

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İMİN GURUBU İÇEREN YENİ İSATİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTIOKSİDAN  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Zühal GÜNEŞLİ**

**Enstitü Anabilim Dalı** : **KİMYA**  
**Enstitü Bilim Dalı** : **ORGANİK KİMYA**  
**Tez Danışmanı** : **Yrd. Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ**

**Ocak 2015**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İMİN GURUBU İÇEREN YENİ İSATİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİOKSİDAN  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ


YÜKSEK LİSANS TEZİ

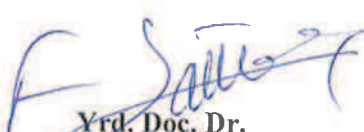
Zühal GÜNEŞLİ


Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 07 / 01 /2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Mustafa  
KÜÇÜKİSLAMOĞLU  
Jüri Başkanı

  
Yrd. Doç. Dr.  
Fatih SÖNMEZ  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr.  
Adil BAŞOĞLU  
Üye

## **TEŞEKKÜRLER**

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma sürecimde hiçbir desteğini esirgemeyen değerli hocam sayın Doç. Dr. Taki DEMİR' e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana her türlü desteği sağlayan hocalarım Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Prof. Dr. Mustafa ARSLAN, Doç. Dr. Mustafa ZENGİN, Yrd. Doç. Dr. Hülya DEMİRHAN ve Öğr. Gör. Nihal KANAT'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışmada sentezlenen maddelerin antioksidan özelliklerini inceleyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi öğretim elemanlarından Arş. Gör. Belma ZENGİN KURT'a şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışması Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 2014-50-01-036.

Bu süre zarfında onları ihmal etmeme rağmen maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme, her zaman yanımda olan biricik kız kardeşim Kardelen GÜNEŞLİ' ye, her zaman varlığını hissettiğim Cemil ŞAHİN' e ve eksikliğini hiçbir zaman hissetmek istemediğim şans dolu arkadaşım Yeşim NAM' a sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET .....	xi
SUMMARY.....	xii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İsatinin Genel Özellikleri.....	3
2.2. İsatinin Biyolojik Özellikleri.....	4
2.3. İsatın ve Türevlerinin Elektrofilik Reaktivitesi.....	5
2.3.1. N-alkilasyon.....	5
2.3.2. N-arilasyonu.....	6
2.3.3. N-metilenamino türevleri.....	6
2.3.4. N-açılasyon ve N-sülfonilasyon.....	7
2.3.5. N-halotürevleri.....	8
2.3.6. Aromatik çekirdeğin reaktivitesi.....	8
2.4. İsatinin Organik Sentezlerde Uygulamaları.....	9
2.4.1. Heterosiklik halka indirgenmesi.....	11
2.4.1.1. İndollerin sentezi.....	11
2.4.1.2. Oksindol ve dioksindoller sentezi.....	14

2.5. Heterosiklik Halka Oksidasyon.....	15
2.6. C-2 veya C-3 Pozisyonuna Nükleofilik Atak.....	17
2.6.1. Aminler ve Bileşiklerle İlişkisi.....	17
2.6.2. Alkilaminleri.....	18
2.7. Metal Kompleksleri.....	18
2.8. Teknolojik Uygulamalar.....	19
2.9. İminin Genel Özellikleri.....	19
2.10. İminlerin Metal Kompleksleri.....	22
2.11. İminin İzomeri.....	23
2.12. İminlerin Biyolojik Önemi.....	24
2.13. İminlerin Antibakteriyal Özellikleri.....	24
2.14. İminlerin Olusum Mekanizması.....	25
2.15. İminlerin Sentez Yöntemleri.....	27
2.16. İminlerin Kullanım Alanları.....	29
<b>BÖLÜM 3.</b>	
<b>METERYAL VE METOTLAR.....</b>	<b>31</b>
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	31
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	31
3.2.1. İsatinin nitrolanması.....	31
3.2.2. 5-nitro-isatinin ketallenmesi.....	32
3.2.3. Ketalli 5-amino-isatinin sentezi.....	32
3.2.4. İmin türevlerinin sentezi.....	33
3.2.5. İsatinden imin grubu içeren yeni türevlerin sentezi.....	33

BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR.....	34
4.1. Sentezlenen İmin Türevlerinin Spektral Dataları.....	34
4.2. Sentezlenen İmin Türevlerinin Antioksidan Aktivite Sonuçları.....	42
BÖLÜM 5.	
SONUÇ.....	43
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	45
6.1. İmin Türevlerinin Antioksidan Özelliklerinin Yapı-Aktivite İlişkisi.....	45
KAYNAKLAR .....	48
EKLER.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	101

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

br	: Geniş
cm	: Santimetre
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
dk.	: Dakika
DMF	: N,N-Dimetil formamit
DMSO- <i>d6</i>	: Dötero-dimetilsülfoksit
dt	: Dubletin tripleti
EN.	: Erime noktası
ESI	: Elektronsprey iyonizasyonu
g	: Gram
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
Hz	: Hertz
IR	: Kızılötesi
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
LC-MS	: Sıvı kromatografili kütle spektrometresi
m	: Multiplet
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
m/z	: Kütle/yük oranı
Pd-C	: Paladyum-karbon
ppm	: Milyonda bir
PTSA	: p-toluensulfonik asit
q	: Kuartet
qd	: Kuartetin dubleti

s	: Singlet
t	: Triplet
td	: Tripletin dubleti
THF	: Tetrahidrofur
UV-VIS	: Ultraviyole-Görünür spektroskopisi
<sup>1</sup> H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
<sup>13</sup> C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
°C	: Derece santigrat
δ	: Sigma



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	İsatinin yapısı .....	3
Şekil 2.2.	N-Açılasyon reaksiyonu .....	7
Şekil 2.3.	Piridin varlığında isatin ve asiranhidrit reaksiyonu .....	7
Şekil 2.4.	İndolglioksalat asetilasyon reaksiyonu .....	8
Şekil 2.5.	4,6-dibromoisatin sentezi .....	9
Şekil 2.6.	İsatinin isatoik anhidrite dönüşümü .....	9
Şekil 2.7.	C-3 pozisyonuna nükleofilik atak.....	10
Şekil 2.8.	C -3 pozisyonunda bir spiro-anilasyon tarafından gerçekleşen reaksiyon .....	10
Şekil 2.9.	Ekzo-trig siklizasyonu .....	10
Şekil 2.10.	İndollerin sentezi .....	11
Şekil 2.11.	Pemedolac sentezi.....	12
Şekil 2.12.	Aristotine sentezi.....	12
Şekil 2.13.	1-alkilindol reaksiyonu.....	13
Şekil 2.14.	İndolotiazol elde edilme reaksiyonu.....	13
Şekil 2.15.	İsatin ve oksiindolden elde edilen izoindigo reaksiyonu.....	15
Şekil 2.16.	İsatoik anhidrit sentezi.....	16
Şekil 2.17.	Pirrolo sentezi.....	16
Şekil 2.18.	İsatinin dimetoksilasyonu.....	16
Şekil 2.19.	1-metil isatin, N- metilisamik asit ile reaksiyonu.....	17
Şekil 2.20.	İsatinin 1-alkilisatinin primer alkilamin ile reaksiyonu.....	18
Şekil 2.21.	Metal kompleksi.....	18
Şekil 2.22.	Kondensasyon reaksiyonları.....	21
Şekil 2.23.	pH'ya bağlı reaksiyonlar.....	21
Şekil 2.24.	pH'ya bağlı reaksiyonlar.....	21
Şekil 2.25.	pH'ya bağlı reaksiyonlar.....	22
Şekil 2.26.	İmin bakır kompleksinin binükleer hali.....	23

Şekil 2.27.	Antibakteriyel iminlerin sentezi .....	24
Şekil 2.28.	İmin oluşum mekanizması.....	25
Şekil 2.29.	Asidik ortamda elektrofilik gücün artışı, nükleofilik gücün azalışı.....	26
Şekil 2.30.	Bazik ortamda elektrofilik gücün azalışı, nükleofilik gücün artışı .....	26
Şekil 2.31.	İminlerin genel sentez reaksiyonu.....	27
Şekil 2.32.	Diimin eldesi.....	27
Şekil 2.33.	Hidrazon eldesi.....	27
Şekil 2.34.	Azin eldesi.....	28
Şekil 2.35.	Semikarbazon eldesi.....	28
Şekil 2.36.	Semikarbazonların oluşum mekanizması.....	28
Şekil 2.37.	$\alpha$ -amino asitlerin aldehitlerle reaksiyonu.....	29
Şekil 2.38.	Hidroksilaminden imin eldesi.....	29
Şekil 3.1.	İsatinin nitrolanması.....	31
Şekil 3.2.	5-nitro-isatinin ketallenmesi.....	32
Şekil 3.3.	Ketalli 5-amino-isatinin sentezi.....	32
Şekil 3.4.	İmin türevlerinin sentezi.....	33
Şekil 3.5.	İsatinden imin grubu içeren yeni türevlerin sentezi.....	33

## **TABLolar LİSTESİ**

Tablo 2.1. Bazı isatin türevlerinin biyolojik özellikleri.....	4
Tablo 4.1. Sentezlenen imin türevlerinin antioksidan aktivite sonuçları.....	42

## ÖZET

Anahtar kelimeler: İsatın, İmin, Antioksidan

21 adet imin grubu içeren yeni isatin türevleri (5a-u) sentezlenmiş ve bu moleküllerin antioksidan etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bütün moleküller antioksidan özellik göstermiştir. İsatın türevleri arasında en iyi antioksidan özelliği gösteren; 5-(2,3-dihidroksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2-on (5c) bileşiktir (DPPH için;  $I_{c50}=4.49 \mu\text{M}$ ,  $\text{ABTS}^{\cdot+}$  için;  $I_{c50}=0.39 \mu\text{M}$  ve CUPRAC için;  $A_{0.50}=0.42 \mu\text{M}$ ).

Ayrıca, elde edilen moleküllerin yapı-aktivite ilişkileri incelenerek, farklı sübstitüentlerin ve bağlanma pozisyonlarının antioksidan özelliklerine etkileri tartışılmıştır.

Sentezlenen nihai ürünlerin yapıları  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR ve MS spektrumları ile doğrulanmıştır.

# THE SYNTHESIS OF NEW ISATIN DERIVATIVES CONTAINING IMINE GROUPS AND THEIR INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT EFFECTS

## SUMMARY

Keywords: Isatin, Imine, Antioxidant

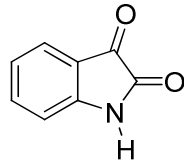
A series of 21 new isatin derivatives (5a-u) containing imine group were synthesized and their antioxidant effects were evaluated. All the synthesized compounds showed the antioxidant property. Among the isatin derivatives, 5'-(2,3-dihidroksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3-indolin]-2-on (5c) compound (for DPPH;  $I_{c50}=4.49 \mu\text{M}$ , for ABTS<sup>•+</sup>;  $I_{c50}=0.39 \mu\text{M}$  and for CUPRAC;  $A_{0.50}=0.42 \mu\text{M}$ ).

Additionally, structure–activity relationship analyses were investigated and the effects of different substituents and their binding positions on the antioxidant property were discussed.

Structures of the synthesized final products were verified by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR and MS spectrometers.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

İsatin (Şekil 1.1. 1H-indol-2,3-dion) ilk olarak 1843 yılında Erdman ve Laurent tarafından nitrik asit ve kromik asitin indigooksidasyonu ile elde edilmiştir [1].



Şekil 1.1. İsatinin yapısı

Organik sentezlerde bu bileşiğin kullanımı isatinin sentetik çeşitliliğine yol açmıştır. Bu kimyasal bileşik ile ilgili üç yorum yayınlanmıştır: Birincisi 1954 yılında Sumpter tarafından [2], ikincisi Popp tarafından 1975 yılında ve üçüncü olarak heterosiklik bileşiklerin sentezi için isatinin yararı üzerinedir [3]. İsatinin sentetik önemi biyolojik ve farmakolojik türevler üzerinde kanıtlanmıştır. Bu özelliği çeşitli materyallerle tam olarak açıklanmıştır.

İsatin molekülü çeşitli türdeki biyolojik aktiviteye sahip olan çok yönlü bir bileşiktir. İsatinin mavi renkli aminoasit olan pirolin türevinin eldesin de reaktif olarak kullanıldığı bilinmektedir [4]. HIV-1 proteazın kolorometrik tayininde, suç soruşturmalarında kemiklerin yaş tahmini için ve insan serumundaki hiperprolineminin kolorometrik tarama testi için de kullanılmaktadır [5].

Koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan ve C=N grubu içeren bileşikler, ilk defa Schiff tarafından sentezlendiği için “Schiff Bazları” olarak bilinmektedir. İminler  $RCH=NR_1$  genel formülüyle gösterilebilir. Bu formülde R ve R<sub>1</sub> aril veya alkil sübtütientleridir. İminler aminotiyoller, amino fenoller,  $\alpha$ -amino asitler ve amino alkollere asetil aseton veya salisilaldehitin katılmasından türetilbilirler.

İminler uzun yıllardan beri bilinen organik bileşiklerdir. Koordinatif özelliği olan iminler 1932 yılında ünlü Alman bilim adamı P. Pfeifer tarafından koordinasyon kimyası alanına sokulmuş ve yaklaşık 70 yıldır literatürlerde var olan bileşiklerdir. Kolay ve istenen geometrik yapılarda hazırlanabilmeleri iminleri 70 yıldır koordinasyon kimyası literatürlerinde en önemli ligand sınıflarından birisi olmasını sağlamaktadır. İminler ve metal kompleksleri günümüzde çok değişik yapı ve kullanım şekliyle karşımıza çıkmaktadır [6].

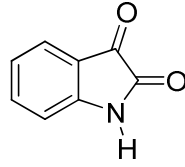
İminler biyolojik yönden oldukça önemlidir ve bunu kavramak için koenzimlere bakmak yeterlidir. Birer vitamin olan koenzimler, enzimlerin işleyişi için gereklidir. Örneğin B6 vitamini koenzim olarak davrandığında, yapısındaki aldehit grubunu kullanarak enzimin yapısındaki amino grubu ile imin bağı oluşturur. Bu şekilde enzime bağlanan koenzim, transiminasyon reaksiyonları için gereklidir. Transiminasyon reaksiyonları amino grubunun bir aminoasitten diğerine transfer edildiği, metabolizma ve aminoasitlerin biyosentezi için önemli olan reaksiyondur. A vitamininin aldehit grubu ile göz retinasındaki opsin proteininin amino grubu arasındaimin bağı oluşumu da görme yeteneğinin kimyasında önemli rol oynar [6].

Bu tez çalışmasında isatinden başlanarak imin türevleri sentezi hedeflenmiş ve bu moleküllerin antioksidan etkileri araştırılması planlanmıştır. Sentezi yapılacak olan bu moleküllerin yapıları  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR ve MS spektrumları ile aydınlatılacaktır.

## BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İsatinin Genel Özellikleri

İsatin (Şekil 2.1. 1H-indol-2,3-dion) ilk olarak 1843 yılında Erdman ve Laurent tarafından nitrik ve kromik asit indigo oksidasyonu ile elde edilmiştir.



Şekil 2.1. İsatinin yapısı

Organik sentezlerde bu bileşiğin kullanımı isatinin sentetik çeşitliliğine yol açmıştır. Bu kimyasal bileşik ile ilgili üç yorum yayınlanmıştır: Birincisi 1954 yılında Sumpter tarafından [2], ikincisi Popp tarafından 1975 yılında ve üçüncü olarak heterosiklik bileşiklerin sentezi için isatinin yararı üzerinedir [3]. İsatinin sentetik önemi biyolojik ve farmakolojik türevler üzerinde kanıtlanmıştır. Bu özelliği çeşitli materyallerle tam olarak açıklanmıştır.

Doğada isatin, isatis cinsi bitkilerde bulunur, (*Calanthe içinde* LINDL solar ve *Couroupita içinde guianensis* Aubl) [7]. Ayrıca Bufo kurbağalarının parotis bezinden salgılanan bir bileşen olarak tespit edilmiştir ve insanlarda bu adrenalin metabolik bir türevidir [8]. Sübstitüe isatin aynı zamanda, örneğin melosatin alkaloidler (metoksi fenilpentil isatin) karayip tümörojenik bitki melochia gelen tementosadan elde edilir. Bunun yanı sıra mantardan streptomycesalbus [9] dan 6-(3'-metilbüten-2-il) isatin ve Chaetomiumglobosum dan 5-(3-metilbüten-2-il) isatin izole edilmiştir [10]. İsatinin bir katran bileşeni olduğuda tespit edilmiştir [11].



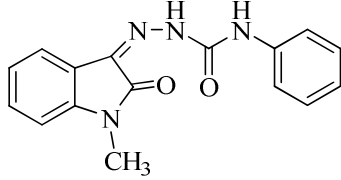
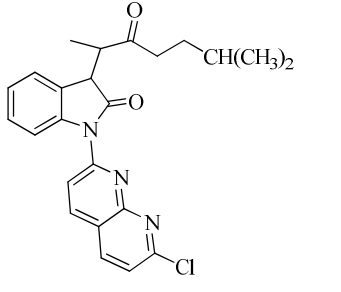
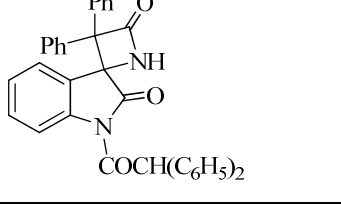
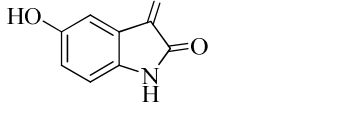
## 2.2. İsatinin Biyolojik Özellikleri

İsatın molekülü çeşitli türdeki biyolojik aktiviteye sahip olan çok yönlü bir bileşiktir. İsatinin mavi renkli aminoasit olan pirolin türevinin eldesin de reaktif olarak kullanıldığı bilinmektedir [4]. HIV-1 protenazın kolorometrik tayininde, suç soruşturmalarında kemiklerin yaş tahmini için ve insan serumundaki hiperprolineminin kolorometrik tarama testi için de kullanılmaktadır [5].

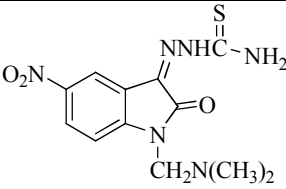
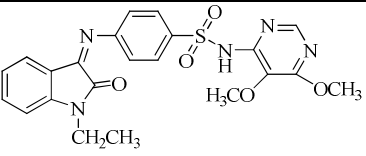
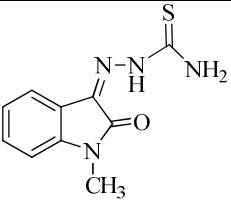
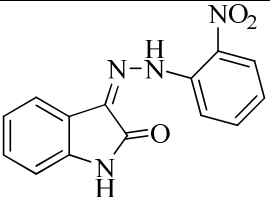
İsatın triptofan ile reaksiyona girdiğinde bir florojenik türev verir, bu amino asidin saptanması için ince tabaka kromatografisinde kullanılmıştır. 3,4-dihidropirolin tespiti için de kullanılmaktadır [12].

Tablo 2.1’de bazı önemli isatin türevleri ve biyolojik özellikleri verilmiştir.

Tablo 2.1. Bazı isatin türevlerinin biyolojik özellikleri

Molekül	Biyolojik Özelliği	Kaynak
	Antikonvülzan ve Sedatif hipnotik aktivite	[13]
	Hipnotik aktivite	[14]
	Antidepresan aktivite	[15]
	İnsan Mono Amino-oksidadaz (MAO) A ve B inhibitörü	[16]

Tablo 2.1. Bazı isatin türevlerinin biyolojik özellikleri (devamı)

	Antiviral ve Antimikrobiyal aktivite	[17]
	HIV-2 inhibitörü	[18]
	Anti-HIV aktivite	[19]
	Antikanserojenik aktivite	[20]

## 2.3 İsatın ve Türevlerinin Elektrofilik Reaktivitesi

### 2.3.1. N-alkilasyon

N-alkilasyonla isatin türevlendirilmesinde pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bu türevler alkil halojenler veya sülfatlar ile bir isatinin sodyum tuzu reaksiyonundan yaygın olarak sentezlenmiştir [21]. Bu tuzun hazırlanması için çeşitli yöntemler sunulmuş ve geri akış altında toluen yada DMF içerisinde sodyum hidrit ile isatin reaksiyonu içermektedir. Diğer yöntemler DMF veya aseton içinde potasyum karbonat kullanımını içermektedir. Daha yakın zamanlarda DMF içinde  $\text{CaH}_2$  (kalsiyum hidrür) kullanımı bildirilmiştir [22] ve bu yöntem mono ve bis-N-alkil isatin sentezi için kullanılmıştır. Daha önce hazırlanmış dioksan ya da DMF içinde dihalo alkanlar,  $\text{NaH}$  (sodyum hidrür) veya  $\text{LiH}$  (lityum hidrür) kullanılarak bu son bileşikler oluşmuştur. Bu alkilasyon metodu N-1 pozisyonuna bağlanmış bir glikozidik kalıntı taşıyan isatin sentezi için değerlendirilmiştir [23].

İsatin reaksiyonunun % 50 sulu benzen kloroform içinde alkil halojenürler ile 1-alkil isatin hazırlanmasını alternatif bir metot olarak gösterilmiştir. KOH bifazik sistemi, tetrabütül amonyum hidrojensülfatı faz transfer katalizörü olarak kullanılmıştır [24].

İsatin ve propargil halojenürler elde edilen N-propargil isatin, asidik ortamda Hg(II) tuzlarıyla hidrasyon ile N-asetoisatine dönüştürülebilir [25].

Stolle yöntemi ile 1-metilisatin sentezinde, N-metilalanin yerine tris (metilfenilamino) kullanılmasında istenilen ürün düşük verim ile elde edilir [26].

$\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  varlığında isatinin vinil asetat ile reaksiyonu ile 1-vinil isatin elde edilir [27].

Diğer taraftan, N-alkil ürününün yanı sıra,  $\gamma$ - butirolaktan veya alkile edici ajanlar gibi isatinin sodyum tuzu görülmüştür. Herhangibir isatin gümüş asetat ile muamele edilirse, isatinin bir gümüş tuzu sentezlenmiş olur [28]. Ayrıca alkoksi grupların nükleofiller tarafından itildiği bildirilmiştir [29].

### **2.3.2. N-arilasyonu**

İsatinde  $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$  ve  $\text{Cu}^0$  ile inert atmosfer altında veya aril bromür ve bakır oksit reaksiyonu ile kantitatif verimde N-arilisatin elde edilebilir [30].

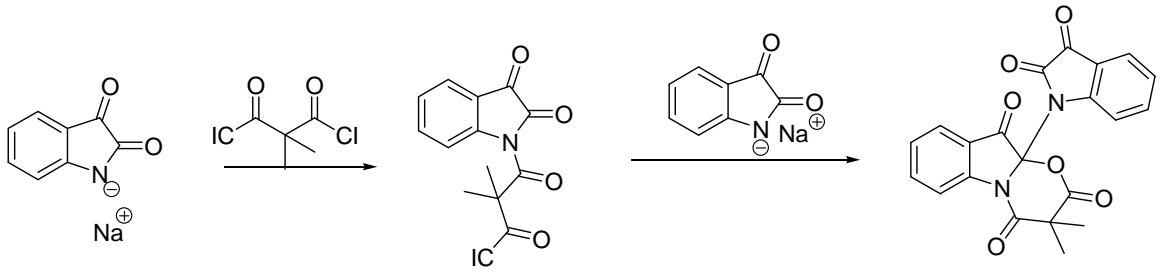
### **2.3.3. N-metilenamino türevleri**

Mannich reaksiyonu isatine kolaylıkla uygulanmıştır. Bu reaksiyon ürünleri, N-aminometil isatinler (Mannich bazları) veya N-hidroksimetil türevleri ile bir amin reaksiyona sokularak da elde edilebilir. Ayrıca potasyum ftalamit ile bir alkol veya N-alkoksimetil isatine karşılık gelen N-ftalimidometil vermek üzere asetil klorür ile N-klorometil isatin reaksiyona sokulmuştur. Mannich reaksiyonu, aynı zamanda isatin 3-hidrazonlar ve isatin 3-tiyosemikarbozen gibi türevlerde sentezleyebilir .

### 2.3.4. N-açilasyon ve N-sülfonylasyon

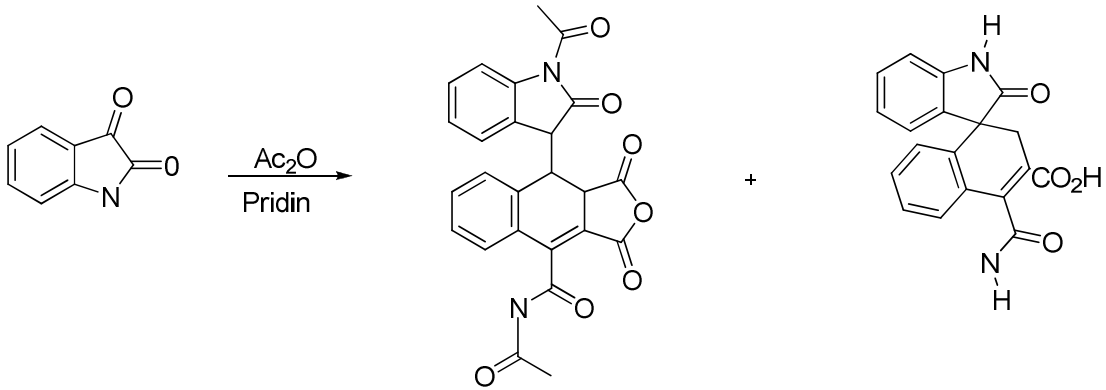
N-açilisatin sentezi çeşitli koşullar altında asetil klorürler veya reflüks altında anhidridler kullanılarak yapılmıştır. Reaksiyon katalizör olmaksızın gerçekleşebilir veya benzen içinde perklorik asit, benzen içinde trietilamin, benzen içerisinde piridin, veya kloroform içinde trietilamin katalizörü kullanılarak da gerçekleşebilir [31]. Açil klorürler ile reflux ve daha sonra reaksiyon şartları altında toluen içinde NaH kullanılarak sodyum isaditin isatinle reaksiyonu gerçekleştirilebilir.

Okzalil, oktandiolil veya nanondiollil klorür gibi diaçil klorür kullanımı ile bisaçilisatin elde edilmiştir (Şekil 2.2) [32].



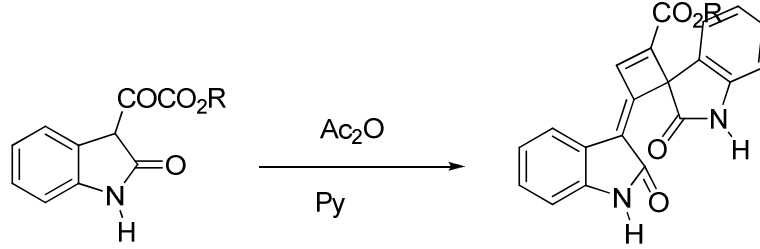
Şekil 2.2. N-Açilasyon reaksiyonu

Diğer karmaşık ürünler piridin varlığında isatin ve asetik anhidrit reaksiyonu ile elde edilmiştir (Şekil 2.3) [33].



Şekil 2.3. Piridin varlığında isatin ve asitanhidrit reaksiyonu

Benzer şekilde, dimerleri piridin içinde asedik anhidrit ile indolglioksalat asetilasyonu oluşabilir (Şekil 2.4) [34].



Şekil 2.4. İndolglioksalat asetilasyon reaksiyonu

N-sülfonil isatin 1-açilisatin elde etmek için kullanılan aynı yöntem uygulanarak isatin ile sülfonil klorürler reaksiyonu ile elde edilmiştir. Örneğin, 1-tosilisatin  $\text{Et}_3\text{N}$  varlığında isatin veya isatinin bir sodyum tuzu ile tosil klorür karıştırarak %71-74 verimle sentezlenmiştir [35].

### 2.3.5. N-halotürevleri

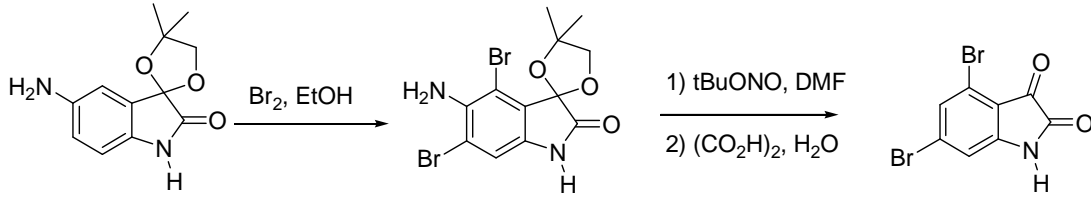
İsatin asetik asit, sodyum hipoklorit ile yan ürünlerin oluşumu olmadan 1-kloro isatin sentezlenmiştir. N-(fenilliodine III)- bisisatin ile bir isatin sodyum tuzu ve %85 verimle fenilliodinem (III) bis-trifloro asetat elde edilebilir. Bu bileşik, hafif okside edici özelliklere sahip iyot (III) imidler grubunun bir üyesidir [36].

### 2.3.6. Aromatik çekirdeğin reaktivitesi

Aromatik halkaya bağlı sübtitüe isatin, genellikle ilgili fonksiyonlandırılmış anilinden elde edilmesine rağmen, elektrofilik aromatik sübtitüe ile sentezlenebilir. 5-nitroisatin sülfonitrik karışımı kullanılarak isatinin nitrolanması gerçekleştirilmiştir. Hassas sıcaklık kontrolü gereklidir aksi takdirde nitrolanmış bir ürün karışımı oluşmaktadır [37].

İsatinin alkollerle reaksiyonundan 5,7-dibromo-3,3-dialkooksindol sentezlenmiştir. Asedik asit ortamında N-bromoasetamid kullanımı ile 5-monobrominasyon

reaksiyonu gerçekleşebilir. Bir paladyum katalizörlüğünde Suzuki çapraz-bağlama reaksiyonu yoluyla heteroarilboronik asitler veya 5-bromoisatin aril kullanımı ile isatin arilasyonu gerçekleştirilebilir. Son zamanlarda, etanol içinde bir 5-aminoisatin türevinin brominasyonu ile convolutamydine A sentezinde 4,6-dibromoisatin sentezlenmiştir (Şekil 2.5) [38].

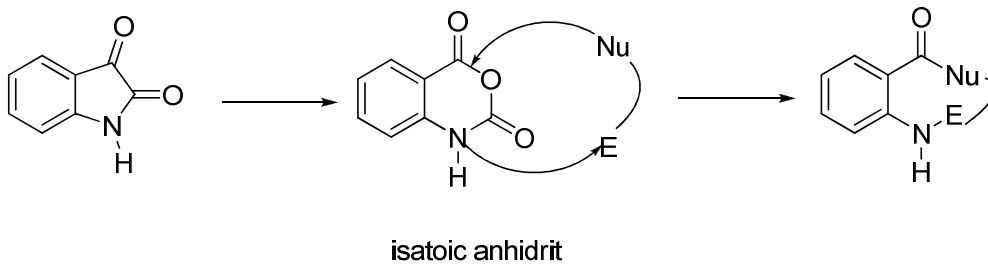


Şekil 2.5. 4,6-dibromo isatin sentezi

## 2.4. İsatinin Organik Sentezlerde Uygulamaları

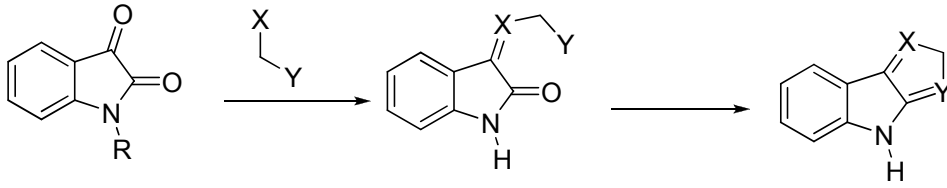
Heterosiklik sistemlerin isatine dönüşümü için pek çok sentetik yöntem ifade edilmiştir. Bu stratejilerde aşağıdakilerden biri uygulanmıştır:

- İndoller ve türevlerine yol açan heterosiklik halka kısmının azalması;
- Heterosiklik halka oksitlenmesi. Diğer heterosiklik sistemler için sonraki dönüşüm isatinin isatoik anhidrite dönüşümüdür (Şekil 2.6);



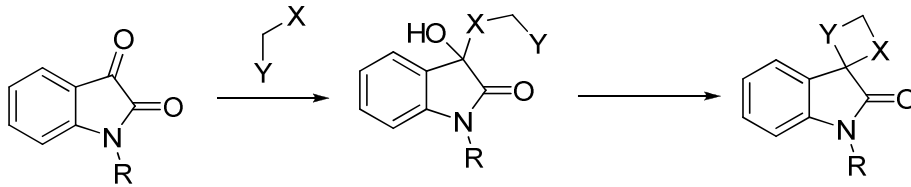
Şekil 2.6. İsatinin isatoik anhidrite dönüşümü

- C-3 pozisyonuna nükleofilik atak veya N1-C2 bağ bölünme olmadan bir siklizasyon işlemi ile devam edilebilir (Şekil 2.7);



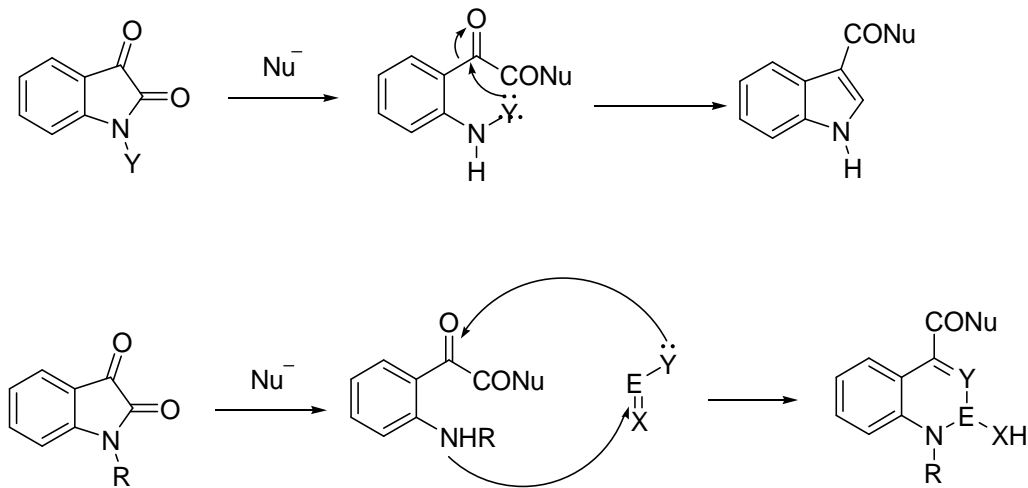
Şekil 2.7. C-3 pozisyonuna nükleofilik atak

veya C-3 pozisyonunda bir spiro-anilasyon tarafından gerçekleşen reaksiyon (Şekil 2.8):



Şekil 2.8. C -3 pozisyonunda bir spiro-anilasyon tarafından gerçekleşen reaksiyon

d) C-2 pozisyonundaki nükleofilik süstitüe, heterosiklik halka açılmasına sebep olmuştur. Bu proses, bir intra moleküler veya moleküler ekzo-trigsiklizasyonu tarafından takip edilmiştir (Şekil 2.9).



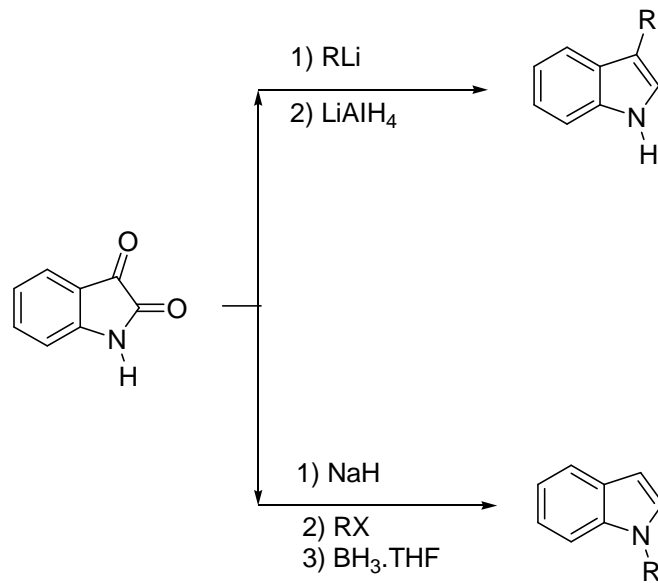
Şekil 2.9. Ekzo-trigsiklizasyonu

## 2.4.1. Heterosiklik halka indirgenmesi

### 2.4.1.1. İndollerin sentezi

Piridin içinde bir lityum alüminyum hidrit ile isatinin indirgenmesi ile indoller elde edilir. Bununla beraber, bu prosedür süstitüe ellipticine türevlerinin sentezinde inert atmosfer basıncı altında ve THF çözücü olarak kullanımı ile yüksek verimli (%86-92) uygulanmıştır.

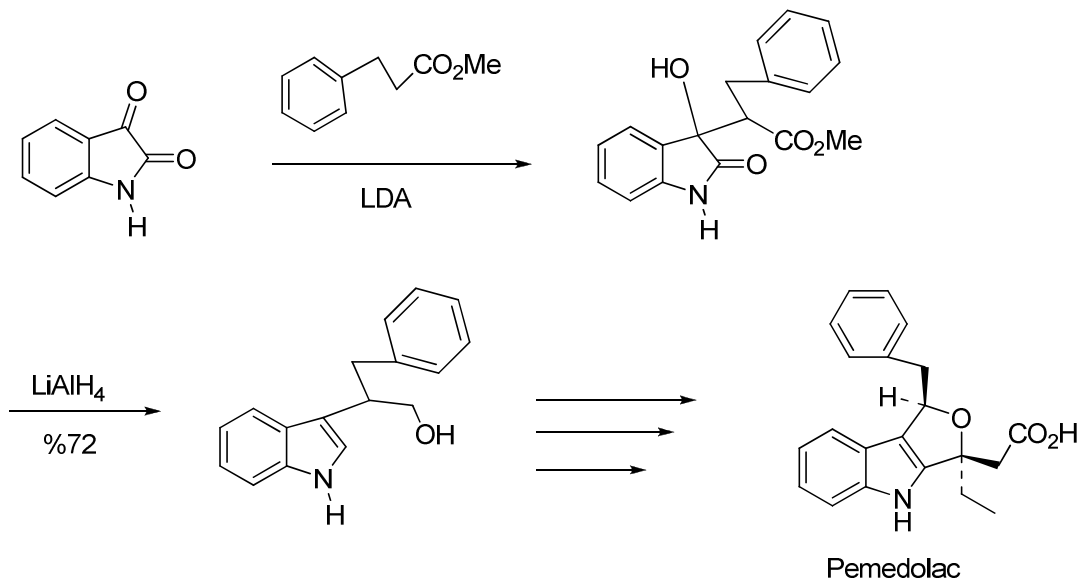
İsatin 1 veya 3 pozisyonunda kemoselektifalkilasyon olabilir. Metal hidrürler kullanılarak bu bileşiklerin daha sonraki redüksiyonu ile 1 veya 3 alkil indoller elde edilebilir (Şekil 2.10).



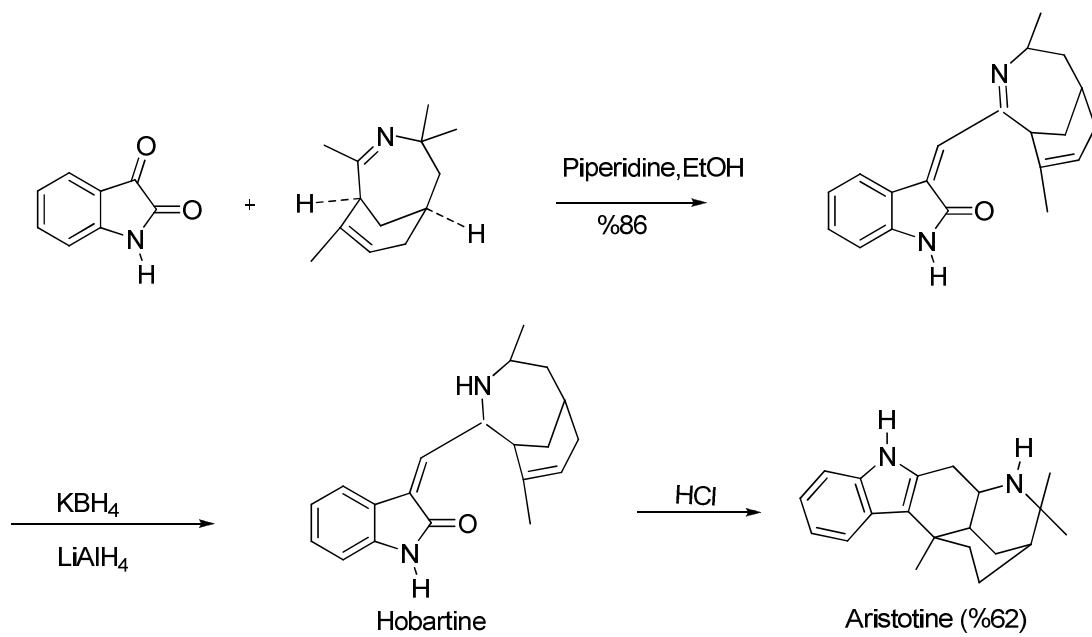
Şekil 2.10. İndollerin sentezi

Ağrı kesici ilaç pemedolac (Şekil 2.11) [39-41], benzer şekilde etodolac [42,43], hobartine ve aristotaline (Şekil 2.12) [44] alkolidlerin sentezi isatinlerin C3 alkilasyonu tarafından başlatılarak dioksiindoller verir, daha sonra lityum alüminyum hidrür kullanılarak indollere indirgenmiştir.



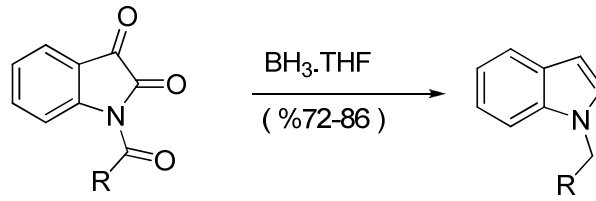


Şekil 2.11. Pemedolac sentezi



Şekil 2.12. Aristotine sentezi

Benzer bir şekilde, 1-açilisatin  $\text{BH}_3$  eşliğinde yüksek verim ile indirgenerek 1-alkilindol elde edilmiştir (Şekil 2.13).



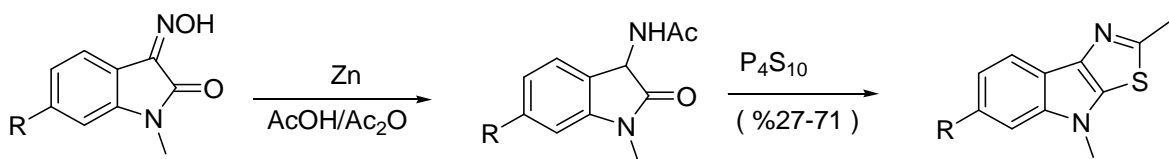
Şekil 2.13. 1-alkilindol reaksiyonu

Sentetik metodolojinin bir parçası olarak sitotoksik deniz alkaloid sentezi için, dragmacidin, 6,7-dibromo- 4-metoksi isatin 1 mol/L  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  ticari bir çözeltisi kullanarak %33 verime karşılık gelen indol indirgenmiştir [45].

Wierenga ve arkadaşları  $\text{BH}_3$  ve dimetil sülfid kompleksi kullanımı ile 3-metil-3-tiometil-2-oksindoller ve 3-alkil-3-hidroksi-2-oksindollerin indirgenmesi için araştırma yapmıştır. Sonuçta elde edilen indoller mükemmel verimle elde edilmiştir [46].

İsatin kolaylıkla iki aşamalı bir işlemde DAST (dietilaminosülfürtriflorür) bir isatin türevinin reaksiyonu 3,3-difloro-2-oksindol türevini elde etmek için 3-floro indollere dönüştürülür ve ikinci olarak  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  kullanılarak diflorooksiindol azaltma ilgili 3-floroindol verilmiştir. Reaksiyonun devamında HF elimine edilerek 3,3difloroindollerin oluşumu gösterilmiştir. Elektron çekici grup varlığında HF giderilmesi ana ürün olarak 3,3 difloroindol arasında aromatik çekirdeğin oluşumu ile sonuçlanmıştır.

İsatinler indol türevlerinin sentezi için de kullanılmıştır. Çinko ile 1-metilisatin-3-oximlerin indirgenmesi, asidik ortamda bir asidoaminooksiindol ürünü,  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  ile reaksiyonu sonucunda da yüksek verimde indolotiazoller elde edilmiştir (Şekil 2.14) [47].



Şekil 2.14. İndolotiazol elde edilme reaksiyonu

### 2.4.1.2. Oksindol ve dioksindoller sentezi

İsatinin kısmi indirgeme ürünleri, oksindol ve dioksindollerdir özellikle de yeni bir ilaç geliştirilmesinde yaygın organik sentezde kullanılmıştır. Bazı doğal ürünleri de bu sınıf içindedir (örneğin dioksibrassinin). Dioksindolun şizofrenik bir hastanın idrarı ve şüpheli uyuşturucu bağımlısı ile tıbbi bir ilgisi vardır.

Dioksi isatin indirgenmesiyle veya C-3 keton işlevselliğine karbanyon ilavesiyle isatin elde edilebilir. Dioksindollerin isatine indirgenmesi yöntemleri arasında Zn/HgCl<sub>2</sub> kullanımı ile benzenin reflüks edilmesi ve sulu etanol içinde Fe/HCl kullanımı yer almıştır, bunların yanı sıra elektrokimyasal ve fotokimyasal reaksiyonlar da bulunmaktadır. N-metil isatin potasyum tetrakarbonilhidroferat (K<sub>2</sub>HFe(CO)<sub>4</sub>) reaksiyonu ile dioksiindole indirgenmiştir [48].

Dioksiindol veya isatinin indirgenmesiyle oksiindoller hazırlanabilir. Bu indirgemeler kırmızı fosfor ve iyodik asit kullanılarak, pridin içinde sülfirik asit kullanılmasıyla, isatin-3-etilen thioketalin Raney nikel ile indirgenmesiyle veya Wolf-Kishner reaksiyonu ile yapılmıştır. İkinci prosedür için çözücü olarak düşük molekül ağırlıklı alkol kullanımı ile (EtOH veya iPrOH gibi) istenilen ürün yüksek verimle elde edilmiştir. Bu isatinin baz yokluğunda solvent olarak hidrazin hidrat kullanılarak yüksek verimle elde edilen oksiindol (%76-92) indirgenmesiyle elde edilebileceği tespit edilmiştir [49].

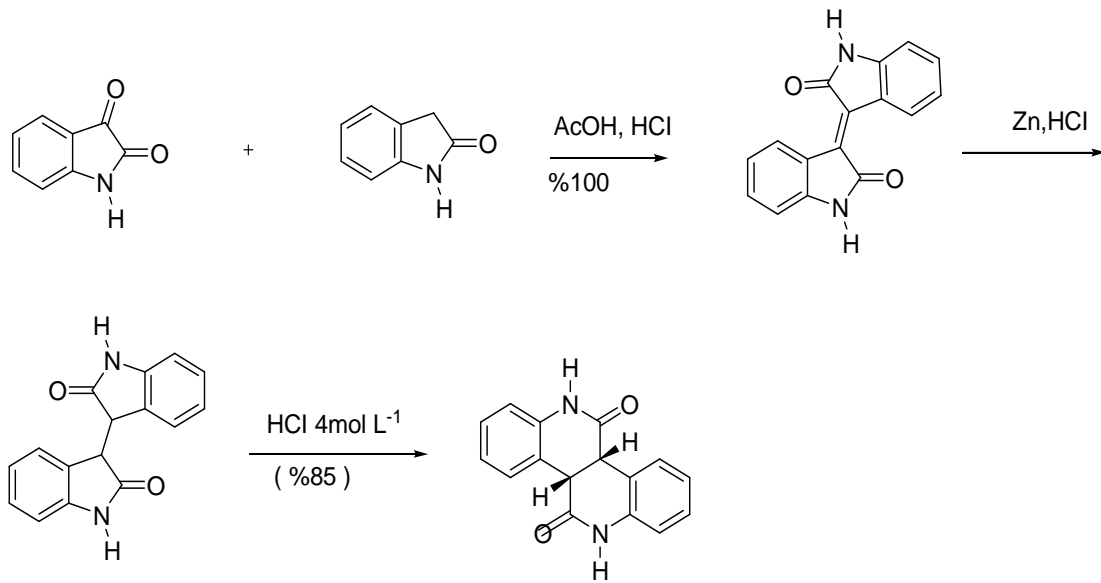
Oksiindol kalite kontrolü için kromatografik bir yöntem olup, sıkça farmasötik ürünler için ham madde olarak kullanılmıştır.

İndigo, isoindigo ve indirubinoxindol motifi doğal pigmentler taşıyor ve büyük ekonomik öneme sahiptir. Bunun bir sonucu olarak, sentetik yöntemler bu pigment ve analoglarının elde edilmesi için geliştirilmiştir. İsatın ile P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> reaksiyonu sonucu indigo ve monotiyo indigo elde edilmiştir. İzindigola risatinle bir asit katalizörü eşliğinde oksiindol türevelerini ve N-metil isotic anhidrit veya N-metilisatinin fosfanatlarla reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. İzindigolar ve tiyoizindigolar da Lawesson tepkin maddesi ile isatinin reaksiyonuyla hazırlanmıştır. Etkili antilösemik

etki olarak açıklanan Indirubins, *Baphicacanthuscusia* yüksek verimle elde edilen bir bileşik olup, isatin ve indikandan yola çıkarak kolayca hazırlanabilir. Pirrolo-indigo bileşikler isatinin pirrolo 4 olanlarla yoğunlaştırılması ile hazırlanabilir ve tiyonaphtheneindogo boyalar (tiyoindigo Scarlet) asidik ortamda hidroksitiyonaphthenes ve isatin reaksiyonundan elde edilmiştir [50].

Diğer bir anlamda, isatin nitrik asit ve ışık ortamında indigonun oksidasyon ürünlerinden biri olarak tespit edilmiştir. Aynı dönüşüm asidik bromat tarafından ozanlaması veya indigo bir kemilüminesansoto oksidasyonu tarafından gerçekleştirilmiştir.

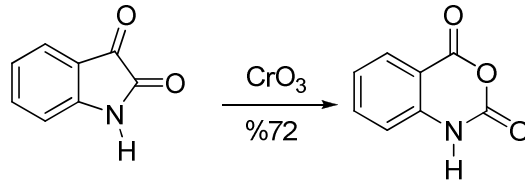
İsatin ve oksindolden Zn/AcOH indirgenmesi ve takiben asit katalizörü düzenlenmesi ile izoindigo elde edilmiştir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. İsatın ve oksindolden elde edilen izoindigo reaksiyonu

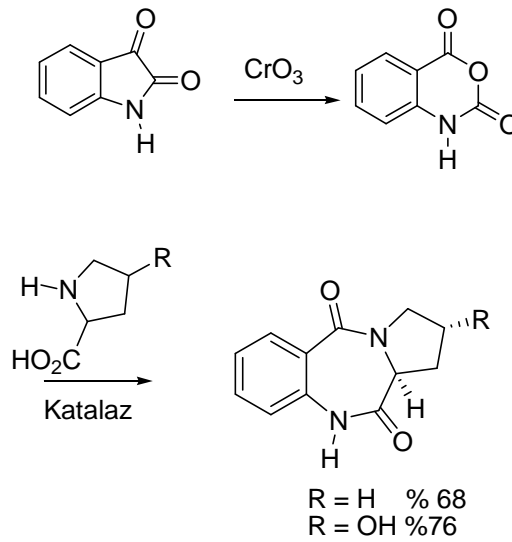
## 2.5. Heterosiklik Halka Oksidasyon

Hidrojen peroksit ya da kromik asit kullanılarak isatin oksitlenip isatoik anhidrit sentezlenmektedir (Şekil 2.16) [51,52].



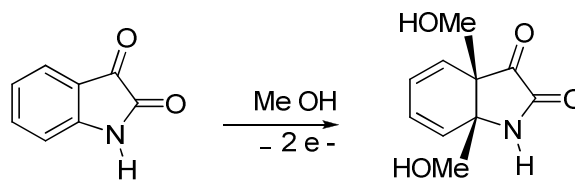
Şekil 2.16. İsoitok anhidrit sentezi

Bazı antineoplaztik antibiyotikde bulunan yapısal bir model olan pirrolo [1,4] benzodiazepin halkası elde etmek üzere, yüksek bir sıcaklıkta polar aprotik çözücü maddeler içinde prolin ile veya katalizör enzimi ile katalize edilen bir reaksiyonla elde edilebilir (Şekil 2.17) [53].



Şekil 2.17. Pirrolo sentezi

C-3a ve C-7a pozisyonu arasında isatinin dimetoksilasyonu ile sonuçlanan tek yöntem, platin elektrotları kullanılarak isatinin asidik ortamda anodikmetoksilasyona mağruz kaldığı yöntemdir (Şekil 2.18) [54].



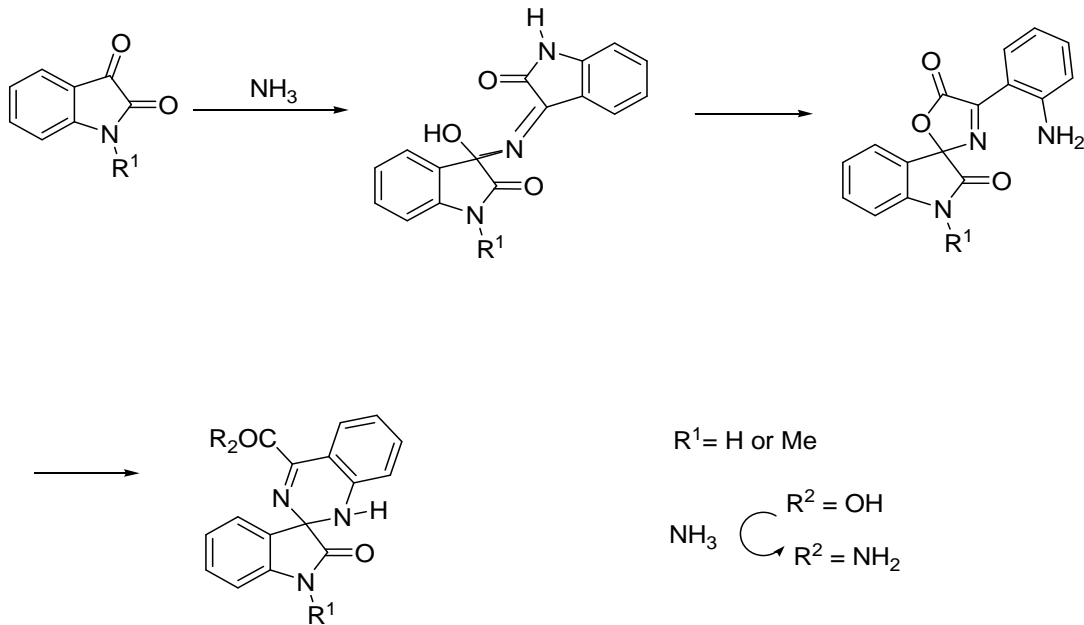
Şekil 2.18. İsatinin dimetoksilasyonu

## 2.6. C-2 veya C-3 Pozisyonuna Nükleofilik Atak

İsatin veya türevleri C-2 veya C-3 pozisyonundan atağa uğrayabilir. Bu reaksiyonun seçiciliği nükleofilin yapısına bağlıdır. İsatin çekirdeğine bağlı süstitüentin yapısına, nitrojen atomuna, ayrıca kullanılan solvent ve sıcaklığa bağlıdır. Elde edilen başlangıç ürünleri siklizasyon ürünü vermek üzere ikinci bir nükleofilik grup varlığında reaksiyona uğrayabilir. Gerekli nedenlerden dolayı bu reaksiyonlar nükleofilin yapısına göre sıralanmaktadır.

### 2.6.1. Aminler ve Bileşiklerle İlişkisi

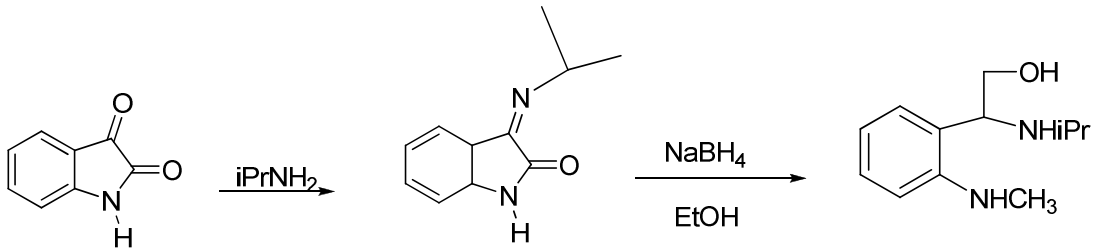
İsatin amonyum hidroksit ya da amonyum asetat ile reaksiyona sokularak çeşitli bileşiklerini vermiştir. Bunlar arasında isamik asit ve buna karşılık gelen amid ile isamidir. 1877 yılından bu yana bu yapılar hakkında birçok tartışma olmuştur, 1976 yılında nihayet kimyasal ve spektroskopik veriler temelinde Sir John Cornforth tarafından açıklanmıştır. İsamik asit eş değer miktarda isatin ve amonyak ilavesi ile yoğunlaştırılarak oluşturulan bir dimer olarak kabul edilmiştir. 1-metil isatin, N-metilisamik asit ile benzer reaksiyona girer (Şekil 2.19) [55].



Şekil 2.19. 1-metil isatin, N- metilisamik asit ile reaksiyon

### 2.6.2. Alkilaminleri

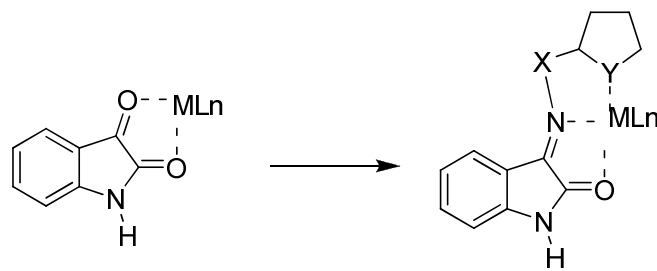
İsatinin, 1-alkilisatinin primeralkilamin ile reaksiyonu sıcak etanol içinde sodyum borohidrit ile indirgenmesi üzerine, 3-imine karşılık gelen ürün elde edilir (Şekil 2.20) [56].



Şekil 2.20. İsatinin 1-alkilisatinin primeralkilamin ile reaksiyonu

### 2.7. Metal Kompleksleri

Cis-dikarbonil yapısı nedeniyle isatinle ya tek başına ya da başka bir ligand ile metal komplekslerinin sentezi için potansiyel bir substrattır. Bunların türevleri çoğunlukla C-3 pozisyonunda, ekstra heteroaromatik halka taşıyan isatin-3-hidrazonlar ve isatin-3-iminlerde ligand olarak kullanılmaktadır. Bu şekilde, isatin ve amino silika jelden Schiff bazları oluşur (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. Metal kompleksi

İsatin-3-tiyosemikarbazon,vinil klorür ile manyetik-polimer kompozitleri oluşturmak için de kullanılmaktadır.

## 2.8. Teknolojik Uygulamalar

İsatinin mavi renkli amino asit prolin türevini oluşturmak için reaktif olduğu bilinmektedir. Bu amino asit özelliğinin belirlenmesi için veya prolin atıklarının polimere bağlı bileşiklerin saptanması için polen ve kağıt kromatografisinde kullanılan diğer bitkisel malzemeler istismar edilmiştir [57].

İsatin, triptofan ile reaksiyona girdiğinde bir flourogenik türev verir. Bu amino asidin saptanması için ince tabaka kromatografisi kullanılmıştır. 3,4- dihidroprolin tespiti için de kullanılmaktadır [58]. P-dimetilamino benzaldehit isatin ile oksitlenir ve daha renkli bir türev vermek üzere reaksiyona sokulur [59].

## 2.9. İminin Genel Özellikleri

Koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan ve C=N grubu içeren bileşikler, ilk defa Schiff tarafından sentezlendiği için “Schiff Bazları” olarak bilinmektedir. İminler  $RCH=NR_1$  genel formülüyle gösterilebilir. Bu formülde R ve R<sub>1</sub> aril veya alkil sübstütientleridir. İminler aminotiyoller, amino fenoller,  $\alpha$ -amino asitler ve aminoalkollere asetil aseton veya salisilaldehitin katılmasından türetilebilirler.

İminler uzun yıllardan beri bilinen organik bileşiklerdir. Koordinatif özelliği olan iminier 1932 yılında ünlü Alman bilim adamı P. Pfeifer tarafından koordinasyon kimyası alanına sokulmuş ve yaklaşık 70 yıldır literatürlerde var olan bileşiklerdir. Kolay ve istenen geometrik yapılarda hazırlanabilmeleri iminleri 70 yıldır koordinasyon kimyası literatürlerinde en önemli ligand sınıflarından birisi olmasını sağlamaktadır. İminler ve metal kompleksleri günümüzde çok değişik yapı ve kullanım şekliyle karşımıza çıkmaktadır [6].

İminler iyi bir azot donör ligandı ( $>C=N-$ ) olarak da bilinmektedir. Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti vermektedir. İminlerin oldukça kararlı 4, 5 veya 6 halkalı kompleksler oluşturabilmesi için azometin grubuna mümkün olduğu kadar yakın ve yer



değiştirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gereklidir. Bu grup tercihen hidroksil grubudur [6].

Karbonil bileşikleriyle primer aminlerin reaksiyonundan elde edilen iminlerin iki ana basamaktan oluştuğu anlaşılmıştır. Birinci basamakta, primer aminle karbonil grubun kondenzasyonundan bir karbonil amin ara bileşiği meydana gelir. İkinci basamakta ise bu karbonil amin ara bileşiğinin dehidratasyonu sonunda imin oluşur. Bu mekanizma hidrazonların, semikarbazonların ve oksimlerin oluşum mekanizmalarının benzeridir.

Karbonil bileşikleri ile primer aminlerin kondenzasyonundan oluşan N-alkil veya arilsüstitüe imin yapısındaki iminlerin kondenzasyonunda reaksiyon dengesi sulu çözeltilerde büyük ölçüde hidrolize kaymaya yatkındır.

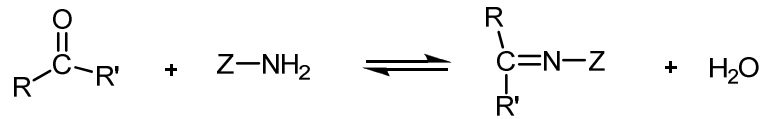
Kondenzasyonlar genellikle suyun azeotrop teşkili ile destilasyon yoluyla ortamdan uzaklaştırılabildiği çözücülerde yapılır.  $\alpha$  -Pozisyonunda bir süstitüent taşımayan aldehitler çoğu zaman aminlerle başarılı kondenzasyon yapamazlar. Çünkü bu durumlarda başlangıçta teşekkül etmiş olan iminler daha sonra dimerizasyon veya polimerizasyon reaksiyonlarına meyledebilirler. Tersiyer alkil gruplarına sahip aminlerle alifatik aldehitler başarılı kondenzasyona uğrarlar [60,61].

$\alpha$ - Pozisyonunda dallanmış bulunan alifatik aldehitler aminlerle iyi bir verimle kondense olurlar. Tersiyer alifatik aldehitler oda sıcaklığında hemen hemen kantitatif miktarlarda imin verirler. Aromatik aldehitler, reaksiyonda teşekkül eden suyun çoğu kez uzaklaştırılması gerekmeksizin bile çok kolay kondenzasyon yapabilirler.

İmin vermek hususunda ketonlar aldehitlerden az reaktiftirler. Asit katalizi kullanarak yüksek reaksiyon sıcaklığında ve çok uzun reaksiyon süresinde teşekkül eden suyun uzaklaştırılmasıyla, iyi verimle iminler elde edilebilir. Ketonların daha az reaktif oluşları, aldehitlere nazaran sterik bakımdan engelli bir yapıda olmasıyla açıklanabilir. İminlerin hidroliz ve kondenzasyon hızlarına asitin etkisinden, mekanizma hakkında çok sayıda ipucu çıkarılmıştır. Genel olarak kondenzasyon, hidroliz ve aldol kondenzasyonundan sakınmak için orta bazik çözeltilerde

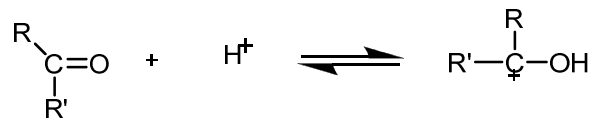
(katalizsiz) pH'dan bağımsız bir reaksiyon gösterir. Nötral ve hafif asidik çözeltilerde ise asit katalizli bir reaksiyon gösterir. Orta derecede asidik çözeltilerde hem hidroliz hem de kondenzasyon hızı asiditenin artmasıyla artar. İminlerin teşekkülünde kuvvetli asitlerden kaçınılmalıdır, zayıf asitlerde iyi sonuçlar alınabilir [60,61].

Aromatik aminlerin para pozisyonunda elektron çekici sübstitüentler taşıması aromatik aldehitlerle reaksiyon hızını azaltır. Aynı şey aromatik aldehitlerle olursa reaksiyon hızı yükselir. Aromatik aldehitler ve ketonlar oldukça kararlı azometin bağı teşkil edebilirler. Azometinler syn ve anti izomerleri halinde teşekkül ederler. Ancak bu izomerler arasındaki enerji farklarının çok düşük olması, bunların izolasyonunu hemen hemen imkansız kılar. Kondensasyon reaksiyonlarının genel şeması şekil 2.22'da verilmiştir.

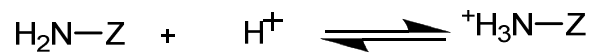


Şekil 2.22. Kondensasyon reaksiyonları

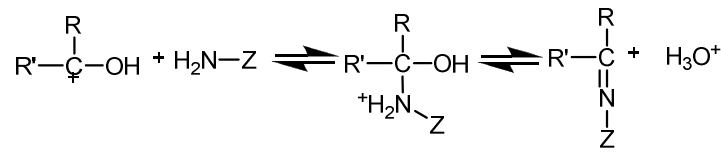
R, R' ve Z ne kadar elektron çekici ve rezonansa iştirak edebilen gruplar ise azometin bileşiği o kadar karardır. Kondensasyon reaksiyonlarının mekanizması katılma ayrılma reaksiyonu üzerinden yürüdüğünden azometin bileşiklerinin meydana gelmesi ortamın pH'sı ile yakından ilgilidir. Reaksiyonun pH'a bağımlılığını gösteren şekil 2.23 ve 2.24'de verilmiştir [60,61].



Şekil 2.23. pH'ya bağlı reaksiyonları



Şekil 2.24. pH'ya bağlı reaksiyonlar



Şekil 2.25. pH'ya bağlı reaksiyonlar

Görüldüğü gibi, bu reaksiyonlarda  $\text{H}^+$  önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, aşırısından da çekilmek gerektiği yukarıdaki reaksiyonda da (Şekil 2.25) görülmektedir. Şekil 2.25'da görüldüğü gibi  $\text{H}^+$  iyonu reaksiyonu sağa kaydırır ve verimi düşürür. Bu yüzden susuz ortamlarda çalışılması uygundur [60,61].

## 2.10. İminlerin Metal Kompleksleri

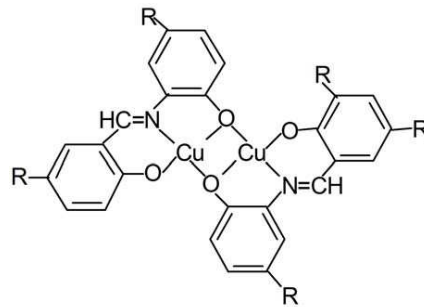
İminlerin en karakteristik özelliklerinden birisi mevcut  $\text{C}=\text{N}$  grubunun metal iyonlarıyla kompleks oluşturmasıdır.  $\text{C}=\text{N}$  grupları az bazik karakterli olduklarından metallerle kararlı kompleksler oluşturamazlar. Bu nedenle iminlerin daha kararlı bir kompleks oluşturabilmesi için molekülde kolayca hidrojen atomu verebilecek bir grubun bulunması gerekmektedir. Bu grup ta tercihen bir hidroksil grubu olmalıdır.

Koordinasyon bileşikleri sentezinde ligand olarak kullanılan imin konusuyla birçok bilim adamı ilgilenmiş ve çeşitli kompleksler elde etmişlerdir. İminlerin yapılarında oksokrom gruplar bulunduğu takdirde, bunlardan elde edilen metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından boya endüstrisinde özellikle tekstil boyacılığında pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır. İmin komplekslerinin antikanser aktivite göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmakta ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır [62-64].

Amin ve/veya karbonil bileşikleri beşli veya altılı şelat halkası oluşturabilecek bir yapıya sahip iseler, metal iyonuyla kararlı bileşik yapabilirler [65]. Kompleks bileşiklerinin özellikleri kullanılan ligand ve metal iyonuna bağlı olarak değişmektedir. Kompleks oluşumunda kullanılan metal iyonunun büyüklüğü, yükü ve iyonlaşma gerilimi kompleksin kararlılığını etkilemektedir [66].

Kompleks bileşiklerin teşekkülü esnasında kullanılan imin ligandlarında eğer iki veya daha fazla koordinasyona giren grup var ise, “şelat” denilen halkalı kompleks bileşikler meydana gelmektedir. Metal-şelat teşekkülü birçok önemli biyolojik işlevlerde yer almaktadır.

Aromatik aminlerin imin kompleksleri özellikle kemoterapi alanında, bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak kullanılmaktadır [67,68]. Ayrıca bunların kompleksleri tarım sahasında polimer teknolojisinde polimerler için anti-statik madde olarak [69,70] ve yapılarındaki bazı grupların özelliklerinden dolayı da boya endüstrisinde kullanılmaktadır. Jack-Beanüreaz enzimi ve bazı hidrojenaz enzimleri içerisinde çok az miktarda imin Ni(II) komplekslerine rastlanmıştır [71,72].



Şekil 2.26. İmin bakır kompleksinin binükleer hali

Geçiş metal iyonları ile süstitüe ve ansüstitüe o-aminofenol ve 5-süstitüe salisilaldehitten türetilen imin incelendiğinde, Cu(II) kompleksinin yapısının dimer olduğu görülür (Şekil 2.26).

## 2.11. İminin İzomeri

Azometinlersyn ve anti izomerleri halinde tesekkül ederler. Ancak bu izomerler arasındaki enerji farklarının çok düşük olması nedeniyle bunların izolasyonu hemen hemen imkânsızdır. Azometinlerin analizinde başka kimyasal metodlar olarak, IR, UV-VIS, kütle, NMR ve Fotokimyasal metodlar kullanılır [73].

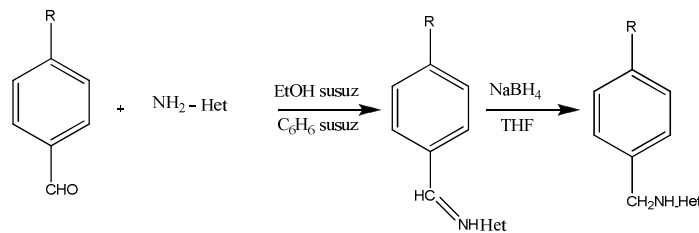
## 2.12. İminlerin Biyolojik Önemi

İminler biyolojik yönden oldukça önemlidir ve bunu kavramak için koenzimlere bakmak yeterlidir. Birer vitamin olan koenzimler, enzimlerin işleyişi için gereklidir. Örneğin B6 vitamini koenzim olarak davrandığında, yapısındaki aldehit grubunu kullanarak enzimin yapısındaki amino grubu ile imin bağı oluşturur. Bu şekilde enzime bağlanan koenzim, transiminasyon reaksiyonları için gereklidir. Transiminasyon reaksiyonları amino grubunun bir aminoasitten diğerine transfer edildiği, metabolizma ve aminoasitlerin biyosentezi için önemli olan reaksiyondur. A vitamininin aldehit grubu ile göz retinasındaki opsin proteinin amino grubu arasında imin bağı oluşumu da görme yeteneğinin kimyasında önemli rol oynar [6].

Koordinasyon bileşikleri de canlı yapılarda hayati öneme sahiptirler, hayatın devamı için gerekli olan hemoglobindeki Hem 'in prostetik grubu bu bileşiklere örnektir. Bu yapıda demir porfirin sistemine bağlanarak kompleks oluşturmuştur. Yine bitkilerde fotosentez olayını kataliz eden, hayati öneme sahip olan yeşil pigment klorofil maddesi de bir Mg porfirin kompleksidir. Metal iyonların biyolojik bünyede pirol sistemiyle meydana getirdikleri kompleksler biyolojik katalizörlerdir. B12 vitamini, canlı sistemdeki koordinasyon bileşiklerine verilecek örneklerden biridir [74].

## 2.13. İminlerin Antibakteriyal Özellikleri

Heteroaril benzilaminler ve bu bileşiklerin iminleri antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Değişik azoller (imidazol, ve 1,2,4-triazol) ve heteroaril türevi bileşikler patojen bakterilere karşı kullanılmaktadır. Azol bileşikleri, iminlerin tetrahidrofuran içerisinde  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenmesi ile elde edilir (Şekil 2.27).

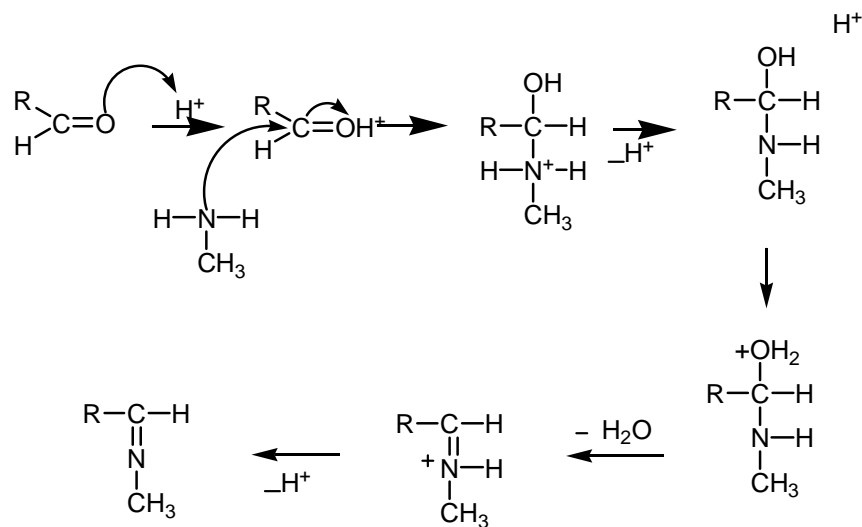


Şekil 2.27. Antibakteriyel iminlerin sentezi (R=H;CH<sub>3</sub>;F;C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>. Het= Piridin-2-yl, Primidin-2-il)

*N,N'*-Bis(2-piridil-metilen)-1,4-butadienamin ve bu bileşimin bakır komplekslerinin anti-inflamator ve hepatoprotektif etkisi bulunmaktadır [74].

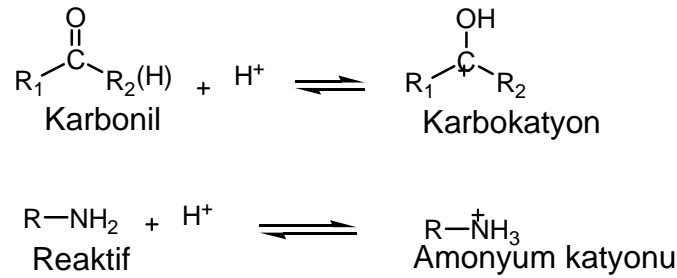
## 2.14. İminlerin Oluşum Mekanizması

Primer aminlerle karbonil bileşiklerinin kondensasyonundan oluşan alkil veya aril grubu bağlı imin yapısındaki iminler, hidrolize karşı çok dayanıklı değildir. Asidik ortamlarda kendisini meydana getiren karbonil ve amin bileşiklerine ayrılır. Bu reaksiyon iki yönlüdür ve denge genel olarak hızlı gerçekleşir. Reaksiyon azot atomunda en az bir tane çiftleşmemiş elektron içeren elektronegatif atom bulunan aminlerle (hidrazin, hidroksil amin, semikarbazit, vb.) yapıldığı takdirde tek yönlüdür. Bu durumda reaksiyon ürünü kolay hidrolize uğramadığından, yüksek bir verimle elde edilebilir. Hidrolize yatkın olmaları nedeniyle iminlerin elde edilmesinde daha çok susuz ortamda çalışılır. Aromatik grubu olan ketonlardan imin elde edilmesinde reaksiyon suyunun uzaklaştırılması gerekirken, aldehit ve dialkil ketonlardan imin sentezinde suyun uzaklaştırılması gerekmemektedir. Buradan aromatik grubu olan ketiminlerin hidrolize karşı daha az dayanıklı olduğu sonucuna varılabilir. Azometin grubundaki azot atomuna elektron salıcı bir alkil ya da aril grubu bağlandığında azometin bileşiğinin kararlılığı artmaktadır [75].

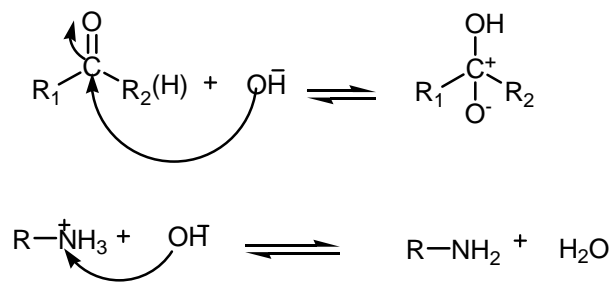


Şekil 2.28. İmin oluşum mekanizması

İmin oluşumu çok düşük ve çok yüksek pH'da yavaştır. Genel olarak pH 4-5 aralığında en hızlı gerçekleşir. İmin oluşumu için verilen mekanizmadan asit katalizörün gerekliliği anlaşılabilir (Şekil 2.28) [76]. Burada önemli olan basamak, protonlanmış alkolün bir su molekülü kaybederek iminyum iyonu haline geldiği basamaktır. Burada asit, alkol grubunu protonlayarak, ayrılan OH grubunu suya çevirir. Eğer hidrojen iyonu derişimi çok yüksek ise tepkime daha yavaş ilerler. Çünkü aminin kendisi de önemli oranda protonlanır ve bu da ilk basamakta gerekli nükleofil derişimini azaltacak bir etkendir (Şekil 2.29) [77]. Hidrojen iyon derişimi çok az ise, tepkime yine yavaşlar; çünkü protonlanmış amino alkol derişimi azalır (Şekil 2.30) [77]. Dolayısıyla en uygun pH aralığı 4-5 civarı olmalıdır.



Şekil 2.29. Asidik ortamda elektrofilik gücün artışı, nükleofilik gücün azalışı [77]



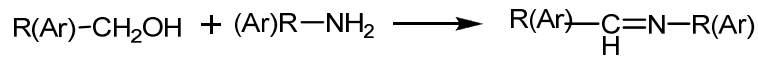
Şekil 2.30. Bazik ortamda elektrofilik gücün azalışı, nükleofilik gücün artışı [77]

Aminler ve aromatik aldehitler düşük sıcaklıkta ve uygun bir çözücü ortamında reaksiyona girerler. Aromatik aminlerin aromatik aldehitlerle kondensasyonu sonucunda, para pozisyonunda elektron çekici bir sübstitüentin aminde bulunması halinde reaksiyon hızının azaldığı, aldehitte bulunması halinde ise reaksiyon hızının arttığı anlaşılmıştır. Aldehitler primer aminlerle kolayca imin verebildikleri halde,

ketonlardan imin elde edilmesi oldukça zordur. Ketonlardan imin elde edebilmek için uygun çözücü seçilmesi, katalizör seçimi, uygun pH aralığı ve uygun reaksiyon sıcaklığının seçimi gibi çok sayıda faktörün dikkate alınması gerekir. Özellikle aromatik ketonlardan iminleri elde edebilmek için, yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon süresi ve katalizör gereklidir [78-80].

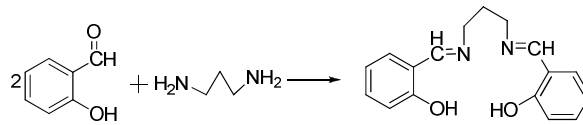
## 2.15. İminlerin Sentez Yöntemleri

Aldehit ve ketonlar, aminlerle eliminasyon ve katılma reaksiyonları verirler. Bunun için amin ve karbonil bileşiğini alkollü ortamda çözüp ısıtmak yeterli olacaktır (Şekil 2.31). Bu reaksiyonlarda aromatik aldehitler daha iyi sonuç vermektedir [81].



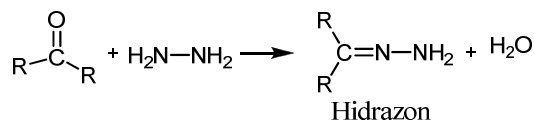
Şekil 2.31. İminlerin genel sentez reaksiyonu

Yukarıdaki reaksiyonda amin yerine diamin kullanılırsa diiminler elde edilir (Şekil 2.32) [82-84].



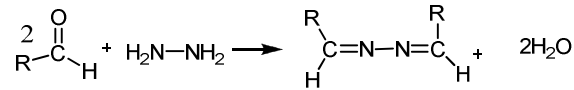
Şekil 2.32. Diimin eldesi

Hidrazinin aldehit ve ketonlarla verdiği reaksiyon sonucu reaksiyona giren karbonil bileşiğinin mol sayısına bağlı olarak hidrazon ve azinler oluşmaktadır. Reaksiyonda bir mol aldehit veya keton kullanıldığında hidrazon (Şekil 2.33), iki mol aldehit veya keton kullanıldığında ise azin oluşmaktadır (Şekil 2.34) [81].



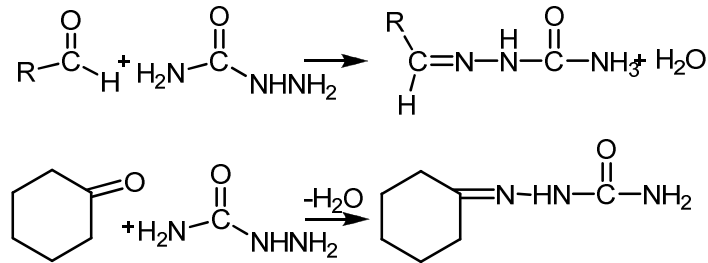
Şekil 2.33. Hidrazon eldesi





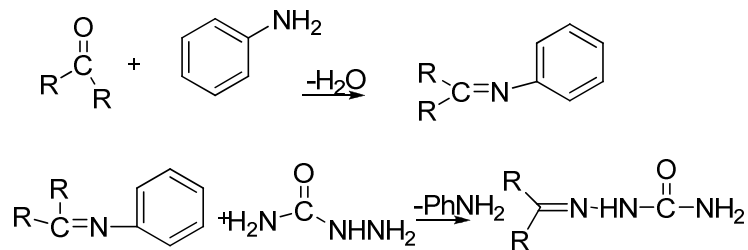
Şekil 2.34. Azin eldesi

Semikarbazitler ve tiyosemikarbazitlerin karbonil bileşikleriyle yaptığı reaksiyonlar da imin sentezlerinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Semikarbazonlar (Şekil 2.35), genellikle oksimler veya hidrazonlara karşılık gelenlerden daha kolay hidroliz olurlar [81].



Şekil 2.35. Semikarbazon eldesi

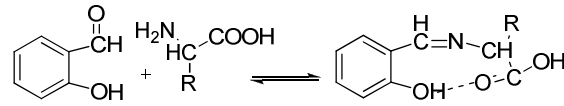
Keton ve semikarbazitlerin reaksiyonuyla semikarbazonların oluşumu anilin ile katalizlenmiştir (Şekil 2.36). Bu yüzden mekanizma, semikarbazonların normal genel asit katalizi ile oluşan mekanizmasından farklıdır [81].



Şekil 2.36. Semikarbazonların oluşum mekanizması

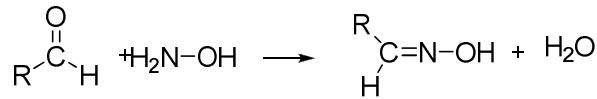
İminler ile semikarbazitler arasındaki reaksiyonların hızı, semikarbazitlerin serbest karbonil grupları ile olan reaksiyonlarından daha hızlıdır. Bu durumun, azometin gruplarının, kendilerini oluşturan karbonil gruplarından daha bazik olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [81].

$\alpha$ -amino asitlerin o-hidroksibenzaldehit veya benzer aldehitlerle verdikleri iminler (Şekil 2.37), molekül içi hidrojen bağları nedeniyle kararlı olduğundan dolayı sentezlenebilmektedir [85].



Şekil 2.37.  $\alpha$ -amino asitlerin aldehitlerle reaksiyonu

İminlerin sentezi için hidroksilamin de kullanılabilir (Şekil 2.38) [85].



Şekil 2.38. Hidroksilaminden imin eldesi

## 2.16. İminlerin Kullanım Alanları

İminler boya endüstrisinde kullanılabilirler (fenilen mavisi ve naftol mavisi gibi). Ayrıca parfüm ve ilaç endüstrisinde de oldukça yaygın kullanıma sahiptirler. Bu bileşiklerin sentetik oksijen taşıyıcı, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturucu gibi özelliklerinin yanında bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vererek spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem taşımaktadır. Bunun dışında elektronik gösteri sistemleri içinde sıvı kristal olarak, kauçuk hızlandırıcı ve kimyasal aracı olarak da kullanılabilirler. İminler ayrıca gungisid (mantar öldürücü) ve insektisit (böcek öldürücü) ilaçların bileşimine de katılmaktadırlar. İminler birçok önemli bileşiğin (aren diazonyum nitratları, Narilaren karboksiamidler, aminler ve siyano aminler,  $\beta$ -lactamlar, vb.) hazırlanmasında ara üründür. İminler hem katalitik hidrojenasyon hem de kimyasal reaktiflerle istenilen aminlere indirgenebilirler. Böylece daha komplike aminler elde edilebilir [81-85].

Salisil aldehidin etilendiamin ve propilendi amin gibi alkilen diaminlerle kondensasyonu sonucu meydana gelen iminler gazolin içinde metal deaktivatörü olarak kullanılır. Polisiloksan ve PVC'nin stabilizasyonu için disalisiliden propilendiamin kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu iminin nikel şelatının termoplastik reçineler için ışık stabilizatörü olarak kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir [86].

## BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

### 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

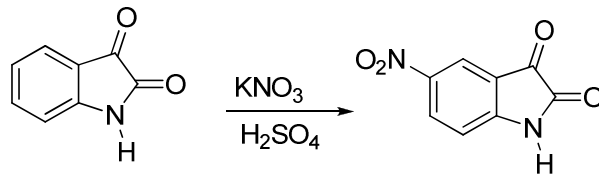
Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazı kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı.

$^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

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

### 3.2. Deneysel Çalışmalar

#### 3.2.1. İsatinin nitrolanması

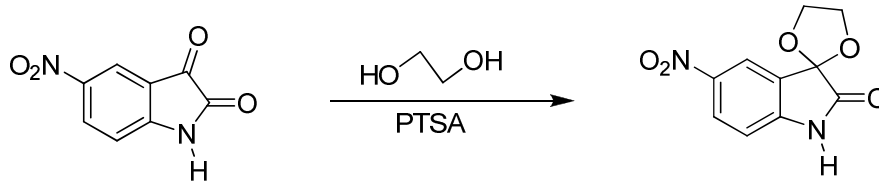


Şekil 3.1. İsatinin nitrolanması

3 mmol  $\text{KNO}_3$  tartılarak buz banyosunda 100 mL' lik balona konuldu. Üzerine yavaş yavaş  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ilave edildi.  $\text{KNO}_3$  çözüldükten sonra 2.9 mmol isatin yavaş bir şekilde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat oda koşullarında karıştırıldı.

Reaksiyon sonunda karışım buza döküldü ve oluşan katı madde gooche krozeden vakum altında süzüldü (Şekil 3.1).

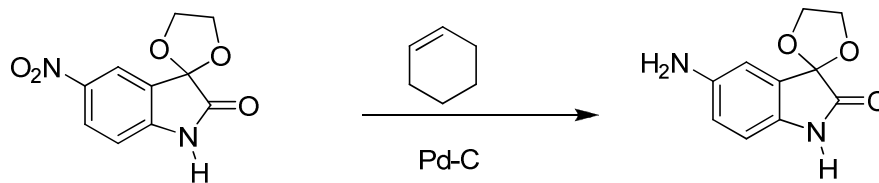
### 3.2.2. 5-nitro-isatinin ketallenmesi



Şekil 3.2. 5-nitro-isatinin ketallenmesi

15 mmol 5-nitroisatin 100 mL'lik balon içine konuldu. 60 mmol etilen glikol ve 3 mmol p-toluensülfonik konularak 60 mL benzen ilave edildi. Reaksiyon sonunda oluşacak suyu azotropik olarak ayırmak için balonun üzerine Dean-Stark ayırıcısı koyuldu. Süspansiyon halindeki karışım yağ banyosunda manyetik karıştırıcı ile 24 saat refluks sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda soğutulan karışımın çözeltisi evaporatör ile vakumda buharlaştırıldı. Oluşan etil asetat ile çözüldü. 3 kez 75 mL NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz magnezyum karbonat ile kurutuldu. Çözelti evaporatör ile buharlaştırıldı (Şekil 3.2).

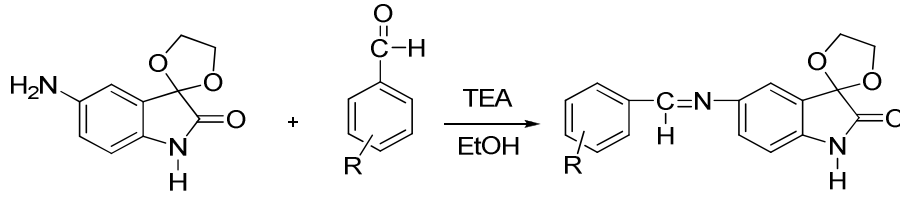
### 3.2.3. Ketalli 5-amino-isatinin sentezi



Şekil 3.3. Ketalli 5-amino-isatinin sentezi

Ketallenmiş olan 5-nitro isatinden 7.5 mmol alınarak susuz etanol ile çözüldü. 37 mmol hekzen ve 3.975 g Pd-C ilave edildi. Yağ banyosunda 2 saat reflux edildi. Reaksiyon tamamlanınca soğumaya bırakıldı. Vakum altında goochkroze ile süzme yapıldı. 100 mLlik balona alınan süzüntü evaporatör ile buharlaştırıldı. Kloroform ile yıkanıp vakum altında süzme yapıldı (Şekil 3.3).

### 3.2.3. İmin türevlerinin sentezi

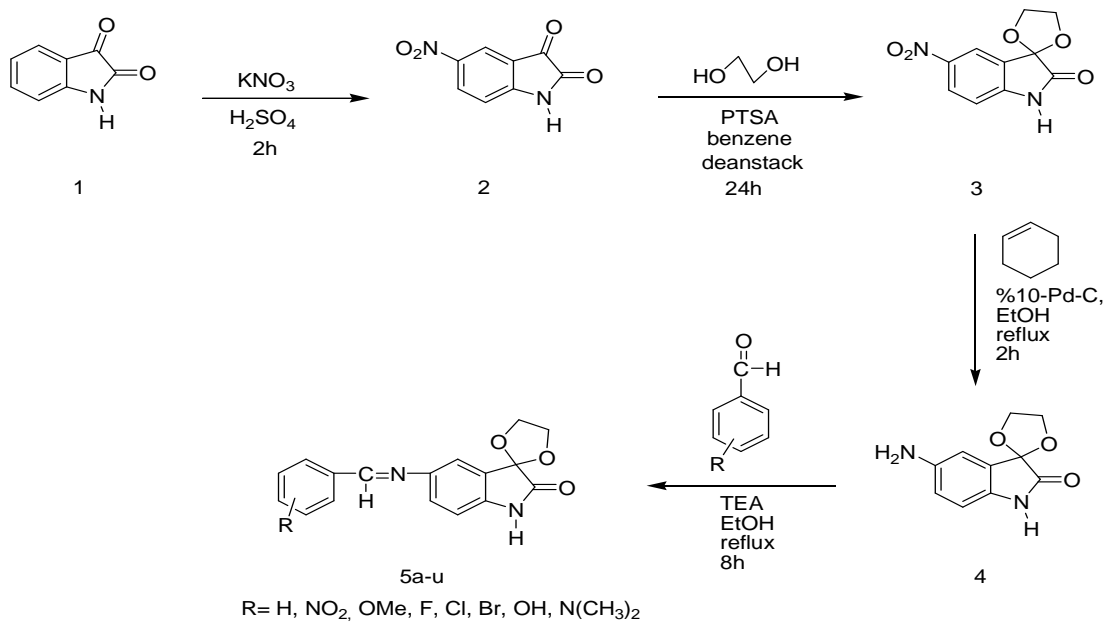


Şekil 3.4. İmin türevlerinin sentezi

10 mmol ketalli-5 amino isatin türevi 100 mL lik balonda EtOH ile çözüldü. 12 mmol aldehit ilave edilerek manyatik karıştırıcada karıştırılmaya devam edildi. 2-3 damla TEA ilave edilerek yağ banyosunda 8 saat reflux edildi. Reaksiyon tamamlanınca soğumaya bırakıldı. Balonda kalan EtOH evaporatörde çektirildi. Balondaki madde kloroform ile yıkandıktan sonra gooche krozeden vakum altında süzüldü. Bir gece ürün kurumaya bırakıldı (Şekil 3.4).

### 3.2.4. İsatinden imin grubu içeren yeni türevlerin sentezi

İsatinden başlanarak hedeflenen imin grubu içeren yeni türevlerin sentezi Şekil 3.5. de verilmiştir.



Şekil 3.5. İsatinden imin grubu içeren yeni türevlerin sentezi

## BÖLÜM 4 DENEYSEL BULGULAR

### 4.1. Sentezlenen İmin Türevlerinin Spektral Dataları

5-nitroisatin (2) sarı renkte katı olarak %96 verimle sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.07 (1H, d,  $J= 8.7$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J= 2.0$  Hz), 8.41-8.43 (1H, dd,  $J= 2.0, 8.5$  Hz), 11.66 (1H, s, NH).  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Ek 1'de verilmiştir.

5'-nitrospiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-on (3) sarımsak renkte katı olarak %83 verimle sentezlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 4.34-4.42 (2H, m), 4.50-4.58 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J= 8.8$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J= 2.3$  Hz), 8.22-8.25 (1H, dd,  $J= 2.3, 8.8$  Hz), 10.60 (1H, s, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 66.2, 101.4, 111.0, 121.3, 125.6, 128.5, 143.4, 149.4, 175.5.  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla Ek 1'de verilmiştir.

5'-aminospiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-on (4) kahverenginde katı olarak %87 verimle sentezlendi. EN. 201-203 °C; IR: 3398, 3374, 3319, 3161, 2902, 2812, 1741, 1716, 1697, 1622, 1490, 1477, 1211, 1080, 993, 742, 640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 4.16-4.24 (2H, m), 4.27-4.35 (2H, m), 4.85 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 6.52 (2H, d,  $J= 1.5$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J= 1.5$  Hz), 9.99 (1H, s, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 66.0, 102.9, 111.5, 112.2, 116.7, 125.8, 132.7, 145.0, 174.9.  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları sırasıyla Ek 1'de verilmiştir.

(Z)-5'-(benzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5a) koyu kahve renginde katı olarak %75 verimle sentezlendi. EN. 204.3-205.8 °C; IR: 3232, 2993, 2907, 1728, 1697, 1623, 1479, 1286, 1216, 1066, 834, 753, 691, 612  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 4.25-4.29 (2H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 6.89 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.31-7.34 (1H, dd,  $J_1=2.0$  Hz;  $J_2= 8.2$  Hz), 7.39 (1H, s), 7.51-7.53 (3H, m), 7.92 (2H, t,  $J=3.8$  Hz), 8.69 (1H,s), 10.55 (1H, s, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75

MHz)  $\delta$ /ppm: 66.3, 102.4, 111.7, 118.0, 126.3, 126.4, 129.2, 129.5, 131.9, 136.9, 141.7, 146.8, 159.8, 175.2; LC-MS (ESI (-):  $m/z$ ):  $C_{17}H_{14}N_2O_3$  için hesaplanan değer 295.1038, ölçülen değer 295,1135  $[MH^+]$ .  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5-(3-hidroksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2-on (5b) açık kahve renginde katı olarak %82.3 verimle sentezlendi. EN. 248.5-249.6 °C; IR: 3395, 3175, 2970, 2904, 1736, 1628, 1578, 1489, 1221, 1186, 992, 777, 683  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 4.25-4.29 (2H, m), 4.33-4.38 (2H, m), 6.88 (2H, td,  $J_1=2.4$  Hz,  $J_2=7.3$  Hz), 7.27-7.35 (5H, m), 8.57 (1H,s), 9.68 (1H,s,OH), 10.51 (1H,s,NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 66.3, 102.4, 111.7, 111.8, 118.0, 111.3, 120.9, 126.2, 126.4, 130.5, 138.2, 141.7, 146.8, 158.3, 159.8, 175.2; LC-MS (ESI (-):  $m/z$ ):  $C_{17}H_{14}N_2O_4$  için hesaplanan değer 311.0987, ölçülen değer 311.2070  $[MH^+]$ .  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5-(2,3-dihidroksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2-on (5c) koyu kahve renginde katı olarak %85.8 verimle sentezlendi. EN. 265.5-266.9 °C; IR: 3440, 3092, 2981, 2905, 1727, 1627, 1467, 1213, 1066, 1028, 938, 729  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 4.28-4.33 (2H, m), 4.36-4.40 (2H, m), 6.78 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.07-7.09 (1H, dd,  $J_1=1.2$  Hz,  $J_2=7.8$  Hz), 7.41-7.44 (1H, dd,  $J_1=2.0$  Hz,  $J_2=8.2$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.95 (1H, s), 9.18 (1H, s, OH), 10.61 (1H,s, NH), 13.17 (1H, s, OH);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 66.3, 102.3, 111.9, 118.1, 119.0, 119.4, 120.1, 123.4, 126.5, 126.7, 142.3, 143.5, 146.2, 149.7, 162.9, 175.2; LC-MS (ESI (-):  $m/z$ ):  $C_{17}H_{14}N_2O_5Na$  için hesaplanan değer 349.0800, ölçülen değer 349.1845  $[MNa^+]$ .  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5-(2,5-dihidroksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2-on (5d) açık kahve renginde katı olarak %87.2 verimle sentezlendi. EN. 279.9-281.4 °C; IR: 3394, 3151, 2968, 2896, 1739, 1626, 1486, 1276, 1220, 1188, 993, 757  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 4.30-4.32 (2H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 6.77-6.87 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.01(1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.38-7.41 (1H, dd,  $J_1=2.3$



Hz,  $J_2=8.2$  Hz), 7.52(1H, d,  $J=1.7$ Hz), 8.88 (1H, s), 9.10 (1H, s, OH), 10.59 (1H, s, NH), 12.30 (1H, s, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 66.3, 102.3, 111.9, 117.6, 117.8, 118.2, 120.0, 121.5, 126.5, 126.6, 142.2, 143.9, 150.3, 153.7, 162.2, 175.2; LC-MS (ESI (-):  $m/z$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$  için hesaplanan değer 327.0936, ölçülen değer 327.2204 [ $\text{MH}^+$ ].  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5’-(2,4,6-trihidroksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3’-indolin]-2-on (5e) koyu kahve renginde katı olarak %95 verimle sentezlendi. IR: 3174, 2970, 1726, 1619, 1579, 1492, 1281, 1197, 1170, 1135, 1072, 941, 814 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 4.27-4.31 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 5.82 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.27-7.25 (1H, dd,  $J_1=2.0$  Hz,  $J_2=8.5$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.90 (1H, s), 10.10 (1H, br, OH), 10.55 (1H, s, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 66.3, 94.8, 102.1, 102.3, 111.9, 117.9, 125.2, 126.7, 141.3, 144.2, 157.1, 164.2, 164.8, 175.2; LC-MS (ESI (-):  $m/z$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{K}$  için hesaplanan değer 381.0489, ölçülen değer 381.3689 [ $\text{MK}^+$ ].  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5’-(4-metoksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3’-indolin]-2-on (5f) açık kahve renginde katı olarak %79 verimle sentezlendi. EN. 218.8-220.2 $^\circ\text{C}$ ; IR: 3140, 3042, 2894, 2839, 1721, 1630, 1606, 1510, 1474, 1246, 1162, 1070, 1027, 995, 827, 607 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 3.81 (3H, s), 4.27-4.34 (4H, m), 6.85 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), , s, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 56.1, 66.2, 102.4, 111.7, 114.9, 1177.26 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.32 (1H, s), 7.86 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.57 (1H, s), 10.50 (1H.9, 126.0, 126.4, 129.7, 130.9, 141.2, 147.1, 159.0, 162.4, 175.2; LC-MS (ESI (-):  $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  için hesaplanan değer 325.1144, ölçülen değer 325.1615 [ $\text{MH}^+$ ].  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5’-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3’-indolin]-2-on (5g) turuncu renginde katı olarak %84 verimle sentezlendi. EN. 134.8-136.9  $^\circ\text{C}$ ; IR: 3242, 2902, 2835, 1729, 1631, 1581, 1512, 1263, 1193, 1142, 1068, 1022, 943, 752, 629

cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 3.84 (6H, s), 4.29-4.31 (2H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.27-7.29 (1H, dd, J<sub>1</sub>=1.8Hz, J<sub>2</sub>=8.2Hz), 7.35 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.54 (1H, s), 8.57 (1H, s), 10.52 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 56.0, 56.3, 66.3, 102.4, 109.9, 111.7, 111.9, 117.9, 124.5, 126.0, 126.4, 129.8, 141.2, 147.1, 149.6, 152.3, 159.3, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> için hesaplanan değer 355.1249, ölçülen değer 355.2162 [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5-(2,5-dimetoksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2-on (5h) açık kahve renginde katı olarak %71 verimle sentezlendi. EN. 183.8-186.1°C; IR: 3139, 3103, 2954, 2905, 2834, 1724, 1624, 1493, 1275, 1213, 1022, 946, 787, 707, 634 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 3.75 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.27-4.29 (2H, m), 4.31-4.34 (2H, m), 6.85(1H, d, J=7.9 Hz), 7.08(2H, d, J=2.7 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.51 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 56.1, 56.9, 66.3, 102.4, 110.7, 111.8, 114.2, 118.3, 119.9, 125.0, 125.7, 126.5, 141.6, 147.4, 153.8, 154.4, 159.5, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na için hesaplanan değer 377.1113, ölçülen değer 377.2217 [MNa<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5-(4-(dimetilamino)benzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2-on (5i) turuncu renginde katı olarak %94.4 verimle sentezlendi. EN. 252.6-254.4 °C; IR: 3220, 2899, 1737, 1698, 1589, 1475, 1364, 1198, 1166, 1065, 940, 816 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 3.00 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.28-4.31 (2H, m), 4.33-4.36 (2H, m), 6.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.20-7.22 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2.1 Hz, J<sub>2</sub>=8.2 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.45 (1H, s), 10.46 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 40.3, 66.2, 102.5, 111.6, 112.1, 117.8, 124.5, 125.6, 126.4, 130.8, 140.6, 147.8, 152.9, 159.3, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na için hesaplanan değer 360.1324, ölçülen değer 360.2523 [MNa<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5'-(2-florobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5j) kahve renginde katı olarak %62 verimle sentezlendi. EN. 244.9-247.4 °C; IR: 3104, 3038, 2896, 1729, 1627, 1474, 1452, 1278, 1213, 1074, 1000, 834, 763, 634 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.26-4.30 (2H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2Hz), 7.30-7.36 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.53-7.60 (1H, qd, J<sub>1</sub>=1.8 Hz, J<sub>2</sub>=5.5 Hz), 8.04-8.09 (1H, td, J<sub>1</sub>=1.6 Hz, J<sub>2</sub>=7.6 Hz), 8.79 (1H, s), 10.55 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.7, 116.7, 116.9, 118.3, 124.3, 125.6, 126.3, 128.3, 134.1, 142.1, 146.6, 152.3, 164.4, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na için hesaplanan değer 335.0808, ölçülen değer 335.2516 [MNa<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2'de verilmiştir.

(Z)-5'-(3-florobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5k) kahve renginde katı olarak %62 verimle sentezlendi. EN. 227.5-229.1 °C; IR: 3232, 2974, 2907, 1728, 1697, 1625, 1482, 1450, 1215, 1066, 993, 941, 751, 685,617 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.29-4.34 (4H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.31-7.40 (3H, m), 7.52-7.58 (1H, q, J=5.8 Hz), 7.67 (1H, s), 7.73 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.70 (1H, s), 10.55 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.7, 114.7, 114.9, 118.0, 118.8, 125.7, 126.5, 126.7, 131.5, 139.4, 142.0, 146.2, 158.4, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan değer 313.0944, ölçülen değer 313.3289 [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2'de verilmiştir.

(Z)-5'-(4-florobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5l) koyu kahve renginde katı olarak %65 verimle sentezlendi. EN. 206.5-207.9 °C; IR: 3281, 2982, 2901, 1746, 1706, 1630, 1480, 1197, 1168, 1132, 998, 831, 728, 609 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.26-4.31 (2H, m), 4.33-4.35 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.27-7.37 (4H, m), 7.95-7.98 (2H, q, J=5.9 Hz), 8.66 (1H, s), 10.53 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.4, 111.7, 116.4, 116.7, 117.9, 126.4, 131.4, 131.5, 133.5, 141.7, 146.6, 158.5, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan değer 313.0944, ölçülen değer 313.2348 [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2'de verilmiştir.

(Z)-5-(2-klorobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5m) sarımsı renge katı olarak %73.4 verimle sentezlendi. EN. 271.5-273.3 °C; IR: 3148, 3106, 2967, 2904, 1700, 1627, 1478, 1274, 1200, 1073, 993, 755cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.30-4.33 (4H, m), 6.89 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.33-7.56 (5H, m), 8.13 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.87 (1H, s), 10.58 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.9, 118.4, 118.6, 126.3, 126.5, 128.3, 128.9, 130.8, 133.4, 135.6, 142.2, 146.5, 155.3, 175.3; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na için hesaplanan değer 351.0512, ölçülen değer 351.1948 [MNa<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2'de verilmiştir.

(Z)-5-(3-klorobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5n) kahve renginde katı olarak %74.3 verimle sentezlendi. EN. 184.8-186.1 °C; IR: 3323, 2972, 2905, 1742, 1704, 1630, 1481, 1283, 1199,1169, 1074, 1030, 781, 679 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.25-4.30 (2H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.31-7.34 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2.0 Hz, J<sub>2</sub>= 8.2 Hz), 7.40 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.49-7.57 (2H,m), 7.85 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.68 (1H, s), 10.57 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.7, 118.1, 126.5, 126.6, 127.8, 128.4, 131.4, 131.5, 134.3, 138.9, 142.1, 146.2, 158.2, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan değer 330.0585, ölçülen değer 329.2433 [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2'de verilmiştir.

(Z)-5-(4-klorobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5o) kahve renginde katı olarak %75 verimle sentezlendi. EN. 260.1-262.4 °C; IR: 3137, 3042, 2890, 2843, 1724, 1631, 1490, 1281, 1201, 1072, 993, 779, 607cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.28-4.34 (4H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.32 (1H,s), 7.56 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.92 (2H, d, J=6.9 Hz), 8.68 (1H, s), 10.54 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.7, 118.0, 126.4, 126.5, 129.6, 130.8, 135.7, 136.5, 141.9, 146.4, 158.4, 175.2;LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan değer 330.0585, ölçülen değer 329.2477 [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2'de verilmiştir.

(Z)-5-(2-bromobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5p) sarımsı renge katı olarak %76 verimle sentezlendi. EN. 216.9-218.2°C; IR: 3178, 3106, 2968, 2902, 1728, 1627, 1476, 1271, 1201, 1072, 1028, 992, 754 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.28-4.40 (4H, m), 6.94 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.10-8.13 (1H, dd, J<sub>1</sub>=1.8 Hz, J<sub>2</sub>=7.4 Hz), 8.81 (1H, s), 10.64 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.9, 118.4, 125.9, 126.0, 126.5, 128.8, 129.4, 133.7, 133.9, 134.7, 142.2, 146.5, 157.7, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na için hesaplanan değer 396.9987, ölçülen değer 397.0669 [MNa<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2'de verilmiştir.

(Z)-5-(3-bromobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5q) koyu kahve renge katı olarak %89 verimle sentezlendi. EN. 271.9-272.9 °C; IR: 3322, 2969, 2901, 1741, 1704, 1629, 1480, 1210, 1168, 1070, 994, 821, 779 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.25-4.30 (2H, m), 4.32-4.37(2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.31-7.34 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2.3 Hz, J<sub>2</sub>=8.2 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.45 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, s), 10.57 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.7, 118.0, 122.8, 126.5, 126.7, 128.2, 131.4, 131.7, 134.4, 139.1, 142.0, 146.2, 158.1, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan değer 374.0089, ölçülen değer 375.1272 [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2'de verilmiştir.

(Z)-5-(4-bromobenzilidenamino)spiro[[1,3].EN. 205.6-206.8 °C; IR: 3138, 3081, 3041, 2892, 1722, 1630, 1486, 1281, 1199 diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5r) turuncu renge katı olarak %60 verimle sentezlendi, 1162, 1066, 992, 892, 778, 604 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.28-4.30 (2H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.29-7.32 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2.1 Hz, J<sub>2</sub>=8.2 Hz), 7.39 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.66 (1H, s), 10.55 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.7, 118.0, 125.4, 126.4, 126.5, 130.9, 132.5, 136.0, 141.9, 146.4, 158.5, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

için hesaplanan değer 374.0089, ölçülen değer 375.1052 [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5-(2-nitrobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2-on (5s) turuncu renginde katı olarak %74 verimle sentezlendi. EN. 258.8-260.0 °C; IR: 3140, 3101, 2970, 2900, 1720, 1622, 1516, 1481, 1344, 1216, 1169, 1068, 1027, 994, 733 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.25-4.31 (2H, m), 4.33-4.38 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.31-7.34 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2.0 Hz, J<sub>2</sub>=8.2 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.70-7.76 (1H, 7td, J<sub>1</sub>=1.8 Hz, J<sub>2</sub>=7.6 Hz), 7.81-7.87 (1H, td, J<sub>1</sub>=1.0 Hz, J<sub>2</sub>=7.6 Hz), 8.06-8.09 (1H, dd, J<sub>1</sub>=1.2 Hz, J<sub>2</sub>=8.2 Hz), 8.12-8.15 (1H, dd, J<sub>1</sub>=1.2 Hz, J<sub>2</sub>=8.0 Hz), 8.89 (1H, s), 10.59 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.8, 118.3, 125.2, 126.4, 126.7, 130.1, 130.7, 132.3, 134.3, 142.5, 146.0, 149.9, 155.6, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na için hesaplanan değer 362.0753, ölçülen değer 362.1700 [MNa<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5-(3-nitrobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2-on (5t) koyu kahve renginde katı olarak %88.8 verimle sentezlendi. EN. 214.3-216.0 °C; IR: 3174, 2963, 2897, 1735, 1622, 1524, 1476, 1348, 1199, 1072, 996, 813, 730, 613 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.29-4.32 (2H, m), 4.33-4.36 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.47 (1H, s), 7.77 (1H, t, J=7.0 Hz), 8.30 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.69 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.59 (1H, s, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ/ppm: 66.3, 102.3, 111.8, 118.2, 123.1, 125.9, 126.5, 126.9, 131.1, 135.1, 138.4, 142.4, 145.8, 148.8, 157.5, 175.2; LC-MS (ESI (-): *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> için hesaplanan değer 340.0889, ölçülen değer 340.25 [MH<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

(Z)-5-(4-nitrobenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2-on (5u) turuncu renginde katı olarak %83.5 verimle sentezlendi. EN. 268.8-270.4 °C; IR: 3286, 2963, 2898, 1748, 1709, 1632, 1512, 1485, 1338, 1198, 1165, 995, 845, 728, 605 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ/ppm: 4.25-4.30 (2H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.37-7.41 (1H, dd, J<sub>1</sub>=2.4 Hz, J<sub>2</sub>=8.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.13

(2H, d, J=8.8 Hz), 8.33 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.85 (1H, s), 10.59 (1H, s, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ /ppm: 66.5, 102.5, 112.0, 118.3, 118.8, 124.9, 126.7, 127.4, 130.3, 142.6, 146.0, 149.5, 157.8, 175.4; LC-MS (ESI (-):  $m/z$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{K}$  için hesaplanan değer 381.0507, ölçülen değer 381.3993 [MK $^+$ ].  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Ek 2’de verilmiştir.

#### 4.2. Sentezlenen İmin Türevlerinin Antioksidan Aktivite Sonuçları

Sentezlenen imin türevlerinin antioksidan aktivite sonuçları Tablo 4.1. de verilmiştir.

Tablo 4.1. Sentezlenen imin türevlerinin antioksidan aktivite sonuçları

Bileşik	R	DPPH IC <sub>50</sub>	ABTS $^{+\cdot}$ IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup>	CUPRAC A <sub>0.50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) <sup>b</sup>
5a	H-	171,74 $\pm$ 1,24	18,45 $\pm$ 1,31	75.87 $\pm$ 0.04
5b	3-OH-	94,81 $\pm$ 0,83	6,83 $\pm$ 1,84	18,76 $\pm$ 0,69
5c	2,3-di-OH-	4,49 $\pm$ 0,45	0,39 $\pm$ 0,22	0,42 $\pm$ 0,52
5d	2,5-di-OH -	18,65 $\pm$ 0,03	0,86 $\pm$ 0,30	1,35 $\pm$ 0,002
5e	2,4,6-tri-OH	64,03 $\pm$ 0,39	1,57 $\pm$ 1,053	12,99 $\pm$ 1,63
5f	4-OCH <sub>3</sub> -	145 $\pm$ 0,25	1,93 $\pm$ 0,83	28,74 $\pm$ 0,03
5g	3,4-di-OCH <sub>3</sub> -	130 $\pm$ 0,2	1,45 $\pm$ 0,78	28,063 $\pm$ 0,05
5h	2,5-di-OCH <sub>3</sub> -	81,78 $\pm$ 0,38	0,95 $\pm$ 0,11	17,59 $\pm$ 0,99
5i	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	112,33 $\pm$ 2,49	1,56 $\pm$ 0,73	15,38 $\pm$ 0,38
5j	2-F-	125,4 $\pm$ 0,63	1,25 $\pm$ 0,14	29,38 $\pm$ 0,02
5k	3-F-	137,75 $\pm$ 2,67	1,06 $\pm$ 0,20	24,76 $\pm$ 0,38
5l	4-F-	90,15 $\pm$ 0,59	0,98 $\pm$ 0,42	16,99 $\pm$ 1,47
5m	2-Cl-	129,4 $\pm$ 0,46	2,43 $\pm$ 0,11	26,31 $\pm$ 0,05
5n	3-Cl-	178,91 $\pm$ 0,37	1,48 $\pm$ 0,92	18,13 $\pm$ 1,56
5o	4-Cl-	110,95 $\pm$ 0,72	1,28 $\pm$ 0,11	16,67 $\pm$ 0,42
5p	2-Br-	143,9 $\pm$ 1,85	1,85 $\pm$ 0,23	20,92 $\pm$ 0,42
5q	3-Br-	204,9 $\pm$ 3,52	1,45 $\pm$ 1,65	16,90 $\pm$ 0,68
5r	4-Br-	127,16 $\pm$ 0,97	1,24 $\pm$ 0,14	16,15 $\pm$ 0,56
5s	2-NO <sub>2</sub> -	162,91 $\pm$ 0,98	19,2 $\pm$ 0,57	15,12 $\pm$ 0,23
5t	3-NO <sub>2</sub> -	126,62 $\pm$ 0,21	1,56 $\pm$ 0,86	19,23 $\pm$ 0,5
5u	4-NO <sub>2</sub> -	118,86 $\pm$ 0,68	1,38 $\pm$ 0,56	26,03 $\pm$ 0,04
Quercetin	-		15,49 $\pm$ 2,33	18,47 $\pm$ 0,04

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> value represent the means  $\pm$  S.E.M. of three parallel measurements (p< 0.05)  
<sup>b</sup>A<sub>0.50</sub> value represent the means  $\pm$  S.E.M. of three parallel measurements (p< 0.05)

## BÖLÜM 5. SONUÇLAR

İsatin molekülü (1) sülfürik ve nitrik asit varlığında nitrolanarak 5-nitroisatin (2) elde edilmiştir. Bu molekülün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 7.07 ppm ve 8.42 ppm'de birbirine komşu olan C7-H ve C6-H protonları, 8.18 ppm'de C4-H protonu ve 11.66 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Ayrıca C6-H ve C4-H protonları da birbirleriyle uzak etkileşime ( $J=2.0$  Hz) girmiş ve C4-H piki dublete yarılırken, C6-H pikide dubletin dubletine yarılmıştır.

5-nitroisatinin (2) keton karbonilinin p-toluensülfonik asit katalizörlüğünde etilen glikol ketallenmesi sonucu elde edilen 5'-nitrospiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-on (3) molekülünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 4.34 ppm ile 4.58 ppm arasında ketal grubunun metilen ( $-\text{CH}_2-$ ) protonları, 6.96 ppm ve 8.22 ppm'de birbirine komşu olan C7-H ve C6-H protonları, 8.19 ppm'de C4-H protonu ve 10.60 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Ayrıca C6-H ve C4-H protonları da birbirleriyle uzak etkileşime ( $J=2.3$  Hz) girmiş ve C4-H piki dublete yarılırken, C6-H pikide dubletin dubletine yarılmıştır.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda da 66.2 ppm'de ketal grubunun metilen karbonları, 101.4-143.4 ppm arasında aromatik halka karbonlarının pikleri ve 175.5 ppm'de amit karbonili ile 149.9 ppm'de ketallenmiş karbonun pikleri mevcuttur. 2 ve 3 nolu bileşiklerin NMR spektrumları karşılaştırıldığında, keton karbonili ketallendiği zaman elektron çekme gücü azaldığı için proton ve karbon piklerinin yukarı alana kaydığı görülmektedir.

5'-nitrospiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-on (3) bileşiğinin Pd-C katalizörü ile indirgenmesi sonucu 5'-aminospiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-on (4) elde edilmiştir. Bu molekülün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda; 4.16 ppm ile 4.35 ppm arasında ketal grubunun metilen ( $-\text{CH}_2-$ ) protonları, 4.85 ppm'de  $\text{NH}_2$  protonları, 6.52 ppm C6-H ve C7-H protonları, 6.59 ppm'de C4-H protonu ve 9.99 ppm'de de isatin



halkasının NH protonu görülmektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda da 66.0 ppm'de ketal grubunun metilen karbonları, 102.9-132.7 ppm arasında aromatik halka karbonlarının pikleri ve 174.9 ppm'de amit karbonili ile 145.0 ppm'de ketallenmiş karbonun pikleri mevcuttur. Bu iki NMR'ı 10 nolu bileşiğin NMR'ları ile karşılaştırdığımız zaman bütün proton ve karbon piklerinin aşağı alana kaydığı gözlemlenebilir. Bu durum, aromatik halkaya bağlı kuvvetli elektron çekici nitro grubunun kuvvetli elektron sağlayıcı amin grubuna indirgendiğinin bir göstergesidir.

5'-aminospiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-on (4) molekülünün çeşitli benzaldehit türevleri ile reaksiyonu sonucu imin türevleri (5a-u) sentezlenmiştir. Genel olarak bu moleküllerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında imin grubunun CH piki 8.50 – 9.00 ppm arasında singlet olarak görülmektedir. Sentezlenen moleküllerin aromatik protonları 6.50 ile 8.00 ppm arasında görülmektedir. Ayrıca 10.30 ppm civarında da isatin halkasının NH protonu bulunmaktadır.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında da imin karbonu 158.0 ppm civarında, isatin halkasındaki karbonil karbonu da 175.0 ppm civarında pik vermiştir.

Genel olarak; sentezlenen imin türevlerinin (5a-u) IR spektrumlarında (EKLER bölümünde verilmiştir)  $1650\text{ cm}^{-1}$  ve  $1550\text{ cm}^{-1}$  frekans civarında imin gruplarının C=N pikleri,  $3320\text{ cm}^{-1}$  ile  $3180\text{ cm}^{-1}$  frekans arasında isatinin NH gerilme pikleri görülmektedir. Bunun yanı sıra yaklaşık  $1760\text{ cm}^{-1}$  ve  $1750\text{ cm}^{-1}$  frekansında isatin halkasındaki keton grubunun karbonil pikleri mevcuttur. Yaklaşık  $1625\text{ cm}^{-1}$  frekansında isatin halkasındaki amit grubu gerilme pikleri bulunmaktadır.

Bu sonuçlardan yola çıkarak sentezlenmesi hedeflenen bütün ürünlerin sentezinin başarıyla gerçekleştirildiği söylenebilir.

## BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

İmin grubu içeren isatin türevleri (5a-u) isatinden başlanarak beş basamakta oldukça yüksek verimlerde gerçekleştirilmiştir. İsatın molekülü  $H_2SO_4$  ve  $KNO_3$  ile nitrolanmış ve ürün etilen glikol ile ketallenmiştir. Ketalli ürünümüzün nitro grubu siklohekzen varlığında Pd-C ile indirgenmiştir. 5'-aminospiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-on (4) molekülü çeşitli benzaldehit türevleri ile trietanol amin varlığında etanol içerisinde reaksiyona sokarak hedeflenen imin türevleri sentezlenmiştir.

### 6.1. İmin Türevlerinin Antioksidan Özelliklerinin Yapı-Aktivite İlişkisi

İmin grubu içeren isatin bileşiklerinde değişen sübstitüentlerin DPPH,  $ABTS^{+}$  ve CUPRAC antioksidan aktivitesini nasıl etkilediği incelenmiş ve antioksidan aktivite sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir. Sentezlenen bütün isatin türevleri antioksidan özellik göstermiştir. Bu moleküller arasında en iyi antioksidan özelliği gösteren; 5-(2,3-dihidroksibenzilidenamino)spiro[[1,3]diokzolan-2,3'-indolin]-2'-on (5c) bileşigidir (DPPH için;  $Ic_{50}=4.49 \mu M$ ,  $ABTS^{+}$  için;  $Ic_{50}=0.39 \mu M$  ve CUPRAC için;  $A_{0.50}=0.42 \mu M$ ).

İsatın imin türevleri için;

- Fenil halkasının orto-, meta- ve para- pozisyonuna halojen gruplarının (F, Cl, Br) bağlı olduğu bileşikler karşılaştırıldığı zaman;  $ABTS^{+}$  ve CUPRAC özelliği için, halojen gruplarının bağlanma yerleri orto- pozisyonundan para- pozisyonuna doğru gittikçe moleküllerin antioksidan özelliği artmıştır. DPPH özelliği için ise; bu grupların para- pozisyonunda olduğu moleküller orto- pozisyonundakilere göre, orto- pozisyonunda olan moleküllerde meta- pozisyonundakilere göre daha iyi antioksidan özelliği göstermiştir.

- b) Fenil halkasının orto-, meta- ve para- pozisyonuna nitro grubunun bağlı olduğu bileşikler karşılaştırıldığı zaman, ABTS<sup>+</sup> ve DPPH özelliği için, nitro gruplarının bağlanma yerleri orto- pozisyonundan para- pozisyonuna doğru gittikçe moleküllerin antioksidan özelliği artmıştır. CUPRAC için ise bu durumun tam tersi söz konusudur.
- c) Fenil halkasına iki tane hidroksil grubu bağlı olan moleküller, tek ve üç hidroksil grubuna sahip olan moleküllerden daha iyi antioksidan özellik göstermiştir.
- d) 2,3-dihidroksil grubuna sahip moleküller 2,5-dihidroksil grubuna sahip olan moleküllerden daha iyi antioksidan özellik göstermiştir.
- e) Üç hidroksil grubuna sahip olan moleküller tek hidroksillilere göre daha iyi antioksidan özellik göstermiştir.
- f) 2,5-dihidroksil grubuna sahip moleküller 2,5-dimetoksi grubuna sahip olan moleküllerden daha iyi antioksidan özellik göstermiştir.
- g) Fenil halkasına iki tane metoksi grubu bağlı olan moleküller, tek metoksi grubuna sahip olan moleküllerden daha iyi antioksidan özellik göstermiştir.
- h) Fenil halkasına hidroksil veya metoksi grubunun bağlanması, hiçbir grubun olmadığı moleküllere göre antioksidan özelliğini arttırmıştır.
- i) Fenil halkasının orto-, para- ve meta- pozisyonuna bağlı halojen serisinde (F, Cl, Br), CUPRAC için, halojenin boyutu ve polarlığı ile molekülün antioksidan özelliği arasında doğrusal bir orantı görülmüşken DPPH için ise bunun tam tersi saptanmıştır. ABTS için ise; F atomuna sahip olan moleküller Br atomuna sahip olanlardan, bunlar ise Cl atomuna sahip olan moleküllerden daha iyi antioksidan özellik göstermiştir.

Yukarıdaki tüm bu sonuçlardan, antioksidan özelliğinin bağlı olan substitüentler ve bağlanma pozisyonlarına göre değiştiği gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında 21 adet imin grubu içeren yeni isatin türevi başarıyla sentezlenmiş ve bu moleküllerin antioksidan aktivite üzerine etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bütün moleküller antioksidan özellik göstermiştir.

Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin farklı enzimler üzerine etkileri ve farmakolojik özellikleri de araştırılabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] CERCHIARO, G., FERREIRA, C.M.A., Oxindoles and copper complexes with oxindole-derivatives as potential pharmacological agents, *J.Braz.Chem. Soc.*, 17: 1473-1485, 2006.
- [2] SUMPTER, W.C., The chemistry of isatins, *Chem. Rev.*, 34: 407, 1954
- [3] SHVEKHGEIMER, M.G.A., Synthesis of substituted pyrazino [5,6b] pyrimidine and some indole derivatives, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 32: 249, 1996.
- [4] ELLIOTT, R.J., GARDNER, D.L., Proline determination with isatin, in the presence of amino acids, *Anal. Biochem.*, 70, 268-273, 1976.
- [5] BONTE, W., JOHANSSON, J., GARBE, G., BERG, S., Determination of the amino acid spectrum as an aid in the up-dating of skeletal findings, *Arch. Kriminol.*, 158, 163-174, 1976.
- [6] EGE, S. N., "Organic Chemistry Structure and Reactivity, 4. Edition", Houghton
- [7] BERGMAN, J., LINDSTRÖM, J.O., New approach to synthesis of 6,7-dimethoxy isatin, *Tetrahedron.*, 41: 2879, 1985.
- [8] ISCHIA, M., PALUMBO, A., Antioxidative activity of synthetic melanins. cardiolipin liposome model, *Tetrahedron.*, 44: 6441, 1988.
- [9] GRAFE, U., RADICS, L. J., 2(3 H )-Furanones as synthons for polyamides of 1,3-diazines and 1,3,5-triazines, *Antibiotics.*, 39: 162, 1986.

- [10] BREINHOLT, J., DEMUTH, H., HEIDE, M., Rosendahl, C.N., 1,1'-(Ethane-1,2-diyl)bis(indoline-2,3-dione), *Acta Chem. Scand.*, 50: 443, 1996.
- [11] YAN, Y., LI, G., WANG, F., MAO, W., Synthesis and antimicrobial activity of some new isatin derivative, *Huadong Huagong Xueyuan Xuebao.*, 18: 192, 1992.
- [12] PANIKKAR, B., KUTTAN, R., Detection and estimation of 3,4-dehydroproline, *Indian J. Biochem. Biophys.*, 26, 126-128, 1989.
- [13] SMITHA, S., PANDEYA, S.N., STABLES, J.P., GANAPATHY, S., Anticonvulsant and sedative-hypnotic activities of N-acetyl/methyl isatin derivatives, *Sci. Pharm.*, 76, 621–636, 2008.
- [14] DAVID, C., MARIE, T., ROUSSEL, G., Preparation, resolution and cyclisation of 2-1-(7-Cl-1,8-naphthyridine-2-yl-amino 6-methyl-3-oxoheptyl benzoic acid to 2-isoindolinylnaphthyridine, U.S. Pat. 5, 498, 716, ref. *Chem. Abstr.* 343271, 1996.
- [15] SINGH, G.S., SINGH, T., LAKHAN, R., Synthesis, C-13 NMR and anticonvulsant activity of new isatin based spiroazetidinones, *Indian J. Chem.*, 36B, 951–954, 1997.
- [16] MEDVEDEV, A.E., GOODWIN, A., CLOW, A., HALKET, J., GLOVER, V., SANDLER, M., Inhibitory potency of some isatin analogues on human monoamine oxidase A and B. *Biochem. Pharmacol.*, 44, 590–592, 1992.
- [17] VARMA, R.S., NOBLES, W.L., Substituted N-amino methyl isatins, *J. Med. Chem.*, 10, 510–513, 1967.
- [18] PANDEYA, S.N., YOGESHWARI, P., SRIRAM, D., NATH, G., Synthesis and antimicrobial activity of N-Mannich bases of 3-N<sup>1</sup>-sulphadoximino isatin and its methyl derivative, *Boll. Chim. Farm.*, 137, 321–324, 1998.
- [19] FOYE, W.M., LAMKE, T.L., WILLIAMS, D.A., Principles of medicinal Chemistry, 4th ed., Weverly Publishers, New Delhi, pp. 855, 1995.

- [20] POPP, F.D., PAJOUHESH, H., Potential anticonvulsants VI: Condensation of isatins with cyclohexanone and other cyclic ketones, *J. Pharm. Sci.*, 72, 318–321, 1983.
- [21] ARSENIJEVIĆ, L., BOGAVAC, M., PAVLOV, S., ARSENIJEVIC, V., New isatin derivatives, *Arh. Farm.*, 35: 39, 1985.
- [22] GARDEN, S.J., TORRES, J. C., SILVA, L. E., PINTO, A. C., A synthesis of 3-fluoroindoles and 3,3-difluoroindolines by reduction of 3,3-difluoro-2-oxindoles using a borane tetrahydrofuran complex, *Synth. Commun.*, 28: 1679, 1998.
- [23] HAMADA, K., TANAKA, S., SUZUKOMA, T., New isatin derivatives, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP.*, 60: 246,395, 1985.
- [24] JOSHI, K.C., PATHAK, V.N., GUPTA, R., Eco-friendly Solventless Synthesis of 5-Indolylpyrimido[4,5-d]pyrimidinones and Their Antimicrobial Activity, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 2: 15, 1992.
- [25] REKHTER, M.A., ZORIN, L.M., ZHUNGIETU, G.I., *U.S.S.R.*, 642: 306, 1979.
- [26] SCHONBERG, A., SINGER, E., STEPHAN, W., A new synthesis of isoselenoureas by imidoylation of amines with selenium and isocyanides, *Chem. Ber.*, 120: 1581, 1987.
- [27] BAYER, E., GECKELER, K., The chemistry of isatins, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 91: 568, 1979.
- [28] TOMCHIN, A.B., SHIROKII, G.A., DMITRUKHA, V.S., Heterocyclic semicarbazones and thiosemicarbazones. XLVI. Activity of acylhydrazones of  $\alpha$ -dicarbonyl compounds toward influenza virus, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 83, 1976.
- [29] TOMCHIN, A.B., SHIROKII, G.A., The chemistry of isatins, *Zh. Org. Khim.*, 13: 404, (*Web of Science*) 1977 .

- [30] COPPOLA, G.M., *N*-Arylation of isatins. A direct route to *N*-arylisatoic anhydrides, *J. Heterocycl. Chem.*, 24: 1249, 1987 .
- [31] NISHIGASHI, S., SAKAE, M., TAKAMATSU, S., The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 61: 91,163, 1986.
- [32] BLACK, D.S.C., CHAICHIT, N., GATEHOUSE, B.M., MOSS, G.I., Unusual Formation of New Indole-Containing Heterocyclic Ring Systems, *Aust. J. Chem.*, 40: 1745, 1987.
- [33] KONDO, Y., MITADERA, Y., NOZOE, S., New isatin derivatives, *Yakugaku Zasshi*, 105: 724, 1985.
- [34] BALLANTINE, J.A., ALAM, M., FISHLOCK, G.W., The chemistry of isatins , *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1*: 1781, 1977.
- [35] TOMCHIN, A.B., KRILOVA, I.M., Thiosemicarbazides in heterocyclization, *Zh. Org. Khim.*, 22: 2420,1986.
- [36] PAPADOPOULOU, M., VARVOGLIS, A., The chemistry of isatins, *J. Chem. Res. (S)* 66, 1983.
- [37] MAZHILIS, L.I., TARENT'EV, P.B., BOLOTIN, V.A., The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 25: 50, 1989.
- [38] JNANESWARA, G.K., DESHRANDE, V.H., The chemistry of isatins, *J. Chem. Res. (S)* 632, 1999.
- [39] KATZ, A.H.; DEMERSON, C.A.; HUMBER, L.G. *US 4,670,462 (CA 107:P96704j)* 1987.
- [40] KATZ, A.H.; DEMERSON, C.A.; HUMBER, L.G. *Eur. Pat. Appl. EP 238,226 (CA 109:P6494e)* 1987.



- [41] KATZ, A.H.; DEMERSON, C.A.; SHAW, C.C.; ASSELIN, A.A.; HUMBER, L.G.; CONWAY, K.M.; GAVIN, G.; GUINOSSO, C.; JENSEN, N.P.; MOBILIO, D.; NOURELDIN, R.; SCHMID, J.; SHAH, U.; ENGEN, D.V.; CHAU, T.T.; WEICHMAN, B.M. *J. Med. Chem.* 31, 1244, 1988.
- [42] DEMERSON, C.A.; HUMBER, L.G.; PHILIPP, A.H.; MARTEL, R.R. *J. Med. Chem.* 19, 391, 1976.
- [43] SOLL, R.M.; GUINOSSO, C.; ASSELIN, A. *J. Org. Chem.* 53, 2844, 1988.
- [44] MIRAND, C.; MASSIOT, G.; LEVY, J. *J. Org. Chem.* 47, 4169, 1982.
- [45] TORRES, J.C., GARDEN, S.J., PINTO, A.C., SILVA, F.S.Q., An Investigation of a Palladium Catalysed Biaryl Synthesis of Pyrrolophenanthridine Derivatives, Extension of the Heck Reaction. *Tetrahedron*, 1999; 55, 1881.
- [46] DZYUBENKO, V.G., ABRAMENKO, P.I., *Zh. Vses. Khim. O-va. Im. D.I. Mendeleeva*, 31: 229, 1986.
- [47] ALHBRECHT, C.F., CHORN, D.J., WESSELS, P.L., The chemistry of isatins, *Life Sci.*, 45: 1119, 1989.
- [48] WENKERT, E., BRINGI, N.V., CHOULETT, H.E., Synthesis of indole and oxindole derivatives, *Acta Chem. Scand.*, 36B: 348, 1982.
- [49] BERGMAN, J., STALHANDSKE, C., ChemInform Abstract: Transformation of Isatin with P4S10 to Pentathiepino(6,7-b)indole in One Step., *Tetrahedron Lett.*, 35: 5279, 1994.
- [50] AMAT-GUERRI, F., LOPEZ-GONZALEZ, M.M.C., MARETINEZ-UTRILLA, R., Direct and dye-sensitized aqueous photo-oxidation of 3-indoleacetic acid, methyl-3-indoleacetate and 1-methyl-3-indoleacetic acid I: Quantum yields and mechanism, *Tetrahedron Lett.*, 24: 3749, 1983.

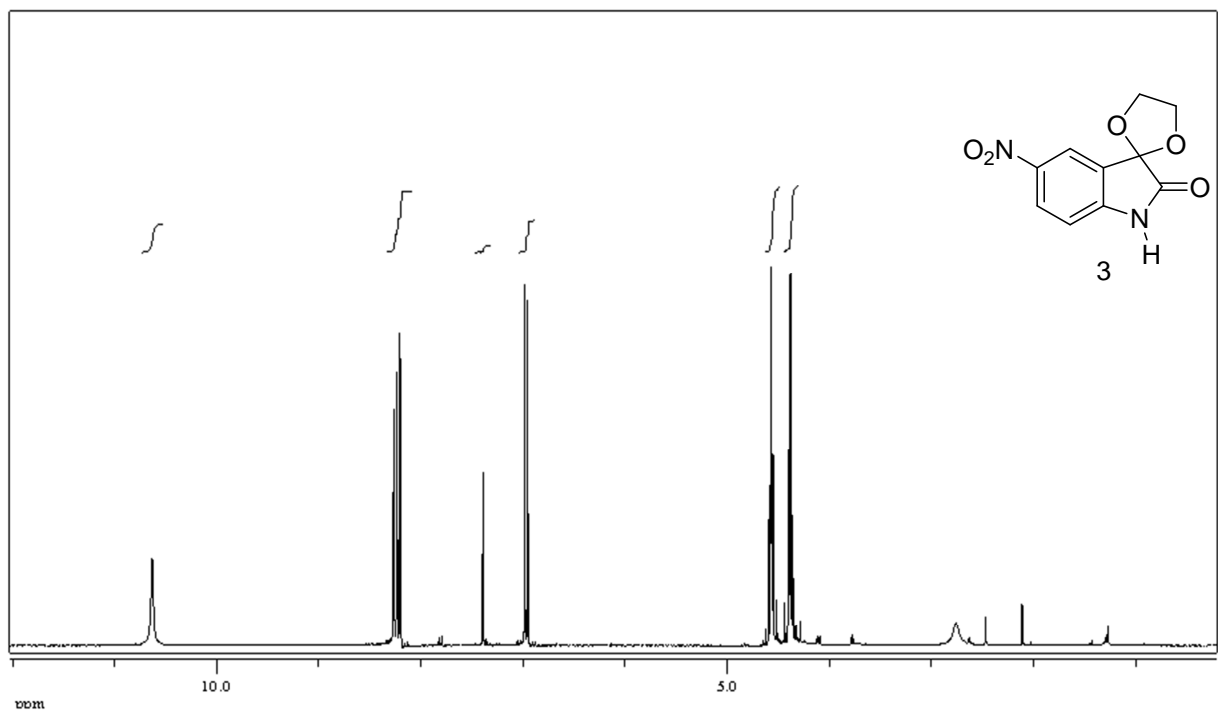
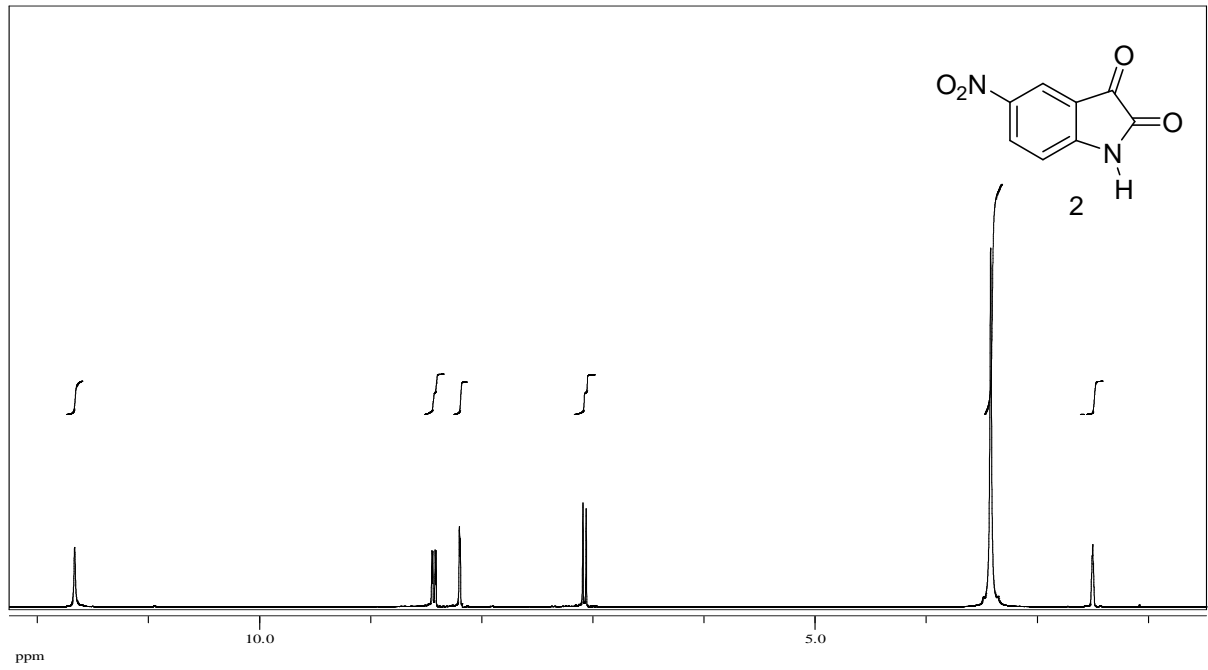
- [51] CZUBA, W.; SEDZİK-HİBNER, D. *Pol. J. Chem.*, 63, 113. (CA 112:178845y) 1989.
- [52] REİSSENWEBER, G. *US 4316020 (IBM intellectual property network)* 1982.
- [53] KAMAL, A. *J. Org. Chem.* 56, 2237, 1991.
- [54] NİEDZWIECKA-KORNAS, A.; BOJARSKA, E.; KAMİNSKİ, J.; Kazimierczuk, Z. *Z. Naturforsch.* 53B, 620, 1998.
- [56] ASHBY, J.; RAMAGE, E.M. *J. Heterocycl. Chem.* 15, 150, 11978.
- [57] ELLİOTT, R.J., GARDNER, D.L., Proline determination with isatin, in the presence of amino acids, *Anal. Biochem.*, 70: 268, 1976.
- [58] BONTE, W., JOHANSSON, J., GARBE, G., BERG, S., Determination of the amino acid spectrum as an aid in the up-dating of skeletal findings, *Arch. Kriminol.*, 158: 16, 1976.
- [59] PANİKAR, B., KUTTAN, R., Detection and estimation of 3,4-dehydroproline, *Indian J. Biochem. Biophys.*, 26: 126, 1989.
- [60] ATAKOL, O., O,O'-dihidroksi schiff bazlarının geçiş elementleri katyonlarıyla verdiği komplekslerin incelenmesi, Doktora Tezi, A.Ü. Kimya Bölümü, Ankara 1986.
- [61] AKSU, M., Çinko(II), kadmiyum(II) ve çinko(II) iyonları ile schiff bazları arasında mono-,di- ve trinükleer komplekslerin hazırlanması ve analitik amaçla kullanılabilirliklerinin araştırılması, Doktora Tezi, A.Ü. Kimya Bölümü, Ankara, 2001.
- [62] SCOVILL J. P., KLAYMAN, D. ve FRANCH\_NO, F.. *J. Med. Chem.* 25,1261, 1982.
- [63] WEST D. X. ve Ark., *Transition Met. Chem.*,1989.

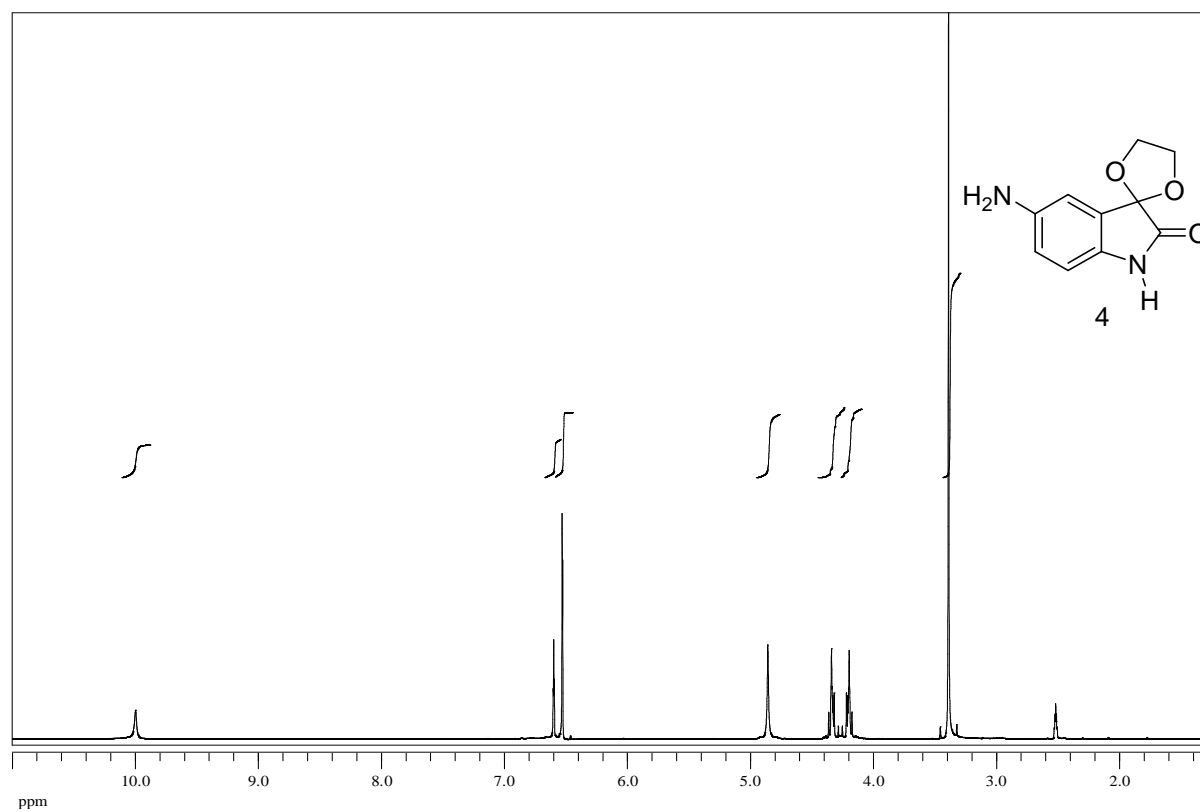
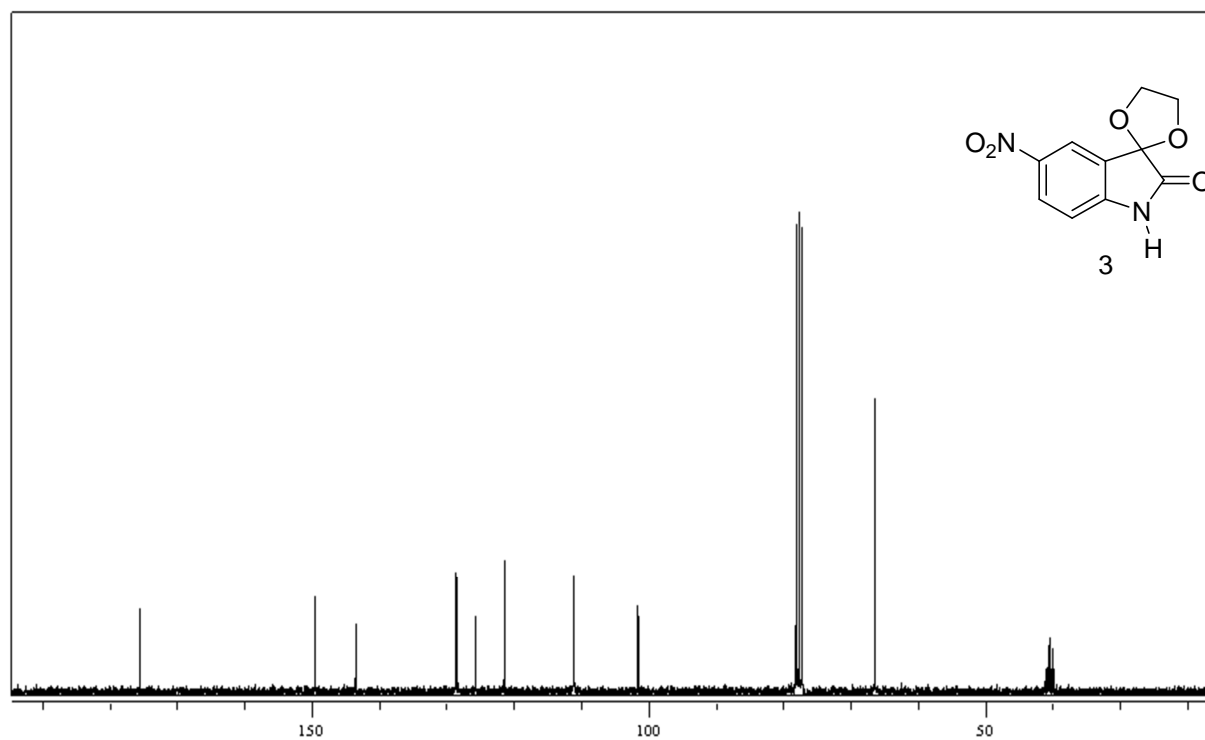
- [64] ZHU, D. ve VAN OOIJ, W. J. Progress In Inorganic Coatings, 49, 42-53. 2004.
- [65] BUSCH, D. H. Helv. Chim. Acta, 171, 1967.
- [66] WASIAK, W. ve URBANIAK, W., Journal of Chromatography A, 757, 137-143, 1997.
- [67] GAMA, A., FLORES-LOPEZ, L.Z., AGUIRRE, G., PARRA-HAKE, M., SOMANATHAN, R. ve WALSH, P. J. Tetrahedron: Asymmetry, 13, 149-154. GREENWOD, N.N. VE EARNSHAW, A., Chemistry of The Elements, Pergamon Pres, Elmford, N.Y., 1077 p, 2002.
- [68] TARAFDER, B. T. ve MIAH, P.B. Revue Roumaine de Chimie, 31, 5, 529-532, 1986.
- [69] ALLAN, J. R. ve McCLOY, B. Thermochim Acta, 211, 85-91, 1992.
- [70] WEI, Y., NING, G., HAI-QIAN, Z., JIAN-GUO, W., YI-HONG, W. ve WESCHE, K. D. Sensors and Actuators B. 2004.
- [71] EL-SONBATI, A.Z., EL-BANDARY, A. A. ve SHOA\_R, A. F. Spectrochimica Acta Part A, 58, 3003-3009, 2002.
- [72] COSTMANGA J., J., VARGAS, A., LATORRE ve G., MENA, Coordination Chemistry Reviews. 119, 67-88, 1992.
- [73] GREENWOD, N.N. VE EARNSHAW, A., Chemistry of The Elements, Pergamon Pres, Elmford, N.Y., 1077 p.
- [74] MIESSLER, G.L., İnorganik Kimya, Palme Yayıncılık, 2002.
- [75] PRATT, E.F., KAMLET, M.J., Reaction Rates by Distillation. IX. The Condensation of Anilines with Benzaldehydes, *J. Org. Chem.*, 26(10), 4029, (1961).
- [76] SOLOMONS, T.W.G. VE FRYHLE, C.B., Organik Kimya, Literatür Yayıncılık Dağıtım, 1350, İstanbul, (2002).

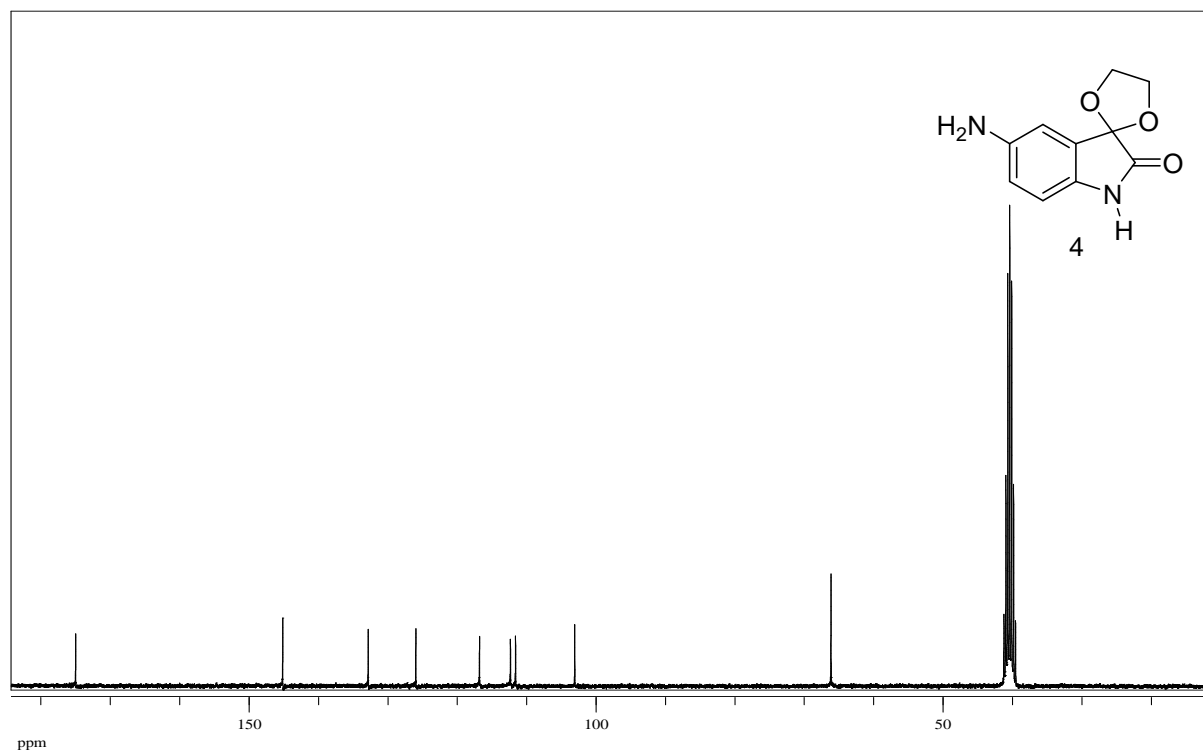
- [77] KALE C., “ON Tipindeki Schiff Bazlarının Susuz Çözücülerde Bazı Elektrokimyasal Davranışlarının incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, (2004).
- [78] CORT A. D., PASQUINI C., SCHIAFFINO L., *Supramolecular Chemistry*, January–March 19(1–2),79, (2007).
- [79] BILLMAN, J.H., TAI, K.M. *J. Org. Chem.*, 23(4), 535, (1958).
- [80] PATAI, S., *The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond*, Interscience Publisher, 360, London, (1970).
- [81] DEDE B., “Çok Disli Dioksimler ve Bunların Bazı Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu” Doktora tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, (2007).
- [82] KURTARAN, R., “Azit Anyonu Yardımı ile Çok Çekirdekli Koordinasyon Bileşiklerinin Hazırlanması ve Analitik Amaçla Kullanılabilirliklerinin Araştırılması”, Doktora Tezi , Ankara Üniversitesi, (2002).
- [83] DURMUS, S., “Heterotrinükleer geçiş metalleri komplekslerinin hazırlanması ve yapılarının incelenmesi”, Doktora Tezi, A.Ü. Kimya Bölümü, Ankara, (2001).
- [84] AKSU, M., “Çinko(II), kadmiyum(II) ve çinko(II) iyonları ile Schiff bazları arasında mono-,di-ve trinükleer komplekslerin hazırlanması ve analitik amaçla kullanılabilirliklerinin araştırılması”, Doktora Tezi, A.Ü. Kimya Bölümü Ankara, (2001).
- [85] GERNGROS, O., OLCAY, A., *Chemische Berichte.*, 96(10), 2550, (1963).

## EKLER

### EK 1: 2, 3, 4 nolu bileşiklerin spektrumları

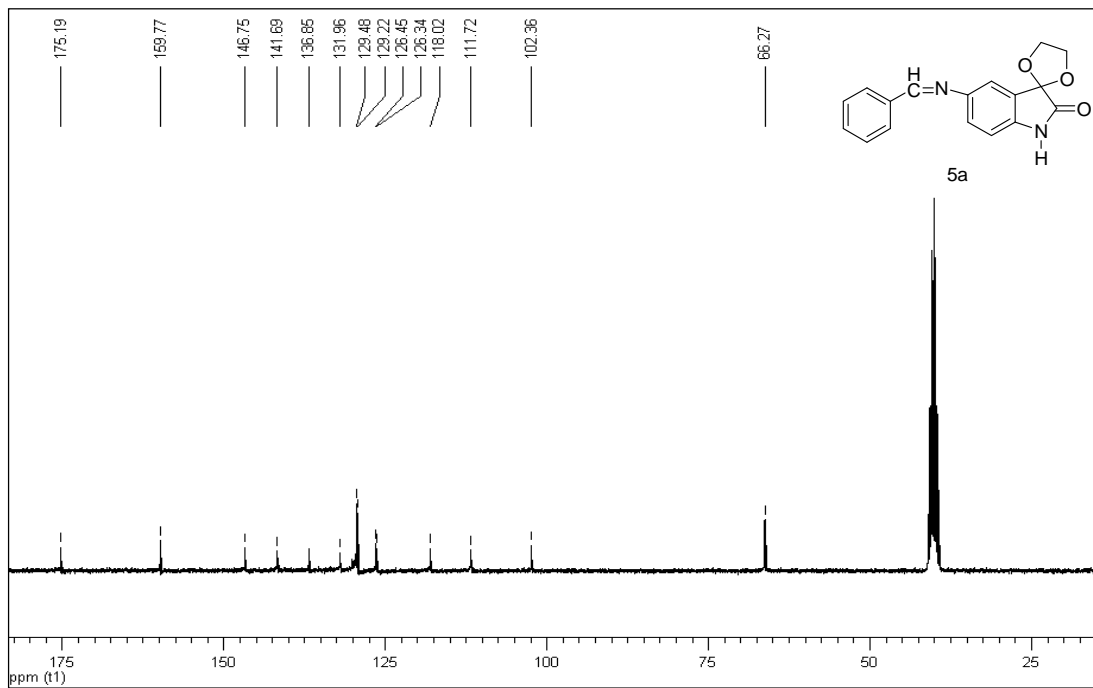
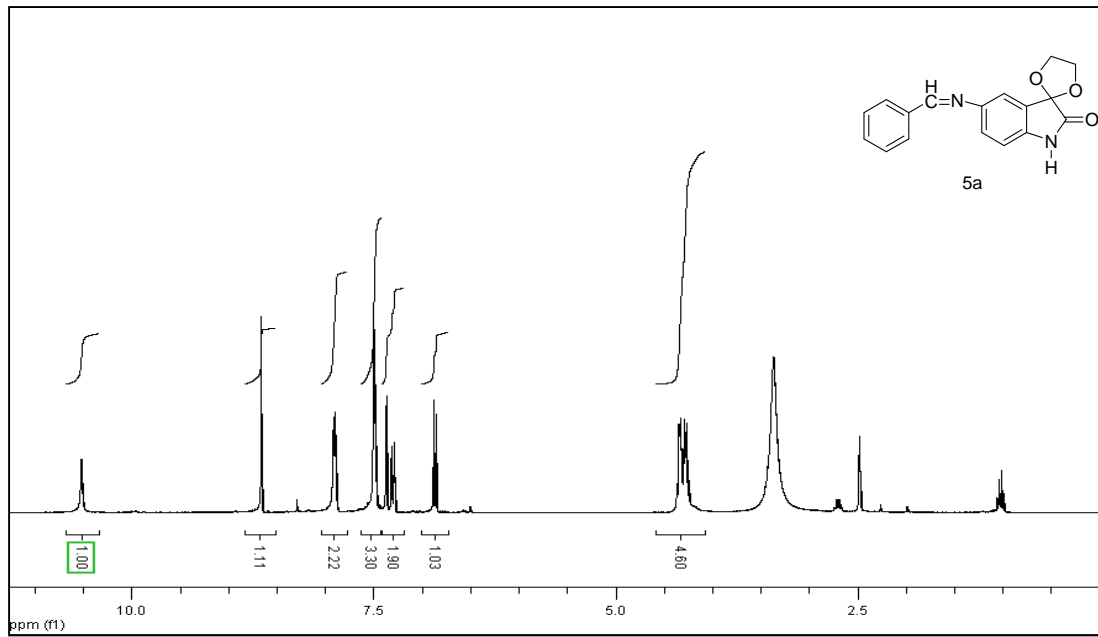




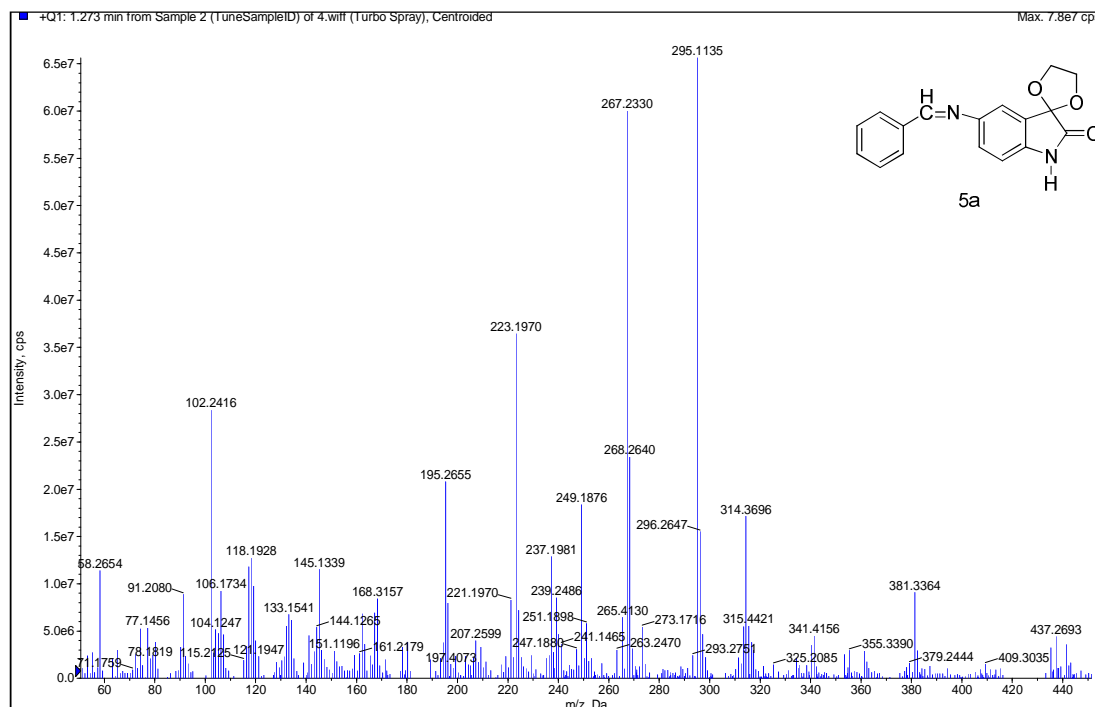
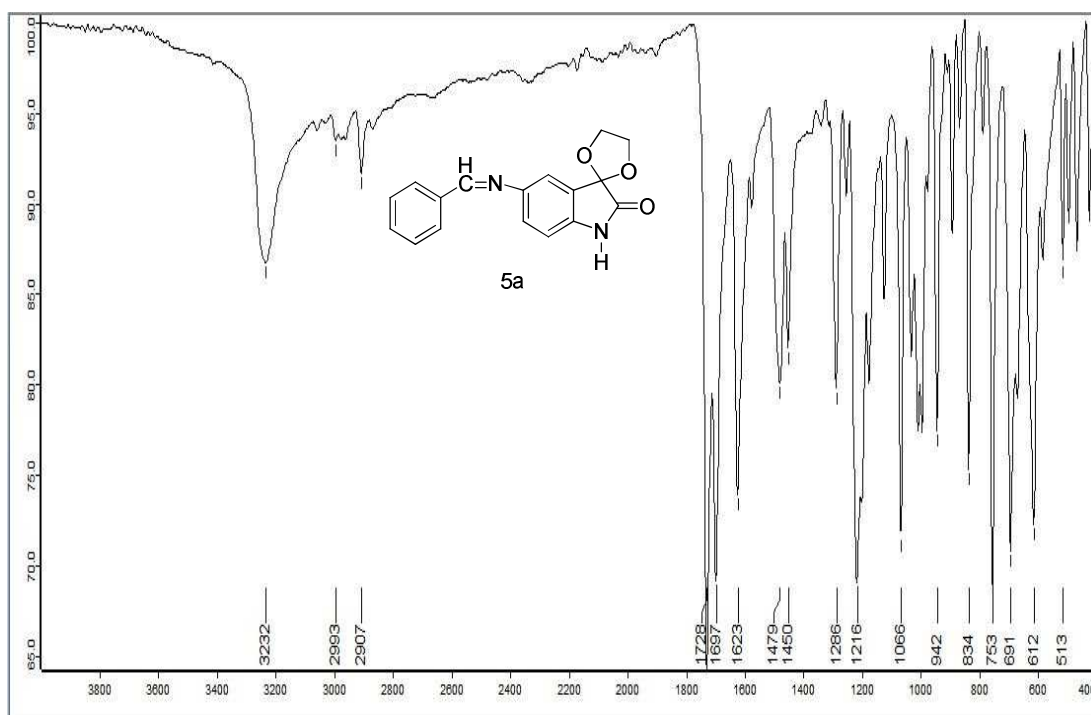


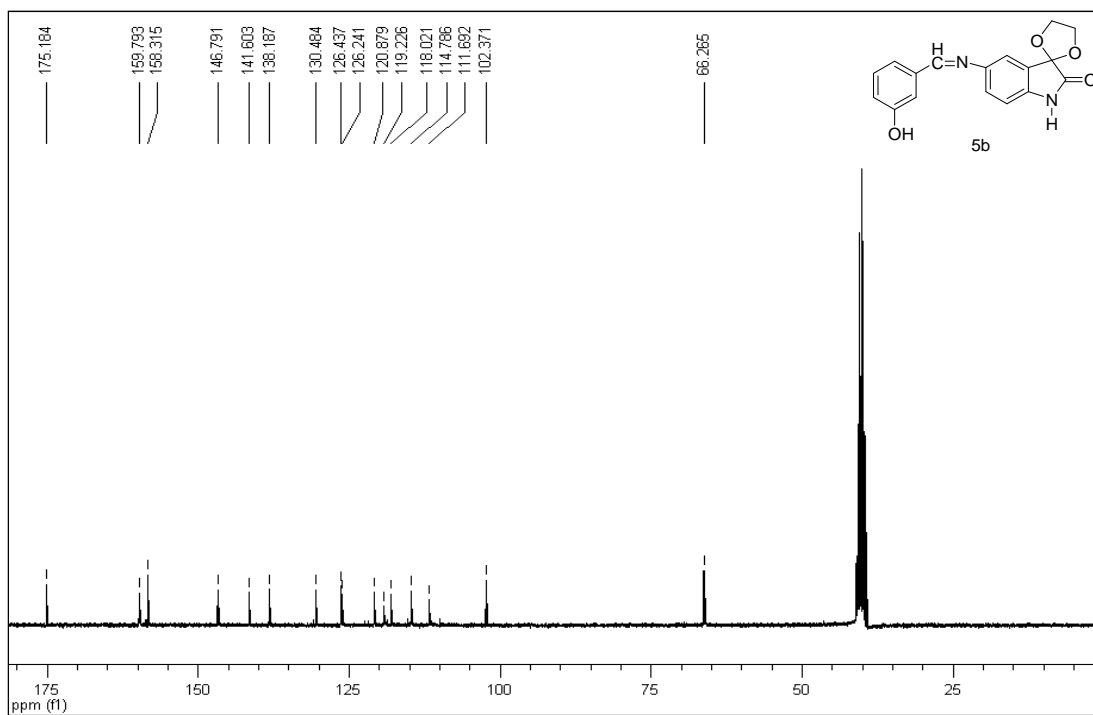
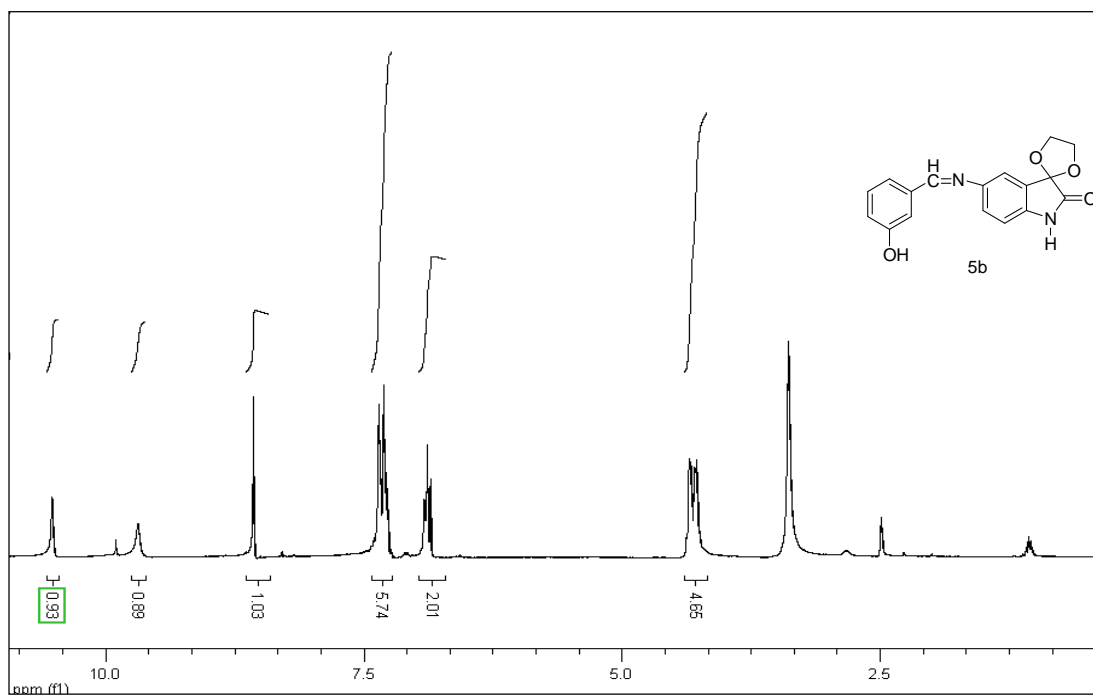
## EKLER

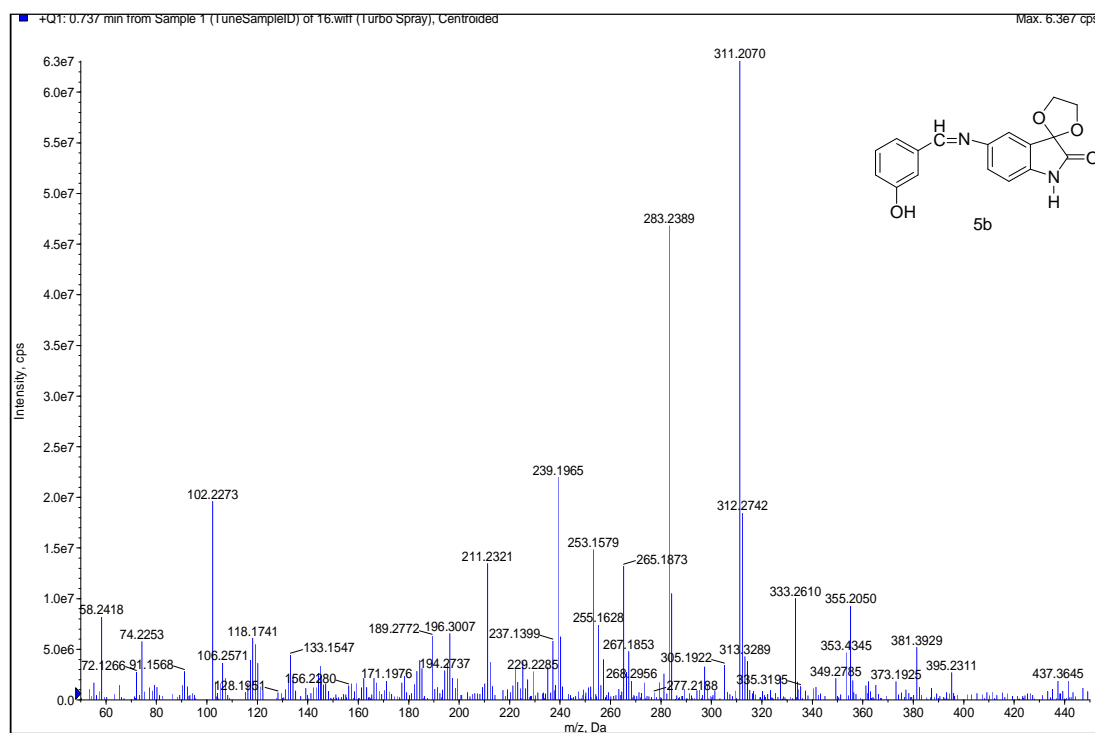
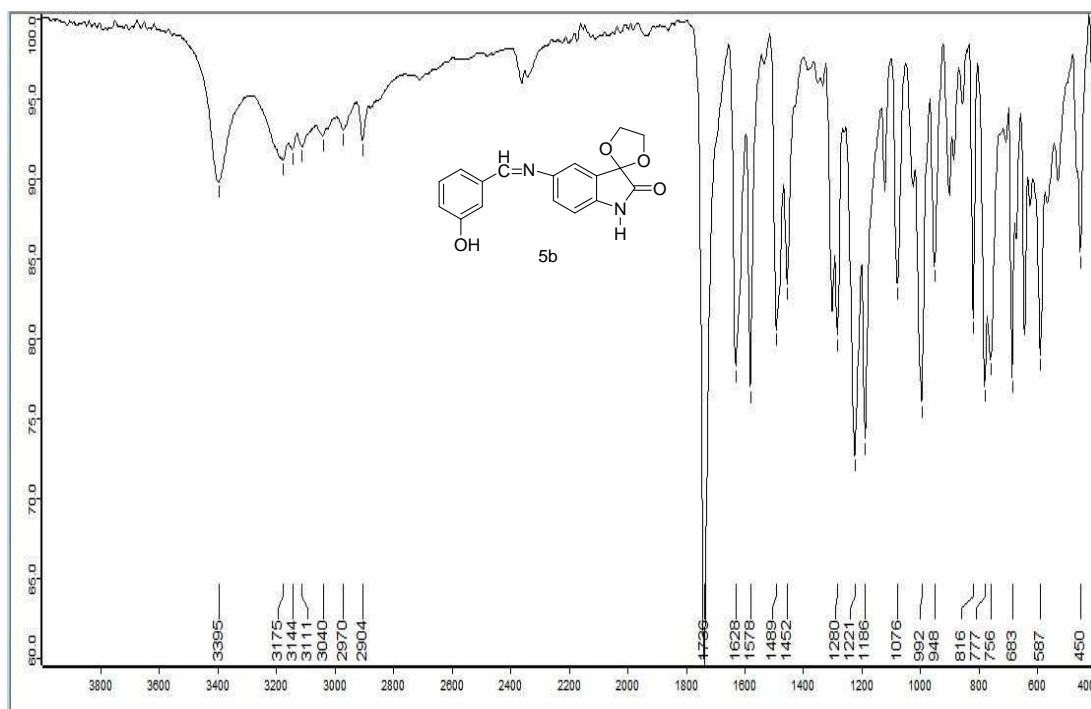
### EK 2: 5a-u nolu bileşiklerin $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , IR, MS Spektrumları

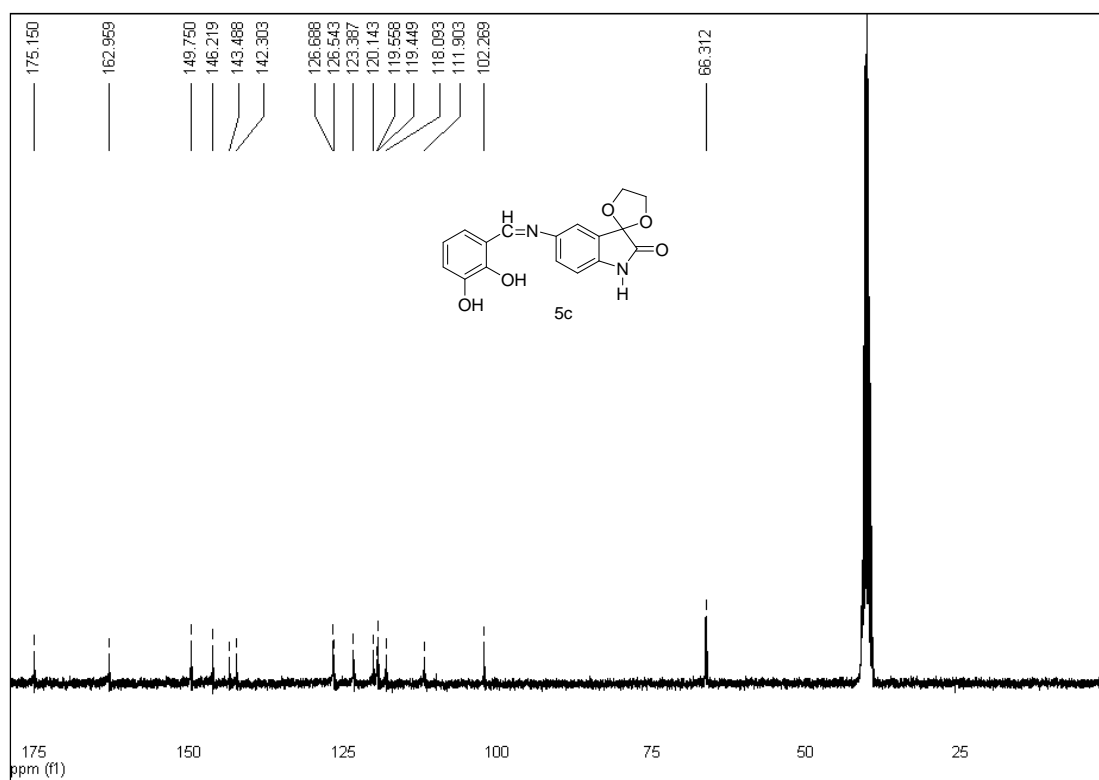
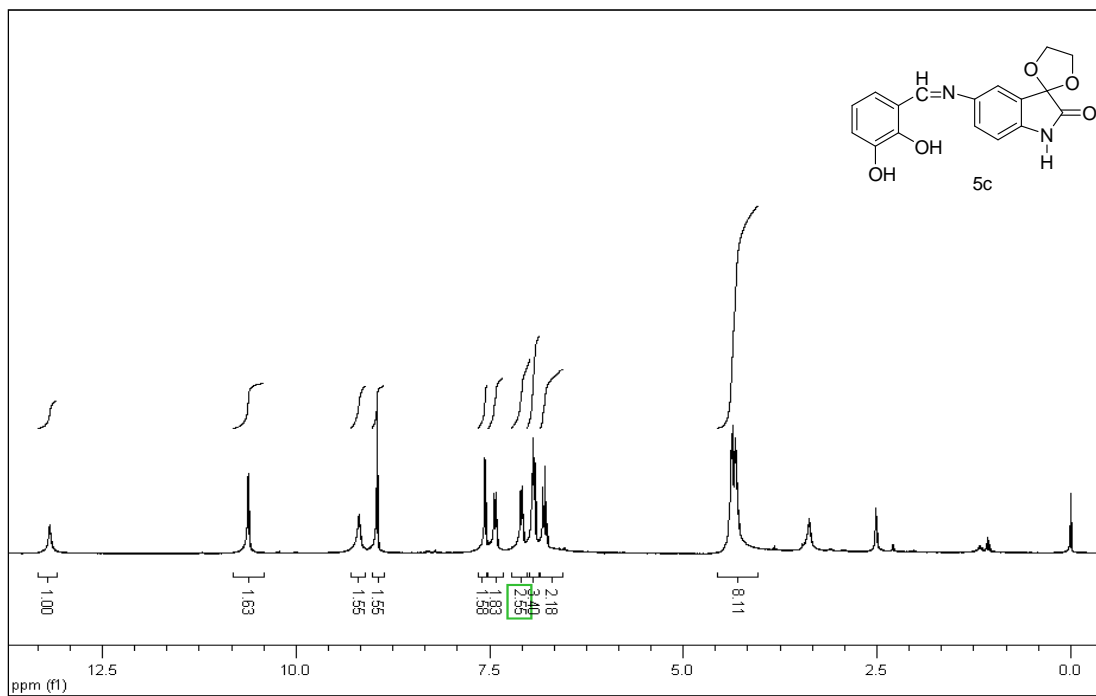


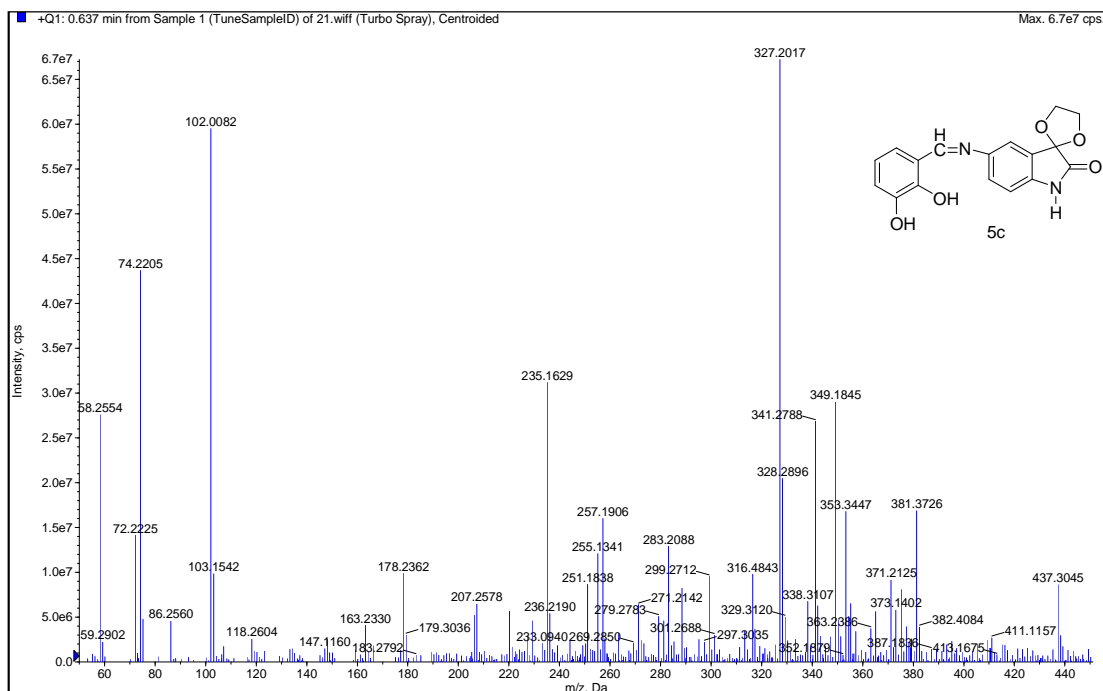
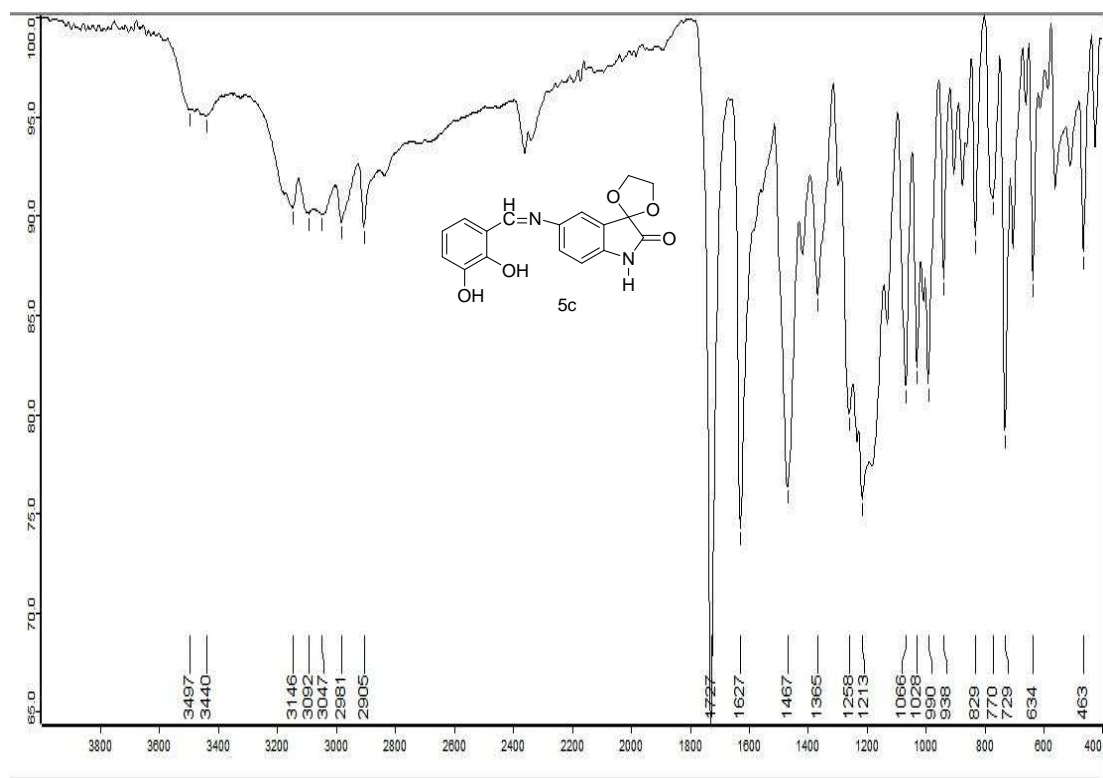


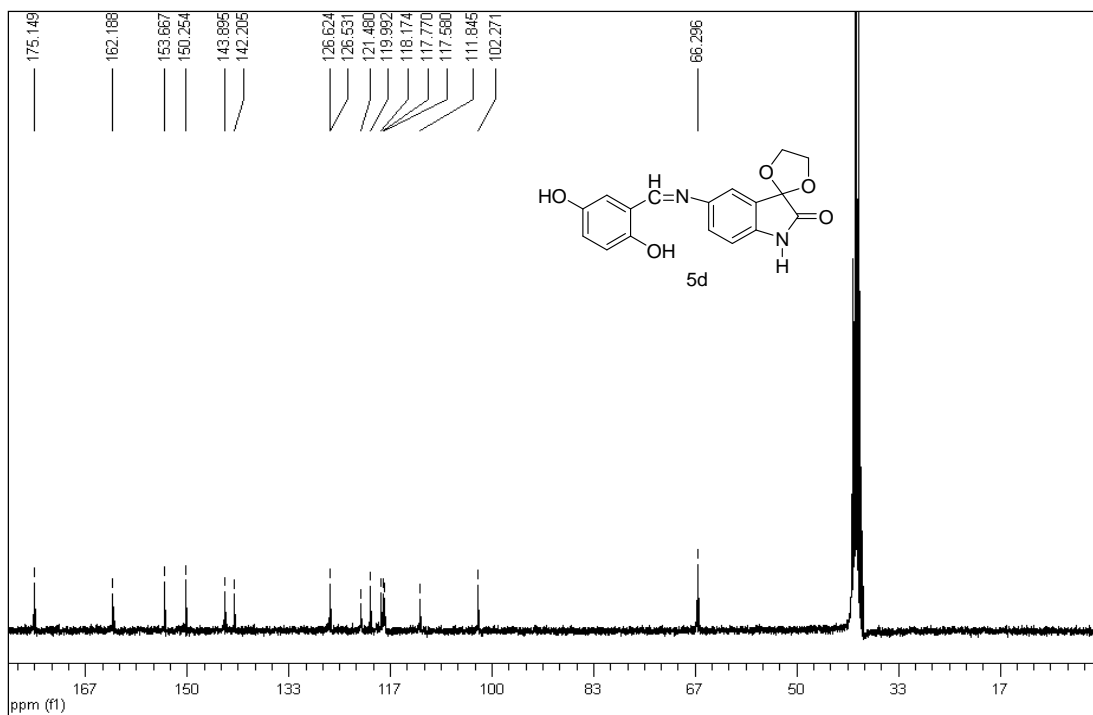
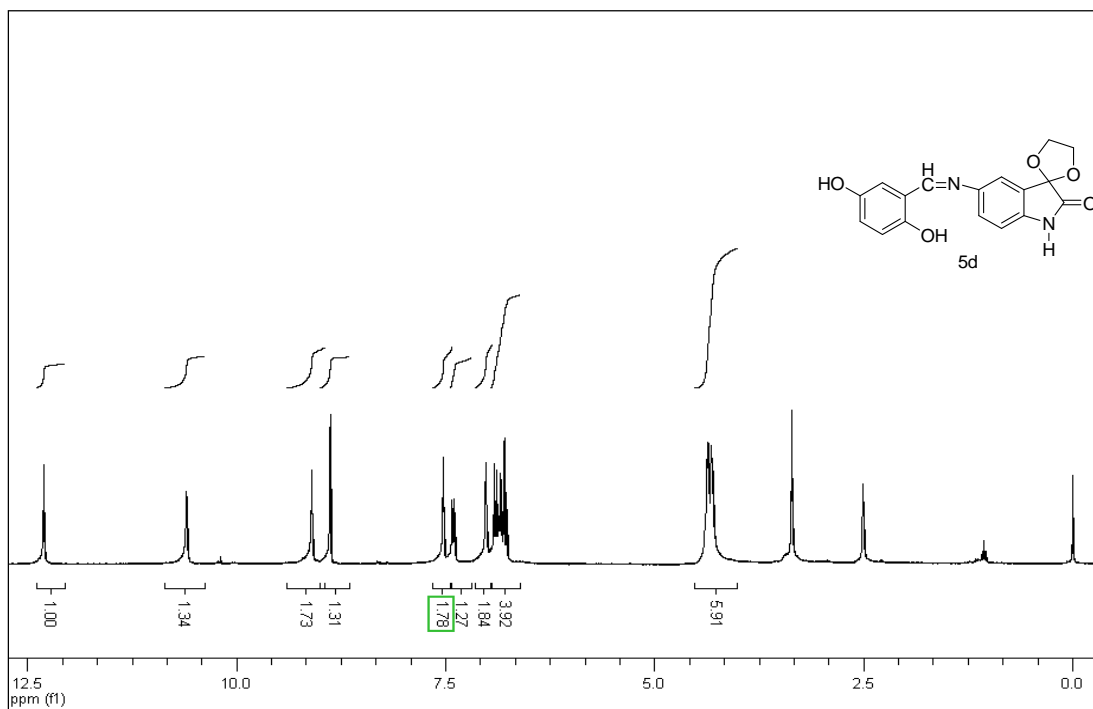


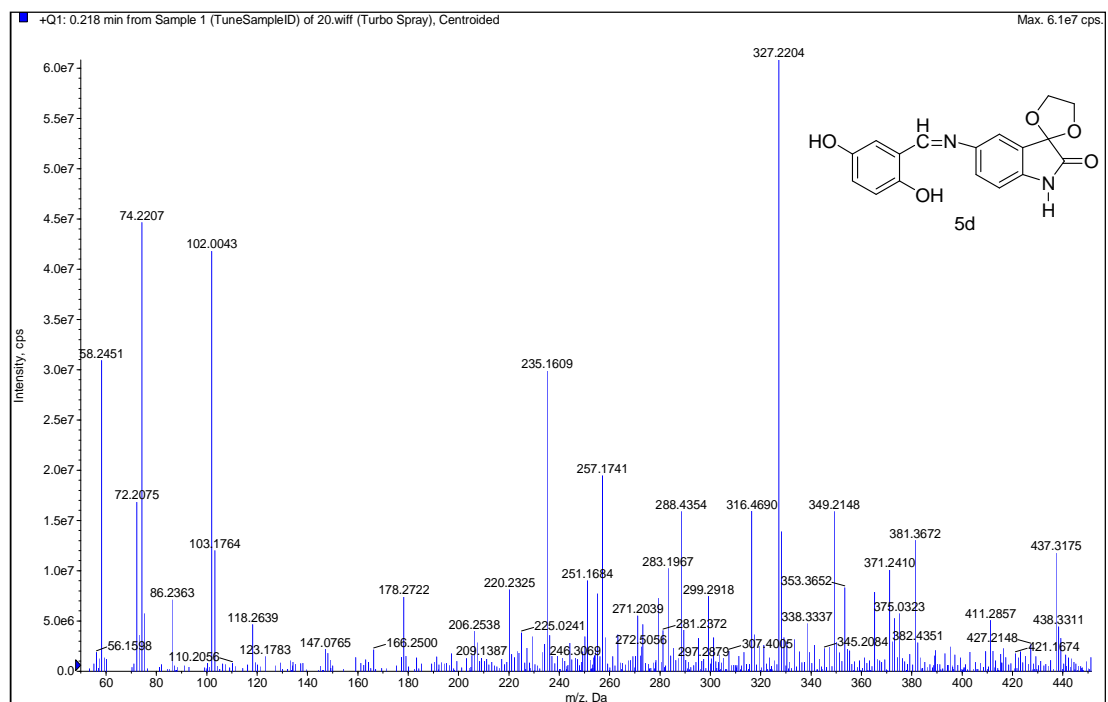
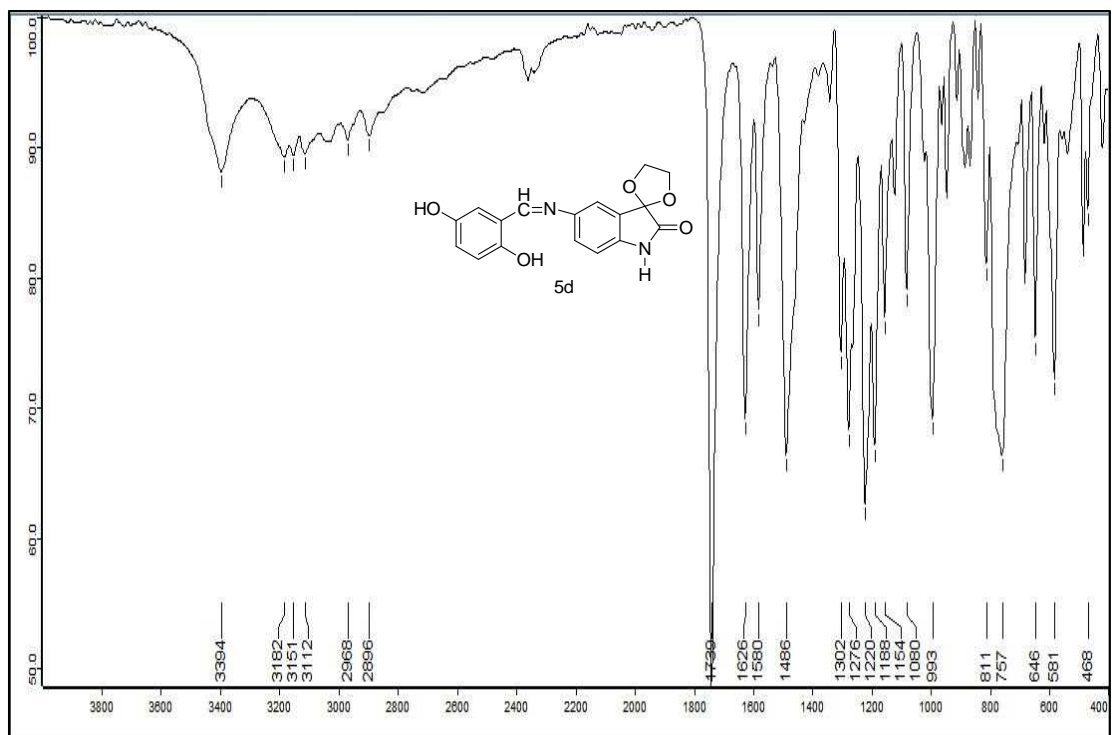


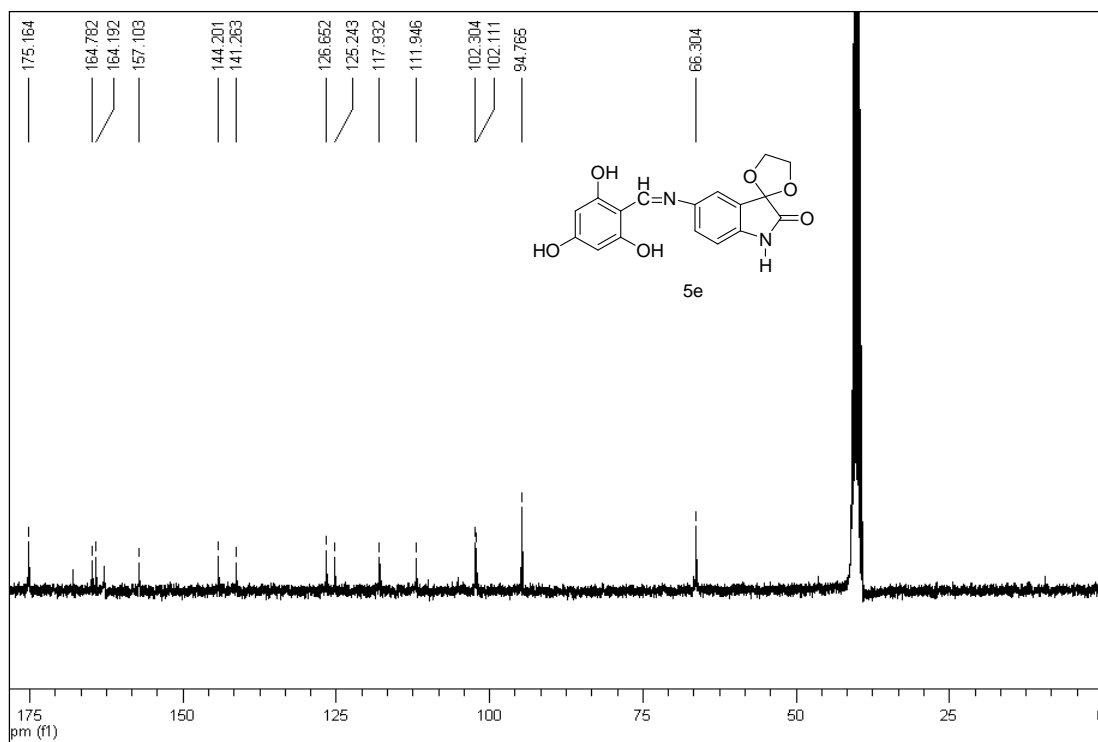
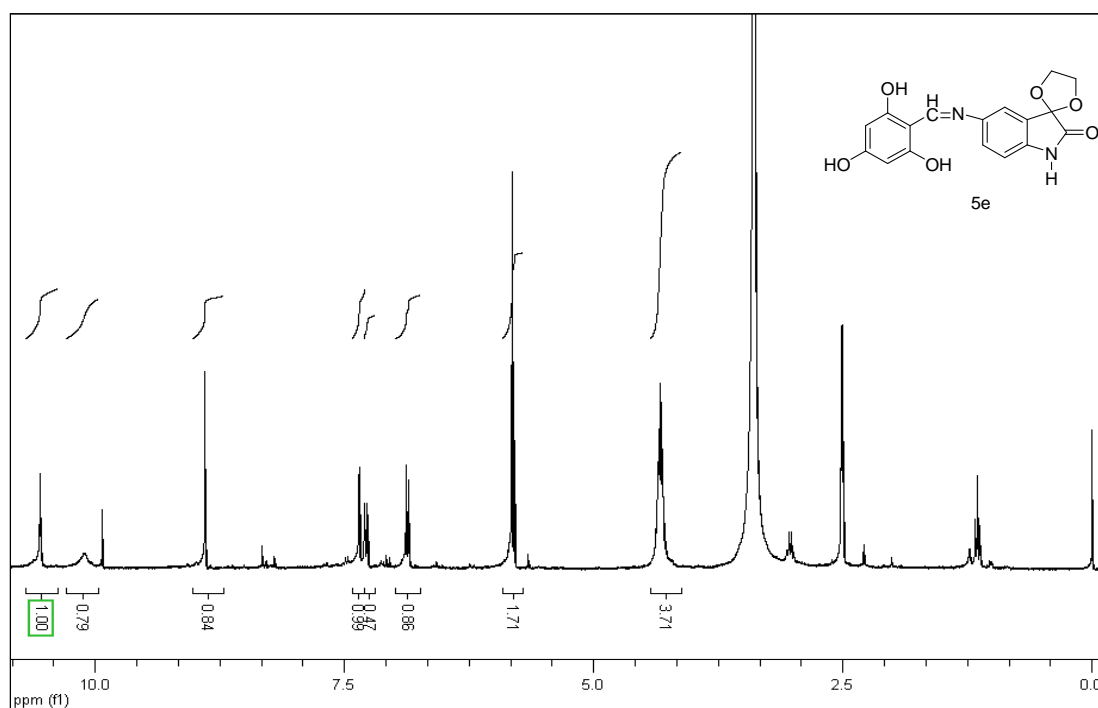




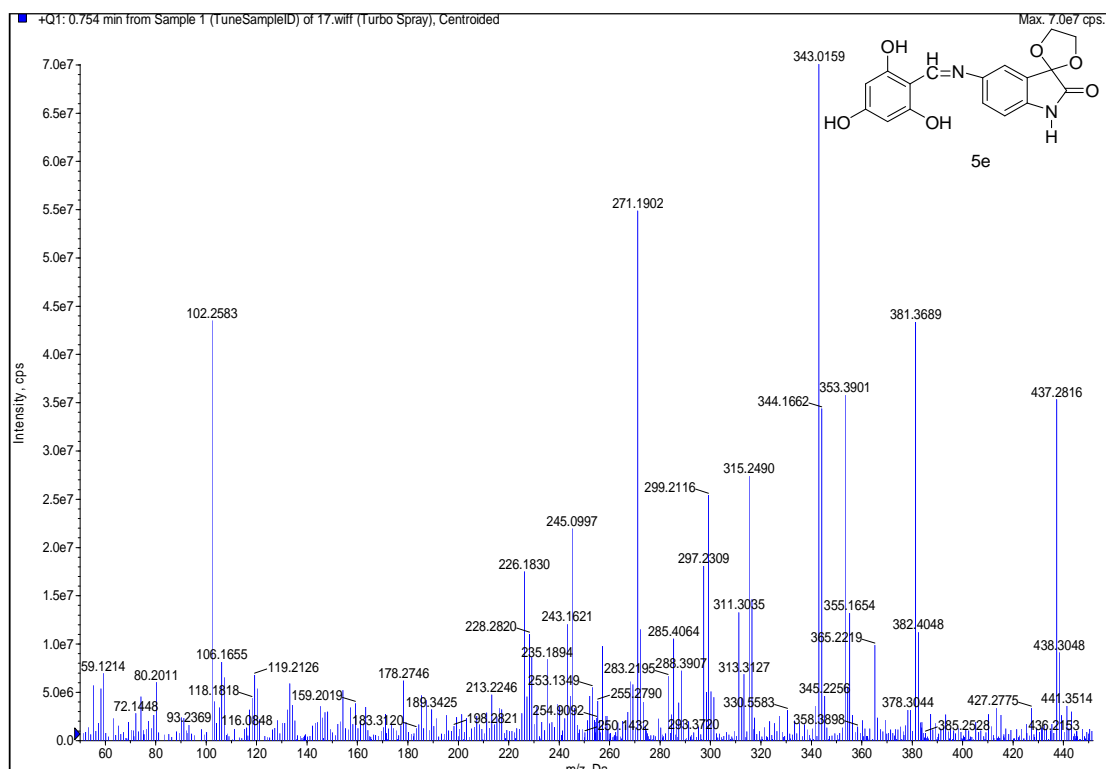
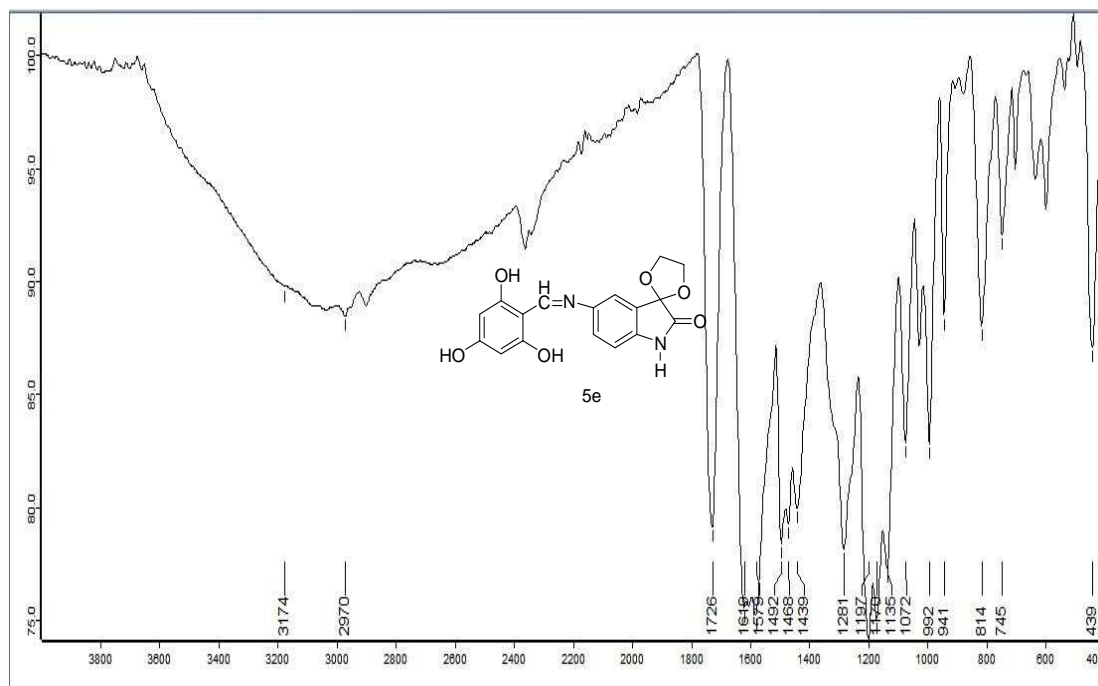


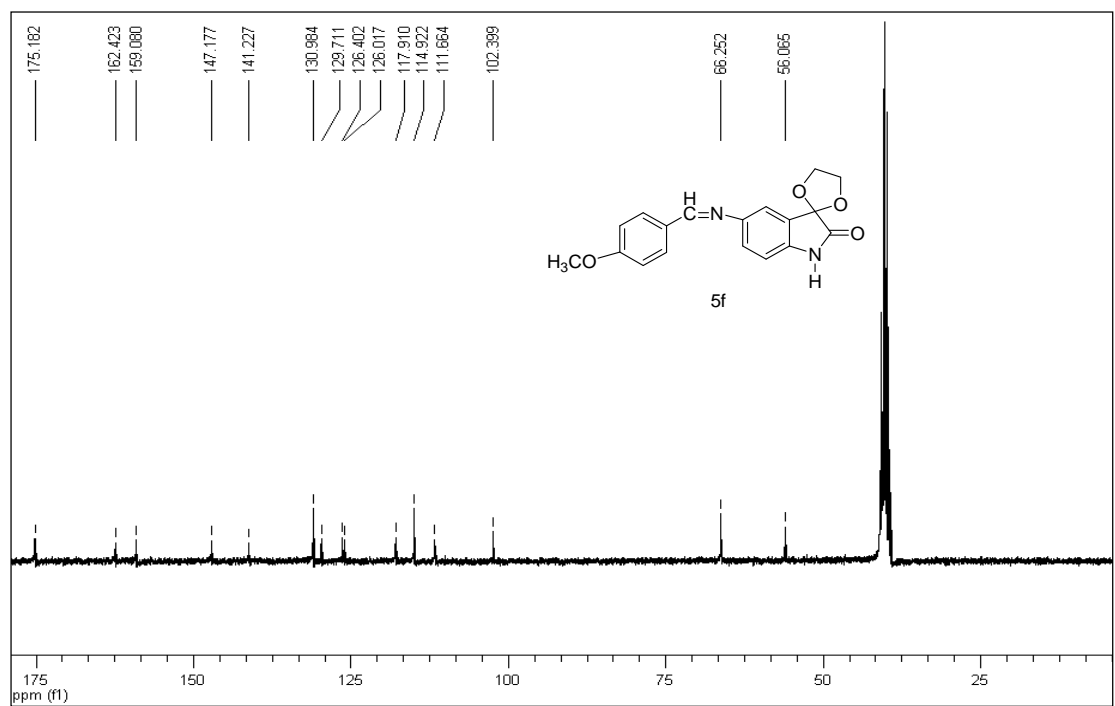
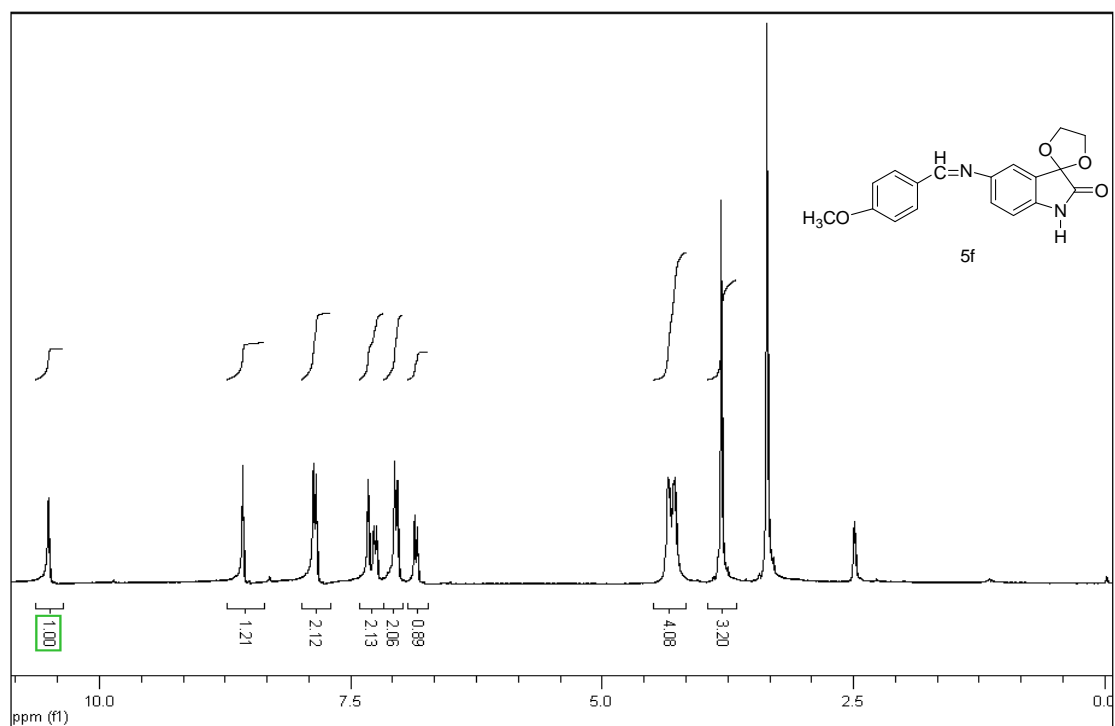


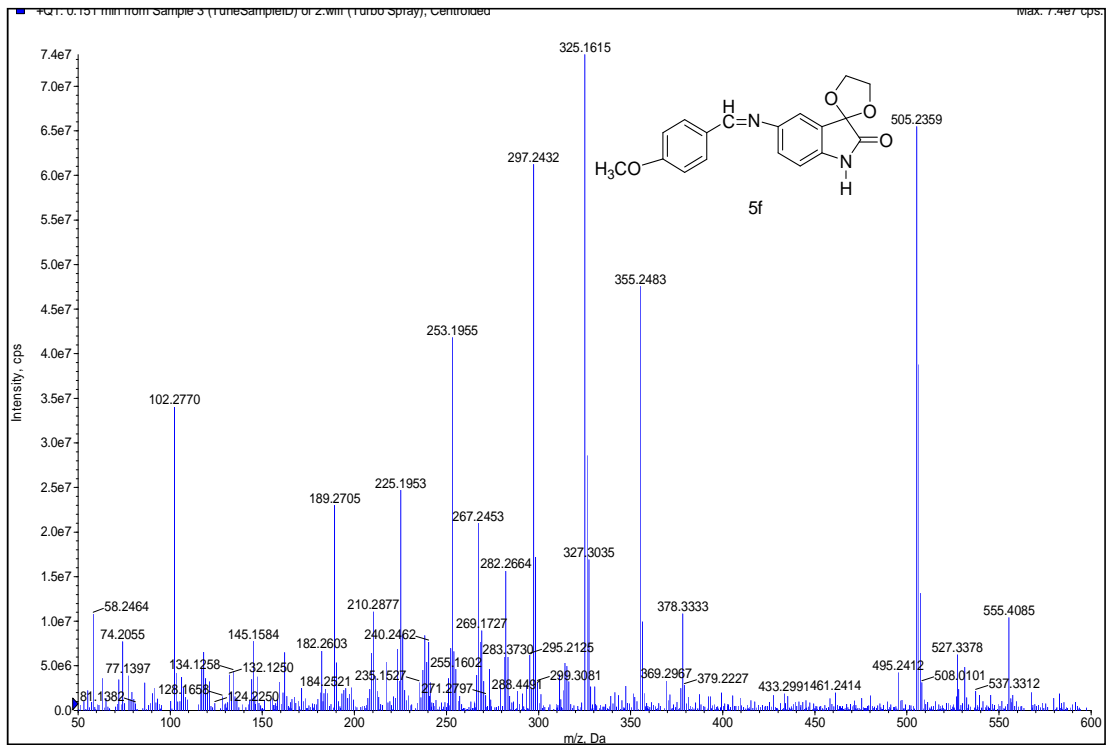
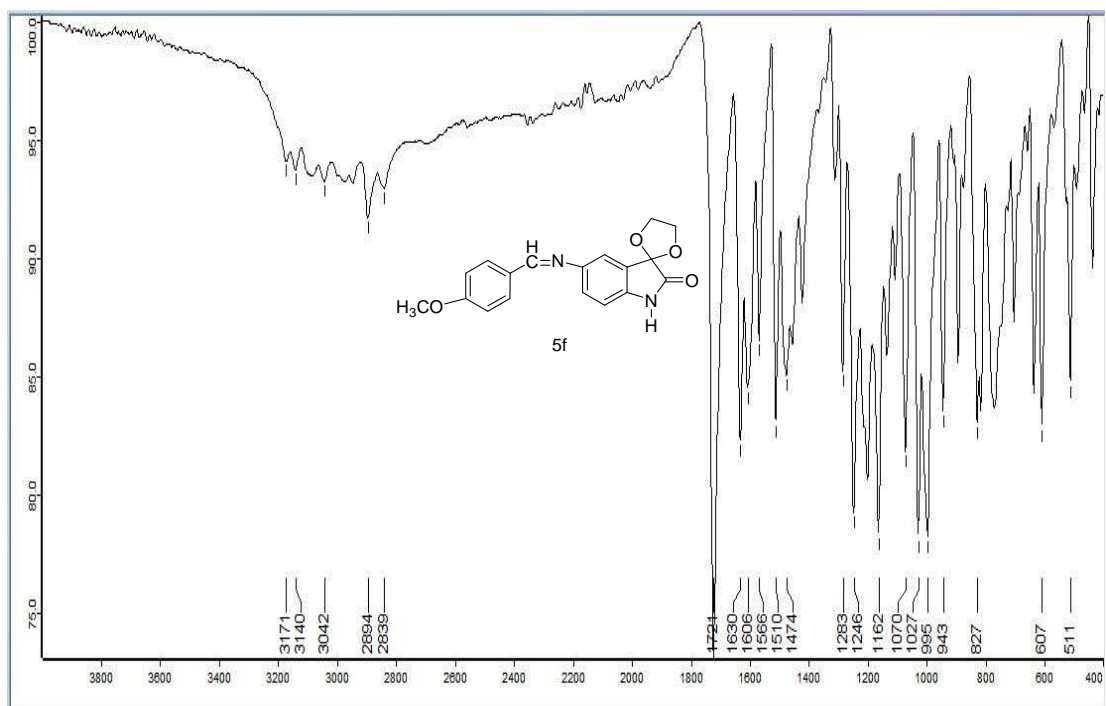


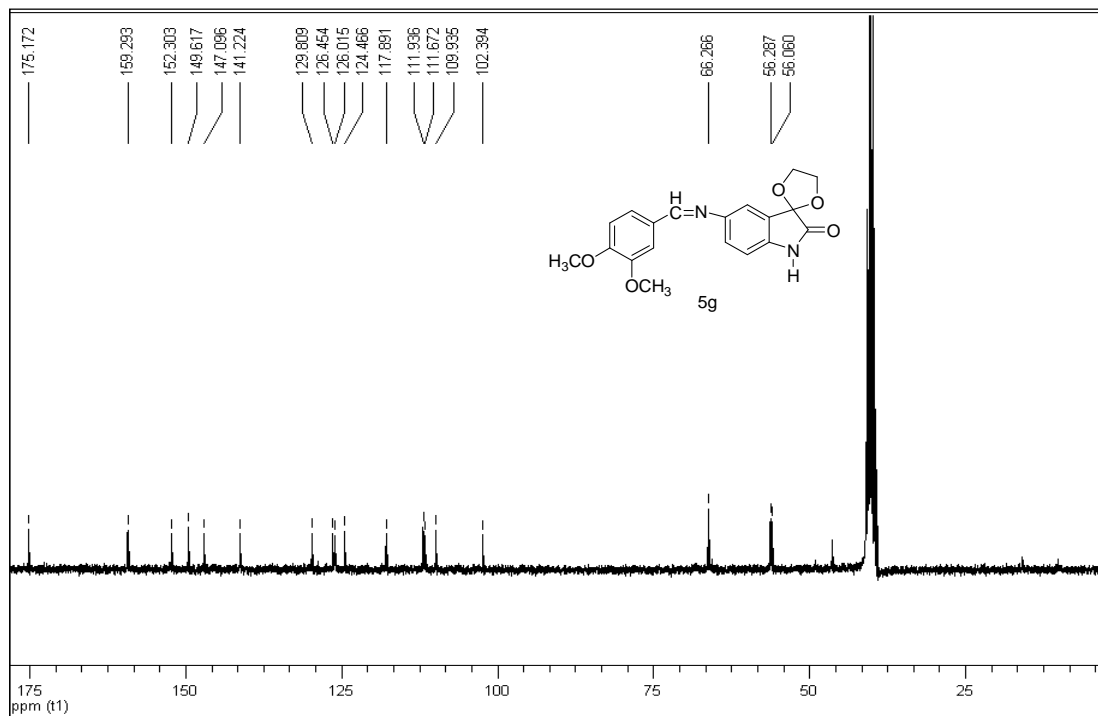
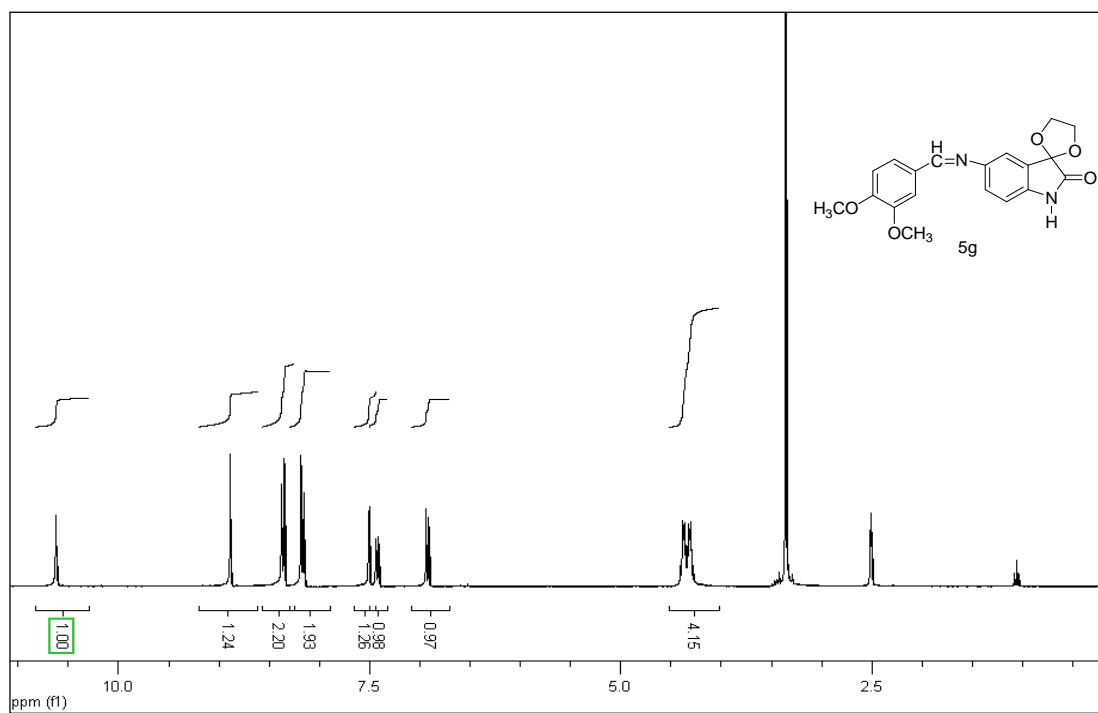


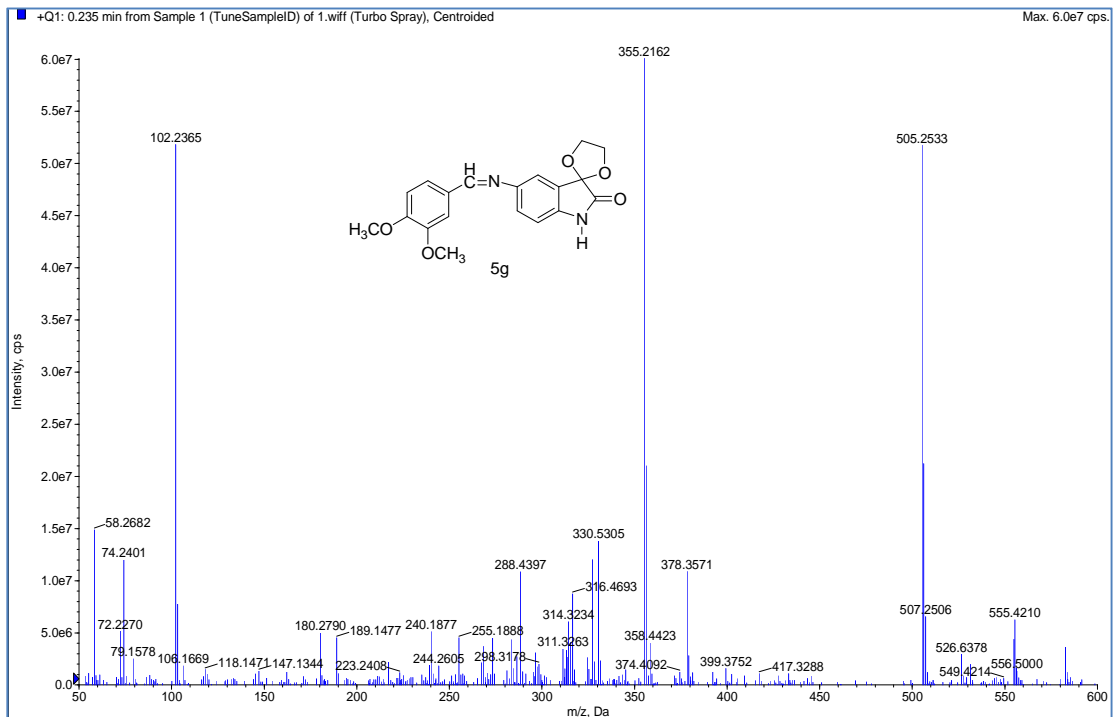
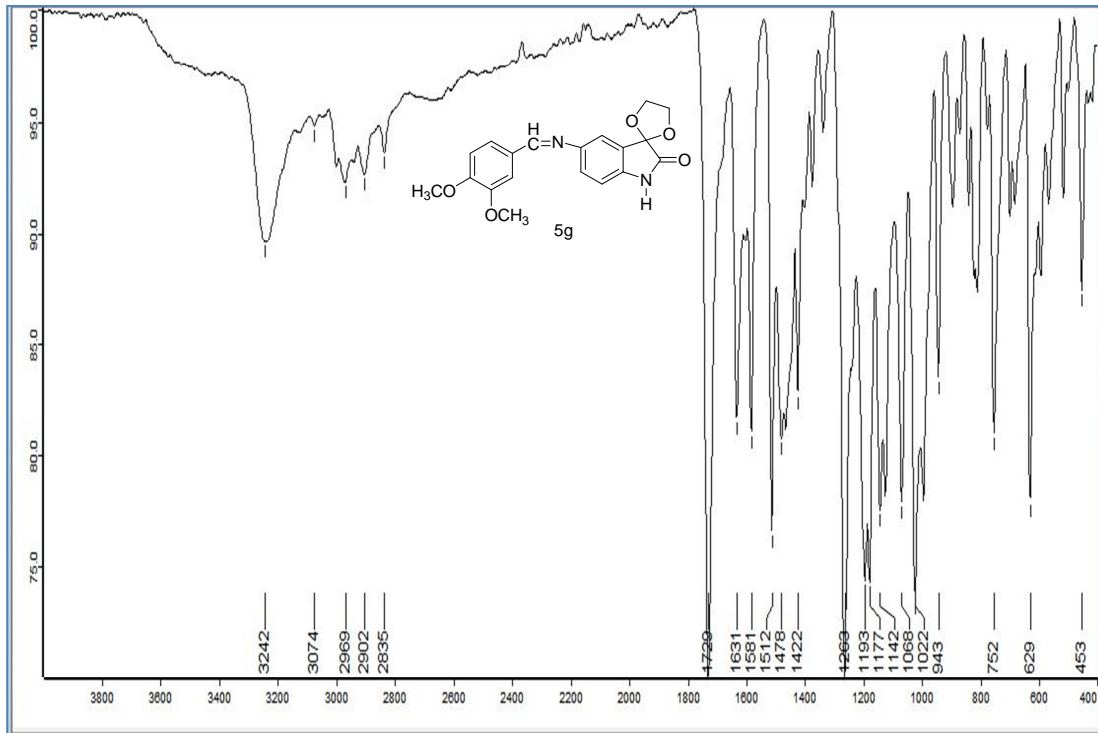


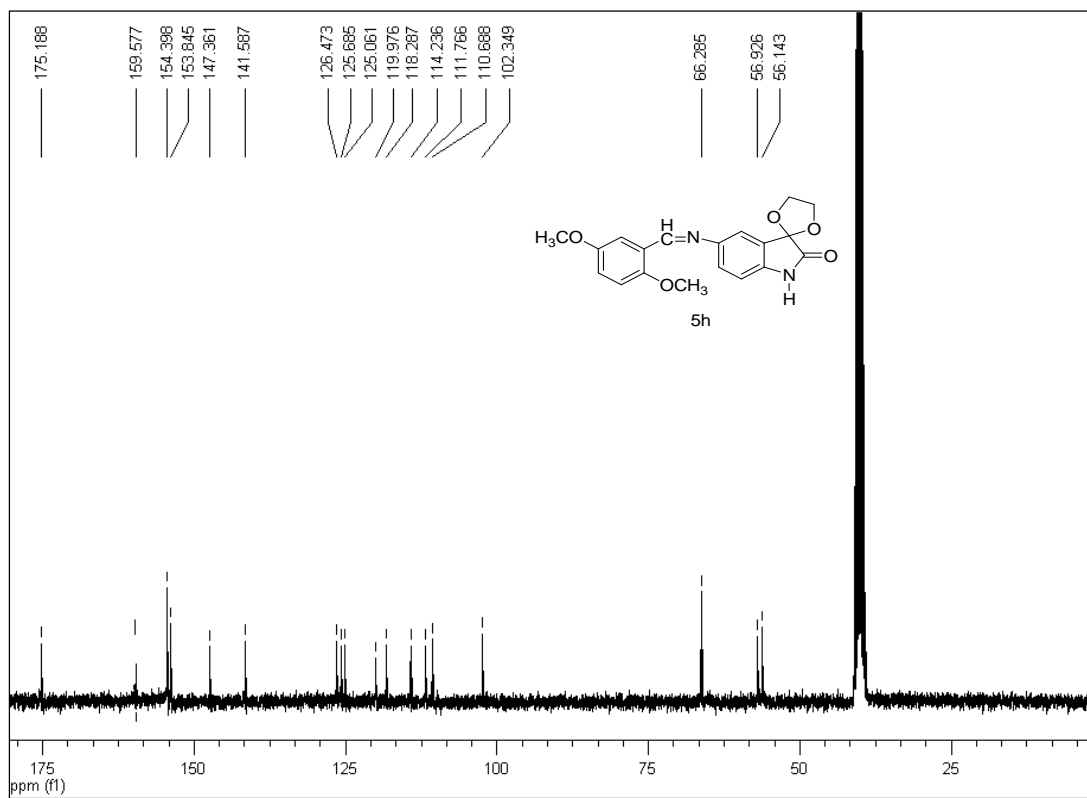
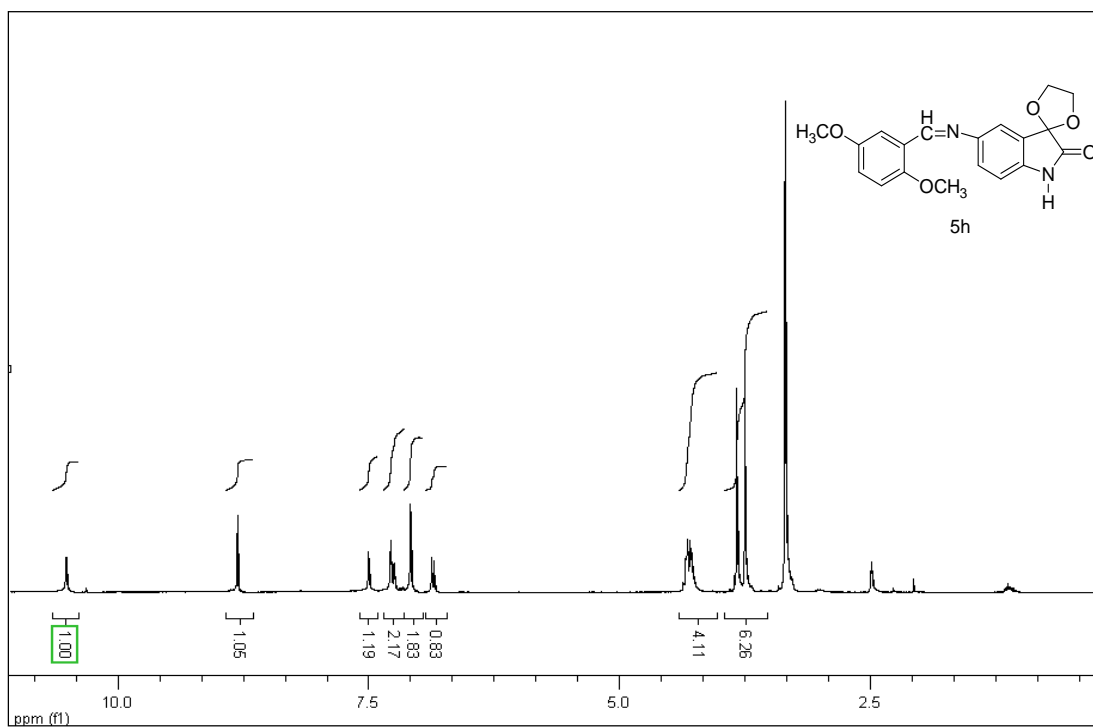


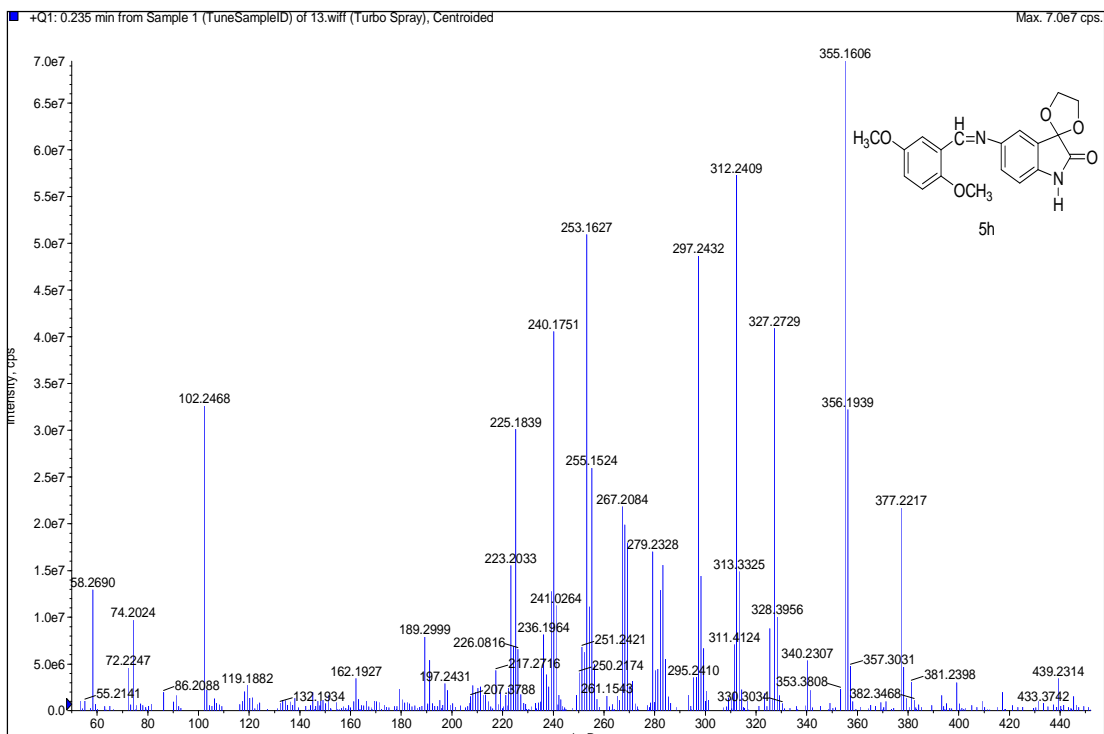
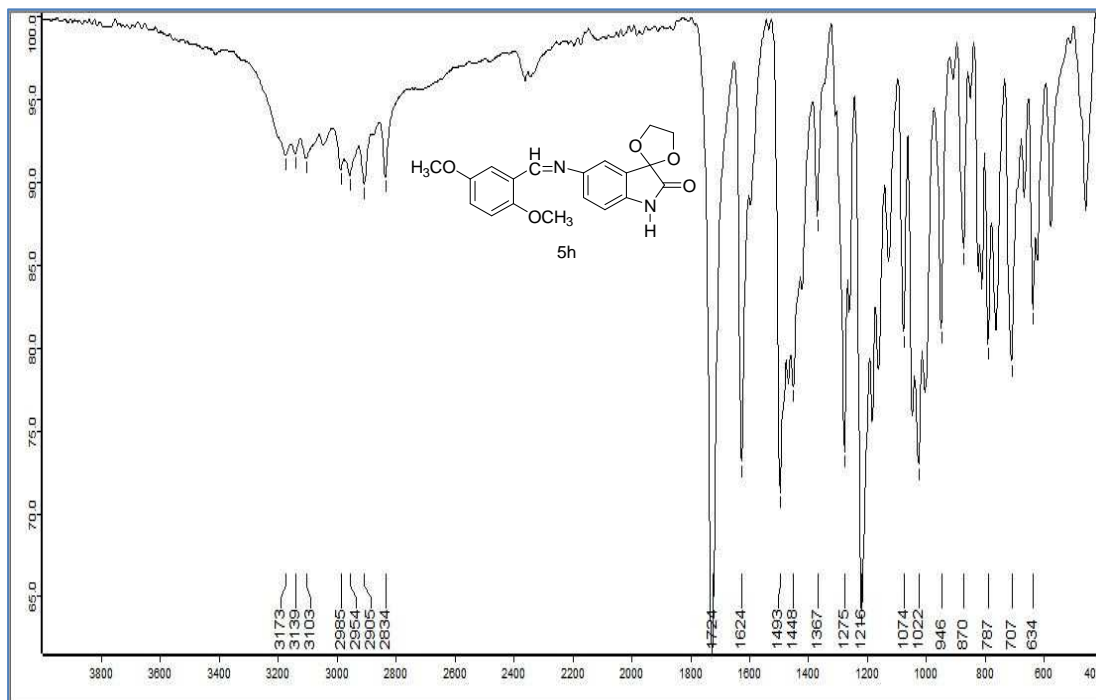


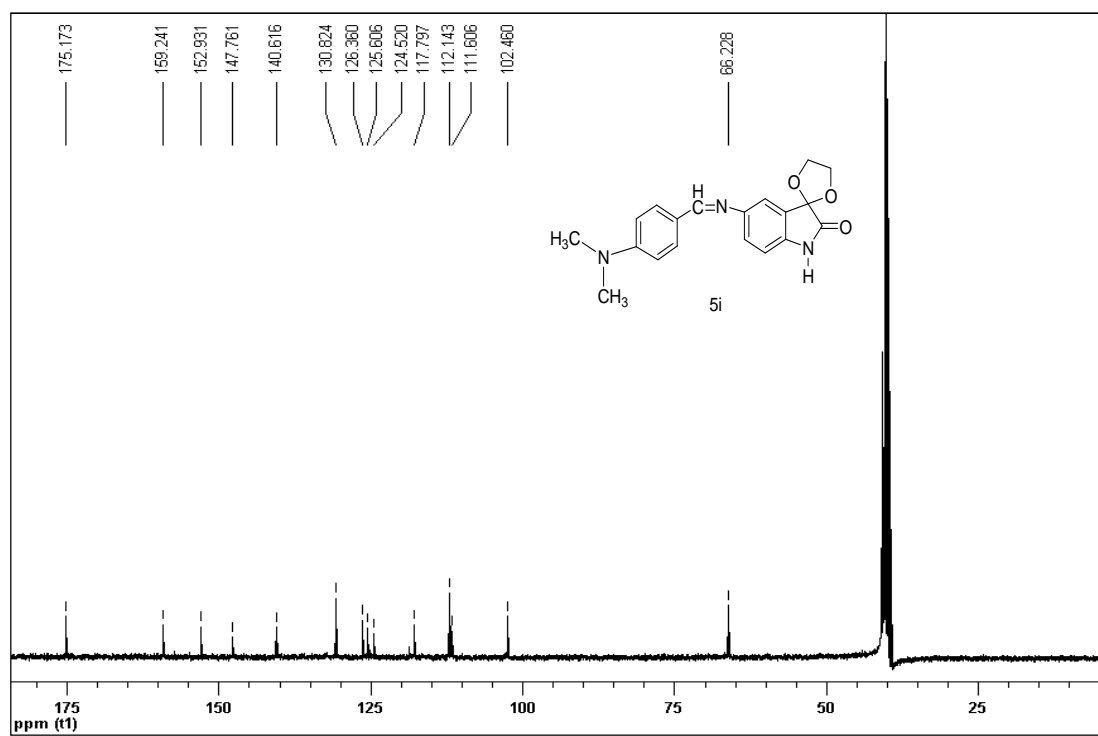
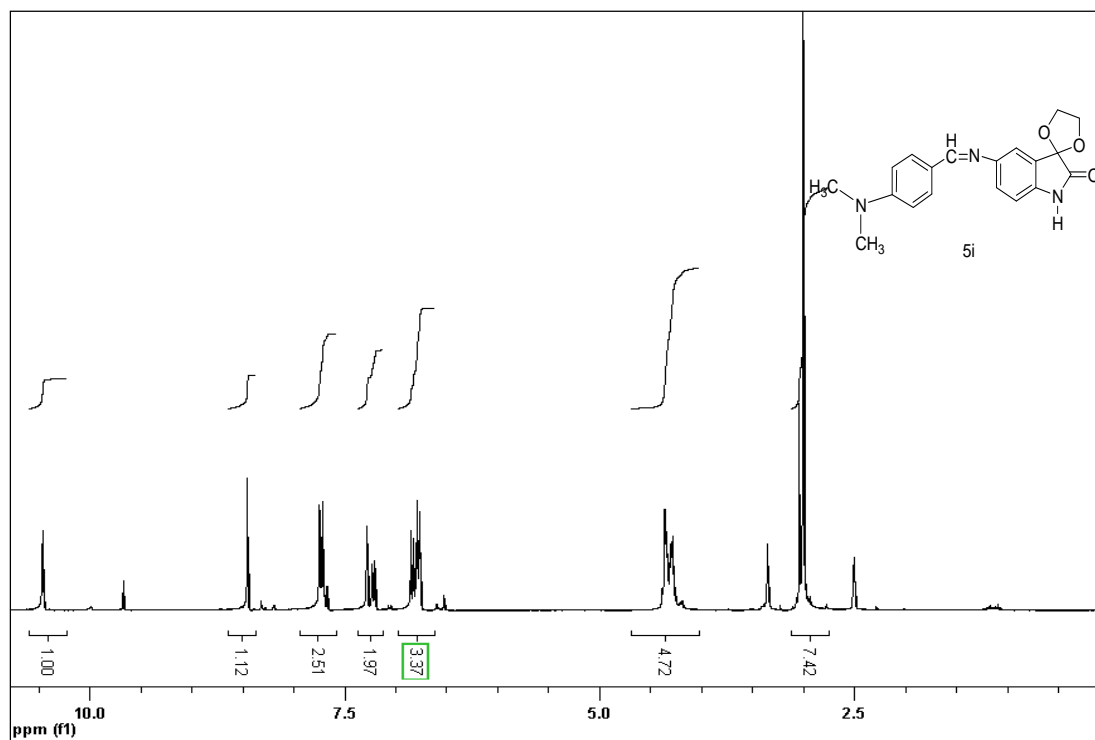




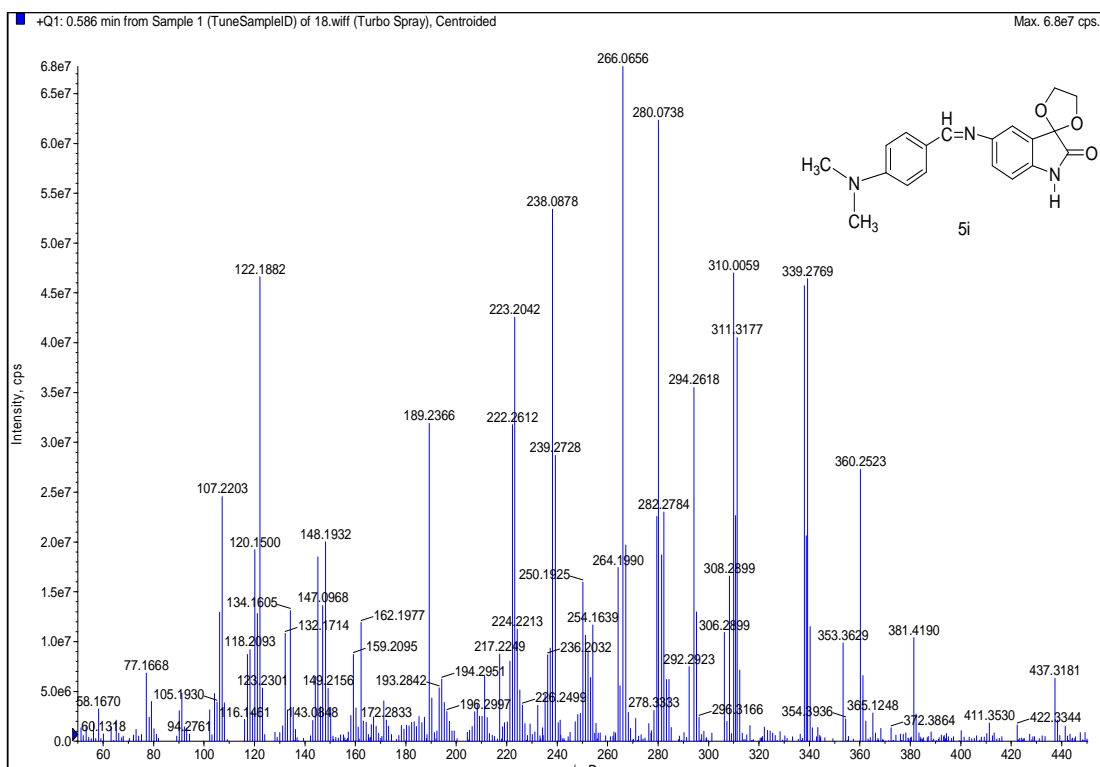
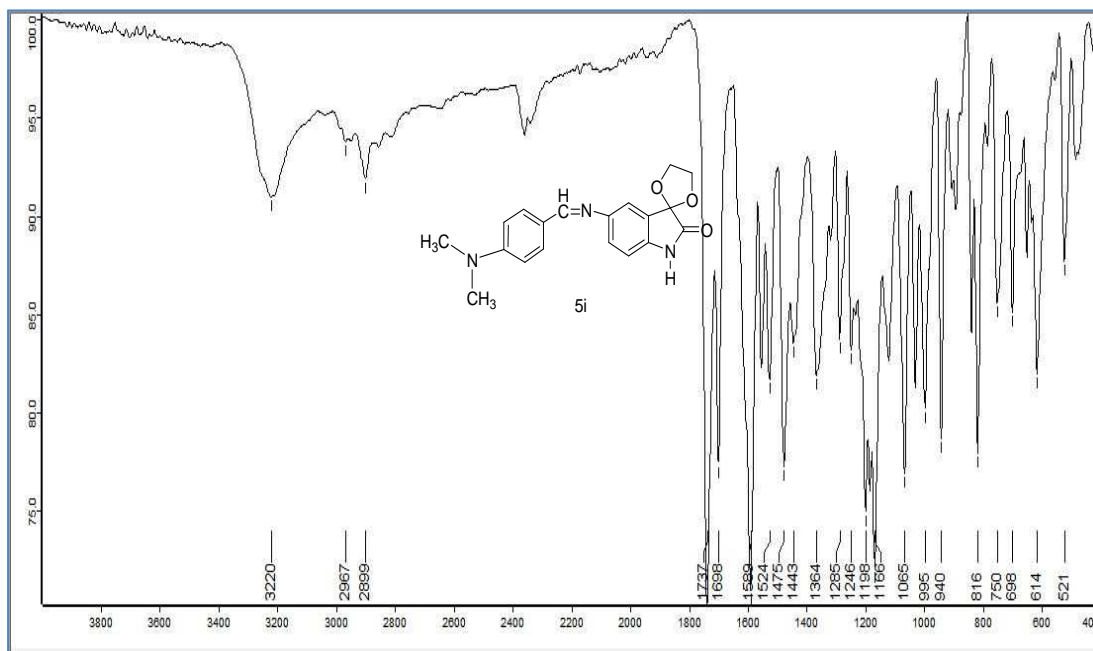


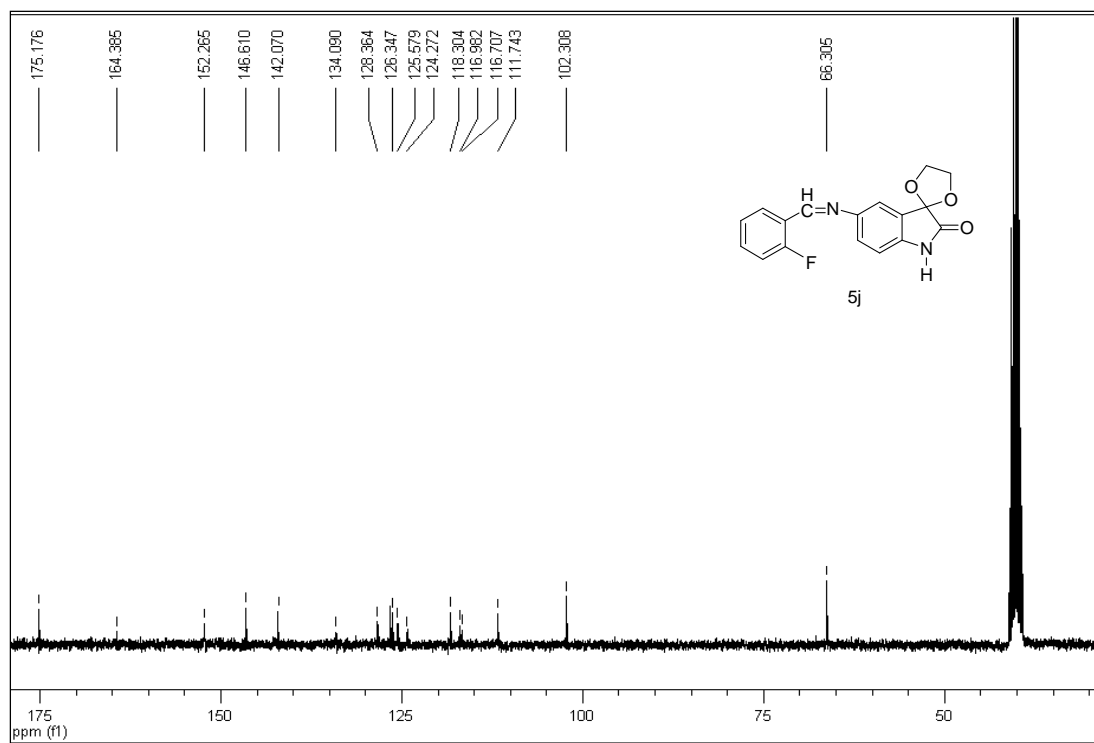
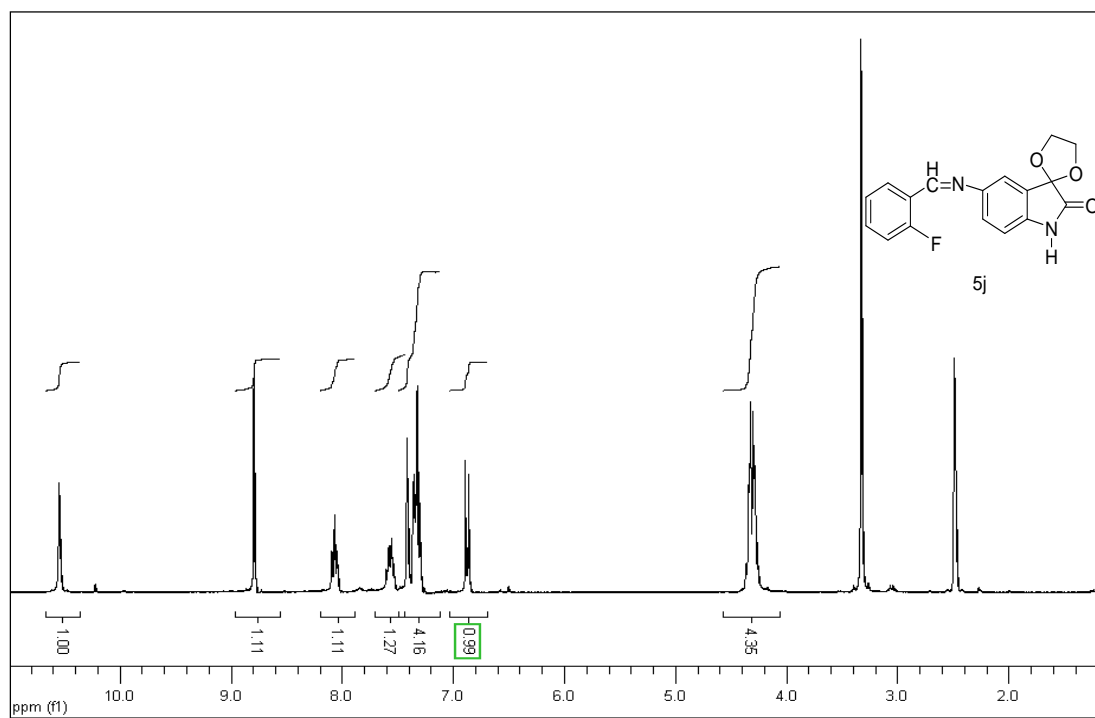


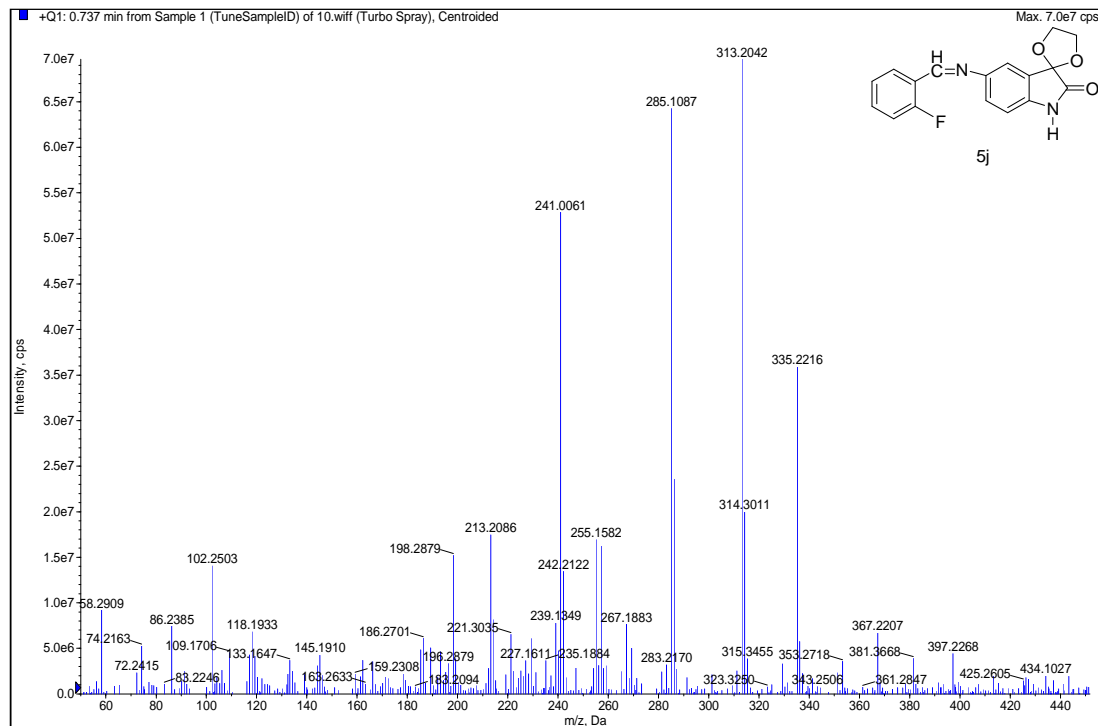
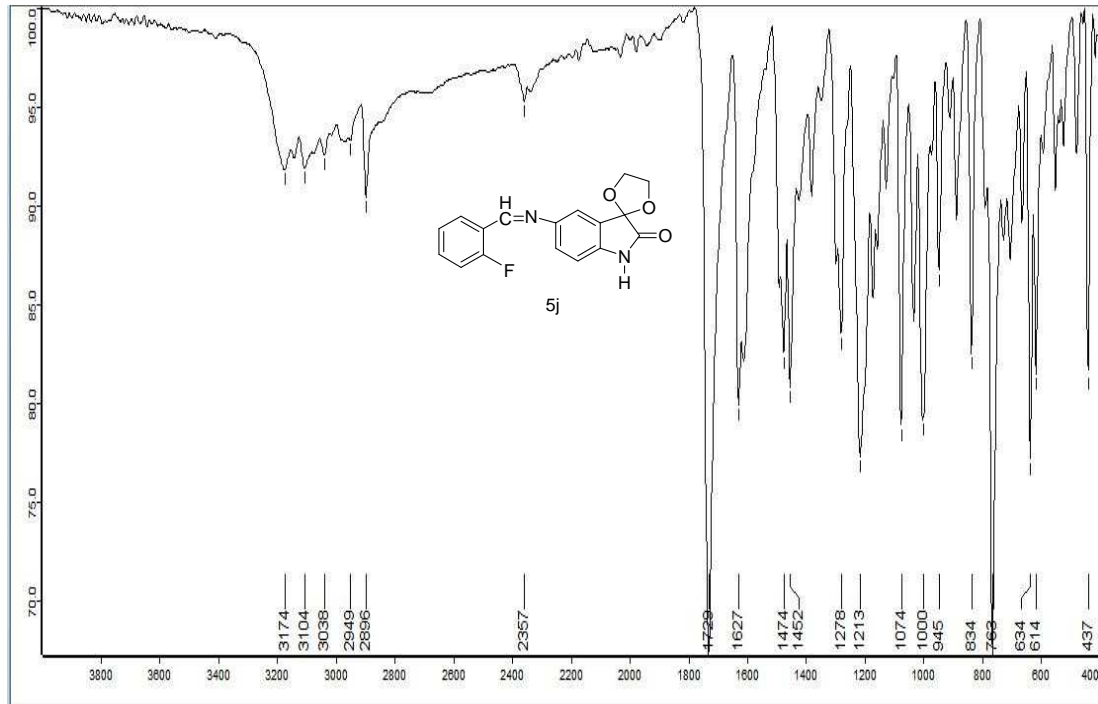


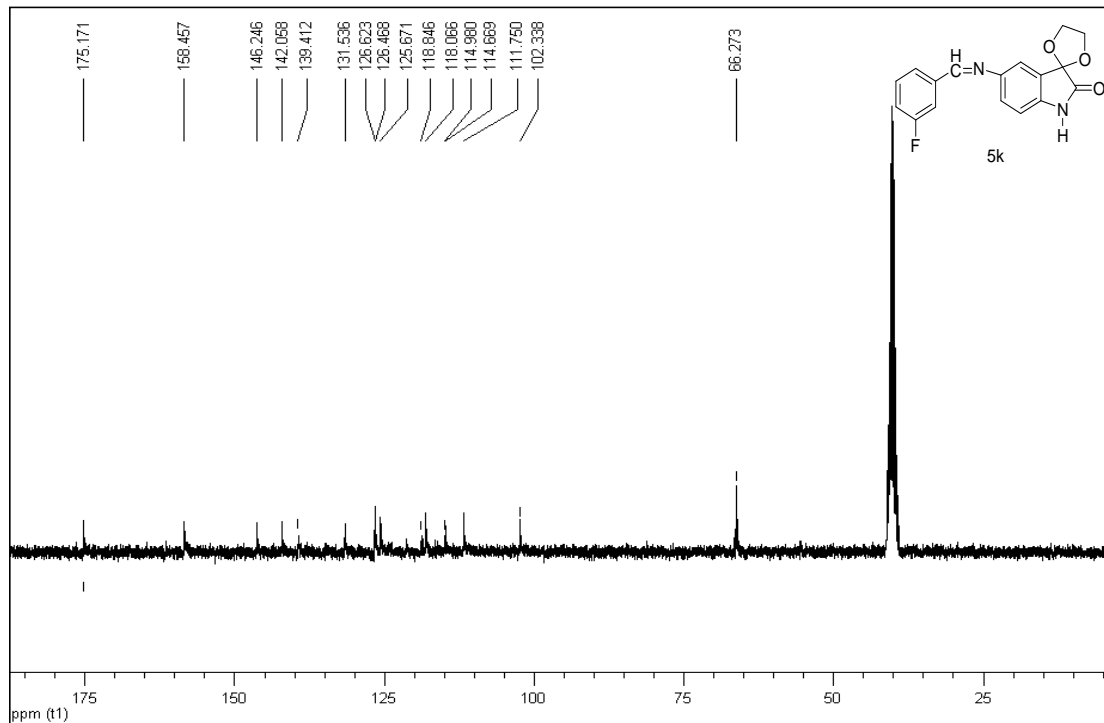
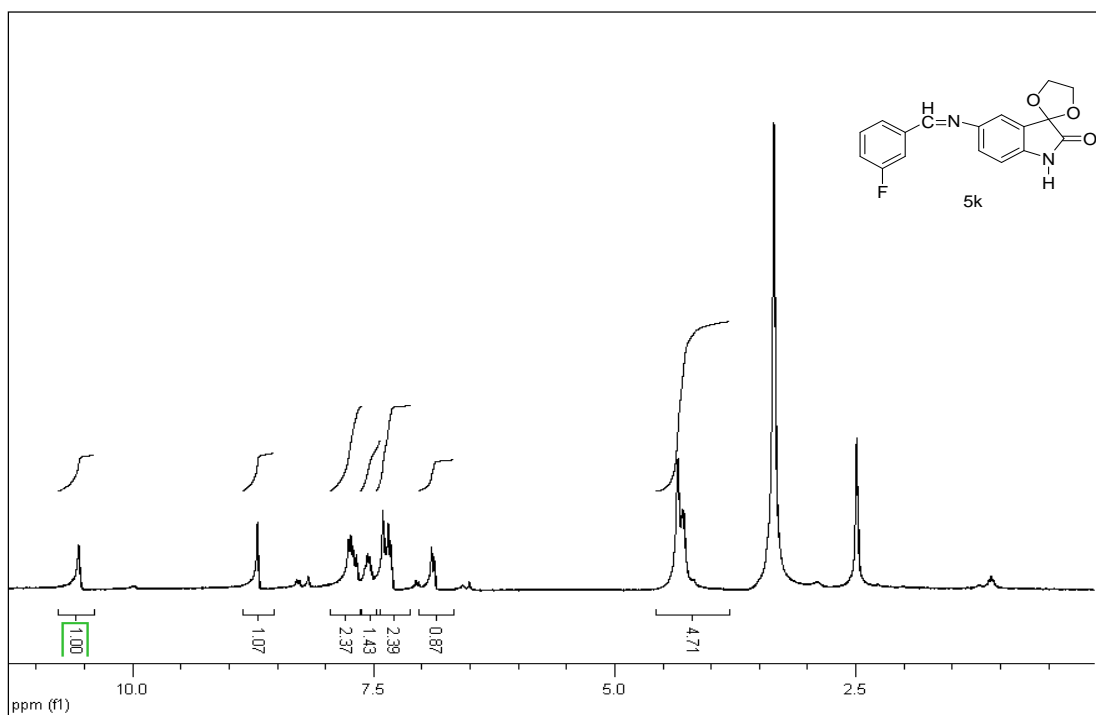


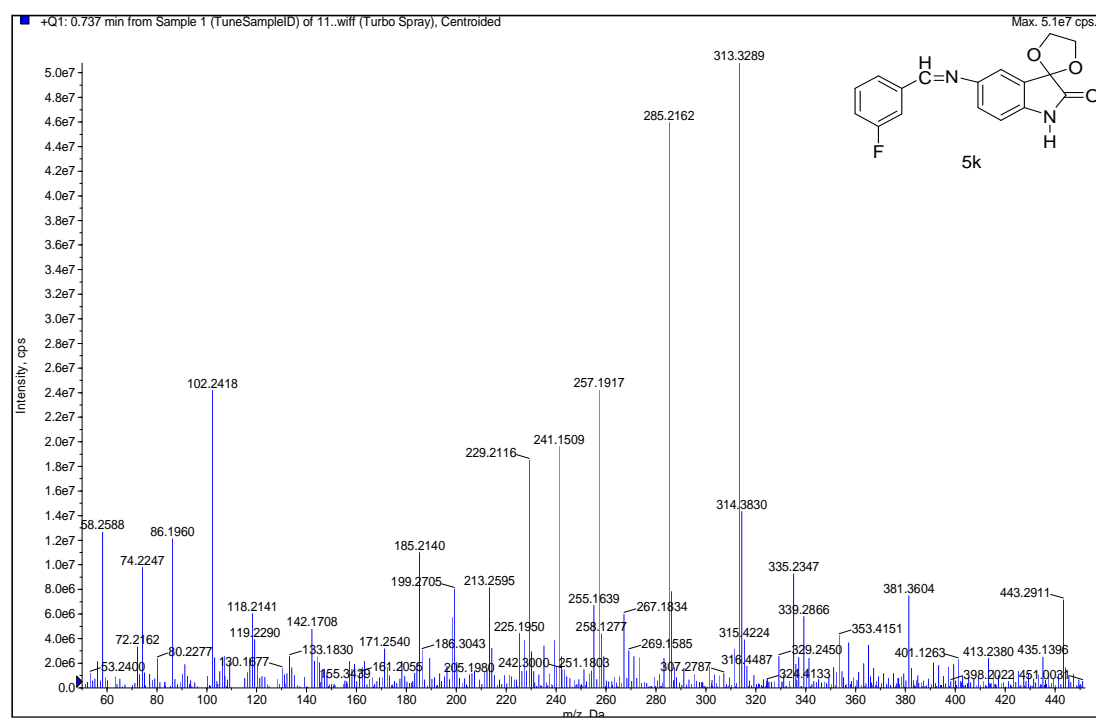
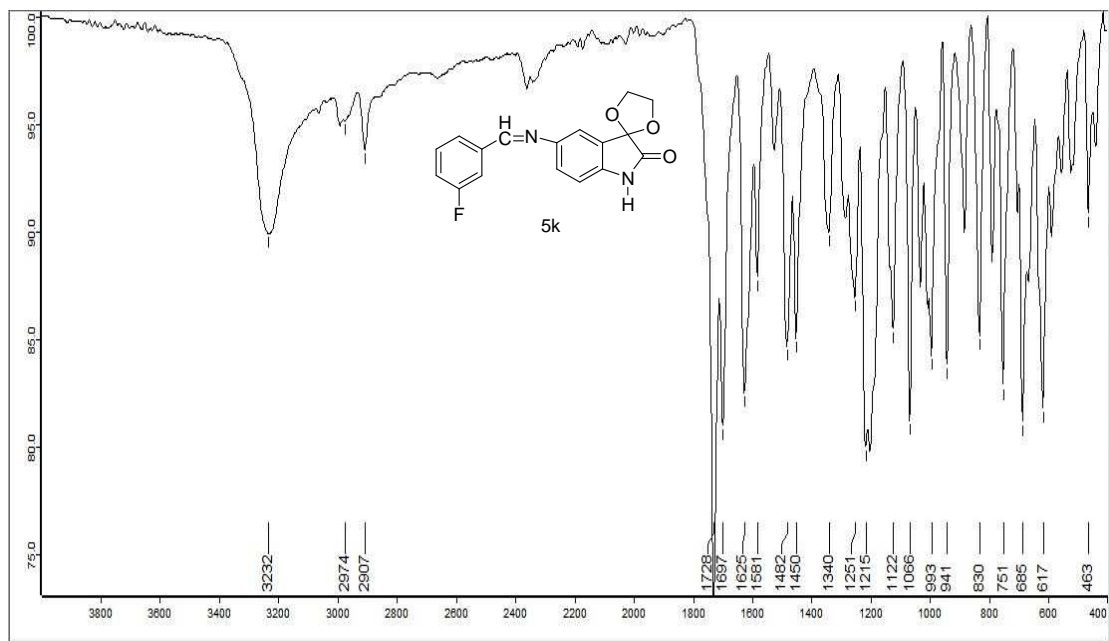


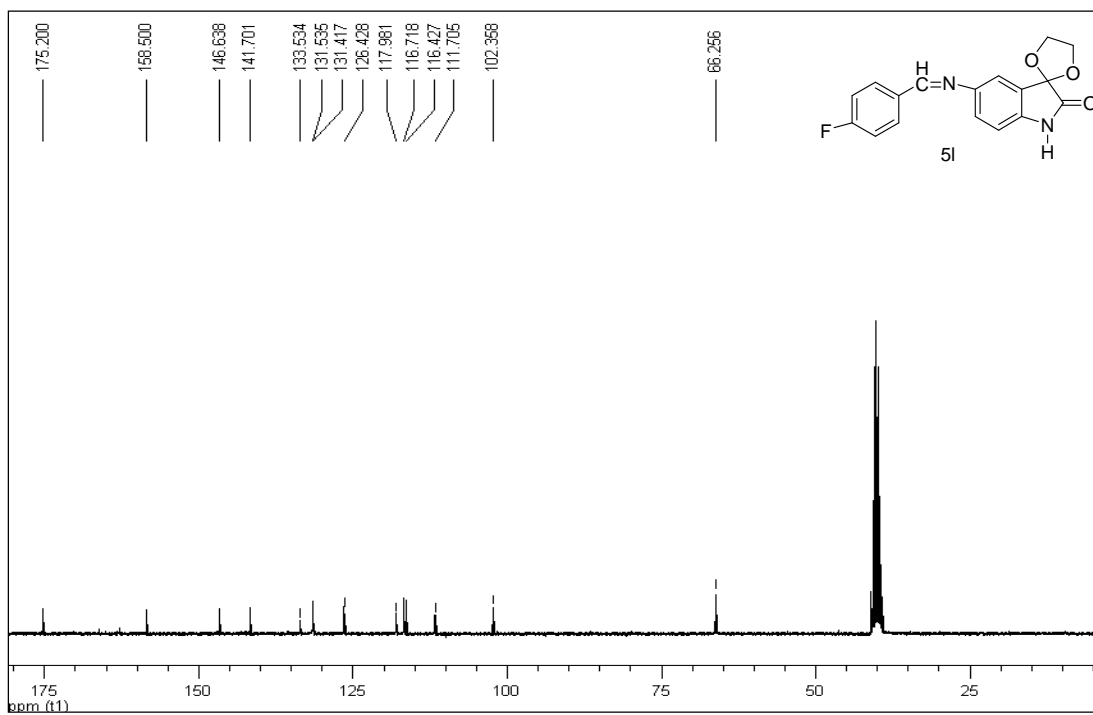
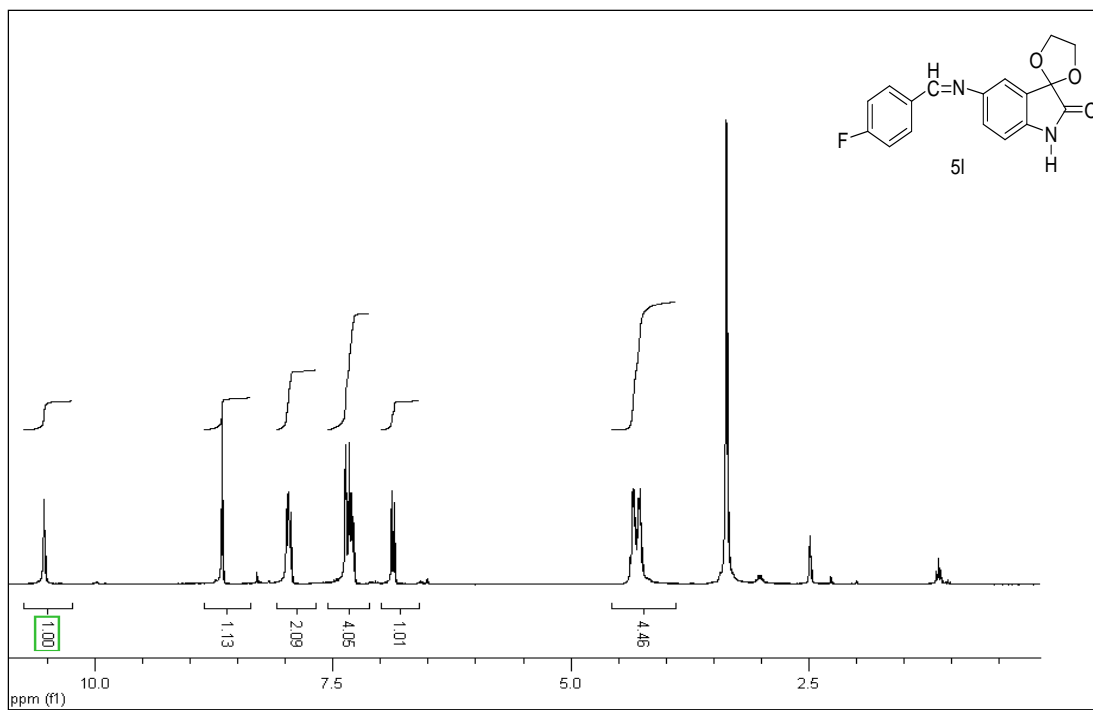


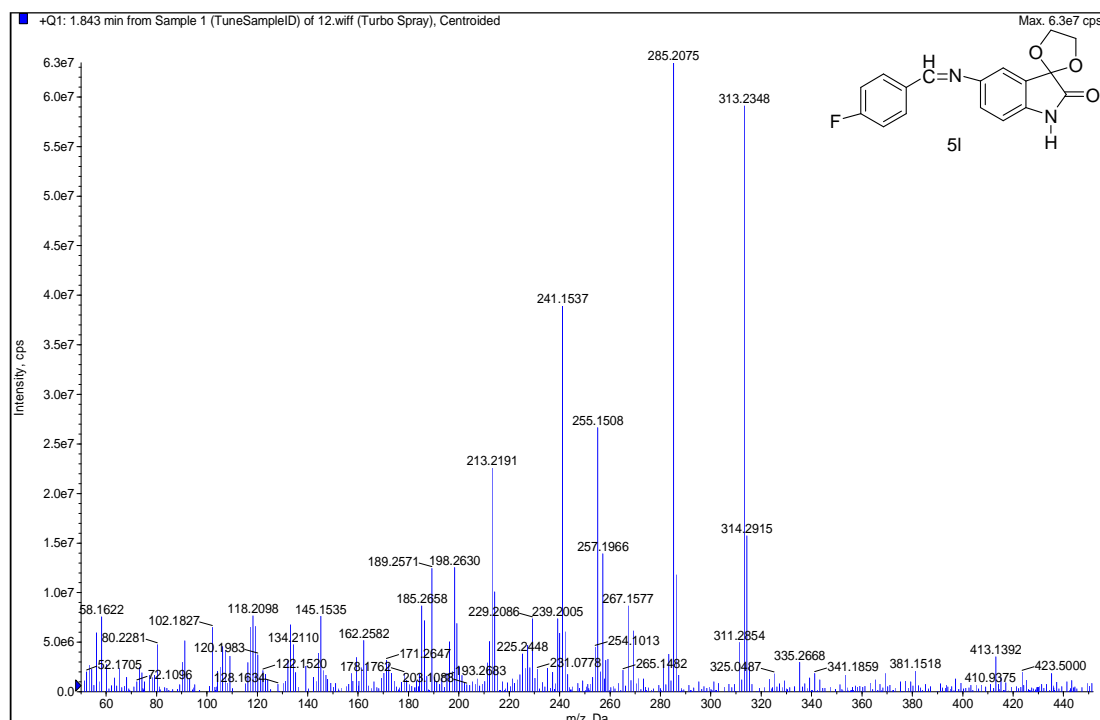
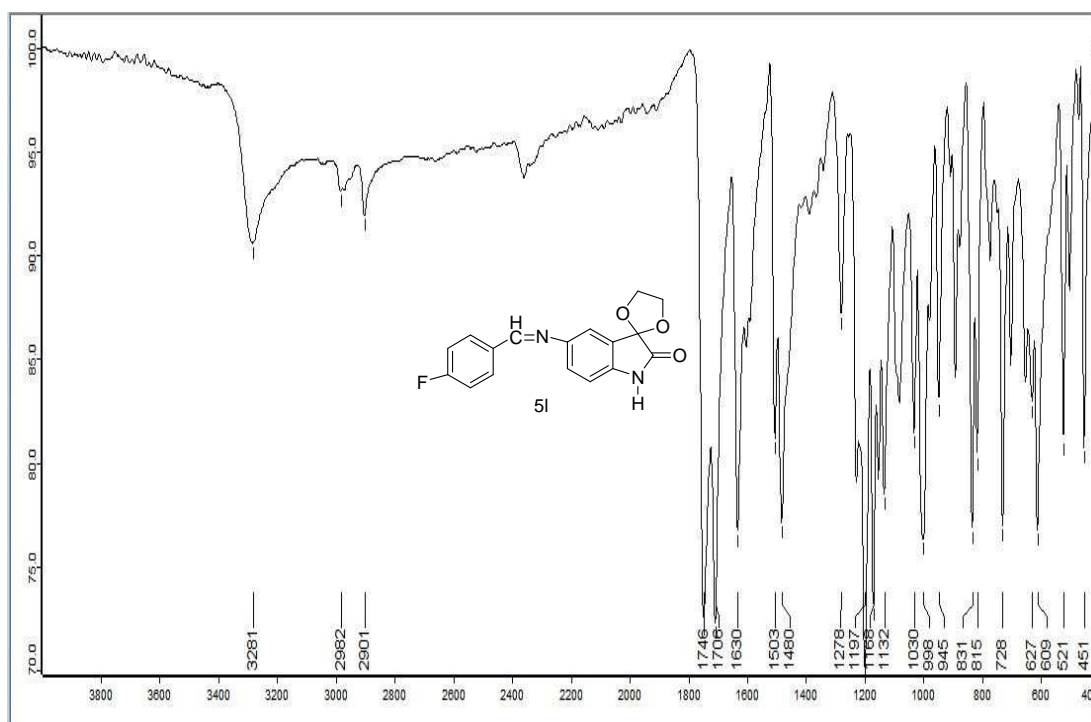


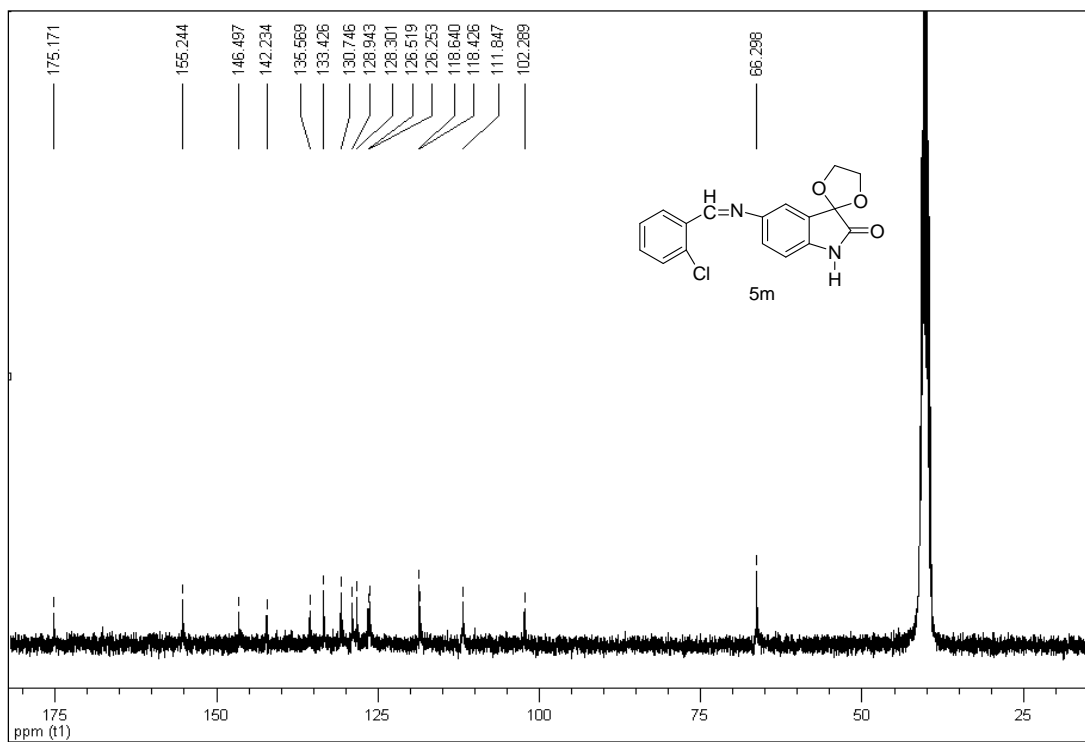
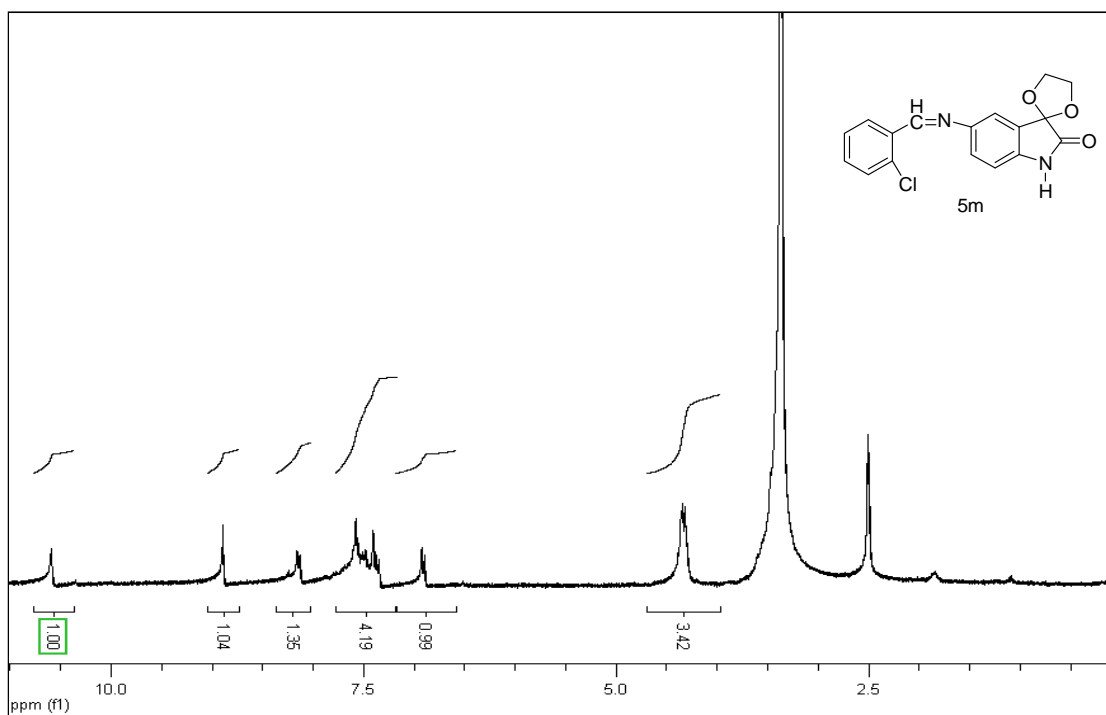




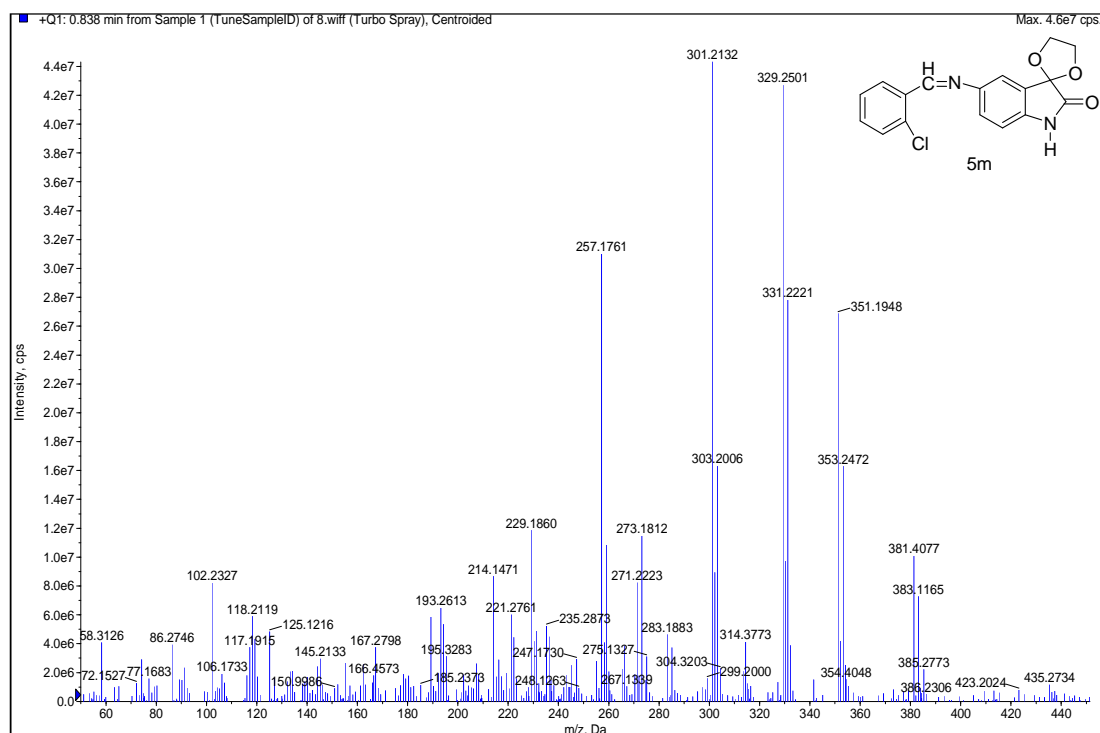
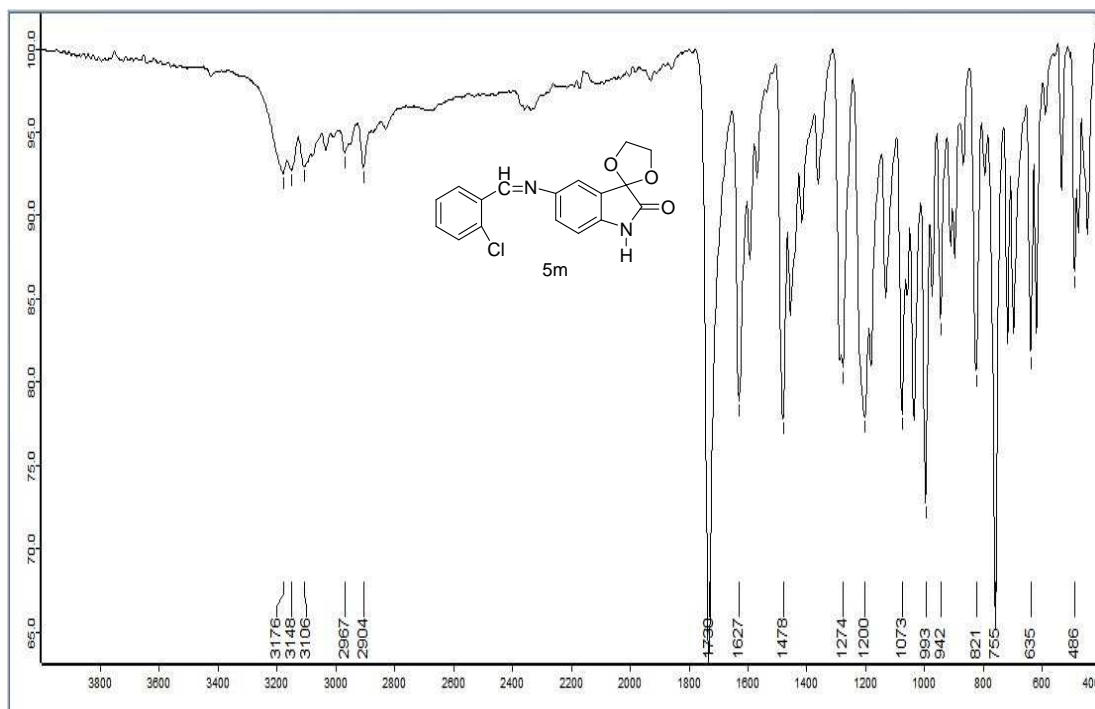


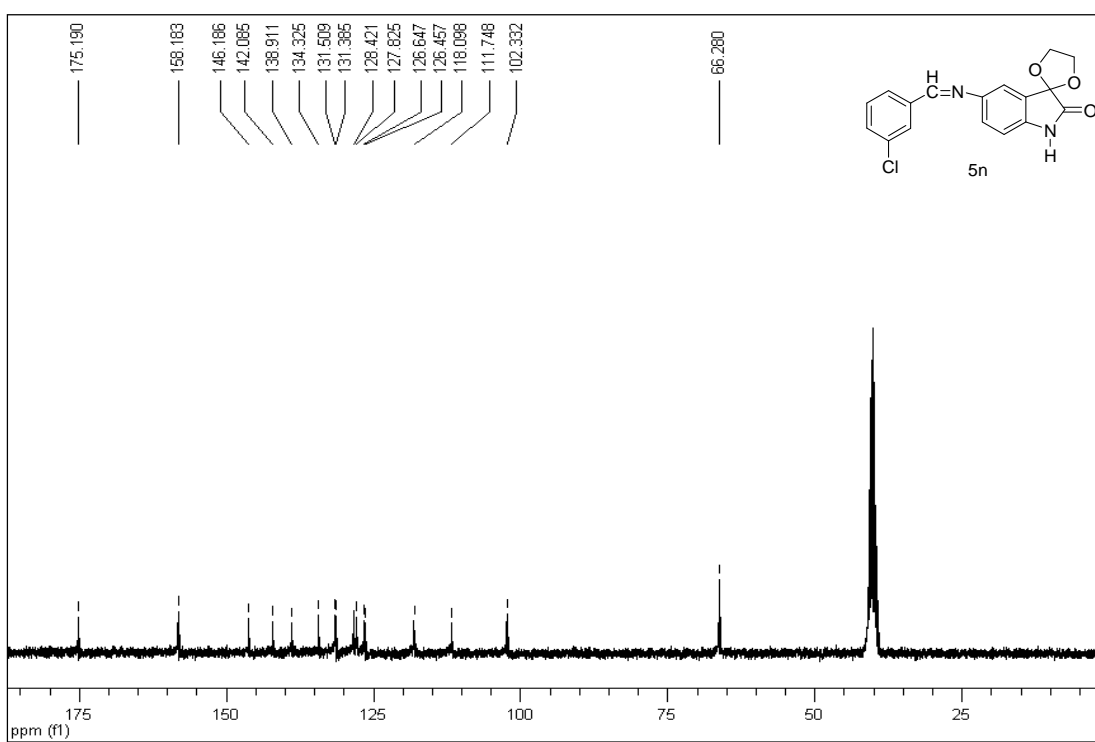
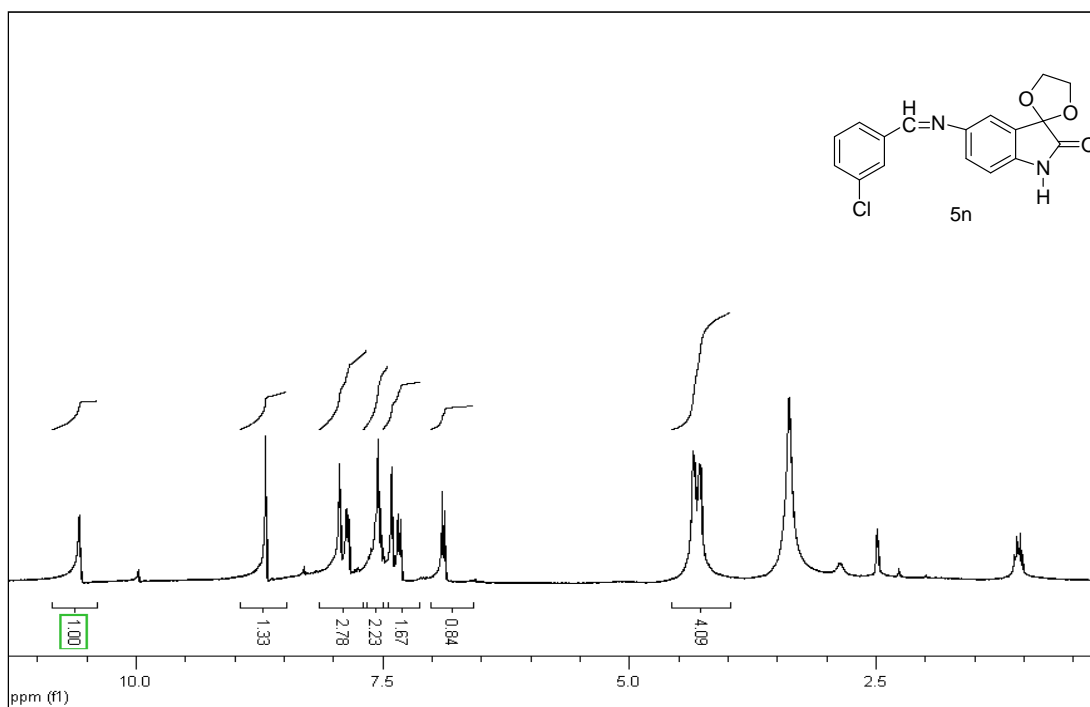


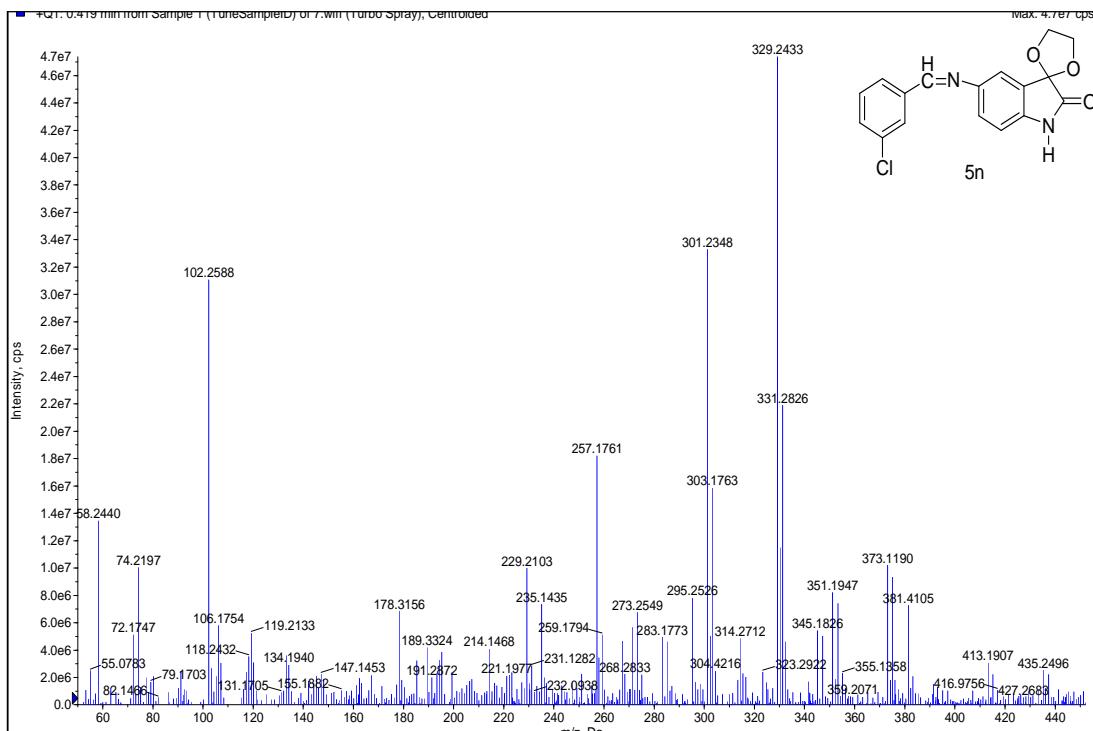
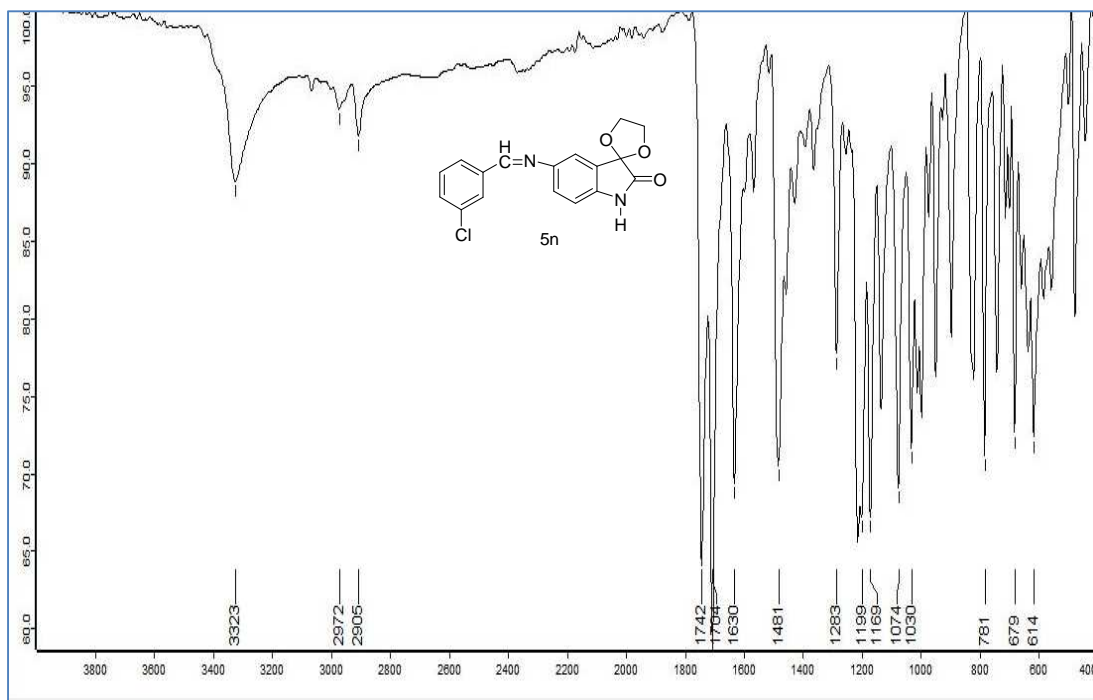


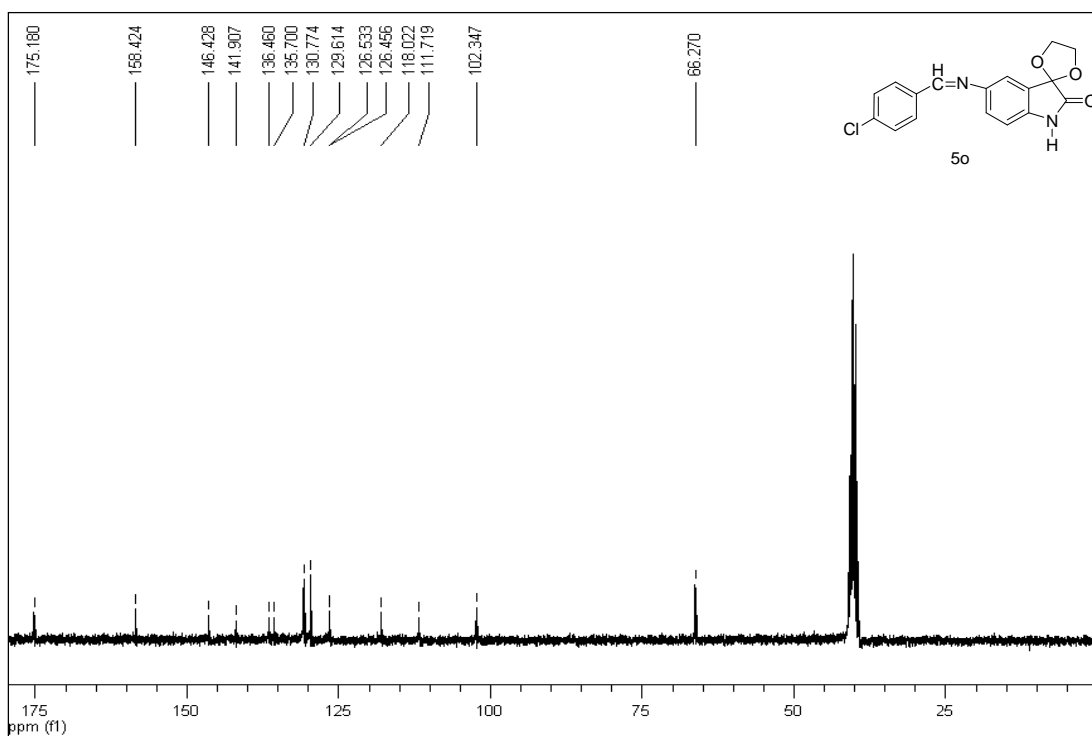
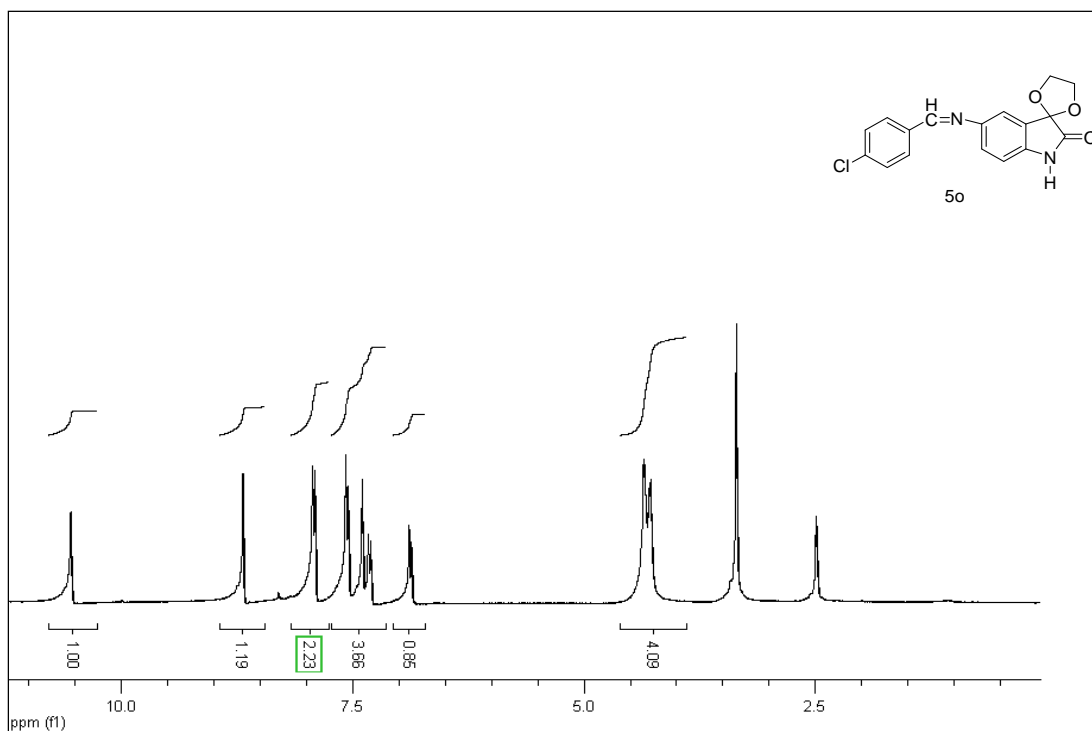


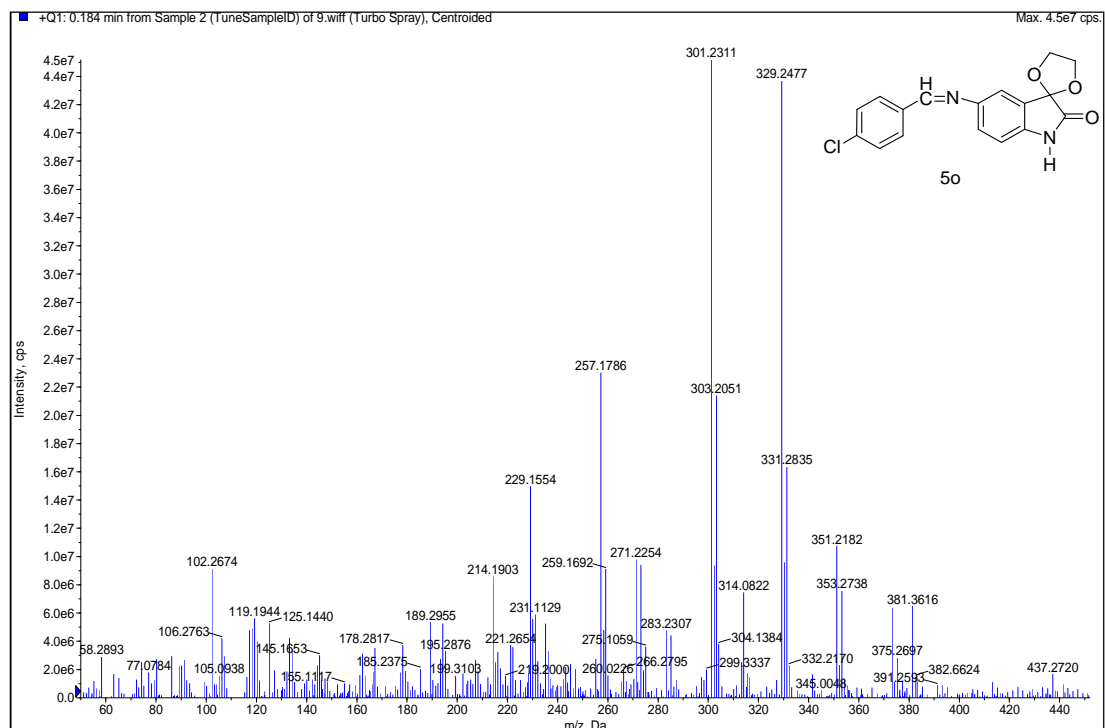
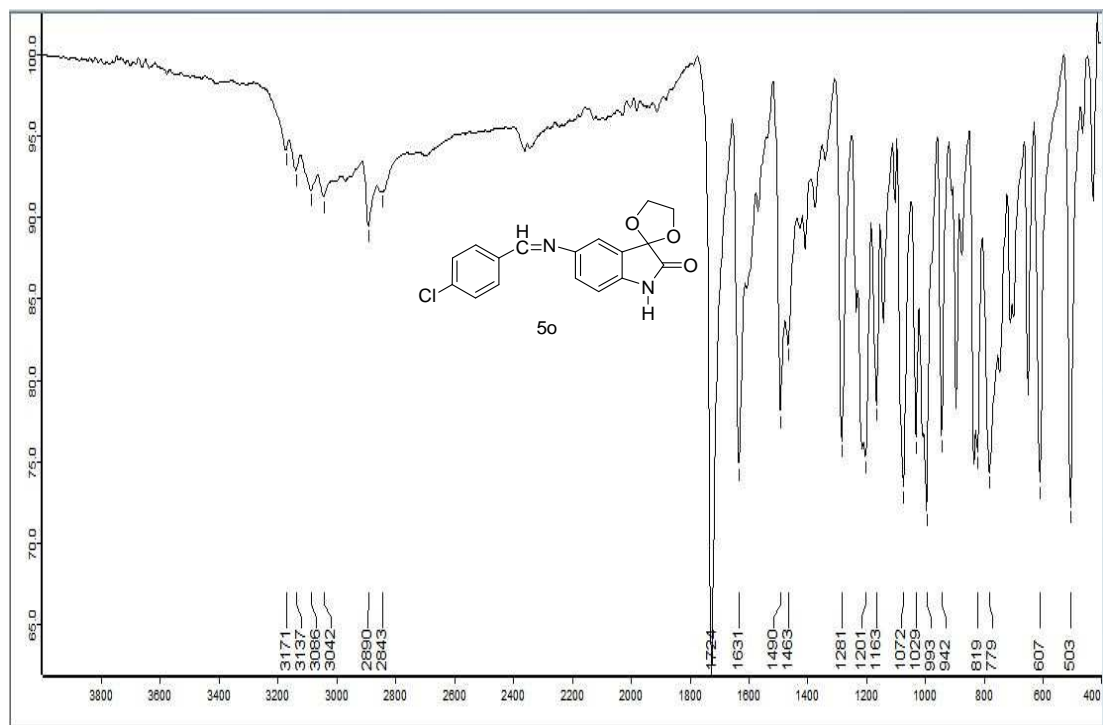


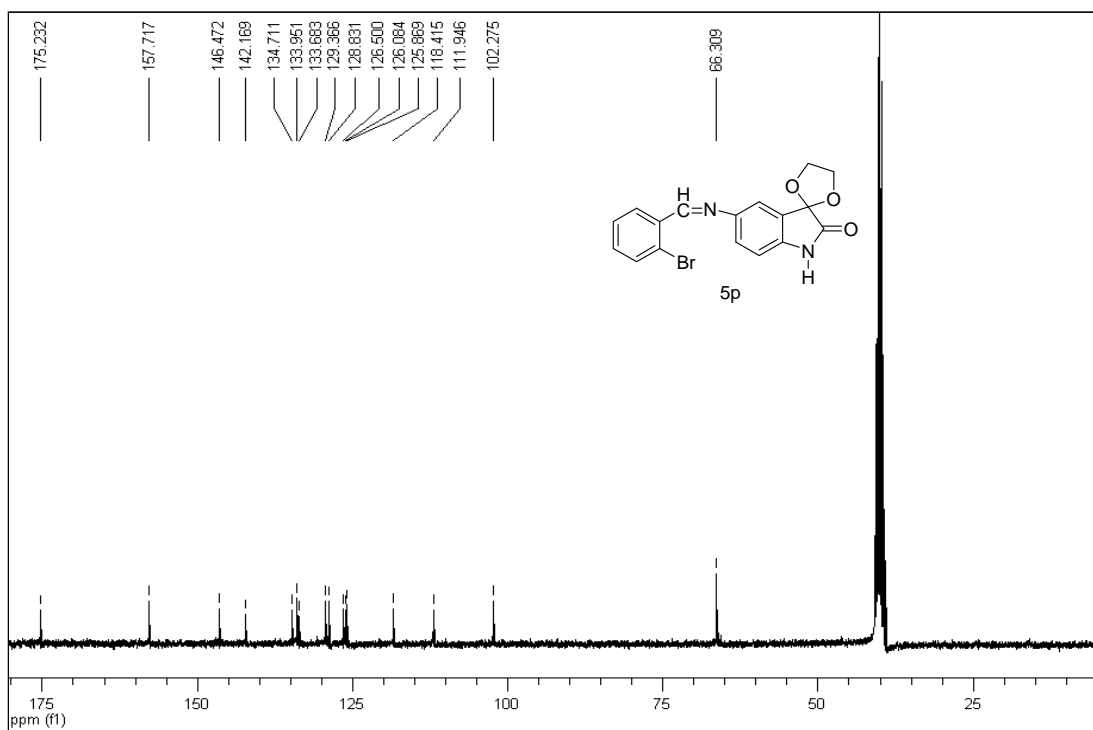
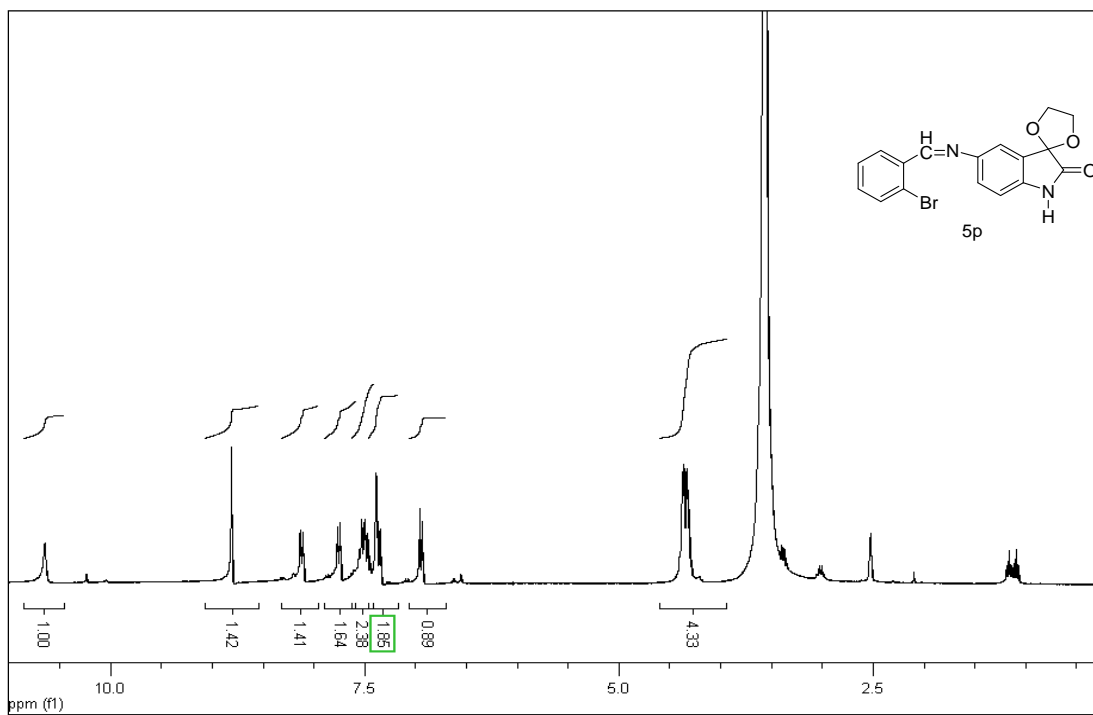


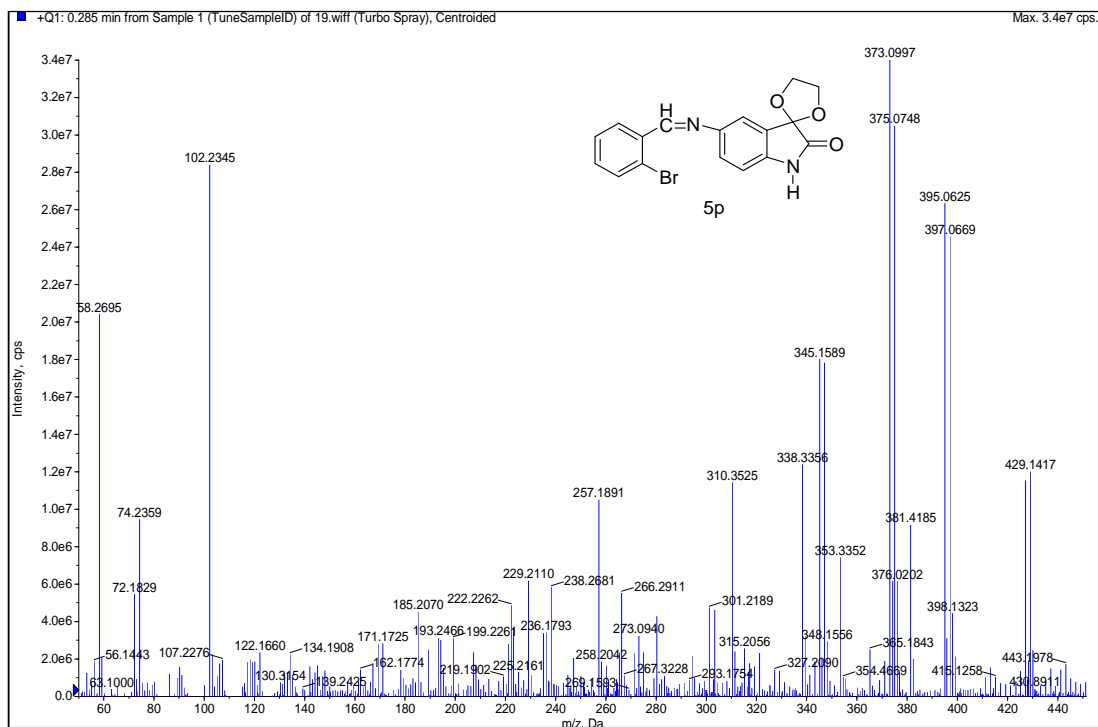
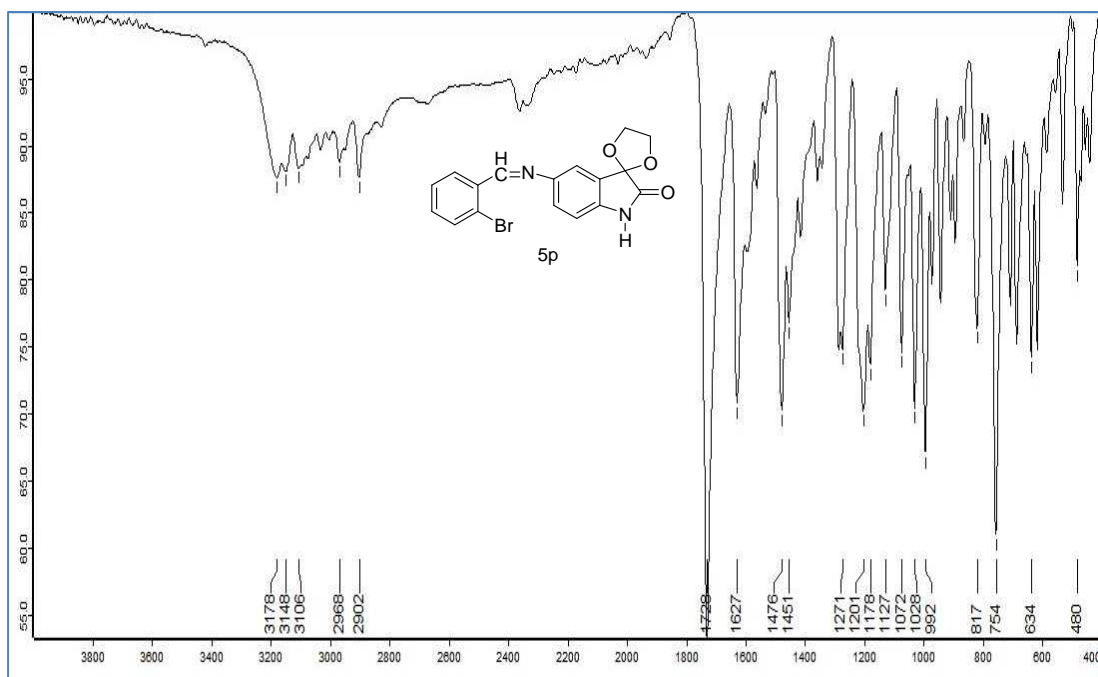


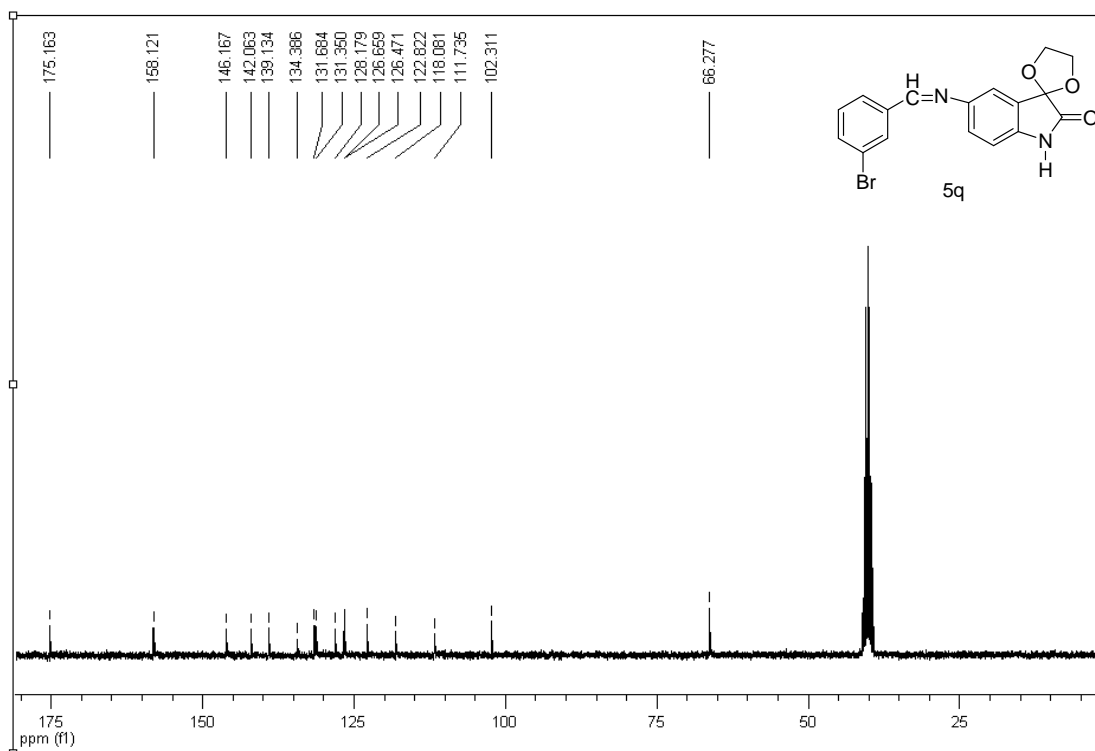
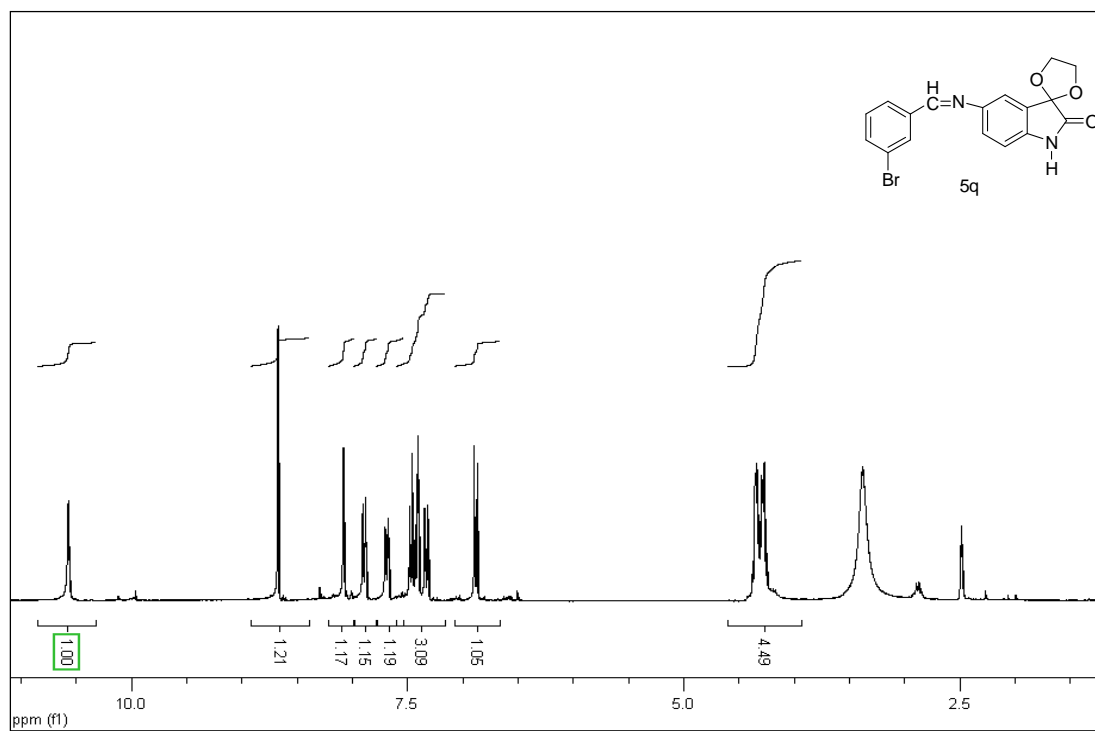




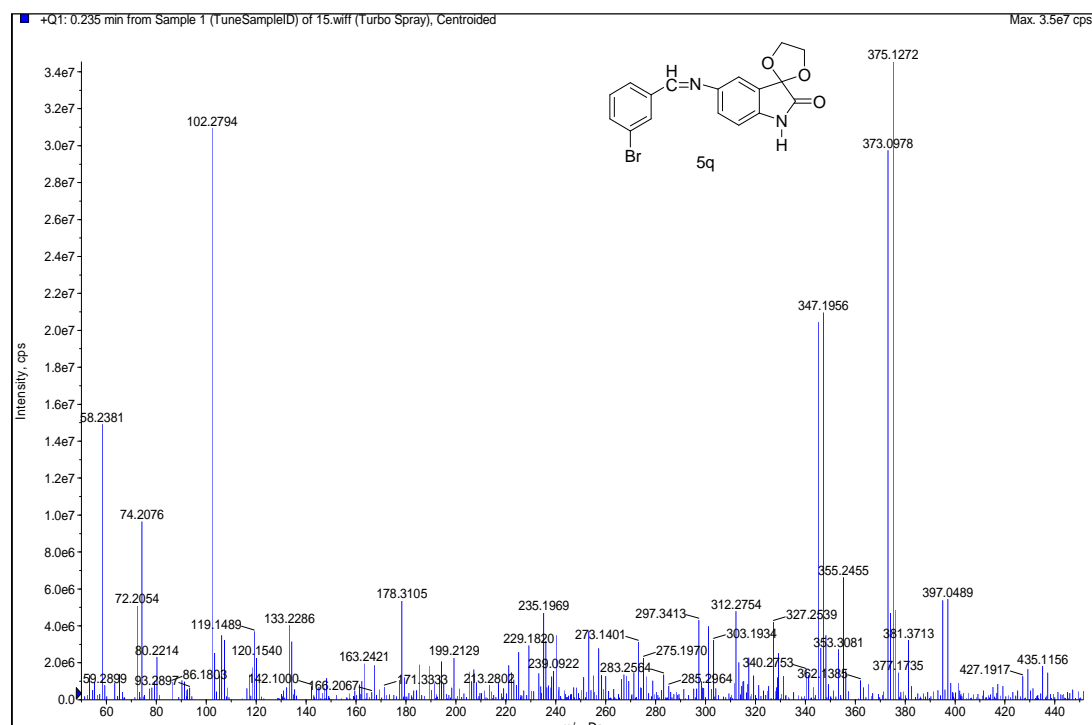
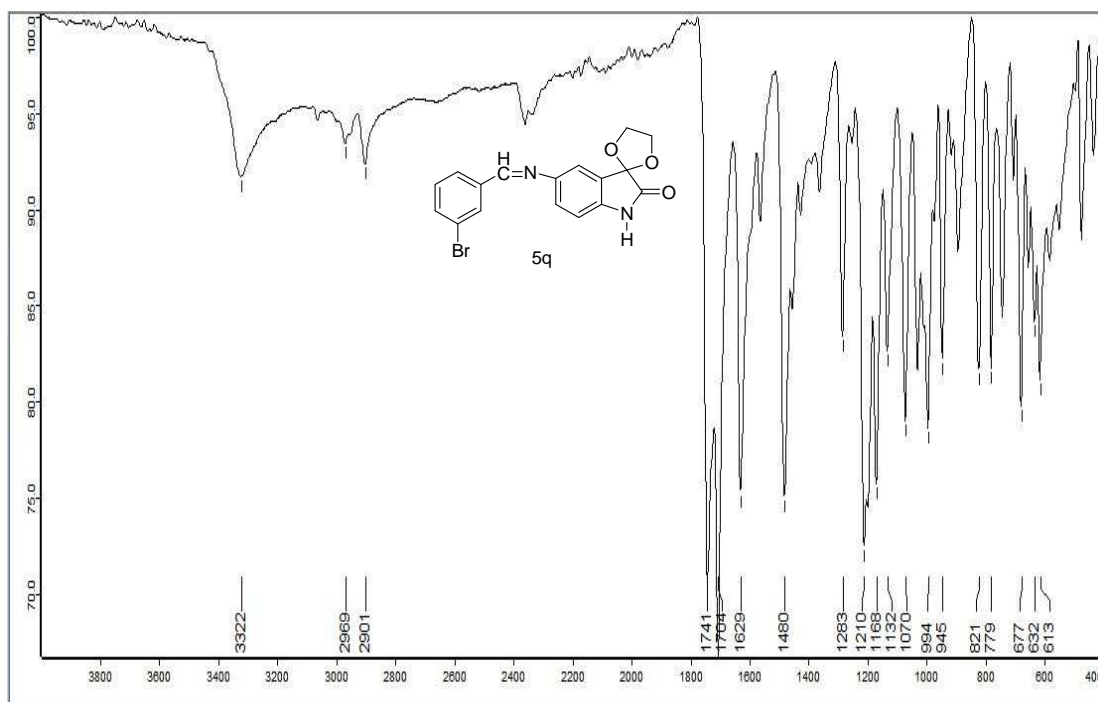


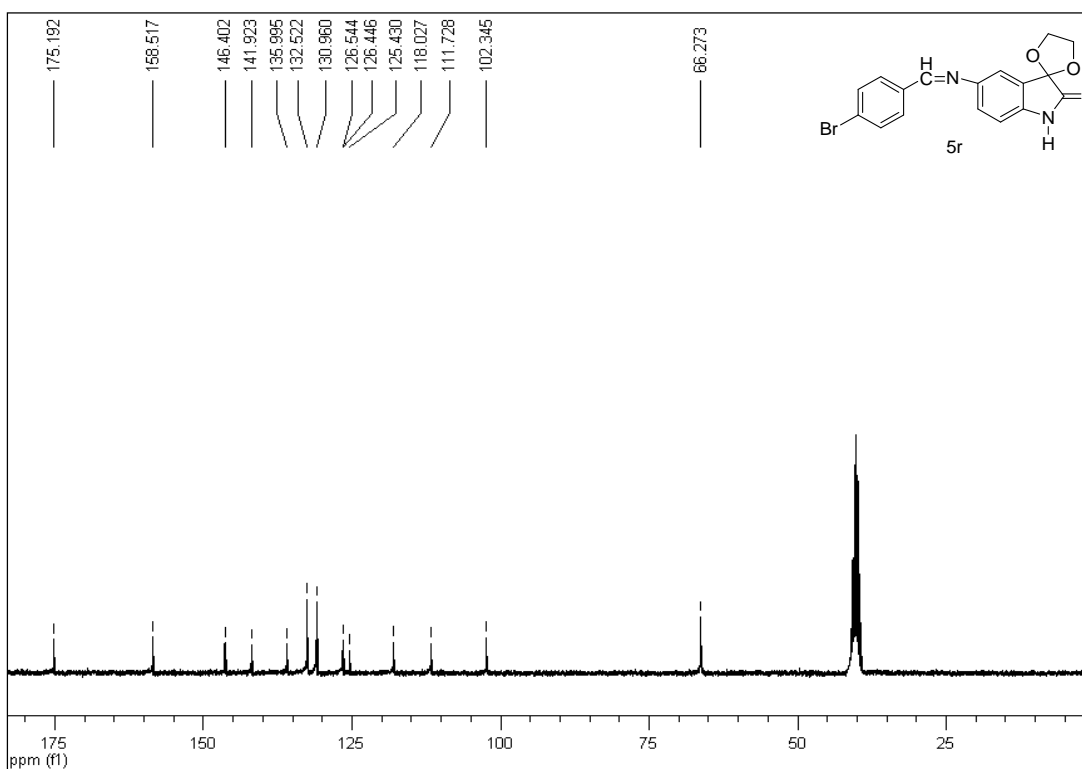
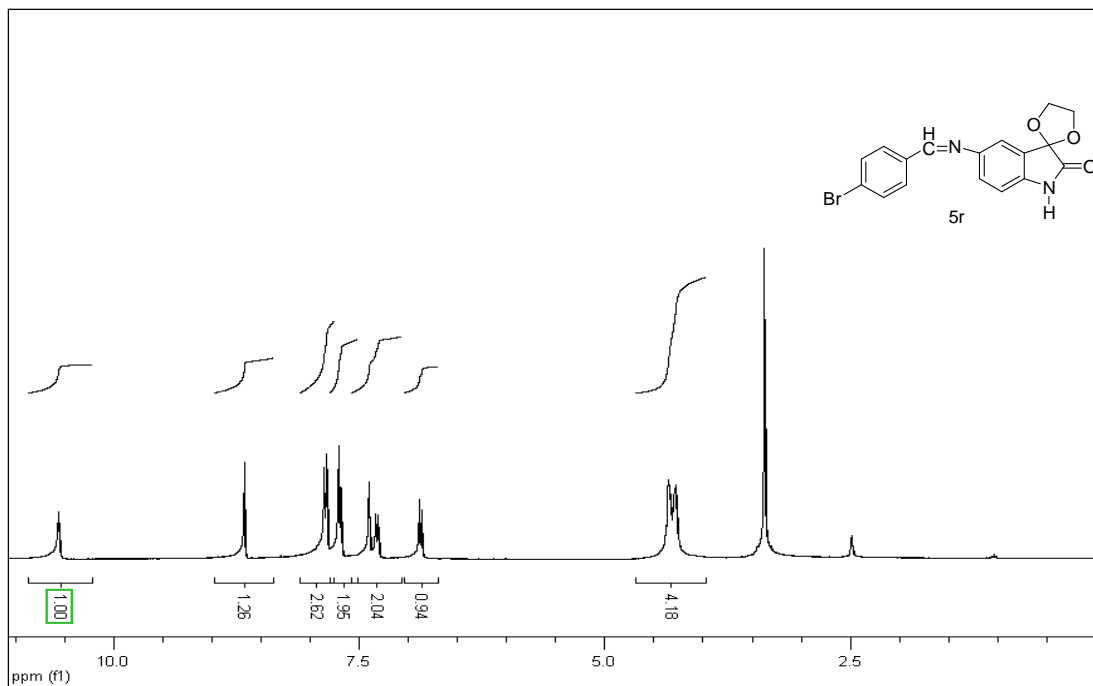


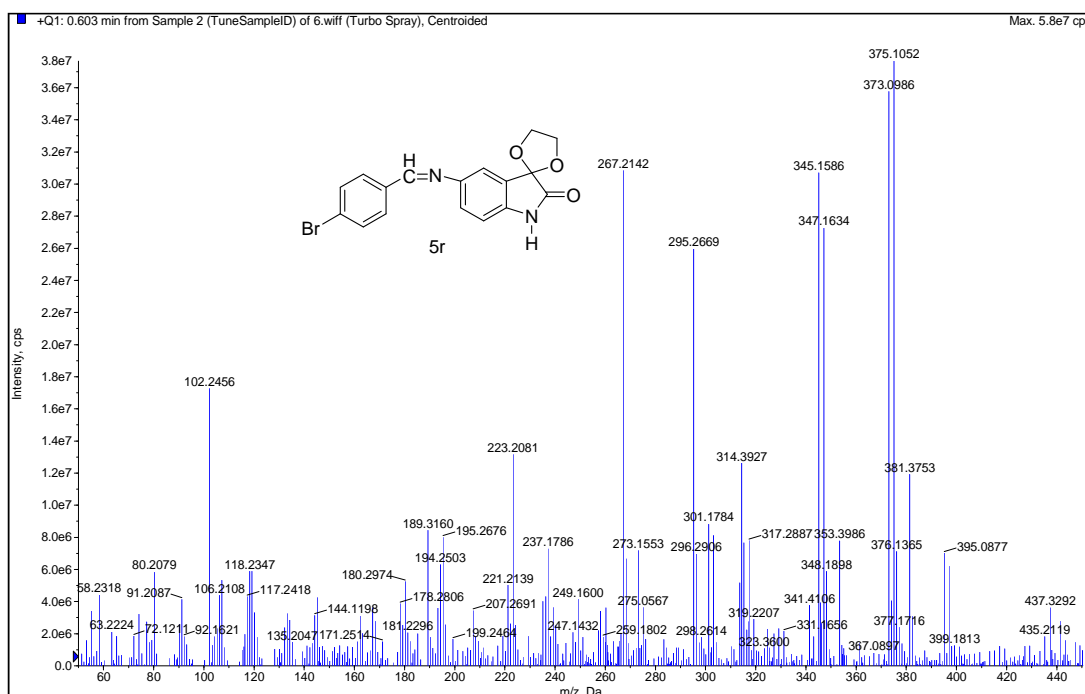
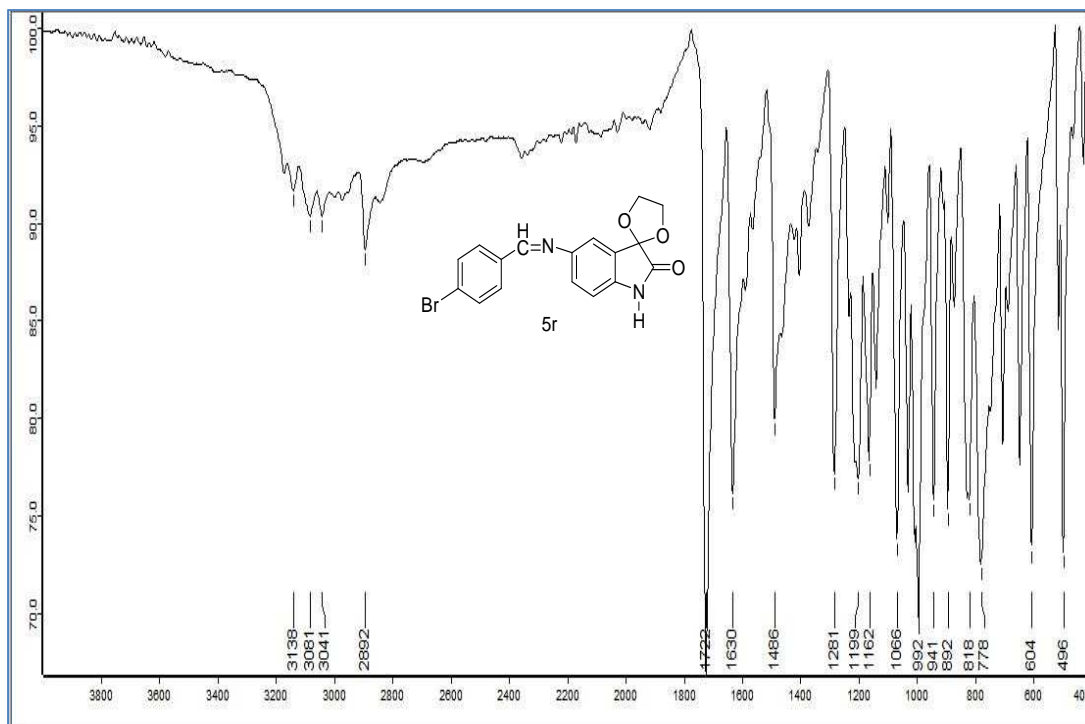


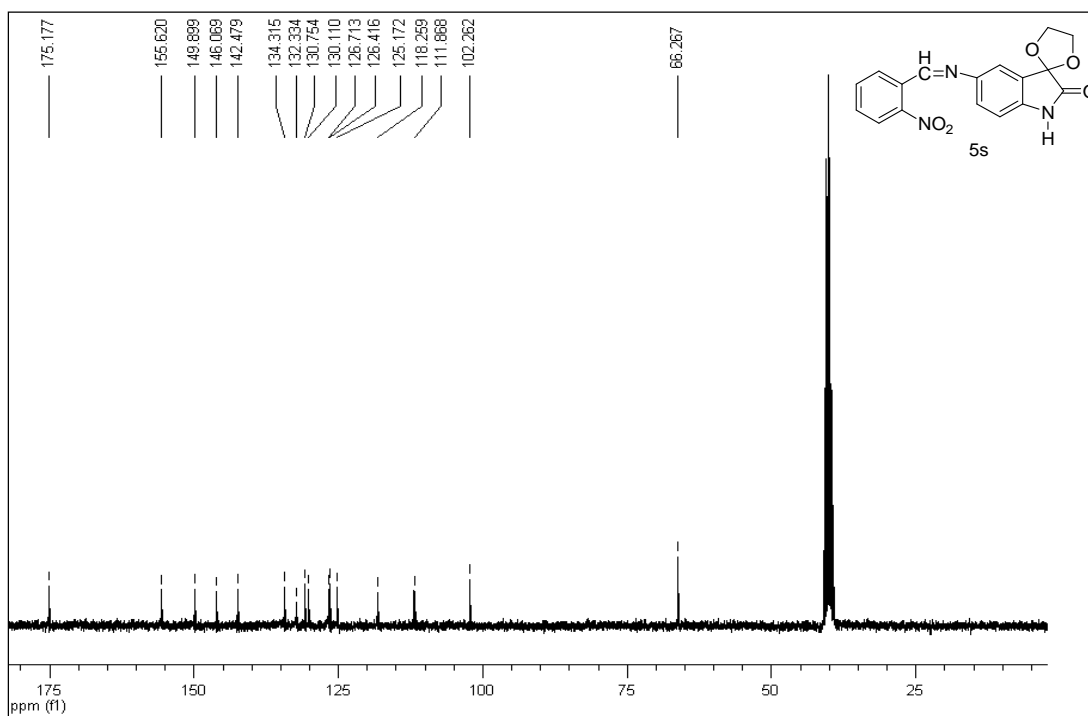
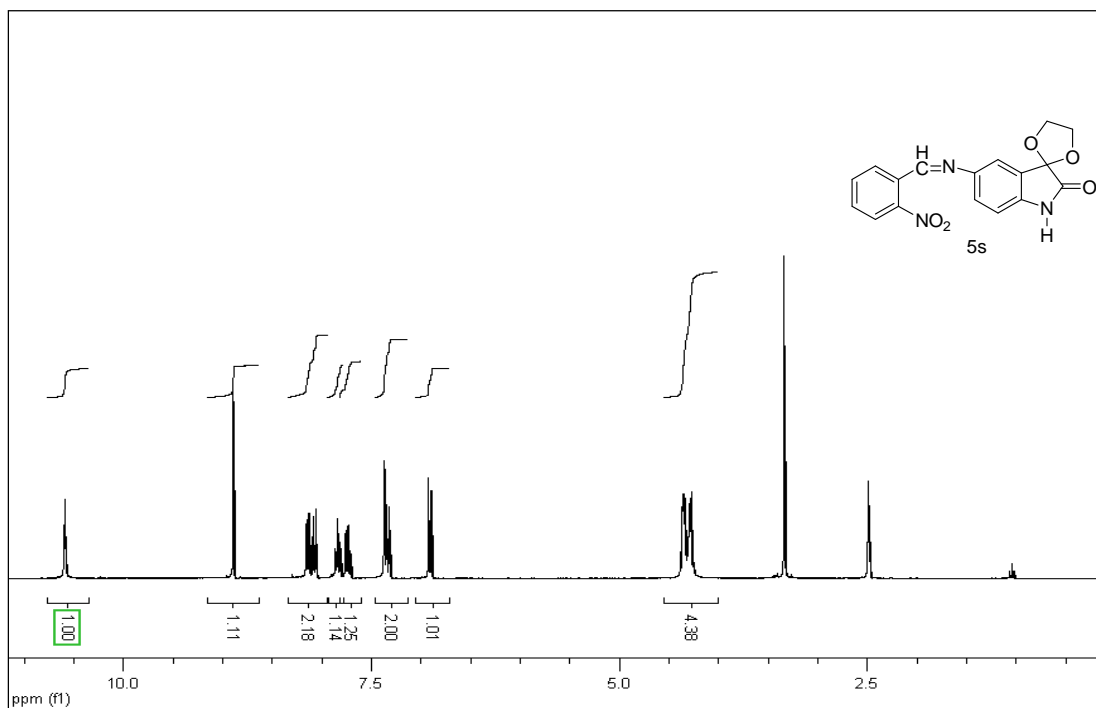


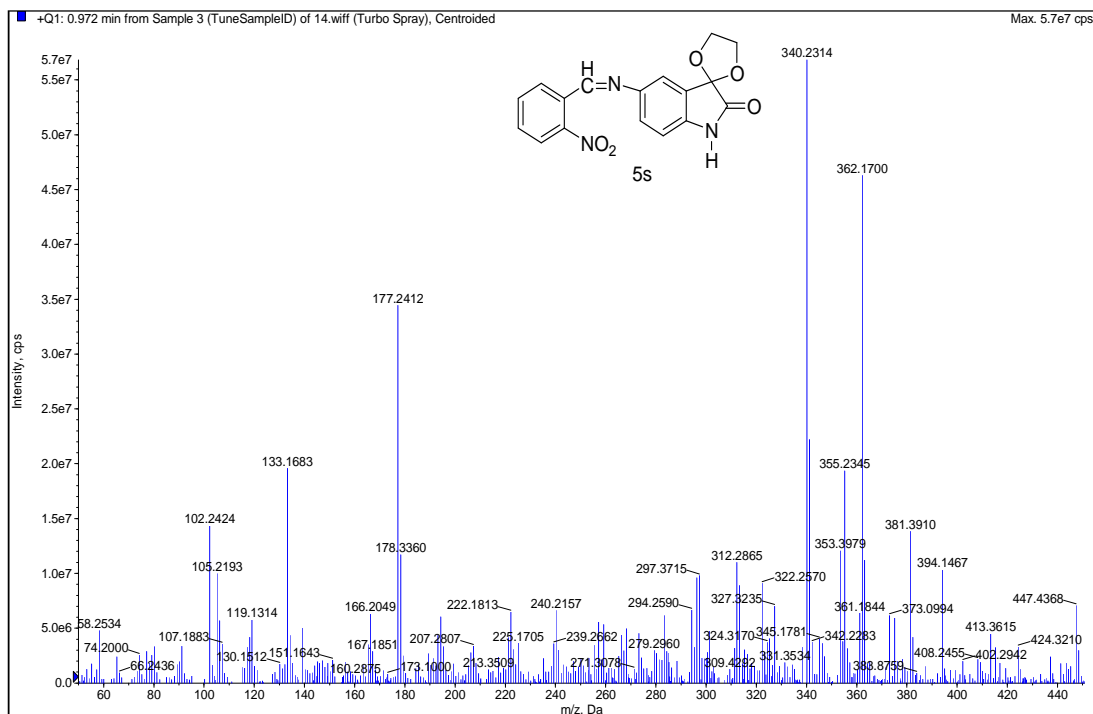
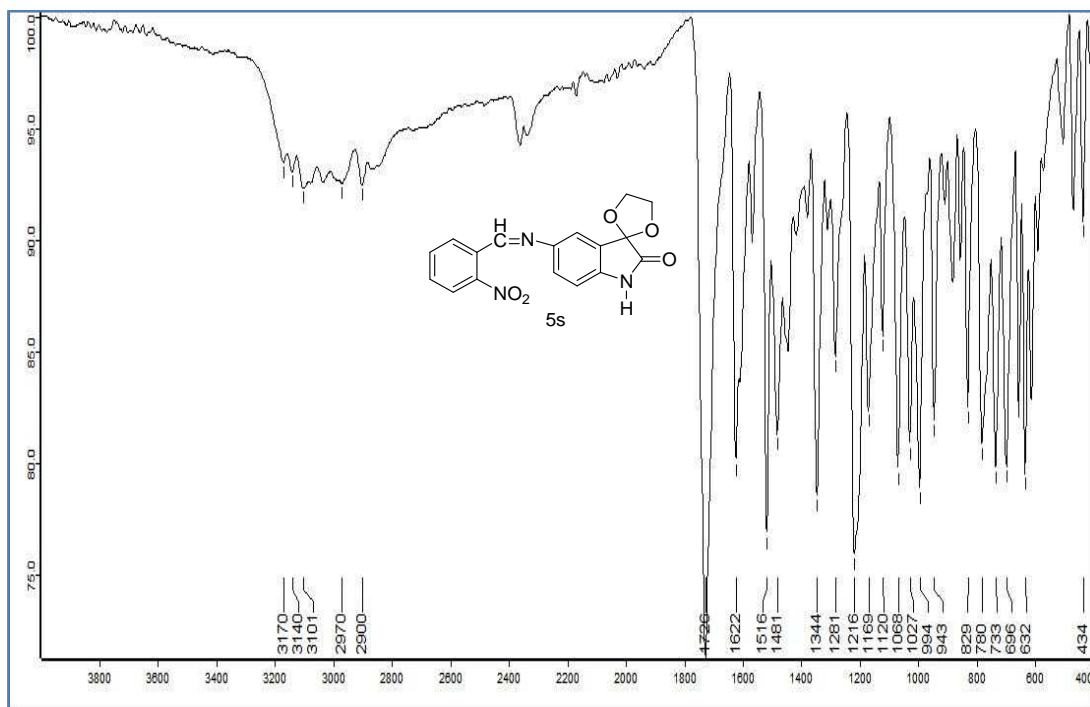


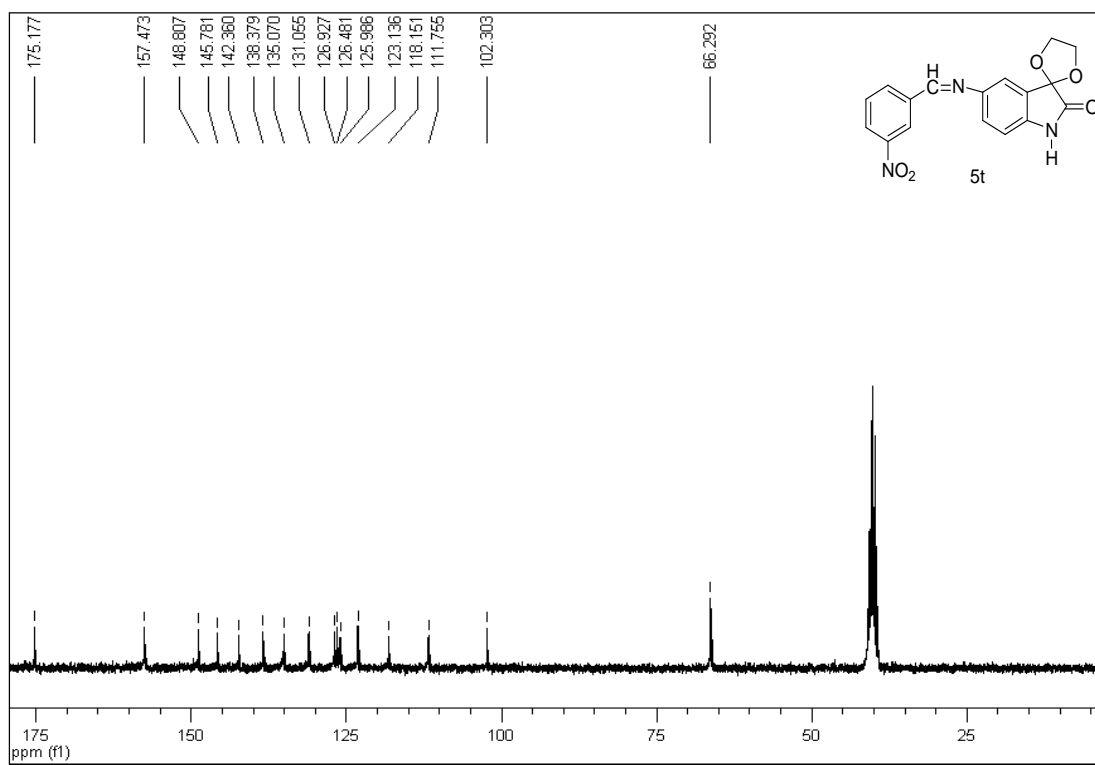
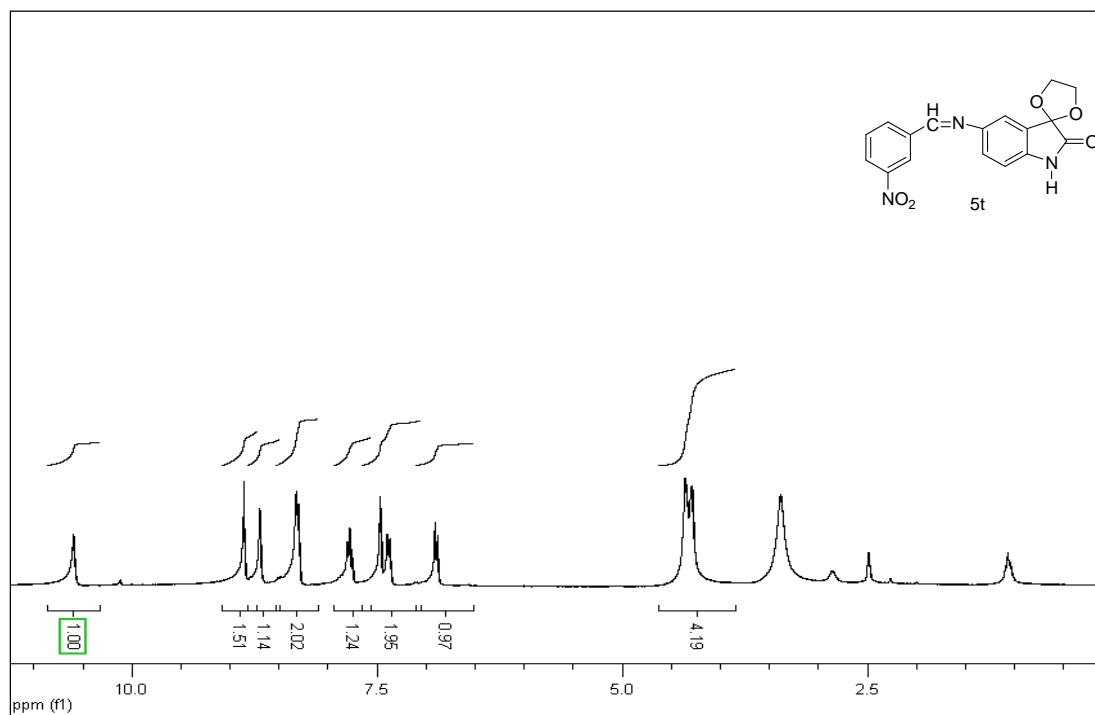


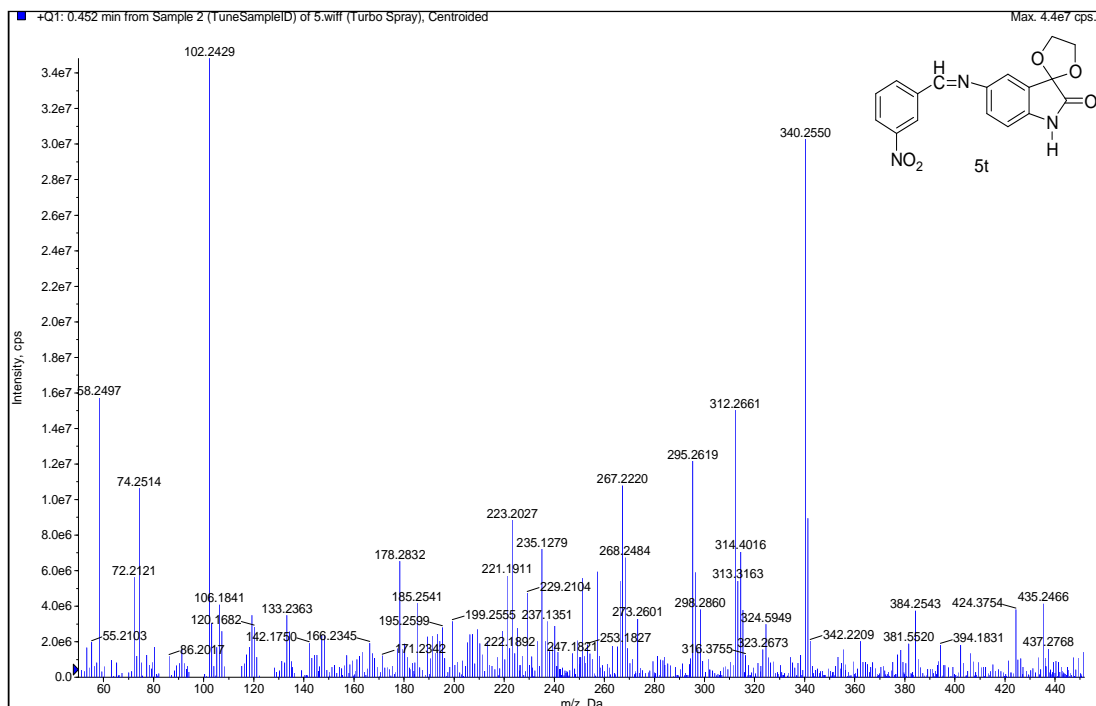
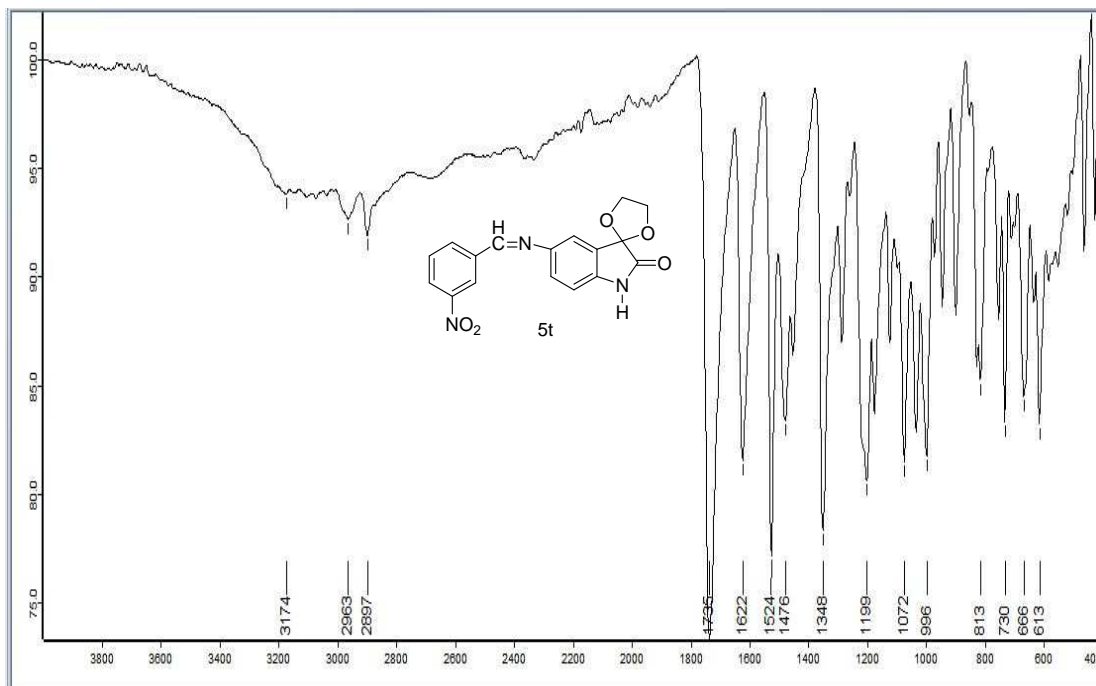


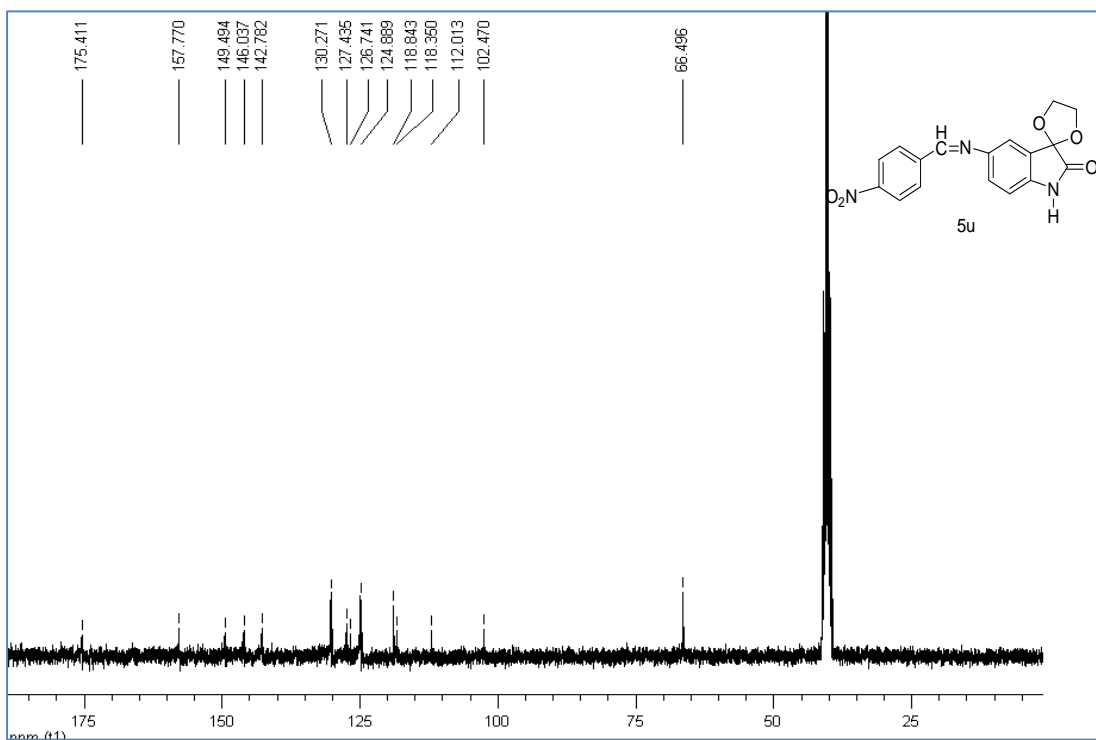
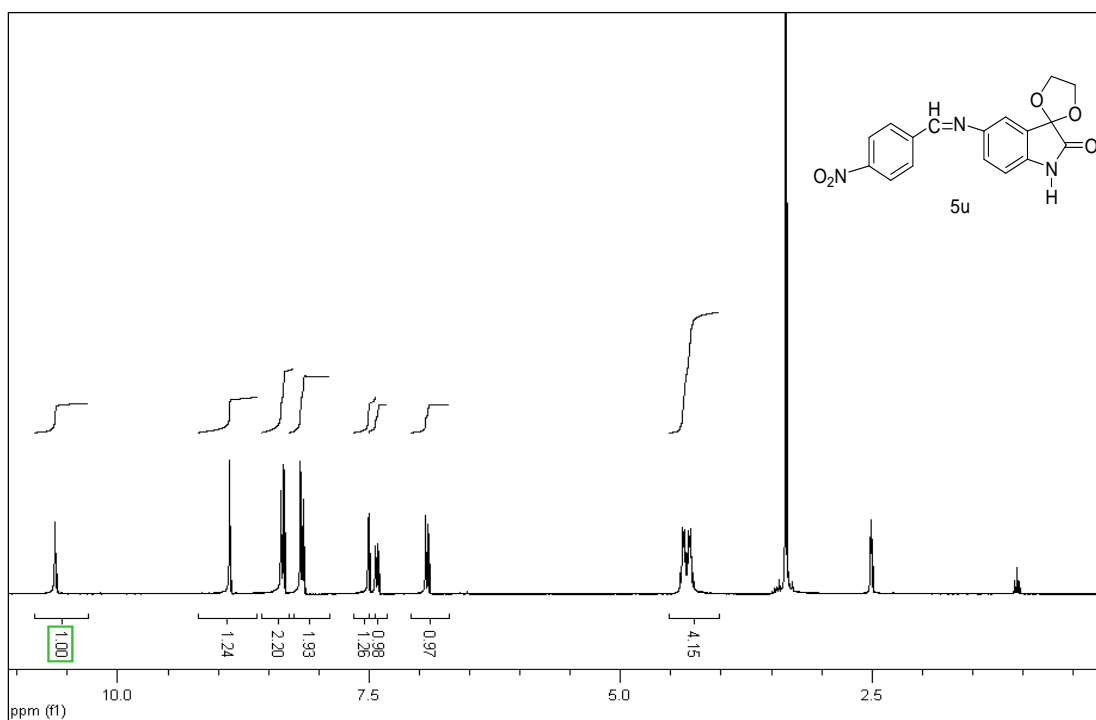




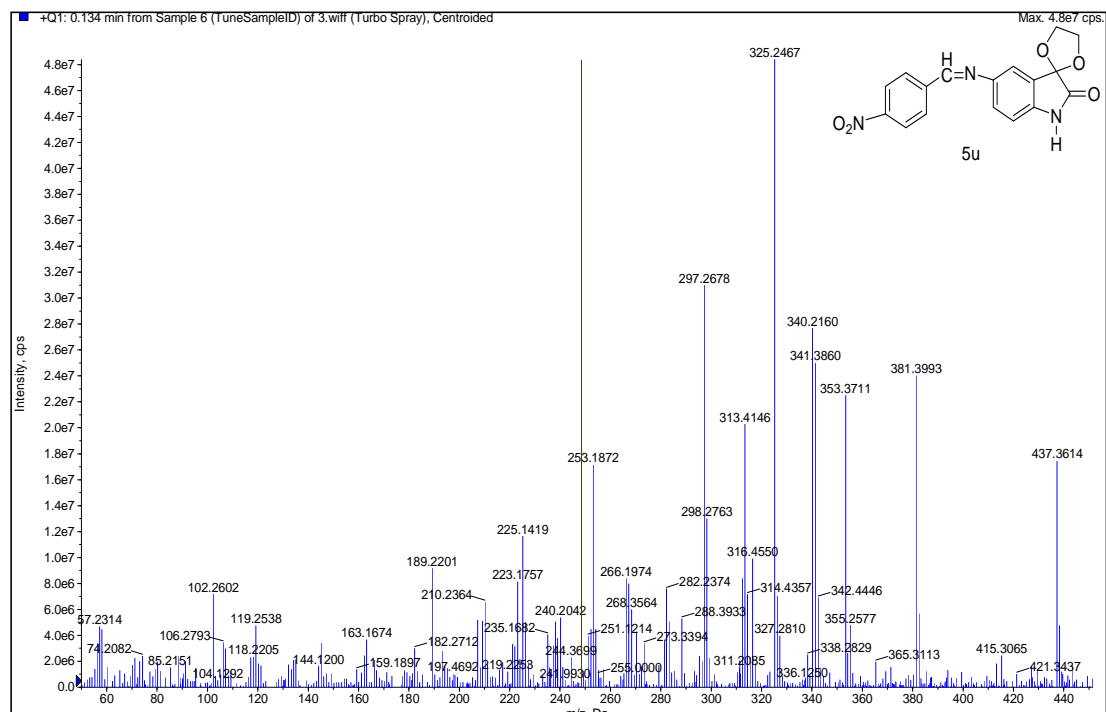
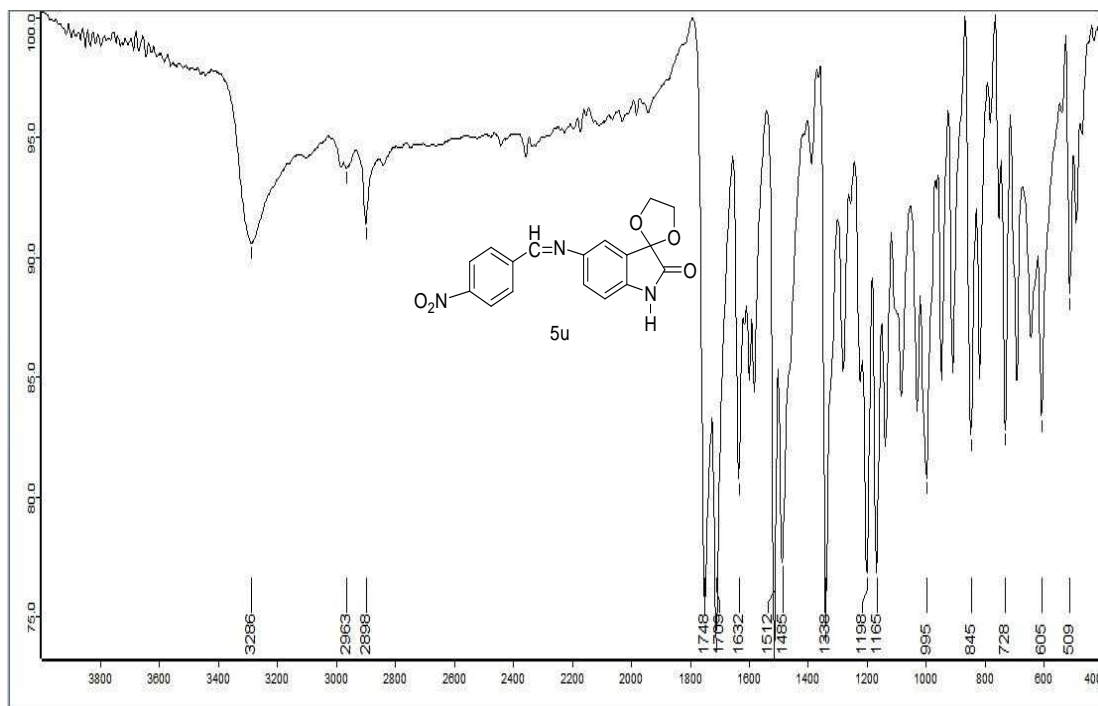












## ÖZGEÇMİŞ

Zuhal Güneşli, 1987 yılında Kars'da doğdu, ilk öğretimini İstanbul'da tamamladı. 2006 yılında İstanbul'da yabancı dil ağırlıklı sayısal bölümünde liseyi tamamladı. 2009 yılında Sakarya Üniversitesi Pamukova Meslek Yüksek Okulu Gıda Teknolojisi Bölümü'nden mezun oldu. 2010 yılında Niğde Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde intibak yılını tamamlayarak, yatay geçiş ile 2010-2012 yılı eğitim dönemlerini Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde tamamladı. Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansını yapmaktadır.