

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

(DOKTORA TEZİ)

**BAZI YENİ 1H-İNDOL-2-KARBOHİDRAZİD
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI**

FÜSUN KAZAN GÜRBÜZEL

**DANIŞMAN
PROF.DR.SUMRU ÖZKIRIMLI**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2008

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

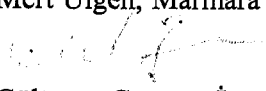
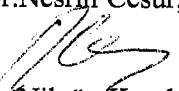
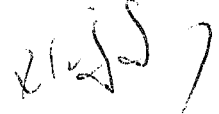
06/01/2008


Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Farmasötik Kimya Doktora Programı
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Füsun Kazan Güzbüzel
Tez Başlığı : Bazı Yeni 1H-İndol-2-Karbohidrazid Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması
Sınav Yeri : İ.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 26 / 12 / 2008

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Sumru Özkırmı, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı 
2. Prof. Dr. Mert Ülgen, Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı 
3. Prof. Dr. Gültaze Çapan, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı 
4. Prof. Dr. Nesrin Cesur, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı 
5. Prof. Dr. Nilgün Karalı, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı 

BEYAN

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

Füsun Kazan Gürbüz

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımda Anabilim Dalının bütün olanaklarından yararlanma fırsatı sağlayan değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Aysel Gürsoy'a, Prof. Dr. Öznur Ateş'e ve Prof.Dr. Esin Gürsu'ya, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nı tercih etmemde büyük payı olan daima kendime örnek aldığım her zaman birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, bu zorlu dönemde yanımda olarak bilgi ve tecrübelerini büyük bir içtenlikle, sabırla ve özveri ile benimle paylaşan değerli hocam Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Sumru Özkırmı'ya tüm içtenliğimle teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Samimiyeti, iyi niyeti ve hoşgörüsüyle daima yanımda olan ve beni her konuda destekleyen sevgili hocam Prof.Dr. Gültaze Çapan'a, aynı içtenlik ve samimiyetlerinden, her şeyden önce bana verdikleri destekten ötürü Prof.Dr. Nesrin Cesur başta olmak üzere Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma candan teşekkür ederim.

Manevi desteğini her an yanımda hissettiğim ve tez dönemimdeki emeklerini göz ardı edemeyeceğim sevgili arkadaşım Füsün Göktaş'a, çalışmalarımın her aşamasında daima yanımda olarak gösterdikleri destek ve yardımlardan ötürü sevgili arkadaşlarım Özlen Güzel'e, Özden Kasımoğulları'na ve tüm çalışma arkadaşlarıma bütün kalbimle teşekkür ederim.

Antioksidan aktivite çalışmalarındaki yardımlarından ötürü Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ayşe Can'a ve Yrd.Doç.Dr.Nurten Özsoy'a, kaynak teminimdeki desteğinden ötürü İdil Apak Evans'a, yeni bir başlangıç yaptığım bu dönemde beni her konuda desteklediği için sevgili yöneticim Dr.Ecz. Arzu Duran Özel'e ve mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında verdiği destek, gösterdiği sabır ve anlayıştan ötürü, varlığından büyük güç aldığım sevgili eşime, bugünlere gelmemde üzerimde büyük emeği olan canım anneme ve babama ve tüm dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-721/30062005.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ŞEMALAR LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İndol ve Sübstitüe İndol-2-Karboksamid Türevleri.....	3
2.2. Sübstitüe İndol-2-Karbohidrazid ve Türevleri.....	5
2.3. 4-Tiyazolidinonlar Hakkında Genel Bilgiler.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Araç ve Gereçler.....	34
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	34
3.1.1.1. Sentez İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	34
3.1.1.2. Antioksidan Aktivite Tayini İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	34
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	34
3.2. Kromatografik Çalışmalar.....	35
3.3. Sentez Yöntemleri.....	36
3.3.1. Genel Sentez Şeması.....	36
3.3.2. Etil 2-benzil-2-(4-(iyodo/kloro)fenilhidrazono)asetat.....	37
3.3.3. Etil 3-fenil-5-(iyodo/kloro)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (3A,3B).....	37
3.3.4. 3-Fenil-5-(iyodo/kloro)-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (4A/4B).....	37
3.3.5. 3-Fenil-5-iyodo/kloro- N'-[4- sübstitüe fenilmetilen]-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazidler (5a-e; 6a-h).....	37
3.3.6. 3-Fenil-5-iyodo/kloro-N-[4-okso-2-substituefenil-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamidler (7a-e; 8a-h).....	38

3.4. Biyolojik Etki Araştırma Yöntemleri.....	38
3.4.1. Antiviral Etki Araştırma Yöntemi.....	38
3.4.2. Antikanser Etki Araştırma Yöntemi.....	38
3.4.3. Antioksidan Etki Araştırma Yöntemi.....	40
3.4.3.1. Antioksidan aktivite tayininde kullanılan belirteç ve tamponlar.....	40
3.4.3.1.1. ABTS ^{•+} stok çözeltisinin hazırlanması.....	40
3.4.3.1.2. ABTS ^{•+} çalışma çözeltisinin hazırlanması.....	40
3.4.3.1.3. 1 M DPPH stok çözeltisinin hazırlanması.....	40
3.4.3.1.4. 6×10^{-5} M DPPH çalışma çözeltisinin hazırlanması.....	40
3.4.3.1.5. FRAP belirtecinin hazırlanması.....	40
3.4.3.1.6. 0.3 M sodyum asetat tamponunun (pH 3.6) hazırlanması.....	40
3.4.3.2. DPPH Radikali Giderici Aktivite Tayini.....	40
3.4.3.3. Total radikal antioksidan potansiyeli (TRAP) deneyi.....	41
3.4.3.4. Troloks standart eğri denkleminin elde edilmesi.....	42
3.4.3.5. FRAP (Ferri iyonu Redükleme Antioksidan Potansiyeli) Deneyi.....	42
3.4.3.6. FeSO ₄ .7H ₂ O standart eğri denkleminin elde edilmesi.....	42
4. BULGULAR.....	44
4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular.....	44
4.1.1. Etil 2-benzil-2-(4-iyodofenilhidrazono)asetat (2A).....	44
4.1.2. Etil 2-Benzil-2-(4-klorofenilhidrazono)asetat (2B).....	44
4.1.3. Etil 3-fenil-5-iyodo-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (3A).....	45
4.1.4. Etil 3-fenil-5-kloro-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (3B).....	46
4.1.5. 3-Fenil-5-iyodo-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (4A).....	46
4.1.6. 3-Fenil-5-kloro-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (4B).....	48
4.1.7. 3-Fenil-5-iyodo- N'-[(4-florofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (5a).....	50
4.1.8. 3-Fenil-5-iyodo- N'-[(4-klorofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (5b).....	53

4.1.9. 3-Fenil-5-iyodo- N'-[(4-bromofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (5c).....	56
4.1.10. 3-Fenil-5-iyodo- N'-[(2-nitrofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (5d).....	58
4.1.11. 3-Fenil-5-iyodo-N'-[(2,4-diklorofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2- karbohidrazid (5e).....	61
4.1.12. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-florofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (6a).....	64
4.1.13. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-klorofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (6b).....	67
4.1.14. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-bromofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2- karbohidrazid (6c).....	70
4.1.15. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(2-nitrofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (6d).....	71
4.1.16. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(2,4-diklorofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2- karbohidrazid (6e).....	74
4.1.17. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-(triflorometil)fenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2- karbohid-razid (6f).....	77
4.1.18. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-siyanofenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2- karbohidrazid (6g).....	79
4.1.19. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-metoksikarbonilfenil)metilen]-1 <i>H</i> -indol-2- karbohidrazid (6h).....	82
4.1.20. 3-Fenil-5-iyodo-N-[2(4-florofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> - indol-2-karboksamid (7a).....	85
4.1.21. 3-Fenil-5-iyodo-N-[2(4-klorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> - indol-2-karboksamid (7b).....	88
4.1.22. 3-Fenil-5-iyodo-N-[2(4-bromofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> - indol-2-karboksamid (7c).....	92
4.1.23. 3-Fenil-5-iyodo-N-[2(2-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> - indol-2-karboksamid (7d).....	95
4.1.24. 3-fenil- 5-iyodo-N-[2(2,4-diklorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]- 1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid (7e).....	99
4.1.25. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(4-florofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> - indol-2-karboksamid (8a).....	102

4.1.26. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(4-klorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid (8b).....	105
4.1.27. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(4-bromofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid (8c).....	108
4.1.28. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(2-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid (8d).....	111
4.1.29. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(2,4-diklorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid (8e).....	114
4.1.30. 3-Fenil- 5-kloro-N-[2(4-triflormetilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid (8f).....	117
4.1.31. 3-fenil-5-kloro-N-[2(4-siyanofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid (8g).....	121
4.1.32. 3-fenil-5-kloro-N-[2(4-metoksikarbonilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid (8h).....	125
4.2. Biyolojik Etki Araştırmalarına Ait Bulgular.....	129
4.2.1. Antiviral Etki Araştırma Bulguları.....	129
4.2.2. Antikanser Etki Araştırma Bulguları.....	135
4.2.3. Antioksidan Etki Araştırma Bulguları.....	149
4.2.3.1. DPPH radikali giderici aktivite bulguları.....	149
4.2.3.2. Total radikal antioksidan potansiyeli (TRAP) deneyi.....	149
4.2.3.3. FRAP (Ferri iyonu Redükleme Antioksidan Potansiyeli).....	152
5.TARTIşMA.....	154
5.1. Etil 3-fenil-5-iyodo/kloro-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat (3A / 3B).....	154
5.2. 3-Fenil-5-iyodo/kloro-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazid (4A / 4B).....	157
5.3. 3-Fenil-5-iyodo/kloro-N'[4-sübstitüefenilmetilen]-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazidler (5a-e; 6a-h).....	158
5.3.1. Spektral Verilerin Tartışması.....	159
5.3.1.1. UV Verilerinin Tartışması.....	159
5.3.1.2. IR Verilerinin Tartışması.....	162
5.3.1.3. ¹ H-NMR Verilerinin Tartışması.....	168
5.3.1.4. ¹³ C-NMR (APT, HSQC) Verilerinin Tartışması.....	175
5.3.1.5. Kütle Verilerinin Tartışması.....	182
5.4. 3-Fenil-5-iyodo/kloro-N-[4-okso-2-substitüefenil-1,3-tiyazolidin-3-il]-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamidler (7a-e; 8a-h).....	187

5.4.1. Spektral Verilerin Tartışması.....	193
5.4.1.1. UV Verilerin Tartışması.....	193
5.4.1.2. IR Verilerinin Tartışması.....	196
5.4.1.3. ¹ H-NMR Verilerinin Tartışması.....	201
5.4.1.4. ¹³ C-NMR (APT, HSQC, HMBC) Verilerinin Tartışması.....	206
5.4.1.5. Kütle Verilerinin Tartışması.....	224
5.5. Biyolojik Etki Sonuçlarının Tartışması.....	233
5.5.1. Antiviral Etki Araştırmaları.....	233
5.5.2. Antikanser Etki Araştırmaları.....	233
5.5.3. Antioksidan Etki Araştırmaları.....	235
5.5.3.1. Difenilpikrilhidrazil Radikali Giderici Aktivite Tartışması.....	236
5.5.3.2. Total Radikal Antioksidan Potansiyeli (TRAP) Tartışması.....	236
5.5.3.3. FRAP (Ferri İyonu Redükleme Antioksidan Potansiyeli Tartışması).....	237
KAYNAKLAR.....	238
ÖZGEÇMİŞ.....	252

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1.	MDCK hücre kültürlerinde anti-influenza virus aktivitesi ve sitotoksiste.....	130
Tablo 4.2.	CRFK hücre kültürlerinde anti-Feline Korona Virus (FIPV) ve anti-Feline Herpes Virus aktivitesi ve sitotoksiste.....	131
Tablo 4.3.	Vero hücre kültürlerinde virus aktivitesi ve sitotoksiste.....	132
Tablo 4.4.	HELL hücre kültürlerinde vürus aktivitesi ve sitotoksiste.....	133
Tablo 4.5.	HeLa hücre kültürlerinde vürus aktivitesi ve sitotoksiste.....	134
Tablo 4.6.	Bileşik 5a'nın Birinci 5 Doz uygulamalı Veri tablosu.....	136
Tablo 4.7.	Bileşik 5a'nın İkinci 5 Doz uygulamalı veri tablosu.....	139
Tablo 4.8.	Bileşik 6b'nin Birinci 5 Doz uygulamalı Veri tablosu.....	143
Tablo 4.9.	Bileşik 6b'nin İkinci 5 Doz uygulamalı veri tablosu.....	146
Tablo 4.10.	5a, 7a, 5b, 7b, 6a, 8a, 6b ve 8b indol türevlerinin 80 mmol/l deki DPPH [•] ve ABTS ^{•+} inhibisyon yüzdeleri, TEAC ve FRAP değerleri.....	152
Tablo 4.11.	5a, 5b ve 7b indol türevleri ve pozitif kontrolleri (α - tokoferol ve BHT)'nin EC ₅₀ değeri olarak antioksidan aktiviteleri.....	153
Tablo 5.1.	İndol ve bazı süstitüe indollerin UV bulguları	159
Tablo 5.2.	4A ve 4B bileşiklerinin 0.1N NaOH, 0.1N HCl ve 1N NaOH ilavesiyle gözlenen UV bulguları.....	160
Tablo 5.3.	4A/4B, 5a-e / 6a-h bileşiklerinin UV bulguları	161
Tablo 5.4.	5a, 5c, 6a, 6c ve 6f bileşiklerinin 0.1N NaOH, / 1N NaOH ilavesiyle gözlenen UV bulguları	162
Tablo 5.5.	Süstitüe benziliden nikotinohidrazid türevlerinde süstitüente bağlı olarak N-H ve C=O gerilme titreşimleri.....	163
Tablo 5.6.	5a-e bileşiklerinin IR Bulguları.....	165
Tablo 5.7.	6a-h bileşiklerinin IR Bulguları.....	166
Tablo 5.8.	4A ve Madde 5b'nin KBr / CHCl ₃ içindeki IR bulguları	167
Tablo 5.9.	4B ve Madde 6b'nin KBr / CHCl ₃ içindeki IR bulguları.....	168
Tablo 5.10.	Bazı İndol Türevlerinin H4-H7 ve NH Protonlarının Kimyasal Kayma Değerleri (δ ppm).....	169
Tablo 5.11.	4A ve 4B Bileşiklerinin ¹ H-NMR bulguları	169
Tablo 5.12.	Bazı İndol Türevlerinin N=CH ve CONH Protonlarının Kimyasal Kayma Değerleri (δ ppm).....	170

Tablo 5.13.	5a-e Bileşiklerinin ¹ H-NMR Bulguları	171
Tablo 5.14.	6a-h Bileşiklerinin ¹ H-NMR Bulguları	172
Tablo 5.15.	Bazı İndol Türevlerinin C Atomlarının Kimyasal Kayma Değerleri (δ ppm).....	175
Tablo 5.16.	5-Kloroindol Halkasının C Atomlarının Kimyasal Kayma Değerleri (δ ppm).....	178
Tablo 5.17.	5a-e bileşiklerinin kütle parçaları ve bağıl bollukları.....	184
Tablo 5.18.	6a-h bileşiklerinin kütle parçaları ve bağıl bollukları.....	186
Tablo 5.19.	7a-e / 8a-h bileşiklerinin UV Bulguları	193
Tablo 5.20.	Tiyazolidinon türevlerinin 0.1N NaOH, 0.1N HCl ve 1N NaOH ilavesiyle gözlenen UV bulguları	195
Tablo 5.21.	7a-e Bileşiklerinin IR Bulguları	197
Tablo 5.22.	8a-h Bileşiklerinin IR Bulguları	198
Tablo 5.23.	Madde 7a ve 7b 'nin KBr / CHCl ₃ içindeki IR bulguları	199
Tablo 5.24.	Madde 8b ve 8g' nin KBr / CHCl ₃ içindeki IR bulguları	199
Tablo 5.25.	8g Bileşiğinde 4-tiyazolidinon halkasında çift gözlenen H atomlarının kimyasal kayma değerleri ve pik yükseklikleri oranları.....	202
Tablo 5.26.	7a-e Bileşiklerinin ¹ H-NMR Bulguları	203
Tablo 5.27.	8a-h Bileşiklerinin ¹ H-NMR Bulguları	204
Tablo 5.28.	8f Bileşiğinin HMBC spektrumuna göre ¹³ C- ¹ H etkileşimleri.....	207
Tablo 5.29.	7a, 7b, 7c ve 7d bileşiklerinin ¹³ C-NMR bulguları	213
Tablo 5.30.	8a ve 8g Bileşiklerinin C4/H4, C6/H6 ve C7/H7 Etkileşimleri.....	214
Tablo 5.31.	8g Bileşiğinde 4-tiyazolidinon halkasında çift gözlenen C atomlarının kimyasal kayma değerleri ve pik yükseklikleri oranları.....	215
Tablo 5.32.	CF ₃ ve F sübstütientlerinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR için kaydırma değerleri.....	218
Tablo 5.33.	8f Bileşiğinin HMBC spektrumuna göre ¹³ C- ¹ H etkileşimleri.....	219
Tablo 5.34.	8h Bileşiğinin HMBC spektrumuna göre ¹³ C- ¹ H etkileşimleri.....	221
Tablo 5.35.	8a, 8e, 8f, 8g, 8h bileşiklerinin ¹³ C-NMR bulguları	223
Tablo 5.36.	7a-e bileşiklerinin kütle parçaları ve bağıl bollukları.....	229
Tablo 5.37.	8a-h bileşiklerinin kütle parçaları ve bağıl bollukları.....	231

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1.	Troloks standart eğrisi ve regresyon denklemi.....	43
Şekil 3.2.	FeSO ₄ .7H ₂ O standart eğrisi ve regresyon denklemi.....	43
Şekil 4.1.	Madde 2A'nın IR Spektrumu (KBr).....	44
Şekil 4.2.	Madde 2B'nin IR Spektrumu (KBr).....	45
Şekil 4.3.	Madde 3A'nın IR Spektrumu (KBr).....	45
Şekil 4.4.	Madde 3B'nin IR Spektrumu (KBr).....	46
Şekil 4.5.	Madde 4A'nın IR Spektrumu (KBr).....	47
Şekil 4.6.	Madde 4A'nın IR Spektrumu (CHCl ₃).....	47
Şekil 4.7.	Madde 4A'nın ¹ H-NMR Spektrumu.....	48
Şekil 4.8.	Madde 4B'nin IR Spektrumu (KBr).....	49
Şekil 4.9.	Madde 4B'nin IR Spektrumu (CHCl ₃).....	49
Şekil 4.10.	Madde 4B'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	50
Şekil 4.11.	Madde 5a'nın IR Spektrumu (KBr).....	51
Şekil 4.12.	Madde 5a'nın ¹ H-NMR Spektrumu.....	52
Şekil 4.13.	Madde 5a'nın Kütle Spektrumu (APCI +).....	52
Şekil 4.14.	Madde 5b' nin IR Spektrumu (KBr).....	53
Şekil 4.15.	Madde 5b' nin IR Spektrumu (CHCl ₃).....	54
Şekil 4.16.	Madde 5b' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	55
Şekil 4.17.	Madde 5b' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	55
Şekil 4.18.	Madde 5c' nin IR Spektrumu (KBr).....	56
Şekil 4.19.	Madde 5c' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	57
Şekil 4.10.	Madde 5c' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	58
Şekil 4.21.	Madde 5d' nin IR Spektrumu (KBr).....	59
Şekil 4.22.	Madde 5d' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	60
Şekil 4.23.	Madde 5d' nin ¹³ C-NMR Spektrumu (HSQC).....	60

Şekil 4.24.	Madde 5d' nin Kütlet Spektromu (APCI +).....	61
Şekil 4.25.	Madde 5e' nin IR Spektromu (KBr).....	62
Şekil 4.26.	Madde 5e' nin ¹ H-NMR Spektromu.....	63
Şekil 4.27.	Madde 5e' nin Kütlet Spektromu (APCI +).....	63
Şekil 4.28.	Madde 6a'nın IR Spektromu (KBr).....	64
Şekil 4.29.	Madde 6a'nın ¹ H-NMR Spektromu.....	65
Şekil 4.30.	Madde 6a' nin ¹³ C-NMR Spektromu (HSQC).....	66
Şekil 4.31.	Madde 6a' nin Kütlet Spektromu (APCI +).....	66
Şekil 4.32.	Madde 6b'nin IR Spektromu (KBr).....	67
Şekil 4.33.	Madde 6b'nin IR Spektromu (CHCl ₃).....	68
Şekil 4.34.	Madde 6b'nin ¹ H-NMR Spektromu.....	69
Şekil 4.35.	Madde 6b' nin Kütlet Spektromu (APCI +).....	69
Şekil 4.36.	Madde 6c'nin IR Spektromu (KBr).....	70
Şekil 4.37.	Madde 6c' nin ¹ H-NMR Spektromu.....	71
Şekil 4.38.	Madde 6d'nin IR Spektromu (KBr).....	72
Şekil 4.39.	Madde 6d' nin ¹ H-NMR Spektromu.....	73
Şekil 4.40.	Madde 6d' nin Kütlet Spektromu (APCI +).....	73
Şekil 4.41.	Madde 6e'nin IR Spektromu (KBr).....	74
Şekil 4.42.	Madde 6e' nin ¹ H-NMR Spektromu.....	75
Şekil 4.43.	Madde 6e' nin ¹³ C-NMR Spektromu (HSQC).....	76
Şekil 4.44.	Madde 6e' nin Kütlet Spektromu (APCI +).....	76
Şekil 4.45.	Madde 6f'nin IR Spektromu (KBr).....	77
Şekil 4.46.	Madde 6f'nin ¹ H-NMR Spektromu.....	78
Şekil 4.47.	Madde 6f' nin Kütlet Spektromu (APCI +).....	79
Şekil 4.48.	Madde 6g'nin IR Spektromu (KBr).....	80
Şekil 4.49.	Madde 6g' nin ¹ H-NMR Spektromu.....	81
Şekil 4.50.	Madde 6g' nin Kütlet Spektromu (APCI +).....	81

Şekil 4.51.	Madde 6h' nin IR Spektrumu (KBr).....	82
Şekil 4.52.	Madde 6h' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	83
Şekil 4.53.	Madde 6h' nin D ₂ O Spektrumu.....	84
Şekil 4.54.	Madde 6h' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	84
Şekil 4.55.	Madde 7a' nin IR Spektrumu (KBr).....	85
Şekil 4.56.	Madde 7a' nin IR Spektrumu (CHCl ₃).....	86
Şekil 4.57.	Madde 7a' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	87
Şekil 4.58.	Madde 7a' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	87
Şekil 4.59.	Madde 7b' nin IR Spektrumu (KBr).....	88
Şekil 4.60.	Madde 7b' nin IR Spektrumu (CHCl ₃).....	89
Şekil 4.61.	Madde 7b' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	90
Şekil 4.62.	Madde 7b' nin D ₂ O Spektrumu.....	90
Şekil 4.63.	Madde 7b' nin ¹³ C-NMR Spektrumu (HSQC).....	91
Şekil 4.64.	Madde 7b' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	92
Şekil 4.65.	Madde 7c' nin IR Spektrumu (KBr).....	93
Şekil 4.66.	Madde 7c' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	94
Şekil 4.67.	Madde 7c' nin ¹³ C-NMR Spektrumu (APT).....	94
Şekil 4.68.	Madde 7c' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	95
Şekil 4.69.	Madde 7d' nin IR Spektrumu (KBr).....	96
Şekil 4.70.	Madde 7d' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	97
Şekil 4.71.	Madde 7d' nin D ₂ O Spektrumu.....	97
Şekil 4.72.	Madde 7d' nin ¹³ C-NMR Spektrumu (HSQC).....	98
Şekil 4.73.	Madde 7d' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	99
Şekil 4.74.	Madde 7e' nin IR Spektrumu.....	100
Şekil 4.75.	Madde 7e' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	101
Şekil 4.76.	Madde 7e' nin Kütle Spektrumu APCI (+).....	101
Şekil 4.77.	Madde 8a' nin IR Spektrumu (KBr).....	102

Şekil 4.78.	Madde 8a' nin ^1H -NMR Spektrumu.....	103
Şekil 4.79.	Madde 8a' nin ^{13}C -NMR Spektrumu (HSQC).....	104
Şekil 4.80.	Madde 8a' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	105
Şekil 4.81.	Madde 8b' nin IR Spektrumu (KBr).....	106
Şekil 4.82.	Madde 8b' nin IR Spektrumu (CHCl_3).....	106
Şekil 4.83.	Madde 8b' nin ^1H -NMR Spektrumu.....	107
Şekil 4.84.	Madde 8b' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	108
Şekil 4.85.	Madde 8c' nin IR Spektrumu (KBr).....	109
Şekil 4.86.	Madde 8c' nin ^1H -NMR Spektrumu.....	110
Şekil 4.87.	Madde 8c' nin D_2O Spektrumu.....	110
Şekil 4.88.	Madde 8c' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	111
Şekil 4.89.	Madde 8d' nin IR Spektrumu (KBr).....	112
Şekil 4.90.	Madde 8d' nin ^1H -NMR Spektrumu.....	113
Şekil 4.91.	Madde 8d' nin Kütle Spektrumu (APCI +).....	114
Şekil 4.92.	Madde 8e' nin IR Spektrumu (KBr).....	115
Şekil 4.93.	Madde 8e' nin ^1H -NMR Spektrumu.....	116
Şekil 4.94.	Madde 8e' nin ^{13}C -NMR Spektrumu (APT).....	116
Şekil 4.95.	Madde 8e' nin Kütle Spektrumu APCI (+).....	117
Şekil 4.96.	Madde 8f' nin IR Spektrumu (KBr).....	118
Şekil 4.97.	Madde 8f' nin ^1H -NMR Spektrumu.....	119
Şekil 4.98.	Madde 8f' nin ^{13}C -NMR Spektrumu (HMBC).....	120
Şekil 4.99.	Madde 8f' nin Kütle Spektrumu APCI (+).....	120
Şekil 4.100.	Madde 8g' nin IR Spektrumu (KBr).....	121
Şekil 4.101.	Madde 8g' nin IR Spektrumu (CHCl_3).....	122
Şekil 4.102.	Madde 8g' nin ^1H -NMR Spektrumu.....	123
Şekil 4.103.	Madde 8g' nin D_2O Spektrumu.....	123
Şekil 4.104.	Madde 8g' nin ^{13}C -NMR Spektrumu (HSQC).....	124

Şekil 4.105.	Madde 8g' nin Kütle Spektrumu APCI (+).....	125
Şekil 4.106.	Madde 8h' nin IR Spektrumu (KBr).....	126
Şekil 4.107.	Madde 8h' nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	127
Şekil 4.108.	Madde 8h' nin ¹³ C-NMR Spektrumu (HSQC).....	128
Şekil 4.109.	Madde 8h' nin Kütle Spektrumu APCI (+).....	128
Şekil 4.110.	Bileşik 5a'nın Tek Doz Grafikleri.....	135
Şekil 4.111.	Bileşik 5a'nın Birinci 5 Doz Uygulamalı Doz-Cevap Eğrileri.....	137
Şekil 4.112.	Bileşik 5a'nın Birinci 5 Doz Uygulamalı Ortalama Grafikleri.....	138
Şekil 4.113.	Bileşik 5a'nın İkinci 5 Doz Uygulamalı Doz-Cevap Eğrileri.....	140
Şekil 4.114.	Bileşik 5a'nın İkinci 5 Doz Uygulamalı Ortalama Grafikleri.....	141
Şekil 4.115.	Bileşik 6b'nin Tek Doz Grafikleri.....	142
Şekil 4.116.	Bileşik 6b'nin Birinci 5 Doz Uygulamalı Doz-Cevap Eğrileri.....	144
Şekil 4.117.	Bileşik 6b'nin Birinci 5 Doz Uygulamalı Ortalama Grafikleri.....	145
Şekil 4.118.	Bileşik 6b'nin İkinci 5 Doz Uygulamalı Doz-Cevap Eğrileri.....	147
Şekil 4.119.	Bileşik 6b'nin İkinci 5 Doz Uygulamalı Ortalama Grafikleri.....	148
Şekil 4.120.	5a, 5b ve 7b indol türevlerinin DPPH radikali giderici aktivitesi.....	151
Şekil 4.121.	5a, 5b ve 7b indol türevlerinin ABTS radikal katyonu giderici aktivitesi.	151
Şekil 5.1.	Madde 5d'nin δ 110-160 ppm arası HSQC Spektrumu.....	177
Şekil 5.2.	Madde 6a'nın δ 110-150 ppm arası HSQC spektrumu.....	180

Şekil 5.3.	Madde 6e'nin δ 110-150 ppm arası HSQC spektrumu.....	180
Şekil 5.4.	Madde 7a'nın δ 80-160 ppm arası HMBC spektrumu.....	208
Şekil 5.5.	Madde 7a'nın HMBC spektrumu.....	208
Şekil 5.6.	Madde 7b'nin δ 20-70 ppm arası HSQC spektrumu.....	209
Şekil 5.7.	Madde 7b'nin δ 110-135 ppm arası HSQC spektrumu.....	210
Şekil 5.8.	Madde 7d'nin δ 20-70 ppm arası HSQC spektrumu.....	211
Şekil 5.9.	Madde 7d'nin δ 110-140 ppm arası HSQC spektrumu.....	211
Şekil 5.10.	Madde 7c'nin δ 110-170 ppm arası APT spektrumu.....	212
Şekil 5.11.	Madde 8a'nın δ 112-135 ppm arası HSQC spektrumu.....	215
Şekil 5.12.	Madde 8g'nin δ 25-65 ppm arası HSQC spektrumu.....	216
Şekil 5.13.	Madde 8g'nin δ 110-150 ppm arası HSQC spektrumu.....	217
Şekil 5.14.	Madde 8f'nin δ 110-150 ppm arası HMBC spektrumu.....	220
Şekil 5.15.	Madde 8h'nin δ 20-170 ppm arası HMBC spektrumu.....	222

KISALTMALAR LİSTESİ

ABTS.....	2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asid)
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
APT.....	Attached Proton Test
DPPH.....	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
FRAP.....	Ferri iyonu Redükleme Antioksidan Potansiyeli
HMBC.....	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC.....	Heteronuclear Single Quantum Correlation
NCI.....	National Cancer Institute
TEAC.....	Troloks Ekvivalan Antioksidan Kapasite
TPTZ.....	2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazin
TRAP.....	Total Radikal Antioksidan Potansiyeli

ÖZET

Gürbüz el Kazan F. Bazı Yeni 1H-İndol-2-Karbohidrazit Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Doktora Tezi, İstanbul 2008.

Bu çalışmada 3-fenil-5-iyodo/kloro-N-[4-süstitüefenilmetilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (**5a-e**; **6a-h**) ve 3-fenil-5-iyodo/kloro-N-[4-okso-2-substitüefenil-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (**7a-e**; **8a-h**) yapısında yeni bileşikler sentez edilmiş ve bileşiklerin antiviral, antikanser ve antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır. Bu amaçla 4-iyodo/kloroanilin'den hazırlanan 4-iyodo/klorobenzendiazonyum klorür'ün etil 2-benzil-3-oksobutanoat ile etkileştirilmesinden etil 2-benzil-2-(4-iyodo/klorofenilhidrazono)asetat (**2A/2B**) elde edilmiş; Fischer-indol yöntemine göre hidroklorik asidli ortamda etil 3-fenil-5-iyodo/kloro-1H-indol-2-karboksilat (**3A/3B**) kazanılmıştır; **3A/3B**'nin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 3-fenil-5-iyodo/kloro-1H-indol-2-karbohidrazid (**4A/4B**) oluşturulmuş; bu türevlerin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan **5a-e** ve **6a-h** kazanılmıştır; **5a-e**; **6a-h**'nin merkaptasetik asitle reaksiyonundan **7a-e** ve **8a-h** elde edilmiştir. Bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış ve yapıları elementel analiz, UV, IR 1H-NMR, 13C-NMR (APT), HSQC, HMBC ve APCI (+) kütle spektrumu verileri ile aydınlatılmıştır. Tüm bileşiklerinin MDCK, CRFK, Vero, HELL ve HeLa hücre kültürlerinde seçilmiş DNA ve RNA viruslarına karşı antiviral aktiviteleri incelenmiş ancak kayda değer antiviral etkilerinin olmadığı bulunmuştur. NCI tarafından 60 hücre dizisine karşı antikanser etkinlikleri araştırılan **5a** ve **6b** bileşiklerinden **5a**'nın meme kanseri NCI/ADR-RES, Over kanseri OVCAR-3, melonoma SK-MEL-5, kolon kanseri HCT_116, COLO 205, lösemi SR, HL-60(TB); **6b**'nin ise melonoma SK-MEL-5, santral sinir sistemi SF-295, kolon kanseri COLO-205, HCT-H6, akciğer kanseri NCI-H522, lösemi SR, HL-60B (TB) hücre tiplerine karşı yüksek inhibisyon değerleri gösterdiği ve sonuçların tekrarlanabilir olduğu bulunmuştur. **5a-e**, **6a-b**, **7a-b** ve **8a-b**'nin antioksidan aktiviteleri 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil serbest radikal giderici, ABTS radikal katyonu kullanılarak total radikal antioksidan potansiyeli (TRAP) ve (ferri iyonu redükleme antioksidan potansiyeli) FRAP deneyleri uygulanarak incelenmiştir. Sonuçlar 80 mM de **5a**, **5b** ve **7b**'nin, özellikle **5a**'nın yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: İndol-2-karbohidrazid, 4-tiyazolidinon, indoliltiyazolidinon, antikanser aktivite, antioksidan aktivite.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje No.** T-721 / 30062005

ABSTRACT

Gürbüzel Kazan F. Synthesis and Evaluation of Some New 1H-Indole-2-Carbohydrazide Derivatives, University of İstanbul, Institute of Medical Sciences, Pharmaceutical Chemistry Department, PhD Thesis, İstanbul. 2008.

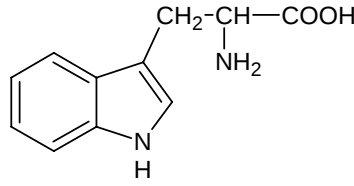
In this study 3-phenyl-5-iodo/chloro-N-[4-substituted phenylmethylene]-1H-indole-2-carbohydrazides (**5a-e**; **6a-h**) and 3-phenyl-5-iodo/chloro-N-[4-oxo- 2- substituted phenyl-1,3-thiazolidine-3-yl]- 1H – indole -2-carboxamides (**7a-e**; **8a-h**) were synthesized. Their antiviral, anticancer and antioxidant activities were investigated. 4-iodo/chlorobenzendiazonium chloride was reacted with ethyl 2-benzyl-3-oxobutanoate to afford ethyl 2-benzyl-2-(4-iodo/chlorophenylhydrazono)acetate (**2A/2B**). These compounds were cyclized to ethyl 5-iodo/chloro-3-phenyl-1H-indole-2-carboxylate (**3A/3B**) by the Fischer indole procedure. Reaction of **3A/3B** with hydrazine hydrate yielded 5-iodo/chloro-3-phenyl-1H-indole-2-carbohydrazide (**4A/4B**). Condensation of **4A/4B** with aromatic aldehydes gave **5a-e** and **6a-h**. **7a-e** and **8a-h** were obtained by the reaction of **5a-e** and **6a-h** with mercaptoacetic acid. Mechanism of the reactions were discussed and the structures were confirmed by elemental analysis, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT), HSQC, HMBC and APCI (+) mass spectral data. Compounds were tested for antiviral activity against selected DNA and RNA viruses in MDCK, CRFK, Vero, HELL, HeLa cells but no significant antiviral activity was found. **5a** and **6b** were evaluated for anticancer activity against 60 cancer cell lines at NCI. **5a** exhibited high activity against breast cancer NCI/ADR-RES, over cancer OVCAR-3, melanoma SK-MEL-5, colon cancer HCT_116, COLO 205 and leukemia SR, HL-60(TB); **6b** showed highest activities against melanoma SK-MEL-5, central nervous system SF-295, colon cancer COLO-205, HCT-H6, breast cancer NCI-H522, leukemia SR and HL-60B (TB). Results were found reproducible. **5a-b**, **6a-b**, **7a-b**, **8a-b** were screened for antioxidant activities using 2,2-diphenyl-1-picriylhydrazyl (DPPH) free radical scavenging, trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assay with ABTS radical cations and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays. **5a**, **5b** ve **7b** showed remarkable antioxidant activity at 80 mM dose.

Keywords: Indol-2-carbohydrazide, 4-thiazolidinone, indolylthiazolidinone, anticancer activity, antioxidant activity.

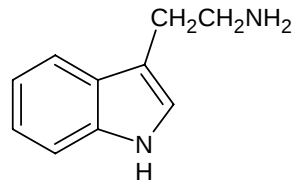
The present work was supported by the Research fund of İstanbul University, **Project No.** T-721 / 30062005

GİRİŞ VE AMAÇ

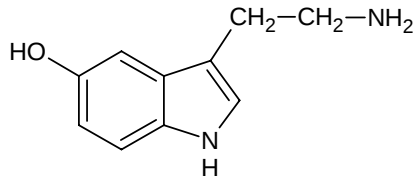
İndol türevleri doğada en fazla bulunan heterosiklik bileşikler arasındadır. Canlıların yapı taşlarından triptofan 2-amino-(3-(1*H*-indol-3-il)-propanoik asid, triptamin 2-(1*H*-indol-3-il)etanamin, serotonin 3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-5-ol, melatonin (N-[2-(5-metoksi-1*H*-indol-3-il)etil]asetamid) önemli indol türevlerindendir.



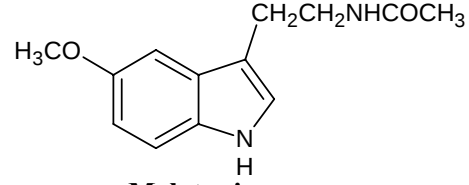
Triptofan



Triptamin



Serotonin

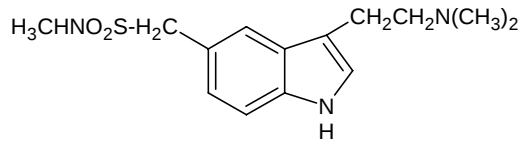


Melatonin

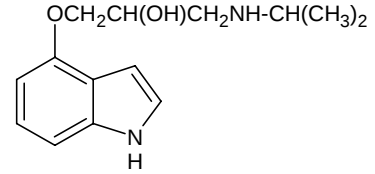
Triptamin, serotonin, melatonin gibi indolaminler radikal tutucu antioksidan etki gösterirler. Serbest radikallerden kaynaklanan oksidatif stresin kanser, ateroskleroz, beyin kanaması, romatoid artrit, nörodejenarasyon, diyabet gibi birçok hastalıkta önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Son yıllarda insan sağlığını korumak amacıyla antioksidan etkili bileşikler üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Doğal indol türevleri arasında kanser tedavisinde kullanılan vinkristin, vinblastin, mitomisin, eliptisin sayılabilir.

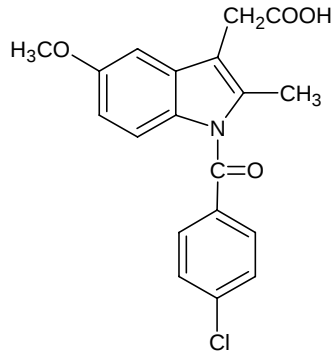
İndol türevlerinin farklı biyolojik aktiviteler göstermesi, indollerin farmasötik önemini arttırmıştır. İndoller, birçok reseptör ile etkileşebilirler. İlaç olarak kullanılan sentetik indol türevleri arasında antienflamatuvar etkili indometasin, migren tedavisinde kullanılan sumatriptan, β -adrenerjik bloker pindolol, nonnükleosid revers transkriptaz enzim inhibitörü delavirdin, atevirdin sayılabilir.



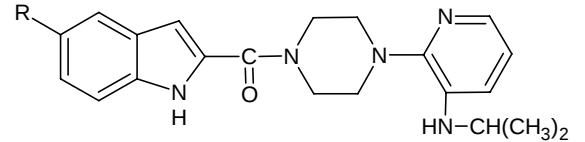
Sumatriptan



Pindolol



Indometasin



R=OCH₃
R=NHSO₂CH₃

Atevirdin
Delavirdin

Ayrıca İndol-2-karboksamid türevlerinin apoptosis (hücre intiharı) indükleyici etkisi bulunmuştur.

İndol türevleri bu özellikleri nedeniyle halen üzerinde çok çalışılan bileşikler arasındadır . İndol çekirdeği farklı heterosiklik halka sistemleri veya gruplarla modifiye edilerek oluşturulan yeni bileşiklerin biyolojik etkileri araştırılmaktadır.

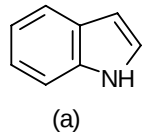
Tiyazolidinon türevlerinin antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiviral, antikonvulsan, antiproliferatif, antidiyabetik etkileri üzerinde araştırmalar yürütülmektedir.

Bu çalışmada indol ve tiyazolidinon türevleri ile ilgili araştırmalarımızın devamı olarak 3-fenil-5-iyodo/kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazidin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan 3-fenil-5-iyodo/kloro-1*H*-indol-2-hidrazid hidrazonları ve bu bileşiklerin merkaptasetik asid ile reaksiyonundan yeni bileşiklerin sentez edilmesi, yapılarının aydınlatılması, antioksidan, antikanser ve antiviral etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

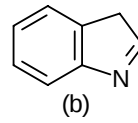
2.GENEL BİLGİLER

2.1. İndol ve Sübstitüe İndol-2-Karboksamid Türevleri

İndol (benzo[b]pyrole) benzen ve pirol halkalarının kondensasyonu ile oluşan heteroaromatik bir bileşiktir.

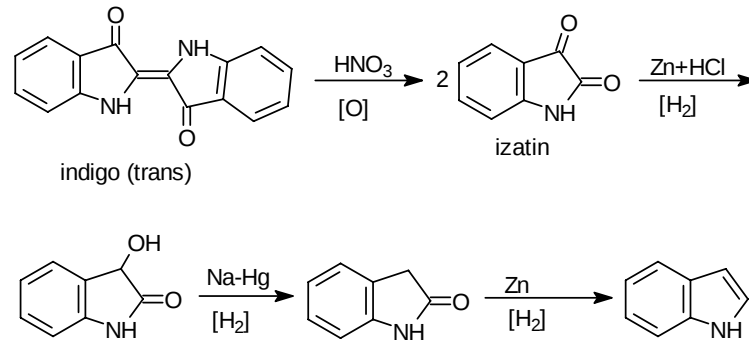


1H-indol



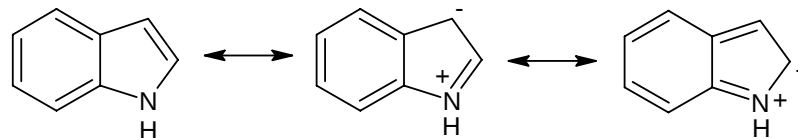
3H-indol

a ve b şeklinde iki yapı olarak gösterilebilir. İlk kez 1866'da Bayer tarafından bitkisel kaynaklı bir madde olan indigonun nitrik asit ile reaksiyonundan kazanılmıştır (1).

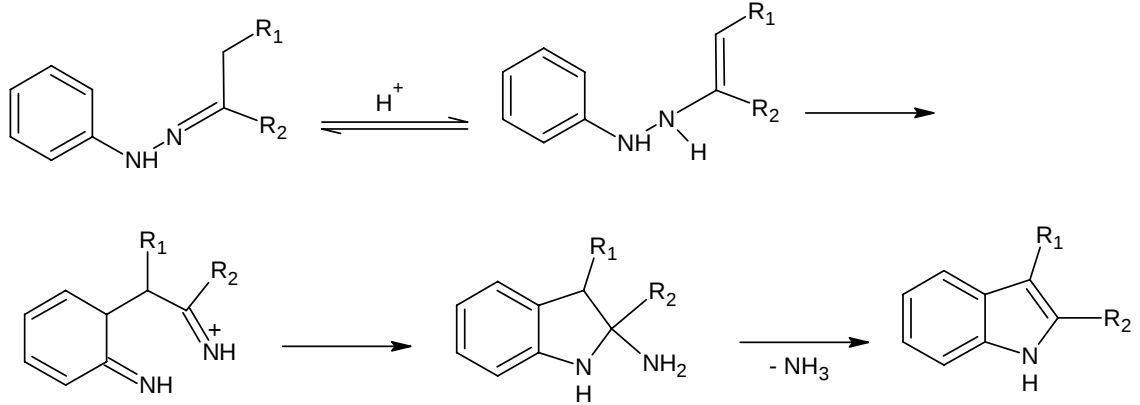


İndol triptofan'ın bakteriler tarafından bozunma ürünü olarak da oluşur. Doğal olarak insan feçesinde bulunur. Kötü kokulu bir bileşiktir. Çok seyreltik çözeltileri parfümeride kullanılır. Maden kömürü katranında da bulunur.

İndol aromatik bir bileşiktir. Naftalen ile isoelektroniktir. Heterosiklik azot, π elektronundan ikisini sağlar. Pirolda olduğu gibi indol de zayıf asidiktir ($\text{pK}_a=16.7$). N' sübstitüsyonu genellikle baz katalizlenmiş işlemlerle gerçekleştirilir.

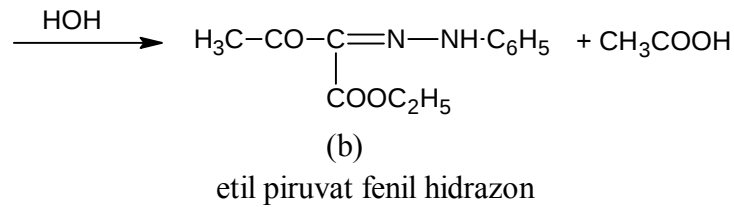
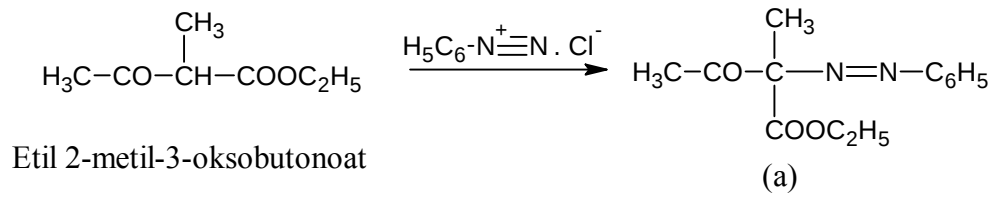


İndol türevlerinin sentezinde en çok kullanılan yöntemlerden Fischer-İndol reaksiyonunda enolize olabilen N-arilhidrazonlar indole dönüştürülür (2,3).



N-arilhidrazonlar genellikle arilhidrazinlerin enolize olabilen bir keton ile reaksiyonundan hazırlanır. Aril hidrazinler aril diazonyum tuzlarının redüksiyonu ile oluşturulabilir. Ayrıca aril diazonyum tuzları Japp-Klingeman reaksiyonu ile doğrudan hidrazonlara dönüştürülür (4).

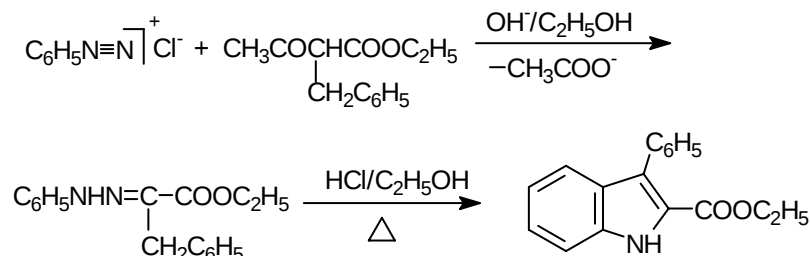
Bu reaksiyonda aktif metilenil ve metinil bileşikleri asidik veya bazik ortamda diazonyum tuzları ile kenetlenir (a) azo yapısı oluşur.



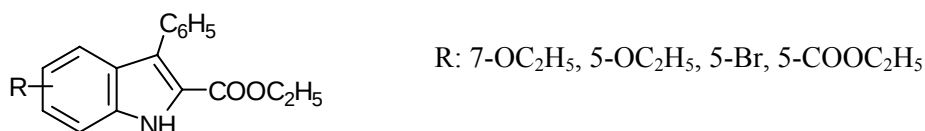
Kenetleme ürünü dayanıksızdır ve hızla solvalize uğrar. İkinci aşamada yapıdan bir grup ayrılır ve azo yapısı hidrazona dönüşür (b) (5).

2.2. Sübstitüe İndol-2-Karbohidrazid ve Türevleri

Etil 3-fenilindol-2-karboksilat ilk kez 1927 de Manske ve ark. tarafından sentez edilmiştir (6).



1938 de Gordon ve ark. Japp-Klingeman ve Fischer İndol yöntemlerini kullanarak etil indol-2-karboksilat türevlerini hazırlamışlardır (7).

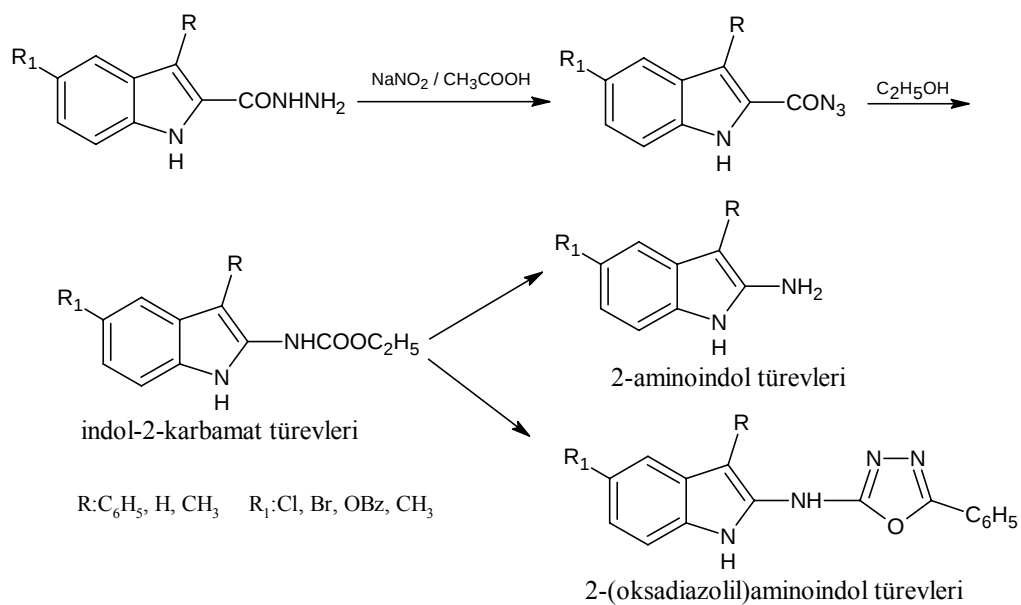


Etil 5-kloro-3-fenilindol-2-karboksilat ilk kez Yamamoto ve ark. tarafından Japp-Klingeman ve Fischer indol sentezi yöntemleri ile hazırlanmıştır (8).

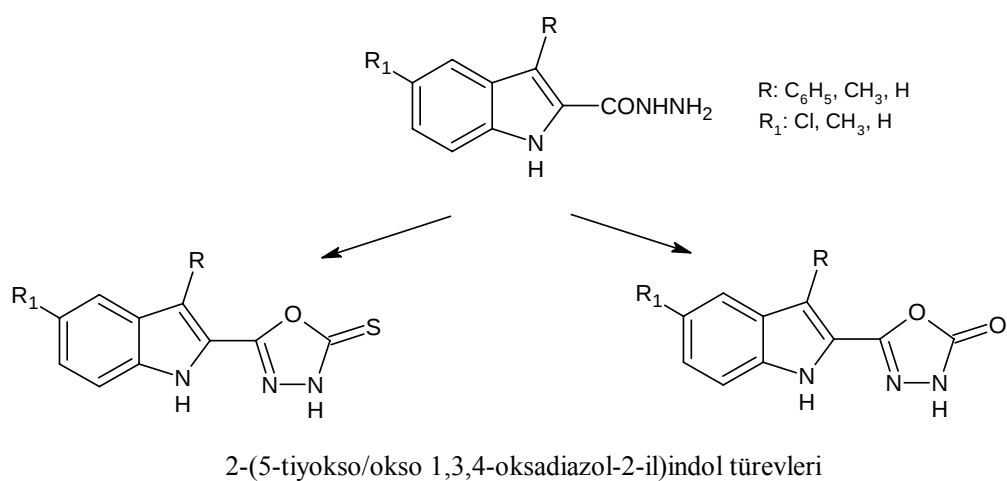
1972 de Inaba ve ark. 3-fenil-5-kloroindol-2-karbohidrazid'i siyanamid ile etkileştirerek guanidin artığı taşıyan bileşikler elde etmişlerdir (9).

Hiremath ve ark. İndol-2-karbohidrazid türevlerini hazırlamışlar ve bundan hareketle 2-aminoindol (10), oksadiazolilindol (11), tetrahidroindolo[4,5-b][1,3]benzodiazepin-6-on (12) olarak tanımladıkları türevleri sentez etmişlerdir.

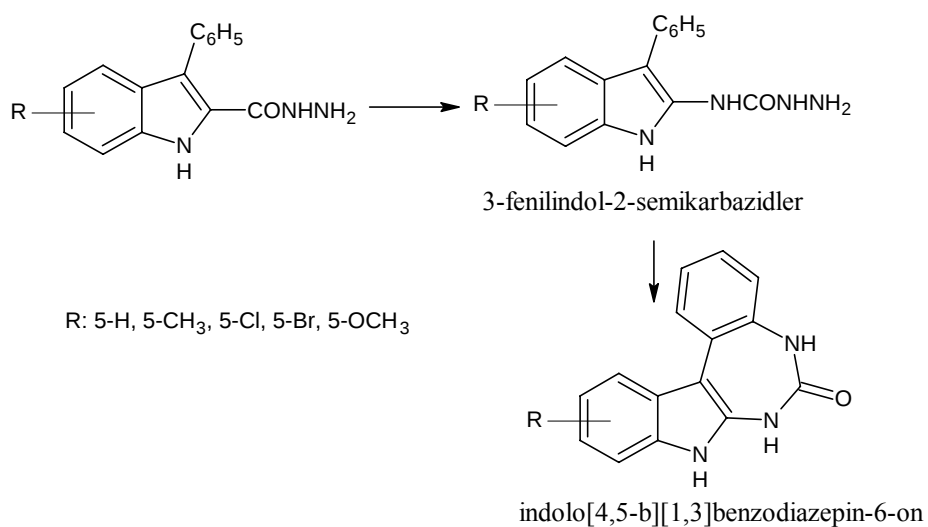
Araştırmacılar tüm bileşiklerde *E.coli* ve *S.aureus*'a karşı antibakteriyel etki araştırmışlardır. Hidrazid türevlerinin *S.aureus*'a, karbamat ve semikarbazidlerin 5-CH₃ sübstitüe türevlerinin *E.coli*'ye karşı en yüksek etkiyi gösterdiğini belirtmişlerdir.



(10)

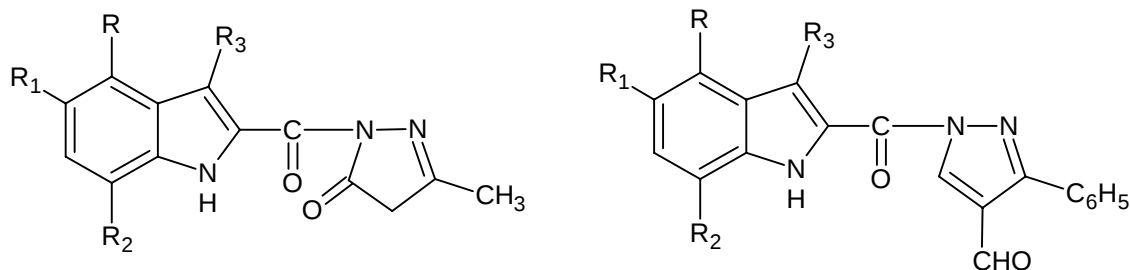


(11)

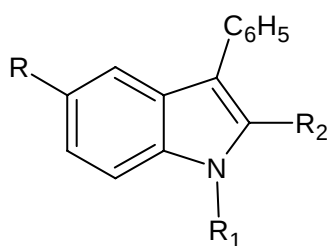


(12)

Hiremath ve ark. bu alanda devam eden çalışmaları kapsamında indol-2-karbohidrazidden hareketle pirazolinon ve pirazol halka sistemlerini oluşturmuşlardır (13).

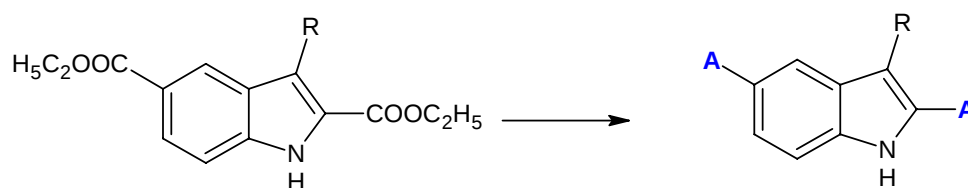


Ergenç ve ark. Japp-Klingeman ve Fischer İndol yöntemleri yardımıyla asetil 5-sübstitüe-3-fenilindol-2-karboksilat türevlerini elde etmişlerdir. 5-sülfonamido sübstitüe türevin önce hidrazin hidratla reaksiyonundan 2-karbohidrazid, sonra aseton ile reaksiyonundan hidrazon türevlerini kazanmışlardır (14).

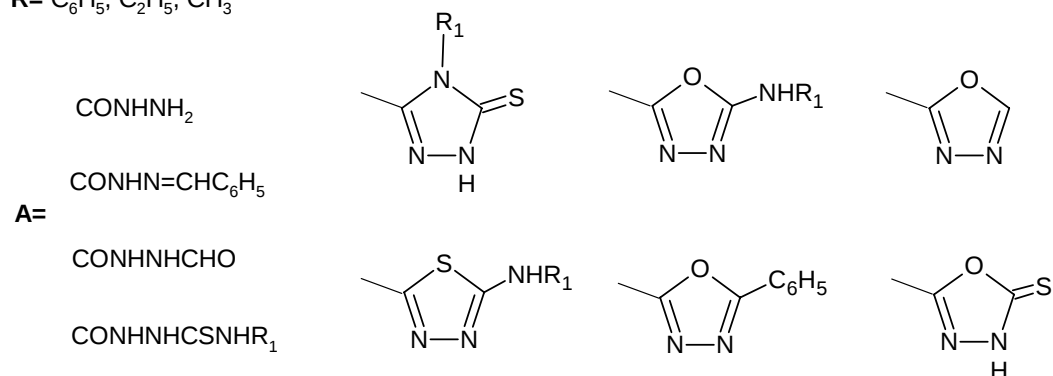


Madde	R	R ₁	R ₂
1	COOH	H	COOC ₂ H ₅
2	SO ₂ NH	H	COOC ₂ H ₅
3	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	COOC ₂ H ₅
4	SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	COOC ₂ H ₅
5	SO ₂ NH ₂	H	CONHNH ₂
6	SO ₂ NH ₂	H	CONHN=C(CH ₃) ₂

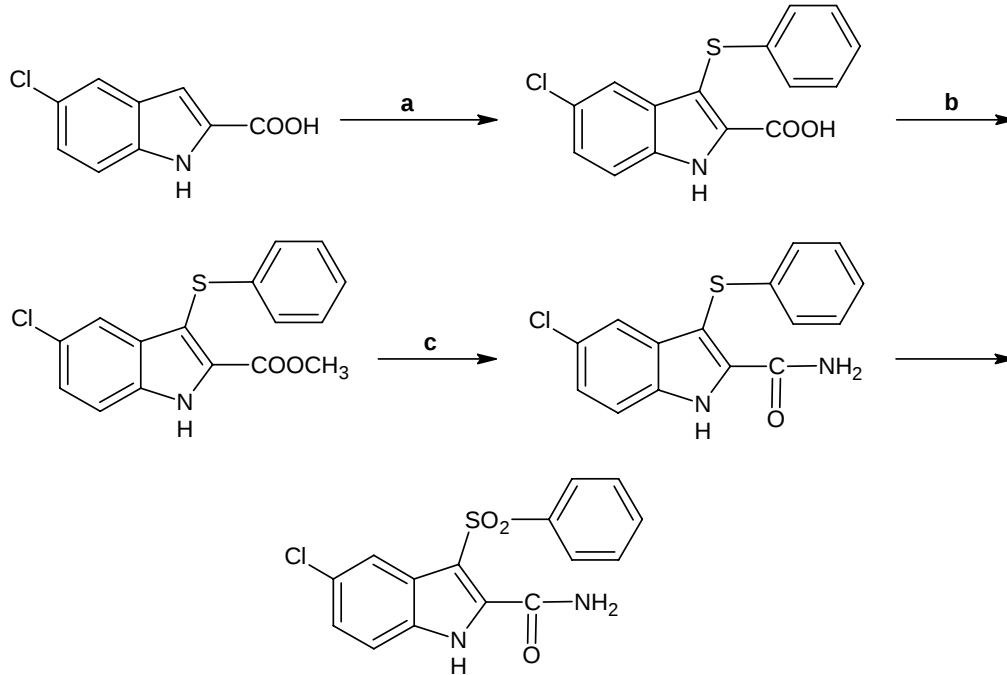
Hiremath ve ark. dietil 3-sübstitüe-indol-2,5-dikarboksilatlardan hareketle aşağıdaki bileşikleri elde etmişlerdir (15).



R= C₆H₅, C₂H₅, CH₃



Williams ve ark. 5-kloro-3-(fenilsülfonil)indol-2-karboksamidin non-nükleosid HIV-1 Revers transkriptaz inhibitörü olduğunu kaydetmişlerdir (16).

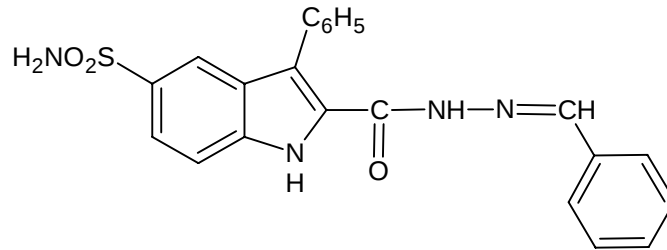


(a) NaH, PhSSPh, DMF 50°C

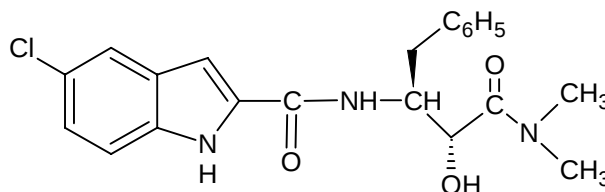
(b) (Trimetilsilil)diazometan

(c) (Benzotriazol-1-iloksi)tris(dimetilamino)fosforyumheksaflorofosfat BOP reaktifi

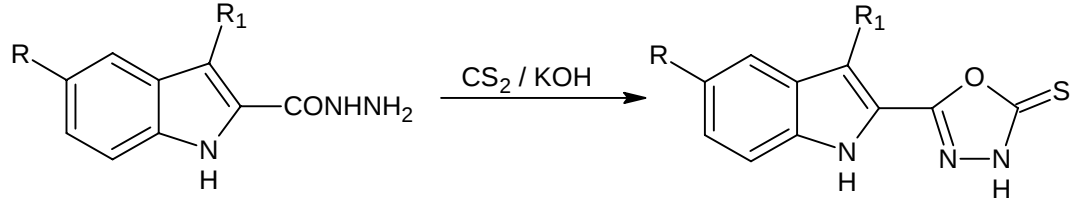
Ergenç ve ark. 1998 yılında 3-fenil-5-sülfonamidoindol türevlerinin bazılarının antidepresan etki gösterdiğini belirtmişlerdir (17).



Martin Hoover ve ark. 1998'de yaptıkları 2 yayında 5-kloro-N-[3-(dimetilamino)-2-hidroksi-3-okso-1-(fenilmetil)propil]-1H-indol-2-karboksamid'in glikojen fosforilaz enzim inhibitörü olarak etki gösterdiğini ve kan şekerini düşürdüğünü belirtmişlerdir (18,19).



Patil ve Biradar Fischer indol reaksiyonu ile elde ettikleri 3,5-disübstitüeindol-2-karboksilat ve indol-2-karbohidrazidlerden oksadiazolilindol türevlerini hazırlamışlar ve antibakteriyel, antihelmintik ve oksitoksik aktivitelerini incelemişlerdir.

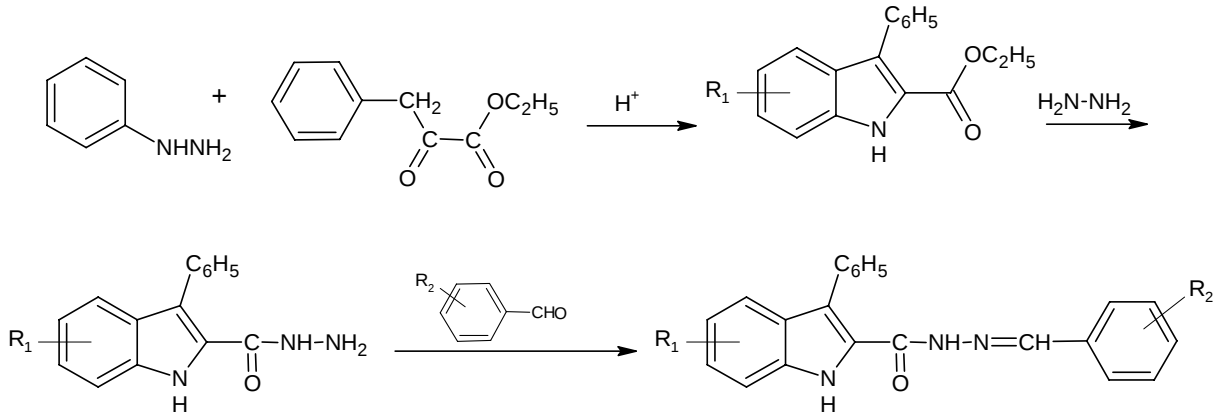


R : CH₃, Br, Cl, OCH₃

R₁: C₆H₅, CH₃

Bileşiklerin bazılarının standartlardan (Gentamisin, piperazin sitrat, oksitoksin) daha iyi antibakteriyel, antihelmintik ve oksitosik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (20).

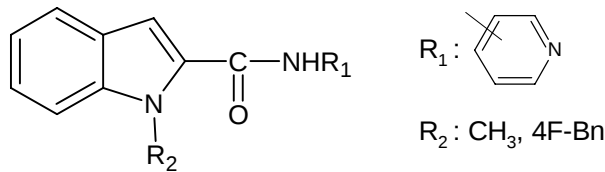
Bamaung ve ark. 3- ve/veya 5-sübstitüeindol-2-karbohidrazidlerin ve aromatik aldehidlerle kondensasyon ürünlerinin angionesis (yeni kan damarlarının oluşması) kaynaklı hastalıkların tedavisinde etkili olduğunu bulmuşlardır (21).



R₁ : H, F, Br, OCH₃

R₂ : H, X, NO₂, OCH₃, CN

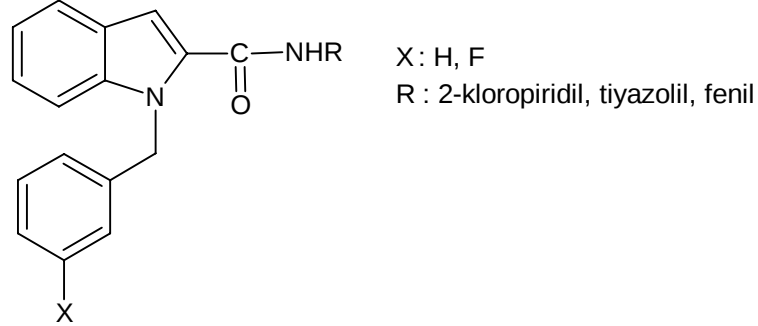
Breteche ve ark. N-sübstitüe-(indol-2-il)-karboksamid yapısındaki bileşiklerin antiinflamatuvar etkisini araştırmışlardır (22).



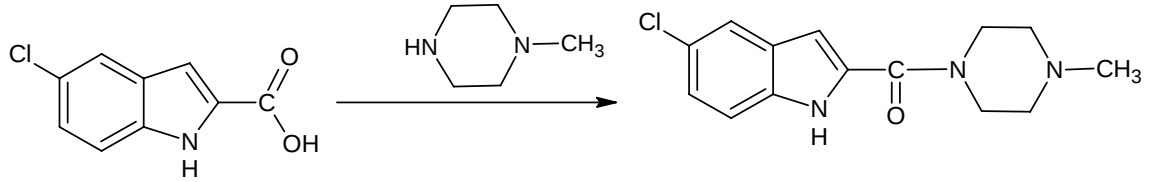
R₁ :

R₂ : CH₃, 4F-Bn

Ölgen ve ark. indol-2-karboksamid türevlerinin siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü etkilerini incelemişler 3 bileşiğin oldukça aktif olduğunu belirtmişlerdir (23).

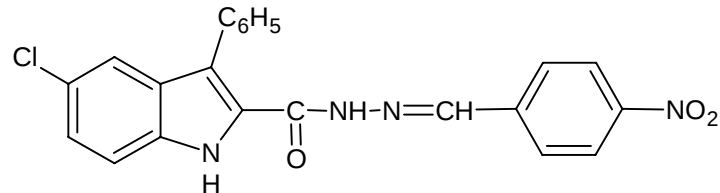


Jablonowski ve ark. 2003 yılında 5-kloroindol-2-karboksilik asidin N-metilpiperazin ile reaksiyonundan hazırladıkları bileşiğin H₄ reseptör antagonisti aktivite gösterdiğini saptamışlardır (24).

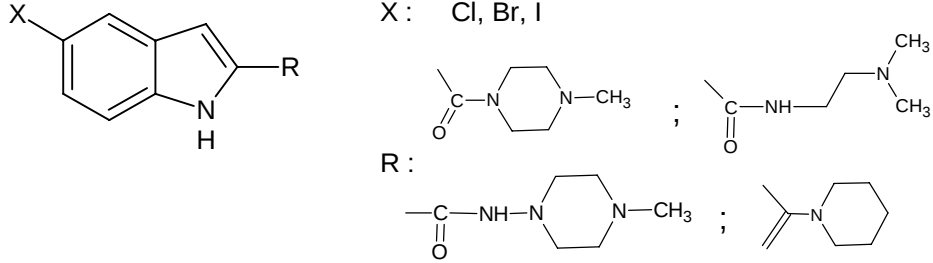


Cai ve ark. 2004 yılında yayınlanan patent çalışmasında indol-2-karboksilik asid (süstitübenziliden)hidrazid türevlerinin caspas aktivatör ve apoptosis indükleyici etkilerini saptamışlardır (25).

Daha sonra aynı araştırmacılar patent ile tanımladıkları bileşiklerin yapı-aktivite çalışmaları sonucunda indolde 3-konumunun apoptotik aktivite için önemli olduğunu ve 5-kloro-3-fenil-1H-indol-2-karboksilik asid-(4-nitrobenziliden)hidrazid'de caspas aktivasyonunun 3-metil türevine kıyasla 20 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir (26).

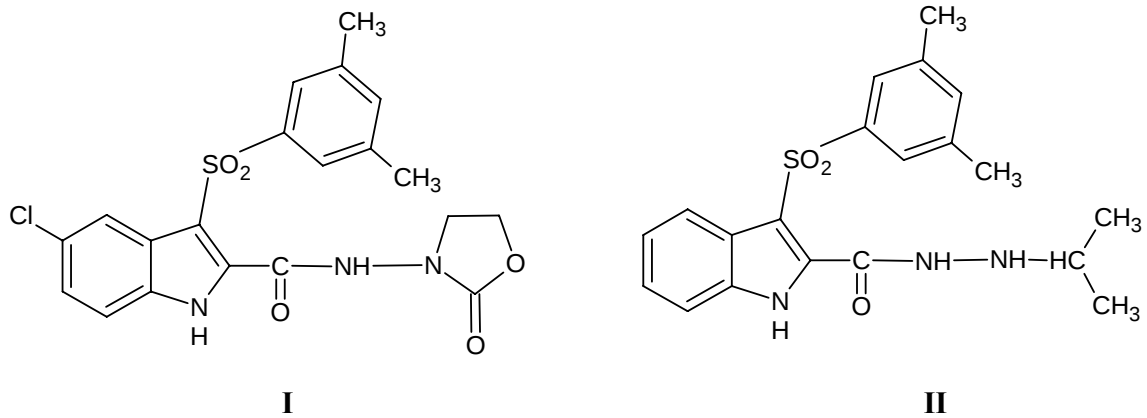


2004 yılında Terzioğlu ve ark. literatürde H₄R antagonisti olarak tanımlanan 5-kloro-2-(4-metil-1-piperazinilkarbonil)-1*H*-indol bileşiğinde (24) 5- ve 2- konumunda sübstitüent değişiklikleri yaparak H₄R antagonisti etkilerini incelemişlerdir (27).



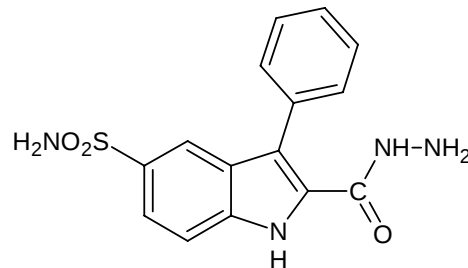
Sübstitüent değişikliklerinin etkiyi güçlendirmedeğini gözlemlemişlerdir.

Ragno ve ark. indolilarilsülfon ve indol-2-karboksamid yapısında bileşiklerin 3D-QSAR modelleme sonucunda anti HIV-1 etki gösterecek bileşikler belirlenmiştir.



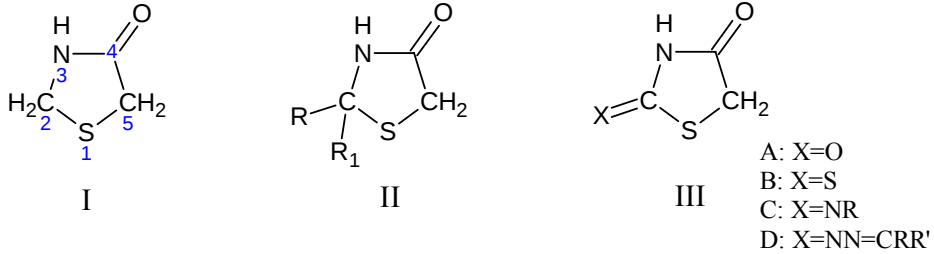
Sentezini yaptıkları I ve II yapısında bileşiklerin güçlü HIV-1 antagonisti olduğunu bildirmişlerdir (28).

Güzel ve ark. 3-fenil-2-hidrazinokarbonil-1*H*-indol-5-sülfonamid'in 12 farklı tip memeli karbonik anhidraz (CA) isoformu üzerinde inhibitör etkisini incelemişlerdir. Bileşiğin CAI ve CAII üzerinde güçlü inhibitör etkisi olduğunu belirtmişlerdir (29).



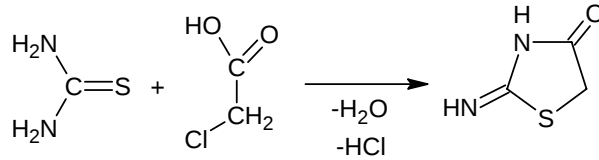
2.3. 4-Tiyazolidinonlar Hakkında Genel Bilgiler

4-Tiyazolidinonlar 4-konumunda karbonil grubu taşıyan tiyazolidin türevleri olup 2-, 3-, 5- konumlarında değişik sübstitüentler taşırlar.

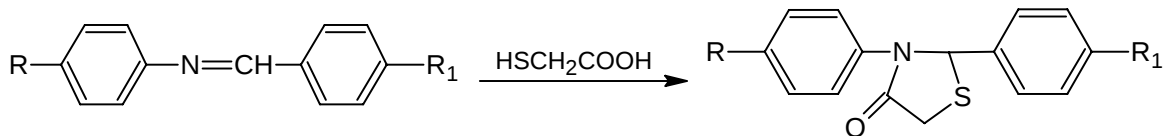


Molekülün yapısı ve özellikleri en büyük farkı 2-konumunda taşıdığı gruba göre gösterir. Değişik grupların sübstitüsyonu sonucunda 2-alkil/aril tiyazolidinon (II), 2,4-tiyazolidindion (IIIA), 2-tiyokso-4-tiyazolidinon (IIIB, rodanin), 2-imino-4-tiyazolidinon (IIIC, psödohidantoin) yapısında bileşikler elde edilebilir.

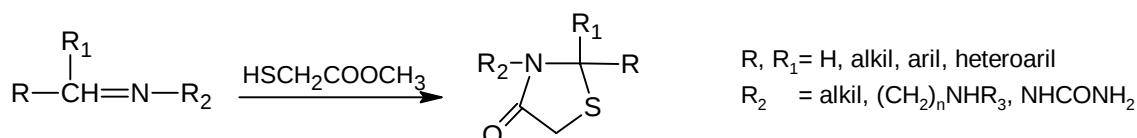
Literatürde bu yapıdaki ilk bilgiler 2-imino-4-tiyazolidinon (psödohidantoin) yapısındaki bileşiklerle ilgilidir (30) ve 1873 de tiyoüre ve kloroasetik asitten hareketle hazırlanmıştır.



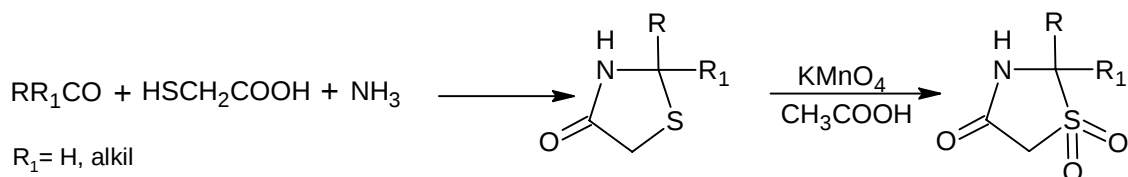
Tez kapsamında bileşiklerimize benzer yapılarla ilgili ilk kayıtlar 1947 yılında Erlenmeyer ve Oberlin'in aromatik aminlerin aromatik aldehydlerle reaksiyonundan kazandıkları Schiff bazlarına merkaptoasetik asit katımı ile 4-tiyazolidinon yapısında tüberkülostatik etkili bileşikleri elde ettikleri çalışmadır (31).



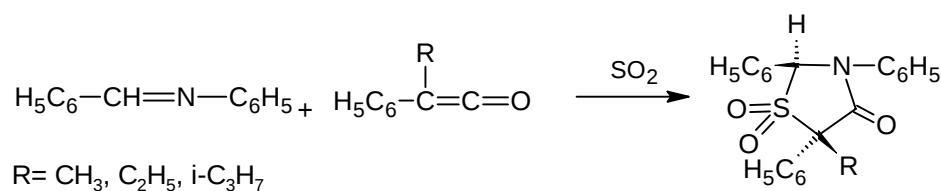
Aynı yıl Surrey benzer reaksiyon ile aromatik halkada farklı substitüentler taşıyan 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevlerini sentez etmiştir (32, 33). Troutman ve Long ise merkaptasetik asid esterlerini kullanarak antikonvülsan etkili 2-aril/ heteroaril-3-alkilaminoalkil-4-tiyazolidinonları (34), Surrey ise 2-aril-3-alkilaminoalkil-4-tiyazolidinonları (35) ve semikarbazonların merkaptasetik asidle reaksiyonundan 2,2-dialkil/aril-3-üreido-4-tiyazolidinonları (36) elde etmiştir.



1954'de Surrey ve Cutler amonyak, amonyum asetat veya amonyum karbonat kullanarak çeşitli aldehidlerin veya ketonların merkaptasetik asidle reaksiyonundan elde ettikleri 2-halofenil-4-tiyazolidinonları oksitleyerek oluşturdukları 1,1-dioksit türevlerinde amebisid etki saptamışlardır (37).

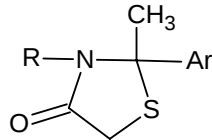


Decazes ve arkadaşları süstitüe keten ve benzalanilinin sıvı kükürtdioksit ile verdiği reaksiyonundan elde ettikleri N-fenil-2,5-disüstitüe-4-tiyazolidinon-1,1-dioksit türevlerinin yapısını X-ışınları kristalografisi ile aydınlatmışlardır (38).

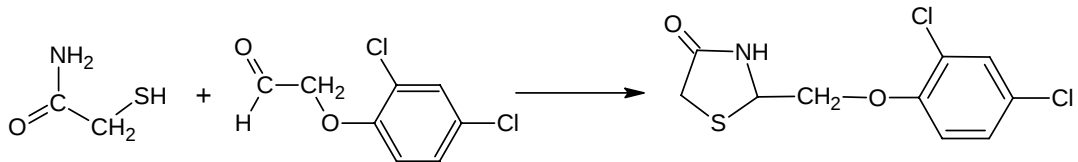


Literatürde aldehid veya ketonların -iliden türevlerinin merkaptasetik asid türevleri ile reaksiyonundan oluşan 4-tiyazolidinonlar üzerinde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bölümde sadece farmakolojik etki yönünden değerlendirilmiş çalışmalara yer verilmiştir.

Astik ve ark. 1975 yılında sübstitüe asetofenonlarla sübstitüe anilinleri reaksiyona sokarak oluşturdıkları Schiff bazlarının merkaptasetik asid ile (39), 1976 yılında çalışmalarının devamında ise aynı türevleri çeşitli aminlerle ve merkaptasetik asidle susuz benzenli ortamda ısıtarak 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinonları elde etmişler ve bileşiklerde zayıf Merkezi Sinir Sistemi depresanı etki bulunduğunu belirtmişlerdir (40).



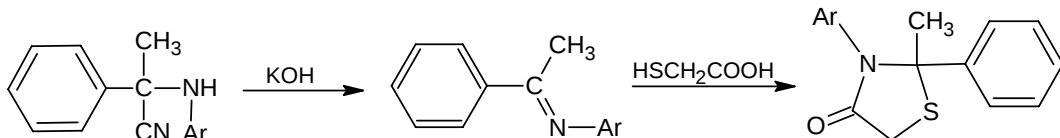
1977 yılında Pilgram ve Pollard 2-sübstitüe-3-nonsübstitüe-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri α -merkaptasetamidin aldehydlerle p-toluensülfonik asid veya bortriflorür katalizörlüğündeki reaksiyonuyla hazırlamışlardır (41).



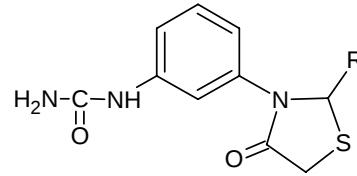
1981 yılında Osman ve ark. 4,4'-diaminodifenilsülfürlerin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan elde ettikleri Schiff bazlarını merkaptasetik asid veya kloroasetil klorür ile reaksiyona sokarak sırasıyla bistiyazolidinon veya bisazetidion türevlerini elde etmişler ve bu türevleri hidrojen peroksitle oksitleyerek karşı gelen sülfonları hazırlamışlar ve antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır (42).



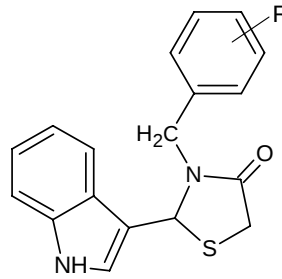
Shukla ve ark. ise aromatik aminlerin asetofenon ve potasyum siyanür ile olan reaksiyonundan elde ettikleri α -fenilamino asetonitrilleri potasyum hidroksitle etkileştirerek azometin türevlerini kazanmışlar ve bu bileşiklerin merkaptasetik asidle siklizasyonundan oluşturdıkları 2-fenil-2-metil-3-aril-4-tiyazolidinonlardan prototip seçilen iki bileşiğin iyi derecede antitüberküloz etki gösterdiğini saptamışlardır (43).



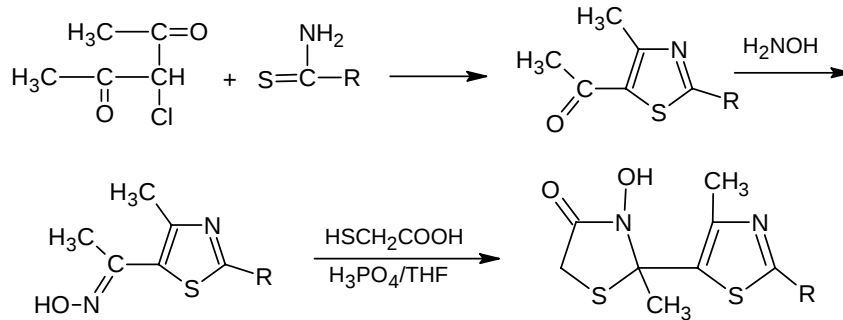
1982’de Desai ve ark. 3-aminofenilürenin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan kazandıkları Schiff bazlarını susuz benzenli ortamda merkaptasetik asitle siklize ederek 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve bileşiklerden bazılarının *E. coli* ve *S. aureus*’a karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir (44).



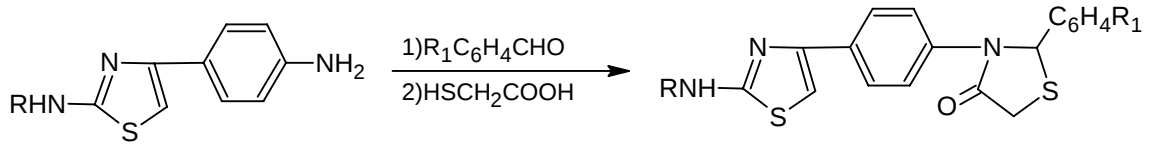
Aynı yıl Kumar ve ark. 3-(N-arilalkiliminometil)indol ve merkaptasetik asitten hareketle 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler sentezlemişler ve bileşiklerden bazılarının antiparkinson aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (45).



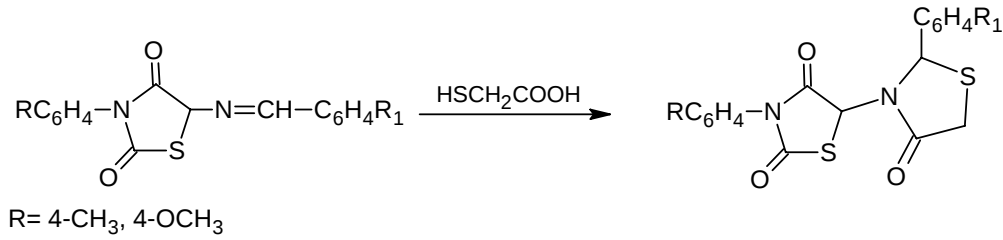
1983’de Mane ve Ingle 3-kloroasetilasetonun tiyoamid veya tiyoüre ile reaksiyonundan elde ettikleri 2-sübstitüe-4-metil-5-asetiltiyazol türevlerinin hidroksilamin ile oksimlerini oluşturmuşlar ve bu türevleri susuz tetrahidrofuranlı ortamda fosforik asitle birlikte merkaptasetik asid ile siklize ederek 3-hidroksi-4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar ve antibakteriyel etkilerini araştırmışlardır (46).



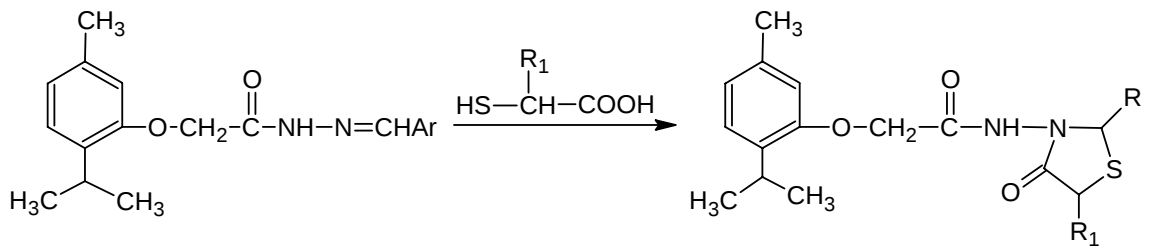
Aynı yıl yaptıkları bir diğer çalışmada 2-sübstitüeamino-4-(p-arilidenaminofenil)tiyazolün aromatik aldehydlerle oluşturduğu Schiff bazlarını benzenli ortamda merkptoasetik asitle siklize ederek 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir. Schiff bazlarının ve siklik türevlerin orta derecede fungusid etki gösterdiği bakterisid etkilerinin ise olmadığını bildirmişlerdir (47).



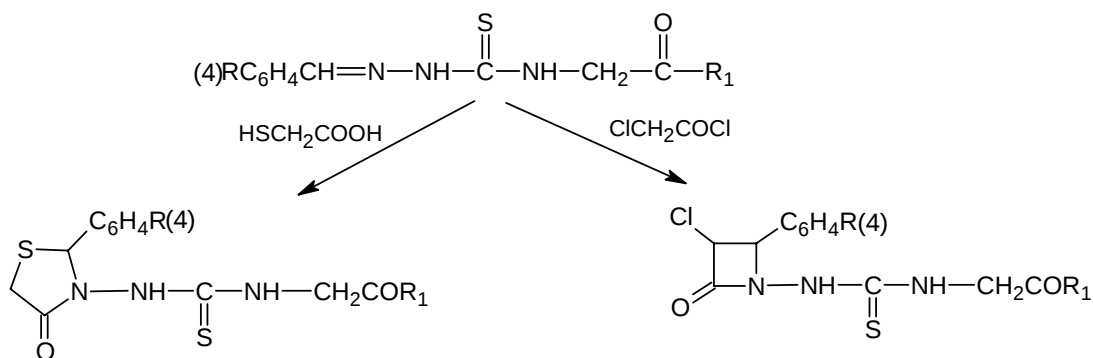
1984'de Desai ve ark. 5-amino-3-(4-metil/metoksifenil)tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin aromatik aldehydlerle oluşturdukları Schiff bazlarının merkptoasetik asitle reaksiyonundan *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkili 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (48).



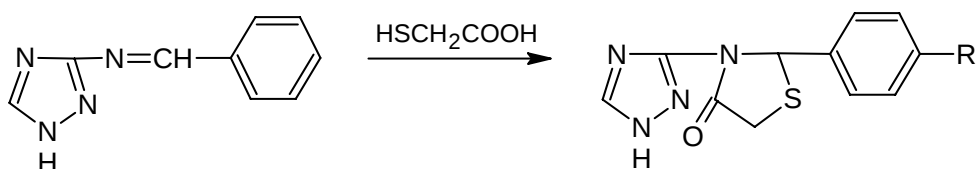
Aynı yıl Roda ve ark. N-(non)sübstitüebenziliden-2-isopropil-5-metilfenoksiasetik asid hidrazidinin merkptoasetik asid veya merkptopropionik asid ile siklizasyonundan sübstitüe 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (49).



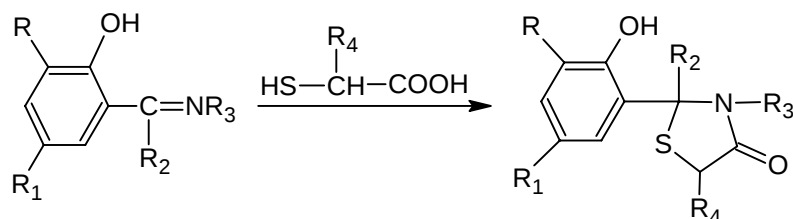
Srivastava ve ark. ise sübstitüe benzaldehidtiyosemikarbazonları merkptoasetik asid veya kloroasetil klorür ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon ve azetidinon halka sistemlerini oluşturmuşlardır (50).



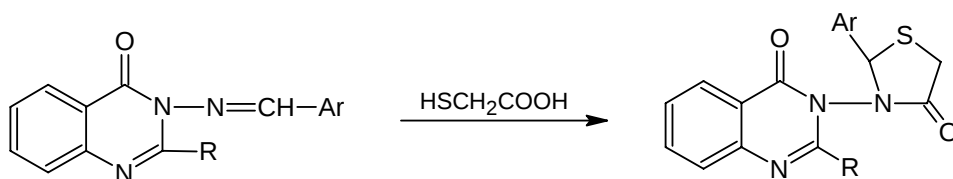
Deeb ve ark. ise aynı yıl 3-amino-1,2,4-triazolü aromatik aldehydlerle kondanse ederek elde ettikleri ariliden 3-amino-1,2,4-triazollerı kloroasetil klorür, ftalinidoasetil klorür ve merkaptasetik asid ile reaksiyona sokarak azetidinon ve 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir. Elde ettikleri bu bileşiklerde antimikrobiyal etki araştırmışlardır (51).



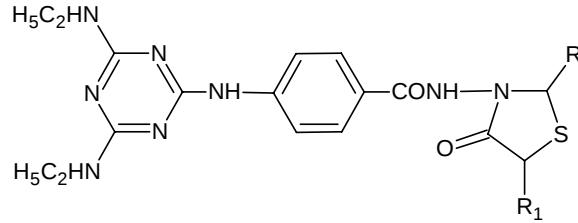
Kalaiya ve Parikh 1987 yılında değişik aromatik aminlerin süstitüe asetofenon ve benzofenonlarla reaksiyonundan oluşturdukları hidrazonları merkaptasetik asid veya merkaptosüksinik asid ile kondanse ederek 4-tiyazolidinon yapısında bakterisid etkili bileşikler elde etmişlerdir (52).



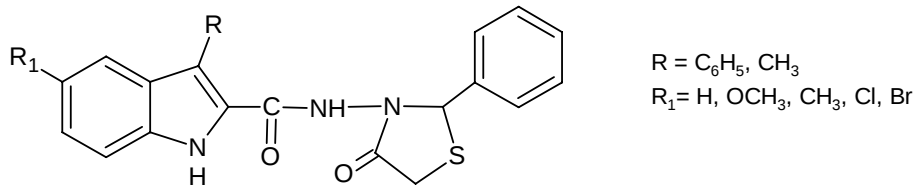
Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada Srivastava ve ark. 2-alkil-3-arilidenamino-4-kinazolinonları merkaptasetik asid ve kloroasetil klorür ile siklizasyonundan elde ettikleri 4-tiyazolidinon ve azetidinonlardan bazılarının sıçan ve farelerde belirgin antiparkinson aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. (53).



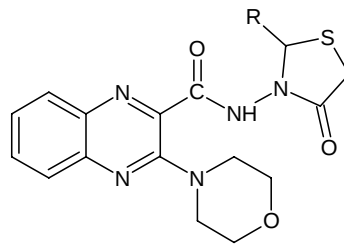
Patel ve Parekh [4-(2,4-dietilamino-s-triazin-6-il)amino] benzoilhidrazinin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan oluşturdıkları hidrazonları merkaptasetik asid ya da 2-merkaptopropionik asid ile etkileştirerek 4-tiyazolidinonları oluşturmuşlar ve kazandıkları bileşiklerde antimikrobiyal etki araştırmışlardır (54).



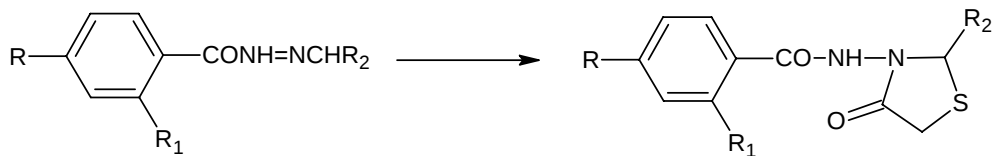
Hiremath ve ark. süstitüe indol-2-karbohidrazidlerin benzaldehid'le oluşturduğu hidrazonların merkaptasetik asid ile reaksiyonundan 3-fenil-5-süstitüe-N-[2-aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1*H*-indol-2-karboksamid yapısında bileşikler kazanmışlar ve antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (55).



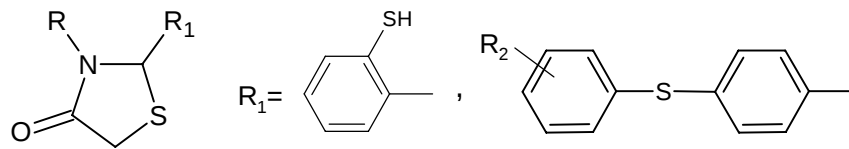
Fernandes ve Sonar 1-(2'-morfolino-3'-kinoksalinoil)-2-benzalhidrazin'leri merkaptasetik asid ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve bileşiklerden bazılarının antitüberküloz etki gösterdiğini bildirmişlerdir (56).



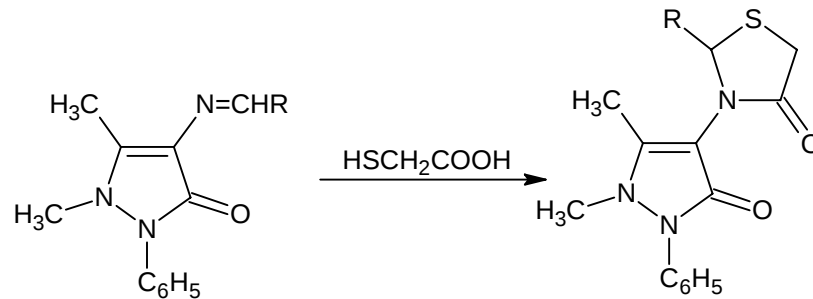
1990 yılında Dutta ve ark. 2,4-disüstitüe hidrazid ile arilalkil aldehydlerin reaksiyonundan elde ettikleri hidrazonları merkaptasetik asid ile kondanse ederek 2-aril/aralkil-3-süstitüe-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve bileşiklerde antibakteriyel aktivite araştırması yapmışlardır (57).



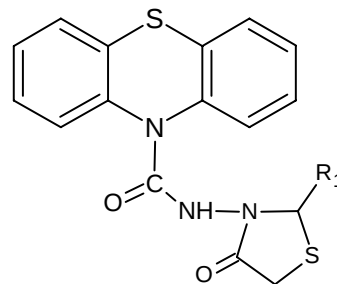
Aynı yıl Abdel-Rahman ve ark. 2-aminotiyofenolden, Edbawy ve Alshaikh 4-aminofenildisülfürden hareketle aromatik ve heterosiklik aldehydlerle kondansasyonundan elde ettikleri Schiff bazlarını merkaptoasetik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar ve bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (58, 59).



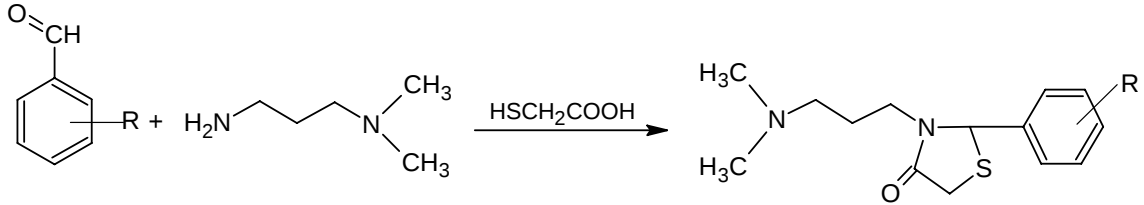
Başka bir çalışmada Al-Khamees ve ark. antinosiseptif ve spazmolitik etkili olduğunu bildirdikler 4-tiyazolidinon türevlerini 4-aminoantipirinden hareketle elde etmişlerdir (60).



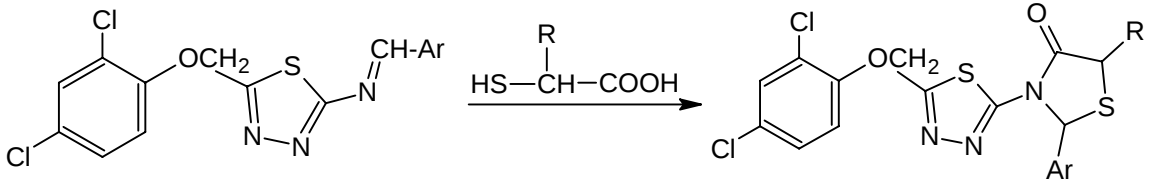
1991 yılında Hogale ve ark. fenotiyazin-10-karbohidrazidi çeşitli alifatik, aromatik ve heterosiklik aldehydlerle kondanse ederek elde ettikleri N¹⁰-arilidenhidrazinofenotiyazin yapısındaki bileşikleri merkaptoasetik asid veya kloroasetil klorür ile siklize ederek antibakteriyel ve antifungal etki gösterdiğini bildirdikleri bileşikler elde etmişlerdir (61).



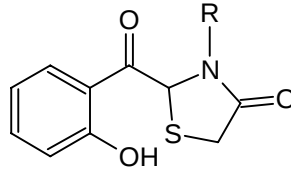
1992 yılında Diurno ve ark. 3-benziliden-N,N-dimetilpropilamin türevlerini merkaptoasetik asid ile reaksiyona sokarak 2-aril-3-[3-(N,N-dimetilaminopropil)]-tiyazolidin-4-on yapısında bileşikler kazanmışlar ve bu bileşiklerin bazılarının mepiraminle kıyaslanabilir düzeyde antihistaminik aktivite gösterdiklerini saptamışlardır (62).



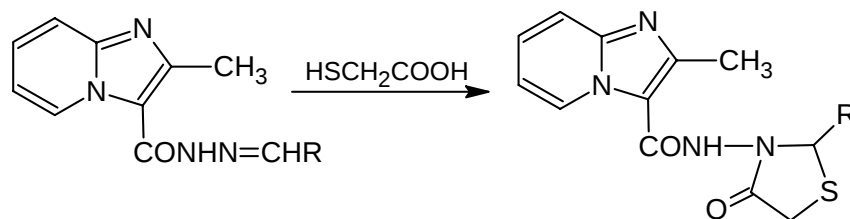
Desai ve Baxi 2-amino-5-(2',4'-diklorofenoksimetil)-1,3,4-tiyadiazol ile çeşitli aromatik aldehydlerin reaksiyonundan elde ettikleri Schiff bazlarını merkaptoasetik, 2-merkaptopropionik ve merkaptosüksinik asidlerle kondanase ederek 4-tiyazolidinonları sentezlemişlerdir ve antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (63).



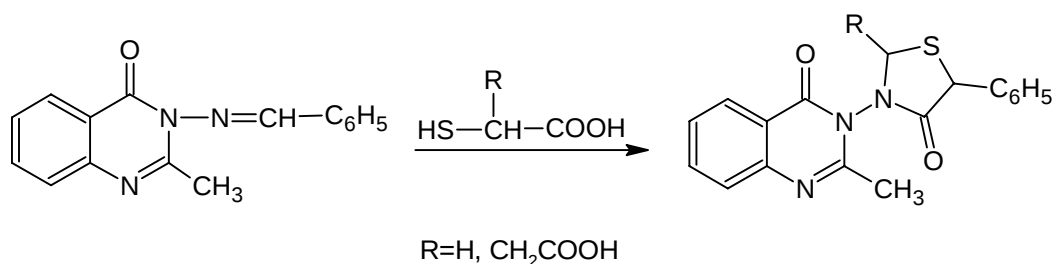
1993 yılında Udaphyay ve ark. o-hidroksifenilglioksal ve çeşitli primer aminlerin reaksiyonundan oluşturdukları Schiff bazlarını merkaptoasetik asid ile siklize ederek hazırladıkları 4-tiyazolidinon türevlerinden bazılarının *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* 'ye karşı güçlü antibakteriyel etki gösterdiğini saptamışlardır (64).



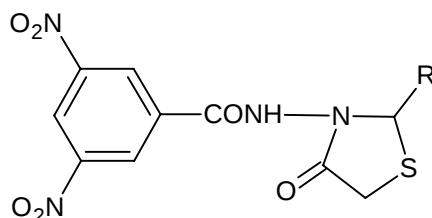
1994 yılında Cesur ve ark. 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karbohidrazidlerin aromatik aldehydlerle reaksiyonundan oluşturdukları hidrazonları merkaptoasetik asid ile kondanase ederek 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir ve bu bileşiklerden bazılarının *Candida albicans*'a karşı klotrimazol ve mikonazol ile kıyaslanabilir düzeyde antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (65).



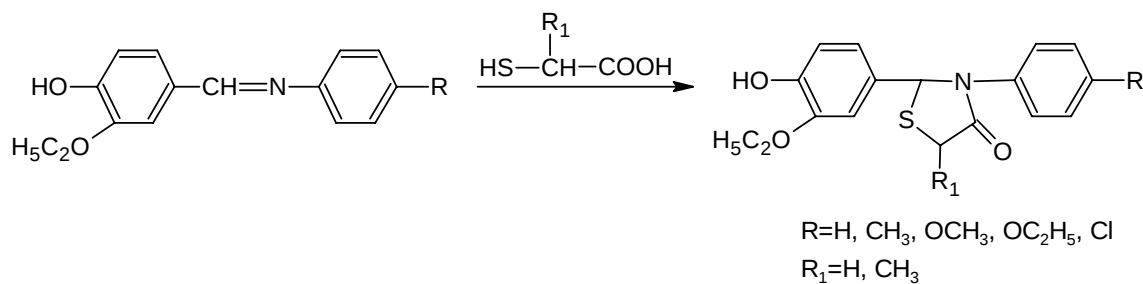
Aynı yıl Yassin ve ark. 3-amino-2-metil-4(3*H*)-kinazolinondan hareketle elde ettikleri Schiff bazlarını merkaptasetik asid ile kondanse ederek 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (66).



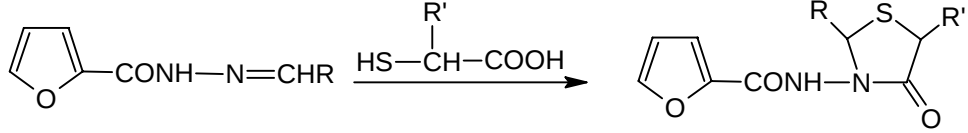
1995 yılında Kıldwai ve ark. 2-(3',5'-dinitrobenzoil)hidrazonları merkaptasetik asid ile siklokondensasyona sokarak *Aspergillus* türlerine karşı etkili bileşikler elde etmişlerdir (67).



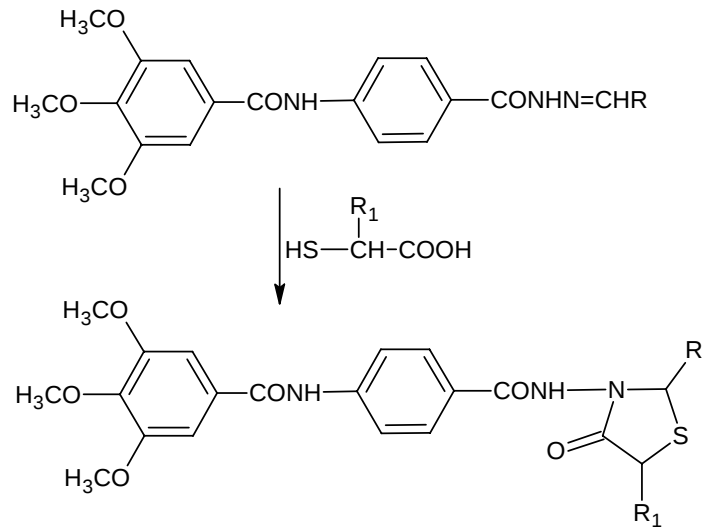
Aynı yıl Manroa ve ark. anilin, süstitüe anilinlerin 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ile reaksiyonundan elde ettikleri Schiff bazlarını merkaptasetik, 2-merkaptopropionik asid ile reaksiyona sokmuşlar ve elde ettikleri bileşiklerin antifungal aktivitelerini incelemişlerdir (68).



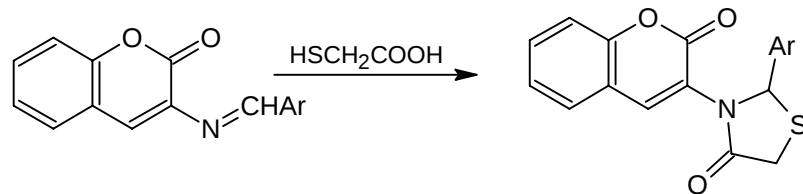
1996 yılında Çapan ve ark. N-ariliden-2-furoik asid hidrazidlerinden hareketle sentezledikleri 2-aril-3-[[2-(fural)karbonil]amino]-5-(non)süstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin antikonvülsan etkilerini araştırmışlardır (69).



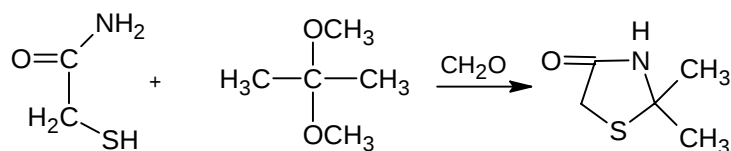
Joshi ve ark. aynı yıl N-süstitüe benziliden-4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)-benzoilhidrazinlerin merkaptasetik asid ile reaksiyonundan elde ettikleri 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella arogens*, ve *Aspergillus niger*’ e karşı antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır (70).



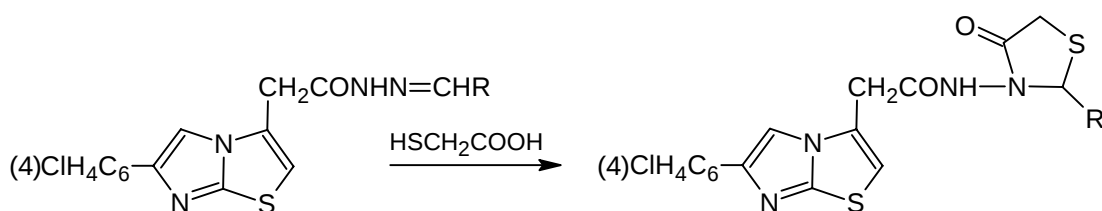
Diğer bir çalışmada Kulkarni ve ark. 3-amino-2H-1-benzopiran-2-on’un aromatik aldehydlerle reaksiyonundan elde ettikleri türevleri merkaptasetik asid ile kondanse ederek 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır. Araştırmacılar bileşiklerin bazılarında merkezi sinir sistemini deprese edici etki saptamışlardır (71).



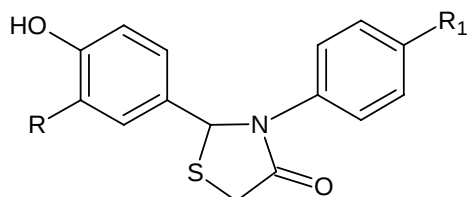
Hrib ve ark. aynı yıl merkaptasetamid ve merkaptasetik asid metil esterini kullanarak bunları sırasıyla 2,2-dimetoksiopropan ile reaksiyona sokarak 2-sübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerini hazırlamışlar ve bileşiklerin dopamin D₂, serotonin 5-HT₂ ve 5-HT_{1A} reseptörlerine affinitelerini in vitro saptamışlardır (72).



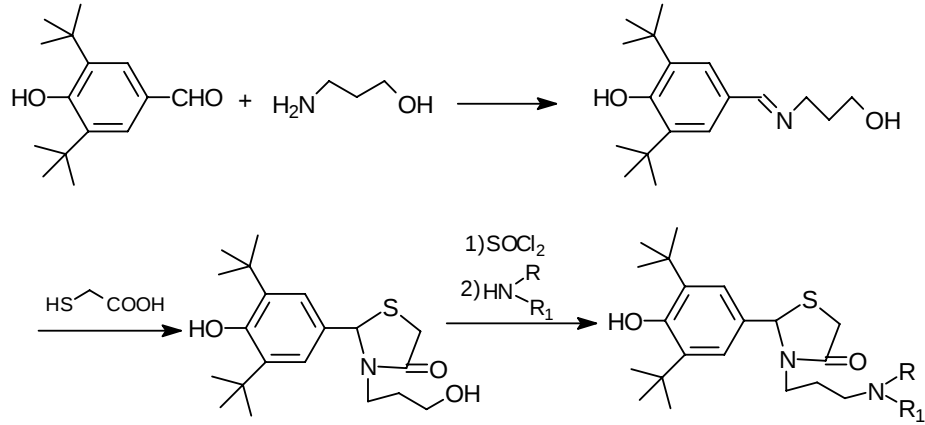
1997 yılında Ulusoy ve ark. 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemeyi amaçladıkları çalışmalarında [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazidlerini önce aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak N-ariliden türevlerini kazanmışlar sonra bu türevleri merkaptasetik asid ile kondanse etmişlerdir. Elde edilen bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir (73).



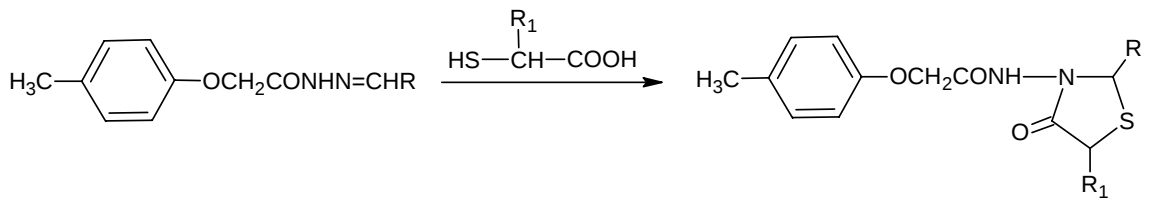
Manrao ve ark. ise sübstitüeaminofenollerden hareketle hazırladıkları Schiff bazlarının merkaptasetik asid ile siklize ederek elde ettikleri bileşiklerin çeşitli mantar türlerine karşı antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (74).



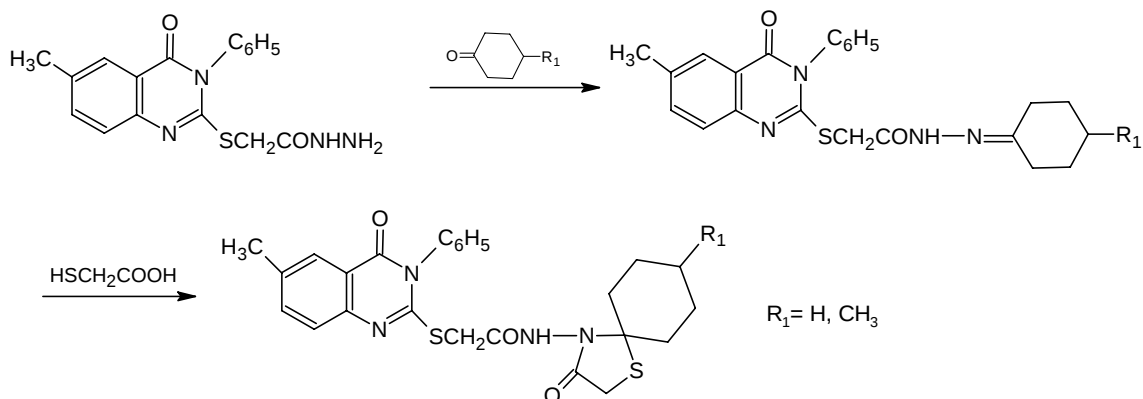
1998 yılında Kato ve ark. tarafından yürütülen çalışmada 3,5-ditersiyebutil-4-hidroksibenzaldehid ve 3-aminopropanolü susuz benzenli ortamda reaksiyona sokarak imin türevlerini elde etmişler ve bu bileşikleri merkaptasetik asid ile kondanse ederek 3-konumunda 3-hidroksipropil artığı taşıyan 4-tiyazolidinon yapısını kazanmışlardır. Bu bileşiğin tiyonil klorür/fosfortribromür ve aminlerle reaksiyonundan kalsiyum antagonist ve antioksidan etki gösteren bileşikler elde etmişlerdir (75).



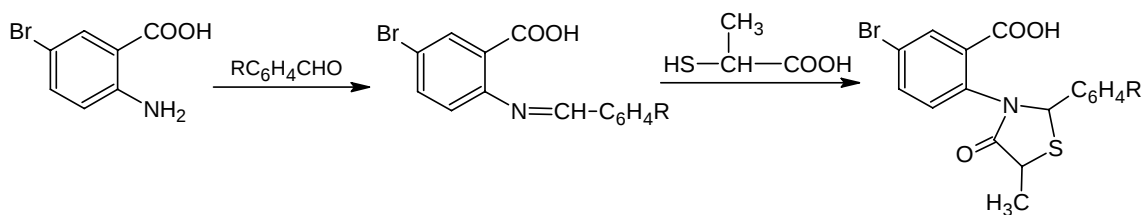
Oza ve ark. N-(non)süstitüe benziliden 2-[4-(asetilamino)fenoksi]asetik asid hidrazidlerinin merkaptasetik asid veya 2-merkaptopropionik asid ile kondensasyonundan oluşturdukları 4-tiyazolidinon türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇ Rv suşuna karşı aktivitelerini araştırmışlardır (76).



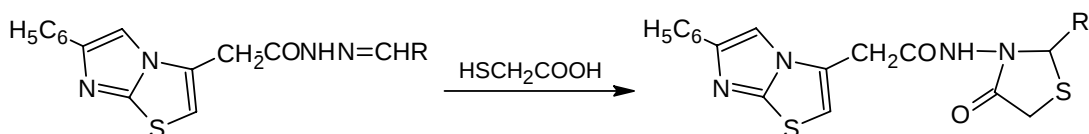
Aynı yıl Karalı ve ark. 2-(3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkaptasetik asid hidrazidi ve sikloheksanon/4-metilsikloheksanonun kondensasyonu ile elde ettikleri hidrazonları, merkaptasetik asid ile reaksiyona sokarak 8-(non)süstitüe-4-[(3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkaptasetilamino]-4-aza-1-tiyaspiro[4,5]dekan-3-on yapısında bileşikler kazanmışlardır. Bileşiklerin çoğunun *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum*’ a karşı antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (77).



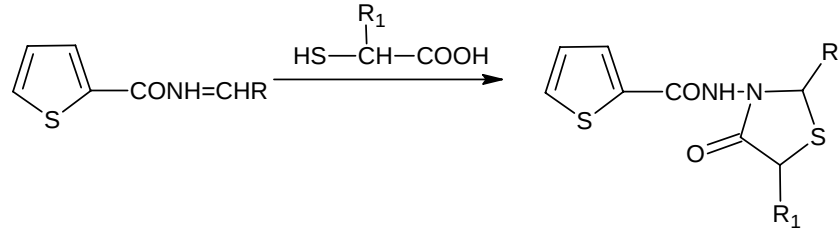
1999 yılında Goel ve ark. 5-bromoantranilik asitle süstitüe benzaldehidin kondensasyonundan elde ettikleri Schiff bazlarını 2-merkaptopropionik asid ile siklize ederek oluşturdukları bileşiklerden 2-(4-fluorofenil)-3-(2-karboksi-4-bromofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on türevinin standart olarak kullanılan fenilbutazona eşit antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini, ülserojenik aktivitesinin ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (78).



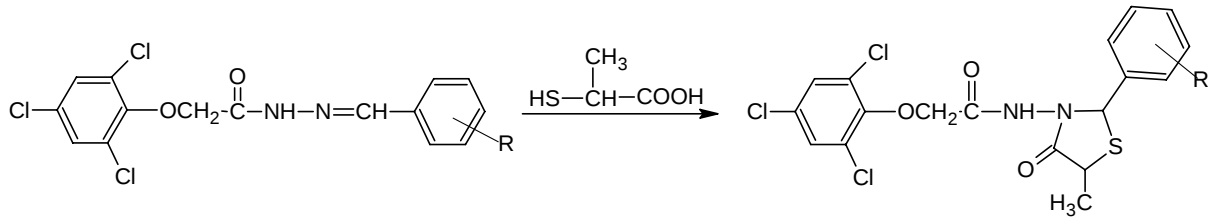
Çapan ve ark. aynı yıl antifungal etkili bileşiklerin sentezini amaçladıkları çalışmalarında 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidlerini aromatik aldehydlerle kondanse ederek oluşturdukları hidrazonları merkaptasetik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin antifungal etkilerini incelemişler, asiklik türevlerin siklik türevlerden daha aktif olduğunu belirtmişlerdir (79).



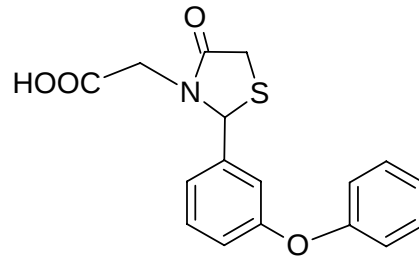
Ulusoy ve ark. tiyofen-2-karbohidrazidin aromatik aldehydlerle reaksiyonundan elde ettikleri N-(non)süstitüe benziliden-tiyofen-2-karbohidrazidlerin merkaptasetik asid ya da 2-merkaptopropionik asid ile siklizasyonundan kazandıkları 4-tiyazolidinon türevlerinin bazı mantar suşlarına karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir (80).



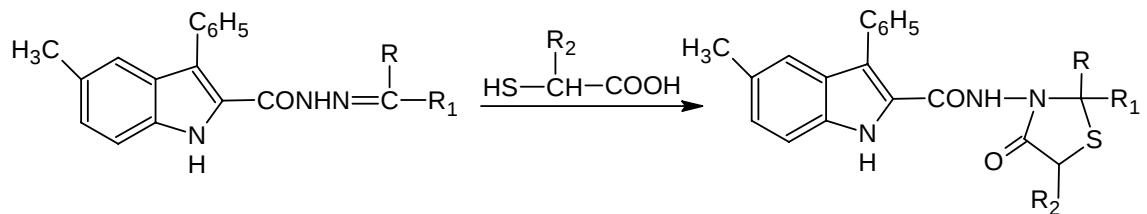
2000 yılında Patel ve ark. N^1 -(süstitüe benzal)- N^2 -(2,4,6-triklorofenoksiasetil) hidrazinlerini merkaptopropionik asitle kondanse ederek 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (81).



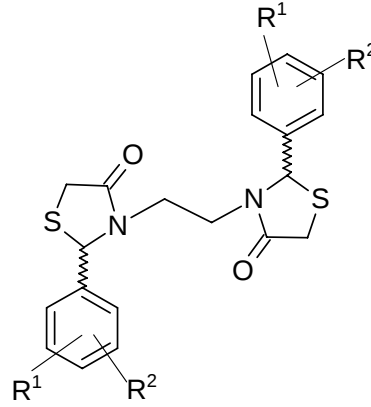
Aynı yıl Andres ve ark. 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin, bakteri hücre duvarının önemli bileşeni olan peptidoglikan sentezinde indirgeme aşamasına aracılık eden Muramin B enzimini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (82).



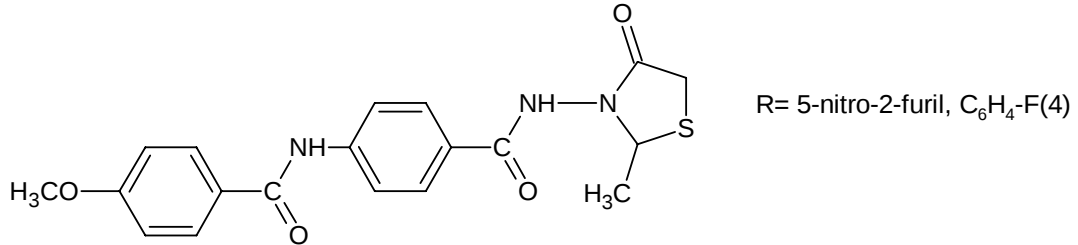
Öztürk 2000 yılında 3-fenil-5-metil-1(*H*)-indol-2-karbohidrazid'in alifatik ketonlarla reaksiyonundan elde ettiği hidrazon türevlerini merkaptosetik veya 2-merkaptopropionik asitle siklize etmiş, 3-[[3-fenil-5-metil-1(*H*)-indol-2-il]karbonil]amino]-4-tiyazolidinon türevlerini kazanmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerini araştırmıştır (83).



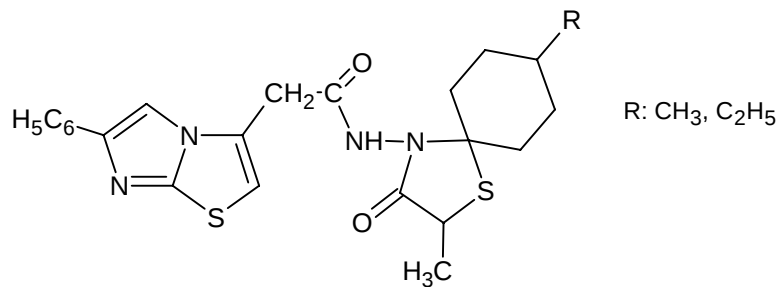
2001 yılında Vigorita ve ark. analjezik aktivite gösteren 3,3'-(1,2-etandiil)-bis (2-aril-4-tiyazolidinon)ların sentezini gerçekleştirmişler (84).



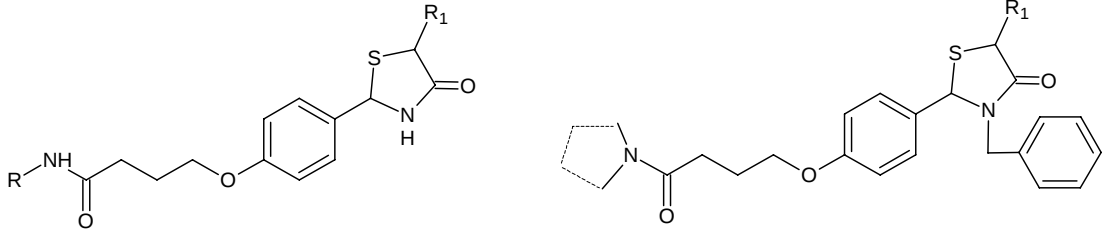
2002 yılında Küçükgül ve ark. 2-süstitüe-3-[4-(4-metoksibenzoilamino) benzoil)amino]-4-tiyazolidinon türevlerini sentezledikleri çalışmalarında bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı antimikobakteriyel ve çeşitli bakteri ve mantarlara karşı antibakteriyel aktivite incelemesi yapmışlar, bileşiklerden ikisinin önemli derecede antimikobakteriyel etkide olduğunu saptamışlardır (85).



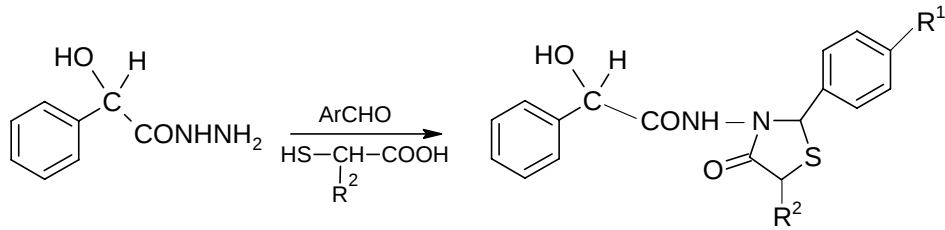
Ulusoy ve ark. aynı yıl imidazo[2,1-b]tiyazol çekirdeği taşıyan 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevi bileşiklerin 6.25 µg/ml konsantrasyonda *M. tuberculosis* H₃₇Rv suşunun üremesini %13-99 oranında inhibe ettiğini; aşağıda formülü verilen bileşiğin 3.13 µg/ml konsantrasyonda inhibisyon sağlayan en etkin bileşik olduğunu bildirmiştir (86).



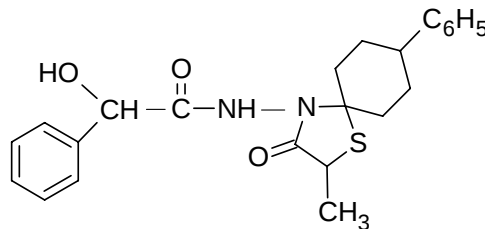
Fragala-Dubreuil ve Bazureau 2003 yılında hidroksibenzaldehid türevleri, amin türevleri ve merkptoasetik asidi mikrodalga reaktörde 60-120 dak. reaksiyona sokarak yüksek saflıkta 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (87).



Aynı yıl Güzel ve ark. 2-hidroksi-2-fenilasetohidrazid, aromatik aldehidler ve merkptoalkanoik asidlerin reaksiyonundan, tek aşamada 4-tiyazolidinon yapısında türevlerini elde etmişler, bazı bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşunun üremesini 6.25µg/ml konsantrasyonda %1-98 oranında inhibe ettiğini belirtmişlerdir (88).

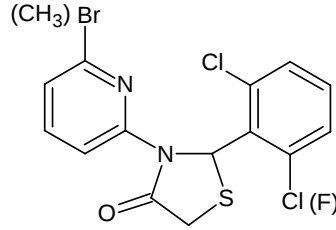


Aynı çalışmayı ketonlarla tekrarlayan araştırmacılar elde ettikleri 2-hidroksi-2,2-difenil-N-[3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non/[4.5]dek-4-il]asetamid yapısındaki bileşiklerde *M. tuberculosis* H₃₇Rv suşunun üremesini 6.25 µg/ml konsantrasyonda, %7-98 oranında inhibe ettiğini ve en yüksek inhibisyonu aşağıda formülü verilen bileşiğin gösterdiğini bildirmişlerdir (89) .



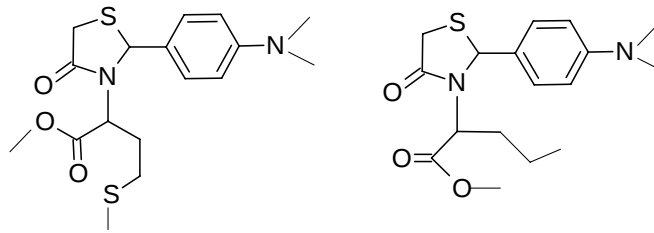
Barreca ve ark. anti HIV etkili 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini hazırlamışlar ve bileşiklerde yüksek aktivite saptamışlar; anti HIV aktivitenin 4-tiyazolidinon halka sisteminin 3-konumunda 3-metil-2-piridinil, 5-konumunda 2,6-diklorofenil süstitüsüyonu ile en yüksek düzeye çıktığını bildirmişlerdir (90).

Yürüttükleri bir diğer çalışmada anti HIV etkili olabilecek 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişler ve 4-tiyazolidinon halkasının 3-konumunda 6-metil/6-bromo-2-piridinil, 2-konumunda 2,6-dikloro / 2-kloro-6-florofenil yapısının bulunmasının aktiviteyi arttırdığını belirtmişlerdir (91).

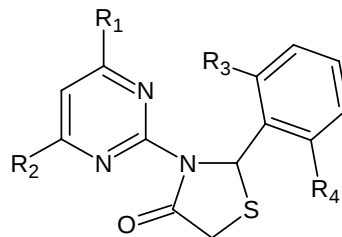


Aynı yıl Vigorita ve ark. 2001 yılındaki çalışmaları kapsamında sentezledikleri, antiinflamatuvar etkili 4-tiyazolidinonların COX-2 seçiciliğini incelemişler ve yapılarla ilgili modelleme çalışmaları yapmışlardır (92).

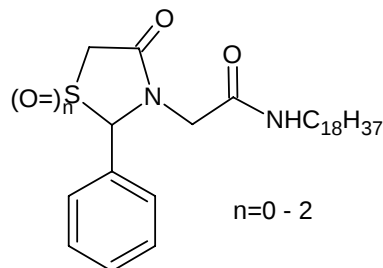
Babaoğlu ve ark. mikobakter hücre büyümesinde önemli olan ramnoz sentezi ile ilgili enzim inhibitörü bileşiklerin sentezi için yürüttükleri kütüphane oluşturma çalışmasında, çeşitli programlar yardımı ile sentezlenmesi en uygun bileşikleri seçmişler ve bu bileşiklerin ramnoz öncülü dTDP-ramnoz (=deoksitimidindifosfat-ramnoz) sentezini inhibe edici özelliklerini araştırmışlardır. En yüksek aktiviteyi sentezini gerçekleştirdikleri çok sayıda yapı arasında, aşağıdaki bileşiklerin gösterdiğini bildirmişlerdir (93).



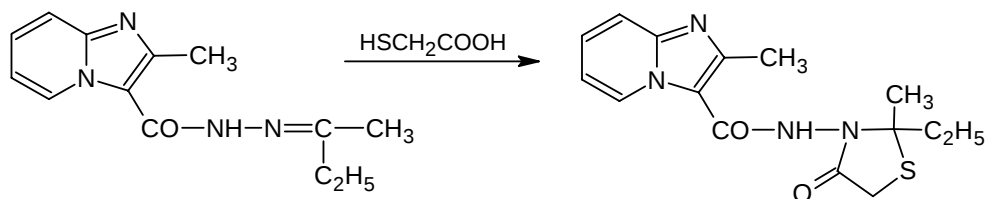
2004'de Rao ve ark. 2-aminopirimidin 2,6-dihalobenzaldehid ve merkptoasetik asid ile reaksiyonundan elde ettikleri 2-(2,6-dihalofenil)-3-(pirimidin-2-il)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinde anti-HIV etki araştırmışlar ve bileşiklerin bazılarının yüksek aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (94).



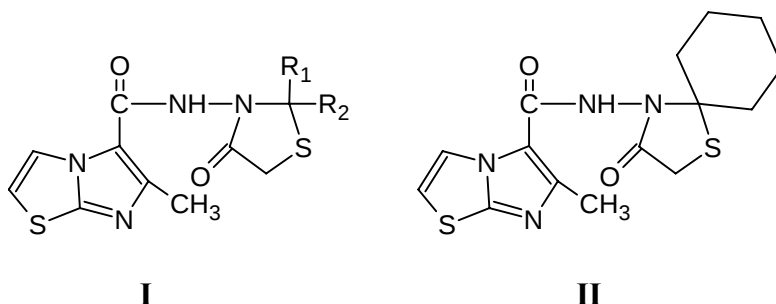
Aynı yıl Gududuru ve ark. sentezledikleri 2-aril-4-okso-tiyazolidin-3-il alkilamidlerin, prostat kanserine etkilerini araştırmışlar ve aşağıda formülü verilen bileşiğin en yüksek aktiviteyi gösterdiğini belirtmişlerdir (95).



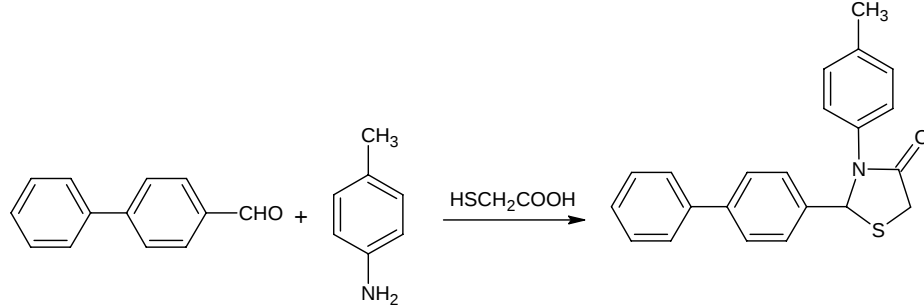
Başka bir çalışmada Kasımoğulları ve Cesur 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilik asid hidrazidi üzerinden hazırladığı hidrazon türevlerini merkaptasetik asid ile siklize ederek 3-[[2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]amino]-2-etil-2-metil-4-tiyazolidinon yapısını elde etmiş ve bileşiklerin tüberkülostatik etkisini incelemişlerdir (96).



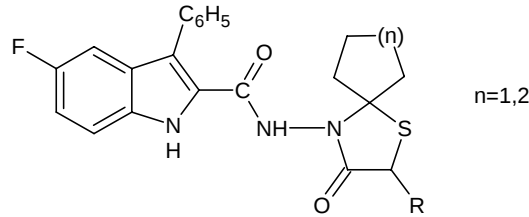
Ur ve ark. 2004 yılında 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidi alifatik asiklik ketonlarla kondanse ederek oluşturduğu hidrazon türevlerinin merkaptasetik asid ile reaksiyonundan 4-tiyazolidinon türevlerini (**I**), siklik ketonlarla kondensasyonundan oluşan hidrazonların merkaptasetik asid ile reaksiyonundan ise azaspiro yapısında bileşikler (**II**) kazanmışlar ve antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (97).



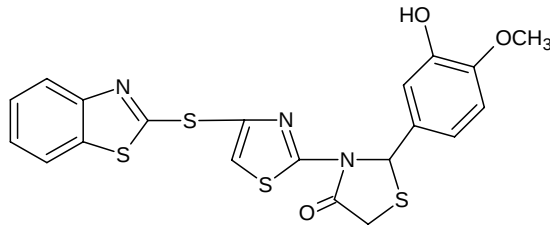
2005 yılında Jayalakshmi ve ark. 4-bifenilkarboksaldehid ve 4-metilanilini merkptoasetik asid ile reaksiyona sokarak elde ettikleri 4-tiyazolidinon türevlerinin yapılarını X-ışınları kristalografisi metoduyla açıklamışlardır (98).



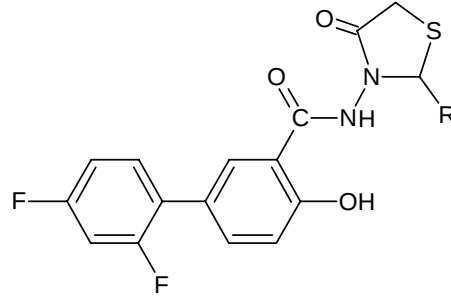
Aynı yıl Cihan 3-fenil-5-floro-1*H*-indol-2-karbohidrazidin siklik ketonlarla reaksiyonundan oluşan hidrazon türevlerini merkptoasetik veya 2-merkaptopropiyonik asitle siklize ederek 3-fenil-5-floro-N-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamidleri elde etmiştir. Bileşiklerin antifungal, antibakteriyel ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir (99)



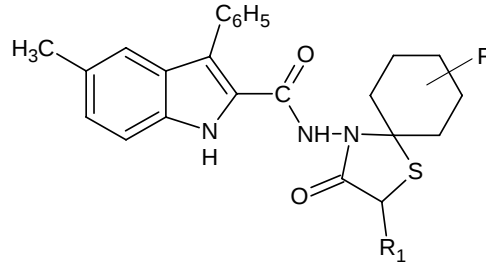
2006 yılında Singh ve ark. tiyazolidinilbenzotiyazol yapısında bir seri bileşik sentezlemiş olup bu türevlerde insektisit, antifungal ve antibakteriyel aktivite araştırması yapmışlardır. Aşağıda formülü verilen bileşikte yüksek oranda insektisit etki saptanmıştır (100).



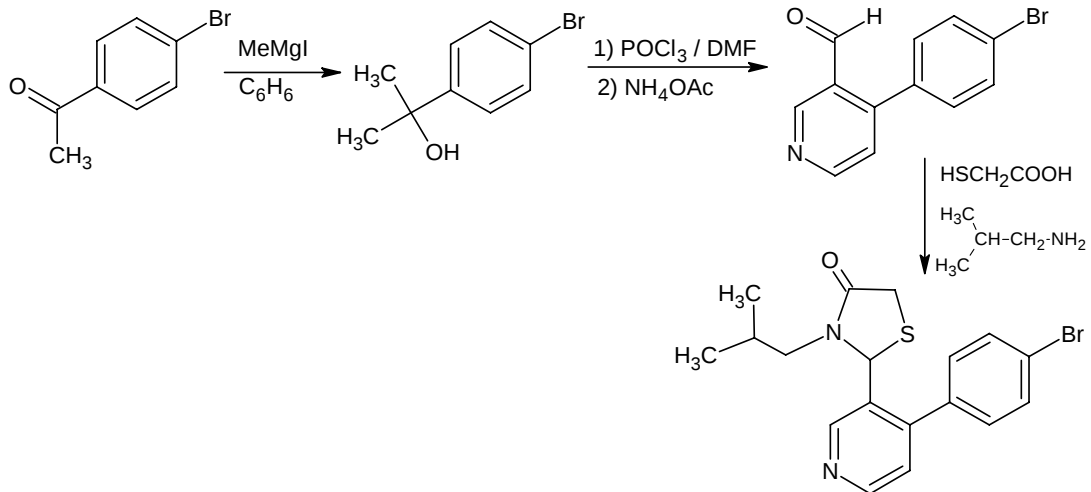
Aynı yıl Küçüküzal ve ark. 2',4'-difloro-4-hidroksi-bifenil-3-karboksilik asid [(5-nitro-2-furil/süstitüe fenil)metilen]hidrazidlerinden hareketle elde ettikleri difloro-4-hidroksi-bifenil-3-karboksilik asid [2-(5-nitro-2-furil/süstitüe fenil)-4-tiyazolidinon-3-il]amid türevlerinde antimikobakteriyel ve antiviral aktivite araştırması yapmışlar fakat kayda değer bir etki bulamamışlardır (101).



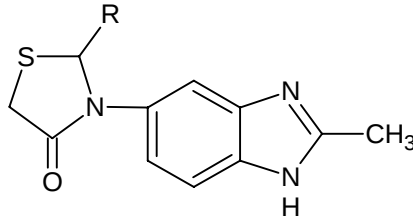
Güzel ve ark. ise 5-metil-3-fenil-1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerini siklik keton ve merkaptalkanoik asitle kondense ederek kazandıkları spirotiyazolidinon yapısındaki bileşiklerde antitüberküloz ve antikanser aktivite araştırması yapmışlar ve bileşiklerden birinin 6.25µg/ml konsantrasyonda *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşunun üremesini %90 inhibe ettiğini yine seçilen örneklerde ovaryum kanser hücresi IGROV1 ve renal kanser hücresi UO-31 ile RXF-393 genlerine karşı sitotoksik etki gösterdiklerini belirtmişlerdir (102).



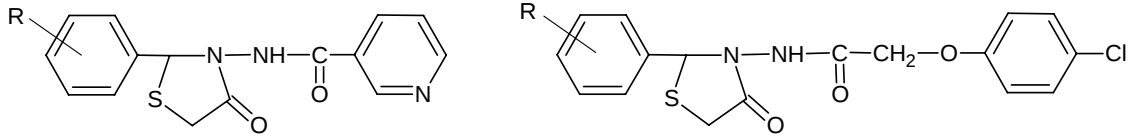
2007 yılında Knutsen ve ark. N-tipi kalsiyum kanal blokörü etki gösteren bir seri 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler sentez etmişlerdir. Nöropatik ağrı tedavisinde N-tipi reseptör blokeri etkilerini araştırmışlardır (103).



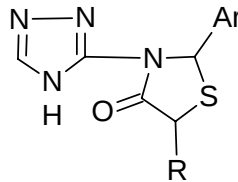
Ramla ve ark. aynı yıl 5-amino-2-metil-1*H*-benzimidazol monohidroklorürün çeşitli aldehitlerle reaksiyonundan kazandıkları Schiff bazlarını merkaptasetik asid ile siklize ederek 3-[(2-metil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2-sübstitüe-tiyazolidin-4-on yapısında bileşikler elde etmişlerdir. Bileşiklerin Epstein-Barr Virus (EBV) inhibitör aktivitesini araştırmışlardır (104).



2008 yılında Nampurath ve ark N-(2-sübstitüe-4-okso-1,2,3,4-tiyazolidin-3-il)nikotinamid/ 4-(klorofenoksi)asetamid türevi bileşiklerin hipoglisemik etkisini incelemişlerdir (105).



Aynı yıl Özkırımlı ve ark. 3-amino-(1*H*)-1,2,4-triazol'den hareketle hazırladığı Schiff bazlarını merkaptasetik ve 2-merkaptopropiyonik asidle etkileştirerek kazandığı 4-tiyazolidinon türevlerinin bazılarının *S.epidermidis* ATCC12228 ve *S. aureus* 6538 suşlarının üremesini inhibe ettiğini bildirmiştir (106).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.1.1.1. Sentez İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler:

4-Iyodoanilin (Fluka), 4-kloroanilin (Merck), etil 2-benzil-3-oksobutanoat (Aldrich), hidrazin hidrat (Merck-Schuchardt), 4-florobenzaldehit (Merck-Schuchardt), 4-klorobenzaldehit (Fluka), 4-bromobenzaldehit (Fluka), 2-nitrobenzaldehit (Fluka), 2,4-diklorobenzaldehit (Fluka), 4-triflorometilbenzaldehit (Merck), 4-siyanobenzaldehit (Merck), metil 4-formilbenzoat (Merck), merkaptasetik asid (Fluka).

3.1.1.2. Antioksidan Aktivite Tayini İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler:

2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asid) diamonyum tuzu (ABTS) (Fluka), potasyum persülfat (Merck), 6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asid (troloks) (Fluka), 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) (Sigma), metanol (Merck), 2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazin (TPTZ) (Merck), sodyum asetat (Merck), glasiyel asetik asid (Merck) ve standart olarak demir sülfat ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) (Fluka) α - tokoferol (Sigma) ve 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol (BHT) (Fluka).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre*	Shimadzu UV-1601, Shimadzu UV-1208
İnfrared Spektrofotometre	Perkin Elmer Model 1600 FTIR
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre	Bruker Avance DPX 400 , Varian ^{UNITY} INOVA (500 MHz)
Kütle Spektrometre	AGILENT 1100 MSD
Elementel Analiz Aygıtı	Thermo Finnigan Flash EA 1112
Erime Derecesi Aleti**	Büchi 530, Electrothermal 9200

* Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

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

3.2. Kromatografik Çalışmalar

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi ile (İTK), adsorban olarak 0.25 mm kalınlığında silikajel HF254+366 kaplanmış plaklarda (Merck 5510) değişik çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

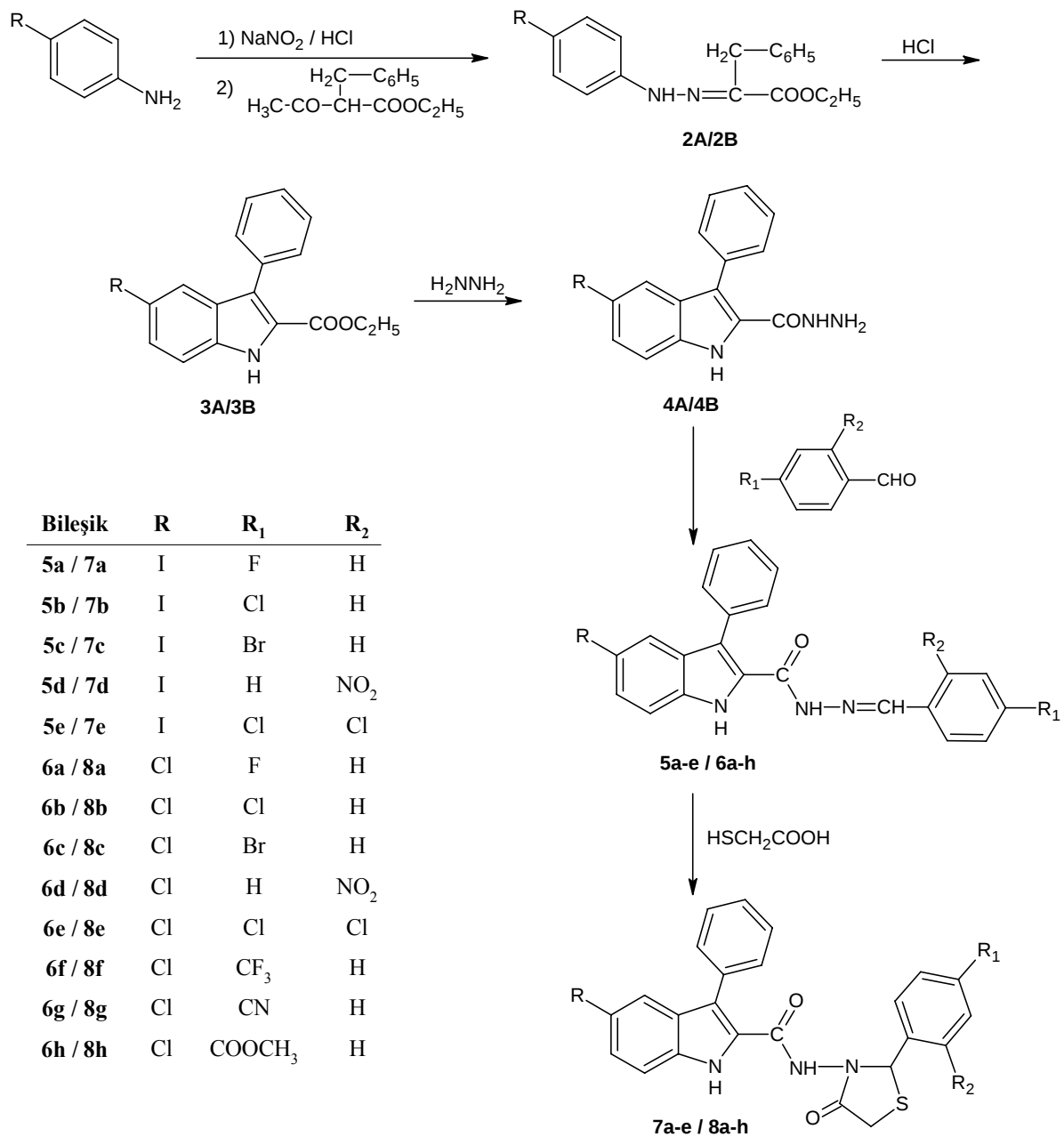
Kullanılan sistemler : S₁ : Benzen – Aseton (80 : 20)

S₂ : Metanol – Kloroform (90 : 10)

Lekelerin belirlenmesi: UV ışık (254 nm) altında maddelere ait lekeler mor renkli olarak görülmüştür.

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez Şeması



3.3.2. Etil 2-benzil-2-(4-(iyodo/kloro)fenilhidrazono)asetat (2A,2B)

0.02 Mol 4-iyodoanilin/4-kloroanilin (**1A/1B**) 10 ml EtOH de çözündürülür. 10 ml H₂O ve 6 ml HCl (%37) ilave edilir ve buz banyosunda soğutulur. Oluşan çözeltiye devamlı soğutarak ve manyetik karıştırıcı ile devamlı karıştırarak 30 ml NaNO₂ çözeltisi (%7) ayırma hunisi yardımı ile ilave edilir. Diğer bir erlen meyerde 0.02 mol etil 2-benzil-3-oksobutonoat, EtOH (10 ml), H₂O (10 ml) ve KOH (5.4 g) karıştırılır ve soğutulur. Birinci erlen meyerdeki reaksiyon karışımı ayırma hunisi yardımı ile soğutularak ve devamlı karıştırılarak ikinci erlen meyerde ilave edilir. Oluşan kırmızı renkli yağmsı veya katı ham ürün 2 gün buzdolabında bekletilir. Çökelti süzülür, su ile yıkanır ve ham olarak kullanılır.

3.3.3. Etil 3-fenil-5-(iyodo/kloro)-1H-indol-2-karboksilat (3A,3B (8))

0.02 Mol **2A/2B** 20 ml HCl (%37) içinde süspande edilir ve geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 4 saat ısıtılır. Oluşan ham ürün süzülür, su ile yıkanır ve ham olarak kullanılır.

3.3.4. 3-Fenil-5-(iyodo/kloro)-1H-indol-2-karbohidrazid (4A/4B (10))

0.02 Mol **3A/3B** 20 ml EtOH ve 8 ml NH₂NH₂.H₂O (%98) ile geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 6 saat ısıtılır. Çöken ham ürün süzülür, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

3.3.5. 3-Fenil-5-iyodo/kloro- N'-[4- sübstitüe fenilmetilen]-1H-indol-2-karbohidrazidler (5a-e; 6a-h)

0.005 mol **4A/4B** nin 15 ml susuz etanoldaki süspansiyonuna 0.006 mol sübstitüe benzaldehit ilave edilir ve karışım su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtılır. Oluşan ham reaksiyon ürünü süzülür ve uygun çözücünden billurlandırılarak veya uygun çözücü ile yıkanarak saflaştırılır.

3.3.6. 3-Fenil-5-iyodo/kloro-N-[4-okso-2-substituefenil-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamidler (7a-e; 8a-h)

0.005 mol **5a-e/ 6a-h** nin 30 ml susuz benzendeki süspansiyonuna 3.5 ml merkaptasetik asit ilave edilir. Reaksiyon karışımı Dean-Stark tuzağı kullanılarak geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Alçak basınçta yoğunlaştırılır ve asid fazlası NaHCO_3 çözeltisi ile nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşınca kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün süzülür, kurutulur ve uygun çözücünden billurlandırılarak veya uygun çözücü ile yıkanarak saflaştırılır.

3.4. Biyolojik Etki Araştırma Yöntemleri

3.4.1. Antiviral Etki Araştırma Yöntemi

Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin antiviral etki araştırmaları Rega Katolik Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü Leuven, Belçika’da yaptırılmıştır.

3.4.2. Antikanser Etki Araştırma Yöntemi

Bileşiklerimizden **5a** ve **6b** National Cancer Institute (NCI) (A.B.D) tarafından antikanser aktivite araştırması için seçilmiştir.

Bileşiklerin antikanser etkileri klinik olarak izole edilmiş dokuz kanser tipinden elde edilmiş 60 değişik insan hücre dizisine karşı *in vitro* olarak test edilmiştir. Araştırmada yer alan kanser tipleri; lösemi (Leukemia), akciğer (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), kolon (Colon Cancer, CC), santral sinir sistemi (CNS Cancer, CNSC), melanoma (Melanoma, M), yumurtalık (Ovarian Cancer, OC), böbrek (Renal Cancer, RC), prostat (Prostate Cancer, PC) ve meme (Breast Cancer, BC) kanserleridir. Her bir kanser tipine ait hücre dizisi National Cancer Institute (NCI) tarafından verilen sembollerle belirtilmiştir. Numuneler DMSO’da çözülmüştür. İlk testte 10^{-5} M konsantrasyonda değerlendirmeler yapılmıştır. İkinci ve üçüncü testlerde 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M olmak üzere beş konsantrasyonda çalışılmıştır.

Testin esası, belirli konsantrasyon aralığında çözeltileri hazırlanan test bileşiğinin kanserli hücrelere karşı büyümeyi inhibe edici (protein artışını durduran) etkilerinin saptanmasıdır. Hücreler protein boyası sülförödamın B (SRB) ile boyanır ve spektrofotometrik yöntemle kontrol grubuna karşı ölçülerek sonuçlar değerlendirilir (107). Test sonuçları hücre büyümesini %50 inhibe eden molar konsantrasyonun logaritması ($\log\text{GI}_{50}$), total büyüme inhibisyonuna neden olan konsantrasyon ($\log\text{TGI}$) veya hücrelerin yarısını öldüren konsantrasyon ($\log\text{LC}_{50}$) olarak tanımlanır.

% Büyüme (Percentage Growth) (PG) hesabı şu şekilde yapılır:

Eğer (ortalama OD_{test}-ortalama OD_{tzero}) ≥0 ise,

$$PG = 100 \times (\text{ortalama OD}_{\text{test}} - \text{ortalama OD}_{\text{tzero}}) / (\text{ortalama OD}_{\text{ctrl}} - \text{ortalama OD}_{\text{tzero}})$$

Eğer (ortalama OD_{test}-ortalama OD_{tzero}) <0 ise,

$$PG = 100 \times (\text{ortalama OD}_{\text{test}} - \text{ortalama OD}_{\text{tzero}}) / \text{ortalama OD}_{\text{tzero}}$$

Ortalama (Optical Dencity) OD_{tzero}: Hücrelerin test bileşiğine maruz kalmasından hemen önceki SRB ile oluşturulan rengin optik dansite ölçüm değerlerinin ortalaması.

Ortalama OD_{test}: Hücrelerin test bileşiğine maruz kalmasından 48 saat sonra SRB ile oluşturulan rengin optik dansite ölçüm değerlerinin ortalaması.

Ortalama OD_{ctrl}: Hücrelerin test bileşiğine maruz bırakılmaksızın 48 saat sonra SRB ile oluşturulan rengin optik dansite ölçüm değerlerinin ortalaması.

Veri tablosu: Bu tablo her bir hücre dizisine karşı elde edilen deneysel verileri içerir. Tablodaki ilk kolon kanser türlerini (lösemi, akciğer, kolon vs.) ve hücre dizilerini (CCRF-CEM vs.) gösterir. Sonraki iki kolon ortalama OD_{tzero} ve ortalama OD_{ctrl} değerlerinin listesini verir. Sonraki beş kolon, OD_{test} değerlerini 5 değişik konsantrasyonda listeler, her bir konsantrasyon log₁₀M şeklinde ifade edilir. Diğer beş kolon her bir konsantrasyon için hesaplanan PG değerlerinin listesidir. GI₅₀ (%50 büyüme inhibisyonu), TGI₅₀ (total büyüme inhibisyonu), LC₅₀ (letal konsantrasyon) cevap parametreleridir.

Doz-Cevap Eğrileri: Her hücre dizisine karşılık gelen konsantrasyonun logaritmasına karşı PG değerlerinin grafiklerinden oluşur. Bu eğriler her bir kanser türü için gruplandırılmıştır. Yatay çizgiler +50, 0 ve -50 PG değerlerine karşı gelir. Bu çizgiler ile eğrilerin kesiştiği noktalara karşılık gelen konsantrasyonlar GI₅₀, TGI₅₀, LC₅₀ değerleridir.

Ortalama Grafikleri: Ortalama grafikleri seçilen bir cevap parametresiyle ilgili olarak her bir hücre dizisi veya her bir kanser türü için verileri anlaşılır hale getirir. Ortalama grafikleri temel cevap parametrelerinin GI₅₀, TGI₅₀, LC₅₀ her birindeki ortalama değerleri gösterir. Sağa doğru uzanan koyu çizgiler test bileşiğine hücre dizisinin duyarlılığını gösterir. Sola doğru uzanan koyu çizgiler ortalama daha az duyarlılığı gösterir. Bileşiklerin etkin olduğu hücre tiplerinde logGI₅₀ değerleri -4 ≤ 'dür. Negatif değerler bileşiklerin daha duyarlı olduğu hücre tiplerini gösterir (108).

3.4.3. Antioksidan Etki Araştırma Yöntemi

5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 8a ve 8b bileşiklerinin antioksidan etki araştırmaları Yrd.Doç.Dr.Nurten Özsoy tarafından İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.4.3.1. Antioksidan aktivite tayininde kullanılan belirteç ve tamponlar

3.4.3.1.1. ABTS^{•+} stok çözeltisinin hazırlanması

0.3841g 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asid) diamonyum tuzu 50 ml 4.9 mM potasyum persülfat ve 50 ml distile suda çözülür. 12 saat karanlıkta bekletilir.

3.4.3.1.2. ABTS^{•+} çalışma çözeltisinin hazırlanması

ABTS^{•+} stok çözeltisinin 734 nm' de absorbansı 0.70 ($\pm$ 0.02) olacak şekilde % 96'lık etanol ile seyreltilmesi suretiyle hazırlanır.

3.4.3.1.3. 1 M DPPH stok çözeltisinin hazırlanması

39.43 mg DPPH 60 ml metanolde çözülür. Hacim 100 ml'ye metanol ile tamamlanır.

3.4.3.1.4. 6×10^{-5} M DPPH çalışma çözeltisinin hazırlanması

6 ml 1 M stok DPPH çözeltisine 94 ml metanol ilave edilmesi ile hazırlanır.

3.4.3.1.5. FRAP belirtecinin hazırlanması:

25 ml 10 mM TPTZ'nin 40 mM HCl'deki çözeltisinin 2.5 ml 20 mM FeCl₃.6H₂O ve 25 ml 0.3 M asetat tampon çözeltisinin (pH 3.6) karıştırılmasıyla hazırlanır. FRAP belirtecindeki Fe (III) konsantrasyonu 1.67 mM, TPTZ konsantrasyonu ise 0.83 mM'dür.

3.4.3.1.6. 0.3 M sodyum asetat tamponunun (pH 3.6) hazırlanması:

3.1 g sodyum asetat.3H₂O tartılır ve 600 ml distile suda çözülür. Glasiyal asetik asid ilave edilerek pH 3.6'ya ayarlanır (~ 16 ml). Hacim 1000 ml'ye tamamlanır.

3.4.3.2. DPPH Radikali Giderici Aktivite Tayini

DPPH radikali giderici aktivitesi Berset ve ark.'nın (109) metoduna göre tayin edilmiştir. Antioksidan varlığında mor renkli 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil sarı renkli difenilpikril hidrazine redüklenir.

0.1 ml indol türevi'nin DMSO'daki çözeltisine (5 - 80 mM) α -tokoferol (0.04 - 0.625 mM) ve BHT (0.625 - 10 mM)'nin absölu etanoldeki çözeltilerine 3.9 ml DPPH $\bullet$ 'ın metanoldeki çözeltisi (6×10^{-5} M) ilave edilir. Karışım 30 dakika karanlıkta bekletilir. Absorbanslar 517 nm'de spektrofotometrede metanol'e karşı okunur. Pozitif ve negatif kontroller paralel olarak çalışılır. Pozitif kontrolde indol türevlerinin yerine α -tokoferol ve BHT, negatif kontrolde ise sadece çözücü kullanılır. DPPH radikali giderici aktivite aşağıdaki denkleme göre hesaplanır:

(%) DPPH radikali giderici aktivite = $[1 - (\text{İndol türevi çözeltisinin } 517 \text{ nm'deki absorbansı} / \text{Negatif Kontrol çözeltisinin } 517 \text{ nm'deki absorbansı})] \times 100$.

Deneyler üç kez tekrarlanır ve ortalaması alınır.

3.4.3.3. Total radikal antioksidan potansiyeli (TRAP) deneyi

İndol türevlerinin total antioksidan aktivitesi TRAP yöntemine göre yapılmıştır (110). Bu yöntem, mavi-yeşil renkli dayanıklı bir bileşik olan ABTS $\bullet^+$ radikal katyonun giderilmesi sonucu, renkte meydana gelen azalmanın spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. ABTS $\bullet^+$ radikal katyonu, 7 mmol 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asid) amonyum tuzu'nun 2.45 mmol potasyum persülfatla oksidasyonu sonucu meydana gelir. ABTS $\bullet^+$ çalışma çözeltisinin 990 μ l'ne indol türevinin DMSO'daki çözeltisinden (5-80 mM) 10 μ l ilave edilir 734 nm'de 6. dakikada absorbans değeri ölçülür. Pozitif kontrol olarak α -tokoferol'ün (0.16-2.5 mM) ve BHT'nin (0.625-10 mM) absölu etanoldeki çözeltilerinin 10 μ l si ABTS $\bullet^+$ çalışma çözeltisinin 990 μ l'ne ilave edilir ve renkte meydana gelen azalma spektrofotometrik olarak 734 nm'de 6. dakikada ölçülür. Negatif kontrol deneyleri için ABTS $\bullet^+$ çalışma çözeltisinin 990 μ l'ne 10 μ l % 96'lık etanol ilave edilerek aynı koşullarda ölçüm yapılır. Deneyler üç kez tekrarlanır ve ortalaması alınır. ABTS radikal katyonu giderici aktivite aşağıdaki denkleme göre hesaplanır:

% ABTS radikal katyonu giderici aktivite = $[1 - (\text{İndol türevi'nin } 734 \text{ nm'deki absorbansı} / \text{Negatif Kontrol çözeltisinin } 734 \text{ nm'deki absorbansı})] \times 100$.

3.4.3.4. Troloks standart eğri denkleminin elde edilmesi

Troloks standart eğri denkleminin elde edilmesi için troloksun 10 mM çözeltisi hazırlanır. Bu çözeltiden sırayla 2 mM, 1.5 mM, 1 mM, 0.5 mM, 0.25 mM ve 0.125 mM konsantrasyonunda çözeltiler elde edilir. Çözeltilere TRAP deneyi uygulandıktan sonra renkte meydana gelen azalma spektrofotometrik olarak 734 nm’de 6. dakikada ölçülür ve troloksun ABTS radikal katyonu giderici aktivite yüzdeleri hesaplanır. Deney beş kez tekrarlanır. Bulunan değerlerden, en küçük kareler yönteminin uygulanmasıyla Troloks konsantrasyonu ve 734 nm de absorbans inhibisyon % değeri arasında regresyon doğrusu çizilir (Şekil 3.1).

İndol numunelerinin inhibisyon % leri Troloks standart eğrisine ait değerlerle karşılaştırılır, 1 mM Troloks’un gösterdiği inhibisyon % sine eşdeğer inhibisyon % si gösteren indol türevinin konsantrasyonu TEAC (Troloks Ekvalan Antioksidan Kapasite) değeri olarak ifade edilir.

3.4.3.5. FRAP (Ferri iyonu Redükleme Antioksidan Potansiyeli) Deneyi

FRAP deneyinde oksidan olarak Fe (III) tuzları, Fe(III)(TPTZ)₂Cl₃ (2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazin (TPTZ)) kullanılmaktadır.

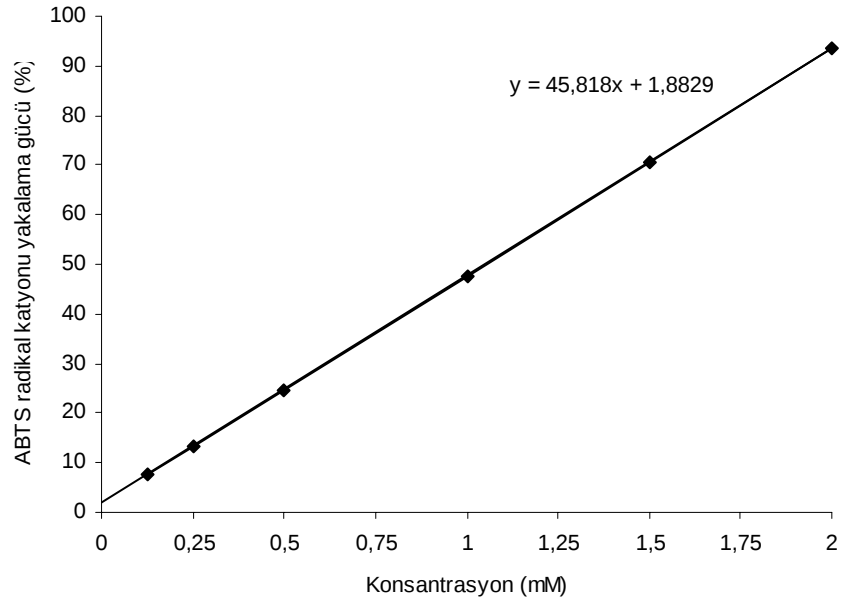
FRAP deneyi Benzie ve Strain’in (111) metoduna göre yapılmıştır. Her gün taze hazırlanan ve 37°C’de inkübe edilen FRAP belirtecinin 900 µl’si, 90 µl DMSO ve indol türevinin DMSO’daki çözeltisinin (5-80 mM) 30 µl si ile karıştırılır. 2 dakika mikrosantrifüjde 13 000 rpm’de santrifüj edilir. 4. dakikada üstteki sıvının absorbans artışı 593 nm de kaydedilir. Negatif kontrol deneyi indol türevi çözeltisi yerine sadece DMSO çözeltisi kullanılarak yapılır. Deneyler üç kez tekrarlanır ve ortalaması alınır.

3.4.3.6. FeSO₄.7H₂O standart eğri denkleminin elde edilmesi

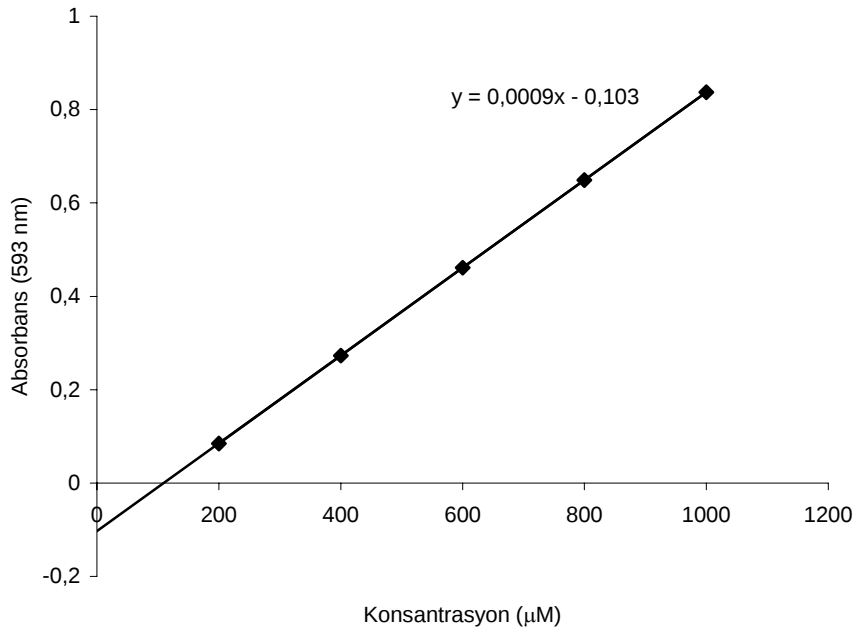
FeSO₄.7H₂O standart eğri denkleminin elde edilmesi için FeSO₄.7H₂O’nun 1000 µM çözeltisi hazırlanır. Bu çözeltinin distile su ile seyreltilmesiyle konsantrasyonları 800 µM, 600 µM, 400 µM ve 200 µM olan çözeltiler elde edilir. Çözeltilere FRAP deneyi uygulandıktan sonra oluşan renklerin absorbansları 593 nm’de ölçülür. Deney beş kez tekrarlanır. FeSO₄.7H₂O konsantrasyonu ile ΔA_{593nm} değerleri arasında standart eğri çizilir ve regresyon analizi yapılır (Şekil 3.2).

İndol türevlerinin ΔA_{593nm} değerleri standart eğriyle karşılaştırılarak bileşiklerin FRAP değeri (mM Fe²⁺), 1 mM Fe (III)’ün Fe (II)’e indirgenmesi olarak ifade edilir.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak değerlendirilmiştir. Test edilen indol türevlerinin aktiviteleri arasındaki farkın değerlendirilmesinde Student's t testten yararlanılmıştır. Anlamlık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki ise korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.



Şekil 3.1. Troloks standart eğrisi ve regresyon denklemi



Şekil 3.2. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ standart eğrisi ve regresyon denklemi

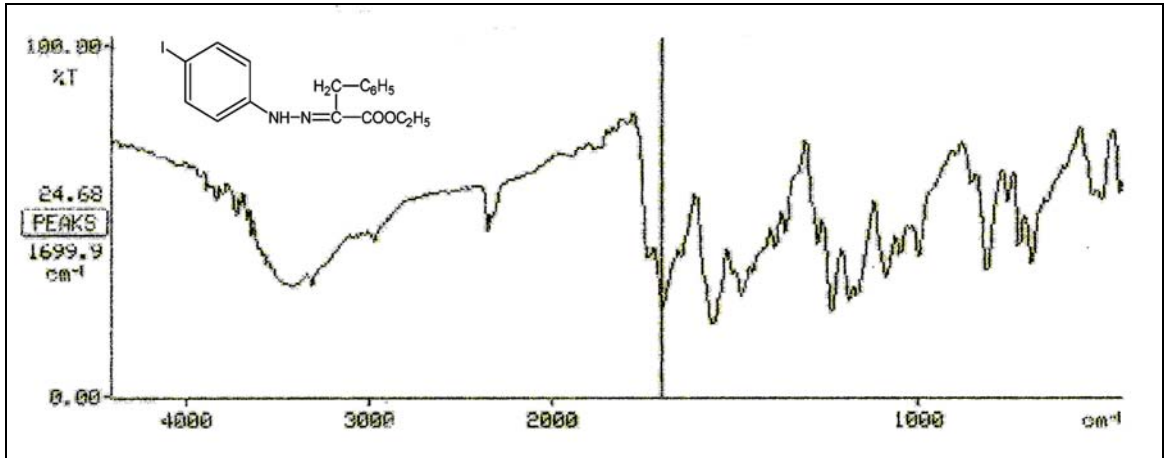
4.BULGULAR

4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular

4.1.1. Etil 2-benzil-2-(4-iyodofenilhidrazono)asetat (2A)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

3298 (N-H gerilme bandı); 1699 (ester C=O gerilme bandı); 1575, 1485 (aromatik C=C gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1237 (ester C-C(C=O)-O gerilme bandı); 820, 699 (aromatik 1,4 disübstitüsyon bandı).

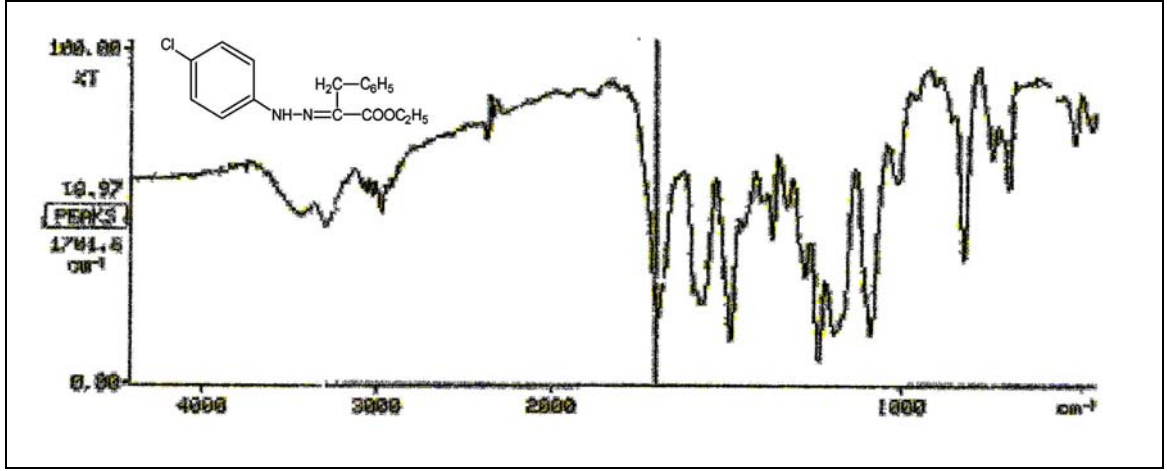


Şekil 4.1. Madde 2A'nın IR Spektrumu (KBr)

4.1.2. Etil 2-Benzil-2-(4-klorofenilhidrazono)asetat (2B)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

3298 (N-H gerilme bandı); 3028 (aromatik C-H gerilme bandı); 1702 (ester C=O gerilme bandı); 1574, 1490 (aromatik C=C gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1240 (ester C-C(C=O)-O gerilme bandı); 826, 699 (aromatik 1,4 disübstitüsyon); 744 (aromatik C-Cl gerilme bandı).

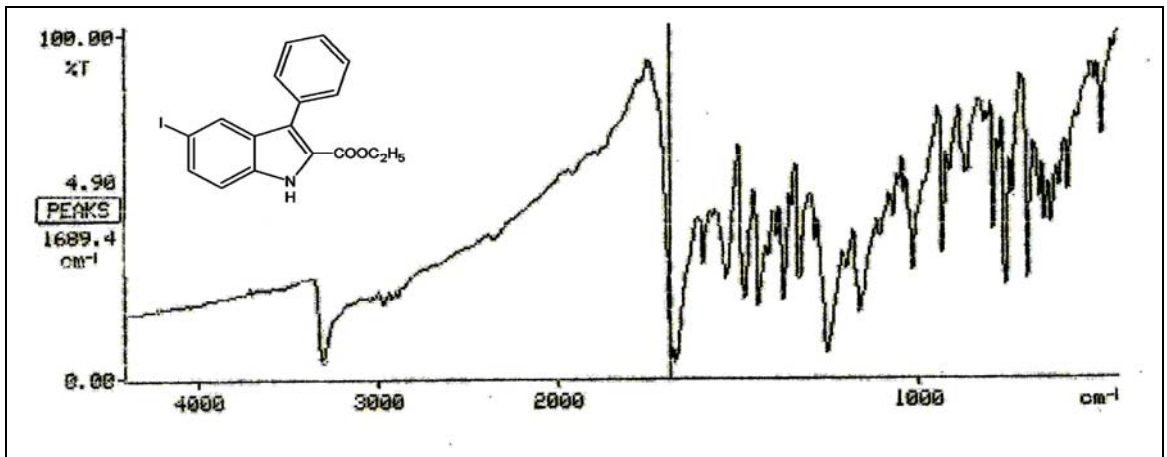


Şekil 4.2. Madde 2B'nin IR Spektrumu (KBr)

4.1.3. Etil 3-fenil-5-iyodo-1H-indol-2-karboksilat (3A)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

3320 (N-H gerilme bandı); 1689 (ester C=O gerilme bandı); 1602,1539,1492,1483 (aromatik C=C gerilme bandı ve indol N-H eğilme bandı); 1256 (ester C-C(C=O)-O gerilme bandı); 762, 703 (aromatik C-H eğilme bandı).

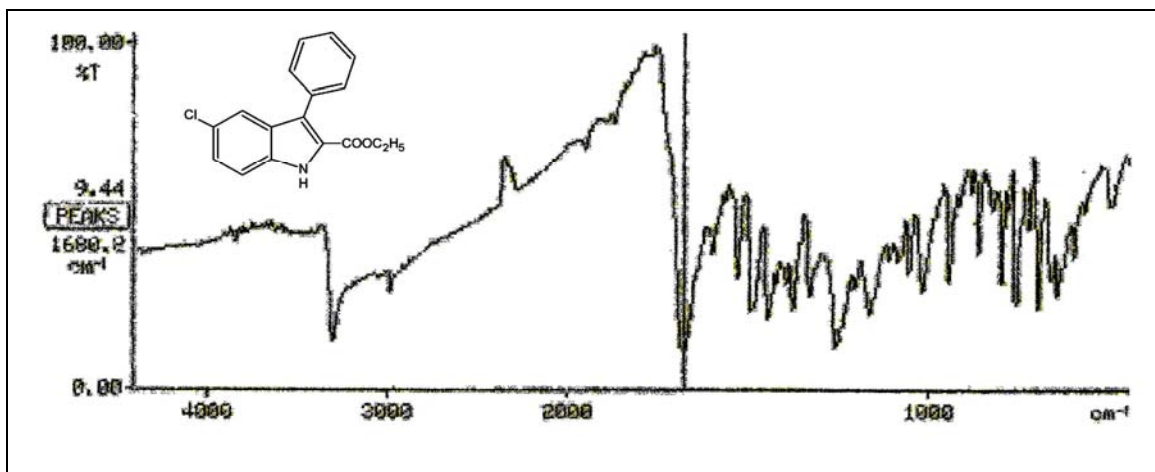


Şekil 4.3. Madde 3A'nın IR Spektrumu (KBr)

4.1.4. Etil 3-fenil-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat (3B) (8)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

3310 (N-H gerilme bandı); 1680 (ester C=O gerilme bandı); 1602,1533,1493 cm^{-1} (aromatik C=C gerilme bandı ve indol N-H eğilme bandı); 1259 (ester C-C(C=O)-O gerilme bandı); 764, 703 (aromatik C-H eğilme bandı); 703 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.4. Madde 3B'nin IR Spektrumu (KBr)

4.1.5. 3-Fenil-5-iyodo-1*H*-indol-2-karbohidrazid (4A)

Kahverengi amorf toz, 197.0-199.5 °C' de erir. Suda, eterde çözünmez; etanolde az çözünür, aseton ve kloroformda çözünür.

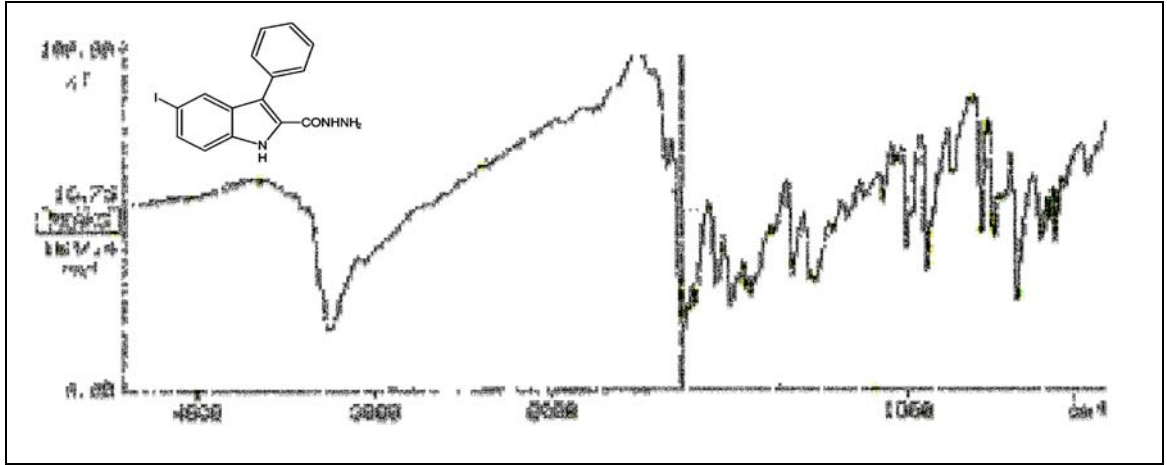
Spektral Bulgular :

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$:

306.0 nm (ϵ 11253), 241.5 nm (ϵ 29805), 205.0 nm (ϵ 25726).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

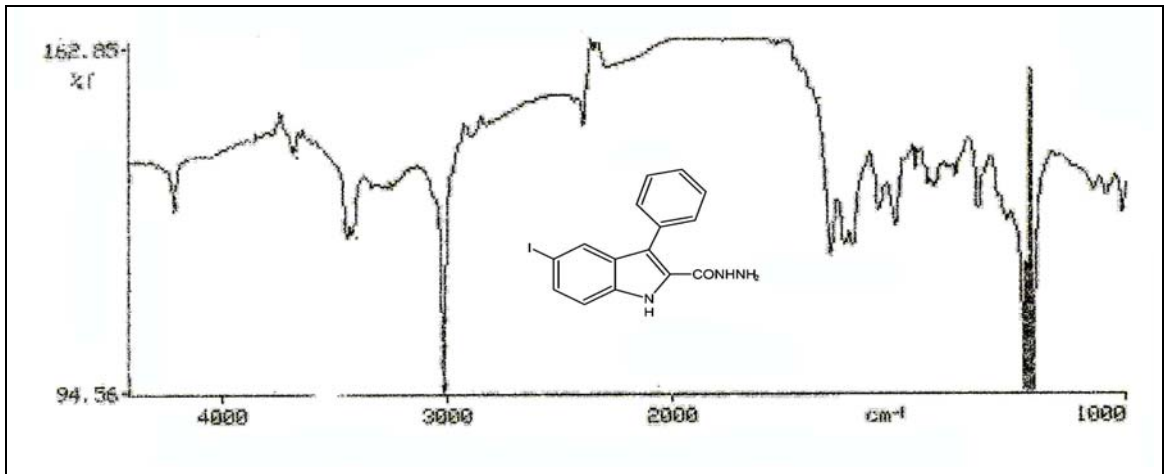
3258 (İndol N-H ve hidrazid N-H gerilme bandları); 1637 (amid C=O gerilme bandı); 1540, 1500, 1459 (aromatik C=C gerilme bandı, indol N-H ve amid N-H eğilme bandları); 1265 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 764, 699 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4.5. Madde 4A'nın IR Spektrumu (KBr)

IR (CHCl₃) vmaks (cm⁻¹)

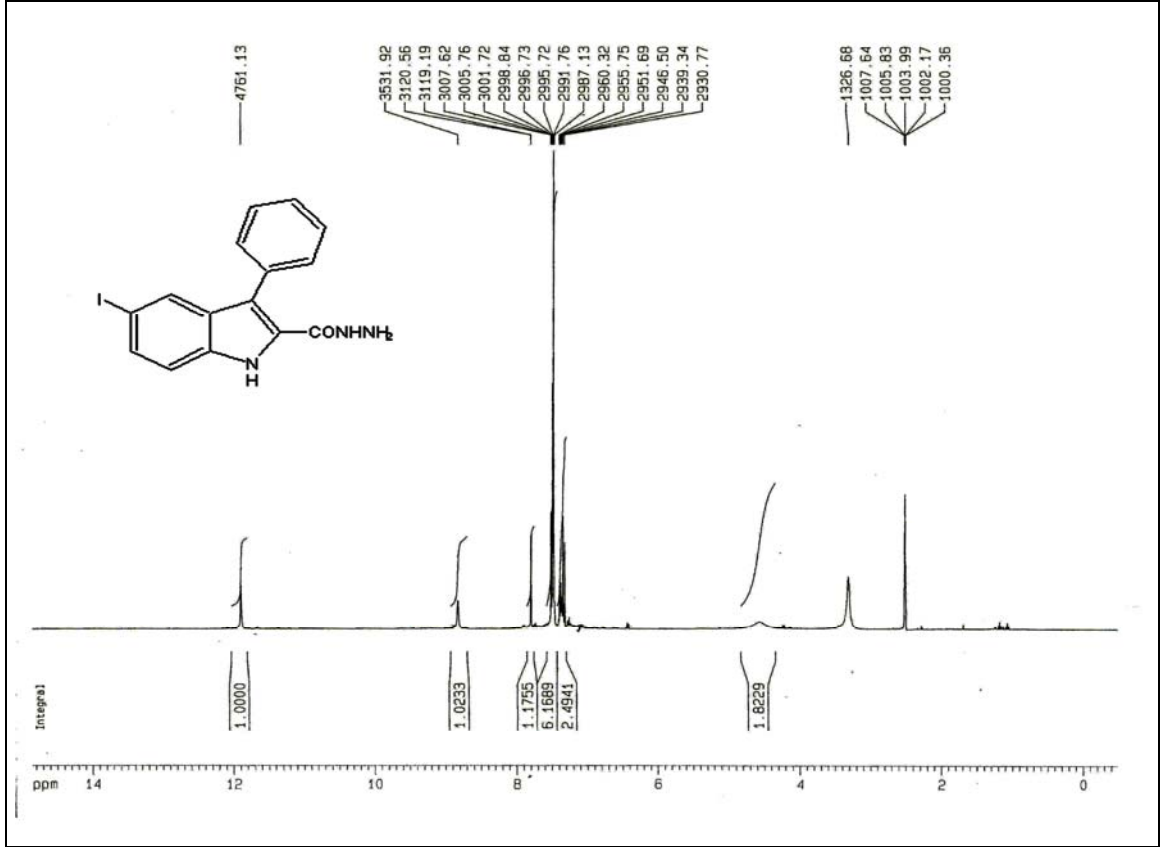
3445, 3419 (İndol N-H ve hidrazid N-H gerilme bandları); 3017 (aromatik C-H gerilme bandı); 1652 (amid C=O gerilme bandı); 1603, 1544, 1507, 1466 (aromatik C=C gerilme bandı, indol N-H ve amid N-H eğilme bandları); 1223 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 764, 699 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4.6. Madde 4A'nın IR Spektrumu (CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

4.60 (2H, y.s, NH₂), 7.32 (1H, d, J=8.57 Hz, H7-ind.*), 7.36-7.39 (1H, m, 3-C₆H₅(H4)-ind.), 7.46-7.51 (5H, m, 3-C₆H₅- ind., H6-ind.), 7.79 (1H, d, J=1.36Hz, H4-ind.), 8.82 (1H, s, CONH), 11.89 (1H, s, NH).



Şekil 4.7. Madde 4A'nın ¹H-NMR Spektrumu

4.1.6. 3-Fenil-5-kloro-1H-indol-2-karbohidrazid (4B) (10)

Sarı renkli iğne şeklinde kristaller, 227.3-230.0 °C' de erir. Suda, eterde çözünmez; etanolde az çözünür, aseton ve kloroformda sıcakta çözünür (Ref: E.D. 234-36°C/ Etanol, (10)).

Spektral Bulgular

UV λ(EtOH)maks :

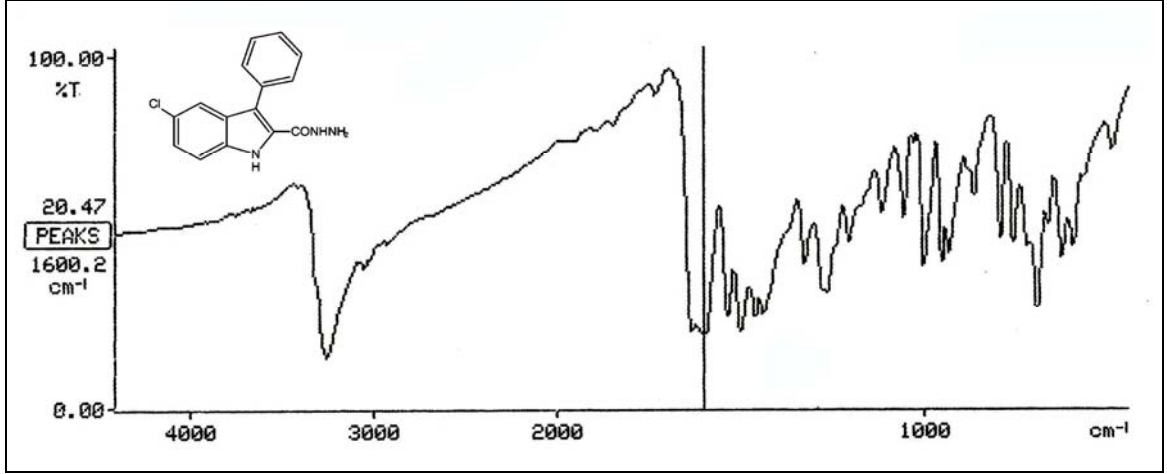
304.0 nm (ε 14877), 240.0 (ε 31182), 206.0**.

*ind.=indol

** omuz

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

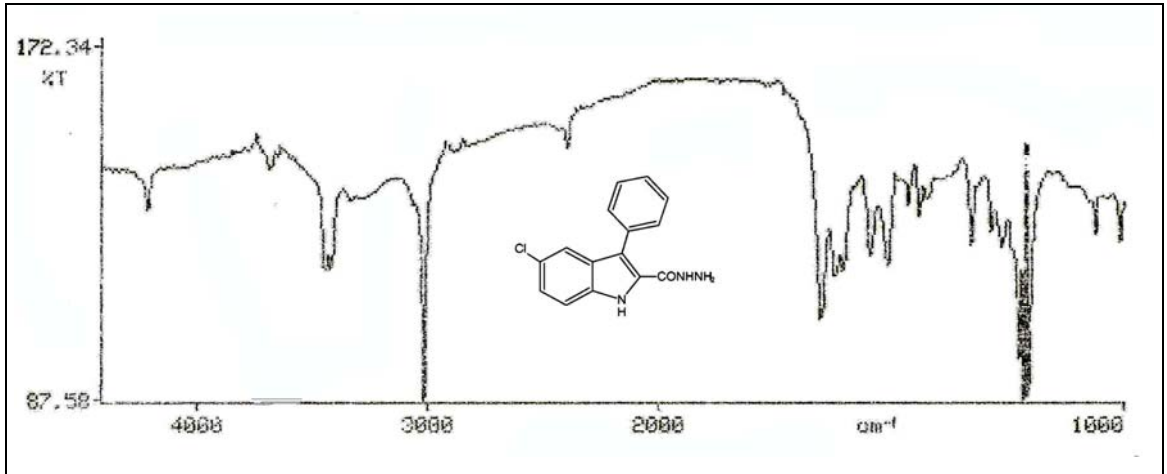
3258 (İndol N-H ve hidrazid N-H gerilme bandları); 3056 (aromatik C-H gerilme bandı); 1636 (amid C=O gerilme bandı.), 1539, 1503, 1463 (aromatik C=C gerilme bandı, indol N-H ve amid N-H eğilme bandları); 1329, 1268 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 764, 699 (aromatik C-H eğilme bandı); 700 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.8. Madde 4B'nin IR Spektrumu (KBr)

IR (CHCl_3) ν_{maks} (cm^{-1})

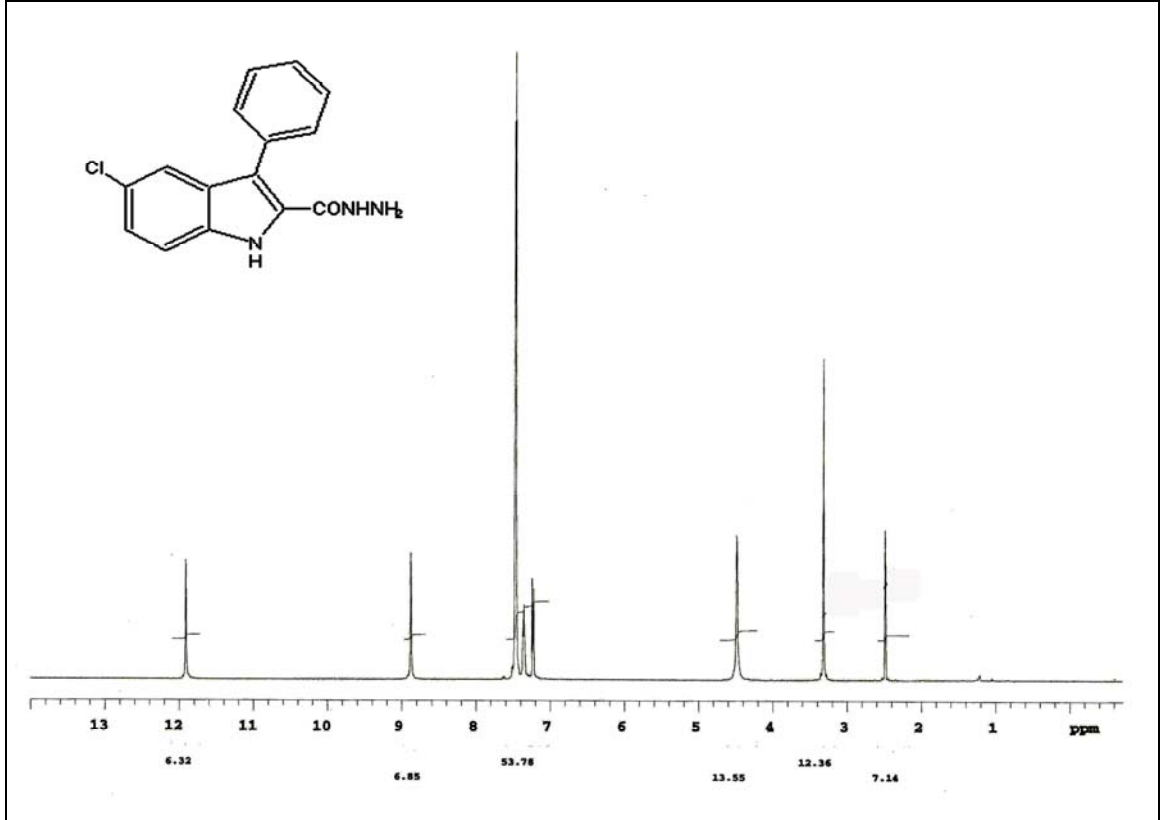
3445, 3419 cm^{-1} (İndol N-H ve hidrazid N-H gerilme bandları); 3017 cm^{-1} (aromatik C-H gerilme bandı); 1652 cm^{-1} (amid C=O gerilme bandı), 1605, 1547, 1508, 1465 cm^{-1} (aromatik C=C gerilme bandı, indol N-H ve amid N-H eğilme bandları); 1222 cm^{-1} (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı).



Şekil 4.9. Madde 4B'nin IR Spektrumu (CHCl_3)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

4.48 (2H, s, NH₂), 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz, H6-ind.), 7.34-7.36 (1H, m, 3-C₆H₅(H4)-ind.), 7.45-7.47 (6H, m, H4, H7, 3-C₆H₅- ind.), 8.87 (1H, s, CONH), 11.91 (1H, s, NH-ind.).



Şekil 4.10. Madde 4B'nin ¹H-NMR Spektrumu

4.1.7. 3-Fenil-5-iyodo- N'-[(4-florofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (5a)

1.50 g (0.002 mol) madde 4A ve 0.49 g (0.004 mol) 4-florobenzaldehit' den 3.3.5'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımıyla yıkanarak saflaştırılır. Verim 1.33 g (% 69.27).

Kahverengi renkli amorf toz , 282.2°C de erir. Su, aseton, eterde çözünmez; etanolde, kloroformda az çözünür.

Kromatografi : Sistem S_I; 5a-Rf :0.57, 4A-Rf:0.24

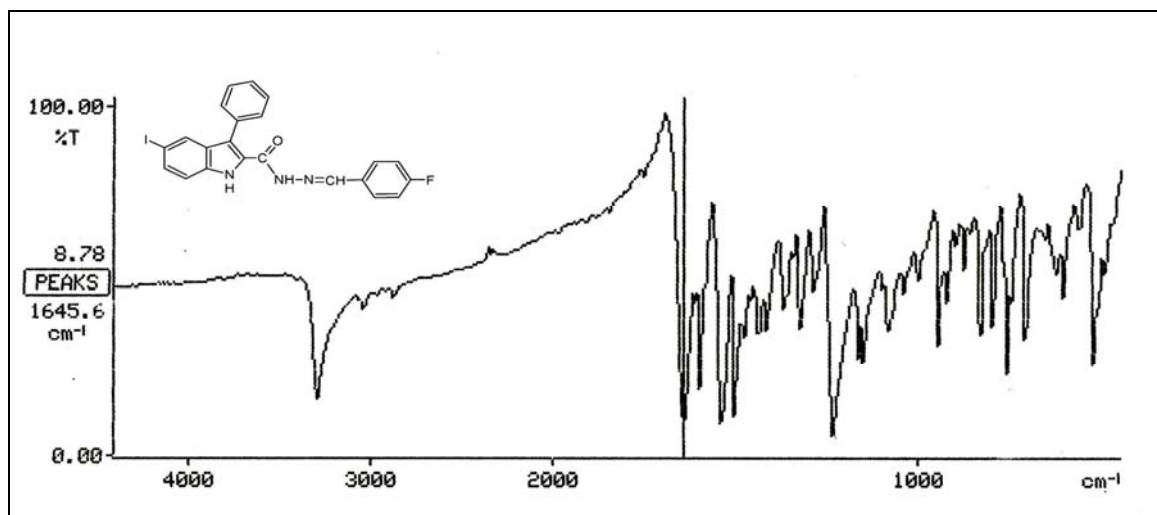
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

326.0 nm (ϵ 23218), 278.0 nm (ϵ 13100), 224.0 (ϵ 26509), 204.0 nm (ϵ 23476).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

3300 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3045 (aromatik C-H gerilme bandı); 1645 (amid C=O gerilme bandı); 1601, 1542, 1507, 1480 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1327,1288 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 1153 (aromatik C-F gerilme bandı).



Şekil 4.11. Madde 5a'nın IR Spektrumu (KBr)

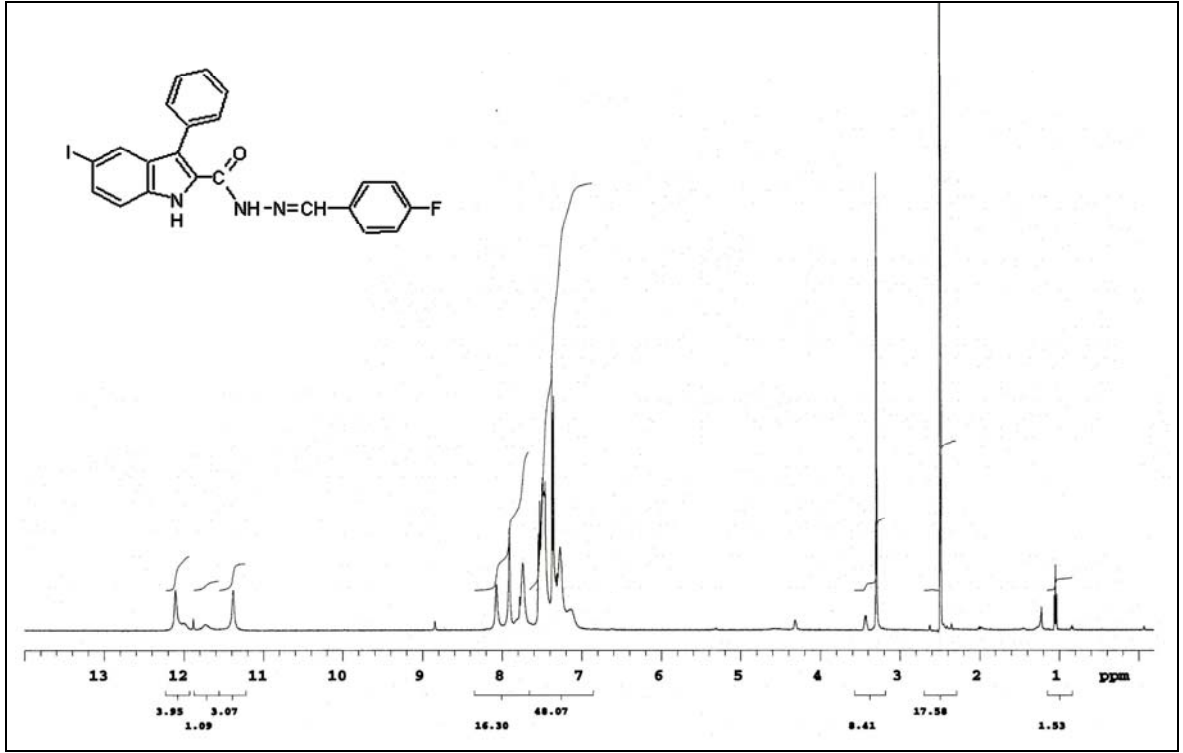
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

7.26-7.53 (10H, d ve m, H7-ind., H2,6 ve H3,5-ald.*, 3-C₆H₅- ind.), 7.73 (1H, y.s, H6-ind.), 7.90 (1H, s, H4-ind.), 8.06 (1H, s, N=CH), 11.38 (1H, s, CONH), 12.10 (1H, s, NH).

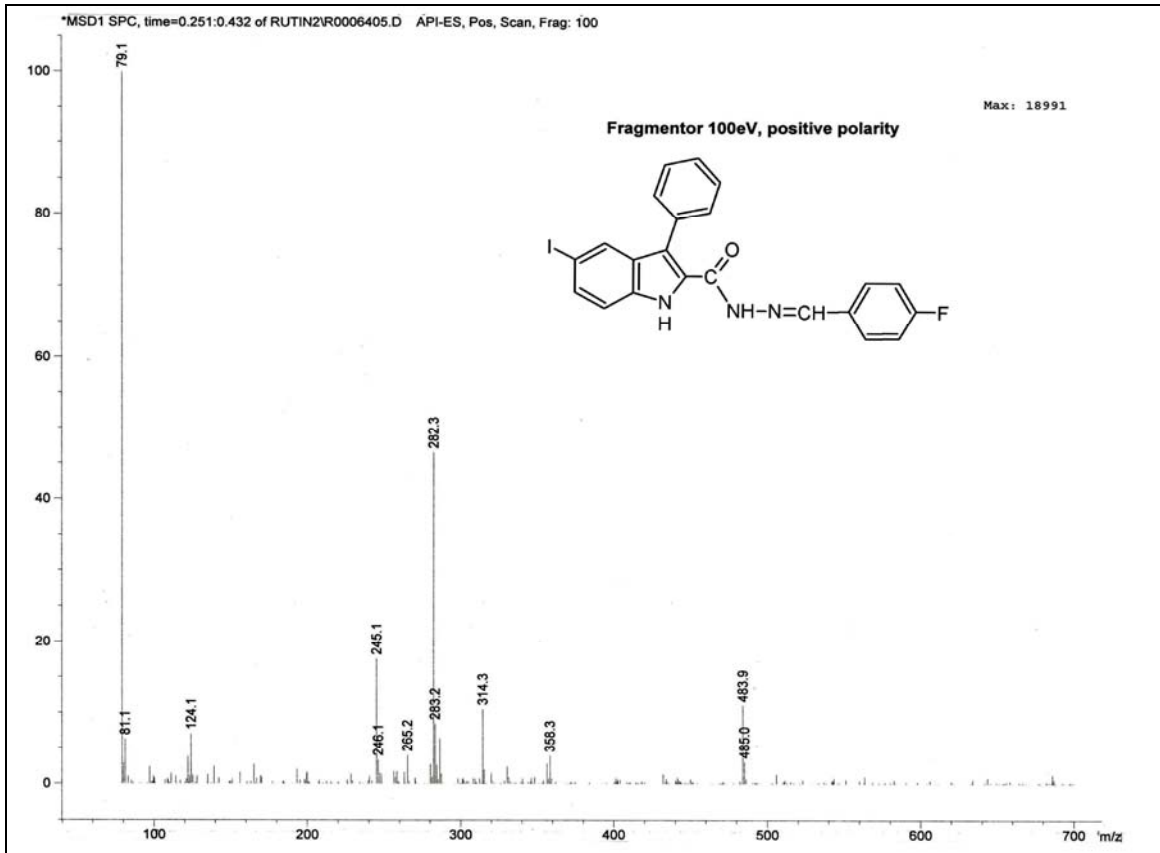
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

483.9 (MH⁺, 11.1), 358.3 (4.0), 345.9 (0.8), 314.3 (10.6), 283.2 (8.5), 282.3 (46.6), 265.2 (4.0), 246.1 (3.4), 245.1 (17.7), 124.1 (7.0), 81.1 (6.3), 79.1 (100).

*ald=aldehit



Şekil 4.12. Madde 5a'nın ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.13. Madde 5a'nın Kütle Spektrumu (APCI +)

Analiz : C₂₂H₁₅FIN₃O için hesaplanan C: 54.68; H: 3.13; N: 8.69. Bulunan C: 54.43; H: 3.99; N: 8.58.

4.1.8. 3-Fenil-5-iyodo-N'-[(4-klorofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (**5b**)

1.50 g (0.005 mol) madde **4A** ve 0.56 g (0.004 mol) 4-klorobenzaldehit'den 3.3.5'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımıyla yıkanarak saflaştırılır. Verim 0.81 g (%81.82).

Kahverengi renkli amorf toz , 252.8-258.1°C de erir. Suda, eterde çözünmez, Etanol, aseton ve kloroformda az çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; **5b**-Rf:0.65, **4A**-Rf:0.27

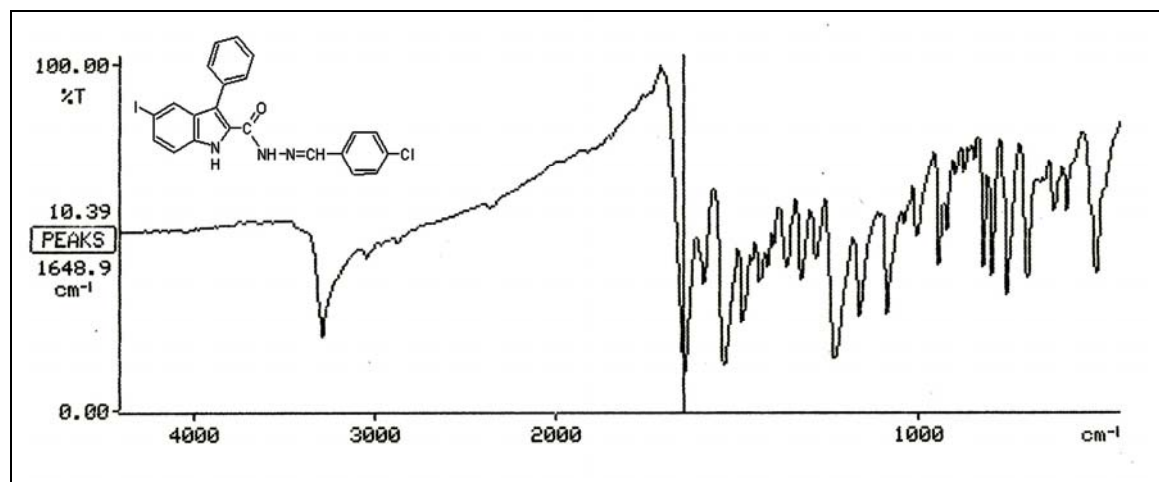
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

329.0 nm (ε 23218), 283.5 nm (ε 13742), 225.5 nm (ε 27532), 205.0 nm (ε 23972).

IR (KBr) νmaks (cm⁻¹)

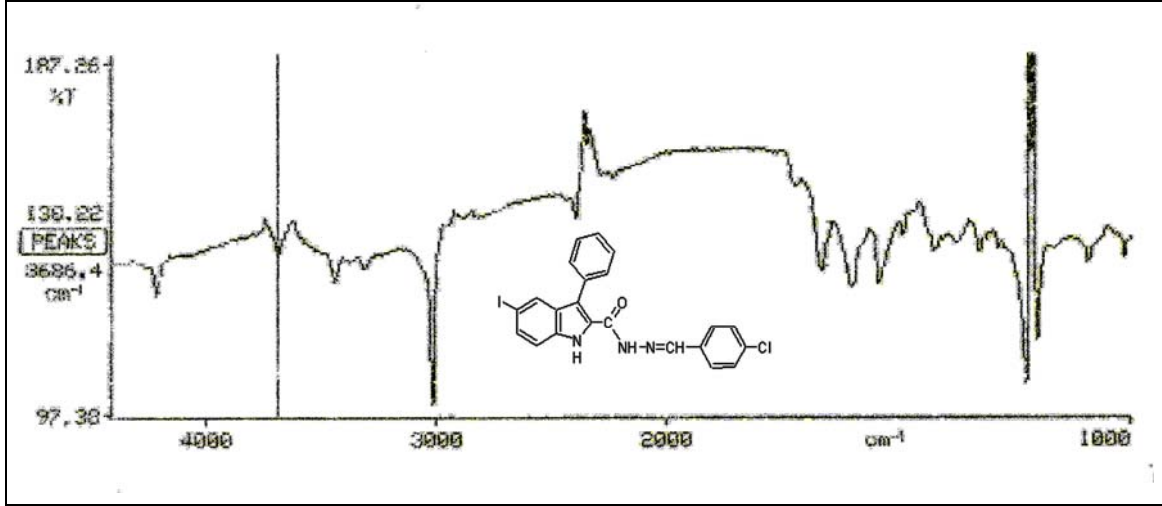
3298 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3046 (aromatik C-H gerilme bandı); 1649 (amid C=O gerilme bandı); 1615, 1594, 1539, 1488 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1327, 1287 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 704 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.14. Madde **5b**' nin IR Spektrumu (KBr)

IR (CHCl₃) ν_{maks} (cm⁻¹)

3441, 3314 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3018 (aromatik C-H gerilme bandı); 1669 (amid C=O gerilme bandı); 1603, 1544, 1491 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1222 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı).



Şekil 4.15. Madde 5b' nin IR Spektrumu (CHCl₃)

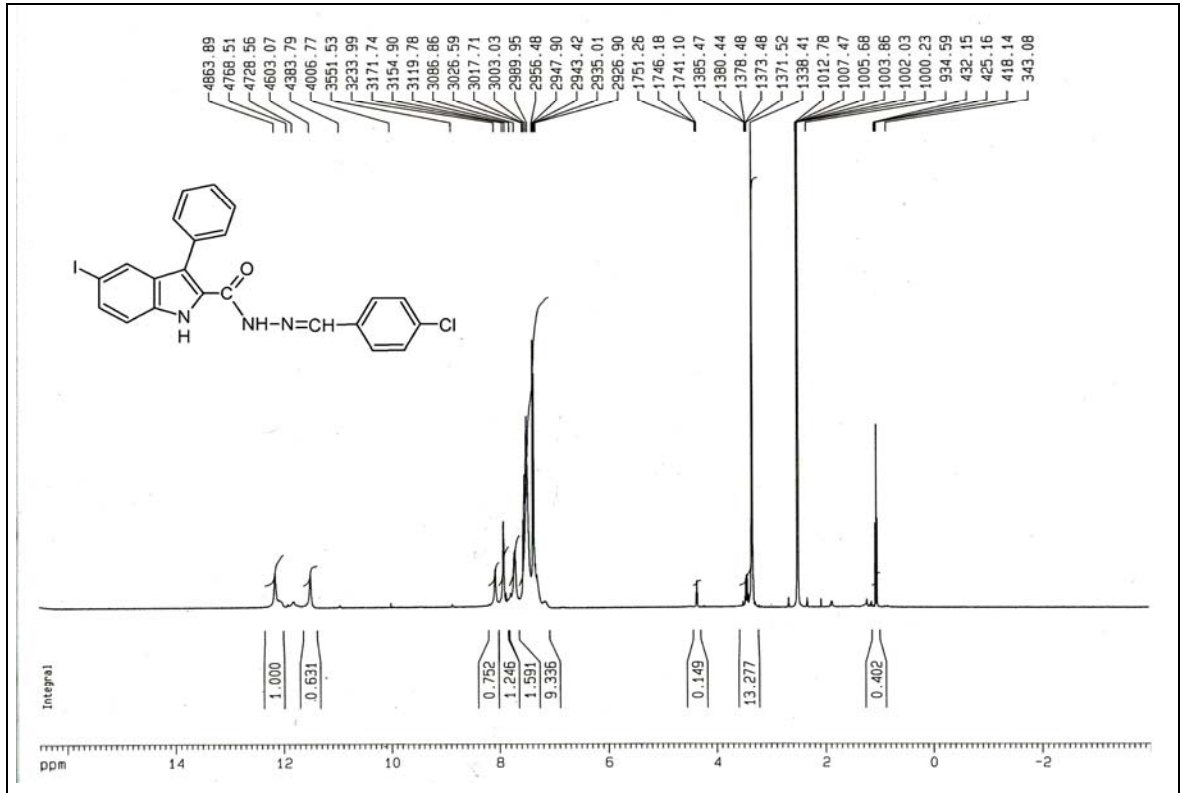
¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

7.36-7.56 (10H, d ve m, H7-ind., H3,5 ve H2,6 ald., 3-C₆H₅-ind.), 7.71 (1H, y.s., H6-ind.), 7.92 (1H, s, H4-ind.); 8.08 (1H, s, N=CH), 11.50 (1H, s, CONH), 12.15 (1H, s, NH).

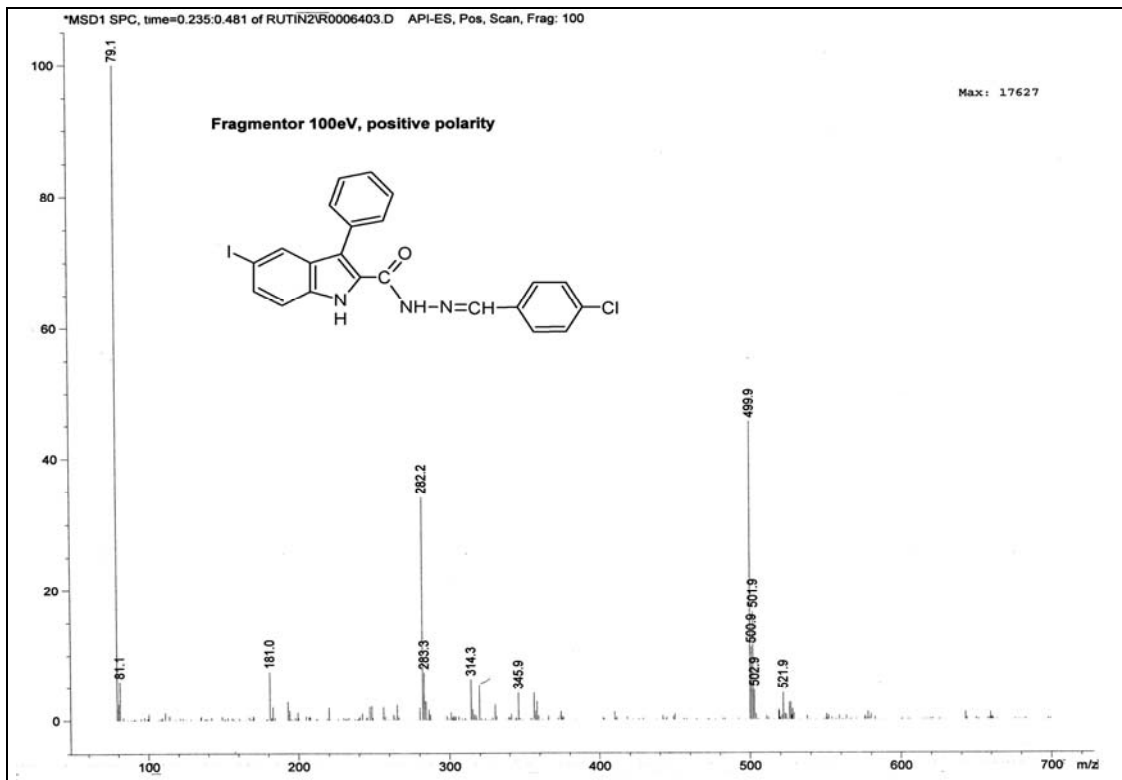
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

500.9 / 502.9 (11.2/4.6), 499.9/ 501.9 (MH⁺, 45.6/ 16.0), 345.9 (4.2), 314.3 (6.3), 283.3 (7.3), 282.2 (34.1), 181.0 (7.5), 79.1 (100).

Analiz : C₂₂H₁₅ClIN₃O için hesaplanan C: 52.88; H: 3.03; N: 8.41. Bulunan C: 52.53; H: 3.00; N: 8.43.



Şekil 4.16. Madde 5b' nin ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 4.17. Madde 5b' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.9. 3-Fenil-5-iyodo-N'-[(4-bromofenil)metilen]-1*H*-indol-2-karbohidrazid (**5c**)

1.50 g (0.004 mol) madde **4A** ve 0.74 g (0.004 mol) 4-bromobenzaldehit'den 3.3.5'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımıyla yıkanarak saflaştırılır. Verim 1.56 g (% 72.22).

Kahverengi renkli amorf toz, 264.2-265°C de erir. Suda, eterde çözünmez; etanol, aseton ve kloroformda az çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; **5c**-Rf: 0.76, **4A**-Rf: 0.20

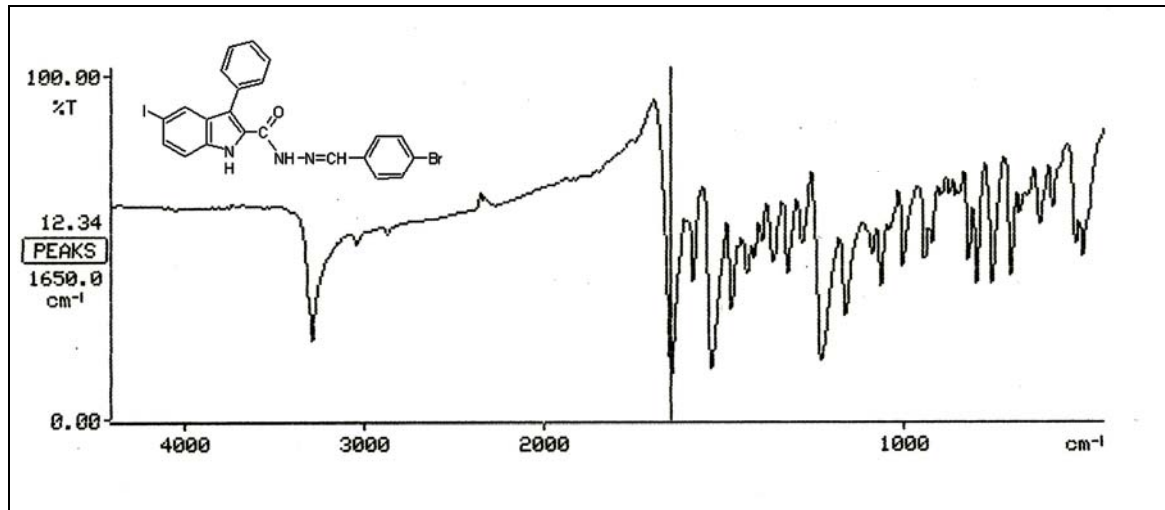
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

329.0 nm (ε 30051), 294.5 nm (ε 17248), 226.0 nm (ε 33185), 203.5 nm (ε 28569).

IR (KBr) νmaks (cm⁻¹)

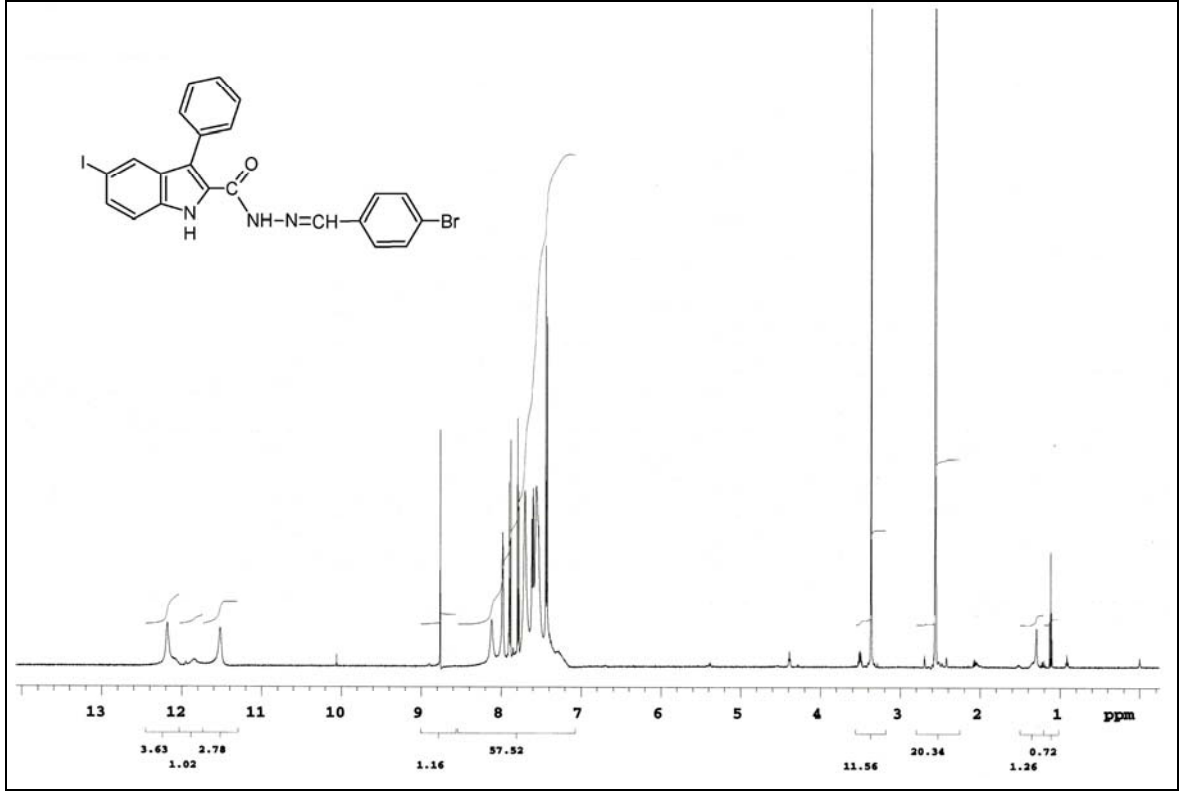
3298 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3045 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1650 (amid C=O gerilme bandı); 1588, 1537, 1482 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1327,1287 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 528 (aromatik C-Br gerilme bandı).



Şekil 4.18. Madde **5c**' nin IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

7.36-7.55 (8H, d ve m, H7-ind., H3,5-ald., 3-C₆H₅-ind.), 7.64-7.76 (3H, m, H6-ind., H2,6-ald.), 7.92 (1H, s, H4-ind.), 8.05 (1H, s, N=CH), 11.45 (1H, s, CONH), 12.11 (1H, s, NH).

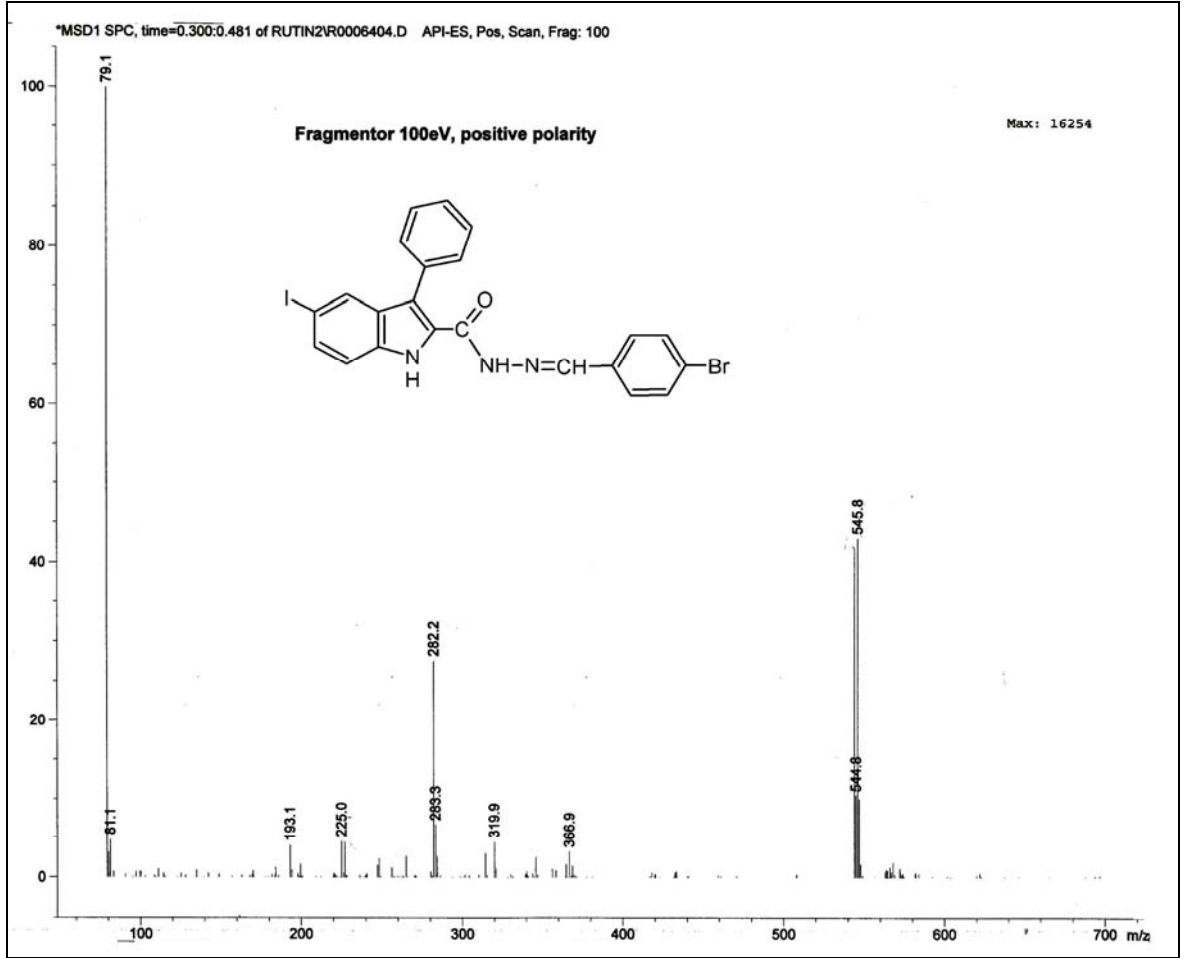


Şekil 4.19. Madde 5c' nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

546.85/544.85 (10.1/10.5), 545.8/ 543.8 (MH⁺, 43.0/ 42.0), 366.9 (3.3), 345.9 (2.6), 319.9 (4.5), 283.3 (6.7), 282.2 (27.6), 225.0 (4.6), 193.1 (4.1), 81.1 (4.8), 79.1 (100).

Analiz : C₂₂H₁₅BrIN₃O . 1/2 H₂O için hesaplanan C: 47.72; H: 2.89; N: 7.59. Bulunan C: 48.08; H: 3.78; N: 7.84.



Şekil 4.20. Madde 5c' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.10. 3-Fenil-5-iyodo- N'-[(2-nitrofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (5d)

1.50 g (0.004 mol) madde 4A ve 0.60 g (0.004 mol) 2-nitrobenzaldehit'den 3.3.5'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımıyla yıkanarak saflaştırılır. Verim 1.20 g (% 59.40).

Kahve-siyah renkli amorf toz, 233.5-234°C de erir. Suda, eterde çözünmez; etanol, aseton ve kloroformda az çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; 5d-Rf:0.17, 4A-Rf: 0.52

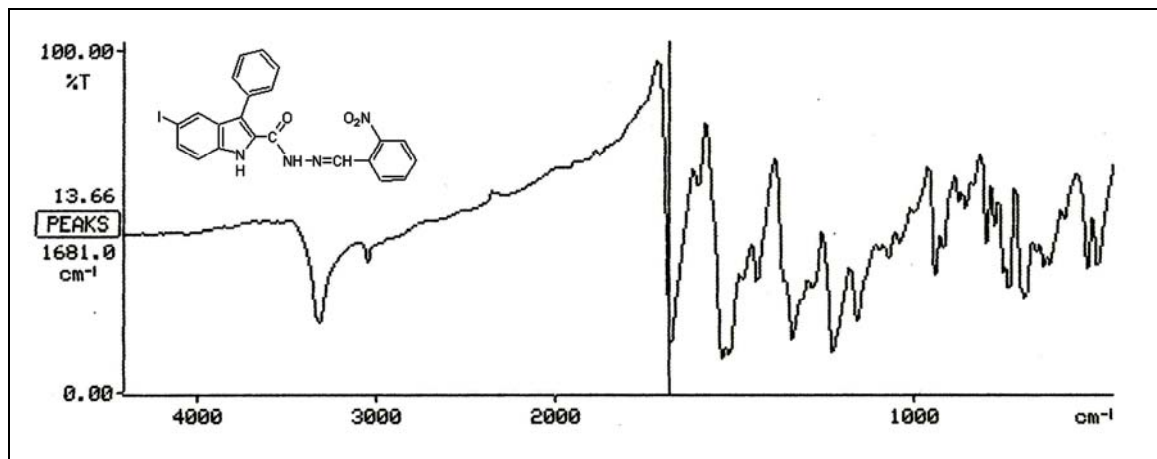
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

323.0 nm (ε 20810), 225.0 nm (ε 36384), 206.0 nm (ε 33912).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

3316 (indol N-H gerime bandı); 3052 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1681 (amid C=O gerilme bandı); 1604, 1537, 1517, 1455 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1527 (NO_2 gerilme bandı asimetric); 1343,1288 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı, NO_2 gerilme bandı simetric).



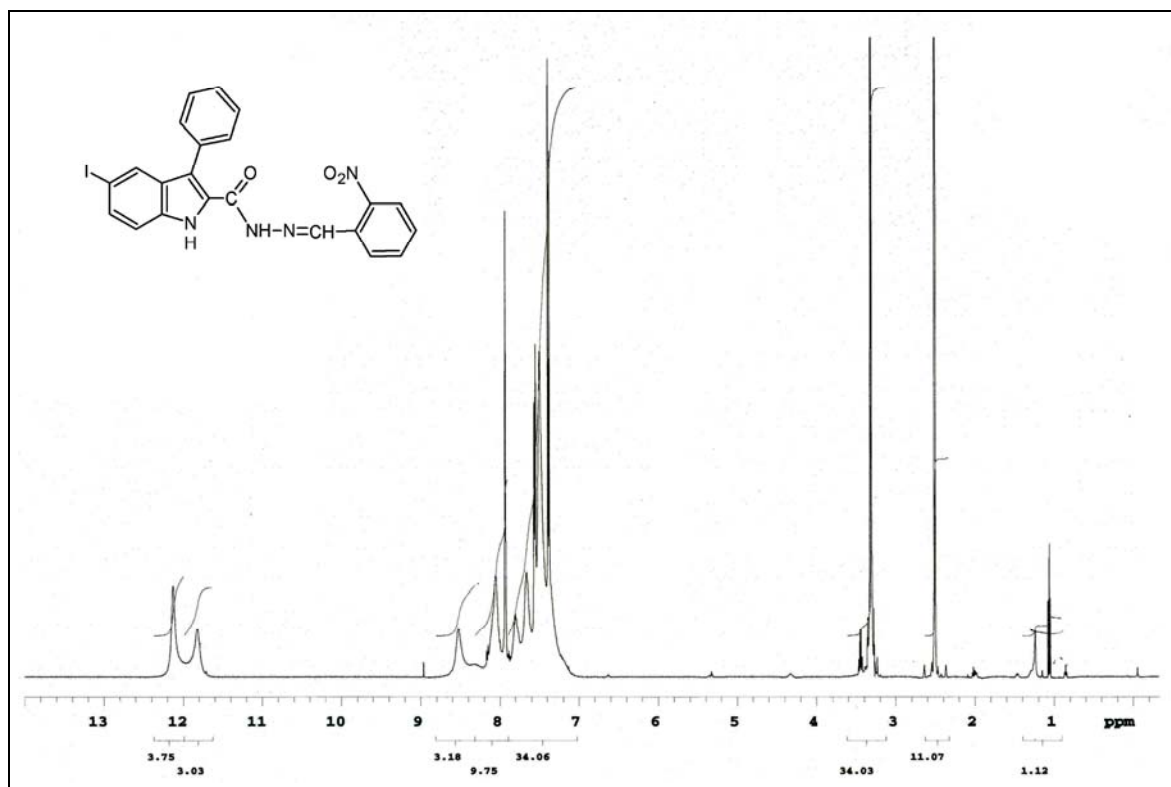
Şekil 4.21. Madde 5d' nin IR Spektrumu (KBr)

^1H -NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

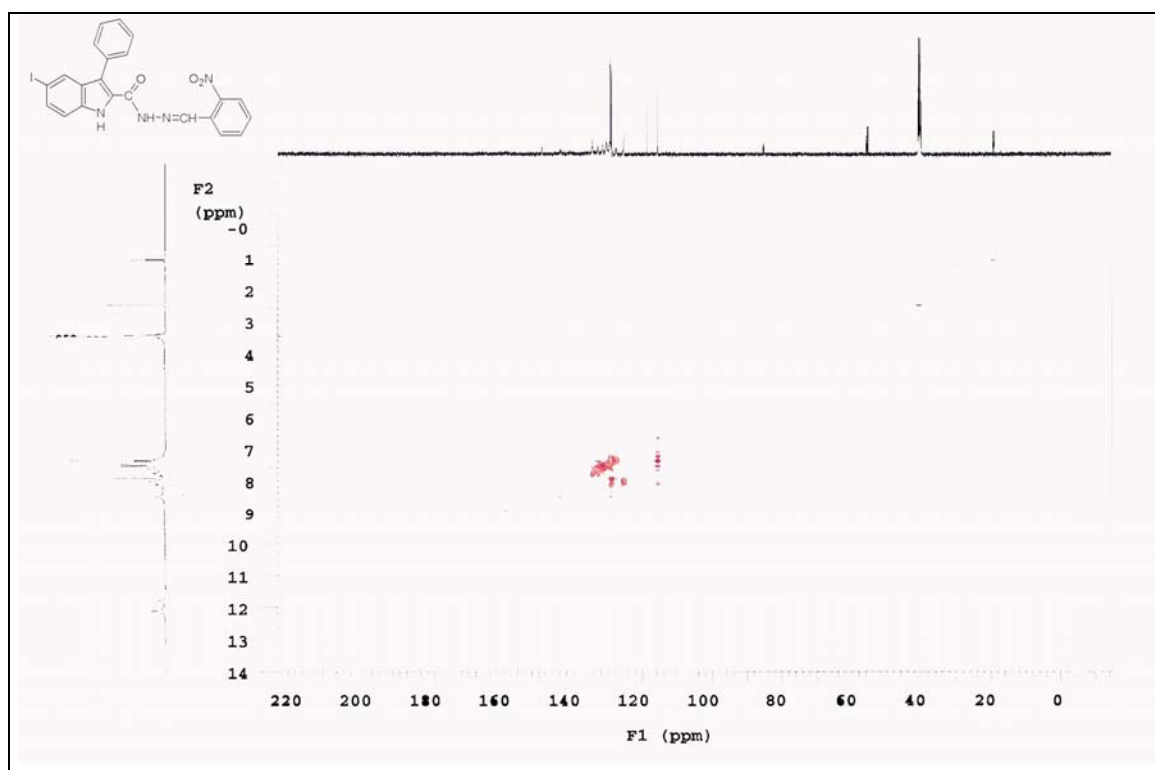
7.36-7.56 (8H, d ve m, H7-ind., H4,5-ald., 3- C_6H_5 -ind.), 7.65 (1H, y.s, H6-ind.), 7.78-7.81 (1H, m, H6-ald.), 7.92 (1H, s, H4-ind.), 8.04 (1H, y.s, H3-ald.), 8.52 (1H, s, N=CH), 11.80 (1H, s, CONH), 12.15 (1H, s, NH).

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

84.89 (C5-ind.), 115.56 (C7-ind.), 118.59 (C3-ind.), 125.25 (C3-ald.), 127.49 (3- C_6H_5 -(C2,6)-ind.), 128.34 (C3a-ind.), 128.50 (C1-ald.), 128.77 (C6-ald.), 128.92 (C4-ind.), 129.13 (3- C_6H_5 -(C4)-ind.), 129.36 (C2-ind.), 130.30 (3- C_6H_5 -(C3,5)-ind.), 131.30 (C4-ald.), 132.80 (C6-ind.), 133.10 (3- C_6H_5 -(C1)-ind.), 134.29 (C5-ald.), 135.48 (C7a-ind.), 143.49 (N=CH), 148.75 (C2-ald.), 159.12 (CONH).



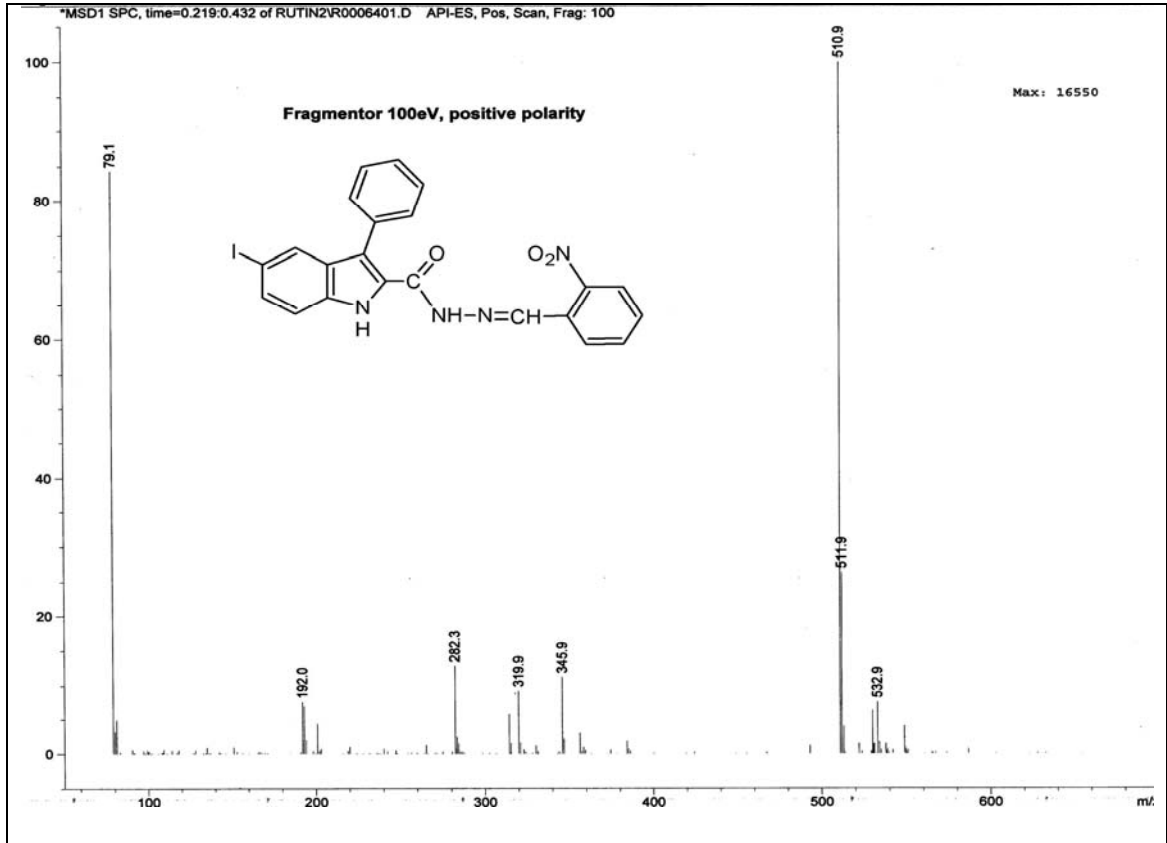
Şekil 4.22. Madde **5d'** nin ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 4.23. Madde **5d'** nin ^{13}C -NMR Spektrumu (HSQC)

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

511.9 (26.4), 510.9 (MH⁺, 100), 345.9 (11.3), 319.9 (9.3), 282.3 (12.9), 192.0 (7.7), 193.0 (7.1), 79.1 (84.4).



Şekil 4.24. Madde **5d'** nin Kütle Spektrumu (APCI +)

Analiz : C₂₂H₁₅IN₄O₃ için hesaplanan C: 51.78; H: 2.96; N: 10.98. Bulunan C: 51.92; H: 3.94; N: 10.85.

4.1.11. 3-Fenil-5-iyodo-N'-[(2,4-diklorofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (5e)

1.50 g (0.004 mol) madde **4A** ve 0.70 g (0.004 mol) 2,4-diklorobenzaldehit'den 3.3.5'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Ham ürün sıcak etanol-kloroform karışımı ile yıkanarak saflaştırılır. Verim 1.25 g (% 58.96).

Kahve-siyah renkli amorf toz, 259.5-260.7°C de erir. Suda, eterde çözünmez; etanol, aseton ve kloroformda az çözünür.

Kromatografi : Sistem S₂; **5e**-Rf: 0.67, **4A**-Rf: 0.19

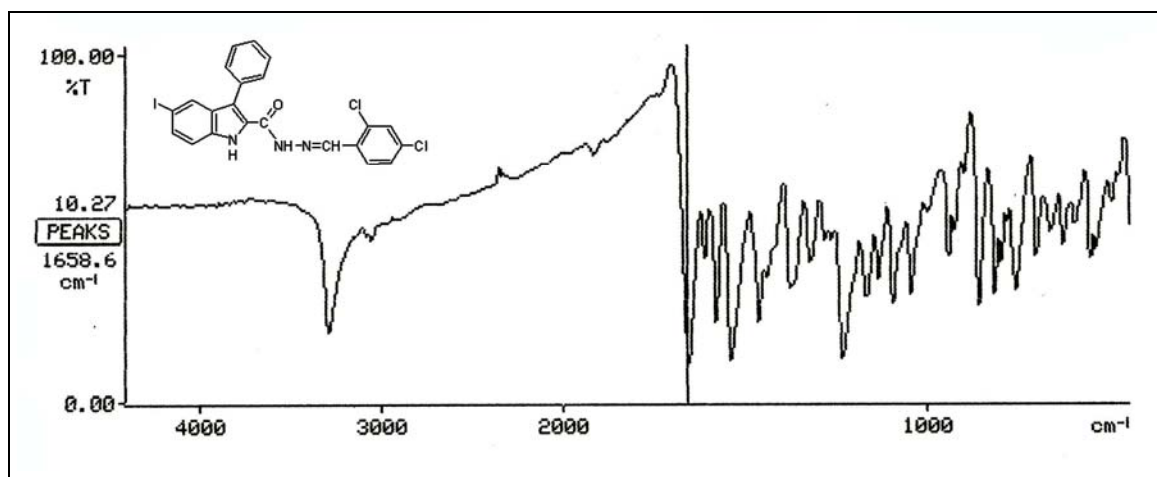
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

323.5 nm (ϵ 17753), 228.5 nm (ϵ 18015), 204.5 nm (ϵ 20424).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

3299(indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3059 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1658 (amid C=O gerilme bandı); 1583, 1542, 1466 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1325,1286 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 706 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 499 (aromatik C-I gerilme bandı).



Şekil 4.25. Madde 5e' nin IR Spektrumu (KBr)

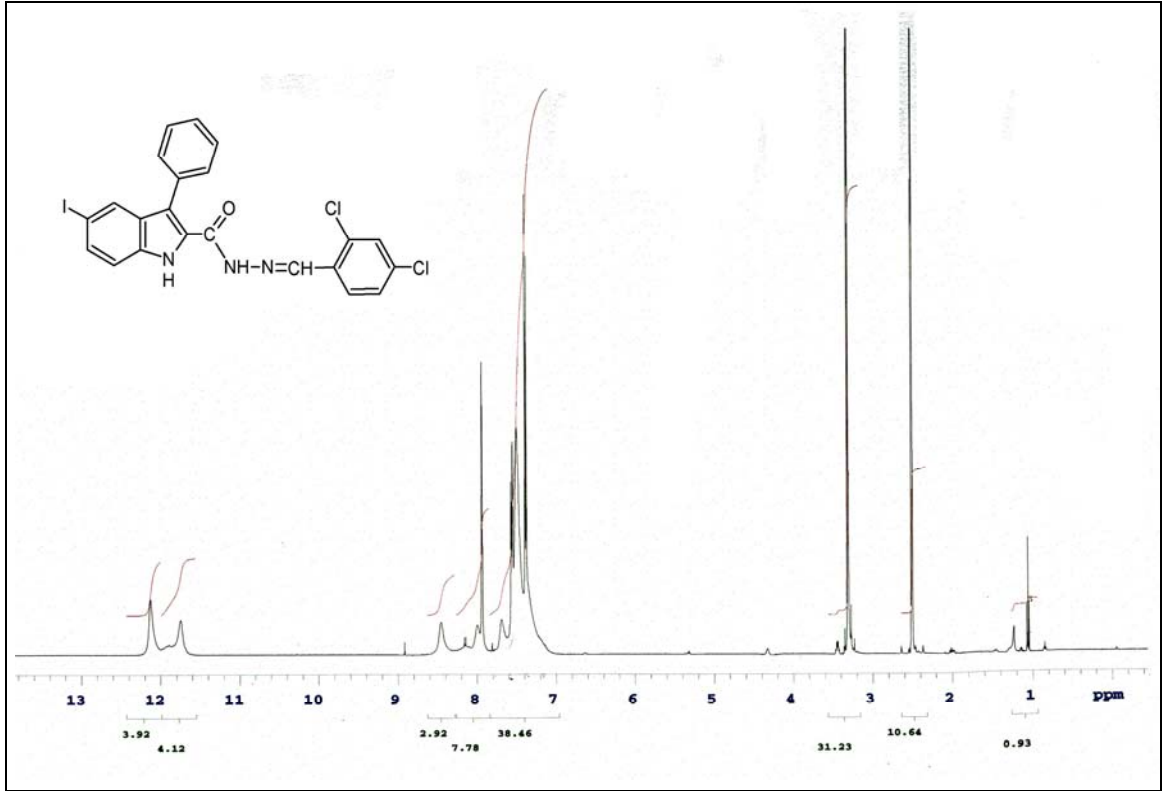
^1H -NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

7.36-7.56 (8H, d ve m, H7-ind., H5,6-ald., 3-C₆H₅-ind.), 7.68 (1H, y.s, H6-ind.), 7.93 (1H, s, H4-ind.); 7.98 (1H, s, H3-ald.); 8.45 (1H, s, N=CH); 11.74 (1H, s, CONH), 12.12 (1H, s, NH).

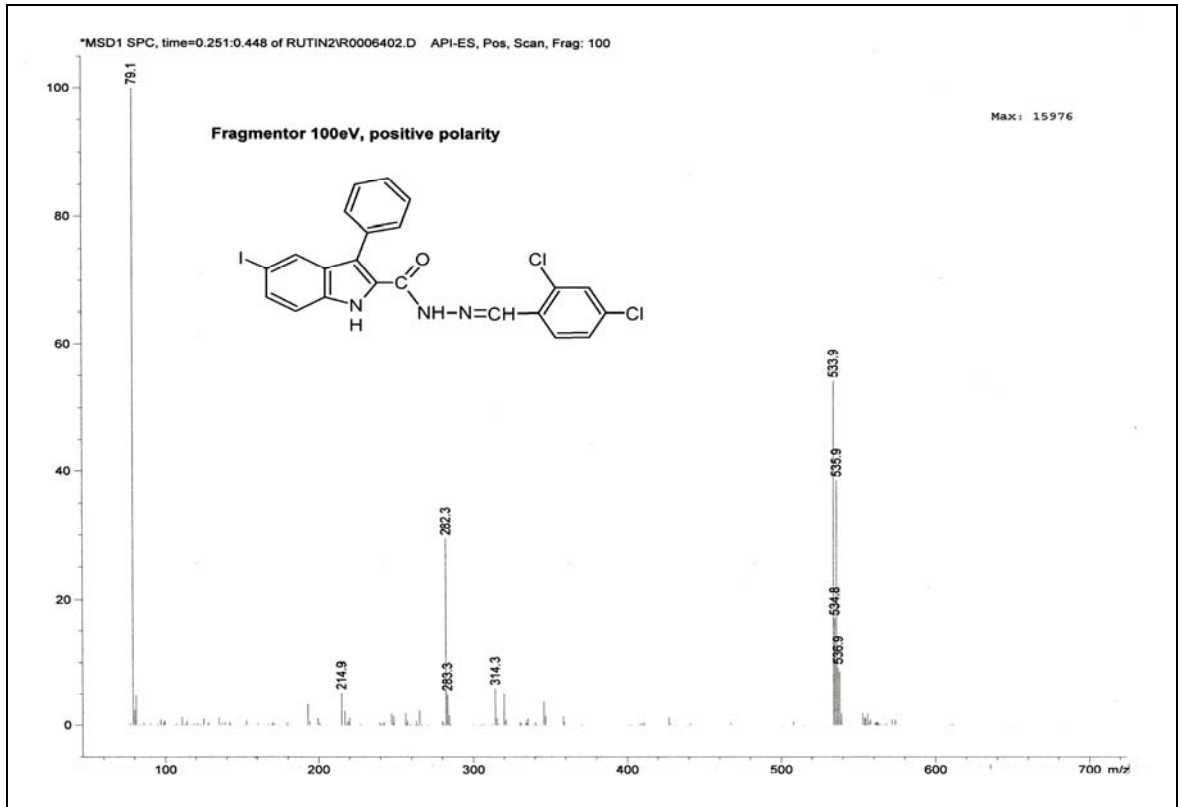
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

536.9/534.85 (9.2/8.7), 533.9/ 535.9 (MH⁺, 54.2/ 38.5), 345.9 (3.8), 314.3 (5.9), 283.3 (5.0), 282.3 (29.4), 214.9 (5.2), 79.1 (100).

Analiz : C₂₂H₁₄Cl₂IN₃O için hesaplanan C: 49.47; H: 2.64; N: 7.87. Bulunan C: 49.91; H: 2.05; N: 7.88.



Şekil 4.26. Madde 5e' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.27. Madde 5e' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.12. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-florofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (6a)

1.42 g (0.005 mol) madde **4B** ve 0.68 g (0.0055 mol) 4-florobenzaldehit' den 3.3.5'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımı ile yıkanarak saflaştırılır. Verim 1.69 g (% 87.11).

Açık kahve renkli amorf toz, 299-300.5°C de erir. Su, aseton, eterde çözünmez; etanol ve kloroformda sıcakta az çözünür.

Kromatografi : Sistem S₂; **6a**-R_f :0.88, **4B**-R_f:0.62

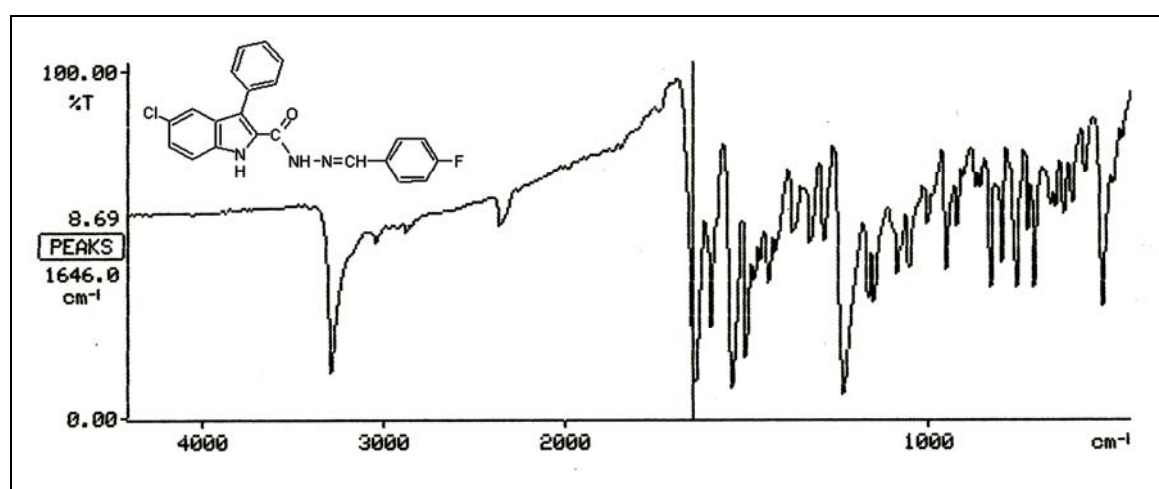
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

324.0 nm (ε 12625), 277.5 nm (ε 6983), 223.0 nm (ε 13496), 205.0 nm (ε 12534).

IR (KBr) νmaks (cm⁻¹)

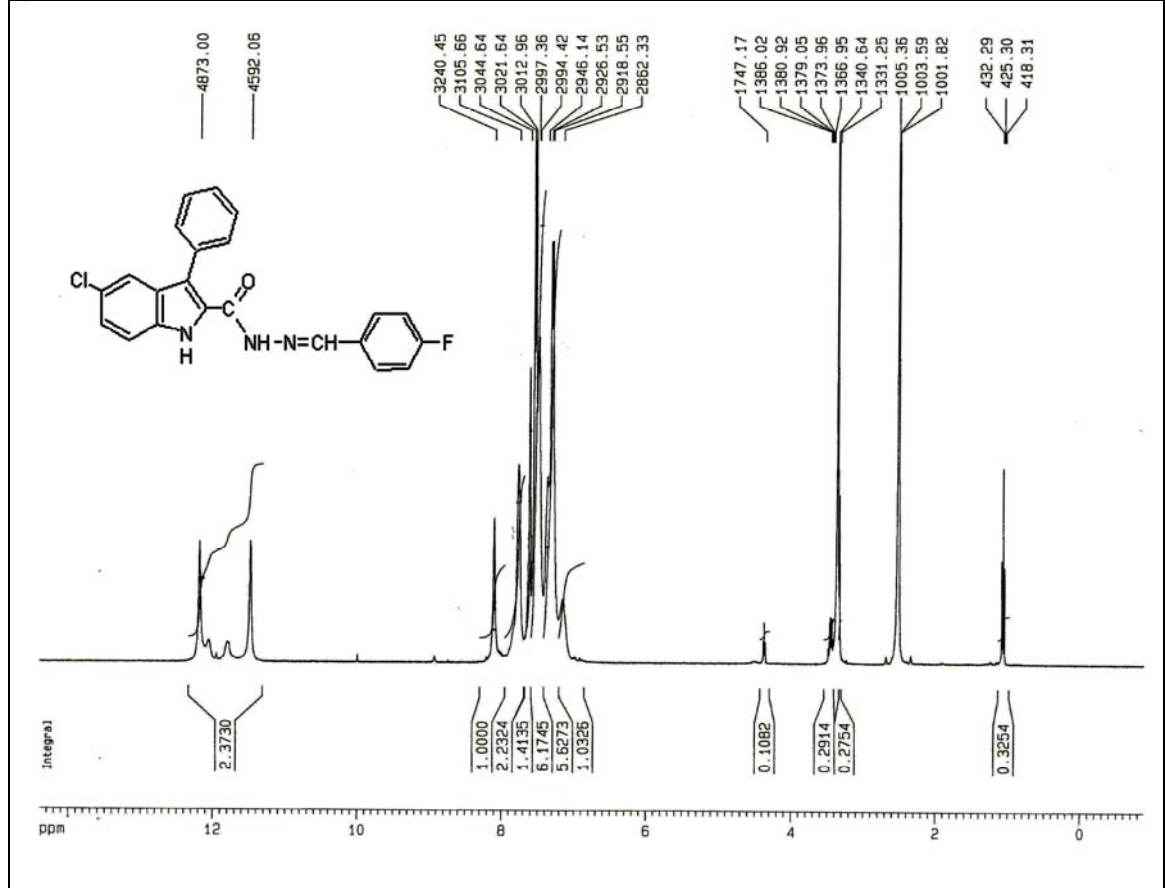
3295 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3048 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1646 (amid C=O gerilme bandı); 1601, 1543, 1506, 1482 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1329, 1292 (indol C-N gerilme bandı ve amid N-H eğilme bandı); 1058 (aromatik C-F gerilme bandı); 714 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.28. Madde **6a**'nın IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

7.15-7.31 (4H, m, H6-ind., H3,5-ald., 3-C₆H₅-(H₄)-ind.), 7.48-7.55 (6H, m, H2,6-ald., 3-C₆H₅-ind.), 7.61 (1H, s, H7-ind.), 7.76 (1H, y.s, H4-ind.), 8.10 (1H, y.s, N=CH), 11.48 (1H, s, CO-NH), 12.18 (1H, s, NH).



Şekil 4.29. Madde 6a'nın ¹H-NMR Spektrumu

¹³C-NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

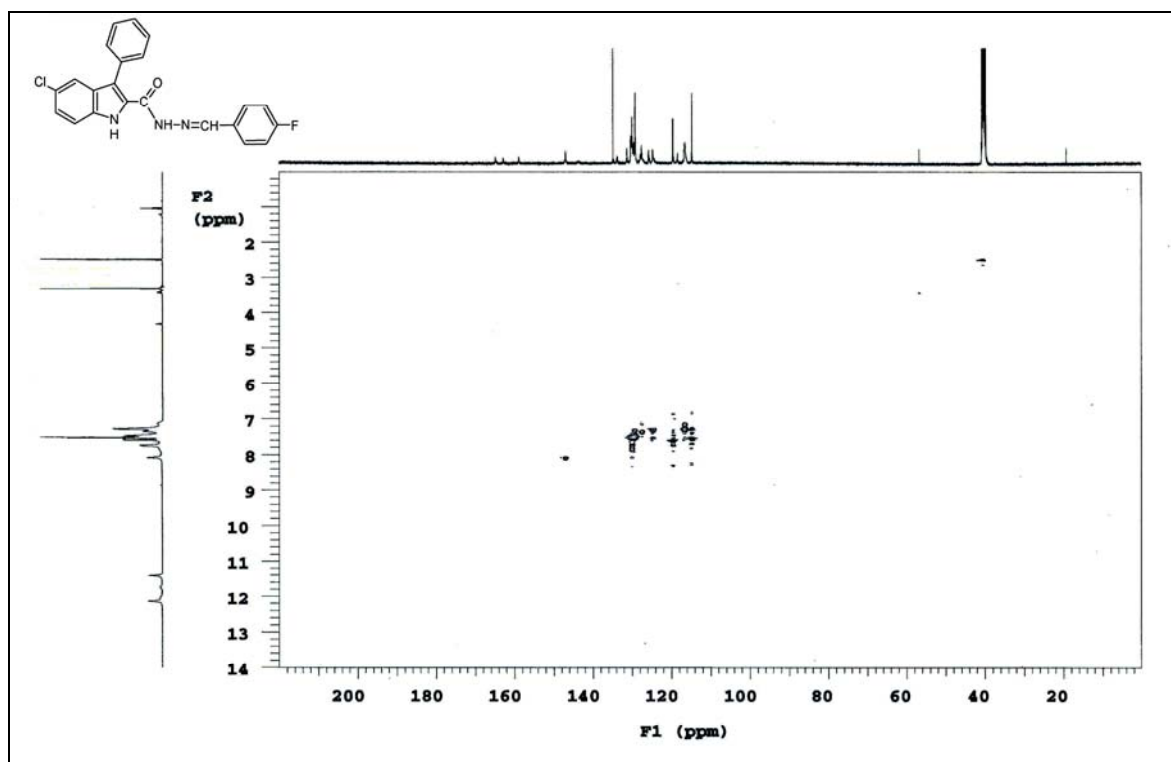
114.70 (C7-ind.), 116.57 (d, J=16.9Hz, C3,C5-ald.), 119.32 (C3-ind.), 119.54 (C4-ind.), 124.74 (C6-ind.), 125.73 (C3a-ind.), 127.51 (C5-ind.), 127.90 (C2-ind.), 128.27 (3-C₆H₅-(C2,6)-ind.), 129.18 (3-C₆H₅-(C4)-ind.), 129.24 (d, J=8.01Hz, C2,6-ald.), 130.27 (3-C₆H₅-(C3,5)-ind.), 133.69 (3-C₆H₅-(C1)-ind.), 134.55 (C1-ald.), 134.84 (C7a-ind.), 147.00 (N=CH), 158.89 (CONH), 163.84 (d, J=248Hz, C4-ald.).

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

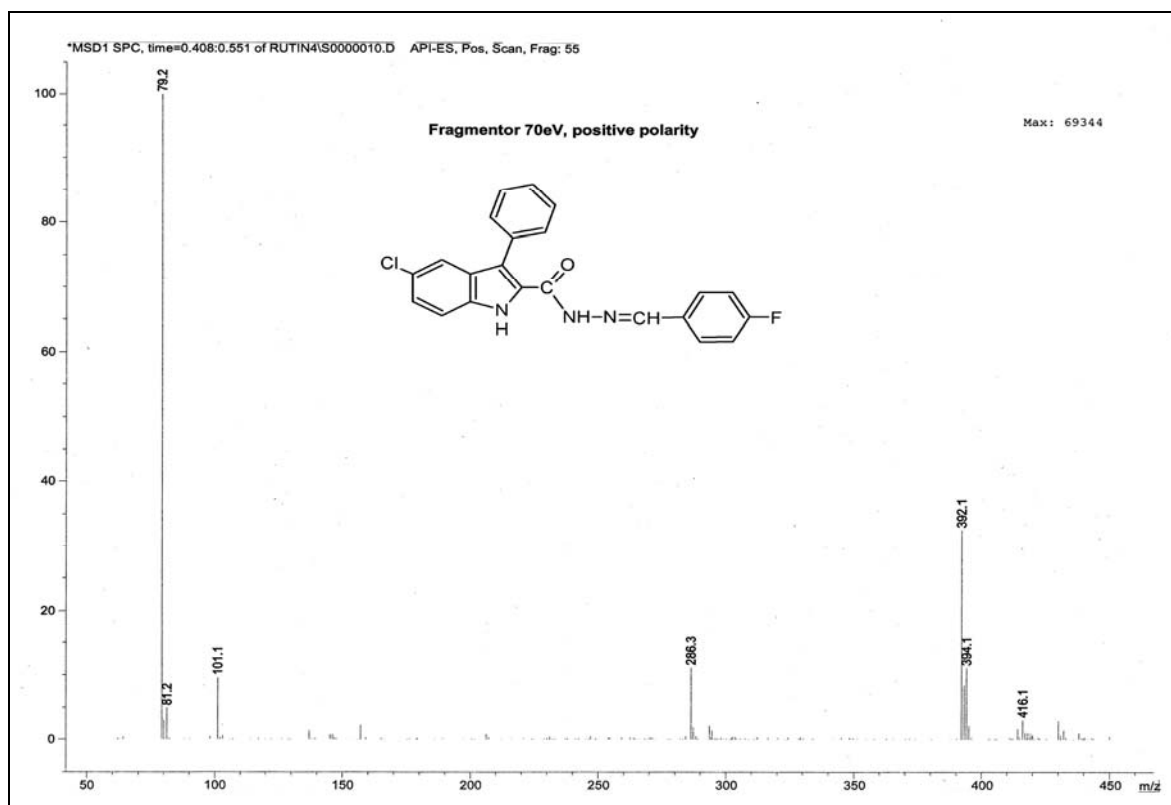
392.1/394.1 (MH⁺, 32.6 / 11.1), 286.3 (11.2), 101.1(9.6), 81.2 (4.9), 79.2 (100).

Analiz : C₂₂H₁₅ClFN₃O . 1/2 H₂O için hesaplanan C: 65.86; H: 3.99; N: 10.47.

Bulunan C: 66.37; H: 4.71; N: 10.52.



Şekil 4.30.. Madde **6a'** nın ^{13}C -NMR Spektrumu (HSQC)



Şekil 4.31. Madde **6a'** nın Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.13. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-klorofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (6b)

1.42 g (0.005 mol) madde **4B** ve 0.77 g (0.0055 mol) 4-klorobenzaldehit' den 3.3.5'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Ham  r n etanol-kloroform karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.79 g (% 88.61).

Açık kahve renkli iğne şeklinde kristaller, 293-294 C de erir. Su, aseton ve eterde         ; etanolde az         ; kloroformda         .

Kromatografi : Sistem S₂; **6b**-Rf:0.91, **4B**-Rf:0.64

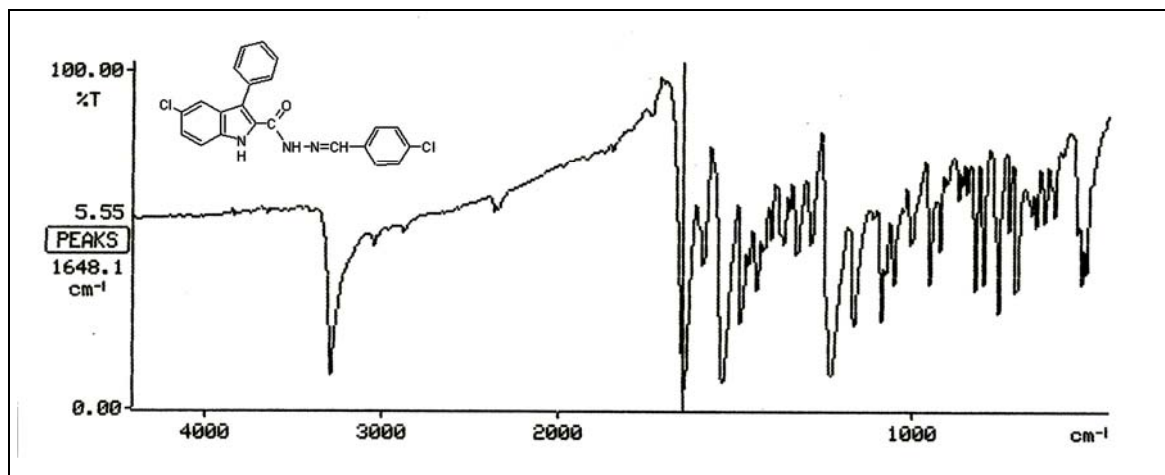
Spektral Bulgular :

UV  (EtOH)maks :

326.0 nm (14781), 291.0 nm (7928), 225.0 nm (15693), 204.5 nm (13961).

IR (KBr)  maks (cm⁻¹)

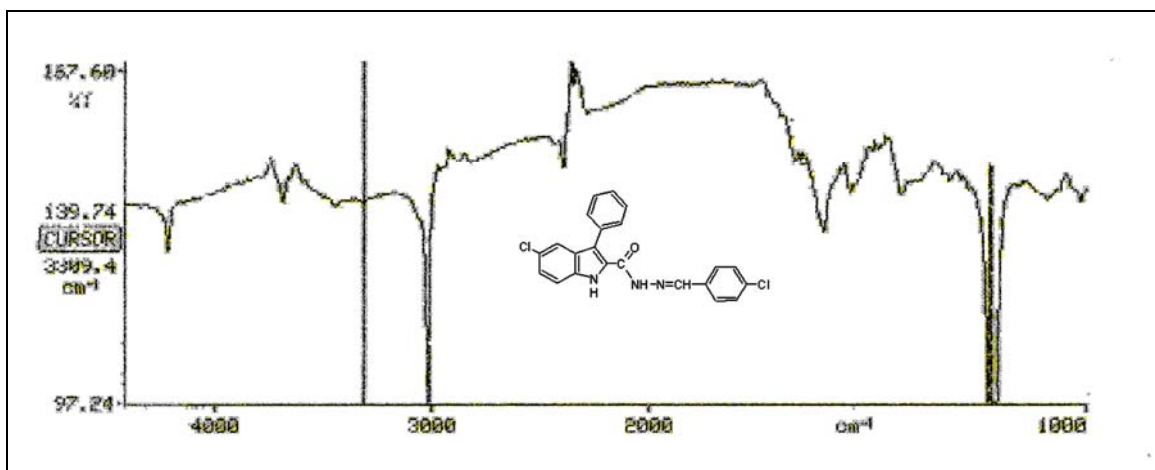
3295 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3048 (aromatik C-H gerilme bandı); 1648 (amid C=O gerilme bandı); 1593, 1539, 1489 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1329,1289 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 714 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.32. Madde **6b**'nin IR Spektrumu (KBr)

IR (CHCl₃) ν_{maks} (cm⁻¹)

3440, 3314 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandı); 3018 (aromatik C-H gerilme bandı); 1669 (amid C=O gerilme bandı); 1602, 1540, 1490 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1313, 1223 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı).



Şekil 4.33. Madde 6b'nin IR Spektrumu (CHCl₃)

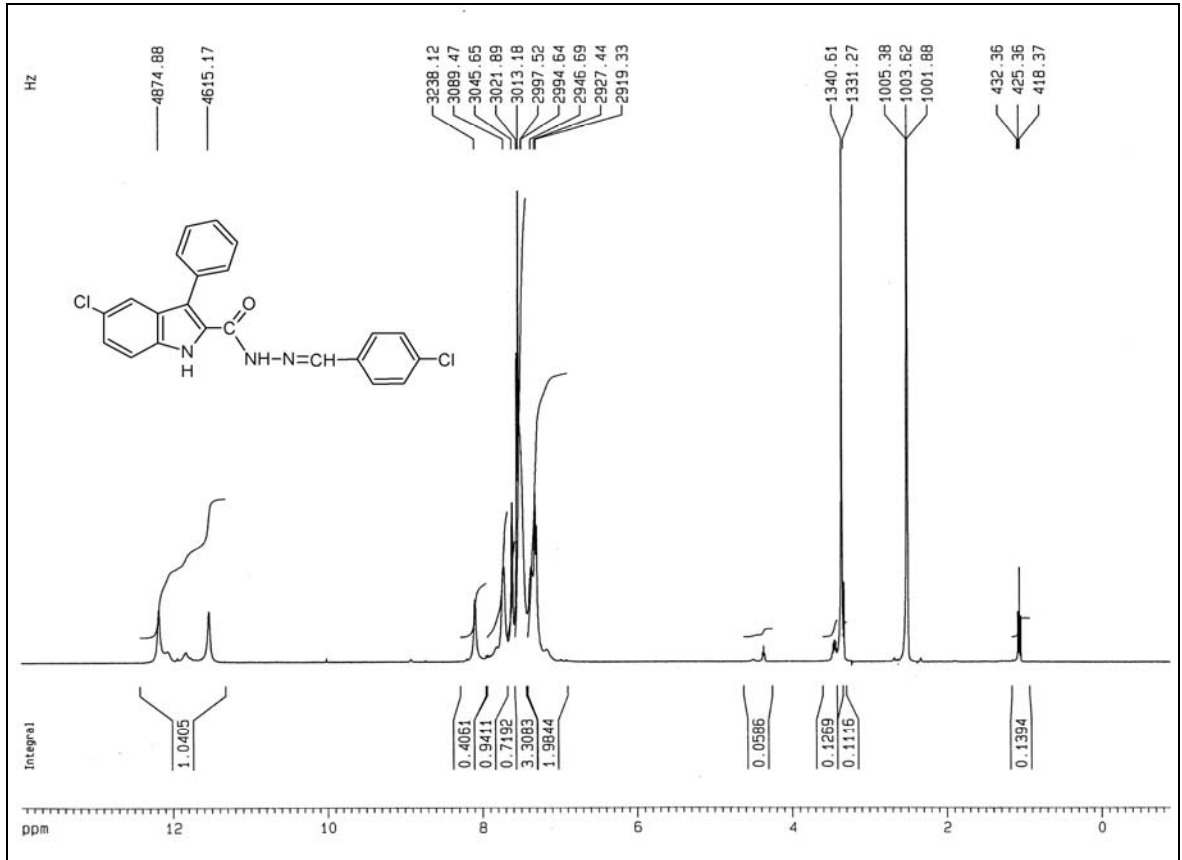
¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)¹⁾

7.29-7.36 (4H, m, H6-ind., H3,5-ald., 3-C₆H₅-(H4)-ind.), 7.48-7.55 (6H, m, H2,6-ald., 3-C₆H₅-ind.), 7.61 (1H, s, H7-ind.), 7.72 (1H, y.s, H4-ind.), 8.09 (1H, y.s, N=CH), 11.53 (1H, s, CO-NH), 12.18 (1H, s, NH).

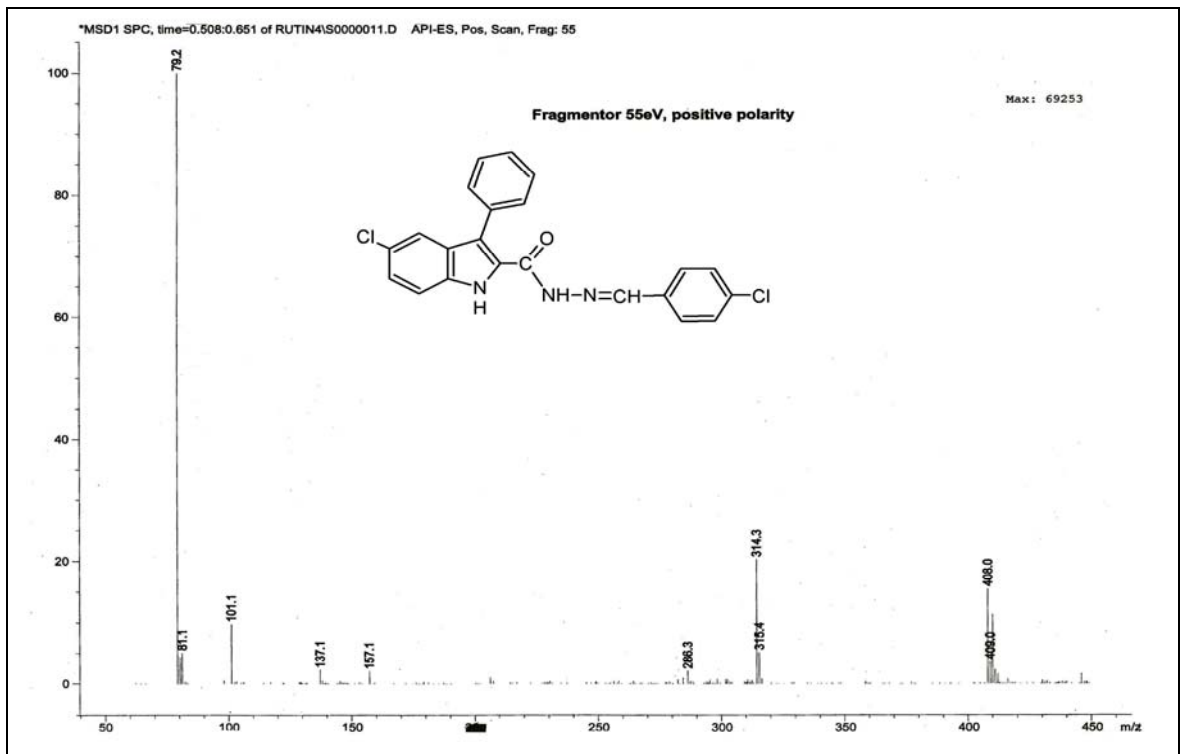
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

408.0 / 410.0 (MH⁺, 15.4 / 11.3), 315.4 (20.3), 314.3 (5.2), 286.3 (2.1), 157.1 (2.1), 137.1 (2.3), 101.1(9.7), 81.1 (5.1), 79.2 (100).

Analiz : C₂₂H₁₅Cl₂N₃O için hesaplanan C: 64.72; H: 3.70; N: 10.29. Bulunan C: 63.98; H: 3.24; N: 10.13.



Şekil 4.34. Madde 6b'nin ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 4.35. Madde 6b' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.14. 3-Fenil-5-kloro-N'-[(4-bromofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (**6c**) (25)

1.42 g (0.005 mol) madde **4B** ve 1.01 g (0.0055 mol) 4-bromobenzaldehit' den 3.4 de verilen genel yöntemle elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.92 g (% 85.71).

Açık kahve renkli iğne şeklinde kristaller , 279-280.9°C de erir. Su, aseton ve eterde çözünmez; etanolde az çözünür; ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₂; **5c**-Rf:0.73, **4B**-Rf:0.58

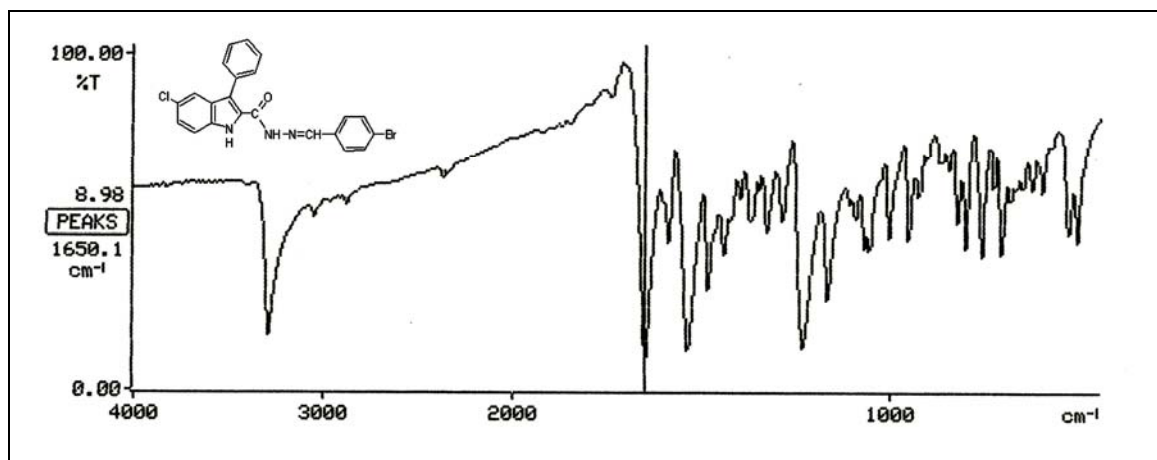
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

327.0 nm (ε 28230), 294.0 nm (ε 14887), 225.5 nm (ε 27299), 205.0 nm (ε 24726).

IR (KBr) νmaks (cm⁻¹)

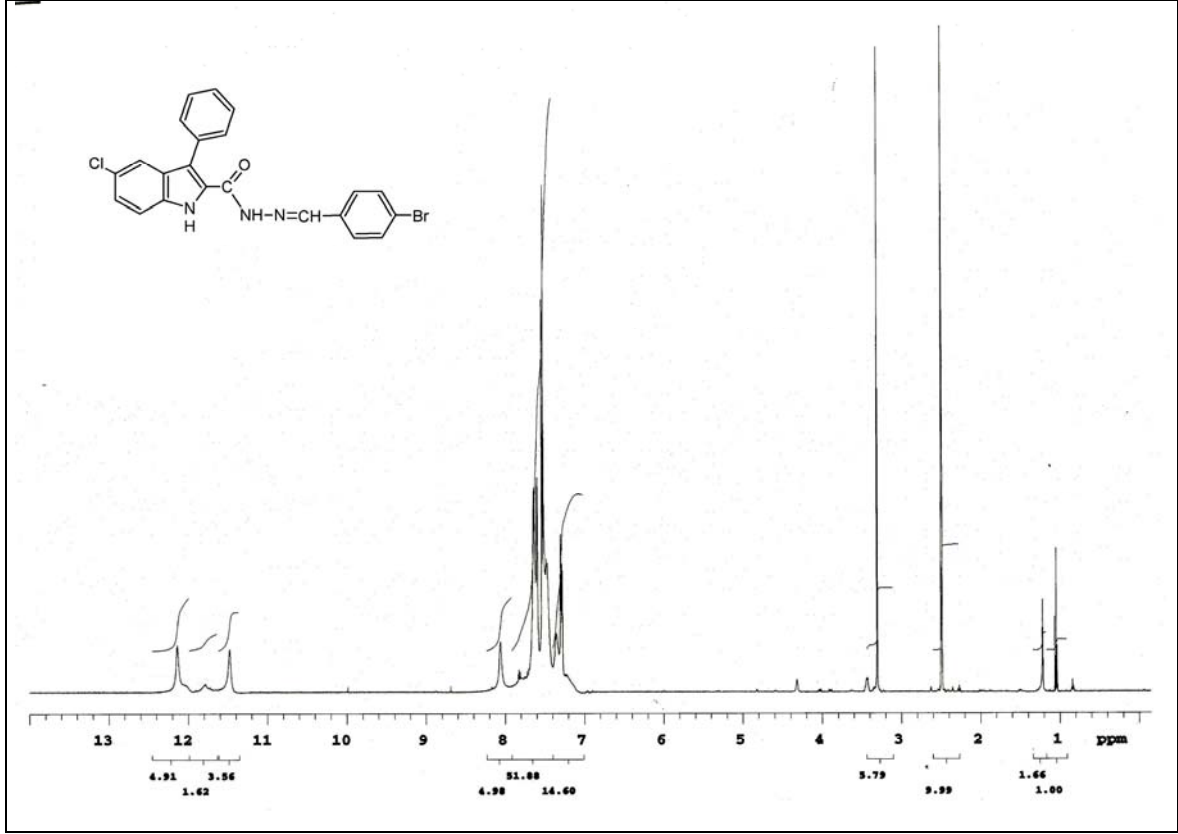
3295 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3049 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1650 (amid C=O gerilme bandı); 1588, 1537, 1484 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1329,1288 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı).



Şekil 4.36. Madde **6c**'nin IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)¹⁾

7.28-7.35 (4H, m, H6-ind., H3,5-ald., 3-C₆H₅-(H4)-ind.), 7.46-7.53 (6H, m, H2,6-ald., 3-C₆H₅-ind.), 7.59 (1H, s, H7-ind.), 7.63 (1H, s, H4-ind.), 8.06 (1H, s, N=CH), 11.48 (1H, s, CO-NH), 12.14 (1H, s, NH).



Şekil 4.37. Madde 6c'nin ¹H-NMR Spektrumu

4.1.15. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(2-nitrofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (6d)

1.42 g (0.005 mol) madde **4B** ve 0.76 g (0.0055 mol) 2-nitrobenzaldehyt' den 3.4 de verilen genel yöntemle elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.44 g (% 69.23).

Sarı renkli iğne şeklinde kristaller, 226-227.8°C de erir. Su, eterde çözünmez; asetonda az çözünür; etanol ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₂; **6d**-Rf:0.65, **4B**-Rf:0.62

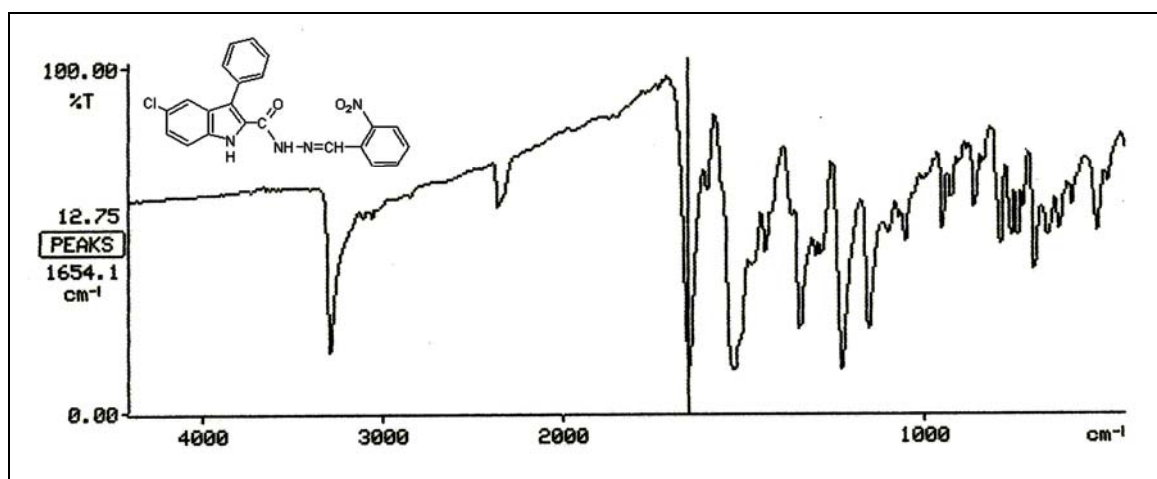
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

321.0 nm (ϵ 19689), 222.0 nm (ϵ 43464).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

3295 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 1654 (amid C=O gerilme bandı); 1603, 1527, 1454 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları, NO₂ gerilme bandı asimetric); 1346 (NO₂ gerilme bandı simetrik); 1349, 1292 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 700 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.38. Madde 6d'nin IR Spektrumu (KBr)

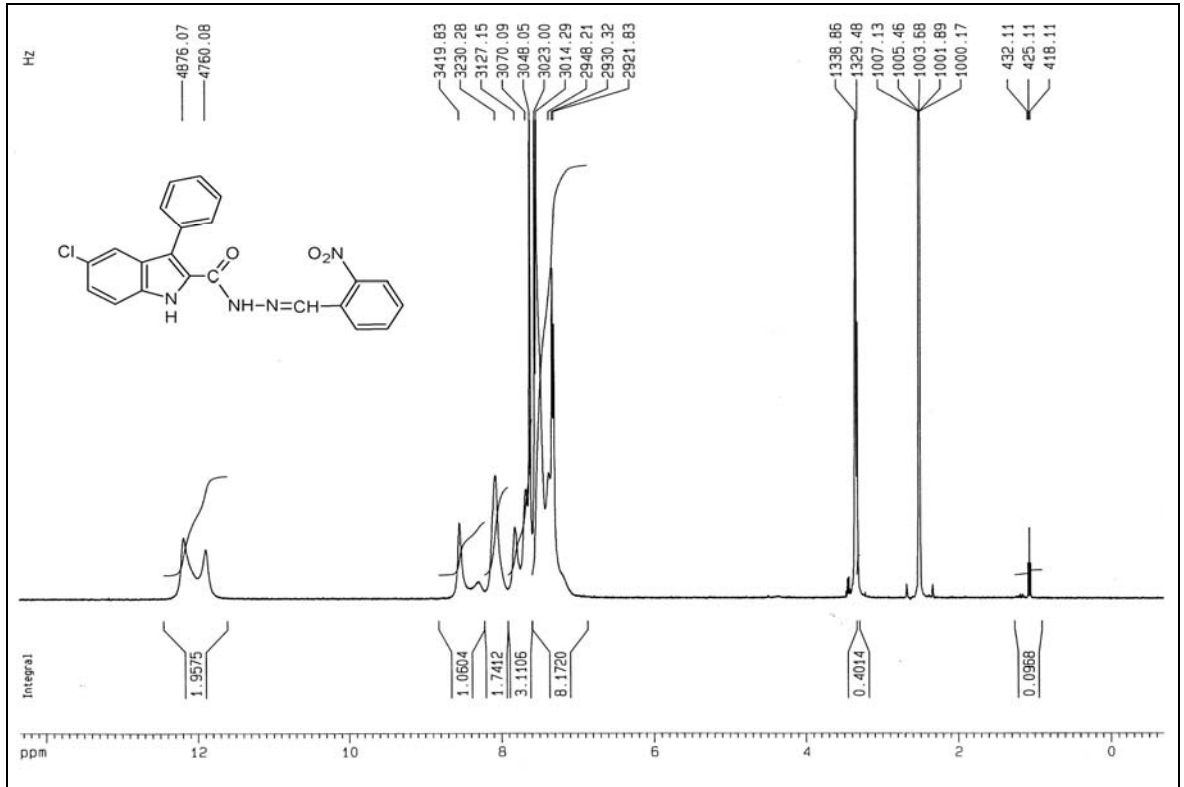
¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)¹⁾

7.30-7.55 (8H, d ve m, H6-ind., H4,5-ald., 3-C₆H₅-ind.), 7.62-7.81 (3H, m, H7, H4-ind., H6-ald.), 8.07 (1H, y.s, H3-ald.), 8.54 (1H, s, N=CH), 11.90 (1H, s, CO-NH), 12.19 (1H, s, NH).

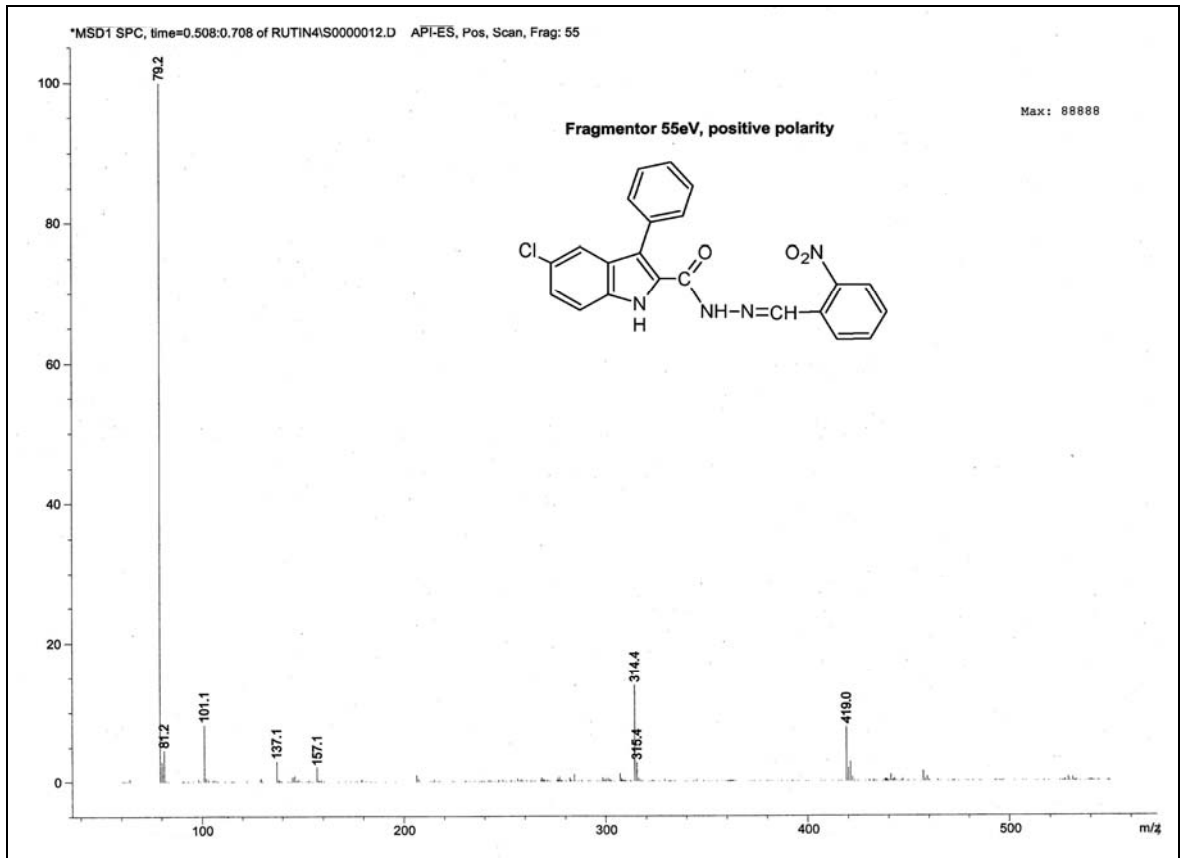
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

419.0 / 421.0 (MH⁺, 7.9 / 2.9), 315.4 (2.8), 314.4 (13.9), 137.1 (3.0), 101.1(8.2), 81.2 (4.6), 79.2 (100).

Analiz : C₂₂H₁₅ClN₄O₃ için hesaplanan C: 63.09; H: 3.61; N: 13.38. Bulunan C: 62.38; H: 3.64; N: 13.24.



Şekil 4.39. Madde 6d'nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.40. Madde 6d' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.16. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(2,4-diklorofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (6e)

1.42 g (0.005 mol) madde **4B** ve 0.88 g (0.0055 mol) 2,4-diklorobenzaldehit' den 3.3.5'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Ham  r n etanol-kloroform karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.52 g (% 69.09).

Açık kahve renkli iğne şeklinde kristaller, 261-261.4 C de erir. Su, aseton ve eterde         ; etanolde ve kloroformda         .

Kromatografi : Sistem S₁; **6e**-Rf:0.75, **4B**-Rf:0.62

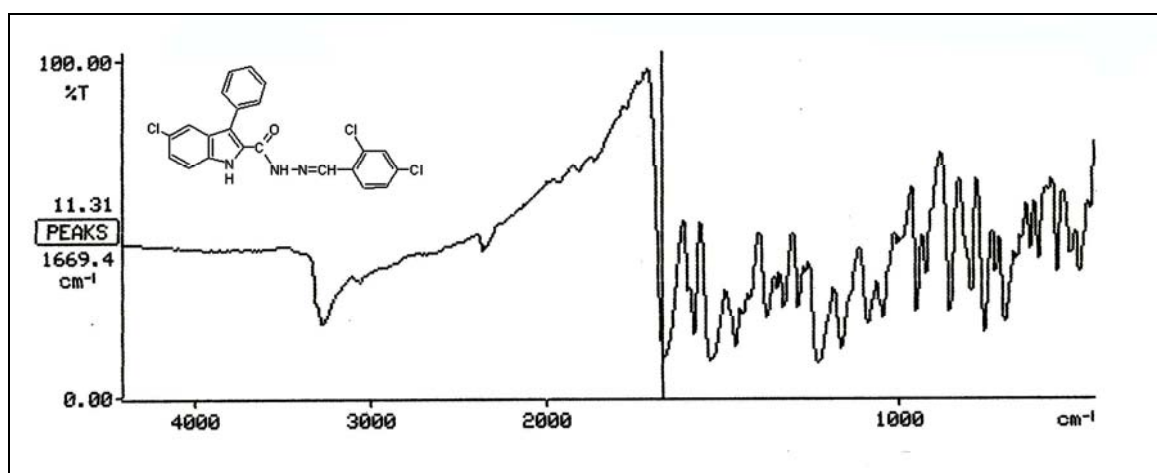
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

328.5 nm (ϵ 29719), 289.5 (ϵ 16366), 228.5 nm (ϵ 34546), 205.5 nm (ϵ 36242).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

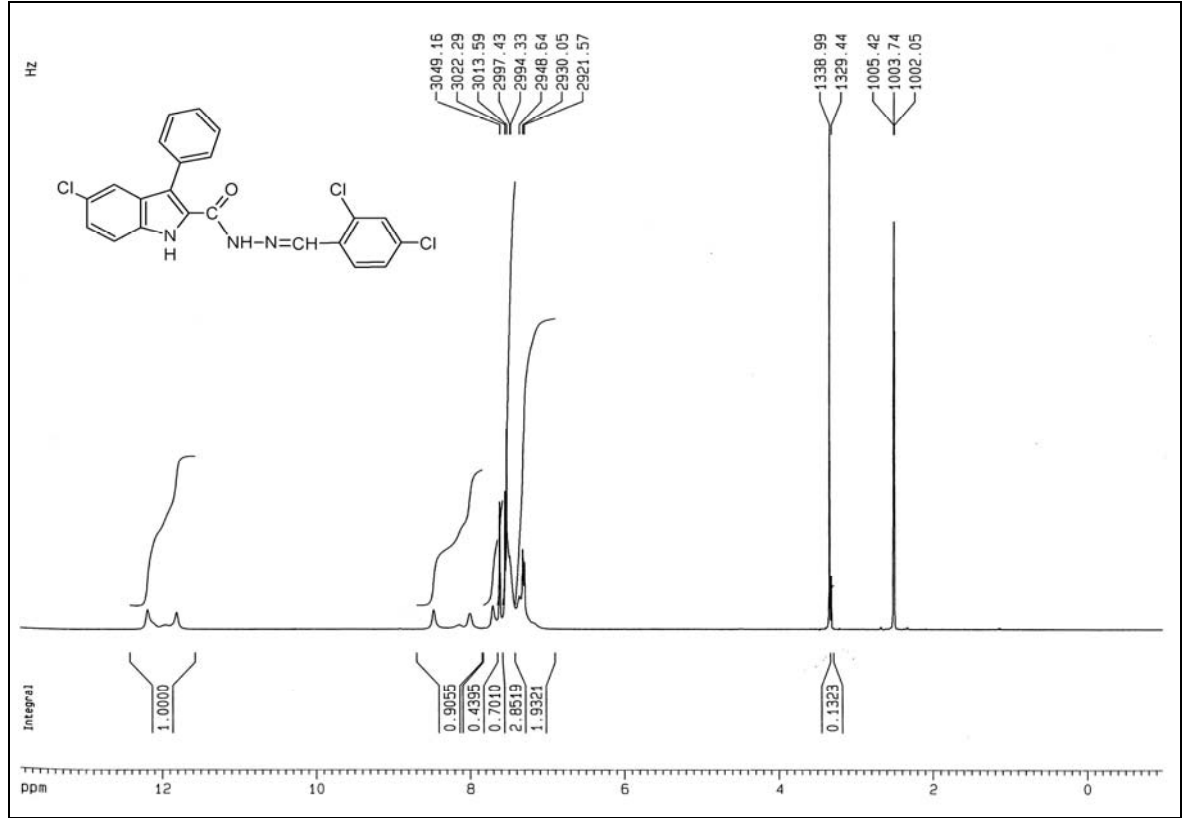
3276 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 1669 (amid C=O gerilme bandı); 1585, 1537, 1467 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1329,1289 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 705 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.41. Madde **6e**'nin IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

7.30-7.36 (3H, m, H6-ind., H5,6-ald.), 7.48-7.55 (5H, m, 3-C₆H₅-ind.), 7.62 (1H, s, H7-ind.), 7.71 (1H, s, H4-ind.), 8.00 (1H, s, H3-ald.), 8.47 (1H, s, N=CH), 11.81 (1H, s, CO-NH), 12.19 (1H, s, NH)



Şekil 4.42. Madde 6e'nin ¹H-NMR Spektrumu

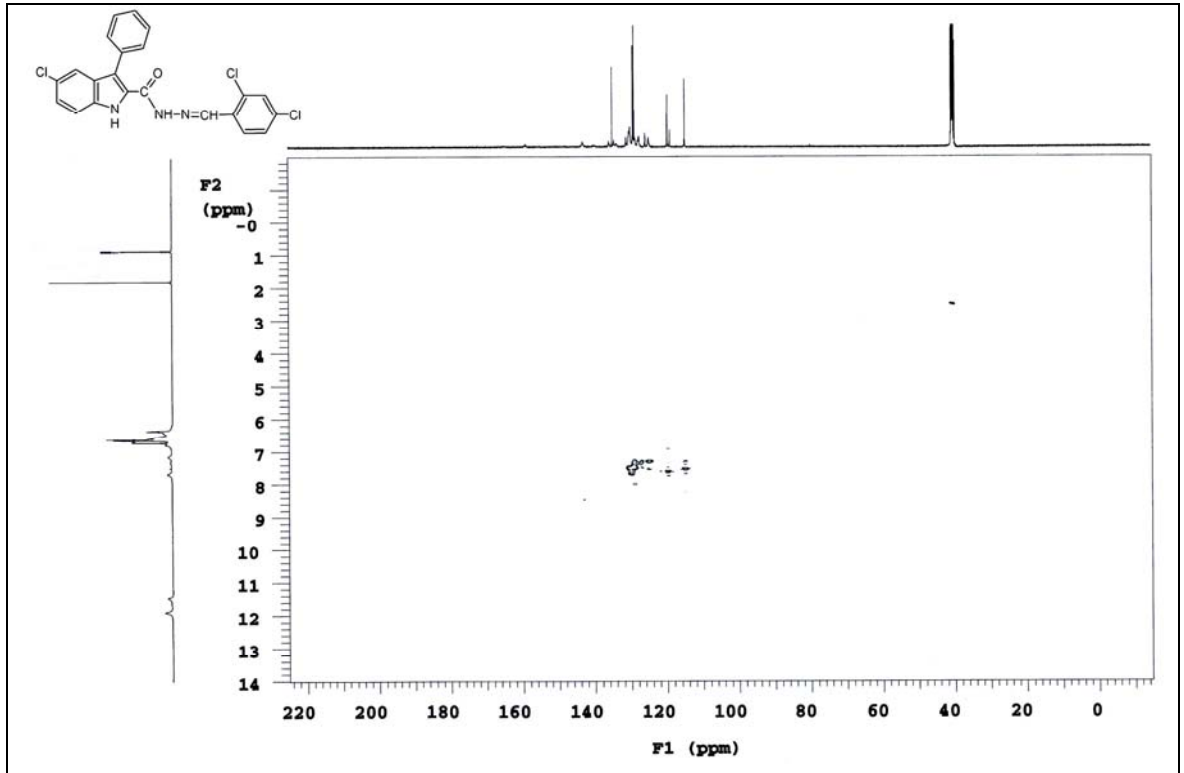
¹³C-NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

114.80 (C7-ind.), 118.94 (C3-ind.), 119.63 (C4-ind.), 124.84 (C6-ind.), 125.77 (C3a-ind.), 127.52 (C5-ind.), 128.60 (C2-ind.), 128.87, 129.14, 129.97, 130.22, 133.66, 134.93, 135.78, 139.96 (3-C₆H₅-ind. ve C₆H₃-ald.), 134.44 (C7a-ind), 143.08 (N=CH), 158.92 (CONH).

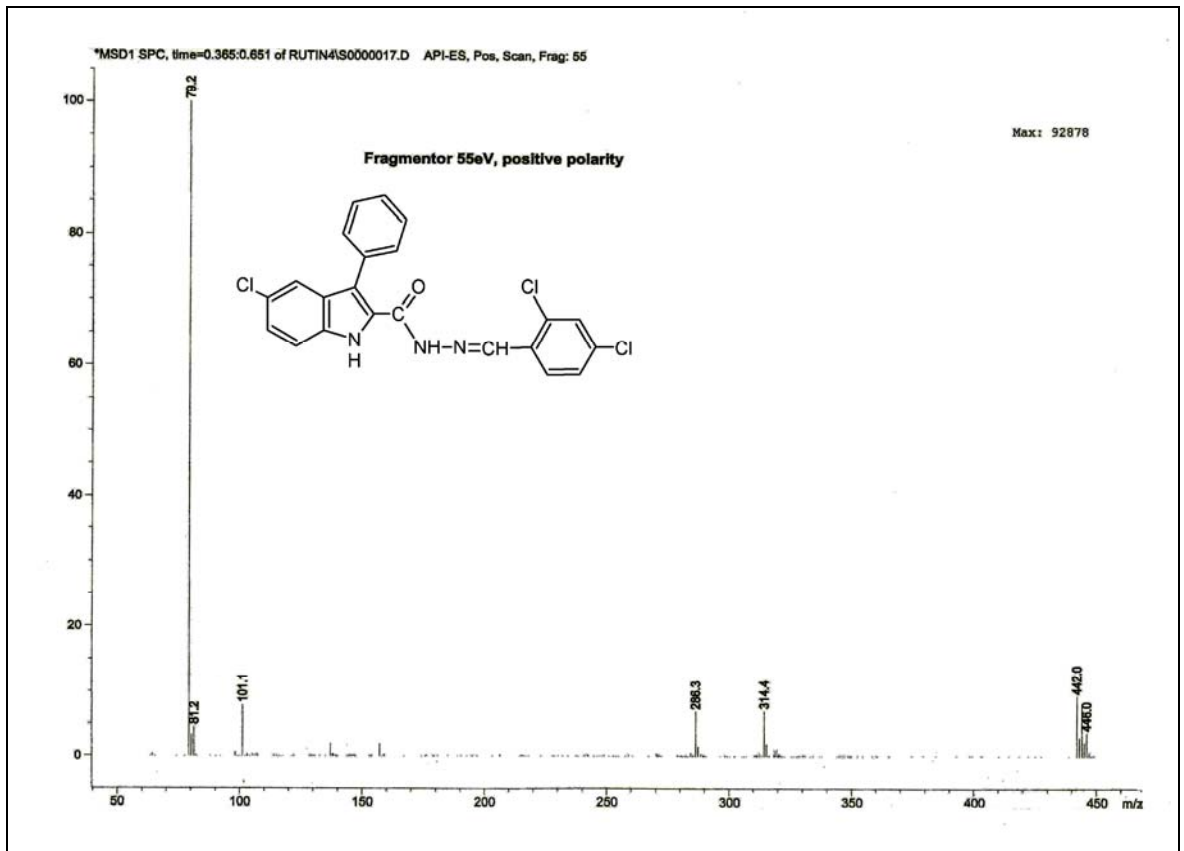
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

442.0 / 444.0 (MH⁺, 9.3 / 8.2), 314.4 (7.0), 315.4 (1.9), 286.3 (6.9), 101.1 (7.8), 81.2 (4.4), 79.2 (100).

Analiz : C₂₂H₁₄Cl₃N₃O için hesaplanan C: 59.68; H: 3.19; N: 9.49. Bulunan C: 59.37; H: 2.80; N: 9.49.



Şekil 4.43.. Madde 6e' nin ^{13}C -NMR Spektrumu (HSQC)



Şekil 4.44. Madde 6e' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.17. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-(triflorometil)fenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (6f)

1.42 g (0.005 mol) madde **4B** ve 0.95 g (0.0055 mol) 4-triflorometilbenzaldehit' den 3.3.5'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.13 g (% 73.86).

Beyaz renkli iğne şeklinde kristaller, 241.3-243.8°C de erir. Su, eterde çözünmez; etanolde, aseton ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₂; **6f**-Rf:0.84, **4B**-Rf:0.58

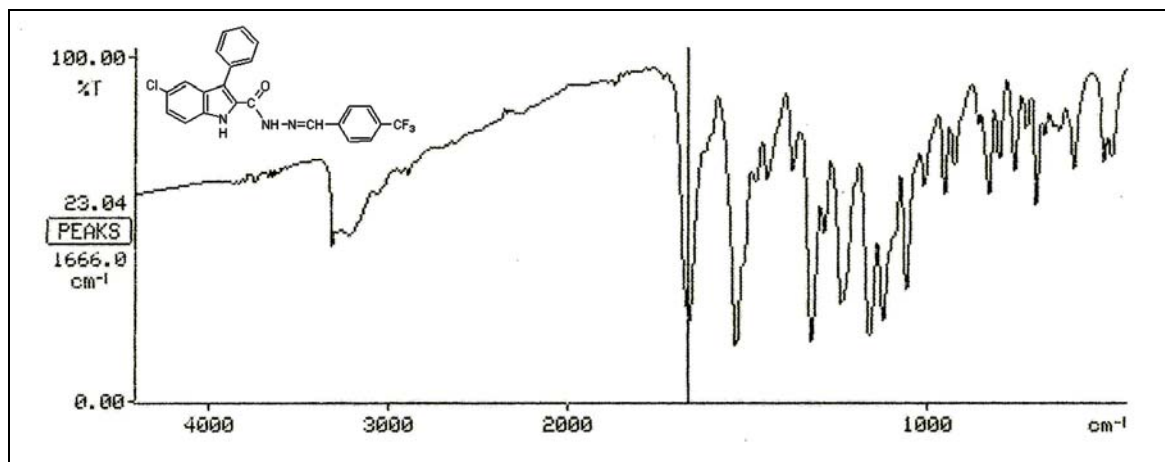
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

326.5 nm (ϵ 28957), 283.0 nm (ϵ 17045), 225.0 nm (ϵ 33484), 206.5 nm (ϵ 32032).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

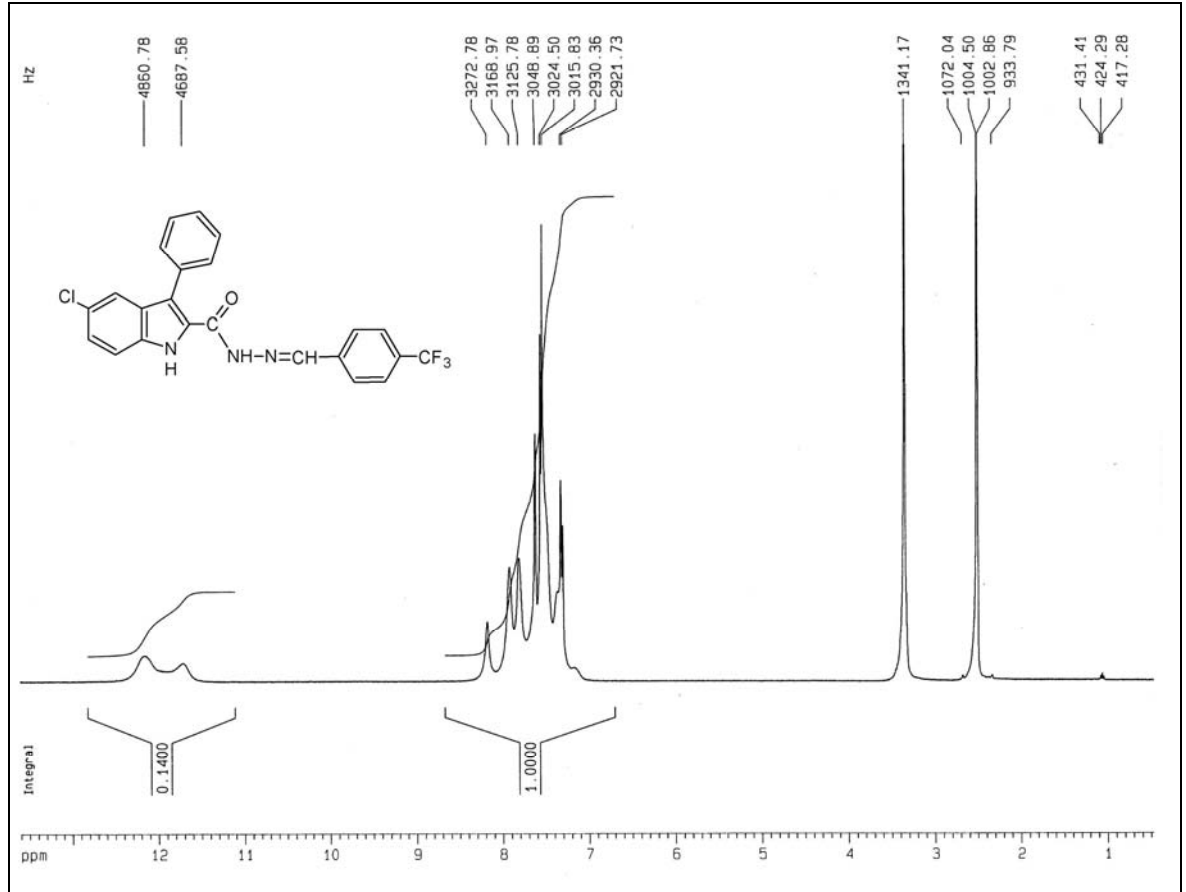
3318 (indol N-H gerilme bandları); 1666 (amid C=O gerilme bandı); 1585, 1534, 1480 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1325, 1290 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 1063 (aromatik C-F gerilme bandı) ; 702 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.45. Madde **6f**'nin IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)¹⁾

7.30-7.62 (8H, m, H₄,H₆,H₇-ind., 3-C₆H₅-ind.), 7.81 (2H, s, H₂,6-ald.), 7.91 (2H, s, H₃,5-ald.), 8.18 (1H, s, N=CH), 11.70 (1H, s, CONH), 12.15 (1H, s, NH)

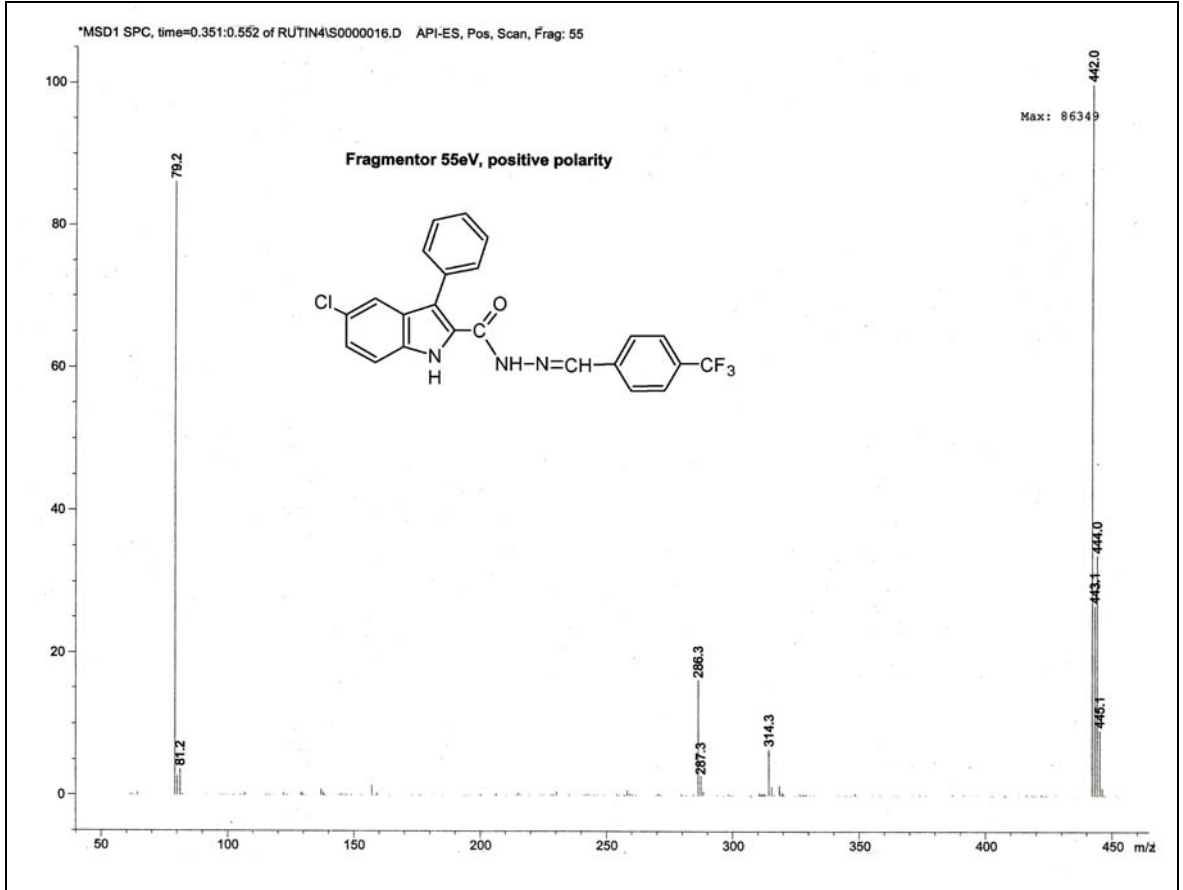


Şekil 4.46. Madde **6f**'nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

443.1 / 445.1 (26.7/9.2), 442.0 / 444.0 (MH⁺, 100 / 33.8), 314.3 (6.6), 315.4 (1.2), 286.3 (16.2), 287.3 (2.7), 101.1(7.8), 79.2 (86.2).

Analiz : C₂₃H₁₅ClF₃N₃O için hesaplanan C: 62.52; H: 3.42; N: 9.51. Bulunan C: 62.00; H: 3.58; N: 9.55



Şekil 4.47. Madde 6f' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.18. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-siyanofenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (6g)

1.42 g (0.005 mol) madde **4B** ve 0.72 g (0.0055 mol) 4-siyanobenzaldehyt' den 3.3.5'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.18 g (% 88.61).

Sarı renkli iğne şeklinde kristaller, 275.1-275.9°C de erir. Su, aseton ve eterde çözünmez; etanolde ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁; **6g**-Rf:0.78, **4B**-Rf:0.56

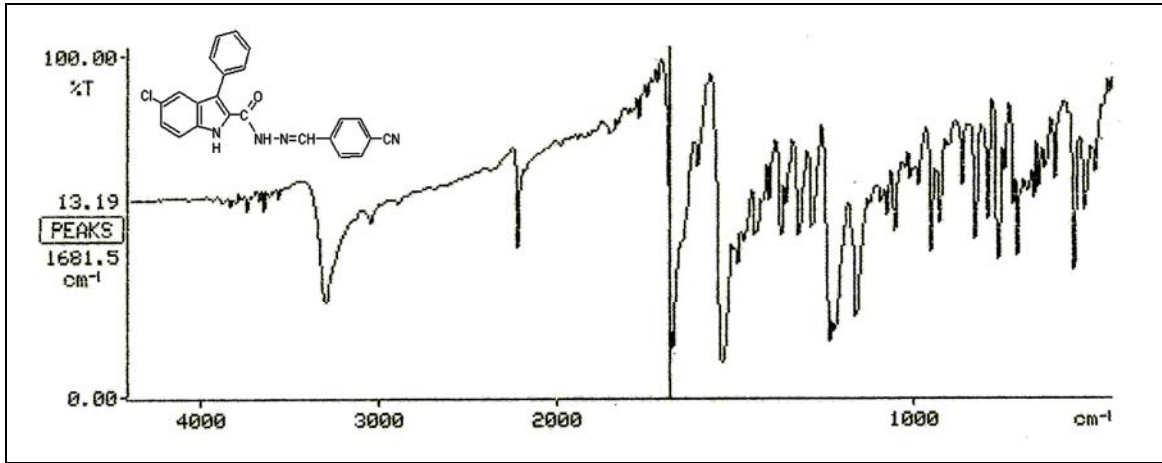
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

330.5 nm (ε 30783), 227.0 nm (ε 32560), 206.0 nm (ε 29206).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

3302 (indol N-H gerilme bandı); 3052 (aromatik C-H gerilme bandı); 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandı); 1681 (amid $\text{C}=\text{O}$ gerilme bandı); 1609, 1538, 1506, 1481 (amid N-H eğilme, aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1325, 1287 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 716 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.48. Madde 6g'nin IR Spektrumu (KBr)

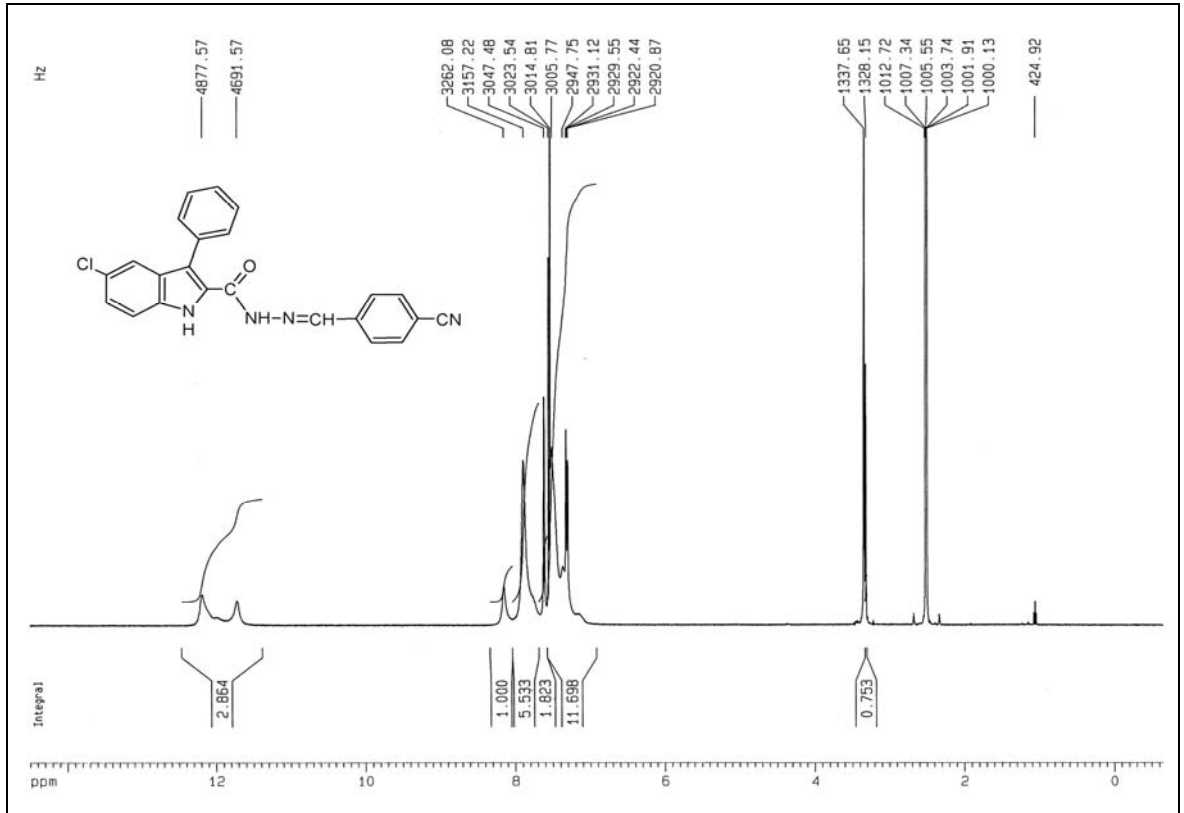
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm)¹⁾

7.30-7.55 (6H, m, H6-ind., 3- C_6H_5 -ind.), 7.61 (1H, s, H7-ind.), 7.89 (5H, y.s, H4-ind., H2,6 ve H3,5-ald.), 8.15 (1H, s, $\text{N}=\underline{\text{CH}}$), 11.72 (1H, s, CONH), 12.19 (1H, s, NH).

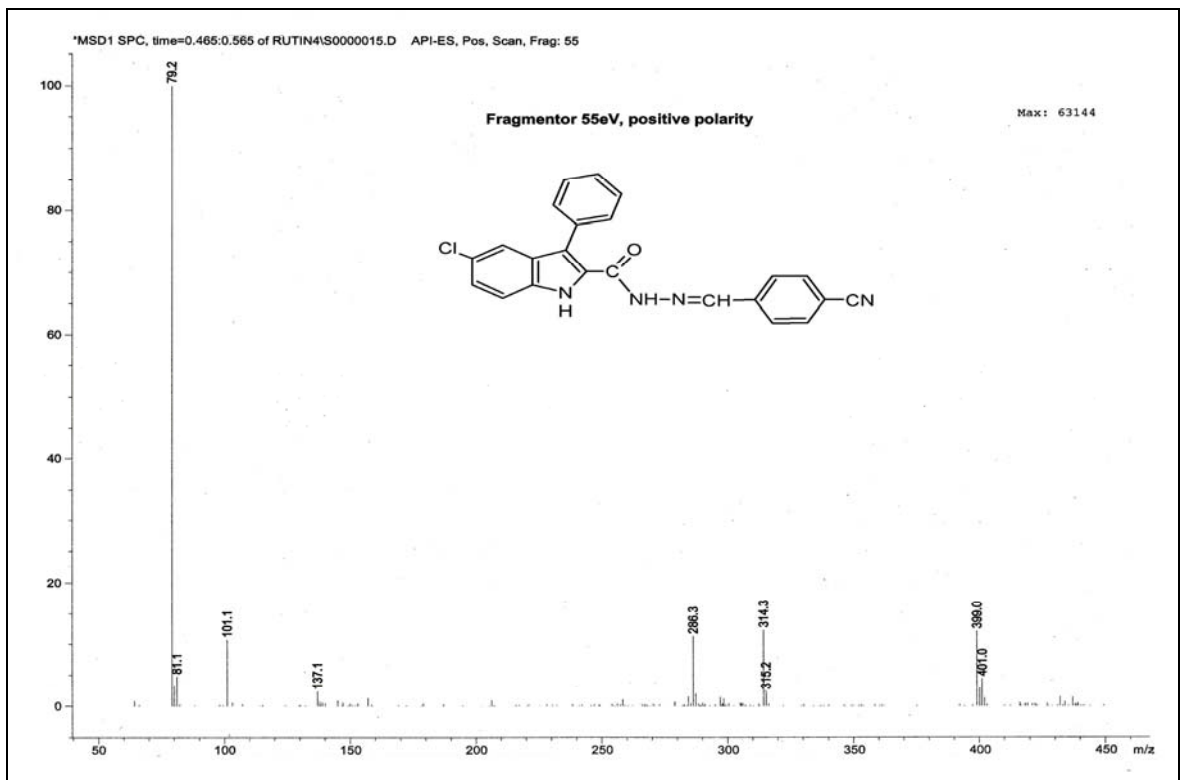
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

399.0 / 401.0 (MH^+ , 12.1 / 4.4), 315.2 (2.3), 314.3 (12.4), 286.3 (11.3), 137.1 (2.3), 101.1(10.7), 79.2 (100).

Analiz : $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$ için hesaplanan C: 69.26; H: 3.79; N: 14.05. Bulunan C: 68.74; H: 3.90; N: 14.08



Şekil 4.49. Madde 6g'nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.50. Madde 6g'nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.19. 3-Fenil-5-kloro- N'-[(4-metoksikarbonilfenil)metilen]-1H-indol-2-karbohidrazid (6h)

1.42 g (0.005 mol) madde **4B** ve 0.90 g (0.0055 mol) metil 4-formilbenzoat' dan 3.4 de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol-kloroform karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.53 g (% 71.50).

Açık kahve renkli kübik şekilde kristaller, 259-260.8°C de erir. Su, eter ve asetonda çözünmez; etanolde ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁; **6h**-Rf:0.90, **4B**-Rf:0.64

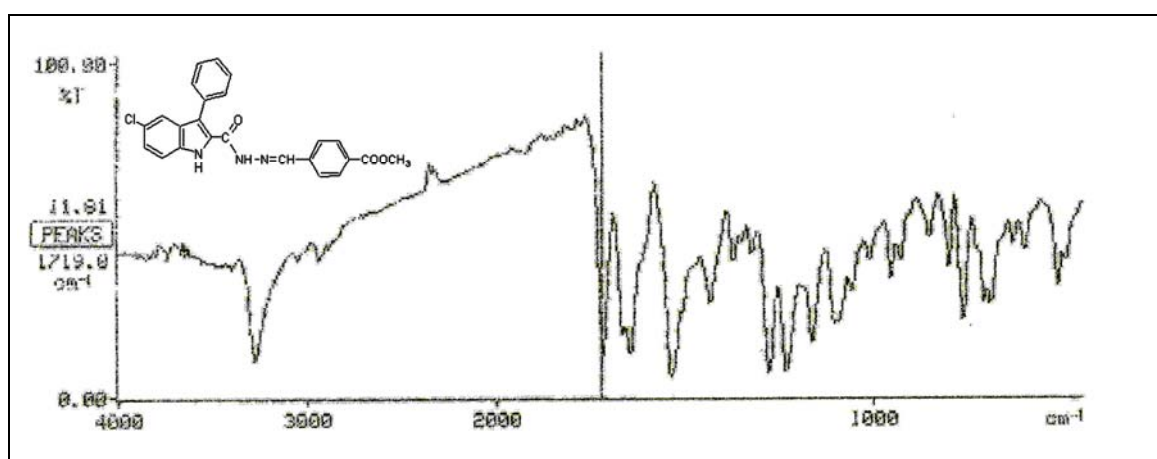
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

331.5 nm (ε 35849), 227.5 nm (ε 33709), 205.0 nm (ε 31570).

IR (KBr) νmaks (cm⁻¹)

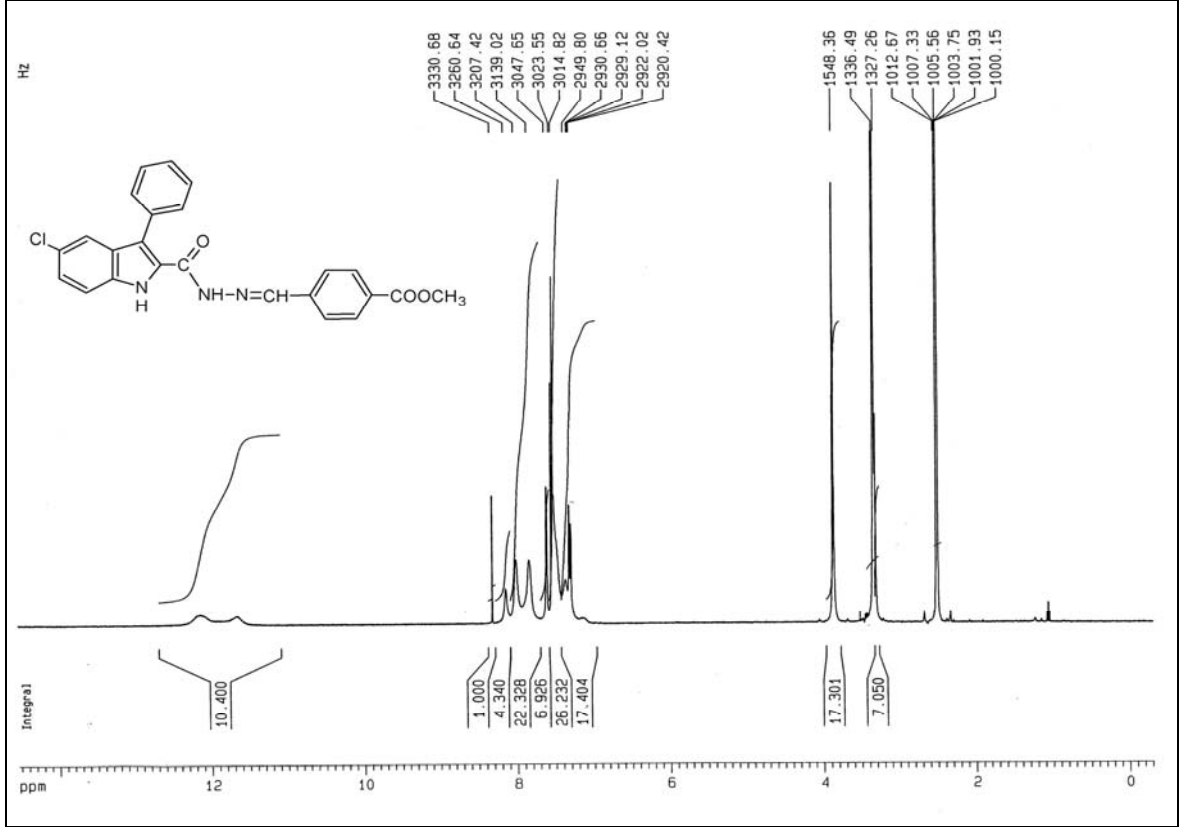
3281 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3053 (aromatik C-H gerilme bandı); 2978 (alifatik C-H gerilme bandı); 1719 (ester C=O gerilme bandı); 1666 (amid C=O gerilme bandı); 1583, 1535, 1460 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1325,1278 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı);1105 (C-C(C=O)-O gerilme bandı); 711 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.51. Madde **6h**'nin IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

3.86 (3H, s, OCH₃), 7.30-7.55 (8H, m, H₆-ind., H_{2,6}-ald., 3-C₆H₅-ind.), 7.61 (1H, s, H₇-ind.), 7.84 (1H, s, H₄-ind.), 8.01 (2H, s, H_{3,5}-ald.), 8.15 (1H, s, N=CH), 11.80 (1H, s, CONH), 12.20 (1H, s, NH)

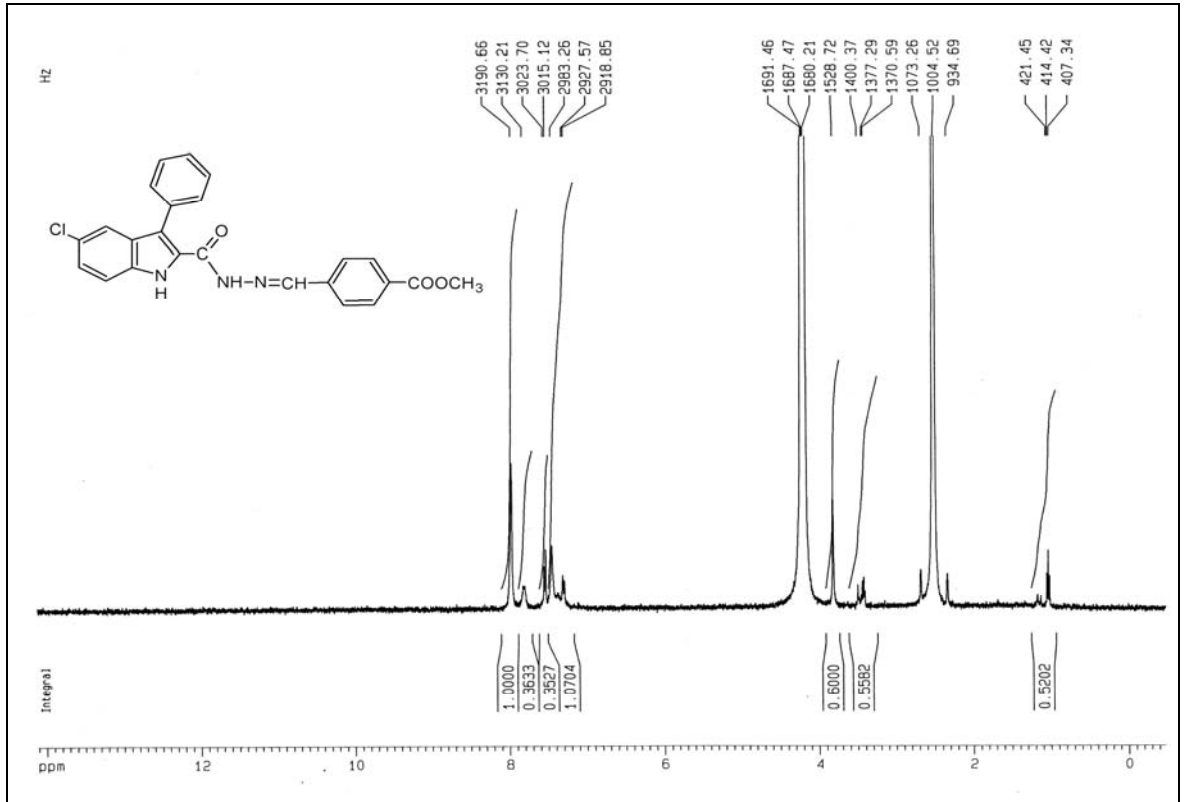


Şekil 4.52. Madde 6h'nin ¹H-NMR Spektrumu

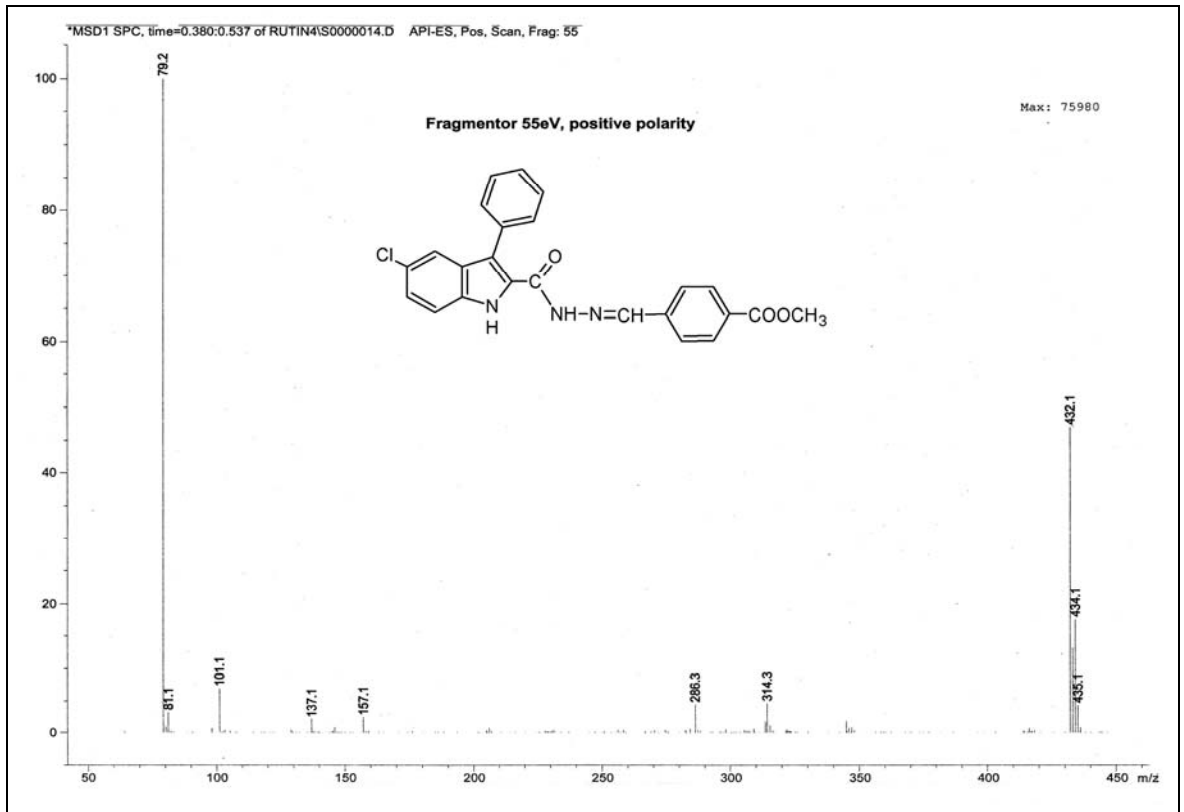
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

432.1 / 434.1 (MH⁺, 46.9 / 17.6), 314.3 (4.6), 315.4 (1.1), 286.3 (4.5), 157.1 (2.5), 137.1 (2.1), 101.1(7.0), 79.2 (100).

Analiz : C₂₂H₁₈ClN₃O₃ . 1.5 H₂O için hesaplanan C: 62.76; H: 4.57; N: 9.15. Bulunan C: 62.37; H: 3.90; N: 9.03.



Şekil 4.53. Madde 6h'nin D₂O Spektrumu



Şekil 4.54. Madde 6h' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.20. 3-Fenil-5-iyodo-N-[2(4-florofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (7a)

0.96 g (0.002 mol) madde **5a**, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.22 g (%75.24).

Açık kahve renkli kübik kristaller, 251.4-253.2°C de erir. Su, eterde çözünmez; asetonda az çözünür; etanol ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; **7a**-Rf:0.63, **5a**-Rf:0.65 .

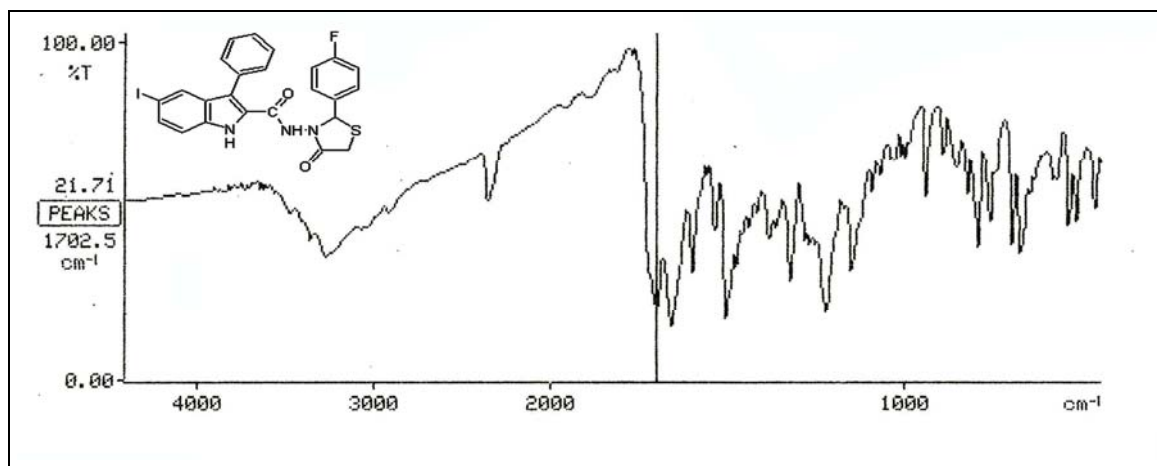
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

308.5 nm (ε 31150), 242.5 nm (ε 44142), 221.5 nm (ε 40584), 207.0 nm (ε 42724).

IR (KBr) vmaks (cm⁻¹)

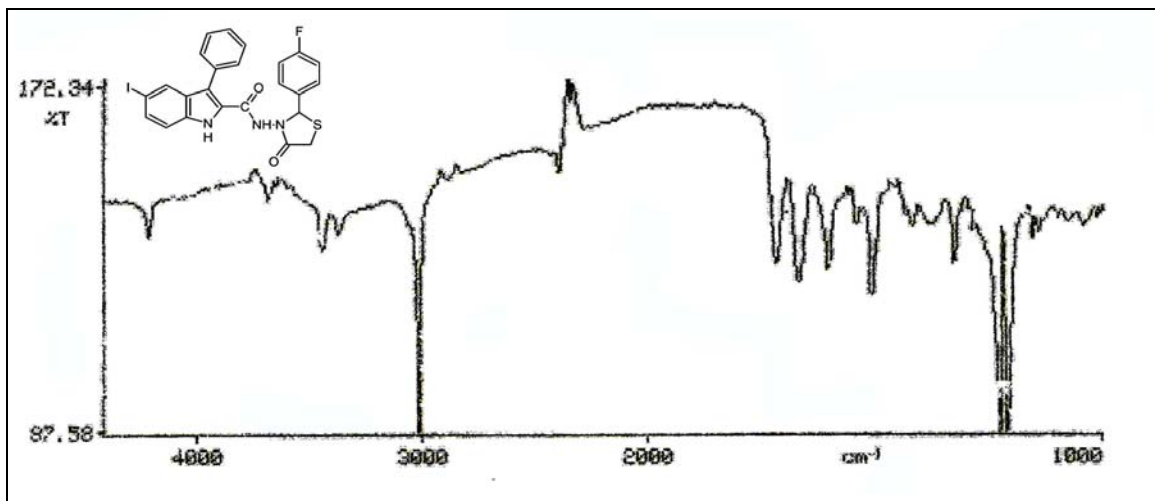
3363, 3272 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 1702 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1660 (amid C=O gerilme bandı); 1602, 1558, 1507, 1478 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1327, 1285, 1224 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 1153 (aromatik C-F gerilme bandı).



Şekil 4.55. Madde **7a**'nın IR Spektrumu (KBr)

IR (CHCl₃) ν_{maks} (cm⁻¹)

3442, 3375 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3018 (aromatik C-H gerilme bandı); 1718 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1670 (amid C=O gerilme bandı); 1604, 1558, 1510 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1327, 1285, 1224 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı).



Şekil 4.56. Madde 7a' nın IR Spektrumu (CHCl₃)

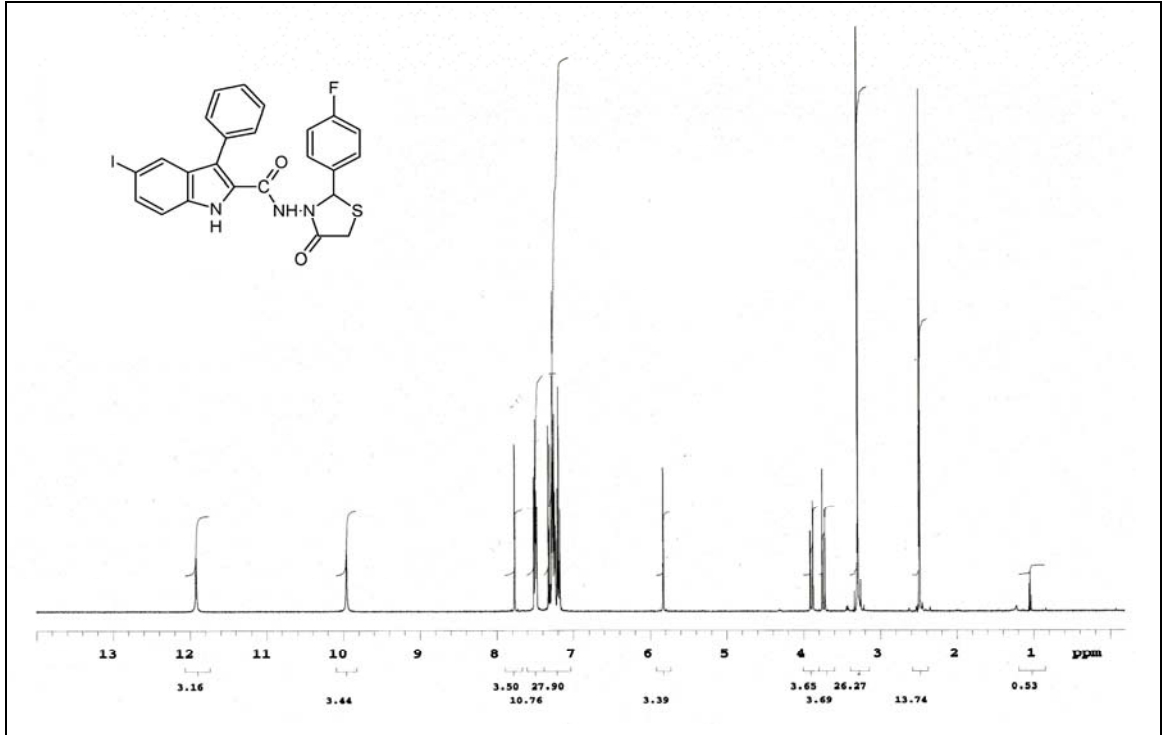
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

3.73 (1H, d, J=15.62 Hz, H5-tiya.); 3.89 (1H, dd, J₁=15.87Hz, J₂= 1.71 Hz, H5-tiya.); 5.82 (1H, s, H2-tiya.); 7.19 (2H, t, J=8.78 Hz, 2-C₆H₄-(H3,5)-tiya.), 7.21-7.28 (5H, m, 3-C₆H₅-ind.), 7.32 (1H, d, J=8.78 Hz, H7-ind.), 7.47-7.49 (2H, m, 2-C₆H₄-(H2,6)-tiya.), 7.51 (1H, d, J=8.29Hz, H6-ind.), 7.75 (1H, d, J=0.98 Hz, H4-ind.), 9.95 (1H, s, CONH), 11.91 (1H, s, NH).

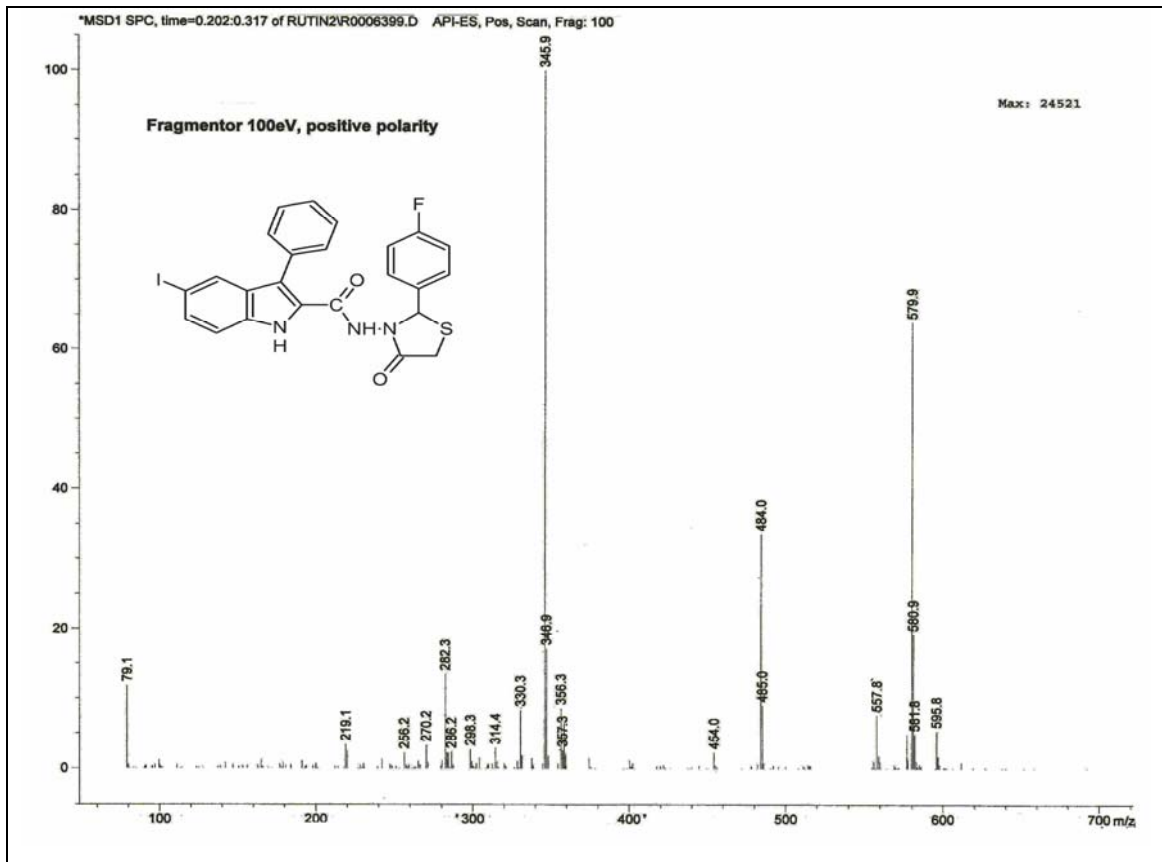
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

557.8 (MH⁺, 11.1), 485.0 (9.0), 484.0 (33.6), 356.3 (8.6), 346.9 (17.1), 345.9 (100), 330.3 (8.3), 282.3 (13.5), 79.1 (11.9).

Analiz : C₂₄H₁₇FIN₃O₂S için hesaplanan C: 51.72; H: 3.07; N: 7.54. Bulunan C: 51.16; H: 2.91; N: 7.56.



Şekil 4.57. Madde 7a' nın ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.58. Madde 7a' nın Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.21. 3-Fenil-5-iyodo-N-[2(4-klorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (7b)

1.001g (0.002 mol) madde **5b**, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.40 g (%85).

Açık kahve renkli kristalize toz , 219.5-223.7°C de erir. Su, eterde çözünmez; etanolde, aseton, kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; **7b**-Rf: 0.63 , **5b**-Rf: 0.73 .

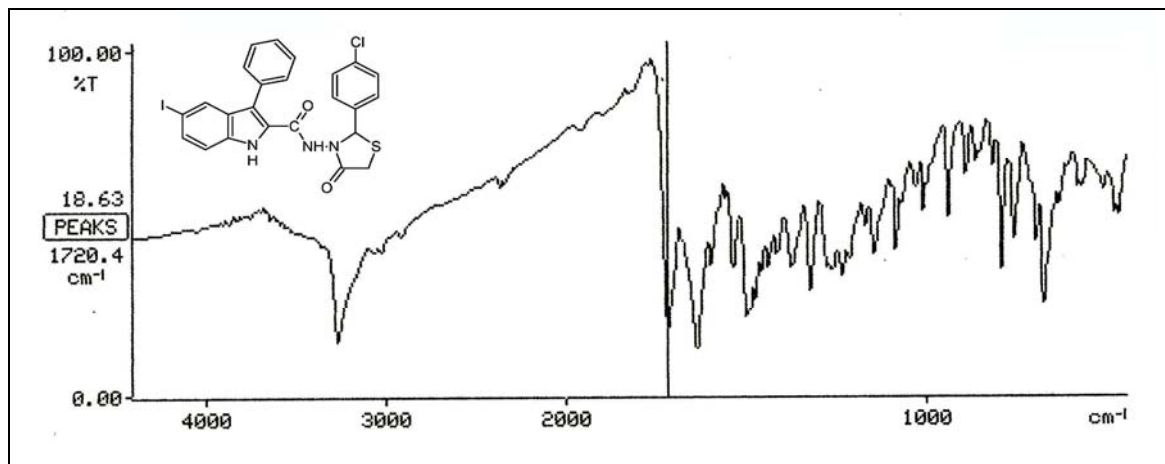
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

308.5 nm (ϵ 15863), 224.5 nm (ϵ 37299), 204.5 nm (ϵ 38899).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

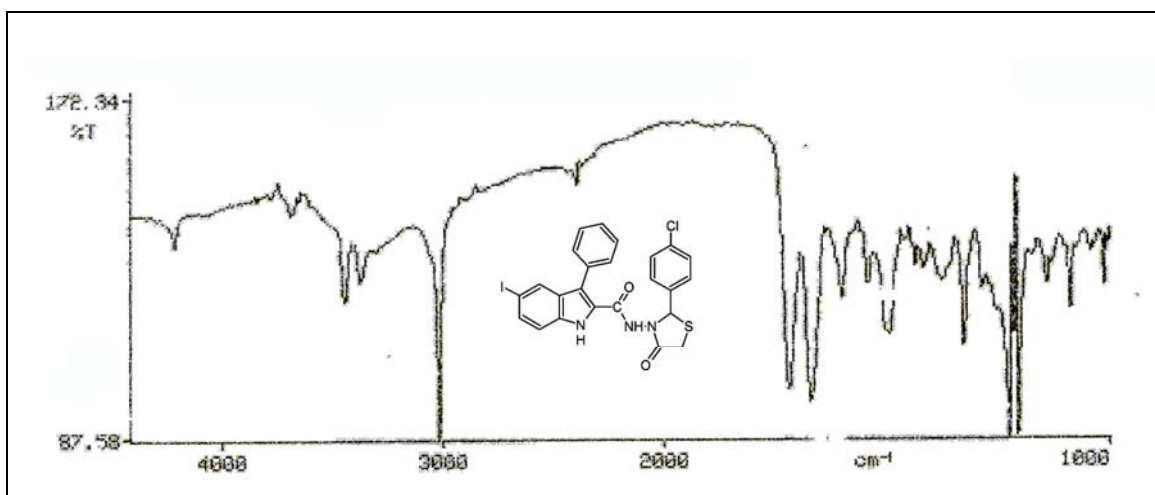
3273(indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3031 (aromatik C-H gerilme bandı); 1720 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1639 (amid C=O gerilme bandı); 1601, 1539, 1500, 1477 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1326, 1263, 1237 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 681 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 484 (aromatik C-I gerilme bandı).



Şekil 4.59. Madde **7b**' nin IR Spektrumu (KBr)

IR (CHCl₃) ν_{maks} (cm⁻¹)

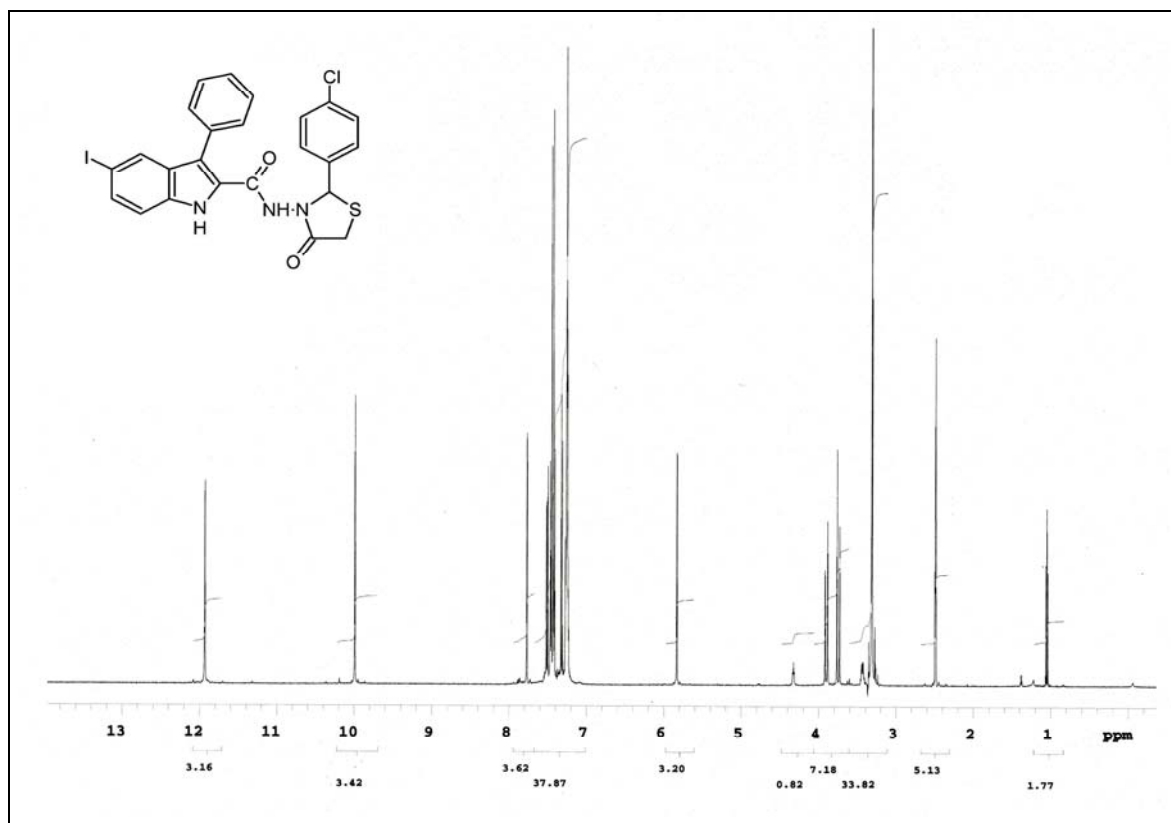
3445, 3370 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3018 (aromatik C-H gerilme bandı); 1720 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1670 (amid C=O gerilme bandı); 1603, 1543, 1500, 1492 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1327, 1285, 1223 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı).



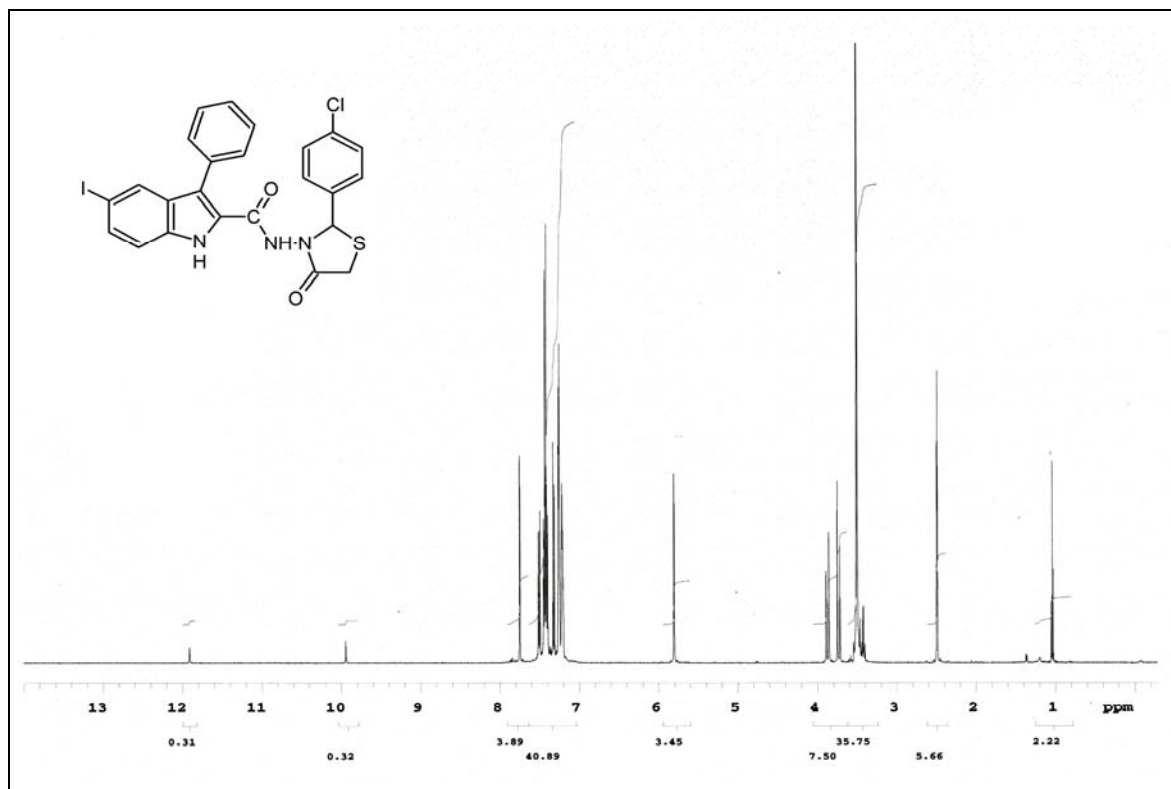
Şekil 4.60. Madde 7b' nin IR Spektrumu (CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

3.73 (1H, d, J=15.62 Hz, H5-tiya.), 3.89 (1H, dd, J₁=15.87 Hz, J₂= 1.71 Hz, H5-tiya.), 5.83 (1H, s, H2-tiya.), 7.22-7.27 (5H, m, 3-C₆H₅-ind.), 7.32 (1H, d, J=8.78 Hz, H7-ind.), 7.42 (2H, d, J=8.79 Hz, 2-C₆H₄-(H2,6)-tiya.), 7.45 (2H, d, J=8.79 Hz, 2-C₆H₄-(H3,5)-tiya.), 7.51 (1H, dd, J₁=8.78 Hz, J₂=1.72 Hz, H6-ind.), 7.77 (1H, d, J=1.46 Hz, H4-ind.), 9.98 (1H, s, CONH), 11.93 (1H, s, NH).



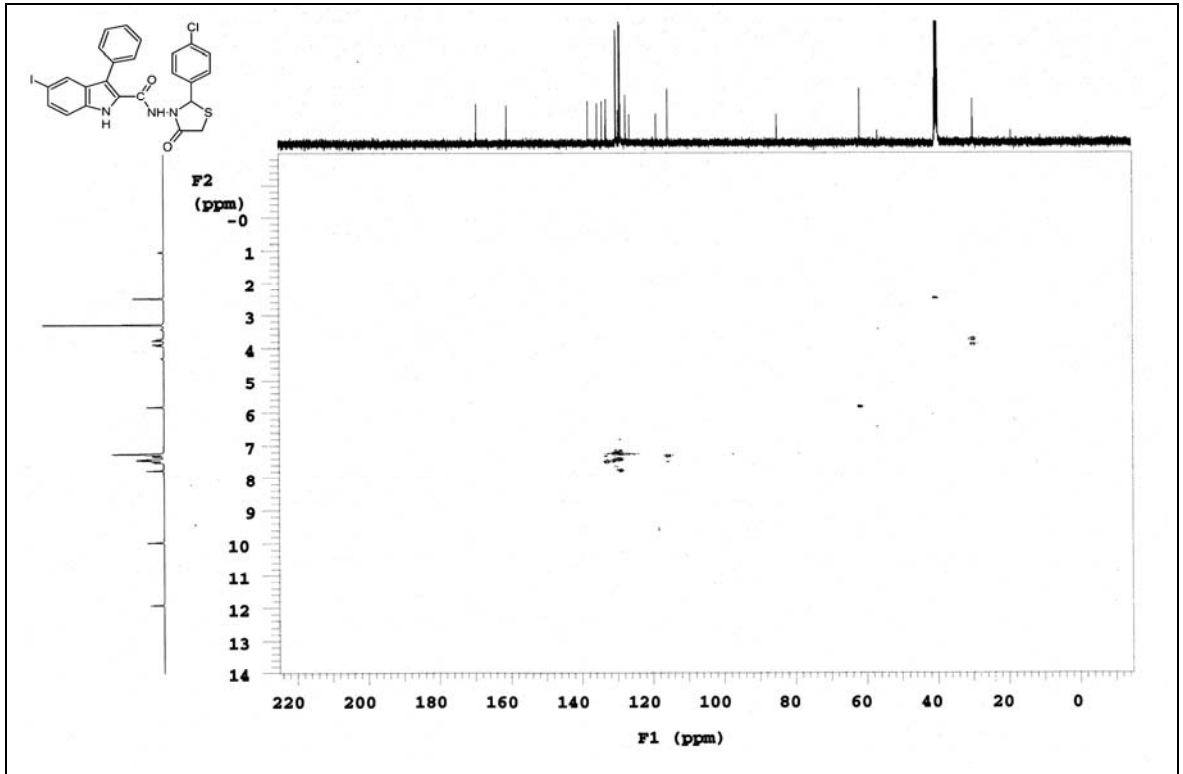
Şekil 4.61. Madde **7b**' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.62. Madde **7b**' nin D₂O Spektrumu

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

29.92 (C5-tiya.), 61.76 (C2-tiya.), 84.95 (C5-ind.), 115.64 (C7-ind.), 118.85 (C3-ind.), 126.40 (C3a-ind.), 127.48 (3-C₆H₅-(C2,6)-ind.), 128.96 (C4-ind.), 129.01 (3-C₆H₅-(C4)-ind.), 129.28 (2-C₆H₄-(C2,6)-tiya.), 129.54 (C2-ind.), 130.21 (2-C₆H₄- (C3,5) veya (C2,6)-tiya.), 130.30 (3-C₆H₅-(C3,5)-ind.), 132.96 (C6-ind.), 133.10 (3-C₆H₅-(C1)-ind.), 134.20 (C4-tiya.), 135.48 (C7a-ind.), 138.51 (C1-tiya.), 160.92 (CONH), 169.90 (C=O tiya.).

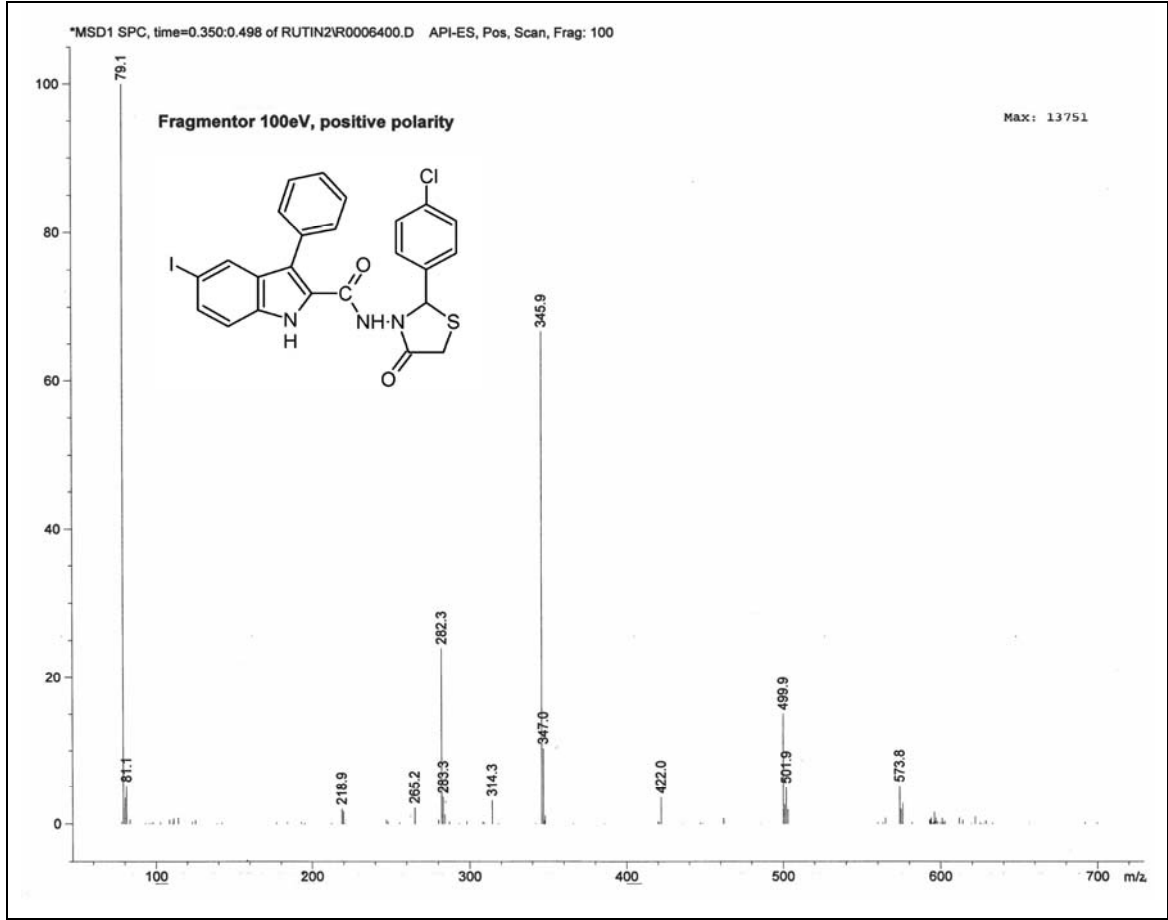


Şekil 4.63. Madde **7b'** nin ^{13}C -NMR Spektrumu (HSQC)

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

573.8/ 575.8 (MH^+ , 5.2/ 2.9), 501.9 (5.0), 499.9 (15.1), 347.0 (10.4), 345.9 (66.8), 282.3 (24.0), 81.1 (5.2), 79.1 (100).

Analiz : C₂₄H₁₇ClIN₃O₂S için hesaplanan C: 50.23; H: 2.99; N: 7.32. Bulunan C: 49.95; H: 3.48; N: 7.24.



Şekil 4.64. Madde 7b' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.22. 3-Fenil-5-iyodo-N-[2(4-bromofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (7c)

1.08 g (0.002 mol) madde 5c, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.5.1 de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.47 g (%81).

Açık kahve renkli amorf toz , 234.3.0-235.0°C de erir. Su, eterde çözünmez;; etanolde, aseton ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; 7c-Rf: 0.67 , 5c-Rf: 0.72 .

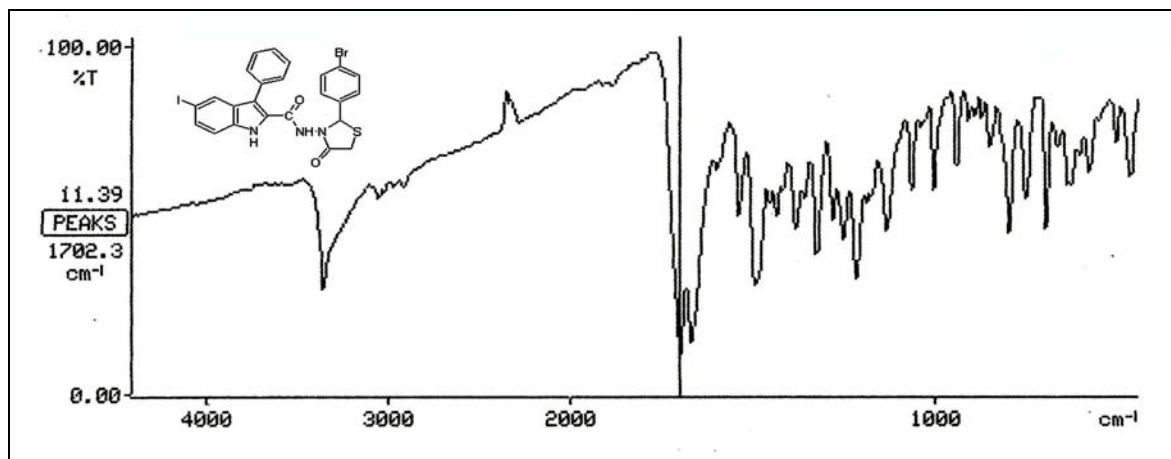
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

308.5 nm (ε 17463), 237.0 nm (ε 45684), 204.5 nm (ε 46470).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

3363 (indol N-H gerilme bandı); 3055 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1702 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1672 (amid C=O gerilme bandı); 1541, 1497 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1329, 1219 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 583 (aromatik C-Br gerilme bandı); 470 (aromatik C-I gerilme bandı).



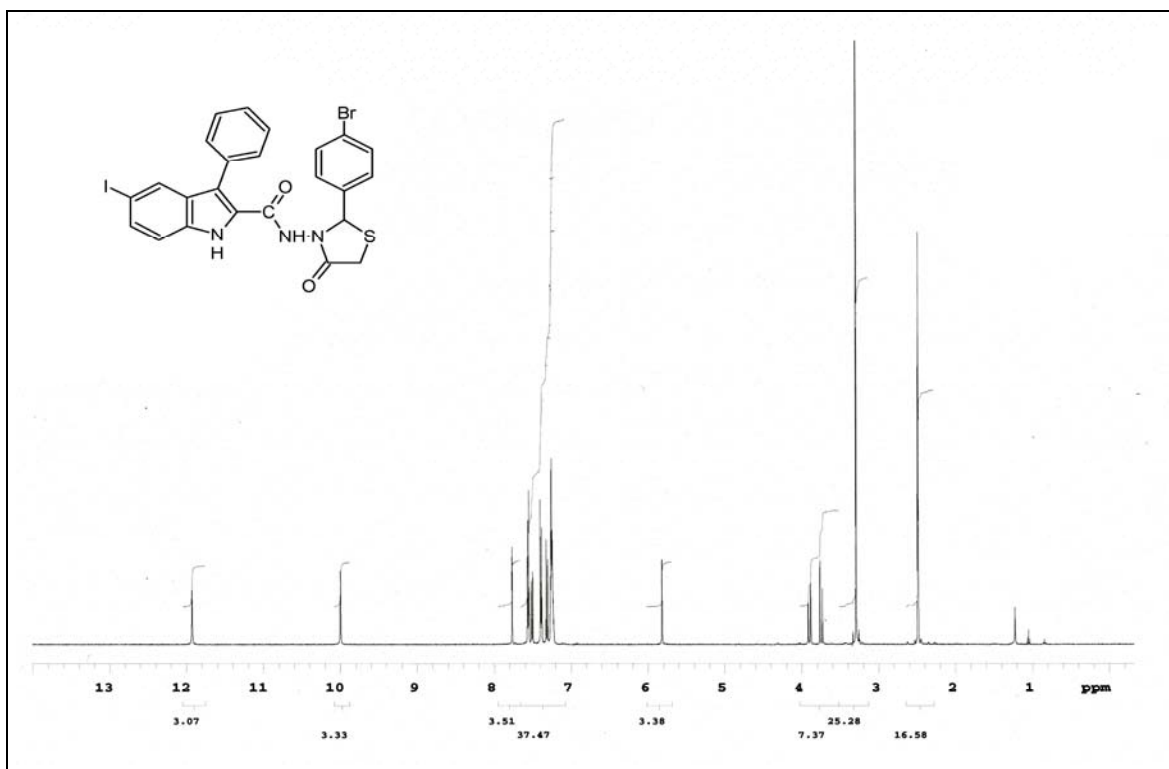
Şekil 4.65. Madde 7c' nin IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

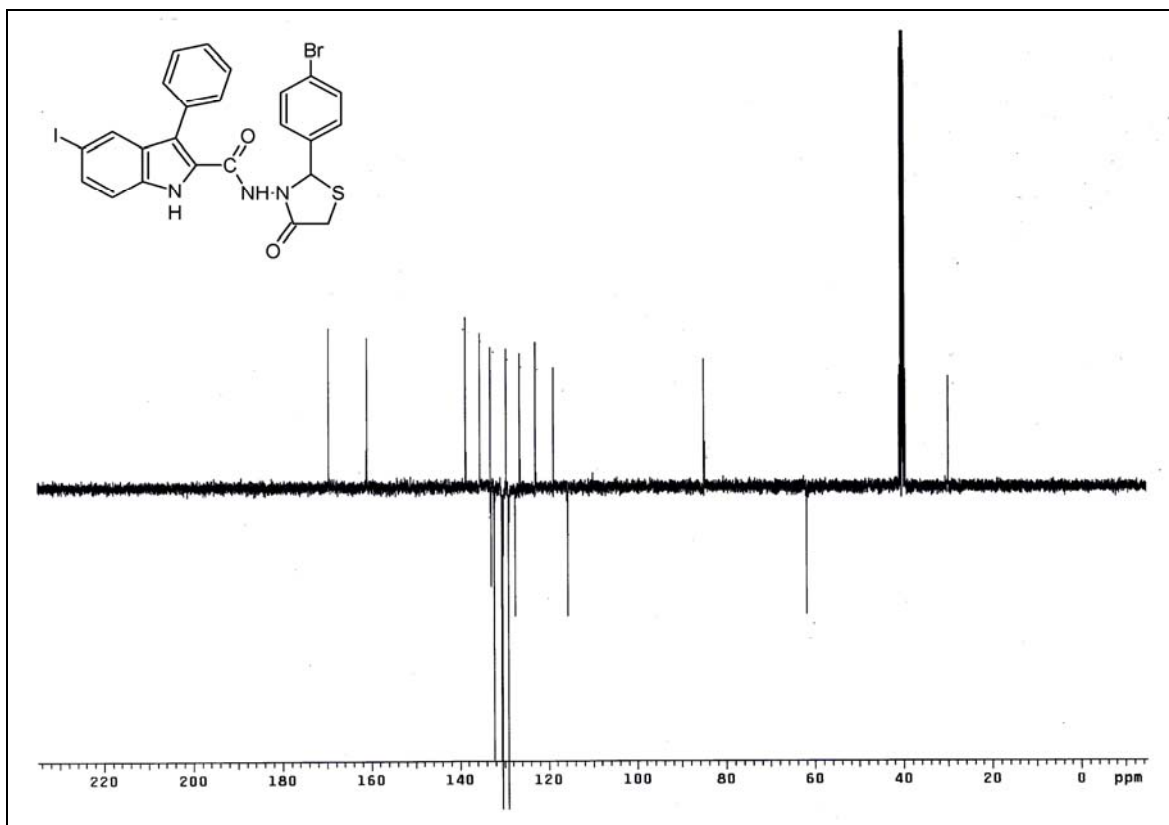
3.74 (1H, d, $J=15.62$ Hz, H5-tiya.), 3.89 (1H, dd, $J_1=15.86$ Hz, $J_2=1.71$ Hz, H5-tiya.), 5.81 (1H, s, H2-tiya.), 7.22-7.27 (5H, m, 3- C_6H_5 -ind.), 7.31 (1H, d, $J=8.79$ Hz, H7-ind.), 7.38 (2H, d, $J=8.3$ Hz, 2- C_6H_4 -(H2,6)-tiya.), 7.50 (1H, dd, $J_1=8.54$ Hz, $J_2=1.71$ Hz, H6-ind.), 7.55 (2H, d, $J=8.29$ Hz, 2- C_6H_4 -(H3,5)-tiya.), 7.76 (1H, d, $J=1.46$ Hz, H4-ind.), 9.99 (1H, s, CONH), 11.93 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (100 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

29.94 (C5-tiya.), 61.83 (C2-tiya.), 84.99 (C5-ind.), 115.67 (C7-ind.), 118.83 (C3-ind.), 122.85 (2- C_6H_4 -(C4)-tiya.), 126.38 (C3a-ind.), 127.46 (3- C_6H_5 -(C2,6)-ind.), 129.03 (3- C_6H_5 -(C4)-ind.), 128.96 (C4-ind.), 129.52 (C2-ind.), 130.29 (3- C_6H_5 -(C3,5)-ind.), 130.50 / 132.22 (2- C_6H_4 -(C2,6/3,5)-tiya.), 132.96 (C6-ind.), 133.10 (3- C_6H_5 -(C1)-ind.), 135.48 (C7a-ind.), 138.59 (2- C_6H_4 -(C1)-tiya.), 160.95 (CONH), 169.51 (C=O tiya.).



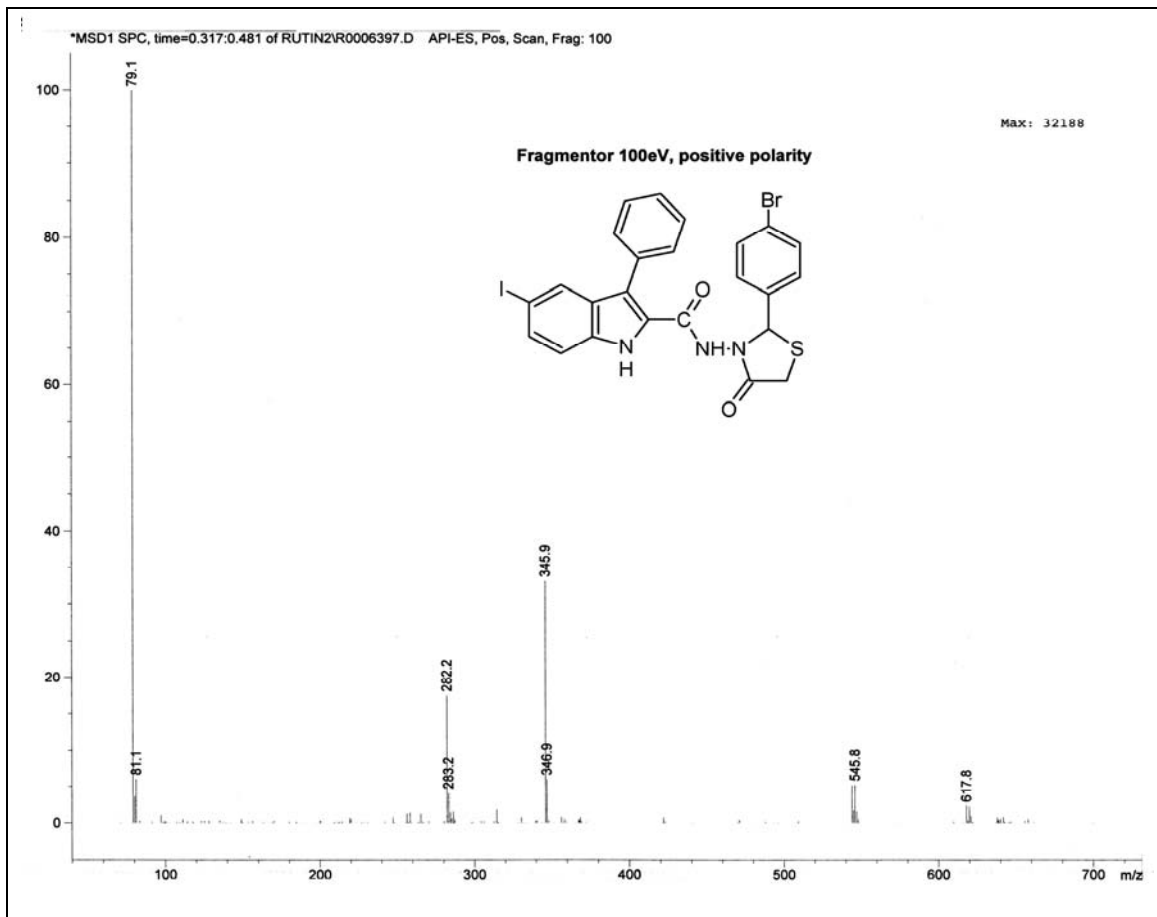
Şekil 4.66. Madde 7c' nin ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 4.67. Madde 7c' nin ^{13}C -NMR Spektrumu (APT)

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

617.8/619.7 (MH^+ , 2.4/ 2.3), 545.8/543.8 (5.2/5.2), 346.9 (6.0), 345.9 (33.2), 282.2 (17.5), 81.1 (6.1), 79.1 (100).



Şekil 4.68. Madde 7c' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

Analiz : $C_{24}H_{17}BrIN_3O_2S$ için hesaplanan C: 46.62; H: 2.77; N: 6.80. Bulunan C: 46.23; H: 2.45; N: 6.82.

4.1.23. 3-Fenil-5-iyodo-N-[2(2-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (7d)

1.02 g (0.002 mol) madde **5d**, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.20 g (%80.24).

Açık kahve renkli kristalize toz , 256.1-257.4°C de erir. Su, kloroformda ve eterde çözünmez; etanolde ve asetonda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; **7d**-Rf:0.59 , **5d**-Rf: 0.62

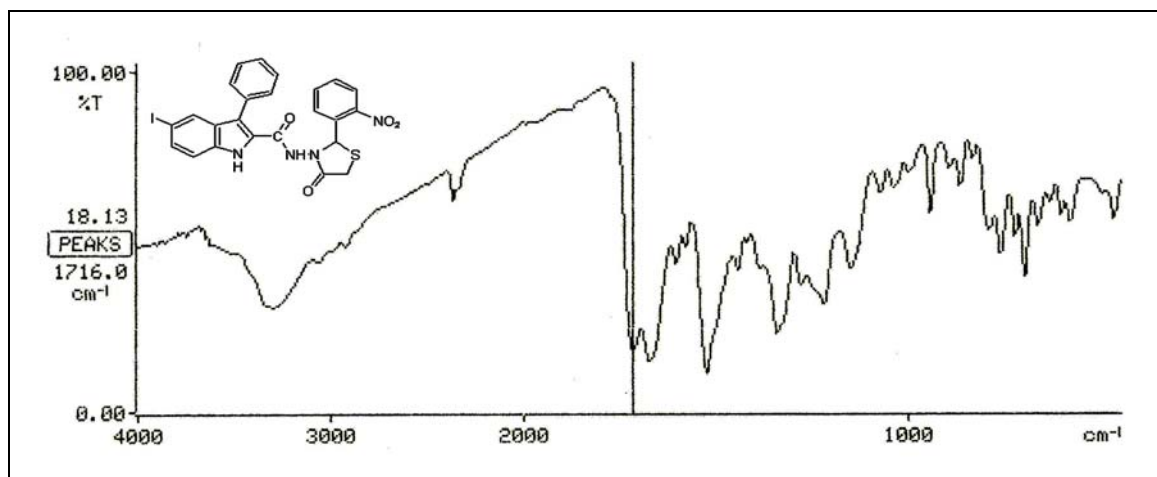
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

308.5 nm (ϵ 14609), 242.5 nm (ϵ 32828), 221.5 nm (ϵ 32399), 206.0 nm (ϵ 31052).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

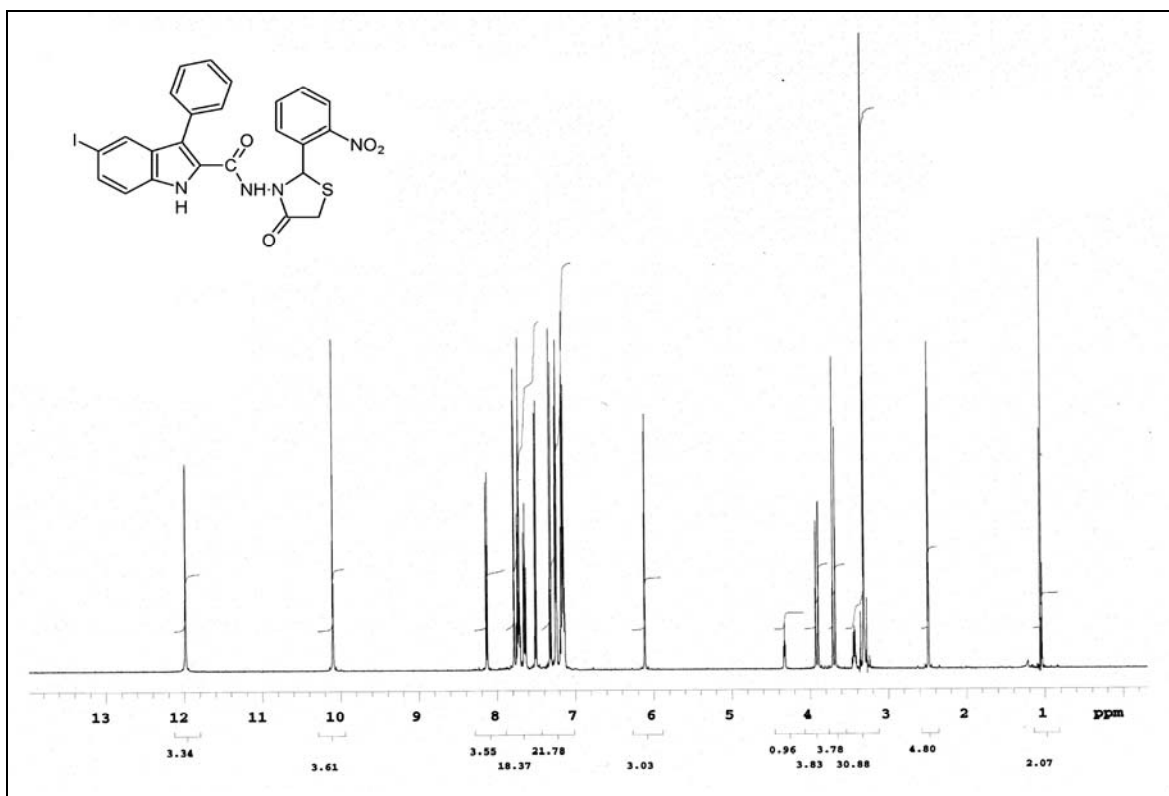
3298 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 1716 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1670 (amid C=O gerilme bandı); 1603, 1578, 1524, 1443 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları, NO₂ gerilme bandı asimetric); 1342 (NO₂ gerilme bandı simetric); 1281, 1220 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 471 (aromatik C-I gerilme bandı).



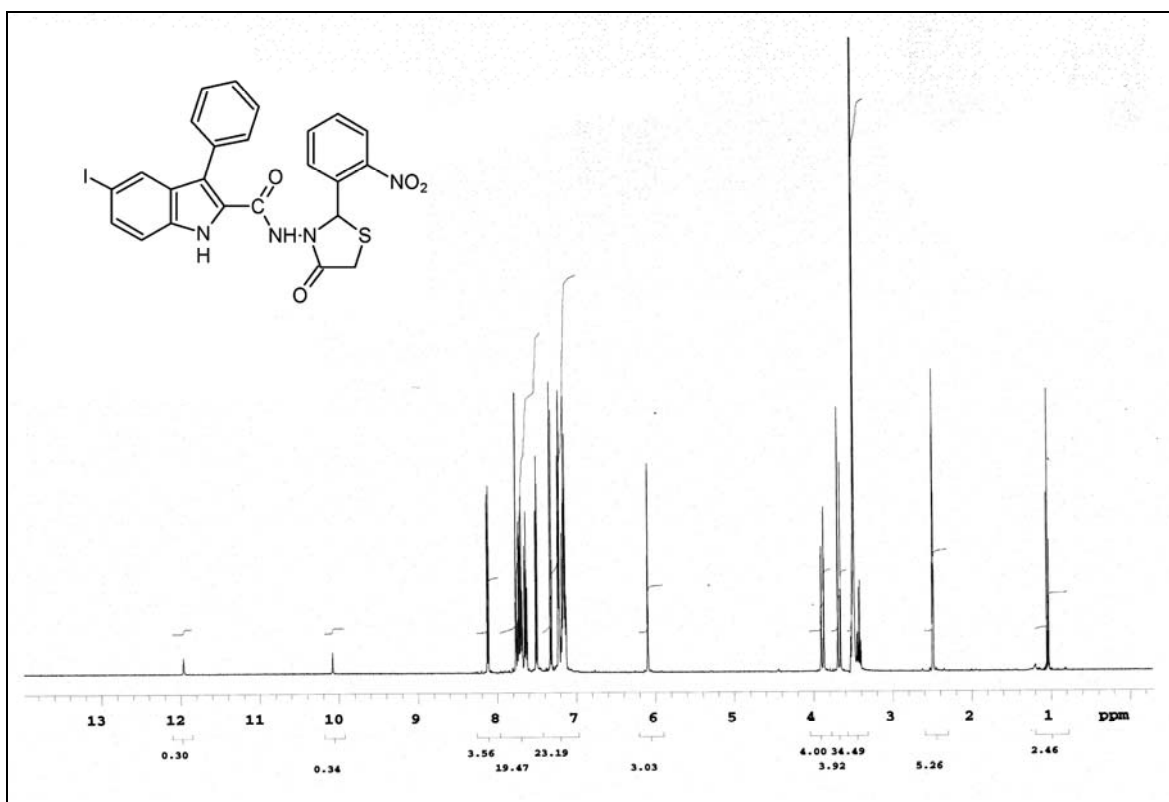
Şekil 4.69. Madde **7d'** nin IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

3.68 (1H, d, J=16.11 Hz, H5-tiya.), 3.89 (1H, dd, J₁=15.87 Hz, J₂= 1.71 Hz, H5-tiya.)
 6.09 (1H, s, H2-tiya.), 7.13-7.17 (3H, m, 3-C₆H₅-(H3,4,5)-ind.), 7.23-7.25 (2H, m, 3-C₆H₅-(H2,6)-ind.), 7.32 (1H, d, J=8.78Hz, H7-ind.), 7.50 (1H, dd, J₁=8.79Hz, J₂=1.70Hz, H6-ind.), 7.63 (1H, td, J₁=7.56Hz, J₂=1.95Hz, 2- C₆H₄-(H5)-tiya.), 7.70-7.73 (2H, m, 2-C₆H₄-(H4,6)-tiya.), 7.78 (1H, d, J=1.46Hz, H4-ind.), 8.12 (1H, dd, J₁=8.3Hz, J₂=0.98Hz, 2-C₆H₄-(H3)-tiya.), 10.09 (1H, s, CONH), 11.98 (1H, s, NH).



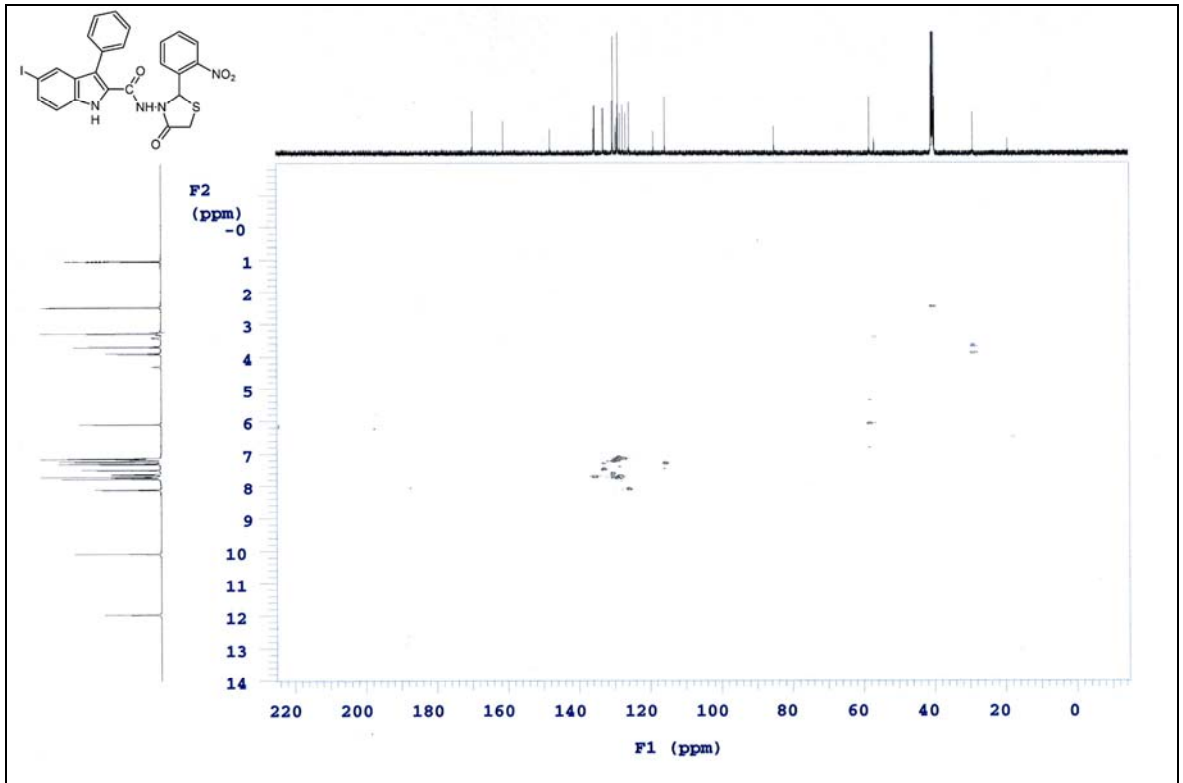
Şekil 4.70. Madde 7d' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.71. Madde 7d' nin D₂O Spektrumu

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

29.02 (C5-tiya.), 58.11 (C2-tiya.), 84.95 (C5-ind.), 115.62 (C7-ind.), 118.81 (C3-ind.), 125.73 (2-C₆H₄-(C3) tiya.), 126.64 (C3a-ind.), 127.48 (3-C₆H₅-(C2,6)-ind), 128.27 (C2-ind.), 128.83 (3-C₆H₅-(C4)-ind.), 128.95 (C4-ind.), 130.21 (3-C₆H₅-(C3,5)-ind.), 130.38 (2-C₆H₅-(C5)-tiya.), 132.94 (C6-ind.), 133.02 (3-C₆H₅-(C1)-ind.), 135.43 (2-C₆H₅-(C4,6)-tiya.), 135.52 (C7a-ind.), 135.68 (2-C₆H₅-(C1)-tiya.), 147.90 (2-C₆H₅-(C2)-tiya.), 161.05 (CONH), 169.70 (C=O tiya.).

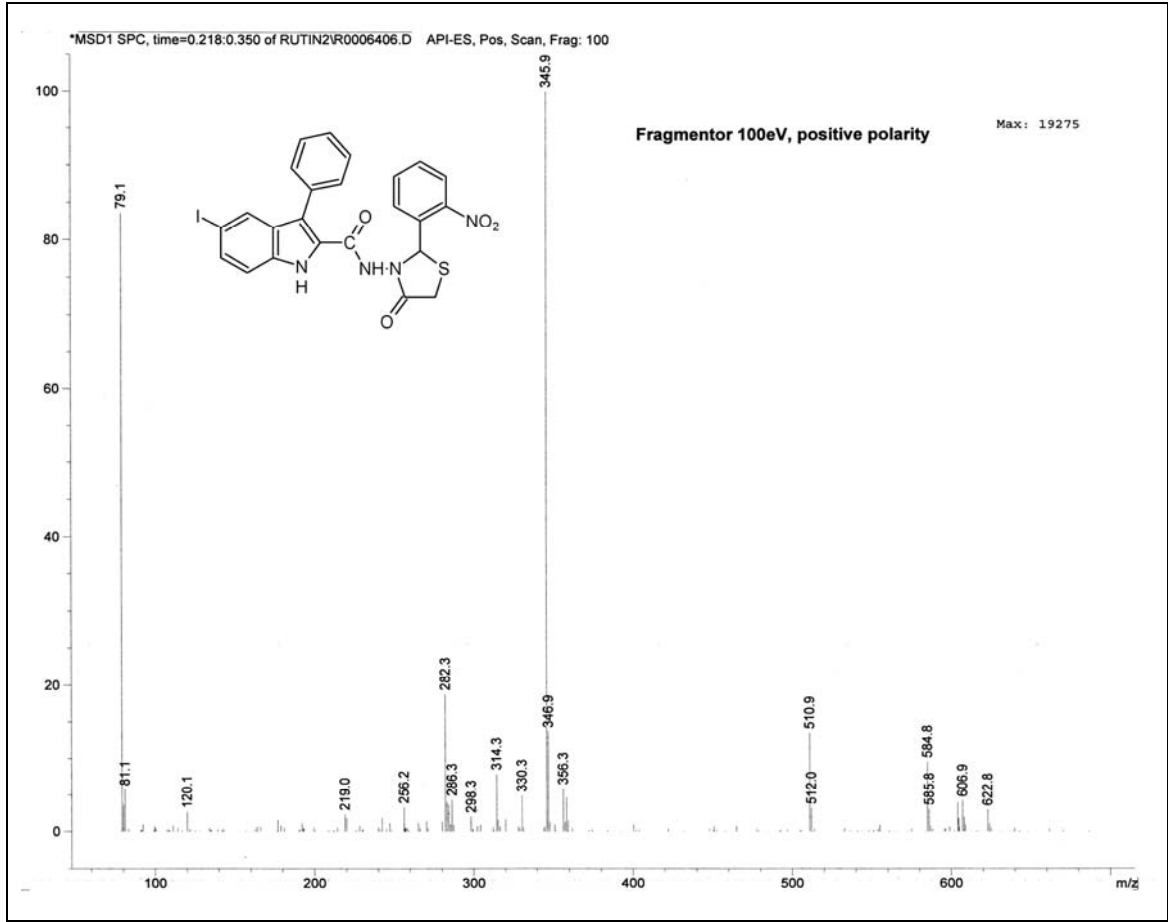


Şekil 4.72. Madde 7d' nin ^{13}C -NMR Spektrumu (HSQC)

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

584.8 (MH^+ , 9.6), 510.9 (13.5), 356.3 (5.9), 346.9 (13.7), 345.9 (100), 314.3 (7.9), 282.3 (18.8), 79.1 (83.7).

Analiz : C₂₄H₁₇IN₄O₄S için hesaplanan C: 49.33; H: 2.93; N: 9.59. Bulunan C: 49.07; H: 2.67; N: 9.50.



Şekil 4.73. Madde 7d' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.24. 3-fenil-5-iyodo-N-[2(2,4-diklorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (7e)

1.06 g (0.002 mol) madde **5e**, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkptoasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 2.14 g (%82).

Açık kahve renkli kristalize toz, 279.4-280.4.0°C de erir. Su, eterde çözünmez; etanolde, aseton ve kloroformda çözünür.

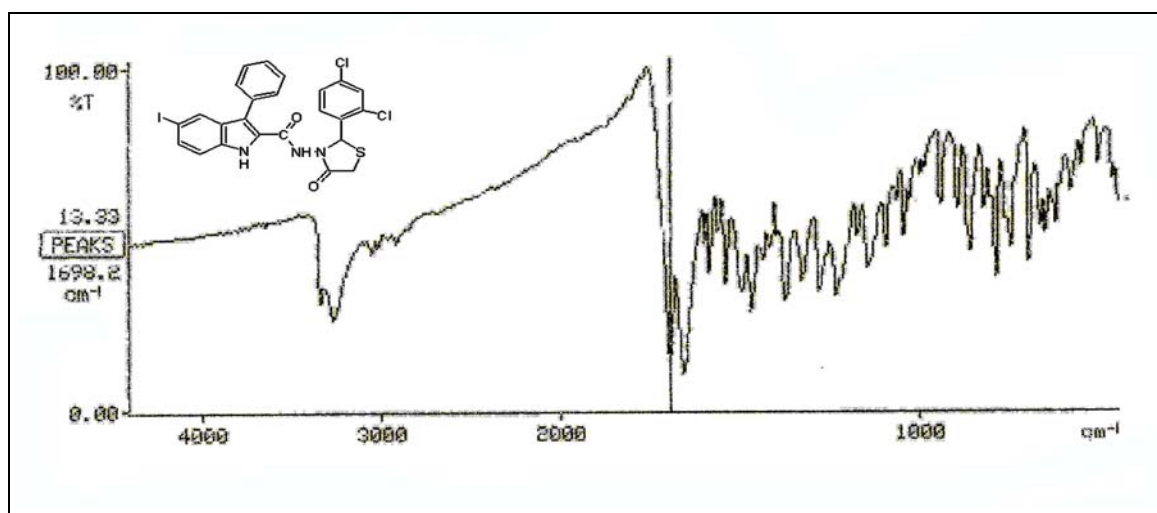
Kromatografi : Sistem S₁ ; **7e**-Rf: 0.71 , **5e**-Rf: 0.75

Spektral Bulgular :**UV λ (EtOH)maks :**

308.0 nm (ϵ 14744), 237.0 nm (ϵ 35901), 223.0 nm (ϵ 35901), 206.0 nm (ϵ 50116).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

3347, 3271(indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3057 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1698 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1661 (amid C=O gerilme bandı); 1602, 1589, 1543, 1473 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1330, 1235 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 700 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.74. Madde 7e' nin IR Spektrumu

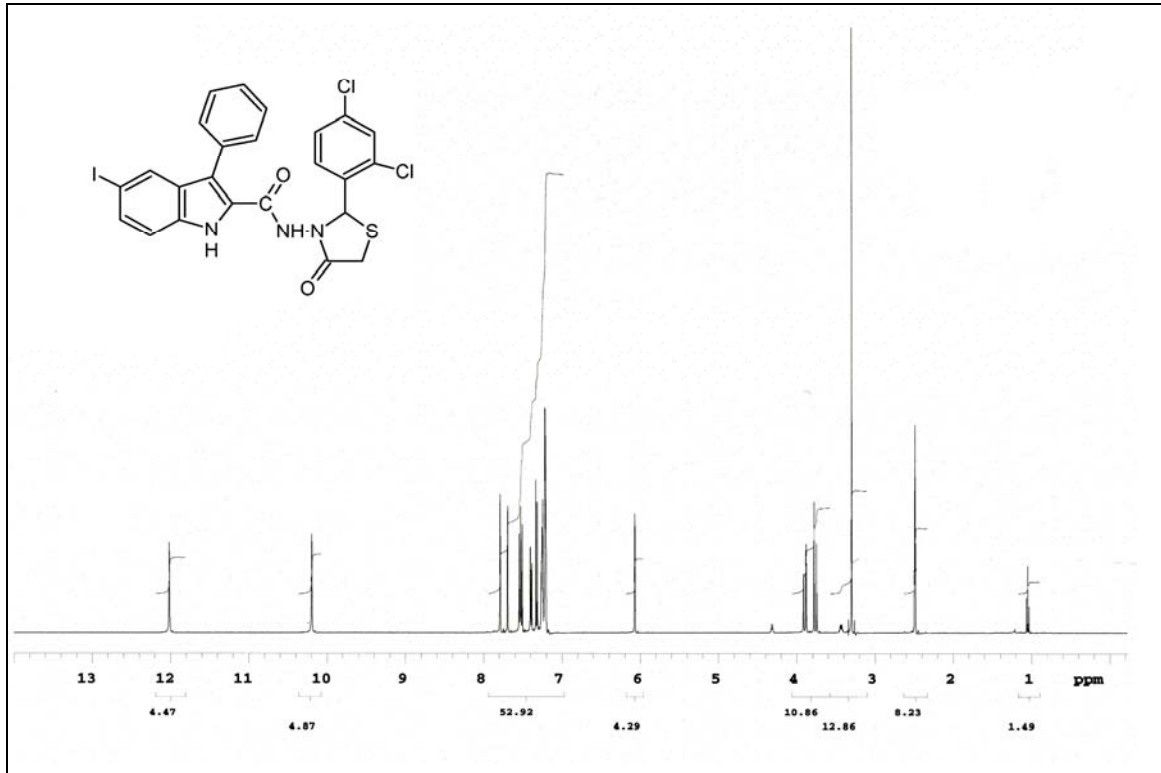
 ^1H -NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

3.76 (1H, d, J =16.11 Hz, H5-tiya.), 3.89 (1H, dd, J_1 =15.86 Hz, J_2 = 1.71 Hz, H5-tiya.), 6.09 (1H, s, H2-tiya.); 7.20-7.22 (3H, m, 3- C_6H_5 -(H3,4,5)-ind.), 7.24-7.26 (2H, m, 3- C_6H_5 -ind.-(H2,6)-ind.), 7.32 (1H, d, J =8.78Hz, H7-ind.), 7.38 (1H, dd, J_1 =8.54Hz, J_2 =1.96Hz, H6-ind.), 7.55 (2H, t, J =9.64Hz, 2- C_6H_3 -(H5,6)-tiya.), 7.68 (1H, d, J =1.98Hz, 2- C_6H_4 -(H3)-tiya.), 7.78 (1H, d, J =1.46Hz, H4-ind.), 10.19 (1H, s, CONH), 12.01 (1H, s, NH).

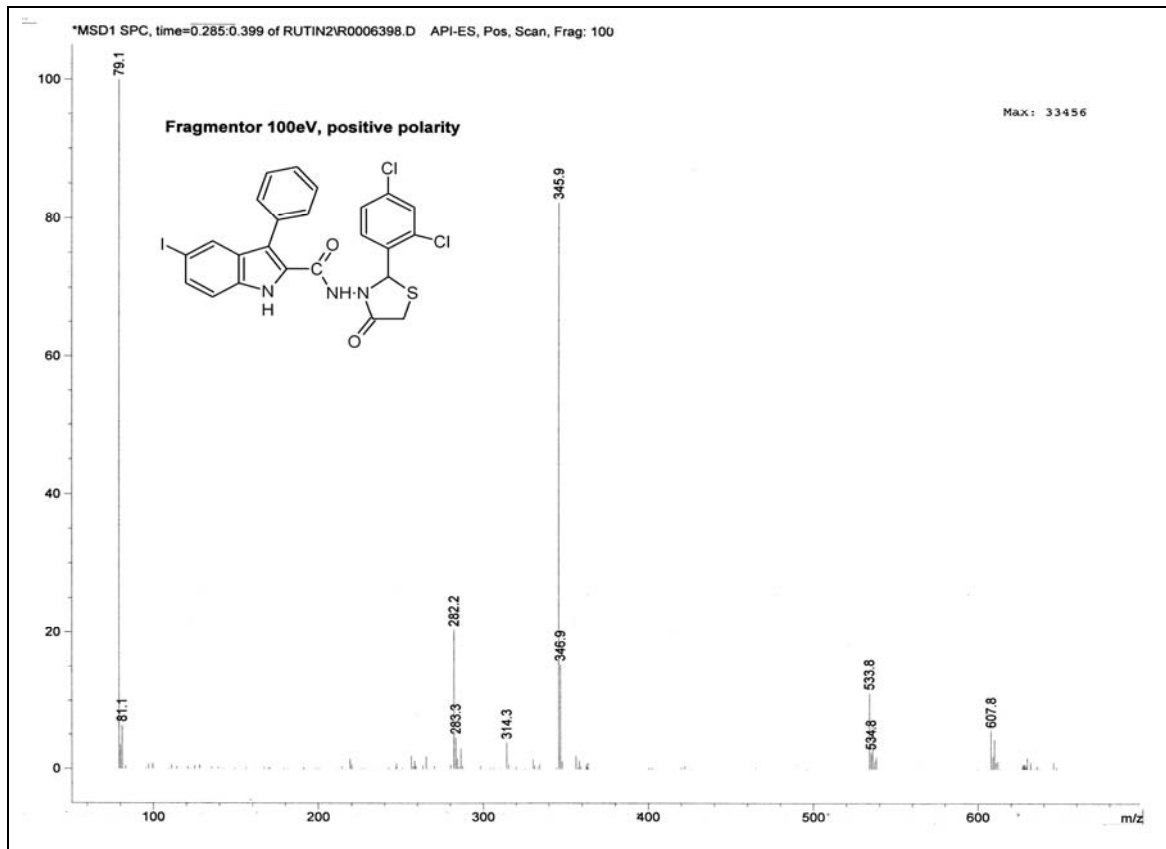
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

609.8 / 607.8 (MH^+ , 4.3/ 5.7), 535.8/ 533.8 (6.7/11.2), 346.9 (15.3), 345.9 (82.3), 282.2 (20.4), 81.05 (6.4), 79.1 (100).

Analiz : $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: 47.39; H: 2.65; N: 6.91. Bulunan C: 47.09; H: 2.19; N: 6.95.



Şekil 4.75. Madde 7e' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.76. Madde 7e' nin Kütle Spektrumu APCI (+)

4.1.25. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(4-florofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (8a)

0.98 g (0.002 mol) madde **6a**, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.11 g (%67.27).

Beyaz renkli kristalize toz , 271.8-275°C de erir. Su, asetonunda ve eterde çözünmez; etanolde, kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; **8a**-Rf: 0.58 , **6a**-Rf: 0.65

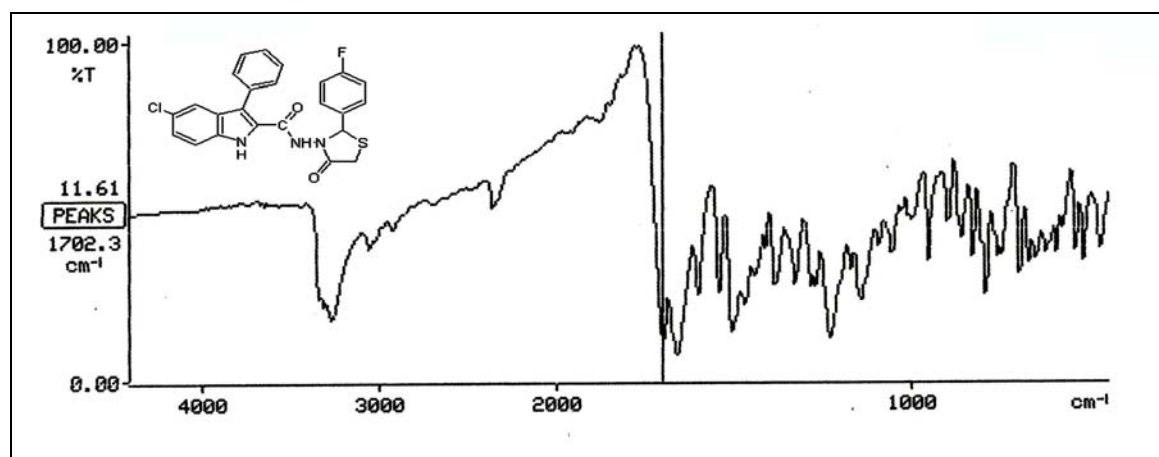
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

306.5 nm (ϵ 16820), 238.0 nm (ϵ 30681), 226.5 nm (ϵ 30168), 205.5 nm (ϵ 34199).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

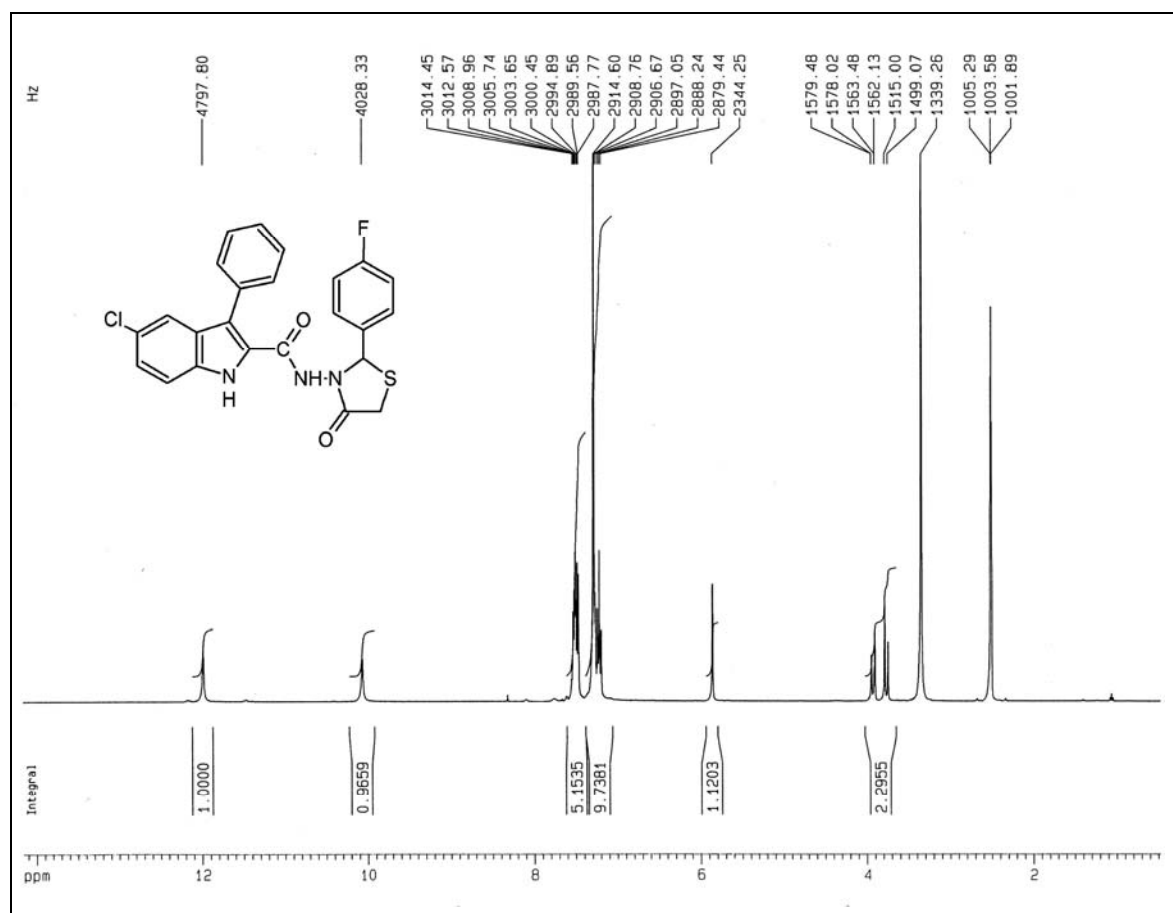
3347, 3271 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3061 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1702 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1663 (amid C=O gerilme bandı); 1618, 1544, 1509, 1487 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1330, 1286 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 1095 (aromatik C-F gerilme bandı); 700 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.77. Madde **8a**'nın IR Spektrumu (KBr)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

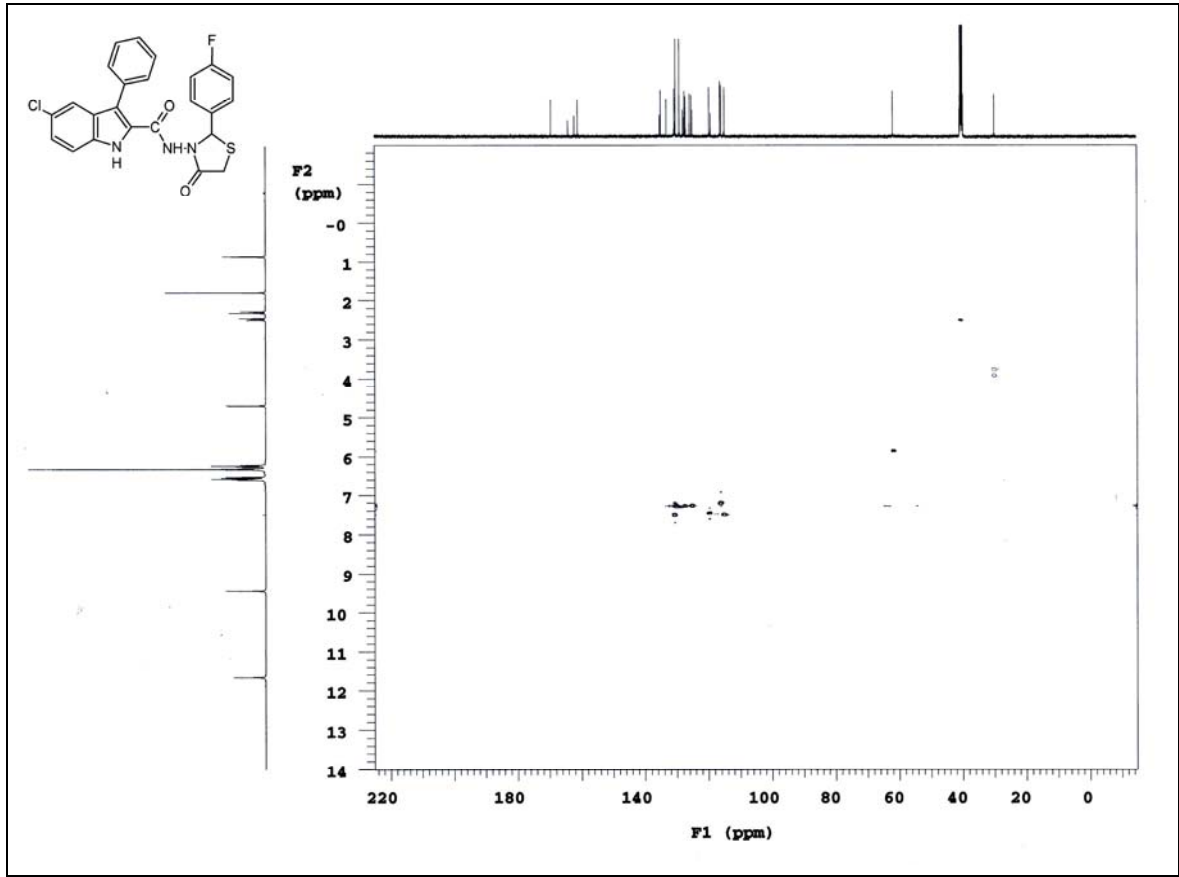
3.76 (1H, d, J=15.93Hz, H5-tiya.), 3.92 (1H, dd, J₁=15.94Hz, J₂=1.35Hz, H5-tiya.), 5.86 (1H, s, H2-tiya.), 7.19-7.28 (8H, m, H6-ind., 2-C₆H₄-(H3,5)-tiya., 3-C₆H₅-ind.), 7.47-7.55 (4H, m, H7, H4, 2-C₆H₄-(H2,6)-tiya.), 10.07 (1H, s, CONH), 11.99 (1H, s, NH).



Şekil 4.78. Madde 8a' nın ¹H-NMR Spektrumu

¹³C-NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

29.98 (C5-tiya.), 61.85 (C2-tiya), 114.94 (C7-ind.), 116.11 (d, J=21.56Hz, 2-C₆H₅-(C3,5)-tiya.), 119.24 (C3-ind.), 119.68 (C4-ind.), 125.13 (C6-ind.), 125.81 (C3a-ind.), 127.12 (C5-ind.), 127.50 (3-C₆H₅-(C2,6)-ind.), 127.90 (C2-ind.), 129.04 (3-C₆H₅-(C4)-ind.), 130.27 (3-C₆H₅-(C3,5)-ind.), 130.63 (J=8.62Hz, 2-C₆H₅-(C2,6)-tiya.), 133.11 (3-C₆H₅-(C1)-ind.), 134.93 (C7a-ind.), 135.28 (d, J=2.87Hz, 2-C₆H₅-(C1)-tiya.), 160.98 (CONH), 163.08 (2-C₆H₅-(C4)-tiya.), 169.49 (C=O tiya.).

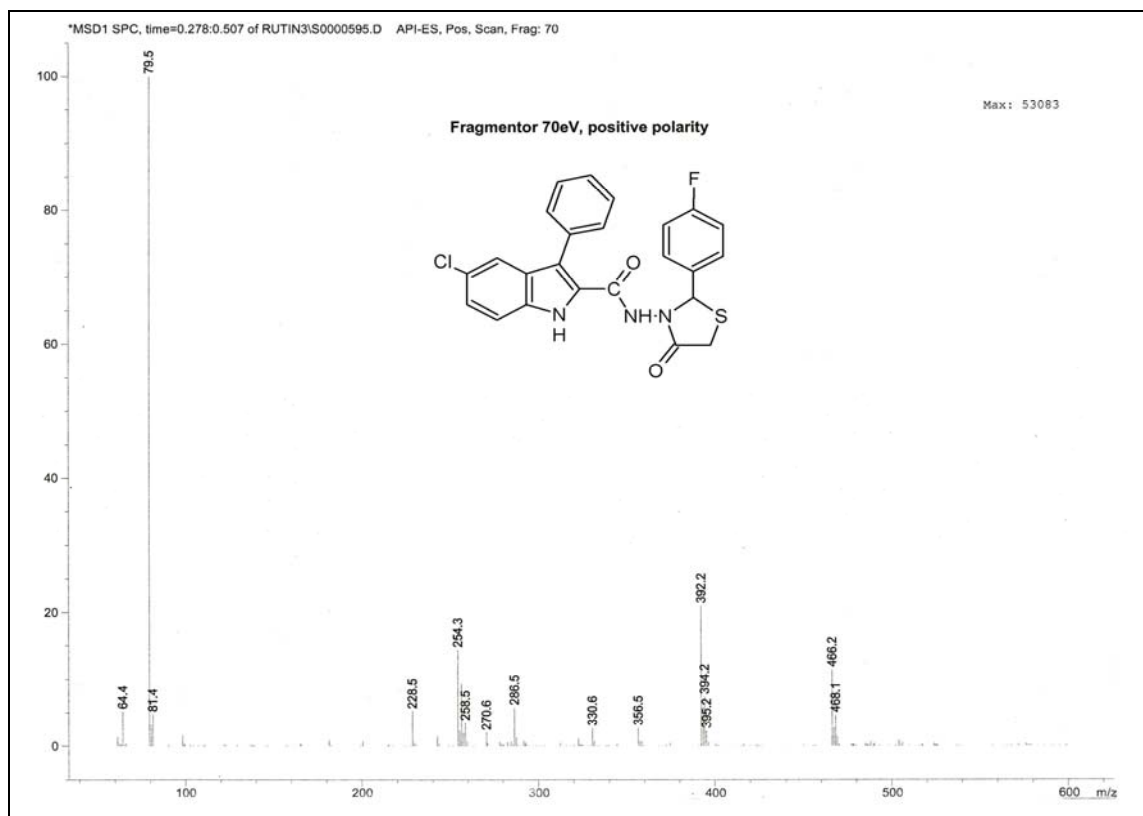


Şekil 7.79. Madde 8a' nın ^{13}C -NMR Spektrumu (HSQC)

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

466.2/ 468.1 (MH^+ , 11.4/ 4.7), 394.2 (7.4), 392.2 (21.0), 356.5 (2.8), 330.6 (2.7), 286.5 (5.8), 270.6 (2.1), 258.5 (3.5), 254.3/ 256.3 (14.4/ 9.3), 228.5 (5.3), 81.4 (4.8), 79.5 (100), 64.4 (5.2).

Analiz : $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: 61.87; H: 3.68; N: 9.02. Bulunan C: 60.91; H: 2.94; N: 8.82.



Şekil 4.80. Madde 8a' nın Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.26. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(4-klorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (8b)

1.001g (0.002 mol) madde **6b**, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.33 g (%96.70).

Açık kahve renkli kristalize toz , 230.3-230.7°C de erir. Su, asetonda ve eterde çözünmez; etanol ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; **8b**-R_f: 0.58 , **6b**-R_f: 0.67

Spektral Bulgular :

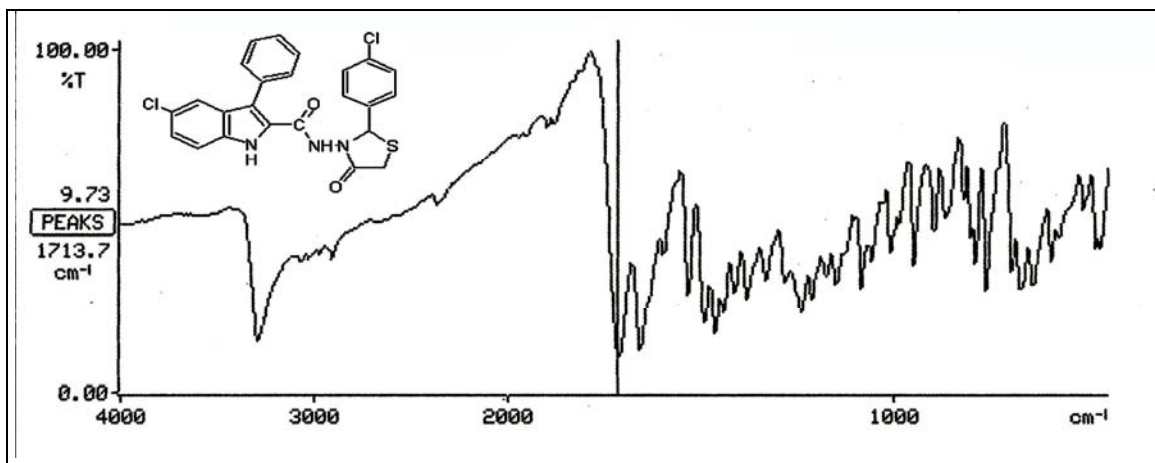
UV λ(EtOH)maks :

305.5 nm (ε 32014), 226.0 nm (ε 29966), 244.0* nm, 205.0 nm (ε 32014).

* omuz

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

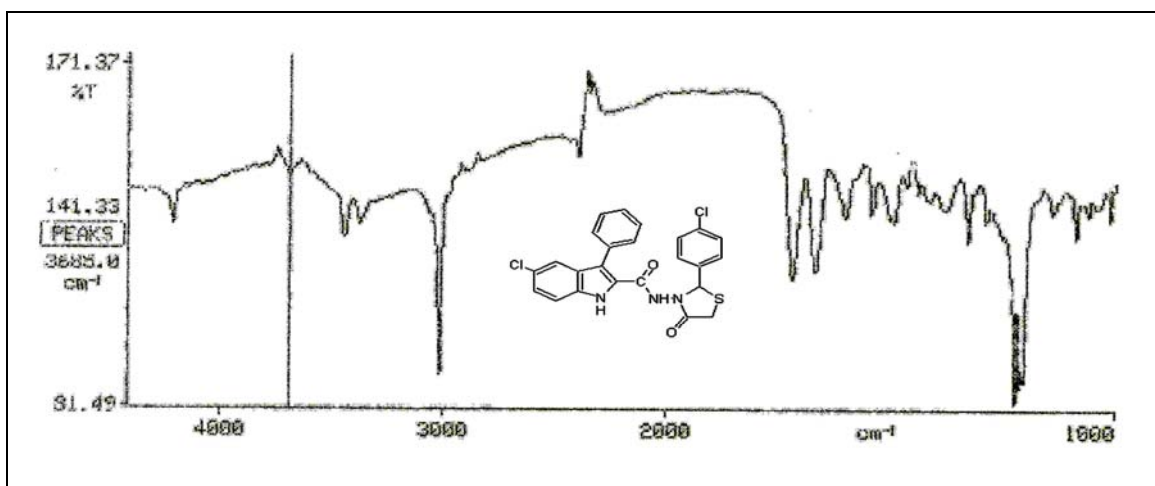
3293 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 1713 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1657 (amid C=O gerilme bandı); 1608, 1597, 1533, 1490 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1332, 1285 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı).



Şekil 4.81. Madde **8b'** nin IR Spektrumu (KBr)

IR (CHCl_3) ν_{maks} (cm^{-1})

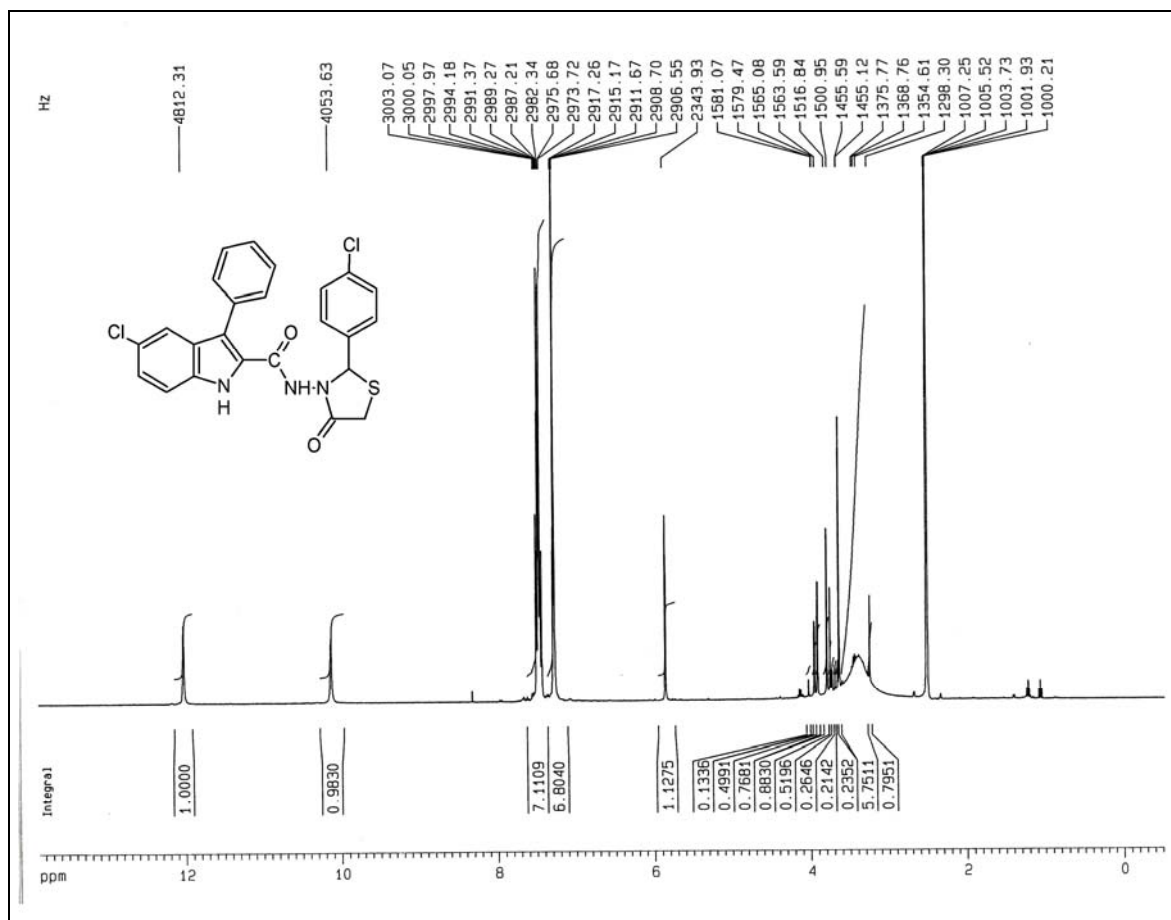
3445, 3375 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3016 (aromatik C-H gerilme bandı); 1720 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1670 (amid C=O gerilme bandı); 1603, 1544, 1492 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1330, 1286 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı).



Şekil 4.82. Madde **8b'** nin IR Spektrumu (CHCl_3)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

3.77 (1H, d, J=15.89Hz, H5-tiya.), 3.93 (1H, dd, J₁=15.94Hz, J₂=1.60Hz, H5-tiya.), 5.85 (1H, s, H2-tiya.), 7.26-7.29 (6H, m, H6, 3-C₆H₅-ind.), 7.43-7.51 (6H, m, H7, H4-ind., 2-C₆H₄-tiya.), 10.23 (1H, s, CO-NH), 12.03 (1H, s, NH).

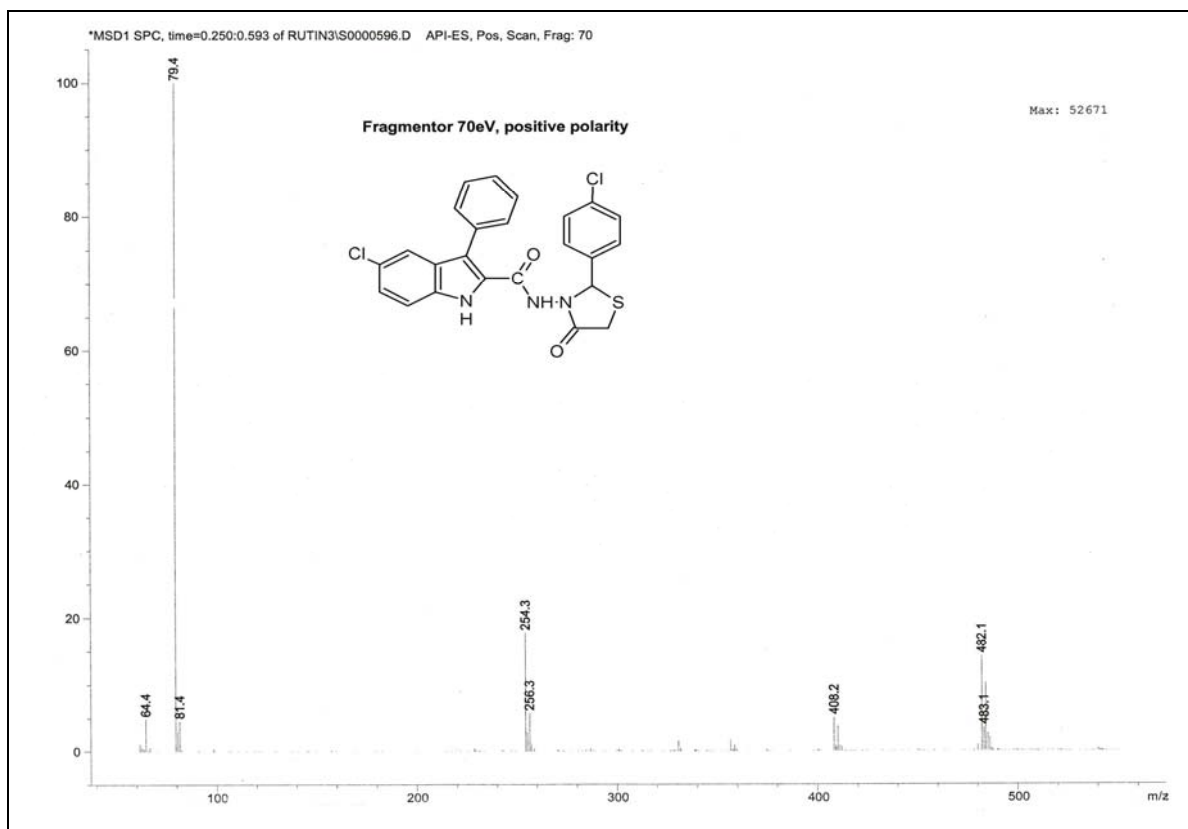


Şekil 4.83. Madde **8b'** nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

482.1/ 484.1 (MH⁺, 14.2/ 10.2), 408.2 (5.1), 254.3/ 256.3 (17.8/5.8), 81.4 (4.6), 79.4 (100), 64.4 (4.9).

Analiz : C₂₄H₁₇Cl₂N₃O₂S . 1.5 H₂O için hesaplanan C: 56.53; H: 3.92; N: 8.24. Bulunan C: 56.37; H: 4.25; N: 7.94.



Şekil 4.84. Madde 8b' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.27. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(4-bromofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (8c)

1.13 g (0.002 mol) madde 6c, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.35 g (%94.80).

Krem renkli kristalize toz , 240.5-245.7°C de erir. Su, asetonda ve eterde çözünmez; etanol ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; 8c-Rf: 0.62 , 6c-Rf: 0.71 .

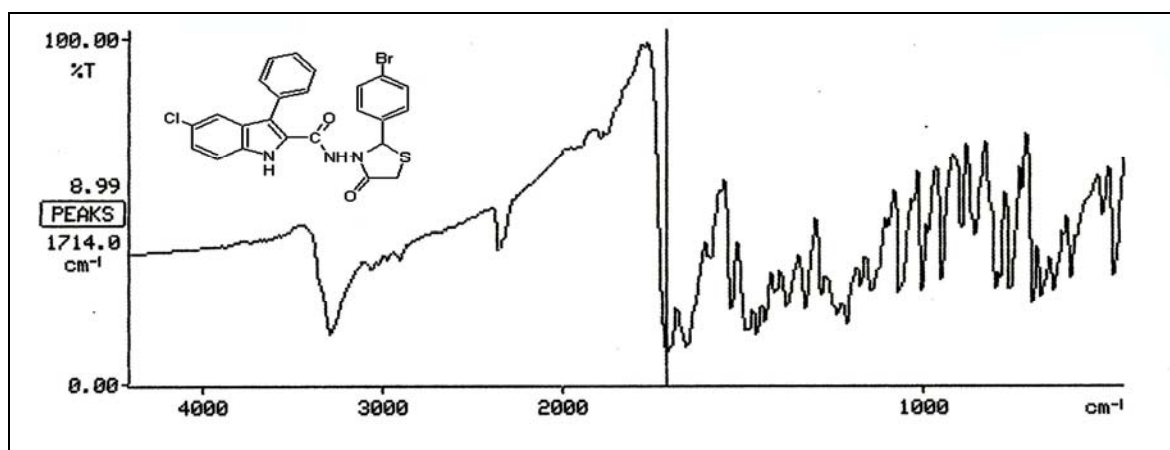
Spektral Bulgular :

UV λ(EtOH)maks :

306.0 nm (ε 16528), 234.5 nm (ε 40313), 206.5 nm (ε 42043).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

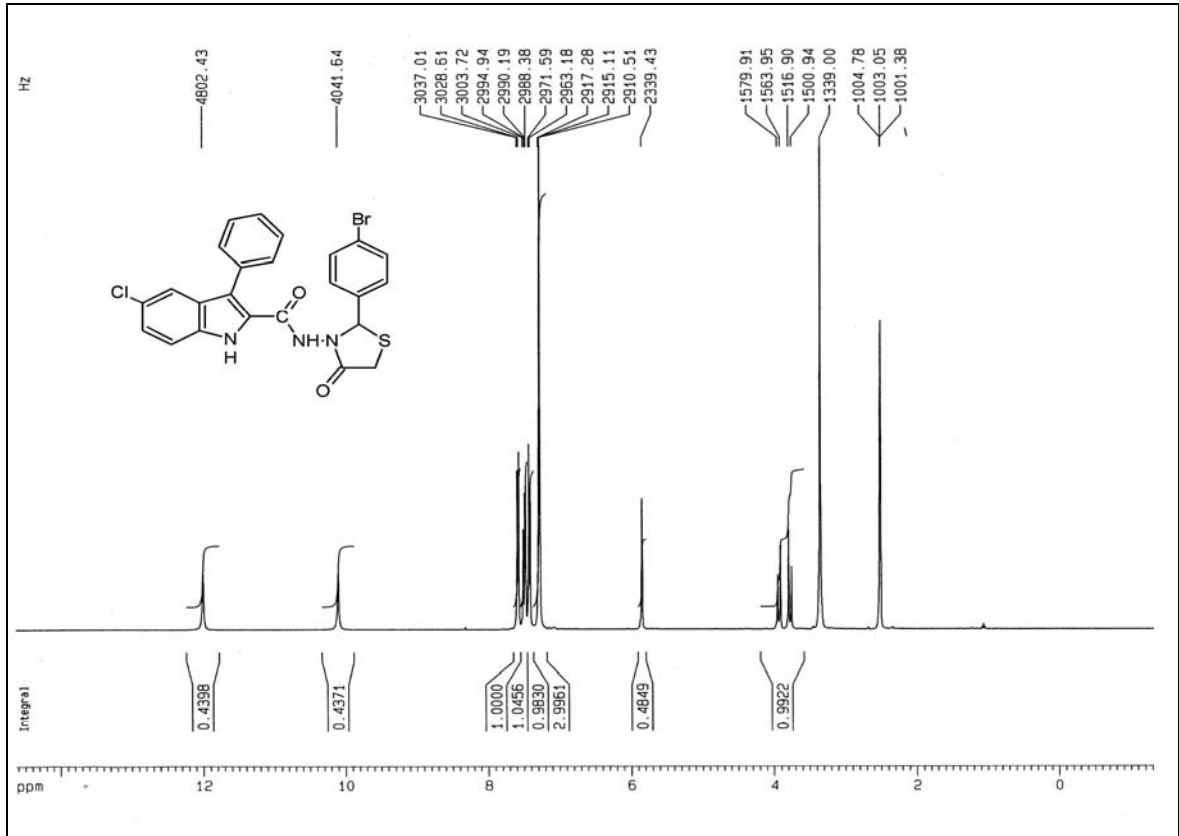
3294 (indol N-H gerilme bandı); 3064 (aromatik C-H gerilme bandı); 1714 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1659 (amid C=O gerilme bandı); 1608, 1535, 1486 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1331, 1286 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 764 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 597 (aromatik C-Br gerilme bandı).



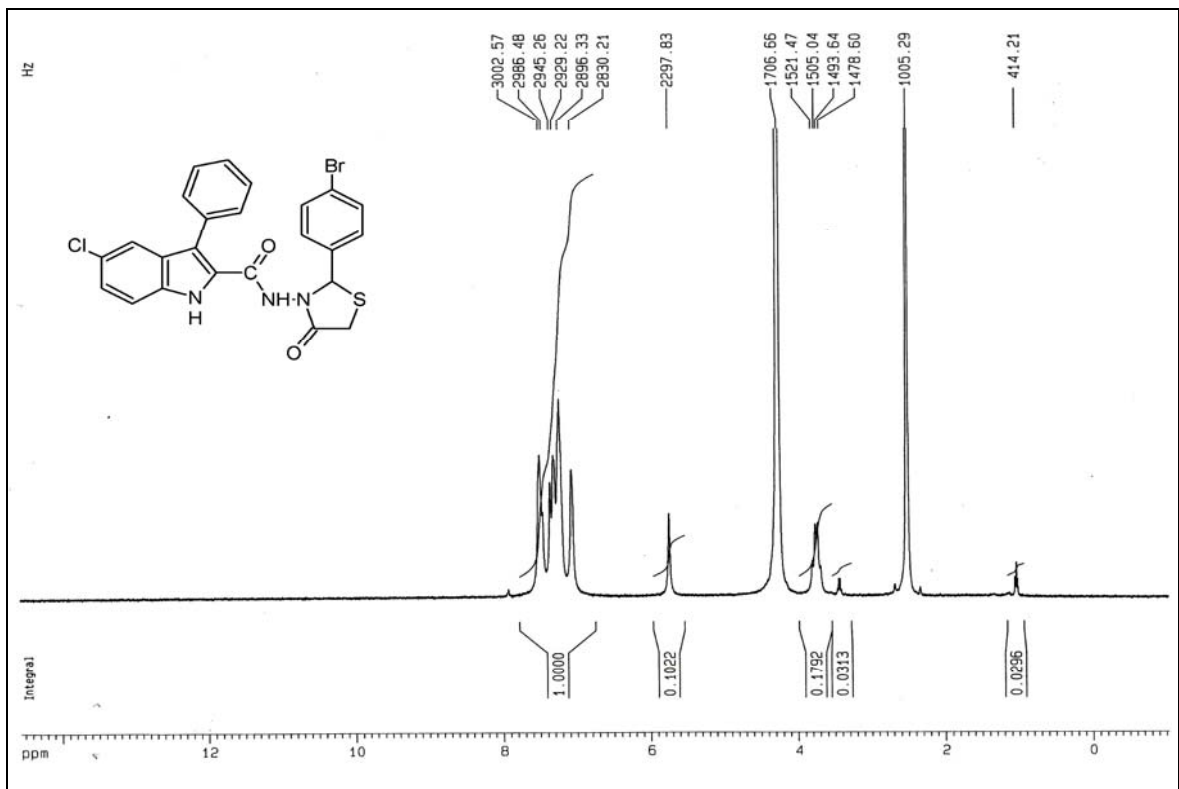
Şekil 4.85. Madde 8c' nin IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm)

3.77 (1H, d, $J=15.96\text{Hz}$, H5-tiya.), 3.92 (1H, d, $J_1=15.96\text{Hz}$, H5-tiya.), 5.85 (1H, s, H2-tiya.), 7.27-7.29 (6H, m, H6, 3- C_6H_5 -ind.), 7.41 (2H, d, $J=8.41\text{Hz}$, 2- C_6H_4 -(H2,6)-tiya.H), 7.47-7.51 (2H, m, H7, H4-ind.), 7.58 (2H, d, $J=8.40\text{Hz}$, 2- C_6H_4 -(H3,5)-tiya.), 10.10 (1H, s, CO-NH), 12.00 (1H, s, NH).



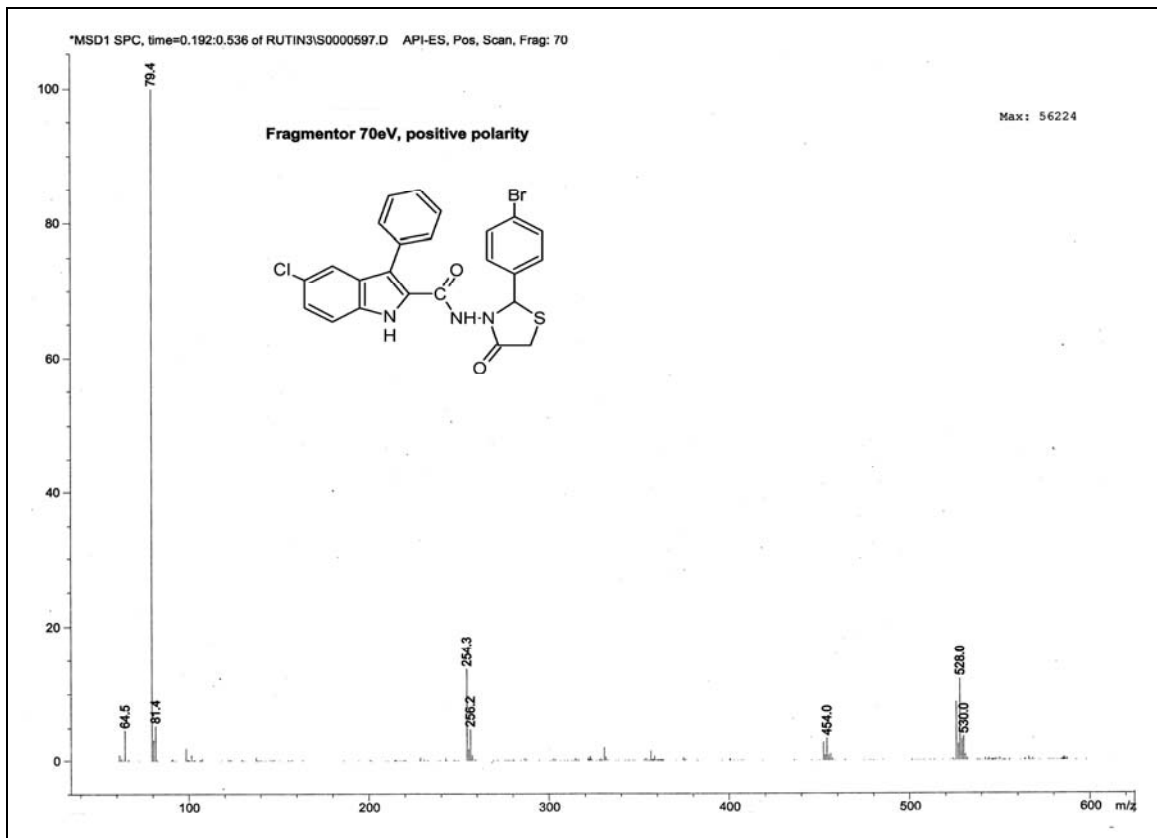
Şekil 4.86. Madde 8c' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.87. Madde 8c' nin D₂O Spektrumu

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

526.0 / 528.0 (MH⁺, 8.8/ 12.2), 454.0 (3.4), 254.3/256.2 (13.7/ 4.9), 81.4 (5.4), 79.4 (100), 64.5 (4.7).



Şekil 4.88. Madde **8c**' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

Analiz : C₂₄H₁₇BrClN₃O₂S için hesaplanan C: 54.71; H: 3.25; N: 7.98. Bulunan C: 54.40; H: 2.50; N: 7.83.

4.1.28. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(2-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (8d)

1.047 g (0.002 mol) madde **6d**, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.20 g (%93.10).

Sarı renkli kristalize toz , 271.7-273.3°C de erir. Su, asetonda ve eterde çözünmez; etanolde ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₂ ; **8d**-Rf: 0.57 , **6d**-Rf: 0.62 .

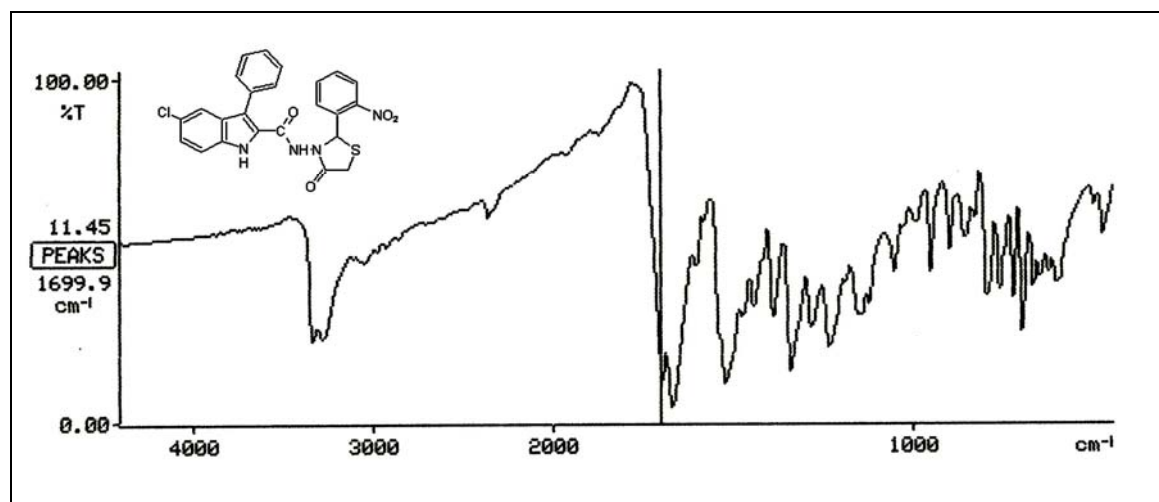
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

305.5 nm (ϵ 16750), 237.0 nm (ϵ 34756), 224.5 nm (ϵ 35349), 206.5 nm (ϵ 36194).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

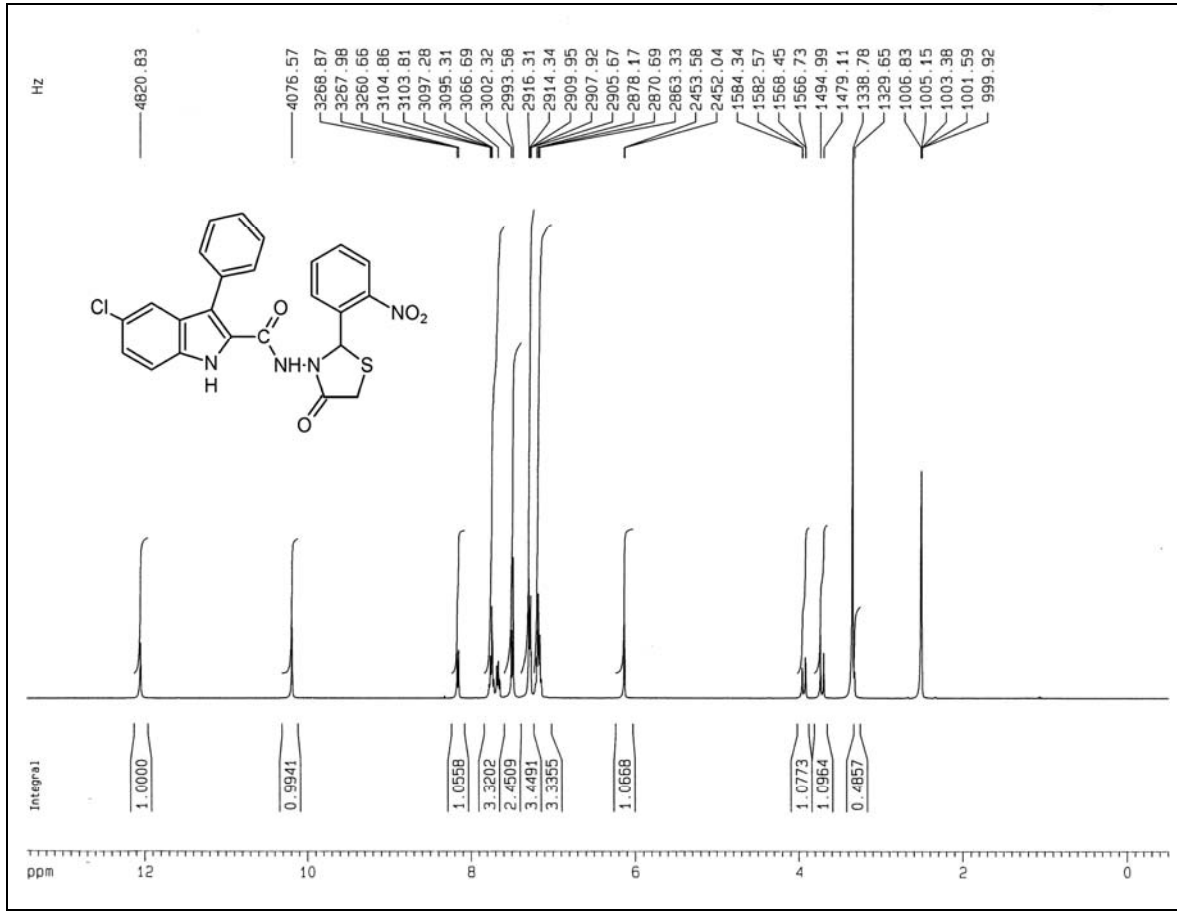
3346, 3282 (indol N-H ve amid N-H gerilme bandları); 3051 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1699 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1671 (amid C=O gerilme bandı); 1604, 1562, 1457 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1524,1343 (NO_2 gerilme bandı asim.-sim.); 1285, 1236 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 701 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.89. Madde **8d**' nin IR Spektrumu (KBr)

^1H -NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

3.71 (1H, d, J =15.88Hz, H5-tiya.), 3.93 (1H, dd, J_1 =15.86Hz, J_2 =1.72Hz, H5-tiya.), 6.13 (1H, s, H2-tiya.), 7.14-7.19 (3H, m, 3- C_6H_5 -(H3,4,5)-ind.), 7.26-7.29 (3H, m, H6, 3- C_6H_5 -(H2,6)-ind.), 7.49 (2H, d, J =8.74Hz, H7, H4-ind.), 7.64-7.76 (3H, m, 2- C_6H_4 -(H4,5,6)-tiya.), 8.16 (1H, d, J =8.20Hz, 2- C_6H_4 -(H3)-tiya.), 10.19 (1H, s, CO-NH), 12.05 (1H, s, NH).

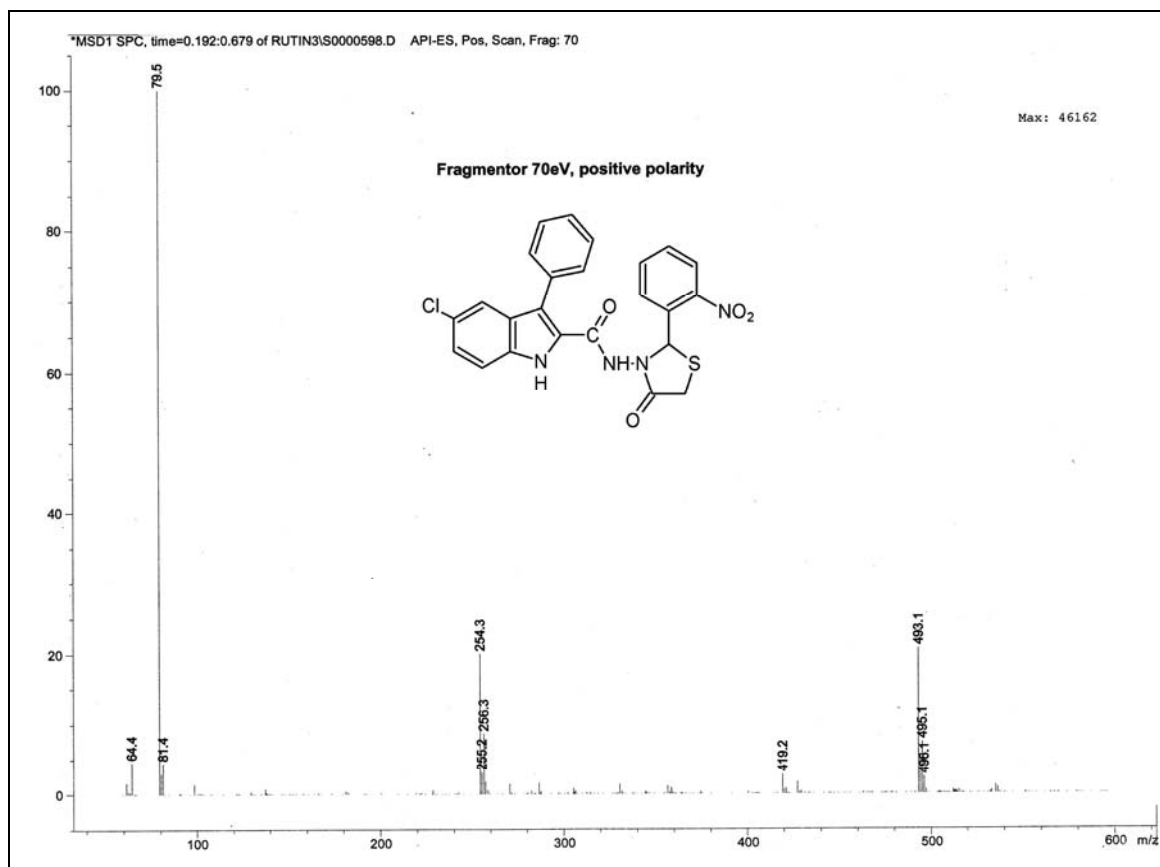


Şekil 4.90. Madde 8d' nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

493.1/ 495.1 (MH⁺, 20.8/ 7.4), 419.2 (2.7), 254.3/ 256.3 (20.1/ 8.7), 81.4 (4.5), 79.5 (100), 64.4 (4.6).

Analiz : C₂₄H₁₇ClN₄O₄S için hesaplanan C: 58.48; H: 3.48; N: 11.37. Bulunan C: 58.07; H: 3.10; N: 11.17.



Şekil 4.91. Madde 8d' nin Kütle Spektrumu (APCI +)

4.1.29. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(2,4-diklorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (8e)

1.11 g (0.002 mol) madde 6e, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkptoasetik asid'den 3.5 de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.32 g (%89.20).

Beyaz renkli kristalize toz , 232-234.0°C de erir. Su, asetonda ve eterde çözünmez; etanolde ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; 8e-Rf: 0.68 , 6e-Rf: 0.94

Spektral Bulgular :

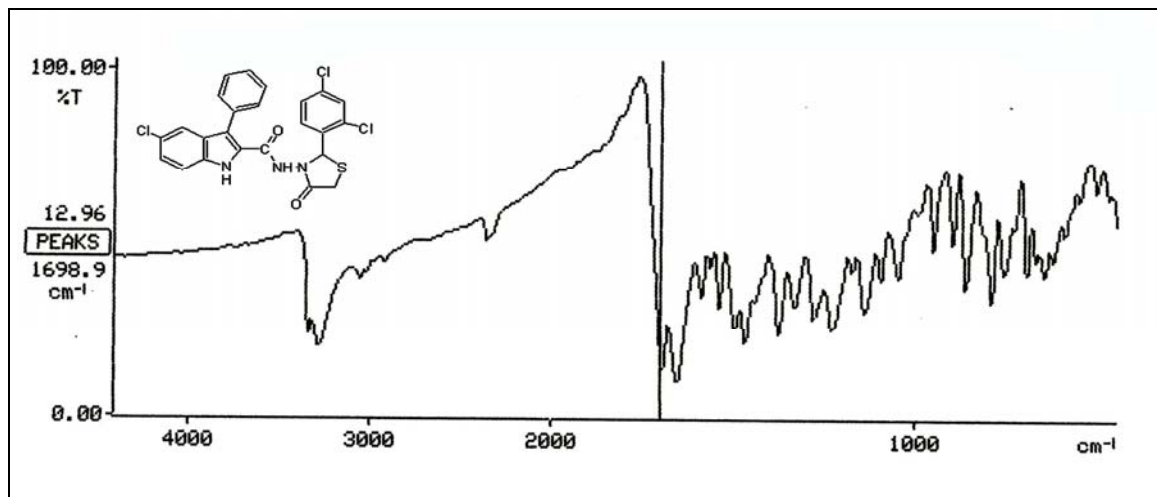
UV λ(EtOH)maks :

305.5 nm (ε 17890), 227.5 nm (ε 42961), 242.0*nm, 208.5 nm (ε 54092).

* omuz

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1})

3347, 3289 (indol N-H ve amit N-H gerilme bandları); 3057 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1698 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1658 (amid C=O gerilme bandı); 1610, 1590, 1542, 1486 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1335, 1282 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 700 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.92. Madde 8e' nin IR Spektrumu (KBr)

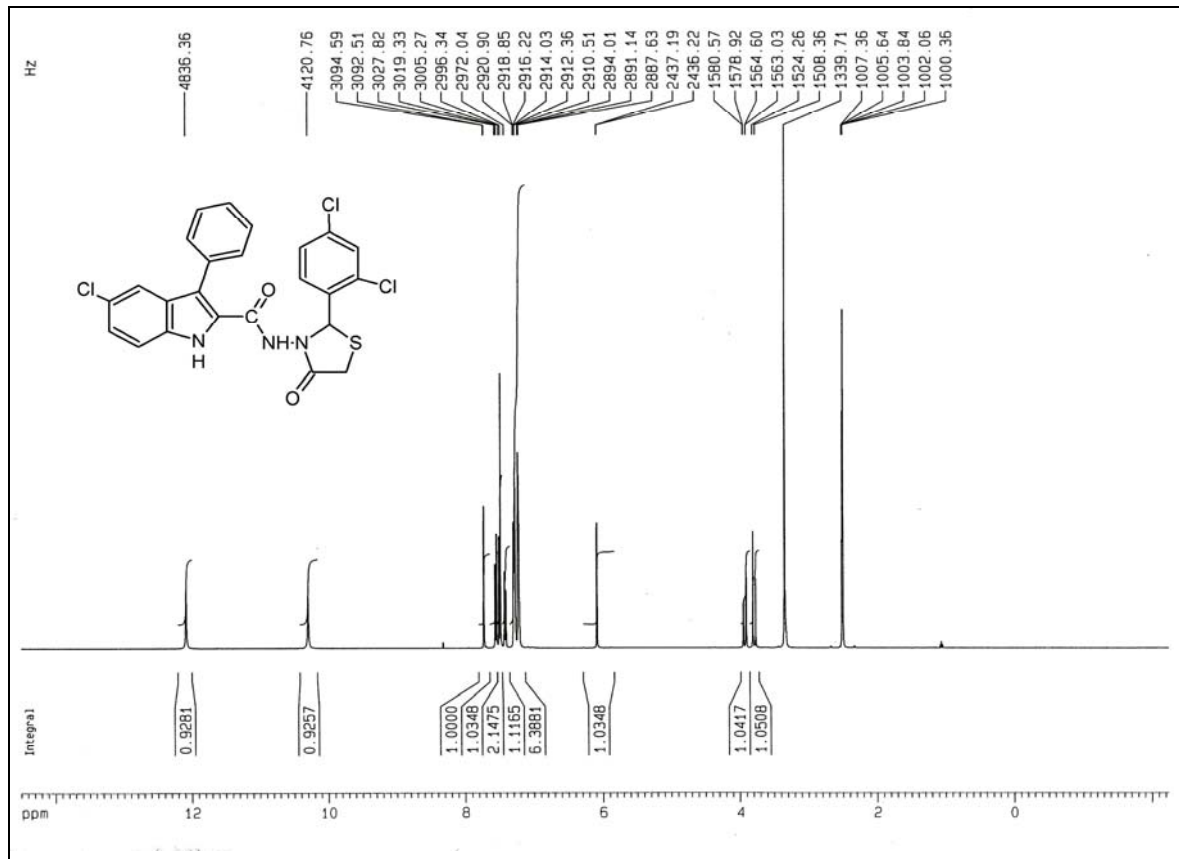
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

3.79 (1H, d, $J=15.90\text{Hz}$, H5-tiya.), 3.93 (1H, dd, $J_1=15.93\text{Hz}$, $J_2=1.57\text{Hz}$, H5-tiya.), 6.09 (1H, s, H2-tiya.), 7.21-7.30 (6H, m, H6, 3- C_6H_5 -ind.), 7.43 (1H, d, $J=8.48\text{Hz}$, H7-ind.), 7.50 (2H, d, $J=8.93\text{Hz}$, 2- C_6H_4 -(H5,6)-tiya.), 7.55 (1H, s, H4-ind.), 7.73 (1H, s, 2- C_6H_4 -(H3)-tiya.), 10.30 (1H, s, CO-NH), 12.09 (1H, s, NH).

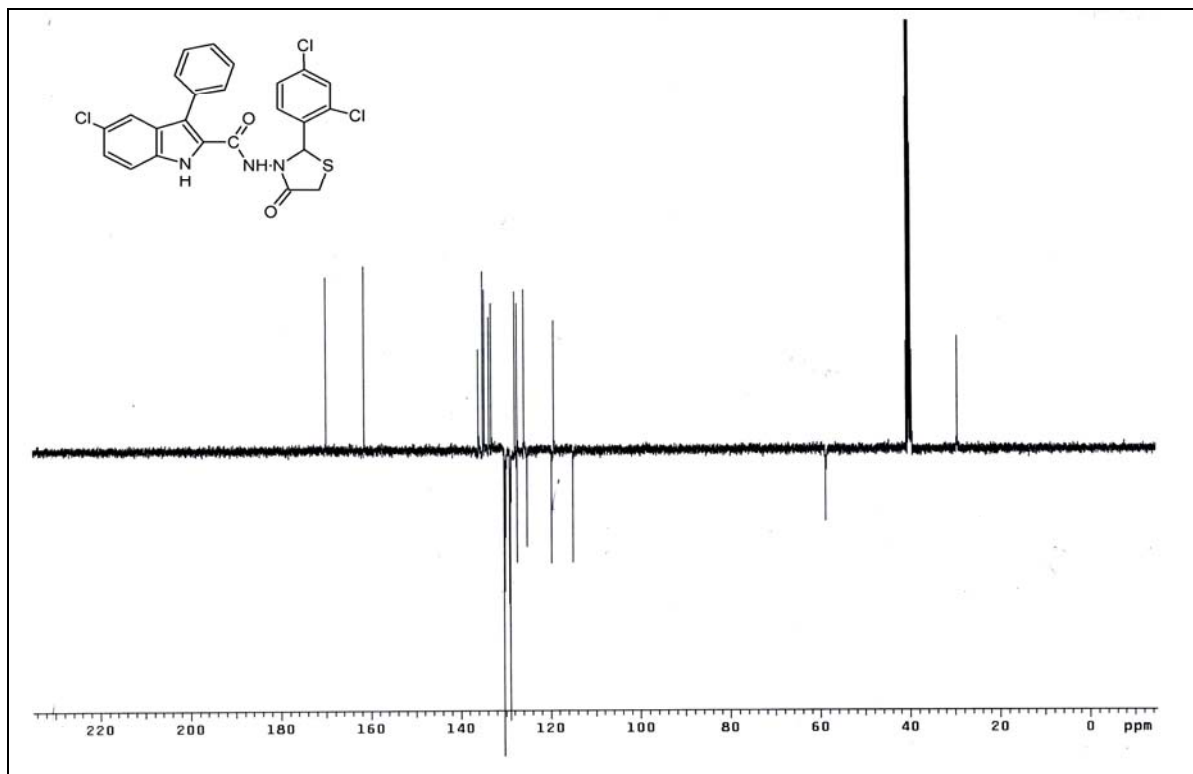
$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (100 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

29.46 (C5-tiya.), 58.74 (C2-tiya.), 114.93 (C7-ind.), 119.21 (C3-ind.), 119.68 (C4-ind.), 125.13 (C6-ind.), 125.83 (C3a-ind.), 127.28 (C5-ind.), 127.80 (C2-ind.), 127.36*, 128.77*, 128.90*, 129.84*, 130.11* (3- C_6H_5 -ind.), 133.62*, 134.99*, 135.91* (2- C_6H_4 (C)-tiya.), 133.05 (3- C_6H_5 -Cl-ind.), 134.65 (C7a-ind.), 161.39 (CONH), 169.88 (C=O tiya.).

*Değişebilir



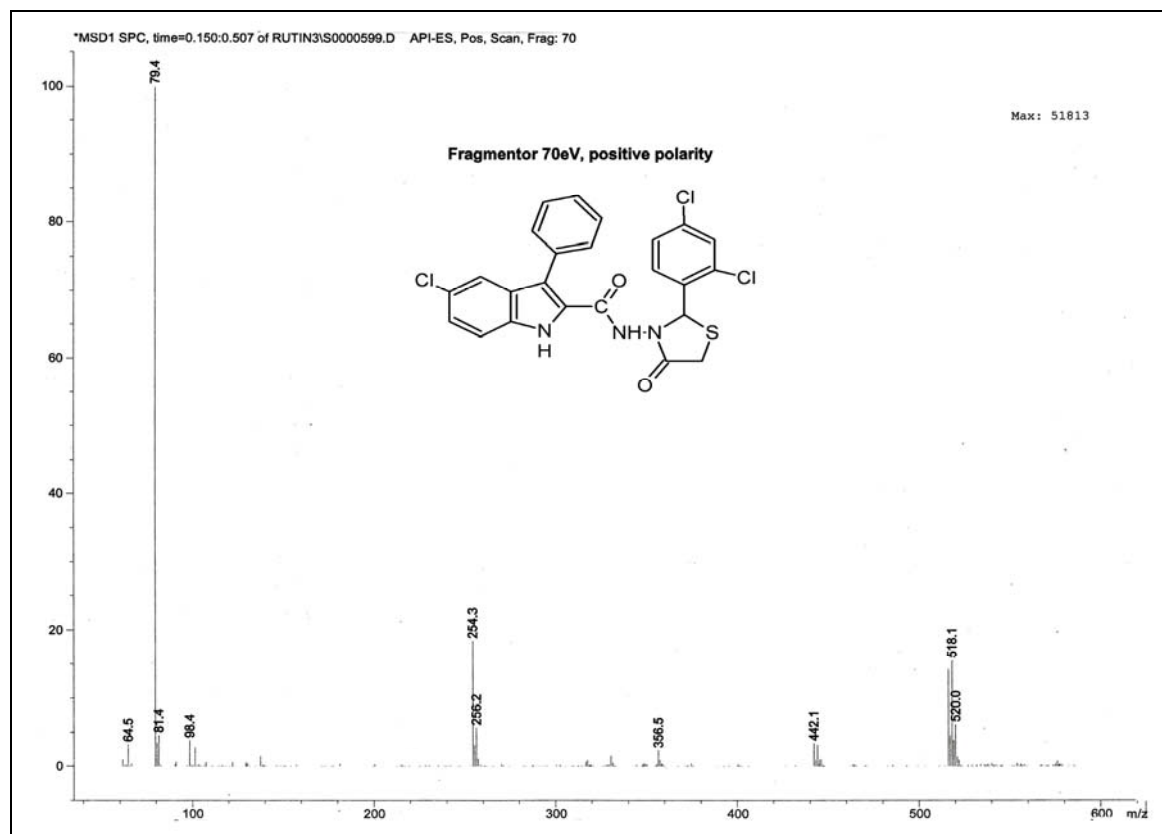
Şekil 4.93. Madde 8e' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.94. Madde 8e' nin ¹³C-NMR Spektrumu (APT)

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

516.0/ 518.1 (MH⁺, 14.2/ 15.5), 442.1 (3.4), 356.5 (2.4), 254.3/ 256.2 (18.4/ 5.7), 98.4 (3.8), 81.4 (4.6), 79.4 (100), 64.5 (3.2).



Şekil 4.95. Madde 8e' nin Kütle Spektrumu APCI (+)

Analiz : C₂₄H₁₆Cl₃N₃O₂S için hesaplanan C: 55.77; H: 3.12; N: 8.13. Bulunan C: 55.21; H: 2.51; N: 7.97.

4.1.30. 3-Fenil-5-kloro-N-[2(4-triflormetilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (8f)

1.10 g (0.002 mol) madde 6f, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0.64 g (%50.00).

Açık turuncu renkli kübik kristaller , 236.9-238.2°C de erir. Su, aseton, kloroformda ve eterde çözünmez; etanolde çözünür.

Kromatografi : Sistem S₁ ; 8f-Rf: 0.56 , 6f-Rf: 0.69

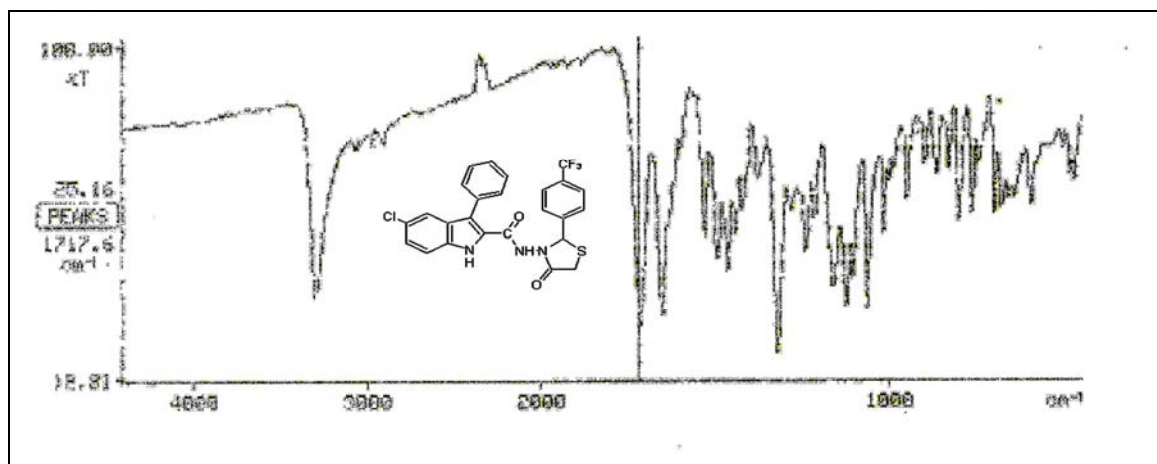
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

305.5 nm (ϵ 38936), 242.5*nm, 222.0 nm (ϵ 38936), 206.5 nm (ϵ 41731).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

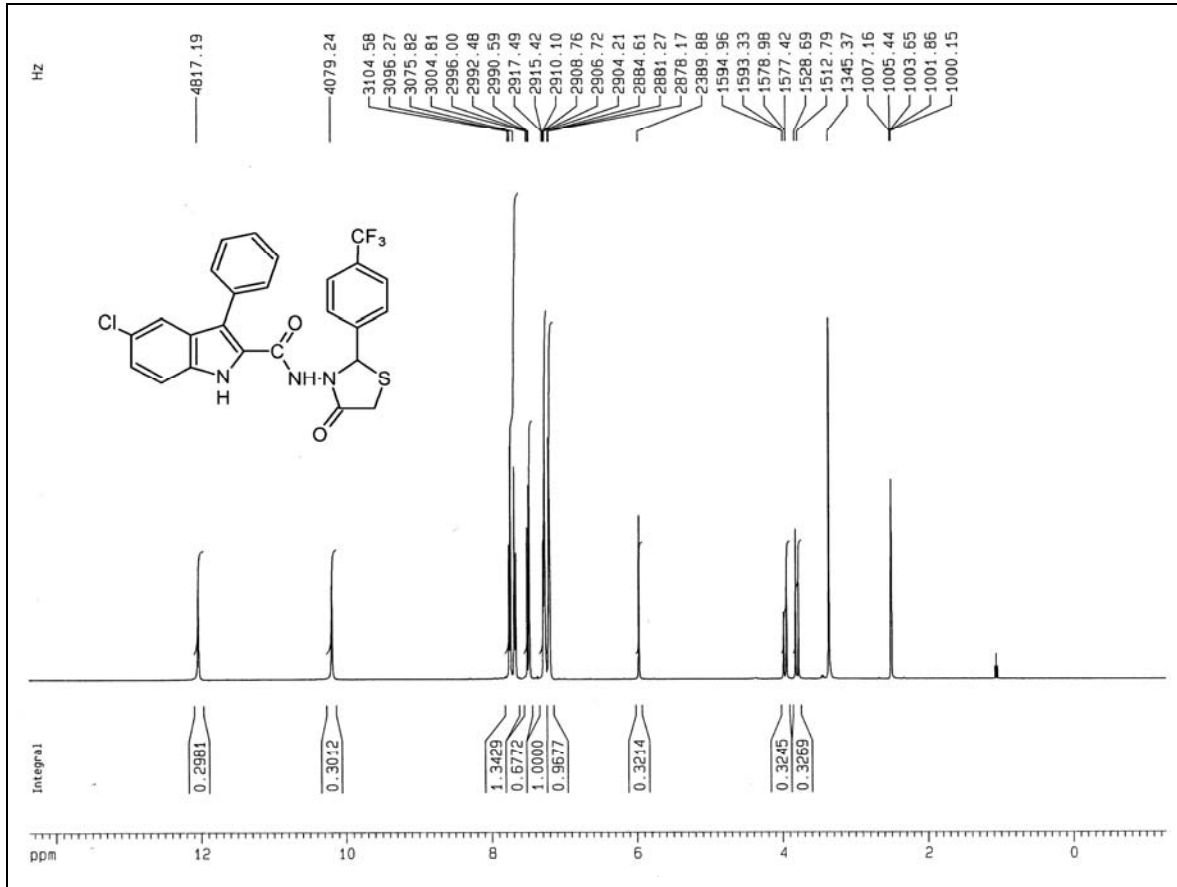
3303 (indol N-H ve amit N-H gerilme bandları); 3071 (aromatik =C-H gerilme bandı); 1717 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1655 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1571, 1497 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1323, 1285 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 1152 (aromatik C-F gerilme bandı); 700 (aromatik C-Cl eğilme bandı).



Şekil 4.96. Madde 8f' nin IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

3.80 (1H, d, $J=15.90\text{Hz}$, H5-tiya.), 3.96 (1H, dd, $J_1=15.44\text{Hz}$, $J_2=1.63\text{Hz}$, H5-tiya.), 5.97 (1H, s, H2-tiya.), 7.19-7.21 (3H, m, 3- C_6H_5 -(H3,4,5)-ind.), 7.25-7.29 (3H, m, H6, 3- C_6H_5 -(H2,6)-ind.), 7.43-7.51 (2H, m H4, H7-ind.), 7.67 (2H, d, $J=8.23\text{Hz}$, 2- C_6H_4 -(H2,6)-tiya.), 7.75 (2H, d, $J=8.31\text{Hz}$, 2- C_6H_4 -(H3,5)-tiya.), 10.19 (1H, s, CONH), 12.04 (1H, s, NH).



Şekil 4.97. Madde 8f' nin ¹H-NMR Spektrumu

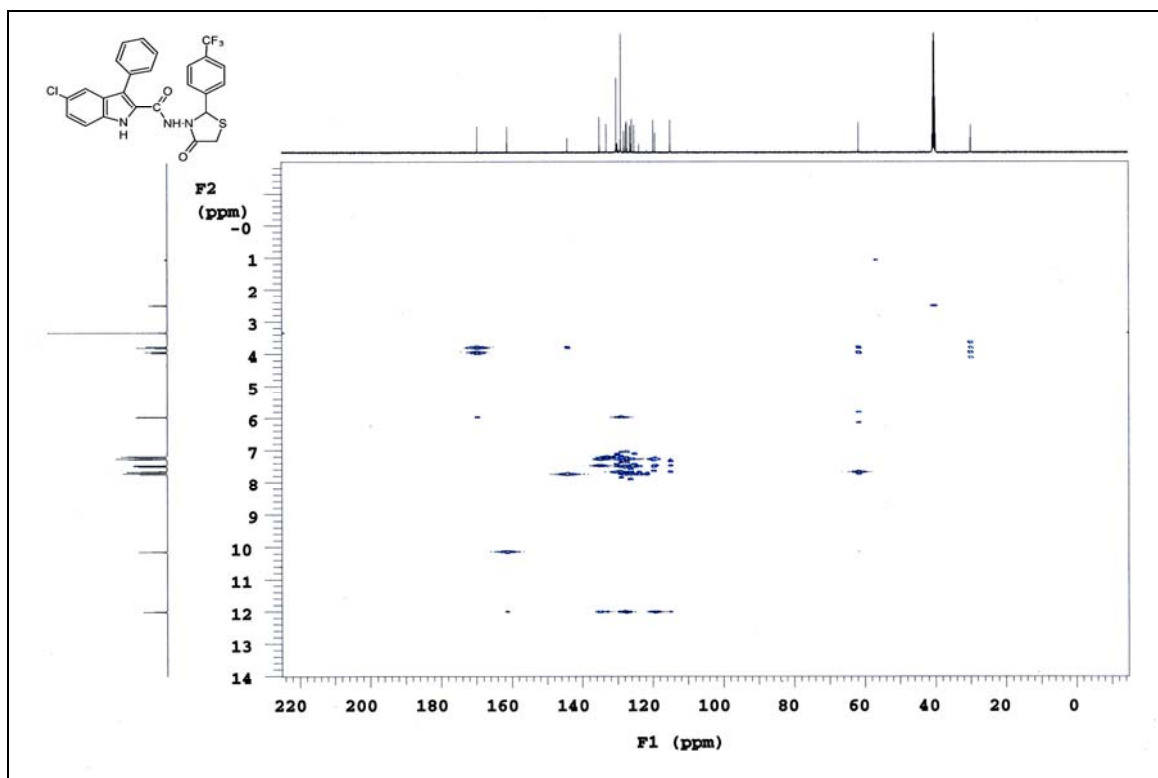
¹³C-NMR (HMBC) (125 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

29.91 (C5-tiya.), 61.66 (C2-tiya), 114.92 (C7-ind.), 119.24 (C3-ind.), 119.68 (C4-ind.), 125.13 (C6-ind.), 125.84 (C3a-ind.), 126.25 (2-C₆H₅-(C3,5)-tiya.), 127.18 (C5-ind.), 127.93 (C2-ind.), 128.92 (2-C₆H₅-(C2,6)-tiya.), 133.06 (3-C₆H₅-(C1)-ind.), 134.99 (C7a-ind.), 144.17 (2-C₆H₅-(C1)-tiya.), 161.21 (CONH), 169.66 (C=O tiya.).

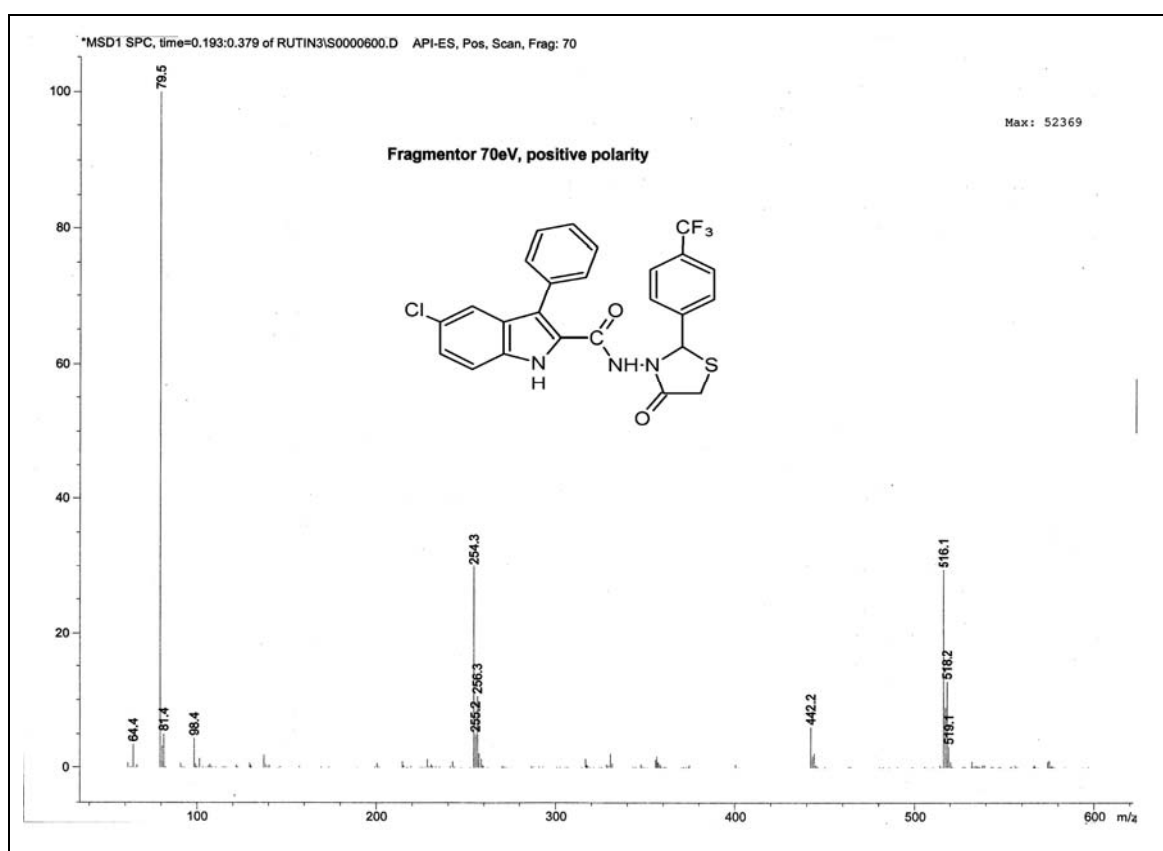
Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

519.1/ 517.1 (3.2/9.0), 516.1/ 518.2 (MH⁺, 29.4/ 12.7), 442.20 (6.1), 254.3/ 256.3 (30.0/ 10.6), 98.4 (4.4), 81.4 (5.1), 79.5 (100), 64.4 (3.5).

Analiz : C₂₅H₁₇ClF₃N₃O₂S için hesaplanan C: 58.20; H: 3.32; N: 8.14. Bulunan C: 57.18; H: 3.59; N: 7.87.



Şekil 4.98. Madde 8f' nin ^{13}C -NMR Spektrumu (HMBC)



Şekil 4.99. Madde 8f' nin Kütle Spektrumu APCI (+)

4.1.31. 3-fenil-5-kloro-N-[2(4-siyanofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (8g)

0.99 g (0.002 mol) madde **6g**, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.3.6'da verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.11 g (%94.87).

Krem renkli kübik kristaller , 268.5-270°C de erir. Su, asetonda ve eterde çözünmez; etanolde ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₂ ; **8g**-Rf: 0.49 , **6g**-Rf: 0.53

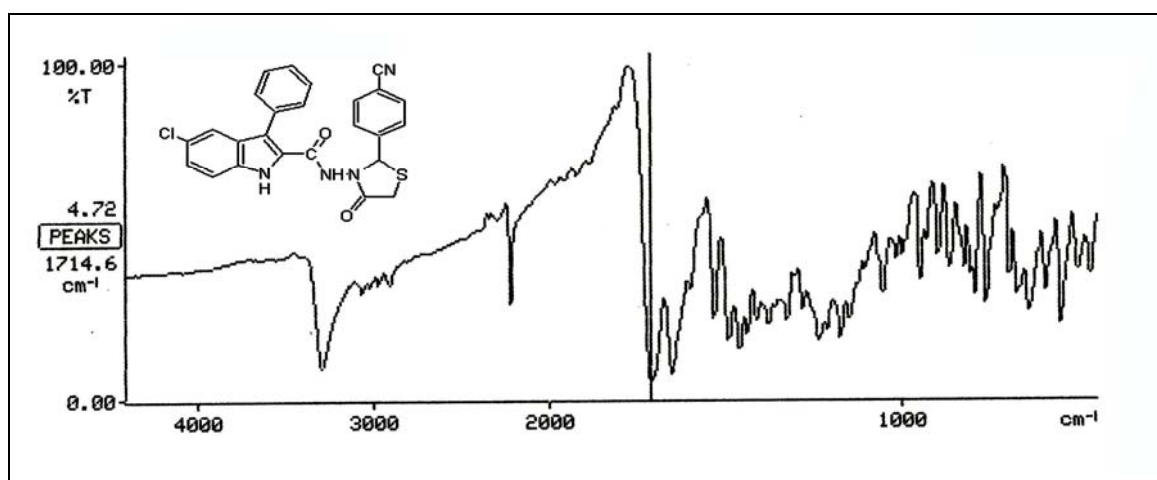
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

305.0 nm (ϵ 17758), 236.0 nm (ϵ 42194), 229*nm, 206.0 nm (ϵ 38253).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

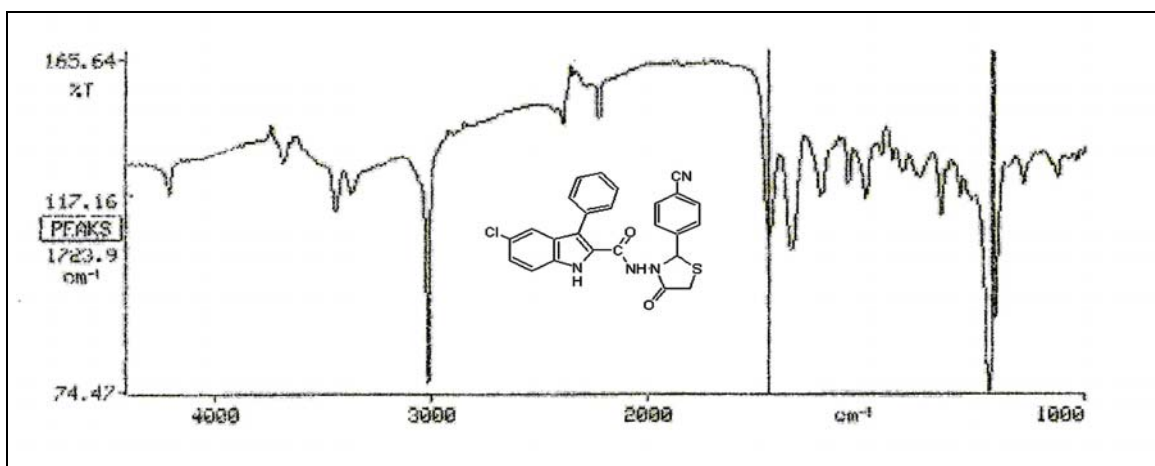
3299 (indol N-H ve amit N-H gerilme bandları); 3069 (aromatik C-H gerilme bandı); 2229 ($\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandı); 1715 (tiyazolidinon $\text{C}=\text{O}$ gerilme bandı); 1656 (amid $\text{C}=\text{O}$ gerilme bandı); 1602, 1534, 1493 (amid N-H eğilme, aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1328, 1284 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 700 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.100. Madde **8g**' nin IR Spektrumu (KBr)

IR (CHCl₃) ν_{maks} (cm⁻¹)

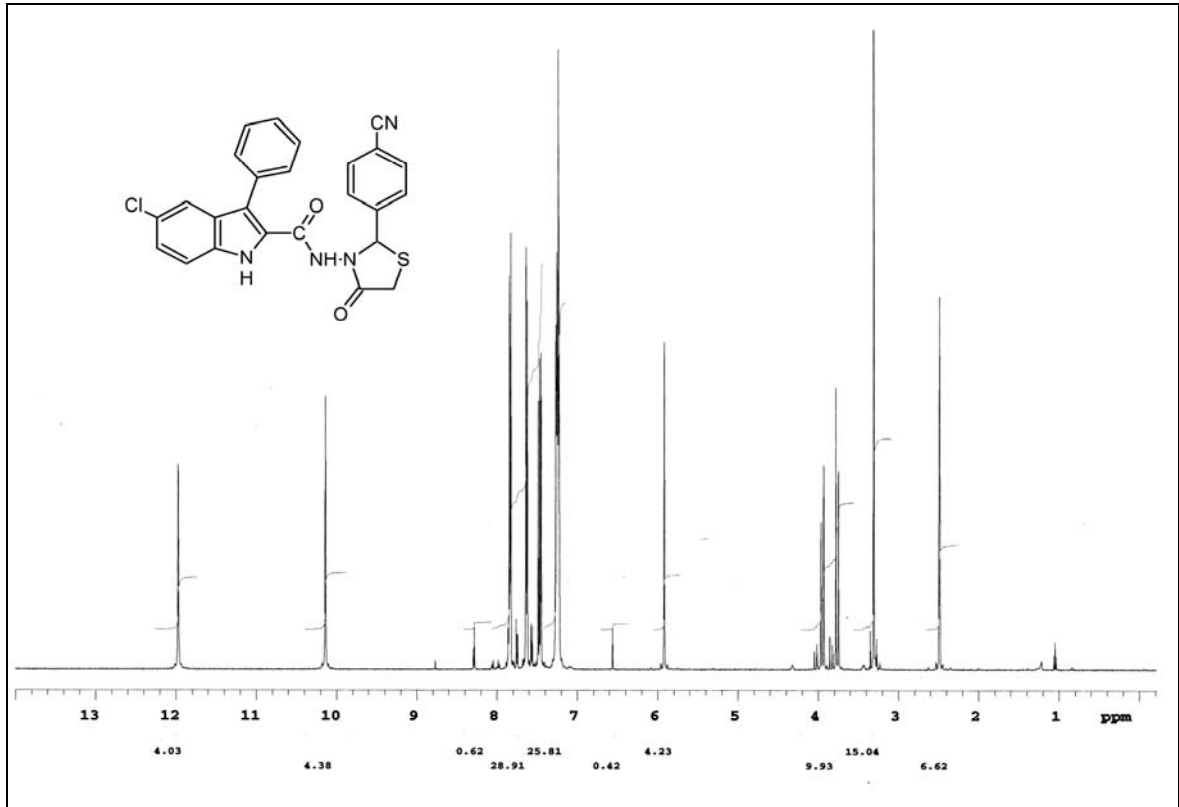
3445, 3370 (indol N-H ve amit N-H gerilme bandları); 3018 (aromatik C-H gerilme bandı); 2229 (C≡N gerilme bandı); 1724 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1674 (amid C=O gerilme bandı); 1604, 1543, 1502 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1329, 1287 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı).



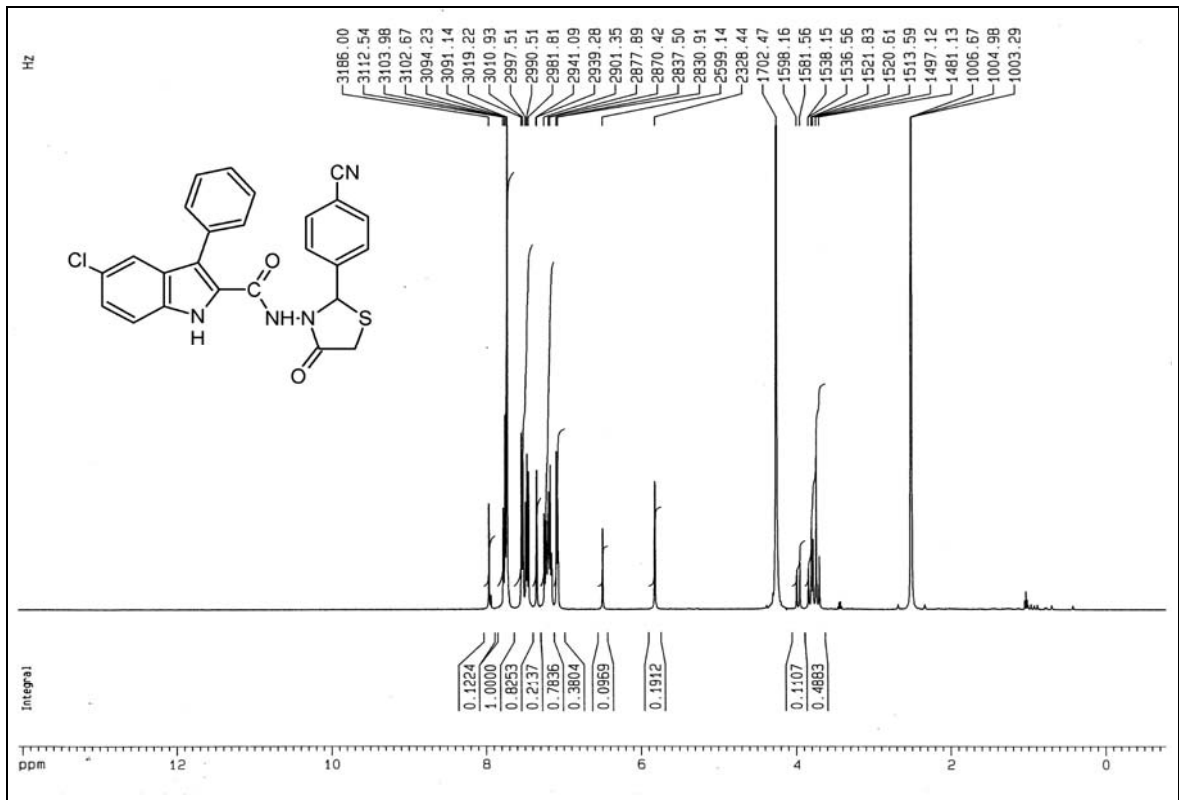
Şekil 4.101. Madde 8g' nin IR Spektrumu (CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

3.76/3.84 (1H, d, J=16.10Hz, H5-tiya.), 3.95/4.03 (1H, d, J=16.10Hz, H5-tiya.), 5.91/6.56 (1H, s, H2-tiya.), 7.22-7.27 (6H, m, H6, 3-C₆H₅-ind.), 7.45-7.48 (2H, m, H7, H4-ind.), 7.63/7.56 (2H, d, J=8.30Hz, C₆H₄-(H2,6)-tiya.), 7.84/7.74 (2H, d, J=8.30Hz, 2-C₆H₄-(H3,5)-tiya.), 10.14 (1H, s, CONH), 11.97 (1H, s, NH).



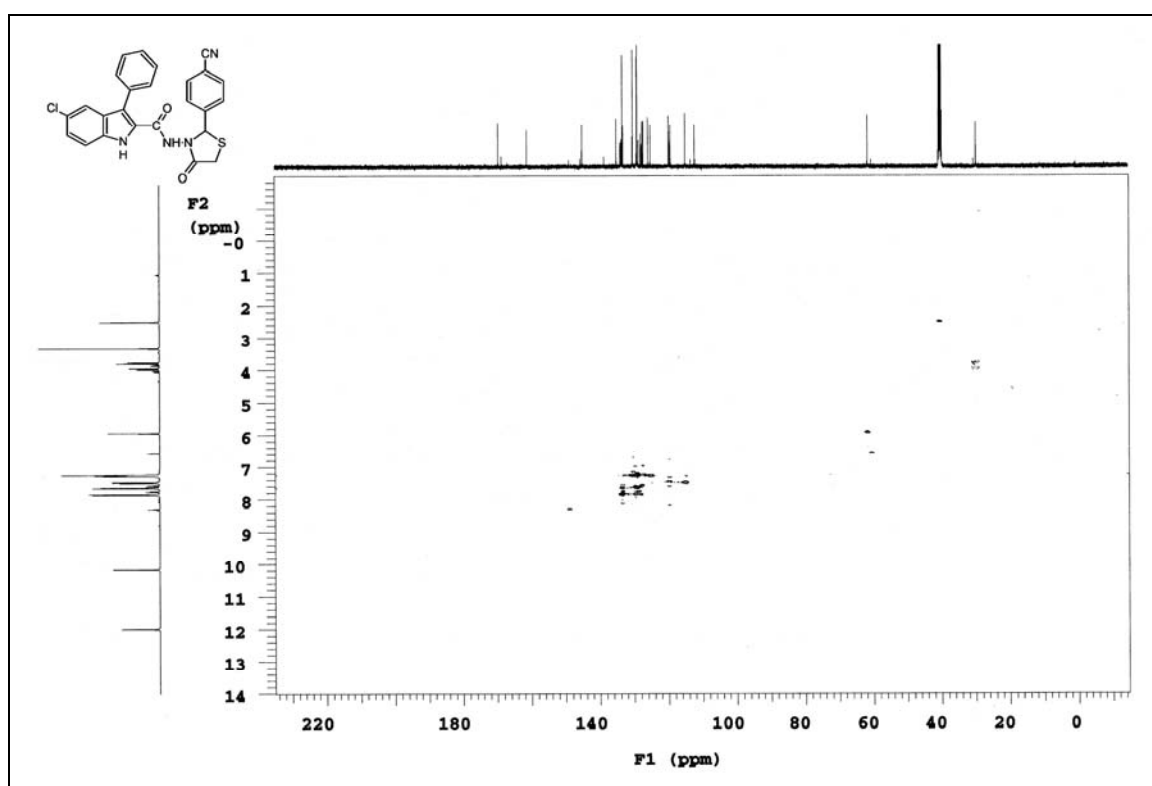
Şekil 4.102. Madde 8g' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.103. Madde 8g' nin D₂O Spektrumu

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

29.85/30.58 (C5-tiya.), 61.65/60.54 (C2-tiya.), 119.08/119.13 (2-C₆H₅-(C4)-tiya), 112.19/111.97 (C $\equiv$ N), 114.92 (C7-ind.), 119.27 (C3-ind.), 119.67 (C4-ind.), 125.13 (C6-ind.), 125.83 (C3a-ind.), 127.18 (C5-ind.), 127.43 (C2-ind.), 127.93 (3-C₆H₅-(C4)-ind.), 128.98 (3-C₆H₅-(C3,5)-ind.), 129.05/128.57 (2-C₆H₅-(C2,6)-tiya), 130.24 (3-C₆H₅-(C2,6)-ind.), 133.28/133.07 (2-C₆H₅-(C3,5)-tiya), 133.48 (3-C₆H₅-(C1)-ind.), 134.96 (C7a-ind.), 145.04/145.54 (2-C₆H₅-(C4)-tiya), 161.15 (CONH), 169.54 (C=O tiya.).

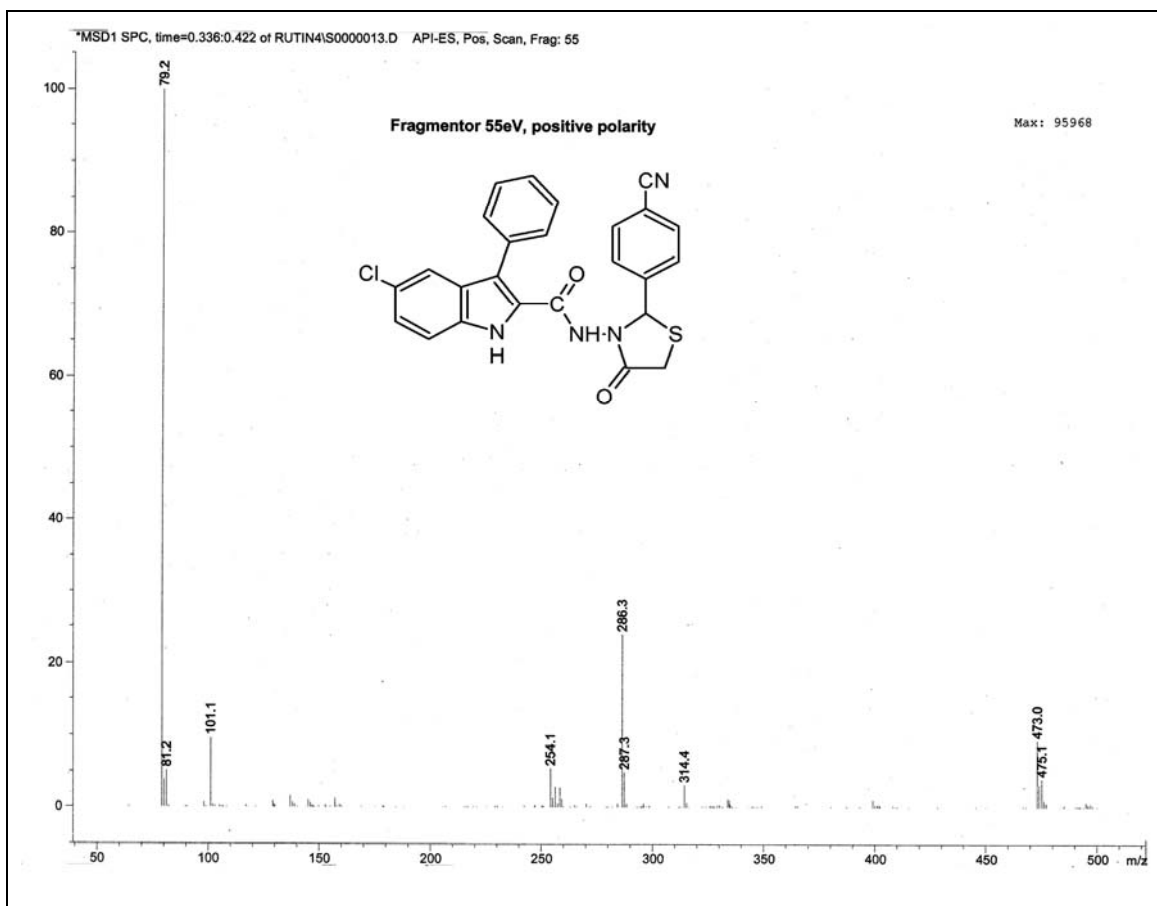


Şekil 4.104. Madde **8g**' nin ^{13}C -NMR Spektrumu (HSQC)

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

473.0 / 475.1 (MH⁺, 9.3 / 4.0), 314.4 (3.1), 286.3 / 287.3 (23.9/4.9), 254.3/ 256.3 (5.5/ 2.9), 101.1 (9.6), 81.2 (5.2), 79.2 (100).

Analiz : C₂₅H₁₇CIN₄O₂S için hesaplanan C: 63.49; H: 3.62; N: 11.85. Bulunan C: 63.10; H: 2.72; N: 12.41.



Şekil 4.105. Madde 8g' nin Kütle Spektrumu APCI (+)

4.1.32. 3-fenil-5-kloro-N-[2(4-metoksikarbonilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamid (8h)

0.86 g (0.002 mol) madde 6h, 30 ml susuz benzen ve 3ml merkaptasetik asid'den 3.5 de verilen genel yönteme göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1.02 g (%91.50).

Açık turuncu renkli kübik kristaller , 190.0-194.0°C de erir. Su, eterde çözünmez; etanolde, aseton ve kloroformda çözünür.

Kromatografi : Sistem S₂ ; 6g-Rf: 0.65 , 6h-Rf: 0.71

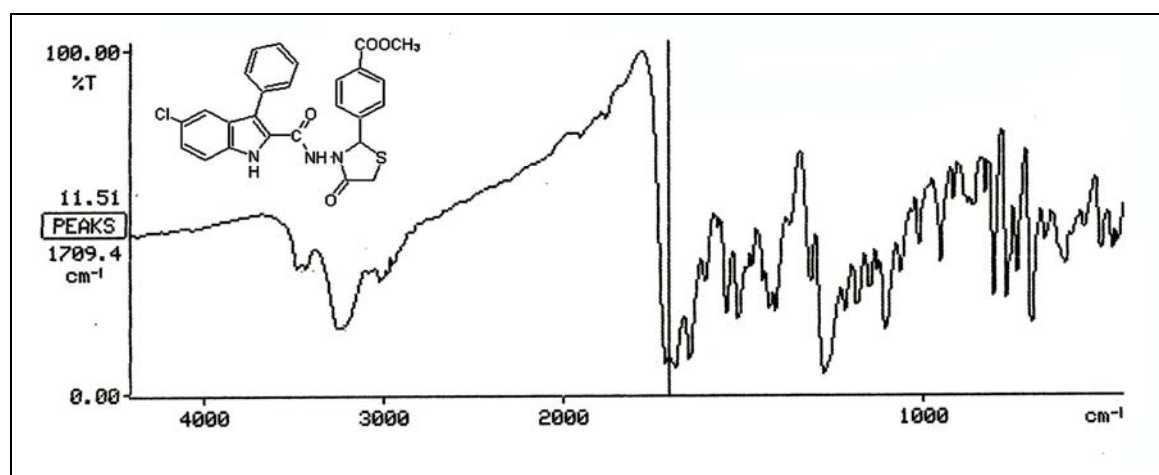
Spektral Bulgular :

UV λ (EtOH)maks :

306.0 nm (46645), 238.5 nm (45250), 229.0*nm, 204.5 nm (41944).

IR (KBr) ν maks (cm^{-1})

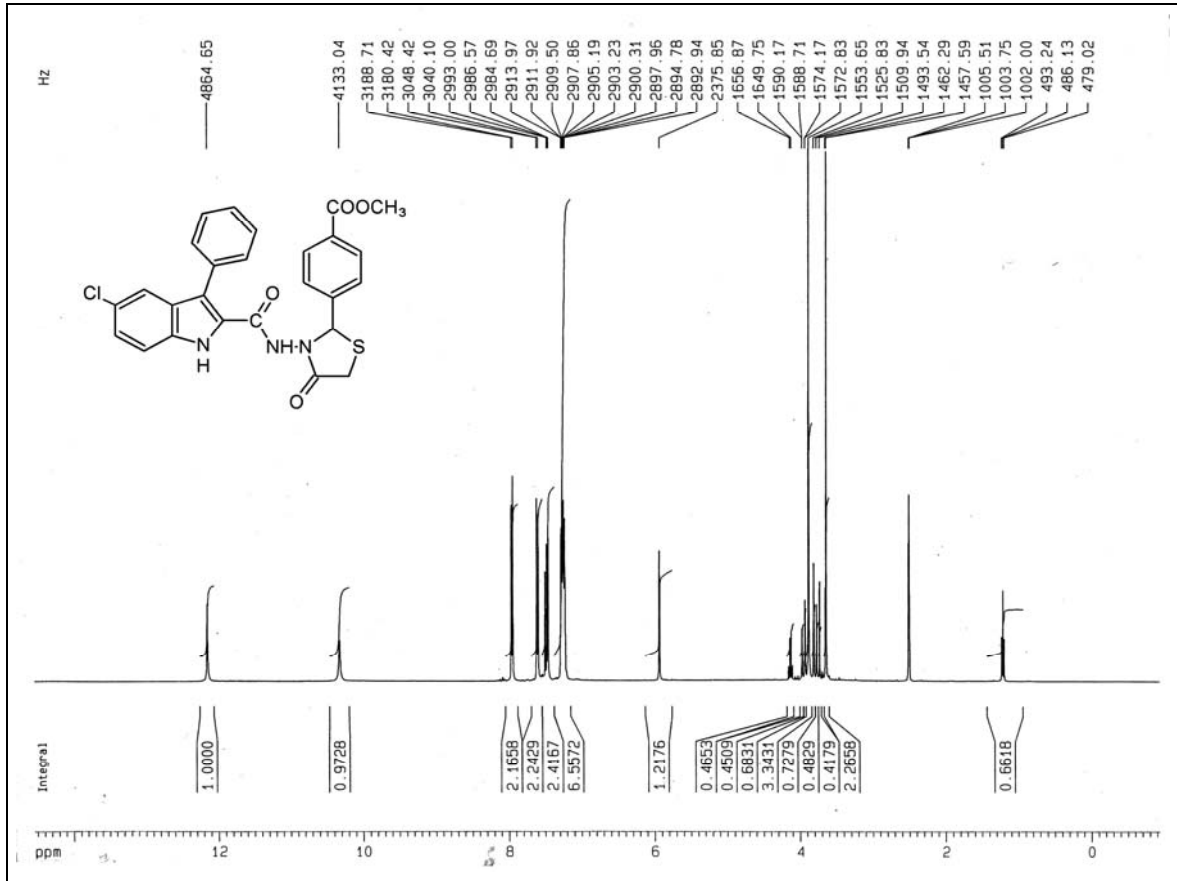
3377, 3230 (indol N-H ve amit N-H gerilme bandları); 3050 (aromatik C-H gerilme bandı); 2962 (alifatik C-H gerilme bandı); 1719 (ester C=O gerilme bandı); 1709 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1653 (amid C=O gerilme bandı); 1609, 1550, 1517, 1478 (amid N-H eğilme, aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları); 1316, 1230 (indol C-N gerilme ve amid N-H eğilme bandı); 1275 (ester C-C(C=O)-O gerilme bandı); 704 (aromatik C-Cl gerilme bandı).



Şekil 4.106. Madde 8h' nin IR Spektrumu (KBr)

^1H -NMR (400 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

3.79 (1H, d, $J=15.89\text{Hz}$, H5-tiya.), 3.86 (3H, s, OCH_3), 3.95 (1H, dd, $J_1=15.94\text{Hz}$, $J_2=1.34\text{Hz}$, H5-tiya.), 5.94 (1H, s, H2-tiya.), 7.23-7.29 (6H, m, H6, 3- C_6H_5 -ind.), 7.46-7.50 (2H, m, H7, H4-ind.), 7.61 (2H, d, $J=8.32\text{Hz}$, 2- C_6H_4 -(H2,6)-tiya.), 7.86 (2H, d, $J=8.29\text{Hz}$, 2- C_6H_4 -(H3,5)-tiya.), 10.33 (1H, s, CONH), 11.98 (1H, s, NH).



Şekil 4.107. Madde 8h' nin ¹H-NMR Spektrumu

¹³C-NMR (HMBC) (125 MHz) (DMSO-d₆ / TMS) δ (ppm)

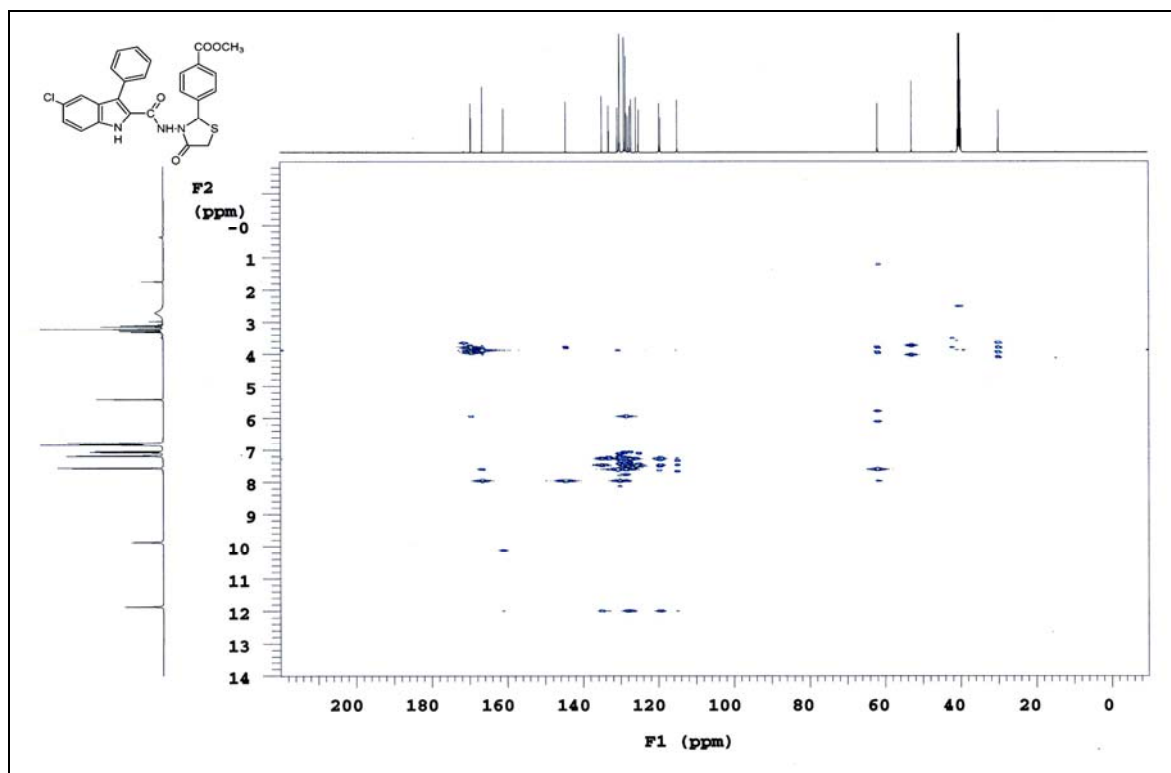
29.95 (C5-tiya.), 52.91 (OCH₃), 61.93 (C2-tiya.), 114.92 (C7-ind.), 119.38 (C3-ind.), 119.69 (C4-ind.), 125.47 (C6-ind.), 125.85 (C3a-ind.), 127.09 (C5-ind.), 127.45 (C2-ind.), 127.98 (2-C₆H₅-(C4)-tiya), 128.51 (2-C₆H₅-(C2,6)-tiya), 128.98 (3-C₆H₅-(C3,4,5)-ind.), 130.15*, 130.27*, 130.75* (2-C₆H₅-(C3,5)-tiya), 130.27*, 130.75* (3-C₆H₅-(C2,6)-ind.), 133.10 (3-C₆H₅-(C1)-ind.), 134.96 (C7a-ind.), 144.51 (2-C₆H₅-(C1)-tiya), 161.03 (CONH), 161.61 (C=O ester), 169.69 (C=O tiya.).

Kütle spektrumu (APCI +) m/z (%)

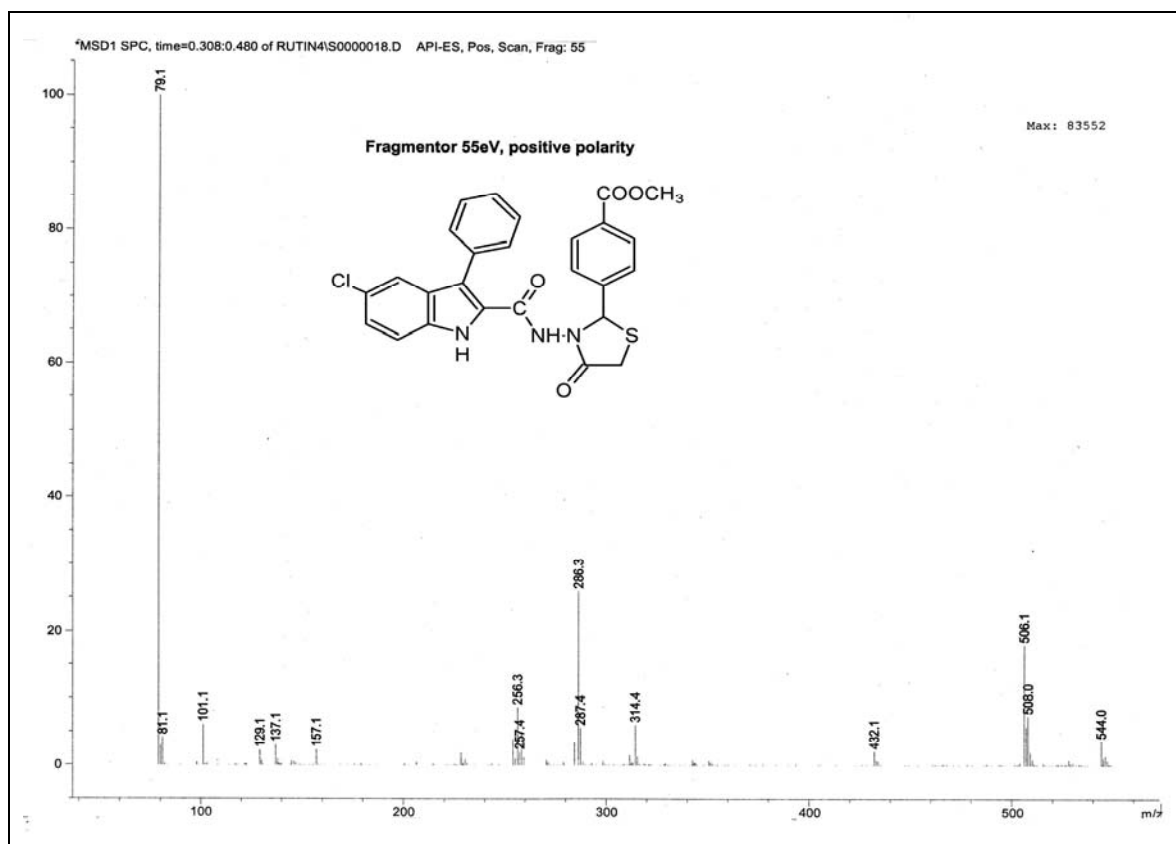
506.1 / 508.0 (MH⁺, 18.0 / 7.4), 432.1 (2.1), 314.4 (6.1), 286.3 / 287.4 (25.9/5.6), 254.0 / 256.3 (3.9 / 8.7), 157.1 (2.3), 137.1 (3.0), 129.1 (2.2), 101.1 (6.1), 81.1 (4.2), 79.1 (100).

Analiz : C₂₆H₂₀ClN₃O₄S için hesaplanan (1 H₂O ile) C: 59.54; H: 4.19; N: 8.01. Bulunan C: 59.45; H: 3.54; N: 8.25.

* Değişebilir



Şekil 4.108. Madde 8h' nin ¹³C-NMR Spektrumu (HMBC)



Şekil 4.109. Madde 8h' nin Kütle Spektrumu APCI (+)

4.2. Biyolojik Etki Araştırmalarına Ait Bulgular

4.2.1. Antiviral Etki Araştırma Bulguları

5a-e, 6a-b, 6d-h, 7a-e, 8a-h bileşiklerinin İnfluenza A/H3N2 alt tipi A/X-31, İnfluenza A/H3N2 alt tipi A/HK/7/87 ve İnfluenza B alt tipi B/HK/5/72 viruslarına karşı antiviral etkileri MDCK (Mardin Darby köpek böbrek hücreleri) hücre kültürlerinde denenmiş ve Oseltamivir karboksilat, Ribavirin, Amantadin ve Rimantadin ile antiviral etkileri kıyaslanmış ve bulgular Tablo 4.1’de verilmiştir.

Aynı bileşiklerin Feline Korona virus (FIPV) ve Feline Herpes viruslarına karşı antiviral etkileri CRFK (Crandell-Rees kedi böbrek hücreleri) hücre kültürlerinde denenmiş ve HHA, UDA ve Gansiklovir referansları ile antiviral etkileri kıyaslanmış ve bulgular Tablo 4.2’de verilmiştir.

Vero hücre kültürlerinde para-Influenza Virus-3, Reovirus-1, Sindbis Virus, Koksaki Virus B4, Punta toro virus (referans bileşikler: DS-5000, (S) DHPA, Ribavirin kullanılarak); Hell hücre kültürlerinde Herpes Simplex Virus-1 (KOS), Herpes Simplex Virus-2 (G), Vaksinia Virus, Vesiküler Stomatitis Virus, Herpes Simplex Virus-1 TK KOS ACV¹ (referans bileşikler: Biruvidin, Ribavirin, Cidofovir, Gansiklovir): HeLa hücre kültürlerinde Vesiküler Stomatitis Virus, Koksaki Virus B4, Respiratuvar Ssinsitiyal Virus türlerine karşı (referans bileşikler: DS-5000, (S)-DHPA, Ribavirin) antiviral aktiviteleri incelenmiş ve bulgular Tablo 4.3-4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.1. MDCK hücre kültürlerinde anti-influenza virus aktivitesi ve sitotoksosite

Bileşik	Sitotoksosite		Antiviral EC ₅₀ ^c					
	CC ₅₀ ^a	Minumum sitotoksik konsantrasyon (μM) ^b	Influenza A/H3N2 alt tipi A/X-31		Influenza A/H3N2 alt tipi A/HK/7/87		Influenza B alt tipi B/HK/5/72	
			Görsel SPE sayısı	MTS	Görsel SPE sayısı	MTS	Görsel SPE sayısı	MTS
5a	1.4	0.4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
5b	0.02	0.08	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
5c	0.3	0.4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
5d	0.1	0.08	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
5e	2.6	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
6a	0.3	0.4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
6b	0.6	0.08	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
6d	0.6	0.4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
6e	1.6	0.8	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
6f	0.1	0.08	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
6g	0.02	0.08	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
6h	3.2	0.8	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7a	2.0	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7b	2.1	0.8	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7c	3.9	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7d	2.3	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7e	2.2	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
8a	0.9	0.8	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
8b	2.0	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
8c	2.0	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
8d	1.9	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
8e	2.3	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
8f	1.9	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
8g	1.9	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
8h	2.1	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Oseltamivir	>100	>100	0.02	0.03	0.6	0.4	6.7	3.8
Ribavirin	≥100	>100	9	8.1	9	8.3	9	9.6
Amantadin	≥1000	>1000	53	9	8.4	9.5	>1000	>1000
Rimantadin	479	1000	32	33	1.3	0.9	>200	>200

^a%50 sitotoksik konsantrasyon: Değerleri sitopatik etkinin (SPE) görsel olarak veya yaşayan hücrelerin formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayin (MTS) ile belirlenmektedir.

^bMinumum sitotoksik konsantrasyon: Normal hücre morfolojisinde mikroskop ile tanımlanabilir değişmeye yol açan minnumum bileşik konsantrasyonu.

^c%50 etkili konsantrasyon veya virusun indüklediği sitopatik etkinin %50 sini inhibe eden konsantrasyon. Değerleri sitopatik etkinin (SPE) görsel olarak veya yaşayan hücrelerin formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayin (MTS) ile belirlenmektedir.

MDCK hücreleri: Mardin Darby köpek böbrek hücreleri

N.A.: Değerleri sitotoksik konsantrasyonun altında kalan ya da en yüksek konsantrasyonda aktivite göstermeyen.

Tablo 4.2. CRFK hücre kültürlerinde anti-Feline Korona Virus (FIPV) ve anti-Feline Herpes Virus aktivitesi ve sitotoksosite

Bileşik	CC ₅₀ ^a (μM)	EC ₅₀ ^b	
		Feline Korona Virus (FIPV)	Feline Herpes Virus
5a	1.8	>0.8	>0.8
5b	1.2	>0.8	>0.8
5c	1.4	>0.8	>0.8
5d	3.9	>0.8	>0.8
5e	2.5	>0.8	>0.8
6a	6.5	>4	>4
6b	1.6	>0.8	>0.8
6d	1.3	>0.8	>0.8
6e	0.8	>0.16	>0.16
6f	0.7	>0.16	>0.16
6g	0.8	>0.16	>0.16
6h	>100	>100	>100
7a	15.6	>4	>4
7b	12.7	>4	>4
7c	11.5	>4	>4
7d	10.5	>4	>4
7e	11.9	>4	>4
8a	2.5	>0.8	>0.8
8b	11.1	>4	>4
8c	9.6	>4	>4
8d	10.8	>4	>4
8e	13.3	>4	>4
8f	10.1	>4	>4
8g	10.5	>4	>4
8h	9.9	>4	>4
HHA	>100	1.9	1.8
UDA	>100	81.5	53.1
Gansiklovir	>100	>100	3.8

Tablo 4.3. Vero hücre kültürlerinde virus aktivitesi ve sitotoksisite

Bileşik	Minumum sitotoksik konsantrasyon ^a (μM)	EC ₅₀ ^b (μM)				
		Para-influenza-3 virus	Reovirus-1	Sindbis virus	Koksaki virus B4	Punta Toro virus
5a	0.8	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16
5b	0.8	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16
5c	≥0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
5d	100	>20	>20	>20	>20	>20
5e	0.8	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16
6a	0.8	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16
6b	0.8	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16
6d	0.8	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16
6e	0.8	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16
6f	0.8	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16
6g	0.8	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16
6h	≥20	>20	>20	>20	>20	>20
7a	20	>4	>4	>4	>4	>4
7b	20	>4	>4	>4	>4	>4
7c	20	>4	>4	>4	>4	>4
7d	20	>4	>4	>4	>4	>4
7e	20	>4	>4	>4	>4	>4
8a	≥0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
8b	≥4	>4	>4	>4	>4	>4
8c	20	>4	>4	>4	>4	>4
8d	4	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
8e	≥4	>4	>4	>4	>4	>4
8f	20	>4	>4	>4	>4	>4
8g	4	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
8h	20	>4	>4	>4	>4	>4
DS-5000	>100	>100	>100	20	12	20
(S)-DHPA	>250	250	>250	>250	>250	>250
Ribavirin	>250	146	>250	>250	>250	250

Tablo 4.4. HELL hücre kültürlerinde virus aktivitesi ve sitotoksisite

Bileşik	Minumum sitotoksik konsantrasyon ^a (μ M)	EC ₅₀ ^b (μ M)				
		Herpes simpleks virus-1 (KOS)	Herpes simpleks virus-2 (G)	Vaksina virus	Vesiküler stomatitis virus	Herpes simpleks virus-1 TK KOS ACV ^r
5a	20	>4	>4	>4	>4	>4
5b	≥ 4	>4	>4	>4	>4	>4
5c	≥ 4	>4	>4	>4	>4	>4
5d	100	>20	>20	>20	>20	>20
5e	4	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
6a	≥ 20	>20	>20	>20	>20	>20
6b	≥ 0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
6d	20	>4	>4	>4	>4	>4
6e	≥ 0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
6f	≥ 0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
6g	≥ 0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
6h	20	>4	>4	>4	>4	>4
7a	4	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8	>0.8
7b	20	>4	>4	>4	>4	>4
7c	20	>4	>4	>4	>4	>4
7d	20	>4	>4	>4	>4	>4
7e	20	>4	>4	>4	>4	>4
8a	20	>4	>4	>4	>4	>4
8b	20	>4	>4	>4	>4	>4
8c	20	>4	>4	>4	>4	>4
8d	20	>4	>4	>4	>4	>4
8e	20	>4	>4	>4	>4	>4
8f	20	>4	>4	>4	>4	>4
8g	20	>4	>4	>4	>4	>4
8h	20	>4	>4	>4	>4	>4
Brivudin	>250	0.04	25	10	>250	>250
Ribavirin	>250	>250	>250	>250	>250	>250
Cidofovir	>250	4	1	10	>250	4
Gansiklovir	>100	0.07	0.08	>100	>100	8

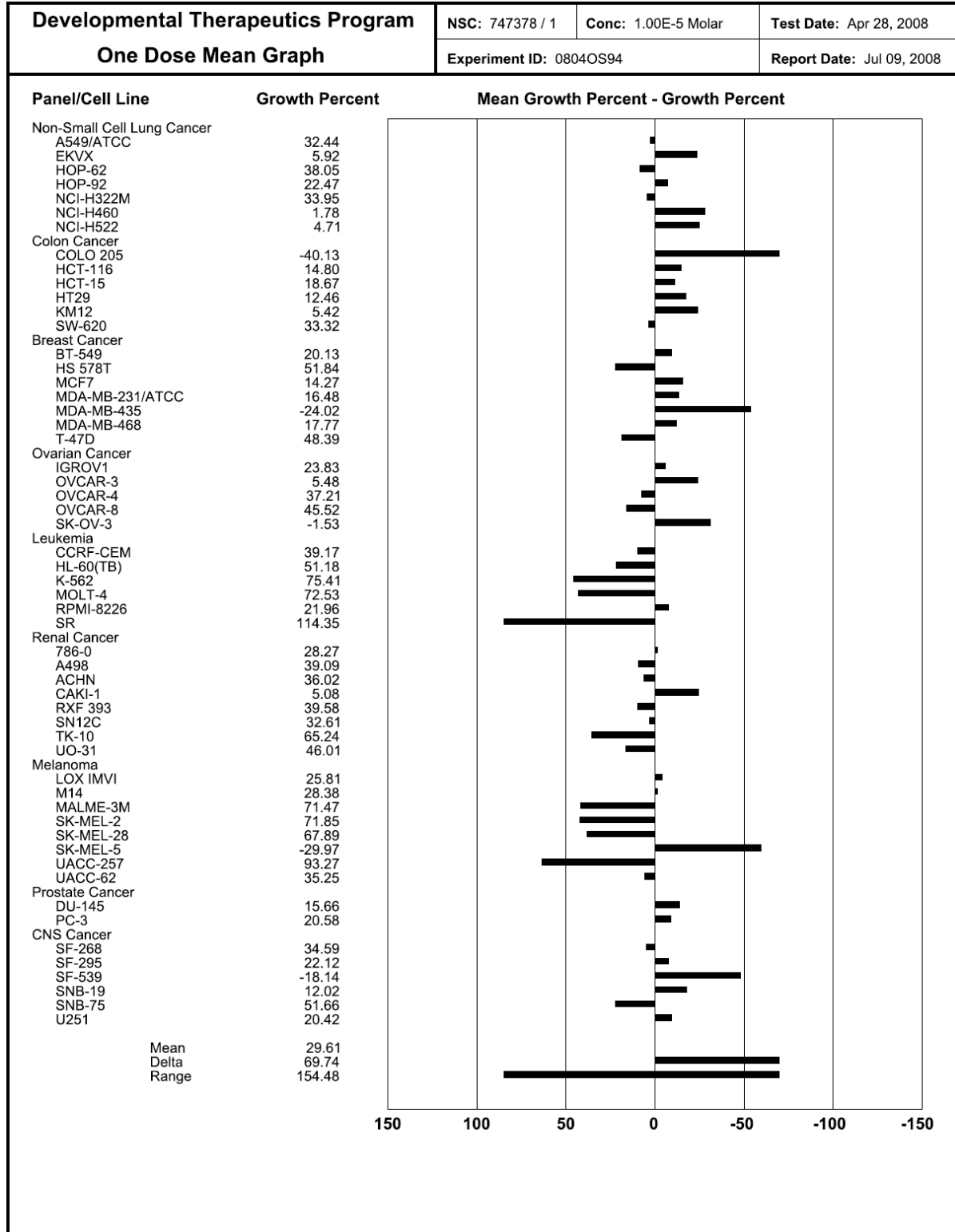
Tablo 4.5. HeLa hücre kültürlerinde virus aktivitesi ve sitotoksisite

Bileşik	Minumum sitotoksik konsantrasyon ^a (μM)	EC ₅₀ ^b (μM)		
		Vesiküler stomatitis virus	Koksaki virus B4	Respiratuvar sinsitiyal virus
5a	4	>0.8	>0.8	>0.8
5b	0.8	>0.16	>0.16	>0.16
5c	4	>0.8	>0.8	>0.8
5d	4	>0.8	>0.8	>0.8
5e	4	>0.8	>0.8	>0.8
6a	0.8	>0.16	>0.16	>0.16
6b	0.8	>0.16	>0.16	>0.16
6d	0.8	>0.16	>0.16	>0.16
6e	0.8	>0.16	>0.16	>0.16
6f	4	>0.8	>0.8	>0.8
6g	0.8	>0.16	>0.16	>0.16
6h	≥20	>20	>20	>20
7a	20	>4	>4	>4
7b	20	>4	>4	>4
7c	20	>4	>4	>4
7d	20	>4	>4	>4
7e	20	>4	>4	>4
8a	4	>0.8	>0.8	>0.8
8b	20	>4	>4	>4
8c	20	>4	>4	>4
8d	20	>4	>4	>4
8e	20	>4	>4	>4
8f	20	>4	>4	>4
8g	20	>4	>4	>4
8h	20	>4	>4	>4
DS-5000	>100	20	22	0.8
(S)-DHPA	>250	>250	>250	>250
Ribavirin	>250	29	146	29

4.2.2. Antikanser Etki Araştırma Bulguları

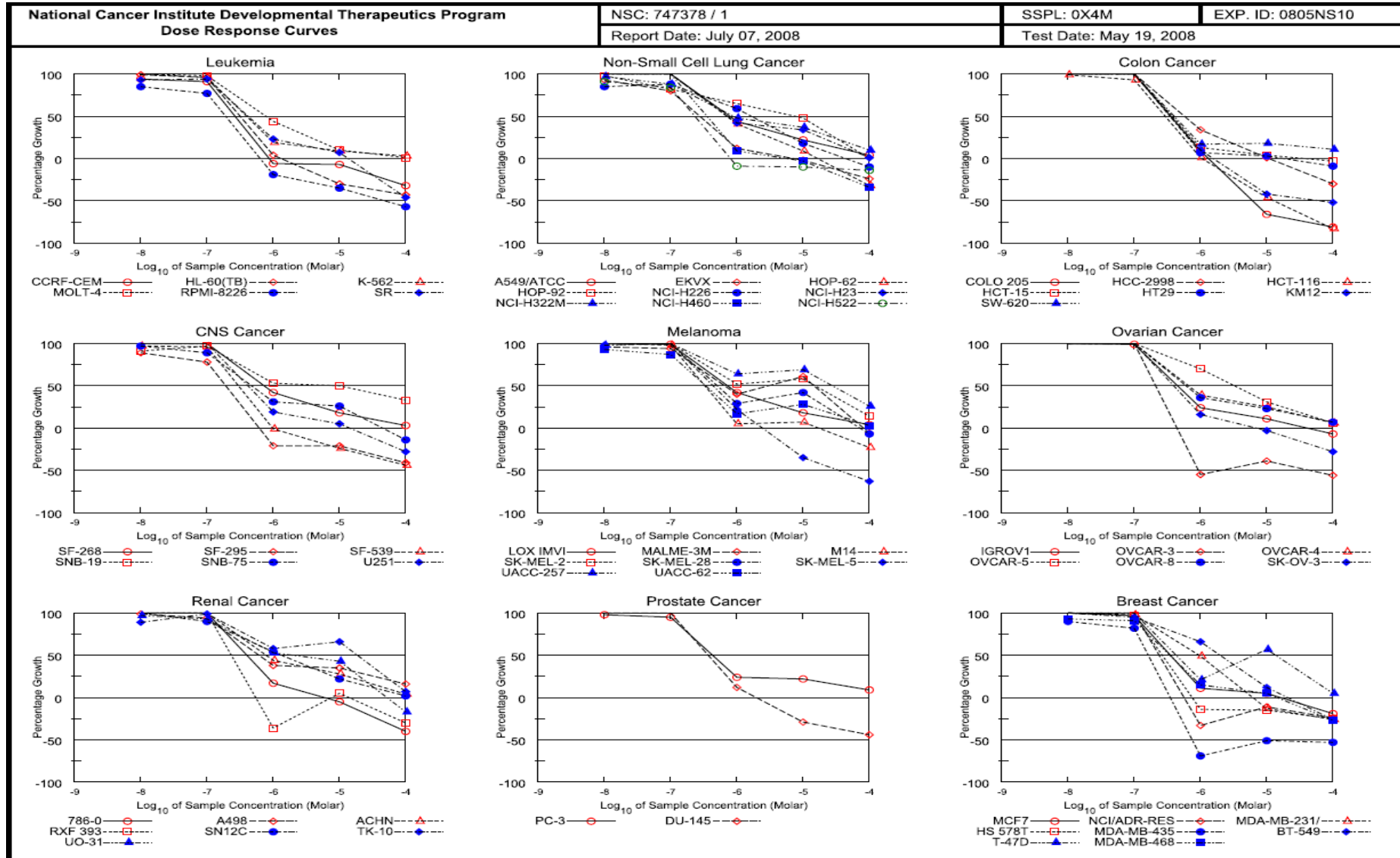
Bileşiklerimizden **5a** ve **6b** National Cancer Institute (NCI) (A.B.D) tarafından antikanser aktivite araştırması için seçilmiştir.

Şekil 4.110. Bileşik **5a**'nın Tek Doz Grafikleri

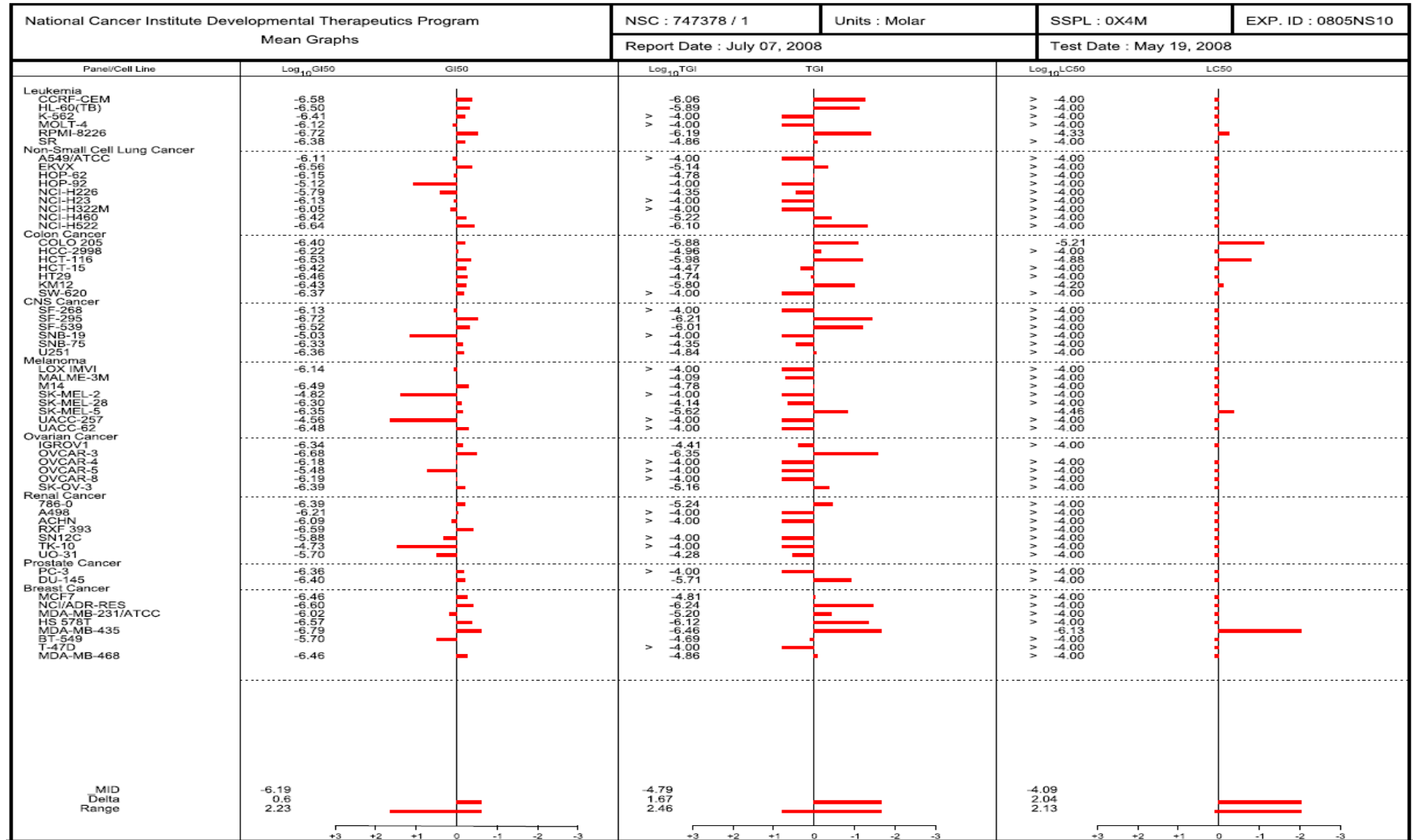


Tablo 4.6. Bileşik 5a'nın Birinci 5 Doz Uygulamalı Veri Tablosu

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : 747378 / 1				Experiment ID : 0805NS10						Test Type : 08			Units : Molar		
Report Date : July 07, 2008				Test Date : May 19, 2008						QNS :			MC :		
COMI : FG1 (73803)				Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related						SSPL : 0X4M					
Log10 Concentration															
Panel/Cell Line	Time		Mean Optical Densities					Percent Growth							
	Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	GI50	TGI	LC50
Leukemia															
CCRF-CEM	0.221	0.852	0.816	0.795	0.208	0.205	0.151	94	91	-6	-7	-32	2.65E-7	8.70E-7	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.659	2.731	2.721	2.657	0.733	0.461	0.378	99	96	4	-30	-43	3.16E-7	1.28E-6	> 1.00E-4
K-562	0.268	1.797	1.817	1.728	0.556	0.409	0.308	101	96	19	9	3	3.92E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MOLT-4	0.199	0.897	0.914	0.887	0.503	0.267	0.205	102	98	44	10	1	7.63E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.385	0.931	0.847	0.805	0.314	0.249	0.165	85	77	-19	-35	-57	1.91E-7	6.39E-7	4.71E-5
SR	0.249	0.746	0.714	0.716	0.362	0.286	0.135	93	94	23	7	-46	4.13E-7	1.38E-5	> 1.00E-4
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.294	1.677	1.695	1.701	0.901	0.593	0.345	101	102	44	22	4	7.83E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
EKVX	0.584	1.150	1.108	1.037	0.653	0.573	0.444	93	80	12	-2	-24	2.77E-7	7.26E-6	> 1.00E-4
HOP-62	0.806	1.455	1.498	1.479	1.070	0.865	0.546	107	104	41	9	-32	7.12E-7	1.66E-5	> 1.00E-4
HOP-92	0.503	0.980	0.969	0.894	0.811	0.732	0.502	98	82	65	48	.	7.64E-6	9.91E-5	> 1.00E-4
NCI-H226	0.562	1.045	0.971	0.988	0.845	0.650	0.507	85	88	59	18	-10	1.63E-6	4.46E-5	> 1.00E-4
NCI-H23	0.614	1.419	1.447	1.439	0.951	0.884	0.621	103	102	42	34	1	7.35E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H322M	0.506	1.118	1.102	1.046	0.800	0.734	0.568	97	88	48	37	10	8.92E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H460	0.230	1.753	1.823	1.853	0.371	0.224	0.153	105	107	9	-3	-34	3.81E-7	6.03E-6	> 1.00E-4
NCI-H522	1.089	2.545	2.413	2.310	0.987	0.977	0.941	91	84	-9	-10	-14	2.31E-7	7.93E-7	> 1.00E-4
Colon Cancer															
COLO 205	0.236	0.611	0.642	0.659	0.269	0.081	0.045	108	113	9	-66	-81	4.01E-7	1.31E-6	6.13E-6
HCC-2998	0.576	1.342	1.354	1.391	0.839	0.587	0.404	102	106	34	1	-30	6.07E-7	1.11E-5	> 1.00E-4
HCT-116	0.197	1.052	1.047	0.996	0.206	0.107	0.034	99	93	1	-46	-83	2.95E-7	1.05E-6	1.31E-5
HCT-15	0.252	1.235	1.233	1.245	0.380	0.290	0.244	100	101	13	4	-3	3.79E-7	3.39E-5	> 1.00E-4
HT29	0.156	1.031	1.077	1.044	0.218	0.184	0.142	105	101	7	3	-9	3.51E-7	1.83E-5	> 1.00E-4
KM12	0.224	0.944	0.980	0.960	0.299	0.130	0.108	105	102	10	-42	-52	3.70E-7	1.58E-6	6.31E-5
SW-620	0.190	1.005	1.071	1.062	0.327	0.335	0.277	108	107	17	18	11	4.28E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.403	1.346	1.363	1.355	0.804	0.577	0.428	102	101	42	18	3	7.44E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SF-295	0.525	1.239	1.158	1.083	0.414	0.414	0.309	89	78	-21	-21	-41	1.92E-7	6.13E-7	> 1.00E-4
SF-539	0.636	1.719	1.687	1.678	0.633	0.483	0.353	97	96	-1	-24	-44	3.00E-7	9.87E-7	> 1.00E-4
SNB-19	0.431	1.122	1.059	1.103	0.799	0.776	0.659	91	97	53	50	33	9.29E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SNB-75	0.311	0.679	0.668	0.640	0.424	0.407	0.268	97	89	31	26	-14	4.67E-7	4.49E-5	> 1.00E-4
U251	0.205	0.964	0.965	0.994	0.353	0.245	0.148	100	104	19	5	-28	4.35E-7	1.43E-5	> 1.00E-4
Melanoma															
LOX IMVI	0.264	1.380	1.396	1.374	0.732	0.465	0.308	101	99	42	18	4	7.24E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MALME-3M	0.567	0.870	0.858	0.852	0.687	0.753	0.535	96	94	40	61	-6	.	8.21E-5	> 1.00E-4
M14	0.421	1.348	1.347	1.328	0.466	0.483	0.324	100	98	5	7	-23	3.27E-7	1.68E-5	> 1.00E-4
SK-MEL-2	0.543	1.037	1.094	1.093	0.801	0.830	0.611	111	111	52	58	14	1.52E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-28	0.285	0.770	0.781	0.770	0.425	0.491	0.265	102	100	29	42	-7	5.03E-7	7.17E-5	> 1.00E-4
SK-MEL-5	0.492	2.111	2.083	2.160	0.842	0.321	0.183	98	103	22	-35	-63	4.48E-7	2.42E-6	3.50E-5
UACC-257	0.875	1.949	1.929	1.958	1.565	1.618	1.151	98	101	64	69	26	2.76E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UACC-62	0.719	2.035	1.943	1.861	0.937	1.090	0.755	93	87	17	28	3	3.34E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.203	0.864	0.877	0.859	0.364	0.273	0.188	102	99	24	11	-7	4.53E-7	3.88E-5	> 1.00E-4
OVCAR-3	0.280	0.754	0.821	0.758	0.125	0.170	0.124	114	101	-55	-39	-56	2.11E-7	4.42E-7	.
OVCAR-4	0.314	0.934	0.954	0.936	0.554	0.467	0.352	103	100	39	25	6	6.55E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.646	1.273	1.271	1.309	1.085	0.842	0.685	100	106	70	31	6	3.28E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.323	1.487	1.574	1.582	0.742	0.592	0.400	107	108	36	23	7	6.39E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.555	1.088	1.118	1.107	0.642	0.538	0.400	106	104	16	-3	-28	4.11E-7	6.95E-6	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.729	1.873	1.914	1.876	0.927	0.690	0.441	104	100	17	-5	-40	4.03E-7	5.80E-6	> 1.00E-4
A498	0.632	1.550	1.540	1.493	0.983	0.957	0.778	99	94	38	35	16	6.13E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
ACHN	0.261	0.985	1.052	1.043	0.582	0.461	0.291	109	108	44	28	4	8.14E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
RXF 393	0.648	1.242	1.293	1.294	0.415	0.675	0.451	109	109	-36	5	-30	2.55E-7	.	> 1.00E-4
SN12C	0.524	1.792	1.817	1.668	1.206	0.803	0.548	102	90	54	22	2	1.32E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
TK-10	0.667	1.201	1.142	1.193	0.974	1.020	0.707	89	99	58	66	7	1.88E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UO-31	0.474	1.405	1.375	1.336	0.967	0.876	0.395	97	93	53	43	-17	1.98E-6	5.26E-5	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.236	1.005	0.991	0.966	0.424	0.403	0.303	98	95	24	22	9	4.33E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
DU-145	0.307	0.879	0.931	0.926	0.374	0.219	0.173	109	108	12	-29	-44	4.01E-7	1.94E-6	> 1.00E-4
Breast Cancer															
MCF7	0.319	1.308	1.316	1.275	0.423	0.365	0.258	101	97	11	5	-19	3.48E-7	1.56E-5	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.587	1.475	1.548	1.524	0.396	0.521	0.448	108	105	-33	-11	-24	2.52E-7	5.81E-7	> 1.00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0.370	0.863	0.869	0.852	0.613	0.324	0.273	101	98	49	-13	-26	9.62E-7	6.26E-6	> 1.00E-4
HS 578T	0.362	0.655	0.656	0.647	0.313	0.308	0.273	100	97	-14	-15	-25	2.66E-7	7.53E-7	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.375	1.135	1.059	0.996	0.116	0.182	0.176	90	82	-69	-51	-53	1.62E-7	3.48E-7	7.47E-7
BT-549	0.698	1.232	1.255	1.206	1.053	0.760	0.517	104	95	66	12	-26	1.99E-6	2.03E-5	> 1.00E-4
T-47D	0.537	0.881	0.937	0.960	0.610	0.733	0.554	116	123	21	57	5	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.415	0.878	0.847	0.835	0.485	0.436	0.303	93	91	15	5	-27	3.45E-7	1.39E-5	> 1.00E-4



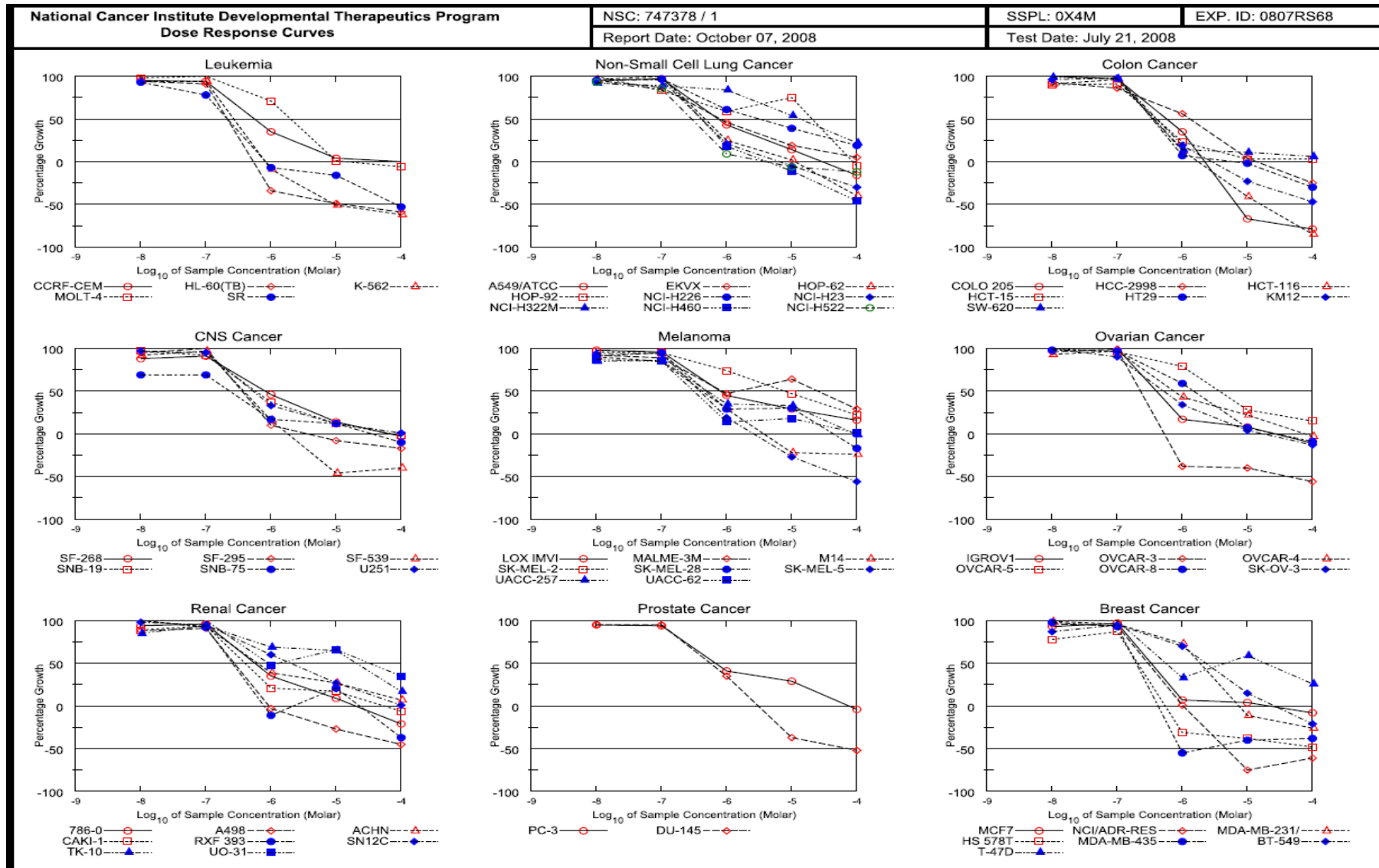
Şekil 4.111. Bileşik 5a'nın Birinci 5 Doz Uygulamalı Doz-Cevap Eğrileri



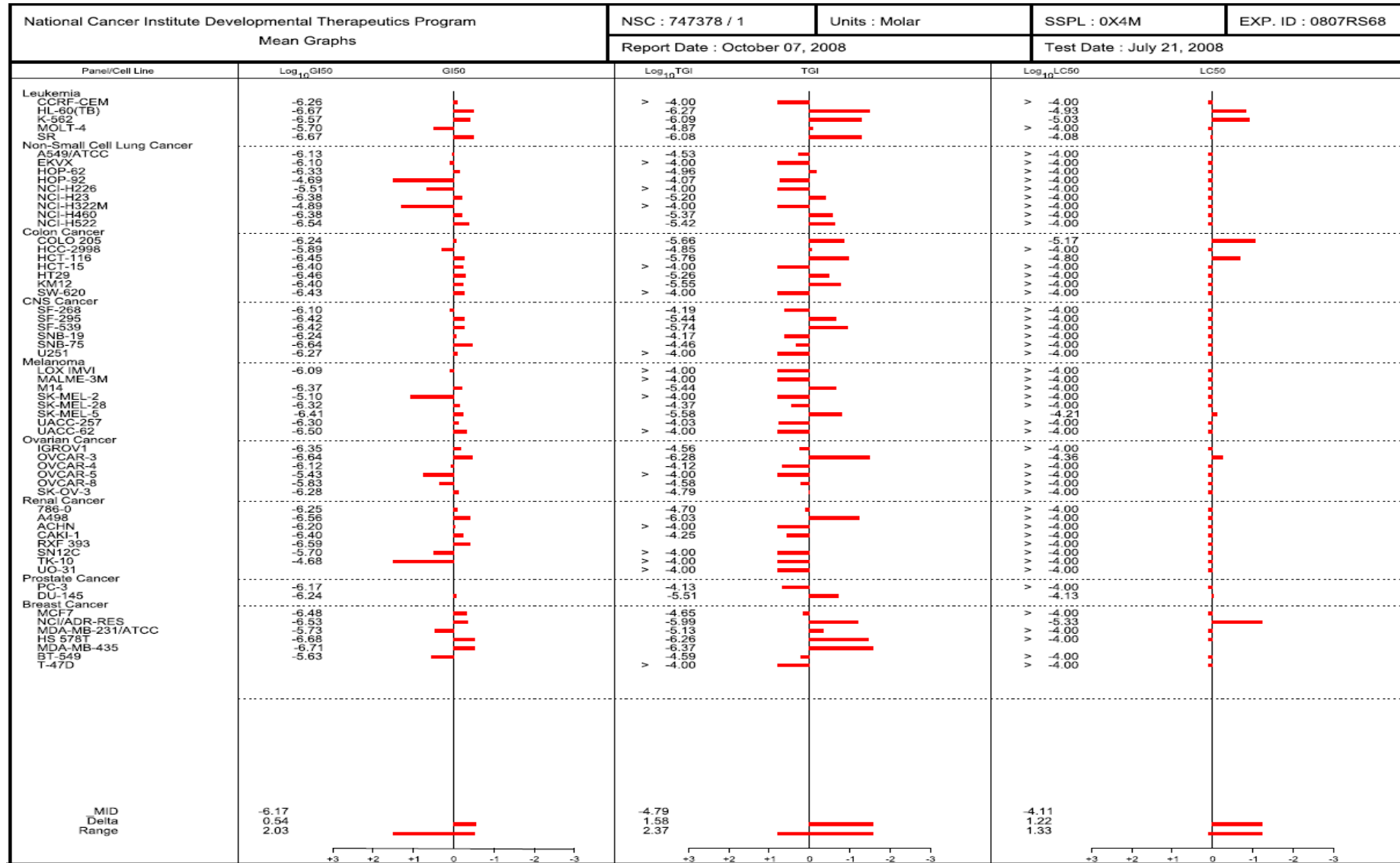
Şekil 4.112. Bileşik 5a'nın Birinci 5 Doz Uygulamalı Ortalama Grafikleri

Tablo 4.7. Bileşik 5a'nın İkinci 5 Doz Uygulamalı Veri Tablosu

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results																
NSC : 747378 / 1							Experiment ID : 0807RS68					Test Type : 08		Units : Molar		
Report Date : October 07, 2008							Test Date : July 21, 2008					QNS :		MC :		
COMI : FG1 (73803)							Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : 0X4M				
Log10 Concentration																
Panel/Cell Line	Time	Mean Optical Densities						Percent Growth					GI50	TGI	LC50	
	Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0				
Leukemia																
CCRF-CEM	0.485	1.946	1.870	1.854	0.994	0.538	0.487	95	94	35	4	.	5.53E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HL-60(TB)	0.418	2.083	1.990	1.935	0.274	0.212	0.171	94	91	-34	-49	-59	2.13E-7	5.32E-7	1.18E-5	
K-562	0.077	0.668	0.635	0.635	0.070	0.038	0.030	94	94	-9	-51	-62	2.69E-7	8.17E-7	9.32E-6	
MOLT-4	0.577	2.124	2.097	2.136	1.681	0.591	0.544	98	101	71	1	-6	2.01E-6	1.36E-5	> 1.00E-4	
SR	0.322	0.799	0.767	0.694	0.299	0.270	0.152	93	78	-7	-16	-53	2.13E-7	8.24E-7	8.31E-5	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549/ATCC	0.167	1.006	0.961	0.981	0.526	0.287	0.141	95	97	43	14	-16	7.37E-7	2.97E-5	> 1.00E-4	
EKVX	0.616	1.616	1.566	1.487	1.076	0.810	0.663	95	87	46	19	5	7.98E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-62	0.472	1.119	1.095	1.126	0.633	0.484	0.282	96	101	25	2	-40	4.68E-7	1.11E-5	> 1.00E-4	
HOP-92	0.611	1.023	1.027	0.955	0.855	0.921	0.579	101	83	59	75	-5	2.06E-5	8.61E-5	> 1.00E-4	
NCI-H226	0.650	1.642	1.588	1.611	1.254	1.033	0.843	95	97	61	39	19	3.08E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H23	0.426	1.555	1.498	1.510	0.667	0.403	0.297	95	96	21	-5	-30	4.13E-7	6.28E-6	> 1.00E-4	
NCI-H322M	0.760	1.926	1.832	1.795	1.745	1.385	1.021	92	89	84	54	22	1.30E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H460	0.265	2.201	2.263	2.257	0.606	0.237	0.143	103	103	18	-11	-46	4.17E-7	4.22E-6	> 1.00E-4	
NCI-H522	1.051	2.137	2.061	1.971	1.145	0.986	0.923	93	85	9	-6	-12	2.86E-7	3.81E-6	> 1.00E-4	
Colon Cancer																
COLO 205	0.301	1.091	1.100	1.070	0.580	0.099	0.064	101	97	35	-67	-79	5.79E-7	2.21E-6	6.78E-6	
HCC-2998	0.786	2.233	2.126	2.036	1.594	0.851	0.591	93	86	56	4	-25	1.30E-6	1.42E-5	> 1.00E-4	
HCT-116	0.151	0.918	0.848	0.890	0.249	0.089	0.023	91	96	13	-41	-85	3.58E-7	1.72E-6	1.60E-5	
HCT-15	0.172	1.214	1.109	1.115	0.415	0.206	0.202	90	91	23	3	3	4.01E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HT29	0.166	0.960	0.973	0.973	0.220	0.162	0.116	102	102	7	-2	-30	3.50E-7	5.48E-6	> 1.00E-4	
KM12	0.356	1.381	1.338	1.358	0.546	0.275	0.189	96	98	19	-23	-47	4.01E-7	2.81E-6	> 1.00E-4	
SVW-620	0.165	0.824	0.817	0.807	0.261	0.237	0.204	99	97	14	11	6	3.73E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CNS Cancer																
SF-268	0.435	1.324	1.222	1.241	0.841	0.556	0.422	88	91	46	14	-3	8.00E-7	6.52E-5	> 1.00E-4	
SF-295	0.693	1.954	1.897	2.026	0.815	0.641	0.574	95	106	10	-8	-17	3.80E-7	3.65E-6	> 1.00E-4	
SF-539	0.613	1.722	1.636	1.688	0.790	0.332	0.367	92	97	16	-46	-40	3.79E-7	1.81E-6	> 1.00E-4	
SNB-19	0.595	1.536	1.506	1.461	0.939	0.706	0.581	97	92	37	12	-2	5.72E-7	6.73E-5	> 1.00E-4	
SNB-75	0.670	1.013	0.907	0.906	0.728	0.711	0.602	69	69	17	12	-10	2.29E-7	3.44E-5	> 1.00E-4	
U251	0.196	1.139	1.112	1.092	0.511	0.312	0.205	97	95	33	12	1	5.38E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Melanoma																
LOX IMVI	0.321	2.206	2.169	2.136	1.178	0.865	0.624	98	96	45	29	16	8.13E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MALME-3M	0.800	1.675	1.605	1.579	1.213	1.356	1.051	92	89	47	64	29	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
M14	0.378	0.993	0.935	0.904	0.556	0.294	0.287	90	85	29	-22	-24	4.23E-7	3.67E-6	> 1.00E-4	
SK-MEL-2	1.262	2.485	2.437	2.420	2.170	1.839	1.533	96	95	74	47	22	7.87E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-28	0.327	0.719	0.682	0.701	0.441	0.443	0.271	91	95	29	30	-17	4.84E-7	4.28E-5	> 1.00E-4	
SK-MEL-5	0.660	2.457	2.346	2.344	1.009	0.483	0.290	94	94	19	-27	-56	3.87E-7	2.63E-6	6.18E-5	
UACC-257	0.863	1.692	1.571	1.573	1.154	1.140	0.854	85	86	35	33	-1	5.06E-7	9.33E-5	> 1.00E-4	
UACC-62	0.595	1.885	1.718	1.697	0.781	0.826	0.605	87	85	14	18	1	3.15E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.245	0.778	0.838	0.838	0.336	0.290	0.219	111	111	17	8	-11	4.46E-7	2.73E-5	> 1.00E-4	
OVCAR-3	0.308	0.776	0.760	0.773	0.192	0.185	0.137	96	99	-38	-40	-56	2.29E-7	5.31E-7	4.39E-5	
OVCAR-4	0.522	1.165	1.121	1.146	0.801	0.662	0.507	93	97	43	22	-3	7.52E-7	7.65E-5	> 1.00E-4	
OVCAR-5	0.479	1.129	1.167	1.106	0.992	0.662	0.578	106	96	79	28	15	3.71E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-8	0.485	2.046	2.010	1.999	1.404	0.588	0.441	98	97	59	7	-9	1.48E-6	2.62E-5	> 1.00E-4	
SK-OV-3	0.533	1.010	1.015	0.965	0.696	0.550	0.463	101	90	34	4	-13	5.23E-7	1.63E-5	> 1.00E-4	
Renal Cancer																
786-0	0.759	1.724	1.666	1.686	1.092	0.844	0.602	94	96	35	9	-21	5.60E-7	1.98E-5	> 1.00E-4	
A498	0.607	1.002	0.953	0.966	0.591	0.441	0.334	88	91	-3	-27	-45	2.73E-7	9.35E-7	> 1.00E-4	
ACHN	0.365	1.511	1.514	1.436	0.816	0.678	0.447	100	93	39	27	7	6.36E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CAKI-1	0.911	2.178	2.045	2.101	1.175	1.125	0.860	89	94	21	17	-6	3.99E-7	5.61E-5	> 1.00E-4	
RXF 393	0.328	0.652	0.672	0.627	0.293	0.395	0.207	106	92	-11	21	-37	2.58E-7	.	> 1.00E-4	
SN12C	0.248	0.856	0.842	0.829	0.612	0.415	0.257	98	95	60	27	1	2.01E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
TK-10	0.681	1.319	1.226	1.281	1.121	1.097	0.790	85	94	69	65	17	2.07E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UO-31	0.362	0.881	0.908	0.921	0.611	0.702	0.544	105	108	48	66	35	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Prostate Cancer																
PC-3	0.240	0.742	0.718	0.711	0.446	0.384	0.230	95	94	41	29	-4	6.75E-7	7.46E-5	> 1.00E-4	
DU-145	0.279	1.012	0.976	0.979	0.539	0.177	0.134	95	95	35	-37	-52	5.73E-7	3.11E-6	7.45E-5	
Breast Cancer																
MCF7	0.278	1.429	1.350	1.389	0.360	0.325	0.257	93	97	7	4	-8	3.31E-7	2.22E-5	> 1.00E-4	
NCI/ADR-RES	0.559	1.674	1.634	1.613	0.566	0.141	0.216	96	94	1	-75	-61	2.98E-7	1.02E-6	4.68E-6	
MDA-MB-231/ATCC	0.486	1.001	0.994	0.982	0.860	0.434	0.359	99	96	73	-11	-26	1.87E-6	7.44E-6	> 1.00E-4	
HS 578T	0.336	0.524	0.482	0.500	0.233	0.207	0.176	78	87	-31	-38	-48	2.07E-7	5.48E-7	> 1.00E-4	
MDA-MB-435	0.686	2.254	2.229	2.151	0.310	0.412	0.425	98	93	-55	-40	-38	1.96E-7	4.27E-7	.	
BT-549	0.915	1.754	1.641	1.710	1.503	1.042	0.720	87	95	70	15	-21	2.32E-6	2.59E-5	> 1.00E-4	
T-47D	0.545	1.021	1.177	1.022	0.703	0.827	0.667	133	100	33	59	26	.	> 1.00E-4	> 1.00E-4	

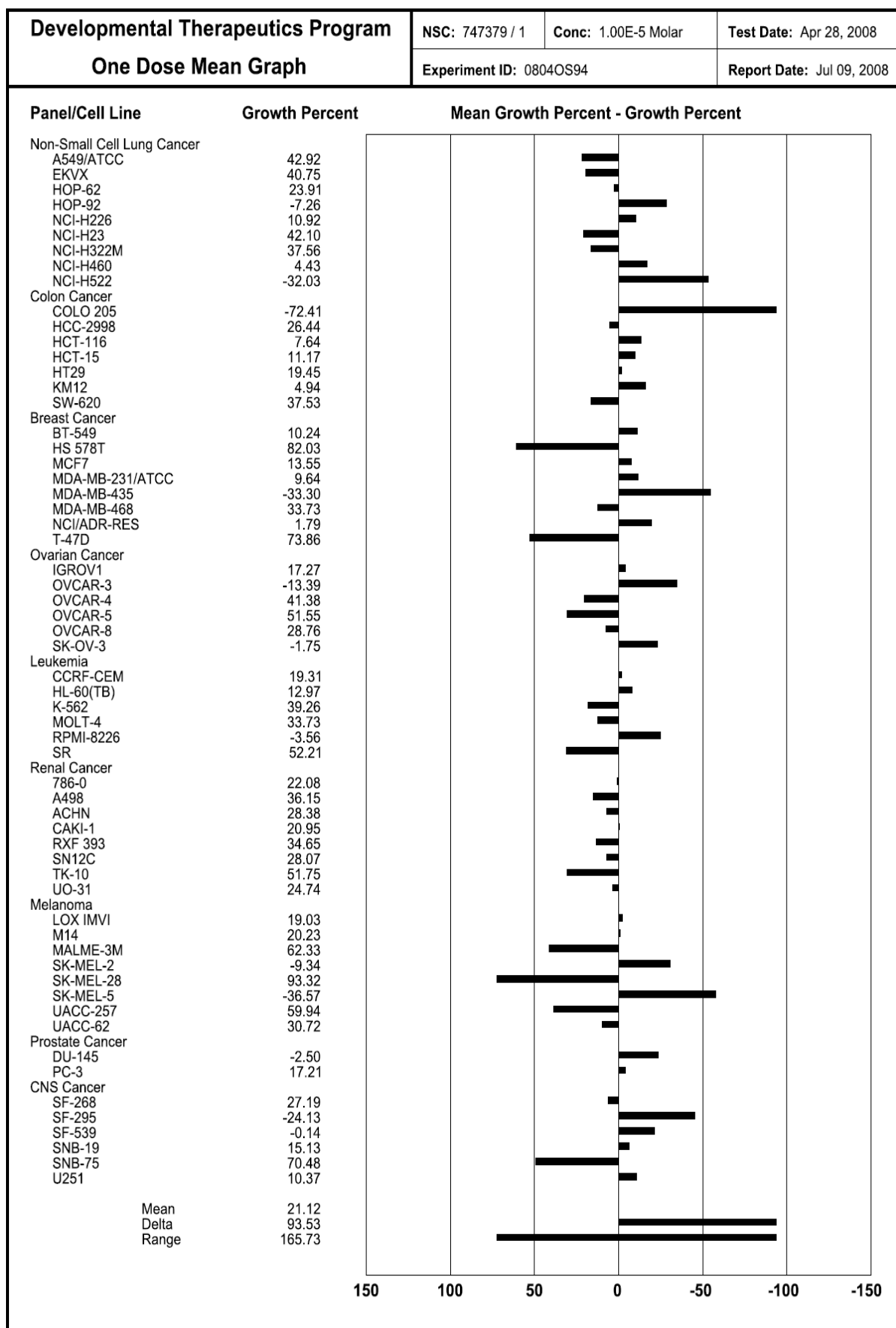


Şekil 4.113. Bileşik 5a'nın İkinci 5 Doz Uygulamalı Doz-Cevap Eğrileri



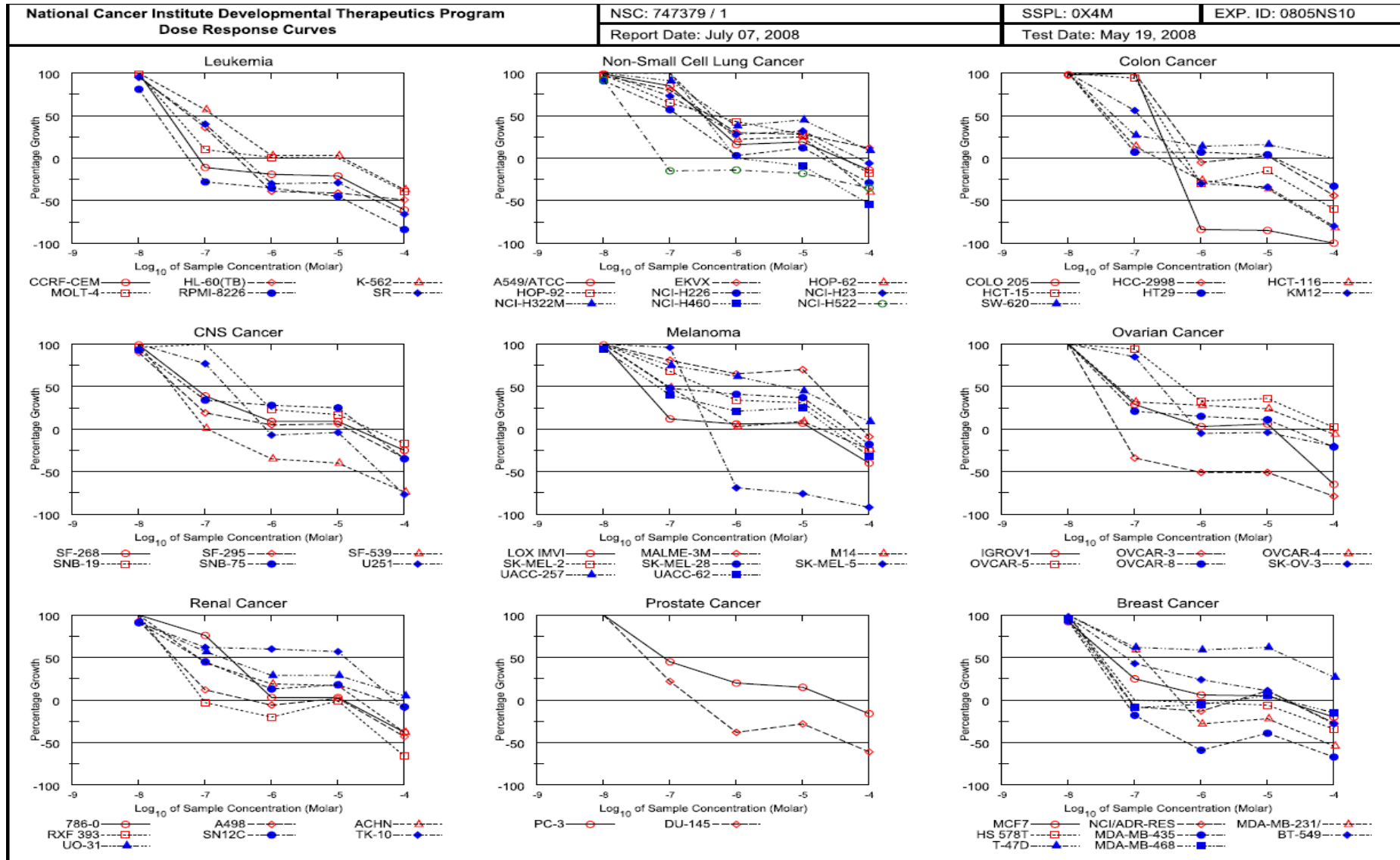
Şekil 4.114. Bileşik 5a'nın İkinci 5 Doz Uygulamalı Ortalama Grafikleri

Şekil 4.115. Bileşik 6b'nin Tek Doz Grafikleri

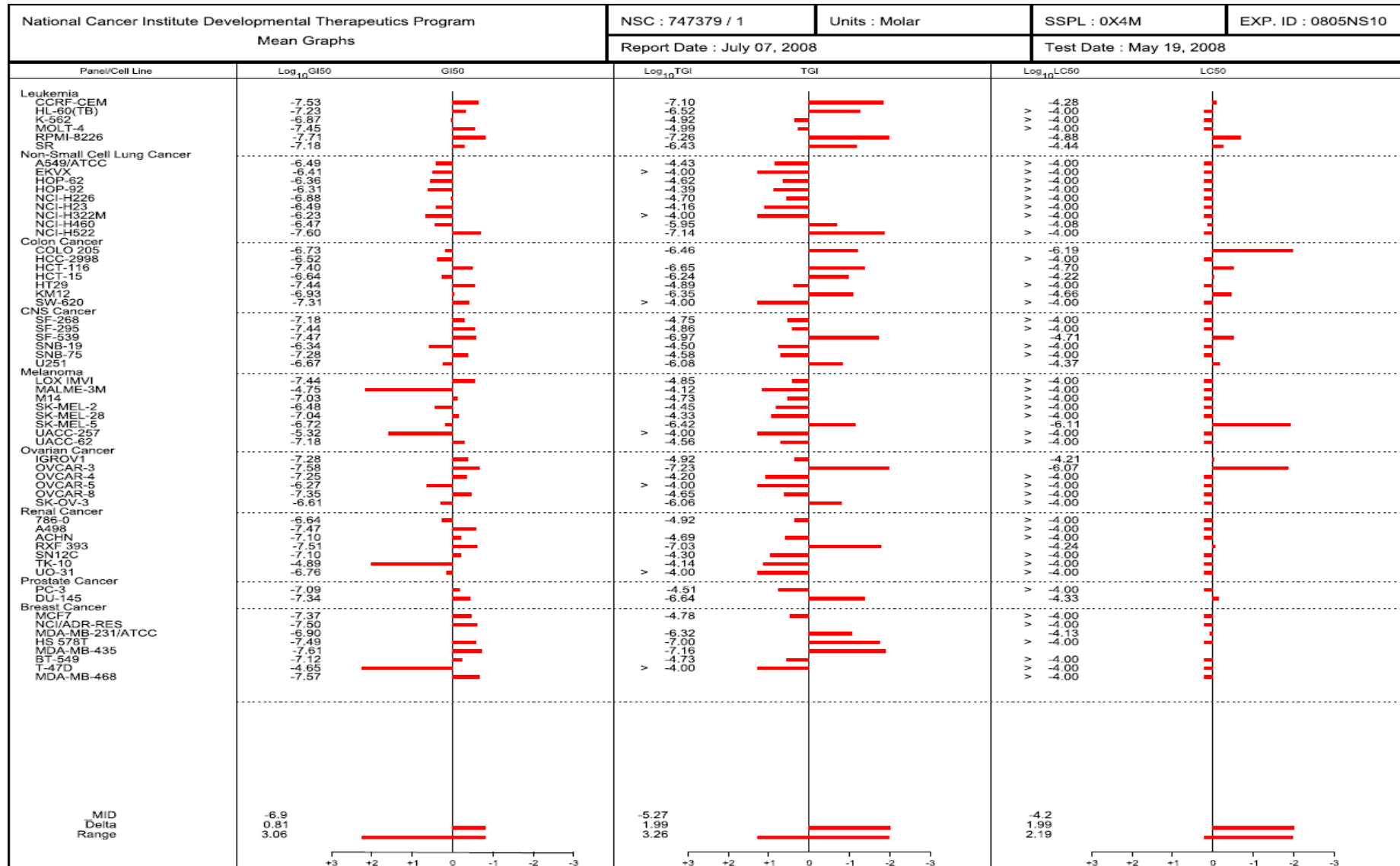


Tablo 4.8. Bileşik **6b**'nin Birinci 5 Doz Uygulamalı Veri Tablosu

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : 747379 / 1				Experiment ID : 0805NS10						Test Type : 08			Units : Molar		
Report Date : July 07, 2008				Test Date : May 19, 2008						QNS :			MC :		
COMI : FG12 (73814)				Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related						SSPL : 0X4M					
Log10 Concentration															
Panel/Cell Line	Time	Zero	Ctrl	Mean Optical Densities				Percent Growth				GI50	TGI	LC50	
				-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0				-5.0
Leukemia															
CCRF-CEM	0.221	0.763	0.789	0.196	0.180	0.174	0.086	105	-11	-19	-21	-61	2.96E-8	7.99E-8	5.20E-5
HL-60(TB)	0.659	2.574	2.501	1.353	0.402	0.390	0.336	96	36	-39	-41	-49	5.89E-8	3.03E-7	> 1.00E-4
K-562	0.268	1.688	1.760	1.076	0.314	0.313	0.168	105	57	3	3	-37	1.34E-7	1.20E-5	> 1.00E-4
MOLT-4	0.199	0.834	0.830	0.261	0.203	0.202	0.122	99	10	1	.	-39	3.55E-8	1.02E-5	> 1.00E-4
RPMI-8226	0.385	0.880	0.787	0.278	0.251	0.211	0.062	81	-28	-35	-45	-84	1.93E-8	5.56E-8	1.32E-5
SR	0.249	0.724	0.702	0.440	0.174	0.177	0.084	95	40	-30	-29	-66	6.62E-8	3.72E-7	3.64E-5
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.294	1.683	1.673	1.477	0.512	0.555	0.252	99	85	16	19	-14	3.20E-7	3.67E-5	> 1.00E-4
EKVX	0.584	1.558	1.527	1.363	0.872	0.859	0.699	97	80	30	28	12	3.93E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-62	0.806	1.577	1.633	1.578	0.974	0.999	0.482	107	100	22	25	-40	4.36E-7	2.42E-5	> 1.00E-4
HOP-92	0.503	0.995	0.985	0.821	0.717	0.641	0.412	98	65	43	28	-18	4.91E-7	4.05E-5	> 1.00E-4
NCI-H226	0.562	1.078	1.033	0.854	0.577	0.625	0.400	91	57	3	12	-29	1.33E-7	1.98E-5	> 1.00E-4
NCI-H23	0.614	1.691	1.686	1.404	0.915	0.956	0.578	100	73	28	32	-6	3.26E-7	6.99E-5	> 1.00E-4
NCI-H322M	0.506	1.340	1.353	1.263	0.819	0.880	0.584	102	91	38	45	9	5.83E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H460	0.230	1.831	1.901	1.911	0.238	0.210	0.107	104	105	.	-9	-54	3.36E-7	1.13E-6	8.27E-5
NCI-H522	1.089	2.470	2.365	0.930	0.935	0.889	0.705	92	-15	-14	-18	-35	2.49E-8	7.30E-8	> 1.00E-4
Colon Cancer															
COLO 205	0.236	0.697	0.686	0.695	0.038	0.035	-0.002	98	100	-84	-85	-100	1.86E-7	3.49E-7	6.52E-7
HCC-2998	0.576	1.662	1.635	1.670	0.549	0.605	0.320	98	101	-5	3	-44	3.03E-7	.	> 1.00E-4
HCT-116	0.197	1.381	1.424	0.367	0.145	0.126	0.035	104	14	-26	-36	-82	3.99E-8	2.25E-7	2.00E-5
HCT-15	0.252	1.176	1.187	1.121	0.177	0.214	0.101	101	94	-30	-15	-60	2.27E-7	5.75E-7	6.01E-5
HT29	0.156	1.115	1.147	0.227	0.220	0.196	0.105	103	7	7	4	-33	3.59E-8	1.30E-5	> 1.00E-4
KM12	0.224	1.065	1.085	0.696	0.157	0.147	0.044	102	56	-30	-34	-80	1.18E-7	4.49E-7	2.19E-5
SW-620	0.190	1.183	1.190	0.457	0.331	0.344	0.193	101	27	14	16	.	4.86E-8	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.403	1.411	1.401	0.796	0.491	0.490	0.301	99	39	9	9	-25	6.54E-8	1.79E-5	> 1.00E-4
SF-295	0.525	1.759	1.634	0.756	0.586	0.593	0.346	90	19	5	6	-34	3.63E-8	1.38E-5	> 1.00E-4
SF-539	0.636	1.766	1.826	0.647	0.412	0.381	0.165	105	1	-35	-40	-74	3.39E-8	1.06E-7	1.95E-5
SNB-19	0.431	1.092	1.064	1.115	0.584	0.542	0.359	96	103	23	17	-17	4.62E-7	3.15E-5	> 1.00E-4
SNB-75	0.311	0.764	0.732	0.463	0.437	0.425	0.202	93	34	28	25	-35	5.30E-8	2.62E-5	> 1.00E-4
U251	0.205	0.955	0.960	0.785	0.192	0.197	0.048	101	77	-7	-4	-77	2.12E-7	8.35E-7	4.31E-5
Melanoma															
LOX IMVI	0.264	1.344	1.336	0.389	0.326	0.337	0.160	99	12	6	7	-40	3.64E-8	1.40E-5	> 1.00E-4
MALME-3M	0.567	0.983	1.036	0.902	0.835	0.857	0.515	113	81	65	70	-9	1.78E-5	7.64E-5	> 1.00E-4
M14	0.421	1.590	1.602	0.988	0.459	0.522	0.322	101	49	3	9	-24	9.37E-8	1.85E-5	> 1.00E-4
SK-MEL-2	0.543	0.993	1.025	0.847	0.696	0.683	0.406	107	68	34	31	-25	3.32E-7	3.55E-5	> 1.00E-4
SK-MEL-28	0.285	0.791	0.796	0.528	0.493	0.471	0.233	101	48	41	37	-18	9.13E-8	4.64E-5	> 1.00E-4
SK-MEL-5	0.492	2.321	2.354	2.253	0.154	0.119	0.038	102	96	-69	-76	-92	1.91E-7	3.83E-7	7.69E-7
UACC-257	0.875	1.940	1.949	1.673	1.531	1.350	0.972	101	75	62	45	9	4.78E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UACC-62	0.719	2.065	1.986	1.262	0.995	1.053	0.493	94	40	21	25	-32	6.61E-8	2.76E-5	> 1.00E-4
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.203	0.743	0.761	0.360	0.220	0.235	0.072	103	29	3	6	-65	5.23E-8	1.21E-5	6.18E-5
OVCAR-3	0.280	0.870	0.941	0.185	0.137	0.136	0.060	112	-34	-51	-51	-79	2.65E-8	5.84E-8	8.45E-7
OVCAR-4	0.314	1.008	1.019	0.539	0.511	0.480	0.295	102	32	28	24	-6	5.56E-8	6.28E-5	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.646	1.472	1.486	1.426	0.922	0.943	0.661	102	94	33	36	2	5.34E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.323	1.515	1.545	0.578	0.505	0.455	0.257	103	21	15	11	-21	4.44E-8	2.24E-5	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.555	1.176	1.210	1.084	0.525	0.532	0.442	105	85	-5	-4	-20	2.44E-7	8.71E-7	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.729	2.168	2.256	1.822	0.777	0.776	0.455	106	76	3	3	-38	2.28E-7	1.20E-5	> 1.00E-4
A498	0.632	1.420	1.364	0.727	0.595	0.649	0.359	93	12	-6	2	-43	3.39E-8	.	> 1.00E-4
ACHN	0.261	0.981	0.988	0.582	0.400	0.385	0.162	101	44	19	17	-38	7.99E-8	2.05E-5	> 1.00E-4
RXF 393	0.648	1.227	1.236	0.629	0.517	0.643	0.222	101	-3	-20	-1	-66	3.11E-8	9.36E-8	5.71E-5
SN12C	0.524	1.885	1.767	1.139	0.707	0.764	0.484	91	45	13	18	-8	7.87E-8	4.96E-5	> 1.00E-4
TK-10	0.667	1.405	1.339	1.124	1.108	1.090	0.607	91	62	60	57	-9	1.29E-5	7.30E-5	> 1.00E-4
UO-31	0.474	1.358	1.288	0.975	0.733	0.735	0.515	92	57	29	29	5	1.75E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.236	0.978	0.990	0.571	0.381	0.350	0.199	102	45	20	15	-16	8.18E-8	3.13E-5	> 1.00E-4
DU-145	0.307	1.016	1.049	0.462	0.190	0.222	0.119	105	22	-38	-28	-61	4.58E-8	2.32E-7	4.62E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.319	1.438	1.350	0.603	0.385	0.381	0.255	92	25	6	5	-20	4.28E-8	1.64E-5	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.587	1.677	1.771	0.540	0.512	0.704	0.428	109	-8	-13	11	-27	3.18E-8	.	> 1.00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0.370	0.926	0.941	0.697	0.268	0.289	0.169	103	59	-28	-22	-54	1.26E-7	4.78E-7	7.35E-5
HS 578T	0.362	0.743	0.754	0.362	0.350	0.341	0.241	103	.	-3	-6	-34	3.27E-8	1.00E-7	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.375	1.412	1.335	0.308	0.153	0.230	0.124	93	-18	-59	-39	-67	2.43E-8	6.89E-8	.
BT-549	0.698	1.457	1.442	1.027	0.877	0.779	0.502	98	43	24	11	-28	7.54E-8	1.88E-5	> 1.00E-4
T-47D	0.537	1.089	1.108	0.879	0.864	0.882	0.684	103	62	59	62	27	2.23E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-468	0.415	0.930	0.905	0.378	0.393	0.440	0.352	95	-9	-5	5	-15	2.71E-8	.	> 1.00E-4



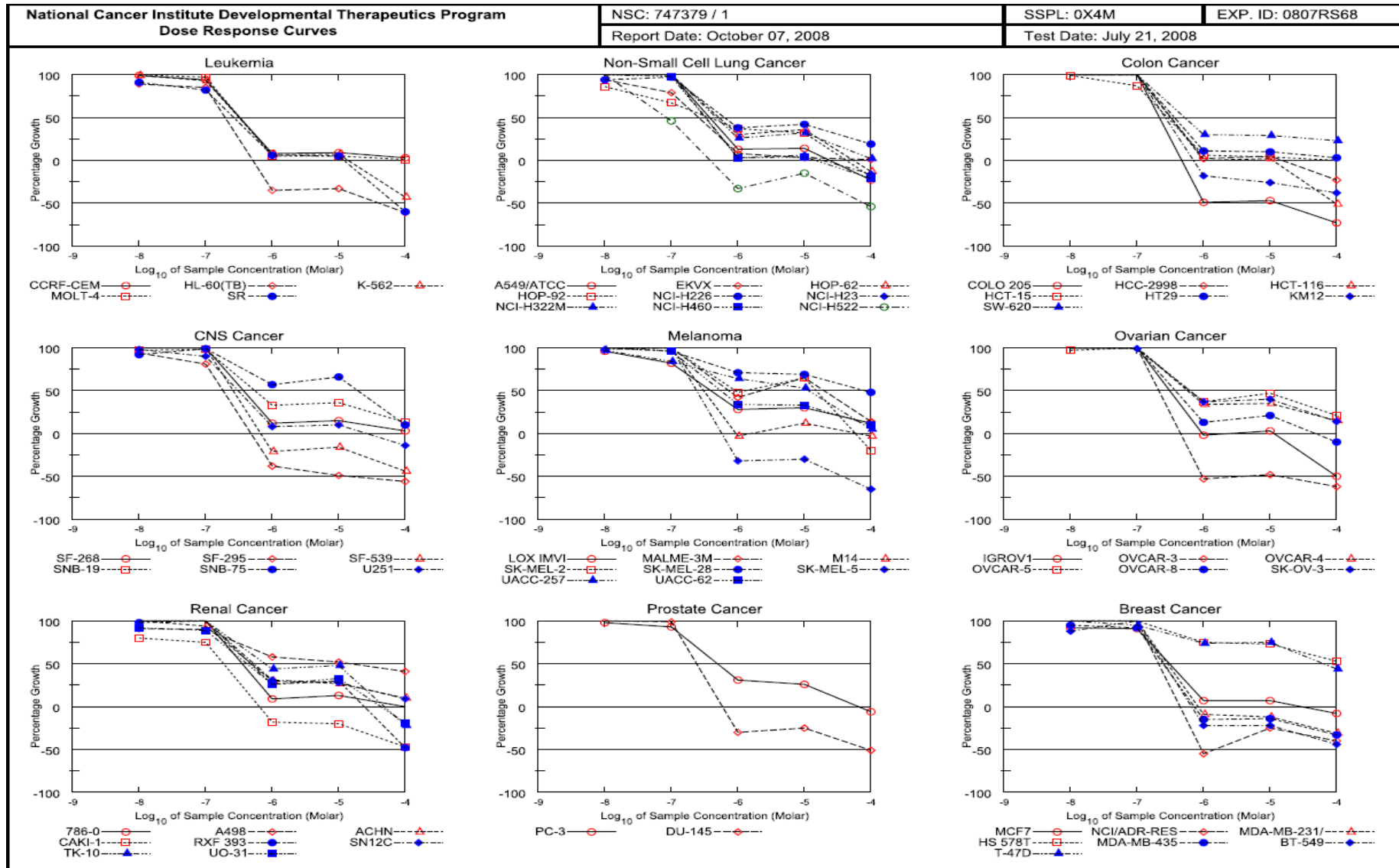
Şekil 4.116. Bileşik 6b'nin Birinci 5 Doz Uygulamalı Doz-Cevap Eğrileri



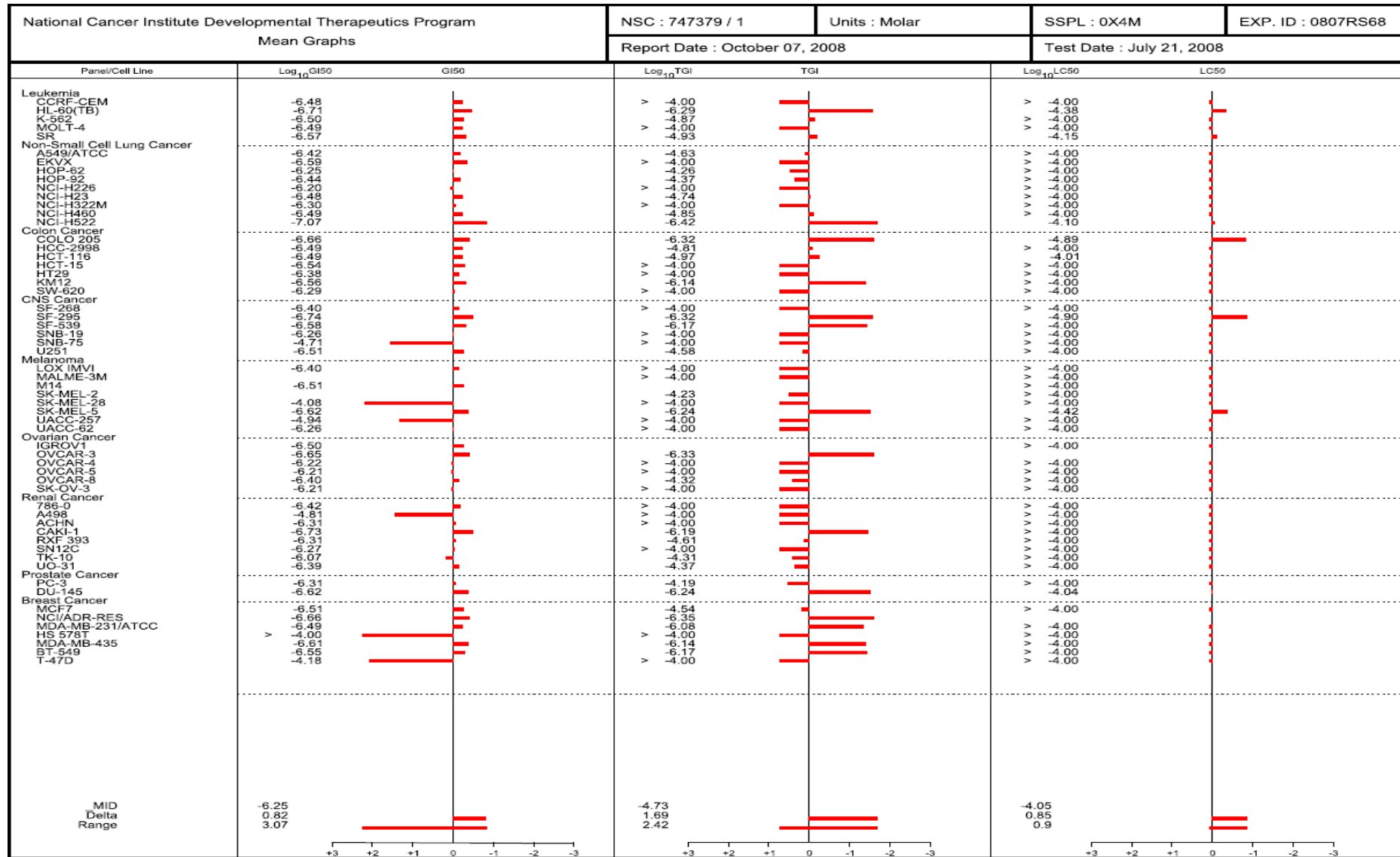
Şekil 4.117. Bileşik 6b'nin Birinci 5 Doz Uygulamalı Ortalama Grafikleri

Tablo 4.9. Bileşik **6b**'nin İkinci 5 Doz Uygulamalı Veri Tablosu

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results															
NSC : 747379 / 1				Experiment ID : 0807RS68						Test Type : 08			Units : Molar		
Report Date : October 07, 2008				Test Date : July 21, 2008						QNS :			MC :		
COMI : FG12 (73814)				Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related						SSPL : 0X4M					
Log10 Concentration															
Panel/Cell Line	Time														
	Zero	Ctrl	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	GI50	TGI	LC50
Leukemia															
CCRF-CEM	0.485	2.095	2.075	2.002	0.621	0.631	0.529	99	94	8	9	3	3.28E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HL-60(TB)	0.418	2.010	1.842	1.771	0.272	0.282	0.164	89	85	-35	-33	-61	1.96E-7	5.11E-7	4.13E-5
K-562	0.077	0.623	0.616	0.584	0.117	0.113	0.044	99	93	7	7	-43	3.17E-7	1.36E-5	> 1.00E-4
MOLT-4	0.577	1.973	2.033	1.933	0.651	0.649	0.597	104	97	5	5	1	3.26E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SR	0.322	0.831	0.784	0.741	0.355	0.345	0.129	91	82	6	5	-60	2.67E-7	1.18E-5	7.01E-5
Non-Small Cell Lung Cancer															
A549/ATCC	0.167	0.966	0.975	0.976	0.268	0.276	0.128	101	101	13	14	-23	3.78E-7	2.33E-5	> 1.00E-4
EKVX	0.616	1.375	1.331	1.218	0.674	0.640	0.626	94	79	8	3	1	2.56E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HOP-62	0.472	1.221	1.283	1.301	0.693	0.740	0.412	108	111	30	36	-13	5.59E-7	5.47E-5	> 1.00E-4
HOP-92	0.611	1.127	1.054	0.959	0.800	0.776	0.495	86	67	37	32	-19	3.66E-7	4.24E-5	> 1.00E-4
NCI-H226	0.650	1.744	1.682	1.715	1.069	1.108	0.853	94	97	38	42	19	6.33E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H23	0.426	1.692	1.694	1.700	0.461	0.496	0.358	100	101	3	6	-16	3.29E-7	1.80E-5	> 1.00E-4
NCI-H322M	0.760	1.441	1.508	1.478	0.938	0.979	0.771	110	105	26	32	2	5.00E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
NCI-H460	0.265	2.319	2.439	2.279	0.327	0.341	0.209	106	98	3	4	-21	3.20E-7	1.41E-5	> 1.00E-4
NCI-H522	1.051	1.793	1.793	1.392	0.702	0.894	0.483	100	46	-33	-15	-54	8.42E-8	3.81E-7	7.86E-5
Colon Cancer															
COLO 205	0.301	1.185	1.217	1.193	0.155	0.159	0.082	104	101	-49	-47	-73	2.19E-7	4.74E-7	1.29E-5
HCC-2998	0.786	2.435	2.432	2.442	0.820	0.874	0.609	100	100	2	5	-23	3.26E-7	1.55E-5	> 1.00E-4
HCT-116	0.151	1.273	1.313	1.306	0.153	0.170	0.075	104	103		2	-51	3.27E-7	1.08E-5	9.71E-5
HCT-15	0.172	1.291	1.278	1.147	0.237	0.222	0.175	99	87	6	4		2.86E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
HT29	0.166	1.158	1.309	1.288	0.271	0.268	0.196	115	113	11	10	3	4.13E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
KM12	0.356	1.463	1.527	1.508	0.294	0.263	0.220	106	104	-18	-26	-38	2.78E-7	7.17E-7	> 1.00E-4
SW-620	0.165	1.530	1.535	1.533	0.573	0.562	0.474	100	100	30	29	23	5.18E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CNS Cancer															
SF-268	0.435	1.176	1.189	1.231	0.523	0.548	0.461	102	107	12	15	3	3.98E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SF-295	0.693	1.291	1.256	1.178	0.433	0.351	0.305	94	81	-38	-49	-56	1.83E-7	4.82E-7	1.25E-5
SF-539	0.613	1.744	1.827	1.767	0.484	0.514	0.344	107	102	-21	-16	-44	2.65E-7	6.75E-7	> 1.00E-4
SNB-19	0.595	1.590	1.564	1.572	0.925	0.954	0.725	97	98	33	36	13	5.50E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SNB-75	0.670	1.148	1.112	1.143	0.943	0.988	0.716	92	99	57	66	10	1.95E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
U251	0.196	1.165	1.149	1.071	0.272	0.296	0.168	98	90	8	10	-14	3.08E-7	2.62E-5	> 1.00E-4
Melanoma															
LOX IMVI	0.321	2.189	2.108	1.854	0.851	0.875	0.549	96	82	28	30	12	3.96E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MALME-3M	0.800	1.360	1.374	1.363	1.035	1.162	0.878	103	101	42	65	14		> 1.00E-4	> 1.00E-4
M14	0.378	1.192	1.208	1.200	0.367	0.479	0.366	102	101	-3	12	-3	3.09E-7		> 1.00E-4
SK-MEL-2	1.262	2.306	2.391	2.407	1.762	1.936	1.015	108	110	48	65	-20		5.85E-5	> 1.00E-4
SK-MEL-28	0.327	2.048	2.090	1.979	1.544	1.515	1.161	102	96	71	69	48	8.40E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
SK-MEL-5	0.660	2.279	2.255	2.290	0.450	0.464	0.233	98	101	-32	-30	-65	2.41E-7	5.75E-7	3.79E-5
UACC-257	0.863	1.576	1.551	1.461	1.319	1.240	0.900	97	84	64	53	5	1.15E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
UACC-62	0.595	2.095	2.111	2.034	1.105	1.094	0.752	101	96	34	33	10	5.51E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Ovarian Cancer															
IGROV1	0.245	0.697	0.732	0.709	0.240	0.260	0.123	108	102	-2	3	-50	3.18E-7		> 1.00E-4
OVCAR-3	0.308	0.731	0.807	0.753	0.145	0.160	0.118	118	105	-53	-48	-62	2.24E-7	4.63E-7	
OVCAR-4	0.522	1.430	1.485	1.494	0.830	0.837	0.656	106	107	34	35	15	6.02E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-5	0.479	1.223	1.204	1.223	0.752	0.827	0.639	97	100	37	47	21	6.16E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
OVCAR-8	0.485	1.961	2.039	2.024	0.680	0.793	0.437	105	104	13	21	-10	3.94E-7	4.74E-5	> 1.00E-4
SK-OV-3	0.533	1.035	1.054	1.029	0.718	0.736	0.603	104	99	37	40	14	6.13E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
Renal Cancer															
786-0	0.759	2.129	2.163	2.218	0.885	0.940	0.760	103	106	9	13		3.81E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
A498	0.607	2.020	1.890	1.878	1.428	1.342	1.189	91	90	58	52	41	1.54E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4
ACHN	0.365	1.519	1.520	1.453	0.716	0.682	0.476	100	94	30	27	10	4.93E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
CAKI-1	0.911	1.506	1.388	1.356	0.751	0.728	0.483	80	75	-18	-20	-47	1.85E-7	6.45E-7	> 1.00E-4
RFX 393	0.328	0.655	0.647	0.664	0.413	0.427	0.170	98	103	26	30	-48	4.87E-7	2.43E-5	> 1.00E-4
SN12C	0.248	0.991	1.005	1.001	0.479	0.458	0.312	102	101	31	28	9	5.37E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4
TK-10	0.681	1.096	1.103	1.190	0.865	0.879	0.534	102	123	44	48	-22	8.47E-7	4.88E-5	> 1.00E-4
UO-31	0.362	1.069	1.013	0.991	0.543	0.593	0.292	92	89	26	33	-19	4.11E-7	4.23E-5	> 1.00E-4
Prostate Cancer															
PC-3	0.240	0.776	0.763	0.738	0.404	0.381	0.225	98	93	31	26	-6	4.88E-7	6.42E-5	> 1.00E-4
DU-145	0.279	1.019	1.051	1.009	0.195	0.211	0.137	104	99	-30	-25	-51	2.38E-7	5.82E-7	9.11E-5
Breast Cancer															
MCF7	0.278	1.404	1.319	1.302	0.356	0.352	0.257	92	91	7	7	-8	3.07E-7	2.87E-5	> 1.00E-4
NCI/ADR-RES	0.559	1.809	1.896	1.855	0.253	0.417	0.337	107	104	-55	-25	-40	2.18E-7	4.51E-7	
MDA-MB-231/ATCC	0.486	1.083	1.134	1.147	0.442	0.430	0.336	109	111	-9	-12	-31	3.21E-7	8.39E-7	> 1.00E-4
HS 578T	0.336	1.739	1.774	1.736	1.384	1.366	1.085	102	100	75	73	53	> 1.00E-4	> 1.00E-4	> 1.00E-4
MDA-MB-435	0.686	2.300	2.224	2.163	0.582	0.588	0.460	95	92	-15	-14	-33	2.45E-7	7.20E-7	> 1.00E-4
BT-549	0.915	1.114	1.090	1.133	0.712	0.715	0.515	88	110	-22	-22	-44	2.84E-7	6.79E-7	> 1.00E-4
T-47D	0.545	1.114	1.123	1.086	0.969	0.975	0.797	102	95	74	75	44	6.55E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4



Şekil 4.118. Bileşik 6b'nin İkinci 5 Doz Uygulamalı Doz-Cevap Eğrileri



Şekil 4.119. Bileşik 6b'nin İkinci 5 Doz Uygulamalı Ortalama Grafikleri

4.2.3. Antioksidan Etki Araştırma Bulguları

4.2.3.1. DPPH radikali giderici aktivite bulguları

5a-b, 6a-b, 7a-b, 8a-b'nin 3.4.3.2'de belirtilen yöntemle göre incelenen DPPH radikali giderici aktivite sonuçları değerlendirilmiştir ve **5a, 5b** ve **7b**'nin 5 - 80 mM konsantrasyon sınırları arasında maksimum antioksidan aktivitelerine ulaştıkları görülmüştür. 80 mM konsantrasyonunda **5a, 5b** ve **7b**'nin DPPH radikali giderici aktiviteleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). **7a** ve **8a** ile **6a** ve **6b**'nin DPPH radikali giderici aktiviteleri arasında da anlamlı farklılık ($p > 0.05$) saptanmamıştır. Fakat **7a, 6a, 8a, 6b, 8b**'nin **5a, 5b** ve **7b**'nin DPPH radikali giderici aktivitelerine göre daha zayıf ($p < 0.05$) DPPH radikali giderici aktivitesi gösterdikleri görülmüştür.

5a, 5b ve **7b**'nin 80 mM'de gösterdikleri DPPH radikali giderici aktivitelerin BHT'nin 10 mM de ve α -tokoferol'ün 0.625 mM'de gösterdiği aktivitelere yakın olduğu görülmüştür (Tablo 4.10).

Antioksidanın EC_{50} konsantrasyonu (antioksidanın % 50 serbest radikal giderici aktivitesi göstermesi için gerekli olan miktarı), absise antioksidan miktarı, ordinata % serbest radikal giderici aktivite verilerinin uygulanması ile çizilen standart eğrinin linear kısmından elde edilen regresyon denkleminde hesaplanmıştır (Şekil 4.120). Düşük EC_{50} değeri yüksek antioksidan aktivitenin göstergesidir.

Tablo 4.11'de gösterilen **5a, 5b** ve **7b**'nin EC_{50} değerleri kıyaslandığında, **5a** ve **5b**'nin DPPH radikali giderici aktiviteleri birbirine yakın ($p > 0.05$), fakat **7b**'nin gösterdiği DPPH radikali giderici aktivitesinden daha zayıf ($p < 0.05$) olduğu belirlenmiştir.

5a, 5b ve **7b** ile α -tokoferol'ün ve BHT'nin EC_{50} değerleri kıyaslandığında ise indol türevlerinin DPPH radikali giderici aktiviteleri α -tokoferol'ün ve BHT'nin aktivitelerinden daha düşük ($p < 0.05$) olduğu saptanmıştır.

4.2.3.2. Total radikal antioksidan potansiyeli (TRAP) deneyi

5a, 5b ve **7b** 5 - 80 mM konsantrasyon sınırları arasında maksimum antioksidan aktivitelerine ulaştıkları görülmüştür (Şekil 4.121). **5a, 5b** ve **7b**'nin 80 mM konsantrasyonda gösterdikleri ABTS radikal katyonu giderici aktiviteleri arasında anlamlı farklılık ($p > 0.05$) gözlenmemiştir. **6b** ve **8b**'nin ABTS radikal katyonu giderici aktiviteleri arasında da anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

80 mM’de **5a**’nın ABTS radikal katyonu giderici aktivitesinin, **7a**, **5b**, **7b**, **6a**, **8a**, **6b** ve **8b**’nin ABTS radikal katyonu giderici aktivitelerinden anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$) olduğu görülmüştür (Tablo 4.10).

5a (80mM), **5b** ve **7b** (100mM)’nin de gösterdikleri ABTS radikali katyonu giderici aktivitelerinin α -tokoferol’ün 2.5 mM de gösterdiği ve BHT’nin 10 mM’de gösterdiği aktiviteye yakın olduğu belirlenmiştir.

5a, **5b** ve **7b**’nin EC_{50} değerleri kıyaslandığında, **5b** ve **7b** ’nin ABTS radikali giderici aktivitelerinin birbirine yakın ($p > 0.05$), fakat **5a**’nın gösterdiği ABTS radikal katyonu giderici aktivitesinden daha zayıf ($p < 0.05$) olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.11).

5a, **5b** ve **7b** ile α -tokoferol’ün ve BHT’nin EC_{50} değerleri kıyaslandığında ise indol türevlerinin ABTS radikal katyonu giderici aktiviteleri α -tokoferol’ün ve BHT’nin aktivitelerinden daha zayıf ($p < 0.05$) olduğu saptanmıştır.

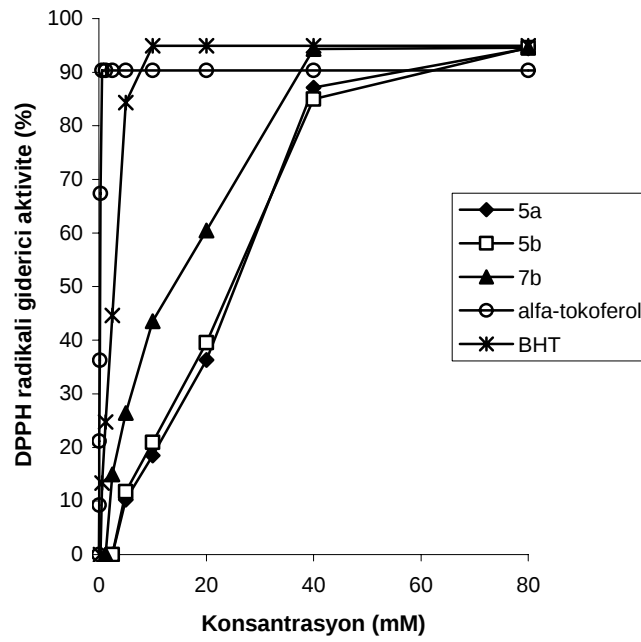
İndol türevlerinin antioksidan kapasitesi TEAC değeri (Troloks Ekvivalan Antioksidan Kapasite) olarak değerlendirilmiştir. 1 TEAC 1 mM Troloksa ekivalan test edilen indol türevi veya pozitif kontrolün konsantrasyonu olarak ifade edilmiştir. TEAC değeri antioksidan aktivitenin kantitatif tayini olduğu için yüksek TEAC değeri yüksek antioksidan aktivitenin göstergesidir.

Tablo 4.10’da da görüldüğü gibi azalan TEAC değerlerine göre indol türevleri aşağıda gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

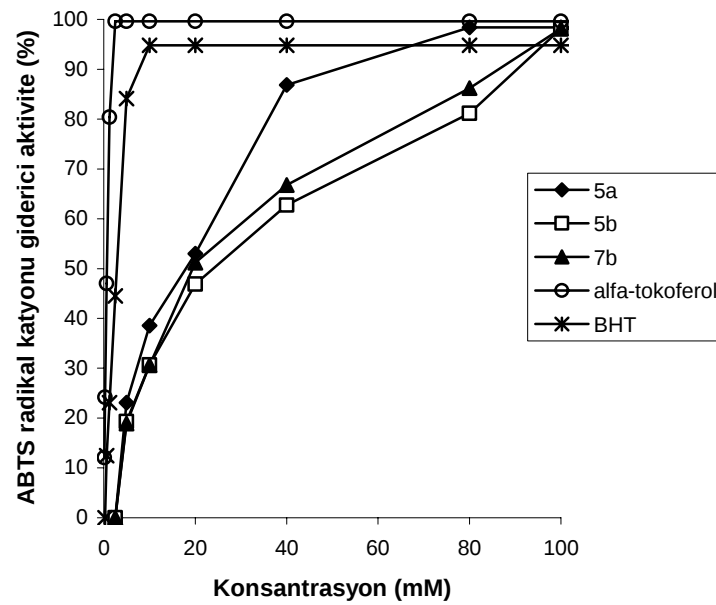
$$\mathbf{5a} > \mathbf{7b} > \mathbf{5b} > \mathbf{6a} > \mathbf{8b} \geq \mathbf{6b} > \mathbf{7a} \geq \mathbf{8a}$$

8b ve **6b** ile **7a** ve **8a**’nın TEAC değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

5a 80 mM’de BHT’nin 10 mM ve α -tokoferol’ün 2.5 mM’deki TEAC değerine yakın değer gösterirken, diğer indol türevleri 80 mM’de daha düşük ($p < 0.05$) TEAC değeri göstermiştir.



Şekil 4.120. 5a, 5b ve 7b indol türevlerinin DPPH radikali giderici aktivitesi. Pozitif kontrol olarak α -tokoferol ve BHT kullanılmıştır. Deneyler üç kez tekrarlanmış ve elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir (n = 3).



Şekil 4.121. 5a, 5b ve 7b indol türevlerinin ABTS radikal katyonu giderici aktivitesi. Pozitif kontrol olarak α -tokoferol ve BHT kullanılmıştır. Deneyler üç kez tekrarlanmış ve elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir (n = 3).

4.2.3.3. FRAP (Ferri iyonu Redükleme Antioksidan Potansiyeli)

İndol türevlerinin indirgeme gücü FRAP (Ferri iyonu Redükleme Antioksidan Potansiyeli) değeri olarak ifade edilmiştir. Yüksek FRAP değeri yüksek indirgeme gücü göstergesidir.

Tablo 4.10'da da görüldüğü gibi azalan indirgeme gücüne göre indol türevleri aşağıda gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

$$6a > 5a \geq 6b > 5b > 7b > 7a$$

5a ve **6b** ile **5b** ve **7b**'nin FRAP değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

80 mM'de **5a**'nın, **6a**'nın ve **6b**'nin indirgeme gücü, α -tokoferol'ün 2.5 mM'de gösterdiği indirgeme gücünden daha zayıf ($p < 0.05$), BHT'nin 10 mM'de gösterdiği indirgeme gücüne yakın ($p > 0.05$) olduğu saptanmıştır. 80 mM'de diğer indol türevlerinin BHT ve α -tokoferol'ün indirgeme gücünden daha zayıf ($p < 0.05$) indirgeme gücü gösterdikleri belirlenmiştir.

Tablo 4.10. **5a, 7a, 5b, 7b, 6a, 8a, 6b ve 8b** indol türevlerinin 80 mM'deki DPPH• ve ABTS^{•+} inhibisyon yüzdeleri, TEAC ve FRAP değerleri.

İndol türevi	DPPH• (%)	ABTS ^{•+} (%)	*TEAC (mM)	**FRAP (mM)
5a	94.43 ± 1.01 ^a	98.41 ± 0.30 ^a	2.10 ± 0.005 ^a	1.11 ± 0.007 ^a
5b	94.56 ± 0.82 ^a	81.12 ± 1.02 ^c	1.72 ± 0.022 ^c	0.30 ± 0.009 ^c
6a	36.73 ± 1.59 ^c	63.42 ± 1.00 ^c	1.34 ± 0.021 ^e	1.17 ± 0.007 ^d
6b	36.59 ± 1.63 ^c	41.05 ± 0.91 ^g	0.83 ± 0.020 ^f	1.11 ± 0.005 ^a
7a	24.62 ± 1.37 ^b	32.78 ± 0.23 ^b	0.67 ± 0.005 ^b	0.24 ± 0.010 ^b
7b	94.55 ± 0.71 ^a	86.22 ± 0.54 ^d	1.84 ± 0.011 ^d	0.29 ± 0.007 ^c
8a	23.30 ± 1.05 ^b	26.67 ± 1.18 ^f	0.55 ± 0.049 ^b	***ND
8b	55.50 ± 1.59 ^d	42.70 ± 0.28 ^g	0.89 ± 0.006 ^f	***ND
α-Tokoferol	90.32 ± 0.32 (0.625mM)	99.61 ± 0.17 (2.5mM)	2.13 ± 0.04 (2.5mM)	1.82 ± 0.004 (2.5mM)
BHT	94.93 ± 0.41 (10mM)	94.82 ± 0.54 (10mM)	2.02 ± 0.011 (10mM)	1.19 ± 0.004 (10mM)

* mM Troloks ekivalanı ,

** mM Fe (II) iyonları ekivalanı ,

*** Tayin edilemedi

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Aynı sütun içindeki farklı harfler verilerin anlamlı olarak farklı olduklarını göstermektedir.

Tablo 4.11. **5a, 5b** ve **7b** indol türevleri ve pozitif kontrolleri (α -tokoferol ve BHT)'nin EC_{50} değeri olarak antioksidan aktiviteleri

	$*EC_{50}$ (mM)	
	DPPH $^{\bullet}$	ABTS $^{\bullet+}$
5a	34.56 ± 0.51^a	20.85 ± 0.092^a
5b	32.98 ± 1.30^a	34.19 ± 0.22^b
7b	14.39 ± 0.90^b	31.87 ± 0.96^b
α-Tokoferol	0.374 ± 0.001^c	1.021 ± 0.05^c
BHT	4.14 ± 0.075^d	4.29 ± 0.18^d

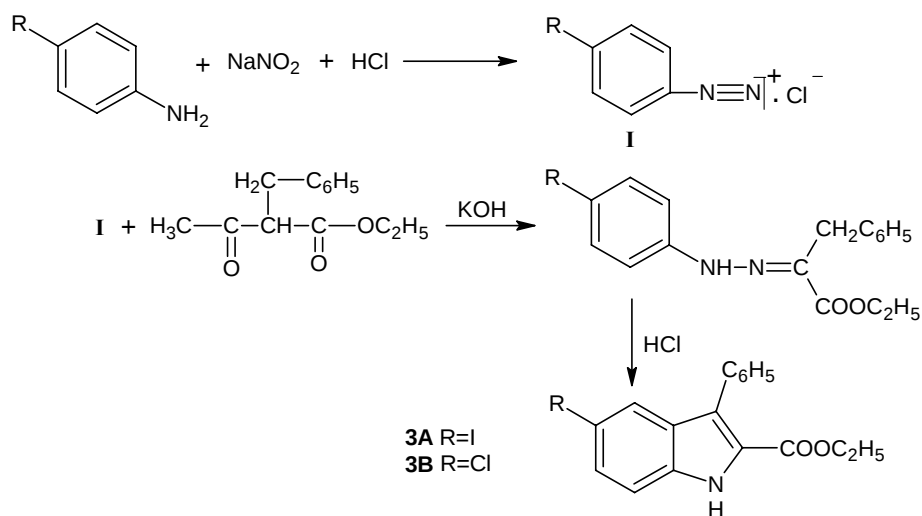
$*EC_{50}$ değeri (% 50 ABTS radikal katyonu veya DPPH radikali giderici aktivitesi göstermesi için gerekli olan antioksidan miktarı)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Aynı sütun içindeki farklı harfler verilerin anlamlı olarak farklı olduklarını göstermektedir.

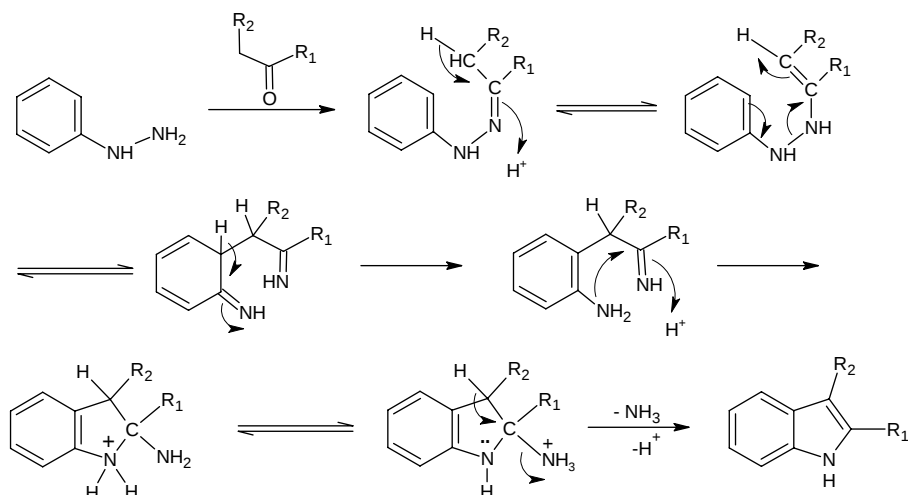
5.TARTIŞMA

5.1. Etil 3-fenil-5-iyodo/kloro-1*H*-indol-2-karboksilat (3A / 3B)

Bu çalışmada **3A** ve **3B** maddeleri Fisher indol reaksiyonu yoluyla 4-iyodoanilin/4-kloroanilin'in diazonyum tuzlarının etil 2-benzil-3-oksobutanoat ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Etil 3-fenil-5-iyodo-1*H*-indol-2-karboksilat (**3A**) literatürde kayıtlı değildir. Etil 3-fenil-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat (**3B**) ilk kez Yamamoto ve arkadaşları tarafından (8) p-kloroanilin ve etil 2-benzil-3-oksobutanoat'tan elde edilmiştir.



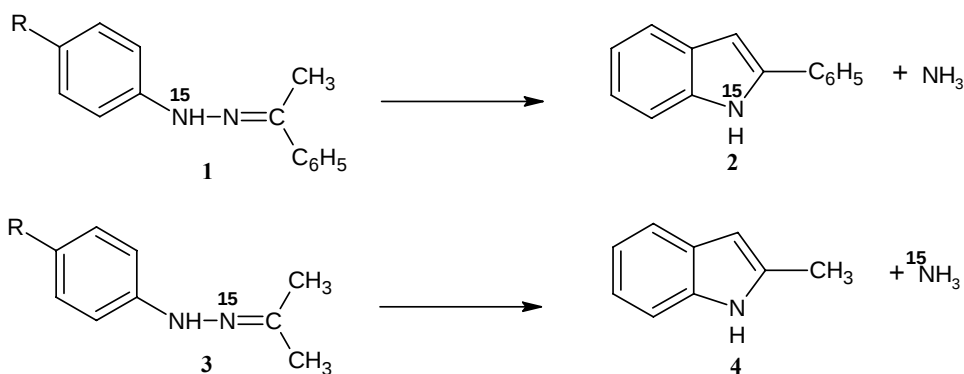
Fischer indol reaksiyonu, α -metilen grubu taşıyan bir keton / aldehid ve arilhidrazin türevinden oluşturulan hidrazonlardan uygun bir protik veya Lewis asid katalizörlüğünde halka kapanmasıyla yürür. Katalizör, tautomeri nedeniyle enhidrazin oluşumunu kolaylaştırır ve N-N bağının kırılmasına yardımcı olur (3).



Reaksiyonda anahtar basamak zayıf N-N bağının kırılıp kuvvetli C-C bağının oluşmasıdır (3,3-sigmatropik çevrilme). Fenil karbonundan azota proton transferi ile aromatik amin oluşur. Amin grubu hızla diğer imine hücum ederek asetal yapısının eşdeğeri olan amina yapısına dönüşür. Aminalden asit katalizlenmiş bozunma ile amonyum tuzu halinde amonyak ayrılır ve indol meydana gelir (112, 113).

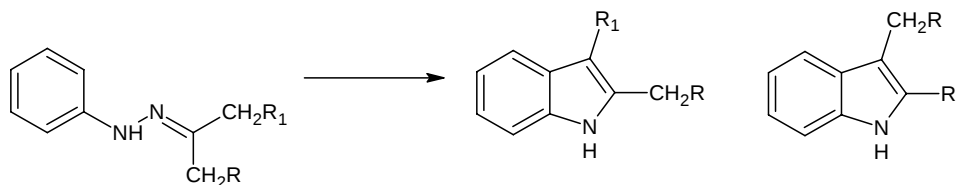
Fischer indol reaksiyonunun en önemli avantajı aromatik halkada çok farklı fonksiyonel grupların bulunabilmesi ve yeni C-C ve C-N bağlarının oluşumu için ayrı bir fonksiyonel gruba ihtiyaç göstermemesidir. Fischer yönteminde başlangıçta vinilhidrazin oluşur ve Claisen çevrilmesine benzer bir mekanizma ile orto süstitüsyon gerçekleşir ve hidrazonun 2-numaralı N atomu yapıdan ayrılır.

Bu durum, işaretlenmiş azot içeren hidrazon türevleri ile reaksiyonu yürütmek suretiyle kanıtlanmıştır.



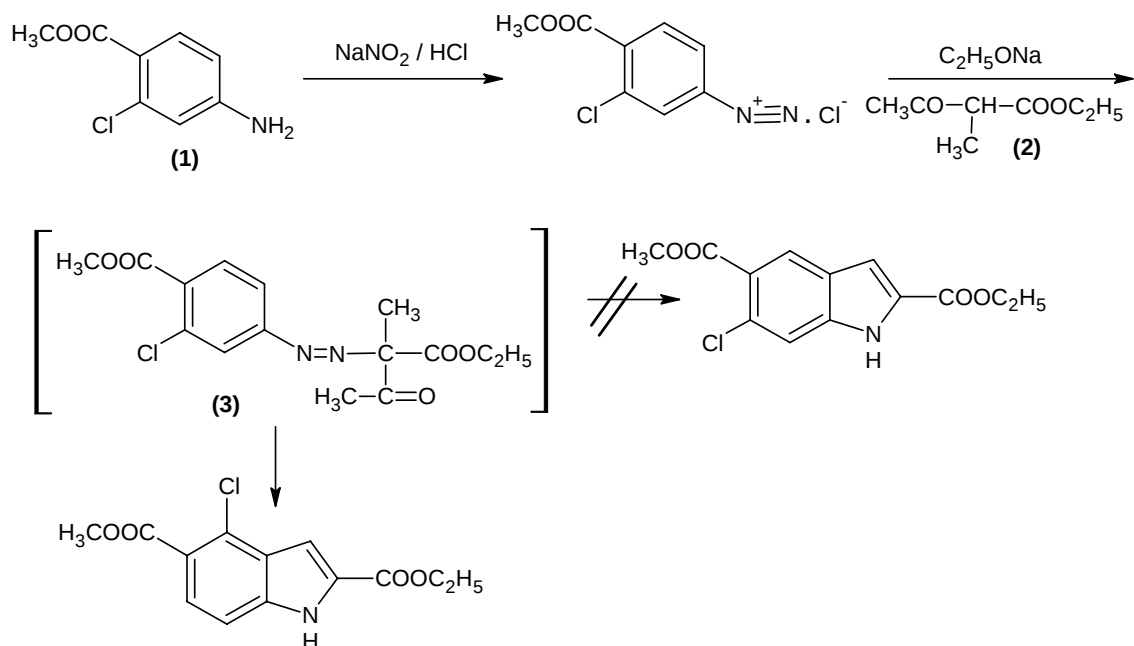
1-Fenil-2-(1-feniletiliden)hidrazin ^{15}N (**1**); ^{15}N işaretlenmiş 2-fenilindol (**2**) oluştururken; 1-(1-metiletiliden)-2-fenilhidrazin ^{15}N (**3**) ise işaretlenmemiş 2-metilindol (**4**) oluşturmuştur.

Simetrik olmayan fenilhidrazonlar ile reaksiyon iki yönde ilerleyebilir.

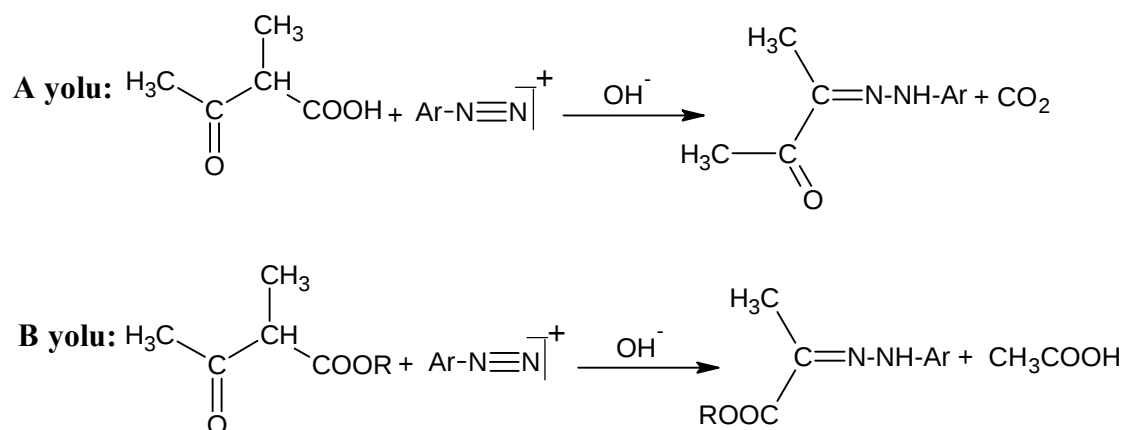


$\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 =$ alkil veya aril olduğunda siklizasyon CH_3 grubu yerine CH_2 grubu üzerinden ilerler alkil veya aril süstitüenti indol-C-3'e yerleşir. Siklizasyon benzen halkasındaki elektron verici süstitüentler ve asit katalizi ile hızlandırılır. Asit katalizör olarak en yaygın kullanılanlar; HCl , polifosforik asit, sülfürik asittir. Lewis asidi olarak BF_3 veya ZnCl_2 kullanılmıştır (114).

Arilamin türevlerindeki süstitüentler ve konumları oluşacak indol türevi üzerinde önemli rol oynar. Metil 2-kloro-4-amino benzoat (**1**) diazonyum tuzu ve etil 2-metil-3-oksobutonoat'ın (**2**) bazik ortamda kenetlenmesi ile oluşan (Japp-Klingemann reaksiyonu) ara üründen (**3**) asit ortamda çevrilmeyi takiben klor atomuna göre o-konumundan intramoleküler siklizasyon sonucu 2-etil 5-metil 4-kloro-1*H*-indol-2,5-dikarboksilat oluşur (115).

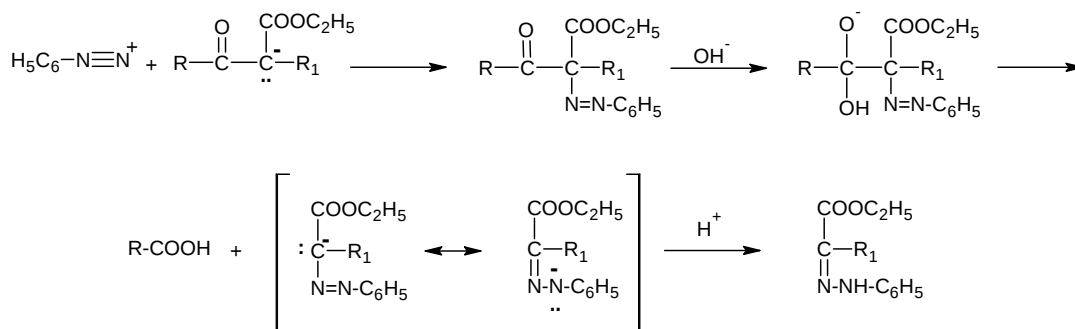


Japp-Klingeman reaksiyonunda arildiazonyum tuzları ile kenetlenen metilen bileşiklerinde aktive eden gruplardan en az biri açıl veya karboksil olmalıdır. Hidrazon oluşumu 2 ayrı yol ile ilerleyebilir. Reaksiyon sırasında karboksil (A yolu) veya açıl (B yolu) grupları ayrılarak hidrazon oluşur (5).



Kenetleme reaksiyonu alkali ortamda yürütülür. Bessard baz olarak potasyum hidroksit, sodyum asetat, sodyum karbonat, trietilamin kullanmış, en uygun pH'nın 9.5 olduğunu belirtmiştir (116).

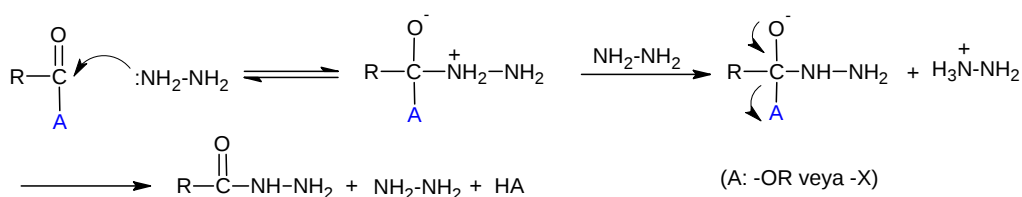
Japp-Klingeman reaksiyonu β -ketoester ve β -ketokarboksilik asit tuzlarına uygulanır. β -ketoesterlerle açıl grubu ayrılarak (5) hidrazon türevleri oluşur. Reaksiyon mekanizması aşağıda verilmiştir.



Diazonyum tuzları, aktif metilen bileşiği ile kenetlendikten sonra alkali ortamda, açıl grubu ayrılır ve azo yapısı hidrazona dönüşür (117).

5.2. 3-Fenil-5-iyodo/kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (4A / 4B)

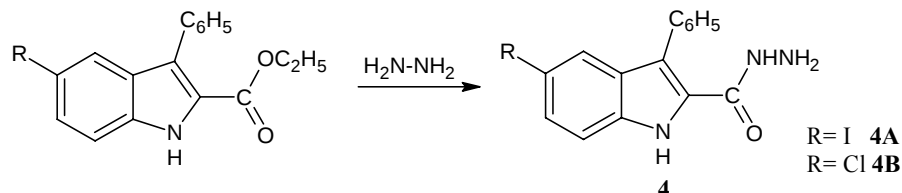
Hidrazidler, karboksilik asit türevlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan oluşurlar. Karboksilik asit türevlerinden amonyak veya primer ve sekonder aminlerle amid oluşturmaya benzer şekilde hidrazon oluşumu da nükleofilik açıl süstitüsyon reaksiyonu şeklinde yürür. Hidrazin en az iki ekivalan mol kullanılır. Bir molü nükleofil olarak, ikinci mol ise proton transfer aşamasında baz olarak görev yapar (118).



Açılhidrazinlerde açıl grubu azotların nükleofililiğini azaltır ve diaçılhidrazin oluşumunu güçleştirir. Ortamda hidrazinin fazlası bulundurularak diaçılhidrazin oluşumu da engellenir.

Reaksiyon çözücüsü ve süresi esterin aktivitesine bağlıdır. Esterin aktivitesinin düşük olması durumunda asit klorürler ve asit anhidritleri kullanılabilir. Diaçıl hidrazin oluşumu asit halojenürünü eter, benzen, heksan gibi bir çözücüde çözmek, reaksiyonu soğukta yapmak ve hidrazin üstüne asit klorürünü damla damla ilave etmekle engellenebilir.

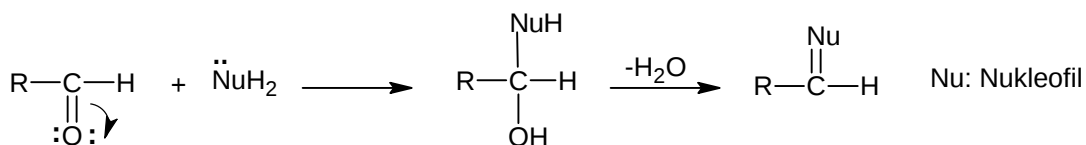
Bu çalışmada **4A** ve **4B** etil 3-fenil-5-iyodo/kloro-1*H*-indol-2-karboksilat'ın hidrazin hidratla etanollü ortamda 6 saat ısıtılmasıyla hazırlanmıştır. **4A** ilk defa tarafımızdan sentez edilmiştir. **4B** Hiremath ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır (10).



5.3. 3-Fenil-5-iyodo/kloro-N'[4-süstitüefenilmetilen]-1*H*-indol-2-karbohidrazidler (**5a-e**; **6a-h**)

Hidrazidlerin aldehid / keton yapısındaki bileşiklerle kondensasyonu sonucunda su ayrılarak hidrazonların oluşması organik kimyada çok iyi bilinen reaksiyonlardandır (119).

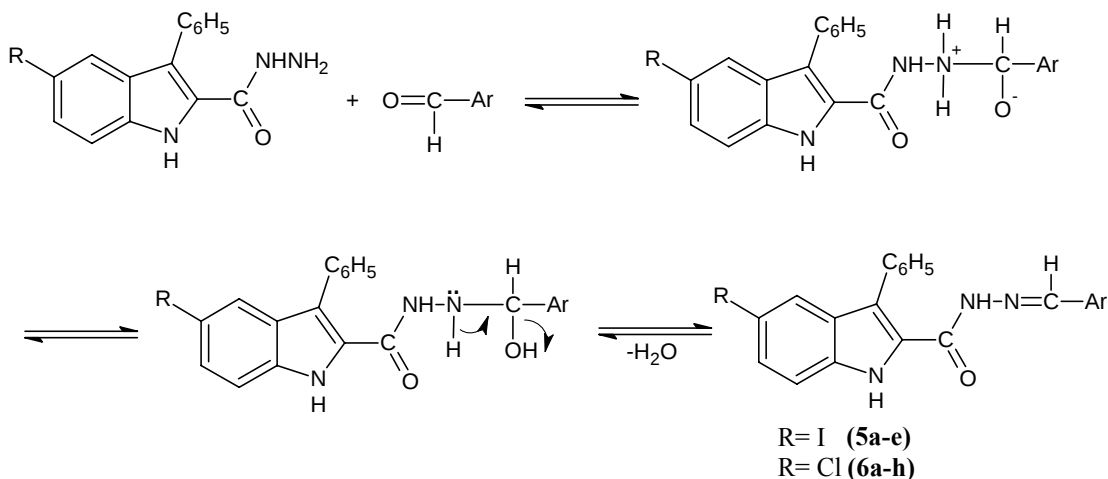
Başlangıçta C=O bağına katım reaksiyonu yürür. C=O bağı polardır ve nükleofil pozitif C atomuna hücum eder.



Katım ürünü su kaybederek son ürünü oluşturur.

Ortama asit ilavesi C'nun pozitifliğini artırır ve nükleofilin bağlanmasını kolaylaştırır.

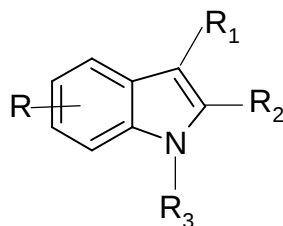
Çalışmamızda 3-fenil-5-iyodo/kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazidler (**4A/4B**) aldehid türevleri ile susuz etanollü ortamda 5 saat ısıtılarak hidrazon türevlerine (**5a-e**; **6a-h**) dönüştürülmüştür.



5.3.1. Spektral Verilerin Tartışması

5.3.1.1. UV Verilerinin Tartışması

Literatürde indol türevlerinin UV absorpsiyon spektrumları (Tablo 5.1) bileşiklerin kimyasal yapısına, çözücüye bağlı olarak farklılıklar göstermektedir.



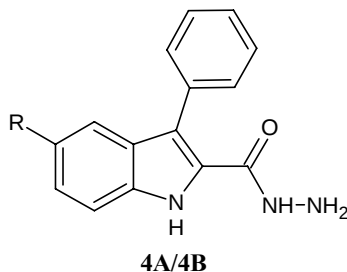
Tablo 5.1. İndol ve bazı süstitüe indollerin UV bulguları

Bileşik	R	R ₁	R ₂	R ₃	λ _{maks} (nm)	Çözücü	Kaynak
1	H	H	H	H	215, 261, 266.5, 277, 279, 287	Sikloheksan	(120)
1	H	H	H	H	288.2*	Etanol	(121)
2	5-Cl	H	H	H	297.4*	Metanol	(121)
3	5-Br	H	H	H	297.3*	Metanol	(121)
4	5-Br	-CH ₂ COOH	H	H	200.1, 229.0, 284.3**, 290.6, 298.3**	Etanol	(122)
5	5-F	-CH ₂ COOH	H	H	202.8, 222.3, 282.2**, 286.9, 296.6**	Etanol	(122)
6	5-Cl	C ₆ H ₅	CHO	CH ₃	252.0, 318.0	İsopropanol	(123)
7	5-Cl	C ₆ H ₅	CHO	H	251.0, 320.0	İsopropanol	(123)
8	H	C ₆ H ₅	CHO	H	230.0, 250.0, 320.0	İsopropanol	(123)
9	5-SO ₂ NH ₂	C ₆ H ₅	CONHNH ₂	H	201.7, 245.4, 310.4, 334.4	Etanol	(124)
10	5-CH ₃	C ₆ H ₅	CONHNH ₂	H	205.0, 223.0, 304.0	Etanol	(83)
11	5-F	C ₆ H ₅	CONHNH ₂	H	206.0, 222.0**, 201.0, 306.0	Etanol	(99)

* en uzun dalga boyundaki maksimum

** omuz

Hidrazid türevi **4A/4B**'nin UV spektrumu, Tablo 5.1'de verilen **9-11** bileşiklerinin UV spektrumlarına benzemektedir. 205/ 206; 241.5/ 240; 306/ 304 nm de 3 ayrı band gözlenmiştir. 100 µl 0.1 N NaOH ilavesiyle en uzun dalga boyundaki band 1.5 / 0.5 nm hipsokromik kayma göstermiştir (Tablo 5.2).



Tablo 5.2. **4A** ve **4B** bileşiklerinin 0.1N NaOH, gözlenen UV bulguları

Madde	R	EtOH $\lambda_{\max}$ nm (ϵ)	EtOH+ 0.1N NaOH $\lambda_{\max}$ nm
4A	I	205.0 (25726)	206.0
		241.5 (29805)	242.0
		306.0 (11253)	304.5
4B	Cl	206.0*	
		240.0 (31182)	237.5
		304.0 (14877)	303.5

* omuz

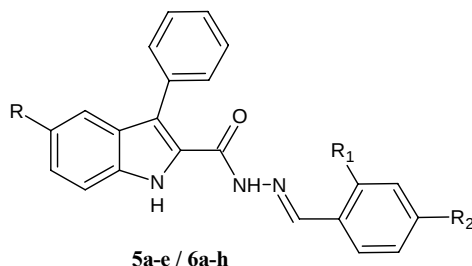
5a-e ve **6a-h** bileşiklerinde 203.5-206.5 nm, 223.0-228.5 nm, 277.5-294.5 nm ve 323.0-331.5 nm civarında 4 band gözlenmiştir (Tablo 5.3). 277 nm civarındaki bandlar genellikle omuz şeklindedir. Ayachit ve ark. (125) 285 nm civarındaki bandların π - π^* geçişlerinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

5a-e ve **6a-h** bileşiklerinde prototip olarak seçilen **5a**, **5c**, **6a**, **6c**, **6f** bileşiklerinde 0.1 N NaOH ilavesiyle en uzun dalga boyu olan 324-329 nm deki absorpsiyonlarda 0.5-1.5 nm lik batokromik kayma gözlenmiştir (Tablo 5.4).

Bu durum azometin grubunun alkali ilavesi ile dipolar karakter kazanmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (126).

NaOH konsantrasyonunun artmasıyla, kayma değeri de artmıştır.

5a ve **6a** bileşiklerine 100 µl 1 N NaOH ilavesiyle kayma değeri sırasıyla 14 ve 15 nm olarak gözlenmiştir (Tablo 5.4).



Tablo 5.3. 5a-e / 6a-h bileşiklerinin UV bulguları

Madde	R	R ₁	R ₂	EtOH $\lambda_{\max}$ nm (ε)	EtOH+ 0.1N NaOH $\lambda_{\max}$ nm	EtOH+0.1NHCl $\lambda_{\max}$ nm
5a	I	H	F	204.0 (23476)		
				224.0 (26509)	225.5	225.0
				278.0 (13100)	279.0	279.0
				326.0 (21936)	291.5, 326.5	291.0, 327.0
5b	I	H	Cl	205.0 (23972)		
				225.5 (27532)		
				283.5 (13742)		
				329.0 (23218)		
5c	I	H	Br	203.5 (28569)		
				226.0 (33185)	226.5	225.5
				294.5 (17248)	282.0	295.0
				329.0 (30051)	329.5	330.0
5d	I	NO ₂	H	206.0 (33912)		
				225.0 (36384)		
				323.0 (20810)		
5e	I	Cl	Cl	204.5 (20424)		
				228.5 (18015)		
				323.5 (17753)		
6a	Cl	H	F	205.0 (12534)		
				223.0 (13496)	224.5	223.0
				277.5 (6983)	276.0	278.0
				324.0 (12625)	324.5	324.5
6b	Cl	H	Cl	204.5 (13961)		
				225.0 (15693)	225.5	225.0
				291.0 (7928)	281.5	293.0
				326.0 (14781)	326.5	326.5
6c	Cl	H	Br	205.0 (24726)		
				225.5 (27229)	226.0	225.5
				294.0 (14887)	293.0	
				327.0 (28230)	327.5	327.0
6d	Cl	NO ₂	H	222.0 (43464)		
				321.0 (19689)		
6e	Cl	Cl	Cl	205.5 (36242)	206.5	206.5
				228.5 (34546)	227.5	229.0
				289.5 (16366)	288.0	289.0
				328.5 (29719)	330.5	329.0
6f	Cl	H	CF ₃	206.5 (32032)	206.0	206.5
				225.0 (33484)	225.5	223.5
				283.0 (17045)	281.0	285.0
				326.5 (28957)	328.0	326.5
6g	Cl	H	CN	206.0 (29206)		207.5
				227.0 (32560)	229.0	227.0
				330.5 (30783)	295.5, 333.0	332.0
6h	Cl	H	COOCH ₃	205.0 (31570)		
				227.5 (33709)		
				331.5 (35849)		

*omuz

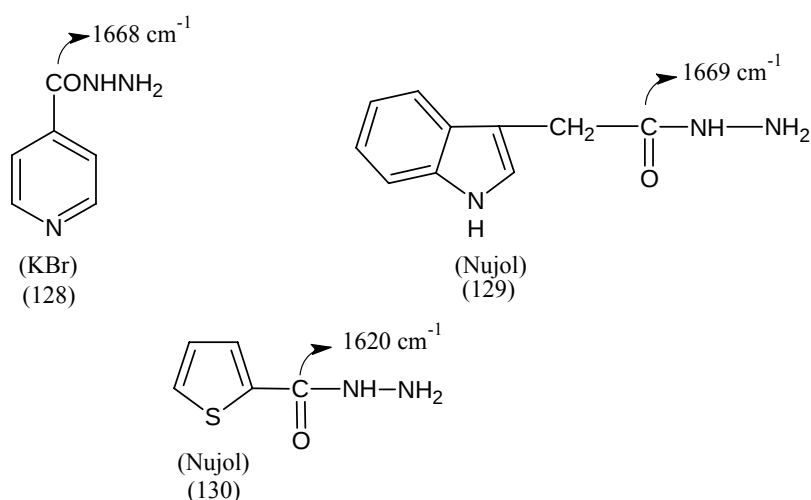
Tablo 5.4. 5a, 5c, 6a, 6c ve 6f bileşiklerinin 0.1N NaOH, / 1N NaOH ilavesiyle gözlenen UV bulguları

Madde	EtOH $\lambda_{\max}$ nm (ϵ)	EtOH+ 0.1N NaOH $\lambda_{\max}$ nm	EtOH+ 1N NaOH $\lambda_{\max}$ nm
5a	326.0 (21936)	326.5	340.0
5c	329.0 (30051)	329.5	
6a	324.0 (12625)	324.5	339.0
6c	327.0 (28230)	327.5	
6f	326.5 (28957)	328.0	

5.3.1.2. IR Verilerinin Tartışması:

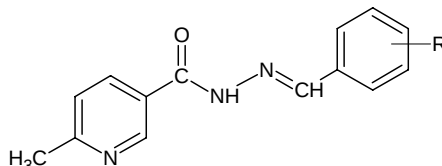
İlkel madde olarak kullanılan 3-fenil-5-iyodo/kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid'in (4A, 4B) N-H gerilme bandı 3258 cm^{-1} de, C=O gerilme bandı ise 1637 ve 1636 cm^{-1} de gözlenmiştir. Molekülde N-H gerilme bandının tek band olarak izlenmesi ve NH_2 grubuna ait karakteristik dublet yapısı göstermemesi, molekülün Hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir.

Katı halde 3258 cm^{-1} de gözlenen N-H bandı CHCl_3 içinde alınan IR spektrumlarında 3445 cm^{-1} e kaymıştır. (Bkz. Şekil 4.6 ve 4.9)



Yukarıda görüldüğü gibi karbohidrazid yapısındaki bileşiklerin C=O bandları bağlı bulundukları gruba göre değişiklikler göstermektedir ve rezonans etkilerinden dolayı beklenenden düşük frekansta gözlenmektedirler (127-130).

4A ve **4B**'nin sübstitüe aldehitlerle reaksiyonundan oluşan **5a-e** ve **6a-h** bileşiklerinde N-H gerilme titreşimleri $3276-3318\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Benzer yapıda sübstitüe benziliden nikotinohidrazid türevlerinde sübstitüente bağlı olarak N-H ve C=O gerilme titreşimleri $3164-3166\text{ cm}^{-1}$ ve $1644-1672\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Benziliden artığında nitro, siyano gibi e^- çeken sübstitüentlerin bulunması C=O gerilme bandının yüksek frekanslara kaymasına neden olmuştur (131) (Tablo 5.5).



Tablo 5.5. Sübstitüe benziliden nikotinohidrazid türevlerinde sübstitüente bağlı olarak N-H ve C=O gerilme titreşimleri

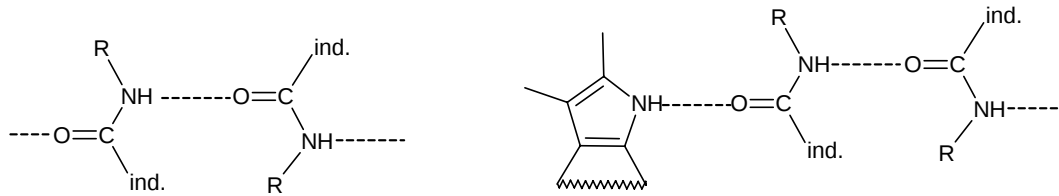
R	N-H g.t	C=O g.t.	Kaynak
4-Cl	3166	1644	131
4-Br	3164	1644	131
2,4-diCl	3202	1644	131
4-CN	3191	1661	131
2-NO ₂	3181	1672	131

5a-e ve **6a-h** bileşiklerinde N-H gerilme bandı hidrazid ve indol yapılarından kaynaklanmaktadır. Bileşiklerimizde bu iki gruba ait N-H gerilme bandları $3276-3318\text{ cm}^{-1}$ de tek band gözlenmektedir (Tablo 5.6 ve 5.7)

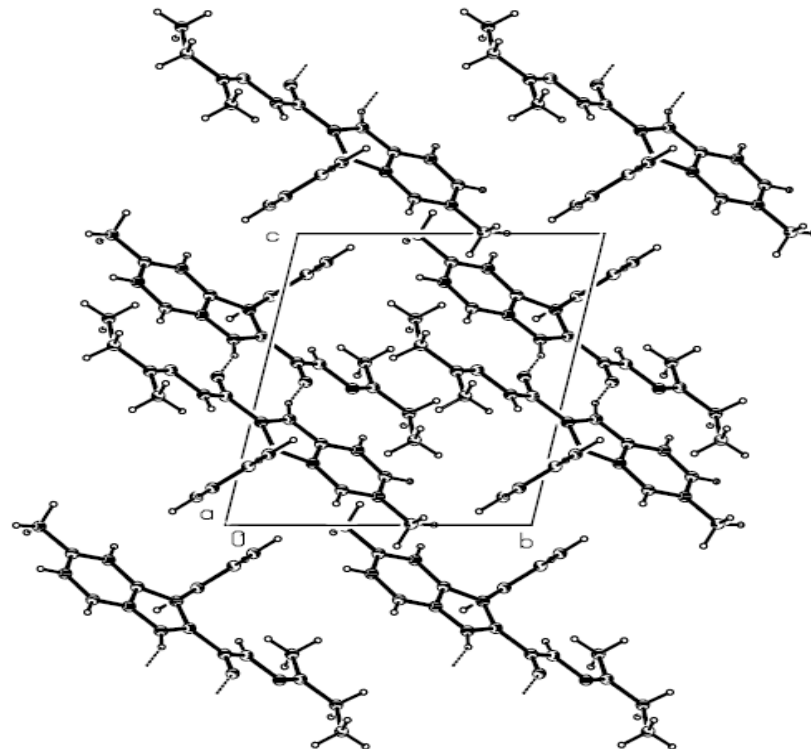
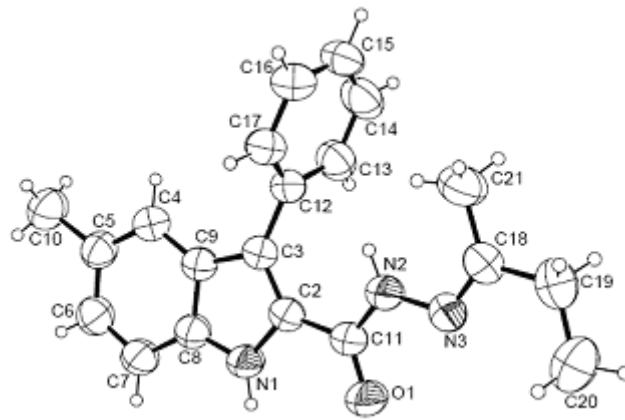
N-H grubu içeren pirol, indol gibi heteroaromatiklerde N-H gerilme bandı H bağından dolayı $3500-3220\text{ cm}^{-1}$ de absorbsiyon gösterir. Bandın yeri hidrojen bağı oluşumundan, numunenin fiziksel durumundan ve çözeltinin polaritesinden etkilenmektedir.

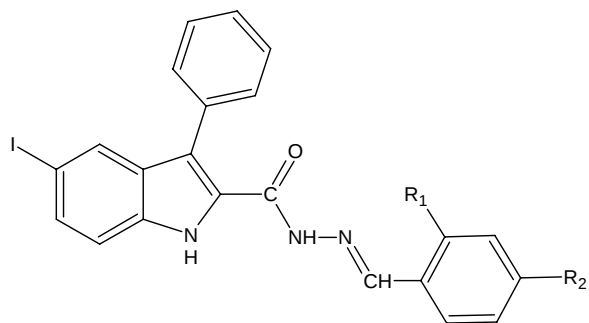
Nonpolar derişik çözeltilerde N-H bandının 3400 cm^{-1} de gözleendiği kayıtlıdır (132). KBr içinde indolde N-H bandı 3403 cm^{-1} , 5-kloroindolde 3387 cm^{-1} , 5-bromoindolde 3413 cm^{-1} de gözlenirken indolde CCl₄ içinde 3492 cm^{-1} 'e kaymıştır (133). Bileşiklerde indol N-H, karboksamid N-H ve C=O gruplarının bir arada bulunuşu H bağı varlığını düşündürmektedir.

Kirsty ve ark. 5-Kloro-3-etil-N-[2-(morfilin-4-il)-etil]-1*H*-indol-2-karboksamid türevlerinde intermoleküler N-H---O bağlarının varlığını X-ışınları spektrumu ile aydınlatılmışlardır (134, 135).



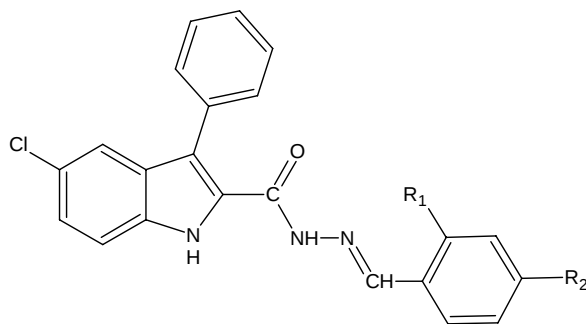
Kaynak ve arkadaşları 5-metil-N'-[(1*E*)-1-metil propiliden]-3-fenil-1*H*-indol-2-karbohidrazid yapısındaki bileşiklerde intermoleküler N-H....O hidrojen etkileşimleri ve N1-H1....O1 intramoleküler H etkileşimlerini X-ışınları difraksiyon yöntemi yardımıyla kanıtlamışlardır. Ayrıca C-H.... π etkileşimlerini saptamışlardır (136).





Tablo 5.6. 5a-e bileşiklerinin IR Bulguları

Madde	R ₁	R ₂	İndol ve Amid N-H g.b.	Aromatik C-H g.b.	C=O g.b.	Aromatik C=C N=CH g.b. ve N-H e.b.	İndol C-N g.b.
5a	H	F	3300	3045	1645	1601, 1542, 1507, 1480	1327, 1288
5b	H	Cl	3298	3046	1649	1615, 1594, 1539, 1488	1327, 1287
5c	H	Br	3298	3045	1650	1588, 1537, 1482	1327, 1287
5d	NO ₂	H	3316	3052	1681	1604, 1537, 1517, 1455	1343, 1288
5e	Cl	Cl	3299	3059	1658	1583, 1542, 1466	1325, 1286



Tablo 5.7. 6a-h bileşiklerinin IR Bulguları

Madde	R ₁	R ₂	İndol ve Amid N-H g.b.	Aromatik C-H g.b.	C=O g.b.	Aromatik C=C N=CH g.b. ve N-H e.b.	İndol C-N g.b.
6a	H	F	3295	3048	1646	1601, 1543, 1506, 1482	1329, 1292
6b	H	Cl	3295	3048	1648	1593, 1539, 1489	1329, 1289
6c	H	Br	3295	3049	1650	1588, 1537, 1484	1329, 1288
6d	NO ₂	H	3295	-	1654	1603, 1527, 1454	1339, 1292
6e	Cl	Cl	3276	-	1669	1585, 1537, 1467	1329, 1289
6f	H	CF ₃	3318	-	1666	1585, 1534, 1480	1325, 1290
6g	H	CN	3302	3052	1681	1609, 1538, 1506, 1481	1325, 1287
6h	H	COOCH ₃	3281	3053	1666	1583, 1535, 1460	1325, 1278

C=O gerilme bandı ise hidrazid yapısındaki **4A** ve **4B**'de 1637 ve 1636 cm^{-1} de gözlenirken hidrazon oluşumu ile **5a-e** ve **6a-h** bileşiklerinde $1645\text{-}1681\text{ cm}^{-1}$ e kaymıştır. Aromatik C-H gerilme bandı $3045\text{-}3053\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir.

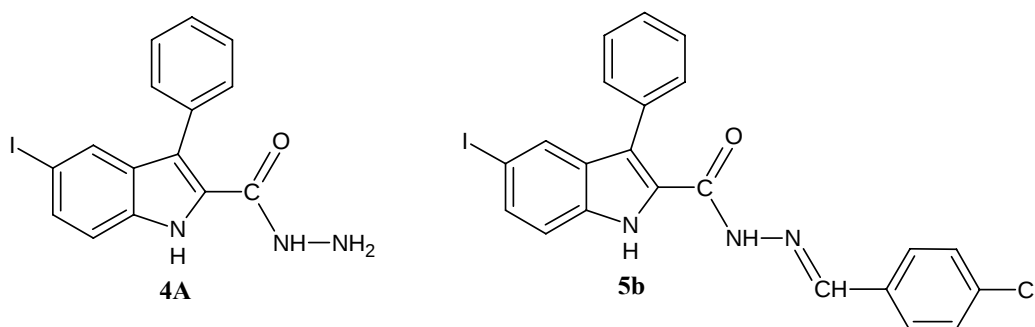
Yeni oluşan C=N gerilme bandı, aromatik C=C gerilme bandları ve indol N-H eğilme bandları birlikte $1601\text{-}1454\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmiştir (Tablo 5.6 ve 5.7).

Bileşiklerde H bağı oluşumunu kanıtlamak için prototip olarak seçilen **4A**, **4B**, **5b** ve **6b**'nin CHCl_3 içinde IR spektrumları alınmıştır.

Hidrazid yapısındaki **4A** ve **4B** bileşiğinde KBr içinde 3258 cm^{-1} de tek pik olarak gözlenen N-H bandları CHCl_3 içinde 3445 ve 3419 cm^{-1} de iki ayrı pik halinde çıkmış, C=O bandı ise 1637 ve 1636 cm^{-1} den 1652 cm^{-1} e kaymıştır. Amid yapısındaki bileşiklerin H bağı yaptıkları zaman KBr içinde gözlenen bandlarının, seyreltik çözelti içinde yüksek frekansa kaydığı kayıtlıdır (127, 137).

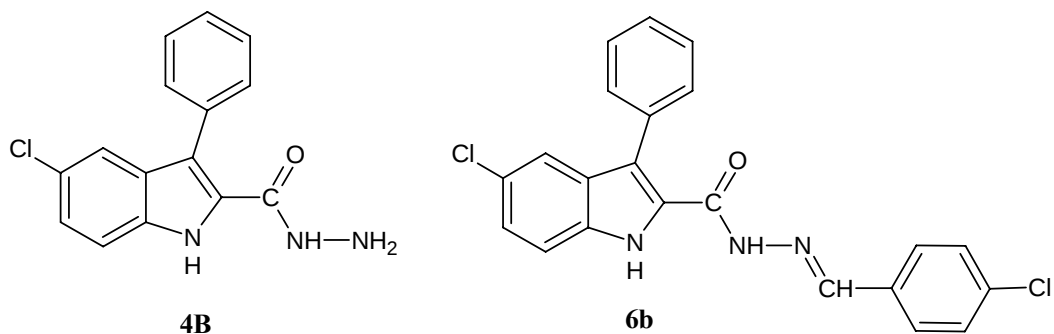
İndol'de de benzer şekilde N-H gerilimi KBr de 3403 cm^{-1} , CCl_4 içinde 3492 cm^{-1} de çıkmaktadır (133).

Hidrazon türevleri **5b** ve **6b**'de benzer durum gözlenmiştir (Tablo 5.8 ve 5.9).



Tablo 5.8. **4A** ve Madde **5b**'nin KBr / CHCl_3 içindeki IR bulguları

Madde	İndol N-H g.b. ve Amid N-H g.b.	C=O g.b.	Şekil
	KBr / CHCl_3	KBr / CHCl_3	
4A	3258 / 3445, 3419	1637 / 1652	4.5 / 4.6
5b	3298 / 3441, 3314	1649 / 1669	4.14 / 4.15

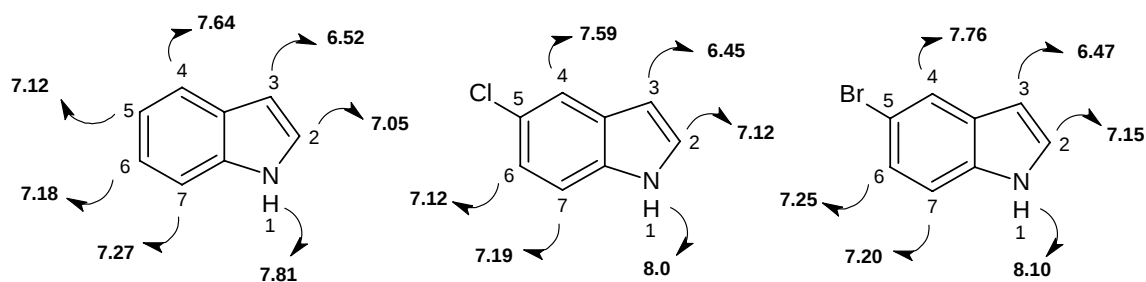


Tablo 5.9. **4B** ve Madde **6b**'nin KBr / CHCl₃ içindeki IR bulguları

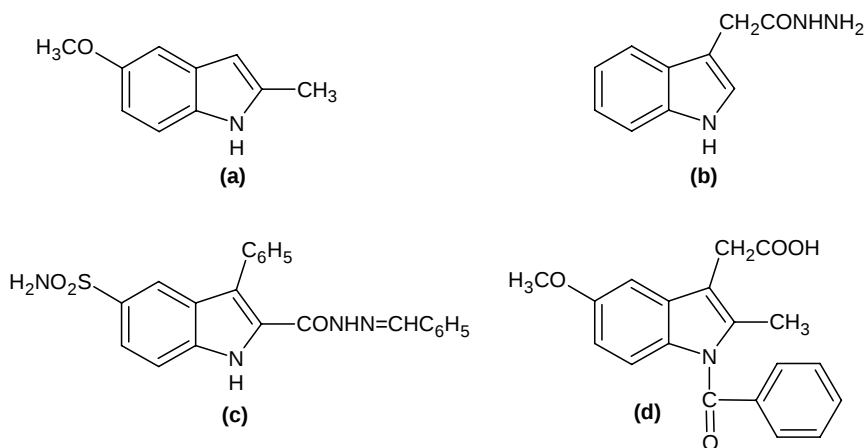
Madde	İndol N-H g.b. ve Amid N-H g.b.	C=O g.b.	Şekil
	KBr / CHCl ₃	KBr / CHCl ₃	
4B	3258 / 3445, 3419	1636 / 1652	4.8 / 4.9
6b	3295 / 3440, 3314	1648 / 1669	4.32 / 4.33

5.3.1.3. ¹H-NMR Verilerinin Tartışması

İndol, 5-kloroindol ve 5-bromoindolün CDCl₃ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında aşağıdaki kimyasal kaymaların gözlendiği kayıtlıdır (133).



4A, **4B**, **5a-e**, **6a-h** maddelerinin NMR spektrumlarını değerlendirebilmek için benzer bileşiklerin NMR spektrumları incelenmiştir (Tablo 5.10).

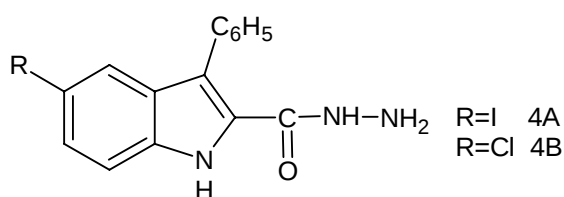


Tablo 5.10. Bazı İndol Türevlerinin H4, H5, H6, H7 ve NH Protonlarının Kimyasal Kayma Değerleri (δ ppm)

Bileşik	NH	H4/H5	H6	H7	Çözücü	Kaynak
a	7.67	6.99	6.58	7.09	CDCl ₃	138
b	10.9	7.58/6.97	7.06	7.34	DMSO-d ₆	138
c	12.19	8.04	7.76	7.65	DMSO-d ₆	17
d	-	6.94	6.67	6.85	CDCl ₃	138

İndol halkasına ait protonların kimyasal kayma değerleri substitüent etkisi ve çözücü polaritesi ile farklılıklar göstermektedir.

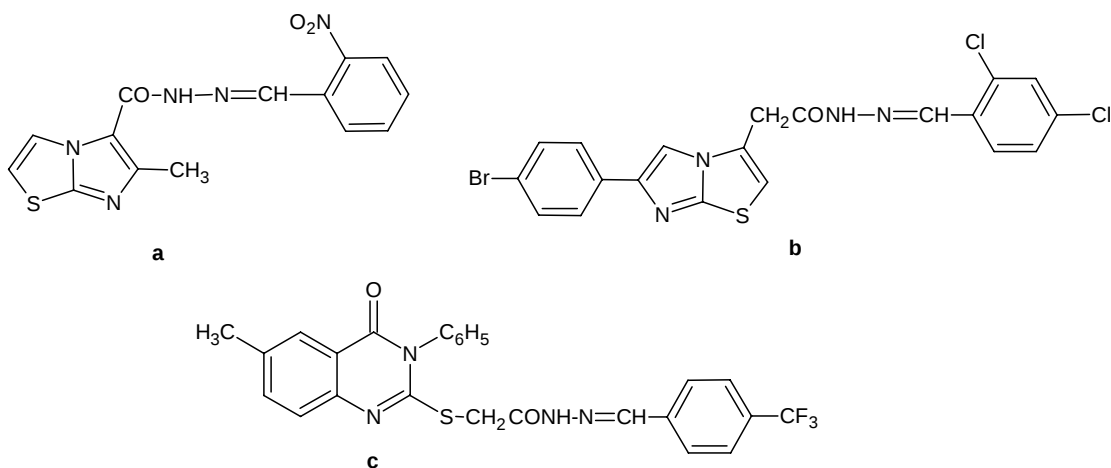
Başlangıç maddeleri **4A** ve **4B** bileşiklerinde indol halkasına ait 4, 6 ve 7 numaralı H ler 5 konumundaki substitüente (I/Cl) bağlı olarak farklı konumlarda gözlenmiştir (Tablo 5.11).



Tablo 5.11. **4A** ve **4B** Bileşiklerinin ¹H-NMR Bulguları

Bileşik	İnd.H4	İnd.H6	İnd.H7	İnd.NH	NH ₂	CONH
4A	7.79 J=1.37Hz	7.46-7.51 (C3-fenil ile birlikte)	7.32	11.89	4.60	8.82
4B	7.45-7.47 (H7 ile birlikte)	7.23	7.45-7.47 (H4 ile birlikte)	11.91	4.48	8.87

4A ve **4B** Bileşiklerinde δ 4.60 ve 4.48 ppm de çıkan NH_2 sinyali **5a-e** ve **6a-h**'de hidrazon oluşumu ile kalkmış, CONH protonu δ 11.38-11.90 ppm arasında, $\text{N}=\text{CH}$ protonu ise δ 8.05-8.54 ppm arasında gözlenmiştir. **5a-e**, **6a-h** bileşiklerindeki ortak grup olan $\text{A-CO-NH-N}=\text{CH-B}$ içeren bazı bileşiklerin CONH ve $\text{N}=\text{CH}$ sinyalleri ile ilgili literatür verileri Tablo 5.12'de verilmiştir. Bulgularımız literatür verileri ile uyumludur.

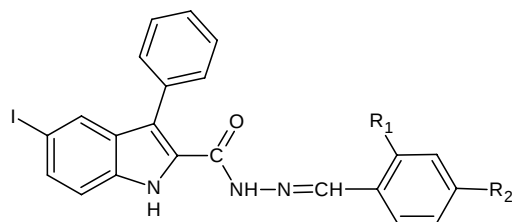


Tablo 5.12. Bazı İndol Türevlerinin $\text{N}=\text{CH}$ ve CONH Protonlarının Kimyasal Kayma Değerleri (δ ppm)

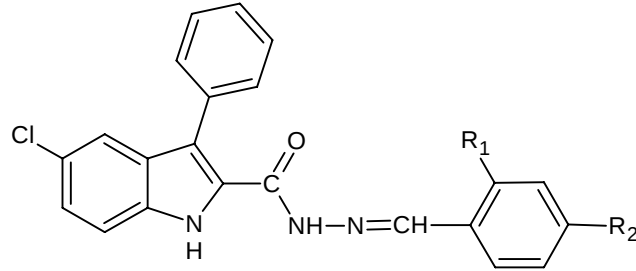
Madde	$\text{N}=\text{CH}$	CONH	Kaynak
a	8.75	11.22	139
b	8.24-8.41	11.73-11.84	140
c	8.12-8.34	11.76	141

5-İyodoindol türevi olan **5a-e**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda indol halkasındaki H4 protonları δ 7.90-7.93 ppm; H6 protonları δ 7.64-7.76 ppm, H7 protonları indol-3- C_6H_5 protonları ile birlikte δ 7.26-7.56 ppm de absorpsiyon yapmaktadır (Bkz. Tablo 5.13).

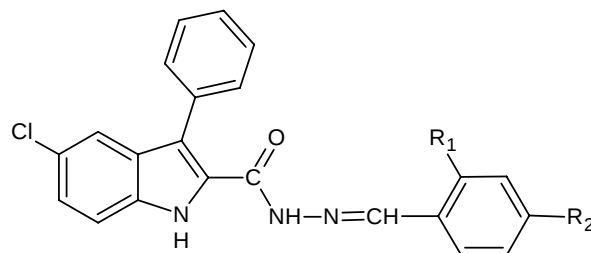
5-Kloroindol türevi olan **6a-c**, **6e**, **6h**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında indol halkasının H4 protonları δ 7.63-7.84 ppm, H7 protonları δ 7.59-7.62 ppm de, singletler halinde gözlenirken H6 protonları ise δ 7.15-7.55 ppm de fenil grubu protonları ile bir arada çıkmıştır. **6f**'de indol halkası protonları δ 7.30-7.62 ppm arasında toplu olarak gözlenmiştir. Bu bulgular benzer bileşikler için belirtilen değerlerle uyum içindedir (Tablo 5.14) (99, 17).

**Tablo 5.13. 5a-e Bileşiklerinin ¹H-NMR Bulguları**

Madde	R ₁	R ₂	Aromatik Protonlar	N=CH	CONH	İndol N-H
5a	H	F	7.26-7.53 (10H, d ve m, H7-ind., (H2,6) ve (H3,5)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.73 (1H, y.s, H6-ind.) 7.90 (1H, s, H4-ind.)	8.06 (1H, s)	11.38 (1H, s)	12.10 (1H, s)
5b	H	Cl	7.36-7.56 (10H, d ve m, H7-ind., (H3,5) ve (H2,6)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.71 (1H, y.s, H6-ind.) 7.92 (1H, s, H4-ind.)	8.08 (1H,s)	11.50 (1H,s)	12.15 (1H,s)
5c	H	Br	7.36-7.55 (8H, d ve m, H7-ind., (H3,5)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.64-7.76 (3H, m, H6-ind., (H2,6)-ald.) 7.92 (1H, s, H4-ind.)	8.05 (1H,s)	11.45 (1H,s)	12.11 (1H,s)
5d	NO ₂	H	7.36-7.56 (8H, d ve m, H7-ind., (H4,5)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.65 (1H, y.s, H6-ind.) 7.78-7.81 (1H, m, H6-ald.) 7.92 (1H, s, H4-ind.) 8.04 (1H, y.s, H3-ald.)	8.52 (1H,s)	11.80 (1H,s)	12.15 (1H,s)
5e	Cl	Cl	7.36-7.56 (8H, d ve m, H7-ind., (H5,6)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.68 (1H, y.s, H6-ind.) 7.93 (1H, s, H4-ind.) 7.98 (1H, s, (H3)-ald.)	8.45 (1H,s)	11.74 (1H,s)	12.12 (1H,s)

**Tablo 5.14. 6a-h** Bileşiklerinin ¹H-NMR Bulguları

Madde	R ₁	R ₂	Aromatik Protonlar	N= <u>CH</u>	CON <u>H</u>	İndol N-H
6a	H	F	7.15-7.31 (4H, m, H6-ind., (H3,5)-ald., 3-C ₆ H ₅ - (H4)-ind.) 7.48-7.55 (6H, m, (H2,6)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.61 (1H, s, H7-ind.) 7.76 (1H, y.s, H4-ind.)	8.10 (1H, y.s)	11.48 (1H, s)	12.18 (1H, s)
6b	H	Cl	7.29-7.36 (4H, m, H6-ind., (H3,5)-ald., 3-C ₆ H ₅ -(H4)-ind.) 7.48-7.55 (6H, m, (H2,6)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.61 (1H, s, H7-ind.) 7.72 (1H, y.s, H4-ind.)	8.09 (1H,y.s)	11.53 (1H,s)	12.18 (1H,s)
6c	H	Br	7.28-7.35 (4H, m, H6-ind., (H3,5)-ald., 3-C ₆ H ₅ -(H4)-ind.) 7.46-7.53 (6H, m, (H2,6)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.59 (1H, s, H7-ind.) 7.63 (1H, s, H4-ind.)	8.06 (1H,s)	11.48 (1H,s)	12.14 (1H,s)
6d	NO ₂	H	7.30-7.55 (8H, d ve m, , H6-ind., (H4,5)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.62-7.81 (3H, m, H7, H4-ind., H6-ald.) 8.07 (1H, y.s, H3-ald.)	8.54 (1H,s)	11.90 (1H,s)	12.19 (1H,s)

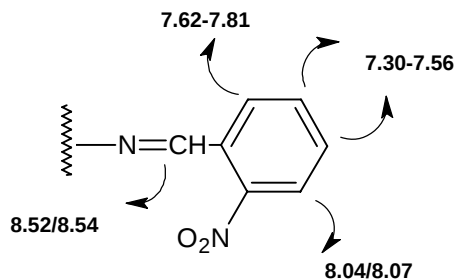


Tablo 5.14'ün devamı

Madde	R ₁	R ₂	Aromatik Protonlar	N= <u>CH</u>	CON <u>H</u>	İndol N-H
6e	Cl	Cl	7.30-7.36 (3H, m, H6-ind., (H5,6)-ald.) 7.48-7.55 (5H, m, 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.62 (1H, s, H7-ind.) 7.71 (1H, s, H4-ind.) 8.00 (1H, s, H3-ald.)	8.47 (1H,s)	11.81 (1H,s)	12.19 (1H,s)
6f	H	CF ₃	7.30-7.62 (8H, m, H4,H6,H7, 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.81 (2H, s, (H2,6)-ald.) 7.91 (2H, s, (H3,5)-ald.)	8.18 (1H,s)	11.70 (1H,s)	12.15 (1H,s)
6g	H	CN	7.30-7.55 (6H, m, H6-ind., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.61 (1H, s, H7-ind.) 7.89 (5H, y.s, H4-ind., (H2,6) ve (H3,5)-ald.)	8.15 (1H,s)	11.72 (1H,s)	12.19 (1H,s)
6h	H	COOCH ₃	7.30-7.55 (8H, m, H6-ind., (H2,6)-ald., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.61 (1H, s, H7-ind.) 7.84 (1H, s, H4-ind.) 8.01 (2H, s, (H3,5)-ald.)	8.15 (1H,s)	11.80 (1H,s)	12.20 (1H,s)

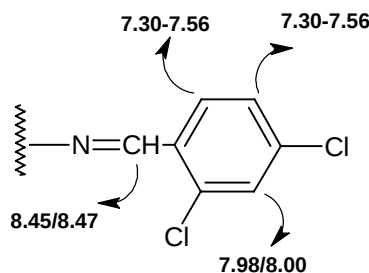
4A ve **4B**'nin aldehidlerle reaksiyonlarından kazanılan **5a-e** ve **6a-h** bileşiklerinde aldehid artığına ait protonlar, taşıdıkları süstitüente bağlı olarak **5a-c** ve **6a,b,f** bileşiklerinde 3-fenil protonları ile beraber gözlenmiştir.

2-Nitrobenzaldehyd'den kazanılan **5d** ve **6d** de hidrazon fenil grubunun 4,5 konumundaki protonlar δ 7.30-7.56 ppm de, 6 konumundaki proton δ 7.62-7.81 ppm de, 3 konumundaki proton ise δ 8.04 ve 8.07 ppm de gözlenmiştir.



5d / 6d

2,4-Diklorobenzaldehyd'den kazanılan **5e** ve **6e** de hidrazon fenil grubuna ait protonların sinyalleri aşağıda gösterilmiştir.



5e / 6e

4-Siyanobenzaldehyd'den oluşan **6g** de aldehid grubuna ait protonlar δ 7.89 ppm de yaygın singlet olarak indol H4 ile birlikte çıkmıştır. 4-metoksikarbonil süstitüenti taşıyan **6h** de aldehid fenil grubunun H2,6'ları δ 7.30-7.55 ppm de indol-3-fenil ve indol H6 ile birlikte gözlenirken, H3,5'leri δ 8.01 ppm de; OCH₃ grubu protonları ise δ 3.86 ppm de gözlenmiştir.

6h nin D₂O ilavesi ile alınan NMR spektrumunda CONH ve indol NH grubuna ait sinyaller kalkmıştır (Bkz.Şekil 4.53).

Ortak grup olan N=CH grubu **5d,e** ve **6d,e** bileşikleri hariç diğer bileşiklerimizde δ 8.05-8.18 ppm arasında literatür bilgilerine uygun olarak gözlenmiştir (139, 140).

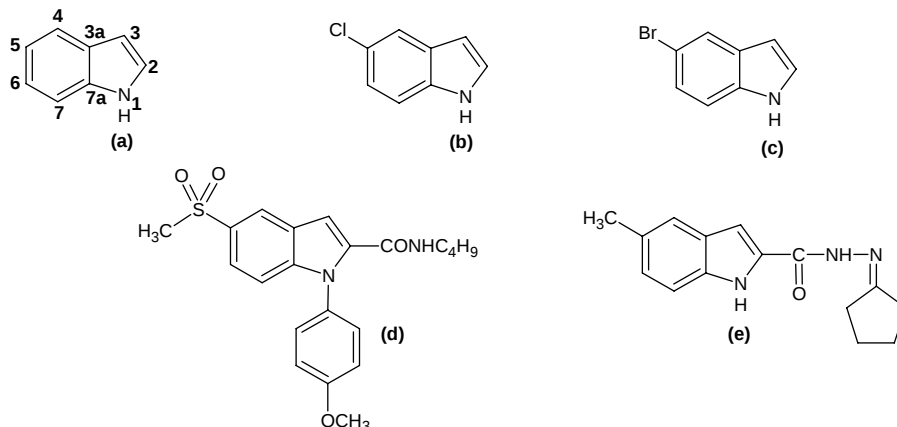
2-Nitro / 2,4-diklorofenilmetilen türevi olan **5d/5e** ve **6d/6e** de N=CH sinyali süstitüentlerin etkisiyle δ 8.45-8.54 ppm e kaymıştır.

İndol N-H protonu 2-konumunda karboksamid grubu taşıyan indol türevlerine benzer şekilde δ 12.10-12.20 ppm arasında çıkmaktadır (17).

5.3.1.4. ^{13}C -NMR (APT, HSQC) Verilerinin Tartışması

^1H -NMR bulgularını desteklemek amacıyla örnek olarak seçilen bazı bileşiklerin APT (Attached Proton Test) ve HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) spektrumları incelenmiştir.

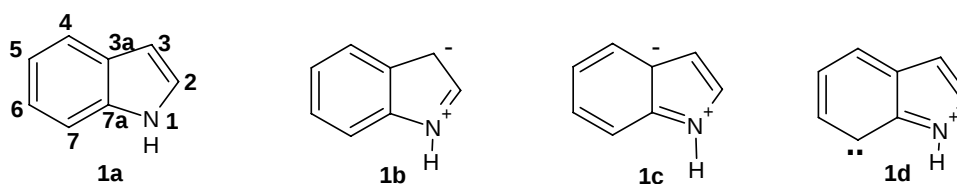
Tez kapsamında sentezlediğimiz indol türevlerine benzer yapıdaki bileşiklerin ^{13}C sinyalleri Tablo 5.15’de verilmiştir.



Tablo 5.15. Bazı İndol Türevlerinin C Atomlarının Kimyasal Kayma Değerleri (δ ppm)

Bileşik	C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	Çözücü	Kaynak
a	125.10	101.10	127.70	120.00	118.80	120.90	111.40	135.90	DMSO- d_6	142
	124.26	102.22	127.73	120.63	121.85	119.74	111.10	135.65	CDCl_3	133
b	125.60	102.20	128.90	122.18	125.32	120.00	112.10	134.10	CDCl_3	133
c	125.42	102.15	129.55	123.11	112.91	124.72	112.46	134.31	CDCl_3	133
d	136.50	107.10	125.90	122.90	133.19	122.30	112.20	141.86	CDCl_3	143
e	125.16	117.56	128.07	119.34	129.65	126.52	111.33	133.68	CDCl_3	144

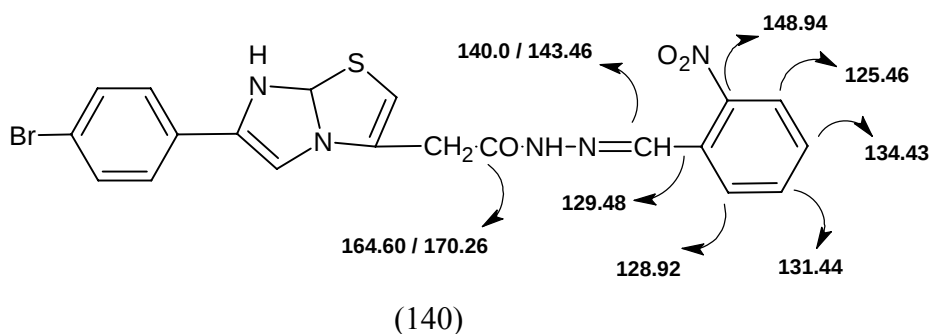
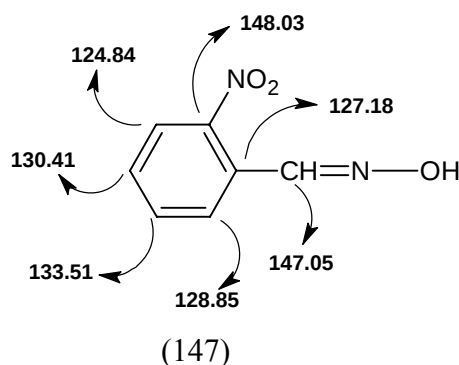
İndol halkasında en önemli gölgeleme etkisi azota göre β konumundaki C3, C3a ve C7’de gözlenir. **5d** bileşiğinde indol halkasında 3-konumu fenil süstitüedir ve bu süstitüentin de etkisi ile C3 δ 118.59 ppm de gözlenmiştir. İndolün mesomer formüllerinden (**1d**) de görüldüğü gibi 7 konumunda elektron yoğunluğunun artmış olması bu konumdaki gölgelenme etkisini de artırır ve C7 sinyalinin yüksek alana kaymasına neden olur (142). C7 sinyalinin konumu süstitüentlerden çok az etkilenir (Tablo 5.15).



5d Bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan HSQC spektrumunda indol grubuna ait C4, C6, C7 karbonları δ 128.92, 132.80 ve 115.56 ppm de gözlenmiştir. İyot'un bağlı olduğu C5 karbonu δ 84.89 ppm de çıkmıştır (Bkz. Şekil 4.23). Halobenzenlerde halojenin cinsine bağlı olarak polarizasyon değişmektedir. Halojenin bağlı olduğu karbonun kimyasal kaymasına yaptığı etki flor için +34.8, klor için +6.3, brom için -5.8, iyot için -34.1 ppm dir (145). 4-İyodo-1-etoksibenzende C4 δ 82.45 ppm de gözlenmiştir (146). İyot bağlı bulunduğu karbondaki ^{13}C sinyalini yukarı alana kaydırmaktadır.

İndol 3-fenil grubuna ait karbonlar C2,6/ δ 127.49; C3,5/ δ 130.30; C4/ δ 129.13 ppm de gözlenmiştir, fakat eşleştikleri protonlar belirlenememiştir.

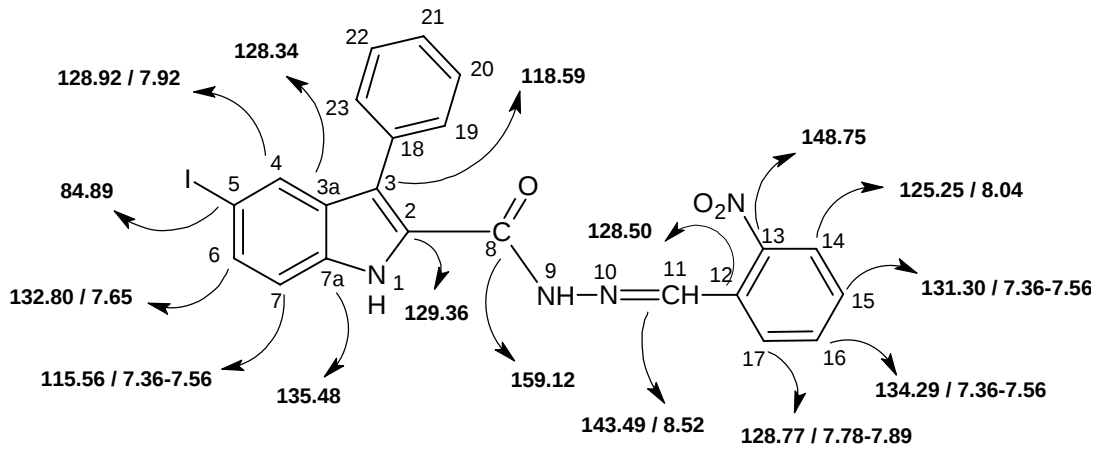
5d bileşiğinde hidrazon fenil grubunun 2-konumunda NO_2 grubu bulunmaktadır. Benzer yapıdaki bileşiklerin fenil halkasına ait ^{13}C değerleri aşağıda görülmektedir.



NO_2 grubunun bağlı olduğu karbon literatür bulgularına uygun olarak δ 148.75 ppm de gözlenmektedir (140, 147, 148). δ 143.49 ppm de gözlenen $\text{N}=\text{CH}$ karbonunun eşleştiği proton ^1H -NMR spektrumunda δ 8.52 ppm de saptanmıştır.

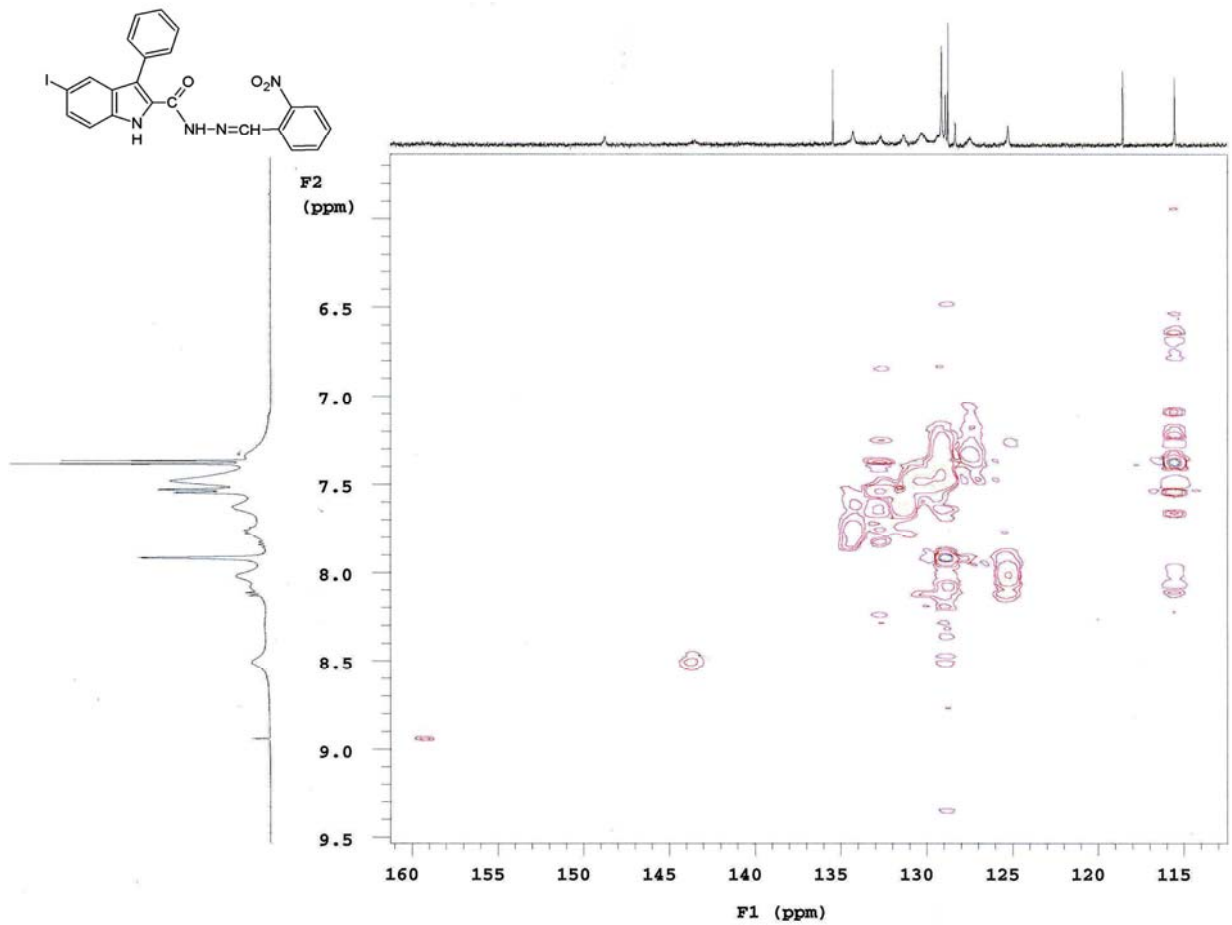
CO-NH grubuna ait C8 sinyali δ 159.12 ppm de, $\text{N}=\text{CH}$ grubuna ait C11 sinyali δ 143.49 ppm de çıkmıştır (Şekil 5.1).

Bu bilgiler doğrultusunda **5d** maddesinin HSQC spektrumunda ^{13}C / ^1H değerlendirmesi Şema 5.1’de verilmiştir.



*Etkileşimleri açık olarak gösterebilmek için bileşik yeniden numaralandırılmıştır.

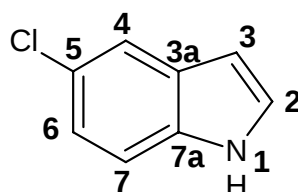
Şema 5.1. **5d** bileşiğinin ^{13}C - ^1H değerlendirmesi (HSQC)*



Şekil 5.1. Madde **5d**’nin δ 110-160 ppm arası HSQC Spektrumu

5-Kloroindol türevi olan **6a**, **6e**'nin DMSO-d₆ içinde alınan HSQC spektrumlarında C5 rezonansını belirlemek amacıyla 5-kloroindolün ¹³C-NMR spektrumu ile ilgili literatür verileri incelenmiştir.

5-Kloroindol'ün C5 karbonuna ait ¹³C rezonansı Chem Draw 8.0.3 programı kullanılarak hesaplanmış ve δ 126.8 ppm olarak bulunmuştur. C5 rezonansı CDCl₃ içinde 125.32 ppm, DMSO içinde δ 127.2 ppm de gözlenmiştir ve hesaplanan değerlerle uyum içindedir (Tablo 5.16). Bu bilgiler doğrultusunda C5 rezonansının **6a** / **6e**'nin DMSO içindeki çözeltisinde δ 127.51 / 127.52 ppm de gözlendiği belirlenmiştir.



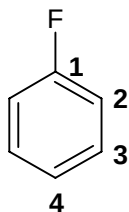
Tablo 5.16. 5-Kloroindol Halkasının Karbon Atomlarının Kimyasal Kayma Değerleri (δ ppm)

	2	3	3a	4	5	6	7	7a	Çözücü
Hesaplanan	124.3	102.4	129.5	121.6	126.8	119.3	112.5	133.6	
Bulunan (143)	125.6	102.2	128.9	122.18	125.32	120.0	112.1	134.1	CDCl ₃
Bulunan (149)	125.6	100.5	128.0	119.7	127.2	122.6	111.1	134.3	DMSO

5-Konumunda klor süstitüe **6a** ve **6e** bileşiklerinde δ 114.70 ve 114.80 sinyalleri C7 olarak değerlendirilmiş, karşı gelen H7'nin δ 7.61 ve 7.62 ppm de sinyal verdiği görülmüştür. ¹³C ve ¹H eşleşmeleri bir arada incelenerek 5-iyodoindol türevlerinde (**5a-e**) indol halkası H4, H6 ve H7 protonlarının kimyasal kayma değerinin H7 < H6 < H4; 5-kloroindol türevlerinde H6 < H7 < H4 şeklinde çıktığı belirlenmiştir

CO-NH grubu literatürdeki verilere uygun olarak δ 158.89 / 158.92 ppm de gözlenmektedir (145). **6a** ve **6e**'de δ 147.0 ve 143.08 ppm de gözlenen N=CH karbonun δ 8.10 ve 8.47 ppm de protonlarla etkileşmektedir. **6a** Bileşiğinde hidrazon fenili ile ilgili NMR bilgileri ¹³C-¹⁹F etkileşimlerinin gözlenmesi ile sağlanmaktadır.

Flor çekirdeğinin spin sayısının $\frac{1}{2}$ olması nedeniyle ^{13}C çekirdeği ile etkileşir. Florobenzen’de ^{13}C - ^{19}F etkileşme değişmezleri (99) ve florobenzenin Cambridge Soft Chem Draw 8.0.3 programı ile hesaplanmış kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir.



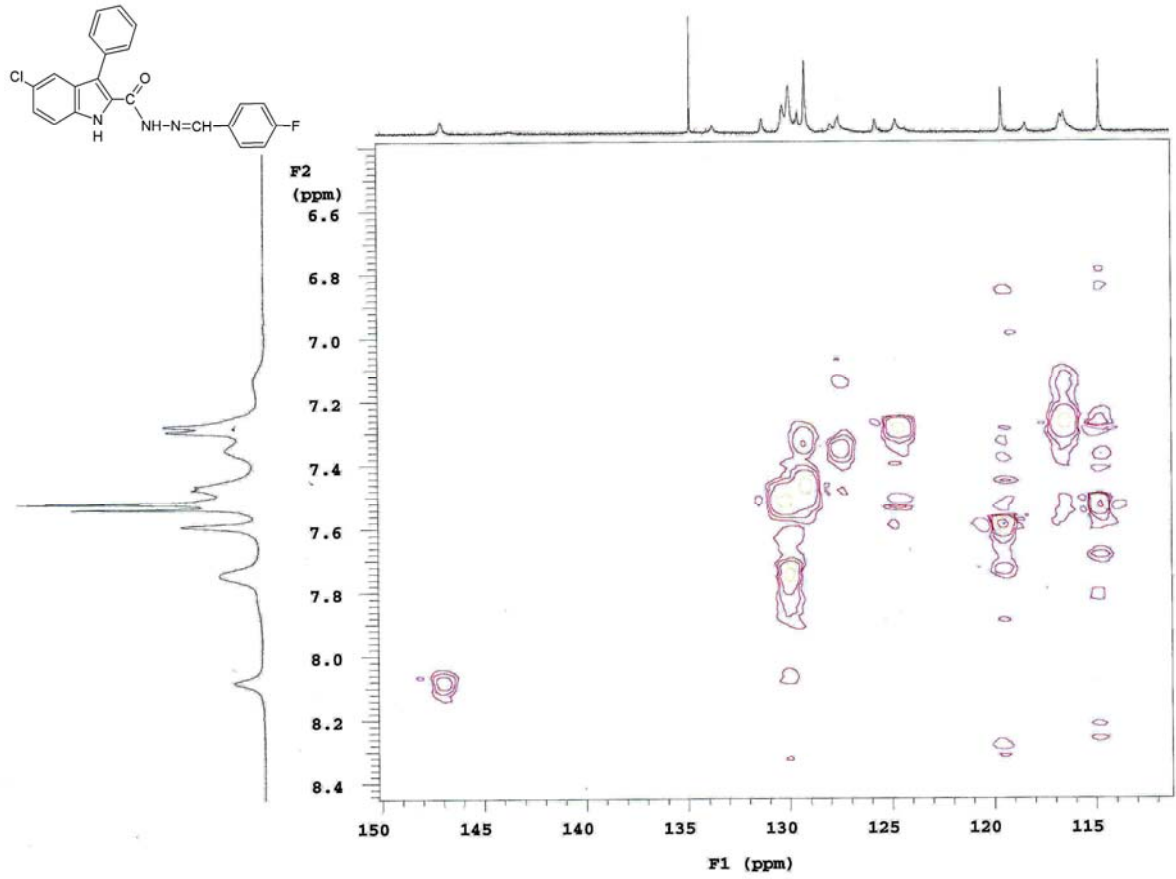
^{13}C - ^{19}F Etkileşme Değişmezleri (99)	^{13}C resonans ppm (Hesaplanan)
$^1J_{\text{CF}} = 245 \text{ Hz}$	$\text{C}_1 = 162.9$
$^2J_{\text{CF}} = 21 \text{ Hz}$	$\text{C}_{2,6} = 115.5$
$^3J_{\text{CF}} = 8 \text{ Hz}$	$\text{C}_{3,5} = 130.4$
$^4J_{\text{CF}} = 3 \text{ Hz}$	$\text{C}_4 = 124.4$

$^{13}\text{C}/^1\text{H}$ etkileşimlerini açıklayabilmek için bileşikler yeniden numaralandırılmıştır.

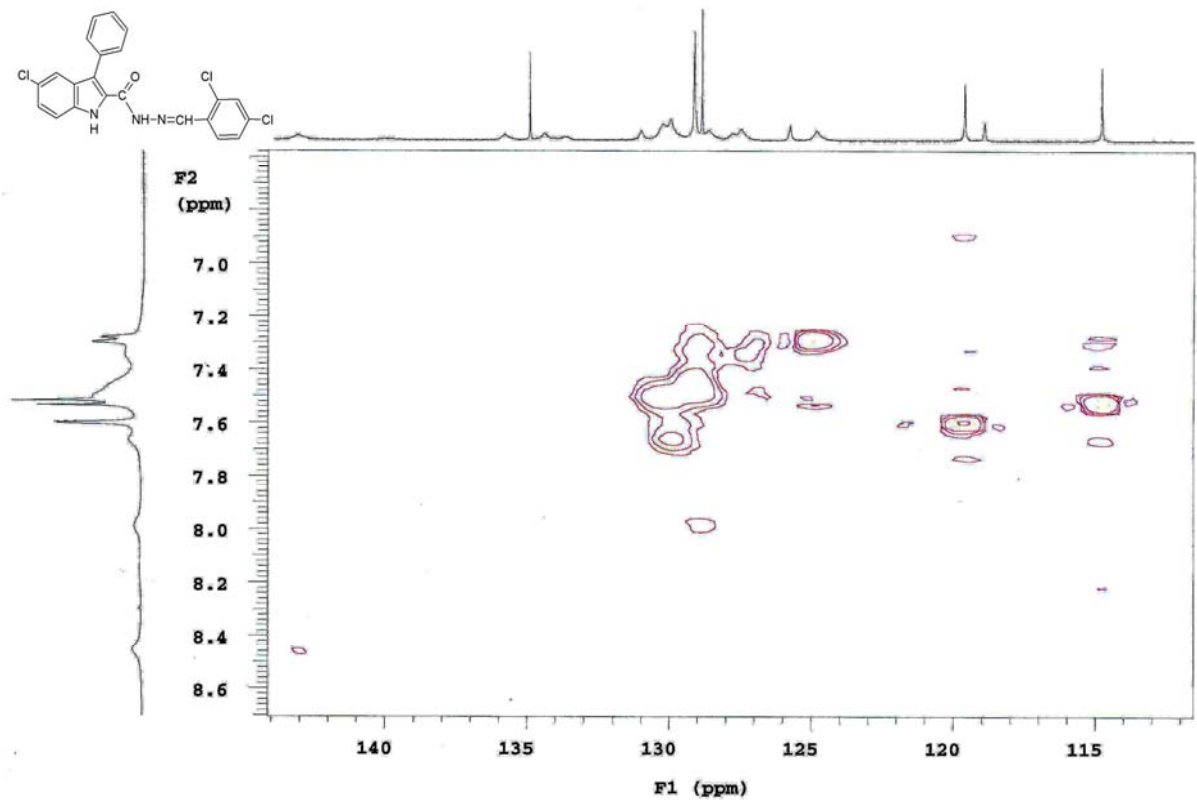
6a’da Hidrazon fenil grubunun F ile etkileşen karbonları $\text{C}_{15} \delta 163.84$ ($J_1=248 \text{ Hz}$); $\text{C}_{13,17} \delta 129.24$ ($J_3=8.01 \text{ Hz}$); $\text{C}_{14,16} \delta 116.57$ ($J_2=16.9 \text{ Hz}$) ppm de gözlenmiştir. ^1H -NMR spektrumunda $\text{C}_{13,17}$ ’nin eşleştiği protonlar $\delta 7.48$ - 7.55 ppm de; $\text{C}_{14,16}$ ’nın eşleştiği protonlar $\delta 7.15$ - 7.31 ppm de çıkmıştır.

6a Bileşiğinde indol-3-fenil karbonları $\text{C}_{18}/ \delta 133.69$, $\text{C}_{19,23}/ \delta 128.27$, $\text{C}_{20,22}/ \delta 130.27$, $\text{C}_{21}/ \delta 129.18 \text{ ppm}$ de gözlenmektedir fakat eşleştikleri protonlar belirlenememiştir (Şekil 5.2).

2,4-Diklorobenzaldehid’den hazırlanan **6e** bileşiğinde indol-3-fenil ($\text{C}_{18,23}$) ve aldehid grubuna ait karbonlar ($\text{C}_{12,17}$) $\delta 128.87$, 129.14 , 129.97 , 130.22 , 133.66 , 134.93 , 135.78 ve 139.96 ppm de gözlenmektedir, eşleştikleri protonlar ayrı ayrı belirlenememiştir (Şekil 5.3).

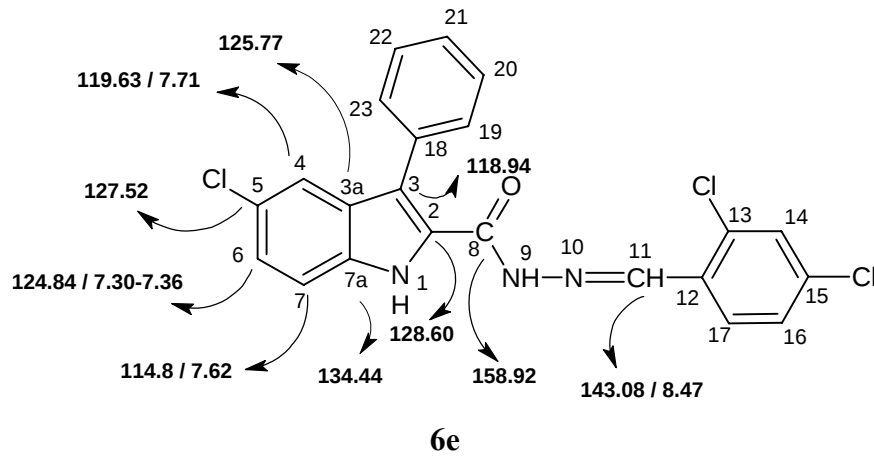
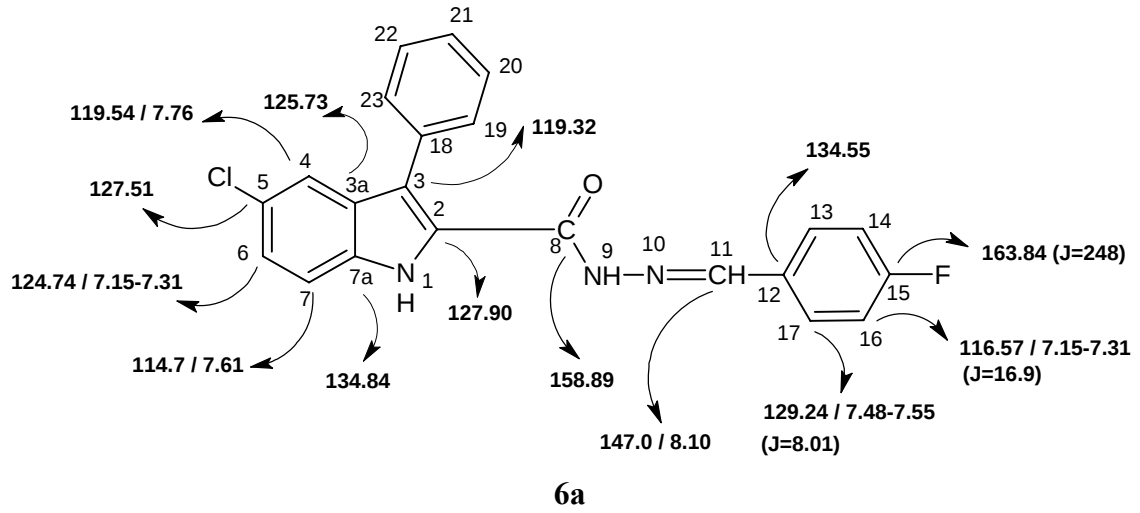


Şekil 5.2. Madde 6a'nın δ 110-150 ppm arası HSQC spektrumu



Şekil 5.3. Madde 6e'nin δ 110-150 ppm arası HSQC spektrumu

^{13}C - ^1H etkileşimleri **6a** ve **6e** bileşiklerinin formülleri üzerinde Şema 5.2’de gösterilmiştir.



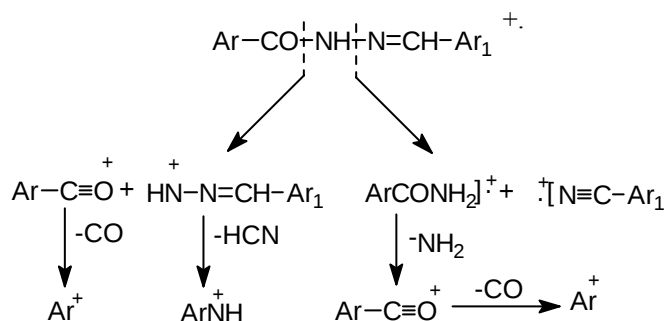
Şema 5.2. **6a** ve **6e** bileşiklerinin ^{13}C - ^1H değerlendirilmesi (HSQC)

5.3.1.5. Kütle Verilerinin Tartışması

5a-e ve **6a-h** bileşiklerinin molekül ağırlıklarının doğrulanması için, “atmosfer basıncında kimyasal iyonlaştırma” (Atmospheric Pressure Chemical Ionization = APCI pozitif kütle iyon) yöntemi ile kütle spektrumları alınmış; spektrumlarda uygulanan yöntem gereği izlenen M^+ ve MH^+ pikleri, bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrulamıştır.

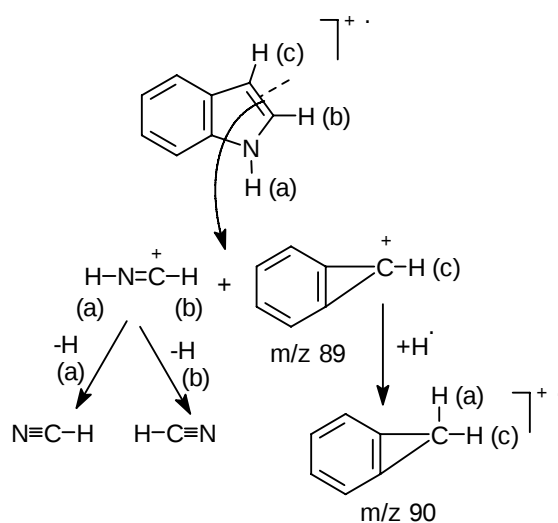
Literatürde hidrazon, indol ve siklik keton yapıları ile ilgili kütle çalışmaları elektron çarpıtma (Electron Impact = EI) yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Yüksek enerjili bir iyonizasyon yöntemi olan EI’da izlenen ileri parçalanmaların tümü bu çalışmada kullanılan APCI⁺ yönteminde izlenmese bile, iki yöntemde benzer bağ kırılmaları sonucu oluşmuş parçalara rastlanmaktadır ve bu nedenle literatürde yer alan hidrazid hidrazonlar, indol ve siklik ketonlar ile ilgili kütle çalışmaları aşağıda özetlenmektedir.

Hidrazid hidrazon yapısı taşıyan bileşiklerin literatürde yer alan çalışmaları incelendiğinde Kingston ve ark. EI spektrumlarında başlıca bölünmelerin hidrazon CO-NH ve NH-N bağlarının kırılması sonucu gerçekleştiğini bildirmişlerdir (150).



Ergenç ve ark. (17), Gürsoy ve ark. (151,152) hidrazid-hidrazon yapısını taşıyan pek çok bileşiğe ait parçalanma yolunun yukarıdaki şemaya göre yürüdüğünü ve oluşan $(R)\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{O}^+$ iyonunun temel pik olarak ya da yüksek bağıl bollukta gözlemlendiğini bildirmişlerdir

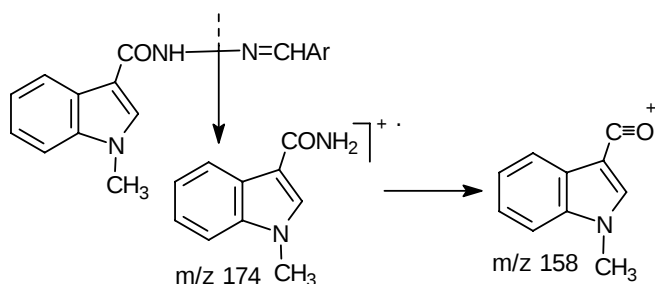
Powers indol çekirdeği ile ilgili kütle çalışmasında temel pikin moleküler iyon (m/z 117) olduğunu ve bunun HCN ve CH_2N kaybetmesinden m/z 90 ve m/z 89 parçalarının oluştuğunu bildirmektedir. İndol halkasının ileri parçalanma ürününün C_5H_3^+ kapalı formülü ile verdiği m/z 63 parçası olduğunu ve bu parçalanmada H(c)’nin molekülde kaldığını döteryumla yaptığı çalışmaya dayanarak savunmaktadır (153).



Powers EI yöntemiyle 3-fenilindol'ün kütle parçalanmasını da incelemiş ve moleküler iyonun temel pik olduğunu, bunun HCN, CH_2N , $CH_2NC_2H_2$, C_7H_5N gibi parçalar attığını bildirmiştir.

Aynı araştırmacı indol-2-karboksamid'de moleküler iyon pikinin dışında yapıdan NH_2 , NH_3 ve H_2O atıldığını kayıt etmiştir.

Monge Vega ve ark. 3-indolkarbohidrazid hidrazonlarının en önemli parçalanma yolunun N-N bağının kopması ile olduğunu bildirmektedirler (154).



EI yöntemine göre çok daha düşük enerjili olan APCI yönteminde bileşiklerimizde moleküler iyon piki M^+/MH^+ pikleri gözlenmiştir.

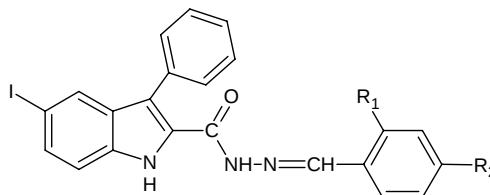
5a-e bileşiklerinde parçalanma yollarından biri karboksamid CO-NH bağının parçalanarak **5a-e** için ortak olan m/z 346 iyonunun oluşmasıdır.

Diğer bir parçalanma yolu ise bileşiklerden **5d** hariç tümünde temel piki oluşturan m/z 79 parçasının ayrılmasıdır. Oluşan iyonda $[M-79]$ CONH-N bağında N-N bağının kopması ile **5a-e** bileşiklerinde çeşitli bağl bolluklarda (%12.9-%46.6) m/z 282 parçası gözlenmektedir (Şema 5.3 ve Tablo 5.17).

5d Bileşiğinde moleküler iyon piki temel piktir.

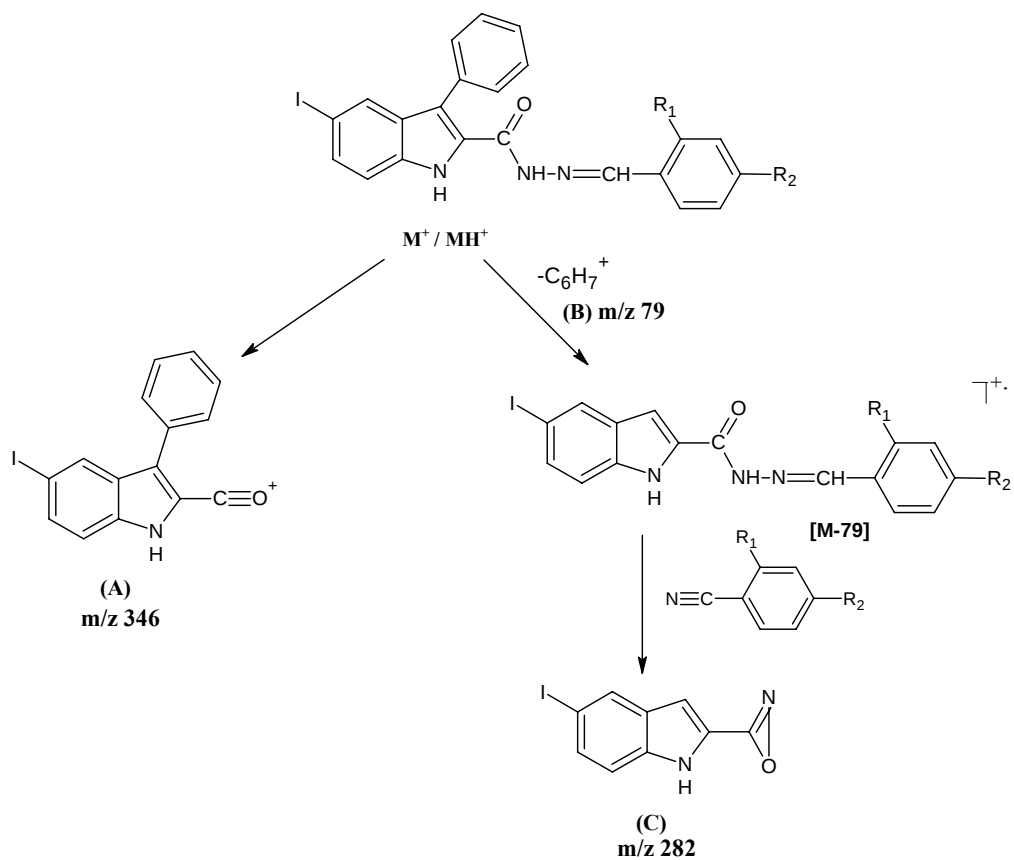
Benziliden artığına bromo içeren **5c** bileşiğinde M^+ ve $(M+2)^+$ pikleri 1/1 bağıl bolluk oranında gözlenmektedir (155).

2,4-Dikloro türevi olan **5e**'de M , $M+2$ ve $M+4$ pikleri literatür bulgularına uygun olarak sırasıyla %54.2, %38.5 ve %8.7 bağıl bolluklarda gözlenmiştir (155).



Tablo 5.17. 5a-e Bileşiklerinin kütle parçaları ve bağıl bollukları

Madde	R ₁	R ₂	MH ⁺	A	B	C
5a	H	F	483.9 (11.1)	345.9 (0.8)	79.1 (100)	282.3 (46.6)
5b	H	Cl	499.9 / 501.9 (45.6 / 16.)	345.9 (4.2)	79.1 (100)	282.2 (34.1)
5c	H	Br	543.85/545.8 (42.0/43.0)	345.9 (2.6)	79.1 (100)	282.2 (27.6)
5d	NO ₂	H	510.9 (100)	345.9 (11.3)	79.1 (84.4)	282.3 (12.9)
5e	Cl	Cl	533.9 / 535.9 (54.2 / 38.5)	345.9 (3.8)	79.1 (100)	283.3 (29.4)



Şema 5.3. 5a-e Bileşiklerinin ortak kütle parçalanma yolları (APCI+)

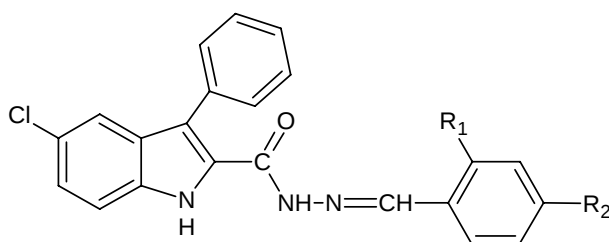
5-Kloroindol-2-karbohidrazid hidrazon yapısındaki **6a-h** bileşiklerinde **6f** dışındaki tüm bileşiklerde m/z 79 piki temel piktir.

Karbohidrazid hidrazonlarda N=CH bağı kırılarak **6a-h** için ortak olan m/z 286 parçasını oluşturmuştur.

6f Bileşiğinde moleküler iyon piki temel piktir.

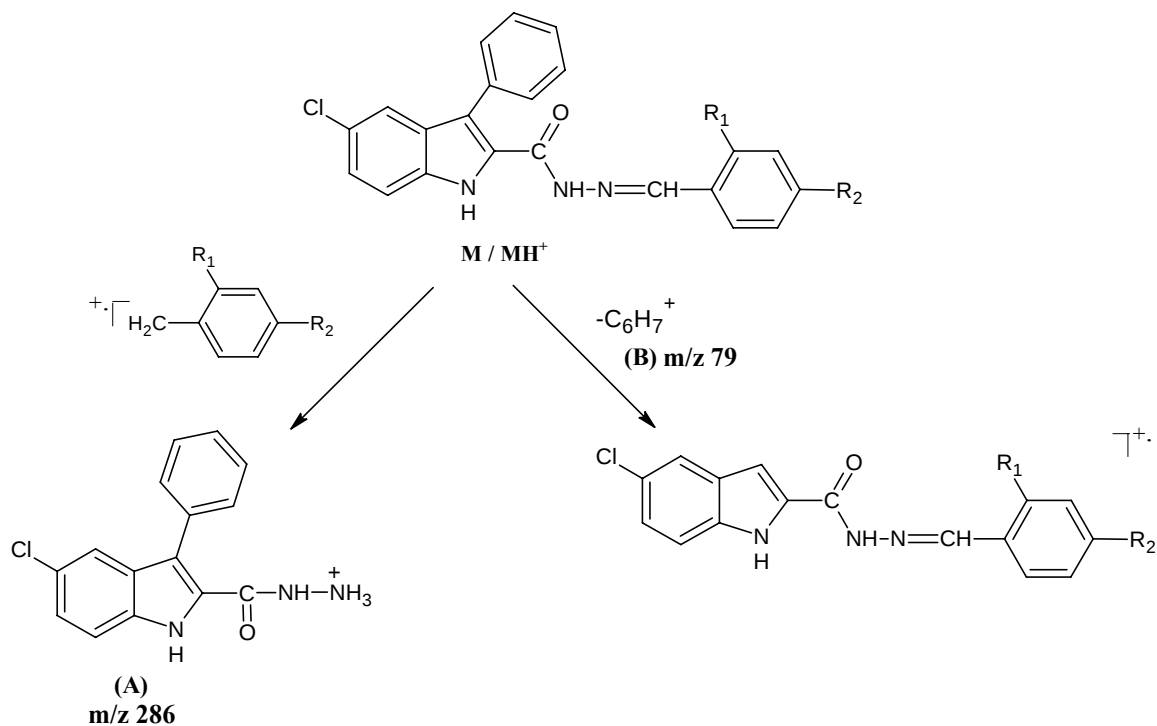
5-Kloro türevi olan **6a**, **6d**, **6f-h** bileşiklerinde moleküler iyon pikleri M ve M+2 klor atomunun 35 ve 37 isotoplarının bağıl bolluklarından kaynaklanan 3:1 bağıl bolluk oranında gözlenmektedir (155).

4-Kloro türevi olan **6b**'de M, M+2 ve M+4 pikleri literatür bulgularına uygun olarak sırasıyla %15.4, %11.3 ve %1.6 bağıl bolluklarda; 2,4-Dikloro türevi olan **6e**'de ise M, M+2, M+4 ve M+6 pikleri literatür bulgularına uygun olarak sırasıyla %9.3, %8.2, %3.6 ve %0.1 bağıl bolluklarda gözlenmiştir (Şema 5.4 ve Tablo 5.18) (155).



Tablo 5.18. 6a-h Bileşiklerinin kütle parçaları ve bağıl bollukları

Madde	R ₁	R ₂	MH ⁺	A	B
6a	H	F	392.1 / 394.1 (32.6 / 11.1)	286.3 (11.2)	79.2 (100)
6b	H	Cl	408.0 / 410.0 (15.4 / 11.3)	286.3 (2.1)	79.2 (100)
6d	NO ₂	H	419.0 / 421.0 (7.9 / 2.9)	-	79.2 (100)
6e	Cl	Cl	442.0 / 444.0 (9.3 / 8.2)	286.3 (6.9)	79.2 (100)
6f	H	CF ₃	442.0 / 444.0 (100 / 33.8)	286.3 (16.2)	79.2 (86.2)
6g	H	CN	399.0 / 401.0 (12.1 / 4.4)	286.3 (11.3)	79.2 (100)
6h	H	COOCH ₃	432.1 / 434.1 (46.9 / 17.6)	286.3 (4.5)	79.2 (100)

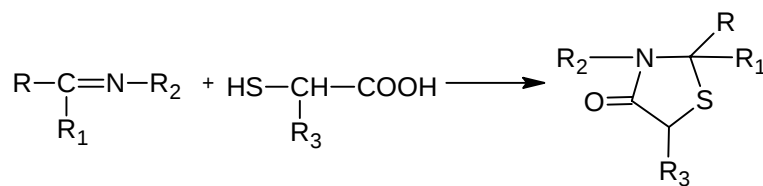


Şema 5.4. 6a-h Bileşiklerinin ortak kütle parçalanma yolları (APCI+)

5.4. 3-Fenil-5-iyodo/kloro-N-[4-okso-2-substitüefenil-1,3-tiyazolidin-3-il]-1H-indol-2-karboksamidler (7a-e; 8a-h)

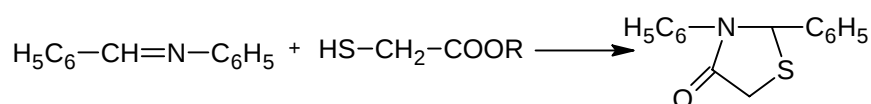
Çalışmamızın bu bölümünde 5-kloro/iyodo-3-fenil-1H-indol-2-karbohidrazid hidrazonlar (**5a-e**, **6a-h**) yapısındaki bileşikleri merkaptasetik asitle reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon yapısındaki **7a-e**, **8a-h** bileşiklerini elde edilmiştir.

2-Alkil/aril süstitüe 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin sentezinde en fazla kullanılan yöntem aldehid ya da ketonlarla oluşturulan imin yapısındaki bileşiklere merkaptalkanoik asid veya türevlerinin katımıdır.



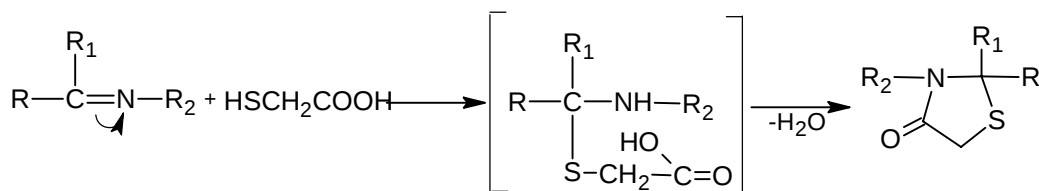
1947 yılında Erlenmeyer ve Oberlin tüberklostatik bileşikler elde etmek amacıyla benzilidenanilin ve merkaptasetik asidi etanollü ortamda ısıtmışlar ve katım reaksiyonunun %0.1 den daha az verimle sonuçlandığını saptamışlardır. Reaksiyonu susuz eterli ortamda yürüttükleri zaman verim %60 a ulaşmıştır. Aromatik primer amin, aldehid ve merkaptasetik asidi birlikte etkileştirdiklerinde ise %38 lik verimle 2,3-difenil-4-tiyazolidinonu kazanmışlardır (31).

Aynı yıl Surrey Schiff bazları ve merkaptasetik asidin çeşitli çözücüler içindeki reaksiyonlarını incelemiş ve oluşan suyun devamlı ortamdan uzaklaştırılmasının en iyi sonucu verdiğini saptamıştır. Bazı reaksiyonlarda Schiff bazını da aynı çözücü içinde hazırlamış, reaksiyon ortamında hesaplanan miktarda su ayrıldıktan sonra, merkaptasetik asid ilave ederek reaksiyonu sürdürmüştür. Araştırmacı 2,3-difenil-4-tiyazolidinonun sentezi için değişik reaksiyon koşullarını incelemiştir.

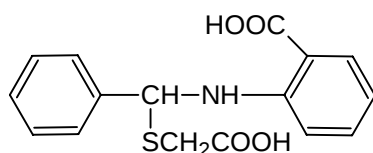


4-tiyazolidinon veriminin oda ısısında, çözücüsüz çalışıldığında %35; alkol veya glasiyel asetik asid içinde %12; Skellysolve E (oktan karışımı) içinde ise %8 olduğunu bildirmiştir (32, 33).

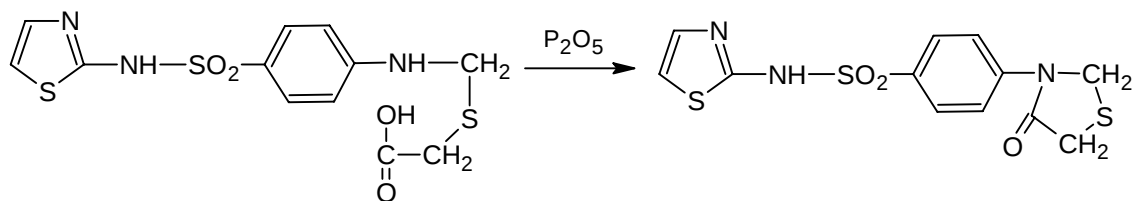
İmin yapısındaki bileşiklerle merkaptalkanoik asid veya türevleri arasındaki reaksiyonda tiyol grubunun azometin karbonuna, hidrojenin azota katımından sonra, su çıkışı ile halka kapanması gerçekleşir (34).



Azot atomunun bazikliği arttıkça reaksiyon hızı artar (36). Surrey asiklik katım ürününü (ara ürünü) izole etmiştir (32).

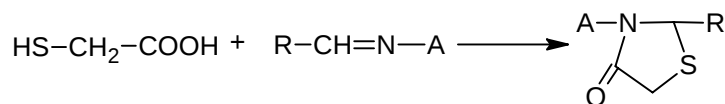


Erlenmeyer ve Oberlin de ara ürünü fosfor pentoksit ile ısıtarak 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır (31).



Reaksiyona giren bileşiklerdeki elektrofilik ve nükleofilik süstitüentler, imin bağındaki karbonun pozitif karakterinde ve azotun negatif karakterinde değişikliğe neden olurlar, reaksiyon hızını ve verimi etkilerler (36).

Tierney merkptoasetik asidin N-benzilidenanilinler yanında farklı iminlerle reaksiyonunu incelediği çalışmasında R'nin metil, n-heptil; A'nın fenil olduğu bileşiklerde reaksiyonun yürümediğini, A'nın alkil ya da sikloheksil grubu olması halinde reaksiyon ürününün birkaç saniye içinde oluştuğunu bildirmektedir. Bu durumu alkil artığının azottaki ortaklanmamış elektron çiftinin kullanılabilirliğini ve buna bağlı olarak iminin bazikliğini arttırmasına bağlamaktadır (156).



4-Tiyazolidinon türevlerinde halka azotunu amonyak, amonyum karbonat ya da asetat, hidroksilamin, süstitue amin, süstitue hidrazin ve hidrazid, semikarbazid, tiyosemikarbazid türevleri sağlamaktadır.

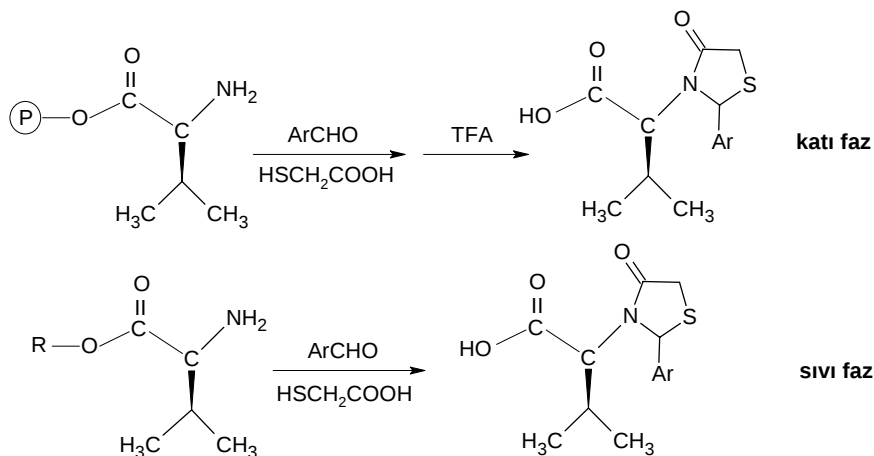
Reaksiyon 2 ayrı yöntemle yürütülebilir. Birinci yöntem iki aşamalıdır. İmin fonksiyonel grubunu taşıyan bileşik izole edildikten sonra, merkptoalkanoik asitle etkileştirilir. İkinci yöntem tek aşamalıdır, primer amin ve karbonil gruplarını taşıyan bileşiklerden oluşan imin türevleri izole edilmeden aynı ortama merkptoalkanoik asid türevlerinin katılması ile reaksiyon gerçekleştirilmiştir (62, 75, 157-160).

Reaksiyon çözücüsü olarak benzen, toluen, tetrahidrofuran, eter kullanılmakta ortamda oluşan su, su çekici ajanlar, çinko klorür, fosforik asid, sodyum sülfat ya da azeotrop oluşturularak Dean-Stark su tuzağı yardımıyla ortamdan uzaklaştırılmaktadır (58, 79, 158, 161-163).

Bazı reaksiyonlarda p-toluensülfonik asid katalizör olarak kullanılmaktadır (164).

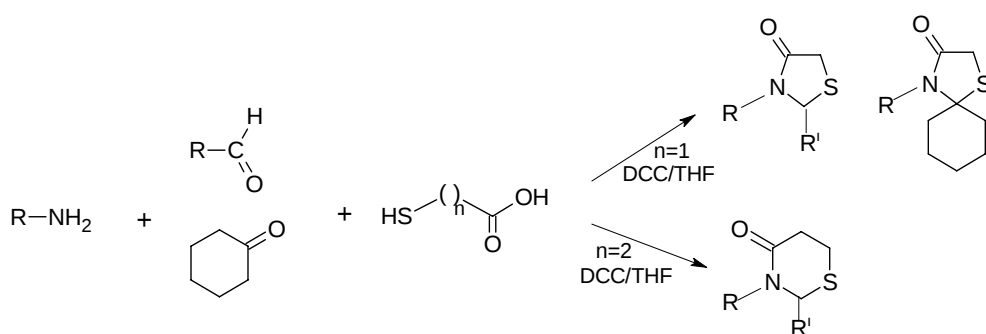
1995 yılında Holmes ve ark. aminoasidler, aromatik aldehydler ve α / β -merkptoalkanoik asidlerin reaksiyonundan sıvı fazda veya katı fazda 4-tiyazolidinon sentezini gerçekleştirmişlerdir.

Sıvı fazda amino asid esteri, aldehid ve merkptoalkanoik asidi 1:2:3 mol oranında benzenli ortamda (suyu azeotrop oluşturarak uzaklaştırarak) ısıtmışlardır.

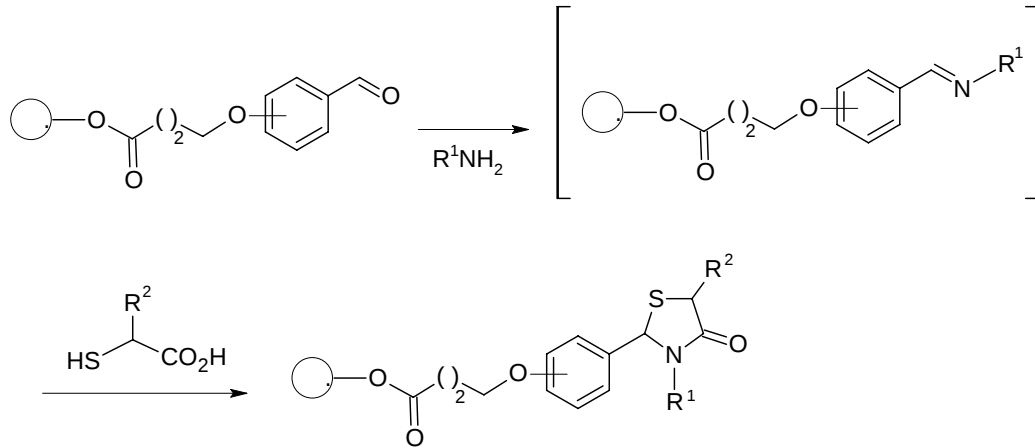


Araştırmacılar 4-tiyazolidinonlar açısından sıvı ya da katı fazda verimin kıyaslanabilir olduğunu, ancak katı fazda sentezle kazanılan bileşiklerin yüksek saflıkta oluştuğunu bildirmişlerdir (165).

2002 yılında Srivastava ve ark. uzun zincirli aminler ve amino asid esterlerini THF' lı ortamda aldehid ya da ketonlar ve merkptoalkanoik asidler beraberliğinde, disikloheksilkarbodiimid ilavesi ile soğukta, aynı reaksiyon kabında etkileştirerek 4-tiyazolidinon ve 4-metatiyazanonları yüksek verimle kazanmışlardır (166).

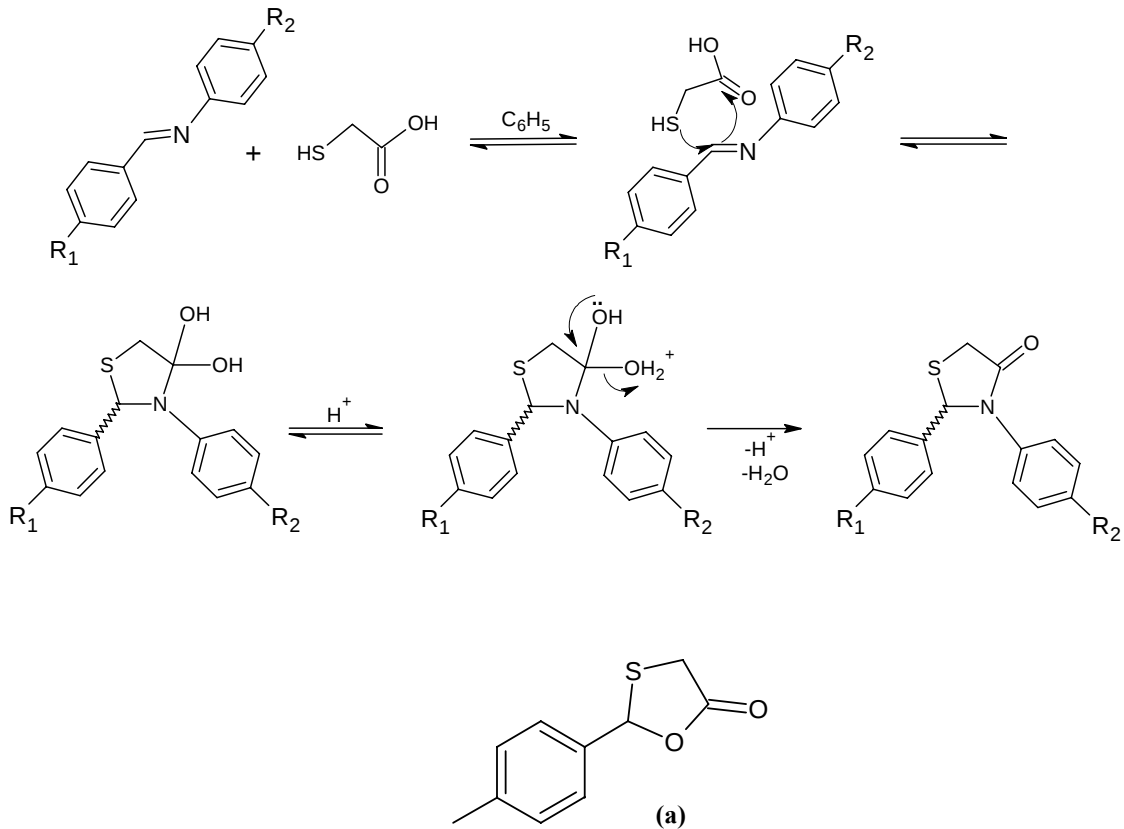


2003 yılında Fragala-Dubreuil ve Bazureau iyonik sıvılar kullanarak mikrodalga etkisi ile 4-tiyazolidinonların sentezini gerçekleştirmişler; bu yöntemin reaksiyon süresini kısalttığını ve ürün saflığını arttırdığını bildirmişlerdir (87).



2004 yılında Bolognese ve ark. tiyazolidin-4-on oluşumunun mekanizmasını ve reaksiyonda ısıtma veya mikrodalga uygulaması ile verimin değişimini incelemişlerdir. Araştırmacılar mikrodalga uygulaması ile reaksiyon süresinin kısaldığını ve ürün saflığının arttığını bildirmektedirler (167).

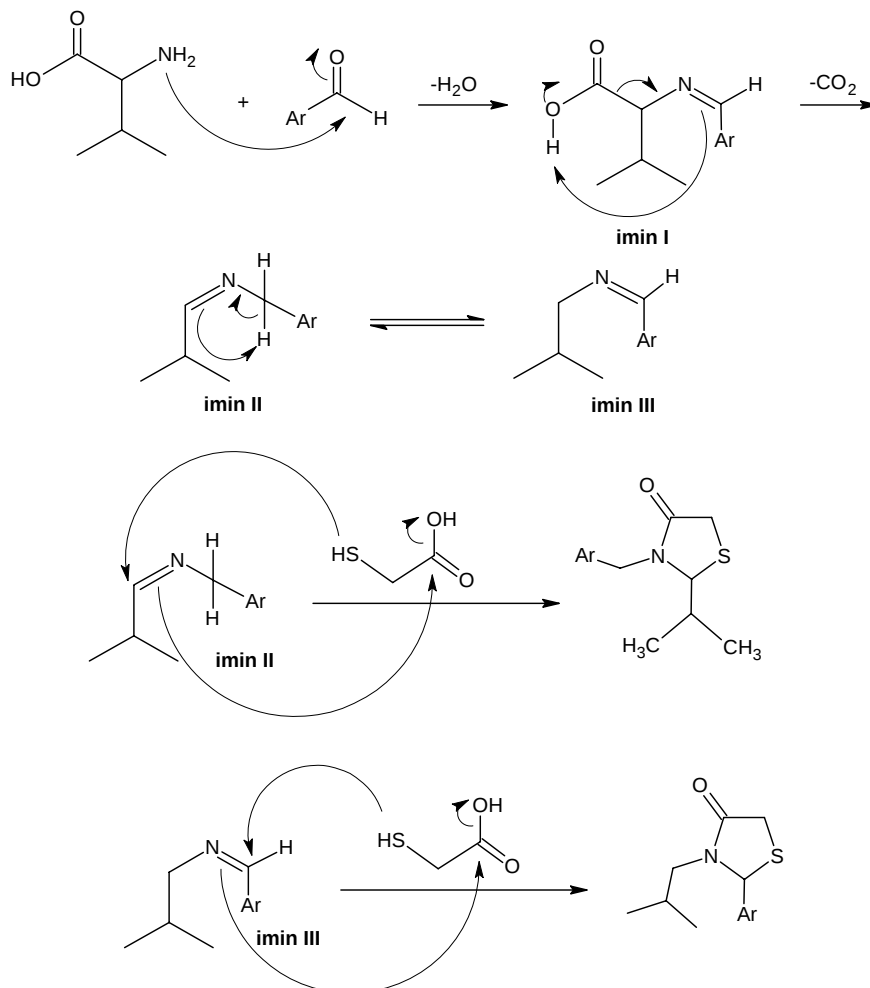
Araştırmacılar reaksiyon için aşağıdaki mekanizmayı önermişlerdir. Reaksiyon hidrazon grubuna merkaptasetik asidin nükleofilik katımı ile gerçekleşir.



60° C' de merkapt alkanolik asidin hızlı ilavesiyle oksatiyolan yapısının (a) oluştuğunu gözlemişlerdir. Araştırmacılar uzun reaksiyon süresini ve düşük verimi ara ürün oluşmasına bağlamışlardır

Cunico ve ark. 2007 yılında valin, arenaldehidler ve merkaptosetikasidin reaksiyonunda oluşan izomerler için aşağıdaki mekanizmayı önermişlerdir (168).

Başlangıçta valin ve aren aldehitten imin 1 oluşur ve bu ısı ile dekarboksile olarak imin 2 ve imin 3'e dönüşür. Sonuçta merkaptosetik asitle reaksiyonunda tiyazolidinon türevinin 2 ve 3 konumunda farklı süstitüent içeren izomerler oluşur.

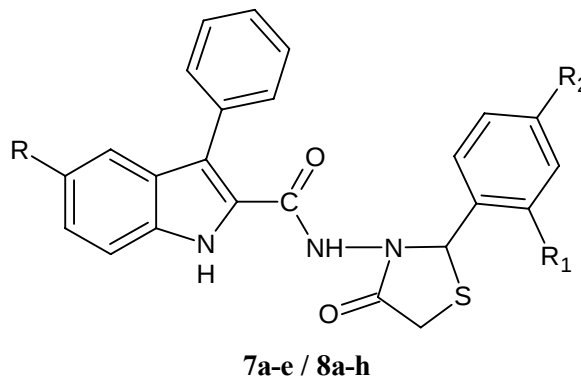


Tez kapsamındaki **7a-e** ve **8a-h** bileşikleri literatürde yer alan yöntem kullanılarak elde edilmişlerdir. Bu yöntemde göre 3-fenil-5-iyodo/kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (**4A/4B**), uygun aldehid türevleri ile susuz etanollü ortamda reaksiyonundan kazanılan ve çalışmanın ilk bölümünde yer alan 3-fenil-5-iyodo/kloro-N'-[4-süstitüe fenilmetilen]-1*H*-indol-2-karbohidrazidlerin (**5a-e**; **6a-h**) merkaptosetik asitle susuz benzenli ortamda Dean Stark su tuzağı kullanarak 6 saat ısıtılması sonucunda elde edilmişlerdir. **7a-e** türevlerinin çözünürlüğü **8a-h** türevlerine göre daha azdır ve genellikle yıkama suretiyle temizlenmişlerdir.

5.4.1. Spektral Verilerin Tartışması

5.4.1.1. UV Verilerin Tartışması

7a-e ve **8a-h** Numaralı bileşiklerin UV spektrumlarında 204.5-208.5 nm, 221.5-227.5 nm, 234.5-242.5 nm, 305.5-308.5 nm de 4 band izlenmektedir. Bu bandlar arasında en belirgin olanı 305.5-308 nm civarında gözlenen bandır (Tablo 5.19).



Tablo 5.19. 7a-e / 8a-h bileşiklerinin UV Bulguları

Madde	R	R ₁	R ₂	EtOH $\lambda_{\max}$ nm (ϵ)	EtOH+ 0.1N NaOH $\lambda_{\max}$ nm	EtOH+0.1NHCl $\lambda_{\max}$ nm
7a	I	H	F	207.0 (42724) 221.5 (40584) 242.5 (44142) 308.5 (21150)	241.5 306.5	220.0 243.0 308.5
7b	I	H	Cl	204.5 (38899) 224.5 (37299) 308.5 (15863)	224.5 305.5	224.0 308.0
7c	I	H	Br	204.5 (46470) 237 (45684) 308.5 (17463)	236.0 306.5	225.5, 236.5 308.5
7d	I	NO ₂	H	206.0 (31052) 221.5 (32399) 242.5 (32828) 308.5 (14609)	238.0 320.0	221.5 242.0 309.0
7e	I	Cl	Cl	206.0 (50116) 223.0 (35901) 237.0 (35901) 308.0 (14744)	234.0 305.0	222.5 237.0 308.0

Tablo 5.19'un devamı

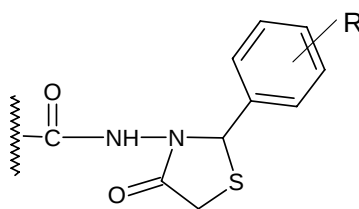
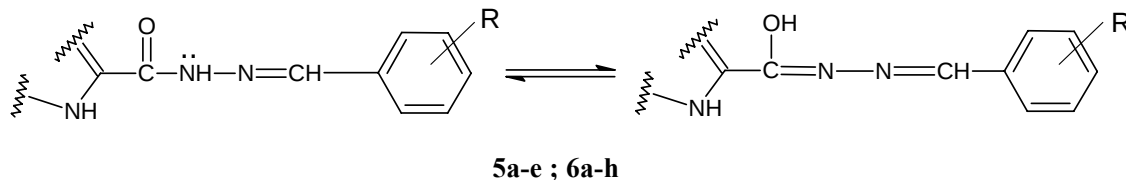
8a	Cl	H	F	205.5 (34199) 226.5 (30168) 238.0 (30681) 306.5 (16820)	208.0 304.5	205.5 226.5 241.0 307.0
8b	Cl	H	Cl	205.0 (32014) 226.0 (29966) 244.0* 305.5 (32014)	206.5 301.5	205.0 225.5 305.5
8c	Cl	H	Br	206.0 (42043) 234.5 (40313) 306.0 (16528)	207.0 303.5	205.5 234.5 306.0
8d	Cl	NO ₂	H	206.5 (36194) 224.5 (35349) 237.0 (34756) 305.5 (16750)	213.0 314.0	223.0 239.0* 306.0
8e	Cl	Cl	Cl	208.5 (54092) 227.5 (42961) 242.0* 305.5 (17890)	207.0 303.5	207.0 228.5 305.5
8f	Cl	H	CF ₃	206.5 (41731) 222.0 (38936) 242.5* 305.5 (38936)	208.0 302.0	206.5 274.5 305.5
8g	Cl	H	CN	206.0 (38253) 229.0* 236.0 (42194) 305.0 (17758)	208.5 233.5 302.5	205.0 236.0 305.0
8h	Cl	H	COOCH ₃	204.5 (41944) 229.0* 238.5 (45250) 306.0 (46645)	205.0 237.5 303.5	204.5 239.0 306.5

*Omuz

204.5-208.5 nm arasında gözlenen bandın çözücünden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Konjugasyon ve elektron hareketliliği yönünden kıyaslandığı zaman **5a-e** ve **6a-h** bileşiklerindeki C=N bağına nükleofilik katım sonucunda konjugasyon bozulmaktadır.

5a-e ve **6a-h** de 323-331.5 nm civarında gözlenen band yaklaşık 10 nm lik hipsokromik kayma sonucu **7a-e** ve **8a-h** bileşiklerinde 305.5-308.5 nm de gözlenmiştir (169).



7a-e ve **8a-h** bileşiklerinden prototip olarak seçilen **7a**, **7c** ve **8a**, **8c**, **8f** nin 0.1 N NaOH ilavesiyle alınan UV spektrumlarında en uzun dalga boyundaki absorpsiyonlarda 2 nm civarında hipsokromik kayma gözlenmiştir (Tablo 5.20). **7a** ve **8a** da 1N NaOH ilavesi hipsokromik kayma değerinde hiçbir değişiklik oluşturmamıştır.

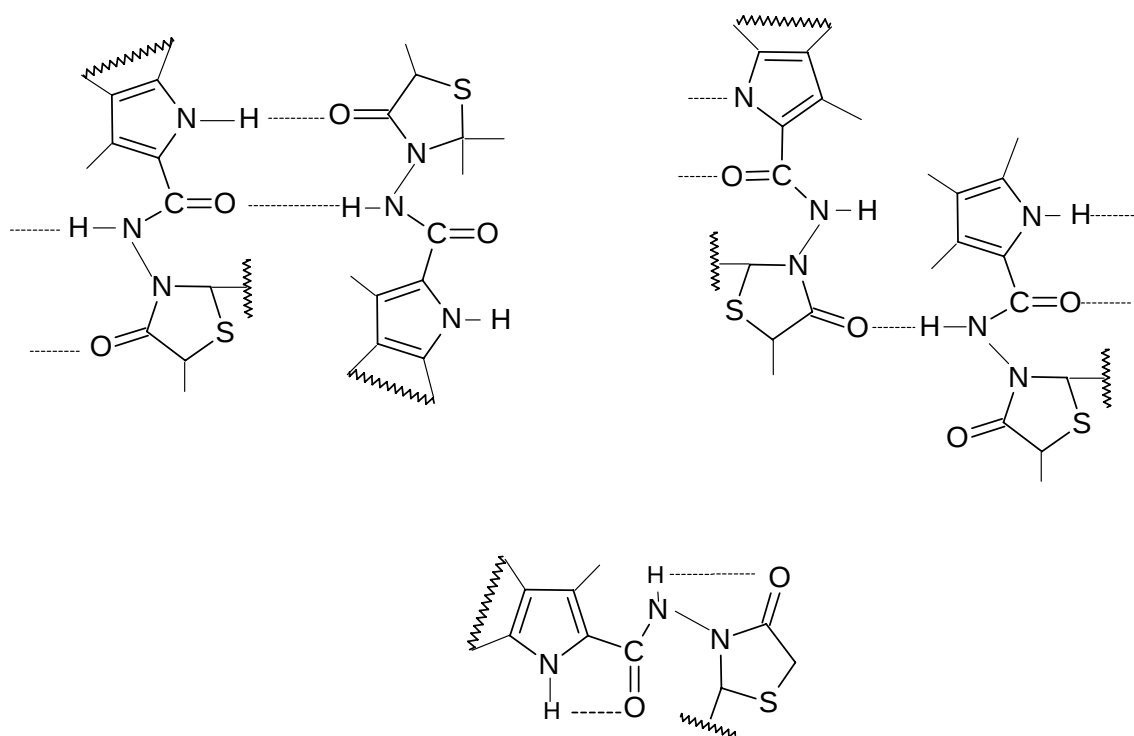
Tablo 5.20. Tiyazolidinon türevlerinin 0.1N NaOH ve 1N NaOH ilavesiyle gözlenen UV bulguları

Madde	EtOH $\lambda_{\max}$ nm (ϵ)	EtOH+ 0.1N NaOH $\lambda_{\max}$ nm	EtOH+1N NaOH $\lambda_{\max}$ nm
7a	308.5 (21150)	306.5	306.5
7c	308.5 (14609)	306.5	
8a	306.5 (16820)	304.5	304.5
8c	306.0 (16528)	303.5	
8f	305.5 (38936)	302.0	

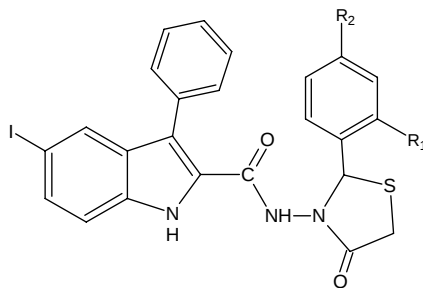
5.4.1.2. IR Verilerinin Tartışması

7a-e ve **8a-h** bileşiklerinde indol ve sekonder amid N-H gerilme bandları 3230-3370 cm^{-1} bölgesinde tek veya iki band olarak gözlenmiştir (Tablo 5.21 ve 5.22). Ölgün ve arkadaşları (170) indol-2-karboksamid türevlerinde indol N-H gerilme bandlarının 3405-3419 cm^{-1} , amid N-H gerilme bandlarının 3280-3334 cm^{-1} de gözlendiğini belirtmişlerdir. **7a-e** ve **8a-h** de NH gerilme bandları çift olarak gözlenen **7a**, **7e**, **8a**, **8d** ve **8h** de yüksek frekansta gözlenen bandın indol N-H grubundan, daha düşük frekansta gözlenen bandın ise amid N-H grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir. İndol N-H 3346-3377 cm^{-1} de amid N-H ise 3230-3289 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Bileşiklerde yeni oluşan 4-tiyazolidinon halkasında 4-okso grubu da H bağı oluşumuna katkıda bulunabilir.

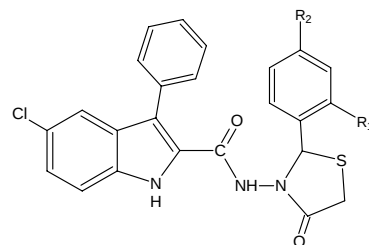


Hidrazon türevleri **5b** ve **6b**'de olduğu gibi tiyazolidinon türevi bileşiklerden **7a**, **7b**, **8a** ve **8b**'de de CHCl_3 içinde alınan IR spektrumları intermoleküler H bağlarının varlığını göstermektedir. N-H ve C=O badları CHCl_3 içinde yüksek frekansa kaymıştır (**7b**'de C=O bandının yeri değişmemiştir) (Tablo 5.23 ve 5.24).



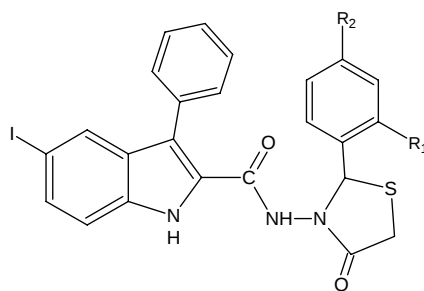
Tablo 5.21. 7a-e Bileşiklerinin IR Bulguları

Madde	R ₁	R ₂	İndol ve Amid N-H g.b.	Aromatik =C-H g.b.	Tiyazolidinon C=O g.b.	Amid C=O g.b.	Aromatik C=C g.b. ve N-H e.b.	İndol C-N g.b.
7a	H	F	3363 , 3272	-	1702	1660	1602, 1558, 1507, 1478	1327, 1285, 1224
7b	H	Cl	3273	3031	1720	1639	1601, 1539, 1500, 1477	1326, 1263, 1237
7c	H	Br	3363	3055	1702	1672	1541, 1497	1329, 1219
7d	NO ₂	H	3298	-	1716	1670	1603, 1578, 1524, 1443	1281, 1220
7e	Cl	Cl	3347, 3271	3057	1698	1661	1602, 1589, 1543,1473	1330, 1235



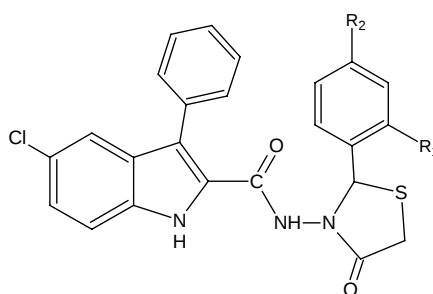
Tablo 5.22. 8a-h Bileşiklerinin IR Bulguları

Madde	R ₁	R ₂	İndol ve Amid N-H g.b.	Aromatik =C-H g.b.	Tiyazolidinon C=O g.b.	Amid C=O g.b.	Aromatik C=C g.b. ve N-H e.b.	İndol C-N g.b.
8a	H	F	3347, 3271	3061	1702	1663	1618, 1544, 1509, 1487	1330, 1286
8b	H	Cl	3293	-	1713	1657	1608, 1597, 1533, 1490	1332, 1285
8c	H	Br	3294	3064	1714	1659	1608, 1535, 1486	1331, 1286
8d	NO ₂	H	3346, 3282	3051	1699	1671	1604, 1562, 1457	1285, 1236
8e	Cl	Cl	3347, 3289	3057	1698	1658	1610, 1590, 1542, 1486	1335, 1282
8f	H	CF ₃	3303	3071	1717	1655	1600, 1571, 1497	1323, 1285
8g	H	CN	3299	3069	1715	1656	1602, 1534, 1493	1328, 1284
8h	H	COOCH ₃	3377, 3230	3050	1709	1653	1609, 1550, 1517, 1478	1316, 1230



Tablo 5.23. Madde **7a** ve **7b** 'nin KBr / CHCl₃ içindeki IR bulguları

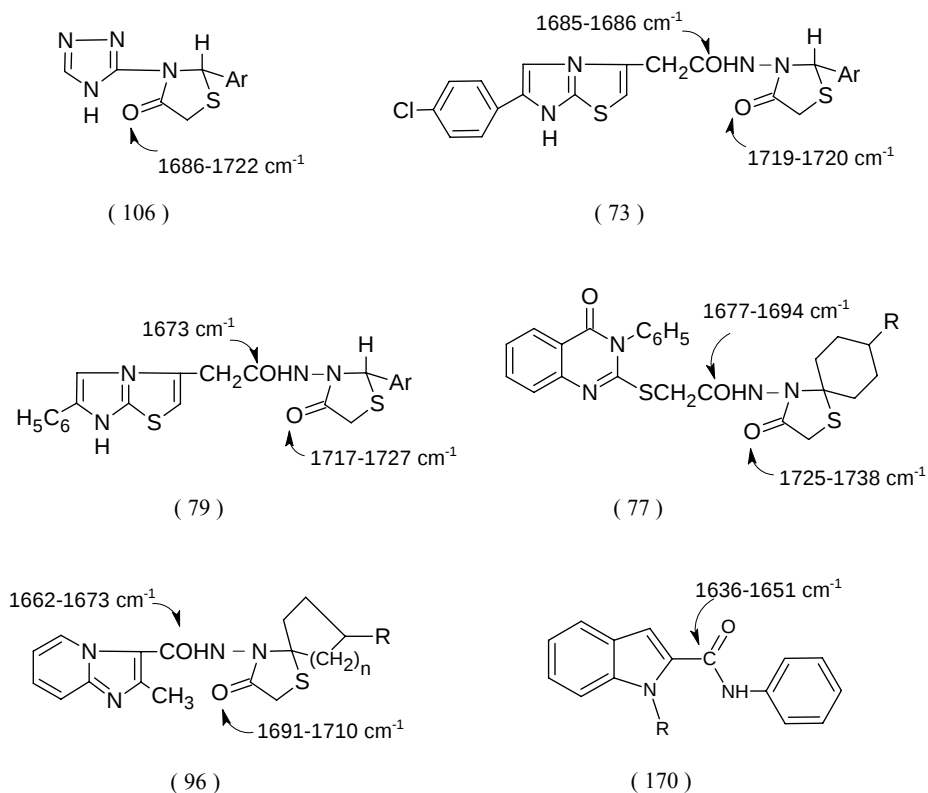
Madde	R ₁	R ₂	İndol N-H g.b./ Amit N-H g.b. (KBr / CHCl ₃)	Tiyazolidinon C=O g.b. (KBr / CHCl ₃)	Amid C=O g.b. (KBr / CHCl ₃)	Şekil
7a	H	F	3363, 3272 / 3442, 3375	1702 / 1718	1660 / 1670	4.55/4.56
7b	H	Cl	3273 / 3445, 3370	1720 / 1720	1639 / 1670	4.59/4.60



Tablo 5.24. Madde **8b** ve **8g** 'nin KBr / CHCl₃ içindeki IR bulguları

Madde	R ₁	R ₂	İndol N-H g.b./ Amit N-H g.b. (KBr / CHCl ₃)	Tiyazolidinon C=O g.b. (KBr / CHCl ₃)	Amid C=O g.b. (KBr / CHCl ₃)	Şekil
8b	H	Cl	3293 / 3445, 3375	1713 / 1720	1657 / 1670	4.81/4.82
8g	H	CN	3299 / 3445, 3370	1714 / 1724	1657 / 1674	4.100/4.101

Tiyazolidinon halkasının 4-konumundaki C=O grubu için literatürde benzer bileşiklerin IR spektrumları incelenmiştir.



4-Tiyazolidinon halka sisteminde 4-C=O bağınyı Özkırmılı ve ark. (106) 1686-1722 cm^{-1} , Ulusoy ve arkadaşları (73) 1719-1720 cm^{-1} , Çapan ve arkadaşları (79) 1717-1727 cm^{-1} , Karalı ve arkadaşları (77) 1725-1738 cm^{-1} , Kasımoğulları ve Cesur (96) 1691-1710 cm^{-1} de gözlemlendiğini belirtmişlerdir.

7a-e Bileşiklerinde tiyazolidin-4-on C=O bandı 1698-1720 cm^{-1} de **8a-h** bileşiklerinde ise 1698-1717 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Ölgen ve ark. İndol-2-karboksamid yapısındaki bileşiklerde amid C=O bandını 1636-1651 cm^{-1} de gözlemişlerdir (170).

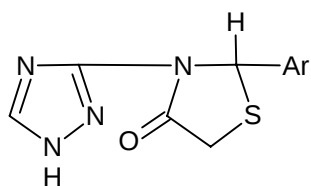
Amid C=O bandı **7a-e** bileşiklerinde 1639-1672 cm^{-1} ; **8a-h** bileşiklerinde ise 1653-1671 cm^{-1} de hidrazid türevlerine benzer şekilde gözlenmiştir (Tablo 5.21 ve 5.22).

Aromatik C-H gerilme bandları **7a-e** bileşiklerinde 3031-3057 cm^{-1} de **8a-h** bileşikleri için 3050-3071 cm^{-1} de gözlenmiştir. Aromatik C=C gerilme ve indol N-H eğilme bandları **7a-e** bileşiklerinde 1443-1603 cm^{-1} , **8a-h** bileşiklerinde 1457-1618 cm^{-1} de; indol C-N gerilme bandları ise **7a-e** bileşiklerinde 1219-1330 cm^{-1} , **8a-h** bileşiklerinde 1230-1335 cm^{-1} de gözlenmiştir (Bkz.Tablo 5.21 ve 5.22) (99).

5.4.1.3. ¹H-NMR Verilerinin Tartışması

Hidrazon türevlerinin (**5a-e** ve **6a-h**) N=CH bağına merkaptoasetik asid katımı ile 4-tiyazolidinon halkasının oluştuğunu (**7a-e**, **8a-h**) destekleyen en önemli bulgu ¹H-NMR spektrumunda **5a-e** ve **6a-h** bileşiklerinde δ 8.05-8.54 ppm arasında gözlenen N=CH protonunun tiyazolidinon halkasının kapanması ile bağlı olduğu karbonun sp³ hibritleşmesi sonucu δ 5.81-6.13 ppm arasında integral değeri bir protona karşı gelen singletler halinde gözlenmesidir. Ayrıca moleküle yeni katılan 5- konumundaki CH₂ geminal protonlarına ait sinyalleri δ 3.68-3.80 ve 3.89-3.96 ppm arasında sırasıyla dublet (J=15.62 Hz) ve çift dublet (J₁=15.9 Hz, J₂=1.71 Hz) halinde gözlenmektedir.

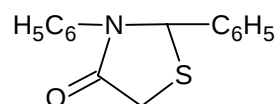
Literatürde tiyazolidinon sisteminin CH₂ protonları için aşağıdaki kimyasal kayma değerleri verilmektedir. C2 konumdaki kiral karbondan dolayı CH₂ protonları eşdeğer değildir ve birbirleriyle geminal etkileşme ve H2 protonu ile (uzun mesafe etkileşmesi) bölünebilirler (85, 89, 97, 101, 102, 106, 139, 166).



δ 3.85-3.89 ppm

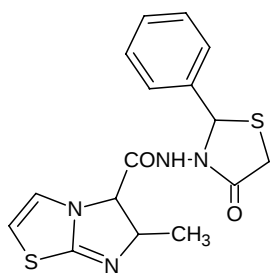
δ 4.04-4.15 ppm, dd J=15.9-16.1 Hz

(106)



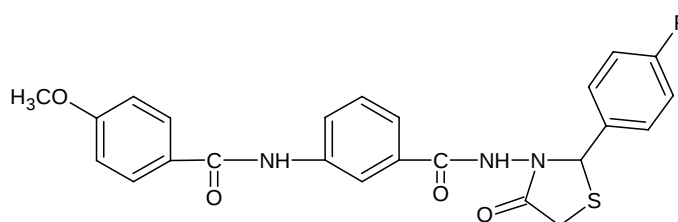
δ 3.86 ve 4.00 ppm, d, J=16 Hz

(166)



3.97, 3.75 (2d, J=16 Hz)

(139)



3.83, 3.87 (2d, J=15.9 Hz)

(85)

Geminal etkileşme sabiti, etkileşen protonlar arasındaki açı ile değişebilir. Etkileşen geminal protonların kimyasal kayma değerleri farklı ise bu protonlar birbirleri ile etkileşir ve her iki proton da dublet verir. Bileşiklerimizde geminal etkileşme sabiti δ 15.62-16.11 Hz arasında gözlenmiştir. Bu protonlardan muhtemelen H5 ile aynı düzlemde olanın (uzun mesafe etkileşmesi) tiyazolidinon H2 protonu ile etkileşme sabiti δ 1.34-1.72 Hz arasında saptanmıştır (171).

7a-e ve **8a-h** de indol halkası H4, H6 ve H7 protonlarının kimyasal kaymaları **5a-e** ve **6a-h** bileşiklerinin kimyasal kaymalarına benzer alanlarda gözlenmektedir. İndol H4, H6 ve H7 protonları **7a-e** için $H7 < H6 < H4$ sırası ile **8a-h** için $H6 < H7 \leq H4$ şeklinde gözlenmiştir.

Siyano süstitüe **8g** bileşiğinde tiyazolidinon halkası ve C2 konumundaki fenile ait protonlar toplam 1H ve 2H integral değerinde çift pikler halinde gözlenmiştir (Tablo 5.25).

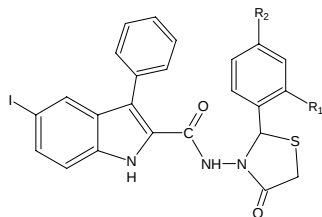
Tablo 5.25. **8g** Bileşiğinde 4-tiyazolidinon halkasında çift gözlenen H atomlarının kimyasal kayma değerleri ve pik yükseklikleri oranları

Konum	δ ppm	Pik Yüksekliği Oranı
Tiya. H5 _a	3.76/3.84 (d, J=16.10Hz)	45/10
Tiya. H5 _b	3.95/4.03 (d, J=16.10Hz)	33/8
Tiya. H2	5.91/ 6.56 (s)	101/12
Tiya.2-C ₆ H ₅ -H2,6	7.63/7.56 (d, J=8.30Hz)	120/14
Tiya.2-C ₆ H ₅ -H3,5	7.84/7.74 (d, J=8.30Hz)	120/14

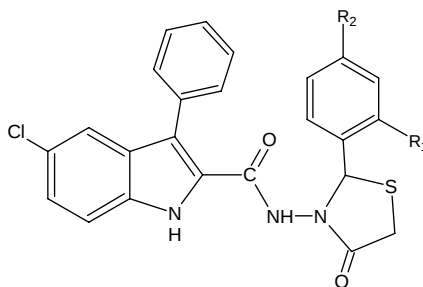
Bu gözlem tiyazolidinon C2 konumundaki kiral merkez ve siyano grubunun etkisi ile molekülde dönmenin engellendiğini düşündürmektedir.

7b, **7d**, **8c** ve **8g** Bileşiklerinde D₂O içinde alınan spektrumlarda CO-NH ve indol NH grubuna ait sinyaller kalkmıştır (Bkz. Şekil 4.62, 4.71, 4.87, 4.103).

7a-e ve **8a-h** Bileşiklerine ait ¹H-NMR verileri Tablo 5.26 ve 5.27’de verilmiştir.

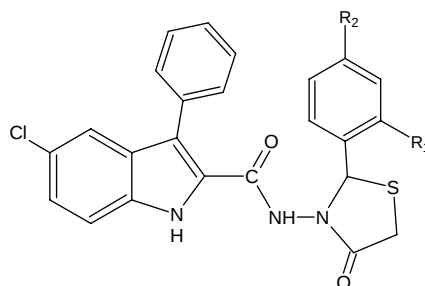
**Tablo 5.26. 7a-e** Bileşiklerinin ¹H-NMR Bulguları

Madde	R ₁	R ₂	4-Tiyazolidinon		İndol karboksamid ve Aromatik Protonlar	CO-NH	İndol N-H
			C ₅ -H	C ₂ -H			
7a	H	F	3.73 (1H, d, J=15.62Hz) 3.89 (1H, dd, J ₁ =15.87Hz, J ₂ =1.71Hz)	5.82 (1H, s)	7.19 (2H, t, J=8.78Hz, tiya.2-C ₆ H ₄ -(H3,5)-tiya.) 7.21-7.28 (5H, m, 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.32 (1H, d, J=8.78Hz, H7-ind.) 7.47-7.49 (2H, m, tiya 2-C ₆ H ₄ -(H2,6)-tiya.) 7.51 (1H, d, J=8.29Hz, H6-ind.) 7.75 (1H, d, J=0.98Hz, H4-ind.)	9.95 (1H, s)	11.91 (1H, s)
7b	H	Cl	3.73 (1H, d, J=15.62Hz) 3.89 (1H, dd, J ₁ =15.87Hz, J ₂ =1.71Hz)	5.83 (1H, s)	7.22-7.27 (5H, m, 3-C ₆ H ₅ - ind.) 7.32 (1H, d, J=8.78Hz, H7-ind.) 7.42 (2H, d, J=8.79Hz, 2- C ₆ H ₄ -(H2,6)-tiya.) 7.45 (2H, d, J=8.79Hz, 2- C ₆ H ₄ -(H3,5)-tiya.) 7.51 (1H, dd, J ₁ =8.78Hz, J ₂ =1.72Hz, H6-ind.) 7.77 (1H, d, J=1.46Hz, H4-ind.)	9.98 (1H, s)	11.93 (1H, s)
7c	H	Br	3.74 (1H, d, J=15.62Hz) 3.89 (1H, dd, J ₁ =15.86Hz, J ₂ =1.71Hz)	5.81 (1H, s)	7.22-7.27 (5H, m, 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.31(1H, d, J=8.79Hz, H7-ind.) 7.38 (2H, d, J=8.3Hz, 2- C ₆ H ₄ -(H2,6)-tiya.) 7.50 (1H, dd, J ₁ =8.54Hz, J ₂ =1.71Hz, H6-ind.) 7.55 (2H, d, J=8.29Hz, 2- C ₆ H ₄ -(H3,5)-tiya.) 7.76(1H, d, J=1.46Hz, H4-ind.)	9.99 (1H, s)	11.93 (1H, s)
7d	NO ₂	H	3.68 (1H, d, J=16.11Hz) 3.89 (1H, dd, J ₁ =15.87Hz, J ₂ =1.71Hz)	6.09 (1H, s)	7.13-7.17 (3H, m, 3-C ₆ H ₅ -(H3,4,5)-ind.) 7.23-7.25 (2H, m, 3-C ₆ H ₅ -(H2,6)-ind.) 7.32 (1H, d, J=8.78Hz, H7-ind.) 7.50 (1H, dd, J ₁ =8.79Hz, J ₂ =1.70Hz, H6-ind.) 7.63 (1H, td, J ₁ =7.56Hz, J ₂ =1.95Hz, 2- C ₆ H ₄ -(H5)-tiya.) 7.70-7.73 (2H, m, 2- C ₆ H ₄ -(H4,6)-tiya.) 7.78 (1H, d, J=1.46Hz, H4-ind.) 8.12 (1H, dd, J ₁ =8.3Hz, J ₂ =0.98Hz, 2- C ₆ H ₄ -(H3)-tiya.)	10.09 (1H, s)	11.98 (1H, s)
7e	Cl	Cl	3.76 (1H, d, J=16.11Hz) 3.89 (1H, dd, J ₁ =15.86Hz, J ₂ =1.71Hz)	6.09 (1H, s)	7.20-7.22 (3H, m, 3-C ₆ H ₅ -(H3,4,5)-ind.) 7.24-7.26 (2H, m, 3-C ₆ H ₅ -(H2,6)-ind.) 7.32 (1H, d, J=8.78Hz, H7-ind.) 7.38 (1H, dd, J ₁ =8.54Hz, J ₂ =1.96Hz, H6-ind.) 7.55 (2H, t, J=9.64Hz, 2- C ₆ H ₅ -(H5,6)-tiya.) 7.68 (1H, d, J=1.98Hz, 2- C ₆ H ₄ -(H3)-tiya.) 7.78 (1H, d, J=1.46Hz, H4-ind.)	10.19 (1H, s)	12.01 (1H, s)



Tablo 5.27. 8a-h Bileşiklerinin ^1H -NMR Bulguları

Madde	R_1	R_2	4-Tiyazolidinon		İndol karboksamid ve Aromatik Protonlar	CO-NH	İndol N-H
			$C_5\text{-H}$	$C_2\text{-H}$			
8a	H	F	3.76 (1H, d, $J=15.93\text{Hz}$) 3.92 (1H, dd, $J_1=15.94\text{Hz}, J_2=1.35\text{Hz}$)	5.86 (1H, s)	7.19-7.28 (8H, m, H6-ind., 2-C ₆ H ₄ -(H3,5)-tiya., 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.47-7.55 (4H, m, H7, H4-ind., 2-C ₆ H ₄ -(H2,6)-tiya.)	10.07 (1H, s)	11.99 (1H, s)
8b	H	Cl	3.77 (1H, d, $J=15.89\text{Hz}$) 3.93 (1H, dd, $J_1=15.94\text{Hz}, J_2=1.60\text{Hz}$)	5.85 (1H, s)	7.26-7.29 (6H, m, H6, 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.43-7.51 (6H, m, H7, H4-ind., 2-C ₆ H ₄ -tiya.)	10.23 (1H, s)	12.03 (1H, s)
8c	H	Br	3.77 (1H, d, $J=15.96\text{Hz}$) 3.92 (1H, d, $J=15.96\text{Hz}$)	5.85 (1H, s)	7.27-7.29 (6H, m, H6, 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.41 (2H, d, $J=8.41\text{Hz}$, 2-C ₆ H ₄ -(H2,6)-tiya.) 7.47-7.51 (2H, m, H7, H4-ind.) 7.58 (2H, d, $J=8.40\text{Hz}$, 2-C ₆ H ₄ -(H3,5)-tiya.)	10.10 (1H, s)	12.00 (1H, s)
8d	NO ₂	H	3.71 (1H, d, $J=15.88\text{Hz}$) 3.93 (1H, dd, $J_1=15.86\text{Hz}, J_2=1.72\text{Hz}$)	6.13 (1H, s)	7.14-7.19 (3H, m, 3-C ₆ H ₅ -(H3,4,5)-ind.) 7.26-7.29 (3H, m, H6, 3-C ₆ H ₅ -(H2,6)-ind.) 7.49 (2H, d, $J=8.74\text{Hz}$, H7, H4-ind.) 7.64-7.76 (3H, m, 2-C ₆ H ₄ -(H4,5,6)-tiya.) 8.16 (1H, d, $J=8.20\text{Hz}$, 2-C ₆ H ₄ -(H3)-tiya.)	10.19 (1H, s)	12.05 (1H, s)



Tablo 5.27'nin devamı

8e	Cl	Cl	3.79 (1H, d, J=15.90Hz) 3.93 (1H, dd, J ₁ =15.93Hz, J ₂ =1.57Hz)	6.09 (1H, s)	7.21-7.30 (6H, m, H6, 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.43 (1H, d, J=8.48Hz, H7-ind.) 7.50 (2H, d, J=8.93Hz, 2-C ₆ H ₄ -(H5,6)-tiya.) 7.55 (1H, s, H4-ind.) 7.73 (1H, s, 2-C ₆ H ₄ -(H3)-tiya.)	10.30 (1H, s)	12.09 (1H, s)
8f	H	CF ₃	3.80 (1H, d, J=15.90Hz) 3.96 (1H, dd, J ₁ =15.44Hz, J ₂ =1.63Hz)	5.97 (1H, s)	7.19-7.21 (3H, m, 3-C ₆ H ₅ -(H3,4,5)-ind.) 7.25-7.29 (3H, m, H6, 3-C ₆ H ₅ -(H2,6)-ind.) 7.43-7.51 (2H, m H4, H7-ind.) 7.67 (2H, d, J=8.23Hz, 2-C ₆ H ₄ -(H2,6)-tiya.) 7.75 (2H, d, J=8.31Hz, 2-C ₆ H ₄ -(H3,5)-tiya.)	10.19 (1H, s)	12.04 (1H, s)
8g	H	CN	3.76/3.84 (1H, d, J=16.10Hz) 3.95/4.03 (1H, d, J=16.10Hz)	5.91/6.56 (1H, s)	7.22-7.27 (6H, m, H6, 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.45-7.48 (2H, m, H7, H4-ind.) 7.63/7.56 (2H, d, J=8.30Hz, C ₆ H ₄ -(H2,6)-tiya.) 7.84/7.74 (2H, d, J=8.30Hz, 2-C ₆ H ₄ -(H3,5)-tiya.)	10.14 (1H, s)	11.97 (1H, s)
8h	H	COOCH ₃	3.79 (1H, d, J=15.89Hz) 3.95 (1H, dd, J ₁ =15.94Hz, J ₂ =1.34Hz)	5.94 (1H, s)	7.23-7.29 (6H, m, H6, 3-C ₆ H ₅ -ind.) 7.46-7.50 (2H, m, H7, H4-ind.) 7.61 (2H, d, J=8.32Hz, 2-C ₆ H ₄ -(H2,6)-tiya.) 7.86 (2H, d, J=8.29Hz, 2-C ₆ H ₄ -(H3,5)-tiya.)	10.33 (1H, s)	11.98 (1H, s)

5.4.1.4. ^{13}C -NMR (APT, HSQC, HMBC) Verilerinin Tartışması

^1H -NMR bulgularını desteklemek ve yapıları aydınlatmak amacıyla örnek olarak seçilen **7a** (HMBC= Heteronuclear Multiple Bond Correlation), **7b** (HSQC), **7c** (APT), **7d** (HSQC), **8a** (HSQC), **8e** (APT), **8f** (HMBC), **8g** (HSQC), **8h** (HMBC) spektrumları değerlendirilmiştir.

^{13}C - ^1H etkileşimlerinde aynı konumdaki karbon ve protonlar, ^1H -NMR ekseninde çift çapraz pikler olarak gözlenmektedir (172).

HMBC spektrumu değerlendirilen **7a** bileşiğinde uzun mesafe etkileşimleri gözlenmiş ve özellikle C-F ve C-I bağları etrafındaki etkileşmeler yapı aydınlatılmasında ayrıntılı bilgi sağlamıştır. Etkileşimleri açıklayabilmek için **7a** yeniden numaralandırılmıştır. ^{13}C ekseninde δ 80-170 ppm arasındaki spektrumda iyot atomunun etkisiyle δ 84.89 ppm de gözlenen C5 karbonu indol H7, H6 ve H4 protonları ile etkileşmektedir. **5d**, **6a** ve **6e**'nin spektrumlarında olduğu gibi 115.66'daki rezonansın C7'ye ait olduğu bilinmektedir. C7 karbonu, H6, H4 ve H7 protonları ile, H7 protonu ise C2, C4, C6 ve C7 karbonları ile etkileşmektedir. C6/H6 ve C4/H4 etkileşimleri sırasıyla δ 132.96/7.51 ($J=8.29\text{Hz}$), δ 128.95/7.75 ppm de gözlenmektedir (Şekil 5.4, Şekil 5.5).

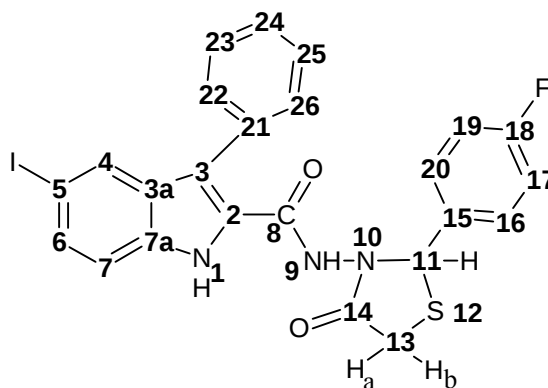
6a bileşiğinde olduğu gibi ^{13}C - ^{19}F spin etkileşimlerinden yararlanılarak tiyazolidinon 2-konumundaki Flor süstitüe fenil halkasının karbon ve hidrojen rezonansları belirlenmiştir. $J=248\text{ Hz}$ 'lik etkileşim sabitine sahip 160.91/ 162.09 ppm deki dublet, H17,19 ve H16,20 ile etkileşmekte ve ^1H ekseninde bu protonların konumunu saptamamıza olanak sağlamaktadır. C17,19/H17,19 ve C16,20/H16,20 etkileşimleri 116.11 ($J=21.56\text{ Hz}$)/7.19 ($J=8.78\text{ Hz}$) ve 130.63 ($J=8.63\text{ Hz}$)/7.48 ($J=8.29\text{ Hz}$) ppm de çıkmıştır. Diğer ^{13}C - ^1H etkileşimleri Tablo5.28'de verilmiştir.

1 numaralı NH protonu, ^{13}C ekseninde 3, 3a, 4 ve 7a numaralı karbonlarla ilişkidir.

Tiyazolidinon halkasının kapanması nedeniyle CO=NH sinyaline ilave olarak tiyazolidinon C=O sinyali gözlenmektedir.

8 numaralı karboksamid C=O karbonu δ 160.91 ppm de gözlenmiştir ve amid NH protonu (δ 9.97 ppm) ile etkileşmektedir.

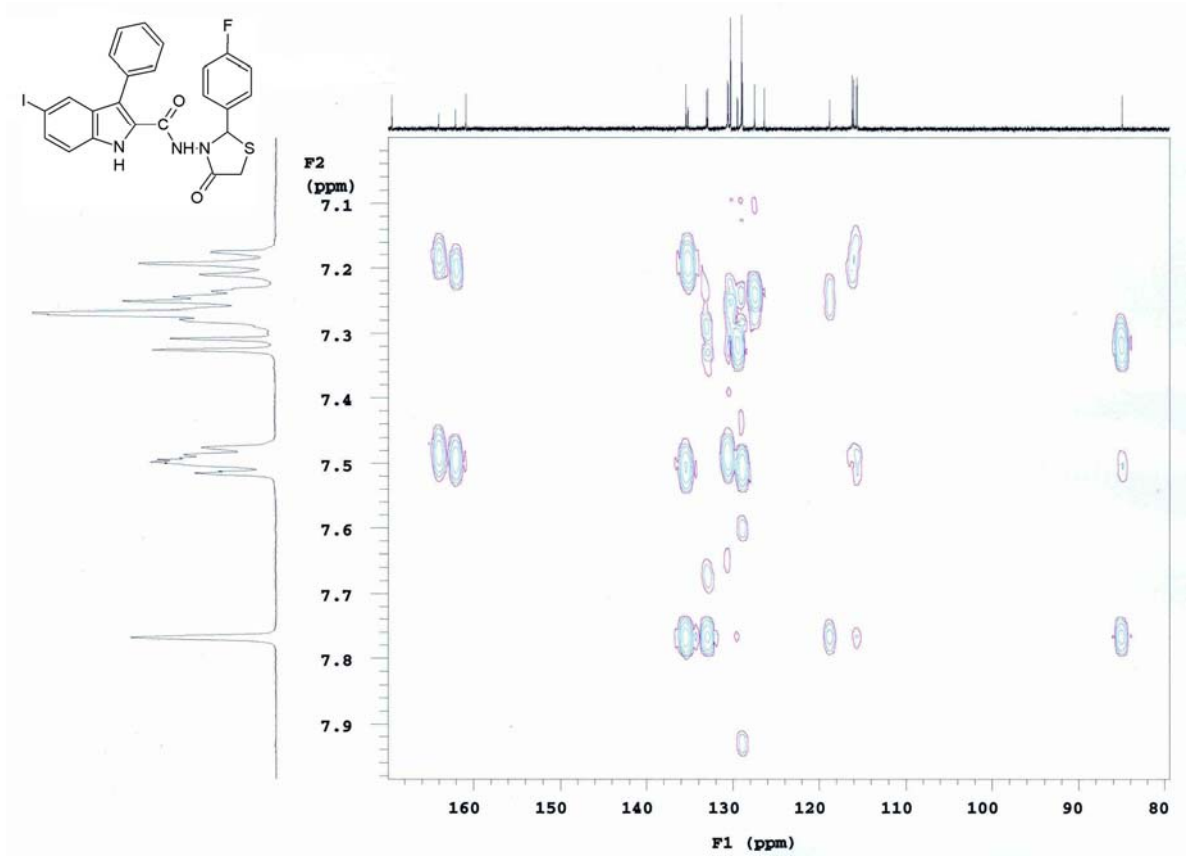
Tiyazolidinon C=O karbonu (C14) δ 169.49 ppm de gözlenmiştir ve tiyazolidinon H11, 13H_a ve 13H_b ile ilişkilidir.



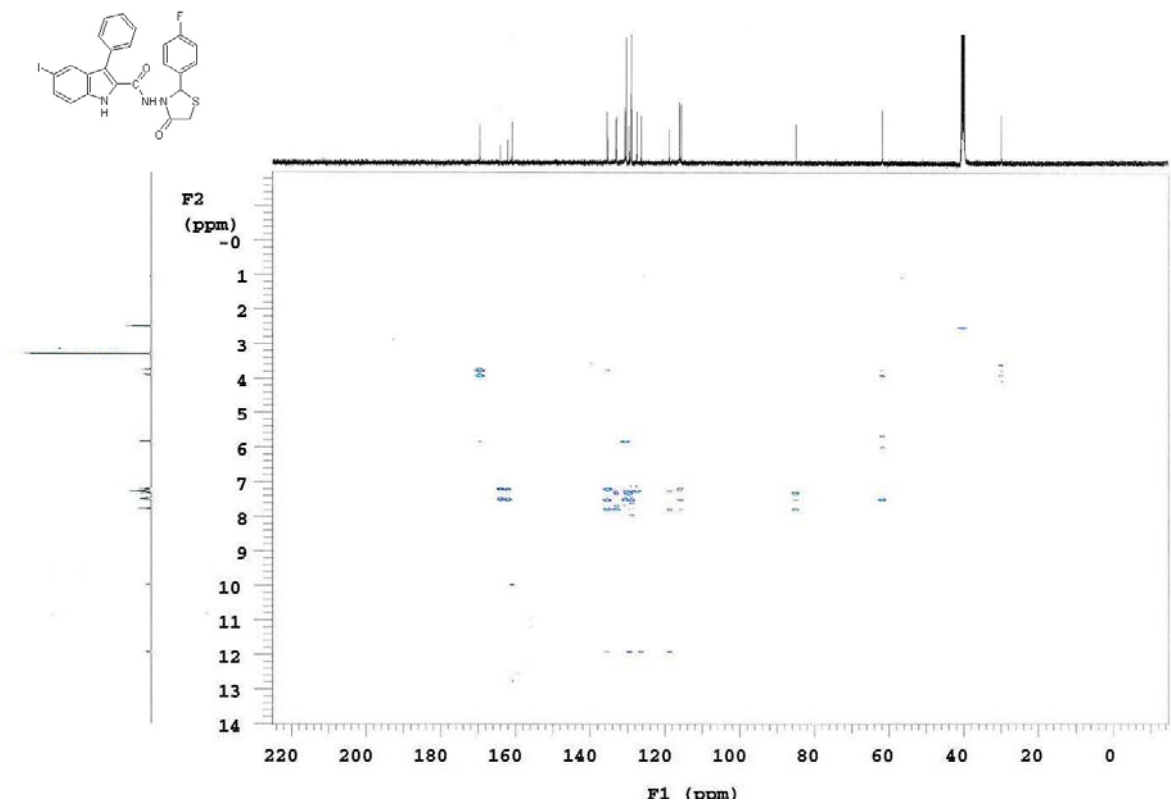
7a

Tablo 5.28. 7a Bileşiminin HMBC spektrumuna göre ^{13}C - ^1H etkileşimleri

No	^1H -NMR δppm	^{13}C -NMR δppm	^{13}C - ^1H ilişkileri	^1H - ^{13}C ilişkileri
1	11.92	-	-	3,3a,4,7a
2	-	129.52	4,6,7	-
3	-	118.81	1,4,22,26	-
3a	-	126.39	1	-
4	7,75	128.95	1,4,6,7	2,3,4,6,7,7a
5	-	84.98	4,6,7	-
6	7.51	132.96	4,6,7	4,6,7,7a
7	7.31	115.66	4,6,7	2,4,6,7
7a	-	135.46	1,4,6	-
8	-	160.91	9	-
9	9.97	-	-	8
11	5.82	61.84	11,13H _a ,13H _b ,16, 20	11, 16, 20
13	3.74, 3.89	29.97	11, 13H _a ,13H _b	11,13,14
14	-	169.49	11, 13H _a ,13H _b	-
15	-	135.23	11,16,17,19,20	-
16,20	7.48	130.63	11,16,17,19,20	11,15,16,17,18,19,20
17,19	7.19	116.11	16,17,19,20	15,16,17,18,19,20
18	-	160.91/162.09	16,17,19,20	-
21	-	133.10		
22,26		127.51		
23,25	7.21-7.28	130.31		
24		129.04		

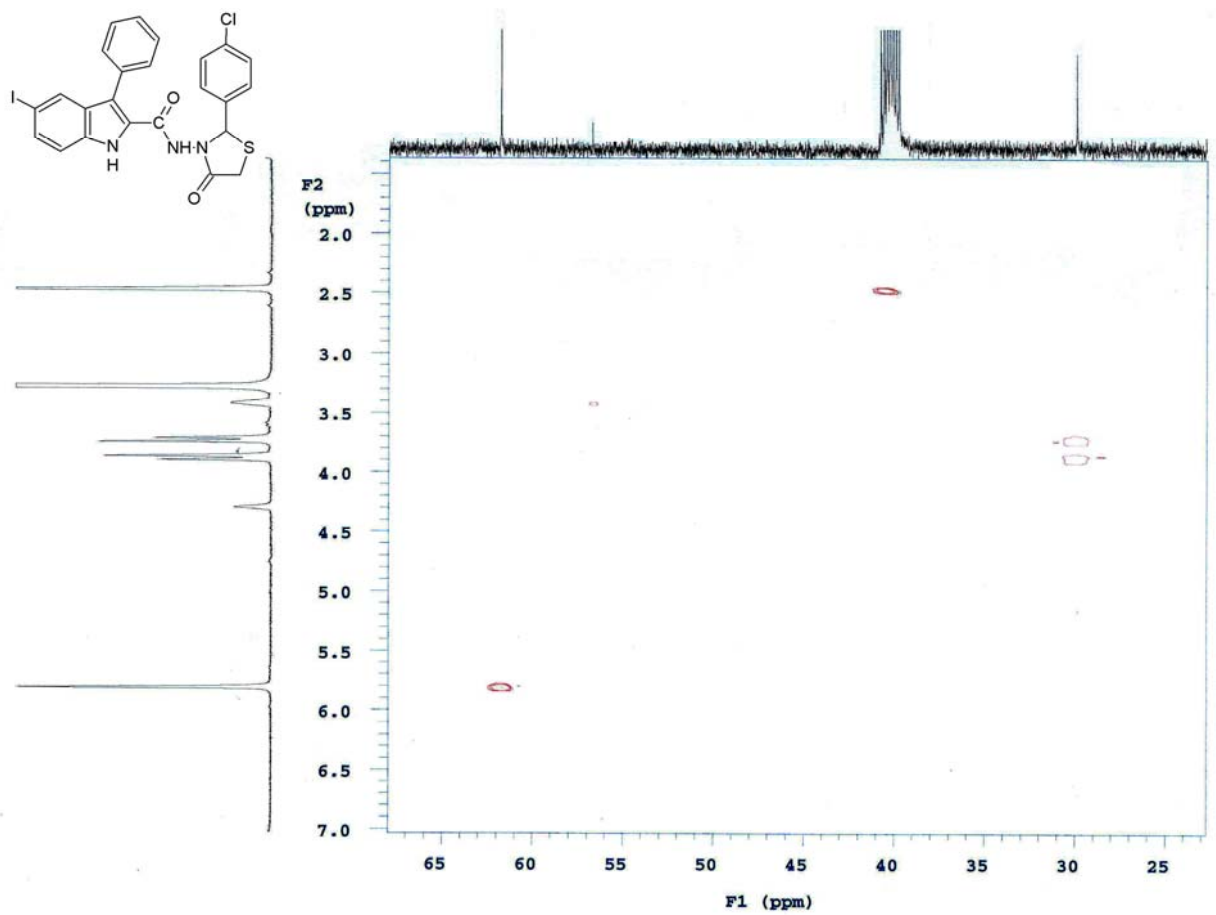


Şekil 5.4. Madde 7a'nın δ 80-170 ppm arası HMBC spektrumu

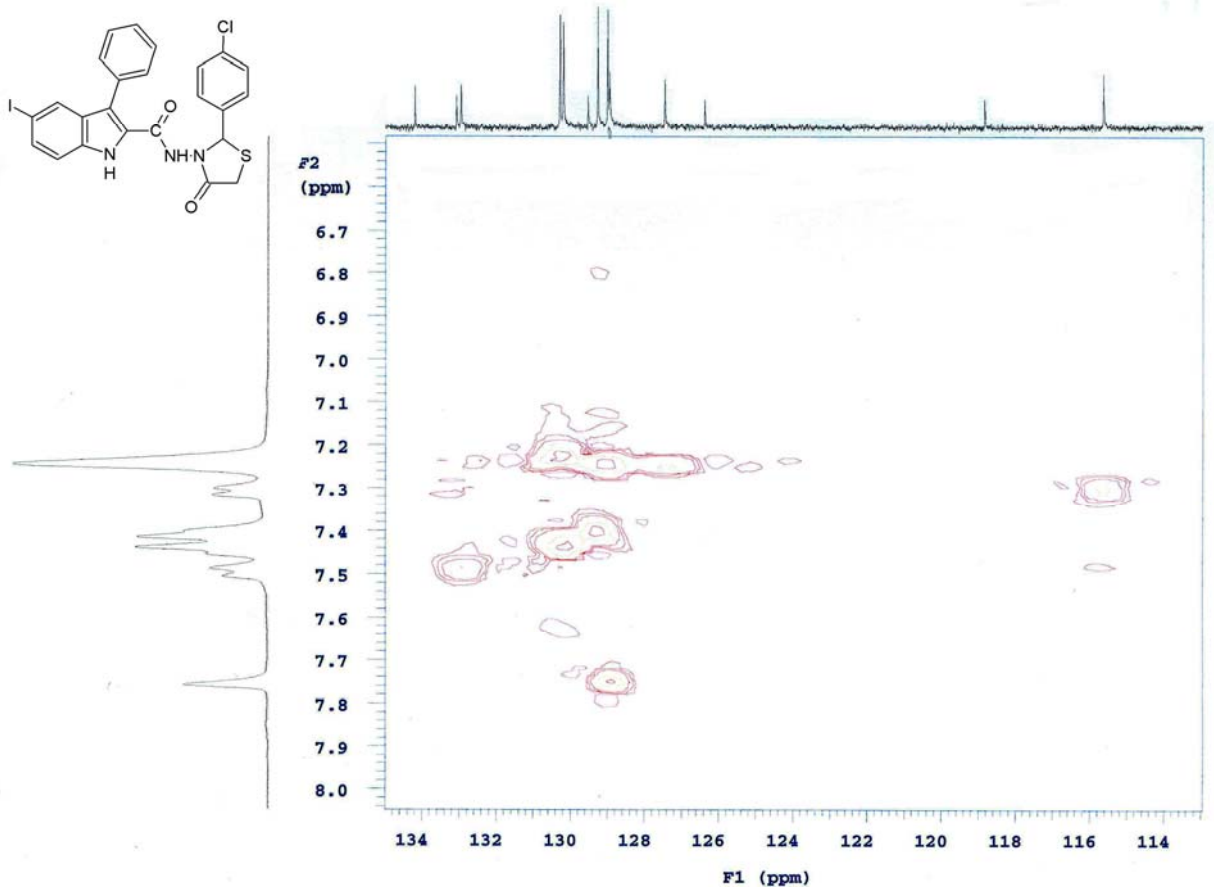


Şekil 5.5. Madde 7a'nın HMBC spektrumu

7b Bileşiğinde tiyazolidinon C5'in iki ayrı dublet halinde gözlenen H5 ile ^{13}C - ^1H etkileşimi δ 29.92/3.73, 29.92/3.89 ppm de, C2 ve H2 etkileşimi δ 61.76/5.83 ppm de görülmektedir (Şekil 5.6). İndol C-7'ye ait sinyalin δ 115.64 ppm de gözlenmesi H7'nin yerini kesin belirlememize olanak sağlamıştır. ^1H -NMR ekseninde δ 7.32 ppm deki dublet ($J=8.78$ Hz) ile etkileşmiştir (Şekil 5.7). C4/H4 ve C6/H6 etkileşimleri sırasıyla δ 128.96/7.77, 132.96/7.51 ppm de gözlenmiştir. İndol C5'e bağlı iyot sübstitüentinin etkisiyle C5 karbonu δ 84.95 ppm de saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.63). δ 160.92 ppm de CONH sinyali ve δ 169.90 ppm de tiyazolidinon C4'deki C=O sinyali gözlenmektedir.



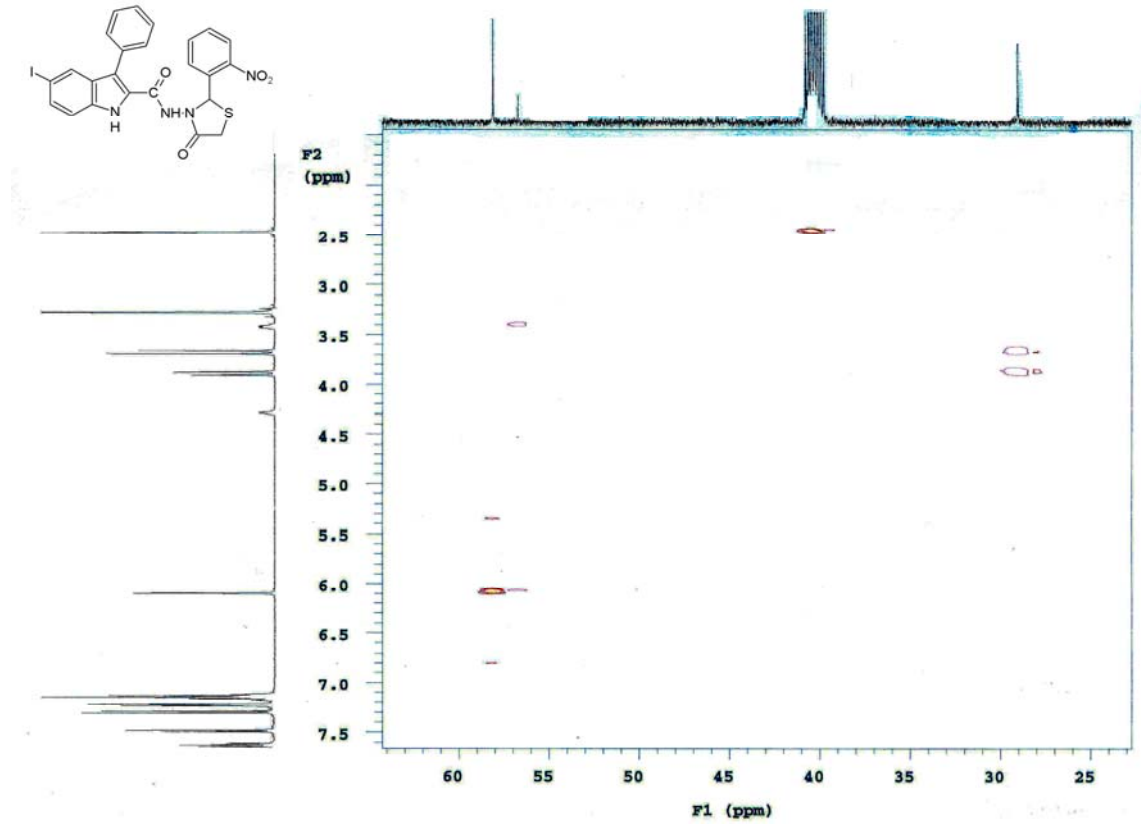
Şekil 5.6. Madde **7b**'nin δ 20-70 ppm arası HSQC spektrumu



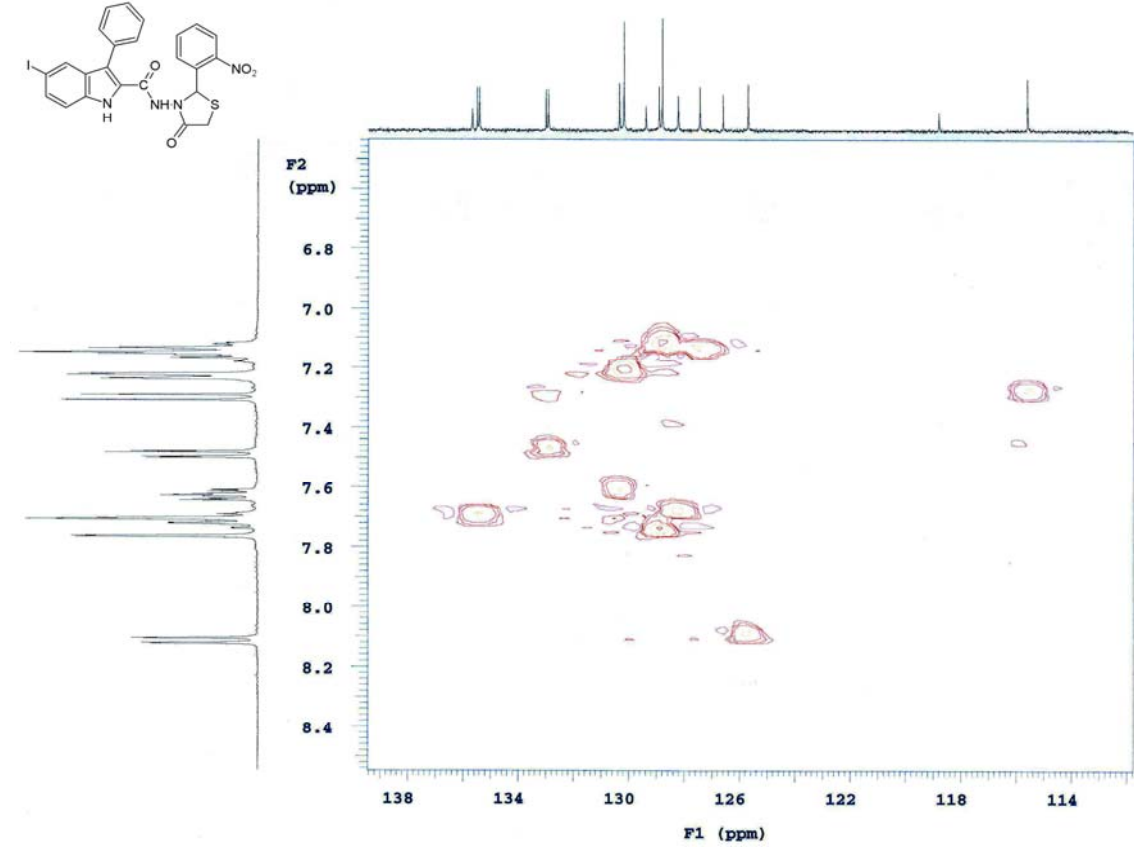
Şekil 5.7. Madde 7b'nin δ 110-135 ppm arası HSQC spektrumu

7d bileşiğinin HSQC spektrumunda tiyazolidinon halkasına ait C5/H5 (δ 29.92/3.68 ppm ve 29.02/3.89 ppm), C2/H2 (δ 58.11/6.09 ppm) (Şekil 5.8) etkileşimlerinin ve δ 169.70 ppm de C=O sinyalinin gözlenmesi tiyazolidinon halkasının kapandığını göstermektedir. İndol halkasına ait C7/H7 (δ 115.62/7.32 ppm), C6/H6 δ 132.94/7.50 ppm (dd, $J_1=8.79$ ve $J_2=1.70$ Hz), C4/H4 δ 128.95/7.78 ppm ($J=1.46$ Hz) etkileşimleri gözlenmiştir. C4 ve H4'ün saptanmasında H4 sinyalinin meta etkileşimden kaynaklanan $J=1.70$ Hz lik bölünme göstermesi de destek olmuştur (Şekil 5.9).

Protonlarla etkileşmeyen karbonlar literatür bilgilerine ve bileşiklerimizde ortak ^{13}C -NMR sinyallerine göre değerlendirilmiştir.

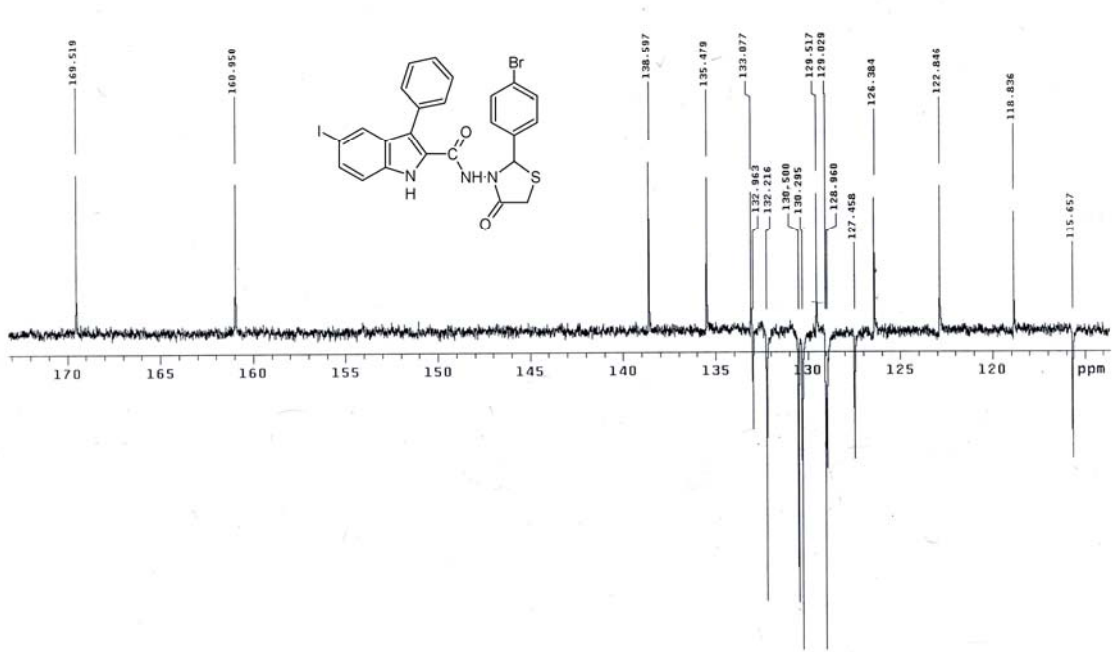


Şekil 5.8. Madde 7d'nin δ 20-70 ppm arası HSQC spektrumu



Şekil 5.9. Madde 7d'nin δ 110-140 ppm arası HSQC spektrumu

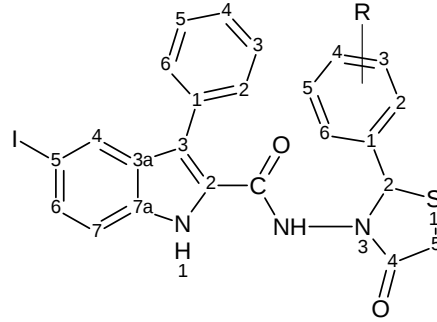
7c bileşiğinin DMSO- d_6 'da alınan APT spektrumunda CH ve CH₃ grupları eksenin alt bölümünde, katerner karbon ve CH₂ grupları üst bölümünde gözlenmektedir. Tiyazolidinon halkası için karakteristik C5 konumundaki CH₂ ve C2 konumundaki CH karbonlarına ait sinyaller δ 29.94 ve 61.83 ppm de gözlenmiştir. **7b** ve **7d** nin HSQC spektrumlarındaki verilerden yararlanarak **7c** bileşiğinin APT spektrumu değerlendirilmiştir. Yapı için karakteristik olan indol C4, C6, C7 sinyalleri δ 128.96, 132.96 ve 115.67 ppm de bulunmaktadır. NH-C=O ve tiyazolidinon 4-konumundaki C=O'e ait kimyasal kayma değerleri sırasıyla δ 160.95 ve 169.51 de gözlenmektedir. C-I sinyali δ 84.99 ppm de çıkmıştır (Bkz. Şekil 4.67). İndol 3-C₆H₅ karbonları δ 127.46, 129.09, 130.29, 130.50 ve 132.22 ppm de gözlenmektedir (Şekil 5.10).



Şekil 5.10. Madde **7c**'nin δ 110-170 ppm arası APT spektrumu

7b-d bileşiklerine ait ¹³C değerlendirmeleri Tablo 5.29'da verilmiştir.

Bütün bu bulgular bileşiklerimizde 5-iyodoindol-2-karbohidrazid yapısının 4-tiyazolidinona dönüştüğünü göstermektedir.



Tablo 5.29. 7a, 7b, 7c ve 7d bileşiklerinin ¹³C-NMR bulguları

Madde	R	İndol karboksamid													Tiyazolidinon			
		C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	3-C ₆ H ₅ C1	3-C ₆ H ₅ C2,6	3-C ₆ H ₅ C3,5	3-C ₆ H ₅ C4	NH- C=O	C=O	C2	C5	2-C ₆ H ₅
7a (HMBC)	4-F	129.52	118.81	126.39	128.95	84.98	132.96	115.66	135.46	133.10	127.51	130.31	129.04	160.91	169.49	61.84	29.97	160.91/162.09 (J=2.45Hz, C4) 116.11 (J=21.56Hz, C3,5) 130.63 (J=8.29Hz, C2,6) 135.23 (J=2.87Hz, C1)
7b (HSQC)	4-Cl	129.54	118.85	126.40	128.96	84.95	132.96	115.64	135.48	133.10	127.48	130.30	129.01	160.92	169.90	61.76	29.92	129.28 (C2,6) 130.21 (C3,5) 134.20 (C4) 138.51 (C1)
7c (APT)	4-Br	129.52	118.83	126.38	128.96	84.99	132.96	115.67	135.48	133.10	127.46	130.29	129.03	160.95	169.51	61.83	29.94	125.85 (C4) 138.59 (C1) 132.22/130.50 (C2,6/C3,5)
7d (HSQC)	2-NO ₂	128.27	118.81	126.64	128.95	84.95	132.94	115.62	135.52	133.02	127.48	130.21	128.83	161.05	169.70	58.11	29.02	125.73 (C3) 130.38(C5) 135.43 (C4,6) 135.68 (C1) 147.90 (C2)

* Değişebilir

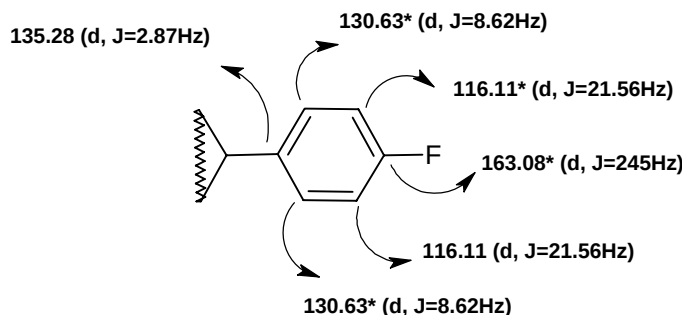
Kloroindol türevi olan **8a** ve **8g**'nin HSQC spektrumları değerlendirilmiştir, C-5 karbonu **8a** ve **8g**'de sırasıyla δ 29.98 ve 29.85 ppm de gözlenmektedir ve dubletler halinde gözlenen $5H_a$ ve $5H_b$ ile ayrı ayrı etkileşmektedir. C2/H2 ilişkisi **8a** ve **8g** için δ 61.85/5.86, 61.65/5.91 şeklinde saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.79 ve 4.104). İndol C4, C6 ve C7 karbonları ve etkileştiği protonlara ait kimyasal kayma değerleri Tablo 5.30'da görülmektedir.

Tablo 5.30. 8a ve 8g Bileşiklerinin C4/H4, C6/H6 ve C7/H7 Etkileşimleri

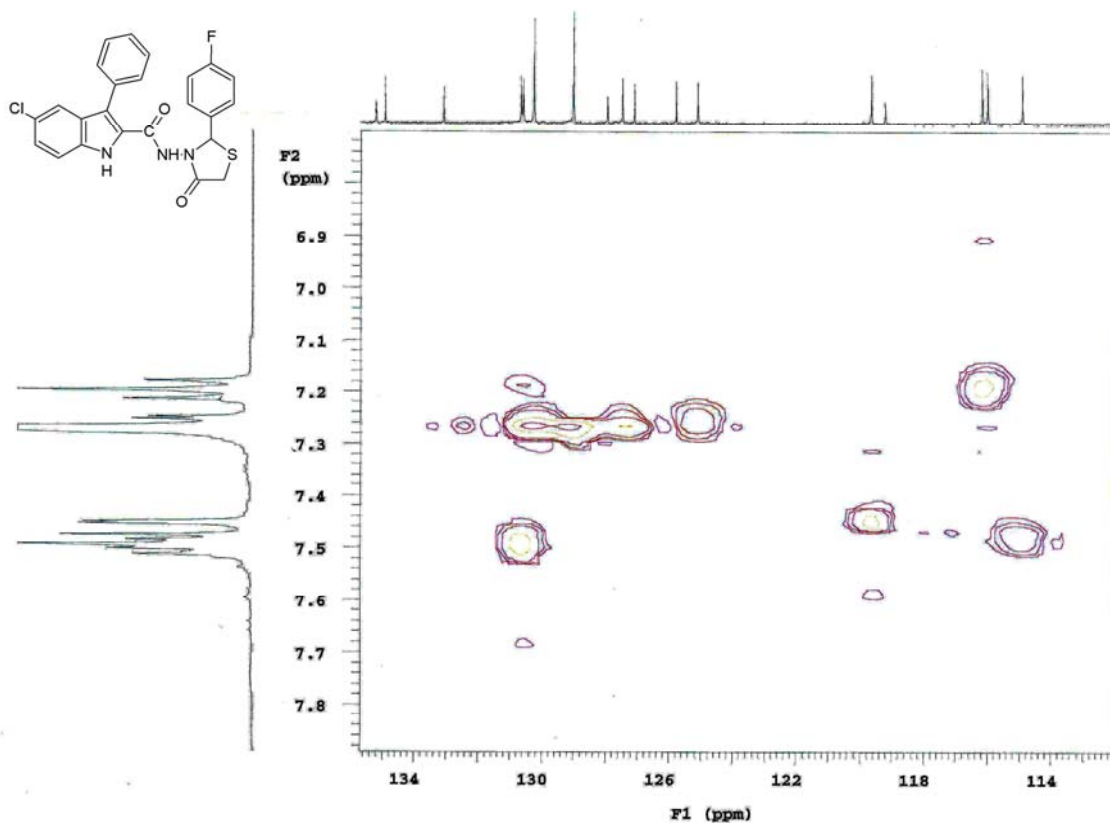
Bileşik	C4/H4 (δ ppm)	C6/H6 (δ ppm)	C7/H7 (δ ppm)
8a	119.68/7.47-7.55	125.13/7.19-7.28	114.94/7.47-7.55
8g	119.67/7.45-7.48	125.13/7.22-7.27	114.92/7.45-7.48

8a ve **8g**'de İndol C5 karbonu klor atomunun bağlı olması nedeniyle δ 127.12 ve 127.18 ppm de gözlenmiştir. Karboksamid CO-NH sinyalleri δ 160.98 ve 161.15, tiyazolidinon C=O sinyalleri δ 169.49 ve 169.54 ppm de bulunmaktadır (şekil 5.11 ve 5.13).

8a bileşiğinde tiyazolidinon-2-konumunda (4-florofenil) grubu bulunmaktadır. ^{13}C - ^{19}F etkileşimi nedeniyle Flor atomuna komşu karbonlar $J=245$, 21.56, 8.62 ve 2.87 Hz'lik dubletler şeklinde gözlenmiştir.



*dublet şeklinde gözlenen piklerin ortalaması.



Şekil 5.11. Madde **8a**'nın δ 112-135 ppm arası HSQC spektrumu

8g de tiyazolidinon halkasının 2-konumunda 4-siyanofenil grubu bulunmaktadır. Bu bileşikte tiyazolidinon halkasında bulunan C2, C5 karbonları ve 2-konumundaki fenil halkasına ait karbonlar çift pikler halinde gözlenmektedir. Çift gözlenen pikler ve pik yükseklik oranları Tablo 5.31' de verilmiştir.

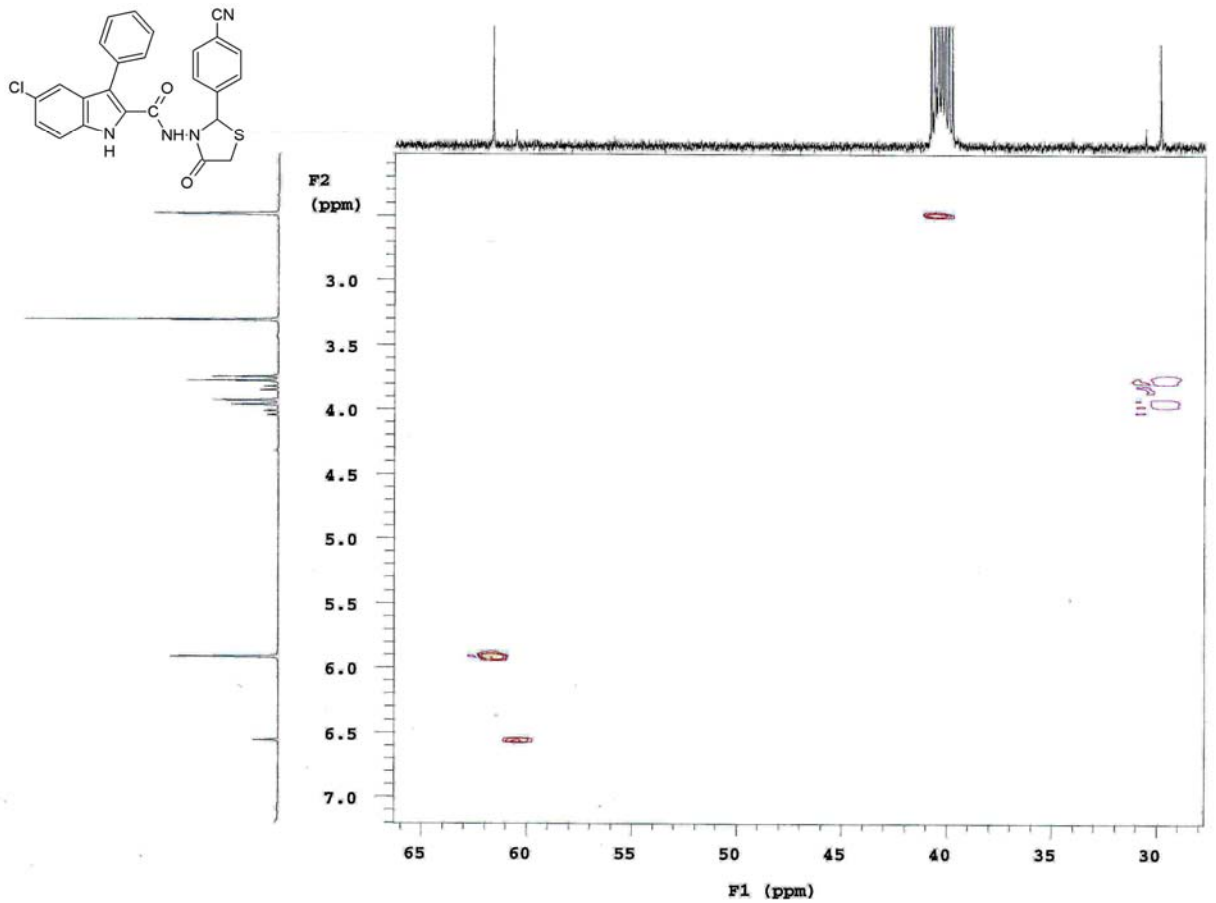
Tablo 5.31. **8g** Bileşiğinde 4-tiyazolidinon halkasında çift gözlenen C atomlarının kimyasal kayma değerleri ve pik yükseklikleri oranları

Konum	δ ppm	Pik Yüksekliği Oranı
Tiya. C2	29.85/ 30.58	43.8/7.7
Tiya. C5	61.65/60.54	51.1/6.6
Tiya. 2-C ₆ H ₅ C2,6	129.05/128.57	107.3/25.8
Tiya. 2-C ₆ H ₅ C3,5	133.28/133.07	109.3/39.9
Tiya. 2-C ₆ H ₅ C4	119.08/119.13	8.2/6.7
Tiya. 2-C ₆ H ₅ C1	145.04/145.54	41.34/7.44
Tiya. 2-C ₆ H ₅ C $\equiv$ N	112.19/111.97	41.5/6.9

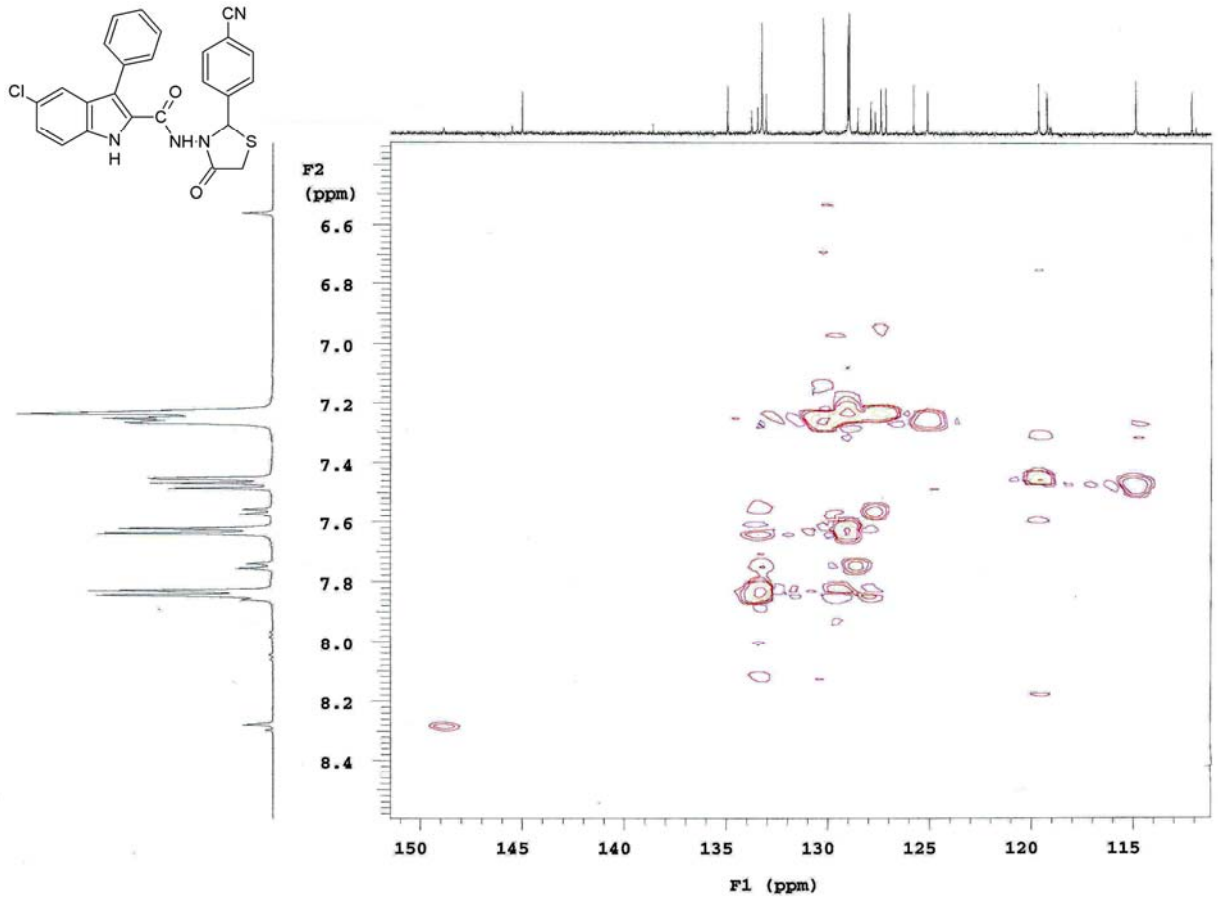
Tiyazolidinon ve 2-konumundaki fenil halkasına ait C ve H'lerin büyük ve küçük yükseklikteki pikleri karşılıklı olarak etkileşmektedir. $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ eşleşmeleri C2/H2 için 61.65/5.91 ve 60.54/6.56 ppm de C5/H5 için 30.58/3.84 ve 3.95 ; 60.54/3.84 ve 4.03 ppm lerde gözlenmektedir. Fenil grubuna ait C2,6/H2,6 eşleşmeleri 129.05/7.63, 128.57/7.56; C3,5/H3,5 eşleşmeleri 133.28/7.84, 133.07/7.74 ppm de gözlenmektedir. Ayrıca fenil grubu C4, C1 ve $\text{C}\equiv\text{N}$ karbonları de ikili pikler halinde çıkmıştır (Bkz. Tablo 5.27 ve 5.31).

Tiyazolidinon halkasına ait C2, C5 ve 2-konumundaki fenil grubuna ait karbonların çift pikler halindeki karşılıklı eşleşmeleri Şekil 5.12 ve 5.13'de görülmektedir.

Bu durumun moleküldeki dönmenin engellenmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.



Şekil 5.12. Madde 8g'nin δ 25-65 ppm arası HSQC spektrumu



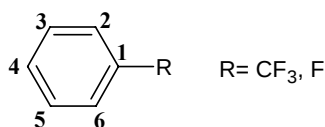
Şekil 5.13. Madde **8g**'nin δ 110-150 ppm arası HSQC spektrumu

8e bileşiğinin APT spektrumunda tiyazolidinon halkasına ait C5 (sekonder karbon) sinyali eksenin üst bölümünde δ 29.46 ppm de C2 (tersiyer karbon) sinyali eksenin alt bölümünde δ 58.74 ppm de bulunmaktadır. İndol halkası C4, C6 ve C7 karbonlarına ait resonanslar δ 119.68, 125.13 ve 114.93 ppm de, C5 resonansı ise δ 127.28 ppm de gözlenmektedir. NH-C=O ve tiyazolidinon C=O'e ait kimyasal kayma değerleri δ 161.39 ve 169.88 ppm de çıkmıştır (Bkz. Tablo 5.35). Fenil protonlarının ^{13}C değerlendirmesi toplu olarak verilmiştir.

8f ve **8h** maddelerinin HMBC spektrumlarında ^{13}C ve ^1H etkileşimleri tek bağ ve uzun mesafe etkileşimleri olarak gözlenmiş ve bileşiklerimizin yapısı hakkında ayrıntılı bilgi sağlanmıştır (Bkz. Şekil 4.98 ve 4.108). Spektrumları değerlendirirken bileşikler yeniden numaralandırılmıştır.

8f bileşiğinde tiyazolidinon halkasının C2 konumunda fenil grubu CF₃ sübstitüenti taşımaktadır.

Triflorometilbenzen ve florobenzenin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarında sübstitüentin konumuna göre kaydırma değerlerini incelediğimizde Flor atomunun o-konumundaki hidrojen ve karbonları sırasıyla -0.29 ve -13 ppm yukarı alana kaydırıldığı, CF₃ grubunun aynı konumdaki hidrojenleri 0.19 ppm aşağı alana, karbonları ise -3.2 ppm yukarı alana kaydırıldığı gözlenmiştir (Tablo 5.32) (173). Benzende bir proton için pozitif kayma değeri bu protonun benzendeki diğer protonlardan daha az diamagnetik gölgelendiğini (elektron yoğunluğu azalır), negatif kayma değeri ise daha fazla diamagnetik gölgelendiğini (elektron yoğunluğu artar) göstermektedir. Halojen sayısının da kimyasal kayma üzerinde etkisi bulunmaktadır. Triklorotoluende, üç klor atomunun halka protonları üzerinde elektron çeken etki (-I) gösterdiği, bu nedenle tüm spektrumun nitrobenzenin ¹H-NMR spektrumuna benzediği belirtilmiştir (174). Triflorometilbenzende CF₃ grubundaki 3 adet çok elektronegatif flor atomu C-F bağı ve dolayısıyla Ar-C bağı polarizler. CF₃ elektron çeken bir sübstitüenttir. Florobenzende ise flor atomu indüksiyon yoluyla aromatik halkada elektron yoğunluğunu azaltır, florun ortaklanmamış elektronları ise konjugasyon yoluyla aromatik halkadaki elektron yoğunluğunu 0- ve p- konumlarında artırır (175).



Tablo 5.32. CF₃ ve F sübstitüentlerinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR için kaydırma değerleri

R		C1	C2	C3	C4	C5	C6
CF ₃	¹ H	-	0.19	-0.07	0.00	-0.07	0.19
	¹³ C	2.5	-3.2	0.3	3.3	0.3	-3.2
F	¹ H	-	-0.29	-0.02	-0.23	-0.02	-0.29
	¹³ C	33.6	-13	1.6	-4.4	1.6	-13

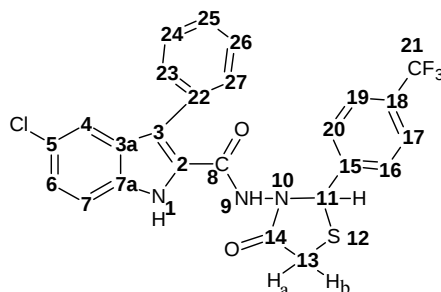
* Chem Draw 8.0.3

8f bileşiğinde CF₃'ün etkisiyle CF₃'e göre m- konumundaki C16,20/H16,20 128.92/7.67 ppm de, o- konumundaki C17,19/H17,19 126.25/7.75 ppm de gözlenmiştir.

¹³C-¹⁹F etkileşimleri ile karbonların dubletler halinde gözleendiği bilinmektedir. Flor sayısının üç olması nedeniyle CF₃ sübstitüenti içeren bileşiklerde etkileşim artmakta ve karbonlar quartet halinde gözlenmektedir.

4-Triflorometil benzilamin'in ^{13}C etkileşim değişmezleri $J_1=271\text{Hz}$, $J_2=32\text{Hz}$, $J_3=3.52\text{Hz}$ olarak saptanmıştır (176). Bu durum spektrumun yorumlanmasını güçleştirmektedir.

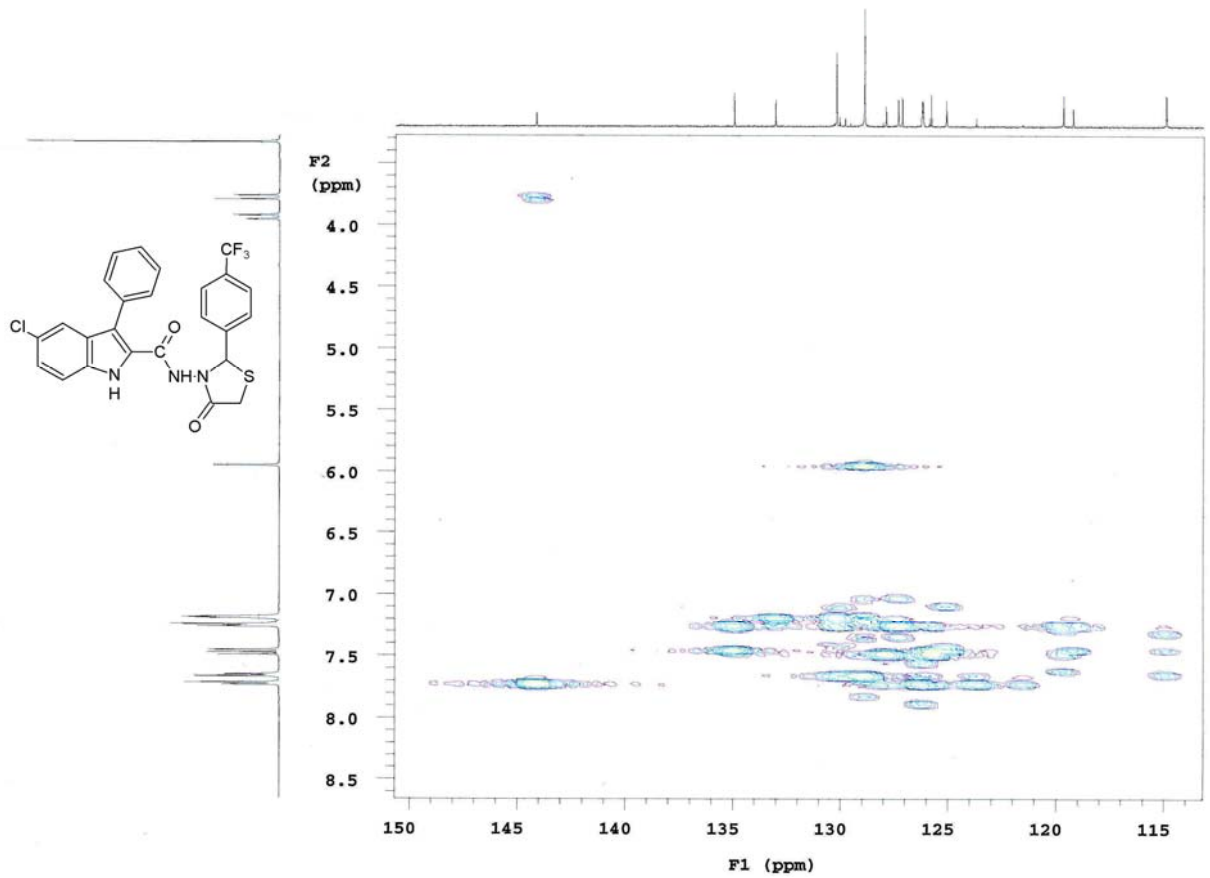
8f'de **1** numaralı NH protonu, ^{13}C ekseninde 2, 3, 3a, 4, 7, 7a ve 8 numaralı karbonlarla ilişkidir. İndol C7 ve C6 kimyasal kayma değerlerinin saptanması için C7'nin, indol NH protonu ile etkileşmesi, buna karşılık C6 ile etkileşim göstermemesi kanıt oluşturmuştur. 8 numaralı karboksamid C=O grubu δ 161.21 ppm de gözlenmiştir, indol NH (δ 12.04 ppm) ve amid NH (δ 10.13 ppm) ile etkileşmektedir. 14 numaralı tiyazolidinon karbonili δ 169.66 ppm de gözlenmiştir ve tiyazolidinon H11, $^{13}\text{H}_a$ ve $^{13}\text{H}_b$ ile ilişkilidir. **8f** de ^{13}C - ^1H etkileşimleri Tablo 5.33'de ve Şekil 5.14'de verilmiştir.



8f

Tablo 5.33. 8f Bileşiğinin HMBC spektrumuna göre ^{13}C - ^1H etkileşimleri

No	^1H -NMR δppm	^{13}C -NMR δppm	^{13}C - ^1H ilişkileri	^1H - ^{13}C ilişkileri
1	12.04	-	-	2,3,3a,4,7,7a, 8
2	-	127.93	1	-
3	-	119.24	1,4	-
3a	-	125.84	1,4,6	-
4	7.45	119.68	1,4,7	3,3a,4,6
5	-	127.18	-	-
6	7.25	125.13	4,6,7	3a,4,6,7,7a
7	7.49	114.92	1,4,6,7	4,6,7,7a
7a	-	134.99	1,6,7	-
8	-	161.21	1,9	-
9	10.13	-	-	8
11	5.97	61.66	11,13 H_a ,13 H_b ,16, 17,19, 20	11,14,16,17,19,20
13	3.80, 3.96	29.91	13 H_a ,13 H_b	11,13,14
14	-	169.66	11, 13 H_a ,13 H_b	-
15	-	144.17	17,19	-
16,20	7.67	128.92	11,16,17,19,20	11,16,17,19,20
17,19	7.75	126.25	11,16,17,19,20	11,16,17,19,20



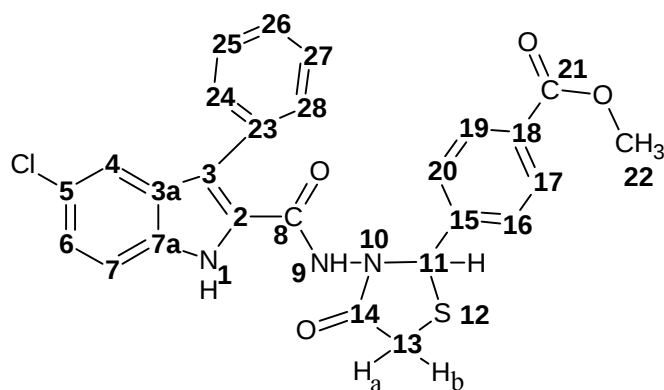
Şekil 5.14. Madde 8f'nin δ 110-150 ppm arası HMBC spektrumu

8h bileşiğinin HMBC spektrumunda da benzer etkileşimler gözlenmiştir. İndol NH protonu indolün 2, 3, 3a, 4, 7, 7a, 8 karbonları ile ilişkidir. İndolün 4 numaralı karbonu kendi protonu H4 dışında indol NH, H7 ve H6 ile ilişkidir.

İndol C5'e ait ^{13}C sinyali klor sübstitüentinin etkisiyle δ 127.09 ppm de saptanmış ve H4, H7 ve H6 ile ilişkisi gözlenmiştir.

Bileşikte bulunan 3 adet C=O grubuna ait sinyaller etkileştikleri protonların belirlenmesiyle kesin olarak saptanmıştır.

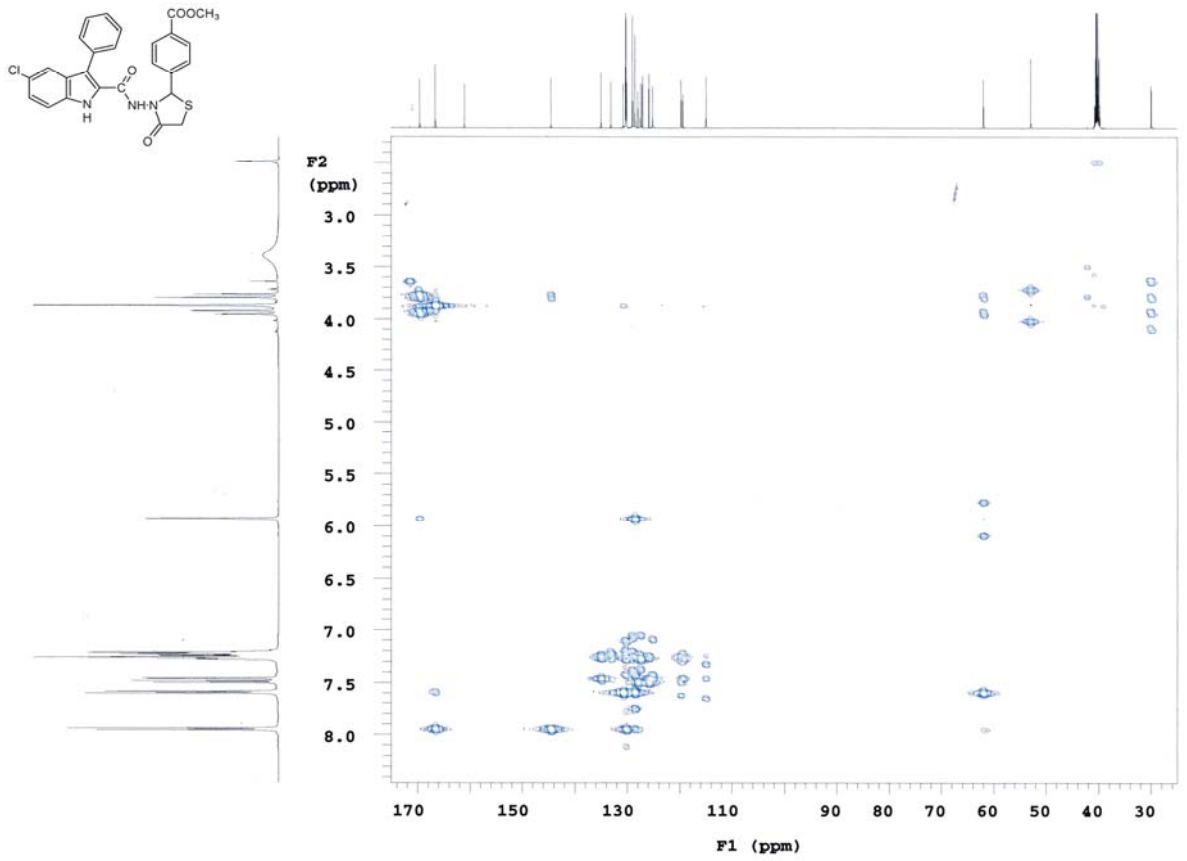
8 numaralı karboksamid C=O grubu indol NH ve amid NH gruplarıyla ilişkidir. 14 numaralı tiyazolidinon C=O grubu 13H_a ve 13H_b ile; 21 numaralı ester C=O grubu H16,20 ve H17,19 ve ester grubu metil protonu H22 ile ilişkidir (Şekil 5.15 ve Tablo 5.34)



8h

Tablo 5.34. 8h Bileşiğinin HMBC spektrumuna göre ^{13}C - ^1H etkileşimleri

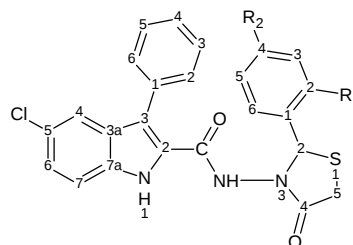
No	^1H -NMR δppm	^{13}C -NMR δppm	^{13}C - ^1H ilişkileri	^1H - ^{13}C ilişkileri
1	11.98	-	-	2,3,3a,4,7,7a, 8
2	-	127.45	1	-
3	-	119.38	1,4	-
3a	-	125.85	1,4,6	-
4	7.46	119.69	1,4,6,7	3,3a,4,5,6,7
5	-	127.09	4,6,7	-
6	7.22	125.47	4,6,7	4,5,6,7,7a
7	7.49	114.92	1,4,6,7	3a,4,5,6,7,7a
7a	-	134.96	1,6,7	-
8	-	161.03	1,9	-
9	10.11	-	-	8
11	5.93	61.93	11,13H _a ,13H _b ,16, 17,19, 20	11,16,20
13	3.79,3.95	29.95	13H _a ,13H _b	11,13,14
14	-	169.69	11,13H _a ,13H _b	-
15	-	144.51	16,17,19,20	-
16,20	7.59	128.51	11,16,17,19,20	11,15,16,17,19,20,21
17,19	7.95	130.27, 130.15	16,17,19,20,22	11,15,16,17,19,18, 20,21
18	-	127.98	17,19,22	-
21	-	166.61	16,17,19,20,22	-
22	3.86	52.91	22	17,18,19,21,22
23	-	133.10	4	-



Şekil 5.15. Madde **8h**'nin δ 20-170 ppm arası HMBC spektrumu

8a, 8e, 8f-h bileşiklerine ait ^{13}C değerlendirmeleri Tablo 5.35'de verilmiştir.

Bu bulgular bileşiklerimizin yapısını aydınlatmamız için önemli kanıt oluşturmuştur.



Tablo 5.35. 8a, 8e, 8f-h bileşiklerinin ^{13}C -NMR bulguları

Madde	R ₁	R ₂	İndol karboksamid													Tiyazolidinon			
			C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	3-C ₆ H ₅ C1	3-C ₆ H ₅ C2,6	3-C ₆ H ₅ C3,5	3-C ₆ H ₅ C4	NH-C=O	C=O	C2	C5	2-C ₆ H ₅
8a (HSQC)	H	F	127.9	119.24	125.81	119.68	127.12	125.13	114.94	134.93	133.11	127.5	130.27	129.04	160.98	169.49	61.85	29.98	116.11 (C3,5) 130.63 (C2,6) 135.28 (C1) 163.08 (C4)
8e (APT)	Cl	Cl	127.80	119.21	125.83	119.68	127.28	125.13	114.93	134.65	133.05	127.36, 128.77, 128.90, 129.84, 130.11*			161.39	169.88	58.74	29.46	133.62, 134.99, 135.91*
8f (HMBC)	H	CF ₃	127.93	119.24	125.84	119.68	127.18	125.13	114.92	134.99	133.06	-	-	-	161.21	169.66	61.66	29.91	126.25 (C3,5) 128.92 (C2,6) 144.17 (C1)
8g (HSQC)	H	CN	127.43	119.27	125.83	119.67	127.18	125.13	114.92	134.96	133.48	130.24	128.98	127.93	161.15	169.54	61.65 / 60.54	29.85 / 30.58	119.08/119.13 (C4) 129.05/128.57 (C2,6) 133.28/133.07 (C3,5) 145.04/145.54 (C1) 112.19/111.97 (CN)
8h (HMBC)	H	COOCH ₃	127.45	119.38	125.85	119.69	127.09	125.47	114.92	134.96	133.10	130.75* /130.27*	128.98		161.03	169.69	61.93	29.95	127.98 (C4) 128.51 (C2,6) 130.15/130.27/130.75 (C3,5) 144.51 (C1) 161.61 (ester C=O) 52.91 (ester CH ₃)

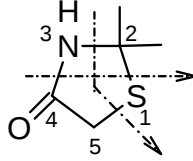
*Değişebilir

5.4.1.5. Kütle Verilerinin Tartışması

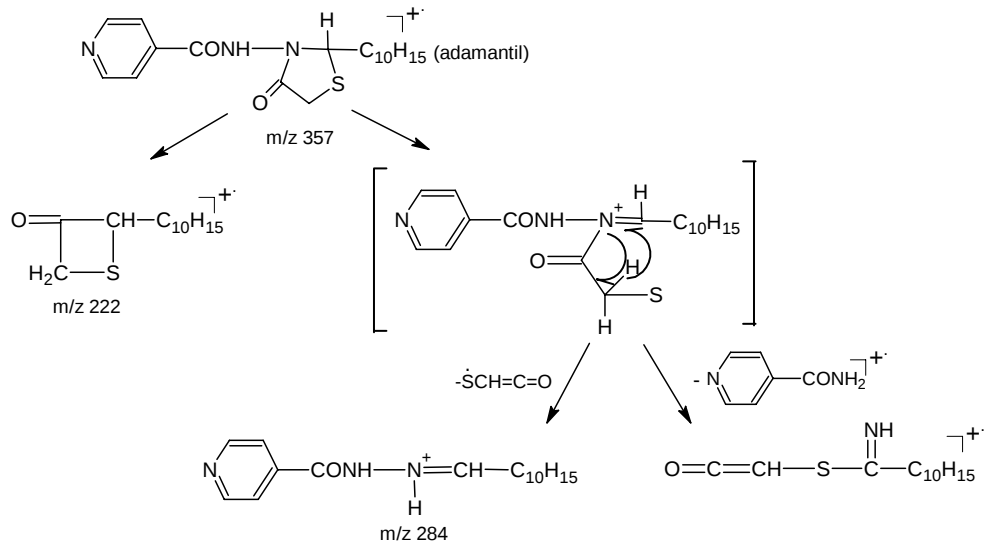
7a-e ve **8a-h** bileşiklerinin APCI (+) yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında M^+ ve MH^+ şeklinde izlenen moleküler iyon pikleri, bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrulamaktadır.

4-Tiyazolidinon halka sistemini taşıyan bileşiklerle ilgili literatürlerde yer alan kütle çalışmalarında EI (Electron Impact) iyonizasyon yönteminin kullanıldığı görülmektedir. Ancak ilk bölümde belirtildiği gibi, kütle spektrumları APCI yöntemi ile alınan bileşiklerin spektrumlarında izlenen parçalar için önerilen yapılar, literatürde yer alan tiyazolidinon halka sistemini içeren bileşiklerin kütle çalışmalarında önerilen yapılara uymaktadır. Bileşiklerimizin APCI spektrumlarında izlenen parçalar için önerilen yapıları desteklemek amacıyla, bu çalışmalar aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

Literatürde 2-sübstitüe tiyazolidinon sistemlerinin kütle spektrumları incelendiğinde başlıca parçalanma ürünlerinin 1,2 ve 3,4 bağlarının kırılması ya da 2,3 ve 5,1 bağlarının kırılması sonucunda oluştukları gözlenmiştir.

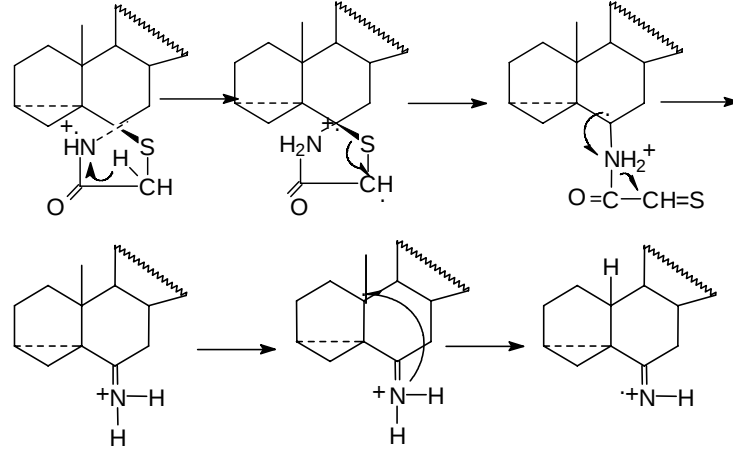


Fenech ve ark. 2-adamantil-3-isonikotinilamino-4-tiyazolidinonun kütle parçalanmasını inceledikleri çalışmalarında N-N bağının kırılması sonucu oluşan parçanın temel pik olduğunu ve tiyazolidinon halkasının aşağıdaki şekilde parçalandığını bildirmişlerdir (177).

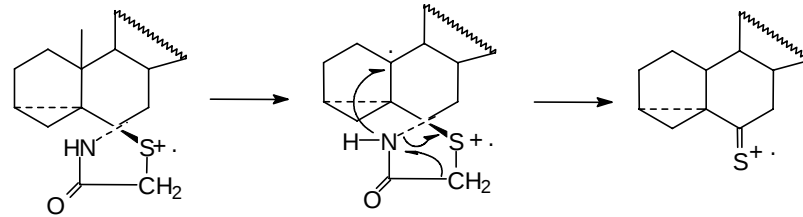


Shafiullah ve Hasrat Ali de 4-tiyazolidinon yapısındaki maddelerin kütle parçalanmasını inceledikleri çalışmalarında parçalanmanın yine 1,2 ve 3,4 veya 2,3 ve 5,1 bağlarının kırılması ile olduğunu bildirmişlerdir (178).

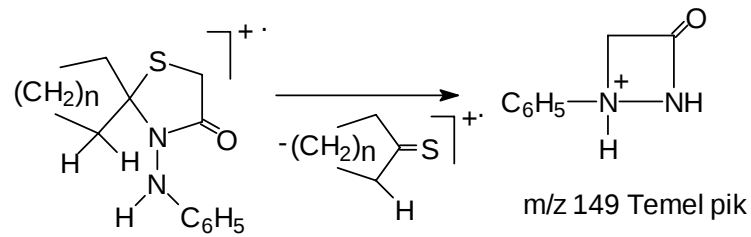
1,2 ve 3,4 bağlarının kırılması

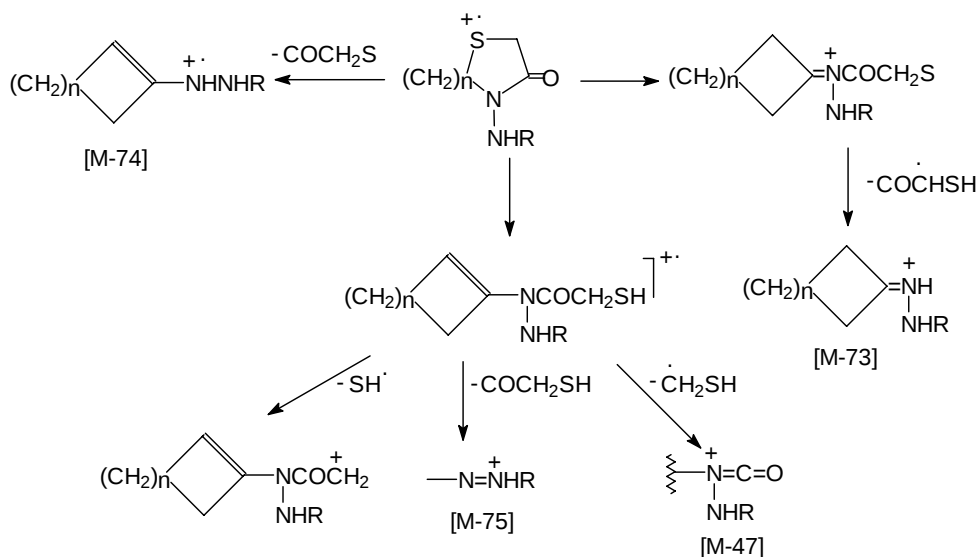


2,3 ve 5,1 bağlarının kırılması

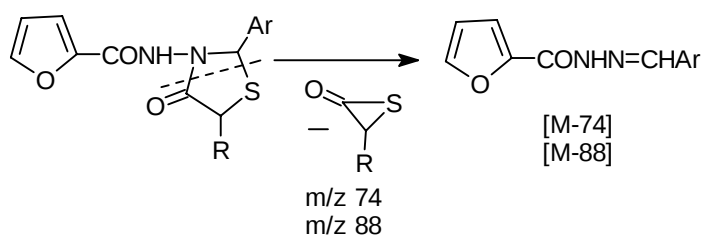


Reddy ve ark. iki ayrı çalışmada aynı halka sistemi için aşağıdaki parçalanma yollarını önermişlerdir (179, 180).

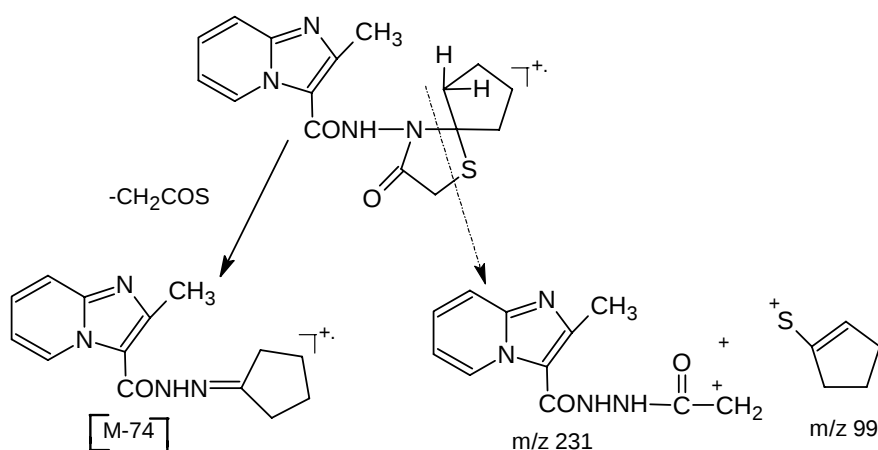




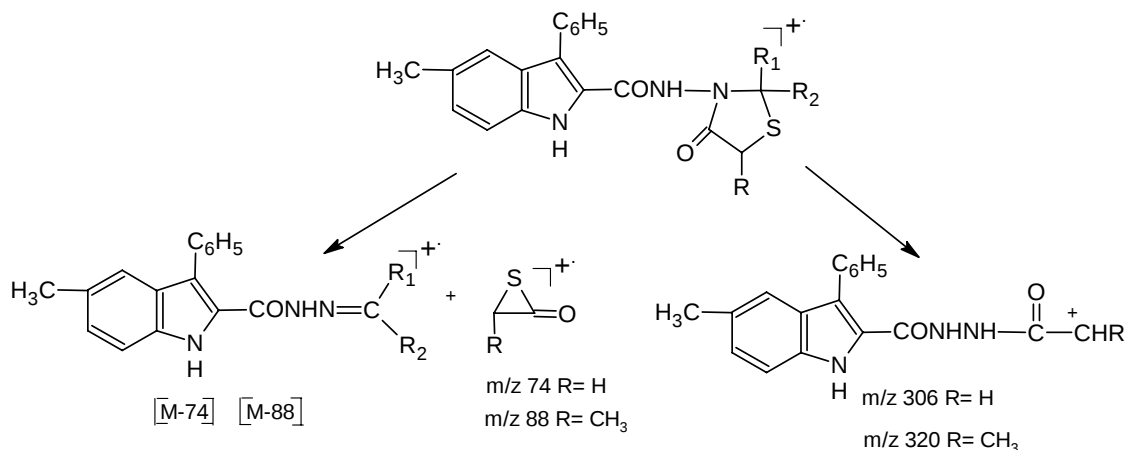
Çapan ve ark. da 3-[[2-furil]karbonil]amino]-4-tiyazolidinon türevlerinin kütle spektrumunda izledikleri $[M-74]/[M-88]$ parçalarının aşağıdaki şekilde olduğunu bildirmektedirler (69).



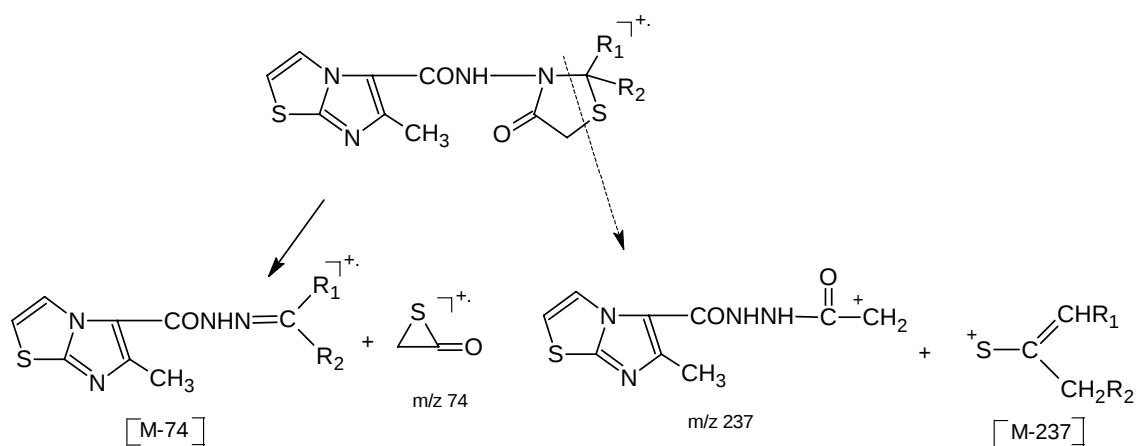
Kasımoğulları 4-tiyazolidinon çekirdeği içeren bileşiklerinin kütle spektrumunda izlediği $[M-74]$ pikini benzer şekilde formüle etmiş, ayrıca 2,3 ve 5,1 bağlarının kırılması ve hidrojen göçü ile m/z 231 ve m/z 99 parçalarının oluştuğunu bildirmiştir (96).



Öztürk 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerinin benzer parçalanma yolu izlediklerini 1,2 ve 3,4 bağlarının kırılması sonucunda m/z 74 veya m/z 88 nötral parçalarının atıldığını ; 2,3 ve 5,1 bağlarının kırılması ve hidrojen göçüyle Kasımoğullarının önerdiğine benzer m/z 306 veya m/z 320 parçalarının oluştuğunu, kükürt taşıyan sikloalkan artığını ise sadece bir türevin kütle spektrumunda saptayabildiğini bildirmiştir (83)

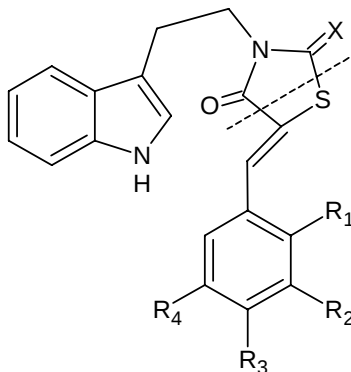


Ur imidazo[2,1-b]tiyazol artığı taşıyan tiyazolidinon türevi bileşiklerinin benzer parçalanma yolu izleyerek [M-74], m/z 74 ve [M-237], m/z 237 parçalarının oluştuğunu bildirmiştir (97).



Literatürde 4-tiyazolidinonların m/z 74 parçasını attığını bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır (73, 79, 181).

Lima ve ark. N-triptofil-4-tiyazolidinonların EI spektrumunu incelemişler ve tiyazolidinon halkasının aşağıda gösterildiği şekilde parçalandığını belirtmişlerdir (182).



7a-e, **8a-h** bileşiklerinin APCI (+) ile alınan spektrumlarında benzer parçalanma yolları izlenmektedir.

7a-e bileşiklerinde karboksamid CO-NH bağı kırılarak m/z 346 parçası oluşmaktadır. Bu parça **7a** ve **7d**'de temel piktir. **5a-e** ve **6a-h**'de olduğu gibi **7a-e** türevlerinde de indol-3-fenil grubu $C_6H_7^+$ şeklinde m/z 79 parçası olarak yapıdan ayrılmaktadır. Bu parça **7b**, **7c** ve **7e**'de temel piktir.

Bu bileşiklerde ortak olan diğer parça m/z 282 parçasıdır.

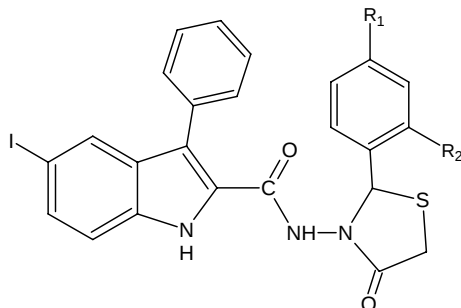
7a-e bileşiklerinde tiyazolidinonlar için karakteristik olan m/z 74 parçası atılarak her bileşik için karşılık gelen hidrazon türevleri gözlenmiştir. Bu parçalar **7a-e**'nin türediği hidrazonların (**5a-e**) moleküler iyon pikine karşı gelmektedir.

Tiyazolidinon halkasının 2-konumundaki fenil halkasında brom içeren **7c**'de ^{79}Br ve ^{81}Br isotoplarından dolayı M ve M+2 pikleri 1/1 bağıl bolluk oranında gözlenmektedir.

Bir klor atomu içeren **7b**'de $^{35}Cl/^{37}Cl$ izotoplarından kaynaklanan M ve M+2 pikleri 573.8/575.8 de gözlenmektedir.

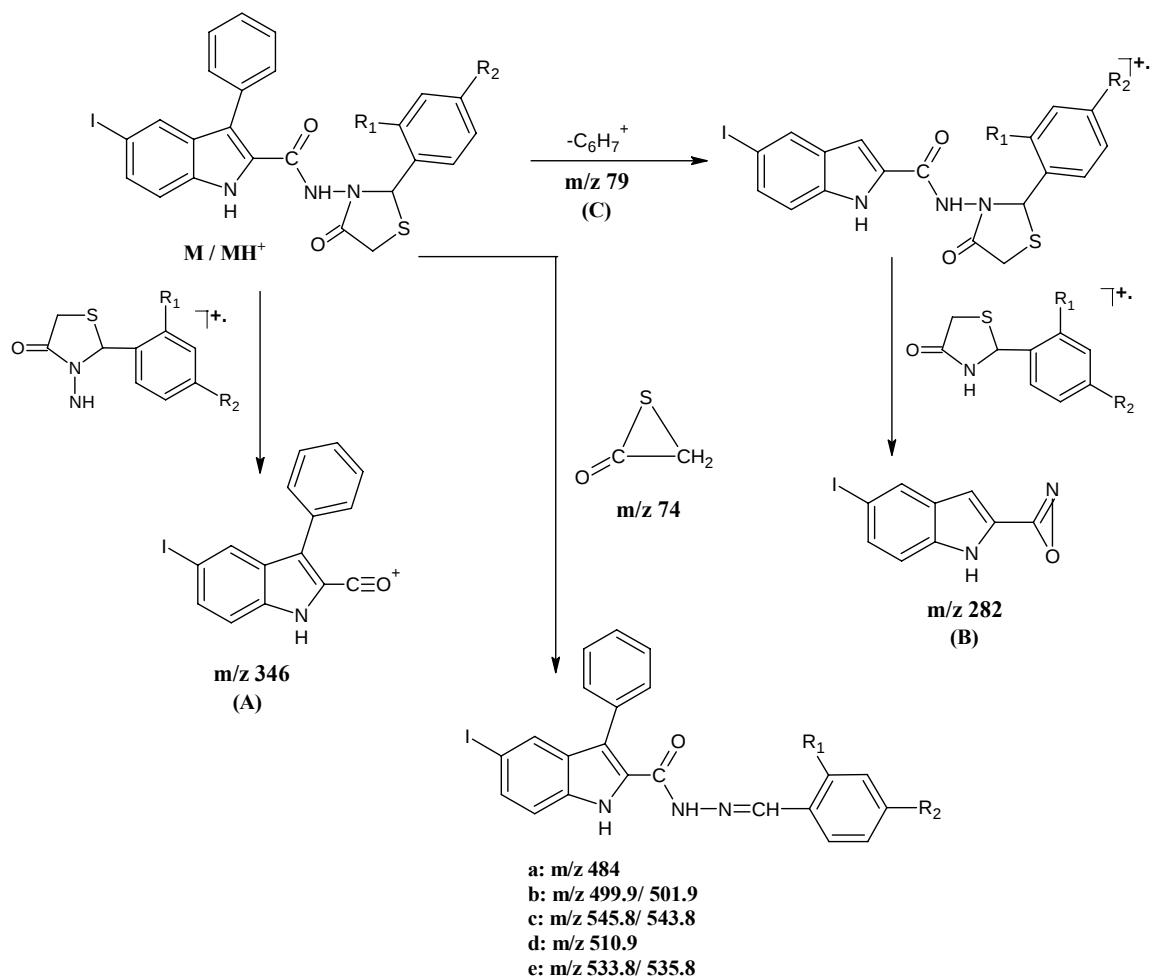
İki klor atomu içeren **7e**'de M, M+2 ve M+4 pikleri 5.7/4.3/1.1 bağıl bollukları oranında literatür bulgularına uygun olarak çıkmıştır (155).

7a-e'nin kütle spektrumlarında izlenen parçalanma yolu ve ortak parçalar Tablo 5.36 ve Şema 5.5'da verilmiştir.



Tablo 5.36. 7a-e bileşiklerinin kütle parçaları ve bağıl bollukları

Madde	R ₁	R ₂	MH ⁺	A	B	C
7a	H	F	557.8 (11.1)	345.9 (100)	282.3 (13.5)	79.1 (11.9)
7b	H	Cl	573.8 / 575.8 (5.2 / 2.9)	345.9 (66.8)	282.3 (24.0)	79.1 (100)
7c	H	Br	617.8 / 619.7 (2.4 / 2.3)	345.9 (33.2)	282.2 (17.5)	79.1 (100)
7d	NO ₂	H	584.8 (9.6)	345.9 (100)	282.3 (18.8)	79.1 (83.7)
7e	Cl	Cl	607.8 / 609.8 (5.7 / 4.3)	345.9 (82.3)	282.2 (20.4)	79.1 (100)



Şema 5.5. 7a-e bileşiklerinin ortak kütle parçalanma yolları (APCI+)

5-Kloroindol yapısında olan **8a-h** bileşiklerinde **7a-e** bileşiklerinde olduğu gibi karboksamid CO-NH bağı kırılarak m/z 254 parçası oluşmaktadır. **8a**, **8d**, **8f-h** bileşiklerinde moleküler iyon piki ve klor taşıyan parçalanma ürünleri $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ isotoplarından dolayı 3/1 bağıl bolluk oranında gözlenmektedir.

Temel pik bütün bileşiklerimizde ortak parça olarak gözlenen C_6H_7^+ m/z 79 parçasıdır.

Tiyazolidinon yapıları için karakteristik olan m/z 74 parçası ayrılarak hidrazon (**6a-h**) yapılarına dönüşmektedir ve karşı gelen hidrazonların moleküler iyon pikleri gözlenmektedir.

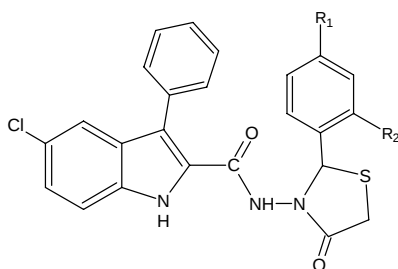
8b'de iki klor atomu bulunmaktadır. M, M+2 ve M+4 pikleri 14.2/10.2/2.0 bağıl bollukları oranında gözlenmiştir.

Br ve Cl içeren **8c**'de M, M+2 ve M+4 pikleri [m/z (bağıllulukları)] 526.0 (8.8)/528.0 (12.2)/ 530.0 (3.7) de literatür bilgilerine uygun olarak gözlenmiştir (155).

3 klor atomu içeren **8e**'de M, M+2, M+4, M+6 pikleri sırasıyla 516.05(14.2)/ 518.10 (15.5)/ 520.0 (6.2)/ 522.0 (1.0) olarak çıkmıştır. Bağlı bolluk oranları literatür bilgileri ile uyumludur (155).

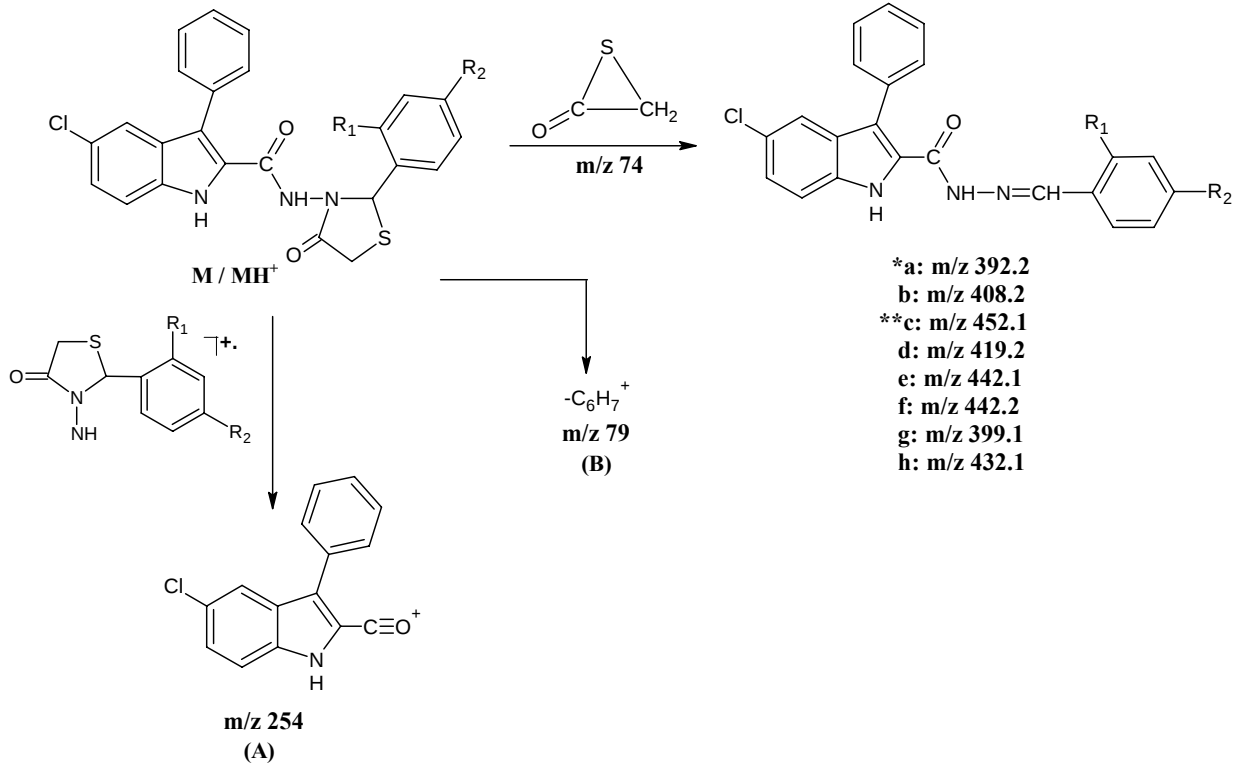
8a-h'nin kütle spektrumlarında izlenen parçalanma yolu ve ortak parçalar Tablo 5.37 ve Şema 5.6'de verilmiştir.

Bütün bu bulgular bileşiklerimiz için önerdiğimiz yapıları kanıtlamaktadır.



Tablo 5.37. 8a-h bileşiklerinin kütle parçaları ve bağıl bollukları

Madde	R ₁	R ₂	MH ⁺	A	B
8a	H	F	466.2 / 468.1 (11.4 / 4.7)	254.3 / 256.3 (14.4 / 9.3)	79.5 (100)
8b	H	Cl	482.1 / 484.1 (14.2 / 10.2)	254.3 / 256.3 (17.8 / 5.8)	79.4 (100)
8c	H	Br	526.0 / 528.0 (8.8/ 12.2)	254.3 / 256.2 (13.7 / 4.9)	79.4 (100)
8d	NO ₂	H	493.1 / 495.1 (20.8 / 7.4)	254.3 / 256.3 (20.1 / 8.7)	79.5 (100)
8e	Cl	Cl	516.0 / 518.1 (14.2/15.5)	254.3 / 256.2 (18.4 / 5.7)	79.4 (100)
8f	H	CF ₃	516.1 / 518.2 (29.4 / 12.7)	254.3 / 256.3 (30.0 / 10.6)	79.5 (100)
8g	H	CN	473.0 / 475.1 (9.3 / 4.0)	254.1 / 256.3 (5.5 / 2.9)	79.2 (100)
8h	H	COOCH ₃	506.1 / 508.0 (18.0 / 7.4)	254.0 / 256.3 (3.9 / 8.7)	79.1 (100)



Şema 5.6. 8a-h bileşiklerinin ortak kütle parçalanma yolları (APCI+)

*³⁵Cl içeren parçanın kütle değeri verilmiştir.

**³⁵Cl, ⁷⁹Br isotopu içeren parçanın kütle değeri verilmiştir.

5.5. Biyolojik Etki Sonuçlarının Tartışması

5.5.1. Antiviral Etki Araştırmaları

5a-e, 6a-h, 7a-e, 8a-h bileşiklerinin İnfluenza A/H3N2 alt tipi A/X-31, İnfluenza A/H3N2 alt tipi A/HK/7/87 ve İnfluenza B alt tipi B/HK/5/72 viruslarına karşı antiviral etkileri MDCK (Mardin Darby köpek böbrek hücreleri) hücre kültürlerinde denenmiş. Ancak referans olarak kullanılan bileşiklerin (Oseltamivir karboksilat, Ribavirin, Amantadin ve Rimantadin) denenilen konsantrasyonlarındaki antiviral etkileri ile kıyaslandığında anti-enfluenza aktivite göstermedikleri belirlenmiştir (Bkz.Tablo4.1).

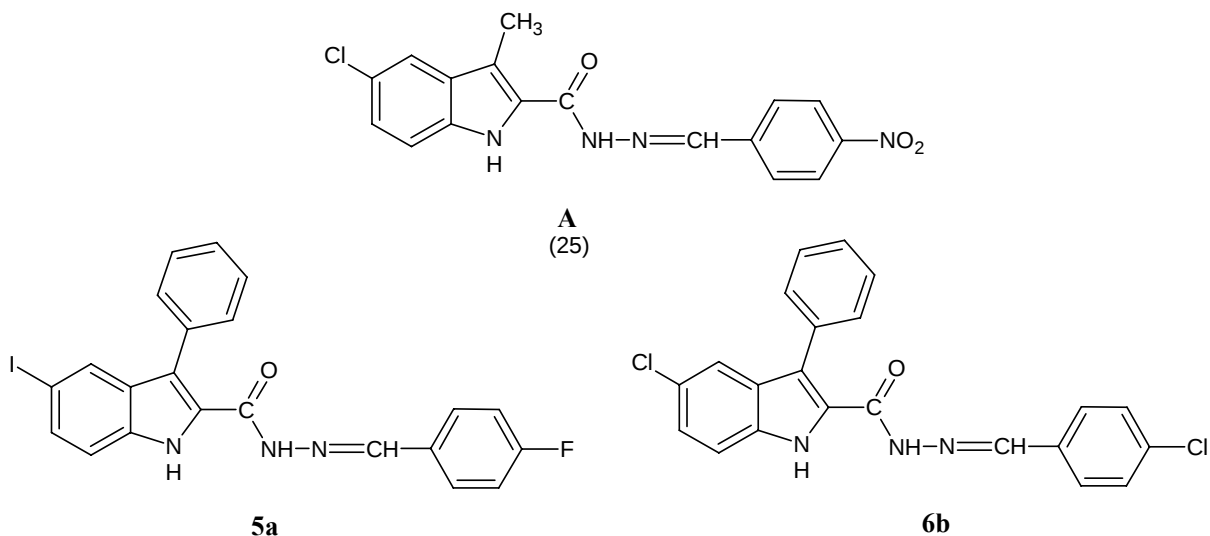
Aynı bileşiklerin diğer bazı virus hücrelerine karşı da antiviral etkileri incelenmiş ve Feline Korona virus (FIPV) ve Feline Herpes viruslarına karşı antiviral etkileri CRFK (Crandell-Rees kedi böbrek hücreleri) hücre kültürlerinde (referans bileşikler: HHA, UDA ve Gansiklovir); Vero hücre kültürlerinde para-Influenza Virus-3, Reovirus-1, Sindbis Virus, Koksaki Virus B4, Punta toro virus (referans bileşikler: DS-5000, (S) DHPA, Ribavirin kullanılarak); Hell hücre kültürlerinde Herpes Simplex Virus-1 (KOS), Herpes Simplex Virus-2 (G), Vaksinia Virus, Vesiküler Stomatitis Virus, Herpes Simplex Virus-1 TK KOS ACV¹ (referans bileşikler: Biruvidin, Ribavirin, Cidofovir, Gansiklovir); HeLa hücre kültürlerinde Vesiküler Stomatitis Virus, Koksaki Virus B4, Respiratuvar Sinsitiyal Virus türlerine karşı (referans bileşikler: DS-5000, (S)-DHPA, Ribavirin) sitotoksikite ve antiviral aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir (Bkz.Tablo4.2-4.5).

Bileşikler minimal sitotoksik konsantrasyonların beş kat altında inhibitör etki göstermedikleri için incelenen viruslara karşı antiviral etkilerinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

5.5.2. Antikanser Etki Araştırmaları

Literatürde indol türevlerinin antikanser etkileri üzerinde yapılmış çalışmalarda 60 hücre dizisine karşı etkinlik araştırılmış ve sonuçlar log₁₀GI₅₀ değerleri üzerinden değerlendirilmiştir (25, 183)

NCI tarafından 60 hücre dizisine karşı etkinlikleri araştırılan **5a** ve **6b** bileşiklerine benzer yapıdaki A bileşiğinin antikanser etki değerlendirme sonuçları referans olarak alınmıştır.



Antikanserojen etki tek doz çalışmalarında büyüme inhibisyon değerleri üzerinden incelenir. Örneğin büyüme inhibisyonu 100 ise inhibisyon yoktur, 40 ise %60 inhibisyonu tanımlamaktadır. Negatif değerler hücre ölümünü göstermektedir. Örneğin -40 değeri %40 letaliteye karşı gelmektedir (184).

5a bileşiğinde 60 hücre paneli ile yürütülen 10^{-5} M tek dozluk çalışmada en yüksek değerler olarak, akciğer kanseri NCI-H460 hücresi üzerinde %98.22, NCI-H522 hücresi üzerinde %95.29'luk, kolon kanseri KM12 üzerinde %94.58'lik inhibisyon gözlenmiştir. Bileşik 2. ve 3. kez 5 dozluk incelemeye alınmıştır. Test sonuçları $\log_{10}GI_{50}$ değerleri ile kıyaslanmıştır. 3. inceleme sonucunda **5a** bileşiğinde bütün hücre türlerine karşı -4.68 ile -6.71 arasında değişen $\log_{10}GI_{50}$ inhibisyon değeri saptanmıştır. -4'ün üzerindeki inhibisyon değerlerinde bileşikler etkili kabul edilmektedir. En düşük etkiyi renal kanser UO-31 (-4.68) ve akciğer kanseri NCI-H322M'ye karşı göstermektedir. Tüm hücre tiplerine karşı ortalama değer MG-MID -6.17'dir.

5a bileşiğinin etkinliği $\log_{10}GI_{50}$, $\log_{10}TGI$ ve $\log_{10}LC_{50}$ parametrelerinin hepsinin -4'den büyük olduğu hücre tipleri yönünden değerlendirildiğinde bileşiğin etki gösterdiği hücre tipleri meme kanseri NCI/ADR-RES (-6.53, -5.99, -5.33). Over kanseri OVCAR-3 (-6.64, -6.28 ve -4.36); melonoma SK-MEL-5 (-6.41, -5.88, -4.21); kolon kanseri HCT_116 (-6.45, -5.76, -4.80); COLO 205 (-6.24, -5.66, -5.7); lösemi SR (-6.67, -6.09, -5.03) ve HL-60(TB) (-6.67, -6.27, -4.93)'dir.

6b Bileşiğinde 10^{-5} M tek doz 60 hücre paneli ile yapılan antikanser etki araştırmasında akciğer kanseri NCI-H460'a karşı % 95.57, kolon kanseri HCT-116'ya karşı %92.36, KM-12'ye karşı %95.06, meme kanseri T-47D hücre tipine karşı %98.21'lik yüksek inhibisyon değerleri gözlenmiş ve bileşiğe 5 farklı dozda 2. ve 3. testler uygulanmıştır.

3. test sonucunda **6b** bileşiği incelenen tüm kanser hücrelerine karşı $\log_{10}GI_{50}$ değeri -4.08 ile -7.07 arasında değişen inhibisyon göstermiştir.

$\log_{10}GI_{50}$, $\log_{10}TGI$ ve $\log_{10}LC_{50}$ değerlerinin hepsinin -4'de büyük olduğu hücre tipleri yönünden etki değerlendirildiğinde melonoma SK-MEL-5 hücresi için parametreler sırasıyla -6.62, -6.24 ve -4.42; santral sinir sistemi SF-295 hücresi için -6.74, -6.32, -4.90; kolon kanseri COLO-205 için -6.66, -6.32, -4.89; HCT-H6 için -6.49, -4.97, -4.01; akciğer kanseri NCI-H522 hücre tipi için -7.07, -6.42, -4.10; lösemi SR için -6.57, -4.93, -4.15; HL-60B (TB) için -6.71, -6.29, -4.38 olarak bulunmuştur. En etkili olduğu hücre tipi akciğer kanseri NCI-H522'dir.

5a bileşiği için $\log_{10}GI_{50}$, $\log_{10}TGI$ ve $\log_{10}LC_{50}$ ortalama değerleri 2. denemede sırasıyla -6.19, -4.79, -4.11 ; 3.denemede -6.17, -4.79, -4.11'dir.

6b bileşiğinin $\log_{10}GI_{50}$, $\log_{10}TGI$ ve $\log_{10}LC_{50}$ ortalama değerleri 2. denemede sırasıyla -6.9, -5.27 ve -4.2; 3. denemede ise -6.25, -4.73 ve -4.05 olarak saptanmıştır. **5a** ve **6b**'de antikanser aktivite sonuçlarının tekrarlanabilir olması nedeniyle Biyolojik Değerlendirme Komitesi tarafından incelenme aşamasına alınmıştır.

A bileşiği için $\log_{10}GI_{50}$, $\log_{10}TGI$ ve $\log_{10}LC_{50}$ ortalama değerleri -5.74, -4.17, -4.00'dir (25).

Sonuç olarak **5a** ve **6b** patentli bir bileşik olan **A** bileşiğinden daha yüksek antikanser etki göstermektedirler.

5.5.3. Antioksidan Etki Araştırmaları

Literatürde antioksidan etkili bileşiklerin antioksidan etkisini kantitatif ölçen birçok yöntem kayıtlıdır (185).

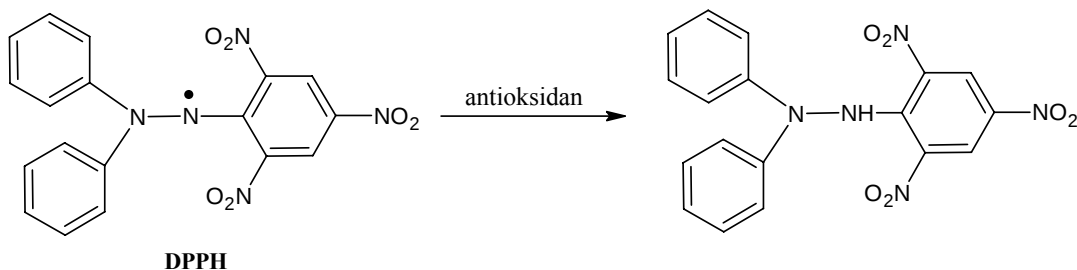
Bunlar arasında en yaygın kullanılanlar reaktif ve numune arasında elektron transferine dayanan yöntemlerdir.

Reaktif + elektron (antioksidan bileşikten gelen) → indirgenmiş reaktif + oksitlenmiş antioksidan

Reaktif kendisi bir oksidandır, antioksidan bileşikten elektron alır ve reaktifte renk değişimi oluşur. Renk değişiminin değeri (ΔA), antioksidan konsantrasyonu ile orantılıdır. ΔA ile antioksidan konsantrasyonu arasında çizilen doğrunun eğimi antioksidan indirgeme kapasitesini belirtir.

Çalışmamızda 3 ayrı reaktifle çalışılmış ve **5a**, **5b**, **6a**, **6b**, **7a**, **7b** ve **8a**, **8b**'nin antioksidan aktivitesi tayin edilmiştir.

5.5.3.1. Difenilpikrilhidrazil Radikali Giderici Aktivite Tartışması

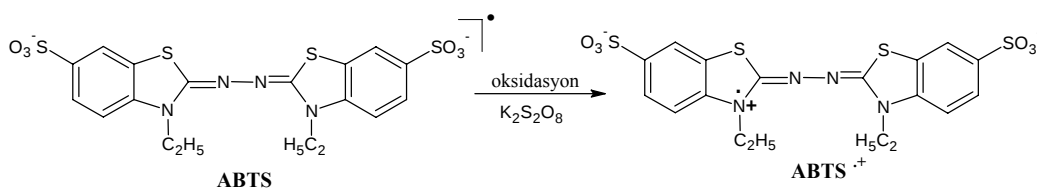


Difenilpikrilhidrazil stabil olarak bulunabilen azot radikalıdır. UV görünür bölge spektrumunda $\lambda_{\max}$ değeri 515 nm'dir. Redüksiyon ile rengi solar (mor renk $\rightarrow$ sarı renk).

Antioksidan bileşiğin DPPH ile reaksiyonunun hidrojen atom transferi veya elektron transferi yoluyla yürümesi üzerinde tartışmalar bulunmaktadır. Foti ve ark. reaksiyon mekanizmasını inceleyerek reaksiyonun elektron transferi ile yürüdüğünü açıklamışlardır (186).

İncelenen bileşiklerin azalan DPPH radikali giderici etkisi **6a** $\geq$ **7a** $\geq$ **8a** sırasıyla gözlenmiştir (Bkz. Tablo 4.10).

5.5.3.2. Total Radikal Antioksidan Potansiyeli (TRAP) Tartışması



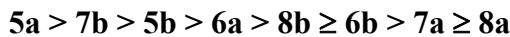
(187)

TRAP deneyi ABTS (2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asid) amonyum tuzunun potasyum persülfat ile reaksiyonundan oluşan ABTS $^{\cdot+}$ radikal kationun antioksidan ile etkileşmesi sonucu redüklenmesi ve rengin giderilmesi esasına dayanır. ABTS $^{\cdot+}$ kation radikali ve antioksidan arasındaki reaksiyonda antioksidan elektron verici rolü oynar (188).

ABTS $^{\cdot+}$ radikal kationunun inhibisyon yüzdesi; konsantrasyon ve zamanın fonksiyonudur ve Troloks (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilikasid) standardının reaktivitesi ile kıyaslanarak hesaplanır (Troloks ekivalan antioksidan kapasite TEAC).

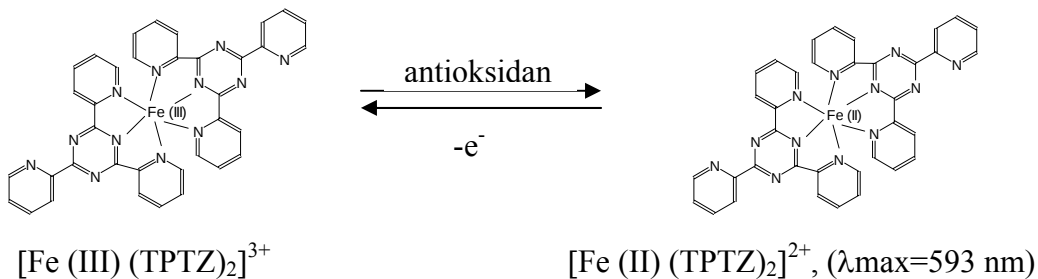
Bu yöntemde antioksidan kapasitesi incelenen bileşiklerimizin aktiviteleri **5a > 7b > 5b > 6a > 6b ≥ 8b > 7a > 8a** şeklinde gözlemlenmiştir (Bkz. Tablo 4.10).

Troloks standardı ile karşılaştırmalı antioksidan aktivite (TEAC) sonuçları yönünden bileşiklerimizin antioksidan kapasitesi aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.



Her iki hesaplama yönteminde de **5a** antioksidan kapasitesi en yüksek bileşiktir.

5.5.3.3. FRAP (Ferri İyonu Redükleme Antioksidan Potansiyeli Tartışması)



Bu yöntemde oksidan olarak FeIII iyonunun 2,4,6-tripridil-1,3,5-triazin (TPTZ) ile oluşturduğu kompleks kullanılmaktadır. Reaksiyon elektron transferi ile yürür. Bu nedenle TRAP ve FRAP yöntemleri arasında reaksiyon mekanizması yönünden benzerlikler bulunmaktadır.

$[Fe(III)(TPTZ)_2]^{3+}$ kompleksindeki Fe^{3+} iyonu asit ortamda Fe^{2+} iyonuna indirgenir. Reaksiyon zamanın bir fonksiyonudur. Bu nedenle ölçümlerin 593 nm'de 4. dakikada yapılması önemlidir.

FRAP ünitesi 1M Fe III iyonunun Fe II iyonuna redüksiyonuna eşdeğerdir.

FRAP değeri indirgeme gücünü tanımlar.

Deney sonuçlarına göre incelenen bileşiklerimizin antioksidan kapasitesi **6a** > **5a** $\geq$ **6b** > **5b** > **7b** > **7a** şeklinde gözlenmiştir.

Üç ayrı yöntemle antioksidan aktivitesi incelenen bileşikler arasında en etkili olarak gözlenen **5a**, **5b** ve **7b**'nin DPPH radikali ve ABTS^{·+} radikal katyonuna karşı EC₅₀ değerleri α -tokoferol ve butillenmiş hidroksi toluenin (BHT) EC₅₀ değerleri ile kıyaslandığı zaman **7b** ve **5b**'nin yüksek DPPH radikali ve ABTS^{·+} radikal katyonu giderme gücü göstermelerine karşılık düşük indirgeme gücü gösterdikleri saptanmıştır (Bkz.Tablo 4.11).

5a'nın gerek indirgeme gücü gerekse DPPH radikali ($r^2 = 0.9559$) ve ABTS radikal katyonu ($r^2 = 0.9780$) giderici aktiviteleri arasında yüksek korelasyon bulunmuştur ve bu türevin antioksidan aktivitesinin, serbest radikal giderici aktivitesi ile indirgeme gücünden ileri gelebileceği düşünülmektedir.

7b'nin DPPH ve ABTS radikal katyonu ($r^2 = 0.9645$) giderici aktiviteleri arasında yüksek korelasyon gözlenirken DPPH ve ABTS radikal katyonu giderici aktiviteleri ile indirgeme gücü arasında korelasyon gözlenememiştir. Bu türevin antioksidan aktivitesi, serbest radikal giderici aktivitesinden ileri gelebileceği düşünülmektedir.

5b'nin DPPH ve ABTS ^{·+} radikal katyonu ($r^2 = 0.9676$) giderici aktiviteleri arasında yüksek korelasyon gözlenirken DPPH ve ABTS radikal katyonu giderici aktiviteleri ile indirgeme gücü arasında korelasyon gözlenememiştir. Bu türevin antioksidan aktivitesi, serbest radikal giderici aktivitesinden ileri gelebileceği düşünülmektedir.

5a, **5b** ve **7b**'nin α -tokoferol ve BHT'nin gösterdiği antioksidan aktiviteye yakın aktivite gösterdiği saptanmıştır.

Reaktif Oksijen Türleri ve reaktif azot türlerinin endojen ve eksojen üretimi oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres, normal hücrelere göre çeşitli kanser hücrelerinde hücrel redoks dengesizliği oluşturur. Redoks dengesizliği onkojenik uyarı ile ilişkilidir. Karsinogenesiste DNA mutasyonu kritik bir aşamadır ve çeşitli tümörlerde yüksek seviyede oksidatif stresten kaynaklanan DNA lezyonlarının bulunduğu kayıtlıdır (188).

5a Bileşiğinin yüksek antikanser ve antioksidan etki göstermesi oksidatif stres ve kanser arasında bağlantı olduğu görüşüne katkı yapmaktadır (189).

KAYNAKLAR

- 1) Baeyer A and Emmerling A, Synthese des Indols, A Chem Ber 1869, **2**, 679.
- 2) Humphrey G R and Kueth J T, Practical Methodologies for The Synthesis of Indoles. Chem. Rev.2006, **106**, 2875-2911.
- 3) Sundberg R J, Indoles. Academic Pres. San Diego. 1996, s.54.
- 4) Philips R R, The Japp-Klingemann reaction. Organic Reactions: Adams R (Ed) V 10. John Wiley + Sons Inc. New York 1959, s. 144-148.
- 5) Budavari S, (Ed). The Merck Index, 12th ed. Merck & Co. Inc Whitehouse Station, N J. monograf ONE-47 (1996).
- 6) Manske R H F, Perkin W H, J R and Robinson R. Harmine and Harmaline. Part IX. A synthesis of harmaline. J Chem Soc 1927, 1-14.
- 7) Gordon K H, Lions F, McKean J G, Murray A J, Callonan V, Freeman D H ve ark. Indoles IV. The utilization of the Japp-Klingeman reaction for the preparation of substituted indolecarboxylic acids. J Proc Roy Soc N S Wales 1938, **71**: 475-485. Ref : CA, **33**: 5879 (1938).
- 8) Yamamoto H, Inaba S, Hirohashi T, Ishizumi K. Notiz über ein neues Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzodiazepin-Derivaten aus 2-Aminomethyl-Indol-Derivaten. A Chem Ber, 1968, **101**: 4245-4247.
- 9) Inaba S, Hirohashi T, Akatsu M, Yamamoto H. Indolecarboxylic acid amide guanidine derivatives. Japan 1972, 7230, 703. Ref CA **77** : 151917 v (1972).
- 10) Hiremath S P, MruthyunJayaswamy B H M, Purohit M G, Synthesis of Substituted 2-Aminoindoles & 2-(2'-Phenyl-1',3',4'-oxadiazolyl)aminoindoles. Indian Journal of Chemistry 1978, **16B**: 789-792.
- 11) Hiremath S P, Hiremath D and Purohit M G, Synthesis of Substituted 2-(5'-oxo/thio-1',3',4'-oxadiazol-2-yl)-indoles & 2-(5'-oxo/thio-1,3,4'-oxadiazol-2'-ylamino)indoles. İbid 1983, **22B**: 571-576.
- 12) Hiremath S P, Badami P S and Purohit M G, Synthesis of Substituted 1,2,3,8-Tetrahydroindolo[5,4-b][1,3]benzodiazepin-2-ones & 5,6,7,8-Tetrahydroindolo[4,5-b] [1,3] benzodiazepin-6-ones. İbid 1985, **24B**: 1115-1119.
- 13) Hiremath S P, Ullagaddi A, Sekhar K R, Purohit M G, Synthesis of Various Pyrazole-1-carbonyl-indoles. İbid 1988, **27B**: 758-762.
- 14) Ergenç N, Salman A, Gürsoy A, Bankaoğlu G. Synthesis and antifungal evaluation of some 3-phenyl-2,5-disubstituted indoles derived from new ethyl 2-benzyl-2-[N-(aryl)hydrazono]ethanoates. Pharmazie 1990, **45**: 346-347.
- 15) Hiremath S P, Shivaramayya K, Sekhar K P, Purohit M G. Synthesis of substituted 2, 5-bis(1, 3, 4-oxodiazolyl/thiadiazolyl)indoles and study of their biological activities. Indian J Chem 1990, **29B**: 1118.

- 16)** Williams T M, Ciccarone T M, MacTough S C, Rooney C S, Balani S K, Condra J H, ve ark. 5-kloro-3-(phenylsulfonyl)indole-2-carboxamide: A novel, Non-nucleoside Inhibitor of HIV-1 Reverse Transcriptase. *J Med Chem* 1993, **36**, 1291-1294.
- 17)** Ergenç N, Günay N S, Demirdamar R. Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. *Eur J Med Chem* 1998, **33**: 143-148.
- 18)** Martin W H, Hoover D J, Armento S J, Stock I A, McPherson R K, Danley D E ve ark. Discovery of a human liver glycogen phosphorylase inhibitor that lowers blood glucose in vivo. *Medical Sciences* 1998, **95**: 1776-1781.
- 19)** Hoover D J, Snow S L, Henry J L B, Martin W H, Armento S J, Stock I A ve ark. Indole-2-carboxamide Inhibitors of Human Liver Glycogen Phosphorylase. *J Med Chem* 1998, **41**: 2934-2938.
- 20)** Patil R and Biradar J S, Synthesis and biological activities of new 3,5-disubstituted-2-(ethyl-5'-thioxo-1',3',4'-oxadiazol-4'-ethylacetate-2'-yl)indoles,-2-(5'-thioxo-1',3',4'-oxadiazol-4'-methyl-carboxyhydrazide-2'-yl)indoles and-2-(5'-thioxo-1',3',4'-oxadiazol-4'-alkyl-2'-yl)indoles. *Indian Journal of Chemistry*, 1999, **38B**:76-82.
- 21)** BaMaung, Nwe Y, Craig, Richard A, Kawai, Megumi, Wang, Jieyi.3-substituted indole angiogenesis inhibitors. 2001, US, 6323228.
- 22)** Breteche A, Duflos M, Alexandra D, Nourrisson M R, Brelet J, Baut G L ve ark. New N-pyridinil(methyl)-indole-2- and 3-(alkyl)carboxamides and Derivatives Acting as Systemic and Topical Inflammation Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2002, **17 (6)**: 415-424.
- 23)** Olgen S, Güner E, Fabregat M A, Crespo M I, Nebioğlu D. *Pharmazie* 2002, **57(4)**: 238-242.
- 24)** Jablonowski J A, Grice C A, Chai W, Dvorak C A, Venable J D, Kwok A K ve ark. The First Potent and Selective Non-Imidazole Human Histamine H₄ Receptor Antagonists, *J Med Chem* 2003, **46**:3957-3960.
- 25)** Cai S X, Drewe J A, Zhang H Z. Substituted Indole-2-carboxylic acid benzylidenehydrazides and Analogs as Activators of Caspases and Inducers of Apoptosis and the use Thereof. 2002, US, 6747052.
- 26)** Zhang H Z, Drewe J, Tseng B, Kasibhatla S, Cai S X. Discovery and SAR of indole-2-carboxylic acid benzylidenehydrazides as a new series of potent apoptosis inducers using a cell-based HTS assay. *Bioorg Med Chem* 2004, **12**: 3649-3655.
- 27)** Terzioğlu N, Rijn R M, Bakker R A, Esch I J P, Leurs R. Synthesis and structure-activity relationships of indole and benzimidazole piperazines as histamine H₄ receptor antagonists. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 2004, **14**: 5251-5256.
- 28)** Ragno R, Coluccia A, Regina G L, Martino G D, Piscitelli F, Laveccchia A ve ark. Design, Molecular Modeling, Synthesis, and Anti-HIV-1 Activity of New Indolyl Aryl Sulfones, Novel Derivatives of the Indole-2-carboxamide. *J Med Chem* 2006, **49**: 3172-3184.

29) Güzel Ö, Temperini C, Innocenti A, Scozzafava A, Salman A and Supuran C T. Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of 2-(hydrazinocarbonyl)-3-phenyl-1H-indole-5-sulfonamide with 12 mammalian isoforms: Kinetic and X-Ray crystallographic studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2008, **18**: 152-158.

30) Pseudothiohydantoine. *BI* 27; 233.

31) Erlenmeyer H, Oberlin V, Zur kennthiss der Thiazolidone-(4). *Helv Chim Acta* 1947, **30**: 1329-1335.

32) Surrey A R, The Preparation of 4-thiazolidinones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases. *J Am Chem Soc* 1947, **69**: 2911-2912.

33) İdem. The Preparation of 2,3-disubstituted-4-thiazolidinones. II. 3-Alkyl (and aralkyl)2-aryl derivatives. *İbid* 1948, **70**: 4262-4263.

34) Troutman H D and Long L M, The Synthesis of 2,3-disubstituted-4-thiazolidinones. *İbid* 1948, **70**: 34969.

35) Surrey A R, 4-thiazolidones. IV. The preparation of some 3-alkylamino/alkyl/-2-aryl/derivatives. *İbid* 1949, **71**: 3354-3355.

36) İdem. 4-thiazolidones. V. The reaction of some semicarbazones with thioglycolic acid. *İbid* 1952, **74**: 3450-3451.

37) Surrey A R and Cutler R A, 4-Thiazolidones, VI¹. The preparation of some 2-substituted derivatives. *İbid* 1954, **76**: 578-580.

38) Decazes J M, Luche J L, Kagan H B, Cycloaddition of ketenes with schiff bases V(1). Structure and stereochemistry of adducts formed in liquid SO₂. *Tetrahedron Lett* 1972, **35**: 3633-3636.

39) Astik R R, Joshi G B, Thaker K A, Studies on thiazolidinones, Part 1. *J Indian Chem Soc* 1975, **52**: 1071-1072.

40) Astik R R, Acharya J M, Joshi G B, Thaker K A, Studies on thiazolidinones, Part II. *İbid* 1976, **53**: 272-273.

41) Pilgram K and Pollard G E, 1,3-Oxazolidin-4-ones. Synthesis and configuration of cis and trans isomers. *J Heterocycl Chem* 1977, **14**: 1029-1033.

42) Osman A M, Abbady M A, Atta F M, Synthesis and biological activity of some new symmetrical diaryl sulphides and diaryl sulphones containing bis-β-lactamyl and bis-thiazolidonyl moieties. *Indian J Chem* 1981, **20B**: 524-526, Ref. CA 95: 114964j (1981).

43) Shukla H K, Astik R R, Thaker K A, 2-Phenyl-2-methyl-3-aryl-thiazolidin-4-ones as potential antitubercular compaunds. *J Indian Chem Soc* 1981, **58**: 1182.

44) Desai N C, Astik R R, Thaker K A, Thiazolidinones as potential antibacterial compound. *İbid* 1982, **59**: 771-772, Ref: CA 97: 216067c (1982).

- 45) Kumar P, Nath C, Bhargava K P, Shanker K, Substituted azetidinonylindoles and thiazolidinonylindoles as antiparkinsonian agents. *Ibid.* 1982, **21B**: 1128-1129, Ref. CA 99: 53534c (1983).
- 46) Mane R A and Ingle D B, Synthesis of 3-Hydroxy-2-(substituted thiazolyl)-4-thiazolidinones. *Ibid.* 1983, **22B**: 690-692.
- 47) Idem, Synthesis of 2-aryl-3-[p-(2'-substitutedaminothiazol-4-yl)phenyl]thiazolidinones. *Ibid.* 1983, **22B**: 81-82.
- 48) Desai N C, Shukla M K, Thaker K A, 4-Thiazolidinones potential antibacterial and antitubercular agents. *Ibid.* 1984, **61**: 239-240.
- 49) Roda K P, Vansadia R N, Parekh H, Studies on 4-thiazolidinones. I. Preparation of 2-aryl-3-[2'-isopropyl-5'-methylphenoxyacetyl-amino]-5H-methyl-4-thiazolidinones. *Ibid.* 1986, **63**: 594-595. Ref CA 107: 217531m (1987).
- 50) Srivastava V K, Singh S, Kumar P, Shanker K, Newer piperazinothiazolidinones and azetidinones. *Indian J Chem* 1986, **25B**: 769-771, Ref: CA 106: 119751t (1987).
- 51) Deeb A, Bayoumy B E, El-Mobayed M, Studies on β -lactams and thiazolidinones. Part I. Synthesis and biological activity of some new triazolyl-azetidine-2-ones and 4-thiazolidine-4-ones. *Egypt J Pharm Sci* 1986, **27**: 37-41.
- 52) Kalaiya S B and Parikh A R, Studies on 4-thiazolidinones. Preparation and antimicrobial activity of α -phenyl-2-(2',5'-dihydroxy-3'-bromophenyl)-3-aryl-5-carboxymethyl-4-thiazolidinones, α -methyl-2-(2'-hydroxy-3'-nitro-5-benzyl)-3-aryl-5-H/carboxymethyl-4-thiazolidinones and α -methyl-2-(2'-hydroxy-3'-nitro-5'-chloro-phenyl)-3-aryl-5-H/carboxymethyl-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 1987, **64**: 172-175, Ref CA 108: 94453y (1988).
- 53) Srivastava V K, Singh S, Gulati A, Shanker K, Antiparkinsonian agents from quinazolinylthiazolidinones and azetidinones. *Indian J Chem* 1987, **26B**: 652-656.
- 54) Patel C L and Parekh H. Studies on 4-thiazolidinones. Part-XII. Preparation and antimicrobial activity of 2-aryl-3-p-(2¹, 4¹-diethylamino-s-triazin-6¹-ylaminobenzoylamino-5H/methyl-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 1988, **65**: 574-576.
- 55) Hiremath S P, Ullagaddi A, Purohit M, Synthesis of substituted pyrimidinediones, thiazolidinones and triazinoindoles. *Indian J Chem* 1988, **27B**: 1102-1105.
- 56) Fernandes P S and Sonar T M. Studies on potential antitubercular agents. Synthesis of 1-(2¹-morpholino-3¹-quinoxalinoyl)-2-benzalhydrazine and 2-aryl-3-(2¹-morpholino-3¹-quinoxalimido)-4-thiazolidinones. 1988, *J Indian Chem Soc* **65**: 46-48. Ref CA 109: 54717b (1988).
- 57) Dutta M M, Goswami B N, Katakij C S. Studies on biologically active heterocycles. Part III. Synthesis and antibacterial activity of some 2-aryl/aralkyl-3-substituted-4-thiazolidinones. *Ibid.* 1990, **67**: 332-334.
- 58) Abdel-Rahman A R M, El-Gendy Z, Rahmaud B. Biologically Active Thiazolidinone Part-I. Synthesis and Fungitoxicities of Thiazolidinones and Their Derivatives from o-Aminothiophenol. *Ibid.* 1990, **67**: 61-64.
- 59) El-Ezbawy S R and Alshaikh M A. Synthesis and antibacterial activity of new diaryl sulfides containing quinolyl, pyrrol 4-thiazolidinone and/or azetidin-2-one moieties. *Ibid.* 1990, **67**: 398-400.

- 60)** Al-Khamees H A, Bayomi S M, Kandil A H, El-Tahir E H K, Synthesis and pharmacological screening of a new series of 3-(4-antipyril)-2-arylthiazolidin-4-ones. *J Med Chem* 1990; **25**: 103-106.
- 61)** Hogale M B, Uthale A C, Nikam B P. Synthesis and antimicrobial activity of N¹⁰-arylidenehydrazidophenothiazine and their 4-thiazolidinones and 2-azetidinones. *Indian J Chem* 1991, **30B**: 717-720.
- 62)** Diurno M V, Mazzoni O, Piscopo E, Calignano A, Giordano F and Bolognese A, Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolidin-4-ones. *J Med Chem* 1992, **35**: 2910-2912.
- 63)** Desai K and Baxi A J, Studies on 4-thiazolidinone. Part- VI. Snthesis and antimicrobial activity of 5-(2',4'-dichlorophenoxymethyl)-2-(2'-aryl-5'(H)-4'-thiazolidinone)-1,3,4-thiadiazole. *J Indian Chem Soc* 1992, **69**: 212-214.
- 64)** Udaphyay R K, Agarwal N, Gupta N, Synthesis of antibacrerial non-toxic 1,4-thiazolidinones. *Ibid* 1993, **70**: 537-538.
- 65)** Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun M, Kiraz M, Kasimoğlu Ö ve ark. Synthesis and Antifungal Activity of some 2-Aryl 3-substituted-4-thiazolidinones. *Arch Pharm* 1994, **327**: 271-272.
- 66)** Yassin F A, Eissa A M F, Wasfy A A F, Synthesis and reactions of 3-amino-2-methyl-4(3H)-quinazolinone derivatives. *Indian J Chem* 1994, **33B**: 1193-1196.
- 67)** Kıldwai M, Bala R, Kumar K. Synthesis of new 4-thiazolidinones and 2-azitidinones with their in vitro biological activites. *Ind J Pharm Sci* 1995, **57**: 252-259.
- 68)** Manrao M R, Gill M K K, Sharma J R, Kalsi P S, Synthesis and antifungal activity of 4-thiazolidinones derived from Ethylvanillin. *İndian J Hetero Chem* 1985, **5**: 85-86.
- 69)** Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ekinci A, Vidin A, Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)-carbonyl]amino-4-thiazolidinone and 2-[(2-furyl)carbonyl]hydrazono-4-thiazoline derivatives. *Il Farmaco* 1996, **51**: 729-732.
- 70)** Joshi N, Patel P, Parekh H. Studies on thiazolidin-4-ones Part XX. Synthesis and antimicrobial activity of 2-aryl 5H/methyl/carboxymethyl-3-[4-(3, 4, 5-trimethoxybenzamido)benzoylamino]-thiazolidin-4-ones. *Indian J Chem Sect B: Org Chem Incl Med Chem* 1996, **35B**: 867-870.
- 71)** Kulkarni Y D, Srivastava D, Bishnoi A, Dua P R. Synthesis of 3-[α -(3-chloro-2-oxo-4-substituted-phenyl/furfuryl-1-azetidiny)]-2H-1-benzopyran-2-ones and 3-[α -(2-substituted-phenyl/furfurylthiazolidinyl)]-2H-1-benzopyran-2-ones as central nervous system-active agents. *J Indian Chem Soc* 1996, **73**: 173-175. Ref CA 125: 86440r (1996).
- 72)** Hrib N J, Jurcak J G, Bregna D E, Burgher K L, Hartman H B, ve ark. Structure Activity Relationships of a series of novel (Piperazinylbutyl)thiazolidinone antipsychotic agents related to 3-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]thien-3-yl)1-piperazinyl]-butyl]-2,5,5-trimethyl-4-thiazolidinone maleate. *J Med Chem* 1996, **39**: 4044-57.
- 73)** Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Sanış G Ö, Kiraz M and Kaya D, Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-b]thiazolylacetyl-amino/hydrazono-4-thiazolidinones, *Acta Pharm Turcia* 1997, **39**: 181-186.

- 74)** Manrao M R, Sharma R C, Kalsi P S. Fungitoxicity of synthesized 4-thiazolidinones. J Res (Punjab Agric Univ) 1997, **34**: 299-303. Ref CA 130: 107447 (1999).
- 75)** Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M and Ohi N. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. J Med Chem 1998, **4**: 4309-4316.
- 76)** Oza H, Joshi D, Parekh H. Synthesis and antitubercular activity of novel thiazolidinone derivatives. Indian J Chem 1998, **37B**: 322-324. Ref CA 130: 110191 (1991).
- 77)** Karalı N, İlhan E, Gürsoy A, Kiraz M. New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3H)-quinazolinones. Il Farmaco 1998, **52**: 1-5.
- 78)** Goel B, Ram T, Tyagi R, Bansal E, Kumar A, Mukherjee D ve ark. 2-substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential antiinflammatory agents. Eur J Med Chem 1999, **34**: 265-269.
- 79)** Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. Monatsh Chem 1999, **130**: 1399-1407.
- 80)** Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Özbey S, Kendi E and Kiraz M. Synthesis characterization and antimicrobial evaluation of new 2-(2-thienylcarbonyl)hydrazono-3-alkyl/aryl-4-thiazolidinone and 2-aryl-3-(2-thienylcarbonyl)amino-4-thiazolidinone derivatives. Second International Symposium on Pharmaceutical Chemistry 1999, P-51 Eylül 22-24 Ankara.
- 81)** Patel K D, Mistry B D, Desai K R, Synthesis and antimicrobial activity of some 4-thiazolidinones. Oriental J Chem 2000, **16**: 171-2.
- 82)** Andres C J, Bronson J J, D'Andrea S V, Deshpande M S, Falk P J, Grant-Young K A ve ark. 4-Thiazolidinones: Novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB. Bioorg Med Chem Lett 2000, **10**: 715-7.
- 83)** Öztürk D. Yeni 3-fenil 5-metil-1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Yüksek Lisans Tezi.2000; İstanbul.
- 84)** Vigorita M G, Ottanà R, Monforte F, Maccari R, Trovato A, Monforte M T ve ark. Synthesis and antiinflammatory, analgesic activity of 3,3'-(1,2-ethanediyl)-bis[2-aryl-4-thiazolidinone] chiral compounds. Part 10. Bioorg Med Chem Lett 2001, **11**: 2791-4.
- 85)** Küçükgülzel Ş G, Oruç E E, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. Eur J Med Chem 2002, **37**: 197-206.
- 86)** Ulusoy N. Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4,5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-b]thiazole. Arzneimittel-Forsch/Drug Res 2002, **52**: 565-571.
- 87)** Fraga-Dubreuil J and Bazureau J P. Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating applied to one-pot three component synthesis of a small library of 4-thiazolidinones. Tetrahedron 2003, **59**: 6121-30.

- 88)** Güzel Ö, Salman A, Çapan G. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 2-hydroxy-N-(4-oxo-2-substituted phenyl-1,3-thiazolidin-3-yl)-2-phenylacetamide derivatives. 4th International Symposium on Pharmaceutical Chemistry. 2003, P-50 Eylül 17-19 İstanbul.
- 89)** Güzel Ö, İlhan E, Salman S. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 2-hydroxy-N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-4-yl) / (3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2-phenylacetamide derivatives. Monatshefte für Chemie 2006, **137**: 795-801.
- 90)** Barreca M L, Chimirri A, De Luca L, Monforte A M, Monforte P, Rao A ve ark. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents. Bioorg Med Chem Lett 2001, **11**: 1793-6.
- 91)** Barreca M L, Chimirri A, De Clercq E, De Luca L, Monforte A M, Monforte P ve ark. Anti-HIV agents: design and discovery of new potent RT inhibitors. Il Farmaco 2003, **58**: 259-63.
- 92)** Vigorita M G, Ottanà R, Monforte F, Maccari R, Monforte M T, Trovato A ve ark. Chiral 3,3'-(1,2-ethanediyl)-bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with anti-inflammatory activity. Part 11: Evaluation of COX-2 selectivity and modeling. Bioorg Med Chem 2003, **11**: 999-1006.
- 93)** Babaoğlu K, Page M A, Jones V C, McNeil M R, Dong C, Naismith J H ve ark. Novel inhibitors of an emerging target in *Mycobacterium tuberculosis*; substituted thiazolidinones as inhibitors of dTDP-rhamnose synthesis. Bioorg Med Chem Lett 2003, **13**: 3227-30.
- 94)** Rao A, Balzarini J, Carbone A, Chimirri A, De Clercq E, Monforte A M ve ark. 2-(2,6-dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Antiviral Research 2004, **63**: 79-84.
- 95)** Gududuru V, Hurh E, Dalton J T, Miler D D. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer. Bioorg Med Chem Lett 2004, **14**: 5289-93.
- 96)** Kasımoğulları B O and Cesur Z. Fused heterocycles: Synthesis of some new imidazo[1,2-a]pyridine derivatives. Molecules 2004, **9**: 894-901.
- 97)** Ur F, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis of some new 6-methylimidazo[2,1-b]thiazole-5-carbohydrazide derivatives and their antimicrobial activities. Arzneim –Forsch /Drug Res 2004, **54**: 125-129.
- 98)** Jayalakshmi K, Mahendra M, Basappa, Doreswamy B H, Sridhar M A, Prasad J S ve ark. Synthesis and X-Ray structure of 3-(4-methylphenyl)-2-(4-biphenyl)-1,3-thiazolidin-4-one. J Chem Crystall. 2005, **35** (1): 67-70.
- 99)** Cihan G. İndol Türevi Spiroheterosiklik Bileşikler Üzerinde Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Yüksek Lisans Tezi. 2005; İstanbul.
- 100)** Singh T, Srivastava V K, Saxena K K, Goel S L, Kumar A. Synthesis of new thiazolythiazolidinylbenzothiazoles and thiazolyazetidinybenzothiazoles as potential insecticidal, antifungal, and antibacterial agents. Arch Pharm Chem Life Soc. 2006, **339**: 466-472.

- 101)** Küçükgül G, Kocatepe A, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *Eur J Med Chem.* 2006, **41**: 353-359.
- 102)** Güzel Ö, Terzioğlu N, Çapan G, Salman A. Synthesis and biological evaluation of new 5-methyl-N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-3-phenyl-1H-indole-2-carboxamide derivatives. *Arkivoc* 2006, **xii**: 98-110.
- 103)** Knutsen L J S, Hobbs C J, Earnshaw C G, Fiumana A, Gilbert J, Mellor S L ve ark. Synthesis and SAR of novel 2-arylthiazolidinones as selective analgesic N-type calcium channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett* 2007, **17**: 662-667.
- 104)** Ramla M M, Omar M A, Tokuda H, El-Diwani H I. Synthesis and inhibitory activity of new benzimidazole derivatives against Burkitt's lymphoma promotion. *Bioorg Med Chem* 2007, **15**: 6489-6496.
- 105)** Nampurath G K and Mathew S P. Assessment of hypolipidaemic activity of three thiazolidin-4-ones in mice given high-fat-diet and fructose. *Chemico Biological Interactions* 2008, **171**: 363-368.
- 106)** Özkırmı S, Kazan F, Tunalı Y. Synthesis and Antimicrobial and Antifungal Activities of 3-(1,2,4-Triazol-3-yl)-4-Thiazolidinones. *J Enz Inhib Med Chem* 2008 (baskıda).
- 107-** Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D ve ark. Gray-Goodrich M, Campbell H, Mayo J, Boyd M. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J Nat Can Inst* 1991, **83**: 757-766.
- 108-** Spychala J. The usefulness of cyclic diamidines with different core-substituents as antitumor agents. *Bioorg Chem.* 2008, **36**: 183-189.
- 109.** Berset C, Brand-Williams W, Cuvelier M E,. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Food Sci Technol-Leb.* 1995, **28 (1)**: 25-30.
- 110.** Re, R Pellegrini, N, Proteggente A, Pannala A, Yang M and Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology* 1999, **26**: 1231-1237.
- 111.** Benzie I F F, Strain J J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *Analytical Biochemistry* 1996, **239**: 70-76.
- 112.** Clayden J, Greeves N, Warren S, Wothers P. *Organic Chemistry.* Oxford University Press, Oxford. 2005, s. 950.
- 113.** Sainsbury M. *Heterocyclic Chemistry.* The Royal Society of Chemistry. Cambridge 2001, s.97-111.
- 114.** Sundberg R J. *The Chemistry of Indoles.* Organic Chemistry. A series of monographs V18. Academic Press. New York 1970, s.59.
- 115.** Chen Y, Shibata M, Rejeswaran M, Srikrishnan T, Dugar S and Pandey R K. Utility of Japp-Klingemann reaction for the preparation of 5-carboxy-6-chloroindole via Fischer indoles protocol. *Tetrahedron Letters* 2007, **48**: 2353-2356.

116. Bessard Y. Process Development of 5-Methoxy-1H-Indole-2-carboxylic Acid from Ethyl 2-Methylmalonate. *Org Pro Res & Development* 1998, **2**: 214-220.
117. Phillips R R. The Japp Klingeman Reaction: Adams R (Ed). *Organic Reactions V 10*. John Wiley + Sons Inc. New York. 1959, s. 144-148.
118. Loudon G M. *Organic Chemistry* 3rd ed. The Benjamin/ Cummings Publishing Company. California. 1995, s.1001.
119. March J. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd ed. John Wiley & Sons. New York 1985, s.782.
120. Katritzky A R, *Handbook of Heterocyclic Chemistry* 1st ed, Pergamon Pres. Oxford 1986, s.65.
121. Merrer D C, Ozcetinkaya S, Shinnar A E. Experimental and theoretical ultraviolet spectra of haloindoles. *Tetrahedron Letters* 2004, **45**, 4899-4902.
122. Caric D, Tomisic V, Kveder M, Galic N, Pifat G ve ark. Absorption and fluorescence spectra of ring-substituted indole-3-acetic acids. *Biophysical Chemistry* 2004, **111**, 247-257.
123. Metlesics W, Silverman G, Sternbach L H. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XX. The formation of 3-phenylindole-2-carboxaldehydes from 2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-4-oxide. *J Org Chem* 1964, **29**, 1621-1623.
124. Günay N S. 3-fenil-5-sülfonamidoindole-2-karboksilik asid hidrazidinden türeyen hidrazonlar üzerine çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Yüksek Lisans Tezi.1995, s.121, İstanbul.
125. Ayachit N H, Huralikoppi A M, Shashidhar M A. Electronic absorption spectra of 5- and 6-fluoroindoles. *Spectrochim Acta Part A-M*. 1986, **72** (7), 781-783.
126. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Büro Kitapevi, Ankara. 1993, s.60.
127. Silverstein R M. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 4th ed. John Wiley Sons. New York, 1981, s.125.
128. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 1853.
129. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 13335.
130. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 13752.
131. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 33836, SDBS no 33835, SDBS no 33834, SDBS no 33845, SDBS no 33839.
132. Silverstein R M. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 4th ed. John Wiley Sons. New York, 1981, s.134-135.
133. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 717, SDBS no 15196, SDBS no 15137.

134. Muirhead K E A, Trembleau L, Harrison W T A. 5-Chloro-3-ethyl-N-[2-(morpholin-4-yl)-ethyl]-1H-indole-2-carboxamide. *Acta Cryst.* 2007, E**63**, o3389.
135. İdem. 5-Chloro-3-ethyl-N-[2-(morpholin-4-yl)-ethyl]-1H-indole-2-carboxamide. *İbid.* 2007, E**63**, o3390.
136. Kaynak F B, Öztürk D, Özbey S, Çapan G. New N'-alkylidene/cycloalkyliden derivatives of 5-methyl-3-phenyl-1H-indole-2-carbohydrazide: synthesis, crystal structure, and quantum mechanical calculations. *Journal of Molecular Structure* 2005, **740**, 213-221.
137. Williams D, Fleming I. Spectroscopic methods in organic chemistry 4th McGraw-Hill Book Company London, 1989, s.43.
138. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 23381, SDBS no 13335, SDBS no 51501.
139. Cesur N, Cesur Z, Güner H, Kasımoğulları B Ö. Fused Heterocycles: Synthesis of some new imidazothiazoles. *Heterocyclic Communications* 2002, **8**(5): 433-438.
140. Gürsoy E, Güzeldemirci N U. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *Eur Jour Med Chem*, 2007, **42**: 320-326.
141. Gürsoy A, Ünal B, Karalı N, Ötük G. Synthesis, Characterization and Primary Antimicrobial Activity Evaluation of 3-Phenyl-6-methyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl-mercaptoacetic Acid Arylidenehydrazides. *Turk J Chem*, 2005, **29**: 233-245.
142. Morales-Rios M S, Espineira J, Joseph-Nathan P. ¹³C-NMR Spectroscopy of Indole Derivatives *Rev. Magn Reson Chem*, 1987, **25**: 377-395.
143. Cruz-Lopez O, Gallo M A, Espinosa A, Campos J M. Spectral Assignments and Reference Data. *İbid.* 2007, **45**: 185-188.
144. Biswas K M, Dhara R N, Mallik M, Roy S. Nuclear magnetic resonance III*-¹³C NMR spectral studies on substituted indoles. *İbid* 1985, **23**: 218-220.
145. Crews P, Rodrigues J, Jaspars M. *Org Structure Analysis* Oxford University Press New York, 1998, s.90.
146. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 2331.
147. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 23193.
148. Balcı M. Nükleer Manyetik Resonans Spektroskopisi. Metu Press, 2000, s.331.
149. Morales Rios M S, Del Rio R E and Joseph-Nathan P. Isotope effects on the ¹³C NMR chemical shifts of 5-substituted indoles: Evidence for electron density dependence on the hydrogen (deuterium) atom. *Magn Reson Chem* 1989, **27**: 1039-1047.
150. Kingston D G, Tannenbaum H P, Buker G B, Dimmock J R, Taylor W G. Spectrometry of organic compounds. Part V¹. Mass spectra of substituted aroylhydrazones. *J Chem Soc* 1970, C 2574-2577
151. Gürsoy A, İlhan N. Synthesis and antimicrobial evaluation of new quinazolinone derivatives. *Il Farmaco* 1995, **50**: 559-563.

- 152.** Gürsoy A, Terzioğlu N, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. *Eur J Med Chem* 1997, **32**: 753-757.
- 153.** Powers J C. The mass spectrometry of simple indoles. *J Org Chem* 1968, **33**: 2044-2050.
- 154.** Monge Vega A, Palop J A, Martinez M T, Fernandez A E. A New procedure for the cyclization of 2-indole and 3-indolecarbohydrazones to 5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole derivatives. *J Heterocycl Chem* 1980, **17**: 249-256 .
- 155.** Silverstein R M. Spectrometric Identification of Organic Compounds 4th ed. John Wiley Sons. New York, 1981, s.35.
- 156.** Tierney J, The Formation 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones from S- α -aminomercaptoacetic acid derivatives. *J Heterocycl Chem* 1989, **26**: 997-1001.
- 157.** Smith R L, Lee T, Gould N P, Cragoe E J. Prostagandin isosteres. 1. (8-aza-, 8, 10-diaza-, and 8-aza-11-thia)-9-oxoprostanoic acids and their derivatives. *J Med Chem* 1977, **20**: 1292-1299.
- 158.** Bicking J B, Bock M G, Cragoe E J, Dipardo R M, Gould N P, Holtz W J, ve ark. Prostaglandin isosteres. 2. Chain-modified thiazolidinone prostaglandin analogues as renal vasodilators. *İbid* 1983, **26**: 342-348.
- 159.** Chary T J M, Reddy C V N, Murthy A K. Synthesis of 1,3-diphenylpyrazoles with substituted thiazolidinone, Δ^2 -1, 2, 4—oxadiazoline, Δ^2 -pyrazoline of Δ^2 -isoxazoline moiety at position-4. *Indian J Chem* 1992, **31B**: 495-498.
- 160.** Kasımoğulları B Ö. Bazı N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazin karboksamidlerin sentezleri ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Doktora Tezi. 2006; İstanbul.
- 161.** Abbady M A, Awad I M A, Kandeel M M. Synthesis and antimicrobial activity of 2-arylideneamino-4-phenyloxazoles, azetidinones, thiazolidinones, thiazolines and some spiroheterocycles. *Indian J Chem* 1988, **27B**: 90-92.
- 162.** Satsumabayashi S, Chiyoda-Ku F, Motoki S, Murata K, Takahashi A. Reaction of mercaptothiocarboxylic acid with compounds containing C=N-bonds; A convenient synthesis of some 4-oxotetrahydrothiazole derivatives. *Synthesis* 1977, **12**: 881-883.
- 163.** Shafiullah, Ali H and Ansari M R. Synthesis of steroidal spirothiazolidinones: Reaction of 5 α -cholestane-3, 6-dione with β -mercaptoacetic acid. *J Indian Chem Soc* 1981, **58**: 1211-1212.
- 164.** El-Zohry M F, Awad I M A and Abdel-Hafez A A. Spiroheterocyclic systems I: Spiroheterocycles related to 1-oxa-4-thiaspiro[4.4]nonan-2-one and 1-oxa-4-thiaspiro[4.5]decan-2-one. *Arch Pharm* 1993, **326**: 115-118.
- 165.** Holmes C P, Chinn J P, Look G C, Gordon E M, Gallop M A. Strategies for combinatorial organic synthesis: Solution and polymer-supported synthesis of 4-thiazolidinones and 4-metathiazanones derived from amino acids. *J Org Chem* 1995, **60**: 7328-33.

- 166.** Srivastava T, Haq W, Katti S B. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron* 2002, **58**: 7619-24.
- 167.** Bolognese A, Correale G, Manfra M, Lavecchia A, Novellino E and Barone V. Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating. *Org Biomol Chem* 2004, **2**: 2809-13.
- 168.** Cunico W, Gomes C R B, Ferreira M L G, Capri L R, Soares M and Wardell S M S V. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from valine, arenaldehydes and mercaptoacetic acid. *Tetrahedron Letters* 2007, **48**: 6217-6220.
- 169)** Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Büro Kitabevi, Ankara 1993, s.15-25.
- 170)** Ölgün S, Kılıç Z, Ada A O, Çoban T. Synthesis and evaluation of novel N-H and N-substituted indole-2-and 3-carboxamide derivatives as antioxidants agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2007, **22**(4), 457-462.
- 171)** Balcı M. *Nükleer Manyetik Resonans Spektroskopisi*. Metu Pres, 2000, s.114-140.
- 172)** H Duddeck, Dietrich W, Toth G. *Structure elucidation by Modern NMR*. Springer, Germany, 1998, s.30.
- 173)** <http://www.usm.maine.edu/~newton/Chy251/F07/ElectronicEffects.doc>.
- 174)** Corio P L, Dailey B P. Relative Electron Densities in Substituted Benzenes. *J Am Chem Soc*. 1956, **78**: 3043-3048.
- 175)** Clayden J, Greeves N, Warren S, Wothers P. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, Oxford. 2005, s. 564-568.
- 176)** http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 21863
- 177)** Fenech G, Monforte P, Chimirri A and Grosso S. Reaction of 1-formyladamantane with heterocyclic compounds. Mass spectra antibacterial and antifungal activity. *J Heterocycl Chem* 1979, **16**: 347-351.
- 178)** Shafiullah and Hasrat A. Mass spectral studies on diastereomeric spirothiazolidinones. *Org Mass Spectrom* 1981, **16**: 556-557.
- 179)** Reddy R R, Iyengar D S and Bhalerao U T, The reaction of cycloalkanonhydrazones with mercaptoacetic acid. Synthesis of novel N-aminospirothiazolidinones. *J Heterocycl Chem* 1985, **22**: 321-323.
- 180)** Reddy R R, Iyengar D S, Bhalerao U T, Vairamani M, Substituent effects on the mass spectral behaviour of some N-aminospirothiazolidinones. *Ibid*. 1986, **21**: 759-761.
- 181)** Shah M, Parikh K, Parekh H, Synthesis of thiazolidinones and azetidiones from hydrazino thieno[3,2-*b*]pyrimidines as potential antimicrobial agents. *Ibid*. 1998, **37 B**: 73-77 ().

- 182)** De Lima W T, De Lima J G, Goes A J S. Mass Spectrometry of some N-tryptophyl-4-thiazolidinone and N-tryptophyl-5-benzylidene-4-thiazolidinone derivatives. *Spec. Lett.* 2002, **35 (1)**: 137-144.
- 183)** Karalı N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-nitroindole-2,3-dione derivatives. *Eur J Med Chem.* 2002, **37**: 909-918.
- 184)** <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>
- 185)** Huang D, Ou B, Prior R L. The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays. *J Agric Food Chem.* 2005, **53**: 1841-1856.
- 186)** Foti M C, Daquino C, Geraci C. Electron-transfer reaction of cinnamic acids and their methyl esters with the DPPH radical in alcoholic solution. *J Org Chem.* 2004, **69**: 2309-2314.
- 187)** Lee C, Yoon J. UV direct photolysis of 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate) (ABTS) in aqueous solution: Kinetics and mechanism. *J Photochem Photobiol A.* 2008, **197**: 232-238.
- 188)** Valko M, Rhodes C J, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Bio. Inter.* 2006, **160**: 1-40.
- 189)** Herraiz T, Galisteo J. Endogenous and Dietary Indoles: A Class of Antioxidants and Radical Scavengers in the ABTS Assay. *Free Radical Research.* 2004, **38**: 323-331.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Fusun	Soyadı	Kazan Gürbüzel
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	24.12.1977
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	15307684778
Email	fusun.kazan@gmail.com	Tel	05337678115

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2002
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	1999
Lise	Pertevniyal Lisesi	1994

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Patent Uzmanı	Bilim İlaç A.Ş.	2007-2008
2.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	1999-2007
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	50.750	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	57.00	57.00	57.00
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word, Excel, Power Point, Chem Sketch, Chem Draw	İyi

Yayınları:

Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 3-(1,2,4-triazol-3-yl)-4-thiazolidinones.
Özkırımlı S, Kazan F, Tunalı Y. J Enz Inhib Med Chem 2008 (baskıda).

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Kitap okumak, müzik dinlemek, seyahat etmek.

KAYNAKLAR

- 1) Baeyer A and Emmerling A, Synthese des Indols, A Chem Ber 1869, **2**, 679.
- 2) Humphrey G R and Kueth J T, Practical Methodologies for The Synthesis of Indoles. Chem. Rev.2006, **106**, 2875-2911.
- 3) Sundberg R J, Indoles. Academic Pres. San Diego. 1996, s.54.
- 4) Philips R R, The Japp-Klingemann reaction. Organic Reactions: Adams R (Ed) V 10. John Wiley + Sons Inc. New York 1959, s. 144-148.
- 5) Budavari S, (Ed). The Merck Index, 12th ed. Merck & Co. Inc Whitehouse Station, N J. monograf ONE-47 (1996).
- 6) Manske R H F, Perkin W H, J R and Robinson R. Harmine and Harmaline. Part IX. A synthesis of harmaline. J Chem Soc 1927, 1-14.
- 7) Gordon K H, Lions F, McKean J G, Murray A J, Callonan V, Freeman D H ve ark. Indoles IV. The utilization of the Japp-Klingeman reaction for the preparation of substituted indolecarboxylic acids. J Proc Roy Soc N S Wales 1938, **71**: 475-485. Ref : CA, **33**: 5879 (1938).
- 8) Yamamoto H, Inaba S, Hirohashi T, Ishizumi K. Notiz über ein neues Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzodiazepin-Derivaten aus 2-Aminomethyl-Indol-Derivaten. A Chem Ber, 1968, **101**: 4245-4247.
- 9) Inaba S, Hirohashi T, Akatsu M, Yamamoto H. Indolecarboxylic acid amide guanidine derivatives. Japan 1972, 7230, 703. Ref CA **77** : 151917 v (1972).
- 10) Hiremath S P, MruthyunJayaswamy B H M, Purohit M G, Synthesis of Substituted 2-Aminoindoles & 2-(2'-Phenyl-1',3',4'-oxadiazolyl)aminoindoles. Indian Journal of Chemistry 1978, **16B**: 789-792.
- 11) Hiremath S P, Hiremath D and Purohit M G, Synthesis of Substituted 2-(5'-oxo/thioxo-1',3',4'-oxadiazol-2-yl)-indoles & 2-(5'-oxo/thioxa-1,3,4'-oxadiazol-2'-ylamino)indoles. İbid 1983, **22B**: 571-576.
- 12) Hiremath S P, Badami P S and Purohit M G, Synthesis of Substituted 1,2,3,8-Tetrahydroindolo[5,4-b][1,3]benzodiazepin-2-ones & 5,6,7,8-Tetrahydroindolo[4,5-b] [1,3] benzodiazepin-6-ones. İbid 1985, **24B**: 1115-1119.
- 13) Hiremath S P, Ullagaddi A, Sekhar K R, Purohit M G, Synthesis of Various Pyrazole-1-carbonyl-indoles. İbid 1988, **27B**: 758-762.
- 14) Ergenç N, Salman A, Gürsoy A, Bankaoğlu G. Synthesis and antifungal evaluation of some 3-phenyl-2,5-disubstituted indoles derived from new ethyl 2-benzyl-2-[N-(aryl)hydrazono]ethanoates. Pharmazie 1990, **45**: 346-347.
- 15) Hiremath S P, Shivaramayya K, Sekhar K P, Purohit M G. Synthesis of substituted 2, 5-bis(1, 3, 4-oxodiazoly/thiadiazoly)indoles and study of their biological activities. Indian J Chem 1990, **29B**: 1118.

- 16)** Williams T M, Ciccarone T M, MacTough S C, Rooney C S, Balani S K, Condra J H, ve ark. 5-kloro-3-(phenylsulfonyl)indole-2-carboxamide: A novel, Non-nucleoside Inhibitor of HIV-1 Reverse Transcriptase. *J Med Chem* 1993, **36**, 1291-1294.
- 17)** Ergenç N, Günay N S, Demirdamar R. Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. *Eur J Med Chem* 1998, **33**: 143-148.
- 18)** Martin W H, Hoover D J, Armento S J, Stock I A, McPherson R K, Danley D E ve ark. Discovery of a human liver glycogen phosphorylase inhibitor that lowers blood glucose in vivo. *Medical Sciences* 1998, **95**: 1776-1781.
- 19)** Hoover D J, Snow S L, Henry J L B, Martin W H, Armento S J, Stock I A ve ark. Indole-2-carboxamide Inhibitors of Human Liver Glycogen Phosphorylase. *J Med Chem* 1998, **41**: 2934-2938.
- 20)** Patil R and Biradar J S, Synthesis and biological activities of new 3,5-disubstituted-2-(ethyl-5'-thioxo-1',3',4'-oxadiazol-4'-ethylacetate-2'-yl)indoles,-2-(5'-thioxo-1',3',4'-oxadiazol-4'-methyl-carboxyhydrazide-2'-yl)indoles and-2-(5'-thioxo-1',3',4'-oxadiazol-4'-alkyl-2'-yl)indoles. *Indian Journal of Chemistry*, 1999, **38B**:76-82.
- 21)** BaMaung, Nwe Y, Craig, Richard A, Kawai, Megumi, Wang, Jieyi.3-substituted indole angiogenesis inhibitors. 2001, US, 6323228.
- 22)** Breteche A, Duflos M, Alexandra D, Nourrisson M R, Brelet J, Baut G L ve ark. New N-pyridinyl(methyl)-indole-2- and 3-(alkyl)carboxamides and Derivatives Acting as Systemic and Topical Inflammation Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2002, **17 (6)**: 415-424.
- 23)** Olgen S, Güner E, Fabregat M A, Crespo M I, Nebioğlu D. *Pharmazie* 2002, **57(4)**: 238-242.
- 24)** Jablonowski J A, Grice C A, Chai W, Dvorak C A, Venable J D, Kwok A K ve ark. The First Potent and Selective Non-Imidazole Human Histamine H₄ Receptor Antagonists, *J Med Chem* 2003, **46**:3957-3960.
- 25)** Cai S X, Drewe J A, Zhang H Z. Substituted Indole-2-carboxylic acid benzylidenehydrazides and Analogs as Activators of Caspases and Inducers of Apoptosis and the use Thereof. 2002, US, 6747052.
- 26)** Zhang H Z, Drewe J, Tseng B, Kasibhatla S, Cai S X. Discovery and SAR of indole-2-carboxylic acid benzylidenehydrazides as a new series of potent apoptosis inducers using a cell-based HTS assay. *Bioorg Med Chem* 2004, **12**: 3649-3655.
- 27)** Terzioğlu N, Rijn R M, Bakker R A, Esch I J P, Leurs R. Synthesis and structure-activity relationships of indole and benzimidazole piperazines as histamine H₄ receptor antagonists. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 2004, **14**: 5251-5256.
- 28)** Ragno R, Coluccia A, Regina G L, Martino G D, Piscitelli F, Laveccchia A ve ark. Design, Molecular Modeling, Synthesis, and Anti-HIV-1 Activity of New Indolyl Aryl Sulfones, Novel Derivatives of the Indole-2-carboxamide. *J Med Chem* 2006, **49**: 3172-3184.

29) Güzel Ö, Temperini C, Innocenti A, Scozzafava A, Salman A and Supuran C T. Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of 2-(hydrazinocarbonyl)-3-phenyl-1H-indole-5-sulfonamide with 12 mammalian isoforms: Kinetic and X-Ray crystallographic studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2008, **18**: 152-158.

30) Pseudothiohydantoine. *BI* 27; 233.

31) Erlenmeyer H, Oberlin V, Zur kennthiss der Thiazolidone-(4). *Helv Chim Acta* 1947, **30**: 1329-1335.

32) Surrey A R, The Preparation of 4-thiazolidinones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases. *J Am Chem Soc* 1947, **69**: 2911-2912.

33) İdem. The Preparation of 2,3-disubstituted-4-thiazolidinones. II. 3-Alkyl (and aralkyl)2-aryl derivatives. *İbid* 1948, **70**: 4262-4263.

34) Troutman H D and Long L M, The Synthesis of 2,3-disubstituted-4-thiazolidinones. *İbid* 1948, **70**: 34969.

35) Surrey A R, 4-thiazolidones. IV. The preparation of some 3-alkylamino/alkyl/-2-aryl/derivatives. *İbid* 1949, **71**: 3354-3355.

36) İdem. 4-thiazolidones. V. The reaction of some semicarbazones with thioglycolic acid. *İbid* 1952, **74**: 3450-3451.

37) Surrey A R and Cutler R A, 4-Thiazolidones, VI¹. The preparation of some 2-substituted derivatives. *İbid* 1954, **76**: 578-580.

38) Decazes J M, Luche J L, Kagan H B, Cycloaddition of ketenes with schiff bases V(1). Structure and stereochemistry of adducts formed in liquid SO₂. *Tetrahedron Lett* 1972, **35**: 3633-3636.

39) Astik R R, Joshi G B, Thaker K A, Studies on thiazolidinones, Part 1. *J Indian Chem Soc* 1975, **52**: 1071-1072.

40) Astik R R, Acharya J M, Joshi G B, Thaker K A, Studies on thiazolidinones, Part II. *İbid* 1976, **53**: 272-273.

41) Pilgram K and Pollard G E, 1,3-Oxazolidin-4-ones. Synthesis and configuration of cis and trans isomers. *J Heterocycl Chem* 1977, **14**: 1029-1033.

42) Osman A M, Abbady M A, Atta F M, Synthesis and biological activity of some new symmetrical diaryl sulphides and diaryl sulphones containing bis-β-lactamyl and bis-thiazolidonyl moieties. *Indian J Chem* 1981, **20B**: 524-526, Ref. CA 95: 114964j (1981).

43) Shukla H K, Astik R R, Thaker K A, 2-Phenyl-2-methyl-3-aryl-thiazolidin-4-ones as potential antitubercular compaunds. *J Indian Chem Soc* 1981, **58**: 1182.

44) Desai N C, Astik R R, Thaker K A, Thiazolidinones as potential antibacterial compound. *İbid* 1982, **59**: 771-772, Ref: CA 97: 216067c (1982).

- 45) Kumar P, Nath C, Bhargava K P, Shanker K, Substituted azetidinonylindoles and thiazolidinonylindoles as antiparkinsonian agents. *Ibid.* 1982, **21B**: 1128-1129, Ref. CA 99: 53534c (1983).
- 46) Mane R A and Ingle D B, Synthesis of 3-Hydroxy-2-(substituted thiazolyl)-4-thiazolidinones. *Ibid.* 1983, **22B**: 690-692.
- 47) Idem, Synthesis of 2-aryl-3-[p-(2'-substitutedaminothiazol-4-yl)phenyl]thiazolidinones. *Ibid.* 1983, **22B**: 81-82.
- 48) Desai N C, Shukla M K, Thaker K A, 4-Thiazolidinones potential antibacterial and antitubercular agents. *Ibid.* 1984, **61**: 239-240.
- 49) Roda K P, Vansadia R N, Parekh H, Studies on 4-thiazolidinones. I. Preparation of 2-aryl-3-[2'-isopropyl-5'-methylphenoxyacetyl-amino]-5H-methyl-4-thiazolidinones. *Ibid.* 1986, **63**: 594-595. Ref CA 107: 217531m (1987).
- 50) Srivastava V K, Singh S, Kumar P, Shanker K, Newer piperazinothiazolidinones and azetidinones. *Indian J Chem* 1986, **25B**: 769-771, Ref: CA 106: 119751t (1987).
- 51) Deeb A, Bayoumy B E, El-Mobayed M, Studies on β -lactams and thiazolidinones. Part I. Synthesis and biological activity of some new triazolyl-azetidine-2-ones and 4-thiazolidine-4-ones. *Egypt J Pharm Sci* 1986, **27**: 37-41.
- 52) Kalaiya S B and Parikh A R, Studies on 4-thiazolidinones. Preparation and antimicrobial activity of α -phenyl-2-(2',5'-dihydroxy-3'-bromophenyl)-3-aryl-5-carboxymethyl-4-thiazolidinones, α -methyl-2-(2'-hydroxy-3'-nitro-5-benzyl)-3-aryl-5-H/carboxymethyl-4-thiazolidinones and α -methyl-2-(2'-hydroxy-3'-nitro-5'-chloro-phenyl)-3-aryl-5-H/carboxymethyl-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 1987, **64**: 172-175, Ref CA 108: 94453y (1988).
- 53) Srivastava V K, Singh S, Gulati A, Shanker K, Antiparkinsonian agents from quinazolinylthiazolidinones and azetidinones. *Indian J Chem* 1987, **26B**: 652-656.
- 54) Patel C L and Parekh H. Studies on 4-thiazolidinones. Part-XII. Preparation and antimicrobial activity of 2-aryl-3-p-(2¹, 4¹-diethylamino-s-triazin-6¹-ylaminobenzoylamino)-5H/methyl-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 1988, **65**: 574-576.
- 55) Hiremath S P, Ullagaddi A, Purohit M, Synthesis of substituted pyrimidinediones, thiazolidinones and triazinoindoles. *Indian J Chem* 1988, **27B**: 1102-1105.
- 56) Fernandes P S and Sonar T M. Studies on potential antitubercular agents. Synthesis of 1-(2¹-morpholino-3¹-quinoxalinoyl)-2-benzalhydrazine and 2-aryl-3-(2¹-morpholino-3¹-quinoxalimido)-4-thiazolidinones. 1988, *J Indian Chem Soc* **65**: 46-48. Ref CA 109: 54717b (1988).
- 57) Dutta M M, Goswami B N, Katakij C S. Studies on biologically active heterocycles. Part III. Synthesis and antibacterial activity of some 2-aryl/aralkyl-3-substituted-4-thiazolidinones. *Ibid.* 1990, **67**: 332-334.
- 58) Abdel-Rahman A R M, El-Gendy Z, Rahmaud B. Biologically Active Thiazolidinone Part-I. Synthesis and Fungitoxicities of Thiazolidinones and Their Derivatives from o-Aminothiophenol. *Ibid.* 1990, **67**: 61-64.
- 59) El-Ezbawy S R and Alshaikh M A. Synthesis and antibacterial activity of new diaryl sulfides containing quinolyl, pyrrol 4-thiazolidinone and/or azetidin-2-one moieties. *Ibid.* 1990, **67**: 398-400.

- 60)** Al-Khamees H A, Bayomi S M, Kandil A H, El-Tahir E H K, Synthesis and pharmacological screening of a new series of 3-(4-antipyril)-2-arylthiazolidin-4-ones. *J Med Chem* 1990; **25**: 103-106.
- 61)** Hogale M B, Uthale A C, Nikam B P. Synthesis and antimicrobial activity of N¹⁰-arylidenehydrazidophenothiazine and their 4-thiazolidinones and 2-azetidinones. *Indian J Chem* 1991, **30B**: 717-720.
- 62)** Diurno M V, Mazzoni O, Piscopo E, Calignano A, Giordano F and Bolognese A, Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolidin-4-ones. *J Med Chem* 1992, **35**: 2910-2912.
- 63)** Desai K and Baxi A J, Studies on 4-thiazolidinone. Part- VI. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(2',4'-dichlorophenoxyethyl)-2-(2'-aryl-5'(H)-4'-thiazolidinone)-1,3,4-thiadiazole. *J Indian Chem Soc* 1992, **69**: 212-214.
- 64)** Udaphyay R K, Agarwal N, Gupta N, Synthesis of antibacterial non-toxic 1,4-thiazolidinones. *Ibid* 1993, **70**: 537-538.
- 65)** Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun M, Kiraz M, Kasimoğlu Ö ve ark. Synthesis and Antifungal Activity of some 2-Aryl 3-substituted-4-thiazolidinones. *Arch Pharm* 1994, **327**: 271-272.
- 66)** Yassin F A, Eissa A M F, Wasfy A A F, Synthesis and reactions of 3-amino-2-methyl-4(3H)-quinazolinone derivatives. *Indian J Chem* 1994, **33B**: 1193-1196.
- 67)** Kıldwai M, Bala R, Kumar K. Synthesis of new 4-thiazolidinones and 2-azetidinones with their in vitro biological activities. *Ind J Pharm Sci* 1995, **57**: 252-259.
- 68)** Manrao M R, Gill M K K, Sharma J R, Kalsi P S, Synthesis and antifungal activity of 4-thiazolidinones derived from Ethylvanillin. *Indian J Hetero Chem* 1985, **5**: 85-86.
- 69)** Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ekinçi A, Vidin A, Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)-carbonyl]amino-4-thiazolidinone and 2-[(2-furyl)carbonyl]hydrazono-4-thiazoline derivatives. *Il Farmaco* 1996, **51**: 729-732.
- 70)** Joshi N, Patel P, Parekh H. Studies on thiazolidin-4-ones Part XX. Synthesis and antimicrobial activity of 2-aryl 5H/methyl/carboxymethyl-3-[4-(3, 4, 5-trimethoxybenzamido)benzoylamino]-thiazolidin-4-ones. *Indian J Chem Sect B: Org Chem Incl Med Chem* 1996, **35B**: 867-870.
- 71)** Kulkarni Y D, Srivastava D, Bishnoi A, Dua P R. Synthesis of 3-[α -(3-chloro-2-oxo-4-substituted-phenyl/furfuryl-1-azetidinyl)]-2H-1-benzopyran-2-ones and 3-[α -(2-substituted-phenyl/furfurylthiazolidinyl)]-2H-1-benzopyran-2-ones as central nervous system-active agents. *J Indian Chem Soc* 1996, **73**: 173-175. Ref CA 125: 86440r (1996).
- 72)** Hrib N J, Jurcak J G, Bregna D E, Burgher K L, Hartman H B, ve ark. Structure Activity Relationships of a series of novel (Piperazinylbutyl)thiazolidinone antipsychotic agents related to 3-[4-[4-(6-fluorobenzo[b]thien-3-yl)1-piperazinyl]-butyl]-2,5,5-trimethyl-4-thiazolidinone maleate. *J Med Chem* 1996, **39**: 4044-57.
- 73)** Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Sanış G Ö, Kiraz M and Kaya D, Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-b]thiazolylacetyl amino/hydrazono-4-thiazolidinones, *Acta Pharm Turcia* 1997, **39**: 181-186.

- 74)** Manrao M R, Sharma R C, Kalsi P S. Fungitoxicity of synthesized 4-thiazolidinones. J Res (Punjab Agric Univ) 1997, **34**: 299-303. Ref CA 130: 107447 (1999).
- 75)** Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M and Ohi N. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. J Med Chem 1998, **4**: 4309-4316.
- 76)** Oza H, Joshi D, Parekh H. Synthesis and antitubercular activity of novel thiazolidinone derivatives. Indian J Chem 1998, **37B**: 322-324. Ref CA 130: 110191 (1991).
- 77)** Karalı N, İlhan E, Gürsoy A, Kiraz M. New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3H)-quinazolinones. Il Farmaco 1998, **52**: 1-5.
- 78)** Goel B, Ram T, Tyagi R, Bansal E, Kumar A, Mukherjee D ve ark. 2-substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential antiinflammatory agents. Eur J Med Chem 1999, **34**: 265-269.
- 79)** Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. Monatsh Chem 1999, **130**: 1399-1407.
- 80)** Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Özbey S, Kendi E and Kiraz M. Synthesis characterization and antimicrobial evaluation of new 2-(2-thienylcarbonyl)hydrazono-3-alkyl/aryl-4-thiazolidinone and 2-aryl-3-(2-thienylcarbonyl)amino-4-thiazolidinone derivatives. Second International Symposium on Pharmaceutical Chemistry 1999, P-51 Eylül 22-24 Ankara.
- 81)** Patel K D, Mistry B D, Desai K R, Synthesis and antimicrobial activity of some 4-thiazolidinones. Oriental J Chem 2000, **16**: 171-2.
- 82)** Andres C J, Bronson J J, D'Andrea S V, Deshpande M S, Falk P J, Grant-Young K A ve ark. 4-Thiazolidinones: Novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB. Bioorg Med Chem Lett 2000, **10**: 715-7.
- 83)** Öztürk D. Yeni 3-fenil 5-metil-1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Yüksek Lisans Tezi.2000; İstanbul.
- 84)** Vigorita M G, Ottanà R, Monforte F, Maccari R, Trovato A, Monforte M T ve ark. Synthesis and antiinflammatory, analgesic activity of 3,3'-(1,2-ethanediyl)-bis[2-aryl-4-thiazolidinone] chiral compounds. Part 10. Bioorg Med Chem Lett 2001, **11**: 2791-4.
- 85)** Küçükgülzel Ş G, Oruç E E, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. Eur J Med Chem 2002, **37**: 197-206.
- 86)** Ulusoy N. Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4,5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-b]thiazole. Arzneimittel-Forsch/Drug Res 2002, **52**: 565-571.
- 87)** Fraga-Dubreuil J and Bazureau J P. Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating applied to one-pot three component synthesis of a small library of 4-thiazolidinones. Tetrahedron 2003, **59**: 6121-30.

- 88)** Güzel Ö, Salman A, Çapan G. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 2-hydroxy-N-(4-oxo-2-substituted phenyl-1,3-thiazolidin-3-yl)-2-phenylacetamide derivatives. 4th International Symposium on Pharmaceutical Chemistry. 2003, P-50 Eylül 17-19 İstanbul.
- 89)** Güzel Ö, İlhan E, Salman S. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 2-hydroxy-N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-4-yl) / (3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2-phenylacetamide derivatives. Monatshefte für Chemie 2006, **137**: 795-801.
- 90)** Barreca M L, Chimirri A, De Luca L, Monforte A M, Monforte P, Rao A ve ark. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents. Bioorg Med Chem Lett 2001, **11**: 1793-6.
- 91)** Barreca M L, Chimirri A, De Clercq E, De Luca L, Monforte A M, Monforte P ve ark. Anti-HIV agents: design and discovery of new potent RT inhibitors. Il Farmaco 2003, **58**: 259-63.
- 92)** Vigorita M G, Ottanà R, Monforte F, Maccari R, Monforte M T, Trovato A ve ark. Chiral 3,3'-(1,2-ethanediyl)-bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with anti-inflammatory activity. Part 11: Evaluation of COX-2 selectivity and modeling. Bioorg Med Chem 2003, **11**: 999-1006.
- 93)** Babaoğlu K, Page M A, Jones V C, McNeil M R, Dong C, Naismith J H ve ark. Novel inhibitors of an emerging target in *Mycobacterium tuberculosis*; substituted thiazolidinones as inhibitors of dTDP-rhamnose synthesis. Bioorg Med Chem Lett 2003, **13**: 3227-30.
- 94)** Rao A, Balzarini J, Carbone A, Chimirri A, De Clercq E, Monforte A M ve ark. 2-(2,6-dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Antiviral Research 2004, **63**: 79-84.
- 95)** Gududuru V, Hurh E, Dalton J T, Miler D D. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer. Bioorg Med Chem Lett 2004, **14**: 5289-93.
- 96)** Kasımoğulları B O and Cesur Z. Fused heterocycles: Synthesis of some new imidazo[1,2-a]pyridine derivatives. Molecules 2004, **9**: 894-901.
- 97)** Ur F, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis of some new 6-methylimidazo[2,1-b]thiazole-5-carbohydrazide derivatives and their antimicrobial activities. Arzneim –Forsch /Drug Res 2004, **54**: 125-129.
- 98)** Jayalakshmi K, Mahendra M, Basappa, Doreswamy B H, Sridhar M A, Prasad J S ve ark. Synthesis and X-Ray structure of 3-(4-methylphenyl)-2-(4-biphenyl)-1,3-thiazolidin-4-one. J Chem Crystall. 2005, **35** (1): 67-70.
- 99)** Cihan G. İndol Türevi Spiroheterosiklik Bileşikler Üzerinde Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Yüksek Lisans Tezi. 2005; İstanbul.
- 100)** Singh T, Srivastava V K, Saxena K K, Goel S L, Kumar A. Synthesis of new thiazolythiazolidinylbenzothiazoles and thiazolyazetidinybenzothiazoles as potential insecticidal, antifungal, and antibacterial agents. Arch Pharm Chem Life Soc. 2006, **339**: 466-472.

- 101)** Küçükgül G, Kocatepe A, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *Eur J Med Chem.* 2006, **41**: 353-359.
- 102)** Güzel Ö, Terzioğlu N, Çapan G, Salman A. Synthesis and biological evaluation of new 5-methyl-N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-3-phenyl-1H-indole-2-carboxamide derivatives. *Arkivoc* 2006, **xii**: 98-110.
- 103)** Knutsen L J S, Hobbs C J, Earnshaw C G, Fiumana A, Gilbert J, Mellor S L ve ark. Synthesis and SAR of novel 2-arylthiazolidinones as selective analgesic N-type calcium channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett* 2007, **17**: 662-667.
- 104)** Ramla M M, Omar M A, Tokuda H, El-Diwani H I. Synthesis and inhibitory activity of new benzimidazole derivatives against Burkitt's lymphoma promotion. *Bioorg Med Chem* 2007, **15**: 6489-6496.
- 105)** Nampurath G K and Mathew S P. Assessment of hypolipidaemic activity of three thiazolidin-4-ones in mice given high-fat-diet and fructose. *Chemico Biological Interactions* 2008, **171**: 363-368.
- 106)** Özkırmı S, Kazan F, Tunalı Y. Synthesis and Antimicrobial and Antifungal Activities of 3-(1,2,4-Triazol-3-yl)-4-Thiazolidinones. *J Enz Inhib Med Chem* 2008 (baskıda).
- 107-** Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D ve ark. Gray-Goodrich M, Campbell H, Mayo J, Boyd M. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J Nat Can Inst* 1991, **83**: 757-766.
- 108-** Spychala J. The usefulness of cyclic diamidines with different core-substituents as antitumor agents. *Bioorg Chem.* 2008, **36**: 183-189.
- 109.** Berset C, Brand-Williams W, Cuvelier M E,. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Food Sci Technol-Leb.* 1995, **28 (1)**: 25-30.
- 110.** Re, R Pellegrini, N, Proteggente A, Pannala A, Yang M and Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology* 1999, **26**: 1231-1237.
- 111.** Benzie I F F, Strain J J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *Analytical Biochemistry* 1996, **239**: 70-76.
- 112.** Clayden J, Greeves N, Warren S, Wothers P. *Organic Chemistry.* Oxford University Press, Oxford. 2005, s. 950.
- 113.** Sainsbury M. *Heterocyclic Chemistry.* The Royal Society of Chemistry. Cambridge 2001, s.97-111.
- 114.** Sundberg R J. *The Chemistry of İndoles.* Organic Chemistry. A series of monographs V18. Academic Press. New York 1970, s.59.
- 115.** Chen Y, Shibata M, Rejeswaran M, Srikrishnan T, Dugar S and Pandey R K. Utility of Japp-Klingemann reaction for the preparation of 5-carboxy-6-chloroindole via Fischer indoles protocol. *Tetrahedron Letters* 2007, **48**: 2353-2356.

116. Bessard Y. Process Development of 5-Methoxy-1H-Indole-2-carboxylic Acid from Ethyl 2-Methylmalonate. *Org Pro Res & Development* 1998, **2**: 214-220.
117. Phillips R R. The Japp Klingeman Reaction: Adams R (Ed). *Organic Reactions V 10*. John Wiley + Sons Inc. New York. 1959, s. 144-148.
118. Loudon G M. *Organic Chemistry* 3rd ed. The Benjamin/ Cummings Publishing Company. California. 1995, s.1001.
119. March J. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd ed. John Wiley & Sons. New York 1985, s.782.
120. Katritzky A R, *Handbook of Heterocyclic Chemistry* 1st ed, Pergamon Pres. Oxford 1986, s.65.
121. Merrer D C, Ozcetinkaya S, Shinnar A E. Experimental and theoretical ultraviolet spectra of haloindoles. *Tetrahedron Letters* 2004, **45**, 4899-4902.
122. Caric D, Tomisic V, Kveder M, Galic N, Pifat G ve ark. Absorption and fluorescence spectra of ring-substituted indole-3-acetic acids. *Biophysical Chemistry* 2004, **111**, 247-257.
123. Metlesics W, Silverman G, Sternbach L H. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XX. The formation of 3-phenylindole-2-carboxaldehydes from 2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-4-oxide. *J Org Chem* 1964, **29**, 1621-1623.
124. Günay N S. 3-fenil-5-sülfonamidoindole-2-karboksilik asid hidrazidinden türeyen hidrazonlar üzerine çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Yüksek Lisans Tezi.1995, s.121, İstanbul.
125. Ayachit N H, Huralikoppi A M, Shashidhar M A. Electronic absorption spectra of 5- and 6-fluoroindoles. *Spectrochim Acta Part A-M*. 1986, **72** (7), 781-783.
126. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Büro Kitapevi, Ankara. 1993, s.60.
127. Silverstein R M. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 4th ed. John Wiley Sons. New York, 1981, s.125.
128. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 1853.
129. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 13335.
130. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 13752.
131. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 33836, SDBS no 33835, SDBS no 33834, SDBS no 33845, SDBS no 33839.
132. Silverstein R M. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 4th ed. John Wiley Sons. New York, 1981, s.134-135.
133. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 717, SDBS no 15196, SDBS no 15137.

134. Muirhead K E A, Trembleau L, Harrison W T A. 5-Chloro-3-ethyl-N-[2-(morpholin-4-yl)-ethyl]-1H-indole-2-carboxamide. *Acta Cryst.* 2007, E63, o3389.
135. İdem. 5-Chloro-3-ethyl-N-[2-(morpholin-4-yl)-ethyl]-1H-indole-2-carboxamide. *İbid.* 2007, E63, o3390.
136. Kaynak F B, Öztürk D, Özbey S, Çapan G. New N'-alkylidene/cycloalkyliden derivatives of 5-methyl-3-phenyl-1H-indole-2-carbohydrazide: synthesis, crystal structure, and quantum mechanical calculations. *Journal of Molecular Structure* 2005, **740**, 213-221.
137. Williams D, Fleming I. *Spectroscopic methods in organic chemistry* 4th McGraw-Hill Book Company London, 1989, s.43.
138. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 23381, SDBS no 13335, SDBS no 51501.
139. Cesur N, Cesur Z, Güner H, Kasımoğulları B Ö. Fused Heterocycles: Synthesis of some new imidazothiazoles. *Heterocyclic Communications* 2002, **8**(5): 433-438.
140. Gürsoy E, Güzeldemirci N U. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *Eur Jour Med Chem*, 2007, **42**: 320-326.
141. Gürsoy A, Ünal B, Karalı N, Ötük G. Synthesis, Characterization and Primary Antimicrobial Activity Evaluation of 3-Phenyl-6-methyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl-mercaptoacetic Acid Arylidenehydrazides. *Turk J Chem*, 2005, **29**: 233-245.
142. Morales-Rios M S, Espineira J, Joseph-Nathan P. ¹³C-NMR Spectroscopy of Indole Derivatives *Rev. Magn Reson Chem*, 1987, **25**: 377-395.
143. Cruz-Lopez O, Gallo M A, Espinosa A, Campos J M. Spectral Assignments and Reference Data. *İbid.* 2007, **45**: 185-188.
144. Biswas K M, Dhara R N, Mallik M, Roy S. Nuclear magnetic resonance III*-¹³C NMR spectral studies on substituted indoles. *İbid* 1985, **23**: 218-220.
145. Crews P, Rodrigues J, Jaspars M. *Org Structure Analysis* Oxford University Press New York, 1998, s.90.
146. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 2331.
147. http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea SDBS no 23193.
148. Balcı M. *Nükleer Manyetik Resonans Spektroskopisi*. Metu Press, 2000, s.331.
149. Morales Rios M S, Del Rio R E and Joseph-Nathan P. Isotope effects on the ¹³C NMR chemical shifts of 5-substituted indoles: Evidence for electron density dependence on the hydrogen (deuterium) atom. *Magn Reson Chem* 1989, **27**: 1039-1047.
150. Kingston D G, Tannenbaum H P, Buker G B, Dimmock J R, Taylor W G. Spectrometry of organic compounds. Part V¹. Mass spectra of substituted aroylhydrazones. *J Chem Soc* 1970, C 2574-2577
151. Gürsoy A, İlhan N. Synthesis and antimicrobial evaluation of new quinazolinone derivatives. *Il Farmaco* 1995, **50**: 559-563.

- 152.** Gürsoy A, Terzioğlu N, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. *Eur J Med Chem* 1997, **32**: 753-757.
- 153.** Powers J C. The mass spectrometry of simple indoles. *J Org Chem* 1968, **33**: 2044-2050.
- 154.** Monge Vega A, Palop J A, Martinez M T, Fernandez A E. A New procedure for the cyclization of 2-indole and 3-indolecarbohydrazones to 5H-pyridazino[4,5-b]indole derivatives. *J Heterocycl Chem* 1980, **17**: 249-256 .
- 155.** Silverstein R M. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 4th ed. John Wiley Sons. New York, 1981, s.35.
- 156.** Tierney J, The Formation 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones from S- α -aminomercaptoacetic acid derivatives. *J Heterocycl Chem* 1989, **26**: 997-1001.
- 157.** Smith R L, Lee T, Gould N P, Cragoe E J. Prostagandin isosteres. 1. (8-aza-, 8, 10-diaza-, and 8-aza-11-thia)-9-oxoprostanoic acids and their derivatives. *J Med Chem* 1977, **20**: 1292-1299.
- 158.** Bicking J B, Bock M G, Cragoe E J, Dipardo R M, Gould N P, Holtz W J, ve ark. Prostaglandin isosteres. 2. Chain-modified thiazolidinone prostaglandin analogues as renal vasodilators. *İbid* 1983, **26**: 342-348.
- 159.** Chary T J M, Reddy C V N, Murthy A K. Synthesis of 1,3-diphenylpyrazoles with substituted thiazolidinone, Δ^2 -1, 2, 4—oxadiazoline, Δ^2 -pyrazoline of Δ^2 -isoxazoline moiety at position-4. *Indian J Chem* 1992, **31B**: 495-498.
- 160.** Kasımoğulları B Ö. Bazı N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazin karboksamidlerin sentezleri ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Doktora Tezi. 2006; İstanbul.
- 161.** Abbady M A, Awad I M A, Kandeel M M. Synthesis and antimicrobial activity of 2-arylideneamino-4-phenyloxazoles, azetidinones, thiazolidinones, thiazolines and some spiroheterocycles. *Indian J Chem* 1988, **27B**: 90-92.
- 162.** Satsumabayashi S, Chiyoda-Ku F, Motoki S, Murata K, Takahashi A. Reaction of mercaptothiocarboxylic acid with compounds containing C=N-bonds; A convenient synthesis of some 4-oxotetrahydrothiazole derivatives. *Synthesis* 1977, **12**: 881-883.
- 163.** Shafiullah, Ali H and Ansari M R. Synthesis of steroidal spirothiazolidinones: Reaction of 5 α -cholestane-3, 6-dione with β -mercaptoacetic acid. *J Indian Chem Soc* 1981, **58**: 1211-1212.
- 164.** El-Zohry M F, Awad I M A and Abdel-Hafez A A. Spiroheterocyclic systems I: Spiroheterocycles related to 1-oxa-4-thiaspiro[4.4]nonan-2-one and 1-oxa-4-thiaspiro[4.5]decan-2-one. *Arch Pharm* 1993, **326**: 115-118.
- 165.** Holmes C P, Chinn J P, Look G C, Gordon E M, Gallop M A. Strategies for combinatorial organic synthesis: Solution and polymer-supported synthesis of 4-thiazolidinones and 4-metathiazanones derived from amino acids. *J Org Chem* 1995, **60**: 7328-33.

- 166.** Srivastava T, Haq W, Katti S B. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron* 2002, **58**: 7619-24.
- 167.** Bolognese A, Correale G, Manfra M, Lavecchia A, Novellino E and Barone V. Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating. *Org Biomol Chem* 2004, **2**: 2809-13.
- 168.** Cunico W, Gomes C R B, Ferreira M L G, Capri L R, Soares M and Wardell S M S V. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from valine, arenaldehydes and mercaptoacetic acid. *Tetrahedron Letters* 2007, **48**: 6217-6220.
- 169)** Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Gazi Büro Kitabevi, Ankara 1993, s.15-25.
- 170)** Ölgün S, Kılıç Z, Ada A O, Çoban T. Synthesis and evaluation of novel N-H and N-substituted indole-2-and 3-carboxamide derivatives as antioxidants agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2007, **22(4)**, 457-462.
- 171)** Balcı M. *Nükleer Manyetik Resonans Spektroskopisi*. Metu Pres, 2000, s.114-140.
- 172)** H Duddock, Dietrich W, Toth G. *Structure elucidation by Modern NMR*. Springer, Germany, 1998, s.30.
- 173)** <http://www.usm.maine.edu/~newton/Chy251/F07/ElectronicEffects.doc>.
- 174)** Corio P L, Dailey B P. Relative Electron Densities in Substituted Benzenes. *J Am Chem Soc*. 1956, **78**: 3043-3048.
- 175)** Clayden J, Greeves N, Warren S, Wothers P. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, Oxford. 2005, s. 564-568.
- 176)** http://www.aist.go.jp/RIODP/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea.cre_frame_sea_SDBS_no_21863
- 177)** Fenech G, Monforte P, Chimirri A and Grosso S. Reaction of 1-formyladamantane with heterocyclic compounds. Mass spectra antibacterial and antifungal activity. *J Heterocycl Chem* 1979, **16**: 347-351.
- 178)** Shafiullah and Hasrat A. Mass spectral studies on diastereomeric spirothiazolidinones. *Org Mass Spectrom* 1981, **16**: 556-557.
- 179)** Reddy R R, Iyengar D S and Bhalerao U T, The reaction of cycloalkanonhydrazones with mercaptoacetic acid. Synthesis of novel N-aminospirothiazolidinones. *J Heterocycl Chem* 1985, **22**: 321-323.
- 180)** Reddy R R, Iyengar D S, Bhalerao U T, Vairomani M, Substituent effects on the mass spectral behaviour of some N-aminospirothiazolidinones. *İbid.* 1986, **21**: 759-761.
- 181)** Shah M, Parikh K, Parekh H, Synthesis of thiazolidinones and azetidinones from hydrazino thieno[3,2-*b*]pyrimidines as potential antimicrobial agents. *İbid.* 1998, **37 B**: 73-77 ().

182) De Lima W T, De Lima J G, Goes A J S. Mass Spectrometry of some N-tryptophyl-4-thiazolidinone and N-tryptophyl-5-benzylidene-4-thiazolidinone derivatives. *Spec. Lett.* 2002, **35 (1)**: 137-144.

183) Karalı N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-nitroindole-2,3-dione derivatives. *Eur J Med Chem.* 2002, **37**: 909-918.

184) <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>

185) Huang D, Ou B, Prior R L. The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays. *J Agric Food Chem.* 2005, **53**: 1841-1856.

186) Foti M C, Daquino C, Geraci C. Electron-transfer reaction of cinnamic acids and their methyl esters with the DPPH radical in alcoholic solution. *J Org Chem.* 2004, **69**: 2309-2314.

187) Lee C, Yoon J. UV direct photolysis of 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate) (ABTS) in aqueous solution: Kinetics and mechanism. *J Photochem Photobiol A.* 2008, **197**: 232-238.

188) Valko M, Rhodes C J, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Bio. Inter.* 2006, **160**: 1-40.

189) Herraiz T, Galisteo J. Endogenous and Dietary Indoles: A Class of Antioxidants and Radical Scavengers in the ABTS Assay. *Free Radical Research.* 2004, **38**: 323-331.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Fusun	Soyadı	Kazan Gürbüz
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	24.12.1977
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	15307684778
Email	fusun.kazan@gmail.com	Tel	05337678115

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2002
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	1999
Lise	Pertevniyal Lisesi	1994

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Patent Uzmanı	Bilim İlaç A.Ş.	2007-2008
2.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	1999-2007
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	50.750	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	57.00	57.00	57.00
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word, Exel, Power Point, Chem Sketch, Chem Draw	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 3-(1,2,4-triazol-3-yl)-4-thiazolidinones. Özkırımlı S, Kazan F, Tunalı Y. J Enz Inhib Med Chem 2008 (baskıda).

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Kitap okumak, müzik dinlemek, seyahat etmek.