

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**β-LAKTAM VE İZOKİNOLİNÜRE TÜREVLERİ:
SENTEZ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Hayriye GENÇ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa ZENGİN

Eylül 2012

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**β-LAKTAM VE İZOKİNOLİNÜRE TÜREVLERİ:
SENTEZ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**


DOKTORA TEZİ

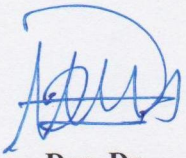
Y. Kimyager Hayriye GENÇ

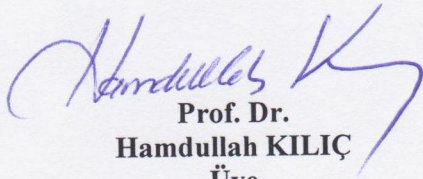
Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

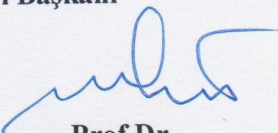
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

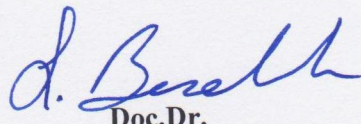
Bu tez 24 / 09 /2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr.
Mustafa CEYLAN
Jüri Başkanı


Doç. Dr.
Mustafa ZENGİN
Üye


Prof. Dr.
Hamdullah KILIÇ
Üye


Prof.Dr.
Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Üye


Doç.Dr.
Şenol BEŞOLUK
Üye

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden her daim faydalandığım danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa ZENGİN'e derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN ve Sayın Doç. Dr. Şenol BEŞOLUK'a;

Bileşiklerin biyolojik çalışmalarını gerçekleştiren Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Hasan ÖZDEMİR ve grubuna; Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Oktay ARSLAN ve grubuna; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz KARABAY'a;

Tez çalışmam boyunca manevi desteğini esirgemeyen Organik Kimya Araştırma Laboratuvarındaki çalışma arkadaşlarım Sayın Öğr. Gör. Dr. Hülya DEMİRHAN, Öğr. Gör. Fatih SÖNMEZ, Nurcan BERBER, Adem ÇINAR, Tuna DEMİRCİ, Hilal KUDAY, Fatma ÇELİK ve Belma ZENGİN'e ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Kimya Bölümü öğretim üye ve elemanlarına;

Bu tez çalışmasını 2010-02-04-012 ve 2011-50-02-014 numaralı projeler kapsamında destekleyen Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü, BAPK'a;

Lisansüstü eğitimim boyunca bana burs imkanı sağlayan TÜBİTAK BİDEB'e;

Ayrıca, bütün tez çalışmalarım süresince bana gösterdikleri anlayış ve desteklerinden dolayı sevgili anneme, kardeşime ve rahmetli babama;

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER TABLOSU.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY.....	xv
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ.....	3
2.1. 2-Aminoindan Hakkında Genel Bilgi.....	3
2.2. β -laktam.....	9
2.2.1. β -laktam (2-azetidion) sentez yöntemleri.....	10
2.2.2. β -laktam üzerinden gerçekleştirilen reaksiyonlar.....	18
2.2.3. Biyolojik olarak aktif β -laktam bileşikleri.....	20
2.3. İzokinolin.....	26
2.3.1. 5-Nitroizokinolin sentez yöntemi	26
2.3.2. 5-Aminoizokinolin sentez yöntemleri.....	27
2.3.3. İzokinolin alkaloidleri	28
2.3.4. Biyolojik olarak aktif sentetik izokinolin bileşikleri	32
2.4. Üre ve Tiyoüre Türevleri	33
2.4.1. Biyolojik olarak aktif (tiyo)üre türevleri	35
2.4.2. (Tiyo)üre sentez yöntemleri	44

2.4.3. Labaratuar ortamında izosiyanat sentezi	53
2.4.4. Tiyoüre	53
2.5. Polifenol Oksidaz Enzimi	54
2.6. Karbonik Anhidraz Enzimi	55
2.7. Ksantin Oksidaz Enzimi	56
BÖLÜM 3.	
MATERYAL ve METOD	58
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	58
3.2. β -Laktam Sentezi İçin Uygulanan Deneysel Çalışmalar	58
3.2.1. Yöntem A	58
3.2.2. Yöntem B	59
3.2.3. Yöntem C	59
3.2.4. Yöntem D	60
3.2.5. Yöntem E	60
3.3. İzokinolin Üre Türevlerinin Sentezi İçin Uygulanan Deneysel Çalışmalar	61
3.3.1. 5-Nitroizokinolin Eldesi	61
3.3.2. 5-Aminoizokinolin Eldesi	61
3.3.1. Yöntem F	62
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR	63
4.1. İmin Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri	63
4.2. Asetoksi- β -laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri ...	70
4.3. Dikloro- β -laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri	80
4.4. Fenil- β -laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri	87
4.5. Kloro, fenil- β -laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri	103
4.6. 5-Aminoizokinolin Üre Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri	111

BÖLÜM 5.

SONUÇ ve TARTIŞMA	123
5.1. İmin Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması	123
5.2. β -laktam Bileşiklerinin Konformasyonlarının Belirlenmesi	125
5.3. Asetoksi- β -laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması	126
5.4. Dikloro- β -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması	130
5.5. Fenil- β -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması ..	132
5.6. Kloro,Fenil- β -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması	138
5.7. 5-Aminoizokinolin Üre Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması	140

BÖLÜM 6.

ENZİMATİK AKTİVİTE SONUÇLARI	145
6.1. Polifenol Oksidaz Enzimine Karşı Aktiflikleri Çalışılan Maddeler	145
6.2. Karbonik Anhidraz Enzimine Karşı Aktiflikleri Çalışılan Maddeler	147
6.3. Ksantin Oksidaz Enzimine Karşı Aktiflikleri Çalışılan Maddeler ..	150
KAYNAKLAR	151
EKLER	172
ÖZGEÇMİŞ	390

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

bs	: Broad (geniş) singlet
CA	: Karbonik anhidraz
COX	Siklooksijenaz
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
dk	: Dakika
dt	: Dubletin tripleti
EN	: Erime noktası
Hz	: Hertz
Ic ₅₀	: Enzim aktivitesini %50 oranında azaltan inhibitör konsantrasyonu
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
m	: Multiplet
<i>m</i>	: Meta
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
<i>o</i>	: Orto
<i>p</i>	: Para
p	: Pentet
PPO	: Polifenol oksidaz
s	: Singlet
sa	: Saat
t	: Triplet
td	: Tripletin dubleti
THF	: Tetrahidrofur
XO	: Ksantin oksidaz
XOR	: Ksantin oksido reduktaz
δ	: Kimyasal kayma

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	İndanamin türevlerinin genel formülü	4
Şekil 2.2.	2-aminoından (II) ve amfetamin (III) yapıları	4
Şekil 2.3.	Astıma karşı etkili bir bileşiğin genel yapısı	4
Şekil 2.4.	Kalp ritim bozukluğunu düzenleyen bir 2-aminoından türevi	5
Şekil 2.5.	Merkezi sinir sistemi düzensizliklerinde etkili bir türev	5
Şekil 2.6.	Hiper tansiyona karşı oldukça etkili bir türev.....	5
Şekil 2.7.	Kas kasılmaları, astım ve dolaşım sistemi bozukluklarına karşı etkili 2-aminoından türevi	6
Şekil 2.8.	NF-κB inhibitörü	6
Şekil 2.9.	Kanser ve sedef hastalıklarına karşı etkileri 2-aminoından türevi	6
Şekil 2.10.	Tanlandırıcı özelliğe sahip 2-aminoından türevi	7
Şekil 2.11.	HIV virüsüne karşı etkili 2-aminoından türevi	7
Şekil 2.12.	İzoenzim CA IX'e ve bazı kanser türevlerine karşı oldukça etkili 2-aminoından türevi	7
Şekil 2.13.	(a) Astım tedavisinde destek ilaç olarak kullanılan İndacaterol ve İndikaterol sentezi için araürün sentez şeması	8
Şekil 2.14.	(a) Etkili bir dopamin reseptörü (b) a' da yapısı verilen bileşik kadar etkili yeni bir dopamin reseptörü	8
Şekil 2.15.	Dopamin etkisine sahip bir 2-aminoından türevi	9
Şekil 2.16.	Staudinger Reaksiyonu	10
Şekil 2.17.	Staduinger Reaksiyonu ile β-laktam oluşum mekanizması	11
Şekil 2.18.	Staudinger Reaksiyonu ile <i>trans</i> ve <i>cis</i> ürün oluşumu	11
Şekil 2.19.	β-laktam oluşumunda stereokimyayı etkileyen şartlar	12
Şekil 2.20.	Enantiyoselektif ürün sentezi için ketene nükleofilik özellik kazandırma	12

Şekil 2.21.	Wolf Düzenlenmesi ile β -Laktam Sentezi	13
Şekil 2.22.	Stiegletz metoduyla mono- β -laktam halkası sentezi	13
Şekil 2.23.	Primer aminlerden β -laktam sentezi	13
Şekil 2.24.	Wasserman metodu ile β -laktam eldesi	14
Şekil 2.25.	CSI ile β -laktam sentezi	14
Şekil 2.26.	Propiyonil klorür ile β -laktam sentezi	14
Şekil 2.27.	Sililasetal keten ile β -laktam sentezi	15
Şekil 2.28.	Alken, nitril ve imin içeren molekülden bölgeseçici bir reaksiyonla β -laktam sentezi	15
Şekil 2.29.	Karboksilli asitden yola çıkılarak gerçekleştirilen β -laktam sentezi için bir örnek.....	15
Şekil 2.30.	Ester türevi bileşiklerden β -laktam sentezine bir örnek.....	16
Şekil 2.31.	Fenilasetil klorür ile β -laktam sentezine bir örnek	16
Şekil 2.32.	Dikoloro β -laktam sentezi için kullanılabilecek metotlar	16
Şekil 2.33.	Monokloro- β -laktam sentezi için bir yöntem	17
Şekil 2.34.	İlk asimetrik β -laktam sentezi	17
Şekil 2.35.	Bakır(I) fenilasetilid ile β -laktam sentezi	18
Şekil 2.36.	β -laktamdan, γ -aminoasit eldesi	18
Şekil 2.37.	β -laktamdan β -amino amit sentezi	19
Şekil 2.38.	β -laktamdan β -amino asit sentezi	19
Şekil 2.39.	Laktam antibiyotiklerinin yapısal sınıflandırılmaları; (a) Penam, (b) Cephem, (c) Penem, (d) Monobaktam, (e) Carbapenam, (f) Trinem	20
Şekil 2.40.	Kolesterol emilimini düşüren β -laktam bileşikleri	21
Şekil 2.41.	Chavan ve grubu tarafından sentezlenen antibakteriyel bileşik serisinin genel formülü	21
Şekil 2.42.	Antidepresant ve nootropik özellikleri bulunan β -laktam serisi .	22
Şekil 2.43.	Antibakteriyel ve antifungal özellikleri bulunan β -laktam türevi	22
Şekil 2.44.	COX-1 ve COX-2 enzimi inhibitörü olan β -laktam türevi	22
Şekil 2.45.	Antibakteriyel özellikleri bulunan β -laktam türevi bir bileşik ...	23
Şekil 2.46.	Antibakteriyel ve antimalariyal özellikleri bulunan β -laktam türevlerinin genel formülü	23

Şekil 2.47.	Biyolojik olarak aktif bir β -laktam serisinin genel formülü	23
Şekil 2.48.	Antibakteriyel etkisi kanıtlanmış β -laktam türevinin genel formülü	24
Şekil 2.49.	Oksadiazol türevi olan antibakteriyel etkiye sahip bir β -laktam bileşiği.....	24
Şekil 2.50.	Yüksek antihipertensif etkiye sahip bir molekül	25
Şekil 2.51.	Biyolojik olarak birçok özelliğe sahip bir β -laktam bileşiği	25
Şekil 2.52.	Anti-tüberküler, antibakteriyel ve antimalariyel etkiye sahip bir bileşik serisinin genel formülü	25
Şekil 2.53.	Antikonvulzan özelliği bulunan bir β -laktam bileşiği	25
Şekil 2.54.	İzokinolin	26
Şekil 2.55.	İzokinolinin nitrolanması için en çok kullanılan yöntemlerden biri	27
Şekil 2.56.	5-Nitro izokinolinden 5-aminoizokinolin eldesi	27
Şekil 2.57.	Ilman şartlarda 5-aminoizokinolin sentezi için bir örnek	28
Şekil 2.58.	L-tirosinden retikulinin sentezi	29
Şekil 2.59.	(a) Backebergin, (b) Peyoglutam, (c) Mescalotam, (d) Papaverin: damar genişletici, € Morfin: Anestezik, Berberin: mantar, maya, parazit, bakteri ve virüs enfeksiyonlarına karşı etkili	29
Şekil 2.60.	Berberin	30
Şekil 2.61.	Palmitin	30
Şekil 2.62.	Jatrorhizin	31
Şekil 2.63.	Koralin	31
Şekil 2.64.	Sanguinarin (iminyum formu)	32
Şekil 2.65.	COX-1 ve COX -2 inhibitörü bir izokinolin bileşiği	32
Şekil 2.66.	Sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenen bir bileşik	32
Şekil 2.67.	PARP-2 inhibitörü olan iki izokinolin bileşiği	33
Şekil 2.68.	Güçlü bir kinaz inhibitörü olan 6-aminoizokinolin türevi	33
Şekil 2.69.	Kanser tedavisinde kullanılabilecek yeni bir izokinolin türevi ..	33
Şekil 2.70.	(a) Diuron ve (b) Linuron	36
Şekil 2.71.	Tropik parazit hastalıklarına karşı kullanılan bir ilaç	36
Şekil 2.72.	Kapsaisin	36

Şekil 2.73.	(a) PhOC(O)Cl/aq NaHCO ₃ /CH ₂ Cl ₂ (%92); (b) DMSO (45-97); (c) Ar-L-N=C=O/ MeCN, mikrodalga, 100°C 5dk (%45); (d) Ar-L-CO ₂ H, PyBROP, DIPEA, DMF; ya da Ar-L-C(O)Cl/aq NaHCO ₃ /CH ₂ Cl ₂ (%13-39)	37
Şekil 2.74.	In vitro çalışmalarda ağrı kesici özelliği kanıtlanan bazı üre türevleri	37
Şekil 2.75.	Kolon kanseri tedavisinde etkili bir molekül	38
Şekil 2.76.	HDL seviyesini artıran tiyoüre türevi bileşikler	38
Şekil 2.77.	Tirozin kinaz reseptörü olan IGF-1R enzim inhibitörü	39
Şekil 2.78.	Oreksin-A (a) ve Oreksin-B (b) reseptörleri	39
Şekil 2.79.	Sorafenib	40
Şekil 2.80.	Livifanib, (ABT-869)	40
Şekil 2.81.	Tivozanib (KRN-951)	41
Şekil 2.82.	Carbuterol.....	41
Şekil 2.83.	Celiprorol	41
Şekil 2.84.	Degarelix	42
Şekil 2.85.	Viomycin	43
Şekil 2.86.	(a) Glimepirid; (b) Metahexamid	43
Şekil 2.87.	Sulfacarbamid	43
Şekil 2.88.	Torasemide	43
Şekil 2.89.	Fosgen ile izosiyanat sentezi	44
Şekil 2.90.	Aromatik nitro bileşiklerinden izosiyanat eldesi	46
Şekil 2.91.	Eşdeğer miktarda nitrobenzen ve anilin kullanıldığında CO ile üreye dönüşüm için Tafesh tarafından önerilen mekanizma	47
Şekil 2.92.	Nitrobenzene karşı aşırı anilin kullanıldığında CO ile üreye dönüşüm için Tafesh tarafından önerilen mekanizma	48
Şekil 2.93.	Pd(OAc) ₂ ile yüksek verimle N,N'-diaril üre sentezi	48
Şekil 2.94.	Selenyum katalizörlüğünde redüktif karbonilasyonu ile fenil üre türevleri sentezi	49
Şekil 2.95.	CO ile oksidasyon yöntemi ile üre sentezi için mutemel sentetik yollar	50
Şekil 2.96.	Aromatik nitro bileşiklerinden karbamat eldesi	50

Şekil 2.97.	Palladyum/fenantrolin katalitik sistemleri kullanıldığında izosiyanat sentezi	50
Şekil 2.98.	CO ₂ ile üre türevlerinin sentezi	51
Şekil 2.99.	Aminlerin metalloporfirinler ile karbamatlara dönüşümü	51
Şekil 2.100.	İzopropentil karbamatlar üzerinden yüksek verimle üre türevlerinin sentezi	52
Şekil 2.101.	Hidroksamik asitlerden üre türevlerinin sentezi	52
Şekil 2.102.	Asetoasetanilit bileşiklerinden üre türevlerinin sentezi	52
Şekil 2.103.	Pd katalizli C-N çapraz kapling reaksiyonu ile asimetrik üre türevlerinin sentezi	53
Şekil 2.104.	Curtius düzenlenmesi	53
Şekil 2.105.	Hofmann düzenlenmesi	53
Şekil 2.106.	Lossen düzenlenmesi	54
Şekil 2.107.	Tiyüre türevlerinin sentezinde kullanılan başlıca yöntemler ...	54
Şekil 2.108.	(a) Hipoksantin, (b) Ksantin, (c) Ürik asit	57
Şekil 3.1.	2-aminoından imin türevlerinin sentezi	59
Şekil 3.2.	2-aminoından asetoksi β-laktam türevlerinin sentezi	60
Şekil 3.3.	2-aminoından dikloro β-laktam türevlerinin sentezi	60
Şekil 3.4.	2-aminoından fenil β-laktam türevlerinin sentezi	61
Şekil 3.5.	2-aminoından fenil-klor β-laktam türevlerinin sentezi	61
Şekil 3.6.	5-nitroizokinolin sentezi	62
Şekil 3.7.	5-Aminoizokinolin sentezi	62
Şekil 3.8.	İzokinolin üre türevlerinin sentezi için genel yöntem	63

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 6.1. İzokinolin (tiyo)üre bileşiklerinin PPO enzimine karşı aktivite sonuçları	146
Tablo 6.2. 2-aminoindan asetoksiβ-laktam bileşiklerinin CA enzimine karşı aktivite sonuçları	149
Tablo 6.3. İzokinolin (tiyo)üre bileşiklerinin XO enzimine karşı aktivite sonuçları	150

ÖZET

Anahtar kelimeler: β -laktam, 2-azetidion, üre, tiyoure, izokinolin, polifenol oksidaz, ksantin oksidaz, karbonik anhidraz

Canlı yaşamını kolaylaştıran ve hayat kalitesini artıran antibiyotikler, dünya üzerinde hakkında en çok çalışılan ilaç ailesidir. Bunun temel nedeni kullanım sıklığı ile birlikte bakterilerin direnç geliştirmesi sonucu antibiyotiklerin etkisinin azalması ve hatta tamamen etkisiz hale gelmesidir.

Antibiyotik olarak ilk kullanılan ilaç penisilindir. Penisilin etkisinin yapısında bulunan β -laktam (2-azetidion) halkasından kaynaklandığı kanıtlanmıştır.

Bu çalışmada; yapısında β -laktam halkası içeren 63 yeni bileşiğin sentezi için öncelikle 15 imin türevi sentezlenmiş ve ardından β -laktamların sentezi gerçekleştirilmiştir. Ancak yapılan ön denemelerde, bu bileşiklerin bakteri ve mantarlara karşı aktifliklerinin olmadığı belirlenmiş ve daha sonra enzimatik aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden bir serisinin karbonik anhidraz enzimine karşı oldukça etkin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bütün bu yeni β -laktamların polifenol oksidaz ve ksantin oksidaz enzimine karşı etkinliği de araştırılmaya devam etmektedir.

Tez çalışmasının ikinci kısmında ise gıda sanayi için oldukça önemli olan PPO enzimine karşı etkinliği olan yeni maddeler araştırılmıştır. Üre türevlerinin PPO enzimine karşı biyolojik özelliklerinin araştırılması hedeflenmiş ve literatürde bulunmayan aminoizokinoline bağlı aromatik ve alifatik olmak üzere 23 yeni üre türevi sentezlenmiştir. Bu üre türevlerinin bir kısmının etkinliği araştırılmıştır. Diğer taraftan sentezlenen diaril üre türevlerinin XO enzimine karşı etkinlikleri araştırılmıştır ve elde edilen sonuçlar makale aşamasına getirilmiştir. Diğer ürelerin PPO, XO ve CA enzimleri üzerine etkileri halen araştırılmaktadır.

β - LACTAM AND ISOQUINOLINUREA DERIVATIVES: SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES EVALUATION

SUMMARY

Key words: β -lactam, 2-azetidinone, urea, thiourea, isoquinoline, polyphenol oxidase, xanthine oxidase, carbonic anhydrase

The most widely employed classes of drugs are β -lactam, an antibiotic family, since it both facilitates of living and improves the quality of life. The main reason for this is the frequent usage of the drugs ensues the effect of that the bacteria becomes antibiotic resistant, though in some circumstances becoming completely neutralize.

The first drug used as antibiotic is penicillin. It is proven that the effect of penicillin is stimulated by β -lactam ring. In this study, primarily 15 imine compounds for 63 new compounds containing β -lactam ring and then targeted β -lactams were synthesized.

However, we have determined that the activity of compounds against bacteria and fungi were not present and decided to examine their enzymatic activities. A series of synthesized compounds have been found to be highly effective against the carbonic anhydrase enzyme. Furthermore all of these new β -lactams have also been continually searched for their activities against the enzyme polyphenol oxidase and xanthine oxidase.

In the second part of the thesis, new agent with the activity against PPO enzyme which is very important for the food industry was investigated. It was aimed to investigate the activity of urea derivatives against PPO enzyme and 23 new derivatives of aminoisoquinoline connected to aliphatic and aromatic group with urea were synthesized. Activities of some of these urea derivatives were investigated. On the other hand, the activities of synthesized aryl urea derivatives were investigated from the effectiveness against XO enzyme point of view and the results obtained were about to be published in the literature as well. The effects of other ureas against to PPO, XO and CA enzymes are still under investigation.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

β -laktam ve 2-azetidion, dört atom içeren halkalı amitlere verilen genel isimlerdir. Penisilinin antibiyotik etkisinin içerdiği β -laktam halkasından kaynaklandığı kanıtlandıktan sonra bu halkanın önemi giderek artmış ve sentezi için günümüze dek süren oldukça fazla çalışma yapılmıştır.

İnsanlığın antibiyotiklerle tanışması 1928 yılında Fleming'in penisilini keşfiyle gerçekleşmiştir. 1944 yılında ise Florey ve Chan penisilini sentezlemeyi başararak tedavi amaçlı ilk kez kullanılma yolunu açmışlardır. Fleming, Florey ve Chan 1945 yılında bu başarılarından dolayı Nobel ödülüne layık görülmüştür. İlerleyen zamanlarda ise bakterilerin antibiyotiklere karşı bir savunma mekanizması olarak β -laktamazları geliştirdikleri belirlenmiştir. Bu nedenle β -laktamazların etkisini azaltabilmek amacıyla sürekli olarak yeni β -laktam antibiyotik aileleri geliştirilmektedir. Devamlı yenilenen antibiyotikler günümüzde de bulaşıcı hastalıklara karşı geniş çapta koruma amacıyla kullanılmaktadır [1].

Bu tez çalışmasında yine biyolojik olarak aktif özellikleri bilinen 2-aminoindan bileşiği [2] üzerinden imin türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu türevlerinin asetoksiasetil klorür, dikloroasetil klorür, fenilasetil klorür ve α -klorofenilasetil klorür ile reaksiyona sokulması ile yeni β -laktam bileşikleri elde edilmiştir.

Tez çalışmasının ikinci kısmında ise izokinolin (tiyo)üre türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

İlk kez 1885'de kömür katranından izole edilen İzokinolin birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Ayrıca izokinolin türevi olan 1-benzil izokinolin, papaverin ve morfin gibi yaygın olarak bilinen moleküllerin yapı taşıdır. İzokinolin alkaloidleri dört yüzü aşkın üyesi olan çok geniş bir ailedir. Sıtmaya, lösemiye,

parkinson hastalığına, HIV virüsüne karşı ve antitümör, antimikrobik, antibakteriyal olarak kullanılan çok sayıda izokinolin alkaloidi bulunmaktadır [3].

Birçok doğal bileşimin yapısında fonksiyonel bir grup olan üre, çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bir gruptur. Substitüe üre bileşikleri, özellikle tarım ilaçlarında, saç ve selüloz lifleri için boyar maddelerde, benzinde (antioksidan olarak) ve deterjanda (katkı maddesi olarak) geniş kullanım alanıyla dikkat çekmektedir. Ayrıca herbisit, bitki koruyucu, sakinleştirici ve kas gevşetici özellikleri bulunan üre türevleri de mevcuttur. Asimetrik sübstitüe üreler enzim inhibitörleri ve psedopeptitler gibi biyolojik olarak aktif birçok bileşimin yapısında bulunan ortak bir gruptur. Asimetrik üre türevlerinin HIV-1 proteaz enzimine karşı da potansiyel aktivite etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bazı türevleri de antimikrobiyal ve antifungal aktif bileşenler ve yosun önleyici ajanlar olarak kullanılmaktadır [4]. Tiyöüre türevlerinin de antitiroid, antihelmintik, antifenoloksidaz, antitüberküloz etkilerinin yanı sıra hipnotik, anestezik, antibakteriyel, insektisit ve rodentisit (fare zehiri) gibi etkilerinin olduğu bilinmektedir [5].

Sentezlenen bileşiklerin bir kısmının PPO (polifenol oksidaz), CA (Karbonik Anhidraz) ve XO (Ksantin Oksidaz) enzimine karşı aktiflikleri araştırılmıştır. Geri kalan bileşiklerin biyolojik özelliklerinin incelenmesi devam etmektedir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

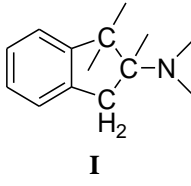
2.1. 2-Aminoindan Hakkında Genel Bilgi

Canlı sistemlerde en çok rastlanan üç element karbon, hidrojen ve oksijendir. Bu nedenle oksijen kimyasındaki gelişmeler azot kimyasından daha kapsamlıdır ve daha öncelere dayanmaktadır. Azot, hem bitkisel hem de hayvansal kökenli doğal bileşiklerin birçoğunda olduğu gibi protein ve nükleik asitlerde de bulunur. Bu yüzden yaklaşık son elli yıldır azot kimyasına ilgi giderek artmış ve temel araştırmaların önemli bir kısmı azot kimyası üzerinde yoğunluk kazanmıştır. Yapısında azot ve kükürt atomu bulunan penisilin halkasının etkin bir antibakteriyal olması bu alana ilgiyi daha da artırmıştır.

Bu tez çalışmasında penisiline biyolojik aktivite özelliği veren β -laktam halkasının yeni türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Bu çalışmada çıkış bileşiği olarak 2-aminoindan bileşiği seçilmiştir.

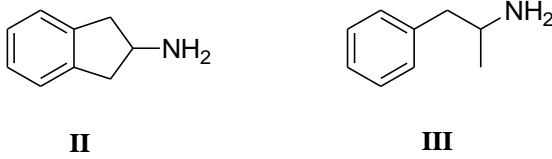
Fenil grubundan iki karbon atomuyla ayrılmış azot atomu içeren yapıların (en basiti feniletilamindir) çok sayıda farklı biyolojik etkiye sahip olduğu ve bu tür bileşikleri içeren birçok farklı ilaç türünün varlığı bilinmektedir. Feniletilamin bileşiğinin alfa karbonuna metil grubu bağlandığında elde edilen bileşik ilaç olarak kullanılan amfetamindir (Şekil 2.2) Amfetaminin çeşitli etkileri incelendiğinde etkisinin daha çok dopaminerjik nöronlarla ilgili olduğu anlaşılmıştır. Çeşitli biyolojik aktivitesine rağmen, Amfetaminin en seçkin özelliği merkezi sinir sistemini uyarıcı etkisidir [2].

İndanaminler I genel formülüne sahip bileşik serisidir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. İndanamin türevlerinin genel formülü

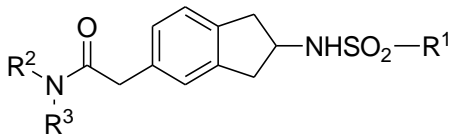
İndanaminler yapısal olarak feniletilamin iskeletleri ile karakterize edilirler ve fenil izopropil aminlerin indan türevi olarak düşünülebilirler. Bu nedenle; 2-aminoindan (II), amfetaminin (III) indan analogudur (Şekil 2.2) [6].



Şekil 2.2. 2-aminoindan (II) ve amfetamin (III) yapıları

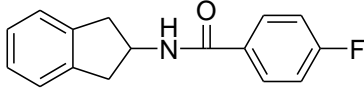
β -feniletilaminlerin özellikle beyin fonksiyonları üzerinde fizyolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir. 5-iyod-2-aminoindan serotonin, norepinefrin ve dopamin salgılanmasını sağlayan bir ilaçtır [1]. Bunun yanı sıra 2-aminoindan bileşiğinin etkin ağrı kesici özelliği vardır. Fuller ve Molloy çeşitli β -feniletilamin türevleri ile yaptıkları çalışmada norepinefrin N-metiltransferazın in vitro inhibitörü olarak en iyi sonuç veren bileşiklerden birinin 2-aminoindan olduğunu belirlemişlerdir [7].

2-Aminoindan bileşiği üzerine yapılan çalışmalarda daha çok aktif grup olan azot atomu üzerinden türevlendirmeler yapılmıştır. Azot atomuna çeşitli arilsulfon grupları takıldığı zaman astıma karşı etkili bir bileşik ailesinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.3) [8].



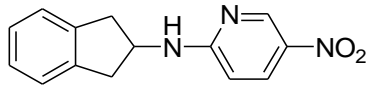
Şekil 2.3. Astıma karşı etkili bir bileşiğin genel yapısı

2-Aminoindan bileşiğinden çıkılarak sentezlenen çeşitli arilamidlerin nitrik oksitlere karşı oldukça etkili olduğu, aynı zamanda kalp ritim bozukluğunu düzenleyici özellikleri bulunduğu belirlenmiştir (Şekil 2.4) [9].



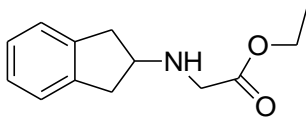
Şekil 2.4. Kalp ritim bozukluğunu düzenleyen bir 2-aminoindan türevi

Azot atomuna üzerinde elektron çekici substitüentlerin bulunduğu piridin halkası gibi gruplar bağlanarak azot atomunun üzerindeki elektron yoğunluğu azaltılmış ve elde edilen bu bileşiklerin merkezi sinir sistemi düzensizliklerinde etkili olduğu gözlenmiştir (Şekil 2.5) [10].



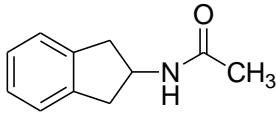
Şekil 2.5. Merkezi sinir sistemi düzensizliklerinde etkili bir türev

Azot atomuna alkil esterlerin bağlanmasıyla elde edilen bileşik tuzlarının hiper tansiyona karşı oldukça etkili olduğu belirlenmiş, ayrıca bu esterlerin çeşitli enzimlerle karboksilli asitlere çevrilerek idrar yoluyla dışarı rahatlıkla atılabildikleri için metabolizmaya zararlarının minimum olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.6) [11].



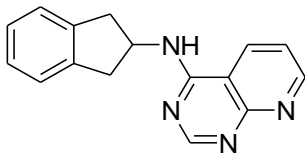
Şekil 2.6. Hiper tansiyona karşı oldukça etkili bir türev

Iwakuma ve arkadaşları tarafından 2-Aminoindan bileşiği çeşitli asetilklorür ve anhidritlerle etkileştirilerek amid türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin kas kasılmaları, astım ve dolaşım sistemi bozukluklarına karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.7) [12].



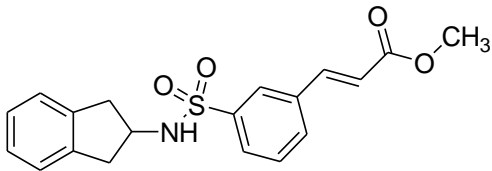
Şekil 2.7. Kas kasılmaları, astım ve dolaşım sistemi bozukluklarına karşı etkili 2-aminoindan türevi

Oldukça geniş biyolojik etkiye sahip oldukları bilinen heteroaromatik bileşiklerin 2-aminoindan bileşiğine bağlanması ile elde edilen yeni türevlerin bir protein kompleksi olan NF- κ B' i (Nuclear Factor kappa B) inhibe ettiği gözlenmiştir. (NF- κ B inhibitörleri kalp hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır) (Şekil 2.8) [13].



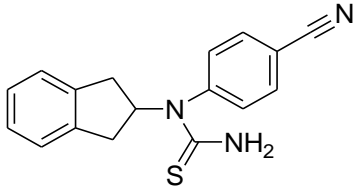
Şekil 2.8. NF- κ B inhibitörü

Literatürde, sülfonamid türevlerinin öncelikle karbonik anhidraz olmak üzere birçok enzime karşı etkin olduğu bildirilmiştir. Watkins ve grubu tarafından sinamik asit esteri, sülfonilklorürüne çevrildikten sonra 2-aminoindan ile reaksiyona sokularak elde edilen bileşiklerin kanser ve sedef hastalıklarına karşı etkileri olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 2.9) [14].



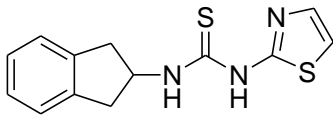
Şekil 2.9. Kanser ve sedef hastalıklarına karşı etkili 2-aminoindan türevi

Üre ve türevlerinin biyolojik özellikleri uzun yıllardan beri bilinmektedir. Canlı metabolizmalarında üre döngüsü hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle ürelerle ilgili yapılan çalışmalar her zaman güncelliğini korumuştur. Bu tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen denemelerde aromatik üre türevlerinin polifenoloksidaz enzimine karşı oldukça etkili olduğu belirlenmiştir [15]. Yine literatürde 2-aminoindan bileşiğinin çeşitli tiyoizosiyanatlar ile tepkimesiyle elde edilen bileşikler potansiyel tatlandırıcı ajanları olarak görülmektedir (Şekil 2.10) [16].



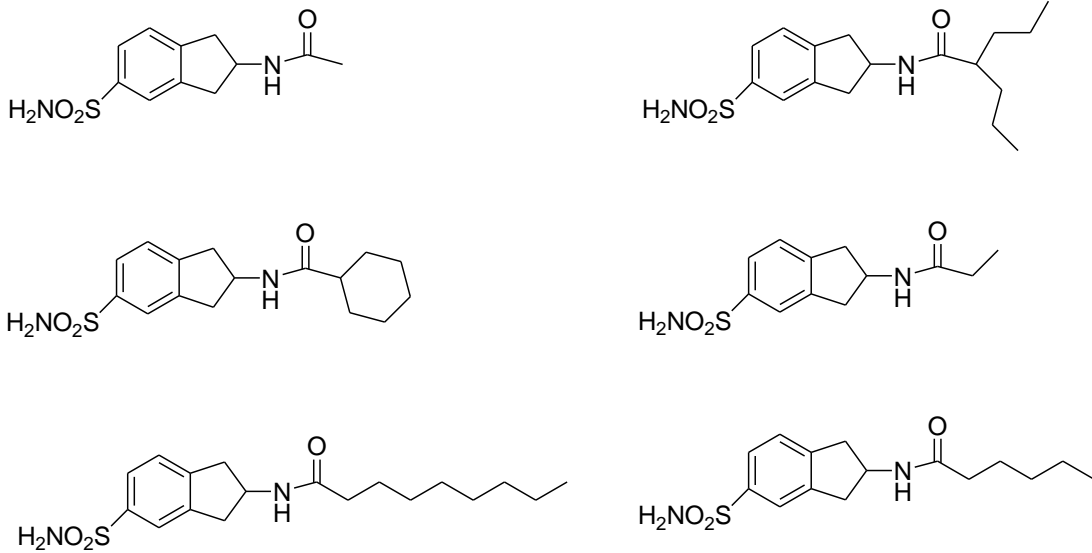
Şekil 2.10. Tatlandırıcı özelliğe sahip 2-aminoindan türevi

Öte yandan 2-aminoindanın tiyoizosiyanatlar ile verdiği reaksiyon ürünü olan tiyoüre türevlerinin HIV ve bu virüs ailesine karşı etkili olduğu gözlenmiştir (Şekil 2.11) [17].



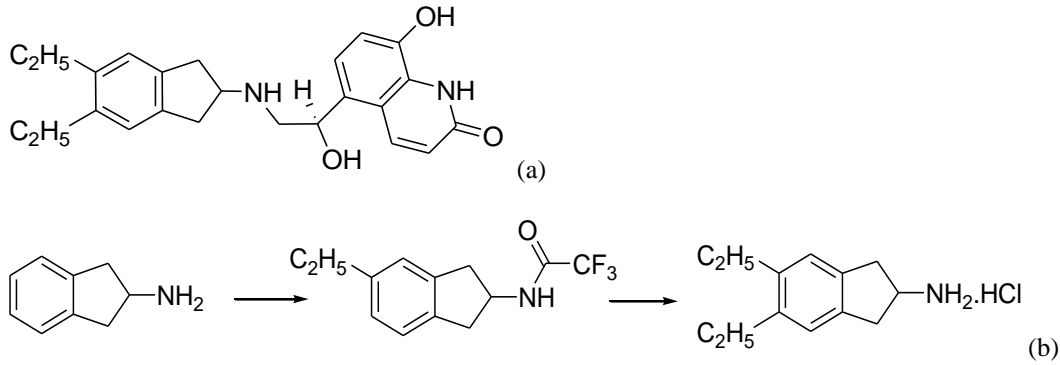
Şekil 2.11. HIV virüsüne karşı etkili 2-aminoindan türevi

2-Aminoindanın, sülfonamidlerin sülfon kısmına bağlandığı zaman sedef hastalıklarına karşı etkili olduğundan yukarıda bahsedilmiştir. 2-aminoindan halkasının kendisi sülfonamite dönüştürüldüğü zaman ise izoenzim CA IX'e ve bazı kanser türevlerine karşı oldukça etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.12) [18].



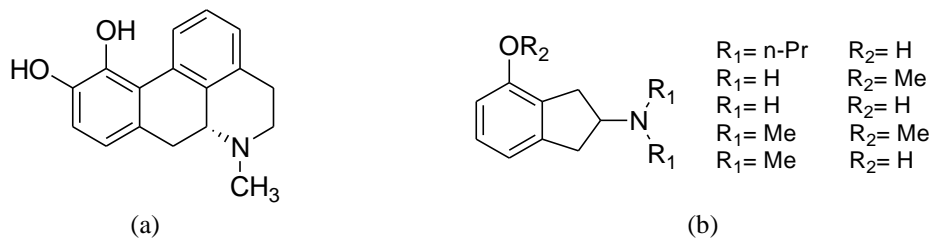
Şekil 2.12. İzoenzim CA IX'e ve bazı kanser türevlerine karşı oldukça etkili 2-aminoindan türevi

5,6-Dietil-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin hidroklorür bileşiği astım tedavisinde antiinflatuar ilaçlara destek olarak kullanılan indikaterolün sentezinde ara ürün olarak önemli bir rol oynar. Bu ara ürünün sentezi için kullanılan en etkili ve ekonomik yöntem Prasghad ve grubu tarafından 2006 yılında geliştirilmiştir (Şekil 2.13) [19].



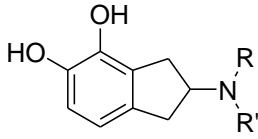
Şekil 2.13. (a) Astım tedavisinde destek ilaç olarak kullanılan İndikaterol ve İndikaterol sentezi için araürün sentez şeması

2-Aminoindan bileşiğinin aromatik halkasında karbon atomlarından herhangi biri ya da ikisine bağlanan oksijen atomunun bileşiğin aktivitesini önemli derecede artırdığı bilinmektedir. 4-Hidroksi-2-(di-n-propylamino)indan son derece güçlü bir dopamin reseptör agonistidir. Aşağıda yapıları verilen dopamin reseptörlerinin birçoğunun eşit etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.14) [20].



Şekil 2.14. (a) Etkili bir dopamin reseptörü (b) a'da yapısı verilen bileşik kadar etkili yeni bir dopamin reseptörü

Metabolizmada çok rahat oksidasyona uğrayabilen 4,5-dihidroksi-2-aminoindan türevleri bazı hayvan türleri içerisinde göze çarpan ve selektif dopamin etkisine sahiptir. Şekil 2.15'de yapısı gösterilen bileşiğin *N,N'*-dimetil türevlerinin güvercin üzerinde apamorfinden dört kat daha kuvvetli etki gösterirken köpekler üzerinde 0,008 kat daha güçlü etki gösterdiği belirlenmiştir [21].



Şekil 2.15. Dopamin etkisine sahip bir 2-aminoindan türevidir

2.2. β -laktam

Fleming 1928 yılında bir petri kutusunda *Penicillium notatum* kolonisinin çevresindeki *Staphylococcus aureus* kolonilerinin üremesinin durduğunu gözlemlemiş ve daha sonra penisilin adını verdiği maddenin bu etkiyi gösterdiğini keşfetmiştir [22]. Fleming elde ettiği penisilinin özellikle gram pozitif koklara etkili olduğunu belirlemiş, ancak ham ekstrakt içeriğindeki penisilin konsantrasyonunun az ve dayanıksız olması nedeniyle tedavide kullanılamamıştır. Yapılan yoğun çalışmalar neticesinde 1944 yılında Oxford Üniversitesi biyokimyacıları Howard Florey ve Ernst Chan, penisilinin dayanıklı aktif şeklini büyük ölçekte sentezlemeyi başarmışlar ve böylece penisilin ilk kez tedavi amaçlı kullanılmıştır. Fleming, Florey ve Chan 1945 yılında bu başarılarından dolayı Nobel ödülüne layık görülmüştür. Bu keşif insanoğlunun hastalık yapan bakterilere karşı verdiği savaşta büyük bir başarı olarak kabul görmüştür. Diğer taraftan bakteriler penisiline karşı verdikleri yaşam mücadelesinde inanılmaz bir savunma silahı olan β -laktamazları geliştirmişlerdir.

β -laktamazlar, bakteriler tarafından kromozomlar, plazmidler ya da transpozonlar aracılığı ile sentezlenen ve β -laktam antibiyotiklerindeki 2-azetidion halkasında bulunan amid bağlarını parçalayarak penisilinin etkisini ortadan kaldıran enzimlerdir [23]. Pratikte ciddi sorun oluşturan *Enterobakter*, *Pseudomonas*, *Serratia* ve *Citrobakter* gibi Gram-negatif bakterilerin kromozomal β -laktamazları indüklenebilir niteliktedir. Bu bakteriler, bazı β -laktamlarla (ampisilin, 1. kuşak sefalosporinlerle) karşılaştıklarında hızla kromozomal β -laktamaz sentezlerler. Üçüncü kuşak sefalosporinler (sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftazidim vs) kromozomal β -laktamazları zayıf biçimde indüklerler. Bu antibiyotikler, başlangıçta bakterileri kolaylıkla öldürebilmesine rağmen bu bakteri topluluğu içinde fazla miktarda β -laktamaz sentezleyen yapısal mutantlar öldürülemez ve enfeksiyon bölgesinde kalırlar. Zamanla hemen hemen bütün β -laktam antibiyotiklerine dirençli hale

gelirler. Bu nedenle sürekli olarak β -laktamazların etkisini azaltabilmek amacıyla yeni β -laktam antibiyotik aileleri geliştirilmektedir. Devamlı yenilenen antibiyotikler günümüzde de bulaşıcı hastalıklara karşı geniş çapta koruma amacıyla kullanılmaktadır [1].

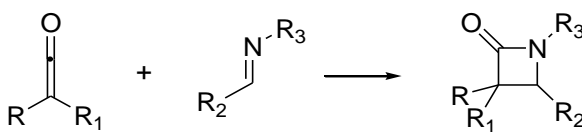
β -laktam ve 2-azetidion, siklobütan amitlere verilen genel isimlerdir. Penisilinin antibiyotik etkisinin içerdiği β -laktam halkasından kaynaklandığı kanıtlandıktan sonra bu halkanın önemi giderek artmış ve sentezi için günümüze dek süren oldukça fazla çalışma yapılmıştır.

2.2.1. β -laktam (2-azetidion) sentez yöntemleri

2-azetidion, β -laktam türevlerinin en önemli kısmını oluşturur [24-27]. Bu bileşikler 2-pozisyonunda karbonil grubu içeren azetidion türevleridir ve antibakteriyel etkilerinin bulunmasından dolayı oldukça önemli bileşiklerdir. Özellikle klor içeren monosiklik β -laktamların büyük çoğunluğu güçlü antibakteriyel, antimikrobiyel, inflamatuvar, antikonvülzan ve antitüberküler etkilere sahiptir. Ayrıca enzim inhibitörü fonksiyonları ve merkezi sinir sistemi üzerine etkileri mevcuttur [24].

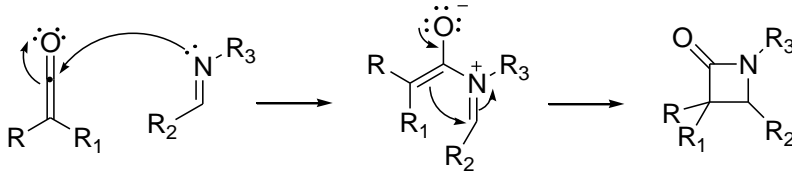
2-azetidion için birçok sentez yöntemi rapor edilmiş olmasına rağmen [27] en çok kabul göreni iminlerin ketenlere [2+2] siklo katılma reaksiyonlarını içeren Staudinger reaksiyonudur. Staudinger reaksiyonunda genel olarak açıl klorürün trietilaminle keten oluşturması hemen ardından ortamdaki iminin ketene katılması sonucu β -laktam halkası oluşumunu içerir.

β -laktam halkasının ilk sentezi 1907 yılında Hermann Staudinger tarafından gerçekleştirilmiştir ve bu reaksiyon “Staudinger Reaksiyonu” olarak tanınmıştır (Şekil 2.16) [29].



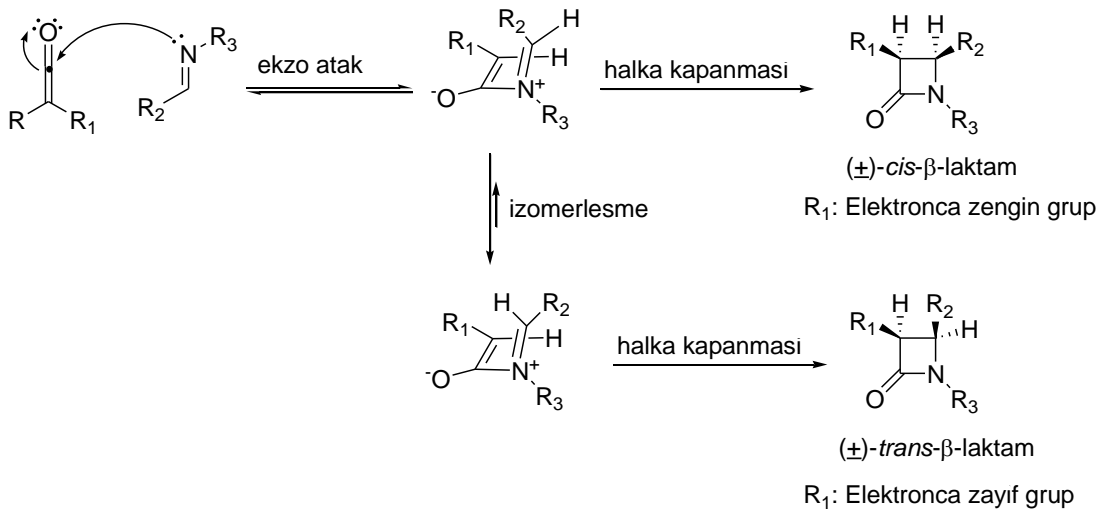
Şekil 2.16. Staudinger Reaksiyonu

İmin ve keten bileşiklerinin ikisi de hem nükleofil hem elektrofil özellik gösteren moleküllerdir. Staudinger reaksiyonunda ilk basamakta imin nükleofil gibi davranıp ketene saldırır ve bir zwitter iyon ara ürünü oluştururlar, sonrasında molekül içi halkalanma reaksiyonu ile β -laktam halkası meydana gelmektedir (Şekil 2.17) [30].



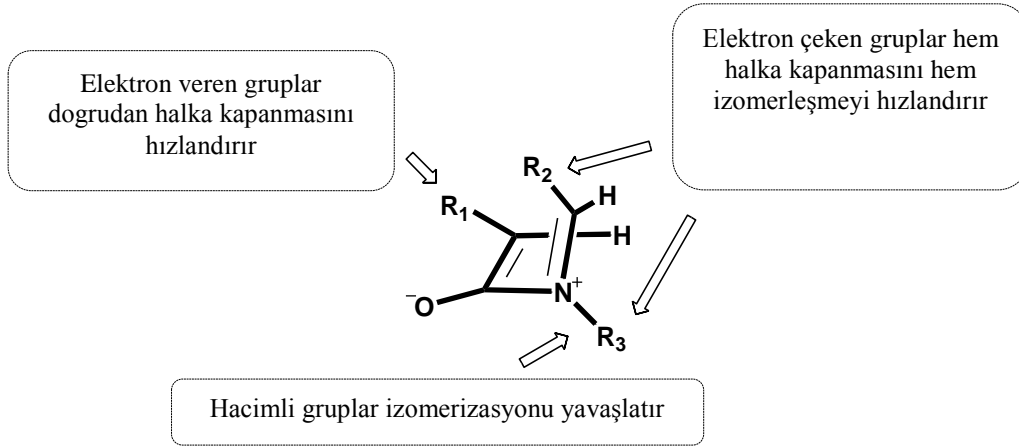
Şekil 2.17. Staudinger Reaksiyonu ile β -laktam oluşum mekanizması

Halka kapanma basamağı büyük olasılıkla enolatın imine molekül içi nükleofilik katılmasıyla olur ki bu basamakta keten ve imin sübstitüentlerinin elektronik etkisi önemli rol oynamaktadır. Elektronca zengin keten ile elektronca fakir imin sübstitüentleri doğrudan halka kapanmasını hızlandırmaktadır ve öncelikli olarak *cis*- β -laktam oluşumuna yol açarlar. Elektronca fakir keten ile elektronca zengin imin sübstitüentleri bir araya geldiğinde ise, halka kapanması yavaşlar ve öncelikli olarak *trans*- β -laktam oluşumu gerçekleşir (Şekil 2.18) [31].



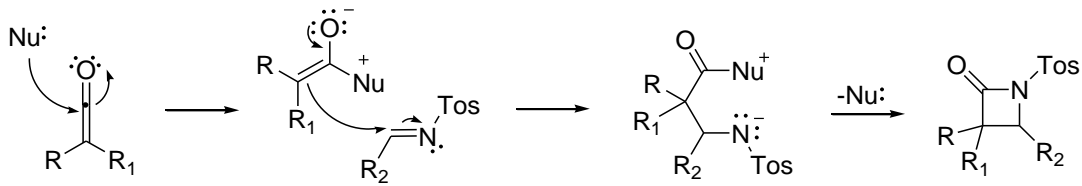
Şekil 2.18. Staudinger Reaksiyonu ile *trans* ve *cis* ürün oluşumu

Oluşacak 2-azetidion halkasının stereokimyası, imin ve asetil klorürün yapısına, kullanılan baz ya da çözücü cinsine, reaksiyon şartlarına ve hatta reaktiflerin katılma sırasına bağlıdır (Şekil 2.19) [32].



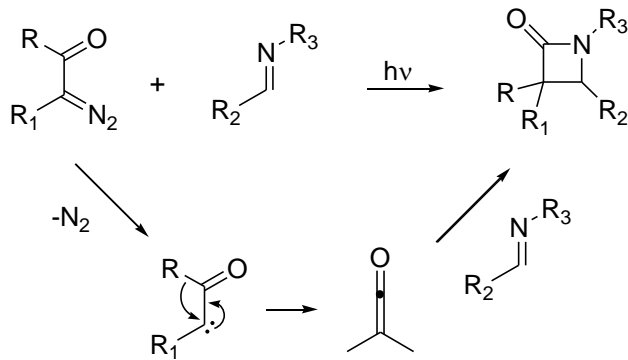
Şekil 2.19. β -laktam oluşumunda stereokimiyayı etkileyen şartlar

Düşük sıcaklıklarda, tosillenmiş iminler gibi nükleofilik özelliği olmayan iminler kullanıldığı zaman, ketene, tersiyer aminler veya başka uygun aminler katılarak nükleofilik özellik kazandırılır. Böylece, enantiyoselektif ürün sentezi için kiral katalizör kullanımı mümkün kılınmaktadır (Şekil 2.20).



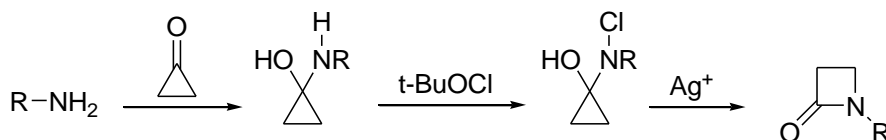
Şekil 2.20. Enantiyoselektif ürün sentezi için ketene nükleofilik özellik kazandırma

Difenil ketenler kararlı olmasına rağmen diğer keten türevleri çabucak polimerize olur. Bu nedenle genellikle reaksiyondan hemen önce hazırlanırlar. Keten hazırlama yöntemlerinden biri de Wolff düzenlenmesi olarak bilinen α -dizaoketon bileşiklerinden ısı, ışık veya geçiş metali katalizörleri yardımıyla keten elde etme yöntemidir (Şekil 2.21) [33-36].



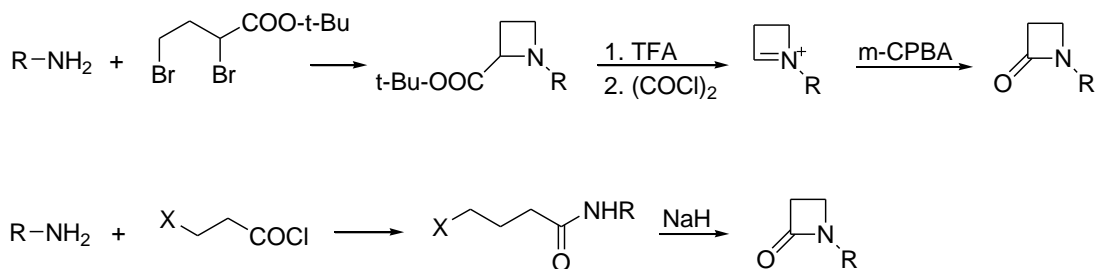
Şekil 2.21. Wolff Düzenlenmesi ile β -Laktam Sentezi

Primer aminlerden Stieglitz düzenlenmesiyle mono- β -laktam halkası sentezlemek mümkündür. N-kloraminosiklopropanol bileşikleri gümüş tetrafloroborat eşliğinde, düzenlenme ile β -laktamlara dönüşmektedir (Şekil 2.22) [37-38].



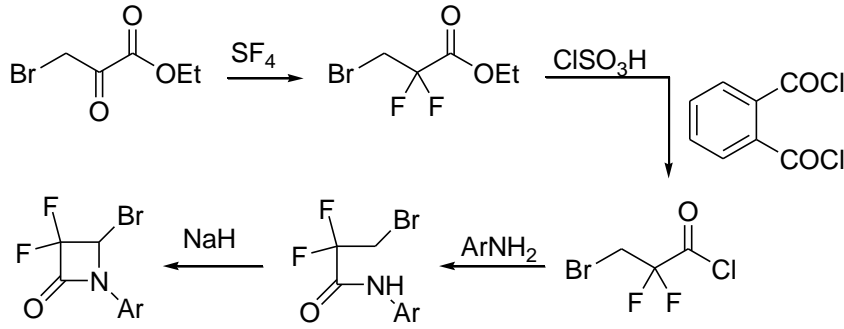
Şekil 2.22. Stieglitz metoduyla mono- β -laktam halkası sentezi

Primer aminlerden β -laktam sentezi için başka bir yöntem aşağıda açıklanmıştır (Şekil 2.23) [39].



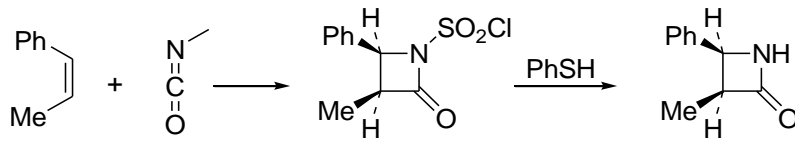
Şekil 2.23. Primer aminlerden β -laktam sentezi

Wasserman metodu olarak bilinen yöntemle 2-oksopropiyonat bileşiklerinden β -laktam elde etmek mümkündür (Şekil 2.24) [39].



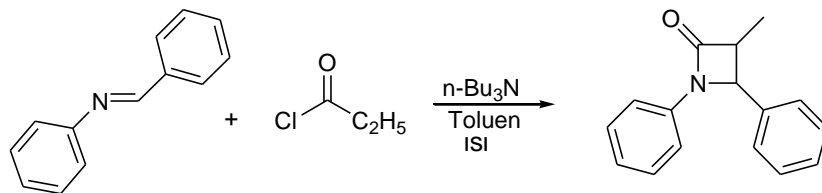
Şekil 2.24. Wasserman metodu ile β-laktam eldesi

Klorosiyanojen ve sülfür trioksit ile hazırlanan, klorosülfonil izosiyanatın (CSI), alkenlerle muamelesi ile 1-klorosülfonil azetid-2-on bileşikleri elde edilmektedir. Sülfonil grubunu uzaklaştırmak için de tiyofenoller kullanılmaktadır. Bu stereoselektif bir reaksiyondur ve *Z*-alkenden *cis* ürün oluşmaktadır (Şekil 2.25) [40-42].



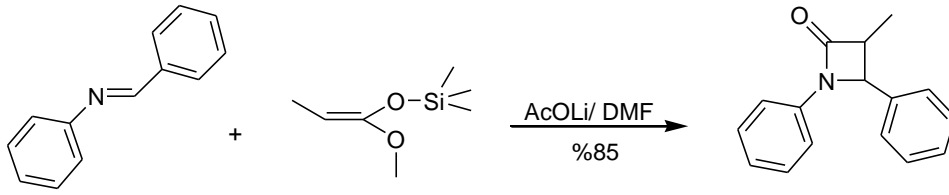
Şekil 2.25. CSI ile β-laktam sentezi

Browne ve grubu 1995 yılında yayınladıkları yöntemde propiyonil klorür ve benzalanilin maddelerinden yola çıkarak β-laktam türevleri sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.26) [43].



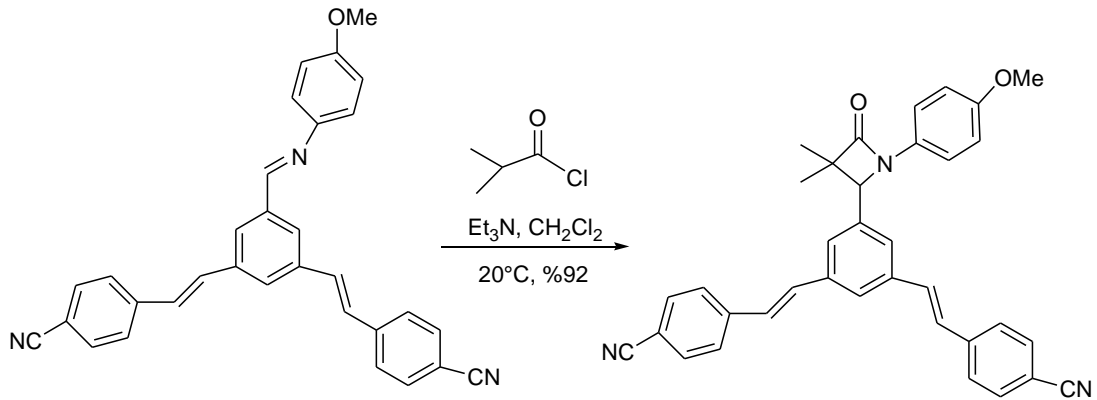
Şekil 2.26. Propiyonil klorür ile β-laktam sentezi

Literatürde kullanılan, yüksek verimli diğer β-laktam sentez yöntemlerinden biri de sililasetal grupları taşıyan bileşikler ile iminlerin reaksiyonudur (Şekil 2.27) [44-45].



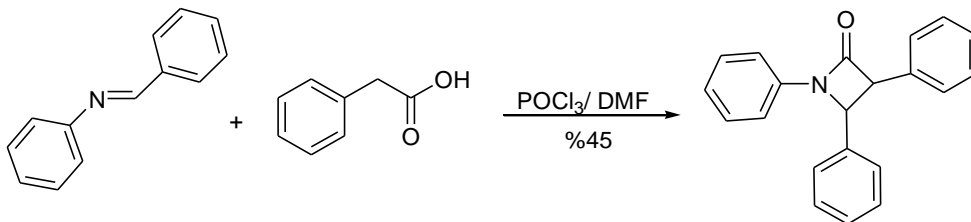
Şekil 2.27. Sililasetal bileşikleri ile β -laktam sentezi

Diğer taraftan Diez-Barra ve çalışma arkadaşları alken, nitril ve imin fonksiyonel grubu içeren bir molekülü bölgeşeci bir reaksiyonla β -laktama dönüştürmeyi başarmışlardır (Şekil 2.28) [46].



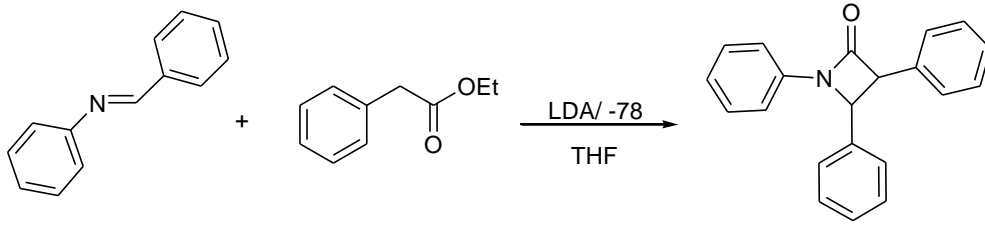
Şekil 2.28. Alken, nitril ve imin içeren molekülden bölgeşeci bir reaksiyonla β -laktam sentezi

Literatürde karboksilli asitlerden çıkılarak da β -laktam sentezi gerçekleştirilmiştir. Ancak bu sentezlerde yan ürün oluşumu, verimi önemli ölçüde düşürmüştür (Şekil 2.29) [47].



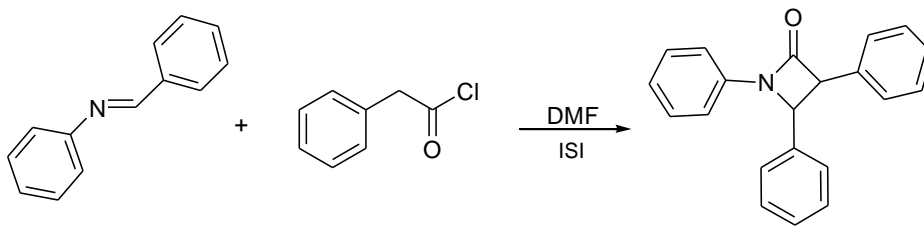
Şekil 2.29. Karboksilli asitten yola çıkılarak gerçekleştirilen β -laktam sentezi için bir örnek

Esterlerden yararlanılarak yapılan β -laktam sentezinde düşük sıcaklıklara inilerek çeşitli β -laktam türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.30) [48].



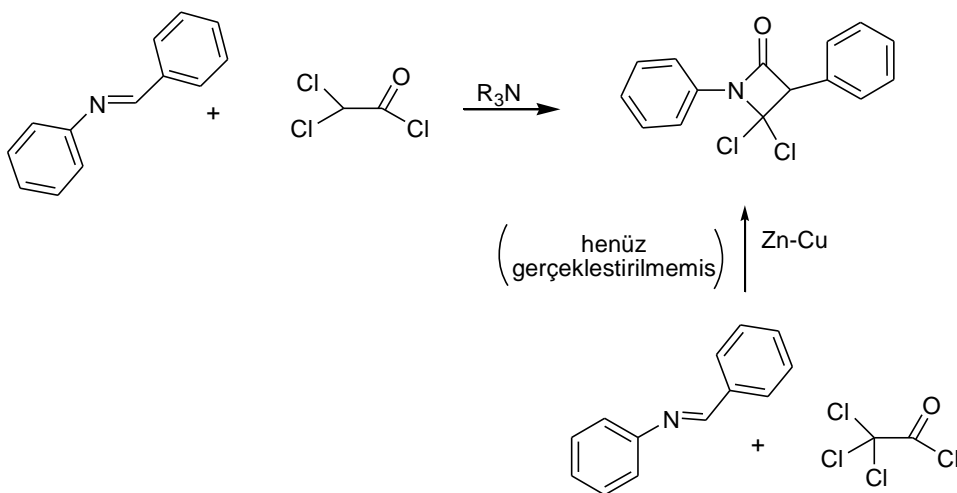
Şekil 2.30. Ester türevi bileşiklerden β -laktam sentezine bir örnek

Diğer taraftan ester yerine açıl klorürler ile DMF çözeltisi kullanılarak başarıyla β -laktam sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.31) [49-50].



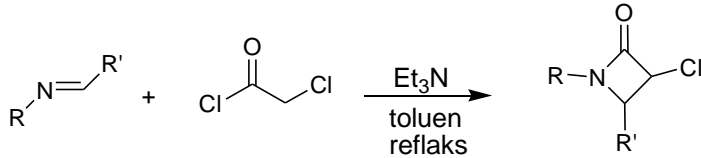
Şekil 2.31. Fenilasetil klorür ile β -laktam sentezine bir örnek

Dikloroasetil klorür kullanılarak bazık ortamda dikoloro β -laktam sentezi literatürde bilinmektedir. Ancak trikloroasetil klorür kullanılarak sentezi henüz bilinmemektedir. Diğer taraftan trikloroasetilklorürden keten sentezi ise başarıyla gerçekleştirilmiş ve [2+2] elektrosiklik katılması yayınlanmıştır (Şekil 2.32) [51-52].



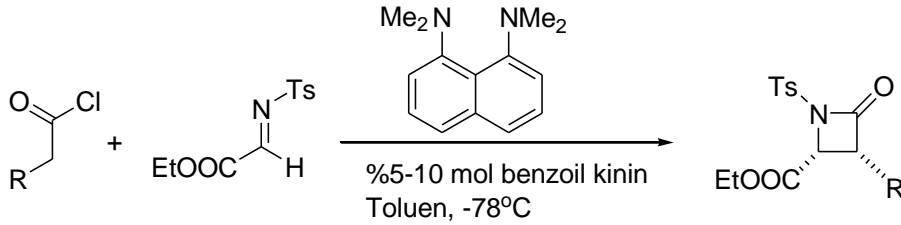
Şekil 2.32. Dikoloro β -laktam sentezi için kullanılabilecek metotlar

Monokloro- β -laktam sentezi için ise monoklorlu bileşikler seçilerek %57 verimle hedef β -laktam ürünleri sentezlenmiştir (Şekil 2.33) [53-54].



Şekil 2.33. Monokloro- β -laktam sentezi için bir yöntem

Taggi ve grubu tarafından literatürde asimetrik keten sentezi hedeflenmiştir. Yapılan çalışmalarda kiral amin katalizörleri kullanılarak ketenlere imin katılmasıyla yeni asimetrik β -laktam türevleri sentezi başarılmıştır (Şekil 2.34) [55].

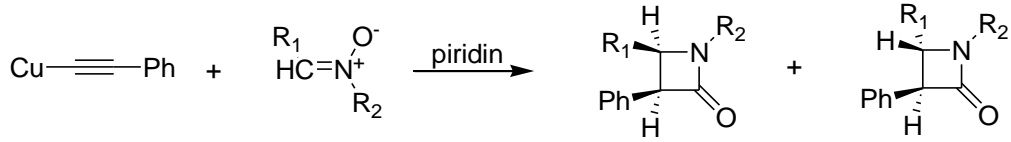


Şekil 2.34. İlk asimetrik β -laktam sentezi

Japon Kimyager Kinugasa, 1907 yılında yayınladığı çalışmasında kendi adını verdiği reaksiyonda; Bakır(I) fenilasetilid ile piridin varlığında, nitronlardan yüksek verimle *cis*- β -laktam sentezlendiğini öne sürmüştür. Bu ilginç tepkime uzun yıllar gözden kaçmış ancak 2000'li yıllarda yeniden üzerinde çalışılmaya başlanmıştır [56].

1976 yılında Ding ve Irwin, Kinugasa reaksiyonunun kapsam ve sınırlamalarını inceleyen bir makale yayınlamışlardır. Yaptıkları çalışmalarda Kinugasa'nın açıkladığı genel deney şartlarında *cis* ve *trans* ürünlerin farklı oranlarda (1:1 den 12:1'e kadar) elde edildiğini belirtmişlerdir. *cis* ürün çoğu durumda ana diastreomer iken *trans* ürün oluşumu C3 pozisyonundaki süstitüentin izomerleşmede sağlayacağı kolaylığa bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir [57].

1986 yılında Sandhu ve arkadaşları bakır(I) fenilasetilid ve benzoil-*N*-tolilnitronun muamelesi ile *trans*-azetidin-2-on ürününü %88 verimle elde ettiklerini açıklamışlardır (Şekil 2.35) [58].



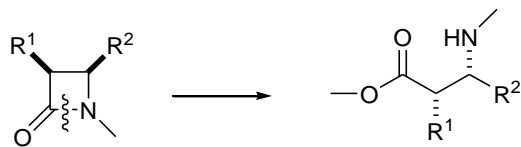
Şekil 2.35. Bakır(I) fenilasetilid ile β -laktam sentezi

2.2.2. β -laktam üzerinden gerçekleştirilen reaksiyonlar

Nükleofilik atak sonucu β -laktam halkasının açılması siklobutan halkasının geriliminden dolayı olağandır. Halkanın seçici bağ açılmasını takip eden dönüşümleriyle güçlü yapı taşlarının eldesi mümkündür. Enantiyomerik saf β -laktamlar kullanılarak birçok heterosiklik bileşik yapıları, aromatik β -aminoasitler ile türevleri ve oligopeptitler sentezlenmesi yönünde yoğun çalışmalar bulunmaktadır [27].

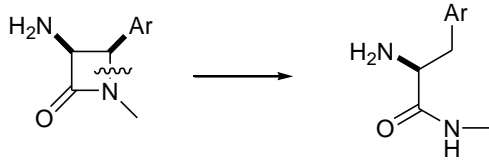
β -aminoasitler gibi bazı ilginç yapı taşlarının aşağıda gösterildiği gibi kimyasal metotlar yoluyla kontrollü bir şekilde sentezi uygulanan bir metottur. Geçtiğimiz yirmi yılda, β -laktamların biyolojik aktiviteleri, inhibisyon özellikleri ve ara ürün olarak kullanılabilirlikleri konusunda yoğun araştırmalar yapılmıştır. Böylece, β -laktamlar; alkaloid, amino şeker, amino asit ve peptid gibi doğal bileşiklerin sentezinde geniş uygulama alanına sahip bileşik haline gelmişlerdir [23].

β -laktamların N1–C2 bağlarının açılmasıyla γ -aminoasitler elde edilebilmektedir (Şekil 2.36).



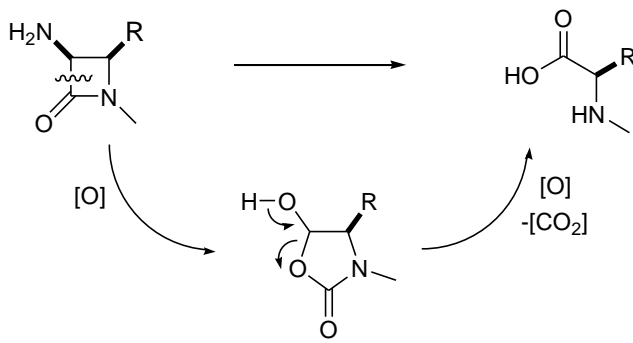
Şekil 2.36. β -laktamdan, γ -aminoasit eldesi

N1–C2 bağının açılmasından başka N1–C4 bağı ve C2–C3 bağının açılmasıyla ilgili etkili kimyasal metotlar da geliştirilmiştir. Aşağıda görülen 4-arilazetid-2-on bileşiğinin paladyum katalizli hidrojenasyonu β -amino amitlerin sentezi için nadir ve güvenilir bir metottur (Şekil 2.37) [59].



Şekil 2.37. β -laktamdan β -amino amit sentezi

Aşağıda ise C2–C3 bağının açılması ile β -aminoasit türevlerinin elde edilişi gösterilmiştir (Şekil 2.38).

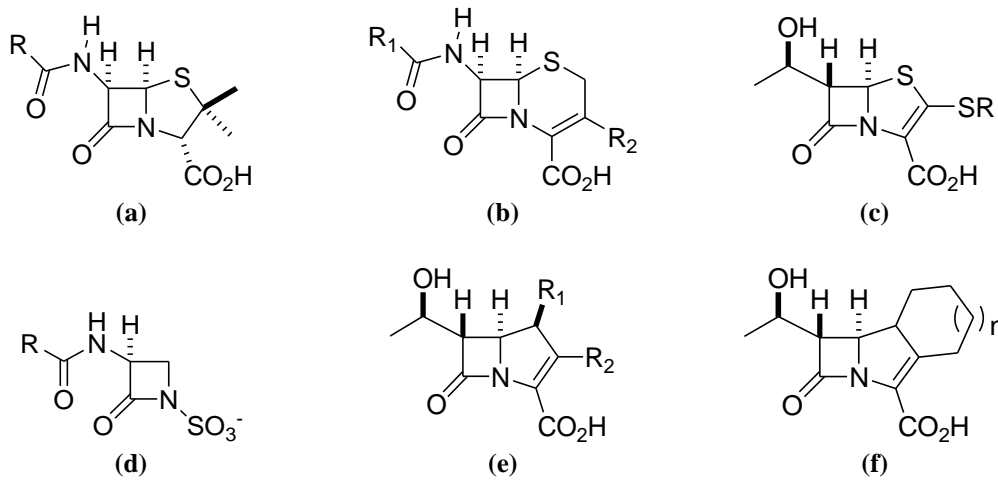


Şekil 2.38. β -laktamdan β -amino asit sentezi

Ticari olarak satılan β -laktam antibiyotiklerine karşı artan bakteri direnci, gergin β -laktam halkalarının β -laktamaz enziminin etkisiyle kolayca hidrolizi sonucu oluşmaktadır. Bakterilerin geliştirdiği β -laktamaz enzimine karşı sentetik kimyacılar bilinen β -laktam klasik yapısından daha sağlam polisiklik β -laktam halkalarının sentezine yönelmişlerdir. Sentez aşamasında kullanılan iyonik reaksiyonların yanında, son zamanlarda serbest radikallerden de yararlanılmaya başlanmıştır. β -laktamların radikallerle polisiklik halka oluşturulması özellikle doğal bileşiklerin total sentezinde kullanışlı bir sentez metodu olarak kabul görmüştür. Radikal siklizasyonunun seçici ve stereokimyasıyla ilgili araştırma ve sistematik çalışmalar birçok çalışma grubu tarafından yürütülmektedir. Hekzenil ve hekzinil radikal siklizasyonu en etkili ve mekanistik olarak en iyi çalışın sentetik uygulamadır [60].

2.2.3. Biyolojik olarak aktif β -laktam bileşikleri

β -Laktam antibiyotikleri monosiklik (monobaktam) olabildikleri gibi 4 üyeli β -laktam halkasına bitişik 5 üyeli (penam ve penemler) veya 6 üyeli (cephem ve cephemler) heterosiklik bileşik içeren doymuş veya doymamış türevleri de mevcuttur (Şekil 2.39) [61].

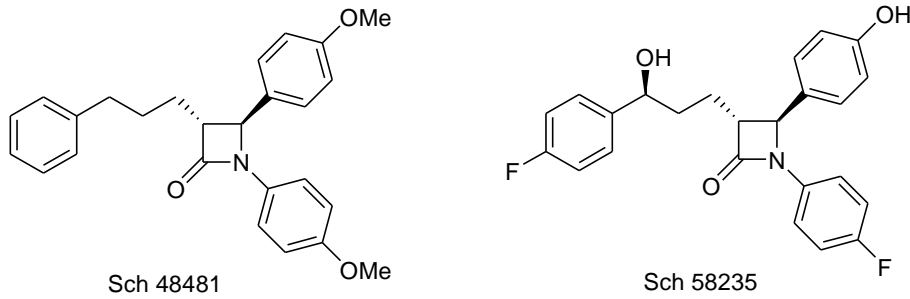


Şekil 2.39. Laktam antibiyotiklerinin yapısal sınıflandırılmaları; (a) Penam, (b) Cephem, (c) Penem, (d) Monobaktam, (e) Carbapenem, (f) Trinem

Literatürde antibakteriyal maddelerin belirlenmesi için bazı temel kurallar belirlenmiştir. Bunlardan biri standart bakterilere karşı testler yapılarak bileşikler hakkında karar vermektir. Yöntemlerden bir diğeri ise etkinliği bilinen ve piyasada yaygın olarak kullanılan ilaçlar ile kıyaslanarak değerlendirme yapmaktır.

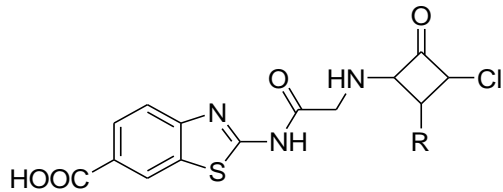
Kolesterol emilimini engelleyici özellik gösteren β -laktam bileşikleri, Sch-48481 ve Sch-58235 (Şekil 2.40), C-3-alkil β -laktam moleküllerinin sentezine olan ilgiyi tekrar canlandırmıştır. Kolesterol emiliminde yapı-aktiflik ilişkisinin (SAR) araştırılması için birçok β -laktam türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Kolesterol emilimini inhibe eden özelliğin genellikle *trans*-azetidin-2-on molekülünden kaynaklandığı düşünülmektedir [23]. Yakın zamanlarda sentezlenen en önemli β -laktam türevlerinden biri süstitüe azetidin-2,3-dionlardır. Bu moleküller önemli kolesterol emilim inhibitörü etkisi gösteren Sch-48481 ve Sch-58235 gibi kolaylıkla

işlevsel hale getirilebilen bileşiklerin umut verici β -laktam öncüleri olmuşlardır (Şekil 2.40) [26].



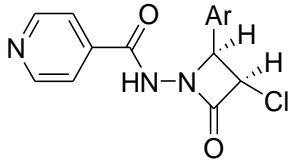
Şekil 2.40. Kolesterol emilimini düşüren β -laktam bileşikleri

Karboksilli asit grubu varlığında β -laktam halkasının sentezi oldukça zor olmasına rağmen Chavan ve grubu tarafından tiyazolbenzoik asit içeren β -laktam amid türevlerinin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Sentezledikleri bileşiklerin dört mikroorganizmaya karşı (*Staphylococcus aureus* (Gram pozitif), *Bacillus subtilis* (Gram pozitif), *Pseudomonas aeruginosa* (Gram negatif) ve *Escherichia coli* (Gram negatif)) aktiflikleri incelenmiştir. Antibakteriyel etkilerinin ortanın üstünde olduğu, üç ayrı tür mantara karşı etkilerinin ise bulunmadığını belirtmişlerdir (Şekil 2.41) [62].



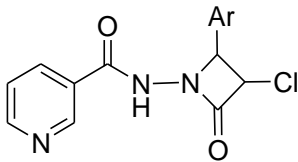
Şekil 2.41. Chavan ve grubu tarafından sentezlenen antibakteriyel bileşik serisinin genel formülü

Thomas ve grubu 2011 yılında sentezledikleri β -laktam türevleriyle fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda bu moleküllerin iyi derecede antidepresant ve nöotropik özelliklerinin olduğunu belirlemişlerdir. Yapısında piridin-4-karboksamid içeren β -laktamlar ile nootropik amaçlı yapılan denemelerde yedi gün sonra algıda ciddi bir ilerleme olduğu gözlenmiştir (Şekil 2.42) [63].



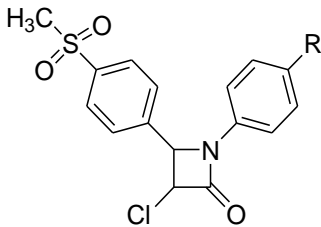
Şekil 2.42. Antidepresant ve nöotropik özellikleri bulunan β -laktam serisi

4-nikotinohidrazid türevlerinin antidepresan özellik gösterdiği bilinmektedir. Revanasiddappa ve grubu tarafından 3-nikotinohidrazid β -laktam türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri için altı değişik bakteri ile çalışılmıştır: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve mantarlardan *Candida albicans*, *Aspergillus niger*. Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen β -laktamların bakteri ve mantarlara karşı oldukça yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 2.43) [64].



Şekil 2.43. Antibakteriyel ve antifungal özellikleri bulunan β -laktam türevi

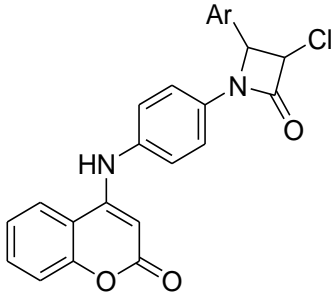
β -laktam halkasının etkinliğinin bağlı olan grupların elektronik etkileri ile değiştiği bilinmektedir. Arockia ve grubunun sentezledikleri bileşikte (Şekil 2.44) diaril β -laktamın halkalarından birinde elektron çeken grup sülfon bulunmaktadır. Yaptıkları biyolojik çalışma sonunda bu bileşiklerin COX-2 enzimini çok iyi inhibe ettiği diğer taraftan COX-1 enzime karşı da duyarlı olduğu belirlenmiştir. COX (Siklooksijenaz enzimi) inhibitörlerinin ağrı kesici özelliği vardır (Şekil 2.44) [65].



Şekil 2.44. COX-1 ve COX-2 enzimi inhibitörü olan β -laktam türevi

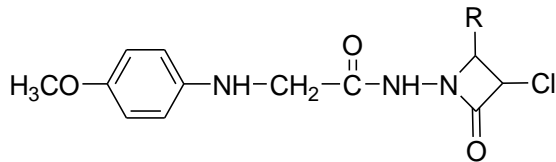
β -laktam halkasına bağlı olan grupların özellikleri, elektronik durumları ve konfigürasyonlarının halka etkinliğiyle doğrudan ilişkili olduğu uzun yıllardır

bilinmektedir. Bhat ve grubu β -laktam halkasına bağılı gruplardan birini kumarin olarak belirleyerek elde ettikleri yeni bileşiklerin biyolojik özelliklerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerin in vitro ortamda antibakteriyel (gram pozitif; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve gram negatif; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve antifungal (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*) aktivitelerini çalışmışlardır. Sentezledikleri bileşiklerin çoğunun *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* bakterilerine karşı diğerlerinden daha etkili olduğu, bazı türlerin (Ar grubunun 4-klorofenil, 4-metilfenil, 2-klorokinonil olduğu türler) ampisilin ve chloramphenicol gibi ticari olarak kullanılan antibakteriyel ilaçlarla eşit etki gösterdiği saptanmıştır (Şekil 2.45) [66].



Şekil 2.45. Antibakteriyel özellikleri bulunan β -laktam türevi bir bileşik

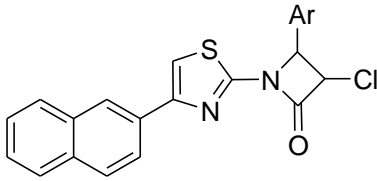
Bhat ve grubu tarafından 2007 yılında sentezlenen bileşiklerin piyasada bulunan antibakteriyel ilaç olan ampisilinle kıyaslandığında oldukça iyi aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda, mantar ilacı olarak kullanılan griseofulvin ile kıyaslandığında orta derecede antifungal etki gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 2.46) [67].



Şekil 2.46. Antibakteriyel ve antimalariyal özellikleri bulunan β -laktam türevlerinin genel formülü

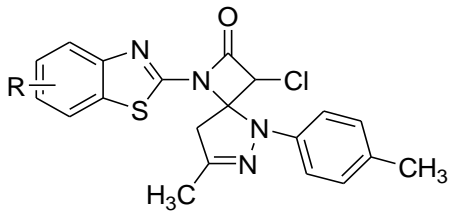
Patel, sentezlediği naftil tiyazol β -laktam türevlerinin penisilin ve sulfonamit ilaçlarına karşı yaptığı kıyaslamada bakterilere karşı bu ilaçlar kadar etkili olduğunu,

diğer taraftan bazı türevlerinin mikroplara karşı da etkili olduğunu kanıtlamışlardır (Şekil 2.47) [68].



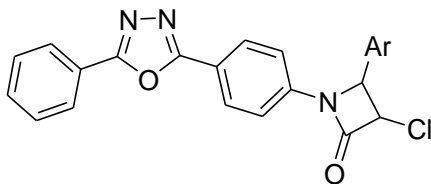
Şekil 2.47. Biyolojik olarak aktif bir β -laktam serisinin genel formülü

Mistry ve grubu ise pirazol halkası içeren β -laktam türevlerini sentezleyerek, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhi* bakterilerine karşı etkilerini incelemiş ve bu bileşiklerin bir kısmının oldukça iyi antibakteriyel etki gösterdiğini belirlemişlerdir (Şekil 2.48) [69].



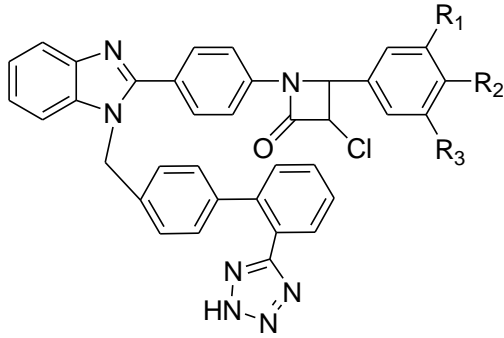
Şekil 2.48. Antibakteriyel etkisi kanıtlanmış β -laktam türevinin genel formülü

Etkin biyolojik özellikleri bulunan okzadiazol türevleri ile β -laktam türevlerini bir bileşikte kombine etmeyi başaran Parmar, sentezlediği bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı antibakteriyel etkilerinin olduğunu kanıtlamıştır (Şekil 2.49) [70].



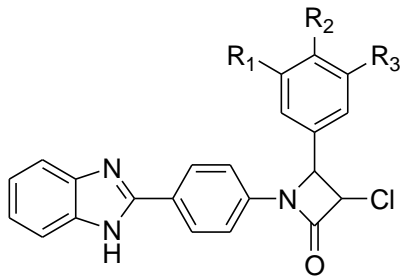
Şekil 2.49. Oksadiazol türevi olan antibakteriyel etkiye sahip bir β -laktam bileşiği

Sharma ve grubu tarafından 2010 yılında sentezlenen bileşiklerin β -laktam halkasına bağlı substitüe aril grubunda ikinci karbona bağlı klor, nitro, flor ve iyot içeren türevlerin yüksek antihipertensif etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (Şekil 2.50) [71].



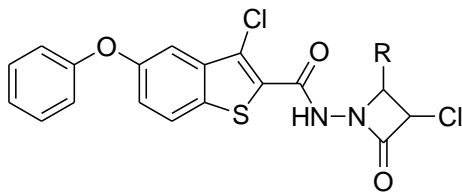
Şekil 2.50. Yüksek antihipertensif etkiye sahip bir molekül

Shanmugapandıyan tarafından 2010 yılında sentezlenen diarilkloro- β -laktam bileşikler antibakteriyel, antifungal, analjezik aktivite ve anti-inflamatuar aktivite açısından taranmış ve oldukça yüksek aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (Şekil 2.51) [72].



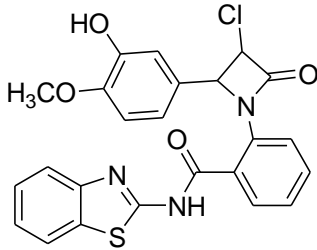
Şekil 2.51. Biyolojik olarak birçok özelliğe sahip bir β -laktam bileşiği

Vasoya tarafından 2005 yılında sentezlenen tiyofen halkasına bağlı amido- β -laktam halkalarının anti-tüberküler etkileri, standart ilaç Rifampicin ile kıyaslanmış ve bazılarının %98 inhibe etme özelliği olduğu belirlenmiştir. Antibakteriyel ve antimikrobiyal etkileri ise benzil penicillin, Amoxycillin, Ciprofloxacin, Erythromycin ve Griseofulvin ile kıyaslanmış ve bazı bileşiklerin bu ilaçlardan da yüksek etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (Şekil 2.52) [73].



Şekil 2.52. Anti-tüberküler, antibakteriyel ve antimalariyel etkiye sahip bir bileşik serisinin genel formülü

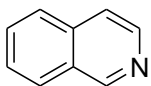
Kumar tarafından sentezlenen yeni β -laktam türevlerinin antikonvülzan (bilinçsiz kasılmayı, sara nöbetlerini önleyen) etkileri incelenmiş, standartlarla kıyaslandığında farklı konsantrasyonlarda önemli aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir (Şekil 2.53) [74].



Şekil 2.53. Antikonvülzan özelliği bulunan bir β -laktam bileşiği

2.3. İzokinolin

İlk kez 1885’de kömür katranından izole edilen İzokinolin (Şekil 2.54), tirosin amino asiti gibi birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Ayrıca izokinolin türevi olan 1-benzil izokinolin, papaverin ve morfin gibi yaygın olarak bilinen moleküllerin yapı taşıdır. İzokinolin alkaloidleri dört yüzü aşkın üyesi olan çok geniş bir ailedir. Sıtmaya, lösemiye, parkinson hastalığına, HIV virüsüne karşı ve antitümör, antimikrobik, antibakteriyal olarak kullanılan çok sayıda izokinolin alkaloidi bulunmaktadır (Şekil 2.54) [75].



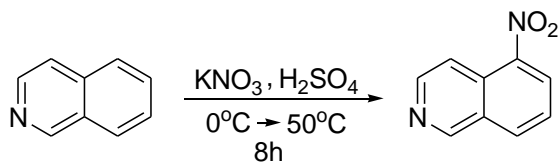
Şekil 2.54. İzokinolin

2.3.1. 5-Nitroizokinolin sentez yöntemi

Aromatik bileşiklerin nitrolanması en temel ve en eski organik reaksiyonlardan biridir. Nitrolama için nitrik asitle birlikte genellikle sülfürik asit veya anhidrit kullanılmaktadır.

1893 yılında Claus and Hoffmann tarafından geliştirilen yöntemde, izokinolini nitrolamak için sülfürik asit ve potasyum nitrat kullanılmıştır. Reaksiyon sonunda

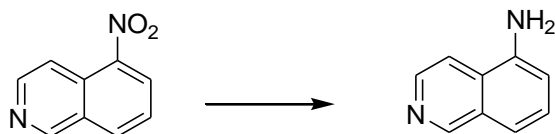
nötrleştirilen karışımdan ürün süzülerek ayrılmaktadır. Yüksek verim sağlaması (%95) ve ek bir saflaştırma gerektirmemesi nedeniyle izokinolin nitrolanması amacıyla en çok kullanılan yöntemlerden biridir (Şekil 2.55) [76].



Şekil 2.55. İzokinolinin nitrolanması için en çok kullanılan yöntemlerden biri

2.3.2. 5-Aminoizokinolin sentez yöntemleri

İzokinolin türevlerini sentezlemek için literatürde en sık müracaat edilen ara ürün aminoizokinolindir. Nitroizokinolinden aminoizokinolin sentezlemek için literatürde oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlarına aşağıdaki yöntemler örnek olarak verilebilir (Şekil 2.56).

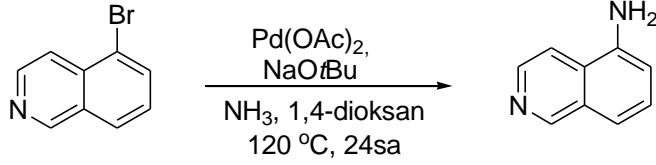


Şekil 2.56. 5-Nitroizokinolinden 5-aminoizokinolin eldesi

- $\text{N}_2\text{H}_4\text{-H}_2\text{O}$, Pd, EtOH, 30 dk, reflüks, %98 [77-78]
- NH_4Cl , NaOH, In, EtOH, %99 [79]
- Fe, AcOH/ H_2O , %92 [80]
- TiCl_3 , AcOH- H_2O , 7 dak, oda sıcaklığı, %84 [81]
- Zn, NH_4Cl , EtOH-THF, 5 s reflüks, %88,1 [82]
- SnCl_2 , EtOH, DMF, 1,5 s, 70 °C, %56 [83]
- H_2 , Ni, THF, 40 °C, 30 psi, 15 dak. %76 [84]
- $\text{Mo}(\text{CO})_6$, EtOH, DBU, mW, 150 °C, 15 dak, %81 [85]
- H_2 , Pd, $\text{Et}_3\text{N-MeOH}$, %100 [86]

Aminoizokinolin sentezlemek için kullanılan nitrolama yöntemi, izokinolin halkasına hassas gruplar takıldığı zaman sıkıntılı bir metottur. Dumrath ve grubu, bu tür

grupların etkilenmesini azaltmak için halojenlerden direkt amino bileşiklerine geçiş yöntemi geliştirmişlerdir (Şekil 2.57) [87].



Şekil 2.57. Ilıman şartlarda 5-aminoizokinolin sentezi için bir örnek

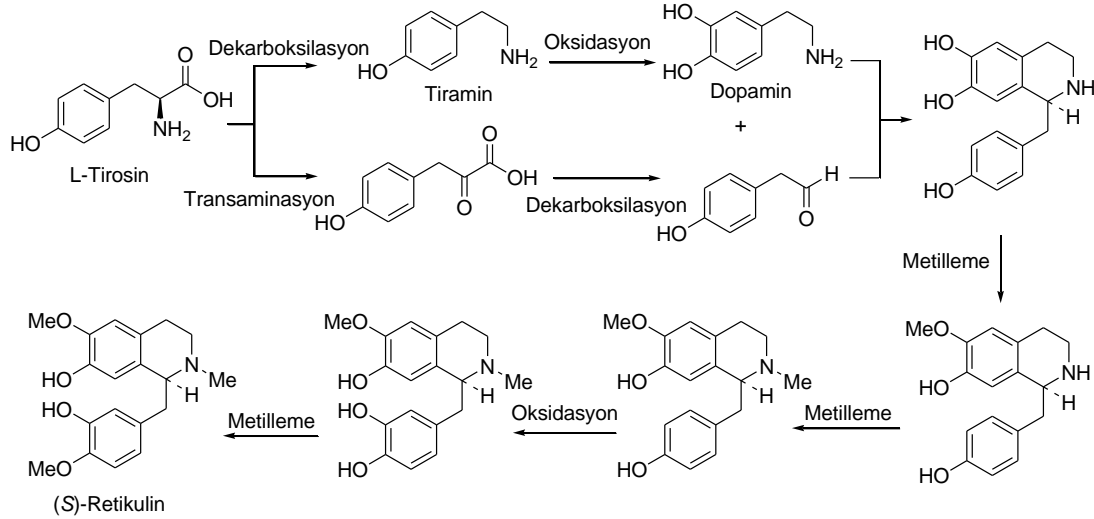
2.3.3. İzokinolin alkaloidleri

Alkaloidler, yüksek biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle tıp biliminde çok önemli yere sahip bileşiklerdir. Çoğu alkaloid histidin, lizin, ornitin, triptofan ve trosin gibi aminoasitlerden dekarboksilasyon yoluyla üretilen aminlerden elde edilir. Farmasötik olarak en büyük ve en çeşitli alkaloid grubunu izokinolin alkaloidleri oluşturmaktadır [88].

En çok kaktüslerden elde edilen İzokinolin alkaloidleri, Acıfındıkgiller (Altingiaceae), Anonagiller (Annonaceae), Kadıntuzluğugiller (Berberidaceae), Chenopodioideae, (çiçekli bitkilerden bir alt familyadır, kazayağı, kara pazı, ıspanak..gibi), Sütleğengiller (Euphorbiaceae), Şahtere (Fumariaceae), Baklagiller (Fabaceae), Balık otu (Menispermaceae), Boldo (Monimiaceae), Muzgiller (Musaceae), Nilüfergiller (Nymphaeaceae), Gelincikgiller (Papaveraceae), Dügün çiçeğigiller (Ranunculaceae), Cehrigiller (Rhamnaceae), Kakaogiller (Sterculiaceae) ... gibi bitki ailelerinde de bulunmaktadır [89].

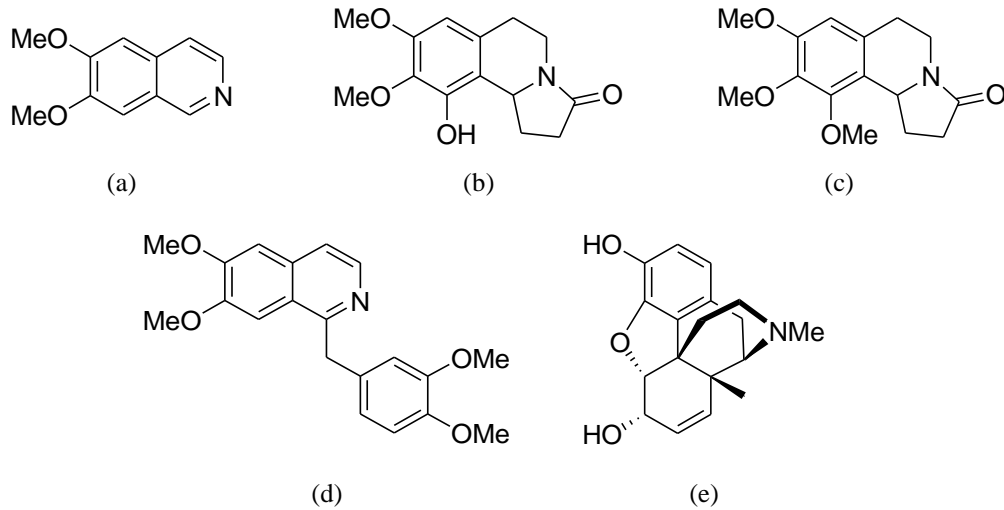
İzokinolin alkaloidleri sınıfında analjezik olarak kullanılan morfin ve kodein, antibakteriyel ajan olan berberin ve palmitin, L-tirosinden elde edilen (*S*)-Retikulin üzerinden sentezlenmektedir. (*S*)-Retikulin birçok izokinolin alkaloidinin yapı taşıdır, ayrıca non-narkotik yapı taşı olarak hareket eder ve böylece yeni antimalariyal ve antikanser ilaçları geliştirmek için kullanışlı olmaktadır.

Aşağıdaki şekilde retiküler telleri meydana getiren yapısal bir protein olan retikulinin L-tirosinden sentezi gösterilmiştir (Şekil 2.58) [88].



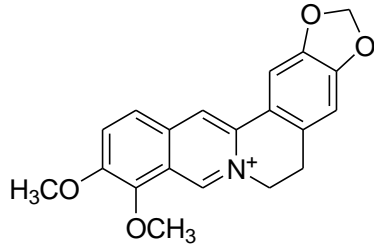
Şekil 2.58. L-tirosinden retikulinin sentezi

İzokinolin alkaloidlerinden bazıları (Şekil 2.73) Peyoglutam, Meskalotam gibi trisiklik yapıda olmalarına rağmen büyük bir çoğunluğu (vücutta Ca^{+2} inhibörü olarak çalışan) [90], Baccebergin gibi bisiklik yapıdadır (Şekil 2.59).



Şekil 2.59. (a) Baccebergin, (b) Peyoglutam, (c) Meskalotam, (d) Papaverin: damar genişletici, (e) Morfin: Anestezik, Berberin: mantar, maya, parazit, bakteri ve virüs enfeksiyonlarına karşı etkili

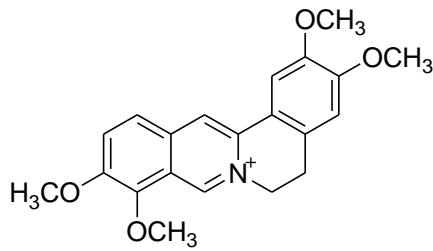
Berberin (Şekil 2.60), birçok botanik ailesinde yaygın olarak bulunan bir bileşik ailesidir. Bunlardan bazılarına Berberidaceae (Kadıntuzluğugiller), Papaveraceae (Gelincikgiller), Fumaraceae (Şahtere) ve Menispermaceae (Balıkotu) örnek olarak verilebilir. İzokinolin alkaloidlerinden olan berberin üzerine literatürde çok yaygın çalışmalar bulunmaktadır [88].



Şekil 2.60. Berberin

Berberin alkaloidinin [91-94], antitümör, antikolitik, antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antileşmanyal ve antikolesterol olarak kullanılır. İnsanlarda a-2 adreno reseptörleri [95] ve farelerde damar genişletici [96], olarak kullanıldığı; ayrıca DNA üzerinde toksit etkisi [97] ve antikateriyal etkisinin [98-99] bulunduğu saptanmıştır. Berberin ile lösemili hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da önemli sonuçlar elde edilmiştir [100-102]

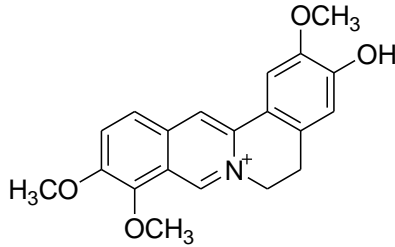
Palmatin (Şekil 2.61), Berberin analoglarından biridir ve hemen hemen bütün bitkilerde bulunmaktadır. İskelet yapısının berberine benzemesi nedeniyle bazı durumlarda benzer biyolojik özellik göstermesine rağmen tamamen farklı biyolojik özellik gösterdiği alanlar da bulunmaktadır. Oldukça yüksek antitümör etkisinin bulunduğu ve özellikle HL-60 kanser hücrelerinde etkili olduğu tespit edilmiştir [103].



Şekil 2.61. Palmitin

Bu bileşiklerin ortak ve en önemli özelliklerinden biri DNA içerisinde özellikle guanine bağlanma sonucu singlet oksijen üreterek canlıda fotooksidasyonu sağlamasıdır [104].

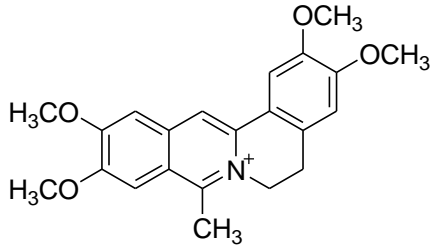
Jatrorhizin (Şekil 2.62), yine bir berberin analogu olmakla birlikte 1 ve 2 salgı bezleri reseptörü olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan etkili bir düşük tansiyon ilacıdır ve kalp ritim bozukluklarına karşı kullanılmaktadır [105].



Şekil 2.62. Jatrorhizin

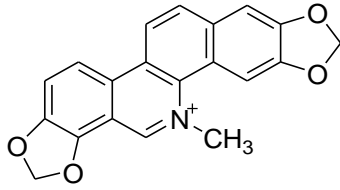
Bütün bakterilere karşı güçlü etki göstermesinin [106] yanında şeker düşüklüğüne karşı [107] ve son zamanlarda yapılan bir çalışmayla da virüslere karşı da etkili olduğu gözlenmiştir [108-110].

Koralin (Şekil 2.63), bitkiler içerisinde şarz-faz transferi gibi çalışarak hayati bir görev yapar, birçok farmakolojik etkileri ile birlikte özellikle antimikrobiyal ve antitümör özellikleri ile oldukça etkilidir [111-112].



Şekil 2.63. Koralin

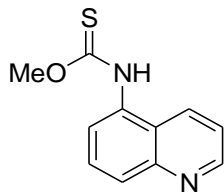
İzokinolin ailesi içerisinde en büyük ikinci alkaloid olarak bilinen sanguinarin (Şekil 2.64); *Agremone mexicana*, *Chelidonium majus*, *Macleaya cordata* ve *Herba chelidonii* bitki ailelerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Farklı kanser hücrelerinde etkili olduğu gözlenen bu bileşiğin [113-114] antiproliferatif etkisinin de yüksek olduğu belirlenmiştir [115-119].



Şekil 2.64. Sanguinarin (iminium formu)

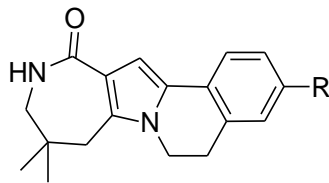
2.3.4. Biyolojik olarak aktif sentetik izokinolin bileşikleri

İzokinolin alkaloidlerinin ağrı kesici özelliğinden esinlenen Manas Chakrabarty ve arkadaşları alkaloid olmayan yeni izokinolin türevleri (Şekil 2.65) sentezleyerek COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı orta derecede etkili olduğunu belirlemiştir [77].



Şekil 2.65. COX-1 ve COX-2 inhibitörü bir izokinolin bileşiği

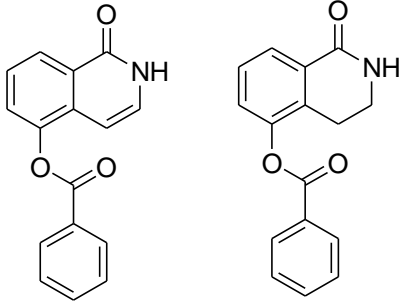
Sitotoksit kimyasallar kanserli hücreleri çok iyi parçalayabilme özelliğine sahip maddelerdir. Bu nedenle farmakologlar tarafından üzerinde sıklıkla çalışılan bileşiklerdir. Martinez ve ekibi sentezledikleri yeni bir hidroizokinolin türevinin (Şekil 2.66) yüksek oranda sitotoksit etkisinin bulunduğunu belirlediler [120].



Şekil 2.66. Sitotoksit etkiye sahip olduğu belirlenen bir bileşik

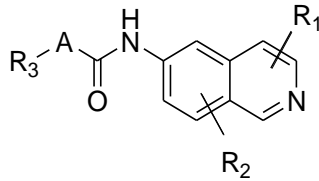
RNA sentezi, DNA'yı bir şablon olarak kullanarak, RNA polimeraz enzimi tarafından katalizlenir. Sentezin başlaması DNA üzerinde, RNA'ya yazılacak bir diziye enzimin bağlanması ile olur. Bu enzimin inhibe edilebilmesi özellikle kanserli hücreler için hayati önem taşımaktadır. Sunderland ve çalışma arkadaşları

tasarladıkları yeni izokinolin türevleriye bir DNA polimerazı olan PARP-2 yi başarılı bir şekilde inhibe etmişlerdir (Şekil 2.67) [121].



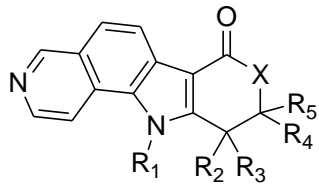
Şekil 2.67. PARP-2 inhibitörü olan iki izokinolin bileşiği

6-Aminoizokinolin literatürde iyi bir kinaz inhibitörü olarak bilinmektedir. Bu bileşik ve türevleri üzerinde çok sayıda farmakolojik çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle kanser ve obezite ile ilgili etkili türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.68) [122].



Şekil 2.68. Güçlü kinaz inhibitörü olan 6-aminoizokinolin türevi

Kanser tedavisi ve hücre düzensizliklerinin kontrolü için yapılan çalışmalarda uzun yıllardır çok sayıda yeni bileşik ve yeni yöntem denenmiştir. Bu çerçevede son zamanlarda sentezlenen izokinolinoirrolpiridinon ve türevleri bu hedef için denenmiş ve oldukça etkin sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.69) [123].



Şekil 2.69. Kanser tedavisinde kullanılabilecek yeni bir izokinolin türevi

2.4. Üre ve Tiyoüre Türevleri

Üre $H_2N-CO-NH_2$ formülüne sahip organik bir bileşiktir. Karbonik asidin diamidi olan üre aynı zamanda karbamid olarak da adlandırılmaktadır.

Üre, ilk olarak 1773 yılında Roulle tarafından idrardan izole edilmiştir. 1828 yılında ise Friedrich Wöhler [124] amonyum siyanat elde etmek amacıyla yaptığı reaksiyonda sürpriz ürün olarak üreyi sentezlemiştir. Wöhler gümüş siyanürü amonyum klorür ile muamele ettiğinde siyanat özelliği göstermeyen beyaz kristaller elde etmiştir. Kurşun siyanür ve amonyum hidroksit kullandığı başka bir denemede de organik özellikleri olan beyaz kristaller elde etmiştir. Sentezlediği bileşikleri izole edilen üreye karşı test ederek sentezlediği bileşiklerin üre olduğunu kanıtlamıştır. Böylece, amonyum siyanür ile üre sentezini keşfetmiş olmuştur.

Wöhler sentezi canlı organizmalarda bulunan bileşiklerin laboratuvar ortamında sentezinin başlangıcını teşkil etmektedir. Dahası o güne kadar “vitalizm” olarak adlandırılan inanca göre yaşamı oluşturan organik maddeler ancak canlı organizmalarda 'yaşam sıvısı' ile sentezlenebilirdi. Wöhlerin inorganik bileşiklerden organik bileşik elde etmesi nedeniyle organik sentezin babası kabul edilmektedir [125].

Teknik bir metot olarak amonyum karbonatın 150-200 °C'ye kadar ısıtılması ile üre elde edilmektedir. 132 °C'de eriyen rombik prizmalar veya iğne şeklinde renksiz kristaller vermektedir. Su ve alkolde iyi çözünmektedir. Kloroform, eter veya etil asetat gibi organik çözücülerde çözünmemektedir. 132 °C'nin üstünde amonyak, siyanür asidi vb. gibi ürünler vererek bozunmaktadır. Nitrik asit, sodyum hipoklorit veya sodyum hipobromit gibi bileşiklerin etkisiyle azot, su ve karbondioksit ayrışmaktadır. Seyreltik asit veya alkalilerle ısıtıldığında amonyak ve karbondioksit bozunmaktadır.

Üre, fizyolojik önemi bulunan bir bileşiktir. Memelilerin vücudunda protein maddelerinin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksitle üreye dönüşmektedir. Kana geçen üre, idrarla dışarıya atılmaktadır. Üre, ayrıca az miktarda ter, süt ve gözyaşında da bulunmaktadır. Yetişkin bir insan günde 25-30 gram üreyi idrarla atmaktadır. İnsan kanındaki üre miktarı normalde 100ml kanda %50 mg civarındadır, %50 mg'ın üstü anormal olarak kabul edilmektedir. Fakat vücut yaşlandıkça, böbreklerin üreyi vücuttan atma kabiliyeti de

her geçen yıl bir parça daha azalmaktadır. 40 yaşından itibaren, her yıl böbreklerin süzme kabiliyeti %1 oranında azalmaktadır. Bu yüzden 75-80 yaşındaki bir kişide 100 ml kandaki üre miktarının %65-75 mg bulunması normal olarak kabul edilmektedir. Kandaki üre miktarının beklenen normal değerin üzerinde olması haline üremi adı verilmektedir [126].

Üre türevlerinin sayısız kullanım alanları arasında tarım ilaçları, boyalar, antioksidantlar ve reçine öncülerinin sentezi, farmokimya, kozmetik, pestisit alanları örnek olarak verilebilir [127-132].

N,N'-Diarilüreler organik sentezler için kullanışlı başlangıç maddeleridir. İlaç, pestisit, herbasit, antioksidant ve anyon bağlayıcı reseptörler gibi sayısız uygulama alanları mevcuttur [133]. *N*-fenil-*N'*-(2-kloroetil) ve benzoilüre gibi üre türevleri üzerine yapılan çalışmalarda birçoğunun antikanser etki gösterdiği belirlenmiştir. Heterosiklik üre türevleri de birçok enzim için iyi inhibitör aktivitesine sahip bileşiklerdir [134]. Geçtiğimiz yıllarda çok dikkat çeken bir çalışma bazı substitüe üre türevinin HIV proteaz enzimini inhibe etme özelliğinin olduğunu göstermiştir [127-129]. Diğer taraftan bu doktora tezi içerisinde bulunan bazı üre bileşiklerinin polifenoloksidaz enzimine karşı etkileri incelenmiş ve oldukça etkili olduğu belirlenmiştir [136].

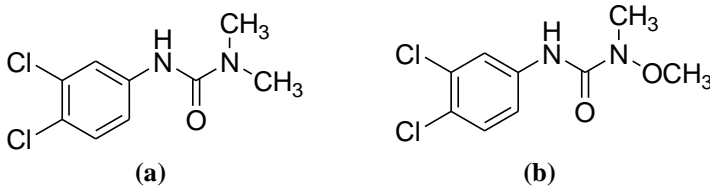
Üre bileşiklerindeki karbonil grubu oksijeninin kükürt ile yer değiştirmesiyle oluşan bileşikler tiyoüre olarak adlandırılmaktadır. Tiyoüre türevlerinin antitiroid, antihelmintik, antifenoloksidaz, antitüberküloz etkilerinin yanı sıra hipnotik, anestezik, antibakteriyel, insektisit ve rodentisit (fare zehiri) gibi etkilerinin de olduğu bilinmektedir [5].

2.4.1. Biyolojik olarak aktif (tiyo)üre türevleri

Günümüzde ilaç olarak kullanılan üre ve tiyoüre türevlerine örnek olarak şunlar verilebilir: Carbuterol (selektif β -adrenoseptör agonisti, bronkodilatör [137] Sorafenib (antineoplastik, Raf kinaz inhibitorü), triklorokarbon (bakterisit, antiseptik ajan, dezenfektan) [138], Talinolol (β -adrenoseptör antagonisti, antihipertansif [139]

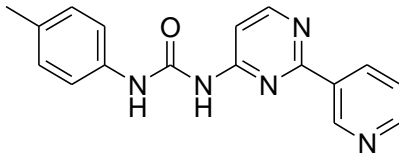
Metilthiouracil (tiroid, terapötik) [140], Noxytiolin baktericide (dış) [141], Tiocarlide (tuberculostatic, leprostatic) [142].

Diuron [3-(3,4-dichlorophenyl)-1, 1-dimethylurea] fotosentezi inhibe eden bir herbisittir. Linuron [3-(3,4-dichlorophenyl)-1-methoxy- 1-methyl urea] yapısal olarak diürona çok benzer ve fotoelektron transferini inhibe eden bir herbisittir (Şekil 2.70) [143].



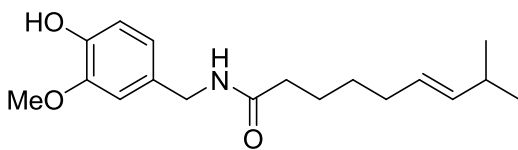
Şekil 2.70. (a) Diuron ve (b) Linuron

Afrika trypanosoma, gibi tropik parazit hastalıklarına karşı yeni ilaç arayışları yoğun olarak sürmektedir. Bu parazid kökenli hastalıklara karşı aktif olarak etkinliği bilinen yaklaşık 3 bin 400 bileşik bilinmektedir. Bunlar içerisinde en yaygın olarak kullanılanlar 8 grupta toplanabilir ve bunların önemli bir kısmını da amid ve üre türevleri teşkil etmektedir (Şekil 2.71) [144].



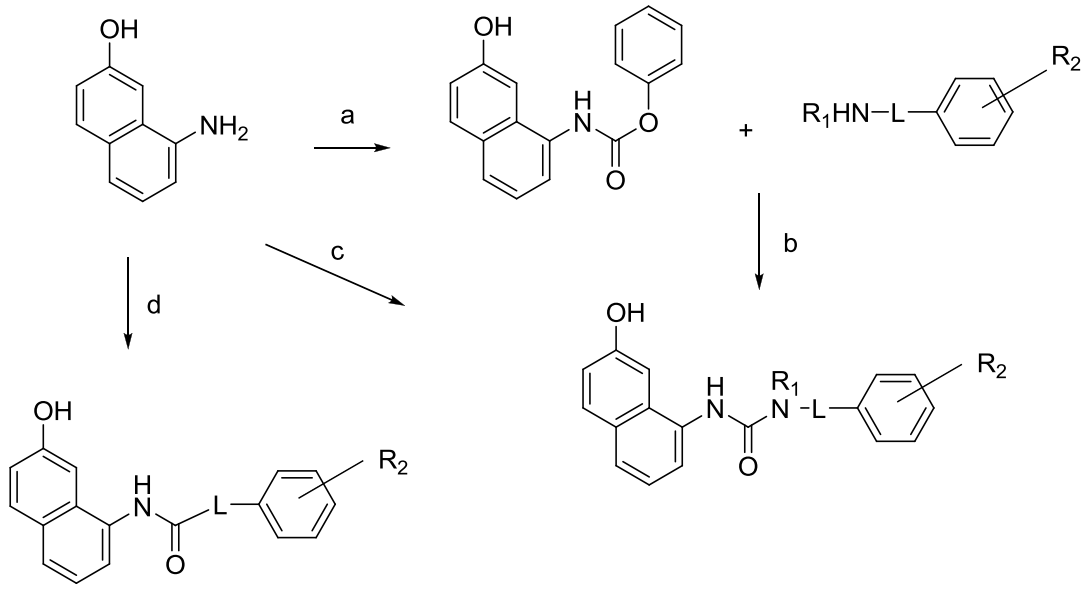
Şekil 2.71. Tropik parazit hastalıklarına karşı kullanılan bir ilaç

Acı biberlerin içerisinde bulunan aktif madde Kapsaisin (Şekil 2.72) ağrı kesici olarak kullanımı tarihin derinliklerine dayanmaktadır. Teknolojinin gelişimi ile acı biber içerisinde bulunan maddelerin izolasyonu ve aktif maddenin yapısının belirlenmesi ile kapsaisin ve benzeri bileşikler üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır.



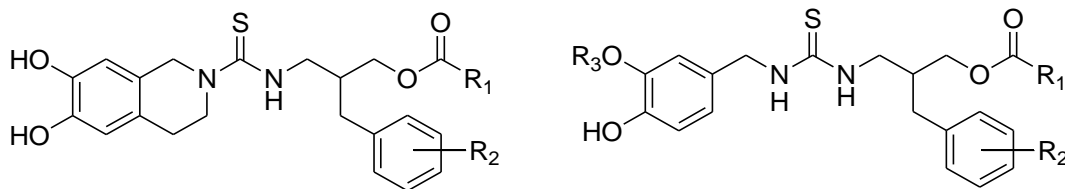
Şekil 2.72. Kapsaisin

McDonnell ve çalışma arkadaşları, Kapsaisinin ağrı kesici özelliğinden esinlenerek bir seri yeni bileşiği tasarlayıp sentezlemişlerdir (Şekil 2.73) Yeni maddelerin biyolojik özellikleri incelendiğinde ağrı kesici özelliğinin bulunduğu kanıtlanmıştır. Grubun sentezlediği maddelerin önemli bir kısmının üre türevi olduğu gözlenmektedir [145].



Şekil 2.73. (a) PhOC(O)Cl/aq NaHCO₃/CH₂Cl₂ (%92); (b) DMSO (45-97); (c) Ar-L-N=C=O/ MeCN, mikrodalga, 100°C 5dk (%45); (d) Ar-L-CO₂H, PyBROP, DIPEA, DMF; ya da Ar-L-C(O)Cl/aq NaHCO₃/CH₂Cl₂ (%13-39).

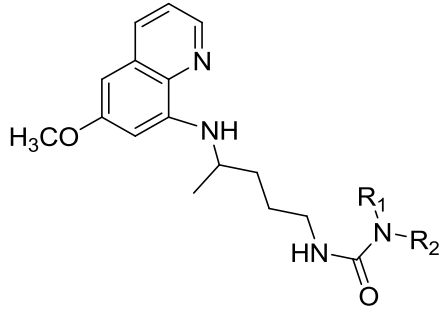
Ağrı kesici özelliği bilinen birçok aktif madde serisi bulunmaktadır, ancak bunlardan ticari olarak satılabilecek aşamaya gelebilenlerin sayısı sınırlıdır. Kapsaisin de bu sınırlı ilaçlardan biridir. Jeewoo Lee, ve çalışma grubu da bu maddelerin yeni türevlerinin sentezleyerek in vitro çalışmalarda önemli sonuçlar elde etmişlerdir (Şekil 2.74) [146].



Şekil 2.74. In vitro çalışmalarda ağrı kesici özelliği kanıtlanan bazı üre türevleri

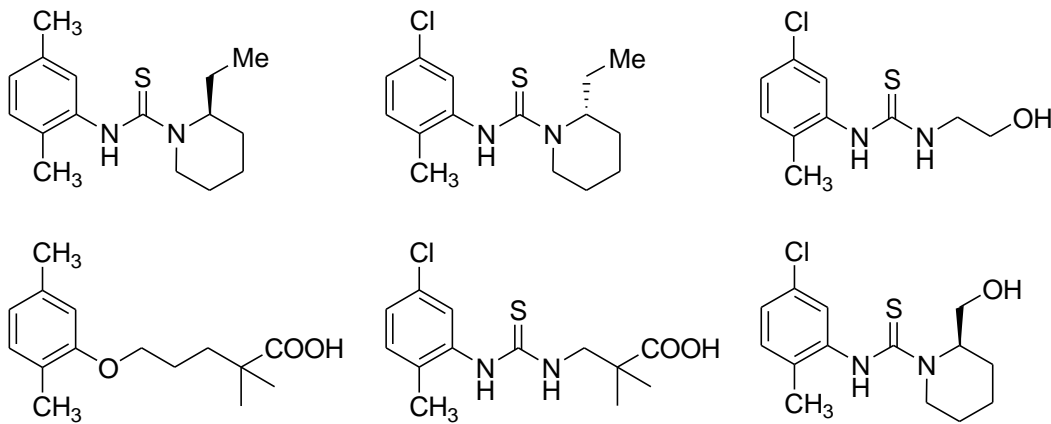
Canlı organizmada hücre yenilenmesi, organizmanın yaşayabilmesi için en temel hayatsal faaliyetlerden biridir. Ancak kanser gibi bazı istisnai durumlarda hücre yenilenmesinin yavaşlaması tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde bazı

üre türevlerinin virüslere karşı etkinlik göstermelerinin yanında hücre bölünmelerini de azalttığı gözlenmiştir. Dzimbeg ve çalışma arkadaşları, sentezledikleri üre türevlerinin virüslere karşı etkili olduğunu, kolon kanserindeki hücre bölünmesini de engelleyici özelliğinin bulunduğunu belirlemişlerdir (Şekil 2.75) [147].



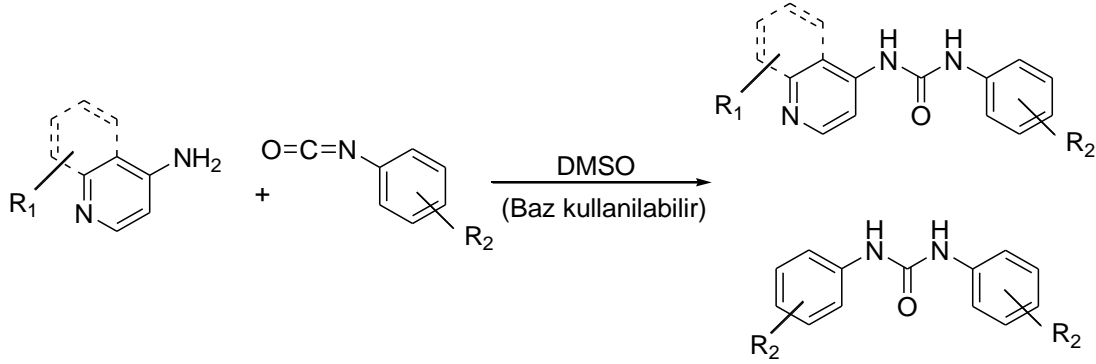
Şekil 2.75. Kolon kanseri tedavisinde etkili bir molekül

Damar tıkanıklığı oldukça kompleks bir hastalık olmakla birlikte önemli nedenlerden biri damarlardaki kolesterol birikimidir. Damar hastalıklarındaki en büyük risk düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyesinin yüksek, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) miktarının düşük ve trigliseritlerin seviyesinin yüksek olduğu durumda açığa çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda HDL seviyesinin desilitrede 10 mg artmasıyla damar hastalıklarında %19 oranında bir düşüş ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerde ise %12'e varan bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle HDL seviyesini artıracak olan bileşikler büyük önem arz etmektedir. Coppola ve arkadaşları geliştirdikleri yeni tiyoüre türevi bileşiklerle (Şekil 2.76) HDL seviyesini ciddi oranda artırmayı başarmışlardır [148].



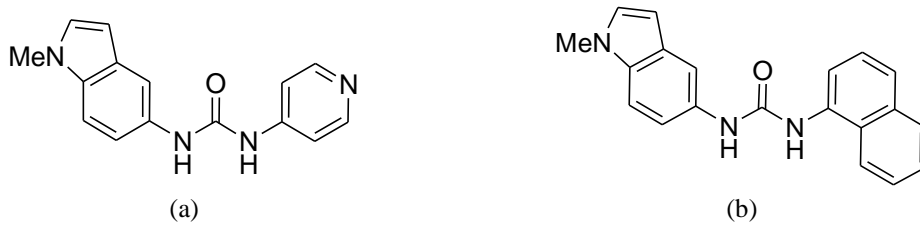
Şekil 2.76. HDL seviyesini artıran tiyoüre türevi bileşikler

İnsülin benzeri bir büyüme faktörü reseptörü olan IGF-1R, tirozin kinaz reseptörüdür. IGF-1R nin küçük moleküller tarafından inhibe edilmesi meme kanseri gibi kanserler için önemli umut ışığı olmuştur. Yapılan çalışmalar ışığında bazı kinolin üre türevlerinin IGF-1R' i inhibe ettiği bilinmektedir. Buradan yola çıkan Engen ve grubu, bazı kinolin üre türevleri tasarlayarak bunların IGF-1R ye karşı inhibisyonlarını belirlemişlerdir (Şekil 2.77) [149].



Şekil 2.77. Tirozin kinaz reseptörü olan IGF-1R enzim inhibitörü

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda beyinde oreksin-A ve oreksin-B olmak üzere iki hipotalamik nöropeptid bulunduğu rapor edilmiştir. Bu hipotalamik nöropeptidlerin, fareler üzerinde yapılan çalışmalarda yeme içme işlevlerini ve canlı üzerinde bulunan enerjiyi kontrol ettiği belirlenmiştir. Oreksin-A'nın 33 ve oreksin-B nin 28 amino asitten oluştuğu ve bunların davranışlarının birbirlerine çok benzediği belirlenmiştir. Porter ve çalışma arkadaşları tarafından bu nöropeptid reseptörlerinin üre türevleri olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.78) [150].

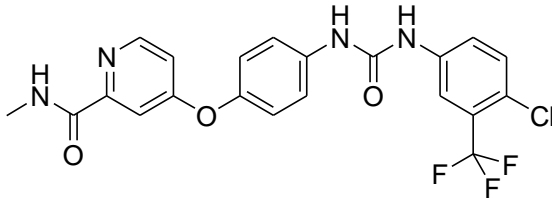


Şekil 2.78. Oreksin-A (a) ve Oreksin-B (b) reseptörleri

Diaril üre bileşiklerinin kendilerine özgü bağlanma modu ve kinaz inhibisyon profilleri yayımlandıktan sonra bu konuda çok sayıda patent ve yayın yapılmaya başlanmıştır [151]. Küçük molekülü kinaz inhibitörleri, 1990 ların başında yeni bir kanser tedavi yöntemi olarak yüksek beklentileri karşılamaya başlamıştır [152].

Trosin kinaz inhibitörleri kısa süre içinde mevcut kanser tedavisinin şeklini önemli ölçüde değiştirmiştir [153].

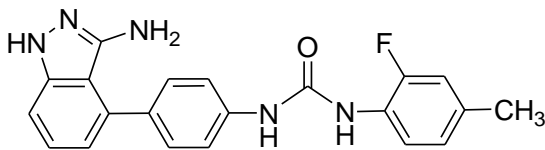
Hücrelerin kanserli hale gelmesine neden olan moleküler yolların birçoğunda protein kinazlar çok aktif rol oynamaktadır. Diaril üre bileşiği olan Sorafenib (Şekil 2.79), birkaç Tirozin protein kinazın ve Raf kinazın küçük molekül inhibitörüdür. Bayer ve Onyx Pharmaceuticals tarafından Nexavar adıyla pazarlanan bir ilacın aktif maddesidir. Primer böbrek kanseri (ilerlemiş renal hücre karsinomu) ve ileri primer karaciğer kanseri (hepatosellüler karsinom) tedavisi için kullanılmaktadır [154-156].



Şekil 2.79. Sorafenib

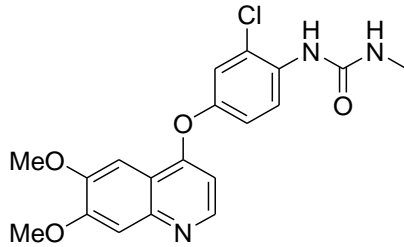
Sorafenip'in, çeşitli kanser türevlerine karşı kullanılmasının ardından Linifanib (ABT-869) (Şekil 2.80) ve Tivozanib (AV-951, KRN-951) (Şekil 2.81) bileşikleri de dahil olmak üzere halihazırda yapılan klinik çalışmalar ile daha güçlü antitümör aktiviteye sahip yeni diaril üre bileşiklerinin tasarlanması ve geliştirilmesine ilgi büyük oranda artmıştır [151, 157, 158].

Anjiyogenez olarak bilinen süreç yeni veya büyümekte olan tümörün besin kaynağını korumak için devamlı yeni damar yollarının oluşmasıdır. Bu nedenle kanser hastalarında anti-anjiyogenez etkisi gösteren kemoterapötik ajanlar tedaviye eklenebilmektedir. Bunun bir sonucu olarak, anjiyogenez ile mücadele kanser araştırmanın çok önemli bir alanı haline gelmiştir. Linifanib (ABT-869) kanserin muhtemel tedavisi için geliştirilmekte olan güçlü bir tirozin kinaz reseptör inhibitörüdür [159-161].



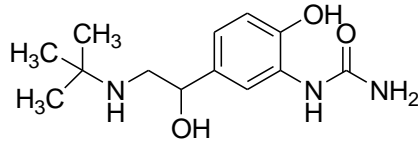
Şekil 2.80. Livifanib, (ABT-869)

AVEO Pharmaceuticals tarafından geliştirilen Tivozanib (KRN-951), bir kinolin üre türevi olup böbrek kanseri tedavisi için klinik çalışmaları devam eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve anjiogenezi bastıran özelliği ile dikkat çekmektedir [162-163].



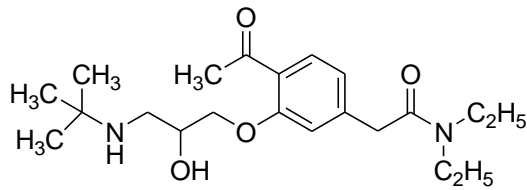
Şekil 2.81. Tivozanib (KRN-951)

Astım ve kronik bronşiti olan insanların solunumunu rahatlatmak için akciğerlerdeki hava yollarını açan ilaçlara bronkodilatör denir. Bronkodilatör olarak kullanılan ilaçların birçoğu üre türevidir. Carbuterol (Şekil 2.82), bronkodilatör olarak kullanılmasının yanında kardiovasküler etki de göstermektedir [164-165].



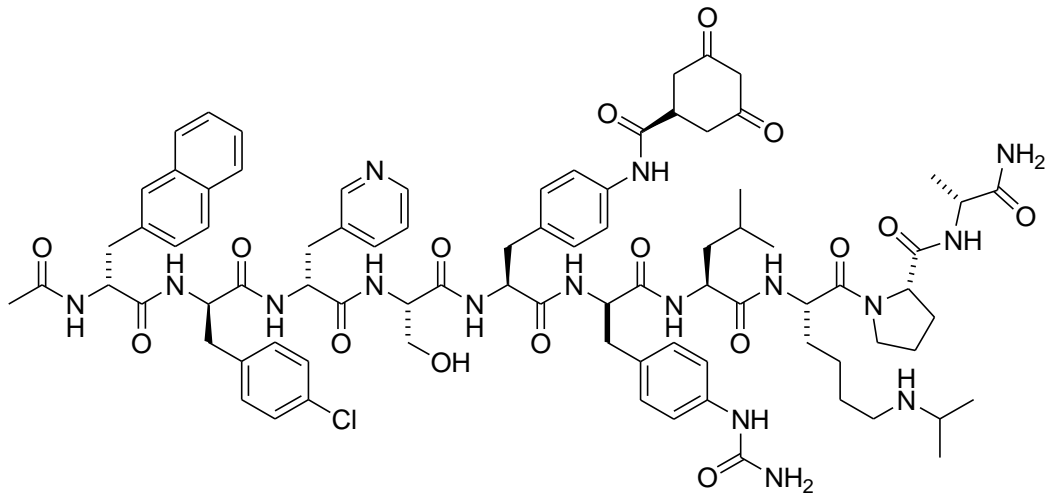
Şekil 2.82. Carbuterol

İlk defa 1960 yılında kullanılan β -reseptör antagonistleri, hızlı kalp atışına yol açabilen sempatik sinir sisteminin (stres sırasında vücudumuzdaki olaylardan sorumlu sistem) belli etkilerini bloke ederek kalbin iş yükünü azaltan ilaçlardır [166]. Celiprolol (Şekil 2.83), kardioselektif β -reseptör antagonisti olarak kullanılan bir ilaç aktif maddesidir [167]. Piyasada Cardem, Selectol, Celipres, Celipro, Celol, Cordiax ve Dilanorm isimli ilaçlarda bulunur [168].



Şekil 2.83. Celiprolol

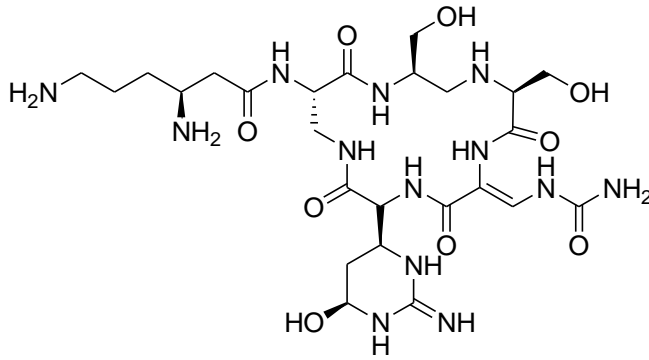
Gonadotropin, testislerden sperm üretmek için bu sistemleri uyarma kapasitesine sahip hormondur. Gonadotropin salgılatıcı hormon ise 10 amino asitten oluşmuş peptit yapılı bir hormon olan GnRH'dır. Degarelix (FE 200486), 2000li yıllarda prostat kanseri için geliştirilmiş GnRH antagonisti görevi gören ve suda çözünebilen bir ilaçtır. Testesteron hormonu prostat tümörlerinin büyümesini teşvik etmektedir. Dolayısıyla prostat kanseri hastalarında testesteronun etkisinin azaltılması önemlidir. Degarelix (Şekil 2.84), hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerine bağlanarak GnRH ile etkileşimin kesilmesini sağlamaktadır [169].



Şekil 2.84. Degarelix

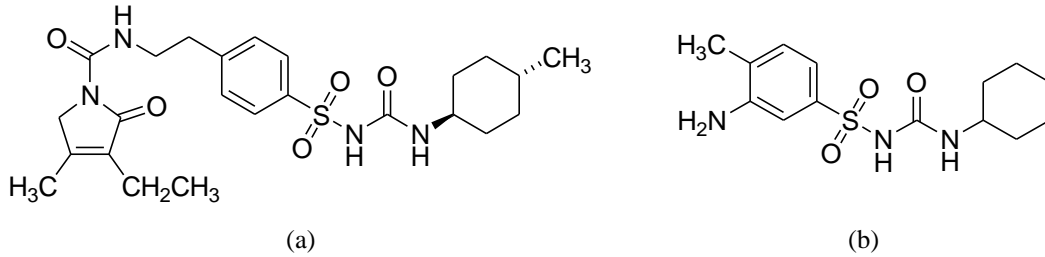
Kadınlarda ise, meme kanseri ve jinekolojik kanserler, endometriozis (yumurtalık kisti, çocuk sahibi olmakta güçlük çeken çiftlerde %40'a varan oranlarda endometriozis varlığı bulunmaktadır), rahim miyomları, erken ergenlik, over hiperandrojenizm (yüksek anrojen-erkeklik hormonların tümünün salınımının artması) gibi hastalıkların yönetimi ve tedavisinde kullanılan bir ilaçtır [170].

Viomycin (Şekil 2.85), anti-tüberküloz özellikleri sergileyen Tüberaktinomisin ailesi olarak tanınan peptid antibiyotik grubudur [171]. Tüberaktinomisinler, güçlü tüberküloz aktivite gösteren temel siklik peptid ailesidir. Bu peptidler, altı üyeli siklik guanidin yan zincire sahip bir amino asit ile karakterize edilmektedir [172].



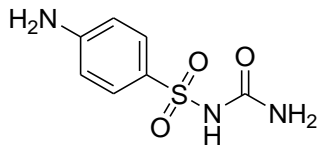
Şekil 2.85. Viomycin

Glimepirid ve Metahexamide (Şekil 2.86) [173], sulfonilüre türevi antidiyabetik ilaçlardır. Damar sertleşmesi ve obezite tedavisinde de kullanılmaktadır [174-175].



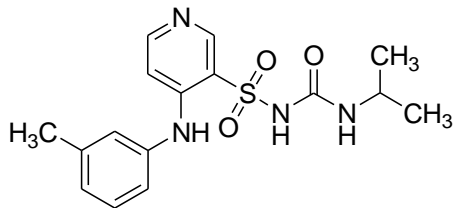
Şekil 2.86. (a) Glimepirid; (b) Metahexamid

Bir sulfonil üre türevi olan Sulfacarbamidin (Şekil 2.87) ise kemoterapik ve antibiyotik özelliği bulunmaktadır [176].



Şekil 2.87. Sulfacarbamid

Torasemide (Şekil 2.88), hipertansiyon ve kalp yetmezliği ile ilgili ödem tedavisinde kullanılan piridin içeren sulfonil üre türevi bir ilaçtır [177].



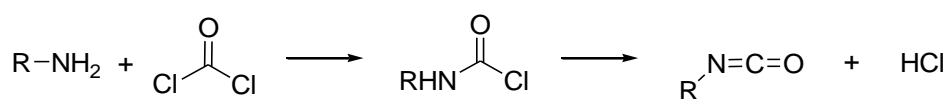
Şekil 2.88. Torasemide

2.4.2. (Tiyo)üre sentez yöntemleri

Üre içeren bileşiklerin sentezi için bilinen ve en çok kullanılan yöntem izosiyanatlara amin katılmasıdır. Aminlerin izosiyanatlar ile reaksiyonu sonucu dialkil veya diaril ürelerin sentezi ilk olarak 1884 yılında Kühn tarafından keşfedilmiştir [178]. Başlangıç maddesi izosiyanatların sentezi için ise çok çeşitli reaksiyonlar geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak: aminlerin fosgenle reaksiyonu, nitro ve amin bileşiklerinin karbon monoksit ile reaksiyonu, amid ve aminlerin oksalil klorür ile reaksiyonu, olefinlerin izosiyanik asit ve iyodo izosiyanat ile reaksiyonu, halojenürler, organometal oksitler, asit anhidritler ve karbonil bileşiklerinin izosiyanik asit ile reaksiyonu, alkali siyanatlarla klorürlerin reaksiyonu, Curtius düzenlenmesi, siyanatların elektrolizi... gibi birçok reaksiyon gösterilebilir [179].

Endüstriyel uygulamalarda aril veya alkil üre sentezi aminlerin karbamil halojenürlerle reaksiyonu veya izosiyanata amin katılması ile elde edilmektedir. Her iki reaksiyonda da fosgen gazı kullanılır. Fosgen kullanılarak yapılan üre türevlerinin sentezinin keşfi 1930'lu yıllara rastlamaktadır.

Fosgen, primer alkil veya aril aminler ve tuzları ile karbomoil klorürleri ve ondan da düzenlenme ile izosiyanatları vermektedir (Şekil 2.89). Yan ürün olarak hidroklorik asit açığa çıkar ve çıkan asiti tutmak için genellikle piridin gibi zayıf amin bazları kullanılmaktadır.



Şekil 2.89. Fosgen ile izosiyanat sentezi

2001 yılında izosiyanat dünya üretiminin 5 megatonu aştığı bilinmektedir. Şu anda, izosiyanat, aminlerden fosgen aracılığı ile üretilmektedir. Bu nedenle fosgen gazının dünya çapında üretimi yılda 6-8 megatona ulaşmış bulunmaktadır ve bu miktarın %85 den fazlası izosiyanat ve türevleri için harcanmaktadır [130].

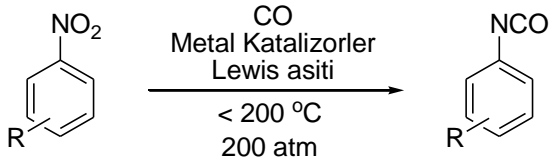
Fosgen, ilk olarak 1821 yılında keşfedildi. 1915 yılında ise I. Dünya savaşı sırasında Fransızlar tarafından Almanlara karşı kimyasal silah olarak kullanılmıştır (ayrıca ilk kimyasal silahlardan biridir). Günümüzde ise üretimi ve kullanımı kimyasal savaş reaktifleri üzerine yapılan uluslararası anlaşmalarla düzenlenmektedir. Bu nedenle fosgen kullanan kimya şirketleri, fosgenin kaçak kullanımı ve çevreye olan zararlı etkilerini engellemek için geliştirilmiş sıkı güvenlik önlemlerine uymak zorundadırlar.

Büyük üretim hacmi ve yüksek toksisite dikkate alındığında fosgen kullanımına dayanan kimyasal prosesler için alternatif yollar geliştirmeye acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır. Fosgen kullanımının yerine geliştirilen alternatif yolların endüstriyel ölçekte kullanılabilir olması geniş kullanım alanı da düşünüldüğünde çok yararlı olacaktır [180].

Kimyacılar yıllardır çok zehirli olan fosgen gazını kullanmadan simetrik veya asimetrik üre sentezleyebilmek için çeşitli yöntemler geliştirmeye çalışmışlardır. Bu yöntemlere örnek olarak palladyum, rutenyum, rodyum ve soy gazların kullanıldığı çevre dostu reaksiyonlar örnek gösterilebilir. Buna ek olarak selenyum, sülfür gibi elementlerle katalizlenen reaksiyonlar da bulunmaktadır [181].

Fosgen kullanılmadan izosiyanat sentezi için üç yol mümkündür. Aromatik nitro bileşiklerinin redüktif karbonilasyonu, aminlerin oksidatif karbonilasyonu ve aminlerin dimetilkarbonat ile reaksiyonu [182].

Aromatik nitro bileşiklerini CO ile indirgeneyerek izosiyanatlara dönüşümü ilk olarak 1967 yılında Hardy ve Bennett tarafından gerçekleştirilmiştir. Genel olarak çok çeşitli metal katalizörler ve FeX_3 , AlX_3 , $SnCl_4$, $CuCl_2$ gibi lewis asitleri kullanılmaktadır. Çözücü olarak da polaritesi düşük çözücüler seçilmektedir (Şekil 2.90) [183].



Şekil 2.90. Aromatik nitro bileşiklerinden izosiyanat eldesi

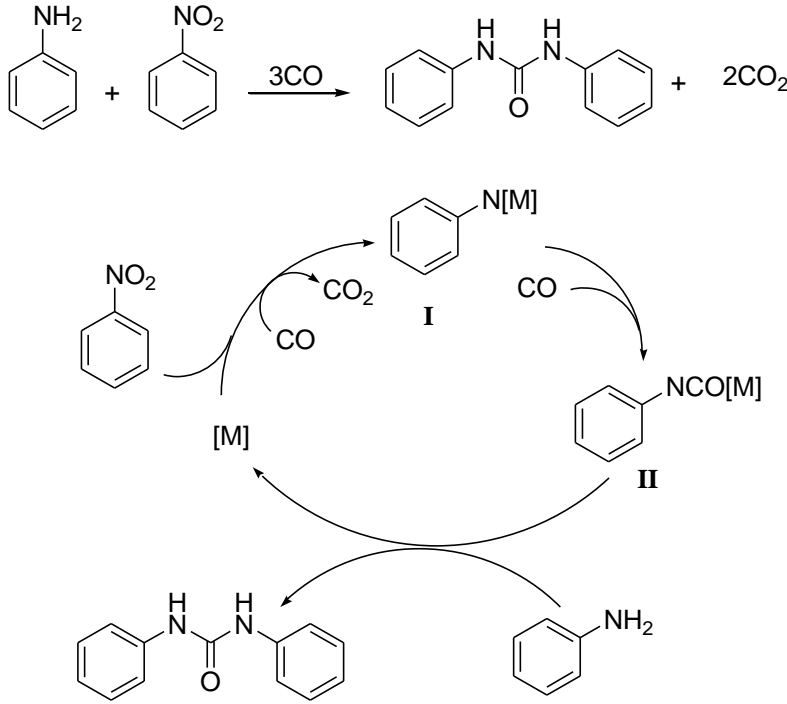
Hardy ve Bennett'ten sonra kimyacılar bu yöntemi geliştirmek için çok sayıda çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmaların birçoğunda da reaksiyonu daha yüksek verimli ve yüksek ölçekli uygulamalarda daha kullanışlı hale getirmek için en uygun şartlar belirlenmeye çalışılmıştır.

Nitro bileşiklerini redüktif karbonilleme termodinamik kararlı olup çok ekzotermik bir tepkimedir. Tepkimenin gerçekleşebilmesi için öncelikle IIVB (8-10) grubu metal katalizörleri olmak üzere, sülfür, selenyum, tellür katalizörleri kullanılarak da yapılabilir. Fakat, nihai ürünün az miktarda da olsa algılanabilir oranda çok zehirli katalizörleri içermesidir.

Tafesh ve Weiguny, 1996 yılında aromatik nitro bileşiklerinin izosiyanat bileşiklerine karbon monoksit ile dönüşümünü inceleyen kapsamlı bir çalışma yayınlamışlardır. Palladyum, rodyum gibi metal katalizörler kullanılarak bu tip reaksiyonlar için en uygun şartları belirlemeye çalışmışlardır. Fakat en iyi sonucun yüksek miktarda katalizör kullanıldığı zaman elde edildiğini belirlemişlerdir. Bu nedenle, bu tip reaksiyonlar endüstriyel açıdan uygulanabilir reaksiyon olarak kabul edilmemiştir.

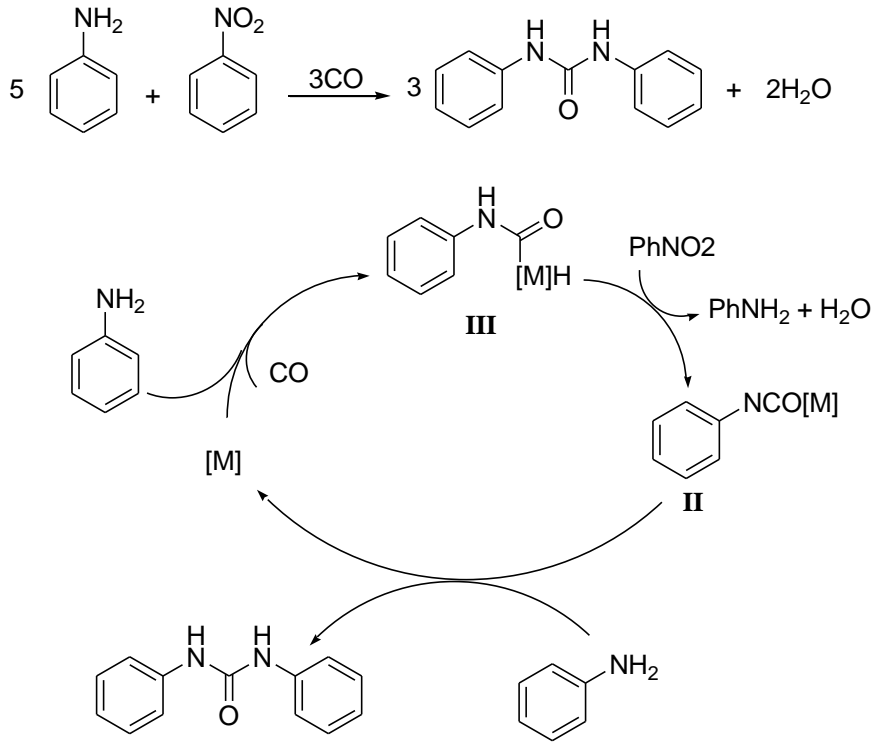
Reaksiyon mekanizması genellikle şu basamakları kapsar. Başlangıçta, CO ve katalizör varlığında nitro bileşiği ile metal döngüsü oluşturulur. Ara ürün dekarboksilasyona uğrayarak azot atomu metal ile bağlanır. Kanıtlanmamış olmasına rağmen redüktif karbonilasyon ile üre sentezi için iki muhtemel mekanizma öngörülmektedir. Hangi mekanizmanın tercih edileceği nitrobenzen ve anilin moleküllerinden hangisinin daha önce metalle koordine olacağına bağlıdır.

Başlangıç olarak eşit mol sayıda nitrobenzen ve anilin kullanılan katalitik reaksiyonda paladyum kompleksi, bir redoks döngüsüne tabi değildir. Yani katalitik döngü boyunca oksidasyon sayısı aynı kalmaktadır. Nitrobenzen deoksijenasyon ile nitren kompleksini (I) oluşturur ve bu komplekse CO ilavesi ile fenil izosiyanat kompleksi (II) meydana gelmektedir. Bu kompleks de anilin ile reaksiyona girerek *N,N'*-difenilüreyi oluşturmaktadır (Şekil 2.91).



Şekil 2.91. Eşdeğer miktarda nitrobenzen ve anilin kullanıldığında CO ile üreye dönüşüm için Tafesh tarafından önerilen mekanizma

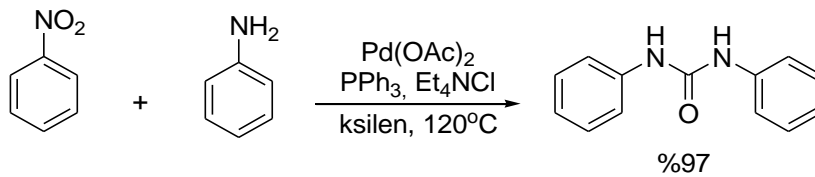
İkinci mekanizmada farklı stokiyometri söz konusudur. Özellikle anilin aşırı miktarda kullanılmaktadır. Fazla anilin kullanıldığında anilin kendisi ile reaksiyona girmez, yani nitrobenzen olmadan reaksiyon gerçekleşemez. 1 mol nitrobenzene karşılık 5 mol anilin kullanıldığında reaksiyon için olası mekanizma Şekil 2.92'de açıklanmıştır [184].



Şekil 2.92. Nitrobenzene karşı aşırı anilin kullanıldığında CO ile üreye dönüşüm için Tafesh tarafından önerilen mekanizma

Anilin, CO ile reaksiyona girerek karbamoil kompleksini (III) oluşturmaktadır. Kompleks III ile nitrobenzen varlığında tekrar reaksiyona giren anilin fenil izosiyanat kompleksi II'yi oluşturmaktadır. Bu basamakta nitrobenzen, karbamoil kompleksinden hidrojen atomunu uzaklaştıran bir oksidasyon ajanı olarak görev yapmaktadır [184-186].

Yüksek dönüşüm ve yüksek verim için hem reaktif hem çözücü olan anilin fazla miktarda kullanılmaktadır. Çözücü olarak ksilen kullanılırsa anilin (aşırı), nitrobenzen, palladyum asetat, trifenil fosfin ve tetraetilamonyum klorür ile %97 verimle hedef ürün *N,N'*-diaril üre elde edilebilmektedir (Şekil 2.93) [186]

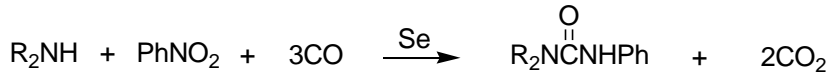


Şekil 2.93. Pd(OAc)₂ ile yüksek verimle *N,N'*-diaril üre sentezi

Azo bileşikleri CO ile kendiliğinden veya nitro ve nitroso bileşiklerinin karbonilasyonu için kullanılan tipik katalizörler (Pd/ Al₂O₃, Rh/ Al₂O₃, Ru/Al₂O₃, C,

BaSO₄, CaCO₃, Pd, PdCl₂ ve Co₂(CO)₈ eşliğinde izosiyanatlara dönüştürülebilmektedir. Nitro bileşiklerinden karbonilasyon ile izosiyanat eldesi için en çok PdCl₂-piridin sistemi kullanılmaktadır. Genellikle Ca(VO₃)₂, Al(VO₃)₃, Pb(VO₃)₂ ve CdMoO₄ gibi destekleyici katalizörler de eklenmektedir [187].

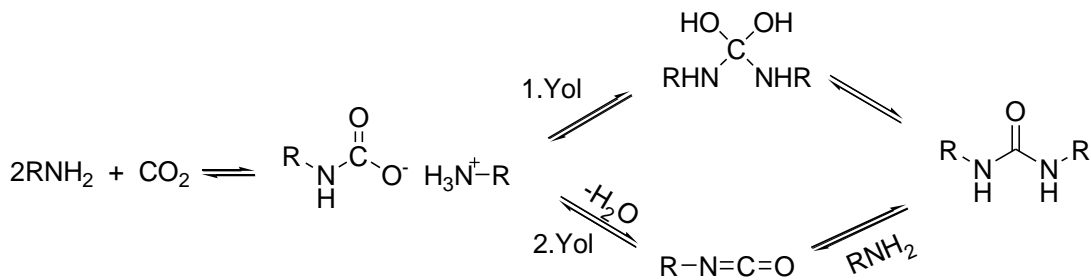
Nitrobenzenin selenyum katalizörlüğünde redüktif karbonilasyonu ile fenil üre türevleri sentezlemek mümkündür. Sekonder aminler kullanıldığında PhNHCONR₂ formunda tek ürün elde edilirken primer aminler kullanıldığında ise ürün, RNHCONHR, RNHCONHPh ve PhNHCONHPh üçlü karışımını içermektedir (Şekil 2.94) [181].



Şekil 2.94. Selenyum katalizörlüğünde redüktif karbonilasyon ile fenil üre türevleri sentezi

CO ile yapılan indirgeme reaksiyonu ile izosiyanat sentezinden başka yükseltgeme ile izosiyanat eldesi de mümkündür. Amin bileşiklerinin alkol varlığında karbon monoksit ve oksijen yardımıyla karbamat ve onun üzerinden de termal ayrılma ile izosiyanat sentezlenebilmektedir [188].

Üre türevi bileşikler primer alifatik aminlere karbondioksit katılması yoluyla herhangi bir çözücü veya katalizör kullanmadan elde edilebilmektedir. Bu yöntem pahalı ve zararlı kimyasal maddelere gereksinim olmaksızın basit şartlarda gerçekleştirildiği için endüstriyel açıdan da oldukça kullanışlıdır. Wu ve grubu tarafından gerçekleştirilen reaksiyon için iki ayrı mekanizma düşünülmüş, yapılan deneysel çalışmalar sonucunda üre bileşiklerinin ara ürün izosiyanat üzerinden sentezlendiği sonucuna varılmıştır (Şekil 2.95) [189].



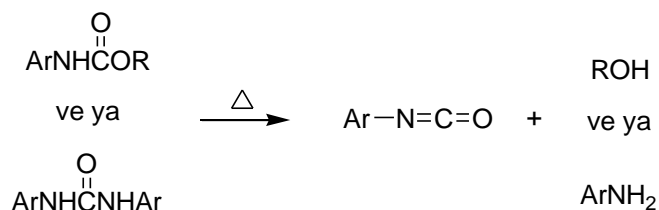
Şekil 2.95. CO ile oksidasyon yöntemi ile üre sentezi için muhtemel sentetik yollar

Aromatik izosiyanatların eldesi için nitro bileşiklerinin katalitik karbonilasyonu en kısa yollardan biridir. Fakat nitro bileşiklerinin direkt karbonilasyonu oldukça zor şartlarda gerçekleşen bir reaksiyondur. Bununla birlikte alkol varlığında karbamatlar kolaylıkla ve yüksek selektivite ile elde edilmektedir (Şekil 2.96) [182].



Şekil 2.96. Aromatik nitro bileşiklerinden karbamat eldesi

Alkol olmayan ortamda, nitro arene eşit mol miktarda aromatik amin ilave edilirse diarilüre elde edilmektedir. Rutenyum katalizli reaksiyonlarda ortamda alkol olsa bile diaril ürelerin oluştuğu kanıtlanmıştır [190]. Ragaini ise çok aktif palladyum/fenantrolin katalitik sistemleri kullanıldığında hem karbamat hem de ürelerin izosiyanata dönüştüğünü kanıtlamıştır (Şekil 2.97) [182].



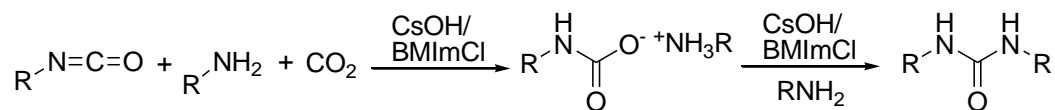
Şekil 2.97. Palladyum/fenantrolin katalitik sistemleri kullanıldığında izosiyanat sentezi

Anilin metanol veya metilen klorür çözeltisi içinde dioksijen ve bis(salisilaldehit)etilendiamin kobalt (II) (Collsalen) ile azobenzenlere yükseltgenmektedir. Karbonmonoksit varlığında da izosiyanatlar elde edilmektedir. Bu tür reaksiyonlarda verim; sıcaklık, substrat/katalizör oranı ve basınçtan oldukça etkilenmektedir [207-208].

Bu çalışmaların yayınlanmasının ardından Pd, Ru, Rh, Fe, Ni, Co, Mn, Se, Au ve W gibi çok çeşitli metal katalizörleri denenerek en kullanışlı yöntem bulunmaya çalışılmıştır.

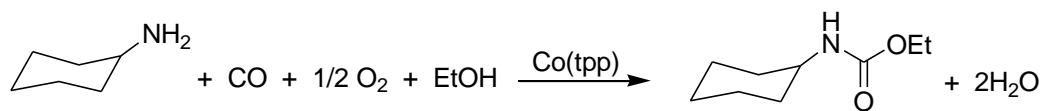
Karbon monoksitin zehirli olmasının yanında, oksidatif karbonilasyon reaksiyonlarında kullanılan CO ve O₂ karışımının patlama potansiyeli de bulunmaktadır. Fosgen alternatifi olarak dimetil karbonat veya dimetil sülfat

kullanımı ticari uygulamalar için nispeten daha ucuzdur. Bu nedenle fosgene karşı en çok tercih edilen seçenek CO₂ kullanılan metotlardır (Şekil 2.98) [130].



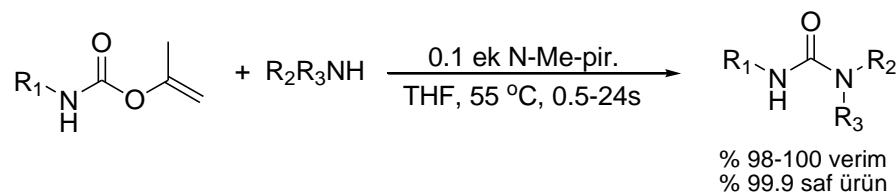
Şekil 2.98. CO₂ ile üre türevlerinin sentezi

Porfirin halka sistemindeki pirol halkalarının N atomlarına Fe, Mg, Co, Zn, Ni, Cu gibi metallerin iyonlarının bağlanmasıyla metalporfirinler diye tanımlanan çeşitli porfirin bileşikleri oluşmaktadır. Metalporfirinler ve diğer metallomakrosiklik bileşikler, çeşitli organik substratların oksidasyonunu katalizleyebilmektedir. Aminleri karbamatlara dönüştürmek için de metalomakrosiklik bileşikler kullanıldığı reaksiyon çeşitleri mevcuttur. Kobalt ve rutenyum Schiff baz kompleksleri bu tür reaksiyonlar için katalizör olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.99) [188].



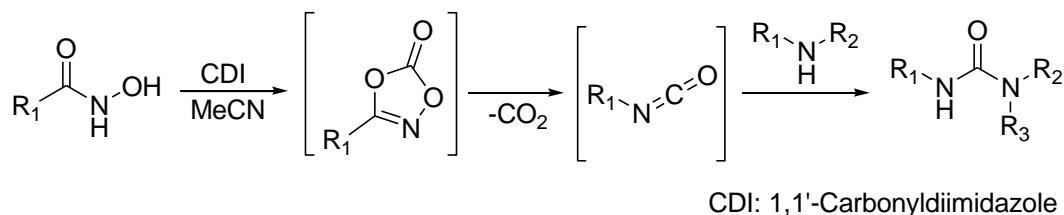
Şekil 2.99. Aminlerin metalporfirinler ile karbamatlara dönüşümü

Üre sentezi için kullanılan geleneksel metotlar, örneğin fosgen, aril/alkil karbamatlar, yan ürün olarak simetrik üre türevlerinin oluşması veya reaksiyonun tersinir olabilmesi nedeniyle kısıtlamalara sahiptir. İzopropentil karbamatlar ise aminlerle daha yüksek verimle ve geri dönüşümsüz olarak asimetric üreleri vermektedir. İzopentil karbamatlar aminlerle reaksiyona girdikleri zaman reaksiyon sonunda aseton enolü çıkmaktadır ve o da hemen asetona tautomerleşmektedir ve reaksiyon tamamlanmaktadır. Reaksiyon sonunda oluşan yan ürünler evapore edilerek kolaylıkla uzaklaştırılabilmektedir, verim neredeyse kantitatif olmaktadır. Bu nedenle diğer yöntemlere göre çok daha kullanışlı bir metottur (Şekil 2.100) [193].



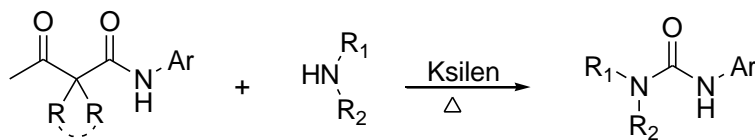
Şekil 2.100. İzopropentil karbamatlar üzerinden yüksek verimle üre türevlerinin sentezi

Karbonildiimidazol bileşikleri çeşitli hidroksamik asitlerin Lossen düzenlenmesi ile izosiyanalara dönüşümüne aracılık etmektedir. Reaksiyon şartları oldukça basit ve ılımandır, sitokiyometrik oranda imidazol ve CO₂ yan ürünü elde edilir. Zararlı kimyasal kullanımının olmaması nedeniyle büyük ölçekli üretimler için alternatif olarak düşünülmüştür (Şekil 2.101) [194].



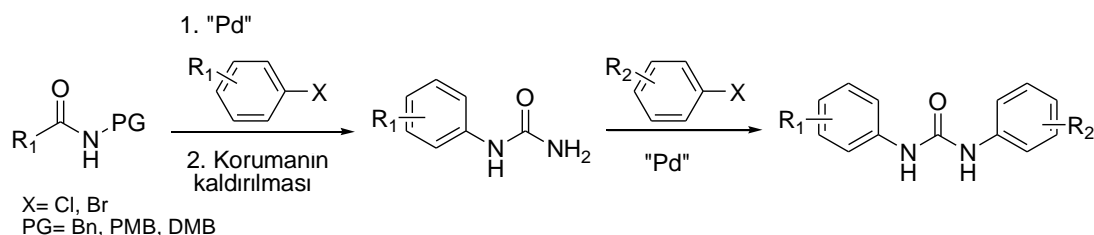
Şekil 2.101. Hidroksamik asitlerden üre türevlerinin sentezi

2010 yılında Wei ve grubu, asetoasetanilit bileşiklerinden yola çıkarak katalizör gerektirmeden asimetrik üre türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Reaksiyon kolay ulaşılabilen başlangıç maddeleri, geniş uygulama alanı, ılıman koşullarda gerçekleştirilmesi ve katalizör gerektirmeden yüksek verim sağlaması nedeniyle sentetik uygulamalar için oldukça kullanışlı bir metottür (Şekil 2.102) [195].



Şekil 2.102. Asetoasetanilit bileşiklerinden üre türevlerinin sentezi

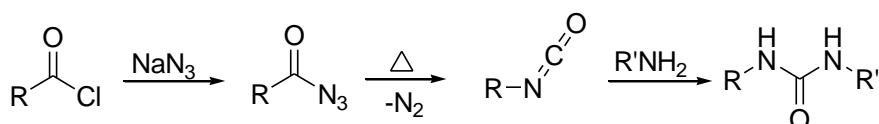
Breitler ve grubu, Pd katalizli C-N çapraz eşleşme reaksiyonu ile asimetrik üre sentezi için uygulaması basit ve yüksek verim sağlayan bir yöntem geliştirmişlerdir. Birçok (hetero)aril halojenür ve üreyi birleştirilerek bir seri diarilüre bileşimini oldukça yüksek verimlerde elde etmişlerdir (Şekil 2.103) [196].



Şekil 2.103. Pd katalizli C-N çapraz eşleşme reaksiyonu ile asimetrik üre türevlerinin sentezi

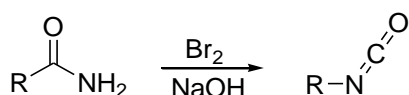
2.4.3. Labaratuar ortamında izosiyanat sentezi

Labaratuar ortamında izosiyanat sentezi için en çok kullanılan yöntemlerden biri Curtius düzenlenmesi olarak bilinen başlangıç maddesi olarak açıl azidlerin kullanıldığı reaksiyondur. Açıl azid elde etmek için açıl klorürler kullanılabilir. Elde edilen açıl azidin ısıyla düzenlenmesi sonucu izosiyanatlar elde edilmektedir (Şekil 2.104) [197].



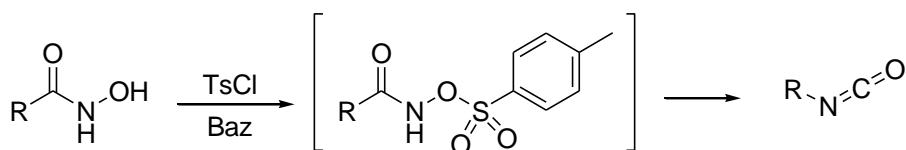
Şekil 2.104. Curtius düzenlenmesi

Primer amidlerden bazik ortamda brom ile reaksiyonundan izosiyanat eldesi Hofmann Düzenlenmesi olarak bilinmektedir (Şekil 2.105) [198].



Şekil 2.105. Hofmann düzenlenmesi

Hidroksamit asitlerin düzenlenme reaksiyonu ile izosiyanatlara dönüşümü “Lossen düzenlenmesi” olarak bilinmektedir (Şekil 2.106) [199].



Şekil 2.106. Lossen düzenlenmesi

2.4.4. Tiyöre

Tiyöre türevleri çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir [200]. Örneğin; antibakteriyel, antimikrobiyal, antitüberkular [201-203], antifungal [204], herbisit [205], sitokinin [206-207], antipoliviral (çocuk felci) [208], antifitoviral [209], insektisit [210], biomimetik [211-212] etkileri vardır. Bazı türevleri fenoloksidaz

kabuklu deniz hayvanlarının hazırlanmaları ve depo edilmeleri sırasında kabukta meydana gelen ezilmeler sonucu, PPO enziminin etkisi ile ortaya çıkan melanozis sonucu oluşan siyah renkli lekeler ürünün değerini düşürmektedir.

Enzimatik esmerleşme sebze, meyve ve tahıllarda doğal olarak bulunan PPO enziminin sebep olduğu bir oksidasyon reaksiyonudur. Normal şartlarda enzim hücre içersinde oksijenle teması olmayan bir halde bulunmaktadır. Fakat, meyve veya sebze kesildiği ya da zedelendiği zaman enzim hücre dışına çıkarak moleküler oksijen varlığında bazı fenolik bileşikler ile reaksiyona girerek renkli bileşikler oluşturmaktadır. Enzimatik esmerleşmenin olabilmesi için PPO enzimi, bunun etkilediği polifenolik madde ve moleküler oksijenin bir arada bulunmaları gerekmektedir. Ayrıca sıcaklık, pH gibi enzim aktivitesini direkt olarak etkileyen şartların uygun bir seviyede olması gereklidir. Enzimatik esmerleşme; fenolik madde, moleküler oksijen ve PPO'dan herhangi birinin ortadan kaldırılması ile durdurulur veya azaltılabilir. Ayrıca bu tür esmerleşme reaksiyonları ısı inaktivasyonu, substratların uzaklaştırılması, sodyum sülfid ve askorbik asit ilavesi, ortamın pH'sının düşürülmesi veya yüksek basınç uygulanması ile önlenebilir [219].

2.6. Karbonik Anhidraz (CA) Enzimi

Karbonik anhidraz (CA), bütün organizmalarda bulunan Zn^{+2} iyonlu bir metaloenzimdir. İlk olarak, sığır eritrositlerinde keşfedilen CA, canlılarda CO_2 'in hidratasyonunu ve HCO_3 'ün dehidratasyonunu katalizleyen bir enzimdir [220].

1940'da Mann ve Keilin aromatik sulfonamidlerin bu enzimi inhibe ettiğini göstermiştir. Ancak CA enziminin izolasyonu dört yıl sonra olmuştur. CA doğada bulunan en aktif enzimlerden biridir. H_2CO_3 oluşumunu ve degradasyonunu 10.000 ila 100.000 kez aktive eder [221].

İnsanda yedi farklı izoenziminin gen yapısı belirlenmiş ve bu izoenzimlerin hayati fonksiyonlarının doku ve organlara göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu dokuların çoğundan CA enzimi karakterize edilmiş ve fonksiyonları belirlenmeye çalışılmıştır. Bu yolla çeşitli doku ve organlarda elektrolit salgılanması, CO_2 ve pH dengesinin sağlanması, akciğer ve dokular arasındaki CO_2 / HCO_3 transportu gibi

fizyolojik olaylarda rol almalarının yanı sıra, kemik erimesi, kireçlenme, tümör oluşumu ve diğer patolojik ve fizyolojik işlemlerde de rol aldıkları açıklanmıştır.

Hastalıkların tedavisinde ve teşhisinde, CA inhibitörlerinin önemi, glokom hastalığı tedavisi için CA enzimi üzerinde yapılan inhibisyon çalışmaları sonucu ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmalarda, CA enziminin kataliz mekanizmalarının aydınlatılmasının yanı sıra, bu enzimin dokulara dağılımı ve bu dokulardaki hayati fonksiyonları anlaşılmış ve bunun sonucunda CA enziminin inhibitörleri ve aktivatörlerinin sentezlenmesine hız verilmiştir. Bu çalışmalarda çok çeşitli CA enzimi inhibitörleri sentezlenmiş ve bu inhibitörler basta glokom tedavisinde ilaç, antitümör, ağrı kesici, epilepsi, ve nörolojik rahatsızlıklarda ilaç, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans belirlenmesinde (MRI) diagnostik teşhis materyali, antiülser, diüretik ilaçların gelişmesinde yol gösterici ve antibiyotik olarak halen kliniklerde kullanılmaktadır [220].

2.7. Ksantin Oksidaz (XO) Enzimi

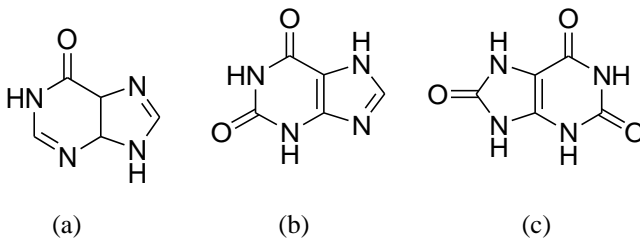
Ksantin oksidaz (XO) ve ksantin dehidrojenaz (XD) aynı gen tarafından kodlanan molibden hidroksilaz flavoprotein ailesinin üyeleridir. Bu iki enzim formu ve bunların katalizlediği reaksiyonlar ksantinoksidoredüktaz (XOR) aktivitesi olarak tanımlanır. XOR, fizyolojik olarak, pürin katabolizmasının hız sınırlayıcı enzimidir. Bu sitoplazmik enzim endojen pürinlerin, tiyopürinlerin ve metilsantinlerin osidasyonunu katalizler [222].

XO ilk kez 1902 yılında süttten elde edilmiş ve aldehit oksidaz olarak tanımlanmıştır. O zamandan beri kompleks metaloflavoproteinlerin hepsi için kalıp olarak kullanılmaktadır [223].

XOR'un ana fonksiyonu hidrojen peroksit ve süperoksit oluşumuna eslik eden hipoksantin ve ksantinin ürik aside parçalandığı pürin katabolizmasında rol almasıdır. Ancak son 20 yılda yapılan çalışmalar XOR'un baska bazı önemli fizyolojik ve teknolojik fonksiyonlarının da olabileceğini ortaya koymuştur [224].

XO tarafından katalizlenen reaksiyonlar şunlardır;

1. Hipoksantin + H₂O \rightleftharpoons Ksantin + H₂O₂
2. Ksantin + H₂O + O₂ \rightleftharpoons Ürik asit + H₂O₂
3. XO, diğer bazı pürinler üzerinde de etkilidir. Örneğin; kafein metaboliti olan 1-metilksantini verimli bir şekilde 1-metilürik asite dönüştürür fakat 3-metilksantin üzerinde çok az etkiye sahiptir.
4. Bazı durumlarda süperoksit iyon üretebilir [225].



Şekil 2.108. (a) Hipoksantin, (b) Ksantin, (c) Ürik asit

XO inhibitörleri gut ve hiperürisemi tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Daha güncel olarak da iskemik (yeterli kan akımı sağlanamayan doku veya organ) ve diğer doku hastalıkları, damar yaralanmaları, enflamatuar hastalıkları ve kronik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır [226].

BÖLÜM 3. MATERYAL ve METOD

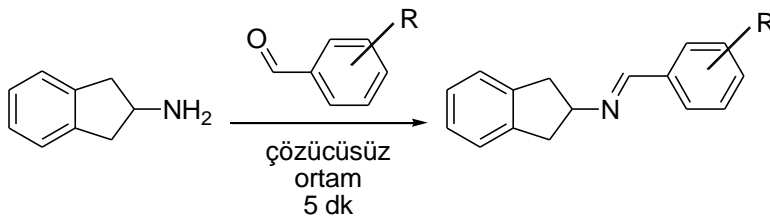
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi. Erime noktalarına Barnstead Electrothermal marka cihazla bakıldı. Tartımlarda Ohaus marka hassas terazi kullanıldı. Reaksiyonlar Yellow Line marka magnetik karıştırıcılı ısıtıcılar ile yapıldı. Çözücülerin uzaklaştırılmasında IKA-WERKE markalı evaporatör kullanıldı.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Sigma Aldrich firmalarından temin edildi. Çözücülerin tamamı reaksiyon öncesinde yüksek düzeyde saflaştırıldı.

3.2. β -Laktam Sentezi İçin Uygulanan Deneysel Çalışmalar

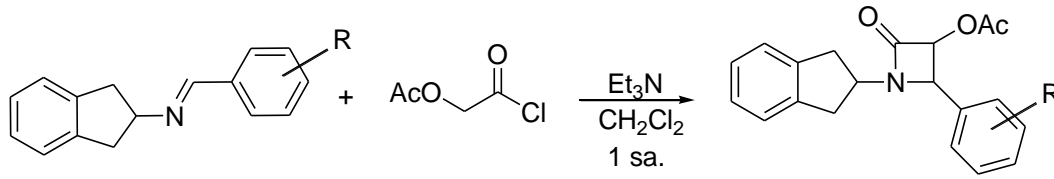
3.2.1. Yöntem A



Şekil 3.1. 2-aminoindan imin türevlerinin sentezi

25 ml'lik bir beherde 2-aminoindan (1 mmol) ve aromatik benzaldehit türevi (1 mmol) baget yardımıyla 5-10 dk karıştırıldı. Elde edilen imin ileriki reaksiyonlarda ek bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanıldı.

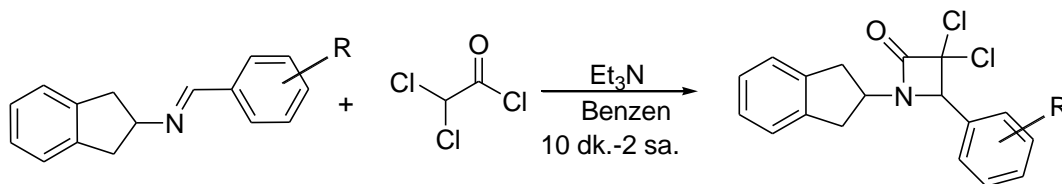
3.2.2. Yöntem B



Şekil 3.2. 2-aminoindan asetoksi β -laktam türevlerinin sentezi

Asetoksiasetil klorürün (2 mmol) diklormetan çözeltisi (25 ml) üzerine 1 spatül moleküler elek eklendi. Daha sonra bu karışım üzerine 2-aminoindan imin (1 mmol) türevi ve trietilaminin (3 mmol) diklormetan çözeltisi (25 ml) oda sıcaklığında 10 dakika içerisinde damlatıldı. Reaksiyon karışımı 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra diklormetan evaporator üzerinden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımı etil asetat (75 ml) ile çözüldü ve sırasıyla iki kez seyreltik HCl çözeltisiyle, iki kez doymuş tuz çözeltisiyle ve son kez de suyla yıkandı. Etilasetat fazı magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün etanol üzerinden kristallendirilerek saflaştırıldı.

3.2.3. Yöntem C

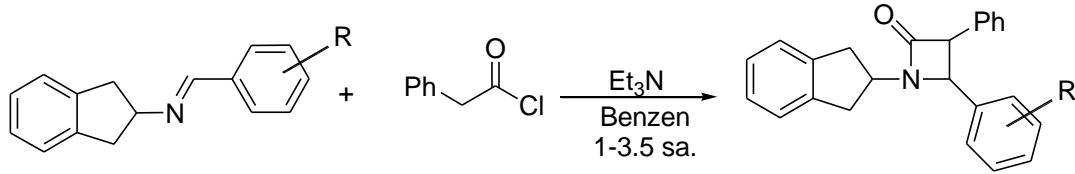


Şekil 3.3. 2-aminoindan dikloro β -laktam türevlerinin sentezi

2-aminoindan imin (1mmol) türevi ve benzen (25 ml) çözeltisi üzerine bir spatül moleküler elek atıldı. Reaksiyon karışımı 65 °C'ye geldikten sonra dikloro asetil klorür (2 mmol) ilave edildi. Damlatma hunisinde trietil amin (3mmol) ve benzen (25 ml) çözeltisi hazırlandı ve reaksiyon reflaks sıcaklığına ulaştığında olabildiğince yavaş damlatma başlatıldı, daha sonra aynı sıcaklıkta renk kahverengiye dönmeye başlayana kadar karıştırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı iki kez seyreltik HCl çözeltisi ile, iki kez doymuş tuz çözeltisi ile ve son kez de su ile yıkandı. Benzen fazı magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü

evaporatörde uzaklaştırıldı. Genellikle kolon kromatografisi üzerinden EtOAc/Heksan çözeltisi ile izomerler saflaştırıldı.

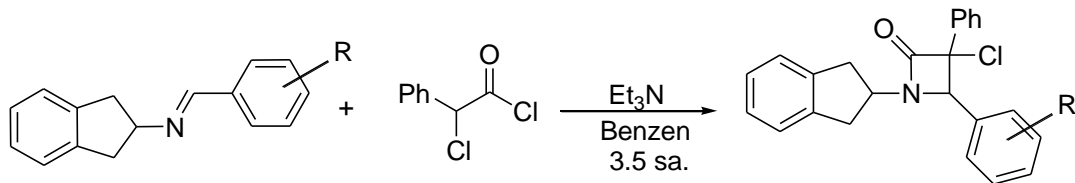
3.2.4. Yöntem D



Şekil 3.4. 2-aminoindan fenil β -laktam türevlerinin sentezi

2-aminoindan imin (1 mmol) türevi ve benzen (25 ml) çözeltisi üzerine bir spatül moleküler elek atıldı. Bir süre karıştırıldıktan sonra fenil asetil klorür (2mmol) ilave edildi. Damlatma hunisinde trietilamin (3 mmol) ve benzen (25 ml) çözeltisi hazırlandı ve reaksiyon reflaks sıcaklığına ulaştığında yaklaşık 30dakikada bitecek şekilde damlatma başlatıldı, daha sonra aynı sıcaklıkta renk koyulaşmasına göre 1-3,5 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı iki kez seyreltik HCl çözeltisiyle, iki kez doymuş tuz çözeltisiyle ve son kez de suyla yıkandı. Benzen fazı magnezyum sülfat ile kurutuldu ve organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Genellikle iki izomer karışımı içeren ham ürün EtOAc/Heksan çözeltisi ile kolon kromatografisi veya kristallendirme yöntemi kullanılarak saflaştırıldı.

3.2.5. Yöntem E



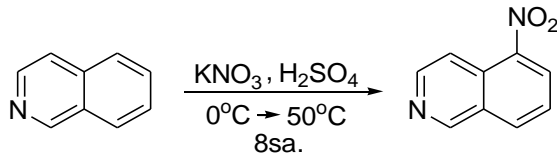
Şekil 3.5. 2-aminoindan fenil-klor β -laktam türevlerinin sentezi

2-aminoindan imin (1mmol) türevi ve benzen (25 ml) çözeltisi üzerine bir spatül moleküler MS 4A° atıldı. Bir süre karıştırıldıktan sonra α -klorofenilasetil klorür (2 mmol) ilave edildi. Damlatma hunisine trietil amin (3 mmol) ve benzen (25 ml)

çözeltisi hazırlandı ve reaksiyon reflaks sıcaklığına ulaştığında yaklaşık 30 dakikada bitecek şekilde damlatma başlatıldı, daha sonra aynı sıcaklıkta 3 saat daha karıştırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı iki kez seyreltik HCl çözeltisiyle, iki kez doymuş tuz çözeltisiyle ve son kez de suyla yıkandı. Benzen fazı magnezyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Hedeflenen β -laktam bileşiği elde edilen ham üründen EtOAc/Heksan çözeltisi ile kolon kromatografisi veya kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.

3.3. İzokinolin Üre Türevlerinin Sentezi İçin Uygulanan Deneysel Çalışmalar

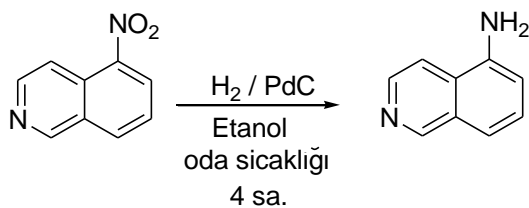
3.3.1. 5-Nitroizokinolin Eldesi



Şekil 3.6. 5-nitroizokinolin sentezi

İzokinolin (4,3 g, 33 mmol), buz banyosunda karıştırılan sülfürik asit (20 ml) içerisine sıcaklığın ani yükselmesini engellemek amacıyla oldukça yavaş şekilde ilave edildi. Elde edilen çözelti karıştırılırken üzerine potasyum nitratın (3,5 g, 34 mmol) sülfürik asit (20 ml) çözeltisi 2 saat içinde damlatıldı. Sıcaklığın 50 °C'yi geçmemesine dikkat edilerek 6 saat daha karıştırmaya devam edildi. Reaksiyon karışımı buza döküldü ve amonyak ile nötrale edildi. Ürün süzülerek ayrıldı ve vakum etüvünde 40 °C'de kurutuldu (Verim: %95).

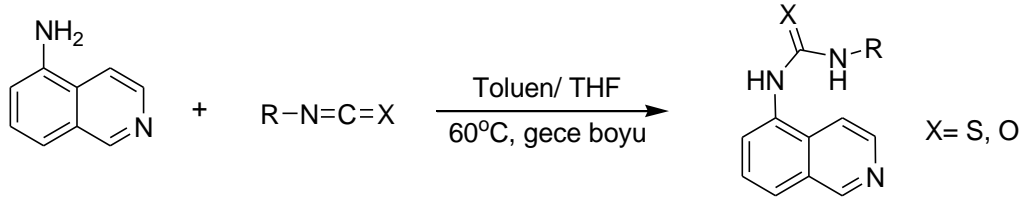
3.3.2. 5-Aminoizokinolin



Şekil 3.7. 5-aminoizokinolin sentezi

5-Nitroizokinolinin (3,4 g, 20 mmol), etanol (25 ml) çözeltisi üzerine %10'luk PdC katalizöründen %10 miktarda ilave edildi. Hidrojen gazı ortamında atmosfer basıncında 4 saat karıştırıldıktan sonra Pd C süzülerek ayrıldı. Etonolün uzaklaştırılması ile hedef ürün %97 verimle elde edildi.

3.3.1. Yöntem F

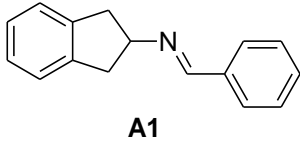


Şekil 3.8. İzokinolin üre türevlerinin sentezi için genel yöntem

5-aminoizokinolinin (6,94 mmol) tetrahidrofuran çözeltisi karıştırırken, üzerine izo(tiyo)siyanat (6,94 mmol) toluen (10 ml) çözeltisi ilave edildi. Karışım 60 °C'de gece boyunca karıştırıldı. Oluşan katı süzüldükten sonra toluen (10 ml) ve asetonla (15 ml) yıkandı ve 40 °C'de vakum etüvünde kurutuldu.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. İmin Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri

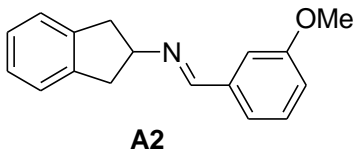


(*E*)-*N*-benziliden-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin (A1)

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve benzaldehit kullanılarak sentezlenen A1 bileşiği %98 verimle, bej rengi ve katı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A1 ve Ek Şekil A2’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.14 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 16.05, 7.36 Hz, 2H), 3.21 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 8.0, 16.3 Hz, 2H), 4.32 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 4H), 7.39-7.43 (3H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 8.39 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.2 (2C), 71.5, 124.7, 126.7 (2C), 128.4, 128.8, 130.83, 136.5, 142.2 (2C), 160.1



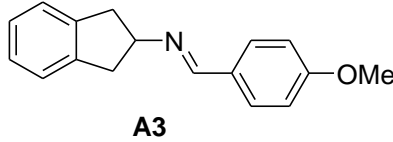
(*E*)-*N*-(3-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin (A2)

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *m*-anisaldehit kullanılarak sentezlenen A2 bileşiği %96 verimle, koyu kırmızı renkli ve sıvı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A3 ve Ek Şekil A4’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.12 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 2H), 3.20 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 8.41, 16.4 Hz, 2H), 3.82 (3H, s),

4.26 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.14$ Hz, 1H), 6.93-6.9 (1H, dt), 7.14-7.35 (7H, m), 8.33 (1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 41.1 (2C), 55.6, 71.4, 111.9, 117.5, 121.7, 124.7 (2C), 126.7 (2C), 129.8 (2C), 137.9, 142.3 (2C), 160.1

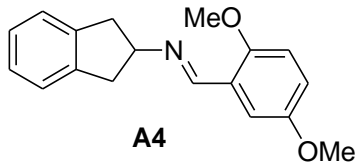


(*E*)-*N*-(4-metoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *p*-anisaldehit kullanılarak sentezlenen A3 bileşiği %95 verimle, koyu kırmızı renkli ve sıvı olarak elde edildi. Ürünün ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A5 ve Ek Şekil A6'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 3.10 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 16.0$, 7.4 Hz, 2H), 3.19 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 7.6$, 15.8 Hz, 2H), 3.81 (3H, s), 4.26 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.20$ Hz, 1H), 6.89-6.92 (2H, d), 7.14-7.24 (4H, m), 7.67-7.70 (2H, d).

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 41.5 (2C), 55.6, 71.53, 114.1 (2C), 124.7 (2C), 126.6 (2C), 129.4, 129.9 (2C), 142.3 (2C), 159.4, 161.8

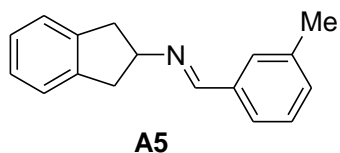


(*E*)-*N*-(2,5-dimetoksibenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve 2,5-dimetoksibenzaldehyt kullanılarak sentezlenen A4 bileşiği %92 verimle, koyu kırmızı renkli ve sıvı olarak elde edildi. Ürünün ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A7 ve Ek Şekil A8'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 3.13 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 16.3$, 7.0 Hz, 2H), 3.18 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 7.4$, 16.0 Hz, 2H), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.33 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.81-6.84 (1H, d), 6.90-6.94 (1H, dd), 7.14-4.24 (4H, m), 7.51-7.52 (1H, d), 8.79 (1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 41.2 (2C), 56.1, 56.4, 71.7, 111.1, 112.8, 118.7, 124.7 (2C), 125.4, 126.6 (2C), 142.4 (2C), 153.5, 154.0, 155.9

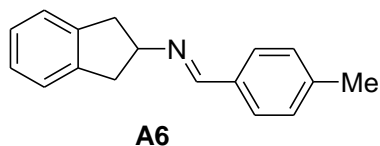


(*E*)-*N*-(3-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *m*-toluilaldehit kullanılarak sentezlenen A5 bileşiği %96 verimle, pudra rengi ve katı olarak elde edildi. Ürünün ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A9 ve Ek Şekil A10'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 3.10 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 16.0, 7.4$ Hz, 2H), 3.19 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 7.6, 15.8$ Hz, 2H), 3.81 (3H, s), 4.26 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.20$ Hz, 1H), 6.89-6.92 (2H, d), 7.14-7.24 (4H, m), 7.67-7.70 (2H, d), 8.43 (1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 21.6, 41.3 (2C), 71.7, 124.8 (2C), 126.2, 126.8 (2C), 128.7, 128.8, 131.8, 136.5, 138.6, 142.3 (2C), 160.5

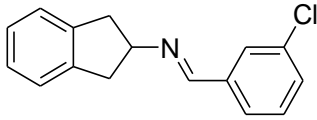


(*E*)-*N*-(4-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *p*-toluilaldehit kullanılarak sentezlenen A6 bileşiği %97 verimle, pudra rengi ve katı olarak elde edildi. Ürünün ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A11 ve Ek Şekil A12'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.36 (3H, s), 3.13 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 15.3, 6.9$ Hz, 2H), 3.17 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 7.3, 15.4$ Hz, 2H), 4.27 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.14-7.23 (6H, m), 7.61-7.64 (2H, d), 8.32 (1H, s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 21.8, 41.2 (2C), 71.6, 124.7 (2C), 126.7 (2C), 128.4 (2C), 129.5 (2C), 133.8, 141.1, 142.3 (2C), 160.1

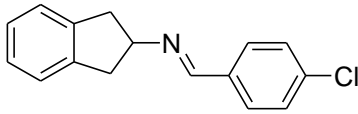
**A7**

(*E*)-*N*-(3-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *m*-kloroaldehit kullanılarak sentezlenen A7 bileşiği %98 verimle, beyaz renkli ve katı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A13 ve Ek Şekil A14'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.19 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.7, 6.4 Hz, 2H), 3.26 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 7.3, 15.7 Hz, 2H), 4.36 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.32-7.44 (6H, m), 7.62-7.64 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.35 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.2 (2C), 71.4, 124.8 (2C), 126.8 (2C), 126.8 (2C), 128.0, 130.1, 130.8, 135.0, 138.3, 142.1, 158.6

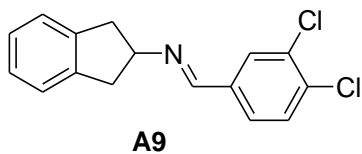
**A8**

(*E*)-*N*-(4-klorobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *p*-kloroaldehit kullanılarak sentezlenen A8 bileşiği %95 verimle, krem rengi ve katı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A15 ve Ek Şekil A16'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.12 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 2H), 3.19 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 7.3, 15.6 Hz, 2H), 4.36 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.15-7.25 (4H, m), 7.34-7.37 (2H, d), 7.66-7.69 (2H, d), 8.33 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.1 (2C), 71.4, 124.7 (2C), 126.7 (2C), 129.0 (2C), 129.6 (2C), 134.9, 136.7, 142.1 (2C), 158.8

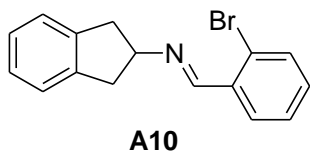


(*E*)-*N*-(3,4-diklorobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve 3,4-diklorobenzaldehit kullanılarak sentezlenen A9 bileşiği %98 verimle, açık sarı ve katı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A17 ve Ek Şekil A18’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.11 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 2H), 3.18 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 7.3, 15.6 Hz, 2H), 4.28 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.15-7.24 (4H, m), 7.33-7.36 (2H, d), 7.64-7.68 (2H, d), 8.30 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.2 (2C), 71.5, 124.8 (2C), 126.8 (2C), 129.1 (2C), 129.7 (2C), 134.9, 136.7, 142.1 (2C), 158.8

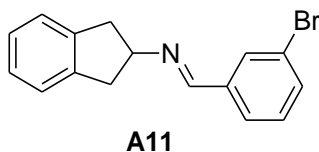


(*E*)-*N*-(2-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve o-bromoaldehit kullanılarak sentezlenen A10 bileşiği %97 verimle, süt kahverenginde ve katı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A19 ve Ek Şekil A20’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.17 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 2H), 3.26 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 7.2, 15.7 Hz, 2H), 4.42 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13-7.36 (6H, m), 7.57-7.60 (1H, d), 8.06-8.09 (1H, d), 8.77 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.2 (2C), 71.3, 124.7 (2C), 125.2, 126.7 (2C), 127.8, 129.2, 131.9, 133.2, 134.8, 142.1 (2C), 159.1

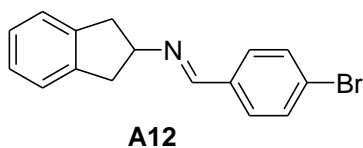


(*E*)-*N*-(3-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *m*-bromoaldehit kullanılarak sentezlenen A11 bileşiği %95 verimle, kahverengi ve katı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A21 ve Ek Şekil A22’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.11 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.6, 6.5 Hz, 2H), 3.19 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 7.3, 15.6 Hz, 2H), 4.29 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.15-7.27 (5H, m), 7.49-7.53 (1H, d), 7.59-7.62 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.29 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.1 (2C), 71.4, 123.1, 124.7 (2C), 126.7 (2C), 127.3, 130.3, 130.9, 133.7, 138.5, 142.1 (2C), 158.5

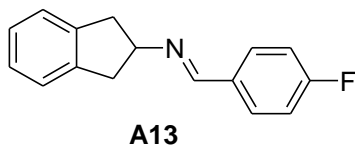


(*E*)-*N*-(4-bromobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *p*-bromoaldehit kullanılarak sentezlenen A12 bileşiği %98 verimle, kahverengi ve katı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A23 ve Ek Şekil A24’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.11 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 2H), 3.19 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 7.3, 15.6 Hz, 2H), 4.29 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.15-7.24 (4H, m), 7.52 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 2H), 7.59 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 2H), 8.30 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.1 (2C), 71.4, 124.7 (2C), 125.1, 126.7 (2C), 129.8 (2C), 132.0 (2C), 135.3, 142.1 (2C), 158.9



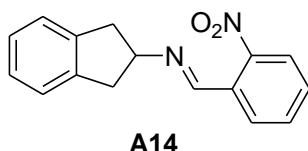
(*E*)-*N*-(4-florobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *p*-floroaldehit kullanılarak sentezlenen A13 bileşiği %94 verimle, bej rengi ve katı olarak elde edildi.

Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A25 ve Ek Şekil A26'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.11 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 2H), 3.18 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 7.3, 15.6 Hz, 2H), 4.28 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.03-7.24 (6H, m), 7.71 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, dd, *J* = 4.9, 5.5 Hz, 2H), 7.59 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, dd, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 2H), 8.32 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.2 (2C), 71.3, 115.7 (2C), 116.0 (2C), 124.7 (2C), 126.7 (2C), 130.2, 130.3, 142.2 (2C), 158.6

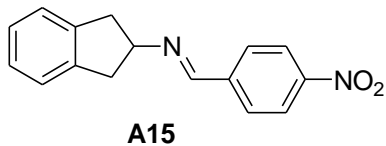


(*E*)-*N*-(2-nitrobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *o*-nitroaldehit kullanılarak sentezlenen A14 bileşiği %97 verimle, sarı ve katı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A27 ve Ek Şekil A28'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.13 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.7, 5.9 Hz, 2H), 3.25 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 7.2, 15.7 Hz, 2H), 4.39 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.15-7.25 (4H, m), 7.48-7.64 (2H, dt), 7.97-8.06 (2H, dd), 8.9 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.1 (2C), 71.2, 124.5, 124.8 (2C), 126.8 (2C), 130.1, 130.8, 131.5, 133.7, 141.9 (2C), 149.0, 156.2



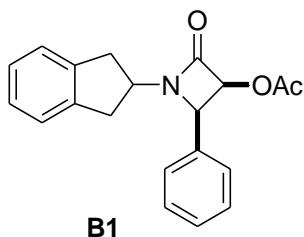
(*E*)-*N*-(4-nitrobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amin

Yöntem A şartlarına göre 2-aminoindan ve *p*-nitroaldehit kullanılarak sentezlenen A15 bileşiği %95 verimle, sarı ve katı olarak elde edildi. Ürünün ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 29 ve Ek Şekil A 30'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.14 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.7, 6.0 Hz, 2H), 3.23 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 7.1, 15.7 Hz, 2H), 4.37 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.1-7.26 (4H, m), 7.90 (AB sisteminin A kısmı, d, *J* = 8.5, 2H), 8.23 (AB sisteminin B kısmı, d, *J* = 8.5, 2H), 8.45 (1H, s)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 41.1 (2C), 71.5, 124.0 (2C), 124.8 (2C), 126.8 (2C), 129.1 (2C), 141.1 (2C), 141.9, 149.1, 157.8

4.2. Asetoksi-β-laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri



(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-okso-4-fenilazetididin-3-il asetat

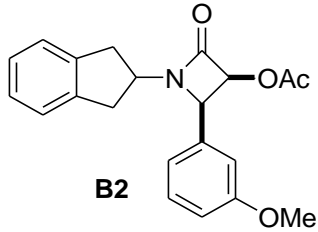
Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B1 bileşiği, kolon kromatografisi ile Etilasetat: Heksan (20: 80) çözücü karışımıyla temizlendi. Etanol üzerinden kristallendirilmesi ile ürün %91 verimle elde edildi. Bileşiğin ¹H NMR, ¹³C NMR, spektrumları Ek Şekil A 31- A 35'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 1.65 (3H, s), 2.88 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.8, 6.1 Hz, 1H), 2.89 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 7.1 Hz, 1H), 3.19 (ABX sisteminin A kısmı, m, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.22 (ABX sisteminin B kısmı, m, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.54 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.81 (AX sisteminin

A kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.72 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.93-6.95 (1H, m), 7.04-7.20 (5H, m), 7.26-7.30 (3H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.1, 37.3, 37.4, 54.0, 61.7, 76.6, 124.6 (2C), 127.0 (2C), 128.3 (2C), 128.5 (2C), 128.9, 133.7, 140.3, 140.3, 165.3, 169.3

EN: 171-173 °C

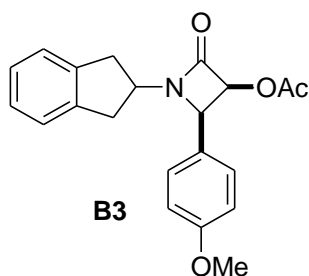


(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-(3-metoksifenil)-4-oksazetidinin-3-il asetat
Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B2 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kolon kromatografisi ile Etilasetat: Heksan (15: 85) çözücü karışımıyla temizlendi. Ürün, etanol üzerinden kristallendirilerek %67 verimle elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 36- A.37'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 1.70 (3H, s), 2.90 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 15.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.99 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.18 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 6.9, 11.9$ Hz, 1H), 3.21 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.2, 11.9$ Hz, 1H), 3.75 (3H, s), 4.54 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.77 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.72 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.66-6.67 (1H, m), 6.77-6.85 (2H, m), 6.94-6.97 (1H, d), 7.04-7.26 (4H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.2, 37.3, 37.4, 54.0, 55.4, 61.6, 76.5, 113.8, 114.6, 120.8, 124.5, 124.6 (2C), 127.0 (2C), 129.4, 135.4, 140.4, 159.5, 165.2, 169.3

EN: 98-100 °C



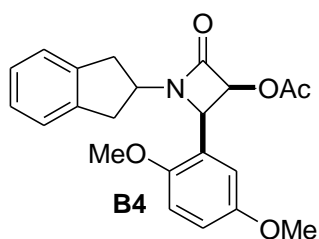
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-(4-metoksifenil)-4-oksoazetidin-3-il asetat

B3 bileşiği Yöntem B şartlarına göre sentezlendi. Kolon kromatografisinde Etilasetat: Heksan (45: 55) ile saflaştırılan ürün %75 verimle elde edildi. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 38- A 39'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 1.71 (3H, s), 2.87 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 2.97 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 3.17 (ABX sisteminin A kısmı, m, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.19 (ABX sisteminin B kısmı, m, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.80 (3H, s), 4.52 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.77 (AX sisteminin A kısmı, d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.69 (AX sisteminin X kısmı, d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.80-6.82 (2H, d), 6.94-6.97 (1H, d), 7.05-7.17 (5H, m)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 20.1, 37.2, 37.3, 53.8, 55.5, 61.3, 76.7, 113.7 (2C), 124.5, 124.6, 125.5, 127.0 (2C), 129.8 (2C), 140.4 (2C), 160.0, 165.34, 169.4

EN: 117-119 °C



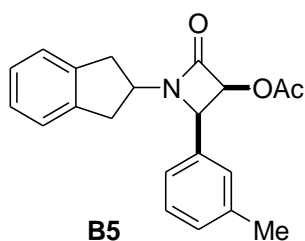
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-(2,5-dimetoksifenil)-4-oksoazetidin-3-il asetat

Yöntem B şartlarına göre oda sentezlenen B4 bileşiği Etilasetat: Heksan (50: 50) ile kolon kromatografisinden %93 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 40- A 41'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 1.72 (3H, s), 2.96 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.01 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.18 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 7.2, 15.5$ Hz, 1H), 3.22 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.2, 15.1$ Hz, 1H), 3.68 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.51 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.34 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.78 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.70-6.81 (3H, m), 6.97-7.15 (4H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.2, 37.1, 37.4, 54.0, 55.3, 56.0, 56.3, 76.2, 112.0, 114.6, 114.7, 122.9, 124.4, 124.6, 126.9, 126.9, 140.4, 140.4, 152.2, 153.2, 165.8, 169.0

EN: 137-139 °C



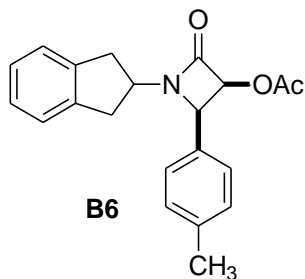
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-okso-4-*m*-tolilazetid-3-il asetat

B5 bileşiği Yöntem B şartlarına göre sentezlendi. Ham ürün eter üzerinden kristallendirildi ve temiz ürün %87 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 42- A 43'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 1.69 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.87 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 15.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.97 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.18 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 7.2, 15.3$ Hz, 1H), 3.22 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.3, 15.3$ Hz, 1H), 3.75 (3H, s), 4.51 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.79 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.71 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.95-6.97 (1H, m), 7.02-7.17 (7H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.2, 21.4, 37.2, 37.3, 53.9, 61.6, 76.6, 124.6 (2C), 127.0, 127.0, 128.5 (2C), 129.0 (2C), 130.6, 138.7, 140.4, 140.4, 165.4, 169.4

EN: 96-98 °C



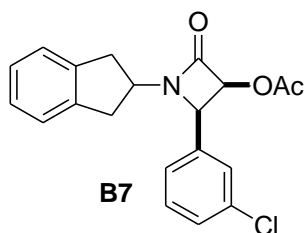
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-okso-4-*p*-tolilazetid-3-il asetat

B6 bileşiği Yöntem B şartlarına göre sentezlendi. Ham ürün kolon kromatografisinden Etilasetat: Heksan (50: 50) ile %92 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 44- A 45’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 1.68 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.88 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.8, 6.0 Hz, 1H), 2.98 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 7.1 Hz, 1H), 3.18 (ABX sisteminin A kısmı, m, *J* = 6.8, 12.9 Hz, 1H), 3.22 (ABX sisteminin B kısmı, m, *J* = 6.2, 13.0 Hz, 1H), 4.53 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.76 (AX sisteminin A kısmı, d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.71 (AX sisteminin X kısmı, d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.91-.21 (8H, m)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 20.1, 21.5, 37.3, 37.4, 54.0, 61.7, 76.5, 124.5, 125.6, 127.0 (2C), 128.1, 129.3, 129.6, 133.6, 138.0, 140.4 (2C), 165.3, 169.3

EN: 113-115 °C



(3*S**,4*R**)-2-(3-klorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-oksoazetid-3-il asetat

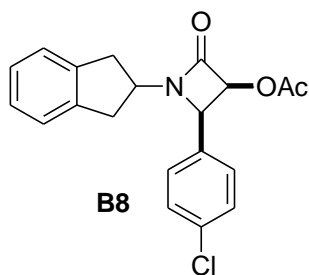
Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B7 bileşiği kolon kromatografisinden Etilasetat: Heksan (50: 50) ile %86 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 46- A 47’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 1.78 (3H, s), 2.83 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 1H), 3.00 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.9, 5.2 Hz, 1H), 3.15 (ABX sisteminin A kısmı, m, *J* = 6.5, 13.4 Hz, 1H), 3.21 (ABX sisteminin B kısmı,

m, $J = 5.6, 13.4$ Hz, 1H), 4.57 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.72 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.71 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.89-6.91 (1H, d), 7.01-7.28 (7H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.1, 37.5, 37.6, 54.0, 61.1, 76.6, 124.5, 124.6, 126.7, 127.1, 127.2, 128.6, 129.1, 129.5, 134.3, 136.0, 140.2, 164.9, 169.2

EN: 115-117 °C



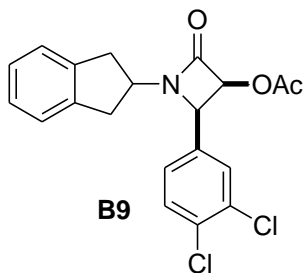
(3*S**,4*R**)-2-(4-klorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-oksoazetidin-3-il asetat

B8 bileşikleri Yöntem B şartlarına göre sentezlendi. Ham ürün kolon kromatografisinden Etilasetat: Heksan (50: 50) ile %86 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 48- A 49'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 1.72 (3H, s), 2.83 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 15.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.99 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.15 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 5.7, 13.0$ Hz, 1H), 3.18 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.8, 12.9$ Hz, 1H), 4.56 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.76 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.70 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.90-6.93 (1H, d), 7.04-7.15 (5H, m), 7.22-7.26 (2H, d)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.2, 37.4, 37.5, 53.9, 61.0, 76.5, 124.5 (2C), 124.6, 127.1 (2C), 128.5 (2C), 129.8 (2C), 132.4, 134.7, 140.2, 165.1, 169.3

EN: 112-114 °C



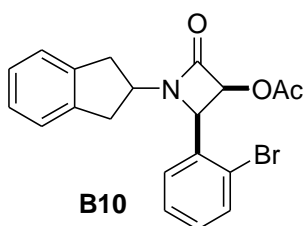
(3*S**,4*R**)-2-(3,4-diklorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-oksoazetidin-3-il asetat

Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B9 bileşiği Etilasetat: Heksan (50: 50) ile kolon kromatografisi üzerinden saflaştırılarak %84 verimle elde edildi. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 50- A 51'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 1.77 (3H, s), 2.81 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 4.4, 16.0 Hz, 1H), 3.01 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 16.0, 3.8 Hz, 1H), 3.10 (ABX sisteminin A kısmı, m, *J* = 6.6, 17.1 Hz, 1H), 3.18 (ABX sisteminin B kısmı, m, *J* = 4.6, 16.0 Hz, 1H), 4.56 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.76 (AX sisteminin A kısmı, d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.70 (AX sisteminin X kısmı, d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.90-6.93 (1H, d), 7.04-7.15 (5H, m), 7.22-7.26 (2H, d)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 20.3, 37.5, 37.9, 54.0, 60.5, 76.5, 124.5, 124.6, 127.2, 127.3, 127.7, 130.2, 130.5, 132.6, 133.0, 134.3, 140.1, 140.1, 164.8, 169.2

EN: 138-140 °C



(3*S**,4*R**)-2-(2-bromofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-oksoazetidin-3-il asetat

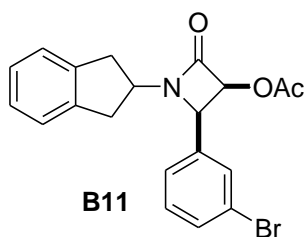
B10 bileşiği Yöntem B şartlarına göre sentezlendi. Ham ürün kolon kromatografisinden Etilasetat: Heksan (50: 50) ile %83 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 52- A 53'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 1.69 (3H, s), 2.92 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 6.0, 15.8 Hz, 1H), 3.02 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 3.14-

3.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H),, 4.53 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.40 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.85 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.98-7.18 (5H, m), 7.26-7.38 (2H, m), 7.47-7.49 (1H, d)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.1, 37.2, 37.5, 54.2, 60.6, 76.0, 124.5, 124.6, 124.7, 126.9, 127.1, 127.2, 129.4, 130.1, 133.0, 133.3, 140.1, 140.2, 165.5, 168.9

EN: 123-125 °C

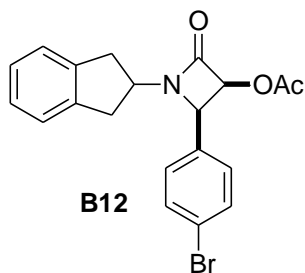


(3*S**,4*R**)-2-(3-bromofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-oksoazetidin-3-il asetat
Yöntem B şartlarına göre sentezlenen B11 bileşiği kolon kromatografisinden Etilasetat: Heksan (50: 50) ile %78 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 54- A 55'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 1.73 (3H, s), 2.83 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 4.9, 16.0$ Hz, 1H), 3.00 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.15 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 5.2, 15.6$ Hz, 1H), 3.19 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.5, 15.6$ Hz, 1H), 4.58 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.70 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.70 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.89-6.91 (1H, d), 7.05-7.17 (4H, m), 7.26-7.27 (2H, m), .40-7.43 (1H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.1, 37.5, 37.6, 54.0, 61.0, 76.5, 122.3, 124.5, 124.5, 127.1, 127.3, 129.8, 131.5, 132.0, 136.3, 140.2, 140.2, 164.9, 169.2

EN: 132-134 °C



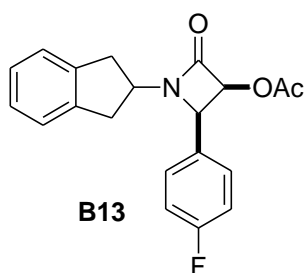
(3*S**,4*R**)-2-(4-bromofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-oksoazetidin-3-il asetat

B12 bileşiği Yöntem B şartlarına göre sentezlendi. Ham ürün kolon kromatografisinde Etilasetat: Heksan (35: 65) ile %76 verimle elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 56- A 57'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 1.73 (3H, s), 2.83 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.3, 15.9$ Hz, 1H), 2.99 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.15 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 5.7, 13.2$ Hz, 1H), 3.18 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.6, 13.2$ Hz, 1H), 4.56 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.74 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.70 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.91-6.93 (1H, d), 7.00-7.15 (5H, m), 7.38-7.41 (2H, d)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.2, 37.5, 37.5, 54.0, 61.1, 76.5, 122.9, 124.5, 124.6, 127.1 (2C), 130.1 (2C), 131.5 (2C), 133.0, 140.2, 140.2, 165.0, 169.2

EN: 114-116 °C



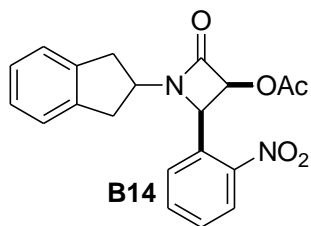
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-(4-florofenil)-4-oksoazetidinin-3-il asetat

Yöntem B uygulanarak sentezlenen B13 bileşiği Etilasetat: Heksan (30: 70) ile kolon kromatografisi üzerinden %91 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 58- A 59'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 1.71 (3H, s), 2.84 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.5, 15.8$ Hz, 1H), 2.99 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H), 3.11-3.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.56 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.77 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.70 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.91-6.99 (3H, m), .04-7.16 (5H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.1, 37.4, 37.5, 53.9, 61.0, 76.6, 115.2, 115.5, 124.5, 124.5, 127.1 (2C), 129.6, 129.6, 130.2, 130.3, 140.2 (2C), 165.1, 169.2

EN: 119-121 °C

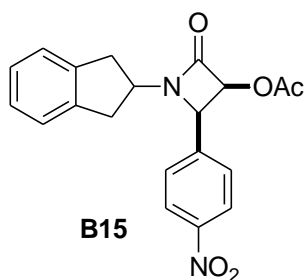


(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-(2-nitrofenil)-4-oksoazetidin-3-il asetat
B14 bileşiği Yöntem B şartlarına göre sentezlendi. Ham ürün kolon kromatografisinden Etilasetat: Heksan (30: 70) ile %93 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 60- A 61'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 1.70 (3H, s), 2.99 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 5.6, 15.9 Hz, 1H), 3.08 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 6.9 Hz, 1H), 3.18-3.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.57 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.59 (AX sisteminin A kısmı, d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.04 (AX sisteminin X kısmı, d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.96-7.12 (4H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, d)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 20.1, 37.2, 37.7, 54.7, 57.4, 76.4, 124.4, 124.6, 125.3, 127.2, 127.4, 129.4, 129.5, 130.3, 132.9, 139.9, 140.1, 149.0, 165.9, 168.6

EN: 117-119 °C



(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-2-(4-nitrofenil)-4-oksoazetidin-3-il asetat
Yöntem B uygulanarak sentezlenen B15 bileşiği Etilasetat: Heksan (30: 70) ile kolon kromatografisi üzerinden %90 verimle saflaştırılmıştır. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 62- A 63'de verilmiştir.

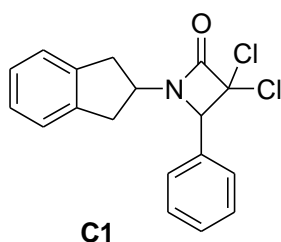
¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 1.71 (3H, s), 2.81 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 4.8, 16.6 Hz, 1H), 3.06 (ABX sisteminin A kısmı, m, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.11 (ABX sisteminin B kısmı, m, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.20 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.64 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.67 (AX sisteminin A

kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.75 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.82-6.85 (1H, d), 7.00-7.12 (3H, m), 7.25-7.29 (2H, d), 8.07-8.11 (2H, d)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 20.1, 37.5, 37.9, 54.1, 60.8, 76.6, 123.3 (2C), 124.5, 124.5, 127.3, 127.3, 129.3 (2C), 140.0, 140.0, 141.5, 148.1, 164.6, 169.1

EN: 143-145 °C

4.3. Dikloro- β -laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri



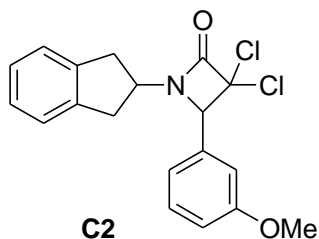
3,3-dikloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-fenilazetidin-2-on

C1 bileşiğinin sentezi için Yöntem C şartları uygulandı. Ham ürün önce Etilasetat: Heksan (2,5: 97,5) ile kolon kromatografisi üzerinden saflaştırıldı, ürünü içeren fraksiyonların metonelle kristallendirilmesi ardından %78 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR, DEPT spektrumları Ek Şekil A 64- A 68'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.98 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.5, 15.8$ Hz, 1H), 3.04 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz, 1H), 3.27 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 7.1, 16.5$ Hz, 1H), 3.32 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.3, 17.0$ Hz, 1H), 4.49 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.96 (1H,s), 6.95-6.97 (1H, d), 7.06-7.18 (3H, m), 7.22-7.25 (2H, m), 7.36-7.45 (4H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.2, 37.2, 54.4, 74.5, 84.4, 124.6 (2C), 127.2, 127.2, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 130.1, 132.9, 139.9, 140.0, 162.1

EN: 137-139 °C



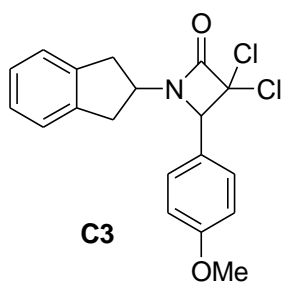
3,3-dikloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(3-metoksifenil)azetidin-2-on

C2 bileşiği Yöntem C şartları uygulanarak sentezlendi. Ham ürün kolon kromatografisinden Etilasetat: Heksan (2,5: 97,5) çözeltisi ile ayrıldı, metanolle kristallendirilmesinin ardından %44 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 69- A 70'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.99 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.5, 16.2$ Hz, 1H), 3.05 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 17.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.27 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 7.2, 15.5$ Hz, 1H), 3.31 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.5, 15.3$ Hz, 1H), 3.80 (3H,s), 4.49 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.91 (1H,s), 6.71-7.33 (8H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.1, 37.2, 54.9, 55.5, 74.4, 84.3, 113.9, 115.5, 120.7, 124.6 (2C), 127.2, 127.2, 129.9, 134.5, 139.9, 140.0, 159.8, 162.1

EN: 126-128 °C



3,3-dikloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-metoksifenil)azetidin-2-on

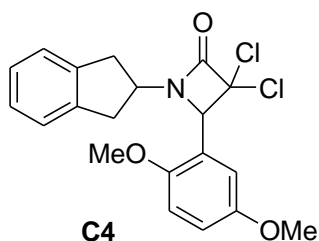
Yöntem C uygulanarak yapılan sentezde C3 bileşiği, ham ürünün kolondan Etilasetat: Heksan (2,5: 97,5) çözeltisi ile temizlenmesinin ardından %37 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 71- A 72'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.96 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.6, 15.7$ Hz, 1H), 3.02 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.24 (ABX

sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.3, 15.4$ Hz, 1H), 3.28 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.3, 15.4$ Hz, 1H), 3.82 (3H,s), 4.46 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.89 (1H,s), 6.87-7.20 (8H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.1, 37.2, 55.7, 55.5, 74.2, 84.7, 114.1 (2C), 124.6 (2C), 124.7, 127.2, 127.2, 129.9 (2C), 139.9, 140.0, 160.9, 162.1

EN: 90-92 °C



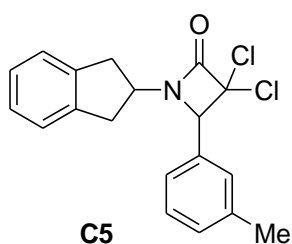
3,3-dichloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(2,5-dimetoksifenil)azetidin-2-on

Yöntem C uygulanarak sentezlenen C4 bileşiği, ham ürünün metanol üzerinden kristallendirilmesi ile %81 verimle elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 73- A 74'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 3.06 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.2, 12.2$ Hz, 1H), 3.10 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 12.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.19 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.5, 15.8$ Hz, 1H), 3.39 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 7.0, 15.8$ Hz, 1H), 3.74 (3H,s), 3.79 (3H,s), 4.46 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.43 (1H, s), 6.73-6.74 (1H, d), 6.82-6.90 (2H, m), 7.03-7.19 (4H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.0, 37.3, 55.1, 56.0, 56.5, 68.6, 84.2, 112.1, 114.0, 115.2, 122.8, 124.5, 124.7, 127.1, 127.2, 139.9, 140.1, 152.4, 153.5, 162.5

EN: 127-129 °C



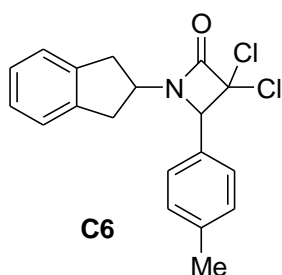
3,3-dikloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-*m*-tolilazetidin-2-on

Yöntem C uygulanarak sentezlenen C5 bileşiği, Etilasetat: Heksan (2,5: 97,5) çözeltisi kullanılarak kolondan %53 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 75- A 76'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.34 (3H,s), 2.98 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.5, 16.1$ Hz, 1H), 3.03 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.26 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.1, 16.1$ Hz, 1H), 3.30 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.4, 16.1$ Hz, 1H), 4.48 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.90 (1H,s), 6.95-7.29 (8H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 21.6, 37.1, 37.3, 54.9, 74.5, 84.4, 124.5, 124.6, 125.4, 127.2, 127.2, 128.6, 129.2, 130.8, 132.8, 138.6, 139.9, 140.0, 162.1

EN: 87-89 °C



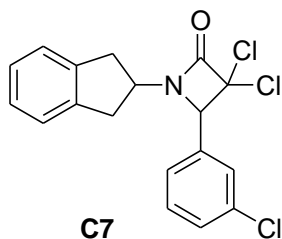
3,3-dikloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-*p*-tolilazetididin-2-on

Yöntem C uygulanarak sentezlenen C6 bileşiği, Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi kullanılarak kolon üzerinden %77 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 77- A 78'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.37 (3H,s), 2.96 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.8, 16.9$ Hz, 1H), 3.02 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.24 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.3, 15.8$ Hz, 1H), 3.31 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.7, 15.8$ Hz, 1H), 4.44 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.92 (1H,s), 6.96-6.98 (1H, m), 7.05-7.20 (7H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 21.5, 37.1, 37.2, 54.8, 74.5, 84.5, 124.6, 124.6, 127.1, 127.2, 128.4 (2C), 129.5 (2C), 129.9, 139.9, 140.0, 140.2, 162.1

EN: 89-91 °C



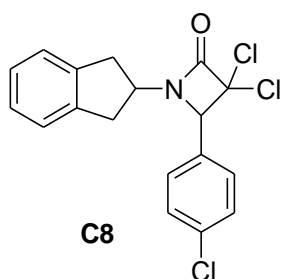
3,3-dikloro-4-(3-klorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)azetidin-2-on

Yöntem C şartlarına göre sentezlenen C7 bileşiği metanolle kristallendirilerek %34 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 79- A 80'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.93 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.6, 15.8$ Hz, 1H), 3.04 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.23-3.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.51 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.85 (1H,s), 6.91-6.93 (1H, d), 7.03-7.16 (5H, m), 7.24-7.36 (2H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.2, 37.5, 55.0, 73.7, 84.2, 124.5 (2C), 126.5, 127.3, 127.4, 128.5, 130.0, 130.2, 134.8, 135.1, 139.7, 139.8, 161.8

EN: 99-101 °C



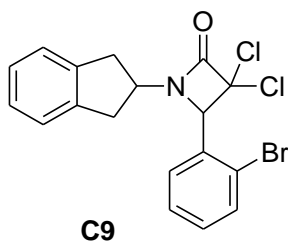
3,3-dikloro-4-(4-klorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)azetidin-2-on

Yöntem C uygulanarak sentezlenen C8 bileşiği, metanolde kristallendirilerek %66 verimle ile saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 81- A 82'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.93 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.6, 15.8$ Hz, 1H), 3.04 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.23-3.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.52 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.87 (1H,s), 6.93-6.95 (1H, d), 7.05- 7.15 (5H, m), 7.31-7.35 (2H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.2, 37.4, 54.9, 73.8, 84.2, 124.5, 124.6, 127.3, 127.3 (2C), 129.0 (2C), 129.7, 131.5, 136.0, 139.8, 139.8, 169.9

EN: 126-128 °C



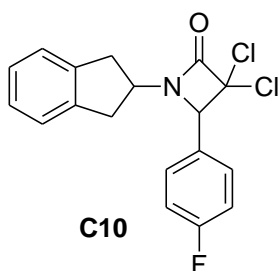
4-(2-bromofenil)-3,3-dikloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)azetidin-2-on

Yöntem C uygulanarak sentezlenen C9 bileşiği Etilasetat: Heksan (2,5: 97,5) çözeltilisi ile kolon üzerinden %41 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 83- A 84'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 3.04 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.8, 15.7$ Hz, 1H), 3.10 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.33 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.7, 15.9$ Hz, 1H), 3.39 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.7, 15.9$ Hz, 1H), 4.45 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.50 (1H,s), 7.03-7.37 (7H, m), 7.59-7.62 (1H, d)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.1, 37.4, 55.4, 72.8, 83.9, 124.5 (2C), 124.7, 127.3, 127.4, 127.5, 128.7, 131.0, 133.2, 133.4, 139.7, 139.9, 162.3

EN: 92-94 °C



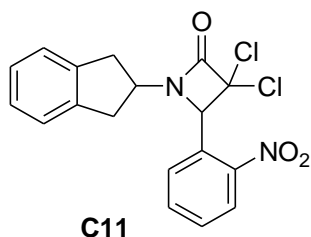
3,3-dikloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-florofenil)azetidin-2-on

Yöntem C şartlarına göre sentezlenen C10 bileşiği Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltilisiyle kolon kromatografisi kullanılarak %49 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 85- A 86'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.94 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.7, 15.8$ Hz, 1H), 3.05 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H), 3.25-3.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.53 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.90 (1H,s), 6.93-6.95 (1H, m), 7.03- 7.21 (7H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.2, 37.4, 54.8, 37.7, 84.4, 115.7, 116.0, 124.6, 127.3, 128.7, 128.8, 130.3, 130.4, 139.8, 139.9, 162.0, 162.0, 165.3

EN: 88-90 °C



3,3-dikloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-florofenil)azetidin-2-on

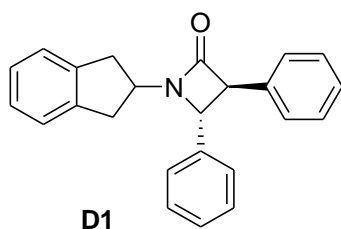
Yöntem C şartlarına göre sentezlenen C11 bileşiği, ham ürünün metanolle kristallendirilmesi ardından %50 verimle elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 87- A 88'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 3.01 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.1, 15.7$ Hz, 1H), 3.10 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 1H), 3.33-3.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.49 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.54 (1H, s), 6.96-6.98 (1H, m), 7.22-7.06 (3H, m), 7.52-7.71 (3H, m), 8.09-8.12 (1H, d)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.1, 37.4, 55.7, 69.9, 84.3, 124.5, 124.6, 125.5, 127.3, 127.6, 129.0, 129.9, 130.6, 133.8, 139.7, 139.7, 148.6, 162.6.

EN: 97-99 °C

4.4. Fenil- β -laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri



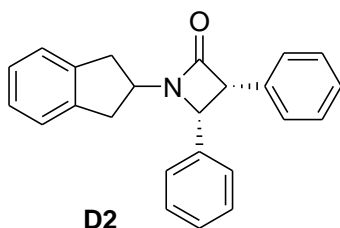
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3,4-difenilazetidin-2-on

Yöntem D uygulanarak sentezlenen D1 bileşiği Etilasetat: Heksan (5: 95) çözücü karışımı kullanılarak, kolon kromatografisi üzerinden %71 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve DEPT spektrumları Ek Şekil A 89- A 93'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.88 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.3, 15.7$ Hz, 1H), 2.97 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.25 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.2, 15.8$ Hz, 1H), 3.31 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.2, 15.8$ Hz, 1H), 4.14 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.39 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.60 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.92-6.94 (1H, m), 7.04-7.37 (13H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.2, 37.8, 54.0, 64.1, 64.7, 124.6, 124.5, 126.6 (2C), 126.9 (2C), 127.5 (2C), 127.8, 128.7, 129.1 (2C), 129.1 (2C), 135.3, 138.8, 140.6, 140.7, 169.0

EN: 106-108 °C



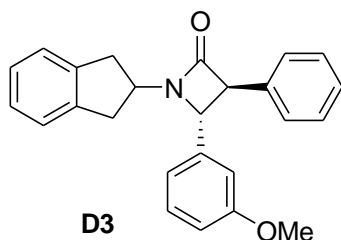
(3*R**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3,4-difenilazetididin-2-on

Yöntem D uygulanarak sentezlenen D2 bileşiği Etilasetat: Heksan (5: 95) çözücü karışımı kullanılarak, kolon kromatografisi üzerinden %15 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 94- A 95'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.94 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.8, 15.8$ Hz, 1H), 3.03 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.24 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.3, 15.7$ Hz, 1H), 3.32 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.7, 15.7$ Hz, 1H), 4.59 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.81 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.95 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.91-7.18 (14H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.3, 37.4, 54.2, 60.1, 60.5, 124.6, 126.9, 126.9 (2C), 127.0, 127.7, 128.08 (2C), 128.1 (2C), 128.2 (2C), 128.8 (2C), 133.0, 136.0, 140.7, 140.7, 168.8

EN: 107-109 °C

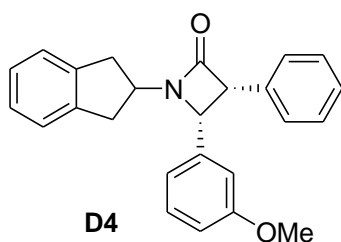


(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(3-metoksifenil)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (8: 92) çözeltisi ile %34 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 96- A 97'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.91 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.2, 15.8$ Hz, 1H), 2.98 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.23 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.9, 15.8$ Hz, 1H), 3.29 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.2, 15.7$ Hz, 1H), 3.76 (3H, s), 4.12 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.34 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.58 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.3-6.75 (1H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 6.93-6.96 (1H, m), 7.03-7.35 (9H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.3, 37.8, 54.1, 55.5, 64.0, 64.6, 111.9, 114.3, 118.8, 124.6 (2C), 126.9 (2C), 127.5 (2C), 127.9, 129.1 (2C), 130.2, 135.4, 140.5, 140.7, 140.7, 160.2, 169.0



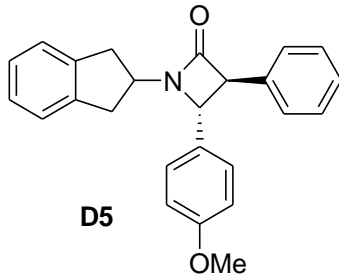
(3*R**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(3-metoksifenil)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (8: 92) çözeltisi ile %21 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 98- A 99'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.96 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.7, 16.1$ Hz, 1H), 3.01 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.0, 7.3$ Hz, 1H), 3.23 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.3, 16.0$ Hz, 1H), 3.30 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.6, 15.7$ Hz, 1H), 3.56 (3H, s), 4.59 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.79 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.89 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.40-6.41 (1H, m), 6.53-6.61 (2H, m), 6.94-7.1 (10H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.3 (2C), 54.2, 54.2, 60.0, 60.4, 112.9, 114.1, 120.4, 124.6 (2C), 126.9, 127.0 (2C), 128.2 (2C), 128.8 (2C), 129.1, 133.1, 137.6, 140.8 (2C), 159.3, 168.8

EN: 118-120 °C



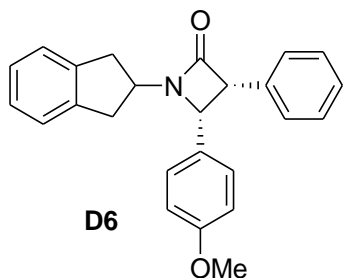
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (3: 97) çözeltisiyle %50 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 100- A 101'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.87 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.4, 13.2$ Hz, 1H), 2.98 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.23 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.1, 15.7$ Hz, 1H), 3.30 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 5.8, 15.8$ Hz, 1H), 3.76 (3H, s), 4.59 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.35 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.84-7.38(13H, ArH)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.2, 37.7, 53.9, 55.6, 63.7, 64.7, 114.5, 124.5, 124.6, 126.9 (2C), 127.5 (2C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 129.1 (2C), 130.6, 135.5, 140.7, 140.8, 160.0, 169.0

EN: 108-110 °C

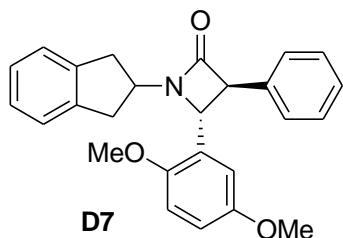


(3*R**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (3: 97) çözeltisi ile %16 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 102- A 103'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.91 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.0, 15.7$ Hz, 1H), 2.98 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.22 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.4, 15.8$ Hz, 1H), 3.29 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 7.0, 13.3$ Hz, 1H), 3.68 (3H, s), 4.56 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.77 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.89 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.56-6.59 (2H, d), 6.82-6.85 (2H, d), 6.96-7.18 (9H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.3, 37.3, 54.0, 55.3, 60.0, 60.1, 113.5, 124.5 (2C), 126.8, 126.8, 126.9, 127.9, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 129.0 (2C), 129.0, 133.2, 140.7, 140.8, 159.3, 168.8



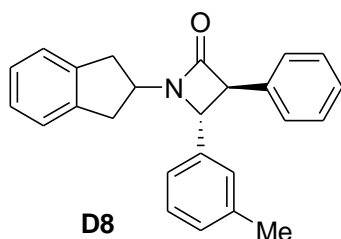
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (25: 75) çözeltisi ile %86 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 104- A 105'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.96 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.3, 15.9$ Hz, 1H), 3.01 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.5, 7.4$ Hz, 1H), 3.24 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.3, 15.8$ Hz, 1H), 3.32 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.5, 15.6$ Hz, 1H), 3.70 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.24 (1H, bs), 4.57 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.87 (1H, bs), 6.83-6.75 (3H, m), 6.97-7.17 (4H, m), 7.25-7.37 (5H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.3, 37.4, 54.0, 55.9, 56.0, 58.3, 62.9, 112.1, 113.4, 114.2, 124.4, 124.6, 124.8, 126.8, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 127.6, 128.9, 135.9, 140.8, 140.8, 151.8, 153.9, 169.3

EN: 90-92 °C

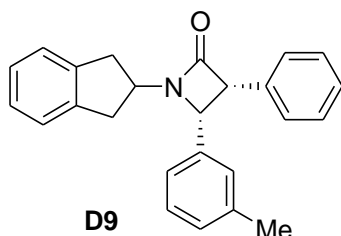


(3S*,4R*)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3-fenil-4-*m*-tolilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (15: 85) çözeltisi ile %42 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 106- A 107'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.32 (3H, s), 2.88 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.2, 15.8$ Hz, 1H), 2.97 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.25 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.1, 15.8$ Hz, 1H), 3.30 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.1, 15.8$ Hz, 1H), 4.15 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.35 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.60 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.93-7.37 (13H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 21.6, 37.3, 37.8, 54.0, 64.1, 64.6, 123.6, 124.5 (2C), 126.9, 126.9 (2C), 127.4 (2C), 127.57-, 127.8 (2C), 129.0, 129.1, 129.5, 135.4, 138.7, 138.8, 140.7, 140.8, 169.0



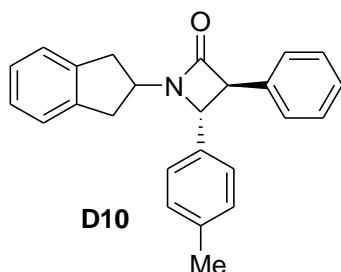
(3*R**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenil-4-*m*-tolilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi ile %11 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 108- A 109'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.12 (3H, s), 2.94 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.8, 16.7$ Hz, 1H), 2.99 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.24 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.3, 15.7$ Hz, 1H), 3.32 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 6.6, 15.7$ Hz, 1H), 4.58 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.79 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.89 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.69-6.74 (2H, m), 6.84-7.18 (11H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 21.4, 37.3, 54.1, 60.0, 60.5, 124.6 (2C), 124.8 (2C), 126.9 (2C), 127.0, 127.9, 128.1 (2C), 128.6, 128.7 (2C), 128.8, 133.1, 135.8, 137.6, 140.7, 140.8, 168.9

EN: 119-121 °C



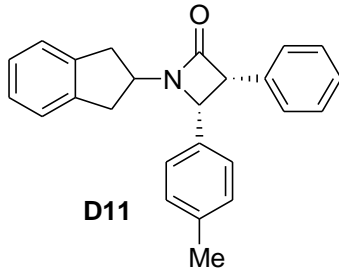
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenil-4-*p*-tolilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (12: 88) çözeltisi ile %36 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 110- A 111'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 1.09 (3H, s), 2.87 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J=6.7, 15.8$ Hz, 1H), 2.96 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J=15.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.23 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J=7.3, 15.7$ Hz, 1H), 3.30 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J=6.5, 15.7$ Hz, 1H), 4.10 (AB sisteminin A kısmı, d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.36 (AB sisteminin B kısmı, d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.56 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.94-6.97 (1H, m), 7.04-7.37 (12H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 21.5, 37.3, 37.8, 53.9, 54.2, 64.0, 64.8, 124.7 (2C), 126.7 (2C), 127.0, 127.0 (2C), 127.6, 127.9 (2C), 129.2, 129.9, 135.6, 135.9, 138.6, 140.8 (2C), 168.9

EN: 81-83 °C



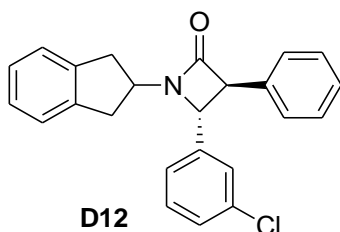
(3R*,4R*)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3-fenil-4-p-tolilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi ile %18 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 112- A 113'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 2.96 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J=7.1, 15.8$ Hz, 1H), 3.01 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J=15.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.26 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J=7.4, 15.7$ Hz, 1H), 3.36 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J=7.0, 15.7$ Hz, 1H), 4.58 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.81 (AB sisteminin A kısmı, d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.95 (AB sisteminin B kısmı, d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.81-6.90 (3H, m), 6.99-7.20 (10H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 21.3, 37.3, 37.3, 54.2, 60.0, 60.5, 124.6, 124.6, 126.9, 126.9 (2C), 127.0 (2C), 127.8 (2C), 128.2, 128.8, 128.9 (2C), 132.9, 133.3, 137.7, 140.8 (2C), 168.9

EN: 169-171 °C

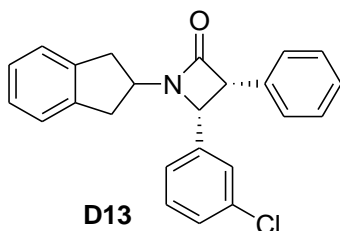


(3*S**,4*R**)-4-(3-klorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (8: 92) çözeltisi ile %35 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 114- A 115’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.85 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.3, 15.8$ Hz, 1H), 3.00 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.24-3.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.11 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.30 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.64 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.89-6.91 (1H, m), 7.04-7.37 (12H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.6, 37.9, 54.0, 63.3, 64.8, 124.5 (2C), 124.5 (2C), 124.6, 126.9, 127.0, 127.1, 127.5, 128.0, 128.9, 129.2, 130.3, 134.9, 135.0, 140.4, 140.6, 141.0, 168.7

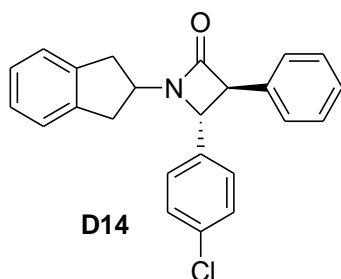


(3*R**,4*R**)-4-(3-klorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi ile %18 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 116- A 117’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.90 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.0, 15.8$ Hz, 1H), 3.01 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.24 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 7.0, 11.4$ Hz, 1H), 3.26 (ABX sisteminin B kısmı, m, $J = 5.7, 11.0$ Hz, 1H), 4.63 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.81 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.84 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.75-6.78 (1H,m), 6.85-6.86 (2H, m), 6.91-7.18 (10H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.5, 37.5, 54.1, 59.8, 60.3, 124.5 (2C), 124.5, 125.7, 127.0 (2C), 127.0, 127.3, 127.9, 128.2, 128.4, 128.8, 129.2, 132.6, 134.0, 138.3, 140.5, 140.6, 168.5



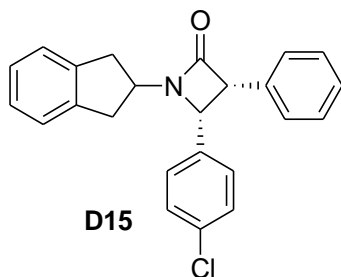
(3*S**,4*R**)-4-(4-klorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi ile %58 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 118- A 119'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.85 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.5, 15.9$ Hz, 1H), 2.99 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H), 3.24-3.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.11 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.34 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.64 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.91-6.94 (1H, d), 7.05-7.38 (12H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.5, 37.9, 53.9, 63.3, 64.8, 124.5, 124.6, 127.0 (2C), 127.5 (2C), 127.9 (2C), 128.0, 129.2 (2C), 129.2 (2C), 134.4, 135.0, 137.3, 140.5, 140.6, 168.7

EN: 83-85 °C



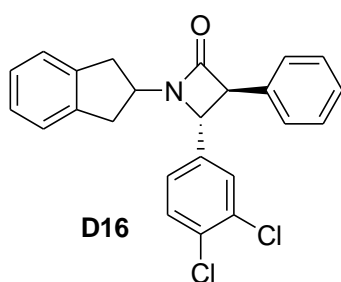
(3*R**,4*R**)-4-(4-klorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (10: 90) çözeltisi ile %36 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 120- A 121'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 2.87 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 6.1, 15.8 Hz, 1H), 2.98 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 3.21 (ABX sisteminin A kısmı, m, *J* = 7.0, 12.2 Hz, 1H), 3.24 (ABX sisteminin B kısmı, m, *J* = 6.2, 12.2 Hz, 1H), 4.60 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.79 (AB sisteminin A kısmı, d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.86 (AB sisteminin B kısmı, d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.79-6.80 (2H,m), 6.91-7.15 (11H, m)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 37.4, 37.5, 54.0, 59.8, 60.1, 124.5, 124.6, 127.0 (2C), 127.3, 128.2 (2C), 128.4 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 132.7, 133.7, 134.7, 140.6, 140.6, 168.6

EN: 98-100 °C



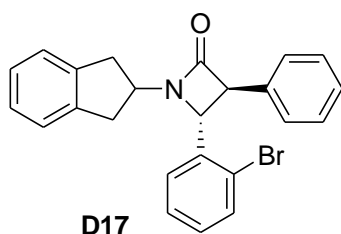
(3*S**,4*R**)-4-(3,4-diklorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (7: 93) çözeltisi ile %45 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 122- A 123'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.81 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 4.6, 16.0$ Hz, 1H), 2.99 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.18 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 5.0, 16.4$ Hz, 1H), 3.22 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 6.6, 16.3$ Hz, 1H), 4.07 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.23 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.65 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.86-6.88 (1H, m), 7.02-7.18 (7H, m), 7.27-7.36 (4H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.9, 37.9, 53.9, 62.8, 64.8, 124.5, 124.5, 125.6, 127.1, 127.2, 127.5 (2C), 128.1, 128.8, 129.3 (2C), 131.0, 132.7, 133.1, 134.7, 139.2, 140.3, 140.5, 168.5

EN: 122-124 °C

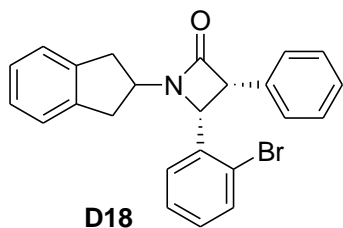


(3*S**,4*R**)-4-(2-bromofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi ile %41 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 124- A 125'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.93 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.3, 15.7$ Hz, 1H), 3.00 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 1H), 3.25 (ABX sisteminin A kısmı, m, $J = 7.1, 15.8$ Hz, 1H), 3.34 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 6.1, 15.8$ Hz, 1H), 4.07 (AX sisteminin A kısmı, d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.53 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.04 (AX sisteminin X kısmı, d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.98-7.49 (13H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.5, 54.5, 61.9, 64.5, 123.3, 124.5, 124.8, 127.0 (2C), 127.1, 127.4, 127.7 (2C), 127.9, 128.2, 128.9, 129.0, 129.9, 133.4, 135.0, 138.0, 140.5, 140.6, 169.1



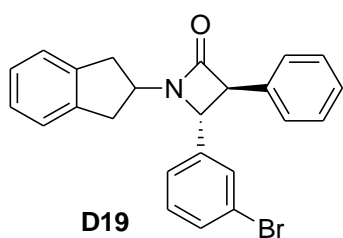
(3*R**,4*R**)-4-(2-bromofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi ile %23 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 126- A 127'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.05 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 7.2, 12.7 Hz, 1H), 3.09 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 12.7, 7.3 Hz, 1H), 3.31 (ABX sisteminin A kısmı, m, *J* = 7.4, 15.7 Hz, 1H), 3.39 (ABX sisteminin B kısmı, m, *J* = 7.0, 15.7 Hz, 1H), 4.65 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (AB sisteminin A kısmı, d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.41 (AB sisteminin B kısmı, d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.87-7.30 (13H, m)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 37.2, 37.5, 54.7, 59.9, 60.0, 123.4, 124.6, 124.7 (2C), 126.8 (2C), 127.0, 127.1, 127.3, 128.2, 128.8, 129.0, 129.3, 132.4, 132.7, 135.2, 140.5, 140.6, 169.1

EN: 131-133 °C



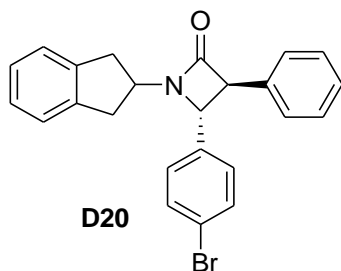
(3*S**,4*R**)-4-(3-bromofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (2,5: 97,5) çözeltisi ile %47 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 128- A 129'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 2.85 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 5.0, 15.8 Hz, 1H), 3.00 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 3.24-3.26 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (AB sisteminin A kısmı, d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.28 (AB sisteminin B

kısmı, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.65 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.89-6.91(1H, m), 7.05-7.45 (12H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.6, 38.0, 54.0, 63.3, 64.8, 123.1, 124.5, 124.5, 125.0, 127.0, 127.2, 127.5 (2C), 128.1 (2C), 129.2, 129.8, 130.6, 131.8, 134.9, 140.4, 140.5, 141.2, 168.7



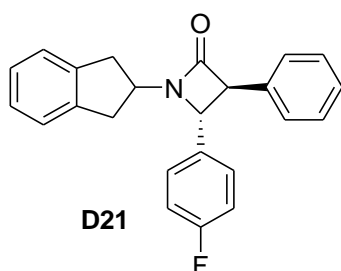
(3*S**,4*R**)-4-(4-bromofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi ile %31 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 130- A 131'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.84 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.6, 15.8$ Hz, 1H), 2.98 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.22-3.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.07 (1H, bs), 4.30-4.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.61 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1H), 6.90-6.92 (1H, m), 7.05-7.36 (10H, m), 7.41-7.44 (2H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.5, 37.8, 53.9, 63.4, 64.8, 122.6, 124.5 (2C), 124.6, 127.0 (2C), 127.5 (2C), 128.0, 128.2 (2C), 129.2 (2C), 132.2 (2C), 135.0, 137.9, 140.5, 140.6, 168.7

EN: 137-139 °C

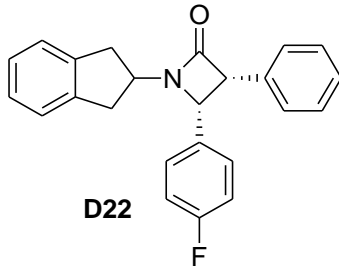


(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-florofenil)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi ile %44 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 132- A 133'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.82 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.4, 15.9$ Hz, 1H), 2.96 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H), 3.21-3.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.09 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.33 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.61 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.88-7.35 (13H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.5, 37.8, 53.8, 63.3, 64.8, 115.9, 116.1, 124.5, 124.5, 127.0 (2C), 127.5 (2C), 127.9, 128.2, 128.3, 129.2 (2C), 134.5, 134.5, 135.1, 140.5, 140.6, 168.8



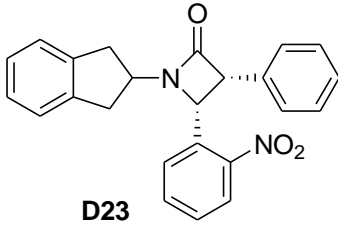
(3*R**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-florofenil)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (10: 90) çözeltisi ile %22 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 134- A 135'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.89 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.1, 15.8$ Hz, 1H), 2.99 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.22 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.9, 14.0$ Hz, 1H), 3.26 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 13.8, 6.2$ Hz, 1H), 4.60 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.79 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.89 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.68-6.74 (2H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 6.92-7.16 (9H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.4, 37.5, 54.0, 59.7, 60.1, 114.9, 115.2, 124.5 (2C), 124.5, 127.0 (2C), 127.2, 128.4 (2C), 128.8, 129.3, 129.4, 131.8, 131.9, 132.9, 140.6, 140.7, 168.7

EN: 178-180 °C



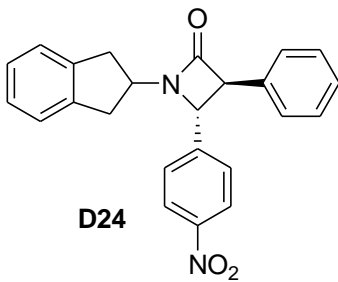
(3*R**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(2-nitrofenil)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (5: 95) çözeltisi ile %56 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 136- A 137’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 3.06 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 6.4, 16.0 Hz, 1H), 3.11 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H), 3.31 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 7.2, 16.0 Hz, 1H), 3.36 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 16.2, 6.4 Hz, 1H), 4.59 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.04 (AB sisteminin A kısmı, d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.56 (AB sisteminin B kısmı, d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.99-7.03 (12H, m), 7.79-7.82 (1H, d)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 37.2, 37.6, 55.1, 57.6, 61.3, 124.5, 124.6 (2C), 125.0, 127.1, 127.2, 127.5, 128.3 (2C), 128.6, 129.1 (2C), 132.2, 132.9, 133.0, 140.3, 140.5, 148.1, 169.6

EN: 90-92 °C



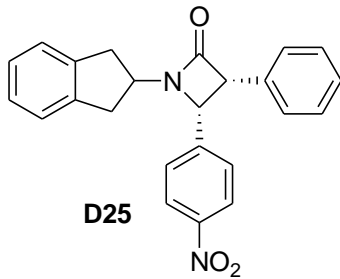
(3*S**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenilazetididin-2-on

Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (15: 85) çözeltisi ile %42 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 138- A 139’da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.82 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 4.4, 16.0$ Hz, 1H), 3.02 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.0, 6.9$ Hz, 1H), 3.20 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 4.6, 16.2$ Hz, 1H), 3.25 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.2, 6.6$ Hz, 1H), 4.11 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.41 (AB sisteminin B kısmı, t, $J = 2.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.70 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.81-6.84 (1H, m), 6.99-7.37 (10H, m), 8.10-8.13 (2H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.9, 38.0, 54.0, 63.0, 65.0, 124.2 (2C), 124.5 (2C), 127.1 (2C), 127.3 (2C), 127.5 (2C), 128.3, 129.3 (2C), 134.5, 140.4, 140.4, 146.3, 148.0, 168.4

EN: 116-118 °C



(3*R**,4*R**)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenilazetididin-2-on

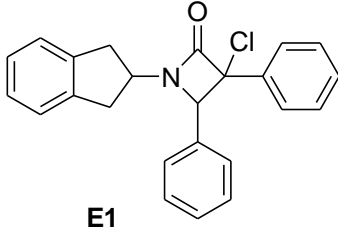
Yöntem D şartlarına göre sentezlenen bileşik, kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (35: 65) çözeltisi ile %35 verimle saflaştırıldı. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 140- A 141'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.87 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.1, 16.0$ Hz, 1H), 3.04 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.22 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 5.3, 15.4$ Hz, 1H), 3.25 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.70 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.89 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.96 (AB sisteminin B kısmı, d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.86-7.14 (1H, m), 7.84-7.86 (2H, d)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.5, 37.8, 54.2, 59.6, 60.6, 123.1 (2C), 124.5, 124.5 (2C), 127.1 (2C), 127.6 (2C), 128.4 (2C), 128.6 (2C), 132.0, 140.4 (2C), 143.9, 147.5, 168.2

EN: 144-146 °C

4.5. Kloro,fenil- β -laktam Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri



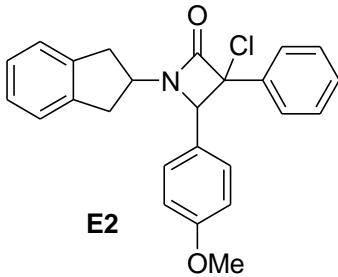
3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3,4-difenilazetidin-2-on

Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E1 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (15: 85) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Eter/Heksan üzerinden kristallendirilerek %29 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve DEPT spektrumları Ek Şekil 142-146'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.91 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.7, 15.8$ Hz, 1H), 3.00 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.28 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.2, 16.2$ Hz, 1H), 3.33 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 17.8, 6.5$ Hz, 1H), 4.59 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.01 (1H, s), 6.83-6.91 (3H, m), 7.02-7.20 (11H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.2 (2C), 54.4, 73.0, 76.4, 123.4, 124.5 (2C), 127.0 (2C), 127.0, 128.0 (2C), 128.3 (2C), 128.4, 128.4, 128.8, 128.9, 134.5, 134.6, 140.3, 140.3, 165.8

EN: 136-138 °C



3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-metoksifenil)-3-fenilazetidin-2-on

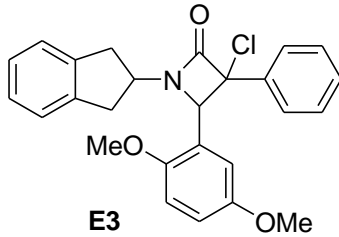
Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E2 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (20: 80) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı.

Eter/Heksan üzerinden kristallendirilerek %26 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 147- 148'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.91 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.7, 15.8$ Hz, 1H), 3.00 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.28 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.2, 16.2$ Hz, 1H), 3.33 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 17.8, 6.5$ Hz, 1H), 4.59 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.01 (1H, s), 6.83-6.91 (3H, m), 7.02-7.20 (11H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.2, 37.2, 54.2, 55.4, 72.7, 76.3, 113.7 (2C), 124.5 (2C), 126.5, 127.0, 127.0 (2C), 128.4, 128.4 (2C), 128.8, 129.3 (2C), 134.7, 140.3, 140.4, 160.0, 165.8

EN: 126-128 °C

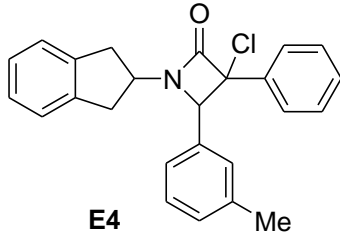


3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilazetidin-2-on
Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E3 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (2,5: 97,5) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Eter/Heksan üzerinden kristallendirilerek %22 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 149-150'de de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 3.05-3.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.29 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.5, 15.7$ Hz, 1H), 3.39 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.50 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.51 (1H, s), 6.85-7.17 (7H, m), 7.37-7.41 (3H, m), 7.71-7.74 (2H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.1, 37.4, 54.8, 56.0, 56.0, 63.4, 76.3, 111.6, 114.7, 114.7, 124.3, 124.5, 124.7, 127.0, 127.1, 127.4, 128.9, 129.1, 138.1, 140.2, 140.4, 152.0, 153.4, 166.5

EN: 133-135 °C



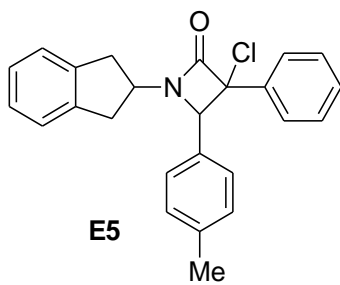
3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenil-4-*m*-tolilazetidin-2-on

Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E4 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (2,5: 97,5) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Etanol üzerinden kristallendirilerek %50 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 151-152'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 2.11 (3H, s), 2.91 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 6.6, 15.8 Hz, 1H), 2.98 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 3.26 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 7.2, 16.0 Hz, 1H), 3.31 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 4.57 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.94 (1H, s), 6.61-6.62 (2H, m), 6.88-6.92 (3H, m), 7.01-7.21 (8H, m)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 21.4, 37.2, 37.3, 54.4, 73.0, 76.4, 124.5 (2C), 125.0, 127.0 (2C), 128.1 (2C), 128.2 (2C), 128.4, 128.8, 128.9, 129.6, 134.5, 134.6, 138.0, 140.3, 140.4, 165.8

EN: 103-105 °C



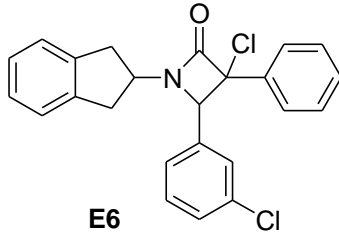
3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenil-4-*p*-tolilazetidin-2-on

Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E5 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (2,5: 97,5) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Metanol üzerinden kristallendirilerek %11 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 153-154'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.21 (3H, s), 2.91 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J=6.6, 15.8$ Hz, 1H), 2.98 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J=15.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.26 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J=7.2, 16.0$ Hz, 1H), 3.31 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J=16.0, 6.4$ Hz, 1H), 4.57 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.94 (1H, s), 6.61-6.62 (2H, m), 6.88-6.92 (3H, m), 7.01-7.21 (8H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 21.4, 37.1, 54.3, 73.0, 76.3, 77.4, 124.5 (2C), 126.9, 127.0, 128.0 (2C), 128.3 (2C), 128.4 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 131.5, 134.6, 138.8, 140.3, 165.8

EN: 108-110 °C



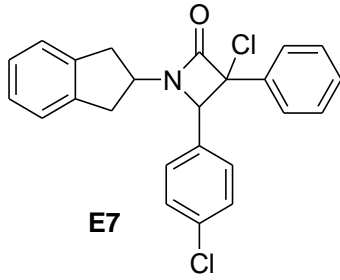
3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenil-4-*m*-tolilazetidin-2-on

Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E6 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (7: 93) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Etanol üzerinden kristallendirilerek %17 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 155-156'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.97 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J=6.1, 15.8$ Hz, 1H), 3.04 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J=16.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.24-3.26 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.56 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.83 (1H, s), 6.95-7.53 (13H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.3, 37.6, 54.7, 69.6, 76.1, 124.5 (2C), 126.6 (2C), 127.2, 127.2 (2C), 128.6 (2C), 129.3, 129.4, 129.5, 129.8, 134.6, 136.8, 137.8, 140.1, 140.1, 166.7

EN: 147-149 °C



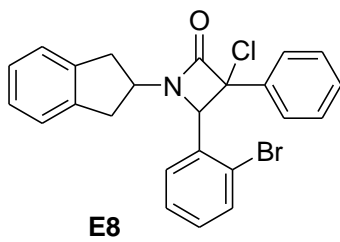
3-kloro-4-(4-klorofenil)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E7 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (20: 80) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Etanol üzerinden kristallendirilerek %28 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 157-158'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 2.94 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 5.5, 15.9 Hz, 1H), 3.04 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H), 3.18 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 5.8, 14.0 Hz, 1H), 3.22 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 4.58 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.78 (1H, s), 6.93-6.95 (1H, m), 7.05-7.16 (5H, m), 7.28-7.29 (1H, d), 7.37-7.50 (6H, m)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 37.3, 37.8, 54.6, 69.0, 76.0, 124.5, 124.5, 126.6 (2C), 127.2, 127.3, 127.7, 129.3 (2C), 129.4, 130.4, 130.5, 132.8, 133.5, 134.9, 137.5, 140.0, 140.0, 165.6

EN: 141-143 °C



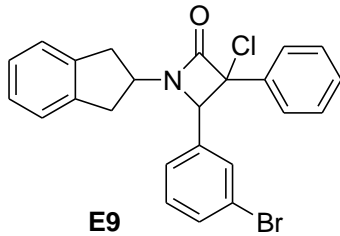
4-(2-bromofenil)-3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E8 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (20: 80) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Etanol üzerinden kristallendirilerek %35 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 159-160'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.97 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.4, 15.8$ Hz, 1H), 3.04 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 1H), 3.29 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 7.0, 15.9$ Hz, 1H), 3.39 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H), 4.51 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.40 (1H, s), 7.01-7.64 (13H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.3, 37.5, 54.9, 68.8, 76.9, 124.3, 124.5, 124.8, 127.0 (2C), 127.2, 127.2, 127.3, 128.9 (2C), 129.2, 130.0, 130.6, 133.3, 134.4, 137.1, 140.0, 140.3, 166.2

EN: 113-115 °C



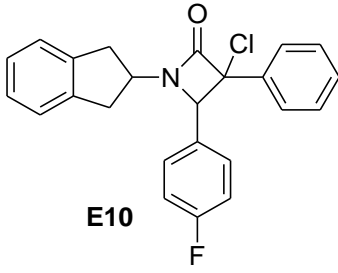
4-(3-bromofenil)-3-kloro-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E2 bileşimini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (20: 80) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Etanol üzerinden kristallendirilerek %40 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 161-162'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.95 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 6.0, 15.8$ Hz, 1H), 3.03 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 15.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.23-3.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.56 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.80 (1H, s), 6.94-6.96 (1H, d), 7.05-7.13 (3H, m), 7.25-7.27 (2H, m), 7.38-7.41 (4H, m), 7.48-7.52 (3H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.3, 37.6, 54.6, 69.5, 76.1, 122.7, 124.5 (2C), 126.6 (2C), 127.1, 127.2, 127.2, 129.3 (2C), 129.4, 130.1, 131.5, 132.5, 137.0, 137.7, 140.0, 140.1, 165.8

EN: 127-129 °C



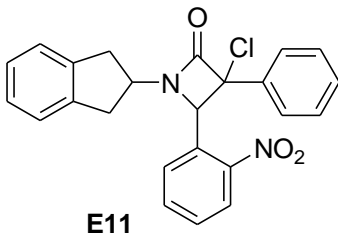
3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-florofenil)-3-fenilazetidin-2-on

Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E2 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (20: 80) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Etanol üzerinden kristallendirilerek %42 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 163-164'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 2.96 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 6.4, 15.7 Hz, 1H), 3.02 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 7.1 Hz, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 4.54 (ABX sisteminin X kısmı, p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.87 (1H, s), 6.95-6.97 (1H, d), 7.04-7.15 (4H, m), 7.25-7.31 (3H, m), 7.36-7.43 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m)

¹³C NMR (75 MHz; ppm; CDCl₃) δ 37.3, 37.5, 54.5, 69.6, 76.2, 115.5, 115.8, 124.5 (2C), 126.6 (2C), 127.1 (2C), 129.3 (2C), 130.3 (2C), 130.4, 137.9, 140.1, 140.2 (2C), 165.0, 165.9

EN: 144-146 °C



3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(2-nitrofenil)-3-fenilazetidin-2-on

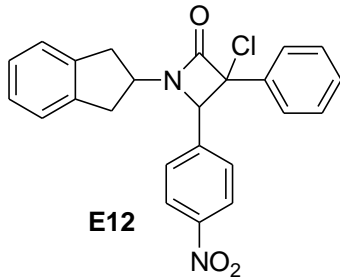
Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E2 bileşiğini içeren ham ürün karışımının metanol üzerinden kristallendirilmesi ile %85 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil A 165-166'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz; ppm; CDCl₃) δ 2.96 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 5.6, 15.8 Hz, 1H), 3.04 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 3.29 (ABX sisteminin A kısmı, dd, *J* = 6.8, 15.9 Hz, 1H), 3.45 (ABX sisteminin B kısmı, dd, *J* =

15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.52 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.45 (1H, s), 6.97-7.16 (4H, m), 7.35-7.38 (3H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.68-7.70 (2H, m), 7.99-8.02 (1H, m)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.4, 37.5, 55.5, 66.4, 77.8, 124.5, 124.7, 125.2, 126.5 (2C), 127.3, 127.5, 128.9 (2C), 129.3, 130.00, 130.1, 131.3, 133.3, 136.2, 139.8, 140.3, 149.1, 166.5

EN: 153-155 °C



3-kloro-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-4-(4-nitrofenil)-3-fenilazetidin-2-on

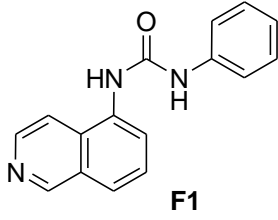
Yöntem E şartlarına göre sentezlenmiş E2 bileşiğini içeren ham ürün karışımı kromatografi kolonunda Etilasetat: Heksan (20: 80) çözücü karışımıyla ayrıştırıldı. Etanol üzerinden kristallendirilerek %82 verimle saf ürün elde edildi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 167-168'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; CDCl_3) δ 2.82 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 4.6, 16.0$ Hz, 1H), 3.03 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.21 (ABX sisteminin A kısmı, dd, $J = 4.8, 16.2$ Hz, 1H), 3.45 (ABX sisteminin B kısmı, dd, $J = 16.2, 6.6$ Hz, 1H), 4.71 (ABX sisteminin X kısmı, p, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.00 (1H, s), 6.75-6.77 (1H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.04-7.15 (7H, m), 7.81-7.84 (2H, d)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; CDCl_3) δ 37.4, 37.9, 54.5 (2C), 71.8, 123.3 (2C), 124.4, 124.5 (2C), 127.2 (2C), 128.1, 128.7 (2C), 128.7, 129.4, 133.7, 140.0 (2C), 140.0, 142.1, 147.9, 165.3

EN: 159-161 °C

4.6. 5-Aminoizokinolin Üre Türevlerinin Sentezi İle İlgili Deney Verileri



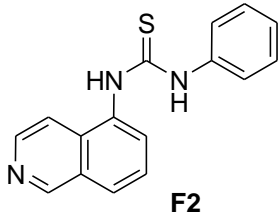
1-(izokinolin-5-il)-3-fenilüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %95 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 169-170'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 6.99-7.04 (1H,t), 7.30-7.35 (2H, t), 7.51-7.54 (2H, d), 7.63-7.69 (1H, t), 7.81-7.84 (1H, d), 7.97-7.99 (1H,d), 8.30-8.33 (1H,d), 8.91 (1H,s), 9.09 (1H,s), 9.32 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 115.0, 118.8, 121.0, 122.7, 128.2, 128.6, 129.3, 129.6, 134.4, 140.1, 143.3, 153.4, 153.4

EN: 251-253 °C



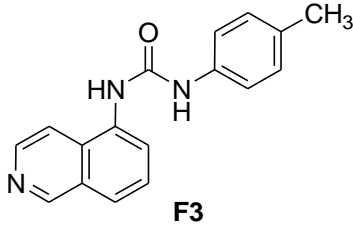
1-(izokinolin-5-il)-3-feniltiyöüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %91 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 171-172'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 7.12-7.1 (1H,t), 7.32-.37 (2H,t), 7.50-7.54 (2H,d), 7.66-7.72 (1H,t), 7.78-7.80 (1H,d), 7.80-7.82 (1H,d), 8.03-8.06 (1H,d), 8.54-8.56 (1H,d), 9.35 (1H,s), 9.92 (1H,s) 9.94 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 116.8, 124.7, 125.4, 126.8, 127.9, 129.1, 129.6, 129.9, 133.1, 135.2, 140.0, 143.6, 153.2, 181.9

EN: 173-175 °C



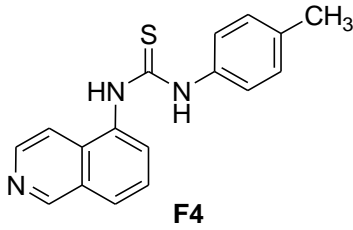
1-(izokinolin-5-il)-3-*p*-toliilüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %95 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 173-174'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.2 (s,3H), 7.0-7.1 (d, 2H), 7.36-7.39 (d, 2H), 7.56-7.59 (dd, 1H), 7.69-7.7 (d,1H), 7.7-7.71 (d, 1H), 8.0-8.06 (d,1H), 8.49-8.52 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.9 (s,1H)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 21.0, 117.9, 118.9 (2C), 121.4, 121.7, 124.4, 129.9 (2C), 130.1, 130.8, 131.5, 135.5, 137.7, 148.8, 150.9, 153.5

EN: 250-252 °C



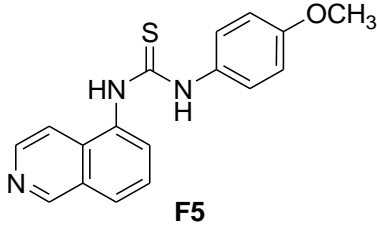
1-(izokinolin-5-il)-3-*p*-tolilüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %90 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 175-176'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.25 (s, 3H), 7.11-7.14 (d, 2H), 7.33-7.36 (d, 2H), 7.54-7.56 (d, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H), 7.71-7.76 (t, 1H), 7.91-7.94 (d, 1H), 8.31-8.34 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.83 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 21.2, 121.9, 125.0 (2C), 126.0, 126.1, 128.2, 129.6 (2C), 129.7, 132.6, 134.6, 136.3, 137.4, 148.9, 151.1, 182.1

EN: 184-186 °C



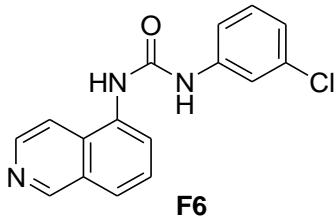
1-(izokinolin-5-il)-3-(4-metoksifenil)tiyoüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %60 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 177-178'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 3,73 (3H,s); 6.86-6.92 (2H,dd); 7.27-7.36 (2H,dd); 7.63-7.70 (1H,m); 7.75-7.78 (1H,dd); 7.82-7.85 (1H,dd); 8.00-8.05 (1H,t); 8.51-8.58 (1H,dd); 9.32 (1H,s); 9.39 (1H,s); 9.99 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 114.3 (2C), 114.4, 116.8, 126.8 (2C), 127.1, 129.6, 129.9, 132.9, 135.2, 143.7, 153.2, 157.1, 157.4, 180.8

EN: 179-181 °C



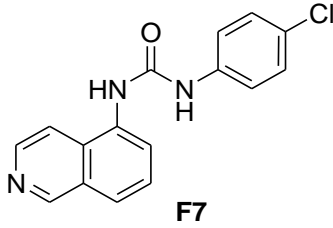
1-(3-klorofenil)-3-(izokinolin-5-il)üre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %93 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 179-180'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 7.04-7.06 (1H,d), 7.29-7.37 (2H,m)(ABX), 7.64-7.69 (1H,t), 7.79 (1H,s), 7.84-7.87 (1H,d), 7.94-7.98 (1H,d), 8.24-8.27 (1H,d), 8.59-8.61 (1H,d), 8.97 (1H,s), 9.27 (1H,s), 9.32 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 115.1, 117.3, 118.2, 121.6, 122.3, 123.2, 128.1, 128.9, 129.3, 131.1, 133.9, 134.1, 141.7, 143.3, 153.3, 153.4

EN: 248-250 °C



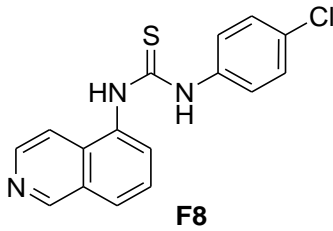
1-(4-klorofenil)-3-(izokinolin-5-il)üre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %93 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 181-182’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.35-7.36 (2H,d), 7.53-7.56 (2H,d), 7.63-7.69 (1H,t), 7.83-7.86 (1H,d), 7.95-7.97 (1H,d), 8.26-8.28 (1H,d), 8.58-8.60 (1H,d), 8.94 (1H,s), 9.21 (1H,s), 9.32 (1H,s).

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 115.1, 120.4 (2C), 121.3, 122.9, 126.2, 128.1, 128.8, 129.4 (3C), 134.2, 139.2, 143.3, 153.3, 153.4

EN: 272-274 °C



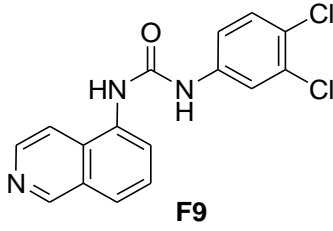
1-(4-klorofenil)-3-(izokinolin-5-il)tiyoüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %92 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 183-184’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.38-7.41 (2H,d), 7.54-7.57 (2H,d), 7.67-7.72 (1H,t), 7.78-7.79 (1H,d), 7.79-7.81 (1H,d), 8.04-8.07 (1H,d), 8.54-8.56 (1H,d), 8.36 (1H,s), 9.98 (1H,s), 10.02 (1H,s).

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 116.8, 126.4, 126.9, 127.9, 129.0, 129.2, 129.6, 129.9, 133.0, 135.0, 139.0, 143.6, 153.2, 182.0

EN: 187-189 °C



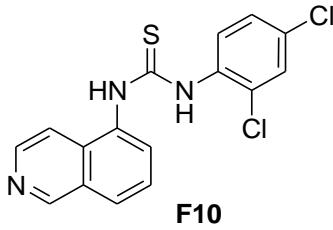
1-(3,4-diklorofenil)-3-(izokinolin-5-il)üre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %94 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 185-186'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 7.35-7.38 (1H,d), 7.54-7.57 (1H,d), 7.64-7.69 (1H,t), 7.85-7.88 (1H,d), 7.93-7.95 (1H,d), 7.95 (1H,s), 8.21-8.24 (1H,d), 8.58-8.60 (1H,d), 9.00 (1H,s), 9.32 (1H,s), 9.36 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 115.1, 119.0, 119.9, 121.9, 123.3, 124.0, 128.1, 129.0, 129.3, 131.3, 131.8, 138.9, 140.4, 143.3, 153.2, 153.4

EN: 244-246 °C



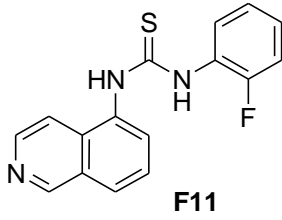
1-(2,4-diklorofenil)-3-(izokinolin-5-il)tiyoüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %91 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 187-188'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 7.39-7.43 (1H,d), 7.58-7.61 (1H,d), 7.66-7.71 (1H,t), 7.68-7.69 (1H,d), 7.78-7.79 (1H,d), 7.81 (1H,s), 8.04-8.07 (1H,d), 8.54-8.56 (1H,d), 9.33 (1H,s), 9.60 (1H,s), 10.12 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 116.8, 127.2, 128.0, 128.2, 129.6, 129.6, 130.3, 132.0, 132.0, 132.5, 133.1, 134.8, 136.3, 143.6, 153.1, 182.8

EN: 186-188 °C



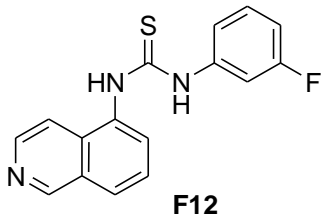
1-(2-florofenil)-3-(izokinolin-5-il)tiyoüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %92 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 189-190'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 7.1–7.2 (m, 2H), 7.2–7.26 (d, 1H), 7.5–7.6 (m, 2H), 7.56–7.59 (d, 1H), 7.73–7.78 (t, 1H), 7.95–7.98 (d, 1H), 8.25–8.37 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 10.09 (d, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 5.7, 116.2, 116.4, 121.9, 124.6, 125.9, 126.1, 127.9, 128.0, 128.4, 129.2, 129.6, 132.5, 135.9, 148.9, 151.0, 182.9

EN: 183-185 °C



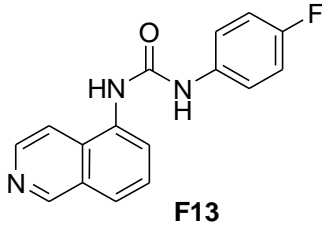
1-(3-florofenil)-3-(izokinolin-5-il)tiyoüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %86 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 191-192'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 6.8–7.0 (t, 1H), 7.2–7.3 (d, 1H), 7.34–7.4 (t, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.51–7.53 (d, 1H), 7.51–7.54 (d, 1H), 7.78–7.81 (t, 1H), 7.95–8.0 (d, 1H), 8.34–8.39 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 10.01 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 120.1, 122.1, 125.9, 126.2, 128.5, 129.7, 130.5, 130.7, 132.6, 136.0, 141.9, 142.0, 148.9, 151.2, 160.8, 182.1

EN: 186-188 °C



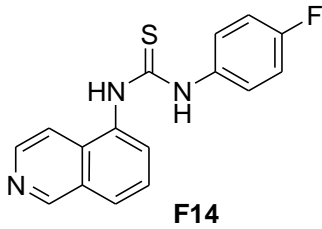
1-(4-florofenil)-3-(izokinolin-5-il)üre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %85 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 193-194'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.55–7.57 (d, 1H), 7.58–7.61 (d, 1H), 7.75–7.78 (t, 1H), 7.81–7.89 (d, 2H), 7.92–7.99 (d, 1H), 8.19–8.22 (d, 2H), 8.34–8.37 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 122.1, 122.6, 124.9, 125.8, 126.1, 128.7, 129.7, 132.5, 135.8, 143.1, 146.9, 148.9, 151.3, 182.0

EN: 181-183 °C



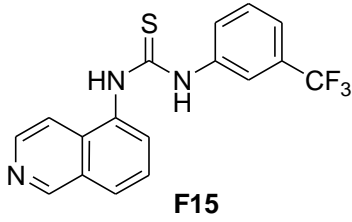
1-(4-florofenil)-3-(izokinolin-5-il)tiyoüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %92 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 195-196'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.15-7.21 (2H,d), 7.47-7.52 (2h,d), 7.67-7.72 (1H,t), 7.77-7.79 (1H, d), 7.79-7.81 (1H,d), 8.04-8.07 (1H,d), 8.54-8.56 (1H,d), 9.35 (1H,s), 9.86 (1H,s), 9.93 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 115.6, 115.9, 116.8, 126.9, 127.3, 127.4, 127.9, 129.6, 130.0, 133.1, 135.1, 136.3, 136.3, 143.5, 153.2, 182.3

EN: 184-186 °C



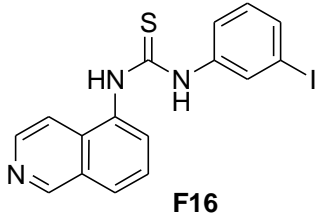
1-(izokinolin-5-il)-3-(3-(triflorometil)fenil)tiyoüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %96 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 197-198'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.4 (s, 1H), 7.5–7.56 (t, 1H), 7.58–7.59 (d, 1H), 7.61–7.62 (d, 1H), 7.9–8.0 (t, 1H), 8.36–8.39 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 10.2 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 120.9, 121.5, 122.1, 122.9, 125.9, 126.2, 128.4, 128.5, 129.3, 129.8, 129.8, 130.1, 132.6, 135.8, 141.1, 148.9, 151.2

EN: 185-187 °C



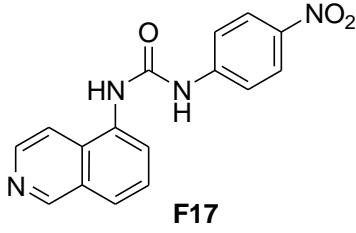
1-(3-iyodofenil)-3-(izokinolin-5-il)tiyoüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %89 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 199-200'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.0–7.13 (t, 1H), 7.45–7.48 (d, 1H), 7.49–7.51 (d, 1H), 7.52–7.56 (d, 1H), 7.52–7.59 (d, 1H), 7.7–7.75 (t, 1H), 7.92–7.94 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.30–8.34 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 10.0 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 94.5, 122.1, 124.1, 125.9, 126.1, 128.5, 129.8, 131.0, 132.6, 132.8, 133.7, 135.9, 141.6, 149.0, 151.2, 182.1

EN: 184-186 °C



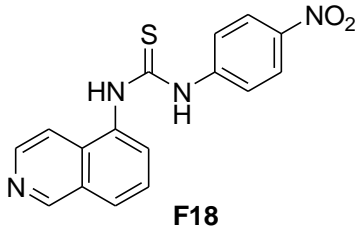
1-(izokinolin-5-il)-3-(4-nitrofenil)üre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %93 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 201-202’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 7.66-7.74 (1H,t), 7.76-7.78 (2H,d), 7.88-7.90 (1H,d), 7.95-7.97 (1H,d), 8.21-8.24 (2H,d), 8.24-8.27 (1H,d), 8.60-8.62 (1H,d), 9.11 (1H,s), 9.34 (1H,s), 9.78 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 115.1, 118.2, 122.1, 123.6, 125.8, 128.1, 129.3, 133.7, 141.8, 143.3, 146.6, 152.9, 153.3, 163.0

EN: 266-268 °C



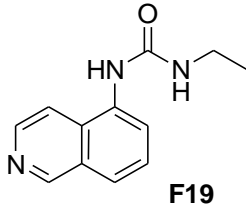
1-(izokinolin-5-il)-3-(4-nitrofenil)tiyoüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %92 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 203-204’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 3.30 (s, 3H), 7.1-7.13 (d, 1H), 7.13-7.16 (d, 1H), 7.48-7.51 (d, 1H), 7.49-7.52 (d, 1H), 7.56-7.6 (d, 1H), 7.7-7.72 (d, 1H), 7.2-7.5 (d, 1H), 8-8.02 (d, 1H), 8.48-8.51 (d, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9 (s, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 115.9, 116.2, 118.4, 120.5 (2C), 121.4, 121.9, 124.6, 130.1 (2C), 130.9, 135.4, 136.6, 148.8, 151.0, 153.6

EN: 263-265 °C



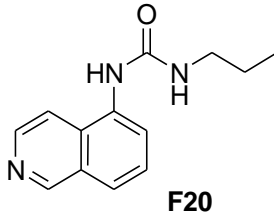
1-etil-3-(izokinolin-5-il)üre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %93 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 205-206'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.08-1.13 (3H,t), 3.13,3.22 (2H,q), 6.56-6.60 (1H,t), 7.56-7.61 (1H,t), 7.71-7.73 (1H,t), 7.92-7.94 (1H,d), 8.26-8.29 (1H,d), 8.52-8.54 (1H,d), 8.62 (1H,s), 8.26 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 16.0, 34.7, 115.0, 119.9, 121.6, 128.1, 128.2, 129.4, 135.3, 143.0, 153.3, 155.9

EN: 218-220 °C



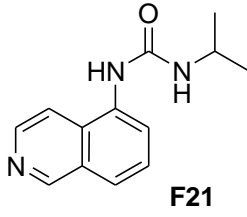
1-(izokinolin-5-il)-3-propilüre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %93 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 207-208'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.90-0.95 (3H,t), 1.46-1.54 (2H,m), 3.09-3.16 (2H,q), 6.62-6.66 (1H,t), 7.52-7.62 (1H,t), 7.71-7.74 (1H,d), 7.93-7.95 (1H,d), 8.28-8.31 (1H,d), 8.53-8.56 (1H,d), 8.64 (1H,s), 9.27 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.0, 23.6, 41.6, 115.0, 119.7, 121.6, 128.2, 129.3, 135.3, 143.0, 153.3, 155.9

EN: 192-194 °C



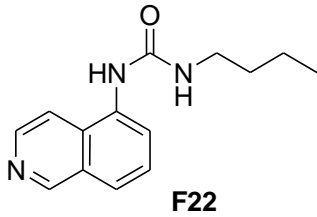
1-izopropil-3-(izokinolin-5-il)üre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %92 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 209-210'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 1.14-1.21 (6H,d), 3.78-3.85 (1H,m), 6.52-6.54 (1H,d), 7.70-7.72 (1H,d), 7.91-7.93 (1H,d), 8.30-8.33 (1H,d), 8.53 (1H,s), 8.53-8.55 (1H,d), 9.26 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 23.6 (2C), 41.7, 114.8, 119.4, 121.4, 127.8, 128.2, 126.3, 135.3, 143.0, 153.3, 155.2

EN: 234-236 °C



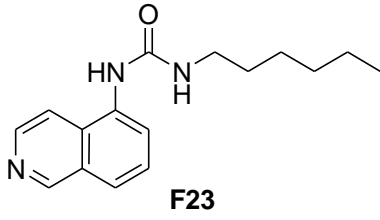
1-butil-3-(izokinolin-5-il)üre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %94 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMRspektrumları Ek Şekil A 211-212'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 0.89-0.94 (3H,t), 1.31-1.39 (2H,m), 1.42-1.49 (2H,q), 3.13-3.19 (2H,q), 6.59-6.63 (1H,t), 7.56-7.62 (1H,t), 7.71-7.73 (1H,d), 7.92-7.94 (1H,d), 8.29-8.32 (1H,d), 8.53-8.55 (1H,d), 8.62 81H,s), 9.26 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO- d_6) δ 14.3, 20.2, 32.4, 40.9, 115.0, 119.8, 121.6, 128.0, 128.2, 129.4, 135.3, 143.0, 153.3, 155.9

EN: 179-181 °C



1-heksil-3-(izokinolin-5-il)üre

Yöntem F şartlarına göre sentezlenen bileşik %93 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil A 213-214’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.86-0.89 (3H,t), 1.29-1.33 (6H,m), 1.45-1.49 (2H,q), 3.11-3.17 (2H,q), 6.59-6.62 (1H,t), 7.56-7.61 (1H,t), 7.70-7.73 (1H,d), 7.91-7.93 (1H,d), 8.27-8.30 (1H,d), 8.52-8.54 (1H,d), 8.61 (1H,s), 9.26 (1H,s)

^{13}C NMR (75 MHz; ppm; $\text{DMSO-}d_6$) δ 14.6, 22.8, 26.8 (2C), 30.3, 31.7, 115.0, 119.6, 121.5, 128.0, 128.2, 129.3, 135.3, 143.0, 153.3, 155.9

EN: 162-164 °C

BÖLÜM 5. SONUÇ ve TARTIŞMA

5.1. İmin Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması

2-Aminoindan imin türevi bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında metilen ve metin protonlarının ABX sistemi verdiği gözlenmiştir. Geminal protonların hesaplanan etkileşim sabitleri (J) 15.5-16.5 Hz aralığında değişirken, visinal protonların hesaplanan etkileşim sabitleri (J) 6-8 Hz aralığında değerler almıştır.

A1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 5 proton alifatik bölgede ABX sistemi vererek rezonans olmuştur. Aromatik bölgede 9 proton ve 8.39 ppm'de bir imin protonu rezonans olmuştur. Diğer taraftan ürünün ^{13}C NMR spektrumu alifatik bölgede 3, olefinik bölgede 13 karbon atomu piki bulunmaktadır.

A2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede 3.81 ppm'de metoksi grubuna ait bir singlet olmak üzere toplam 8 protonun ve aromatik bölgede de yine 8 proton ve 8.33 ppm'de imin protonunun rezonans olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda bulunan alifatik bölgede 4 ve olefinik bölgede 13 karbon atomu pikleri ileri sürülen yapıyı desteklemektedir.

A3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda alifatik ve aromatik bölgede rezonans olan 8'er proton bulunmaktadır. Metoksi grubunun piki 3.84 ppm'de rezonans olurken, imine ait proton 8.30 ppm'de rezonans olmuştur. Diğer taraftan ürünün ^{13}C NMR alifatik bölgede 4 karbon atomunu, olefinik bölgede ise 13 karbon atomu içermektedir.

A4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 3.77 ve 3.80 ppm'de rezonans olan metoksi pikleri ile birlikte 11 protonun, aromatik bölgede 8 protonun ve 8,77 ppm'de imin protonunun rezonans olduğu görülmektedir. Diğer taraftan ürünün ^{13}C NMR

spektrumunda alifatik bölgede 4 karbon atomu ve olefinik bölgede 13 karbon atomu piki görülmektedir.

A5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda alifatik ve aromatik bölgede 8'er proton rezonans olmuştur. Bu protonlardan 2.47 ppm'de rezonans olan pik metil protonlarına aittir ve 8.43 ppm'de imin protonu rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda ise alifatik bölgede 4 karbon atomu ve olefinik bölgede 13 karbon atomunun rezonans olduğu görülmektedir.

A6 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda alifatik ve aromatik bölgelerde rezonans olan 8'er proton bulunmaktadır. Bu piklerden 2.36 ppm'de rezonans olanı metil protonlarına aittir ve 8.32 ppm'de imin protonunun piki bulunmaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda ise 4 tanesi alifatik bölgede olmak üzere toplam 17 karbon atomu piki bulunmaktadır.

A7 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede 5 proton rezonans olurken aromatik bölgede 9 proton rezonans olmuştur. 8.35 ppm'de de rezonans olmuş bir imin piki bulunmaktadır. Ürünün ^{13}C NMR spektrumu alifatik bölgede 3 ve olefinik bölgede 13 karbon atomu içermektedir.

A8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede 5, aromatik bölgede 8 proton piki bulunmaktadır. 8.33 ppm'de ise imin protonu rezonans olmuştur. Diğer taraftan ürünün ^{13}C NMR spektrumunda alifatik bölgede 3 ve olefinik bölgede 13 karbon atomu rezonans olduğu görülmektedir.

A9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 5 proton ile aromatik bölgede rezonans olan 7 protonun yanı sıra 8.30 ppm'de rezonans olan imin protonu bulunmaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda ise alifatik bölgede 3, olefinik bölgede ise 13 karbonun rezonans olması yapıyı doğrulamaktadır.

A10 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede 5, aromatik bölgede 8 proton rezonans olurken imin piki de 8.7 ppm'de bulunmaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda ise alifatik bölgede 3, olefenik bölgede 13 karbon piki bulunmaktadır.

A11 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu alifatik bölgede 5, aromatik bölgede 8 proton bulunmaktadır. İmin protonunun ise 8.29 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda da alifatik bölgede 3 ve olefinik bölgede 13 karbonun rezonans olması yapıyı doğrulamaktadır.

A12 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 5 proton ile aromatik bölgede rezonans olan 8 protonun yanı sıra 8.30 ppm'de rezonans olan imin protonu ileri sürülen yapıyı desteklemektedir. Ürünün ^{13}C NMR'ı incelendiği zaman alifatik bölgede 3 ve olefinik bölgede 13 karbon piki görülmektedir.

A13 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 5 proton, aromatik bölgede rezonans olan 8 proton ve 8.42 ppm'de rezonans olan imin piki hedef ürünle örtüşmektedir. Diğer taraftan ürünün ^{13}C NMR spektrumu alifatik bölgede 3 ve olefinik bölgede 13 karbon piki bulunmaktadır.

A14 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 5 alifatik, 8 aromatik ve 8.79 ppm'de rezonans olmuş 1 imin piki bulunmaktadır. Ayrıca ürünün ^{13}C NMR spektrumunda alifatik bölgede 3 ve olefinik bölgede 13 karbonun rezonans olması yapıyı desteklemektedir.

A15 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 5 proton ile aromatik bölgede rezonans olan 8 proton bulunmaktadır. Öte yandan ^{13}C NMR spektrumu 8.45 ppm'de imin protonu ile alifatik bölgede 3, olefinik bölgede ise 13 karbon atomu içermektedir.

5.2. β -laktam Bileşiklerinin Konformasyonlarının Belirlenmesi

Bu tez çalışmasında; 2-aminoindan grubu içeren β -laktam türevleri sentezlenmiştir. 2-aminoindan bileşiği simetri içerdiği için metilenik protonların özdeş olduğu bilinmektedir. Ancak molekülün azot atomu β -laktam yapısına dahil olduğu zaman molekül içerisinde bulunan metilenik protonlar birbirlerinden tamamen farklı 4

proton olarak davranmaktadır. Bu protonların özelliklerinin farklılaşması, iki metilen karbonunun farklı manyetik alana maruz kaldığını göstermektedir.

Sentezlenen bütün 2-Aminoindan asetoksi- β -laktam türevi bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında 2-aminoindan halkası protonlarının genelde iki ayrı ABX sistemi verdiği gözlenmiştir. Fakat bazı türevlerde tek ABX sistemi ve bir dublet veya multiplet vermiştir. Geminal protonların hesaplanan etkileşim sabitleri (J) 15.5-16.5 Hz aralığında değişirken visinal protonların hesaplanan etkileşim sabitleri 6-8 Hz aralığında değerler almıştır.

5.3. Asetoksi- β -laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması

Asetoksi- β -laktam türevlerinde β -laktam halkası protonları AX veya AB sistemi vererek rezonans olmuştur. Diğer taraftan *o*-nitro grubu içeren B14 bileşiği hariç diğer tüm türevlerde β -laktam protonlarının etkileşim sabiti $J = 4.6$ olarak hesaplanmıştır. B14 molekülünde ise bu değer 5.2 olarak belirlenmiştir. Bu veriler bütün türevler için β -laktam protonlarının *cis* konumda olduklarını göstermektedir. Tezde örnek olarak B1 bileşiğinin COSY, HETCOR ve DEPT spektrumları verilmiştir. Diğer türevler birbirinin benzeri olduğu için tez içerisinde herbirinin spektrumlarının verilmesine gerek duyulmamıştır.

B1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 6 ppm'in altındaki 10 adet alifatik protondan üçü 1.65 ppm'de singlet olarak rezonans olan asetat pikidir. 2-Aminoindan halkasına ait 5 proton iki ayrı ABX sistemi vermiştir. β -laktam protonları ise 4.81 ve 5.72 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olmuştur. Bileşiğe ait diğer 9 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 6 alifatik, 12 aromatik, bir ester ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Ayrıca, COSY spektrumundaki proton-proton etkileşmesi, HETCOR spektrumundaki proton-karbon korrelasyonları ve DEPT spektrumundaki karbon piklerinin uyumu yapıyı doğrulamaktadır. Bileşiğin erime noktası 171-173 °C olarak ölçülmüştür.

B2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 13 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. 1.70 ppm'de 3 asetat protonu singlet, 3.75 ppm'de 3 metoksi protonu singlet ve 4.77 ve 5.72 ppm'de β -

laktam halkasındaki protonların AX sistemi vererek rezonans olduğu görülmektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı 7 alifatik, 12 aromatik, bir ester ve 1 amitkarbonu içermektedir. Erime noktası 98-100 °C olarak ölçülmüştür.

B3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 6 ppm'in altında 13 proton piki bulunmaktadır. Asetat piki 1.71 ppm'de singlet ve metoksi piki 4.77 ppm'de yine singlet olarak görülmektedir. 2-aminoindan halkası protonları ise bir ABX sistemi ve bir multiplet vermiştir. β -laktama ait protonların ise 4.77 ile 5.69 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olduğu görülmektedir. Aromatik bölgede ise 8 proton piki bulunmaktadır. ^{13}C NMR spektrumu 7 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ve 1 amit karbon piki içermektedir. Bileşiğin erime noktası ise 117-119 °C olarak ölçülmüştür.

B4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 16 alifatik protonun 6 ppm'in altında, 7 protonun ise aromatik bölgede rezonans olduğu görülmektedir. Yapıda bulunan asetat protonları 1.72 ppm'de singlet, metoksi protonları 3.68 ve 3.69 ppm'de singlet vermiştir. 2-aminoindan halkası protonları ise iki ayrı ABX sistemi vermiştir. β -laktam halkasına ait protonlar ise 5.34 ve 5.78 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olmuşlardır. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu 8 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ile 1 amit karbonu içermektedir. Bileşiğin erime noktası 137-139 °C olarak belirlenmiştir.

B5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 13 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Yapıda bulunan asetat protonları 1.69 ppm'de singlet, metil protonları 2.34 ppm'de singlet vermiştir. 2-aminoindan halkası protonları ise iki ayrı ABX sistemi vermiştir. β -laktam halkasına ait protonlar ise 4.79 ve 5.71 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olmuşlardır. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 7 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ile 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 96-98 °C olarak ölçülmüştür.

B6 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 13 protondan 1.68 ppm'de asetat protonları singlet, 2.29 ppm'de metil protonları singlet, 2-aminoindan halkası protonları ise iki ayrı ABX sistemi vermiştir. 4.76 ile 5.71 ppm'de ise β -laktam halkasının protonları AX sistemi vererek rezonans olmuşlardır.. Kalan 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumu

incelendiği zaman 7 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ile 1 amit karbonu görülmektedir. Erime noktası 113-115 °C olarak ölçülmüştür.

B7 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 10 alifatik proton dan, asetat protonları 1.78 ppm'de singlet, β -laktam protonları 4.72 ve 5.70 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olmuştur. Diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 6 alifatik, 12 vinilik, 1 ester ile 1 amit karbonu yapıyı doğrulamaktadır. Erime noktası 115-117 °C olarak ölçülmüştür.

B8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 10 alifatik proton dan asetat protonları 1.72 ppm'de singlet, β -laktam halkasının protonları ise 4.76 ve 5.70 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olmuştur. Yapıdaki diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiği zaman 6 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ve 1 amit karbonu görülmektedir. Erime noktası 112-114 °C olarak ölçülmüştür.

B9 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 10 alifatik proton dan ve 7 aromatik proton bulunmaktadır. Asetat protonları 1.77 ppm'de singlet, β -laktam halkasına ait olan iki proton ise 4.68 ve 5.70 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda 6 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ile 1 amit karbonu bulunmaktadır. Erime noktası 138-140 °C olarak belirlenmiştir.

B10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 6 ppm'in altında 10 adet alifatik proton bulunmaktadır. Bu protonlardan 1.69 ppm'deki singlet asetat protonlarına aittir. 2-aminoindan halkasına ait beş proton ise bir ABX sistemi ve bir dublet vermiştir. β -laktam halkası protonları 5.40 ve 5.85 ppm'de AX sistemi vermiştir. Bu AX sistemindeki dublet piklerinden daha aşağı alanda olanı daha kısadır, bu kısa dubletin *o*-bromofenil halkasına daha yakın olan β -laktam protonu olduğu söylenebilir. Yapıda bulunan diğer 8 proton ise beklenildiği gibi aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumunda 6 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Erime noktası 123-125 °C olarak belirlenmiştir.

B11 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 10 alifatik protondan asetat protonları 1.73 ppm'de singlet verirken 2-aminoindan halkasına ait pikler iki ayrı ABX sistemi vermiştir. β -laktam protonları ise 4.70 ve 5.70 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olmuşlardır. Yapıdaki diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda ise 6 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ile 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası 132-134 °C olarak ölçülmüştür.

B12 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 10 alifatik protondan asetat protonları 1.73 ppm'de singlet olarak rezonans olurken, 2-aminoindan halkasının protonları iki ayrı ABX sistemi vererek rezonans olmuştur. β -laktam protonları ise 4.75 ve 5.70 ppm'de AX sistemi vermiştir. Diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu 6 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ve 1 amit karbonu içermektedir. Erime noktası 114-116 °C olarak belirlenmiştir.

B13 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda asetat protonları 1.71 ppm'de singlet verirken 2-aminoindan halkası protonları bir ABX sistemi ve bir dublet vermiştir. 4.77 ve 5.70 ppm'de AX sistemi veren β -laktam halkasına ait protonlar ile birlikte 10 alifatik ve 8 aromatik proton rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda bulunan 6 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ile 1 amit karbonu bulunmaktadır. Erime noktası 119-121 °C olarak belirlenmiştir.

B14 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 10 adet alifatik asetil grubuna ait olanlar 1.70 ppm'de singlet olarak rezonans olurken, 2-aminoindan halkası protonları bir ABX ve bir dublet vererek rezonans olmuştur. β -laktam halkasına ait protonların 5.59 ve 6.04 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olduğu görülmektedir. Yapıdaki diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 6 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ile 1 amit karbonu bulunmaktadır. Ürünün erime noktası 117-119 °C olarak ölçülmüştür.

B15 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 10 alifatik protondan asetat protonları 1.71 ppm'de singlet, 2-aminoindan halkasının pikleri ise iki ABX sistemi vermiştir. β -laktam halkası protonlarının ise 4.67 ve 5.75 ppm'de AX sistemi vererek

rezonans olduğu gözlenmektedir. Moleküle ait diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu 6 alifatik, 12 aromatik, 1 ester ve 1 amit karbonu içermektedir. Bileşiğin erime noktası 143-145 °C olarak ölçülmüştür.

5.4. Dikloro- β -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması

Bu türev için örnek olarak C1 bileşiğinin COSY, HETCOR ve DEPT spektrumları verilmiştir. Diğer türevler birbirinin benzeri olduğu için tez içerisinde herbirinin spektrumlarının verilmesine gerek duyulmamıştır.

C1 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 adet alifatik protonun β -laktam halkasına ait olan proton 4.96 ppm'de rezonans olurken kalan 9 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiği zaman 5 alifatik, 12 aromatik, 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 137-139 °C olarak belirlenmiştir.

C2 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 9 adet alifatik proton bulunmaktadır. Bu protonlardan karakteristik olanlar 3.80 ppm'de singlet olarak rezonans olan metoksi protonları ile 4.91 ppm'de yine singlet olarak rezonans olan β -laktam halkasının tek protonudur. Yapıdaki diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumu ise 6 alifatik, 12 olefinik ve 1 amit karbonu içermektedir. Erime noktası ise 126-128 °C olarak belirlenmiştir.

C3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 9 adet alifatik protonun metoksi protonları 3.82 ppm'de singlet, β -laktam halkasında bulunan tek proton ise 4.89 ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. Yapıda bulunan diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR'ında ise 6 alifatik, 12 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 90-92 °C olarak belirlenmiştir.

C4 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 12 alifatik protonun metoksi protonları 3.74-3.79 ppm'de singlet, β -laktam halkasının tek protonu da 5.43 ppm'de yine singlet olarak rezonans olmuştur. Yapıdaki diğer 7 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı incelendiği zaman 7 alifatik, 12 aromatik ve

1 amit karbon piki bulunduğu görülmektedir. Erime noktası ise 127-129 °C olarak bulunmuştur.

C5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 9 alifatik protondan metil protonları 2.34 ppm'de singlet, β -laktam halkasının tek protonu da 4.90 ppm'de yine singlet olarak rezonans olmuştur. Yapıdaki diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı incelendiği zaman 6 alifatik, 12 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Molekülün erime noktası 87-89 °C olarak belirlenmiştir.

C6 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 9 alifatik protonun üç tanesi 2.37 ppm'de singlet, β -laktam halkasında bulunan tek proton da 4.92 ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. Bileşikdeki diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda bulunan 6 alifatik, 12 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 89-91 °C olarak ölçülmüştür.

C7 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 6 alifatik protonundan β -laktam halkasına ait olan tek proton 4.85 ppm'de singlet olarak rezonans olurken diğer 8 proton aromatik bölgede rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda bulunan 5 alifatik, 12 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Moleküle ait erime noktası ise 99-101 °C olarak belirlenmiştir.

C8 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 alifatik protondan biri olan β -laktam protonu 4.87 ppm'de singlet vermiş, diğer 8 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde 5 alifatik, 12 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Erime noktası ise 126-128 °C olarak belirlenmiştir.

C9 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 alifatik protondan biri olan β -laktam protonu 5.50 ppm'de singlet verirken diğer 8 proton da aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı incelendiğinde 5 alifatik, 12 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Molekülün erime noktası ise 92-94 °C olarak belirlenmiştir.

C10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 adet alifatik protonun β -laktam halkasına ait spesifik proton 4.89 ppm'de singlet olarak rezonans olurken diğer 8 proton aromatik bölgede rezonans olmuştur. ^{13}C NMR'ında bulunan 5 alifatik, 12 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Erime noktası ise 88-90 °C olarak ölçülmüştür.

C11 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 5.54 ppm'de singlet veren β -laktam halkasının protonu ile birlikte 6 alifatik proton ve aromatik bölgede rezonans olan 8 proton görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda ise 5 alifatik, 12 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 97-99 °C olarak belirlenmiştir.

5.5. Fenil- β -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması

2-Aminoindan fenil- β -laktam türevi bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında β -laktam halkası protonlarının AX veya AB sistemi vererek rezonans oldukları görülmektedir. Bu protonlar arasındaki etkileşim sabitinin değeri birbirlerine göre konumları hakkında bilgi vermektedir. Etkileşim sabiti 1.0-3.5 arası değişen türevler bu protonların *trans* konumda olduğu bileşiklere aitken, 5.0-7.0 arası değişen türevler bu protonların birbirine göre *cis* konumda olduğu bileşiklere aittir. Örnek olarak D1 bileşiğinin COSY, HETCOR ve DEPT spektrumları verilmiştir. Diğer türevler birbirinin benzeri olduğu için tez içerisinde herbirinin spektrumlarının verilmesine gerek duyulmamıştır.

D1 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 6 ppm'in altında bulunan 7 adet alifatik protonun ikisi β -laktam halkasına ait olup 4.14 ve 4.39 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olmuştur. Bu protonların etkileşim sabitinin 2.20 olması yapının *trans* olduğunu göstermektedir. Geri kalan 14 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR'ında 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 107-109 °C olarak belirlenmiştir.

D2 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 6 ppm'in altında bulunan 7 adet alifatik protonun ikisi β -laktam halkasına ait olup 4.81 ve 4.95 ppm'de AB sistemi vererek

rezonans olmuşlardır. Bu protonların etkileşme sabiti 5.0 olarak ölçülmüştür ve bu nedenle yapının *cis* olduğu düşünülmektedir. Kalan 14 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı incelendiği zaman 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Bileşiğin erime noktası ise 107-109 °C olarak ölçülmüştür.

D3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede bulunan metoksi protonları 3.76 ppm'de singlet ve β -laktam protonları 4.12 ve 4.34 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuştur, ayrıca bu protonların etkileşme sabitinin 2.2 olması yapının *trans* olduğunu göstermektedir. Diğer 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu içermektedir.

D4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 7 alifatik protondan metoksi protonları 3.56 ppm'de singlet, β -laktam halkasına ait olan iki proton ise 4.79 ve 4.89 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuştur ve bu protonların etkileşme sabitinin 5.7 olması yapının *cis* olduğunu göstermektedir. Diğer 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR'ında 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 118-120 °C olarak ölçülmüştür.

D5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 10 alifatik proton bulunmaktadır. Bu protonlardan metoksi protonları 3.83 ppm'de singlet, β -laktam halkasına ait iki proton ise 4.12 ve 4.35 ppm'de dublet olarak rezonans olmuştur ve bu protonların etkileşme sabitinin 3.5 olması yapının *trans* olduğunu göstermektedir. Diğer 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda bulunan 6 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Erime noktası ise 108-120 °C olarak belirlenmiştir.

D6 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 10 adet alifatik protondan metoksi protonları 3.68 ppm'de singlet verirken, β -laktam protonları 4.77 ve 4.89 ppm'de AB sistemine uygun olarak rezonans olmuştur ve bu protonların etkileşme sabitinin 5.6 olması yapının *cis* olduğunu göstermektedir. Diğer 13 proton ise aromatik bölgede rezonans

olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı 6 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu içermektedir.

D7 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 13 adet alifatik proton içerisinde bulunan metoksi protonları 3.70 ve 3.74 ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. *trans* konformasyonunda bulunan β -laktam halkasındaki protonların arasındaki açının 90 derece olduğu düşünülmektedir. Aksi halde bu protonların 3 bağ üzerinden mutlaka etkileşmeleri beklenmektedir. Bu protonlardan her birinin 4.24-4.87 ppm'de geniş singlet olarak rezonans olmaları ileri sürülen yapıyı desteklemektedir. Yapıda bulunan diğer 12 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde 7 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Bileşiğe ait erime noktası ise 90-92 °C olarak ölçülmüştür.

D8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 10 alifatik protonun metil protonları 2.32 ppm'de singlet olarak rezonans olurken β -laktam halkasının protonları 4.15 ve 4.35 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuştur ve bu protonların etkileşme sabitlerinin 2.1 olması yapının *trans* olduğunu göstermektedir. Moleküle ait diğer 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda bulunan 6 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu yapıyı doğrulamaktadır.

D9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 10 alifatik protonun metil protonları 2.91 ppm'de singlet, β -laktam halkasına ait protonlar ise 4.79 ve 4.89 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuşlardır. Bu protonların etkileşme sabitlerinin 5.7 olması yapının *cis* olduğunu göstermektedir. Ürünün diğer 13 protonu ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiği zaman 6 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Belirlenen erime noktası ise 119-121 °C olarak belirlenmiştir.

D10 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 10 adet alifatik proton ve 13 aromatik proton piki bulunmaktadır. Alifatik protonlardan metil protonları 2.43 ppm'de singlet, β -laktam halkasının iki protonu ise 4.10 ve 4.36 ppm'de AB sistemi vererek

rezonans olmuştur. β -laktam protonlarının birbirini 2.2 etkileşim sabitiyle yarmaları birbirlerine *trans* konumda olduklarını göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 6 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 81-83 °C olarak ölçülmüştür.

D11 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 10 adet alifatik proton ile 13 aromatik proton tahmin edilen yapı hakkında bilgi verirken, alifatik bölgede gözlenen metil piklerinin 2.20 ppm'de singlet, β -laktam halkasına ait protonların ise 4.81 ve 4.95 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmaları tahmini yapıyı doğrulamaktadır. Aynı zamanda β -laktam halkasındaki etkileşme sabitinin de 5.70 olması izomerin *cis* olduğunu göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 6 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 169-171 °C olarak ölçülmüştür.

D12 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik ve 13 aromatik proton bulunmaktadır. β -laktam protonları incelendiğinde birinin 4.11 ppm'de geniş singlet, diğerinin ise 4.30 ppm'de multipllet verdiği görülmektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır.

D13 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik ve 13 aromatik proton piki bulunmaktadır. β -laktam halkasının protonları birbirlerini 5.8 etkileşme sabiti ile 4.81 ve 4.84 ppm'de AB sistemi vererek yarıışlardır. Bu sonuç molekülün *cis* yapıda olduğunu göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda ise 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır.

D14 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik, 13 aromatik proton bulunmaktadır. Alifatik β -laktam halkasının protonları 4.11 ve 4.34 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuştur. Bu protonlar arasındaki etkileşme sabitinin 2.2 olması yapının *trans* olduğunu göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 83-85 °C olarak ölçülmüştür.

D15 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik, 13 aromatik proton bulunmaktadır. Alifatik protonlardan olan β -laktam halkasının protonları 4.78 ve 4.87 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuştur. Bu protonlar arasındaki etkileşme sabitinin 5.7 olması yapının *cis* olduğunu göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı incelendiği zaman 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Bileşiğin erime noktası ise 98-100 °C olarak belirlenmiştir.

D16 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 7 alifatik, 12 aromatik proton bulunmaktadır.. Diğer taraftan 4.07 ve 4.23 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olan β -laktam halkasının protonları 2.2 etkileşme sabiti ile *trans* yapıyı işaret etmektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Erime noktası ise 122-124 °C olarak ölçülmüştür.

D17 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik, 13 aromatik proton bulunmaktadır. 2.12 etkileşme sabiti ile 4.07 ve 5.04 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olan β -laktam protonları ileri sürülen yapıyı desteklemektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda ise 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Ürünün COSY spektrumundaki proton-proton etkileşmesi, HETCOR spektrumundaki proton-karbon korrelasyonları ve DEPT spektrumundaki karbon piklerinin uyumu ile MS spektrumunda 418 de gelen moleküler iyon piki ileri sürülen yapıyı doğrulamaktadır.

D18 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda beklenildiği üzere 7 alifatik ve 13 aromatik proton bulunmaktadır. β -laktam protonları ise 4.86 ve 5.41 ppm'de AX sistemi vererek rezonans olmuşlardır, etkileşme sabitinin 5.7 olması yapının *cis* olduğunu göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiği zaman 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu yapıyı doğrulamaktadır. Erime noktası 131-133 °C olarak belirlenmiştir.

D19 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 7 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. β -laktam halkasına ait pikler 4.11 ve 4.28 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuşlardır, etkileşme sabitinin 2.01 olması yapının *trans* olma ihtimalini desteklemektedir. Bileşiğin ^{13}C

NMR spektrumu incelendiği zaman 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir.

D20 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 7 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. β -laktam halkasına ait protonlar 4.07'de geniş singlet ve 4.30-4.31 ppm'de 1.8 etkileşme sabiti ile dublet olarak rezonans olmuştur. Bu durum yapının *trans* olduğunu ve aralarındaki açının 90° 'ye yakın olduğunu bu nedenle birbirlerini yaramadıklarını göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır.

D21 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik, 13 aromatik proton bulunmaktadır. Bileşikteki β -laktam halkasının protonları 4.09 ve 4.33 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olurken, bunların etkileşme sabitleri 2.20 olarak belirlenmiştir. Bu da yapının *trans* olduğunu göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu içermektedir.

D22 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik ve 13 aromatik proton bulunmaktadır. Bileşikteki β -laktam halkası protonları 4.79 ve 4.89 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olurken bunların etkileşme sabitleri 5.7 olarak belirlenmiştir. Bu da yapının *cis* olduğunu göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası ise $178\text{-}180^\circ\text{C}$ olarak belirlenmiştir.

D23 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik, 13 aromatik proton bulunmaktadır. Yapıda bulunan β -laktam halkasının iki protonu 5.04 ve 5.56 ppm'de AB sistemine göre rezonans olmuş ve etkileşme sabiti 5.9 olarak ölçülmüştür bu da yapının *cis* olduğunu göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu içermektedir. Bileşiğe ait erime noktası $90\text{-}92^\circ\text{C}$ olarak belirlenmiştir.

D24 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik proton bulunmaktadır ve β -laktam halkasına ait olanlar 4.11 ve 4.41 ppm'de rezonans olmuştur. Bu protonların

etkileşme sabitinin 1.9-2.2 arasında olması yapının *trans* olduğunu göstermektedir. Bileşiğin kalan 13 protonu ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Ürünün ^{13}C NMR spektrumunda 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Erime noktası ise 116-118 °C olarak belirlenmiştir.

D25 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik ve 13 aromatik proton bulunmaktadır. Bunlardan β -laktam protonları 4.89 ve 4.96 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuştur ve etkileşme sabiti 5.7 olarak ölçülmüştür. Bu veri yapının *cis* olduğunu desteklemektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu belirlenmiştir. Erime noktası ise 144-146 °C olarak ölçülmüştür.

5.6. Kloro,Fenil- β -Laktam Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması

Bu türev için örnek olarak E1 bileşiğinin COSY, HETCOR ve DEPT spektrumları verilmiştir. Diğer türevler birbirinin benzeri olduğu için tez içerisinde herbirinin spektrumlarının verilmesine gerek duyulmamıştır.

E1 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 6 ppm'in altında 6 proton bulunmaktadır ve β -laktam halkasına ait proton piki 5.01 ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. Kalan 14 protonun da aromatik bölgede rezonans olması β -laktam halkasının yapısını doğrulamaktadır. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı incelendiğinde 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu yapıyı doğrulamaktadır. Bileşiğe ait erime noktası 136-138 °C olarak belirlenmiştir.

E2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda bulunan 9 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. 3.70 ppm'de rezonans olan metil protonları ile birlikte, 4.96 ppm'de singlet olarak rezonans olan β -laktam protonu piki yapıyla uyumaktadır. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu içermektedir. Erime noktası ise 126-128°C olarak belirlenmiştir.

E3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 12 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 12 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin proton spektrumunda 3.80, 3.81 ppm'de rezonans olan metoksi protonları ile 5.51 ppm'de singlet olarak rezonans olan bir proton β -laktam halkasının yapısını doğrulamaktadır. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı incelendiğinde 7 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu yapıyı doğrulamaktadır. Bileşiğe ait erime noktası ise 133-135 °C olarak belirlenmiştir.

E4 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 9 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. 2.11 ppm'de metil protonları ve 4.94 ppm'de β -laktam protonları singlet olarak rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 6 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası 103-105 °C olarak belirlenmiştir.

E5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 9 adet alifatik ve 13 adet aromatik proton piki bulunmaktadır. Metil grubuna ait singlet 2.21 ppm'de rezonans olurken, β -laktam halkası protonu 4.98 ppm'de rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumu 6 alifatik, 19 aromatik karbon içermektedir. Bu bileşik için erime noktası 108-110 °C olarak ölçülmüştür.

E6 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. 4.83 ppm'de singlet olarak rezonans olan bir proton β -laktam halkasına aittir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonundan oluşmaktadır. Bileşiğe ait erime noktası 147-149 °C olarak ölçülmüştür.

E7 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. 4.78 ppm'de singlet olarak rezonans olan bir proton β -laktam halkasına aittir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu yapıyı doğrulamaktadır. Bileşiğe ait erime noktası 141-143 °C olarak bulunmuştur.

E8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. 5.41 ppm'de singlet

olarak rezonans olan bir proton β -laktam halkasına ait protonudur. Bileşiğin ^{13}C NMR'ı incelendiğinde 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Bileşiğin erime noktası 113-115 °C olarak bulunmuştur.

E9 molekülüne ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. 4.58 ppm'de singlet olarak rezonans olan bir proton β -laktam halkasına ait protonudur. ^{13}C NMR spektrumu 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu yapıyı doğrulamaktadır. Bileşiğin erime noktası 127-129 °C olarak ölçülmüştür.

E10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 adet alifatik proton 6 ppm'in altında rezonans olmuştur, bu protonlardan biri 4.86 ppm'de singlet olarak rezonans olan β -laktam halkası protonudur. Geri kalan 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbon piki içermektedir. Bileşiğe ait erime noktası ise 144-146 °C olarak belirlenmiştir.

E11 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. 5.45 ppm'de singlet olarak rezonans olan bir proton β -laktam halkasına aittir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu görülmektedir. Bileşiğin erime noktası 153-155 °C olarak bulunmuştur.

E12 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda bulunan 6 adet alifatik proton 6 ppm'in altında, 13 proton ise aromatik bölgede rezonans olmuştur. 5.00 ppm'de singlet olarak rezonans olan bir proton β -laktam halkasına aittir. ^{13}C NMR spektrumunda 5 alifatik, 18 aromatik ve 1 amit karbonu yapıyı doğrulamaktadır. Bileşiğe ait erime noktası 159-161 °C olarak belirlenmiştir.

5.7. 5-Aminoizokinolin Üre Türevlerinin Sentez Sonuçlarının Yorumlanması

F1 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde aromatik bölgede 2 tanesi üre bileşiğine ait olmak üzere toplam 13 proton bulunmaktadır. Yapının ^{13}C NMR

spektrumunda 15 olefinik ve bir üre karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası 251-253 °C'dir.

F2 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede 11 tanesi aromatik halkalara ve 2 tanesi ise tiyoüre grubuna ait olmak üzere toplam 13 proton bulunmaktadır. Yapının ^{13}C NMR spektrumunda bulunan 15 aromatik ve 1 tiyoüre karbonu ileri sürülen ürün yapısını desteklemektedir. Bileşiğin erime noktası 173-175 °C olarak ölçülmüştür.

F3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede 3, aromatik bölgede 10 ve hetero atomlara bağlı 2 proton olmak üzere toplam 15 proton bulunmaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda ise 1 alifatik, 15 aromatik ve bir üre karbonu bulunmaktadır. Bileşiğe ait erime noktası ise 250-252 °C olarak bulunmuştur.

F4 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 3 alifatik proton, 10 aromatik proton ve 2 adet tiyoüre protonu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda bulunan 1 alifatik, 15 aromatik ve 1 tiyoüre karbonu piki görülmektedir. Erime noktası 184-186 °C olarak ölçülmüştür.

F5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 3.73 ppm'de singlet olarak rezonans olan metoksi grubuna ait proton pikleri ve olefinik bölgede 2 tanesi tiyoüre yapısına ait olmak üzere toplam 13 proton piki bulunmaktadır. Öte yandan ^{13}C NMR spektrumunda biri metil karbonuna ve biri de tiyoüreye ait olmak üzere toplam 17 karbon bulunmaktadır. Erime noktası ise 179-181 °C olarak bulunmuştur.

F6 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede gözlenen 12 adet proton ve ^{13}C NMR spektrumunda bulunan 16 adet olefinik karbon piki yapıyla uyusmaktadır. Bileşiğin erime noktası 248-250 °C olarak ölçülmüştür.

F7 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede rezonans olan 12 proton ve ^{13}C NMR spektrumunda çift bağ bölgesinde rezonans olan 16 karbon atomu ileri sürülen yapıyı desteklemektedir. Erime noktası ise 272-274 °C olarak ölçülmüştür.

F8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede 12 proton piki ve ^{13}C NMR spektrumunda çift bağ bölgesinde 15 karbon piki ile 1 adet tiyoüreye ait karbon piki görülmektedir. Bileşiğin erime noktası 187-189 °C olarak ölçülmüştür.

F8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede rezonans olan 2 tanesi üre grubuna ait olmak üzere 11 proton ve ^{13}C NMR spektrumunda ise 1 metil karbonu, 15 olefinik karbon ve 1 üre karbonu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası 244-246 °C olarak belirlenmiştir.

F10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede rezonans olan 2 tanesi tiyoüre grubuna ait 11 adet proton ve ^{13}C NMR spektrumunda olefinik bölgede rezonans olan 16 karbon atomu bulunmaktadır. Bileşiğin erime noktası 186-188 °C'dir.

F8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede rezonans olan 10 proton ile aynı bölgede rezonans olan 2 adet tiyoüre protonu bulunmaktadır. Diğer taraftan ^{13}C NMR spektrumunda 15 aromatik ve 1 tiyoüre karbonu yapı ile uyuşmaktadır. Erime noktası ise 183-185 °C olarak belirlenmiştir.

F12 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede beklenildiği gibi 10 proton ve 2 adet tiyoüre protonu rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda da 15 aromatik ve 1 tiyoüre karbonu bulunmaktadır. Ürünün erime noktası 186-188 °C olarak belirlenmiştir.

F13 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede bulunan 10 proton piki ile hetero atomlara bağlı 2 proton piki yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda 15 aromatik ve 1 üre karbonu belirlenmiştir. Bileşiğin erime noktası 181-183 °C olarak bulunmuştur.

F14 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede 12 proton ve ^{13}C NMR spektrumunda olefinik bölgede 15 karbon atomu ile 1 tiyoüre karbonu rezonans olmuştur. Bileşiğin erime noktası 184-186 °C olarak belirlenmiştir.

F15 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede rezonans olan 10 proton piki ve yine aynı bölgede rezonans olan 2 tiyoüre proton piki vardır. ^{13}C NMR spektrumunda ise 1 alifatik, 15 aromatik ve 1 tiyoüre karbonu piki bulunmaktadır. Erime noktası ise 185-187 °C olarak belirlenmiştir.

F16 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede 10 proton ve tiyoüreye ait 2 proton rezonans olmuştur. Diğer taraftan, ^{13}C NMR spektrumunda 15 aromatik ve 1 tiyoüre karbonu vardır. Erime noktası 184-186 °C olarak ölçülmüştür.

F17 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 7 ppm üzerinde rezonans olan 12 proton görülmektedir. Öte yandan ^{13}C NMR spektrumunda olefinik bölgede rezonans olan 15 karbon ile 1 karbonil karbonu bulunmaktadır. Bileşiğe ait erime noktası ise 266-268 °C olarak belirlenmiştir.

F18 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda aromatik bölgede 10 protondan ikisinin nitro grubuna komşu olması nedeniyle 8 ppm'in üzerinde rezonans olması ve 2 adet tiyoüre protonu yapıyı doğrulamaktadır. Öte yandan ^{13}C NMR spektrumunda 15 aromatik ve 1 adet tiyoüre karbonu bulunmaktadır. Bileşiğe ait erime noktası ise 263-265 °C olarak belirlenmiştir.

F19 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede 5 proton, aromatik bölgede ise 8 proton rezonans olmuştur. Yapının ^{13}C NMR spektrumundaki 2 karbon atomunun alifatik, 10 karbon atomunun olefinik bölgede rezonans olmaları ileri sürülen ürün yapısını teyit etmektedir. Bileşiğin erime noktası 218-220 °C'dir.

F20 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 7 alifatik, 8 aromatik proton rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda ise alifatik bölgede 3, olefinik bölgede 10 karbon atomu rezonans olmuştur. Bileşiğe ait erime noktası 192-194 °C olarak belirlenmiştir.

F21 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda 1.14-1.21 ppm arasında 6 protonun dublet ve 3.78-3.85 ppm aralığında da 1 protonun multiblet olarak rezonans olması yapıda izopropil grubunun varlığını tayit etmektedir. Aromatik bölgede ise 8 proton

rezonans olmuştur. ^{13}C NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 3 ve olefinik bölgede rezonans olan 10 karbon atomu bulunmaktadır. Ürünün erime noktası ise 234-236 °C olarak ölçülmüştür.

F22 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 9 proton ile aromatik bölgede rezonans olan 8 proton bulunmaktadır. Buna ilaveten ^{13}C NMR spektrumunda 4 alifatik ve 10 aromatik karbon ileri sürülen yapıyı desteklemektedir. Bileşiğin erime noktası 179-181 °C'dir.

F23 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede rezonans olan 13 proton ile aromatik bölgede rezonans olan 8 proton bulunmaktadır. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 6 alifatik, 10 olefinik karbon piki yapı ile uyumaktadır. Bileşiğin erime noktası ise 162-164 °C olarak belirlenmiştir.

BÖLÜM 6. ENZİMATİK AKTİVİTE SONUÇLARI

β -laktam ve 2-azetidion, dört atom içeren halkalı amitlere verilen genel isimlerdir. Penisilinin antibiyotik etkisinin içerdiği β -laktam halkasından kaynaklandığı kanıtlandıktan sonra bu halkanın önemi giderek artmıştır ve değişik türevlerinin sentezi için günümüze dek süren oldukça fazla çalışma yapılmıştır.

Ticari olarak satılan β -laktam antibiyotiklerine karşı artan bakteri direnci, gergin β -laktam halkalarının β -laktamaz enziminin etkisiyle kolayca hidrolizi sonucu oluşmaktadır. β -laktamazlar, bakteriler tarafından kromozomlar, plazmidler ya da transpozonlar aracılığı ile sentezlenen ve β -laktam antibiyotiklerindeki 2-azetidion halkasında bulunan amid bağlarını parçalayarak penisilinin etkisini ortadan kaldıran enzimlerdir [20]. Bakterilerin geliştirdiği direnç sonucu antibiyotiklerin etkisi zamanla azalmakta bu nedenle sürekli olarak yeni β -laktam antibiyotik aileleri geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Devamlı yenilenen antibiyotikler günümüzde de bulaşıcı hastalıklara karşı geniş çapta koruma amacıyla kullanılmaktadır [21].

β -laktam yapılarının antibiyotik olarak kullanılmalarının yanında ağrı kesici özellikleride son zamanlarda ilgi çekmeye başlamıştır. Yapılan biyolojik çalışma sonunda bu bileşiklerin COX-2 enzimini çok iyi inhibe ettiği diğer taraftan COX-1 enzimine karşı da duyarlı olduğu belirlenmiştir [63].

6.1. Polifenol Oksidaz Enzimine Karşı Aktiflikleri Çalışılan Maddeler

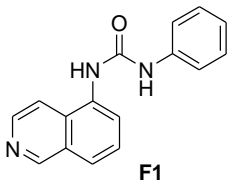
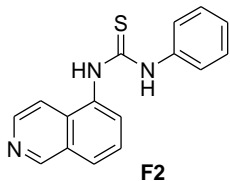
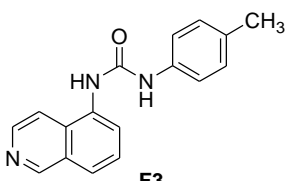
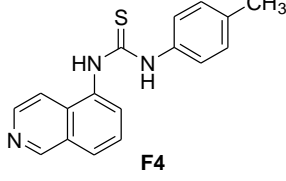
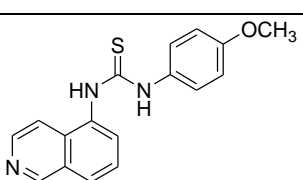
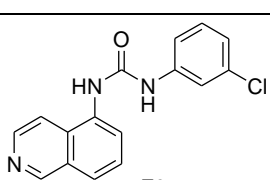
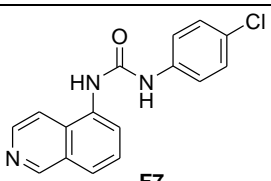
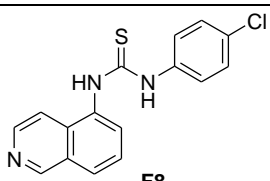
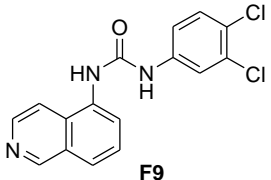
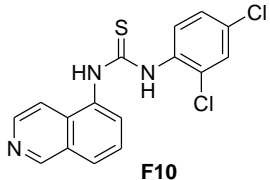
PPO enzimi, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan fenolik bileşiklerin oksidasyonunu katalizleyerek, onları o-kinonlara yükseltmektedir ve bunların polimerizasyonu sonucu esmerleşmeyi yapan kahverengi melanin pigmentlerinin oluşumuna yol açmaktadır. Buda meyve sularının ve dondurulmuş sebze ve meyvelerin endüstriyel amaçla hazırlanması sırasında kaliteyi düşürmekte ve ürünün

pazar değerini azaltmaktadır. Benzer problemler karides, istakoz ve yengeç gibi kabuklu deniz hayvanlarının hazırlanmaları ve depolanmaları sırasında kabukta meydana gelen ezilmeler ile PPO enziminin de katkısıyla ortaya çıkan siyah renkli lekeler ürünün değerini düşürmektedir.

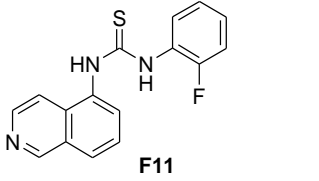
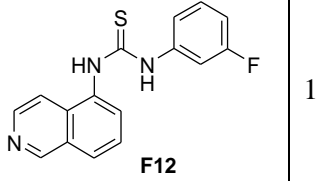
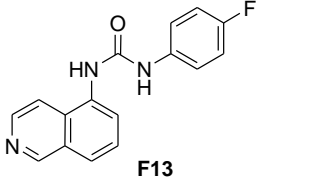
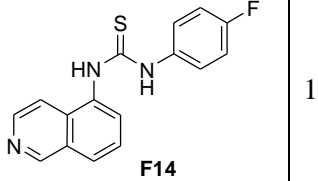
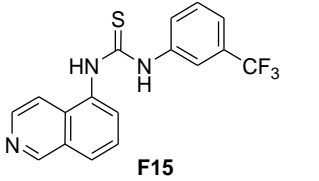
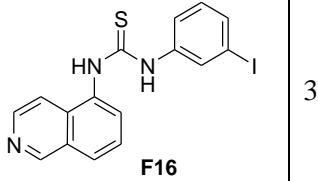
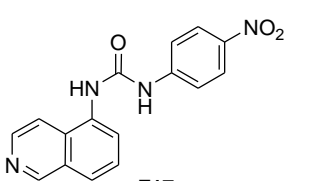
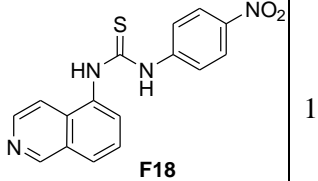
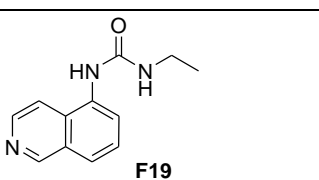
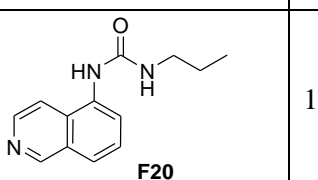
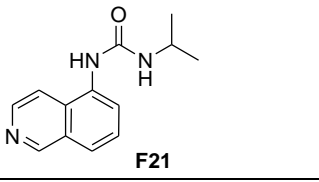
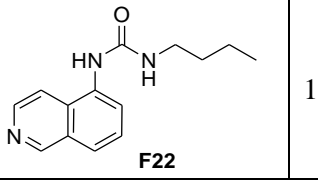
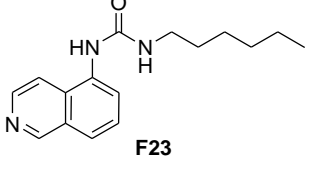
Esmerleşmeyi engellemek için fenolik madde, moleküler oksijen ve PPO'dan herhangi birinin ortadan kaldırılması ile durdurulur veya azaltılabilir bu yüzden PPO inhibitörleri gıda sanayinde önemli yere sahiptir [235].

Sentezlenen üre bileşiklerinin PPO enzimine karşı aktiflikleri araştırılmış ve 4 tanesinin aktive ettiği, 19 tanesinin ise inhibe ettiği gözlenmiştir (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. izokinolin (tiyo)üre bileşiklerinin PPO enzimine karşı aktivite sonuçları

Bileşik	PPO IC ₅₀ (µM)	Bileşik	PPO IC ₅₀ (µM)
 F1	121,8	 F2	111,6
 F3	124	 F4	50
 F5	160	 F6	Aktive Ediyor
 F7	Aktive Ediyor	 F8	120,7
 F9	163,5	 F10	133,3

Tablo 6.1'in devamı

 F11	148	 F12	125
 F13	Aktive Ediyor	 F14	131
 F15	108	 F16	323
 F17	124,6	 F18	128
 F19	Aktive Ediyor	 F20	130
 F21	108	 F22	109,5
 F23	158,3		

6.2. Karbonik Anhidraz Enzimine Karşı Aktiflikleri Çalışılan Maddeler

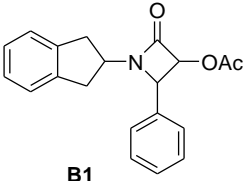
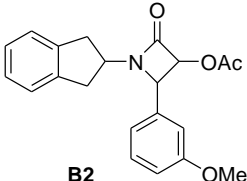
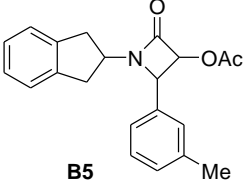
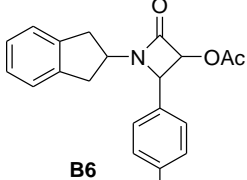
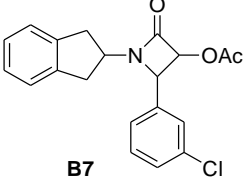
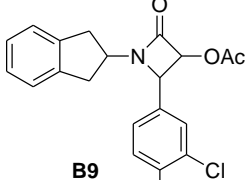
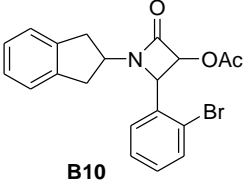
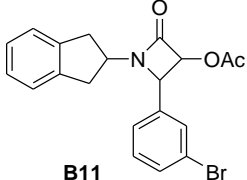
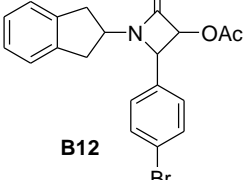
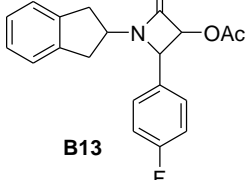
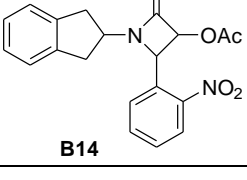
Karbonik anhidraz (CA), bütün organizmalarda bulunan Zn^{+2} iyonlu bir metaloenzimdir. İlk olarak, sıgır eritrositlerinde keşfedilen

CA yapısında Zn^{+2} iyonu bulunan, canlılarda CO_2 'in hidratasyonunu ve H_2CO_3 'ün dehidratasyonunu katalizleyen bir enzimdir [236]. Ayrıca doğada bulunan en aktif enzimlerden biridir. H_2CO_3 oluşumunu ve degradasyonunu 10.000 ila 100.000 kez aktive eder [237].

CA enziminin kataliz mekanizmalarının aydınlatılmasından sonra, CA enziminin inhibitörleri ve aktivatörlerinin sentezlenmesine hız verilmiştir. Bu çalışmalarda çok çeşitli CA enzimi inhibitörleri sentezlenmiştir. CA inhibitörlerinin kullanım alanları arasında başta glökom hastalığının tedavisi olmak üzere, antitümör ve ağrı kesici olarak ayrıca epilepsi, nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans belirlenmesinde (MRI) diagnostik teşhis materyali, antiülser, diüretik ilaçların gelişmesinde yol gösterici ve antibiyotik olarak halen kliniklerde kullanılmaktadır [236].

Sentezlenen laktamlardan asetat fonksiyon grubu içerenlerin CA enzimine karşı aktiflikleri incelenmiş ve bazı bileşiklerin oldukça etkili CA inhibitörü olduğu belirlenmiştir (Tablo 6.2).

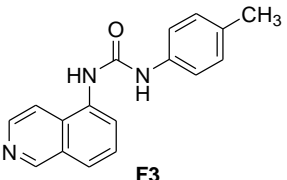
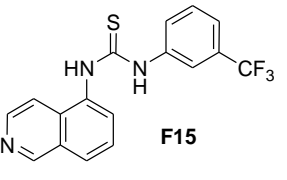
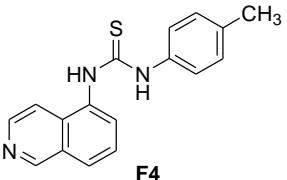
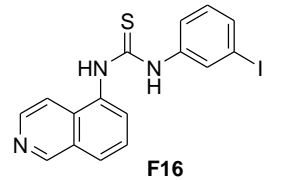
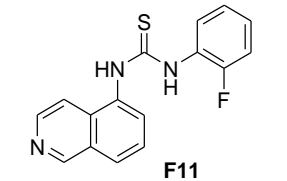
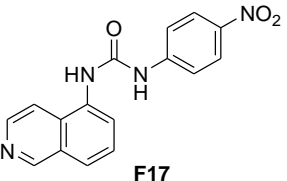
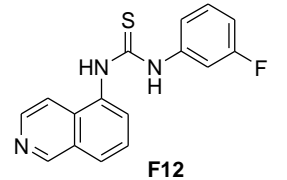
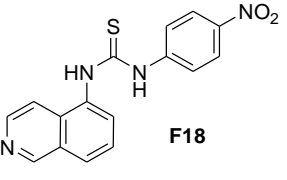
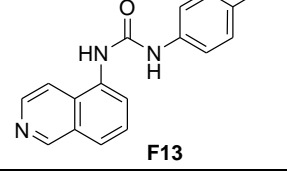
Tablo 6.2. 2-aminoindan asetoksi- β -laktam bileşiklerinin CA enzimine karşı aktivite sonuçları

Bileşik	CA IC ₅₀ (μ M)	Bileşik	CA IC ₅₀ (μ M)
 B1	304,2	 B2	132
 B5	192,5	 B6	59,6
 B7	197,3	 B9	7,9
 B10	142,6	 B11	31,5
 B12	308,3	 B13	175,1
 B14	349,3		

6.3. Ksantin Oksidaz Enzimine Karşı Aktiflikleri Çalışılan Maddeler

Ksantin oksidaz (XO) ve ksantin dehidrojenaz (XD) aynı gen tarafından kodlanan molibden hidroksilaz flavoprotein ailesinin üyeleridir. Bu iki enzim formu ve bunların katalizlediği reaksiyonlar ksantinoksidoredüktaz (XOR) aktivitesi olarak tanımlanır. XOR, fizyolojik olarak, pürin katabolizmasının hız sınırlayıcı enzimidir. Bu sitoplazmik enzim endojen pürinlerin, tiyopürinlerin ve metilsantinlerin osidasyonunu katalizler [238]. XOR'nin ana fonksiyonu hidrojen peroksit ve süperoksit oluşumuna eslik eden hipoksantin ve ksantin ürik aside parçalandığı pürin matabolizmasında rol oynamaktır.[240].

Tablo 6.3. izokinolin (tiyo)üre bileşiklerinin XO enzimine karşı aktivite sonuçları

Bileşik	XO IC50 değeri	Bileşik	XO IC50 değeri
 F3	Aktive Ediyor	 F15	Aktive Ediyor
 F4	Aktive Ediyor	 F16	Aktive Ediyor
 F11	Aktive Ediyor	 F17	Aktive Ediyor
 F12	Aktive Ediyor	 F18	Aktive Ediyor
 F13	47,37		

XO inhibitörleri gut ve hiperürisemi tedavisinde uzun zamandır kullanılırken son zamanlarda iskemik (yeterli kan akımı sağlanamayan doku veya organ) ve diğer doku hastalıkları, damar yaralanmaları, enflamatuvar hastalıkları ve kronik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır [242].

Sentezlediğimiz üre türevlerinin bir kısmının XO enzimine karşı aktiflikleri incelenmiş ve dokuz bileşikten biri hariç hepsinin enzimi aktive ettiği gözlenmiştir (Tablo 6.3).

KAYNAKLAR

- [1] ARUN, M., JOSHI, S.N., PURANIK, V.G., BHAWAL, B.M., DESHMUKH, A.R.A.S., Asymmetric synthesis of azetidin-2-ones by [2+2] cycloaddition using chiral imines derived from D-(+)-glucose. *Tetrahedron*, 59, 2309–2316, 2003.
- [2] OBERLENDER, R., NICHOLS, D.E., Structural variation and (+)-amphetamine-like discriminative stimulus properties, *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 38, 581-586, 1991.
- [3] http://en.wikipedia.org/wiki/5-Iodo-2-aminoindane#cite_note-pmid_1685125-0 (Temmuz 2012)
- [4] KHAN, K.M., SAEED, S., ALI, M., Unsymmetrically disubstituted urea derivatives: A potent class of antiglycating agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 2447–2451, 2009.
- [5] SCHROEDER, D.C., Thioureas. *Chem. Rev.*, 55,181-228, 1955.
- [6] LEVIN, N.,GRAHAM, B.E., Physiologically active indanamines, *J. Org. Chem.* 09 (4), 380–391, 1944.
- [7] CANNON, J.G., PEREZ, J.A., Comparison of biological effects of n-alkylated congeners of β -phethylamine derived from 2-aminotetralin, 2-aminoindan and 6-aminobenzocycloheptene. *J. Med. Chem.*, 23, 745-749, 1980.
- [8] IWAKUMA, T., KOHNO, H., SASAKI, Y., IKEZAWA, K., ODAWARA, A., Indan derivatives used for treating thromboses or asthma. US5190975, 1993.
- [9] ANDREAS, Z., STEFANIE, D., CHRISTOPHER, H., HARTMUND, R., ENOS transcription enhancers for use in the cell therapy of ischemic heart diseases. EP1529525 A1, 2005.
- [10] BAELL, J.B., SLEEBES, B., FLYNN, B.L., Novel anxiolytic compounds. WO2008/46135 A1, 2008.
- [11] YOUSSEFYEH, R.D., SKILES, J.W., SUH, J.T., JONES, H., N-substitued amido-amino acids. US 4,280,729, 1989.

- [12] IWAKUMA, T., KOHNO, H., SASAKI, K.I., IKEZAVA, K., ODAWARA, A., Indan derivatives and pharmaceutical preparation thereof. US5030652 A1, 1991.
- [13] NUNOKAWA, Y., MATSUMORI, A., Preventives or remedies for myocarditis, dilated cardiomyopathy and cardiac insufficiency containing nf-kappa b inhibitors as the active ingredient. EP1132093 A1, 2001.
- [14] WATKINS, C., ROMEO-MARTIN, M.R., MOORE, K.G., Carbamic acid compounds comprising a sulfonamide linkage as HDAC inhibitors. US2004/77726 A1, 2004.
- [15] C. HAN, J. A. PORCO, JR, Synthesis of Carbamates and Ureas Using Zr(IV)-Catalyzed Exchange Processes. Org. Lett., 9, 1517-1520, 2007.
- [16] MAZUR, R., OWENS, W.H., KLADE, C.A., High potency sweetening agents. EP0299533 A2, 1989.
- [17] MORIN JR., J. M., TERNANSKY, R.J., NOREEN, R., LIND, T., Method for inhibition of HIV related viruses. US5593993 A1, 1997.
- [18] THIRY, A., LEDECQ, M., CECCHI, A., DOGNE, J.M., Indanesulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors. toward structure-based design of selective inhibitors of the tumor-associated isozyme CA IX. J. Med. Chem. 49, 2743-2749, 2006.
- [19] PRASHAD, M., HU, B., HAR, D., REPIC, O., BLACKLOCK, T.J., An efficient and economical synthesis of 5,6-diethyl-2,3-dihydro-1h-inden-2-amine hydrochloride. Organic Process Research and Development, 10, 135-141, 2006.
- [20] WIKSTROM, H., LII, J.H., ALLINGERT, N.L., Conformational analysis of 2-aminoindans and 2-(aminomethyl)indans in relation to their central dopaminergic effects and a dynamic dopamine receptor concept. J. Med. Chem., 30, 7, 1115-1120, 1987.
- [21] SCHILLER, P.W., WELTROWSKA, G., NGUYEN, T.M.D., Conformationally restricted deltorphin analogues. J. Med.Chem., 25, 1442-1446, 1982.
- [22] PAL, R., GHOSH, S.C., CHANDRA, K., BASAK, A., Synthesis of β -laktams using runthe kinugasaa reaction. Synlett, 15, 2321-2330, 2007.
- [23] PALOMO, C., AIZPURUA, J.M., GANBOA, I., OIARBIDE, M., β -laktams as versatile intermediates in α - and β -amino acid synthesis. Synlett, 12, 1813-1826, 2001.

- [24] JUBIE, S., GOWRAMMA, B., MUTHAL, N.K., KALIRAJAN, R., GOMATHI, S., ELANGO, K., Synthesis and antimicrobial evaluation of some 2-azetidinone derivatives. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, 1(2), 153-157, 2009.
- [25] JIAO, L., LIANG, Y., ZHANG, Q., ZHANG, S., XU, J., catalyst-free, high-yield and stereospecific synthesis of 3-phenylthio- β -laktam derivatives. *Synthesis*, 4, 659–665, 2006.
- [26] CHINCHOLKAR, P.M., PURANIK, V.G., RAKEEB, DESHMUKH, A.R.A.S., An efficient synthesis of azetidine-2,3-diones from 1-(+)-diethyl tartrate. *Synlett*, 14, 2242–2246, 2007.
- [27] KALE, A.S., PURANIK, V.G., DESHMUKH, A.R.A.S, A practical formal synthesis of D-(+)-biotin from 4-formylazetidin-2-one synthesis. *Synlett*, 8, 1159–1164, 2007.
- [28] BROWNE, M., BURNETT, D.A., CAPLEN, M.A., CHEN, L.Y., Trans diastereoselective synthesis of 3-alkyl substituted β -laktams via the acid chloride-imine reaction of nonactivated acid chlorides. *Tetrahedron Lett.*, 36, 15, 2555–2558, 1995.
- [29] TIDWELL, T.T., Hugo (Ugo) schiff bases and a century of β -laktam synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 4(6), 1016–1020, 2008.
- [30] <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/staudinger-synthesis.shtml> (Temmuz 2012)
- [31] JIAO, L., LIANG, Y., XU, J., Origin of the relative stereoselectivity of the β -laktam formation in the staudinger reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 6060-6069, 2006.
- [32] LIANG, Y., JIAO, L., ZHANG, S., YU, Z.X., XU, J., New insights into the torquoselectivity of the staudinger reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 131(4), 1542-1549, 2009.
- [33] WOLFFF, L., Ueber diazoanhydride. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 325(2), 129-195, 1902.
- [34] KIRMSE, W., 100 years of the Wolff rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* 2002(14), 2193-2256, 2002.
- [35] YE, T., MCKERVEY, M.A., Organic synthesis with α -diazocarbonyl compounds. *Chem. Rev.*, 94, 1091-1160, 1994.
- [36] SUDRIK, S.G., SHARMA, J., CHAVAN, V.B., Using in situ generated silver nanoclusters as electron mediators. *Org. Lett.*, 8(6), 1089-1092, 2006.

- [37] BALCI, M., Reaksiyon mekanizmaları. TÜBA (Türkiye Bilimler Akademisi), Ankara, 2008.
- [38] WASSERMAN, H.H., HLASTA, D.J., TREMPER, A.W., WU, J.S., Application of new β -lactam syntheses to the preparation of (+)-3-aminonocardicin acid. *J. Org. Chem.*, 46(15), 2999-3011, 1981.
- [39] JOYEAU, R., MOLINES, H., LABIA, R., WAKSELMAN, M., N-aryl 3-halogenated azetidin-2-ones and benzocarbacephems, inhibitors of β -lactamase. *J. Med. Chem.*, 31(2), 370-374, 1988.
- [40] EICHER, T., HAUPTMANN, S., SPEICHER, A., The chemistry of heterocycles. WILEY, 2. Baskı, 632, August, 2012.
- [41] MORICONI, E.J., KELL, J.F., The reaction of chlorosulfonyl isocyanate with allenes and olefins. *J. Org. Chem.*, 33(8), 3036-3046, 1968.
- [42] ULRICH, H., The chemistry of sulfonyl isocyanates. *Chem. Rev.*, 65(3), 369-376, 1965.
- [43] BROWNE, M., BURNETT, D.A., CAPLEN, M.A., CHEN, L.Y., Trans diastereoselective synthesis of 3-alkyl substituted β -laktams via the acid chloride-imine reaction of nonactivated acid chlorides. *Tetrahedron Lett.*, 36, 15, 2555-2558, 1995.
- [44] TAKAHASHI, E., FUJISAWA, H., YANAI, T., One-pot synthesis of β -laktams from aldimines and ketene silyl acetals by tandem lewis base-catalyzed mannich-type addition and cyclization. *Chem. Lett.*, 34, 2, 216 - 217, 2005.
- [45] DUBOIS, J.E., AXIOTIS, G., Ketene bis (trimethylsilyl) acetals. cross-aldol type condensation reactions with aldehydes and schiff bases. *Tetrahedron Lett.*, 25, 20, 2143 -2146, 1984.
- [46] DIEZ-BARRA, E., GARCIA-MARTINEZ, J.C., RODRIGUEZ-Lopez, J., Synthesis of 4-dendronized β -laktams. *Synlett*, 11, 1587 - 1590, 2003.
- [47] DIURNO, V.M., MAZZONI, O., PISCOPO, E., Synthesis and antimicrobial activity of 1,3,4-triaryl-2-azetidinones. *Farmaco*, 47, 2, 239 - 248, 1992.
- [48] GLUCHOWSKI, C., COOPER, L., BERGBREITER, D.E., NEWCOMB, M., Preparation of β -laktams by the condensation of lithium ester enolates with aryl aldimines. *J. Org. Chem.*, 45, 17, 3413-3416, 1980.
- [49] BOLOGNESE, A., DIURNO, M.V., MAZZONI, O., On the azetidin-2-one ring formation. A ^1H NMR investigation. *Tetrahedron*, 47, 35, 7417- 28, 1991.

- [50] CHEN, R., YANG, B., SU, W., Ytterbium(III) triflate-catalyzed stereoselective synthesis of β -laktams via [2 + 2] cyclocondensation in ionic liquid. *Synthetic Communications*, 36, 21, 3167–3174, 2006.
- [51] GUENER, V., YILDIRIR, S., ÖZÇELİK, B., ABBASOGLU, U, Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-diaryl-2-azetidinones. *Farmaco*, 55, 2, 147 – 150, 2000.
- [52] ZENGİN, M., DASTAN, A., BALCI, M., A new and efficient synthesis of indenone, *Synthetic Communications*, 31, 13, 1993 – 2000, 2001.
- [53] CAMBIE, R.C., DAVIS, P.F., RUTLEDGE, P.S., WOODGATE, P.D., Reactions of (E)-1-methoxy-1-trimethylsiloxyprop-1-ene with acyl isocyanates and acyl isothiocyanates. *Australian Journal of Chemistry*, 37, 26, 2073 –2084, 1984.
- [54] CSOMOS, P., FODOR, L., BERNATH, G., SINKKONEN, J., SALMINEN, J., WIINAMAKI, K., PIHLAJA, K., Novel β -lactam condensed 3-thiaquinolines: an efficient synthesis and structural characterization. *Tetrahedron*, 64, 1002–1011, 2008.
- [55] TAGGI, A.E., HAFEZ, A.M., WACK, H., YOUNG, B., FERRARIS, D., LECTKA, T., The development of the first catalyzed reaction of ketenes and imines: catalytic, asymmetric synthesis of β -laktams. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 6626-6635, 2002.
- [56] KINUGASA, M., SHIMOTO, S. The reactions of copper(I) phenylacetylide with nitrones. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 466-467, 1972.
- [57] CONTELLES, J.M., β -Lactam synthesis by the kinugasa reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 2198-2200, 2004.
- [58] DUTTA, D.K., BORUAH, R.C., SANDHU, J.S., A facile synthesis of functionalized novel monocyclic *trans*- β -laktams. *Heterocycles*, 24, 655 – 658, 1986.
- [59] TIWARI, D.K., GUMASTE, V.K., DESHMUKH, A.R.A.S, Azetidin-2,3-dione synthon for stereoselective synthesis of *cis*- and *trans*-C-3-alkyl/aryl azetidin-2-ones. *Synthesis*, 1, 115–122, 2006.
- [60] JAYANTHI, A., PURANIK, V.G., DESHMUKH, A.R.A.S., Synthesis of novel polycyclic β -laktams from d-glucose via unusual substrate-controlled radical cyclization. *Synlett*, 7, 1249–1212, 2004.
- [61] PALOMO, C., AIZPURUA, J.M., GANBOA, I., OIARBIDE, M., Asymmetric synthesis of β -laktams by staudinger ketene-imine cycloaddition reaction. *Eur. J. Org. Chem.*, 3223-3235, 1999.

- [62] CHAVAN, A.A., PAI, N.R., Synthesis and biological activity of n-substituted-3-chloro-2-azetidinones. *Molecules*, 12, 2467-2477, 2007.
- [63] THOMAS, A.B., NANDA, R. K., KOTHAPALLI, L. P., HAMANE, S.C., Synthesis and biological evaluation of schiff's bases and 2-azetidinones of isonocotinyl hydrazone as potential antidepressant and nootropic agents. *Arabian Journal of Chemistry*, xxx, xxx-xxx, doi:10.1016/j.arabjc.2011.02.015.
- [64] REVANASIDDAPPA, B.C., SUBRAHMANYAM, E.V.S., SATYANARAYANA, D., synthesis and biological studies of some novel 2-azetidinones. *Int.J. ChemTech Res.*, 2(1), 129-132, 2010.
- [65] AROCKIA, B.M. , RAKESHB, S., S.G., KASKHEDIKAR, Synthesis, biological evaluation of 3-chloro-4-(4-methanesulfonyl-phenyl)-1-phenyl-azetidin-2-one and 5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-3-phenyl-thiazolidin-4-one derivatives as selective cox-2 inhibitors. *Journal of Global Pharma Technology*, 1(1), 37-44, 2009.
- [66] PATEL, D., PATEL, N, KUMARI, P, PATEL, N, Synthesis and Characterization of some new azetidin-2-ones containing coumarin moiety and their antimicrobial study. *International Journal of Chemistry*, 3(2), 117-123, 2011.
- [67] BHAT, I.K., CHAITHANYA, S.K., SATYANARAYANA, P.D., KALLURAYA, B., The synthesis and antimicrobial study of some azetidinone derivatives with the para-anisidine moiety. *J. Serb. Chem. Soc.*, 72 (5), 437-442, 2007.
- [68] PATEL, K.H., MEHTA, A.G., Synthesis of novel azetidinone and thiazolidinones derivatives and evaluation of their antimicrobial efficacy. *E-Journal of Chemistry*, 3(11), 103-109, 2006.
- [69] MISTRY, K., DESAI, K.R., Synthesis of pyrazole imines and azetidinone compounds using conventional and microwave technique and studies of their antibacterial activity. *Indian Journal of Chemistry*, 44B, 1452-1455, 2005.
- [70] PARMAR, K., MODI, V., PRAJAPATI, S., PATEL, R., A facile and expeditious approach for the synthesis of 2-azetidinone derivatives with microbial activity. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, 1(2), 612-620, 2011.
- [71] SHARMA, M.C., KOHLI, D.V., SHARMA, S., SHARMA, A. D., Design, synthesis and biological activity of some benzimidazoles derivatives 3-chloro-4-(substituted--phenyl-1-(4-{1-[2'-(2h-tetrazol-5-yl)]. *Der Chemica Sinica*, 1 (1), 92-105, 2010.

- [72] SHANMUGAPANDIYAN, P., DENSHING, K.S., ILAVARASAN, R., ANBALAGAN, N., NIRMAL, R., Synthesis and biological activity of 2-(thiazolidin-4-one) phenyl]-1h-phenylbenzimidazoles and 2-[4-(azetidin-2-one)-3-chloro-4- phenyl] -1h-phenyl benzimidazoles. 2(2), 115-119, 2010.
- [73] VASOYA, S.L., PATEL, M.R., DOBARIA, S.V., JOSHI,H.S., Facile synthesis of some new azetidiones and acetyl oxadiazoles bearing benzo[b]thiophene nucleus as a potent biological active agent. Indian Journal of Chemistry, 44B, 405-409, 2005.
- [74] VIJAY KUMAR, M.M.J., YOGANANDA, R., SNEHALATHA., SHAMEER, H., JAYACHANDRAN, E., SREENIVASA, G.M., Synthesis and characterization of novel n-substituted-3-chloro-2-azetidiones as potential anticonvulsant agents. J Biomed Sci and Res., 1 (1), 1-10, 2009.
- [75] BENTLEY, K.W., Isoquinoline alkaloids. Natural Product Report, 8, 365-391, 1992.
- [76] LE FÈVRE, C.G., LE FÈVRE, R.J.W., The dipole moments and structures of some quinoline derivatives, and the orientation of Claus and Hoffmann's x-nitroisoquinoline. J. Chem. Soc., 1470-1475, 1935.
- [77] CHAKRABARTY, M., MUKHERJĪ, A., KARMAKAR, S., An Expedient synthesis of novel 2-substituted thiazolo[4,5 F]isoquinolines/quinolines and benzo[1,2-d:4,3-d']bisthiazoles and their potential as inhibitors of COX-1 And COX-2. Arkivoc, 11, 265-290, 2010.
- [78] PONASENKOVA, T.F., AKHVLEDIANI, R.N., KURKOVSKAYA, L.N., DIKOPOLOVA, V.V., SUVOROV, N.N., Pyrroloquinolines and pyrroloisoquinolines. 3. Synthesis of 1H-pyrrolo[2,3-f]isoquinoline and some of its derivatives. Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii, 4, 490-494, 1984.
- [79] PITTS, M.R., HARRISON, J.R., MOODY, C.J., Indium metal as a reducing agent in organic synthesis. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1(9), 955-977, 2001.
- [80] ZHU, G.D., GONG, J., CLAIBORNE, A., Isoquinoline-pyridine-based protein kinase B/Akt antagonists: SAR and in vivo antitumor activity. Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, 3150-3155, 2006.
- [81] SOMEI, M., KATO, K., INOUE, S., Titanium(III) chloride for the reduction of heteroaromatic and aromatic nitro compounds. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 28(8), 2515-2518, 1980.
- [82] GHARAT, L.A., JOSHI, U.M., JOSHI, N.K., Preparation of benzofused derivatives as vanilloid receptor ligands for treatment of pain. PCT Int. Appl., 2007042906, 19 Apr 2007.

- [83] NAKASATO, Y., SAKU, O., ATSUMI, E., SUGIMOTO, Y., ISHIDA, H., Pentadienamide derivatives as vanilloid receptor inhibitors and their preparation and use in the treatment of diseases. US 20090203667, 13 Aug 2009.
- [84] GOMTSYAN, A.R., VOIGHT, E.A., BAYBURT, E.K., Preparation of chromene urea compounds as therapeutic TRPV1 antagonists. PCT Int. Appl., 2010045402, 22 Apr 2010.
- [85] SPENCER, J., RATHNAM, R.P., PATEL, H., ANJUM, N., Microwave-mediated reduction of heterocycle- and fluorine-containing nitroaromatics with Mo(CO)₆ and DBU. *Tetrahedron*, 64(44), 10195-10200, 2008.
- [86] GAMAGE, S., SPICER, J.A., REWCASTLE, G.W., Structure-Activity Relationships for pyrido-, imidazo-, pyrazolo-, pyrazino-, and pyrrolophenazinecarboxamides as topoisomerase-targeted anticancer agents. *J. Med. Chem.*, 45 (3), 740–743, 2002.
- [87] DUMRATH, A., LÜBBE, C, NEUMANN, H., Recyclable catalysts for palladium-catalyzed aminations of aryl halides. *Chem. Eur. J.*, 17, 9599-9604, 2011.
- [88] NAKAGAWA, A., MINAMI, H., KIM, J.S., A bacterial platform for fermentative production of plant alkaloids. *Nature Communications* | DOI: 10.1038/ncomms1327, 2011.
- [89] MENACHERY, M.D., LAVANIER, G.L., WETHERLY, M.L., Simple isoquinoline alkaloids. *Journal of Natural Products*, 49 (5), 745-778, 1986.
- [90] ZAIMA, K., TAKEYAMA, Y., KOGA, I., Vasorelaxant effect of isoquinoline derivatives from two species of *Popowia perakensis* and *Phaeanthus crassipetalus* on rat aortic artery. *J. Nat. Med.*, 28 Oct 2011, DOI 10.1007/s11418-011-0600-4.
- [91] CREASEY, W.A., Biochemical effects of berberine. *Biochem. Pharmacol.*, 28, 1081–1084, 1979.
- [92] BHAKUNI, D.S., JAIN, S., The alkaloids. New York, Academic Press, In: Brossi A, Editor 28, 95, 1986.
- [93] TIMOTHY, C., BIRDSALL, N.D., GREGORY, S., KELLY, N.D., Berberine: Therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants. *Alter Med. Rev.*, 2, 94–103, 1997.
- [94] IMANSHAHIDI, M., HOSSEINZADEH, H., Pharmacological and therapeutic effects of *berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytother Res*, 22, 999–1012, 2008.

- [95] HUI, K.K., YU, J.L., CHAN, W.F., TSC, E., Interaction of berberine with human platelet alpha 2 adrenoceptors. *Life Sci*, 49, 315–324, 1991.
- [96] CHIOU, W.F., YEN, M.H., CHEN, C.F., Mechanism of vasodilatory effect of berberine in rat mesenteric artery. *Eur. J. Pharmacol*, 204, 35–40, 1991.
- [97] PASQUAL, M.S., LAUER, C.P., MOYNA, P., HENRIQUES, J.A., Genotoxicity of the isoquinoline alkaloid berberine in prokaryotic and eukaryotic organisms. *Mutat Res*, 286, 243–252, 1993.
- [98] IWASA, K., KAMIGAUCHI, M., UEKI, M., TANIGUCHI, M., Antibacterial activity and structure-activity relationships of berberine analogs. *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 469–478, 1996.
- [99] WANG, X., YAO, X., ZHU, Z., TANG, T., DAI, K., SADOVSKAYA, I., FLAHAUT, S., JABBOURI, S., Effect of berberine on staphylococcus epidermidis biofilm formation. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 34, 60–66, 2009.
- [100] MEYERSON, M., Role of telomerase in normal and cancer cells. *J. Clin Oncol.*, 18, 2626–2634, 2000.
- [101] NAASANI, I., SEIMIYA, H., YAMORI, T., TSURUO, T., FJ5002: A Potent telomerase inhibitor identified by exploiting the disease-oriented screening program with compare analysis. *Cancer Res.*, 59, 4004–4011, 1999.
- [102] NEIDLE, S., *Oxford handbook of nucleic acid structure*. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- [103] KUO, C.L., CHOU, C.C., YUNG, B.Y., Berberine complexes with dna in the berberine-induced apoptosis in human leukemic HL-60 cells. *Cancer Lett.*, 93, 193–200, 1995.
- [104] HIRAKAWA, K., KAWANISHI, S., HIRANO, T., The mechanism of guanine specific photooxidation in the presence of berberine and palmatine: activation of photosensitized singlet oxygen generation through DNA-binding interaction. *Chem. Res. Toxicol*, 18, 1545–1552, 2005.
- [105] HIRAKAWA, K., HIRANO, T., The microenvironment of DNA switches the activity of singlet oxygen generation photosensitized by berberine and palmatine. *Photochem. Photobiol*, 84, 202–208, 2008.
- [106] HAN, H., FANG, D.C., The blocking and partial agonistic actions of jatrorrhizine on alpha-adrenoceptors. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 10, 385–389, 1989.
- [107] VOLLEKOVA, A., KOSTALOVA, D., KETTMANN, V., TOTH, J., Antifungal activity of mahonia aquifolium extract and its major protoberberine alkaloids. *Phytother. Res.*, 17, 834–837, 2003.

- [108] YAN, F., BENRONG, H., QIANG, T., QIN, F., JIZHOU, X., Hypoglycemic activity of Jatrorrhizine. *J Huazhong Univ Sci Tech Med Sci*, 25, 491–493, 2005.
- [109] NAKATANI, M., ASAI, H., MOCHIHARA, K., HASE, T., Jatrorrhizine chloride and other constituents from *fagara chalybea* engl. *Rep Fac Sci Kagoshima Univ*, 23, 153–157, 1990.
- [110] WANG, L.J., YE, X.L., LI, X.G., SUN, Q.L., YU, G., CAO, X.G., LIANG, Y.T., ZHANG, H.S., ZHOU, J.Z., Synthesis and antimicrobial activity of 3-alkoxyjatrorrhizine derivatives. *Planta Med.*, 74, 290–292, 2008.
- [111] WANG, L.J., YE, X.L., CHEN, Z., LI, X.G., SUN, Q.L., ZHANG, B.S., CAO, X.G., YU, G., NIU, X.H., Synthesis and antimicrobial activity of 3-octyloxy-8-alkyljatrorrhizine derivatives. *J Asian Nat Prod Res*, 11, 365–370, 2009.
- [112] ZEE-CHENG, K.Y., PAUL, K.D., CHENG, C.C., Experimental antileukemic agents. coralyne, analogs, and related compounds. *J Med Chem*, 17, 347–351, 1974.
- [113] GATO, B., SANDERS, M.M., YU, C., WU, H.Y., MAKHEY, D., LAVOIE, E.J., LIU, L.F., Identification of topoisomerase i as the cytotoxic target of the protoberberine alkaloid coralyne. *Cancer Res*, 56, 2795–2800, 1996.
- [114] DING, Z., TANG, S.C., WEERASINGE, P., YANG, X., PATER, A., LIEPINS, A., The alkaloid sanguinarine is effective against multidrug resistance in human cervical cells via bimodal cell death. *Biochem Pharmacol*, 63, 1415–1421, 2002.
- [115] CHOI, Y.H., CHOI, W.Y., HONG, S.H., KIM, S.O., KIM, G.Y., LEE, W.H., YOO, Y.H., Anti-invasive activity of sanguinarine through modulation of tight junctions and matrix metalloproteinase activities in MDA-MB-231 human breast carcinoma cells. *Chem. Biol. Interact.*, 179, 185–191, 2009.
- [116] WEERASINGHE, P., HALLOCK, S., LIEPINS, A., Bax, Bcl-2, and NF-kappaB expression in sanguinarine induced bimodal cell death. *Exp. Mol. Pathol.*, 71, 89–98, 2001.
- [117] ADHAMI, V.M., AZIZ, M.H., REAGAN-SHAW, S.R., NIHAL, M., MUKHTAR, H., AHMAD, N., Sanguinarine causes cell cycle blockade and apoptosis of human prostate carcinoma cells via modulation of cyclin kinase inhibitor-cyclin-cyclin-dependent kinase machinery. *Mol. Can. Ther.*, 3, 933–940, 2004.

- [118] SOUTHARD, G.L., HARKRADER, R.J., GRENE, J.A., Efficacy and compatibility of toothpaste containing sanguinaria extract and fluoride. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, 7, 189–192, 1986.
- [119] EUN, J.P., KOH, G.Y., Suppression of angiogenesis by the plant alkaloid, sanguinarine. *Biochem. Bioph. Res. Co.*, 317, 618–624, 2004.
- [120] MARTINEZ, R., ARZATE, M.M., APAN, T.R., Synthesis and cytotoxic activity of new azepino[30,40:4,5]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-12-ones. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 1849–1856, 2009.
- [121] SUNDERLAND, P.T., WOON, E.C.Y., DHAMI, A., 5-Benzamidoisoquinolin-1-ones and 5-(ω -carboxyalkyl)isoquinolin-1-ones as isoform-selective inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase 2 (PARP-2). *J. Med. Chem.*, 54, 2049–2059, 2011.
- [122] DELONG, M.A., STURDIVANT, J.M., HEINTZELMAN, G.R., 6-aminoisoquinoline compounds. US 7671205 B2, 2010.
- [123] VANOTTI, E., MENICHINCHERI, M., SCOLARA, A., Isoquinolinopyrrolopyridinones active as kinase inhibitors. WO 2008/104475 A1, 2008.
- [124] WÖHLER, F., Ueber künstliche bildung des harnstoffs. *Annalen der Physik und Chemie*, 88 (2), 253–256, 1828.
- [125] BATCHELOR, J.D., CARPENTER, E.E., HOLDER, G.N., EAGLE, C.T., recreation of Wöhler's Synthesis of urea: an undergraduate organic laboratory exercise. Jared Cummings *The Chemical Educator*, 3(6), 1-7, 1998.
- [126] <http://tr.wikipedia.org/wiki/%C3%9Cure> (Temmuz 2012)
- [127] GABRIELE, B., SALERNO, G., Efficient synthesis of ureas by direct palladium-catalyzed oxidative carbonylation of amines. *J. Org. Chem.*, 69, 4741-4750, 2004.
- [128] ZHENG, S., LI, F., A novel and efficient (NHC)CuI (NHC=N-heterocyclic carbene) catalyst for the oxidative carbonylation of amino compounds. *Tetrahedron Lett.*, 48, 5883–5886, 2007.
- [129] CHIAROTTO, I., FEROCI, M., Selective and environmentally friendly methodologies based on the use of electrochemistry for fine chemical preparation: an efficient synthesis of N-N'-disubstituted ureas, *J. Org. Chem.*, 68, 7137-7139, 2003.
- [130] ATANASSOVA, I.A., PETROV, J.S., The application of n-substituted trichloroacetamides as in situ isocyanate generating reagents for the synthesis of acylureas and sulfonylureas. *Synthesis*, 1987(8), 734-736, 1987.

- [131] NOMURA, R., HASEGAWA, Y., Carbonylation of amines by carbon dioxide in the presence of an organoantimony catalyst. *J. Org. Chem.*, 57(26), 7339-7342, 1992.
- [132] SHI, F., DENG, Y., Alternatives to phosgene and carbon monoxide: synthesis of symmetric urea derivatives with carbon dioxide in ionic liquids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 3257 – 3260, 2003.
- [133] ARTAMKINAA, G.A., SERGEEVA, A.G., Palladium-catalyzed reaction of aryl halides with ureas. *Tetrahedron Lett.*, 42, 4381–4384, 2001.
- [134] LI, H.Q., LV, P.C., YAN, T., ZHU, H.L., Urea derivatives as anticancer agents. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 9(4), 471-480, 2009.
- [136] DEMİR, D., GENÇER, N., ARSLAN, O., GENÇ, H., ZENGİN, M., In vitro inhibition of polyphenol oxidase by some new diarylureas. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27, 125-131, 2012.
- [137] KAISER C, COLELLA DF, Adrenergic agents. 1. synthesis and potential .beta.-adrenergic agonist activity of some catechol amine analogs bearing a substituted amino functionality in the meta position. *J. Med. Chem.*, 17, 49-57, 1974.
- [138] BEAVER, D.J., HEIGHTS, R., STOFFEL, Halogenated carbanilides. US 2818390, 1957.
- [139] ABMANN, I., The actions of talinolol, a β 1-selective beta blocker, in cardiac arrhythmia and acute myocardial infarction. *Current Medical Research and Opinion*, 13 (6), 325–342, 1995.
- [140] ANDERSON, G.W., HALVERSTADT, I.F., Studies in chemotherapy X. antithyroid compounds. synthesis of 5- and 6- substituted 2-thiouracils from β -oxoesters and thiourea. *J. Am. Chem. Soc.*, 67(12), 2197-2200, 1945.
- [141] NICHOLS RL, FINLAND M. Novobiocin; a limited bacteriologic and clinical study of its use in forty-five patients. *Antibiotic Med Clin Ther.*, 2(4), 241–257, 1956.
- [142] HUEBNER, C.F., MIZZONI, R.H., MULL, R.P., SCHOLZ, C.R., Bis-(substituted phenyl)-thioureas, US 2703815, 1955.
- [143] VOLFORD, J., KOLTAI, E., KLING, F., VOLFORD, A., Pesticides labelled with ^{14}C .: IV synthesis of diuron and linuron in various positions. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 38(7), 661-665, 1996.

- [144] CLEGHORN, L.A.T., WOODLAND, A., COLLIE, I.T., Identification of inhibitors of the Leishmania cdc2-related protein kinase CRK3. *Chem. Med. Chem.*, 6, 2214 – 2224, 2011.
- [145] MCDONNELL, M. E., ZHANG, S.P., NASSER, N., DUBINB, A.E., DAXA, S.L., 7-hydroxynaphthalen-1-yl-urea and -amide antagonists of human vanilloid receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 531-534, 2004.
- [146] LEE,J., LEE, J., SZABO, T., GONZALEZ, A.F., WELTERB, J.D., BLUMBERGB, P.M., N-(3-Acyloxy-2-Benzylpropyl)-N'-dihydroxytetrahydrobenzazepine and tetrahydroisoquinoline thiourea analogues as vanilloid receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.*, 9, 1713-1720, 2001.
- [147] DZIMBEG, G., ZORC, B., KRALJ, M., ESTER, K., PAVELIC, K., ANDREI, G., SNOECK, R., BALZARINI, J., DE CLERCQ, E., MINTAS, M., The novel primaquine derivatives of N-alkyl, cycloalkyl or aryl urea: Synthesis, cytostatic and antiviral activity evaluations. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 1180-1187, 2008.
- [148] COPPOLA, G.M., DAMON, R.E., ESKESEN, J.B., FRANCE,D.S., PATERNITÌ, J.R., Biological evaluation of 1-alkyl-3-phenylthioureas as orally active HDL-elevating agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 113–117, 2006.
- [149] ENGEN, W., O'BRIEN, T.E., KELLY, B., DO, J., RILLERA, L., STAPLETON, L.K. YOUNGREN, J.F., ANDERSON, M.O., Synthesis of aryl-heteroaryl ureas (AHUs) based on 4-aminoquinoline and their evaluation against the insulin-like growth factor receptor (IGF-1R). *Bioorg. Med. Chem.*,18, 5995–6005, 2010.
- [150] PORTER, R.A., CHAN, W.N., COULTON, S., JOHNS, A., HADLEY, M.S., 1,3-Biarylureas as selective non-peptide antagonists of the orexin-1 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 1907–1910, 2001.
- [151] SUN, M., WU, X., CHEN, J., Design, synthesis, and in vitro antitumor evaluation of novel diaryl ureas derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 2299–2306, 2010.
- [152] SAUSVILLE, E., Protein kinase antagonists: interim challenges and issues. *Anticancer Drugs*,15(1), 1-2, 2000.
- [153] ZHOU, J., GOH,B.C., ALBERT, D.H., ABT-869, a promising multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: from bench to bedside. *J. Hematol. Oncol.*, 2(33), 1-13, 2009.

- [154] SMALLEY, K.S.M., XIAO, M., VILLANUEVA, J., CRAF Inhibition Induces Apoptosis In Melanoma Cells With Non-V600E BRAF mutations. *oncraf signaling predicts sorafenib response*. *Oncogene*, 28, 85-94, 2009.
- [155] WILHELM, S.M., ADNANE, L., NEWELL, P., Preclinical overview of Sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol. Cancer Ther.*, 7, 3129-3140, 2008.
- [156] KEATING, G.M., SANTORO, A., Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs*, 69(2), 223-240, 2009.
- [157] NAKAMURA, K., TAGUCHI, E., MIURA, T., KRN951, a highly potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, has antitumor activities and affects functional vascular properties. *Cancer Res.*, 66(18), 9134-9142, 2006.
- [158] DUMAS, J., SMITH, R.A., LOWINGER, T.B., Recent developments in the discovery of protein kinase inhibitors from the urea class. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 7(5):600-616, 2004.
- [159] KRUGER, A.W., ROZEMA, M.J., CHU-KUNG, A., GANDARILLA, J., The discovery and development of a safe, practical synthesis of ABT-869, *Organic Process Research & Development*, 13(6), 1419-1425, 2009.
- [160] DAI, Y., HARTANDI, K., JI, Z., AHMED, A., Discovery of N-(4-(3-Amino-1H-indazol-4-yl)phenyl)-N ϵ -(2-fluoro-5-methylphenyl)urea (ABT-869), a 3-aminoindazole-based orally active multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *J. Med. Chem.*, 50, 1584-1597, 2007.
- [161] ALBERT, D.H., TAPANG P, MAGOC, T.J., Preclinical activity of ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Mol. Cancer Ther.*, 5(4), 995-1006, 2006.
- [162] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00502307> (Temmuz 2012)
- [163] CAMPAS, C., BOLOS, J., CASTANER, R., Tivozanib. *Drugs Fut.*, 34(10), 793, 2009.
- [164] WARDELL, J. R., COLELLA, D. F., SHETZLINE, A., FOWLER, P. J., Studies on carbuterol (Sk&F 40383-A), a new selective bronchodilator agent. *J. Pharmacol Exp Ther.*, 189(1), 167-84, 1974.
- [165] COLLELA, D.F., CHAKRIN, L.W., SHETZLINE, A., WARDELL, J.R., Characterization of the adrenergic activity of carbuterol (SK&F 40383-A). *European Journal of Pharmacology*, 46, (3), 229-241, 1977.
- [166] <http://www.ahmetalpman.com/defilacoku.asp?id=1543> (Temmuz 2012)

- [167] JOSHI, R.A., GURJAR, M.K., TRIPATHY, N.K., A new and improved process for celiprolol hydrochloride, *Organic Process Research & Development*, 5, 176-178, 2001.
- [168] <http://en.wikipedia.org/wiki/Celiprolol> (Temmuz 2012)
- [169] PRINCIVALLE, M., BROQUA, P., WHITE, R., Rapid suppression of plasma testosterone levels and tumor growth in the dunning rat model treated with Degarelix, a new gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 320, 1113-1118, 2007.
- [170] SAMANT, M.P., GULYAS, J., HONG, D.J., CROSTON, G., RIVIER, C., RIVIER, J., Iterative approach to the discovery of novel degarelix analogues: substitutions at positions 3, 7, and 8. part II. *J. Med. Chem.*, 48, 4851-4860, 2005.
- [171] NODA T, TAKE T, NAGATA A, WAKAMIYA T, SHIBA T., Chemical studies on tuberactinomycin. 3. The chemical structure of viomycin (tuberactinomycin B). *J. Antibiot.*, 25 (7), 427-428, 1972.
- [172] THOMAS, M.G., CHAN, Y.A., OZANICK, S.G., Deciphering tuberactinomycin biosynthesis: isolation, sequencing, and annotation of the viomycin biosynthetic gene cluster. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 47(9), 2823–2830, 2003.
- [173] MOSS, J.M., DELAWTER, D., Metahexamide in diabets therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 82, 614-617, 1959.
- [174] MÜLLER, G., JUNG, C., WIED, S., WELTE, S., FRICK, W., Insulin-mimetic signaling by the sulfonylurea glimepiride and phosphoinositolglycans involves distinct mechanisms for redistribution of lipid raft components. *Biochemistry*, 40, 14603-14620, 2001.
- [175] GRBIC, S., PAROJCIC, J., MALENOVIC, A., DJURIC, Z., MAKSIMOVIC, M., A contribution to the glimepiride dissociation constant determination. *J. Chem. Eng. Data*, 55, 1368–1371, 2010.
- [176] MARTIN, H., X-Aminobenzene-sulfone-earbamic, US 2411661, Nov. 26, 1946.
- [177] DUNN, CJ, FITTON, A, BROGDEN, R.N., Torasemide. an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 49 (1), 121–42, 1995.
- [178] WILEY, P.F., The reaction of amides with isocyanates. *J. Am. Chem. Soc.*, 71 (4), 1310–1311, 1949.
- [179] OZAKI, S., Recent Advances in isocyanate chemistry. *Chem. Rev.*, 72, 457, 1972.

- [180] JUAREZ, R., CORMA, A., GARCIA, H., Towards a phosgene-free synthesis of aryl isocyanates: alcoholysis of N-phenylurea to N-phenyl-O-methyl carbamate promoted by basic metal oxide nanoparticles and organocatalysts. *Top. Catal.*, 52, 1688–1695, 2009.
- [181] YANG, Y., LU, S., Selenium-catalyzed reductive carbonylation of nitrobenzene with amines as coreagents to give unsymmetric phenylureas. *Tetrahedron Lett.*, 40, 4845-4846, 1999.
- [182] RAGAINI, F., Away from phosgene: reductive carbonylation of nitroarenes and oxidative carbonylation of amines, understanding the mechanism to improve performance. *Dalton Trans.*, 32, 6251–6266, 2009.
- [183] HARDY, W.B., BENNETT, R.P., The direct conversion of aromatic nitro compounds to isocyanates by carbon monoxide. *Tetrahedron Lett.*, 8(11), 961-962, 1967.
- [184] TAFESH, A.M., WEIGUNY, J., A review of the selective catalytic reduction of aromatic nitro compounds into aromatic amines, isocyanates, carbamates, and ureas using CO. *Chem. Rev.*, 96, 2035-2052, 1996.
- [185] OH, J.S., LEE, S.M., Process for preparing symmetric *N,N'*-disubstituted aromatic urea. US 5198582, 1993.
- [186] KIM, K.D., LEE, S.M., CHO, N.S., OH, J.S., Palladium-catalyzed *N,N'*-diphenylurea synthesis from nitrobenzene, aniline, and carbon monoxide. part 3. evidence of carbamoyl intermediate. *J. Mol. Catal.*, 73(1), 43-49, 1992.
- [187] LAPIDUS, A.L., MANOV-YUVENSKII, V.I., PETROVSKII, K.B., synthesis of isocyanates by the carbonylation of aromatic nitro compounds, azobenzene, and azoxybenzene on palladium catalysts containing molybdenum and vanadium. *Russian Chemical Bulletin*, 30(12), 2282-2284, 1981.
- [188] LEUNG, T.W., DOMBEK, B.D., Oxidative carbonylation of amines catalysed by metallomacrocyclic compounds. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 3, 205-206, 1992.
- [189] WU, C., CHENG, H., LIU, R., WANG, Q., HAO, Y., Synthesis of urea derivatives from amines and CO₂ in the absence of catalyst and solvent, *Green Chem.* 12, 1811-1816, 2010.
- [190] GARGULAK, J.D., GLADFELTER, W.L., Homogeneous catalytic carbonylation of nitroaromatics. 8. kinetic and mechanistic studies of the carbon-nitrogen bond and product forming steps from Ru(Ph₂PCH₂CH₂PPh₂)(CO)₂[C(O)OCH₃]₂: the turnover limiting reactions in the catalytic cycle. *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (9), 3792–3800, 1994.

- [191] BENEDINI, F., NALI, M., RINDONE, B., TOLLARI, S., The bis(salicylaldehyde)ethylenediimine cobalt(II)-catalysed oxidative carbonylation of primary and secondary amines. *Journal of Molecular Catalysis*, 34(2), 155–161, 1986.
- [192] MADDINELLI, G., NALI, M., RINDONE, B., TOLLARI, S., The bis(salicylaldehyde)ethylenediimine cobalt(II)-catalysed oxidative carbonylation of 1-adamantylamine in alcohol: a study for optimising carbamate formation. *Journal of Molecular Catalysis*, 39(1), 71–77, 1987.
- [193] GALLOU, I., ERIKSSON, M., ZENG, X., SENANAYAKE, C., FARINA, V., Practical synthesis of unsymmetrical ureas from isopropenyl carbamates. *J. Org. Chem.*, 70, 6960-6963, 2005.
- [194] DUBE, P., NATHEL, N.F.F., VETELINO, M., COUTURIER, M., Carbonyldiimidazole-mediated lossen rearrangement. *Org. Lett.* 11 (24), 5622-5625, 2009.
- [195] WEI, Y., LIU, J., LIN, S., DING, H., LIANG, F., ZHAO, B., Acetoacetanilides as masked isocyanates: facile and efficient synthesis of unsymmetrically substituted ureas. *Org. Lett.*, 12(9), 4220-4223, 2010.
- [196] BREITLER, S., OLDENHUIS, N.J., FORS, B.P., BUCHWALD, S.L., Synthesis of unsymmetrical diarylureas via pd-catalyzed c-n cross-coupling reactions., *Org. Lett.*, 13, 3262-3265, 2011.
- [197] CURTIUS, T., Ueber stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) N₃H. *Ber.*, 23, 3023-3033, 1890.
- [198] HOFMANN, A.W., Ueber die einwirkung des broms in alkalischer lösung auf amide. *Ber.*, 14(2), 2725-2736, 1881.
- [199] LOSSEN, W., Ueber benzoylderivate des hydroxylamins. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 161, 347-362, 1872.
- [200] BEGUM, S., CHOUDHARY, M.I., KHAN, K.M., Synthesis, phytotoxic, cytotoxic, acetylcholinesterase and butrylcholinesterase activities of N,N'-diaryl unsymmetrically substituted thioureas. *Natural Product Research*, 23(18), 1719–1730, 2009.
- [201] SARKIS, G.Y., FAISAL, E.D., Synthesis and spectroscopic properties of some new N,N'-disubstituted thioureas of potential biological interest. *J. Het. Chem.*, 22, 137–140, 1985.
- [202] SCHROEDER, D.C., Thioureas. *Chem. Rev.*, 55, 181–228, 1955.

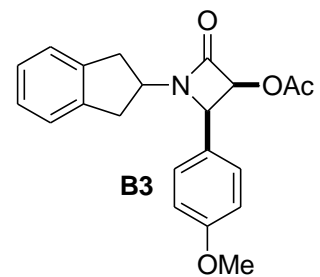
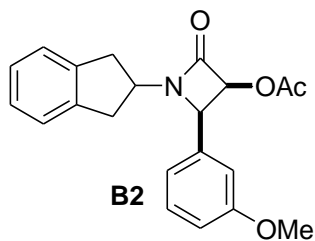
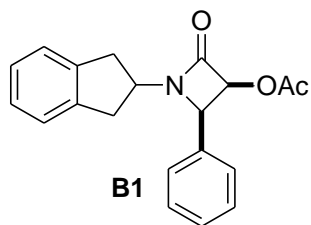
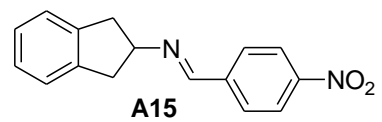
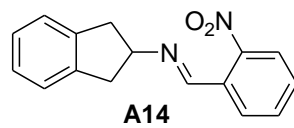
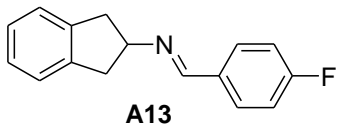
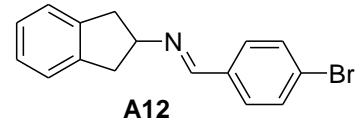
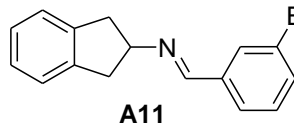
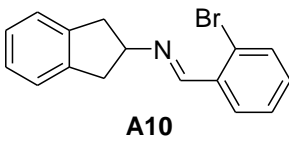
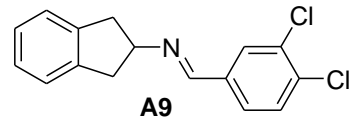
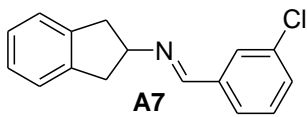
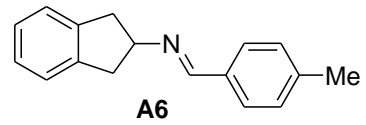
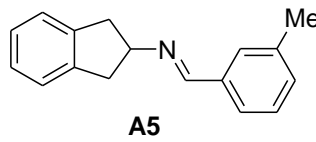
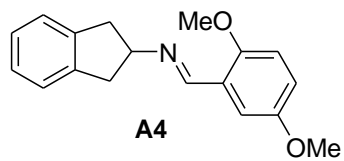
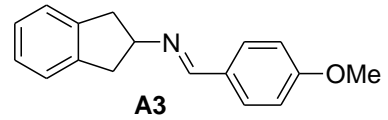
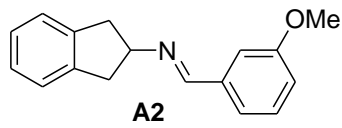
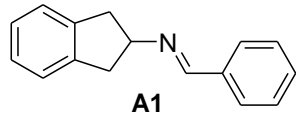
- [203] WALPOLE, C., KO, S.Y., BROWN, M., BEATTIE, D., CAMPBELL, E., DICKENSON, F., 2-Nitrophenylcarbamoyl-(S)-prolyl-(S)-3-(2-naphthyl)alanyl-N-benzyl-N-methylamide (SDZKNT 343), a potent human NK1 tachykinin receptor antagonist with good oral analgesic activity in chronic pain models. *J. Med. Chem.*, 41, 3159–3173, 1998.
- [204] RAMADAS, K., SURESH, G., JANARTHANAN, N., MASILAMANI, S., Antifungal activity of 1,3-disubstituted symmetrical and unsymmetrical thioureas. *Pesticide Science*, 52, 145–151, 1998.
- [205] VASILEV, G.N., JONOVA, P.A., Synthesis and herbicidal and growth regulating activity of some N-alkyl- and phenyl- N'-pyridylthioureas. *Fiziologiya na Rastenyata*, 10, 40–49, 1984.
- [206] BRUCE, M.I., ZWAR, J.A., Cytokinin activity of some substituted ureas and thioureas. *Proceedings of the Royal Society (London) Series B*, 165, 245–265, 1966.
- [207] BRUCE, M.I., ZWAR, J.A., KEFFORD, N.P., Chemical structure and plant kinin activity, the activity of urea and thiourea derivatives. *Life Science*, 4, 461–466, 1965.
- [208] GALABOV, A., SHINDAROV, L., VASILEV, G., VASILEVA, R., Inhibitory effect of N-phenyl-N'-aryl or alkylthiourea derivatives on poliovirus multiplication in cell cultures. *Chemotherapy*, 17, 161–174, 1972.
- [209] VASILEV, G., SCHUSTER, G., Effect of new antiphytoviral thioureas against potato virus X. *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, 93, 638–641, 1986.
- [210] SARKIS, G.Y., FAISAL, E.D., Synthesis and spectroscopic properties of some new N,N'-disubstituted thioureas of potential biological interest. *J. Het. Chem.*, 22, 137–140, 1985.
- [211] SMITH, J., LIRAS, J.L., SCHNEIDER, S.E., ANSLYN, E.V., Solid and solution phase organic syntheses of oligomeric thioureas. *J. Org. Chem.*, 61, 8811–8818, 1996.
- [212] TOBE, Y., SASAKI, S.-I., HIROSE, K., NAEMURA, K., Novel self-assembly of *m*-xylene type dithioureas. *Tetrahedron Letters*, 38, 4791–4794, 1997.
- [213] MAKHSUMOV, A.G., SAFAEV, A.S., ABIDOVA, S.V., Condensation of phenyl isothiocyanate with piperidine and its homologs, *Katal, Pererab. Uglevodordn. Syrya*, 2, 101–104, 1968.

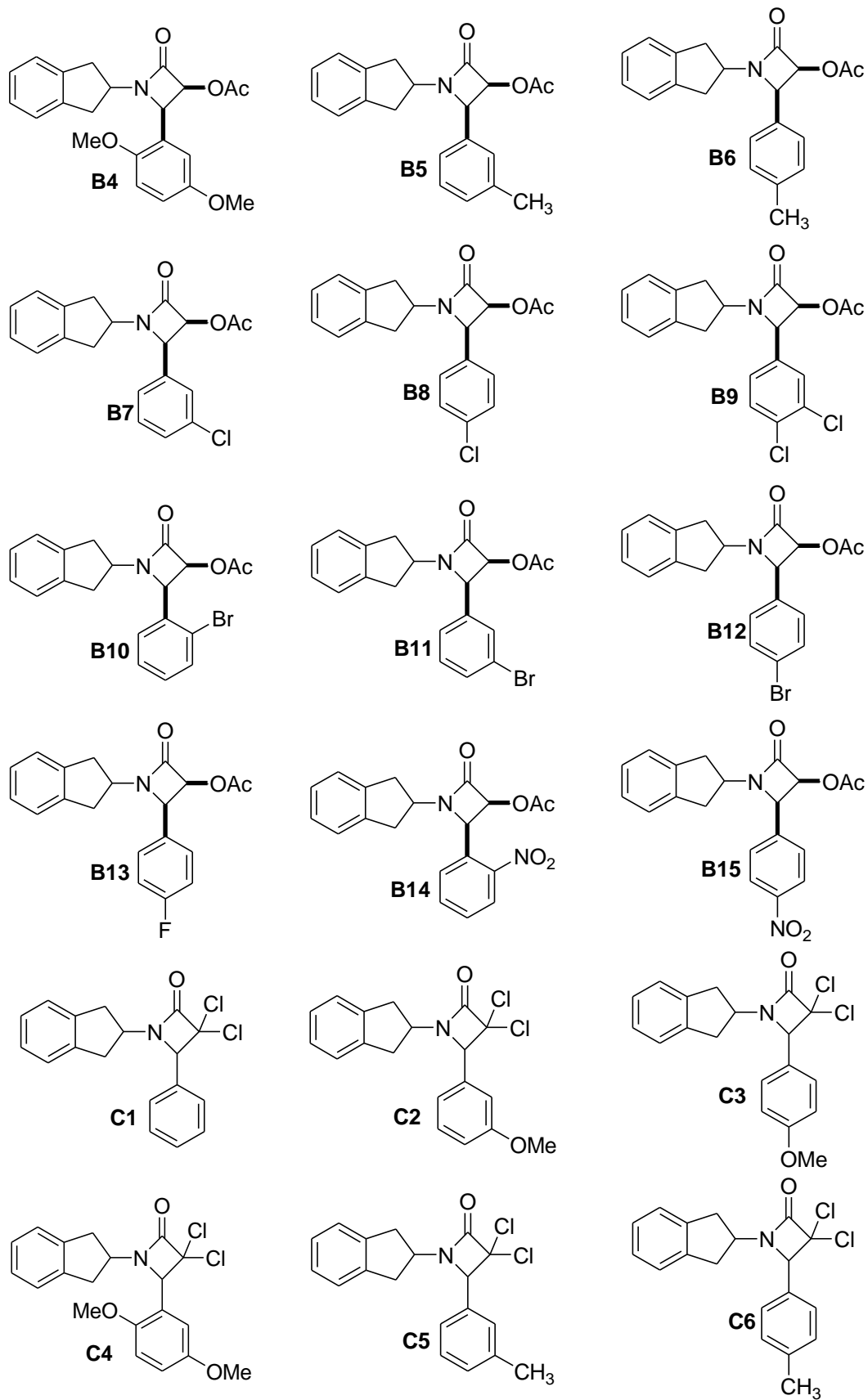
- [214] BARALDI, P.G., TABRIZI, M.A., PRETI, D., BOVERO, A., ROMAGNOLI, R., FRUTTAROLO, F., Design, synthesis, and biological evaluation of new 8-heterocyclic xanthine derivatives as highly potent and selective human A2B adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 47, 1434–1447, 2004.
- [215] HONMA, T., HAYASHI, K., AOYAMA, T., HASHIMOTO, N., MACHIDA, T., FUKASAWA, K., Structure-based generation of a new class of potent Cdk4 inhibitors: New de novo design strategy and library design. *J. Med. Chem.*, 44, 4615–4627, 2001.
- [216] GRIFFIN, T.S., WOODS, T.S., KLAYMAN, D.L., Thioureas in the synthesis of heterocycles. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 18, 99–158, 1975.
- [217] ALDER, A., Photochemical process for the preparation of carbodiimides as intermediates for cyanoguanidine epoxy resin hardeners. European Patent Application, EP 307, 361, 1989.
- [218] KATRITZKY, A.R., LEDOUX, S., WITEK, R.M., NAIR, S.K., 1-(alkyl/arylthiocarbamoyl)benzotriazoles as stable isothiocyanate equivalents: synthesis of di- and trisubstituted thioureas. *J. Org. Chem.*, 69, 2976–2982, 2004.
- [219] DEMİR, D., Bazı üre türevlerinin Polifenol Oksidaz enzimi üzerine etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, Aralık 2011.
- [220] ÖZENSOY, Ö., Kanser ilişkili Karbonik Anhidraz IX ve XII izoenzimlerinin (CA-IX, CA-XIII) ekspresyonu, saflaştırılması ve bazı bileşiklere karşı inhibisyon etkilerinin araştırılması, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, Haziran 2006.
- [221] DOĞANAY, S., FIRAT, P.G., Karbonik Anhidraz İnhibitörleri. *Glo-Kat*, 2, 213–218, 2007.
- [222] METİNYURT, G., Yüksek basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile plazma Ksantin Oksidaz aktivitesi ölçümü ve hipogonadizmlı hastalarda Ksantin Oksidaz düzeylerinin belirlenmesi. T.C. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı, Ankara 2003.
- [223] ENROTH, C., EGER, B.T., OKAMOTO, K., NISHINOI, T., NISHINO, T., PAI, E.F., Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: Structure-based mechanism of conversion. *PNAS*, 97(20), 10723–10728, 2000.

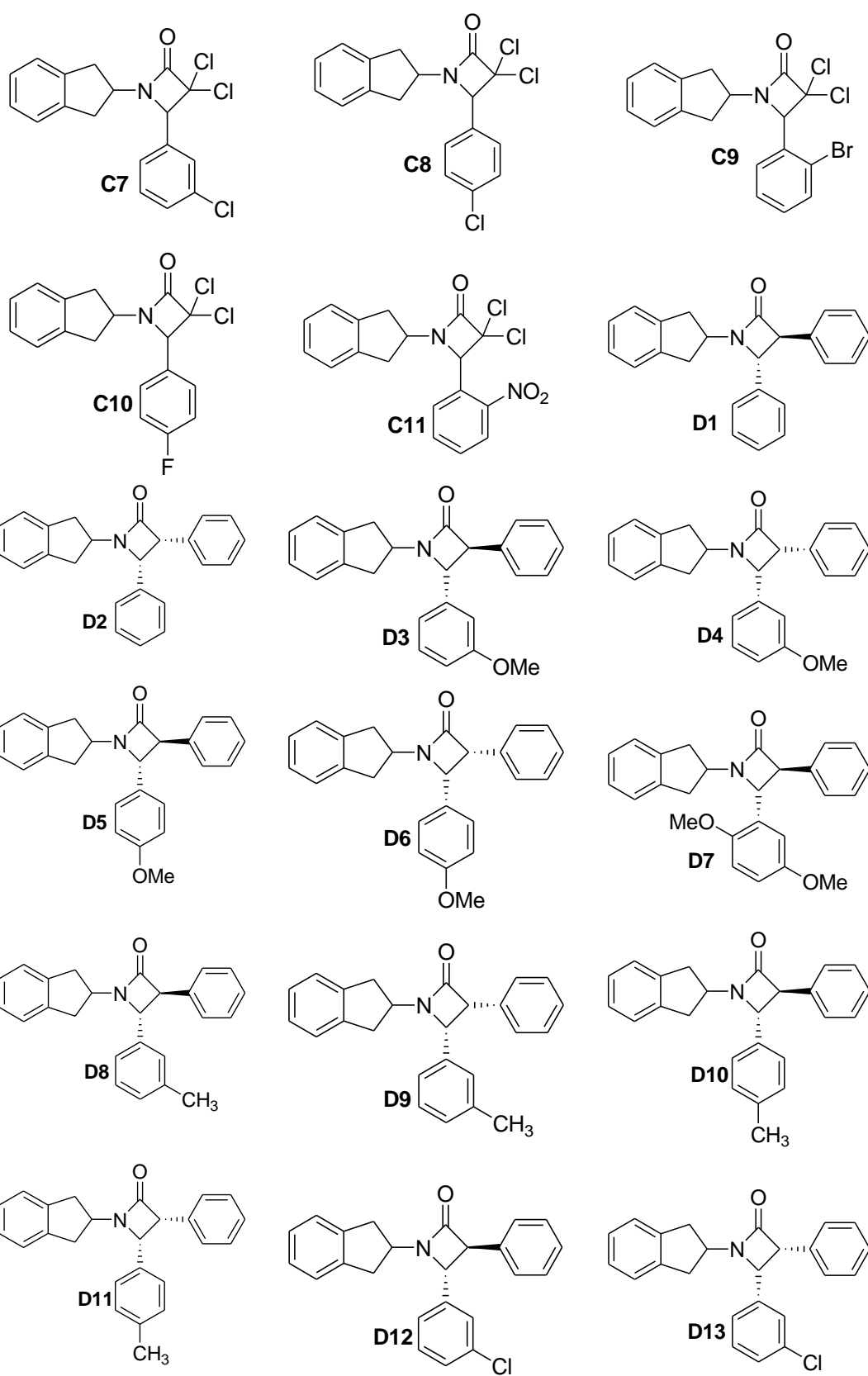
- [224] DAGDEMİR, E., ÖZDEMİR, S., Ksantin Oksidaz Enzimi ve Sütteki Önemi, Türkiye 10. Gıda Kongresi; 21-23 Mayıs 2008, Erzurum.
- [225] http://en.wikipedia.org/wiki/Xanthine_oxidase (Temmuz 2012)
- [226] PACHER, P., NIVOROZHKIN, A., SZABO, C., Therapeutic effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: renaissance half a century after the discovery of Allopurinol. *Pharmacol Rev.*, 58(1), 87–114, 2006.

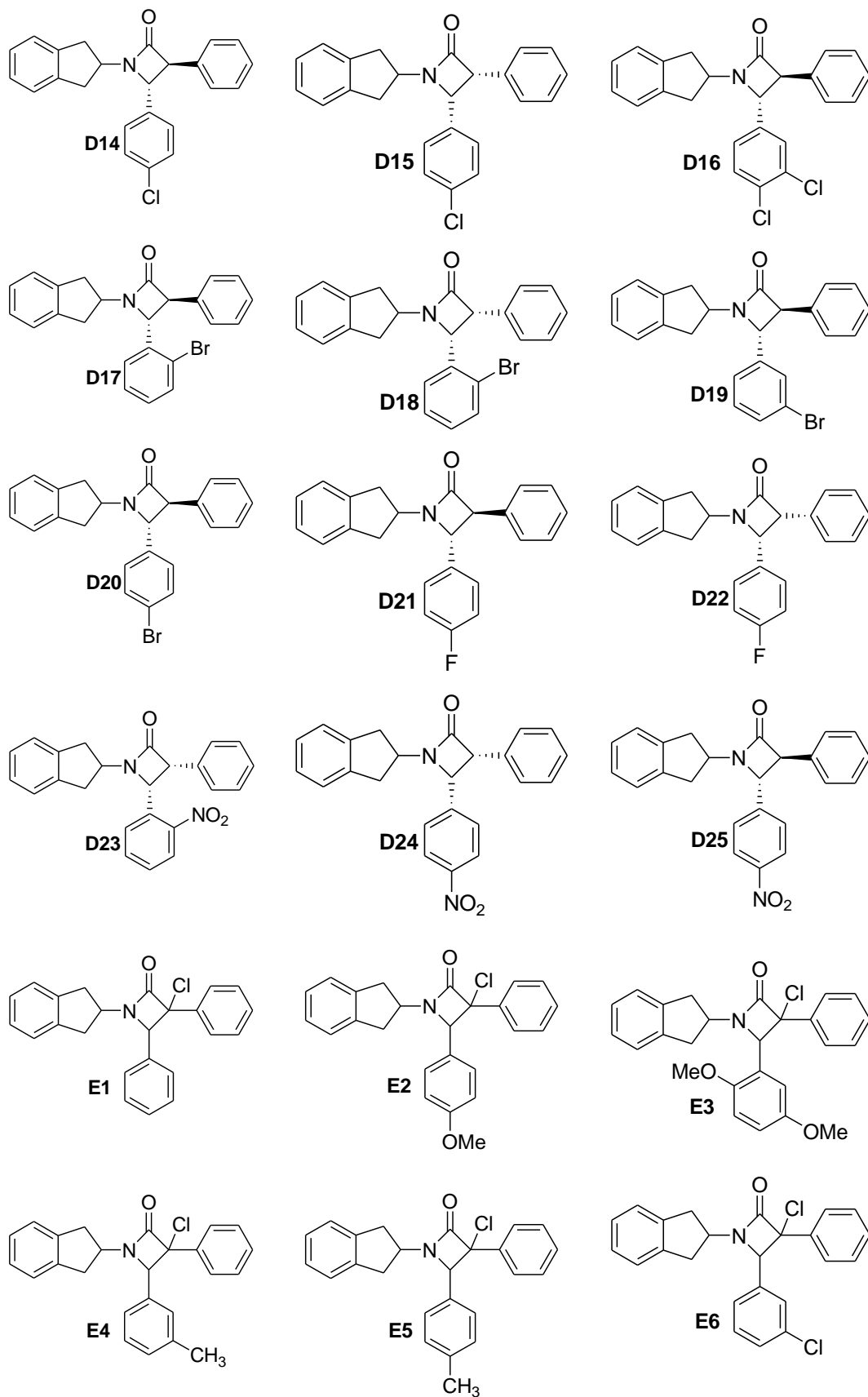
EKLER

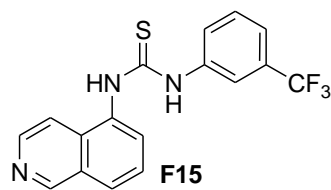
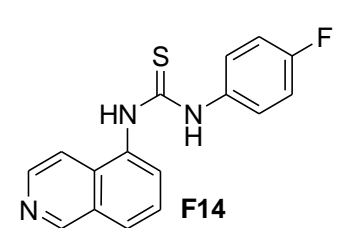
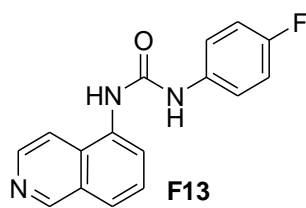
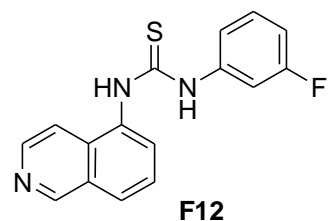
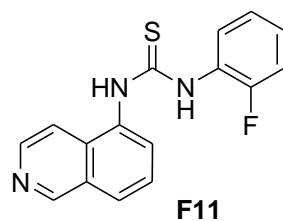
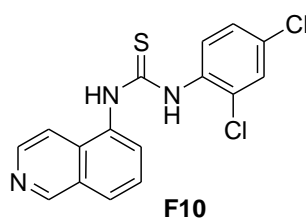
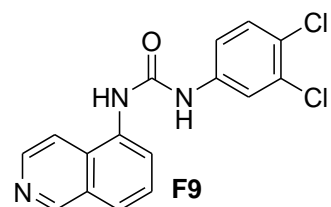
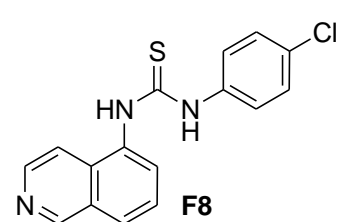
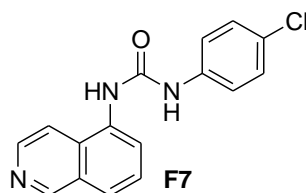
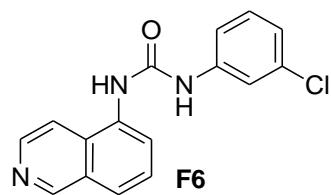
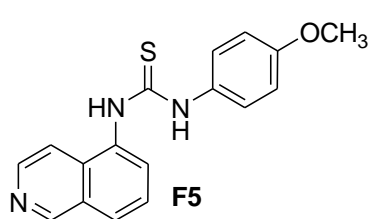
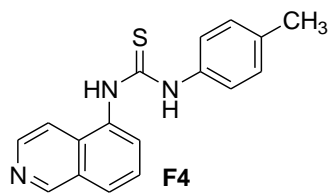
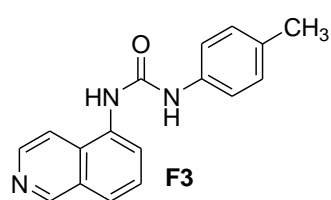
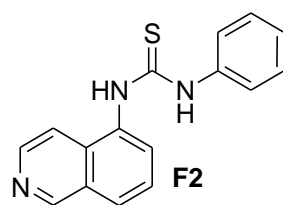
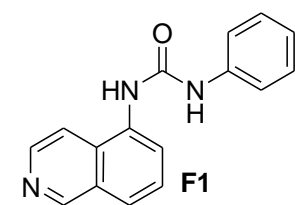
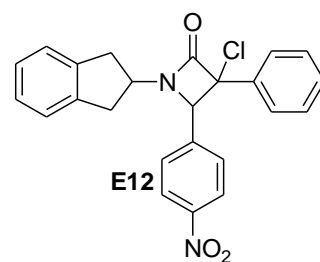
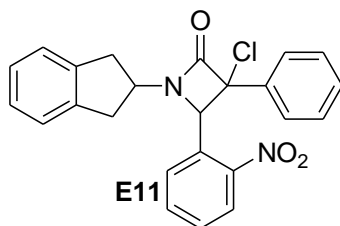
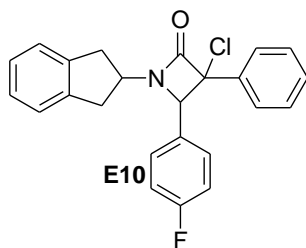
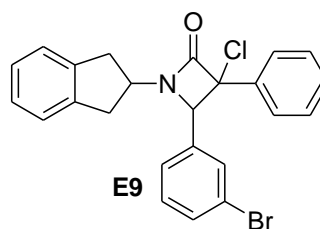
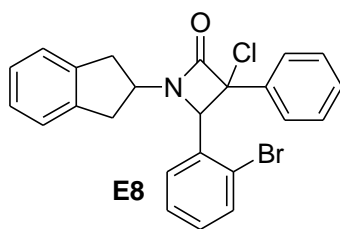
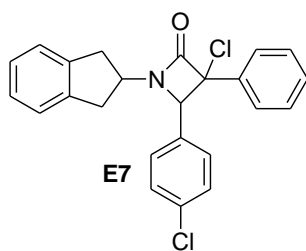
EK A. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN LİSTESİ

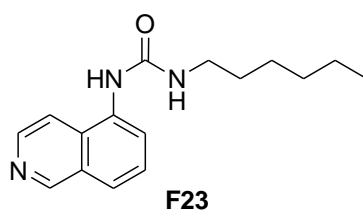
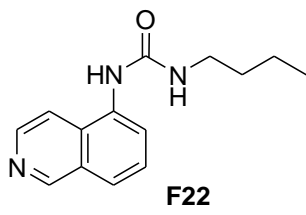
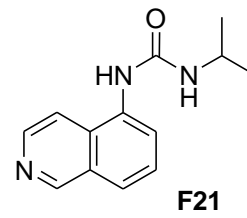
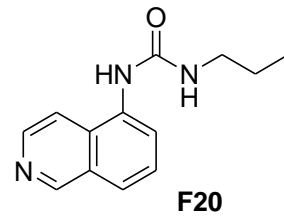
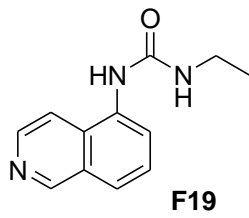
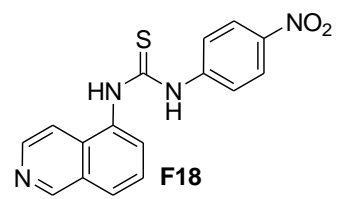
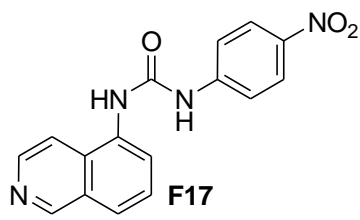
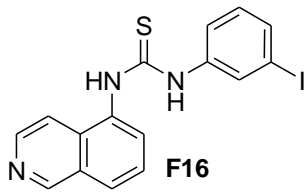




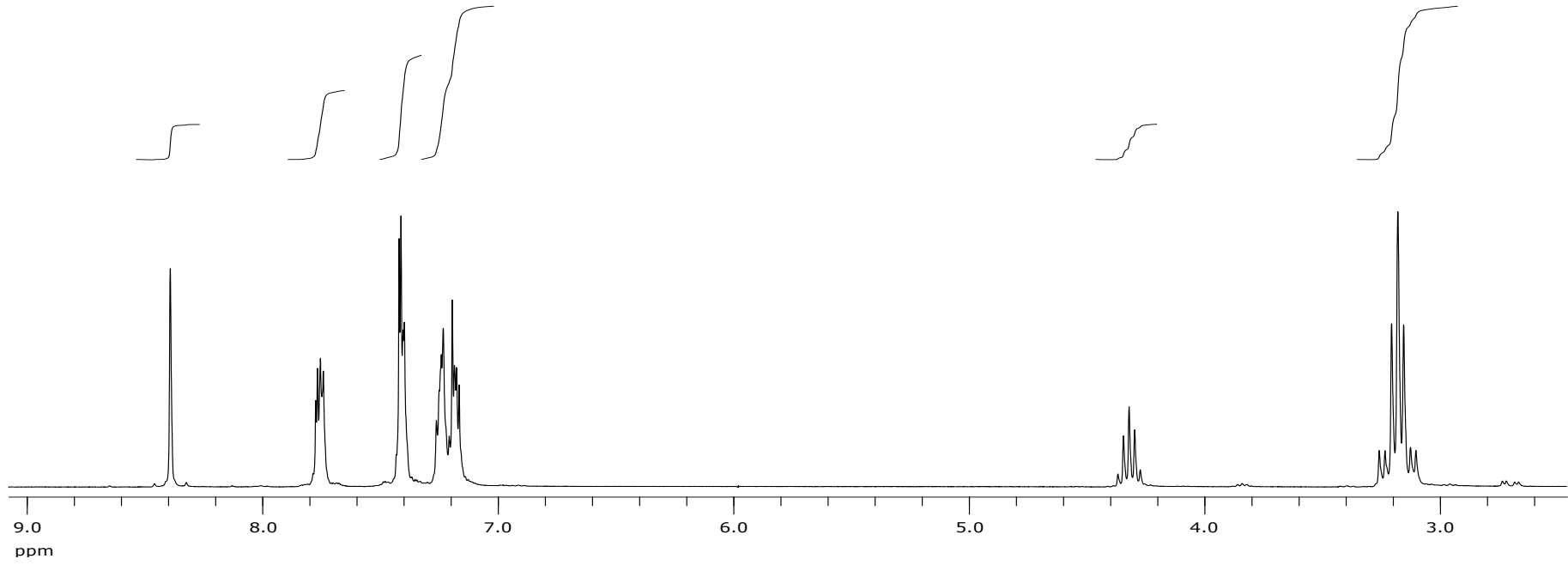
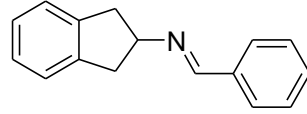




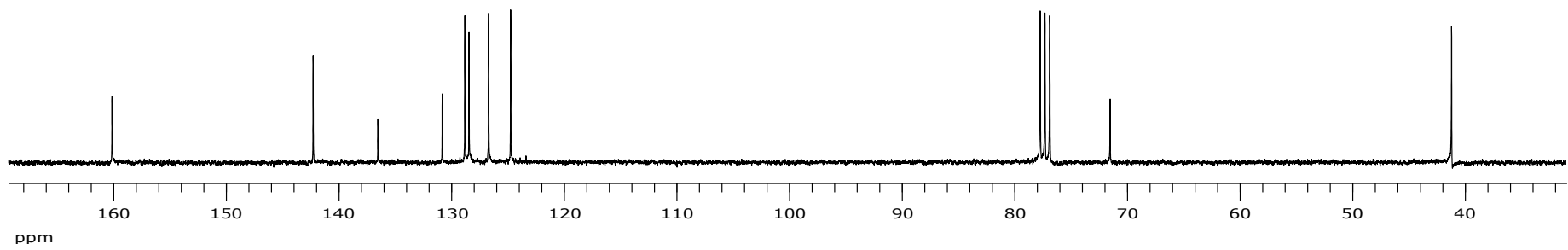




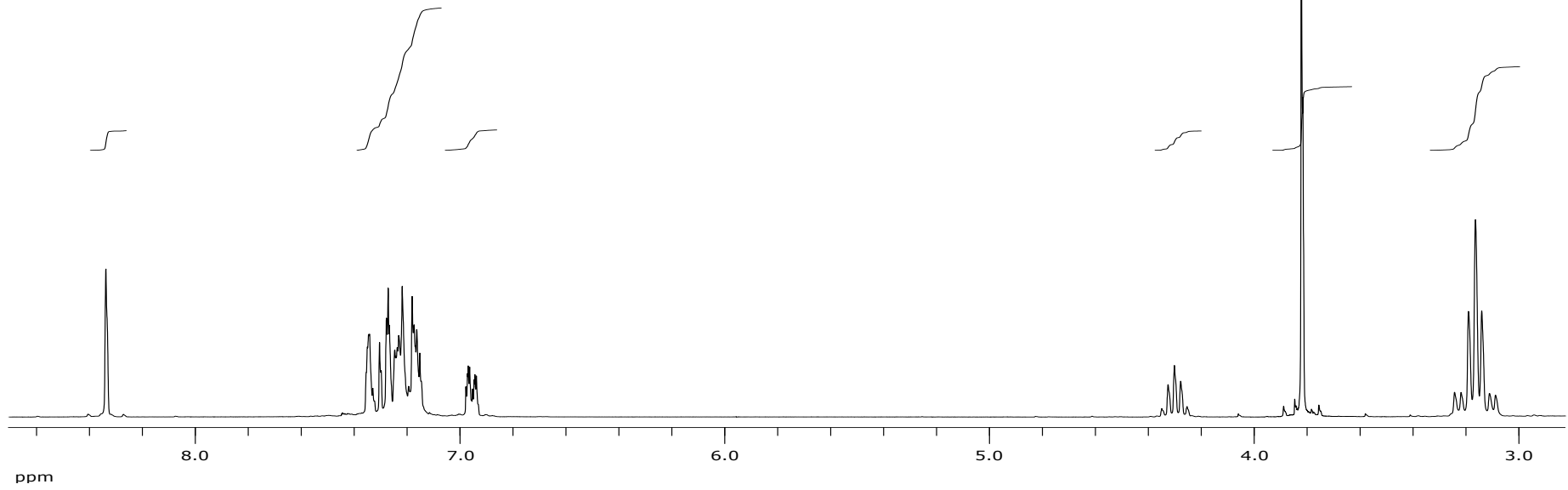
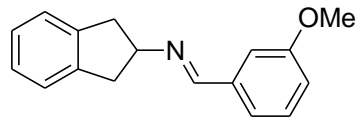
EK B. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERE AİT SPEKTRUMLAR



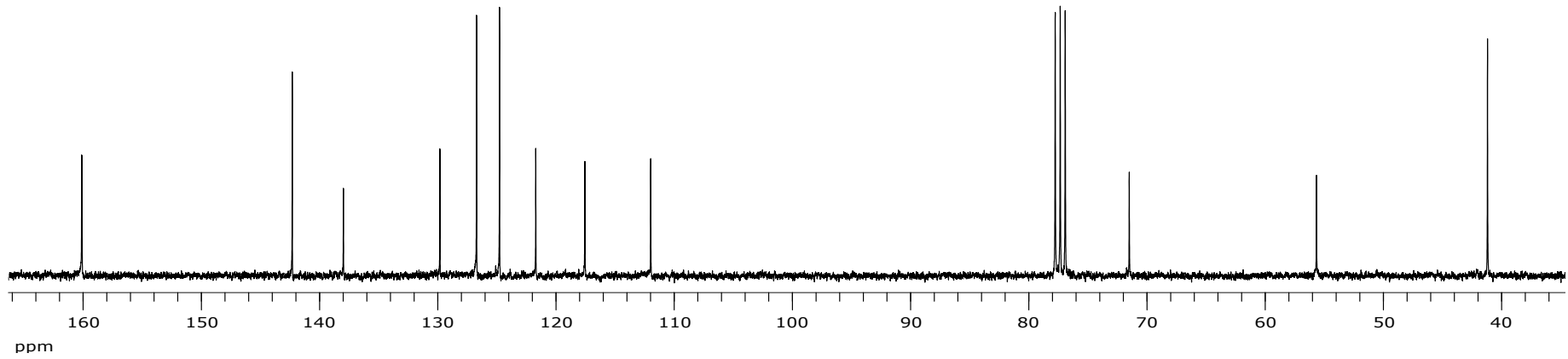
Ek Şekil A 1. A1 bileşğine ait ¹H NMR spektrumu



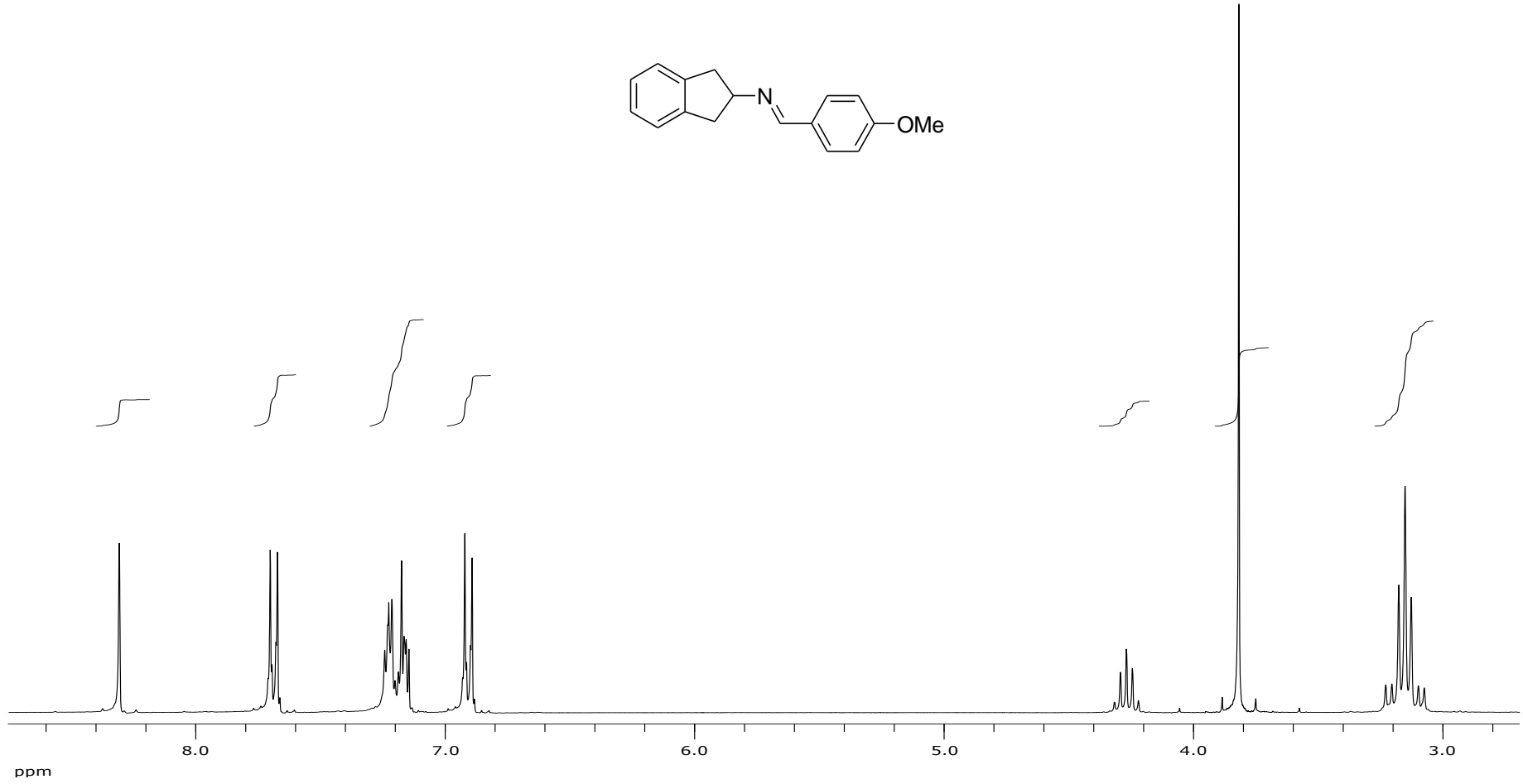
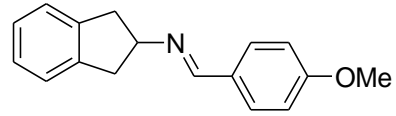
Ek Şekil A 2. A1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



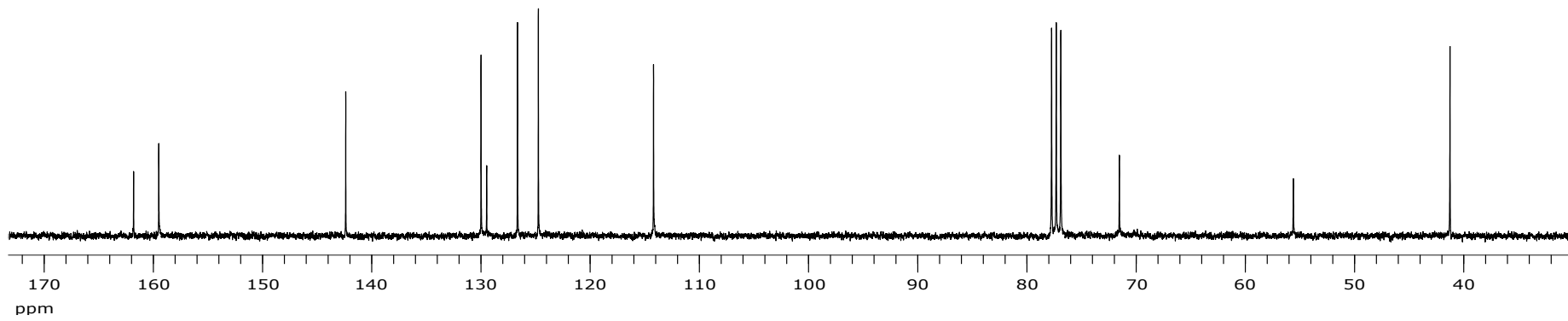
Ek Şekil A 3. A2 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



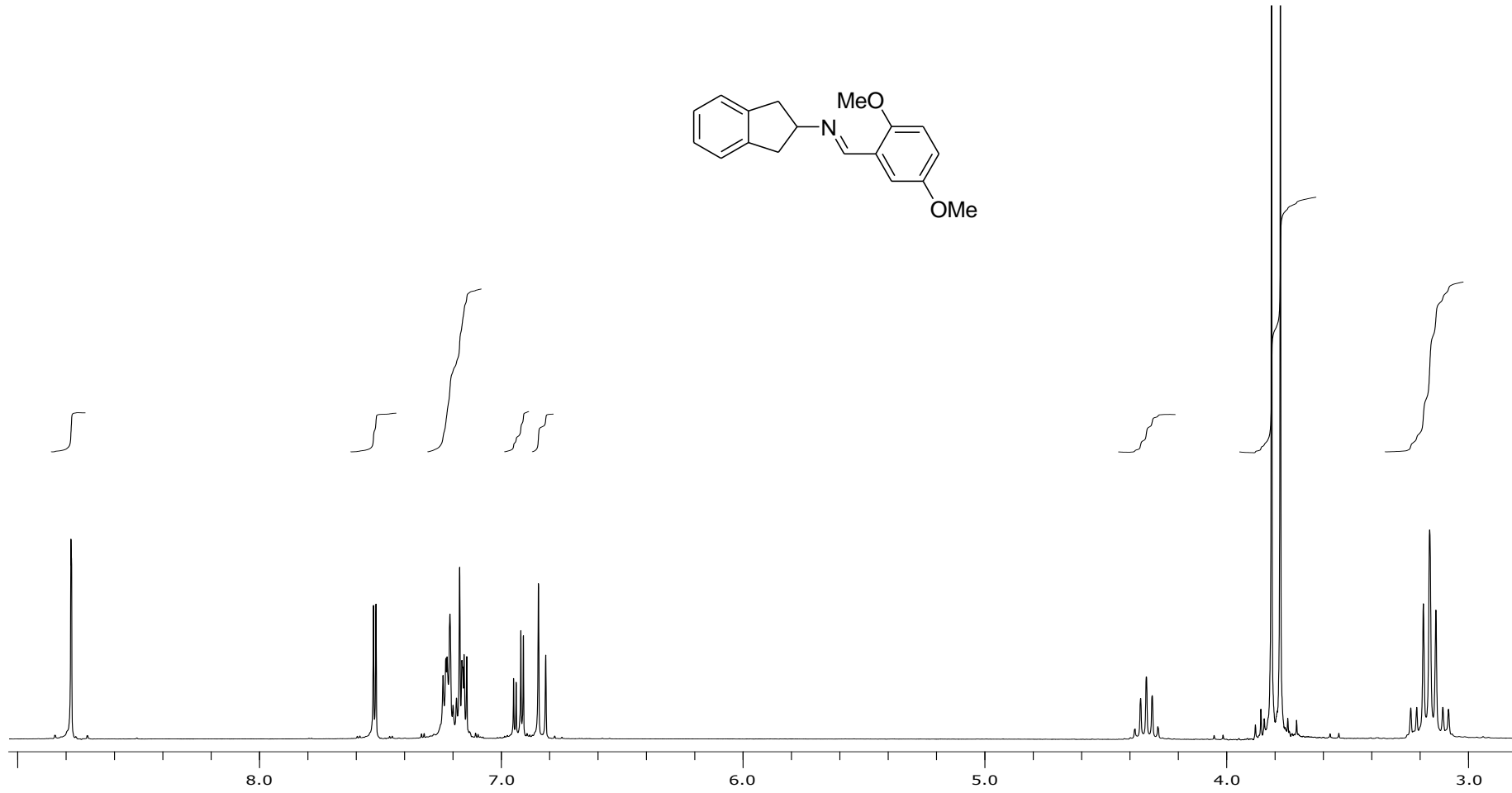
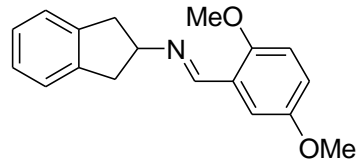
Ek Şekil A 4. A2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



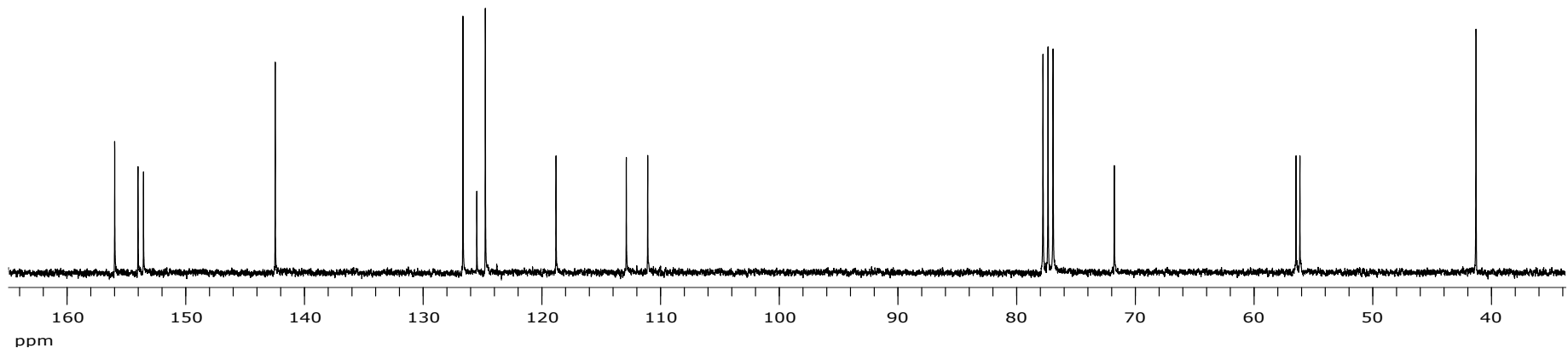
Ek Şekil A 5. A3 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



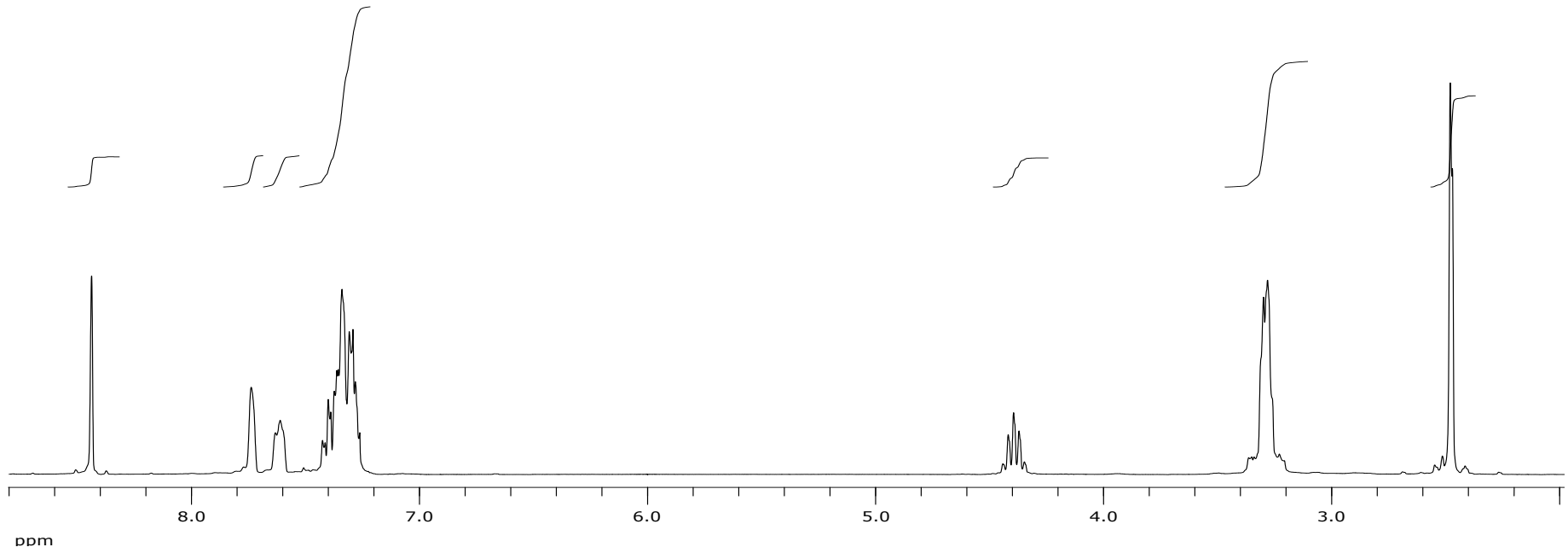
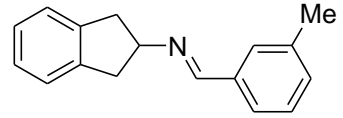
Ek Şekil A 6. A3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



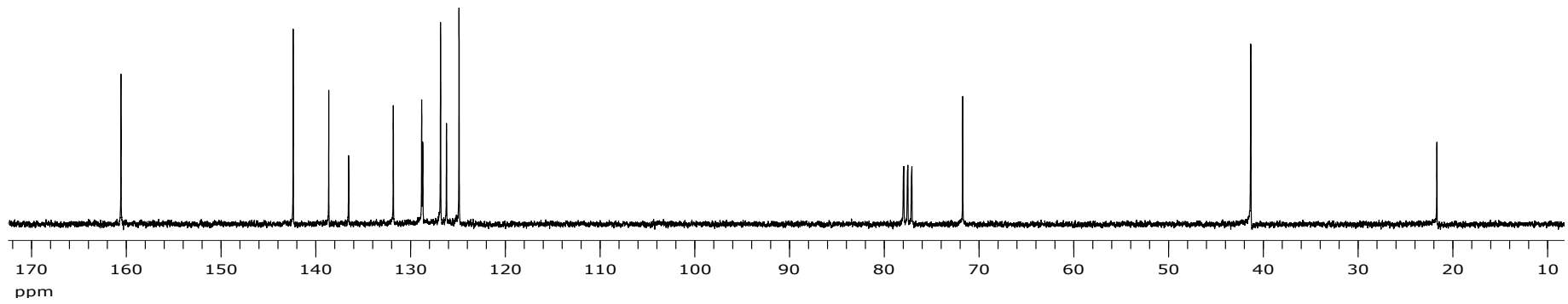
ppm
Ek Şekil A 7. A4 bileşğine ait ¹H NMR spektumu



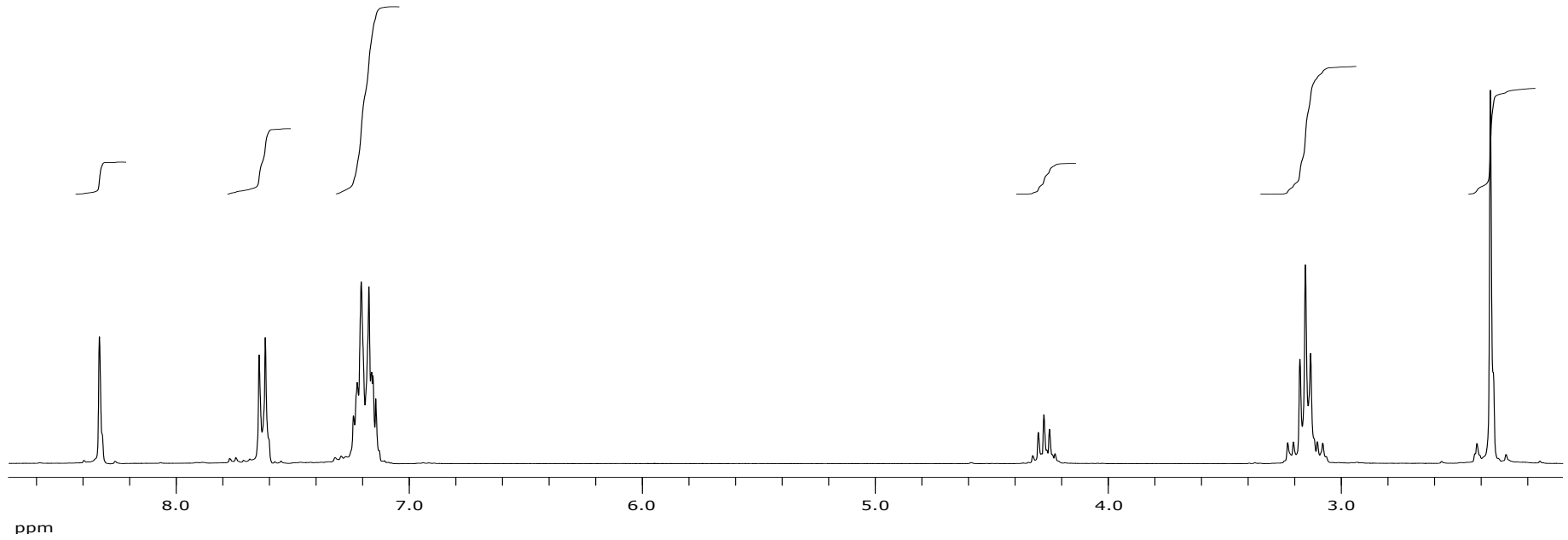
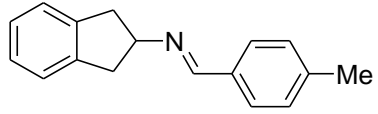
Ek Şekil A 8. A4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



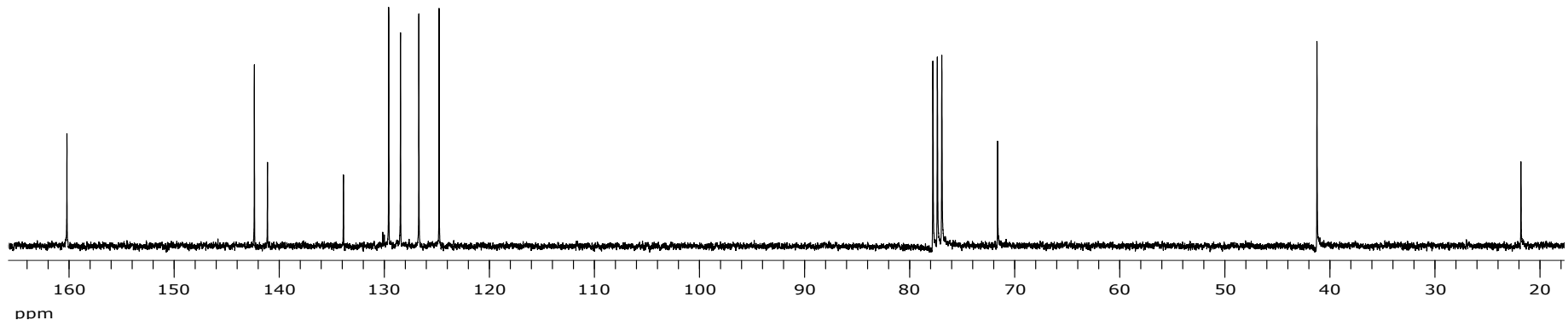
Ek Şekil A 9. A5 bileşğine ait ¹H NMR spektumu



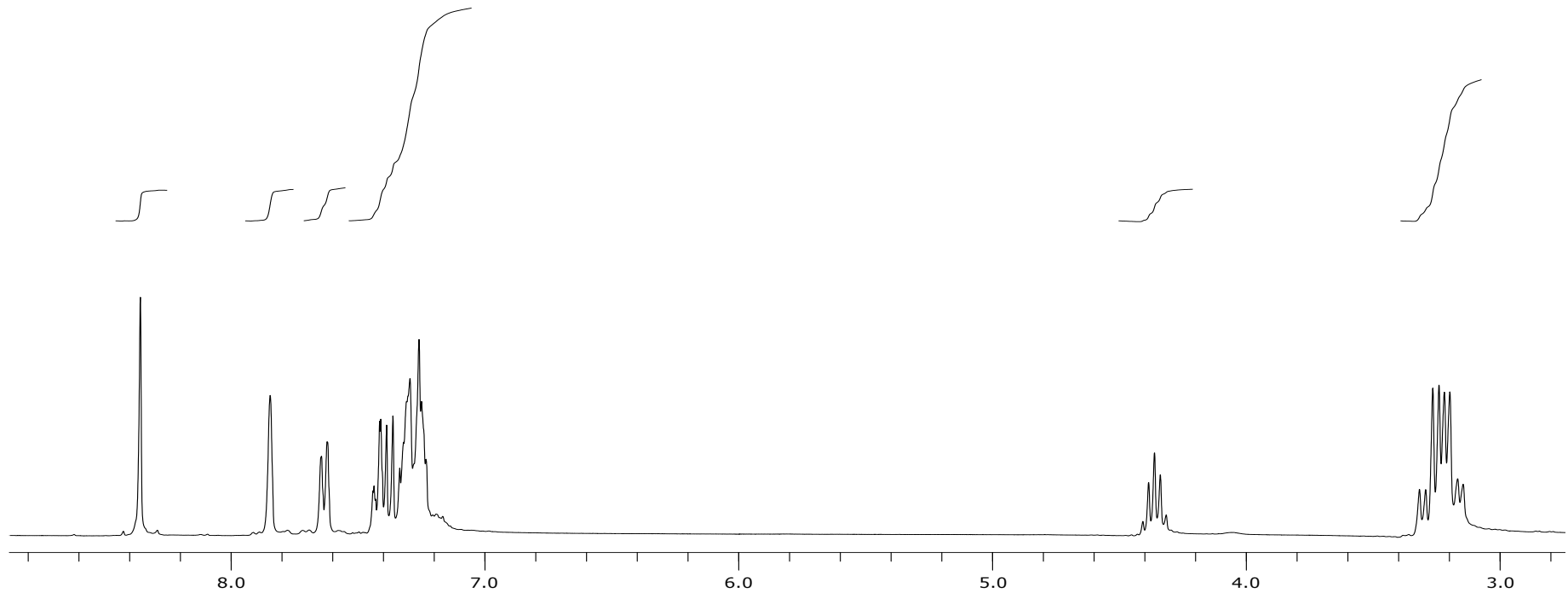
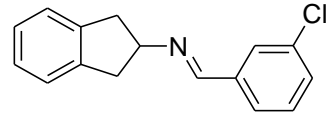
Ek Şekil A 10. A5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



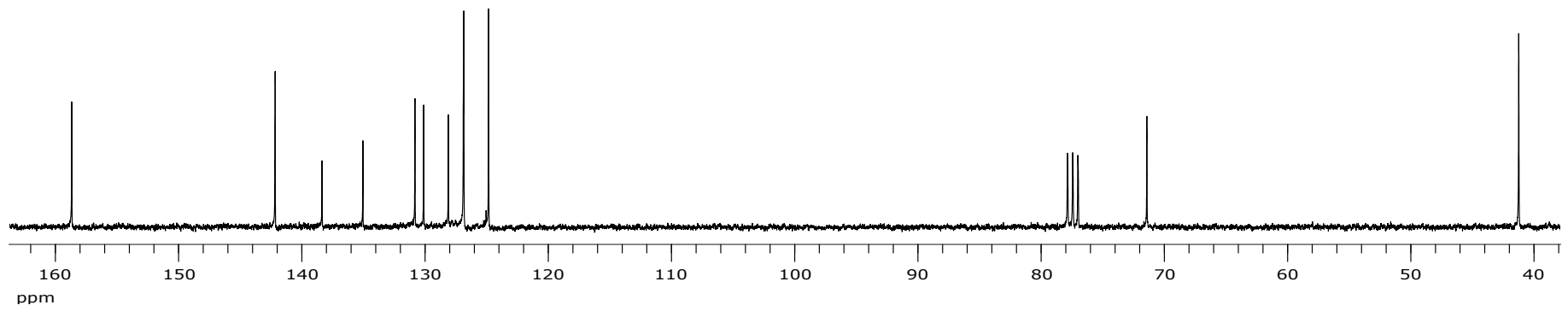
Ek Şekil A 11. A6 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



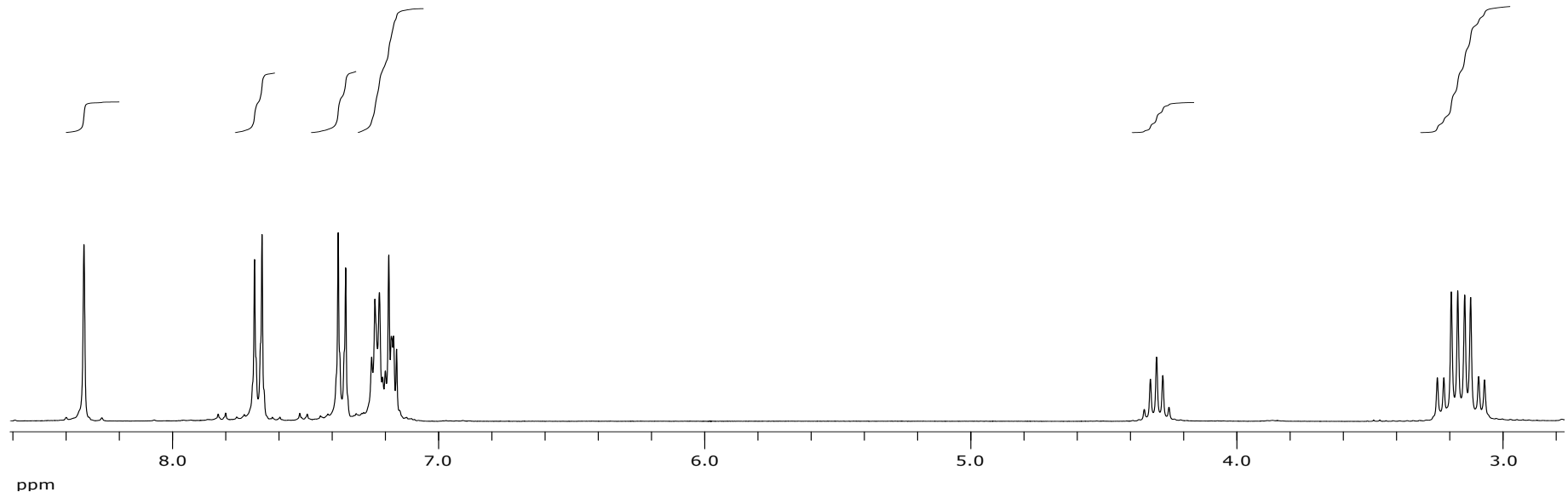
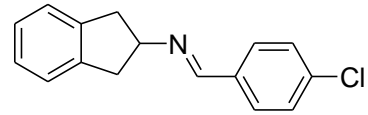
Ek Şekil A 12. A6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



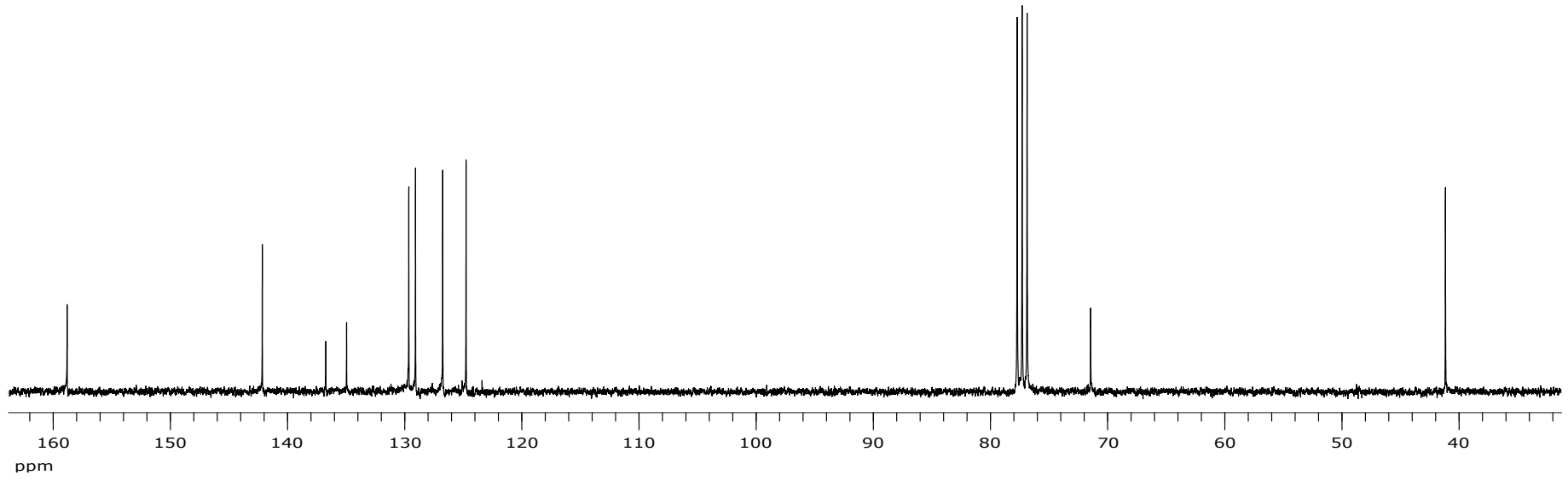
Ek Şekil A 13. A7 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



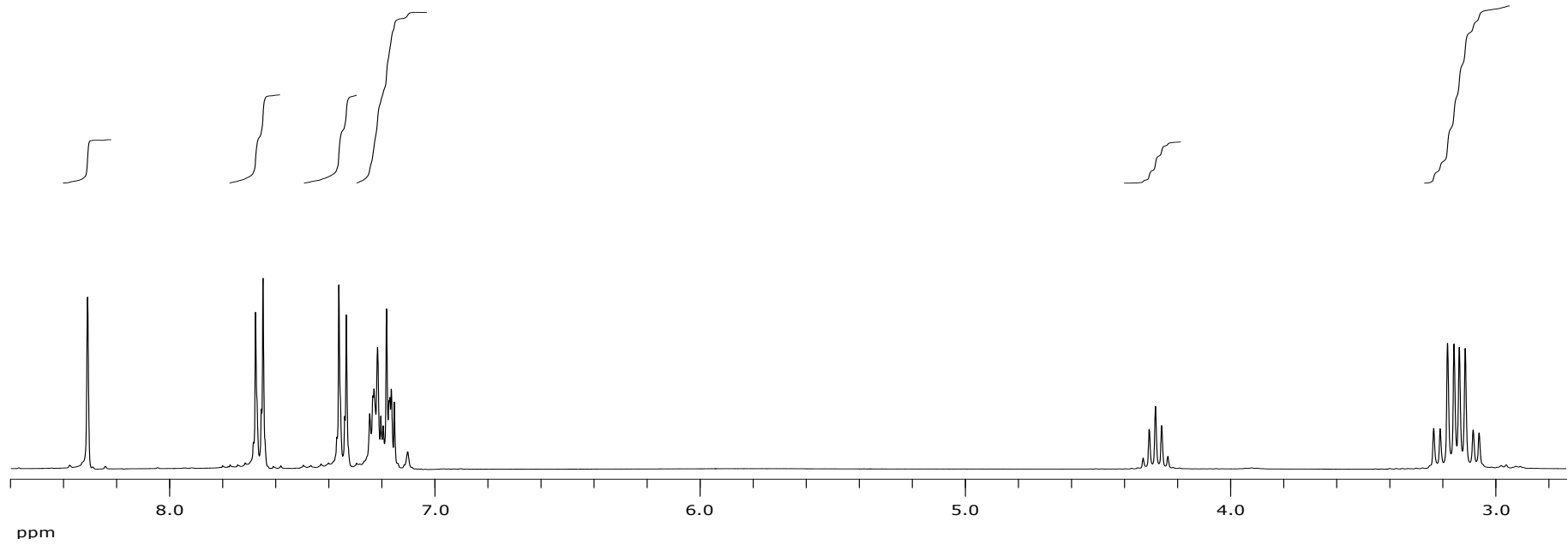
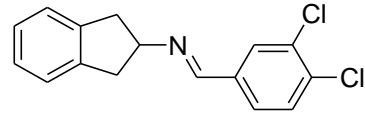
Ek Şekil A 14. A7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



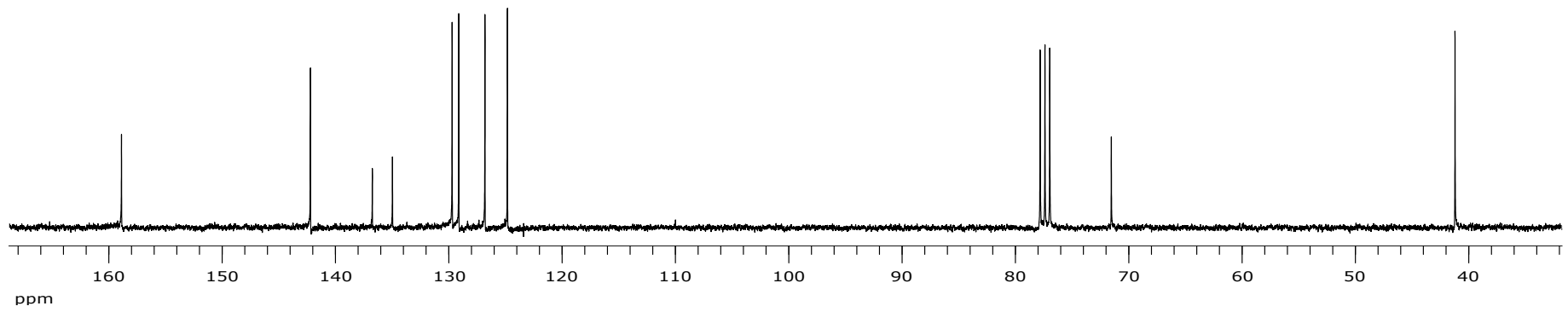
Ek Şekil A 15. A8 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



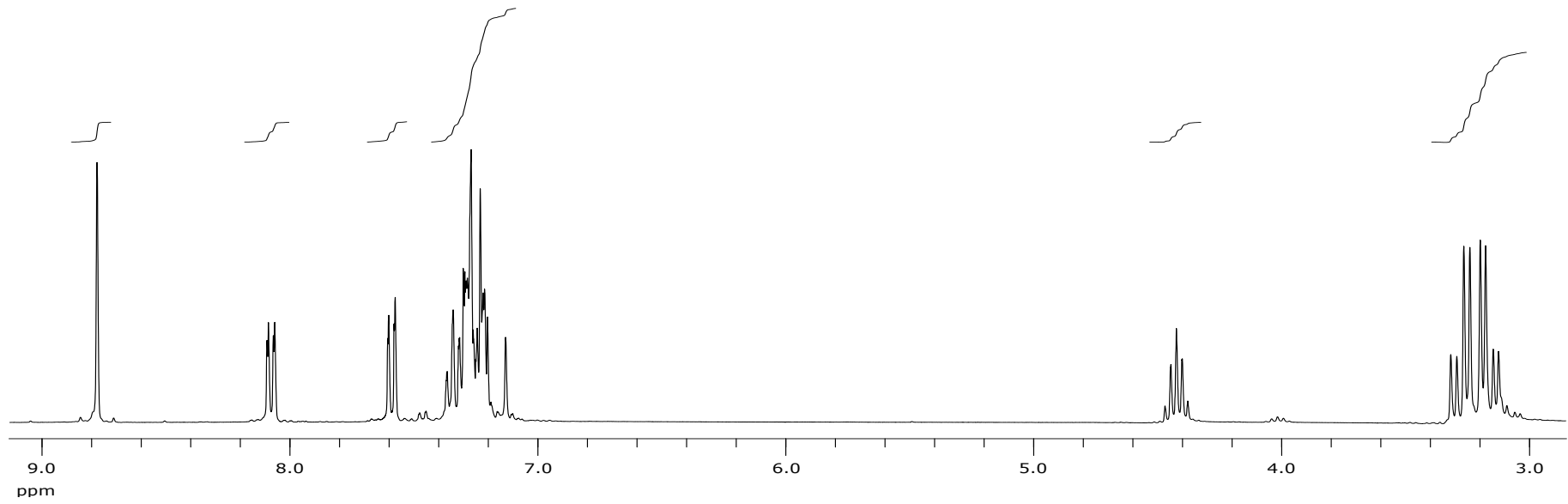
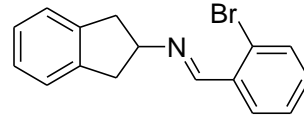
Ek Şekil A 16. A8 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



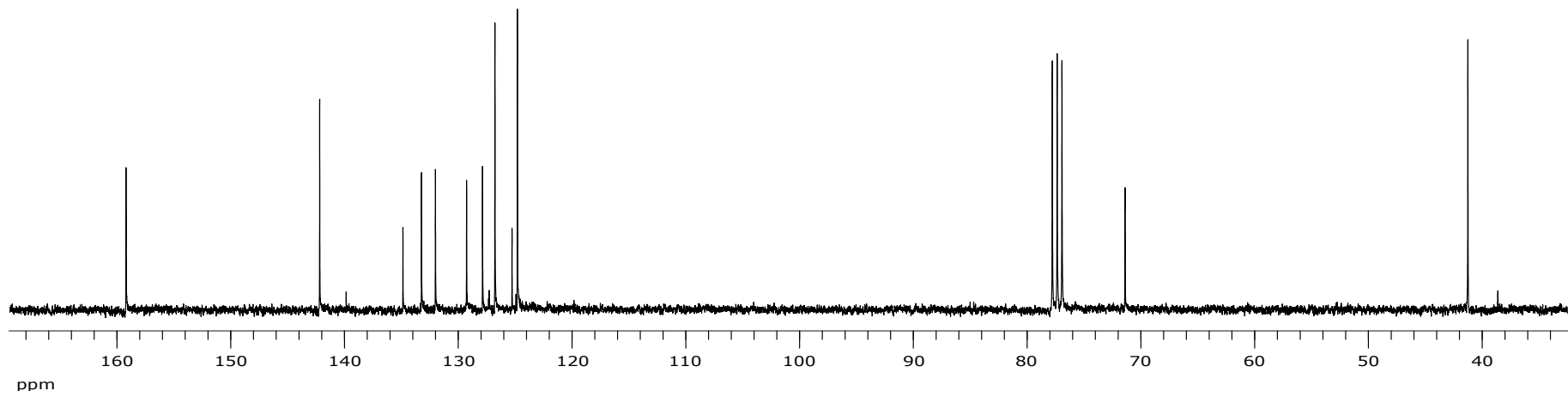
Ek Şekil A 17. A9 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



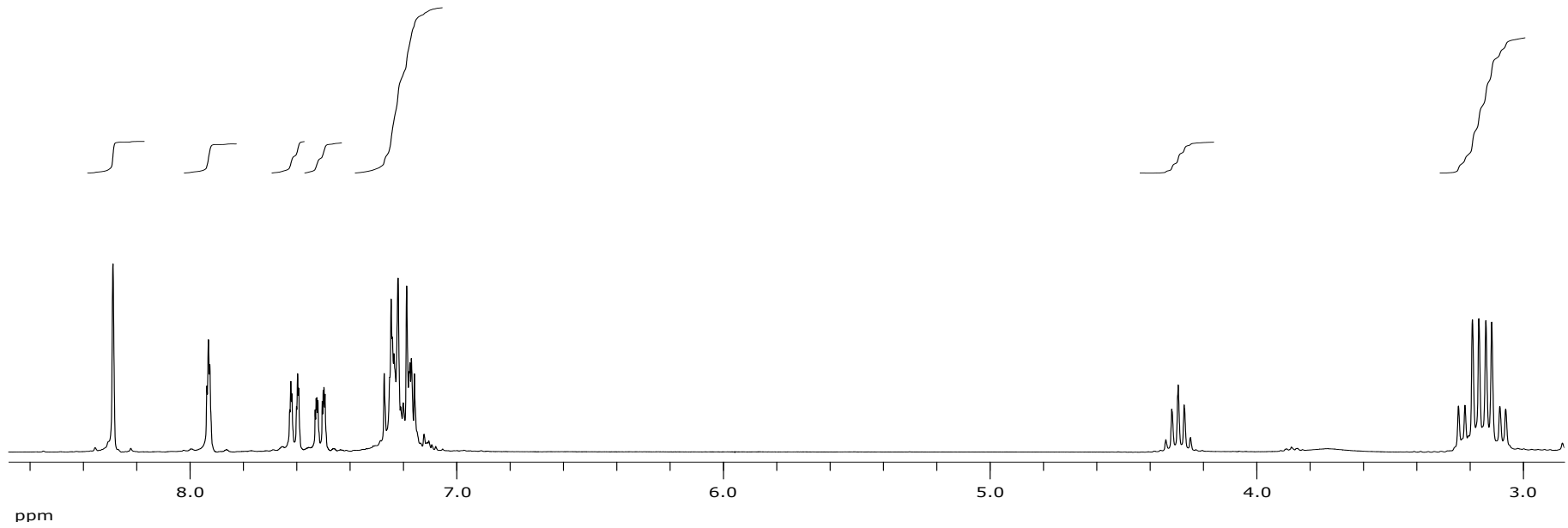
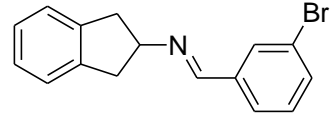
Ek Şekil A 18. A9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



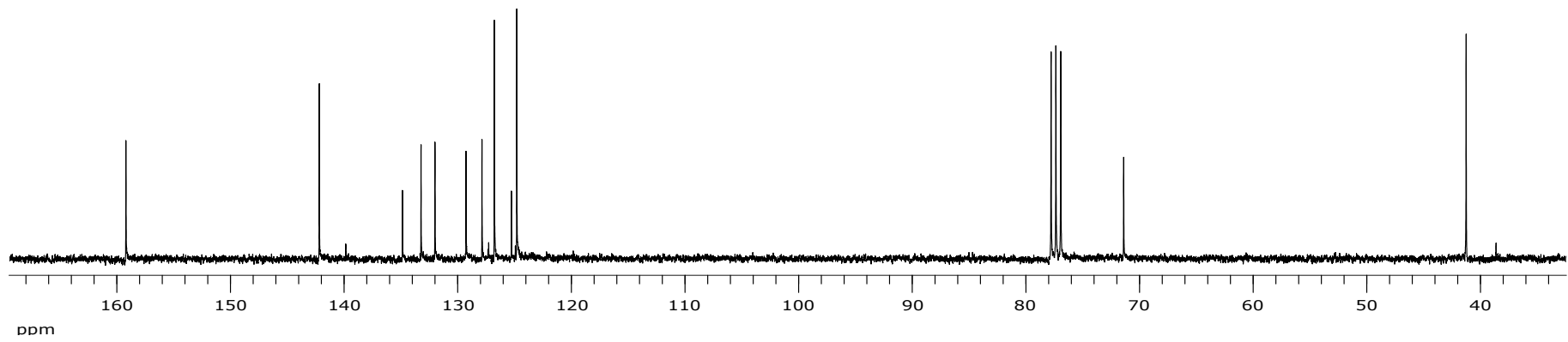
Ek Şekil A 19. A10 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



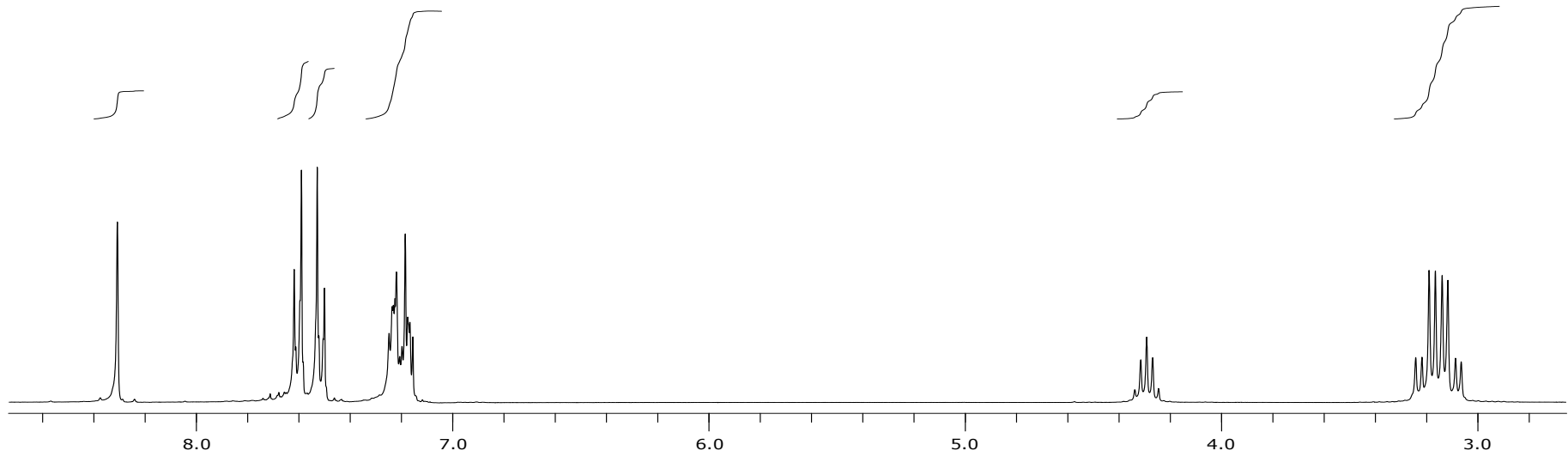
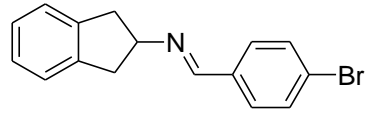
Ek Şekil A 20. A10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



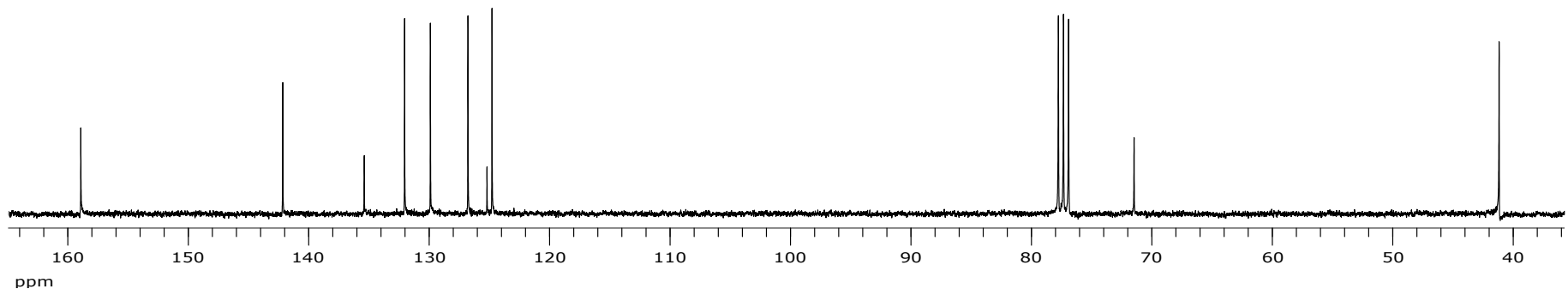
Ek Şekil A 21. A11 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



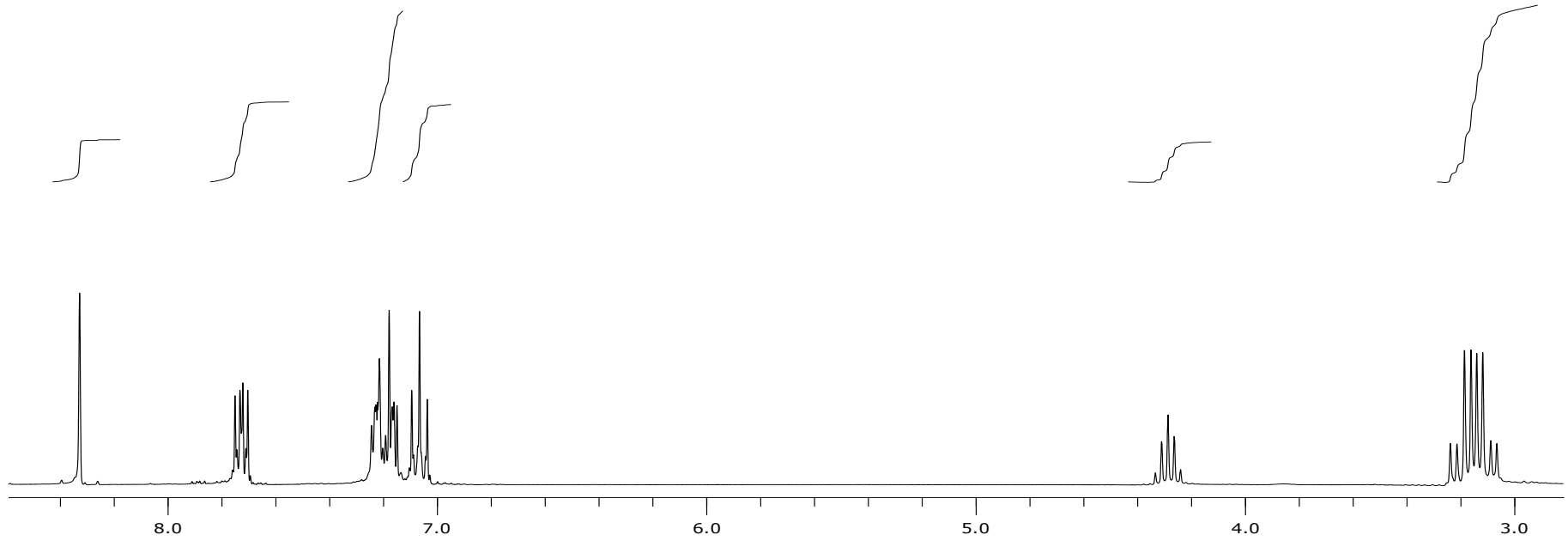
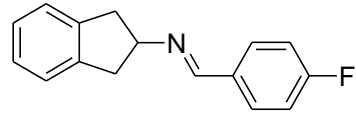
Ek Şekil A 22. A11 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



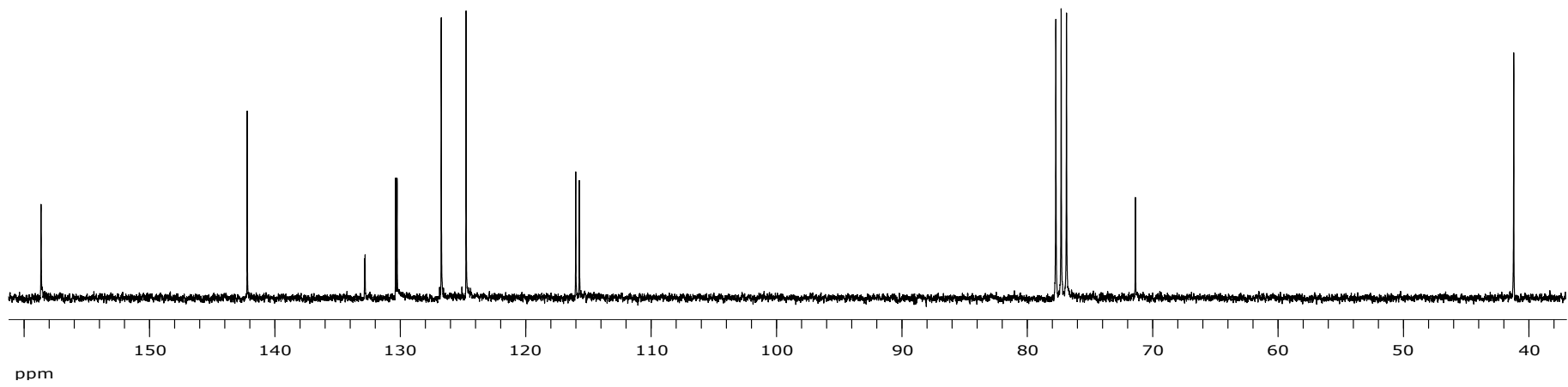
Ek Şekil A 23. A12 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



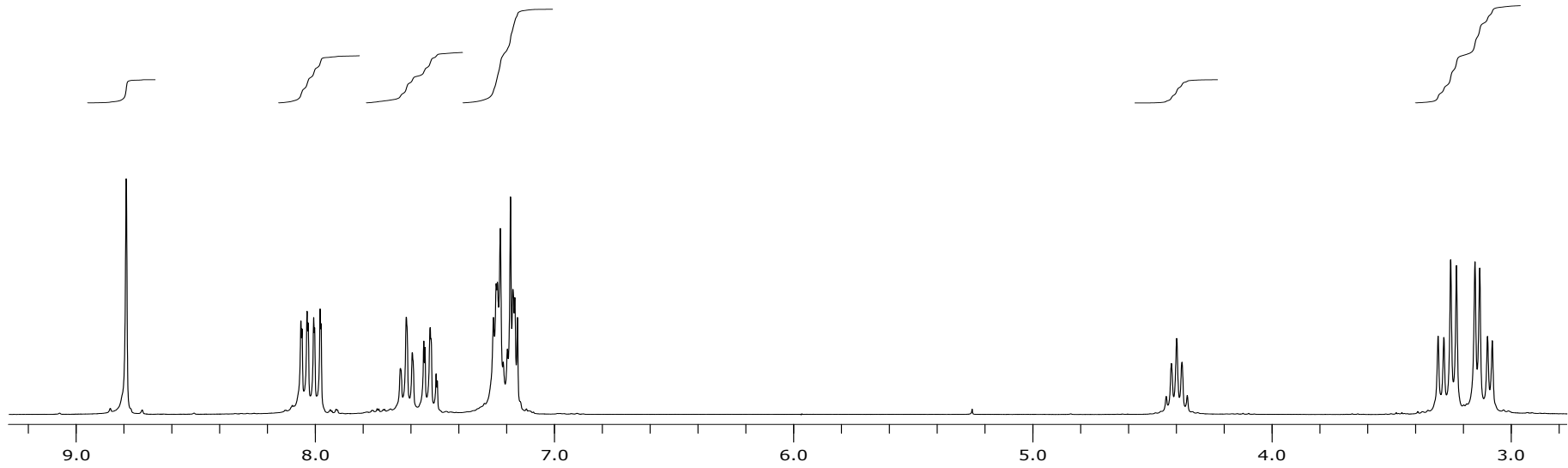
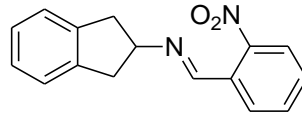
Ek Şekil A 24. A12 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



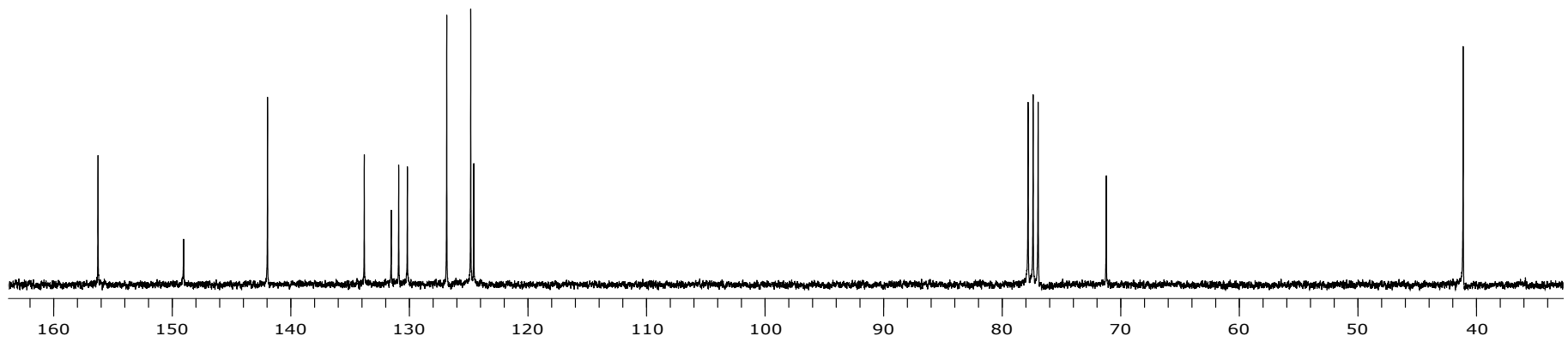
ppm
Ek Şekil A 25. A13 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



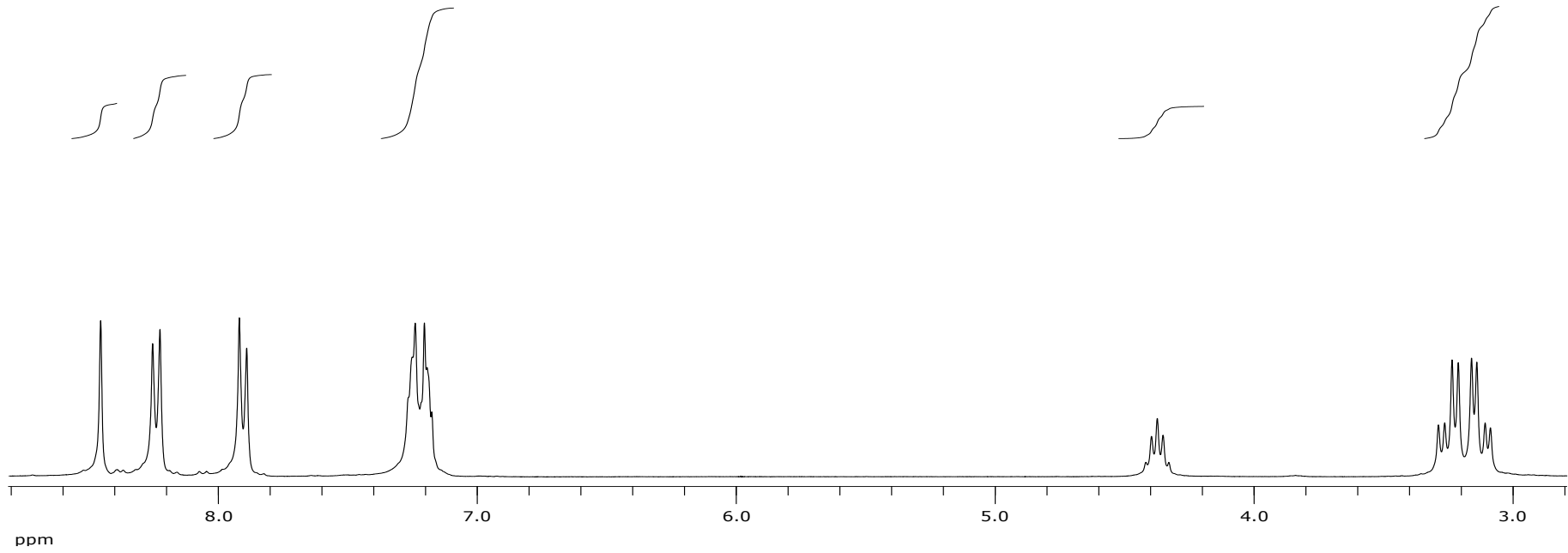
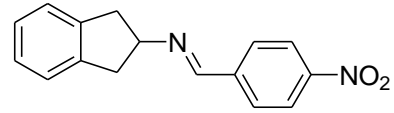
Ek Şekil A 26. A13 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



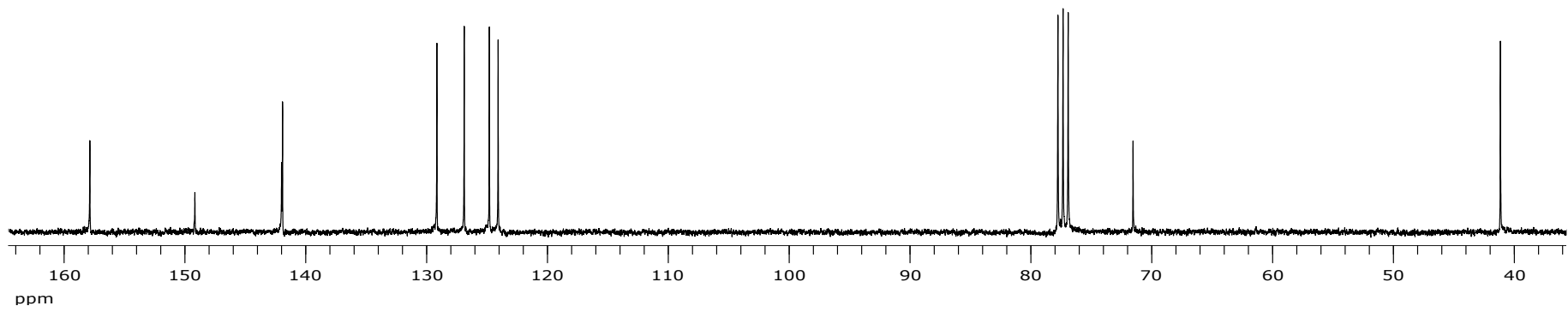
Ek Şekil A 27. A14 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



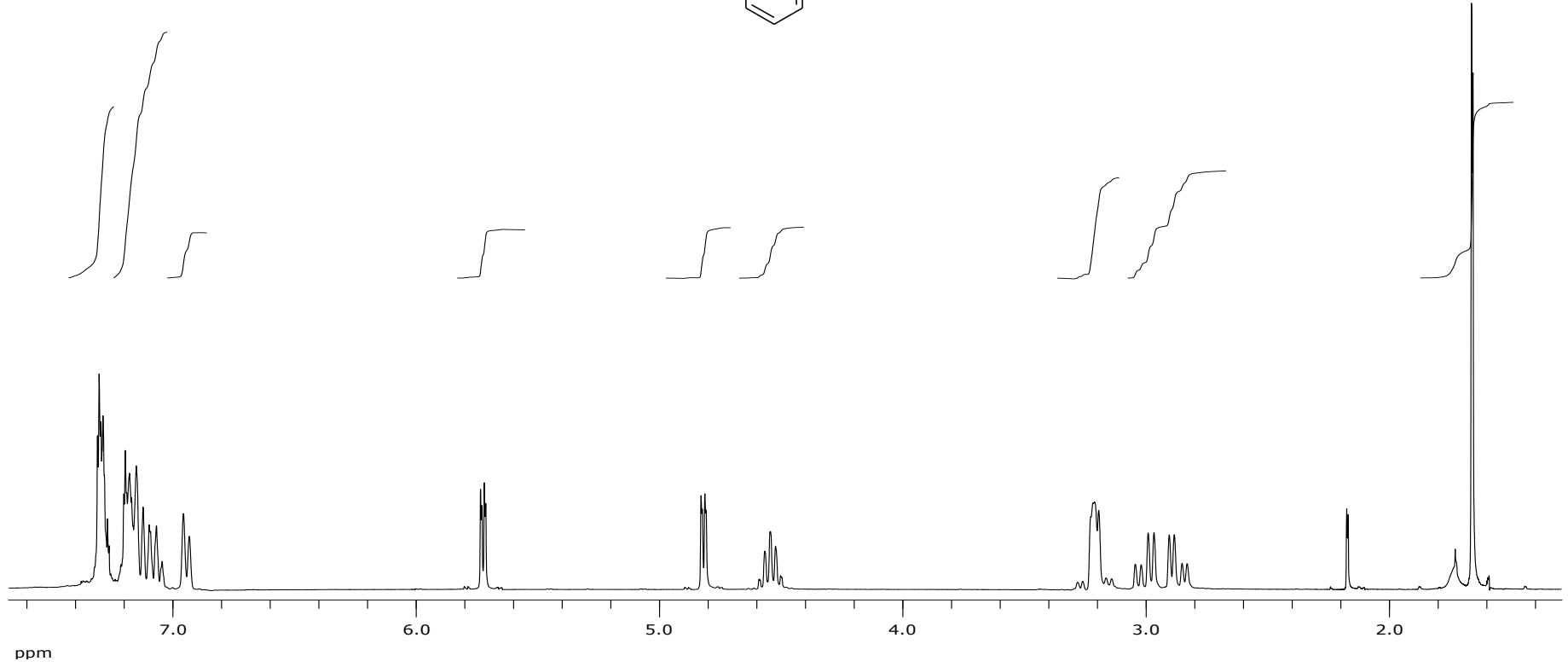
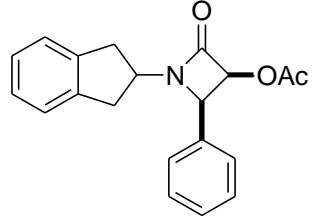
Ek Şekil A 28. A14 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



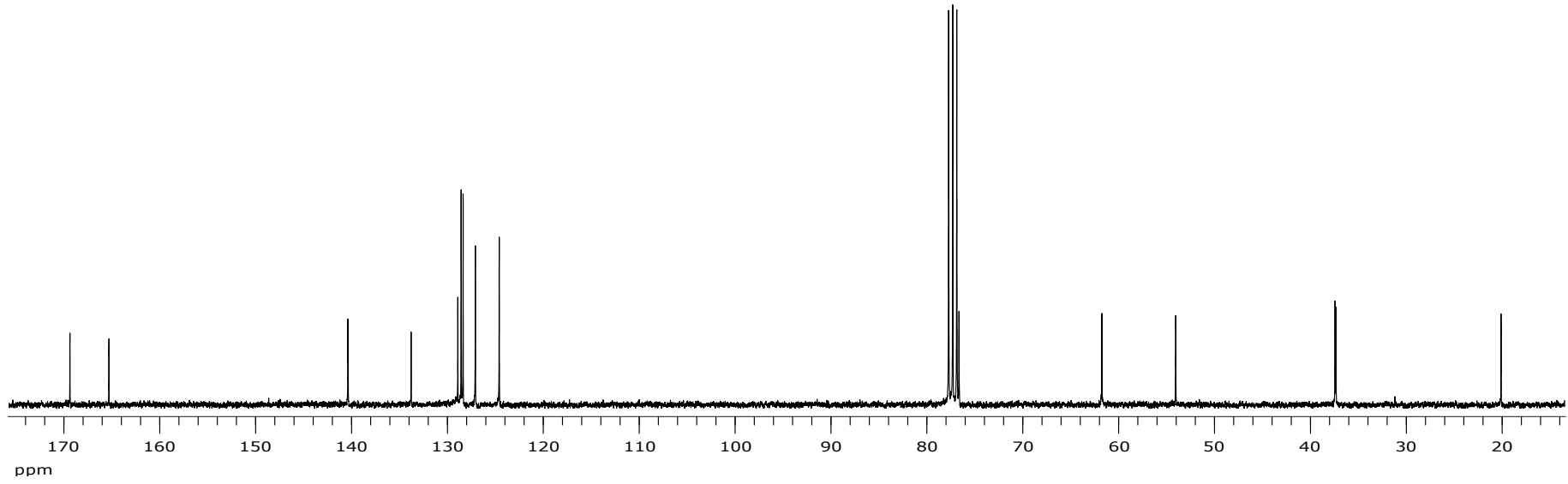
Ek Şekil A 29. A15 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



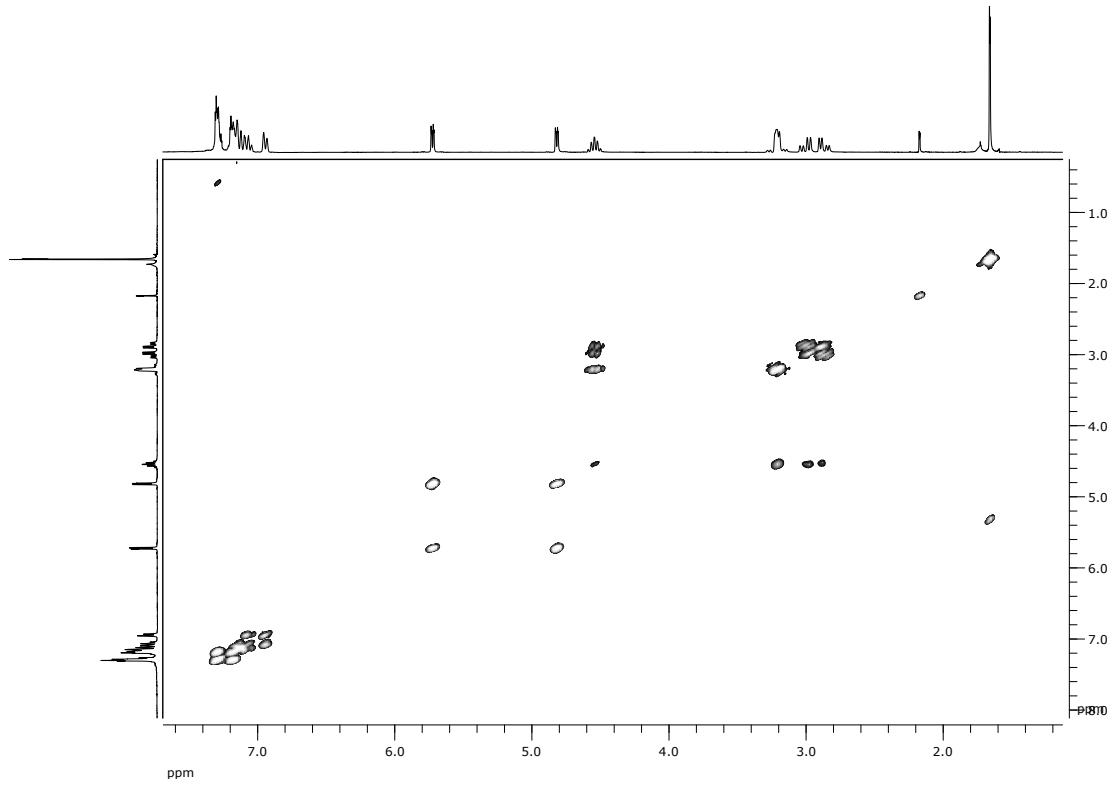
Ek Şekil A 30. A15 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



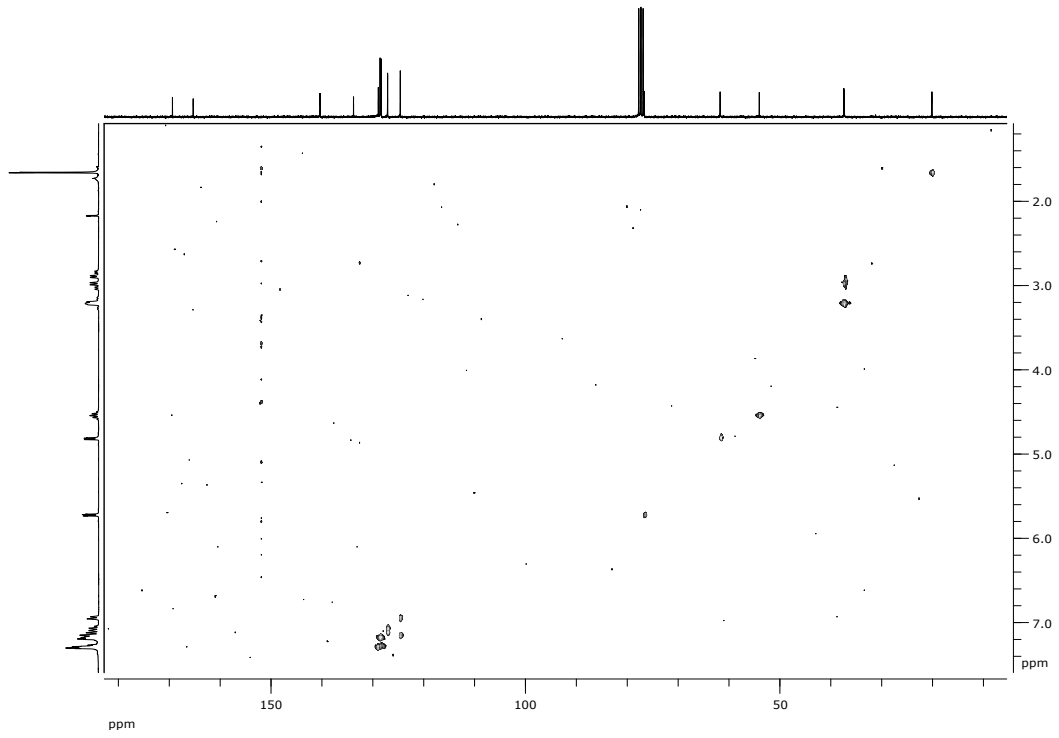
Ek Şekil A 31. B1 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



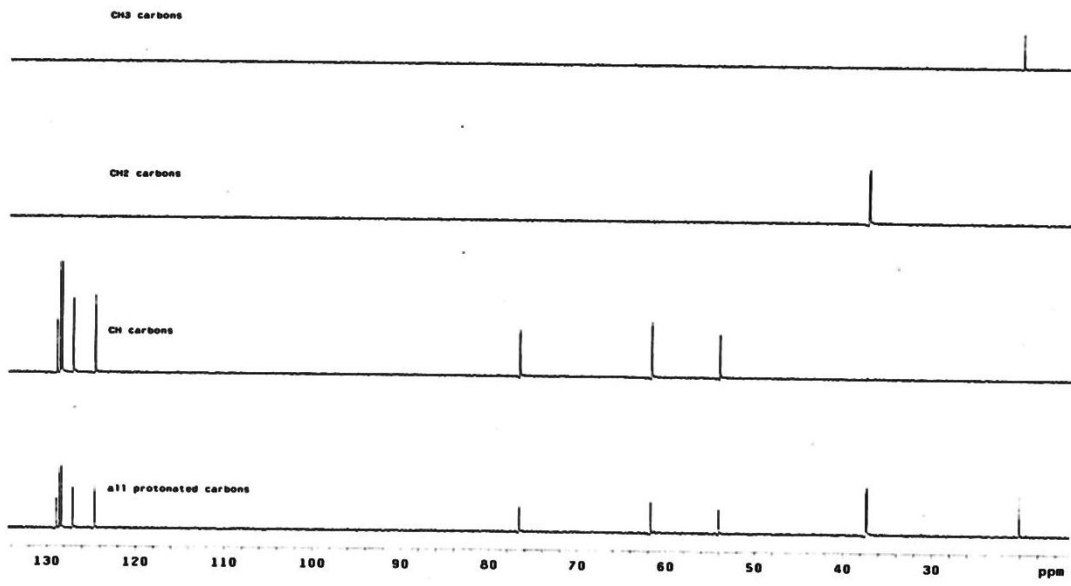
Ek Şekil A 32. B1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektumu



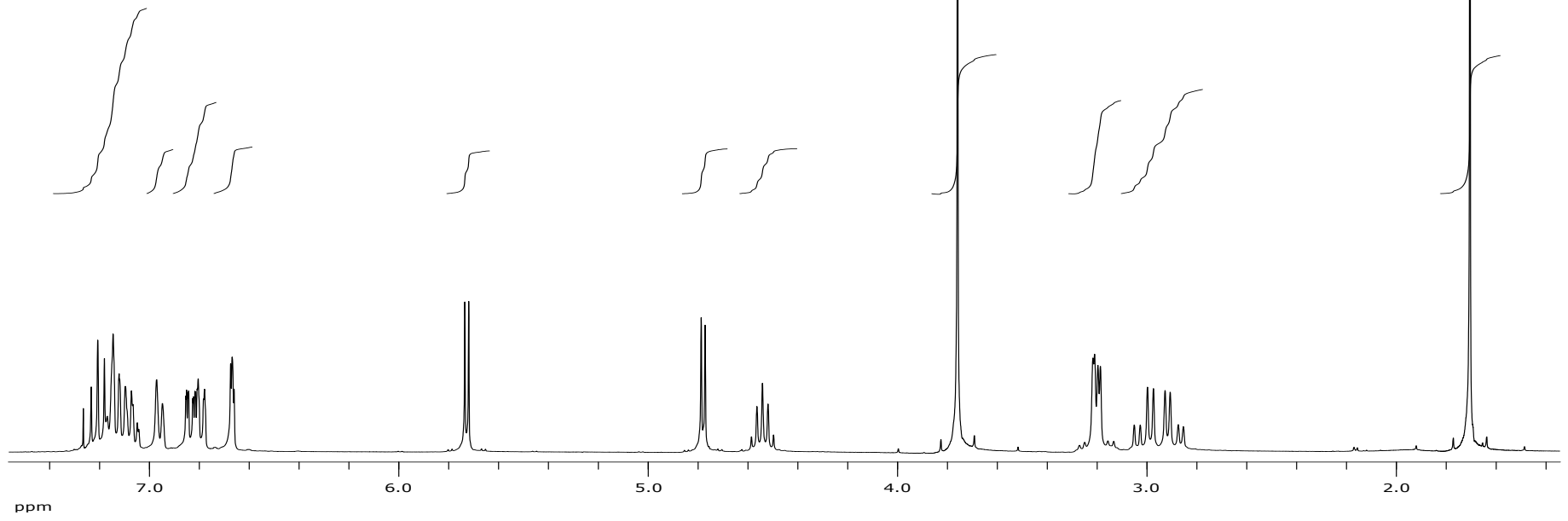
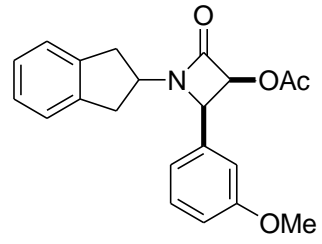
Ek Şekil A 33. B1 bileşiğine ait COSY spektumu



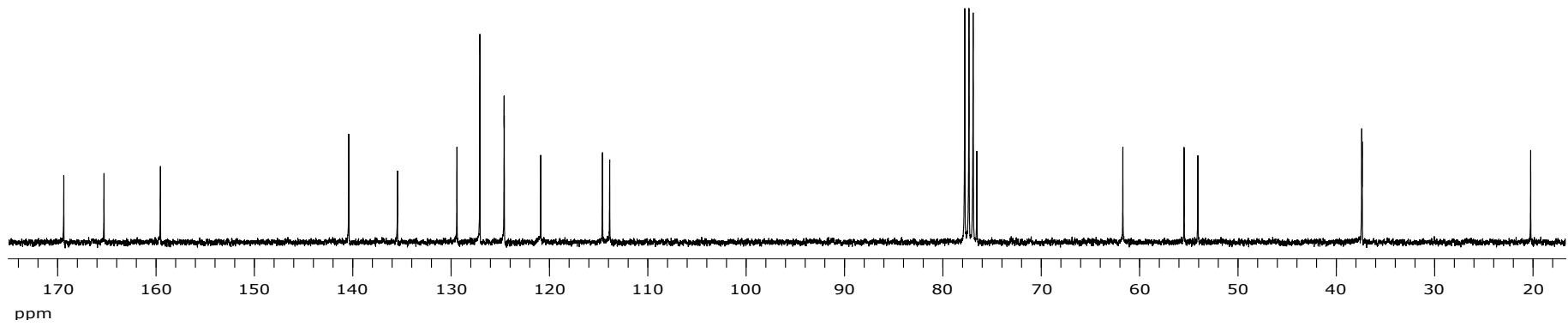
Ek Şekil A 34. B1 bileşiğine ait HETCOR spektumu



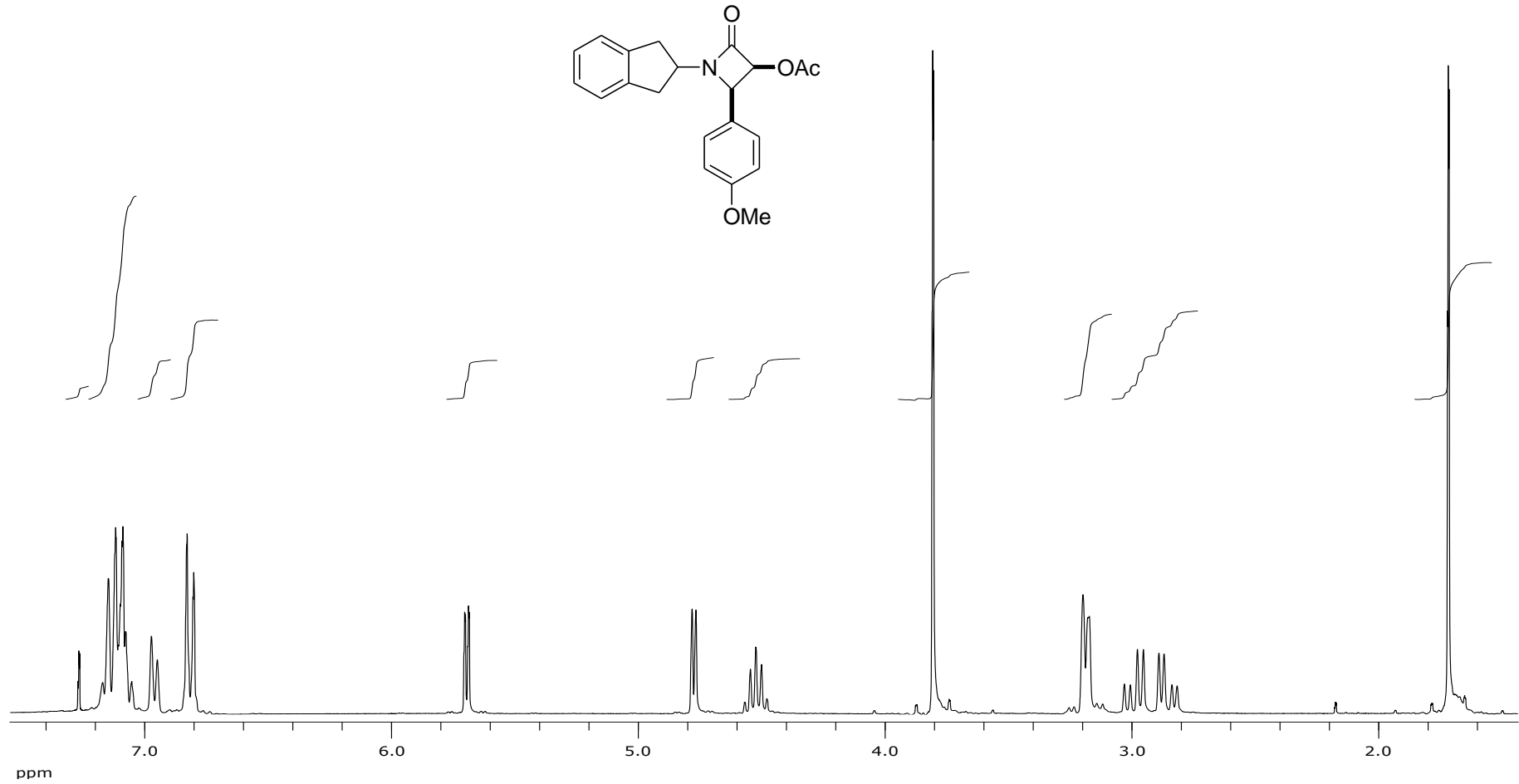
Ek Şekil A 35. B1 bileşiğine ait DEPT spektumu



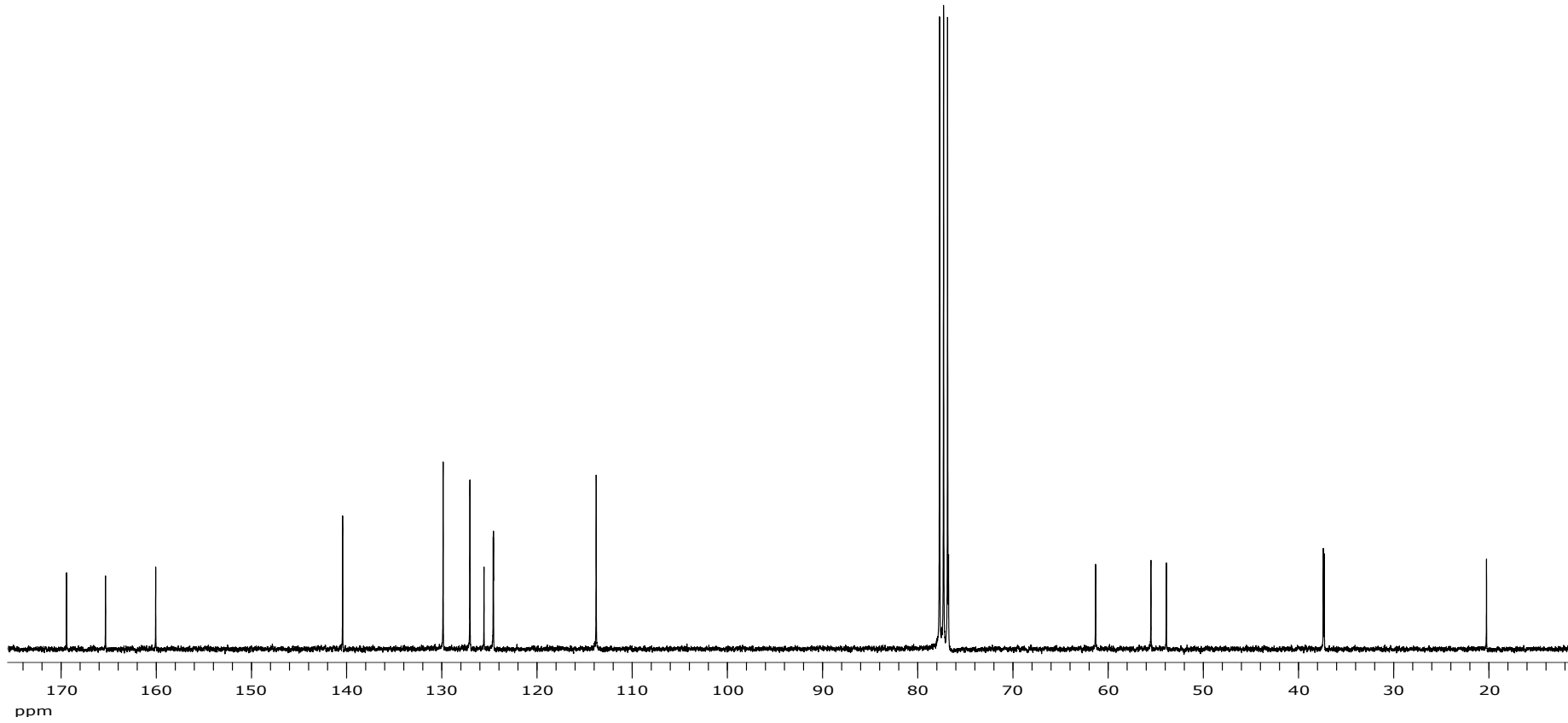
Ek Şekil A 36. B2 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



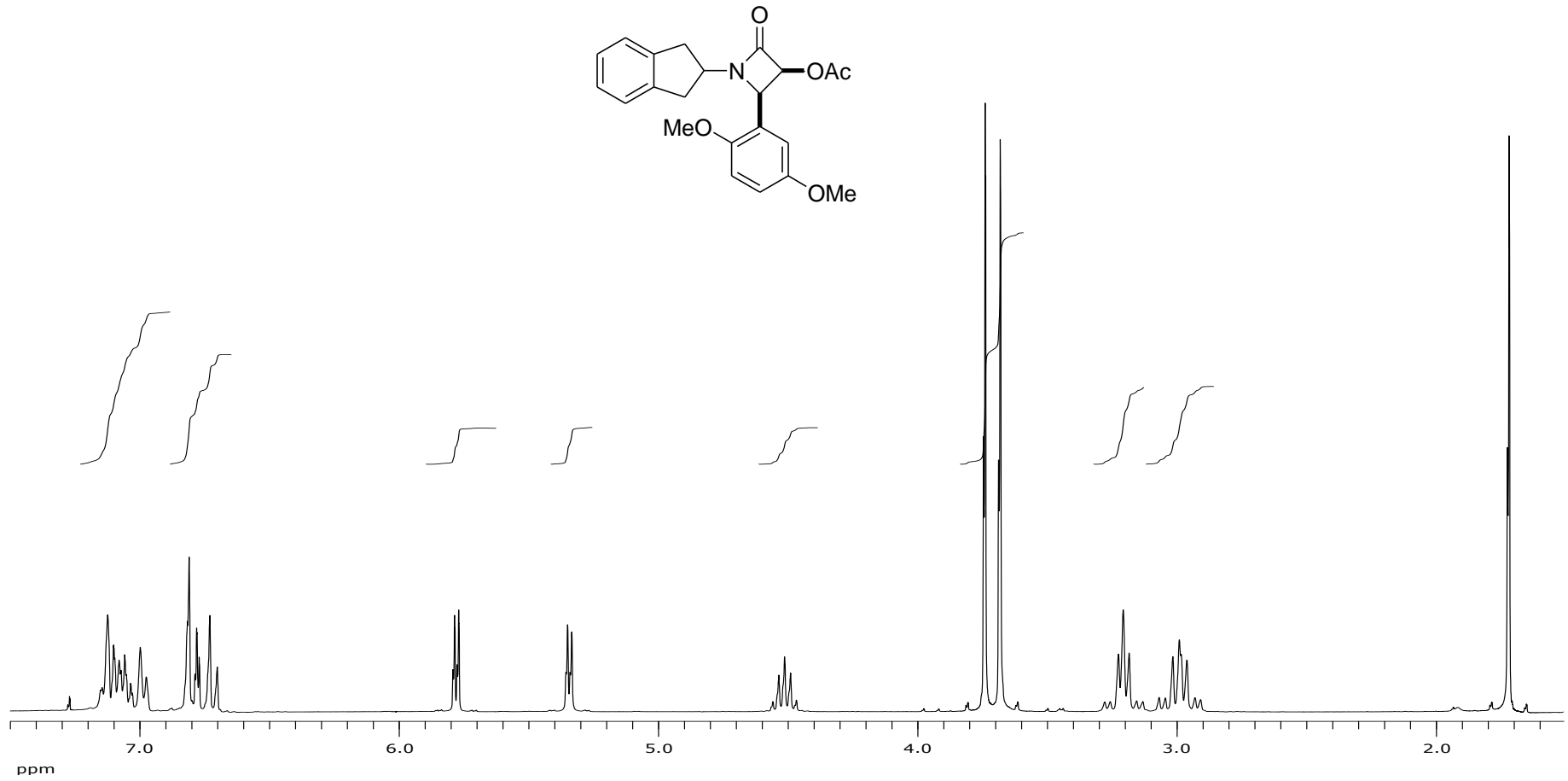
Ek Şekil A 37. B2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



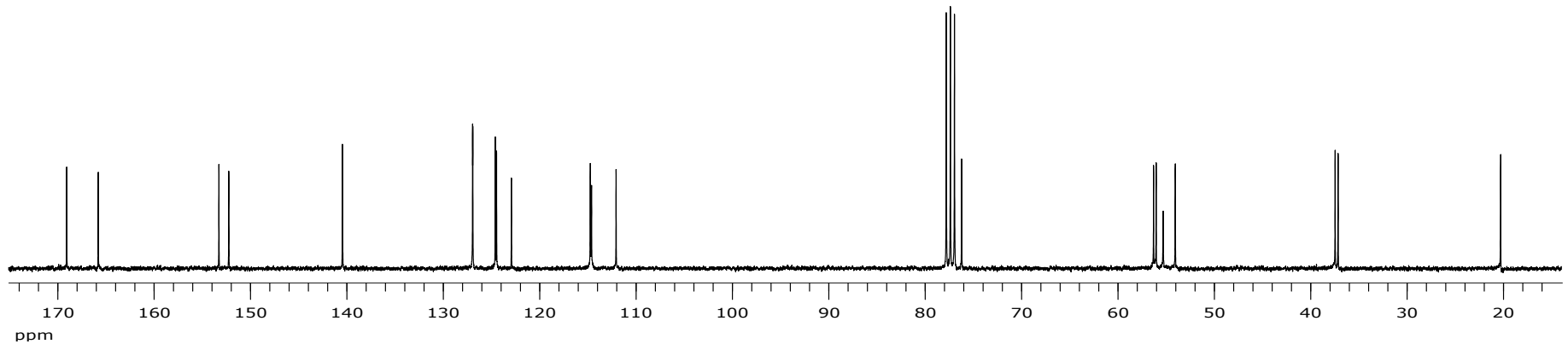
Ek Şekil A 38. B3 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



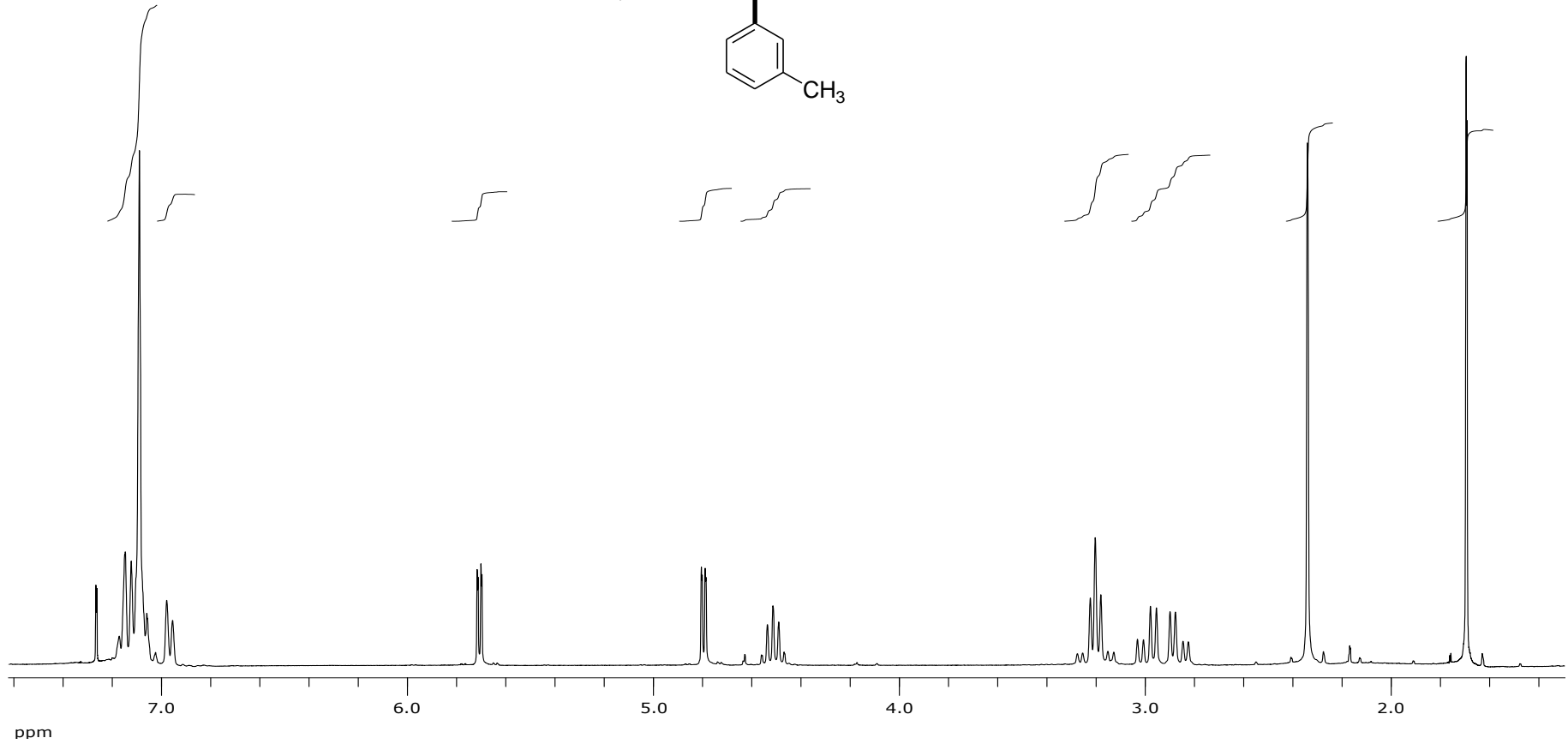
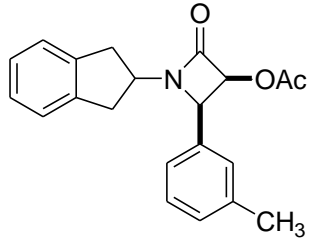
Ek Şekil A 39. B3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



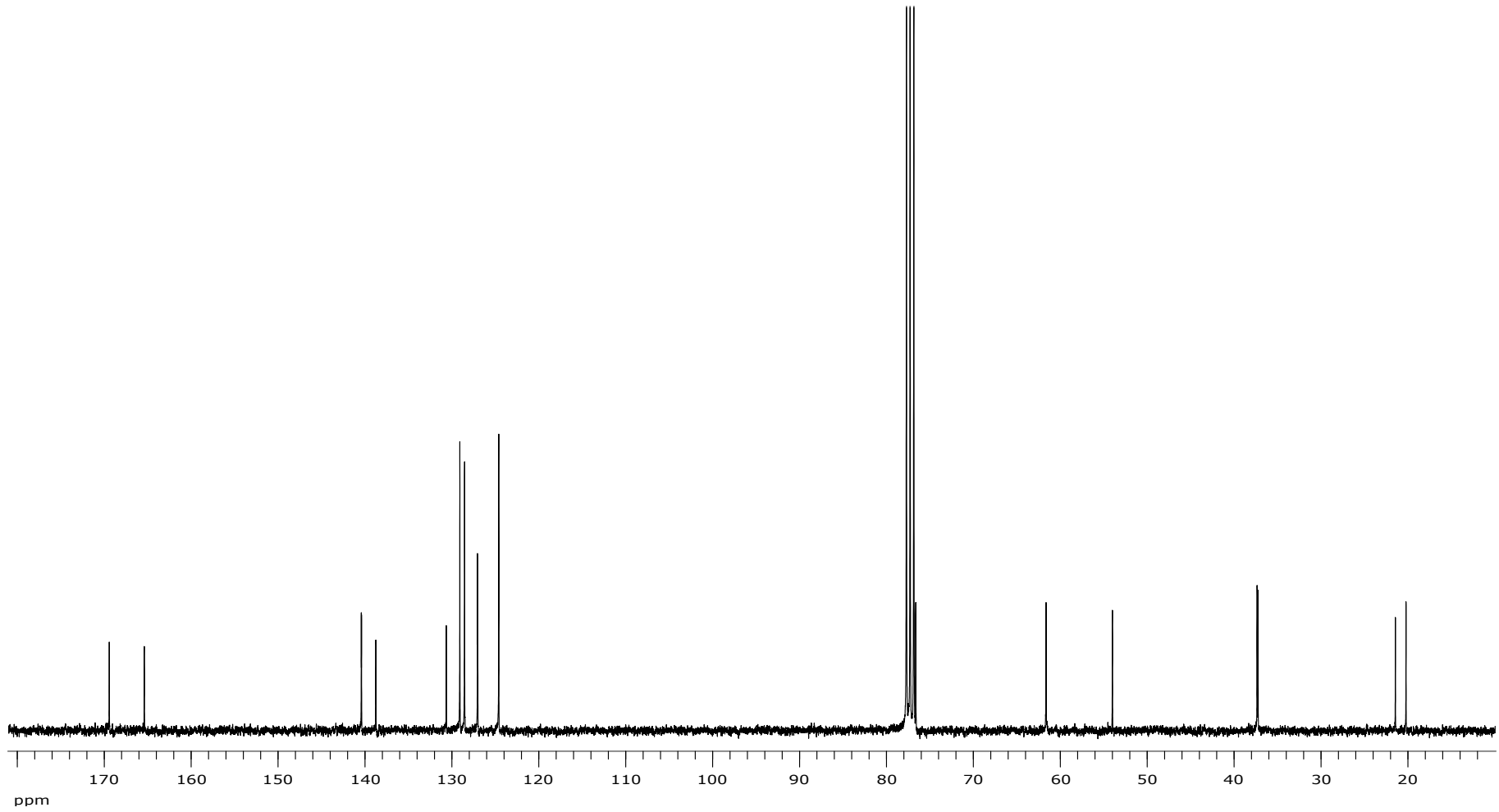
Ek Şekil A 40. B4 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



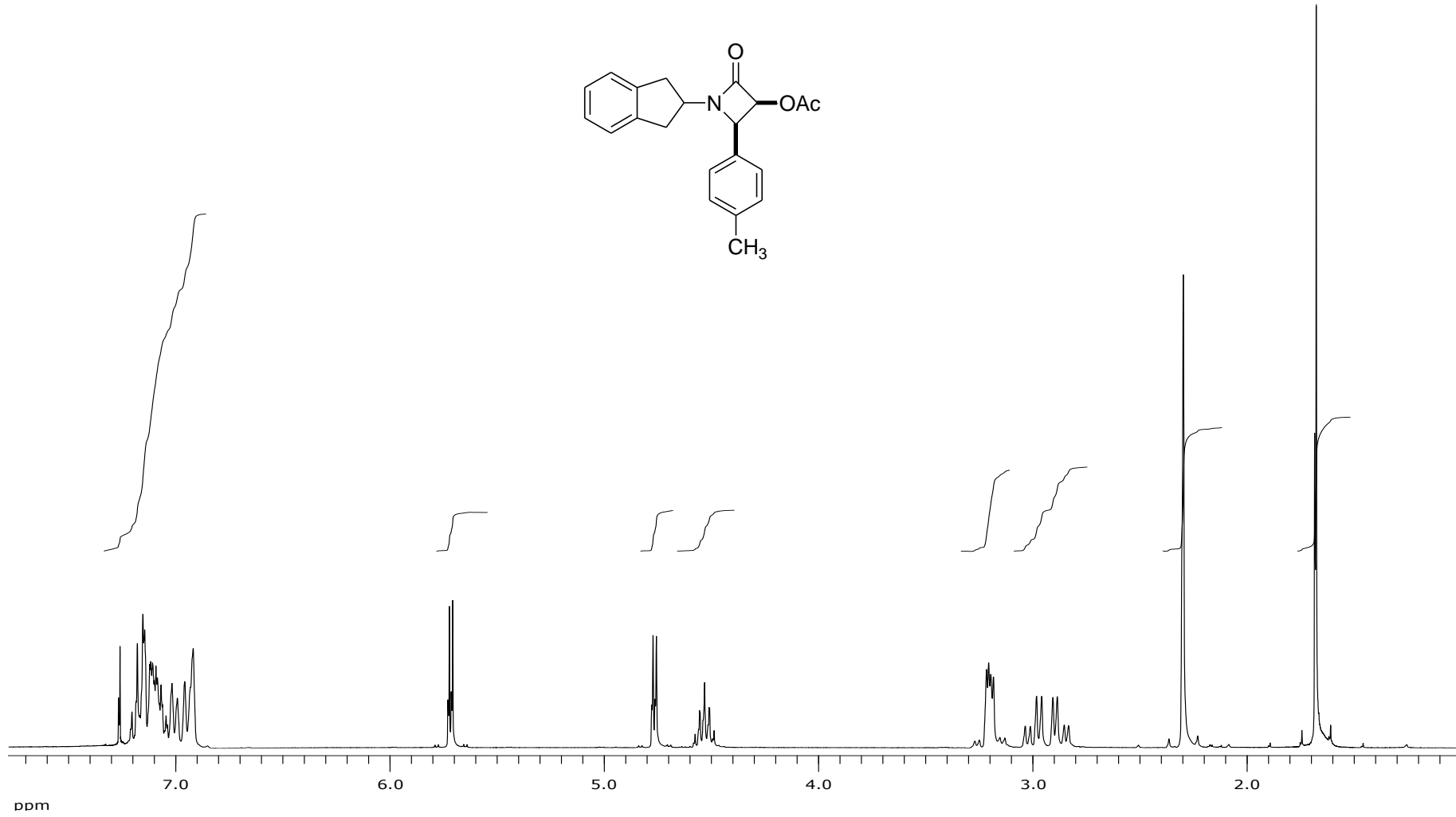
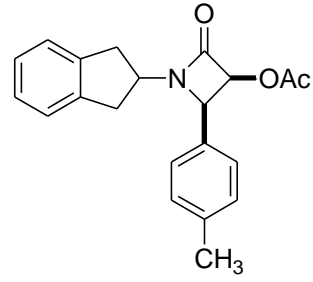
Ek Şekil A 41. B4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



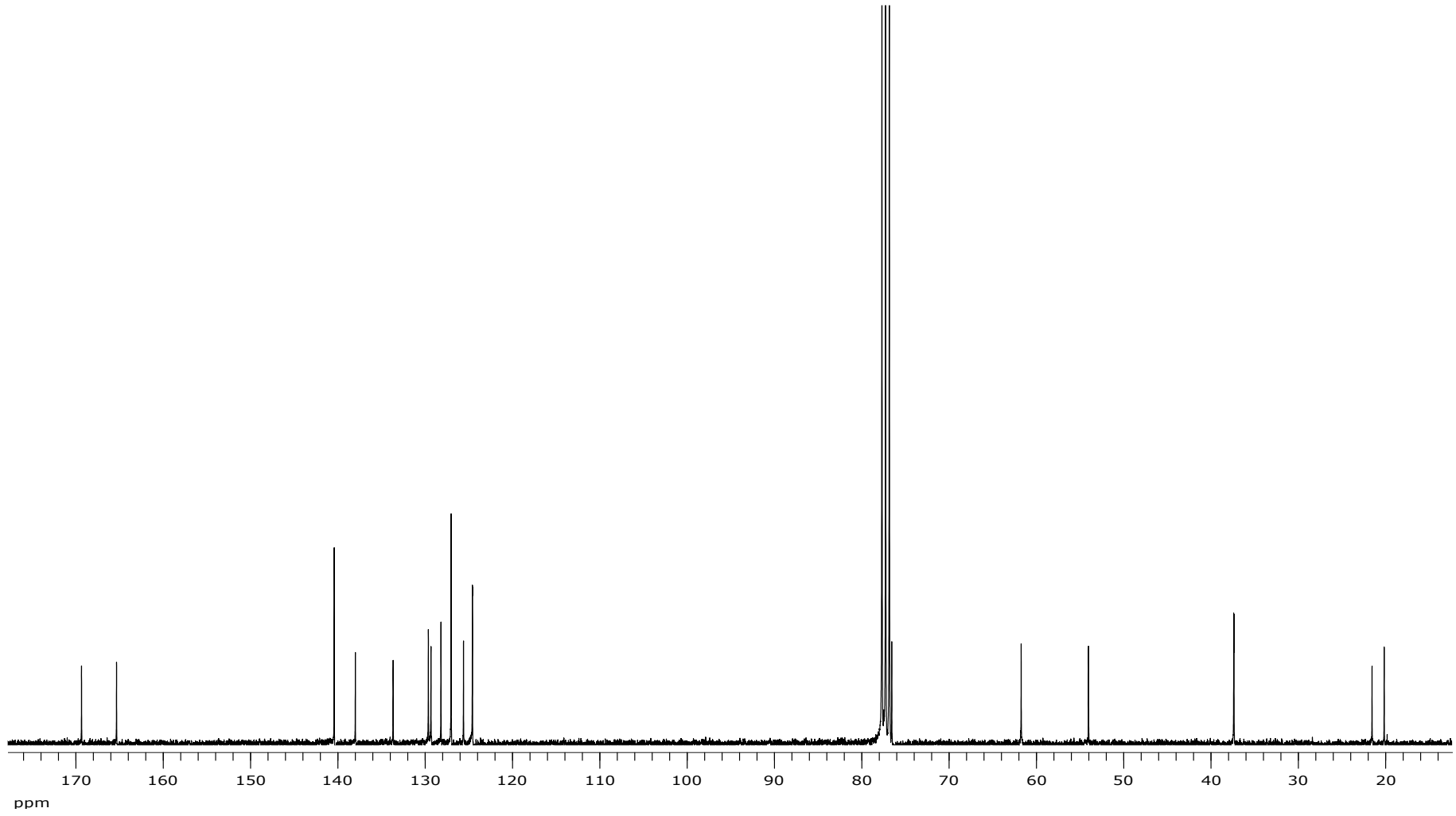
Ek Şekil A 42. B5 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



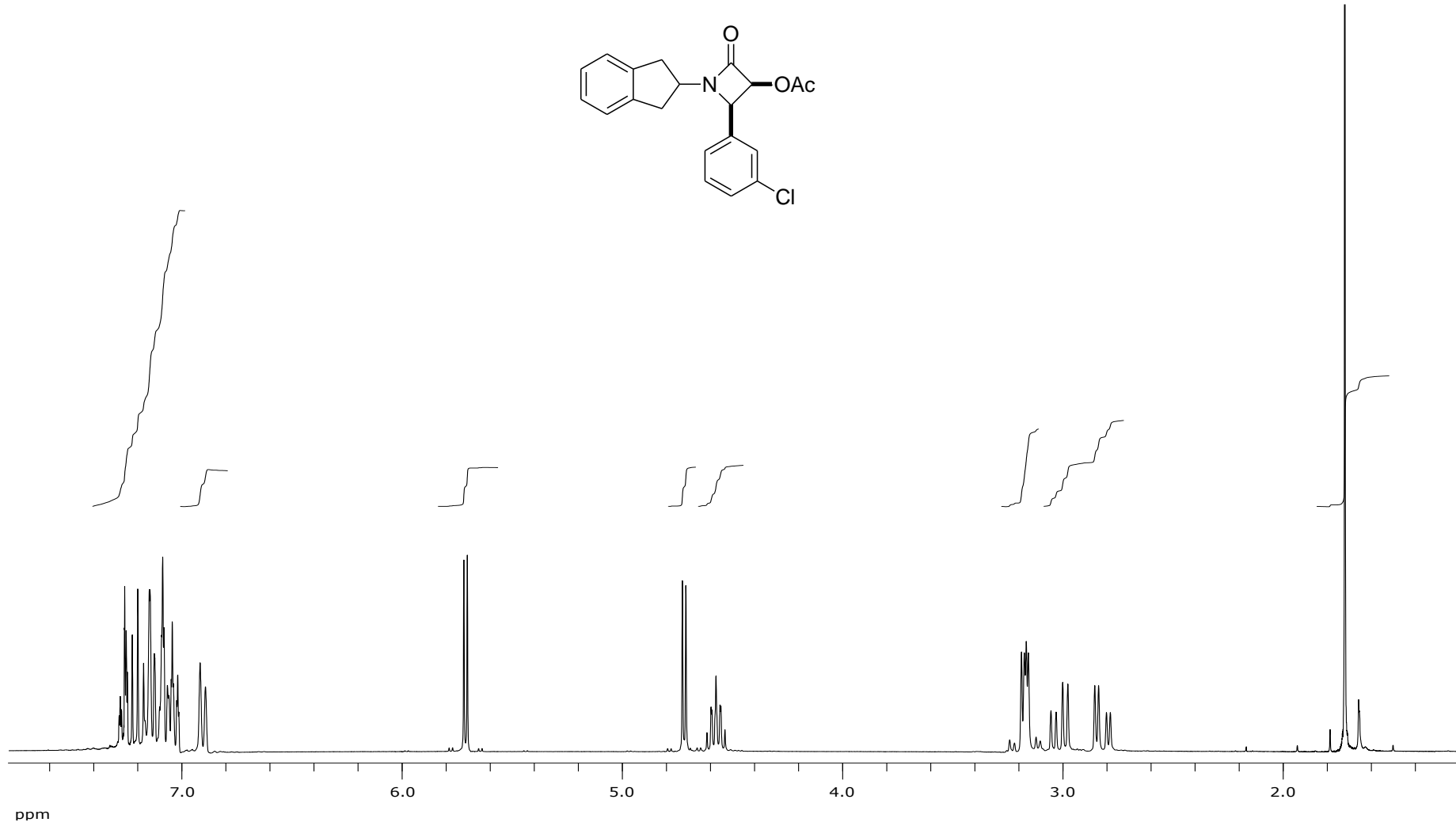
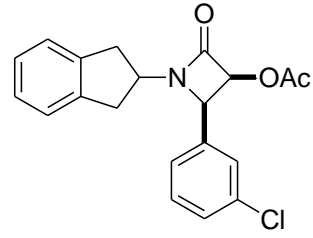
Ek Şekil A 43. B5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



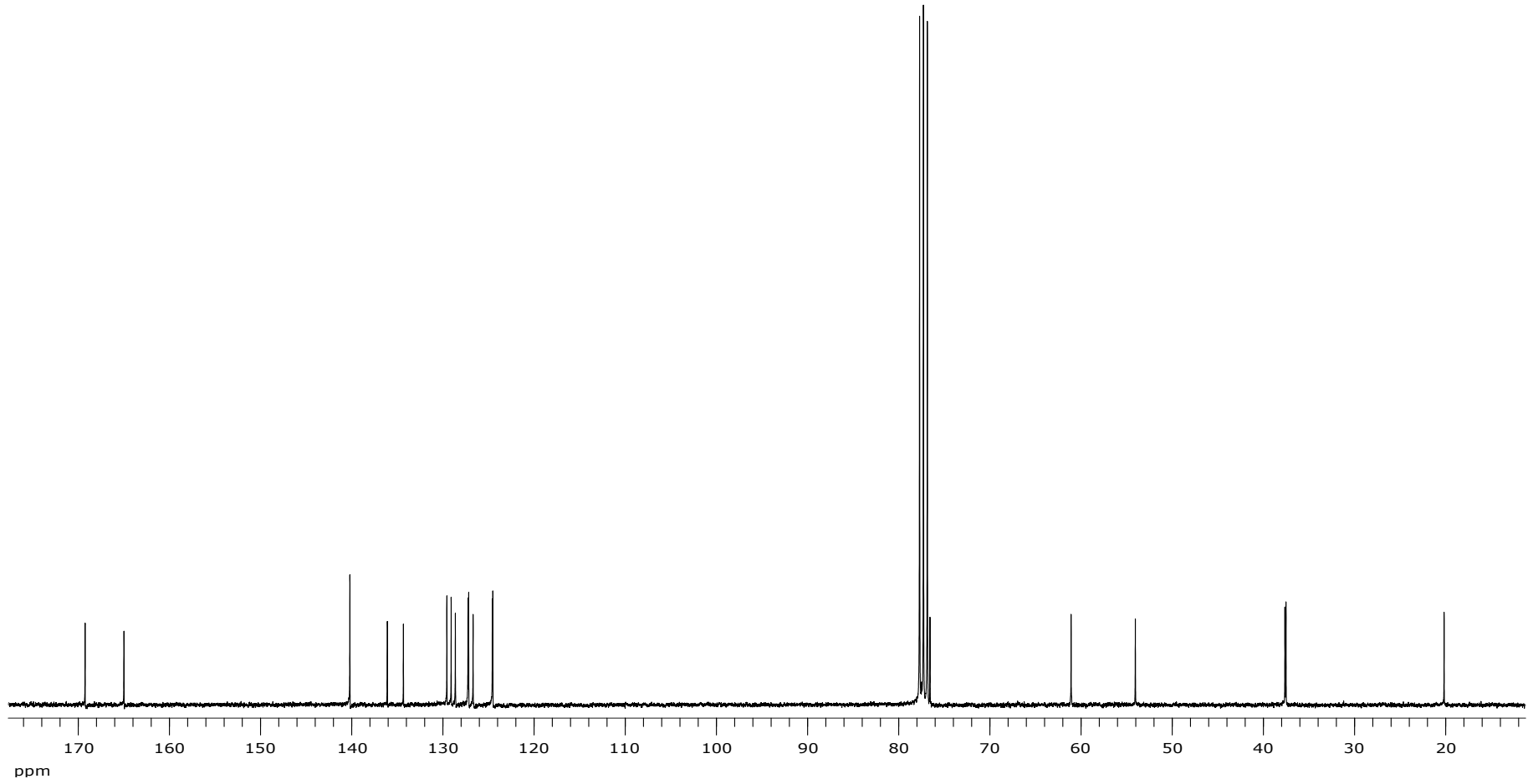
Ek Şekil A 44. B6 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



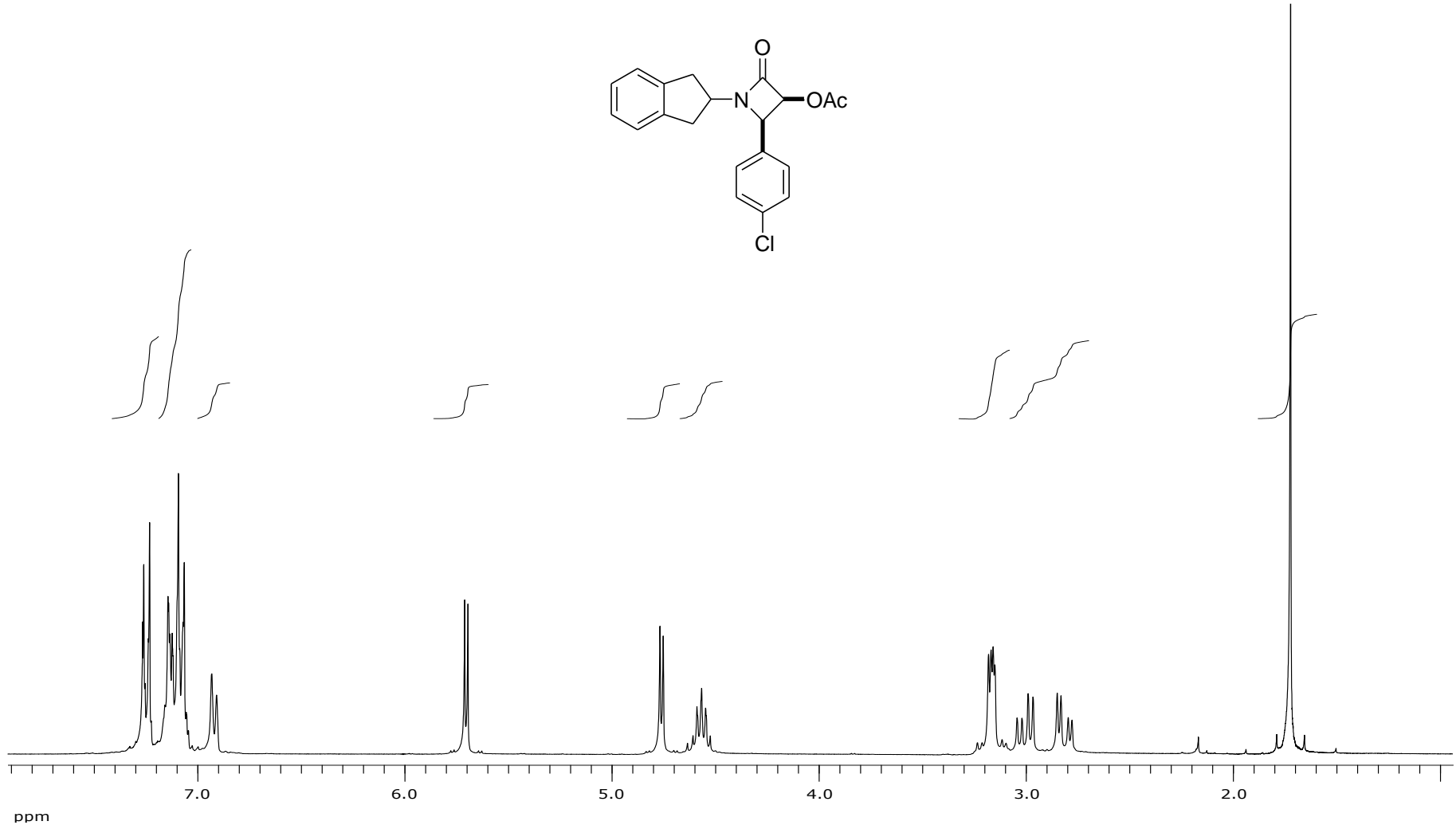
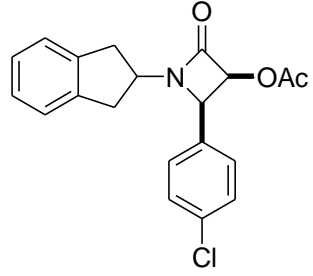
Ek Şekil A 45. B6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



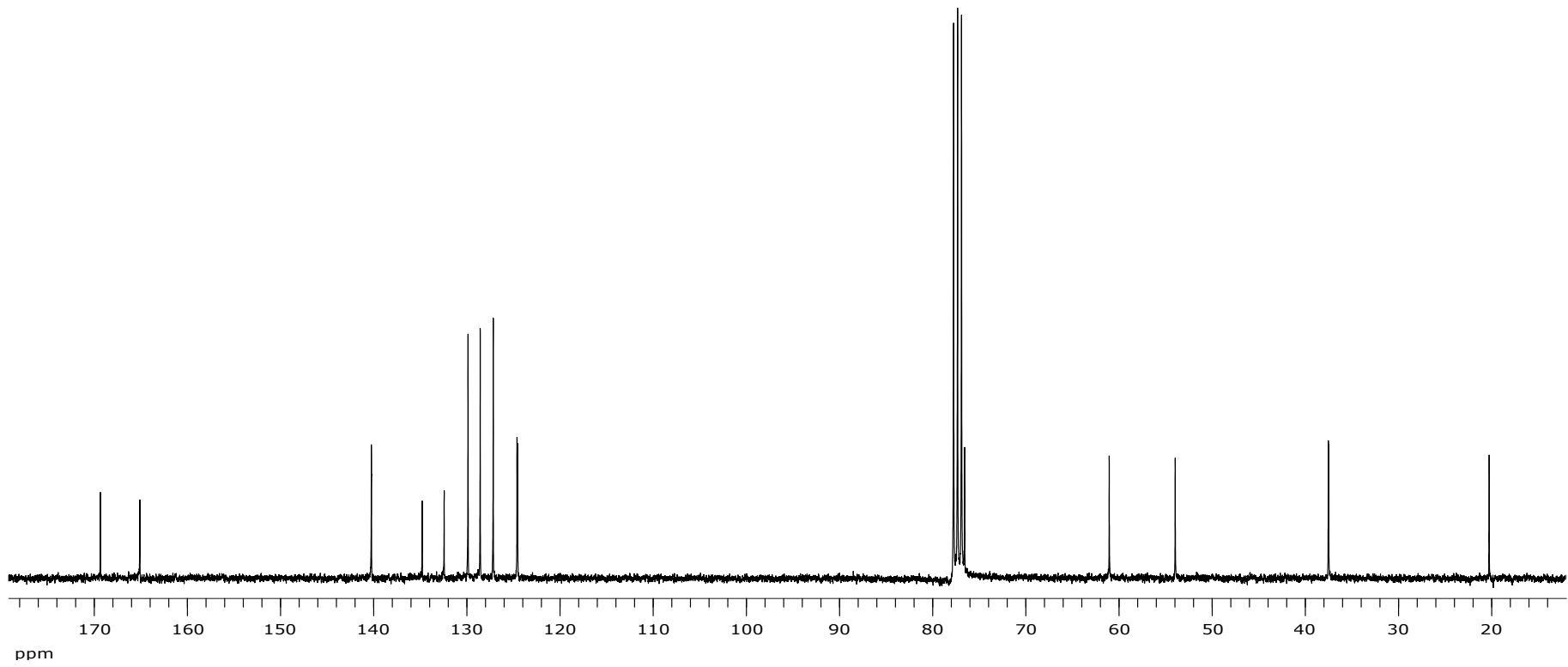
Ek Şekil A 46. B7 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



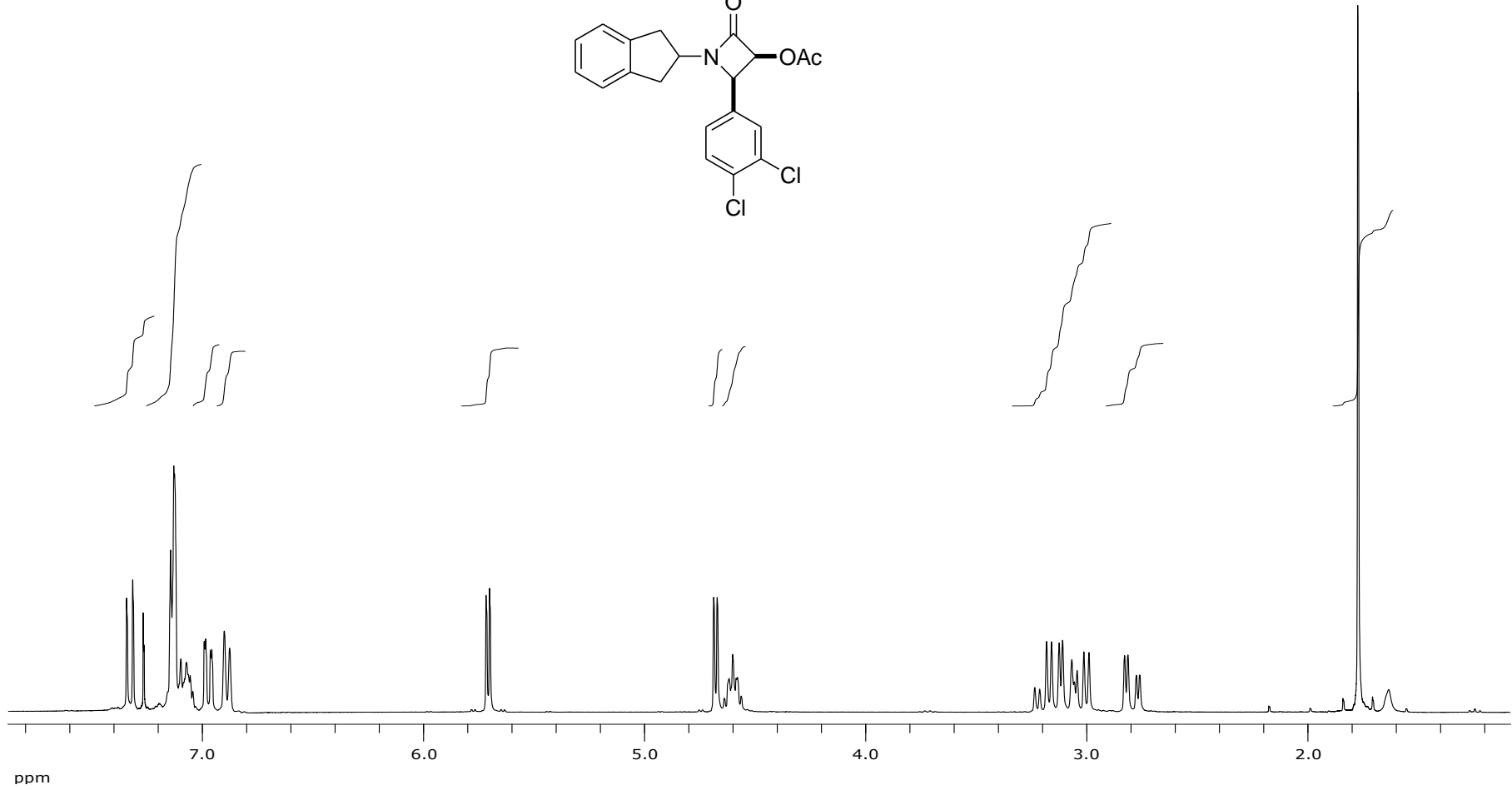
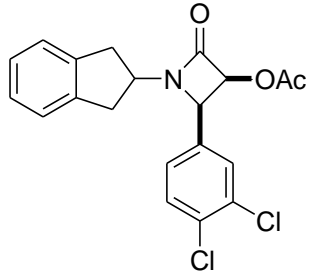
Ek Şekil A 47. B7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



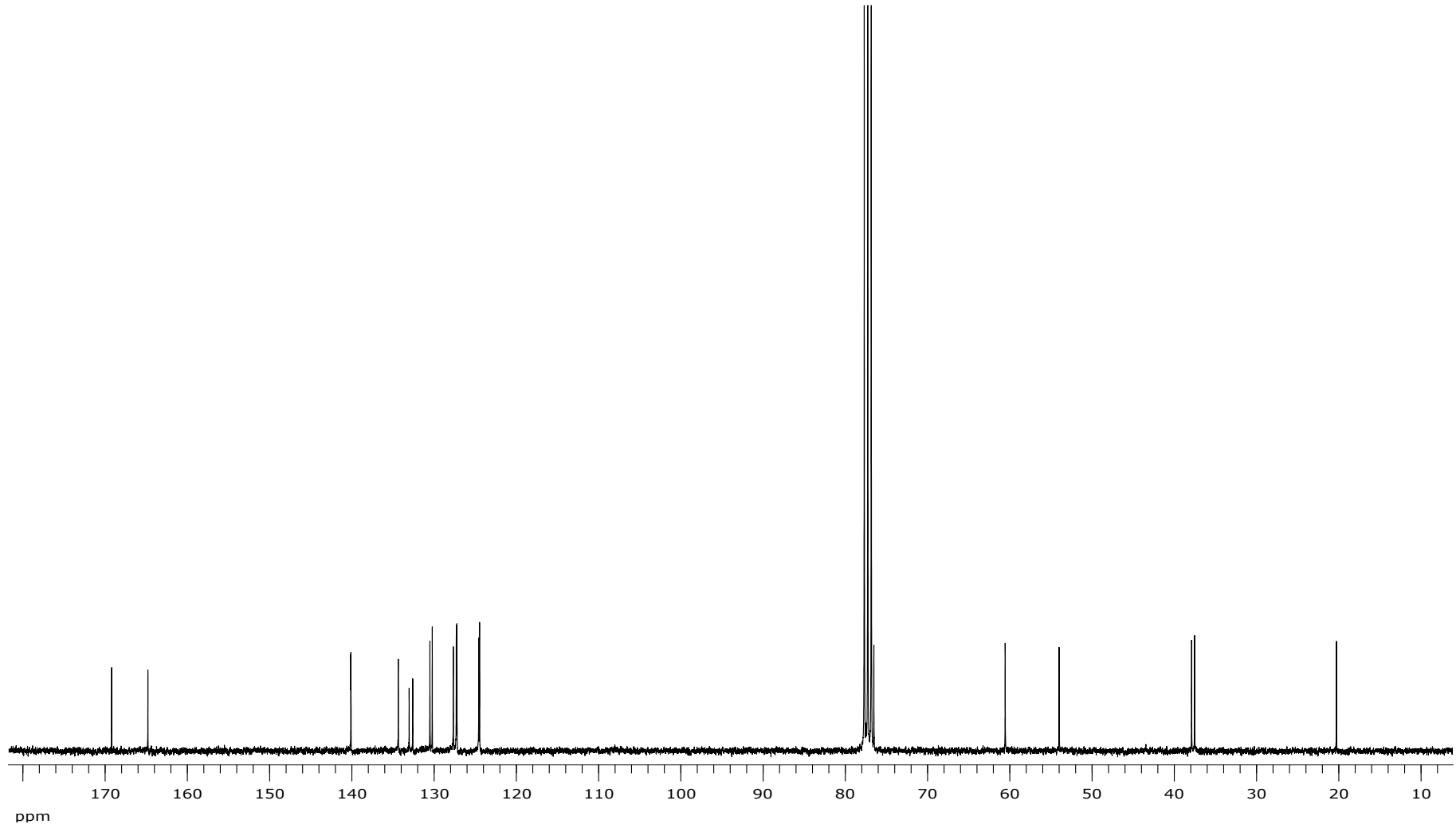
Ek Şekil A 48. B8 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



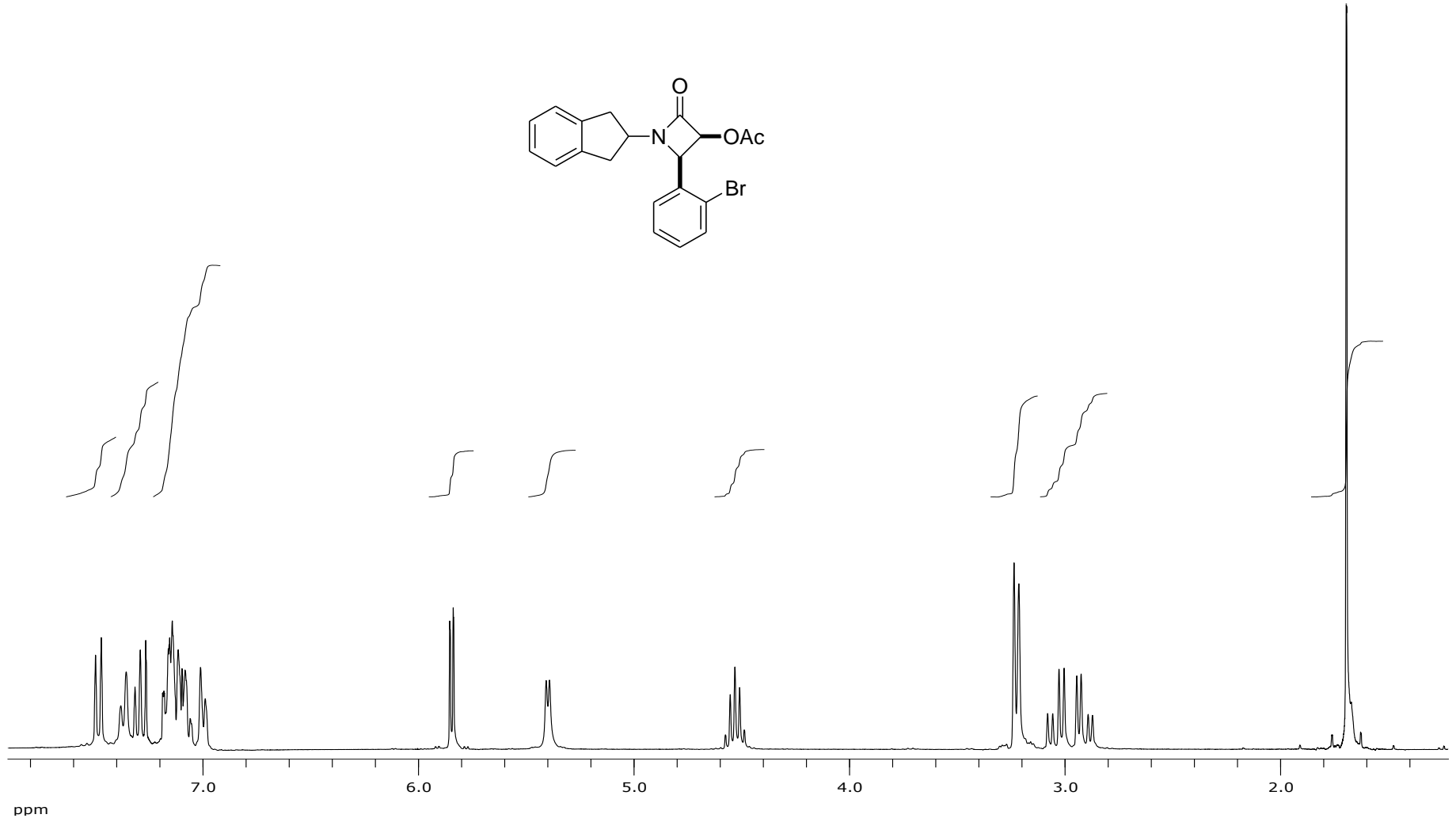
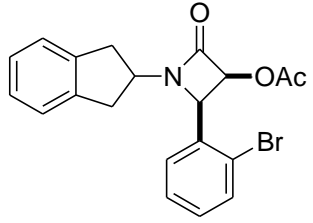
Ek Şekil A 49. B8 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



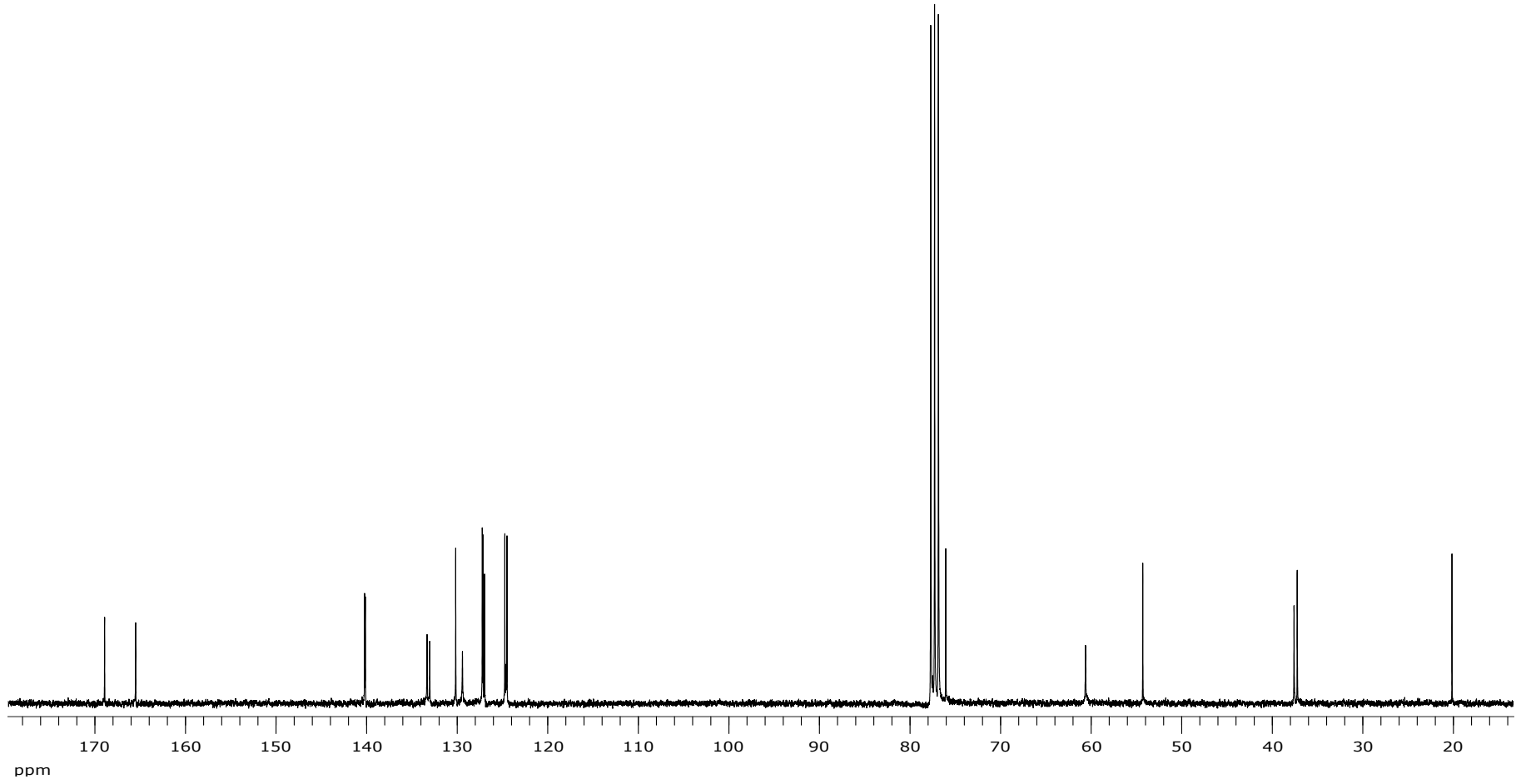
Ek Şekil A 50. B9 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



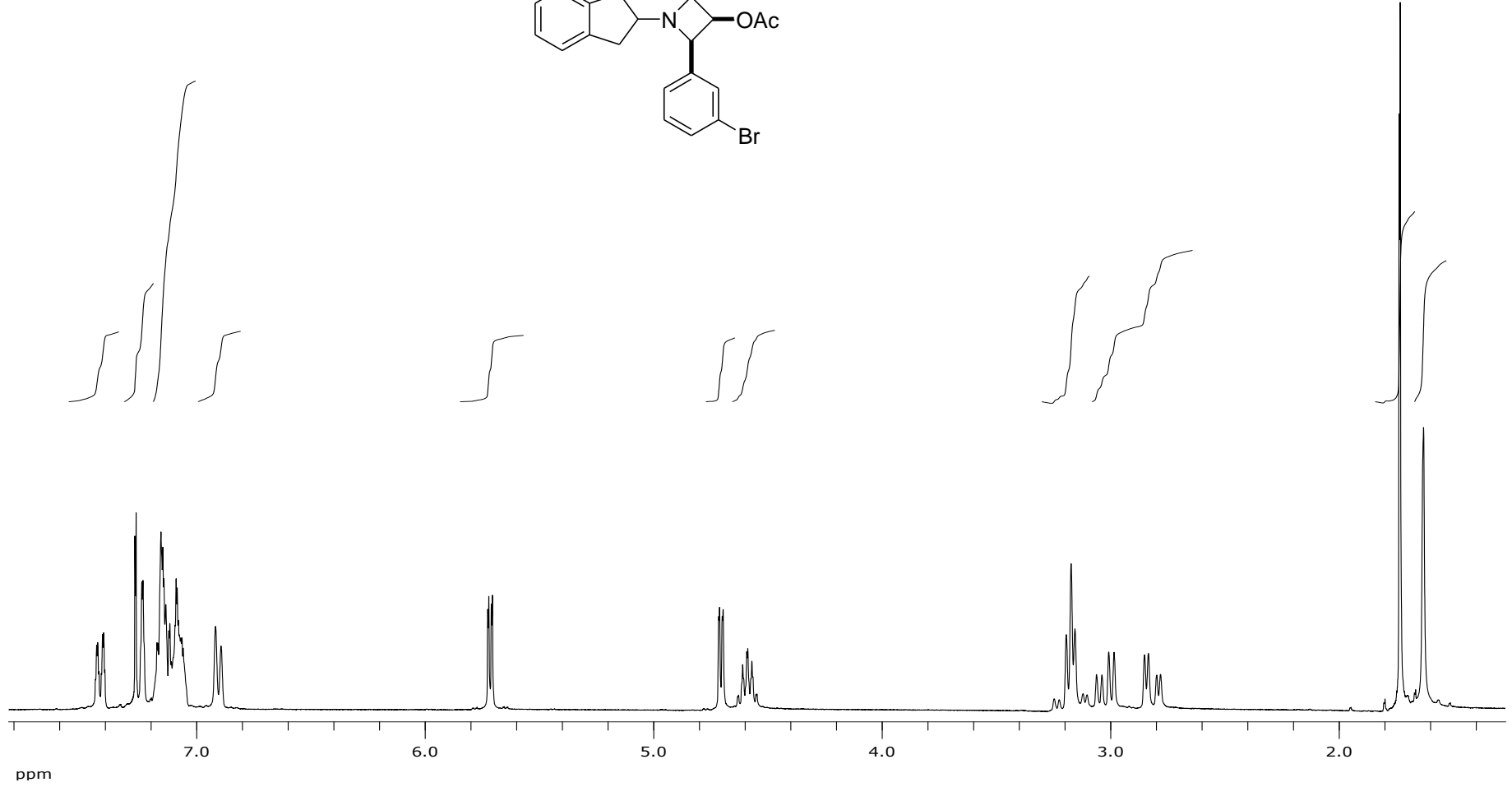
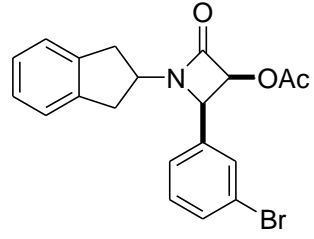
Ek Şekil A 51. B9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



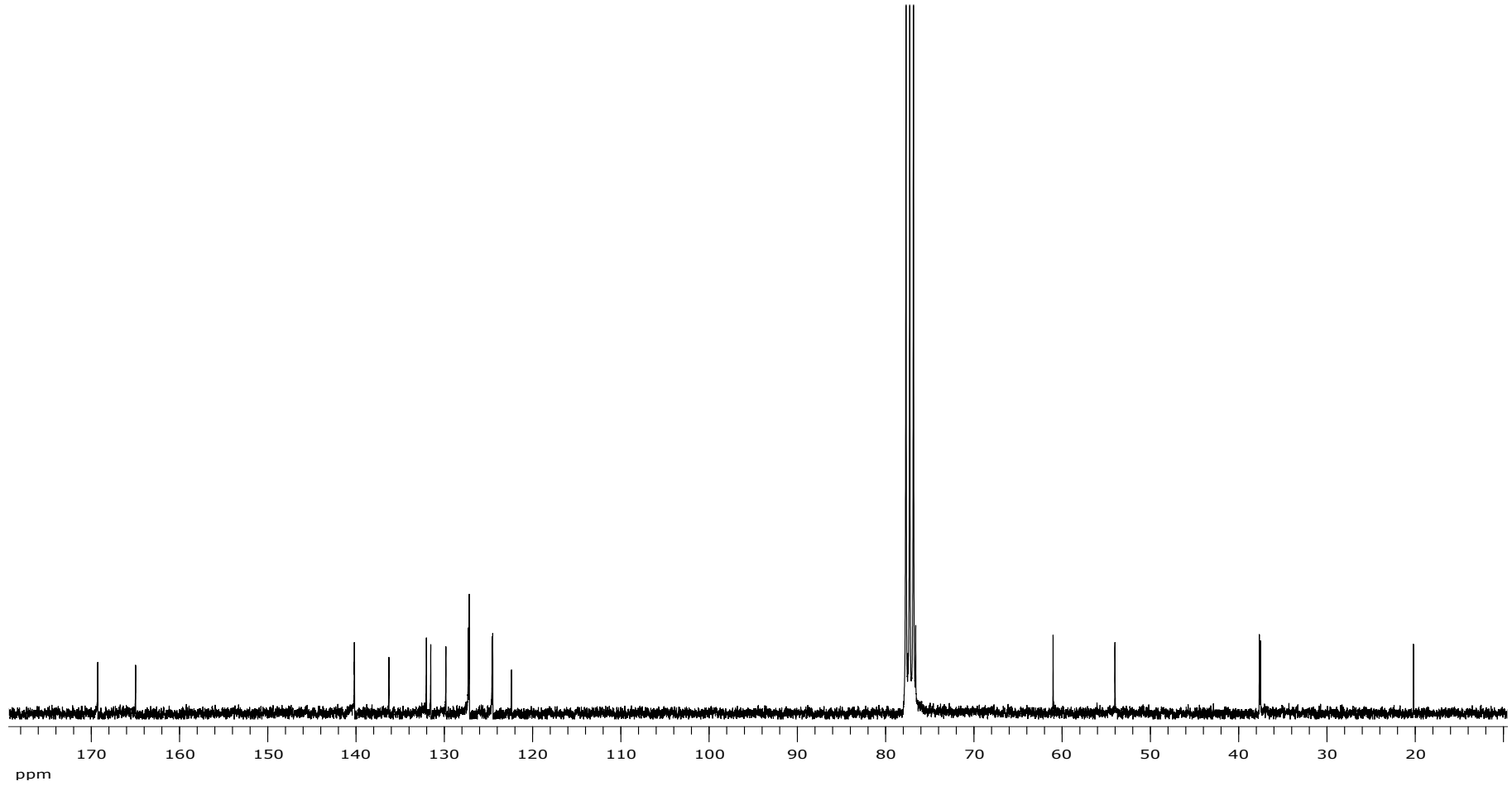
Ek Şekil A 52. B10 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



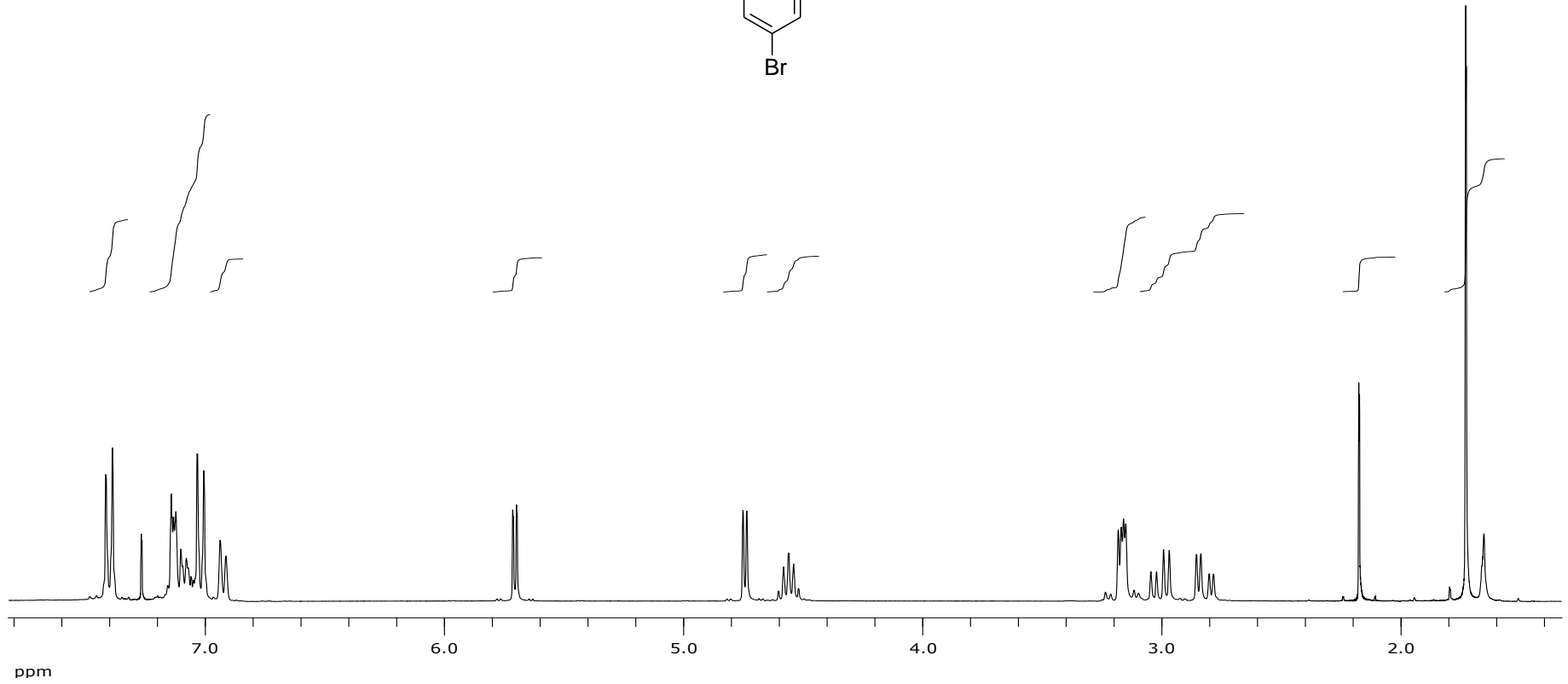
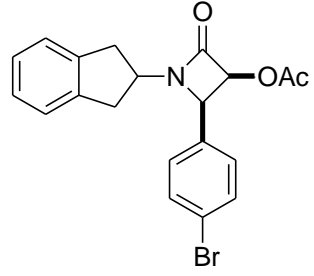
Ek Şekil A 53. B10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



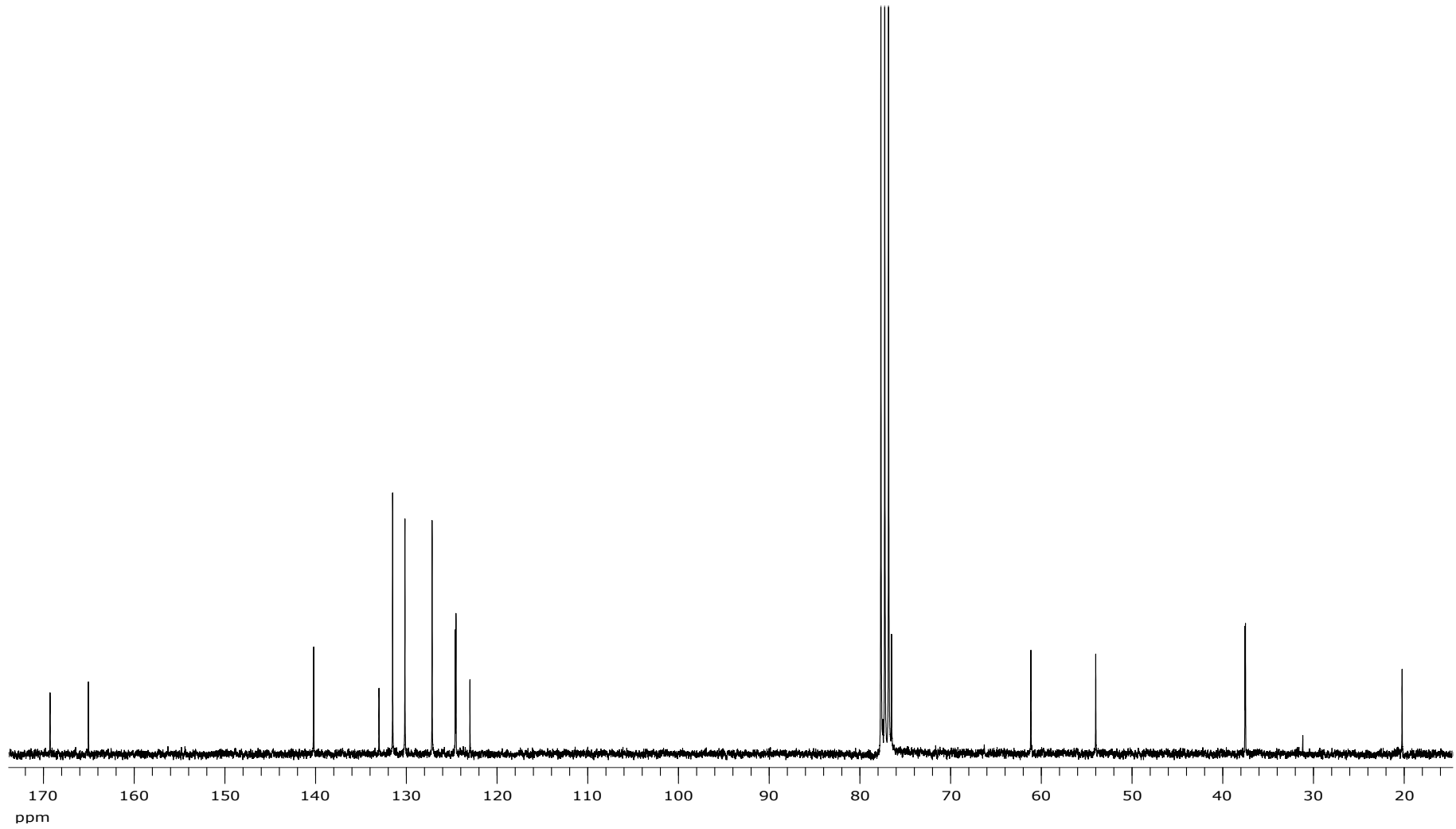
Ek Şekil A 54. B11 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



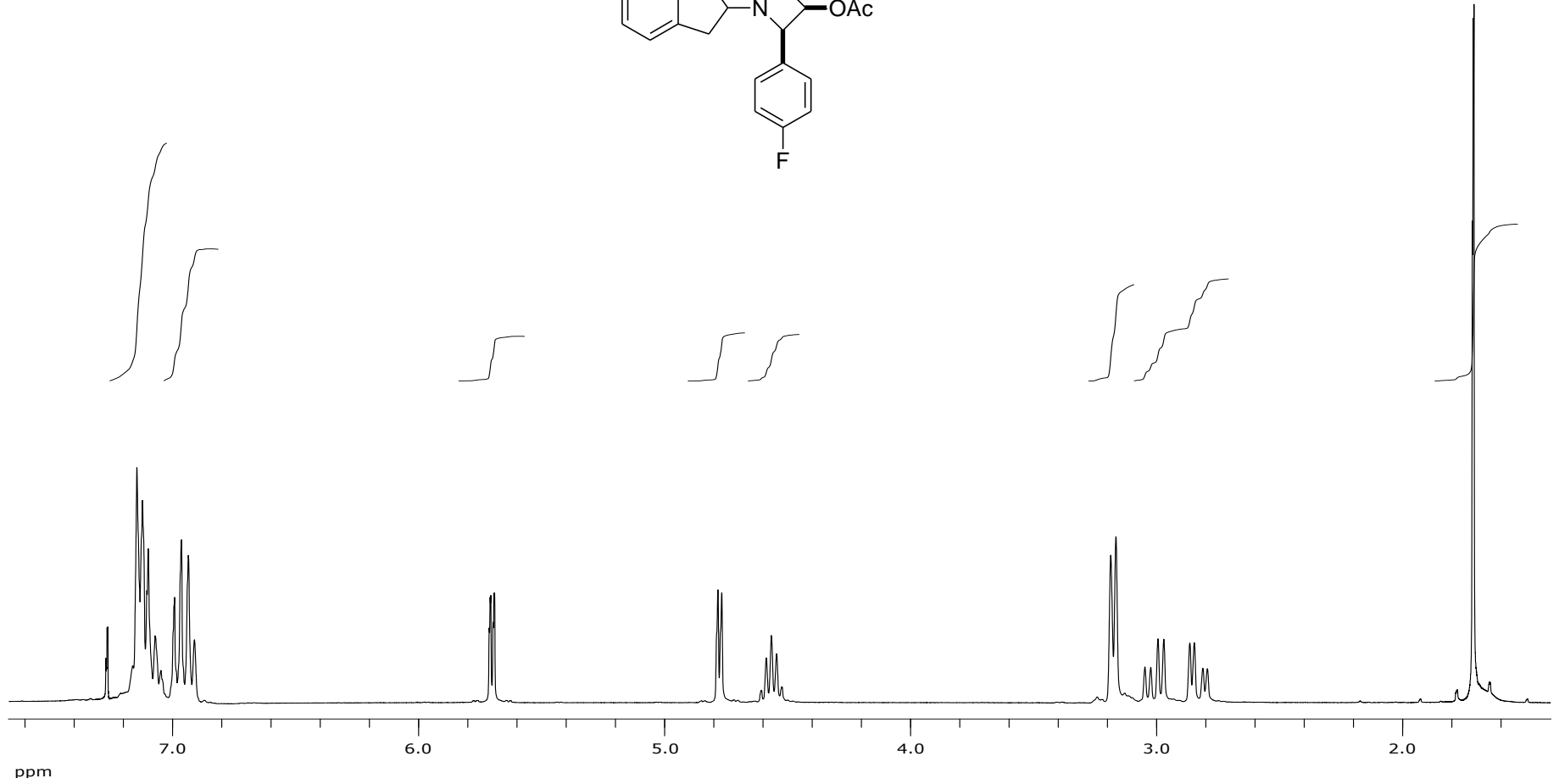
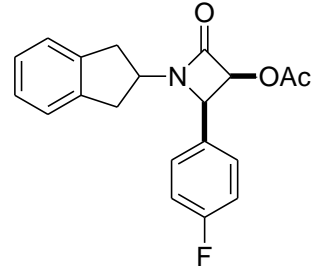
Ek Şekil A 55. B11 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



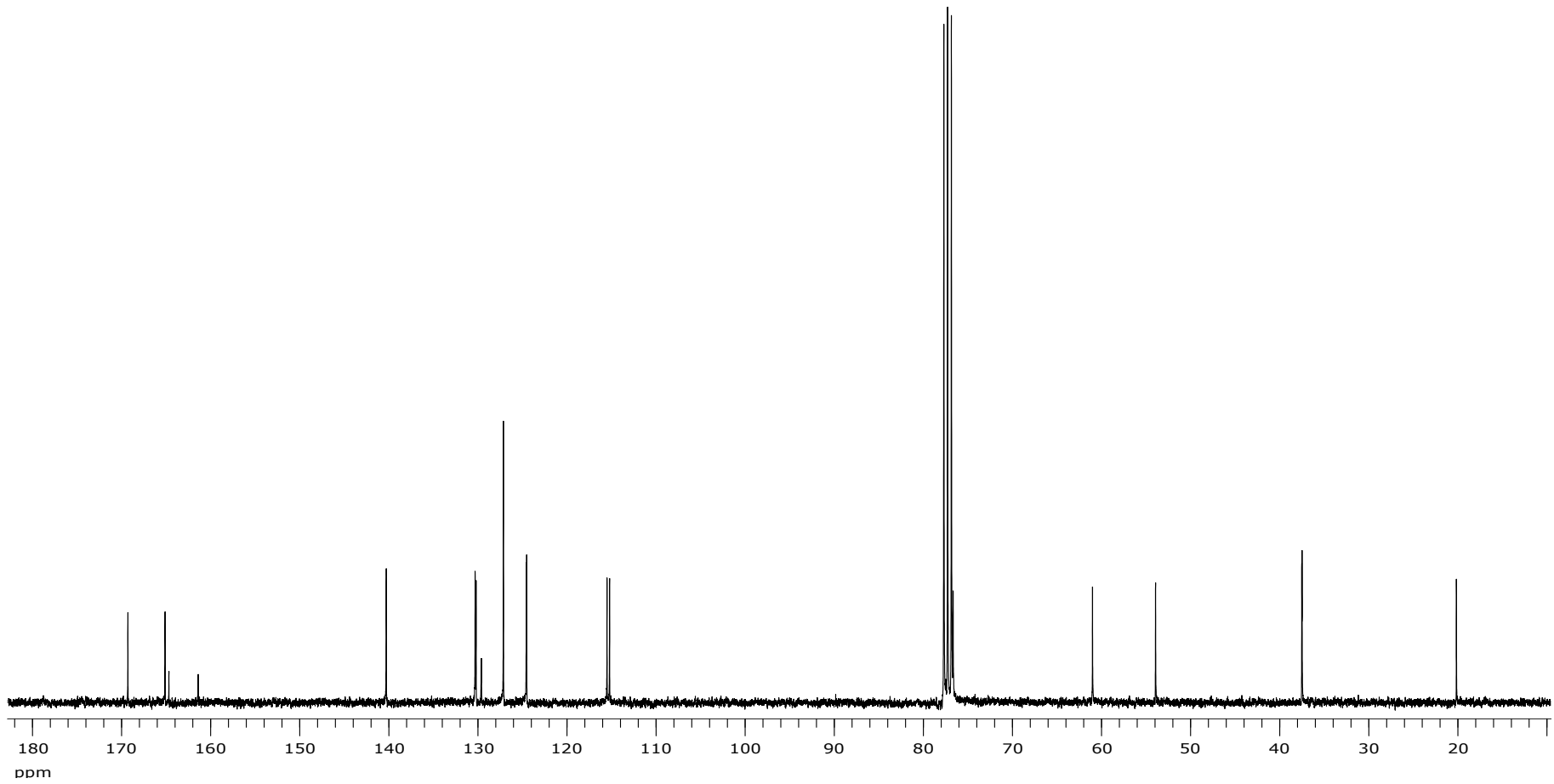
Ek Şekil A 56. B12 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



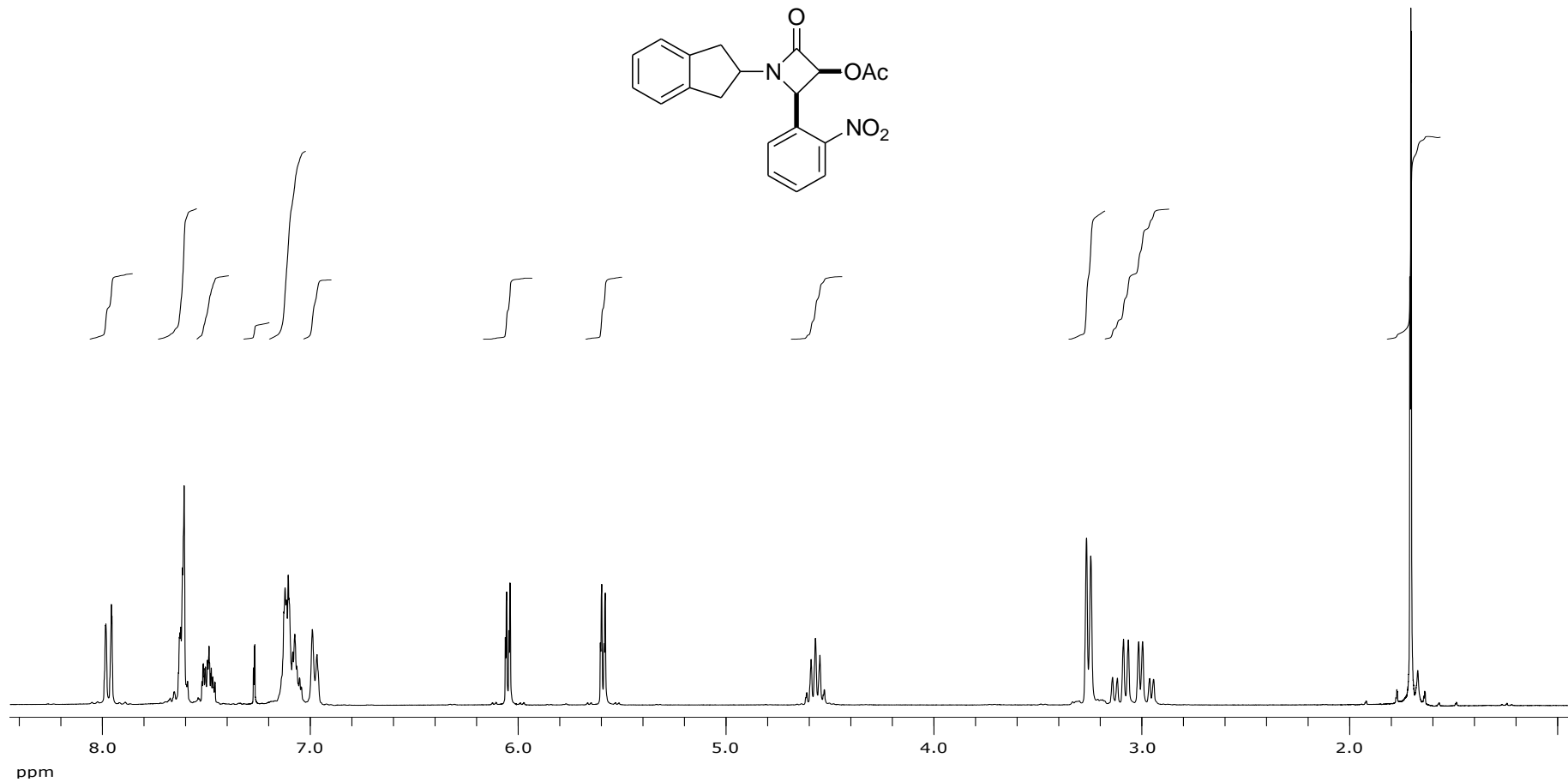
Ek Şekil A 57. B12 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



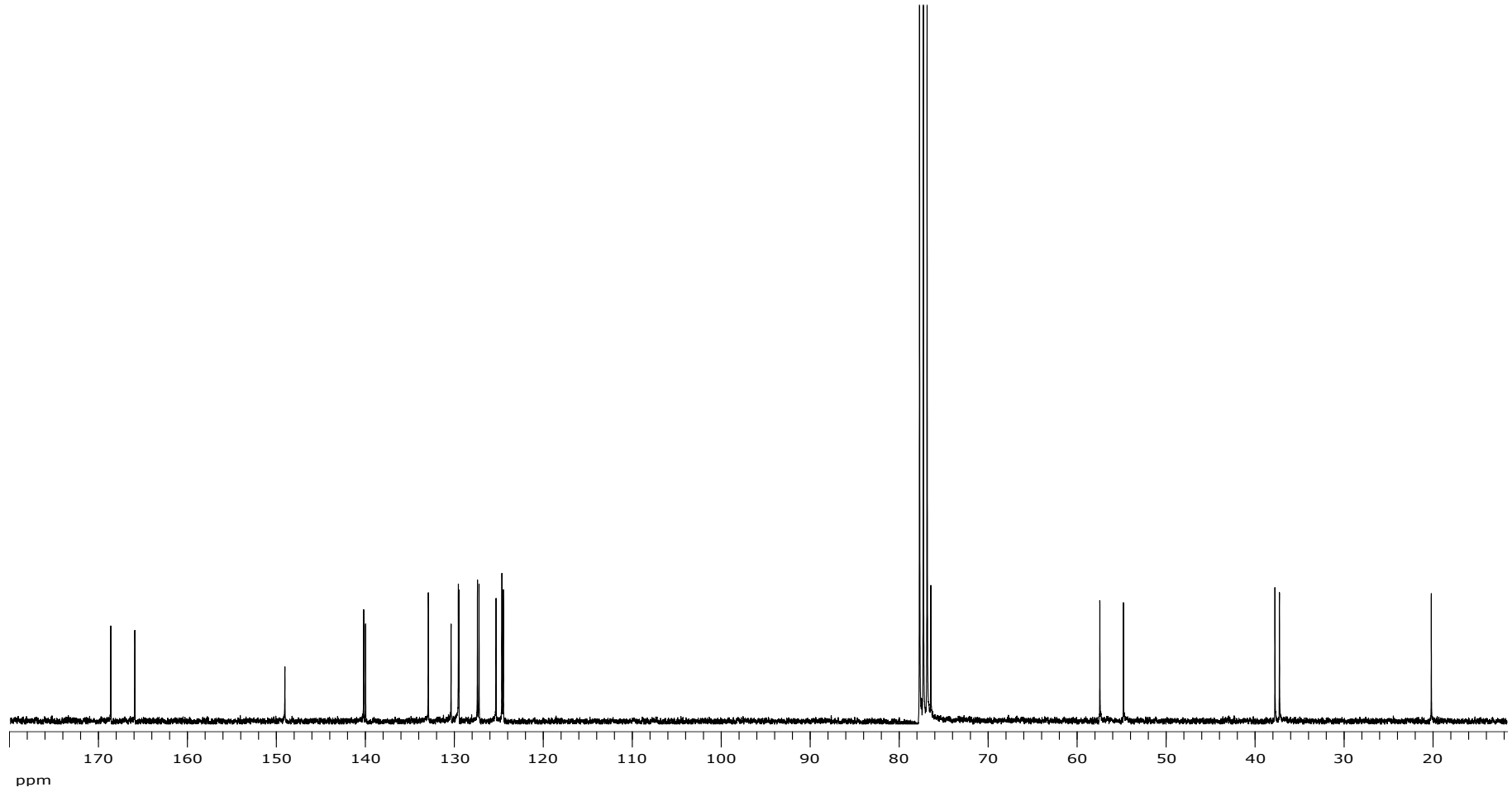
Ek Şekil A 58. B13 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



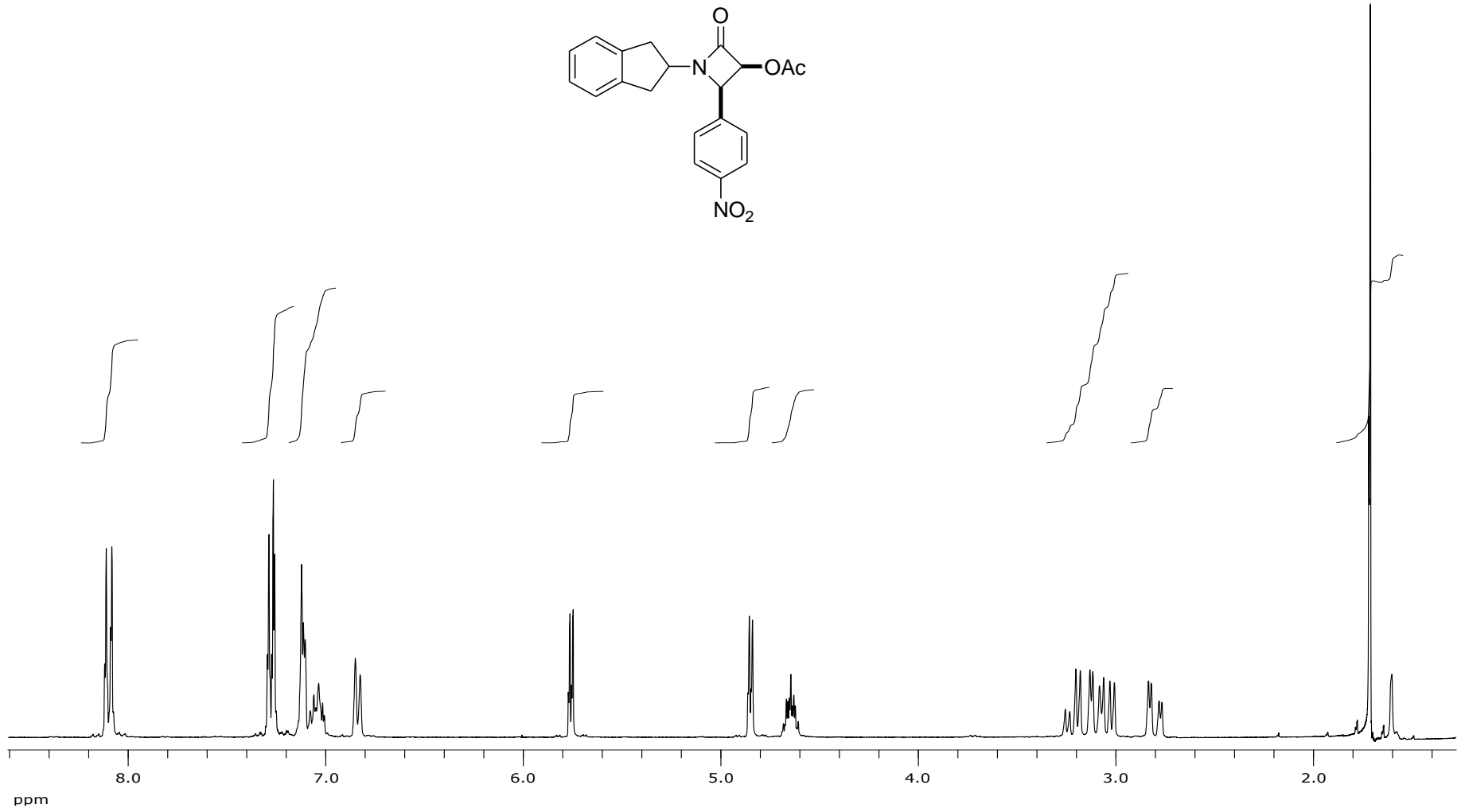
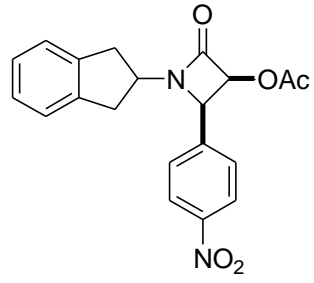
Ek Şekil A 59. B13 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



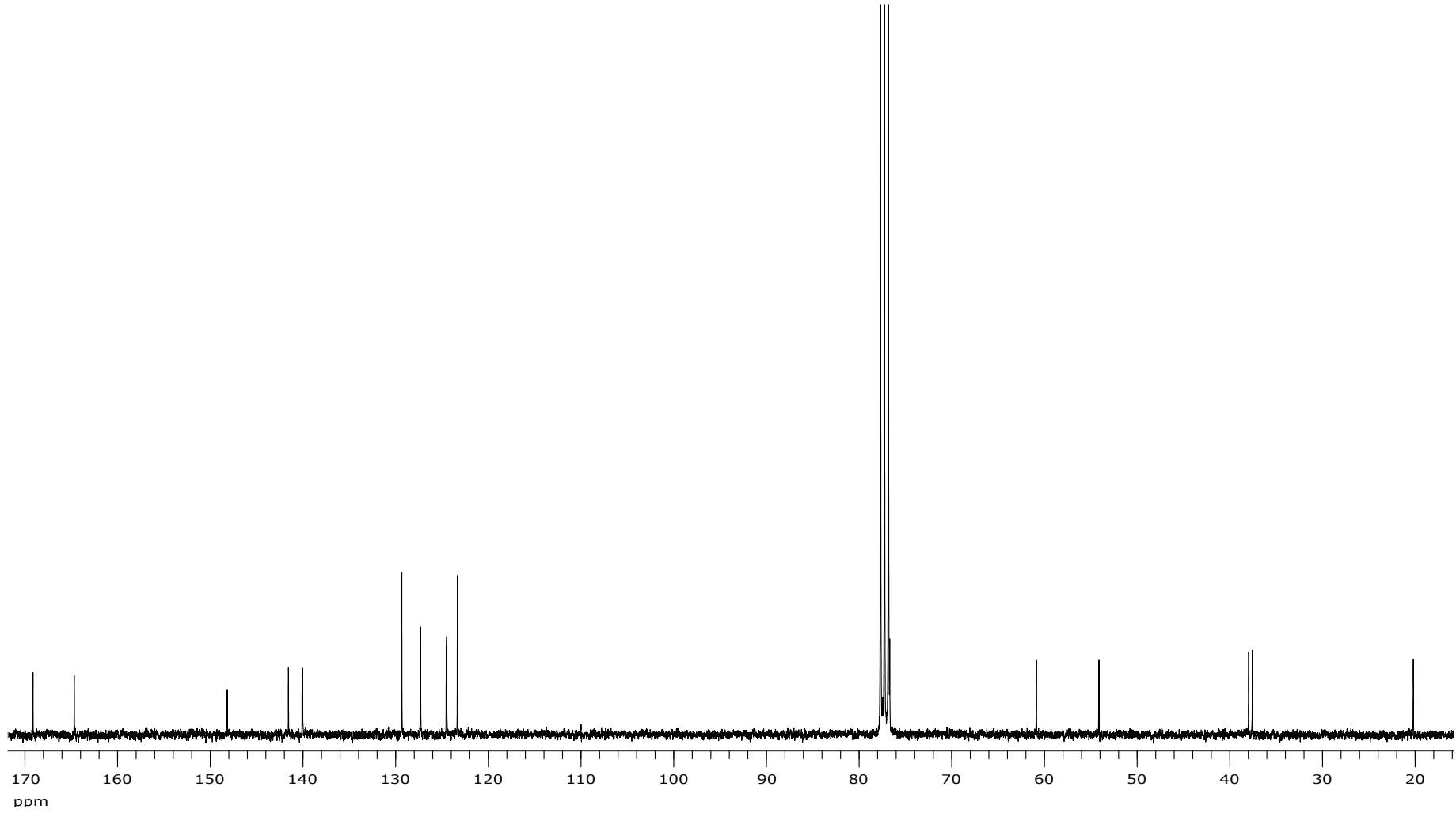
Ek Şekil A 60. B14 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



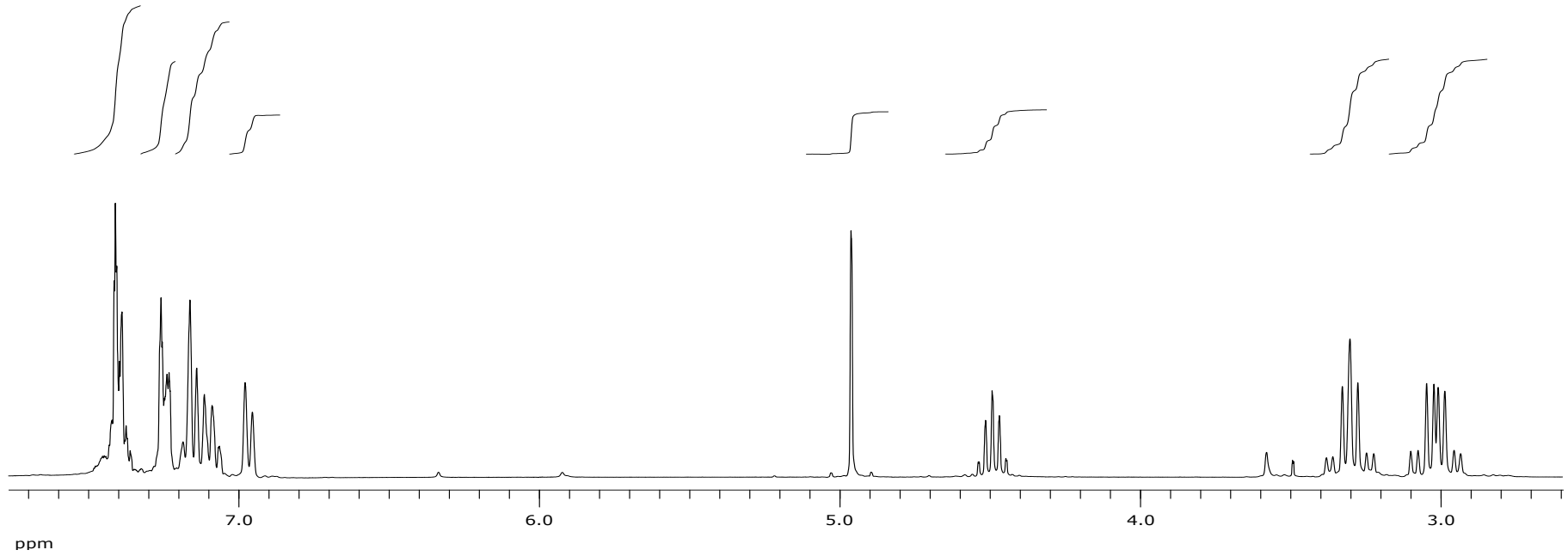
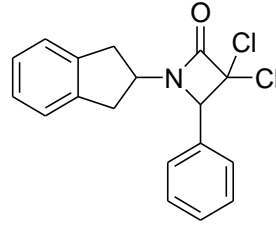
Ek Şekil A 61. B14 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



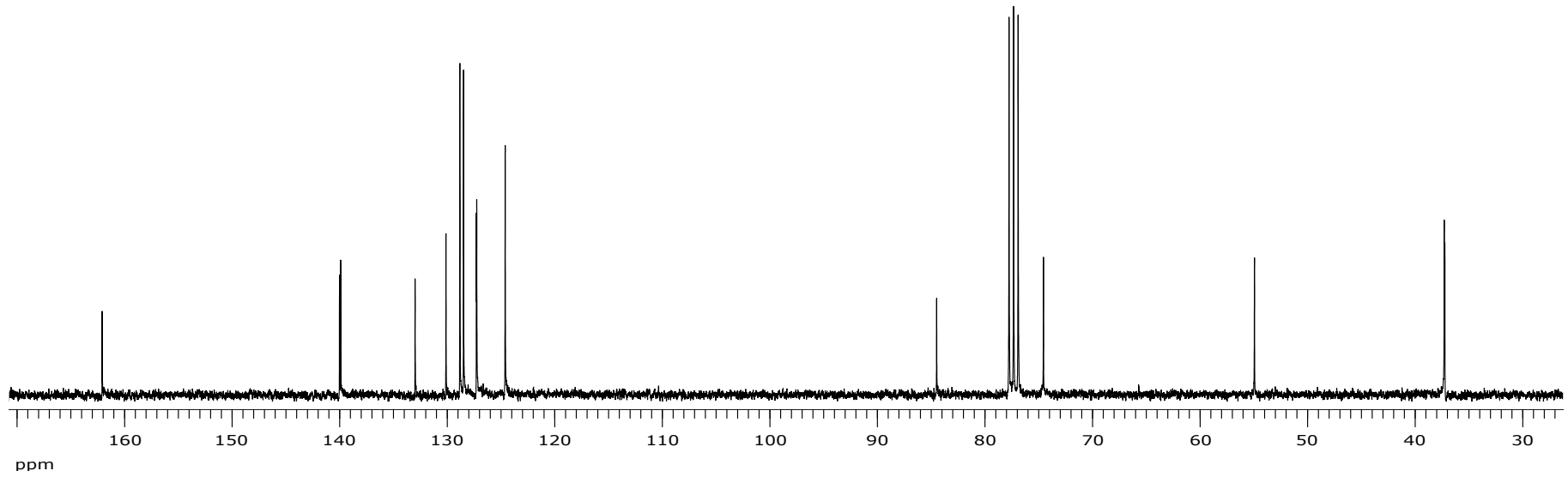
Ek Şekil A 62. B15 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



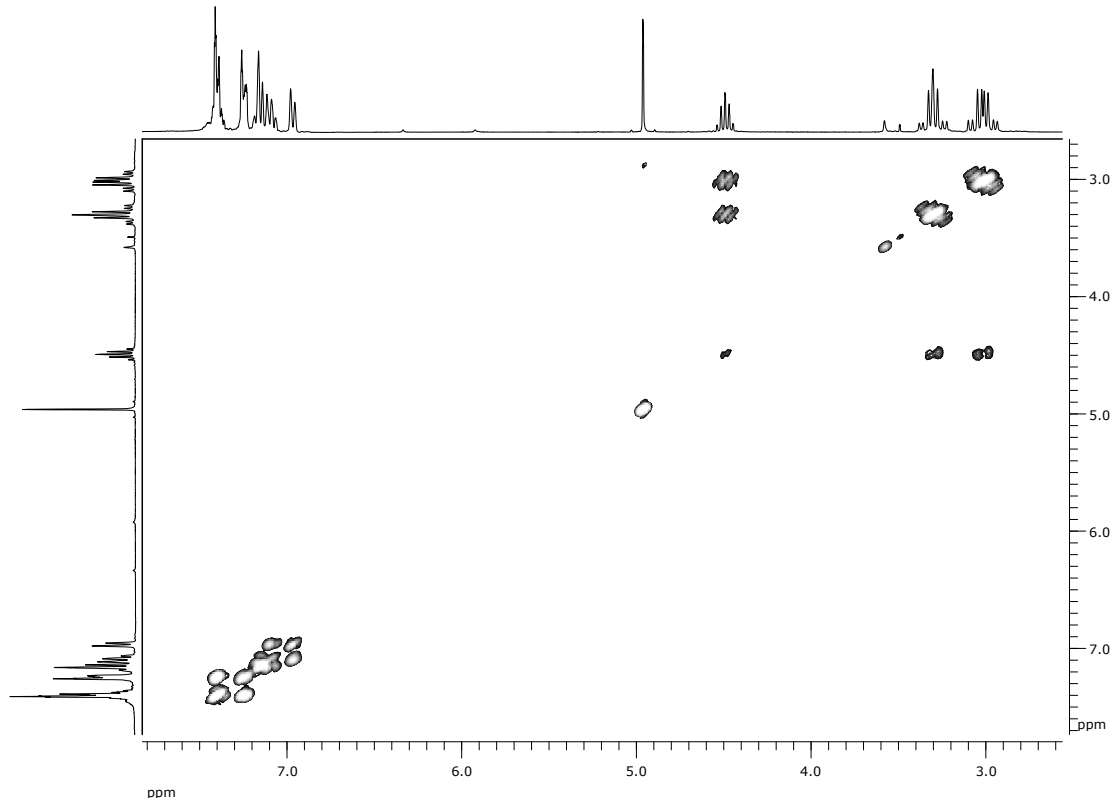
Ek Şekil A 63. B15 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



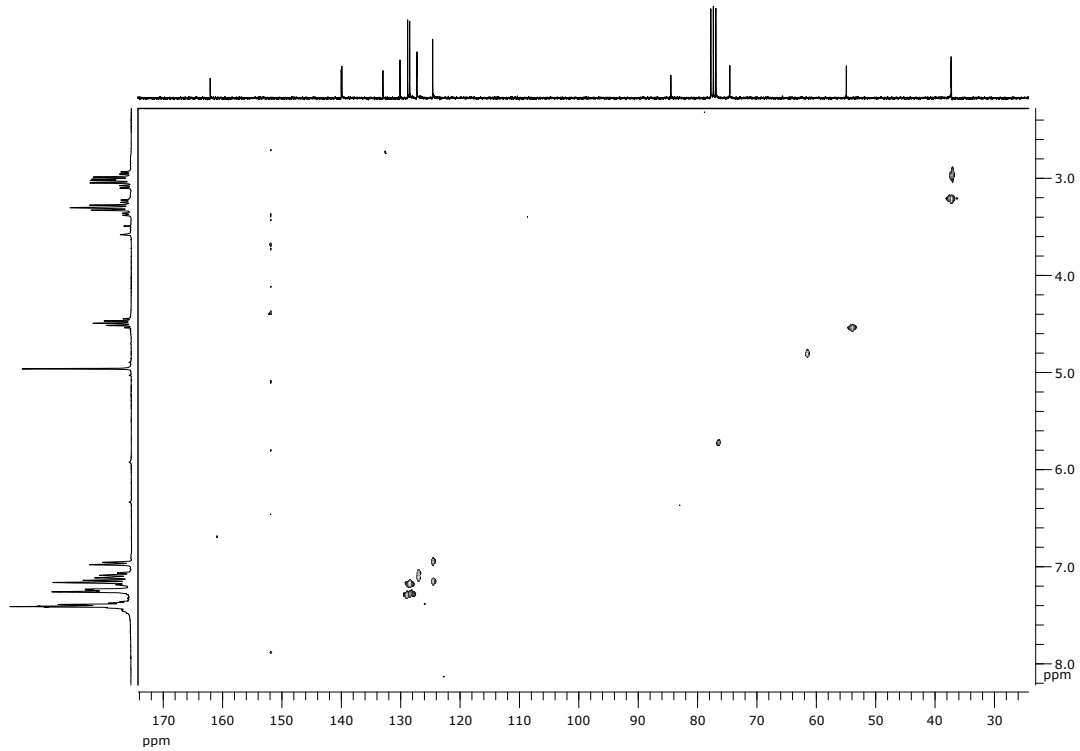
Ek Şekil A 64. C1 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



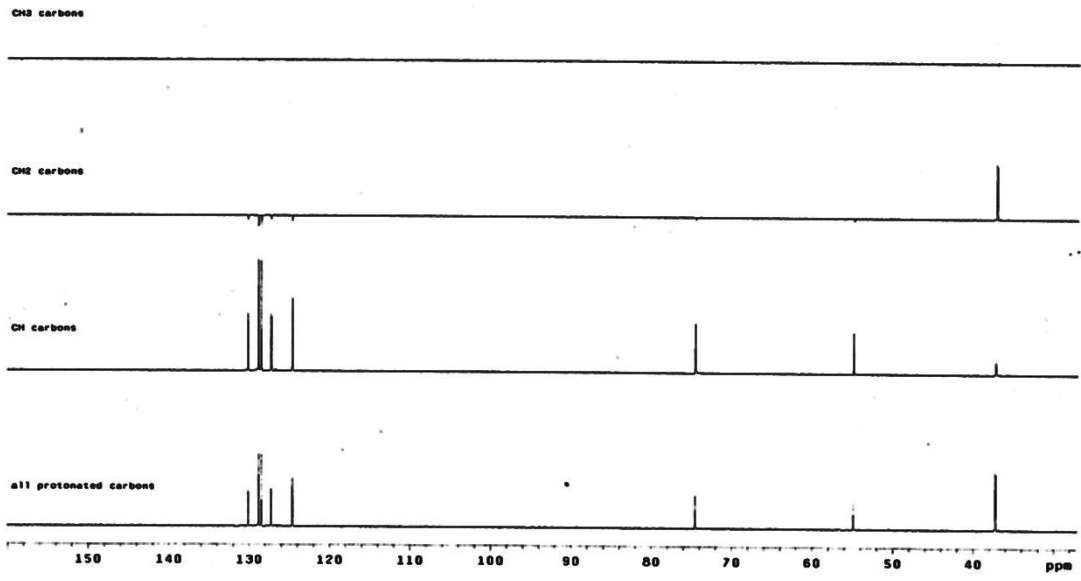
Ek Şekil A 65. C1 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



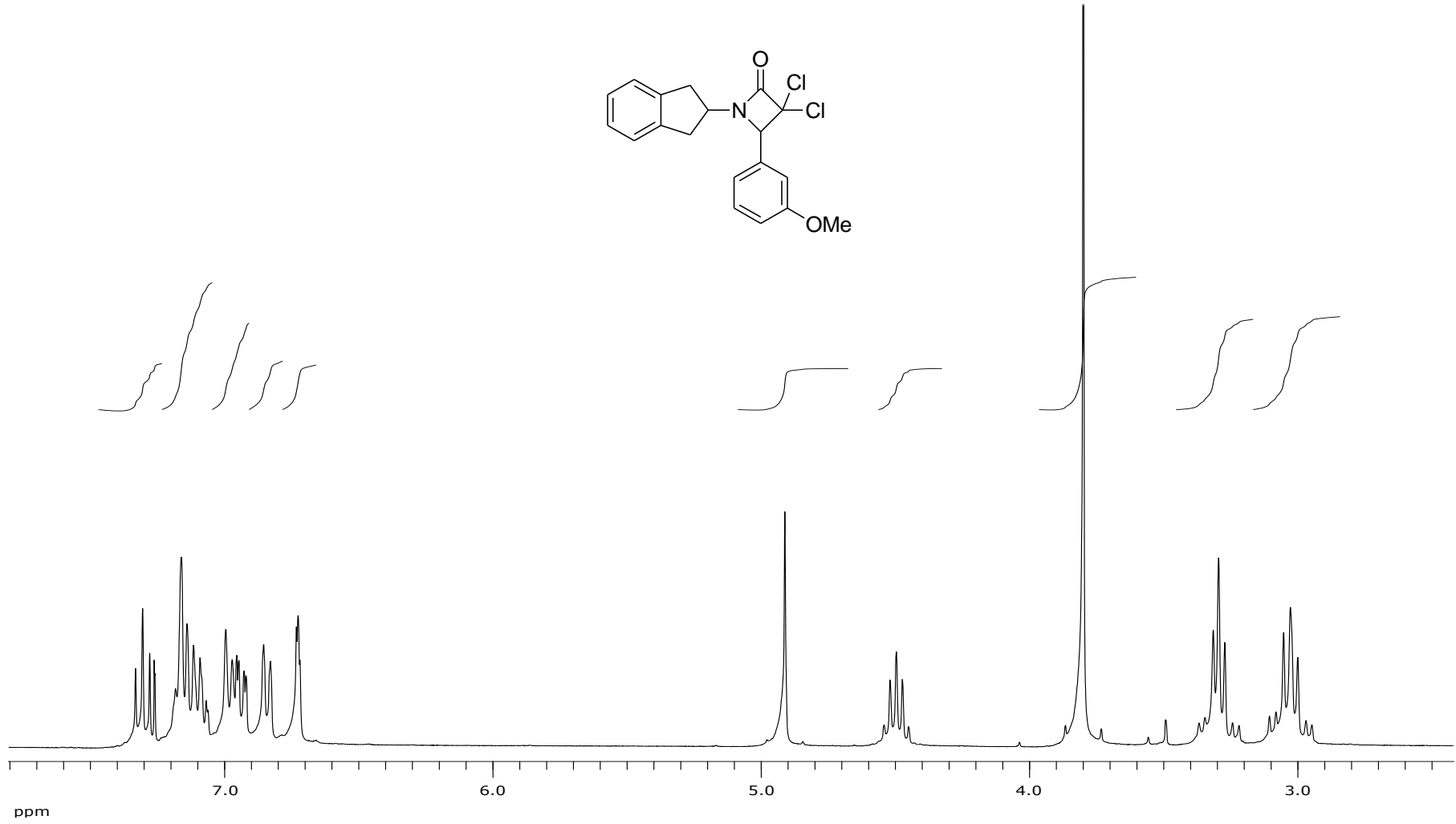
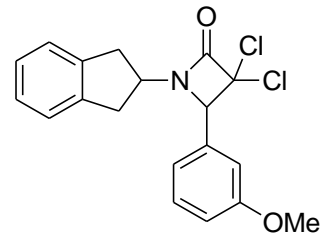
Ek Şekil A 66. C1 bileşiğine ait COSY spektrumu



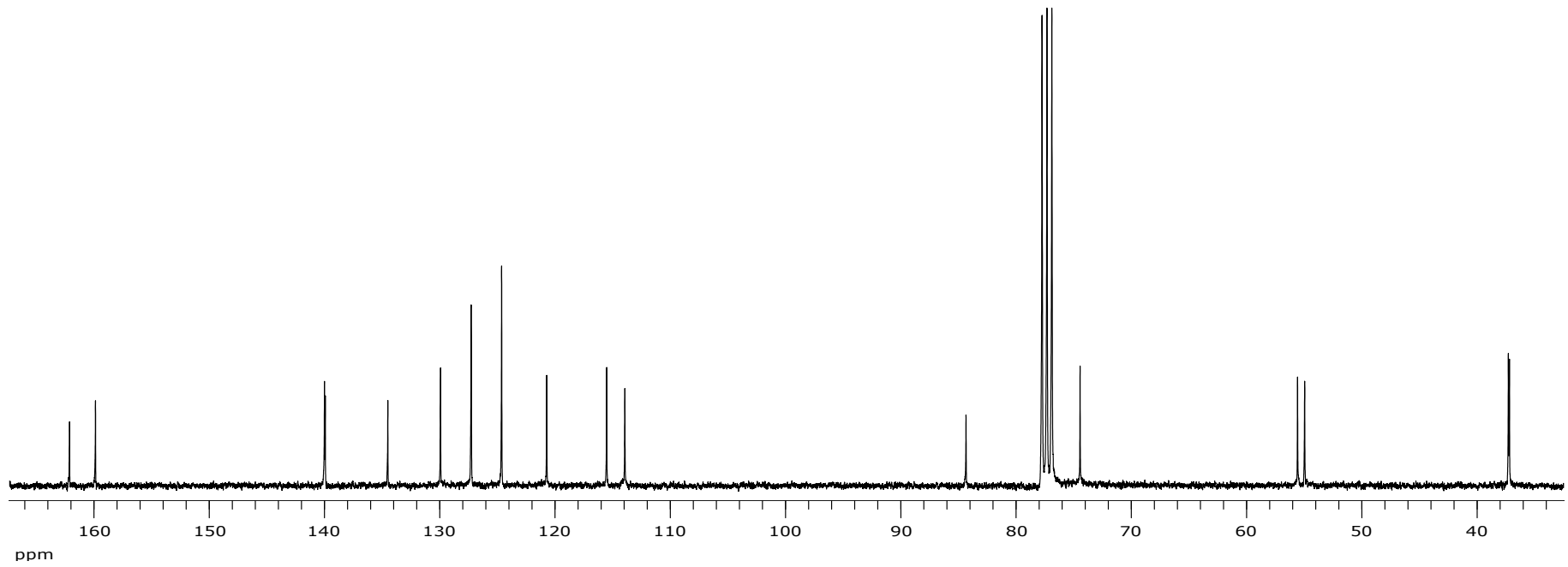
Ek Şekil A 67. C1 bileşiğine ait HETCOR spektrumu



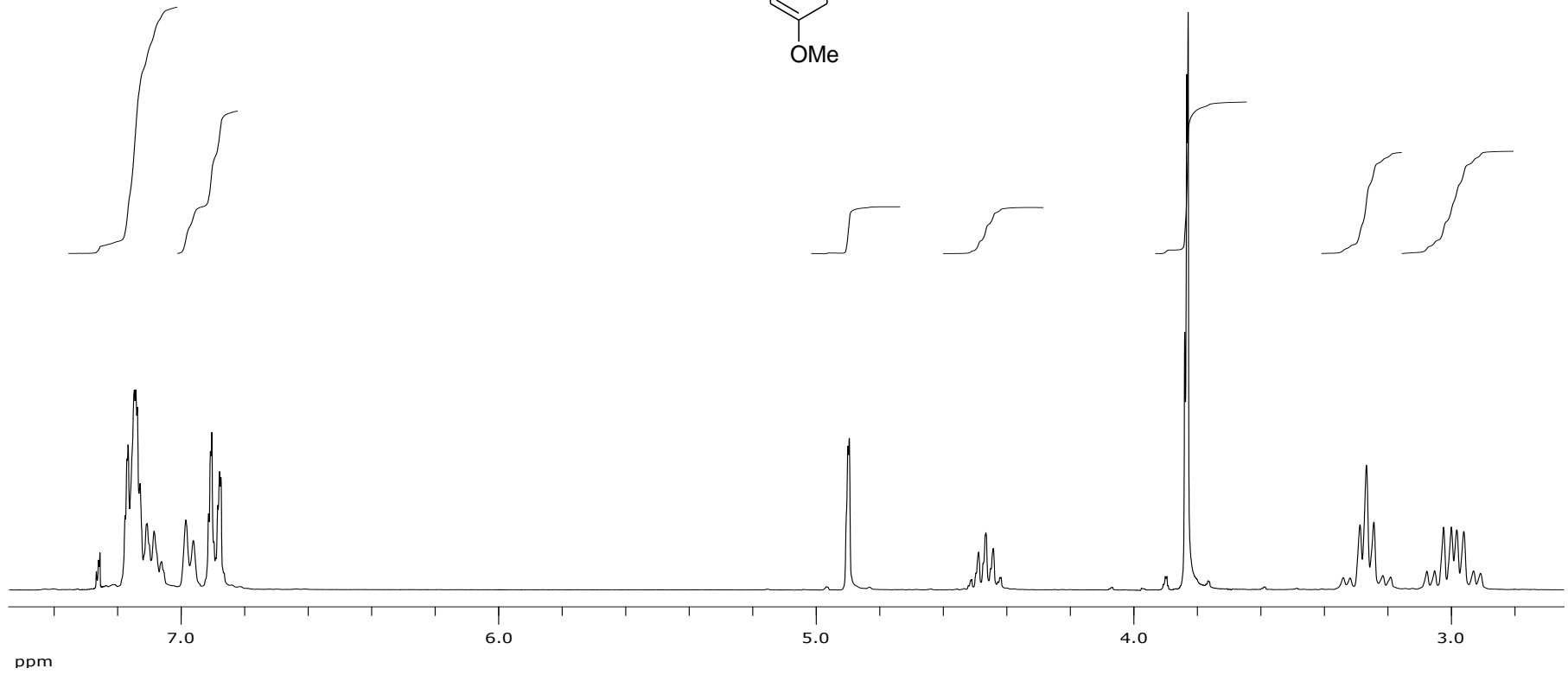
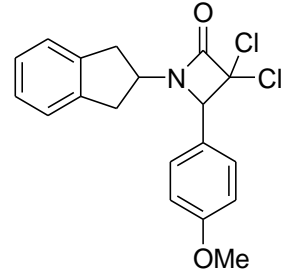
Ek Şekil A 68. C1 bileşiğine ait DEPT spektrumu



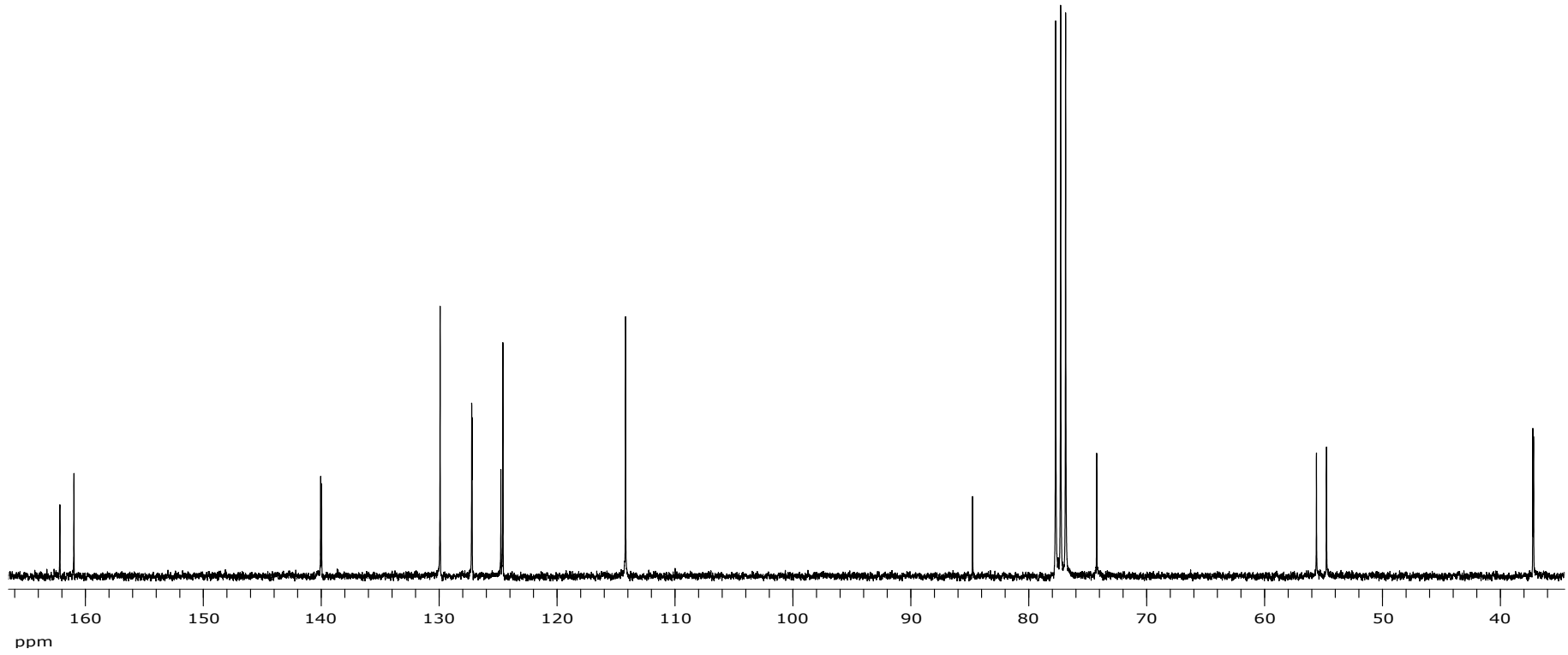
Ek Şekil A 69. C2 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



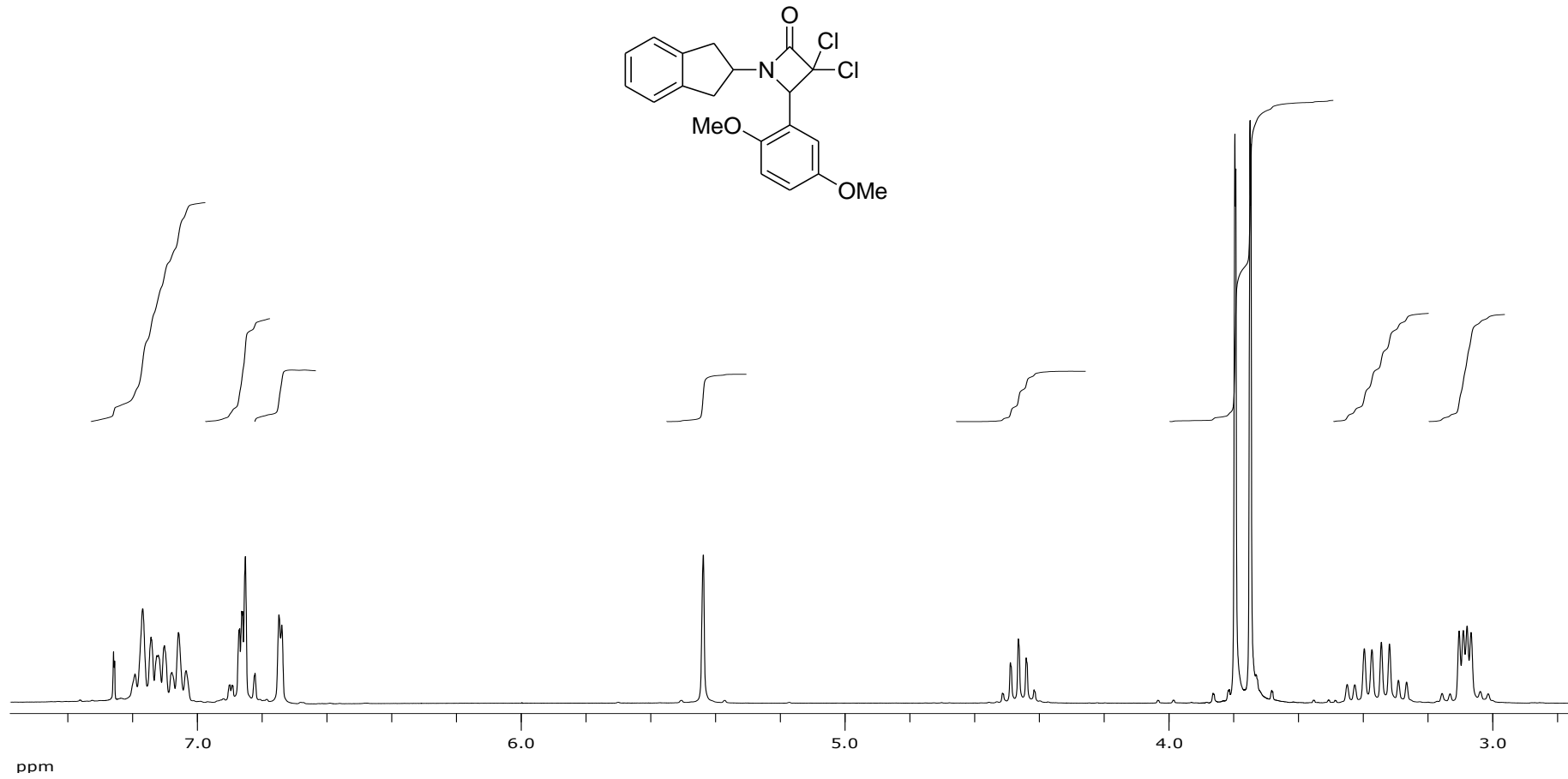
Ek Şekil A 70. C2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



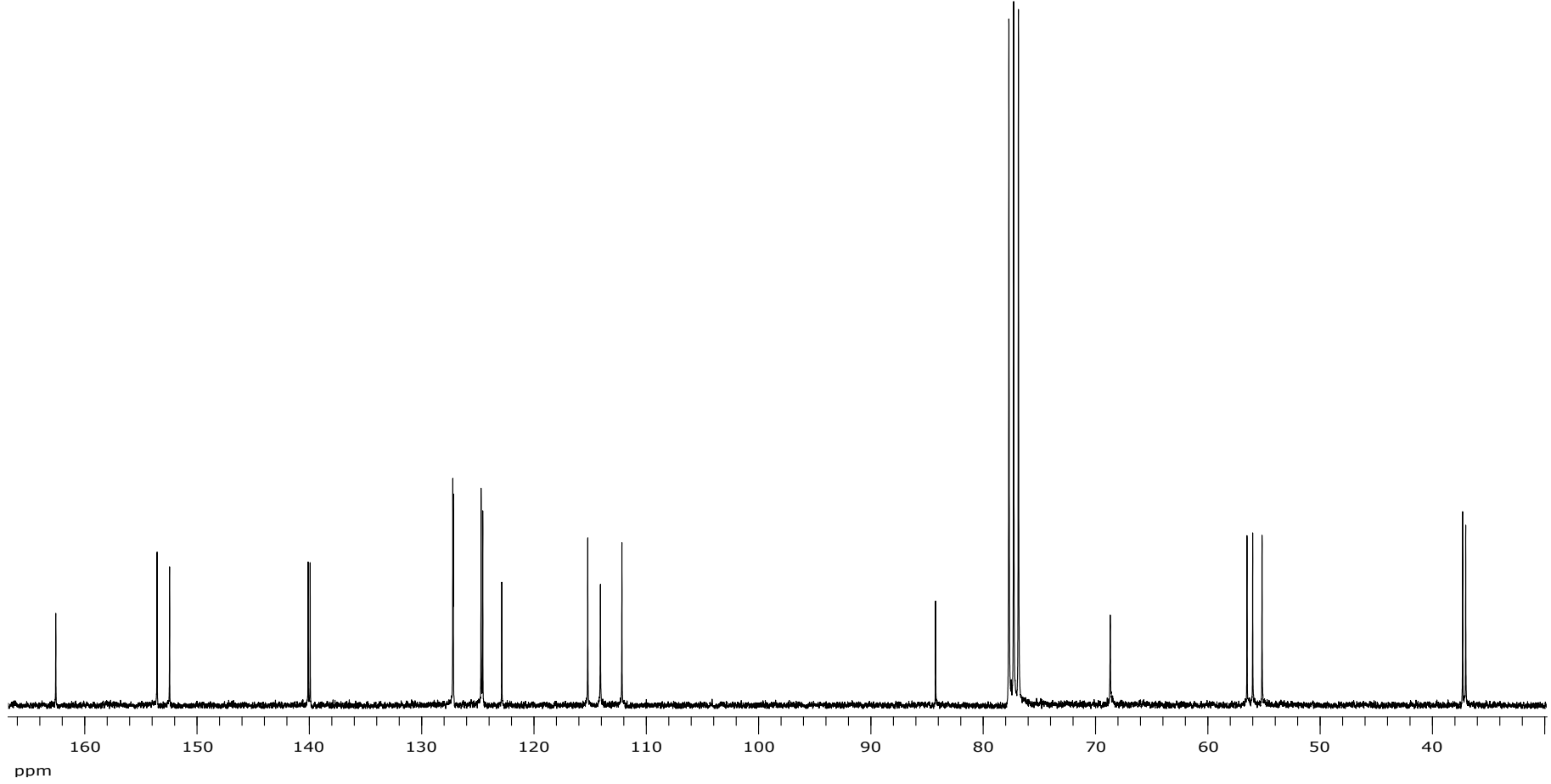
Ek Şekil A 71. C3 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



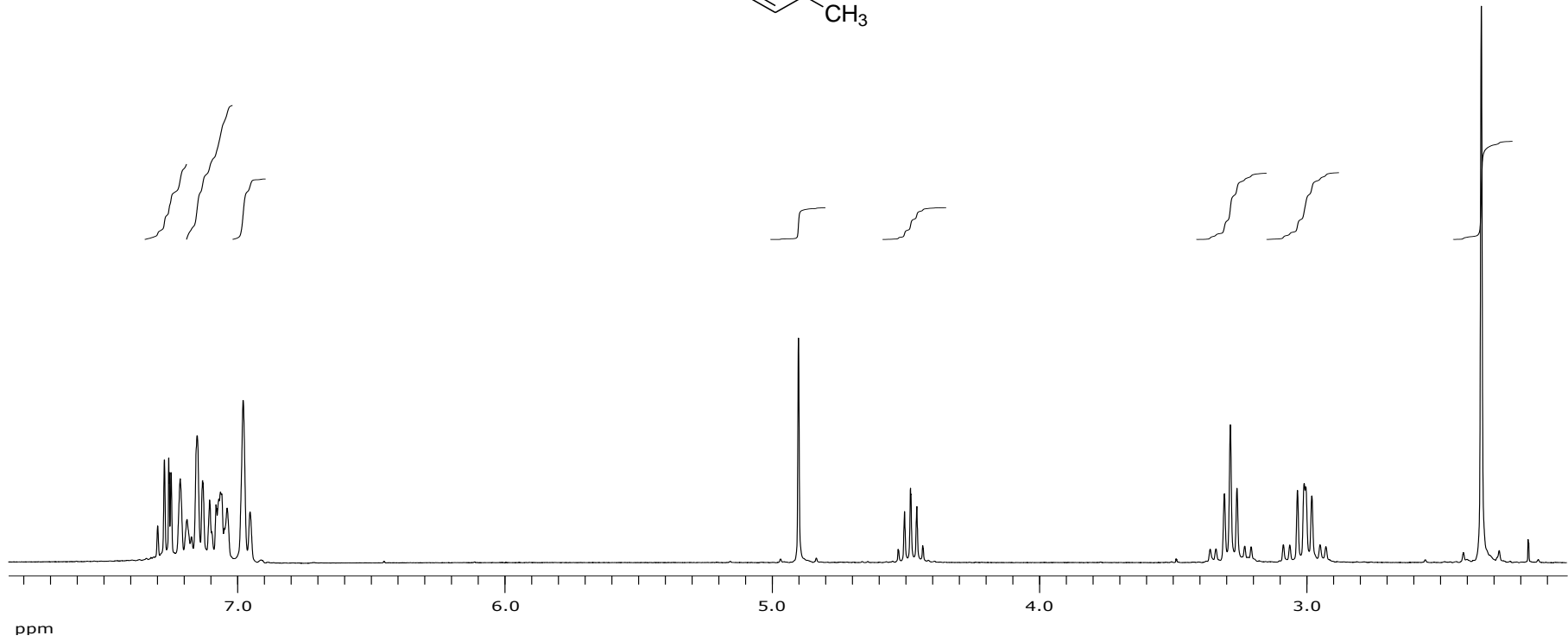
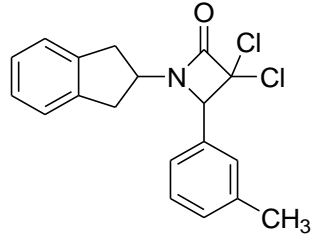
Ek Şekil A 72. C3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



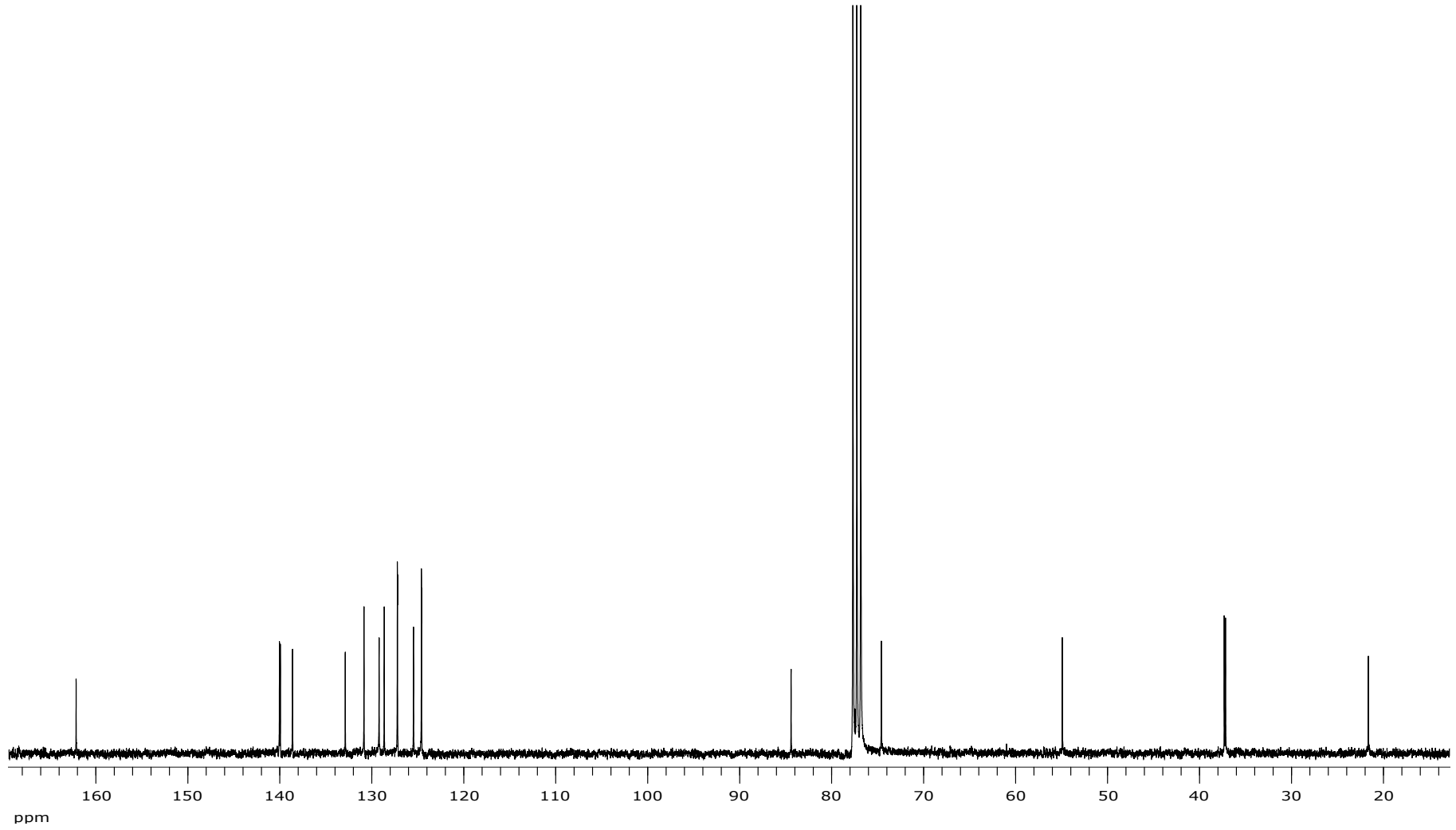
Ek Şekil A 73. C4 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



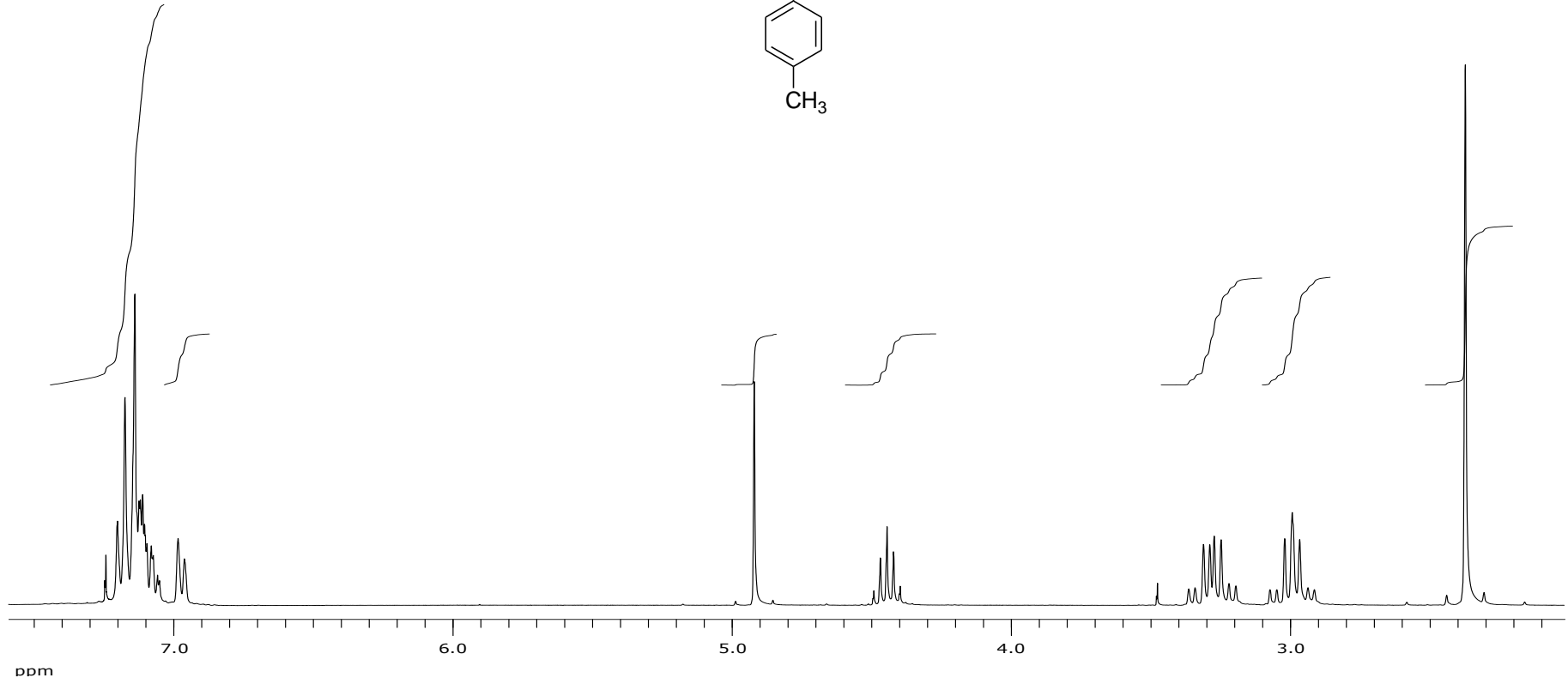
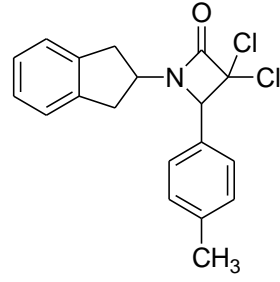
Ek Şekil A 74. C4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



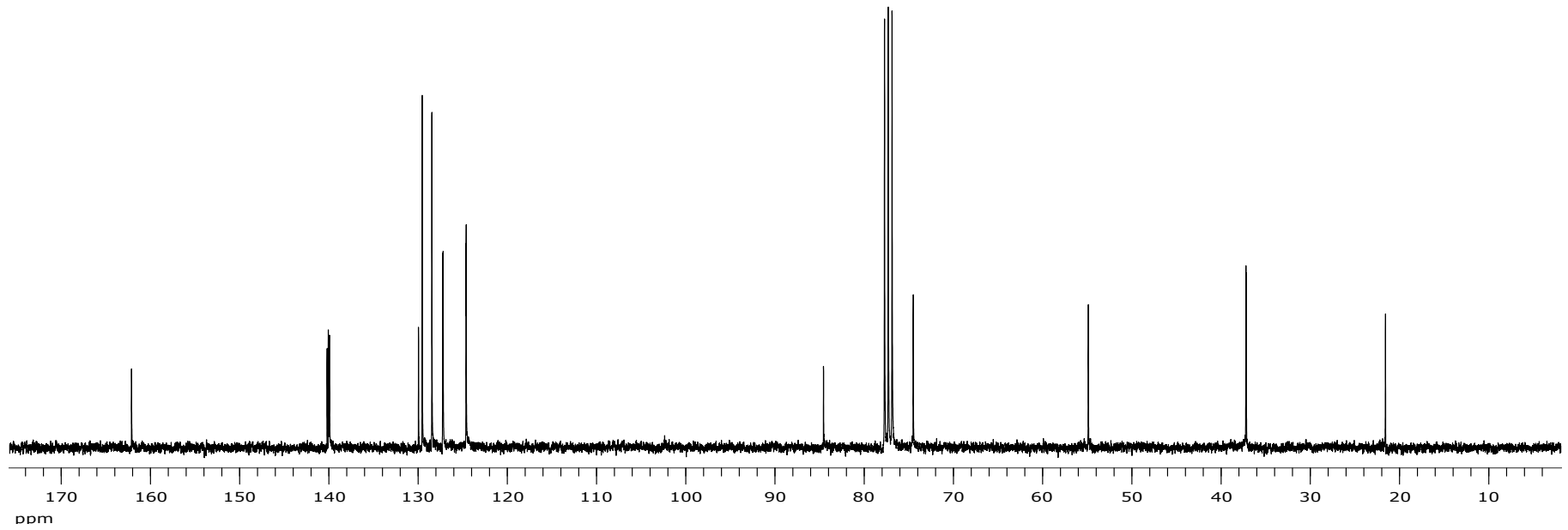
Ek Şekil A 75. C5 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



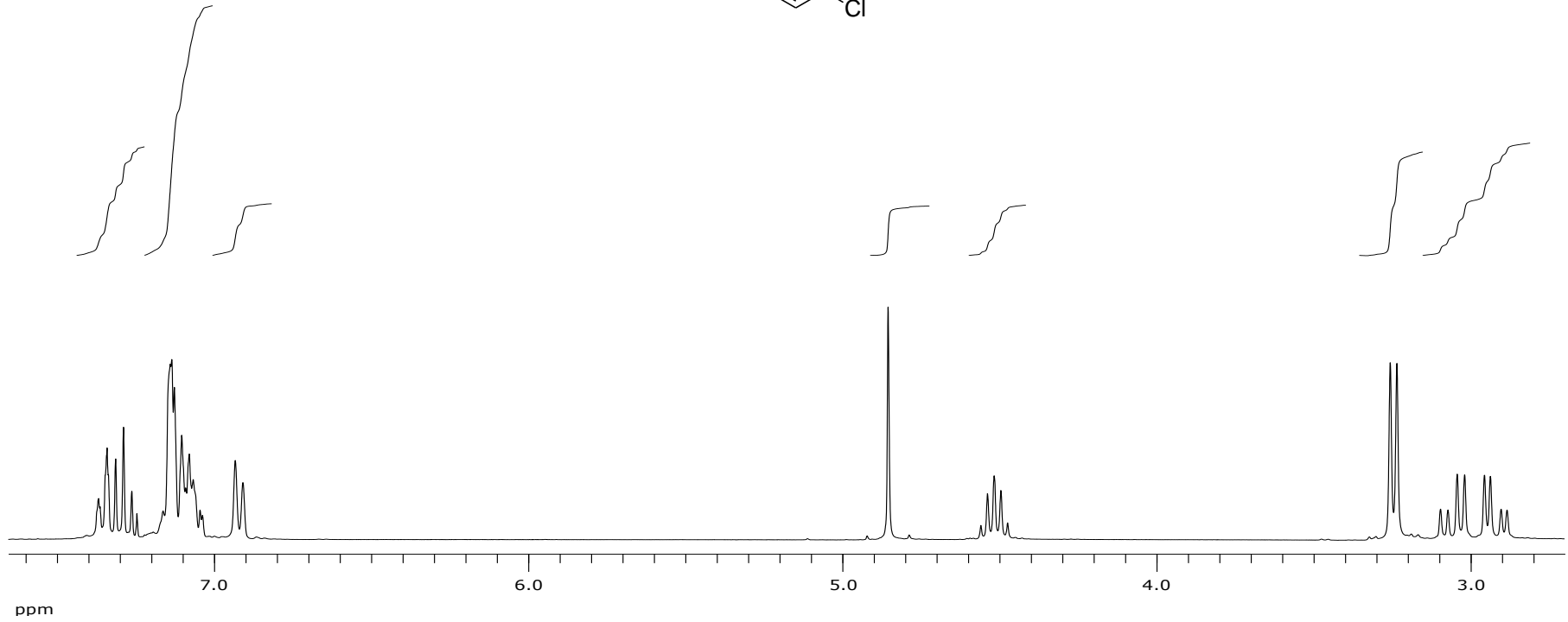
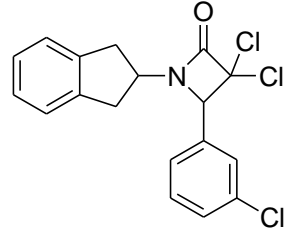
Ek Şekil A 76. C5 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



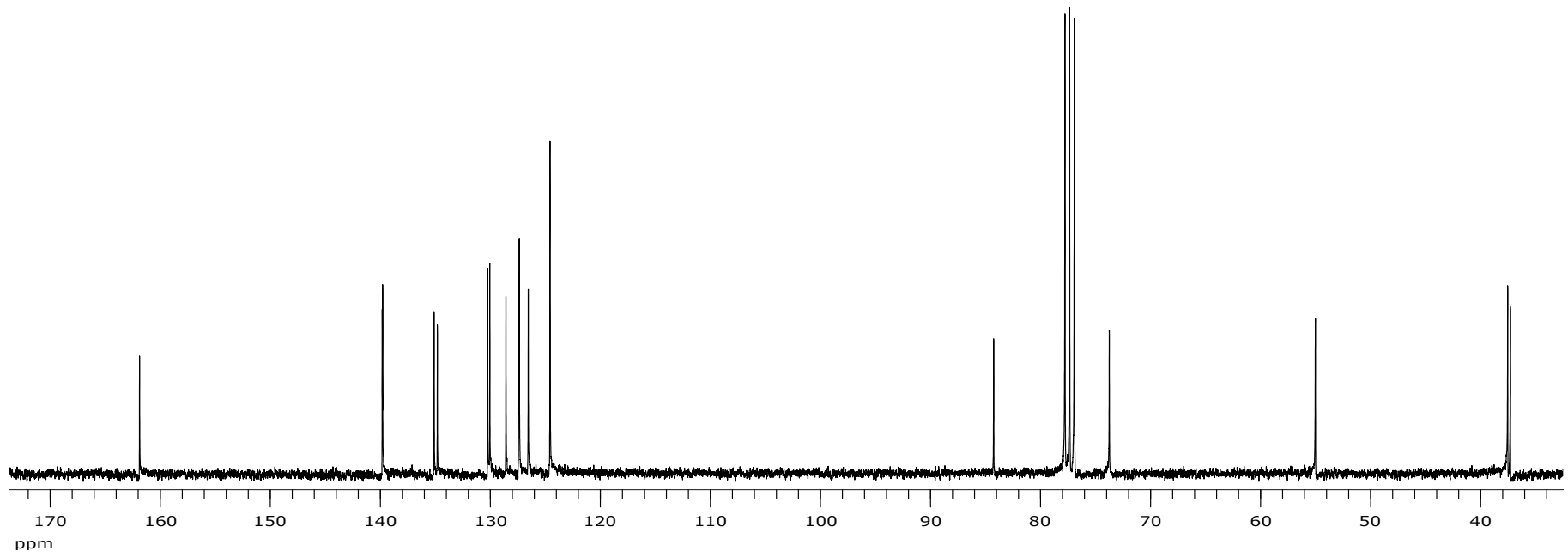
Ek Şekil A 77. C6 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



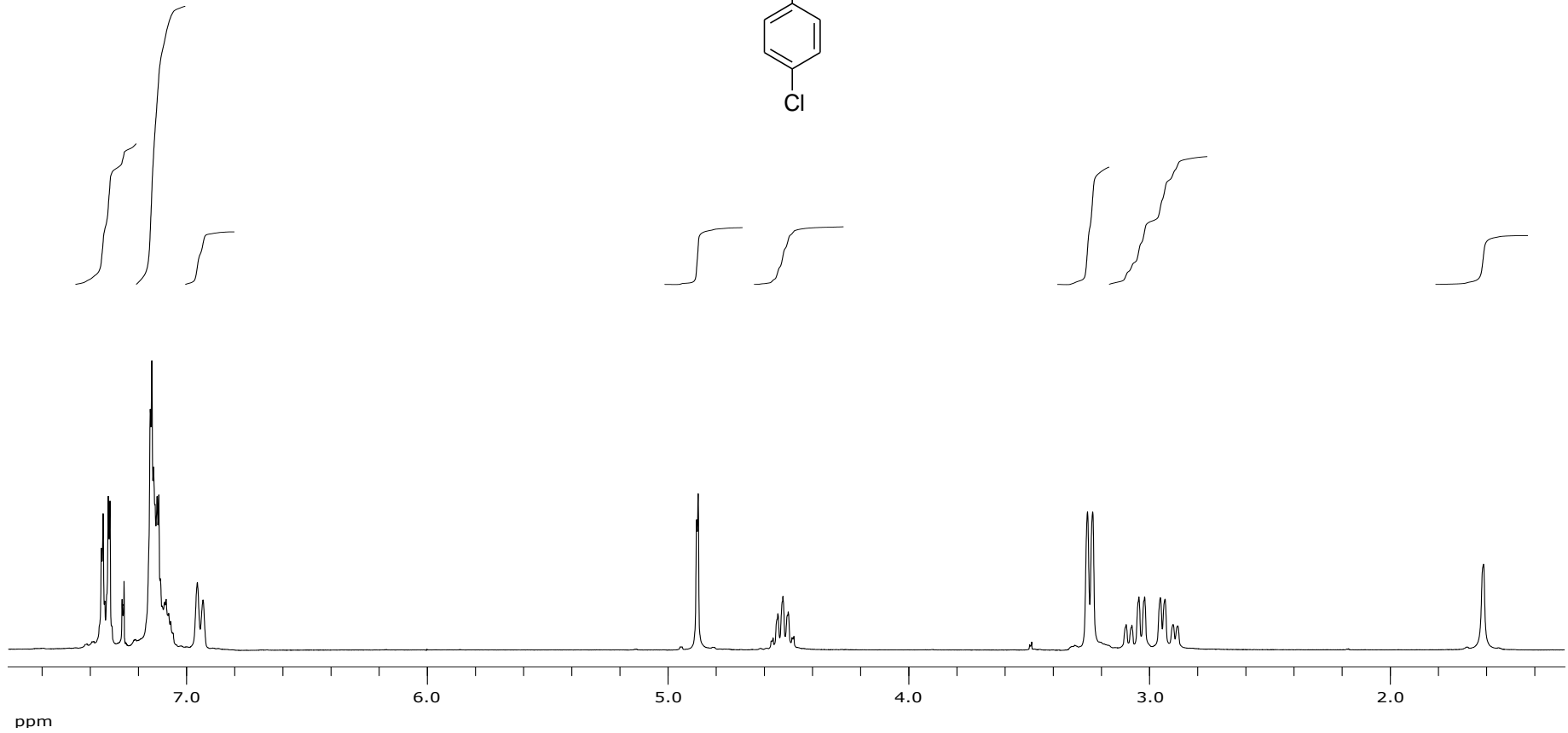
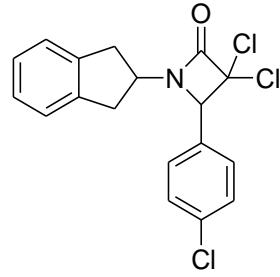
Ek Şekil A 78. C6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



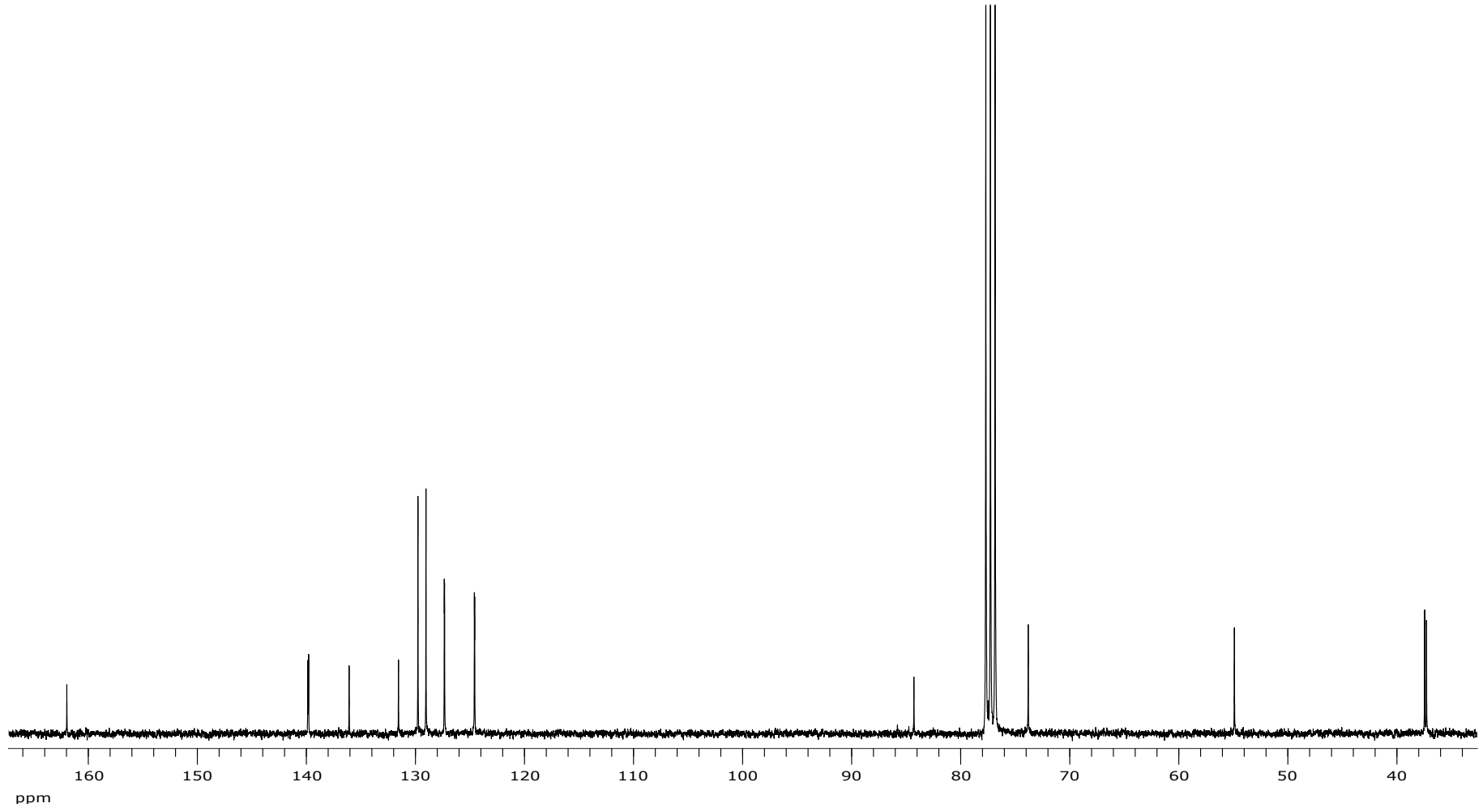
Ek Şekil A 79. C7 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



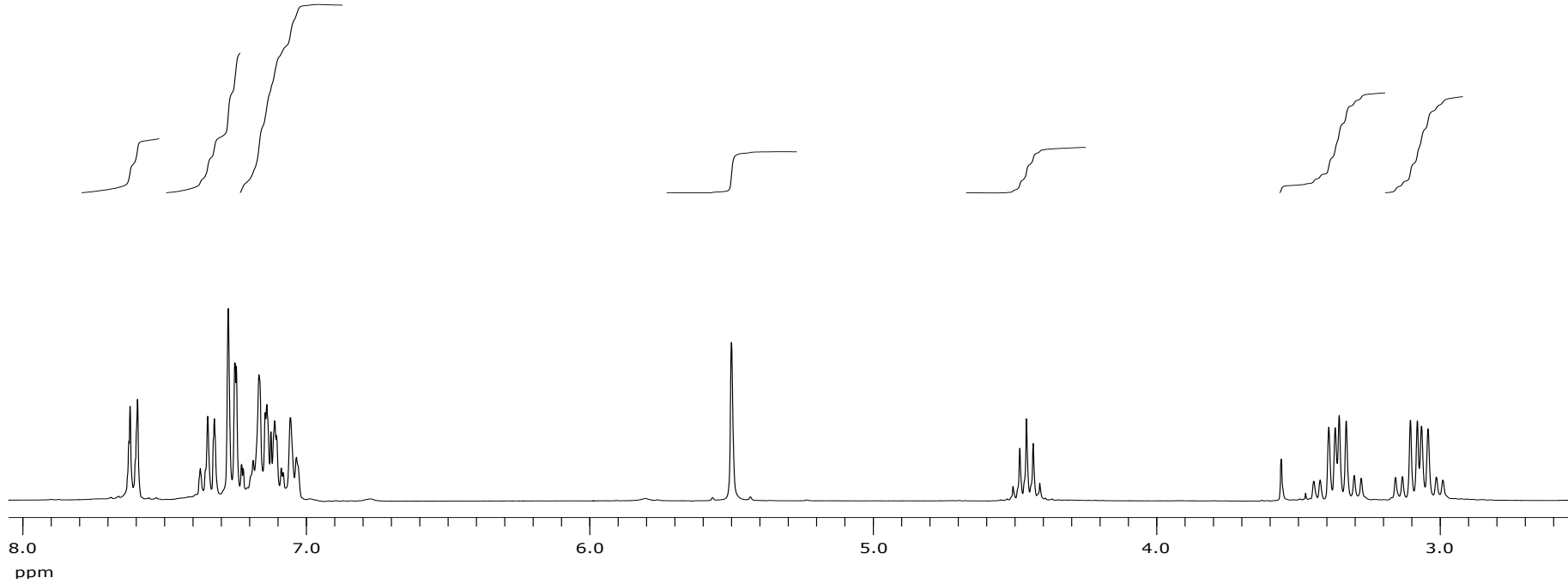
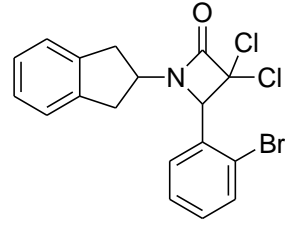
Ek Şekil A 80. C7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



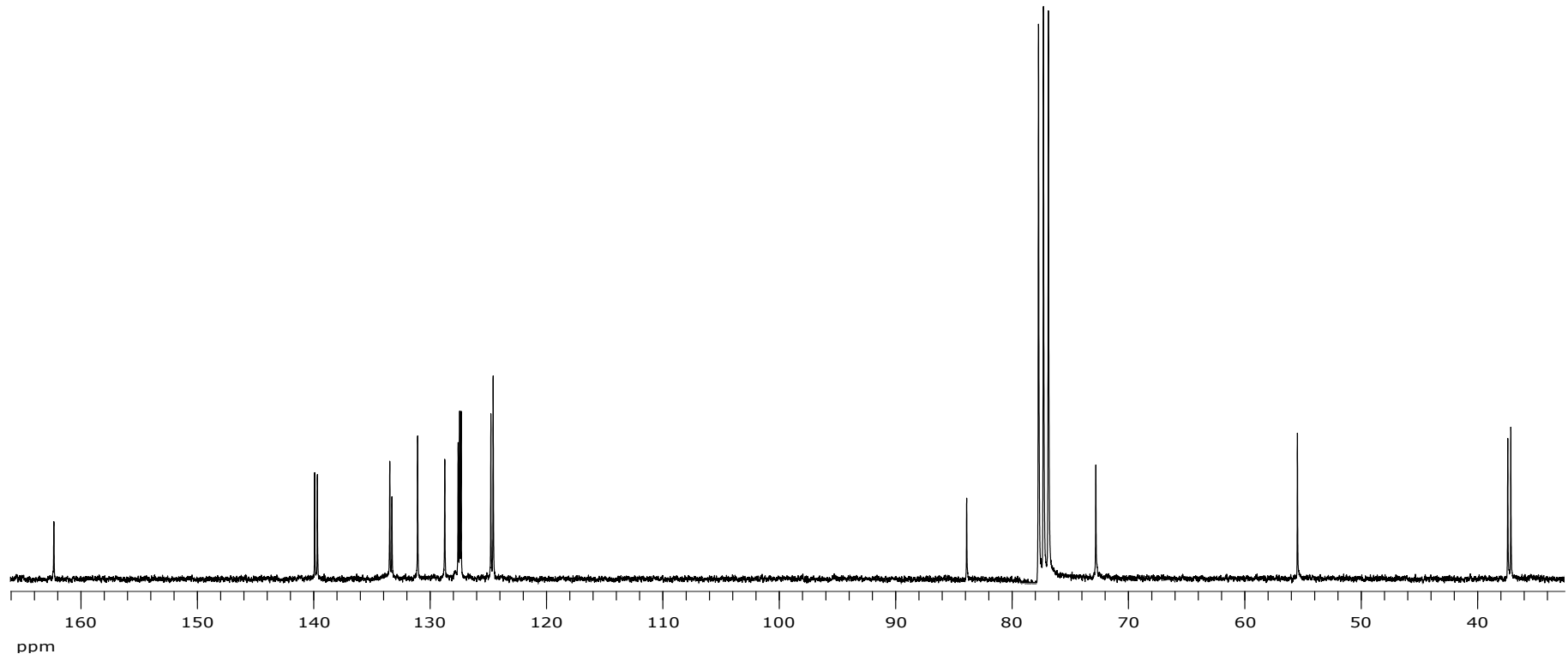
Ek Şekil A 81. C8 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



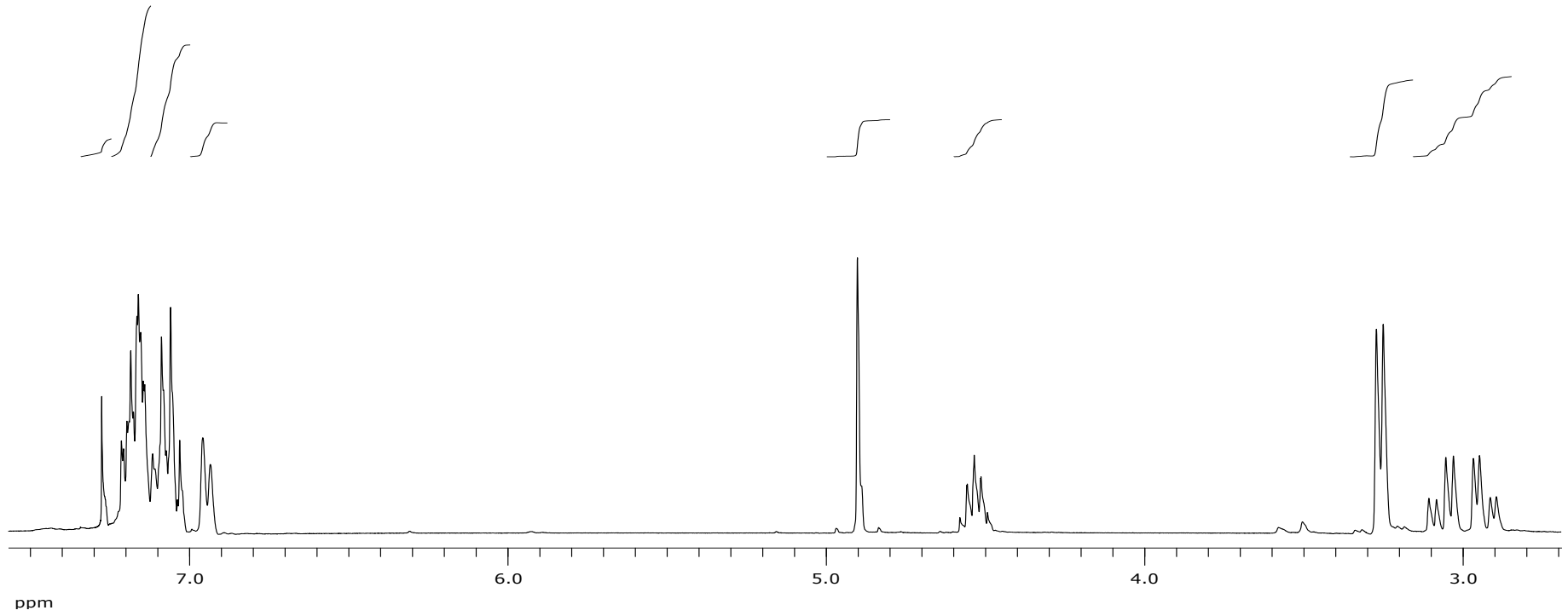
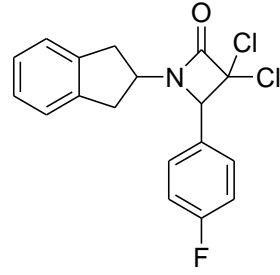
Ek Şekil A 82. C8 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



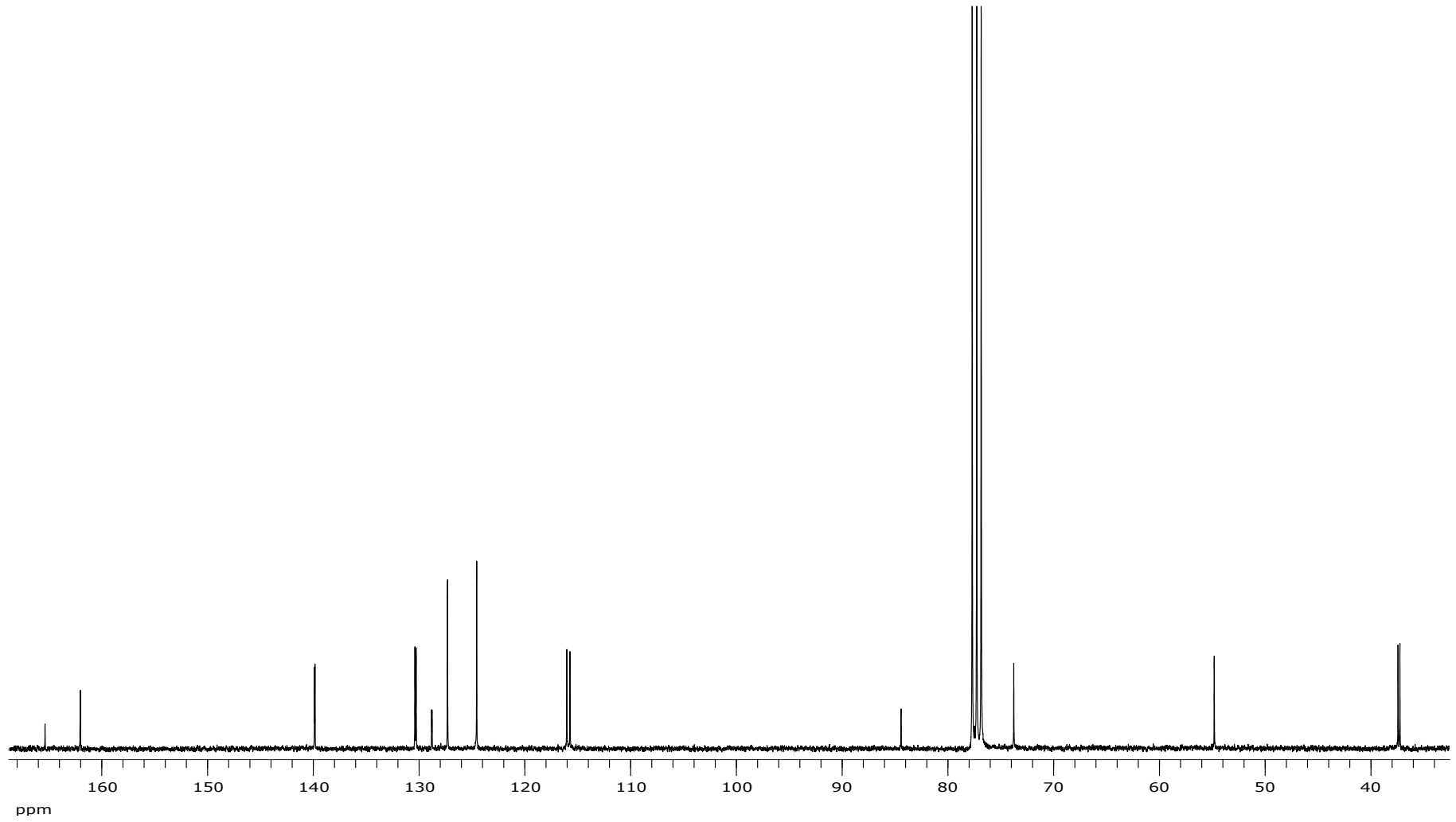
Ek Şekil A 83. C9 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



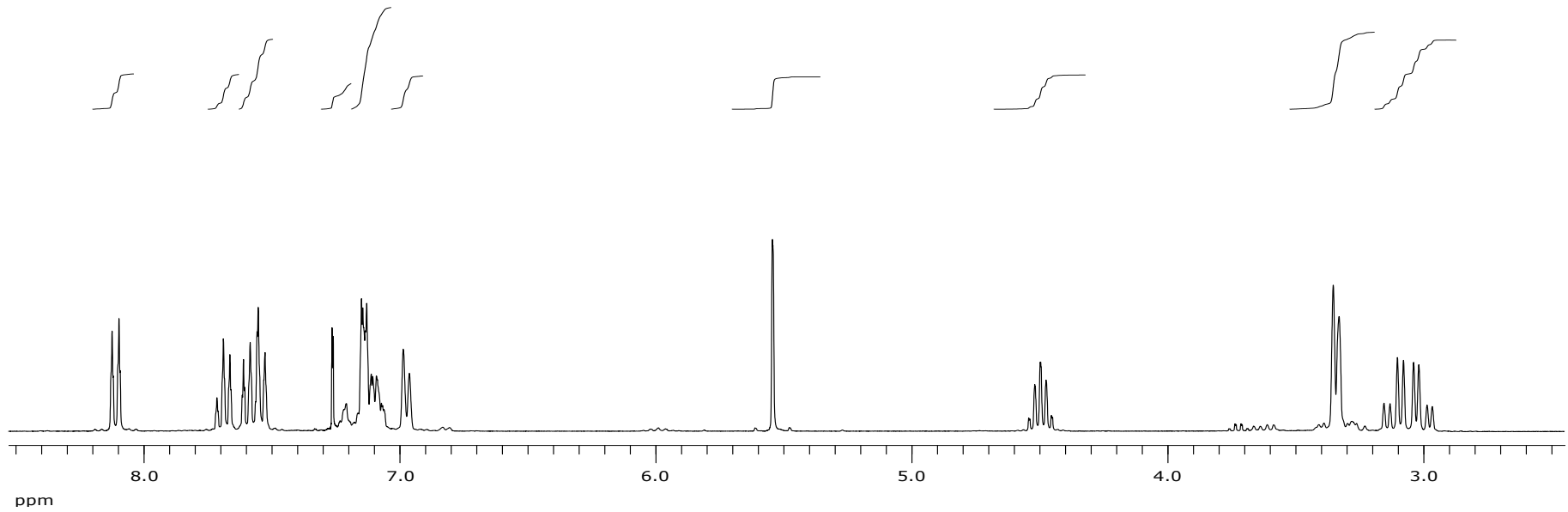
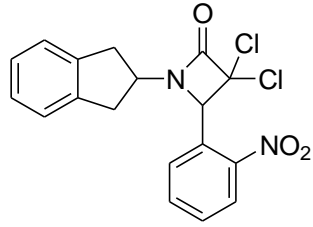
Ek Şekil A 84. C9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



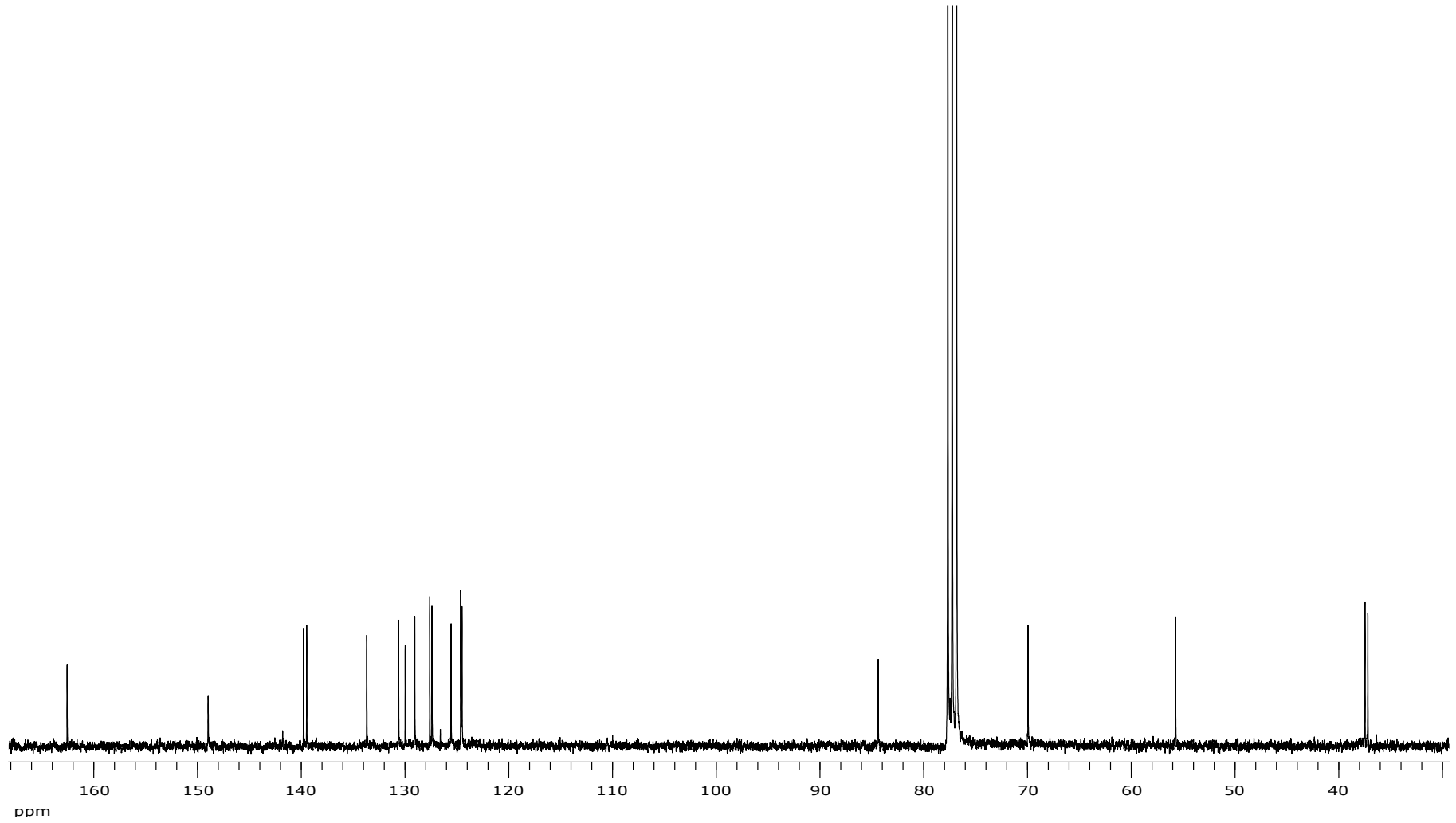
Ek Şekil A 85. C10 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



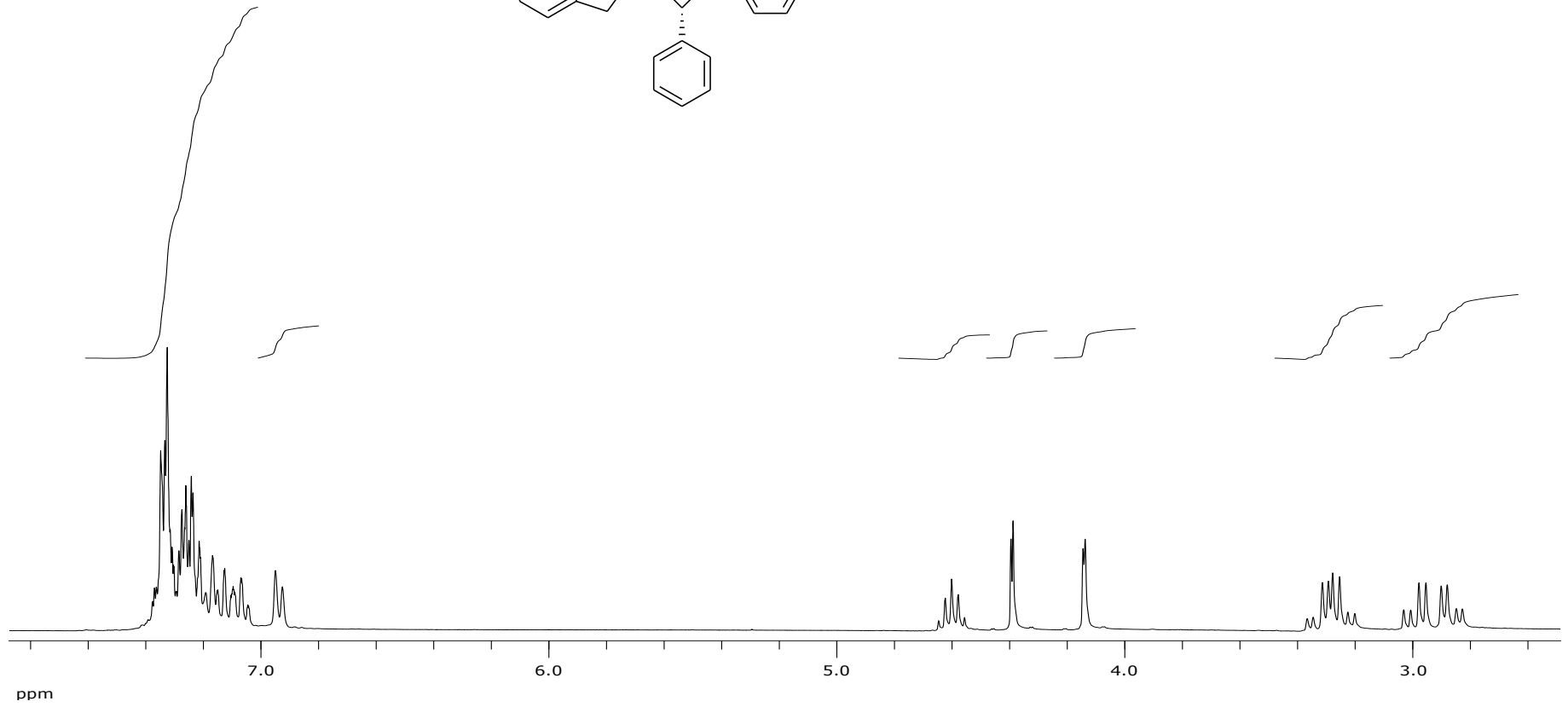
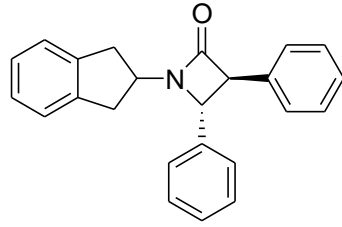
Ek Şekil A 86. C10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



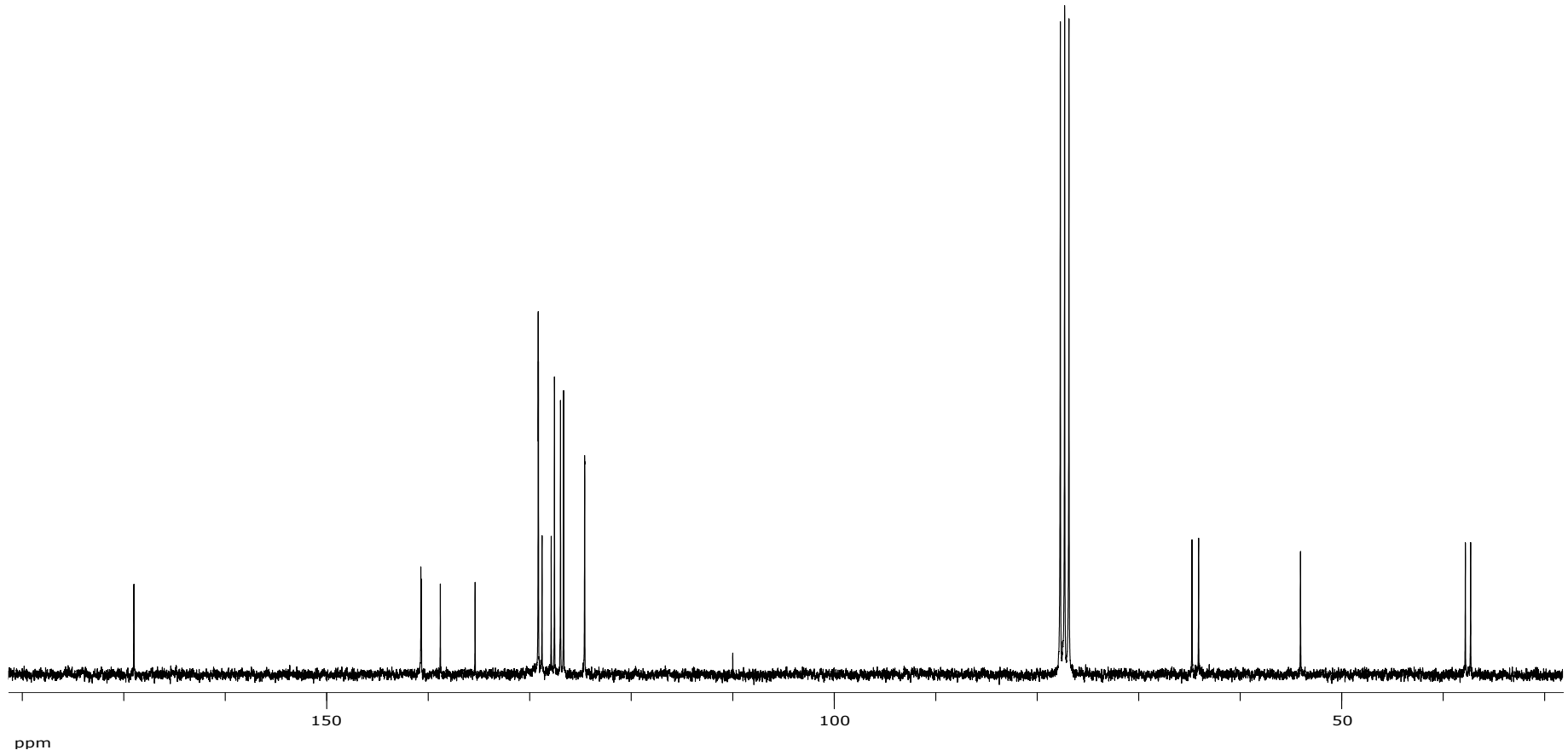
Ek Şekil A 87. C11 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



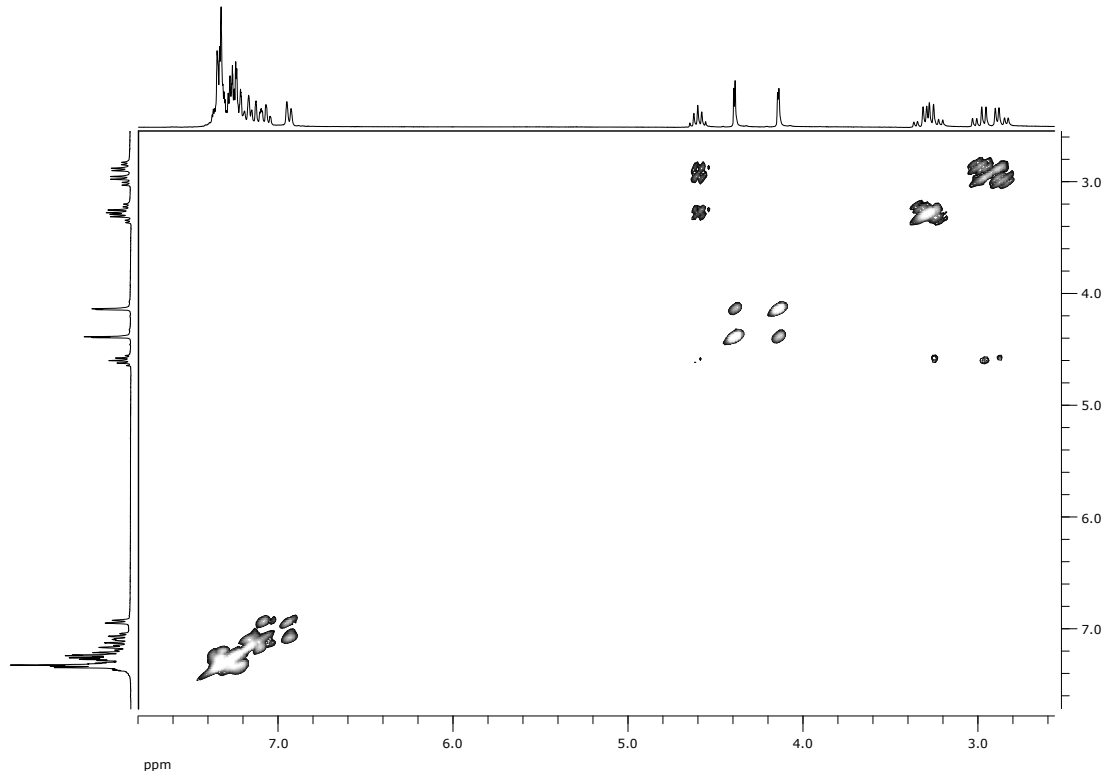
Ek Şekil A 88. C11 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



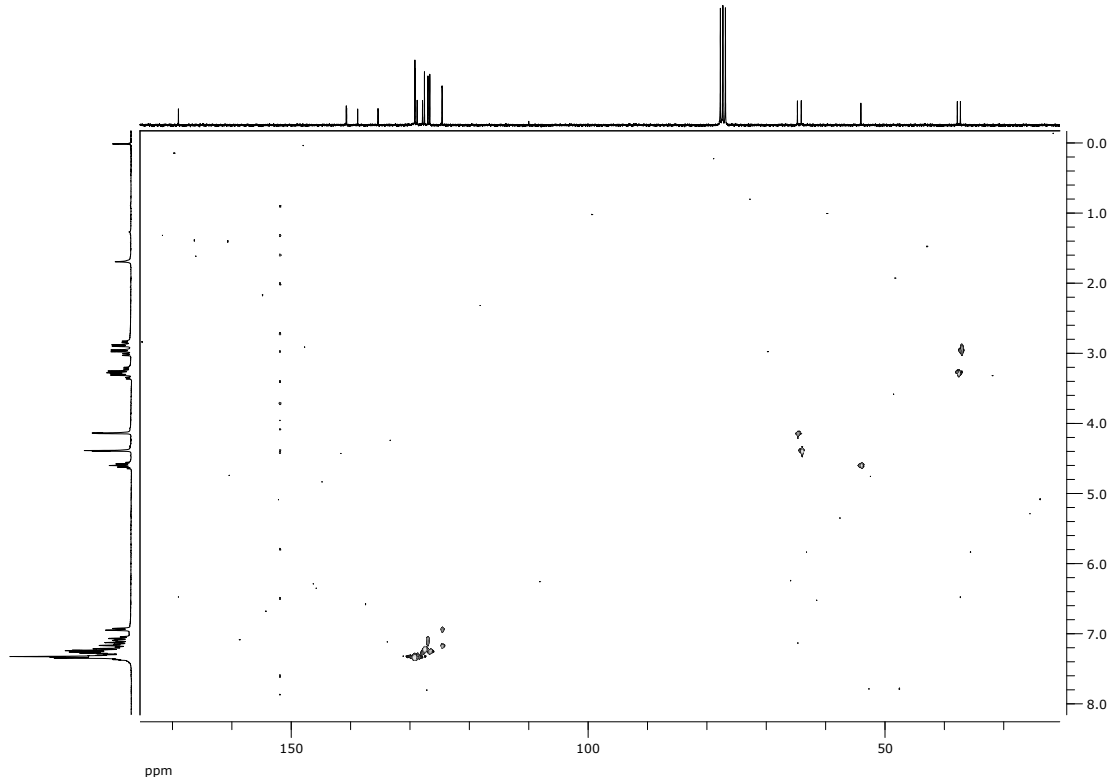
Ek Şekil A 89. D1 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



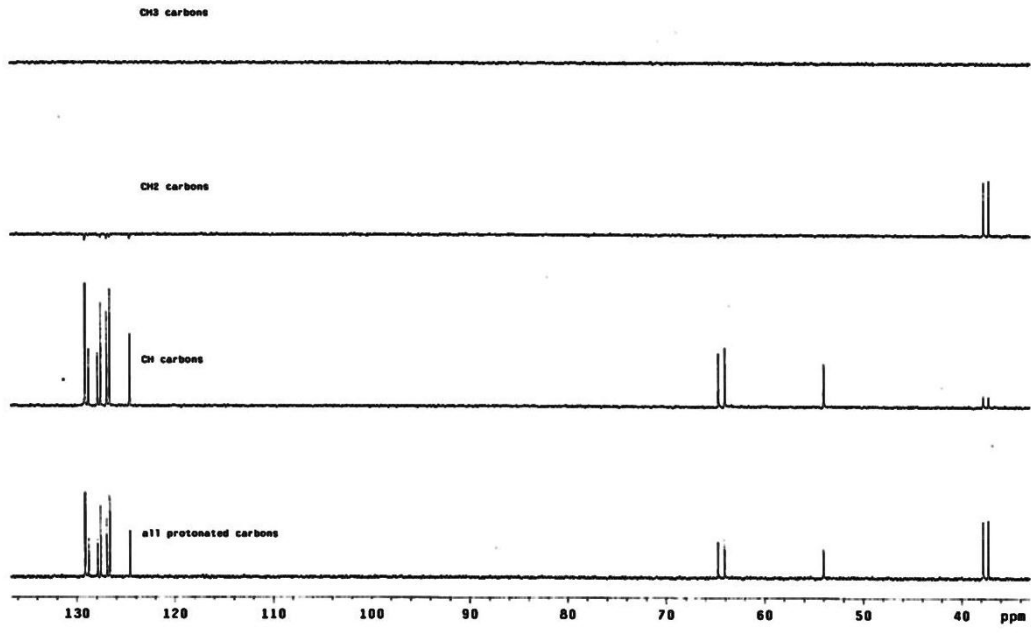
Ek Şekil A 90. D1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



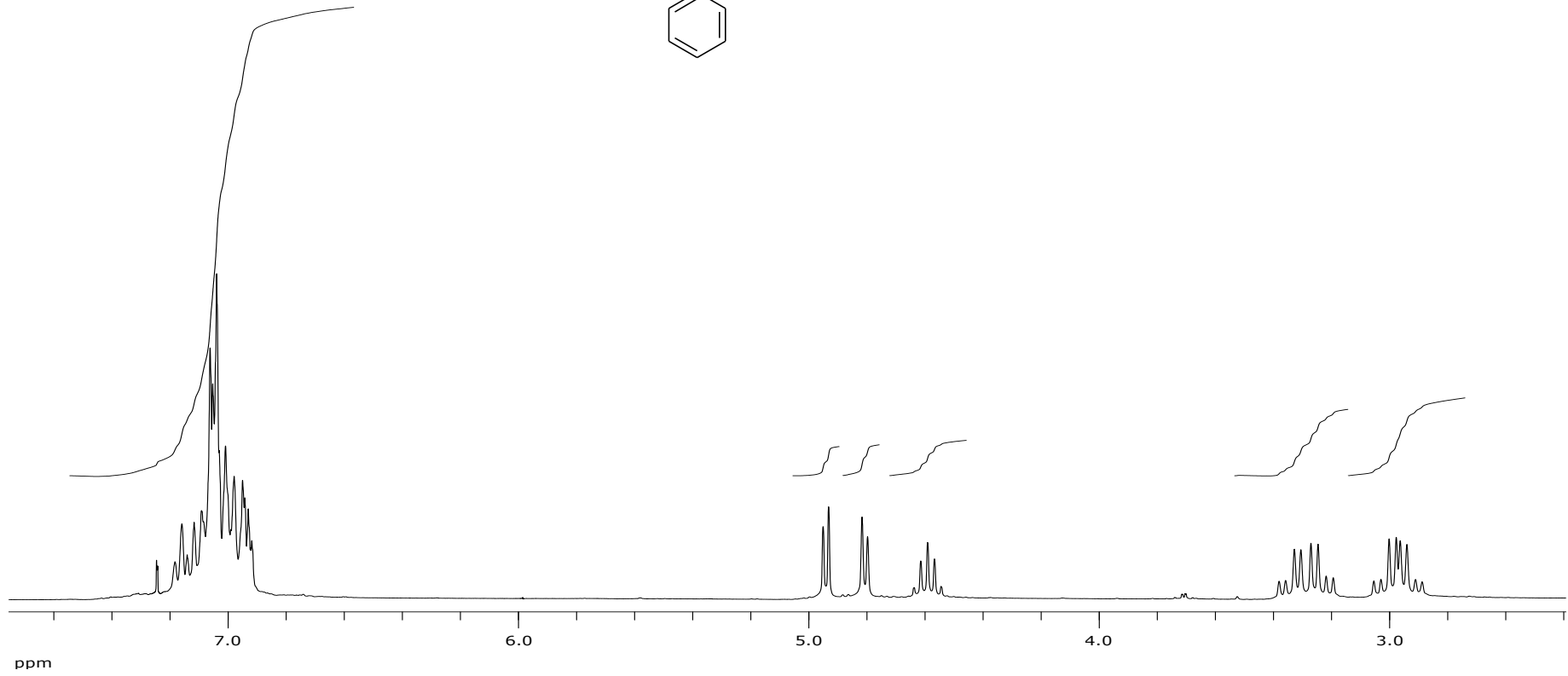
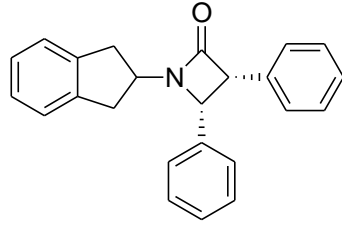
Ek Şekil A 91. D1 bileşiğine ait COSY spektrumu



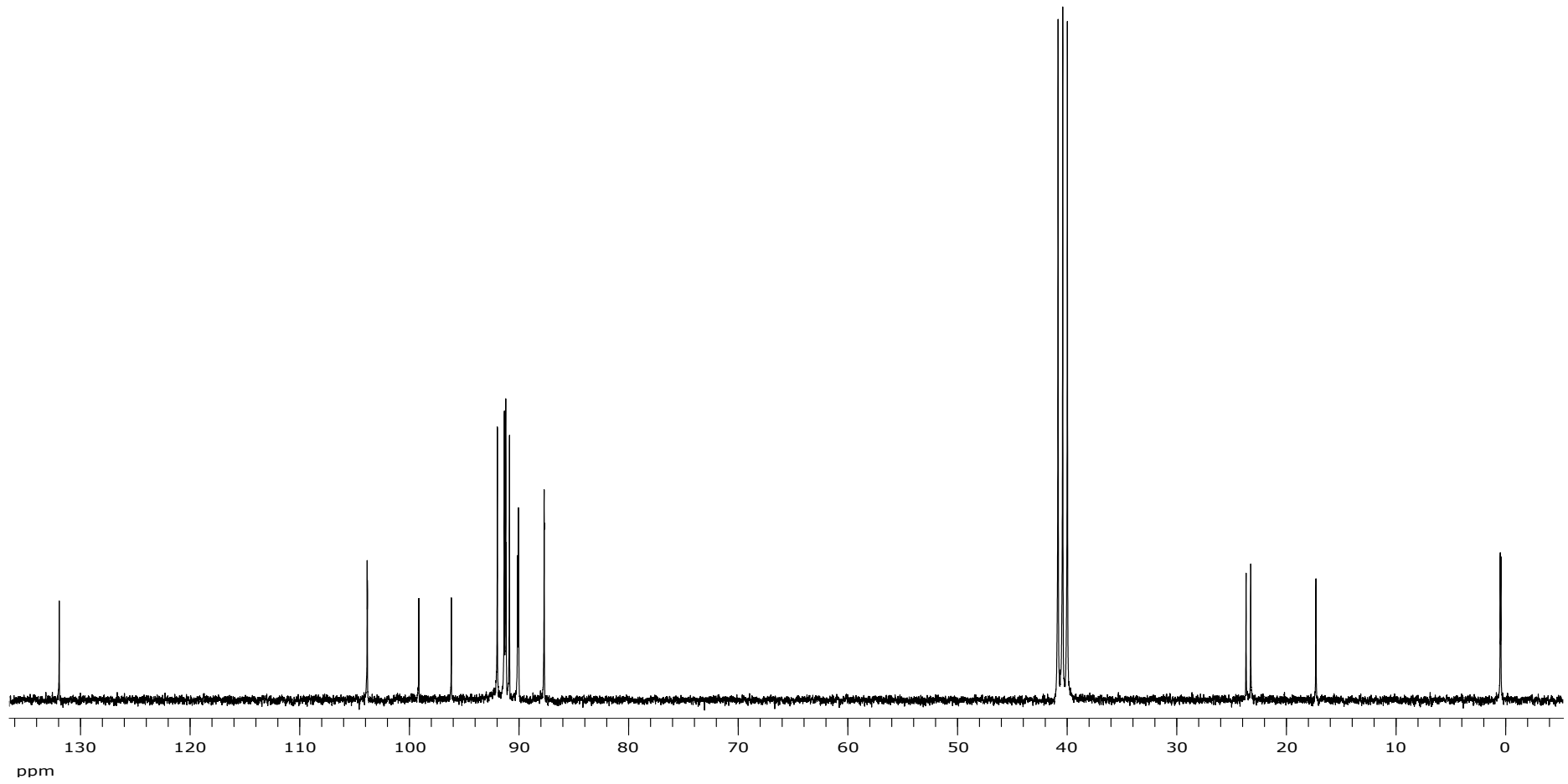
Ek Şekil A 92. D1 bileşiğine ait HETCOR spektrumu



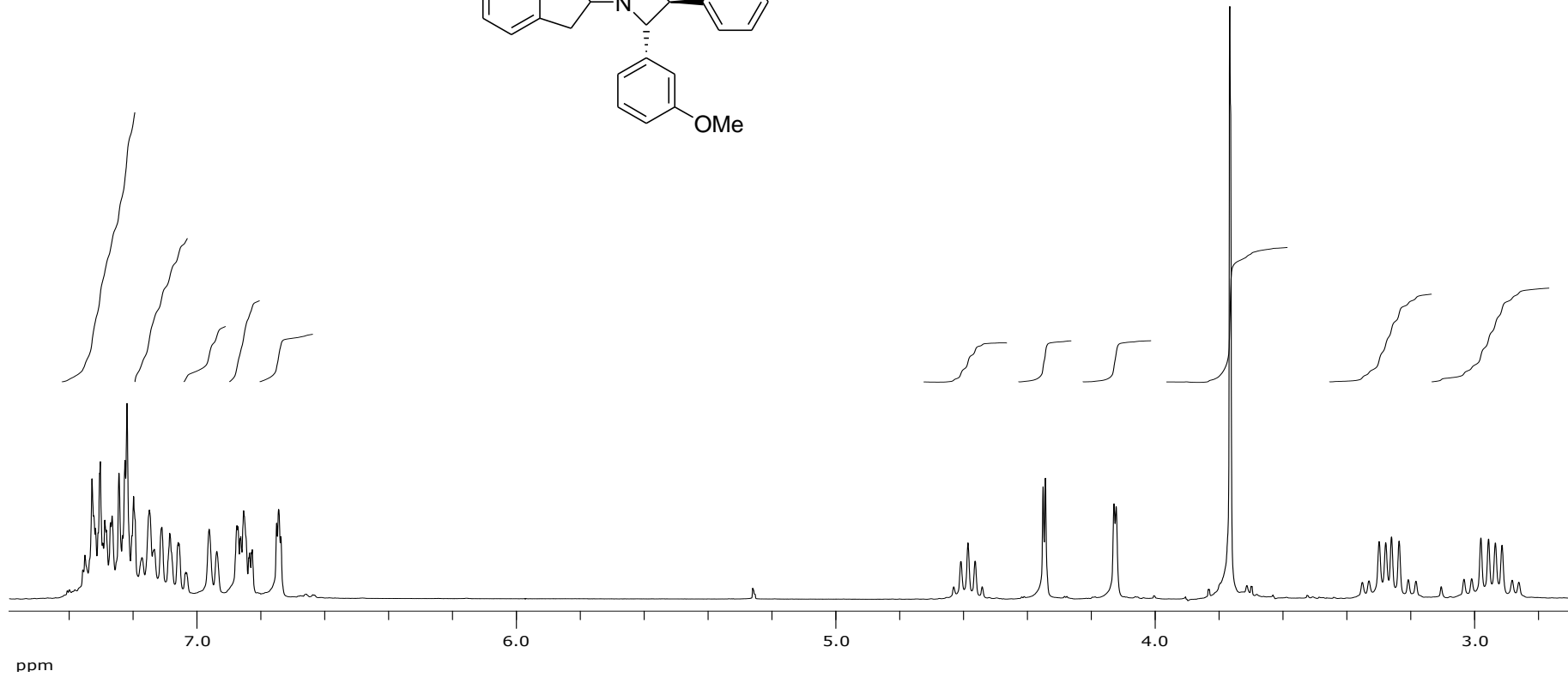
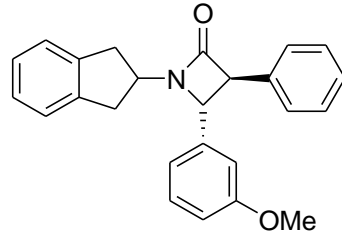
Ek Şekil A 93. D1 bileşiğine ait DEPT spektrumu



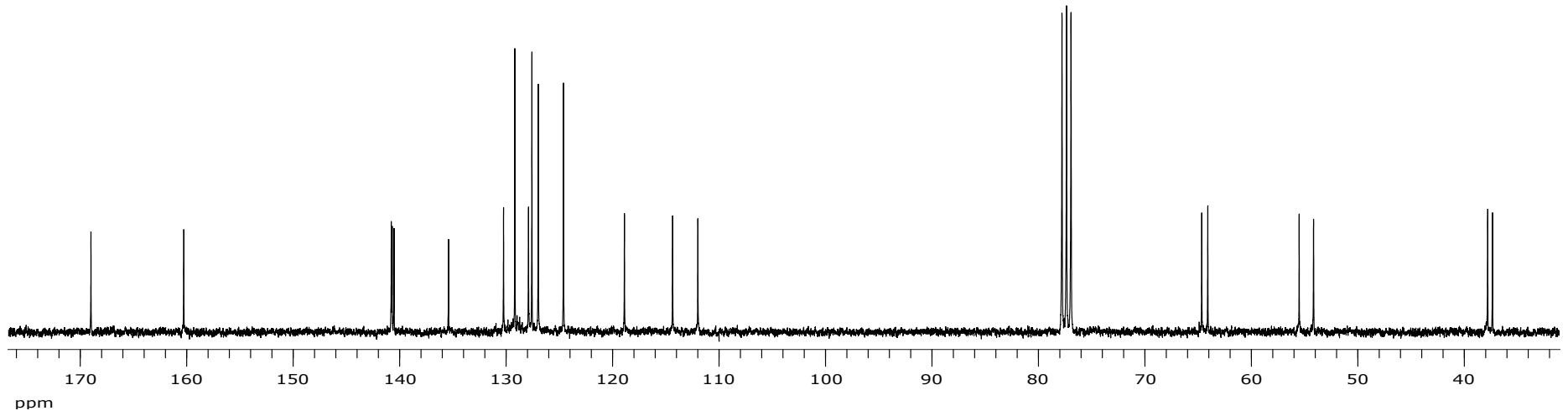
Ek Şekil A 94. D2 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



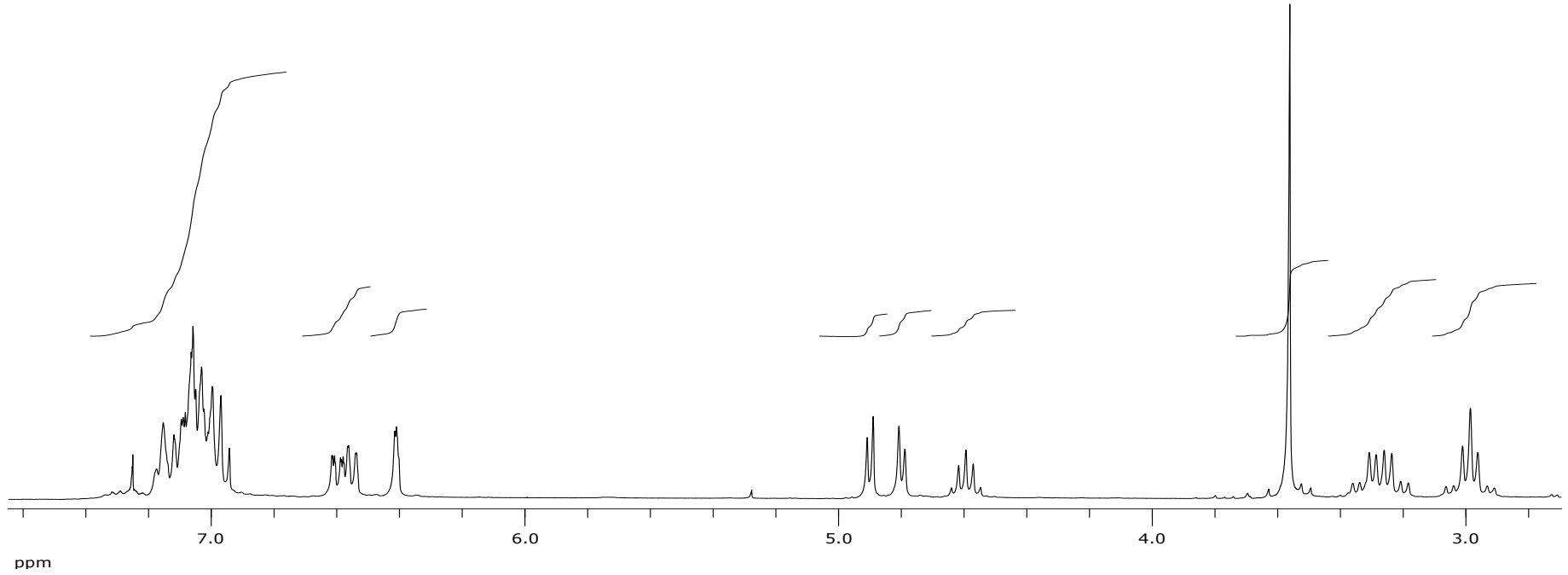
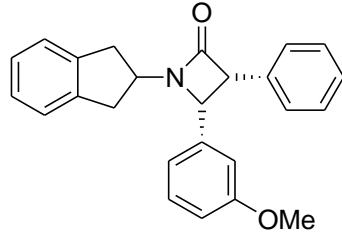
Ek Şekil A 95. D2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



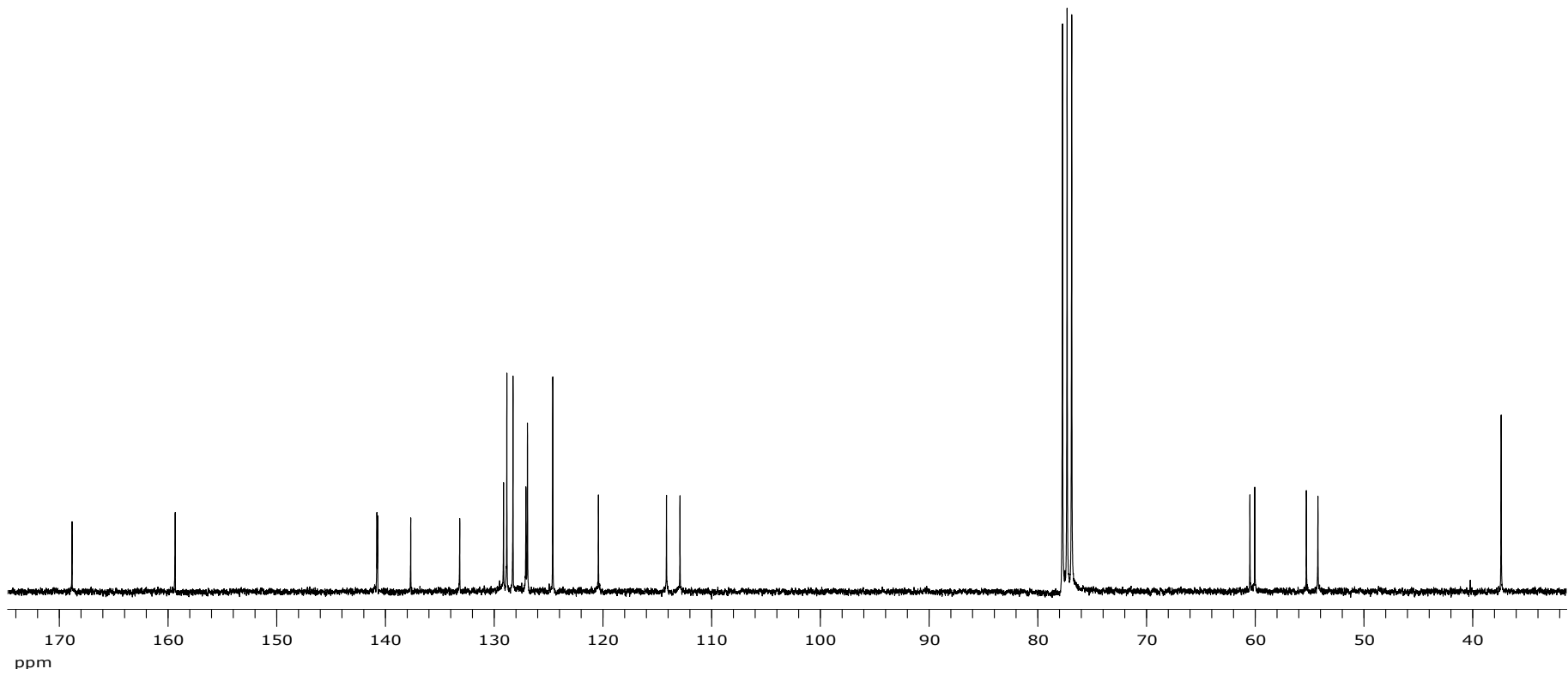
Ek Şekil A 96. D3 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



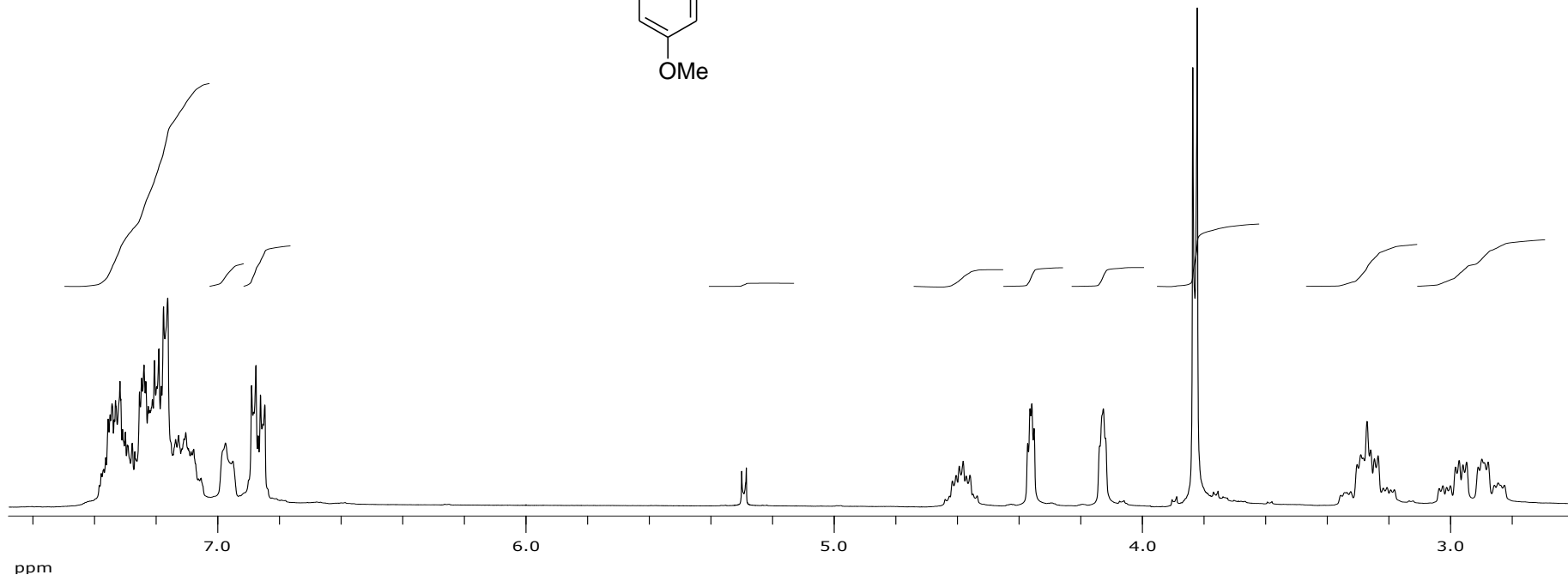
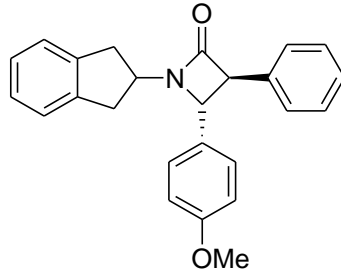
Ek Şekil A 97. D3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



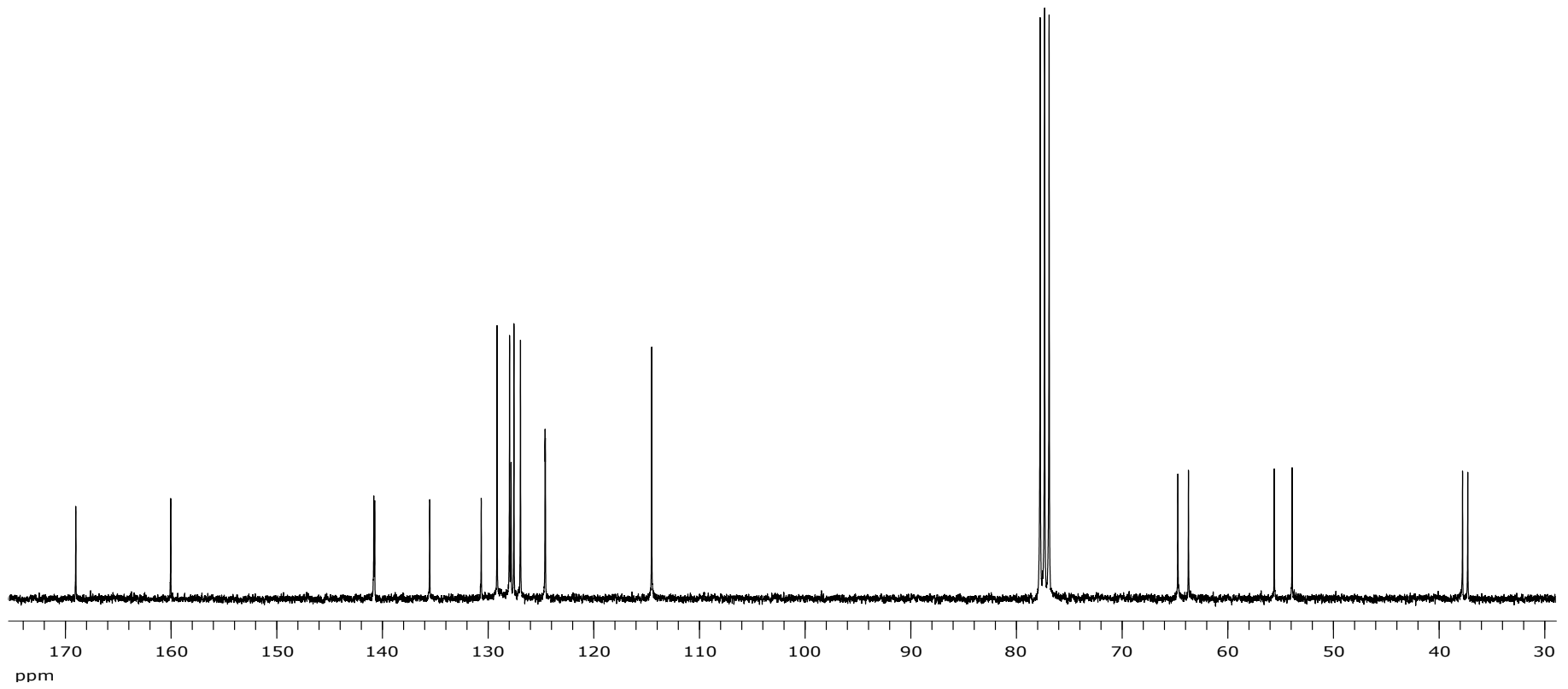
Ek Şekil A 98. D4 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



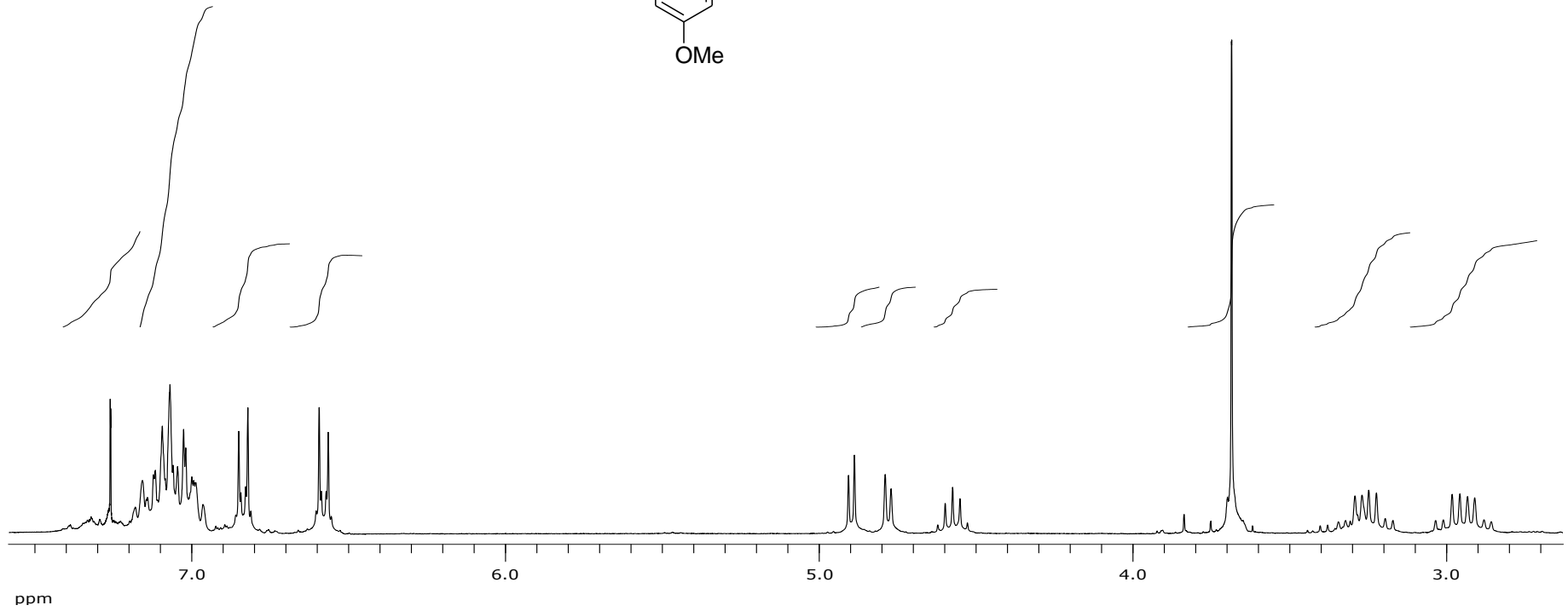
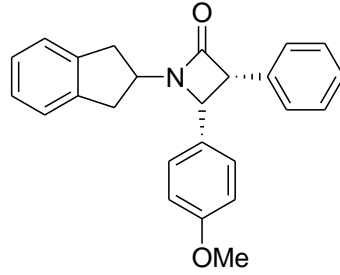
Ek Şekil A 99. D4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



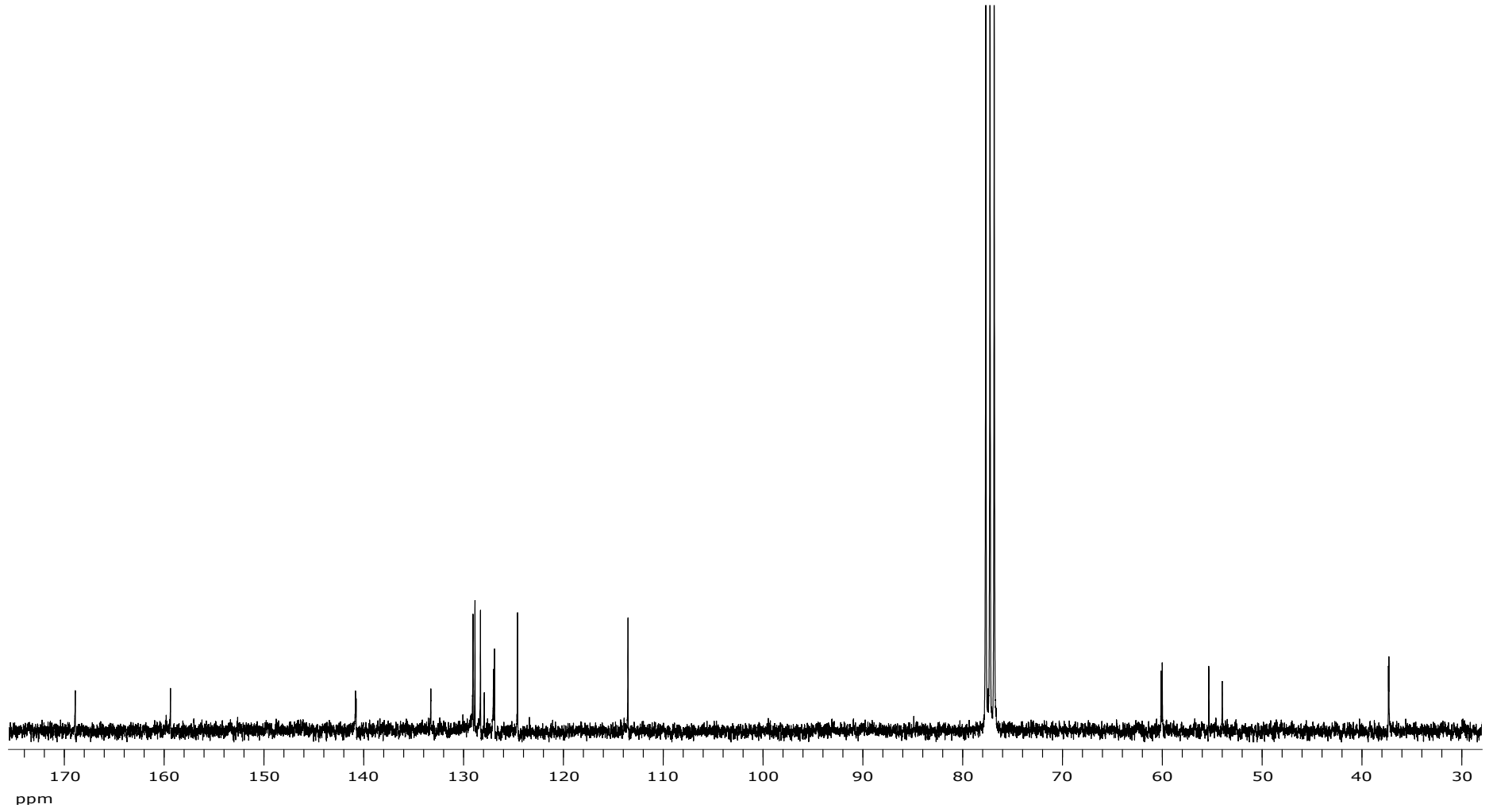
Ek Şekil A 100. D5 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



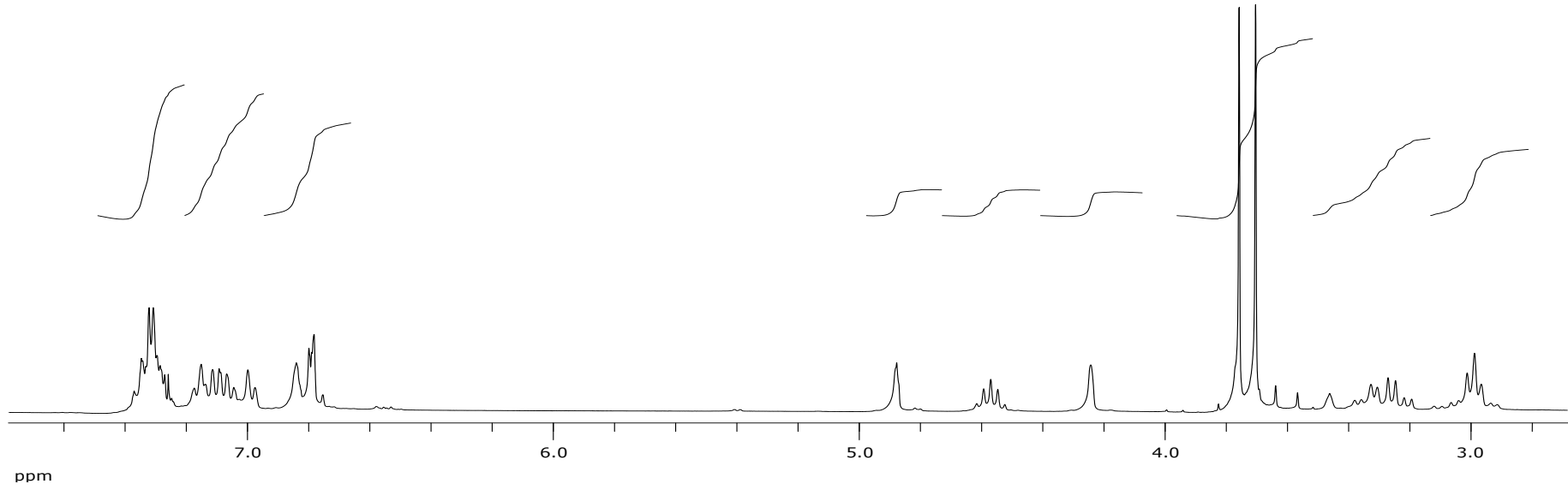
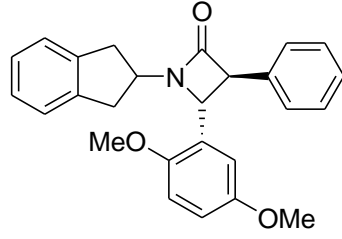
Ek Şekil A 101. D5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



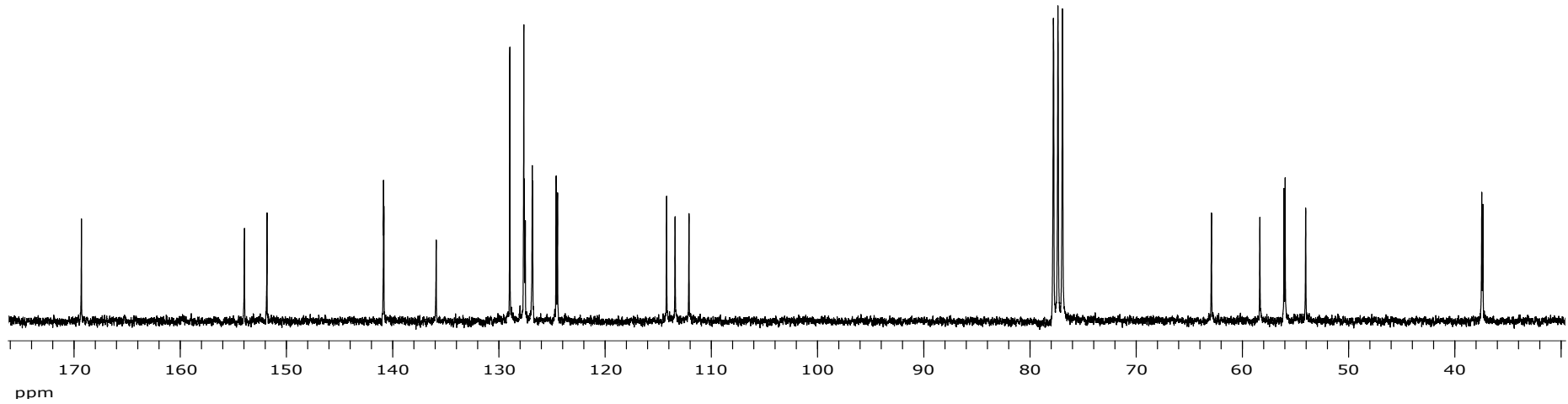
Ek Şekil A 102. D6 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



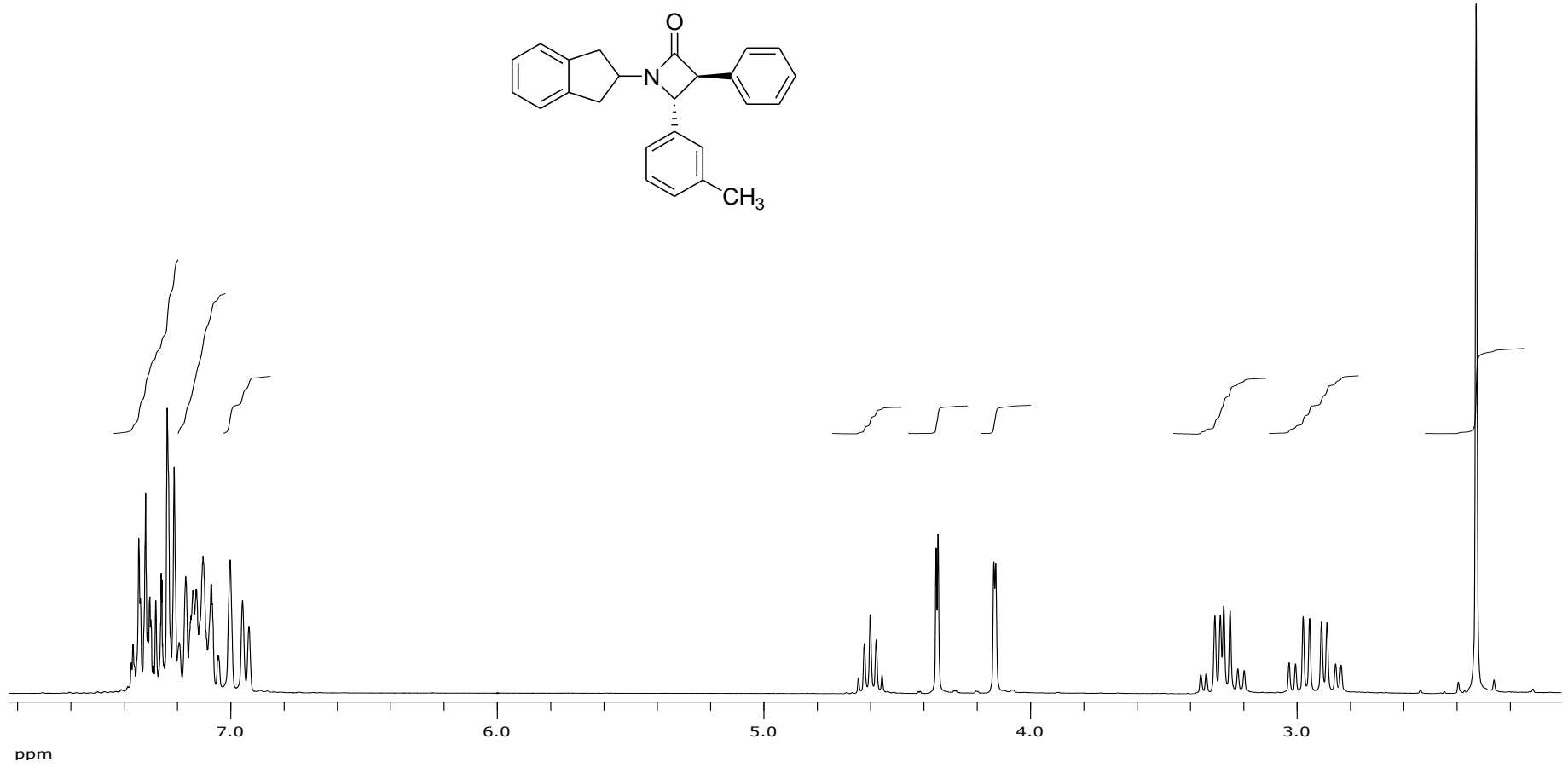
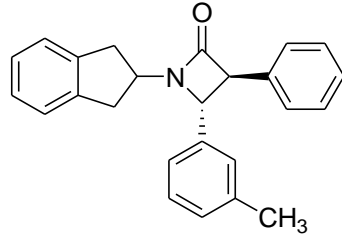
Ek Şekil A 103. D6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



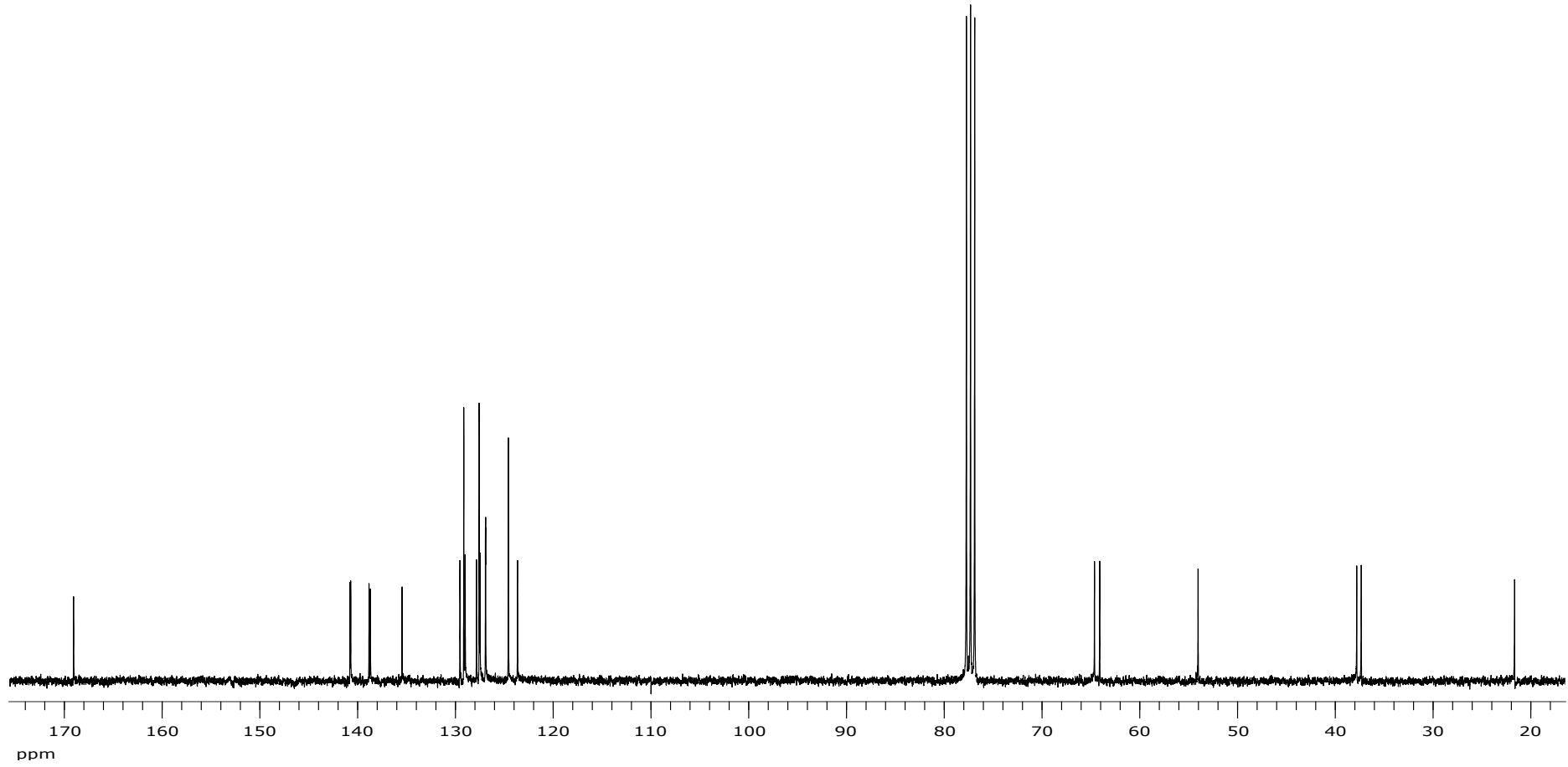
Ek Şekil A 104. D7 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



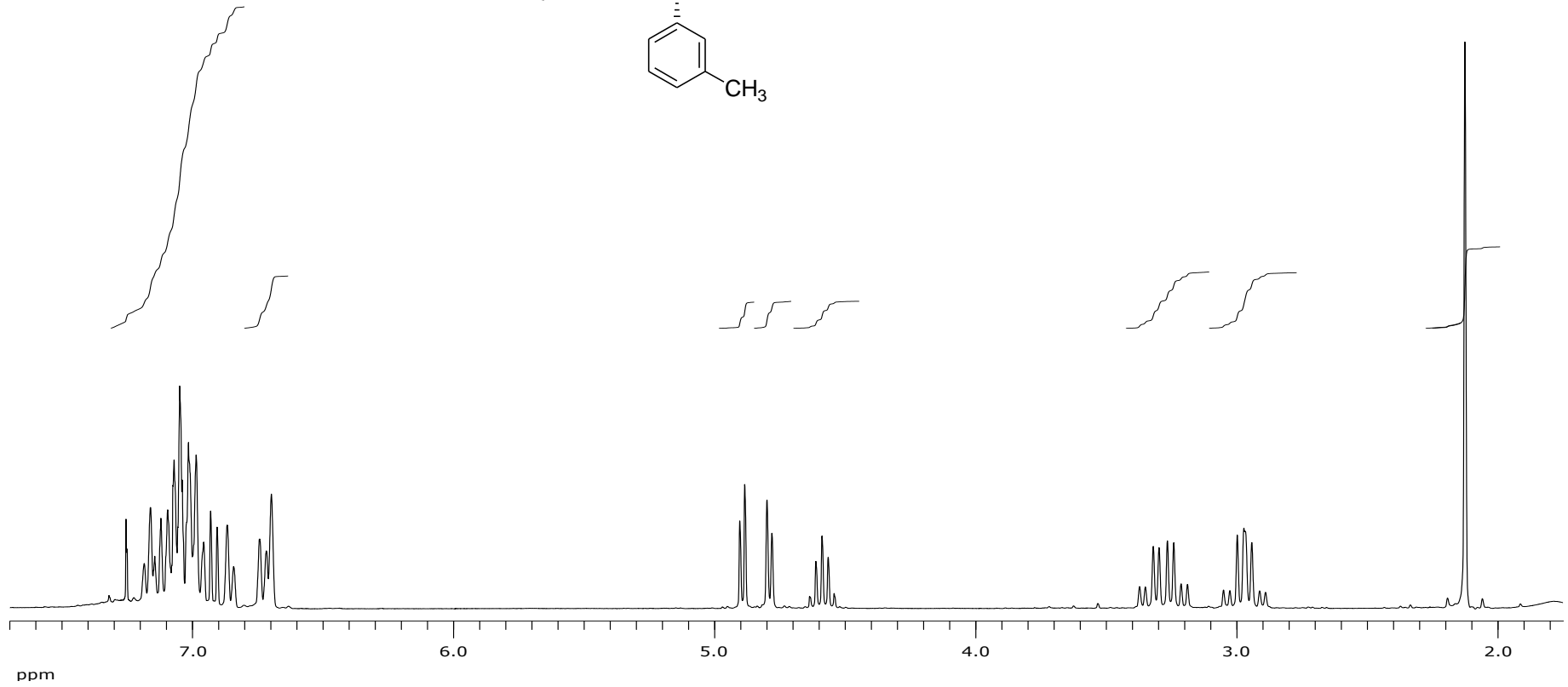
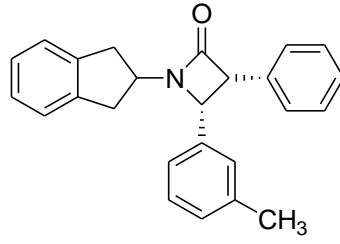
Ek Şekil A 105. D7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



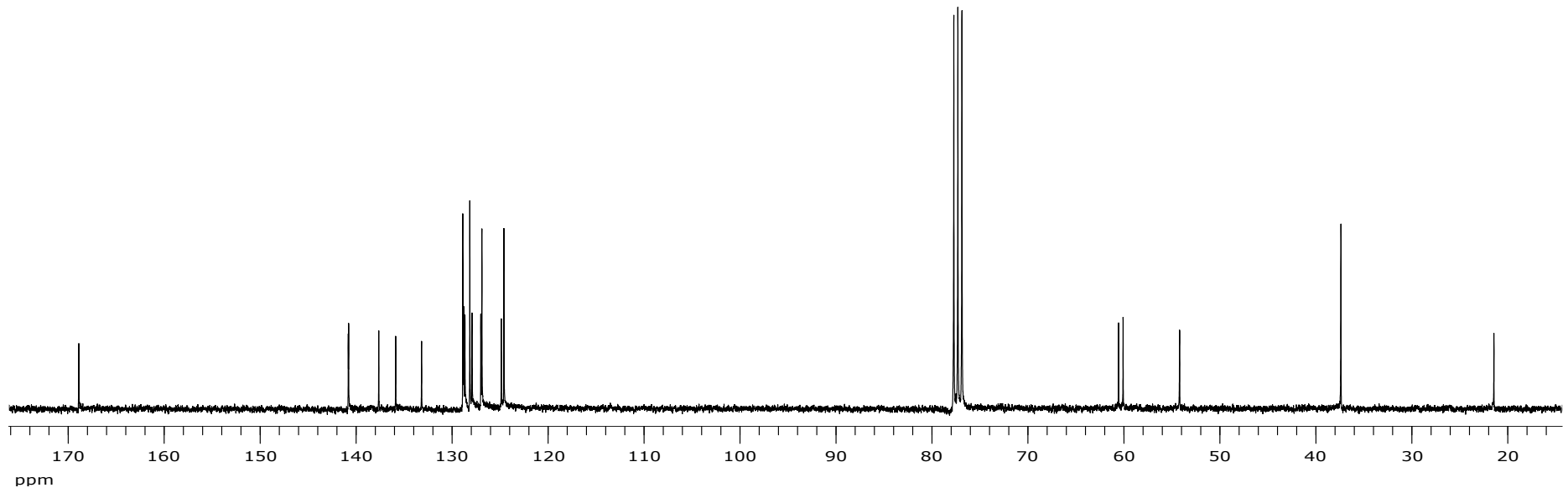
Ek Şekil A 106. D8 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



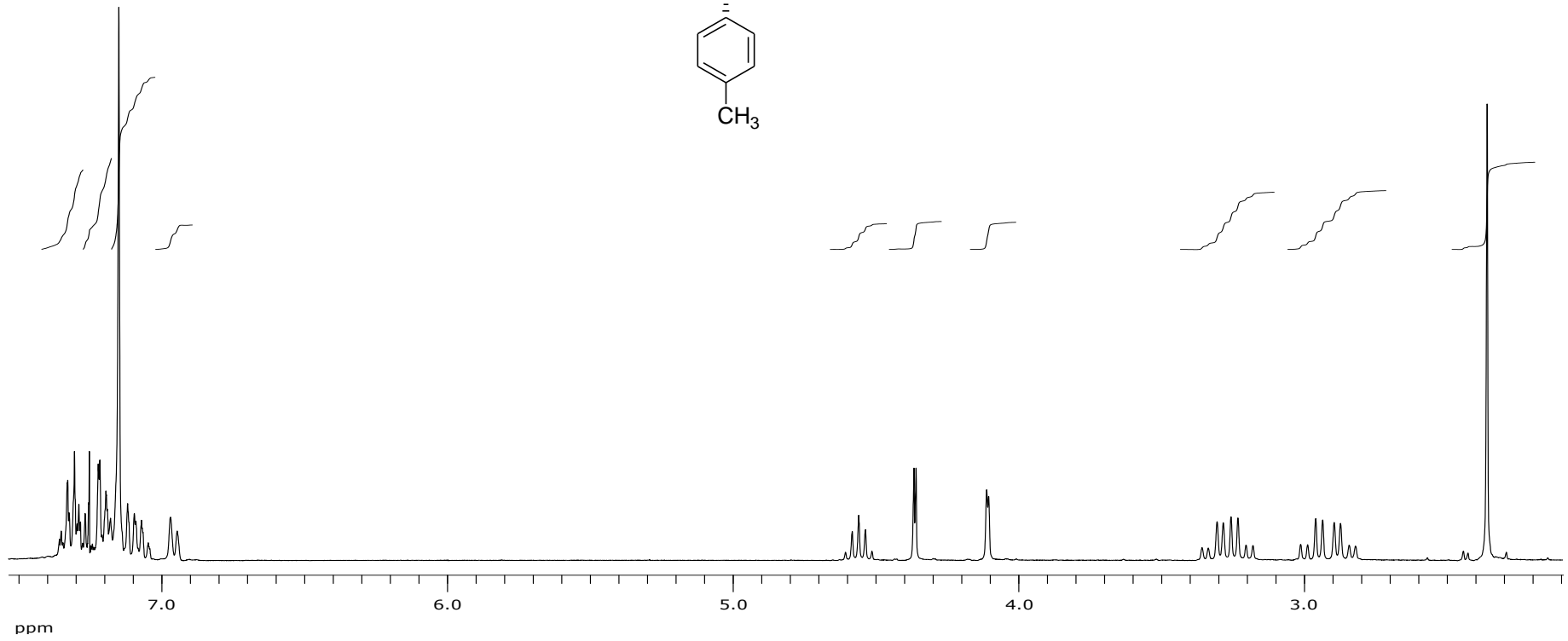
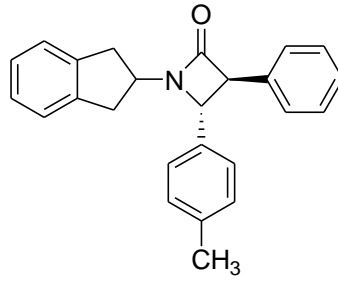
Ek Şekil A 107. D8 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



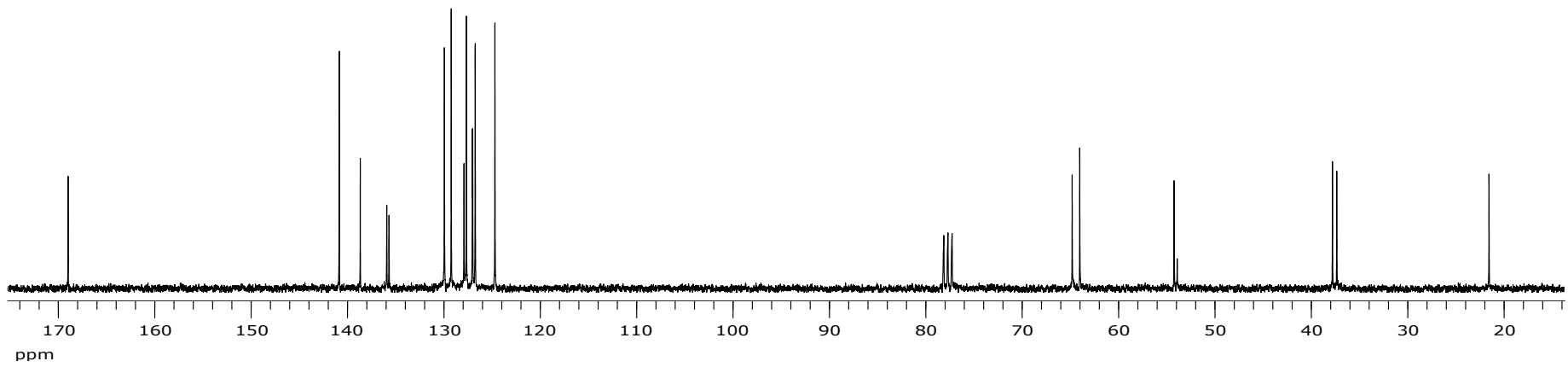
Ek Şekil A 108. D9 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



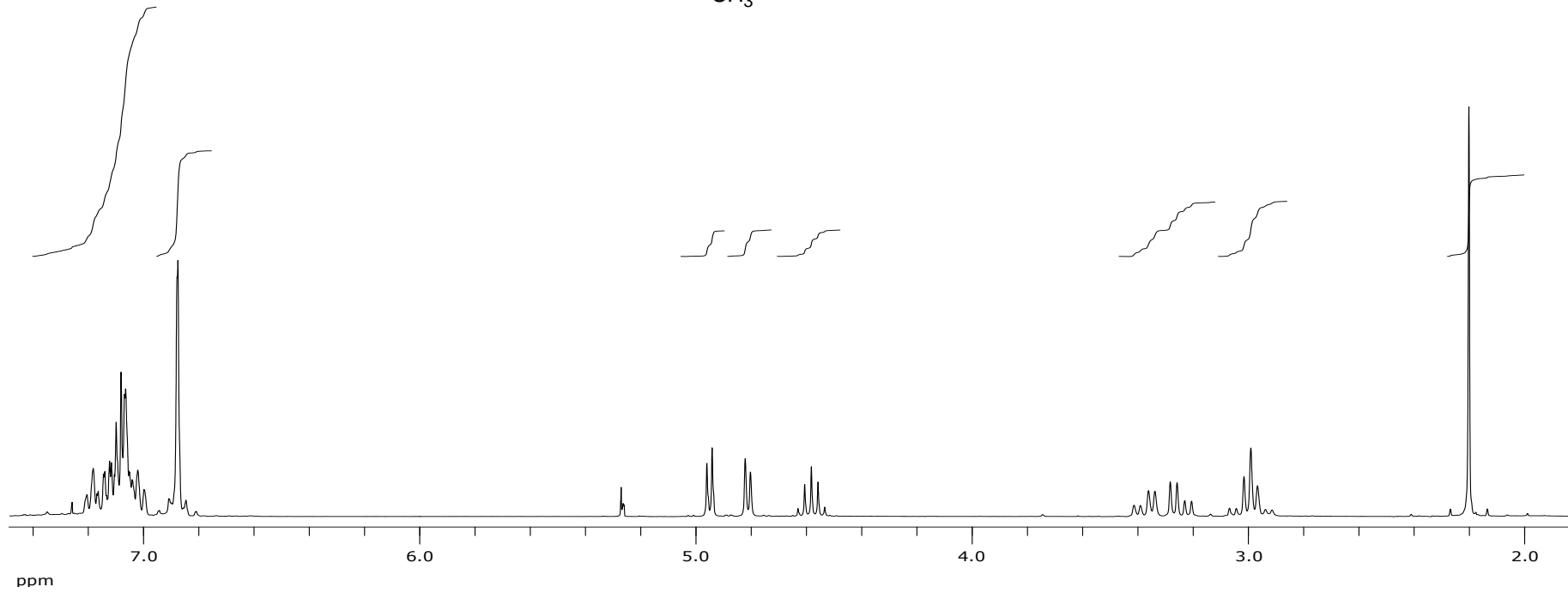
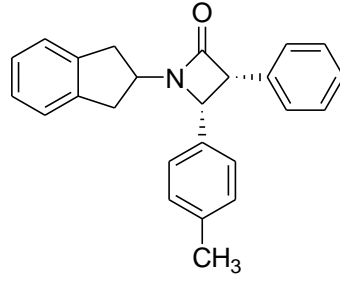
Ek Şekil A 109. D9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



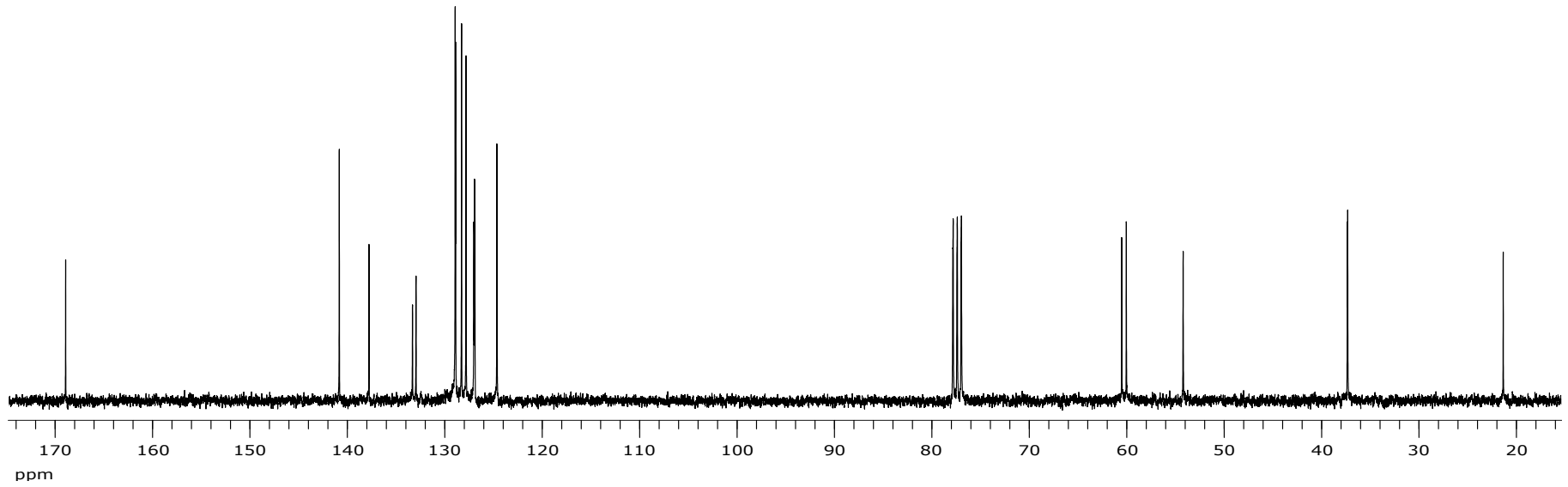
Ek Şekil A 110. D10 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



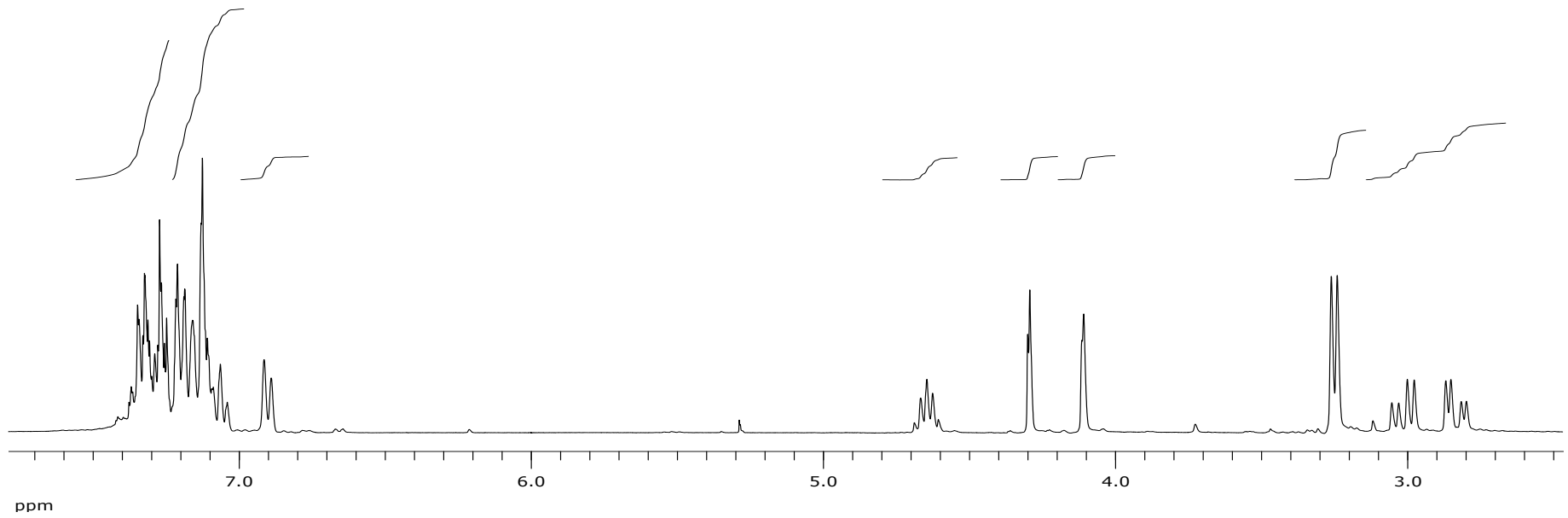
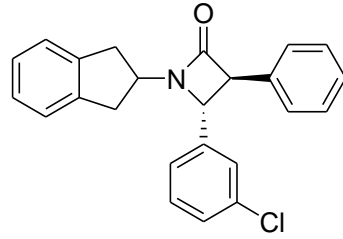
Ek Şekil A 111. D10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



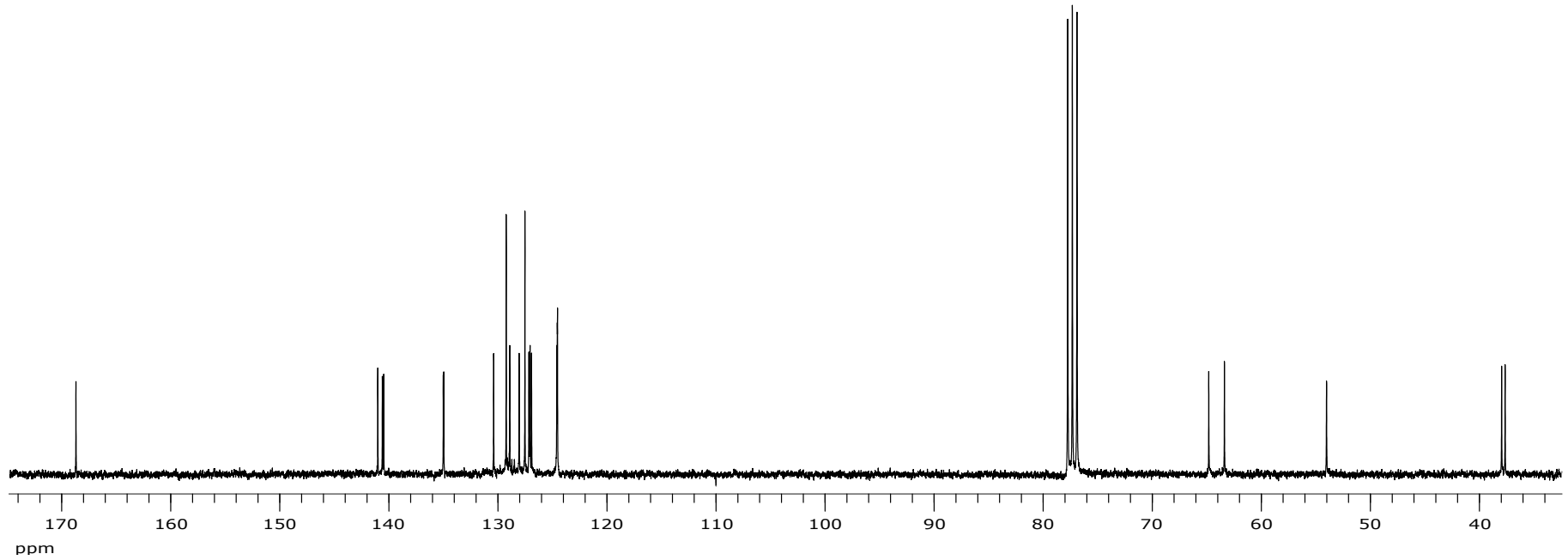
Ek Şekil A 112. D11 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



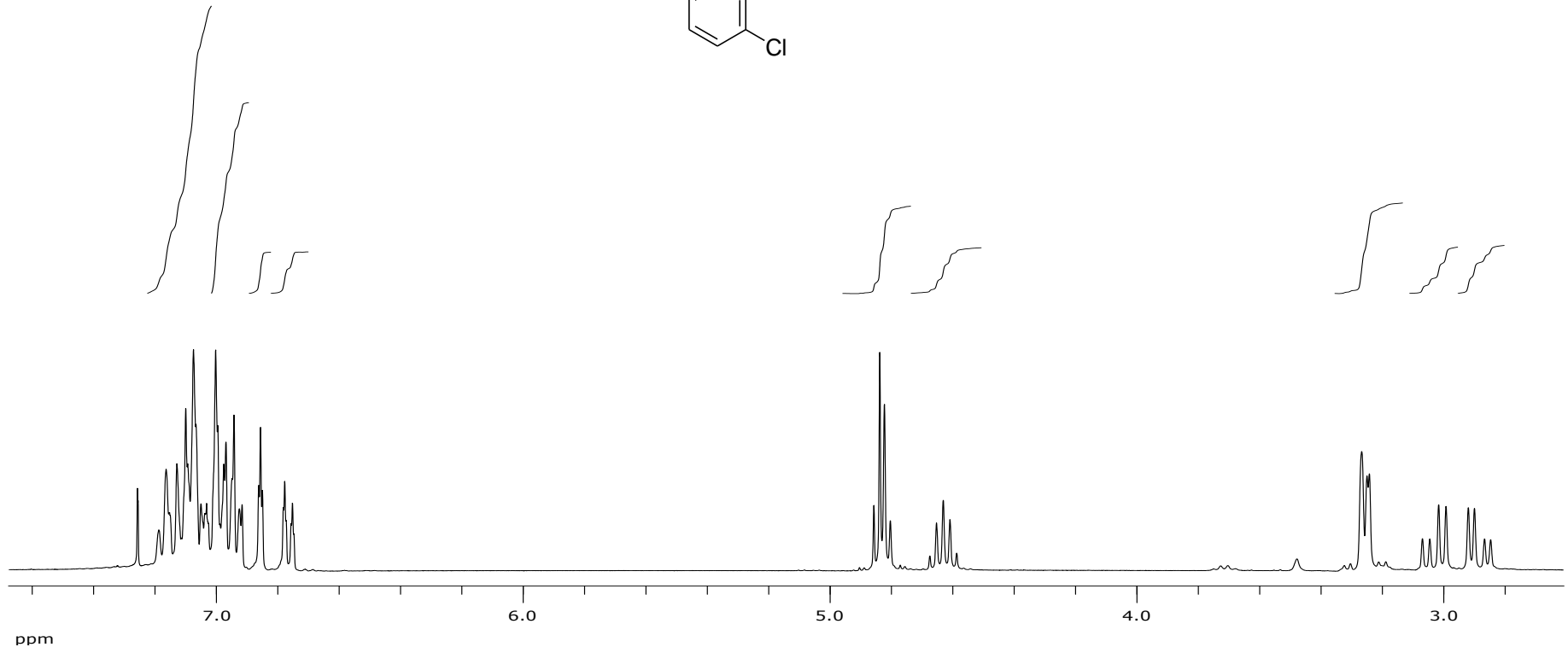
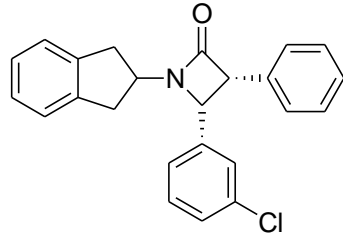
Ek Şekil A 113. D11 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



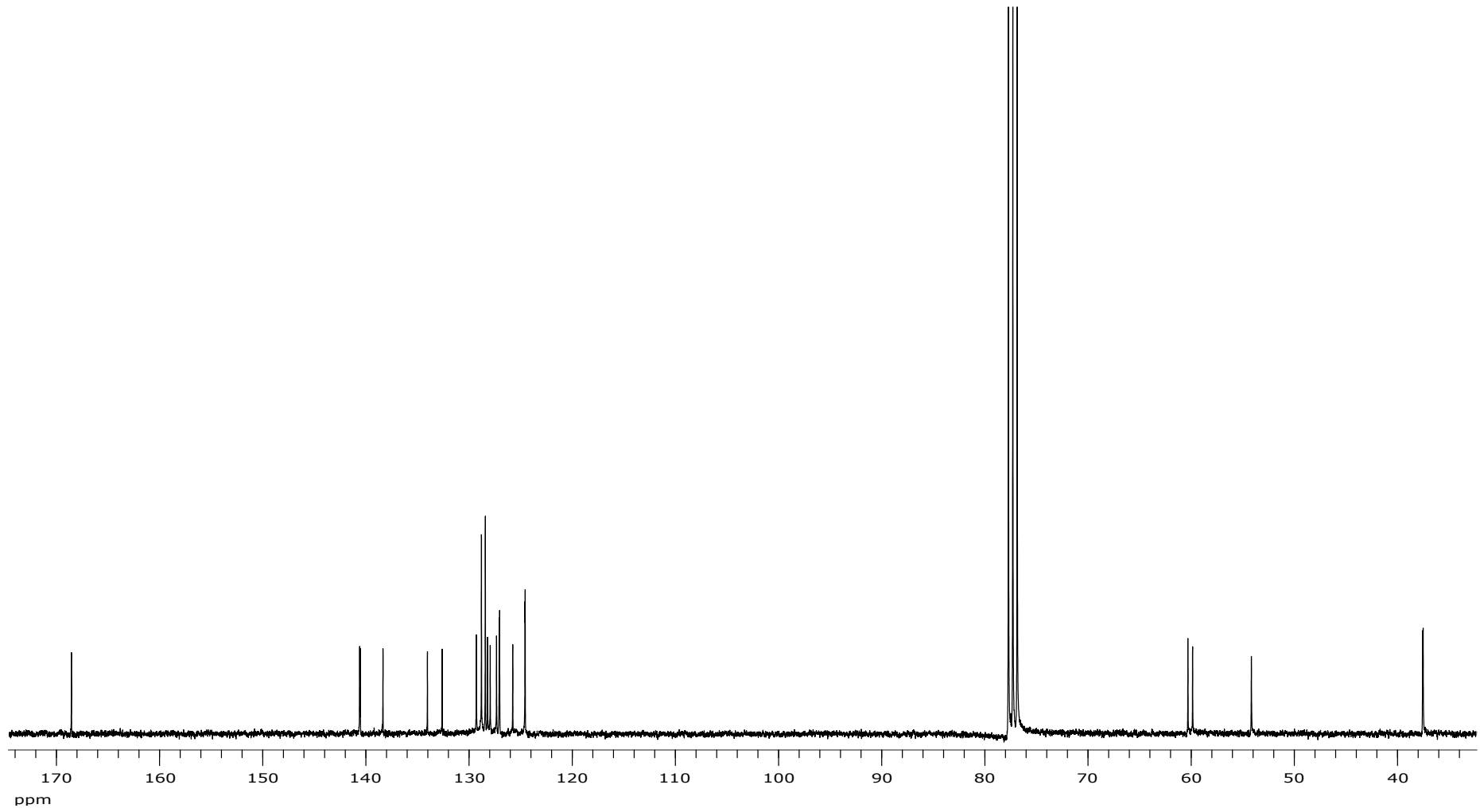
Ek Şekil A 114. D12 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



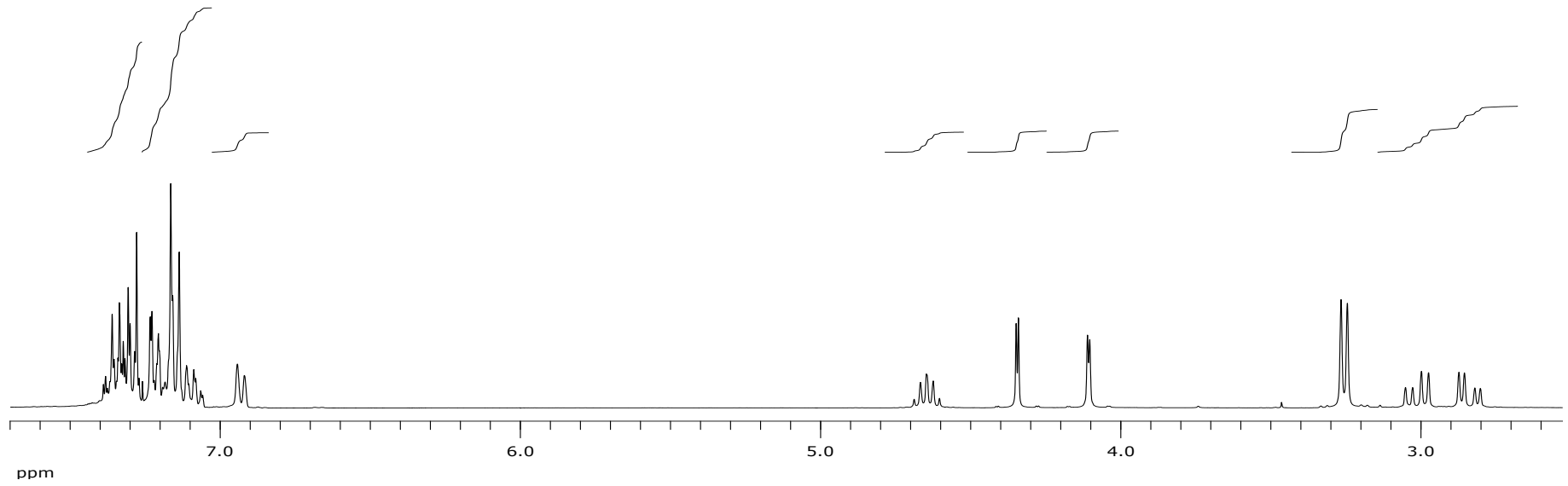
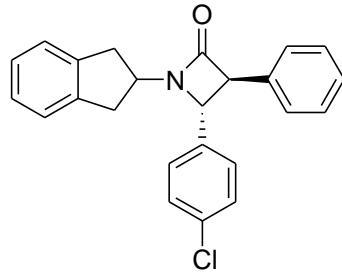
Ek Şekil A 115. D12 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



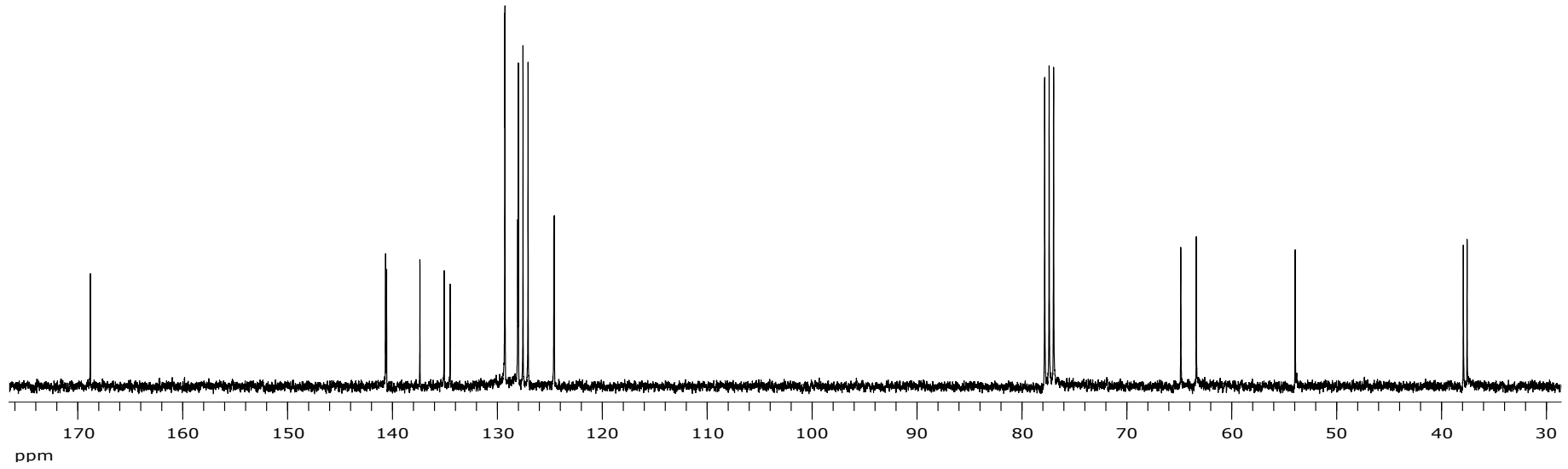
Ek Şekil A 116. D13 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



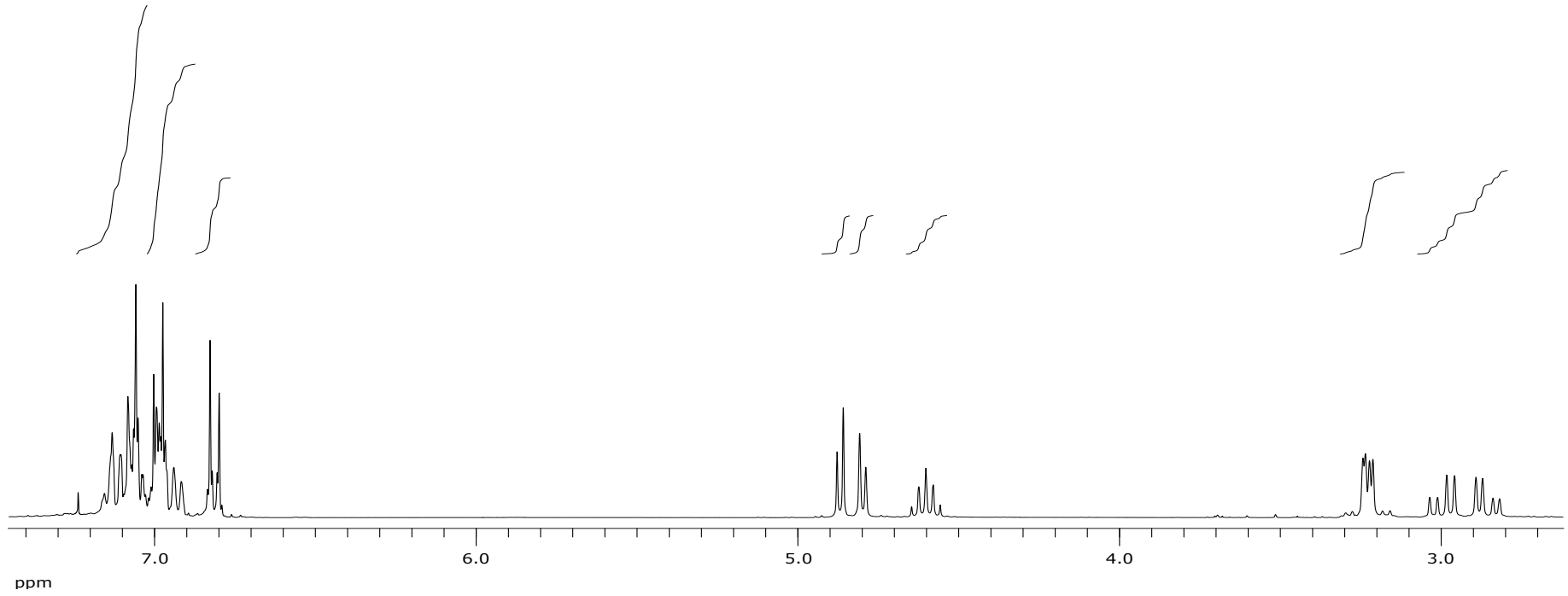
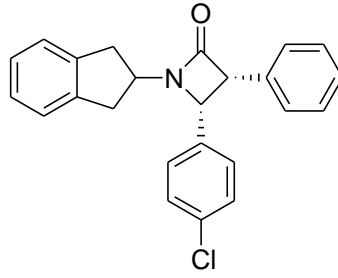
Ek Şekil A 117. D13 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



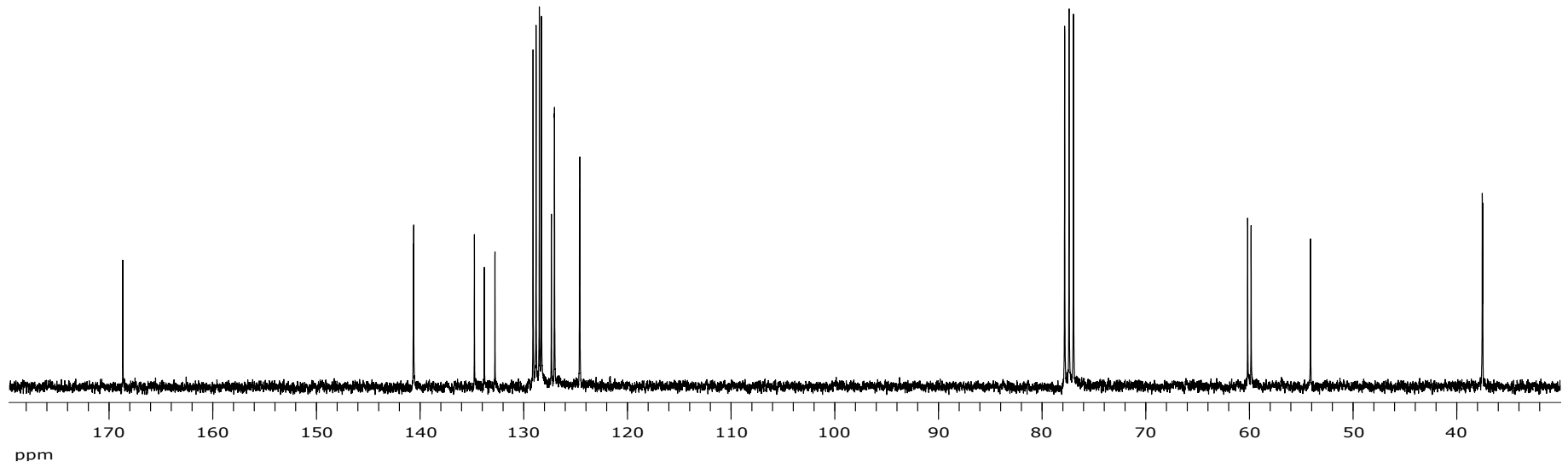
Ek Şekil A 118. D14 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



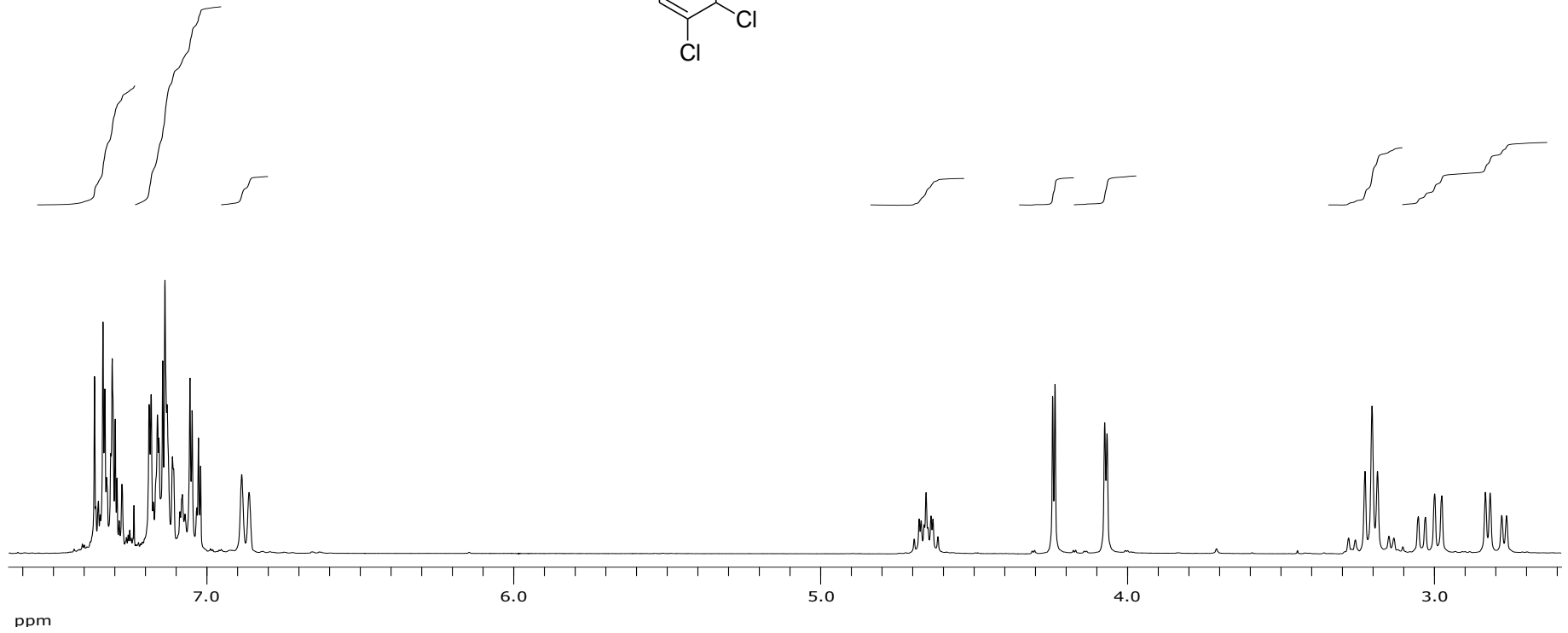
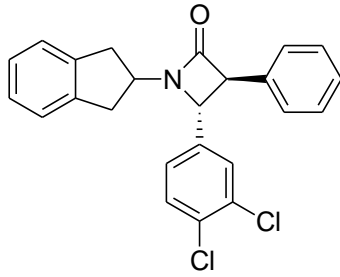
Ek Şekil A 119. D14 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



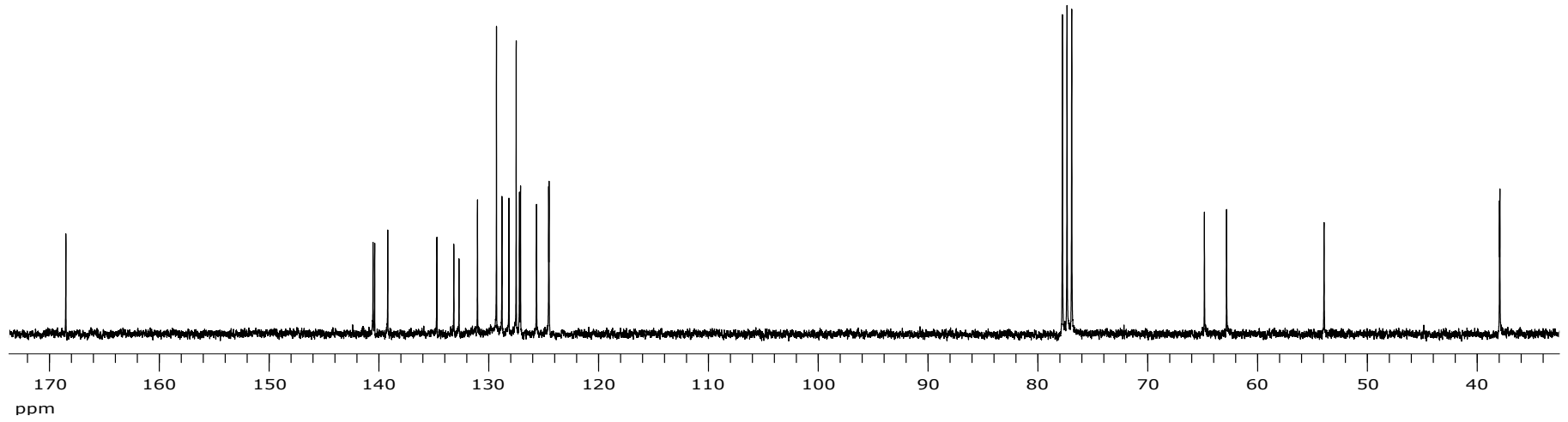
Ek Şekil A 120. D15 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



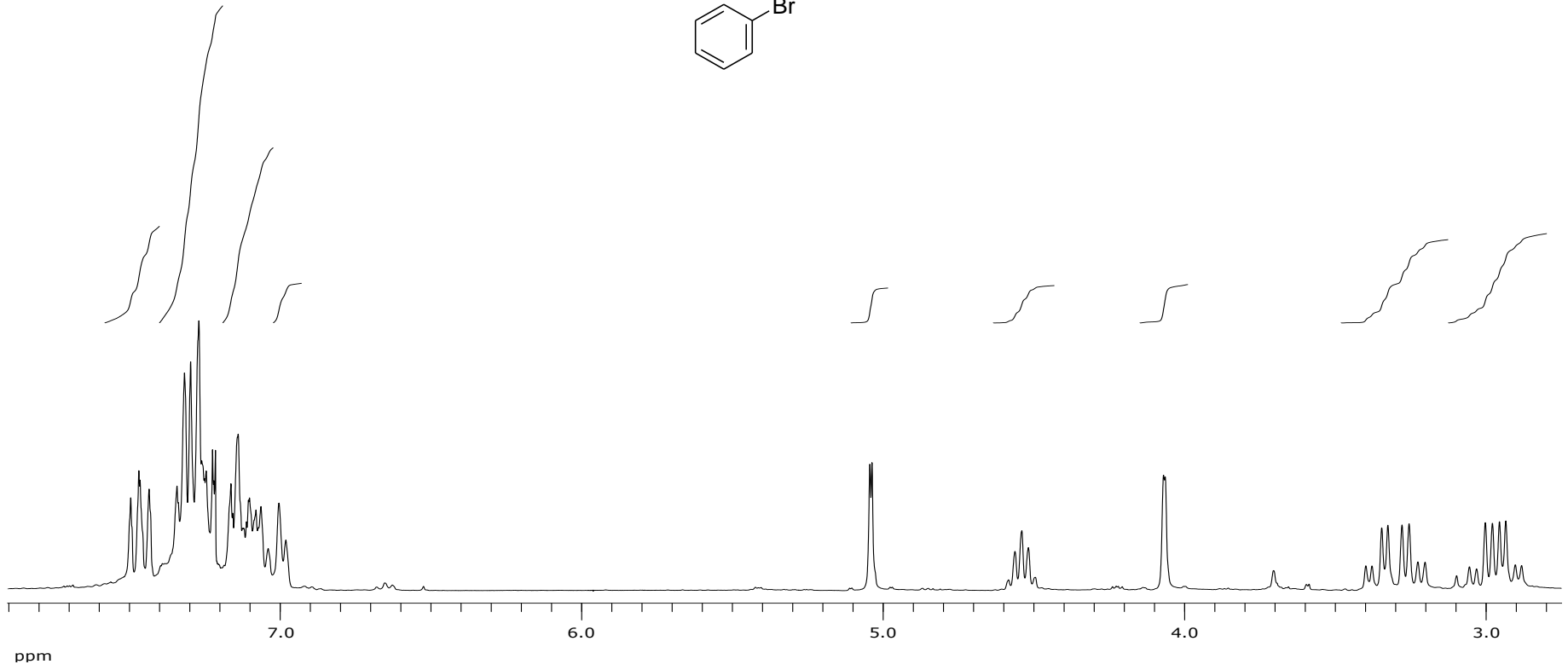
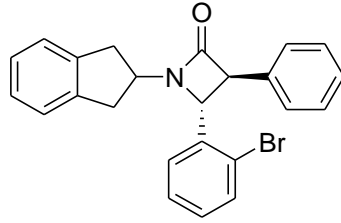
Ek Şekil A 121. D15 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



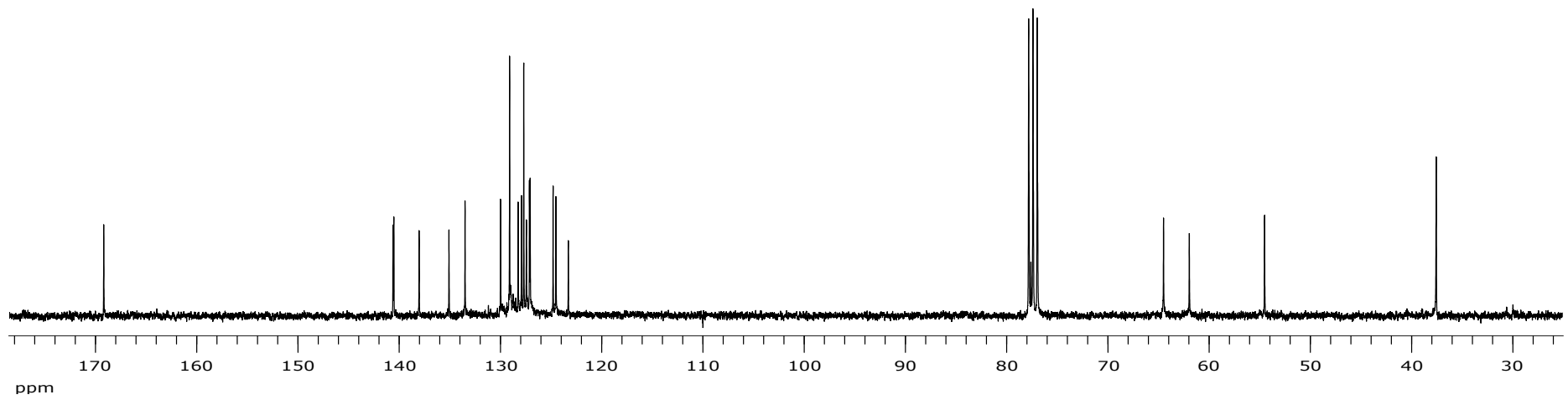
Ek Şekil A 122. D16 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



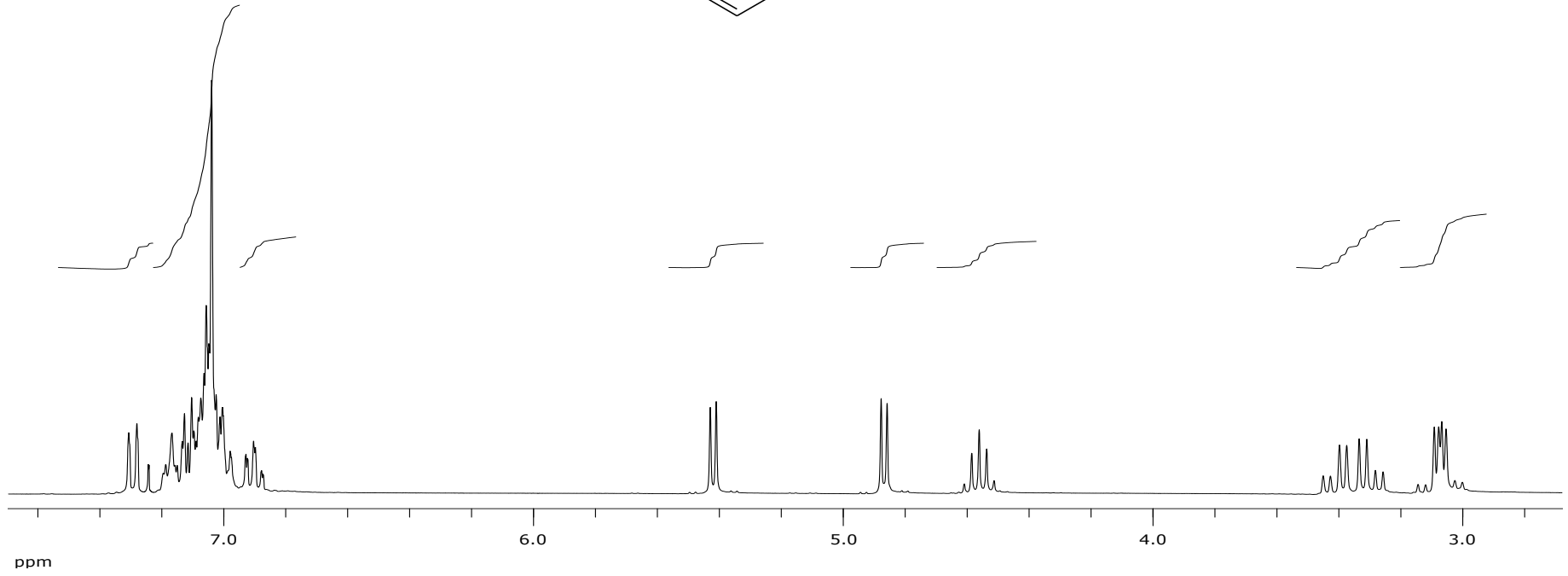
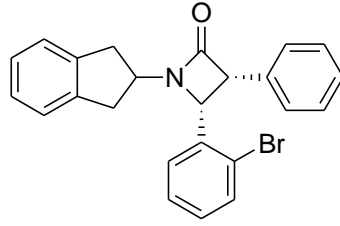
Ek Şekil A 123. D16 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



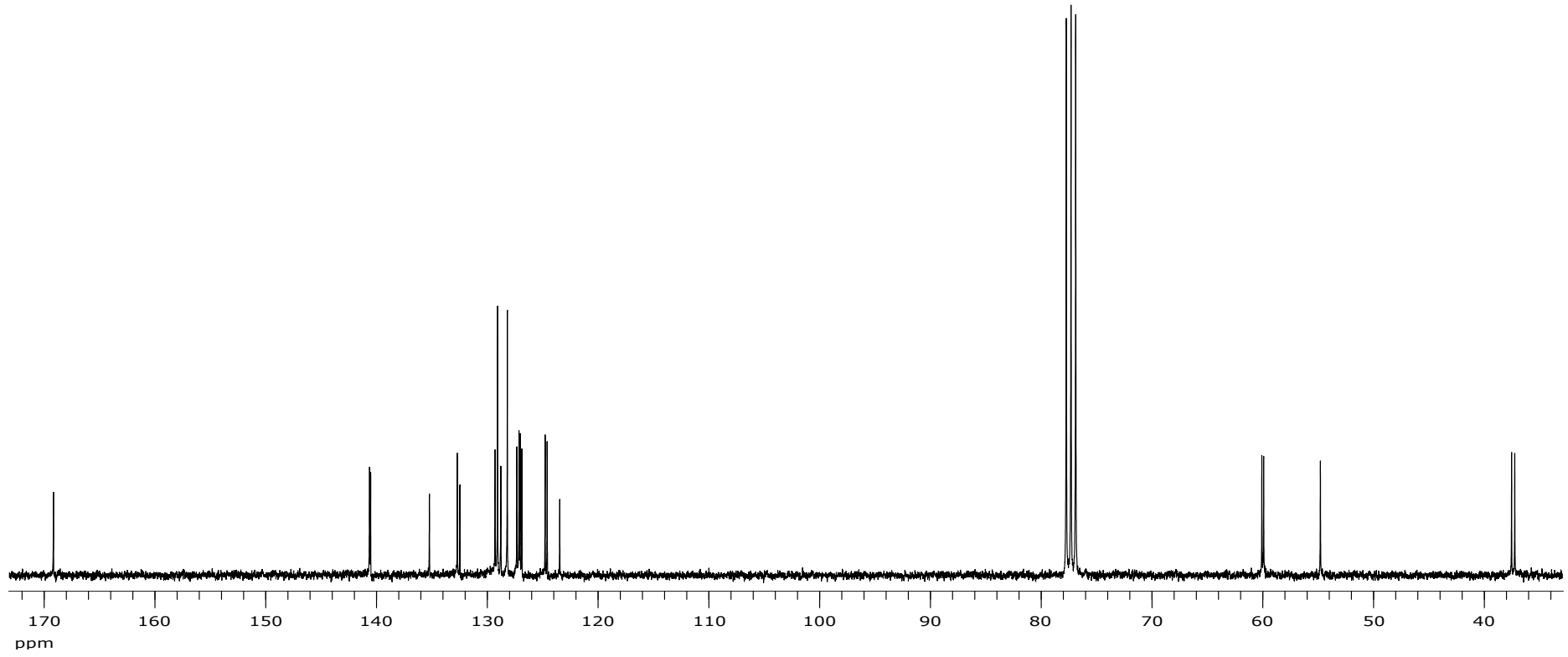
Ek Şekil A 124. D17 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



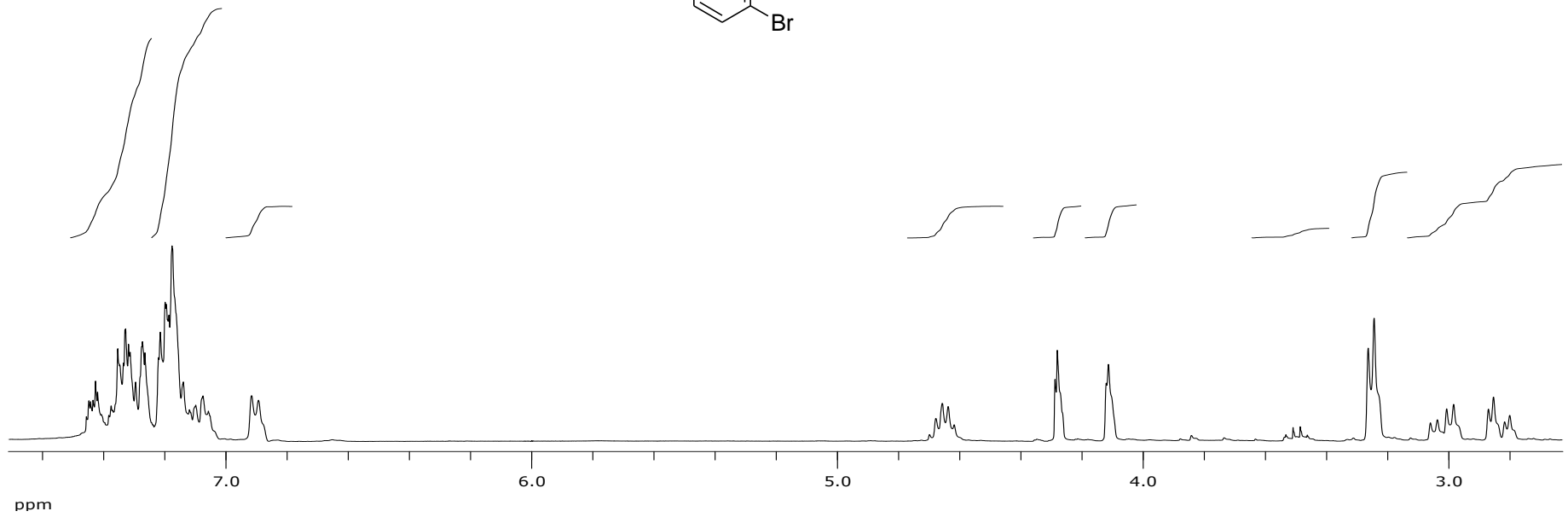
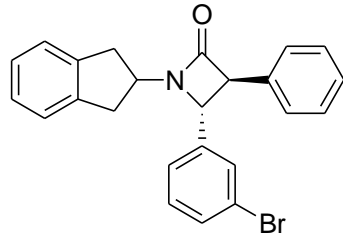
Ek Şekil A 125. D17 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



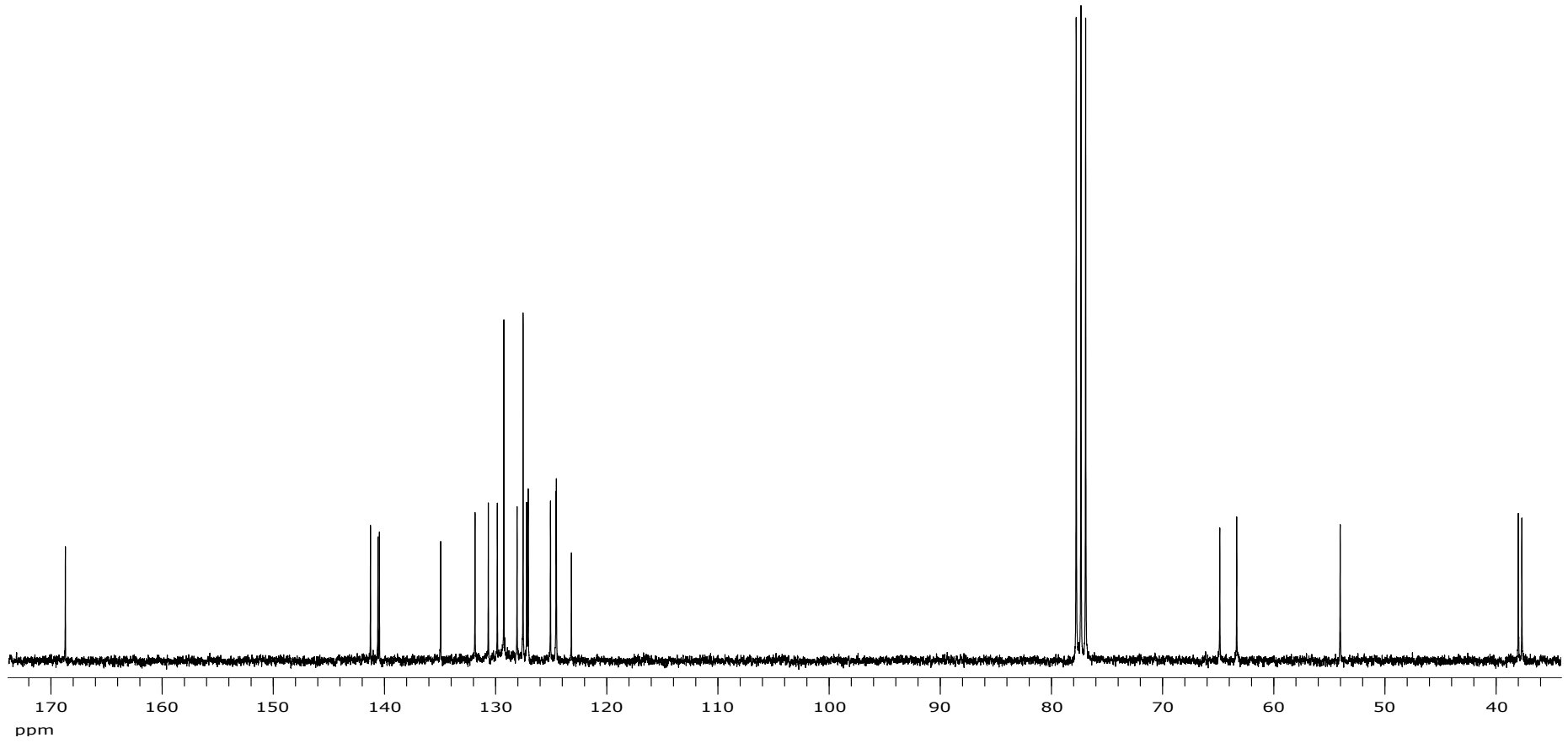
Ek Şekil A 126. D18 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



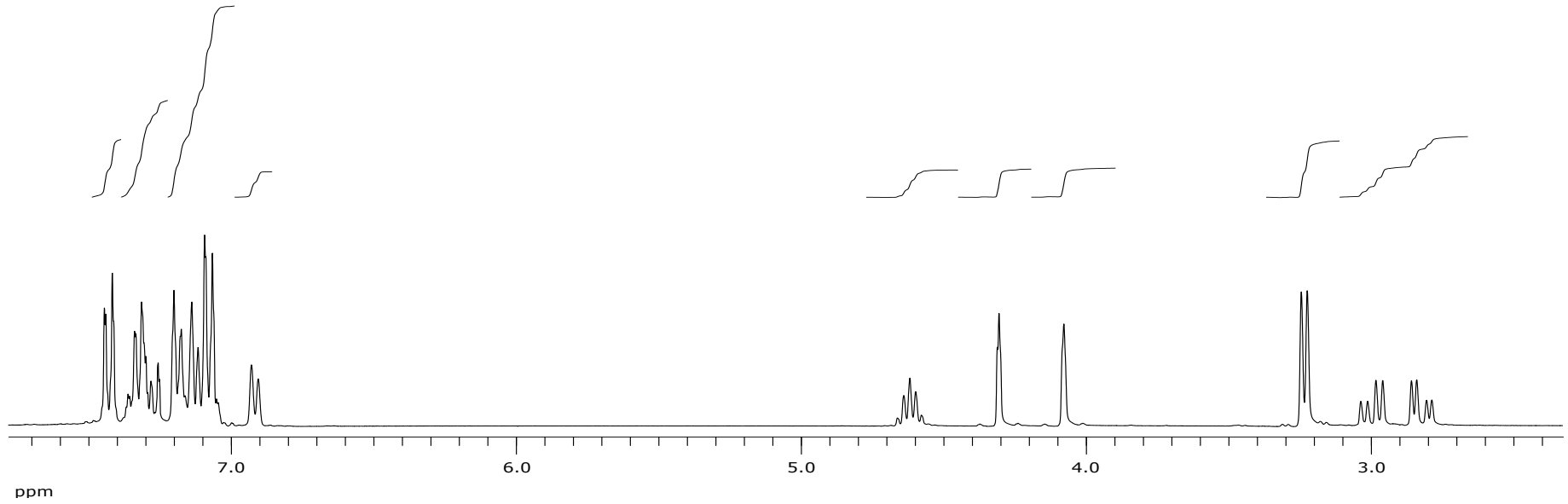
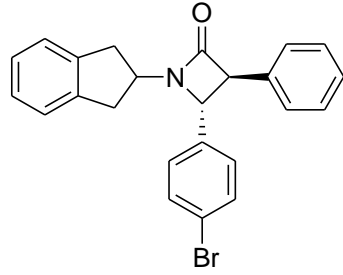
Ek Şekil A 127. D18 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



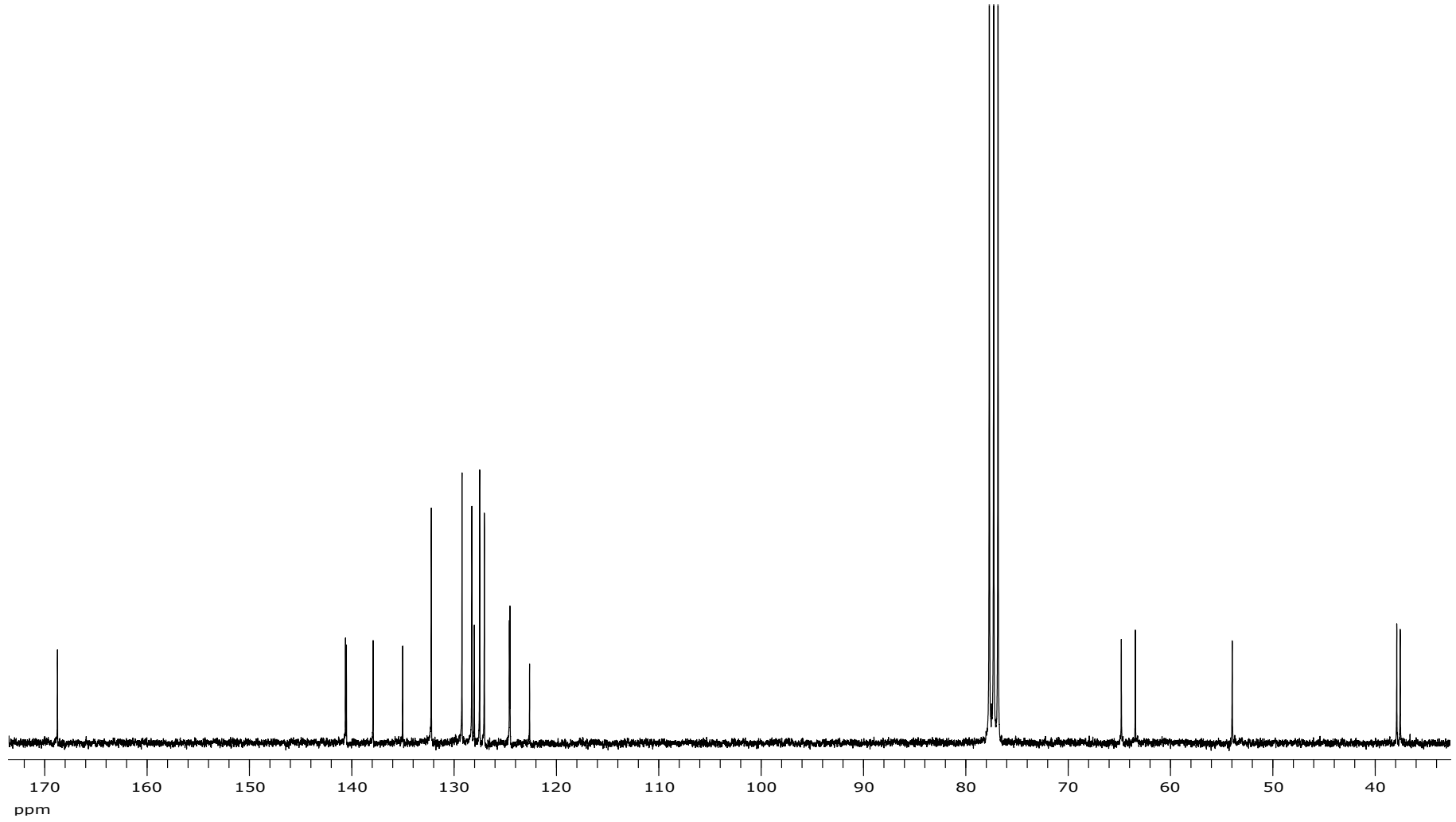
Ek Şekil A 128. D19 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



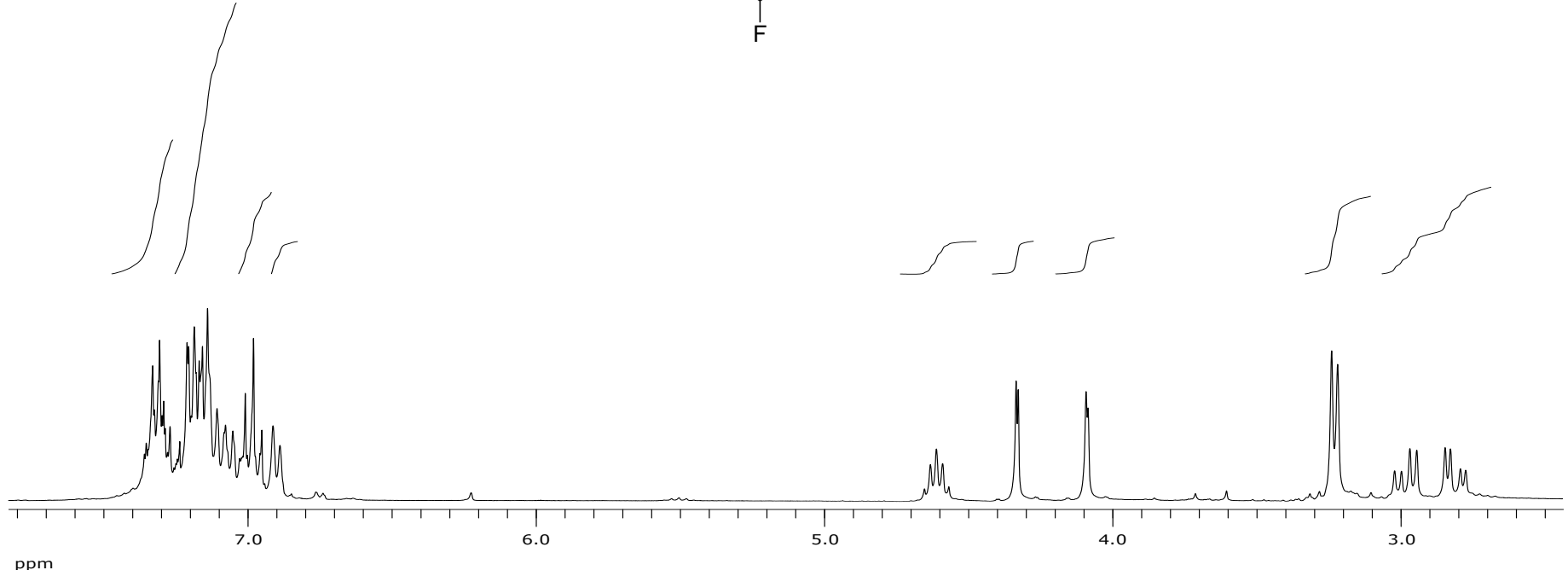
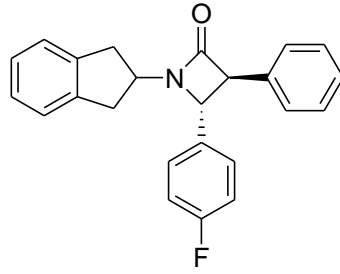
Ek Şekil A 129. D19 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



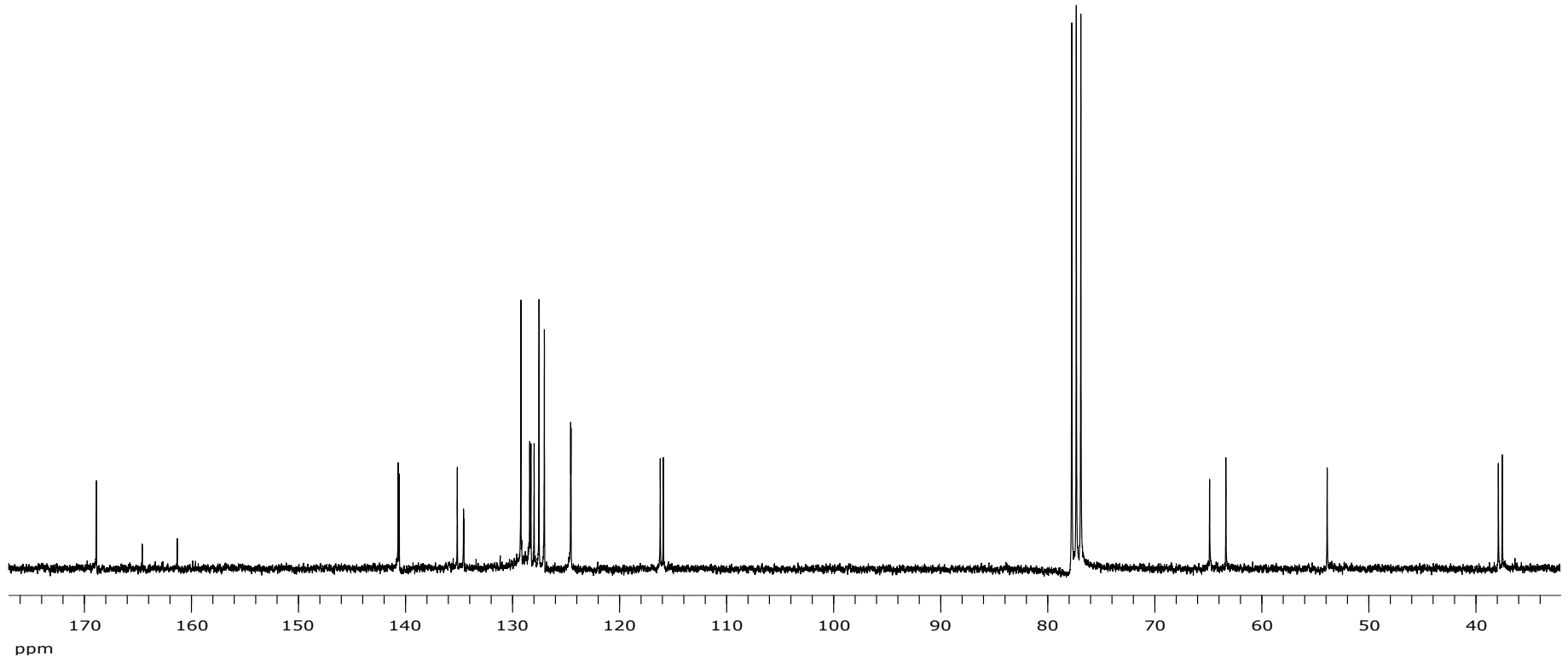
Ek Şekil A 130. D20 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



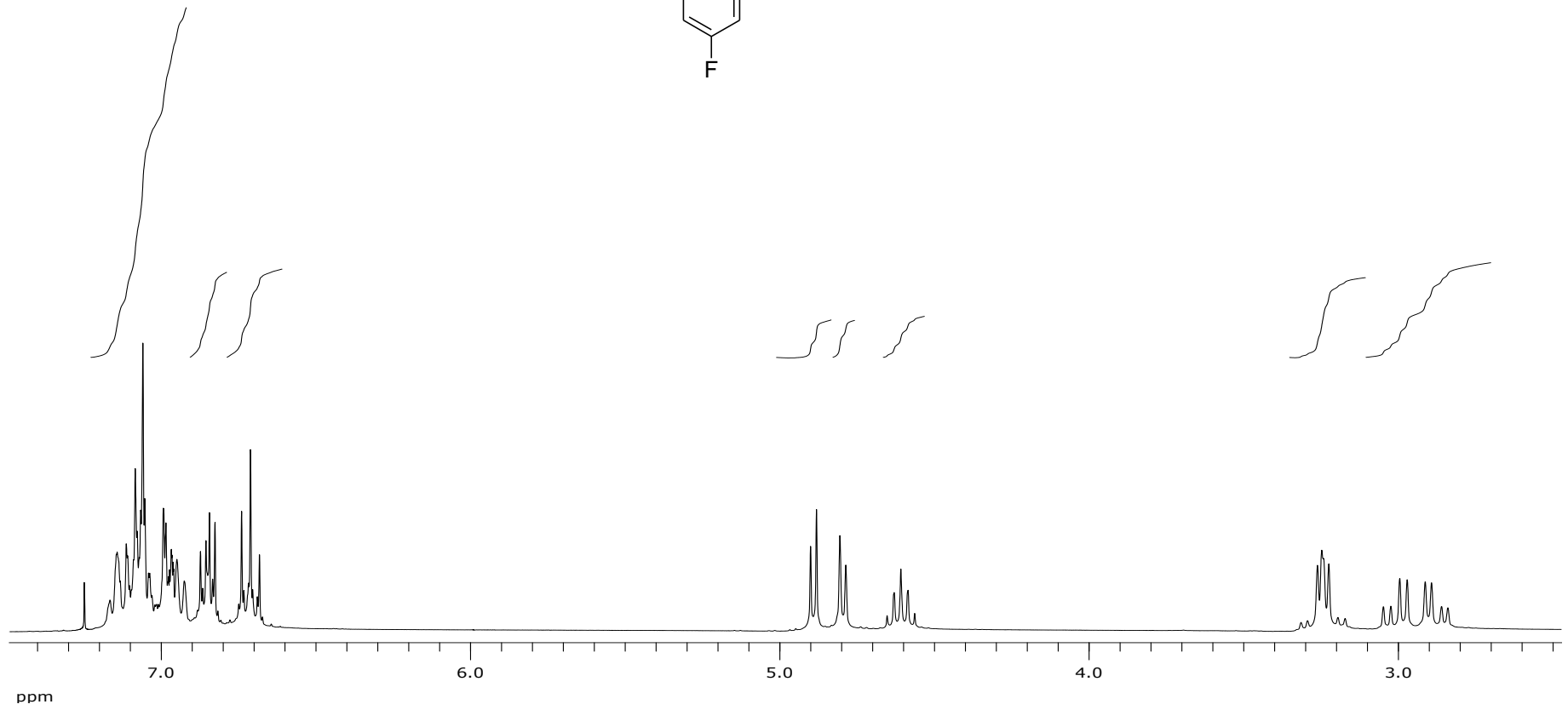
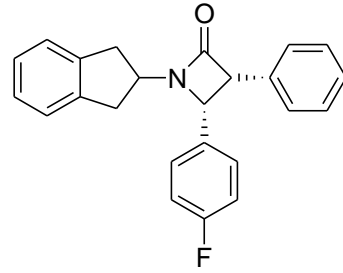
Ek Şekil A 131. D20 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



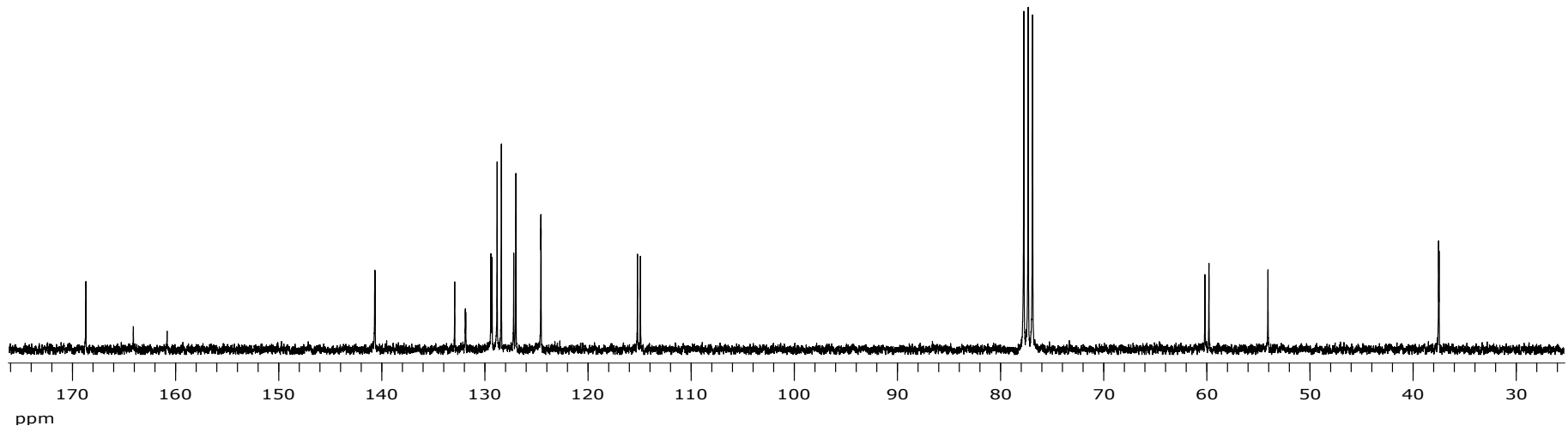
Ek Şekil A 132. D21 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



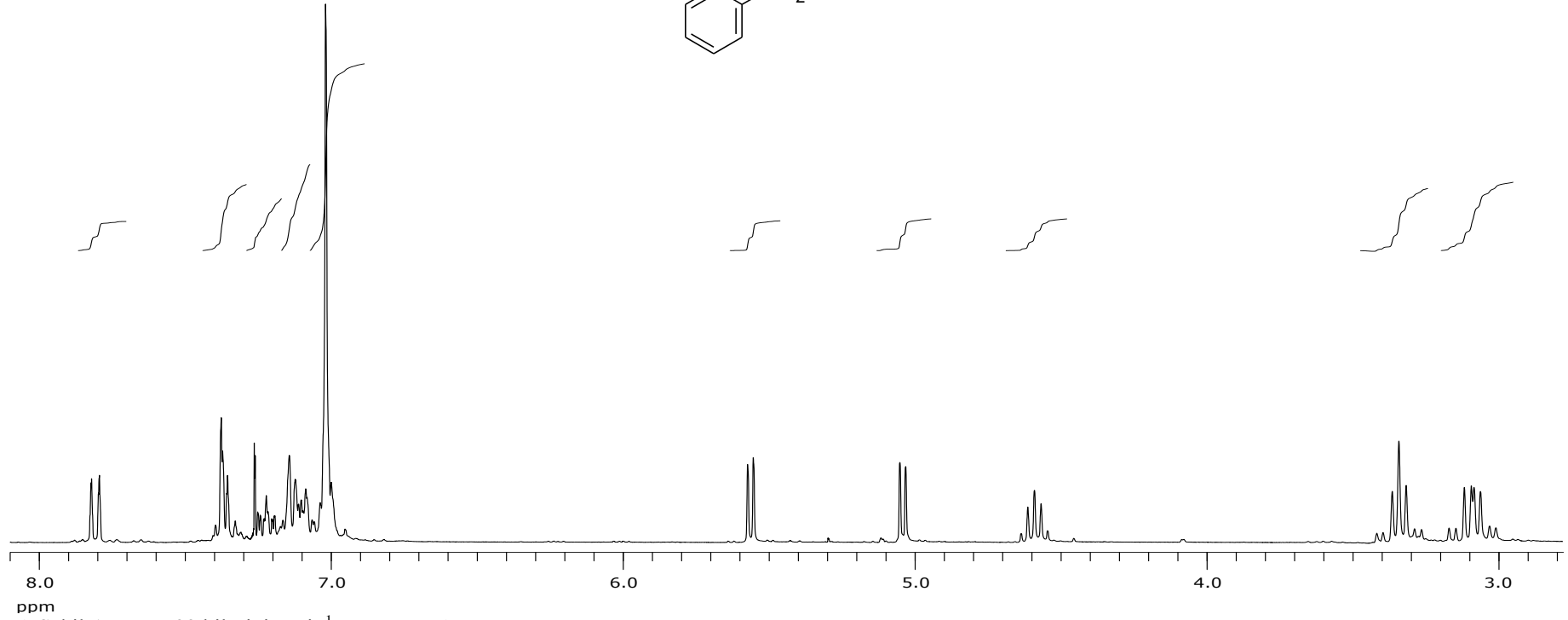
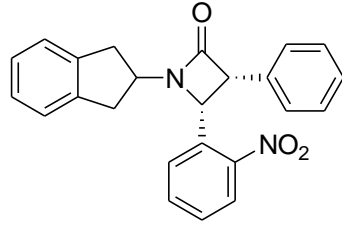
Ek Şekil A 133. D21 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



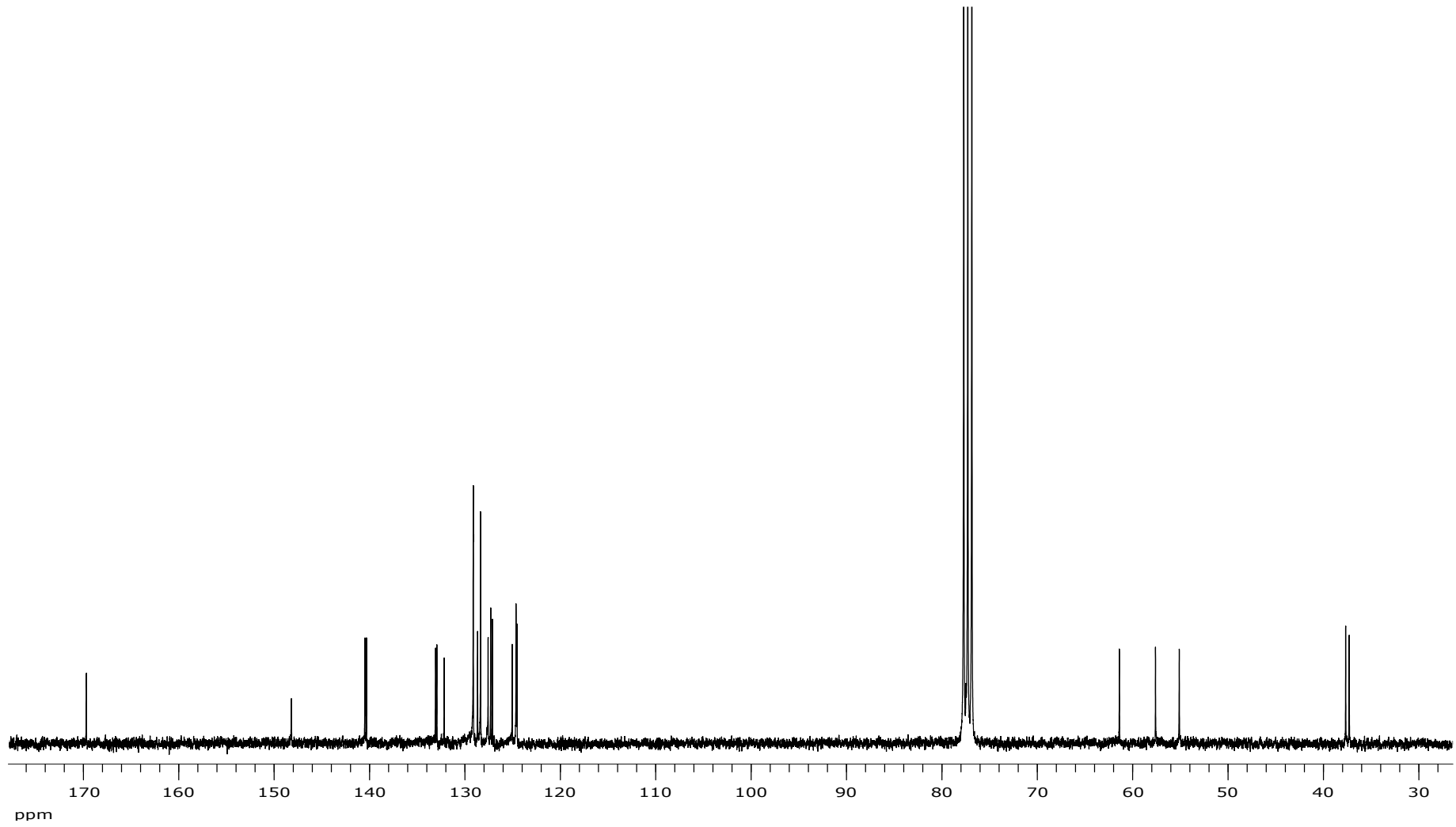
Ek Şekil A 134. D22 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



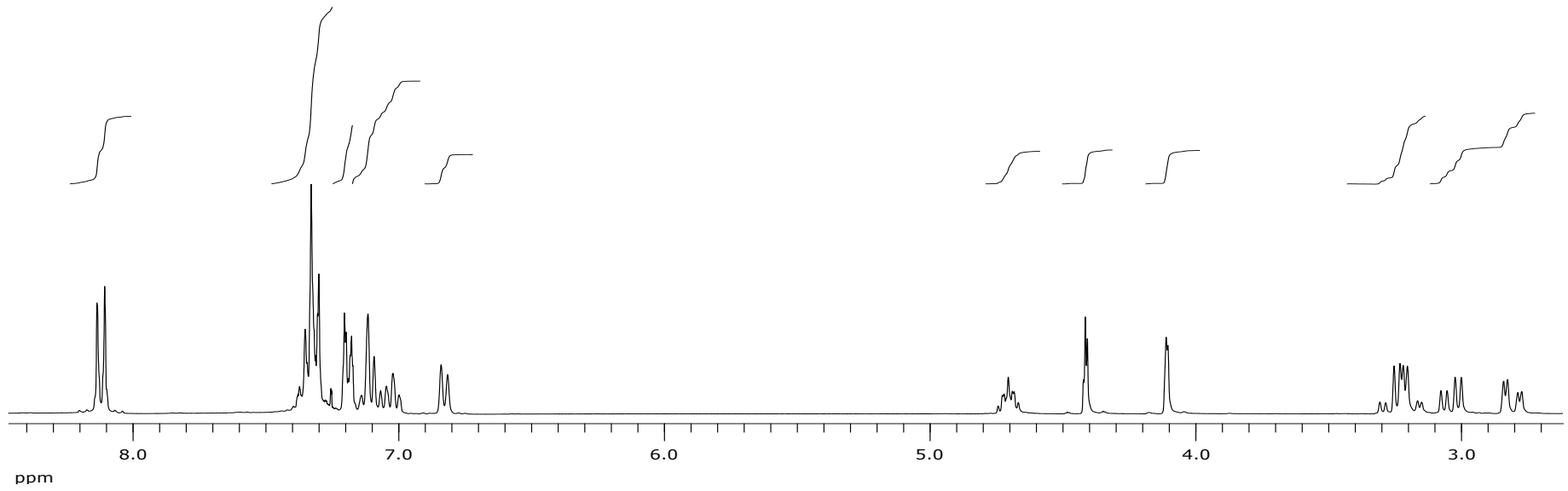
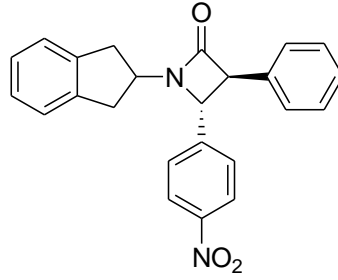
Ek Şekil A 135. D22 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



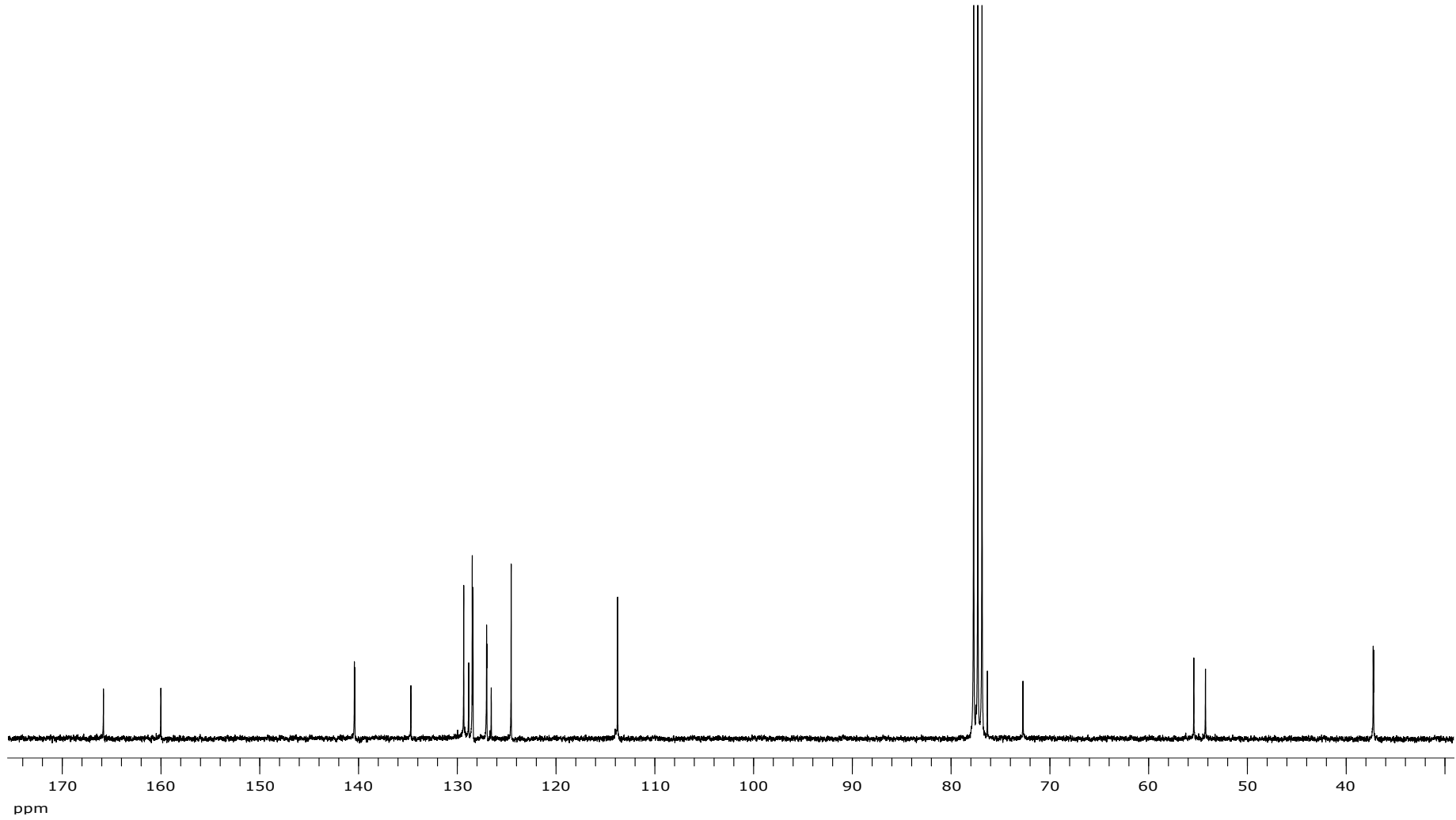
Ek Şekil A 136. D23 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



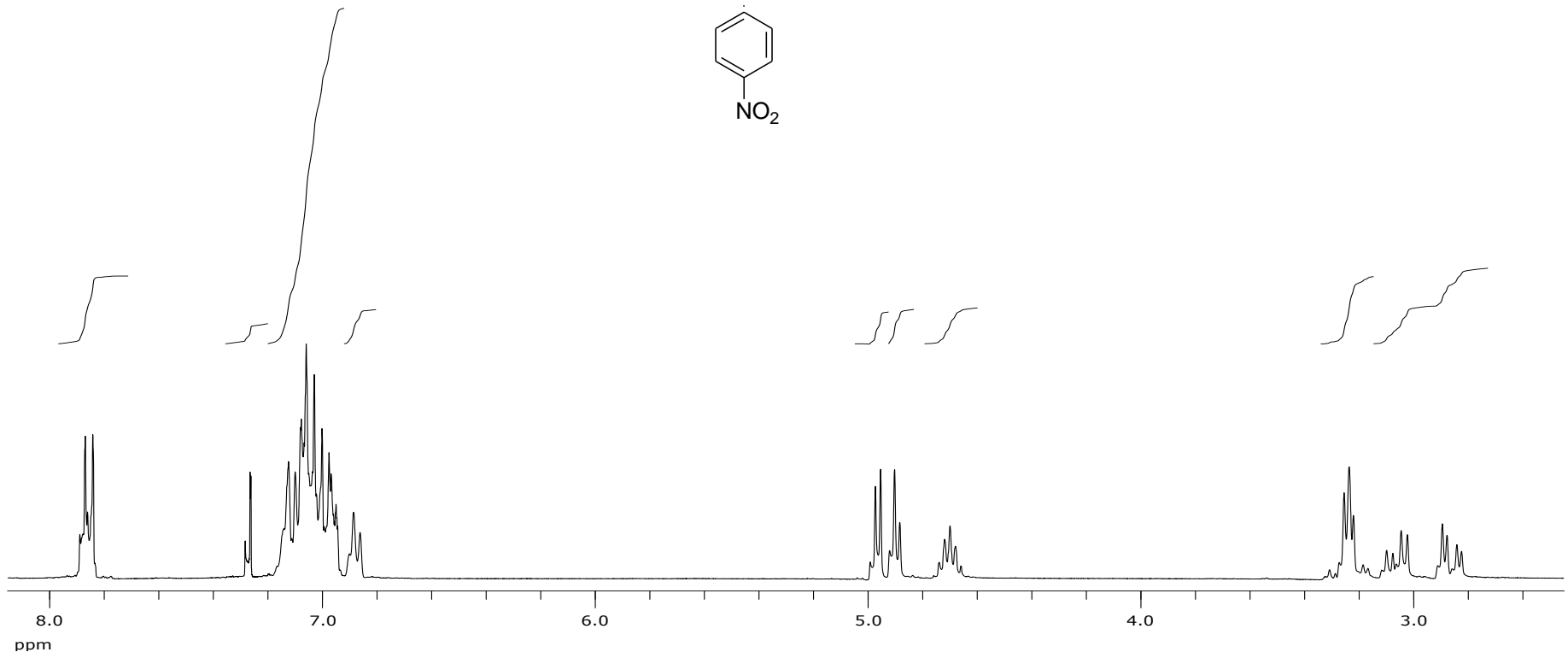
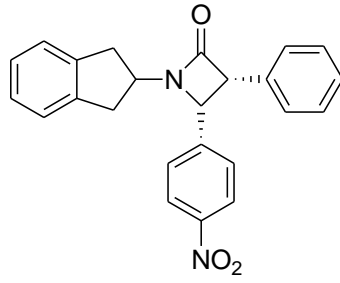
Ek Şekil A 137. D23 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



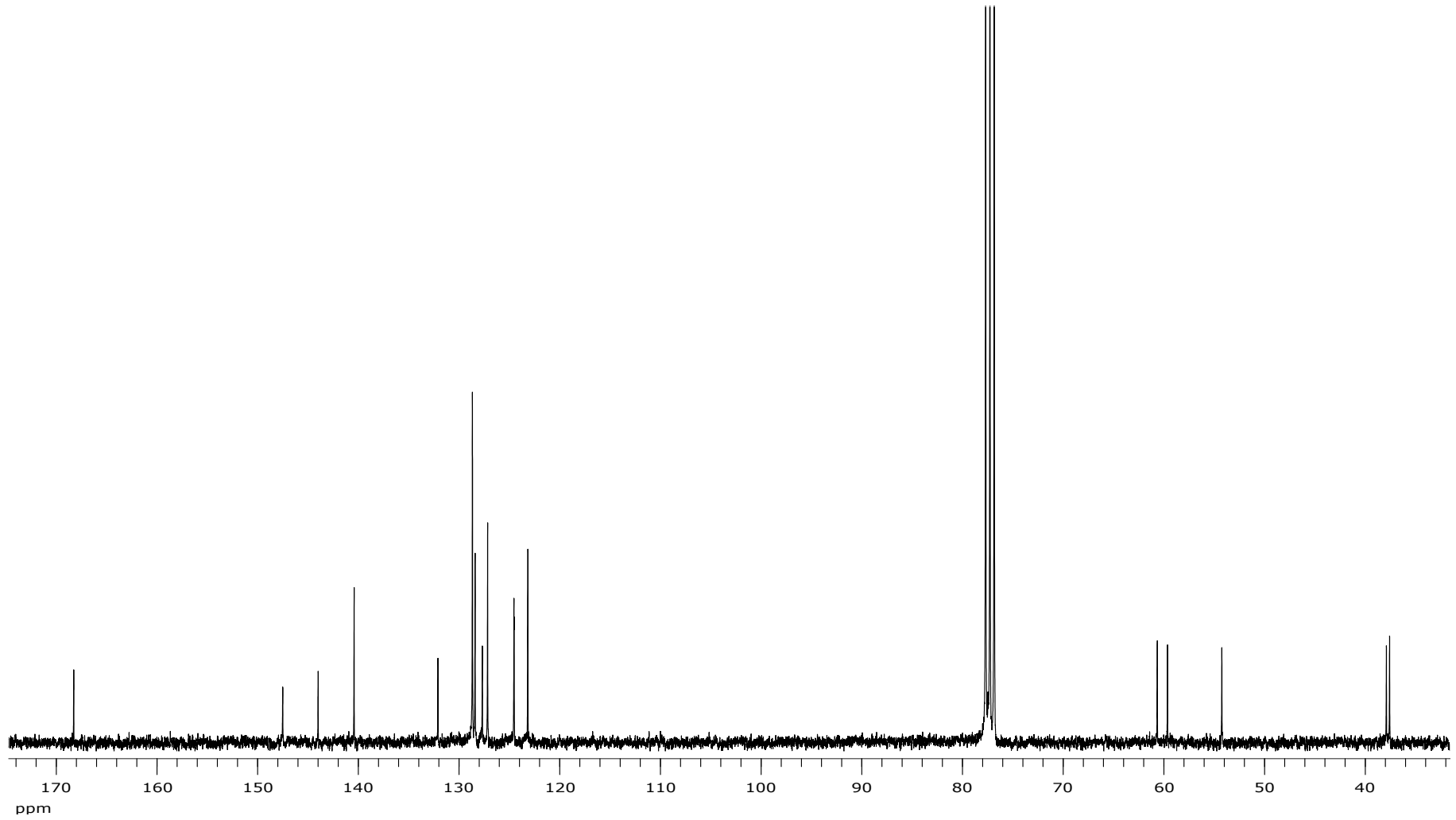
Ek Şekil A 138. D24 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



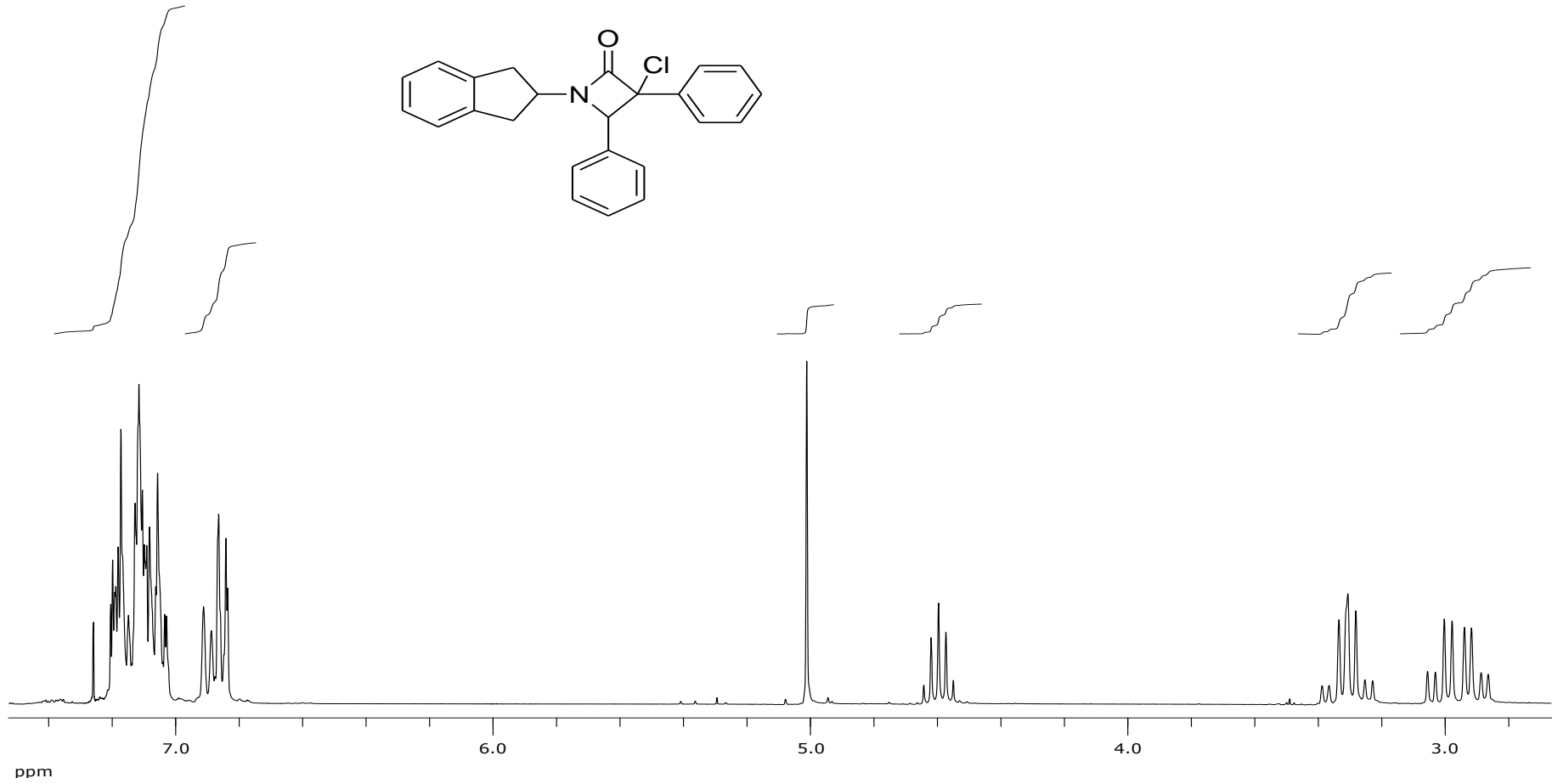
Ek Şekil A 139. D24 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



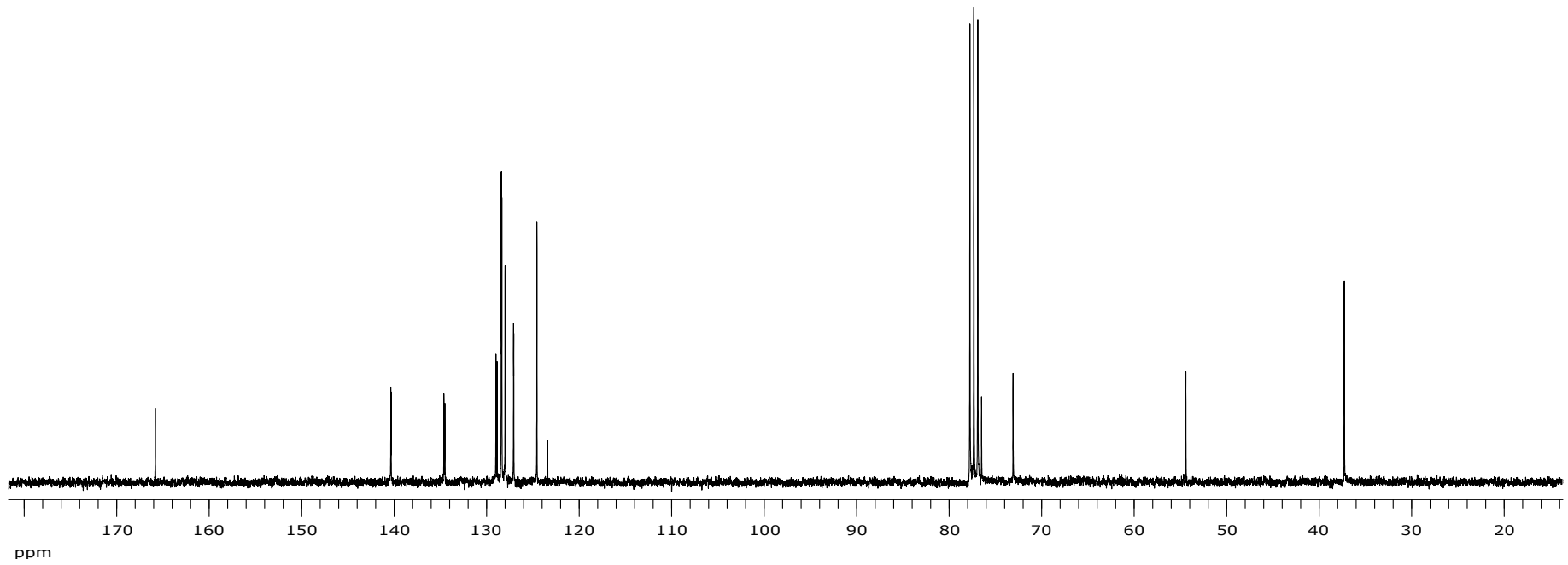
Ek Şekil A 140. D25 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



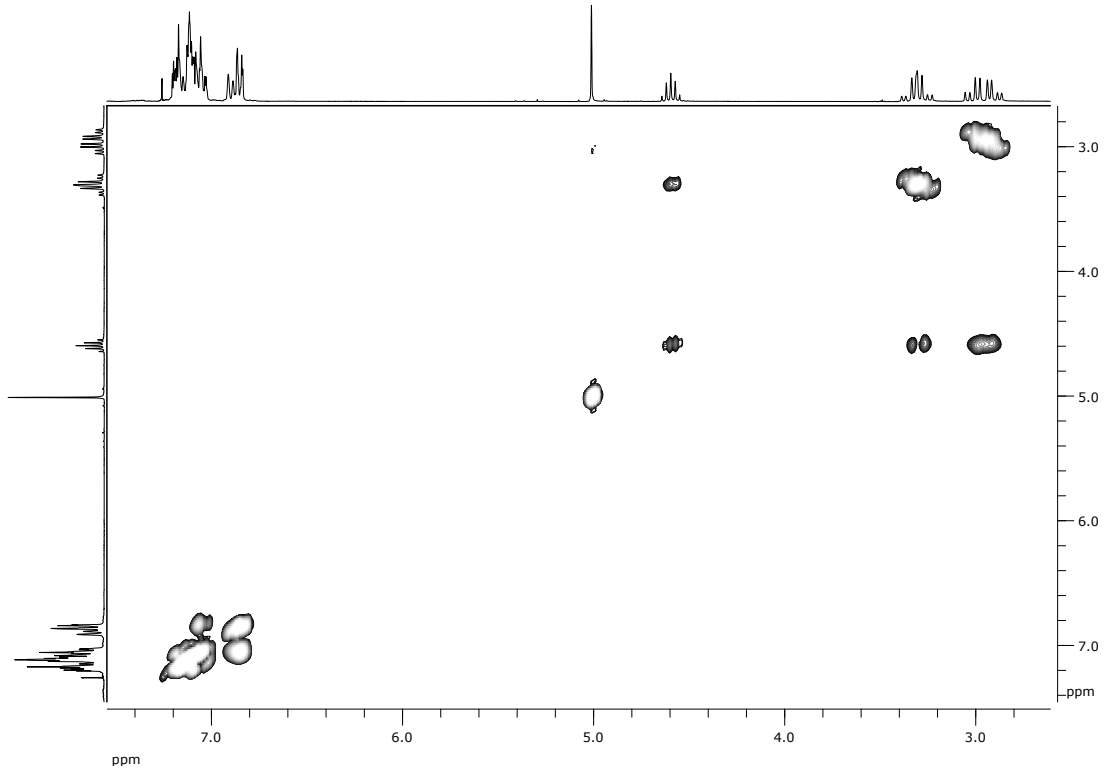
Ek Şekil A 141. D25 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



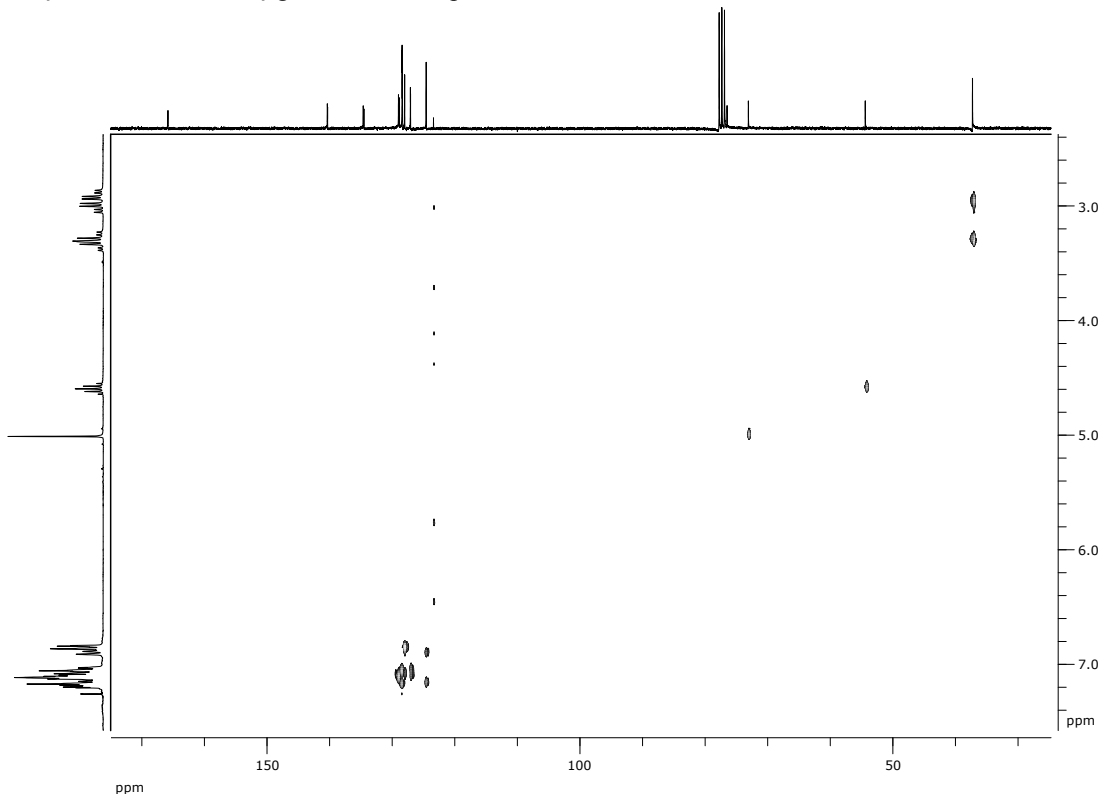
Ek Şekil A 142. E1 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



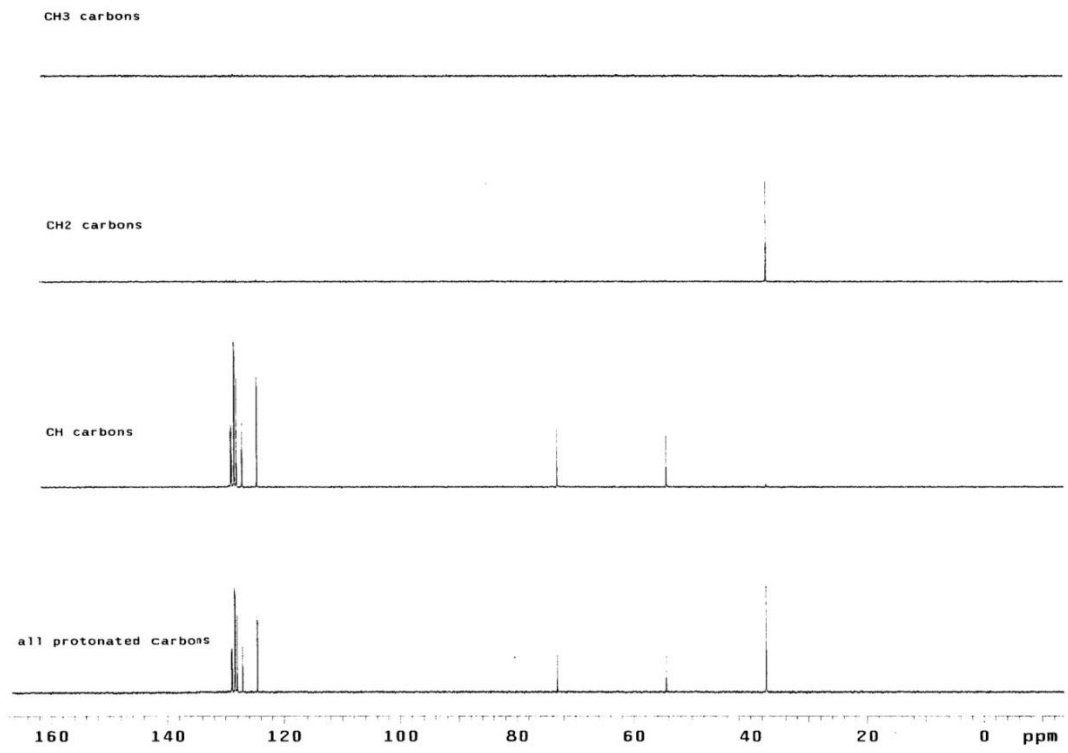
Ek Şekil A 143. E1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



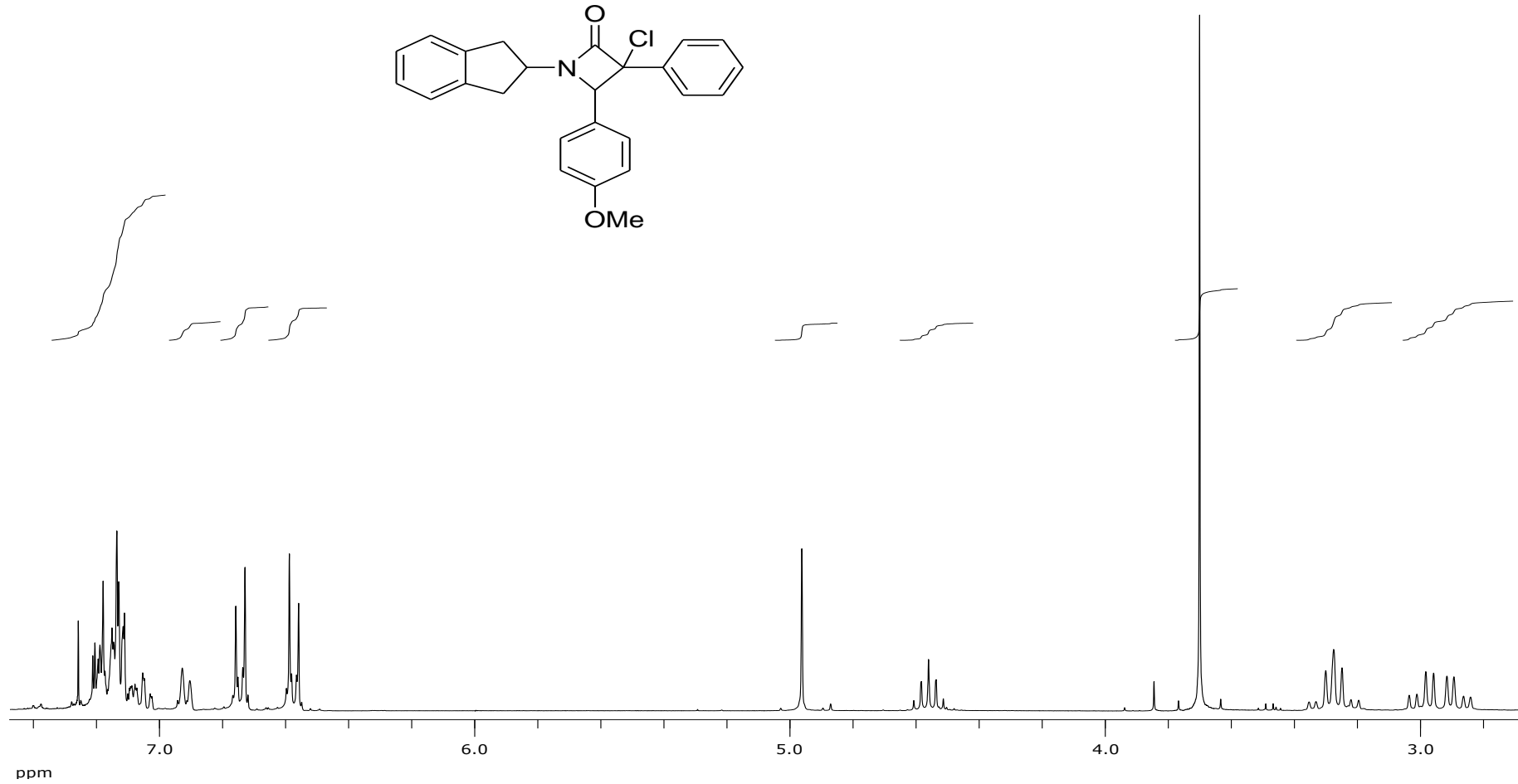
Ek Şekil A 144. E1 bileşiğine ait COSY spektrumu



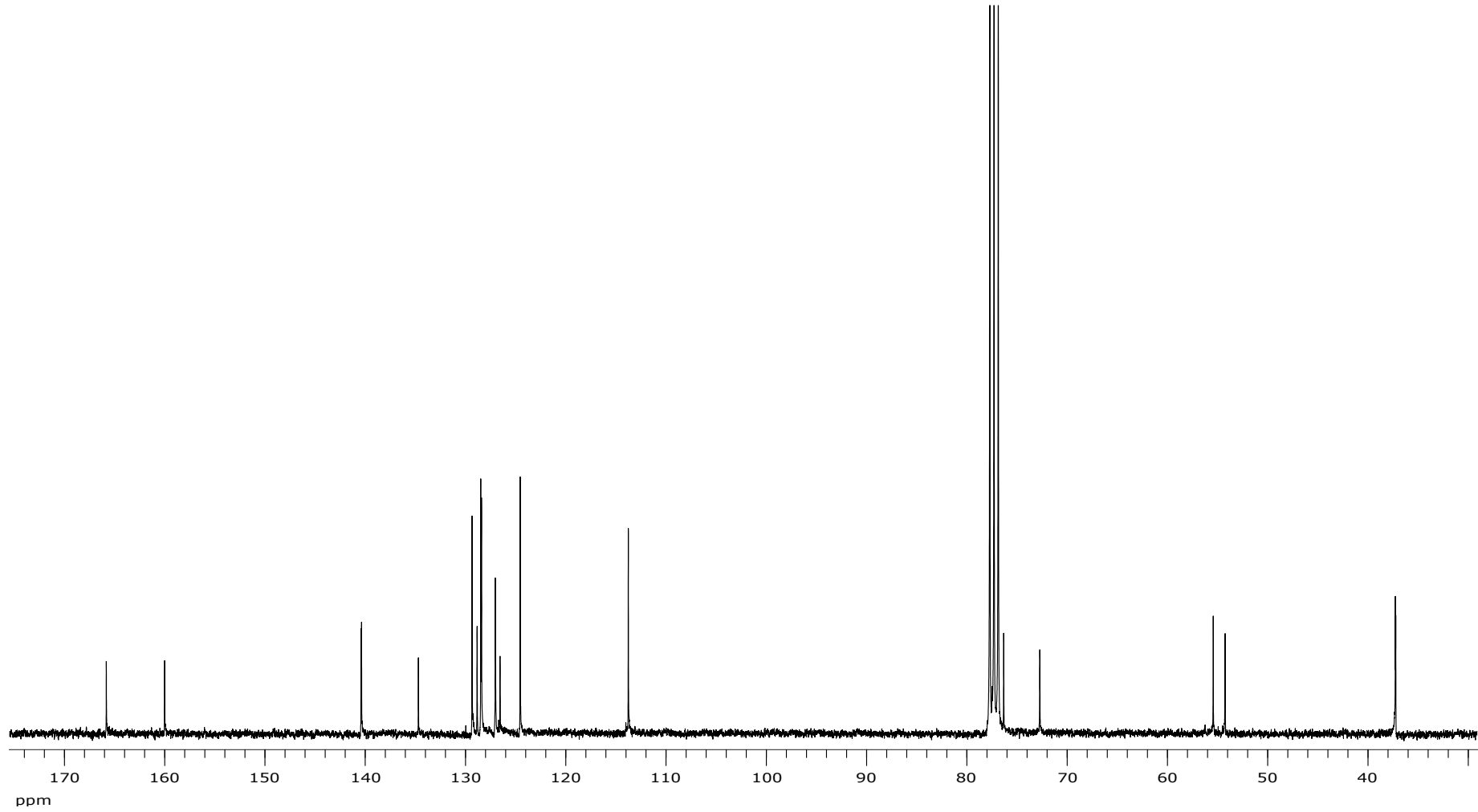
Ek Şekil A 145. E1 bileşiğine ait HETCOR spektrumu



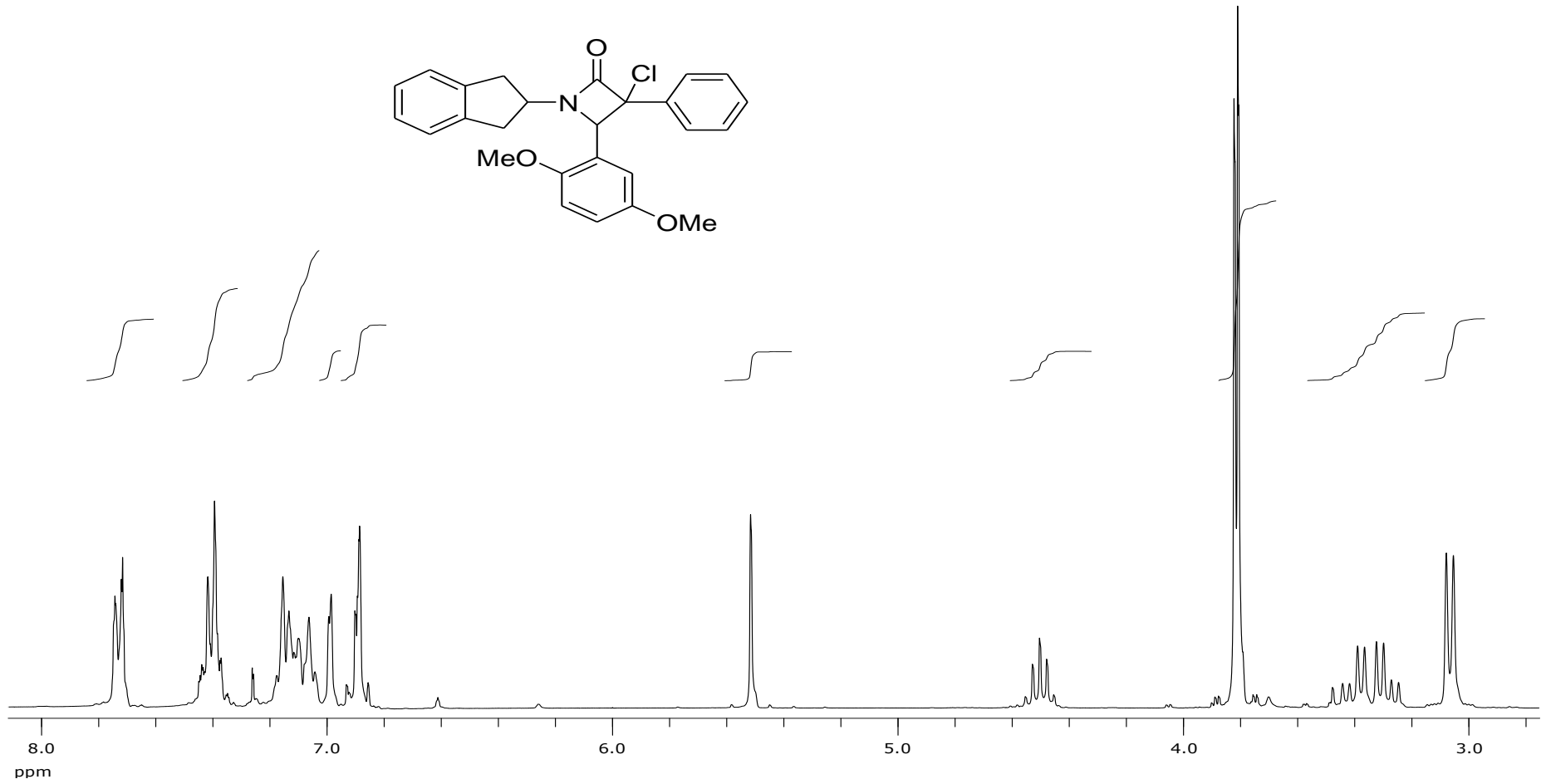
Ek Şekil A 146. E1 bileşiğine ait DEPT spektrumu



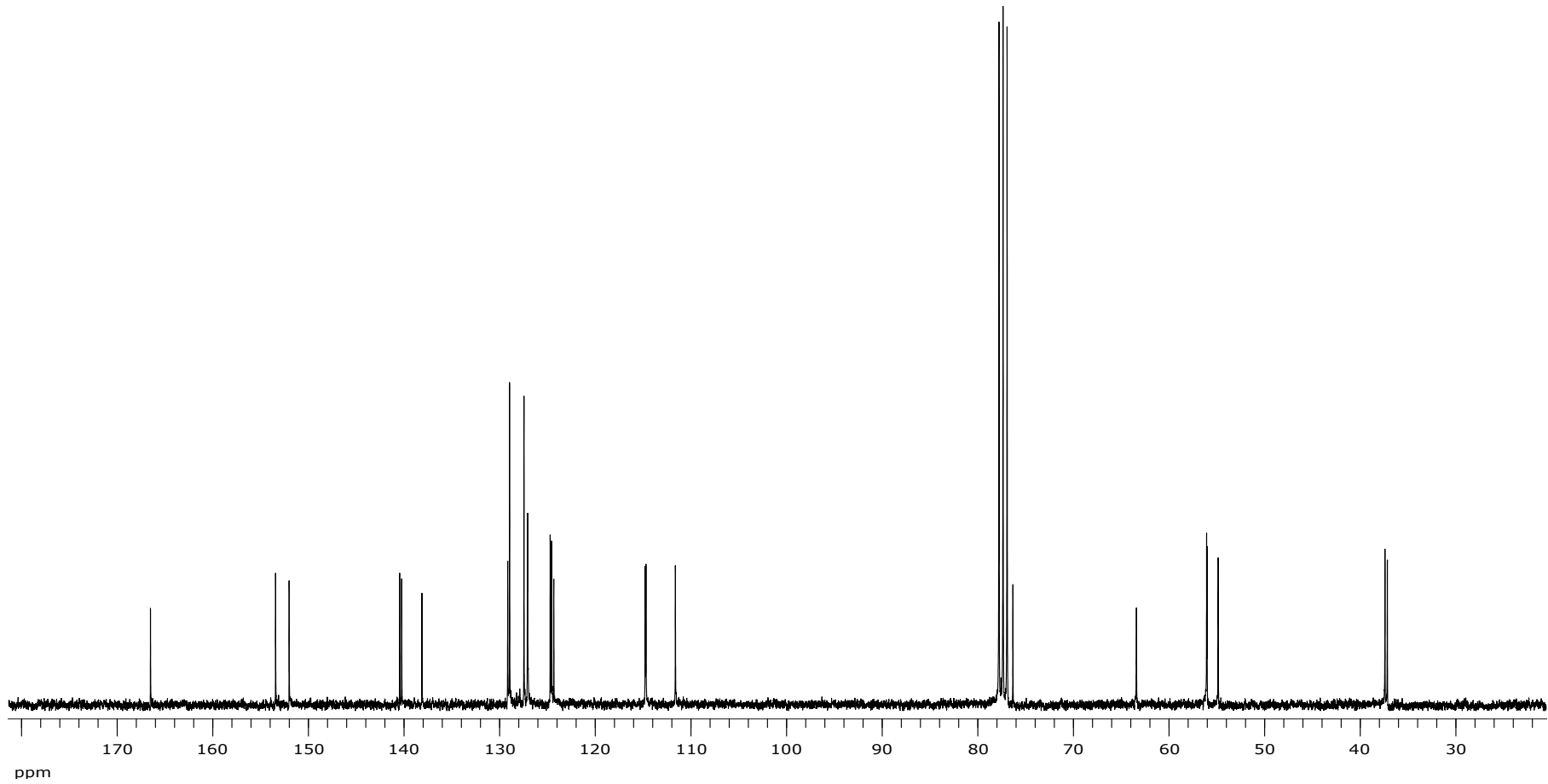
Ek Şekil A 147. E2 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



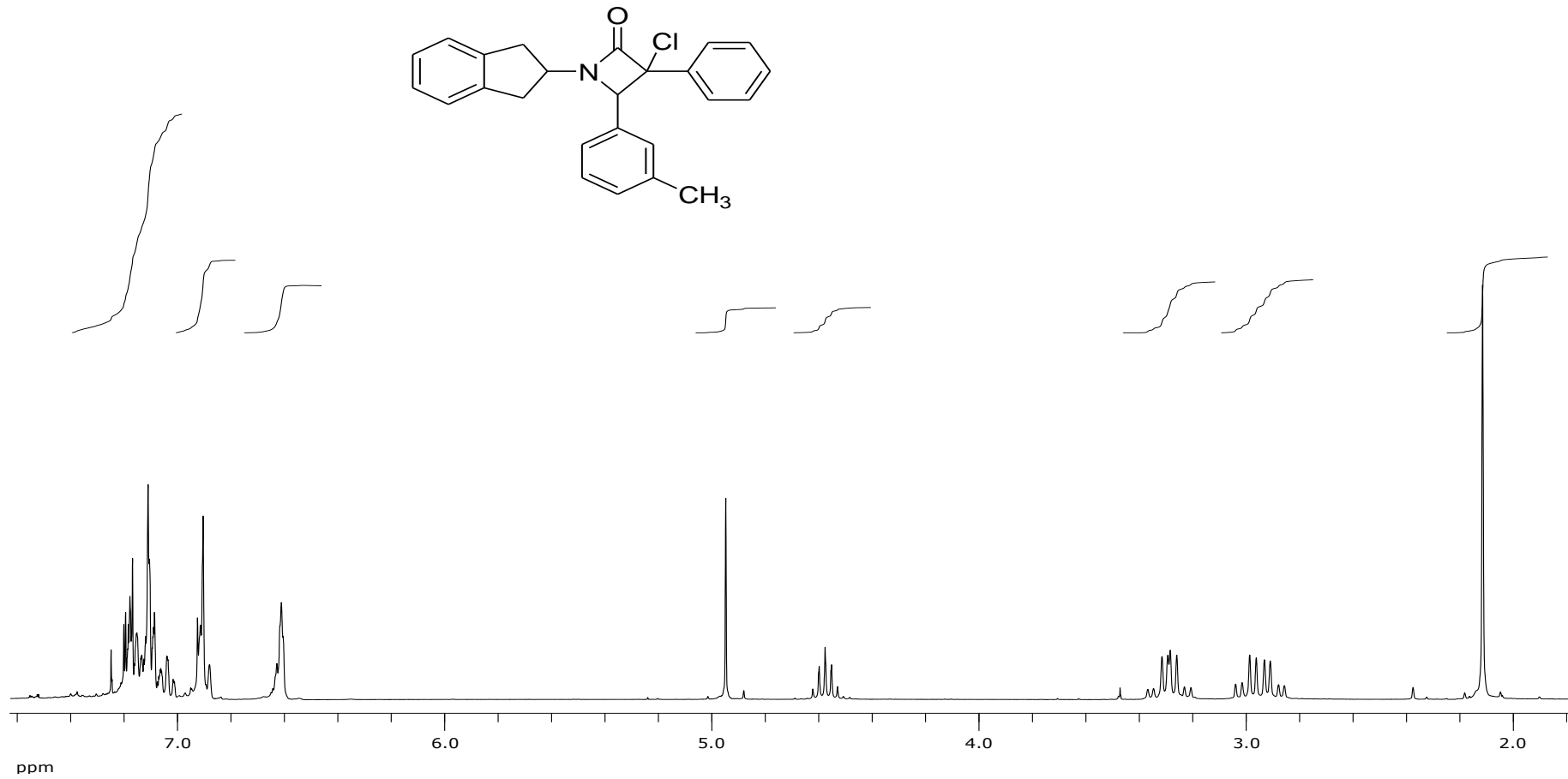
Ek Şekil A 148. E2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



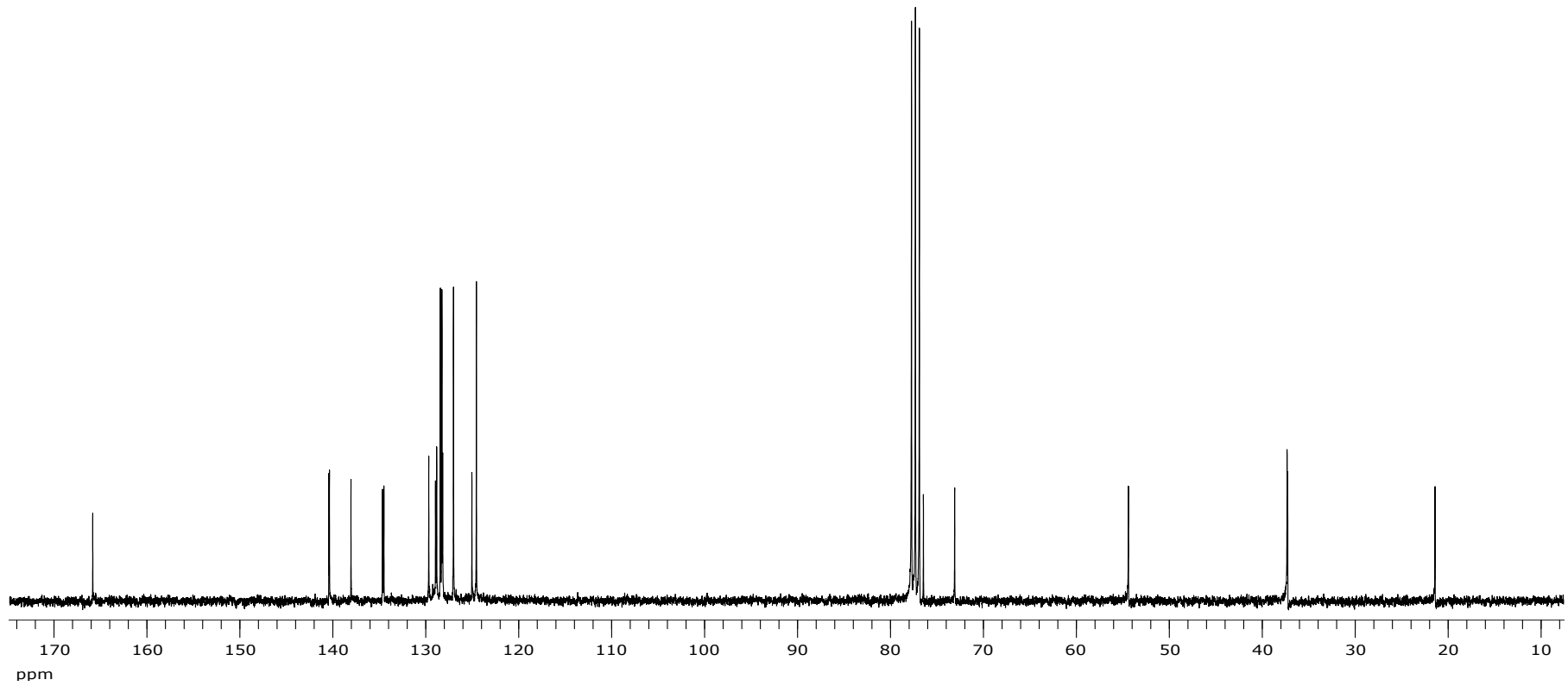
Ek Şekil A 149. E3 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



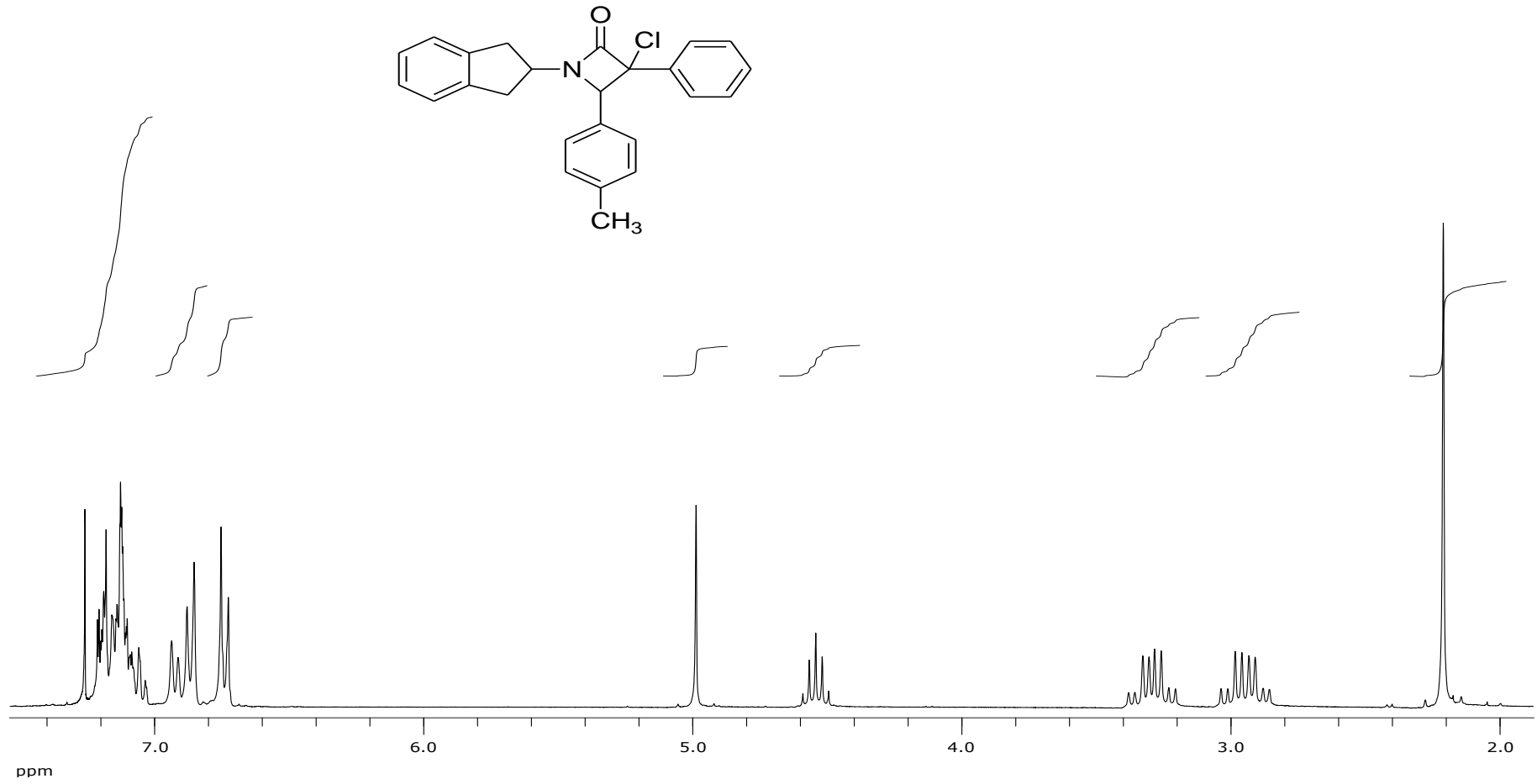
Ek Şekil A 150. E3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



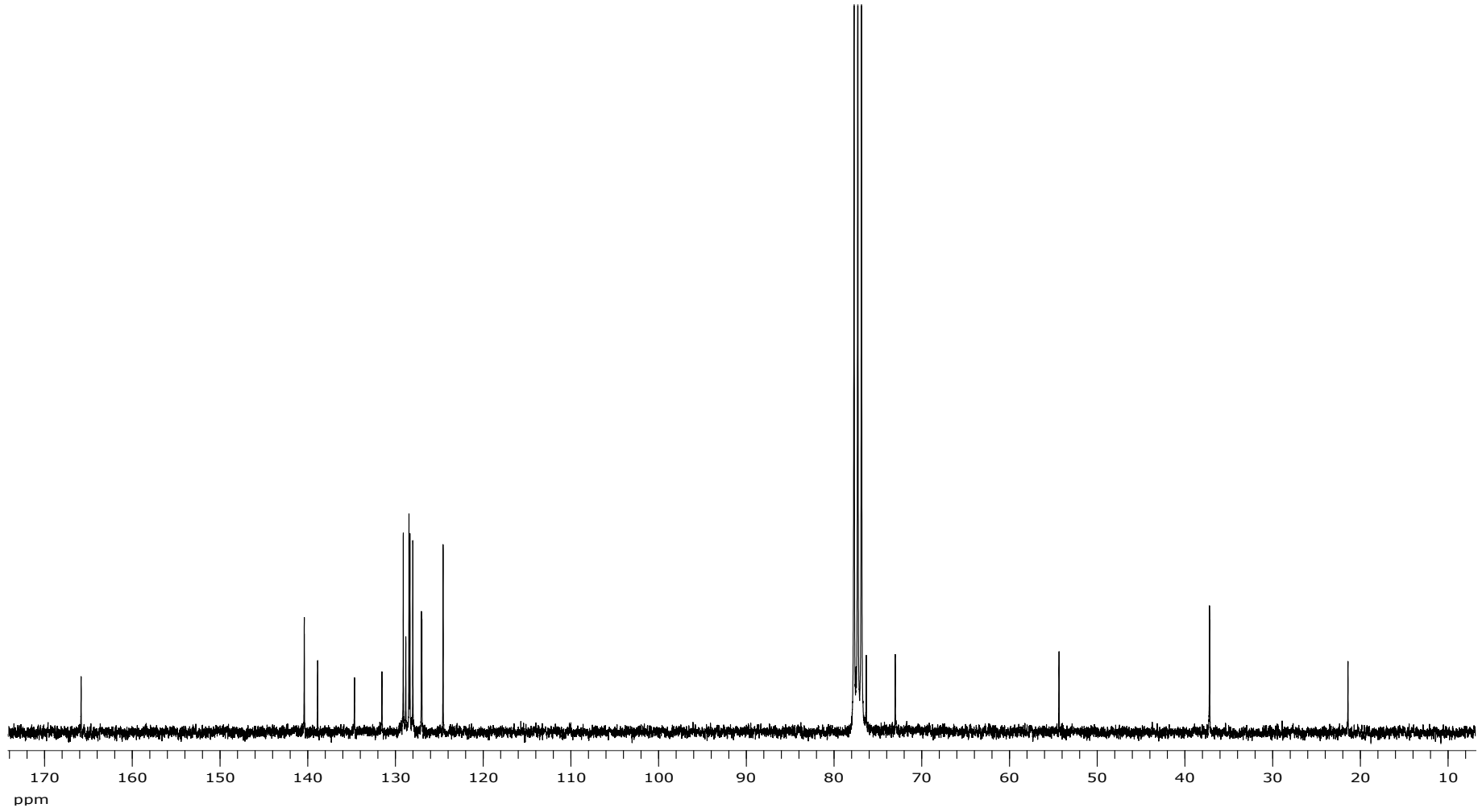
Ek Şekil A 151. E4 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



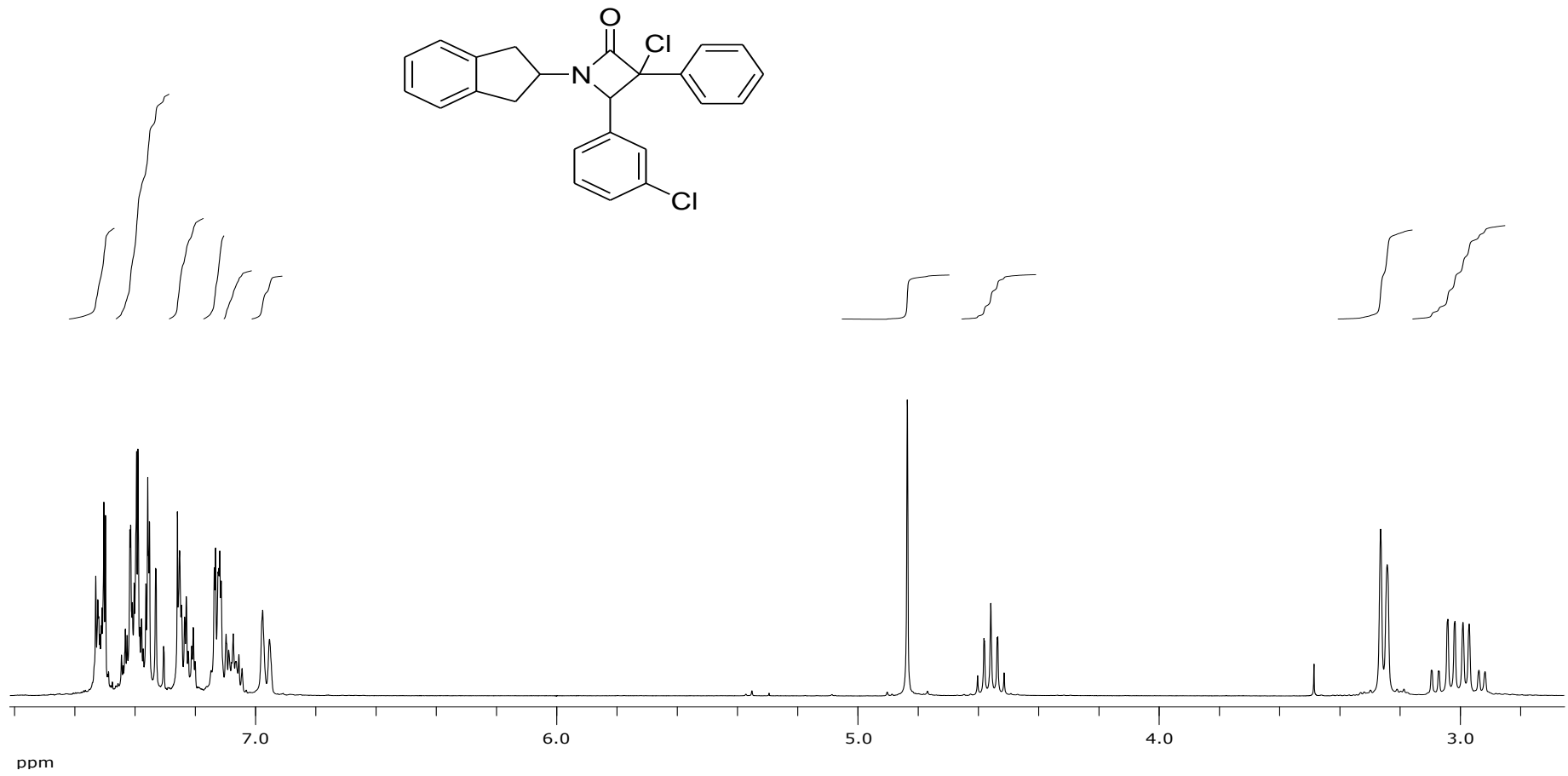
Ek Şekil A 152. E4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



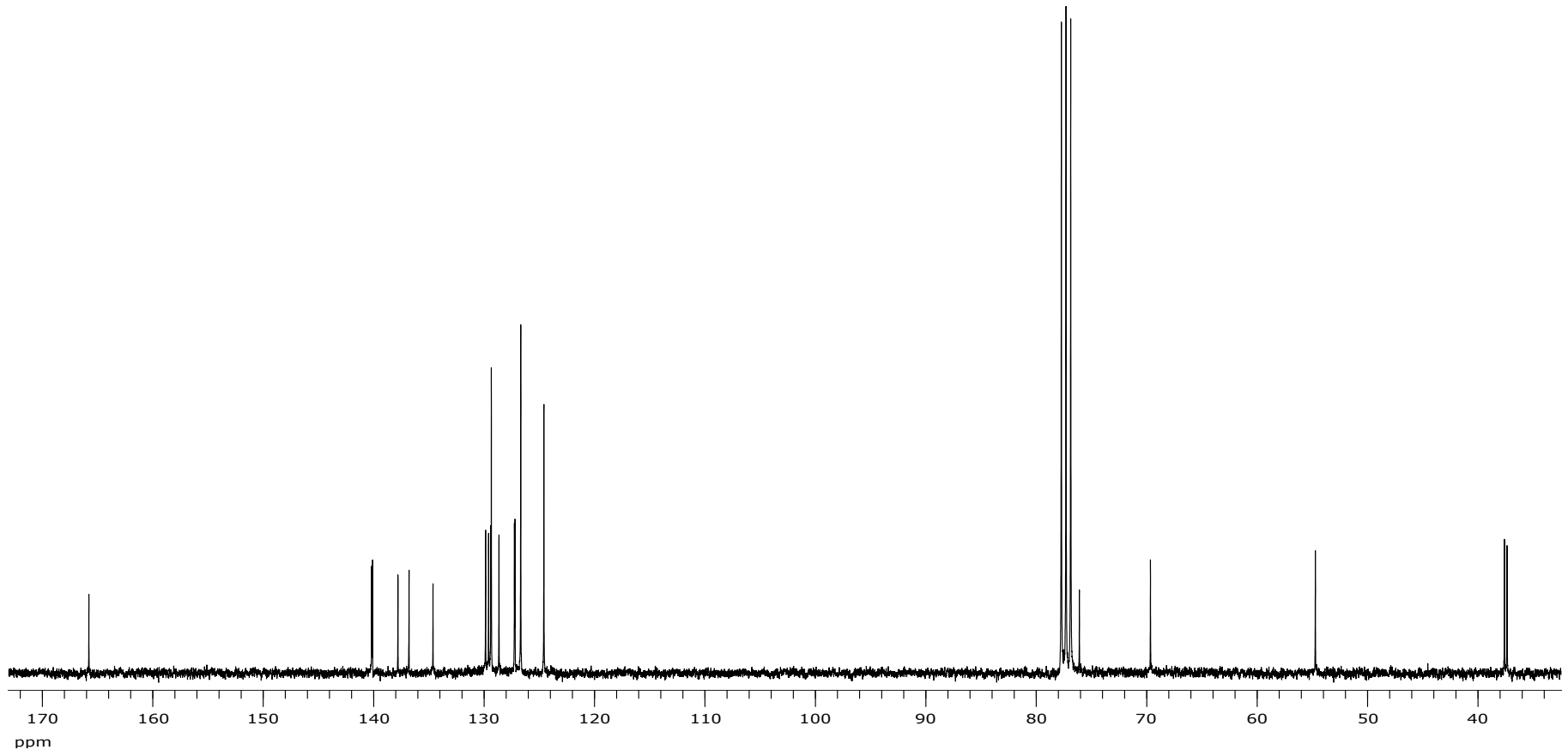
Ek Şekil A 153. E5 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



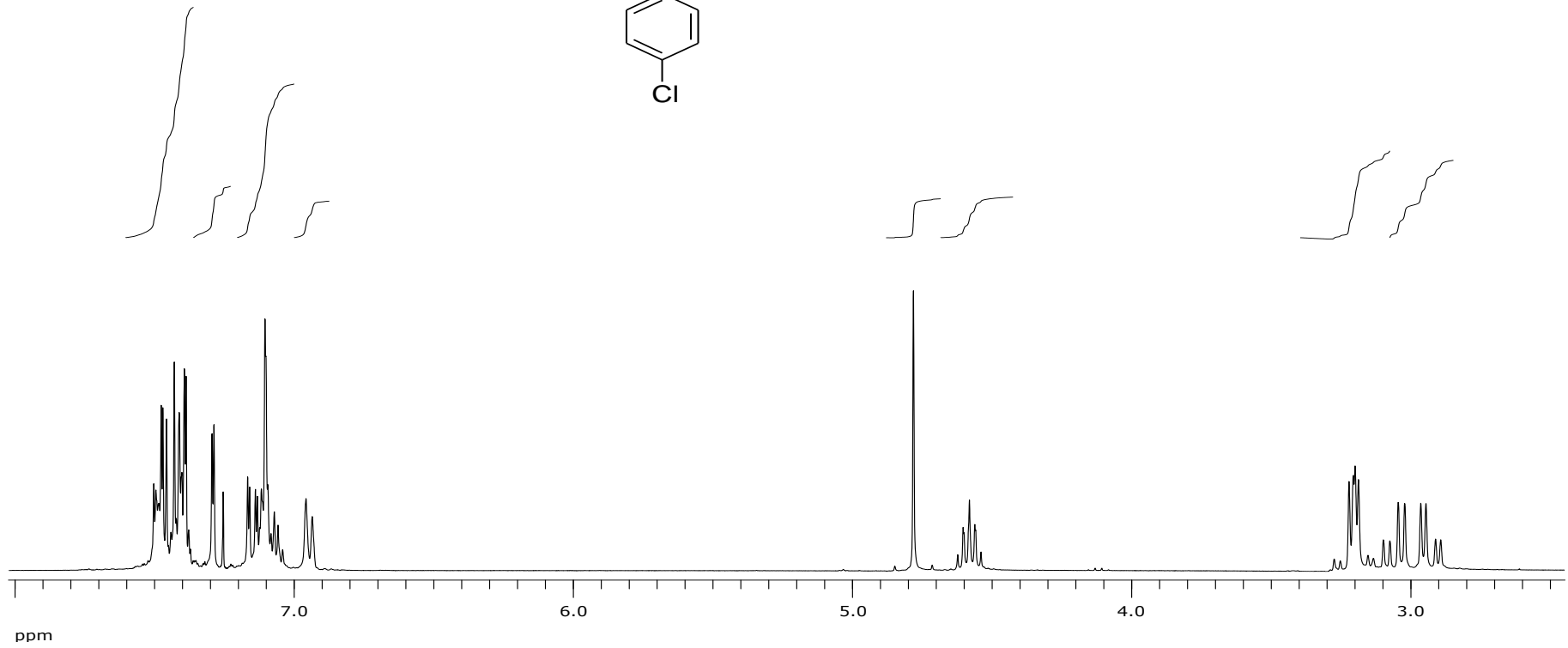
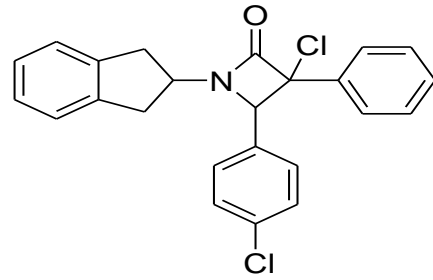
Ek Şekil A 154. E5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



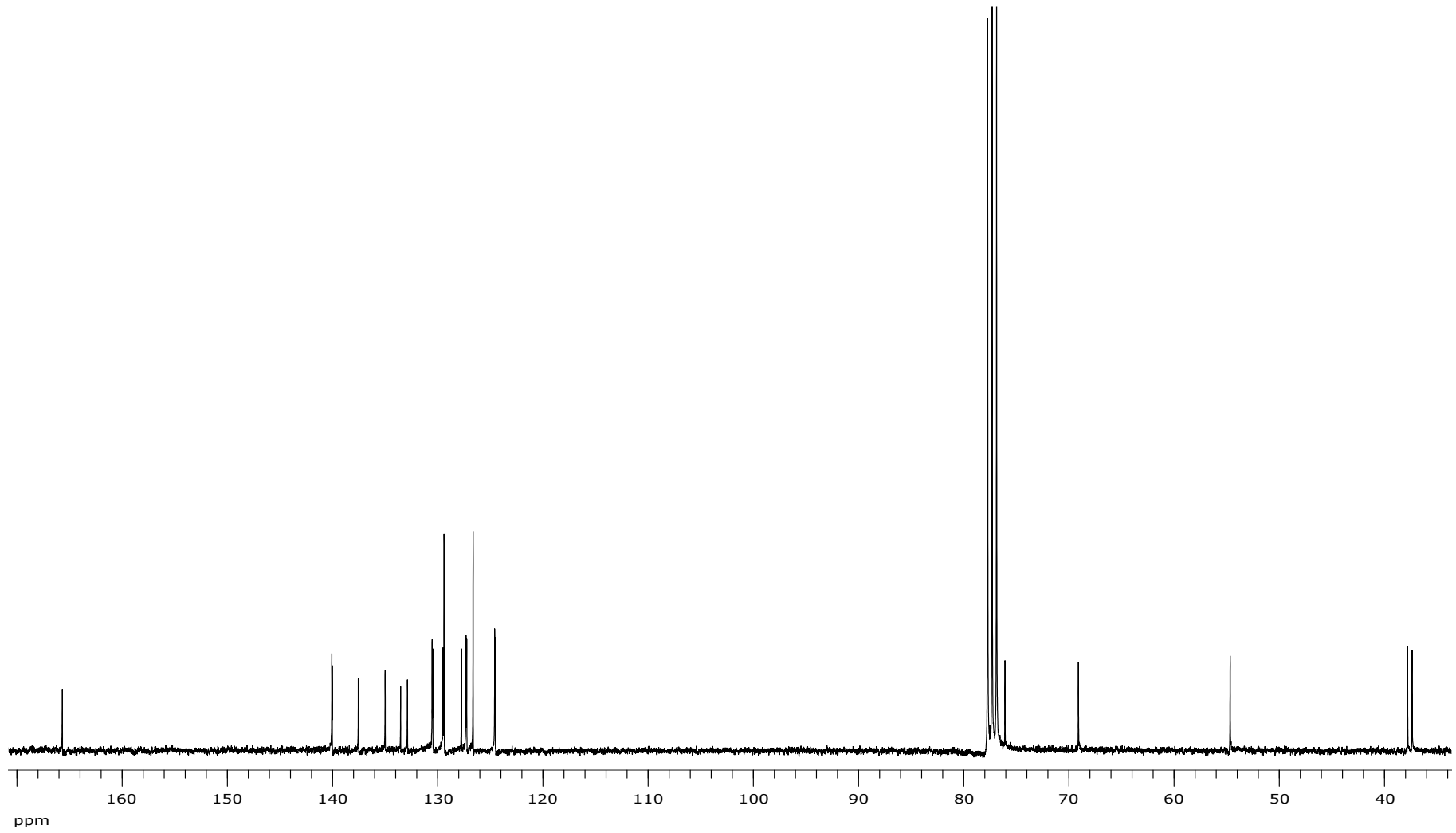
Ek Şekil A 155. E6 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



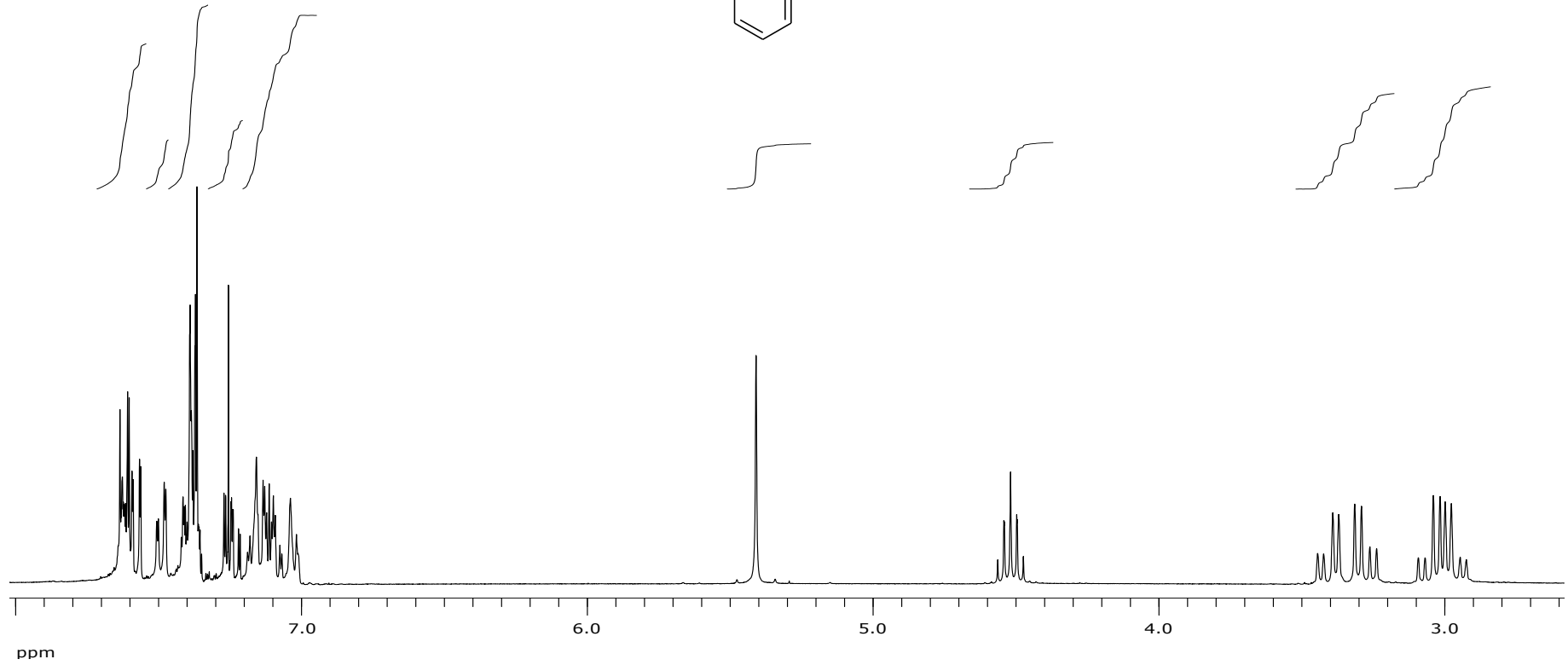
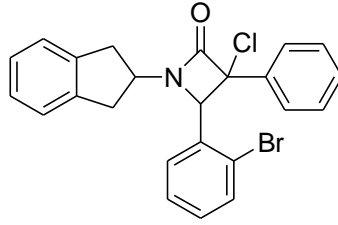
Ek Şekil A 156. E6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



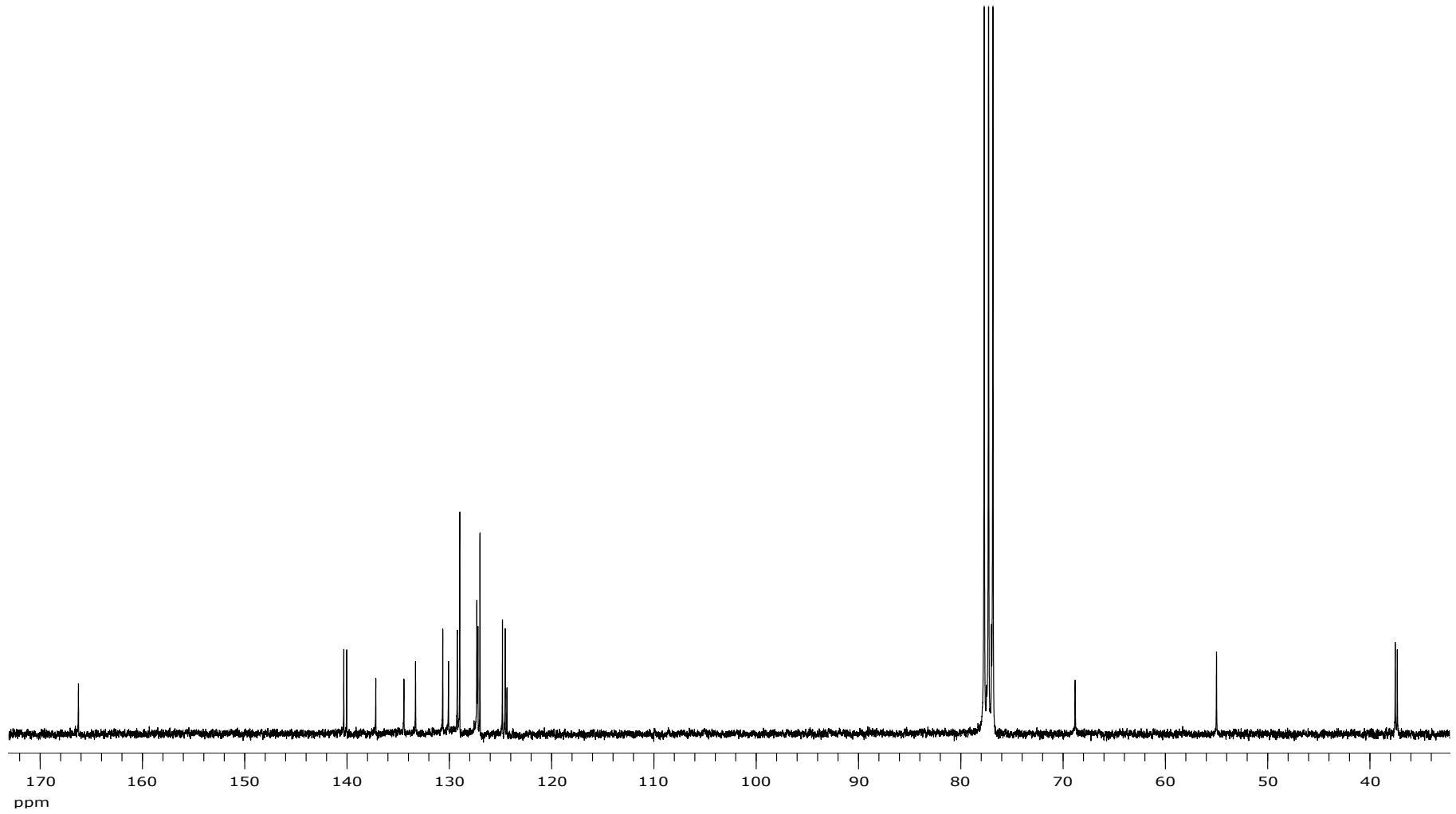
Ek Şekil A 157. E7 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



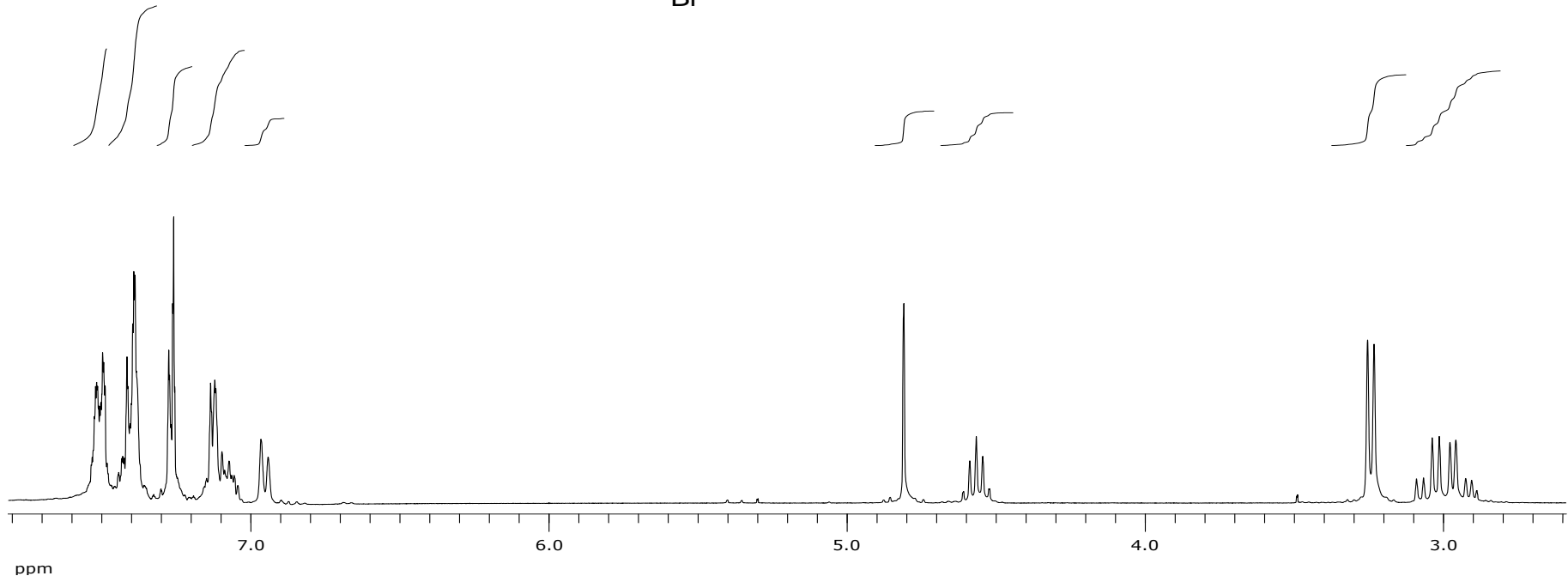
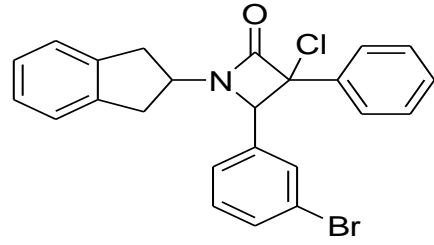
Ek Şekil A 158. E7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



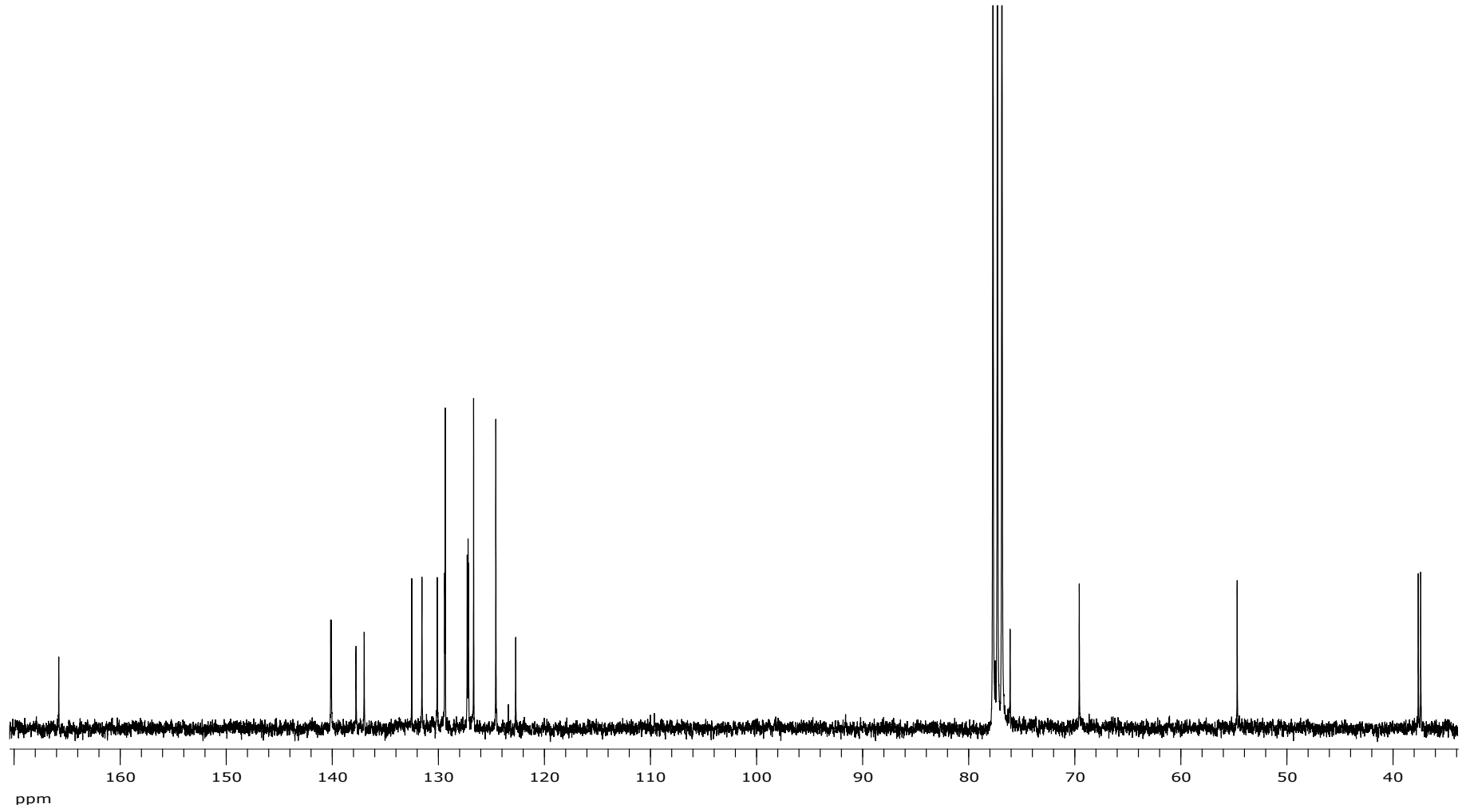
Ek Şekil A 159. E8 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



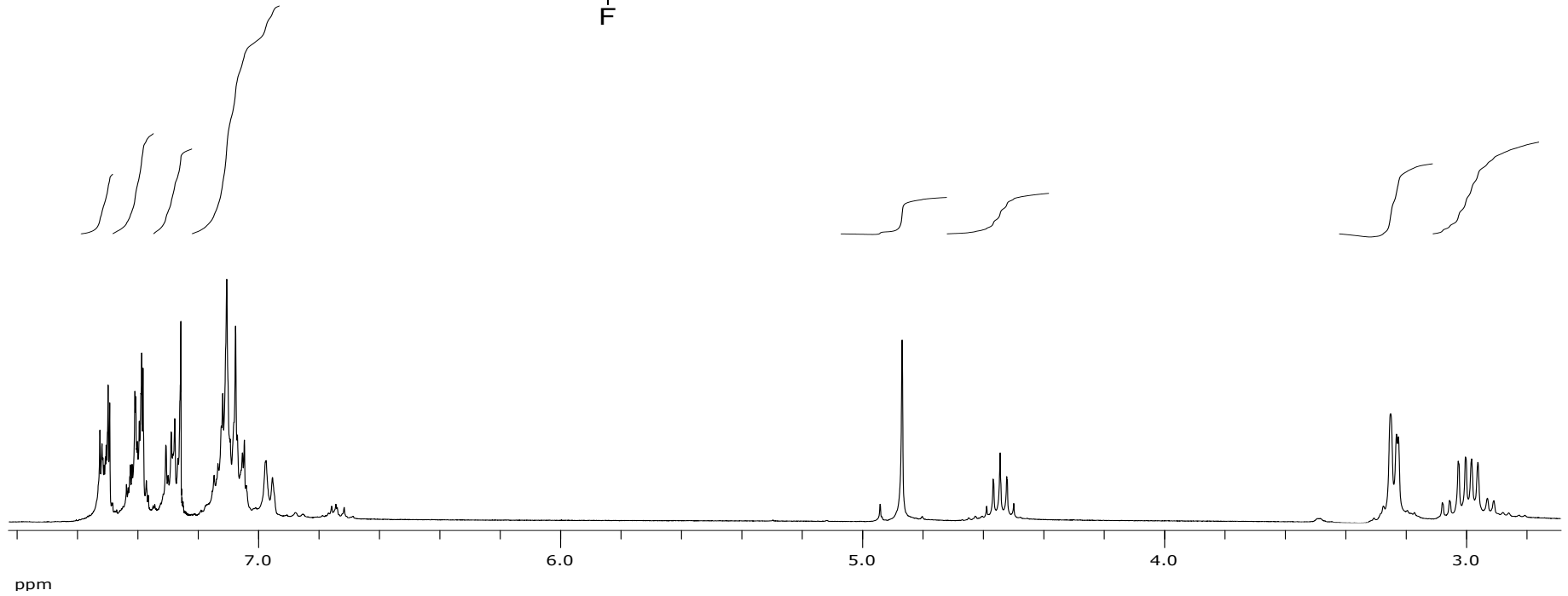
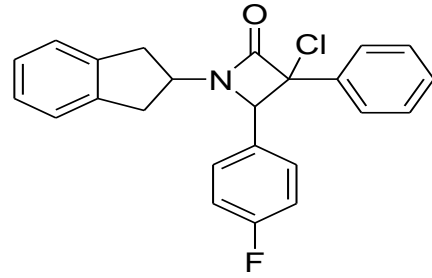
Ek Şekil A 160. E8 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



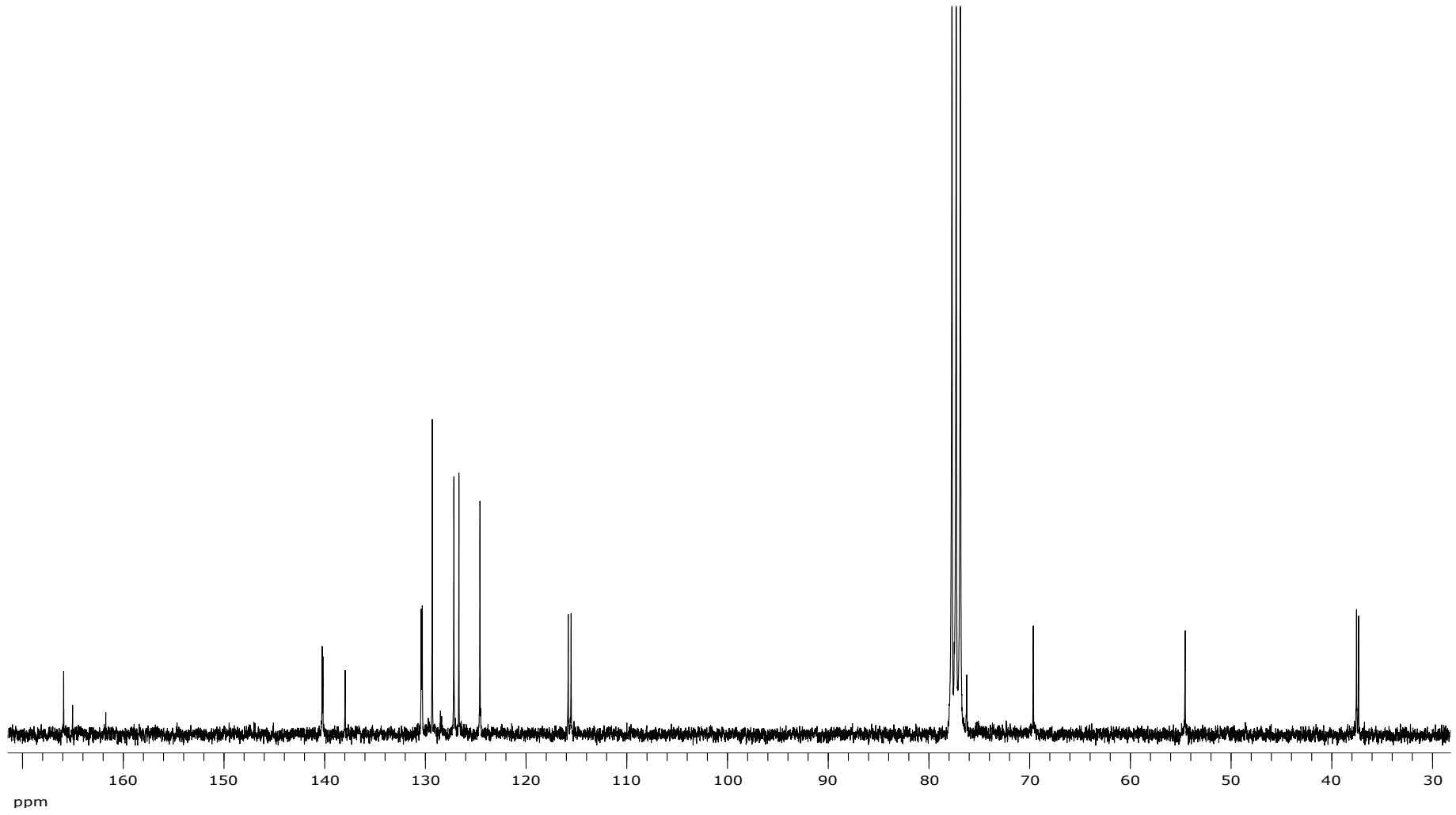
Ek Şekil A 161. E9 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



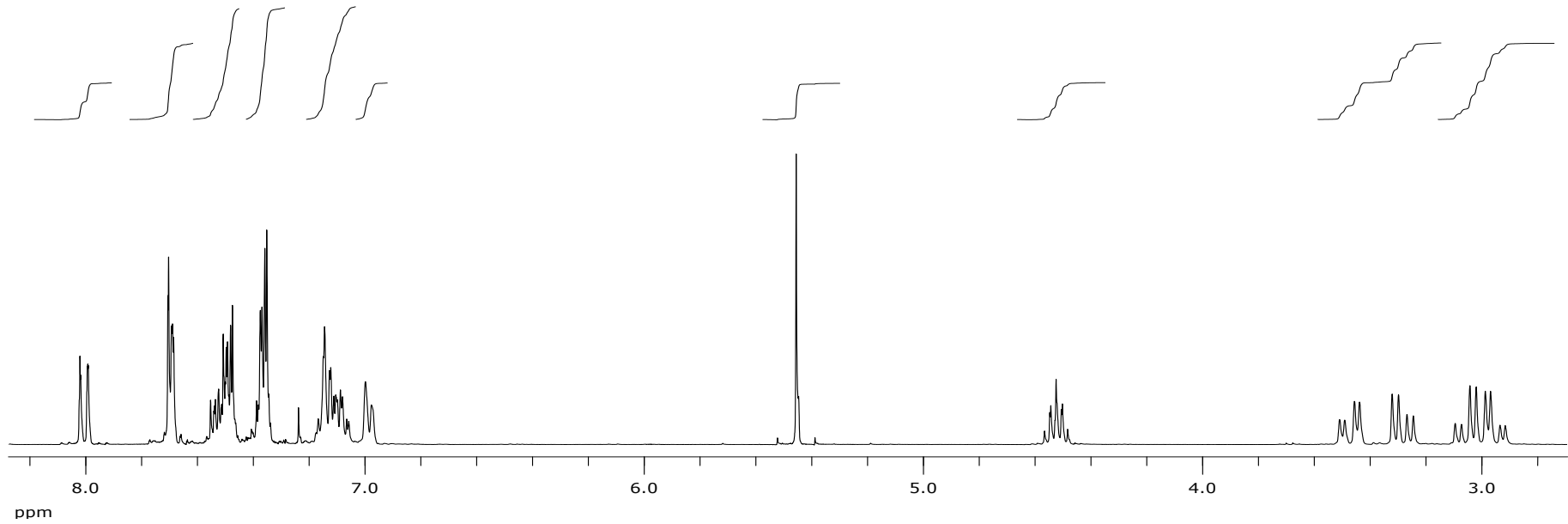
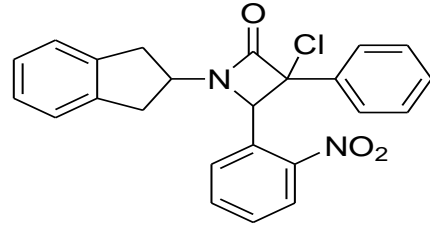
Ek Şekil A 162. E9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



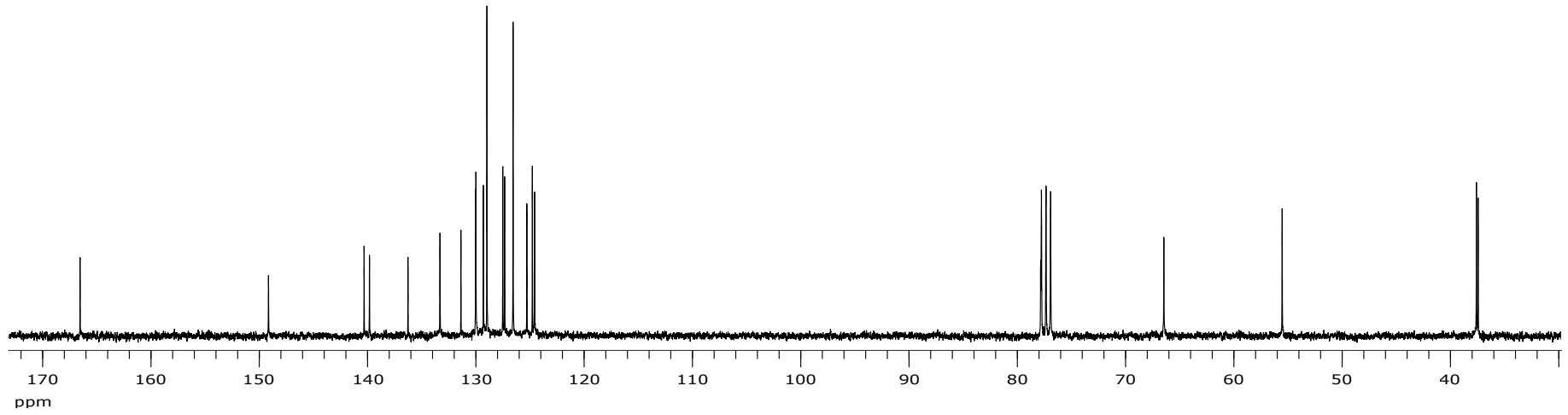
Ek Şekil A 163. E10 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



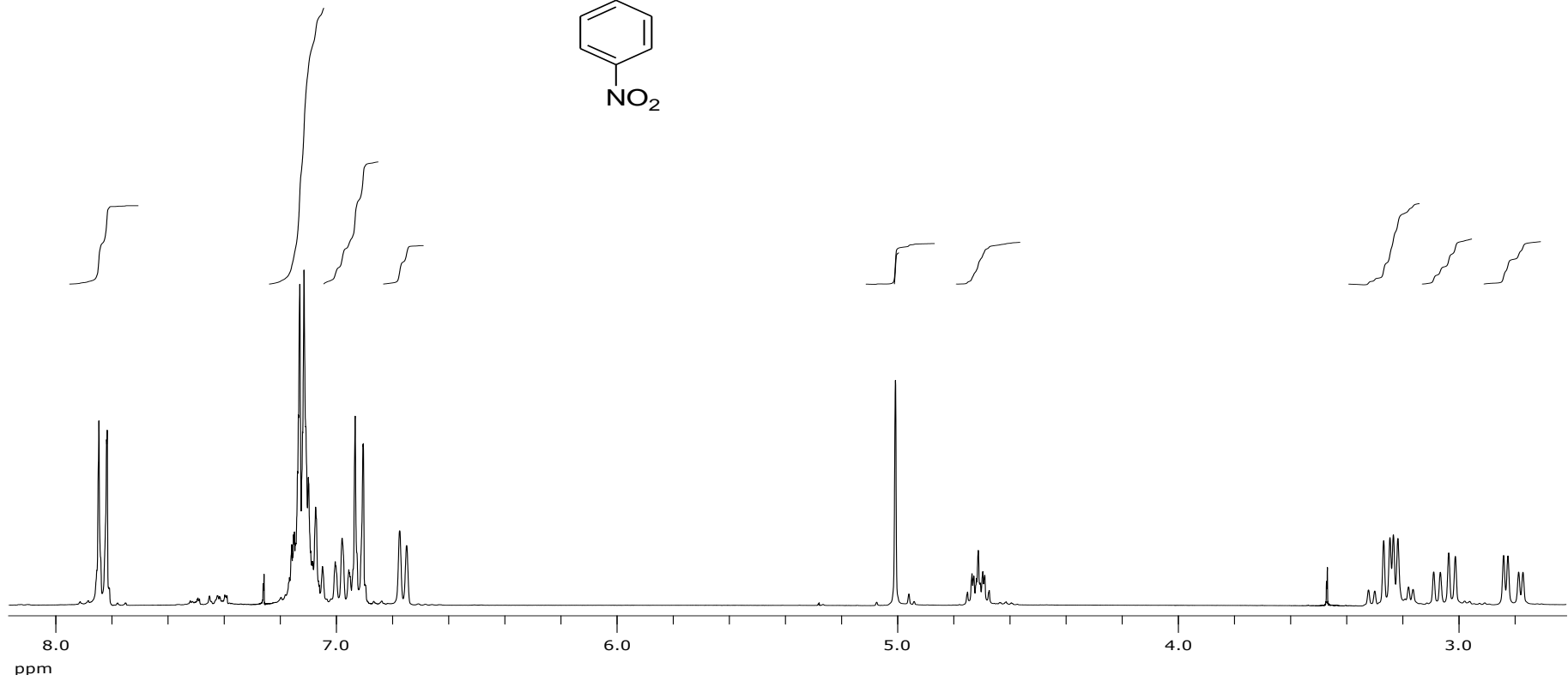
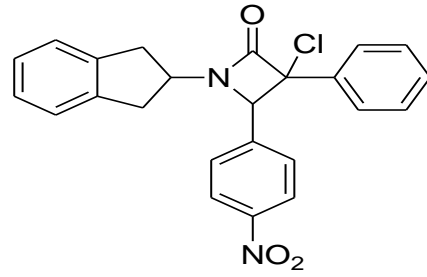
Ek Şekil A 164. E10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



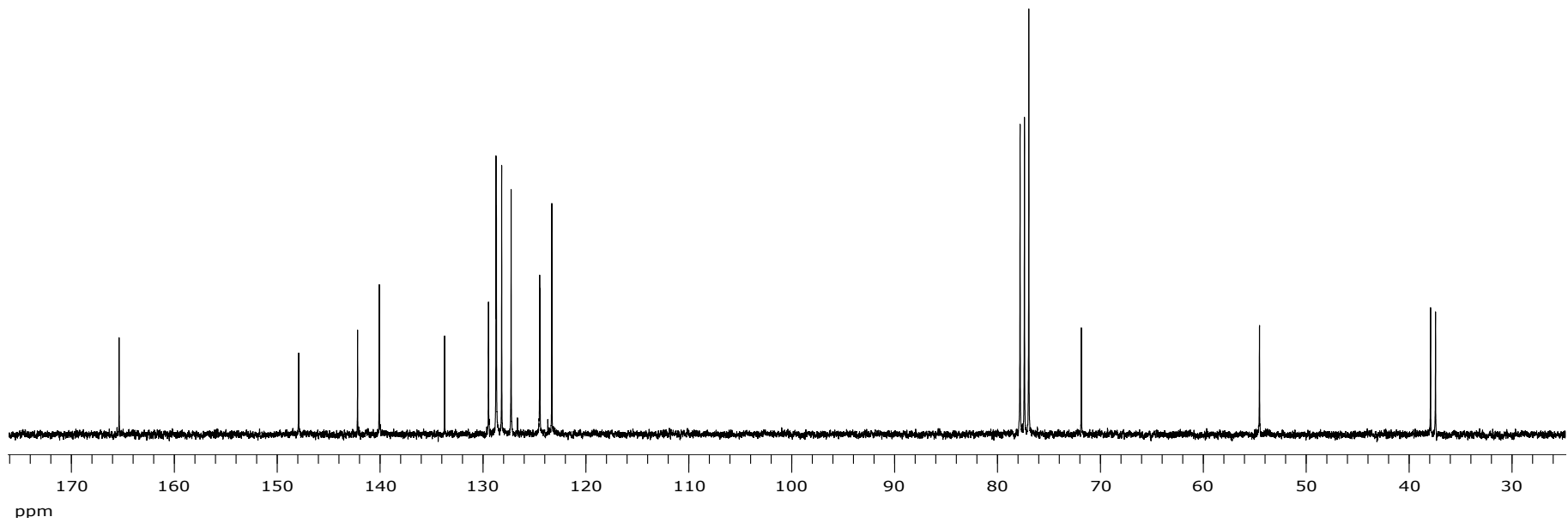
Ek Şekil A 165. E11 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



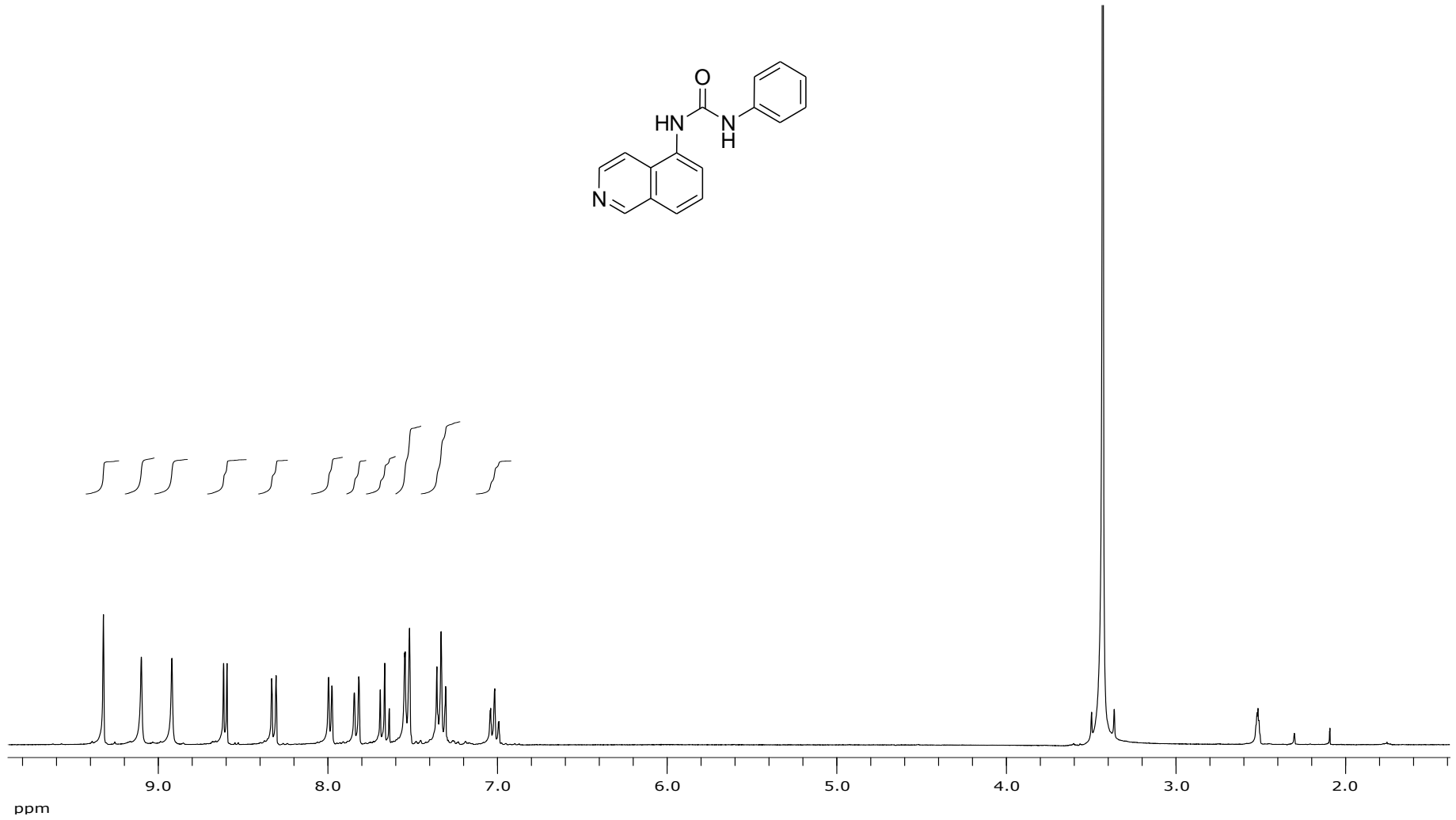
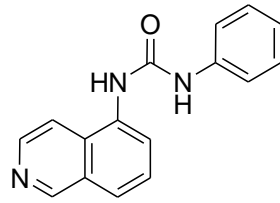
Ek Şekil A 166. E11 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



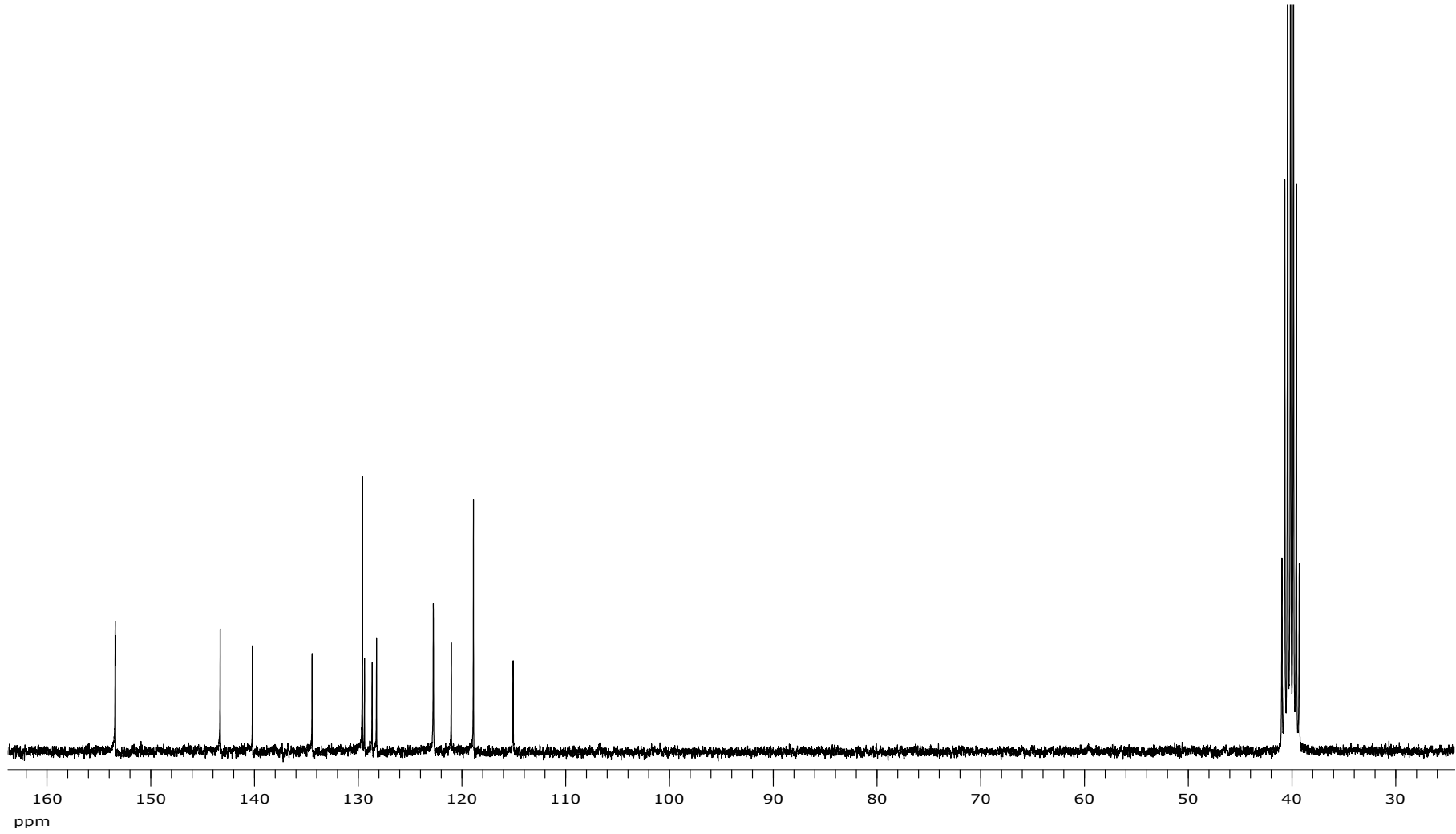
Ek Şekil A 167. E12 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



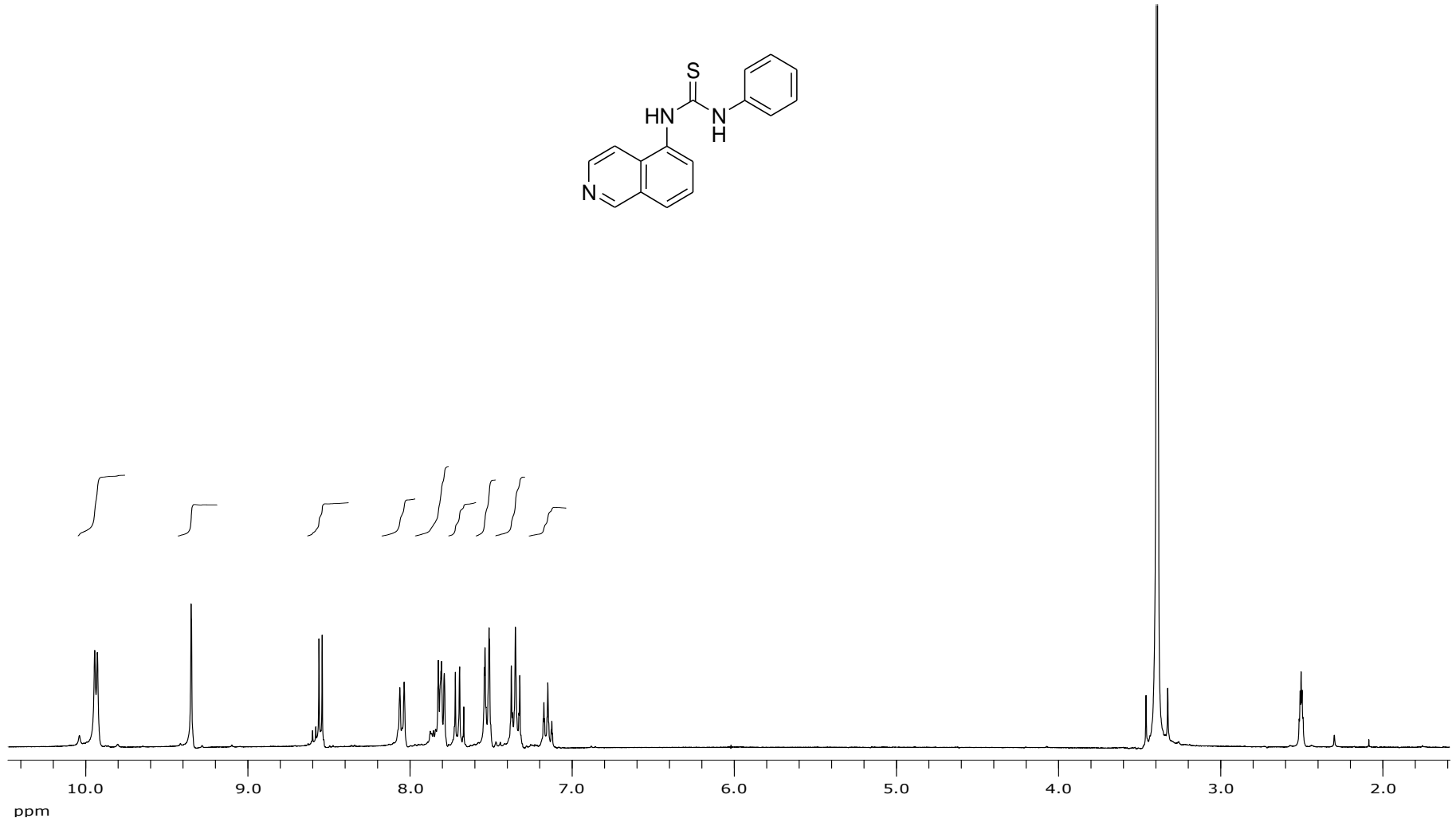
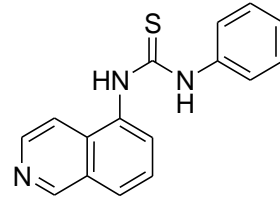
Ek Şekil A 168. E12 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



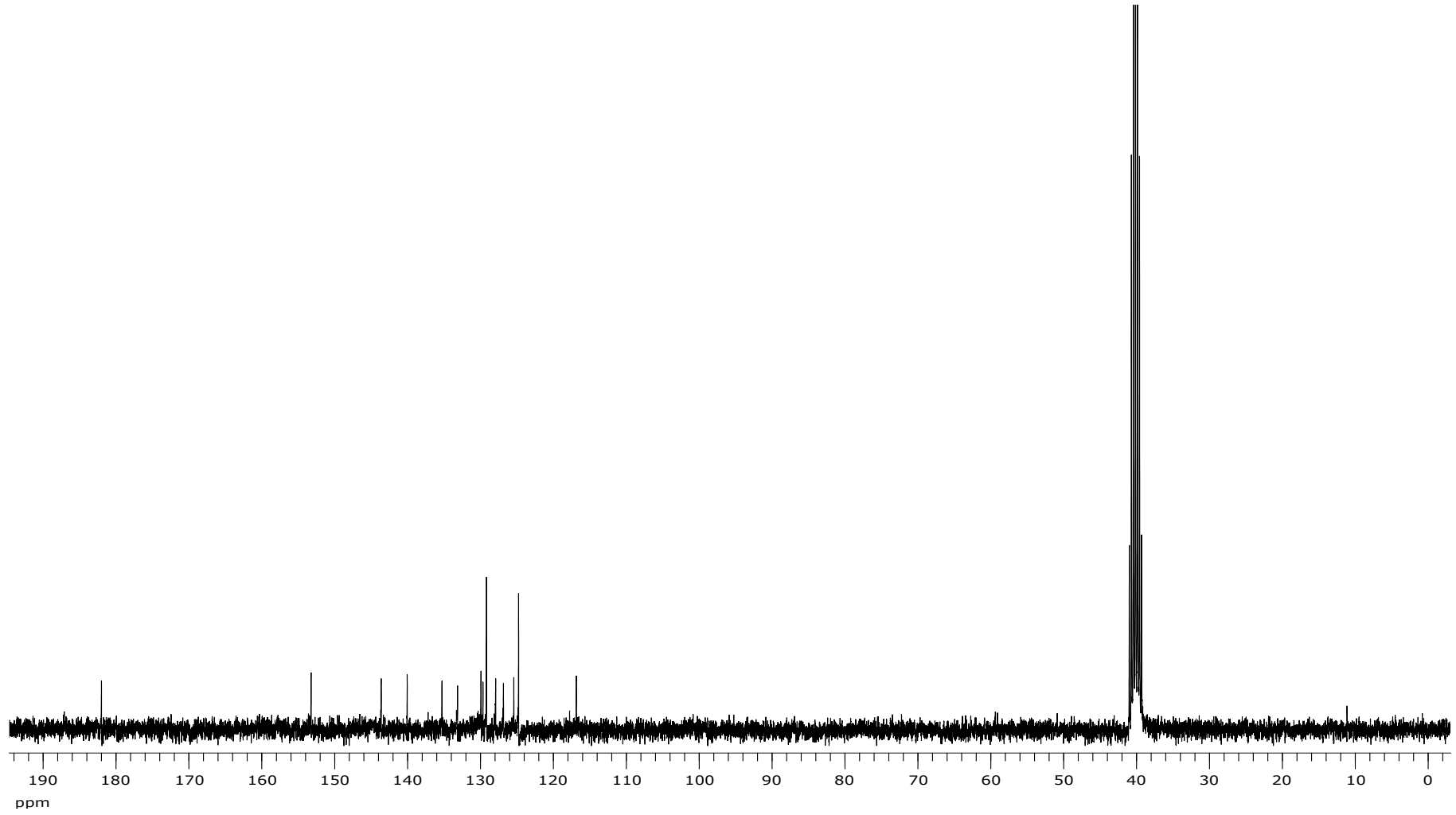
Ek Şekil A 169. F1 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



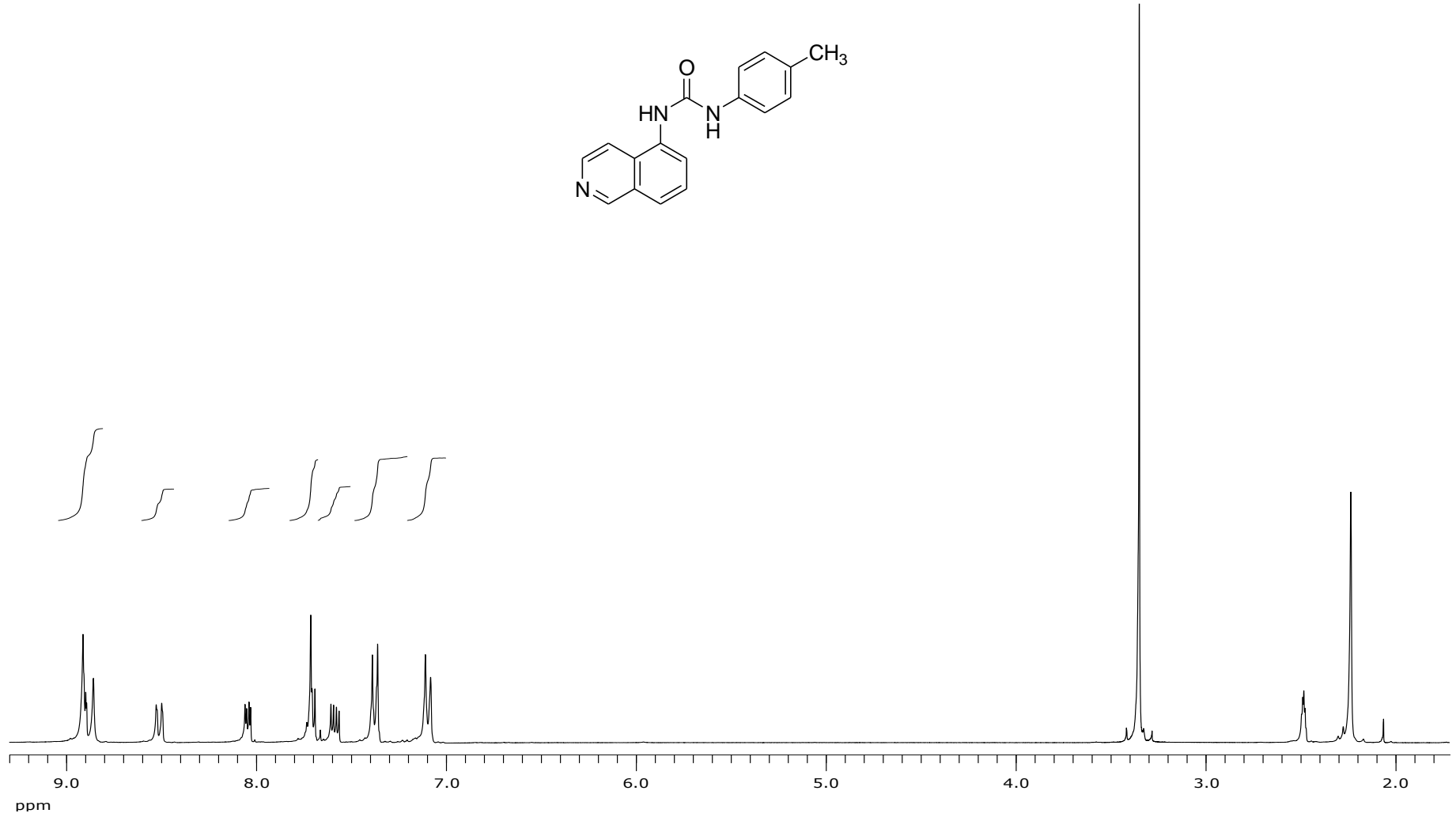
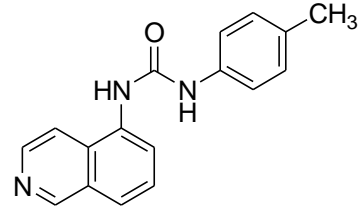
Ek Şekil A 170. F1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



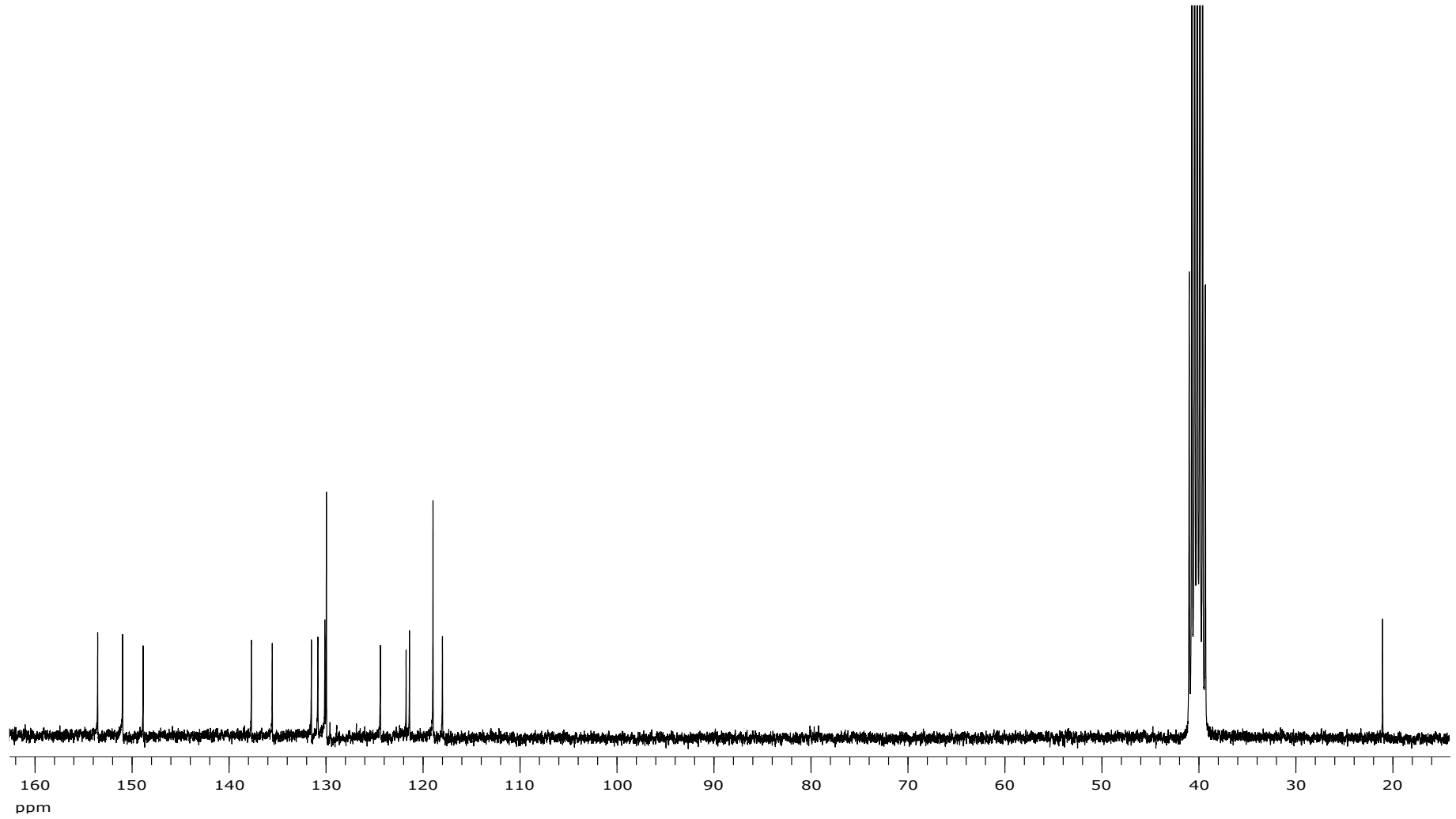
Ek Şekil A 171. F2 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



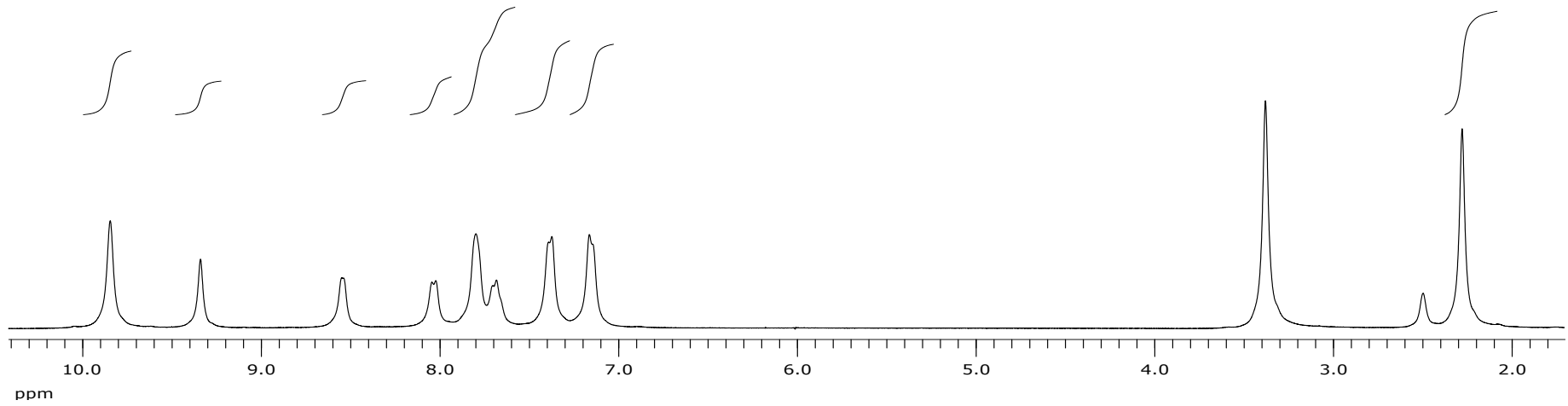
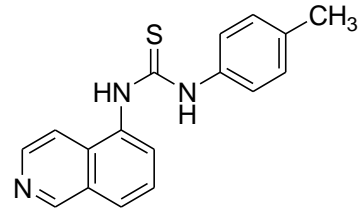
Ek Şekil A 172. F2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



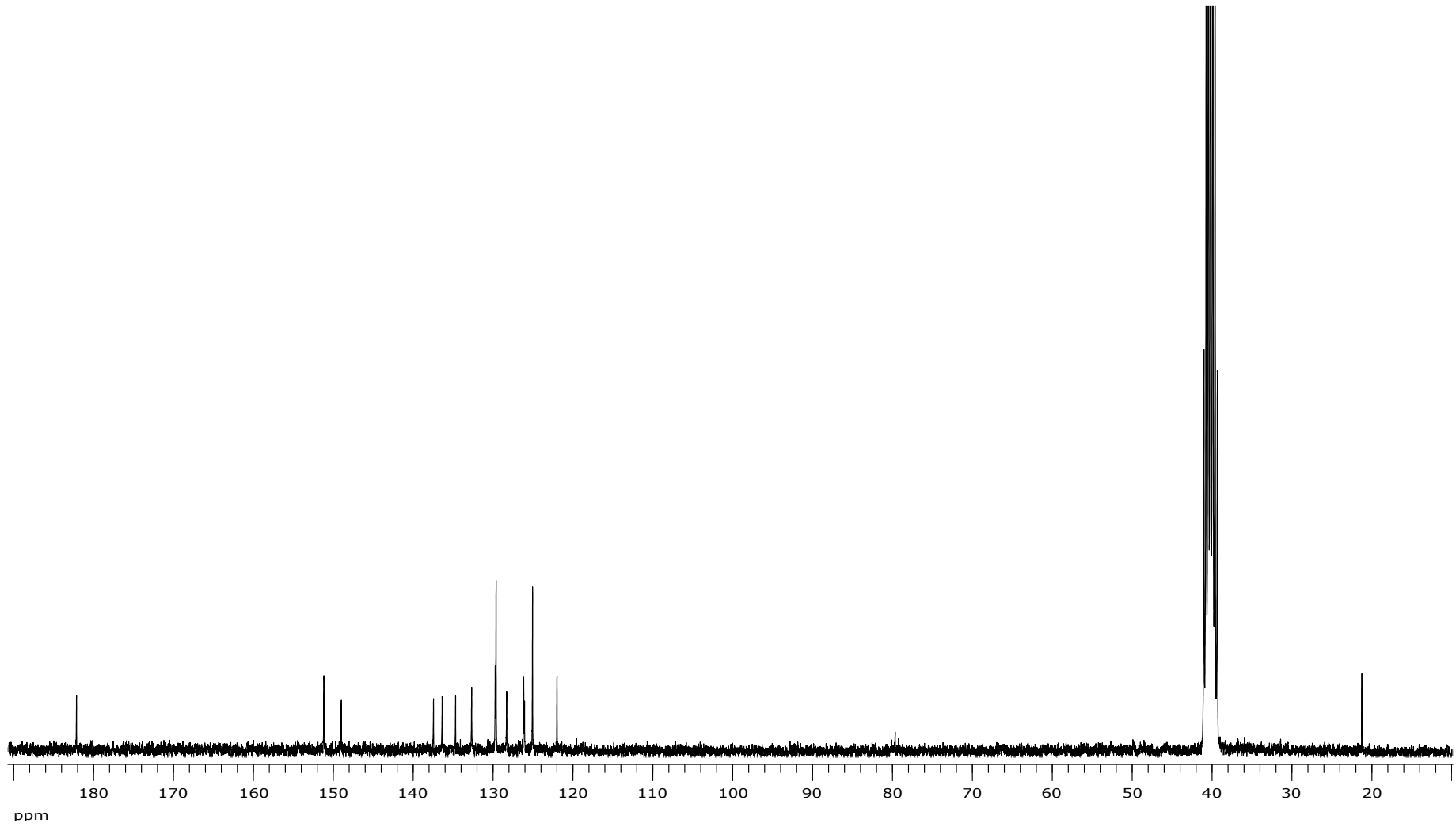
Ek Şekil A 173. F3 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



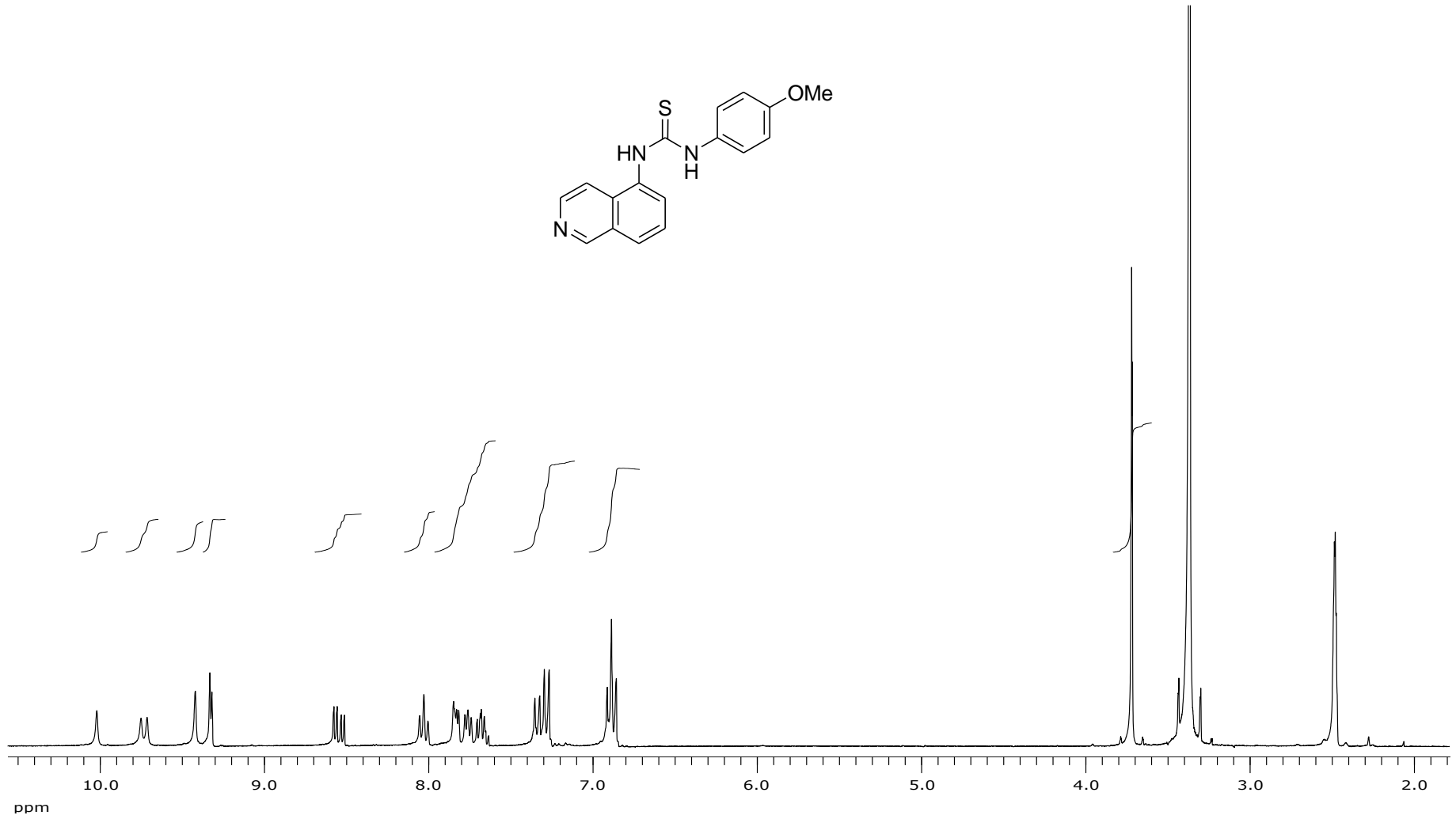
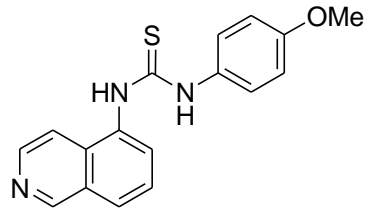
Ek Şekil A 174. F3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



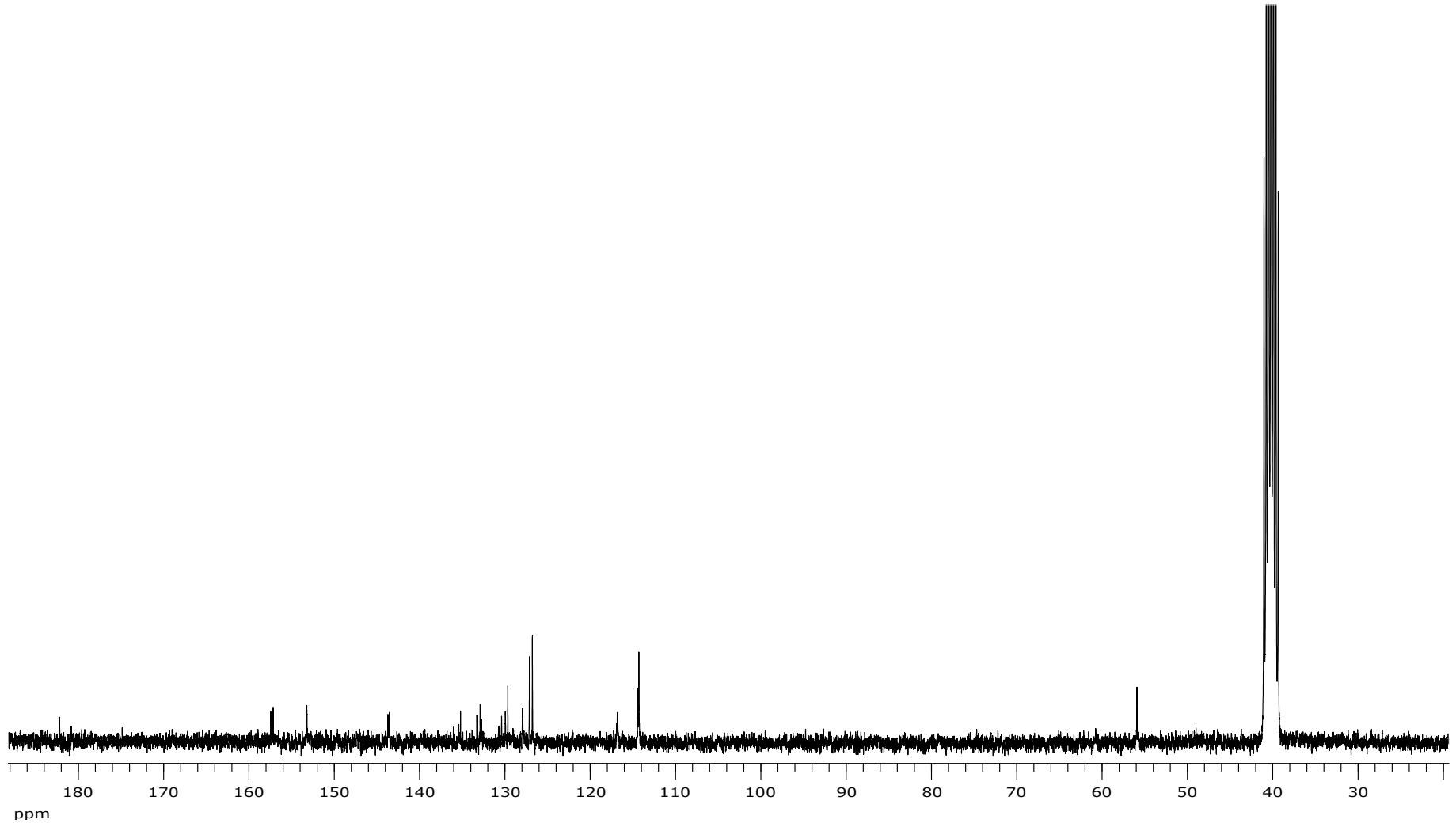
Ek Şekil A 175. F4 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



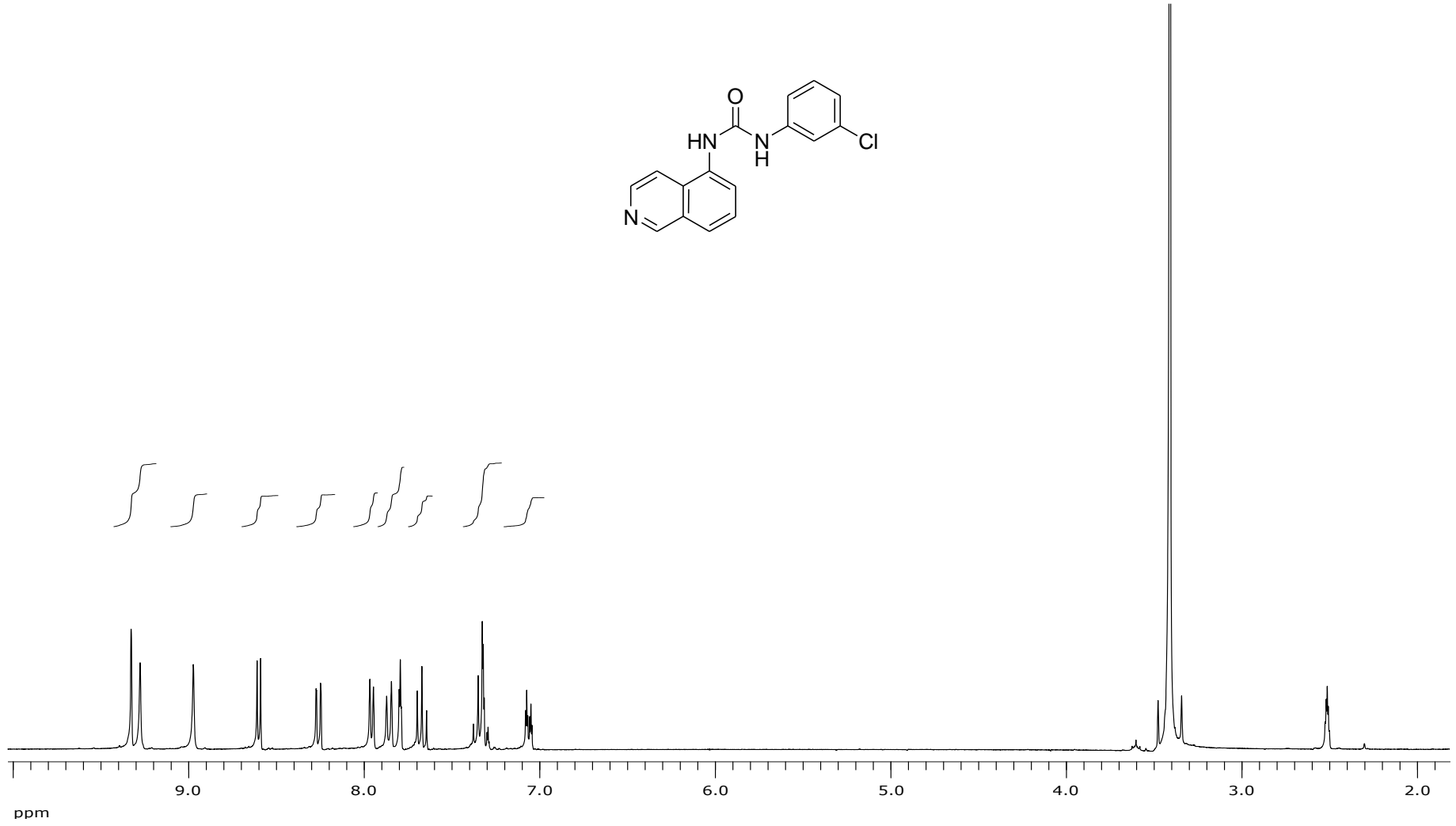
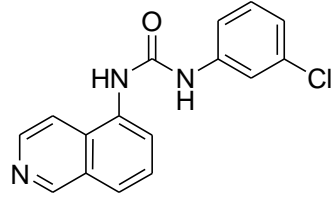
Ek Şekil A 176. F4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



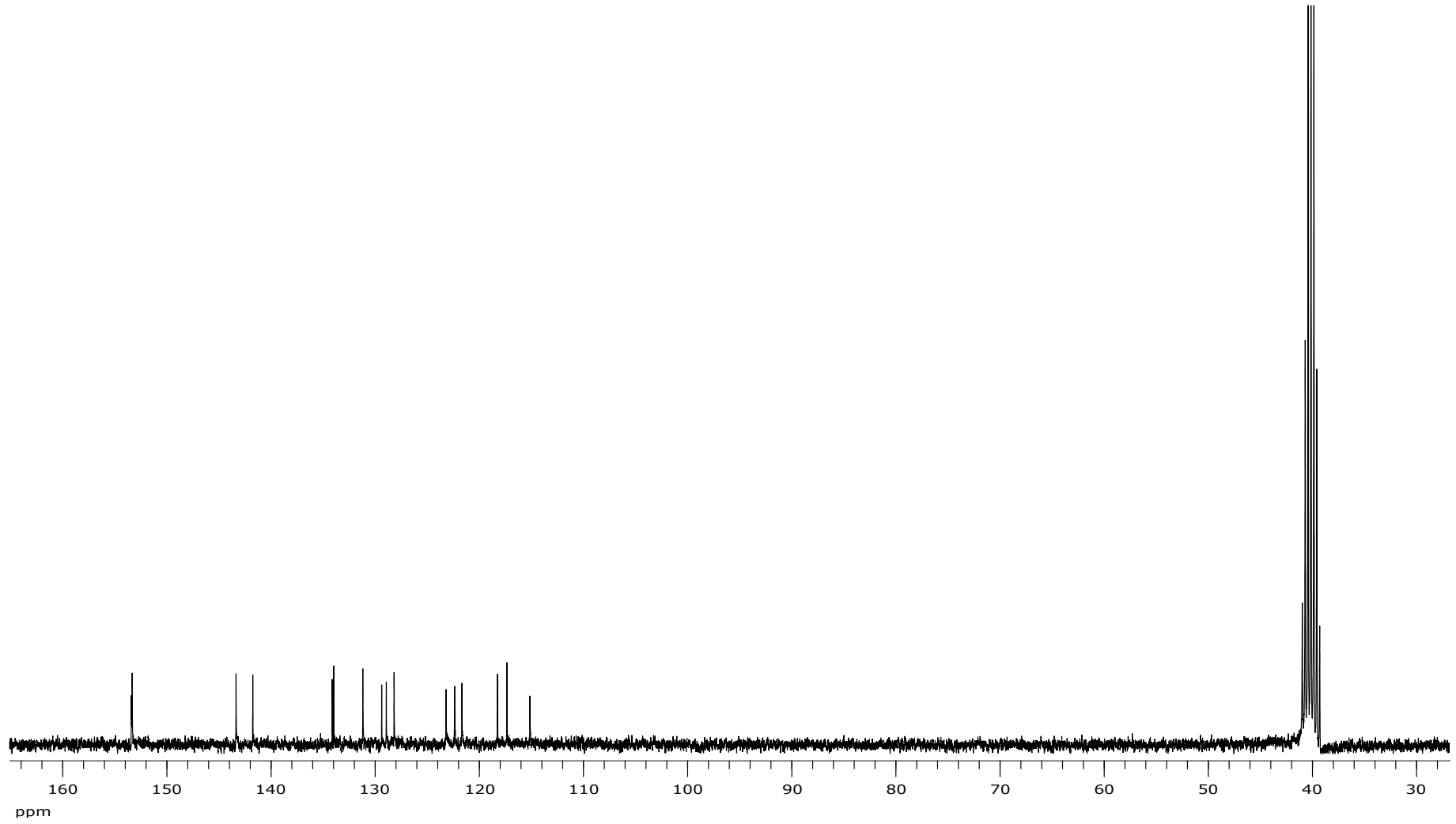
Ek Şekil A 177. F5 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



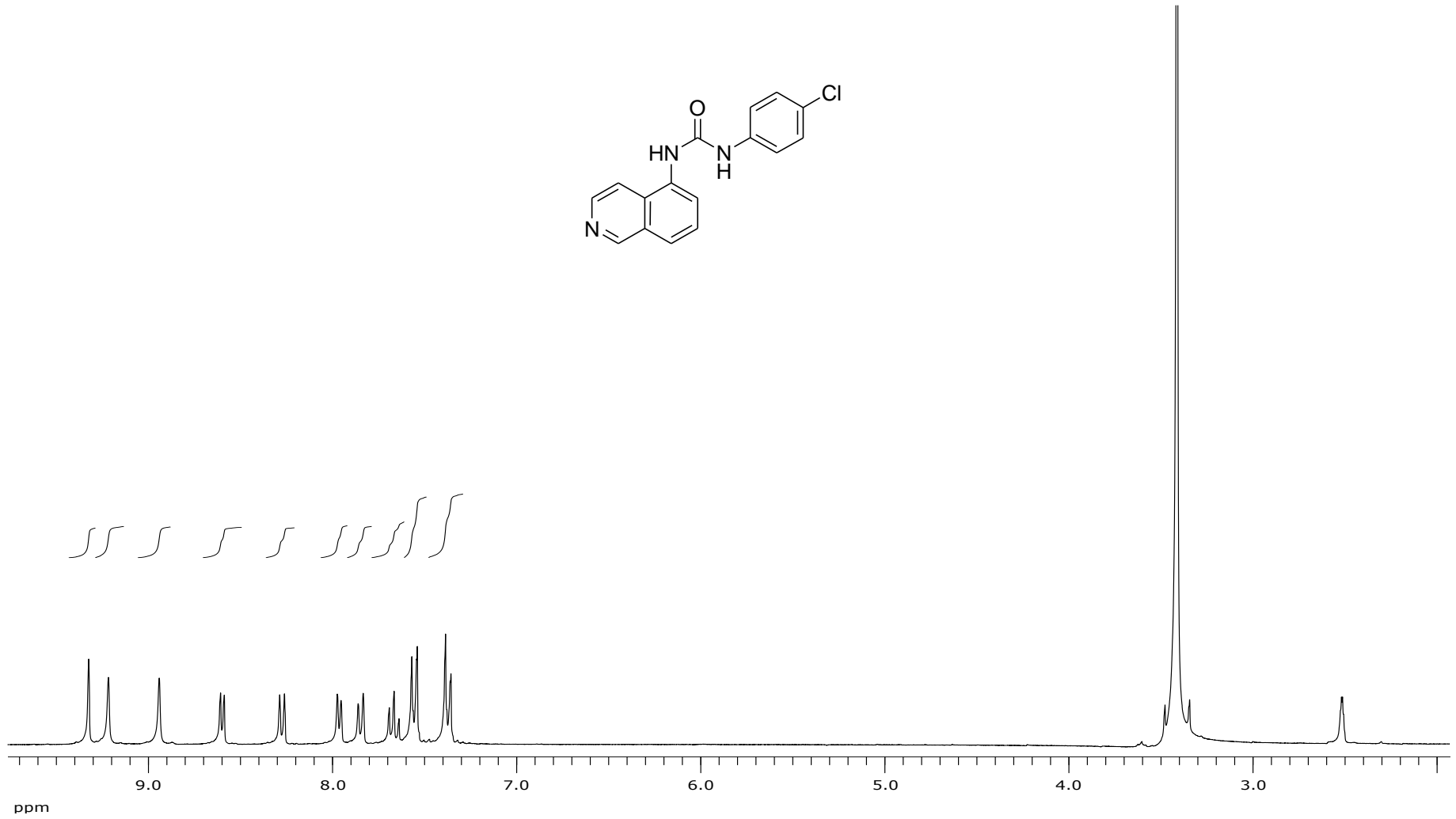
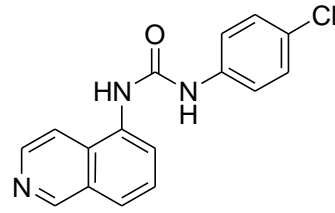
Ek Şekil A 178. F5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



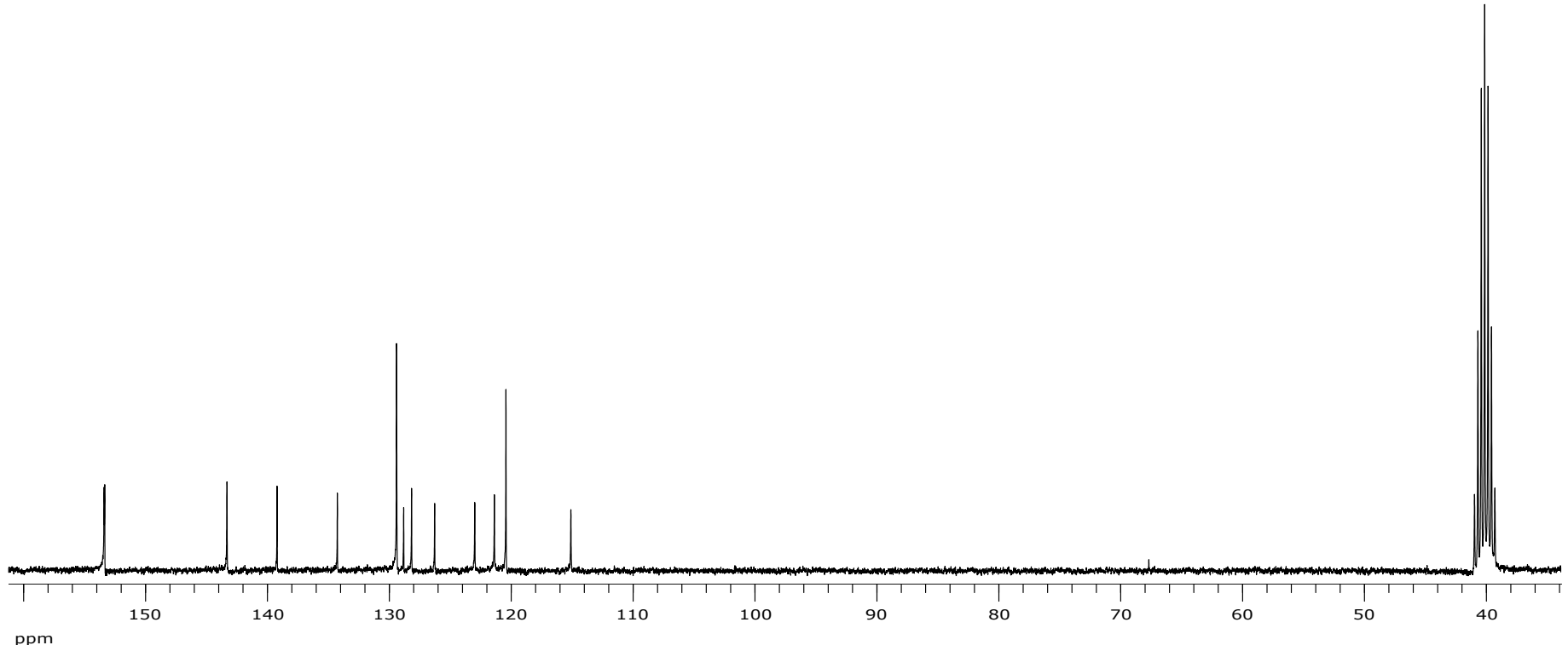
Ek Şekil A 179. F6 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



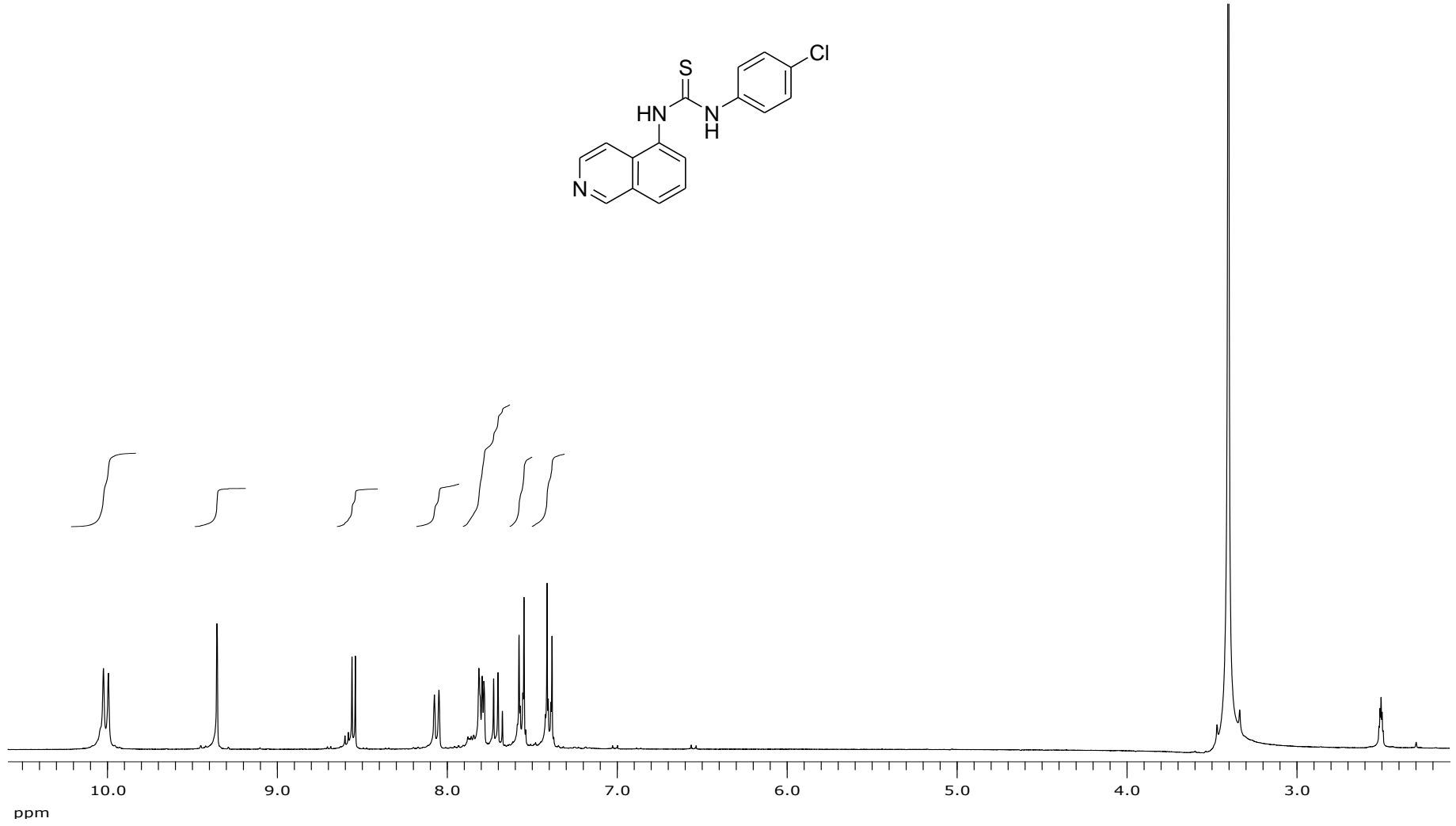
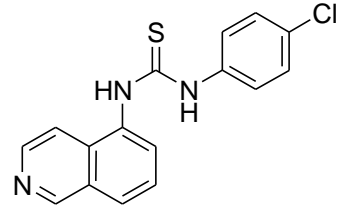
Ek Şekil A 180. F6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



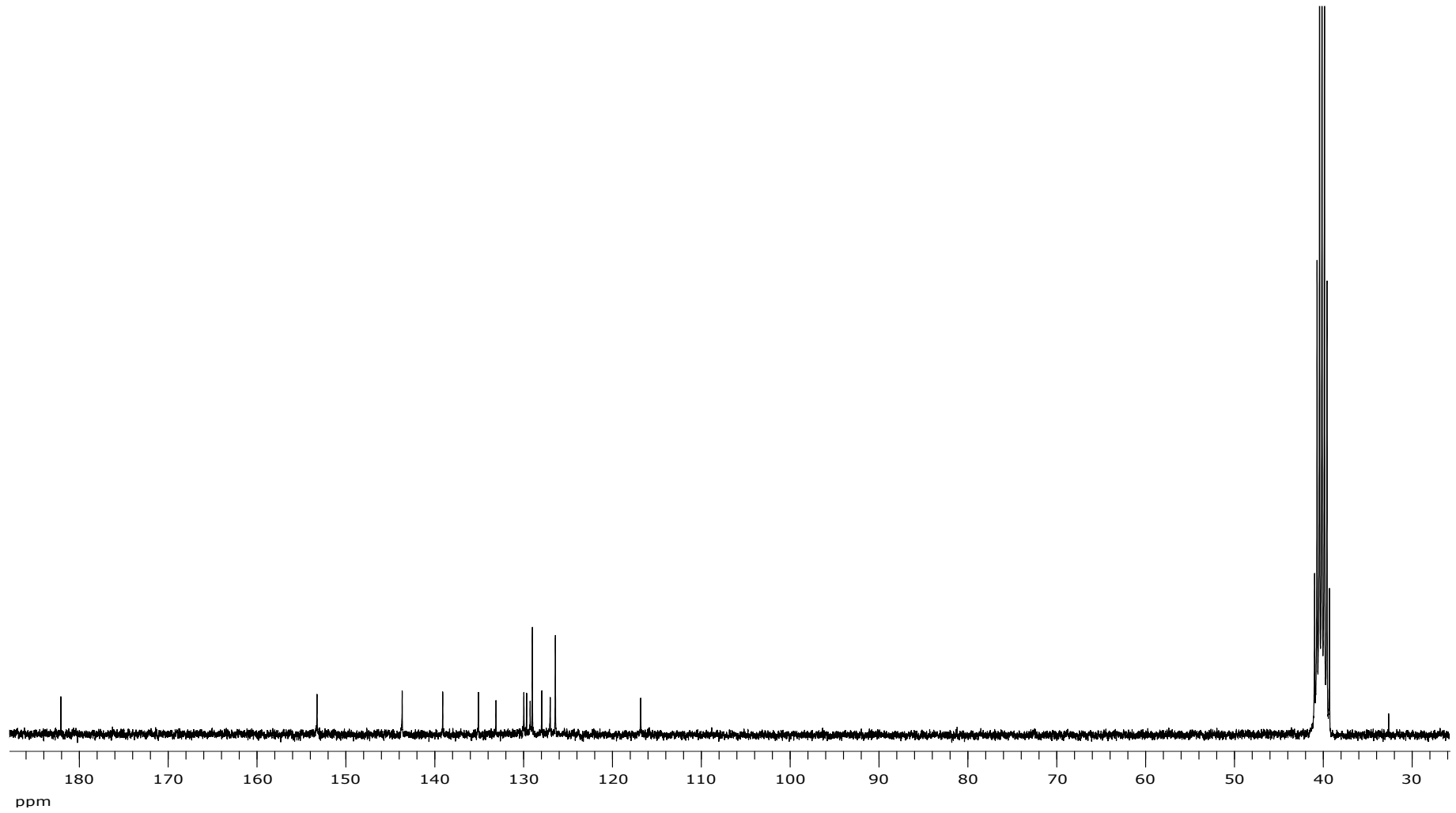
Ek Şekil A 181. F7 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



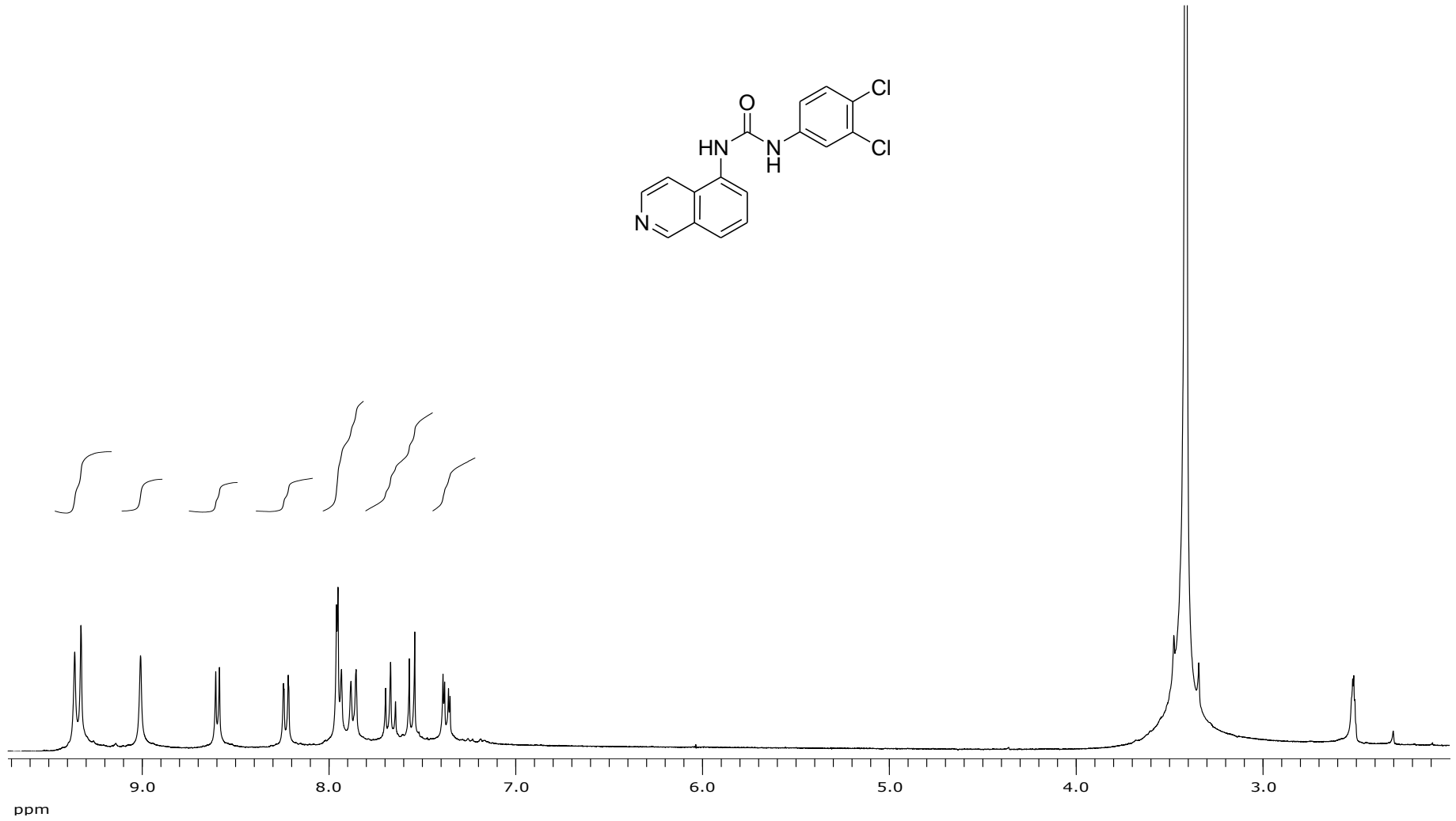
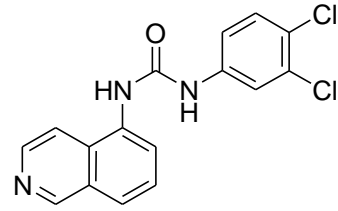
Ek Şekil A 182. F7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



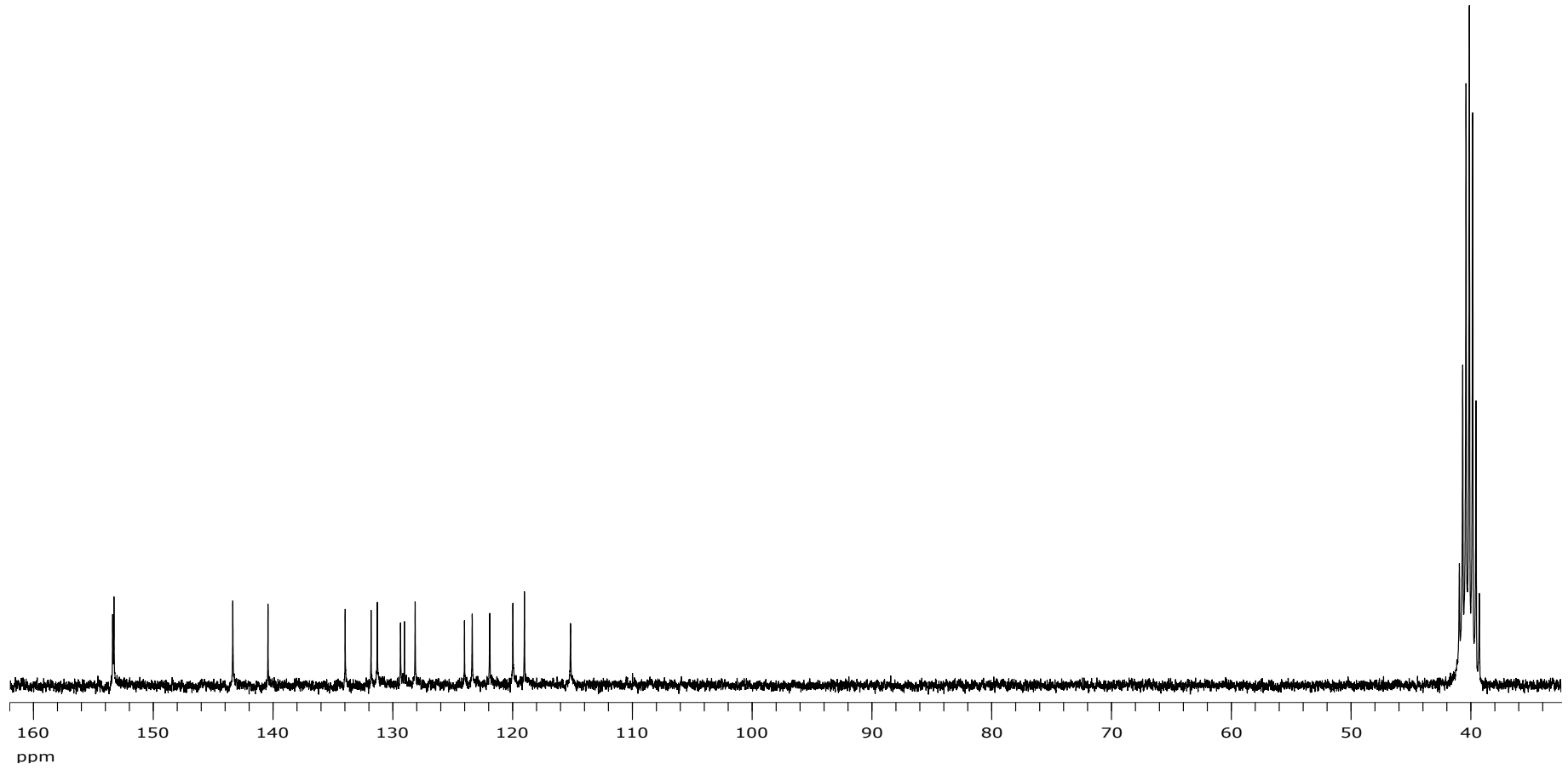
Ek Şekil A 183. F8 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



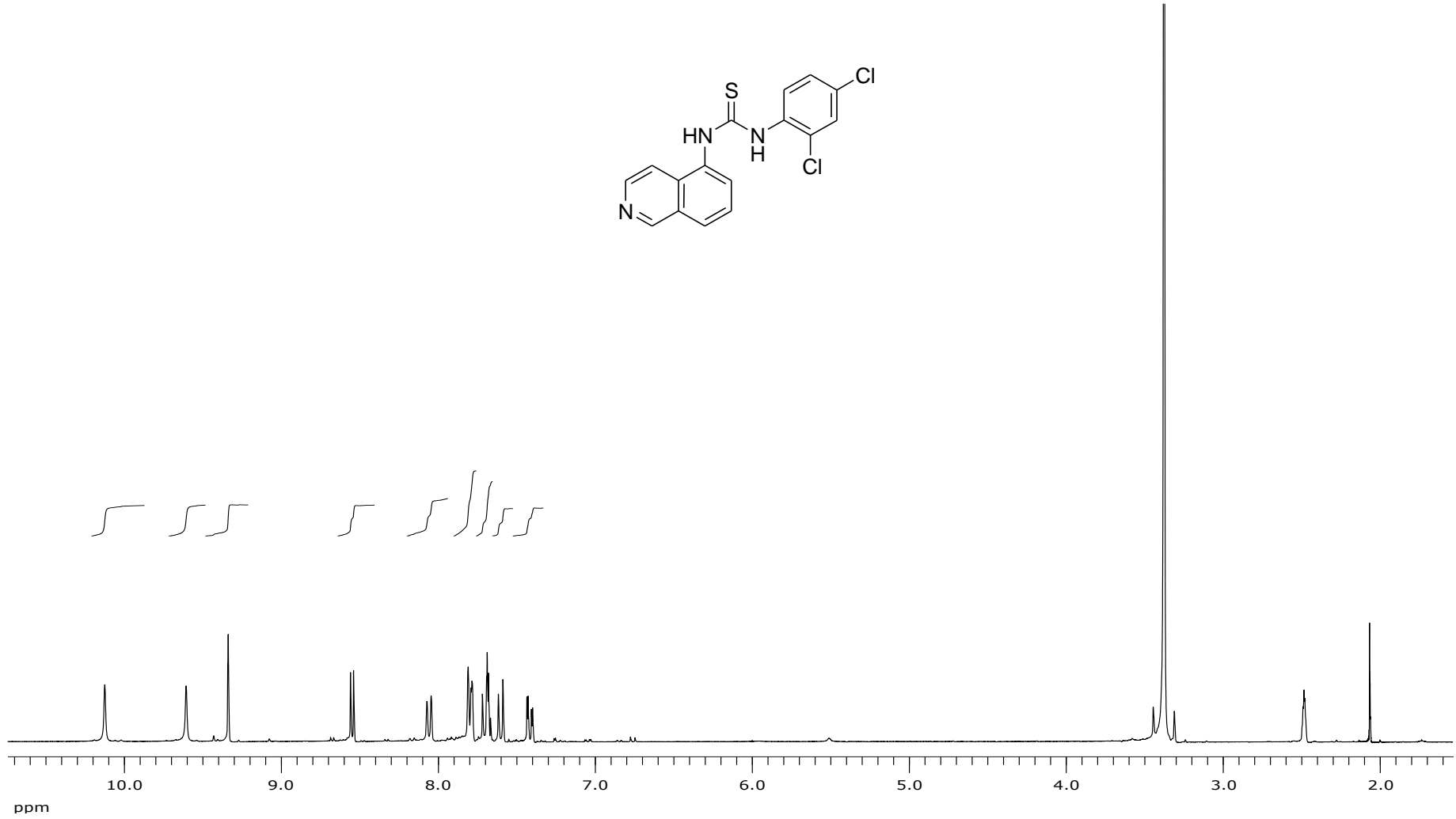
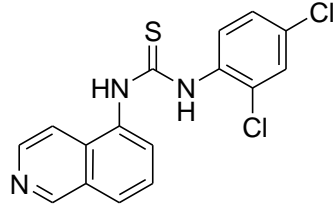
Ek Şekil A 184. F8 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



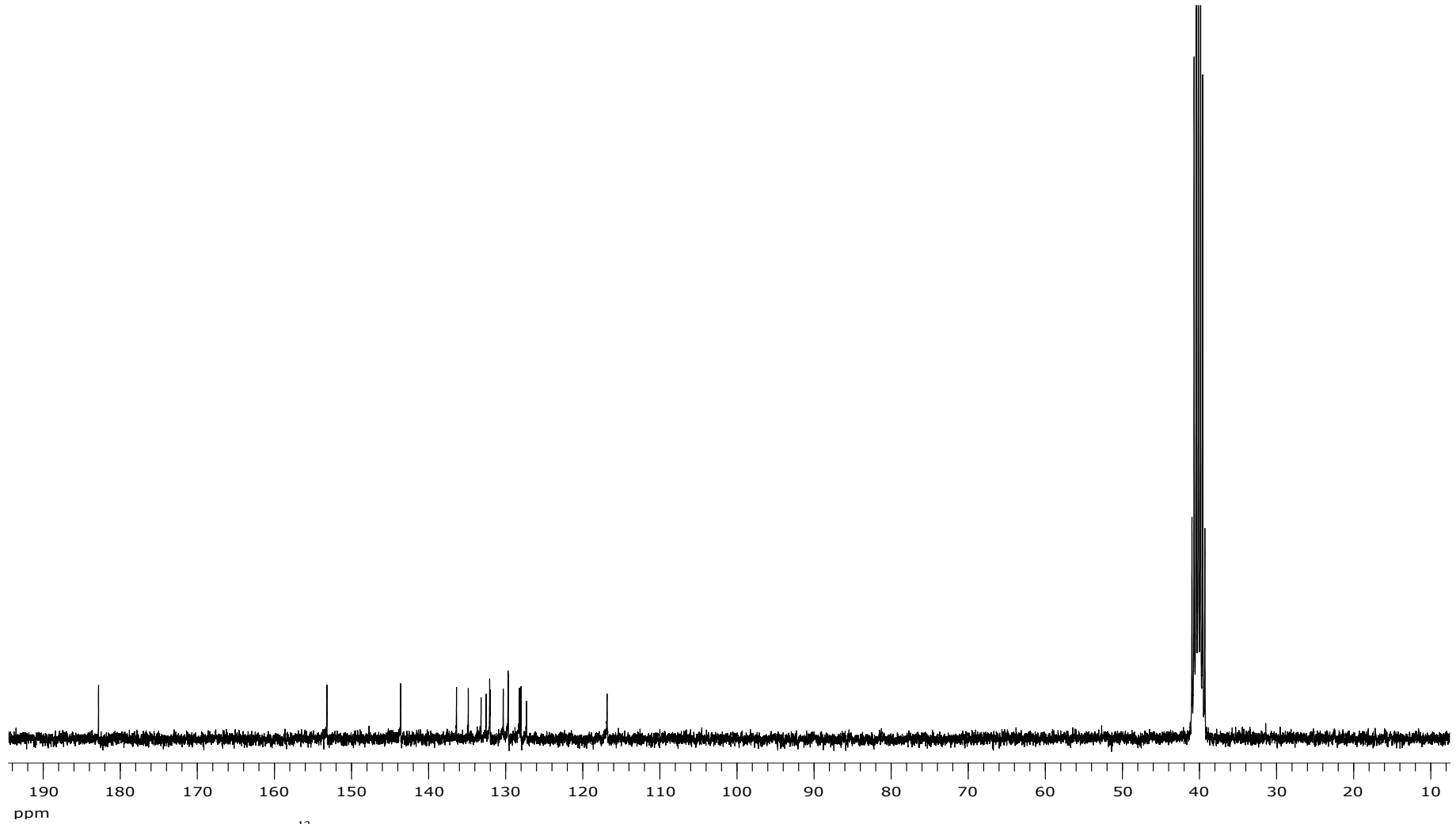
Ek Şekil A 185. F9 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



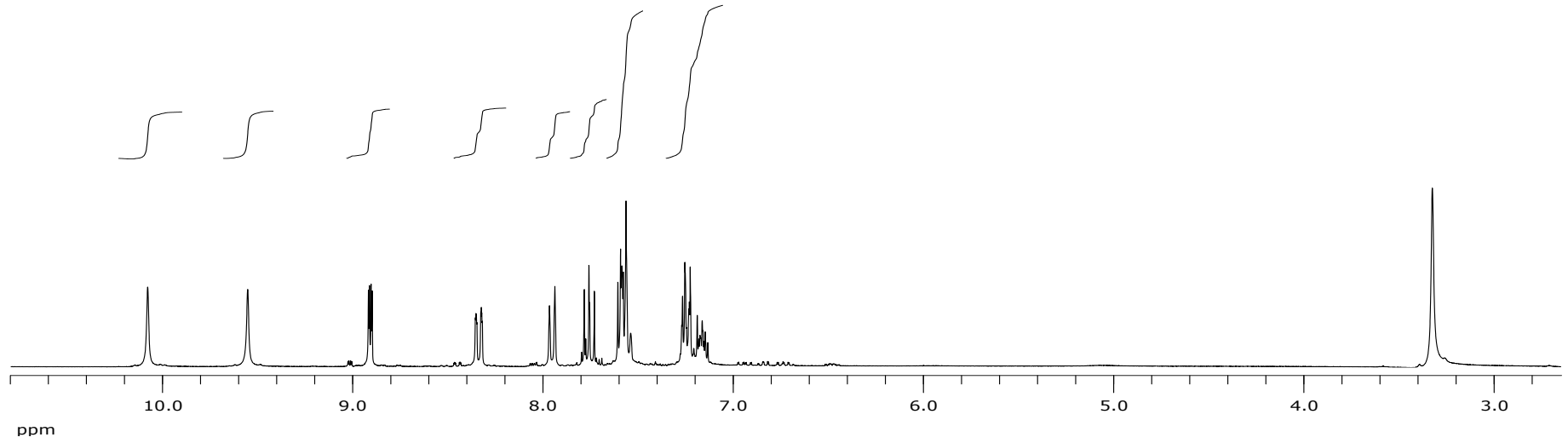
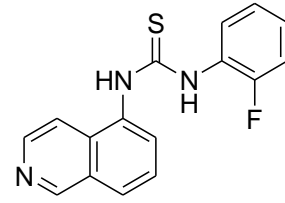
Ek Şekil A 186. F9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



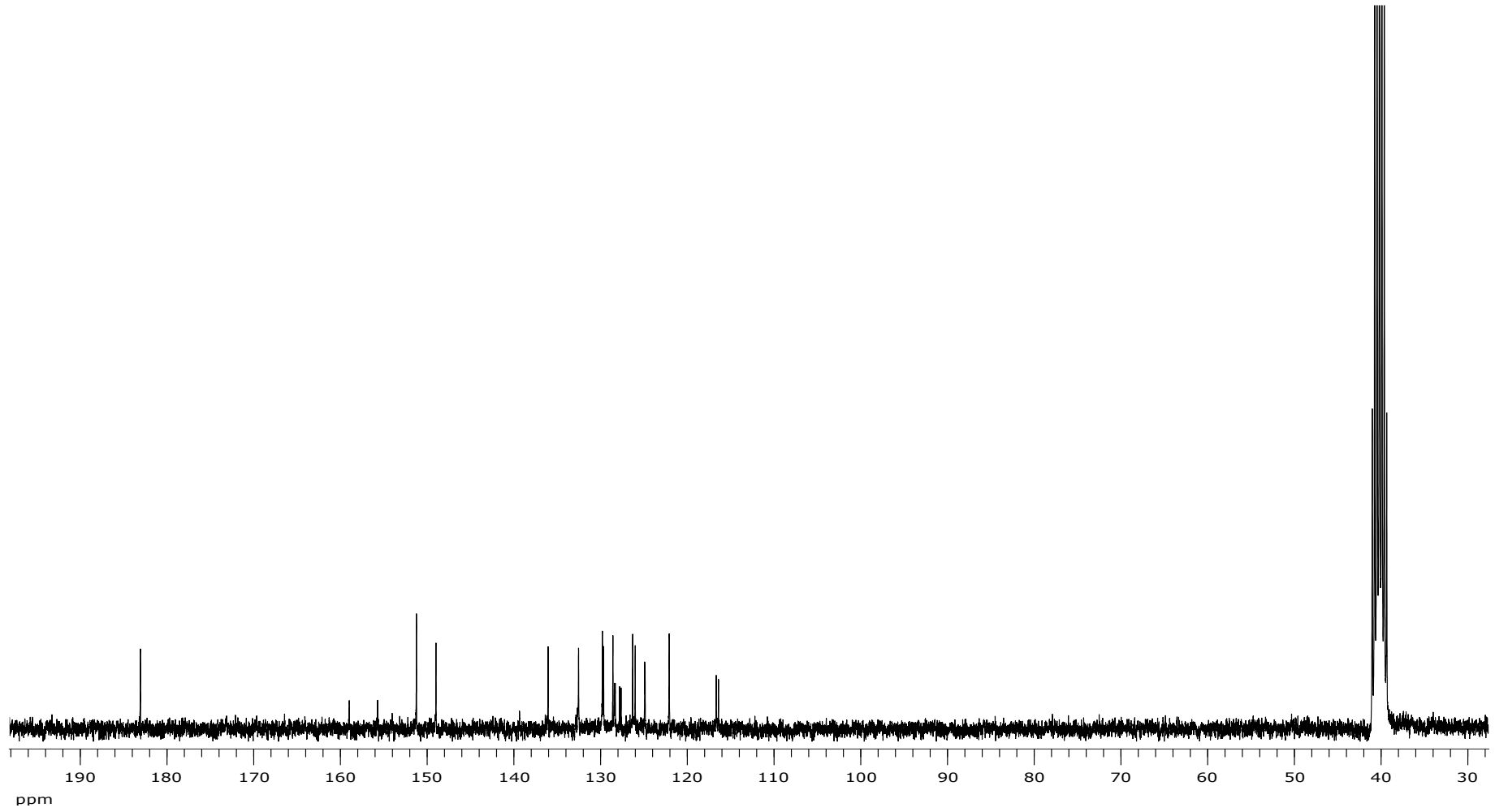
Ek Şekil A 187. F10 bileşğine ait ^1H NMR spektumu



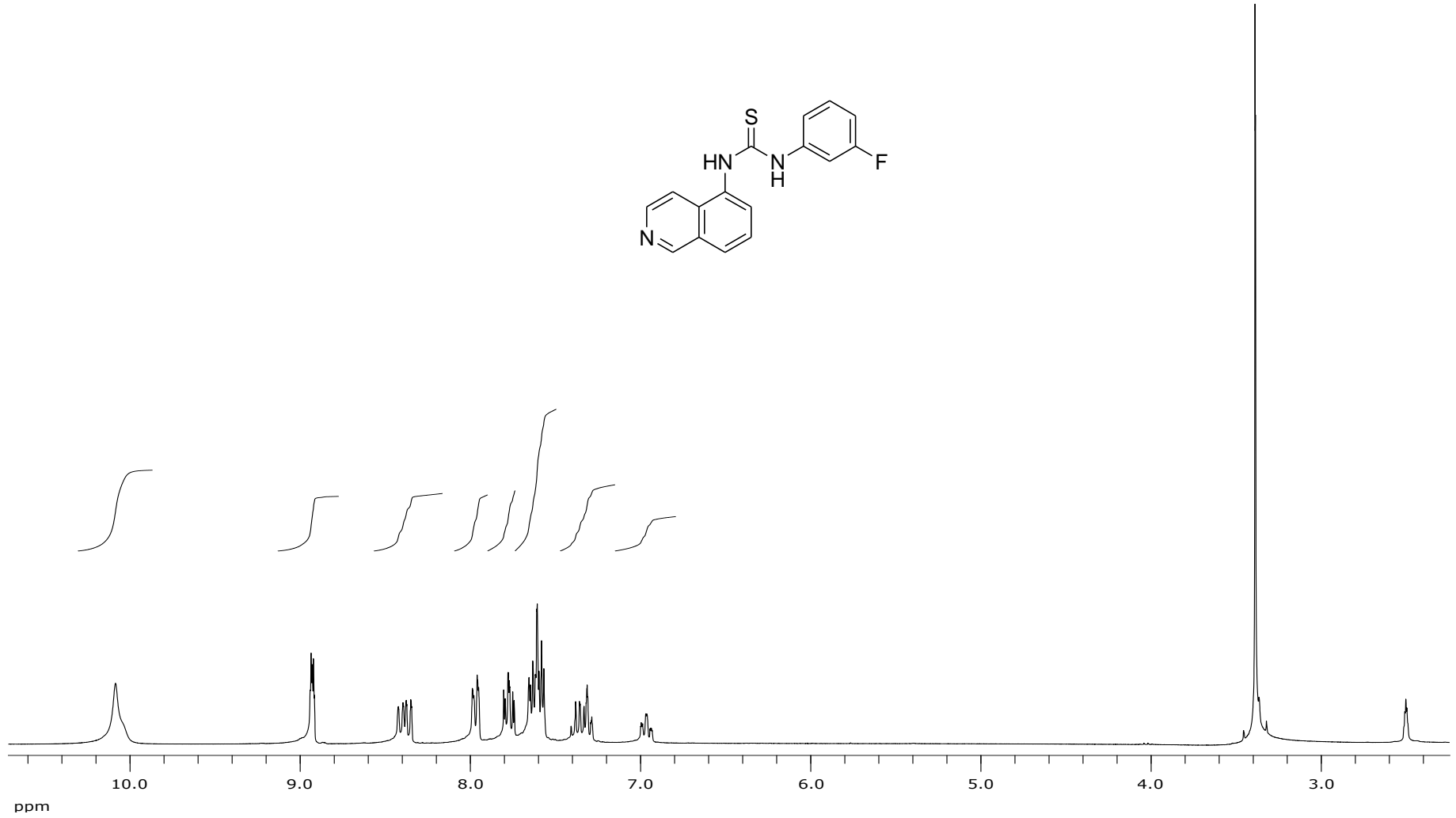
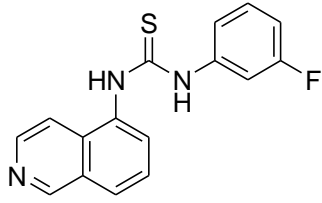
ppm
Ek Şekil A 188. F10 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



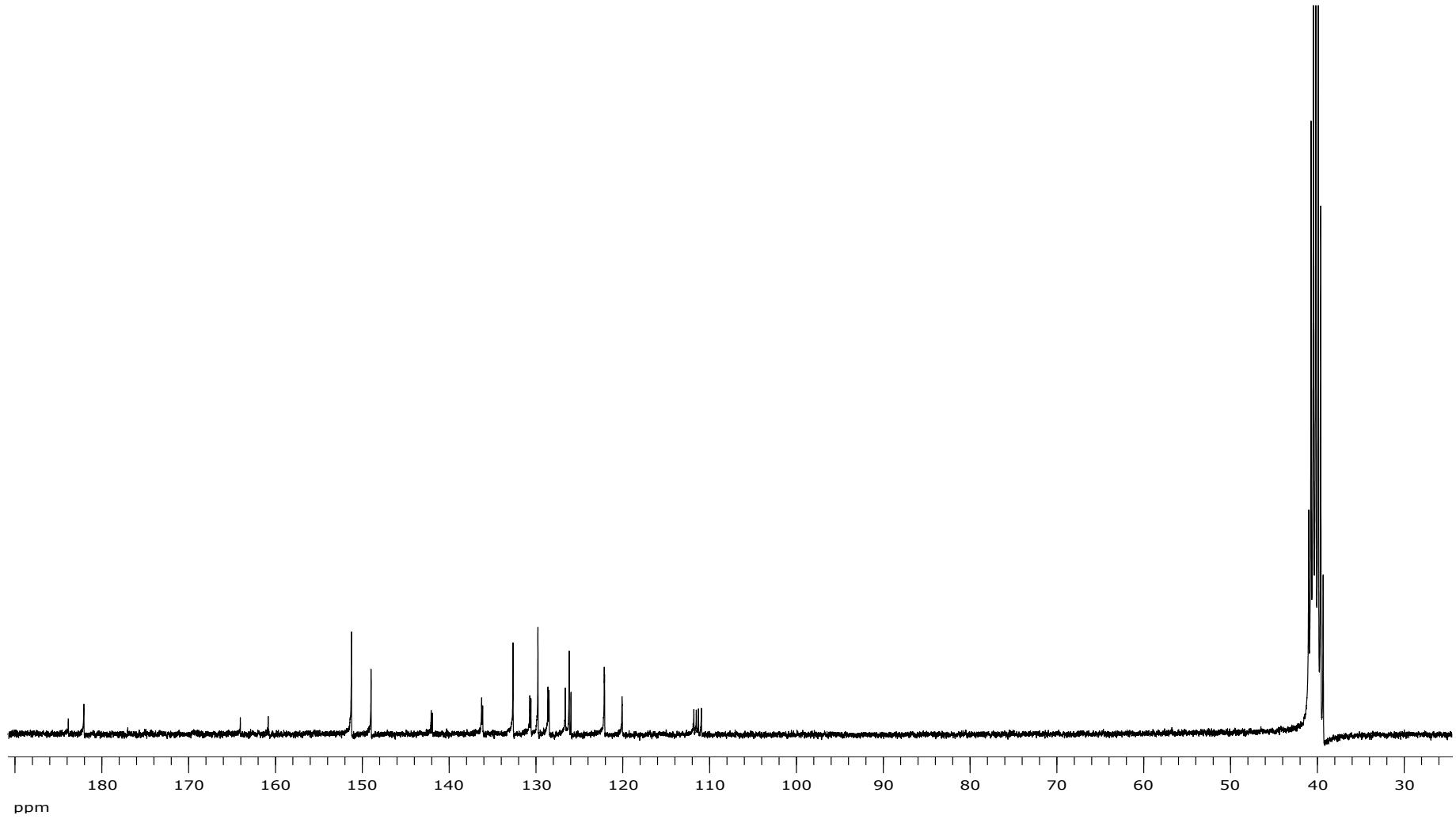
Ek Şekil A 189. F11 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



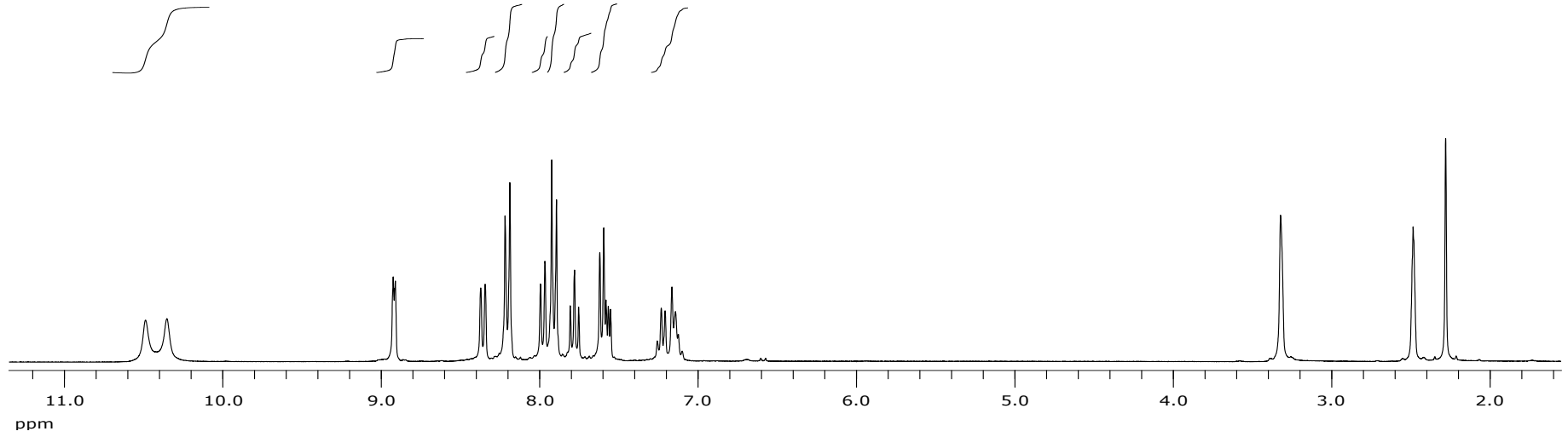
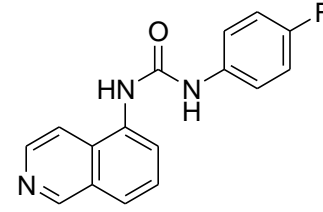
Ek Şekil A 190. F11 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



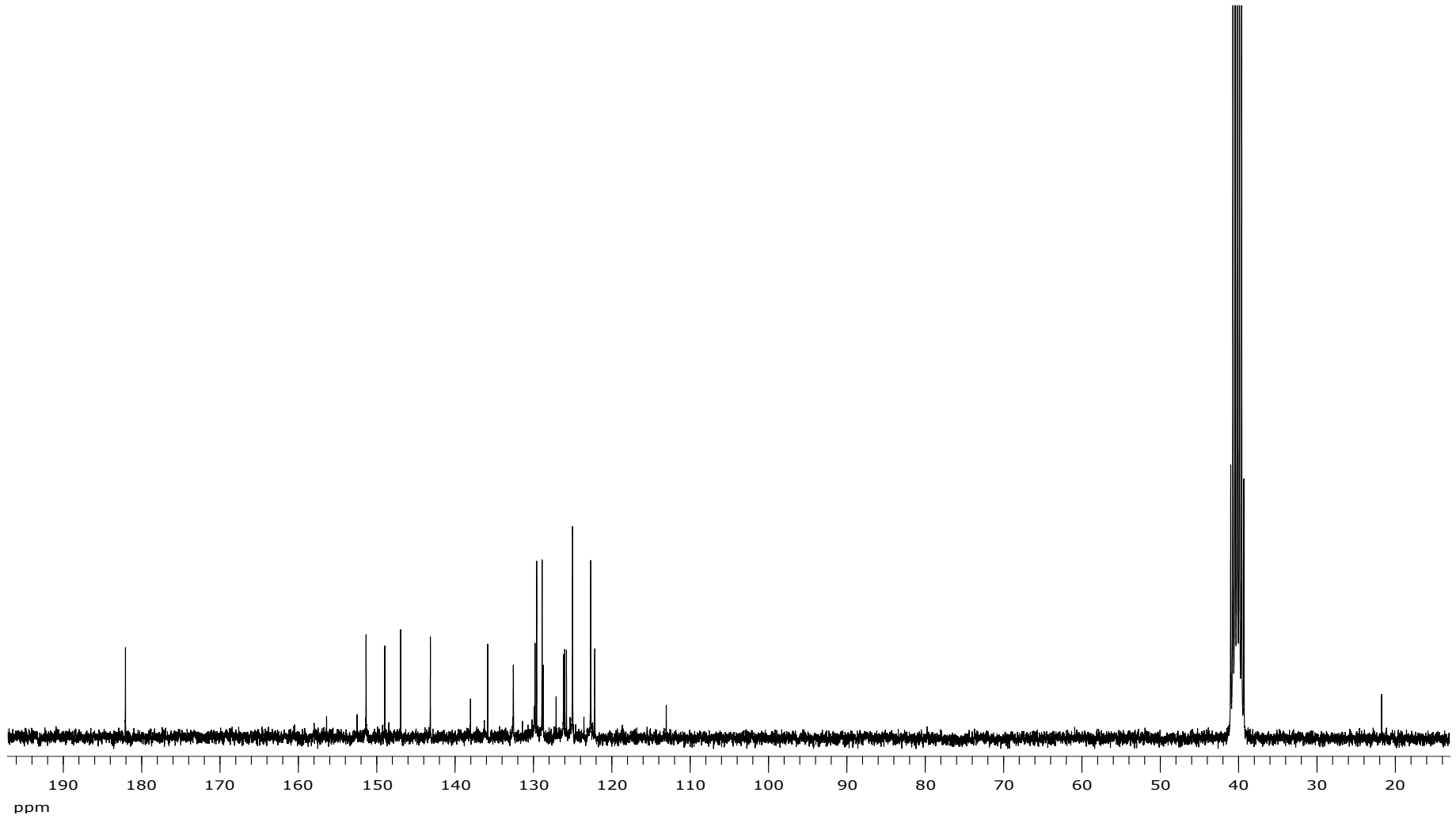
Ek Şekil A 191. F12 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



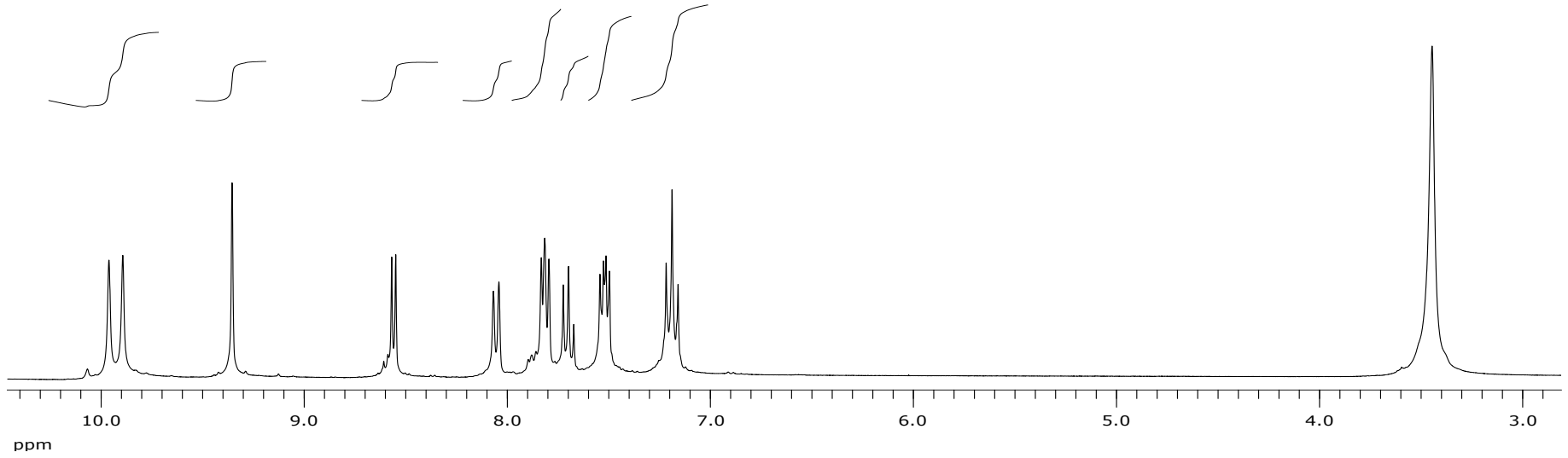
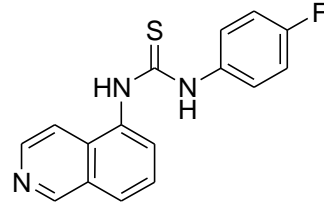
Ek Şekil A 192. F12 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



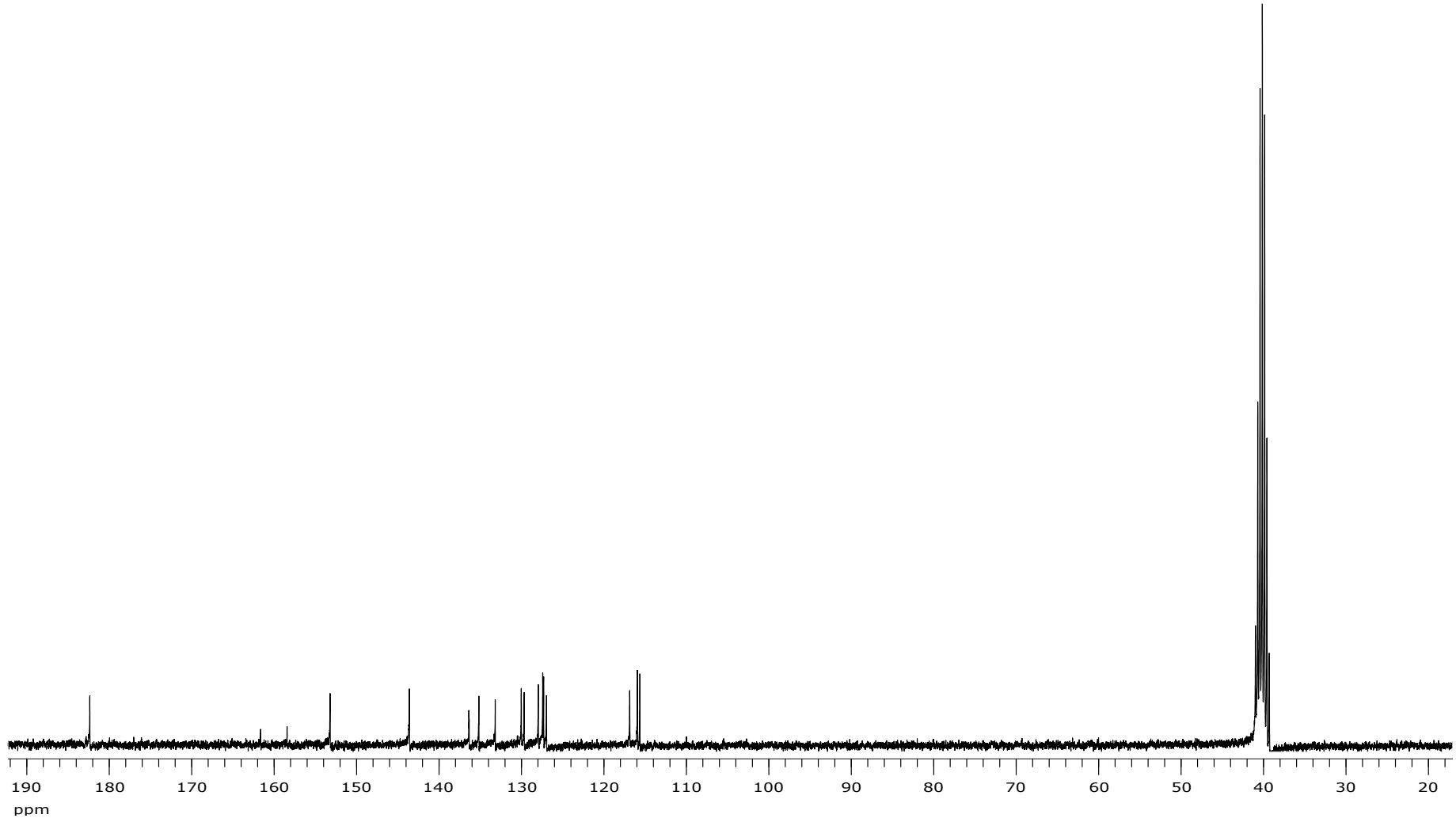
Ek Şekil A 193. F13 bileşimine ait ¹H NMR spektumu



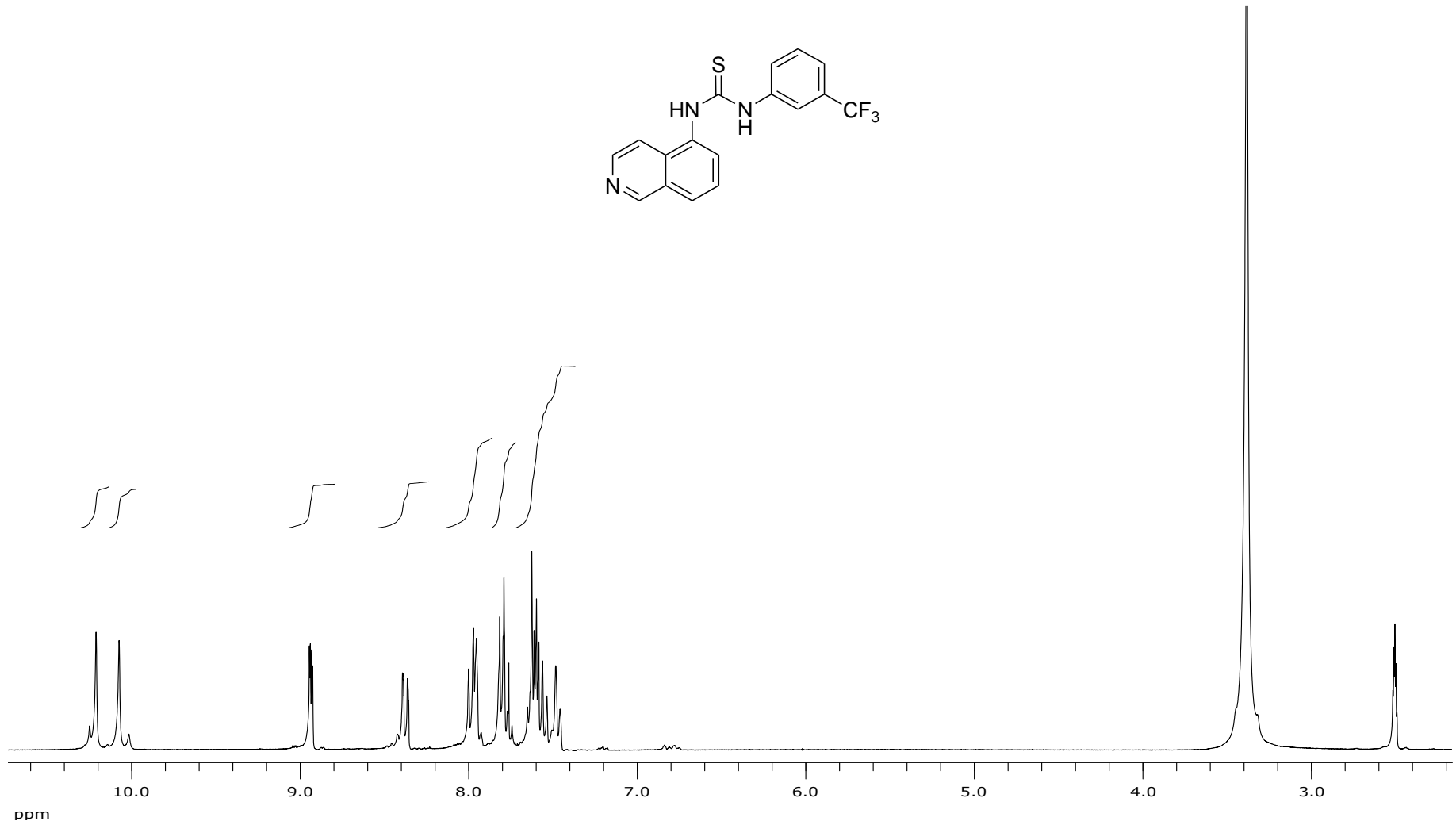
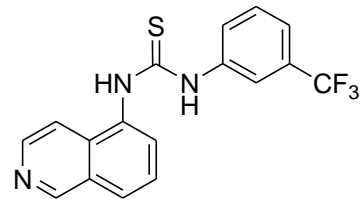
Ek Şekil A 194. F13 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



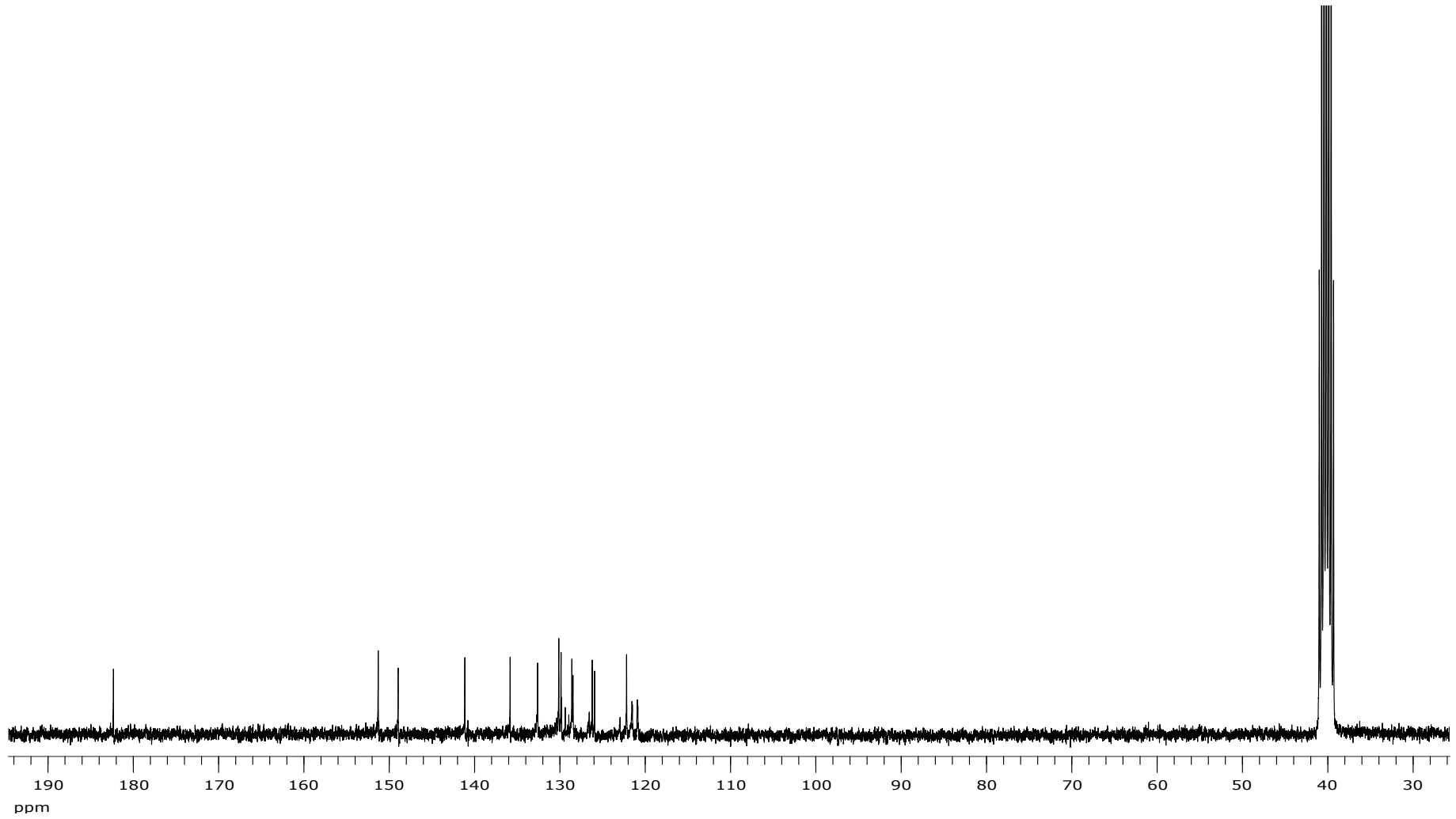
Ek Şekil A 195. F14 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



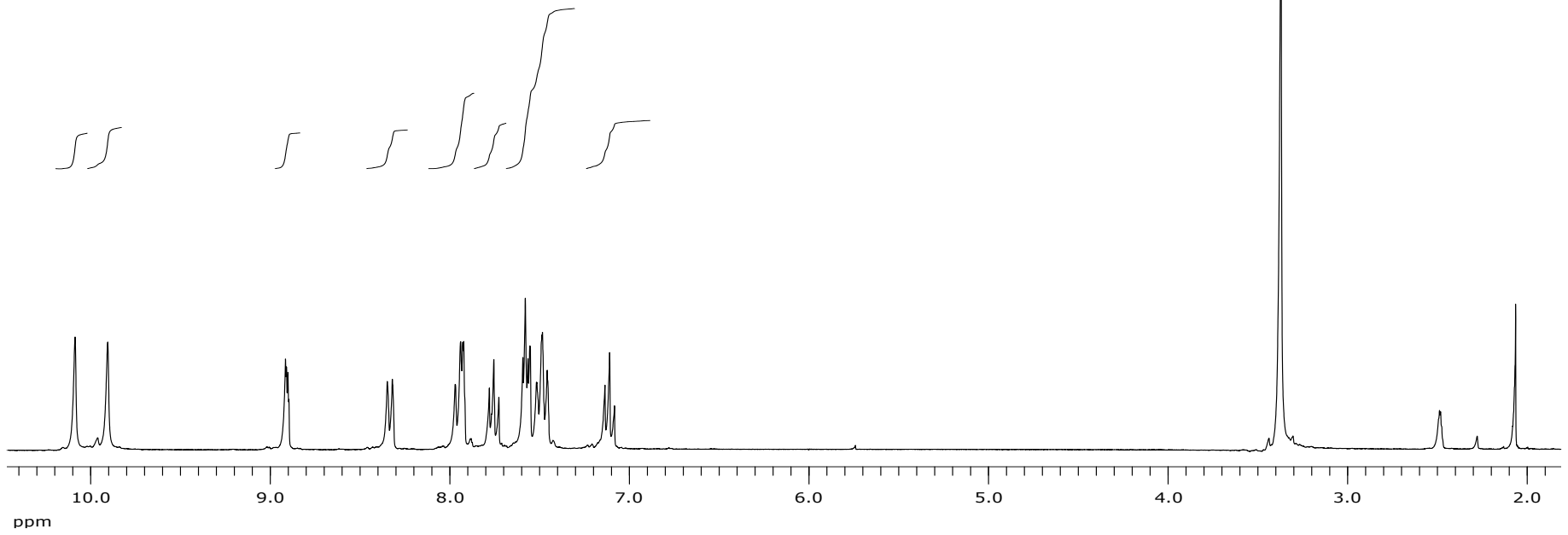
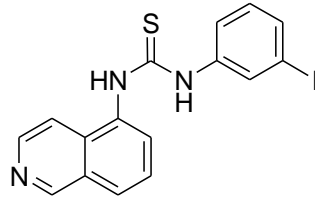
Ek Şekil A 196. F14 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



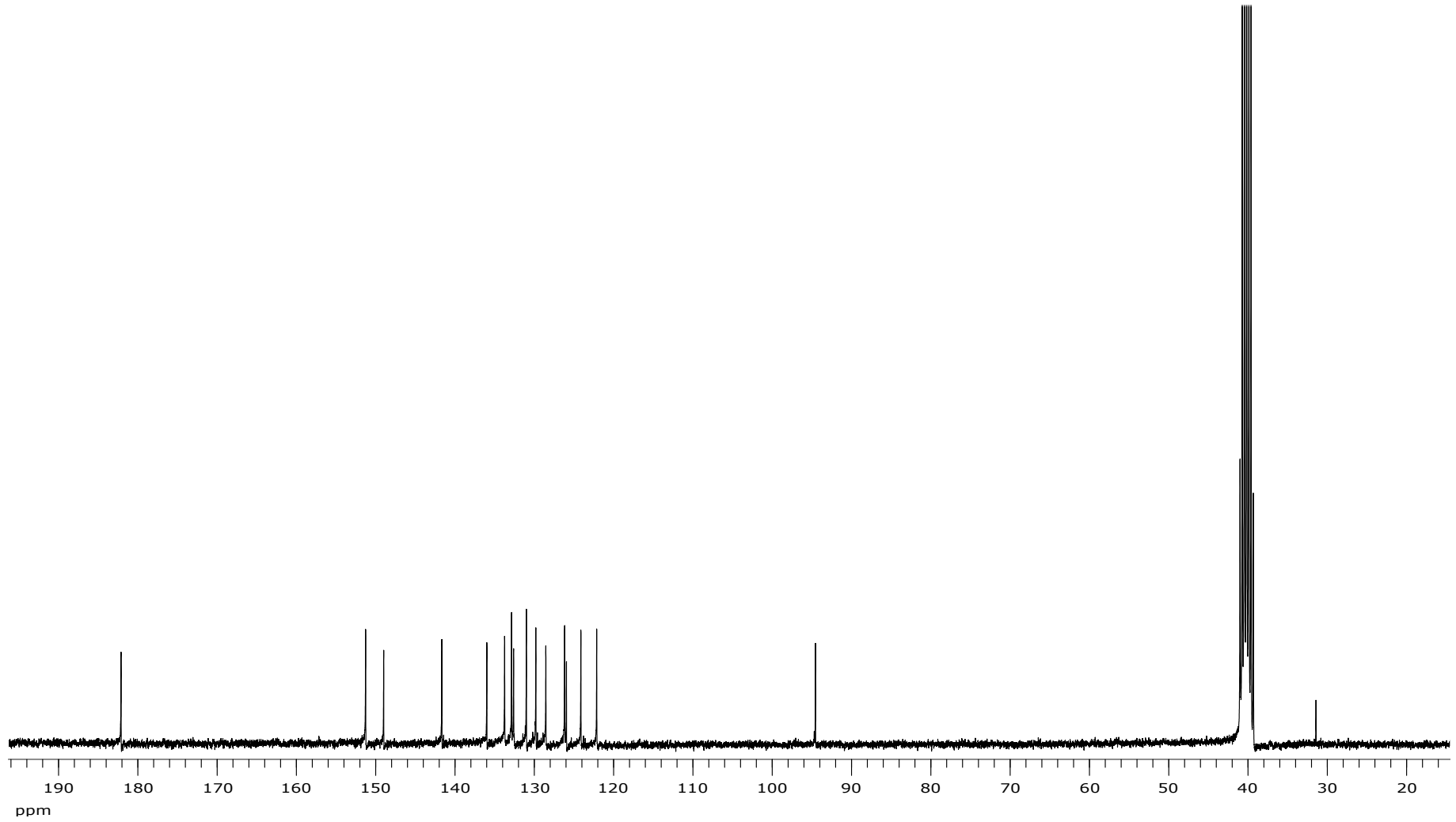
Ek Şekil A 197. F15 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



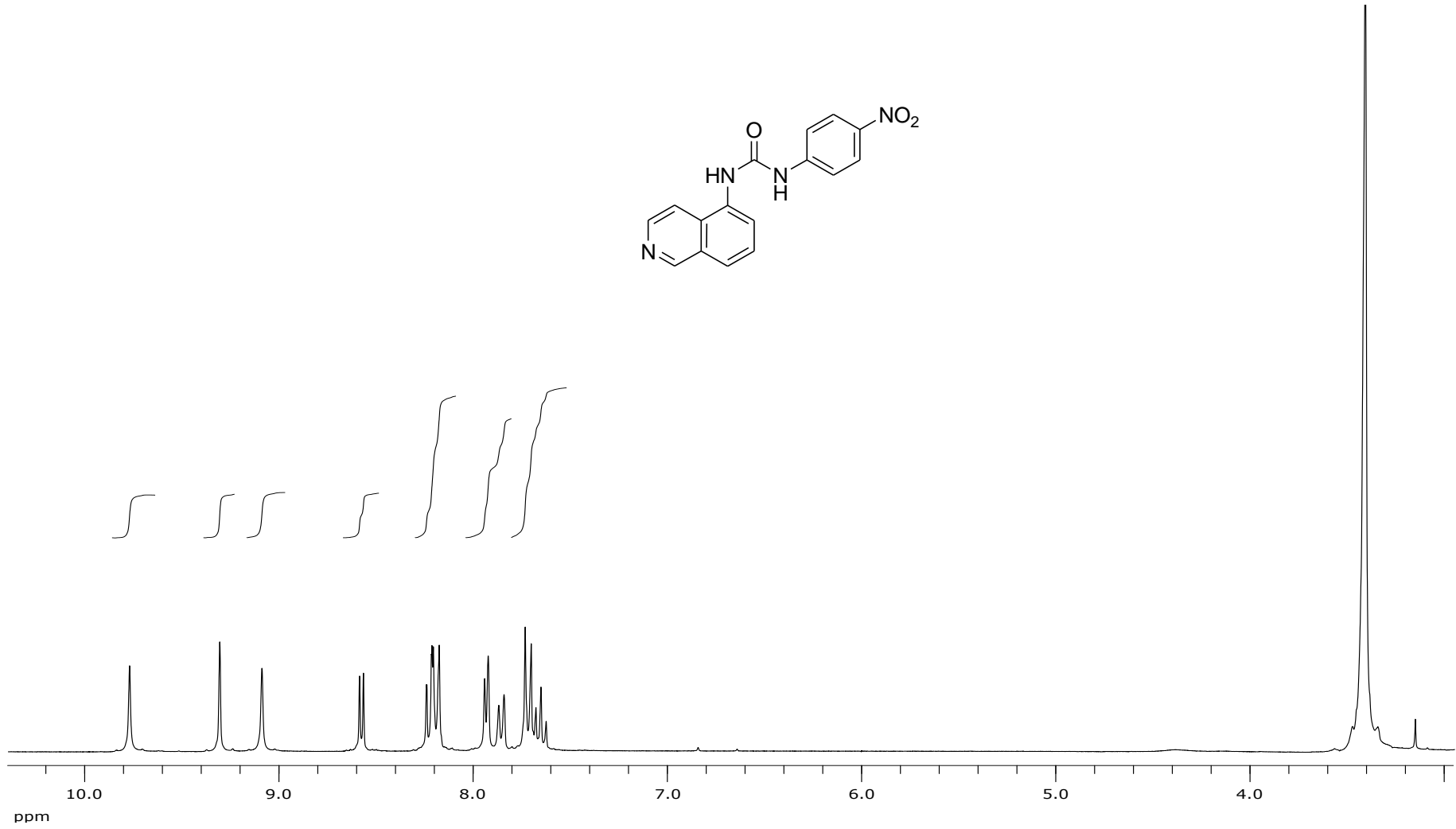
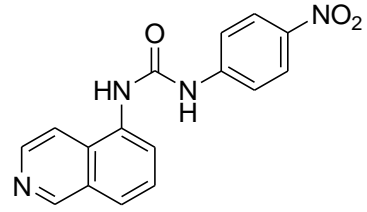
Ek Şekil A 198. F15 bileşigine ait ^{13}C NMR spektrumu



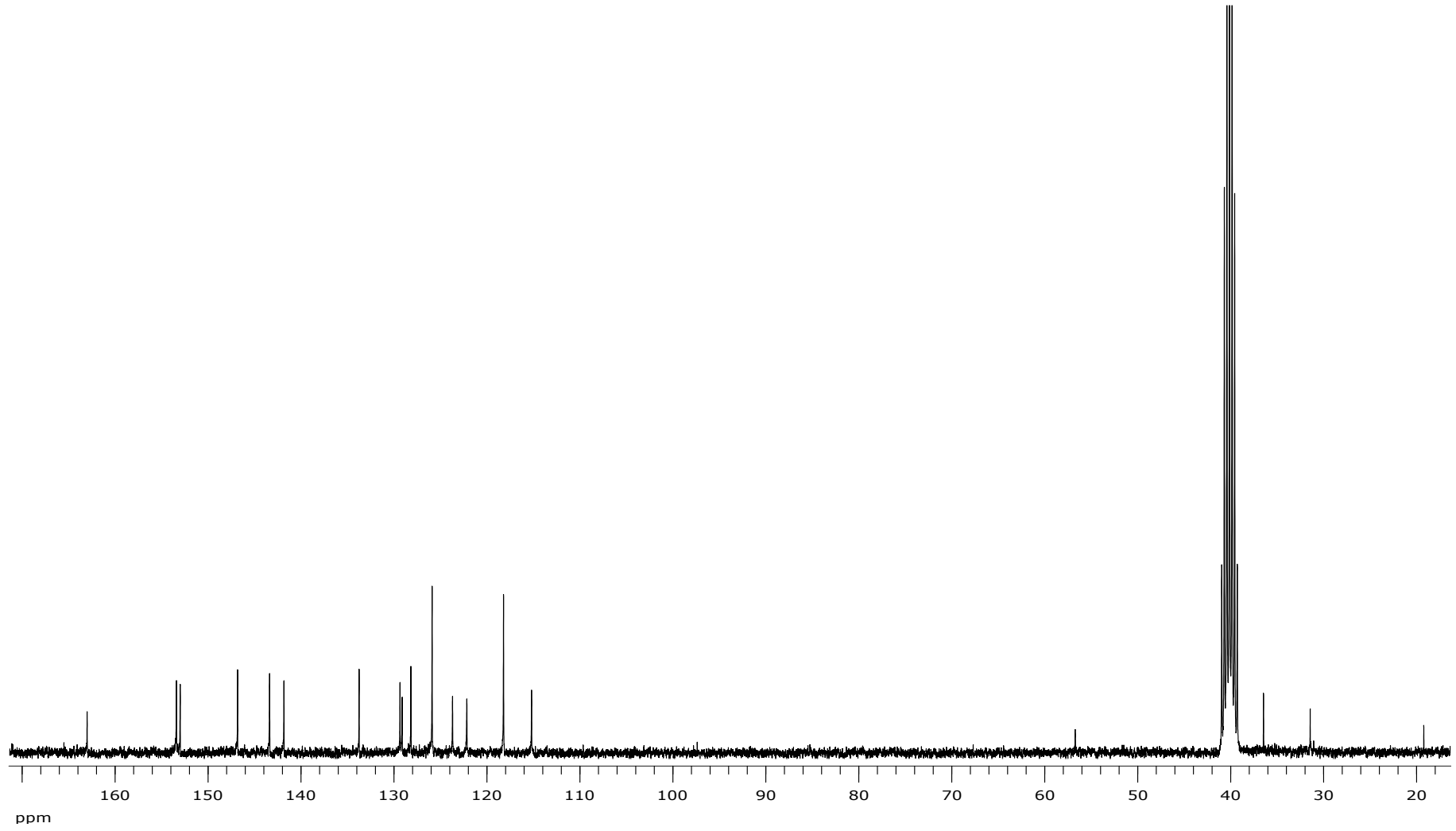
Ek Şekil A 199. F16 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



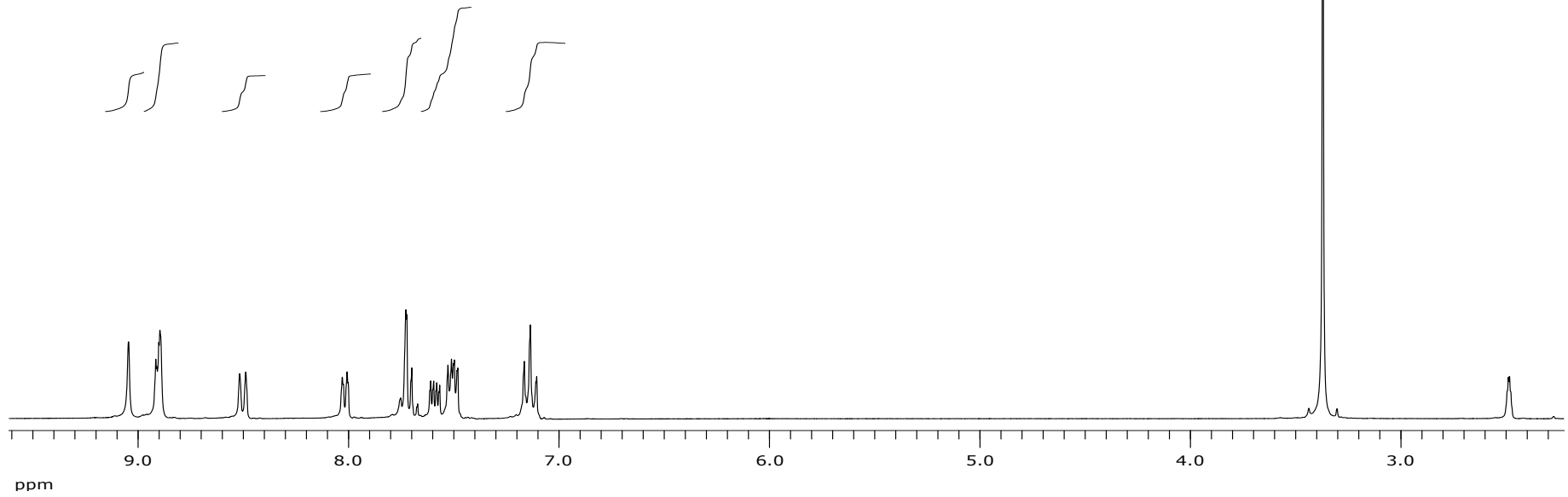
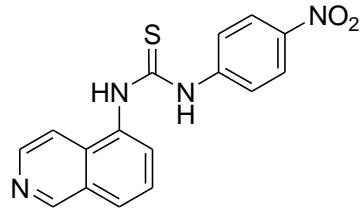
Ek Şekil A 200. F16 bileşimine ait ^{13}C NMR spektrumu



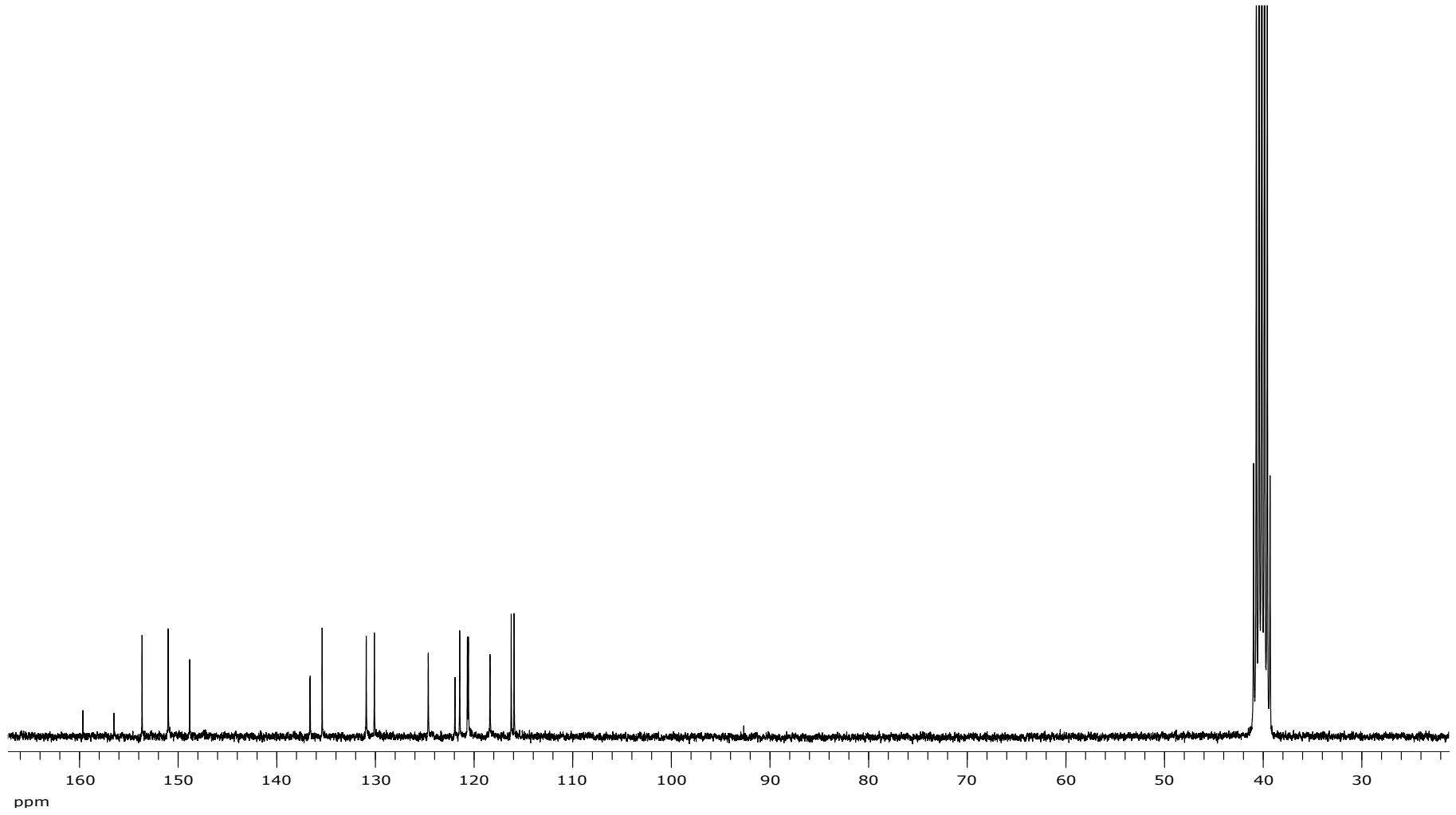
Ek Şekil A 201. F17 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



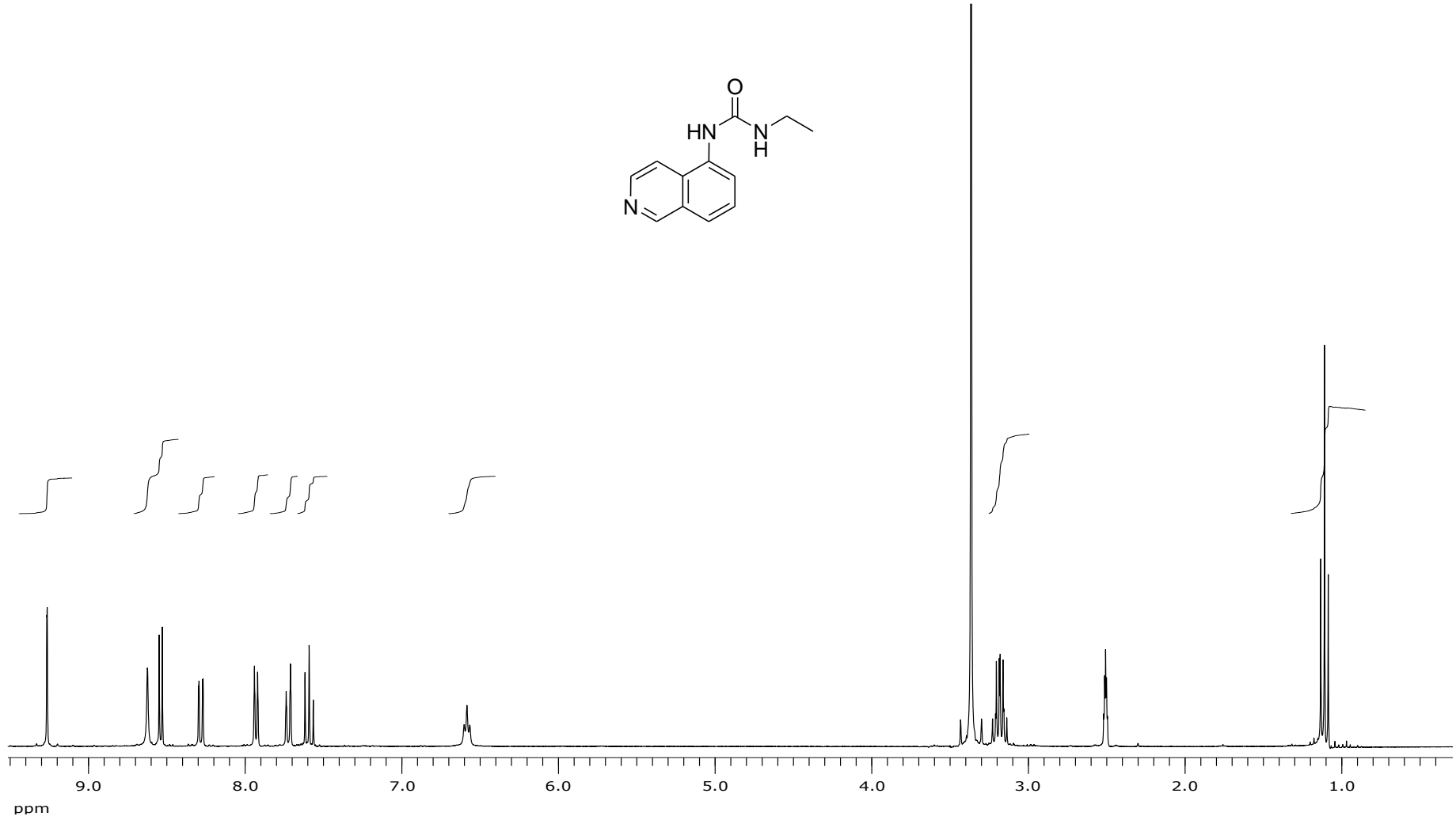
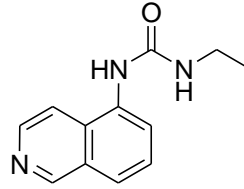
Ek Şekil A 202. F17 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



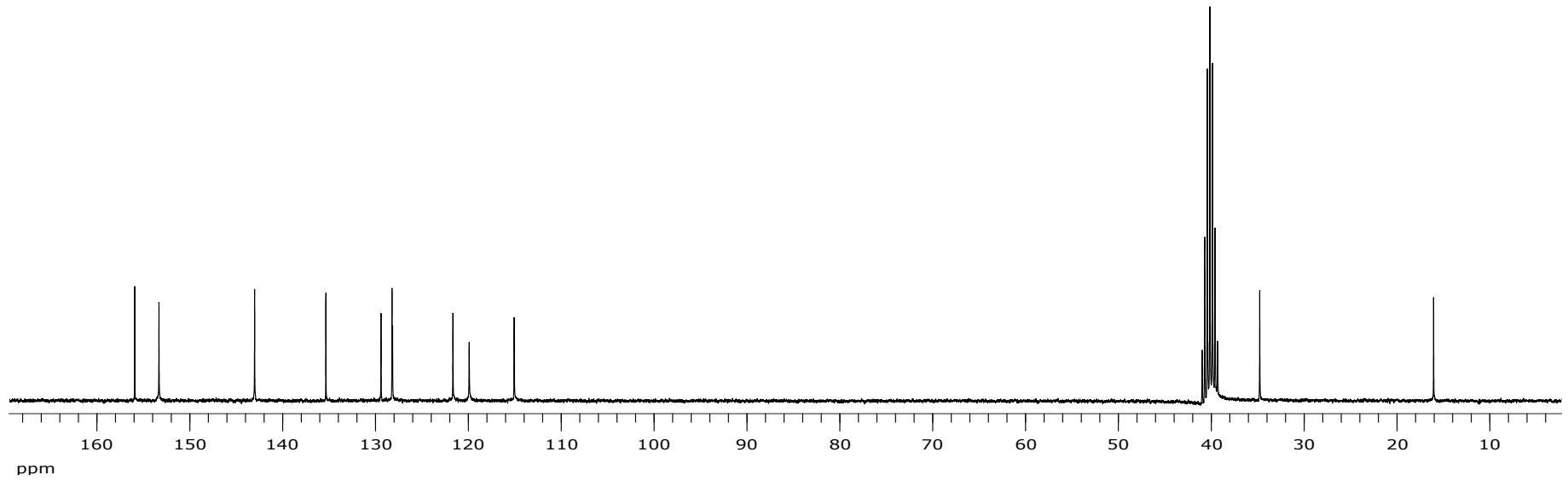
Ek Şekil A 203. F18 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



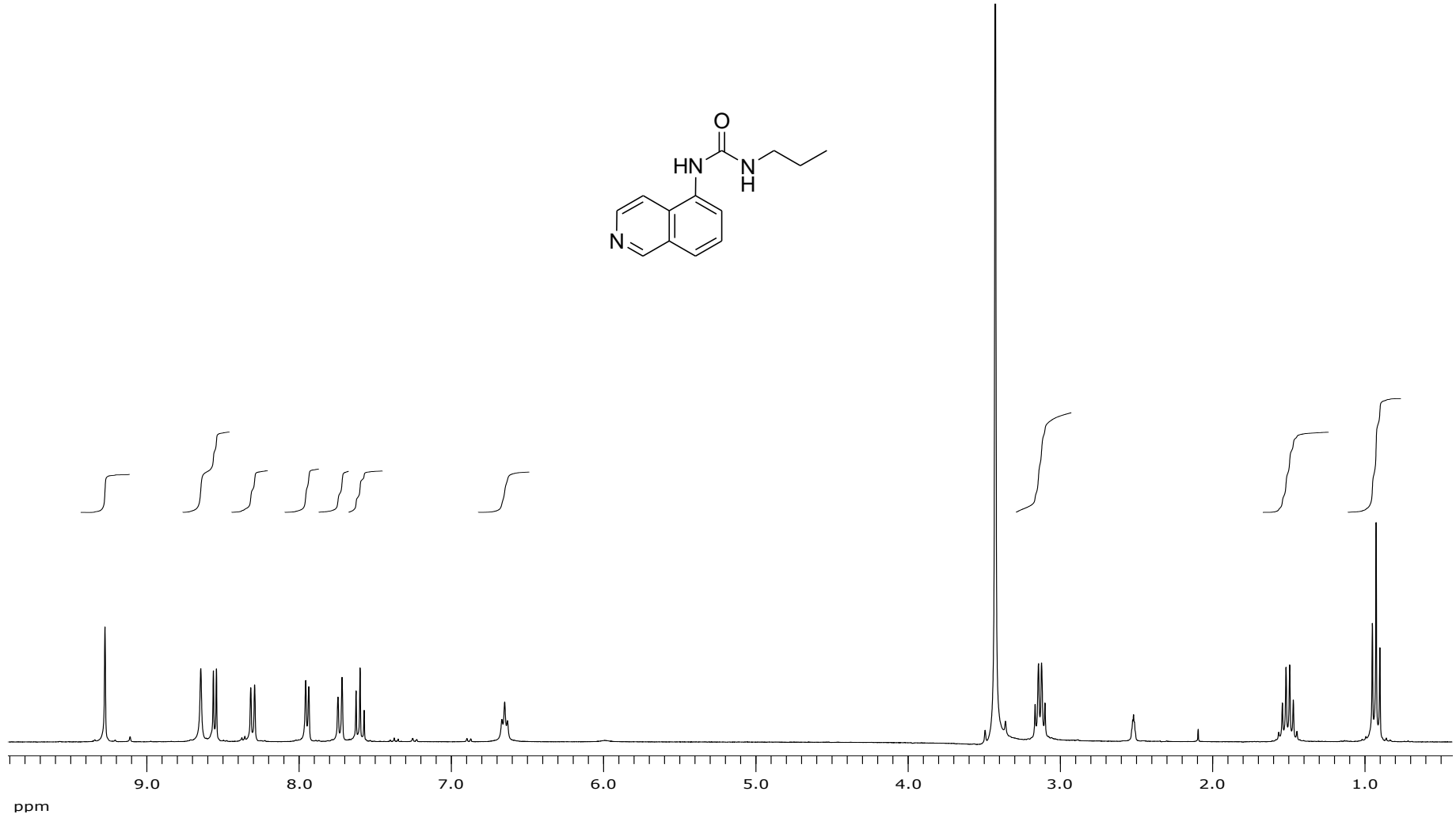
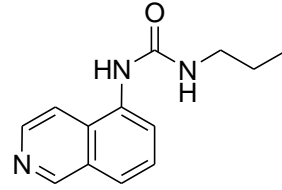
Ek Şekil A 204. F18 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



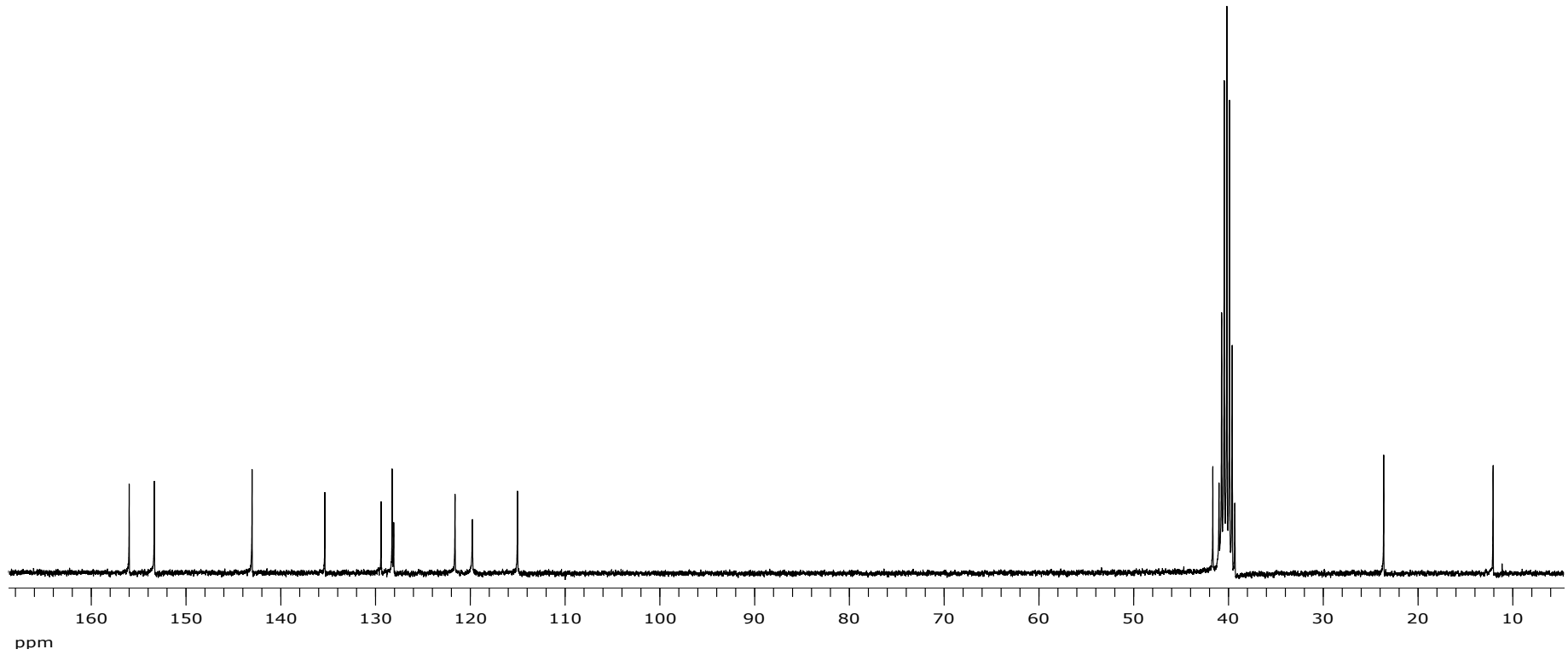
Ek Şekil A 205. F19 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



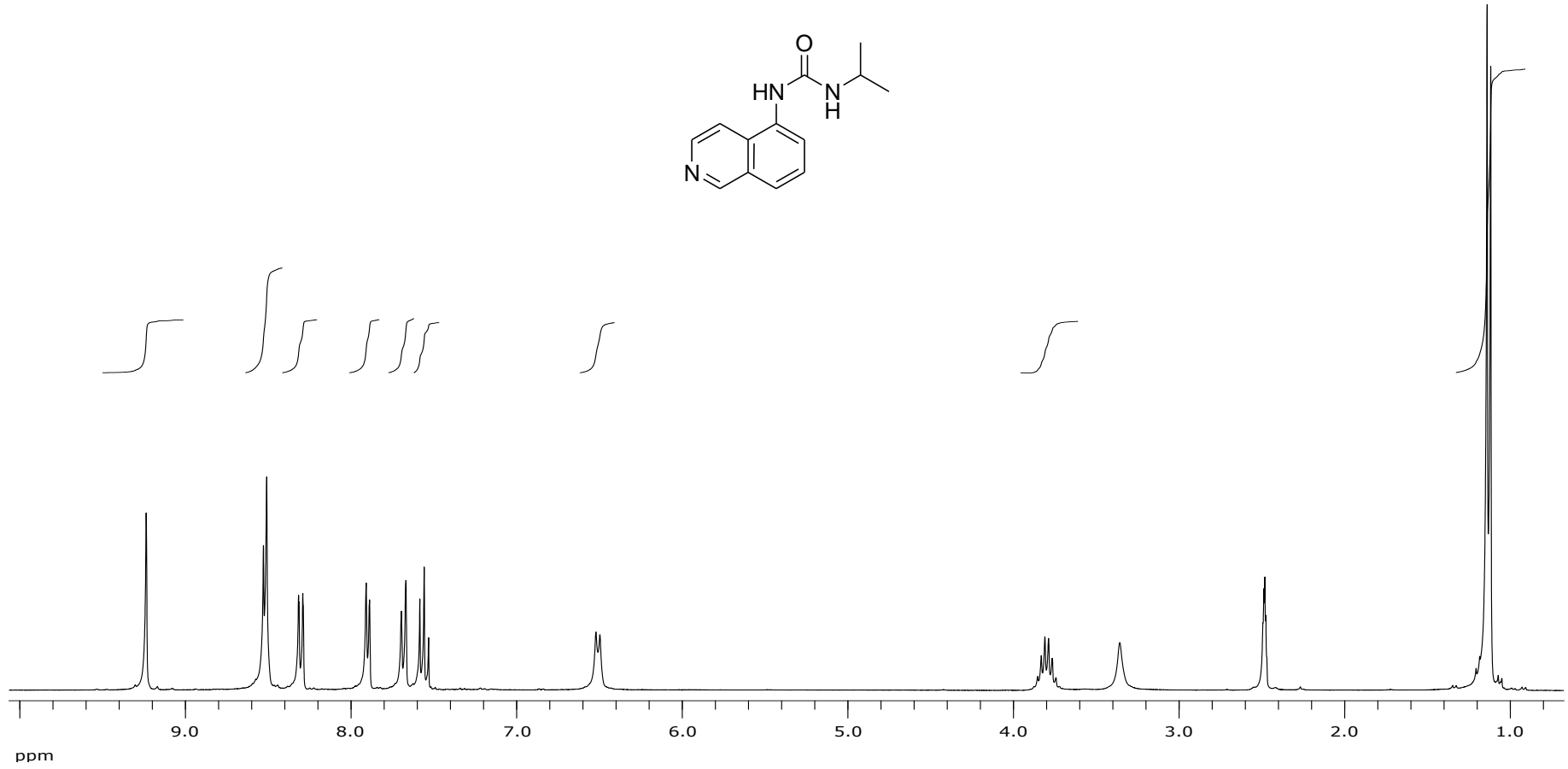
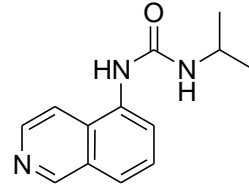
Ek Şekil A 206. F19 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



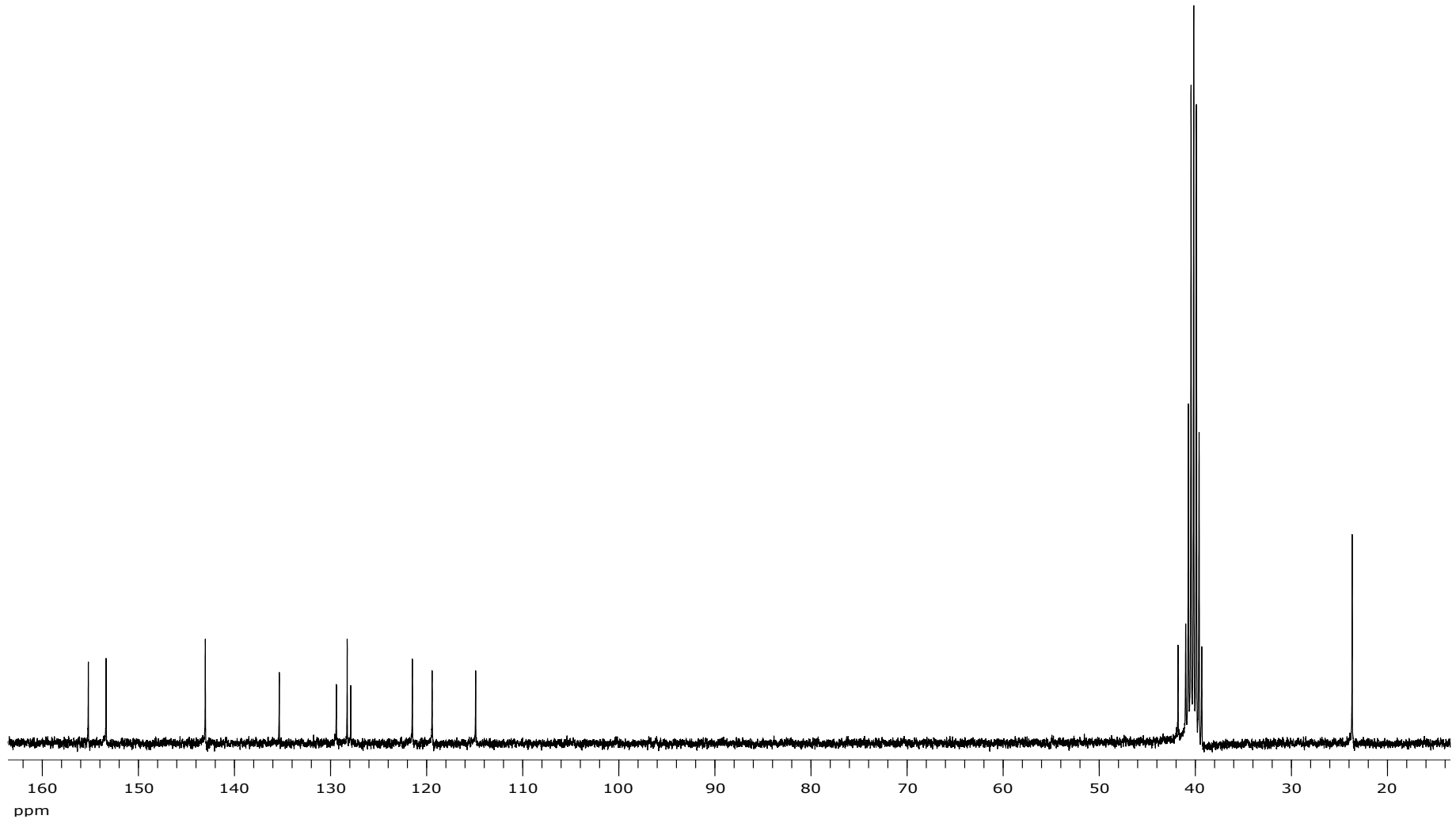
Ek Şekil A 207. F20 bileşigine ait ^1H NMR spektumu



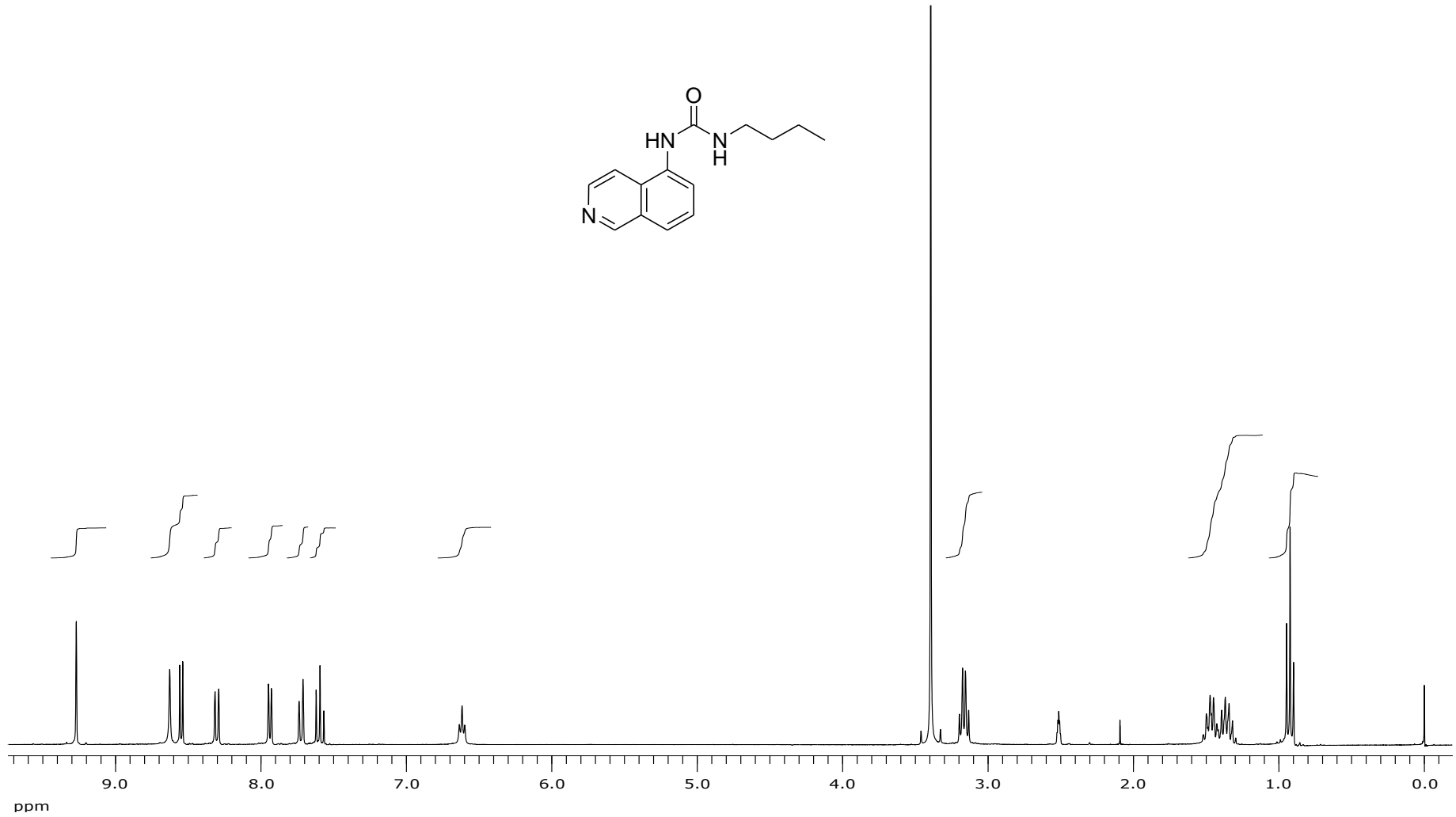
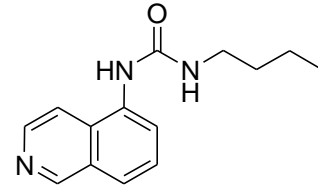
Ek Şekil A 208. F20 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



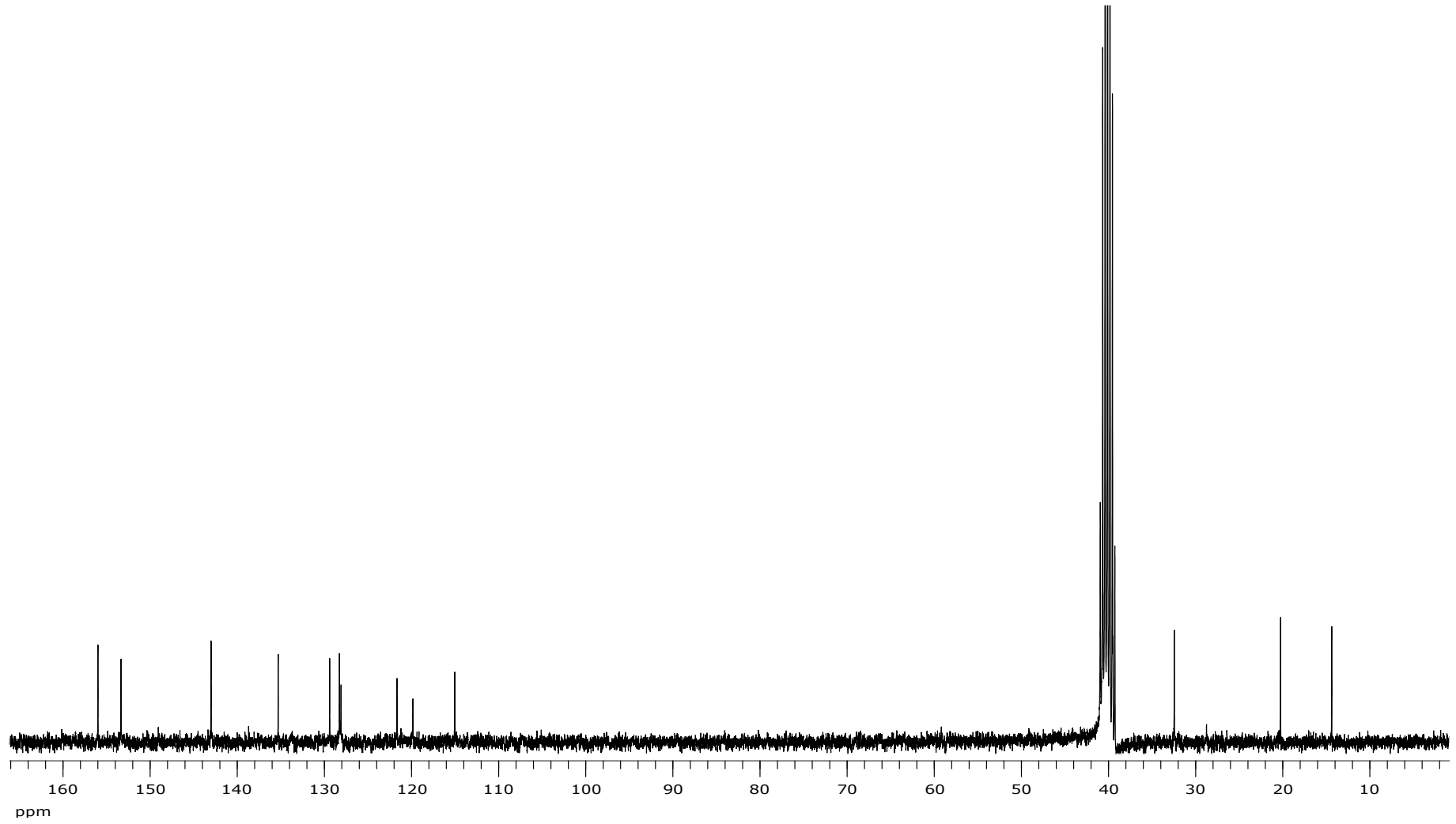
Ek Şekil A 209. F21 bileşiğine ait ^1H NMR spektumu



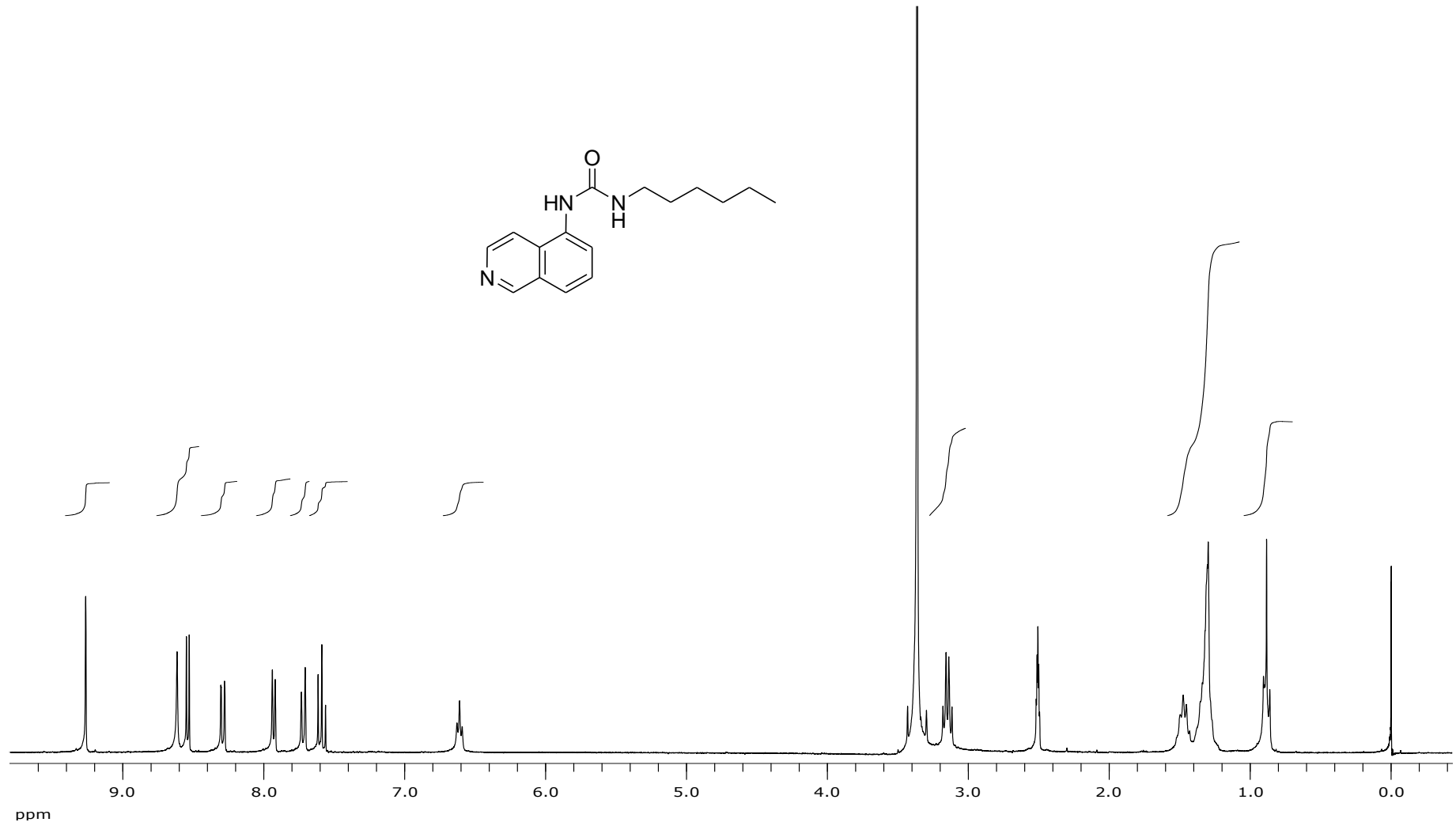
Ek Şekil A 210. F21 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



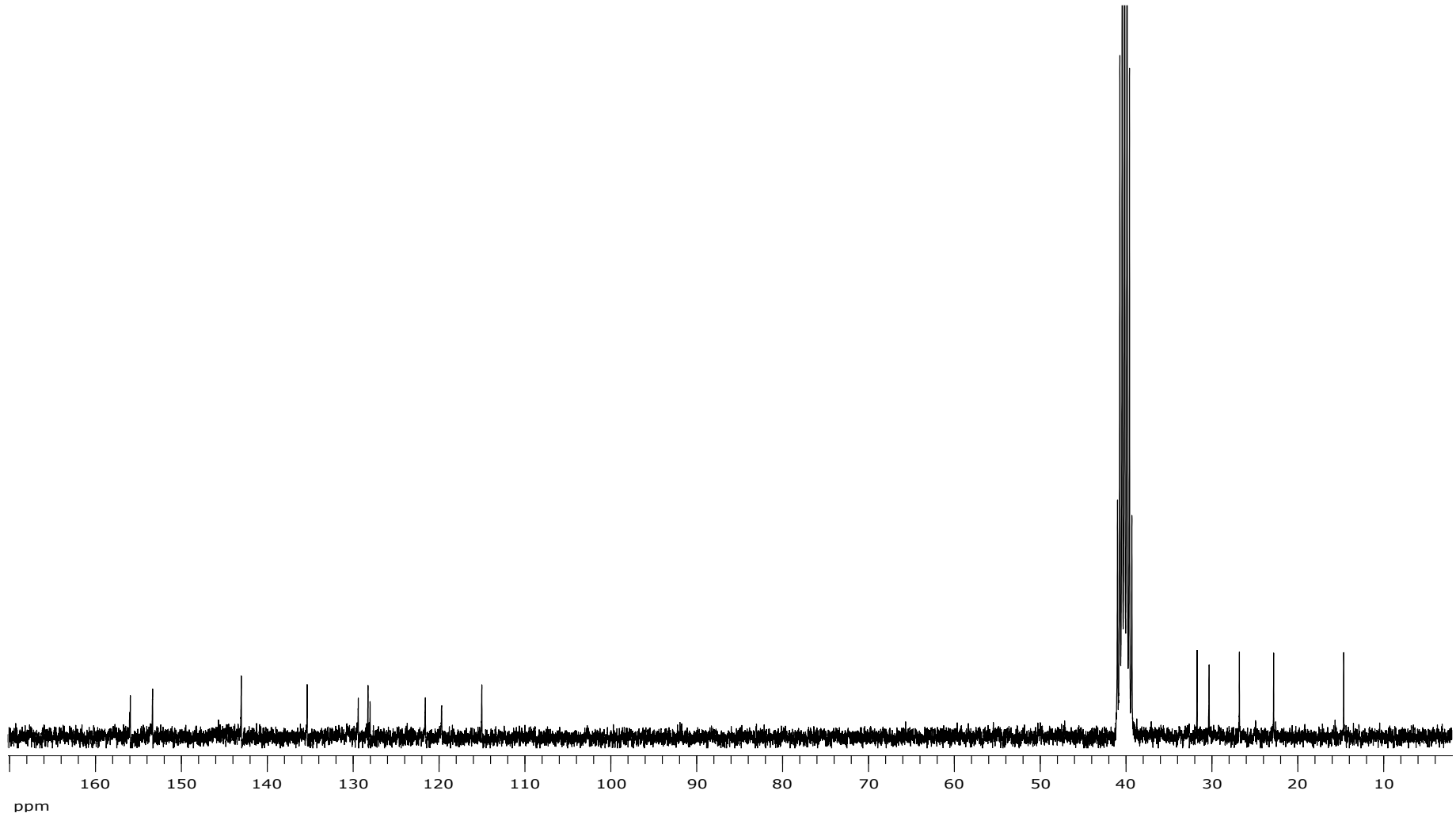
Ek Şekil A 211. F22 bileşğine ait ¹H NMR spektumu



Ek Şekil A 212. F22 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Ek Şekil A 213. F23 bileşiğine ait ¹H NMR spektumu



Ek Şekil A 214. F23 bileşğine ait ^{13}C NMR spektrum

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında İstanbul'da doğdu. İlköğretimini Kocaeli/Gebze'de ve orta öğretimini Sakarya'da tamamladı. 2001 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı ve 2005 yılında bu bölümden mezun oldu. 2005 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümünde başladığı yüksek lisans eğitimini 2007 yılında "Karbazol ve N-Metil Karbazol'ün Oda Sıcaklığında Lityum İle İndirgenmesi" isimli tez çalışması ile tamamladı ve aynı yıl yine Sakarya Üniversitesinde doktora eğitimine başladı. 2009 yılından beri Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.