T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

İNDOL TÜREVİ SPİROTİYAZOLİDİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPI TAYİNİ VE ANTİVİRAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

GÖZDE ÇINAR

DANIŞMAN
DOÇ. DR. GÖKÇE CİHAN ÜSTÜNDAĞ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2025

BEYAN

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

Gözde Çınar

AÇIKLAMA:

Kişisel Verileri Koruma Kurulu'nun 24/09/2020 tarihli ve 2020/722 sayılı toplantısında "Açık Erişim Sisteminde ıslak imzalı evrakların yayımlanması uygulamasının ilgili kişilere ait ıslak imzalı belgeleri içermeyecek şekilde güncellenmesi" Kararı üzerine tezlerde kişisel verilerin olmadan yüklenmesi uygulamasına başlanmıştır.

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktoraya başladığım ilk günden itibaren bana bilgisiyle yeni ufuklar açan, akademik vizyonu ve karakteriyle örnek aldığım, doktora sürecinde beraber çalışmaktan her zaman çok mutluluk ve onur duyduğum değerli danışman hocam Doç. Dr. Gökçe Cihan Üstündağ'a teşekkür ederim.

Doktora tez kapsamında izleme komitesinde bulunarak değerli önerileriyle tezime katkıda bulunan Prof. Dr. Nilgün Karalı ve Prof. Dr. Sevgi Karakuş'a; yapı tayini çalışmalarına destek veren Prof. Dr. Hakan Göker'e ve antiviral aktivite çalışmalarını yürüten Prof. Dr. Lieve Neasens ve ekibine teşekkür ederim.

Doktora eğitimime başladığım ilk günden itibaren desteğini her zaman hissettiğim, hem akademik anlamda, hem arkadaşlığıyla her zaman yanımda olan hocam Doç. Dr. Çağla Begüm Apaydın'a; bu zorlu süreçte hayatımda olmalarını ve birlikte çalışmayı bir şans olarak gördüğüm çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Tuğçe Cinek, Arş. Gör. Celile Dervişoğlu Özdemir ve Arş. Gör. Meltem Şaylan'a; doktora sürecimin başından beri en yakından tanığı olan arkadaşım Şeyda Özdemir'e desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Hayatımda aldığım tüm kararlarda desteklerini hissettiğim, emeğin ve çalışmanın önemini kendilerinden görerek öğrendiğim, annem Bircan Çınar ve babam Mustafa Çınar'a; birinci sınıfa başladığım ilk günden itibaren eğitim hayatımdaki katkıları çok büyük olan rahmetli babaannem Gülsüm Çınar ve dedem Cevat Çınar'a; akademik hayata benden önce başlayarak bana yol gösteren ablam Dr. Gonca Çınar Bent'e ve varlığıyla hayatıma mutluluk katan yeğenim Miray Bent'e teşekkür ederim.

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-A Yurt İçi Doktora Burs Programı ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 39800) tarafından desteklenmiştir.

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Farmasötik Kimya Programında Doktora öğrencisi Gözde Çınar tarafından Doç. Dr. Gökçe Cihan Üstündağ'nın danışmanlığında hazırlanan "İndol Türevi Spirotiyazolidinon Bileşiklerinin Sentezi, Yapı Tayini ve Antiviral Aktivitelerinin İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 15 /08/2025 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Nilgün Lütfiye Karalı
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Sevgi Karakuş
İstanbul Aydın Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldermirci
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Kadriye Benkli
İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri
Doç. Dr. Füsun Ur Göktaş
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri-(Danışman)
Doç. Dr. Gökçe Cihan Üstündağ
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... İİ
İTHAF ..... İİİ
TEŞEKKÜR ..... İV
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ X
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... XVİ
ÖZET XX
ABSTRACT ..... XXİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. İndol Halka Sistemi 4
2.2. İndol Halkası İçeren Antiviral Bileşikler 9
2.2.1. İndol Halkası İçeren İnfluenza Virüs İnhibitörleri 9
2.2.2. İndol Halkası İçeren Koronavirüs İnhibitörleri 19
2.3. 4-Tiyazolidinon Halka Sistemi 33
2.4. Tiyazolidinon Halkası İçeren Antiviral Ajanlar 36
2.5. Spirotiyazolidinon Halka Sistemi 46
2.6. Spirotiyazolidinon Halkası İçeren Antiviral Ajanlar 49
3. GEREÇ VE YÖNTEM 60
3.1. Araç ve Gereçler 60
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 60
3.1.2. Kullanılan Cihazlar 60
3.2. Kromatografik Çalışmalar 60
3.3. Sentez Çalışmaları 61
3.3.1. Genel Sentez Şeması 61
3.3.2. 5-Kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (2) 62
3.3.3. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamidler (3a-3l) 62
3.3.4. Etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (4) 62
3.3.5. 5-Kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid (5) 62

3.3.6. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamidler (6a-6l) 62
3.4. Antiviral Etki Araştırma Yöntemleri 64
3.5. Influenza Etki Mekanizması Araştırma Yöntemi 65
4. BULGULAR 66
4.1. Sentezlenen Maddelere Ait Spektral Bulgular 66
4.1.1. 5-Kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (2) 66
4.1.2. Etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (4) 68
4.1.3. 5-Kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid (5) 69
4.1.4. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3a) 72
4.1.5. 5-Kloro-*N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3b) 76
4.1.6. *N*-(8-Etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3c) 80
4.1.7. *N*-(8-*ter*-Butil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3d) 83
4.1.8. 5-Kloro-*N*-(2,8,8-trimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3e) 86
4.1.9. 5-Kloro-*N*-(2,7-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3f) 91
4.1.10. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3g) 94
4.1.11. *N*-(8-Fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3h) 96
4.1.12. *N*-(8-(4-Hidroksifenil)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3i) 99
4.1.13. *N*-(8-(Trifloromethil)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3j) 102
4.1.14. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-8-(*ter*-pentil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3k) 105
4.1.15. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3l) 108
4.1.16. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6a) 111

4.1.17. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6b) 114
4.1.18. *N*-(8-Etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6c) 118
4.1.19. *N*-(8-*ter*-Butil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6d) 120
4.1.20. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2,8,8-trimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6e) 123
4.1.21. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2,7-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6f) 126
4.1.22. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6g) 129
4.1.23. *N*-(8-Fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6h) 133
4.1.24. *N*-[8-(4-Hidroksifenil)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6i) 138
4.1.25. *N*-(8-(Triflorometil)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6j) 141
4.1.26. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-8-*ter*-pentil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6k) 144
4.1.27. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6l) 147
4.2. Bileşiklerin *In silico* Fizikokimyasal Parametreleri 151
4.3. Antiviral Aktivite Araştırma Bulguları 154
4.4. Influenza Virüs Etki Mekanizması Bulguları 161
5. TARTIŞMA 162
5.1. 5-Kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (2) ve 5-Kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid (5) 162
5.2. Etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (4) 163
5.3. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamitler (3a-l) ve 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamitler (6a-l) 166
5.4. Spektral Bulguların Değerlendirilmesi 177
5.4.1. FT-IR Bulguları 177
5.4.2. ^{1}H NMR Bulguları 192

5.4.3. ^{13}C NMR (APT, decoupled) ve 2D NMR (HSQC, HMBC) Bulguları.....223
5.4.4. Kütle Bulguları 252
5.5. ADME ve Fizikokimyasal Parametre Bulgularının Değerlendirilmesi.....257
5.6. Antiviral Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi 259
KAYNAKLAR.....261
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 291

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşikler..... 63
Tablo 4-1: Sentezlenen 3a-l, 6a-l türevlerinin bazı *in silico* farmakokinetik parametreleri..... 151
Tablo 4-2: Bileşik 3a-3d'nin HEL 299 hücre kültüründeki anti-koronavirüs (HCoV-229E) aktiviteleri ve sitotoksisiteleri..... 154
Tablo 4-3: Bileşik 3e-3l ve 6a-6l'nin HEL 299 hücre kültüründeki anti-koronavirüs (HCoV-229E ve HCoV-OC43) aktiviteleri ve sitotoksisiteleri..... 155
Tablo 4-4: Bileşik 3a-d'nin A549/ACE2/TMPRSS2 hücre kültüründeki anti-SARS-CoV-2 aktiviteleri ve sitotoksisiteleri..... 157
Tablo 4-5: Bileşik 3a-l ve 6a-l'nin MDCK hücrelerinde influenza A virüs (H1N1 ve H3N2) ve influenza B virüs aktiviteleri ve sitotoksisiteleri..... 158
Tablo 4-6: Bileşik 3a-l ve 6a-l'nin RSV (Hep2) ve HSV-1 (HEL 299) aktiviteleri ve sitotoksisiteleri..... 159
Tablo 4-7: Bileşik 3e-3l ve 6a-6l'nin Vero E6 hücrelerinde yellow fever virüs, zika virüs, sindbis virus ve semliki forest virüs aktiviteleri ve sitotoksisiteleri..... 160
Tablo 4-8: Bileşik 3a-3d'nin influenza virüsü H3 HA aracılı hücre-hücre füzyonu üzerindeki inhibitör aktivitesi..... 161
Tablo 5-1: Bileşik 3a-3l ve 6a-6l'nin Fizikokimyasal ve Analitik Verileri……..174
Tablo 5-2: Bileşik 2 ve 3a-l'nin IR verileri..... 186
Tablo 5-3: Bileşik 5 ve 6a-l 'nin IR verileri..... 189
Tablo 5-4: Benzen halkasına bağlı -OH sübstitüenti kaydırma değerleri ^{1}H NMR (Balcı 2020 pp. 57)..... 209
Tablo 5-5: Bileşik 2 ve 3a-3l ^{1}H NMR Verileri..... 214
Tablo 5-6: Bileşik 5 ve 6a-6l ^{1}H NMR Verileri..... 218
Tablo 5-7: Bileşik a-g'nin indol karbonlarının kimyasal kaymaları..... 225
Tablo 5-8: Bileşik a-f'nin ortak karbonlarının kimyasal kaymaları..... 227
Tablo 5-9: Benzen halkasına bağlı -OH ve -CH(CH_3)$_2$ sübstitüenti kaydırma değerleri ^{13}C NMR (Balcı 2020 pp. 330)..... 233
Tablo 5-10: Bileşik 3a'nın HMBC spektrumunda gözlenen ^{13}C-^{1}H etkileşimleri..... 239
Tablo 5-11: Bileşik 6b'nın HMBC spektrumunda gözlenen ^{13}C-^{1}H etkileşimleri..... 243
Tablo 5-12: Bileşik 2 ve 3a-3l'nin ^{13}C NMR Verileri..... 244
Tablo 5-13: Bileşik 5 ve 6a-6l'nin ^{13}C NMR Verileri..... 248

Tablo 5-14: Bileşik 3a-3f ve 6g-l'nin in ESI (+) ve ESI (-) kütle spektrumlarında izlenen [M+H]+ ve [M-H]- iyonları ve ortak parçaları 256

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Bileşik 2'nin FT-IR Spektrumu 66
Şekil 4-2: Bileşik 2'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 67
Şekil 4-3: Bileşik 2'nin ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 68
Şekil 4-4: Bileşik 4'ün FT-IR Spektrumu 69
Şekil 4-5: Bileşik 5'in FT-IR Spektrumu 70
Şekil 4-6: Bileşik 5'in ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 71
Şekil 4-7: Bileşik 5'in ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 71
Şekil 4-8: Bileşik 3a'nın FT-IR Spektrumu 72
Şekil 4-9: Bileşik 3a'nın ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 73
Şekil 4-10: Bileşik 3a'nın ^{1}H NMR Spektrumu (δ7-8 ppm) 74
Şekil 4-11: Bileşik 3a'nın ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 75
Şekil 4-12: Bileşik 3a'nın HMBC-2D Spektrumu 75
Şekil 4-13: Bileşik 3a'nın ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 76
Şekil 4-14: Bileşik 3b'nin FT-IR Spektrumu 77
Şekil 4-15: Bileşik 3b'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 78
Şekil 4-16: Bileşik 3b'nin ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 79
Şekil 4-17: Bileşik 3b'nin ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 79
Şekil 4-18: Bileşik 3c'nin FT-IR Spektrumu 80
Şekil 4-19: Bileşik 3c'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d$_6$) 81
Şekil 4-20: Bileşik 3c'nin ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d$_6$) 82
Şekil 4-21: Bileşik 3c'nin ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 82
Şekil 4-22: Bileşik 3d'nin FT-IR Spektrumu 83
Şekil 4-23: Bileşik 3d'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 84
Şekil 4-24: Bileşik 3d'nin ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 85
Şekil 4-25: Bileşik 3d'nin ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 86
Şekil 4-26: Bileşik 3e'nin FT-IR Spektrumu 87
Şekil 4-27: Bileşik 3e'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 88
Şekil 4-28: Bileşik 3e'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 89
Şekil 4-29: Bileşik 3e'nin HSQC-2D Spektrumu 90
Şekil 4-30: Bileşik 3e'nin Sıvı Kromatografi ESI (+) Kütle Spektrumu 90
Şekil 4-31: Bileşik 3f'nin FT-IR Spektrumu 91

Şekil 4-32: Bileşik 3f'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 92
Şekil 4-33: Bileşik 3f'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 93
Şekil 4-34: Bileşik 3f'nin ESI(+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 93
Şekil 4-35: Bileşik 3g'nin FT-IR Spektrumu 94
Şekil 4-36: Bileşik 3g'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 95
Şekil 4-37: Bileşik 3g'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 96
Şekil 4-38: Bileşik 3h'nin FT-IR Spektrumu 97
Şekil 4-39: Bileşik 3h'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 98
Şekil 4-40: Bileşik 3h'nin ^{1}H NMR Spektrumu (δ7-8 ppm) 98
Şekil 4-41: Bileşik 3h'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 99
Şekil 4-42: Bileşik 3i'nin FT-IR Spektrumu 100
Şekil 4-43: Bileşik 3i'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 101
Şekil 4-44: Bileşik 3i'nin ^{1}H NMR Spektrumu (D_2O değişmesi) 101
Şekil 4-45: Bileşik 3i'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 102
Şekil 4-46: Bileşik 3j'nin FT-IR Spektrumu 103
Şekil 4-47: Bileşik 3j'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 104
Şekil 4-48: Bileşik 3j'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 105
Şekil 4-49: Bileşik 3k'nin FT-IR Spektrumu 106
Şekil 4-50: Bileşik 3k'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 107
Şekil 4-51: Bileşik 3k'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 108
Şekil 4-52: Bileşik 3l'nin FT-IR Spektrumu 109
Şekil 4-53: Bileşik 3l'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 110
Şekil 4-54: Bileşik 3l'nin COSY Spektrumu 110
Şekil 4-55: Bileşik 3l'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 111
Şekil 4-56: Bileşik 6a'nın FT-IR Spektrumu 112
Şekil 4-57: Bileşik 6a'nın ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 113
Şekil 4-58: Bileşik 6a'nın ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 114
Şekil 4-59: Bileşik 6b'nin FT-IR Spektrumu 115
Şekil 4-60: Bileşik 6b'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 116
Şekil 4-61: Bileşik 6b'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 117
Şekil 4-62: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu 117
Şekil 4-63: Bileşik 6c'nin FT-IR Spektrumu 118
Şekil 4-64: Bileşik 6c'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 119

Şekil 4-65: Bileşik 6c'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 120
Şekil 4-66: Bileşik 6d'nin FT-IR Spektrumu 121
Şekil 4-67: Bileşik 6d'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 122
Şekil 4-68: Bileşik 6d'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 123
Şekil 4-69: Bileşik 6e'nin FT-IR Spektrumu 124
Şekil 4-70: Bileşik 6e'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 125
Şekil 4-71: Bileşik 6e'nin ^{1}H NMR Spektrumu (δ7-8 ppm) 125
Şekil 4-72: Bileşik 6e'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 126
Şekil 4-73: Bileşik 6f'nin FT-IR Spektrumu 127
Şekil 4-74: Bileşik 6f'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 128
Şekil 4-75: Bileşik 6f'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 129
Şekil 4-76: Bileşik 6g'nin FT-IR Spektrumu 130
Şekil 4-77: Bileşik 6g'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 131
Şekil 4-78: Bileşik 6g'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 132
Şekil 4-79: Bileşik 6g'nin ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 132
Şekil 4-80: Bileşik 6h'nin FT-IR Spektrumu 133
Şekil 4-81: Bileşik 6h'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 134
Şekil 4-82: Bileşik 6h'nin ^{1}H NMR Spektrumu (δ 7-8 ppm) 135
Şekil 4-83: Bileşik 6h'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 136
Şekil 4-84: Bileşik 6h'nin HSQC-2D Spektrumu 137
Şekil 4-85: Bileşik 6h'nın ESI (-) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 137
Şekil 4-86: Bileşik 6i'nin FTIR Spektrumu 138
Şekil 4-87: Bileşik 6i'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 139
Şekil 4-88: Bileşik 6i'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 140
Şekil 4-89: Bileşik 6i'nin ESI (-) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 140
Şekil 4-90: Bileşik 6j'nin FT-IR Spektrumu 141
Şekil 4-91: Bileşik 6j'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 142
Şekil 4-92: Bileşik 6j'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 143
Şekil 4-93: Bileşik 6j'nin ESI (-) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 143
Şekil 4-94: Bileşik 6k'nin FT-IR Spektrumu 144
Şekil 4-95: Bileşik 6k'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6) 145
Şekil 4-96: Bileşik 6k'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6) 146
Şekil 4-97: Bileşik 6k'nın COSY (500 MHz, DMSO-d_6) Spektrumu 146

Şekil 4-98: Bileşik 6k'nın ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 147
Şekil 4-99: Bileşik 6l'nin FT-IR Spektrumu 148
Şekil 4-100: Bileşik 6l'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6)..... 149
Şekil 4-101: Bileşik 6l'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6)..... 150
Şekil 4-102: Bileşik 6l'nın ESI (-) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu 150
Şekil 4-103: Bileşik 3a-3d'nin doz-cevap eğrileri..... 161
Şekil 5-1: Bileşik 1 ve 4'ün Karşılaştırmalı FT-IR Spektrumu..... 178
Şekil 5-2: a) 5-Floro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-3-fenil-1*H*- 183
Şekil 5-3: Bileşik 3k'nın δ 0,5-4,0 ppm arası COSY Spektrumu..... 211
Şekil 5-4: Bileşik 3l'nin δ 7-12 ppm arası COSY Spektrumu..... 212
Şekil 5-5: Bileşik 3e'nin HSQC-2D Spektrumu (Genişletilmiş Aromatik Bölge) *..... 235
Şekil 5-6: Bileşik 3e'nin HSQC-2D Spektrumu (Genişletilmiş Alifatik Bölge)..... 235
Şekil 5-7: Bileşik 6h'nin HSQC-2D Spektrumu (Genişletilmiş Aromatik Bölge) 236
Şekil 5-8: Bileşik 6h'nin HSQC-2D Spektrumu (Genişletilmiş Alifatik Bölge) 237
Şekil 5-9: Bileşik 3a'nın HMBC-2D Spektrumu (100,00-140,00; 7,20-7,80 ppm)..... 238
Şekil 5-10: Bileşik 3a'nın HMBC-2D Spektrumu (90,00-150,00; 11,70-12,20 ppm)..... 238
Şekil 5-11: Bileşik 3a'nın HMBC-2D Spektrumu (10,00-200; 1,00-3,50 ppm)..... 239
Şekil 5-12: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu (100,00-140,00; 7,20-7,90 ppm)..... 241
Şekil 5-13: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu (35,00-145,00; 3,70-4,20 ppm)..... 241
Şekil 5-14: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu (20,00-170,00; 0,60-1,60 ppm)..... 242
Şekil 5-15: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu (20,00-50,00; 0,70-1,60 ppm)..... 242

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Semboller

μM ..... Mikrometre

Rf ..... Retensiyon Faktörü

δ .....Kimyasal Kayma

J ..... Etkileşme Sabiti

^{o}C ..... Santigrat

% ..... Yüzde

Kısaltmalar

ACE2 .....Angiotensin-Converting Enzyme 2

APT.....Attached Proton Test

ark ..... arkadaşları

asim.....asimetrik

ATR .....Attenuated Total Reflectance

bkz .....bakınız

BVDV ..... Sığır İshal Diyare Virüs

CC_{50} .....%50 Sitotoksik Konsantrasyon

COVID-19 ..... Koronavirüs Hastalığı 2019

d .....Dublet

D_2O ..... Dötoryum Oksit

dd .....Dubletin Dubleti

DENV-2.....Dang Virüsü-2

DMSO.....Dimetilsülfoksit

DNA..... Deoksiribonükleik Asit

E..... Zarf Proteini

e.b. ..... Eğilme bandı

EC_{50} ..... %50 Effective Concentration

ESI-MS ..... Electrospray Ionisation-Mass Spectrometry

FDA ..... Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FT-IR ..... Fourier-Transform Infrared

g.b. ..... Gerilme Bandı

gRNA ..... Genomik RNA

HA ..... Hemagglutinin

HCoV ..... İnsan Koronovirüsü

HCV ..... Hepatit C Virüs

HMBC ..... Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HPIV ..... Human Parainfluenza Virus

HSQC ..... Heteronuclear Single Quantum Correlation

HSV-1 ..... Herpesvirüs-1

Hz ..... Hertz

IAV ..... Influenza A Virüs

IC_{50} ..... %50 Inhibitory Concentration

ind ..... İndol

İTK ..... İnce Tabaka Kromatografisi

IUPAC ..... Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği

LC-MS ..... Sıvı Kromatografi-Kütle Spektroskopisi

M ..... Membran Proteini

m ..... meta

m ..... Multiplet

M.A. ..... Molekül Ağırlığı

M2 ..... Matrix-2

MDCK .....Madin-Darby Canine Kidney

MERS .....Middle East Respiratory Syndrome

mL..... Mililitre

Mpro/3Clpro .....3C-benzeri Proteaz/Ana Proteaz

mRNA..... Haberci RNA

N .....Nükleokapsid Protein

NA .....Nöraminidaz

nM.....Nanomolar

NMR .....Nükleer Manyetik Rezonans

NSAİ.....Non-Stereoidal Antiinflamatuar

NSP..... Yapısal Olmayan Protein

o ..... orto

p .....para

PA .....Polimeraz Asidik

PL-pro..... Papain Benzeri Proteaz

ppm .....Milyonda Bir Birim

q .....Quartet

RNA..... Ribonükleik Asit

RSV ..... Solunum Sinsityal Virüs

s..... Singlet

S .....Spike Proteini

SARS .....Severe Acute Respiratory Syndrome

SDBS ..... Structural Database for Organic Compounds

SI .....Selektivite İndeksi

sim ..... simetrik

sp.....Spirotiyazolidinon

t ..... Triplet

TBHQ ..... *Ter*-bütilhidrokinon

TMPRSS2 ..... Transmembran Proteaz, Serin 2

vRNA ..... Viral RNA

YFV ..... Sarı Humma Virüsü

ÖZET

Çınar, G. (2025). İndol Türevi Spirotiyazolidinon Bileşiklerinin Sentezi, Yapı Tayini ve Antiviral Aktivitelerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada 5-kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit **(3a-3l)** ve 5-kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit **(6a-6l)** yapısında yirmi dört yeni bileşik sentez edilmiş, kimyasal yapıları aydınlatılmış ve bileşiklerin antiviral etkinlikleri araştırılmıştır. Bu amaçla etil-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat (**1**) ve indol azotunun metillenmesiyle elde edilen türevi etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilatın (**4**) hidrazin hidratla reaksiyona girmesiyle elde edilen hidrazid türevlerinin, tek kapta 2-merkaptopropiyonik asitle ve uygun keton türevleriyle kondensasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış, yapıları spektral yöntemler (IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, APT, COSY, HSQC, HMBC ve ESI-MS) ve elementel analiz ile doğrulanmış ve yorumlanmıştır. Tüm bileşiklerin HEL 299, MDCK, Hep2 ve VeroE6 hücre kültürlerinde seçilmiş farklı RNA ve DNA virüslerine karşı antiviral etkinlikleri araştırılmıştır. Bileşiklerden bazıları HCoV-229E ve/veya HCoV-OC43'e karşı antiviral etkinlik göstermiştir. Spirohalkanın 8 konumunda *ter*-pentil grubu içeren **3k** (HCoV-229E EC_{50}: 3,6 μM; HCoV-OC43 EC_{50}: 1,4 μM), *ter*-bütil grubu bulunduran **3d** (HCoV-229E EC_{50}:4,1 μM), 4-hidroksifenil taşıyan **3i** (HCoV-229E EC_{50}: 4,0 μM) ve spirohalkanın 7- konumunda metil bulunduran **3f** (HCoV-229E EC_{50}:4,3; HCoV-OC43 EC_{50}:5,5 μM,), indol azotunda metil bulunduran 6 kodlu bileşiklerden spirotiyazolidinon halkasının 8 konumunda *ter*-bütil grubu bulunduran **6d** (HCoV-OC43 EC_{50}: 6,4 μM), 8,8-dimetil grubu bulunduran **6e** (HCoV-OC43 EC_{50}: 5,7 μM), 7-CH_3 sübstitüe **6f** (HCoV-OC43 EC_{50}: 4,2 μM), 4-hidroksifenil grubu taşıyan **6i** (HCoV-229E EC_{50}: 5,5 μM) ve triflorometil sübstitüe **6j** (HCoV-229E EC_{50}: 4,7 μM; HCoV-OC43 $EC_{50:}$ 5,8 μM) bileşikleri belirgin antiviral aktivite göstermiştir. Ayrıca **3a–3d** bileşikleri SARS-CoV-2'ye karşı test edilmiş; bu gruptan 8-etil grubu taşıyan **3c** (EC_{50}: 4,0 μM) ve 8-*ter*-bütil grubu taşıyan **3d** (EC_{50}: 9,3 μM) antiviral etkinlik göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: spirotiyazolidinon, antiviral, indol, sentez, yapı tayini

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:TDK-2023-39800

ABSTRACT

Çınar, G. (2025). Synthesis, Structural Characterization, and Antiviral Evaluation of Indole-Derived Spirothiazolidinone Compounds. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Chemistry. PhD Thesis. Istanbul.

In this study, twenty-four novel compounds bearing the 5-chloro-*N*-(2-methyl-3-oxo-1-thia/1,8-dithia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide (**3a–3l**) and 5-chloro-1-methyl-N-(2-methyl-3-oxo-1-thia/1,8-dithia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide (**6a–6l**) scaffolds were synthesized, structurally characterized, and evaluated for antiviral activity. In this approach, hydrazide intermediates synthesized from ethyl 5-chloro-1*H*-indole-2-carboxylate (**1**) and its *N*-methylated derivative (**4**) through treatment with hydrazine hydrate were involved in a one-pot condensation reaction with 2-mercaptopropionic acid and appropiate ketones. The formation mechanisms of the compounds were discussed, and their structures were confirmed and interpreted using spectral methods (IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, APT, COSY, HSQC, HMBC, and ESI-MS) as well as elemental analysis. The antiviral activities of all compounds were investigated against selected RNA and DNA viruses in HEL 299, MDCK, Hep2, and VeroE6 cell cultures. Some of the compounds exhibited antiviral activity against HCoV-229E and/or HCoV-OC43. Compounds bearing various substituents on the spiro ring exhibited notable antiviral activity. Specifically, compound **3k**, containing a *tert*-pentyl group at position 8 of the spiro ring, showed strong activity against HCoV-229E (EC_{50}: 3.6 μM) and HCoV-OC43 (EC_{50}: 1.4 μM). Compound **3d**, with a *tert*-butyl group at the same position, was active against HCoV-229E (EC_{50}: 4.1 μM). Compound **3i**, bearing a 4-hydroxyphenyl group, demonstrated activity against HCoV-229E (EC_{50}: 4.0 μM), while **3f**, with a methyl group at position 7 of the spiro ring, was effective against HCoV-229E (EC_{50}: 4.3 μM) and HCoV-OC43 (EC_{50}: 5.5 μM). Among the N-methylated indole derivatives (series **6**), compound **6d**, carrying a *tert*-butyl group at position 8 of the spirothiazolidinone ring, showed activity against HCoV-OC43 (EC_{50}: 6.4 μM). Similarly, **6e** with an 8,8-dimethyl substitution exhibited activity against HCoV-OC43 (EC_{50}: 5.7 μM). Compound **6f**, substituted with a methyl group at position 7, was active against HCoV-OC43 (EC_{50}: 4.2 μM). Compound **6i**, bearing a 4-hydroxyphenyl group, showed antiviral activity against HCoV-229E (EC_{50}: 5.5 μM), whereas compound **6j**, containing a trifluoromethyl group, exhibited activity against both HCoV-229E (EC_{50}: 4.7 μM) and HCoV-OC43 (EC_{50}: 5.8 μM). In addition, compounds **3a–3d** were tested against SARS-CoV-2, among which **3c**, bearing an 8-ethyl group (EC_{50}: 4.0 μM), and **3d**, containing an 8-*tert*-butyl group (EC_{50}: 9.3 μM), exhibited antiviral activity.

Key Words: spirothiazolidinone, antiviral, indole, synthesis, structural characterization

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: TDK-2023-39800

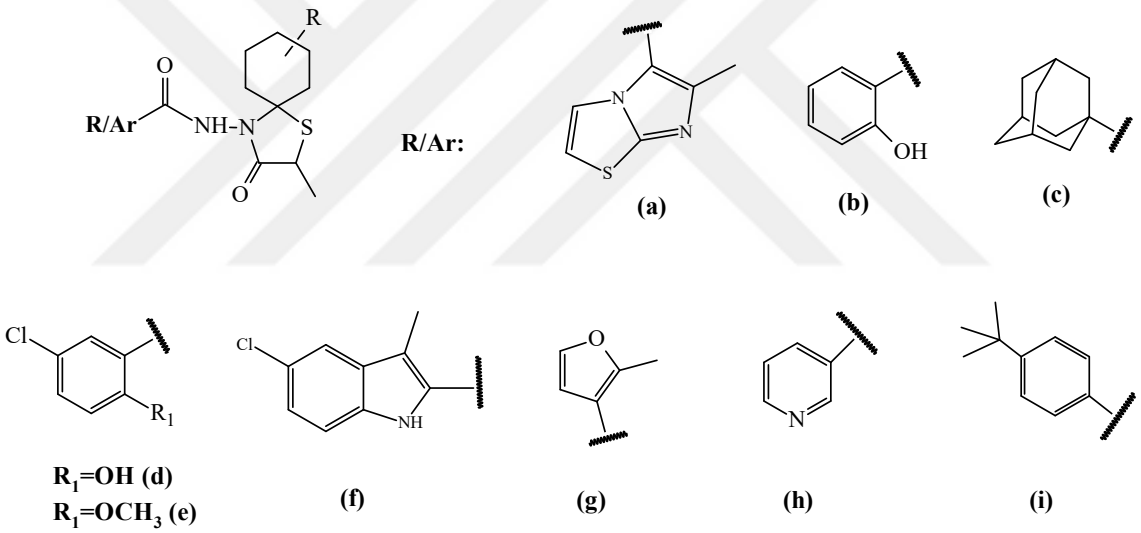
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada yaygın olarak görülen mevsimsel grip, dünya çapında geniş ölçüde dolaşan influenza virüslerinin neden olduğu ve yıllık olarak üç ila beş milyon şiddetli hastalık vakasına ve 290.000 ila 650.000 arasında ölüme yol açan büyük bir sağlık sorunudur (World Health Organization, Influenza Seasonal Fact Sheets). Mevsimsel salgınlardan hem influenza A hem de B virüsleri sorumlu olmakla birlikte, yalnızca influenza A virüsünün küresel pandemilere yol açtığı bilinmektedir. İnsanlık 20. ve 21. yüzyıllarda ölümcül dört büyük grip pandemisi ile karşı karşıya kalmıştır: İspanyol Gribi (H1N1, 1918), Asya Gribi (H2N2, 1957), Hong Kong Gribi (H3N2, 1968) ve Yeni H1N1-Domuz Gribi (H1N1, 2009) (Monto ve Fukuda 2020). İnfluenza A ve B virüsleri, hemaglutinin (HA), nöraminidaz (NA) ve iyon kanalı proteini M2 olmak üzere üç temel mebran proteini bulundurmaktadır. HA, virüsün konak hücre yüzeyindeki reseptörlere tutunmasını sağlar ve viral zar ile endozomal membran arasındaki füzyonu tetikleyerek hücre içine girişe aracılık eder. NA, enfekte hücreden yeni virüslerin ayrılmasını kolaylaştırarak enfeksiyonun yayılmasına katkıda bulunur (McAuley ve ark. 2019; Skehel ve Wiley 2000).

Spiro bileşikler, ortak bir atom aracılığıyla birbirine bağlanmış doymuş halka sistemlerinden oluşan bisiklik veya polisiklik organik moleküllerdir. İlk olarak 1900 yılında Baeyer tarafından tanımlanarak “spiro” ya da “spiran” adı verilen bu yapılar (Baeyer 1900), doğada yaygın olarak bulunan moleküler iskeletler arasında yer alır. Düzlemsel aromatik sistemlere kıyasla, spirosiklik bileşikler üç boyutlu yapıları sayesinde çözünürlük, yapısal çeşitlilik ve biyolojik etkileşimlerde avantaj sağlayarak ilaç keşfi ve geliştirme çalışmalarında giderek daha fazla ilgi görmektedir (Aldeghi ve ark. 2014; Zheng ve ark. 2014; Müller ve ark. 2017; Hiesinger ve ark. 2020).

2010 yılından bu yana laboratuvarlarımızda sentezlenen bazı spirotiyazolidinon türevi bileşiklerin, influenza A virüsünün H3N2 alt tipine karşı seçici ve güçlü *in vitro* antiviral etki gösterdiği saptanmıştır. Bu etkili bileşiklerin tamamında ortak olarak yer alan yapısal özellik, “2-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on” iskeletine sahip spirosiklik halkadır. Spirotiyazolidinon çekirdeği ile aromatik veya alisiklik bir halka, karboksamid köprüsü aracılığıyla birbirine bağlanmış olup, bu moleküler iskelet serideki tüm bileşiklerde korunan karakteristik bir özelliktir.

Farklı çalışmalarda, aromatik veya alisiklik halka grubu olarak, imidazo[2,1-*b*]tiyazol (**a**) (Vanderlinden ve ark. 2010), 2-hidroksifenil (**b**) (Vanderlinden ve ark. 2010), 1-adamantil (**c**) (Göktaş ve ark. 2012), 5-kloro-2-hidroksifenil (**d**) (Göktaş ve ark. 2015), 5-kloro-2-metoksifenil (**e**) (Göktaş ve ark. 2019), 5-kloro-3-metil-1*H*-indol-2-il (**f**) (Cihan-Üstündağ ve ark. 2020), 2-metilfuran-3-il (**g**) (Apaydın ve ark. 2021), piridin-3-il (**h**) (Cihan-Üstündağ ve ark. 2022) ve 4-*ter*-bütilfenil **(i)** (Çınar ve ark. 2025) içeren çeşitli spirotiyazolidinon türevlerinin, influenza A/H3N2 virüsüne karşı düşük mikromolar düzeylerde *in vitro* antiviral aktivite sergilediği rapor edilmiştir. Hem hücre bazlı (*in vitro*) hem de bilgisayar destekli (*in silico*) mekanizma çalışmalarına göre, bu bileşiklerin HA glikoproteinine bağlanarak düşük pH ile tetiklenen konformasyonel değişiklikleri engellediği ve böylece virüsün konak hücre zarına füzyonunu önleyerek etkili oldukları ortaya konmuştur.

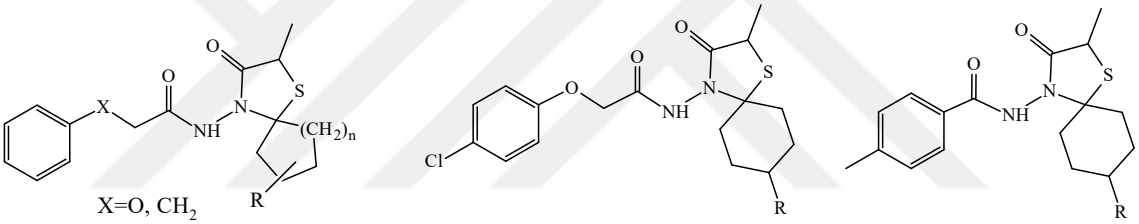


İnfluenza A/H3N2'ye etkili, füzyon-inhibitörü spirotiyazolidinon bileşikleri

Koronavirüsler (CoV'lar), memeli ve kuş türlerinde solunum ile sindirim sistemlerini etkileyen, zarflı yapıya sahip, pozitif polariteli tek sarmallı RNA virüsleridir (Masters 2019; Gorbalenya ve ark. 2020). İnsanlarda görülen koronavirüs enfeksiyonlarının çoğu, hayvan kökenli patojenlerden kaynaklanmakta ve solunum yolu hastalıklarına neden olmaktadır (Forni ve ark. 2017). 2000'li yılların başlarında itibaren ortaya çıkan üçüncü büyük koronavirüs salgını olan COVID-19, SARS-CoV-2 virüsü nedeniyle meydana gelmiş ve küresel ölçekte ciddi bir sağlık tehdidine dönüşmüştür. SARS-CoV-2, insanları enfekte ettiği bilinen yedinci koronavirüs olup; HCoV-OC43,

HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi diğer insan koronavirüslerinin ardından gelmektedir. Bu virüslerden HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63 genellikle hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açarken; SARS-CoV ve MERS-CoV, sırasıyla 2002 ve 2012 yıllarında daha ciddi salgınlara, ağır solunum yolu hastalıklarına ve ölümlere neden olmuştur (Guarner 2020).

Spirotiyazolidinon bileşiklerinin influenza virüsleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalar sürerken, son yıllarda sentezlenip test edilen bazı yeni bileşiklerin insan koronavirüslerinden HCoV-229E'ye karşı da etkili olduğu gözlemlenmiştir. Benzen halkasının 2-fenoksiasetamid veya 3-fenilpropanamid (**a**) (Apaydın ve ark. 2019) ya da 4-sübstitüe benzen halkasının 2-fenoksiasetamid (**b**) ve karboksamid (**c**) (Apaydın ve ark. 2020) köprüleriyle spirotiyazolidinon halka sistemine bağlandığı bileşikler, *in vitro* koşullarda HCoV-229E'ye karşı düşük mikromolar konsantrasyonlarda etkinlik göstermiştir.



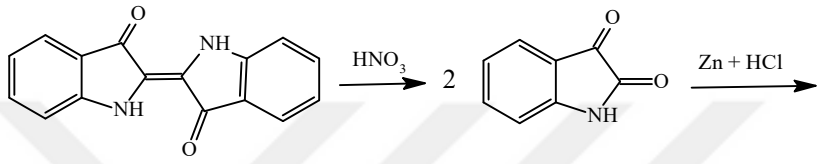
İnsan HCoV-229E'ye etkili spirotiyazolidinon bileşikleri

5-kloro-3-metil-1*H*-indol-2-il yan zinciri içeren bileşiklerin düşük nanomolar konsantrasyonlarda aktivite göstererek füzyon-inhibitörleri serisinin en aktif üyeleri olarak öne çıkması ve indolün antiviral etkili bileşiklerin yapıtaşı olarak potansiyel bir halka olması, yan zincirinde indol halkası taşıyan spirotiyazolidinon bileşiklerinin umut vaat eden antiviral etkisini ortaya koymaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında doktora tez çalışması kapsamında 5-kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-aza/4,8-diazaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (**3a-3l**) ve 5-kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-aza/4,8-diazaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (**6a-6l**) türevi bileşiklerin sentezlenmesi, saflaştırılması, yapılarının aydınlatılması ve elde edilen bileşiklerin *in vitro* antiviral etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

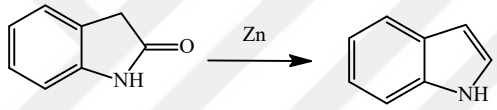
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İndol Halka Sistemi

İndol ya da benzo[*b*]pirol C_8H_7N formülüne sahip, altı üyeli benzen halkasının beş üyeli azot içeren pirol halkasıyla kondense olması sonucu oluşan, medisinal kimya açısından önemli bir organik heterosiklik bileşiktir. Adolf von Baeyer bitkisel kaynaklı doğal boyar madde olan indigoyu yükseltgeyerek isatini, isatinin redüksiyonuyla oksindol molekülünü elde etmiştir. Oksindolün çinko tozuyla redüksiyonuyla da indol halkasını sentezlemiştir (Janosik 2002).

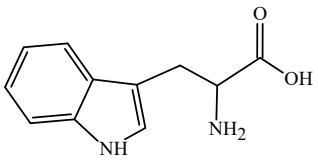


indigo isatin

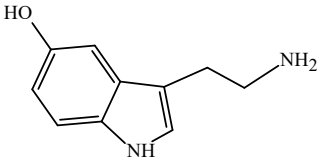


oksindol indol

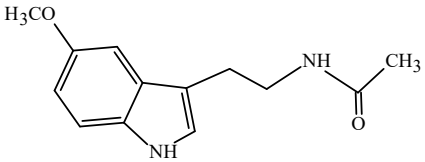
İndol doğal kaynaklı ya da sentetik yollarla elde edilebilen biyolojik olarak aktif bileşiklerin yapısında yer alır. İnsanda birçok nörotransmitter ve hormonun yapısında bulunur. Temel aminoasid triptofanın yapısında, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler, gastrointestinal sistemin önemli bir nörotrasmitteri olan serotoninin (5-hidroksitriptamin) yapısında ve melatonin hormonunun yapısında bulunur.



triptofan



seratonin

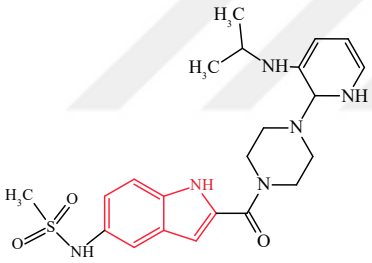


melatonin

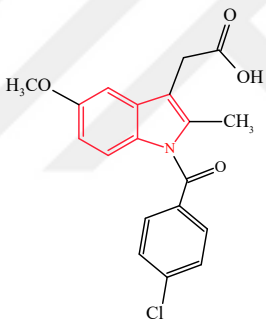
İndol halkası, ilaç araştırmalarında önemli yapıtaşlarından biri olarak kabul edilir. Evans ve çalışma arkadaşlarının çeşitli reseptörlere ligand olarak işlev görebilen iskeletleri tanımlamak için ortaya attığı "ayrıcalıklı iskeletler" içerisinde indol halkası da yer almaktadır (Evans ve ark. 1988; Sa Alves ve ark. 2009). İndol iskeletinin konjuge

aromatik yapısı, biyolojik makromoleküllerle hidrojen bağı, π-π etkileşimi, hidrofobik bağlar gibi farklı etkileşimleri olanaklı hale getirerek, indol içeren bileşiklerin terapötik hedeflere bağlanma afinitesini ve selektivitesini arttırır. Tüm bunlara ilaveten yapısal çeşitliliğe uygun bir halka oluşu, indolü ilaç tasarımında önemli bir heterohalka olarak konumlandırır ve farklı etki mekanizmalarına sahip yenilikçi ilaçların geliştirilmesi için büyük olanaklar sağlar (Kaushik ve ark. 2013; Babalola ve ark. 2025).

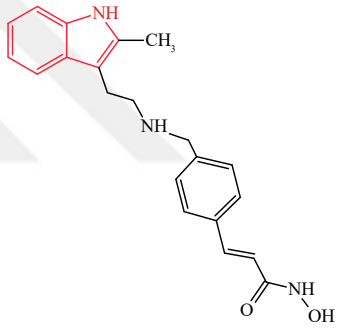
İndol iskeleti içeren bileşiklerin antitümör, antimikrobiyal, antiviral, antienflamatuar, antidepresan, antikolinerjik, antimigren, antiemetik, antihipertansif, antidiyabetik olmak üzere çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir (Chadha ve Silakari 2017; Kumari ve Singh 2019; Zeng ve ark. 2024). İndol türevi bileşiklerle ilgili günümüzde de devam etmekte olan sürekli ve güncel çalışmalar, hem sentez yöntemlerinde hem de terapötik uygulamalarda önemli ilerlemeler kaydedilmesini sağlamaktadır.



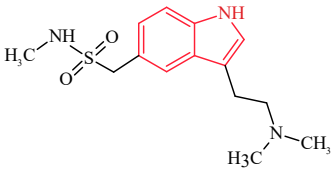
Delavirdin (antiviral)



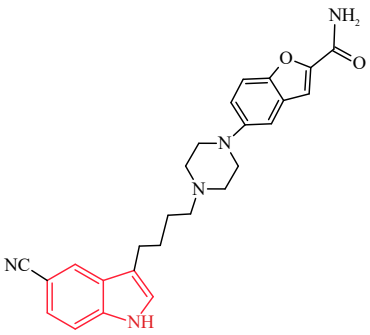
İndometazin (NSAİ)



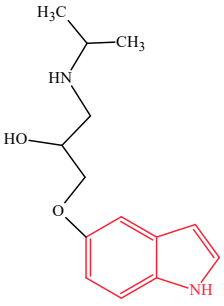
Panobinostat (antikanser)



Sumatriptan (migren tedavisinde)



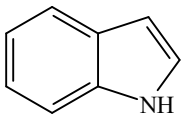
Vilazodon (antidepresan)

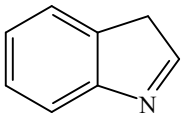


Pindolol (antihipertansif)

İndol halkası içeren, FDA onaylı bazı ilaç etkin maddelerinin kimyasal yapıları

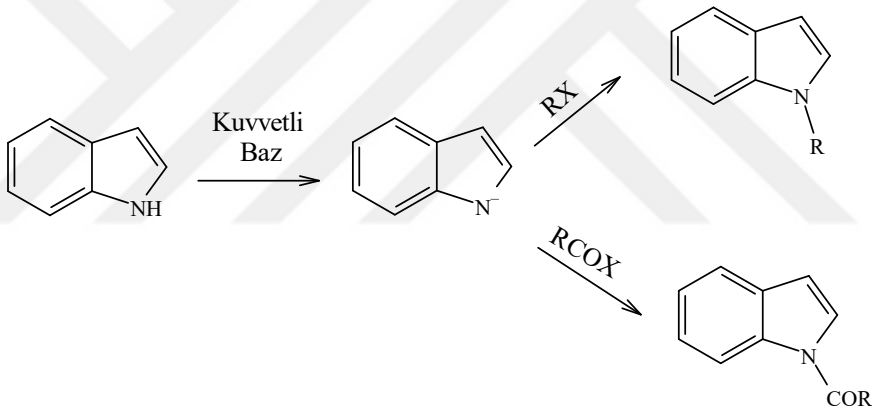
İndol çekirdeği 10π elektron (çift bağlardan gelen 8π elektron ve azotun ortaklanmamış elektron çiftinin indol halkasına delokalizasyonuyla gelen 2π elektron) içeren düzlemsel bir bisiklik moleküldür. Hückel kuralına göre aromatiktir.



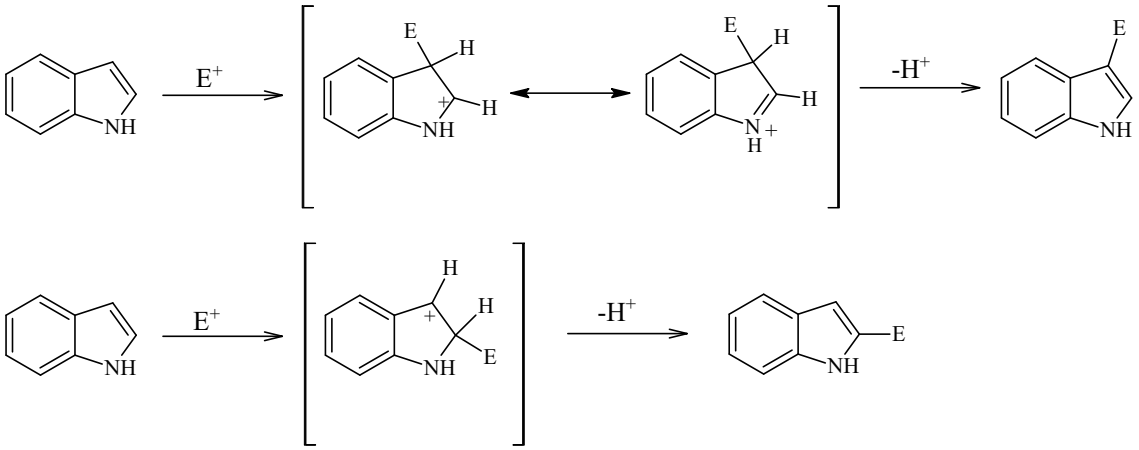


1*H*-indol 3*H*-indol

İndol azotu ortaklanmamış elektronlarını halkaya verdiğinden dolayı kimyasal olarak zayıf bir bazdır ve yalnızca güçlü asitlerin varlığında protonlanır. İndolün N-1 atomu zayıf asidik bir karakter sergiler (pKa: 16,7) ve anyonik formunda en nükleofilik bölge olarak davranır. Dolayısıyla indol azotunun zayıf asidik yapısı, onu bazik koşullar altında N-sübstitüsyon reaksiyonlarına duyarlı hale getirir (Barluenga ve Valdes 2011).

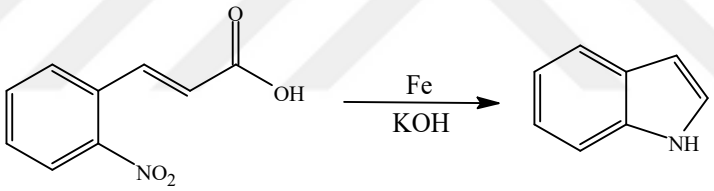


İndol halkasında, elektron yoğunluğunun azot atomundan karbon atomlarına, özellikle C-3 atomuna doğru delokalize olması, bu karbonun elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonları için son derece reaktif hale gelmesine yol açar. Bu nedenle, C-3 karbonu benzene kıyasla yaklaşık 10^{13} kat daha aktif olup, elektrofilik reaksiyonlar ve protonlama genellikle bu noktadan gerçekleşir (Barluenga ve Valdes 2011). C-2 karbonu ise indolde elektrofilik sübstitüsyonlar için en reaktif ikinci bölgedir.



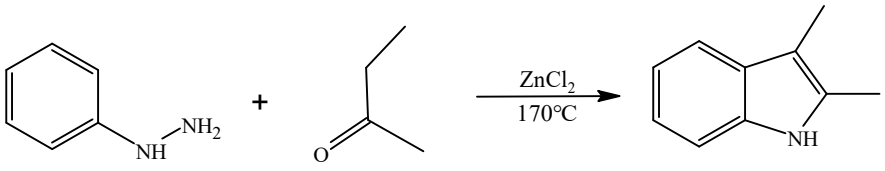
İndol ve sübstitüe indoller genellikle aromatik bir yapı temel alınarak, bu yapıya beş üyeli pirol halkasının eklenmesiyle sentezlenmektedir. Bu amaçla çeşitli yöntemler kullanılarak indol iskeleti oluşturulur ve farklı sübstitüentler bu yapıya bağlanarak istenilen türevler elde edilir.

Baeyer-Jackson indol sentezi *o*-nitrobenzil karbonil bileşiklerinin indirgeme yoluyla halkalaşmasını içeren ilk pratik indol sentezidir (Baeyer ve Jackson 1880).



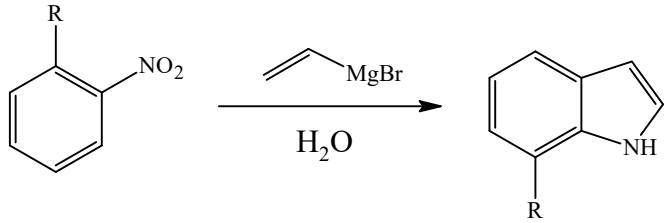
Baeyer-Jackson İndol Sentezi

1883 yılında Fischer ve Jourdan tarafından rapor edilen sentezde ise aromatik hidrazinlerden türetilen arilhidrazonlar aldehitler veya ketonlar ile bir mineral asit ya da Lewis asidi varlığında reaksiyona girerek indol türevlerini oluştururlar (Fischer ve Jourdan 1883).



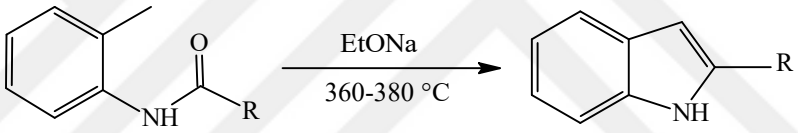
Fischer İndol Sentezi

Bartoli indol sentezi, 1977'de geliştirilmiş olup özellikle 7-sübstitüe indollerin verimli şekilde elde edilmesini sağlar. Bu yöntemde, *orto*-sübstitüe nitroarenler**,** vinil Grignard reaktifleriyle tepkimeye girerek 7-sübstitüe indoller oluşturur (Bartoli ve ark. 1978).



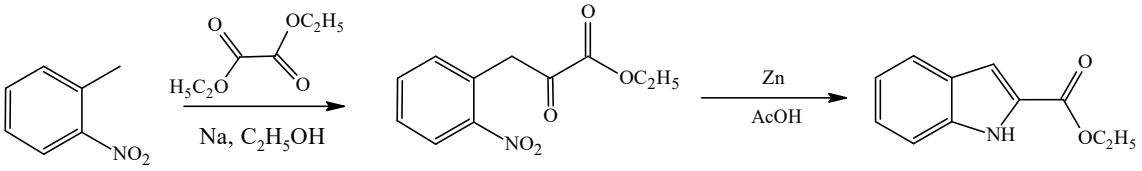
Bartoli İndol Sentezi

Madelung sentezi, *orto*-alkil anilidlerden indol türevleri elde etmek için geliştirilmiş klasik bir yöntemdir. Başlangıçta yüksek sıcaklık ve güçlü baz gerektiren bu yöntem, zamanla daha hafif koşullarla uygulanabilir hale getirilmiş; etkili bir indol sentez yöntemi haline gelmiştir (Eitel ve Pindur 1989).



Madelung İndol Sentezi

Reissert indol sentezi, *o*-nitrotoluen ile dietil oksalatın tepkimesiyle başlar; ardından nitro grubunun indirgenmesi sonucu siklizasyon gerçekleşir ve indol-2-karboksilik asit esterleri elde edilir (Colombo ve ark. 2011).



Reissert İndol Sentezi

2.2. İndol Halkası İçeren Antiviral Bileşikler

Yukarıda bahsedildiği üzere indol halka sisteminin taşıyan bileşikler biyolojik makromoleküller ile olan uyumları ve geniş biyolojik aktivite spektrumları nedeniyle ilaç araştırmalarında sıklıkla yer almaktadırlar. Literatürde indol türevi bileşiklerin antiviral etkinliklerinden bahseden birçok çalışma yer almaktadır (Zhang ve ark. 2015; Singh ve ark. 2025). Bu bölümde influenza virüsler ve koronavirüsler üzerine antiviral etkinliği bulunan indol bileşikleri üzerinde yapılan preklinik çalışmalar kronolojik sırayla incelenecektir.

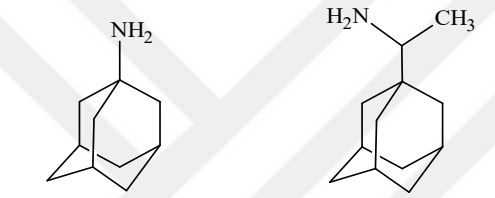
2.2.1. İndol Halkası İçeren İnfluenza Virüs İnhibitörleri

İnfluenza virüsleri, *Ortomyxoviridae* ailesine ait, zarflı, tek sarmallı RNA virüsleridir ve dört farklı türe (A, B, C, D) ayrılabilirler. Mevsimsel influenza, dünya çapında geniş ölçüde dolaşan influenza virüslerinin neden olduğu ve yıllık olarak üç ila beş milyon şiddetli hastalık vakasına ve 290.000 ila 650.000 arasında ölüme yol açan büyük bir sağlık sorunudur (World Health Organization, Influenza Seasonal Fact Sheets). Mevsimsel salgınlardan influenza A ve B virüsleri sorumlu olmakla birlikte, yalnızca influenza A virüsü (IAV) pandemilere neden olabilmektedir. İnsanlık 20. ve 21. yüzyıllarda İspanyol Gribi (H1N1, 1918), Asya Gribi (H2N2, 1957), Hong Kong Gribi (H3N2, 1968) ve yeni H1N1-Domuz gribi (H1N1, 2009) olmak üzere ölümcül dört büyük grip pandemisi ile karşı karşıya kalmıştır (Monto ve Fukuda 2020).

İnfluenza A ve B virüslerinin yüzeyinde hemaglutinin (HA), nöraminidaz (NA) ve M2 iyon kanal proteini olmak üzere üç temel membran proteini bulunmaktadır. HA, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak ve viral zarf ile konakçı endosomal membranı arasındaki füzyona aracılık ederek virüsün hücreye girişini sağlar. NA ise yeni virüs partiküllerinin serbest bırakılmasını teşvik eder (McAuley ve ark. 2019; Skehel ve Wiley 2000). M2 iyon kanal proteinin rolü ise hücreye giriş sırasında viral zar boyunca ve enfekte hücrelerin trans-Golgi zarı boyunca pH dengesini sağlamaktır (Pielak ve Chou 2011).

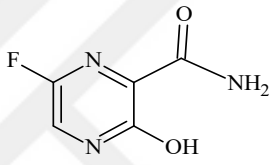
Yaygın kullanımda olan anti-influenza ilaçlar, M2 proton kanal proteini ve NA proteinini hedef almaktadır. M2 blokörleri adamantanlar (amantadin ve rimantadin), dolaşımda olan tüm influenza virüslerde bu grup ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve yan etki profilleri nedeniyle monoterapi için artık önerilmemektedir (World Health Organization, Clinical Practice Guidelines for Influenza). NA inhibitörleri oseltamivir,

zanamivir, peramivir ve laninamivir yaygın kullanılan tek ilaç grubudur fakat NA inhibitörleri için de gittikçe artan viral direnç çok ciddi bir problemdir (Takashita ve ark. 2015). Son dönemlerde viral polimeraz kompleksine yönelik inhibitörler, antiviral tedavi alanında önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir. Bu doğrultuda, favipiravir ve baloksavir marboksil gibi ajanlar, birçok ülkede klinik kullanım onayı alarak dikkat çekici bir ilerleme kaydetmiştir (Uehara ve ark. 2020; Hayden ve ark. 2022; Stevaert ve ark. 2022). Ancak baloksavir 2018 yılında Japonya'da onaylanmasının ardından, ilk grip sezonunda hızla baloksavir dirençli influenza A virüsü (IAV) suşları ortaya çıkmıştır (Takashita ve ark. 2019). Bu bulgular, farklı viral mekanizmaları hedefleyen yeni anti-influenza tedavilerinin geliştirilmesinin önemini ortaya koymuştur.

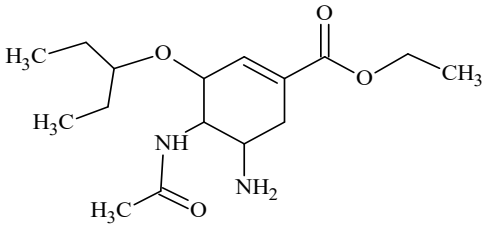


Amantadin

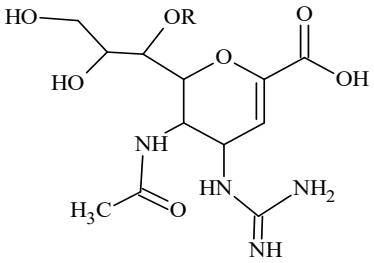
Rimantadin



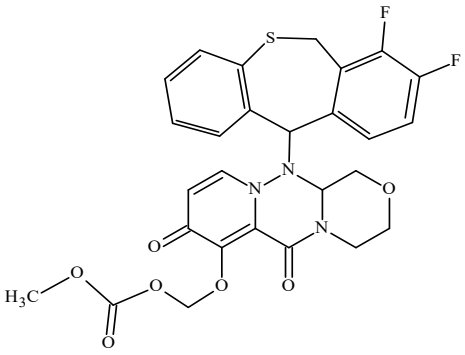
Favipiravir



Oseltamivir



Zanamivir R:H
Laninamivir R:CH_3

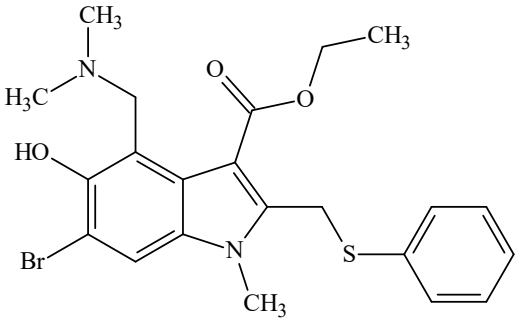


Baloksavir marboksil

İnfluenza tedavisinde kullanılan bazı antiviral bileşiklerin kimyasal yapıları

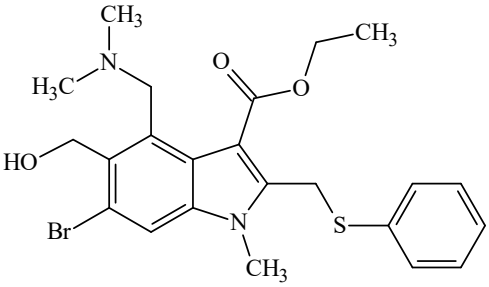
Konakçı hücreye viral girişin engellenmesi, enfeksiyonun erken safhasında müdahale anlamına geldiği için, ilgi çekici bir antiviral stratejidir. HA glikoproteini virüsün konakçı hücreye girişini sağlayan protein olduğundan, HA inhibitörü moleküllerin keşfi influenza tedavisinde önemli bir hedeftir. HA yüzey antijenleri, dizilimleri ve antijenik özellikleri bakımından belirgin farklılıklar gösteren 18 alt tipe ayrılmaktadır. Bu alt tipler, yapısal benzerliklerine göre iki ana gruba sınıflandırılmaktadır. Grup 1; H1, H2, H5, H8, H9, H11, H12, H13, H16, H17 ve H18 alt tiplerini içerirken; Grup 2; H3, H4, H7, H10, H14 ve H15 alt tiplerinden oluşmaktadır (Kirkpatrick ve ark. 2018). Bu sınıflandırma, influenza virüsünün antijenik çeşitliliğinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

Geniş spektrumlu bir antiviral ajan olan arbidol, kullanımda olan tek influenza giriş inhibitörüdür. İndol yapısında küçük bir molekül olan arbidol, zarflı ve zarfsız virüslere karşı enfeksiyonu engelleyebilen geniş spektrumlu bir antiviral ajandır (Brooks ve ark. 2012; Delogu ve ark. 2011). Çin ve Rusya'da onaylanmış olup, influenza ve diğer bazı solunum yolu enfeksiyonlarının profilaksisi ve tedavisi için kullanılmaktadır. *In vitro* çalışmalar, arbidolün çeşitli influenza A suşlarını (H1N1, H3N2, H9N2) 4,4-12,1 μM IC_{50} (virüsün neden olduğu sitopatik etkiyi %50 inhibe eden konsantrasyon) değerleri ile etkili bir şekilde inhibe ettiğini ortaya koymuştur (Wang ve ark. 2017). Etki mekanizması çalışmaları arbidolün, düşük pH'ta HA proteininin konformasyonel değişimini önleyerek HA aracılı füzyonu inhibe ettiğini ortaya koymaktadır (Kadam ve Wilson 2017). Arbidolün mevsimsel ve pandemik gripten sorumlu iki influenza A H1N1 suşuna karşı, 90 ve 180 $mg.kg^{-1}.d^{-1}$ dozlarıyla tedavi edilen enfekte farelerde mortaliteyi önemli ölçüde azaltarak, virüs kaynaklı akciğer lezyonlarını hafifleterek ve viral titreleri azaltarak *in vivo* etkili olduğu bulunmuştur (Liu ve ark. 2013). HA aracılı füzyon üzerindeki inhibitör etkisinin yanı sıra arbidol, hücre girişi ve replikasyon gibi viral yaşam döngüsünün farklı aşamaları üzerinde etki göstererek influenzadan farklı birçok virüse karşı geniş spektrumlu antiviral aktivite göstermektedir (Blaising ve ark. 2014; Fink ve ark. 2018).

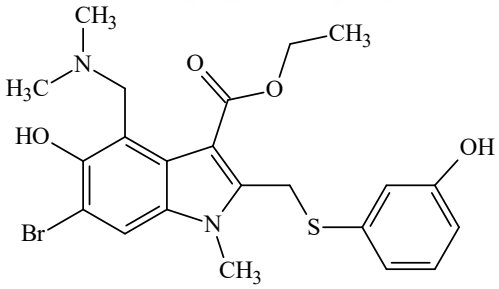


Arbidol

Brancato ve ark. arbidol ile yapısal olarak ilişkili iki seri indol türevi tasarlamış ve sentezlemişlerdir. İndol halkasının 5- konumunda hidroksimetil grubu içeren **15** numaralı bileşik, test edilen çoğu influenza virüsü için arbidole göre daha yüksek bir selektivite indeksine sahip olmuştur. Ancak, arbidol her iki HA grubunu da hedef alırken, **15** numaralı bileşik yalnızca grup 2 HA'larını seçici olarak hedeflemektedir (Brancato ve ark. 2013). Wright ve ark. ise fenil halkasında farklı sübstitüentler içeren yeni arbidol analogları sentezlemiş ve yapılan *in vitro* çalışmalarda tiyofenol halkasının *meta*-hidroksitiyofenol ile değiştirilmesiyle oluşturulan **11** numaralı bileşiğin hem H3 hem de H1 HA alt tiplerine karşı afinitesinin arttığı gözlenmiştir (Wright ve ark. 2017).

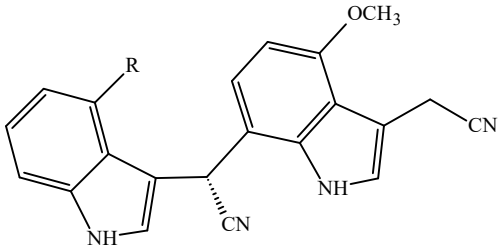


15

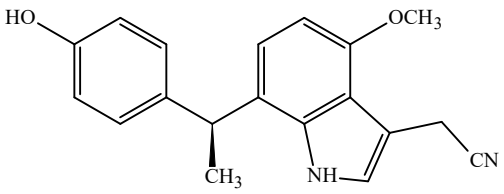


11

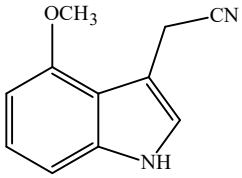
Isatis indigotica kökünden 17 yeni ve 14 bilinen indol halkası içeren alkaloid izole edilmiştir. Yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir. Bileşik **1–3** ve arveleksin (**18**), influenza H3N2 virüsüne karşı 3,70–12,35 μM IC_{50} değerleriyle *in vitro* antiviral etki göstermiştir (Chen ve ark. 2012).



1: R=OH
2: R=OCH_3

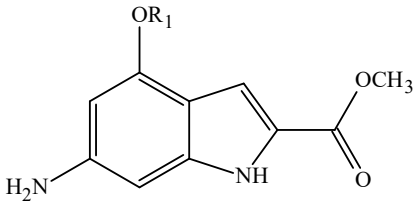


3



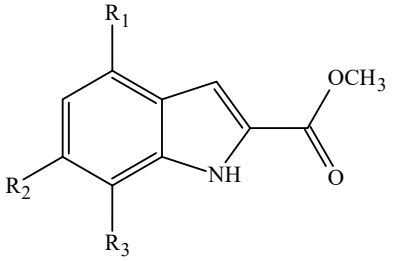
18

Xu ve ark. tarafından bir seri yeni indol-2-karboksilat türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin geniş spektrumlu antiviral aktiviteleri değerlendirilmiştir. Biyolojik testler, bazı bileşiklerin güçlü antiviral etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle bileşik **8f**, Coxsackie B3 virüsüne karşı en yüksek selektivite indeksi (SI: 17,1) ile dikkat çekmiştir. Bileşik **14f** ise influenza A virüsüne karşı hem güçlü bir inhibisyon etkisi (IC_{50}: 7,53 μM) hem de yüksek bir selektivite indeksi (SI: 12,1) göstermiştir. Yapı-aktivite ilişkisi analizleri, indol halkasının 4- konumundaki alkiloksi grubunun antiviral aktivite için belirleyici olmadığını göstermiştir. Ayrıca, amino grubuna asetil grubu eklenmesinin RNA virüslerine karşı antiviral etkiyi olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir (Xu ve ark. 2014).



R_1=*iso*-bütil

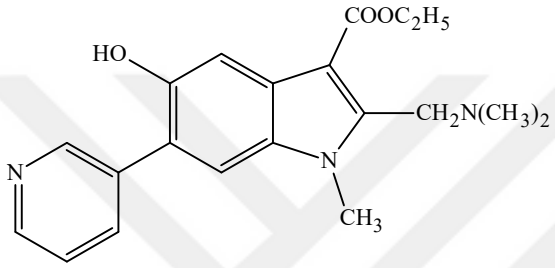
8f



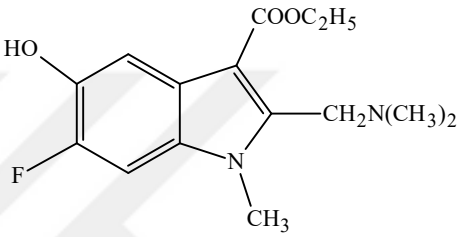
R_1=H, R_2=NH_2, R_3=H

14f

Bir başka çalışmada Ivachtchenko ve ark. yeni etil-2-aminometil-5-hidroksi-1*H*-indol-3-karboksilik asit türevlerinin sentezlenmesi ve antiviral aktivitelerinin sığır viral ishal virüsü (BVDV), Hepatit C Virüsü (HCV) ve influenza A/Aichi/2/69 (H3N2) virüslerine karşı incelenmesi rapor edilmiştir. Mikromolar konsantrasyonlarda indol azotunda metil sübstitüe türevler **7a** ve **11**, influenza A (H3N2) virüsünün Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) hücre kültürlerindeki çoğalmasını baskılamıştır. Ayrıca bu bileşikler, influenza virüsü ile enfekte farelerin önlenmesi ve tedavisinde yüksek etkinlik göstermiştir (Ivachtchenko ve ark. 2015).



7a

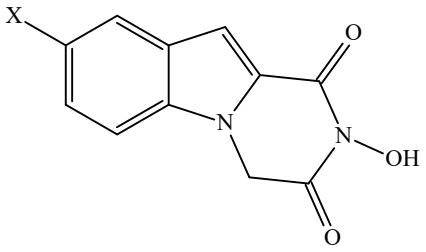


11

RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enfekte hücrenin çekirdeğinde mRNA sentezi ve vRNA replikasyonundan sorumlu olan önemli bir protein kompleksidir. RdRp'nin alt birimlerinden olan polimeraz asidik proteinin (PA) N-terminal bölgesi endonükleaz aktiviteye sahiptir ve antiinfluenza etkili ilaç geliştirmede önemli ve yeni hedeflerden biridir (Fudo ve ark. 2016). Zoidis ve ark. tarafından yapı-temelli bir yaklaşımla yeni indol-flutimid heterosiklik türevleri tasarlanıp sentezlen

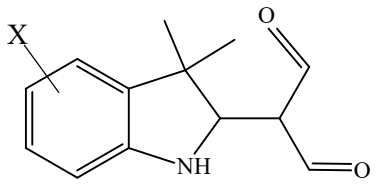
miştir ve bu bileşikler influenza virüsünün polimeraz asidik protein (PA) endonükleaz enzimi inhibitörleri olarak test edilmiştir. Bu bileşikler ayrıca HCV'ye karşı da antiviral etkinlik açısından değerlendirilmiştir. Test edilen N-hidroksimid bileşikleri, düşük sitotoksisiteye sahip olmalarına rağmen güçlü PA endonükleaz inhibisyonu yapmışlardır. Sentezlenen analoglarla yapılan enzimatik veriler, en aktif PA endonükleaz inhibitörünün IC_{50}: 12,7 μM değerine sahip bileşik **6** olduğunu, en iyi sonuç veren indol yer değiştirmesinin ise 8 konumunda flor bulunduran bileşikte (**18**) (IC_{50}: 17,3 μM) görüldüğünü bildirmişlerdir. Klor türevi olan **24** numaralı bileşik ise influenza virüsüne ek olarak güçlü anti-HCV aktivitesi sergilemiş ve yüksek bir selektivite indeksi (>19) göstermiştir. Yapı-aktivite ilişkisi analizleri, imidik azottan hidroksil grubunun

çıkarılmasının hem influenza PA endonükleaz hem de HCV'ye karşı antiviral etkinliği tamamen ortadan kaldırdığını göstermiştir (Zoidis ve ark. 2016).



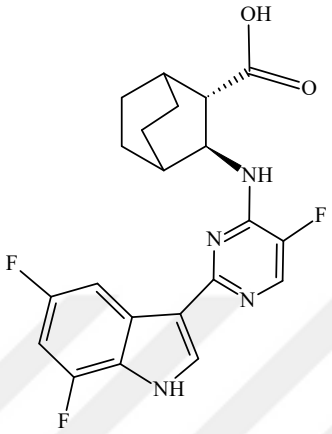
6: X=H
18: X=F
24: X=Cl

Tan ve ark. potansiyel anti-influenza A virüs (IAV) aktivitesi gösteren bileşikleri belirlemek amacıyla hücre tabanlı bir test sistemi kullanmışlardır. Dört farklı indol türevi (**525A**, **526A**, **527A** ve **528A**) antiviral etki açısından değerlendirilmiştir. Yapılan araştırmalar, **526A** bileşiğinin, virüs genlerinin aktif hale gelmesini engelleyerek virüsün çoğalmasını durdurduğunu göstermiştir. Ayrıca bileşik, konakçı hücrelerde virüs enfeksiyonuna karşı hücresel savunmayı tetikleyen İnterferon Düzenleyici Faktör 3 (IRF3) ve Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 1 (STAT1) proteinlerinin aktivasyonunu azaltarak interferon ve sitokin üretimini baskılamıştır. **526A**, virüsleri erken aşamada tanıyan ve bağışıklık tepkisini başlatan Retinoik asit ile indüklenebilen gen I (RIG-I) sinyal yolunu da kısmen engellemiştir. Bu bulgular, **526A**'nın influenza A virüsüne karşı etkili potansiyel bir antiviral ajan olduğunu ortaya koymaktadır (Tan ve ark. 2017).



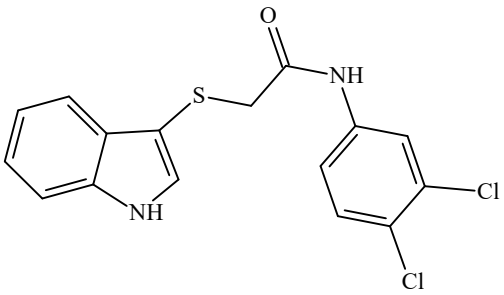
525A: X=5-Cl
526A: X=5-OCF_3
527A: X=5-OCH_3
528A: X=6-Br

5,7-difloroindol türevi **11a,** güçlü, selektif ve metabolik olarak stabil bir influenza inhibitörü olarak belirlenmiştir. Bileşiğin *in vitro* İnfluenza A/Victoria/3/1975 suşuna karşı 11 nM IC_{50} değerinde aktivite gösterdiği, *in vivo* çalışmalarda ise bileşiğin oral biyoyararlanımının yüksek olduğu ve farelerde etkili olduğu gösterilmiştir (Mcgowan ve ark. 2019).

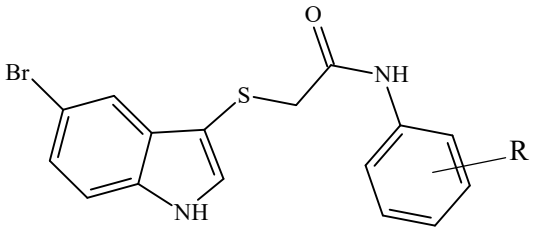


11a

Zhang ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, lider bileşik **6092B-E5** temel alınarak, indol halkasında yapılan sübstitüsyon ve modifikasyonlar ile çeşitli yeni anti-IAV bileşikleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. 5- konumunda Br taşıyan indol türevi bileşikler **D1**, **D3** ve **D9**; 3,06–4,41 μM aralığında IC_{50} değerleri ve 100 μM'nin üzerindeki CC_{50} değerleriyle güçlü antiviral aktivite ve düşük sitotoksisite sergilemiştir. Bu sonuçlar, indol iskeletinin yapısal optimizasyona açık ve etkili bir antiviral iskelet olduğunu göstermekte olup, gelecek çalışmalarda bu çekirdeğin geliştirilmesine yönelik önemli bir temel teşkil etmektedir (Zhang ve ark. 2019).

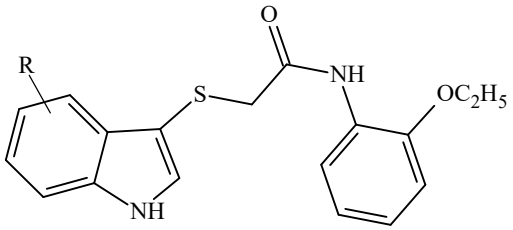


6092B-E5



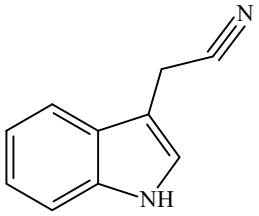
D1: R=2-CH_3
D3: R=2-OCH_3
D9: R=4-OC_2H_5

Aynı araştırma grubu tarafından yürütülen bir başka çalışmada, yeni 2-((1*H*-indol-3-il)tiyo)-*N*-fenil-asetamid türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin *in vitro* antiviral etkinliklerini araştırılmıştır. Bileşiklerin IAV ve Solunum Sinsityal Virüse (RSV) karşı güçlü dual aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bileşikler **14'c** ve **14'e,** güçlü antiviral aktivite ve referans ilaç ribavirine kıyasla oldukça düşük sitotoksisiteleriyle serinin umut verici bileşikleri olarak ön plana çıkmıştır (Zhang ve ark 2020).



14'c: R=5-OCH_3
14'e: R=7-Cl

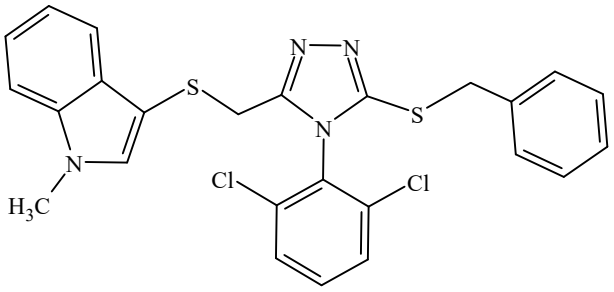
2021 yılında yapılan bir başka çalışmada, A549 ve MDCK hücrelerinde çeşitli indol türevlerinin antiinfluenza aktivitesi değerlendirilmiş ve 3-indolasetonitrilin geniş bir influenza A virüsü yelpazesine karşı güçlü antiviral aktivite sergilediği bulunmuştur. Fare modellerinde, toksik olmayan 20 mg/kg dozda 3-indolasetonitril, ölüm oranını azaltmış, akciğer virüs yükünü düşürmüş ve akciğer hasarını hafifletmiştir. Bu bulgular, 3-indolasetonitrilin influenza A enfeksiyonlarının tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini göstermektedir (Zhao ve ark. 2021a).



3-indolasetonitril

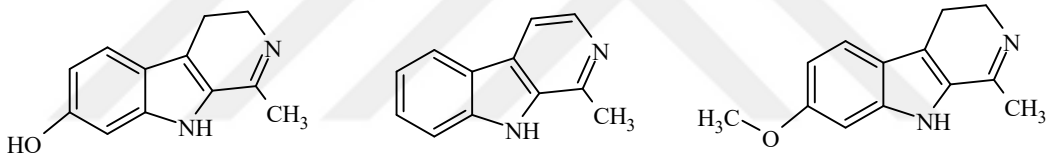
Ji ve arkadaşları anti-IAV adayı olarak, sübstitüe triazol iskeleti içeren 18 1-metilindol türevi yeni bileşik sentezlemiş ve hedef bileşiklerin çoğunun güçlü *in vitro* anti-influenza A virüsü aktivitesi ve düşük sitotoksisite sergilediğini rapor etmişlerdir. **7a** bileşiği güçlü anti-IAV aktivitesi (IC_{50}: 1,34 ± 0,13 μM), düşük sitotoksisitesi (CC_{50} >

100 μM) ve yüksek selektivite indeksi (SI > 74,63) ile seride en öne çıkan bileşik olmuştur (Ji ve ark. 2022).



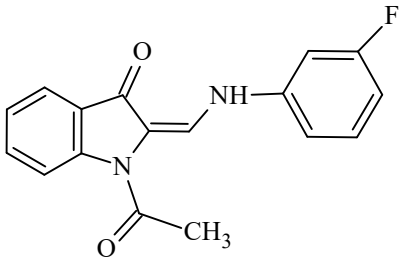
7a

İndol ve β-karbolin indol alkaloidlerinin H1N1 ve H5N1 influenza A virüslerine karşı etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, β-karbolin indol alkaloidlerinin her iki alt tipe karşı birden fazla mekanizma yoluyla etkili olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle, harmalol, harman ve harmalin alkaloidleri sırasıyla, 0,02, 0,023 ve 3,42 μg/ml IC_{50} değerleri ile H5N1'e karşı güçlü *in vitro* aktivite göstermiştir (Hegazy ve ark. 2023).



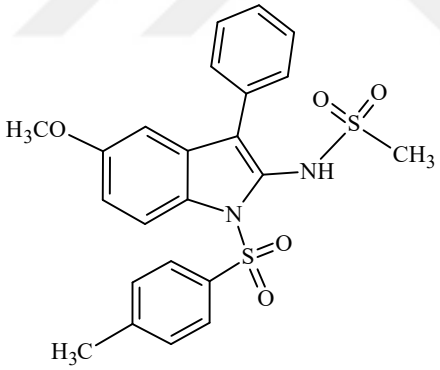
Harmalol **Harman** **Harmalin**

Tsedilin ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, 40'tan fazla 3-indolinon türevi tasarlanıp sentezlenmiş ve indolün 2- konumundaki sübstitüentlerin ve fenil halkasında yapılan modifikasyonların NA inhibitör etki ve virüs replikasyon inhibisyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Altı bileşik MDCK hücrelerinde IAV replikasyonu üzerinde güçlü inhibitör etki gösterirken, düşük sitotoksisite göstermiştir. En aktif türev olan **3e,** influenza virüs A/PR8/34 NA'yı hücre bazlı deneylerde, 0,03 μM gibi nanomolar düzeyde bir IC_{50} değerinde inhibe etmiştir (Tsedilin ve ark. 2024).



3e

Çok yakın tarihli bir çalışmada, influenza virüsüne karşı etki potansiyeline sahip 2-aminoindol türevleri sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bileşik **3h** en güçlü *in vitro* antiviral aktivite **(**EC_{50}: 8,37 μM**)** ve düşük toksisite göstererek, serinin en umut vaadeden bileşiği olmuştur. Mekanizma çalışmaları, bileşiğin hem RdRp'ye bağlanmak suretiyle viral replikasyonu baskılayarak hem de sitokin fırtınasını ve viral enfeksiyon tarafından indüklenen apoptosisi inhibe etmek suretiyle konakçı hücreleri koruyarak etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan *in vivo* testlerde, bileşik **3h**'nin farelerde akciğerlerdeki viral yükü ve organ hasarını azalttığı görülmüştür. Bu bulgular, 2-aminoindol türevi **3h**'nin influenza tedavisinde umut vaadeden bir ilaç adayı olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark. 2025).



3h

2.2.2. İndol Halkası İçeren Koronavirüs İnhibitörleri

Koronavirüsler (CoV'lar) memelileri, kuşları etkileyerek solunum ve gastrointestinal hastalıklara yol açan tek sarmallı, zarflı RNA virüsleridir (Masters 2019; Gorbalenya ve ark. 2020). İnsan koronavirüsleri, yabani hayvanlardan kaynaklanan zoonotik patojenlerdir ve genellikle insanlarda solunum yolu hastalıklarından sorumludur. Aralık 2019'da başlayan COVID-19 pandemisinden önce insanları enfekte eden ve solunum yolu hastalıklarına neden olan 6 suş koronavirüs tanımlanmıştır (Forni ve ark. 2017). Bu suşlardan klinik pratikte en yaygın görülen insan CoV'ları OC43,

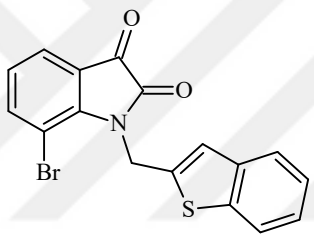
229E, HKU1 ve NL63 olup, genellikle soğuk algınlığına benzer hafif klinik semptomlara neden olurlar (Schoeman ve Fielding 2019). SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 suşları ise son yirmi beş yılda salgınlara neden olmuştur. SARS-CoV salgını 2002 yılında Çin'de başlamış ve son vaka 2003 yılının Eylül ayında görülmüştür. 8.000'den fazla kişiyi enfekte eden virüs, 774 ölüme neden olmuştur (Guarner 2020). Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ise ilk olarak Suudi Arabistan'da Haziran 2012'de görülmüştür. 27 ülkede toplam 2638 onaylı vaka bildirilmiş ve bu vakalardan 957'si ölümle sonuçlanmıştır (European Centre for Disease Prevention and Control, MERS-CoV worldwide overview). İnsandan insana bulaşıcılığı SARS-CoV virüsüne göre daha düşükken, vakaların ölümle sonuçlanma oranı (%36) daha yüksektir (Bleibtreu ve ark. 2020).

Koronavirüsler taksonomik olarak alfakoronavirüs, betakoronavirüs, gamakoronavirüs ve deltakoronavirüs olmak üzere dört alt cinse ayrılırlar. HCoV-229E ve HCoV-NL63 alfakoronavirüs alt cinsine aitken, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2 betakoronavirüs alt cinsine aittir (Liu ve ark. 2021). Yüksek tür çeşitliliğine rağmen koranavirüsler temel yapısal bileşenleri paylaşmaktadır. Virüs dört yapısal proteine sahiptir: zarf proteini (E) virüs replikasyonuna aracılık ederken; membran proteini (M) virüs zarfına şeklini verir; spike proteini (S) konak hücre reseptörüne bağlanmayı ve hücrelere girişi yönetir ve nükleokapsid proteini (N) genomik RNA (gRNA) ile birlikte nükleokapsidi oluşturur (Masters 2006, Cascella ve ark. 2020). Ek olarak virüsün yapısal olmayan proteinlerinin (NSP1-16) viral RNA replikasyonunda çeşitli spesifik rolleri olduğu bildirilmiştir (Jiang ve ark. 2020; Justo Arevalo ve ark. 2023). NSP'ler, RdRp, helikaz, papain benzeri proteaz (PLpro) ve 3C benzeri proteaz=ana proteaz (3CLpro=Mpro) dahil olmak üzere çeşitli enzimatik alanlar içerir. Viral replikasyondaki hayati rollerine ek olarak, bazı NSP'ler için konakçı bağışıklık tepkilerini engelleme gibi diğer faaliyetler belirlenirken, bazı NSP'lerin işlevleri büyük ölçüde bilinmemektedir (Fehr ve Perlman 2016; Chen ve ark. 2020).

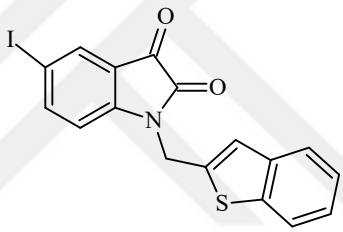
Ciddi, yaşamı tehdit eden ve oldukça ölümcül bir solunum yolu hastalığı olan Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS) hastalığına insan koronavirüslerinden SARS-CoV neden olur. SARS-CoV, kimotripsin benzeri bir ana proteaz (Mpro) diğer adıyla 3CLpro içerir. 3CLpro, CoV poliproteinini fonksiyonel polipeptitlere ayırmadaki önemi nedeniyle viral replikasyon döngüsünde kritik bir rol oynar ve koronavirüs inhibitörlerinin geliştirilmesi için çok önemli bir hedef olarak kabul edilir (Anand ve ark.

2003). Bunun dışında yukarıda bahsedilen yapısal ve yapısal olmayan diğer protein yapıları da potansiyel hedeflerdir.

İsatin türevi bileşikler üzerine yapılan bir çalışmada, sentezlenen bileşiklerin rinovirüs 3CLpro'ya güçlü inhibitör etki gösterdikleri gözlenmiştir (Webber ve ark. 1996). Yapısal olarak insan SARS ve rinovirüs proteazlarının aktif bölgelerinin benzerlik gösterdiği bilindiğinden (Snijder ve ark. 2003), Chen ve ark. yeni sentezledikleri isatin türevlerini SARS 3CLpro üzerinde denemişlerdir. Bu bileşiklerden bazılarının *in vitro* testlerde IC_{50} değerleri 0,95 ile 17,50 µM arasında değişen güçlü ve seçici SARS koronavirüs 3CLpro inhibitörleri olduğu gösterilmiştir. İsatin iskeletinde 7-Br taşıyan **4k** (IC_{50}: 0,98 µM) ve 5-I taşıyan **4o** (IC_{50}: 0,95 µM) bileşikleri en güçlü etkiyi gösterirken; isatin halkasının 1- konumuna bağlanan benzotiyofenmetil yan zinciri, benzil, heterosiklik metil ve diğer alkil gruplarına kıyasla daha güçlü bir inhibitör etki sağlamıştır (Chen ve ark. 2005).

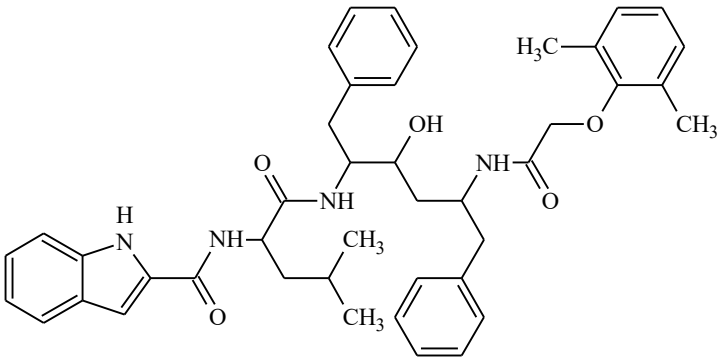


4k



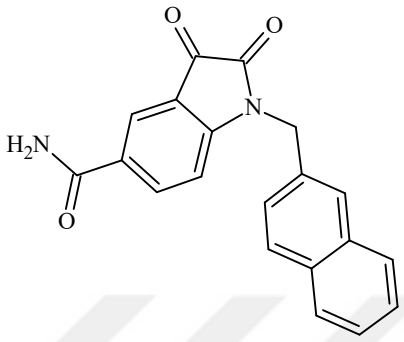
4o

Wu ve ark. SARS-CoV virüsüne etkili olabilecek doğal ve sentetik kökenli 50 farklı maddeyi Vero E6 hücrelerinde test etmiştir. İndol halkası içeren **30** numaralı bileşik 10 µM konsantrasyonda SARS-CoV replikasyonunu %50 inhibe etmiş; 24 µM konstanrasyonda 3CLpro'ya karşı inhibitör etki göstermiştir (Wu ve ark. 2004).



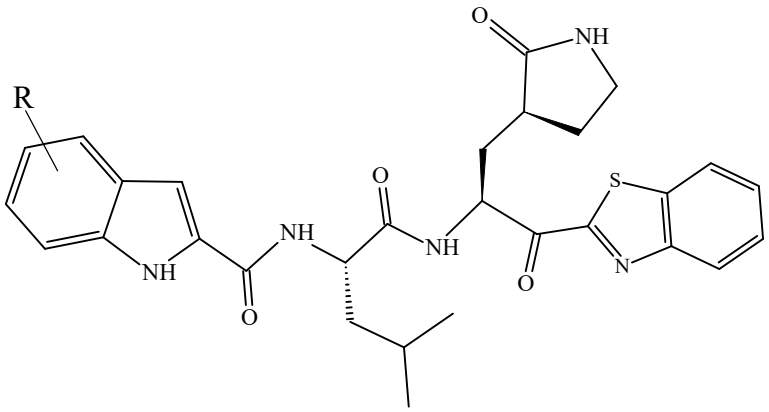
30

Zhou ve ark. tarafından bir dizi isatin türevi sentezlenmiş ve SARS-CoV 3CLpro üzerindeki inhibitör etkinlikleri test edilmiştir. Bileşik **5f** 0,37 μM IC_{50} değeri ile anlamlı bir inhibisyon göstermiştir (Zhou ve ark. 2006). Yapı-aktivite çalışmaları, isatin halkasının 5- konumunda karboksamid grubu, 1- konumunda ise büyük hidrofobik gruplar bulunmasının aktivite için gerekli olduğunu ortaya koymuştur.



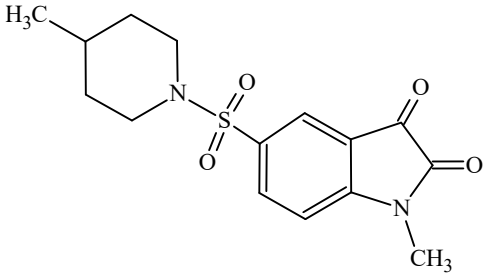
5f

Thanigaimalai ve ark. yürüttükleri araştırmada, öncü bileşik olarak kullanılan esnek *N*-(3-metoksifenil)glisin yapısı içeren **4** kodlu bileşiği, SARS-CoV 3CLpro enzimine zayıf bağlandığı için değiştirmişlerdir. Bu yapı yerine, daha rijit ve halkasal yapılar denenmiştir. Özellikle indol-2-karbonil grubu içeren yapılar SARS-CoV 3CLpro enzimine bağlanmada daha iyi sonuç vermiştir. Bu değişikliklerle elde edilen **5c** ve özellikle 4-metoksi-indol-2-karbonil içeren **5h** bileşiği, çok daha güçlü bağlanma ve inhibitör etki göstermiştir. Rijit yapılar enzimin yüzeyine daha iyi oturduğu için etkinlik artmıştır (Thanigaimalai ve ark. 2013).



5c: R=H
5h: R=4-OCH_3

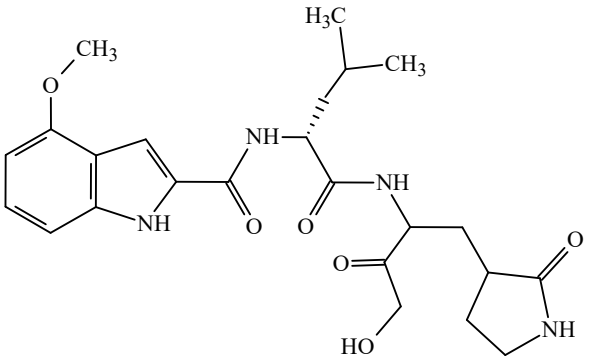
Daha sonraki yıllarda yeni isatin türevleri SARS-CoV 3CLpro inhibitörleri olarak tasarlanmış ve *in vitro* proteaz testiyle değerlendirilmiştir. Birkaç bileşik, 3CLpro'ya güçlü inhibisyon göstermiştir. Moleküler modelleme çalışmaları, olası bağlanma etkileşimlerini ortaya koymuş ve bileşik **8k₁** en güçlü inhibe edici aktiviteyi sergileyerek (IC_{50}: 1,04 μM) serinin öne çıkan bileşiği olmuştur (Liu ve ark. 2014).



$8k_1$

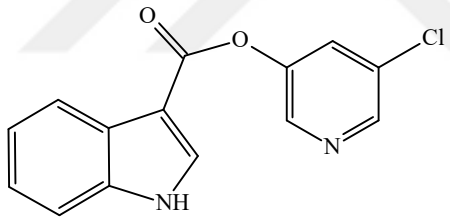
Aralık 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde pnömöni benzeri semptomlar gösteren hastalar rapor edilmiştir. Ocak 2020'de ise bu vakalardaki etken olan yeni tür bir koronavirüsün varlığı tespit edilmiştir ve SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) adını almıştır. COVID-19 pandemisine yol açan SARS-CoV-2 virüsü, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, SARS-CoV ve MERS-CoV'dan sonra insanları enfekte ettiği bilinen yedinci koronavirüstür. Nisan 2025 itibariyle, SARS-CoV-2'nin 777 milyondan fazla doğrulanmış enfeksiyona ve 7 milyondan fazla ölüme neden olduğu bildirilmiştir (World Health Organization, COVID-19 Dashboard). Yaşanan bu son pandemi, koronavirüs enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak yeni ilaç molekülleri arayışına hız kazandırmıştır.

Hoffmann ve arkadaşları yürüttükleri preklinik çalışmalarda, indol türevi bileşik **4**'ün (**PF-00835231**) SARS-CoV (IC_{50}: 4 nM) ve SARS-CoV-2 3CLpro'nun (IC_{50}: 0,27 nM) güçlü bir inhibitörü olduğunu ve COVID-19'un intravenöz tedavisi için geliştirilmek üzere, uygun farmasötik özelliklere sahip olduğunu bildirmişlerdir (Hoffmann ve ark. 2020).



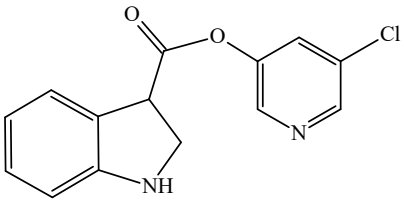
4 (PF-00835231)

Hattori ve ark. SARS-CoV-2'nin ana proteazını hedefleyen yeni bileşikleri incelemişlerdir. **GRL-0920** adlı indol-kloropiridinil-ester türevi, Vero E6 hücrelerinde EC_{50}:2,8 μM değerinde güçlü antiviral etki göstermiş ve virüsün yayılımını, çoğalmasını ve hücre hasarını belirgin şekilde azaltmıştır. Daha önce SARS-CoV-2'ye etki ettiği bildirilen lopinavir, favipiravir ve hidroksiklorokin gibi bilinen ilaçların ise etkisiz olduğunu bildirmişlerdir**. GRL-0920**'nin, Mpro'nun aktif bölgesiyle kovalent bağ kurduğu yapısal analizlerle doğrulanmıştır (Hattori ve ark. 2020).

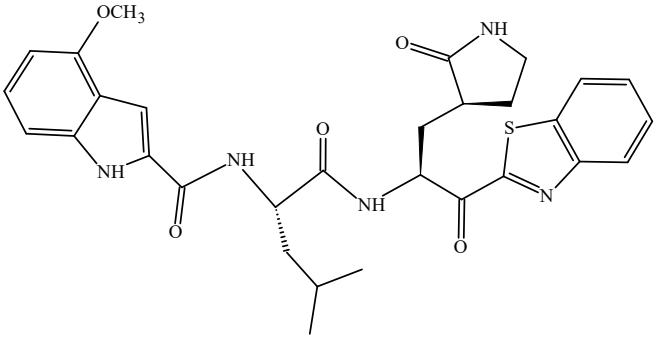


GRL-0920

Aynı araştırma grubu tarafından yürütülen bir diğer çalışmada, SARS-CoV-2 Mpro'yu hedefleyen **GRL-1720** ve **5h** adlı iki küçük molekül incelenmiştir. Hücre kültürü testlerinde **GRL-1720** ve **5h**, sırasıyla 15±4 μM ve 4.2±0.7 μM etkinlik (EC_{50}) göstermiştir. Bileşik **5h** remdesivir ile birlikte kullanıldığında ise sinerjik etki ortaya koymuştur. Kristal yapısı analizleri, **5h**'nin Mpro ile kovalent bağ kurduğunu ve aktif bölgedeki önemli amino asitlerle etkileşime girdiğini göstermiştir. Bu bulgular, **5h**'nin SARS-CoV-2 tedavisinde umut vaat eden bir aday olduğunu ortaya koymaktadır (Hattori ve ark. 2021).

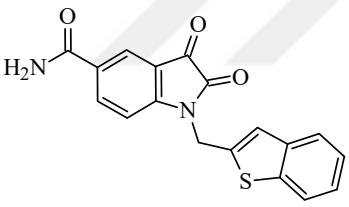


GRL-1720

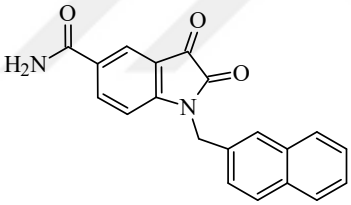


5h

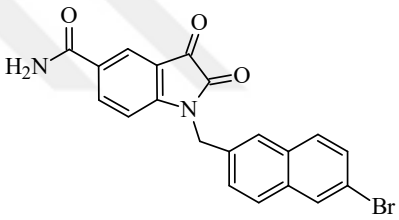
Zhou ve ark. 2006 yılında gerçekleştirdikleri çalışmanın devamı niteliğindeki bir başka çalışmada, *N*-sübstitüe-5-karboksamid isatin bileşikleri arasında güçlü SARS-CoV-2 3CLpro inhibitörleri tespit etmiştir. **23**, **26** ve **27** kodlu bileşikler serinin en aktif türevleri olarak öne çıkmış olup, sırasıyla 45 nM, 47 nM ve 53 nM IC_{50} değerleriyle 3CL proteazı inhibe etmişlerdir. Bu bileşiklerin, geniş spektrumlu anti-koronavirüs ilaçlar olarak geliştirilme potansiyeli taşıdıklarını, fakat yüksek toksisitelerini azaltmaya yönelik yapı optimizasyonu gerektiğini belirtmişlerdir (Liu ve ark. 2020).



23

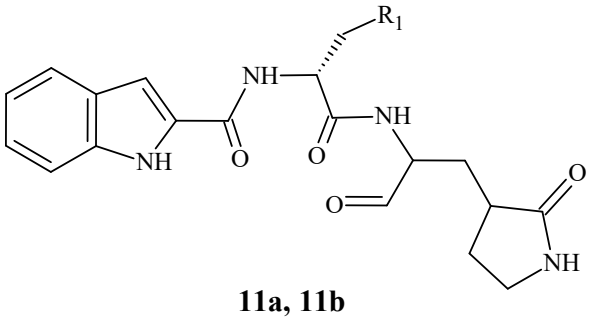


26



27

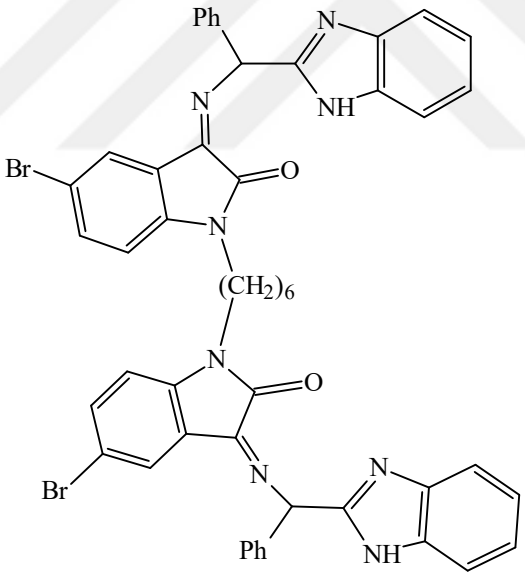
SARS-CoV-2'nin ana proteazı (Mpro) hedef alınarak yapılan bir başka çalışmada, **11a** ve **11b** bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşikler güçlü inhibitör aktivite (sırasıyla IC_{50}:0,05 μM ve IC_{50}:0,04 μM) ve antiviral etki (sırasıyla EC_{50}:0,42 μM ve EC_{50}:0,33 μM) göstermiştir. X-ışını kristalografisi, Mpro'ya kovalent bağlandıklarını doğrulamıştır. Ayrıca, **11a** düşük toksisite ve iyi farmakokinetik özellikler sergileyerek klinik potansiyel sunmuştur (Dai ve ark. 2020).



11a, 11b

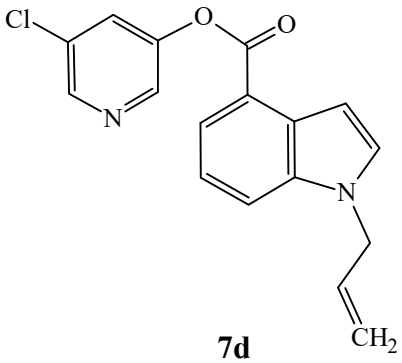
11a: R_1= sikloheksil
11b: R_1= 3-florofenil

Singal ve ark. bir seri yeni bis-indol türevi schiff bazı sentezlemiş ve bileşiklerin SARS-CoV-2 3CL-pro proteinini inhibe etme yeteneklerini, *in silico* modelleme çalışmalarıyla incelemişlerdir. Yaptıkları hesaplamalı analizler sonucunda, bileşik **4o**'nun enzimin aktif bölgesine etkili bir şekilde bağlanabildiğini tespit etmişlerdir (Singhal ve ark. 2021).



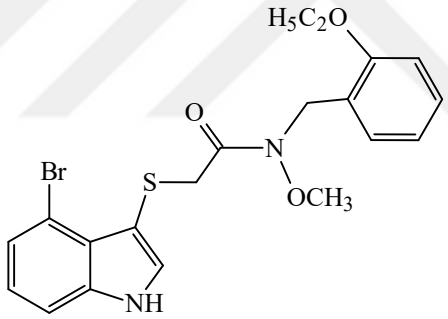
4o

Yapılan bir başka çalışmada Ghosh ve ark. SARS-CoV-2'nin 3CLpro inhibitörleri olarak 5-kloropiridin-3-il-indol-4-karboksilat türevlerini incelemiştir. En güçlü inhibitör, 73 nM IC_{50} enzim inhibisyon değeri ve 15 μM antiviral EC_{50} değeri ile **7d** türevi olmuştur. X-ışını analizleri, bu bileşiklerin bağlanma mekanizmalarını aydınlatmıştır (Ghosh ve ark. 2021).



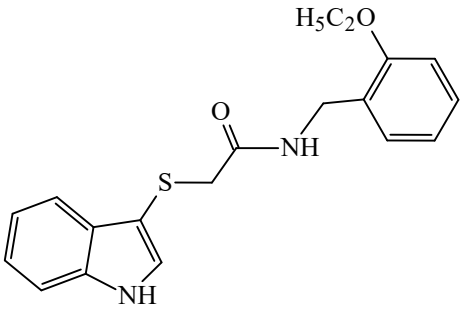
7d

Aynı yıl yapılan bir diğer çalışmada, 2-((1*H*-indol-3-il)tiyo)-*N*-benzilasetamid türevleri SARS-CoV-2 RdRp inhibitörleri olarak tanımlanmıştır. Tasarlanan ve sentezlenen bileşiklerden özellikle **6d5**, 1,11 ± 0,05 μM IC_{50} değeriyle en güçlü inhibitör olarak öne çıkmıştır. İlaveten insan koronavirüsü HCoV-OC43'e karşı (IC_{50}: 0,56 μM) remdesivire (IC_{50}: 0,70 μM) kıyasla daha güçlü *in vitro* antiviral etki göstermiştir (Zhang ve ark. 2021).

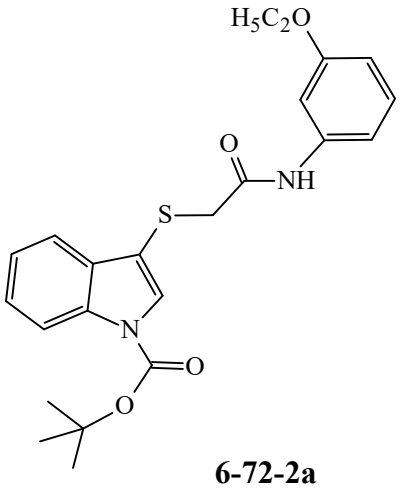


6d5

Aynı araştırma grubu tarafından yürütülen benzer bir çalışmada SARS-CoV-2 RdRp'yi hedef alan yeni 2-((1*H*-indol-3-il)tiyo)-*N*-fenil/benzilasetamid bileşikleri test edilmiştir. En umut verici aday olan **6-72-2a**, 1,41 μM EC_{50} değeri ve yüksek selektivite indeksine sahiptir. Ayrıca **4–46b** ve **6-72-2a** bileşikleri, HCoV-OC43 ve HCoV-NL63 virüslerinin replikasyonunu da doza bağımlı olarak inhibe etmiştir. Bulgular, **4–46b** ve **6-72-2a** bileşiklerini SARS-CoV-2 RdRp'ye karşı etkili ve umut verici inhibitörler olarak tanımlamaktadır (Zhao ve ark. 2021b).

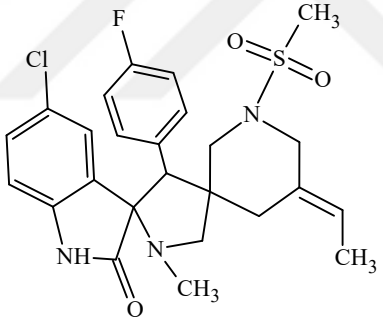


4-46b



6-72-2a

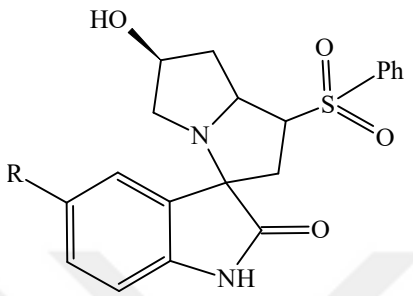
Fawazy ve ark. tarafından 1-(alkilsülfonil)-dispiro[indolin-3,2-pirolidin-3,3-piperidin]-2,4-dion türevleri sentezlenmiş ve spektroskopik yöntemlerle yapıları doğrulanmıştır. Sentezlenen yeni bileşiklerin *in vitro* anti-SARS-CoV-2 aktivitesi değerlendirilmiş ve **6f** bileşiği, favipiravir, klorokin ve hidroksiklorokin gibi standart referanslara göre 3,3-4,8 kat daha güçlü bulunmuştur (Fawazy ve ark. 2022).



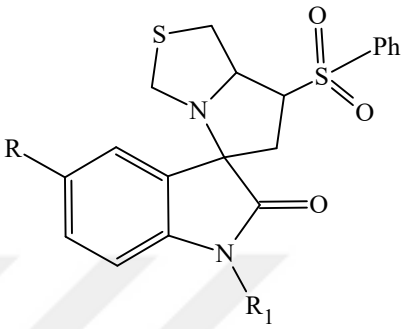
6f

Yeni geliştirilen spirooksindol bileşikleri, insan koronavirüslerine karşı ayrı ayrı test edilmiş ve hem güçlü antiviral etki hem de yüksek hücre güvenliği göstermiştir. Özellikle en etkili bileşiklerin birlikte kullanımı, hem antiviral aktiviteyi artırmış hem de konak hücrelere olan toksik etkiyi azaltmıştır. MERS-CoV'a karşı **4i** ve **4d** bileşikleri sırasıyla 11 μM ve 23 μM IC_{50} değerleriyle en güçlü etkiyi gösterirken, SARS-CoV-2'ye karşı en etkili bileşikler **4c** (IC_{50}: 17 μM) ve **4e** (IC_{50}: 18 μM) olmuştur. Bu bileşikleri **4d** (IC_{50}: 24 μM) ve **4k** (IC_{50}: 27 μM) takip etmiştir. Çalışmanın devamında, farklı bağlanma mekanizmalarına ve yapısal özelliklere sahip bu güçlü bileşikler kombinasyon halinde test edilmiştir. Özellikle **4k**'nın, hem **4c** hem de **4i** ile kombinasyonları daha etkili sonuçlar vermiştir. En dikkat çekici kombinasyon **4k** ve **4i** olup, 3,275 μM IC_{50} ve 11,832

µM CC_{50} değeriyle hem yüksek antiviral etki hem de düşük toksisite sunmuştur. Ayrıca, etkili bileşikler için moleküler dinamik simülasyonları ve bilgisayar destekli ADMET (emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite) analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler, spirooksindollerin potansiyel birer anti-koronavirüs ajanı olarak ilaç geliştirme sürecinde güçlü adaylar olabileceğini ortaya koymuştur (Barakat ve ark. 2022).

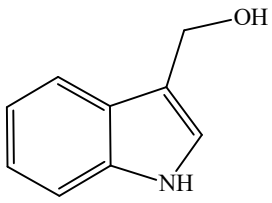


4c: R=NO_2
4d: R=Br



4e: R=NO_2, R_1=H
4i: R=H, R_1=H
4k: R=H, R_1=CH_3

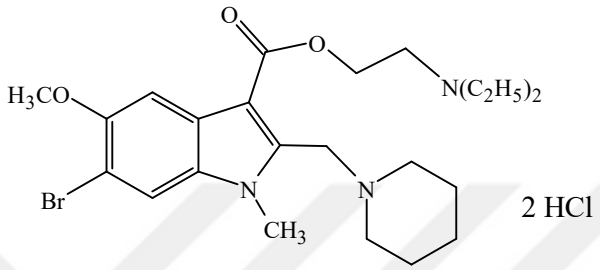
İndol-3-karbinol (**I3C**), birçok kanserde antitümör etkisiyle bilinen bir bileşiktir (Singh ve ark. 2021). Centofanti ve ark. tarafından yürütülen çalışmada **I3C**'nin SARS-CoV-2 ve Omicron varyantına karşı antiviral etkisi ve güvenliği incelenmiştir. Vero E6 hücre hattı ve insan akciğer dokularında yapılan *in vitro* testlerde, **I3C** 16,67 µM dozda virüs replikasyonunu baskılamış ve bağışıklıkla ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlemiştir. **I3C**, hem etkili antiviral aktivite göstermesi hem de yüksek güvenlik profili sayesinde SARS-CoV-2 tedavisinde umut vadeden bir aday olarak öne çıkmaktadır (Centofanti ve ark. 2022).



13C

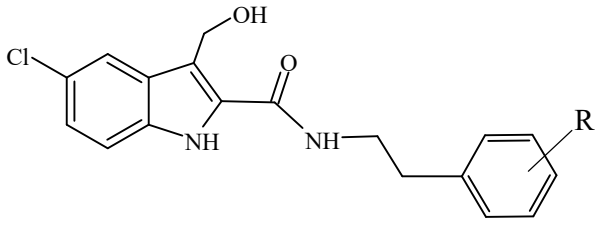
Narovlyansky ve ark. COVID-19 pandemisinde ilaç yeniden hedeflendirme çalışmalarında aynı araştırma grubu tarafından 2012–2015 yılları arasında sentezlenen

arbidol benzeri bileşikleri SARS-CoV-2'ye karşı denemişlerdir. Bir grup suda çözünür bileşik arasında, yalnızca bir tanesi 6-bromo-5-metoksi türevi bir indol bileşiği (**1**) SARS-CoV-2'ye karşı güçlü antiviral etki göstermiştir. Bu bileşik, 52 µM konsantrasyonda virüsün çoğalmasını tamamen durdurmuş, %89 oranında hücre füzyonunu engellemiş ve interferon yanıtını tetiklemiştir. Yüksek antiviral aktivitesi (IC_{50}: 1,06 µg/ml) ve seçiciliği (SI: 78,6) sayesinde, bu bileşik COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi için güçlü bir aday olarak öne çıkmaktadır (Narovlyansky ve ark. 2023).



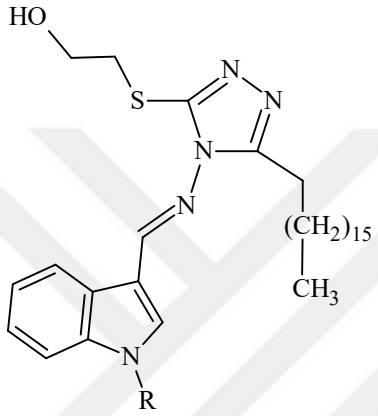
1

Gomaa ve ark. daha önce kanser karşıtı etkileri bilinen yeni indol türevi karboksamitlerin, SARS-CoV-2 virüsünün ana proteazını hedef alarak antiviral ajanlar olarak değerlendirmişlerdir. Vero E6 hücrelerinde yapılan testlerde, bileşiklerin çoğu virüs çoğalmasını etkili şekilde inhibe etmiştir. Özellikle **11**, **19** ve **20** kodlu bileşikler en güçlü antiviral aktiviteyi gösterdiğini ve aynı zamanda inflamasyonu azaltma potansiyeline sahip olduklarını bildirmişlerdir. Moleküler modelleme çalışmalarıyla da bu bileşiklerin hedef proteaza iyi bağlandığını doğrulanmıştır (Gomaa ve ark. 2023).

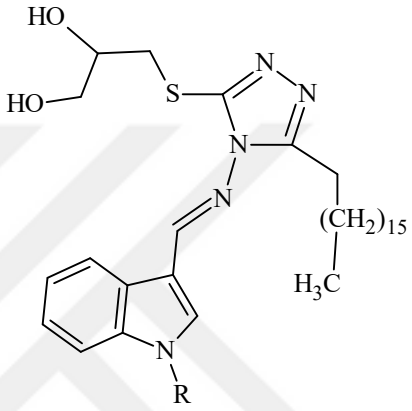


11: R=4-pirolidin-1-il
19: R=4-morfolin-4-il
20: R=3-morfolin-4-il

Abd El Salam ve ark. 5-heptadesil-4*H*-1,2,4-triazol hibritlerinden türetilen, indol halkası içeren Schiff bazlarını sentezleyerek SARS-CoV-2'ye karşı aktivitelerini değerlendirmiştir. İndol azotunda etil grubu içeren bileşikler düşük düzeyde *in vitro* antiviral aktivite sergilemiş ve bileşik **6c** için 87,6 μM, bileşik **7c** için 112 μM IC_{50} değerleri elde edilmiştir. Buna karşılık indol azotunda benzil artığı taşıyan bileşikler **6d** ve **7d**, sırasıyla 8,7 μM ve 8,9 μM IC_{50} değerleriyle güçlü antiviral aktivite göstermiştir (Abd El Salam ve ark. 2024).

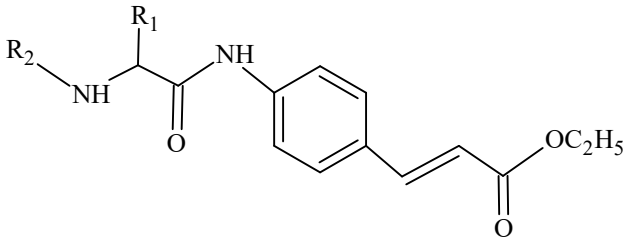


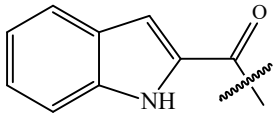
6c: R=CH_2CH_3
6d: R=CH_2Ph

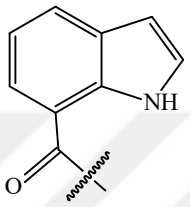


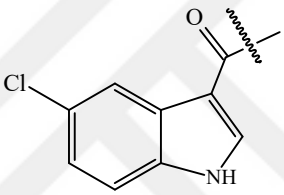
7c: R=CH_2CH_3
7d: R=CH_2Ph

Son dönemde yapılan bir çalışmada ise SARS-CoV-2 ve diğer koronavirüslere karşı etkili olabilecek, indol bazlı etil sinnamat türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşikler, hem viral çoğalma hem de hücreye giriş aşamalarını hedef alarak çok hedefli inhibitör olarak tasarlanmıştır. Özellikle **3**, **12 ve 20** numaralı bileşikler**,** hem alfa (HCoV-229E) hem beta (HCoV-OC43) koronavirüslere karşı güçlü antiviral etki ve yüksek seçicilik göstermiştir. Bileşik **20**'nin hem virüsün hücreye girişi hem de giriş sonrası evreleri etkilediği görülmüştür (Citarella ve ark. 2025).

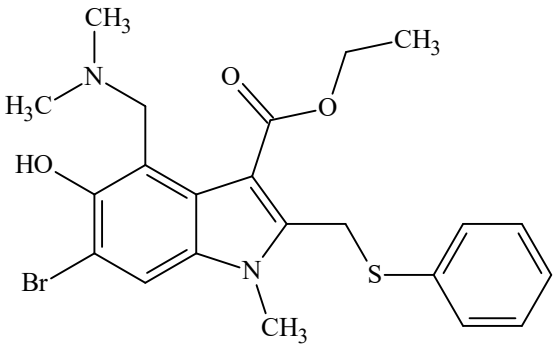


3: R_1=CH_2Ph R_2= 

12: R_1=*ter*-bütil R_2= 

20: R_1=*ter*-bütil R_2= 

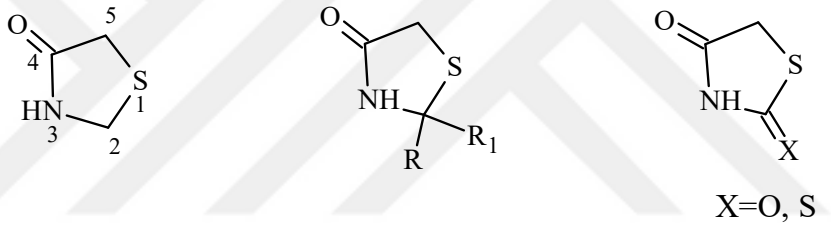
SARS-COV-2'ye karşı tedavi ihtiyaçlarının aciliyeti, araştırmacıların ilaç yeniden yönlendirme yaklaşımlarını kullanmasına da yol açmıştır. Bu bağlamda yapılan klinik araştırmalarla SARS-CoV-2'ye karşı denenen moleküllerden biri de, bölüm 2.2.1'de anlatılan, indol türevi ilaç molekülü arbidol olmuştur. Arbidolün SARS-CoV-2'ye karşı *in vitro* EC_{50} değeri, Vero E6 hücrelerinde 4,11 μM olarak belirlenmiştir. Çalışmada arbidolün, virüsün hücreye girişini viral bağlanmayı ve hücre içi veziküllerden salınımı engelleyerek durdurduğu gösterilmiştir (Wang ve ark. 2020). Ek olarak Vankadari yaptığı moleküler modelleme çalışmasında SARS-CoV-2 S glikoproteini ve H3N2 HA için arbidol bağlanma bölgeleri arasındaki yapısal benzerlikleri bildirmiştir (Vankadari 2020). Shuster ve ark. arbidolün SARS-CoV-2'ye karşı etki mekanizmasını aydınlatmak için yaptığı çalışmalarda, arbidolün virüsün S proteinini önemli ölçüde deaktive ederek lizozomal bozulmasına yol açtığını bildirmişlerdir (Shuster ve ark. 2021).



Arbidol

2.3. 4-Tiyazolidinon Halka Sistemi

4-tiyazolidinonlar, 4-konumunda karbonil grubu içeren tiyazolidin türevleridir. 2-, 3- ve 5- pozisyonlarındaki sübstitüentler değiştirilebilir, ancak yapı ve özellikler üzerindeki en büyük etki, 2 konumundaki karbon atomuna bağlı olan gruptan kaynaklanır (Brown 1961).



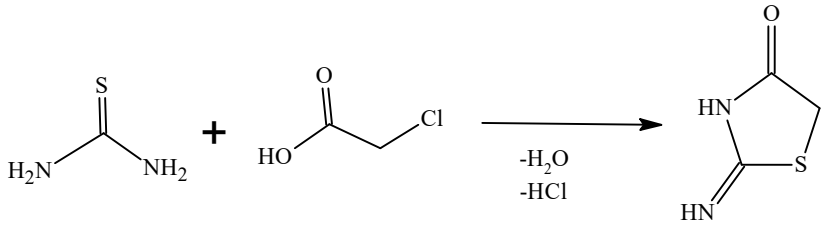
X=O, S

4-tiyazolidinon yapısı, antienflamatuar, antidiabetik, antikanser, antitüberküloz, anestezik, hipnotik, antiviral, antikonvülsan, kardiyovasküler farmakolojik etkiler gösteren ayrıcalıklı bir iskelettir (Manjal ve ark. 2017; Chawla ve ark. 2023).

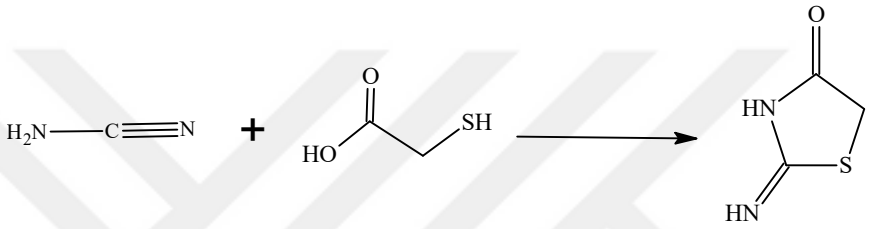
4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin sentezi için çeşitli yöntemler bulunmakla birlikte, bu yöntemler genel olarak iki ana grupta toplanabilir. İlk yöntemde, α-halojenli, α-hidroksilli alkanoik asitler ile α, β-doymamış asitler ve bunların türevleri, kükürt ve azot içeren bileşiklerle örneğin ditiyokarbamatlar, tiyokarbamatlar, tiyoüreler, tiyosemikarbazonlar ya da tiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak halkalaşma (siklizasyon) sağlanır. İkinci yöntemde ise, α-merkaptoalkanoik asitlerin izotiyosiyanat, izosiyanat, siyanamid ya da Schiff bazı gibi bileşiklerle tepkimeye girmesi sonucunda 4-tiyazolidinon halkası oluşur (Brown 1961).

Laboratuvar ortamında sentezlenen ilk 4-tiyazolidinon bileşiği psödotiyohidantoin olarak bilinir. Bu bileşik, 1873 yılında Volhard tarafından tiyoüre ile

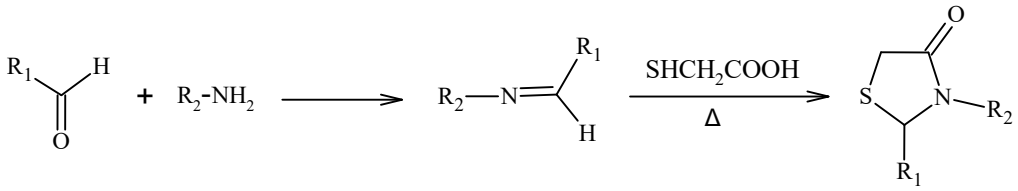
kloroasetik asidin tepkimesi sonucu elde edilmiştir ve kimyasal olarak 2-imino-4-tiyazolidinon yapısındadır (Volhard 1873).



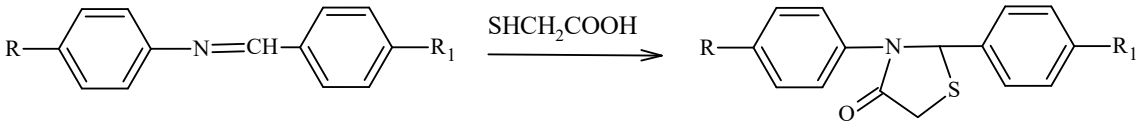
Aynı bileşik, 1881 yılında bu kez merkaptoasetik asit ile siyanamidin reaksiyonu sonucunda sentezlenmiştir (Liebermann 1881) .



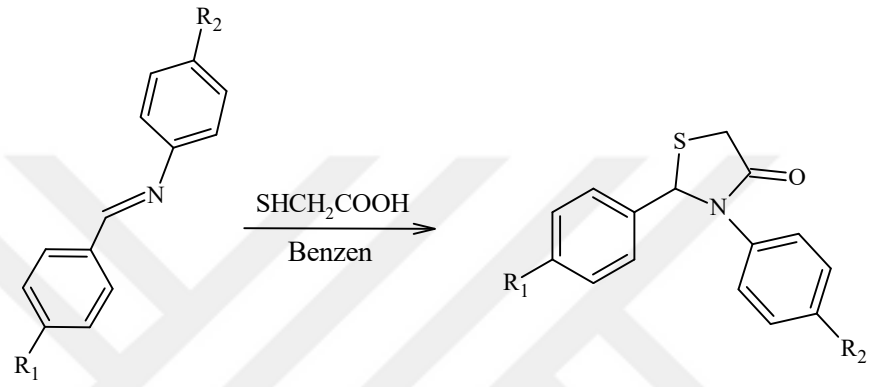
4-tiyazolidinonların sentezi için çeşitli yöntemler literatürde yaygın olarak bildirilmiştir. 1,3-tiyazolidin-4-onların temel sentez yollarından biri, tez kapsamındaki yeni bileşiklerin sentezinde de kullanılan, bir amin, bir karbonil bileşiği ve bir merkaptik asidi içeren üç bileşeni kapsayan yöntemdir. Klasik sentez, ya tek kapta yapılan üç bileşenli kondensasyon ya da iki aşamalı bir süreç olarak rapor edilmiştir. Reaksiyon imin yapısındaki ara ürünün oluşumu ile başlar; ardından kükürt nükleofilinin saldırısı ve suyun eliminasyonuyla halka kapanması gerçekleşir (Öcal ve ark. 2003; Pawar ve ark. 2004; Jain ve ark. 2012).



Bahsi geçen yöntem ilk olarak 1947 yılında Erlenmeyer ve Oberlin tarafından uygulanmıştır. Araştırmacılar aromatik aldehitlerin aromatik aminlerle reaksiyona girerek hidrazon bileşikleri oluşturduğunu ve bu bileşenlere tiyoglikolik asit ekleyerek 4-tiyazolidinon yapısına sahip bileşikler elde ettiklerini rapor etmişlerdir (Erlenmeyer ve Oberlin 1947).

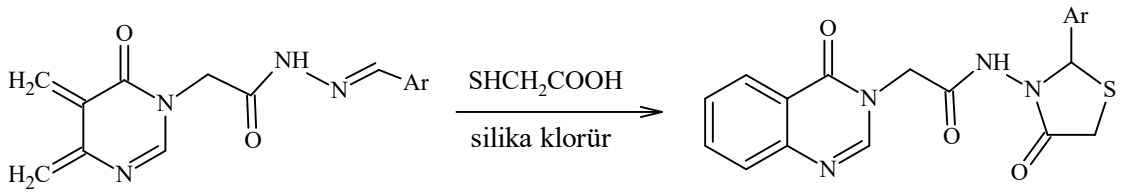


Bolognese ve ark. benziliden-anilinler ve merkaptoasetik asidin benzen içinde, 30 °C'de 10 dakika süreyle, mikrodalga destekli sentez yöntemiyle 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini %65-90 verimle sentezlemişlerdir (Bolognese ve ark. 2004).

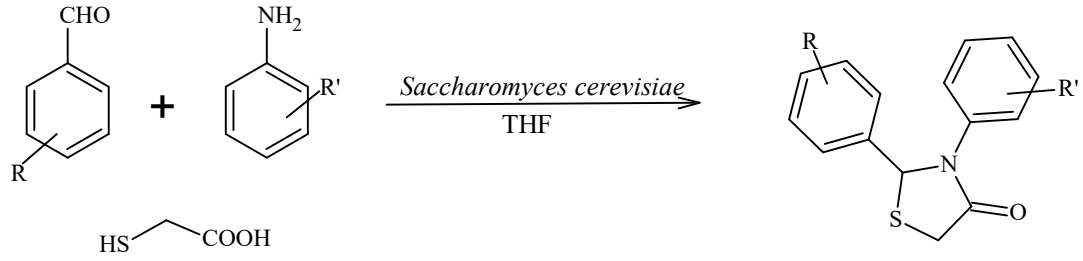


R_1= H, CH_3, Cl, NO_2; R_2=H, CH_3, Cl, NO_2

Solvent kullanılmadan gerçekleştirilen çevre dostu ve ekonomik bir yöntemde, molekül içi siklokondensasyonu hızlandırmak için katalizör olarak kullanılan silika klorür varlığında, merkaptoasetik asit ile muamele edilen çeşitli kinazolinil azometinler 4-tiyazolidinonları vermiştir (Mali ve ark. 2009).



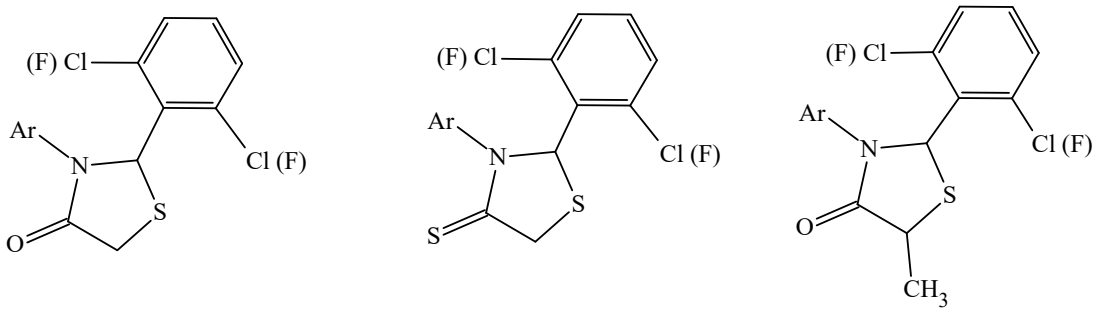
Pratap ve ark. biyokatalizör (*Saccharomyces cerevisiae*) kullanarak yürüttükleri tek kap sentez yönteminde, organik ortamda aril aldehitler, aminler ve tiyoglikolik asidin üç bileşenli siklokondensasyonunu sağlamış ve 2,3-diaril-4-tiyazolidinonları bu şekilde elde ettiklerini rapor etmişlerdir (Pratap ve ark. 2011).



R= H, 4-OCH_3, 3-Cl, 3-NO_2, 4-OH, 4-Cl
R'= 4-CH_3, 4-Cl

2.4. Tiyazolidinon Halkası İçeren Antiviral Ajanlar

Barreca ve arkadaşları, 2001 yılında yaptıkları çalışmada sentezledikleri 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin (**I**) HIV-1 replikasyonunu yüksek düzeyde baskıladığını bildirmiştir. Yapılan yapı-aktivite analizlerinde, N-3 pozisyonuna 6-metilpiridin-2-il grubunun eklenmesinin etkinliği artırdığı, ayrıca klor içeren bileşiklerin, flor içeren benzerlerine göre daha güçlü antiviral özellik gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın devamında, aktif bileşiklerde bazı yapısal değişiklikler denenmiştir. Tiyazolidinon halkasındaki karbonil grubunun tiyokarbonil ile değiştirilmesi (**II**) ve C-5 konumuna metil grubu eklenmesiyle elde edilen yeni türevlerde (**III**) belirgin bir aktivite azalması saptanmıştır. Bu sonuçlar, bileşiklerin antiviral etkilerinde yapısal özelliklerin belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (Barreca ve ark. 2001).

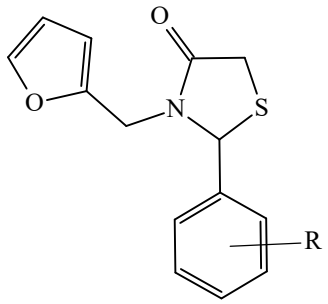


I **II** **III**

Ar: fenil, (non)sübstitüepiridin

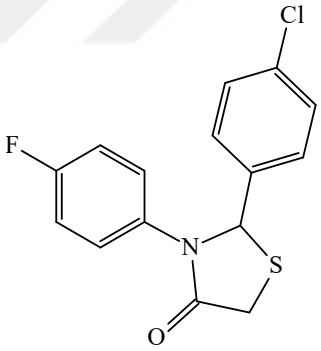
Rawal ve çalışma arkadaşları, bir dizi 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezleyerek bu bileşiklerin HIV-1 revers transkriptaz (RT) enzimine karşı inhibitör etkilerini incelemişlerdir. Özellikle 4-tiyazolidinon halkasının C-2 pozisyonunda 2,6-dihalofenil grubu taşıyan türevlerin, MT-4 hücrelerinde HIV-1 replikasyonunu etkili şekilde

baskıladığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin, MT-4 hücrelerine karşı düşük toksisiteye sahip olduğu ve dolayısıyla yüksek selektivite indeksleri sergilediği rapor edilmiştir (Rawal ve ark. 2005).



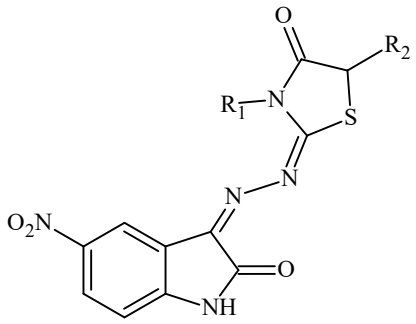
R: H, CH_3, OCH_3, Cl, F

Sriram ve ark. tarafından mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanılarak yeni bir 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on serisi geliştirilmiş ve bu bileşiklerin sarı humma virüsüne (YFV) karşı antiviral etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen analoglar arasında, **DS1** kodlu bileşik 6,9 µM'lik EC_{50} değeriyle dikkat çekici düzeyde anti-YFV etkinlik sergilemiştir (Sriram ve ark. 2005).



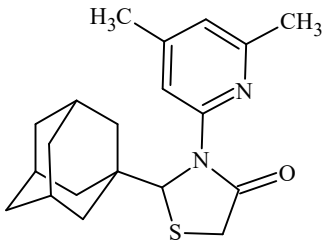
DS1

Terzioğlu ve ark. 5-nitro-1*H*-indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon bileşiklerinin etil bromoasetat veya etil 2-bromopropiyonat ile siklizasyonu sonucu 5-nitro-3-[(5-nonsübstitüe/metil-4-tiyazolidinon-2-iliden)hidrazono]-1*H*-2-indolinon serisini sentezlemişlerdir. Test edilen bileşiklerden tiyazolidinon türevi olan **3b**, Vero hücrelerinde sarı humma virüsüne (YFV) karşı hafif antiviral etki gösterirken; **3a**, **3f**, **4e** ve **4f** bileşikleri, Madin-Darby Sığır Böbreği (MDBK CODA) hücrelerinde sığır viral diyare virüsünün (BVDV) çoğalmasını belirli ölçüde baskıladığı bildirilmiştir (Terzioğlu ve ark. 2006).



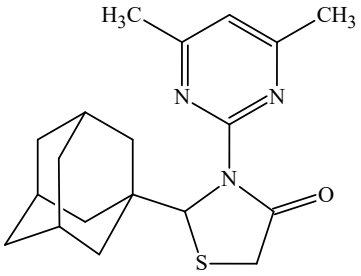
3a: R_1=CH_3, R_2=H
3b: R_1=C_2H_5, R_2=H
3f: R_1=C_6H_5, R_2=H
4c: R_1=C_6H_5, R_2=CH_3
4f: R_1=C_6H_4Cl(4-), R_2=CH_3

Balzarini ve ark. 2- pozisyonunda adamantil grubu taşıyan ve tiyazolidinon halkasının azot atomunda çeşitli substitüentler içeren yeni bir tiyazolidin-4-on serisi sentezlemişlerdir. Yapılan *in vitro* anti HIV-1 testlerinde **22** kodlu bileşik serinin öne çıkan bileşiği olmuştur ve yapılan mekanizma çalışmasında non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörü gibi davrandığını bildirmişlerdir (Balzarini ve ark. 2007).



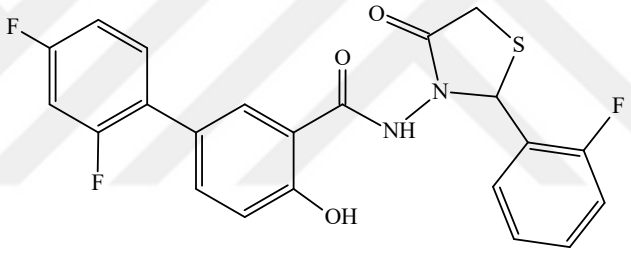
22

Aynı araştırma grubu adamantil grubuyla sübstitüe edilmiş yeni tiyazolidin-4-on türevleri sentezlenmiş ve anti-HIV-1 aktiviteleri değerlendirilmiştir. Çoğu bileşik orta düzeyde etki gösterirken, **8** kodlu bileşik yüksek antiviral aktivite (EC_{50}: 0,67 μM) sergilemiştir. 3-konumunda adamantil içeren bileşikler iyi ile orta düzeyde anti-HIV-1 etkisinin yanı sıra belirgin sitostatik aktivite de göstermiştir. Yapısal analizler, biyolojik etkinliğin bileşiklerin dipol momenti ve konformasyonuna bağlı olduğunu ortaya koymuştur (Balzarini ve ark. 2009).



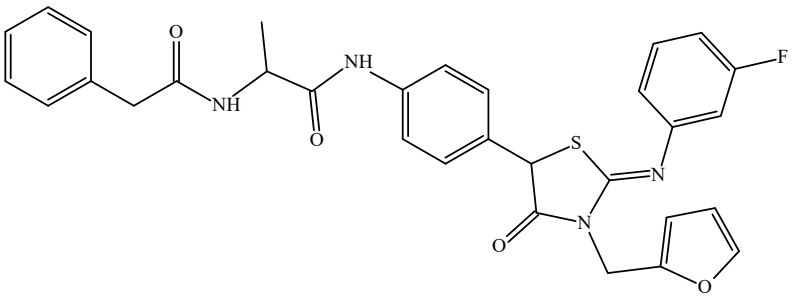
8

Kaushik-Basu ve arkadaşları, HCV NS5B RNA polimeraz enzimini biyolojik hedef olarak aldıkları çalışmalarında, 4-tiyazolidinon türevi bileşikler sentezleyerek bu bileşiklerin antiviral etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Yapılan incelemeler sonucunda, aşağıda yapısı verilen öncü bileşik **6'**nın (IC_{50}: 48 μM); NS5B RNA polimeraz enzimine karşı *in vitro* güçlü inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Kaushik-Basu ve ark. 2008).



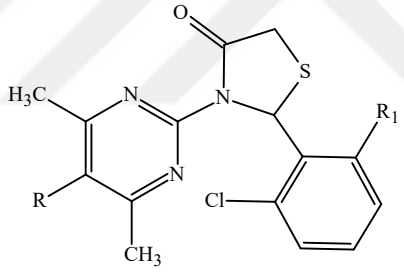
6

Lemm ve çalışma arkadaşları, 4-tiyazolidinon çekirdeği taşıyan bir dizi bileşiğin HCV'ye karşı antiviral etkilerini değerlendirmiştir. Yapılan çalışmada, **BMS-824** bileşiğinin 5 nM konsantrasyonda HCV'nin NS5A proteinini inhibe ederek viral replikasyonu %50 oranında durdurduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu bileşiğin çeşitli RNA ve DNA virüslerine karşı test edildiği, ancak yalnızca HCV'ye özgü bir antiviral etki gösterdiği raporlanmıştır (Lemm ve ark. 2010).



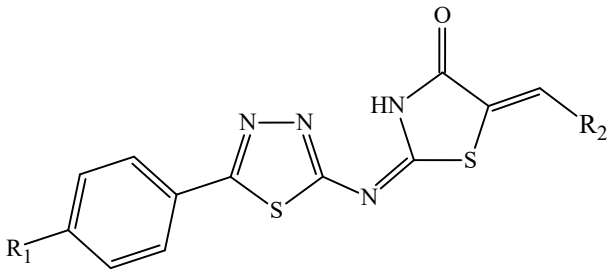
BMS-824

Aynı yıl Chen ve ark., HIV-1 revers transkriptaz (RT) enzimini inhibe edebilen 2,3-(diaril-sübstitüe)-1,3-tiyazolidin-4-on iskeletine sahip yeni bileşikler sentezlemiş ve bu bileşiklerin büyük çoğunluğunda anlamlı düzeyde HIV-1 RT inhibitör aktivitesi gözlemlemişlerdir. Yapılan yapı-aktivite ilişki analizleri sonucunda, pirimidin halkasının 5- pozisyonunda yer alan alkil zincirinin uzunluğunun artmasının biyolojik aktiviteyi olumsuz etkilediği belirlenmiştir. En güçlü inhibitör etkinin ise 5-etil grubu içeren **5c** ve **6c** kodlu türevlerde ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Chen ve ark. 2009).



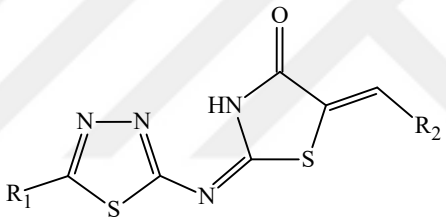
5c: R=C_2H_5, R_1=Cl
6c: R=C_2H_5, R_1=F

Küçükgüzel ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, 4-tiyazolidinon iskeletine sahip 24 yeni allosterik inhibitör tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Test edilen bileşiklerden en güçlü etkiyi, IC_{50}:5,6 µM değeriyle bileşik **24** göstermiştir. Ayrıca bazı türevler, HCV genotip 1b ve 2a'ya karşı hücre bazlı testlerde güçlü aktivite sergilemiştir. Moleküler modelleme, bu bileşiklerin NS5B'nin Başparmak-II bölgesine bağlandığını ve bu yapının daha etkili türevler için geliştirilebileceğini ortaya koymaktadır (Küçükgüzel ve ark. 2013).



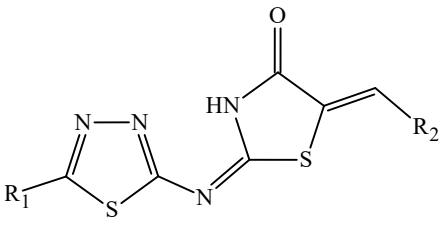
24: R_1= Cl, R_2=2,6-Diklorofenil

Çakır ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, hepatit C virüsü NS5B enzimini hedef alan yeni 5-ariliden-4-tiyazolidinon bileşikleri sentezlenmiş ve antiviral etkileri test edilmiştir. 12 bileşik, 25-54 µM arasında etkili bulunmuş; en güçlü olanı **33** kodlu bileşik olmuştur. Moleküler modelleme çalışmalarıyla, bu bileşiklerin NS5B enziminin 'Başparmak-II' bölgesine nasıl bağlandığı ve etkilerini nasıl gösterdiği detaylı olarak incelenmiştir (Çakır ve ark. 2015).



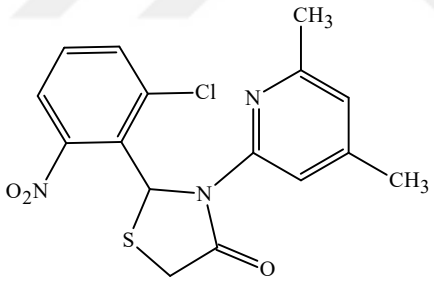
33: R_1=2-Kloro-6-florofenil, R_2=3-Florofenil

Manvar ve ark. sentezlenen tiyazolidinon türevlerinden Dengue virüsünün çoğalmasında kritik rol oynayan NS5 RdRp enzimini hedef alan **12** ve **21** numaralı bileşiklerin, sırasıyla 2,3 µM ve 2,1 µM IC_{50} değerleriyle düşük mikromolar seviyede etkili olduğunu bildirmişlerdir. Moleküler docking çalışmaları ise **21** numaralı bileşiğin NS5 polimerazın "Başparmak-II" bölgesine bağlandığını göstermiştir (Manvar ve ark. 2016).



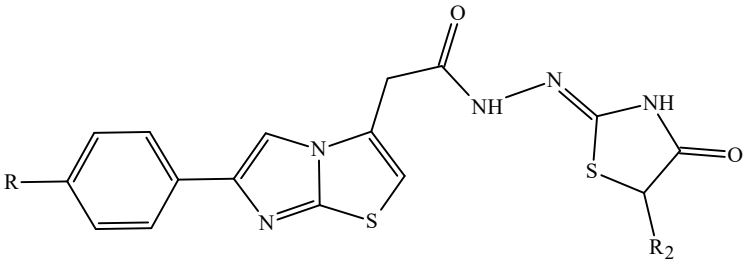
12: R_1=3-Florofenil, R_2=3-Florofenil
21: R_1=2-Klorofenil, R_2=3-Florofenil

Suryawanshi ve ark. yürüttükleri çalışmada dört farklı 4-tiyazolidinon türevi bileşiği test etmişlerdir. Bileşikler, hem bilgisayar destekli analizlerle hem de laboratuvar ortamında HIV'in ters transkriptaz (RT) enzimi üzerinde değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre, özellikle **S009-1912** adlı bileşik en iyi bağlanma gösteren aday olurken, diğerleri de etkili bulunmuştur. Hücre bazlı deneylerde bu bileşiklerin HIV-1'e karşı farklı dirençli suşlarda etkili olduğu ve düşük toksisite gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, tiyazolidinon halkasında pirimidin grubu taşıyan bileşiklerin, piridin grubu taşıyanlara göre daha etkili olduğu anlaşılmıştır. Bu bileşikler, ilaç dirençli HIV-1 suşlarına karşı yeni tedavi adayları olarak değerlendirilebilir (Suryawanshi ve ark. 2017).



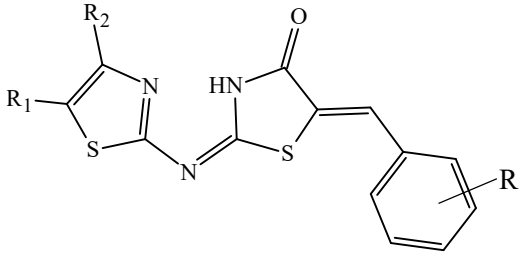
S009-1912

Güzeldemirci ve ark. tarafından yeni 4-tiyazolidinon türevleri çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı test edilmiş ve bazıları orta düzey antiviral etki göstermiştir. **13** kodlu bileşik, 2009 pandemi H1N1 de dahil olmak üzere üç influenza A virüsüne karşı tutarlı aktivite sergilemiş ve sitotoksisite değeri CC_{50}>100 µM olarak belirlenmiştir. Bileşik **6** ve **11** ise veziküler stomatit virüsüne karşı sırasıyla 9 µM (CC_{50}: 100 µM) ve 2 µM (CC_{50}: 20 µM) EC_{50} değerleriyle etkinlik göstermiştir (Güzeldemirci ve ark. 2018).



6: R:H, R_1:CH_2=CH-CH_2, R_2:CH_3
11: R:Cl, R_1:CH_3, R_2:CH_3
13: R:Cl, R_1:C_3H_7, R_2:CH_3

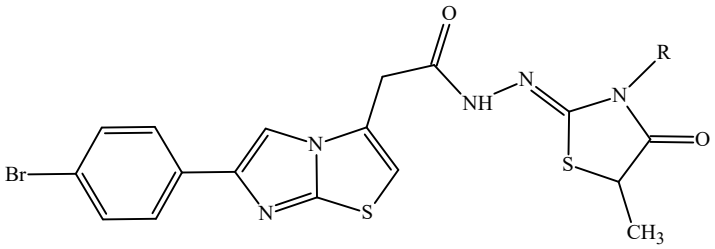
Xiao ve ark. tarafından 4-tiyazolidinon türevleri sentezlenerek influenza virüsüne karşı nöraminidaz (NA) inhibitör aktiviteleri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Test sonuçlarına göre, birçok bileşik orta ila güçlü düzeyde inhibitör etki göstermiştir. Öne çıkan bileşiklerden **D18**, influenza A (H1N1) alt tipine karşı IC_{50}: 13,06 µM ile en yüksek aktiviteyi göstermiştir. **D18** ve **D41** bileşikleri, influenza A (H3N2) alt tipine karşı sırasıyla IC_{50}: 15,00 µM ve IC_{50}: 14,97 µM değerleriyle etkili bulunmuştur. **D25** ise influenza B alt tipine karşı IC_{50}: 16,09 µM ile en güçlü bileşik olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, söz konusu bileşiklerin özellikle dirençli influenza türlerine karşı umut vadeden adaylar olabileceğini göstermektedir (Xiao ve ark. 2021).



D18: R_1=$COOC_2H_5$, R_2=CH_3, R=3-OCH_3-4-OH
D25: R_1=$COOCH_3$, R_2=*i*-Pr, R=4-OH
D41: R_1=$COCH_3$, R_2=CH_3, R=3-OH

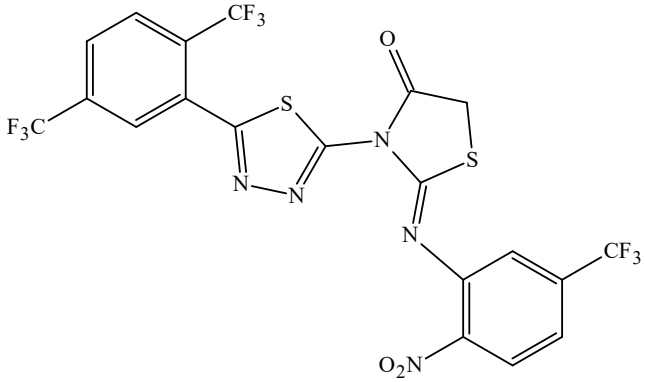
Başoğlu-Ünal ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısına sahip yeni bileşikler sentezlenmiş ve antiviral etkinlikleri araştırılmıştır. Yeni bileşikler, Coxsackie B4, RSV, Influenza A/H1N1, Influenza A/H3N2 ve Influenza B virüslerine karşı test edilmiştir. Özellikle 4-metilfenil (**5f**) ve 4-bromofenil (**5h**) gruplarını içeren bileşikler, Coxsackie B4 ve RSV virüslerine karşı güçlü antiviral etki göstermiştir.

Ayrıca, tiyazolidinon halkasında *N*-propil (**5b**) ve *N*-bütil (**5d**) gruplarını taşıyan türevler Influenza A/H3N2 virüsüne karşı etkili bulunmuştur. (Başoğlu-Ünal ve ark. 2023).



5b: R=propil
5d: R=bütil
5f: R=4-metilfenil
5h: R=4-bromofenil

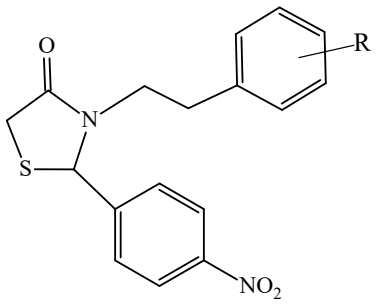
Khan ve ark. SARS-CoV-2'ye karşı etkili olabilecek hibrit yapıda tiyadiazol bazlı tiyazolidinon türevleri tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Yapısal doğrulama spektroskopik yöntemlerle yapılmış, bileşikler SARS-CoV-2'nin ana proteazı (3CLpro) üzerinde biyolojik olarak test edilmiştir. Bileşik **1** (IC_{50}: 0,10 μM), standart ilaç GC-376'dan daha güçlü inhibitör etki göstermiştir. Moleküler kenetlenme ve ADME analizleri ile bu bileşiklerin proteaza bağlanma şekilleri ve ilaç potansiyelleri değerlendirilmiştir (Khan ve ark. 2024).



1

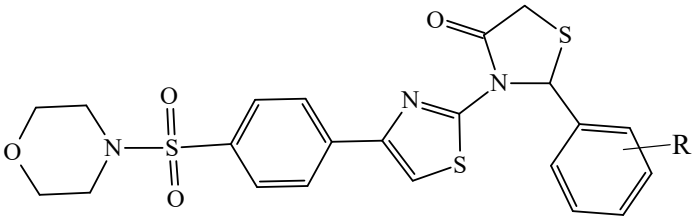
Messore ve ark. tarafından yürütülen çalışmada yeni nesil tiyazolidin-4-on türevleri sentezlenmiş ve SARS-CoV-2'nin ana proteazı (Mpro) üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. Yapılan biyokimyasal testlerde, özellikle fenetil grubunda halojen içeren bazı bileşiklerin mikromolar düzeyde enzim inhibisyonu gösterdiği belirlenmiştir.

En etkili bileşikler arasında **4d**, **4g** ve **4h** yer almıştır. Ancak bu bileşikler hücre kültürü ortamında viral çoğalmayı durduramamıştır. Buna rağmen toksik olmamaları ve enzim seviyesinde gösterdikleri etki, onları ileri çalışmalar için umut vadeden adaylar haline getirmektedir (Messore ve ark. 2024).

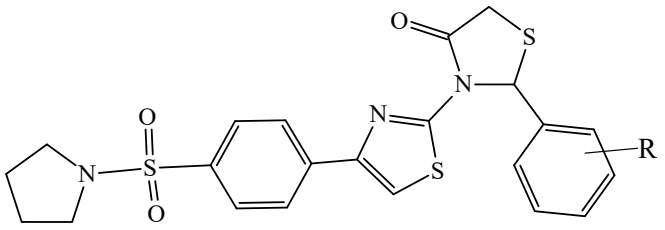


4d: R=4-F
4g: R=2-Cl
4h: R=3-Cl

Aynı yıl Fesatidou ve ark. tarafından yürütülen çalışmada ise 30 yeni tiyazolidinon türevi sentezlenerek HIV-1 revers transkriptaz ve SARS-CoV-2 ana proteaz inhibitor etkinlik açısından test edilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, 7 bileşiğin HIV-1'e karşı etkili olduğu belirlenmiş olup, özellikle **C1** ve **C2** kodlu bileşikler referans ilaç nevirapinden daha güçlü inhibitörler olarak öne çıkmıştır. Ayrıca, 6 bileşik SARS-CoV-2 ana proteazını etkili şekilde inhibe etmiş ve bunlar arasında **B4** ile **B10**, referans inhibitörden daha iyi sonuçlar vermiştir (Fesatidou ve ark. 2024).



B4: R=4-F
B10: R=2,6-Cl_2

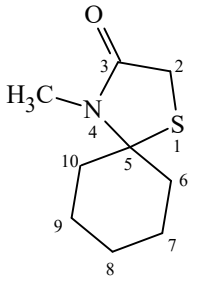


C1: R=3-Cl
C2: R=4-Cl

2.5. Spirotiyazolidinon Halka Sistemi

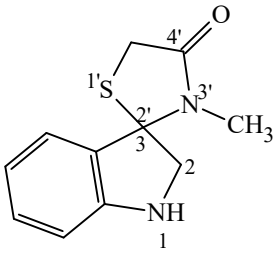
Spirobileşikler ortak bir atom ile birbirine bağlı doymuş halka sistemlerinden oluşan bisiklik veya polisiklik organik moleküllerdir. İlk olarak 1900 yılında Baeyer tarafından tanımlanıp, spiro (spiran) olarak isimlendirilen spirosiklik bileşikler (Baeyer 1900), doğal bileşiklerin yapısında sıklıkla bulunan yapı taşlarıdır. Medisinal kimyada düz aromatik halkalar, organik sentez kolaylığı ve sübstitüent çeşitliliğine elverişli kimyasal özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu yapılar molekülün üç boyutlu yapısal çeşitliliğini sınırlayabilir ve ilaç adaylarının fiziko-kimyasal özelliklerini olumsuz etkileyebilir. Buna karşılık, spiro iskeletler gibi doymuş alifatik veya heteroalifatik halka sistemleri, düz aromatik sistemlere kıyasla daha fazla üç boyutluluk sunar ve çözünürlük artışı gibi daha uygun farmakokinetik özellikler gösterir (Marson 2011). Düzlemsel aromatik yapılara kıyasla sahip oldukları üç boyutluluk, yapısal yenilik ve proteine bağlanma, çözünürlük, metabolik stabilite ve farmakokinetiğe olan pozitif etkileri gibi özellikleri ile spirosiklik bileşikler ilaç araştırmaları alanında giderek artan bir şekilde kendine yer bulmaktadır (Aldeghi ve ark. 2014; Zheng ve ark. 2014; Müller ve ark. 2017; Hiesinger ve ark. 2020). Ek olarak spiroheterosiklikler birçok doğal ve sentetik molekülün yapısında olması ve potansiyel biyolojik aktiviteleri nedeniyle ayrıcalıklı bir iskelet olarak değerlendirilir (Liu ve ark. 2017). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Varela ve ark. spirosiklik bileşiklerin moleküllerin 3 boyutlu yapısını değiştirerek hedef proteinlerle daha iyi etkileşim kurmalarını sağladıkları ve ilacın fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerini iyileştirdiklerini bildirmişlerdir (Varela ve ark. 2025). Güncel literatürlerde spiro bileşiklere artan ilgi, bu bileşiklerin çok yönlü özellikleri nedeniyle gelecekte daha geniş bir kullanım alanına sahip olacağını ortaya koymaktadır.

Spirosiklik sistemde bir tiyazolidinon halkası içeren yapılar spirotiyazolidinonlar olarak bilinmektedir. Bu yapılar IUPAC kurallarına göre iki farklı şekilde isimlendirilir. Bileşik monosiklik bir alisiklik/heterosiklik ketondan hareketle elde edilmişse tiyaazaspiroalkanon olarak isimlendirilirken (**I**), polisiklik ketondan hareketle elde edilmişse farklı şekillerde isimlendirilebilmektedir (**II**).



4-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on

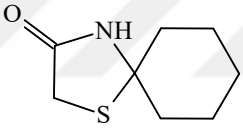
I

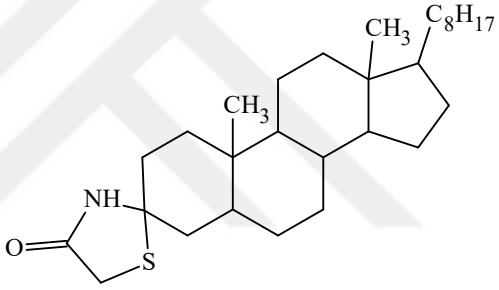


3'-metil-1,2-dihidro-4'H-spiro[indol-3,2'-[1,3]tiyazolidin]-4'-on

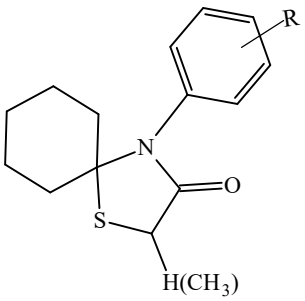
II

Literatürlerde rastlanan ilk spirotiyazolidinon yapısındaki bileşikler, 1965 yılında Crossley ve arkadaşları tarafından siklohekzanon ya da 5α-kolestan-3α-on keton bileşiklerinin, amonyum karbonat ve tiyoglikolik asit ile siklizasyonundan elde edilmiştir (Crossley ve ark. 1965).

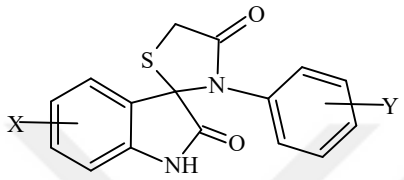


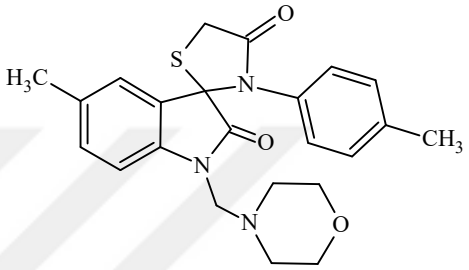


Tez kapsamındaki bileşiklerin sentezinde kullanılan yönteme benzer şekilde, bir amin bileşiği, bir monosiklik keton ve bir merkapto asitin tek kapta reaksiyona sokulması sonucu elde edilen ilk bileşiklere Mehta ve ark. tarafından gerçekleştirilen iki ayrı çalışmada rastlanmaktadır. Araştırıcılar, aromatik amin bileşikleri, siklohekzanon/2-metilsiklohekzanon ve tiyoglikolik asit (Mehta ve ark. 1978) ya da tiyolaktik asidi (Mehta ve Parikh 1978) tek kap içerisinde susuz benzenli ortamda reaksiyona sokarak, spirotiyazolidinon bileşiklerini sentezlemişlerdir.



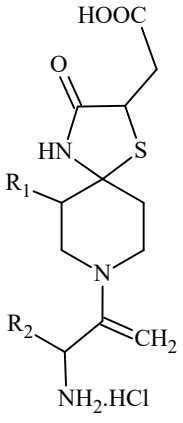
Spirotiyazolidinon bileşiklerinin eldesi için mikrodalga sentez yöntemi ilk kez 2004 yılında Dandia ve ark. tarafından uygulanmıştır. Tek kapta, üç bileşenli ve çözücüsüz ortamda gerçekleştirilen çevre dostu bu yöntem ile spiro[3*H*-indol-3,2-tiyazolidin]-2,4-(1*H*)-dion bileşiklerinin kısa reaksiyon sürelerinde, yüksek verimle sentezlendiği rapor edilmiştir. İnorganik katı kil katalizörü montmorillonit KSF kullanılarak çözücüsüz ortamda gerçekleştirilen bu yöntemin, yan ürün olan H_2O'nun birikimini önlediğini ve spiro bileşiklerin saf halde elde edilmesini sağladığını bildirmişlerdir (Dandia ve ark. 2004).





X: 5,7-$(CH_3)_2$, 5-Br, 5-CH_3
Y: H, 2-COOH, 4-COOH, 2-Cl, 3-Cl, 4-CH_3

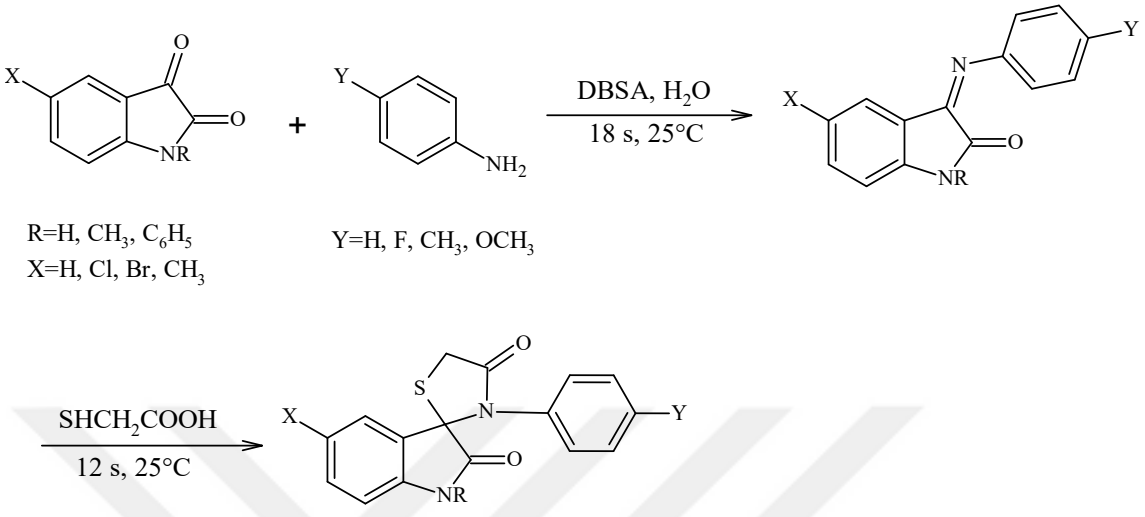
Srivastava ve ark. tarafından rapor edilen tek kapta gerçekleşen üç bileşenli bir başka sentezde, aminler, halkalı ketonlar ve merkaptosüksinik asit, toluen içinde 10–12 saat kaynatılarak, tiyazolidinon halkasının 2- konumunda asetik asit artığı içeren spirotiyazolidinon türevleri elde edilmiştir (Srivastava ve ark. 2005).



R_1: n-$C_{12}H_{25}$
R_2: CH_2Ph, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NHBoc$, CH_2COOCH_2Ph, CH_2Ph, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2.HCl$, CH_2COOH

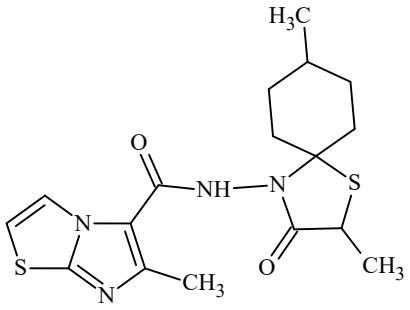
2016 yılında Preetam ve Nath, izatin türevleri, substitüe primer aminler ve merkaptoasetik asidin, Bronsted asit-surfaktan birleşik katalizör *p*-dodesilbenzensülfonik asit (DBSA) yardımıyla, sulu ortamda ve tek kap içerisinde reaksiyonu sonucunda spiro[indolin-3,2'-tiyazolidinon] bileşiklerini sentezlemişlerdir. 25ºC gibi düşük bir

sıcaklıkta ve su içerisinde gerçekleşen enerji verimli ve çevre dostu bu yöntem, aynı zamanda bileşiklerin yüksek verimle eldesini de sağlamıştır (Preetam ve Nath 2016).



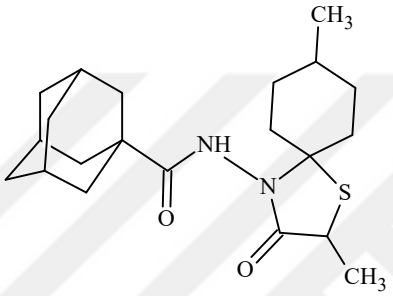
2.6. Spirotiyazolidinon Halkası İçeren Antiviral Ajanlar

Vanderlinden ve ark. yürüttükleri çalışmada IAV HA-aracılı membran füzyonunu engelleyen yeni bir inhibitör sınıfını tanımlamışlardır. 6-metil-*N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-3-karboksamid (**4c**) bileşiğinin *in vitro* influenza A/H3N2 suşlarına karşı EC_{50}: 3-23 μM değerlerinde antiviral aktiviteye ve 10 selektivite indeksine sahip olduğunu raporlamışlardır. Yapılan etki mekanizması çalışmalarında bileşik **4c**'nin düşük pH'ta influenza A/H3N2 HA proteininin HA2 alt biriminde bir boşluğa bağlanarak, proteinin konformasyonel değişimini engellediği ve bu suretle HA-aracılı füzyonu inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Vanderlinden ve ark. 2010).



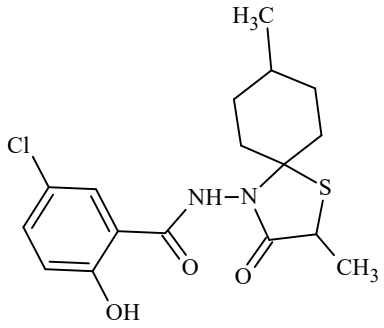
4c

Göktaş ve ark. tarafından mikrodalga destekli bir yöntemle, adamantil grubu taşıyan yeni *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid türevleri sentezlenmiş ve spektroskopik yöntemlerle yapıları doğrulanmıştır. Bu bileşikler, influenza A (H1N1, H3N2) ve influenza B virüslerine karşı antiviral aktiviteleri açısından test edilmiştir. En güçlü inhibitör, *N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)adamantan-1-karboksamid (**3b**) olmuştur **(**EC_{50}:1,4 μM, influenza A/H3N2). Gerçekleştirilen etki mekanizması çalışmalarıyla, bileşik **3b**'nin, IAV HA'nın düşük pH'taki konformasyonel değişimini engelleyerek virüs füzyon inhibitörü olarak etki gösterdiği tespit edilmiştir (Göktaş ve ark. 2012).

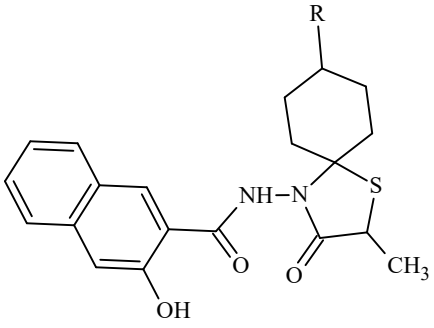


3b

Göktaş ve ark. tarafından yürütülen bir başka çalışmada, influenza virüsünün HA proteinine bağlı füzyon fonksiyonunu inhibe eden karboksamid türevi bileşiklerin sentezi ve yapı-aktivite ilişkisi rapor edilmiştir. 2-hidroksibenzoilhidrazid, 5-kloro-2-hidroksibenzoilhidrazid veya 3-hidroksinaftalen-2-karbohidrazid ile çeşitli karbonil bileşikleri ve sülfanil asitlerin kondenzasyonu sonucunda, *N*-(3-okso-1-tiya-4-aza-spiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid türevleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşikler, MDCK hücre kültürlerinde influenza A (H1N1, H3N2) ve influenza B virüslerine karşı antiviral aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Özellikle, spirosiklik sistemin 2- ve 8-pozisyonlarında metil grubu taşıyan **6b** bileşiğinin gösterdiği aktivite, bu sübstitüentlerin HA bağlanmasında oynadığı önemli rol ile uyumludur. Buna karşın, aromatik sistemin genişletilmesiyle elde edilen bileşikler (**7a–7d**), aktif olmakla birlikte yüksek sitotoksisite göstermektedir (Göktaş ve ark. 2015).

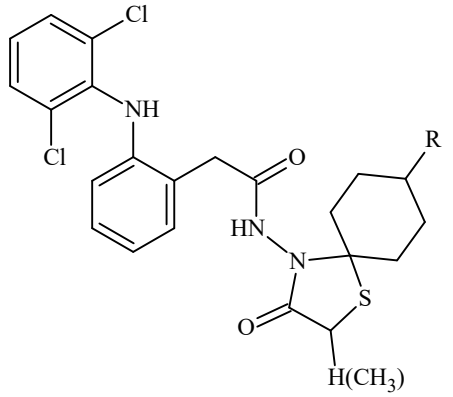


6b



7a: R=H
7b: R=CH_3
7c: R=$C(CH_3)_3$
7d: R=C_6H_5

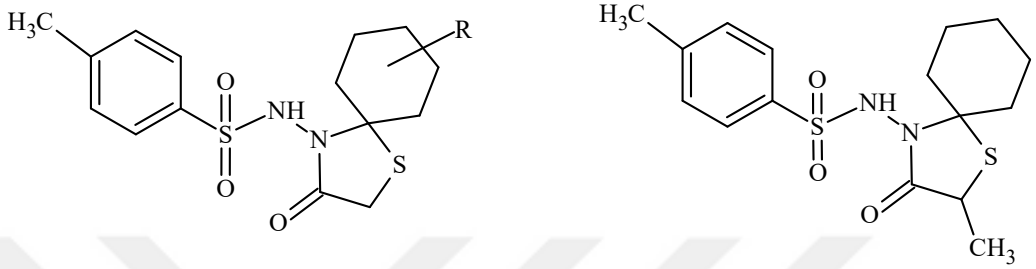
Kocabalkanlı ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, potansiyel antimikrobiyal ajanlar olarak tasarlanmış yeni diklofenak bazlı hidrazon ve spirotiyazolidinon türevlerinin sentezi, yapısal karakterizasyonu ve biyolojik değerlendirmesi yapılmıştır (Kocabalkanlı ve ark. 2017). Bileşikler, geniş bir DNA ve RNA virüs yelpazesi karşısında *in vitro* antiviral aktiviteleri açısından test edilmiştir. Ayrıca, bakteri ve mantar suşlarına karşı da taranmışlardır. Sentezlenen yeni spirotiyazolidinon bileşikleri antiviral, antibakteriyel ve antifungal etki göstermemişlerdir. Karboksamid köprüsünün bir ucuna bağlanan *N*-fenil anilin grubu, HA proteinine bağlanmayı engelleyerek, aynı seri bileşiklerde gözlenen anti-influenza aktivitenin ortadan kalkmasına yol açmıştır.



R= H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $C(CH_3)_3$, 4-C_6H_4(OH)

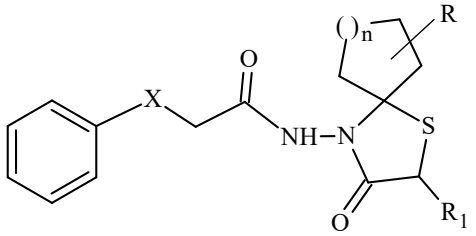
Acar tarafından 2018 yılında yürütülen yüksek lisans tezi kapsamında, tosil türevi spirotiyazolidinon bileşikleri sentezlenmiş ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır. Bileşikler, antibakteriyel, antifungal, antimikobakteriyel ve antiviral

aktiviteleri (rapor edilmemiş bulgular) açısından test edilmiştir. Sonuçlar, bu bileşiklerin çeşitli bakterilere ve *Mycobacterium tuberculosis'e* karşı etkili olabileceğini göstermiştir. Fakat bileşikler influenza virüsü ve test edilen diğer DNA ve RNA virüslerine karşı herhangi bir *in vitro* etkinlik göstermemiştir. Bu bulgu, antiviral etkili spirotiyazolidinon bileşiklerinde bulunan karboksamid köprüsünün aktivite için önemini ortaya koymuştur (Acar 2018).



R= H, 3-CH_3, 4-CH_3, 4-C_2H_5, 4-C_3H_7, 4-*ter*-butil, 4-C_6H_5

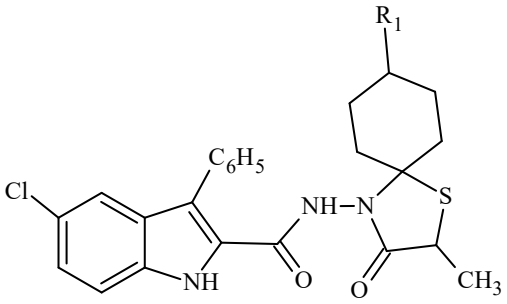
Apaydın ve ark. tarafından 1-tiya-4-aza-spiro[4.5]dekan-3-on türevleri sentezlenerek HcoV-229E ve influenza virüslerine karşı *in vitro* test edilmiştir. **7m**, **7n**, **8k**, **8m**, **8n** ve **8p** bileşikleri HCoV-229E'yi düşük konsantrasyonlarda inhibe etmiştir. En aktif bileşik olan **8n** 5,5 μM EC_{50} değerinde anitikoronaviral aktivite göstermiş; çalışılan en yüksek konsantrasyonda (100 μM) toksisite göstermeyerek yüksek selektivite indeksi sergilemiştir. Bileşikler, test edilen influenza virüslere karşı etkinlik göstermemiştir (Apaydın ve ark. 2019).



7m: X=O, R=4-CF_3 , R_1=CH_3, n=2
7n: X=O, R=4-C_6H_5, R_1=CH_3, n=2
8k: X=CH_2, R=4-CH_3, R_1=CH_3, n=2
8m: X=CH_2, R=4-C_3H_7, R_1=CH_3, n=2
8n: X=CH_2, R=4-$C(CH_3)_3$, R_1= CH_3, n=2
8p: X=CH_2, R=4-C_6H_5, R_1=CH_3, n=2

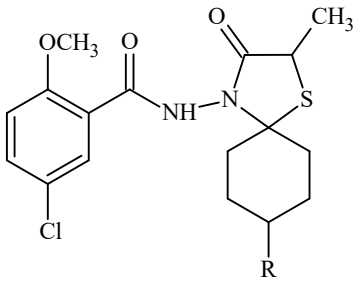
Cihan-Üstündağ ve ark. tarafından indol halkası taşıyan spirotiyazolidinon türevleri tasarlanmış, sentezlenmiş ve *in vitro* olarak antitüberküloz ve antiviral aktiviteleri değerlendirilmiştir. 8- konumunda fenil halkası taşıyan bileşikler, *Mycobacterium tuberculosis'e* karşı anlamlı antitüberküloz etkinlik göstermiştir. Dört türev, Punta Toro virüsü, sarıhumma virüsü (yellow fever) ve Sindbis virüsü'ne karşı 1,9-12 μM EC_{50} değer aralığında antiviral etkinlik göstermiştir. En güçlü antiviral etki,

sarıhumma virüsüne karşı bileşik **5b** (EC_{50}: 5,6 µM) ve **5d** (EC_{50}: 1,9 µM) için gözlenmiştir. Her iki bileşik de 10'un üzerinde selektivite indeksi sergilemiştir (Cihan-Üstündağ ve ark. 2019).



5b: R_1= H
5d: R_1=CH_3

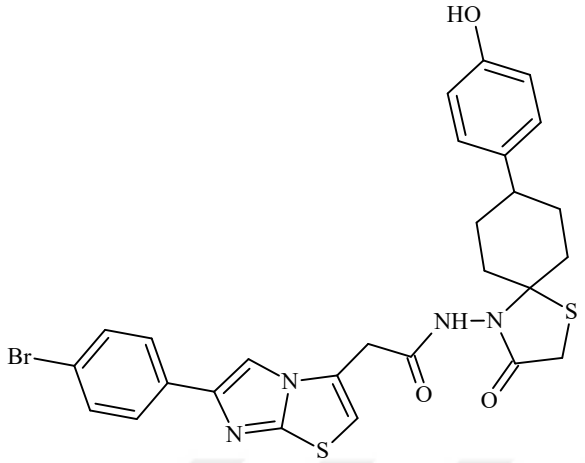
Göktaş ve ark. yaptıkları çalışmada, tasarlanan 5-kloro-2-metoksibenzamid yapısını taşıyan bazı yeni *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il) karboksamid bileşiklerinin sentezini bildirmişlerdir. **2b** (EC_{50}: 2,1 µM) ve **2d** (EC_{50}: 3,4 µM) bileşikleri influenza A/H3N2 virüs replikasyonuna karşı güçlü inhibitör aktivite göstermiştir. Ek olarak yapılan hemoliz inhibisyon deneyinde elde edilen veriler, bu bileşiklerin influenza virüsü H3 HA aracılı füzyon sürecinin inhibitörleri olarak etki gösterdiklerini ortaya koymuştur (Göktaş ve ark. 2019).



2b: R=CH_3
2d: R=C_3H_7

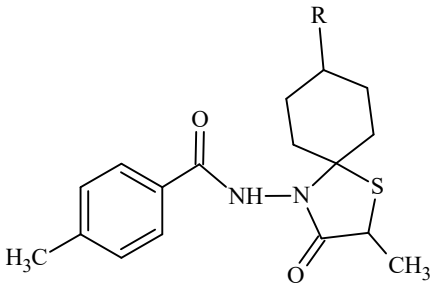
Gürsoy ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısından hareketle yeni bir seri açil-hidrazon ve spirotiyazolidinon türevi sentezlenmiş ve çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı *in vitro* antiviral aktiviteleri değerlendirilmiştir. Biyolojik aktivite sonuçlarına göre, serinin en umut vaadeden bileşiği, **5d**, feline korona virüsüne karşı 4,8 µM EC_{50} değerinde anitikoronaviral aktivite göstermiş ve çalışılan en

yüksek konsantrasyonda (100 µM) toksisite göstermeyerek 20'nin üzerinde bir selektivite indeksi değeri sergilemiştir (Gürsoy ve ark. 2020).

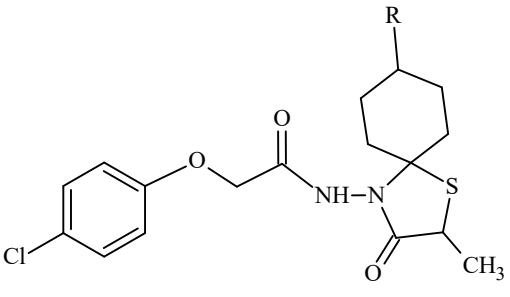


5d

Apaydın ve ark. 2020 yılında yürüttükleri çalışmada, *N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il) karboksamid türevlerinden oluşan yeni bir dizi spirotiyazolidinon bileşiği tasarlamış, sentezlemiş ve antiviral aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler, hidrazidlerin ve uygun ketonların 2-sülfanilpropiyonik asit ile siklokondensasyon reaksiyonu ile elde edilmiştir. Çalışmada, **3c (**EC_{50}: 0,5 µM) ve **3d (**EC_{50}: 0,2 µM) bileşikleri, influenza A/H3N2 virüsüne karşı güçlü *in vitro* aktivite gösterirken, **3e (**EC_{50}: 9,8 µM) ve **4f (**EC_{50}: 8,6 µM) bileşikleri ise HCoV-229E'yi inhibe etmiştir. Bu sonuçlar, spirotiyazolidinon iskeletinin antiviral moleküllerin geliştirilmesinde esnek ve etkili bir yapı sunduğunu yeniden ortaya koymaktadır (Apaydın ve ark. 2020).

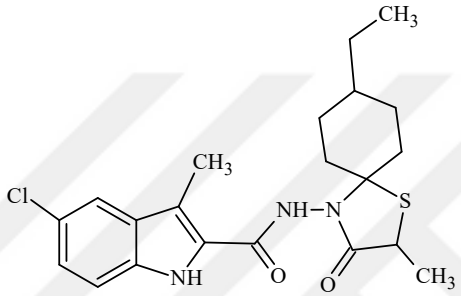


3c: R=C_2H_5
3d: R=C_3H_7
3e: R=C_6H_5



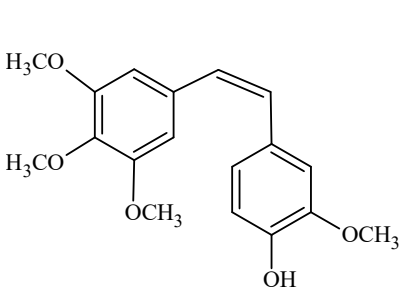
4f: R=$C(CH_3)_3$

Cihan-Üstündağ ve ark. indol-sübstitüe spirotiyazolidinon yapısına sahip yeni bileşiklerin sentezini, karakterizasyonu ve influenza virüs üzerinde aktivite çalışmalarını gerçekleştirmiş olup; en aktif bileşik olan spiro halkanın 8- konumunda etil sübstitüenti taşıyan bileşik **5f**'nin, influenza A/H3N2 virüsüne karşı 1 nM EC_{50} değerine ve yaklaşık 2000 değerinde selektivite indeksine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan *in silico* modelleme çalışmaları, **5f** bileşiğinin trimerik H3 HA proteininin HA2 "stem" bölgesine bağlanarak, proteinin konformasyonel değişimini engellediğini göstermiştir. Bileşiğin, anti-influenza ilaç arbidol ve TBHQ ile yaklaşık aynı boşluğa bağlanarak etki gösterdiği görülmüştür (Cihan-Üstündağ ve ark. 2020).

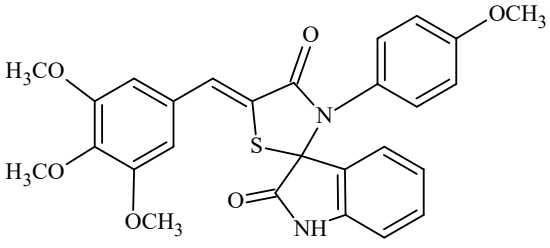


5f

Brand ve ark. kombretastatin A-4'ten (Güney Afrika'nın söğüt ağacı *Combretum caffrum*'un kabuğundan izole edilen bir bileşik) esinlenerek yeni spiro-isatin tiyazolidinonlarını tasarlamışlardır. Tasarlanan bileşiklerin sentezi için ilk aşamada, izatin, tiyoglikolik asit ve anilinin reaksiyonu ile tiyazolidin-4-on ara ürünleri elde etmişlerdir. İkinci aşamada ise, bu ara ürünlerin trimetoksibenzaldehit ile Knoevenagel kondensasyonu sonucu, yüksek verimle final ürünleri elde edilmiştir. Fenil halkasında 4-metoksi sübstitüenti taşıyan **17c** bileşiği insan herpesvirus-1 (HSV-1) ve dang virüsü-2'ye (DENV-2) karşı orta derecede *in vitro* antiviral aktivite göstermiştir (Brand ve ark. 2020).

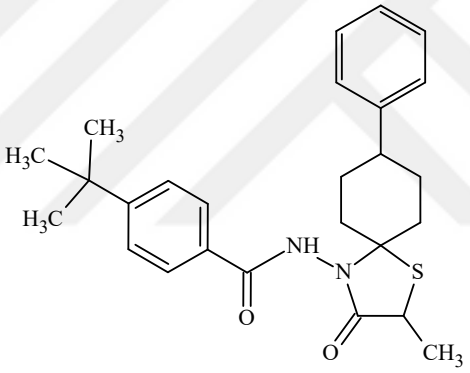


Kombretastatin A-4



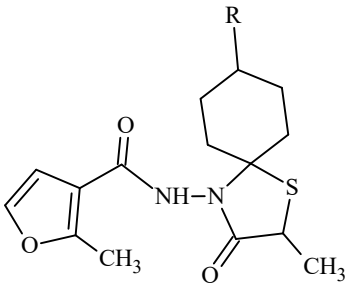
17c

Sentezlenen yeni bir seri spirotiyazolidinon bileşiğinden, **ZA5** kodlu bileşiğin feline koronavirüs ve HCoV-229E'ye karşı düşük mikromolar düzeyde *in vitro* etkinliğe ve yüksek SI değerine sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan etki mekanizması çalışmalarında bileşiğin replikasyon-transkripsiyon kompleksinin bir parçası olan NSP15 heksamerik endoribonükleazına bağlandığı bulgusuna ulaşılmıştır. Bu süreçte bileşiğin, SARS-CoV-2 de dahil olmak üzere, farklı koronavirüs suşlarına aktivitesi de incelenmiştir. Yapılan testlerde bileşiğin sadece HCoV-229E'ye değil, SARS-CoV-2, insan HCoV-NL63, murine (fare) koronavirus (MHV-A59) ve feline (kedi) koronavirüse (FIPV) karşı da düşük mikromolar konsantrasyonlarda *in vitro* etkinlik gösteren, geniş spektrumlu bir antikoronaviral ajan olduğu ortaya çıkmıştır. **ZA5** bileşiği bu beş farklı koronavirüs tipine karşı 5,6-14,1 μM konsantrasyon aralığında EC_{50} ve EC_{90} değerlerine sahiptir. Aktivite çalışmalarının ara sonuçları bir kongrede sunulmuştur (Van Loy ve ark. 2020).



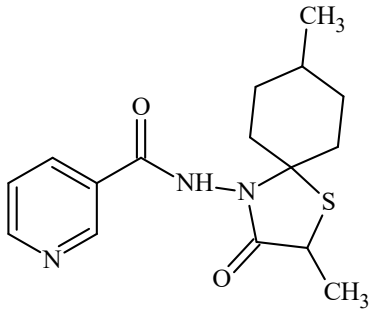
ZA5

Antiviral etki potansiyeline sahip bir başka *N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid serisi ise, 2-metilfuran-3-karbohidrazid, uygun karbonil bileşikleri ve sülfanil asitlerin kondenzasyonu ile elde edilmiştir. İnfluenza A/H3N2 virüsüne karşı altı analog aktif bulunmuş, en etkili iki analog **3c** ve **3d'**nin yaklaşık 1 μM EC_{50} değerinde aktivite gösterdiği bulunmuştur (Apaydın ve ark. 2021).



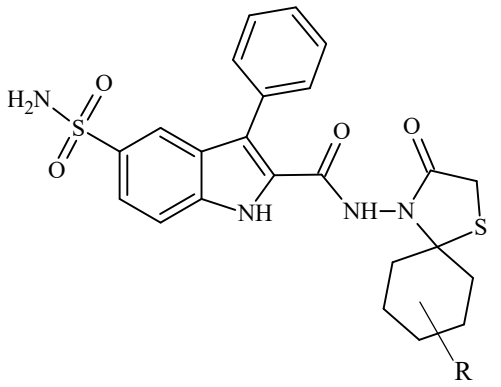
3c: R=C_2H_5
3d: R=C_3H_7

Cihan-Üstündağ ve ark. izoniazid'in izomer formunu içeren yeni spirotiyazolidinon türevlerini sentezlenmiş, antiviral ve antitüberküloz aktivitelerini incelemişlerdir. İnfluenza A/H1N1, A/H3N2 ve B virüslerine karşı test edilen bileşiklerde serinin en aktif türevi, 2- ve 8- konumunda metil grubu taşıyan bileşik **3a** olmuştur. Bu bileşik IAV H3N2'ye karşı 5,2 μM'lik EC_{50} değerine ve 19 selektivite indeksine sahiptir. Yapı-aktivite incelemeleri 2- konumunda metil grubunun bulunmamasının ve 8-konumunda hacimli bir sübstitüentin yer almasının aktiviteyi önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur (Cihan-Üstündağ ve ark. 2022).



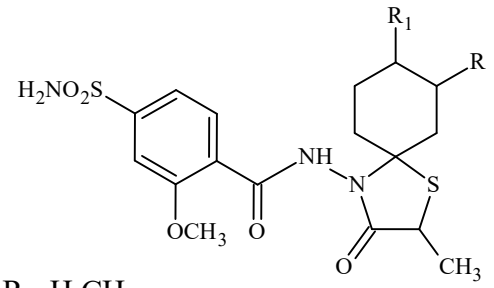
3a

Trawally ve ark. bir seri 3-fenil-5-sülfamoil-*N*-(7/8/9-(non)sübstitüte-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non/[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid türevi sentezlemişler ve bileşikleri *in vitro* insan parainfluenza virüse (HPIV-2) karşı aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşik **4** ve **8,** 10 mg/ml konsantrasyonda %95,46 ve %90,90 inhibisyon değeriyle serinin en aktif bileşikleri olmuştur (Trawally ve ark. 2023).



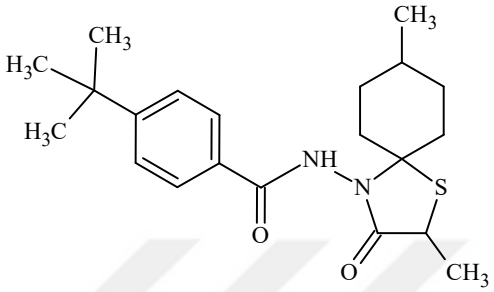
4: R=7-CH_3
8: R=8-$C(CH_3)_3$

Apaydın ve ark. 4-(aminosülfonil)-2-metoksihidrazid, uygun siklik ketonlar ve tiyolaktik asidin tek kapta, geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla benzensülfonamid sübstitüe spirotiyazolidinon türevleri elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşikler influenza A/H1N1, AH3N2 ve B, HSV-1, RSV ve sarı humma virüsüne (YFV) *in vitro* etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir. Spiro halkasının 8- konumunda propil ve *ter*-bütil gruplarına sahip türevler, influenza A/H1N1 virüsüne karşı 35-45 µM aralığında EC_{50} değeriyle aktivite göstermiş, yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etki göstermediğini bildirmişlerdir (Apaydın ve ark. 2024).



R= H,CH_3
R_1= H,CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $C(CH_3)_3$, $CH_3CH_2C(CH_3)_2$,CF_3,
C_6H_5, $NHCOCH_3$

Çınar ve ark. *ter*-bütilfenil-sübstitüe spirotiyazolidinonlardan 2- ve 8- konumunda metil bulunduran **2c** kodlu bileşiğin influenza A/H3N2 virüsüne karşı 1,3 μM'lik bir EC_{50} değerine ve 30 antiviral selektivite indeksine sahip olduğunu raporlamışlardır. Mekanizma çalışmaları ve *in silico* çalışmalar **2c** bileşiğinin, H3 HA'nın bilinen füzyon inhibitörleri arbidol ve TBHQ ile aynı bölgesine bağlanarak, füzyon inhibitörü olarak etki ettiğini ortaya koymuştur (Çınar ve ark. 2025).



2c

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Etil-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat (AmBeed, %98), hidrazin hidrat (Merck, %100), 2-merkaptopropiyonik asit (Merck, >96), iyodometan (Sigma-Aldrich, ≥99), sikloheksanon (Merck, ≥99), 4-metilsikloheksanon (Sigma-Aldrich, %99), 3-metil sikloheksanon (Merck, >%98), 4-etilsikloheksanon (Sigma-Aldrich, %97), 4,4-dimetil sikloheksanon (AmBeed, %98), 4-propilsikloheksanon (Sigma-Aldrich, ≥99), 4-*ter*-butil sikloheksanon (Sigma-Aldrich, %99), 4-*ter*-pentilsikloheksanon (Sigma-Aldrich, %98), 4-fenilsikloheksanon (Sigma-Aldrich, ≥%98), 4-(4-hidroksifenil)sikloheksanon (Sigma-Aldrich, ≥97), 4-triflorometilsikloheksanon (Merck, %97), tetrahidro-4*H*-tiyopiran-4-on (Sigma-Aldrich, %99).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Buchi M-560 Erime Derecesi Cihazı*, Barnsteed Mantolu Isıtıcı, Arex Manyetik Karıştırıcı, Buchi B-480 Rotavapor, İnfrared (Kızılötesi) Spektrofotometre** (Bruker Tensor 27 FTIR, Shimadzu IRAffinity-1 FTIR), Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Cihazı (Bruker 500 MHz)***, Elementel Analiz Cihazı (Leco CHNS 932), LC-MS Cihazı (Agilent 1260 Infinity II, Waters ZQ Mikromass).

*Maddelerin erime dereceleri açık kapiler tüplerde saptanmış ve düzeltilmemiştir.

**Spektrumlar kullanılan cihaza göre maddenin KBr tableti hazırlanarak veya ATR ile alınmıştır.

***(*: yaygın/bozuk, sp.: spirotiyazolidinon, ind.: indol)

3.2. Kromatografik Çalışmalar

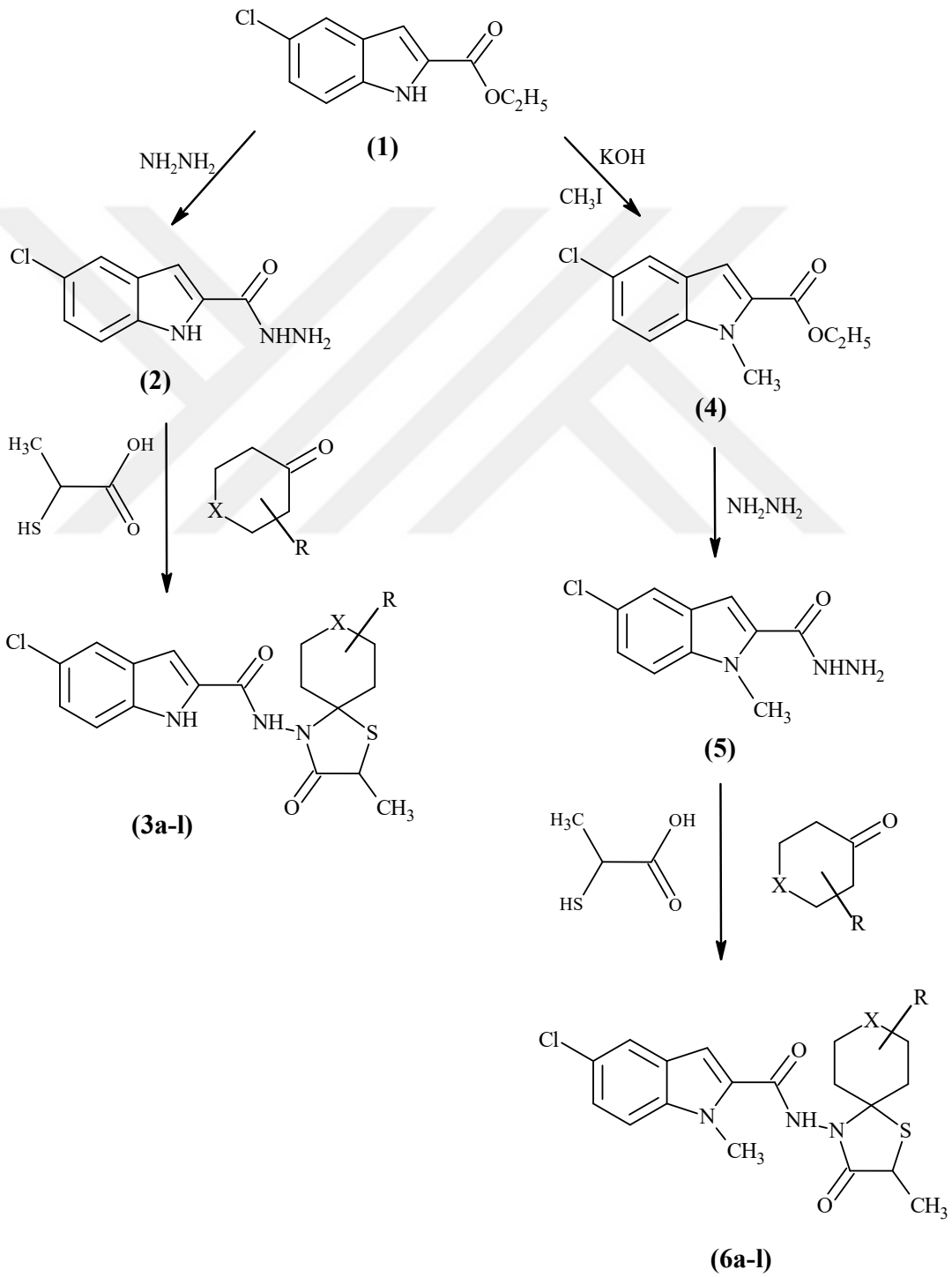
Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen bileşiklerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silikajel 60 F_{254} ile kaplanmış plaklarda farklı çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Kullanılan Çözücü Sistemleri: S_1: Etil asetat:Heksan (7:3), S_2: Etil asetat:Heksan (3:7), S_3: Etil asetat:Heksan (1:9)

Lekelerin belirlenmesi: Bileşiklere ait lekeler UV ışık (254 nm) altında incelendiğinde mor renkli olarak gözlenmiştir.

3.3. Sentez Çalışmaları

3.3.1. Genel Sentez Şeması



3.3.2. 5-Kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (2)

0,01 mol etil 5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat (**1**), 20 ml etanol içerisinde çözündürülür. Çözeltiye 8 ml hidrazin hidrat ($H_2NNH_2.H_2O$) ilave edilir ve geri çeviren soğutucu altında su banyosunda (80-90°C) 6 saat ısıtılır. Çöken ürün süzülür, etanolle yıkanır ve ham olarak kullanılır.

3.3.3. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamidler (3a-3l)

0,0025 mol 5-kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazidin (**2**) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 0,0025/0,003 mol keton türevi ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit (tiyolaktik asit) ilave edilir. Reaksiyon karışımı mantolu balon ısıtıcıda Dean-Stark su tuzağı kullanılarak, geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Reaksiyonun sonlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra çözücü alçak basınçta yoğunlaştırılır ve asit fazlası $NaHCO_3$ çözeltisi ile nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşıncaya kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve uygun çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.

3.3.4. Etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (4)

0,01 mol etil 5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat (**1**) ve 0,05 mol KOH, 20 ml DMSO içerisinde oda ısısında 5 dakika karıştırılır. Reaksiyon kabına 0,02 mol iyodometan ilave edilir ve karışım oda ısısında karıştırılmaya devam edilir. Reaksiyonun sonlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon ortamına su ilave edilir ve çöken ürün süzülür. Çökme gerçekleşmezse dietil eter veya etil asetat ile karışım ekstre edilir. Çözücü uçurulur, katı ürün ayrılır ve ham olarak kullanılır.

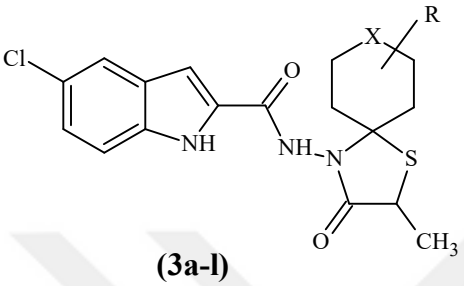
3.3.5. 5-Kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid (5)

0,01 mol etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (**4**), 20 ml etanol içerisinde çözündürülür. Çözeltiye 8 ml hidrazin hidrat ($H_2NNH_2.H_2O$) ilave edilir ve geri çeviren soğutucu altında su banyosunda (80-90°C) 6 saat ısıtılır. Çöken ürün süzülür, etanolle yıkanır ve ham olarak kullanılır.

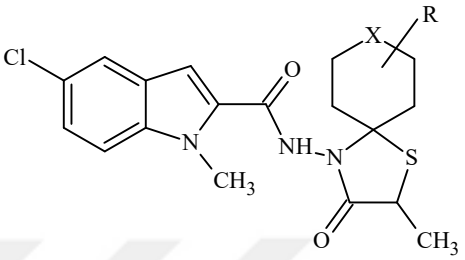
3.3.6. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamidler (6a-6l)

0,0025 mol 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazidin (**5**) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 0,0025/0,003 mol keton türevi ve 2,5 ml 2-

merkaptopropiyonik asit ilave edilir. Reaksiyon karışımı mantolu balon ısıtıcıda Dean-Stark su tuzağı kullanılarak, geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Reaksiyonun sonlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra çözücü alçak basınçta yoğunlaştırılır ve asit fazlası $NaHCO_3$ çözeltisi ile nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşıncaya kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve uygun çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır.



(3a-l)



(6a-l)

Tablo 3-1: Tez Kapsamında Sentezlenen Bileşikler

Bileşik	**X**	**R**	**Bileşik**	**X**	**R**
3a	CH_2	H	**6a**	CH_2	H
3b	CH_2	8-CH_3	**6b**	CH_2	8-CH_3
3c	CH_2	8-C_2H_5	**6c**	CH_2	8-C_2H_5
3d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	**6d**	CH_2	8-$C(CH_3)_3$
3e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	**6e**	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$
3f	CH_2	7-CH_3	**6f**	CH_2	7-CH_3
3g	CH_2	8-C_3H_7	**6g**	CH_2	8-C_3H_7
3h	CH_2	8-C_6H_5	**6h**	CH_2	8-C_6H_5
3i	CH_2	8-C_6H_4 (4-OH)	**6i**	CH_2	8-C_6H_4 (4-OH)
3j	CH_2	8-CF_3	**6j**	CH_2	8-CF_3
3k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	**6k**	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$
3l	S	H	**6l**	S	H

3.4. Antiviral Etki Araştırma Yöntemleri

Tez kapsamında sentezlenmiş yirmi dört yeni bileşiğin seçilmiş RNA ve DNA virüslerine karşı antiviral etkileri, Rega Katolik Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü laboratuvarlarında yapılan testlerle değerlendirilmiştir.

Antiviral aktivite çalışmaları kapsamında kullanılan hücre kültürleri ve test edilen virüs suşları şunlardır:

HEL 299 hücre kültüründe: HCoV (-229E ve -OC43) ve HSV-1;

MDCK hücre kültüründe: Influenza A/H1N1, Influenza A/H3N2 ve Influenza B;

Hep2 hücre kültüründe: RSV A Long;

VeroE6 hücre kültüründe: Yellow Fever Virüs 17D, Zika Virüs mr766, Sindbis Ar-339 ve Semiki Forest Original virüsleri.

3a-3d bileşikleri için ise **A549/ACE2/TMPRSS2 hücre kültüründeki** SARS-CoV-2 virüs.

Antiviral aktivite çalışmaları kapsamında, %50 sitotoksik konsantrasyon (CC_{50}), minimum sitotoksik konsantrasyon (MCC) ve %50 etkili konsantrasyon (EC_{50}) parametreleri değerlendirilmiştir. CC_{50} değerleri, hücre canlılığının %50 oranında azaldığı konsantrasyonu ifade etmekte olup, kolorimetrik temelli 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2H-tetrazolyum (MTS) testi aracılığıyla belirlenmiştir. Mikroskobik incelemeler sonucunda, hücrelerin morfolojik yapısında gözlemlenebilir bozulmaya neden olan en düşük bileşik konsantrasyonu MCC olarak tanımlanmaktadır. EC_{50} değeri ise, virüs replikasyonunun %50 oranında inhibisyonunu sağlayan bileşik konsantrasyonu olup bu değer, sitopatik etkinin (CPE) mikroskobik olarak değerlendirilmesi ya da formazan bazlı MTS testi ile hücre canlılığının ölçülmesi yoluyla belirlenir.

Uygulanan deney protokolü şu şekilde özetlenebilir: Hücre kültürleri 96 kuyucuklu plaklara tohumlanmış ve uygun sıcaklık koşullarında inkübasyona bırakılmıştır. Ardından test bileşikleri, farklı derişimlerde hazırlanarak virüsle birlikte hücre ortamına eklenmiştir. Virüs ile enfekte hücrelerde EC_{50} ve MCC değerleri mikroskobik değerlendirme yoluyla saptanmış, elde edilen sonuçlar MTS testiyle doğrulanmıştır. Spektrofotometrik ölçümler kullanılarak EC_{50} ve CC_{50} değerlerinin hesaplamaları gerçekleştirilmiştir (Vanderlinden ve ark. 2010).

3.5. Influenza Etki Mekanizması Araştırma Yöntemi

Tez kapsamında sentezlenen **3a-3d** bileşiklerine uygulanan Reporter (raporlayıcı) gen temelli, nicel bir hücre-hücre füzyon analizi polikaryon çalışması, influenza virüsü hemaglutinini (HA) aracılığıyla indüklenen füzyonu, lüsiferaz aktivitesi üzerinden kantitatif olarak ölçmeye olanak tanımaktadır. Deneysel yöntem şu şekildedir:

•Gün 0: HeLa hedef hücreleri, HA ve Gal4 DNA-bağlayıcı bölgesi ile HSV-1 kaynaklı VP16 transaktivasyon domeninin füzyonundan oluşan Gal4-VP16 ekspresyonunu sağlayan plazmid ile transfekte edilmiştir. Aynı zamanda, HeLa üst hücreleri Gal5-lüsiferaz raporlayıcı plazmidi ile transfekte edilmiştir. Bu sistemde Gal5 promotörü, sadece Gal4-VP16 transaktivasyon kompleksi ile aktive edilebilmekte ve lüsiferaz geninin ekspresyonuna neden olmaktadır.

•Gün 1: Üst hücreler kültür ortamından toplanarak hedef hücrelerin üzerine eklenmiştir. Böylece iki hücre popülasyonunun temas etmesi sağlanmıştır.

•Gün 2: Hücre yüzeyine eksprese edilen HA'nın aktivasyonu için hücreler 15 dakika boyunca tripsin ile muamele edilmiştir. Bunu takiben, hücreler 5–15 dakika süreyle pH ~5 civarında asidik tampon içerisinde inkübe edilmiştir. Bu düşük pH koşulları, HA proteinini aktive ederek hedef ve üst hücreler arasında füzyonu indüklemiş; bunun sonucunda Gal4-VP16 proteini çekirdeğe taşınmış ve lüsiferaz geninin transkripsiyonunu başlatmıştır. Füzyonun ardından geçen 5 saatlik sürenin sonunda, hücrelerden elde edilen lüsiferaz aktivitesi lüminometre yardımıyla ölçülerek füzyon düzeyi kantitatif olarak değerlendirilmiştir.

Füzyon inhibitör etkinliği test edilmek istenen bileşikler, asidik inkübasyon aşamasında farklı derişimlerde hücrelere uygulanarak, bileşiklerin füzyon üzerindeki etkisi ölçülebilmektedir.

Bu yöntem, klasik mikroskopik polikaryon sayımı yöntemine kıyasla hem daha az emek gerektirmekte hem de kantitatif ve daha nesnel sonuçlar sağlamaktadır. Ayrıca, yüksek verimli taramalara da olanak tanıdığı için ilaç keşfi çalışmalarında da kullanılmaya uygundur (Vanderlinden ve ark. 2010; Cihan-Üstündağ ve ark. 2020).

4. BULGULAR

4.1. Sentezlenen Maddelere Ait Spektral Bulgular

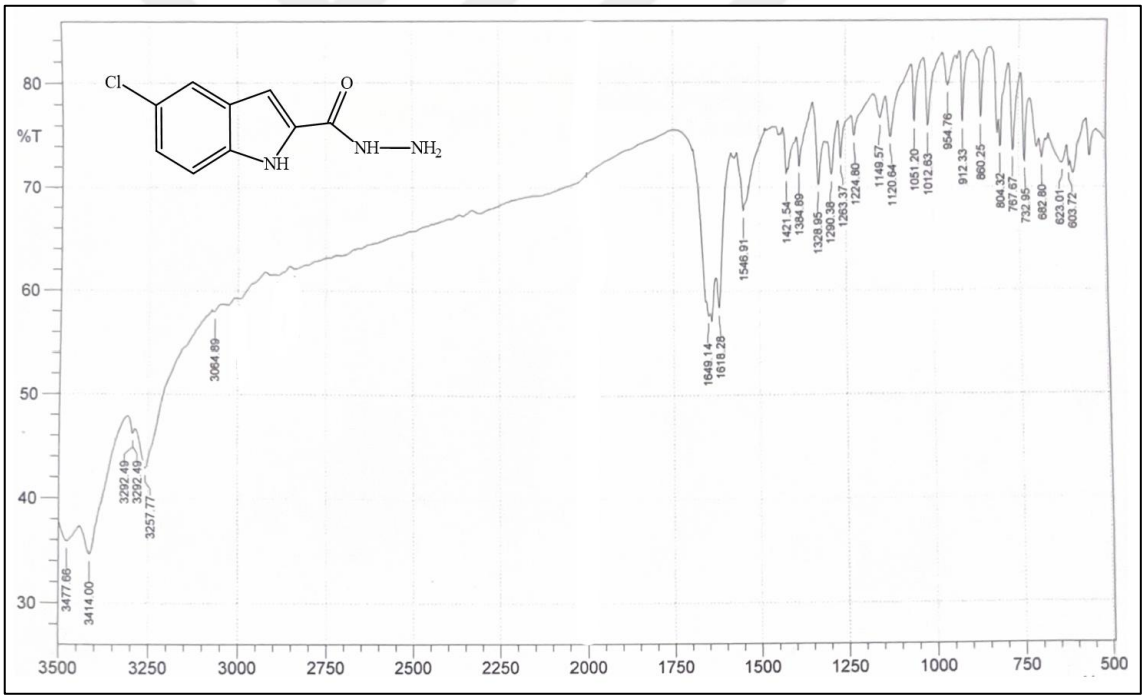
4.1.1. 5-Kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (2)

Bileşik **1**'in (2,23 g, 0,01 mol) 20 ml etanol içerisinde, 8 ml hidrazin hidrat ($H_2NNH_2.H_2O$) ile geri çeviren soğutucu altında su banyosunda (80-90°C) 6 saat ısıtılması sonucu elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden yıkanarak, beyaz renkli katı olarak elde edildi (1,38 g, %66). CAS Numarası: 20948-67-8

Erime Derecesi (°C): 271-273; Referans:270 (Sinnur ve ark. 1986)

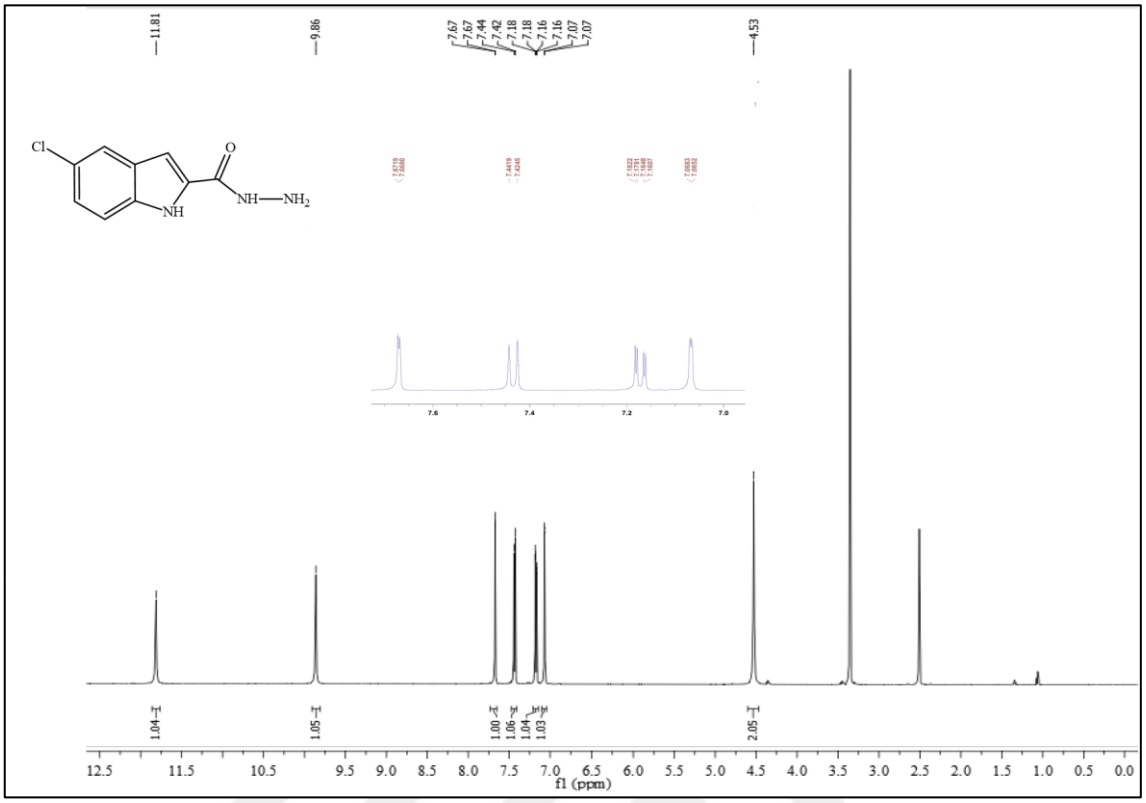
İTK Sistem (S_1): 1-Rf: 0,93 **2**-Rf: 0,18

FT-IR (KBr/cm^{-1}): 3478, 3414, 3292, 3258 (N-H g.b.); 3065 (Ar.C-H g.b.); 1649 (C=O g.b); 1618, 1546 (C=C g.b., N-H e.b.); 1422, 1385 (C-N g.b.).



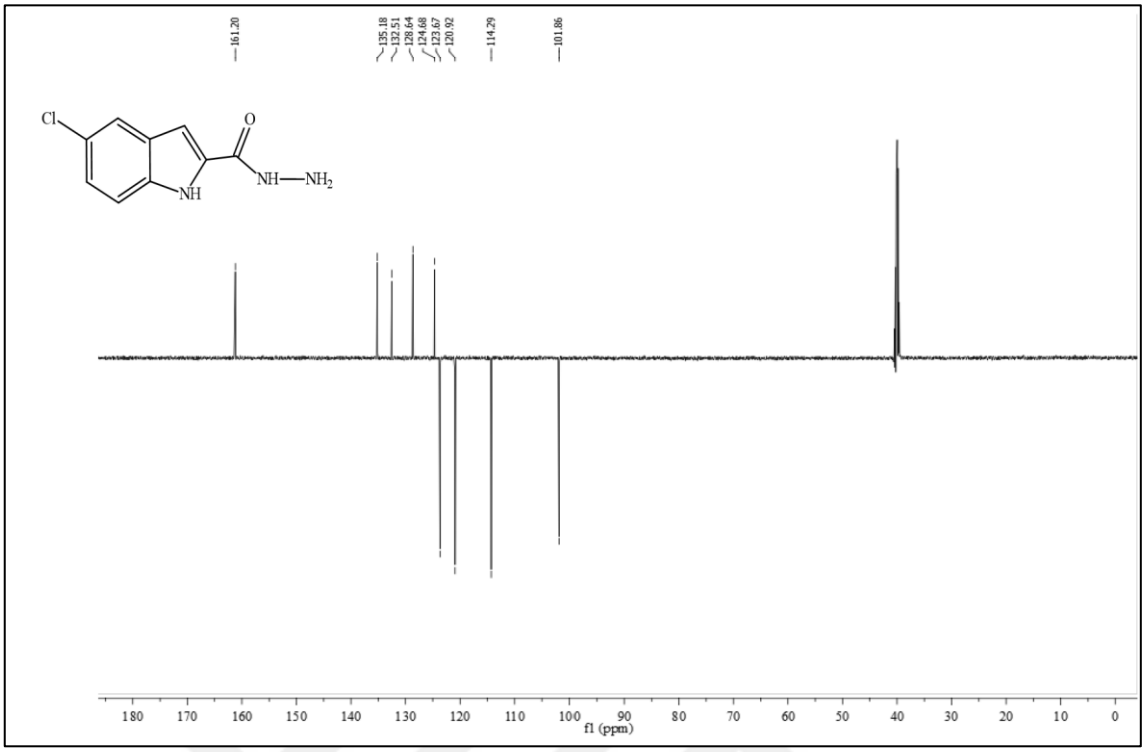
Şekil 4-1: Bileşik 2'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4,53 (s, 2H, NH_2); 7,07 (1H, d, *J*=1,6 Hz, H_3-ind); 7,17 (1H, dd, *J*=8,7; 2,1 Hz, H_6-ind.); 7,43 (1H, d, *J*=8,7 Hz, H_7-ind.); 7,67 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, H_4-ind.); 9,86 (s, 1H, NH); 11,81 (s, 1H, NH-ind.).



Şekil 4-2: Bileşik 2'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 101,86 (C_3-ind.); 114,29 (C_7-ind.); 120,92 (C_4-ind.); 123,67 (C_6-ind.) 124,68 (C_5-ind.); 128,64 (C_{3a}-ind.); 132,51 (C_2-indol); 135,18 (C_{7a}-ind.); 161,20 (CO-NH).



Şekil 4-3: Bileşik 2'nin ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6)

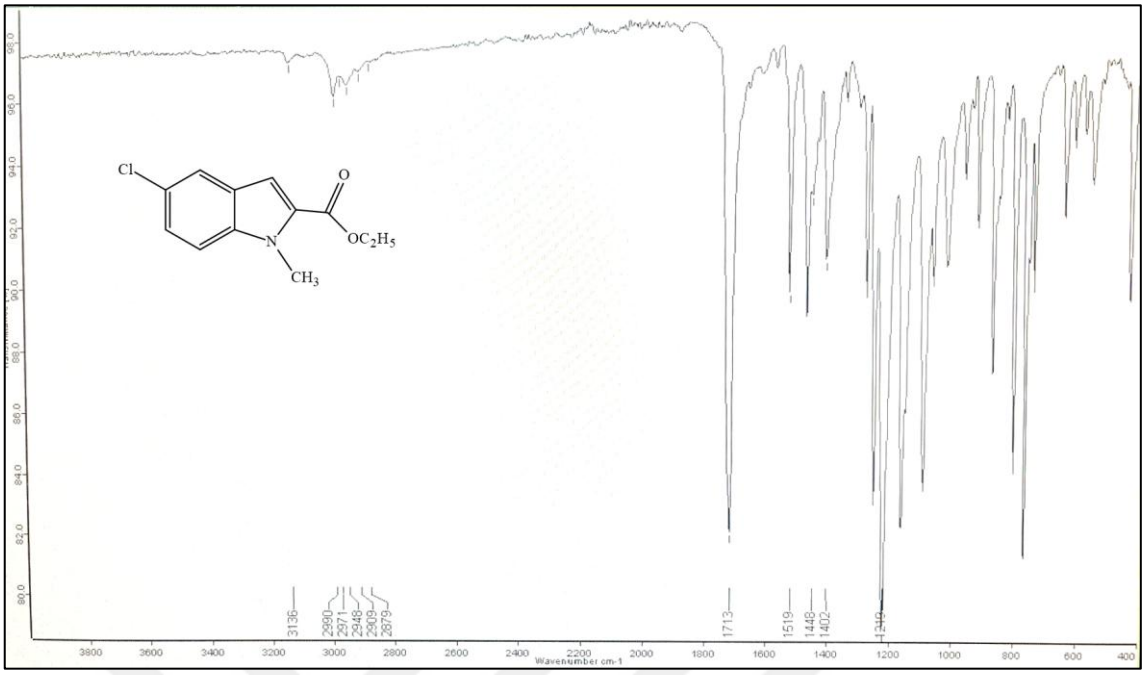
4.1.2. Etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (4)

Bileşik **1** (2,23 g, 0,01 mol) ve KOH (2,8 g, 0,05 mol) 20 ml DMSO içerisinde oda ısısında 5 dakika karıştırıldı. Reaksiyon kabına iyodometan (1,24 ml, 0,02 mol) ilave edilip karışım oda ısısında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun sonlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon ortamına su ilave edildi ve çöken ürün süzüldü. Beyaz renkli katı bileşik **4** elde edildi (1,87 g, %79). CAS Numarası: 59908-53-1

Erime Derecesi (°C): 77-78; Referans 79-81 (Zaitseva ve ark. 2023)

İTK Sistem (S_3): 1-Rf: 0,52 **4-**Rf: 0,77

FT-IR (ATR/cm^{-1}) vmaks (cm^{-1}) : 3136 (Ar. C-H g.b.); 2990, 2971, 2948, 2909 (Al. C-H g.b.); 1713 (ester C=O g.b.); 1519, 1448, 1402, 1356 (C=C g.b, Al. C-H e.b).



Şekil 4-4: Bileşik 4'ün FT-IR Spektrumu

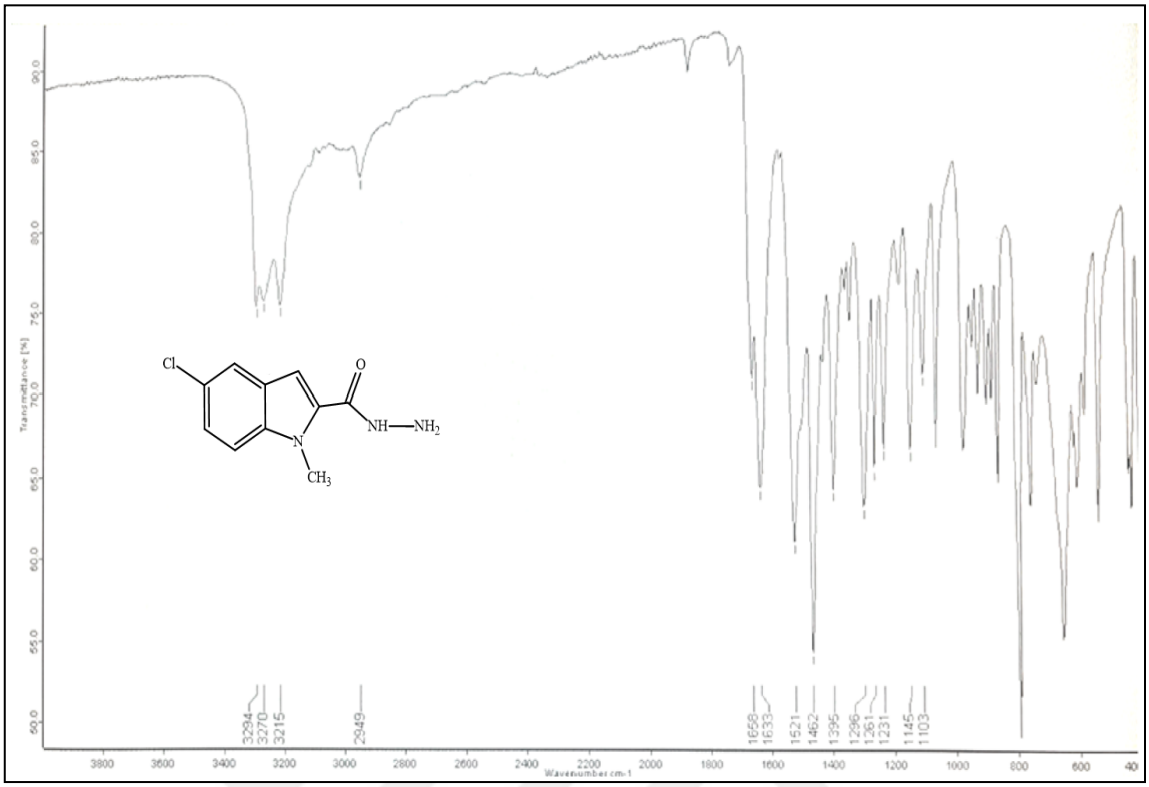
4.1.3. 5-Kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid (5)

Bileşik **4**'ün (2,37 g, 0,01 mol) 20 ml etanol içerisinde 8 ml hidrazin hidrat ($H_2NNH_2.H_2O$) ile geri çeviren soğutucu altında su banyosunda (80-90°C) 6 saat ısıtılması sonucu elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden yıkandı. Bileşik **5** beyaz renkli katı olarak elde edildi (1,35 g, %60). CAS Numarası: 162081-27-8

Erime Derecesi (°C): 199-200

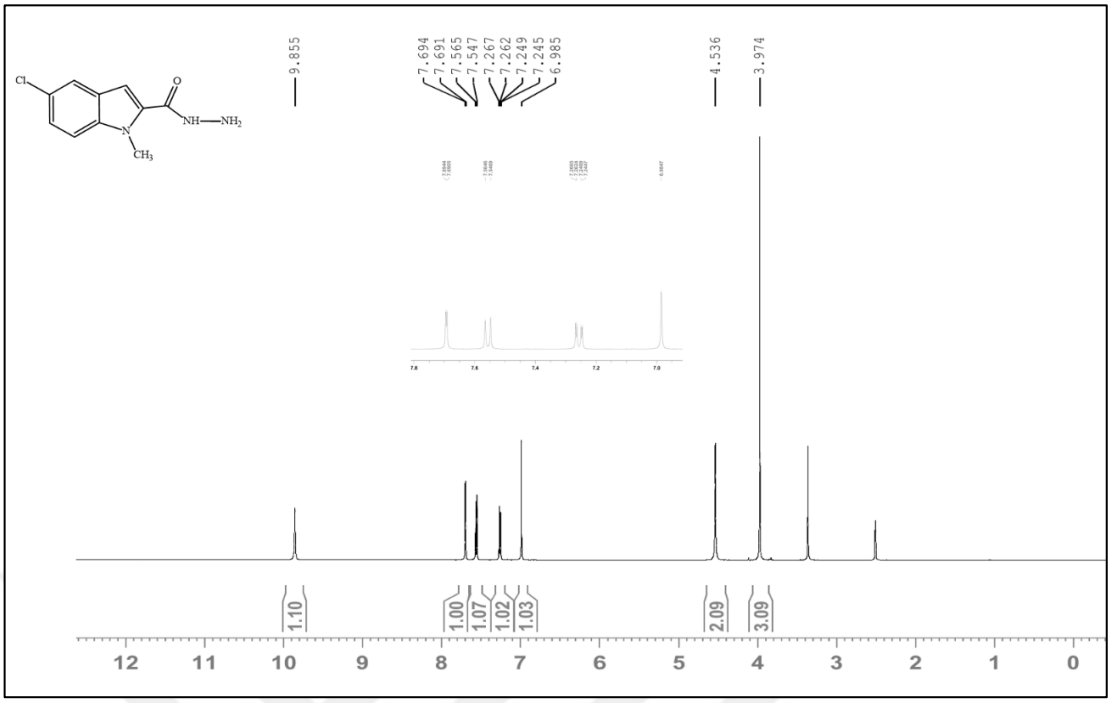
İTK Sistem (S_1): 4-Rf: 0,95 **5**-Rf: 0,25

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3294, 3270, 3215 (N-H g.b.); 3099 (Ar. C-H g.b.); 2949 (Al.C-H g.b.-asim.); 1658 (C=O g.b); 1633, 1521 (C=C g.b., N-H e.b.); 1462, 1395 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



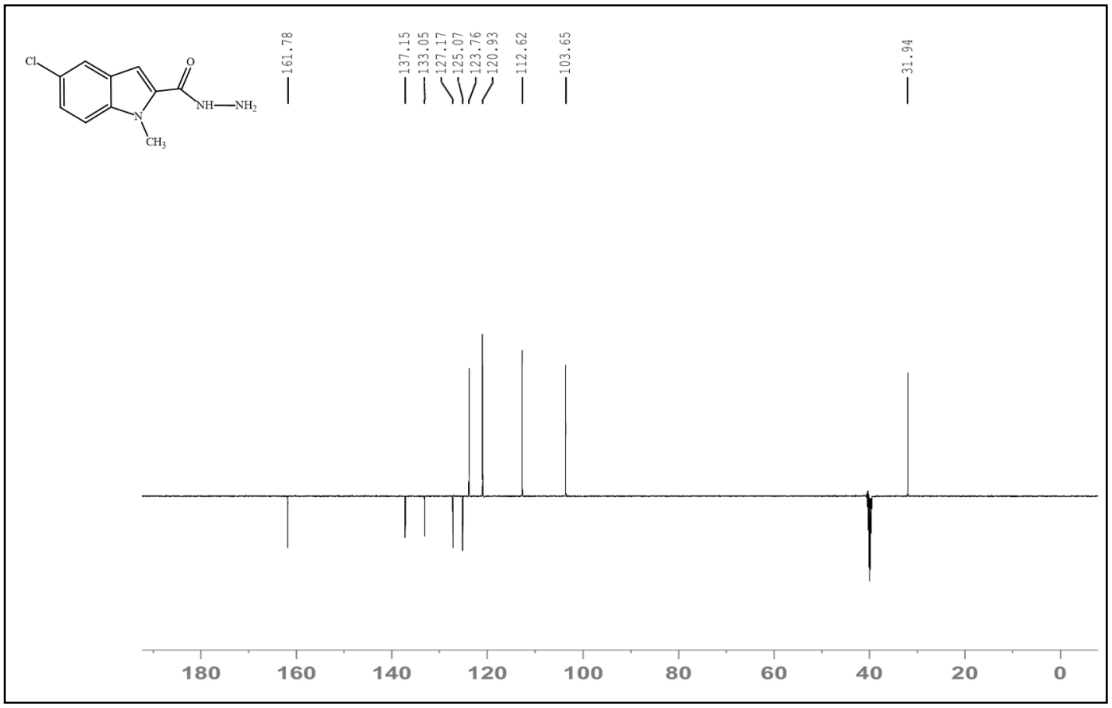
Şekil 4-5: Bileşik 5'in FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d_6*) δ (ppm): 3,97 (s, 3H, N-CH_3); 4,54 (s, 2H, NH_2); 6,98 (1H, s, H_3-indol); 7,26 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz, H_6-indol); 7,56 (1H, d, *J*=8,9 Hz, H_7-indol); 7,69 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, H_4-indol); 9,86 (s, 1H, NH).



Şekil 4-6: Bileşik 5'in ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 31,94 (N-CH_3); 103,65 (C_3-ind.); 112,62 (C_7-ind.); 120,93 (C_4-ind.); 123,76 (C_6-ind.); 125,07 (C_5-ind.); 127,17 (C_{3a}-ind.); 133,05 (C_2-ind.); 137,15 (C_{7a}-ind.); 161,78 (CO-NH).



Şekil 4-7: Bileşik 5'in ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.4. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3a)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, sikloheksanon (0,003 mol, 0,31 ml) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3a** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,50 g, %51).

Erime Derecesi (°C): 311-313

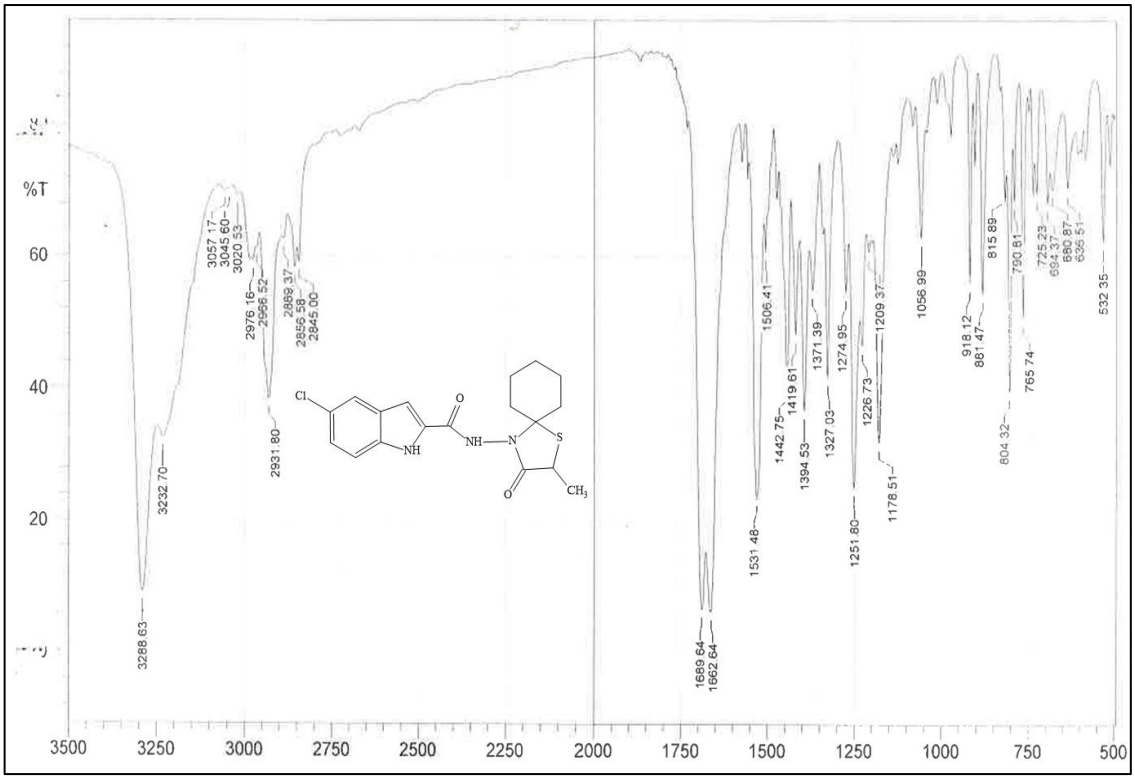
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3a**-Rf: 0,91

Elementel Analiz: $C_{18}H_{20}ClN_3O_2S$ (MA: 377,89 g/mol)

Hesaplanan C: 57,21; H: 5,33; N: 11,12

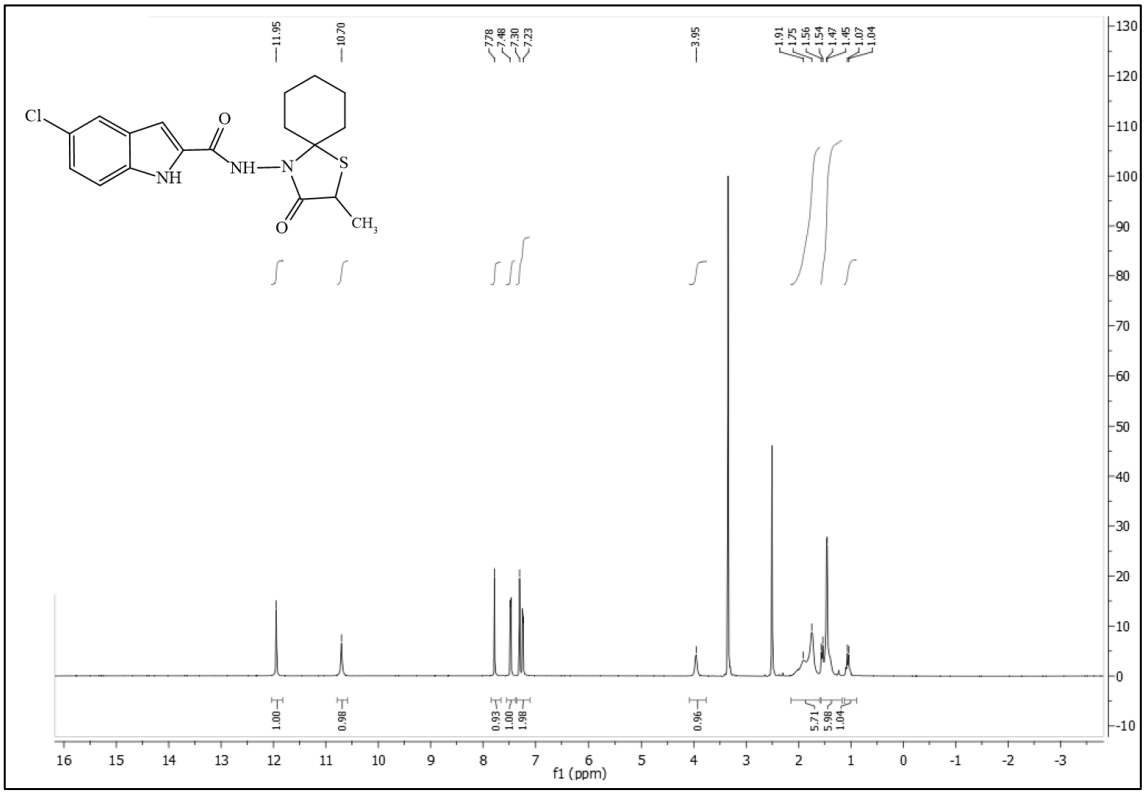
Bulunan C: 57,08; H: 5,39; N: 11,07

FT-IR (KBr/cm^{-1}): 3289, 3233 (N-H g.b.); 3057, 3046, 3021 (Ar. C-H g.b.); 2976, 2967, 2932, 2889, 2857, 2845 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1690 (laktam C=O g.b.); 1663 (amit C=O g.b.); 1531, 1506 (C=C g.b, N-H e.b); 1443, 1420, 1395, 1371 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).

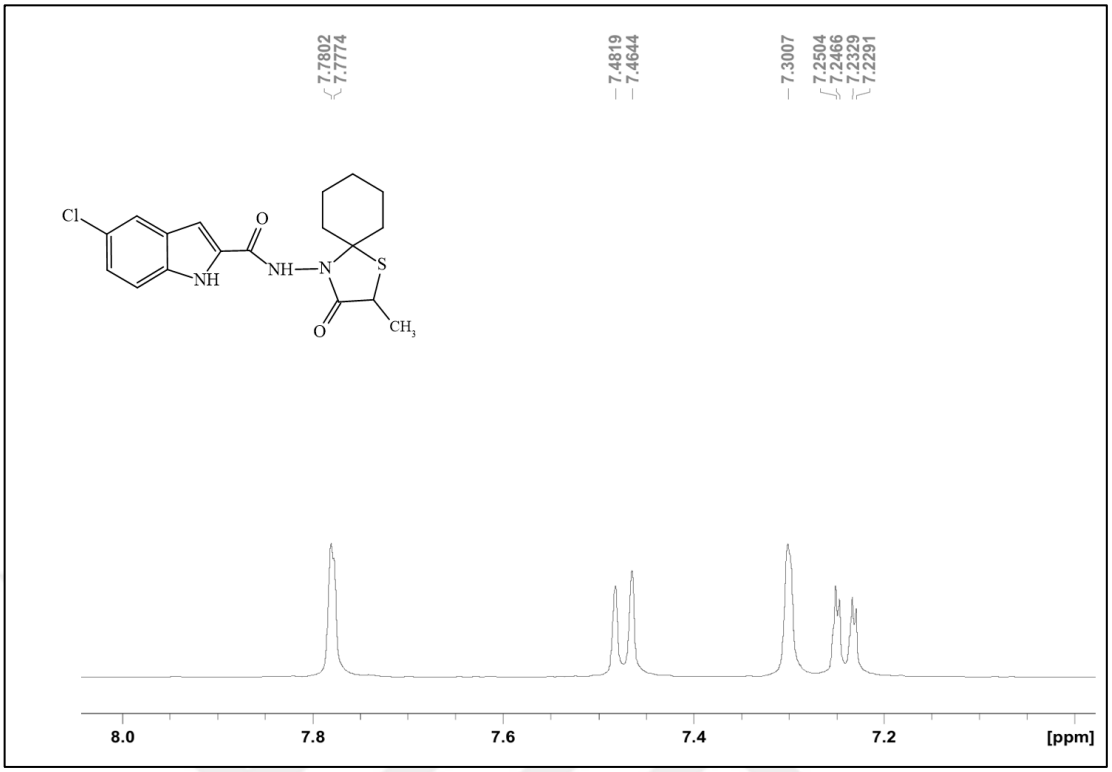


Şekil 4-8: Bileşik 3a'nın FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,06 (1H, q*, *J*=12,9 Hz, H_{8a}-sp); 1,43-1,56 (3H, m, CH_2-sp); 1,46 (3H, d, *J*=6,8 Hz, 2-CH_3-sp); 1,75-1,90 (6H, m, CH_2-sp); 3,95 (1H, s*, C_2-H-sp); 7,24 (1H, dd, , *J*=8,8;1,9 Hz, H_6-ind.); 7,30 (1H, s, H_3-ind.); 7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H_7-ind.); 7,78 (1H, d, *J*=1,4 Hz, H_4-ind.); 10,70 (1H, s, CONH); 11,95 (1H, s, NH-ind.).

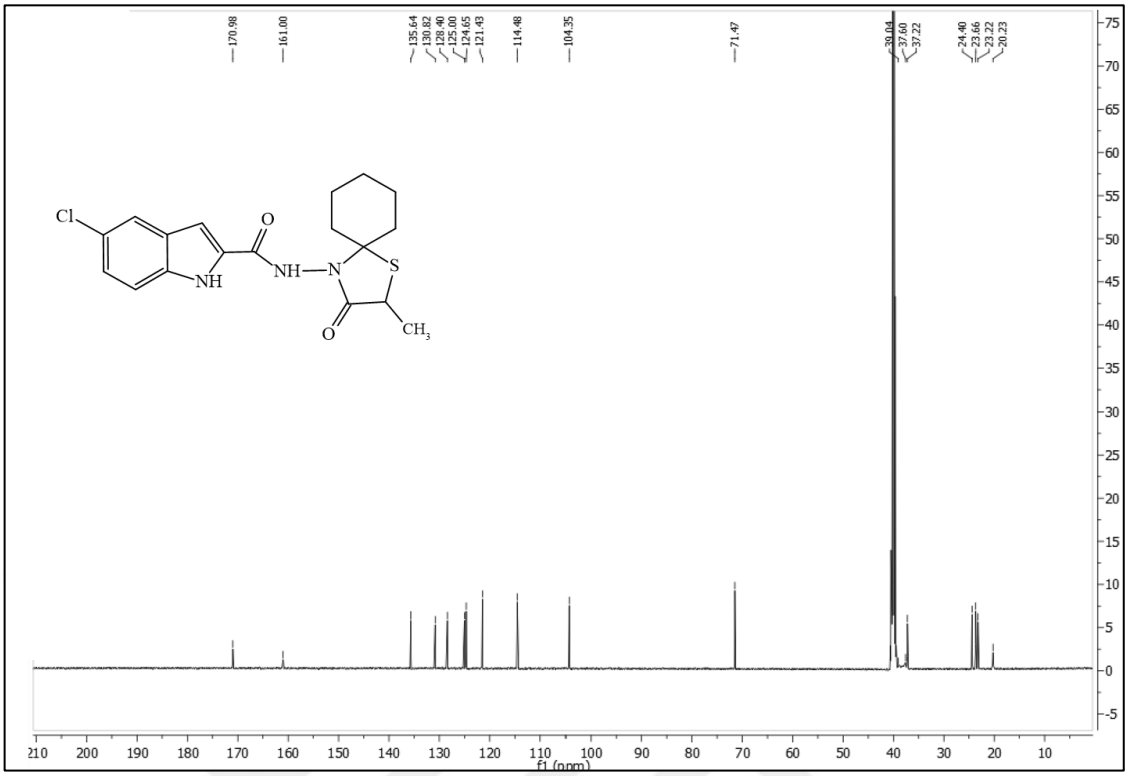


Şekil 4-9: Bileşik 3a'nın ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

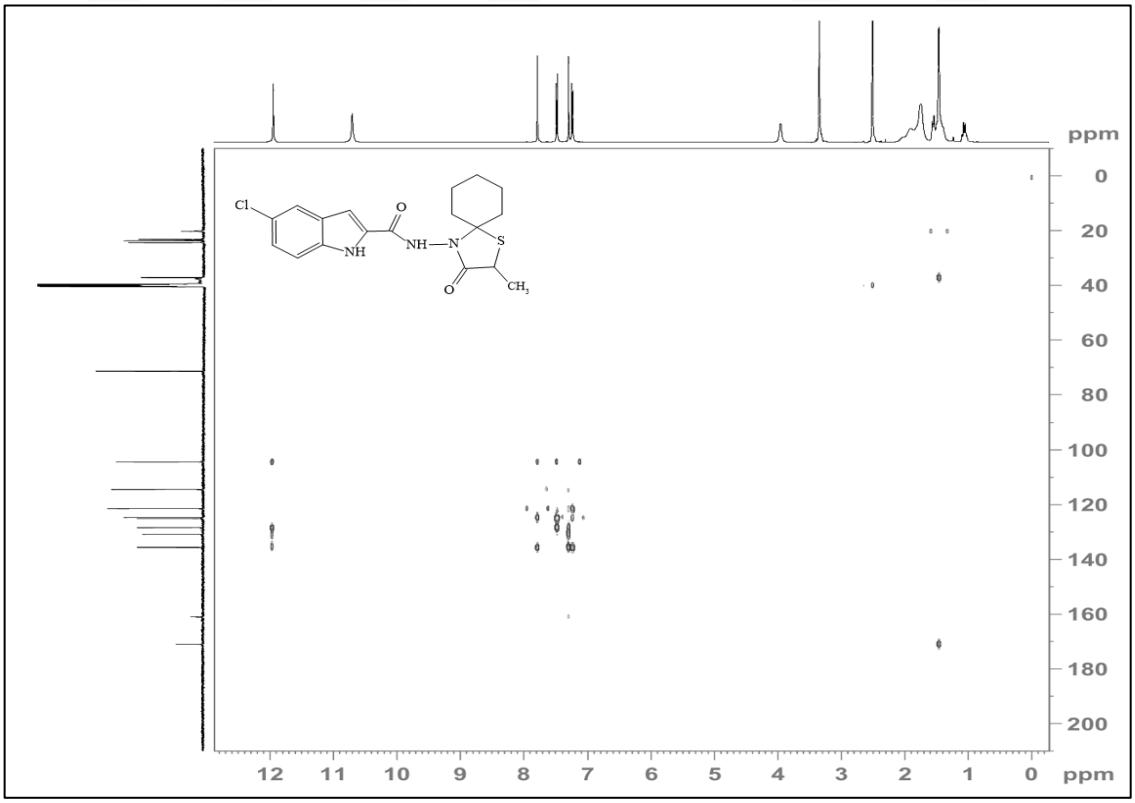


Şekil 4-10: Bileşik 3a'nın ^{1}H NMR Spektrumu (δ7-8 ppm)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 20,23 (2-CH_3-sp.); 23,22, 23,66, 24,40 ($C_{7,8,9}$-sp.); 37,22 (C_2-sp.); 37,60, 39,04 ($C_{6/10}$-sp); 71,47 (C_5-sp.); 104,35 (C_3-ind.); 114,48 (C_7-ind.); 121,43 (C_4-ind.); 124,65 (C_6-ind.); 125,00 (C_5-ind.); 128,40 (C_{3a}-ind.); 130,82 (C_2-ind.); 135,64 (C_{7a}-ind.); 161,00 (CO-NH); 170,98 (CO-sp.).

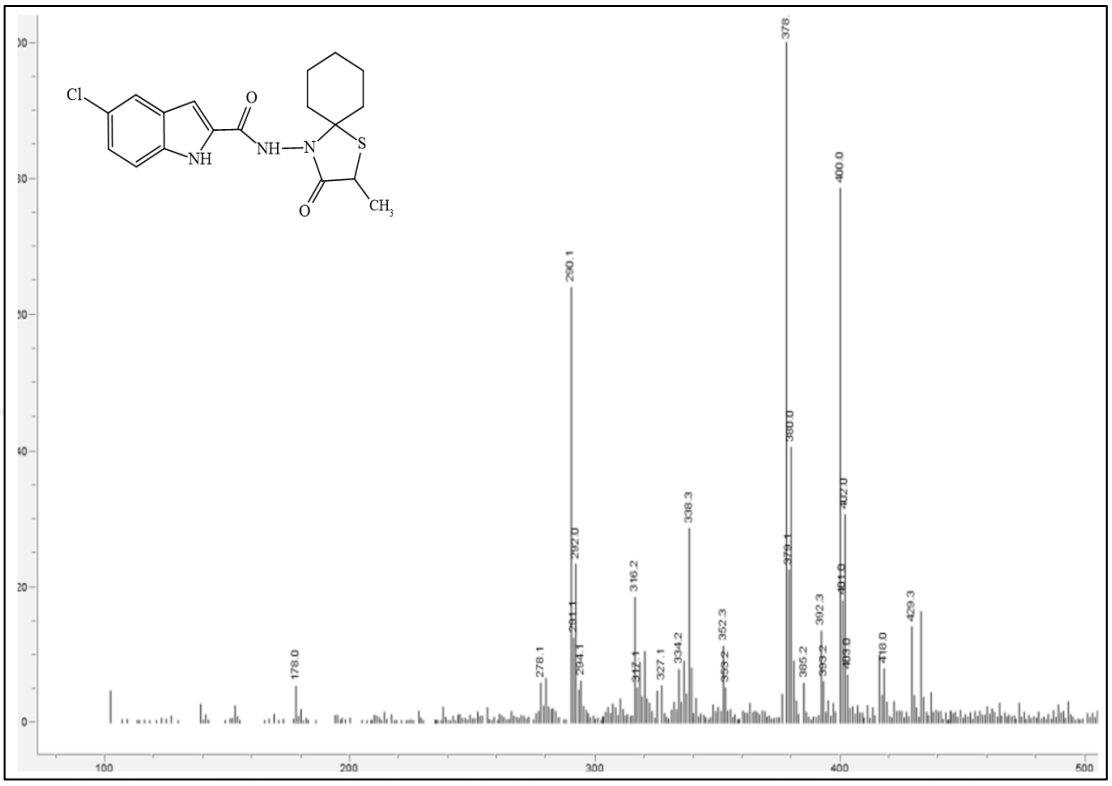


Şekil 4-11: Bileşik 3a'nın ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6)



Şekil 4-12: Bileşik 3a'nın HMBC-2D Spektrumu

(ESI+) LC-MS m/z (%) : 378,1 (Cl^{35}) ($[M+H]^+$,100); 380,0 (Cl^{37}) ($[M+H]^+$, 40); 400,0 ($[M+Na]^+$, 78).



Şekil 4-13: Bileşik 3a'nın ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.5. 5-Kloro-*N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3b)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-metilsikloheksanon (0,003 mol, 0,36 ml) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3b** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,60 g, %61).

Erime Derecesi (ºC): 285-286

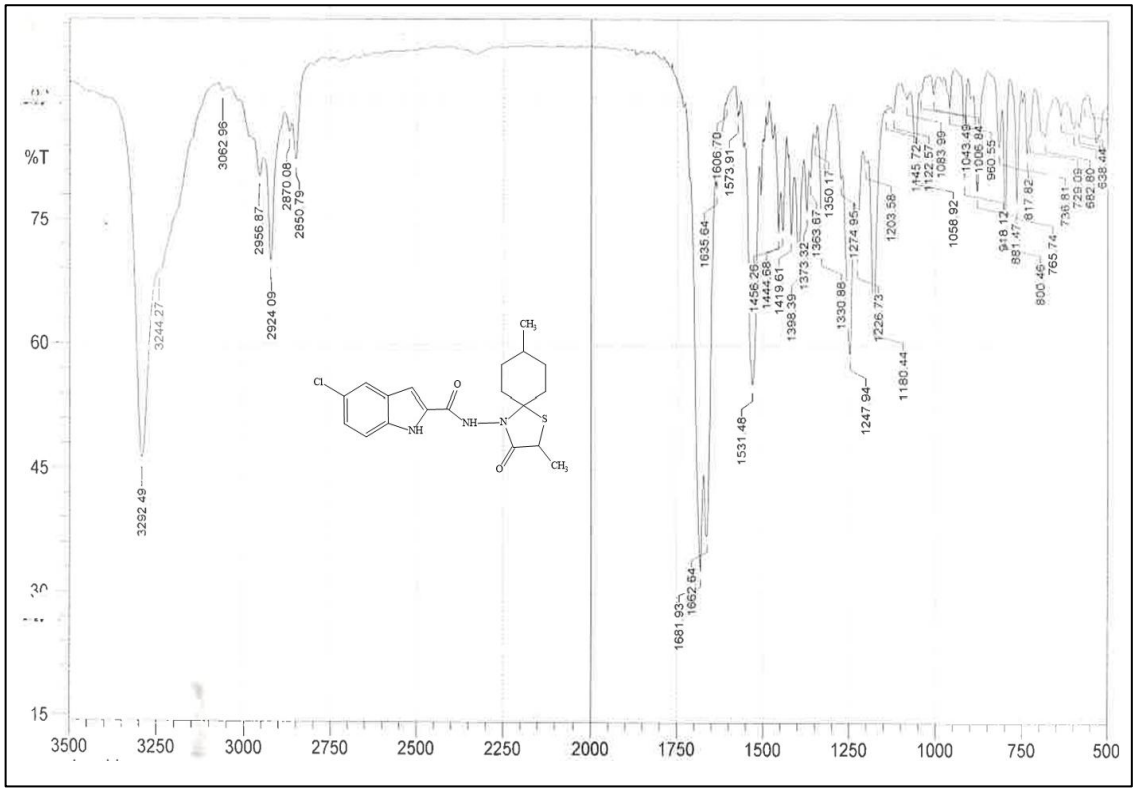
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3b**-Rf: 0,88

Elementel Analiz: $C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$ (MA: 391,91 g/mol)

Hesaplanan C: 58,23; H: 5,66; N: 10,72

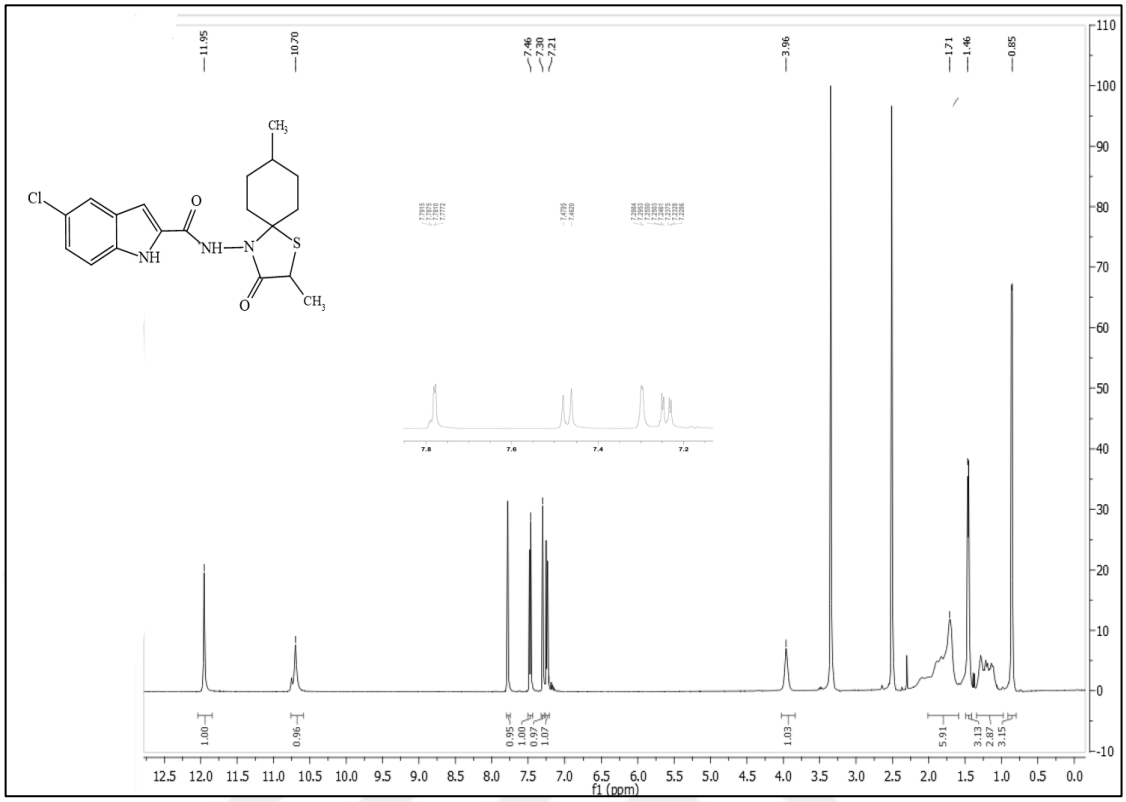
Bulunan C: 58,03; H: 5,81; N: 10,52

FT-IR (KBr/cm^{-1}): 3292, 3244 (N-H g.b.); 3063 (Ar. C-H g.b.); 2957, 2924, 2870, 2851 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1682 (laktam C=O g.b); 1663 (amid C=O g.b.); 1636, 1607, 1574, 1531 (C=C g.b, N-H e.b.); 1456, 1445, 1420, 1398, 1373 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



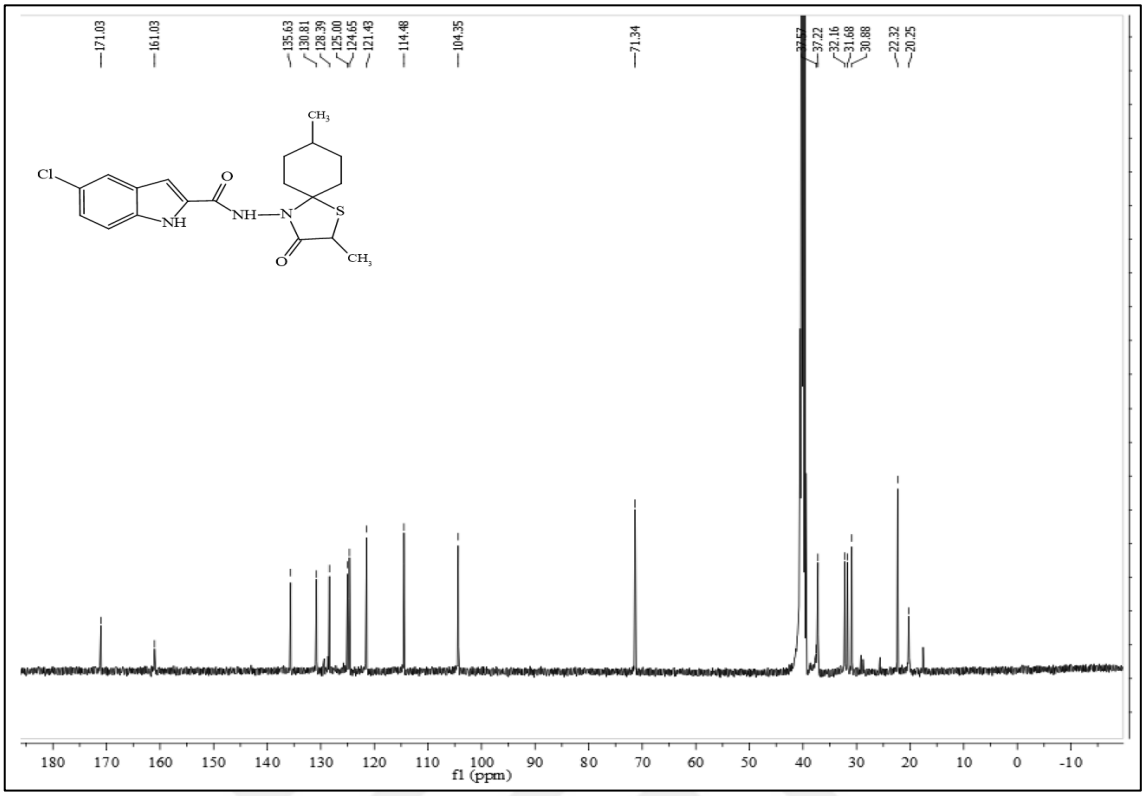
Şekil 4-14: Bileşik 3b'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0,86 (3H, d, *J*=6,3 Hz, 8-CH_3-sp); 1,11-1,30 (3H, m, CH/CH_2 sp); 1,46 (3H, d, *J*=6,7 Hz, 2-CH_3-sp); 1,61-2,15 (6H, m, CH/CH_2-sp.); 3,96 (1H, s*, C_2-H-sp.); 7,24 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,29 (1H, d, *J*=1,6 Hz, H_3-ind.); 7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H_7-ind.); 7,78 (1H, 2d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 10,70; 10,75 (1H, 2s, CONH); 11,95; 11,97 (1H, 2s, NH-ind.).



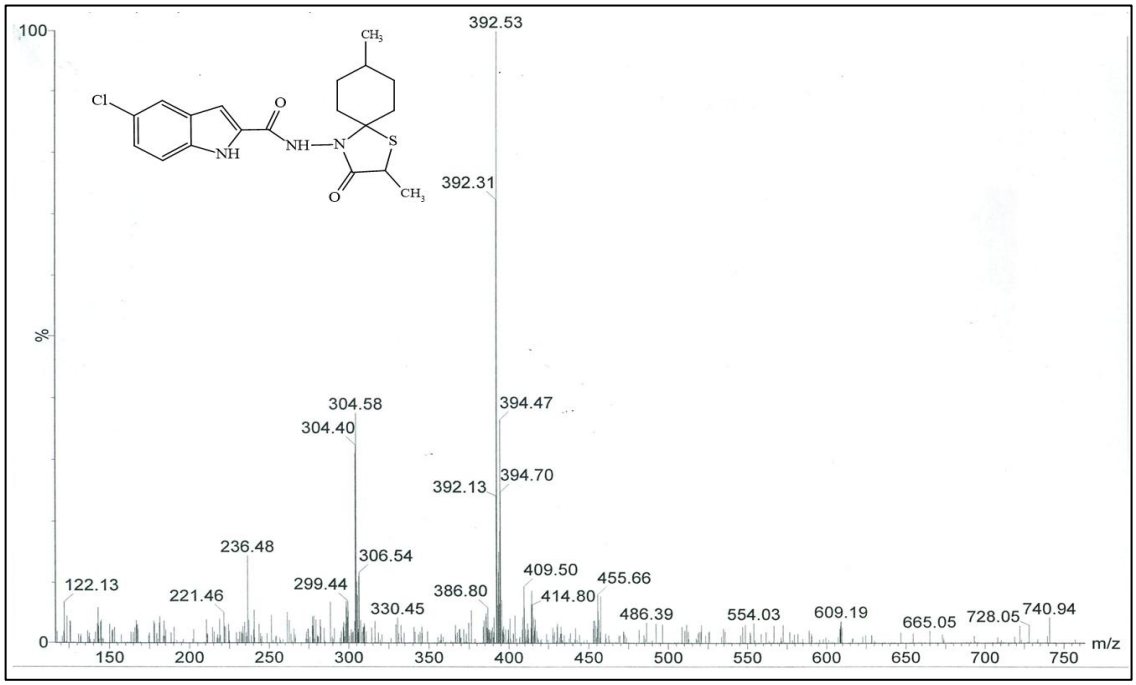
Şekil 4-15: Bileşik 3b'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 20,25 (2-CH_3-sp.); 22,32 (8-CH_3-sp.); 30,88, 31,68, 32,16 ($C_{7,8,9}$-sp.); 37,22 (C_2-sp.); 37,57 ($C_{6/10}$-sp.); 71,34 (C_5-sp.), 104,35 (C_3-ind.); 114,48 (C_7-ind.); 121,43 (C_4-ind.); 124,65 (C_6-ind.); 125,00 (C_5-ind.); 128,39 (C_{3a}-ind.); 130,81 (C_2-ind.); 135,63 (C_{7a}-ind.); 161,03 (CO-NH); 171,03 (CO-sp.).



Şekil 4-16: Bileşik 3b'nin ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6)

(ESI+) LC-MS m/z (%): 392,53 (Cl^{35}) ($[M+H]^+$,100); 394,47 (Cl^{37}) ($[M+H]^+$, 40); 304,58 ([M+H-88], 37).



Şekil 4-17: Bileşik 3b'nin ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.6. *N*-(8-Etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3c)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-etilsikloheksanon (0,003 mol, 0,37 ml) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3c** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,32 g, %32).

Erime Derecesi (°C): 279-281

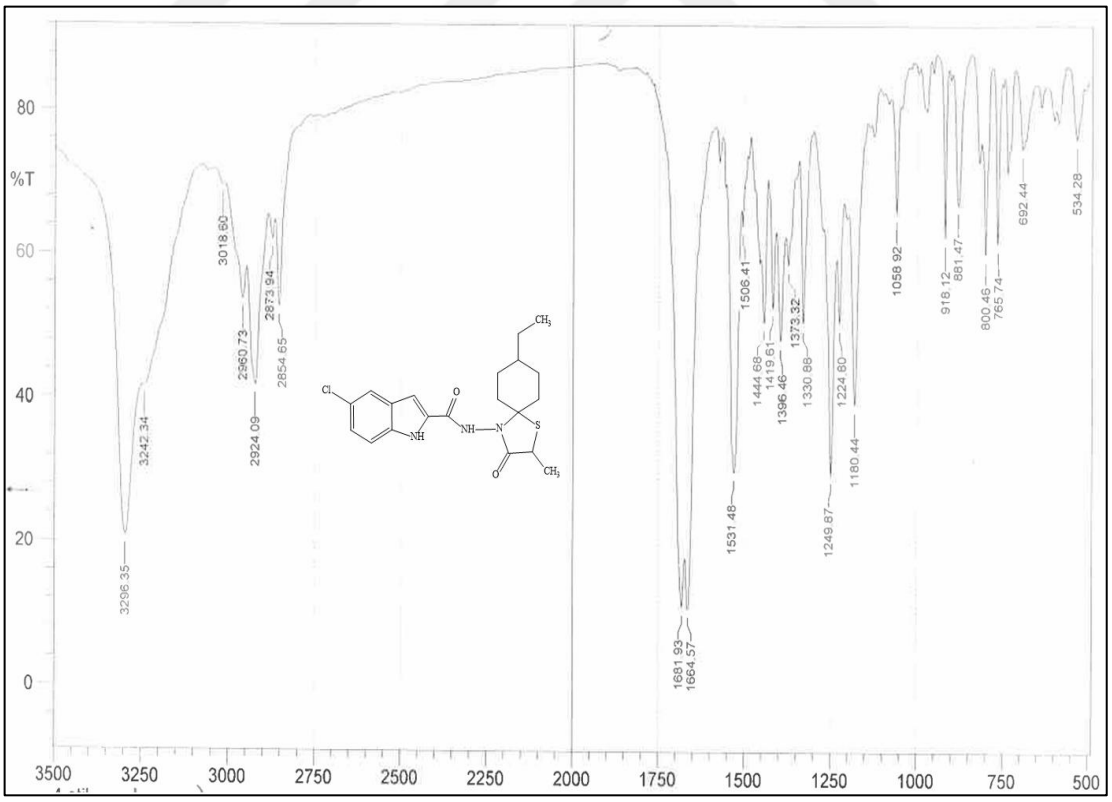
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3c**-Rf: 0,95

Elementel Analiz: $C_{20}H_{24}ClN_3O_2S$ (MA: 405,94 g/mol)

Hesaplanan C: 59,17; H: 5,96; N: 10,35

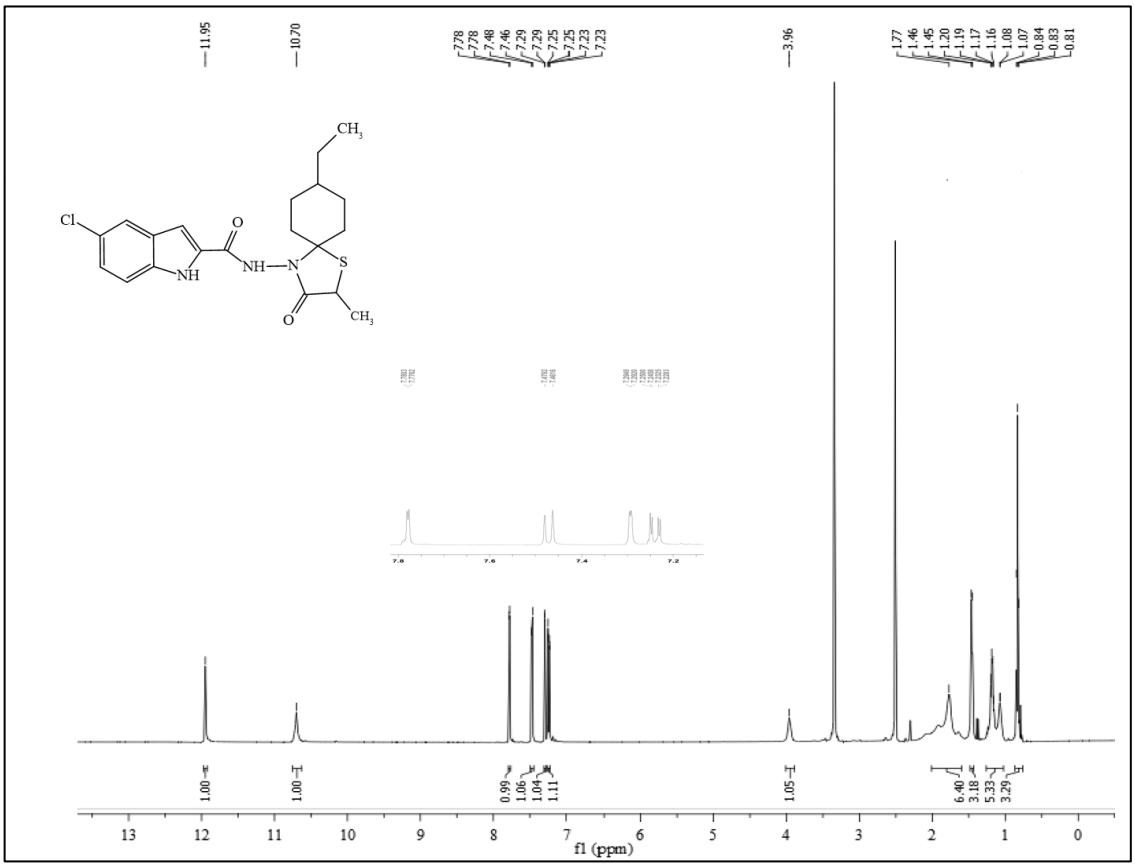
Bulunan C: 58,80; H: 6,16; N: 10,35

FT-IR (KBr/cm^{-1}): 3296, 3242 (N-H g.b.); 3019 (Ar. C-H g.b.); 2961, 2924, 2874, 2855 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1682 (laktam C=O g.b.); 1665 (amit C=O g.b); 1570, 1531, 1506 (C=C g.b, N-H e.b.); 1444, 1420, 1396, 1373 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



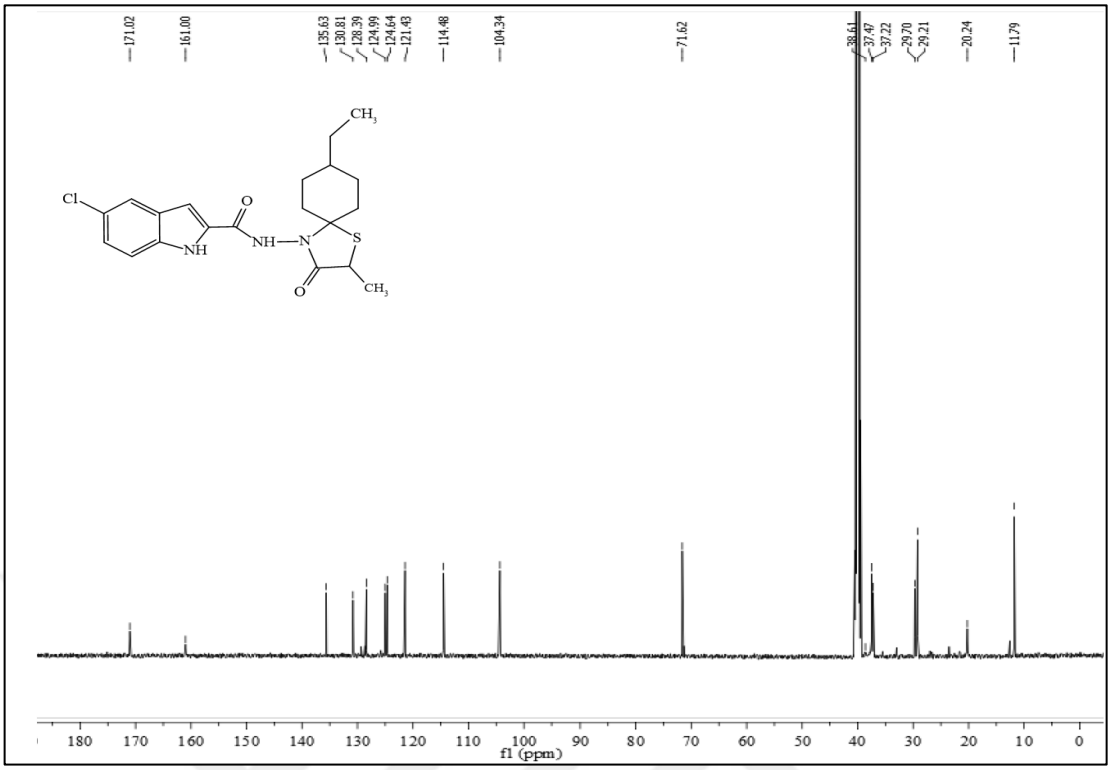
Şekil 4-18: Bileşik 3c'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 0,83 (3H, t, *J*=7,4 Hz, 8-$CH_2C\underline{H}_3$-sp.); 1,07-1,21 (5H, m, CH/CH_2-sp., 8-$C\underline{H}_2CH_3$-sp.); 1,46 (3H, d, *J*=6,8 Hz, 2-CH_3-sp.); 1,60-2,01 (6H, m, CH/CH_2-sp.); 3,96 (1H, s*, C_2-H-sp.); 7,23 (1H, dd, *J*=8.8;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,29 (1H, d, *J*=1,5 Hz, H_3-ind.); 7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H_7-ind.); 7,78 (1H, d, *J*=2,1 Hz, H_4-ind.); 10,70 (1H, s, CONH); 11,95 (1H, s, NH-ind.).



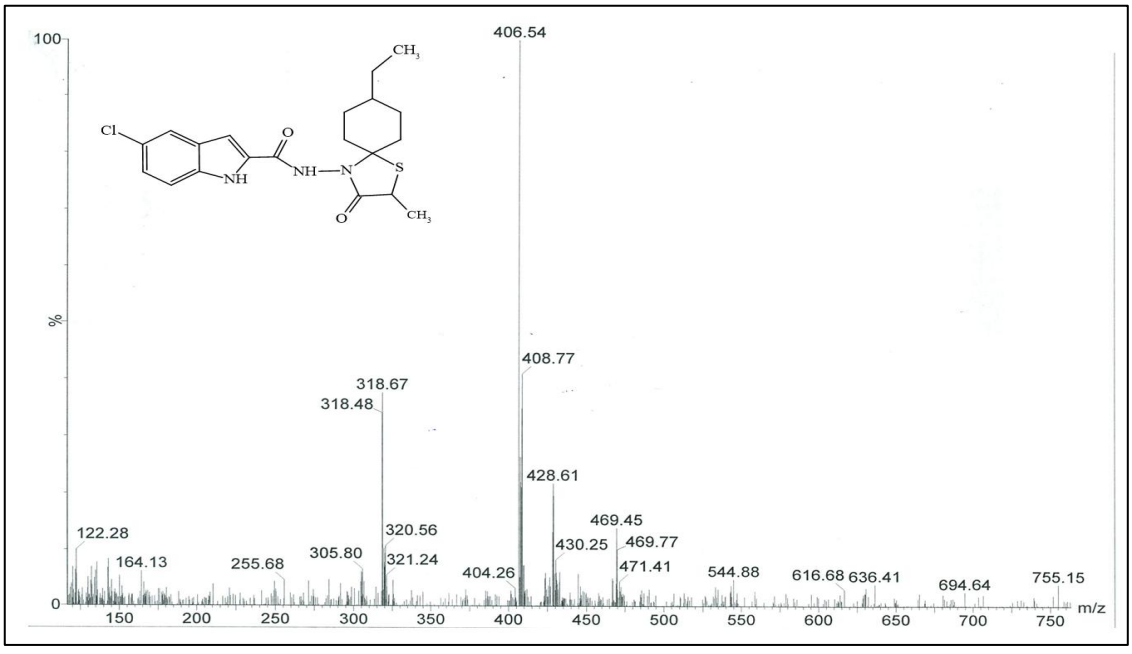
Şekil 4-19: Bileşik 3c'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d$_6$)

^{13}C NMR (DMSO-d$_6$/125 MHz) δ (ppm): 11,79 (8-$CH_2\underline{C}H_3$-sp.); 20,24 (2-CH_3-sp.); 29,21, 29,70 ($C_{7/9}$-sp., 8-$\underline{C}H_2CH_3$-sp.); 37,22 (C_2-sp.) 37,47, 38,61 (C_8-sp., $C_{6/10}$-sp.); 71,62 (C_5-sp.), 104,34 (C_3-ind.); 114,48 (C_7-ind.); 121,43 (C_4-ind.); 124,64 (C_6-ind.), 124,99 (C_5-ind.); 128,39 (C_{3a}-ind.); 130,81 (C_2-ind.); 135,63 (C_{7a}-ind.); 161,00 (CO-NH); 171,02 (CO-sp.).



Şekil 4-20: Bileşik 3c'nin ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d$_6$)

(ESI+) LC-MS m/z (%): 406,54 (Cl^{35}) ($[M+H]^+$,100); 408,77 (Cl^{37}) ($[M+H]^+$, 40); 428,61 ($[M+Na]^+$, 21); 318,67 ($[M+H-88]^+$, 37).



Şekil 4-21: Bileşik 3c'nin ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.7. *N*-(8-*ter*-Butil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3d)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-*ter*-bütilsikloheksanon (0,39 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3d** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,82 g, %76).

Erime Derecesi (°C): 333-334

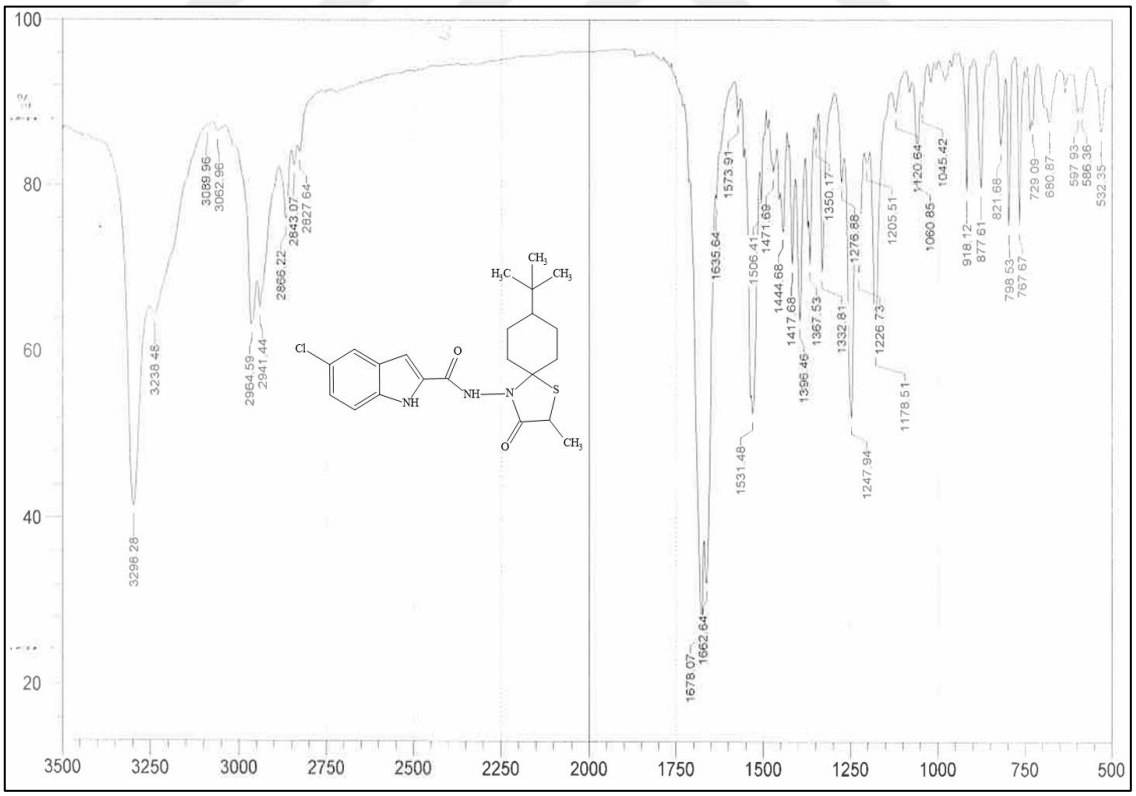
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3d**-Rf: 0,91

Elementel Analiz: $C_{22}H_{28}ClN_3O_2S$ (MA: 433,99 g/mol)

Hesaplanan C: 60,88; H: 6,50; N: 9,68

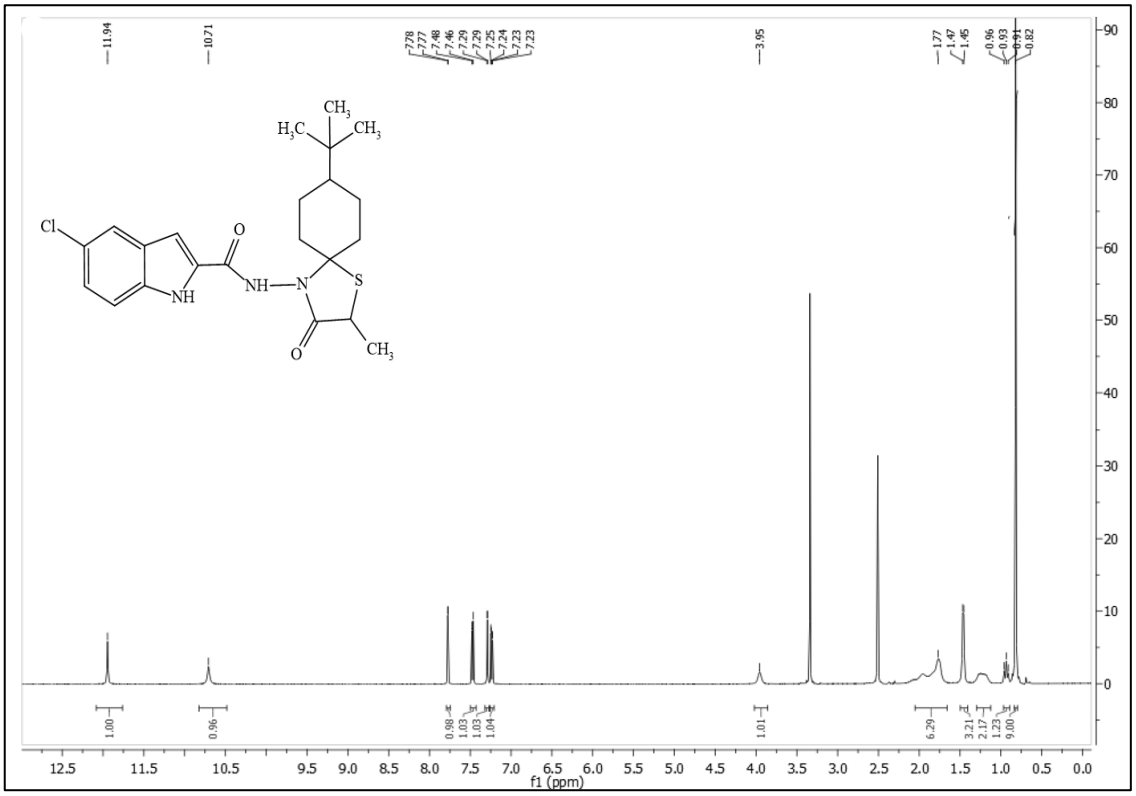
Bulunan C: 60,73; H: 6,75; N: 9,68

FT-IR (KBr /cm^{-1}): 3296, 3238 (N-H g.b.); 3090, 3063 (Ar. C-H g.b.); 2965, 2941, 2866, 2843, 2828 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1678 (laktam C=O g.b.); 1663 (amit C=O g.b.); 1635, 1574, 1531, 1506 (C=C g.b, N-H e.b.); 1471, 1445, 1417, 1396, 1368 (Al. C-H e.b. -asim. ve sim., C-N g.b.).



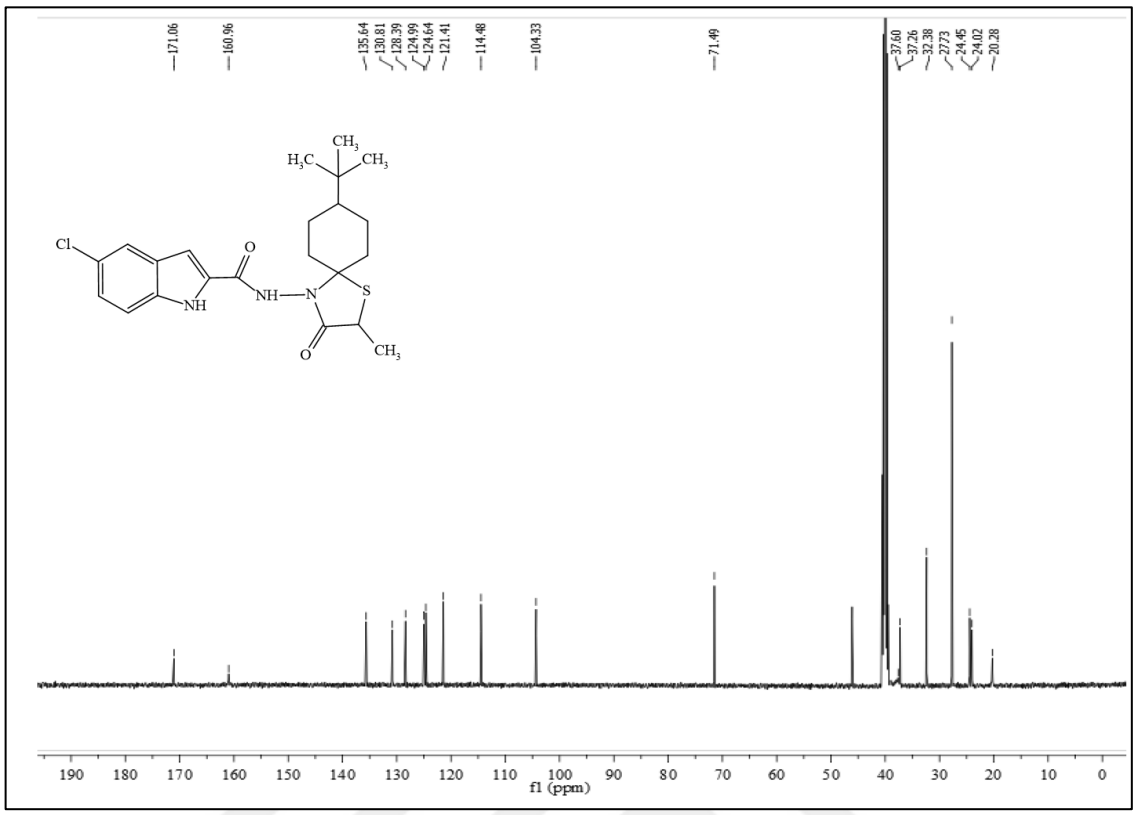
Şekil 4-22: Bileşik 3d'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 0,81 (9H, s, 8-C(CH$_3$)$_3$-sp.); 0,94 (1H, t, *J*=12,1 Hz, H$_{8a}$-sp.); 1,18-1,27 (2H, m, CH$_2$-sp.); 1,46 (3H, d, *J*=6,8 Hz, 2-CH$_3$-sp.); 1,65-2,10 (6H, m, CH$_2$-sp.); 3,95 (1H, s*, C$_2$-H-sp.); 7,23 (1H, dd, *J*=8,8; 2,1 Hz, H$_6$-ind.); 7,29 (1H, d, *J*=1,3 Hz, H$_3$-ind.); 7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H$_7$-ind.); 7,77 (1H, d, *J*=2,0 Hz, H$_4$-ind.); 10,71 (1H, s, CONH); 11,94 (1H, s, NH-ind.).



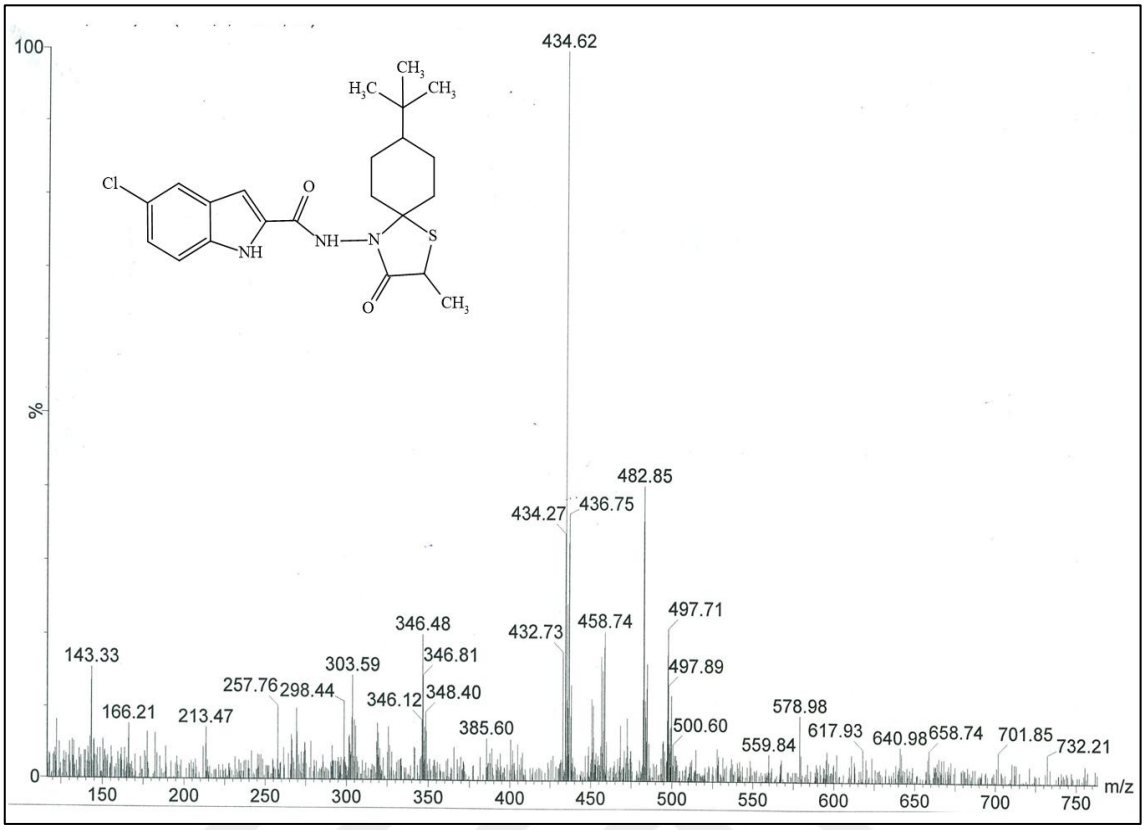
Şekil 4-23: Bileşik 3d'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d$_6$*)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d$_6$*) δ (ppm): 20,28 (2-CH$_3$-sp.); 24,02, 24,45 (C$_{7/9}$-sp.); 27,73 (8-C(CH$_3$)$_3$-sp.); 32,38 (8-C(CH$_3$)$_3$-sp.); 37,26 (C$_2$-sp.); 37,60 (C$_{6/10}$-sp.); 46,09 (C$_8$-sp.); 71,49 (C$_5$-sp.), 104,33 (C$_3$-ind.); 114,48 (C$_7$-ind.); 121,41 (C$_4$-ind.); 124,64 (C$_6$-ind.), 124,99 (C$_5$-ind.); 128,39 (C$_{3a}$-ind.), 130,81 (C$_2$-ind.); 135,64 (C$_{7a}$-ind.); 160,96 (CONH); 171,06 (CO-sp.).



Şekil 4-24: Bileşik 3d'nin ^{13}C NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6)

(ESI+) LC-MS m/z (%) : 434,62 (Cl^{35}) ($[M+H]^+$,100); 436,75 (Cl^{37}) ($[M+H]^+$, 37); 458,74 ($[M+Na]^+$, 20); 346,48 ($[M+H-88]^+$, 20)



Şekil 4-25: Bileşik 3d'nin ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.8. 5-Kloro-*N*-(2,8,8-trimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3e)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4,4-dimetilsikloheksanon (0,32 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3e** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,80 g, %79).

Erime Derecesi (ºC): 297-298

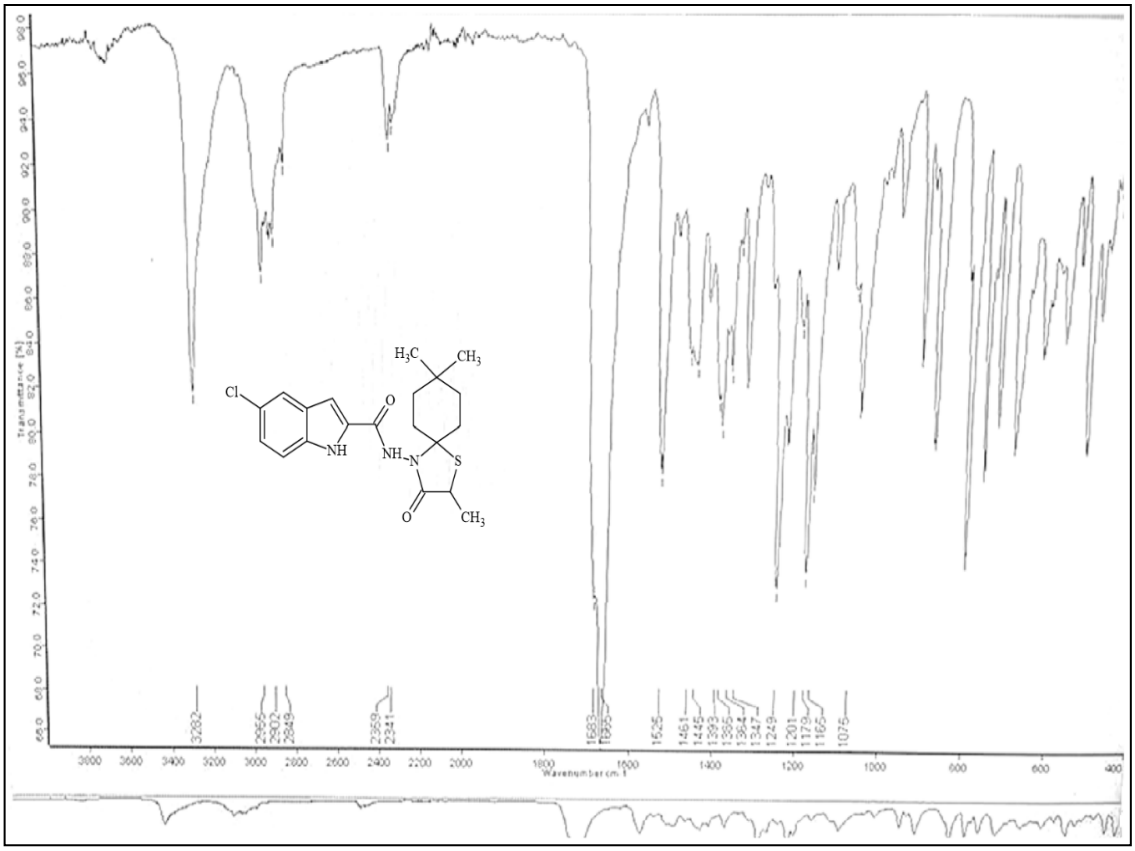
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3e**-Rf: 0,94

Elementel Analiz: $C_{20}H_{24}ClN_3O_2S$ (MA: 405,94 g/mol)

Hesaplanan C: 59,17; H: 5,96; N: 10,35

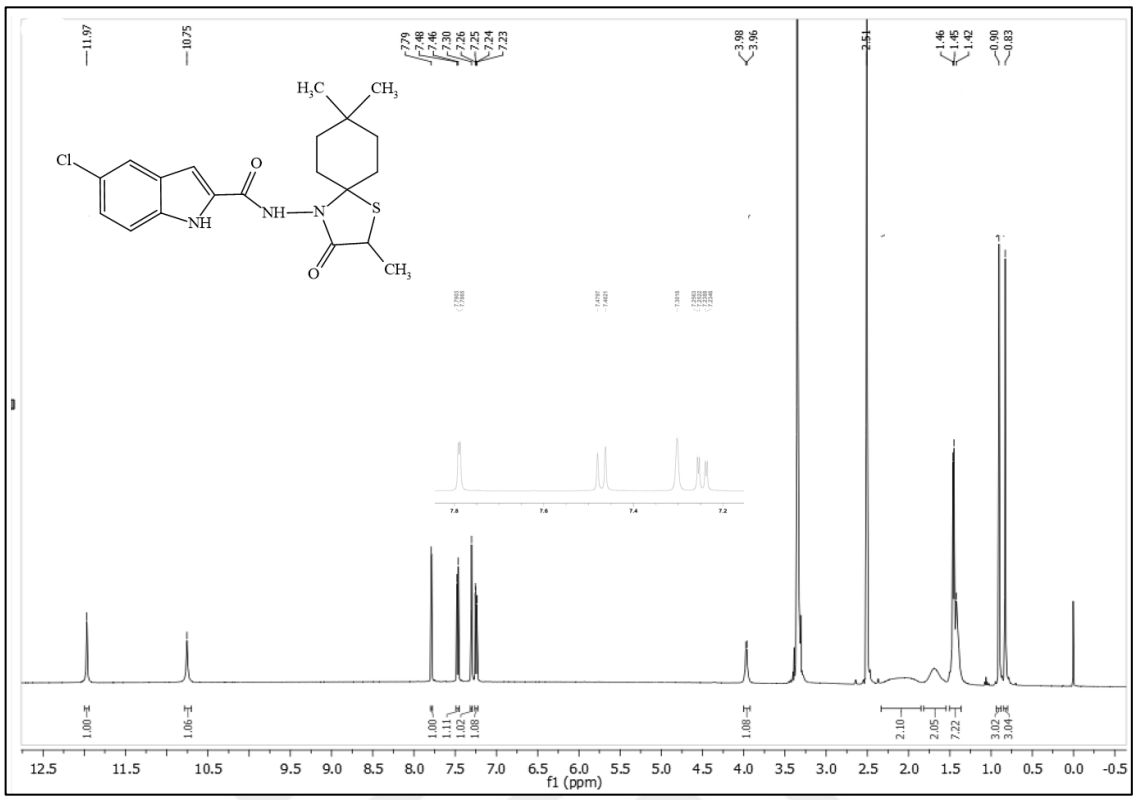
Bulunan C: 59,29; H: 5,49; N: 10,29

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3282 (N-H g.b.); 3058 (Ar. C-H g.b.); 2955, 2932, 2849 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1683 (laktam C=O g.b.); 1655 (amid C=O g.b.); 1525, 1501 (C=C g.b, N-H e.b.); 1461, 1393, 1385, 1364 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



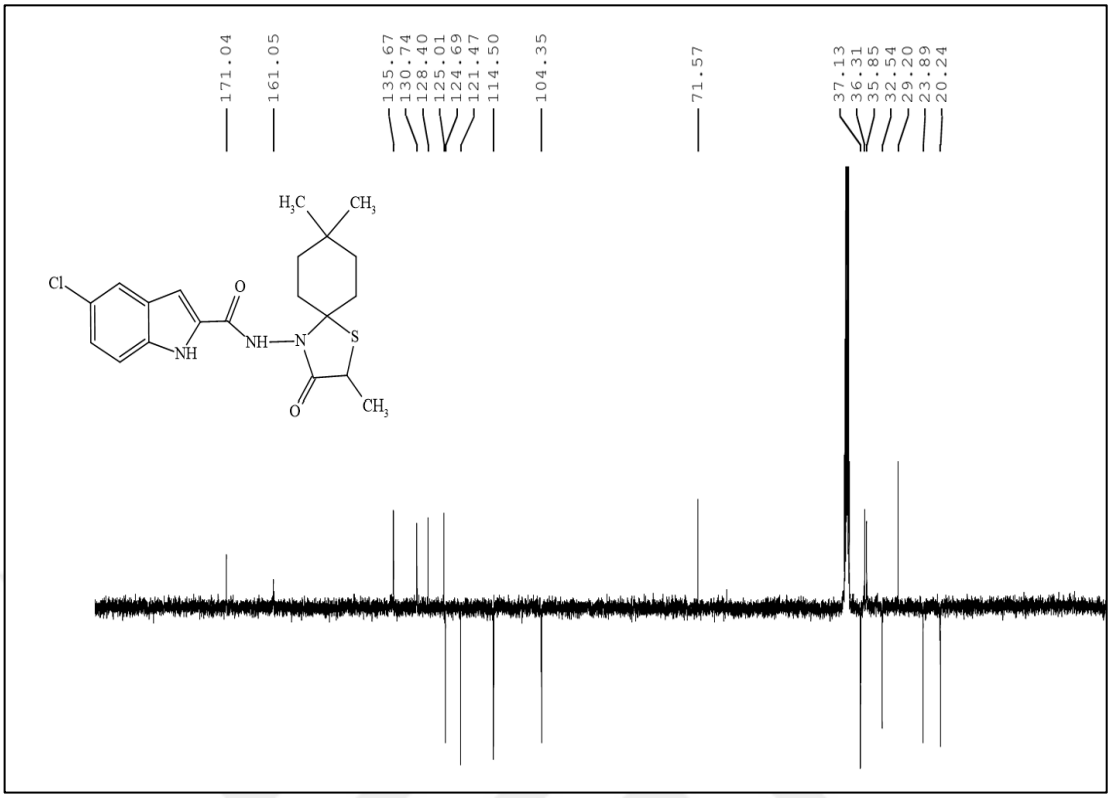
Şekil 4-26: Bileşik 3e'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 0,83, 0,90 (6H, 2s, 8,8-(CH_3)$_2$-sp); 1,34-1,50 (4H, m, CH_2-sp.); 1,46 (3H, d, *J*=7,0 Hz, 2-CH_3-sp.); 1,58-1,82 (2H, m, CH_2-sp.); 1,86-2,37 (2H, m, CH_2-sp.); 3,96 (1H, q, *J*=6,9 Hz, C_2-H-sp.); 7,24 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,30 (1H, s, H_3-ind.); 7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H_7-ind.); 7,79 (1H, d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 10,75 (1H, s, CONH); 11,97 (1H, s, NH-ind.).



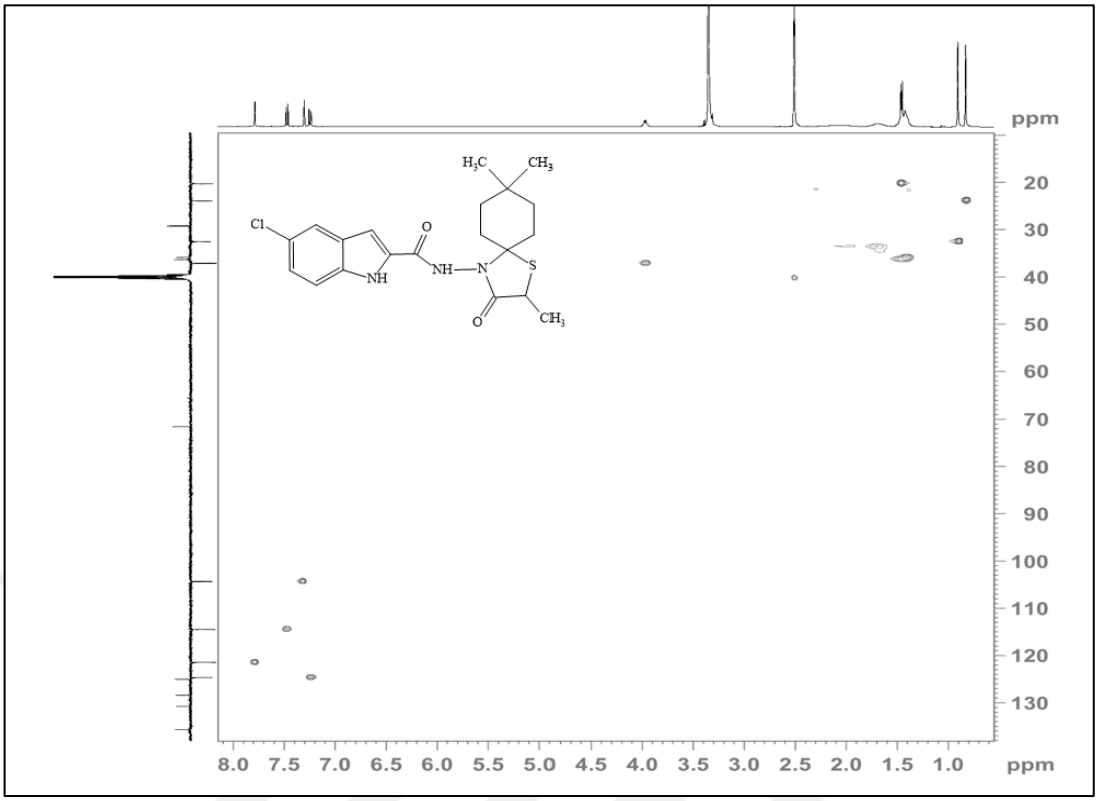
Şekil 4-27: Bileşik 3e'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 20,24 (2-CH_3-sp.); 23,89 (8,8-$(CH_3)_2$-sp.); 29,20 (C_8-sp.); 32,54 (8,8-$(CH_3)_2$-sp.); 35,85, 36,31 ($C_{6\text{-}10}$-sp.); 37,13 (C_2-sp.); 71,58 (C_5-sp.); 104,35 (C_3-ind.); 114,50 (C_7-ind.); 121,47 (C_4-ind.); 124,69 (C_6-ind.); 125,01 (C_5-ind.); 128,40 (C_{3a}-ind.), 130,74 (C_2-ind.); 135,67 (C_{7a}-ind.); 161,05 (CONH); 171,04 (CO-sp.).



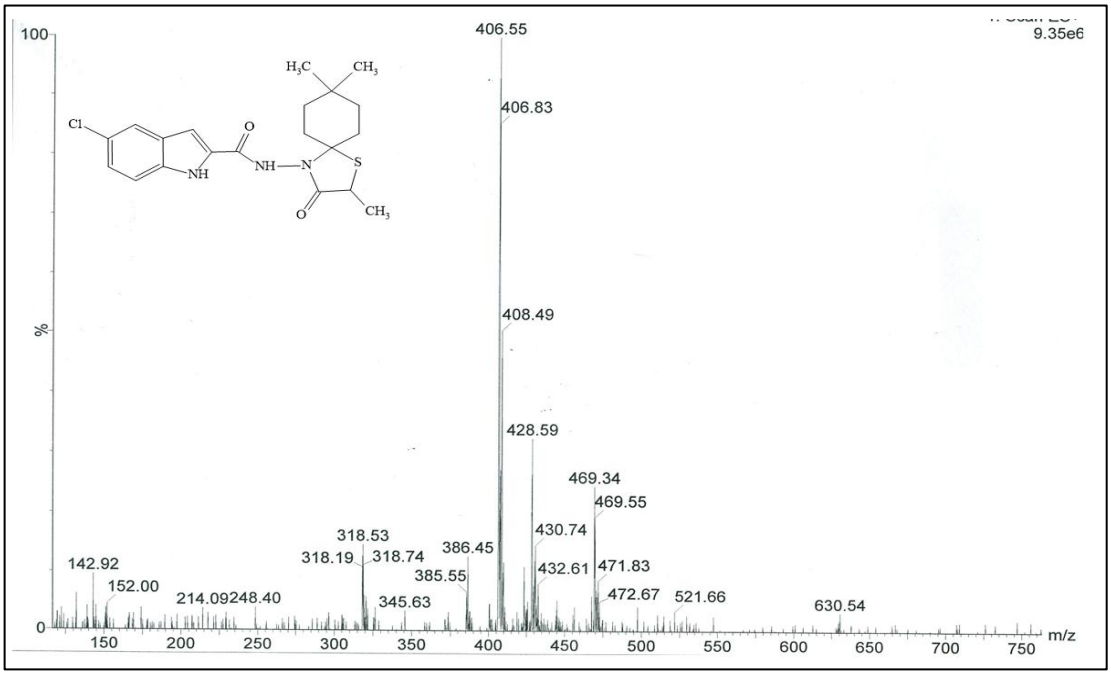
Şekil 4-28: Bileşik 3e'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

HSQC-2D (125-500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,46 (2-C<u>H</u>$_3$-sp.)-20,24 (2-<u>C</u>H$_3$-sp.); 0,83-(C<u>H</u>$_3$)$_2$-sp.)-23,89 (8-(<u>C</u>H$_3$)$_2$-sp.); 0,90 (8-(C<u>H</u>$_3$)$_2$-sp.)-32,54 (8-(<u>C</u>H$_3$)$_2$-sp.); 1,58-1,82 (C<u>H</u>$_2$-sp.)-35,85, 36,31 (<u>C</u>H$_2$-sp.); 3,96 (C$_2$-<u>H</u>-sp.)-37,13 (C$_2$-sp.); 7,30 (H$_3$-ind.)-104,35 (C$_3$-ind.); 7,47 (H$_7$-ind.)-114,50 (C$_7$-ind.); 7,79 (H$_4$-ind.)-121,47 (C$_4$-ind.); 7,24 (H$_6$-ind.)-124,69 (C$_6$-ind.).



Şekil 4-29: Bileşik 3e'nin HSQC-2D Spektrumu

(ESI+) LC-MS m/z (%) : 406,55 (Cl^{35}) ($[M+H]^+$,100); 408,49 (Cl^{37}) ($[M+H]^+$, 50); 428,59 ($[M+Na]^+$, 33); 318,53 ($[M+H-88]^+$, 14).



Şekil 4-30: Bileşik 3e'nin Sıvı Kromatografi ESI (+) Kütle Spektrumu

4.1.9. 5-Kloro-*N*-(2,7-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3f)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 3-metilsikloheksanon (0,36 ml, 0,003 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3f** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,76 g, %77).

Erime Derecesi (°C): 292-294

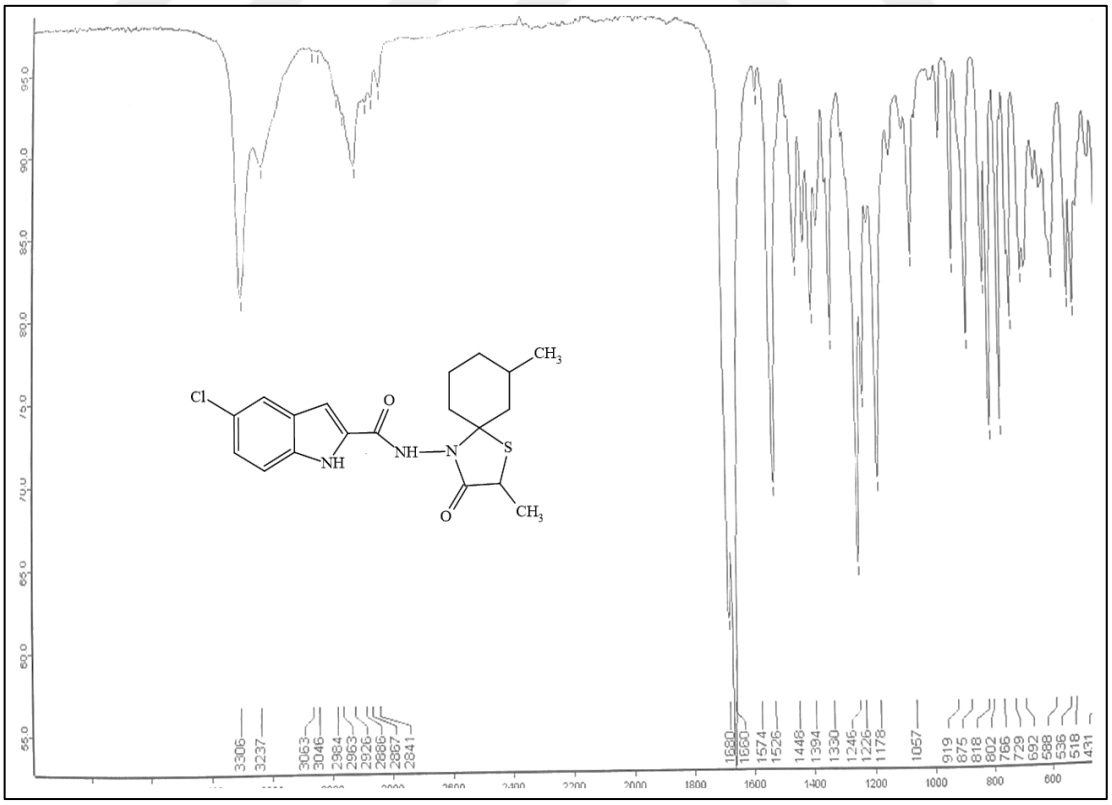
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3f**-Rf: 0,94

Elementel Analiz: $C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$ (MA: 391,91 g/mol)

Hesaplanan C: 58,23; H: 5,66; N: 10,72

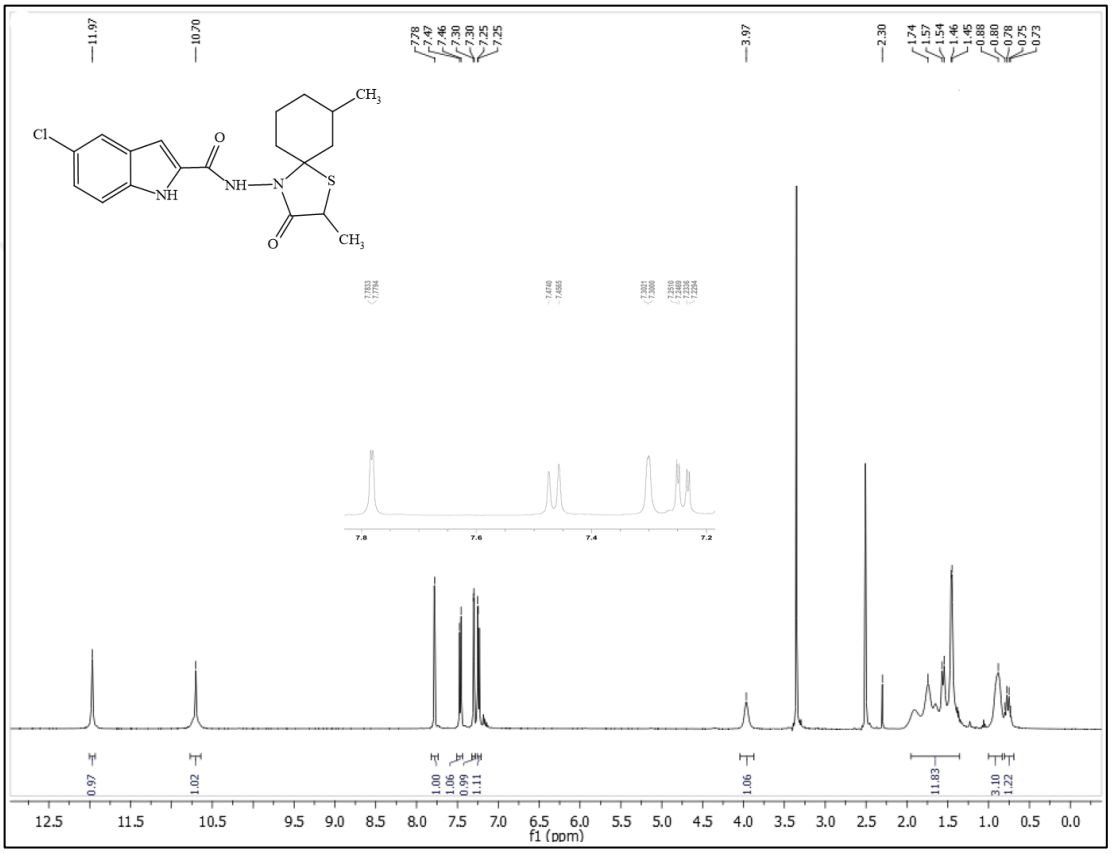
Bulunan C: 57,95; H: 5,68; N: 10,65

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3306, 3237 (N-H g.b.); 3063, 3046 (Ar. C-H g.b.); 2984, 2963, 2926, 2886, 2867, 2841 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1680 (laktam C=O g.b.); 1660 (amid C=O g.b.); 1574, 1526 (C=C g.b, N-H e.b); 1448, 1394, 1330 (Al. C-H e.b-asim. ve sim., C-N g.b.).



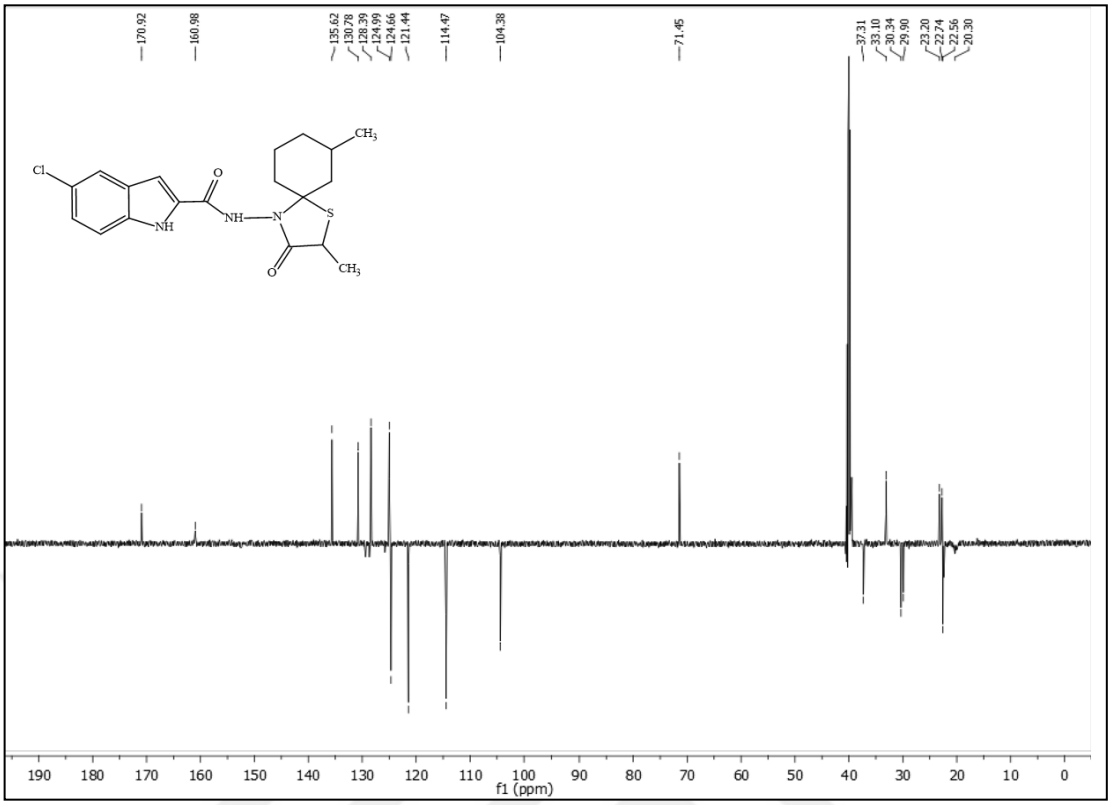
Şekil 4-31: Bileşik 3f'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 0,76 (1H, q*, *J*=12,3 Hz, sp-H$_{8a}$); 0,88 (3H, s*, 7-CH$_3$-sp); 1,46 (3H, d, *J*=5,9 Hz, 2-CH$_3$-sp); 1,54-2,03 (8H, m, CH/CH$_2$-sp.); 3,97 (1H, s*, C$_2$-H-sp.); 7,25 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz, H$_6$-ind.); 7,30 (1H, d, *J*=1,1 Hz, H$_3$-ind.); 7,46 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H$_7$-ind.); 7,78 (1H, d, *J*=1,9 Hz, H$_4$-ind.); 10,70 (1H, s, CONH); 11,97 (1H, s, NH-ind.).



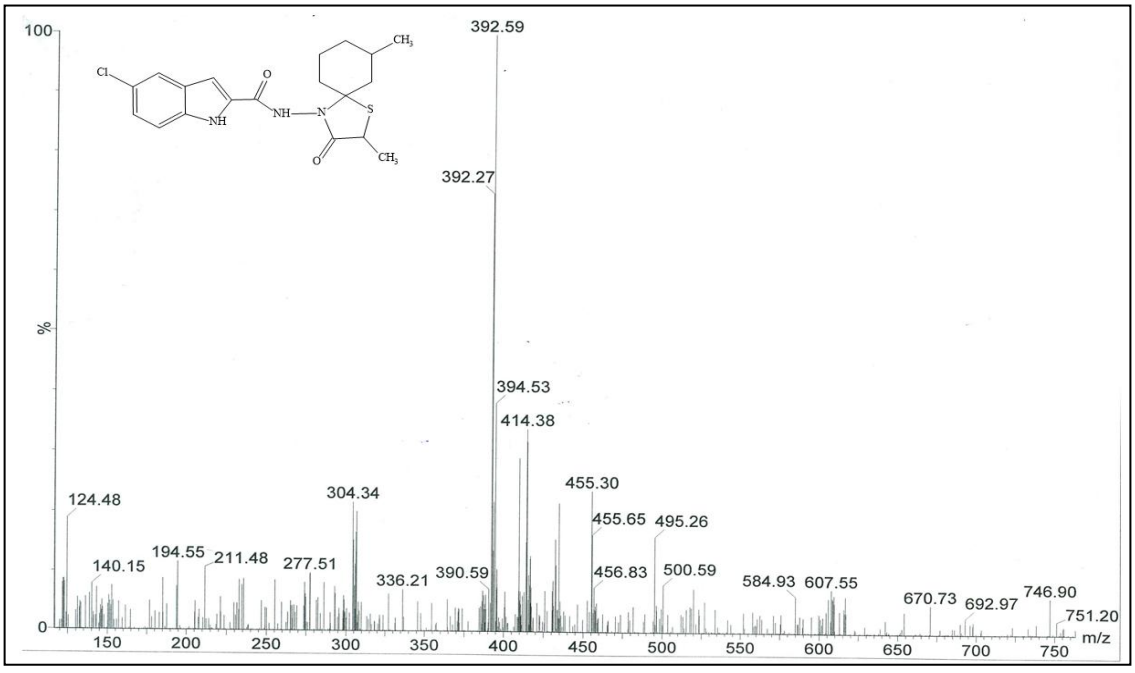
Şekil 4-32: Bileşik 3f'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 20,30 (2-CH$_3$-sp.); 22,41, 22,56 (7-CH$_3$-sp.); 22,74, 23,20 (CH$_2$-sp.); 29,90, 30,34 (C$_7$-sp.); 33,10, 37,31 (C$_{6/10}$-sp.); 37,24 (C$_2$-sp.); 71,45 (C$_5$-sp.); 104,33 (C$_3$-ind.); 114,47 (C$_7$-ind.); 121,43 (C$_4$-ind.); 124,66 (C$_6$-ind.); 124,99 (C$_5$-ind.); 128,39 (C$_{3a}$-ind.); 130,78 (C$_2$-ind.); 135,61 (C$_{7a}$-ind.); 160,98 (CONH); 170,92 (CO-sp.).



Şekil 4-33: Bileşik 3f'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

(ESI+) LC-MS m/z (%): 393,59 (Cl^{35}) ($[M+H]^+$,100); 394,53 (Cl^{37}) ($[M+H]^+$, 38); 414,38 ($[M+Na]^+$, 34); 304,34 ($[M+H-88]^+$, 22)



Şekil 4-34: Bileşik 3f'nin ESI(+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.10. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3g)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-propilsikloheksanon (0,42 ml, 0,003 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3g** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,82 g, %78).

Erime Derecesi (°C): 271-272

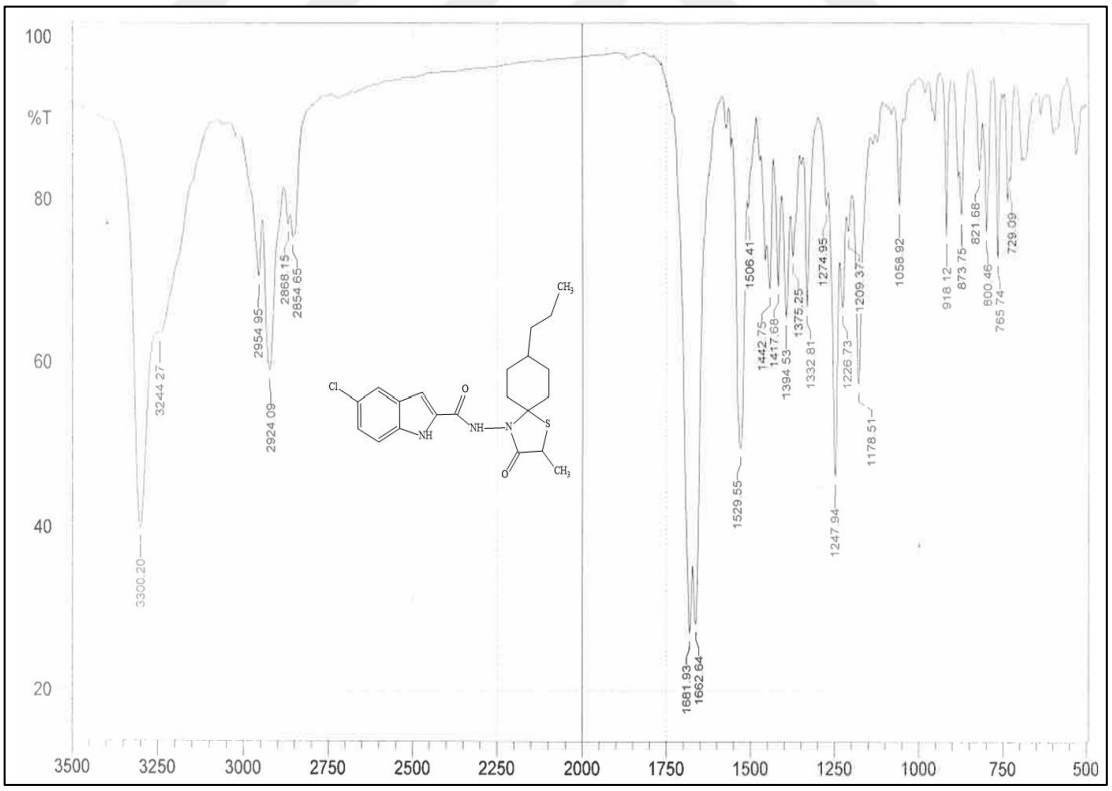
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3g**-Rf: 0,94

Elementel Analiz: $C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (MA: 419,97 g/mol)

Hesaplanan C: 60,06; H: 6,24; N: 10,01

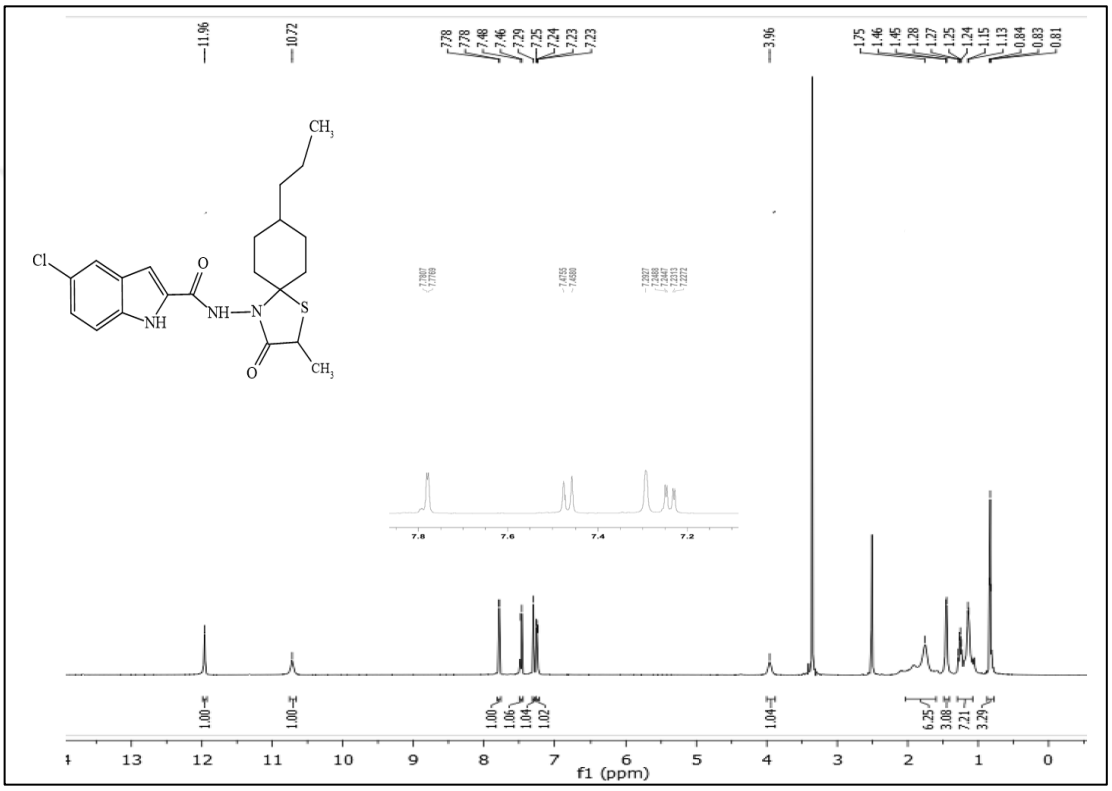
Bulunan C: 59,61; H: 6,49; N: 10,02

FT-IR (KBr/cm^{-1}): 3300, 3244 (N-H g.b.); 3089, 3062 (Ar. C-H g.b.); 2955, 2924, 2868, 2855 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1682 (laktam C=O g.b.); 1662 (amid C=O g.b.); 1530, 1506 (C=C g.b, N-H e.b.); 1442, 1418, 1394, 1375 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



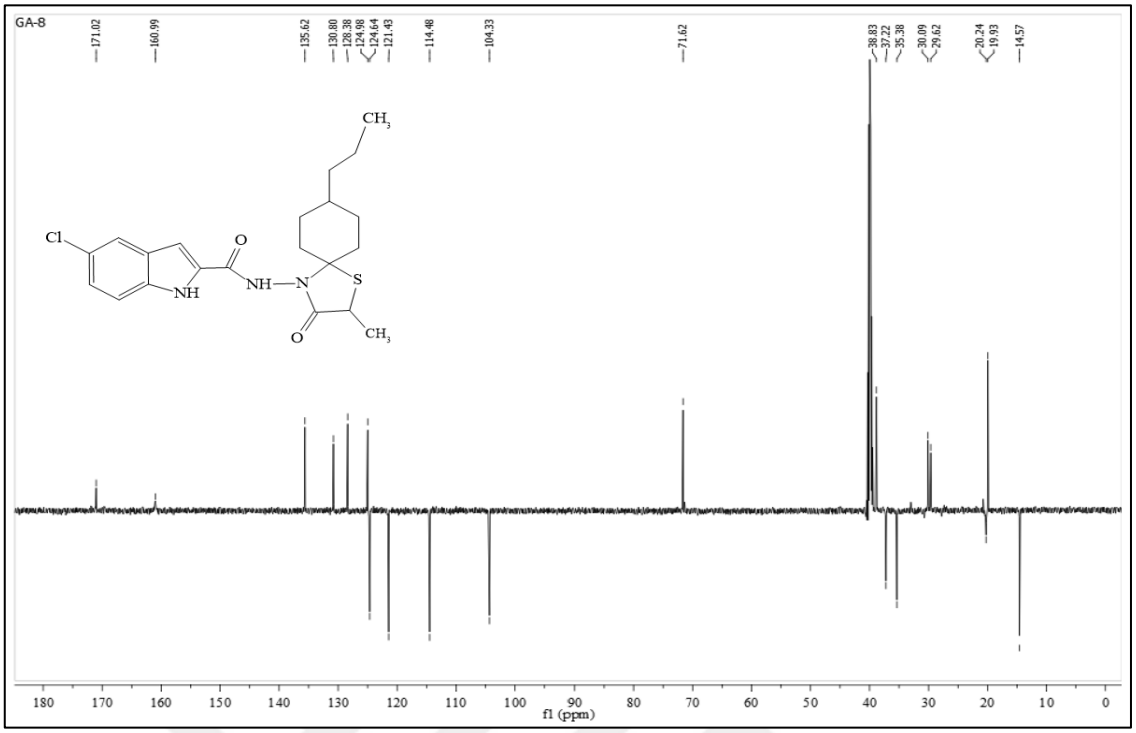
Şekil 4-35: Bileşik 3g'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 0,81 (3H, t, *J*=7,2 Hz, 8-$CH_2CH_2C\underline{H}_3$-sp.); 1,14-1,31 (7H, m, CH/CH_2-sp., 8-$C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$-sp.); 1,45 (3H, d, *J*=6,5 Hz, 2-CH_3-sp.); 1,65-2,05 (6H, m, CH/CH_2-sp.); 3,96 (1H, s*, C_2-H-sp.); 7,24 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,29 (1H, s, H_3-ind.); 7,48 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H_7-ind.); 7,78; 7,80 (1H, 2d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 10,72 (1H, s, CONH); 11,96 (1H, s, NH-ind.).



Şekil 4-36: Bileşik 3g'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 14,57 (8-$CH_2CH_2\underline{C}H_3$-sp.); 19,93 (8-$CH_2\underline{C}H_2CH_3$-sp.); 20,24 (2-CH_3- sp.); 29,62, 30,09 ($C_{7/9}$-sp); 35,38 (C_8-sp.); 37,22 (C_2-sp.); 38,82 ($C_{6/10}$-sp., 8-$\underline{C}H_2CH_2CH_3$-sp); 71,62 (C_5-sp.); 104,33 (C_3-ind.); 114,48 (C_7-ind.); 121,43 (C_4-ind.); 124,64 (C_6-ind.); 124,98 (C_5-ind.); 128,38 (C_{3a}-ind.), 130,80 (C_2-ind.); 135,62 (C_{7a}-ind.); 160,99 (CONH); 171,02 (CO-sp.).



Şekil 4-37: Bileşik 3g'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.11. *N*-(8-Fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3h)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-fenilsikloheksanon (0,44 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3h** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,76 g, %67).

Erime Derecesi (°C): 277-279

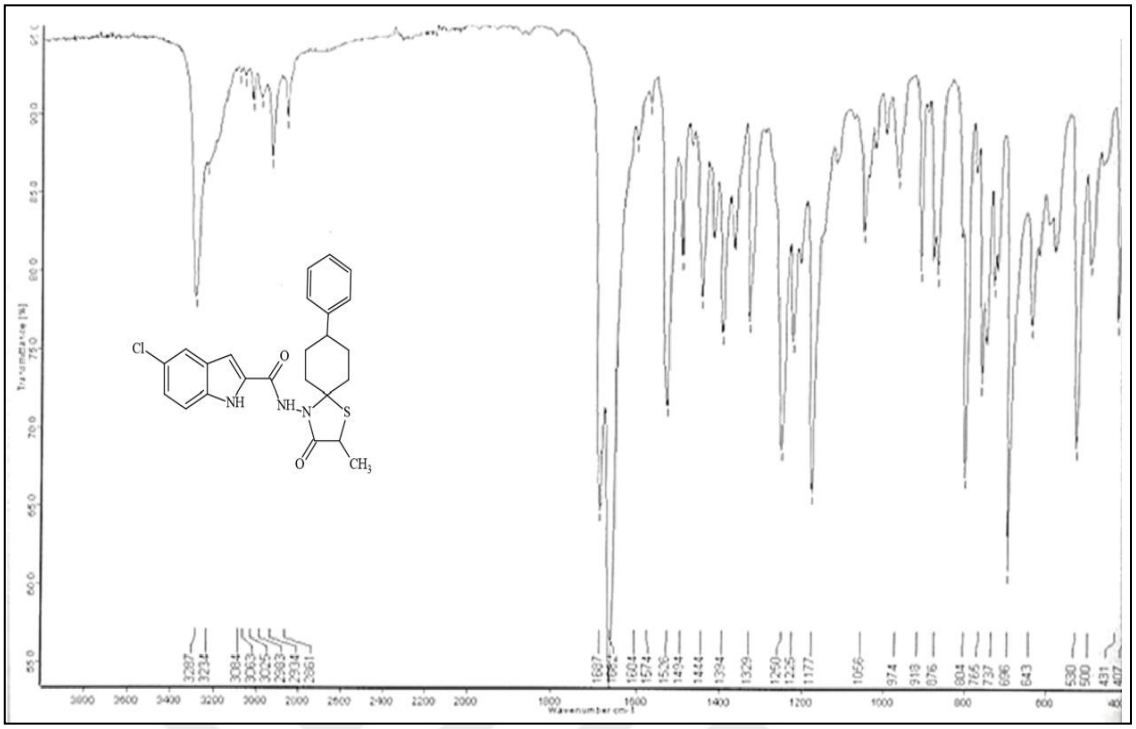
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3h**-Rf: 0,91

Elementel Analiz: $C_{24}H_{24}ClN_3O_2S$ (MA: 453,98 g/mol)

Hesaplanan C: 63,49; H: 5,33; N: 9,26

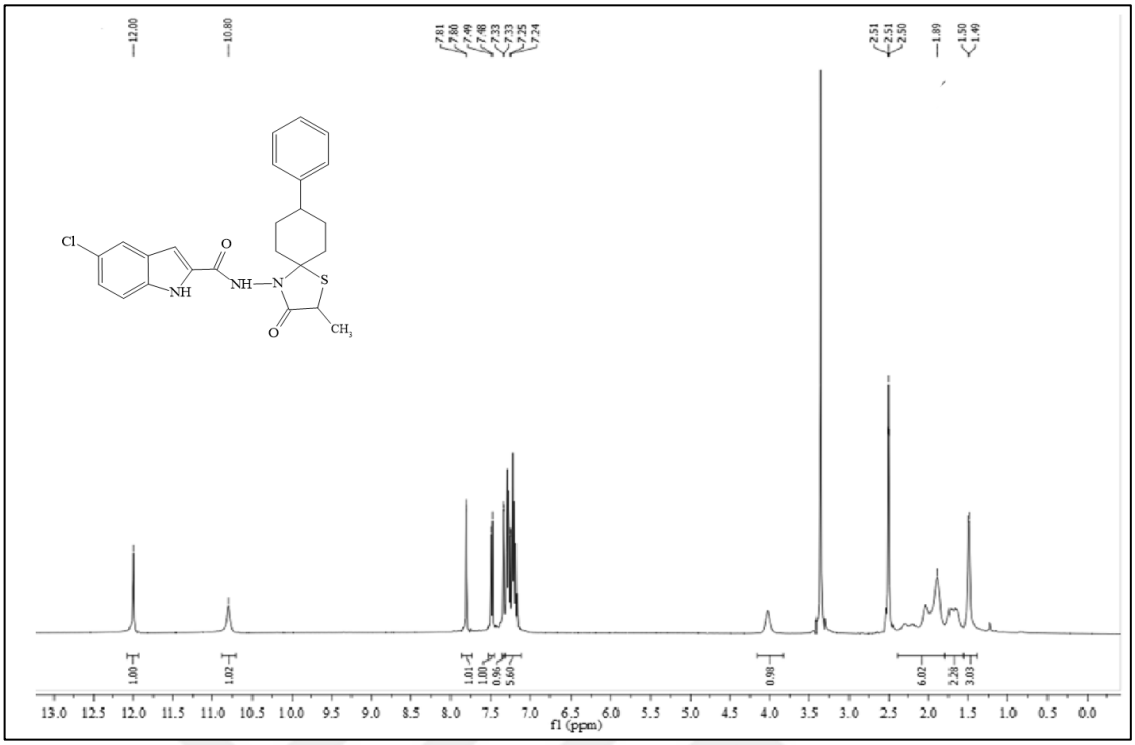
Bulunan C: 63,13; H: 5,63; N: 9,36

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3287, 3234 (N-H g.b.); 3084, 3063, 3025 (Ar. C-H g.b.); 2983, 2934, 2861 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1687 (laktam C=O g.b.); 1662 (amid C=O g.b.); 1604, 1574, 1526, 1494 (C=C g.b, N-H e.b.); 1444, 1394 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).

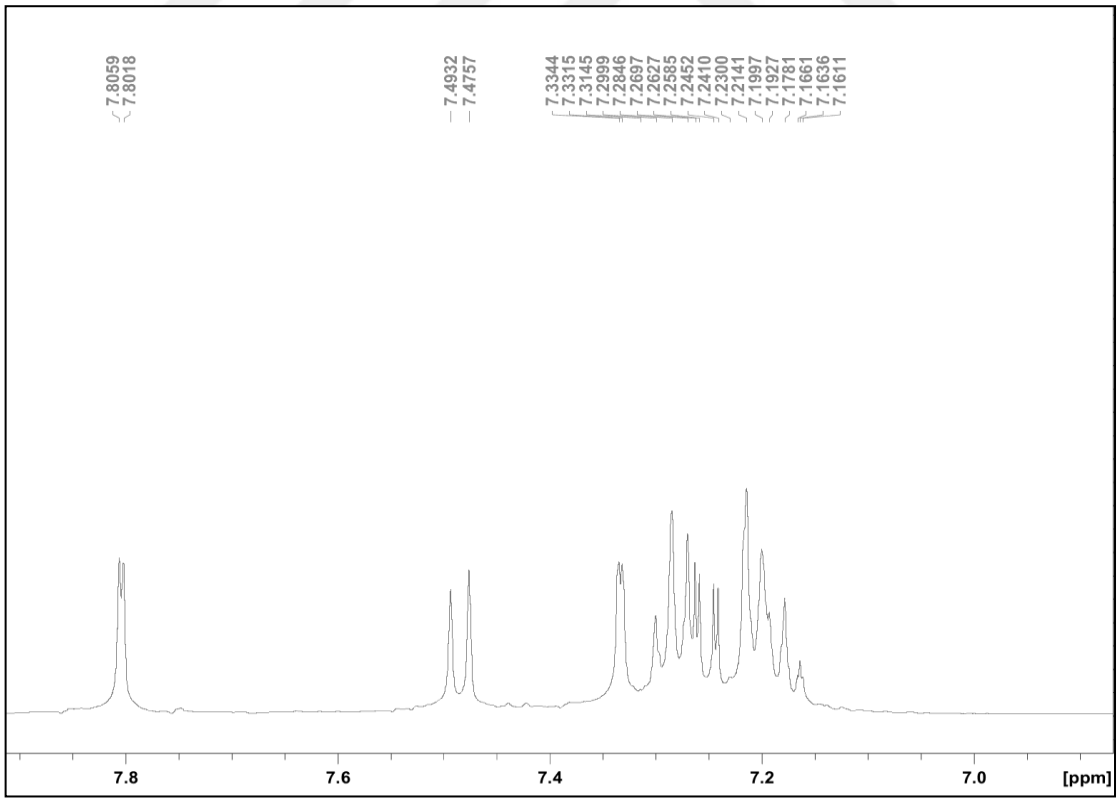


Şekil 4-38: Bileşik 3h'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,49 (3H, d, *J*=5,0 Hz, 2-CH_3-sp); 1,64-1,77 (2H, m, CH_2-sp); 1,88-2,30 (6H, m, CH_2-sp.); 2,54 (s*, 1H, sp-H_{8a}, DMSO-*d*$_6$ ile birlikte); 4,02 (1H, s*, C_2-H-sp.); 7,16-7,20 (3H, m, 8-C_6H_5-($H_{2,4,6}$)); 7,25 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,30 (2H, *J*=7,3 Hz, 8-C_6H_5-($H_{3,5}$)); 7,33 (1H, d, *J*=1,5 Hz, H_3-ind.); 7,48 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H_7-ind.); 7,80 (1H, d, *J*=2,1 Hz, H_4-ind.); 10,80 (1H, s, CONH); 12,00 (1H, s, NH-ind.).

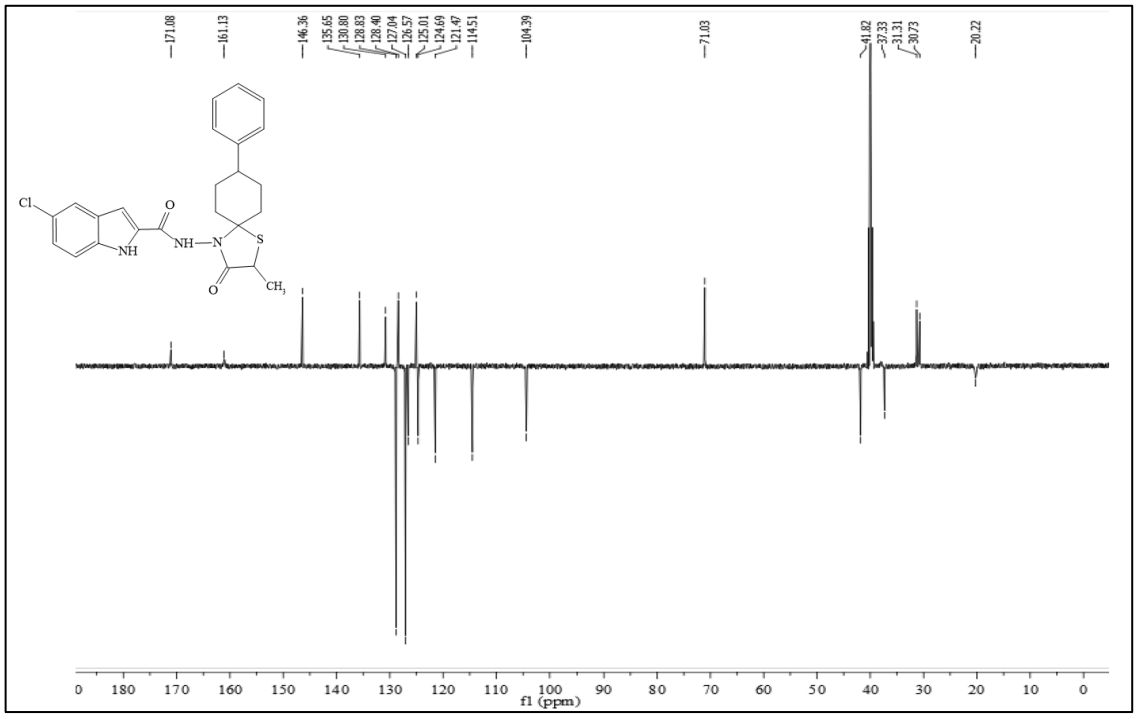


Şekil 4-39: Bileşik 3h'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6)



Şekil 4-40: Bileşik 3h'nin ^{1}H NMR Spektrumu (δ7-8 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 20,22 (2-CH_3-sp.); 30,73, 31,31 ($C_{7/9}$-sp.); 37,33 (C_2-sp.), 41,82 (C_8-sp.); 71,03 (C_5-sp.); 104,39 (C_3-ind.); 114,51 (C_7-ind.); 121,47 (C_4-ind.); 124,69 (C_6-ind.); 125,01 (C_5-ind.); 126,57 (8-Ar. C_4); 127,04 (8-Ar. $C_{2/6}$); 128,40 (C_{3a}-ind.); 128,83 (8-Ar. $C_{3/5}$); 130,80 (C_2-ind.); 135,65 (C_{7a}-ind.); 146,36 (8-Ar. C_1); 161,13 (CONH); 171,08 (CO-sp.).



Şekil 4-41: Bileşik 3h'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.12. *N*-(8-(4-Hidroksifenil)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3i)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-(4-hidroksifenil)sikloheksanon (0,47 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3i** sarı renkli katı olarak elde edildi (0,15 g, %13).

Erime Derecesi (ºC): 214-216

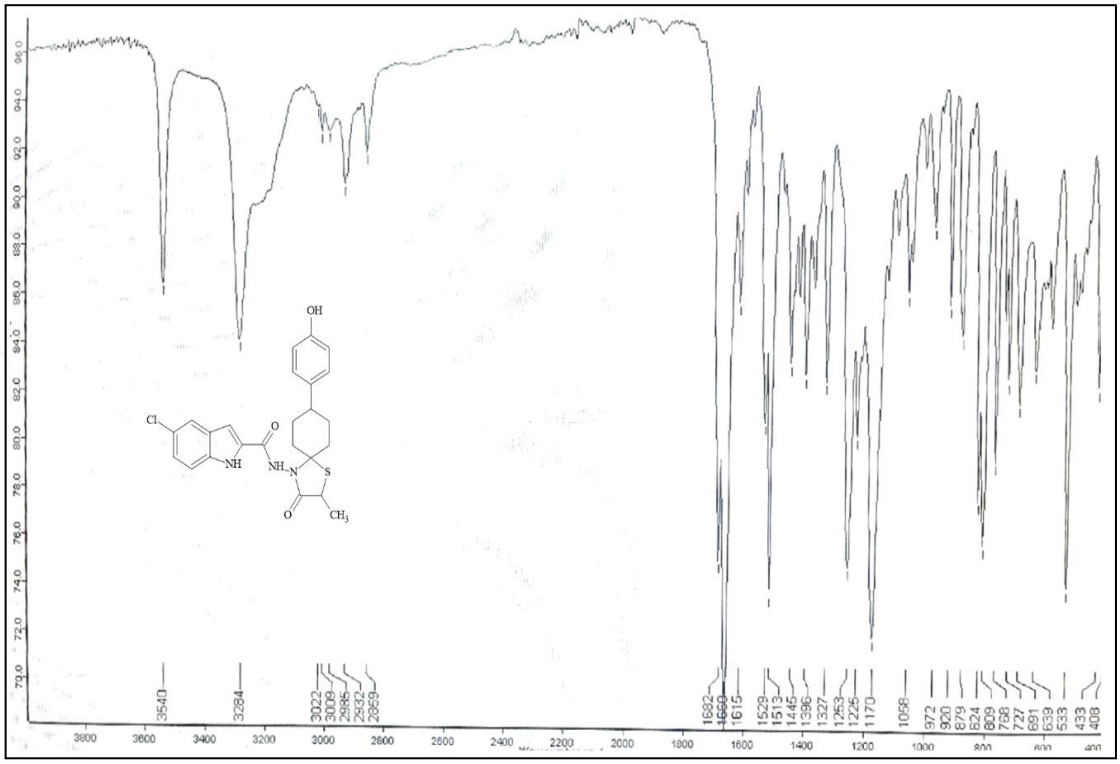
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3i**-Rf: 0,88

Elementel Analiz: $C_{24}H_{24}ClN_3O_3S$ (MA: 469,98 g/mol)

Hesaplanan C: 61,33; 5,15; N:8,94

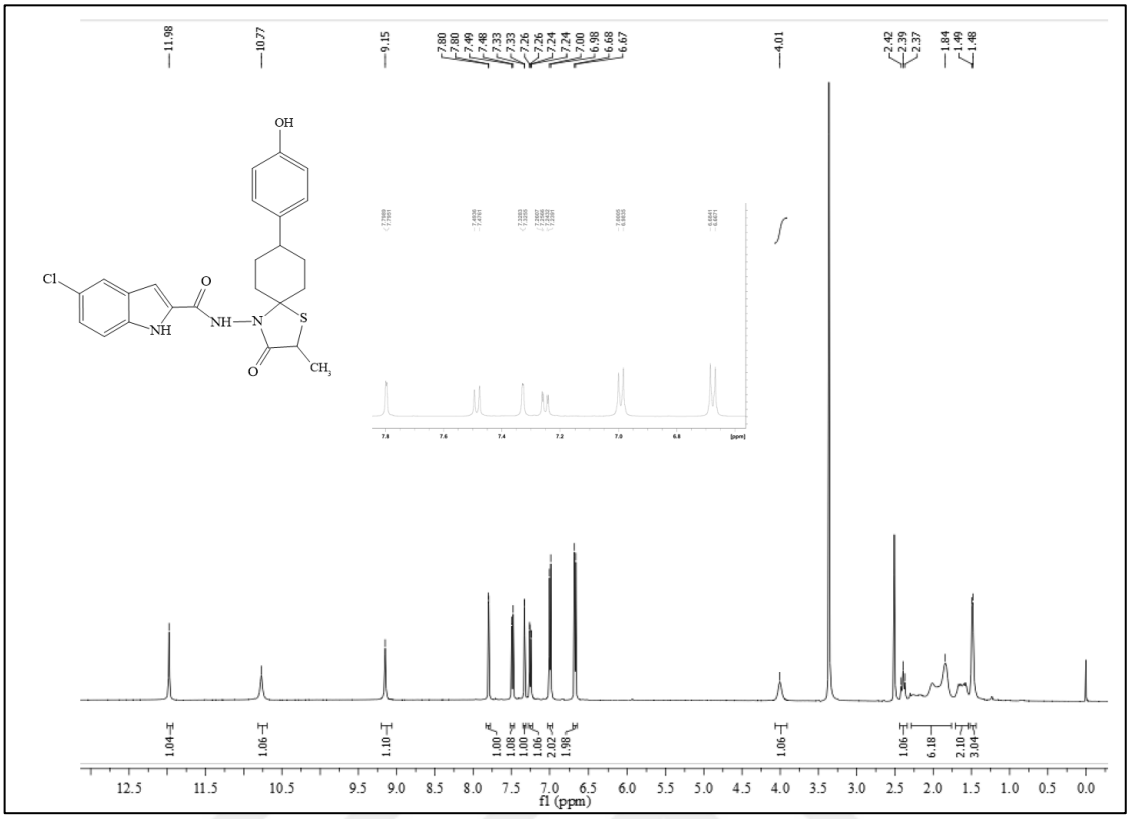
Bulunan C: 60,81; H: 5,21; N: 8,95

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3540 (fenol O-H g.b.) 3284, 3231 (N-H g.b.); 3022, 3009 (Ar. C-H g.b.); 2985, 2932, 2869 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1682 (laktam C=O g.b.); 1660 (amid C=O g.b.); 1615, 1529, 1513 (C=C g.b, N-H e.b); 1445, 1396, 1327 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).

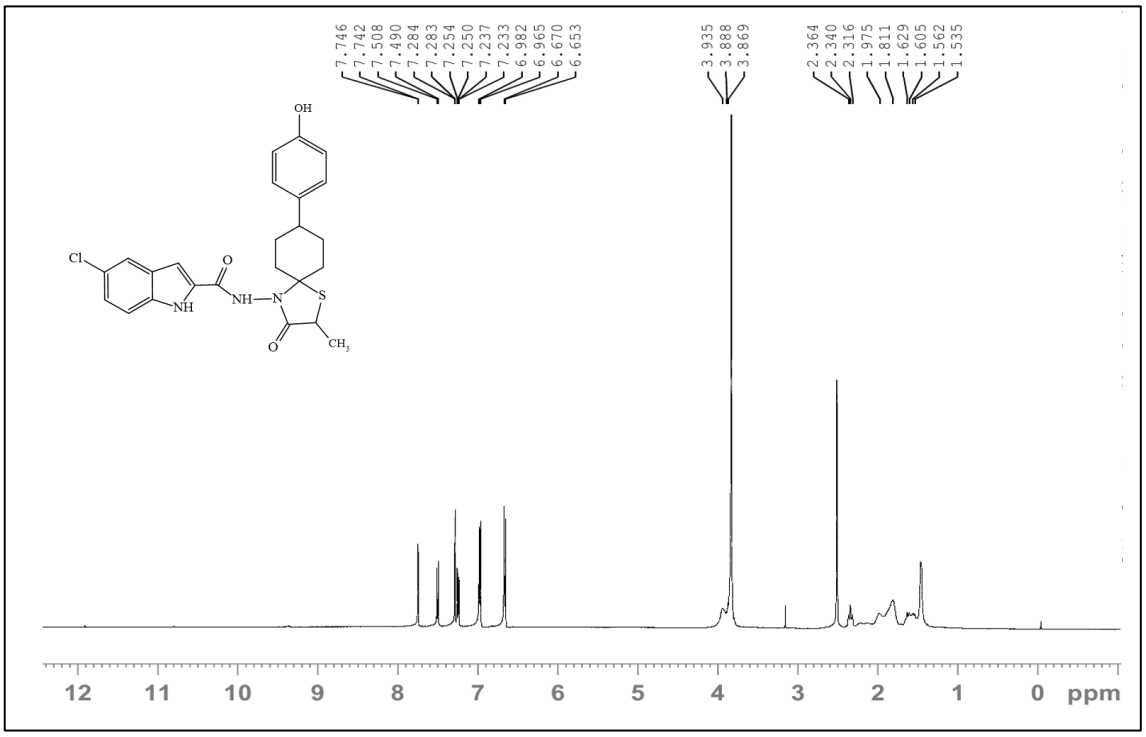


Şekil 4-42: Bileşik 3i'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,49 (3H, d, *J*=6,0 Hz, 2-CH_3-sp); 1,52-1,72 (2H, m, CH_2-sp.); 1,84-2,26 (6H, m, CH_2-sp.); 2,39 (1H, t*, *J*=12,2 Hz, sp.-H_{8a}); 4,01 (1H, s*, C_2-H-sp.); 6,67 (2H, d, *J*=8,5 Hz, 8-Ar. ($H_{3,5}$)); 6,99 (2H, d, *J*= 8,5 Hz, 8-Ar. ($H_{2,6}$)); 7,25 (1H, dd, *J*= 8,8;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,33 (1H, d, *J*=1,4 Hz, H_3-ind.); 7,48 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H_7-ind.); 7,80 (1H, d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 9,15 (1H, s, 8-C_6H_4(4-OH); 10,77 (1H, s, CONH); 11,98 (1H, s, NH-ind.).

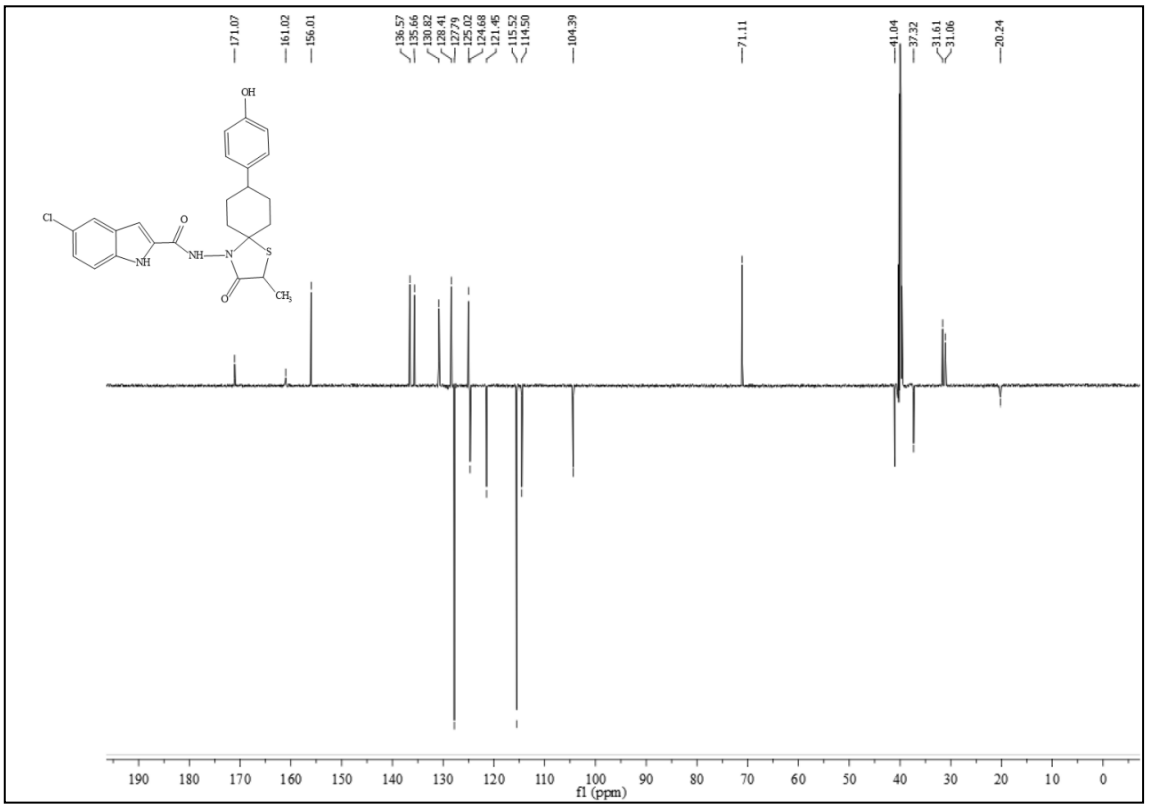


Şekil 4-43: Bileşik 3i'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6)



Şekil 4-44: Bileşik 3i'nin ^{1}H NMR Spektrumu (D_2O değişmesi)

^{13}C NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$): 20,24 (2-CH_3-sp.); 31,06, 31,61 ($C_{7/9}$-sp.); 37,32 (C_2-sp.); 41,04 (C_8-sp.), 71,11 (C_5-sp.); 104,39 (C_3-ind.); 114,50 (C_7-ind.); 115,52 (8-Ar. ($C_{3,5}$); 121,45 (C_4-ind.); 124,68 (C_6-ind.); 125,02 (C_5-ind.); 127,79 (8-Ar. ($C_{2,6}$)-sp.); 128,41 (C_{3a}-ind.); 130,82 (C_2-ind.); 135,66 (C_{7a}-ind.); 136,57 (8-Ar. (C_1); 156,01 (8-Ar. (C_4); 161,02 (CONH); 171,07 (CO-sp.).



Şekil 4-45: Bileşik 3i'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.13. *N*-(8-(Triflorometil)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamid (3j)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, (4-triflorometil)sikloheksanon (0,4 ml, 0,003 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3j** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,38 g, %34).

Erime Derecesi (°C): 261-263

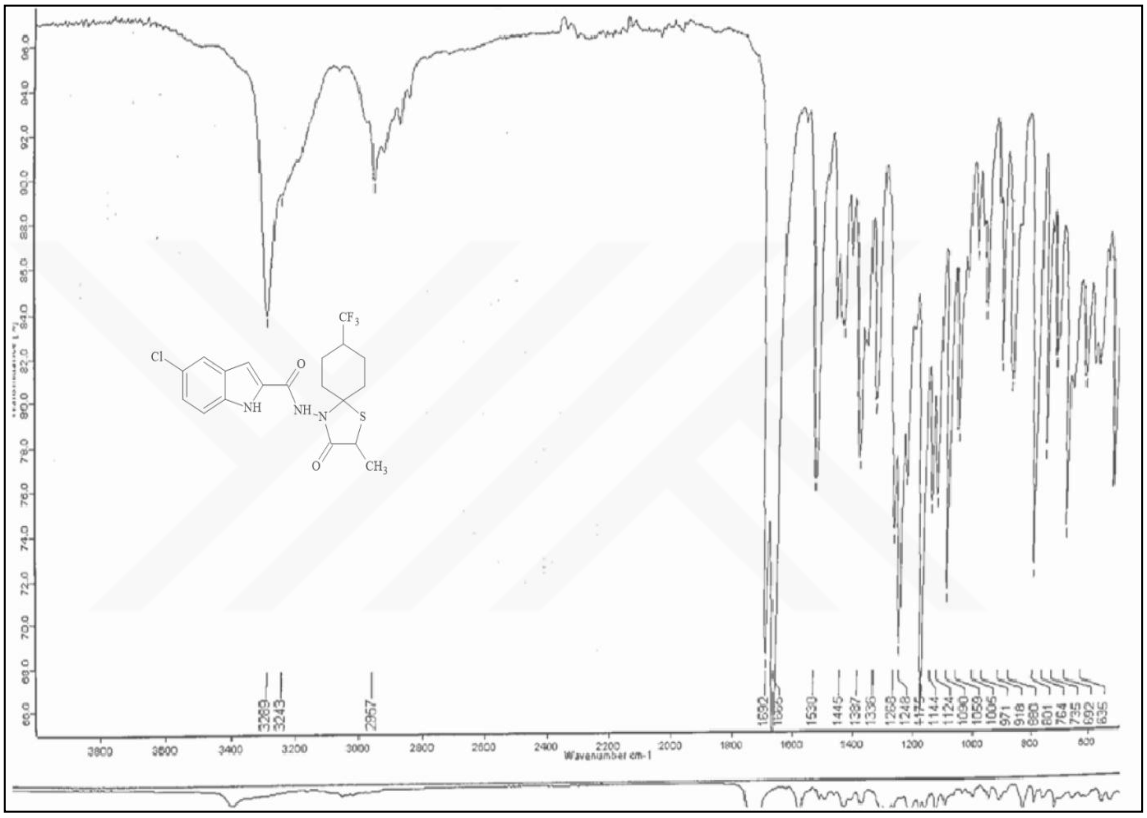
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3j**-Rf: 0,88

Elementel Analiz: $C_{19}H_{19}ClF_3N_3O_2S$ (MA: 445,89 g/mol)

Hesaplanan C: 51,18; H: 4,30; N: 9,42

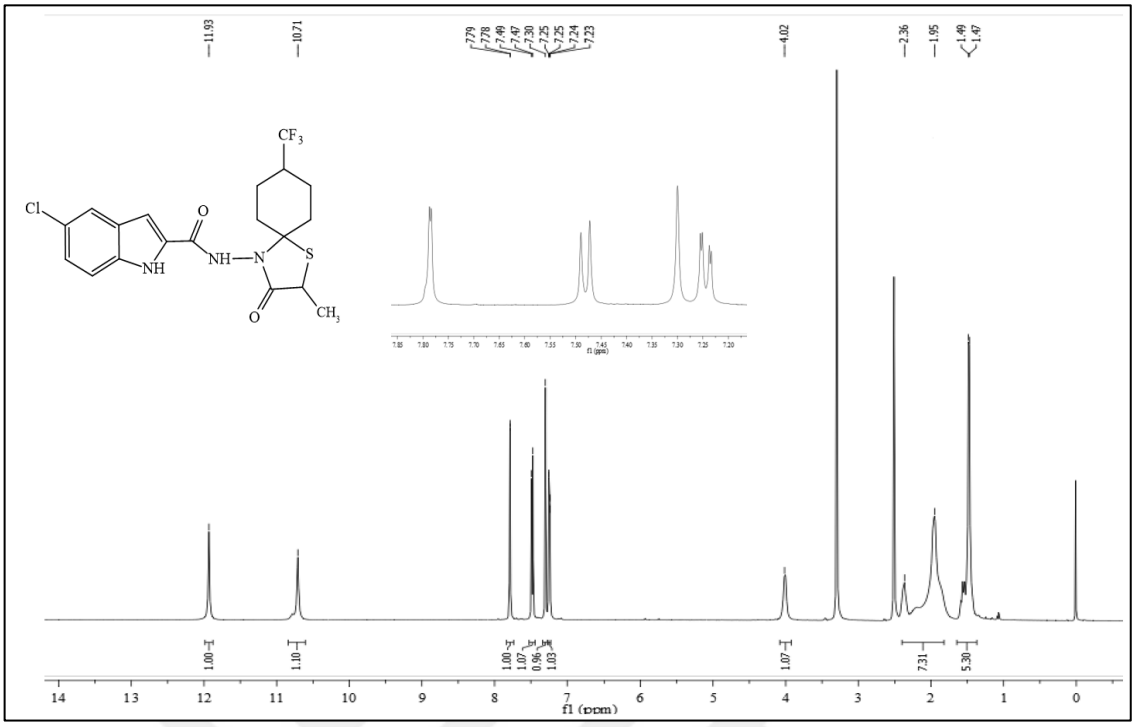
Bulunan C: 51,50; H: 4,38; N: 9,45

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3289, 3243 (N-H g.b.); 3062 (Ar. C-H g.b.); 2957, 2942, 2868, 2832 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.,); 1692 (laktam C=O g.b.); 1665 (amid C=O g.b.); 1530, 1515 (C=C g.b, N-H e.b); 1445, 1387, 1336 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.); 1248, 1144 (C-F g.b.).



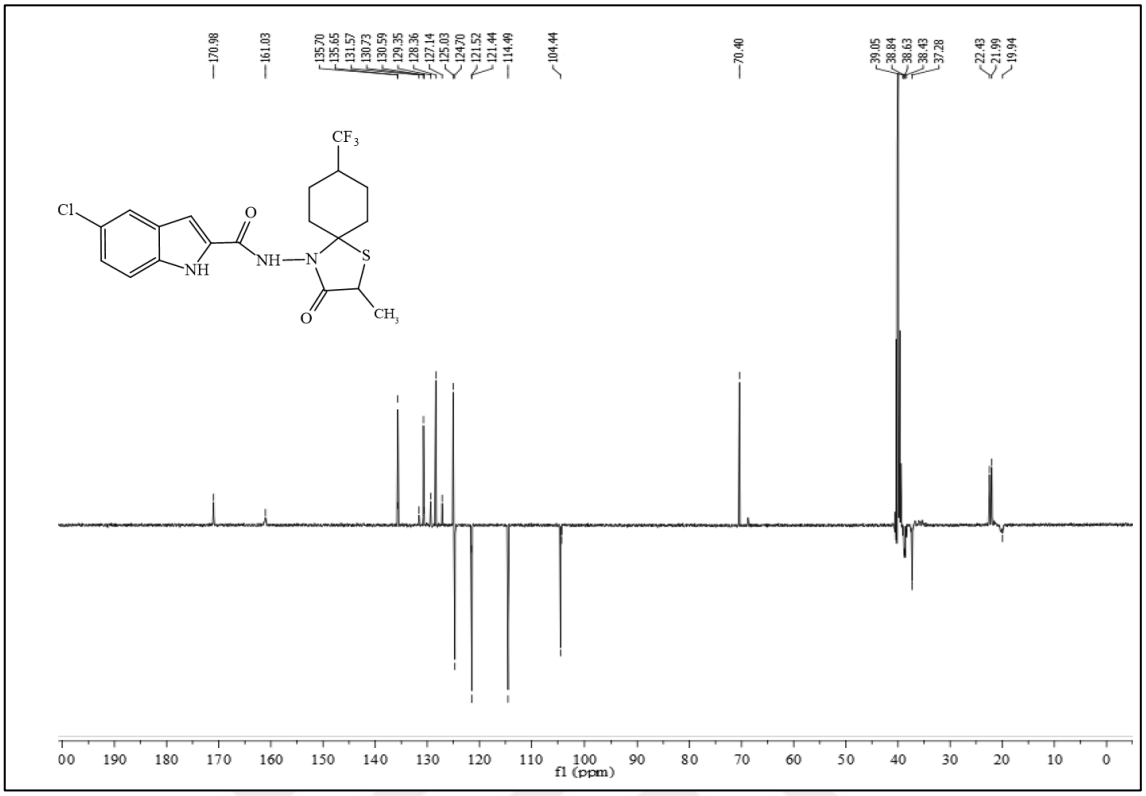
Şekil 4-46: Bileşik 3j'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 1,48 (3H, d, *J*=6,7 Hz., 2-CH_3); 1,49-1,82 (2H, m, CH_2-sp.); 1,83-2,30 (6H, m, CH/CH_2-sp.); 2,31-2,43 (1H, m, sp.-H_{8a}); 4,01 (1H, d*, *J*=5,3 Hz, C_2-H-sp.); 7,23 (1H, dd, *J*=8,8; 2,0 Hz, H_6-ind.); 7,30 (1H, s, H_3-ind.); 7,48 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H_7-ind.); 7,79 (1H, d, *J*=1,8 Hz, H_4-ind.); 10,71 (1H, s, CONH); 11,93 (1H, s, NH-ind.).



Şekil 4-47: Bileşik 3j'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 19,94 (2-CH_3-sp.); 21,99, 22,43 ($C_{7/9}$-sp.); 37,28 (C_2-sp.), 38,74 (q, *J*=26,0 Hz., C_8-sp.); 70,40 (C_5-sp.); 104,44 (C_3-ind.); 114,49 (C_7-ind.); 121,44 (C_4-ind.); 124,70 (C_6-ind.); 125,03 (C_5-ind.); 128,24 (q, *J*=277,0 Hz, sp-8-CF_3); 128,36 (C_{3a}-ind.); 130,73 (C_2-ind.); 135,65 (C_{7a}-ind.); 161,03 (CO-NH); 170,98 (CO-sp.).



Şekil 4-48: Bileşik 3j'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6)

4.1.14. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-8-(*ter*-pentil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3k)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, (4-*tert*-pentil)sikloheksanon (0,5 ml, 0,003 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3k** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,62 g, %55).

Erime Derecesi (°C): 312-313

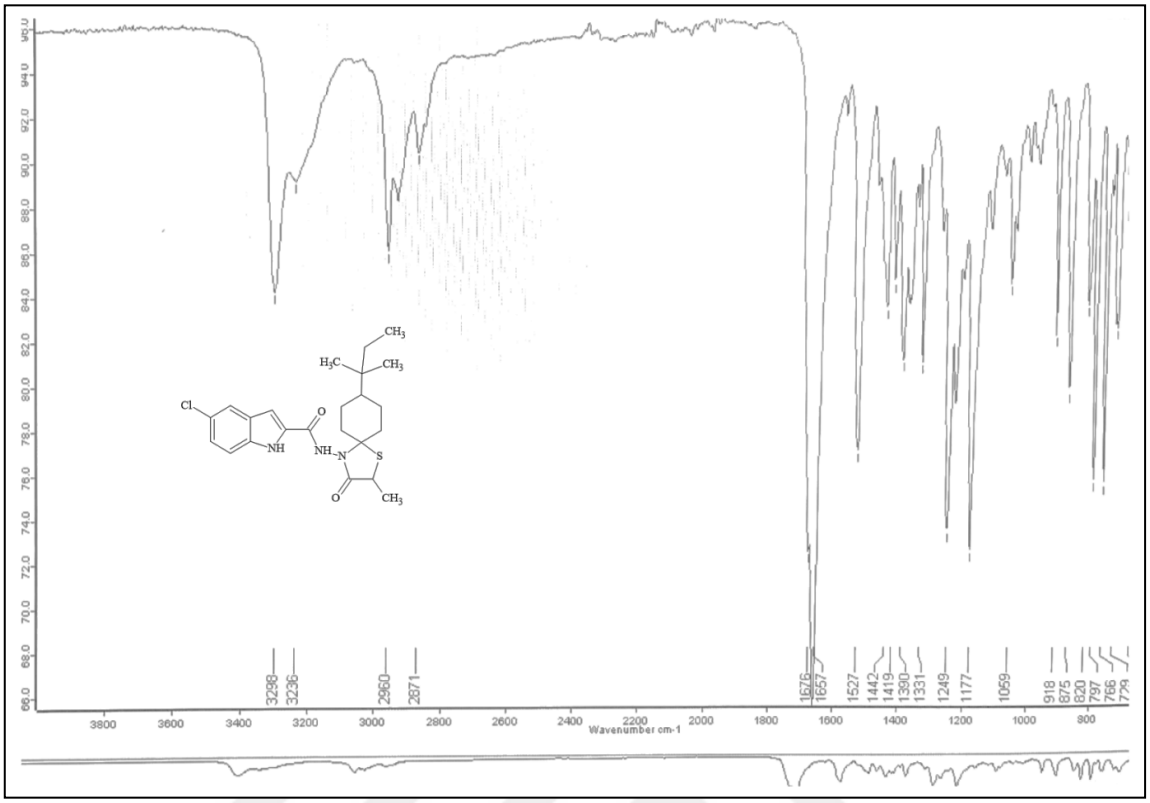
İTK Sistem (S_2): 2-Rf: 0,10 **3k**-Rf: 0,74

Elementel Analiz: $C_{23}H_{30}ClN_3O_2S$ (MA: 448,02 g/mol)

Hesaplanan C: 61,66; H: 6,75; N: 9,38

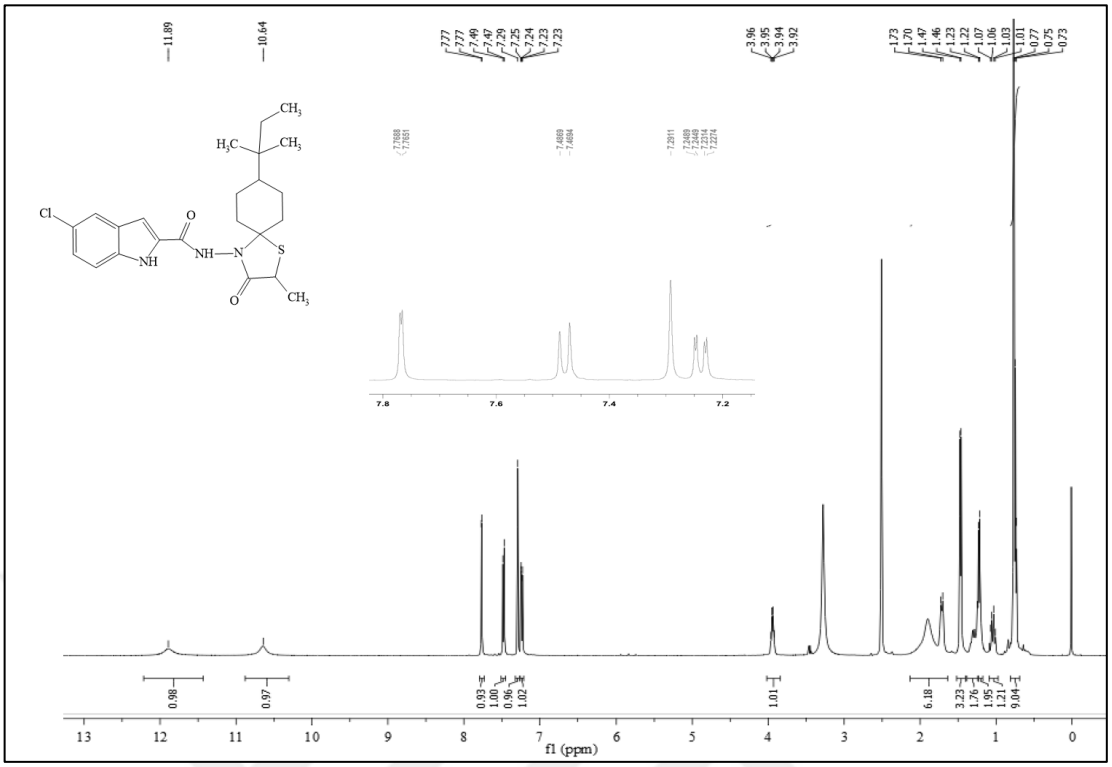
Bulunan C: 61,20; H: 6,32; N: 9,43

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3298, 3236 (N-H g.b.); 3018 (Ar. C-H g.b.); 2960, 2934, 2871, 2849 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1676 (laktam C=O g.b.); 1657 (amid C=O g.b.); 1571, 1527 (C=C g.b, N-H e.b); 1442, 1390, 1331 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



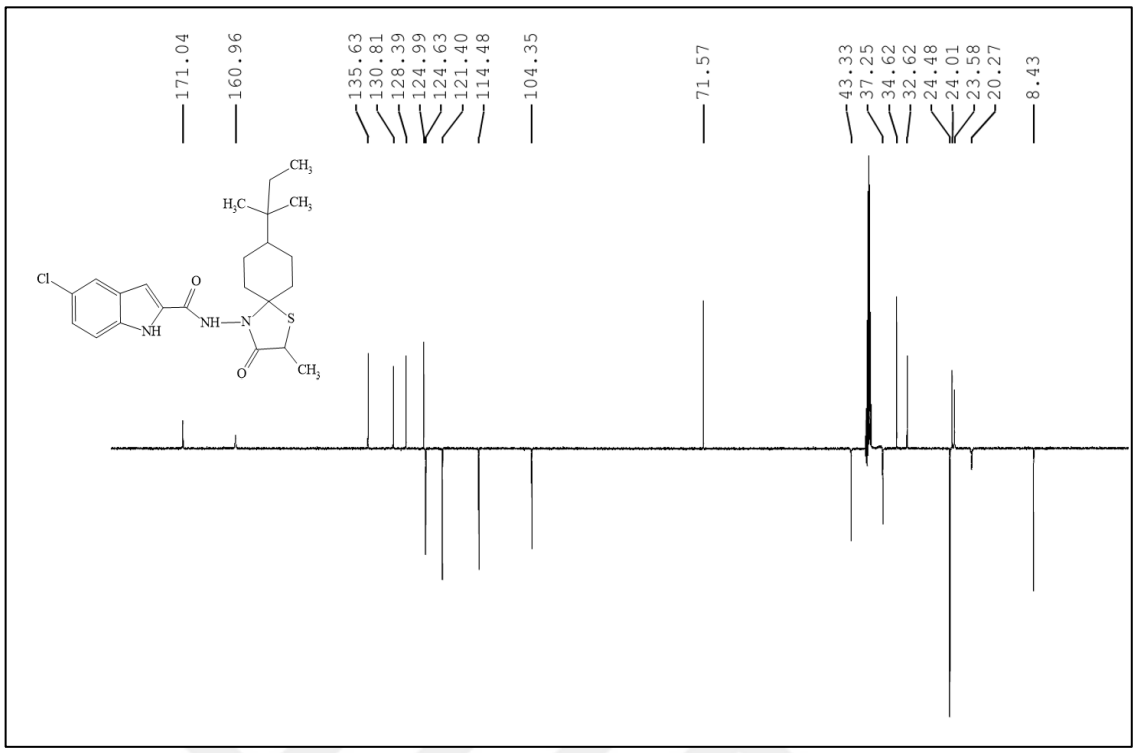
Şekil 4-49: Bileşik 3k'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 0,75 (3H, t, *J*=7,6 Hz, 8-C(CH$_3$)$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_3$), 0,77 (6H, s, 8-C(C<u>H</u>$_3$)$_2$CH$_2$CH$_3$); 0,98-1,07 (1H, m, CH/CH$_2$-sp.); 1,22 (2H, q, *J*=7,6 Hz, 8-C(CH$_3$)$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_3$); 1,23-1,39 (2H, m, CH/CH$_2$-sp.); 1,46 (3H, d, *J*=7,0 Hz, 2-CH$_3$-sp.); 1,60-2,24 (6H, m, CH/CH$_2$-sp.); 3,94 (1H, q, *J*=6,9 Hz, C$_2$-H-sp.); 7,23 (1H, dd, *J*=8,8; 2,0 Hz, H$_6$-ind.); 7,29 (1H, s, H$_3$-ind.); 7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H$_7$-ind.); 7,77 (1H, d, *J*=1,9 Hz, H$_4$-ind.); 10,65 (1H, s, CONH); 11,89 (1H, s, NH-ind.).



Şekil 4-50: Bileşik 3k'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (APT) (DMSO-d$_6$/125 MHz) δ (ppm): 8,43 (8-C(CH$_3$)$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_3$); 20,27 (2-CH$_3$-sp.); 23,58, 24,01 (C$_{7/9}$-sp.); 24,48 (8-C(<u>C</u>H$_3$)$_2$CH$_2$CH$_3$); 32,62, 34,62 (8-<u>C</u>(CH$_3$)$_2$<u>C</u>H$_2$CH$_3$); 37,25 (C$_2$-sp.); 43,33 (C$_8$-sp.); 71,57 (C$_5$-sp.); 104,35 (C$_3$-ind.); 114,48 (C$_7$-ind.); 121,40 (C$_4$-ind.); 124,63 (C$_6$-ind.); 124,99 (C$_5$-ind.); 128,39 (C$_{3a}$-ind.), 130,81 (C$_2$-ind.); 135,63 (C$_{7a}$-ind.); 160,96 (CONH); 171,04 (CO-sp.).



Şekil 4-51: Bileşik 3k'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.15. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (3l)

Bileşik **2**'nin (0,52 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, tetrahidro-4*H*-tiyopiran-4-on (0,29 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.3**'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3l** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,59 g, %61).

Erime Derecesi (ºC): 320-321

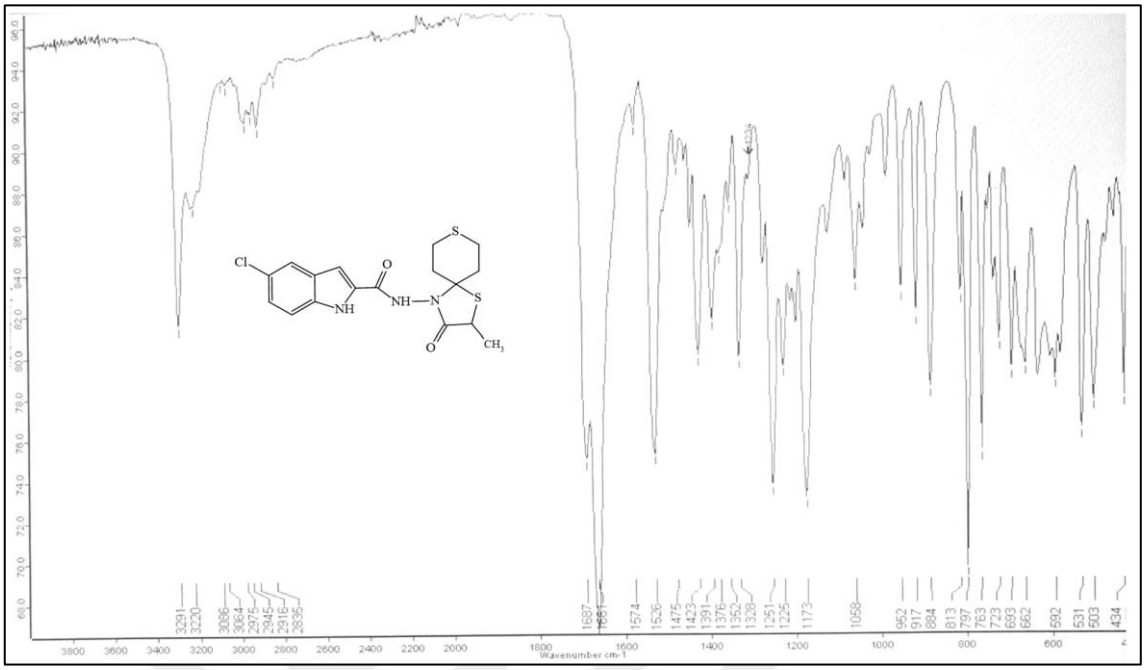
İTK Sistem (S_1): 2-Rf: 0,18 **3l**-Rf: 0,90

Elementel Analiz: $C_{17}H_{18}ClN_3O_2S_2$ (MA: 395,93 g/mol)

Hesaplanan C: 51,57; H: 4,58; N: 10,61

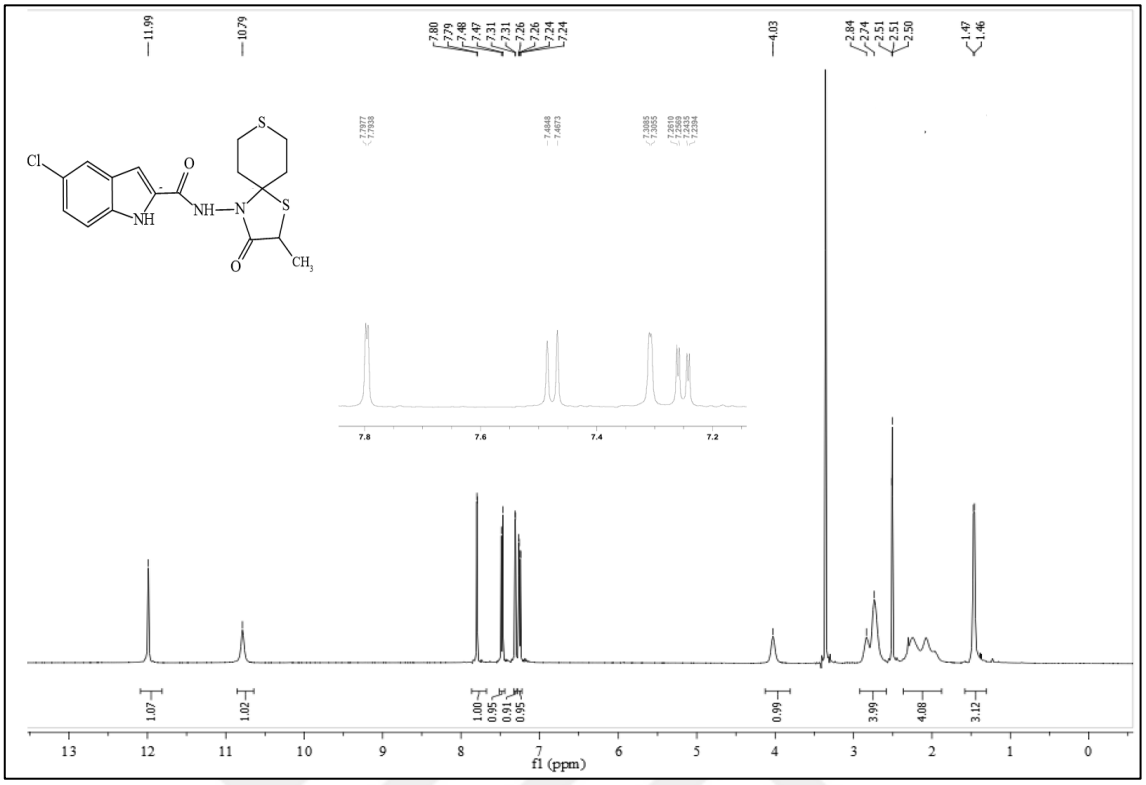
Bulunan C: 51,64; H: 4,68; N: 10,59

FT-IR (ATR/cm): 3291, 3220 (N-H g.b.); 3086, 3064 (Ar. C-H g.b.); 2975, 2945, 2916, 2835 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1687 (laktam C=O g.b.); 1661 (amid C=O g.b.); 1604, 1574, 1526 (C=C g.b, N-H e.b.); 1475, 1423, 1391, 1376, 1352 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).

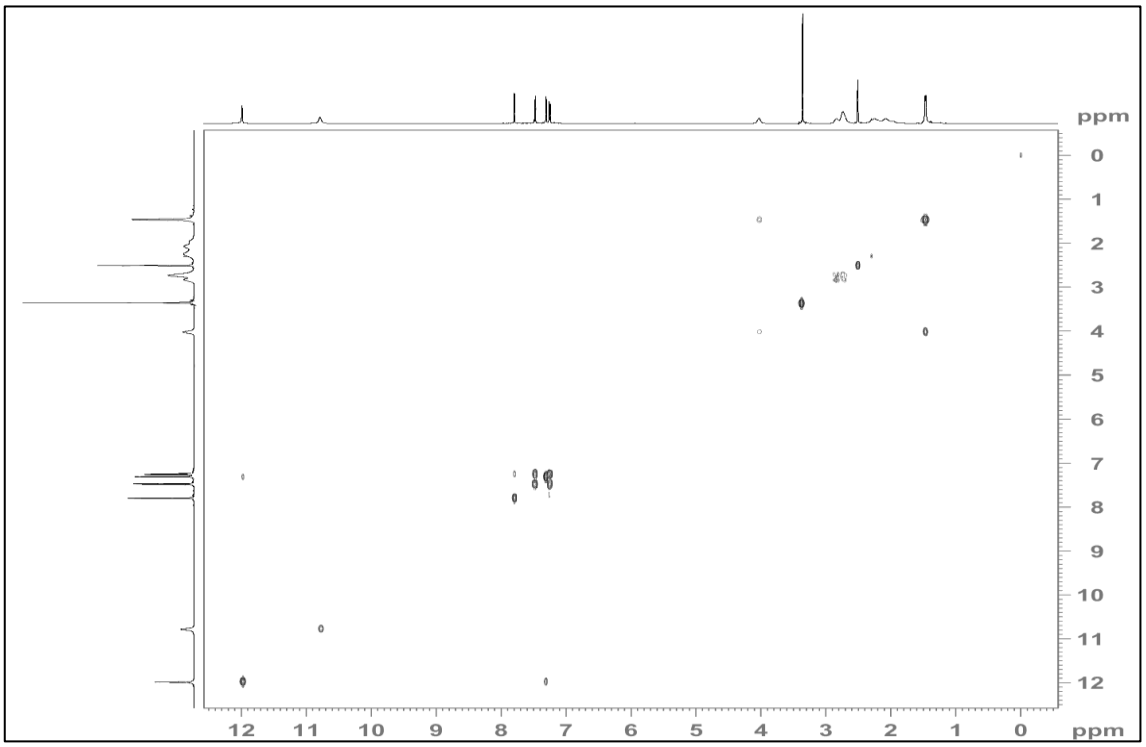


Şekil 4-52: Bileşik 3l'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,46 (3H, d, *J*=6,5 Hz, 2-CH_3-sp); 1,84-2,35 (4H, m, CH_2-sp); 2,58-2,91 (4H, m, CH_2-sp); 4,03 (1H, s*, C_2-H-sp); 7,25 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,31 (1H, d, *J*=1,5 Hz, H_3-ind.); 7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz, H_7-ind.); 7,79 (1H, d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 10,79 (1H, s, CONH); 11,99 (1H, s, NH-ind.).

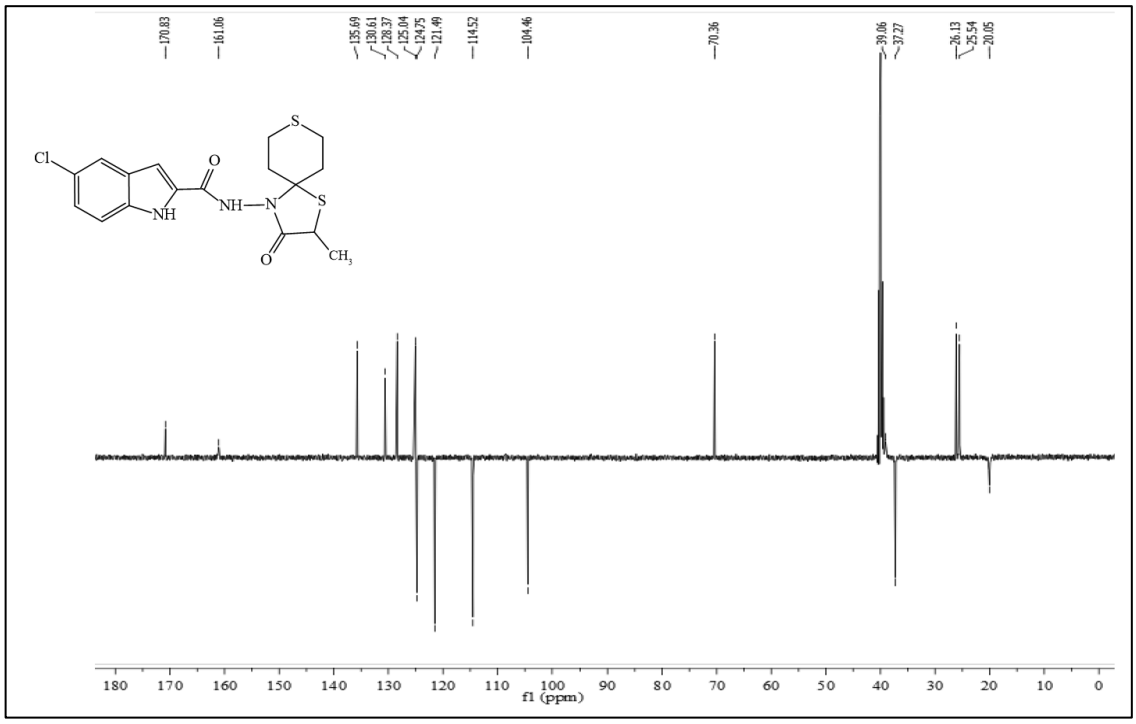


Şekil 4-53: Bileşik 3l'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6)



Şekil 4-54: Bileşik 3l'nin COSY Spektrumu

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 20,05 (2-CH_3-sp.); 25,54, 26,13 ($C_{7/9}$-sp.); 37,27 (C_2-sp.), 39,06 ($C_{6/10}$-sp.); 70,36 (C_5-sp.); 104,46 (C_3-ind.); 114,52 (C_7-ind.); 121,49 (C_4-ind.); 124,75 (C_6-ind.); 125,04 (C_5-ind.); 128,37 (C_{3a}-ind.); 130,61 (C_2-ind.); 135,69 (C_{7a}-ind.); 161,06 (CO-NH); 170,83 (CO-sp.).



Şekil 4-55: Bileşik 3l'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.16. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6a)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, sikloheksanon (0,003 mol, 0,31 ml) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6a** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,60 g, %61).

Erime Derecesi (°C): 215-216

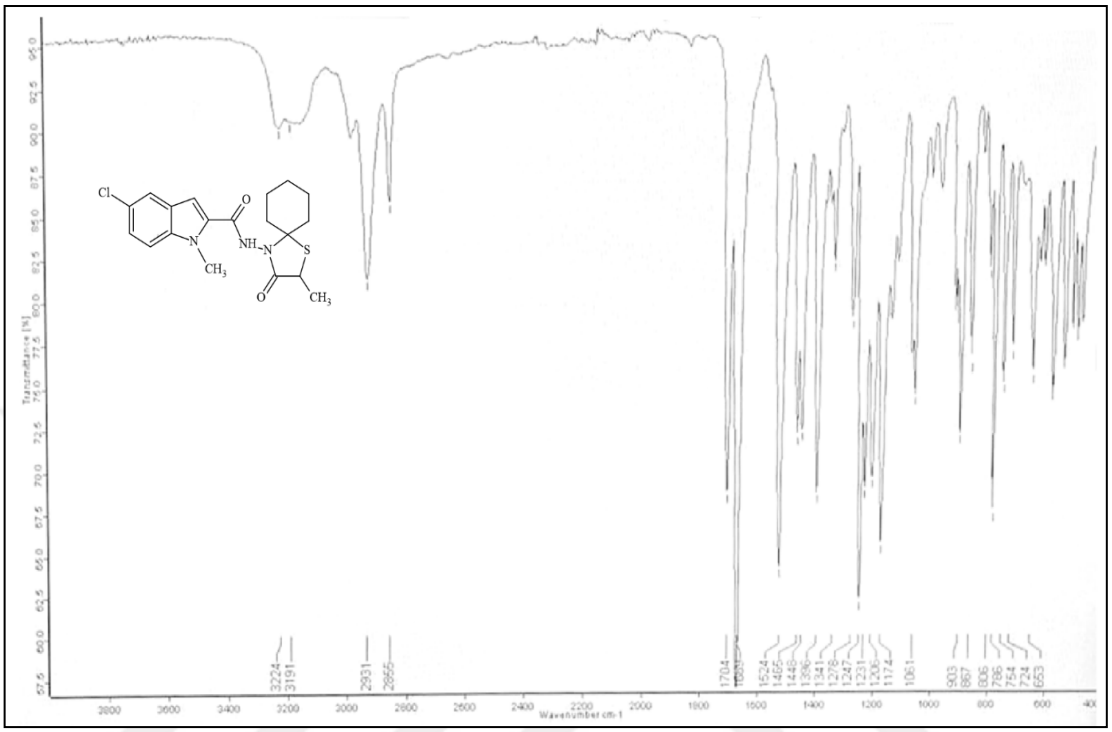
İTK Sistem (S_2): 5-Rf: 0,12 **6a**-Rf: 0,70

Elementel Analiz: $C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$ (MA: 391,91 g/mol)

Hesaplanan C: 58,23; H: 5,66; N: 10,72

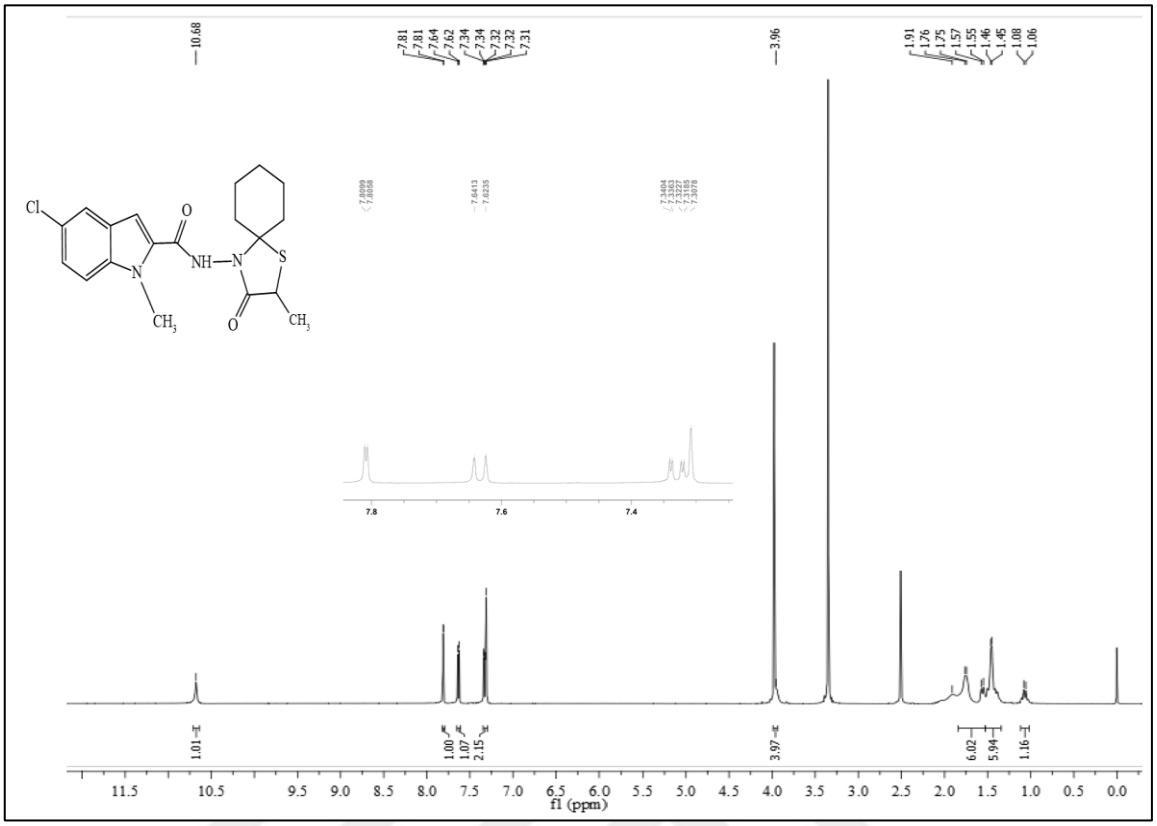
Bulunan C: 57,92; H: 5,24; N: 10,60

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3224, 3191 (N-H g.b.); 3010 (Ar. C-H g.b.); 2931, 2855 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1704 (laktam C=O g.b.); 1669 (amid C=O g.b.); 1565, 1524 (C=C g.b, N-H e.b); 1465, 1446, 1396, 1341 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



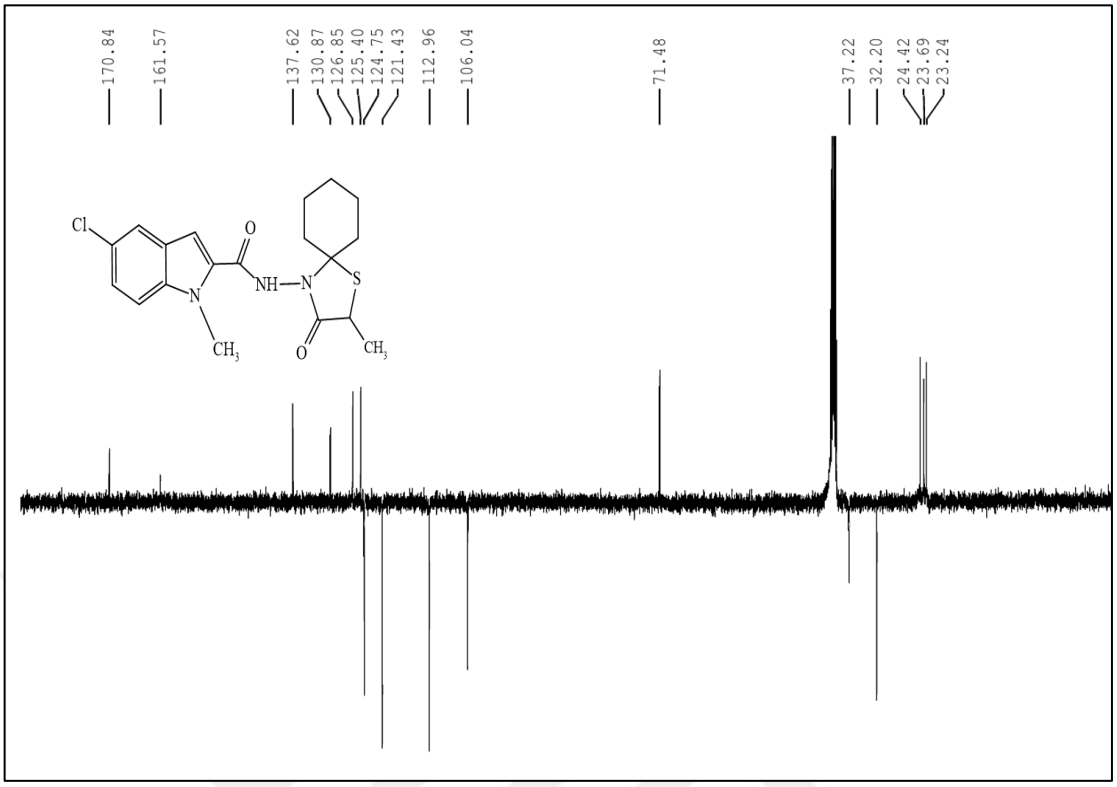
Şekil 4-56: Bileşik 6a'nın FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,07 (1H, q*, *J*=13,0 Hz, sp-H$_{8a}$); 1,39-1,57 (3H, m, CH$_2$-sp); 1,46 (3H, d, *J*=6,8 Hz, 2-CH$_3$-sp); 1,75-1,91 (6H, m, CH$_2$-sp); 3,93 (1H, s*, C$_2$-H-sp.); 3,98 (3H, s, N-CH$_3$); 7,31 (1H, s, H$_3$-ind.); 7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz, H$_6$-ind.); 7,63 (1H, d, *J*=8,9 Hz, H$_7$-ind.); 7,81 (1H, d, *J*=2,1 Hz, H$_4$-ind.); 10,68 (1H, s, CONH).



Şekil 4-57: Bileşik 6a'nın ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 23,24, 23,69, 24,42 ($C_{7/9}$-sp.); 32,20 (N-CH_3); 37,22 (C_2-sp.); 71,48 (C_5-sp.); 106,04 (C_3-ind.); 112,96 (C_7-ind.); 121,43 (C_4-ind.); 124,75 (C_6-ind.); 125,40 (C_5-ind.); 126,85 (C_{3a}-ind.); 130,87 (C_2-ind.); 137,62 (C_{7a}-ind.); 161,57 (CO-NH); 170,84 (CO-sp.).



Şekil 4-58: Bileşik 6a'nın ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.17. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6b)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-metilsikloheksanon (0,003 mol, 0,36 ml) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6b** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,30 g, %29).

Erime Derecesi (°C): 144-145

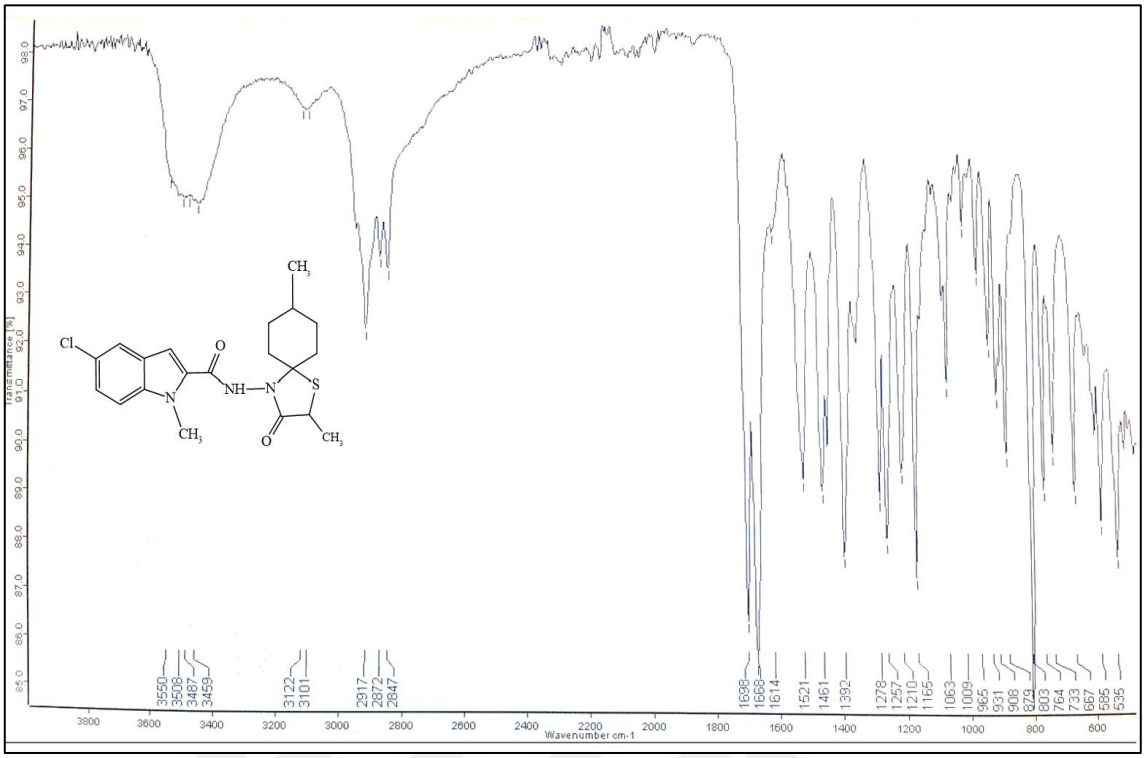
İTK Sistem (S_2): 5-Rf: 0,12 **6b**-Rf: 0,91

Elementel Analiz: $C_{20}H_{24}ClN_3O_2S.H_2O$ (423,9)

Hesaplanan C: 56,66; H: 6,18; N: 9,91

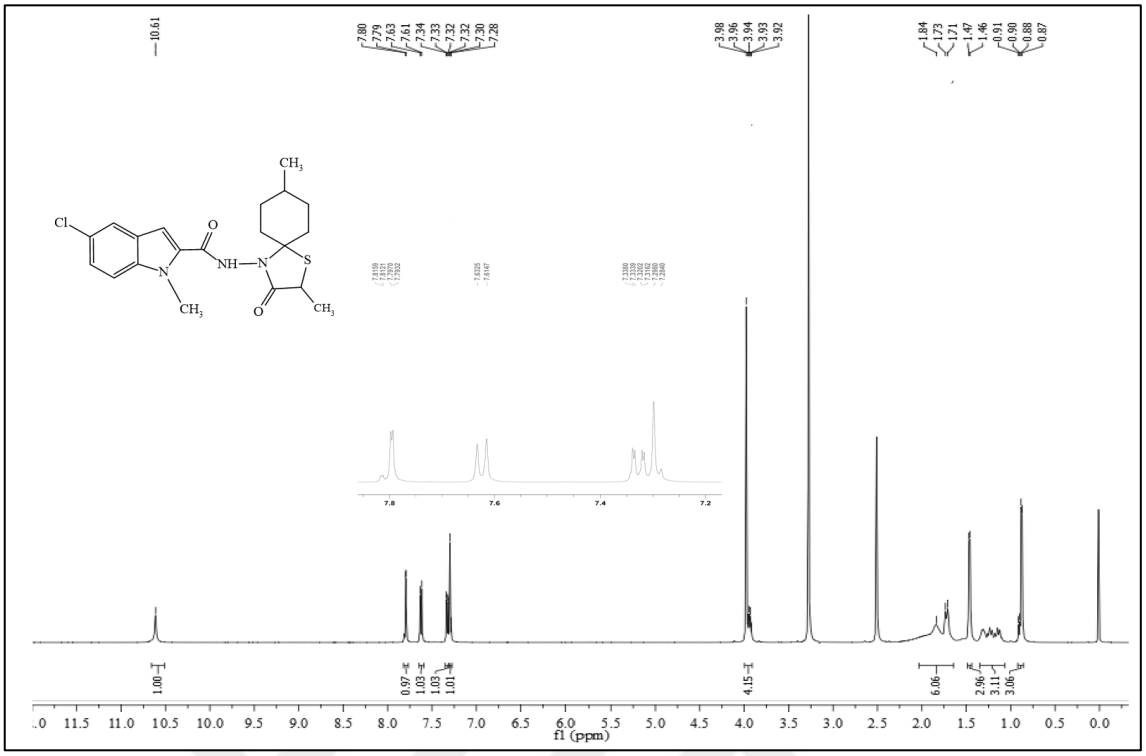
Bulunan C: 56,58; H: 6,31; N: 10,12

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3508, 3487, 3459 (OH g.b. -H_2O); 3122 (N-H g.b.); 3101 (Ar. C-H g.b.); 2949, 2917, 2872, 2847 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1698 (laktam C=O g.b.); 1668 (amid C=O g.b.); 1614, 1521 (C=C g.b, N-H e.b); 1461, 1446, 1392, 1370 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



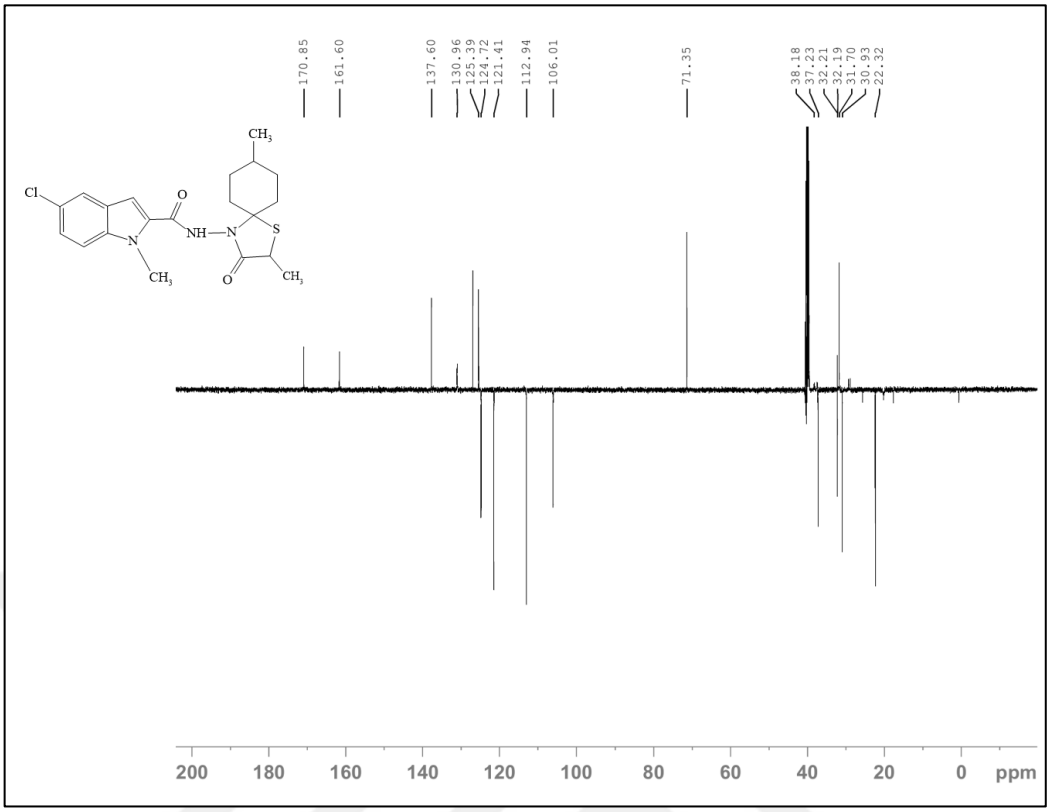
Şekil 4-59: Bileşik 6b'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0,88, 0,90 (3H, 2d, *J*=6,3 Hz, 8-CH_3-sp.); 1,01-1,37 (3H, m, CH/CH_2 sp); 1,46 (3H, d, *J*=6,9 Hz, 2-CH_3-sp); 1,60-2,32 (6H, m, CH/CH_2-sp.); 3,96 (1H, q, *J*=7,0 Hz, C_2-H-sp.); 3,98 (3H, s, N-CH_3); 7,28, 7,30 (1H, 2s, H_3-ind.); 7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,62 (1H, d, *J*=8,9 Hz, H_7-ind.); 7,80, 7,81 (1H, 2d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 10,61 (1H, s, CONH).

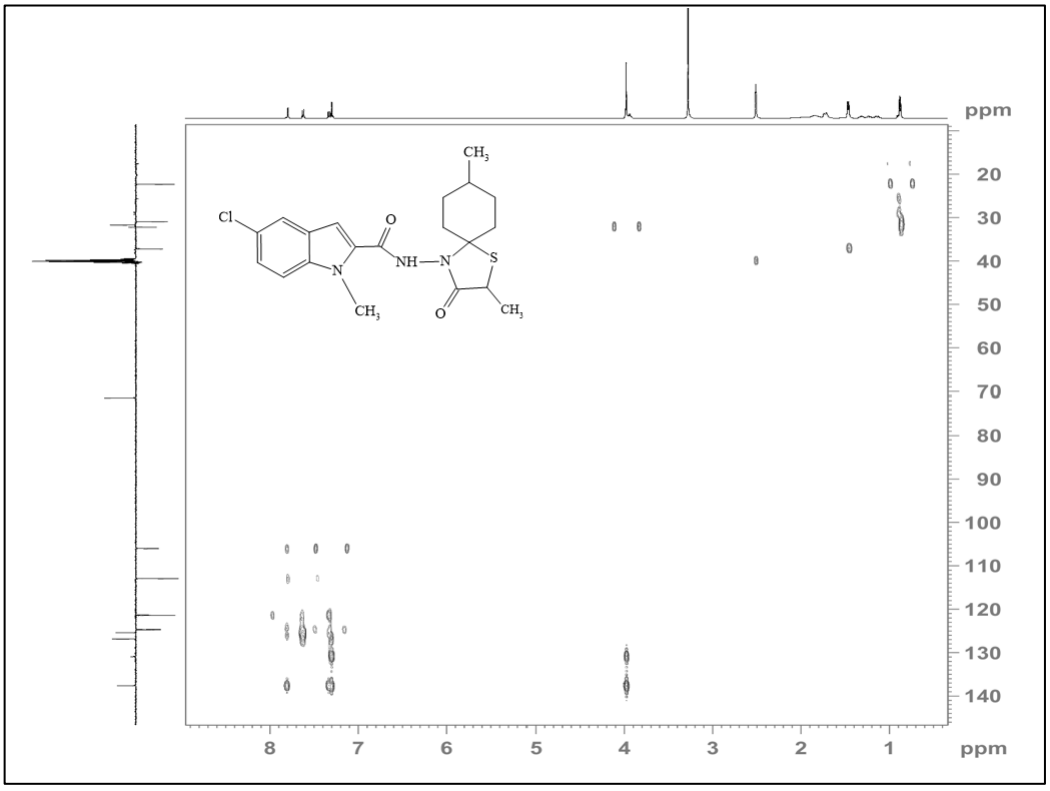


Şekil 4-60: Bileşik 6b'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 22,32 (8-CH_3-sp.); 30,93 (C_8-sp.); 31,70, 32,19 ($C_{7/9}$-sp.); 32,21 (N-CH_3); 37,23 (C_2-sp.); 38,18 ($C_{6/10}$-sp.); 71,35 (C_5-sp.); 106,01 (C_3-ind.); 112,94 (C_7-ind.); 121,41 (C_4-ind.); 124,72 (C_6-ind.); 125,39 (C_5-ind.); 126,86 (C_{3a}-ind.); 130,96 (C_2-ind.); 137,60 (C_{7a}-ind.); 161,60 (CO-NH); 170,85 (CO-sp.).



Şekil 4-61: Bileşik 6b'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)



Şekil 4-62: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu

4.1.18. *N*-(8-Etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6c)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-etilsikloheksanon (0,003 mol, 0,37 ml) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6c** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,33 g, %30).

Erime Derecesi (°C): 135-137

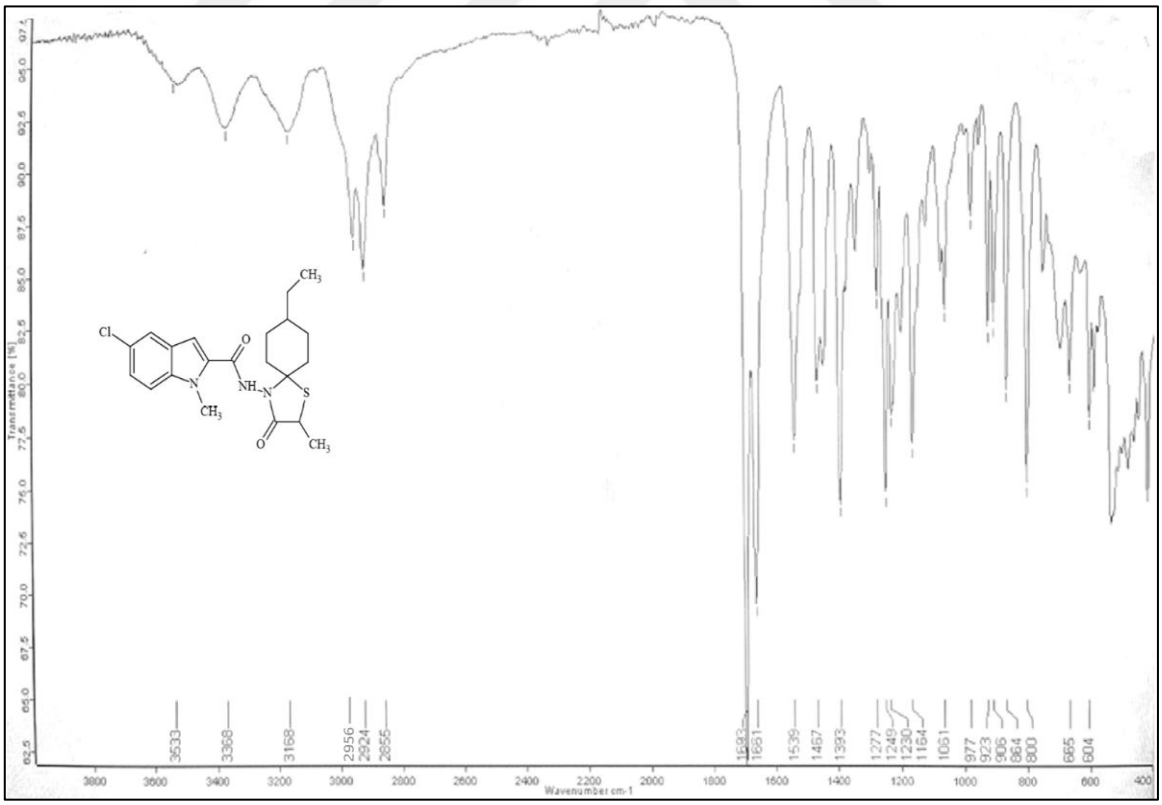
İTK Sistem (S_2): 5-Rf: 0,12 **6c**-Rf: 0,90

Elementel Analiz: $C_{21}H_{26}ClN_3O_2S.H_2O$ (MA: 437,98 g/mol)

Hesaplanan C: 57,59; H: 6,44; N: 9,59

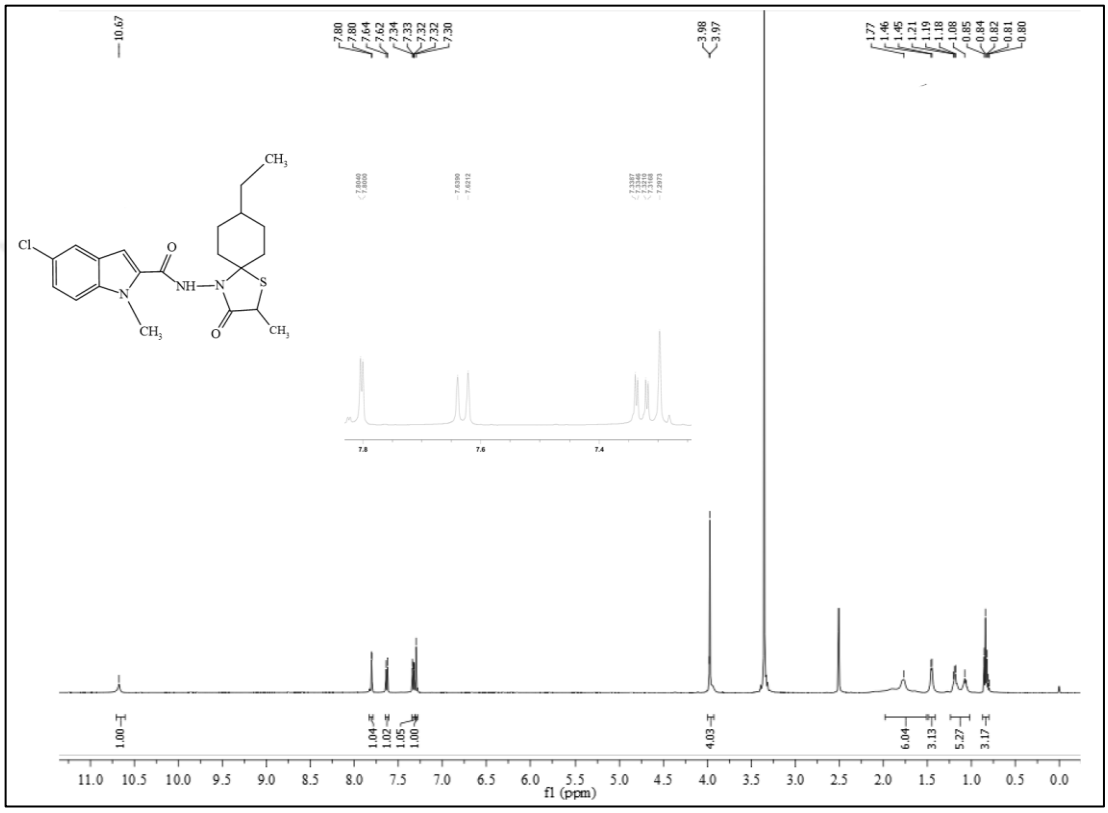
Bulunan C: 57,28; H: 6,10; N: 9,90

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3533, 3368 (O-H g.b.-H_2O), 3168 (N-H g.b.); 3052 (Ar. C-H g.b.); 2956, 2924, 2855 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1693 (laktam C=O g.b.); 1661 (amid C=O g.b.); 1539 (C=C g.b, N-H e.b); 1464, 1444, 1393 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



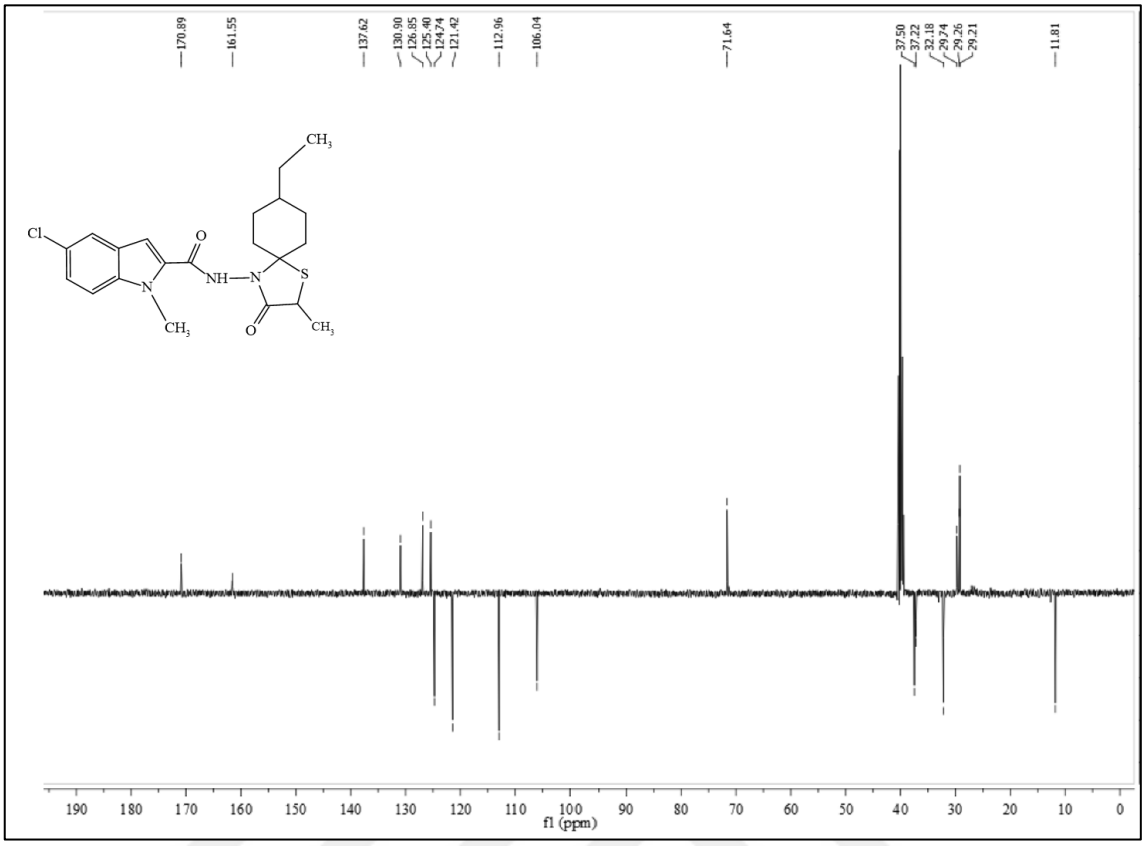
Şekil 4-63: Bileşik 6c'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 0,80, 0,81 (3H, 2t, *J*=7,4 Hz, 8-$CH_2C\underline{H}_3$-sp.); 1,05-1,21 (5H, m, CH/CH_2-sp., 8-$C\underline{H}_2CH_3$-sp.); 1,45 (3H, d, *J*=6,8 Hz, 2-CH_3-sp.); 1,50-2,01 (6H, m, CH/CH_2-sp.); 3,93 (1H, s*, C_2-H-sp.); 3,97 (3H, s, N-CH_3); 7,28, 7,30 (1H, 2s, H_3-ind.); 7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,63 (1H, d, *J*=8,9 Hz, H_7-ind.); 7,80, 7,82 (1H, 2d, *J*=2,1 Hz, H_4-ind.); 10,67 (1H, s, CONH).



Şekil 4-64: Bileşik 6c'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d$_6$)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 11,81 (8-$CH_2\underline{C}H_3$-sp.); 29,22, 29,26, 29,74 ($C_{7/9}$-sp., 8-$\underline{C}H_2CH_3$-sp.); 32,19 (N-CH_3); 37,22 (C_2-sp.); 37,50 (C_8-sp.); 71,64 (C_5-sp.), 106,04 (C_3-ind.); 112,96 (C_7-ind.); 121,42 (C_4-ind.); 124,74 (C_6-ind.); 125,40 (C_5-ind.); 126,85 (C_{3a}-ind.); 130,90 (C_2-ind.); 137,62 (C_{7a}-ind.); 161,55 (CO-NH); 170,89 (CO-sp.).



Şekil 4-65: Bileşik 6c'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.19. *N*-(8-*ter*-Butil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6d)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-*ter*-bütilsikloheksanon (0,39 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6d** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,82, %70).

Erime Derecesi (ºC): 155-157

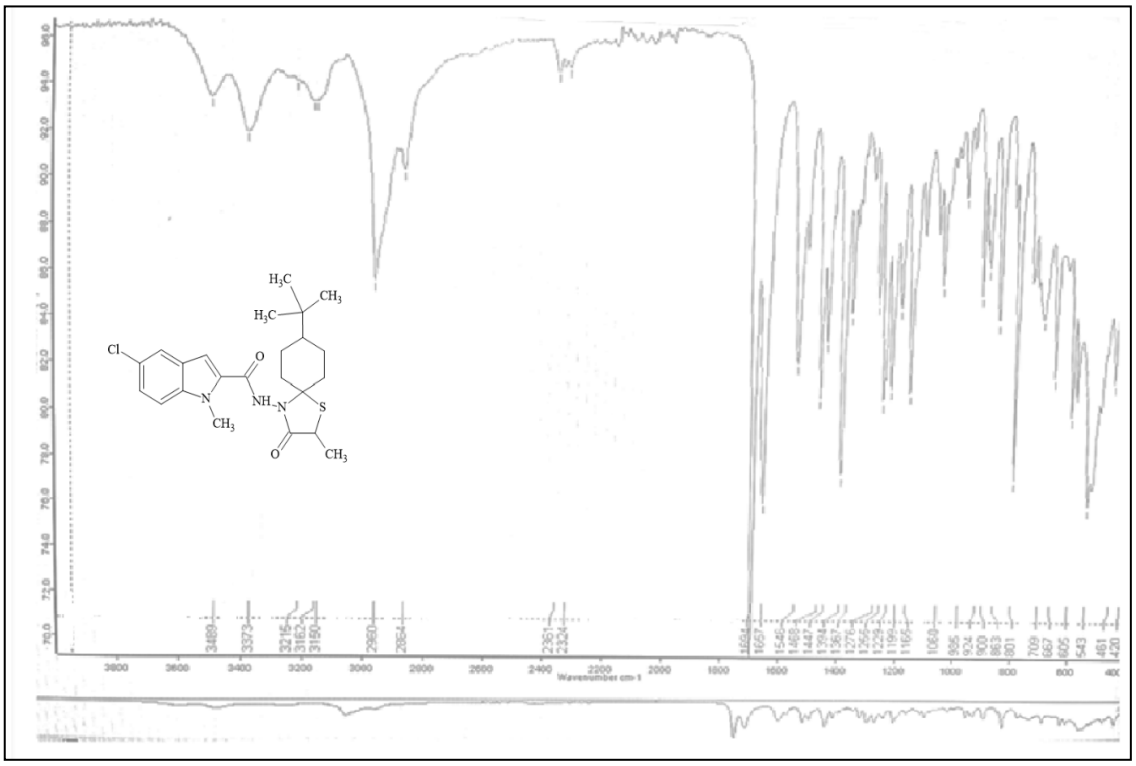
İTK Sistem (S_1): 5-Rf: 0,22 **6d**-Rf: 0,92

Elementel Analiz: $C_{23}H_{30}ClN_3O_2S.H_2O$ (MA: 466,04 g/mol)

Hesaplanan C: 59,28; H: 6,92; N: 9,02

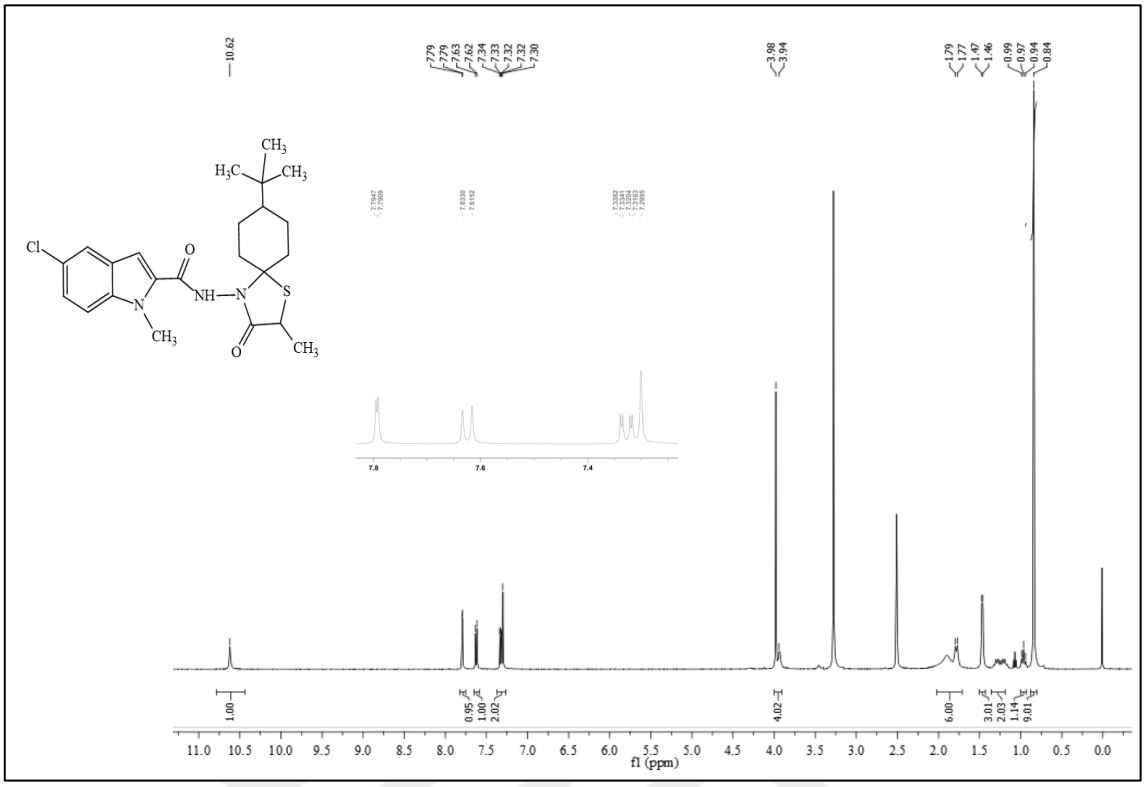
Bulunan C: 58,76; H: 6,66; N: 9,16

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3489, 3373 (O-H g.b.-H_2O), 3215, 3162, 3150 (N-H g.b.); 3047 (Ar. C-H g.b.); 2960, 2864 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1694 (laktam C=O g.b.); 1657 (amid C=O g.b.); 1546, 1525 (C=C g.b, N-H e.b); 1468, 1447, 1394, 1367 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



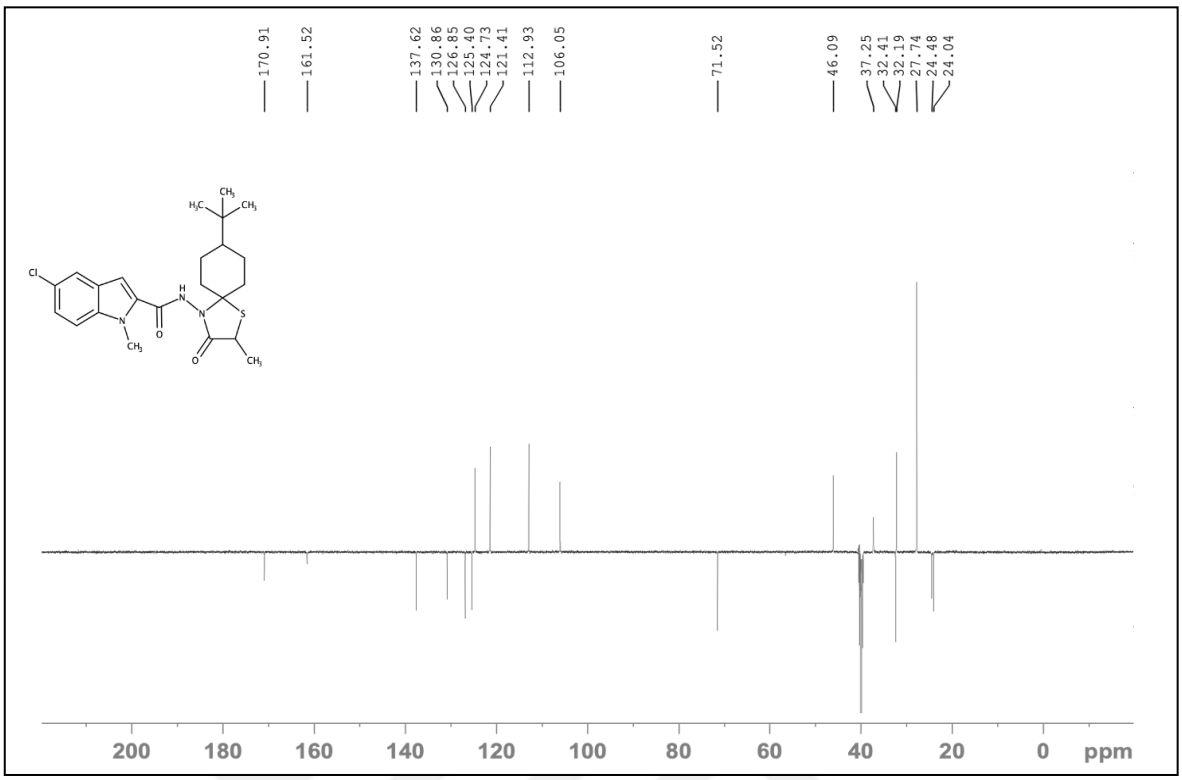
Şekil 4-66: Bileşik 6d'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0,84 (9H, s, 8-C(CH_3)$_3$-sp.); 0,97 (1H, t*, *J*=12,2 Hz, H_{8a}-sp.); 1,18-1,30 (2H, m, CH_2-sp.); 1,46 (3H, d, *J*=6,9 Hz, 2-CH_3-sp.); 1,71-2,02 (6H, m, CH_2-sp.); 3,94 (1H, q, *J*=7,0 Hz, C_2-H-sp.); 3,98 (3H, s, N-CH_3); 7,30 (1H, s, H_3-ind.); 7,34 (1H, dd, *J*=8,9; 2,1 Hz, H_6-ind.); 7,62 (1H, d, *J*=8,9 Hz, H_7-ind.); 7,79 (1H, d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 10,62 (1H, s, CONH).



Şekil 4-67: Bileşik 6d'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 24,04, 24,48 ($C_{7/9}$-sp.); 27,74 (8-C($\underline{C}H_3)_3$-sp.); 32,19 (N-CH_3); 32,41 (8-$\underline{C}(CH)_3$-sp.); 37,25 (C_2-sp.); 46,09 (C_8-sp.); 71,52 (C_5-sp.); 106,05 (C_3-ind.); 112,93 (C_7-ind.); 121,41 (C_4-ind.); 124,73 (C_6-ind.); 125,40 (C_5-ind.), 126,85 (C_{3a}-ind.); 130,86 (C_2-ind.); 137,62 (C_{7a}-ind.); 161,52 (CONH); 170,91 (CO-sp.).



Şekil 4-68: Bileşik 6d'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-d_6)

4.1.20. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2,8,8-trimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6e)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4,4-dimetilsikloheksanon (0,32 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6e** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,41 g, %38).

Erime Derecesi (°C): 145-148

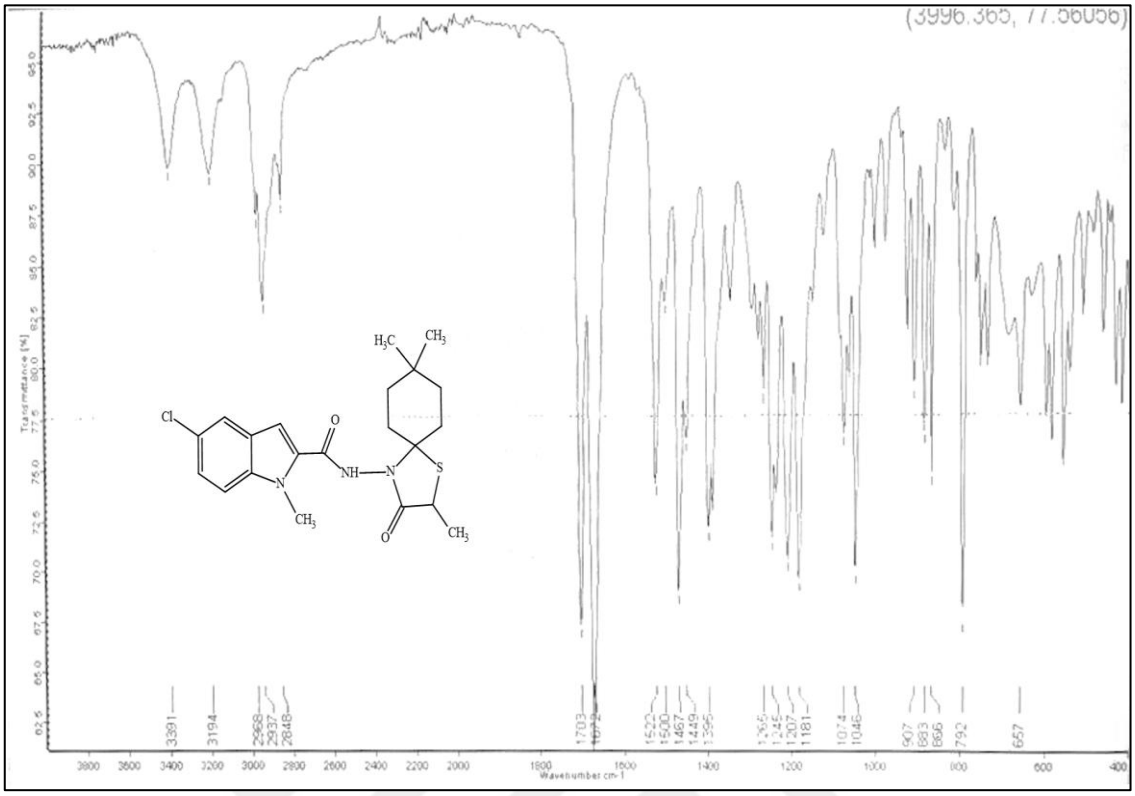
İTK Sistem (S_3): 5-Rf: 0,10 **6e**-Rf: 0,23

Elementel Analiz: $C_{21}H_{26}ClN_3O_2S.{}^1/_2H_2O$ (MA: 428,98 g/mol)

Hesaplanan C: 58,74; H: 6,29; N: 9,79

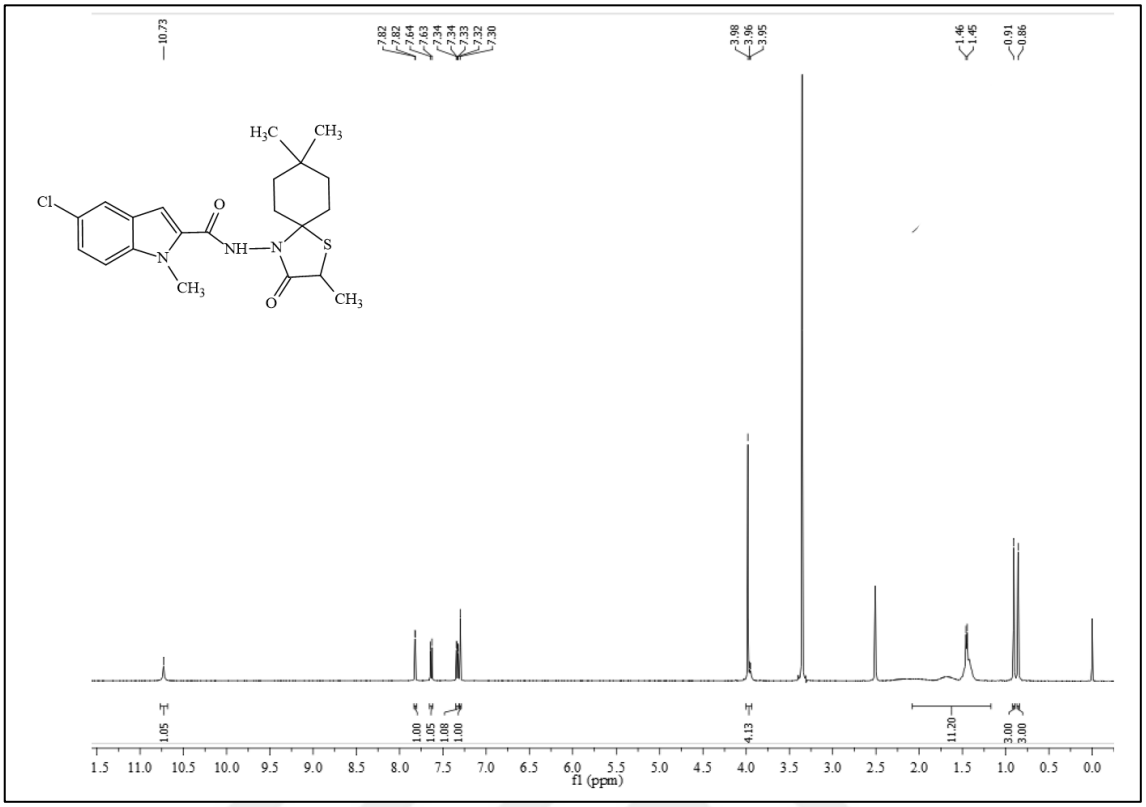
Bulunan C: 58,50; H: 6,23; N: 9,70

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3391 (O-H g.b.-H_2O), 3194 (N-H g.b.); 3042 (Ar. C-H g.b.); 2968, 2937, 2848 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1703 (laktam C=O g.b.); 1672 (amid C=O g.b.); 1522, 1500 (C=C g.b, N-H e.b); 1467, 1449, 1395 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).

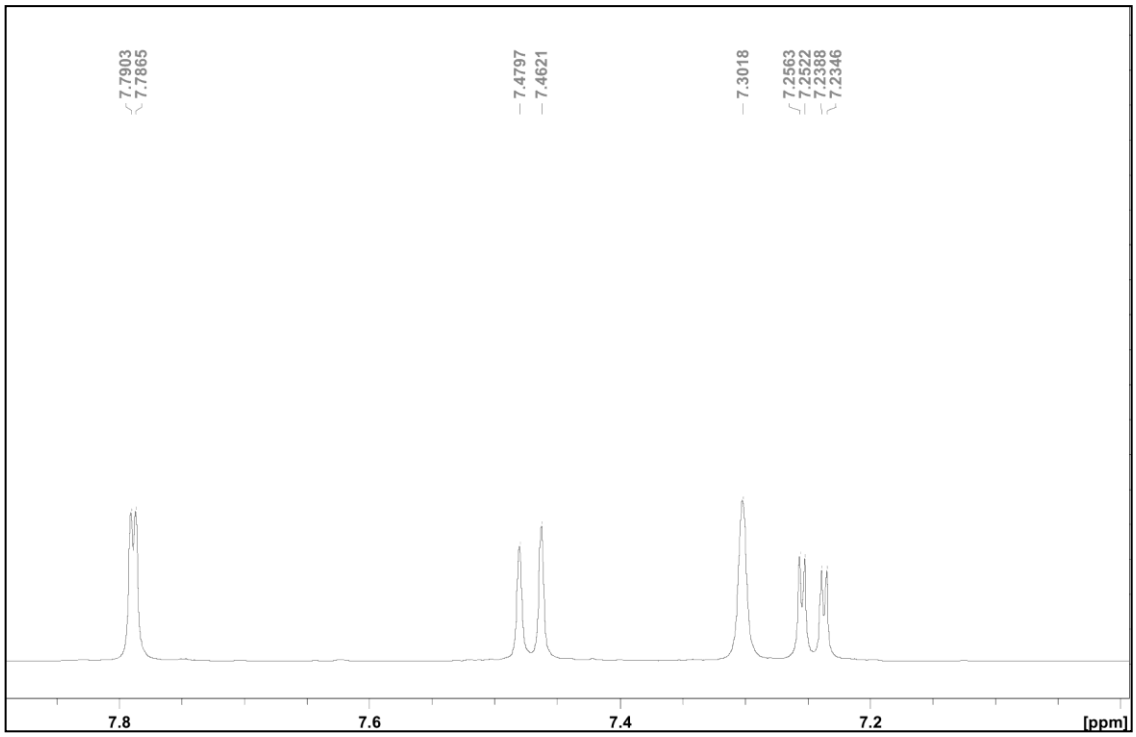


Şekil 4-69: Bileşik 6e'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0,86, 0,91 (6H, 2s, 8,8-$(CH_3)_2$-sp); 1,17-2,08 (8H, m, CH_2-sp); 1,45 (3H, d, *J*=6,8 Hz, 2-CH_3-sp); 3,95 (1H, q, *J*=7,0 Hz, C_2-H-sp.); 3,98 (3H, s, N-CH_3), 7,30 (1H, s, H_3-ind.); 7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,63 (1H, d, *J*=8,9 Hz, H_7-ind.); 7,82 (1H, d, *J*=2,0 Hz, H_4-ind.); 10,73 (1H, s, CONH).

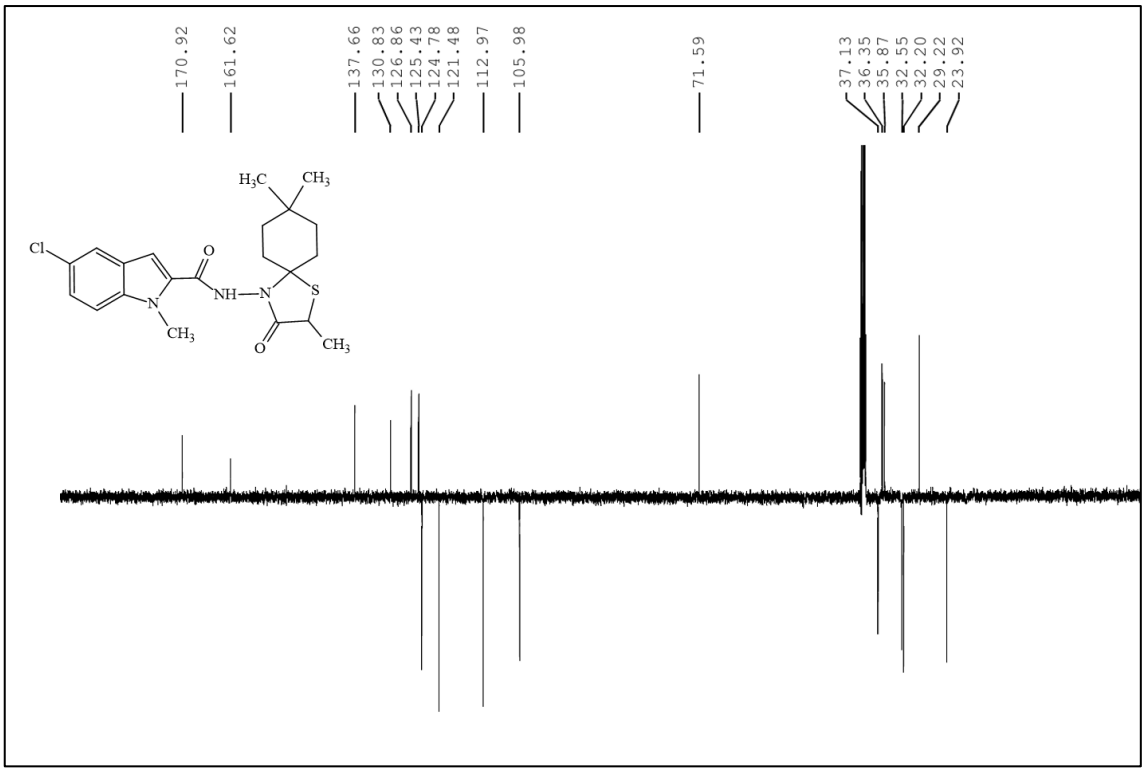


Şekil 4-70: Bileşik 6e'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d_6)



Şekil 4-71: Bileşik 6e'nin ^{1}H NMR Spektrumu (δ7-8 ppm)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 23,92 (8,8-(CH_3)$_2$-sp.); 29,22 (C_8-sp.); 32,20 (N-CH_3); 32,55 (8,8-CH_3-sp.); 35,87, 36,35 ($C_{6\text{-}10}$-sp.); 37,13 (C_2-sp.); 71,59 (C_5-sp.); 105,98 (C_3-ind.); 112,97 (C_7-ind.); 121,48 (C_4-ind.); 124,78 (C_6-ind.), 125,43 (C_5-ind.), 126,86 (C_{3a}-ind.); 130,83 (C_2-ind.); 137,66 (C_{7a}-ind.); 161,62 (CO-NH); 170,92 (CO-sp.).



Şekil 4-72: Bileşik 6e'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.21. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2,7-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6f)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 3-metilsikloheksanon (0,36 ml, 0,003 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6f** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,31, %31).

Erime Derecesi (°C): 207-208

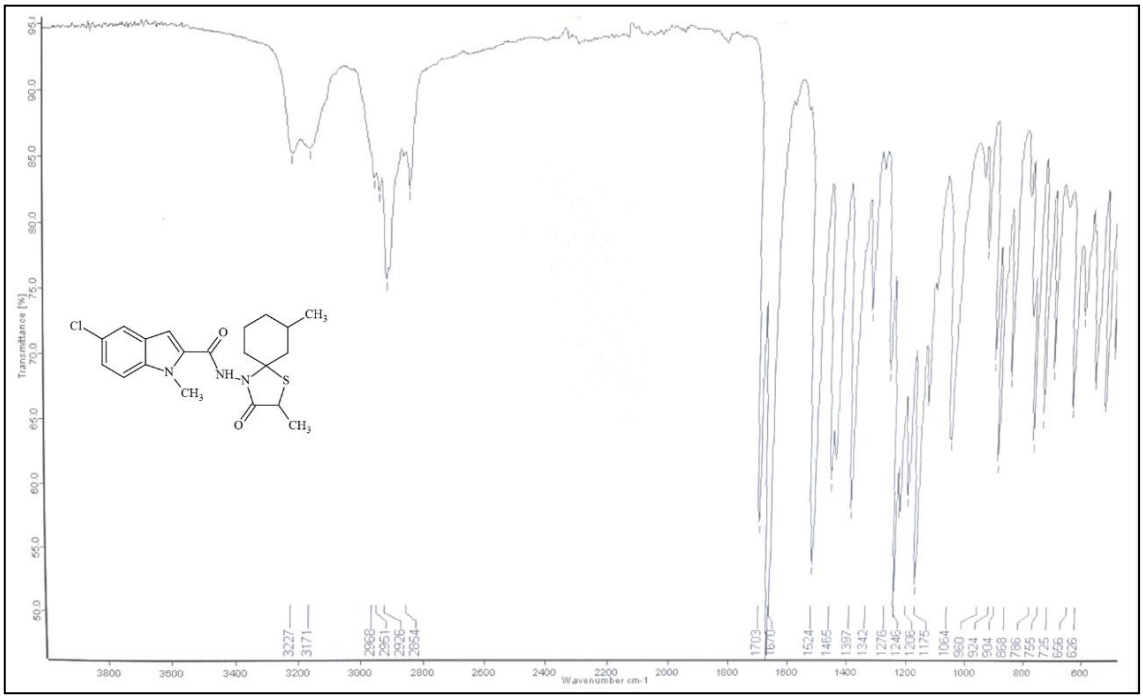
İTK Sistem (S_3): 5-Rf: 0,10 **6f**-Rf: 0,23

Elementel Analiz: $C_{20}H_{24}ClN_3O_2S$ (MA: 405,94 g/mol)

Hesaplanan C: 59,17; H: 5,96; N: 10,35

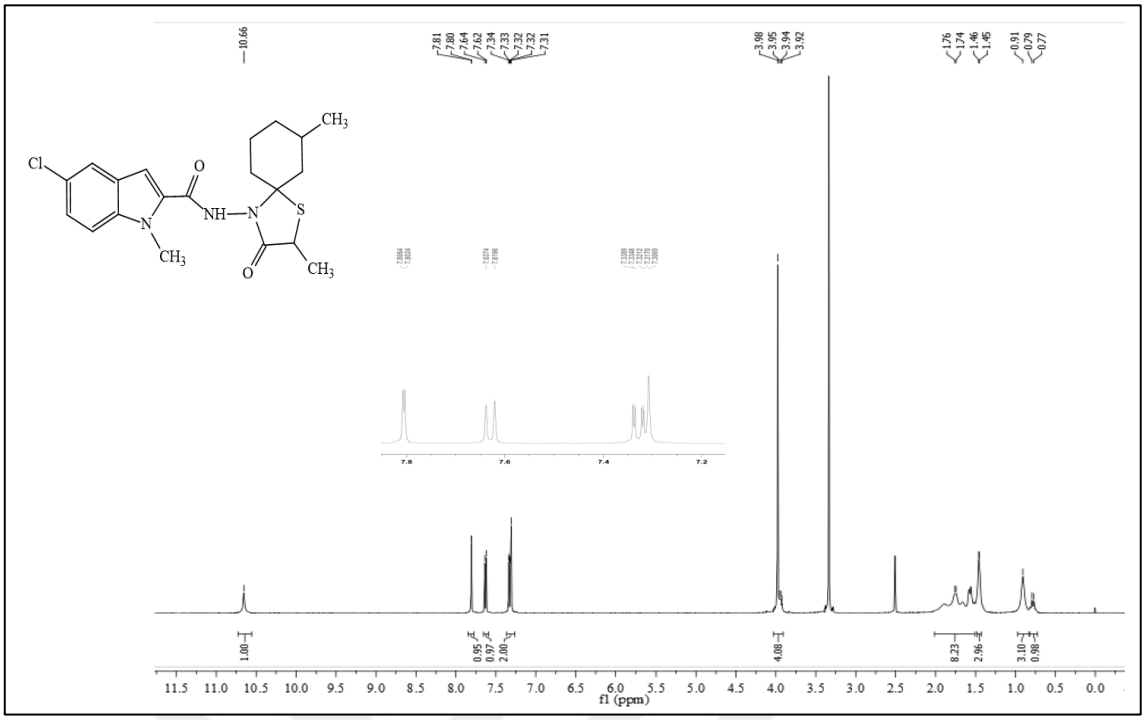
Bulunan C: 59,22; H: 5,63; N: 10,40

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3227, 3171 (N-H g.b.); 3045, 3017 (Ar. C-H g.b.); 2968, 2951, 2926, 2854 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1703 (laktam C=O g.b.); 1670 (amid C=O g.b.); 1602, 1524 (C=C g.b, N-H e.b); 1465, 1397, 1342 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



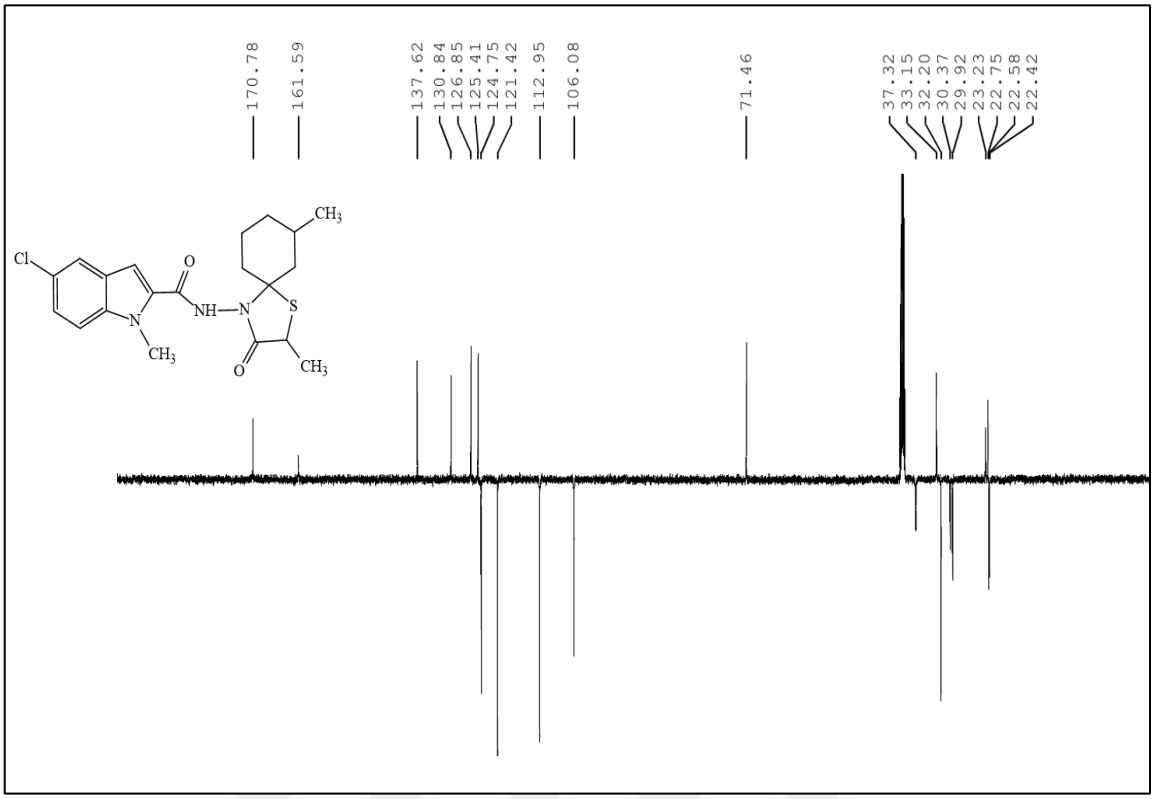
Şekil 4-73: Bileşik 6f'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ (ppm): 0,78 (1H, q*, *J*=12,6 Hz, H_{8a}-sp.); 0,91 (3H, s*, 7-CH_3-sp); 1,46 (3H, d, *J*=4,4 Hz, 2-CH_3-sp); 1,49-2,10 (8H, m, CH/CH_2- sp.); 3,95 (1H, q, *J*=6,5 Hz, C_2-H-sp.); 3,98 (3H, s, N-CH_3), 7,31 (1H, s, H_3-ind.); 7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,63 (1H, d, *J*=8,9 Hz, H_7-ind.); 7,80 (1H, d, *J*=2,0 Hz, H_4-ind.); 10,66 (1H, s, CONH).



Şekil 4-74: Bileşik 6f'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 22,42, 22,58 (7-CH_3-sp.); 22,75, 23,23 ($C_{6\text{-}10}$-sp.); 29,92, 30,37 (C_7-sp.); 32,20 (N-CH_3); 33,15 ($C_{6\text{-}10}$-sp.); 37,32 (C_2-sp.); 71,46 (C_5-sp.); 106,08 (C_3-ind.); 112,95 (C_7-ind.); 121,42 (C_4-ind.); 124,75 (C_6-ind.); 125,41 (C_5-ind.), 126,85 (C_{3a}-ind.); 130,84 (C_2-ind.); 137,62 (C_{7a}-ind.); 161,59 (CONH); 170,78 (CO-sp.).



Şekil 4-75: Bileşik 6f'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

4.1.22. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6g)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-propilsikloheksanon (0,42 ml, 0,003 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6g** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,38, %35).

Erime Derecesi (°C): 135-137

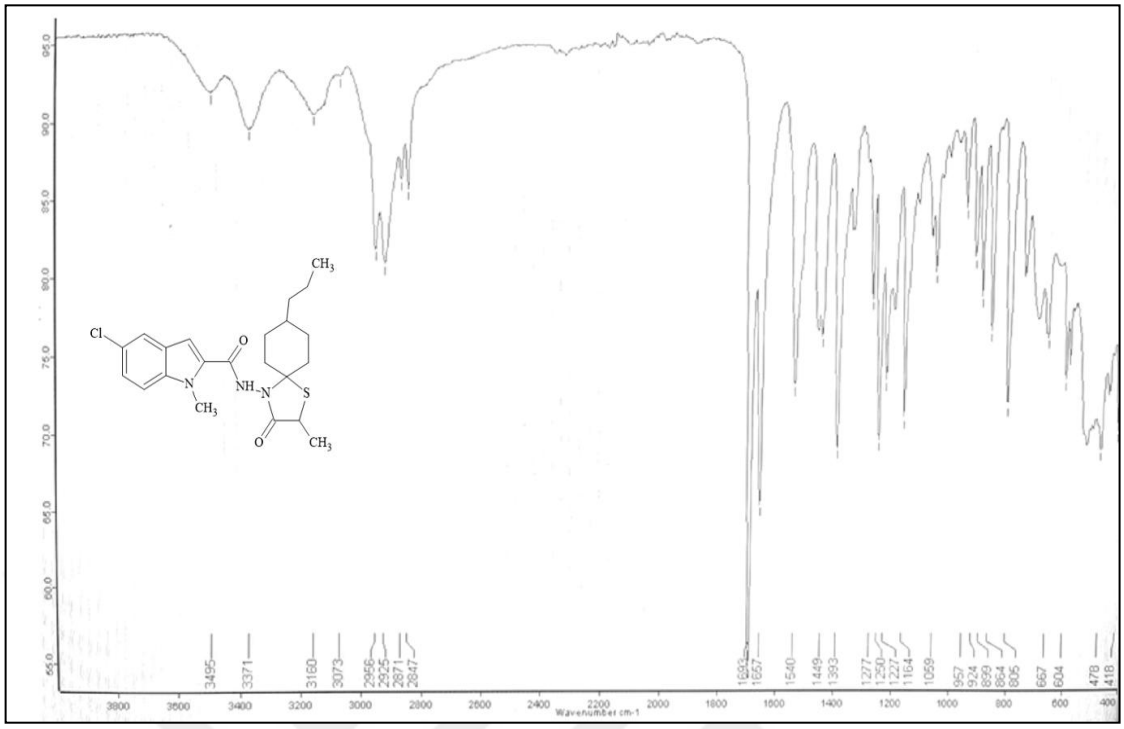
İTK Sistem (S_2): 5-Rf: 0,12 **6g**-Rf: 0,84

Elementel Analiz: $C_{22}H_{28}ClN_3O_2S.H_2O$ (MA: 452,01 g/mol)

Hesaplanan C: 58,46; H: 6,69; N: 9,30

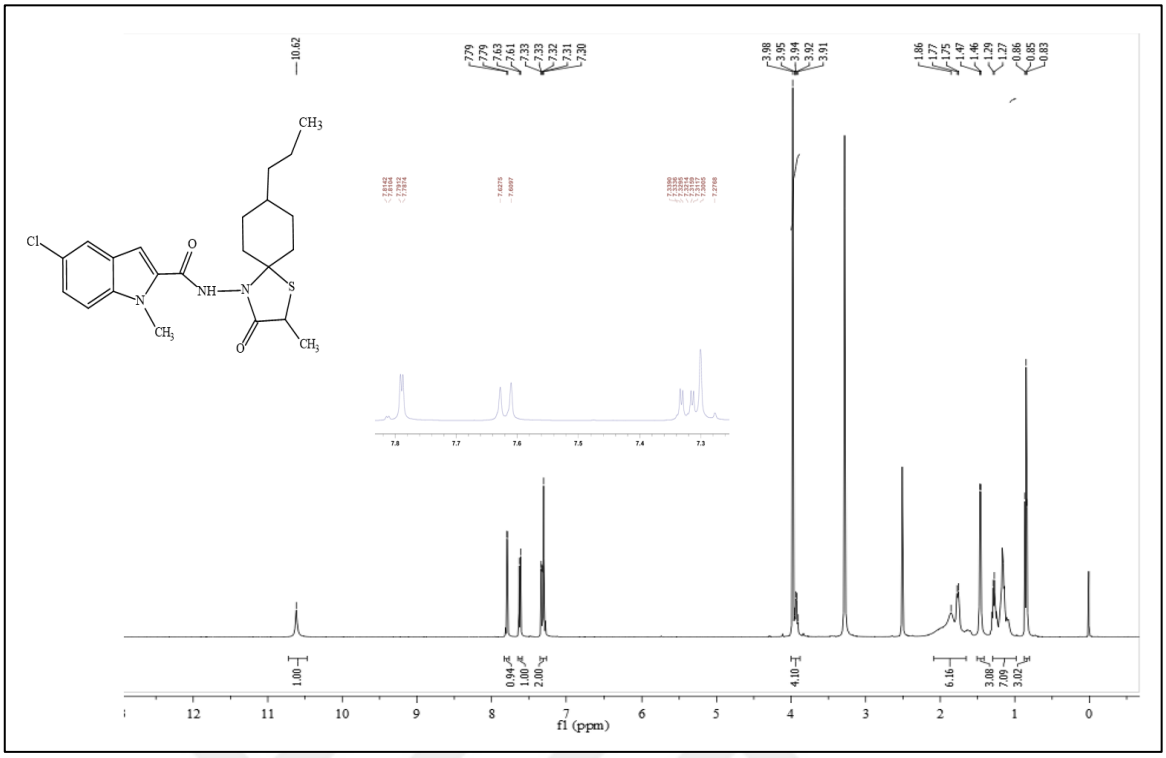
Bulunan C: 58,10; H: 6,47; N: 9,25

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3495, 3371 (O-H g.b.-H_2O), 3160 (N-H g.b.); 3073 (Ar. C-H g.b.); 2956, 2925, 2871, 2847 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1693 (laktam C=O g.b.); 1657 (amid C=O g.b.); 1540 (C=C g.b, N-H e.b); 1449, 1393, 1348 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



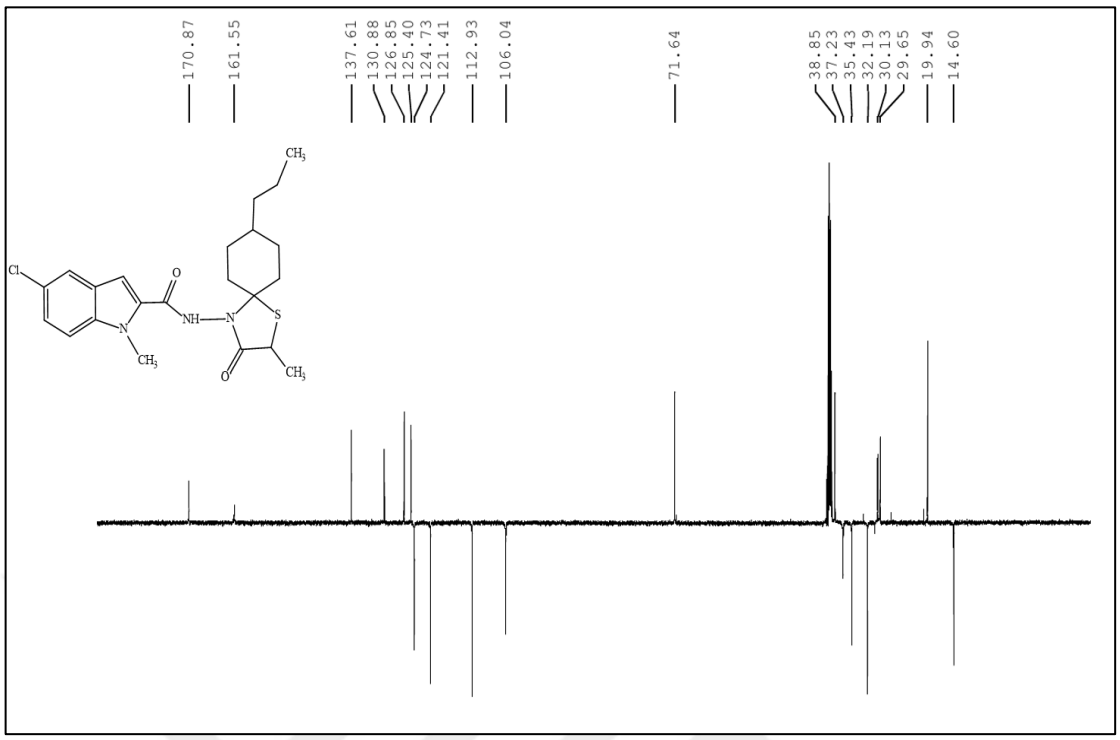
Şekil 4-76: Bileşik 6g'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 0,84 (3H, t, *J*=7,4 Hz, 8-$CH_2CH_2C\underline{H}_3$-sp.); 0,95-1,37 (7H, m, CH/CH_2-sp., 8-$C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$-sp.); 1,46 (3H, d, *J*=7,0 Hz, 2-CH_3-sp.); 1,65-2,01 (6H, m, CH/CH_2-sp.); 3,93 (1H, q, *J*=7 Hz, C_2-H-sp.); 3,98 (3H, s, N-CH_3); 7,28, 7,31 (1H, 2s, H_3-ind.); 7,33 (1H, dd, *J*=8,8; 2,1 Hz, H_6-ind.); 7,62 (1H, d, *J*=8,9 Hz, H_7-ind.); 7,79, 7,81 (1H, 2d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 10,62 (1H, s, CONH).



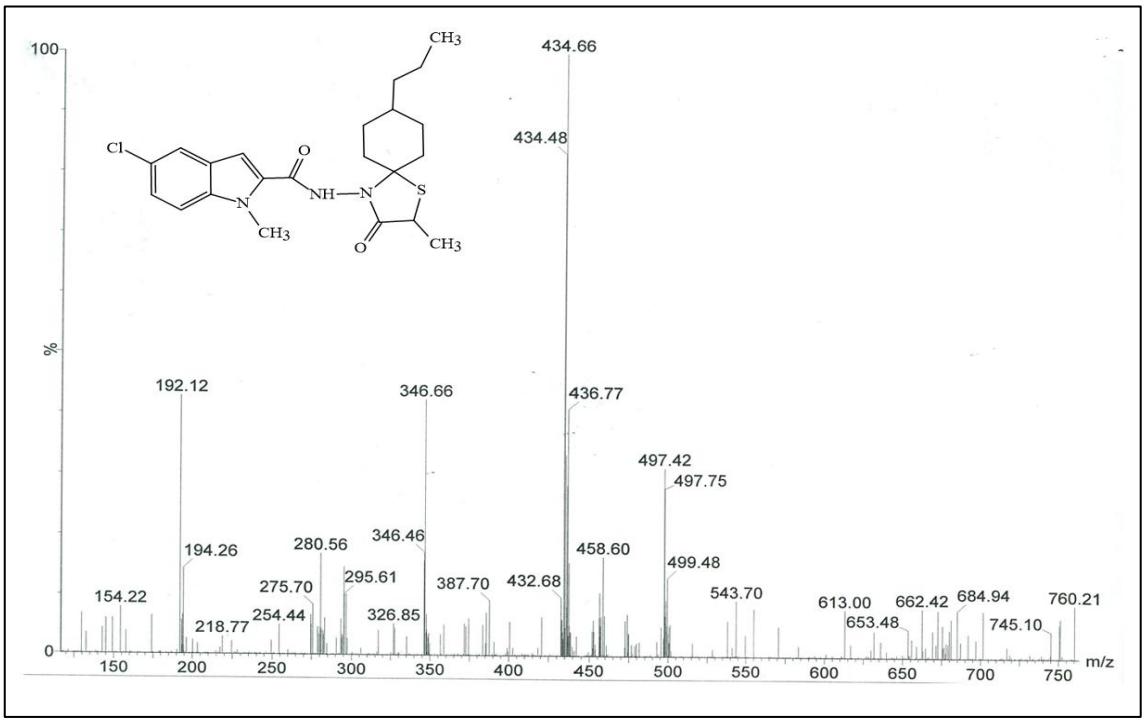
Şekil 4-77: Bileşik 6g'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 14,60 (8-$CH_2\underline{C}H_2CH_3$-sp.); 19,94 (8-$CH_2\underline{C}H_2CH_3$-sp.); 29,65, 30,13 ($C_{7/9}$-sp.); 32,19 (N-CH_3); 35,43 (C_8-sp.); 37,23 (C_2-sp.); 38,85 (8-$\underline{C}H_2CH_2CH_3$-sp, $C_{6/10}$); 71,64 (C_5-sp.); 106,04 (C_3-ind.); 112,93 (C_7-ind.); 121,41 (C_4-ind.); 124,73 (C_6-ind.); 125,40 (C_5-ind.); 126,85 (C_{3a}-ind.); 130,88 (C_2-ind.); 137,61 (C_{7a}-ind.); 161,55 (CONH); 170,87 (CO-sp.).



Şekil 4-78: Bileşik 6g'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

(ESI+) LC-MS m/z (%) : 434,66 (Cl^{35}) ($[M+H]^+$,100); 436,77 (Cl^{37}) ($[M+H]^+$, 40); 458,60 ($[M+Na]^+$, 16); 346,66 ($[M+H-88]^+$, 42).



Şekil 4-79: Bileşik 6g'nin ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.23. *N*-(8-Fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6h)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-fenilsikloheksanon (0,44 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **3h** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,61 g, %51).

Erime Derecesi (°C): 205-206

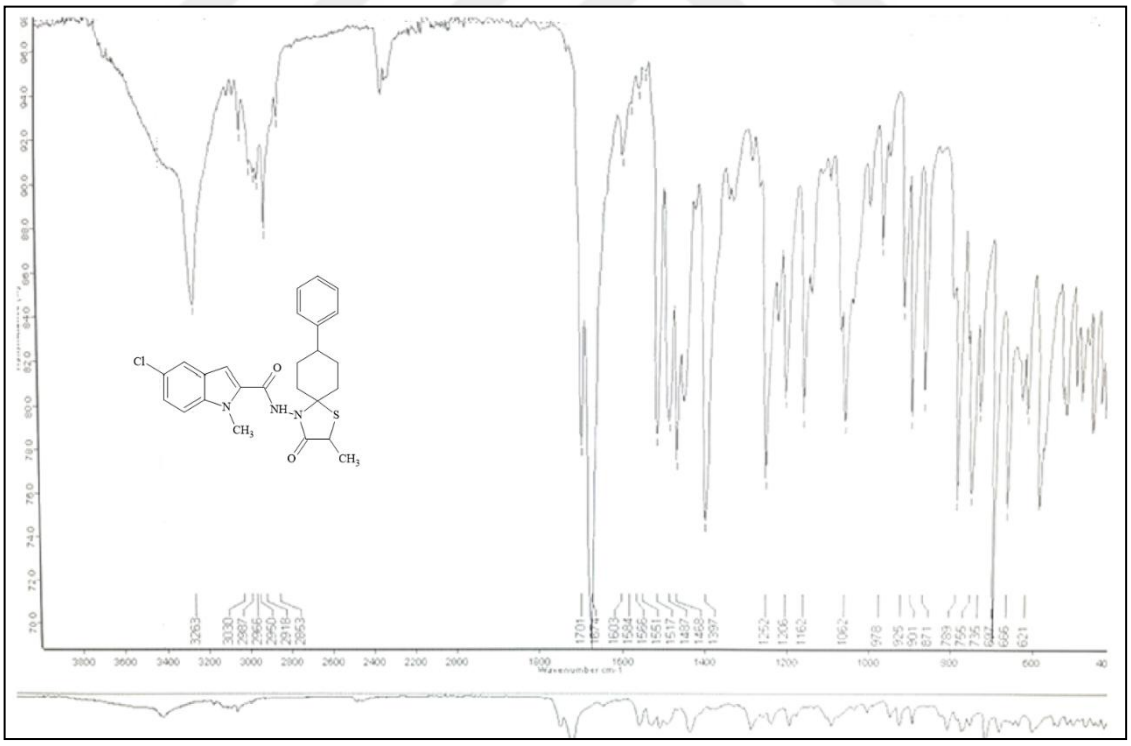
İTK Sistem (S_2): 5-Rf: 0,12 **6h**-Rf: 0,96

Elementel Analiz: $C_{25}H_{26}ClN_3O_2S.{}^1/_2H_2O$ (MA: 477,02 g/mol)

Hesaplanan C: 62,94; H: 5,66; N: 8,81

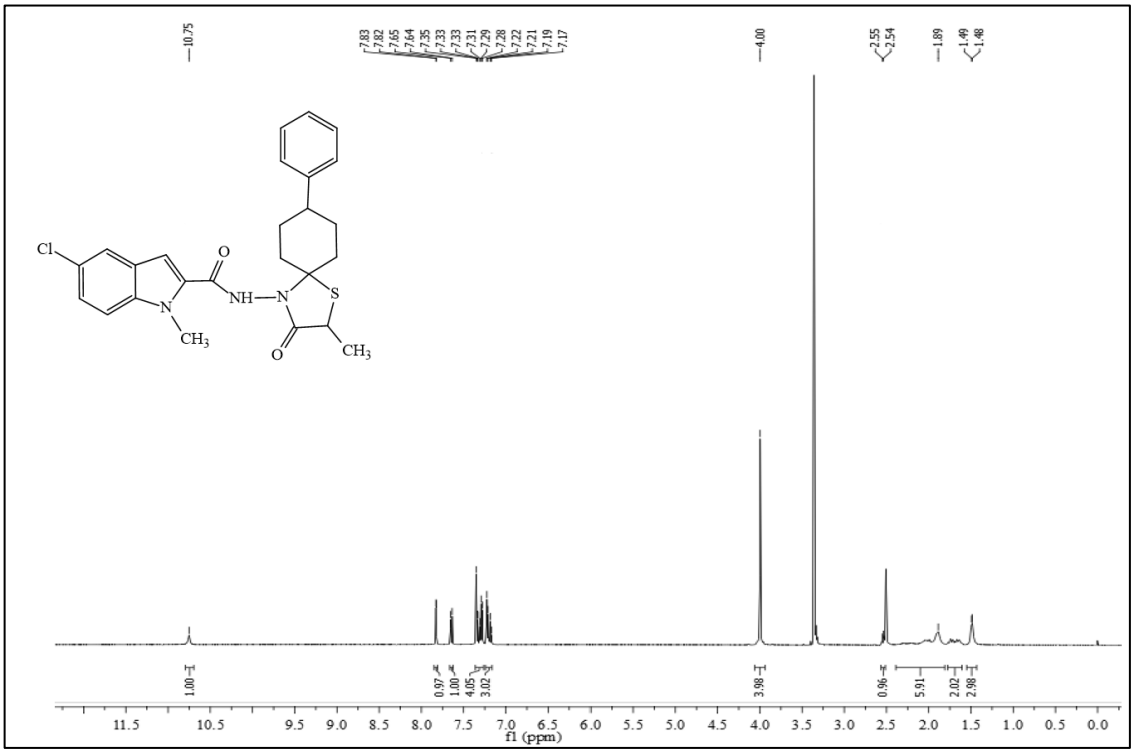
Bulunan C: 63,14; H: 5,24; N: 8,61

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3357 (O-H g.b.-H_2O), 3263 (N-H g.b.); 3030 (Ar. C-H g.b.); 2987, 2966, 2950, 2918, 2853 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1701 (laktam C=O g.b.); 1674 (amid C=O g.b.); 1603, 1584, 1566, 1551, 1517 (C=C g.b, N-H e.b); 1487, 1468, 1397 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).

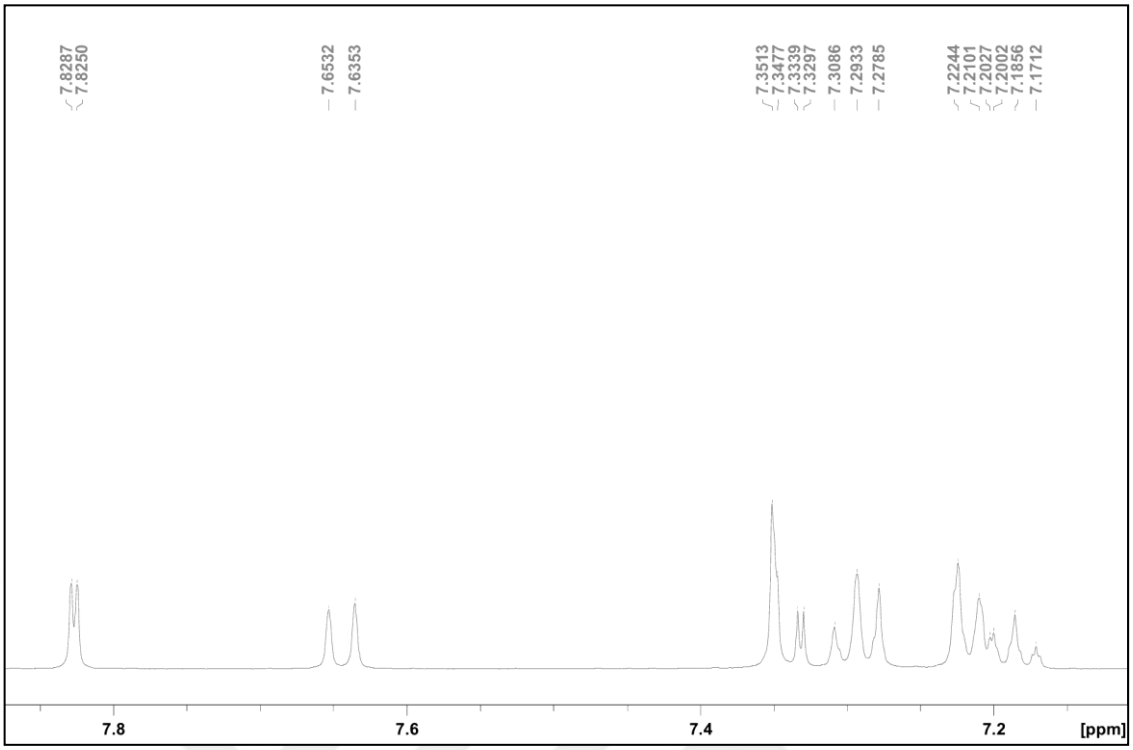


Şekil 4-80: Bileşik 6h'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d_6*) δ (ppm): 1,48 (3H, s*, 2-CH_3-sp); 1,55-1,78 (2H, m, CH_2-sp); 1,82-2,36 (6H, m, CH_2-sp.); 2,52-2,54 (1H, m, H_{8a}-sp., DMSO-*d_6* ile birlikte); 4,00 (4H, s, N-CH_3, C_2-H-sp.); 7,18 (1H, tt*, *J*=7,2; 1,3 Hz, 8-Ar-(H_4); 7,22 (2H, d*, *J*=7,2 Hz, 8-Ar-($H_{2,6}$); 7,29 (2H, t*, *J*=7,4 Hz, 8-Ar-($H_{3,5}$); 7,33 (1H, dd, *J*=9,0;2,1 Hz H_6-ind.); 7,35 (1H, s, H_3-ind); 7,64 (1H, d, *J*=9,0 Hz, H_7-ind.); 7,83 (1H, d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 10,75 (1H, s, CONH).

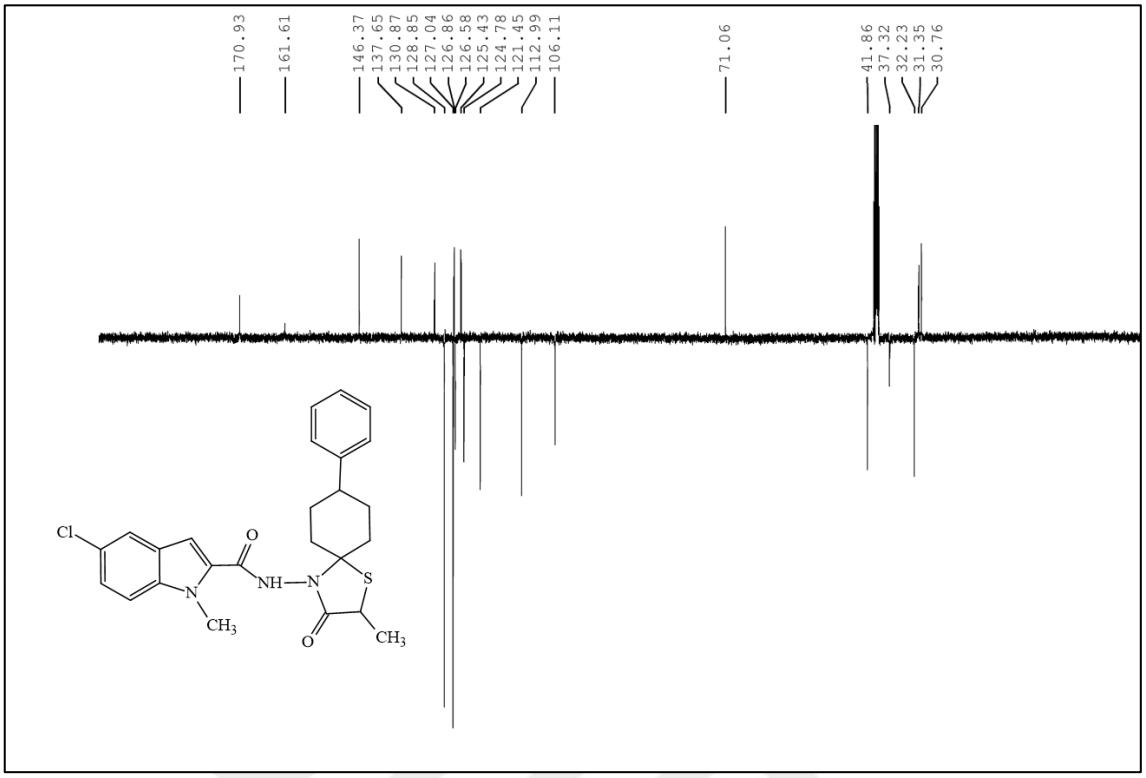


Şekil 4-81: Bileşik 6h'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d_6*)



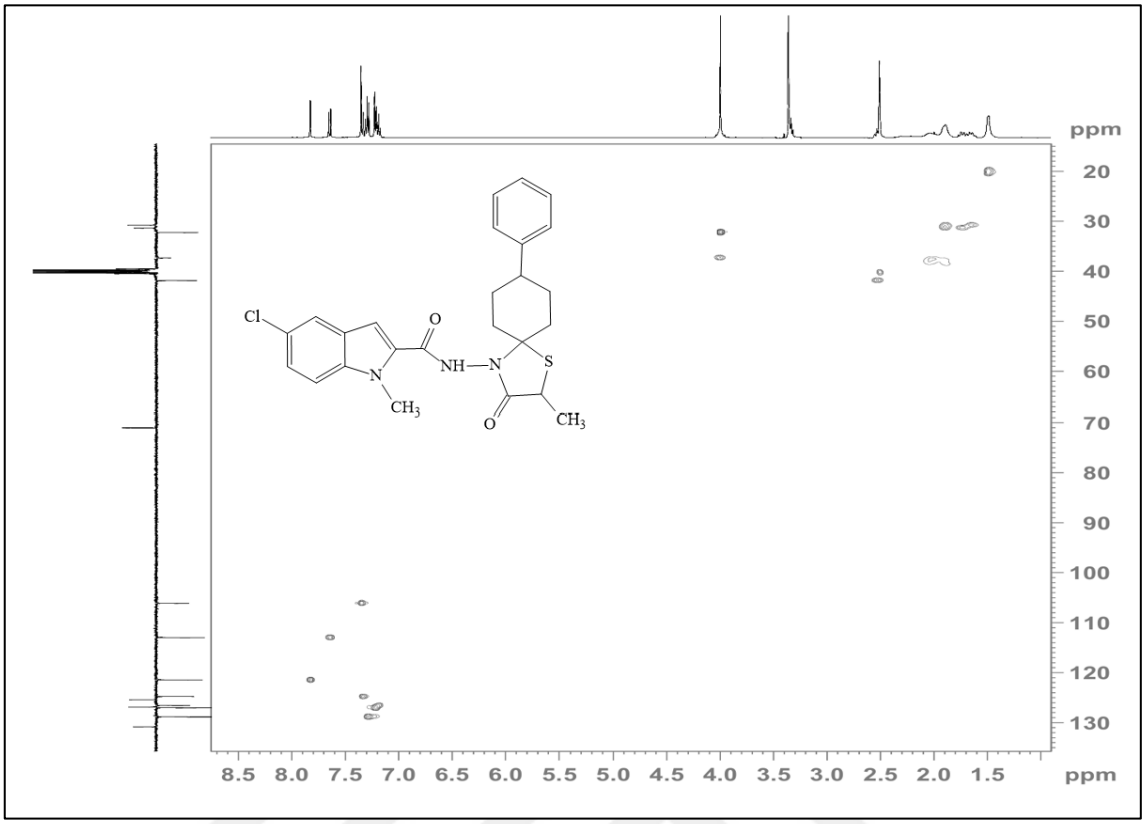
Şekil 4-82: Bileşik 6h'nin ^{1}H NMR Spektrumu (δ 7-8 ppm)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 30,76, 31,35 ($C_{7/9}$-sp.); 32,23 (N-CH_3); 37,32 (C_2-sp.); 41,86 (C_8-sp.); 71,06 (C_5-sp.); 106,11 (C_3-ind.); 112,99 (C_7-ind.); 121,45 (C_4-ind.); 124,78 (C_6-ind.); 125,43 (C_5-ind.), 126,86 (C_{3a}-ind.); 126,58 (8-Ar. C_4); 127,04 (8-Ar. $C_{2/6}$); 128,85 (8-Ar. $C_{3/5}$); 130,87 (C_2-ind.); 137,65 (C_{7a}-ind.); 146,37 (8-Ar. C_1); 161,61 (CONH); 170,93 (CO-sp.).



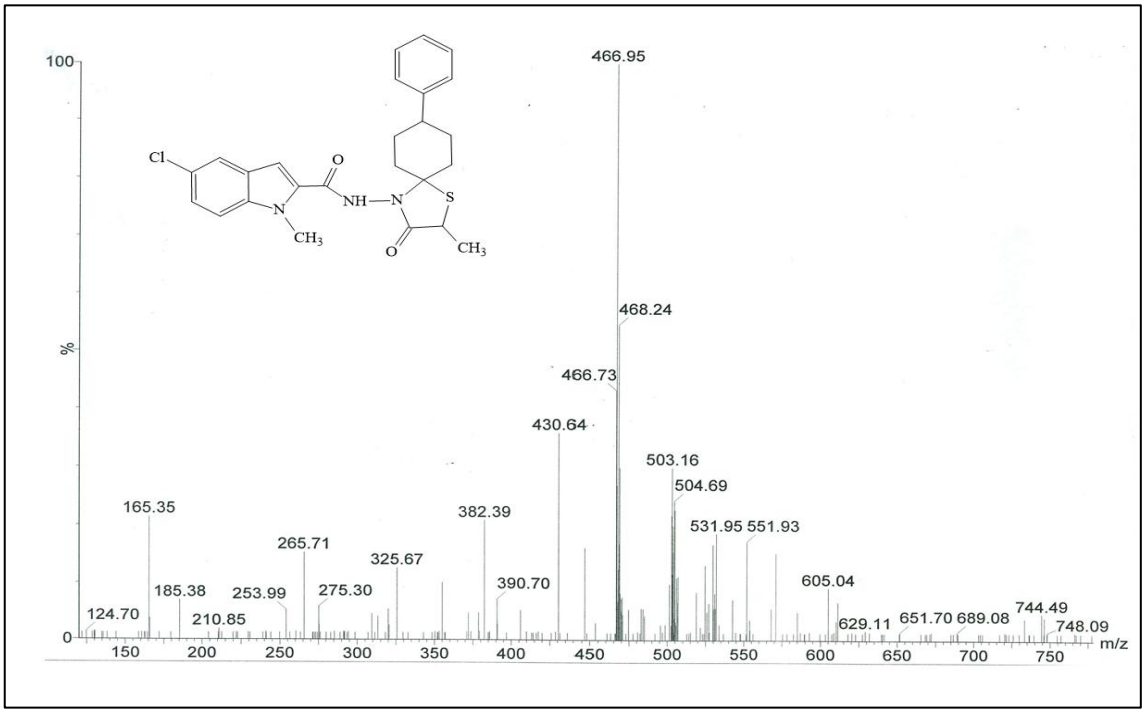
Şekil 4-83: Bileşik 6h'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

HSQC-2D (125-500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,48 (2-CH_3-sp)-20,16 (2-CH_3-sp.); 1,55-1,78 (CH/CH_2-sp)- 30,76, 31,35 ($C_{7/9}$-sp.); 1,82-2,36 (CH_2-sp.)-30,76, 31,35 ($C_{7/9}$-sp.); 2,52-2,54 (sp-H_{8a})-41,86 (C_8-sp.), 4,00 (C_2-H-sp.)-37,32 (C_2-sp.), 4,00 (N-CH_3)-32,23 (N-CH_3), 7,33 (H_6-ind.)-124,78 (C_6-ind.); 7,18 (8-Ar.-H_4)-126,58 (Ar-C_4); 7,22 (8-Ar. $H_{2,6}$)-127,04 (8-Ar. $C_{2,6}$); 7,29 (8-Ar. $H_{3,5}$)-128,85 (8-Ar. $C_{3,5}$); 7,33 (H_6-ind.)-124,78 (C_6-ind.); 7,35 (H_3-ind.)-106,11 (C_3-ind.); 7,64 (H_7-ind.)-112,99 (C_7-ind.); 7,83 (H_4-ind.) 121,45 (C_4-ind.).



Şekil 4-84: Bileşik 6h'nin HSQC-2D Spektrumu

(ESI-) LC-MS m/z (%) : 466,95 (Cl^{35}) ([M-H]$^-$,100); 468,24 (Cl^{37}) ([M-H]$^-$, 55).



Şekil 4-85: Bileşik 6h'nın ESI (-) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.24. *N*-[8-(4-Hidroksifenil)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6i)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, 4-(4-hidroksifenil)sikloheksanon (0,47 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6i** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,33 g, %26).

Erime Derecesi (°C): 270-272

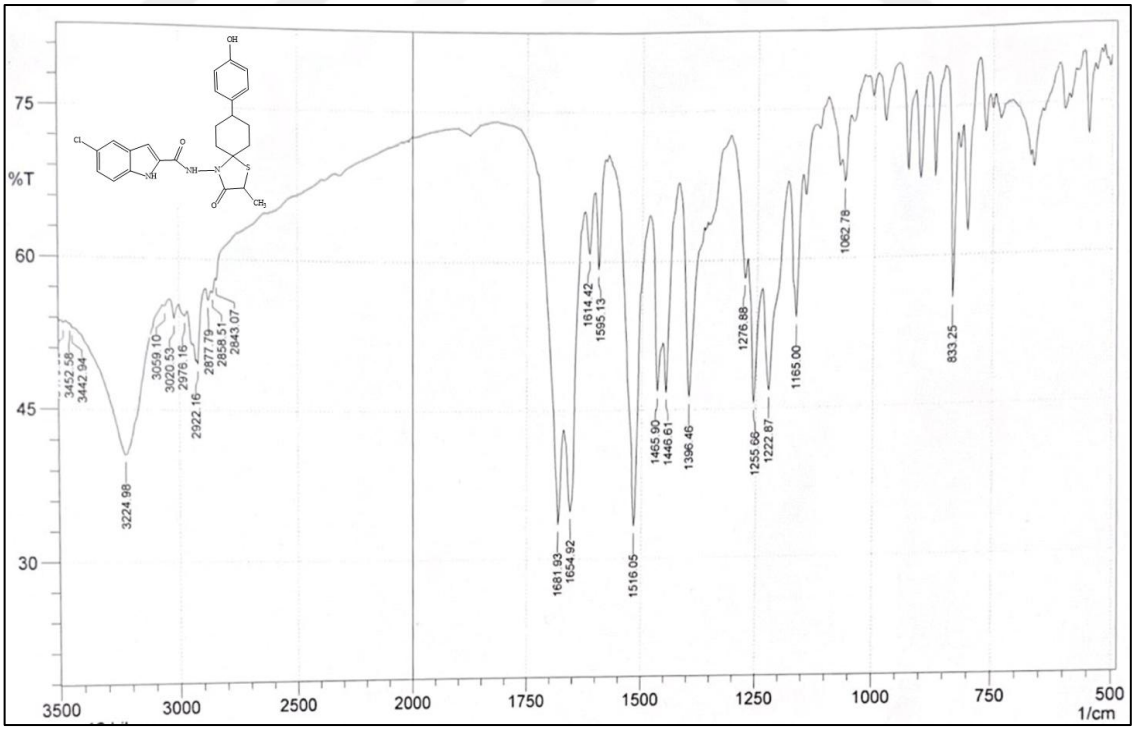
İTK Sistem (S_1): 5-Rf: 0,22 **6i**-Rf: 0,79

Elementel Analiz: $C_{25}H_{26}ClN_3O_3S$ $^1/_2C_2H_5OH$ (MA: 507,05 g/mol)

Hesaplanan C: 61,59 H: 5,72; N: 8,28

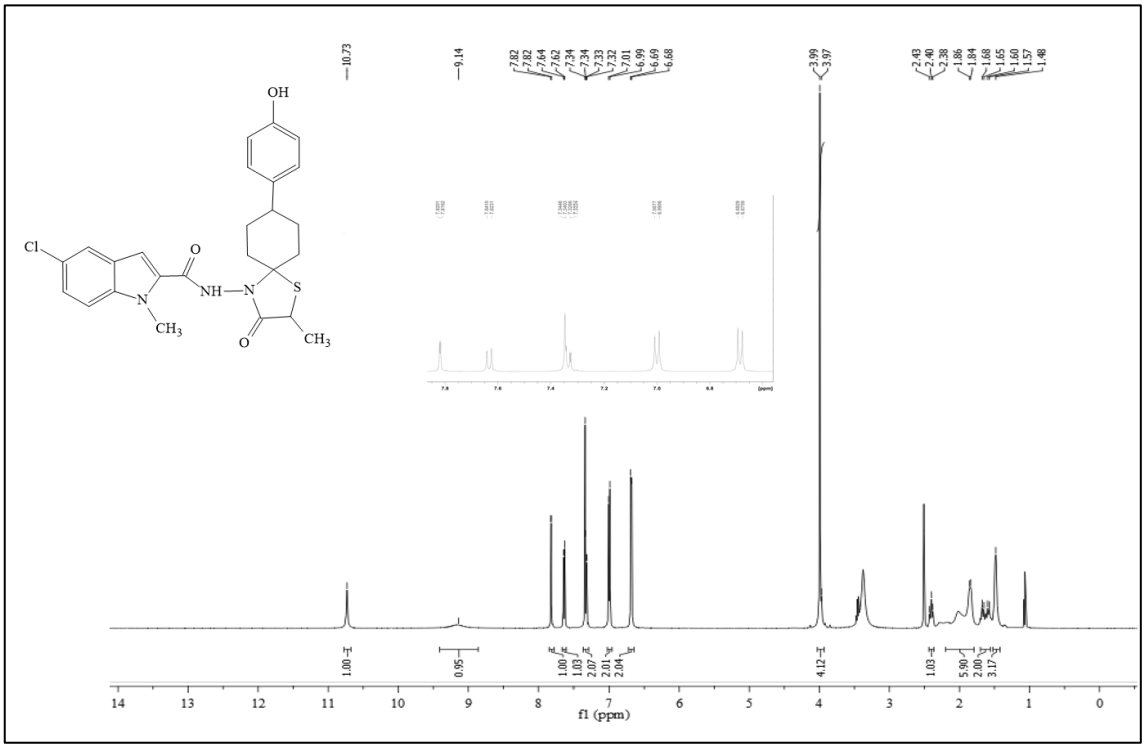
Bulunan C: 61,52; H: 5,50; N: 8,61

FT-IR (KBr/cm^{-1}): 3442 (O-H g.b), 3225 (N-H g.b.); 3059, 3021 (Ar. C-H g.b.); 2976, 2922, 2878, 2859 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1682 (laktam C=O g.b.); 1655 (amid C=O g.b.); 1614, 1595, 1516 (C=C g.b, N-H e.b); 1466, 1447, 1396 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



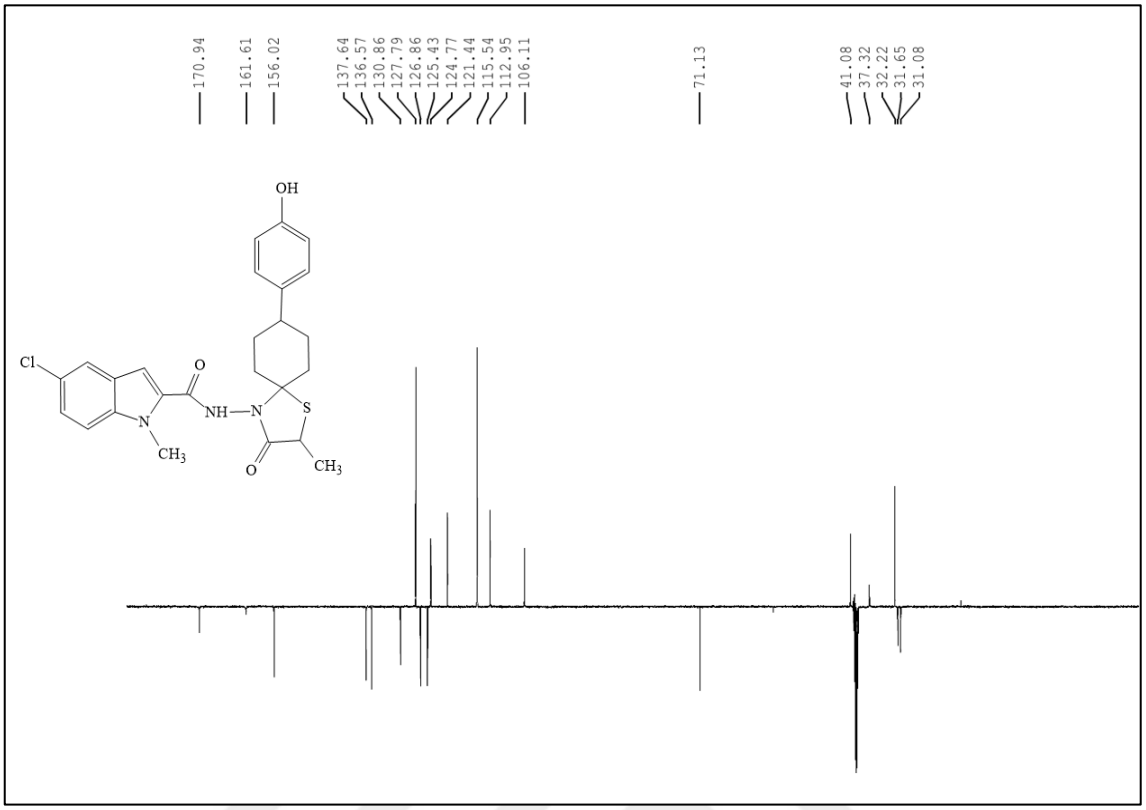
Şekil 4-86: Bileşik 6i'nin FTIR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,48 (3H, s*, 2-CH_3-sp.); 1,57-1,68 (2H, m, CH_2-sp); 1,82-2,27 (6H, m, CH_2-sp.); 2,40 (1H, t*, *J*=12,1 Hz, H_{8a}-sp.); 3,97 (1H, s*, C_2-H-sp.); 3,99 (3H, s, N-CH_3), 6,68 (2H, d, *J*=8,5 Hz, 8-Ar.-($H_{3,5}$)-sp.); 6,99 (2H, d, *J*=8,6 Hz, 8-Ar-($H_{2,6}$)-sp.); 7,33 (1H, dd, *J*=9,0; 2,1 Hz, H_6-ind.); 7,34 (1H, s, H_3-ind.); 7,64 (1H, d, *J*=9,0 Hz, H_7-ind.); 7,82 (1H, d, *J*=2,0 Hz, H_4-ind.); 9,14 (1H, s, 4-OH); 10,70 (1H, s, CONH).



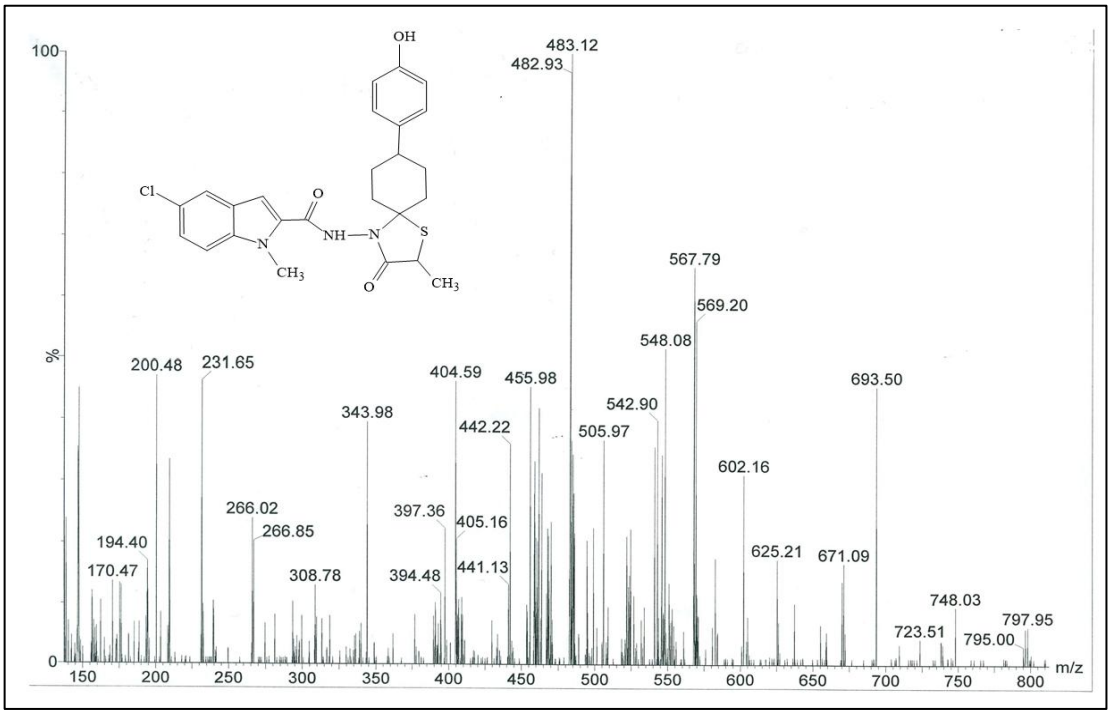
Şekil 4-87: Bileşik 6i'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C-NMR (APT) (DMSO-d$_6$/125 MHz): 31,08, 31,65 ($C_{7/9}$-sp.); 32,55 (N-CH_3); 37,32 (C_2-sp.); 41,08 (C_8-sp.); 71,13 (C_5-sp.); 106,11 (C_3-ind.); 112,95 (C_7-ind.); 115,54 (Ar-$C_{3,5}$); 121,44 (C_4-ind.); 124,77 (C_6-ind.); 125,43 (C_5-ind.), 126,86 (C_{3a}-ind.); 127,79 (8-Ar. $C_{2,6}$); 130,86 (C_2-ind.); 136,57 (8-Ar. C_1); 137,64 (C_{7a}-ind.); 156,02 (8-Ar. C_4); 161,61 (CONH); 170,94 (CO-sp.).



Şekil 4-88: Bileşik 6i'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

(ESI-) LC-MS m/z (%): 483,12 (Cl^{35}) ([M-H]$^-$,100); 484,82 (Cl^{37}) ([M-H]$^-$, 29)



Şekil 4-89: Bileşik 6i'nin ESI (-) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.25. *N*-(8-(Triflorometil)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksamid (6j)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, (4-triflorometil)sikloheksanon (0,4 ml, 0,003 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6j** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,48 g, %42).

Erime Derecesi (°C): 193-195

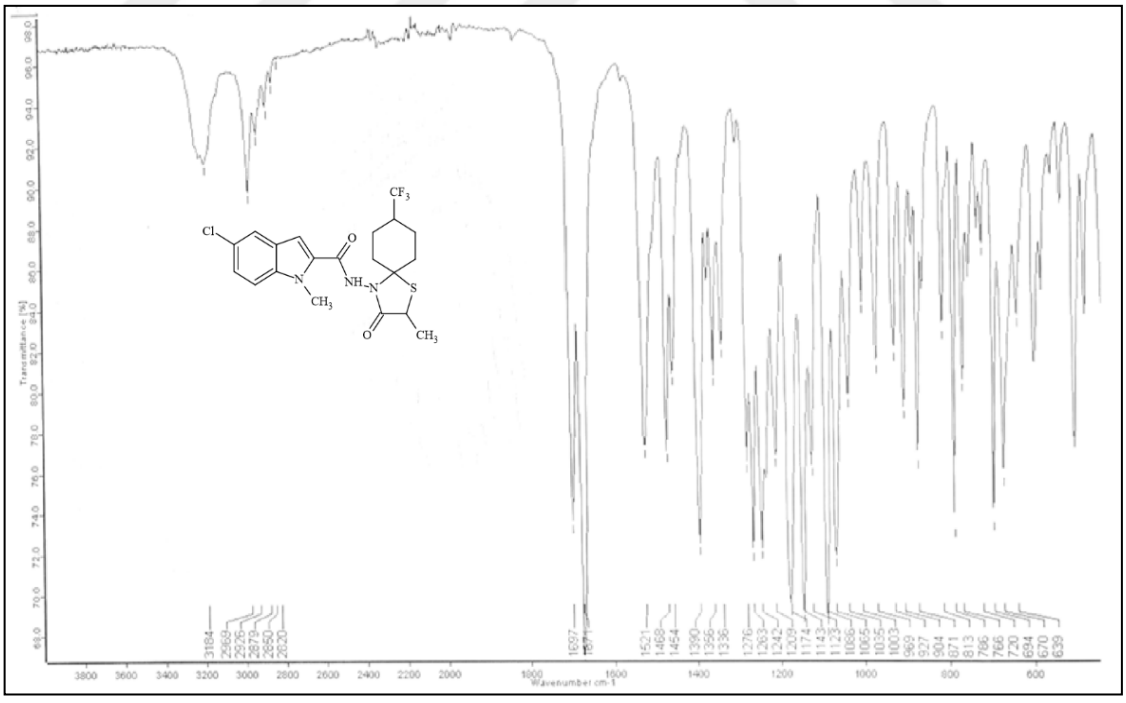
İTK Sistem (S_2): 5-Rf: 0,12 **6j**-Rf: 0,62

Elementel Analiz: $C_{20}H_{21}ClF_3N_3O_2S$ (MA: 459,91 g/mol)

Hesaplanan C: 52,23; H: 4,60; N: 9,14

Bulunan C: 52,65; H: 4,24; N: 9,14

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3184 (N-H g.b.); 3032 (Ar. C-H g.b.); 2969, 2926, 2879, 2850 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1697 (laktam C=O g.b.); 1671 (amid C=O g.b.); 1585, 1521, (C=C g.b, N-H e.b); 1468 ,1454, 1390 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.); 1263, 1143 (C-F g.b.).



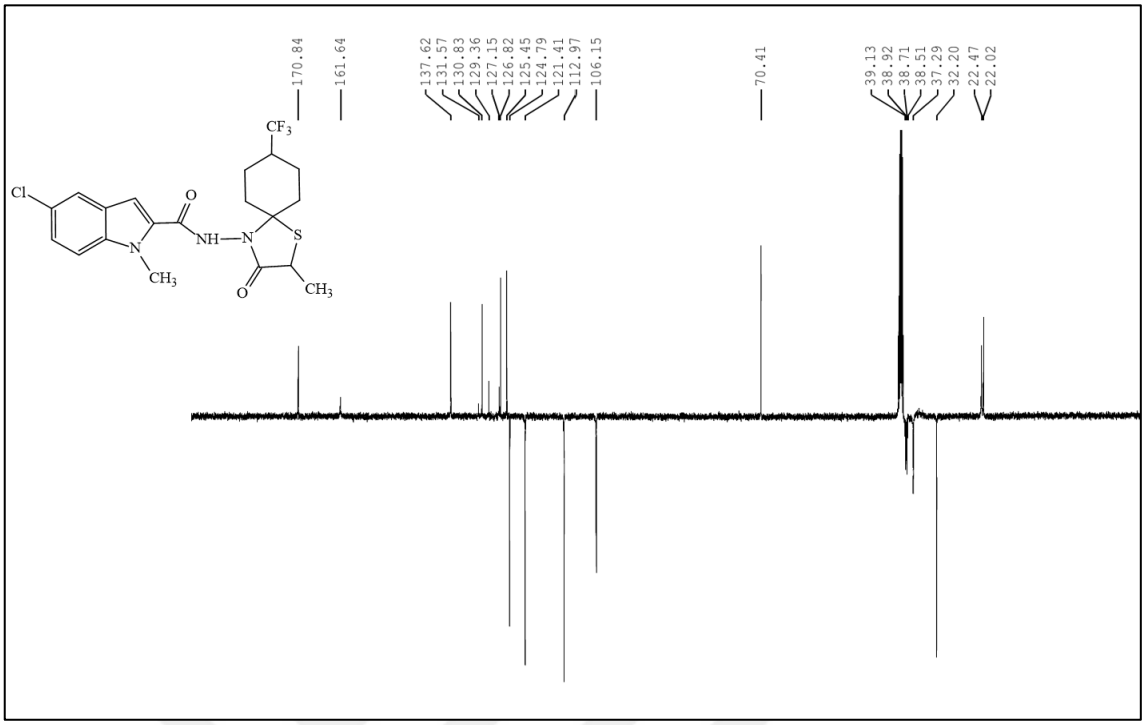
Şekil 4-90: Bileşik 6j'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,47 (3H, s*, 2-CH_3-sp); 1,50-1,55 (2H, m, CH_2); 1,88-2,29 (6H, m, CH_2-sp.); 2,32-2,44 (1H, m, sp.-H_{8a}); 3,98 (3H, s, N-CH_3); 4,03 (1H, s*, C_2-H-sp.); 7,31 (1H, s, H_3-ind.); 7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,64 (1H, d, *J*=9,0 Hz, H_7-ind.); 7,82 (1H, d, *J*=1,8 Hz, H_4-ind.); 10,72 (1H, s, CONH).



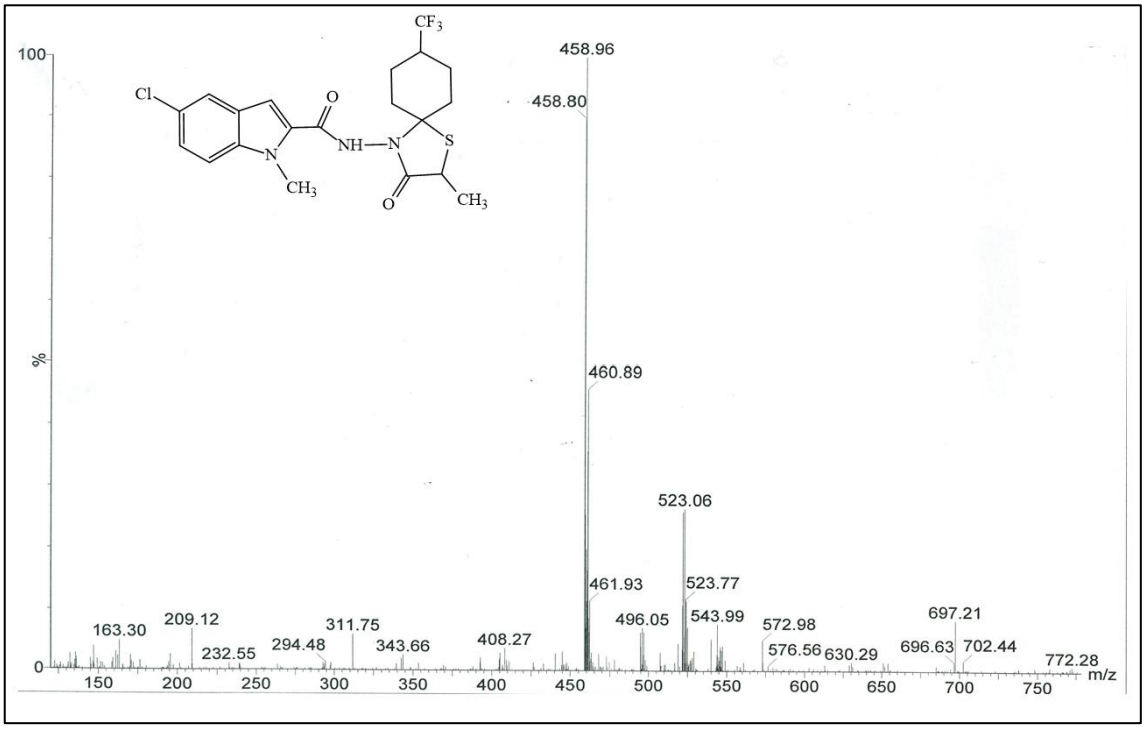
Şekil 4-91: Bileşik 6j'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 22,02, 22,47 ($C_{7/9}$-sp.); 32,20 (N-CH_3); 37,29 (C_2-sp.); 38,82 (q, *J*=26,2 Hz, C_8-sp.); 70,41 (C_5-sp.); 106,15 (C_3-ind.); 112,97 (C_7-ind.); 121,41 (C_4-ind.); 124,79 (C_6-ind.); 125,45 (C_5-ind.); 126,82 (C_{3a}-ind.); 128,25 (q, *J*=277,0 Hz, sp-8-CF_3); 130,73 (C_2-ind.); 137,62 (C_{7a}-ind.); 161,64 (CO-NH); 170,84 (CO-sp.).



Şekil 4-92: Bileşik 6j'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

(ESI-) LC-MS m/z (%) : 458,96 (Cl^{35}) ([M-H]$^-$,100); 460,89 (Cl^{37}) ([M-H]$^-$, 45)



Şekil 4-93: Bileşik 6j'nin ESI (-) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.26. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-8-*ter*-pentil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6k)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, (4-*ter*-pentil)sikloheksanon (0,5 ml, 0,003 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6k** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,33 g, %28).

Erime Derecesi (°C): 153-156

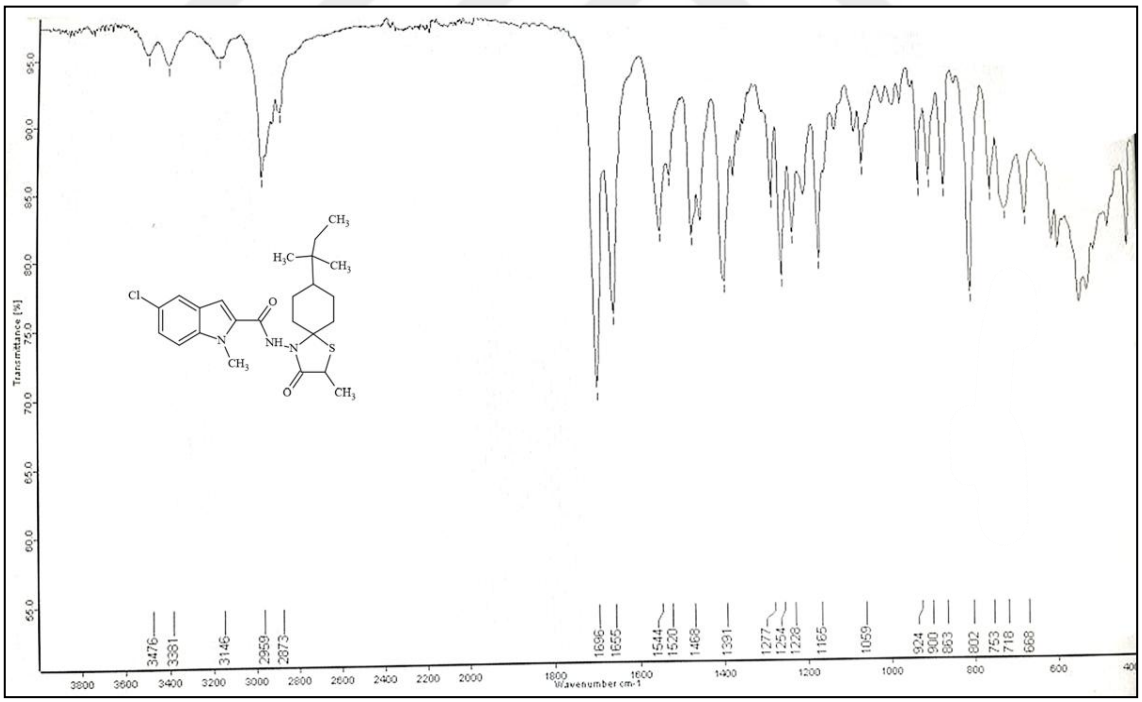
İTK Sistem (S_1): 5-Rf: 0,22 **6k**-Rf: 0,91

Elementel Analiz: $C_{24}H_{32}ClN_3O_2S.H_2O$ (MA: 480,06 g/mol)

Hesaplanan C: 60,05; H: 7,14; N: 8,75

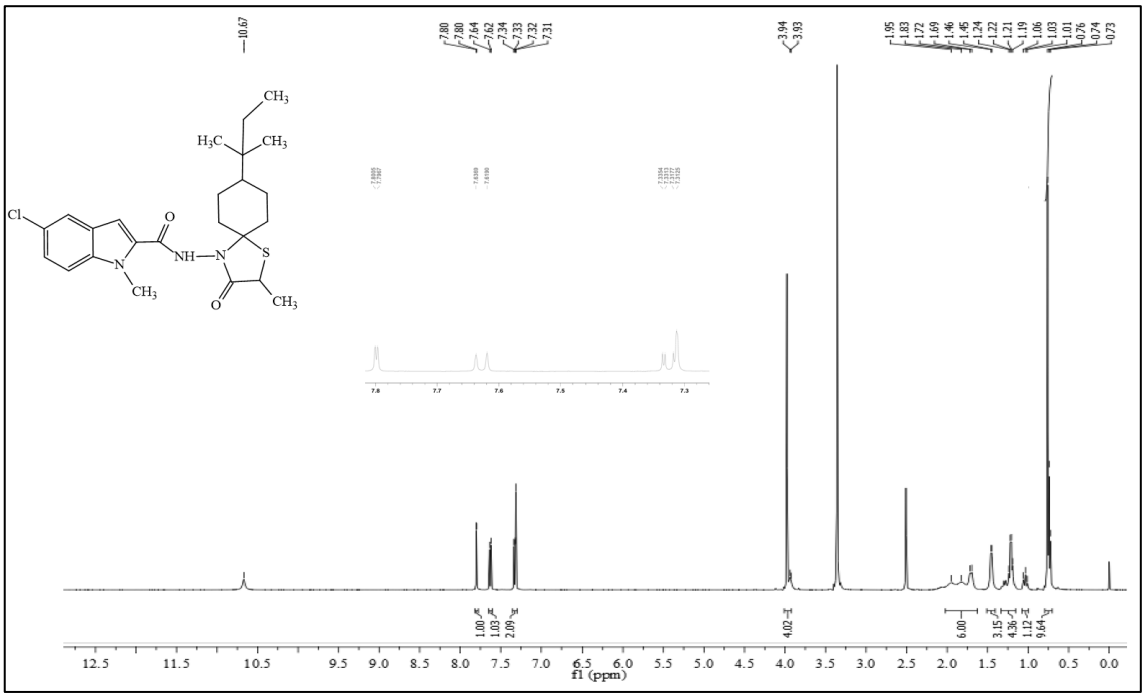
Bulunan C: 60,06; H: 6,86; N: 8,89

FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3476, 3381 (O-H g.b.-H_2O), 3146 (N-H g.b.); 3054 (Ar. C-H g.b.); 2959, 2873 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1696 (laktam C=O g.b.); 1655 (amid C=O g.b.); 1544, 1520 (C=C g.b, N-H e.b); 1468, 1391 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).



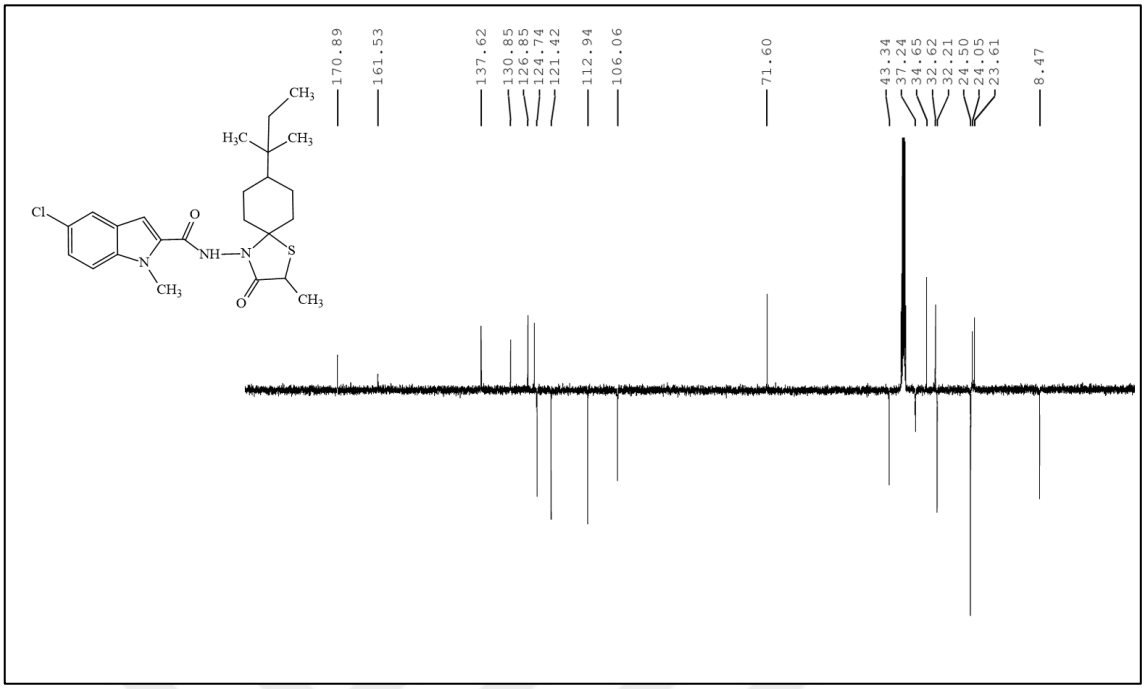
Şekil 4-94: Bileşik 6k'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 0,74 (3H, t, *J*=8,0 Hz, 8-C(CH$_3$)$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_3$); 0,76 (6H, s, 8-C(C<u>H</u>$_3$)$_2$CH$_2$CH$_3$); 1,03 (1H, t*, *J*=12,0 Hz, CH/CH$_2$-sp.); 1,21 (2H, q, *J*=7,5 Hz, 8-C(CH$_3$)$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_3$); 1,22-1,35 (2H, m, CH/CH$_2$-sp.); 1,46 (3H, d, *J*=5,3 Hz, 2-CH$_3$-sp.); 1,59-2,25 (6H, m, CH/CH$_2$-sp.); 3,93 (1H, s*, C$_2$-H-sp.); 3,98 (3H, s, N-CH$_3$); 7,31 (1H, s., H$_3$-ind.); 7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz, H$_6$-ind.); 7,63 (1H, d, *J*=9 Hz, H$_7$-ind.); 7,80 (1H, d, *J*=1,9 Hz, H$_4$-ind.); 10,67 (1H, s, CONH).

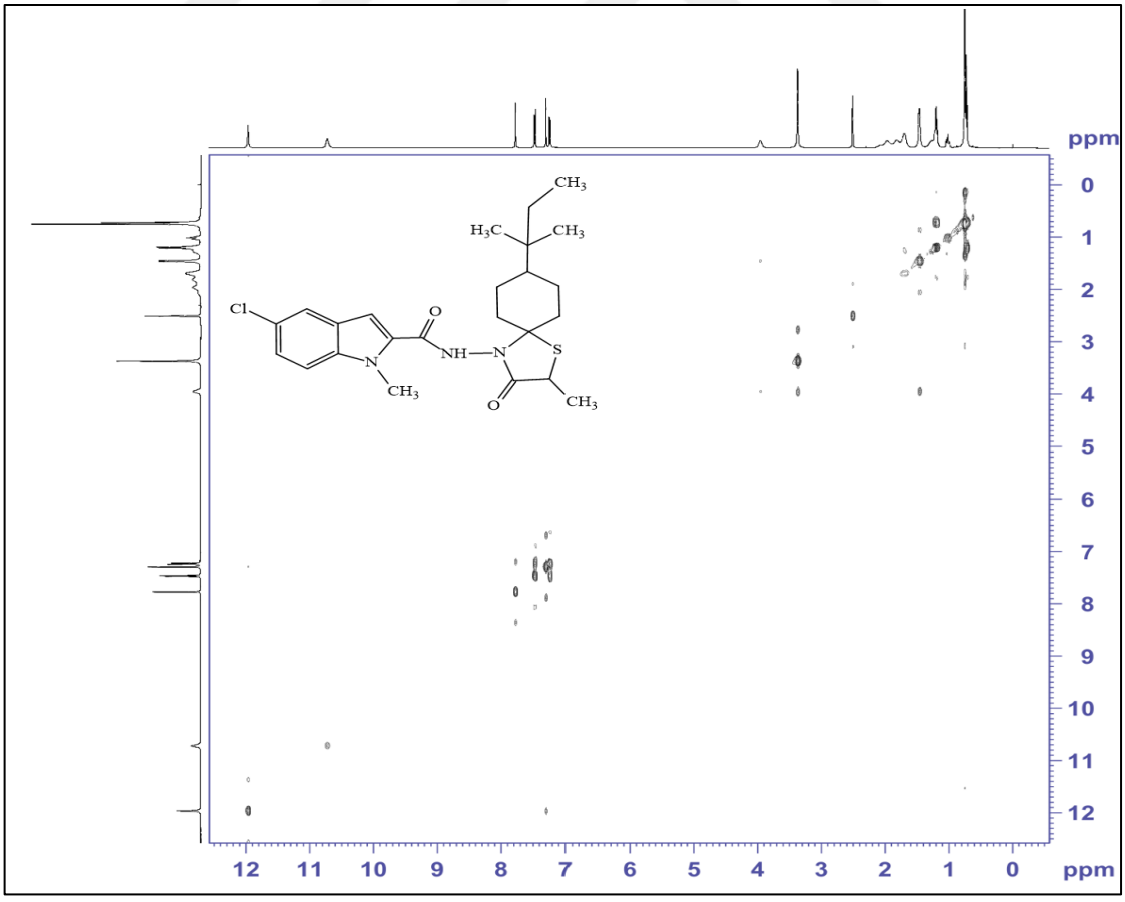


Şekil 4-95: Bileşik 6k'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 8,47 (8-C(CH$_3$)$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_3$); 23,61, 24,05 (C$_{7/9}$-sp.); 24,50 (8-C(<u>C</u>H$_3$)$_2$CH$_2$CH$_3$); 32,21 (N-CH$_3$); 32,62, 34,65 (8-<u>C</u>(CH$_3$)$_2$<u>C</u>H$_2$CH$_3$); 37,24 (C$_2$-sp.); 43,34 (C$_8$-sp.); 71,60 (C$_5$-sp.); 106,06 (C$_3$-ind.); 112,94 (C$_7$-ind.); 121,42 (C$_4$-ind.); 124,74 (C$_6$-ind.); 125,39 (C$_5$-ind.), 126,85 (C$_{3a}$-ind.); 130,85 (C$_2$-ind.); 137,62 (C$_{7a}$-ind.); 161,53 (CONH); 170,89 (CO-sp.).

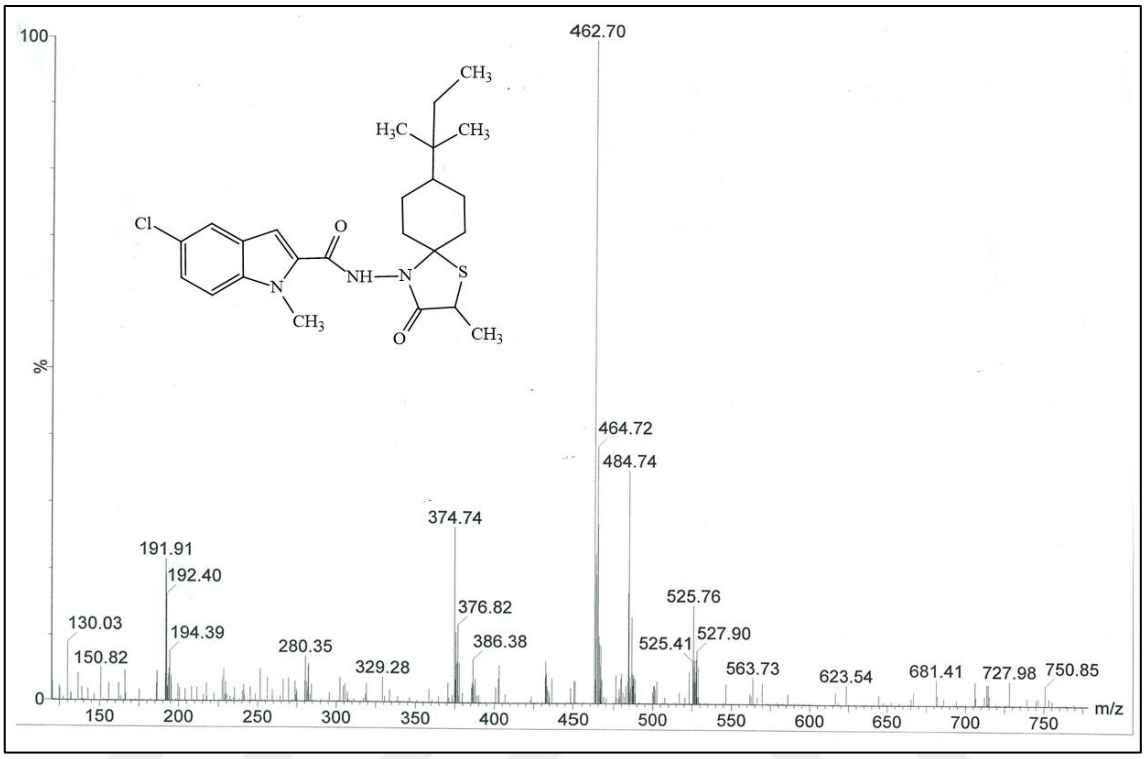


Şekil 4-96: Bileşik 6k'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)



Şekil 4-97: Bileşik 6k'nın COSY (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) Spektrumu

(ESI+) LC-MS m/z (%): 462,70 (Cl^{35}) ($[M+H]^+$,100); 464,72 (Cl^{37}) ($[M+H]^+$, 38); 484,74 ($[M+Na]^+$, 35); 374,74 ($[M+H-88]^+$, 27)



Şekil 4-98: Bileşik 6k'nın ESI (+) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.1.27. 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid (6l)

Bileşik **5**'in (0,56 g, 0,0025 mol) 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna, tetrahidro-4*H*-tiyopiran-4-on (0,29 g, 0,0025 mol) ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile **3.3.6**'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edildi. Elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi. Bileşik **6l** beyaz renkli katı olarak elde edildi (0,28, %27).

Erime Derecesi (°C): 231-233

İTK Sistem (S_2): 5-Rf: 0,12 **6l**-Rf: 0,67

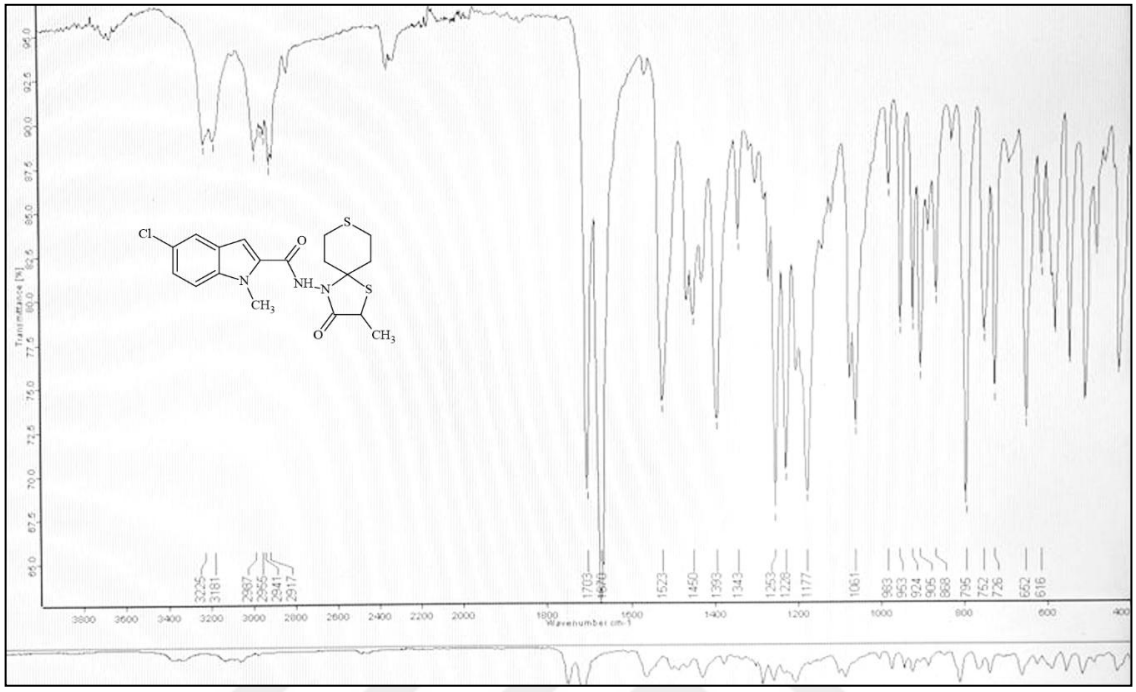
Elementel Analiz: $C_{18}H_{20}ClN_3O_2S_2$ (MA: 409,95 g/mol)

Hesaplanan C: 52,74; H: 4,92; N: 10,25

Bulunan C: 53,12; H: 4,48; N: 9,99

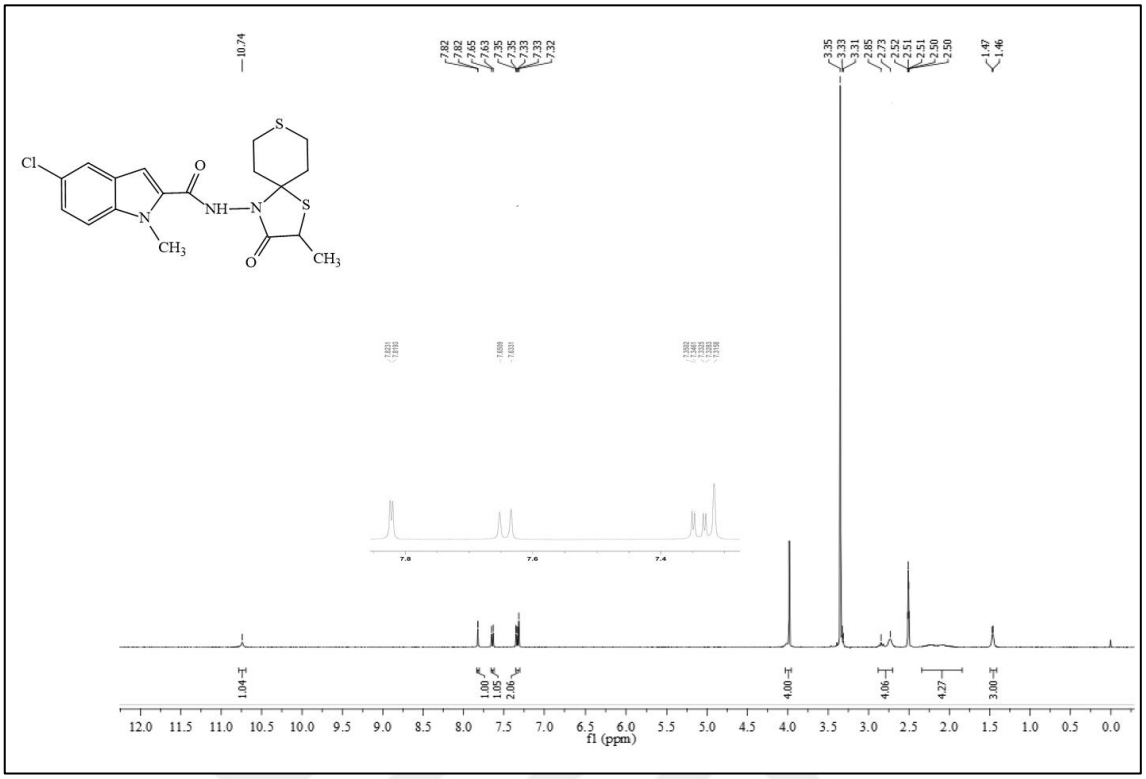
FT-IR (ATR/cm^{-1}): 3225, 3181 (N-H g.b.); 3085, 3051 (Ar. C-H g.b.); 2987, 2955, 2941, 2917 (Al. C-H g.b.-asim. ve sim.); 1703 (laktam C=O g.b.); 1670 (amid C=O g.b.); 1578,

1523, (C=C g.b, N-H e.b); 1467, 1450, 1430, 1393, 1343 (Al. C-H e.b.-asim. ve sim., C-N g.b.).)



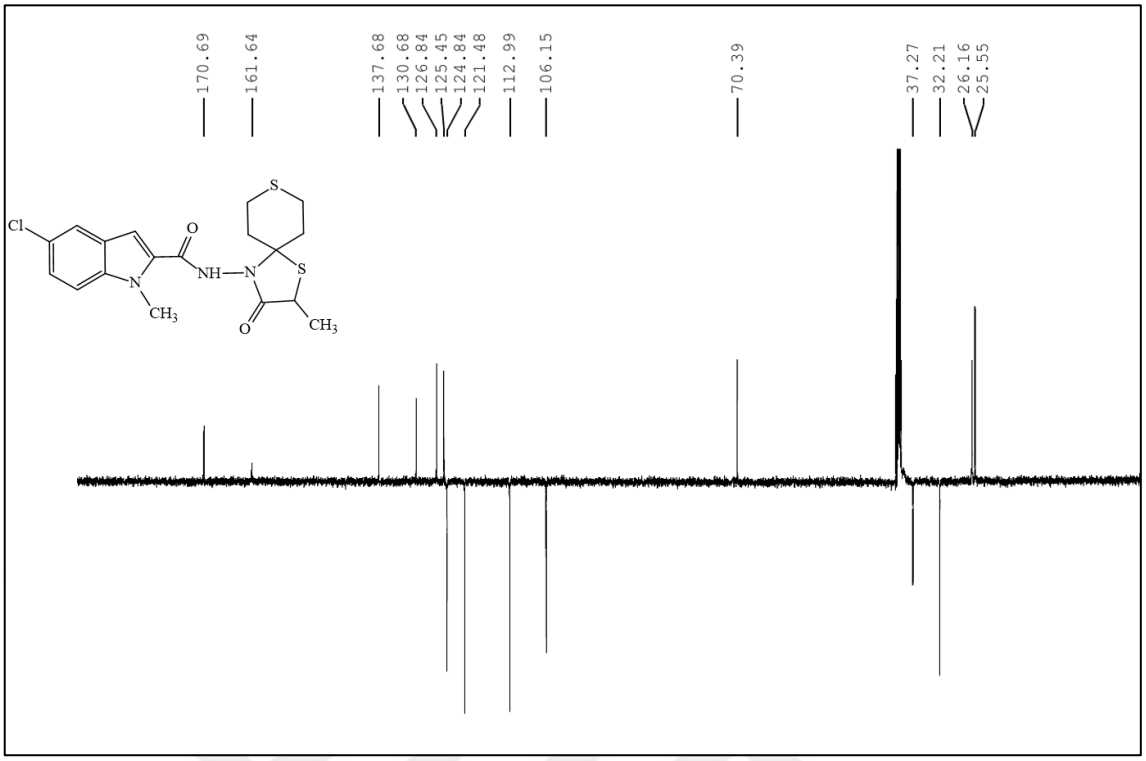
Şekil 4-99: Bileşik 6l'nin FT-IR Spektrumu

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 1,47 (3H, d, *J*=6,5 Hz, 2-CH_3-sp.); 1,84-2,36 (4H, m, CH_2-sp.); 2,68-2,90 (4H, m, CH_2-sp.); 3,98 (3H, s, N-CH_3); 4,01 (1H, q*, *J*=7,3 Hz, C_2-H-sp.); 7,32 (1H, s, H_3-ind.); 7,34 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz, H_6-ind.); 7,64 (1H, d, *J*=8,9 Hz, H_7-ind.); 7,82 (1H, d, *J*=1,9 Hz, H_4-ind.); 10,74 (1H, s, CONH).



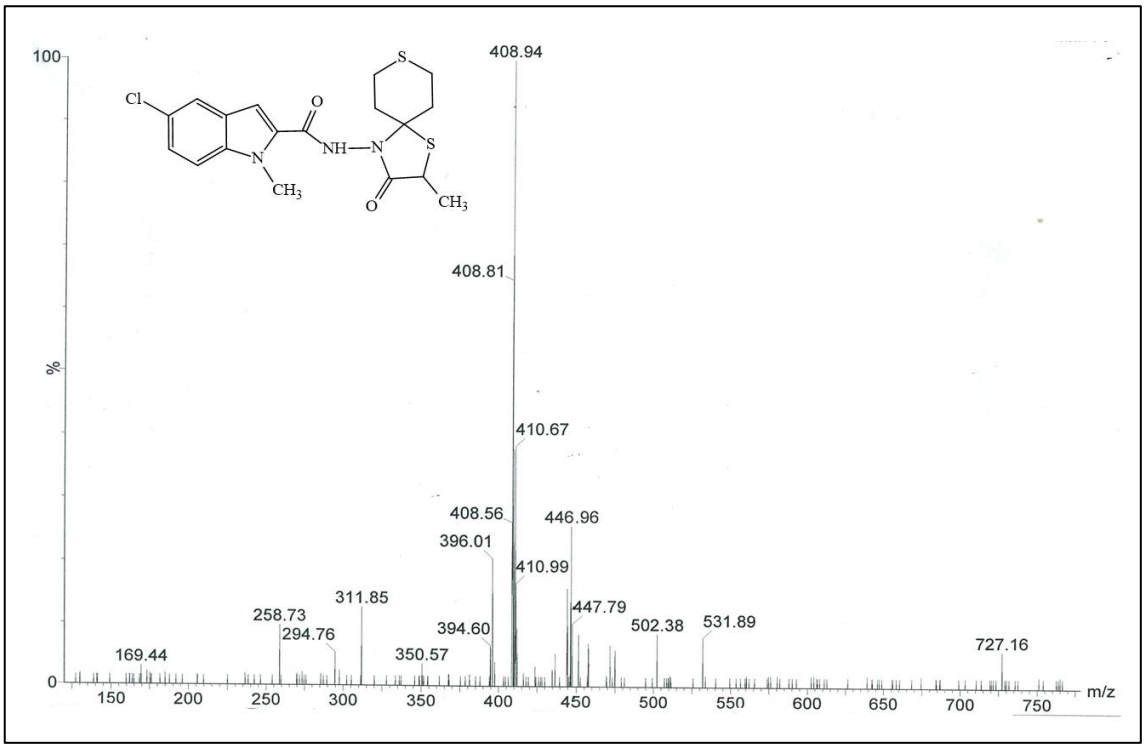
Şekil 4-100: Bileşik 6l'nin ^{1}H NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 25,55, 26,16 ($C_{7/9}$-sp.); 32,21 (N-CH_3); 37,27 (C_2-sp.); 70,39 (C_5-sp.); 106,15 (C_3-ind.); 112,99 (C_7-ind.); 121,48 (C_4-ind.) 124,84 (C_6-ind.); 125,45 (C_5-ind.), 126,84 (C_{3a}-ind.); 130,68 (C_2-ind.); 137,68 (C_{7a}-ind.); 161,64 (CO-NH); 170,69 (CO-sp.).



Şekil 4-101: Bileşik 6l'nin ^{13}C NMR-APT Spektrumu (125 MHz, DMSO-*d*$_6$)

(ESI-) LC-MS m/z (%): 408,94 (Cl^{35}) ([M-H]$^-$,100); 410,67 (Cl^{37}) ([M-H]$^-$, 38)



Şekil 4-102: Bileşik 6l'nın ESI (-) Sıvı Kromatografi Kütle Spektrumu

4.2. Bileşiklerin *In silico* Fizikokimyasal Parametreleri

Sentezlenen **3a-l**, **6a-l** bileşiklerinin farmakokinetik özellikleri 9 parametre üzerinden Schrödinger programında QikProp modülü kullanılarak hesaplanmıştır (QikProp, Schrödinger, LLC, New York, NY 2018) (Tablo 4-1).

Tablo 4-1: Sentezlenen 3a-l, 6a-l türevlerinin bazı *in silico* farmakokinetik parametreleri

Bileşik	X	R	M.A.	Rot	SASA	HBD	HBA	Log Po/w	PMDCK	HOA%	Uyulmayan RO5* kuralı sayısı
3a	CH_2	H	377,888	2	620,644	2	5	4,110	1780,228	100	0
3b	CH_2	8-CH_3	391,915	2	660,137	2	5	4,527	2080,254	100	0
3c	CH_2	8-C_2H_5	405,941	3	677,846	2	5	4,812	2253,818	100	0
3d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	433,995	3	709,752	2	5	5,358	2230,027	100	1
3e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	405,941	2	650,529	2	5	4,697	1911,769	100	0
3f	CH_2	7-CH_3	391,915	2	649,746	2	5	4,466	2480,711	100	0
3g	CH_2	8-C_3H_7	419,968	4	643,099	2	5	5,259	2256,214	100	1

3h	CH_2	8-C_6H_5	453,985	2	676,658	2	5	5,745	2187,336	100	1
3i	CH_2	8-C_6H_4(4-OH)	469,985	3	699,099	3	6	4,978	889,002	100	0
3j	CH_2	8-CF_3	445,886	2	678,410	2	5	5,168	8879,723	100	1
3k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	448,022	4	634,096	2	5	5,734	2098,709	100	1
3l	S	H	395,921	2	697,104	2	5	4,097	3261,759	100	0
6a	CH_2	H	391,915	2	630,155	1	5	4,729	5318,760	100	0
6b	CH_2	8-CH_3	405,941	2	663,013	1	5	5,143	6412,174	100	1
6c	CH_2	8-C_2H_5	419,968	3	688,123	1	5	5,461	6412,174	100	1
6d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	448,022	3	718,945	1	5	5,965	6302,539	100	1
6e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	419,968	2	665,422	1	5	5,286	5310,357	100	1
6f	CH_2	7-CH_3	405,941	2	662,720	1	5	5,143	6412,174	100	1
6g	CH_2	8-C_3H_7	433,995	4	719,694	1	5	5,835	6412,174	100	1

6h	CH_2	8-C_6H_5	468,012	2	747,185	1	5	6,450	6322,402	100	1
6i	CH_2	8-C_6H_4 (4-OH)	484,012	3	759,763	2	6	5,725	1731,528	100	1
6j	CH_2	8-CF_3	459,913	2	679,460	1	5	5,755	10000,00	100	1
6k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	462,049	4	731,224	1	5	6,218	6412,174	100	1
6l	S	H	409,948	2	640,737	1	5	4,783	10000,00	100	0

MA: Molekül ağırlığı (Referans: 150-500)

Rot: Dönebilen bağ sayısı

SASA: Çözücüye Erişilebilir Yüzey Alanı (Referans: 300-1000)

HBA: Hidrojen bağı akseptörü (Referans ≤10)

HBD: Hidrojen bağı donörü (Referans ≤5)

logPo/w: Oktanol/su partisyon katsayısı (Referans: (-2)-5)

PMDCK: MDCK hücre permeabilitesi (Referans: <25 zayıf, >500 çok iyi)

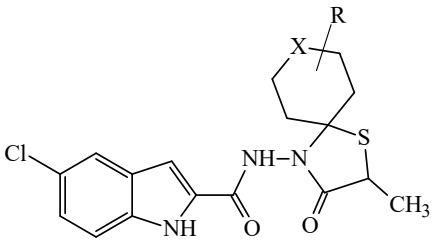
HOA%: İnsan oral absorbsiyon yüzdesi (Referans: >80 yüksek aktivite, <25 zayıf aktivite)

RO5: Rule of five (Lipinski'nin beş kuralı)

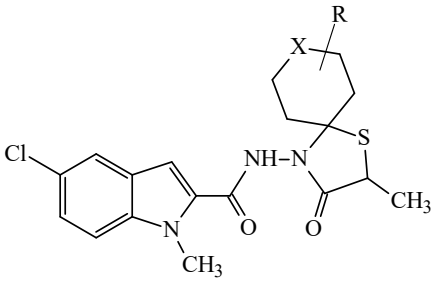
(Lipinski ve ark. 1997, Lipinski 2004, Da Silva Hage-Melim ve ark. 2020)

4.3. Antiviral Aktivite Araştırma Bulguları

3a-3l ve **6a-6l** kodlu bileşiklerin Leuven Katolik Üniversitesi'ne bağlı Rega Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü tarafından test edilen antiviral etkinlik ve sitotoksisite bulguları **Tablo 4-(2-7)**'de verilmiştir.



3a-l



6a-l

Tablo 4-2: Bileşik 3a-3d'nin HEL 299 hücre kültüründeki anti-koronavirüs (HCoV-229E) aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Blş.	X	R	Antiviral EC_{50}[a] (µM)		Sitotoksisite (µM)	
			CPE	MTS	MCC[b]	CC_{50}[c]
3a	CH_2	H	10,1(test 1)	10,3	40	36,5
			10,1 (test 2)	10,4	40	26,2
			10,1 (test 3)	10,4	40	26
			10,1 (ortalama)	**10,4**	**40**	**29,6**
3b	CH_2	8-CH_3	7,7	5,1	40	15,9
			9,5	>100	40	14,8
			9,5	>100	40	13
			8,9	-	**40**	**14,6**
3c	CH_2	8-C_2H_5	5,3	4,2	40	16,5
			4,0	3,9	40	13,7
			9,5	-	≥40	14
			6,3	**4,1**	**40**	**14,7**
3d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	4,2	4,1	≥40	56,1
			4,0	4,1	100	61,2
			4,0	4,0	100	76
			4,1	**4,1**	**100**	**64,4**

***başlangıç konsantrasyonu 100 µM**

[a] %50 etkili konsantrasyon ya da virüsün neden olduğu sitopatik etkiyi %50 inhibe eden konsantrasyon. EC_{50} değerleri sitopatik etkinin (CPE) görsel olarak değerlendirilmesi ya da hücre canlılığının formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayinle (MTS) ölçülmesi yollarıyla belirlenmektedir.

[b] Normal hücre morfolojisinde mikroskobik olarak tanımlanabilen değişime yol açan minimum bileşik konsantrasyonu.

[c] Formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayinle (MTS) hücre canlılığının ölçülmesi sonucunda belirlenen %50 sitotoksik konsantrasyon.

Tablo 4-3: Bileşik 3e-3l ve 6a-6l'nin HEL 299 hücre kültüründeki anti-koronavirüs (HCoV-229E ve HCoV-OC43) aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	X	R	Antiviral EC_{50} (µM)		Sitotoksik CC_{50} (µM)
			HCoV-229E	**HCoV-OC43**	**HEL 299**
3e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	>50 (test 1) >50 (test 2) >50 **(ortalama)**	>50 (test 1) >50 (test 2) >50 **(ortalama)**	24,9 (test 1) 28,9 (test 2) 26,9 **(ortalama)**
3f	CH_2	7-CH_3	4,8 3,8 **4,3**	5,8 5,1 **5,5**	25,8 30 **27,9**
3g	CH_2	8-C_3H_7	>50 >50 **>50**	>50 >50 **>50**	13,4 29,1 **21,3**
3h	CH_2	8-C_6H_5	11,1 15,0 **13,1**	>50 >50 **>50**	45,1 35,6 **40,4**
3i	CH_2	8-C_6H_4(4-OH)	3,9 4,0 **4,0**	>50 >50 **>50**	30,3 27,8 **29,1**
3j	CH_2	8-CF_3	>50 >50 **>50**	>50 >50 **>50**	4,1 5,6 **4,9**
3k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	3,5 3,6 **3,6**	1,2 1,5 **1,4**	>50 >50 **>50**
3l	S	H	>50 >50 **>50**	>50 >50 **>50**	>50 >50 **>50**
6a	CH_2	H	19,9 26,9 **23,0**	14,1 9,8 **12,0**	>50 >50 **>50**
6b	CH_2	8-CH_3	>50 >50 **>50**	>50 >50 **>50**	>50 >50 **>50**

			>50	>50	>50
6c	CH_2	8-C_2H_5	>50	>50	>50
			>50	**>50**	**>50**
			31,2	6,9	>50
6d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	34,9	5,9	>50
			33,1	**6,4**	**>50**
			15,4	5,5	>50
6e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	15,2	5,9	>50
			15,3	**5,7**	**>50**
			>50	4,3	>50
6f	CH_2	7-CH_3	>50	4,1	>50
			>50	**4,2**	**>50**
			21,6	12,6	>50
6g	CH_2	8-C_3H_7	22,6	11,2	>50
			22,1	**11,9**	**>50**
			>50	9,3	>50
6h	CH_2	8-C_6H_5	>50	8,5	>50
			>50	**8,9**	**>50**
			5,2	>50	22,5
6i	CH_2	8-C_6H_4 (4-OH)	5,7	>50	44,2
			5,5	**>50**	**33,4**
			4,7	7,5	>50
6j	CH_2	8-CF_3	4,7	4,1	>50
			4,7	**5,8**	**>50**
			17,0	46,2	>50
6k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	19,2	26,6	>50
			18,1	**36,4**	**>50**
			>50	32,8	>50
6l	S	H	>50	34,1	>50
			>50	**33,5**	**>50**
			0,12	0,29	>10
Remdesivir	-	-	0,09	0,31	>10
			36,3	178,1	>250
Ribavirin	-	-	34,2	188,4	>250

***3e-3l ve 6a-6l bileşiklerinin başlangıç konsantrasyonu 50 µM, remdesivir başlangıç konsantrasyonu 10 µM, ribavirin başlangıç konsantrasyonu 250 µM**

Tablo 4-4: Bileşik 3a-3d'nin A549/ACE2/TMPRSS2 hücre kültüründeki anti-SARS-CoV-2 aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	Antiviral EC_{50}[a] (µM)		Sitotoksisite (µM)	
	CPE	**MTS**	**MCC[b]**	**CC_{50}[c]**
3a	>100	>100	>100	>100
3b	>100	>100	16	10
3c	4,7 (test 1)	3,4	16	10
	4,3 (test 2)	4,3	16	11
	4,3 (test 3)	4,3	16	10
	4,4 (ortalama)	**4,0**	**16**	**10,3**
3d	11	8	40	>100
	10	10	≥40	>100
	10	10	≥40	>100
	10,3	**9,3**	**≥40**	**>100**

[a] %50 etkili konsantrasyon ya da virüsün neden olduğu sitopatik etkiyi %50 inhibe eden konsantrasyon. EC_{50} değerleri sitopatik etkinin (CPE) görsel olarak değerlendirilmesi ya da hücre canlılığının formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayinle (MTS) ölçülmesi yollarıyla belirlenmektedir.

[b] Normal hücre morfolojisinde mikroskobik olarak tanımlanabilen değişime yol açan minimum bileşik konsantrasyonu.

[c] Formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayinle (MTS) hücre canlılığının ölçülmesi sonucunda belirlenen %50 sitotoksik konsantrasyon.

Tablo 4-5: **Bileşik 3a-3l ve 6a-6l'nin MDCK hücrelerinde influenza A virüs (H1N1 ve H3N2) ve influenza B virüs aktiviteleri ve sitotoksisiteleri**

Bileşik	Antiviral EC_{50} (µM)			Sitotoksik CC_{50} (µM)
	İnfluenza A/H1N1	İnfluenza A/H3N2	İnfluenza B	MDCK
3a	>100	>100	>100	8,4
3b	>100	>100	>100	2,1
3c	>100	>100	>100	2,2
3d	>100	>100	>100	1,6
3e	>50	>50	>50	0,9
3f	>50	>50	>50	3,0
3g	>50	>50	>50	1,1
3h	>50	>50	>50	1,0
3i	>50	>50	>50	1,0
3j	>50	>50	>50	1,7
3k	>50	>50	>50	1,1
3l	>50	>50	>50	4,5
6a	>50	>50	>50	29,7
6b	>50	>50	>50	2,9
6c	>50	>50	>50	2,3
6d	>50	>50	>50	4,6
6e	>50	>50	>50	4,7
6f	>50	>50	>50	3,8
6g	>50	>50	>50	5,4
6h	>50	>50	>50	6,5
6i	>50	>50	>50	1,0
6j	>50	>50	>50	3,0
6k	>50	>50	>50	8,2
6l	>50	>50	>50	7,6
Ribavirin	15	16,3	4,26	>250
Zanamivir	0,3	10,2	1,18	>100
Rimantadin	0,42	0,31	>100	>100

***3a-3d bileşikleri için başlangıç konsantrasyonu 100 µM, diğer bileşikler için 50 µM'dır**

Tablo 4-6: Bileşik 3a-3l ve 6a-6l'nin RSV (Hep2) ve HSV-1 (HEL 299) aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	Antiviral EC_{50} (µM)		Sitotoksik CC_{50} (µM)	
	RSV A Log (Hep2)	HSV-1 KOS (HEL 299)	Hep2	HEL 299
3a	>100	>100	>100	>100
3b	>100	>100	>100	>100
3c	>100	>100	>100	>100
3d	>100	>100	>100	>100
3e	>50	>50	4,4	26,9
3f	>50	>50	21,8	27,9
3g	>50	>50	4,0	21,3
3h	>50	>50	5,0	40,2
3i	>50	>50	4,6	29,1
3j	>50	>50	4,9	4,9
3k	>50	>50	4,0	>50
3l	>50	>50	22,5	>50
6a	>50	>50	>50	>50
6b	>50	>50	7,6	>50
6c	>50	>50	6,7	>50
6d	>50	>50	23,1	>50
6e	>50	>50	15,8	>50
6f	>50	>50	31,3	>50
6g	>50	>50	22,7	>50
6h	>50	>50	6,5	>50
6i	>50	>50	3,8	33,4
6j	>50	>50	4,8	>50
6k	>50	>50	25,1	>50
6l	>50	>50	16,8	>50
Remdesivir	0,2	-	>10	-
Brivudin	-	0,074	-	>100

Tablo 4-7: Bileşik 3e-3l ve 6a-6l'nin Vero E6 hücrelerinde yellow fever virüs, zika virüs, sindbis virüs ve semliki forest virüs aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

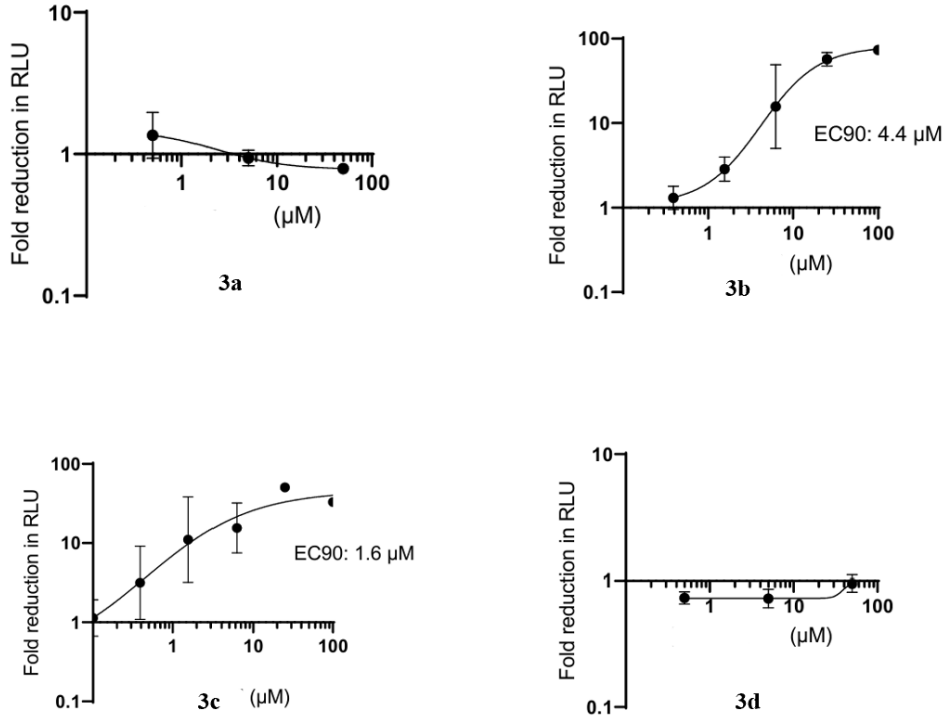
Bileşik	Antiviral EC_{50} (µM)				Sitotoksik CC_{50} (µM)
	Yellow Fever Virus	Zika Virus	Sindbis Ar-339	Semiki Forest Virüs Original	Vero E6
3e	>50	>50	>50	>50	6,3
3f	>50	>50	>50	>50	27,5
3g	>50	>50	>50	>50	12,6
3h	>50	>50	>50	>50	25,9
3i	>50	>50	>50	>50	8,7
3j	>50	>50	>50	>50	6,6
3k	>50	>50	>50	>50	>50
3l	>50	>50	>50	>50	24,3
6a	>50	>50	>50	>50	40,1
6b	>50	>50	>50	>50	28,1
6c	>50	>50	>50	>50	17,0
6d	>50	>50	>50	>50	38,8
6e	>50	>50	>50	>50	42,7
6f	>50	>50	>50	>50	>50
6g	>50	>50	>50	>50	22,1
6h	>50	>50	>50	>50	>50
6i	>50	>50	>50	>50	4,8
6j	>50	>50	>50	>50	34,1
6k	>50	>50	>50	>50	>50
6l	>50	>50	>50	>50	35,7
Remdesivir	6,9	>10	>10	>10	>10
Klorokin	8,9	6,8	8,3	9,5	48
Ribavirin	21,8	>250	>250	>250	>250

4.4. Influenza Virüs Etki Mekanizması Bulguları

Tez kapsamında sentezlenen **3a–3d** bileşikleri için, hücre-hücre füzyonunu nicel olarak değerlendirmeye yönelik raporlayıcı (reporter) gen temelli bir polikaryon analizi gerçekleştirilmiş ve elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

Tablo 4-8: Bileşik 3a-3d'nin influenza virüsü H3 HA aracılı hücre-hücre füzyonu üzerindeki inhibitör aktivitesi

Bileşik	EC_{90}	Tekrar sayısı	Bileşik çöktü mü?
3a	>50	N = 1 (dörtlü tekrarlarla)	Evet
3b	4,4	N = 1 (dörtlü tekrarlarla)	Hayır
3c	1,6	N = 1 (dörtlü tekrarlarla)	Hayır
3d	>50	N = 1 (dörtlü tekrarlarla)	Evet

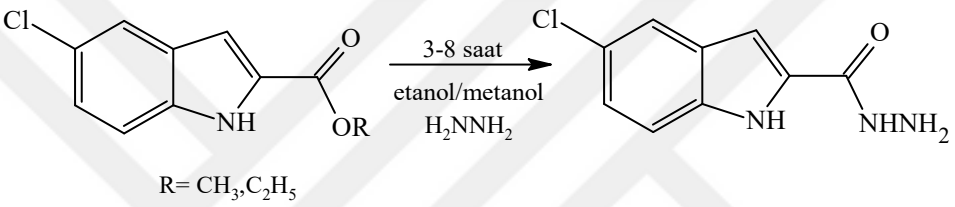


Şekil 4-103: Bileşik 3a-3d'nin doz-cevap eğrileri

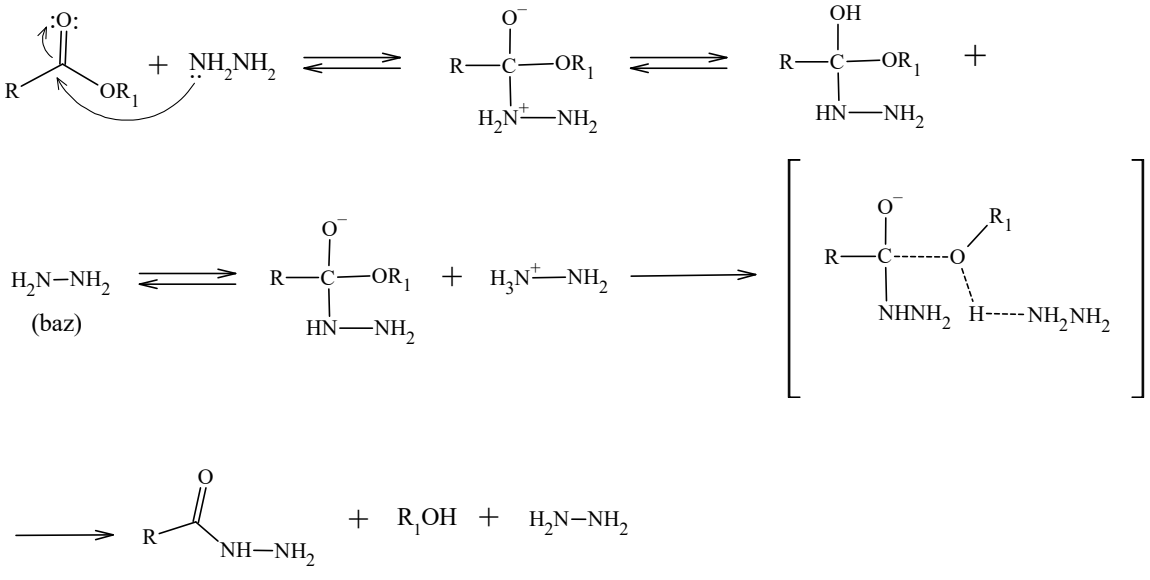
5. TARTIŞMA

5.1. 5-Kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (2) ve 5-Kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid (5)

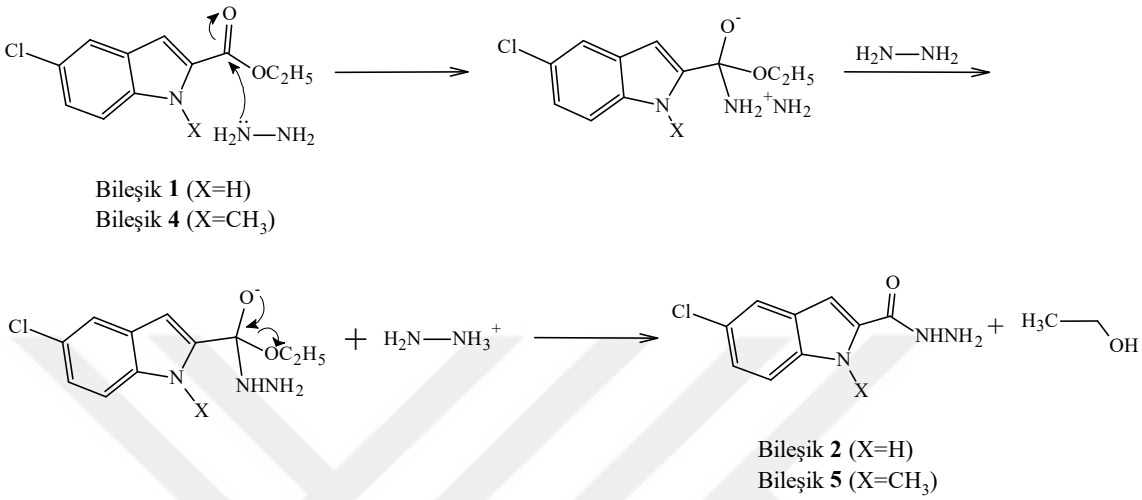
Hidrazitlerin kazanılmasında en fazla kullanılan yöntem karboksilik asid esterlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyona sokulmasıdır. Literatürde farklı çalışmalarda 5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilik asidin metil ve etil esterlerinden hareketle gerçekleşen reaksiyonlarda ortak olarak, hidrazin hidratın etanollü veya metanollü ortamda 3-8 saat ısıtılması sonucu elde edildiği bildirilmiştir (Zhang ve ark. 2018, Taha ve ark. 2018, Kılıç-Kurt ve ark. 2020, Ganga Reddy ve ark. 2022). Reaksiyonda ara ürün olarak diaçilhidrazin türevlerinin oluşmasını önlemek için hidrazit hidratın fazlası kullanılır.



Esterlerin hidrazin ile verdiği reaksiyonun, literatürdeki karboksilik asit esterlerinin aminlerle önerilen reaksiyon mekanizmalarına göre baz katalizli, açil oksijen bağının kırılmasıyla iki aşamada gerçekleşen bir reaksiyon olduğu düşünülebilir (Bunnet ve Davis 1960). Hidrazin azotunun ester fonksiyonel grubunun karbonil karbonuna nükleofilik atağıyla oluşan ara ürün, bazik hidrazin fazlasına bir proton verir. İkinci aşamada, asit katalizörlüğünde alkoksit iyonu yapıdan uzaklaşır.



Bileşik **2** ve **5,** sırasıyla ester türevi başlangıç maddeleri **1** ve **4**'ün 6 saat hidrazin hidratla etanol içerisinde, geri çeviren soğutucu altında reaksiyonu sonucu elde edilmişlerdir. Literatür verilerine göre, bileşik **2** ve **5**'in sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



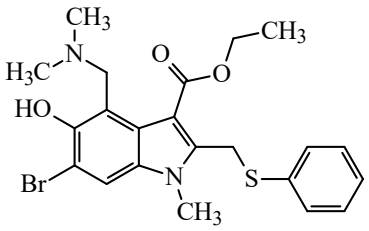
Bileşik **1** (X=H)
Bileşik **4** (X=CH_3)

Bileşik **2** (X=H)
Bileşik **5** (X=CH_3)

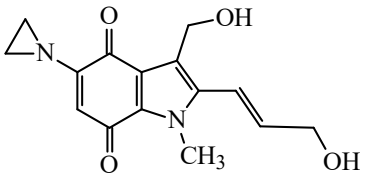
Hidrazitler amit (-C(=O)-NH_2) ve hidrazin (-NH-NH_2) gruplarını içerirler. –NH_2 azotu hidrazin yapısındaki gibi bazikliğini korurken, karbonile komşu –NH- azotu nötral bir amit azotu gibi davranır (Lemke 2012 pp. 92). Hidrazitler karbonil bileşikleriyle hidrazonlar oluşturur; asidik ve bazik koşullarda protonlanabilir veya deprotonize olabilirler. Özellikle heterosiklik bileşiklerin sentezinde (pirazol, triazol, oksadiazol) kullanılırlar ve farmasötik alanda büyük öneme sahiptirler. Oksidasyon, redüksiyon, kondensasyon ve siklizasyon gibi reaksiyonlara girerek biyolojik olarak aktif maddeler oluşturabilirler (Hassan ve Shawky 2010).

5.2. Etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (4)

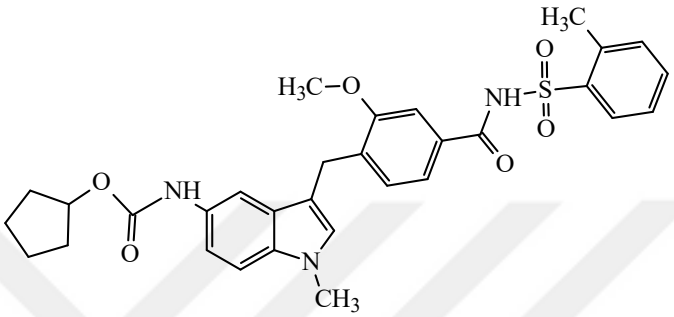
İndolün *N*-metilasyonu ile çeşitli farmakolojik aktiviteler gösteren ilaç etkin maddeleri elde edilmiştir.



Arbidol (antiviral)



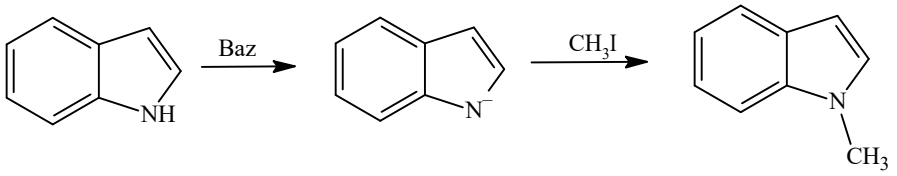
Apaziquone (antikanser)



Zafirlukast (antiastmatik)

İndol azotu zayıf bir asittir (sırasıyla suda ve DMSO'da pKa:16,7 ve 20,9) (Balon ve ark. 1989) ve reaktif bir anyon sağlamak için güçlü bazlar tarafından deprotonizasyona uğratılabilir. İndol *N*-1 deprotonizasyonu sonucu oluşan indolil anyonu iyi bir nükleofildir. Alkilasyon ajanları primer alkil, benzil, alkil halojenür ve sülfat gibi elektrofilik ajanlar olabilir.

İndol azotunun metilasyonu klasik yöntem olarak indolün NaH (Sundaree ve ark. 2016; Huo ve ark. 2018), $NaNH_2$ (Potts ve Saxton 1973) ya da metal hidroksitleri gibi güçlü bir baz varlığında, metil iyodür ile aprotik çözücü içindeki reaksiyonuyla gerçekleşmektedir (Sundberg 1996 pp. 89).



Literatürde baz olarak KOH kullanılarak yapılan bazı *N*-alkilasyon reaksiyonları aşağıda özetlenmektedir.

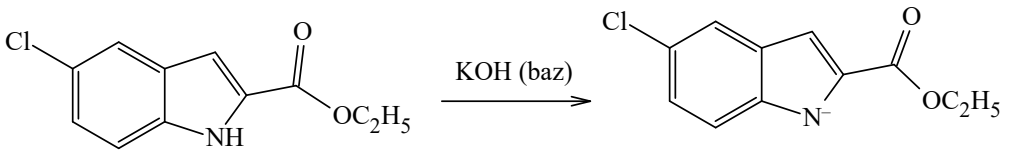
Sechi ve ark. indol türevi bileşikleri (1 ekivalan) KOH (4 ekivalan) ile DMSO içerisinde oda sıcaklığında karıştırıp, karışıma etil bromür ilave etmişlerdir. Reaksiyon

sonunda oluşan maddeyi su ile nötralize edip, dietil eterle ekstraksiyon sonucu *N*-etilindol türevlerini elde etmişlerdir. Araştırıcılar aynı yöntemle, benzil bromür/4-florobenzil bromür kullanarak, *N*-benzil türevi indol bileşiklerini de sentezlemişlerdir (Sechi ve ark. 2005).

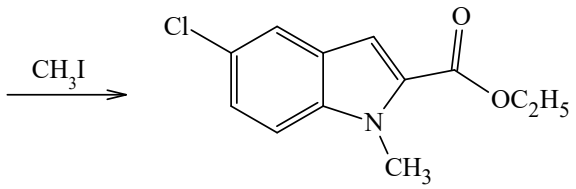
Martinez ve ark. 1 ekivalan indol türevinin aseton içindeki çözeltisine, 0°C'de KOH (5 ekivalan) ve takiben metil iyodür (2 ekivalan) ilave ettikten sonra karışımı 40°C'ye kadar ısıtmışlardır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutulmuş, karışıma diklorometan ilave edilerek yarım saat oda ısısında karıştırılmış ve *N*-metil indol türevleri katı halde elde edilmiştir (Martinez ve ark. 2018).

Sar ve ark. indolün (4,27 mmol) KOH (12,81 mmol) ile DMSO içerisinde oda sıcaklığında karıştırılmasının ardından ortama allil bromür (8,54 mmol) ilave etmişlerdir. Reaksiyon sonlandıktan sonra reaksiyon ortamına su ekleyip, etilasetatla ekstraksiyonla *N*-allilindol türevi maddeyi elde etmişlerdir (Sar ve ark. 2020).

Tez kapsamında elde edilen etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat (**4**) bileşiğinin sentezinde 0,01 mol etil 5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat ve 0,05 mol KOH, 20 mL DMSO içinde oda sıcaklığında 5 dakika karıştırılmıştır. Ardından 0,02 mol iyodometan eklenmiş ve karıştırılmaya devam edilmiştir. Reaksiyonun bitişi İTK ile kontrol edildikten sonra karışıma su eklenmiş ve çöken katı ürün ham olarak elde edilmiştir. Literatür verilerine göre, bileşik **4**'ün sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



(1)



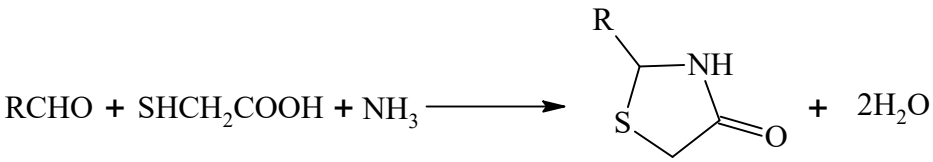
(4)

5.3. 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamitler (3a-l) ve 5-Kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamitler (6a-l)

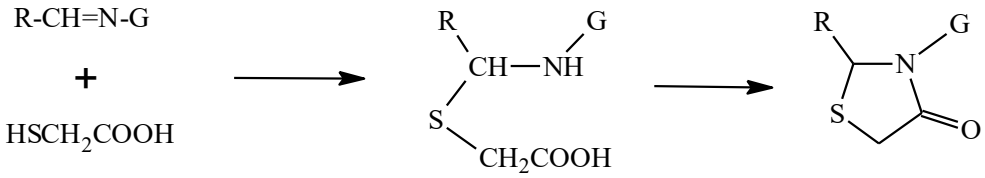
Tez çalışması kapsamında hedeflenen bileşiklerden 5-kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit **(3a-l)** ve 5-kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit **(6a-l)** türevleri, elde edilen karbohidrazid türevlerinin (**2** ve **5**) uygun siklik keton türevi ve 2-merkaptopropiyonik asitle reaksiyonu sonucu kazanılmıştır. Yöntemin esası, aldehit veya ketonlardan elde edilen, Schiff bazı olarak da adlandırılan, imin yapısındaki bileşiklere, merkaptoalkanoik asitlerin eklenmesiyle 4-tiyazolidinon halkasının oluşturulmasına dayanır.

Literatürde bildirilen 2-alkil/aril/spiro-4-tiyazolidinonları içeren çalışmalarda tiyazolidinon halka sistemine azotu sağlayan hidroksilamin, amonyak, amonyum karbonat, sübtitüe amin, sübstitüe hidrazin ve hidrazit, 2-konumundaki karbon ve sübstitüentleri sağlayan aldehid veya keton, kükürt atomunu sağlayan bileşiklerin de tiyoglikolik ve tiyolaktik asit başta olmak üzere tiyoalkanoik asitler olduğu görülmektedir.

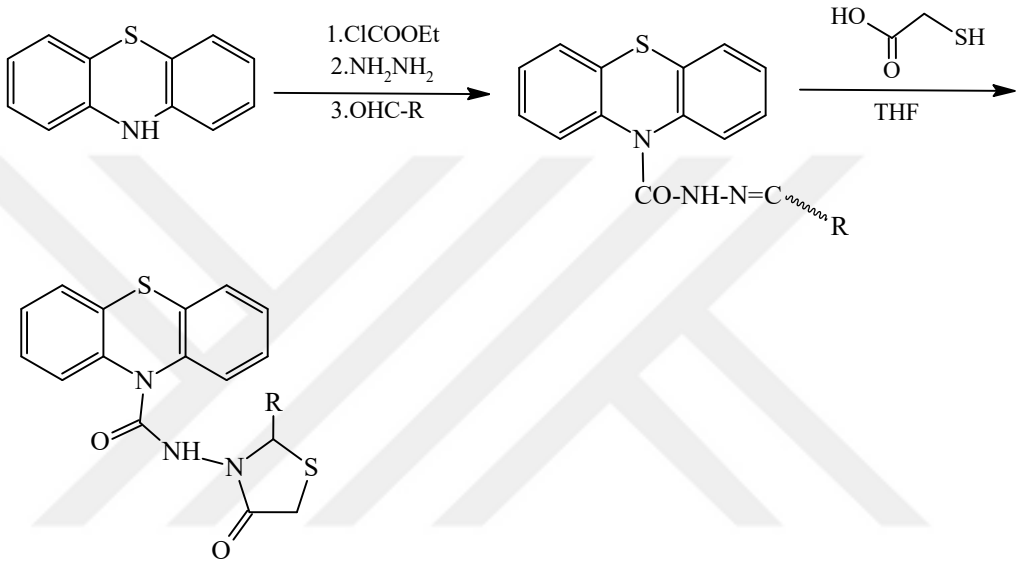
Surrey ve Cutler, 1954 yılında yaptığı çalışmada amin kaynağı olarak amonyak, amonyum asetat veya amonyum karbonat kullanarak 2-halofenil-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemiştir (Surrey ve Cutler 1954).



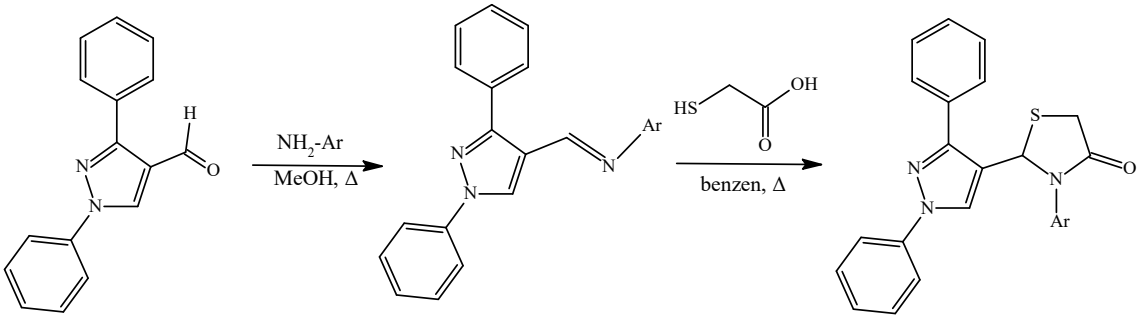
Tierney yürüttüğü bir çalışmada, *N*-benzilidenanilin türevlerinin merkaptoasetik asitlere reaksiyona sokulmasıyla tiyazolidin-4-on türevlerinin yüksek verimle elde edildiğini; G grubunun fenil, R grubunun metil, *n*-pentil veya *n*-heptil olduğunda reaksiyonun gerçekleşmediğini, G grubunda alkil veya sikloheksil olduğunda ise ürünün hızla oluştuğunu ve bunun iminlerin bazikliğinin artmasına bağlı olduğunu bildirmiştir (Tierney 1989).



Hogale ve ark. fenotiyazin bileşiğinden hareketle *N*-arilidenhidrazidofenotiyazin türevlerinden 4-tiyazolidinon türevlerini iki aşamalı sentez yoluyla elde etmişlerdir (Hogale ve ark. 1991).

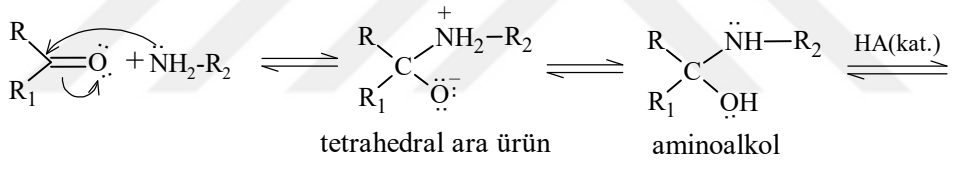


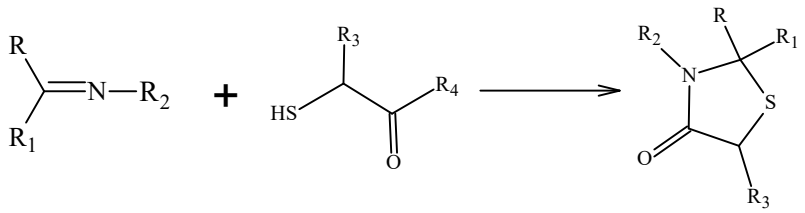
1992'de Chary ve ark. 1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-karbaldehit bileşiğinin aromatik amin türevleriyle metanol içerisinde ısıtılmasıyla elde edilen 1-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-arilmetanimin türevlerinin benzen içerisinde tiyoglikolik asitle reaksiyonu sonucu 2-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-aril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini 2 aşamalı sentez yoluyla elde etmişlerdir (Chary ve ark. 1992).



4-tiyazolidinon yapısını taşıyan bileşiklerin sentezinde kullanılan yöntemlerden biri, aldehit ya da ketonların primer amin grubu taşıyan bileşiklerle oluşturduğu imin yapısındaki bileşikler sentezlenip, izole edildikten sonra bu bileşiklerin merkaptoalkanoik asitler ve türevleri ile reaksiyona sokulmasıdır. İmin oluşumu**,** iki temel basamaktan oluşan bir kondenzasyon tepkimesidir. İlk basamakta, karbonil bileşiğindeki elektrofilik karbon atomuna, primer amin grubunun nükleofilik azotu saldırır. Bu adım sonucunda oluşan tetrahedral ara yapıda, azot bir proton kaybederken karbonile bağlı oksijen bir proton kazanarak hidroksil grubuna dönüşür. İkinci basamakta, protonlanmış hidroksil grubu iyi bir ayrılan grup olan suya dönüşerek yapıdan uzaklaşır. Bu eliminasyon sonucunda, azot ile karbon arasında çift bağ oluşur ve imin (Schiff bazı) meydana gelir (Fessenden ve ark. 2001 pp. 563-564; Solomons ve ark. 2016 pp. 732).

Reaksiyon, karbonil bileşiği olarak aldehit kullanıldığında daha hızlı ve yüksek verimle gerçekleşirken; ketonlar ile gerçekleştirildiğinde, daha yüksek sıcaklık ve daha uzun reaksiyon süresi gerektirir (March 1992 pp. 1282).

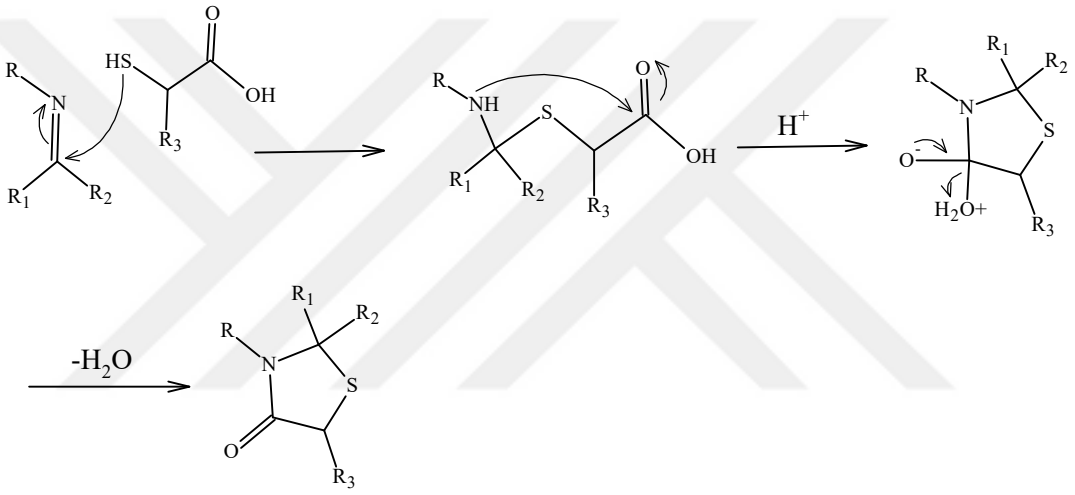




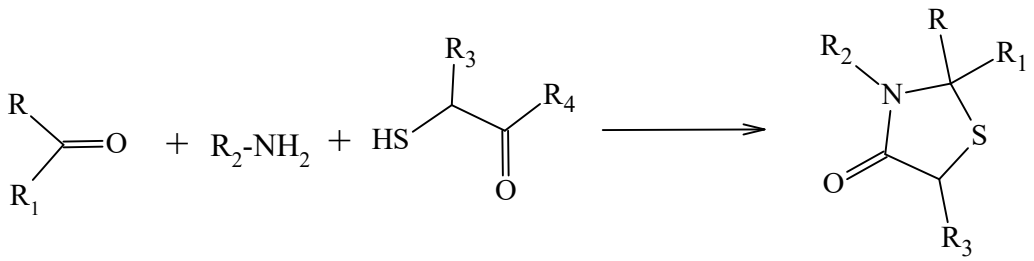
İmin yapısından yola çıkılarak 4-tiyazolidinon halkasının sentezinde yaygın olarak kullanılan bu yöntemin mekanizması, imin türevlerinin nükleofilik siklokondenzasyonuna dayanır (Cunico ve ark. 2008). Mekanizma, merkapto asitlerde yer alan kükürt atomunun nükleofilik saldırısıyla başlar; bu adımda kükürt, hidrazon bileşiklerinin imin karbonuna nükleofilik olarak saldırır. Devamında, imin grubundaki

azotun sahip olduğu ortaklanmamış elektron çifti, merkaptoasetik asidin karbonil karbonuna nükleofilik atak yapar. Bu süreç, intramoleküler bir siklizasyon ile tamamlanır ve suyun uzaklaştırılmasıyla 4-tiyazolidinon halkası oluşur.

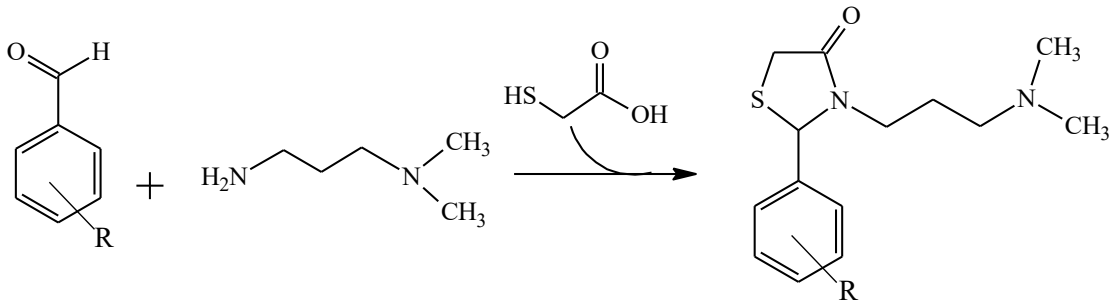
George ve arkadaşlarının 2013 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, spiro-tiyazolidinon bileşiklerinin reaksiyon mekanizmaları ve enerji profilleri incelenmiş; reaksiyonun iki ardışık geçiş hali aracılığıyla ilerlediği belirtilmiştir. İlk geçiş hali, kükürt atomundaki eşleşmemiş elektronlarla imin karbonu arasında yeni bir bağ oluşumunu içerirken; ikinci geçiş hali, imin azotu ile merkapto asidin karbonil karbonu arasında bağ oluşumu ve ardından suyun eliminasyonu ile tamamlanır (George ve ark. 2013).



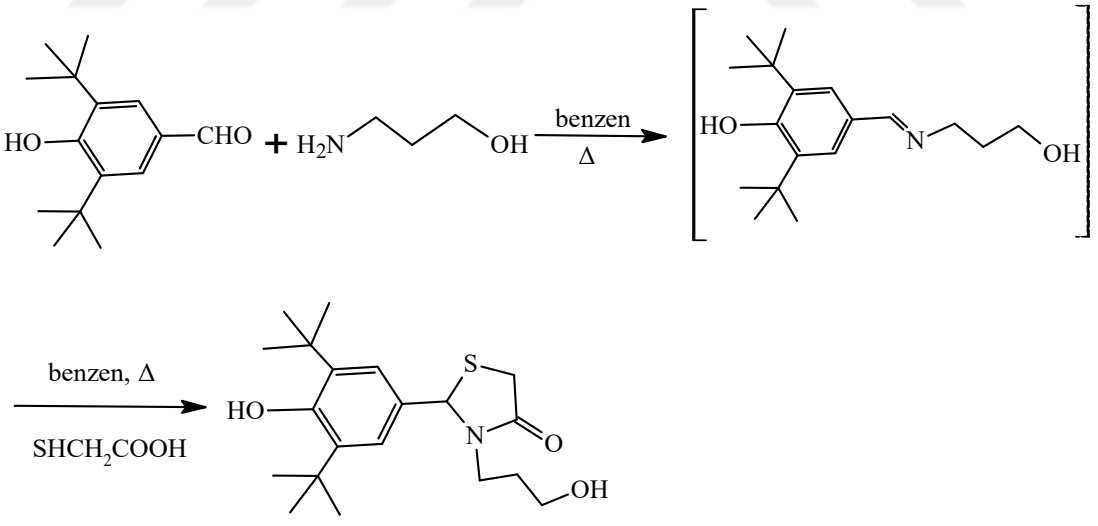
Literatürde tiyazolidinon halkasının siklizasyonu iki aşamada gerçekleşebileceği gibi tek aşamada ve tek kapta gerçekleştiği reaksiyonlar da bildirilmektedir. Bir primer amin ve karbonil grubu içeren keton/aldehit bileşiğinin reaksiyon ortamına ilavesini takiben, imin yapısındaki ara ürünlerin sentezi için gerekli olan sürenin sonunda, aynı reaksiyon ortamına merkapto asitlerin ilave edilmesi şeklinde gerçekleştirilmektedir.



Diurno ve ark. sübstitüe benzaldehitler ve *N,N*-dimetilpropil-1,3-diaminin benzen içerisinde geri çeviren soğutucu altında tepkimeye sokulması ve daha sonra 2-merkaptoasetik asidin reaksiyon kabına eklenmesiyle, 4-tiyazolidinon türevi bileşikleri yüksek verimle sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Diurno ve ark. 1992)

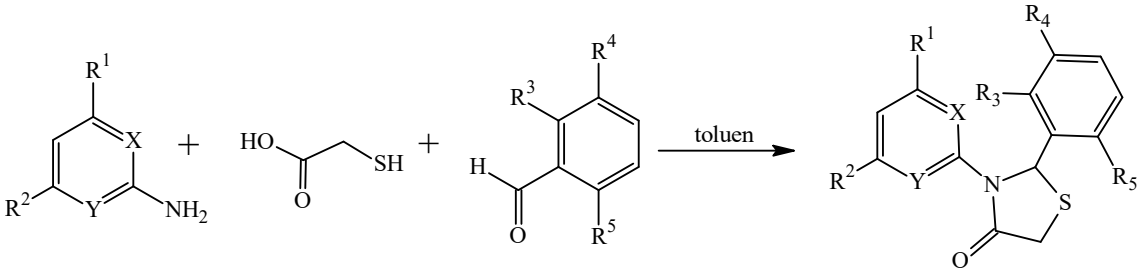


Kato ve ark. 3,5-di-*ter*-bütil-4-hidroksibenzaldehitin, 3-aminopropanol ile kondensasyonu sonucu oluşan imin ara ürünü 2,6-di-*ter*-bütil-4-[(3-hidroksipropil)imino]metil]fenolün, α-merkaptoasetik asitle aynı kapta benzen içerisinde ısıtılması sonucu 4-tiyazolidinon türevi bileşiği elde etmişlerdir (Kato ve ark. 1998).



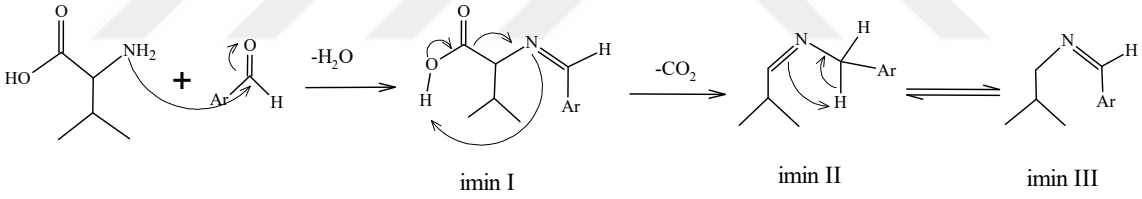
Rao ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada, kuru toluen (50 mL) içerisinde karıştırılan aromatik amin (8 mmol) çözeltisine, 2-merkaptoasetik asit (16 mmol) ve uygun aldehit bileşiği (8 mmol) eklenmiş; elde edilen karışım 48 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Reaksiyonun ardından karışım sodyum hidrojen karbonat çözeltisi ile nötralize edilmiş, çözücü vakum altında uzaklaştırılmış ve oluşan yağımsı

madde, etanol-dietil eter karışımı ile muamele edilerek katı formda elde edilmiştir (Rao ve ark. 2004).

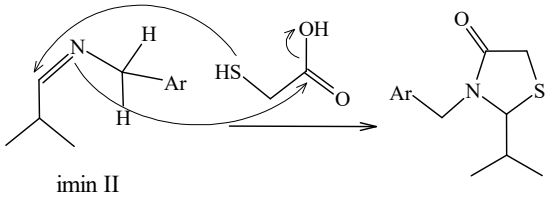


X,Y=N, CH

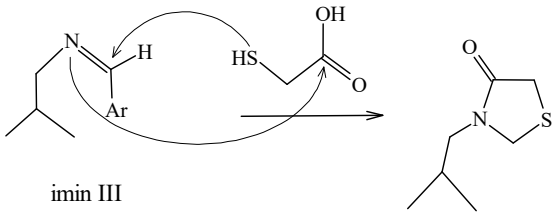
2007 yılında Cunico ve arkadaşları, valin, aromatik aldehitler ve 2-merkaptoasetik asit kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında, 4-tiyazolidinon oluşumuna yönelik bir reaksiyon mekanizması önermişlerdir. Önerilen mekanizmada, başlangıçta valinin aren aldehit ile tepkimesi sonucunda imin I oluşur. Bu dekarboksile olarak II ve III şeklinde dengede bulunan bir imin çiftine dönüşür. Merkaptoasetik asidin imin II ile reaksiyonu sonucunda 2-isopropil-3-benzil-1,3-tiyazolidin-4-on'lar imin III ile reaksiyonu sonucunda ise 2-fenil-3-isobütil-1,3-tiyazolidin-4-on'lar oluşur (Cunico ve ark. 2007).



imin I imin II imin III

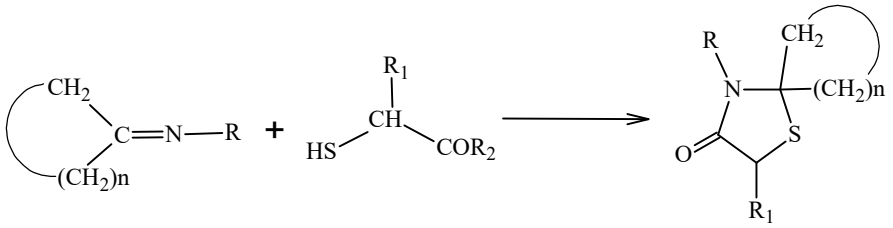


imin II



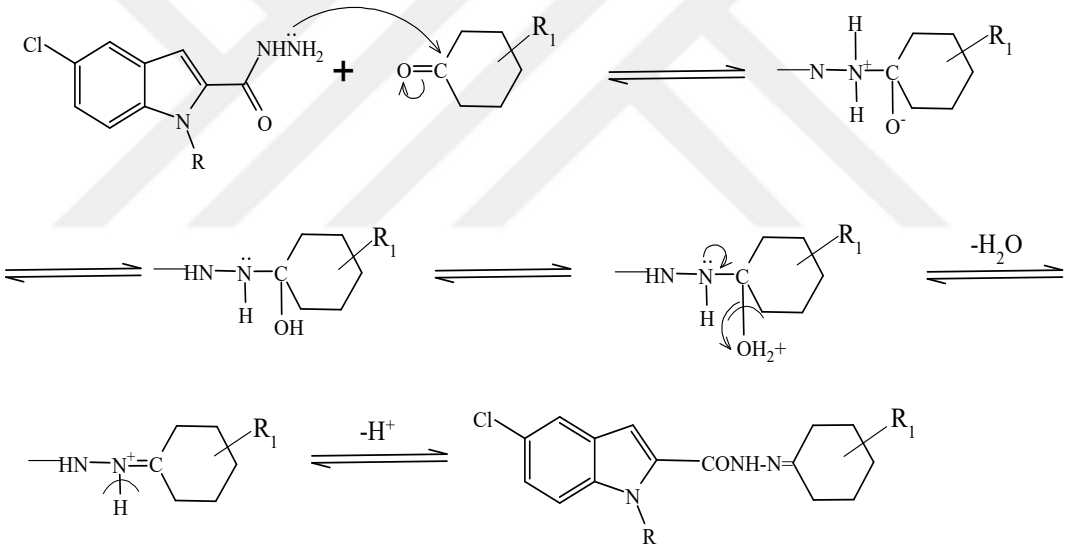
imin III

Spirotiyazolidinon halka sistemi içeren bileşiklerin sentezlenmesinde alisiklik ketonlar ile oluşturulan imin yapısı taşıyan bileşiklere merkaptoalkanoik asidler veya türevlerinin tek kapta katılması kullanılan en yaygın yoldur. Literatürde spirotiyazolidinon olarak da isimlendirilen bu bileşikler, sistemik isimlendirmede IUPAC kurallarına göre tiyaazaspiroalkanon olarak isimlendirilir.

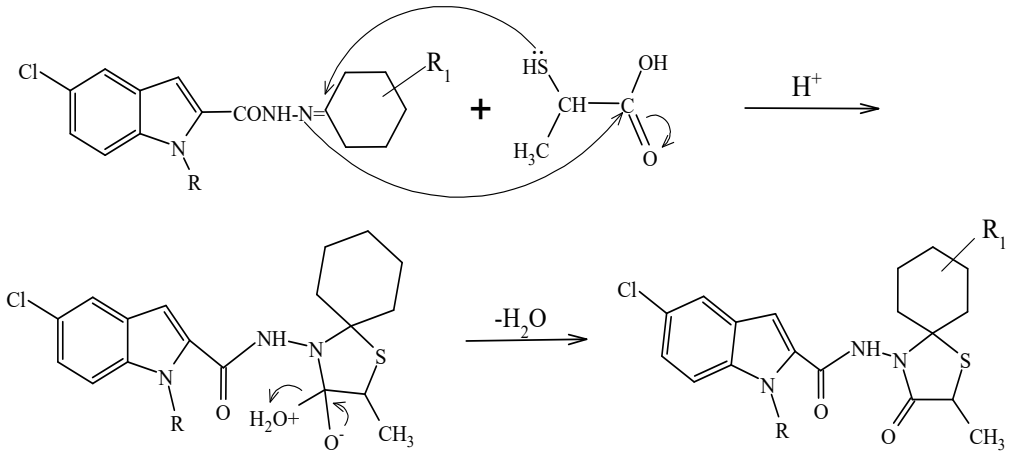


Tez kapsamında sentezlenen yeni bileşikler (**3a-3l** ve **6a-6l**) için önerilen ve literatür verileriyle de desteklenen reaksiyon mekanizmaları aşağıdaki gibidir.

1.aşama-Schiff Bazı oluşumu



2.aşama-Siklizasyon

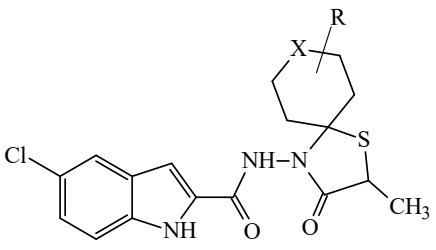


Spirotiyazolidinon sentezinde çözücü olarak benzen (Karalı ve ark. 1998; Ulusoy 2002); etanol (Eligeti ve ark. 2012); 1,4-dioksan (Choudhari ve Mulwad 2005); DMF (Khalafallah 2002); THF (Srivastava ve ark. 2005); toluen (Mastelato ve ark. 2015; Apaydın ve ark. 2019) kullanılabildiği gibi mikrodalga ışınlama altında çözücüsüz olarak da (Dandia ve ark. 2006; Ponnuswamy ve ark. 2012) gerçekleşebilmektedir.

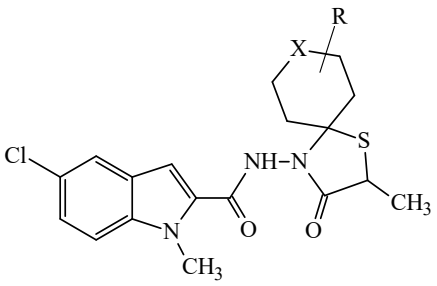
Surrey Schiff bazları ve merkapto asetik asitin farklı çözücüler içindeki reaksiyonlarını inceleyen çalışmasında, ortamdaki suyun reaksiyon ortamından uzaklaştırılmasının ve çözücü olarak susuz benzen kullanılmasının en iyi sonucu veren yöntem olduğu saptamıştır. Bu nedenle reaksiyonlarda Dean-Stark tuzağı kullanılması yaygın bir yöntemdir (Surrey 1947).

Tez kapsamında sentezlenen **3a-3l** ve **6a-6l** kodlu bileşikler, hidrazid türevi **2** ve **5** nolu bileşiklerin, (non)sübstitüesikloheksanon/4-tiyanon türevleri ve 2-merkaptopropiyonik asitle susuz toluenli ortamda 6 saat ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Reaksiyonda kondensasyon ve siklizasyon aşamalarında oluşan suyun uzaklaştırılması amacıyla Dean-stark su tuzağı kullanılmıştır.

Tez kapsamında sentezlenen yeni 5-kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit türevlerine **(3a-l)** ve 5-kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit türevlerine **(6a-6l)** ait seçilmiş analitik ve fizikokimyasal özellikler **Tablo 5-1**'de özetlenmiştir.



3a-l



6a-l

Tablo 5-1: Bileşik 3a-3l ve 6a-6l'nin Fizikokimyasal ve Analitik Verileri

Bileşik	X	R	Molekül Formülü (Molekül Ağırlığı)	Verim (saf) (%)	Erime Derecesi (°C)	Elementel Analiz (%) Hesaplanan/ Bulunan		
						C	H	N
3a	CH_2	H	$C_{18}H_{20}ClN_3O_2S$ (377,89)	51	311-313	57,21 57,08	5,33 5,39	11,12 11,07
3b	CH_2	8-CH_3	$C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$ (391,91)	61	285-286	58,23 58,03	5,66 5,81	10,72 10,52
3c	CH_2	8-C_2H_5	$C_{20}H_{24}ClN_3O_2S$ (405,94)	32	279-281	59,17 58,80	5,96 6,16	10,35 10,35
3d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	$C_{22}H_{28}ClN_3O_2S$ (433,99)	76	333-334	60,88 60,73	6,50 6,75	9,68 9,68
3e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	$C_{20}H_{24}ClN_3O_2S$ (405,94)	79	297-298	59,17 59,29	5,96 5,49	10,35 10,29
3f	CH_2	7-CH_3	$C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$ (391,91)	77	292-294	58,23 57,95	5,66 5,68	10,72 10,65
3g	CH_2	8-C_3H_7	$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419,97)	78	271-272	60,06 59,61	6,24 6,49	10,01 10,02
3h	CH_2	8-C_6H_5	$C_{24}H_{24}ClN_3O_2S$ (453,98)	67	277-279	63,49 63,13	5,33 5,63	9,26 9,36
3i	CH_2	8-C_6H_4(4-OH)	$C_{24}H_{24}ClN_3O_3S$ (469,98)	13	214-216	61,33 60,81	5,15 5,21	8,94 8,95

3j	CH_2	8-CF_3	$C_{19}H_{19}ClF_3N_3O_2S$ (445,89)	34	261-263	51,18 51,50	4,30 4,38	9,42 9,45
3k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	$C_{23}H_{30}ClN_3O_2S$ (448,02)	55	312-313	61,66 61,20	6,75 6,32	9,38 9,43
3l	S	H	$C_{17}H_{18}ClN_3O_2S_2$ (395,93)	61	320-321	51,57 51,64	4,58 4,68	10,61 10,59
6a	CH_2	H	$C_{19}H_{22}ClN_3O_3S$ (391,91)	61	215-216	58,23 57,92	5,66 5,24	10,72 10,60
6b	CH_2	8-CH_3	$C_{20}H_{24}ClN_3O_2S.H_2O$ (423,96)	29	144-145	56,66 56,58	6,18 6,31	9,91 10,12
6c	CH_2	8-C_2H_5	$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S.H_2O$ (437,98)	30	135-137	57,59 57,28	6,44 6,10	9,59 9,90
6d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	$C_{23}H_{30}ClN_3O_2S.H_2O$ (466,04)	70	155-157	59,28 58,76	6,92 6,66	9,02 9,16
6e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ ½ H_2O (428,98)	38	145-148	58,74 58,50	6,29 6,23	9,79 9,70
6f	CH_2	7-CH_3	$C_{20}H_{24}ClN_3O_2S$ (405,94)	31	207-208	59,17 59,22	5,96 5,63	10,35 10,40

6g	CH_2	8-C_3H_7	$C_{22}H_{28}ClN_3O_2S.H_2O$ (452,01)	35	135-137	58,46 58,10	6,69 6,47	9,30 9,25
6h	CH_2	8-C_6H_5	$C_{25}H_{26}ClN_3O_2S.$ ½ H_2O (477,02)	51	205-206	62,94 63,14	5,66 5,24	8,81 8,61
6i	CH_2	8-C_6H_4(4-OH)	$C_{25}H_{26}ClN_3O_3S$ ½ C_2H_5OH (507,05)	26	270-272	61,59 61,52	5,72 5,50	8,28 8,61
6j	CH_2	8-CF_3	$C_{20}H_{21}ClF_3N_3O_2S$ (459,91)	42	193-195	52,23 52,65	4,60 4,24	9,14 9,14
6k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	$C_{24}H_{32}ClN_3O_2S.H_2O$ (480,06)	28	153-156	60,05 60,06	7,14 6,86	8,75 8,89
6l	S	H	$C_{18}H_{20}ClN_3O_2S_2$ (409,95)	27	231-233	52,74 53,12	4,92 4,48	10,25 9,99

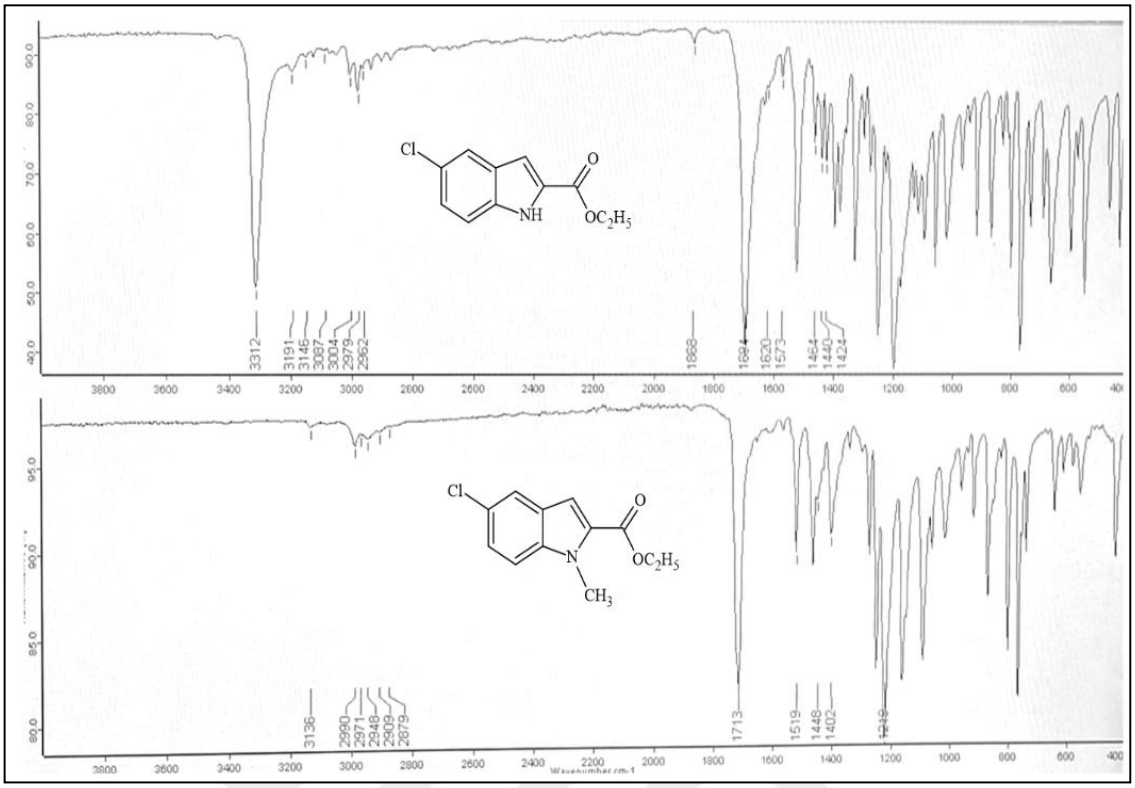
5.4. Spektral Bulguların Değerlendirilmesi

5.4.1. FT-IR Bulguları

Etil 5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilatın **(1)** KOH ve metil iyodür ile DMSO içerisinde oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat **(4)** bileşiği elde edilmiştir. IR spektrumları başlangıç bileşiği **1** ve reaksiyon sonucu elde edilen **4** kodlu bileşikler için ATR (attenuated total reflection) tekniği ile doğrudan analiz örneği üzerinden kaydedilmiştir.

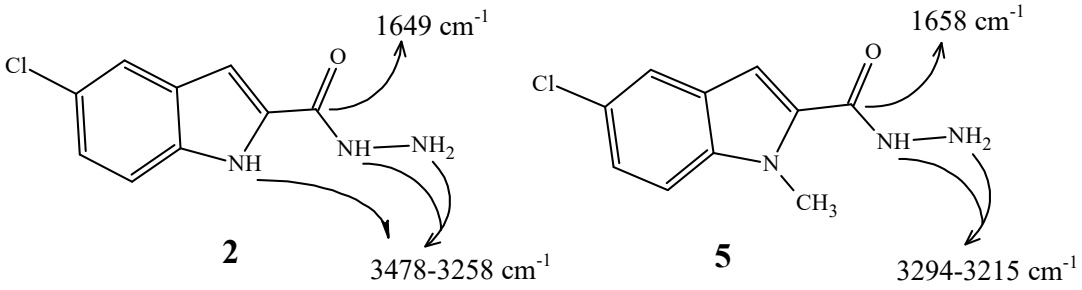
Başlangıç maddesi olan etil 5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilatın **(1)** IR spektrumunda N-H gerilme bandı 3312 cm^{-1} de gözlenirken ester grubuna ait C=O gerilme titreşimleri 1694 cm^{-1} de görülmektedir.

Bileşik **1**'in etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat **(4)** ile karşılaştırmalı IR spekturumunu incelediğimizde, **1** numaralı bileşiğin IR spektrumunda 3312 cm^{-1} de gözlenen N-H gerilme bandının bileşik **4**'e ait spektrumda gözlenmemesi, yapıdaki N-H grubunun alkilasyona uğradığını doğrular niteliktedir. Bileşik **4**'ün spektrumunda 1713 cm^{-1} de gözlenen şiddetli band, ester C=O gerilme bandını karakterize eder. Bileşik **4** için bu band, literatürde benzer şekilde 1720 cm^{-1} değerinde bildirilmiştir (İnaba ve ark. 1976). Bu değerler literatürde konjüge esterler için verilen frekans bölgesine (~1710 cm^{-1}) uygundur (Erdik 2020 pp. 106). *N*-metilasyon sonucu ester C=O gerilme bandının titreşim frekansının 16 cm^{-1} arttığı görülmektedir. Bunun nedeninin, **1** numaralı bileşikte moleküller arası oluşabilecek N-H---O=C hidrojen bağlarının, *N*-metilasyon sonucu ortadan kalkmasıyla açıklanabileceği düşünülmektedir (Erdik 2020 pp. 149).

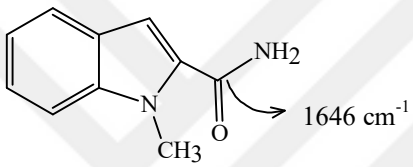


Şekil 5-1: Bileşik 1 ve 4'ün Karşılaştırmalı FT-IR Spektrumu

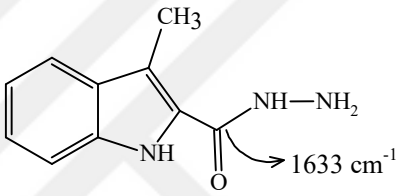
1 ve **4** ester türevi bileşiklerin hidrazin hidratla etanol içerisinde reaksiyonu sonucu elde edilen **2** ve **5** numaralı hidrazit bileşiklerinin C=O gerilme bandları sırasıyla 1649 cm^{-1} ve 1658 cm^{-1} değerlerinde gözlenmektedir. Hidrazid grubundaki C=O bandının, esterlere göre daha düşük frekansta gözlenmesi, karbonil grubuna komşu azot atomunun sahip olduğu ortaklanmamış elektron çiftinin kolaylıkla rezonansa katılabilmesiyle açıklanır. Bu rezonans, C=O bağındaki çift bağ karakterini azaltıp, bağın tek bağ karakterini artırarak dipol yapısını güçlendirir (Kemp 1987 pp. 64). Yapılarda bunun dışında ortak olarak **2** numaralı bileşik için N-H gerilme bandları 3478-3258 cm^{-1} değerinde, **5** numaralı bileşik için 3294-3215 cm^{-1} değer aralıklarında gözlenmiştir. İndol azotunun metilasyonuyla 3400'lerdeki piklerin kaybolması, yüksek frekansta gözlenen N-H gerilme titreşim badlarının indol N-H'ına ait olduğunu kanıtlar niteliktedir.



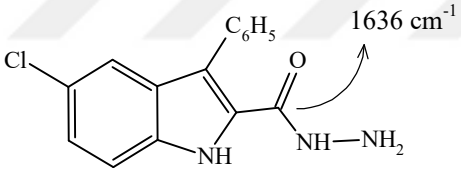
Bazı aromatik karboksamid ve hidrazid türevlerinin C=O gerilme titreşim bandları için aşağıdaki değerler bildirilmiştir.



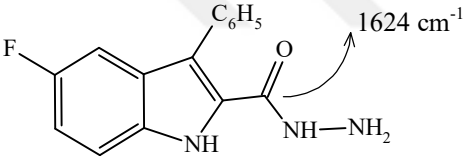
(İnaba ve ark. 1976)



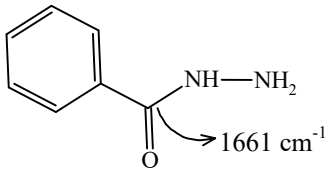
(Rajur ve ark. 1989)



(Kazan-Gürbüzel 2008)



(Cihan-Üstündağ ve Çapan 2012)



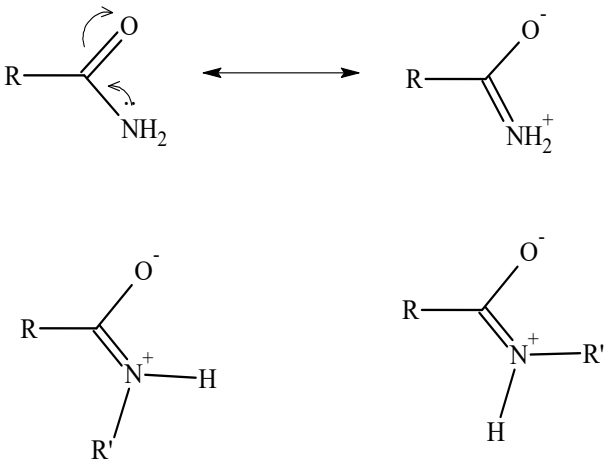
(Sultan ve ark. 2017)

3a-3l ve 6a-6l bileşiklerine ait IR spektrumlarda sekonder amit ve indol N-H gerilme bandları 3306-3122 cm^{-1} değerinde tek veya iki band olarak gözlenmektedir. **6** kodlu bileşiklerin spektrumlarında, yüksek frekans aralığında, ~3300 cm^{-1} civarında gözlenen NH gerilme bandının kaybolması, bu yüksek frekanstaki bandların indol

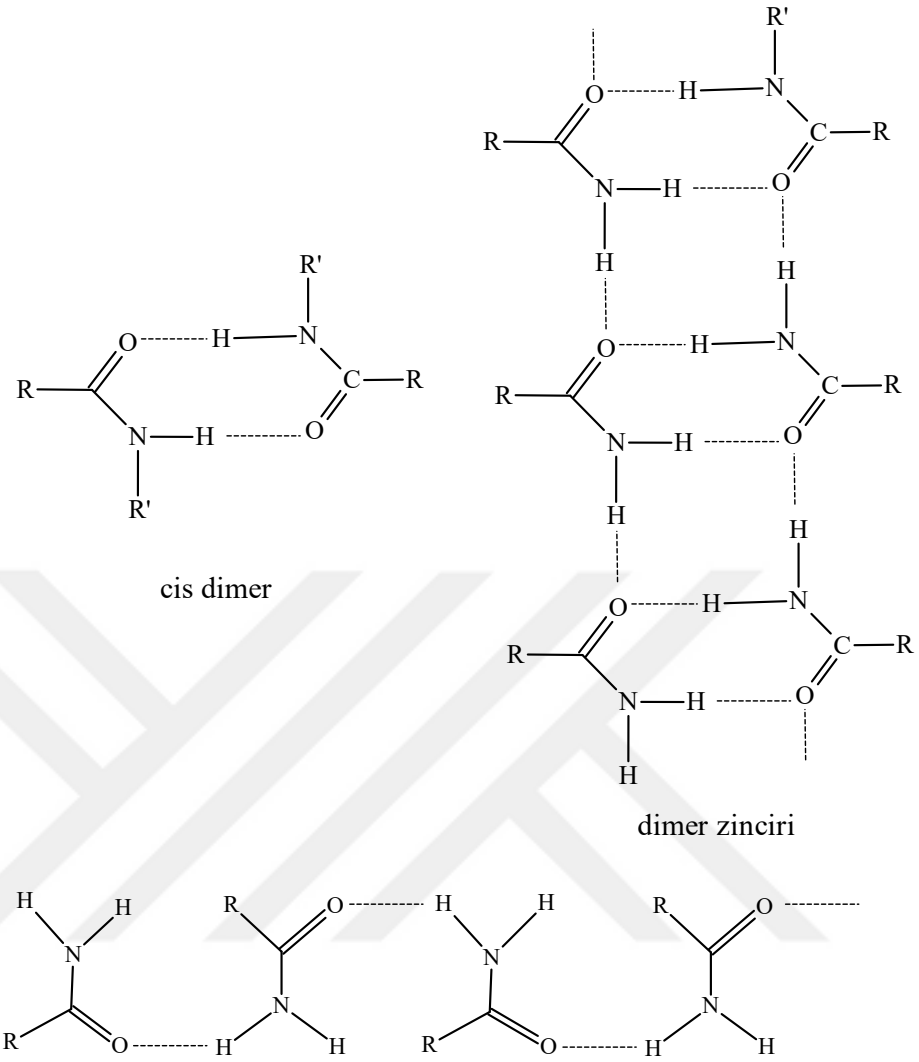
azotunun N-H gerilme titreşiminden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Pirol ve indolün nonpolar çözücü içindeki seyreltik çözeltilerinden elde edilen spektrumlarında, N-H gerilme bandı 3495 cm^{-1}' de keskin bir band olarak izlenir. Ancak çözeltinin konsantrasyonu arttıkça 3400 cm^{-1} bölgesine kayar (Silverstein ve ark. 2015 pp. 108). Gözlenen değerler indol N-H ve amit N-H hidrojenlerinin, hidrojen bağı yaptığını göstermektedir.

Sekonder amitlerin IR spektrometresinde hidrojen bağı yapmayan N-H gerilme bandı titreşimleri seyreltik çözeltilerde 3500-3400 cm^{-1} aralığında görülmektedir. Daha konsantre çözeltilerde ve katılarda hidrojen bağı yapmayan N-H bandları ise 3300-3060 cm^{-1} aralığında çoklu bandlar olarak gözlenmektedir. Çoklu bandlar amidlerin s-*cis* konformasyonlarının oluşturduğu dimer ve s-t*rans* konformasyonlarının oluşturduğu polimer yapılardan kaynaklanmaktadır (Silverstein ve ark. 2015 pp. 98-99).

Amit yapısındaki CO-N bağının mezomeriden kaynaklanan kısmi çift bağ karakteri, *cis* ve *trans* formlarının oluşmasına sebep olur. Amit grubunun *cis* ve *trans* formları, oluşan hidrojen bağları ile dimer, dimer zincirleri ya da polimerler oluşturabilir. N–H gerilme titreşimlerinin frekansları, monomer, dimer, dimer zincirleri veya polimerler gibi yapılardan kaynaklı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bu titreşim frekansları, dimer zinciri ya da polimerdeki birim sayısına bağlı olarak değişir ve bu nedenle konsantrasyon değişimleriyle kayma gösterir (Kemp 1987 pp. 64-65).



cis monomer trans monomer

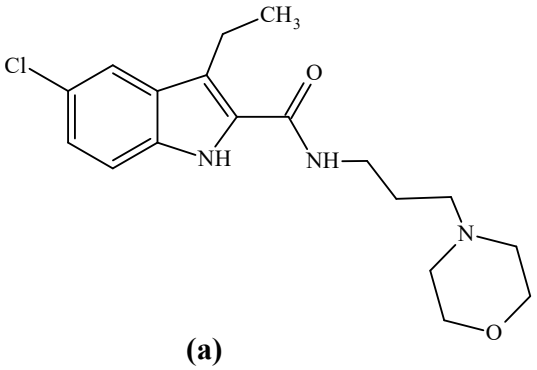


cis dimer

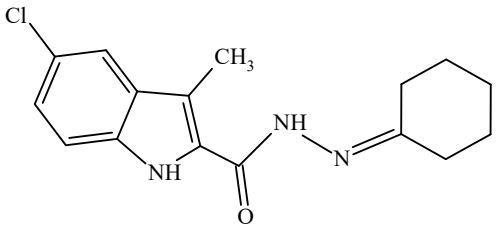
dimer zinciri

polimer

Muirhead ve ark. tarafından yapılan 5-kloro-3-etil-*N*-[3-(morfolin-4-il)-propil]-1*H*-indol-2-karboksamid (**a**) bileşiğinin X-ray kristal yapısının incelendiği çalışmada indol ve amid azotunun amid karbonili oksijeni (N-H···O) ile hidrojen bağı yaptığını gözlemlemişlerdir. Akkurt ve ark. tarafından yapılan bir başka kristal yapı aydınlatma çalışmasında ise 5-kloro-*N*'-sikloheksiliden-3-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid (**b**) yapısındaki N-H···O hidrojen bağlarının molekülleri dimer halinde birleştirdiği ve molekül zincirleri oluşturduğu bildirilmiştir (Muirhead ve ark. 2007; Akkurt ve ark. 2013).

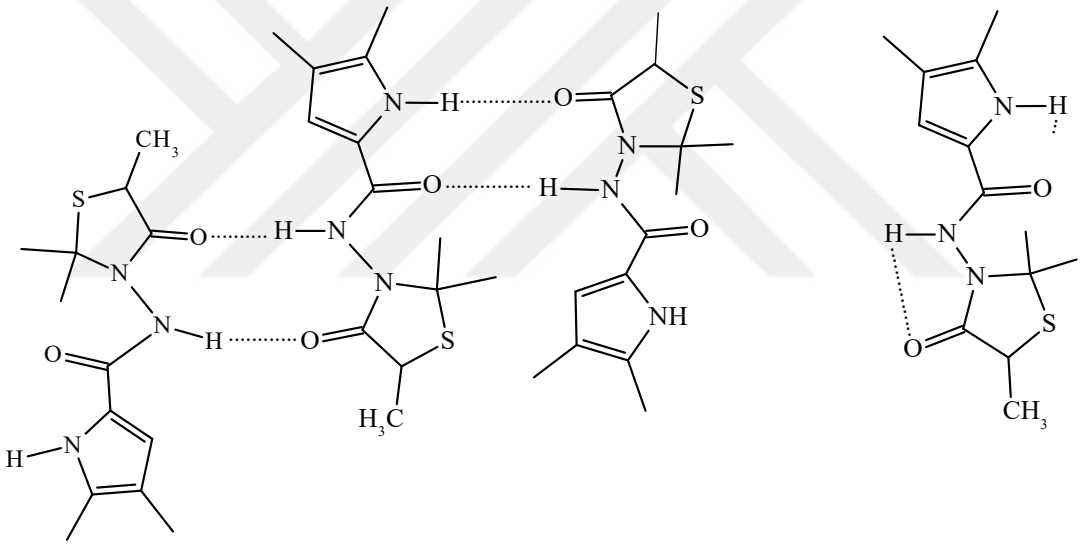


(a)

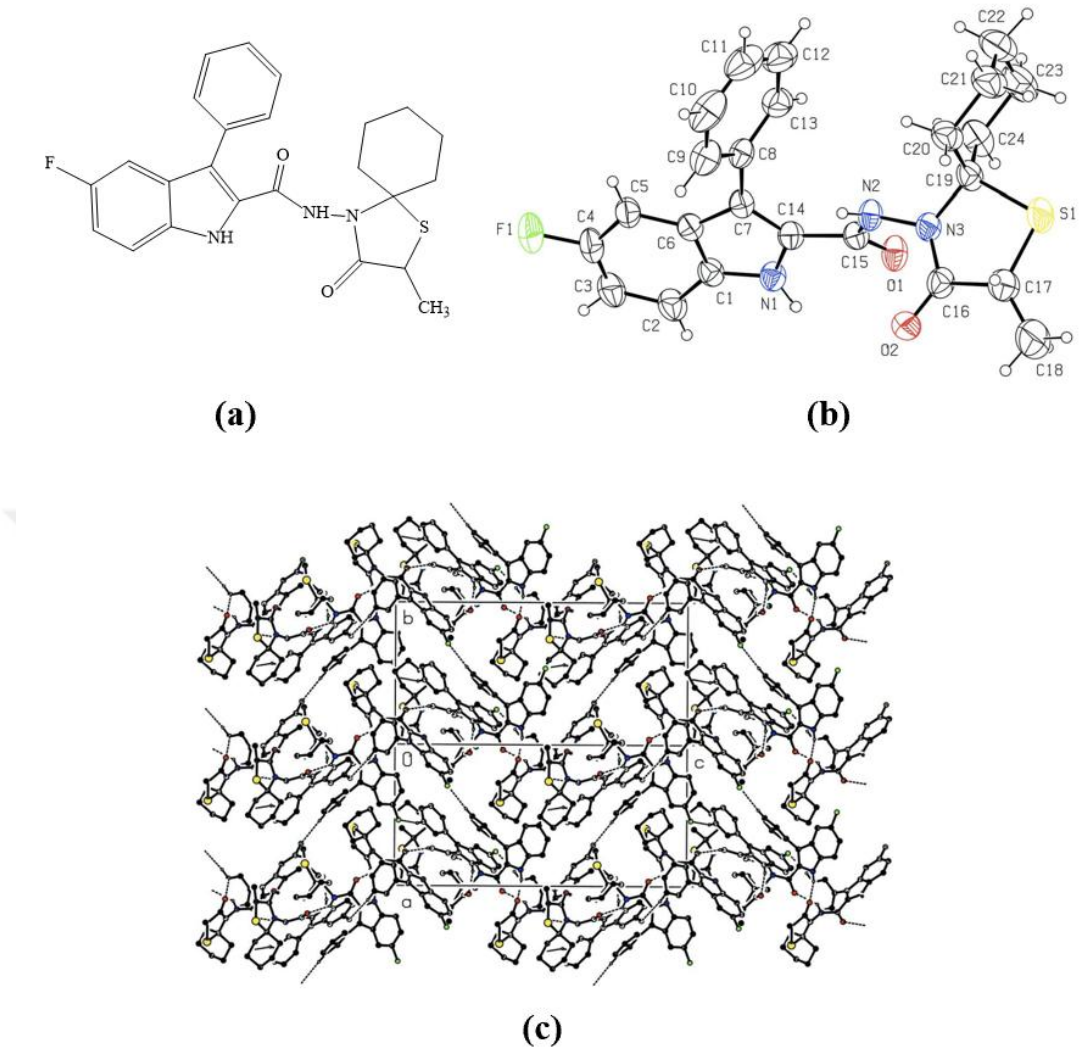


(b)

3a-3l ve **6a-6l** kodlu bileşiklerde spirotiyazolidinonon halka sisteminin oluşması sonucu yapıya katılan yeni C=O grubu molekül içi ve molekül arası yeni hidrojen bağları oluşturabilir.



Molekülün kristal yapısı incelenerek spiro-indol halkasının hidrojen bağlarını aydınlatan bir araştırmada 5-floro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamid bileşiğinin indol ve amid azot hidrojenlerinin amid ve laktam karbonil oksijeniyle (N-H·····O) ve tiyazolidinon halkasındaki kükürt atomuyla (N-H·····S) hidrojen bağı yaptığı kanıtlanmıştır (Türktekin-Çelikesir ve ark. 2013). Bir başka çalışmada ise tiyazolidinon halkasının 5- konumundaki karbona bağlı hidrojen ile C=O grubunun oksijenin hidrojen bağı (C-H···O) yaptığı bildirilmiştir (Doreswamy ve ark. 2007).

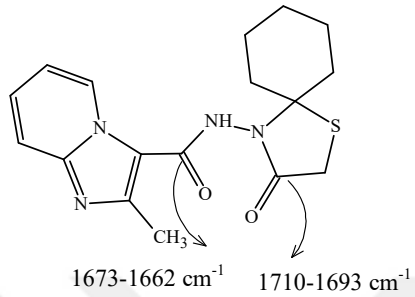


Şekil 5-2: a) 5-Floro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamid açık formülü b) Bileşiğin kristal yapısı c) Bileşiğin, kristal paketlenmesi ve hidrojen bağları görünümü (Türktekin-Çelikesir ve ark. 2013)

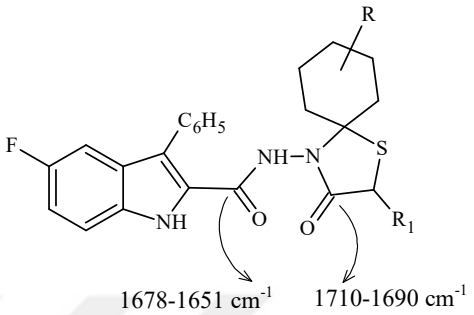
IR spektrumlarında spirotiyazolidinon yapısının oluştuğunu kanıtlayan en önemli bulgu, 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on halka sistemindeki halka içi C=O grubu için literatürde belirtilen 1690-1750 cm^{-1} bölgesinde kuvvetli bir band içerip içermediğidir. Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen **3a-3l** ve **6a-6l** kodlu maddelerin laktam karbonil gerilme titreşim bandları ve amid karbonil gerilme bandları sırasıyla 1704-1676 cm^{-1} ve 1675-1655 cm^{-1} değerlerinde gözlenmiştir. İndol azotu nonsübstitüe türevler olan **2** ve **3a-3l** bileşikleri ile indol N-CH_3 sübstitüe türevler olan **5** ve **6a-6l** kodlu bileşiklerin hidrazid ve laktam frekansları karşılaştırıldığında **5** ve **6a-6l** kodlu bileşiklerinin

değerlerinde artış olduğu gözlenmektedir. Frekanstaki bu artış yapıdaki hidrojen bağı donörlerinden birinin ortadan kalkmasıyla açıklanabilir.

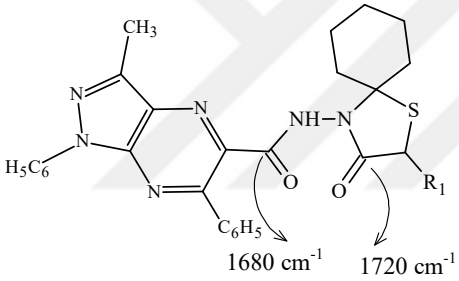
Farklı çalışmalarda spirotiyazolidinon halkası içeren bileşiklerin laktam ve amid C=O gerilme titreşim bandları için literatürde aşağıdaki değerler bildirmiştir.



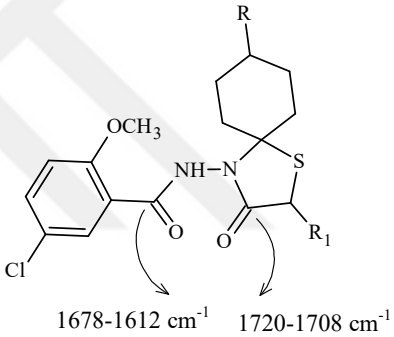
(Kasımoğulları ve Cesur 2004)



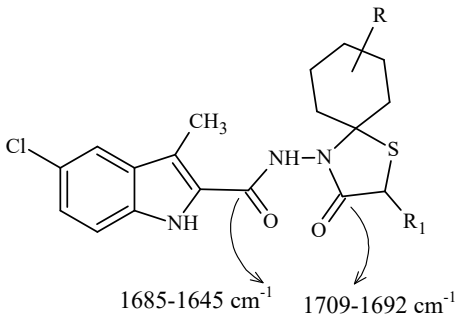
(Cihan-Üstündağ ve Çapan 2012)



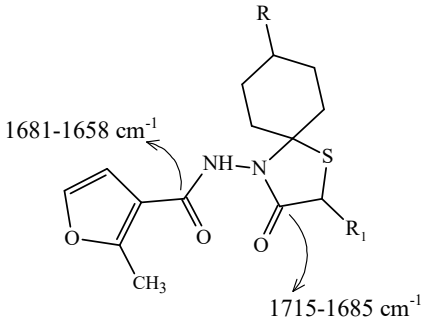
(Farghaly ve ark. 2014)



(Göktaş ve ark. 2019)



(Cihan-Üstündağ ve ark. 2020)

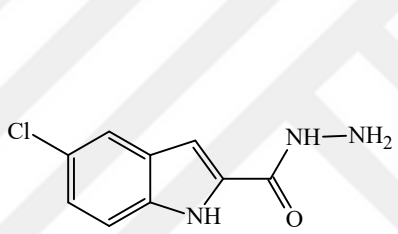


(Apaydın ve ark. 2021)

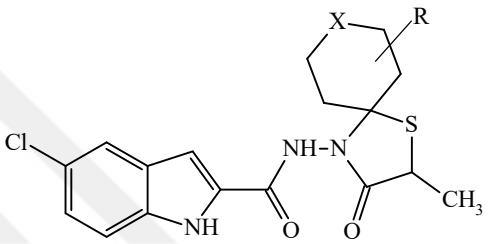
Bileşiklerdeki ortak bulunan aromatik =C-H gerilme titreşim bandlarını ve alifatik asimetrik ve simetrik C-H titreşim gerilme bandlarını sırasıyla 3101-3009 cm^{-1} ve 2987-2845 cm^{-1} değerlerinde görmekteyiz. Bunun dışında yapılarda ortak bulunan ve yakın frekanslarda gözlenmesi beklenen aromatik C=C gerilme bandları ve N-H eğilme bandları da 1635-1442 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.

Fenolik O-H grubu taşıyan **3i** ve **6i** bileşiklerinde O-H gerilme bandları 3540-3442 cm^{-1} aralığında saptanırken molekül yapılarında H_2O tutan bileşiklerin spektrumlarında da O-H bandları 3533-3357 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir. **3j** ve **6j** kodlu bileşiklerin 8 konumunudaki CF_3 sübstitüentinin 1276-1143 cm^{-1} aralığında güçlü C-F gerilme bandı titreşimleri gözlenmektedir.

3a-3l ve **6a-6**l bileşiklerinin IR verileri detaylı olarak **Tablo 5-2'**de verilmektir.



2



3a-l

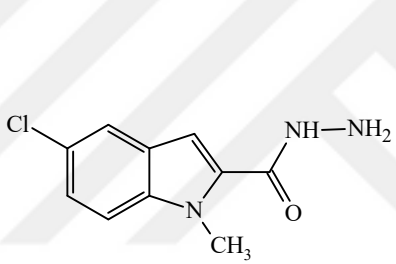
Tablo 5-2: Bileşik 2 ve 3a-3l'nin IR verileri

Blş.	X	R	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b. asim./sim.	Laktam C=O g.b.	Amit C=O g.b.	C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b. (asim./sim.)/ C-N g.b.	Diğer
2	-	-	3478 3414 3292 3258	3065	-	-	1649	1618 1546	1422 1385	-
3a	CH_2	H	3289 3233	3057 3046 3021	2976 2967 2932 2857 2845	1690	1663	1531 1506	1443 1420 1395 1371	-

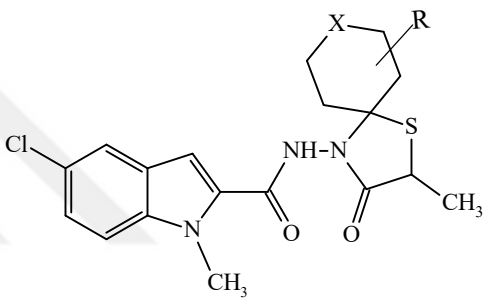
3b	CH_2	8-CH_3	3292 3244	3063	2957 2924 2870 2851	1682	1663	1636 1607 1574 1531	1456 1445 1420 1398 1373	-
3c	CH_2	8-C_2H_5	3296 3242	3019	2961 2924 2874 2855	1682	1665	1570 1531 1506	1444 1420 1396 1373	-
3d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	3296 3238	3090 3063	2965 2941 2866 2843 2828	1678	1663	1635 1574 1531 1506	1471 1445 1417 1396 1368	-
3e	CH_2	8,8-CH_3	3282	3058	2955 2932 2849	1683	1655	1525 1501	1461 1393 1385 1364	-
3f	CH_2	7-CH_3	3306 3237	3063 3046	2984 2963 2926 2886 2867 2841	1680	1660	1574 1526	1448 1394 1330	-
3g	CH_2	8-C_3H_7	3300 3244	3089 3062	2955 2924 2868 2855	1682	1662	1530 1506	1442 1418 1394 1375	-
3h	CH_2	8-C_6H_5	3287 3234	3084 3063 3025	2983 2934 2861	1687	1662	1604 1574 1526 1494	1444 1394	-

3i	CH_2	8-C_6H_4(4-OH)	3284 3231	3022 3009	2985 2932 2869	1682	1660	1615 1529 1513	1445 1396 1327	3540 (Fenol O-H g.b.)
3j	CH_2	8-CF_3	3289 3243	3062	2957 2942 2868 2832	1692	1665	1530 1515	1445 1387 1336	1248, 1144 (C-F g.b.)
3k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	3298 3236	3018	2960 2934 2871 2849	1676	1657	1571 1527	1442 1390 1331	-
3l	S	H	3291 3220	3086 3064	2975 2945 2916 2835	1687	1661	1604 1574 1526	1475 1423 1391 1376 1352	-

Ar:aromatik, Al:alifatik, sim: simetrik, asim:asimetrik, e.b:eğilme bandı, g.b.:gerilme bandı



5



6a-l

Tablo 5-3: Bileşik 5 ve 6a-l 'nin IR verileri

Blş.	X	R	N-H g.b.	Ar. C-H g.b.	Al. C-H g.b. asim./sim.	Laktam C=O g.b.	Amit C=O g.b.	C=C g.b. N-H e.b.	Al. C-H e.b. (asim./sim.)/ C-N g.b.	Diğer
5	-	-	3294 3270 3215	3099	2949	-	1658	1633 1521	1462 1395	-
6a	CH_2	H	3224 3191	3010	2931 2855	1704	1669	1565 1524	1465 1446 1396 1341	-

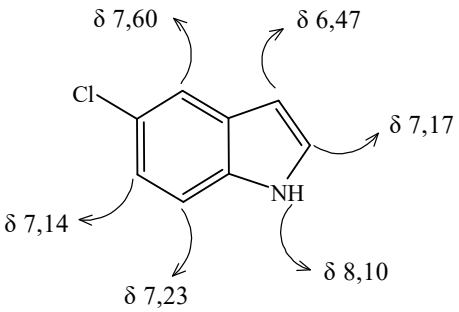
6b	CH_2	8-CH_3	3122	3101	2949 2917 2872 2847	1698	1668	1614 1521	1461 1446 1392 1370	3508, 3487, 3459 (H_2O OH g.b.)
6c	CH_2	8-C_2H_5	3168	3052	2956 2924 2855	1693	1661	1539	1464 1444 1393	3533, 3368 (H_2O OH g.b.)
6d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	3215 3162 3150	3047	2960 2864	1694	1657	1546 1525	1468 1447 1394 1367	3489, 3373 (H_2O OH g.b.)
6e	CH_2	8,8-CH_3	3194	3042	2968 2937 2848	1703	1672	1522 1500	1467 1449 1395	3391 (H_2O OH g.b.)
6f	CH_2	7-CH_3	3227 3171	3045 3017	2968 2951 2926 2854	1703	1670	1602 1524	1465 1397 1342	-
6g	CH_2	8-C_3H_7	3160	3073	2956 2925 2871 2847	1693	1657	1540	1449 1393 1348	3495, 3371 (H_2O OH g.b.)
6h	CH_2	8-C_6H_5	3263	3030	2987 2966 2950 2918 2853	1701	1674	1603 1584 1566 1551 1517	1487 1468 1397	3357 (H_2O OH g.b.)

6i	CH_2	8-C_6H_4(4-OH)	3225	3059 3021	2976 2922 2878 2859	1682	1655	1614 1595 1516	1466 1447 1396	3442 (Fenol OH g.b.)
6j	CH_2	8-CF_3	3184	3032	2969 2926 2879 2850	1697	1671	1585 1521	1468 1454 1390	1263,1143 (C-F g.b.)
6k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	3146	3054	2959 2873	1696	1655	1544 1520	1468 1391	3476, 3381 (H_2O OH g.b.)
6l	S	H	3225 3181	3085 3051	2987 2955 2941 2917	1703	1670	1578 1523	1467 1450 1430 1393 1343	-

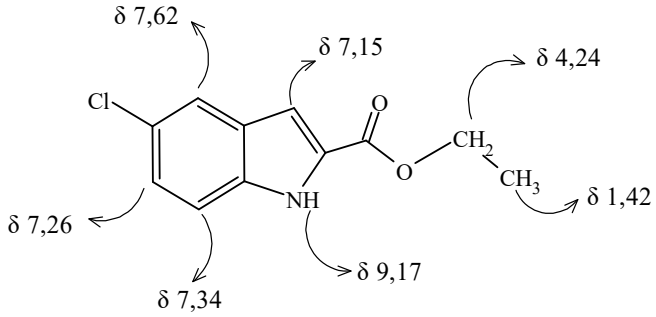
Ar:aromatik, Al:alifatik, sim: simetrik, asim:asimetrik, e.b:eğilme bandı, g.b.:gerilme bandı

5.4.2. ^{1}H NMR Bulguları

5-Kloro-1*H*-indol bileşiği ve başlangıç maddesi etil 5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat **(1)** bileşiği için literatürde aşağıdaki veriler görülmektedir.



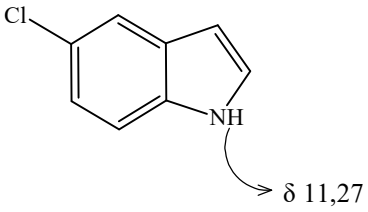
(SDBS No: 15196)



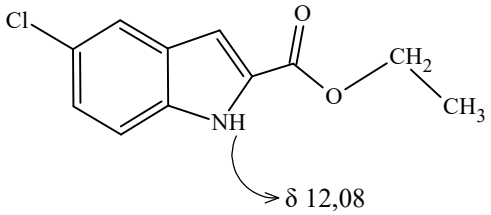
(SDBS No: 51735)

$CDCl_3$

DMSO içinde alınan spektrum örneklerinde ise kloform içerisinde alınan örneklere göre indol N-H piki daha aşağı alanda, 5-kloro-1*H*-indol bileşiğinde δ 11,27 ppm'de ve etil-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat bileşiğinde ise δ 12,08 ppm'de görülmektedir.



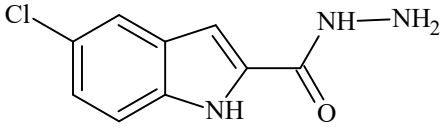
(Zhang ve ark. 2011)



(Iorio ve ark. 2020)

DMSO-d_6

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen 5-kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (**2**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektroskopisinde kimyasal kayma değerleri için literatürde aşağıdaki değerler bildirilmiştir.



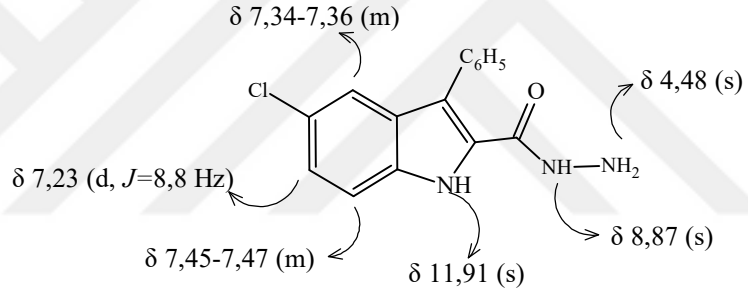
(**2**)

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 4,52 (2H, yaygın s), 7,05 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J=8,7 Hz; 2,1 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,7 Hz); 7,66 (1H ,d, J=1,9 Hz); 9,86 (1H, yaygın s); 11,84 (1H, s) (Takeshi ve ark. 2004 Patent No: EP1452526).

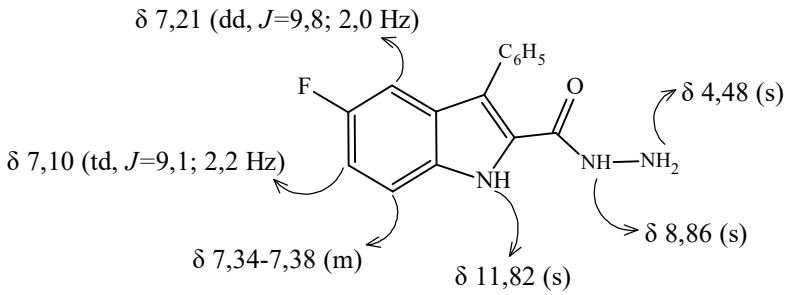
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,07 (1H, d, J=2,0 Hz); 7,17 (1H, dd, J=8,7;2,1 Hz); 7,43 (1H, d, J=8,7 Hz); 7,67 (1H, d, J=2,0 Hz); 9,88 (1H, s); δ 11,90–11,77 (1H, m) (Huibin ve ark. 2023 Patent No: CN116768877).

^{1}H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 4,53 (2H, s). 7,07 (1H, s); 7,17 (1H, dd, J=8,7, 2,1Hz); 7,43 (1H, d, J =8,7 Hz); 7,67 (1H, d, J=1,9 Hz); 9,86 (1H, s); 11,81 (1H, s) (Maofeng ve ark. 2024 Patent No: CN117603188).

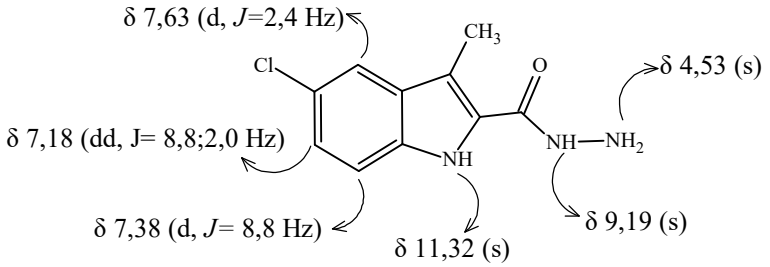
İndol artığı taşıyan karbodrazid türevlerinin protonları için DMSO-d_6 çözücüsü içinde Kazan-Gürbüzel, Cihan-Üstündağ ve Çapan, Zopun ve Fugard ve ark. aşağıdaki değerleri bildirmişlerdir.



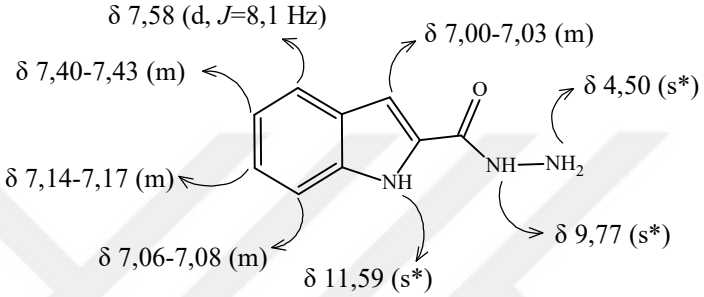
(Kazan-Gürbüzel 2008)



(Cihan-Üstündağ ve Çapan 2012)

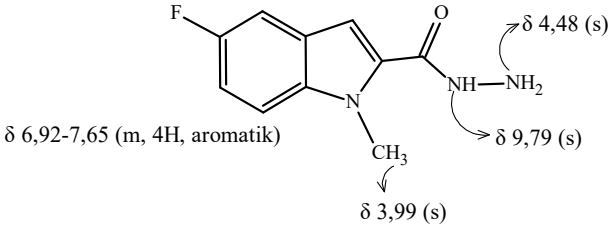


(Zopun 2013)



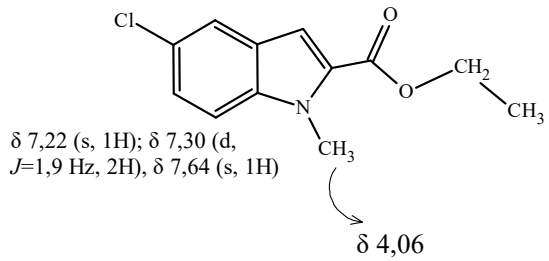
(Fugard ve ark. 2015)

İndol *N*-metilasyonu sonucu elde edilen türevlerin ise çeşitli araştırmalarda ^{1}H NMR kayma değerleri aşağıdaki değerlerde verilmiştir.



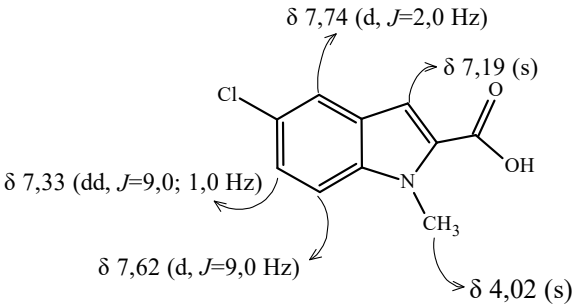
DMSO-d_6

(Panathur ve ark. 2013)



DMSO-d_6

(Ye ve ark. 2017)

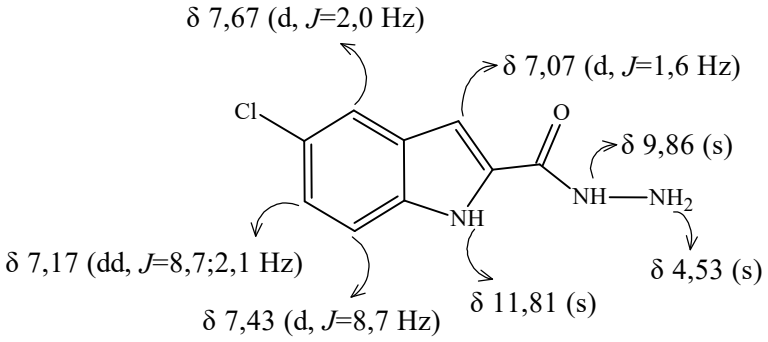


DMSO-d_6

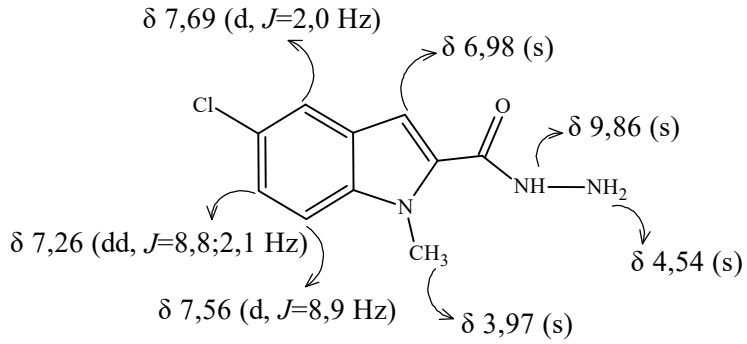
(Kobayakawa ve ark. 2018)

Tez kapsamında sentezlenen hidrazid türevlerinin proton kimyasal kayma değerleri, literatür verileri ve 2D NMR verilerinden desteklenerek yorumlanmıştır. 5-Kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid **(2)** bileşiğinin DMSO içerisinde alınan ^{1}H NMR spekturumda, NH_2 protonları δ 4,53 ppm'de 2H singlet, NH protonu ise δ 9,86 ppm değerinde 1H singlet olarak bulunmuştur. İndol NH protonu δ 11,81 ppm'de 1H singlet olarak görülmektedir. İndol halkası hidrojenleri H_4>H_7>H_6>H_3 olarak sırasıyla δ 7,07 ppm, δ 7,17 ppm, δ 7,43 ppm ve δ 7,67 ppm değerlerinde gözlenmiştir. H_3 protonu indol NH ile etkileşerek dublet (*J*=1,6 Hz), H_6 protonu H_7 ile *orto* ve H_4 ile *meta* etkileşerek dubletin dubleti (*J*=8,7; 2,1 Hz), H_7 protonu H_6 ile etkileşerek dublet (*J*=8,7 Hz), H_4 protonu H_6 ile etkileşerek dublet (*J*=2,0 Hz) bölünmüştür.

5-Kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid **(5)** bileşiğinin DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H NMR spekturumunda ise δ 11,81 ppm'de gözlenen indol N-H piki beklenildiği gibi kaybolmuş, azotun metillenmesi sonucu yapıya katılan CH_3 hidrojenleri ise δ 3,97 ppm'de 3H integral değerinde bir singlet olarak gözlenmiştir. Yapıdaki NH_2 protonları δ 4,54 ppm ve NH protonları δ 9,86 ppm kimyasal kayma değerinde singlet olarak gözlenmiştir. İndol hidrojenleri **2** kodlu bileşikte olduğu gibi H_4>H_7>H_6>H_3 sırasıyla gözlenmiş olup indol metilasyonu sonucu H_3 protonları biraz daha yukarı alanda kimyasal kaymaya uğrarken H_6 ve H_7 protonları ise daha aşağı alanda kimyasal kaymaya uğramıştır. Bölünmeler sırasıyla dublet, dublet, dubletin dubleti ve singlet olarak gözlenmiştir.



(**2**)



(**5**)

Sentezlenen yeni spirotiyazolidinon türevlerinin ^{1}H NMR spektrumlarının açıklanmasında literatürden ve iki boyutlu NMR verilerinden yararlanılmıştır. İlk olarak bileşiklerde ortak olan hidrojenlerin üzerinde durulmuş, daha sonra sübstitüentlere ait detaylar yorumlanmıştır.

Sentezlenen indol türevi **3a-3l** spirotiyazolidinon bileşiklerinin yapısında ortak olarak bulunan 5-kloro-1*H*-indol-2-karboksamit artığının indol H_1 (N-H) ve CONH protonları sırasıyla δ 11,89-12,00 ve δ 10,65-10,79 ppm değerlerinde tek ya da iki singlet şeklinde gözlemiştir.

6a-6l kodlu bileşiklerde ise *N*-metilasyon sonucu indol H_1 (N-H) beklenildiği gibi kaybolmuş olup, CONH protonları ise δ 10,61-10,75 ppm değerinde rezonansa gelmiştir.

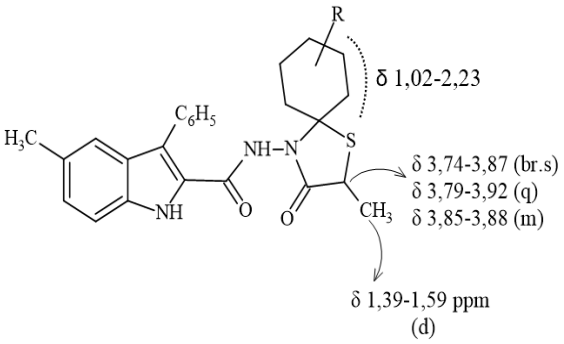
İndol hidrojenleri **3a-3l** kodlu bileşiklerde H_4>H_7>H_3>H_6 sırasıyla; 7,77-7,79 ppm aralığında dublet; 7,46-7,48 ppm aralığında dublet; 7,29-7,33 ppm aralığında singlet veya dublet; 7,23-7,25 ppm aralığında dubletin dubleti bölünmeye sahip gözlemlenirken **6a-6l** kodlu bileşiklerde H_4>H_7>H_6>H_3 sırasıyla δ 7,79-7,83 ppm aralığında dublet, δ 7,62-7,64 ppm aralığında dublet, δ 7,33-7,34 ppm değerinde dubletin dubleti, δ 7,28-7,35 ppm aralığında singlet veya iki singlet bölünmeye sahip olarak gözlenmiştir. İndol azotunun metilasyonuyla en çok kimyasal kaymaya uğrayan indol protonları sırasıyla H_7 (~0,14 ppm aşağı alana kayma) ve H_6 (~0,07 ppm aşağı alana kayma) protonları olurken H_4 ve H_3 protonları hemen hemen hiç etkilenmemiştir. **6a-l** kodlu bileşiklerde indol N-metilasyon sonucu yapıya katılan N-CH_3 protonları ise 3,97-4,00 ppm aralığında singlet olarak ve çoğu türevde C_2-H hidrojeni ile birlikte görülmüştür.

Tüm yapılarda ortak bulunan, spirotiyazolidinon halka sisteminin 2-konumundaki C_2-H protonları δ 3,94-4,03 ppm'de bir proton integrasyon değerine sahip ve komşu CH_3 protonları ile etkileşimi sonucu quartet olarak izlemiştir. Bazı türevlerde

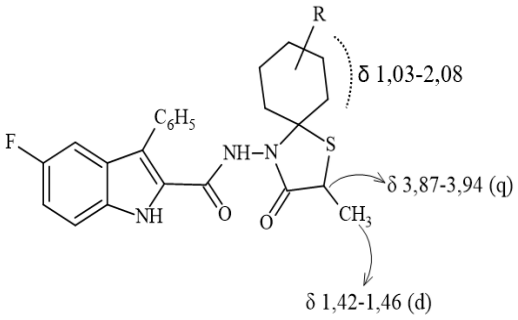
ise quartet bölünme tam olarak gerçekleşemeyip, bu protona ait pikler yaygın/bozuk singlet veya yaygın/bozuk dublet olarak gözlenmiştir. Bununla birlikte tüm bileşiklerde δ 1,45–1,49 ppm'de 3H integrasyon değerine sahip olarak gözlenen C_2-CH_3 gruplarına ait dubletler, 1-tiya-4-azaspiro-[4.5]dekan-3-on sisteminin oluşumunu ^{1}H NMR'da kanıtlayan bir diğer önemli bulgudur. Verilen bileşiklere ait bu bölünmeler aşağıda literatür verileriyle de desteklenerek daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on halka sistemini içeren **3a-l** kodlu bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında, sikloheksan halkası üzerindeki CH/CH_2 protonları δ 1,06-2,91 ppm aralığında izlenirken, **6a-l** kodlu bileşikler için de benzer şekilde δ 1,01-2,90 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

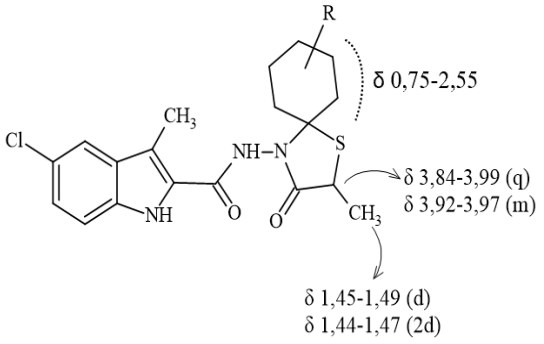
Literatürde indol halkası içeren spirotiyazolidinon türevlerinin spirosiklik halkaya ait 2, 6, 7, 8, 9, 10 ve 2-CH_3 konumlarındaki protonlar için aşağıdaki değerler bildirilmektedir.



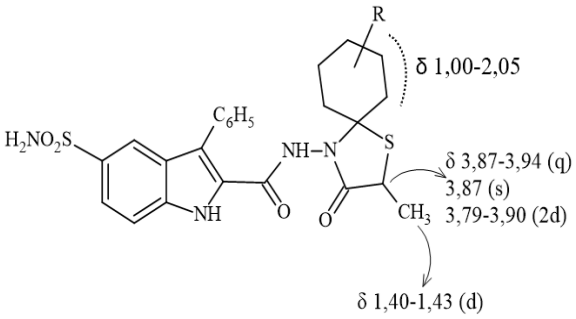
(Güzel ve ark. 2006a)



(Cihan-Üstündağ ve Çapan 2012)



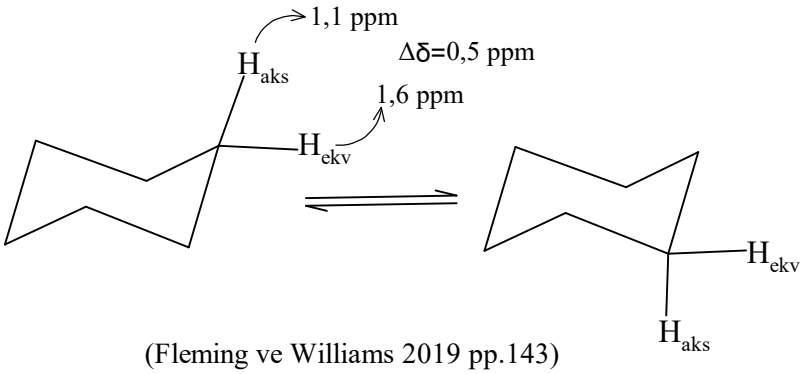
(Cihan-Üstündağ ve ark. 2020)



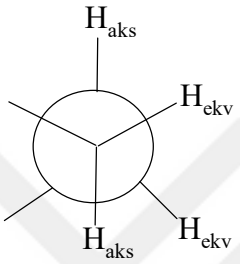
(Güzel-Akdemir ve ark. 2020)

Sentezlenen spiroalkan türevlerinde alifatik halka protonlarının ^{1}H NMR analizinde doğru yorumlanabilmesi, sikloalkanlar hakkındaki bazı bilgilerin gözden geçirilmesiyle desteklenebilir. Siklohekzan, sahip olabileceği çeşitli konformasyonlar arasında en düşük enerjili olan sandalye konformasyonunu tercih eder. Bu konformasyonda, her bir karbon atomuna bağlı iki hidrojen atomundan biri aksiyel (*a*), diğeri ise ekvatoryal (*e*) konumdadır. Siklohekzan halkasına bağlı bir sübstitüent ekvatoryal pozisyonda yer aldığında, sistemin toplam enerjisi daha düşük olur. Özellikle hacimce büyük gruplar için, aksiyel ve ekvatoryal konformerler arasındaki enerji farkı daha da artar. Bu nedenle, halka üzerindeki sübstitüentler genellikle daha kararlı olan ekvatoryal pozisyonu tercih ederler (Clayden ve ark. 2012 pp. 374-375).

Dihedral açıların bağ sabitlerinin spin-spin eşleşme sabitleri (*J*) ile ilişkisini anlatan Karplus denklemine göre; dihedral açının 180°'ye yakın olduğu komşu eksenel protonlar arasındaki bağ sabiti $J_{aksiyal,aksiyal}$=8-13 Hz'dir. (Balcı 2020 pp. 125). Dihedral açının 60°'ye yakın olduğu aksiyal-ekvatoryal ve ekvatoryal-ekvatoryal eşleşme sabitleri ise *J*=2-5 Hz'dir (Erdik 2020 pp. 227). Siklohekzan halkası taşıyan bileşiklerde karbon karbon tek bağlarının etkisiyle bağ anizotropisi gözlenir. Bu etki aksiyal ve ekvatoryal protonların farklı yerde rezonans vermelerine neden olabilir. Genellikle ekvatoryal konumdaki protonlar daha düşük alanlarda (daha yüksek ppm değerinde) gözlenmektedir. Aksiyal ve ekvatoryal protonlar arasındaki 0,5 ppm'lik fark, ekvatoryal protonların karbon-karbon bağlarının oluşturduğu antiperdeleme bölgesinde bulunmasıyla açıklanır (Balcı 2020, pp.76; Fleming ve Williams pp.143).

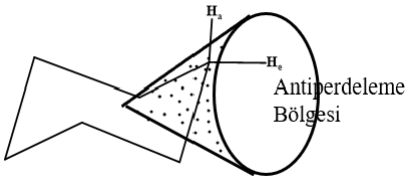


(Fleming ve Williams 2019 pp.143)



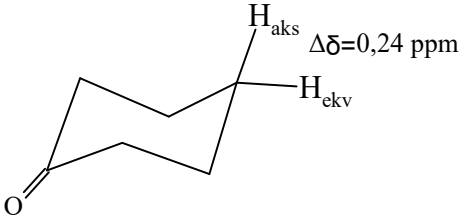
J_{aks}-J_{aks}=8-13 Hz
J_{aks}-J_{ekv}=2-5 Hz
J_{ekv}-J_{ekv}=2-5 Hz

(Balcı 2020 pp.125)



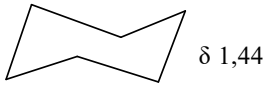
Siklohekzanda karbon-karbon bağlarının oluşturduğu anizotropi

Anet ve ark. sikloheksanonun γ protonun aksiyal ve ekvatoryal hidrojen değerleri arasındaki kimyasal kayma farkını 0,24 ppm olarak bildirmişlerdir.

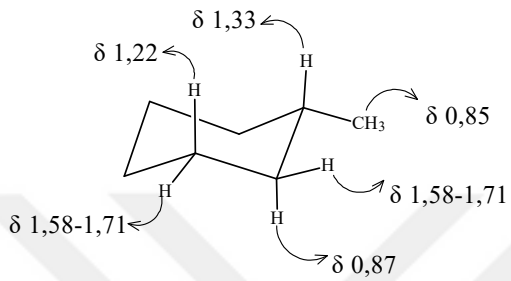


Anet ve ark. 1973

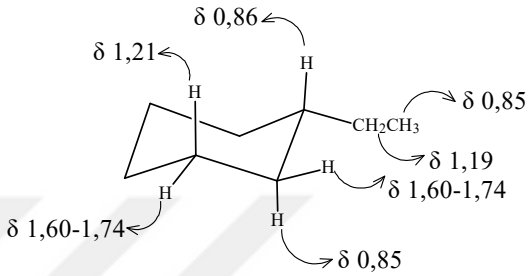
Sikloheksan halkası bulunduran çeşitli türevlerde aksiyal ve ekvatoryal protonların kimyasal kayma değerleri için aşağıdaki değerler bildirilmiştir.



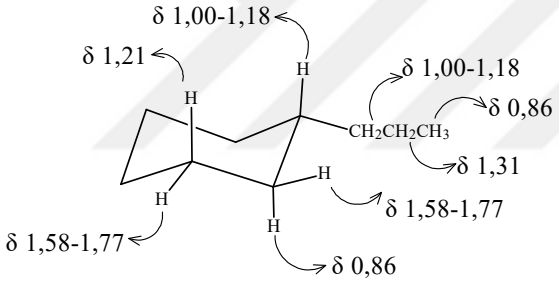
(SDBS No:897)



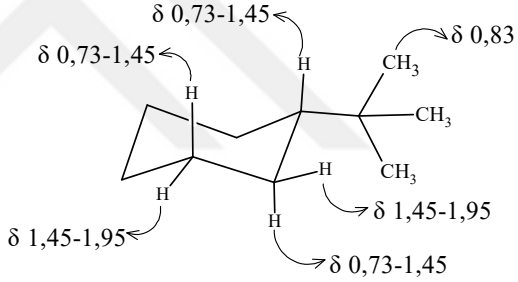
(SDBS No:700)



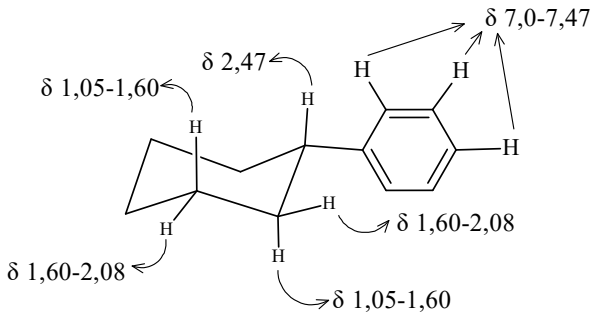
(SDBS No:2395)



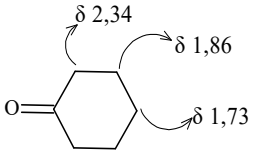
(SDBS No:4327)



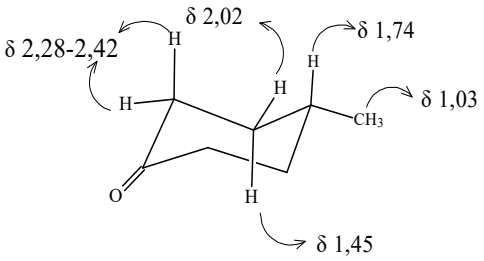
(SDBS No:4328)



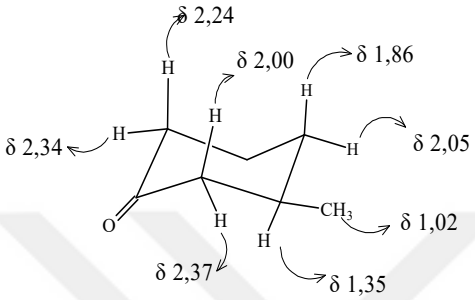
(SDBS No:1265)



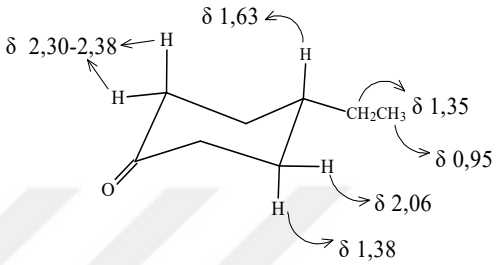
(SDBS No:571)



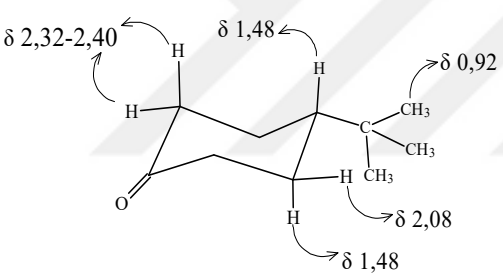
(SDBS No:5761)



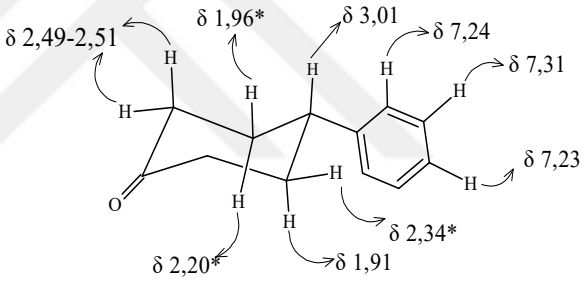
(SDBS No:3734)



(SDBS No:18938)

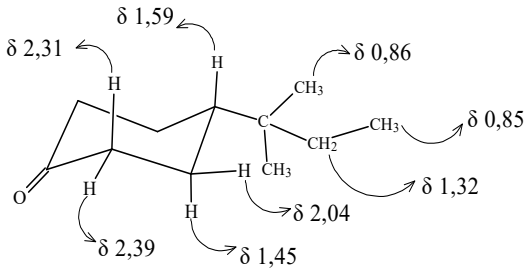


(SDBS No:843)

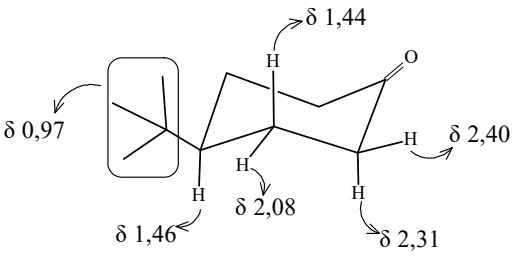


(SDBS No:15612)

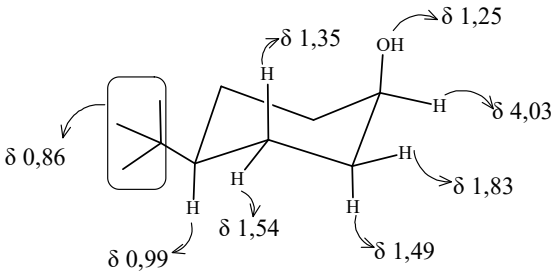
*:karşılıklı değişebilir



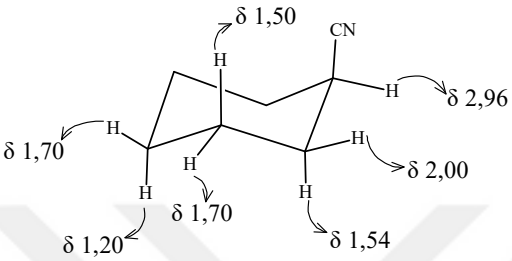
(SDBS No:22493)



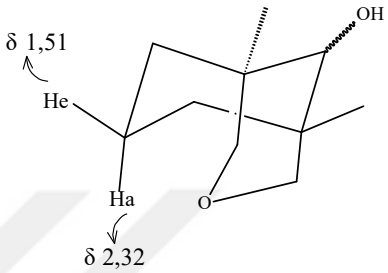
(Pretsh ve ark. 2009 pp.217)



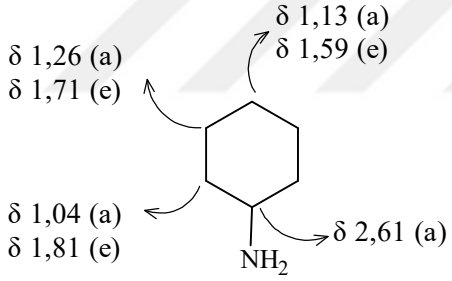
(Pretsh ve ark. 2009 pp.201)



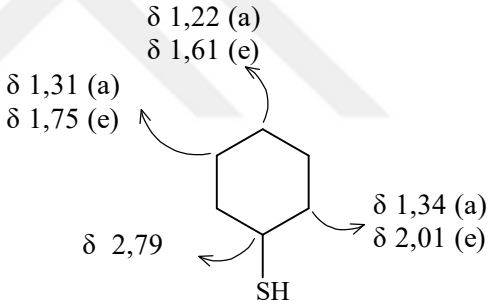
(Pretsh ve ark. 2009 pp.210)



(Zeng ve ark. 2021)



(SDBS No:592)

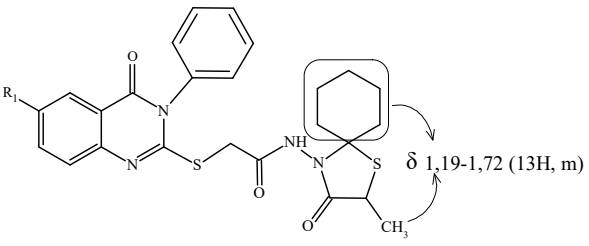


(SDBS No:10584)

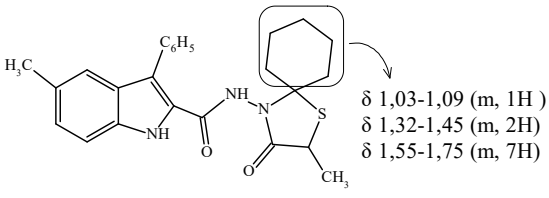
Literatürde yer alan sikloheksilamin ve sikloheksantiyol örneklerine bakıldığında, spirodekan halkasındaki H_6 ve H_{10} protonlarının (8-konumunda fenil gibi elektron çekici gruplar olan türevlerdeki H_{8a}'lar dışında) H_6-H_{10} proton rezonansları arasında en yüksek rezonans değerine sahip olacağı söylenebilir. Spirodekan halkasındaki 6-10 konumundaki protonlardan **3a, 3d, 3f, 3h, 3i, 3j, 3k, 6a, 6d, 6f, 6h, 6i, 6j ve 6k** numaralı bileşiklerde 8-konumundaki aksiyal protonlar ayrı olarak değerlendirilmiş olup, diğer protonlar gruplar halinde toplu olarak verilmiştir. Daha önce verilen literatür bilgilerinden hareketle 6 ve 10 konumunlarındaki ekvatoryal yerleşmiş protonların en yüksek ppm değerlerinde rezonans olacakları düşünülebilir.

Spirosiklohekzan yapısında, hidrojen sinyalleri genel olarak düşük şiddetlidir. Bu durum, spiro halka sisteminin rijit (katı) yapısı nedeniyle protonlar arasında yoğun etkileşimlerin bulunması ve kimyasal kaymaların birbirine oldukça yakın olmasıyla ilişkilidir. Bu nedenlerle NMR spektrumları karmaşık bir görünüm sergilemektedir. Literatürde, spirodekan yapısındaki aksiyel ve ekvatoryal protonların ayrı ayrı ve detaylı olarak incelendiği kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca 2D-NMR deneylerinde de bu bölgeye ait belirgin sinyallerin sınırlı sayıda olması, siklohekzan halkasındaki aksiyel ve ekvatoryal protonların tek tek, kesin ifadelerle yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle böyle bir yorum tercih edilmemiştir.

5-Kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid **(2)** ve 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid **(5)** bileşiklerinin siklohekzanon ve 2-merkaptopropiyonik asit ile reaksiyonu sonucu elde edilen **3a** ve **6a** kodlu bileşiklerin spiro halkasının siklohekzan protonlarından, sırasıyla δ 1,06 ve δ 1,07 ppm değerinde; 12,9 Hz ve 13,0 Hz *J* değerinlerine ve 1H integrasyon değerine sahip, yaygın quartetler şeklinde gözlenen protonların, literatür verileri ve bölünme sistemleri göz önüne alınarak H_8-aksiyal protonlar olduğu düşünülmüştür. Yüksek *J* değeri bölünmenin visinal aksiyal-aksiyal ve geminal aksiyal-ekvatoryel ($J_{aks.\text{-}ekv.}$(gem.)=13 Hz (Balcı 2020 pp. 115) etkileşimleri sonucu yaygın/bozuk quartet (visinal aksiyal-ekvatoryel etkileşime bağlı bölünmeler tam olarak gerçekleşememiştir.) olarak görüldüğü düşünülmüştür. Spirohalkanın 6, 7, 8, 9 ve 10 konumlarındaki diğer hidrojenler δ 1,43-1,56 ve δ 1,39-1,57 ppm değerine 3H integrasyon değerine sahip multiplet, δ 1,75-1,90 ve δ 1,75-1,91 ppm değerinde 6H integrasyon değerinde multiplet olarak rezonansa gelmiştir.



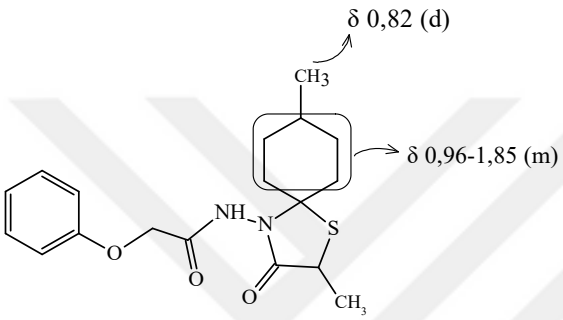
(Karalı ve ark. 1998)



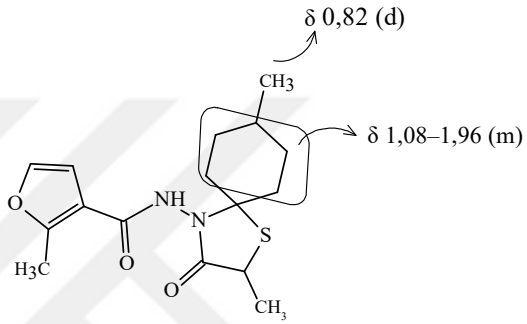
(Cihan-Üstündağ ve Çapan 2012)

4-metilsiklohekzanonun keton bileşiği olarak kullanıldığı sentezde elde edilen **3b** ve **6b** maddelerinin ^{1}H NMR spektrumları, her iki yapıda da ortak olan 2,8-dimetil-3-

okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasına ait protonların kimyasal kaymaları ve sinyal şekilleri açısından büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Spirohalkanın 8-CH_3 protonları **3b** bileşiğinde δ 0,86 ppm de dublet; **6b** bileşiğinde δ 0,88 ve δ 0,90 ppm de 2 dublet olarak gözlenmiştir. **3b** bileşiğinde δ 1,11-1,30 ppm aralığında 3H integrasyon değerine sahip CH/CH_2 protonları δ 1,61-2,15 aralığında ise 6H integral değerine sahip CH_2 protonları gözlenirken, **6b** bileşiğinde aynı integral değerine sahip protonlar sırasıyla δ 1,01-1,37 ppm ve δ 1,60-2,32 ppm aralığında görülmektedir.

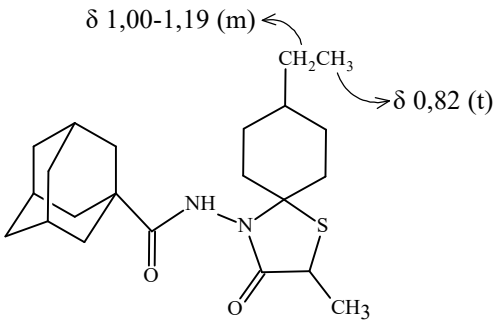


(Apaydın 2018)

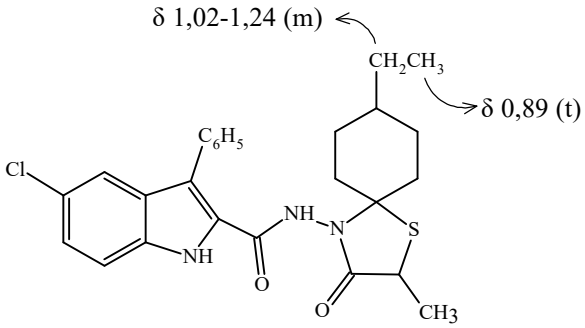


(Apaydın ve ark. 2021)

3c bileşiğinde 8 konumundaki etil sübstitüentine ait 8-$CH_2C\underline{H_3}$ metil hidrojenleri 3H integral değerinde δ 0,83 ppm değerinde komşu metilen protonları etkisiyle triplet (*J*=7,4 Hz) olarak bölünmüştür. **6c** bileşiğinde ise δ 0,80 ve δ 0,81 ppm değerinde 2 triplet şeklinde *J*=7,4 Hz değerinde bölündüğü gözlenmiştir. 8-$C\underline{H_2}CH_3$ protonları ise **3c** ve **6c** bileşikleri için δ 1,07-1,21 ppm ve δ 1,05-1,21 ppm aralığında spirohalkadaki diğer CH/CH_2 hidrojenleri ile birlikte gözlenmiştir. Halkaya ait diğer CH/CH_2 hidrojenleri ise **3c** bileşiğinde δ 1,60-2,01 ppm aralığında gözlenirken **6c** bileşiğinde δ 1,50-2,01 ppm aralığında tanımlanmıştır.

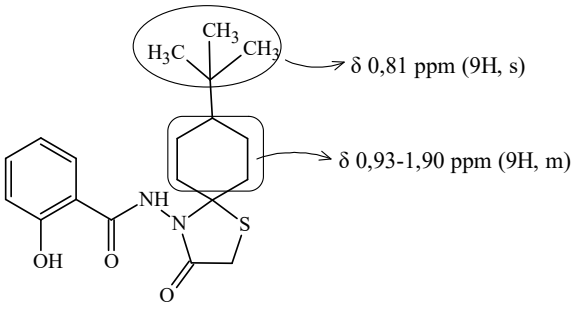


(Göktaş ve ark. 2012)

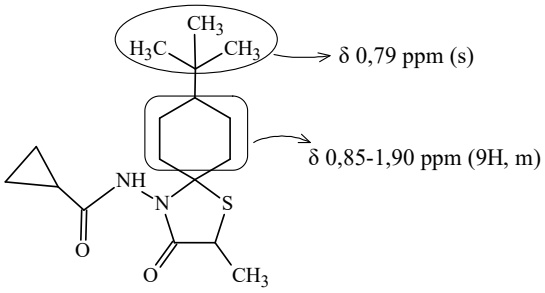


(Cihan-Üstündağ ve ark. 2019)

3d ve **6d** bileşiklerinde, 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasının 8-konumunda yer alan *ter*-bütil grubu, bu yapıların ^{1}H NMR spektrumlarına karakteristik etkiler bırakmıştır. Her iki bileşikte de halka protonlarına ait sinyaller, diğer türevlerde olduğu gibi, genel olarak benzer bir dağılım sergilemiştir. Bu bölgedeki sinyallerin içerisinde, *ter*-bütil grubuna ait protonlar, δ 0,81 ppm **(3d)** ve δ 0,84 ppm'de **(6d)** 9H integrasyon değerine sahip singletler olarak ayırt edilebilmiştir. δ 0,94 **(3d)** ve δ 0,97 ppm'de **(6d)** 12,1 ve 12,2 Hz değerinde bölünen tripletlerin, literatür verileri ve bölünme sistemleri göz önüne alınarak H_8-aksiyal protonlar olduğu düşünülmüştür. Yüksek *J* değeri, bölünmenin visinal aksiyal-aksiyal etkileşimleri sonucu yaygın/bozuk triplet (visinal aksiyal-ekvatoryel etkileşime bağlı bölünmeler tam olarak gerçekleşememiştir.) olarak görüldüğünü düşündürmüştür. Spektral verilerin devamında ise, spirohalkanın diğer CH_2 protonları 2H ve 6H integral değerlerinde iki farklı multiplet olarak δ 1,18-2,10 ppm **(3d)** ve δ 1,18-2,02 ppm **(6d)** aralıklarında gözlemlenmiştir.



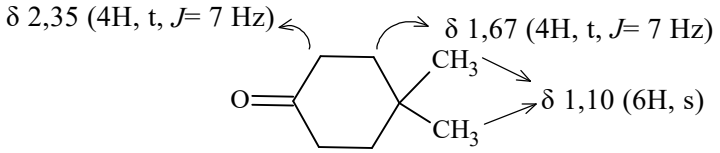
(Göktaş ve ark. 2015)



(Tanrıver 2010)

Spirohalkanın 8-konumunda dimetil sübsititüe **3e** ve **6e** kodlu bileşiklerde ise 8-konumundaki metil grubuna ait hidrojenler sırasıyla δ 0,83; 0,90 ppm ve 0,86; 0,91 ppm, 3H integrasyon değerinde singlet bölünmüşlerdir. Spirohalkaya ait diğer hidrojenler ise **3e** bileşiğinde δ 1,34-1,50; δ 1,58-1,82; δ 1,86-2,37 ppm aralığında sırasıyla 4H, 2H, 2H

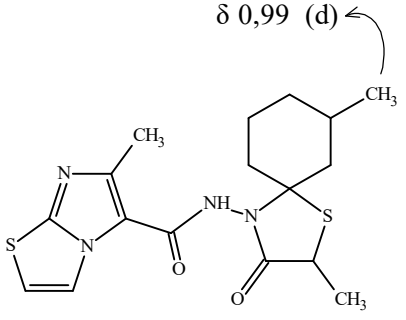
integrasyon değerinde ait gözlemlenirken **6e** bileşiğinde ise δ 1,17-2,08 ppm aralığında 8H integrasyon değerinde geniş bir multiplet olarak gözlenmiştir. Başlangıç bileşiği 4,4-dimetilsikloheksanon ^{1}H NMR kimyasal kayma değerleri için literatürde aşağıdaki değerler verilmiştir (Liu ve ark. 1988).



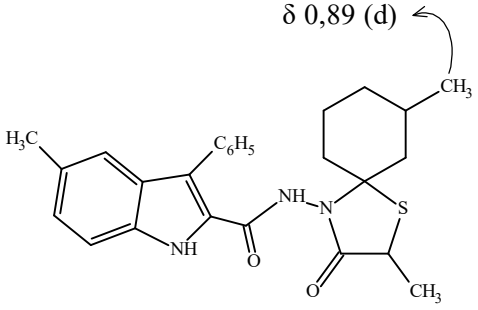
(Liu ve ark. 1988)

3-Metilsiklohekzanon başlangıç maddesiyle sentezlenen **3f** ve **6f** bileşiklerinin ^{1}H NMR spektrumlarında δ 0,76 ve δ 0,78 ppm'de 1H integral değerine sahip yaygın quartetler gözlenmiş olup, *J* değerleri sırasıyla 12,3 Hz ve 12,6 Hz olarak kaydedilmiştir. Bu protonun spirohalkanın 8-konumundaki aksiyal hidrojene ait olduğu düşünülmüştür. Spirohalkanın 7 konumundaki metil protonları literatürle uyumlu olarak δ 0,88 ve δ 0,91 ppm'de gözlenmiştir. Pikler dublet bölünememiş, yaygın/bozuk singlet şeklinde görülmüştür. Siklohekzan halkasının diğer CH/CH_2 hidrojenleri ise sırasıyla δ 1,54-2,03 ve δ 1,49-2,10 ppm değerinde 8H integrasyon değerine sahip multipletler olarak gözlenmiştir.

Spirohalkanın 7-konumundaki CH_3 hidrojenleri literatürde aşağıdaki değerlerde bildirilmiştir.



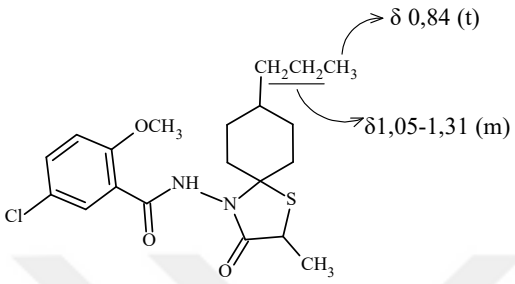
Vanderlinden ve ark. 2010



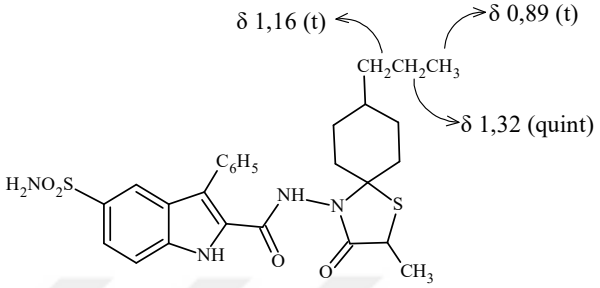
Güzel ve ark. 2006a

8-konumunda 3-propil sübtitüenti bulunduran serinin **3g** ve **6g** bileşiklerinin ise 8-$CH_2CH_2C\underline{H}_3$ metil protonları sırasıyla δ 0,81 ve δ 0,84 ppm değerinde 3H integral

değerinde komşu CH_2 protonları ile etkileşerek triplet bölünmüş olarak (J=7,2 Hz ve 7,4 Hz) gözlenmiştir. 8-konumdaki propil grubunun metilen protonları ise **3g** bileşiğinde δ 1,14-1,31 ppm de **6g** bileşiğinde δ 0,95-1,37 ppm değerinde spirohalkanın CH/CH_2 protonları ile birlikte gözlemlenirken spiroheksan yapısındaki diğer CH/CH_2 hidrojenleri sırasıyla δ 1,65-2,05 ve δ 1,65-2,01 ppm değerinde gözlenmiştir.



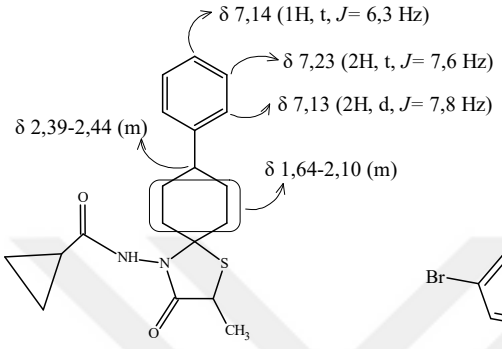
(Göktaş ve ark. 2019)



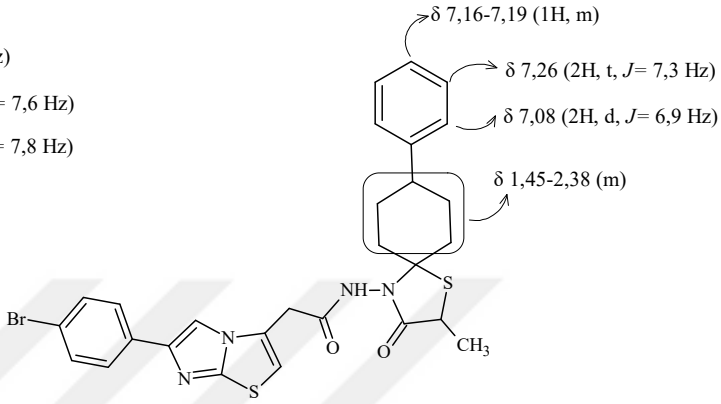
(Güzel-Akdemir ve ark. 2020)

3h ve **6h** bileşikleri, 2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasının 8-konumunda fenil grubu taşıyan türevlerdir. Siklohekzan CH_2 protonları **3h** bileşiğinde δ 1,64–1,77 ppm aralığında, **6h** bileşiğinde ise δ 1,55–1,78 ppm arasında yer alan 2H integral değerinde multipletler olarak gözlenmiştir. Halkanın diğer protonları **3h** için δ 1,88–2,30 ppm, **6h** için ise δ 1,82–2,36 ppm aralığında yer alan, altı protona karşılık gelen geniş multipletler halinde izlenmiştir. Fenil halkasının elektron çekici indüktif etkisinden dolayı antiperdeleme sonucu aşağı alana kayan 8- konumundaki aksiyel hidrojen ise **3h** bileşiğinde δ 2,54 ppm de DMSO ile birlikte yaygın singlet görünümünde çıkarken, **6h**'de δ 2,52-2,54 aralığında yine DMSO çözücü pikiyle birlikte multiplet görünümünde kaydedilmiştir. 8-konumundaki fenil halkasının H_2, H_4, H_6 numaralı hidrojenleri ise **3h** de δ 7,16-7,20 ppm değerinde 3H integrasyon değerine sahip multiplet olarak gözlemlenirken fenil halkasının H_3 ve H_5 protonları 7,30 ppm'de 2H integrasyon değerinde J= 7,3 Hz değerinde triplet bölünmeye sahip gözlenmiştir. **6h** bileşiğinde ise δ 7,18 ppm'de tripletin tripleti bölünmeye sahip fenil H_4 protonu rezonans olurken; 7,22 ppm değerinde J=7,2 Hz değerinde dublet bölünmüş fenil H_2 ve H_6 protonları gözlenmiştir. Fenil H_3 ve H_5 hidrojenleri ise J=7,4 Hz triplet bölünerek rezonans olmuştur. Literatürde yer alan 4-fenilsiklohekzanon bileşiği örneğinde de görüldüğü gibi (SDBS No:15612, bkz. sayfa: 201), fenil halkasındaki aromatik protonların beklenen

çıkış sırası $H_{3,5}>H_{2,6}>H_4$ şeklindedir. Fenil halkasındaki -CH_3, -C_2H_5, -$CH(CH_3)_2$ gibi alkil sübstitüentlerinin aromatik proton rezonanslarını kaydırma değerleri incelendiğinde, halkaya elektron veren alkil gruplarının bu etkisinin en az *m*- konumundaki protonlar üzerinde olduğu görülmektedir (Erdik 2020 pp. 276). 8-Fenil protonları için gözlenen pik yarılmaları da, rezonans yerleri ile uyumludur.



(Tanrıver 2010)

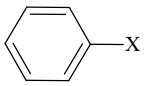


(Gürsoy ve ark. 2020)

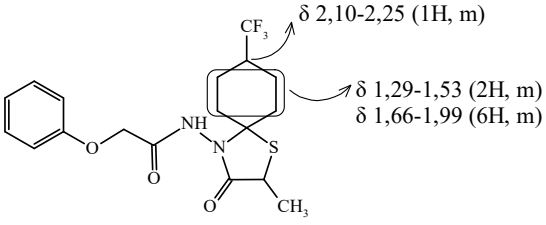
Elde edilen hidrazid türevlerinin 4-hidroksifenilsikloheksanonla reaksiyonu sonucu kazanılan **3i** ve **6i** kodlu bileşiklerin spirohalkaya ait hidrojenleri δ 1,84-2,26 ve δ 1,82-2,27 ppm değerinde 6H integral değerine sahip olarak birlikte gözlemlenirken 8-konumundaki aksiyel hidrojen, elektron çeken grup etkisi nedeniyle diğer hidrojenlerden daha aşağı alanda δ 2,39 ve δ 2,40 ppm değerinde yaygın triplet görünümüne sahip olarak kaydedilmiştir. Bileşiklerin spirohalkanın 8-konumuna bağlı fenil halkasına ait rezonans değerlerinin yorumlanmasında aşağıda verilen OH sübstitüentinin fenil halkasının *orto*, *meta* ve *para* konumlarındaki kaydırma değerleri içeren tablodan yararlanılmıştır. Verilen tabloda -OH sübstitüentinin *o*- konumundaki hidrojenlerde perdeleme etkisi *m*-konumundakilere göre daha yüksektir. Bu nedenle *o*- konumundaki protonların daha yukarı alanda rezonansa gelmesi beklenir. Bu bilgiden hareketle **3i** ve **6i** bileşikleri için δ 6,67 ve δ 6,68 ppm değerinde 2H integral değerine sahip dubletler fenil halkasının 3 ve 5 numaralı hidrojenleri olarak yorumlanırken, her iki bileşik için de δ 6,99 ppm'de gözlenen dubletler fenil halkasının 2 ve 6 numaralı hidrojenleri olarak yorumlanmıştır. Fenil halkasının 4- konumundaki OH hidrojenleri ise **3i**'de δ 9,15 ppm değerinde **6i**'de ise δ 9,14 ppm değerinde gözlenmiştir. Ek olarak **3i** bileşiğinde yapılan D_2O değişmesi sonucu elde edilen ^{1}H NMR spektrumunda δ 9,15; δ 10,77 ve δ 11,98 ppm'deki piklerin

kaybolması bu piklerin bileşikteki oksijen ve azot heteroatomlarına bağlı hidrojenler olduğunu kanıtlamıştır (bkz. Şekil 4-44).

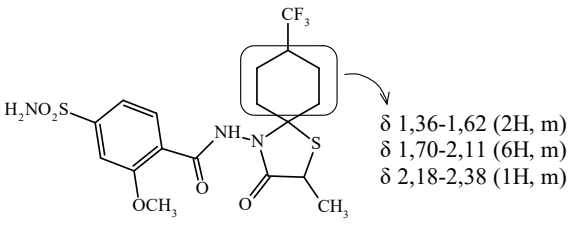
Tablo 5-4: Benzen halkasına bağlı -OH sübstitüenti kaydırma değerleri ^{1}H NMR (Balcı 2020 pp. 57)

Sübtitüent	Kaydırma Değeri		
	*orto*	*meta*	*para*
-OH	-0,48	-0,12	-0,48

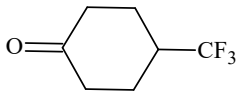
3-Okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasının 8- konumunda triflorometil grubu içeren **3j** ve **6j** bileşiklerinin ^{1}H NMR spektrumları incelendiğinde, elektron çeken bir grup olan -CF_3 etkisiyle spirohalkadaki protonların aşağı alana kaydığı görülmektedir. Sırasıyla δ 1,49–1,82 ppm ve δ 1,50–1,55 ppm aralığında 2H integral değerine sahip multiplet olarak ve sırasıyla 1,83-2,30 ppm ve halkadaki diğer altı hidrojen ise δ 1,88-2,29 ppm'de rezonans olmuştur. Spirotiyazolidinon halkasının 8*a* hidrojenleri ise CF_3 grubunun etkisiyle aşağı alanda δ 2,31-2,43 ve δ 2,32-2,44 ppm değerinde kimyasal kayma değerinde gözlenmesiyle halkadaki diğer protonlardan ayrılmıştır.



(Apaydın ve ark. 2019)



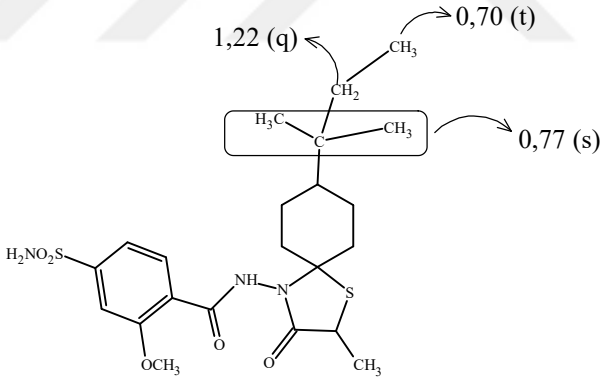
(Apaydın ve ark. 2024)



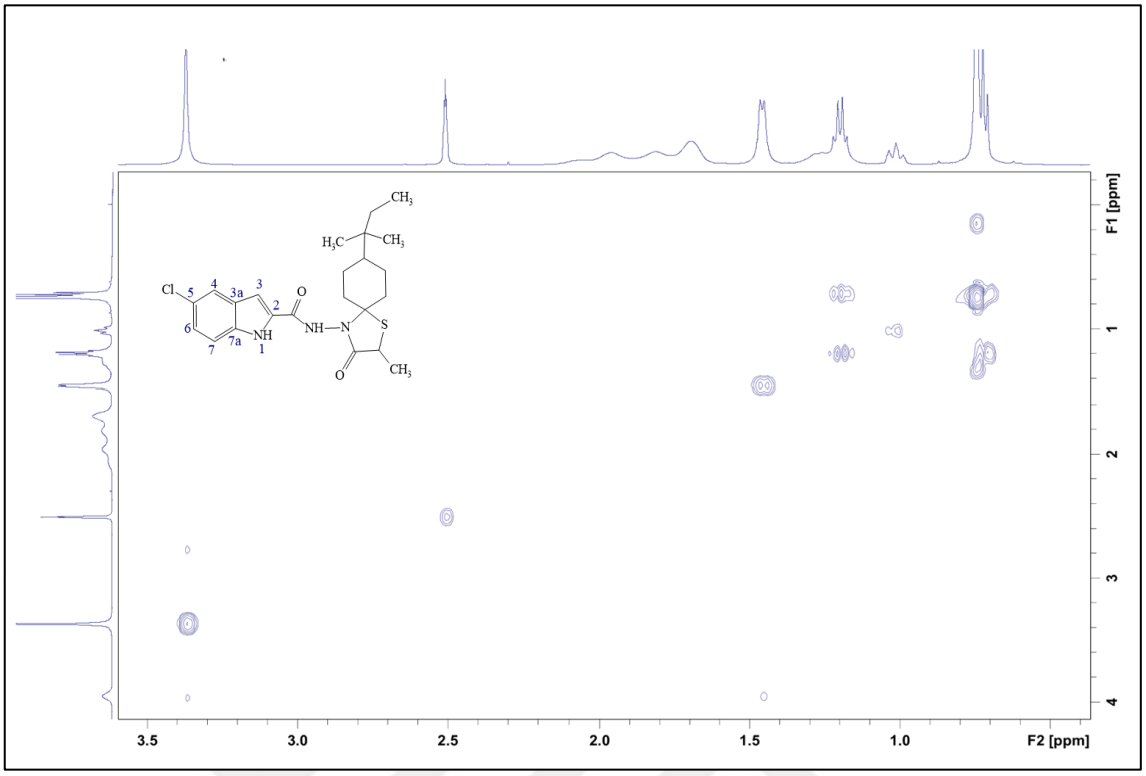
δ 2,68-2,47 (m, 4H); 2,29-2,00 (m, 4H);
1,74-1,55 (m, 3H)

(He ve ark. 2021)

3k ve **6k** bileşiklerinde yapıdaki 8- konumundaki *ter*-pentil 8-$C(CH_3)_2CH_2C\underline{H_3}$ hidrojenleri sırasıyla δ 0,75; 0,74 ppm değerinde 3H integral değerinde komşu protonların etkisiyle triplete (J=7,6; 8,0 Hz) bölünmüş şekilde görülmektedir. 8-$C(C\underline{H_3})_2CH_2CH_3$ metil protonları δ 0,77 ve δ 0,76 ppm de 6H değerinde singletler olarak ve $C(CH_3)_2C\underline{H_2}CH_3$ metilen protonları δ 1,22 ve δ 1,21 ppm değerlerinde 2H integral değerine sahip komşu CH_3 protonların etkisiyle quartete bölünmüş sinyaller olarak kaydedilmiştir. Spirohalkanın 6, 7, 9 ve 10 konumlarındaki hidrojenleri ise **3k** bileşiğinde δ 1,23-1,39 ve δ 1,60-2,24 ppm değerinde 2H ve 6H integrale sahip multipletler olarak gözlemlenirken **6k** bileşiğinde δ 1,22-1,34 ve δ 1,59-2,25 ppm değerinde 2H ve 6H integrale sahip multipletler olarak görülmüştür. **3k** bileşiğinde δ 0,98-1,07 ppm aralığında multiplet ve **6k** bileşiğinde δ 1,03 ppm'de triplet (J=12 Hz) olarak rezonans olan protonun ise spirohalkanın 8*a* konumundaki hidrojen olduğu düşünülmüştür. Ek olarak **3k** bileşiğinin alınan COSY spektrumunda alifatik bölgede 0,75 ppm'deki tripletin 1,22 ppm'deki quartet bölünmeye sahip pik ile etkileşmeside bu piklerin sırasıyla *ter*-pentil grubunun 8-$C(CH_3)_2CH_2C\underline{H_3}$ ve $C(CH_3)_2C\underline{H_2}CH_3$ hidrojenlerine ait olduğunu doğrulamıştır (bkz. Şekil 5-3).

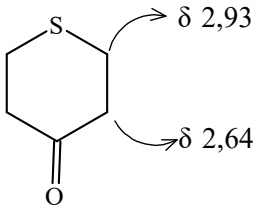


(Apaydın ve ark. 2024)



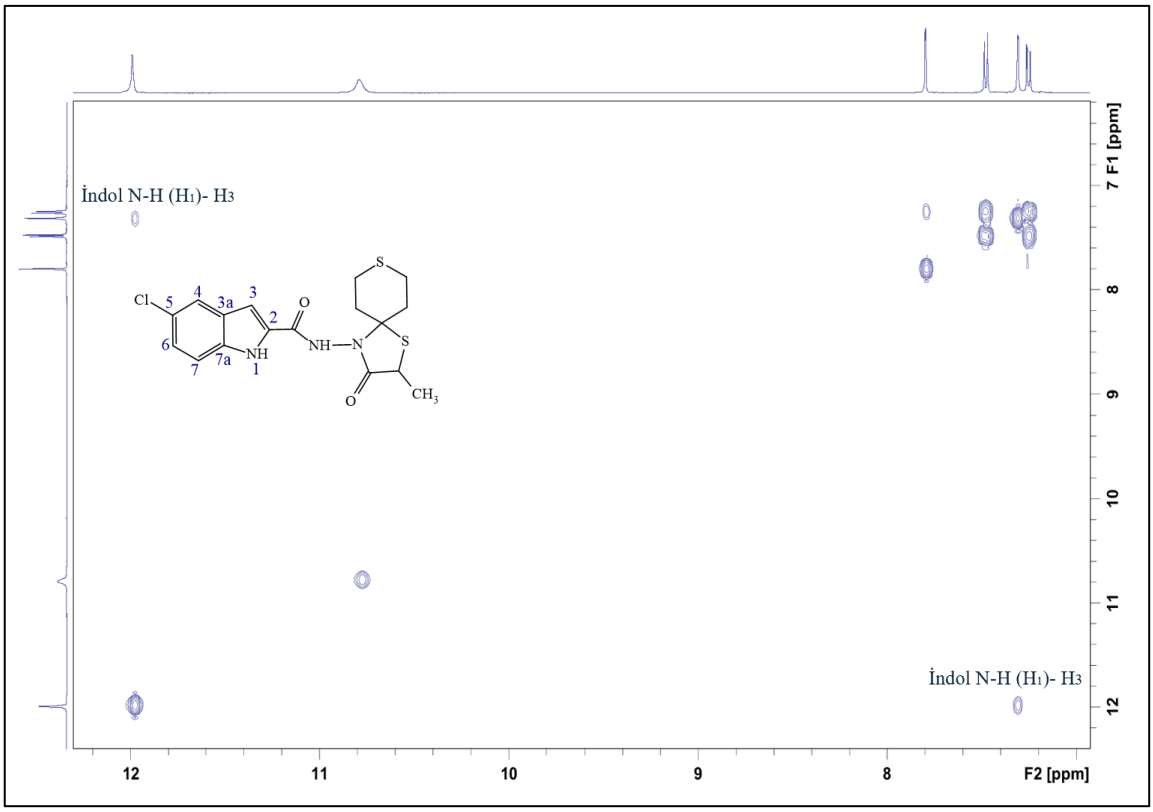
Şekil 5-3: Bileşik 3k'nın δ 0,5-4,0 ppm arası COSY Spektrumu

3l ve **6l** bileşiklerinde ise keton türevi olarak tetrahidro-4*H*-tiyopiran-4-on kullanılmıştır. Elde edilen türevler spirohalkanın 8-konumunda kükürt atomu bulundurmasıyla diğer türevlerden ayrılmaktadır. Kükürtün elektronegatif etkisinden dolayı spirohalkadaki 6, 7, 9 ve 10 konumundaki hidrojenler diğer türevlerde kıyaslandığında aşağı alanda, yüksek ppm değerinde rezons olmaktadır. **3l** bileşiği için $H_{6/10}$ δ 1,84-2,35 aralığında **6l** bileşiğinde δ 1,84-2,36 aralığında 4H integrasyon değerine sahip multipletler olarak gözlemlenirken $H_{7/9}$ hidrojenleri sırasıyla δ 2,58-2,91 ppm ve δ 2,68-2,90 ppm değerinde 4H integral değerinde multipletler halinde gözlenmiştir. Başlangıç ketonuna ait literatürde ^{1}H NMR'da aşağıdaki değerler bildirilmiştir.



(Schuhmacher ve Meier 1992)

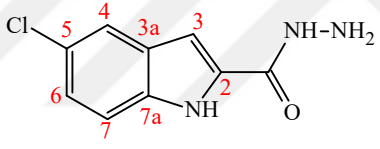
3l bileşiğinin alınan COSY spektrumunda ise δ 11,99 ppm'de rezonans olan indol N-H protonunun δ 7,31 ppm'deki indolün 3 konumundaki hidrojen ile etkileştiği görülmüştür (bkz. Şekil 5-4). COSY spektrumunda görülen bu etkileşim bileşik **2**, **3b**, **3c**, **3d**, **3f**, **3h**, **3i** ve **3l**'nin spektrumlarında, H_3 protonlarına ait sinyallerde görülen, uzak etkileşimi işaret eden düşük J değerli dublet bölünmelerin, H_3 protonunun N-H protonu ile uzak etkileşiminden kaynaklandığını kanıtlamıştır.



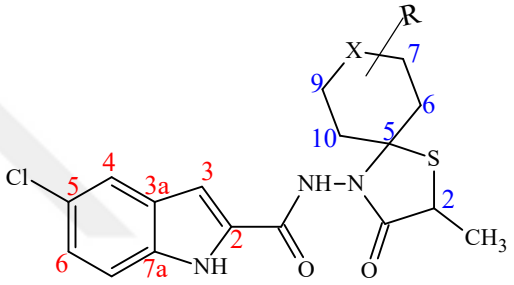
Şekil 5-4: Bileşik 3l'nin δ 7-12 ppm arası COSY Spektrumu

Spiro sistemin 8- konumunda metil, etil ve propil sübstitüentlerini taşıyan bileşik **3b**, **3c**, **3g**, **6b**, **6c** ve **6g**'nin spektrumlarında bazı pikler, toplam integral değeri proton sayısına eşit olan pik çiftleri şeklinde gözlemlenmiştir. Ana pikin yanında, çok düşük şiddette gözlenen ve varsa, bölünme değerleri de ana pike eşit olan bu piklerin, izomeriden kaynaklandığı düşünülmektedir. Spirotiyazolidinon sisteminin rijid yapısı ve C_2, C_5 ve C_8 karbonlarında gözlenebilecek kiralite sebebiyle, bir diastereomerin oranı oldukça düşük olmakla beraber, bu altı bileşiğin diastereomerler karışımı halinde bulunduğu düşünülmüştür. Spirotiyazolidinon halka sistemi içeren benzer bazı

bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında, konfigürasyon izomerlerinden kaynaklı pik çiftleri gözlendiği daha önceki çalışmalarda da rapor edilmiştir (Zopun 2018; Cihan-Üstündağ ve ark. 2019; 2020; 2022).



2



3a-l

Tablo 5-5: Bileşik 2 ve 3a-3l ^{1}H NMR Verileri

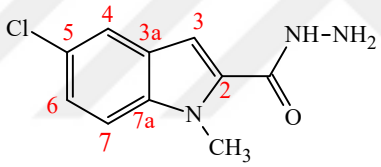
Blş.	X	R	Spirotiyazolidinon			İndolkarbohidrazid					
				2-CH_3-sp	C_2-H-sp	H_6	H_3	H_7	H_4	CONH	NH
2	-	-	-	-	-	7,17 (1H, dd, *J*=8,7; 2,1 Hz)	7,07 (1H, d, *J*=1,6 Hz:	7,43 (1H, d, *J*=8,7 Hz)	7,67 (1H, d, *J*= 2,0 Hz)	9,86 (1H, s)	11,81 (1H, s); 4,53 (2H, s)
3a	CH_2	H	1,06 (1H, q*, *J*=12,9 Hz, sp.-H_{8a}); 1,43-1,56 (3H, m, CH_2-sp), 1,75-1,90 (6H, m, CH_2-sp)	1,46 (3H, d, *J*=6,8 Hz	3,95 (1H, s*)	7,24 (1H, dd, *J*=8,8;1,9 Hz)	7,30 (1H, s)	7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,78 (1H, d, *J*=1,4 Hz)	10,70 (1H, s)	11,95 (1H, s)
3b	CH_2	8-CH_3	0,86 (3H, d, *J*=6,3 Hz, 8-CH_3-sp); 1,11-1,30 (3H, m, CH/CH_2 sp); 1,61-2,15 (6H, m, CH/CH_2-sp.)	1,46 (3H, d, *J*=6,7 Hz)	3,96 (1H, s*)	7,24 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz)	7,29 (1H, d, *J*=1,6 Hz)	7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,78 (1H, 2d, *J*=1,9 Hz)	10,70, 10,75 (1H, 2s)	11,97 11,95 (1H, 2s)

3c	CH_2	8-C_2H_5	0,83 (3H, t, *J*=7,4 Hz, 8-$CH_2C\underline{H}_3$-sp.); 1,07-1,21 (5H, m, CH/CH_2-sp., 8-$C\underline{H}_2CH_3$-sp.); 1,60-2,01 (6H, m, CH/CH_2-sp.)	1,46 (3H, d, *J*=6,8 Hz)	3,96 (1H, s*)	7,23 (1H, dd, *J*=8.8;2,1 Hz)	7,29 (1H, d, *J*=1,5 Hz)	7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,78 (1H, d, *J*=2,1 Hz)	10,70 (1H, s)	11,95 (1H, s)
3d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	0,81 (9H, s, 8-$C(CH_3)_3$-sp.); 0,94 (1H, t*, *J*=12,1 Hz, sp.-H_{8a}); 1,18-1,27 (2H, m, CH_2-sp.); 1,65-2,10 (6H, m, CH_2-sp.)	1,46 (3H, d, *J*=6,8 Hz)	3,95 (1H, s*)	7,23 (1H, dd, *J*=8,8; 2,1 Hz)	7,29 (1H, d, *J*=1,3 Hz)	7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,77 (1H, d, *J*=2,0 Hz)	10,71 (1H, s)	11,94 (1H, s)
3e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	0,83, 0,90 (6H, 2s, 8,8-$(CH_3)_2$-sp); 1,34-1,50 (4H, m, CH_2 sp.); 1,58-1,82 (2H, m, CH_2-sp.); 1,86-2,37 (2H, m, CH_2-sp.)	1,46 (3H, d, *J*=7,0 Hz)	3,96 (1H, q, *J*=6,9 Hz)	7,24 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz)	7,30 (1H, s)	7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,79 (1H, d, *J*=1,9 Hz)	10,75 (1H, s)	11,97 (1H, s)
3f	CH_2	7-CH_3	0,76 (1H, q*, *J*=12,3 Hz, sp.-H_{8a}) 0,88 (3H, s*, 7-CH_3-sp); 1,54-2,03 (8H, m, CH/CH_2-sp.)	1,46 (3H, d, *J*=5,9 Hz)	3,97 (1H, s*)	7,25 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz)	7,30 (1H, d, *J*=1,1 Hz)	7,46 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,78 (1H, d, *J*=1,9 Hz)	10,70 (1H, s)	11,97 (1H, s)

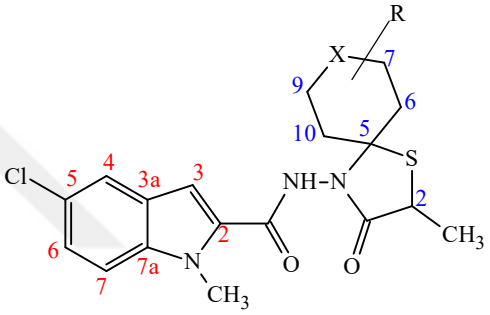
3g	CH_2	8-C_3H_7	0,81 (3H, t, *J*=7,2 Hz, 8-$CH_2CH_2C\underline{H_3}$-sp.), 1,14-1,31 (7H, m, CH/CH_2-sp., 8-$C\underline{H_2}C\underline{H_2}CH_3$-sp.), 1,65-2,05 (6H, m, CH/CH_2-sp.)	1,45 (3H, d, *J*=6,5 Hz)	3,96 (1H, s*)	7,24 (1H, dd, J=8,8; 2,1 Hz)	7,29 (1H, s)	7,48 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,78, 7,80 (1H, 2d, *J*=1,9 Hz)	10,72 (1H, s)	11,96 (1H, s)
3h	CH_2	8-C_6H_5	1,64-1,77 (2H, m, CH_2-sp); 1,88-2,30 (6H, m, CH_2-sp.); 2,54 (1H, s*, sp.-H_{8a}, DMSO ile birlikte); 7,16-7,20 (3H, m, 8-Ar. ($H_{2,4,6}$); 7,30 (2H, t, *J*=7,3 Hz, 8-Ar. ($H_{3,5}$)	1,49 (3H, d, *J*=5,0 Hz)	4,02 (1H, s*)	7,25 (1H, dd, *J*= 8,8;2,1 Hz)	7,33 (1H, d, *J*=1,5 Hz)	7,48 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,80 (1H, d, *J*=2,1 Hz)	10,80 (1H, s)	12,00 (1H, s)
3i	CH_2	8-C_6H_4 (4-OH)	1,52-1,72 (2H, m, CH_2-sp); 1,84-2,26 (6H, m, CH_2- sp.); 2,39 (1H, t*, *J*=12,2 Hz, sp.-H_{8a}); 6,67 (2H, d, *J*=8,5 Hz, 8-Ar. ($H_{3,5}$); 6,99 (2H, d, *J*= 8,5 Hz, 8-Ar. ($H_{2,6}$); 9,15 (1H, s, 8-C_6H_4(4-OH)	1,49 (3H, d, *J*=6,0 Hz)	4,01 (1H, s*)	7,25 (1H, dd, *J*= 8,8;2,1 Hz)	7,33 (1H, d, *J*=1,4 Hz)	7,48 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,80 (1H, d, *J*=1,9 Hz)	10,77 (1H, s)	11,98 (1H, s)

3j	CH_2	8-CF_3	1,49-1,82 (2H, m, CH_2-sp.); 1,83-2,30 (6H, m, CH_2-sp.); 2,31-2,43 (1H, m.sp-H_{8a})	1,48 (3H, *J*= 6,7 Hz)	4,01 (1H, d*, *J*=5,3 Hz)	7,23 (1H, dd, *J*=8,8; 2,0 Hz)	7,30 (1H, s)	7,48 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,79 (1H, d, *J*=1,8 Hz)	10,71 (1H, s)	11,93 (1H, s)
3k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	0,75 (3H, t, *J*=7,6 Hz, 8-$C(CH_3)_2$ $CH_2C\underline{H_3}$), 0,77 (6H, s, 8-$C(C\underline{H_3})_2CH_2CH_3$), 0,98-1,07 (1H, m, CH/$CH_2$-sp.), 1,22 (2H, q, *J*=7,6 Hz, 8-$C(CH_3)_2C\underline{H_2}CH_3$); 1,23-1,39 (2H, m, CH/$CH_2$-sp.), 1,60-2,24 (6H, m, CH/CH_2-sp.)	1,46 (3H, d, *J*=7,0 Hz)	3,94 (1H, q, *J*=6,9 Hz)	7,23 (1H, dd, *J*=8,8; 2,0 Hz)	7,29 (1H, s)	7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,77 (1H, d, *J*=1,9 Hz)	10,65 (1H, s)	11,89 (1H, s)
3l	S	H	1,84-2,35 (4H, m, CH_2-sp); 2,58-2,91 (4H, m, CH_2-sp)	1,46 (3H, d, *J*=6,5 Hz)	4,03 (1H, s*)	7,25 (1H, dd, , *J*=8,8;2,1 Hz)	7,31 (1H, d, *J*=1,5 Hz)	7,47 (1H, d, *J*=8,8 Hz)	7,79 (1H, d, *J*=1,9 Hz)	10,79 (1H, s)	11,99 (1H, s)

(*: yaygın/bozuk, sp.: spirotiyazolidinon)



5



6a-l

Tablo 5-6: Bileşik 5 ve 6a-6l ^{1}H NMR Verileri

Blş.	X	R	Spirotiyazolidinon			İndolkarbohidrazid					
				2-CH_3-sp	C2-H-sp	N-CH_3	H_3	H_6	H_7	H_4	CONH
5	-	-	-	-	-	3,97 (3H, s)	6,98 (1H, s)	7,26 (1H,dd, *J*=8,8:2,1 Hz)	7,56 (1H,d, *J*= 8,9 Hz)	7,69 (1H, d, *J*=2,0 Hz)	9,86 (1H,s) 4,54 (2H, s)

6a	CH_2	H	1,07 (1H, q*, *J*=13,0 Hz, sp.-H_{8a}); 1,39-1,57 (3H, m, CH_2-sp); 1,75-1,91 (6H, m, CH_2-sp)	1,46 (3H, d, *J*=6,8 Hz)	3,93 (1H, s*)	3,98 (3H, s)	7,31 (1H, s)	7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz)	7,63 (1H, d, *J*=8,9 Hz)	7,81 (1H, d, *J*=2,1 Hz)	10,68 (1H, s)
6b	CH_2	8-CH_3	0,88, 0,90 (3H, 2d, *J*=6,3 Hz, 8-CH_3-sp), 1,01-1,37 (3H, m, CH/CH_2 sp), 1,60-2,32 (6H, m, CH/CH_2- sp.)	1,46 (3H, d, *J*=6,9 Hz)	3,96 (1H, q, *J*=7,0 Hz)	3,98 (3H, s)	7,28, 7,30 (1H, 2s)	7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz)	7,62 (1H, d, *J*=8,9 Hz)	7,80, 7,81 (1H, 2d, *J*=1,9 Hz)	10,61 (1H, s)
6c	CH_2	8-C_2H_5	0,80, 0,81 (3H, 2t, *J*=7,4 Hz, 8-$CH_2C\underline{H_3}$-sp.); 1,05-1,21 (5H, m, CH/CH_2-sp., 8-$C\underline{H_2}CH_3$-sp.); 1,50-2,01 (6H, m, CH/CH_2-sp.)	1,45 (3H, d, *J*=6,8 Hz)	3,93 (1H, s*)	3,97 (3H, s)	7,28, 7,30 (1H, 2s)	7,33 (1H, dd, *J*=8,9; 2,1 Hz)	7,63 (1H, d, *J*=8,9 Hz)	7,80,7,82 (1H, 2d, *J*=2,1 Hz)	10,67 (1H, s)
6d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	0,84 (9H, s, 8-$C(CH_3)_3$-sp.); 0,97 (1H, t*, *J*=12,2 Hz, sp.-H_{8a}); 1,18-1,30 (2H, m, CH_2-sp.); 1,71-2,02 (6H, m, CH_2-sp.)	1,46 (3H, d, *J*=6,9 Hz)	3,94 (1H, q, *J*=7,0 Hz)	3,98 (3H, s)	7,30 (1H, s)	7,34 (1H, dd, *J*=8,9; 2,1 Hz)	7,62 (1H, d, *J*=8,9 Hz)	7,79 (1H, d, *J*=1,9 Hz)	10,62 (1H, s)
6e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	0,86,0,91 (6H, 2s, 8,8-$(CH_3)_2$-sp); 1,17-2,08 (8H, m, CH_2-sp)	1,45 (3H, d, *J*=6,8 Hz)	3,95 (1H, q, *J*=7,0 Hz)	3,98 (3H, s)	7,30 (1H, s)	7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz)	7,63 (1H, d, *J*=8,9 Hz)	7,82 (1H, d, *J*=2,0 Hz)	10,73 (1H, s)

6f	CH_2	7-CH_3	0,78 (1H, q*, *J*=12,6 Hz, sp.-H_{8a}); 0,91 (3H, s*, 7-CH_3-sp); 1,49-2,10 (8H, m, CH/CH_2- sp.)	1,46 (3H, d, *J*=4,4 Hz)	3,95 (1H, q, *J*=6,5 Hz)	3,98 (3H, s)	7,31 (1H, s)	7,33 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz)	7,63 (1H, d, *J*=8,9 Hz)	7,80 (1H, d, *J*=2,0 Hz)	10,66 (1H, s)
6g	CH_2	8-C_3H_7	0,84 (3H, t, *J*=7,4 Hz, 8-$CH_2CH_2C\underline{H}_3$-sp.); 0,95-1,37 (7H, m, CH/CH_2- sp., 8-$C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$- sp.); 1,65-2,01 (6H, m, CH/CH_2-sp.)	1,46 (3H, d, *J*=7 Hz)	3,93 (1H, q, *J*=7,0 Hz)	3,98 (3H, s)	7,28; 7,31 (1H, 2s)	7,33 (1H, dd, *J*=8,8;2,1 Hz)	7,62 (1H, d, *J*=8,9 Hz)	7,79, 7,81 (1H, 2d, *J*=1,9 Hz)	10,62 (1H, s)
6h	CH_2	8-C_6H_5	1,55-1,78 (2H, m, CH_2-sp); 1,82-2,36 (6H, m, CH_2-sp.); 2,52-2,54 (1H, m, sp.-H_{8a}, DMSO-d_6 ile birlikte); 7,18 (1H, tt*, *J*=7,2;1,3 Hz, 8-Ar. (H_4); 7,22 (2H, d*, *J*= 7,2 Hz, 8-Ar. ($H_{2,6}$); 7,29 (2H, t*, *J*=7,4 Hz, 8-Ar. ($H_{3,5}$)	1,48 (3H, s*)	4,00 (4H, s)		7,35 (1H, s)	7,33 (1H, dd, *J*=9,0;2,1 Hz)	7,64 (1H, d, *J*=9,0 Hz)	7,83 (1H, d, *J*=1,9 Hz)	10,75 (1H, s)

6i	CH_2	8-C_6H_4 (4-OH)	1,57-1,68 (2H, m, CH_2-sp); 1,82-2,27 (6H, m, CH_2-sp.); 2,40 (1H, t*, *J*=12,1 Hz, sp.-H_{8a}); 6,68 (2H, d, *J*=8,5 Hz., 8-Ar. ($H_{3,5}$), 6,99 (2H, d, *J*=8,6 Hz, 8-Ar. ($H_{2,6}$); 9,12 (1H, s, 8-C_6H_4(4-OH))	1,48 (3H, s*)	3,97 (1H, s*)	3,99 (3H, s,)	7,34 (1H, s)	7,33 (1H, dd, *J*=9,0; 2,1 Hz)	7,64 (1H, d, *J*=9,0 Hz)	7,82 (1H, d, *J*=2,0 Hz)	10,70 (1H, s)
6j	CH_2	8-CF_3	1,50-1,55 (2H, m, CH_2-sp.); 1,88-2,29 (6H, m, CH_2-sp.); 2,32-2,44 (1H, m, sp.-H_{8a})	1,47 (3H, s*)	4,03 (1H, s*)	3,98 (3H, s)	7,31 (1H, s)	7,33 (1H, dd, *J*=8,9; 2,1 Hz)	7,64 (1H, d, *J*=9,0 Hz)	7,82 (1H, d, *J*=1,8 Hz)	10,72 (1H, s)
6k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	0,74 (3H, t, *J*=8 Hz, 8-$C(CH_3)_2CH_2C\underline{H_3}$); 0,76 (6H, s, 8-$C(C\underline{H_3})_2CH_2CH_3$); 1,03 (1H, t*, *J*=12 Hz, CH/CH_2-sp.); 1,21 (2H, q, *J*=7,5 Hz, 8-$C(CH_3)_2C\underline{H_2}CH_3$); 1,22-1,35 (2H, m, CH/$CH_2$-sp.); 1,59-2,25 (6H, m, CH/CH_2-sp.)	1,46 (3H, d, *J*=5,3 Hz)	3,93 (1H, s*)	3,98 (3H, s)	7,31 (1H, s)	7,33 (1H, dd, *J*=8,9; 2,1 Hz)	7,63 (1H, d, *J*=9,0 Hz)	7,80 (1H, d, *J*=1,9 Hz)	10,67 (1H, s)

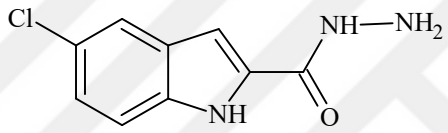
6l	S	H	1,84-2,36 (4H, m, CH_2-sp); 2,68-2,90 (4H, m, CH_2-sp)	1,47 (3H, d, *J*=6,5 Hz)	4,01 (1H, q*, *J*=7,3 Hz)	3,98 (3H, s)	7,32 (1H, s)	7,34 (1H, dd, *J*=8,9;2,1 Hz)	7,64 (1H, d, *J*=8,9 Hz)	7,82 (1H, d, *J*=1,9 Hz)	10,74 (1H, s)

(*: yaygın/bozuk, sp.: spirotiyazolidinon)

5.4.3. ^{13}C NMR (APT, decoupled) ve 2D NMR (HSQC, HMBC) Bulguları

Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H NMR verilerini desteklemek ve karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerlerini aydınlatmak amacıyla **3a-3d** bileşiklerine ^{13}C NMR (decoupled); **2, 5, 3e-3l** bileşiklerine ve **6a-6l** bileşiklerine APT (Attached Proton Test) deneyleri uygulanmıştır. Ek olarak **3e** ve **6h** bileşiklerinin, tek bağ üzerinden hidrojen ve karbon ilişkilerini gösteren HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) spektrumları ve **3a** ve **6b** bileşiklerinin ise birden fazla bağ üzerinden hidrojen ve karbon ilişkilerini gösteren HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) spektrumları alınmıştır.

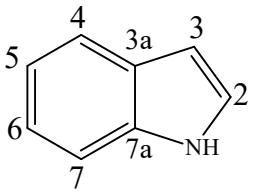
5-kloro-1*H*-indol-2-karbohidrazid (**2**) bileşiğinin ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri için literatürde aşağıdaki değerler verilmiştir.



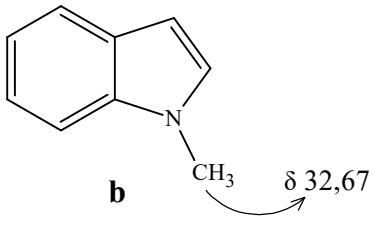
(**2**)

^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 400MHz): δ 160,73; 134,71; 132,05; 128,18; 124,21; 123,21; 120,46; 113,82; 101,39 (Maofeng ve ark. 2024 Patent No: CN117603188)

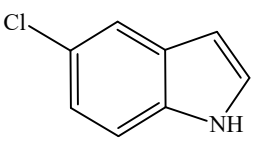
Tez kapsamında sentezlenen hidrazid ve spiro yapılar incelenirken, ortak olarak bulunan indol halkasının karbonlarının yorumlanmasında literatür verileri ile birlikte ^{13}C NMR, APT, HSQC ve HMBC spektrumlarından yararlanılmıştır. Bu amaçla; 1*H*-indol, 1-metil-1*H*-indol, 5-kloro-1*H*-indol, etil-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat gibi referans bileşiklerin yanı sıra, indol halkasının 3- konumunda metil ve 5-konumunda klor sübstitüentleri içeren spirotiyazolidinon türevlerinin literatürde bildirilen ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri kullanılarak yorumlama yapılmıştır. Spektral ve literatür verilerinin yardımıyla yapılan yorumlamada **2** ve **5** numaralı hidrazid türevlerinin ve **3a-3l** ve **6a-6l** kodlu spirotiyazolidinon türevlerinin indol karbonları C_{7a}, C_2, C_{3a}, C_5, C_6, C_4, C_7 ve C_3 sırasıyla gözlendiği bildirilmiştir.


4
3a
3
5
2
6
7a
NH
7

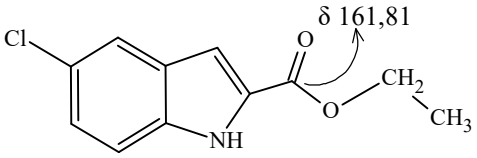
a


N
CH3
δ 32,67

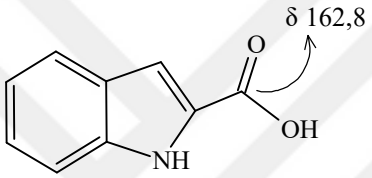
b


Cl
NH

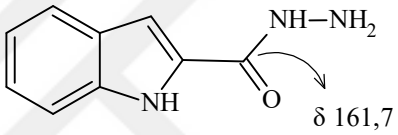
c


δ 161,81
Cl
O
CH2
O
CH3
NH

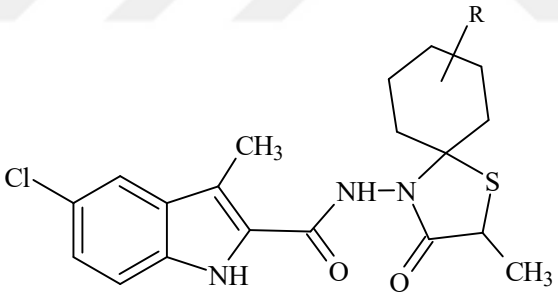
d


δ 162,8
O
OH
NH

e


NH–NH2
NH
O
δ 161,7

f


R
CH3
Cl
NH–N
S
NH
O
O
CH3

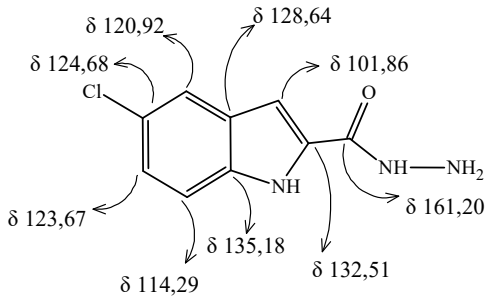
g

Tablo 5-7: Bileşik a-g'nin indol karbonlarının kimyasal kaymaları

Blş.[1]	C_2	C_3	C_{3a}	C_4	C_5	C_6	C_7	C_{7a}	Çözücü	Kaynak
a	124,26	102,22	127,73	120,63	121,85	119,74	111,10	136,65	$CDCl_3$	SDBS No:717
b	128,73	100,91	128,53	120,85	121,47	119,26	109,14	136,75	$CDCl_3$	SDBS No:1841
c	125,64	102,23	128,87	122,18	125,32	120,00	112,06	134,06	$CDCl_3$	SDBS No:15196
d	128,77	107,96	128,42	121,75	126,47	125,83	113,00	135,13	$CDCl_3$	SDBS No:51735
e	128,4	107,4	126,9	122,0	124,3	120,0	112,5	137,3	DMSO-d_6	Mamedov ve ark. 2018
f	127,6*	102,3	131,0*	121,9	120,2	123,6	112,7	136,8*	DMSO-d_6	Boraei ve ark. 2016
g	127,84-127,92	115,43-115,71	129,50-129,58	119,92-120,00	124,65-125,05	124,66-125,12	114,38-114,95	134,88-134,89	DMSO-d_6	Cihan-Üstündağ ve ark. 2020

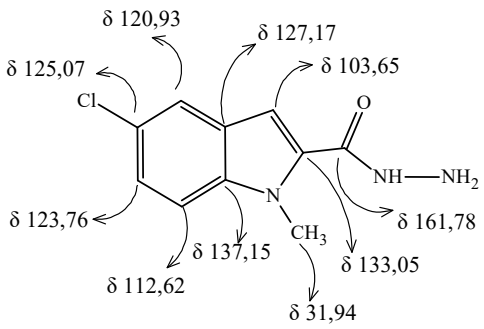
[1]Bileşik, *karşılıklı değişebilir

Sentezlenen **2** ve **5** kodlu hidrazid bileşiklerinin ^{13}C NMR değerlerinin yorumlanması görsel olarak aşağıda verilmiştir.



(**2**)

DMSO-d_6



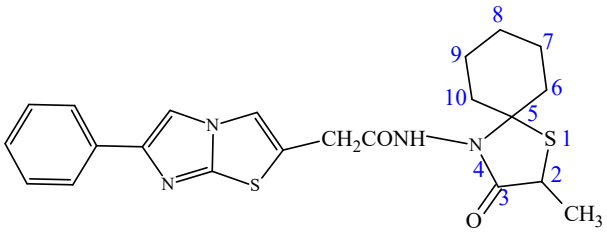
(**5**)

^{13}C NMR spektroskopisinde karbonil grubu taşıyan fonksiyonel grupların (ester, aldehit, keton, amit vb.) karbonil karbonları spektrumun aşağı alanında yaklaşık δ 155-220 ppm kayma değerinde gözlenmektedir (Pavia ve ark. 2009 pp. 178). Elde edilen **3a-3l** kodlu bileşiklerde de amit karbonili ve laktam karbonili sırasıyla δ 160,96-161,13 ppm ve δ 170,02-171,08 ppm aralığında gözlemlenirken **6a-6l** kodlu bileşiklerde δ 161,52-161,64 ppm ve δ 170,69-170,94 ppm aralığında görülmüştür. Bileşiklerde bulunan her iki karbonil grubunun kimyasal kayma değerlerine ait pikler HMBC (bkz. Şekil 4-12 ve Şekil 4-62) ve literatür verileri kullanılarak doğrulanmıştır.

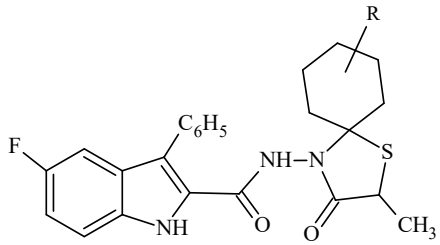
Literatürde indol halkası taşıyan spirotiyazolidinon türevlerinin amit ve laktam karbonil gerilme bandlları rezonansları için daha önceki çalışmalarda sırasıyla δ 166,51/ δ 170,23 (Ulusoy 2002); δ 162,19-162,44 /δ 170,43-170,73 (Cihan-Üstündağ ve Çapan 2012); δ 163,9-164,7 /δ 169,9-170,7 (Göktaş ve ark. 2019); δ 162,22-162,48 /δ 170,91-171,09 (Cihan-Üstündağ ve ark. 2020); δ 161,53-162,07/δ 169,89-170,52 (Güzel-Akdemir ve ark. 2020) δ 164,7-164,8 /δ 170,4-170,5 (Apaydın ve ark. 2024) değerleri bildirilmiştir.

Bileşiklerin yapısında ortak bulunan ve ^{13}C NMR'da yapıyı doğrulayan önemli bulgulardan biri olan 4-tiyazolidinon halkasının **2** ve **5** konumlarında bulunan karbonlar olup bileşikler için sırasıyla δ 37,13-37,33 ve δ 70,36-71,64 ppm aralığında gözlenmiştir. Bileşiklerde ortak bulunan spirohalkanın 2 konumundaki metil karbonları ise **3a-3l** bileşiklerinde δ 19,94-20,30 ppm aralığında gözlemlenirken **6a-6l** bileşiklerinin APT spektrumlarında bu pikler görülmemiştir. Ancak HSQC spekturumu alınan **6h** kodlu bileşiğin 2-CH_3 protonuna ait sinyal, beklenen kimyasal kayma değerinde (~δ 20,00 ppm) 2-CH_3 karbonuyla etkileşim göstermiştir (bkz. Şekil 5-8). Bu durum 6 kodlu bileşiklerde 2-CH_3 karbonlarının düşük sinyal şiddeti sebebiyle gürültü içerisinde kaybolup, gözlenemediği fikrini doğrulamıştır. Ayrıca **6a-6l** kodlu bileşiklerde indol azotunun metilasyonuyla yapıya katılan N-CH_3 karbonu δ 32,19-32,55 ppm değerinde rezonans olmuştur.

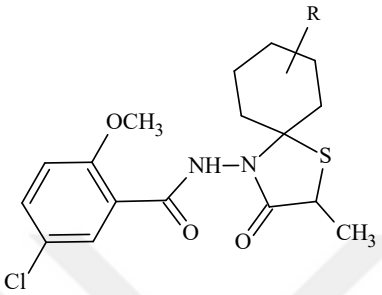
Literatürde benzer moleküllerde yapıda ortak bulunan amit ve laktam karbonil karbonları ve C_2, C_5 ve 2-CH_3 numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir.



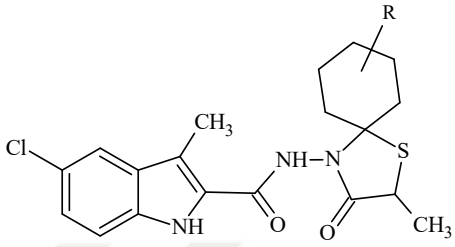
a



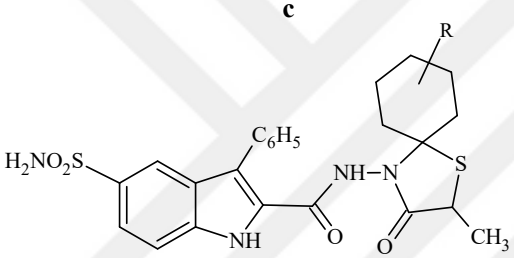
b



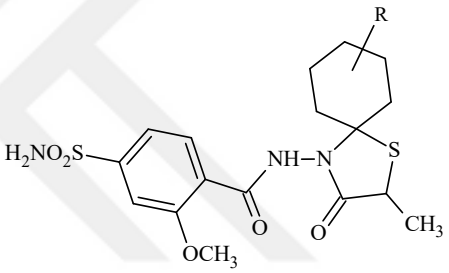
c



d



e



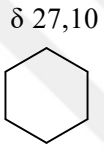
f

Tablo 5-8: Bileşik a-f'nin ortak karbonlarının kimyasal kaymaları

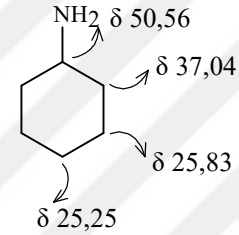
Blş.	2-CH_3	C_2	C_5	Amit C=O	Spiro C=O	Çözücü	Kaynak
a	19,52	36,50	70,59	166,51	170,23	DMSO-d_6	Ulusoy 2002
b	20,54-20,96	37,23-37,60	71,03-71,67	162,19-162,44	170,43-170,73	DMSO-d_6	Cihan-Üstündağ ve Çapan 2012
c	19,5-20,3	36,7-37,8	70,5-71,8	163,9-164,7	169,9-170,7	DMSO-d_6	Göktaş ve ark. 2019
d	18,89-20,77	37,12-38,49	70,73-75,98	162,22-162,48	170,91-171,09	DMSO-d_6	Cihan-Üstündağ ve ark. 2020

e	16,66-20,37	37,22-38,13	70,77-75,24	161,53-162,07	169,89-170,52	DMSO-d_6	Güzel-Akdemir ve ark. 2020
f	19,9-20,2	37,2-37,3	69,5-71,6	164,7-164,8	170,4-170,5	DMSO-d_6	Apaydın ve ark. 2024

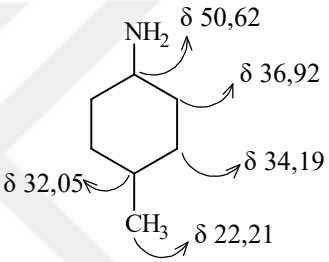
Sentezlenen orjinal bileşiklerin spirodekan iskeletindeki diğer karbon rezonanslarının analiz edilebilmesi amacıyla, literatürde yer alan bazı alifatik, alisiklik ve heterosiklik yapıların CH ve CH_2 rezonans değerleri incelenmiştir.



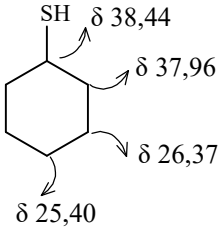
(SDBS No:897)



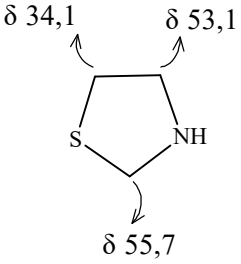
(SDBS No:592)



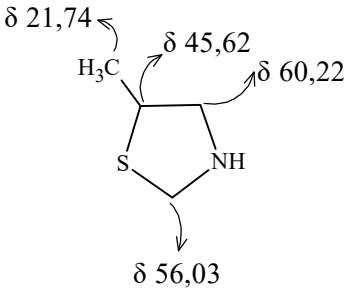
(SDBS No: 15528)



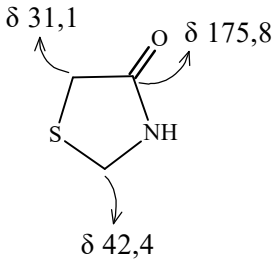
(SDBS No:10584)



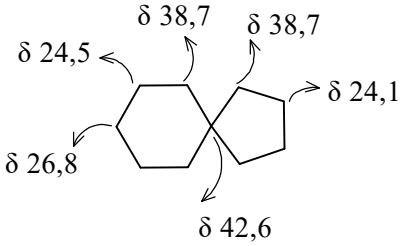
(Balcı 2020 pp.342)



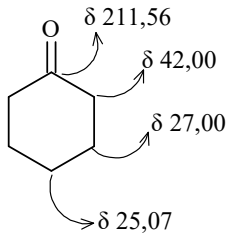
(Barbry ve ark. 1990)



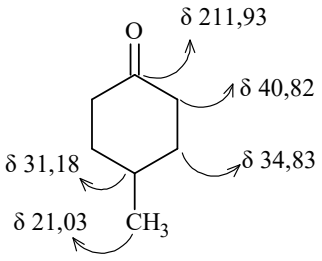
(Smith ve Connon 2021)



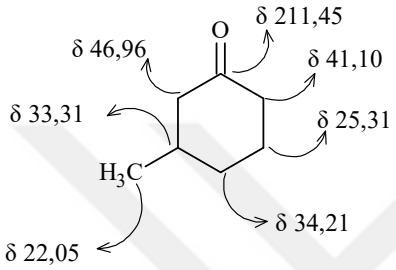
(Pretsch ve ark. 2009 pp. 91)



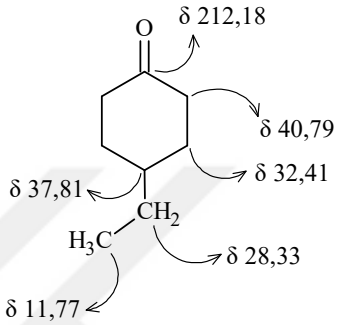
(SDBS No: 571)



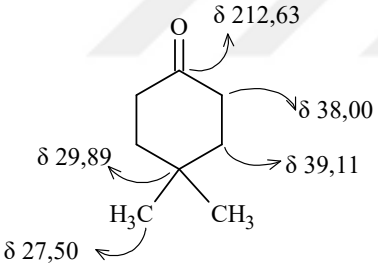
(SDBS No: 5761)



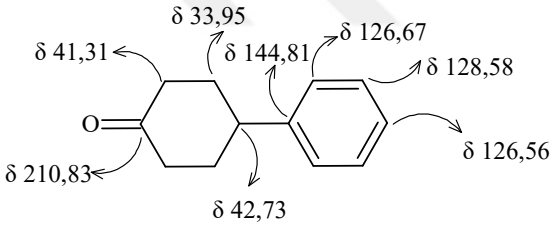
(SDBS No: 3734)



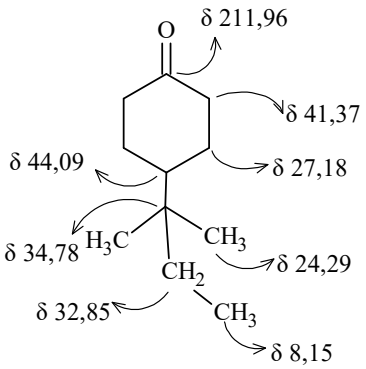
(SDBS No: 18938)



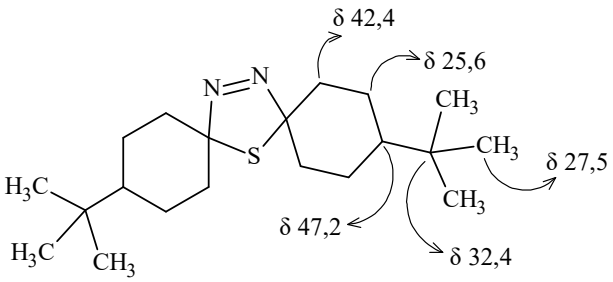
(Kitching ve Drew 1981)



(SDBS No: 15612)



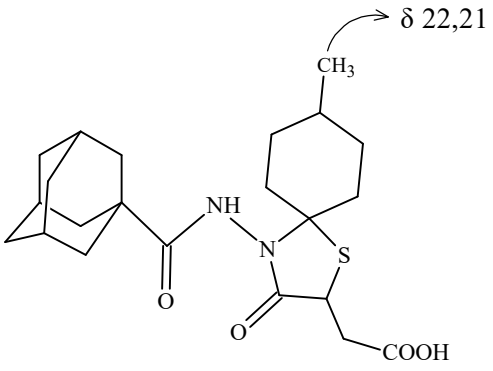
(SDBS No: 22493)



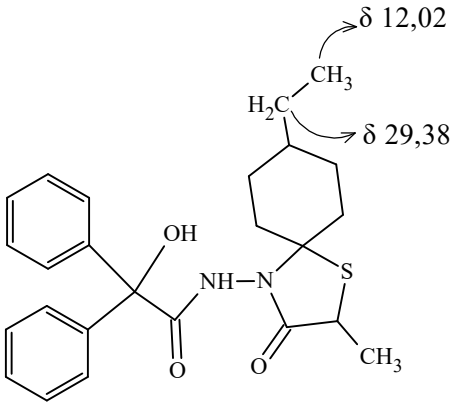
(Kellogg ve ark. 1976)

Yukarıda yer alan örneklerden de görülebileceği gibi, non-sübstitüe ya da 4-alkil sübstitüe spirodekan yapısında en yüksek kimyasal kayma (ppm) değerlerine sahip karbon atomları, azot ve kükürt atomlarının elektron çekici etkisinden dolayı, C_6 ve C_{10}'dur. Sentezlenen bileşiklerin çoğunda da spirohalkadaki karbon atomları $C_{7/9}$ ve $C_{6/10}$ olarak ayırt edilebilmiştir. Bazı bileşiklerde alifatik bölgede (~35-40 ppm aralığındaki), özellikle $C_{6/10}$ karbonlarına ait pikler gözlenenememiş olup, çözücü pikinin içinde olabilecekleri veya spirohalka alifatik proton ve karbon sinyallerinin düşük şiddeti nedeniyle, **6a-6l** bileşiklerinin 2-CH_3 karbonlarının gözlenememesi örneğine benzer şekilde, gürültü içerisinde kaybolmuş olabileceği düşünülmüştür. Gözlenebilen $C_{6/10}$ karbonlarına ait sinyallerin de çok düşük şiddetli oluşu ve HSQC spektrumu alınan **3e** ve **6h** bileşiklerinin bu bölgesinde pik gözlenmemesine rağmen sikloheksan CH_2 protonları ile etkileşim görülmesi (bkz. şekil 5-6 ve şekil 5-8) ikinci seçeneği daha olası kılmaktadır.

8- Konumunda metil sübsitüenti taşıyan **3b** ve **6b** kodlu bileşiklerin 8-CH_3 sübstitüenti δ 22,33 ve δ 22,32 ppm kimyasal kayma değerlerinde gözlenmiştir. 8-konumunda etil grubu taşıyan **3c** ve **6c** kodlu bileşiklerin etil sübsititüentinin 8-$CH_2\underline{C}H_3$ metil karbonları δ 12,57 ve δ 11,81 ppm'de ve 8-$\underline{C}H_2CH_3$ metilen karbonları spirohalkanın 7 ve 9 numaralı karbonlarıyla birlikte δ 29,22-29,74 ppm aralığında rezonans olmuştur.



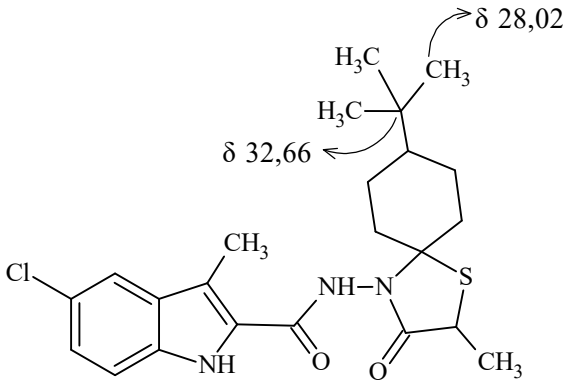
(Türk-Erbul ve ark. 2021)



(Güzel ve ark. 2006b)

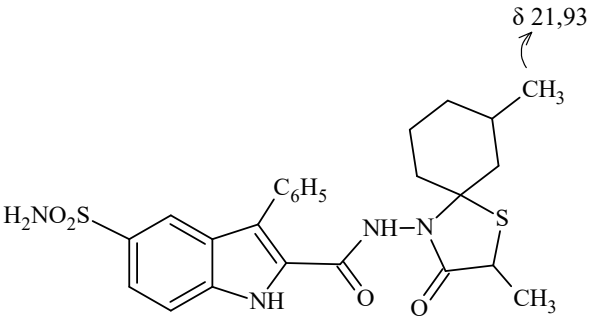
Spirotiyazolidinon sisteminin 8- konumunda *ter*-bütil grubu içeren **3d** ve **6d** bileşiklerin 8-C($\underline{C}H_3)_3$ metil karbonları sırasıyla δ 27,73 ve δ 27,74 ppm'de gözlemlenirken, 8-$\underline{C}(CH_3)_3$ katerner karbon atomları δ 32,39 ve δ 32,41 ppm değerlerinde

gözlenmiştir. Literatürde spirohalkanın 8-konumundaki *ter*-bütil gerilmeleri için aşağıdaki değerler görülmektedir.

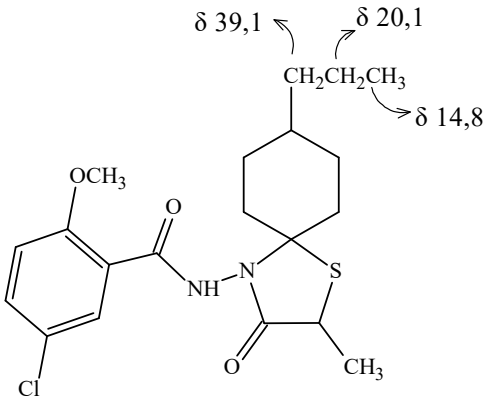


(Cihan-Üstündağ ve ark. 2020)

3e ve **6e** bileşiklerinde bulunan 8,8-dimetil karbonlarının sırasıyla δ 23,89; 23,92 ve her iki bileşik için de δ 32,53 ppm'de ayrı ayrı rezonansa geldiği HSQC verileri ile doğrulanmıştır (bkz. Şekil 5-6). **3f** ve **6f** bileşiklerinde bulunan spirohalkanın 7-konumundaki CH_3 karbonları, **3f** bileşiğinde δ 22,41 ve δ 22,56 ve **6f** bileşiğinde δ 22,42 ve δ 22,58 ppm'de pik çiftleri halinde görülmektedir. CH_3 karbonunun bağlı bulunduğu C_7 karbonu da sırasıyla δ 29,90 ve δ 30,34 ve **6f** bileşiğinde δ 29,92 ve δ 30,37 ppm'de pik çiftleri halinde gözlenmiştir. Bu durumun, CH_3 sübstitüentinin 4-tiyazolidinon halkasına göre iki farklı konumda yerleştiği, iki ayrı izomer yapısından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Spirohalkanın 8-propil karbonları **3g** ve **6g** bileşiklerinde 8-$CH_2CH_2\underline{C}H_3$ metil karbonları δ 14,58 ve δ 14,60 ppm'de, 8-$CH_2\underline{C}H_2CH_3$ metilen karbonları δ 19,93 ve δ 19,94 ppm'de ve 8-$\underline{C}H_2CH_2CH_3$ metilen karbonları ise δ 38,82 ve δ 38,85 ppm'de $C_{6/10}$ karbonları ile birlikle gözlenmiştir.

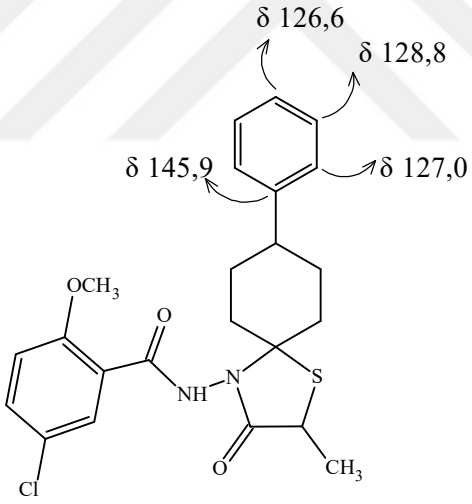


(Güzel-Akdemir ve ark. 2020)



(Göktaş ve ark. 2019)

3h ve **6h** bileşiklerinde fenil halkasının karbon atomları beklenildiği gibi aromatik bölgede δ 126,57-146,35 ppm ve δ 126,58-146,37 ppm aralıklarında, $C_4<C_{2,6}<C_{3,5}<C_1$ şeklinde gözlenmiştir. **6h** bileşiğinin HSQC spektrumu, literatür verileriyle de uyumlu olan bu ayrımı doğrulamıştır (bkz. şekil 5-7).

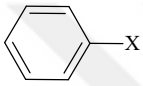


(Göktaş ve ark. 2019)

Hidrazid türevlerinin 4-hidroksifenilsikloheksanon türeviyle reaksiyonu sonucu kazanılan **3i** ve **6i** kodlu bileşiklerinin spiro halka fenil karbonları, fenilin 4-konumundaki OH grubunun ve $–CH(CH_3)_2$ grubunun kaydırma etkileri hesaplanarak yorumlanmıştır. Buna göre –OH grubuna göre *ipso* karbon C_4 δ 156,01 ppm ve δ 156,02 ppm'de rezonans olurken, *orto* konumundaki $C_{3/5}$ numaralı karbonlar benzen karbonlarına göre yaklaşık 13 ppm daha yukarı alanda rezonans olmuştur. En az etkilenen

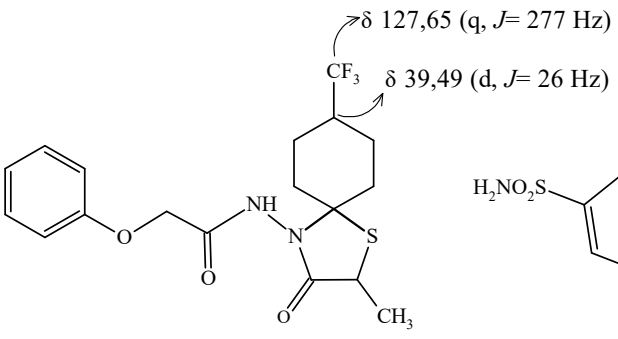
fenil karbonları *meta* konumundaki $C_{2/6}$ numaralı karbonlar olup, yaklaşık δ 0,70 ppm daha yukarı alanda gözlenmişlerdir. 4-OH sübstitüentinin *para* konumundaki fenil karbonları ise, bağlı bulundukları alifatik yapının da etkisiyle her iki türevde de δ 136,57 ppm'de rezonansa gelmişlerdir. Bu veriler tabloda verilen benzen halkasına bağlı -OH sübstitüentinin kaydırma değerleri ile desteklenmektedir.

Tablo 5-9: Benzen halkasına bağlı -OH ve -$CH(CH_3)_2$ sübstitüenti kaydırma değerleri ^{13}C NMR (Balcı 2020 pp. 330)

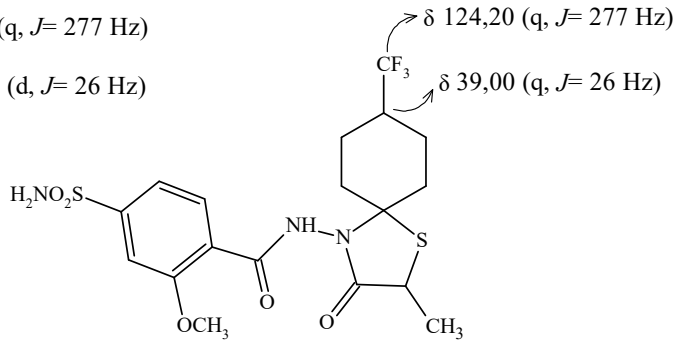
Sübtitüent	Kaydırma Değeri			
	*ipso*	*orto*	*meta*	*para*
-OH	26,6	-12,8	1,6	-7,1
-$CH(CH_3)_2$	20,3	-0,2	-0,1	-2,6

*benzen karbonları kimyasal kayma değeri:128,5 ppm

Spirotiyazolidinon halkasının 8-konumunda triflorometil grubunu içeren **3j** ve **6j** bileşiklerinde ^{13}C NMR'da flor atomunun etkisiyle spin-spin eşleşmesi görülmüştür. C_8 ve CF_3 karbon atomları literatürle uyumlu olarak **3j** için δ 38,74 ppm (q, *J*=26,0 Hz) ve δ 128,24 ppm (q, *J*=277,0 Hz) ve **6j** için δ 38,82 ppm (q, *J*=26,2 Hz) ve δ 128,25 ppm (q, *J*=277,0 Hz) kimyasal kayma değerlerinde gözlenmiştir.

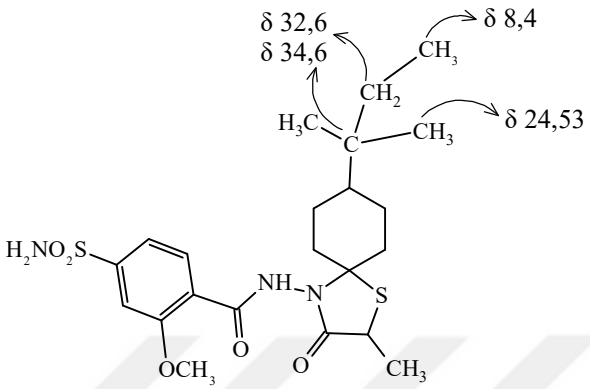


(Apaydın ve ark. 2019)



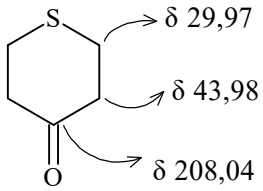
(Apaydın ve ark. 2024)

3k ve **6k** bileşiklerinde yapıdaki 8-konumundaki *ter*-pentil '8-C$(CH_3)_2CH_2CH_3$' karbon atomları sırasıyla 8-C$(CH_3)_2CH_2\underline{C}H_3$ konumundaki metil karbonları δ 8,43 ve δ 8,47 ppm'de, 8-C$(\underline{C}H_3)_2CH_2CH_3$ katerner karbonları δ 24,48 ve δ 24,50 ppm'de , 8-$\underline{C}(CH_3)_2\underline{C}H_2CH_3$ karbonları δ 32,62-34,65 ppm aralığında birlikte yorumlanmıştır.



(Apaydın ve ark. 2024)

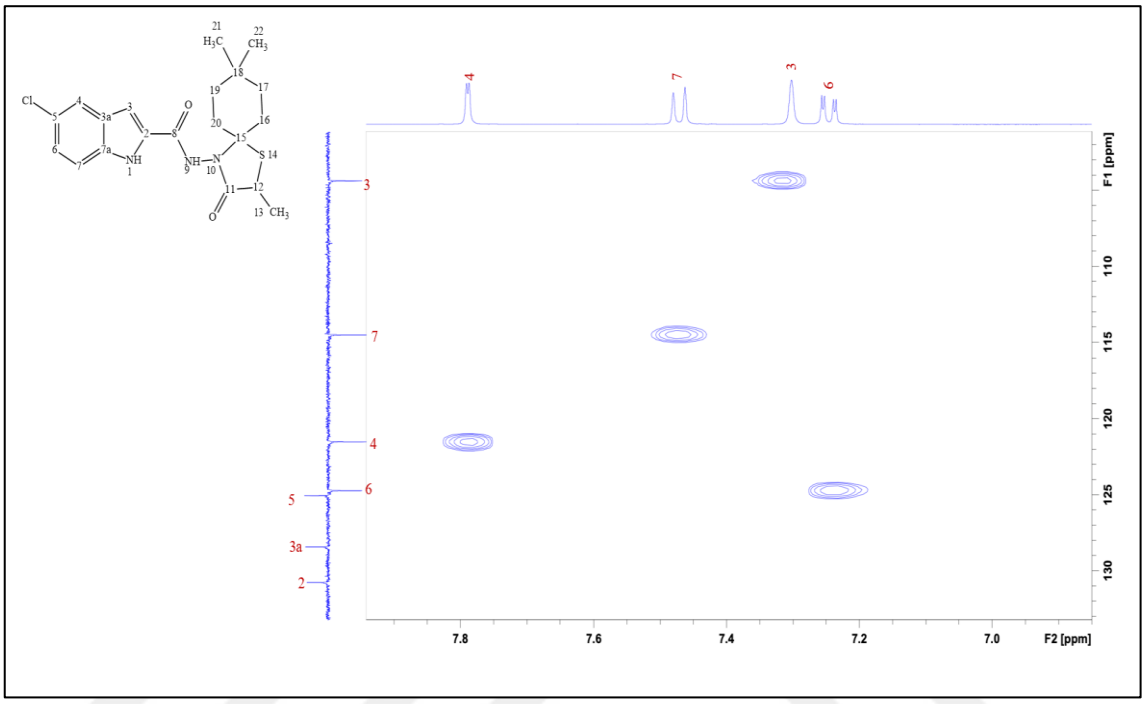
1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkası içeren **3l** ve **6l** kodlu bileşiklerde ise 8 konumundaki kükürt atomunun elektronegatif etkisiyle spirohalka karbonları daha az gölgelenmiş ve daha aşağı alanda rezonans olmuşlardır. Spirohalkanın 7/9 numaralı karbonları δ 25,54-26,16 ppm aralığında gözlemlenirken 6/10 numaralı karbonlar **3l** bileşiği için δ 39,06 ppm değerinde gözlenmiştir.



SDBS No:5394

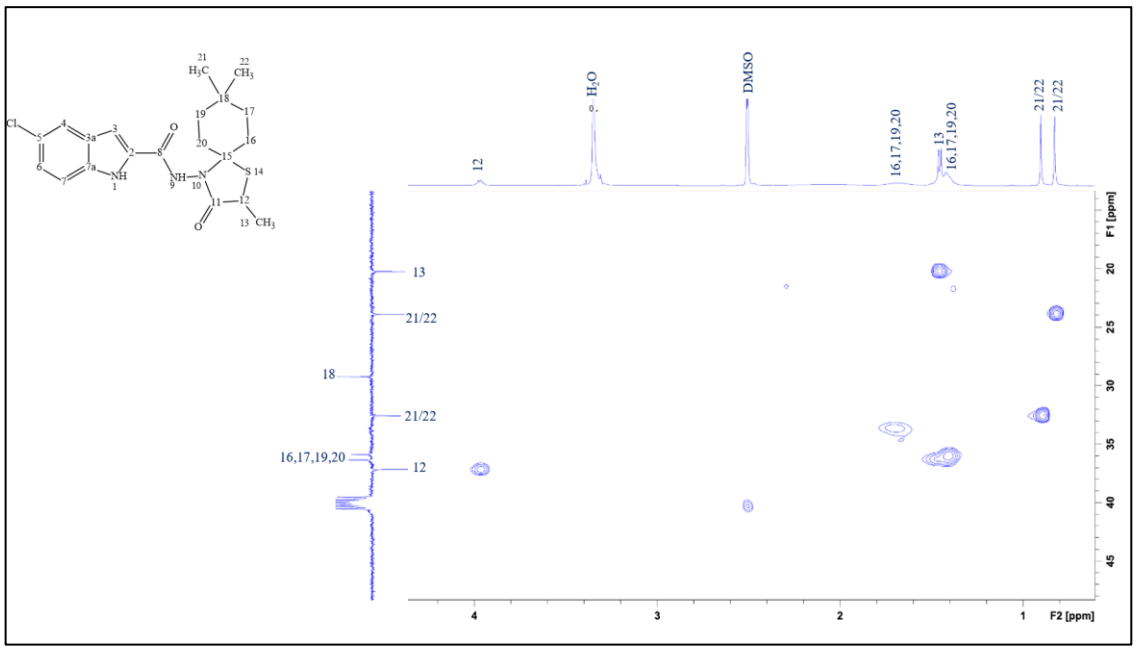
^{13}C-^{1}H ilişkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve proton ve karbon sinyallerinin daha doğru yorumlanabilmesi amacıyla **3e** ve **6h** bileşiklerinin HSQC spekturumu alınmıştır. Bileşik **3e** nin HSQC spektrumunun aromatik bölgesinde görülen etkileşimler (bkz. şekil 5-5), proton taşıyan aromatik karbonların literatür bilgilerine göre tahmin edilen çıkış yerlerini doğrulamıştır. Spirotiyazolidinon halkasında bulunan 8,8-dimetil grubunun iki metil grubunun özdeş olmadığı, proton ve karbonlarının ayrı ayrı rezonansa geldiği, HSQC spektrumunda gözlenen etkileşimler ile netleştirilmiştir (bkz. şekil 5-6). 4-

Tiyazolidinon halkasının 2- konumundaki alifatik CH ve CH_3 proton ve karbonları da tahmin edilen ^{13}C-^{1}H etkileşimlerini göstermiştir. Spirohalkanın CH_2-sp hidrojenleri yaklaşık δ 33 ppmde görünmeyen CH_2 pikiyle etkileşimesi bu pikin gürültü içerisinde kaybolduğunu doğrulamıştır.



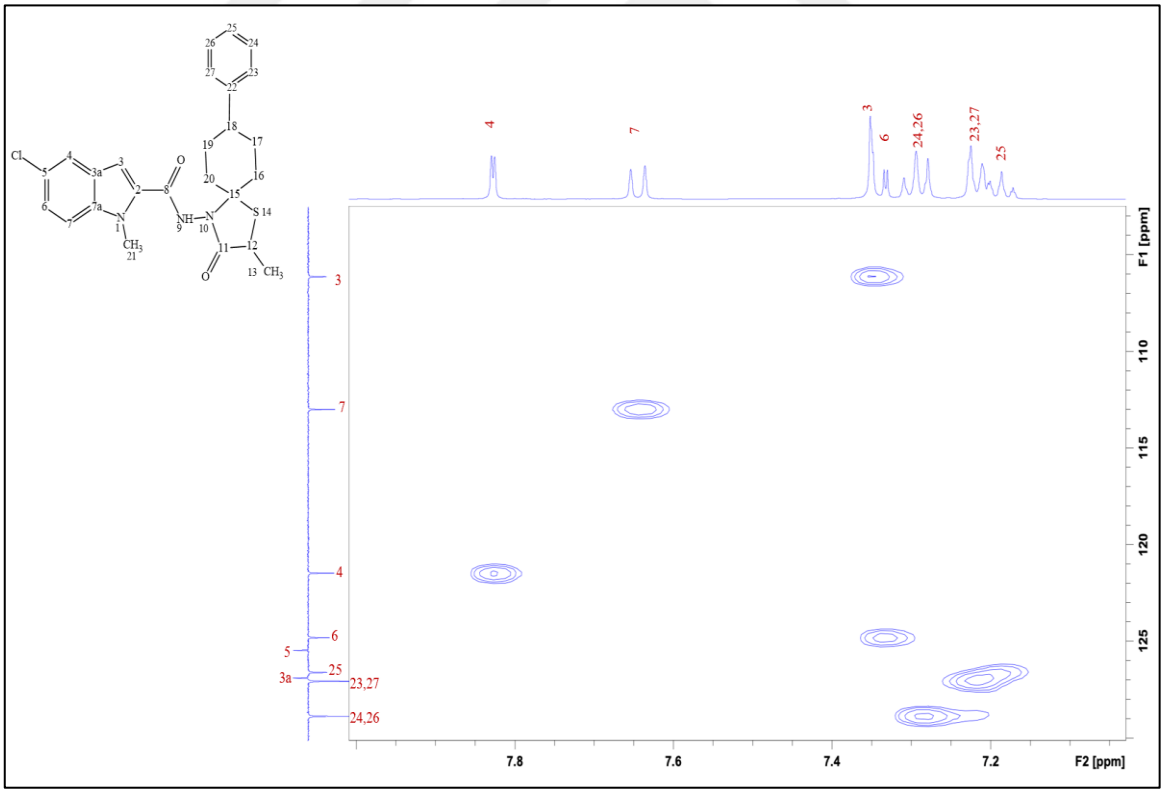
Şekil 5-5: Bileşik 3e'nin HSQC-2D Spektrumu (Genişletilmiş Aromatik Bölge) *

* Anlatım kolaylığı açısından iki boyutlu spektrumlarda moleküller kendi içinde tekrar numaralandırılmıştır.

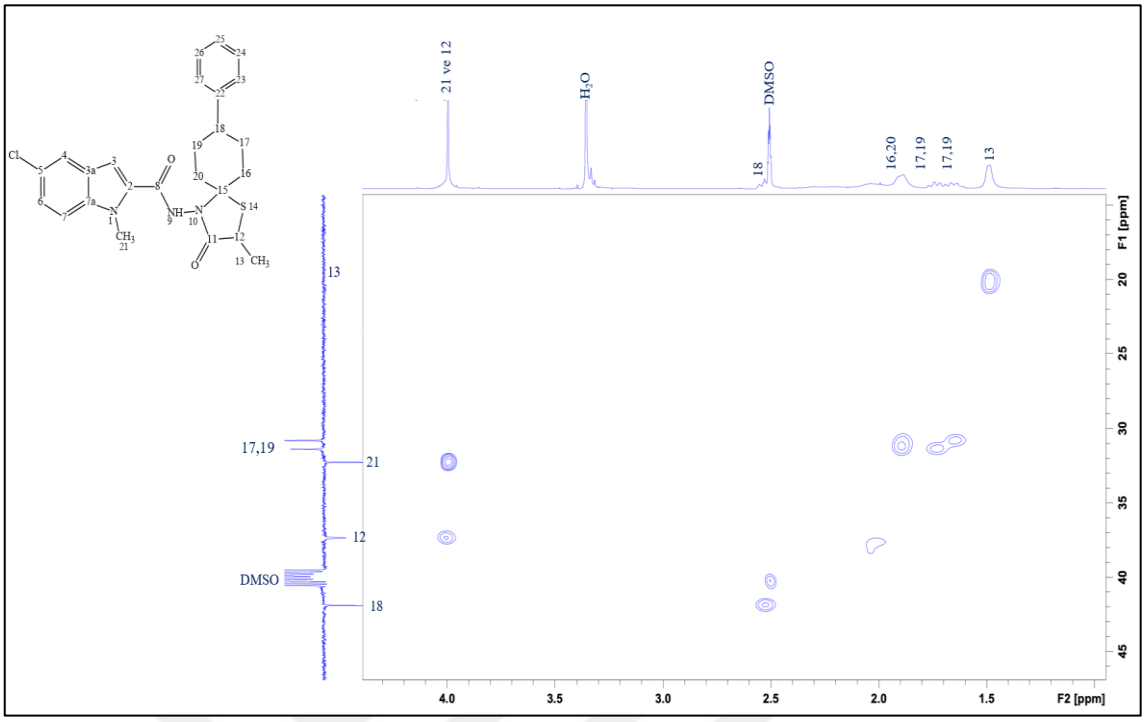


Şekil 5-6: Bileşik 3e'nin HSQC-2D Spektrumu (Genişletilmiş Alifatik Bölge)

6h bileşiğinde fenil halkasının karbon atomları beklenildiği gibi aromatik bölgede δ 126,58-146,37 ppm aralıklarında, $C_4<C_{2,6}<C_{3,5}<C_1$ şeklinde gözlenmiştir. **6h** bileşiğinin HSQC spektrumunda gözlenen tek bağ üzerinden ^{1}H-^{13}C etkileşimleri, 8-fenil grubunun aromatik proton ve karbon rezonans frekanslarını netleştirmiştir. İndol halkasının proton içeren karbonları da, bileşik **3e**'nin HSQC spektrumunda olduğu gibi, beklenen proton sinyalleriyle etkileşim göstermiştir. 6h bileşiğinin HSQC spektrumundan elde edilen diğer bilgiler spirohalkanın C_2 hidrojeni ve indol azotu CH_3 sübstitüentinin hidrojenlerin çakıştığı ve spiro-H_{8a}'nın çözücü piki DMSO yanında çıktığı olmuştur. Yapılarda ortak buluna 2-CH_3 protonlarının ^{13}C NMR'da görülmeyen ve yaklaşık δ 20 ppm'de rezonans olması beklenen pikle etkileşimi gözlenerek bu pikin varlığı kanıtlanmıştır. Ek olarak **3e** bileşiğinde olduğu gibi spirohalkanın CH_2 hidrojenlerinin olduğu proton bölgesinin ^{13}C NMR'da yaklaşık δ 38 ppm'de görünmeyen bir pikle etkileştiği HSQC-2D spektrumunda görülmüştür.

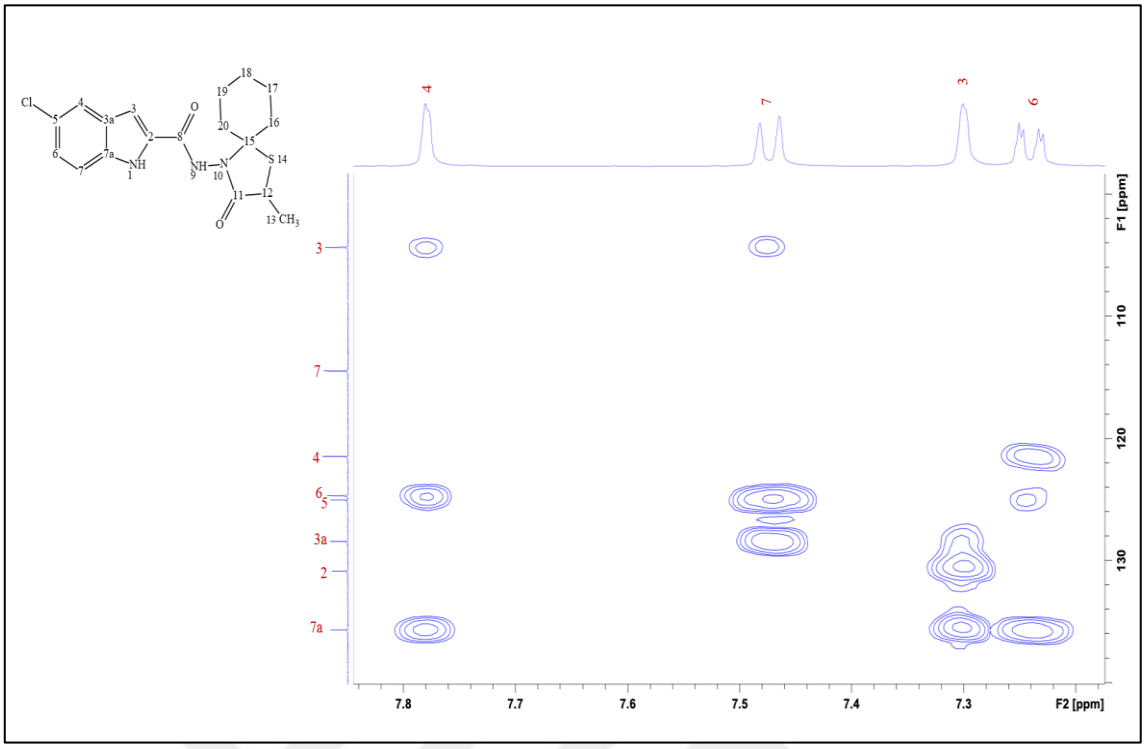


Şekil 5-7: Bileşik 6h'nin HSQC-2D Spektrumu (Genişletilmiş Aromatik Bölge)

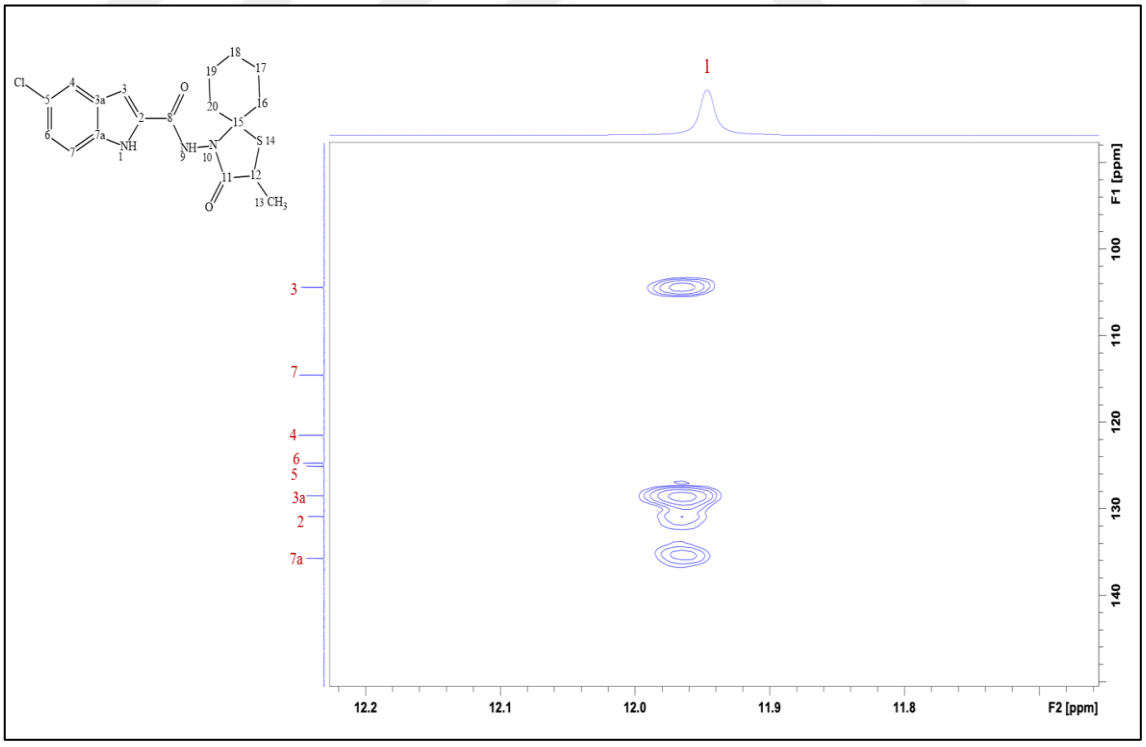


Şekil 5-8: Bileşik 6h'nin HSQC-2D Spektrumu (Genişletilmiş Alifatik Bölge)

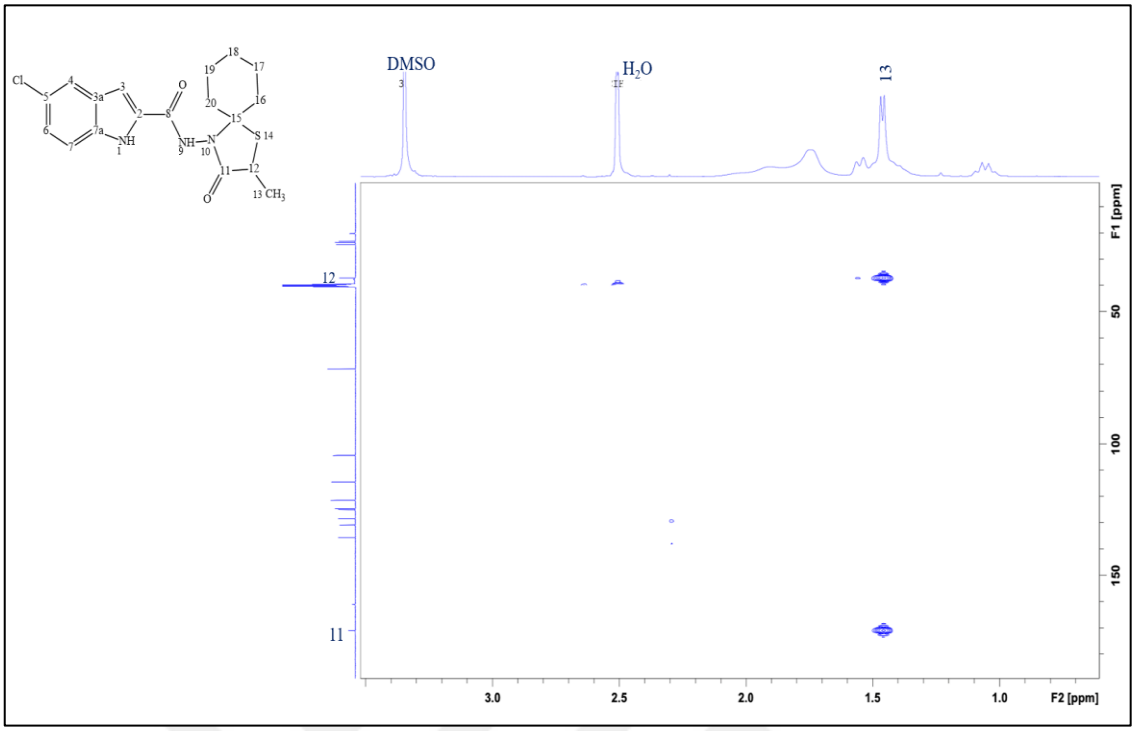
Bileşik **3a**'nın HMBC spektrumunda, ^{1}H eksenindeki δ 11,95 ppm' deki indol NH (H_1) ile ilişki gösteren δ 135,64, 130,81, 128,39 ve 104,35 pikleri C_{7a}, C_{3a}/C_2 ve C_3 olarak yorumlanmıştır. İndol H_4; C_3, C_5, C_6 ve C_{7a} ile etkileşirken, H_7; C_3, C_5, C_6 ve C_{3a} ile ilişki göstermektedir. H_3; C_2, C_{3a} ve C_{7a} ile etkileşmektedir. H_6 protonu ise C_4, C_5 ve C_{7a} karbonları ile etkileşmektedir. İndolün H_7 protonu $C_{5/6}$ ile 2 ve 3 bağ üzerinden etkileşim gösterirken 128,39 ppm'deki karbonla da etkileşim gösterdiği gözlenmiştir. Bu karbonun H_7'ye 3 bağ uzaklıkta olan C_{3a} olduğu değerlendirilmiştir ve δ 130,81 ppm kimyasal kayma değerine sahip karbon bu ilişkileri göstermediği için indol H_7'ye daha uzak olan indol C_2 olarak değerlendirilmiş ve C_{3a} ile ayrımı yapılmıştır. 4-Tiyazolidinon halkasındaki 2-CH_3 protonları, 4-tiyazolidinon halkasının 2 numaralı karbonu ve δ 170,97 ppm'deki laktam karbonil karbonu ile etkileşim göstermiştir. Bu etkileşim, spektrumun aşağı alanında gözlenen laktam karbonil ve amit karbonil karbon sinyallerinin literatür ışığında yapılan ayrımını doğrulamıştır.



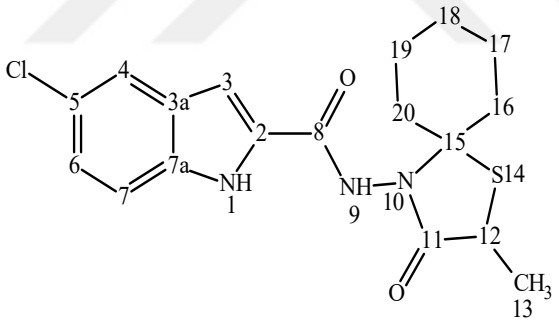
Şekil 5-9: Bileşik 3a'nın HMBC-2D Spektrumu (100,00-140,00; 7,20-7,80 ppm)



Şekil 5-10: Bileşik 3a'nın HMBC-2D Spektrumu (90,00-150,00; 11,70-12,20 ppm)



Şekil 5-11: Bileşik 3a'nın HMBC-2D Spektrumu (10,00-200,00; 1,00-3,50 ppm)

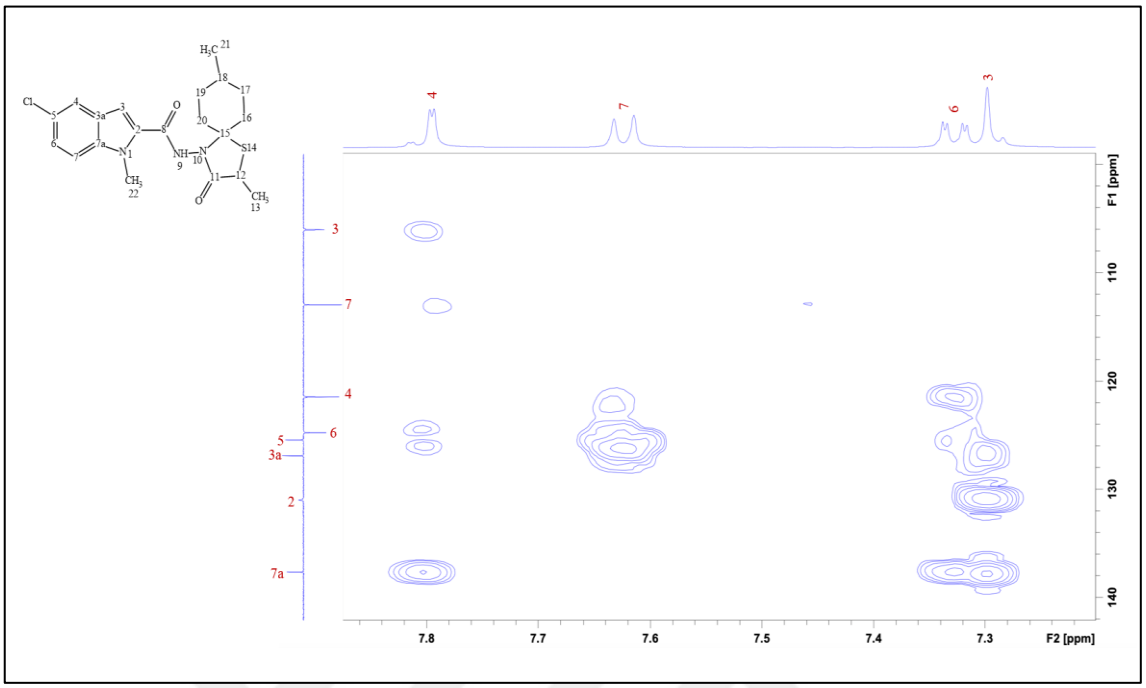


Tablo 5-10: Bileşik 3a'nın HMBC spektrumunda gözlenen ^{13}C-^{1}H etkileşimleri

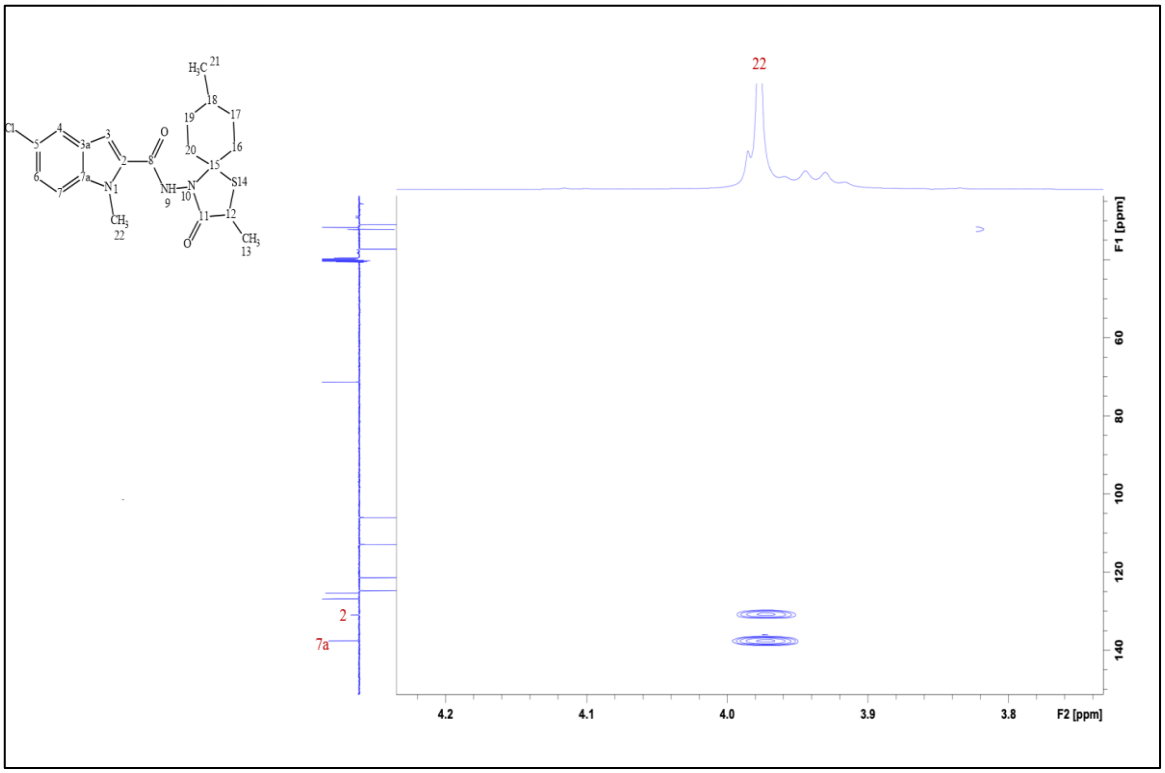
No	^{1}H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	^{13}C-^{1}H ilişkisi	^{1}H-^{13}C ilişkisi
1	11,95	-	-	3, 2, 3a, 7a
2	-	130,82	1, 3	-
3	7,30	104,35	1, 4, 7	2, 3a, 7a
3a	-	128,40	1, 3, 7	-
4	7,78	121,43	6	3, 5, 6, 7a
5	-	125,00	4, 6, 7	-
6	7,24	124,65	4, 7	4, 5, 7a

7	7,47	114,48	-	3, 5, 6, 3a
7a	-	135,64	3, 4, 6	-
8	-	161,00	-	-
9	10,70	-	-	-
10	-	-	-	-
11	-	170,98	13	-
12	3,95	37,22	13	
13	1,46	20,23	-	11, 12
14	-	-	-	-
15	-	71,47	-	-
16, 20	1,43-1,90	37,60, 38,95	-	-
17, 19	1,43-1,90	23,22-24,40	-	-
18	1,06 (aksiyal) 1,43-1,96 (ekvatoryal)	23,22-24,40	-	-

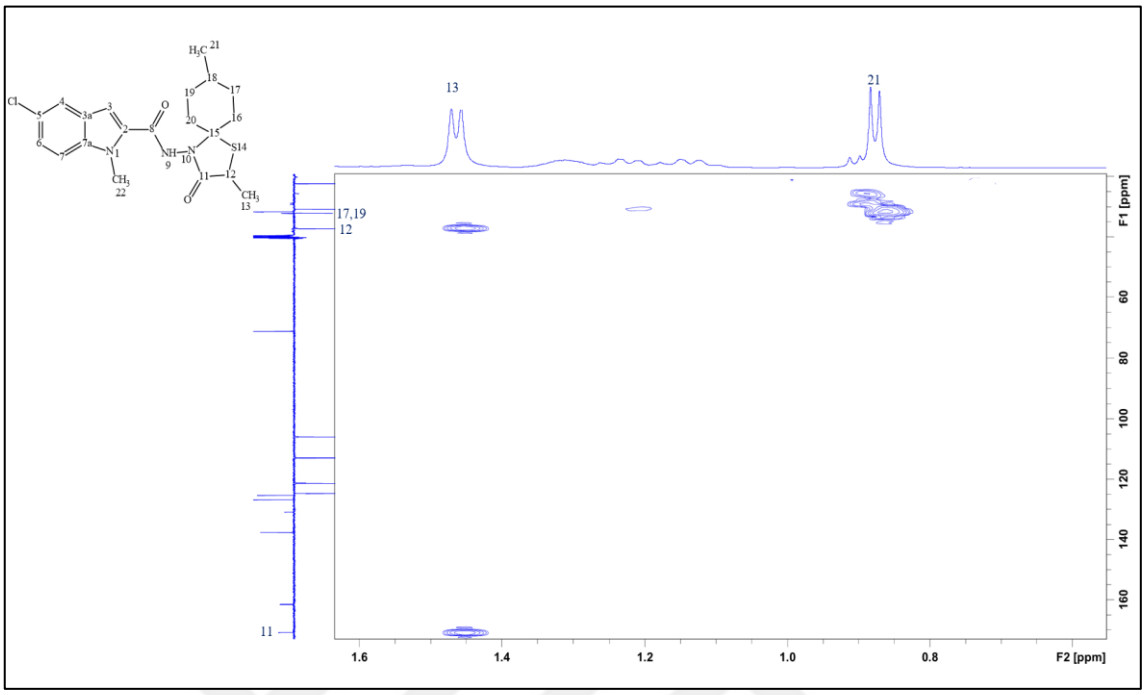
Bileşik **6b**'nin HMBC spektrumu incelendiğinde, bileşikteki indol H_4 protonu C_3, C_7, C_6, C_5 ve C_{7a} ile etkileşirken, H_7 protonunun C_4, C_6, C_5, C_{3a} ile ilişki gösterdiği görülmektedir. H_6 protonu C_4, C_5 ve C_{7a} karbonları ile; H_3 protonu ise C_{3a}, C_2 ve C_{7a} karbonları ile etkileşmektedir. Bileşiğin N-CH_3 hidrojenleri indol C_2 ve C_{7a} ile etkileştiği düşünülmüş ve indol C_2 ayrımı bu spektrumda da yapılmıştır. H_3 protonu ile 2 bağ üzerinde C_{3a} etkileşirken, H_6 ile C_5 karbonu 2 bağ üzerinden etkileşmiştir. Bu etkileşimler sonucu birbirine yakın ppm'lerde ve aynı bölgede rezonans olan bu nedenle ^{13}C NMR (APT) ile ayrımı yapılamayan C_{3a} ve C_5'in ayrımı yapılmıştır. Spirohalkanın 2 numaralı karbonu spirorohalkanın 2-CH_3 hidrojenleri ile etkileşmiştir. 2-CH_3 hidrojenleri ilaveten δ 170,85 ppm' deki spirodekan karbonil karbonu ile de etkileşim göstermiştir. **6b**'nin HMBC spektrumunda 0,88 ppm'deki 8-CH_3 pikinin 30,93, 31,70 ve 32,90 ppm değerindeki $C_{7,8,9}$ karbonlarıyla etkileştiği görülmüştür. Ek olarak 0,90 ppm'de gözlenen minik dubletin ^{13}C NMR'daki yine çok düşük şiddette ve silik gözlenen 29,22; 28,81 ve 25,67 ppmdeki piklerle etkileştiği görülmüştür. Gözlenen bu etkileşimler daha önce bahsedilen pik çiftlerinin, bazı bileşiklerin spiro halkasındaki izomeriden kaynaklandığı fikrini doğrulamıştır (bkz. Şekil 5-15).



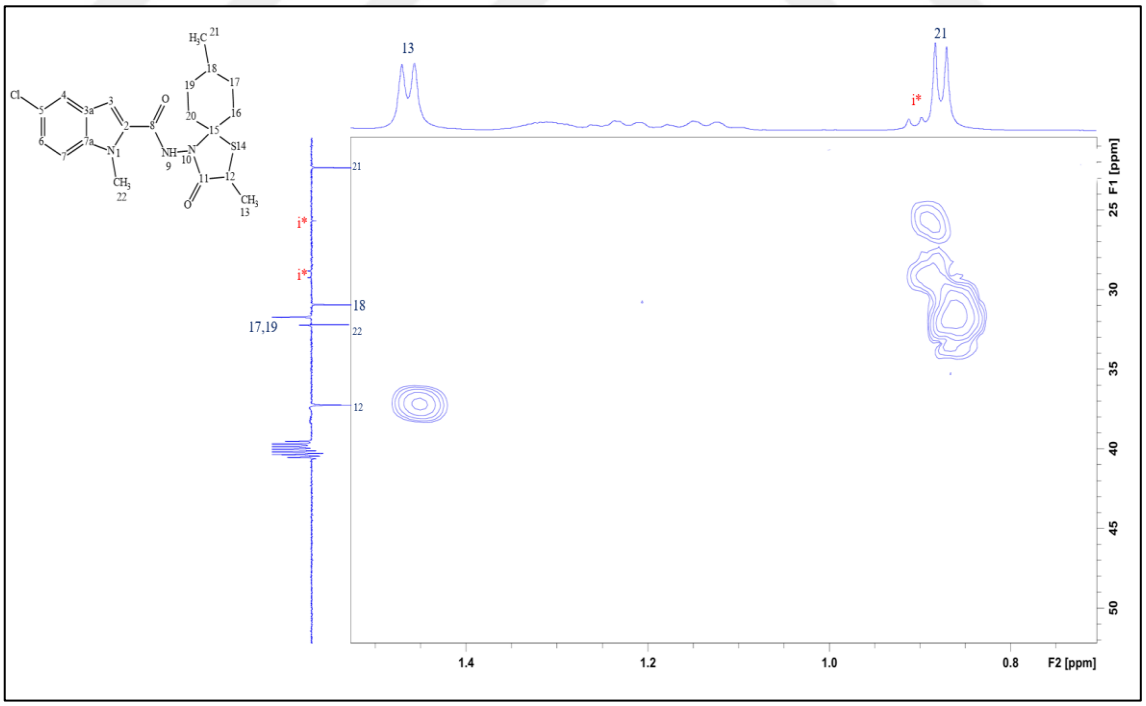
Şekil 5-12: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu (100,00-140,00; 7,20-7,90 ppm)



Şekil 5-13: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu (35,00-145,00; 3,70-4,20 ppm)

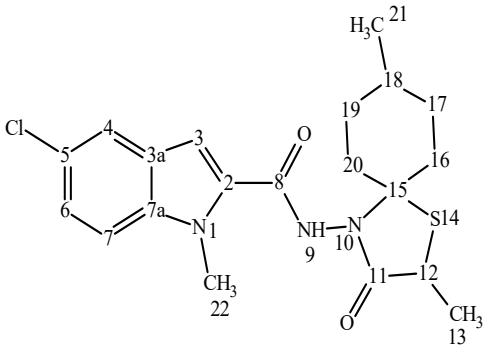


Şekil 5-14: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu (20,00-170,00; 0,60-1,60 ppm)



Şekil 5-15: Bileşik 6b'nin HMBC-2D Spektrumu (20,00-50,00; 0,70-1,60 ppm)

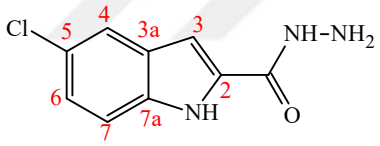
i*:izomeriden kaynaklı olduğu düşünülen pikler



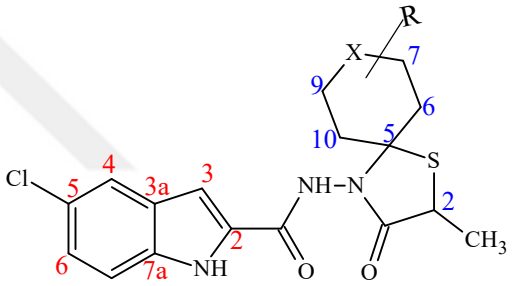
Tablo 5-11: Bileşik 6b'nın HMBC spektrumunda gözlenen ^{13}C-^{1}H etkileşimleri

No	^{1}H NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)	^{13}C-^{1}H ilişkisi	^{1}H-^{13}C ilişkisi
1	-	-	-	-
2	-	130,96	3, 22	-
3	7,30	106,01	4	2, 3a,7a
3a	-	126,86	3,7	-
4	7,80	121,41	6, 7	3, 5, 6, 7, 7a
5	-	125,39	4, 7, 6	-
6	7,33	124,72	4, 7	4, 5, 7a
7	7,62	112,94	4	3a, 4, 5, 6
7a	-	137,60	3,4,6,22	-
8	-	161,60	-	-
9	10,61	-	-	-
10	-	-	-	-
11	-	170,85	13	-
12	3,96	37,23	13	-
13	1,46	-	-	12
14	-	-	-	-
15	-	71,35	-	-
16, 20	1,01-2,32	38,18	-	-
17, 19	1,01-2,32	31,70-32,19	21	-
18	1,01-2,32	30,93	21	-
21	0,90	22,32	-	17, 18 ,19
22	3,98	32,21	-	2, 7a

Tablo 5-12: Bileşik 2 ve 3a-3l'nin ^{13}C NMR Verileri



2



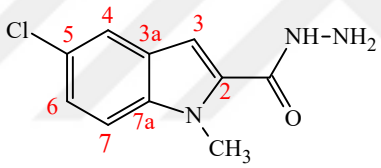
3a-l

Blş.	X	R	Spirotiyazolidinon	İndolkarbohidrazid									
				C_3	C_7	C_4	C_6	C_5	C_{3a}	C_2	C_{7a}	CONH	CO-sp
2	-	-	-	101,86	114,29	120,92	123,67	124,68	128,64	132,51	135,18	161,20	-
3a	CH_2	H	20,23 (2-CH_3-sp.); 23,22, 23,66, 24,40 (C_{7-9}-sp.); 37,22 (C_2-sp.); 37,60, 39,04 ($C_{6/10}$-sp.); 71,47 (C_5-sp.)	104,35	114,48	121,43	124,65	125,00	128,40	130,82	135,64	161,00	170,98
3b	CH_2	8-CH_3	20,25 (2-CH_3-sp.); 22,32 (8-CH_3-sp.); 30,88, 31,68, 32,16 (C_{7-9}-sp.); 37,22 (C_2-sp.), 37,57 ($C_{6/10}$-sp.); 71,34 (C_5-sp.)	104,35	114,48	121,43	124,65	125,00	128,39	130,81	135,63	161,03	171,03

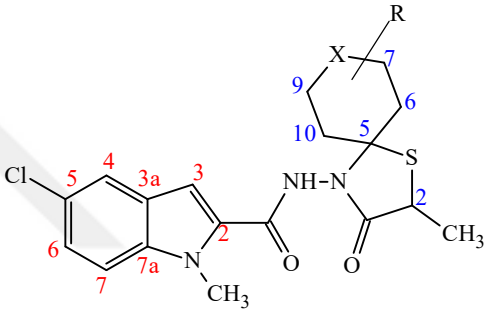
3c	CH_2	8-C_2H_5	11,79 (8-$CH_2\underline{C}H_3$-sp.); 20,24 (2-CH_3-sp.); 29,21, 29,70 ($C_{7/9}$-sp., 8-$\underline{C}H_2CH_3$-sp.); 37,22 (C_2-sp.); 37,47, 38,61 (C_8-sp., $C_{6/10}$-sp.); 71,62 (C_5-sp.)	104,34	114,48	121,43	124,64	124,99	128,39	130,81	135,63	161,00	171,02
3d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	20,28 (2-CH_3-sp.); 24,02, 24,45 ($C_{7/9}$-sp.); 27,73 (8-$C(\underline{C}H_3)_3$-sp.); 32,38 (8-$\underline{C}(CH_3)_3$-sp.); 37,26 (C_2-sp.); 37,60 ($C_{6/10}$-sp.) 46,09 (C_8-sp.); 71,49 (C_5-sp.)	104,33	114,48	121,41	124,64	124,99	128,39	130,81	135,64	160,96	171,06
3e	CH_2	8, 8-$(CH_3)_2$	20,24 (2-CH_3-sp.); 23,89 (8,8-$(CH_3)_2$-sp.); 29,20 (C_8-sp.); 32,54 (8,8-$(CH_3)_2$-sp); 35,85, 36,31 ($C_{6\text{-}10}$-sp.); 37,13 (C_2-sp.); 71,58 (C_5-sp.)	104,35	114,50	121,47	124,69	125,01	128,40	130,74	135,67	161,05	171,04
3f	CH_2	7-CH_3	20,30 (2-CH_3-sp.); 22,41, 22,56 (7-CH_3-sp.); 22,74, 23,20 ($C_{6\text{-}10}$-sp.); 29,90; 30,34 (C_7-sp.); 33,10, 37,31 ($C_{6\text{-}10}$-sp.); 37,24 (C_2-sp.); 71,45 (C_5-sp.)	104,33	114,47	121,43	124,66	124,99	128,39	130,78	135,61	160,98	170,92

3g	CH_2	8-C_3H_7	14,57 (8-$CH_2CH_2\underline{C}H_3$-sp.); 19,93 (8-$CH_2\underline{C}H_2CH_3$-sp.); 20,24 (2-CH_3-sp.); 29,62, 30,09 ($C_{7/9}$-sp); 35,38 (C_8-sp.); 37,22 (C_2-sp.); 38,82 ($C_{6/10}$-sp., 8-$\underline{C}H_2CH_2CH_3$-sp); 71,62 (C_5-sp.)	104,33	114,48	121,43	124,64	124,98	128,38	130,80	135,62	160,99	171,02
3h	CH_2	8-C_6H_5	20,22 (2-CH_3-sp.); 30,73, 31,31 ($C_{7/9}$-sp.); 37,33 (C_2-sp.); 41,82 (C_8-sp.); 71,03 (C_5-sp.); 126,57 (8-Ar. C_4); 127,04 (8-Ar. $C_{2/6}$); 128,83 (8-Ar. $C_{3/5}$); 146,35 (8-Ar. C_1)	104,39	114,51	121,47	124,69	125,01	128,40	130,80	135,65	161,13	171,08
3i	CH_2	8-C_6H_4 (4-OH)	20,24 (2-CH_3-sp.); 31,06, 31,61 ($C_{7/9}$-sp.); 37,32 (C_2-sp.); 41,04 (C_8-sp.); 71,11 (C_5-sp.); 115,52 (8-Ar. $C_{3/5}$); 127,79 (8-Ar. $C_{2/6}$)-sp.); 136,57 (8-Ar. C_1); 156,01 (8-Ar. C_4)	104,39	114,50	121,45	124,68	125,02	128,41	130,82	135,66	161,02	171,07

3j	CH_2	8-CF_3	19,94 (2-CH_3-sp.); 21,99, 22,43 ($C_{7/9}$-sp.); 37,28 (C_2-sp.); 38,74 (q, *J*=26,0 Hz., C_8-sp.); 70,40 (C_5-sp.); 128,24 (q, *J*=277,0 Hz, 8-CF_3-sp.)	104,44	114,49	121,44	124,70	125,03	128,36	130,73	135,65	161,03	170,98
3k	CH_2	8-$C(CH_3)_2C_2H_5$	8,43 (8-$C(CH_3)_2CH_2\underline{C}H_3$); 20,27 (2-$CH_3$-sp.); 23,58, 24,01 ($C_{7/9}$-sp.); 24,48 (8-$C(\underline{C}H_3)_2CH_2CH_3$); 32,62, 34,62 (8-$\underline{C}(CH_3)_2\underline{C}H_2CH_3$); 37,25 ($C_2$-sp.); 43,33 ($C_8$-sp.); 71,57 ($C_5$-sp.)	104,35	114,48	121,40	124,63	124,99	128,39	130,81	135,63	160,96	171,04
3l	S	H	20,05 (2-CH_3-sp.); 25,54, 26,13 ($C_{7/9}$-sp.); 37,27(C_2-sp.), 39,06 ($C_{6/10}$-sp); 70,36 (C_5-sp.)	104,46	114,52	121,49	124,75	125,04	128,37	130,61	135,69	161,06	170,83



5



6a-l

Tablo 5-13: Bileşik 5 ve 6a-6l'nin ^{13}C NMR Verileri

Blş.	X	R	Spirotiyazolidinon		İndolkarbohidrazid									
				N-CH_3	C_3	C_7	C_4	C_6	C_5	C_{3a}	C_2	C_{7a}	CONH	CO-sp
5	-	-	-	31,94	103,65	112,62	120,93	123,76	125,07	127,17	133,05	137,15	161,78	-
6a	CH_2	H	23,24, 23,69, 24,42 ($C_{7\text{-}9}$-sp.); 37,22 (C_2-sp.); 71,48 (C_5-sp.)	32,20	106,04	112,96	121,43	124,75	125,40	126,85	130,87	137,62	161,57	170,84
6b	CH_2	8-CH_3	22,32 (8-CH_3-sp.); 30,93 (C_8-sp.); 31,70, 32,19 ($C_{7/9}$-sp.); 37,23 (C_2-sp.), 38,18 ($C_{6/10}$-sp.); 71,35 (C_5-sp.)	32,21	106,01	112,94	121,41	124,72	125,39	126,86	130,96	137,60	161,60	170,85

6c	CH_2	8-C_2H_5	11,81 (8-$CH_2\underline{C}H_3$-sp.); 29,22, 29,26, 29,74 ($C_{7/9}$-sp., 8-$\underline{C}H_2CH_3$-sp.); 37,22 (C_2-sp.); 37,50 (C_8-sp.); 71,64 (C_5- sp.)	32,19	106,04	112,96	121,42	124,74	125,40	126,85	130,90	137,61	161,58	170,88
6d	CH_2	8-$C(CH_3)_3$	24,04, 24,48 ($C_{7/9}$-sp.); 27,74 (8-$C(\underline{C}H_3)_3$-sp.); 32,41 (8-$\underline{C}(CH_3)_3$-sp.); 37,25 (C_2-sp.); 46,09 (C_8-sp.); 71,52 (C_5-sp.)	32,19	106,05	112,93	121,41	124,73	125,40	126,85	130,86	137,62	161,52	170,91
6e	CH_2	8,8-$(CH_3)_2$	23,92 (8,8,-$(CH_3)_2$-sp.); 29,22 (C_8-sp.); 32,55 (8,8-$(CH_3)_2$); 35,87, 36,35 ($C_{6\text{-}10}$ sp.); 37,13 (C_2-sp.); 71,59 (C_5-sp.)	32,20	105,98	112,97	121,48	124,78	125,43	126,86	130,83	137,66	161,62	170,92
6f	CH_2	7-CH_3	22,42, 22,58 (7-CH_3-sp.); 22,75, 23,23 ($C_{6\text{-}10}$-sp.); 29,92, 30,37 (C_7-sp.); 33,15 ($C_{6\text{-}10}$-sp.); 37,32 (C_2-sp.); 71,46 (C_5-sp.)	32,20	106,08	112,95	121,42	124,75	125,41	126,85	130,84	137,62	161,60	170,78

6g	CH_2	8-C_3H_7	14,60 (8-$CH_2CH_2\underline{C}H_3$-sp.); 19,94 (8-$CH_2\underline{C}H_2CH_3$-sp.); 29,65, 30,13 ($C_{7/9}$-sp.); 35,43 (C_8-sp.); 37,23 (C_2-sp.); 38,85 (8-$\underline{C}H_2CH_2CH_3$-sp, $C_{6/10}$-sp); 71,64 (C_5-sp.)	32,19	106,04	112,93	121,41	124,74	125,40	126,85	130,88	137,61	161,55	170,87
6h	CH_2	8-C_6H_5	30,76, 31,35 ($C_{7/9}$-sp.); 37,32 (C_2-sp.); 41,86 (C_8-sp.); 71,06 (C_5-sp.); 126,58 (8-Ar. C_4); 127,04 (8-Ar. $C_{2/6}$); 128,85 (8-Ar. $C_{3/5}$); 146,37 (8-Ar. C_1)	32,23	106,11	112,99	121,45	124,78	125,43	126,86	130,87	137,65	161,61	170,93
6i	CH_2	8-C_6H_4 (4-OH)	31,08, 31,65 ($C_{7/9}$-sp.); 37,32 (C_2-sp.); 41,08 (C_8-sp.); 71,13 (C_5-sp.), 115,54 (8-Ar $C_{3/5}$); 127,79 (8-Ar. $C_{2/6}$); 136,57 (8-Ar. C_1); 156,02 (8-Ar. C_4)	32,55	106,11	112,95	121,44	124,77	125,43	126,86	130,86	137,64	161,61	170,94
6j	CH_2	8-CF_3	22,02, 22,47 ($C_{7/9}$-sp.); 37,29 (C_2-sp.); 38,82 (q, *J*=26,2 Hz., C_8-sp.); 70,41 (C_5-sp.); 128,25 (q, *J*=277,0 Hz, 8-CF_3-sp.)	32,20	106,15	112,97	121,41	124,79	125,45	126,82	130,73	137,62	161,64	170,84

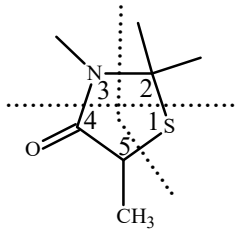
6k	CH_2	8-$C(CH_3)_2$ C_2H_5	8,47 (8-C$(CH_3)_2$$CH_2$$\underline{C}H_3$); 23,61, 24,05 ($C_{7/9}$-sp.); 24,50 (8-C$(\underline{C}H_3)_2CH_2CH_3$); 32,62, 34,65 (8-$\underline{C}(CH_3)_2\underline{C}H_2CH_3$); 37,24 ($C_2$-sp.); 43,34 ($C_8$-sp.); 71,60 ($C_5$-sp.)	32,21	106,06	112,94	121,42	124,74	125,39	126,85	130,85	137,62	161,53	170,89
6l	S	H	25,55, 26,16 ($C_{7/9}$-sp.); 37,27 (C_2-sp.); 70,39 (C_5-sp.)	32,21	106,15	112,99	121,48	124,84	125,45	126,84	130,68	137,68	161,64	170,69

*Ar:aromatik

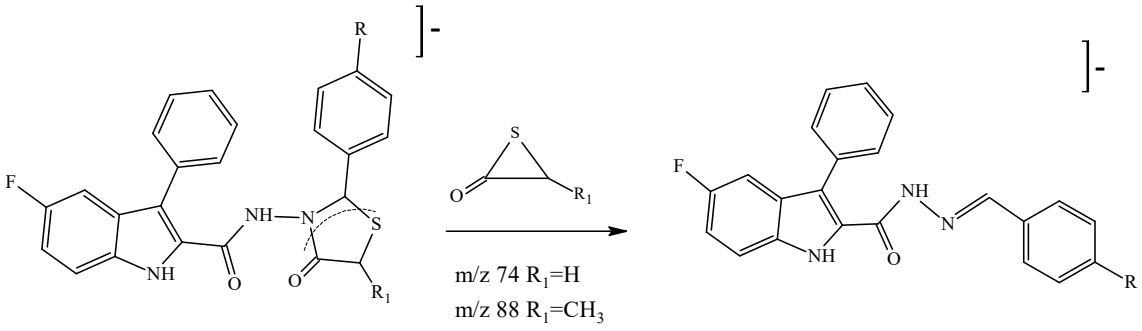
5.4.4. Kütle Bulguları

Kütle spektroskopisi, bir numunedeki bileşenlerin kütle/yük (m/z) oranlarına göre ayrılması ve tanımlaması esasına dayanan, bileşiklerin yapısal analizinde kullanılan analitik bir tekniktir. Bu yöntem, numunenin gaz fazındaki iyonlara dönüştürülmesi ve bu iyonların kütlelerine göre ayrılırak dedektör tarafından analiz edilmesine dayanır (Malik ve ark. 2016). İyonlaştırma işlemi için elektrosprey iyonlaştırma (ESI) yöntemi uygulanmıştır. ESI ısıya duyarlı bileşiklerde kullanılan yumuşak (soft) bir iyonizasyon yöntemi olup, analiz edilen maddenin mutlak moleküler ağırlığı hakkında bilgi sağlar (Patil ve ark. 2016). Moleküler iyonların tespiti, pozitif modda $[M+H]^+$ ya da negatif modda $[M-H]^-$ iyonlarının oluşumu ile gerçekleştirilebilir. Pozitif iyon modunda, iyonlaşma genellikle proton eklenmesi (bazen metal eklenmesi) yoluyla gerçekleşir. Buna karşılık, negatif iyon modunda iyonlaşma, analitin proton kaybetmesi (deprotonasyon) yoluyla olur (Banerjee ve Mazumbar 2012). Pozitif ESI modunda, iyonlaşmayı desteklemek amacıyla Na^+, Li^+, NH^+ gibi katyon içeren iyonlar tercih edilirken negatif iyonizasyon modunda Cl^- iyonları kullanılabilir. Bu iyonların ortama ilavesi sonrası pozitif modda elde edilen spektrumlarda $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$, $[M+NH_4]^+$, $[M+Li]^+$ gibi iyonlar gözlenebilirken, negatif iyonizasyon modunda $[M-H]^-$ iyon pikinin yanı sıra $[M+Cl]^-$ gibi ilave iyonlar gözlenebilir (Cai ve Syage 2006).

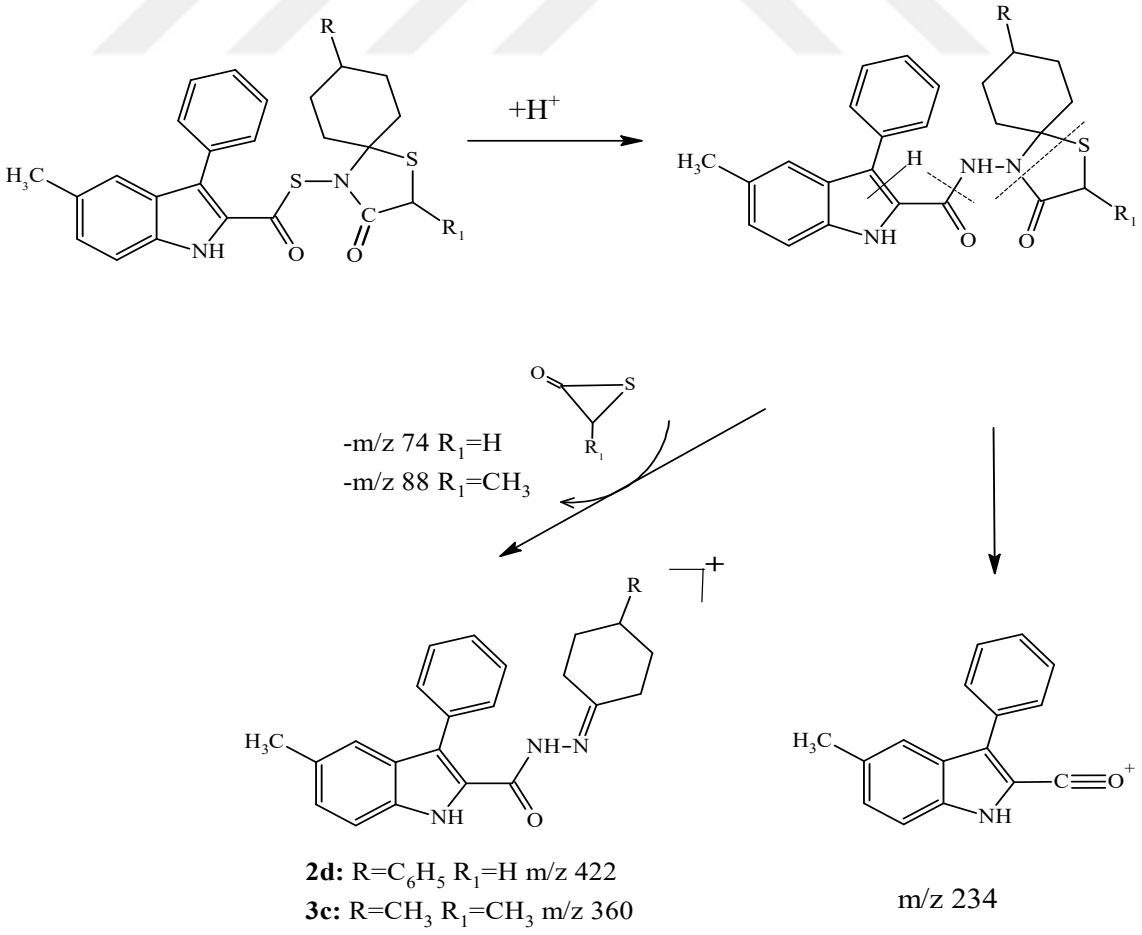
Literatürde, 2-alkil/sikloalkil/ariliden-4-okso-1,3-tiyazolidin halka sistemine sahip bileşiklerin kütle spektrumlarında, elektron çarptırma (EI) yöntemiyle elde edilen başlıca iyonların, genellikle halkanın 1,2-3,4 veya 2,3-1,5 bağlarının kırılmasıyla oluştuğu bildirilmektedir.



Cihan indol türevi tiyazolidinon türevlerinin elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemiyle negatif modda elde edilen kütle spektrumlarında, genellikle $[M-H]^-$ moleküler iyonları gözlendiğini; ayrıca M–74 ve M–88 gibi yapıdan kopan fragmanlar sonucunda, aldehit hidrazon karakterine sahip negatif iyonlar da tespit edildiğini bildirmiştir (Cihan 2010).



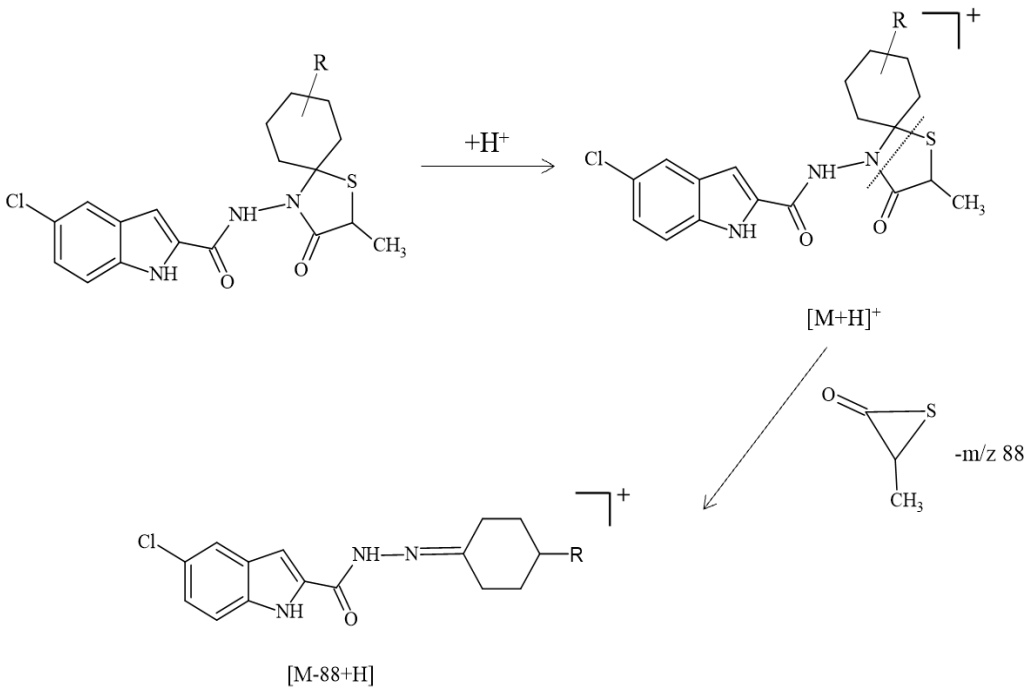
Güzel ve arkadaşlarının 2006 yılında yürüttüğü çalışmada, daha yumuşak bir iyonlaştırma tekniği olan atmosfer basınçlı kimyasal iyonlaştırma (APCI) yöntemiyle, 5-metil-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamid türevlerinin molekül ağırlıkları doğrulanmıştır. Quasimoleküler iyon sinyalleri ($[M+H]^+$) spektrumda yer alırken, bazı türevlerde M−74 ya da M−88 parçalarının ayrılmasıyla oluşan hidrazon yapılarının temel iyon piki olarak belirdiği görülmüştür. Ayrıca, CO−NH bağının kopmasıyla ortaya çıkan ve m/z 234'e karşılık gelen karakteristik bir katyon da tespit edilmiştir (Güzel ve ark. 2006a).



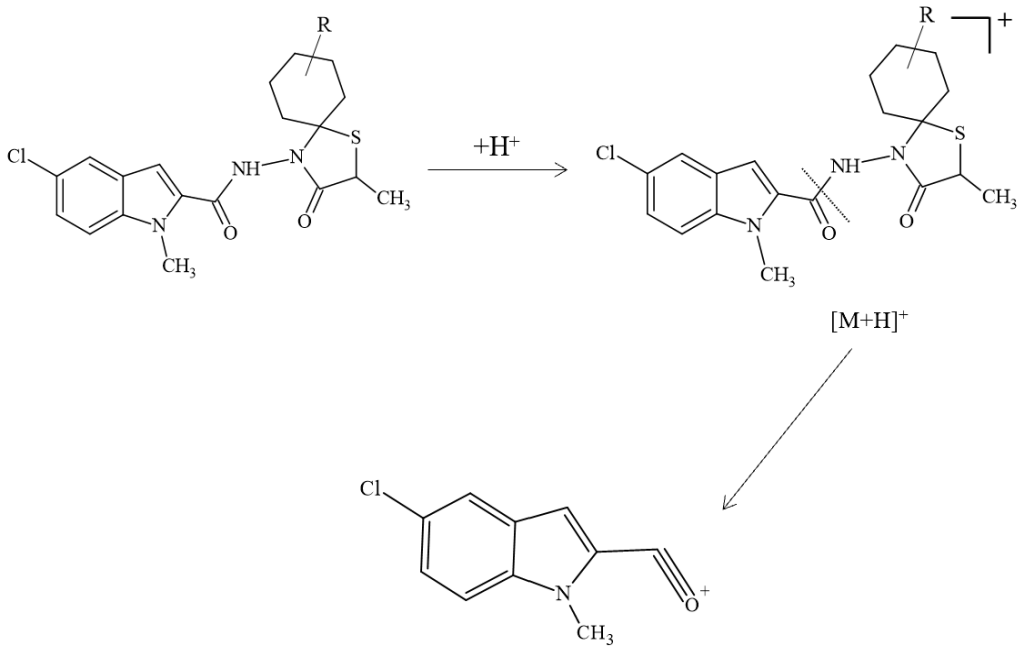
Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerden **3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **6g** ve **6k** kodlu bileşikler pozitif iyonizasyon modunda kaydedilirken; **6h**, **6i**, **6j** ve **6l** kodlu bileşiklerin negatif iyonizasyon modunda kütle spektrumları kaydedilmiştir. ESI (+) ve ESI (-) MS analizlerine ait bulgular Tablo **5-13**'de paylaşılmıştır. Analiz edilen tüm bileşiklerin spektrumlarında $[M+H]^+$ veya $[M-H]^-$ moleküler iyon pikleri %100 bollukta temel pikler olarak gözlenmiş ve bileşiklerin molekül ağırlıkları teyit edilmiştir.

3a-3f, 6g-6l bileşiklerinin molekül yapıları ve literatür bulguları göz önüne alınarak; pozitif iyonizasyonda çalışılan bileşikler **3a-3f, 6g, 6k'** da protonlanmanın ($[M+H]^+$) indol halkasında C_3 ya da N-H (You ve ark. 2012) veya hidrazid N-H fonksiyonundan (Halamoğlu 2018); negatif iyonizasyon modunda çalışılan bileşikler **6h, 6i, 6j, 6l'**da proton kaybının ($[M-H]^-$) hidrazid azotundan (Chiu ve Lo 2000; Bogusz ve ark. 2006) gerçekleşebileceği düşünülmüş ve bu sebeple formüllendirmelerde protonlanma/proton kaybı genel olarak gösterilmiştir.

Pozitif iyonizasyon yöntemiyle elde edilen bileşiklerin tamamında $[M-88+H]^+$ piki farklı bağlı bolluklarda (%14-57) gözlenmiştir. Negatif iyonizasyon modunda çalışılan bileşiklerden ise sadece **6k** bileşiği %27 bağıl bollukta $[M-88-H]^-$ piki vermiştir.



6g ve **6k** bileşiklerinde parçalanma ürünü olarak, CO-NH bağının kopmasıyla 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-il)metiliden)oksidanyum iyonu gözlenmiştir.



Negatif iyonizasyon modunda spektrumu alınan bileşiklerden **6h** ve **6l**'nin [M+36] ve [M+38] pikleri bileşiklerin Cl^- iyonu tutmuş olabileceğini düşündürmüştür. Pozitif iyonizasyon modunda alınan bileşiklerden **3a**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **6g** ve **6k** bileşiklerinde de farklı bağıl bolluklarda $[M+Na]^+$ piki gözlenmiştir.

Elde edilen indol türevi spirotiyazolidinon türevlerinin 5-konumunda klor atomu bulunmaktadır. Klor atomu kütle spektroskopisinde doğada bulunma yüzdelerine göre ^{35}Cl (%75,78)/^{37}Cl (%24,22)=3/1 bağıl bolluk oranında bulunmaktadır. Bileşiklerin kütle spektroskopilerinde ^{37}Cl izotopunu içeren M+H veya M-H iyonları % 29-55 bağıl bolluk oranında bulunmuştur. ^{37}Cl izotopundan kaynaklanan (M±H)+2 piklerinin beklenenden (%33) daha yüksek bağıl bolluklarda izlenmesinin, kükürt atomunun ^{34}S izotopunun bu piklere katkısından dolayı olduğu düşünülmüştür (Cihan 2010).

Tablo 5-14: Bileşik 3a-3f ve 6g-l'nin in ESI (+) ve ESI (-) kütle spektrumlarında izlenen [M+H]+ ve [M-H]- iyonları ve ortak parçaları

Bileşik	M.A.	$[M+H]^+$ (Cl^{35}) (%)	$[M-H]^-$ (Cl^{35}) (%)	$[(M+H)+2]^+$ (Cl^{37}) veya $[(M-H)+2]^-$ (Cl^{37}) (%)	$[(M+H)-88]^+$ veya $[(M-H)-88]^-$ (%)	$[M+Na]^+$ (%)
3a	377,89	378,1 (100)	-	380,0 (40)	290,1 (57)	400,0 (78)
3b	391,91	392,53 (100)	-	394,47 (36)	304,58 (37)	-
3c	405,94	406,54 (100)	-	408,77 (40)	318,67 (37)	428,61 (21)
3d	433,99	434,62 (100)	-	436,75 (37)	346,48 (20)	458,74 (20)
3e	405,94	406,55 (100)	-	408,49 (50)	318,53 (14)	428,59 (33)
3f	391,91	392,59 (100)	-	394,53 (38)	304,34 (22)	414,38 (34)
6g	433,99	434,66 (100)	-	436,77 (40)	346,66 (42)	458,60 (16)
6h	468,01	-	466,95 (100)	468,24 (55)	-	-
6i	484,01	-	483,12 (100)	484,82 (29)	-	-
6j	459,91	-	458,96 (100)	460,89 (45)	-	-
6k	462,05	462,70 (100)	-	464,72 (38)	374,74 (27)	484,74 (35)
6l	409,95	-	408,94 (100)	410,67 (38)	-	-

5.5. ADME ve Fizikokimyasal Parametre Bulgularının Değerlendirilmesi

1997 yılında Lipinski ve çalışma arkadaşları tarafından, çok sayıda küçük moleküllü ve lipofilik yapıda olan tıbbi ilaç üzerinde yapılan gözlemler neticesinde tanımlanan "Lipinski'nin Beş Kuralı (Rule of Five)", bir kimyasal bileşiğin insanlar üzerinde oral yoldan etkili bir ilaç adayı olabilmesi için taşıması gereken temel özellikleri ortaya koymaktadır (Lipinski ve ark. 1997; Lipinski 2004). Her ne kadar günümüzde ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerinde yüksek verimli tarama sistemleri, yapay zeka destekli analizler ve biyoteknolojik yaklaşımlar ön plana çıkmış olsa da, Lipinski kuralları halen ilaç tasarımında ön eleme kriteri olarak geniş şekilde kullanılmaktadır.

Bu kurallar, bir molekülün farmakokinetik davranışlarını (organizma içerisindeki emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini) etkileyen önemli fizikokimyasal özelliklere odaklanır. Ancak, molekülün farmakodinamik yani biyolojik hedefe bağlanma gücü ya da etkinliği konusunda doğrudan bilgi sunmaz. Buna karşın, kurallar lider bileşiklerin aktivite ve seçiciliklerinin iyileştirilmesine katkı sağlayacak şekilde rehberlik edebilir.

Lipinski'nin belirlediği bu sistem, dört temel kurala dayanmaktadır. Genel kabul, bu kurallardan en fazla bir tanesinin ihlaline tolerans gösterilebileceği yönündedir. Kurallar şu şekildedir:

- Molekül, en fazla 5 adet hidrojen bağı donörüne (NH veya OH grupları) sahip olmalıdır.
- Molekülde 10'dan fazla hidrojen bağı akseptörü (örneğin oksijen ve azot atomları) bulunmamalıdır.
- Moleküler ağırlığı 500 Dalton'un altında olmalıdır.
- Lipofiliklik göstergesi olan logP değeri (n-oktanol/su bölünme katsayısı) 5'ten küçük olmalıdır.

Tez kapsamında sentezlenen **3a-3l** ve **6a-6l** bileşikleri yapılan hesaplamalarla farmakokinetik özellikleri ve Lipinski kuralına uygunlukları değerlendirilmiştir. Tüm bileşiklerin hidrojen bağı donörü ve akseptörü gruplarının Lipinski kuralına uyduğu ve bileşiklerin hidrojen bağı donörü sayısının 1-3 arasında, hidrojen bağı akseptörü sayısının ise 5-6 arasında olduğu görülmüştür. *N*-metil sübstitüe türevlerde hidrojen donörü sayısı beklenildiği gibi bir azalmıştır.

Bileşiklerin molekül ağırlıkları incelendiğinde 3 ve 6 serisi türevlerin molekül ağırlıklarının 500 daltonun altında kaldığı ve bu açıdan belirlenen kriterlerle uyumlu olduğu görülmüştür.

3a, 3b, 3c, 3e, 3f, 3i, 3l, 6a ve **6l** bileşiklerinin logP değerleri 4,110 ile 4,978 arasında ölçülmüş ve Lipinski kuralları açısından kabul edilebilir sınırlar içinde olduğu belirlenmiştir. Buna karşın, serideki diğer 3 ve 6 kodlu türevlerde logP değerlerinin 5,143 ile 6,450 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Bileşiklerin *N*-metilasyonla lipofiliteleri artarkan spirohalkadaki büyük hacimli alkil ve fenil grupları da lipofiliteyi arttırmıştır.

Lipinski'nin Beş Kuralı (RO5) açısından yapılan değerlendirmede; **3a, 3b, 3c, 3e, 3f, 3i, 3l, 6a** ve **6l** bileşiklerinin hiçbir kurala aykırı olmadığı, dolayısıyla RO5 kural ihlali sayısının sıfır olduğu saptanmıştır. Buna karşın, logP değeri 5'in üzerinde olan **3d, 3g, 3h, 3j, 3k, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k** türevlerinde bir adet kural ihlali olduğu belirlenmiştir. Bu sistemde, en fazla bir kural ihlaline izin verilmekte olduğundan, bu bileşikler halen ilaç adayı olma potansiyeline sahiptir.

SASA (Solvent Accessible Surface Area/Çözücüye Erişebilir Yüzey Alanı) 1971'de Lee-Richards tarafından tanımlanmış olup genel olarak bir moleküldeki veya bir proteinin bağlanma bölgesindeki hidrofobik alanın genel büyüklüğü hakkında bilgi verir (Lee ve Richards 1971; Sahu ve ark. 2008). Elde edilen bileşiklerin SASA değerleri 620,644-759,763 aralığında bulunmuştur.

MDCK hücrelerinde geçirgenliği tanımlayan PMDCK bir bileşiğin insan bağırsak epitel hücrelerinden geçirgenliğini hakkında bilgi verir. <25 zayıf >500 çok iyi permeabilite değerine sahip olduğunu belirtir. 3 ve 6 kodlu bileşiklerin yapılan *in silico* çalışmasında PMDCK değerleri 889,002-10.000,000 aralığında bulunmuştur.

İnsanda oral absorbsiyon oranı %80'in üzerinde olan bileşikler yüksek oral biyoyararlanıma sahip olarak kabul edilirken, %25'in altındaki değerler zayıf oral absorbsiyon olarak değerlendirilir. Bu nedenle, bir bileşik için bu oranın %100 olarak hesaplanması, söz konusu bileşiğin insan vücudunda yüksek derecede emilebildiğini göstermesi açısından önemli bir göstergedir.

5.6. Antiviral Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezlenen 5-Kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit (**3a-3l)** ve 5-kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit (**6a-6l**) türevlerinde yürütülen *in vitro* antiviral aktivite çalışmalarında, test edilen bileşiklerin bazıları Hel 299 hücre kültüründe yürütülen testlerde, farklı koronavirüs türlerine karşı antikoronaviral aktivite göstermiştir. İnfluenza A/H1N1, influenza A/H3N2, influenza B, RSV A Long, HSV-1 Kos, yellow fever virüs 17D, zika virüs mr766, sindbis virüs Ar-339 ve semiki forest virüs Original suşları üzerine yapılan testlerde ise antiviral aktivite gözlenmemiştir. Bu durum sentezlenen bileşiklerin seçici olarak koronavirüslere etkili olduğunu ortaya koymuştur. Test edilen HCoV-229E, HCoV-OC43 ve SARS-CoV-2 suşlarının tümüne karşı etkinlik gözlenmesi, bileşiklerin hem alfa hem beta koronavirüslere etkili, geniş spektrumlu antikoronaviral ajanlar olduğunu göstermiştir.

Test sonuçları incelendiğinde, spiro halkada 8-*ter*-pentil artığı taşıyan **3k** bileşiğinin HCoV-229E ve HCoV-OC43 suşlarına karşı sırasıyla 3,6 µM ve 1,4 µM aktivite değerleriyle ve >13,9 ve >35,7 selektivite indeksleriyle serinin en aktif bileşiği olarak öne çıktığı görülmektedir. Öne çıkan bir diğer türev ise spirohalkanın 8-konumunda *ter*-bütil grubu taşıyan **3d** (HCoV-229E EC_{50}:4,1 µM, SI:15,7 ve 24,4) bileşiğidir. 8-Etil sübstitüe bileşik **3c** (HCoV-229E EC_{50}:6,3 µM, SI:6,3), 4-hidroksifenil grubu taşıyan bileşik **3i** (HCoV-229E EC_{50}:4,0 µM, SI:7,3) ve 7-konumunda metil bulunduran türev **3f** (HCoV-229E EC_{50}: 4,3 µM, SI:6,5; HCoV-OC43 EC_{50}:5,5 µM, SI:5,1) 10 µM'ın altında aktivite değerleri ve 5'in üzerinde selektivite indeksi değerleriyle bu serinin diğer aktif bileşikleridir. İndol azotunun metilasyonuyla elde edilen bileşiklerde (**6a-l**) toksisitenin azaldığı görülmektedir. 1- konumunda sübstitüent içermeyen benzer indol spirotiyazolidinon bileşikleri ile yapılan geçmiş çalışmalarda, yüksek toksisite önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. *N*-sübstitüsyonun sitotoksisiteyi azaltması bulgusu, yeni bileşiklerin tasarlanması açısından oldukça önemli bir bulgu olmuştur. **6a-l** serisindeki bileşiklerin bazıları seçici olarak HCoV-OC43'e karşı iyi antiviral etkinlik göstermiştir. 8-konumunda *ter*-bütil artığı taşıyan **6d** (EC_{50}:6,4 µM, SI:>7,8); 8,8-dimetil bulunduran **6e** (EC_{50}:5,7 µM, SI:>8,7) 7- konumunda CH_3 bulunduran **6f** (EC_{50}: 4,2 µM, SI:>11,9) ve 8-fenil taşıyan **6h (**EC_{50}: 8,9 µM, SI:>5,6) HCoV-OC43'e karşı seçici antiviral etkinlik göstermiştir. **6i** (8-C_6H_4(4-OH)) bileşiği ise seçici olarak HCoV-229E'ye karşı 5,5 µM konsantrasyonda etkili bulunmuştur. *N*-metilli

türevlerde öne çıkan bir başka bileşik 8- konumunda CF_3 sübstitüe **6j** bileşiği, test edilen iki koronavirüs suşuna karşı da düşük mikromalar konsantrasyonlarda (HCoV-229E EC_{50}: 4,7 µM, SI:>10,6; HCoV-OC43 EC_{50}:5,8 µM, SI:>8,6) antiviral aktivite göstermiştir.

Bileşiklerden dört tanesi (**3a-3d**) A549/ACE2/TMPRSS2 hücre kültüründe SARS-CoV-2'ye karşı denenmiştir. HCoV-229E suşuna karşı da iyi derecede etkinlik gösteren bileşik **3c** ve **3d** bu testte de ön plana çıkmıştır. Bileşik **3c** (8-C_2H_5) ve **3d** (8-$C(CH_3)_3$) sırasıyla 4,0 ve 9,3 µM konsantrasyon değerlerinde antiviral etkinlik göstermiştir. Bileşik **3d** düşük sitotoksisite profili ve yüksek SI indeksiyle (SI:>10,8) bu bileşikler arasında en umut vaadeden türev olmuştur.

İn vitro analizler sonucunda bileşikler anti-influenza aktivite gözlenmemesine karşın **3a-3d** bileşiklerinin HA-aracılı füzyonu inhibitör etkinlikleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen *in vitro* polikaryon deneyinde **3b** ve **3c** bileşikleri sırasıyla EC_{90}:4,4 ve EC_{90}:1,6 µM değerlerde inhibitör etki göstermiştir. Bileşiklerin mekanizma deneyinde inhibitör etki gösterip *in vitro* testlerde antiviral etki göstermemesinin sebebinin, MDCK hücrelerine karşı gözlenen yüksek toksisiteden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür (Leiva ve ark. 2018).

KAYNAKLAR

Abd El Salam, H. A., Abo-Salem, H. M., Kutkat, O., Abdel-Aziz, M. S., Montaser, A. S. ve El-Sawy, E. R. (2024). Synthesis of 5-heptadecyl-4H-1, 2, 4-triazole incorporated indole moiety: Antiviral (SARS-CoV-2), antimicrobial, and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*. **1303**, 137517.

Acar, Ç. (2018), *Tosil Türevi Spirotiyazolidinon Bileşiklerinin Sentezi, Yapı Analizi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi*. (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

Akkurt, M., Zopun, M., Çapan, G. ve Büyükgüngör, O (2013). 5-Chloro-N'-cyclohexylidene-3-methyl-1*H*-indole-2-carbohydrazide. *Acta Crystallographica Section E*, E69, o1137.

Aldeghi, M., Malhotra, S., Selwood, D. L. ve Chan, A. W. E. (2014). Two-and three-dimensional rings in drugs. *Chemical Biology & Drug Design*, **83**(4), 450-461.

Anand, K., Ziebuhr, J., Wadhwani, P., Mesters, J. R. ve Hilgenfeld, R. (2003). Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science (New York, N.Y.)*, **300**(5626), 1763–1767.

Anet, F. A. L., Chmurny, G. ve Krane, J. (1973). Ring inversion in cyclohexanone. *Journal of the American Chemical Society*, **95**(13), 4423-4424.

Apaydın, Ç. B., Cesur, N., Stevaert, A., Naesens, L. ve Cesur, Z. (2019). Synthesis and anti-coronavirus activity of a series of 1-thia-4-azaspiro [4.5] decan-3-one derivatives. *Archiv der Pharmazie*, **352**(6), 1800330.

Apaydın, Ç. B., Loy, B. V., Stevaert, A. ve Naesens, L. (2020). New spirothiazolidinone derivatives: Synthesis and antiviral evaluation. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **196**(3), 294-299.

Apaydın, Ç. B., Naesens, L. ve Cihan-Üstündağ, G. (2024). One-pot synthesis, characterization and antiviral properties of new benzenesulfonamide-based spirothiazolidinones. *Molecular Diversity*, **28**(4), 2681-2688.

Apaydın, Ç. B., Tansuyu, M., Cesur, Z., Naesens, L. ve Göktaş, F. (2021). Design, synthesis and anti-influenza virus activity of furan-substituted spirothiazolidinones. *Bioorganic Chemistry*, **112**, 104958.

Apaydın, Ç., B. (2018). *Fenoksiasetamid Yapısı Taşıyan Tiyazolidinonlar Üzerinde Çalışmalar*. (Doktora Tezi), İstanbul, Türkiye.

Babalola, B. A., Malik, M., Olowokere, O., Adebesin, A. ve Sharma, L. (2025). Indoles in Drug Design and Medicinal Chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, **13**, 100252.

Baeyer, A. (1900). "Systematik Und Nomenclatur Bicyclischer Kohlen wasserstoffe." *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft,* **33**(3), 3771–3775.

Baeyer, A. ve Jackson, O. R. (1880). Ueber die Synthese des Methylketols, eines Isomeren des Skatols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **13**(1), 187-189.

Balcı, M. (2020). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. (4th ed.) Konya: Eğitim Yayınevi

Balon, M., Carmona, M. C., Muñoz, M. A. ve Hidalgo, J. (1989). The acid-base properties of pyrrole and its benzologs indole and carbazole. A reexamination from the excess acidity method. *Tetrahedron,* **45**(23)*,* 7501–7504.

Balzarini, J., Orzeszko, B., Maurin, J. K. ve Orzeszko, A. (2007). Synthesis and anti-HIV studies of 2-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**(7), 993-1003.

Balzarini, J., Orzeszko-Krzesińska, B., Maurin, J. K. ve Orzeszko, A. (2009). Synthesis and anti-HIV studies of 2-and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**(1), 303-311.

Banerjee, S. ve Mazumdar, S. (2012). Electrospray ionization mass spectrometry: a technique to access the information beyond the molecular weight of the analyte. *International Journal of Analytical Chemistry*, **2012**, 282574.

Barakat, A., Mostafa, A., Ali, M., Al-Majid, A. M., Domingo, L. R., Kutkat, O. ve ark. (2022). Design, Synthesis and In Vitro Evaluation of Spirooxindole-Based Phenylsulfonyl Moiety as a Candidate Anti-SAR-CoV-2 and MERS-CoV-2 with the Implementation of Combination Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**(19), 11861.

Barbry, D., Ricart, G. ve Couturier, D. (1990). A multinuclear NMR study of derivatives of thiazolidine. *Journal of the Chemical Society*, **2**(1), 133.

Barluenga, J. ve Valdés, C. (2011). Five-Membered Heterocycles: Indole and Related Systems. İçinde Alvarez-Builla J., Vaquero J. J. ve Barluenga J. (Ed.), Sundberg R., *Modern Heterocyclic Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; 377–531.

Barreca, M. L., Chimirri, A., De Luca, L., Monforte, A. M., Monforte, P., Rao, A. ve ark. (2001). Discovery of 2, 3-diaryl-1, 3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**(13), 1793-1796.

Bartoli, G., Leardini, R., Medici, A. ve Rosini, G. (1978). Reactions of nitroarenes with Grignard reagents. General method of synthesis of alkyl-nitroso-substituted bicyclic aromatic systems. *Journal of the Chemical Society,* **7**, 692-696.

Başoğlu-Ünal, F., Cimok, S., Dincel, E. D., Naesens, L. ve Ulusoy-Güzeldemirci, N. (2023). Novel 4-thiazolidinone derivatives bearing imidazo [2, 1-b] thiazole moiety: design, synthesis, and antiviral activity evaluation. *Journal of Research in Pharmacy*, **27**(2), 924-935.

Blaising, J., Polyak, S. J. ve Pécheur, E. I. (2014). Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Research*, **107**, 84–94.

Bleibtreu, A., Bertine, M., Bertin, C., Houhou-Fidouh, N. ve Visseaux, B. (2020). Focus on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Medecine et Maladies Infectieuses*, **50**(3), 243–251.

Bogusz, M. J., Hassan, H., Al-Enazi, E., Ibrahim, Z. ve Al-Tufail, M. (2006). Application of LC-ESI-MS-MS for detection of synthetic adulterants in herbal remedies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **41**(2), 554-564.

Bolognese, A., Correale, G., Manfra, M., Lavecchia, A., Novellino, E. ve Barone, V. (2004). Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2**(19), 2809-2813.

Boraei, A. T., El Ashry, elS. H., Barakat, A. ve Ghabbour, H. A. (2016). Synthesis of New Functionalized Indoles Based on Ethyl Indol-2-carboxylate. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **21**(3), 333.

Brancato, V., Peduto, A., Wharton, S., Martin, S., More, V., Di Mola, A. ve ark. (2013). Design of inhibitors of influenza virus membrane fusion: synthesis, structure-

activity relationship and in vitro antiviral activity of a novel indole series. *Antiviral Research*, **99**(2), 125–135.

Brand, Y. M., Kouznetsov, V. V., Puerto, C. E., Linares, V. C., Castaño, V. T. ve Betancur-Galvis, L. (2020). Combretastatin A-4: The Antitubulin Agent that Inspired the Design and Synthesis of Styrene and Spiroisatin Hybrids as Promising Cytotoxic, Antifungal and Antiviral Compounds. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **31**(5), 999-1010.

Brooks, M. J., Burtseva, E. I., Ellery, P. J., Marsh, G. A., Lew, A. M., Slepushkin, ve ark. (2012). Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *Journal of Medical Virology*, **84**(1), 170–181.

Brown, F. C. (1961). 4-Thiazolidinones. *Chemical Reviews*, **61**(5), 463-521.

Bunnett, J. F., ve Davis, G. T., (1960). The Mechanism of Aminolysis of Esters, *Journal of the American Chemical Society*, **82**(3), 665-674.

Cai, S. S. ve Syage, J. A. (2006). Comparison of atmospheric pressure photoionization, atmospheric pressure chemical ionization, and electrospray ionization mass spectrometry for analysis of lipids. *Analytical Chemistry*, **78**(4), 1191-1199.

Çakır, G., Küçükgüzel, İ., Guhamazumder, R., Tatar, E., Manvar, D., Basu, A. ve ark. (2015). Novel 4-thiazolidinones as non-nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase. *Archiv der Pharmazie*, **348**(1), 10-22.

Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C. ve Di Napoli, R. (2020). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Treasure Island, FL, USA: StatPearls Publishing.

Centofanti, F., Alonzi, T., Latini, A., Spitalieri, P., Murdocca, M., Chen, X. ve ark. (2022). Indole-3-carbinol in vitro antiviral activity against SARS-CoV-2 virus and in vivo toxicity. *Cell Death Discovery*, **8**(1), 491.

Chadha, N. ve Silakari, O. (2017). Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **134**, 159-184.

Chary, T. J. M., Reddy C.H., Murthy, A.V. N. (1992) Synthesis of 1,3-Diphenylpyrazoles with Substituted Thiazolidinone, . delta.2-1,2,4-Oxadiazoline, δ2-

Pyrazoline or δ2- Isoxazoline Moiety at Position-4. *Indian Jornal of Chemistry Section B*, **8**, 495-498.

Chawla, P. A., Wahan, S.K., Negi, M., Faruk, A. ve Chawla, V. (2023). Synthetic strategies and medicinal perspectives of 4-thiazolidinones: Recent developments and structure activity relationship studies. *Journal of Heterocyclic Chemistry,* **60**(8), 1248-1286.

Chen, H., Bai, J., Jiao, L., Guo, Z., Yin, Q. ve Li, X. (2009). Design, microwave-assisted synthesis and HIV-RT inhibitory activity of 2-(2, 6-dihalophenyl)-3-(4, 6-dimethyl-5-(un) substituted-pyrimidin-2-yl) thiazolidin-4-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**(11), 3980-3986.

Chen, L. R., Wang, Y. C., Lin, Y. W., Chou, S. Y., Chen, S. F., Liu, L. T. ve ark. (2005). Synthesis and evaluation of isatin derivatives as effective SARS coronavirus 3CL protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**(12), 3058–3062.

Chen, M., Gan, L., Lin, S., Wang, X., Li, L., Li, Y. ve ark. (2012). Alkaloids from the root of Isatis indigotica. *Journal of Natural Products*, **75**(6), 1167–1176.

Chen, Y., Liu, Q. ve Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 418–423.

Chiu, F. C. ve Lo, C. M. (2000). Observation of amide anions in solution by electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **11**(12), 1061-1064.

Choudhari, B. P. ve Mulwad, V. V. (2005). Synthesis and antimicrobial screening of N-[coumarin-6-ylamino]thiazolidinone and spiro indolo-thiazolidinone derivatives, *Indian Journal of Chemistry*, **44**, 1074-1078.

Cihan, G. (2010). *İndol Halkası Taşıyan Benziliden Hidrazid ve 4-Tiyazolidinon Türevi Bileşikler Üzerine Araştırmalar.* (Doktora Tezi), İstanbul, Türkiye.

Cihan-Üstündağ, G. ve Çapan, G. (2012). Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents. *Molecular Diversity*, *16*(3), 525-539.

Cihan-Üstündağ, G. ve Çapan, G. (2012). Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents. *Molecular Diversity*, **16**(3), 525-539.

Cihan-Üstündağ, G., Acar, Ç., Naesens, L., Erköse-Genç, G. ve Şatana, D. (2022). Synthesis of new N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro [4.5] decan-4-yl) pyridine-3-carboxamide derivatives and evaluation of their anti-influenza virus and antitubercular activities. *Archiv der Pharmazie*, **355**(10), 2200224.

Cihan-Üstündağ, G., Naesens, L., Şatana, D., Erköse-Genç, G., Mataracı-Kara, E. ve Çapan, G. (2019). Design, synthesis, antitubercular and antiviral properties of new spirocyclic indole derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, **150**, 1533-1544.

Cihan-Üstündağ, G., Zopun, M., Vanderlinden, E., Ozkirimli, E., Persoons, L., Çapan, G. ve Naesens, L. (2020). Superior inhibition of influenza virus hemagglutinin-mediated fusion by indole-substituted spirothiazolidinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **28**(1), 115130.

Çınar, G., Alikadıoğlu, Z., Soylu-Eter, Ö., Naesens, L. ve Cihan-Üstündağ, G. (2025). Design, Synthesis and Anti-Influenza Virus Activity of 4-Tert-Butyl-N-(3-Oxo-1-Thia-4-Azaspiro [4.5] Dec-4-yl) Benzamide Derivatives That Target Hemagglutinin-Mediated Fusion. *Drug Development Research*, **86**(2), e70080.

Citarella, A., Sibille, G., Moi, D., Dimasi, A., Braga, T., Col, L. D. ve ark. (2025). Synthesis and multitarget inhibitory effect of indole-based ethyl cinnamate derivatives against SARS-CoV-2 M^{pro} and cathepsins for broad-spectrum anti-coronavirus activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **128**, 118258.

Clayden, J., Greeves, N. ve Warren, S. (2012). *Organic Chemistry,* New York: Oxford University Press.

Colombo, E., Ratel, P., Mounier, L. ve Guillier F. (2011) Reissert Indole Synthesis Using Continuous-Flow Hydrogenation. *Journal of Flow Chemistry*, **2**, 68–73

Crossley, N. S., Djerassi, C. ve Kielczewski, M. A. (1965). Studies in organic sulphur compounds. Part XVII. The synthesis of previously inaccessible acylated enamines by desulphurisation of thiazolidines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 6253-6264.

Cunico, W., Gomes, C.R.B. ve Vellasco, Jr. W.T. (2008). Chemistry and Biological Activities of 1,3-Thiazolidin-4-ones. *Mini Reviews in Organic Chemistry,* **5**, 336-344.

Cunico, W., Gomes, C. R. B., Ferreira, M. de L. G., Capri, L. R., Soares, M. ve Wardell, S. M. S. V. (2007). 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, arenealdehydes and mercaptoacetic acid. *Tetrahedron Letters,* **48**(35), 6217–6220.

Da Silva Hage-Melim, L. I., Federico, L. B., de Oliveira, N. K. S., Francisco, V. C. C., Correa, L. C., de Lima H., B. ve ark. (2020). Virtual screening, ADME/Tox predictions and the drug repurposing concept for future use of old drugs against the COVID-19. *Life Sciences*, **256**, 117963.

Dai, W., Zhang, B., Jiang, X. M., Su, H., Li, J., Zhao, Y. ve ark. (2020). Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science (New York, N.Y.)*, **368**(6497), 1331–1335.

Dandia, A., Singh, R. ve Arya, K. (2004). Microwave induced dry-media synthesis of spiro [indole-thiazolidinones/thiazinones] as potential antifungal and antitubercular agents and study of their reactions. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **179**(3), 551-564.

Dandia, A., Singh, R., Khaturia, S., Mérienne, C., Morgant, G. ve Loupy, A. (2006). Efficient microwave enhanced regioselective synthesis of a series of benzimidazolyl/triazolyl spiro [indole-thiazolidinones] as potent antifungal agents and crystal structure of spiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'(1H)-dione. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**(7), 2409–2417.

Delogu, I., Pastorino, B., Baronti, C., Nougairède, A., Bonnet, E. ve de Lamballerie, X. (2011). In vitro antiviral activity of arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. *Antiviral Research*, **90**(3), 99–107.

Diurno, M.V., Mazzoni, O., Piscopo, E., Calignano, A., Giordano, F. ve Bolognese, A. (1992). Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolidin-4-ones, *Journal of Medicinal Chemistry*, **35**(15), 2910-2912.

Doreswamy, S., Jayalakshmi, K., Sridhar, M., A., Rangappab, K., S. ve Shashidhara, Prasada, J. (2007). 2-(4-Chlorophenyl)-3-phenyl-1,3-thiazolidin-4-one. *Acta Crystallographica Section E*, **E63**, o457-o1458.

Eitel, M. ve Pindur, U. (1989). Selective Wittig reactions for the synthesis of variously substituted 2-vinylindoles. *Synthesis*, **1989**(05), 364-367.

Eligeti, R., Saini, R. ve Dharavath N. (2012). Design, synthesis, and antimicrobial activity of novel spiroisoxazolo[2,3-b][1,2,4]thiadiazole-2,2′-thiazolidine- 4′-ones and spiroisoxazolo[2,3-b][1,2,4]oxadiazole-2, 2′-thiazolidine-4′-ones. *Journal of Sulfur Chemistry,* **33**(4)*,* 427–438.

Erdik, E. (2020). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler.* (5th ed.). Ankara: Gazi Kitabevi.

Erlenmeyer, H. ve Oberlin, V. (1947). Zur Kenntnis der Thiazolidone-(4). *Helvetica Chimica Acta*, **30**(5), 1329-1335.

European Centre for Disease Prevention and Control, MERS-CoV worldwide overview. Erişim Tarihi: 01.06.2025. https://www.ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-situation-update

Evans, B. E., Rittle, K. E., Bock, M. G., DiPardo, R. M., Freidinger, R. M., Whitter, W. L. ve ark. (1988). Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, **31**(12), 2235–2246.

Fawazy, N. G., Panda, S. S., Mostafa, A., Kariuki, B. M., Bekheit, M. S., Moatasim, Y. ve ark. (2022). Development of spiro-3-indolin-2-one containing compounds of antiproliferative and anti-SARS-CoV-2 properties. *Scientific Reports*, **12**(1), 13880.

Fehr, A. R. ve Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, **1282**, 1–23.

Fesatidou, M., Petrou, A. ve Geronikaki, A. (2024). Design, Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies of New Thiazolidinone Derivatives as NNRTIs and SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors. *Chemistry & Biodiversity*, **21**(12), e202401697.

Fessenden, R.J., Fessenden, J.S. ve Logue, M.W. (2001). *Organik Kimya*. (6th ed.). Ankara: Güneş Kitabevi

Fink, S. L., Vojtech, L., Wagoner, J., Slivinski, N. S. J., Jackson, K. J., Wang, R. ve ark. (2018). The Antiviral Drug Arbidol Inhibits Zika Virus. *Scientific Reports*, **8**(1), 8989.

Fischer, E. ve Jourdan, F. (1883). Emil Fisoher und Friedrioh Jourden: Ueber die Hy-e der BrenstraubeneBure. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **16**, 2241-2245.

Fleming I. ve Williams D. (2019). *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry (*7th ed.).Switzerland: Springer-Nature

Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M. ve Sironi, M. (2017). Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends in Microbiology*, **25**(1), 35–48.

Fudo, S., Yamamoto, N., Nukaga, M., Odagiri, T., Tashiro, M. ve Hoshino, T. (2016). Two Distinctive Binding Modes of Endonuclease Inhibitors to the N-Terminal Region of Influenza Virus Polymerase Acidic Subunit. *Biochemistry*, **55**(18), 2646–2660.

Fugard, A. J., Thompson, B. K., Slawin, A. M., Taylor, J. E. ve Smith, A. D. (2015). Organocatalytic Synthesis of Fused Bicyclic 2,3-Dihydro-1,3,4-oxadiazoles through an Intramolecular Cascade Cyclization. *Organic Letters*, **17**(23), 5824-5827.

Ganga Reddy, G., Ramakrishna Reddy, S., Venkata Ramana Reddy, C., Laxminarayana, E. ve Srinivasa Reddy, B. (2022). Synthesis, Characterization and Molecular Docking Studies of 5-Chloro-1-(1H-indole-2-yl)-3-methyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-4-carboxylic Acids. *Asian Journal of Chemistry*, **34**(7), 1639–1643.

George, J., Singh, S., Joshi, R., Pardasani, P. ve Pardasani, R. T. (2013). ChemInform Abstract: Synthetic and Theoretical Approach Towards Spirothiazolidinone Systems. *ChemInform*, **44**(28).

Ghosh, A. K., Raghavaiah, J., Shahabi, D., Yadav, M., Anson, B. J., Lendy, E. K. ve ark. (2021). Indole Chloropyridinyl Ester-Derived SARS-CoV-2 3CLpro Inhibitors: Enzyme Inhibition, Antiviral Efficacy, Structure-Activity Relationship, and X-ray Structural Studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**(19), 14702–14714.

Göktaş, F., Özbil, M., Cesur, N., Vanderlinden, E., Naesens, L. ve Cesur, Z. (2019). Novel N-(1-thia-4-azaspiro [4.5] decan-4-yl) carboxamide derivatives as potent and selective influenza virus fusion inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, **352**(11), 1900028.

Göktaş, F., Vanderlinden, E., Naesens, L., Cesur, N. ve Cesur, Z. (2012). Microwave assisted synthesis and anti-influenza virus activity of 1-adamantyl substituted N-(1-thia-4-azaspiro [4.5] decan-4-yl) carboxamide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20**(24), 7155-7159.

Göktaş, F., Vanderlinden, E., Naesens, L., Cesur, Z., Cesur, N. ve Taş, P. (2015). Synthesis and structure-activity relationship of N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro [4.5] decan-4-yl) carboxamide inhibitors of influenza virus hemagglutinin mediated fusion. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **190**(7), 1075-1087.

Gomaa, H.A.M., Shaker, M.E., Alzarea, S.I., Alsahli, T.G., Hendawy, O., Mohammed, Y.K. ve ark. (2023), Design, synthesis, and biological evaluation of indole-2-carboxamides as SARS CoV-2 main protease inhibitors, *Tetrahedron*, **146**, 133628.

Gorbalenya, A.E,, Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A. ve ark. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, **5**(4), 536–544.

Guarner, J. (2020). Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *American Journal of Clinical Pathology*, **153**(4), 420–421.

Gürsoy, E., Dincel, E. D., Naesens, L. ve Güzeldemirci, N. U. (2020). Design and synthesis of novel Imidazo [2,1-b] thiazole derivatives as potent antiviral and antimycobacterial agents. *Bioorganic Chemistry*, **95**, 103496.

Güzel Ö, Terzioğlu N, Çapan G ve Salman A. (2006a) Synthesis and biological evaluation of new 5-methyl-N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]-dec-4yl)-3-phenyl-1H-indole 2-carboxamide derivatives. *Arkivoc*, **xii**: 98-110.

Güzel, Ö., İlhan, E. ve Salman, A. (2006b). Synthesis and Antimycobacterial Activity 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)-2,2-diphenylacetamide Derivatives. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, **137**(6), 795-801.

Güzel-Akdemir, Ö., Trawally, M., Özbek-Babuç M., Özbek-Çelik B., Ermut G. ve Özdemir H. (2020). Synthesis and antibacterial activity of new hybrid derivatives of 5-sulfamoyl-1*H*-indole and 4-thiazolidinone groups. *Monatshefte für Chemie,* **151**, 1443-1452.

Güzeldemirci, N. U., Pehlivan, E. ve Naesens, L. (2018). Synthesis and antiviral activity evaluation of new 4-thiazolidinones bearing an imidazo [2, 1-b] thiazole moiety. *Marmara Pharmaceutical Journal*, **22**(2), 237-248.

Huıbın Z., Jınpeı Z., Lıxun W ve Yıfeng P. (2023). ISR inhibitor as well as preparation method and application thereof, Patent No: CN116768877A, Univ China Pharma.

Halamoğlu, Z. (2018). *4-ter-Butilbenzohidrazid Türevi Spirotiyazolidinonlar Üzerinde Çalışmalar.* (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

Hassan, A.A. ve Shawky, A.M. (2010). Chemistry and heterocyclization of carbohydrazides. *Journal of Heterocyclic Chemistry,* **47**(4), *745–763.*

Hattori, S. I., Higashi-Kuwata, N., Hayashi, H., Allu, S. R., Raghavaiah, J., Bulut, H. ve ark. (2021). A small molecule compound with an indole moiety inhibits the main protease of SARS-CoV-2 and blocks virus replication. *Nature Communications*, **12**(1), 668.

Hattori, S. I., Higshi-Kuwata, N., Raghavaiah, J., Das, D., Bulut, H., Davis, D. A. ve ark. (2020). GRL-0920, an Indole Chloropyridinyl Ester, Completely Blocks SARS-CoV-2 Infection. *mBio*, **11**(4), e01833-20.

Hayden, F. G., Lenk, R. P., Stonis, L., Oldham-Creamer, C., Kang, L. L. ve Epstein, C. (2022). Favipiravir Treatment of Uncomplicated Influenza in Adults: Results of Two Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *The Journal of Infectious Diseases*, **226**(10), 1790–1799.

He J., Truong, T., N., Guo, S., ve Cook S., P. (2021). *Organic Letters*, **23**(3), 702-705.

Hegazy, A., Mahmoud, S. H., Elshaier, Y. A. M. M., Shama, N. M. A., Nasr, N. F., Ali, M. A. ve ark. (2023). Antiviral activities of plant-derived indole and β-carboline alkaloids against human and avian influenza viruses. *Scientific Reports*, **13**(1), 1612.

Hiesinger, K., Dar'in, D., Proschak, E. ve Krasavin, M. (2020). Spirocyclic scaffolds in medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**(1), 150-183.

Hoffman, R. L., Kania, R. S., Brothers, M. A., Davies, J. F., Ferre, R. A., Gajiwala, K. S., ve ark. (2020). Discovery of Ketone-Based Covalent Inhibitors of

Coronavirus 3CL Proteases for the Potential Therapeutic Treatment of COVID-19. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**(21), 12725–12747.

Hogale, M.B., Uthale, A.C. ve Nikam, A.C. (1991). Synthesis and Antimicrobial Activity of N10-Arylidenehydrazidophenothiazine and their 4-thiazolidinones and 2-azetidinones. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **30**(7), 717-720.

Huo, H., Tang, X.Y. ve Gong Y. (2018) Metal-Free Synthesis of Pyrrolo[1,2-a]quinoxalines Mediated by TEMPO Oxoammonium Salts, *Synthesis,* **50**, 2727–2740.

İnaba, S., Akatsu, M., Hirohashi, T. ve Yamamoto, H. (1976). Syntheses of 1,4-Benzodiazepine Derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin,* **24**(5), 1076-1082.

Iorio, M. T., Vogel, F. D., Koniuszewski, F., Scholze, P., Rehman, S., Simeone ve ark. (2020). $GABA_A$ Receptor Ligands Often Interact with Binding Sites in the Transmembrane Domain and in the Extracellular Domain-Can the Promiscuity Code Be Cracked?. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**(1), 334.

Ivachtchenko, A.V., Yamanushkin, P.M., Mitkin, O.D., Kisil V.M., Korzinov O.M., Vedenskii V. Y. ve ark. (2015) Synthesis and Antiviral Activity of Substituted Ethyl-2-Aminomethyl-5-Hydroxy-1*H*-Indole-3-Carboxylic Acids and Their Derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* **49**, 151–162.

Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. K. ve Agrawal, R. K. (2012). Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: a review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20**(11), 3378–3395.

Janosik, T. (2002). *Synthesis of Indolocarbazoles, Bisindoles and Related Sulfur Containing Systems*, Sweeden: Karolinska University Press Stockholm.

Ji, K., Zhang, G. N., Zhao, J. Y., Zhu, M., Wang, M. H., Wang, J. X. ve ark. (2022). Design, synthesis, and anti-influenza A virus activity evaluation of novel indole containing derivatives of triazole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **64**, 128681.

Jiang, S., Hillyer, C. ve Du, L. (2020). Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends in Immunology*, **41**(5), 355-359.

Justo Arevalo, S., Castillo-Chávez, A., Uribe Calampa, C. S., Zapata Sifuentes, D., Huallpa, C. J., Landa Bianchi, G. ve ark. (2023). What do we know about the function of SARS-CoV-2 proteins?. *Frontiers in Immunology*, **14**, 1249607.

Kadam, R. U. ve Wilson, I. A. (2017). Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**(2), 206–214.

Karalı, N., İlhan, E., Gürsoy, A. ve Kiraz, M. (1998). New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro [4.5] decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4-(3H)-quinazolinones. *Il Farmaco,* **53**, 346-349.

Kato, T., Ozaki, T., Tamura, K., Suzuki, Y., Akima, M. ve Ohi, N. (1998). Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 1. 2-(3, 5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(aminopropyl)thiazolidinones. *Journal of Medicinal Chemistry*, **41**(22), 4309–4316.

Kaushik, N. K., Kaushik, N., Attri, P., Kumar, N., Kim, C. H., Verma, A. K. ve ark. (2013). Biomedical importance of indoles. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **18**(6), 6620–6662

Kaushik-Basu, N., Bopda-Waffo, A., Talele, T. T., Basu, A., Chen, Y. ve Kucukguzel, S. G. (2008). 4-Thiazolidinones: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. *Frontiers in Bioscience*, **13**, 3857-3868.

Kazan-Gürbüzel F. (2008), *Bazı yeni 1H-indol-2-karbohidrazid Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması*. (Doktora Tezi), İstanbul, Türkiye.

Kazan-Gürbüzel, F. (2008). *Bazı yeni 1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması.* (Doktora Tezi), İstanbul, Türkiye.

Kellogg, R. M., Noteboom, M. ve Kaiser, J. K. (1976). Thiocarbonylylides. *Tetrahedron*, **32**(14), 1641–1648.

Kemp, W. (1987). *Organic Spectroscopy*. (2nd ed.) London: Macmillan Publishers.

Khalafallah, A. K. (2002). Synthesis and Biological Activity of New Selected Different Heterocyclic Nitrogen Compounds Incorporating 1,4-naphthquinone, *Heterocyclic Communications*, **8**(1), 39-46.

Khan, S., Hussain, R., Khan, Y., Iqbal, T., Islam, M. S. ve Almutairi, T. M. (2024). Synthesis, confirmation based on in vitro and in silico study of thiadiazole-based thiazolidinone scaffolds: An approach toward Covid-19. *Results in Chemistry*, **12**, 101845.

Kılıç-Kurt, Z., Acar, C., Ergul, M., Bakar-Ates, F. ve Altuntas, T. G. (2020). Novel indole hydrazide derivatives: Synthesis and their antiproliferative activities through inducing apoptosis and DNA damage. *Archiv der Pharmazie*, **353**(8).

Kirkpatrick, E., Qiu, X., Wilson, P. C., Bahl, J. ve Krammer, F. (2018). The influenza virus hemagglutinin head evolves faster than the stalk domain. *Scientific Reports*, **8**(1), 10432.

Kitching, W. ve Drew, G. M. (1981). Conformational and related studies of .alpha.-mercuricyclohexanones by proton, carbon-13, and mercury-199 nuclear magnetic resonance. *The Journal of Organic Chemistry*, **46**(13), 2695-2706.

Kobayakawa, T., Ohashi, N., Hirota, Y., Takahashi, K., Yamada, Y., Narumi, T. ve ark. (2018). Flexibility of small molecular CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **26**(21), 5664-5671.

Kocabalkanlı, A., Cihan-Üstündağ, G., Naesens, L., Mataracı-Kara, E., Nassozi, M. ve Çapan, G. (2017). Diclofenac-Based Hydrazones and Spirothiazolidinones: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Properties. *Archiv der Pharmazie*, **350**(5), 1700010.

Küçükgüzel, I., Satılmış, G., Gurukumar, K. R., Basu, A., Tatar, E., Nichols, D.ve ark. (2013). 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **69**, 931-941.

Kumari, A. ve Singh, R. K. (2019). Medicinal chemistry of indole derivatives: Current to future therapeutic prospectives. *Bioorganic Chemistry*, *89*, 103021.

Lee, B. ve Richards, F. M. (1971). The interpretation of protein structures: estimation of static accessibility. *Journal of Molecular Biology*, *55*(3), 379–400.

Leiva, R., Barniol-Xicota, M., Codony, S., Ginex, T., Vanderlinden, E., Montes, M. ve ark. (2018). Aniline-Based Inhibitors of Influenza H1N1 Virus Acting on Hemagglutinin-Mediated Fusion. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**(1), 98–118.

Lemke, T. (2012). *Review of Organic Functional Groups Introduction to Medicinal Chemistry* (5th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Lemm, J. A., O'Boyle, D., Liu, M., Nower, P. T., Colonno, R., Deshpande, M. S., ve ark. (2010). Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors. *Journal of Virology*, **84**(1), 482-491.

Liebermann, C. (1881). Zur Constitution der sulfhydantoine und sulfurethane. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **207**(2), 121-167.

Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, **1**(4), 337-341.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. ve Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **23**(1997), 3-25.

Liu, D. X., Liang, J. Q. ve Fung, T. S. (2021). Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology*, **4**(2) 428-440.

Liu, H-J., Browne, E., N., C. ve Chew, S., Y. (1988) Orientation specific Diels–Alder addition of isoprene to an activated 4,4-dimethylcyclohexenone. An improved route to himachalenes. *Canadian Journal of Chemistry*. **66**(9): 2345-2347.

Liu, P., Liu, H., Sun, Q., Liang, H., Li, C., Deng, X. ve ark. (2020). Potent inhibitors of SARS-CoV-2 3C-like protease derived from N-substituted isatin compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **206**, 112702.

Liu, Q., Xiong, H. R., Lu, L., Liu, Y. Y., Luo, F., Hou, W. ve ark. (2013). Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection. *Acta Pharmacologica Sinica*, **34**(8), 1075–1083.

Liu, W., Zhu, H. M., Niu, G. J., Shi, E. Z., Chen, J., Sun, B. ve ark. (2014). Synthesis, modification and docking studies of 5-sulfonyl isatin derivatives as SARS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **22**(1), 292–302.

Liu, Y., Zhang, X., Zeng, R., Zhang, Y., Dai, Q. S., Leng, H. J. ve ark. (2017). Recent advances in the synthesis of spiroheterocycles via N-Heterocyclic carbene organocatalysis. *Molecules*, **22**(11), 1882.

Mali, J. R., Pratap, U. R., Netankar, P. D. ve Mane, R. A. (2009). An efficient synthetic route for quinazolinyl 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, **50**(35), 5025-5027.

Malik, A. K., Kumar, R. ve Heena, R. (2016). Spectroscopy: Types. İçinde *Encyclopedia of Food and Health*, Elsevier: 64-72.

Mamedov, V. A., Mamedova, V. L., Syakaev, V. V., Khikmatova, G. Z., Korshin, D. E., Kushatov, T. A. ve ark. (2018). A new and efficient method for the synthesis of 3-(2-nitrophenyl)pyruvic acid derivatives and indoles based on the Reissert reaction. *Tetrahedron Letters*, **59**(44), 3923-3925.

Manjal, S. K., Kaur, R., Bhatia, R., Kumar, K., Singh, V., Shankar, R. ve ark. (2017). Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. *Bioorganic Chemistry*, **75**, 406-423.

Manvar, D., Küçükgüzel, İ., Erensoy, G., Tatar, E., Deryabaşoğulları, G., Reddy, H. ve ark. (2016). Discovery of conjugated thiazolidinone-thiadiazole scaffold as anti-dengue virus polymerase inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research communications*, **469**(3), 743-747.

Maofeng, Z., Jianzhu, W., Wansu, T., Xiaoji, E. T., Jumeng, W. ve Chunwei, S. (2024), Compound containing indole and quinoline skeleton and application thereof, Patent No: CN117603188A, Suzhou Vocatıonal Health College.

March, J. (2007). Advanced Organic Chemistry. (6th ed.). New Jersey: John Wiley & Sons.

Marson, C. M. (2011). New and unusual scaffolds in medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews*, **40**(11), 5514-5533.

Martinez, A. A., Espinosa, B. A., Adamek, R. N., Thomas, B. A., Chau, J. ve ark. (2018). Breathing new life into West Nile virus therapeutics; discovery and study of zafirlukast as an NS2B-NS3 protease inhibitor. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **157**, 1202–1213.

Masteloto, H.G., Drawanz, B.B., Berwaldt, G.A., Neuenfeldt P.D., Geonir M. Siqueira G.M. ve Cunico W. (2015) 3,4-(Methylenedioxy)aniline as precursor to the synthesis of thiazolidin-4-ones. *Monatshefte für Chemie,* **146**, 327–334.

Masters, P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, **66**, 193–292.

Masters, P. S. (2019). Coronavirus genomic RNA packaging. *Virology*, **537**, 198–207.

McAuley, J. L., Gilbertson, B. P., Trifkovic, S., Brown, L. E. ve McKimm-Breschkin, J. L. (2019). Influenza Virus Neuraminidase Structure and Functions. *Frontiers in Microbiology*, **10**, 39.

McGowan, D. C., Balemans, W., Embrechts, W., Motte, M., Keown, J. R., Buyck, C. ve ark. (2019). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Indoles Targeting the Influenza PB2 Cap Binding Region. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**(21), 9680–9690.

Mehta, K. J., Parekh, K. S. ve Parikh, A. R. (1978) Studies on spiro compounds. Part II: Preparation and antimicrobial activity of 1-arylaza-4-thia-6H-/methylspiro [4.5]decan-2-ones. *J Inst Chem*, **50**, 81-82.

Mehta, K. J. ve Parikh, A. R. (1978) Preparation and antimicrobial activity of 1-aryl-2-methyl 10(H or methyl)-1-aza-4-thia-spiro[4.5]decan-2-ones. *Indian Journal of Chemistry*, **16B**, 836-837.

Messore, A., Malune, P., Patacchini, E., Madia, V. N., Ialongo, D., Arpacioglu, M. ve ark. (2024). New Thiazolidine-4-One Derivatives as SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors. *Pharmaceuticals*, **17**(5), 650.

Monto, A. S. ve Fukuda, K. (2020). Lessons From Influenza Pandemics of the Last 100 Years. *Clinical Infectious Diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, **70**(5), 951–957.

Muirhead K., E., A., Trembleau L. ve Harrison W., T., A. (2007). 5- 5-Chloro-3-ethyl-N-[3-(morpholin-4-yl)-propyl]-1H-indole-2-carboxamide. Acta Crystallographica Section E, E63, o3390.

Müller, G., Berkenbosch, T., Benningshof, J. C., Stumpfe, D. ve Bajorath, J. (2017). Charting biologically relevant spirocyclic compound space. *Chemistry–A European Journal*, **23**(3), 703-710.

Narovlyansky, A. N., Filimonova, M. V., Tsyshkova, N. G., Pronin, A. V., Grebennikova, T. V., Karamov, E. V. ve ark. (2023). In Vitro Antiviral Activity of a New Indol-3-carboxylic Acid Derivative Against SARS-CoV-2. *Acta Naturae*, **15**(4), 83–91.

Öcal, N., Aydoğan, F., Yolaçan, Ç. Ve Turgut, Z. (2003). Synthesis of some furo-thiazolidine derivatives starting from aldimines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **40**, 721-724.

Panathur, N., Dalimba, U., Koushik, P. V., Alvala, M., Yogeeswari, P., Sriram, D. ve ark. (2013). Identification and characterization of novel indole based small molecules as anticancer agents through SIRT1 inhibition. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **69**, 125-138.

Patil, N. D., Tanguy, N. R. ve Yan, N. (2016). Lignin Interunit Linkages and Model Compounds. İçinde *Lignin in Polymer Composites*; Elsevier; 27-47.

Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., Vyvyan, J. R. (2009), *Introduction to Spectroscopy,* USA.

Pawar, R. B. ve Mulwad, V. V. (2004). Synthesis of some biologically active pyrazole, thiazolidinone, and azetidinone derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **40**, 219-226.

Pielak, R. M. ve Chou, J. J. (2011). Influenza M2 proton channels. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1808**(2), 522–529.

Ponnuswamy, A., Shanmugavelan P., Nagarajan, S. ve Sathishkumar M. (2012). ChemInform Abstract: The First One-Pot, Solvent-Free, Microwave-Accelerated, Three-Component Synthesis of Spirothiazolidin-4-ones via Staudinger/Aza-Wittig Coupling/Cyclization. *Helvetica Chimica Acta,* **95***,* 922-928.

Potts, K.T. ve Saxton, J. E. (1960), 1-Methylindole, *Organic Syntheses*, **40**, 68.

Pratap, U. R., Jawale, D. V., Bhosle, M. R. ve Mane, R. A. (2011). *Saccharomyces cerevisiae* catalyzed one-pot three component synthesis of 2, 3-diaryl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, **52**(14), 1689-1691.

Preetam, A. ve Nath, M. (2016). Ambient temperature synthesis of spiro [indoline-3, 2′-thiazolidinones] by a DBSA-catalyzed sequential reaction in water. *Tetrahedron Letters*, **57**(13), 1502-1506.

Pretsch, E., Bühlmann, P. ve Badertscher, M. (2009). *Structure Determination of Organic Compounds,* Berlin: Springer

Rajur, S., B., Merwade, A., Y., Basanagoudar, L.D. ve Kulkarni, P.V. (1989). Synthesis and Antimicrobial Activity of New Substituted 10-Methyl-I ,243 hydro-I -oxo-l,2,4-triazino(4,5-a)indoles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **78(**9), 780-782.

Rao, A., Balzarini, J., Carbone, A., Chimirri, A., De Clercq, E., Monforte, A. M. ve ark. (2004). Synthesis of new 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Farmaco (Societa Chimica Italiana : 1989)*, **59**(1), 33–39.

Rawal, R. K., Solomon, V. R., Prabhakar, Y. S., Katti, S. B. ve De Clercq, E. (2005). Synthesis and QSAR studies on thiazolidinones as anti-HIV agents. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **8**(5), 439-443.

Sa Alves, F. R., Barreiro, E. J. ve Fraga, C. A. (2009). From nature to drug discovery: the indole scaffold as a 'privileged structure'. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **9**(7), 782–793.

Sahu, V.K., Khan, A.K.R., Singh, R.K. ve Singh, P.P. (2009). Drug–receptor interaction-based quantitative structure–activity relationship of tetrahydroimidazodiazepinone. *International Journal of Quantum Chemistry*, 109: 1243-1254.

Sar, S., Tripathi, A., Dubey, K. D. ve Sen, S. (2020). Iodine-Catalyzed Aerobic Diazenylation-Amination of Indole Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **85**(5), 3748–3756.

Schoeman, D. ve Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, **16**(1), 69.

Schuhmacher, H ve Meier, H. (1992). Synthese von Thiacycloocteno-l,2,3-selenadiazolen. *Zeitschrift für Naturforschung***, 47b**, 563-566.

SDBS. SDBS No: 10584. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=10584

SDBS. SDBS No: 1265. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=1265

SDBS. SDBS No: 15196. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=15196

SDBS. SDBS No: 15528. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=15528

SDBS. SDBS No: 15612. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=15612

SDBS. SDBS No: 1841. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=1841

SDBS. SDBS No: 18938. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=18938

SDBS. SDBS No: 22493. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=22493

SDBS. SDBS No: 2395. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=2395

SDBS. SDBS No: 3734. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=3734

SDBS. SDBS No: 4327. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=4327

SDBS. SDBS No: 4328. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=4328

SDBS. SDBS No: 51735. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=51735

SDBS. SDBS No: 5394. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=5394

SDBS. SDBS No: 571. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=571

SDBS. SDBS No: 5761. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=5761

SDBS. SDBS No: 592. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=592

SDBS. SDBS No: 700. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=700

SDBS. SDBS No: 717. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=717

SDBS. SDBS No: 843. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=843

SDBS. SDBS No: 897. https://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/landingpage?sdbsno=897

Sechi, M., Sannia, L., Carta, F., Palomba, M., Dallocchio, R. ve ark. (2005). Design of novel bioisosteres of beta-diketo acid inhibitors of HIV-1 integrase. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, **16**(1), 41–61.

Shuster, A., Pechalrieu, D., Jackson, C. B., Abegg, D., Choe, H. ve Adibekian, A. (2021). Clinical Antiviral Drug Arbidol Inhibits Infection by SARS-CoV-2 and Variants through Direct Binding to the Spike Protein. *ACS Chemical Biology*, **16**(12), 2845–2851.

Silverstein R,. M, Webster F., X., Kiemle D. J. Ve Bryce D., L. (2015). *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. (8th ed.). Hoboken: John Wiley&Sons

Singh A.A., Patil M.P., Kang M.J., Niyonizigiye I. ve Kim G.D. (2021). Biomedical application of indole-3-carbinol: a mini-review, *Phytochemistry Letters*, **41**, 49-54.

Singh, A., Bhutani, C., Khanna, P., Talwar, S., Singh, S. K. ve Khanna, L. (2025). Recent report on indoles as a privileged anti-viral scaffold in drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **281**, 117017.

Singhal, S., Khanna, P. ve Khanna, L. (2021). Synthesis, comparative in vitro antibacterial, antioxidant and UV fluorescence studies of bis indole Schiff bases and

molecular docking with ct-DNA and SARS-CoV-2 M^{pro}. *Luminescence : the journal of biological and chemical luminescence*, **36**(6), 1531–1543.

Sinnur, K. H., Siddappa, S., Hiremath, S. P. ve Purohit, M. G. (1986). Synthesis of Substituted 2-(1′, 3′, 4′-Oxadiazol-2′-yl) indoles. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry,* **25B**(7), 716-20.

Skehel, J. J. ve Wiley, D. C. (2000). Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin. *Annual Review of Biochemistry*, 69, 531–569.

Smith, S. N. ve Connon, S. J. (2021). Preparation of Lactams from Cyclic Anhydrides via N -Carboxyanhydride Intermediates. *European Journal of Organic Chemistry*, **2021**(40), 5540-5544.

Snijder, E. J., Bredenbeek, P. J., Dobbe, J. C., Thiel, V., Ziebuhr, J., Poon, L. L. ve ark. (2003). Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *Journal of Molecular Biology*, **331**(5), 991–1004.

Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B., Snyder, S. A., (2016). *Organic Chemistry*. (12th ed.). USA: John Wiley and Sons, Inc.

Sriram, D., Yogeeswari, P. ve Kumar, T. G. (2005). Microwave-assisted synthesis and anti-YFV activity of 2, 3-diaryl-1, 3-thiazolidin-4-ones. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **8**(3).

Srivastava, T., Gaikwad, A. K., Haq, W., Sinha, S. ve Katti, S. B. (2005). Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents. *Arkivoc*, **2**, 120-130.

Stevaert, A., Groaz, E. ve Naesens, L. (2022). Nucleoside analogs for management of respiratory virus infections: mechanism of action and clinical efficacy. *Current Opinion in Virology*, **57**, 101279.

Sultan, S., Ashiq, U., Jamal, R. A., Mahroof-Tahir, M., Shaikh, Z., Shamshad, B., Lateef, M. ve Iqbal, L. (2017). Vanadium(V) complexes with hydrazides and their spectroscopic and biological properties. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, **30**(6), 873-891.

Sundaree, S., Vaddula, B.R. ve Tantak, M.P. (2016). Synthesis and anticancer activity study of indolyl hydrazide–hydrazones. *Medicinal Chemistry Research,* **25**, 941–950.

Sundberg R.J. (1996). *Indoles.*New York:Elsevier Academic Press.

Surrey A.R ve Cutler R.A. (1954). 4-thiazolidones. IV. The preparation of some 2-substituted derivatives. *Journal of the American Chemical Society*; **76**, 578-580.

Surrey A.R. (1947). The Preparation of 4-thiazolidinones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases. *Journal of the American Chemical Society*. **69**, 2911-2912.

Suryawanshi, R., Jadhav, S., Makwana, N., Desai, D., Chaturbhuj, D., Sonawani, A. ve ark. (2017). Evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential reverse transcriptase inhibitors against HIV-1 drug resistant strains. *Bioorganic Chemistry*, **71**, 211-218.

Taha, M., Baharudin, M. S., Ismail, N. H., Imran, S., Khan, M. N., Rahim, F. ve ark. (2018). Synthesis, α-amylase inhibitory potential and molecular docking study of indole derivatives. *Bioorganic Chemistry*, **80**, 36–42.

Takashita, E., Kawakami, C., Morita, H., Ogawa, R., Fujisaki, S., Shirakura, M. ve ark. (2019). Detection of influenza A(H3N2) viruses exhibiting reduced susceptibility to the novel cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir in Japan, December 2018. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, **24**(3), 1800698.

Takashita, E., Meijer, A., Lackenby, A., Gubareva, L., Rebelo-de-Andrade, H., Besselaar, T. ve ark. (2015). Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013-2014. *Antiviral Research*, **117**, 27–38.

Takeshı, N., Masakı, T., Nobuhısa, U. (2004), İndole Compound and Medicinal Use Thereof, Patent No: EP1452526A1, Japan Tobacco INC

Tan, M. C., Wong, W. Y., Ng, W. L., Yeo, K. S., Mohidin, T. B., Lim, Y. Y. ve ark. (2017). Identification of 5-Methoxy-2-(Diformylmethylidene)-3,3-Dimethylindole as an Anti-Influenza A Virus Agent. *PloS one*, **12**(1), e0170352.

Tanrıver, K. (2010). *Bazı Siklopropankarbohidrazid Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması.* (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

Terzioğlu, N., Karalı, N., Gürsoy, A., Pannecouque, C., Leysen, P., Paeshuyse, J., ve ark. (2006). Synthesis and primary antiviral activity evaluation of 3-hydrazono-5-nitro-2-indolinone derivatives. *Arkivoc*, **1**, 109-118.

Thanigaimalai, P., Konno, S., Yamamoto, T., Koiwai, Y., Taguchi, A., Takayama, K., Yakushiji, F. ve ark. (2013). Development of potent dipeptide-type SARS-CoV 3CL protease inhibitors with novel P3 scaffolds: design, synthesis, biological evaluation, and docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 372–384.

Tierney, J. (1989). The formation of 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones from s-α'-aminomercaptoacetic acid derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **26**(4), 997-1001.

Trawally, M., Yılmaz, F., Özbek Çelik, B., Akdemir, A. ve Güzel Akdemir, Ö. (2024). Antiviral Properties of 5-Sulfamoyl-1H-Indole-Linked Spirothiazolidinone Derivatives: A Study on Human Parainfluenza Virus-2. *Journal of Research in Pharmacy*, **28**(1).

Tsedilin, A., Schmidtke, M., Monakhova, N., Leneva, I., Falynskova, I., Khrenova, M. ve ark. (2024). Indole-core inhibitors of influenza a neuraminidase: iterative medicinal chemistry and molecular modeling. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **277**, 116768.

Türk-Erbul, B., Karaman, E. F., Duran, G. N., Özbil, M., Özden, S. ve Göktaş, F. (2021). Synthesis, in vitro cytotoxic and apoptotic effects, and molecular docking study of novel adamantane derivatives. *Archiv Der Pharmazie*, **354**(5), 2000256.

Türktekin-Çelikesir S., Akkurt M., Cihan-Üstündağ G. ve Büyükgüngör O. (2013). 5-Fluoro-N-(2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-3-phenyl-1H-indole-2-carboxamide. *Acta Crystallographica Section E*, E69, o1129.

Uehara, T., Hayden, F. G., Kawaguchi, K., Omoto, S., Hurt, A. C., De Jong, M. ve ark. (2020). Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Virologic Outcomes in Uncomplicated Influenza. *The Journal of Infectious Diseases*, **221**(3), 346–355.

Ulusoy, N. (2002). Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-b]thiazole. *Arzneimittel-Forschung*, **52**(7), 565–571.

Van Loy, B., Stevaert, A., Cihan-Üstündağ, G., Vandeput, J., Jochmans, D., Dijkman, ve ark. (2020). "A broad inhibitor of coronavirus replication acting via the Nsp15 endoribonuclease", ISIRV-AVG Virtual Conference on 'Therapeutics for COVID-19'. https://mod.isirv.org/repository/avg_2020/E-Poster_23.pdf Erişim Tarihi: 01.06.2025

Vanderlinden, E., Göktaş, F., Cesur, Z., Froeyen, M., Reed, M. L., Russell, C. J. ve ark. (2010). Novel inhibitors of influenza virus fusion: structure-activity relationship and interaction with the viral hemagglutinin. *Journal of Virology*, **84**(9), 4277-4288.

Vankadari, N. (2020). Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **56**(2), 105998.

Varela, M. T., Dias, G. G., de Oliveira, L. F. N., de Oliveira, R. G., Aguiar, F. D., Nogueira, J. P. ve ark. (2025). Spirocyclic compounds as innovative tools in drug discovery for medicinal chemists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **287**, 117368.

Volhard, J. (1873). Ueber glycolylsulfoharnstoff. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **166**(3), 383-384.

Wang, X., Cao, R., Zhang, H., Liu, J., Xu, M., Hu, H. ve ark. (2020). The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discovery*, **6**, 28.

Wang, Y., Ding, Y., Yang, C., Li, R., Du, Q., Hao, Y. ve ark. (2017). Inhibition of the infectivity and inflammatory response of influenza virus by Arbidol hydrochloride in vitro and in vivo (mice and ferret). *Biomedecine & Pharmacotherapie*, **91**, 393–401.

Webber, S. E., Tikhe, J., Worland, S. T., Fuhrman, S. A., Hendrickson, T. F., Matthews, D. A. ve ark. (1996). Design, synthesis, and evaluation of nonpeptidic inhibitors of human rhinovirus 3C protease. *Journal of Medicinal Chemistry*, **39**(26), 5072–5082.

World Health Organization (2024), *Clinical Practice Guidelines for Influenza*. ISBN 978-92-4-009775-9 (electronic version)

World Health Organization (2025), *Influenza (Seasonal) Fact Sheets*. Erişim Tarihi: 01.06.2025 https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)

World Health Organization, *Covid-19 Dashboard*. Erişim Tarihi: 01.06.2025 https://data.who.int/dashboards/covid19

Wright, Z. V. F., Wu, N. C., Kadam, R. U., Wilson, I. A. ve Wolan, D. W. (2017). Structure-based optimization and synthesis of antiviral drug Arbidol analogues with significantly improved affinity to influenza hemagglutinin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**(16), 3744–3748.

Wu, C. Y., Jan, J. T., Ma, S. H., Kuo, C. J., Juan, H. F., Cheng, Y. S., ve ark. (2004). Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**(27), 10012-10017.

Xiao, M., Xu, L., Lin, D., Lian, W., Cui, M., Zhang, M. ve ark. (2021). Design, synthesis, and bioassay of 4-thiazolinone derivatives as influenza neuraminidase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **213**, 113161.

Xue, S., Ma, L., Gao, R., Li, Y. ve Li, Z. (2014). Synthesis and antiviral activity of some novel indole-2-carboxylate derivatives. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, **4**(4), 313-321.

Ye, Q., Chourey, S., Wang, R., Chintam, N. R., Gravel, S., Powell, W. S. ve ark. (2017). Structure-activity relationship study of β-oxidation resistant indole-based 5-oxo-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid (5-oxo-ETE) receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**(20), 4770-4776.

You, Z., Guo, C. ve Pan, Y. (2012). An experimental and theoretical study on fragmentation of protonated N-(2-pyridinylmethyl)indole in electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry : RCM*, **26**(21), 2509-2516.

Zaitseva, E. R., Ivanov, D. S., Baleeva, N. S., Smirnov, A. Y., Mikhaylov, A. A. ve Baranov, M. S. (2023). Synthesis of Indole-2-carboxylates via Condensation of Nitroacetic Esters and 2-Dimethylbenzaldehydes. *ChemistrySelect*, **8**(42), e202303340.

Zeng, W., Han, C., Mohammed, S., Li, S., Song, Y., Sun, F. ve Du, Y. (2024). Indole-containing pharmaceuticals: Targets, pharmacological activities, and SAR studies. *RSC Medicinal Chemistry*, **15**(3), 788-808.

Zhang, F., Zhao, Y., Sun, L., Ding, L., Gu, Y. ve Gong, P. (2011). Synthesis and anti-tumor activity of 2-amino-3-cyano-6-(1*H*-indol-3-yl)-4-phenylpyridine derivatives in vitro. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**(7), 3149-3157.

Zhang, G. N., Li, Q., Zhao, J., Zhang, X., Xu, Z., Wang, Y. ve ark. (2020). Design and synthesis of 2-((1H-indol-3-yl)thio)-N-phenyl-acetamides as novel dual inhibitors of respiratory syncytial virus and influenza virus A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **186**, 111861.

Zhang, G. N., Zhao, J., Li, Q., Wang, M., Zhu, M., Wang, J., Cen, S. ve Wang, Y. (2021). Discovery and optimization of 2-((1H-indol-3-yl)thio)-N-benzyl-acetamides as novel SARS-CoV-2 RdRp inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **223**, 113622.

Zhang, J., Liu, T., Chen, M., Liu, F., Liu, X., Zhang, J. ve ark. (2018). Synthesis and Biological Evaluation of Indole-2-carbohydrazide Derivatives as Anticancer Agents with Anti-angiogenic and Antiproliferative Activities. *ChemMedChem*, **13**(12), 1181–1192.

Zhang, M. Z., Chen, Q. ve Yang, G. F. (2015). A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **89**, 421-441.

Zhang, X., Zhang, G. N., Wang, Y., Zhu, M., Wang, J., Li, Z. ve ark. (2019). Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Indole and Its Analogs as Influenza A Virus Inhibitors. *Chemistry & Biodiversity*, **16**(2), e1800577.

Zhang, Z., Wang, N., Lu, J., Qu, Y., Song, Y., Yang, X. ve ark. (2025). Synthesis and pharmacodynamic evaluation of 2-aminoindole derivatives against influenza A virus in vitro/vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **281**, 117044.

Zhao, J., Zhang, G., Zhang, Y., Yi, D., Li, Q., Ma, L. ve ark. (2021b). 2-((1*H*-indol-3-yl)thio)-N-phenyl-acetamides: SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase inhibitors. *Antiviral Research*, **196**, 105209.

Zhao, X., Zhao, L., Zhao, Y., Huang, K., Gong, W., Yang, Y. ve ark. (2021a). 3-Indoleacetonitrile Is Highly Effective in Treating Influenza A Virus Infection In Vitro and In Vivo. *Viruses*, **13**(8), 1433.

Zheng, Y., Tice, C. M. ve Singh, S. B. (2014). The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**(16), 3673-3682.

Zhou, L., Liu, Y., Zhang, W., Wei, P., Huang, C., Pei, J. ve ark. (2006). Isatin compounds as noncovalent SARS coronavirus 3C-like protease inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **49**(12), 3440-3443.

Zoidis, G., Giannakopoulou, E., Stevaert, A., Frakolaki, E., Myrianthopoulos, V., Fytas, G. ve ark. (2016). Novel indole–flutimide heterocycles with activity against influenza PA endonuclease and hepatitis C virus. *MedChemComm*, **7**(3), 447-456.

Zopun, M. (2013). *İndol Türevi Spirotiyazolidinonlarin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması.* (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Gözde	**Soyadı**	Çınar
Doğum Yeri		**Doğum Tarihi**	
Uyruğu		**TC. Kimlik No.**	
E-mail		**Tel.**	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	İstanbul Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	2025
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2019
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2019
Lise	Edirne Fen Lisesi	2014

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl-Yıl)**
1.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi	2022-halen

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**YDS puanı**	**(Diğer) Puan**
İngilizce	iyi	iyi	iyi	iyi	iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	90,73		

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Word, Excel, Power Point	iyi
Chemsketch	iyi

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Apaydın ÇB, **Çınar G**, Cihan-Üstündağ G. Small-molecule Antiviral Agents in Ongoing Clinical Trials for COVID-19. Curr Drug Targets. 2021;22(17):1986-2005. **doi: 10.2174/1389450122666210215112150.**

2. Çınar G, Alikadıoğlu Z, Soylu-Eter Ö, Naesens L, Cihan-Üstündağ G., Design, Synthesis and Anti-Influenza Virus Activity of 4-Tert-Butyl-N-(3-Oxo-1-Thia-4-Azaspiro[4.5]Dec-4-yl)Benzamide Derivatives That Target Hemagglutinin-Mediated Fusion. Drug Dev Res. 2025;86(2):e70080. **doi: 10.1002/ddr.70080.**

Sözlü Sunumlar:

1. Çınar G., Cihan Üstündağ G., Synthesis and antiviral evaluation of new spiro compounds, 11. International Drug Chemistry Conference, Antalya, Türkiye, 9-12 Mart 2023, ss.84

2. **Çınar G**., Cihan Üstündağ G., Synthesis, Characterization and Antiviral Activity of New Spirothiazolidinone Derivatives Carrying Indole Moiety, 12. International Drug Chemistry Conference, Antalya, Türkiye, 7-10 Mart 2024, ss.129

3. Apaydın Ç.B., **Çınar G**., Design, synthesis and anti-coronavirus evaluation of new spirothiazolidinone compounds, 12. International Drug Chemistry Conference, Antalya, Türkiye, 7-10 Mart 2024, ss.130

Projelerde Yaptığı Görevler:

1. Novel Non-Nucleoside Hepatitis-C RNA-Dependent RNA Polymerase (NS5B) Inhibitors that Bind to the Allosterıc Thumb Site II- 01.01.2020-28.02.2021; Tübitak 2232 Projesi-Bursiyer

2. İndol Türevi Spirotiyazolidinon Bileşiklerinin Sentezi, Yapı Tayini ve Antiviral Aktivitelerinin İncelenmesi, 24.03.2023-24.03.2025; İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi-Doktora Tez Projesi- Araştırmacı

3. Antiviral biyolojik aktivite potansiyeline sahip 4-dimetilaminobenzen türevi spirotiyazolidinon bileşiklerinin sentez ve yapı tayini çalışmaları, 26.12.2023-devam ediyor; İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi-Araştırma Projesi-Araştırmacı

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

İNDOL TÜREVİ SPİROTİYAZOLİDİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPI TAYİNİ VE ANTİVİRAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%20	%17	%13	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%12
2	Gökçe Cihan-Üstündağ, Muhammet Zopun, Evelien Vanderlinden, Elif Ozkirimli et al. "Superior inhibition of influenza virus hemagglutinin-mediated fusion by indole-substituted spirothiazolidinones", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2020 Yayın	%1
3	Ayşe Kocabalkanlı, Gökçe Cihan-Üstündağ, Lieve Naesens, Emel Mataracı-Kara, Mebble Nassozi, Gültaze Çapan. "Diclofenac-Based Hydrazones and Spirothiazolidinones: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Properties", Archiv der Pharmazie, 2017 Yayın	%1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1