları ipso karbonun (C₅) ve florun *o*-, *m*- ve *p*- konumlarındaki karbonların kimyasal kayma değerlerinin değiştiğini ve ¹³C-F etkileşimi ile bölündüğünü göstermektedir. Flor süstitüsüyonu ile indol C₅ sinyali önemli derecede aşağı alana, *o*- konumundaki karbon sinyalleri yukarı alana kaymakta; oysa *m*-konumundaki karbonlar (C_{3a} ve C₇) bu süstitüsyonlardan fazla etkilenmemekte, *p*-konumundaki karbon (C_{7a}) flor süstitüsüyonu ile yukarı alanda sinyal vermektedir. 5-Floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-tiyosemikarbazon türevlerinin C=S, C=O (C₂) ve C=N (C₃) karbon sinyalleri sırasıyla δ 176,17-177,31, 163,13 veya 163,17 ve 138,87-138,91 ppm de gözlenmektedir (Tablo 5-45) (Karalı ve ark. 2007).



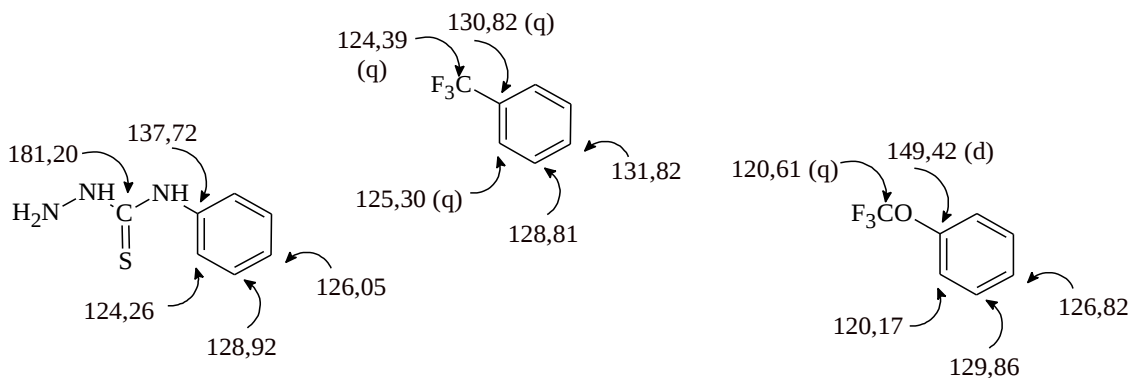
Tablo 5-45: Bazı 5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-sübstitüe tiyosemikarbazon) türevlerinin ¹³C-NMR bulguları (δ ppm)

R_1	C=S	ind.C_2	ind.C_3	ind.C_{3a}	ind.C_4	ind.C_5	ind.C_6	ind.C_7	ind.C_{7a}
C_2H_5	177,11	163,13	138,90	121,86 (d, $J = 9,2$ Hz)	108,17 (d, $J = 25,8$ Hz)	158,68 (d, $J = 237,7$ Hz)	117,71 (d, $J = 24,1$ Hz)	112,50 (d, $J = 8,1$ Hz)	131,41 (d, $J = 3,1$ Hz)
$n-C_4H_9$	177,31	163,13	138,87	121,86 (d, $J = 9,3$ Hz)	108,21 (d, $J = 25,7$ Hz)	158,68 (d, $J = 237,6$ Hz)	117,69 (d, $J = 24,1$ Hz)	112,48 (d, $J = 8,1$ Hz)	131,37 (d, $J = 3,1$ Hz)
	176,17	163,17	138,91	121,83 (d, $J = 9,4$ Hz)	108,60 (d, $J = 25,7$ Hz)	158,70 (d, $J = 237,4$ Hz)	117,76 (d, $J = 24,1$ Hz)	112,46 (d, $J = 8,1$ Hz)	131,57 (d, $J = 3,2$ Hz)

5-Nonsüstitüe 1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-sülfamoilfenil)tiyosemikarbazon] türevlerinin indol karbonları aşağı alandan başlamak üzere C₂, C_{7a}, C₃, C₅, C₆, C₄ ve C₇ sırası ile rezonans vermiş, 5-flor süstitüsyonu *m*- konumundaki karbon (C_{3a} ve C₇) sinyallerini yaklaşık 1 ppm aşağı alana, *o*- konumundaki karbon (C₄ ve C₆) sinyallerini yaklaşık 13-14 ppm yukarı alana kaydirmış, ipso karbon (C₅) flor süstitüsyonu ile 27 ppm aşağı alana kayarak δ 158,98 ppm de gözlenmiştir. Florun bağlı olduğu ipso karbon ile florun *o*-, *m*- ve *p*- konumlarındaki indol karbon sinyalleri dublet şeklinde gözlenmiş ve *J* değerleri bu verileri doğrulamıştır (Karalı ve ark. 2017).



4-(Fenil)tiyosemikarbazidin CDCl₃' de alınan spektrumunda tiyokarbonil karbonu δ 181,20 ppm de gözlenirken, tiyosemikarbazid artığının bağlı olduğu ipso (C₁) karbon sinyali δ 137,72 ppm, tiyosemikarbazidin *m*- konumundaki C₃ ve C₅ karbon sinyalleri δ 128,92 ppm, *p*- konumundaki C₄ karbon sinyali δ 126,05 ppm de saptanmış, tiyosemikarbazid grubunun *o*- konumundaki C₂ ve C₆ karbon sinyalleri tiyosemikarbazid grubu etkisiyle fenil karbonları arasında en fazla gölgelenerek δ 124,26 ppm de kaydedilmiştir (SDBS 3257). (Triflorometil)benzenin CDCl₃' de alınan spektrumunda triflorometil karbonu δ 124,39 (q, *J* = 272,0 Hz) ppm de sinyal verirken, yukarı alandan başlamak üzere fenil karbon sinyalleri C_{2,6}, C_{3,5}, C₁ ve C₄ sırasıyla 125,30 (q, *J* = 3,5 Hz), 128,81, 130,82 (q, *J* = 32,6 Hz) ve 131,82 ppm de izlenmiştir (SDBS 1727). (Triflorometoksi)benzenin CDCl₃' de alınan spektrumunda ise triflorometoksi karbonu δ 120,61 (q, *J* = 256,8 Hz) ppm de sinyal verirken, yukarı alandan başlamak üzere fenil karbon sinyalleri C_{2,6}, C₄, C_{3,5} ve C₁ sırasıyla 120,17, 126,82, 129,86 ve 149,42 (d, *J* = 1,8 Hz) ppm de belirlenmiştir (SDBS 19827).



Bu verilerden hareketle 4-(fenil)tiyosemikarbazid **2a'** nin fenil karbonlarının kimyasal kayma değerlerine tiyosemikarbazid grubunun etkisi belirlenmiş, ayrıca (triflorometil)benzen ve (triflorometoksi)benzen bileşiklerinde sübstitüentlerin fenil karbonlarını kaydırma değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan değerler ile R_1 sübstitüentlerinin fenil karbonlarının kaydırma değerleri Tablo 5-46' de görülmektedir (Erdik 2007 pp. 340).

Tablo 5-46: Tiyosemikarbazidin ve R_2 sübstitüentlerinin fenil karbonlarını kaydırma değerleri

Sübstitüent	Sübstitüentin pozisyonu			
	ipso	orto	meta	para
Tiyosemikarbazid	9,22	-4,24	0,42	-2,45
CH ₃	9,30	0,60	0,00	-3,10
CF ₃	2,32	-3,21	0,31	3,32
C ₂ H 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

4-(Sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri **2a-n'** nin (**2d**, **2g**, **2i** ve **2m** hariç) DMSO-d₆' da alınan ¹³C-NMR spektrumlarında (75 MHz), hesaplanan kimyasal kaydırma değerleri ve sübstitüent etkileri dikkate alınarak fenil karbon sinyalleri belirlenmiş, ayrıca tiyokarbonil ve bazı R_1 sübstitüentlerinin kimyasal kayma değerleri

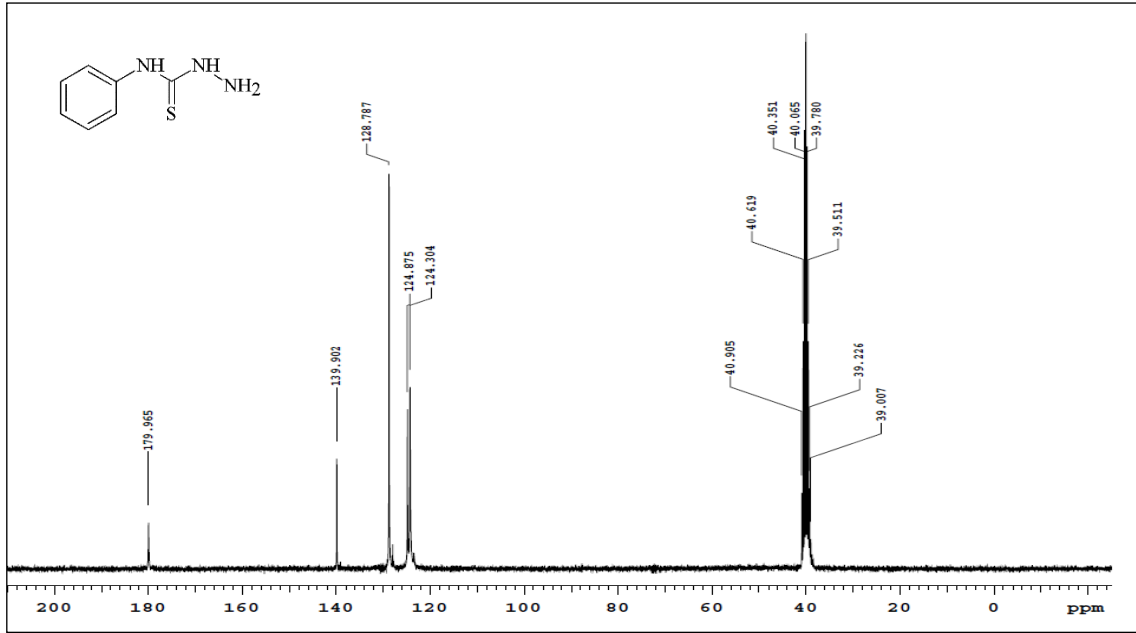
tanımlanmıştır. Tiyokarbonil sinyali δ 179,46-180,17 ppm alanında gözlenirken, fenil halkasındaki metil sinyali **2b**' de δ 21,62 ppm, **2c**' de δ 21,10 ppm de izlenmiş, **2e**' de etil grubu metil sinyali δ 16,00 ppm, metilen sinyali δ 27,89 ppm de belirlenmiştir. **2f**' de metoksi grubu δ 55,59 ppm, **2h**' de tiyometil grubu δ 15,84 ppm de sinyal vermiştir (Tablo 5-47).

Tablo 5-47: 4-(Süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevlerinin ^{13}C -NMR bulguları (δ ppm)

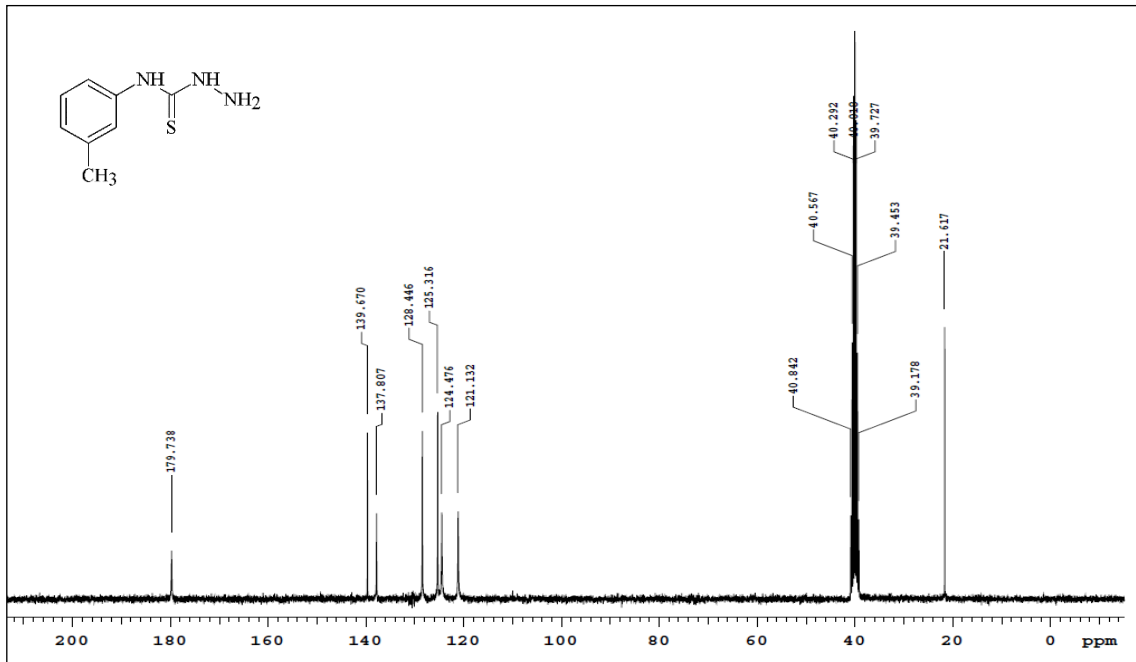
Bil.	R ₁	C=S	Fen. C ₁	Fen. C ₂	Fen. C ₃	Fen. C ₄	Fen. C ₅	Fen. C ₆	R ₁
2a	H	179,96	139,90	124,30	128,79	124,86	128,79	124,30	-
2b	3-CH ₃	179,74	137,81	124,48	139,67	125,32	128,45	121,13	21,62
2c	4-CH ₃	180,05	133,74	124,17	129,07	137,28	129,07	124,17	21,10
2e	4-C ₂ H ₅	179,63	137,07	124,03	127,58	139,93	127,58	124,03	16,00 27,89
2f	3-OCH ₃	179,54	140,92	109,37	159,55	110,02	129,41	115,86	55,59
2h	4-SCH ₃	179,73	133,51	124,91	126,54	137,12	126,54	124,91	15,84
2j	3-F	179,46	141,57 (d, J= 10,3 Hz)	110,33 (d, J= 26,5 Hz)	162,00 (d, J= 240,7 Hz)	110,93 (d, J= 20,7 Hz)	130,03 (d, J= 9,2 Hz)	119,47	-
2k	4-F	180,17	136,21	126,57 (d, J= 7,6 Hz)	115,07 (d, J= 22,8 Hz)	159,43 (d, J= 240,6 Hz)	115,07 (d, J= 22,8 Hz)	126,57 (d, J= 7,6 Hz)	-
2l	3-Cl	179,58	141,31	123,36	132,62	124,20	130,11	122,44	-
2m	4-Cl	179,96	139,03	125,98	128,52	128,52	128,52	125,98	-
2n	4-Br	179,73	139,32	126,20	131,29	116,60	131,29	126,20	-

4-Feniltiyosemikarbazid **2a**' nın spektrumunda tiyosemikarbazid grubunun bağlı olduğu ipso karbon (fenil C₁) en az gölgelenerek aşağı alanda sinyal vermiş, tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki karbonları daha fazla olmak üzere *p*-konumundaki karbonu da gölgelerken, *m*- konumundaki karbonları aşağı alana kaydırmıştır. Bu nedenle aşağı alandan başlayarak fenil sinyalleri C₁, C_{3,5}, C₄ ve C_{2,6} sırası ile gözlenmiştir (Şekil 5-42).

4-(3-Metilfenil)tiyosemikarbazid **2b'** de metil grubu yalnız *p*- konumundaki karbonu gölgelerken, *m*- konumundaki karbon sinyalinin etkilememiş, ipso karbonun elektron yoğunluğunu tiyosemikarbazid grubu kadar azaltmıştır. Tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile aşağı alandan başlayarak fenil sinyalleri C₃, C₁, C₅, C₄, C₂ ve C₆ sırası ile belirlenmiştir (Şekil 5-43).

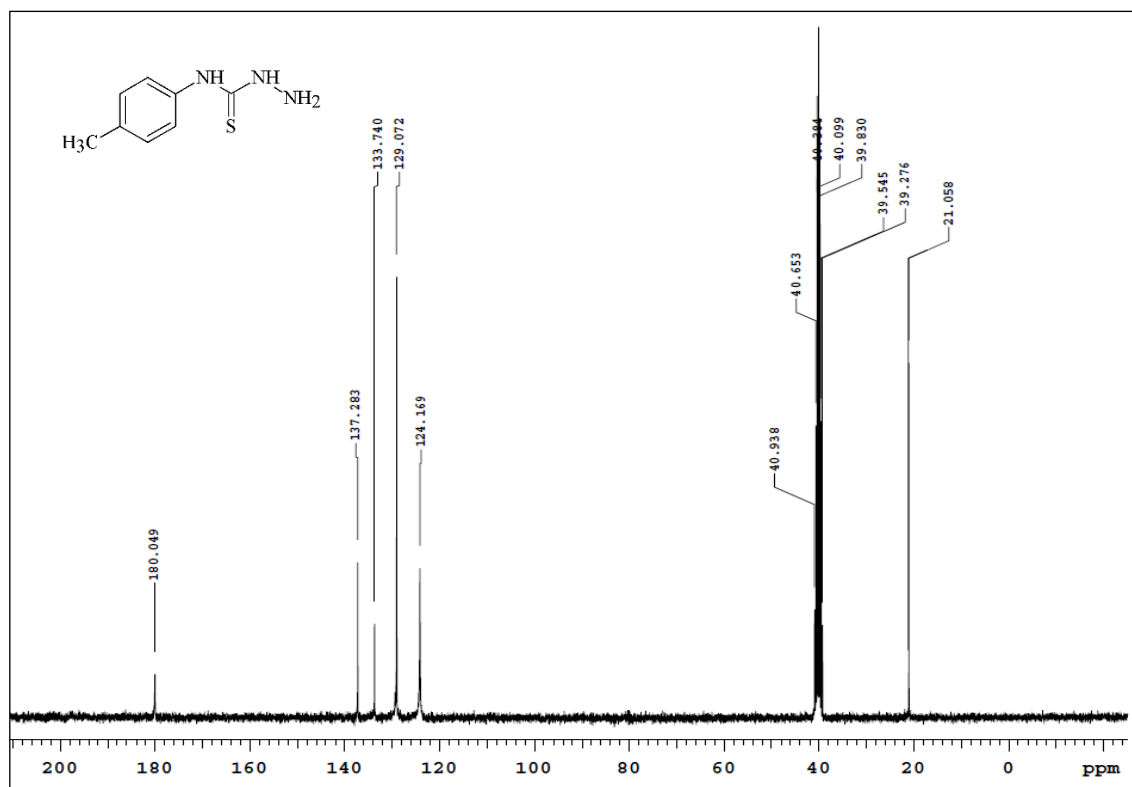


Şekil 5-42: 2a' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)



Şekil 5-43: 2b' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)

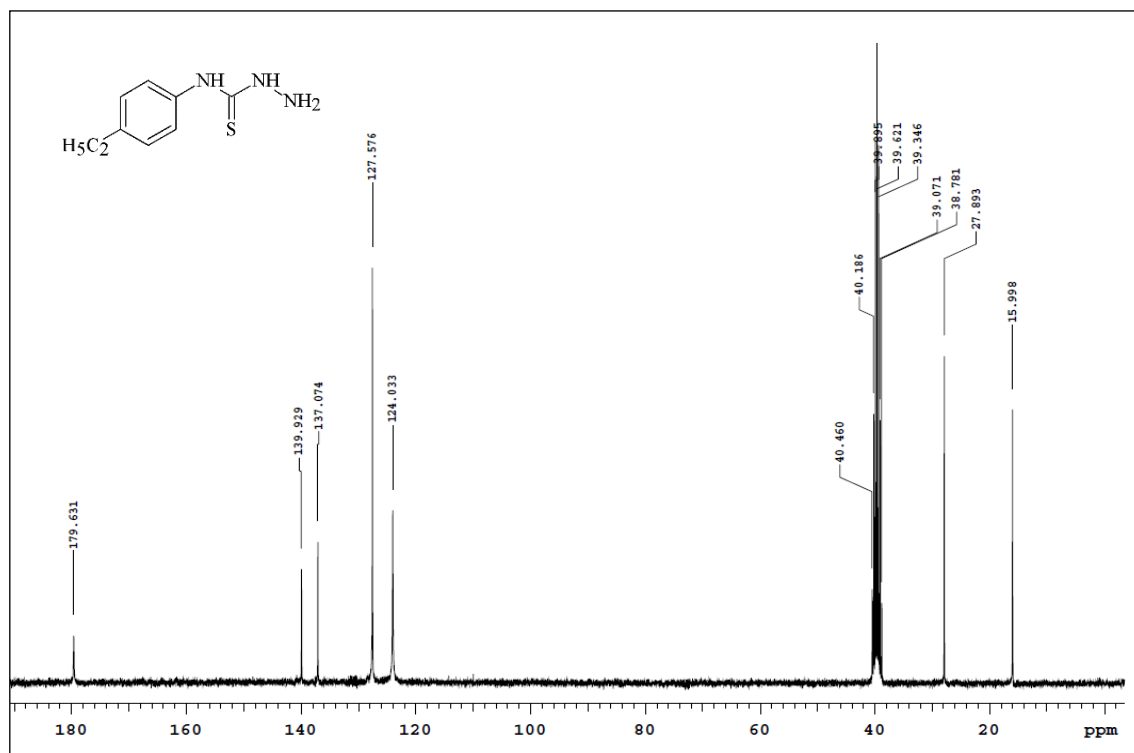
4-(4-Metilfenil)tiyosemikarbazid **2c'** de fenil karbonları sübstitüentlerin kaydırma değerlerine uygun olarak C₄, C₁, C_{3,5}, ve C_{2,6} sırası ile sinyal vermiştir (Şekil 5-44).



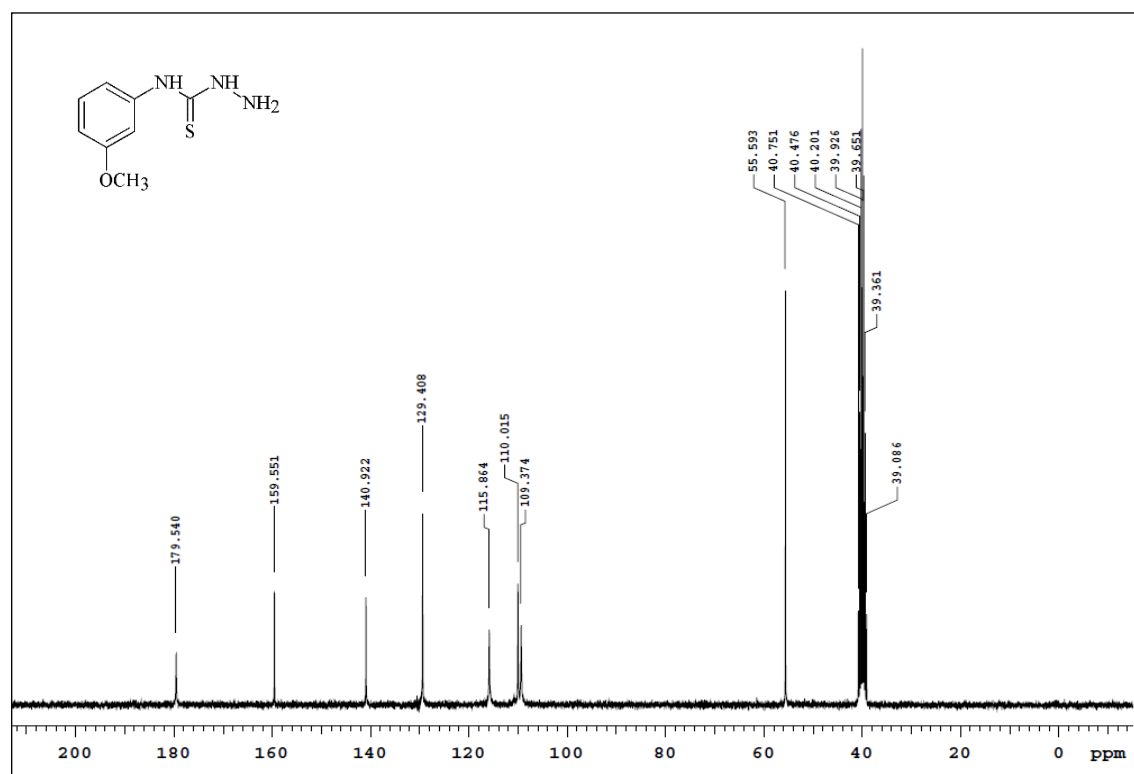
Şekil 5-44: **2c'** nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)

Etil grubu ipso karbon dışında en fazla *p*- konumu olmak üzere *o*- ve *m*- karbonlarını da gölgelemektedir. 4-(4-Etilfenil)tiyosemikarbazid **2e'** de etil grubunun bağlı olduğu fenil C₄ en az gölgelenen karbon olarak en aşağı alanda sinyal verirken, diğer fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C₁, C_{3,5}, ve C_{2,6} sırasıyla izlenmiştir (Şekil 5-45).

4-(3-Metoksifenil)tiyosemikarbazid **2f'** de metoksi grubunun bağlı olduğu fenil C₃ en az gölgelenen karbondur. Metoksi grubu *o*- konumundaki karbonları daha fazla olmak üzere *p*- konumundaki karbonu da gölgelemiş, ipso karbon (C₃) sinyalini önemli derecede olmak üzere, *m*- konumundaki karbon sinyalini de aşağı alana kaydırmıştır. Bu nedenle tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile aşağı alandan başlayarak fenil sinyalleri C₃, C₁, C₅, C₆, C₄ ve C₂ sırası ile gözlenmiştir (Şekil 5-46).

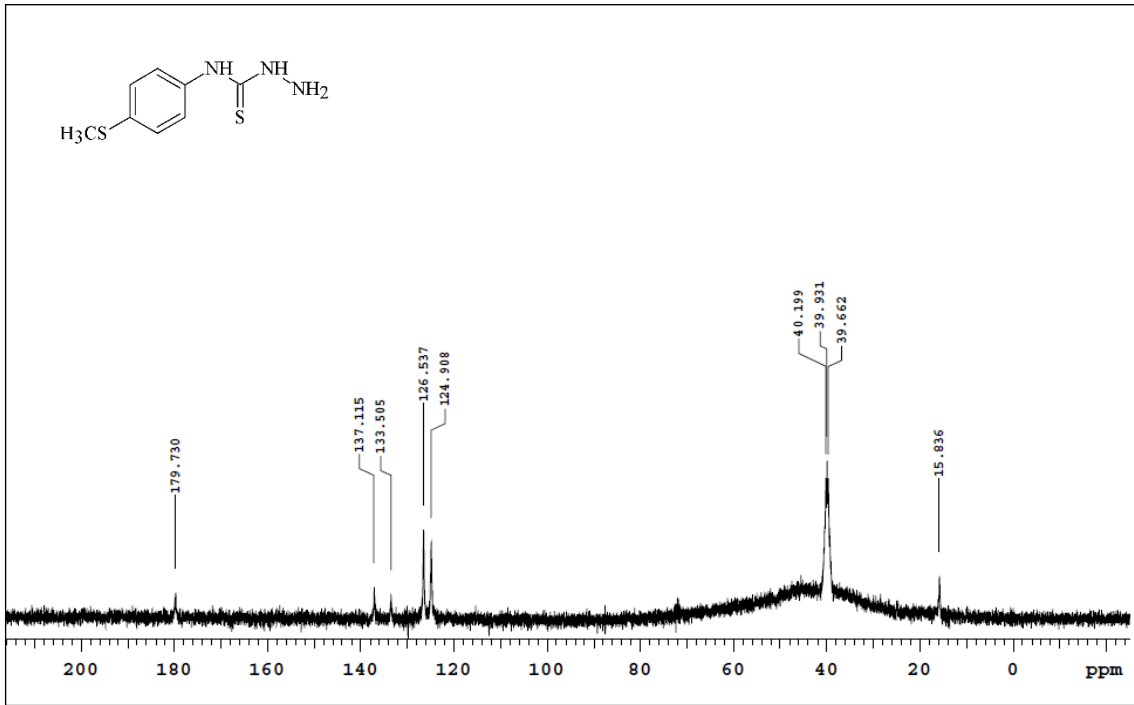


Şekil 5-45: 2e' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-180,00 ppm)



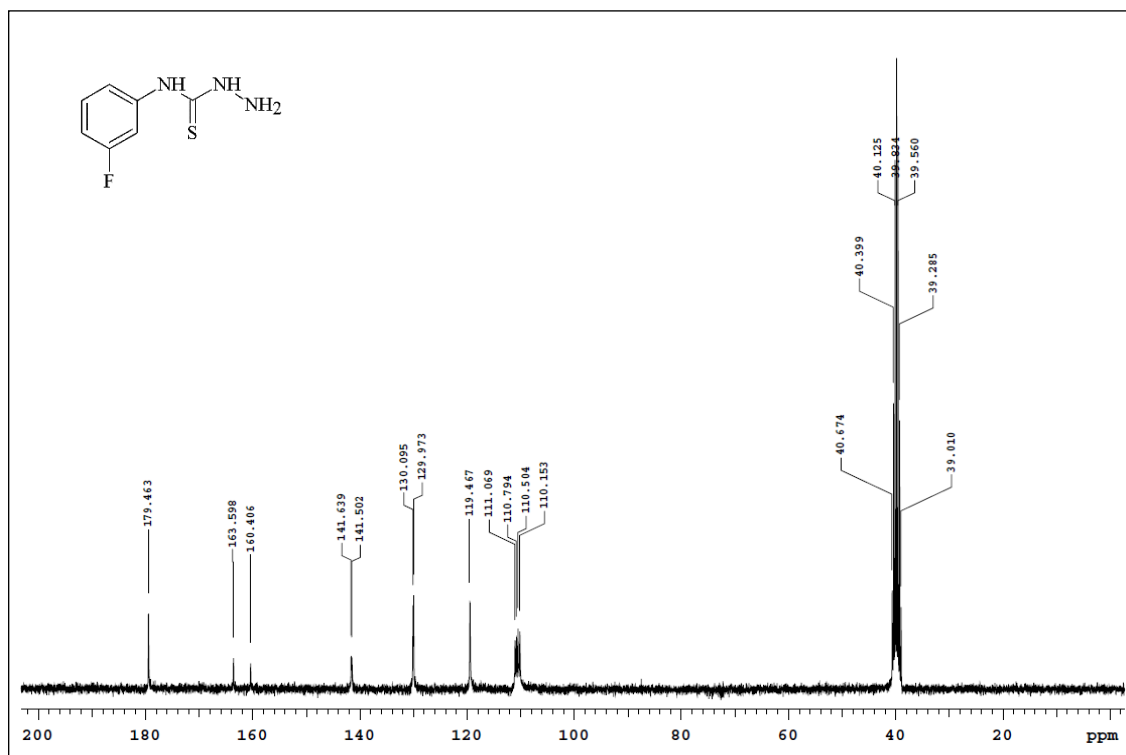
Şekil 5-46: 2f' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)

4-(4-Metiltiyofenil)tiyosemikarbazid **2h'** de tiyometil grubu tiyosemikarbazid grubundan daha fazla bağlı olduğu ipso karbonun (C₄) elektron yoğunluğunu azaltırken, *p*- konumundaki karbonu daha fazla olmak üzere *o*- konumundaki karbonları gölgelemekte, *m*- konumundaki karbon sinyalini aşağı alana kaydırmaktadır. Tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki karbonları tiyometil grubundan daha fazla gölgelediği için fenil sinyalleri aşağı alandan başlayarak C₄, C₁, C_{3,5} ve C_{2,6} sırası ile tanımlanmıştır (Şekil 5-47).

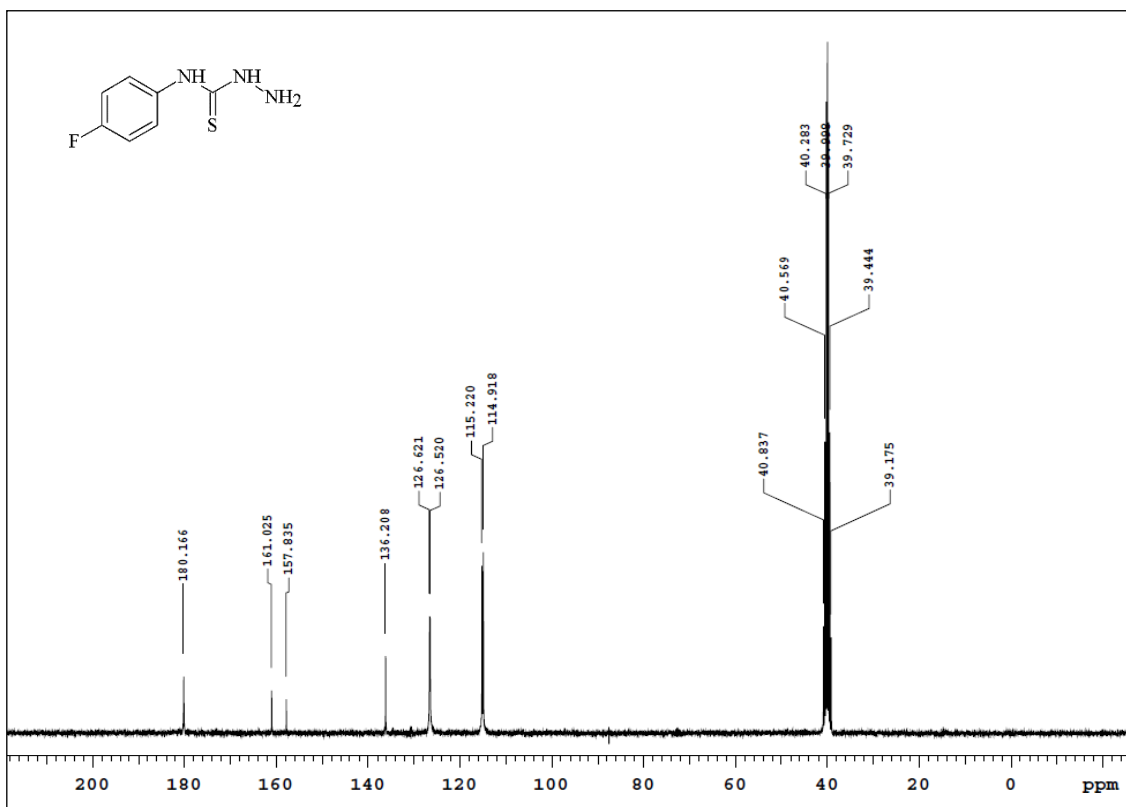


Şekil 5-47: **2h'** nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)

4-(3/ 4-Florofenil)tiyosemikarbazid **2j** ve **2k'** nin spektrumlarında flor grubunun bağlı olduğu karbon en aşağı alanda saptanmıştır. Flor grubu önemli derecede *o*- konumundaki karbonları, ayrıca *p*- konumundaki karbonu gölgelerken, *m*- konumundaki karbon sinyalini de aşağı alana kaydırmıştır. Flor ve tiyosemikarbazid grubunun etkisi ile aşağı alandan başlayarak fenil karbonları **2j'** de C₃, C₁, C₅, C₆, C₄ ve C₂, **2k'** de C₄, C₁, C₃, C_{2,6} ve C_{3,5} sırası ile sinyal vermiş, flora göre ipso, *o*- ve *m*- konumlarda yer alan karbonların dublet şeklinde gözlenmesi ve etkileşme değişmezi değerleri bu bulgulara kesinlik kazandırmıştır (Şekil 5-48 ve 5-49).

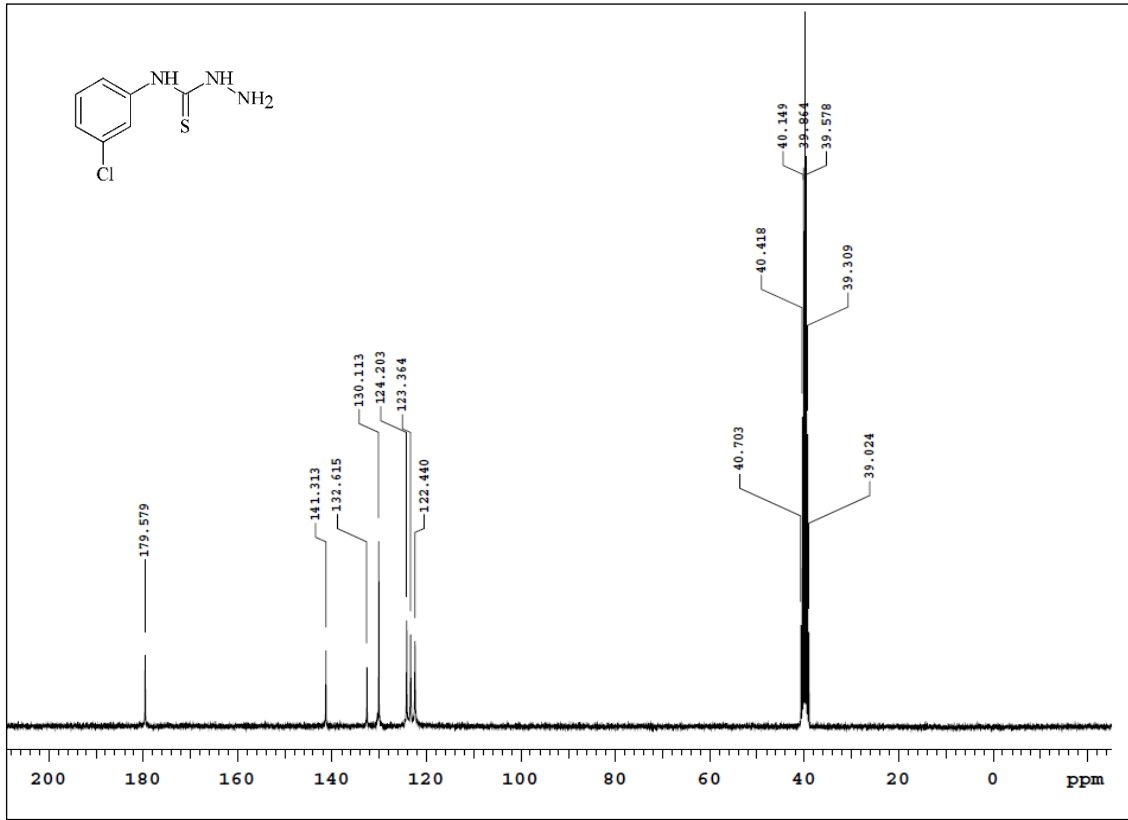


Şekil 5-48: 2j' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)



Şekil 5-49: 2k' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)

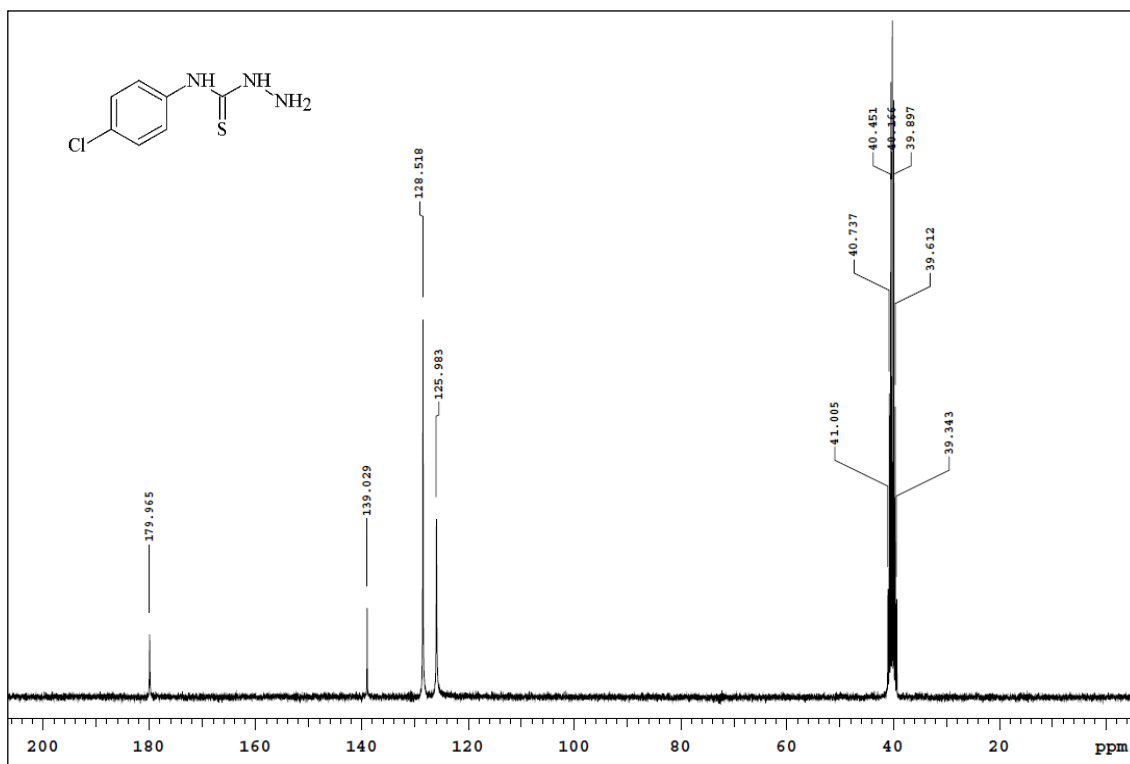
4-(3-Klorofenil)tiyosemikarbazid **2l'** de klor grubu yalnız *p*- konumundaki karbonu gölgelerken, en fazla ipso karbon olmak üzere diğer karbonların elektron yoğunluğunu azaltmaktadır. Tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile aşağı alandan başlayarak fenil sinyalleri C₁, C₃, C₅, C₄, C₂ ve C₆ sırası ile gözlenmiştir (Şekil 5-50).



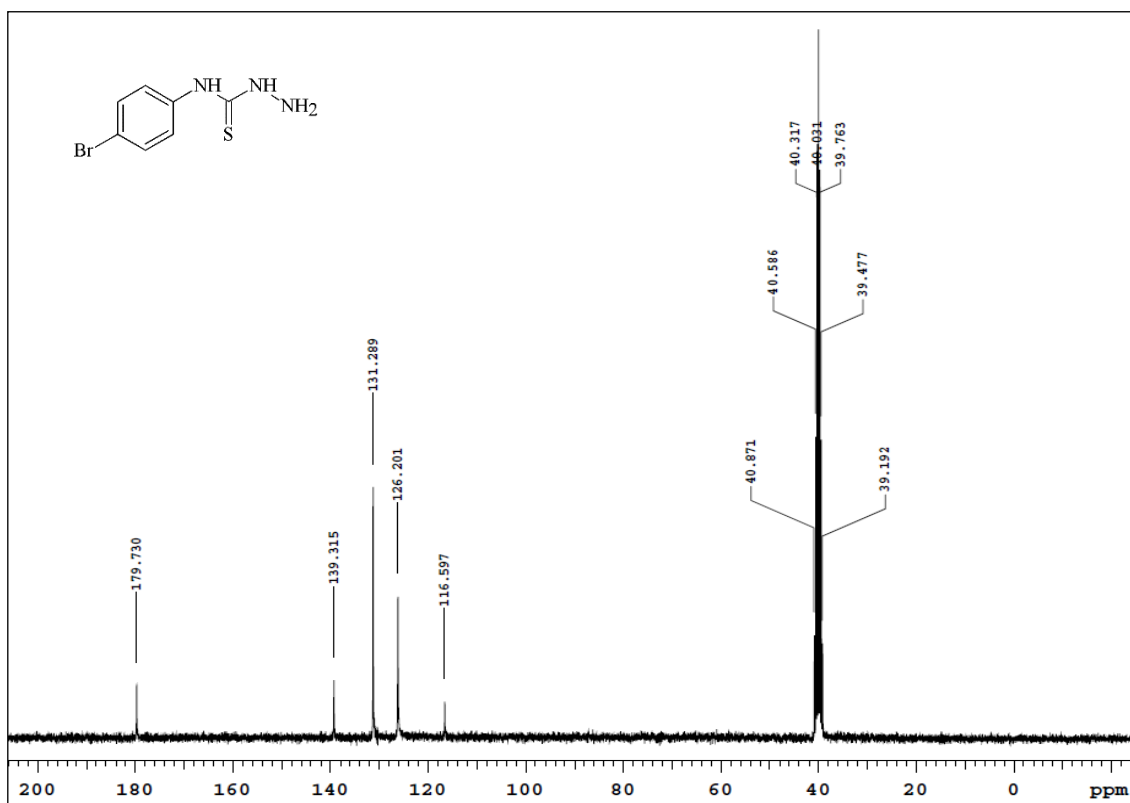
Şekil 5-50: **2l'** nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)

4-(4-Klorofenil)tiyosemikarbazid **2m'** de tiyosemikarbazid grubunun bağlı olduğu fenil C₁ en az gölgelenmiş, tiyosemikarbazidin o- konumundaki fenil C_{2,6} en fazla gölgelenmiştir. Benzer magnetik çevreye sahip fenil C₄ ve C_{3,5} sinyalleri aynı ppm de belirlenmiştir (Şekil 5-51).

4-(4-Bromofenil)tiyosemikarbazid **2n'** de brom bağlı olduğu ipso karbonu (C₄) ve *p*- konumundaki karbonu gölgelemiş, o- ve *m*- konumundaki karbon sinyallerini aşağı alana kaydırmıştır. Tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile fenil karbonları içinde en fazla C₄ gölgelenmiş, fenil karbon sinyalleri C₁, C_{3,5}, C_{2,6} ve C₄ sırası ile izlenmiştir (Şekil 5-52).



Şekil 5-51: 2m' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)



Şekil 5-52: 2n' nin ¹³C-NMR spektrumu (δ 0,00-200,00 ppm)

Sentezlenen bileşiklerinin ^1H -NMR bulgularını desteklemek, karbon rezonanslarını değerlendirerek yapıyı doğrulamak için seçilen **6a**, **6j**, **6k**, **6n**, **7c** ve **7l**' nin ^{13}C -NMR-decouple, **6e**, **6m**, **7a**, **7b** ve **7f**' nin hidrojen taşıyan ve tek bağ uzaklığında ^{13}C - ^1H ilişkisini gösteren karbon sinyallerini tanımlamak için HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence), **6h**' nin iki ve/ veya üç bağ uzun alan etkileşimlerini gösteren katerner ve protonlanmış karbon sinyallerini tanımlamak, ^1H -NMR ve HSQC bulgularına kesinlik kazandırmak için HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) analizleri yapılmıştır.

Bileşiklerin DMSO- d_6 ' da alınan spektrumlarında indol ve 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon artığı karbon sinyalleri saptanmış, ^{13}C - ^{19}F etkileşmesi göstererek dublet şeklinde bölünen ve etkileşme değişmezleri ile konumları doğrulanan indol sinyalleri değerlendirmeye kesinlik kazandırmıştır. Bu rezonansların literatürde kayıtlı bileşiklerin rezonansları ile uyumlu olması, tiyosemikarbazid ve R_1 gruplarının kaydırma değerlerine uygun olarak fenil karbonlarının belirlenmesi bulguları doğrulamıştır (Tablo 5-48 ve 5-49).

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6** ve **7**' nin spektrumunda indol karbon sinyalleri ^{13}C - ^{19}F etkileşmesi göstererek, dubletler şeklinde izlenmiş, flor süstitüsyonuna bağlı olarak en fazla kimyasal kayma ipso karbondaki (C_5) gözlenmiştir. Flor çekirdeğinin spin sayısı $\frac{1}{2}$ ' dir ve hidrojen çekirdeği gibi spini $\frac{1}{2}$ olan ^{13}C çekirdeği ile ^{13}C - ^{19}F etkileşimi göstermektedir. Etkileşme değişmezi (J) belli dubletler şeklinde izlenen bu rezonanslar florun konumunu doğruladığından, yapının açıklanmasında tanımlayıcı olmaktadır. Florobenzende ^{13}C - ^{19}F etkileşme değişmezleri (J) flor süstitüentinin konumuna göre ipso, *o*-, *m*- ve *p*- sırası ile 245, 21, 8 ve 3,0 Hz olarak kaydedilmiştir.

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve **5**' de sırasıyla δ 182,8 ve 182,0 ppm de gözlenen keton $\text{C}=\text{O}$ karbonuna (C_3) ait rezonanslar **6** ve **7**' de gözlenmemiş, indol $\text{C}=\text{O}$ (C_2) ve florun *p*- konumunda bulunan ve genellikle dublet şeklinde gözlenen azometin (C_3) karbonlarına ait rezonanslar sırasıyla δ 160,73-161,40 ve 130,70-131,67 ppm (J = 2,7-3,9 Hz), 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon artığı tiyokarbonil ($\text{C}=\text{S}$) sinyalleri δ 175,62-177,22 ppm alanında saptanmıştır. Flor süstitüsyonu ile indol C_5 sinyali önemli derecede aşağı alana kayarak δ 159,06-159,32 ppm alanında dublet (J = 237,7-242,3 Hz) olarak izlenmiştir.

Tablo 5-48: 6a, 6e, 6h, 6j, 6k, 6m, 6n, 7a, 7b, 7c, 7f ve 7l' nin 2-indolinon halkası ¹³C-NMR bulguları (δ ppm)

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}	R ₂
6a	H	CH ₃	161,38	131,28 (d, J= 2,7 Hz)	121,24 (d, J= 9,6 Hz)	108,72 (d, J= 26,1 Hz)	159,24 (d, J= 237,9 Hz)	117,90 (d, J= 24,0 Hz)	111,59 (d, J= 8,4 Hz)	140,55	26,46
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	161,34	131,14	121,20 (d, J= 9,5 Hz)	108,61 (d, J= 26,8 Hz)	159,16 (d, J= 237,7 Hz)	117,87	111,53	140,45	26,38
6h	4-SCH ₃	CH ₃	161,29	131,18 (d, J= 3,9 Hz)	121,14 (d, J= 9,5 Hz)	108,62 (d, J= 25,9 Hz)	159,16 (d, J= 237,7 Hz)	117,82 (d, J= 23,9 Hz)	111,51 (d, J= 8,7 Hz)	140,44	26,36
6j	3-F	CH ₃	161,40	131,67 (d, J= 3,2 Hz)	121,14 (d, J= 9,5 Hz)	108,79 (d, J= 26,2 Hz)	159,25 (d, J= 238,3 Hz)	118,09 (d, J= 21,8 Hz)	111,67 (d, J= 8,4 Hz)	140,66	26,48
6k	4-F	CH ₃	161,37	131,39 (d, J= 3,1 Hz)	121,21 (d, J= 9,5 Hz)	108,65 (d, J= 26,6 Hz)	159,22 (d, J= 238,6 Hz)	117,95 (d, J= 23,9 Hz)	111,62 (d, J= 8,1 Hz)	140,57	26,45
6m	4-Cl	CH ₃	161,34	131,63 (d, J= 2,9 Hz)	121,03 (d, J= 9,5 Hz)	108,69 (d, J= 30,7 Hz)	159,15 (d, J= 238,7 Hz)	118,13	111,58	140,36	26,36
6n	4-Br	CH ₃	161,40	131,61 (d, J= 3,3 Hz)	121,16 (d, J= 9,5 Hz)	108,72 (d, J= 26,2 Hz)	158,23 (d, J= 238,2 Hz)	118,03 (d, J= 22,0 Hz)	111,65 (d, J= 7,2 Hz)	140,64	26,47
7a	H	C ₂ H ₅	160,95	131,24 (d, J= 3,9 Hz)	121,37 (d, J= 9,5 Hz)	108,84 (d, J= 26,4 Hz)	159,08 (d, J= 237,8 Hz)	117,87 (d, J= 24,9 Hz)	111,59	139,37	13,03 (ind.N-CH ₂ CH ₃) 34,70 (ind.N-CH ₂ CH ₃)
7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	160,95	131,18 (d, J= 3,9 Hz)	121,37 (d, J= 9,5 Hz)	108,84 (d, J= 26,8 Hz)	159,08 (d, J= 238,8 Hz)	117,86 (d, J= 24,9 Hz)	111,57	139,35	13,02 (ind.N-CH ₂ CH ₃) 34,70 (ind.N-CH ₂ CH ₃)
7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	160,94	131,10 (d, J= 3,2 Hz)	121,39 (d, J= 9,5 Hz)	108,80 (d, J= 26,3 Hz)	159,06 (d, J= 238,2 Hz)	117,80 (d, J= 23,9 Hz)	111,57 (d, J= 8,4 Hz)	139,33	13,04 (ind.N-CH ₂ CH ₃) 34,68 (ind.N-CH ₂ CH ₃)
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	161,15	131,44	121,50 (d, J= 9,5 Hz)	108,99	159,28 (d, J= 238,7 Hz)	118,14	111,74	140,02	13,23 (ind.N-CH ₂ CH ₃) 34,90 (ind.N-CH ₂ CH ₃)
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	160,73	130,70 (d, J= 3,5 Hz)	120,63 (d, J= 8,9 Hz)	108,45 (d, J= 25,7 Hz)	159,32 (d, J= 242,3 Hz)	117,79 (d, J= 24,3 Hz)	110,06 (d, J= 8,0 Hz)	138,94 (d, J= 2,0 Hz)	12,70 (ind.N-CH ₂ CH ₃) 34,74 (ind.N-CH ₂ CH ₃)

Tablo 5-49: 6a, 6e, 6h, 6j, 6k, 6m, 6n, 7a, 7b, 7c, 7f ve 7l' nin 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazid artığı ¹³C-NMR bulguları (δ ppm)

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 ₁
6a	H	CH ₃	176,84	138,82	126,20	129,02	126,82	129,02	126,20	
6e	4-C ₂ H ₅	CH ₃	176,70	136,36	126,02	128,18	142,35	128,18	126,02	16,07 (CH ₃) 28,22 (CH ₂)
6h	4-SCH ₃	CH ₃	176,62	135,77	126,34	126,57	136,34	126,57	126,34	15,36 (SCH ₃)
6j	3-F	CH ₃	176,71	140,50 (d, J= 10,8 Hz)	112,80 (d, J= 24,9 Hz)	162,19 (d, J= 242,7 Hz)	113,40 (d, J= 26,0 Hz)	130,57 (d, J= 9,5 Hz)	121,82	
6k	4-F	CH ₃	177,23	135,17 (d, J= 2,6 Hz)	128,48 (d, J= 8,4 Hz)	115,76 (d, J= 20,0 Hz)	160,63 (d, J= 243,2 Hz)	115,76 (d, J= 20,0 Hz)	128,48 (d, J= 8,4 Hz)	
6m	4-Cl	CH ₃	176,89	137,68	127,81	128,90	130,79	128,90	127,81	
6n	4-Br	CH ₃	176,82	138,25	128,10	131,89	119,11	131,89	128,10	
7a	H	C ₂ H ₅	176,75	138,73	126,08	128,95	126,73	128,95	126,08	
7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	176,59	138,31	126,43	138,61	127,37	128,74	123,10	21,38 (CH ₃)
7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	176,69	136,00	125,93	129,36	136,17	129,36	125,93	21,10 (CH ₃)
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	176,63	139,58	111,51	159,90	112,32	129,86	117,68	55,92 (OCH ₃)
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	175,62	138,65	123,66	134,42	126,33	129,78	121,78	

İndol karbon sinyalleri yukarı alandan başlamak üzere C₄, C₇, C₆, C_{3a}, C₃, C_{7a}, C₅ ve C₂ sırası ile, literatüre uygun olarak izlenmekte, indol karbon sinyallerinden amid karbonu (C₂), flora bağlı C₅ ve laktam NH'na bağlı C_{7a}'nın en aşağı alanda izlendiği, laktam grubunun *o*- konumundaki C₇ ve C_{3a} karbonları ve florun *o*- konumundaki C₄ ve C₆'nın indol karbonları arasında en fazla gölgelendiği belirlenmiştir (Tablo 5-48).

Florun *o*- konumundaki C₄ ve C₆ karbonları genellikle dublet şeklinde sırasıyla δ 108,45-108,99 ppm (*J*= 25,7-30,7 Hz) ve δ 117,79-118,14 ppm (*J*= 21,8-24,9 Hz) alanlarında gözlenirken, florun *m*- konumundaki C_{3a} sinyali dublet, C₇ sinyali genellikle dublet şeklinde sırasıyla δ 120,63-121,50 ppm (*J*= 8,9-9,6 Hz) ve δ 110,06-111,74 ppm

($J = 7,2-8,7$ Hz) alanlarında izlenmiş, florun *p*- konumundaki C_{7a} karbonu δ 138,94-140,66 ppm alanında genellikle singlet olarak sinyal vermiş, yalnız **7l'** de dublet olarak ($J = 2,0$ Hz) saptanmıştır. R_2 = metil sinyalleri δ 26,36-26,48 ppm, R_2 = etil grubu metil ve metilen sinyalleri sırasıyla δ 12,70-13,23 ppm ve δ 34,68-34,90 ppm alanlarında belirlenmiştir.

Tablo 5-13 ve 5-48' deki veriler incelendiğinde 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion **4** ve **5'** de tanımlanan bazı indol sinyallerinin, 5-floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] **6** ve **7** türevlerinde kaymalar belirlenmiştir. Azometin grubunun *o*- konumunda bulunan indol C_4 en fazla gölgelenmiş ve bu karbon sinyali yaklaşık 16 ppm yukarı alana kaymıştır. İndol C_{7a} da bu kayma yaklaşık 7,0-7,5 ppm olarak saptanmıştır. Azometin grubunun *m*- konumunda yer alan indol C_5 sinyalinde değişiklik gözlenmezken, indol C_7 sinyalinde yaklaşık 0,5-1,0 ppm yukarı alana kayma gözlenmiştir. Azometin grubunun *p*- konumunda yer alan indol C_6 sinyalinde ise yaklaşık 5,5-6,0 ppm aşağı alana kayma saptanırken, aşağı alana kayan indol C_2 ve C_{3a} sinyallerinde kayma sırasıyla yaklaşık 3,0 ve 2,0-3,0 ppm olarak gözlenmiştir.

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6a**, **6e**, **6h**, **6j**, **6k**, **6m**, **6n**, **7a**, **7b**, **7c**, **7f** ve **7l'** nin ^{13}C -NMR spektrumlarında bazı 4-(süstitüe fenil)tiyosemikarbazid türevleri **2'** nin kimyasal kayma değerleri, hesaplanan kimyasal kaydırma değerleri ve süstitüent etkileri dikkate alınarak fenil karbon sinyalleri değerlendirilmiş, R_1 süstitüentlerinin kimyasal kayma değerleri tanımlanmıştır. Fenil halkasındaki metil sinyali **7b'** de δ 21,38 ppm, **7c'** de δ 21,10 ppm de gözlenmiş, **6e'** de etil grubu metil sinyali δ 16,07 ppm, metilen sinyali δ 28,22 ppm de saptanmıştır. **7f'** de metoksi grubu δ 55,92 ppm, **6h'** de tiyometil grubu δ 16, 36 ppm de sinyal vermiştir (Tablo 5-49).

5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] **6a** ve **7a** türevlerinde tiyosemikarbazid grubunun bağlı olduğu fenil C_1 karbonu en az gölgelenerek sırasıyla δ 138,82 ve 138,73 ppm de sinyal vermiştir. Tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki fenil $C_{2,6}$ karbonlarını (δ 126,20 ve 126,08 ppm) ve *p*- konumundaki C_4 karbonunu (δ 126,82 ve 126,73 ppm) da gölgelerken, *m*- konumundaki fenil $C_{3,5}$ karbonları aşağı alana kayarak δ 129,02 ve 128,95 ppm de sinyal vermiştir.

Bulunan bu değerler hesaplanan rezonanslar ve süstitüent etkileri ile uyumludur (Tablo 5-46 ve 5-50).

Tablo 5-50: 6a ve 7a' nın fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel	
	6a	7a
Fenil C₁ $\rightarrow 128,50+9,22 = 137,72$	138,82	138,73
Fenil C_{2,6} $\rightarrow 128,50-4,24 = 124,26$	126,20	126,08
Fenil C_{3,5} $\rightarrow 128,50+0,42 = 128,92$	129,02	128,95
Fenil C₄ $\rightarrow 128,50-2,45 = 126,05$	126,82	126,73

Etil grubu bağlı olduğu fenil C₄ karbonunun elektron yoğunluğunu tiyosemikarbazid grubundan daha fazla azaltmakta, *o*- ve *m*- karbonlarını da gölgelemektedir. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazon] **6e'** de tiyosemikarbazid grubunun *o*- karbonları etil grubundan daha fazla gölgelemesi nedeniyle en az gölgelenen fenil C₄ sinyali δ 142,35 ppm de sinyal verirken, diğer fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C₁, C_{3,5}, ve C_{2,6} sırasıyla δ 136,36, 128,18 ve 126,02 ppm de rezonans vermektedir. Bulunan bu değerleri hesaplanan kimyasal kayma değerleri ve süstitüent etkileri doğrulamaktadır (Tablo 5-46 ve 5-51).

Tablo 5-51: 6e' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel
	6e
Fenil C₁ $\rightarrow 128,50+9,22-2,80 = 134,92$	136,36
Fenil C_{2,6} $\rightarrow 128,50-4,24-0,10 = 124,16$	126,02
Fenil C_{3,5} $\rightarrow 128,50+0,42-0,60 = 128,32$	128,18
Fenil C₄ $\rightarrow 128,50-2,45+15,70 = 141,75$	142,35

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-tiyometilfenil)tiyosemikarbazon] **6h'** de tiyometil grubu tiyosemikarbazid grubundan daha fazla bağlı olduğu fenil C₄' ün elektron yoğunluğunu azaltırken, *p*- konumundaki fenil C₁' i daha fazla olmak üzere *o*-

konumundaki C_{3,5} karbonlarını gölgelemekte, *m*- konumundaki C_{2,6} karbon sinyallerini aşağı alana kaydırmaktadır. Tiyosemikarbazid grubu *o*- konumundaki C_{2,6} karbonlarını tiyometil grubundan daha fazla gölgelediği için fenil sinyalleri aşağı alandan başlayarak C₄, C₁, C_{3,5} ve C_{2,6} sırası ile δ 136,34, 135,77, 126,57 ve 126,34 ppm de gözlenmiştir. Bulunan fenil C₁ ve C_{3,5} proton rezonansları hesaplanan rezonanslardan yaklaşık 0,20 ppm daha aşağı alanda saptanmıştır; fakat fenil karbon sinyallerinin çıkış sırası hesaplanan kimyasal kayma değerler ile uyumludur (Tablo 5-46 ve 5-52).

Tablo 5-52: 6h' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel 6h
Fenil C₁ $\rightarrow 128,50+9,22-3,70 = 134,02$	135,77
Fenil C_{2,6} $\rightarrow 128,50-4,24+0,10 = 124,36$	126,34
Fenil C_{3,5} $\rightarrow 128,50+0,42-2,00 = 126,92$	126,57
Fenil C₄ $\rightarrow 128,50-2,45+9,90 = 135,95$	136,34

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-florofenil)tiyosemikarbazon] **6j**' nin spektrumunda flor grubunun bağlı olduğu fenil C₃ en aşağı alanda δ 162,19 (d, *J*= 242,7 Hz) ppm de saptanmıştır. Flor ve tiyosemikarbazid grubunun etkisi ile her iki grubun *o*- konumunda bulunan fenil C₂ en fazla gölgelenerek en yukarı alanda δ 112,80 (d, *J*= 24,9 Hz) ppm, flor ve tiyosemikarbazid grubunun *m*- konumunda bulunan fenil C₅ δ 130,57 (d, *J*= 9,5 Hz) ppm de tanımlanmıştır.

6j' nin spektrumunda florun *o*- konumunda bulunan C₄, *m*- konumunda bulunan C₁ ve *p*- konumunda bulunan C₆ sırası ile δ 113,40 (d, *J*= 26,0 Hz), δ 140,50 (d, *J*= 10,8 Hz) ve 121,82 ppm de sinyal vermiştir. Bazı karbon sinyallerinde yaklaşık 2 ppm kayma gözlense de, sinyallerin çıkış sırası hesaplanan bulgular ile uyumludur. Flora göre ipso, *o*- ve *m*- konumlarda yer alan karbonların dublet şeklinde gözlenmesi ve etkileşme değişmezi değerleri bu bulguları doğrulamıştır (Tablo 5-46 ve 5-53).

Tablo 5-53: 6j' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel 6j
Fenil C ₁ → $128,50 + 9,22 + 0,90 = 138,62$	140,50
Fenil C ₂ → $128,50 - 4,24 - 14,30 = 109,96$	112,80
Fenil C ₃ → $128,50 + 0,42 + 35,10 = 164,02$	162,19
Fenil C ₄ → $128,50 - 2,45 - 14,30 = 111,75$	113,40
Fenil C ₅ → $128,50 + 0,42 + 0,90 = 129,82$	130,57
Fenil C ₆ → $128,50 - 4,24 - 4,40 = 119,86$	121,82

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-florofenil)tiyosemikarbazon] **6k'** nin spektrumunda flor grubunun bağlı olduğu fenil C₄ en az gölgelenerek δ 160,63 (d, J = 243,2 Hz) ppm de gözlenmiş, florun *o*- konumunda bulunan fenil C_{3,5} *m*- konumunda bulunan fenil C_{2,6}' dan daha fazla gölgelenerek sırasıyla δ 115,76 (d, J = 20,0 Hz) ve δ 128,48 (d, J = 8,4 Hz) ppm, florun *p*- konumunda bulunan ve tiyosemikarbazon grubunun bağlı olduğu fenil C₁ δ 135,17 (d, J = 2,6 Hz) ppm de sinyal vermiştir. Bazı karbon sinyallerinde hesaplanan değerler ile deneysel bulgular arasında sapmalar gözlenirse de, sinyallerin çıkış sırası hesaplanan değerlere uygundur. Flora göre ipso, *o*-, *m*- ve *p*- konumlarında yer alan karbon sinyallerinin dublet şeklinde bölünmesi ve etkileşme değişmezi değerlerinin literatüre uygun olması değerlendirmenin doğruluğunu desteklemektedir (Tablo 5-46 ve 5-54).

Tablo 5-54: 6k' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel 6k
Fenil C ₁ → $128,50 + 9,22 - 4,40 = 133,32$	135,17
Fenil C _{2,6} → $128,50 - 4,24 + 0,90 = 125,16$	128,48
Fenil C _{3,5} → $128,50 + 0,42 - 14,30 = 114,62$	115,76
Fenil C ₄ → $128,50 - 2,45 + 35,10 = 161,15$	160,63

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazon] **6m**' de tiyosemikarbazid grubu klor grubundan daha fazla bağılı olduğu fenil C₁ karbonunun elektron yoğunluğunu azaltmakta, bu sinyal en aşağı alanda δ 137,68 ppm, fenil C₄ δ 130,79 ppm de gözlenmektedir. Tiyosemikarbazid grubu en fazla *o*- konumundaki karbonları gölgelerken, klor *o*- konumundaki karbonların elektron yoğunluğunu azaltmaktadır. Bu nedenle fenil C_{2,6} sinyalleri en yukarı alanda δ 127,81 ppm de belirlenmekte, fenil C_{3,5} δ 128,90 ppm de sinyal vermektedir. Deneysel bulgular hesaplanan değerlerden yaklaşık 0,20 ppm daha aşağı alanda saptanmıştır; fakat hesaplanan değerler fenil karbon sinyallerinin çıkış sırasını doğrulamaktadır (Tablo 5-46 ve 5-55).

Tablo 5-55: 6m' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel 6m
Fenil C₁ $\rightarrow 128,50+9,22-2,00 = 135,72$	137,68
Fenil C_{2,6} $\rightarrow 128,50-4,24+1,00 = 125,26$	127,81
Fenil C_{3,5} $\rightarrow 128,50+0,42+0,20 = 129,12$	128,90
Fenil C₄ $\rightarrow 128,50-2,45+6,40 = 132,45$	130,79

Brom bağılı olduğu ipso karbonu ve *p*- konumundaki karbonu gölgelerken, *o*- ve *m*- konumundaki karbon sinyallerini aşağı alana kaydırır. 5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazon] **6n**' de tiyosemikarbazid grubuna bağılı C₁ (δ 138,25 ppm) fenil karbonları içinde en az gölgelenirken, tiyosemikarbazid grubu ve bromun etkisi ile en fazla C₄ (δ 119,11 ppm) gölgelenmiş, fenil C_{3,5} sinyalleri (δ 131,89 ppm) fenil C_{2,6} sinyallerinden (δ 128,10 ppm) daha aşağı alanda izlenmiştir. Deneysel olarak bulunan fenil karbon sinyalleri hesaplanan değerler ile kıyaslandığında bazı kaymalar saptansa da fenil karbon sinyallerinin çıkış sırası hesaplanan kimyasal kayma değerleri ile uyumludur (Tablo 5-46 ve 5-56).

Tablo 5-56: 6n' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel 6n
Fenil C₁ $\rightarrow 128,50+9,22-1,00 = 136,72$	138,25
Fenil C_{2,6} $\rightarrow 128,50-4,24+2,20 = 126,46$	128,10
Fenil C_{3,5} $\rightarrow 128,50+0,42+3,30 = 132,22$	131,89
Fenil C₄ $\rightarrow 128,50-2,45-5,40 = 120,65$	119,11

1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazon] **7b'** de metil grubu yalnız *p*- konumundaki karbonu gölgelerken, *m*- konumundaki karbon sinyalini etkilememiş, ipso karbonun elektron yoğunluğunu tiyosemikarbazid grubundan biraz daha fazla azaltmıştır. Fenil C₃ ve C₁ aşağı alanda sırasıyla δ 138,61 ve 138,11 ppm de sinyal verirken, her iki gruba göre *m*- konumda yer alan fenil C₅ sinyali δ 128,74 ppm de gözlenmiştir. Tiyosemikarbazid grubuna göre *o*- ve metil grubuna göre *p*- konumda bulunan ve en fazla gölgelenen fenil C₆ δ 123,10 ppm de rezonans verirken, her iki grubun *o*- konumunda yer alan fenil C₂ δ 126,43 ppm, tiyosemikarbazid grubuna göre *p*- ve metil grubuna göre *o*- konumdaki fenil C₄ δ 127,37 ppm de belirlenmiştir. Deneysel olarak bulunan fenil karbon rezonansları hesaplanan kimyasal kayma değerleri ile bazı karbon sinyallerinde küçük kaymalar olsa da çıkış sırası ile uyumludur ve süstitüent etkileri ile doğrulanmıştır (Tablo 5-46 ve 5-57).

Tablo 5-57: 7b' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel 7b
Fenil C₁ $\rightarrow 128,50+9,22+0,00 = 137,72$	138,31
Fenil C₂ $\rightarrow 128,50-4,24+0,60 = 124,86$	126,43
Fenil C₃ $\rightarrow 128,50+0,42+9,30 = 138,22$	138,61
Fenil C₄ $\rightarrow 128,50-2,45+0,60 = 126,65$	127,37
Fenil C₅ $\rightarrow 128,50+0,42+0,00 = 128,92$	128,74
Fenil C₆ $\rightarrow 128,50-4,24-3,10 = 121,16$	123,10

1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metilfenil)tiyosemikarbazon] **7c'** de metil grubu bağılı olduğu fenil C_{4'} ün elektron yoğunluğunu azaltmıştır, bu nedenle en az gölgelenen fenil C₄ ve C₁ sırasıyla δ 136,17 ve 136,00 ppm de sinyal vermiştir. Tiyosemikarbazid grubunun *o*- karbonları gölgelemesi nedeniyle diğer fenil karbon sinyalleri aşağı alandan başlayarak C_{3,5}, ve C_{2,6} sırasıyla δ 129,36 ve 125,93 ppm de rezonans vermiştir. Bulunan bu değerleri hesaplanan kimyasal kayma değerleri ve sübstitüent etkileri doğrulamaktadır (Tablo 5-46 ve 5-58).

Tablo 5-58: 7c' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel 7c
Fenil C₁ $\rightarrow 128,50+9,22-3,10 = 134,62$	136,00
Fenil C_{2,6} $\rightarrow 128,50-4,24+0,00 = 124,26$	125,93
Fenil C_{3,5} $\rightarrow 128,50+0,42+0,60 = 129,52$	129,36
Fenil C₄ $\rightarrow 128,50-2,45+9,30 = 135,35$	136,17

1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazon] **7f'** de metoksi grubunun bağılı olduğu fenil C₃ en az gölgelenen karbondur ve δ 159,90 ppm de belirlenmiştir. Metoksi grubu *o*- konumundaki karbonları önemli derecede olmak üzere *p*- konumundaki karbonu da gölgeler. Tiyosemikarbazid grubunun da etkisi ile en fazla gölgelenen fenil C₂, C₄ ve C₆ sırasıyla δ 111,51, 112,32 ve 117,68 ppm de sinyal vermiştir. Tiyosemikarbazid grubunun bağılı olduğu fenil C₁ ve her iki gruba göre *m*-konumda bulunan fenil C₅ sırasıyla δ 139,58 ve 129,86 ppm de gözlenmiştir. Deneysel olarak bulunan fenil karbon sinyalleri ile hesaplanan kimyasal kayma değerleri arasında bazı karbon rezonanslarında küçük kaymalar belirlenmiştir; fakat bu rezonansların çıkış sırası deneysel bulgular ile uyumludur ve sübstitüent etkileriyle doğrulanmıştır (Tablo 5-46 ve 5-59).

Tablo 5-59: 7f' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel 7f
Fenil C₁ $\rightarrow 128,50+9,22+0,90 = 138,62$	139,58
Fenil C₂ $\rightarrow 128,50-4,24-14,70 = 109,56$	111,51
Fenil C₃ $\rightarrow 128,50+0,42+30,20 = 159,12$	159,90
Fenil C₄ $\rightarrow 128,50-2,45-14,70 = 111,35$	112,32
Fenil C₅ $\rightarrow 128,50+0,42+0,90 = 129,82$	129,86
Fenil C₆ $\rightarrow 128,50-4,24-8,10 = 116,16$	117,68

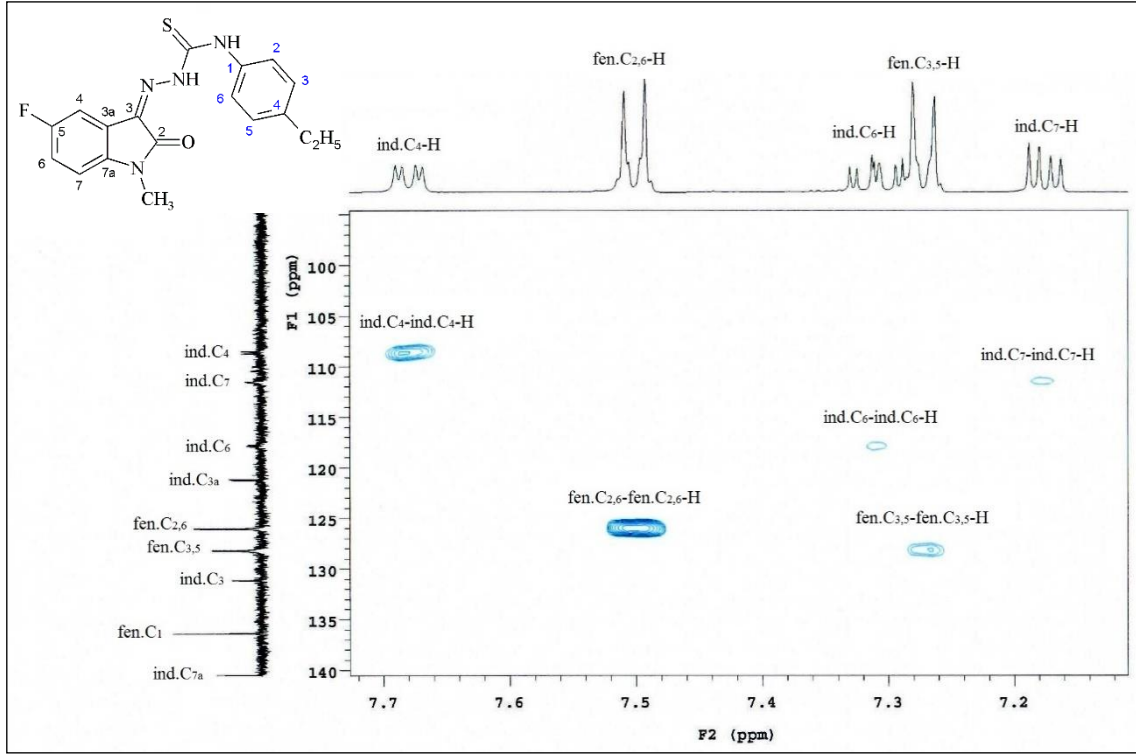
1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-klorofenil)tiyosemikarbazon] **7l'** de klor grubu yalnız *p*- konumundaki karbonu gölgelerken, en fazla ipso karbon olmak üzere diğer karbonların elektron yoğunluğunu azaltmaktadır. Tiyosemikarbazid grubunun ipso karbonu gölgelememe etkisi klordan fazla olduğu için en aşağı alanda gözlenen fenil C₁ ve C₃ rezonansları sırasıyla δ 138,65 ve 134,42 ppm de sinyal verirken, her iki grubun en fazla gölgelediği fenil C₆ rezonansı δ 121,78 ppm de belirlenmiştir. Her iki grubun *m*- konumunda bulunan fenil C₅ rezonansı δ 129,78 ppm de izlenirken, tiyosemikarbazid grubunun *o*- ve *p*- konumlarında yer alan ve bu grup tarafından gölgelenen fenil C₂ ve C₄ rezonansları sırası ile δ 123,66 ve 126,33 ppm de gözlenmiştir. Deneysel bulguları hesaplanan kimyasal kayma değerleri ve süstitüent etkileri doğrulamaktadır (Tablo 5-46 ve 5-60).

Tablo 5-60: 7l' nin fenil karbonlarının hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

Hesaplanan	Deneysel 7l
Fenil C₁ $\rightarrow 128,50+9,22+1,00 = 138,72$	138,65
Fenil C₂ $\rightarrow 128,50-4,24+0,20 = 124,46$	123,66
Fenil C₃ $\rightarrow 128,50+0,42+6,40 = 135,32$	134,42
Fenil C₄ $\rightarrow 128,50-2,45+0,20 = 126,25$	126,33
Fenil C₅ $\rightarrow 128,50+0,42+1,00 = 129,92$	129,78
Fenil C₆ $\rightarrow 128,50-4,24-2,00 = 122,26$	121,78

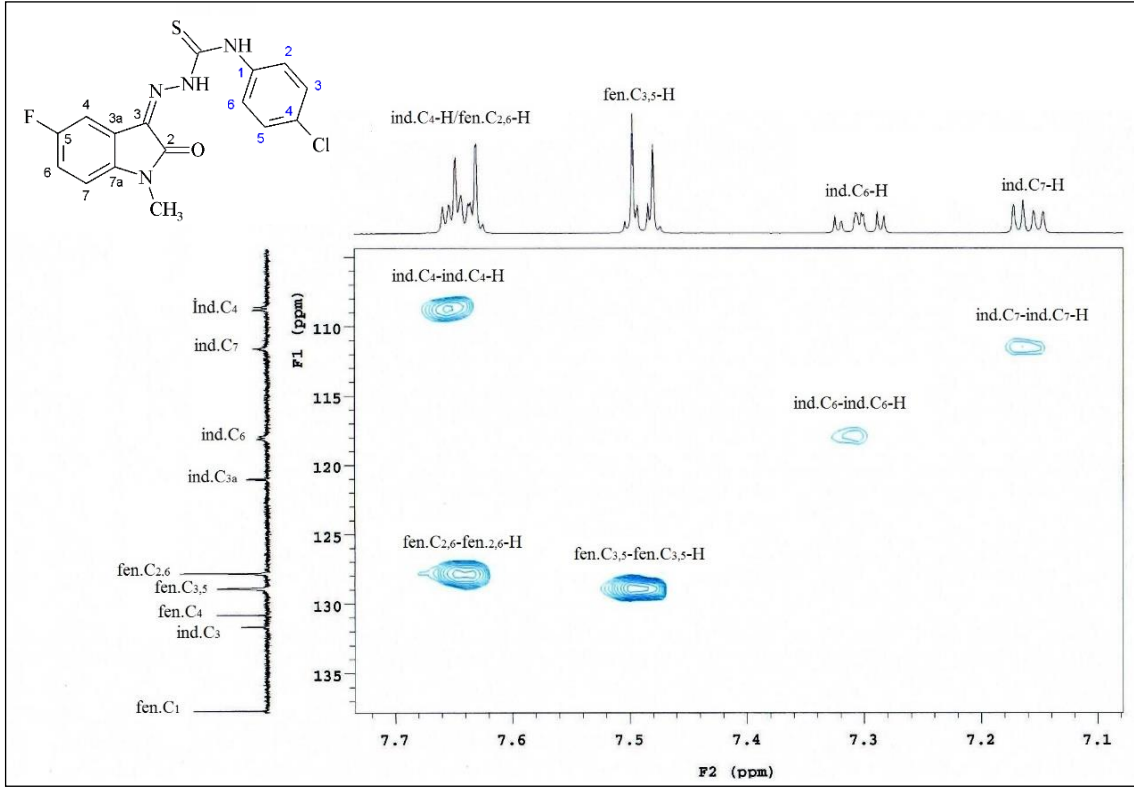
5-Floro-1-metil/ etil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazon] türevleri **6e**, **6m**, **7a**, **7b** ve **7f**' nin HSQC-2D bulguları 5-floro-2-indolinon halkası ve 4-(sübstitüe fenil)tiyosemikarbazid artığındaki hidrojen taşıyan indol ve fenil karbon rezonanslarına kesinlik kazandırmış, hidrojen taşıyan ve karbon hidrojen ilişkisi gösteren karbon sinyalleri ¹H-NMR bulgularını doğrulamıştır. Bu bileşiklerin hidrojen ilişkisi göstermeyen sinyalleri katerner karbonlar olarak değerlendirilmiştir. **6e**, **6m**, **7a**, **7b** ve **7f**' nin HSQC-2D spektrumlarında aromatik bölge incelendiğinde bütün bileşiklerde indol halkasının hidrojen taşıyan ve karbon hidrojen ilişkisi gösteren indol C₇, C₄ ve C₆ karbon rezonanslarının ve indol halkasında hidrojen taşımayan ve karbon hidrojen ilişkisi göstermeyen katerner C₂, C₃, C_{3a}, C₅ ve C_{7a} rezonansları belirlenmiştir. 5-Floroindol karbon sinyallerinin ¹³C-¹⁹F etkileşmesi göstererek, etkileşme değişmezi ile doğrulanan dubletler şeklinde izlenmesi değerlendirmeyi desteklemiştir. 4-Feniltiyosemikarbazid artığındaki hidrojen taşıyan ve karbon hidrojen ilişkisi gösteren **6e** ve **6m**' de C₂, C₃, C₅ ve C₆, **7a**' da C₂, C₃, C₄, C₅ ve C₆, **7b** ve **7f**' de C₂, C₄, C₅ ve C₆ fenil karbon sinyalleri, ayrıca **6e** ve **6m**' de C₁ ve C₄, **7a**' da C₁, **7b** ve **7f**' de C₁ ve C₃ katerner karbon rezonansları saptanmıştır. **6h**' nin HMBC-2D spektrumlarında katerner indol C₂, C₃, C_{3a}, C₅ ve C_{7a}, ayrıca fenil C₁ ve C₄ karbonlarının etkileşim gösterdiği proton rezonansları değerlendirmeyi doğrulamıştır (Tablo 5-61).

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-etilfenil)tiyosemikarbazon] **6e**' nin HSQC-2D spektrumunda sırasıyla δ 7,17 (dd, *J*= 8,2; 4,2 Hz), 7,31 (td, *J*= 9,0; 3,0 Hz) ve 7,68 (dd, *J*= 8,0; 2,5 Hz) ppm de sinyal veren indol C₇-H, C₆-H ve C₄-H protonlarının ¹³C skalasında δ 111,53, 117,87 ve 108,61 (d, *J*= 26,8 Hz) ppm de gözlenen indol C₇, C₆ ve C₄ karbon rezonansları ile etkileşim gösterdiği saptanmıştır. Eşdeğer iki protona karşılık gelen δ 7,27 (d, *J*= 8,8 Hz) ve 7,50 (d, *J*= 8,3 Hz,) ppm de izlenen fenil C_{3,5} ve fenil C_{2,6} protonlarının ¹³C skalasında δ 126,02 ve 128,18 ppm de gözlenen sinyaller ile korelasyonda olduğu görülmekte, bu çapraz pikler bu rezonansların fenil C_{2,6} ve C_{3,5} karbonlarına ait olduğunu kanıtlamaktadır (Şekil 4-20 ve 5-53).



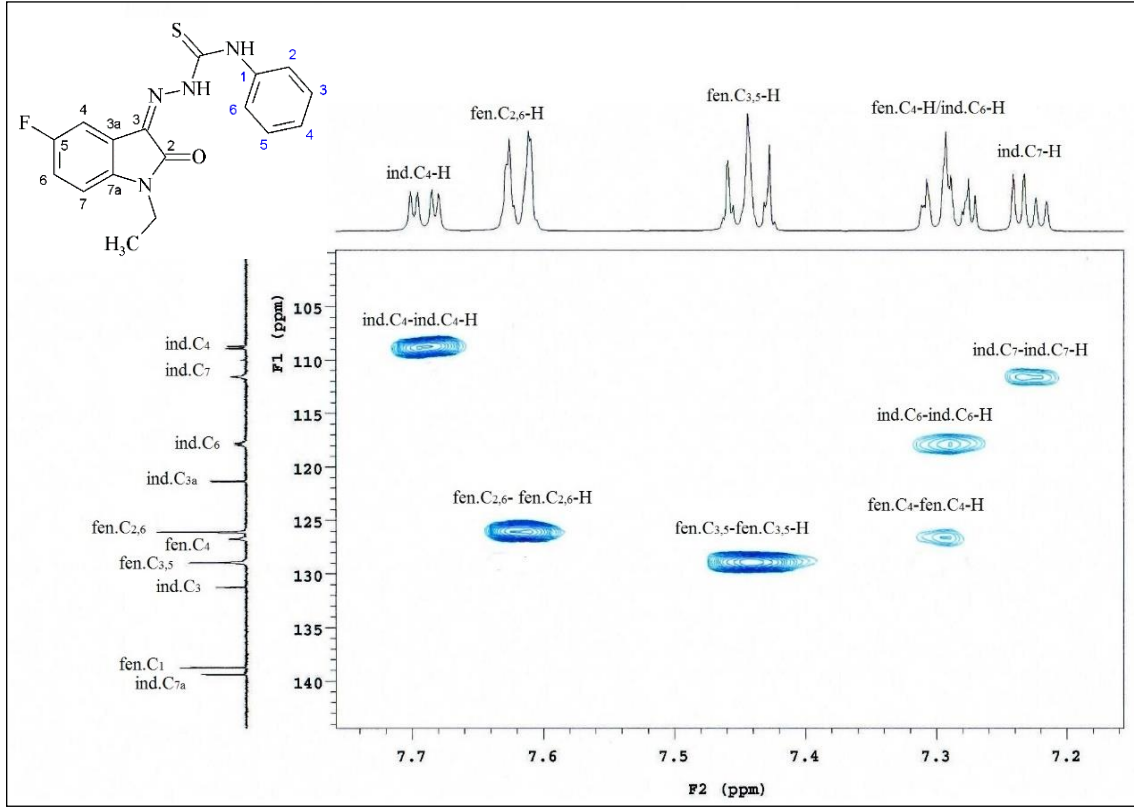
Şekil 5-53: 6e' nin HSQC-2D spektrumu

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-klorofenil)tiyosemikarbazon] **6m'** nin HSQC-2D spektrumunda sırasıyla fenil C_{3,5} ve fenil C_{2,6} protonlara karşılık gelen ikişer protona eşdeğer olan δ 7,49 (d, J = 9,0 Hz) ve 7,64 (d, J = 9,0 Hz) ppm de izlenen dubletlerin ¹³C skalasında δ 128,90 ve 127,81 ppm de gözlenen sinyaller ile ilişkili olduğu görülmüş, izlenen çapraz piklerin sırasıyla fenil C_{3,5} ve C_{2,6} karbonlarına ait olduğu belirlenmiştir. İndol C₇-H, C₆-H ve C₄-H protonları sırasıyla δ 7,16 (dd, J = 8,5; 4,0 Hz), 7,30 (td, J = 9,2; 3,0 Hz) ve 7,65 (dd, J = 8,2; 2,7 Hz) ppm de sinyal vermiş, bu rezonanslar ¹³C skalasında δ 111,58, 118,13 ve 108,69 (d, J = 30,7 Hz) ppm de gözlenen karbon rezonanslarıyla çapraz pik oluşturmuştur. Bu rezonansların indol C₇, C₆ ve C₄ karbon rezonanslarına ait olduğunu doğrulamıştır. İzlenen çapraz pikler indol C₄ proton sinyalinin fenil C_{2,6} proton rezonansları ile birlikte sinyal verdiğini kanıtlamıştır (Şekil 4-50 ve 5-54).



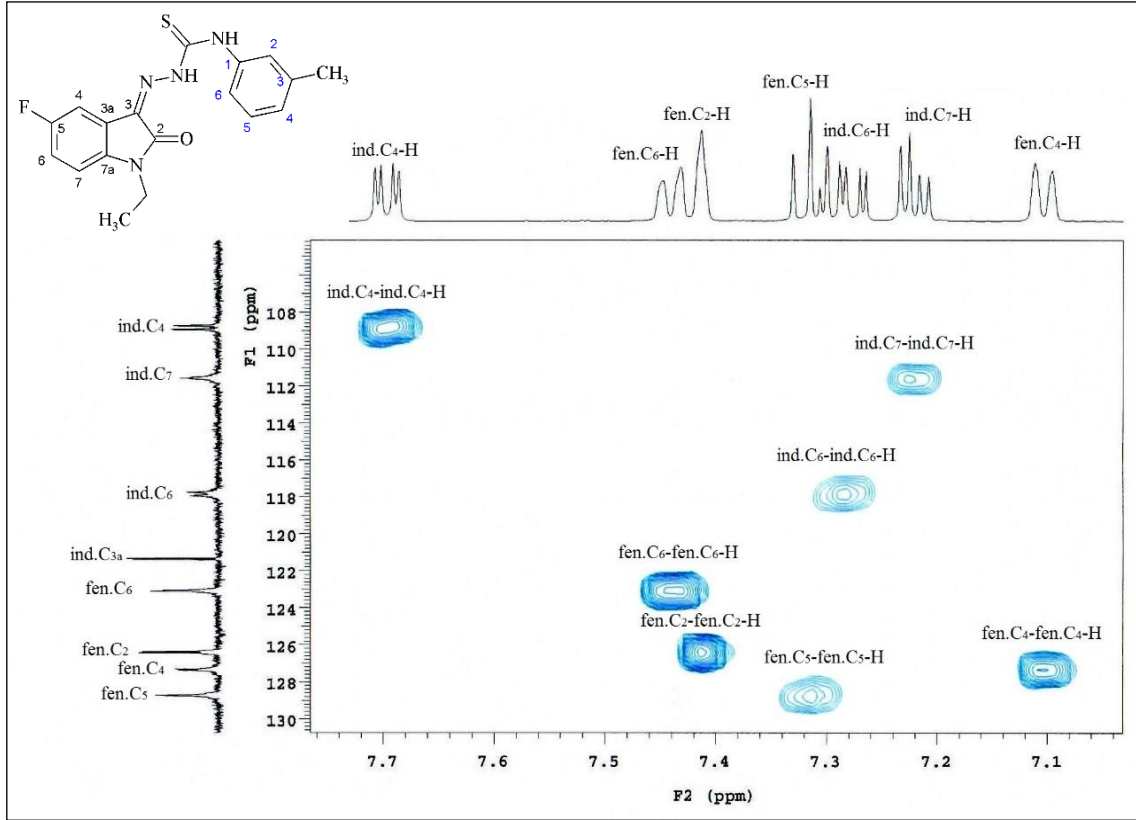
Şekil 5-54: 6m' nin HSQC-2D spektrumu

1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(fenil)tiyosemikarbazon] **7a'** nın HSQC-2D spektrumunda δ 7,27-7,31 ppm alanındaki indol C₆ ve fenil C₄ protonlarına ait, iki protona eşdeğer olan multipler şeklindeki rezonansın ¹³C skalasında δ 117,87 (d, J = 24,9 Hz) ve 126,73 ppm de gözlenen sinyaller ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. İzlenen çapraz sinyallerin indol C₆ ve fenil C₄ karbon rezonanslarına ait olduğunun belirlenmesi değerlendirmeyi doğrulamıştır. Fenil C_{3,5} ve fenil C_{2,6} protonlara karşılık gelen, ikişer protona eşdeğer olan δ 7,44 (t, J = 8,0 Hz, fen. C_{3,5}-H) ve 7,62 (d, J = 7,5 Hz, fen. C_{2,6}-H) ppm de izlenen sinyaller, ¹³C skalasında δ 128,95 ve 126,08 ppm de gözlenen fenil C_{3,5} ve C_{2,6} karbonları ile korelasyon göstermiştir. 7,23 (dd, J = 8,7; 4,2 Hz) ve 7,69 (dd, J = 8,2; 2,7 Hz) ppm de dublet dublet şeklinde sinyal veren indol C₇ ve C₄ protonları ¹³C skalasında δ 111,59 ve 108,84 (d, J = 26,4 Hz) ppm de gözlenen indol C₇ ve C₄ karbon rezonanslarıyla çapraz pik oluşturmuştur (Şekil 4-60 ve 5-55).



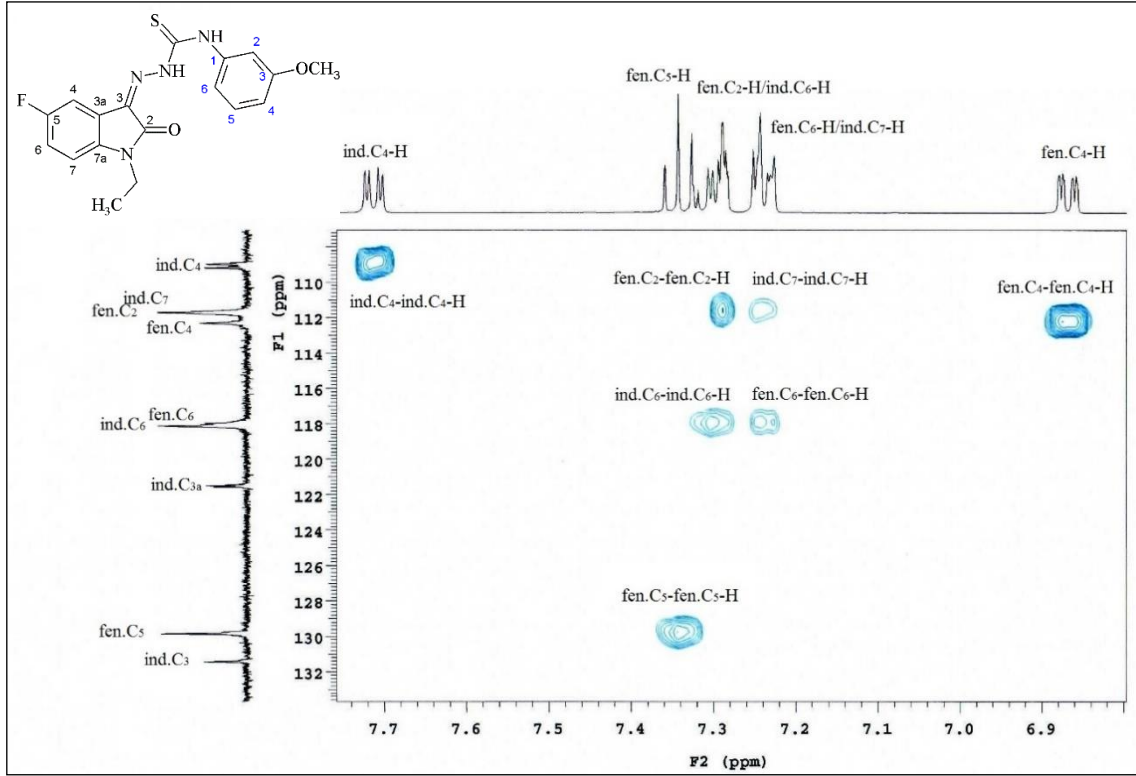
Şekil 5-55: **7a'** nın HSQC-2D spektrumu

1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metilfenil)tiyosemikarbazon] **7b'** nin HSQC-2D spektrumunda aromatik alan incelendiğinde indol C₇-H, C₆-H ve C₄-H protonlarının δ 7,22 (dd, *J*= 8,5; 4,0 Hz), 7,28 (td, *J*= 9,0; 3,2 Hz) ve 7,69 (dd, *J*= 8,2; 2,7 Hz) ppm de sinyal verdiği belirlenmiştir. Bu proton sinyalleri ¹³C skalasında δ 111,57, 117,86 (d, *J*= 24,9 Hz) ve 108,84 (d, *J*= 26,8 Hz) ppm de gözlenen indol C₇, C₆ ve C₄ karbonları ile çapraz pikler oluşturmaktadır. Sırasıyla 7,10 (d, *J*= 8,0 Hz); 7,31 (t, *J*= 8,0 Hz); 7,41 (s), 7,44 (d, *J*= 8,5 Hz) ppm de izlenen fenil C₄, C₅, C₂ ve C₆ protonlarının ¹³C skalasında δ 127,37, 128,74, 126,43 ve 123,10 ppm de gözlenen karbonlar ile korelasyonda olduğu görülmekte, bu çapraz pikler bu rezonansların fenil C₄, C₅, C₂ ve C₆ karbonlarına ait olduğunu göstermektedir (Şekil 4-63 ve 5-56).



Şekil 5-56: 7b' nin HSQC-2D spektrumu

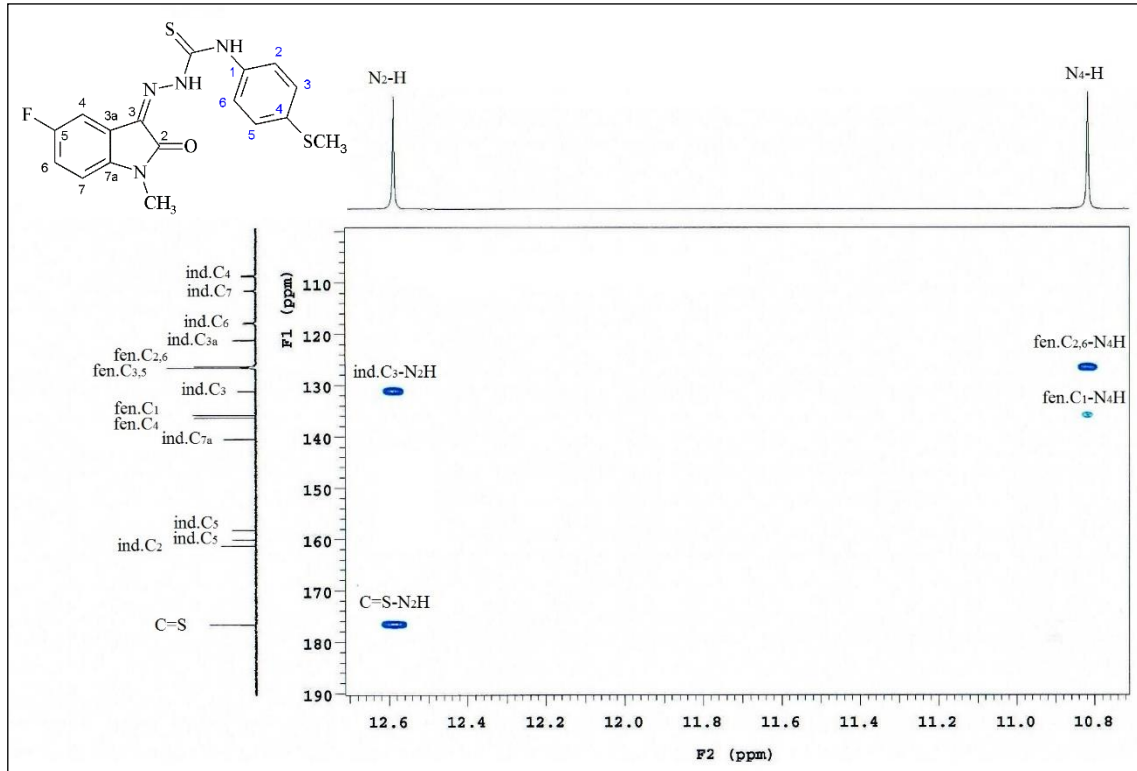
1-Etil-5-floro-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(3-metoksifenil)tiyosemikarbazon] **7f'** nin HSQC-2D spektrumunda δ 7,23-7,25 ppm ve δ 7,28-7,36 ppm alanlarında ikişer protona eşdeğer olan, multipler şeklinde değerlendiren iki rezonans belirlenmiştir. δ 7,23-7,25 ppm alanında gözlenen multipler indol C₇ ve fenil C₆ protonlarından kaynaklanmakta ve δ 111,74 ve 117,68 ppm de gözlenen indol C₇ ve fenil C₆ karbonları ile korelasyon oluşturmaktadır. İndol C₆ ve fenil C₂ protonlarından kaynaklan δ 7,28-7,36 ppm alanında belirlenen multiplerin δ 118,14 ve 111,51 ppm de izlenen indol C₆ ve fenil C₂ karbonları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Fenil C₄, fenil C₅ ve indol C₄ protonlara karşılık gelen 6,87 (dd, J = 8,5; 2,0 Hz), 7,34 (t, J = 8,0 Hz) ve 7,71 (dd, J = 7,7; 2,7 Hz) ppm de izlenen sinyaller, ¹³C skalasında δ 112,32, 129,86 ve 108,99 ppm de sinyal veren fenil C₄, fenil C₅ ve indol C₄ karbonları ile çapraz pik oluşturarak değerlendirmeyi doğrulamıştır (Şekil 4-81 ve 5-57).



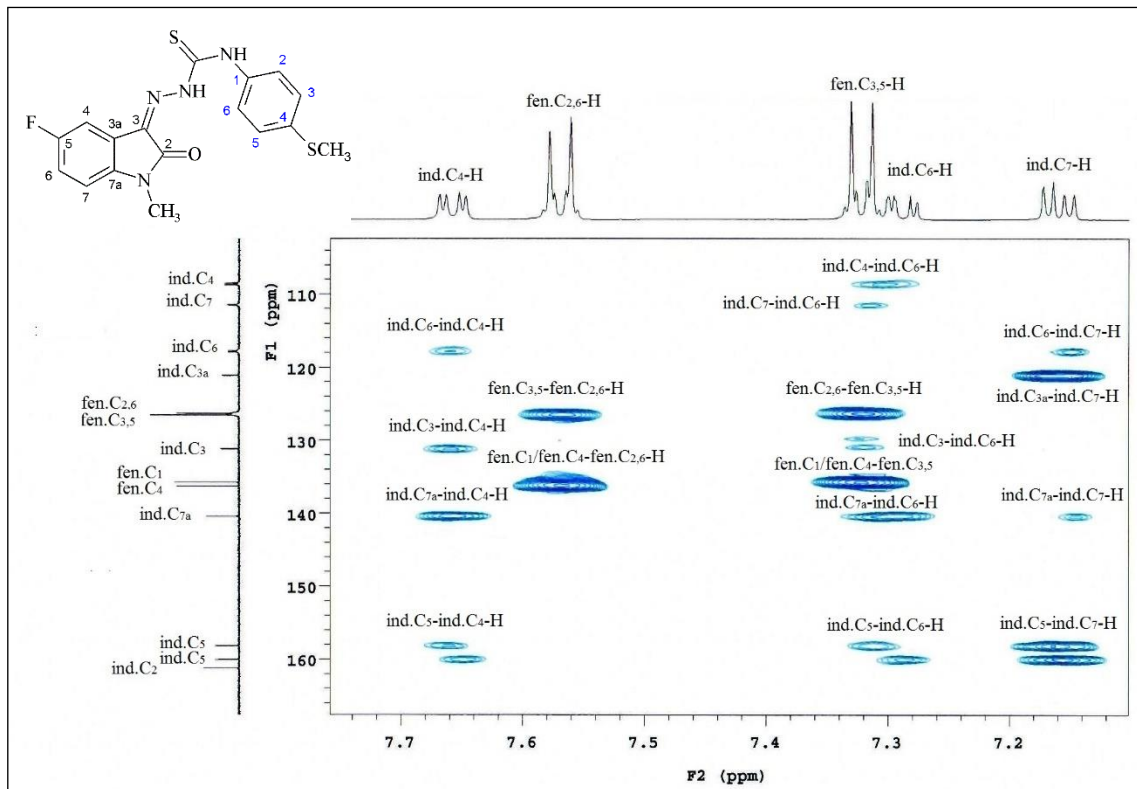
Şekil 5-57: 7f' nin HSQC-2D spektrumu

5-Floro-1-metil-1*H*-indol-2,3-dion 3-[4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon] **6h** bileşiğinin iki ve/ veya üç bağ uzun alan etkileşimlerini gösteren katerner ve protonlanmış karbon sinyallerini tanımlamak, ¹H-NMR bulgularına kesinlik kazandırmak için HMBC-2D analizi yapılmış, DMSO-d₆' da alınan spektrumda feniltiyosemikarbazon artığı ve 2-indolinon halkasının proton ve karbon sinyalleri ile aralarındaki korelasyonlar belirlenmiştir. Karbon sinyallerinin literatürde kayıtlı olan bileşikler ile uyumlu olması, bulguların doğruluğunu desteklemiş, ayrıca katerner karbon sinyallerini kanıtlamıştır.

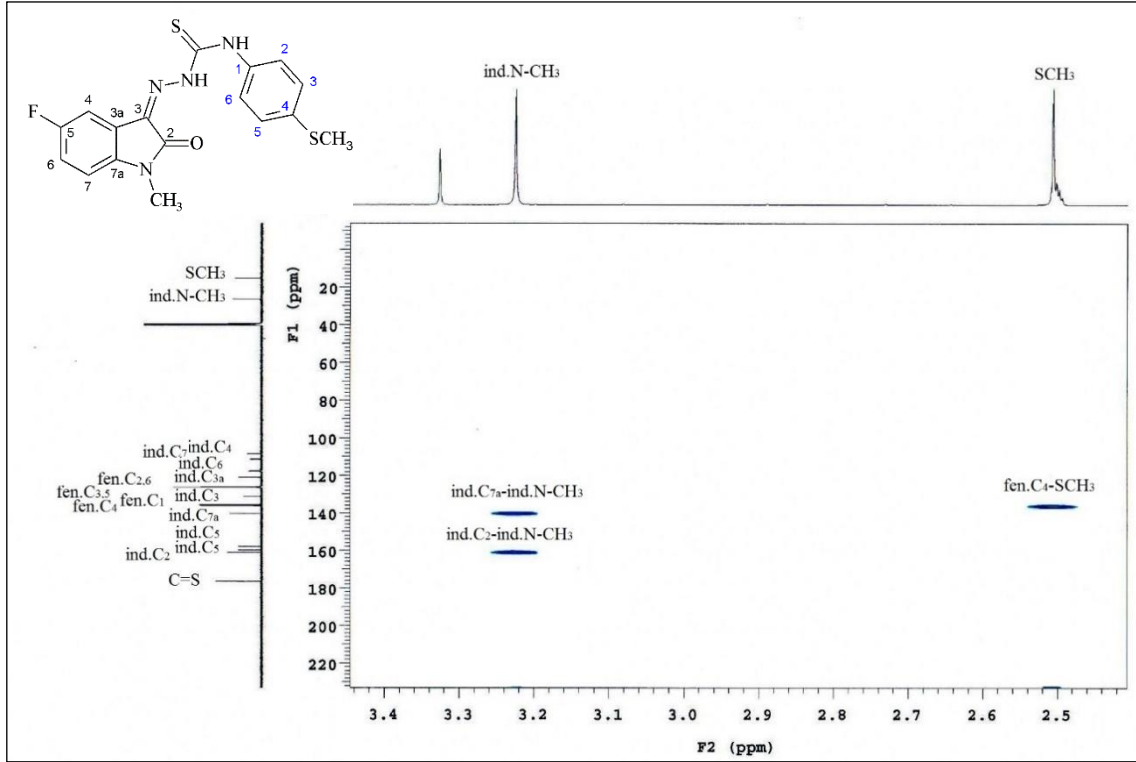
6h' nin spektrumunda 1*H*-indol-2,3-dion ve türevlerinin δ 182,2-184,4 ppm alanında gözlenen keton C=O karbonuna ait rezonansın gözlenmemesi, δ 3,22 ppm (s) de gözlenen indol N-CH₃ protonları ile etkileşen indol C₂ karbonunun δ 161,29 ppm de, δ 7,66 ppm de gözlenen indol C₄-H (dd, J = 8,2; 2,7 Hz), δ 7,30 ppm de gözlenen indol C₆-H (td, J = 9,5; 3,0 Hz) ve δ 12,59 ppm de gözlenen N₂-H (s) protonları ile etkileşim gösteren azometin (C₃) karbonunun δ 131,18 ppm (d, J = 3,9 Hz) de, N₂-H ile etkileşen C=S sinyalinin δ 176,62 ppm de gözlenmesi tiyosemikarbazon yapısını doğrulamaktadır (Şekil 4-31, 5-58, 5-59, 5-60).



Şekil 5-58: 6h' nin HMBC-2D spektrumu

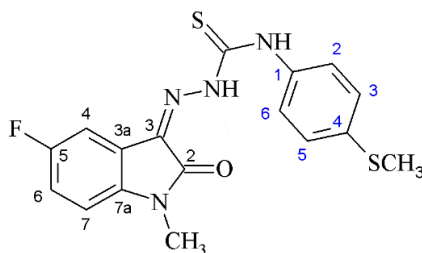


Şekil 5-59: 6h' nin HMBC-2D spektrumu



Şekil 5-60: 6h' nin HMBC-2D spektrumu

6h' nin 4-(4-metiltiyofenil)tiyosemikarbazon artığındaki karbon hidrojen ilişkileri incelendiğinde, fenil karbonlarının **2h'** nin spektrumunda olduğu gibi aşağı alandan başlamak üzere C₄, C₁, C_{3,5} ve C_{2,6} sırası ile sinyal verdikleri görülmektedir. δ 135,77 ppm de gözlenen fenil C₁ karbonu δ 7,32 ppm (d, J = 9,0 Hz) de gözlenen fenil C_{3,5}-H, δ 7,57 (d, J = 9,0 Hz) ppm de gözlenen fenil C_{2,6}-H ve δ 10,82 ppm de gözlenen N₄-H (s) ile etkileşmektedir. δ 126,34 ppm de gözlenen fenil C_{2,6} karbonları, δ 7,32 ppm de gözlenen fenil C_{3,5} ve δ 10,82 ppm de gözlenen N₄ protonları ile etkileşmektedir. δ 126,57 ppm de gözlenen fenil C_{3,5} karbonları, δ 7,57 ppm de gözlenen fenil C_{2,6} protonları ile etkileşmektedir. δ 136,34 ppm de gözlenen fenil C₄ karbonu, δ 2,50 (s) ppm de gözlenen SCH₃, δ 7,32 ppm de gözlenen fenil C_{3,5}, δ 7,57 ppm de gözlenen fenil C_{2,6} protonları ile korelasyon göstermiştir. Fenil C₁ karbonunun N₄ protonu ile, fenil C₄ karbonun SCH₃ protunu ile etkileşim göstermesi kimyasal kayma değerleri birbirine çok yakın olan fenil C₁ ve C₄ karbon sinyallerinin çıkış sırasını doğrulamaktadır (Tablo 5-61).



Tablo 5-61: 6h' nin HMBC-2D bulguları

	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	¹³ C- ¹ H ilişkileri	¹ H- ¹³ C ilişkileri
İnd.N-CH ₃	3,22	26,36	-	İnd.C ₂ , İnd.C _{7a}
İnd.C ₂	-	161,29	İnd.N-CH ₃	-
İnd.C ₃	-	131,18	N ₂ -H, İnd.C ₄ -H, İnd.C ₆ -H	-
İnd.C _{3a}	-	121,14	İnd.C ₇ -H	-
İnd.C ₄	7,66	108,62	İnd.C ₆ -H	İnd.C ₃ , İnd.C ₅ , İnd.C ₆ , İnd.C _{7a}
İnd.C ₅	-	159,16	İnd.C ₄ -H, İnd.C ₆ -H, İnd.C ₇ -H	-
İnd.C ₆	7,30	117,82	İnd.C ₄ -H, İnd.C ₇ -H	İnd.C ₃ , İnd.C ₄ , İnd.C ₅ , İnd.C ₇ , İnd.C _{7a}
İnd.C ₇	7,16	111,51	İnd.C ₆ -H	İnd.C _{3a} , İnd.C ₅ , İnd.C ₆ , İnd.C _{7a}
İnd.C _{7a}	-	140,44	İnd.N-CH ₃ , İnd.C ₄ -H, İnd.C ₆ -H, İnd.C ₇ -H	-
Fen.C ₁	-	135,77	N ₄ -H, Fen.C _{2,6} -H, Fen.C _{3,5} -H	-
Fen.C ₂	7,57	126,34	N ₄ -H, Fen.C _{3,5} -H	Fen.C ₁ , Fen.C _{3,5} , Fen.C ₄
Fen.C ₃	7,32	126,57	Fen.C _{2,6} -H	Fen.C ₁ , Fen.C _{2,6} , Fen.C ₄
Fen.C ₄	-	136,34	Fen.C _{2,6} -H, Fen.C _{3,5} -H, SCH ₃	-
Fen.C ₅	7,32	126,57	Fen.C _{2,6} -H	Fen.C ₁ , Fen.C _{2,6} , Fen.C ₄
Fen.C ₆	7,57	126,34	N ₄ -H, Fen.C _{3,5} -H	Fen.C ₁ , Fen.C _{3,5} , Fen.C ₄
N ₂ H	12,59	-	-	İnd.C ₃ , C=S
N ₄ H	10,82	-	-	Fen.C ₁ , Fen.C _{2,6}
C=S	-	176,62	N ₂ -H	-
SCH ₃	2,50	15,36	-	Fen.C ₄

6h' nin indol halkasının 1- konumundaki metil karbonu δ 26,36 ppm de gözlenirken, indol karbon sinyalleri yukarı alandan başlamak üzere C₄ (d, J = 25,9 Hz), C₇ (d, J = 8,7 Hz), C₆ (d, J = 23,9 Hz), C_{3a} (d, J = 9,5 Hz), C₃ (d, J = 3,9 Hz), C_{7a}, C₅ (d,

$J = 237,7$ Hz) ve C_2 sırası ile, literatüre uygun olarak δ 108,62, 111,51, 117,82, 121,14, 131,18, 140,44, 159,16 ve 161,29 ppm de izlenmekte, J değerleri bu verileri doğrulamaktadır. İndol karbon sinyallerinden amid (C_2) karbonu ile laktam grubunun p -konumundaki, flor süstitüe C_5 karbonunun en aşağı alanda izlendiği, laktam grubunun o -konumundaki C_7 ve m -konumundaki C_4 karbonlarının indol karbonları arasında en fazla gölgelendiği, indol C_4 karbon sinyalinin flor atomuna göre o -konumda yer alması nedeniyle en yukarı alanda gözlemlendiği belirlenmiştir. **6h'** nin HMBC-2D spektrumu incelendiğinde indol C_{3a} karbonunun indol C_7 -H ile, indol C_4 karbonunun indol C_6 -H ile, indol C_5 karbonunun indol C_4 -H, C_6 -H ve C_7 -H ile, indol C_6 karbonunun indol C_4 -H ve C_7 -H ile, indol C_7 karbonunun indol C_6 -H ile, indol C_{7a} karbonunun indol C_4 -H, C_6 -H, C_7 -H ve indol N-CH₃ hidrojenleri ile korelasyon gösterdiği ayrıca saptanmıştır (Şekil 5-58, 5-59, 5-60 ve Tablo 5-61).

5.2.1.5. Kütle Verileri

Bileşiklerin molekül ağırlıklarını tespit etmek amacıyla Elektrospray İyonizasyon (ESI) metodunun pozitif iyonizasyon tekniği (ESI+) ile **6a**, **6k**, **6m**, **6n**, **7b**, **7c**, **7f** ve **7l** bileşiklerinin kütle spektrumları alınmıştır.

Yumuşak bir iyonizasyon tekniği olan ESI, atmosferik basınç altında gaz fazı iyonlarının parçalanmadan elde edilmesinde kullanılan bir tekniktir. Bu metot büyük, polaritesi ve kaynama noktası yüksek moleküllerin iyonizasyonu ile yapı tayinine olanak sağlamaktadır. Yöntemdeki asıl amaç ise pozitif $[M+H]^+$ veya negatif $[M-H]^-$ iyonlaştırma ile moleküler iyonun tespit edilmesidir (Wilm 2011).

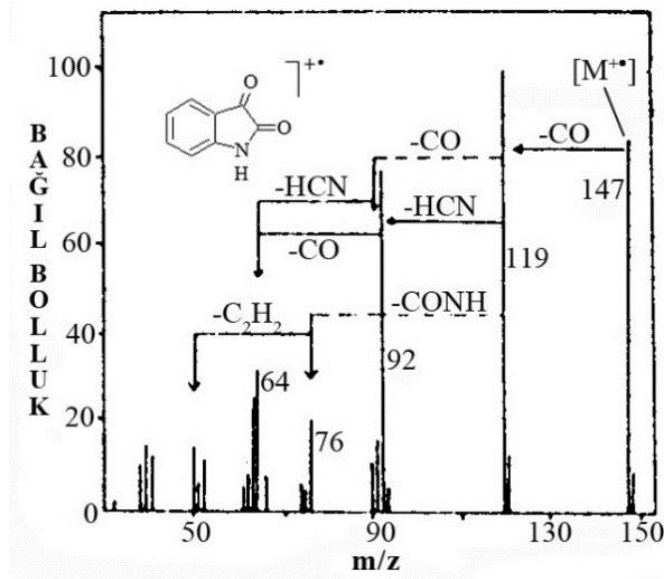
Dört aşamada gerçekleşen ESI yönteminde ilk olarak analiz çözeltisi kapiller içerisinden geçirilerek yüklü damlacıklar elde edilmektedir. Ardından damlacıkların çözücüsünün uzaklaştırılması, Coulomb patlaması ile damlacıkların küçülmesi ve damlacıkların gaz fazında iyonlaşması ile yöntem tamamlanmaktadır. Yöntemdeki temel reaksiyon pozitif iyon ESI için oksidasyon, negatif iyon ESI için redüksiyondur (Cech ve Enke 2001).

Analizi yapılacak maddenin kimyasal yapısı dikkate alınarak pozitif veya negatif iyonlaştırma tekniklerinden birisi seçilmektedir. Proteinler, inorganik katyonlar, protonlanmış bazik bileşiklerde pozitif iyonizasyon tekniği kullanılırken, inorganik

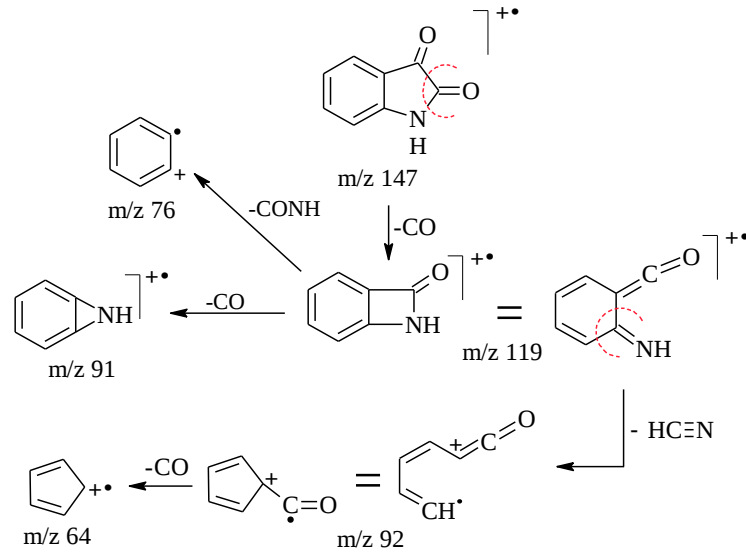
anyonlar veya deprotone olmuş asidik bileşikler için negatif iyonizasyon tekniğinin kullanılmasının daha uygun olduğu belirtilmiştir (Henriksen ve ark. 2005).

Molekülün kimyasal yapısında yük oluşturabilecek asidik veya bazik grupların bulunmaması durumunda ise çözeltiye ilave iyonlar katılarak iyonlaştırma gerçekleştirilmektedir. Pozitif iyonlaştırma tekniğinde [ESI (+)] Na^+ , Li^+ , NH_4^+ ya da diğer katyonik tuzlardan faydalanılmaktadır (Cech ve Enke 2001). Negatif iyonlaştırma tekniğinde [ESI (-)] ise kloroform gibi klorlanmış solventler veya Cl^- tuzu ilavesi ile Cl^- iyonundan faydalanılmaktadır (Cole ve Zhu 1999).

İsatin bileşiğinin kütle çalışmasında elektron çarpıtma (Electron Impact= EI) tekniği kullanılmış, dekarboksilasyon ile laktam grubundan karbon monoksit (CO) kaybı ile oluşan parçanın temel pik olduğu saptanmış, ileri parçalanma ürünleri tespit edilmiş, N-d-isatin ve 3- ^{13}C -isatin türevleri ile yapılan çalışmalar ile bulgular desteklenmiştir (Şekil 5-61 ve Şema 5-6) (Ballantine ve ark. 1968; Peet ve Barbuch 1984; Barbuch ve ark. 1986; Barbuch ve Peet 1987).

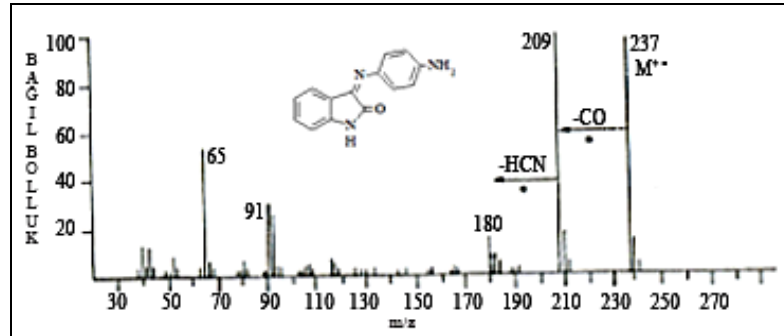


Şekil 5-61: İsatinin EI kütle spektrumunda izlenen parçalar



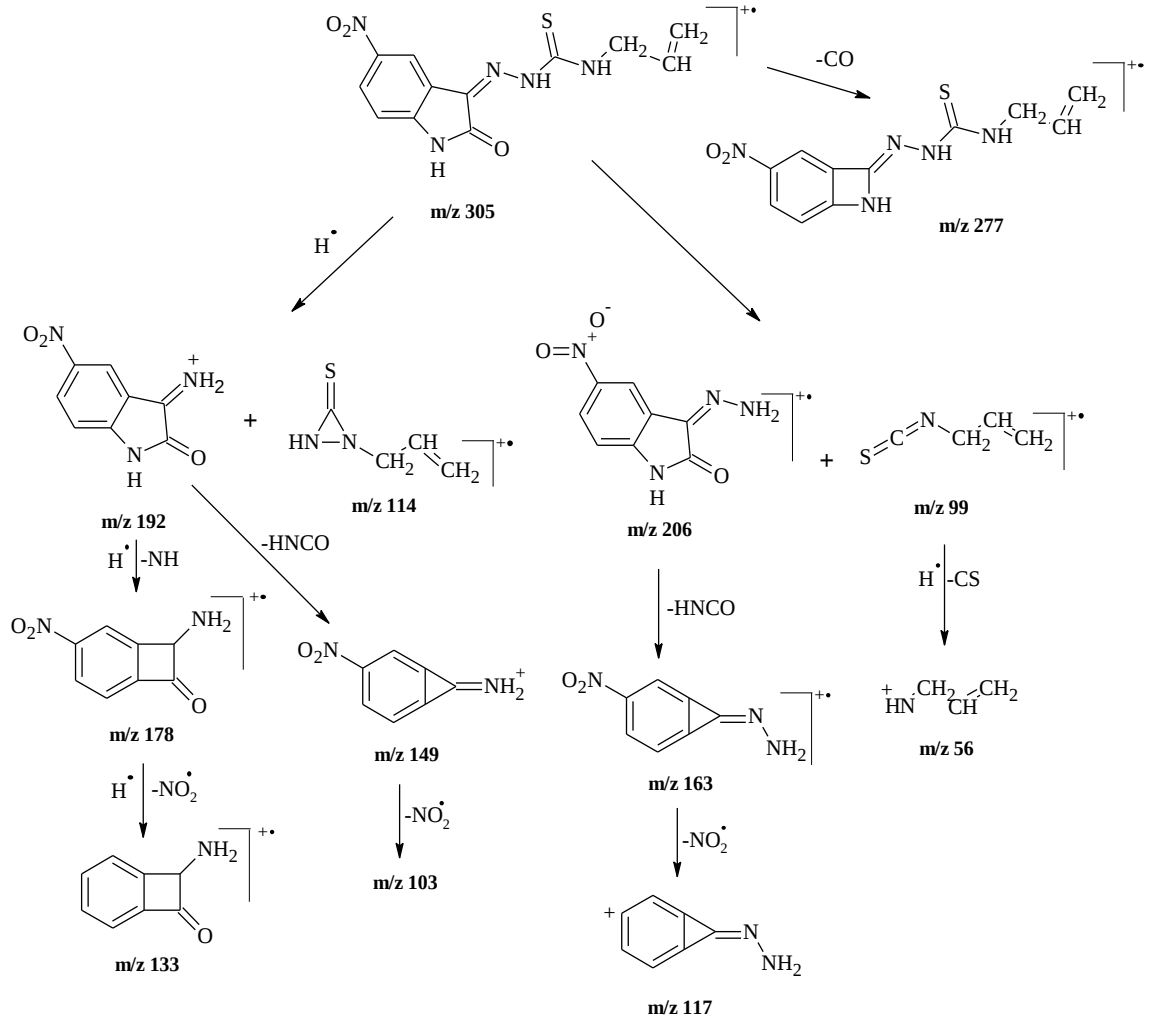
Şema 5-6: İsatın EI kütle spektrumunda izlenen parçalanmalar

EI tekniği ile kütle analizi yapılan 3-(4-aminofenilimino)-1*H*-2-indolinon bileşiğinden, CO ayrılması ile oluşan temel pikin hidrosiyanik asit (HCN) kaybına uğradığı tespit edilmiştir (Şekil 5-62) (Ballantine ve ark. 1968; Ballantine ve ark. 1971; Peet ve Barbuch 1984; Karalı ve Gürsoy 1994).



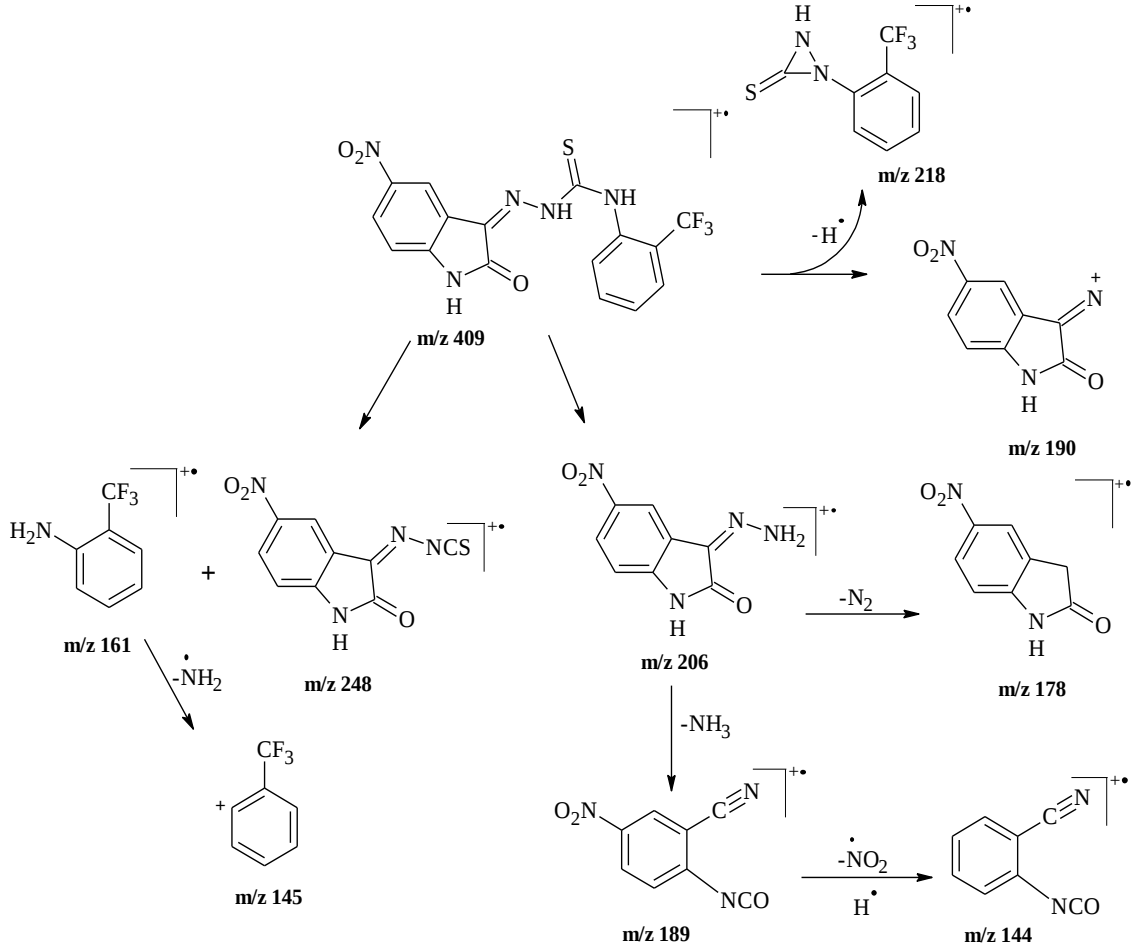
Şekil 5-62: 3-(4-Aminofenilimino)-1*H*-2-indolinon' un EI kütle spektrumunda izlenen parçalar

EI tekniği kullanılarak kütle analizi yapılan 5-nitro-1*H*-indol-2,3-dion 3-(4-alliltiyosemikarbazon) bileşiğinin bulguları incelendiğinde esas parçalanmanın eksosiklik N-N ve NH-CS bağlarının kırılması sonucunda oluştuğu saptanmıştır. İleri parçalanma ürünleri ve 2-indolinon halkasından nötral karbonmonoksit (CO) atılması ile oluşan parçalar da gözlenen diğer ürünler arasında yer almıştır (Şema 5-7) (Karaklı 2002).



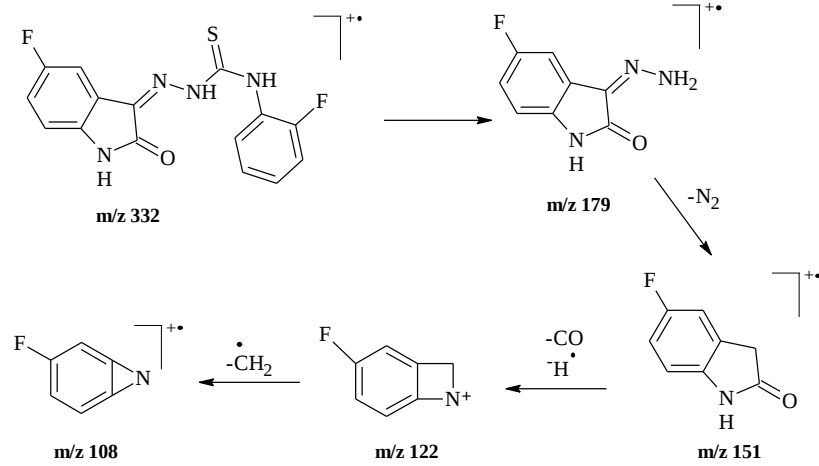
Şema 5-7: 5-Nitro-1H-indol-2,3-dion-3-(4-allylthiosemikarbazon) bileşiğinin parçalanma ürünleri (EI)

İsatın-3-tiyosemikarbazon bileşiklerinin EI kütle spektrumlarında temel parçalanmaların eksosiklik N-N, NH-CS ve endosiklik NH-CO bağlarının kırılması ile olduğu tespit edilmiş (Pervez ve ark. 2007; Pervez ve ark. 2009), 5-nitro-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(2-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon]' un EI kütle bulgularında N-N, NH-CS bağlarında benzer kırılmalarla oluşan ve tiyosemikarbazon artığına karşılık gelen parçaların oluşması ile yapının doğruluğunun kanıtlandığı vurgulanmıştır (Şema 5-8) (Pervez ve ark. 2012).



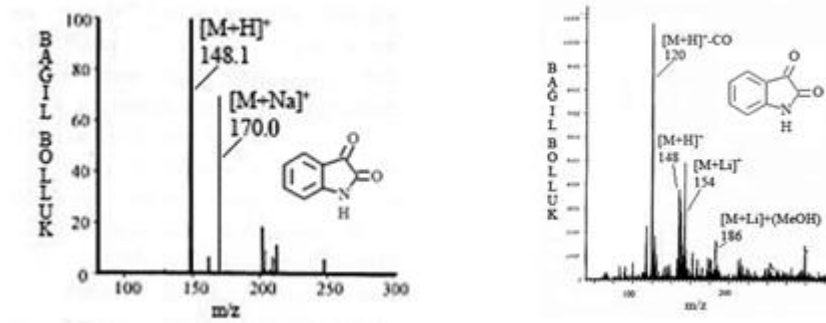
Şema 5-8: 5-Nitro-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(2-triflorometilfenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin parçalanma ürünleri

5-Floro-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(2-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin eksosiklik N-N ve NH-CS bağlarında benzer kırılmalarla meydana gelen parçalar ve 2-indolinon halkasının ileri parçalanma ürünleri Şema 5-9' da görülmektedir (Pervez ve ark. 2013).



Şema 5-9: 5-Floro-1H-indol-2,3-dion 3-[4-(2-florofenil)tiyosemikarbazon] bileşiğinin EI parçalanma ürünleri

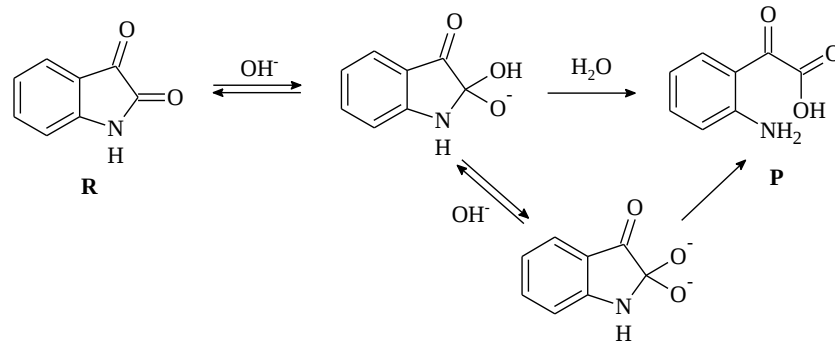
İsatinin ESI yöntemiyle alınan spektrumlarında ESI (+) ile tek yüklü protonlanmış moleküler iyon $[M+H]^+$, ayrıca $[M+Na]^+$, $[M+Li]^+$ ve $[M+Li]+(CH_3OH)$ katım ürünleri oluşmuş, ardından $[M+H]^+$ iyonundan CO ayrılmış ve oluşan iyon sinyalleri spektrumlarda tespit edilmiştir (Şekil 5-63) (Varma ve ark. 1992; Unger ve ark. 2002; Zou ve Koh 2007).



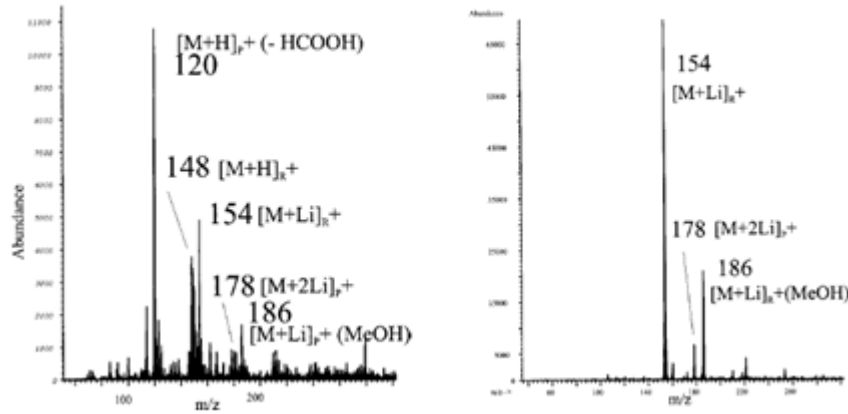
Şekil 5-63: İsatinin ESI (+) kütle spektrumları

İsatinin baz katalize hidrolizinin gerçekleştirildiği bir çalışmada, pozitif iyonizasyon tekniğinde çeşitli katyonlar (H^+ , Li^+ , Na^+) kullanılarak iyonizasyon sağlanmıştır. Negatif iyon tekniği baz katalize hidroliz ile oluşan çevre koşulları değerlendirilerek incelenmiştir. Her iki teknikten faydalanılarak gerçekleştirilen isatinin baz katalize hidrolizi Şema 5-10' da görülmektedir. Reaksiyon mekanizmasının, isatinin (R) C_2 -karbonuna hidroksil grubunun katılması, ardından halkanın açılarak 2-

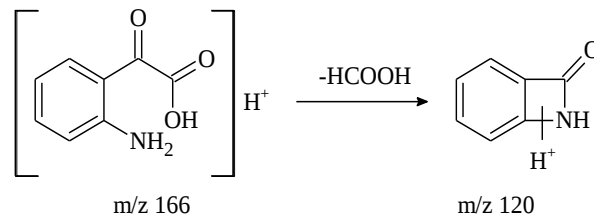
(aminofenil)oksoasetik asit ürününe (P) dönüşmesi, yüksek pH da ise ikinci yol olan ve hızla ürüne dönen dianyonik yapıdaki bileşiğin oluşması şeklinde olduğu kaydedilmiştir. ESI(+) tekniği ile alınan spektrumda isatinin (R) protonlanmış moleküler iyon $[M+H]^+$ (m/z 148), lityum (m/z 154), lityum ve metanol (m/z 186) katım ürünlerini, ayrıca P ürününün lityum katım ürünü ($[M+2Li]^+$, m/z 178) ve formik asit ayrılması ile oluşan ($[M+H]^+(-HCOOH)$, m/z 120) parçalarını saptamışlardır (Şekil 5-64 ve Şema 5-11) (Brum ve ark. 2001).



Şema 5-10: İsatinin baz katalize hidrolizi

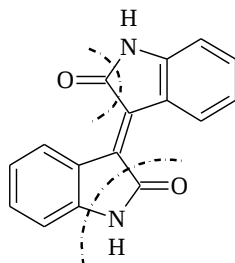


Şekil 5-64: İsatinin ESI (+) kütle spektrumları

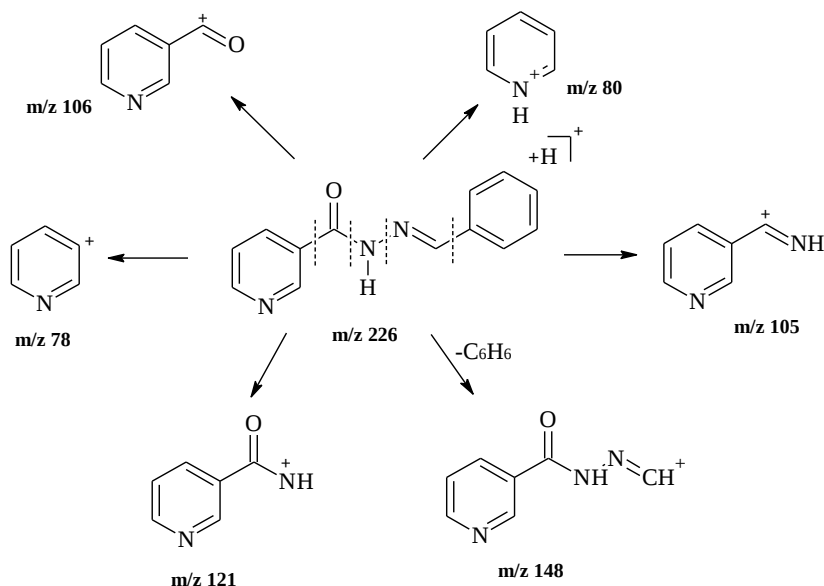


Şema 5-11: Protonlanmış 2-(aminofenil)oksoasetik asitten (P) formik asit ayrılması

2-İndolinon türevlerinin kütle analizlerinin yapıldığı bir başka çalışmada izoindigo molekülü protonlanmış moleküler iyon $[M+H]^+$ sinyali, ayrıca CO $[MH-CO]^+$ ve $CONH_2$ $[MH-CONH_2]^+$ parçalarına ait sinyaller ile doğrulanmıştır (Puchalska ve ark. 2004).



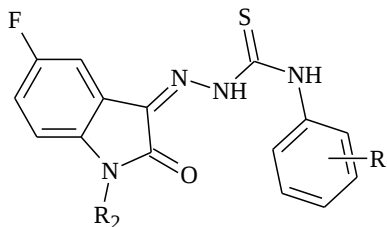
Benzaldehid ve keton türevleri ile nikotinik asid hidrazidinin kondezasyonu sonucu elde edilen arilhidrazonlarının ESI (+) tekniği ile incelendiği çalışmada, protonlanmış hidrazonların çeşitli parçalanma ürünleri MS/ MS analizleri ile saptanmıştır. N-(fenilmetiliden)piridin-3-karbohidrazidin ESI (+) kütle spektrumunda saptanan parçalanma ürünleri Şema 5-12' de görülmektedir (Stražić ve ark. 2014).



Şema 5-12: N-(fenilmetiliden)piridin-3-karbohidrazidin ESI (+) parçalanma ürünleri

6a, 6k, 6m, 6n, 7b, 7c, 7f ve **7l'** nin pozitif iyonlaştırma tekniği ile alınan kütle spektrumlarında bileşiklerin tümünde $[M+H]^+$ pikleri temel pik olarak gözlenmiş ve bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrulamıştır. 4-Klorofenil ve 3-klorofenil artığı taşıyan **6m** ve **7l'** nin spektrumlarında klor atomunun 35 ve 37 izotoplarının katkısından

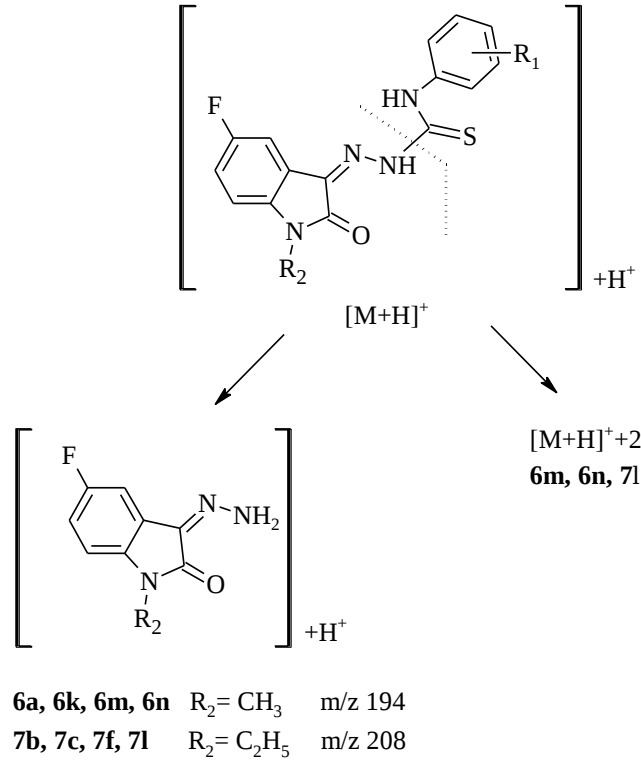
kaynaklanan yaklaşık 3:1 (100:32) ve 4:1 (100:25) bağıl bolluk oranında $[M+H]^+ + 2$ pikleri belirlenmiştir. 4-Bromofenil artığı taşıyan **6n**' nin spektrumunda ise brom atomunun 79 ve 81 izotoplarının katkısından kaynaklanan 100:95 bağıl bolluk oranında $[M+H]^+ + 2$ piki belirlenmiştir (Tablo 5-62).



Tablo 5-62: 6a, 6k, 6m, 6n, 7b, 7c, 7f ve 7l' nin kütle bulguları (ESI)

Bileşik	R ₁	R ₂	MA (g/mol)	ESI (+)		
				$[M+H]^+$ m/z (%)	m/z 194 (%)	m/z 208 (%)
6a	H	CH ₃	328,36	329 (100)	10	-
6k	4-F	CH ₃	346,35	347 (100)	6	-
6m	4-Cl	CH ₃	362,80	363 (100) 365 (32)	11	-
6n	4-Br	CH ₃	407,26	407 (100) 409 (95)	15	-
7b	3-CH ₃	C ₂ H ₅	356,41	357 (100)	-	5
7c	4-CH ₃	C ₂ H ₅	356,41	357 (100)	-	4
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	372,41	373 (100)	-	5
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	376,83	377 (100) 379 (25)	-	8

Pozitif iyonlaştırma tekniği ile alınan **6a**, **6k**, **6m** ve **6n** bileşiklerine ait spektrumlarda N₂-C bağının yarılmaması ile oluşan m/z 194 iyonuna karşılık gelen 5-floro-1-metil-1H-indol-2,3-dion 3-hidrazon artığına **7b**, **7c**, **7f** ve **7l** bileşiklerine ait spektrumlarda ise m/z 208 iyonuna karşılık gelen 1-etil-5-floro-1H-indol-2,3-dion 3-hidrazon artığına ait sinyaller düşük bağıl bollukta saptanmıştır (Tablo 5-62 ve Şema 5-13).

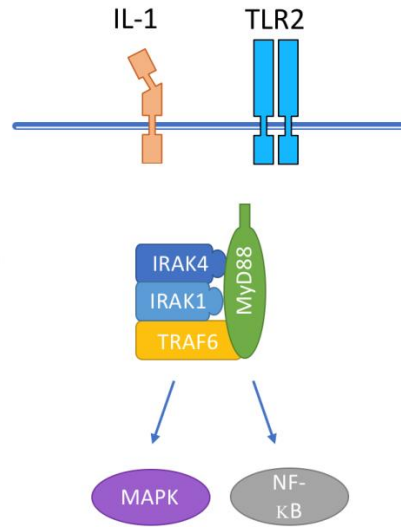


Şema 5-13: 6a, 6k, 6m, 6n, 7b, 7c, 7f ve 7l' nin ESI (+) kütle spektrumlarında gözlenen iyonlar

5.2.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

5.2.2.1. Antiinflamatuvar Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi

In silico testler sonucu *in vitro* deney ortamına alınması kararlaştırılan 2-indolinon halkasının 1- konumunda metil sübtitüe türevlerden $R_1 = 4\text{-CH}_3$ sübtitüe **6c**, $R_1 = 4\text{-CF}_3$ sübtitüe **6d**, $R_1 = 4\text{-C}_2\text{H}_5$ sübtitüe **6e**, $R_1 = 4\text{-SCH}_3$ sübtitüe **6h**, $R_1 = 4\text{-OCF}_3$ sübtitüe **6i** ve $R_1 = 3\text{-Cl}$ sübtitüe **6l**, ayrıca 1- konumunda etil sübtitüe türevlerden $R_1 = \text{nonsübtitüe}$ **7a**, $R_1 = 4\text{-CH}_3$ sübtitüe **7c**, $R_1 = 4\text{-CF}_3$ sübtitüe **7d**, $R_1 = 4\text{-C}_2\text{H}_5$ sübtitüe **7e**, $R_1 = 3\text{-OCH}_3$ sübtitüe **7f**, $R_1 = 4\text{-SCH}_3$ sübtitüe **7h**, $R_1 = 4\text{-OCF}_3$ sübtitüe **7i**, $R_1 = 3\text{-F}$ sübtitüe **7j** ve $R_1 = 3\text{-Cl}$ sübtitüe **7l'** nin antiinflamatuvar aktivitelerini belirlemek için, HEK BLUE hücre dizilerinde (HEK BLUETM IL-1 β hücreleri ve HEK BLUETM hTLR2 Hücreleri), IL-1R ve TLR2 inhibisyonu *in vitro* ortamda test edilmiştir. IL-1 ve TLR2 reseptörleri aynı post-reseptör aktivasyon yollarını kullanmaktadır, bu nedenle bileşiklerin IL-1R seçicilikleri değerlendirilmiştir (Şekil 5-65).



Şekil 5-65: IL-1 ve TLR2 ortak post-reseptör aktivasyon mekanizmaları

6l, 7d, 7f, 7j ve **7l'** nin sırasıyla 0,09 μM , 0,03 μM , 0,01 μM , 0,02 μM ve 0,03 μM düzeyde IL-1R inhibisyonu yapan en aktif bileşikler olduğu belirlenmiştir. **6c, 6d, 6e, 6h, 6i, 7a, 7c, 7e, 7h** ve **7i'** nin IL-1R inhibitör etkilerini sırasıyla 0,1 μM , 0,1 μM , 3,1 μM , 0,7 μM , 0,1 μM , 0,4 μM , 1,2 μM , 1,5 μM , 0,5 μM ve 9,4 μM dozda gösterdiği saptanmıştır. **6d** ve **7j** molekülleri için ikinci bir test daha yapılmış ve inhibisyon konsantrasyonları sırasıyla 0,33 μM ve 0,09 μM bulunmuştur. **6c, 6d, 6e, 6h, 6i, 6l, 7a, 7c, 7d, 7e, 7f, 7h, 7j** ve **7i** ve **7l'** nin TLR2 inhibisyon konsantrasyonları sırasıyla 0,1 μM , 0,1 μM , 3,3 μM , 1,6 μM , 1,2 μM , 0,05 μM , 0,4 μM , 1,4 μM , 0,01 μM , 1,7 μM , 0,01 μM , 0,38 μM , 10,3 μM , 0,02 μM ve 0,17 μM olarak belirlenmiştir. **6d** ve **7j** bileşikleri için yapılan ikinci testte inhibisyon konsantrasyonları sırasıyla 0,36 μM ve 0,07 μM bulunmuştur. Bileşiklerin TLR2' ye göre IL-1R seçicilikleri de değerlendirilmiş, en selektif bileşiklerin **6i** ve **7l** olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4-1).

Bileşiklerin tarama testlerinde mikromolar seviyenin altında *in vitro* etkinlik göstermeleri ve TLR2 reseptörleri üzerinden de benzer fonksiyonel etkiler yapmaları nedeniyle, post-reseptör mekanizmalarda yer alan proteinlere bağlanmaları bir dizi *in silico* deney ile modellenmiştir. Bu çerçevede düşük mikromolar aralıkta etkinlik gösteren türevlerin aynı zamanda yüksek afiniteyle IRAK4 (İnterlökin-1 Reseptör İlişkili Kinaz 4) proteinine de bağlanabilecekleri anlaşılmaktadır. Aynı moleküllerin

TLR2 reseptörüne *in silico* bağlanma afiniteleri en az 100 kat daha düşüktür (Tablo 5-63).

Tablo 5-63: Bazı düşük mikromolar seviyede etkinlik gösteren türevlerinin *in silico* reseptör bağlanma afiniteleri ve *in vitro* IC₅₀ (μM) değerleriyle karşılaştırılması

			<i>In silico</i>			<i>In silico</i>			<i>In vitro</i>	
						IRAK4/ IL-1R	IRAK4/ TLR2	TLR2/ IL-1R	IL-1R IC ₅₀	TLR2 IC ₅₀
Bileşik			IRAK4	TLR2	IL-1R	IL-1R	TLR2	IL-1R	IC ₅₀	IC ₅₀
6l	3-Cl	CH ₃	11,49	1110,00	7,62	1,51	0,01	145,66	0,09	0,05
7d	4-CF ₃	C ₂ H ₅	8,23	1860,00	5,39	1,53	0,00	345,08	0,19	0,13
7f	3-OCH ₃	C ₂ H ₅	8,66	1940,00	5,68	1,52	0,00	341,55	0,21	0,17
7h	4-SCH ₃	C ₂ H ₅	5,89	2030,00	3,81	1,55	0,00	532,81	0,50	0,38
7j	3-F	C ₂ H ₅	8,71	1700,00	5,71	1,52	0,01	297,72	0,09	0,07
7l	3-Cl	C ₂ H ₅	8,43	1600,00	5,53	1,53	0,01	289,33	0,03	0,17

IRAK4 proteini antiinflamatuvar ve antikanser etkiler bakımından küçük molekül keşfinde önemli bir ilaç hedefidir (Chaudhary ve ark. 2014). IRAK4' ün genetik olarak ablasyonu vasküler sistemde antiinflamatuvar etki ortaya çıkarmaktadır (Rekhter ve ark. 2008). Bu nedenle bileşiklerin IRAK4 proteinine de *in vitro* etkinliklerin test edilmesi hedeflenmiştir. Nontoksik ve selektif etkili olduğu belirlenen bileşiklerin IL-1R inhibitör etkilerini düşük nanomolar düzeye indirmek için test sonuçları ve moleküler modelleme çalışmalarıyla elde edilen bulgular doğrultusunda sentezlenen bileşiklerde modifikasyonlara devam edilmektedir.

5.2.2.2. Antikanser Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi

Bileşiklerin antikanser aktivitelerini incelemek amacıyla A549 ve U87-MG hücre grupları, sitotoksitelerini belirlemek için CCD-19-LU hücre grupları ve standart olarak sisplatin kullanılmıştır.

Test edilen türevlerden 2-indolinon halkasının 1- konumunda metil süstitüe türevlerden R₁= nonsüstitüe **6a** (IC₅₀= 51,2 μM), R₁= 3-CH₃ süstitüe **6b** (IC₅₀= 26,8 μM), R₁= 4-OCH₃ süstitüe **6g** (IC₅₀= 16,4 μM), R₁= 4-SCH₃ süstitüe **6h** (IC₅₀= 50,1 μM), R₁= 3-Cl süstitüe **6l** (IC₅₀= 20,6 μM) ve R₁= 4-Br süstitüe **6n** (IC₅₀= 35,5 μM), ayrıca 2-indolinon halkasının 1- konumunda etil süstitüe türevlerden R₁= 4-CH₃

sübstitüe **7c** (IC_{50} = 35,8 μ M), R_1 = 4-F sübstitüe **7k** (IC_{50} = 10,6 μ M) ve R_1 = 3-Cl sübstitüe **7l** (IC_{50} = 58,8 μ M) bileşiklerinin A549 hücre grubuna karşı sisplatine (IC_{50} = 70,3 μ M) kıyasla daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin çoğunun CCD-19-LU hücre grubuna karşı sitotoksiteleri >400-160,9 μ M aralığında belirlenmiştir. A549 hücre grubuna seçici etki gösteren **6a**, **6b** ve **7l** bileşiklerinin CCD-19-LU hücre grubuna karşı sitotoksik etkileri >400 μ M olarak saptanırken, diğer seçici etkili **6g** ve **7k** bileşiklerinin sitotoksiteleri sırasıyla 267,8 ve 93,3 μ M olarak belirlenmiştir.

U87-MG hücre grubuna karşı yapılan testlerde, 2-indolinon halkasının 1-konumunda metil sübstitüe türevlerden R_1 = 4- CF_3 sübstitüe **6d** (IC_{50} = 46,6 μ M), R_1 = 4-SCH₃ sübstitüe **6h** (IC_{50} = 93,9 μ M), R_1 = 3-Cl sübstitüe **6l** (IC_{50} = 84,7 μ M) ve R_1 = 4-Br sübstitüe **6n** (IC_{50} = 61,4 μ M), ayrıca 2-indolinon halkasının 1-konumunda etil sübstitüe türevlerden R_1 = 4- CF_3 sübstitüe **7d** (IC_{50} = 34,9 μ M) ve R_1 = 3-OCH₃ sübstitüe **7f** (IC_{50} = 91,1 μ M) bileşiklerinin sisplatine (IC_{50} = 96,7 μ M) kıyasla daha aktif olduğu saptanmıştır. Bu bileşiklerin (**6l** ve **6n** hariç) CCD-19-LU hücre grubuna karşı sitotoksiteleri 155,0-250,6 μ M doz aralığında, **6l** ve **6n**' nin sitotoksik dozları sırasıyla 98,3 ve 91,8 μ M olarak belirlenmiştir. R_2 = C₂H₅ sübstitüe **7d** ve **7f** bileşikleri U87-MG hücre grubuna selektif etki gösterirken, R_2 = CH₃ sübstitüe **6d**, **6h**, **6l** ve **6n** bileşikleri hem A549 hem de U87-MG hücre gruplarında antikanser etkili bulunmuştur (Tablo 4-2).

5.2.2.3. Antiviral Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin (**6a**, **6d**, **6j**, **6l**, **7a** ve **7j** hariç) antiviral aktiviteleri HSV-1, HSV-2, HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r, VV, adenovirüs-2, insan koronavirüsü, influenza A (H1N1, H3N2), influenza B, VSV, coxsackie virüs B4, respiratuvar sinsitiyal virüs, parainfluenza-3 virüsü, reovirüs-1, sindbis virüsü, punta toro virüsü ve sarı humma virüslerine karşı test edilmiştir. Ayrıca **6g**, **6n**, **7g**, **7k**, **7m** ve **7n** bileşiklerinin HIV-1 (strain IIIB) ve HIV-2 (strain ROD) virüslerinin farklı suşlarına karşı antiviral etkileri incelenmiştir. HSV-1, HSV-2, HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r ve VV' ye karşı standart olarak brivudin, sidofovir, asiklovir, gansiklovir, zalsitabin, alovudin ve UDA kullanılırken, parainfluenza-3 virüsü, reovirüs-1, sindbis virüsü ve coxsackie virüs B4 için standart olarak DS-10 000, ribavirin ve mikofenolik asit kullanılmıştır. Antiviral aktiviteye sahip bileşiklerin tümünün indol halkasının 1-konumunda etil sübstitüe türevler **7d**, **7g**, **7l** ve **7n** olması dikkat çekicidir (Tablo 4-3, 4-4 ve 4-5).

Test edilen maddelerden $R_1 = 4\text{-CF}_3$ süstitüe **7d**, $R_1 = 4\text{-OCH}_3$ süstitüe **7g** ve $R_1 = 3\text{-Cl}$ süstitüe **7l**’ nin HSV-1, HSV-2, HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r ve VV’ ye karşı etkili olduğu bulunmuştur. **7d** bileşiğinin EC₅₀ değeri HSV-1 ve HSV-2 için 7,6 µM, HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r için 4 µM ve VV için 12 µM olarak belirlenmiş, tekrarlanan testler EC₅₀ değerlerini doğrulamış, bu virüsler için EC₅₀ değerleri sırasıyla 6,8 µM, 8,9 µM, 2,3 µM ve 8,9 µM, minimum sitotoksik konsantrasyonu her iki testte sırasıyla ≥ 20 ve 100 µM olarak saptanmıştır. **7g** bileşiğinin EC₅₀ değeri HSV-1 için >100 µM, HSV-2 ve HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r için 20 µM, VV için >100 µM olarak belirlenmiştir. Tekrarlanan testlerde EC₅₀ değerleri sırasıyla 20 µM, 34 µM, 50 µM ve 45 µM, minimum sitotoksik konsantrasyonu her iki testte sırasıyla 100 ve >100 µM olarak saptanmıştır. **7l** bileşiğinin EC₅₀ değeri HSV-1 için 8,9 µM, HSV-2 için 12 µM, HSV-1 TK⁻ KOS ACV^r için 7,6 µM, VV için 10 µM olarak belirlenmiştir. Tekrarlanan testler EC₅₀ değerlerini doğrulamış, bu virüsler için EC₅₀ değerleri sırasıyla 6,8 µM, 8,9 µM, 6,8 µM ve 8,9 µM olarak tespit edilmiştir. **7l** bileşiğinin minimum sitotoksik konsantrasyonu her iki testte sırasıyla >100 ve 100 µM olarak saptanmıştır. Cocksackie B4 virüsüne seçici etki gösteren $R_1 = 4\text{-Br}$ süstitüe **7n** bileşiğinin EC₅₀ değeri uygulanan iki testte de 10 µM olarak saptanmıştır. Standart olarak kullanılan DS-10.000 (8,9 µg/ ml) ile kıyaslanabilen etkinliğe sahip olan **7n** bileşiğinin minimum sitotoksik konsantrasyonu her iki testte sırasıyla >100 ve 100 µM olarak belirlenmiştir.

5.2.2.4. Antitüberküloz Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi

Bileşiklerin antitüberküloz etkilerini incelemek amacıyla MTB H37Rv (ATCC 27294) hücre grubu ve 31,25 µg/ ml düzeyde aktivite gösteren bazı bileşiklerin toksisitelerini incelemek amacıyla sağlıklı insan fibroblastı [BJ (ATCC® CRL-2522™)] hücre grubu kullanılmıştır.

Standart olarak rifampisin (IC₅₀ = 25 µg/ ml) kullanıldığı çalışmada $R_2 =$ metil süstitüe **6** türevlerinden $R_1 = 3\text{-CH}_3$ süstitüe **6b**, $R_1 = 4\text{-CH}_3$ süstitüe **6c**, $R_1 = 4\text{-OCH}_3$ süstitüe **6g**, $R_1 = 4\text{-SCH}_3$ süstitüe **6h**, $R_1 = 4\text{-OCF}_3$ süstitüe **6i**, $R_1 = 3\text{-F}$ süstitüe **6j**, $R_1 = 4\text{-F}$ süstitüe **6k** ve $R_1 = 4\text{-Br}$ süstitüe **6n** ile $R_2 =$ etil süstitüe **7** türevlerinden $R_1 = 3\text{-CH}_3$ süstitüe **7b**, $R_1 = 3\text{-F}$ süstitüe **7j** ve $R_1 = 3\text{-Cl}$ süstitüe **7l** bileşiklerinin IC₅₀ = 31,25 µg/ ml düzeyde aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Test sonuçları $R_2 =$ metil süstitüe **6** türevlerinin genellikle $R_2 =$ etil süstitüe **7** türevlerinden daha etkili olduğunu göstermiştir, oysa $R_1 = 3\text{-CH}_3$ süstitüe **6b** ve **7b**,

$R_1 = 3\text{-F}$ süstitüe **6j** ve **7j** bileşiklerinde 31,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de eşdeğer düzeyde etki tespit edilmiştir. **6** ve **7** türevlerinin antitüberküloz etkileri kıyaslandığında genellikle **6** türevlerinde yüksek antitüberküloz etki gösteren bileşiklerin R_1 de 4-süstitüe türevler olduğu, bu bileşiklerin R_1 de aynı süstitüentleri taşıyan **7** türevleriyle eşit veya daha yüksek etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. **7** türevlerinde (**7m** hariç) R_1 de nonsüstitüe veya 3-süstitüe türevler, R_1 de aynı süstitüentleri taşıyan **6** türevleriyle eşit veya önemli derecede daha yüksek etki göstermektedir.

$R_1 = 4\text{-Cl}$ süstitüe **6m** inaktif iken, **7m**' in 62,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de antitüberküloz etkili olduğu tespit edilmiştir. $R_1 = 4\text{-CF}_3$ süstitüe **6d**, $R_1 = 4\text{-C}_2\text{H}_5$ süstitüe **6e**, $R_1 =$ nonsüstitüe **7a**, $R_1 = 4\text{-CH}_3$ süstitüe **7c**, $R_1 = 4\text{-CF}_3$ süstitüe **7d**, $R_1 = 4\text{-C}_2\text{H}_5$ süstitüe **7e**, $R_1 = 3\text{-OCH}_3$ süstitüe **7f**, $R_1 = 4\text{-OCF}_3$ süstitüe **7i** ve $R_1 = 4\text{-F}$ süstitüe **7k** 62,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ düzeyde aktivite gösteren diğer bileşiklerdir. Testlerde inaktif bulunan diğer bileşikler **6** türevlerinden R_1 grubunda sırasıyla H, 3-OCH₃ ve 3-Cl taşıyan **6a**, **6f** ve **6l** bileşikler, ayrıca **7** türevlerinden R_1 grubunda sırasıyla 4-OCH₃, 4-SCH₃ ve 4-Br taşıyan **7g**, **7h** ve **7n** bileşikleridir (Tablo 4-6). 31,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de antitüberküloz etki gösteren **6b**, **7b** ve **7l** bileşiklerinin sağlıklı insan fibroblast hücrelerinde toksisiteleri incelenmiş, nontoksik olan bileşiklerin sitotoksisiteleri >500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak belirlenmiştir (Tablo 4-7).

KAYNAKLAR

- Abadi, A.H., Abou-Seri, S.M., Abdel-Rahman, D.E., Klein, C., Lozach, O. ve Meijer, L. (2006). Synthesis of 3-substituted-2-oxoindole analogues and their evaluation as kinase inhibitors, anticancer and antiangiogenic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41(3), 296-305.
- 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.
- Abdel-Rahman, R.M., Makki, M.S.I. ve Bawazir, W.A.B. (2010). Synthesis of fluorine heterocyclic nitrogen systems derived from sulfa drugs as photochemical probe agents for inhibition of vitiligo disease- part II. *Journal of Chemistry*, 7(S1), 93-102.
- Akhaja, T.N. ve Raval, J.P. (2011). 1,3-Dihydro-2H-indol-2-ones derivatives: Design, synthesis, *in vitro* antibacterial, antifungal and antitubercular study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 5573-5579.
- Akhaja, T.N. ve Raval, J.P. (2012). Design, synthesis and *in vitro* evaluation of tetrahydropyrimidine–isatin hybrids as potential antitubercular and antimalarial agents. *Chinese Chemical Letters*, 23, 785–788.
- 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., Freeman W.J. (1977). Nuclear magnetic resonance studies VII-¹³C and ¹⁵N 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. (2014a). Synthesis of platinum (II) complexes of isatin thiosemicarbazones derivatives: *In vitro* anti-cancer and deoxyribose nucleic acid binding activities. *Inorganica Chimica Acta*, 416, 235-244.
- Ali, A.Q., Teoh, S.G., Salhin, A., Eltayeb, N.E., Ahamed, M.B.K. ve Majid, A.A. (2014b). 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.

Altıntop, M.D., Atlı, Ö., Ilgın, S., Demirel, R., Özdemir, A. ve Kaplancıklı, Z.A. (2016). Synthesis and biological evaluation of new naphthalene substituted thiosemicarbazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108, 406-414.

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 carbostyrl. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1653-1657.

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., Yogeewari, 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.

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, 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, 1003-1014.
- Barbuch, R.J., Peet, N.P. ve Coutant, J.E. (1986). Tandem mass spectrometry study of 1-methylisatin. *Journal of Mass Spectrometry*, 21, 521-522.
- Barbuch, R.J. ve Peet, N.P. (1987). Tandem mass spectrometry study of 1-methylisatin. *Journal of Mass Spectrometry*, 22(1), 59-60.
- 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.
- Banerjee, D., Yogeeswari, P., Bhat, P., Thomas, A., Srividya, M. ve Sriram, D. (2011). Novel isatinyl thiosemicarbazones derivatives as potential molecule to combat HIV-TB co-infection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(1), 106-121.
- 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, 3475-3478.
- Bigotto, A. ve Galasso, V. (1979). Infrared and Raman spectra of phthalimide and isatin. *Spectrochimica Acta*, 35(A), 725-732.
- 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*, 3, 424-435.
- 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, 83-86.
- Brimacombe K., Fales H.M., Gottesman M.M., Hall, M.D. ve Handley, M. "Thiosemicarbazones with *mdr1*-inverse activity." *W.O. Patent No. 2012033601 A1*. 15 Mart 2012.
- Brkić, D.R., Božić, A.R., Nikolić, V.D., Marinković, A.D., Elshafly, 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, 1548-1553.
- Cao, J., Gao, H., Bemis, G., Salituro, F., Ledebor, 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, 2891-2895.
- Casas, J.S., Castiñeiras, A., Rodríguez-Argüelles, M.C., Sánchez, A., Sordo, J., Vázquez-López, A. ve ark. (2000). Reactions of diorganotin (IV) oxides with isatin 3- and 2-thiosemicarbazones and with isatin 2,3-bis(thiosemicarbazone): Influence of diphenyldithiophosphinic acid (isatin= 1*H*-indole-2,3-dione). *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 22, 4056-4063.
- Cech, N.B. ve Enke, C.G. (2001). Practical implications of some recent studies in electrospray ionization fundamentals. *Mass Spectrometry Reviews*, 20, 362-387.
- Champness, J.N., Bennett, M.S., Wien, F., Visse, R., Summers, W.C., Herdewijn, P. ve ark. (1998). Exploring the active site of herpes simplex virus type-1 thymidine kinase by X-ray crystallography of complexes with aciclovir and other ligands. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 32(3), 350-361.
- Chaudhary, D., Robinson, S. ve Romero, D.L.(2014). 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: Miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*, 58(1), 96-110.
- 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, 3058-3062.
- Chen, G., Liu, B., Tang, Y., Deng, Q., 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., Sun, Q. (2011). Simple isatin derivatives as free radical scavengers: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship. *Chemistry Central Journal*, 5(1), 37.
- Cheng, Y., Ye, H.-L., Zhan, Y.-H., 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.

- Chiyanzu, I., Hansell, E., Gut, J., Rosenthal, P.J., McKerrow, J.H. ve Chibale, K. (2003). Synthesis and evaluation of isatins and thiosemicarbazone derivatives against cruzain, falcipain-2 and rhodesain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 3527-3530.
- 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, 7637-7647.
- 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, 3751-3755.
- Clay, C.M. (2011). *Synthesis of isatin derivatives used for the inhibition of pro-apoptotic Jurkat T cells*. Department Of Chemistry, Wright State University, Ohio, USA.
- Clay, C.M., Abdallah, H.M., Jordan, C., Knisley, K., Ketcha, D.M. (2012). N-Alkylation of isatins utilizing KF/ alumina. *ARKIVOC*, 6, 317-325.
- Coburn, R.A., Bhooshan, B. ve Glennon, R.A. (1973). Preparation of 2-alkylamino-1,3,4-thiadiazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 38(22), 3947-3949.
- Cogrossi, C. (1973). Diagnostic investigation in IR of cyclic imides and polyimides. *Annali di Chimica*, 63, 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, 607-611.
- Costeletos, E., Gerocostopoulos, F. ve Chronopoulos, A. (1954). The therapy of pulmonary tuberculosis and its complications by thiosemicarbazone. *Diseases of the Chest*, 25(5), 580-584.
- Cunha, S. ve da Silva, T.L. (2009). One-pot and catalyst-free synthesis of thiosemicarbazones via multicomponent coupling reactions. *Tetrahedron Letters*, 50, 2090-2093.
- Da Silva, J.F., 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.
- 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.
- 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.
- de Oliveira, J.F., Lima, T.S., Vendramini-Costa, D.B., de Lacerda Pedrosa, S.C.B., Lafayette, E.A., da Silva, R.M.F. ve ark. (2017). Thiosemicarbazones and 4-thiazolidinones indole-based derivatives: Synthesis, evaluation of antiproliferative activity, cell death mechanisms and topoisomerase inhibition assay. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 136, 305-314.
- De Silva, 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.
- Dikmen, M., Ozturk, N. ve Ozturk, Y. (2011). The antioxidant potency of *Punica granatum L.* Fruit peel reduces cell proliferation and induces apoptosis on breast cancer. *Journal of Medicinal Food*, 14(12), 1638-1646.
- Đilović, I., Rubčić, M., Vrdoljak, V., Pavelić, S.K., Kralj, M., Piantanida, I. ve ark. (2008). Novel thiosemicarbazone derivatives as potential antitumor agents: Synthesis, physicochemical and structural properties, DNA interactions and antiproliferative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(9), 5189-5198.
- 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. (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117(14), 3720-3732.
- Distinto, S., Esposito, F., Kirchmair, J., Cardia, M.C., Gaspari, M., Maccioni, E. ve ark. (2012). Identification of HIV-1 reverse transcriptase dual inhibitors by a combined shape-, 2D-fingerprint-and pharmacophore-based virtual screening approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 50, 216-229.

- Eldehna, W.M., Fares, M., Ibrahim, H.S., Aly, M.H., Zada, S., Ali, M.M. ve ark. (2015). Indoline ureas as potential anti-hepatocellular carcinoma agents targeting VEGFR-2: Synthesis, *in vitro* biological evaluation and molecular docking. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 100, 89-97.
- Emura, T., Esaki, T., Tachibana, K., 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, 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, MeOC₆H₄, BrC₆H₄, 1-naphthyl) and [Rh (η⁴-cod){3-((R)-(Ar)-ethylimino)-3H-indol-2-olato}]. *Journal of Coordination Chemistry*, 65(24), 4263-4276.
- Erdik, E. (2007). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. (5nd. ed.). Ankara: Gazi Büro Kitabevi.
- Ermüt, G., Karalı, N., Çetin, İ., Topçul, M. ve Birteksöz, S. (2013). Synthesis and chemotherapeutic activities of 5-chloro-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazones. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17(2), 147-154.
- 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.
- Feng, L.S., Liu, M.L., Wang, B., Chai, Y., Hao, X.Q., Meng, S. ve ark. (2010). Synthesis and *in vitro* antimycobacterial activity of balofloxacin ethylene isatin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 3407-3412.
- Feng, L.S., Liu, M.L., Zhang, S., Chai, Y., Wang, B., Zhang, Y.B. ve ark. (2011). Synthesis and *in vitro* antimycobacterial activity of 8-OCH₃ ciprofloxacin methylene and ethylene isatin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 341-348.
- Finkielsztejn, 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.
- Foongladda, S., Roengsanthia, D., Arjratanakool, W., Chuchottaworn, C., Chaiprasert, A. ve Franzblau, S.G. (2002). Rapid and simple MTT method for rifampicin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 6(12), 1118-1122.

- 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.
- Gabr, M.T., El-Gohary, N.S., El-Bendary, E.R., El-Kerdawy, M.M. ve Ni, N. (2017). Isatin- β -thiocarbohydrazones: Microwave-assisted synthesis, antitumor activity and structure-activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 128, 36-44.
- Galasso, V., Pellizer, G., Lisini, A., Bigotto, A. (1975). The proton magnetic resonance of heterocyclic diketones. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 7(12), 591-595.
- 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.
- García, C.C., Brousse, B.N., Carlucci, M.J., Moglioni, A.G., Alho, M.M., Moltrasio, G.Y. ve ark. (2003). Inhibitory effect of thiosemicarbazone derivatives on *Junin virus* replication in vitro. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 14, 99-105.
- Garden, S.J., Torres, J.C., da Silva, 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., van Bergen, T., Gilbert, D.P. ve Cue Jr, B.W. (1974). A general method for the synthesis of indoles. *Journal of the American Chemical Society*, 96(17), 5495-5508.
- Gassman, P.G., Cue Jr, B.W. ve Luh, T.Y. (1977). A general method for the synthesis of isatins. *Journal of Organic Chemistry*, 42(8), 1344-1348.
- Gatfar, U. (2015). *Identification and characterization of specific caspase-1 and IL-1R inhibitors*. Fen Bilimleri Enstitüsü, Koç Üniversitesi, İstanbul Türkiye.
- Gholamzadeh, P., Ziarani, G.M., Badiei, A. (2016). Application of sba-pr-SO₃H in the green synthesis of isatinhydrazone derivatives: Characterization, UV-VIS investigation and computational studies. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 61(2), 2935-2939.
- Greenbaum, D.C., Mackey, Z., Hansell, E., Doyle, P., Gut, J., Caffrey, C.R. ve ark. (2004). Synthesis and structure-activity relationships of parasitocidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against *Plasmodium falciparum*,

- Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(12), 3212-3219.
- Güzel, Ö., Karalı, N., 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., 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.
- Hall, M.D., Gottesman, M.M., Hellawell, J.L., Ludwig, J.A., Fales, H.M., Salam, N.K. ve ark. "Compounds with *mdr1*-inverse activity." *W.O. Patent No. 2009102433 A2*. 20 Ağustos 2009.
- 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, 5878-5889.
- 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, 107360–107369.
- Hamre, D., Bernstein, J. ve Donovan, 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, 46031-46049.
- Haribabu, J., Subhashree, G.R., 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, 21-37.

- Hegade, P.G. (2014). *Isatins as precursors for organic transformations*. Department of Chemistry, Shivaji University, Maharashtra, India.
- Henriksen, T., Juhler, R.K., Svensmark, B., 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.
- Hoggarth, E. ve Martin, A.R. (1951). Studies in the chemotherapy of tuberculosis: Part VII. The oxidation and reduction products of thiosemicarbazones. *British Journal of Pharmacology*, 6(3), 454-458.
- Holmes, E.C. ve Twiddy, S.S. (2003). The origin, emergence and evolutionary genetics of Dengue virus. *Infection, Genetics and Evolution*, 3, 19–28.
- Holzer, W. ve Györgydeák Z. (1996). NMR spectroscopic investigations with isatin guanylylhydrazones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 33, 675-678.
- Hossain, M.M., Islam, N., Khan, R. ve Islam, Md.R. (2007). Cytotoxicity study of dimethylisatin and its heterocyclic derivatives. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 2, 66-70.
- 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.
- 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, 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 II α catalytic activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 3048-3064.
- 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, 421-427.

Hussein, M., Kafafy, A.H., Abdel-Moty, S. ve Abou-Ghadir, O. (2009). Synthesis and biological activities of new substituted thiazoline-quinoline derivatives. *Acta Pharmaceutica*, 59(4), 365-382.

Hussain M., Javeed A., Ashraf M., Al-Zaubai N., Stewart A. ve Mukhtar MM. (2012). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, tumour immunity and immunotherapy. *Pharmacological Research*, 66, 7-18.

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.

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.

Jallapally, A., Addla, D., Yogeewari, P., Sriram, D. ve Kantevari, S. (2014). 2-Butyl-4-chloroimidazole based substituted piperazine-thiosemicarbazone hybrids as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(23), 5520-5524.

Jarapula, R., Gangarapu, K., Manda, S. ve Rekulapally, S. (2016). Synthesis, *in vivo* anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of new isatin derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 1-9.

Jensen, K.A., Anthoni, U., Kagi, B., Larsen, C. ve Pedersen, C.T. (1968). Studies of thioacids and their derivatives. *Acta Chemica Scandinavica*, 22(1), 1-50.

Jin, K., Li, S., Li, X., Zhang, J., Xu, W. ve Li, X. (2015). Design, synthesis and preliminary biological evaluation of indoline-2,3-dione derivatives as novel HDAC inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23, 4728-4736.

Jordan, C.A., Wiczerzak, K.B., Knisley, K.J. ve Ketcha, D.M. (2014). Expedited microwave-assisted N-alkylation of isatins utilizing DBU. *ARKIVOC*, 4, 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. 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. (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., Terzioğlu, N., Gürsoy, A. (2002). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-bromo-3-substituted-hydrazono-1*H*-2-indolinones. *Archiv der Pharmazie*, 335(8), 374-380.

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., Akdemir, A., Göktaş, F., Eraslan-Elma, P., Angeli, A., Kızılırmak, M. ve ark. (2017). 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. "N-[(aminosulfonyl)phenyl]-2-(1,2-dihydro-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidene)-hydrazinecarbothioamide derivatives for treating cancer and immunological disorders." *W.O. Patent No. 2017099695 A1*. 15 Haziran 2017.

- 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., Thota, S., Darj, S.Y., Balzarini, J., De Clercq, E. (2007). Synthesis, anticancer, and cytotoxic activities of some mononuclear Ru (II) compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(21), 6632-6641.
- 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., De Clercq, 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.
- 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-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazone: Synthesis, crystal structures and molecular interactions. *Journal of Molecular Structure*, 1049, 157-164.
- Kerzare, D., Chikhale, R., Bansode, R., Amnerkar, N., Karodia, N., Paradkar, A. ve ark. (2016). Design, synthesis, pharmacological evaluation and molecular docking studies of substituted oxadiazolyl-2-oxoindolinylidene propane hydrazide derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 27(11), 1998-2010.
- Kohli, E., Arora, R., 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 Hölte, 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, 7679-7682.
- Kumar, R.S., Rajesh S.M., Perumal, S., Banerjee, D., Yogeeswari, P. ve Sriram, D. (2010). Novel three-component domino reactions of ketones, isatin and amino acids: Synthesis and discovery of antimycobacterial activity of highly functionalised novel dispiropyrrolidines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 411-422.
- Kurkin, A.V., Bernovskaya, A.A., Yurovskaya, M.A. (2010). Synthesis of N-alkylanthranilamides 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*, 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.
- 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.
- Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R. ve Rambaldi, M. (2016). 2-Indolinone a versatile scaffold for treatment of cancer: a patent review (2008–2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 26(2), 149-173.
- Li, P., Tan, Y., Liu, G., Liu, Y., Liu, J., Yin, Y. ve ark. (2014). Synthesis and biological evaluation of novel indoline-2,3-dione derivatives as antitumor agents. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 8(3), 110-116.
- 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, 3304-3307.
- Liu, M.C., Lin, T.C. ve Sartorelli, A.C. (1992). Synthesis and antitumor activity of amino derivatives of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35(20), 3672-3677.

- Liu, H.Q., Wang, D.C., Wu, F., Tang, W. ve Ouyang, P.K. (2013). Synthesis and biological evaluation of 5'-phenyl-3'H-spiro-[indoline-3,2'-[1,3,4] oxadiazol]-2-one analogs. *Chinese Chemical Letters*, 24, 929-933.
- Lv, K., Wang, L.L., Liu, M.L., Zhou, X.B., Fan, S.Y., Liu, H.Y. ve ark. (2011). Synthesis and antitumor activity of 5-[1-(3-(dimethylamino)propyl)-5-halogenated-2-oxoindolin-(3Z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, 3062-3065.
- Mangini, A. ve Passerini, R. (1955). Heterocyclic compounds. Ultraviolet absorption spectra and chromophoric properties II. *Gazzetta Chimica Italiana*, 85, 840-880.
- Matesic, L., Locke, J.M., Bremner, J.B., Pyne, S.G., Skropeta, D. ve Ranson, M. (2008). N-phenethyl and N-naphthylmethyl isatins and analogues as *in vitro* cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 3118-3124.
- Matheus, M.E., de Almeida 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.
- McAllister, L.A., McCormick, R.A., James, K.M., Brand, S., Willetts, N. ve Procter, D.J. (2007). A fluororous, pummerer cyclative-capture strategy for the synthesis of N-heterocycles. *Chemistry-A European Journal*, 13(4), 1032-1046.
- McKee, R. ve Bost, R. (1946). *p*-Substituted phenyl isothiocyanates and some related thioureas. *Journal of the American Chemical Society*, 68(12), 2506-2507.
- 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.
- 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, 615-625.
- Morales-Ríos, M.S. ve Joseph-Nathan, P. (1991). ¹H and ¹³C NMR study of 1-substituted isatins and their corresponding 3-(dicyanomethylidene) indol-2-ones. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 29, 893-896.
- Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55-63.

- Muralisankar, M., Sujith, S., Bhuvanesh, N.S. 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., Anastasova, F., Drew, M.G. ve Ng, S.W. (2000). 5-Fluoroindoline-2,3-dione. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 56, 406-407.
- Naumov, P. ve Anastasova, F. (2001). Experimental and theoretical vibrational study of isatin, its 5-(NO₂, F, Cl, Br, I, CH₃) analogues and the isatinato anion. *Spectrochimica Acta Part A* 57, 469-481.
- 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. ve Sadler, P.W. (1956). The structure of isatin and substituted isatins. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 2202-2207.
- 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)*, 3278-3284.
- Ozawa, F., Yanagihara, H. ve Yamamoto, A. (1986). Palladium-catalyzed double carbonylation of aryl halides affording α -keto amides. Applications to synthesis of isatin and quinoline derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(3), 415-417.
- 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.
- Patel, H.D., Divatia, S.M. ve Clercq, E.D. (2013). Synthesis of some novel thiosemicarbazone derivatives having anti-cancer, anti-HIV as well as anti-bacterial activity. *Indian Journal of Chemistry*, 52(B), 535-545.

- 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.
- Pavan, F.R., Maia, P.I.D.S., Leite, S.R., Deflon, V.M., Batista, A.A., Sato, D.N. ve ark. (2010). Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5), 1898-1905.
- 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., Iqbal, M.S., Tahir, M.Y., Choudhary, M.I. ve Khan, K. M. (2007). Synthesis of some N⁴-substituted isatin-3-thiosemicarbazones. *Natural Product Research*, 21(13), 1178-1186.
- Pervez, H., Chohan, Z.H., Ramzan, M., Nasim, F.U.H. ve Khan, K.M. (2009). Synthesis and biological evaluation of some new N⁴-substituted isatin-3-thiosemicarbazones. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(2), 437-446.
- Pervez, H., Manzoor, N., Yaqub, M. ve Khan, K.M. (2012). Synthesis and biological evaluation of some N⁴-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 N⁴-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 N⁴-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.
- Podichetty, A.K., Faust, A., Kopka, K., Wagner, S., Schober, O., Schäfers, M. ve ark. (2009). Fluorinated isatin derivatives. Part 1: Synthesis of new N-substituted (S)-5-[1-(2-methoxymethylpyrrolidinyl)sulfonyl]isatins as potent caspase-3 and-7 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 2680-2688.
- Prakash, C.R., Raja, S. ve Saravanan, G. (2012). Design and synthesis of 4-(1-(4-chlorobenzyl)-2,3-dioxindolin-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., Połec-Pawlak, K., Zadrozna, I., Hryszko, H., 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., 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, 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. (1983). Simple method for the preparation of 1-substituted isatins. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 19(3), 286-288.

Raghuvanshi, D.S. ve Singh, K.N. (2010). Microwave-assisted synthesis of some novel thiazolidinone and thiohydantoin derivatives of isatins. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 185(11), 2243-2248.

Raut, U., Narang, P., Mendiratta, D.K., Narang, R. ve Deotale, V. (2008). Evaluation of rapid MTT tube method for detection of drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin and isoniazid. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 26(3), 222.

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.

Sadler, P. (1956). Absorption spectra of indigoid dyes. *The Journal of Organic Chemistry*, 21(3), 316-318.

- Sadler, P.W. (1961). 46. Synthesis of antiviral agents. Part I. Heterocyclic compounds related to isatin 3-thiosemicarbazone. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 243-246.
- Sadler, P. (1961). Hydrogen bonding in some thiosemicarbazones and thioamides. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 957-960.
- 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, 5233-5236.
- Sandmeyer, T. (1919). Über isonitrosoacetanilide und deren kondensation zu isatinen. *Helvetica Chimica Acta*, 2, 234-242.
- Santacruz, M.C.S., Fabiani, M., Castro, E.F., Cavallaro, L.V., & Finkielstein, L.M. (2017). Synthesis, antiviral evaluation and molecular docking studies of N⁴-aryl substituted/ unsubstituted thiosemicarbazones derived from 1-indanones as potent anti-bovine viral diarrhea virus agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(15), 4055-4063.
- Schett, G., Dayer, J.M. ve Manger, B. (2016). Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(1), 14.
- | | | | | |
|-------|------|------|--------|---|
| SDBS. | SDBS | No.: | 1727. | http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=1727 |
| SDBS. | SDBS | No.: | 2597. | http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=2597 |
| SDBS. | SDBS | No.: | 3257. | http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=3257 |
| SDBS. | SDBS | No.: | 6658. | http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=6658 |
| SDBS. | SDBS | No.: | 15138. | http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=15138 |
| SDBS. | SDBS | No.: | 19827. | http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=19827 |
| SDBS. | SDBS | No.: | 21417. | http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=21417 |

SDBS. SDBS No.: 23383. http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=23383

SDBS. SDBS No.: 34147. http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=34147

SDBS. SDBS No.: 52016. http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=52016

Selvam, P., Muruges, N., Chandramohan, M., Keith, K.A. ve Kern, E.R. (2006). Inhibitory activity of 4-[(1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)amino]-N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzenesulphonamide and its derivatives against orthopoxvirus replication *in vitro*. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 17, 107-110.

Selvam, P., Chandramohan, M., Hurst, B.L. ve Smee, D.F. (2010). Activity of isatine-sulfadimidine derivatives against 2009 pandemic H1N1 influenza virus in cell culture. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 20, 143-146.

Sharma, R., Sharma, S., Gulati, S. ve Pandey, A. (2013). Fabrication of a novel nanocomposite carbon paste sensor based on silica-nanospheres functionalized with isatin thiosemicarbazone for potentiometric monitoring of Cu²⁺ ions in real samples. *Analytical Methods*, 5, 1414-1426.

Schetter A.J., Heegaard N.H. ve Harris C.C. (2010). Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis*, 31, 37-49.

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, 831-840.

Shukla, S. ve Singh, S. (1983). Synthesis of some new 3-(3'-carboxyphenylthiosemicarbazono)-2-indolinone derivatives as potential antiviral agents. *ChemInform*, 14(52), 196-198.

Siddiqui, N., ve Ahsan, W. (2010). Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and *in vivo* screening. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(4), 1536-1543.

- 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.
- Silva, B.V. (2013). Isatin, a versatile molecule: Studies in Brazil. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 24(5), 707-720.
- Singh, A.K., Shukla, S.K., Ahamad, I. ve Quraishi, M. (2009). Solvent-free microwave-assisted synthesis of 1H-indole-2,3-dione derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(3), 571-574.
- 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.
- Soares, M.A., Lessa, J.A., Mendes, I.C., Da Silva, J.G., dos Santos, R.G., Salum, L.B. ve ark. (2012). N⁴-Phenyl-substituted 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: Cytotoxicity against human tumor cells, structure–activity relationship studies and investigation on the mechanism of action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(11), 3396-3409.
- Sridevi, C. ve Velraj, G. (2013). Structural, vibrational, electronic, NMR, NLO and reactivity analyses of (3Z)-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)-1,3-dihydro-2H-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., & Ramesh, A. (2002). Synthesis, characterization and pharmacological screening of some isatinoid compounds. *Indian Journal of Chemistry*, 41(B), 668-672.
- Sriram, D., Bal, T.R. ve Yogeewari, P. (2005a). Synthesis, antiviral and antibacterial activities of isatin Mannich bases. *Medicinal Chemistry Research*, 14(4), 211-228.
- Sriram, D., Yogeewari, P. ve Gopal, G. (2005b). Synthesis, anti-HIV and antitubercular activities of lamivudine prodrugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 1373-1376.

- Sriram, D., Yogeeswari, P., Thirumurugan, R. ve Pavana, R.K. (2006). Discovery of new antitubercular oxazolyl thiosemicarbazones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(12), 3448-3450.
- Sriram, D., Yogeeswari, P., Dhakla, P., Senthilkumar, P. ve Banerjee, D. (2007). N-Hydroxythiosemicarbazones: Synthesis and *in vitro* antitubercular activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(7), 1888-1891.
- Sriram, D., Yogeeswari, P., Dhakla, P., Senthilkumar, P., Banerjee, D. ve Manjashetty, T.H. (2009). 5-Nitrofuranyl derivatives: Synthesis and inhibitory activities against growing and dormant mycobacterium species. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(4), 1152-1154.
- Sriram, D., Yogeeswari, P., Senthilkumar, P. ve Sangaraju, D. (2010). 5-Nitrothiazolylthiosemicarbazones: Synthesis and antimycobacterial evaluation against tubercular and non-tubercular mycobacterial species. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(1), 105-110.
- 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, 137-148.
- Stražić, D., Benković, T., Gembarovski, D., Kontrec, D., 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.
- 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.
- 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. "Preparation of thiosemicarbazide and isomers thereof." *U.S. Patent No. 2710243A*. 7 Haziran 1955.
- 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.

- Teng, Y.O., Zhao, H.Y., Wang, J., Liu, H., Gao, M.L., Zhou, Y. ve ark. (2016). Synthesis and anti-cancer activity evaluation of 5-(2-carboxyethenyl)-isatin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112, 145-156.
- Terzioglu, N., Karali, N., Gursoy, 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*, 1, 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.
- Thomas, C., Bazan, J. F. ve Garcia, K. C. (2012). Structure of the activating IL-1 receptor signaling complex. *Nature Structural and Molecular Biology*, 19(4), 455.
- 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, 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.
- Unger, M., Jacobsen, W., Holzgrabe, U., Benet, L.Z. (2002). Quantitative liquid chromatography-mass spectrometry determination of isatin in urine using automated on-line extraction. *Journal of Chromatography B*, 767, 245-253.
- Velezheva, V., Brennan, P., Ivanov, P., Kornienko, A., Lyubimov, S., Kazarian, K. ve ark. (2016). Synthesis and antituberculosis activity of indole-pyridine derived hydrazides, hydrazide-hydrazones, and thiosemicarbazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(3), 978-985.
- Vendramini-Costa D.B. ve Carvalho J.E. (2012). Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 18, 3831-3852.
- 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, 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, 5109-5117.
- Vintonyak, V.V., Warburg, K., Over, B., Hübel, K., Rauh, D. ve Waldmann, H. (2011). Identification and further development of thiazolidinones spiro-fused to indolin-2-ones as potent and selective inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase B. *Tetrahedron Letters*, 67, 6713–6729.
- 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 Jr, W.J., Sancilio, L.F. ve ark. (1984). Antiinflammatory agents. 3. Synthesis and pharmacological evaluation of 2-amino-3-benzoylphenylacetic acid and analogues. *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, 1747–1750.
- Wang, Y., Gu, W., Shan, Y., Liu, F., Xu, X., Yang, Y., ve ark. (2017). Design, synthesis and anticancer activity of novel nopinone-based thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(11), 2360-2363.
- Varma, R., Singh, A. ve Singh, S. (1992). Electron impact mass spectra of 1-methyl-3-(2-benzothiazolylylhydrazono)-2-indolinones. *Journal of Mass Spectrometry*, 27, 17-18.
- 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, 5072-5082.
- Williams, D., Fleming, I. (2008). *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry* (6nd ed.). Berkshire: McGraw-Hill Higher Education.
- Wilm, M. (2011). Principles of electrospray ionization. *Molecular & Cellular Proteomics*, 10(7), M111.009407.
- Xie, W., Xie, S., Zhou, Y., Tang, X., Liu, J., Yang, W. ve ark. (2014). Design and synthesis of novel 5,6-disubstituted pyridine-2,3-dione-3-thiosemicarbazone derivatives as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 81, 22-27.

- Xu, Z., Zhang, S., Song, X., Qiang, M. ve Lv, Z. (2017). Design, synthesis and *in vitro* anti-mycobacterial evaluation of gatifloxacin-1*H*-1,2,3-triazole-isatin hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(16), 3643-3646.
- Zeev-Ben-Mordehai, T., Vasishtan, D., Durán, A.H., Vollmer, B., White, P., Pandurangan, A. P. 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*, 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, 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. .
- 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.
- Zou, B., Chan, W.L., Ding, M., Leong, S.Y., Nilar, S., Seah, P.G. ve ark. (2015). Lead optimization of spiropyrazolopyridones: A new and potent class of *Dengue virus* inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 6, 344-348.

Yayınları

Atioğlu Z., Akkurt M., Sevinçli, Z.Ş., Karalı N.L., Ersanlı C.C. (2017). (2Z)-2-(5-Fluoro-1-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-N-[4-(methylsulfanyl)phenyl]hydrazine-1-carbothioamide. *IUCrData*, 2(5), x170671.

Atioğlu Z., Akkurt M., Sevinçli, Z.Ş., Karalı N.L., Ersanlı C.C. (2017). (2Z)-2-(5-Fluoro-1-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)-N-(3-fluorophenyl)hydrazine-1-carbothioamide. *IUCrData*, 2(6), x170900.

Poster Bildirisi

Atioğlu Z., Akkurt M., Sevinçli, Z.Ş., Karalı N.L., Ersanlı C.C., "Synthesis and crystal structure of (3Z) 5-fluoro-1-methyl-1*H*-indole-2,3-dione 3-[4-(methylthio)phenyl]thiosemicarbazone", 3. İlaç ve Eczacılık Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 26-29 Nisan 2017, pp.868-869.