T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRE/TİYOÜRE GRUPLARI TAŞIYAN SAKARİN VE İSATİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE POLİFENOL OKSİDAZ ENZİM İNHİBİSYONLARININ İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Fatih SÖNMEZ

Enstitü Anabilim Dalı	**:**	**KİMYA**
Enstitü Bilim Dalı	**:**	**ORGANİK KİMYA**
Tez Danışmanı	**:**	**Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU**

Kasım 2012

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRE/TİYOÜRE GRUPLARI TAŞIYAN SAKARİN VE İSATİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE POLİFENOL OKSİDAZ ENZİM İNHİBİSYONLARININ İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Fatih SÖNMEZ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 14/11/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. S. Tuncel ÖZDEN	Prof.Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU	Prof.Dr. Yaşar DÜRÜST
Jüri Başkanı	**Üye**	**Üye**

Prof.Dr. Mustafa ARSLAN	Y.Doç.Dr. N. İzzet KURBANOĞLU
Üye	**Üye**

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof.Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana her türlü desteği sağlayan hocalarım Prof.Dr. Mustafa ARSLAN, Doç.Dr. Mustafa ZENGİN, Yrd.Doç.Dr. Mehmet NEBİOĞLU ve Yrd.Doç.Dr. İzzet KURBANOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim.

Laboratuvarda birlikte çalıştığım, Öğr.Gör.Dr. Hülya DEMİRHAN ve Arş.Gör. Hayriye GENÇ başta olmak üzere tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu çalışmada sentezlenen maddelerin enzim inhibisyonlarını inceleyen Balıkesir Üniversitesi öğretim üyelerinden Prof.Dr. Oktay ARSLAN, Yrd.Doç.Dr. Nahit GENÇER ve Dr. Dudu DEMİR'e, ayrıca teorik moleküler hesaplamaları yapan üniversitemiz öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Davut AVCI'ya şükranlarımı sunarım.

Doktora öğrenimim boyunca burs aldığım TUBITAK–BIDEB Kurumu ve çalışanlarına desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu süre zarfında onları ihmal etmeme rağmen maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme, eşim Ebru SÖNMEZ ve kızım Duru'ya sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2011-50-02-020).

Kasım 2012

Fatih SÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ vii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
TABLOLAR LİSTESİ xi
ÖZET xii
SUMMARY xiii

BÖLÜM 1.
GİRİŞ 1

BÖLÜM 2.
GENEL BİLGİLER 3
2.1. Sakarin 3
2.1.1. Sakarinin kimyasal özellikleri 4
2.1.2. Sakarinin sentezi 5
2.1.2.1. Klasik sentez yöntemleri 5
2.1.2.2. *orto*-Metalleme içeren sentez yöntemleri 6
2.1.2.3. Oksidasyon içeren sentez yöntemleri 7
2.1.2.4. Diels-Alder siklokatılması içeren sentez yöntemleri 9
2.1.2.5. Diğer yöntemler 10
2.1.3. Sakarin heterohalkasının fonksiyonelliği 10
2.1.3.1. Azotun işlevselliği 11
2.1.3.2. Karbonil oksijeninin işlevselliği 13
2.1.4. Sakarin türevlerinin biyolojik özellikleri 14

2.2. İsatin 16
2.2.1. İsatin sentezi 16
2.2.1.1. Sandmeyer metodu 17
2.2.1.2. Stolle metodu 17
2.2.1.3. Anilin türevlerinin metalasyonu 18
2.2.2. İsatin ve türevlerinin elektrofilik reaktivitesi 19
2.2.2.1. N-alkilasyon 19
2.2.2.2. N-arilasyon 19
2.2.2.3. N-metilenamino türevleri 19
2.2.2.4. N-açilasyon ve N-sülfonilasyon 20
2.2.3. Aromatik çekirdeğin reaktivitesi 21
2.2.4. İsatinin organik sentezlerdeki uygulamaları 21
2.2.5. Heterosiklik halka indirgenmesi 22
2.2.6. C-2 veya C-3 pozisyonuna nükleofilik atak 23
2.2.6.1. İsatinin amin bileşikleri ile etkileşimleri 24
2.2.7. İsatinin biyolojik özellikleri 24
2.3. Üre ve Özellikleri 26
2.4. Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi 29
2.4.1. PPO'nun substratları 30
2.4.2. PPO'nun katalizlediği reaksiyonlar 30
2.4.3. PPO'nun inhibitörleri ve enzimatik esmerleşmenin önlenmesi 31

BÖLÜM 3.
MATERYAL VE METOT 34
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar 34
3.2. Deneysel Çalışmalar 35
3.2.1. Sakarin türevlerinin sentezi 35

3.2.1.1. Yöntem-1: 2-Metil-5-nitrobenzensülfonilklorür (2) sentezi 36

3.2.1.2. Yöntem-2: 2-Metil-5-nitrobenzensülfonamit (3) sentezi 36

3.2.1.3. Yöntem-3: 6-Nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (4) sentezi..... 36

3.2.1.4. Yöntem-4: 6-Amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (5) sentezi..... 37

3.2.1.5. Yöntem-5: N-metil-6-nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (6) sentezi..... 37

3.2.1.6. N-metil-6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (7) sentezi 37

3.2.1.7. Yöntem-6: 6-(Alkilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S1-3) ve 6-(arilürenil/tiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S4-26) türevlerinin sentezi 38

3.2.1.8. N-metil-6-(4-nitrofenilürenil/tiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S27-28) sentezi..... 38

3.2.2. İsatin türevlerinin sentezi..... 38

3.2.2.1. Yöntem-7: 5-Nitroisatin (9) sentezi 39

3.2.2.2. Yöntem-8: 5'-Nitrospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (10) sentezi..... 40

3.2.2.3. 5'-Aminospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (11) sentezi 40

3.2.2.4. Yöntem-9: 1-(Alkil/aril)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (5'-ürenil-spiroisatin) (Kİ.1-20) türevlerinin sentezi 40

3.2.2.5. Yöntem-10: 1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(alkil/aril)üre (5-ürenil-isatin) (İ.1-20) türevlerinin sentezi 41

3.2.3. Polifenol oksidaz enziminin aktivite tayini 41

BÖLÜM 4.
DENEYSEL BULGULAR 42
4.1. Sentezlenen Sakarin Türevlerinin Spektral Verileri 42
4.2. Sentezlenen İsatin Türevlerinin Spektral Verileri 59
4.3. Sentezlenen Bazı Sakarin ve İsatin Türevlerinin Moleküler Hesaplamaları 79
4.4. Sakarin Türevlerinin Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi Aktivite Sonuçları 80
4.5. İsatin Türevlerinin Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi Aktivite Sonuçları 81

BÖLÜM 5.
SONUÇLAR 82

BÖLÜM 6.
TARTIŞMA VE ÖNERİLER 120
6.1. Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi ile Sakarin Türevlerinin Yapı-Aktivite İlişkisi 121
6.2. Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi ile İsatin Türevlerinin Yapı-Aktivite İlişkisi 123
6.3. Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi Üzerine Moleküllerin HOMO-LUMO Enerjileri ve Dipol Momentlerinin Etkisi 125

KAYNAKLAR 129
EKLER 139
ÖZGEÇMİŞ 416

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

br	:	Geniş
$CDCl_3$	:	Dötero-kloroform
cm	:	Santimetre
d	:	Dublet
dd	:	Dubletin dubleti
dk.	:	Dakika
D.M.	:	Dipol moment
DMF	:	N,N-Dimetil formamit
DMSO-*d6*	:	Dötero-dimetilsülfoksit
dt	:	Dubletin tripleti
EN.	:	Erime noktası
ESI	:	Electronic Supplementary Information
eV	:	Elektrovolt
g	:	Gram
HIV	:	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HOMO	:	En yüksek dolu moleküler orbital
Hz	:	Hertz
H_5IO_6	:	Periyodik asit
IC_{50}	:	Enzim aktivitesini %50 oranında azaltan inhibitör konsantrasyonu
IR	:	Kızılötesi
J	:	Etkileşme sabiti
L	:	Litre
LC-MS	:	Sıvı kromatografili kütle spektrometresi
LUMO	:	En düşük boş moleküler orbital
m	:	Multiplet
m.d.	:	Mikrodalga

MHz	:	Megahertz
mL	:	Mililitre
mmol	:	Milimol
MS	:	Kütle spektrometresi
m/z	:	Kütle/yük oranı
o.s.	:	Oda sıcaklığı
Pd-C	:	Paladyum-karbon
pH	:	Asit konsantrasyonu
pKa	:	Asitlik derecesi
ppm	:	Milyonda bir
PPO	:	Polifenol oksidaz
q	:	Kuartet
Rh	:	Rodyum
s	:	Singlet
s.	:	Saat
t	:	Triplet
td	:	Tripletin dubleti
THF	:	Tetrahidrofuran
^{1}H NMR	:	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
^{13}C NMR	:	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
^{o}C	:	Derece santigrad
Δ	:	Isı
ΔE	:	Enerji farkı
δ	:	Sigma
µM	:	Mikromolar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Sakarinin yapısı 3
Şekil 2.2. Sakarinin tautomerik yapısı 4
Şekil 2.3. Sakarinin toluenden sentezi 5
Şekil 2.4. Sakarinin antranilik asitten sentezi 5
Şekil 2.5. Kiral N-sübstitüe sakarin analoglarının sentezi 6
Şekil 2.6. 7-Sübstitüe sakarin sentezi 7
Şekil 2.7. *orto*-Lityumlama metodu ile 7-sübstitüe sakarin sentezi 7
Şekil 2.8. İyot varlığında ışınlama ile *N*-alkil(*o*-metil)arensülfonamitlerden sakarin türevlerinin sentezi 8
Şekil 2.9. *N*-Alkil-*o*-metil-arensülfonamitlerin oksidasyonu ile sakarin türevlerinin sentezi 8
Şekil 2.10. [4+2] Siklokatılma ile sakarin sentezi 9
Şekil 2.11. Regioselektif Diels-Alder siklokatılma yolu ile sakarin sentezi 10
Şekil 2.12. Molekül içi sülfonilasyon/açilasyon ile sakarin eldesi 10
Şekil 2.13. Sakarinin çeşitli N-alkilasyon reaksiyonları 12
Şekil 2.14. Sodyum sakarinin farklı prosedürler ile *N*-alkilasyonu 12
Şekil 2.15. Sakarinin Rh(II)-karbenoit metodu ile *O*-alkilasyonu 13
Şekil 2.16. Mitsunobu reaksiyonu ile *N*- ve *O*-alkillenmiş sakarin sentezi 13
Şekil 2.17. Termal işlem ile alkil/açil gruplarının göçü 14
Şekil 2.18. İsatinin yapısı 16
Şekil 2.19. İsatinin Sandmayer metodu ile sentezi 17
Şekil 2.20. İsatinin Stolle metodu ile sentezi 18
Şekil 2.21. Anilin türevlerinin metalasyonu ile isatin sentezi 18
Şekil 2.22. N-Açilasyon reaksiyonu 20
Şekil 2.23. Piridin varlığında isatin ve asetanhidrit reaksiyonu 20
Şekil 2.24. 4,6-Dibromoisatin sentezi 21
Şekil 2.25. İsatinin isatoik anhidrite dönüşümü 22

Şekil 2.26. C-3 pozisyonuna nükleofilik atak 22
Şekil 2.27. C-3 pozisyonunda bir spiro-anilasyon tarafından gerçekleşen reaksiyon 22
Şekil 2.28. İndollerin sentezi 23
Şekil 2.29. 1-Alkilindol eldesi 23
Şekil 2.30. İndolotiyazol eldesi 23
Şekil 2.31. 1-Metil isatinden N- metilisamik asit eldesi 24
Şekil 2.32. Wöhler üre sentezi. 26
Şekil 2.33. İzosiyanattan sübstitüe üre sentezi 27
Şekil 2.34. 1,3-Disübstitüe üre veya tioüre sentezi 27
Şekil 2.35. Karbamatlardan üre sentezi 28
Şekil 2.36. İlaç olarak kullanılan bazı üre ve tiyoüre türevleri 28
Şekil 2.37. Biyolojik olarak aktif sülfonamit grubu içeren bazı üre ve tiyoüre türevleri 29
Şekil 2.38. PPO'nun kresolaz aktivitesinin reaksiyon mekanizması 31
Şekil 3.1. Üre ve tiyoüre grubu içeren sakarin türevlerinin sentez şeması 35
Şekil 3.2. Üre grubu içeren isatin türevlerinin sentez şeması. 39

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Bazı sakarin türevlerinin biyolojik özellikleri 15
Tablo 2.2. Bazı isatin türevlerinin biyolojik özellikleri 25
Tablo 4.1. Sakarin türevlerinin polifenol oksidaz (PPO) enzimi inhibisyon değerleri 80
Tablo 4.2. İsatin türevlerinin polifenol oksidaz (PPO) enzimi inhibisyon değerleri . 81

ÖZET

Anahtar kelimeler: Sakarin, İsatin, Üre, Tiyoüre, Polifenol oksidaz, Enzim inhibisyonu

28 adet üre ve tiyoüre grubu içeren yeni sakarin türevleri (S1-28) ile 20'si yeni araürün olan 40 adet üre grubu içeren yeni isatin türevleri (İ.1-20) sentezlenmiş ve bu moleküllerin polifenol oksidaz enzimi üzerine etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bütün moleküller polifenol oksidaz enzimini inhibe etmiştir. Sakarin türevleri arasında en iyi inhibitör özelliği gösteren 6-(3-iyodofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S21) bileşiğidir (IC_{50}=28.9 μM). İsatin türevleri arasından ise en iyi inhibitör özelliğini 1-(2,3-dioksoindolin-5-il)-3-(4-nitrofenil)üre (İ.12) bileşiği (IC_{50}=148.8 μM) göstermiştir.

Ayrıca, elde edilen moleküllerin PPO enzimi ile yapı-aktivite ilişkileri incelenerek, farklı sübstitüentlerin ve bağlanma pozisyonlarının enzim inhibisyonuna etkileri tartışılmıştır.

Sentezlenen son ürünlerin yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları ile doğrulanmıştır.

THE SYNTHESIS AND INHIBITORY EFFECTS ON POLYPHENOL OXIDASE OF SACCHARIN AND ISATIN CONTAINING UREA/THIOUREA GROUPS

SUMMARY

Key Words: Saccharin, Isatin, Urea, Thiourea, Polyphenol oxidase, Enzyme inhibition

A series of 28 new saccharin derivatives (S1-28) containing urea and thiourea groups and series of 20 new intermediate products of 40 new isatin derivatives (İ.1-20) containing urea group were synthesized and their inhibitory effects on polyphenol oxidase were evaluated. All the synthesized compounds inhibited the polyphenol oxidase enzyme activity. Among the saccharin derivatives, 6-(3-iodophenylthiourenyl)-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-on (S21) was found to be most active one (IC_{50}=28.9 μM). Among the isatin derivatives, 1-(2,3-dioxoindolin-5-yl)-3-(4-nitrophenyl)urea (İ.12) was found to be most active one (IC_{50}=148.8 μM).

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

Structures of the synthesized final products were verified by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR and MS spectrometers.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Yapay bir tatlandırıcı olan sakarin (1,1-Diokso-1,2-benzotiazol-3-on) ilk olarak 1878 yılında Johns Hopkins Üniversitesinden kimyager Constantin Fahlberg tarafından bulunmuştur. Basit yapısı, etkin besin enerjisi olmayan benzoik sülfinittir [1]. Geçmişten günümüze kadar birçok bilim insanı sakarin türevlerinin sentezleri ve farklı biyolojik ve farmakolojik özellikleri üzerine çalışmalar yapmıştır. Bu bileşiklerin önemi son yıllarda artmıştır ve tıbbi kimya alanında ayrıcalıklı bir yapı olarak görülebilir. Bu özel heterohalka, daha büyük bir bileşiğin sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılabilir, ya da biyolojik olarak aktif molekülün farmakolojik özelliğini arttırır. Bu yüzden, heterosiklik moleküllerin biyolojik davranışlarında anahtar bir bileşik haline gelmiştir [2].

Sakarin gibi amid grubu içeren heterohalkalı bir bileşik olan isatin (1H-indol-2,3-dion) ilk olarak 1843 yılında Erdman ve Laurent tarafından nitrik ve kromik asit indigo oksidasyonu ile elde edilmiştir [3]. Organik sentezlerde bu bileşiğin kullanımı isatinin sentetik çeşitliliğine yol açmıştır. 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 protenazın klorometrik tayininde, suç soruşturmalarında kemiklerin yaş tahmini için ve insan serumundaki hiper prolineminin klorometrik tarama testi için de kullanılmaktadır [5].

Üre, fizyolojik önemi bulunan bir bileşiktir. Memelilerin vücudunda protein maddelerinin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksitle üreye dönüşür. Doğal bileşik olan sübstitüe üreler potansiyel kemoterapik [6], HIV proteaz enzim inhibitörü [7] gibi özellikler gösterirler ve farklı total sentezlerde ara ürün olarak kullanılırlar. Ayrıca son yıllarda yapılan

çalışmalarda farklı üre türevlerinin dopamin hidroksilaz inhibitörü ve dopaminin norepinpirine çevriminde anahtar enzim olduğu bulunmuştur [6].

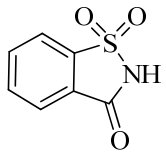
Polifenol oksidaz (PPO) enzimi oksidoredüktaz grubu enzimlerdendir ve aktif merkezinde bakır bulunur. Polifenol oksidaz tirosinaz, fenolaz, katekoloksidaz, katekolaz, o-difenoloksidaz, mono fenoloksidaz ve kresolaz olarak da bilinir ve ilk olarak Schoenbein tarafından 1856'da keşfedilmiştir [8]. Polifenol oksidaz enzimi, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan fenolik bileşiklerin oksidasyonunu katalizleyerek, onları o-kinonlara yükseltger ve bunların polimerizasyonu sonucu esmerleşmeyi yapan kahverengi melanin pigmentlerinin oluşumuna yol açmaktadır [9].

Bu çalışmada para-nitrotoluenden çıkılarak üre ve tiyoüre grubu içeren yeni sakarin türevlerinin sentezi, ayrıca isatinden yola çıkılarak üre ve tiyoüre grubu içeren yeni isatin türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Sentezlenecek bu moleküllerin polifenol oksidaz enzimi üzerine etkilerinin olup olmadığı araştırılacaktır. Sentezi yapılacak olan bu moleküllerin yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları ile aydınlatılacaktır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sakarin

Yapay bir tatlandırıcı olan sakarin ilk olarak 1878 yılında Johns Hopkins Üniversitesinden kimyager Constantin Fahlberg tarafından bulunmuştur. Basit yapısı, etkin besin enerjisi olmayan benzoik sülfinittir [1]. Kimyasal formülü $C_7H_5NO_3S$ olup IUPAC adı 1,1-Diokso-1,2-benzotiazol-3-on'dur (Şekil 2.1).

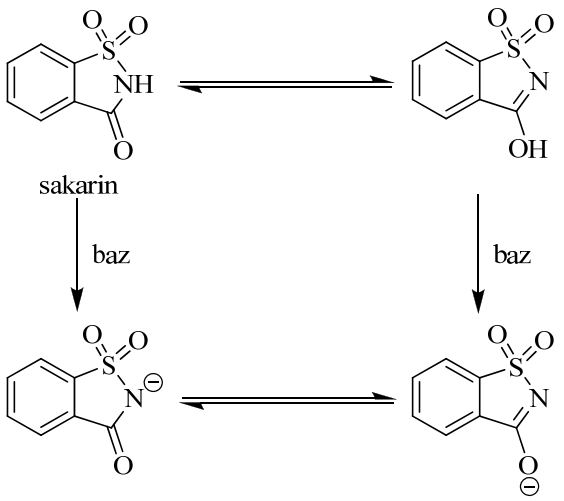


Şekil 2.1. Sakarinin yapısı

Sakarin ısıtılınca kararsızdır fakat diğer besin bileşenleri ile kimyasal olarak etkileşmez. Sakarinin diğer tatlandırıcılarla karışımı düşük şeker miktarını karşılamak için kullanılır. Siklamat:sakarin (10:1) karışımı tatlandırıcı olarak yasal yollarla satılmaktadır. Sakarin aspartam ile diyet sodalarda da kullanılır. Vücuttan herhangi bir sindirime maruz kalmadan atılır. Özellikle diyabet hastaları için sindirim sisteminden direk olarak geçtiğinden önemli bir buluş olduğuna inanılır. Sakarinin asit formu suda çözünmez bu yüzden genellikle sodyum tuzu formunda tatlandırıcı olarak kullanılır [10]. Monoklinik yapıdaki sakarinin erime noktası 228.8-229.7 ^oC, yoğunluğu 0.828 g/mL'dir ve 1.60 pKa değeri ile zayıf asidik özellik gösterir [11]. Sakarinin metal zehirlenmelerinin antidotu olarak ve yukarıda sayılan özellikleri ile besin, içecek, diş macunu, gargara ve ilaç sanayisinde kullanımı, sakarin üzerine yapılan çalışmaların önemini gün geçtikçe arttırmaktadır [12].

2.1.1. Sakarinin kimyasal özellikleri

Sakarin, laktam ve siklik sülfonamit kısımları ile bir sülfimitten oluşmaktadır. Sakarinin yapısı, iki tautomerik yapısından biri ile gösterilebilir (Şekil 2.2). Halka gerginliği ve açısal bozulma arasındaki uyum sonucu oluşan 92.2º'lik C-S-N açısından dolayı beşli halka gergindir. Sakarin ve türevlerinin amid kısmı, yapısında bulunan N-, karbonilik O- ve sülfonilik O- gibi potansiyel donör gruplarından dolayı koordinasyon kimyası için ayrı bir öneme sahiptir ve hem tek dişli (N- ya da O-) hem de çiftdişli (N,O) bir ligant gibi davranabilir [13].



Şekil 2.2. Sakarinin tautomerik yapısı

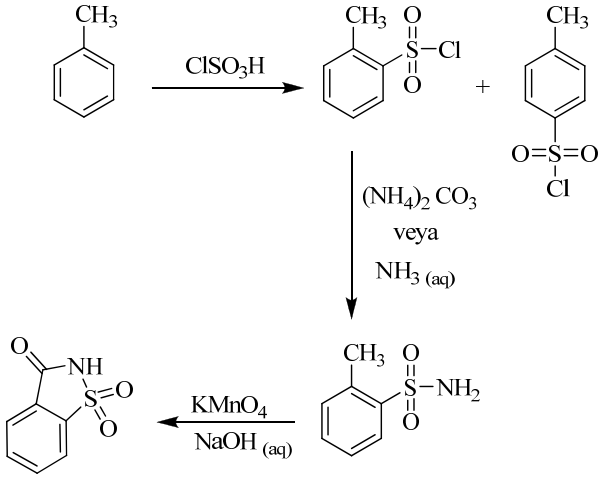
Nükleofilik reaktifler karbonil grubunu sülfoksit grubundan daha fazla tercih ederken, elektrofilik reaktifler azot atomundan reaksiyon verirler. Oysaki *N*-sübstitüe sakarin türevleri çeşitli bazlar (nükleofiller) ile basit halka açılmasına maruz kalırlar. Asidik imitler anyon olarak kararlı olduklarından, bu durum sübstitüe olmayan benzer türevlerde gözlenmemiştir. Ayrıca termodinamik olarak *N*-sübstitüe sakarinler amit karakterlerinden dolayı *O*-sübstitüe türevlerinden daha kararlıdırlar. *O*-alkillenmiş türevleri, Lander-Chapman düzenlenmesi olarak bilinen geri dönüşümü olmayan bir reaksiyonla N-alkillenmiş türevlerine termal olarak düzenlenebilir [12].

Birçok sakarine benzer moleküller (sakarinin heterosiklik analogları) [4+2] ve [3+2] siklokatılma reaksiyonları verebilirler. Bu moleküllere heterosiklik halkalı izotiazol-1,1-dioksitler, aza-, pirazol-, oksazol-, furano- ve tiyanosakarinleri örnek verebiliriz [14,15].

2.1.2. Sakarinin sentezi

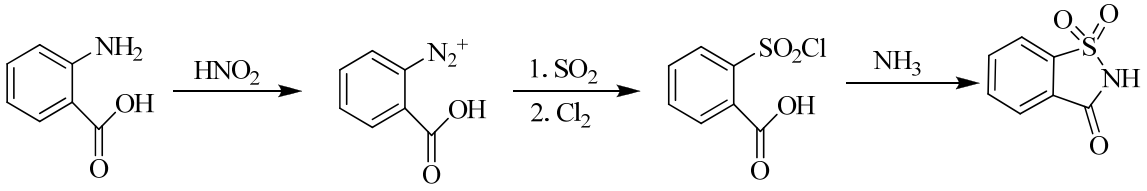
2.1.2.1. Klasik sentez yöntemleri

Sakarin çeşitli yollarla elde edilebilir. Orijinal metodu toluenden çıkılarak sentezidir (Şekil 2.3), fakat bu metodun verimi oldukça düşüktür [10].



Şekil 2.3. Sakarinin toluenden sentezi

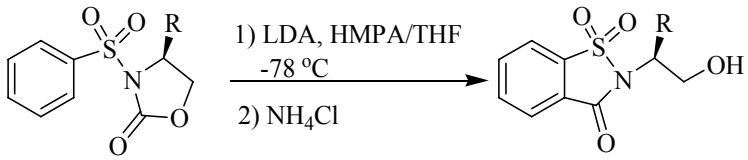
1950 yılında Maumee Kimya Şirketi antranilik asitten çıkarak başarılı bir şekilde sakarini sentezlemeyi başarmıştır (Şekil 2.4) [12].



Şekil 2.4. Sakarinin antranilik asitten sentezi

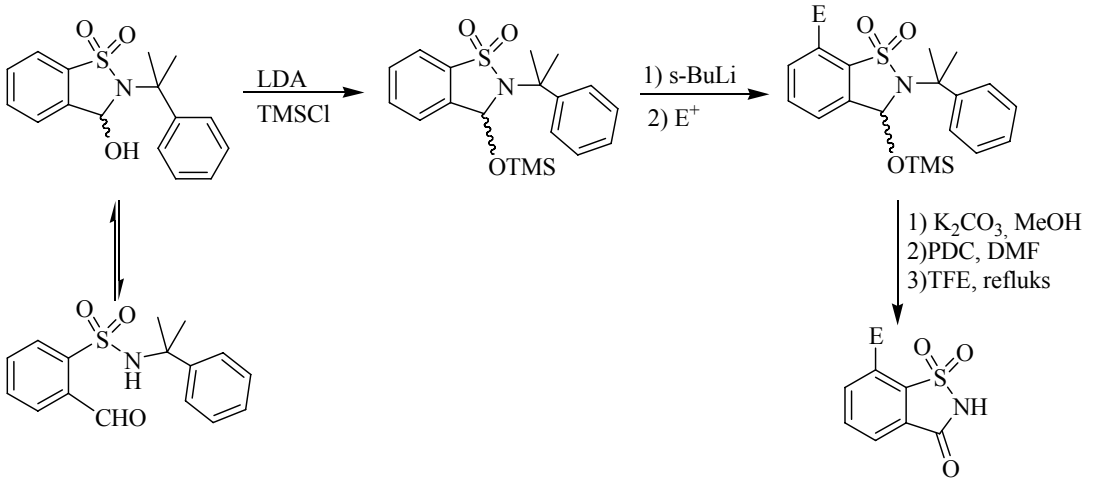
2.1.2.2. *orto*-Metalleme içeren sentez yöntemleri

Aliyenne grubu tarafından yapılan 2006 yılındaki bir çalışmada kiral 3-*N*-arilsülfonilokzazolidin-2-on molekülünden direk orto-lityumlama metodu ile kiral *N*-sübstitüe sakarin türevleri sentezlenmiştir [16]. Sulfonamitler güçlü yönlendirici gruplar olduğundan, sentez muhtemelen bir kompleks üzerinden yürür. orto-metalleme reaksiyonlarında ki stereoseçicilik, metalleme reaktifinin çeşidinden ve katılmasından etkilenir. 3-*N*-arilsülfonilokzazolidin-2-on, lityum diizopropilamit (LDA) ile susuz tetrahidrofuran ve hekzametilfosfamit çözücülerinde reaksiyona girerek optikçe aktif benzoizotiyazolinon 1,1-dioksit iyi bir verimle elde edilmiştir (Şekil 2.5).



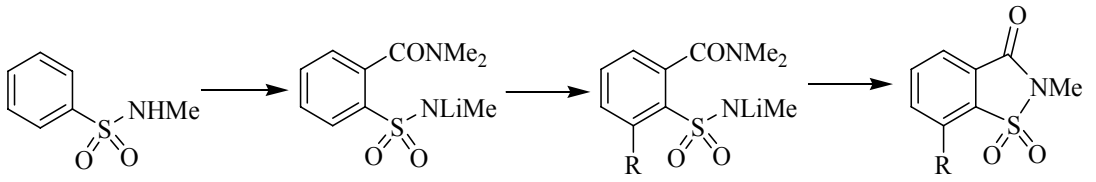
Şekil 2.5. Kiral N-sübstitüe sakarin analoglarının sentezi

Bir diğer araştırma grubu sakarin halkasını oluşturmak için yine orto-metalleme stratejisini kullanmıştır [17]. 7-sübstitüe sakarin hazırlamak için güçlü bir yönlendirici olan N-kumilsülfonamit kullanılarak metalleme grubu 7-pozisyonuna yönlendirilmiştir. 2-formil türevi 2,3-dihidrobenzo[d]izotiyazol-3-ol 1,1-dioksit halkası ile denge halindedir. Organolityum bileşikleri tarafından sakarinlerin karbonil gruplarına atakları bu temele dayanır. LDA-ortamında ilk olarak sililleme gerçekleşerek 3-sililoksisultam elde edilir. Sonra bu bileşik 2 ekivalent *s*-BuLi/TMEDA (tetrametiletilendiamin) ile muamele edilerek diğer elektrofillerin 7-pozisyonuna bağlanması sağlanır. Son olarak potasyum karbonat (K_2CO_3) desililasyonu, piridinyum dikromat (PDC) oksidasyonu ve trifloroetanol ile dekumilasyon reaksiyonları gerçekleşir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. 7-Sübstitüe sakarin sentezi

7-Sübstitüe sakarin türevleri için kolay ve kullanışlı bir yol Proudfoot grubu tarafından yayınlanmıştır [18]. Bu metot da 2-karboksibenzensülfonamit hazırlanmasında orto-lityumlama için substrat olarak benzensülfonamitler kullanılmıştır. Sülfonamitten daha etkili bir yönlendirici grup olan dimetilkarbamoil grubunun girişinden sonra, diğer *orto*-lityumlama bu gruba göre yönlenerek ilgili araürünü oluşturur. Daha sonra 7-sübstitüe sakarinleri veren son basamakta siklizasyon gerçekleşir (Şekil 2.7).



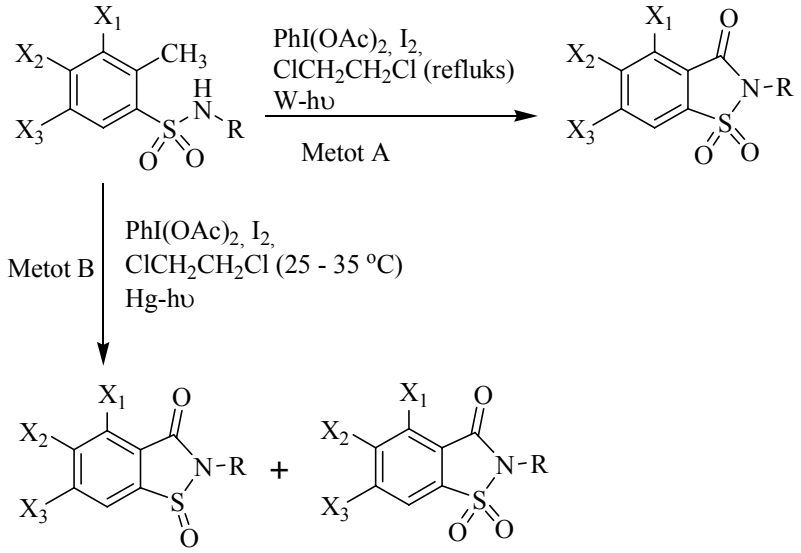
Şekil 2.7. *orto*-Lityumlama metodu ile 7-sübstitüe sakarin sentezi

Sakarin türevlerinin hazırlanması için yöntemlerin çoğunda bütillityum gerektiğinden, aromatik halka üzerindeki sübstitüentlerin çeşidi oldukça sınırlıdır.

2.1.2.3. Oksidasyon içeren sentez yöntemleri

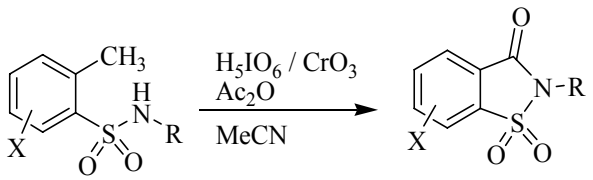
Sakarin heterosiklik halkasını oluşturan yeni bir sentetik metot Katoghi ve yardımcıları tarafından önerilmiştir [19]. İyot varlığında tungsten ve civa lambası ile

ışınlanarak *N*-alkil(*o*-metil)arensülfonamitlerden çeşitli sakarin türevleri sentezlenmiştir. Başlangıçta *N*-alkil(*o*-metil)arensülfonamitler (diasetoksiiyodo)-benzen ile iyot varlığında tungsten lamba (Metot A) ışığı altında reaksiyona sokularak sakarin türevleri elde edilmiştir. Reaksiyon yüksek basınçlı civa lambası (Metot B) ışığı altında yapıldığı zaman, sakarin türevleri ile birlikte 1,2-benzoizotiyazolin-3-on-1-oksit bileşikleri oluşmuştur (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. İyot varlığında ışınlama ile *N*-alkil(*o*-metil)arensülfonamitlerden sakarin türevlerinin sentezi

H_5IO_6-CrO_3 oksidasyonu çeşitli sakarin türevlerinin sentezinde oldukça etkili olmuştur. Bu spesifik oksidasyon sistemi *N*-alkil-*o*-metil-arensülfonamitlerin sakarin türevlerine oksidasyonu için uygulanmıştır (Şekil 2.9). Bu oksidatif siklizasyon reaksiyonu asetik anhidrit ve katalitik bir miktarda krom trioksit varlığında asetonitril içerisinde gerçekleştirilmiştir. Asetonitrilin bu özel reaksiyon için tercih edilen bir çözücü olduğu ispatlanmıştır. Bu yeni siklizasyonun mekanizması hala açıklanamamıştır, fakat muhtemelen radikal ara ürünlerin oluşumunu içermektedir [20].

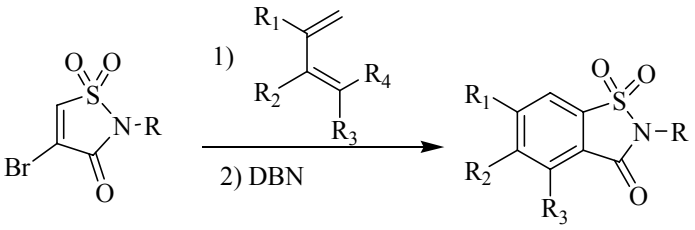


Şekil 2.9. *N*-Alkil-*o*-metil-arensülfonamitlerin oksidasyonu ile sakarin türevlerinin sentezi

Bu yöntem sakarin halka sisteminin kolay yapımına olanak sağlar ve çeşitli fonksiyonel grupları tolare eder. Bu çalışmaya dayanarak, aminoasitlerin çeşitli sülfonamit türevlerinin optikçe aktif *N*-sübstitüe sakarinlere dönüşmesinde benzer oksidasyon sistemleri uygulanmıştır [21].

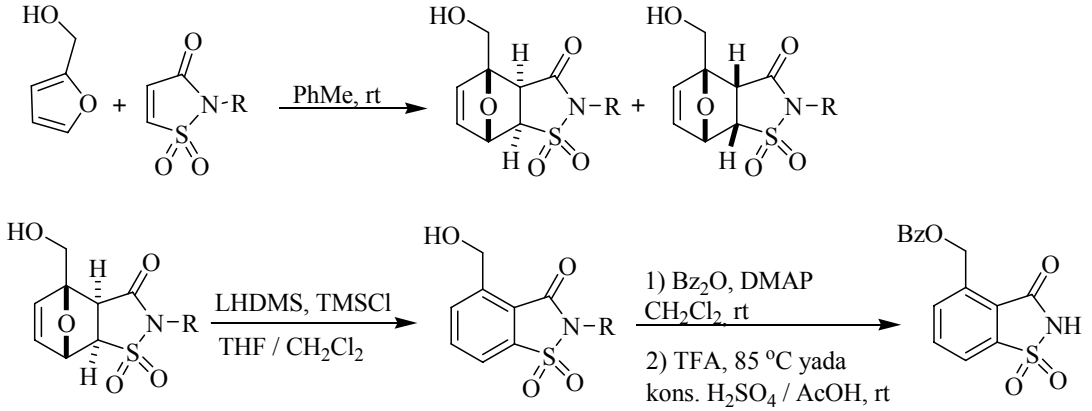
2.1.2.4. Diels-Alder siklokatılması içeren sentez yöntemleri

Diels-Alder reaksiyonu ile sakarinlerin sentezi yaklaşımı ilk olarak Burri tarafından sunulmuştur [15]. Burri, daha önce sadece hidroksillenmiş sakarin türevlerinin güçlükle sentezlendiği mevcut yöntemde önemli bir geliştirme yapmıştır. Bir dienofil çeşidi olan izotiyazol sübstitüe 1,3-bütadien ile [4+2] siklokatılma reaksiyonuna sokulmuştur. Bu katılmalar 1,5-diazabisiklo-[4,3,0]-non-5-en (DBN) ile sonradan dehidrobrominasyon yapılarak sikloaromatizasyon prosesi tamamlanmış ve böylece sakarin benzeri bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. [4+2] Siklokatılma ile sakarin sentezi

Benzer ve oldukça yüksek regioselektif Diels-Alder siklokatılma reaksiyonu 1998 yılında Gao ve grubu tarafından yayınlanmıştır [22]. Bu çalışmada, furfuril alkol 2-(tert-bütil)-izotiyazalon-1,1-dioksit ile reaksiyona sokularak ekzo ve endo izomerlerinin yaklaşık 1:1 karışımı elde edilmiştir. (Şekil 2.11).

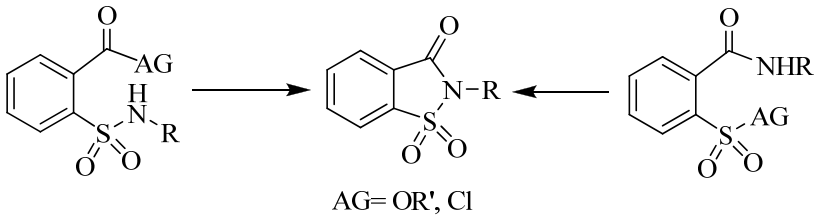


Şekil 2.11. Regioselektif Diels-Alder siklokatılma yolu ile sakarin sentezi

Endo izomerin dehidrasyonu sadece Diels-Alder reaksiyonunun geri dönmesine yol açmasına rağmen, ekzo katılmanın bazik şartlar altında dehidrasyonu % 70 verimle istenen ürünün eldesini sağlamıştır. Son basamakta benzil hidroksil grubunun benzoat esteri olarak korunması gerçekleşmiş ve sonrasında asidik şartlar altında *tert*-bütil grubu uzaklaştırılarak sakarin elde edilmiştir.

2.1.2.5. Diğer yöntemler

Molekül içi sülfonilasyon/açilasyon reaksiyonları ile [23,24] sakarin çekirdeğine farklı geçiş yöntemleri de gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Molekül içi sülfonilasyon/açilasyon ile sakarin eldesi

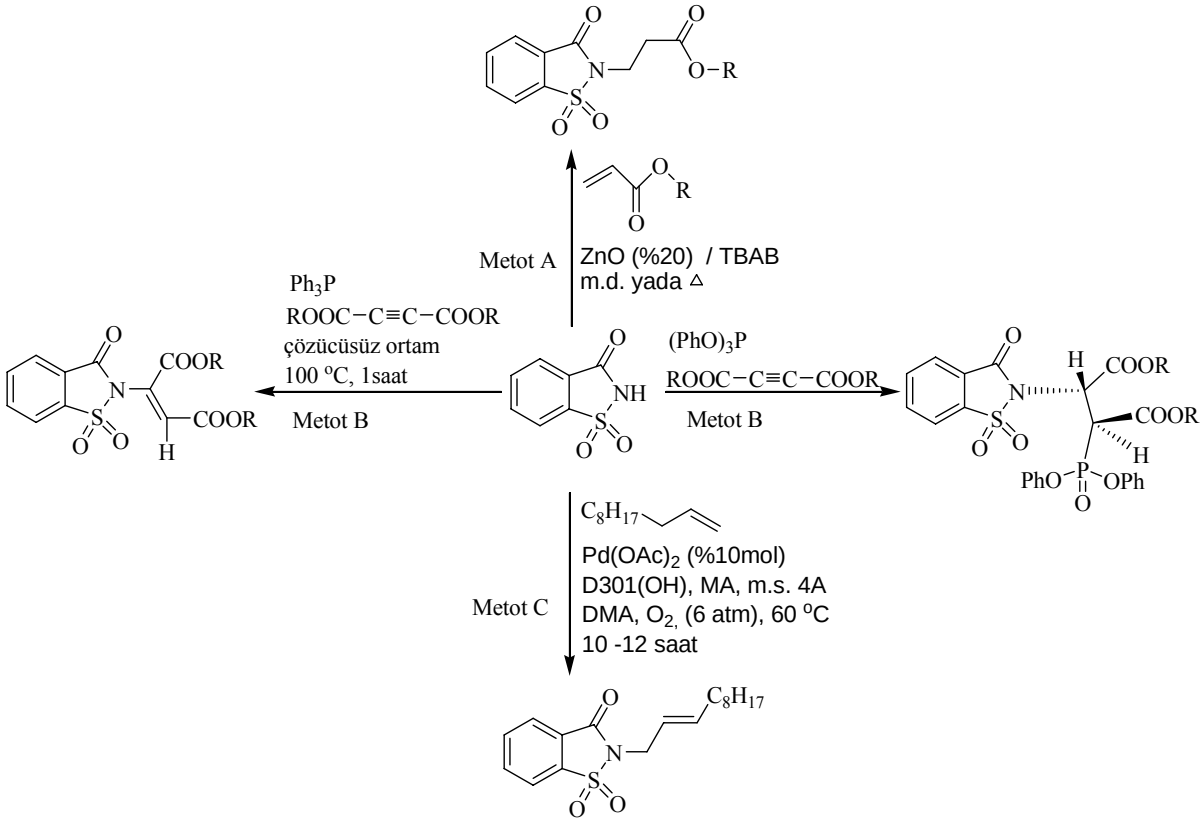
2.1.3. Sakarin heterohalkasının fonksiyonelliği

Sakarin halkasındaki karbonil ve sülfonil gruplarının kuvvetli elektron çekici etkisi ile karbon atomları üzerindeki elektron yoğunluğu azalır ve elektrofilik aromatik sübstitüsyon engellenir. Bu yüzden sakarin heterohalkasının aromatik kısmının

türevlendirilmesi mümkün değildir. Bu nedenle çoğu araştırmanın odağı N- ve O- üzerinden fonksiyonlandırmalar olmuştur.

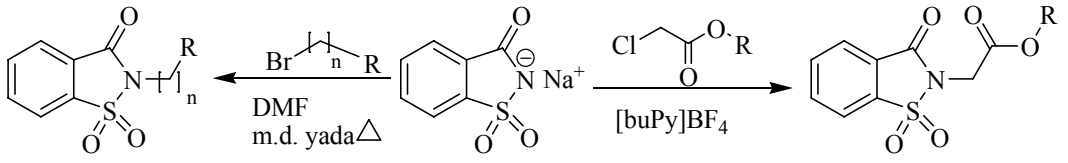
2.1.3.1. Azotun işlevselliği

Çeşitli mevcut yöntemler arasından N-alkilasyon prosedürlerinden bazıları; ultrasonik ya da faz-transfer katalizörü ile yapılan veya Ullmann ve Mitsunobu reaksiyonları [14,25] için bir substrat olarak sakarin kullanılanlardır. Genel olarak kabul görmüş alkilasyon prosedürleri ile birlikte bazı yeni çalışmalarda mevcuttur. Gelişmeye devam eden bu alanda N-sübstitüe sakarin türevleri için çeşitli ve çok yönlü yollar bulunmuştur. Bu yolların bazılarında sakarin doymamış bileşiklere katılarak yeni sentezler yapılmıştır. Sakarinin katalitik miktarda çinko oksit ve tetrabütilamonyum bromür (TBAB) varlığında mikrodalga veya termal şartlar altında akrilik asit esterlerine Michael katılması gerçekleştirilmiştir [26]. Alternatif bir metotta trifenilfosfin ile dialkil asetilenkarboksilatların sakarin gibi NH-asitler varlığında reaksiyonudur [27,28]. Sakarinin aktive edilmemiş olefinlere regioselektif katılması ile de lineer allilik amin türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.13) [29].



Şekil 2.13. Sakarinin çeşitli N-alkilasyon reaksiyonları

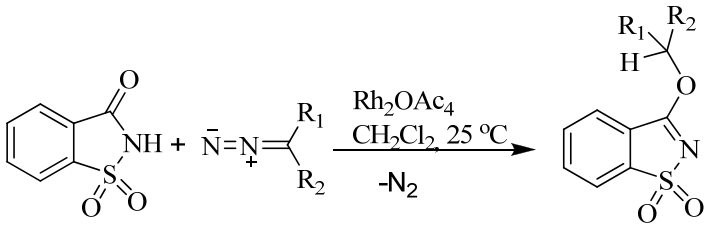
Son yıllarda kısa reaksiyon süresi ve yüksek verimlerinden dolayı mikrodalga altında alkilasyon teknikleri popüler hale gelmiştir. Bu metot sakarin halkasının alkilasyonu için uygulanmıştır. Sodyum sakarin dimetilformamit içinde farklı bromotürevleri ile normal refluks veya mikrodalga altında reaksiyonu sonucu sakarinlerin farklı türevleri elde edilmiştir [30]. Oda sıcaklığında iyonik sıvılar kullanılarak alternatif bir alkilasyonda gerçekleştirilmiştir. Sakarinin alkil kloroasetatlar ile N-alkilasyonu bütil piridinyum tetrafloroborat ([buPy]BF_4) iyonik sıvısı varlığında yüksek verimde yapılmıştır (Şekil 2.14) [31].



Şekil 2.14. Sodyum sakarinin farklı prosedürler ile *N*-alkilasyonu

2.1.3.2. Karbonil oksijeninin işlevselliği

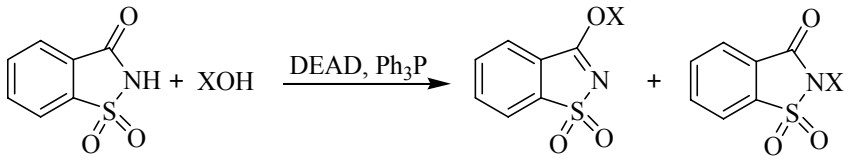
Sakarin, oksijen atomu üzerinden elektrofilik bir reaktif ile etkileşme yeteneğine de sahiptir. Sıcaklık, elektrofil, katyon ve çözücü gibi faktörler reaksiyonun N-alkilasyonu ya da O-alkilasyonu üzerinden gidişatını önemli derecede etkiler [25]. Rh(II)-karbenoitler ile sakarin karbonil grubunun reaksiyonu O-alkillenmiş ürünleri verir. Bu reaksiyon sakarinin enol formunun O-H bağına ketokarbenin ilavesi üzerinden gerçekleşir (Şekil 2.15) [32].



Şekil 2.15. Sakarinin Rh(II)-karbenoit metodu ile *O*-alkilasyonu

Karbenoitlerin öncelikle azot atomu ile reaksiyona girmesi beklenmesine rağmen, güçlü elektronegatif SO_2 grubu azot atomunun elektrofilikliğini azaltır ve sterik nedenlerden dolayı O-sübstitüentinin azot atomuna göçünü engeller.

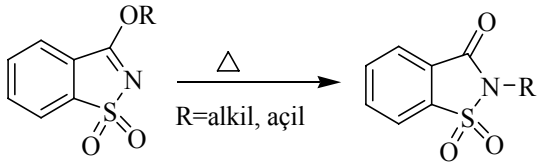
Sakarinin Mitsunobu reaksiyonu şartlarında O-alkil ürünler elde edilebilir. Bu reaksiyon trifenilfosfin ve dietil azokarboksilat ile bir hidroksil grubu içeren türevin muamele edilmesi ile gerçekleşir. Ancak, N-alkil bileşiği de elde edilir (Şekil 2.16) [33].



Şekil 2.16. Mitsunobu reaksiyonu ile *N*- ve *O*-alkillenmiş sakarin sentezi

N-sübstitüe sakarinler termodinamik olarak O-sübstitüe izomerlerinden daha kararlı olduğundan dolayı, oksijenden azot atomuna göç termal işlemlerde sıklıkla gözlenir.

Bu durum Lander-Chapman düzenlenmesi olarak bilinir. Sakarin O-açil türevlerinin N-açil türevlerine benzer bir düzenlenmesi de mevcuttur ve Mumm düzenlenmesi olarak bilinir (Şekil 2.17) [25,32].

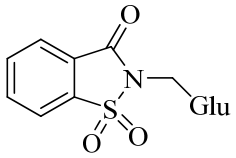
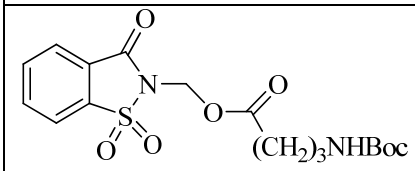
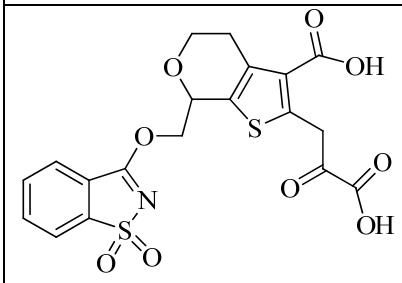
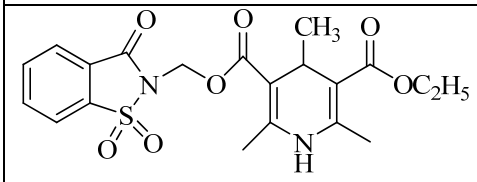
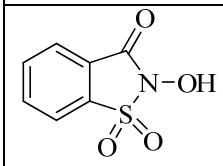
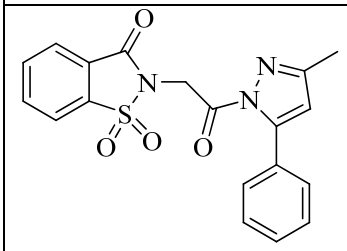
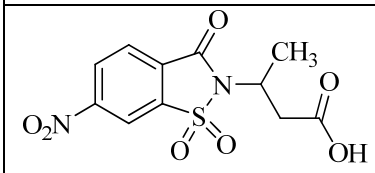
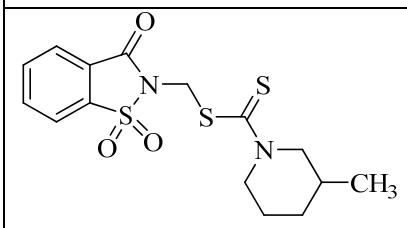


Şekil 2.17. Termal işlem ile alkil/açil gruplarının göçü

2.1.4. Sakarin türevlerinin biyolojik özellikleri

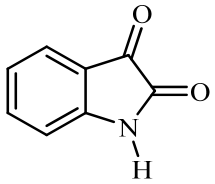
Geçmişten günümüze kadar birçok bilim insanı sakarin türevlerinin sentezleri ve farklı biyolojik ve farmakolojik özellikleri üzerine çalışmalar yapmıştır. Bu bileşiklerin önemi son yıllarda artmıştır ve tıbbi kimya alanında ayrıcalıklı bir yapı olarak görülebilir. Bu özel heterohalka, daha büyük bir bileşiğin sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılabilir, ya da biyolojik olarak aktif molekülün farmakolojik özelliğini arttırır. Bu yüzden, bu moleküllerin aksiyonunda anahtar bir bileşik haline gelmiştir [2]. Aynı zamanda da, oral biyokullanımı arttırmak amacıyla, fenolik eter içeren ilaçlarının sentezi için kullanılmıştır [34]. Tablo 2.1'de bazı önemli sakarin türevleri ve biyolojik özellikleri verilmiştir.

Tablo 2.1. Bazı sakarin türevlerinin biyolojik özellikleri

Molekül	**Biyolojik Özelliği**	**Kaynak**
	Serin Endopeptidaz inhibitörü Katepsin G inhibitörü Elastaz ve Proteinaz 3 inhibitörü İnsan lökosit elastaz inhibitörü	[23]
	İnsan Direk Hücre Triptaz inhibitörü	[35]
	Protein-fosfataz 1b ve Tirosin-fosfataz inhibitörü	[36]
	Antitrombotik aktivitesi	[37]
	Aldehit dehidrojenaz inhibitörü	[38]
	Steroidal olmayan Anti-inflammatuar ilaç aktif maddesi	[39]
	Aldoz redüktaz inhibitörü	[40]
	Antimikrobakteriyel aktivitesi	[41]

2.2. İsatin

İsatin (Şekil 2.18. 1H-indol-2,3-dion) ilk olarak 1843 yılında Erdman ve Laurent tarafından nitrik ve kromik asitin indigo oksidasyonu ile elde edilmiştir [3].



Şekil 2.18. 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 [42], ikincisi Popp tarafından 1975 yılında ve üçüncü olarak heterosiklik bileşiklerin sentezi için isatinin yararı üzerinedir [43]. İsatinin sentetik önemi biyolojik ve farmakolojik türevler üzerinde kanıtlanmıştır. Bu özelliği çeşitli materyallerle tam olarak açıklanmıştır.

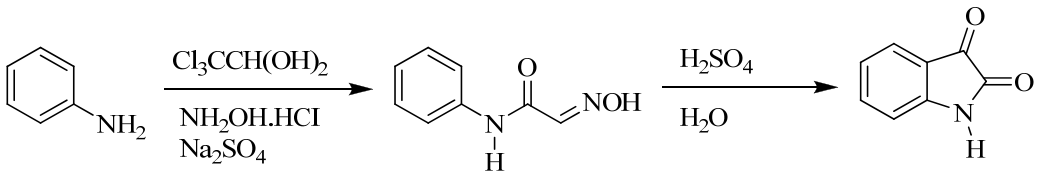
İsatin doğada isatis cinsi bitkilerde bulunur [44]. Ayrıca Bufo kurbağalarının parotis bezinden salgılanan bir bileşen olarak da tespit edilmiştir [45]. Sübstitüe isatin olan melosatin alkaloidler (metoksi fenilpentil isatin) melochia tementosa bitkisinden elde edilir [46]. Bunun yanı sıra mantardan (streptomyces albus) [47] 6-(3'-metilbüten-2-il)isatin ve Chaetomium globosum'dan 5-(3-metilbüten-2-il)isatin izole edilmiştir [48]. İsatinin ayrıca bir katran bileşeni olduğu da tespit edilmiştir [49].

2.2.1. İsatin sentezi

İsatin sentezi ve farmokolojik özellikleri ile ilgili çalışmalar 1975-1999 yılları arasında yayınlanmıştır. Biyolojik ve farmakolojik veriler bilimsel literatürde Electronic Supplementary Information (ESI) 1'de özetlenmiştir. İsatinin diğer bir uygulaması olan heterosiklik sistemler ESI-2'de sunulmuş ve ESI-3'de de metal komplekslerinin özeti ve bazı isatin içeren organometalik türevleri sunulmuştur [49].

2.2.1.1. Sandmeyer metodu

Sandmeyer tarafından geliştirilen bu yöntem, çok eski olmakla beraber isatin sentezi için en sık kullanılan yöntemdir. Anilin ile kloro hidrat izonitrozoasetanilit oluşturmak üzere reaksiyona sokulur ve sulu sodyum sülfat içerisinde hidroksilamin hidroklorür ile karıştırılır. Daha sonra derişik sülfat asidi ile muamele edilerek %75 toplam verim ile isatin elde edilmiştir (Şekil 2.19) [50].



Şekil 2.19. İsatinin Sandmayer metodu ile sentezi

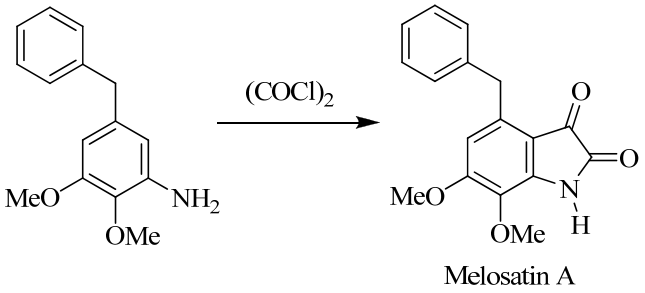
Bu metot ucuz ve kolay uygulanabilirlik gibi bazı ekonomik avantajlara sahip olmakla beraber genellikle yüksek verimlidir. Son zamanlarda bir yardımcı solvent olarak etanol ile birleştirilmesi ile Sandmayer yöntemi değiştirilmiştir [51]. Bu değişiklik özellikle konvansiyel tepki matrisinin anilin türevinde çözünmesinde yararlı olduğunu kanıtlamıştır.

Diğer taraftan bu metodun bazı dezavantajları vardır. Birincisi, N-alkilanilin kullanımına karşılık gelen N-alkilisatinin verimi düşüktür. Örneğin; N-metilisatin %22 toplam verim ile elde edilir. Bir diğeri ise meta-sübstitüe anilinin iki izomeri öne çıkmaktadır (4- ve 6- sübstitüentli isatinler). Örnek olarak 3-bromo-4-metoksianilinden 4-bromo-5-metoksiisatin (%27) ve 6-bromo-5-metoksiisatin (%63) sentezi verilebilir [52].

2.2.1.2. Stolle metodu

Sandmeyer prosesi için en önemli alternatif Stolle yöntemidir. Bu yöntem anilin oksalil klorür ile klorooksalilanilit oluşturmak üzere, Lewis asidi varlığında, genellikle alüminyum klorür veya bor trifloroetarat ($BF_3.Et_2O$) reaksiyona sokularak

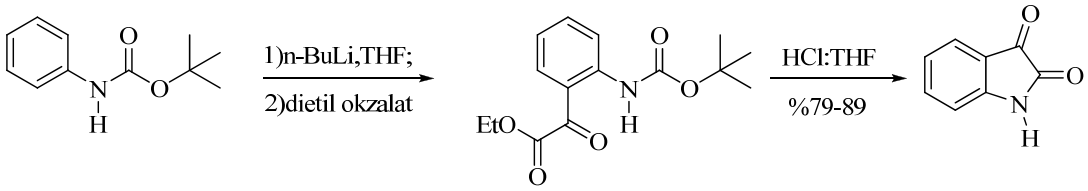
kullanılmıştır. Bu yöntem 1-aril ve fenoksazin türetilen polisiklik isatinler, fenotiyazin ve dibenzenizopin yanı sıra indolin sentezi için kullanılmıştır. Dimetiloksianilin kullanıldığında, ortamda Lewis asidi yokken dimetiloksiisatin elde etmek için kendiliğinden siklizasyon gözlenmiştir. Bu reaksiyona Melosatin A sentezi örnek verilebilir (Şekil 2.20) [53].



Şekil 2.20. İsatinin Stolle metodu ile sentezi

2.2.1.3. Anilin türevlerinin metalasyonu

İsatin sentezi için orto-metalasyon (DOM) ve N-(t-bütoksikarbonil)-aniline dayalı n-pivaloil ile yönlendirilen daha yeni bir yöntemdir. Dianyonlara karşılık gelenler dietil oksalat ile muamele edilir ve isatin korumasının giderilmesinden sonra siklizasyon ile orta ketoesterler elde edilir. Bu yöntem meta-sübstitüe anilinden para-sübstütüe anilin sentezinde, sübstitüe metalasyon yönlendiren grubu olduğu için regioselektif olma avantajına sahiptir (Şekil 2.21) [54].



Şekil 2.21. Anilin türevlerinin metalasyonu ile isatin sentezi

2.2.2. İsatin ve türevlerinin elektrofilik reaktivitesi

2.2.2.1. N-alkilasyon

N-alkilasyonla isatin türevlendirilmesinde pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bu türevler alkil halojenler veya sülfatlar ile isatinin sodyum tuzu reaksiyonundan yaygın olarak sentezlenmiştir [55]. Bu tuzun hazırlanması için çeşitli yöntemler sunulmuş ve geri çeviren soğutucu altında toluen ya da DMF içerisinde sodyum hidrür ile isatin reaksiyonu içemektedir. Diğer yöntemler DMF veya aseton içinde potasyum karbonat kullanımını içermektedir. Daha yakın zamanlarda DMF içinde kalsiyum hidrür kullanımı da yayınlanmıştır [56] ve bu yöntem mono ve bis-N-alkil isatin sentezi için kullanılmıştır. Daha önce hazırlanmış dioksan ya da DMF içinde dihaloalkanlar ve sodyum hidrür veya lityum hidrür kullanılarak bu son bileşikler oluşmuştur [57].

İsatinin %50 sulu benzen:kloroform içindeki alkil halojenürler ile reaksiyonunda 1-alkil isatin eldesi alternatif bir metot olarak gösterilmiştir. İki fazlı bu sistemde, tetrabütilamonyum hidrojensülfat faz transfer katalizörü olarak kullanılmıştır [58]. Na_2PdCl_4 varlığında isatinin vinil asetat ile reaksiyonu ile 1-vinil isatin elde edilir [59].

2.2.2.2. N-arilasyon

İsatinden $Ph_3Bi(OAc)_2$ ve Cu^0 ile inert atmosfer altında veya aril bromür ve bakır oksit reaksiyonu ile kantitatif verimde N-arilisatin elde edilebilir [60].

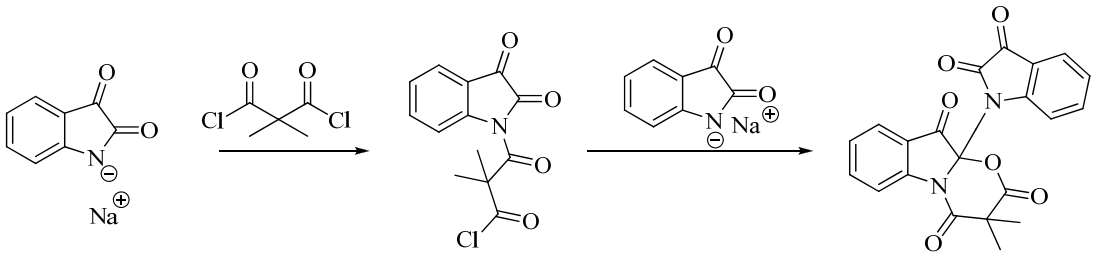
2.2.2.3. N-metilenamino türevleri

Mannich reaksiyonu isatine kolaylıkla uygulanmıştır. Bu reaksiyon ürünleri, N-aminometilisatinler (Mannich bazları) veya N-hidroksimetil türevleri ile bir amin reaksiyona sokularak elde edilebilir. Ayrıca potasyum ftalamit ile bir alkol veya N-alkoksimetil isatine karşılık gelen N-ftalimidometil vermek üzere asetil klorür ile-N-

klorometilisatin reaksiyona sokulmuştur. Mannich reaksiyonu, aynı zamanda isatin 3-hidrazonlar ve isatin 3-tiyosemikarbozen gibi isatin türevleri ile de yapılabilir [61].

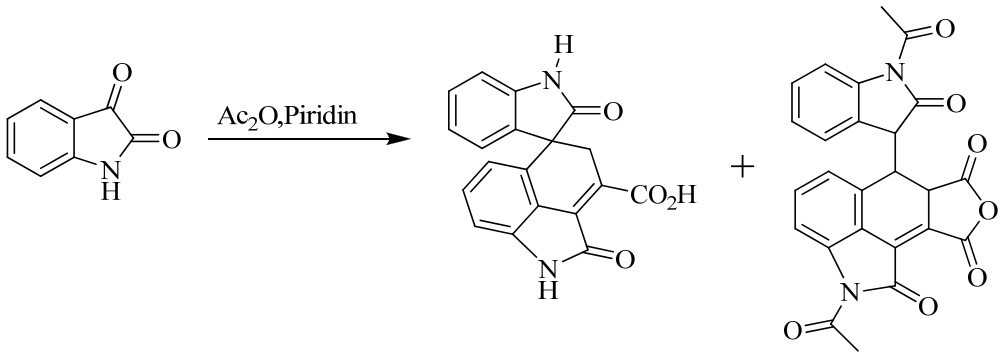
2.2.2.4. N-açilasyon ve N-sülfonilasyon

N-açilisatin sentezi çeşitli koşullar altında asetil klorürler veya anhidritler kullanılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak yapılmıştır. Reaksiyon katalizör olmaksızın gerçekleşebildiği gibi benzen içinde perklorik asit, benzen içinde trietilamin, benzen içerisinde piridin, veya kloroform içinde trietilamin katalizörü kullanılarak da yapılabilir [61]. Okzalil, oktandiolil veya nanondiolil klorür gibi diaçil klorür kullanımı ile bisaçilisatin elde edilmiştir (Şekil 2.22) [62].



Şekil 2.22. N-Açilasyon reaksiyonu

Piridin varlığında isatin ve asetanhidritin reaksiyonu ile daha karmaşık ürünler de elde edilmiştir (Şekil 2.23) [63].

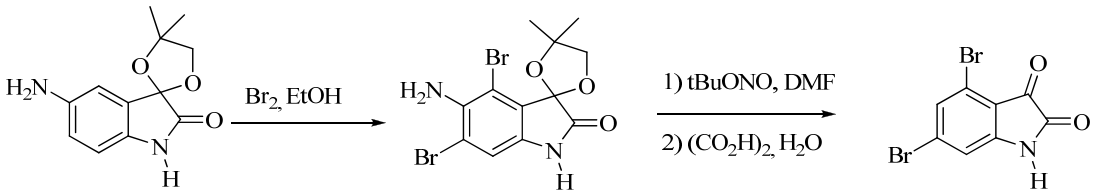


Şekil 2.23. Piridin varlığında isatin ve asetanhidrit reaksiyonu

2.2.3. Aromatik çekirdeğin reaktivitesi

Aromatik halkaya bağlı sübstitüe isatin, genellikle ilgili fonksiyonlandırılmış anilinden elde edilmesine rağmen, elektrofilik aromatik sübstitüsyon ile de sentezlenebilir. 5-Nitroisatin sülfürik asit ve nitrik asit karışımı kullanılarak isatinin nitrolanması ile elde edilmiştir. Bu reaksiyonda sıcaklık kontrolü gereklidir, aksi takdirde nitrolanmış bir ürün karışımı oluşmaktadır [64].

Asetik asit ortamında N-bromoasetamit kullanımı ile 5-monobrominasyon reaksiyonu gerçekleşebilir. Son zamanlarda, etanol içinde 5-aminoisatin türevinin brominasyonuyla convolutamydine A sentezinde 4,6-dibromoisatin ara ürün olarak sentezlenmiştir (Şekil 2.24) [65].

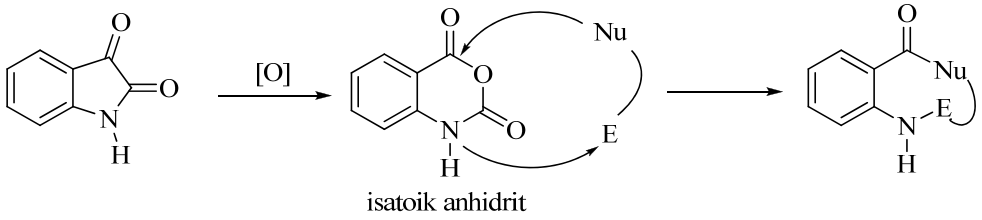


Şekil 2.24. 4,6-Dibromoisatin sentezi

2.2.4. İsatinin organik sentezlerdeki uygulamaları

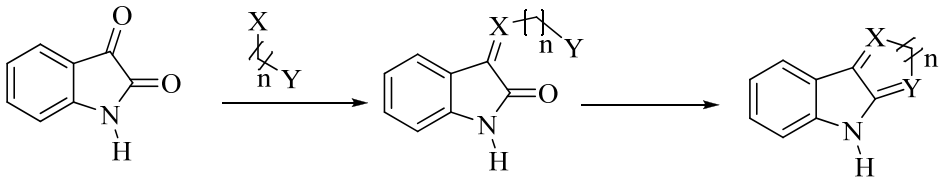
Heterosiklik sistemlerin isatine dönüşümü için pek çok sentetik yöntem ifade edilmiştir. Bu yöntemlerde aşağıdaki stratejilerden biri uygulanmıştır [66]:

a) İndoller ve türevlerine yol açan heterosiklik halka kısmının indirgenmesi;
b) Heterosiklik halka oksitlenmesi. Diğer heterosiklik sistemler için sonraki dönüşüm olan isatinin isatoik anhidrite dönüşümüdür (Şekil 2.25);



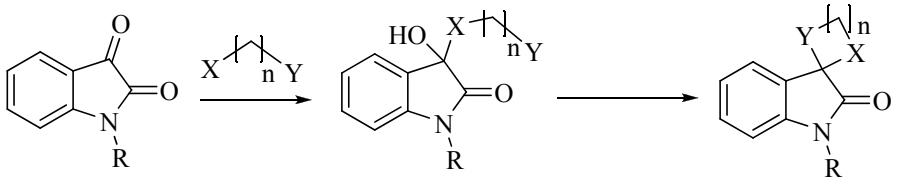
Şekil 2.25. İsatinin isatoik anhidrite dönüşümü

c) C-3 pozisyonuna nükleofilik atak veya N1-C2 bağ bölünme olmadan bir siklizasyon işlemi (Şekil 2.26);



Şekil 2.26. C-3 pozisyonuna nükleofilik atak

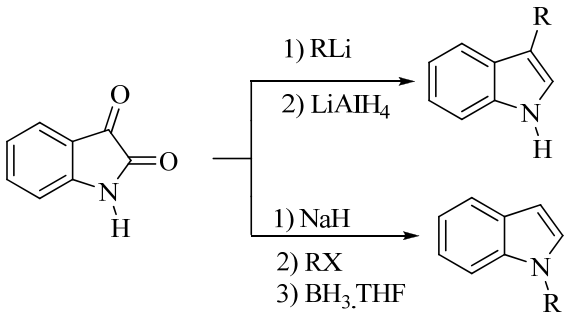
veya C-3 pozisyonunda bir spiro-anilasyon tarafından gerçekleşen reaksiyon (Şekil 2.27):



Şekil 2.27. C-3 pozisyonunda bir spiro-anilasyon tarafından gerçekleşen reaksiyon

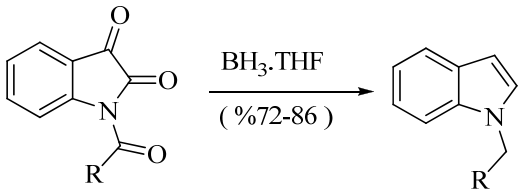
2.2.5. Heterosiklik halka indirgenmesi

Piridin içinde bir lityum alüminyum hidrür ile isatinlerin indirgenmesi ile indoller elde edilir. Bununla beraber, bu prosedür sübstitüe ellipticine türevlerinin sentezinde inert atmosfer basıncı altında ve THF çözücüsünde yüksek verimle (%86-92) uygulanmıştır. İsatinin 1 veya 3 pozisyonunda kemoselektif alkilasyon olabilir. Metal hidrürler kullanılarak bu bileşiklerin indirgenmesi ile 1 veya 3 alkil indoller elde edilir (Şekil 2.28) [66].



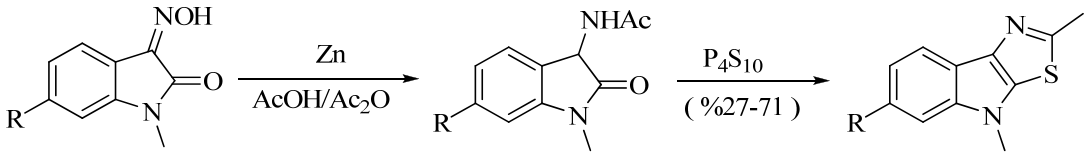
Şekil 2.28. İndollerin sentezi

Benzer bir şekilde, 1-açilisatin bortrihidrür eşliğinde yüksek verim ile indirgenerek 1-alkilindol elde edilmiştir (Şekil 2.29) [67].



Şekil 2.29. 1-Alkilindol eldesi

İsatinler indol türevlerinin sentezi için de kullanılmıştır. Çinko ile 1-metilisatin-3-oksimlerin indirgenmesi, asidik ortamda bir asedoaminooksiindol ürünü, P_4S_{10} ile reaksiyonu sonucunda da yüksek verimde indolotiyazoller elde edilmiştir (Şekil 2.30) [68].



Şekil 2.30. İndolotiyazol eldesi

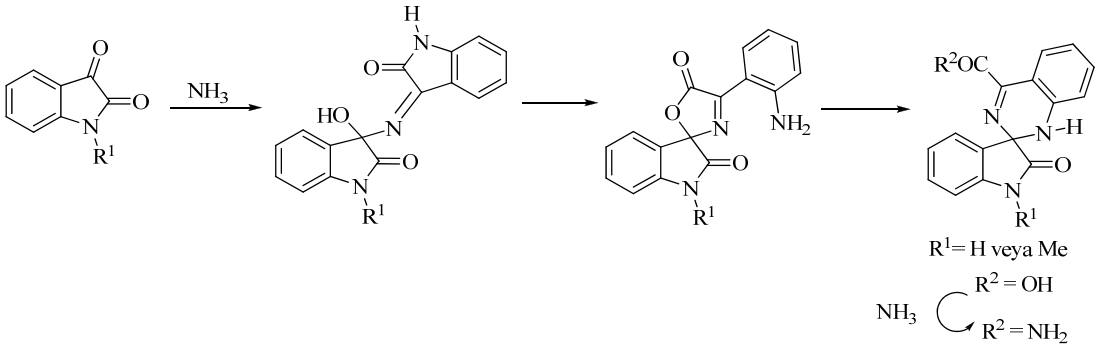
2.2.6. C-2 veya C-3 pozisyonuna nükleofilik atak

İsatin veya türevleri C-2 veya C-3 pozisyonundan atağa uğrayabilir. Bu reaksiyonun seçiciliği nükleofilin yapısına bağlıdır, isatin çekirdeğine bağlı sübstitüentin yapısına

ve özellikle azot atomuna, ayrıca kullanılan çözücü ve sıcaklığa bağlıdır. Elde edilen başlangıç ürünleri siklizasyon ürünü vermek üzere ikinci bir nükleofilik grup varlığında reaksiyona uğrayabilir [66].

2.2.6.1. İsatinin amin bileşikleri ile etkileşimleri

İsatin amonyum hidroksit ya da amonyum asetat ile reaksiyona sokularak çeşitli türevler sentezlenmiştir. İsamik asit eş değer miktarda isatin ve amonyak ilavesi ile yoğunlaştırılarak oluşturulan bir dimer olarak kabul edilmiştir (Şekil 2.31) [69].



Şekil 2.31. 1-Metil isatinden N- metilisamik asit eldesi

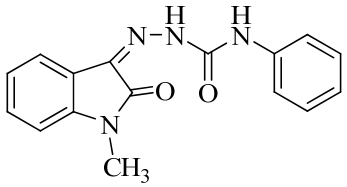
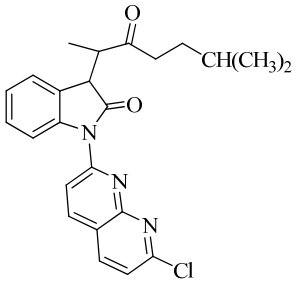
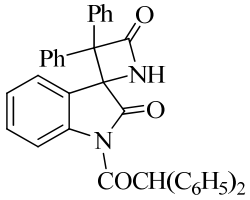
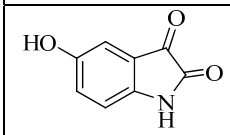
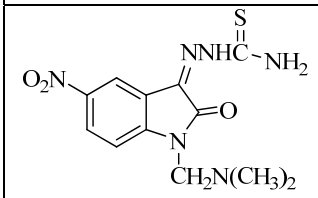
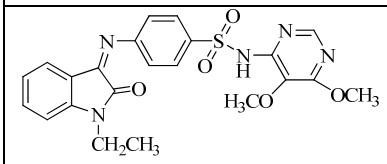
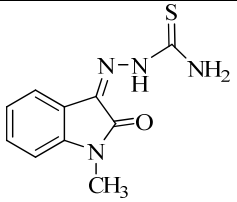
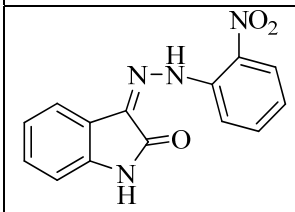
2.2.7. İsatinin biyolojik özellikleri

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 protenazın klorometrik tayininde, suç soruşturmalarında kemiklerin yaş tahmini için ve insan serumundaki hiper prolineminin klorometrik tarama testi için de kullanılmaktadır [5].

İsatin triptofan ile reaksiyona girdiğinde bir florojenik türev verir, bu aminoasidin saptanması için ince tabaka kromatografisinde kullanılmıştır. 3,4-dihidropirolin tespiti için de kullanılmaktadır [70].

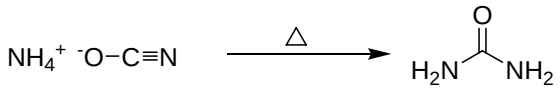
Tablo 2.2'de bazı önemli isatin türevleri ve biyolojik özellikleri verilmiştir.

Tablo 2.2. Bazı isatin türevlerinin biyolojik özellikleri

Molekül	**Biyolojik Özelliği**	**Kaynak**
	Antikonvülzan ve sedatif hipnotik aktivite	[71]
	Hipnotik aktivite	[72]
	Antidepresan aktivite	[73]
	İnsan Mono Amino-oksidaz (MAO) A ve B inhibitörü	[74]
	Antiviral ve Antimikrobiyal aktivite	[75]
	HIV-2 inhibitörü	[76]
	Anti-HIV aktivite	[77]
	Antikanserojenik aktivite	[78]

2.3. Üre ve Özellikleri

Amonyum karbonatın 150-200 °C'ye kadar ısıtılmasından üre elde edilir ki bu teknik eski bir metottur. Wöhler sentezi olarak bilinen reaksiyonda ise; önce potasyum siyanat ile kurşun oksit karışımı ısıtılarak potasyum izosiyanat elde edilir. Potasyum izosiyanatın amonyum sülfat ile muamelesi sonucu hazırlanan amonyum siyanatın kızdırılmasıyla da üre elde edilir. (Şekil 2.32) [79].



Şekil 2.32. Wöhler üre sentezi.

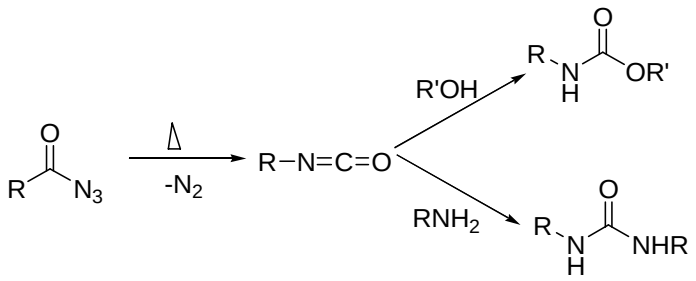
En çok gübre ve hayvan yemi olarak kullanılan üreden ilaç ve plastik yapımında da faydalanılır. Üre, asit ve tuzlarla bir takım katılma bileşikleri, bazı asitlerle de kondenzasyon ürünleri veya üreitleri verir. Naftalinin türevleriyle verdiği bileşikleri terapide kullanılır. Boya üretiminde de kullanılan üre aynı zamanda bitkiler için bir besin kaynağıdır [80].

Üre, fizyolojik önemi bulunan bir bileşiktir. Memelilerin vücudunda protein maddelerinin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksitle üreye dönüşür. Kana geçen üre, idrarla dışarıya atılır. Üre ayrıca az miktarda ter, süt ve gözyaşında da bulunur. Yetişkin bir insan günde 25-30 gram üreyi idrarla atar. Fakat vücut yaşlandıkça, böbreklerin üreyi vücuttan atma kabiliyeti de her geçen yıl bir parça daha azalmaktadır [81].

Doğal bileşik olan sübstitüe üreler potansiyel kemoterapik [6], HIV proteaz enzim inhibitörü [7], herbisit ve antifungisal özellik gösterirler ve farklı total sentezlerde ara ürün olarak kullanılırlar. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı üre türevlerinin dopamin hidroksilaz inhibitörü ve dopaminin norepinpirine çevriminde anahtar enzim olduğu bulunmuştur [6].

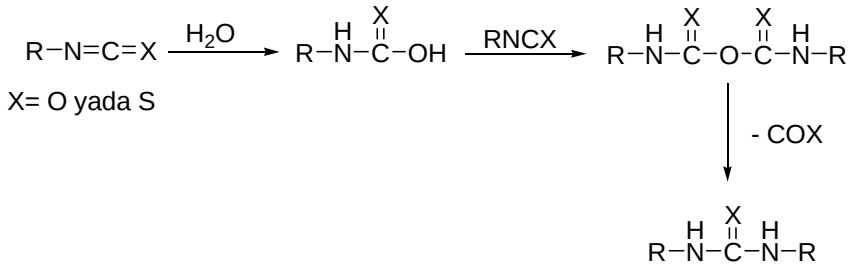
Üre türevlerinin doğal bileşik olması ve geniş bir biyolojik aktivite spektrumu çizmesi araştırmacıların bu bileşiklere olan ilgisini arttırmıştır [82].

Son yıllarda araştırmacılar birçok farklı katalizör ile üre türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. İzosiyanatların amin türevleri ile kondenzasyonu sonucu sübstitüe üreler elde edilir [83]. Bu metot üre sentezi için genel ve en basit yoldur (Şekil 2.33).



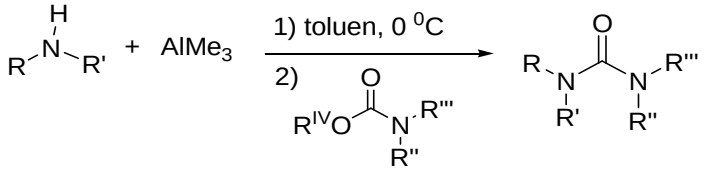
Şekil 2.33. İzosiyanattan sübstitüe üre sentezi

2005 yılında Perveen ve grubu [83] bu metotla izosiyanatlardan simetrik 1,3-disübstitüe üre ve tioüre türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.34).



Şekil 2.34. 1,3-Disübstitüe üre veya tioüre sentezi

Lee ve grubu [84] 2004 yılında primer veya sekonder aminlerle korunmuş karbamatların trimetilalüminyum katalizörlüğünde primer veya sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu bi-, tri- ve tetra- sübstitüe üreleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.35).

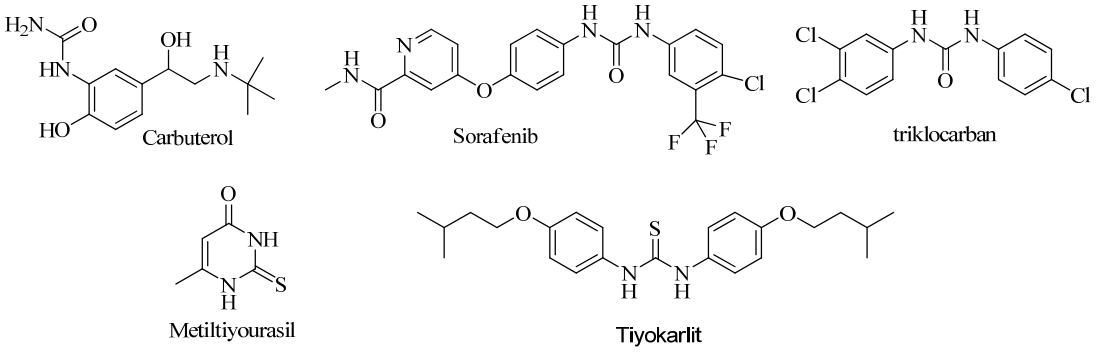


Şekil 2.35. Karbamatlardan üre sentezi

Üre bileşiklerindeki karbonil grubu oksijeninin kükürt ile yerdeğiştirmesiyle oluşan bileşikler tiyoüre olarak adlandırılır. Tiyoüre türevlerinin antitiroid, antihelmintik (iç parazit ilaçları), antifenoloksidaz, antitüberküloz etkilerinin yanı sıra hipnotik, anestezik, antibakteriyel, insektisit ve rodentisit (fare zehiri) gibi etkilerinin de olduğu bilinmektedir [85].

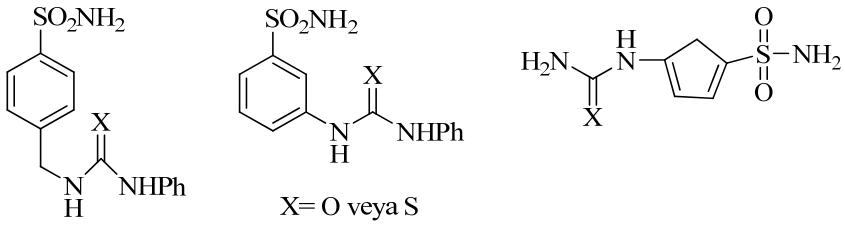
Heterosiklik üre ve tiyoüre türevleri de birçok enzim için iyi inhibitör aktivitesine sahip bileşiklerdir. Geçtiğimiz yıllarda çok dikkat çeken bir çalışma bazı substitüe üre türevinin HIV proteaz enzimini inhibe etme özelliğinin olduğunu göstermiştir [7].

Günümüzde ilaç olarak kullanılan üre ve tiyoüre türevlerine örnek olarak şunlar verilebilir: Carbuterol (selektif β-adrenoseptör agonisti, bronkodilatör) Sorafenib (antineoplastik, Raf kinaz inhbitörü), triklokarban (bakterisit, antiseptik ajan, dezenfektan), Talinolol (β-adrenoseptör antagonisti, antihipertansif,) Metiltiyourasil (tiroid, terapötik), Noxytiolin baktericide (dış), Tiyokarlit (tuberculostatic, leprostatic) (Şekil 2.36) [86,87].



Şekil 2.36. İlaç olarak kullanılan bazı üre ve tiyoüre türevleri

Ayrıca 1998 yılında Supuran ve grubu [88] tarafından yapılan çalışmada üre ve tiyoüre grupları içeren aromatik ve heterosiklik sülfonamidlerin (Şekil 2.37) karbonik anhidraz enzimini inhibe ettiği bulunmuştur.



Şekil 2.37. Biyolojik olarak aktif sülfonamit grubu içeren bazı üre ve tiyoüre türevleri

2.4. Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi

PPO enzimi oksidoredüktaz grubu enzimlerdendir ve aktif merkezinde bakır bulunur. PPO tirosinaz, fenolaz, katekoloksidaz, katekolaz, o-difenoloksidaz, mono fenoloksidaz ve kresolaz olarak da bilinir ve ilk olarak Schoenbein tarafından 1856'da keşfedilmiştir [8]. PPO Uluslararası Biyokimya Birliği'nin sınıflandırmasına iki kez girmiştir: EC 1.14.18.1 (monofenol, L-dopa:oksijen oksidoredüktaz) monohidroksifenolü o-pozisyonuna hidroksile eder. EC 1.10.3.1 (1,2-benzendiol: oksijen oksidoredüktaz) o-dihidroksifenolleri okside edip hidroksil grubundan hidrojenleri uzaklaştırarak benzokinonlar oluşturur [89].

PPO doğada yaygın olarak bulunur. Bitkiler aleminde bulunmasının yanı sıra mikroorganizmalarda özellikle funguslarda, bazı hayvansal organlarda ve ayrıca kabuklu deniz hayvanlarında da bol olarak bulunan bir enzimdir. Buna ek olarak bazı toprak türlerinde glikoz oksidaz gibi oksido redüktaz enzimlerinin yanı sıra PPO enzimininde varlığı ve aktivitesi bildirilmektedir [90]. PPO, bitki ve hayvan dokularında yaygın olarak görülen bir enzimdir. Bitkilerde tüm kısımlarda bulunabilirken, gelişmiş hayvanlarda deri, saç, tüy ve gözlerde bulunur. Bitkisel dokularda öncelikle inaktif formda sentezlenmekte ve zamanla çeşitli etkenlerle, proteazlar ve etilen gibi bir takım solunum metabolitlerince aktif hale gelmektedir [89].

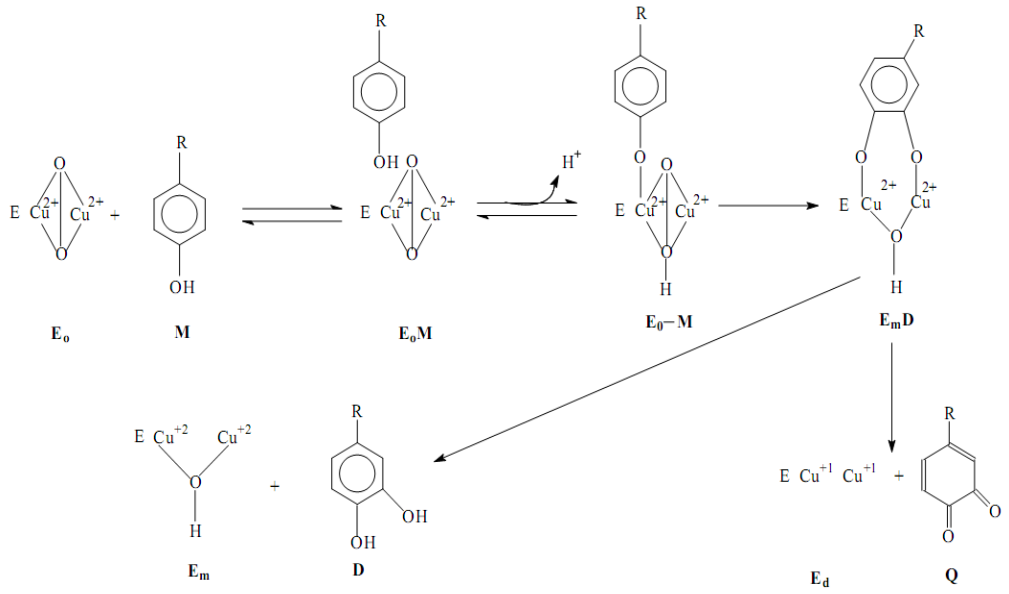
2.4.1. PPO'nun substratları

Sebze ve meyveler çok çeşitli fenolik bileşikler içerirler. Ancak bu bileşiklerin çok az bir kısmı PPO enzimine substrat olabilmektedir [91,92].

PPO'nun meyve ve sebzelerdeki en önemli doğal substratları flavonoid tipi fenollerle, basit fenollerdir. Bunlardan bazıları katekinler, sinamik asit esterleri, 3,4-dihidroksifenil alenin (DOPA), 3,4-dihidroksifenil etilamin (dopamin) ve tirozindir [93]. PPO'nun en yaygın doğal substratı sinamik asit esterlerinden klorojenik asittir [94]. Bazı meyve ve sebzelerde PPO'nun ana substratı bitki materyallerinde genelde çoğunlukla bulunmayan fenolik bileşiklerdir [95].

2.4.2. PPO'nun katalizlediği reaksiyonlar

Polifenol oksidaz (PPO) moleküler oksijenin ko-substrat olduğu bakır içerikli bir enzimdir. Polifenol oksidaz (PPO) siyah, kahverengi veya kırmızı pigmentler oluşturarak (polifenolere) hızlıca polimerize olduğu monofenollerin o-difenollere hidroliz *(EC 1.14.18.1, monofenol monooksigenaz, krezolaz aktivitesi)* ve difenollerin o-kinonlara oksidasyonu reaksiyonlarını *(EC 1.10.3.2, o-difenoloksidaz, katekolaz aktivitesi)* katalizler [96]. PPO tarafından katalizlenen monofenollerin hidroksilasyonu ve o-dihidroksi fenollerin o-kinonlara oksidasyonu için Wilcox, Solomon ve arkadaşları tarafından önerilen reaksiyon mekanizmaları Şekil 2.38'de verilmektedir [97].



Şekil 2.38. PPO'nun kresolaz aktivitesinin reaksiyon mekanizması

2.4.3. PPO'nun inhibitörleri ve enzimatik esmerleşmenin önlenmesi

Meyve ve sebzelerin depolanması esnasında ve çarpma, kesme, kabuk soyma, dilimleme gibi mekanik zedelenmeler sonucu bazı renk değişmeleri ortaya çıkmaktadır. Pembeden, mavimsi-siyaha kadar olan farklı tondaki bu renk değişmelerine esmerleşme denir. Polifenol oksidaz enzimi, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan fenolik bileşiklerin oksidasyonunu katalizleyerek, onları o-kinonlara yükseltger ve bunların polimerizasyonu sonucu esmerleşmeyi yapan kahverengi melanin pigmentlerinin oluşumuna yol açmaktadır [9].

Meyve sularının ve dondurulmuş sebze ve meyvelerin endüstriyel amaçla hazırlanmaları sırasında ortaya çıkan bu tür reaksiyonlar kaliteyi düşürerek, ürünün pazar değerini de azaltır. Ayrıca karides, istakoz ve yengeç gibi kabuklu deniz hayvanlarının hazırlanmaları ve depo edilmeleri sırasında kabukta meydana gelen ezilmeler sonucu, polifenol oksidaz enziminin etkisiyle ortaya çıkan melanozis sonucu oluşan siyah renkli lekeler ürünün değerini düşürür [98].

Enzimatik esmerleşme sebze, meyve ve tahıllarda doğal olarak bulunan polifenol oksidaz enziminin sebep olduğu bir oksidasyon reaksiyonudur. Normal şartlarda

enzim hücre içerisinde oksijenden temassız bir halde bulunur. Fakat, meyve veya sebze kesildiği yada zedelendiği zaman enzim hücre dışına çıkarak moleküler oksijen varlığında bazı fenolik bileşiklerle reaksiyona girerek renkli bileşikleri oluşturur [99]. Enzimatik esmerleşmenin olabilmesi için polifenol oksidaz enzimi, bunun etkilediği polifenolik madde ve moleküler oksijenin bir arada bulunmaları gerekir. Ayrıca sıcaklık, pH gibi enzim aktivitesini direkt olarak etkileyen şartların uygun bir seviyede olması gerekir. Enzimatik esmerleşme fenolik madde, moleküler oksijen ve polifenol oksidaz enziminden birinin ortadan kaldırılması ile durdurulur veya azaltılabilir. Ayrıca bu tür esmerleşme reaksiyonları ısı inaktivasyonu, substratların uzaklaştırılması, sodyum sülfit ve askorbik asit ilavesi, ortamın pH'sının düşürülmesi veya yüksek basınç uygulanması ile önlenebilir [98].

PPO'nun birçok inhibitörü bilinmektedir ve günümüzde esmerleşmeyi önlemek için bu inhibitörlerden bazıları kullanılmaktadır. Kullanılan inhibitörler, besinlerde enzimatik esmerleşmeyi durdurabilen, yiyecek kalitesine etki etmeyen ve zehirli olmayan maddeler olmalıdır [100]. Sülfitler çok kullanılan bir PPO inhibitörüdür ancak, sebze ve meyvelerin taze olarak pazara sunulması, satılması ve servis yapılması durumunda kullanımına izin verilmez [101]. PPO'nun bir diğer etkili inhibitörü sisteindir. Sistein tarafından PPO'nun inhibisyonunun, enzimin difenolaz aktivitesiyle oluşan o-kinonlarla sisteinin tiyol-konjugatlarını oluşturmasından ileri geldiği düşünülmektedir. Ayrıca sistein, oluşan o-kinonları ilgili fenollerine indirgeyerek de inhibisyon sağlamış olur [102]. PPO, prostetik grup olarak bakır içeren bir metaloenzim olduğu için, siyanür, karbon monoksit, sodyum dietil ditiyo karbamat (DIECA), merkaptotiyazol, dimerkaptopropanol, azid veya potasyum metil ksantat gibi metal şelatlayıcı reaktiflerle inhibe edilebilir [103]. Bazı potansiyel PPO inhibitörleri; kompferol, kursetin, kukarinon ve kusnol gibi birçok bitkiden izole edilen flavanoidlerdir [104]. 2-hidroksi-4-metoksi benzaldehit, sinnemaldehit, aris aldehit gibi çok sayıda aldehit ve türevlerinin, PPO için inhibitör madde olabilecekleri belirlenmiştir [105]. Ayrıca, çeşitli sentetik orjinli PPO inhibitörleri de rapor edilmiştir. Bunlardan bazıları antidepresif ilaç olan kaptoril [(2S)-1-(3-merkapto-2-metilpropionil)-L-prolin] ve antitroid ilaç olan methimazol (1-metil-2-merkaptoimidazol)'dür [106]. Hidrojen peroksit, hidroksilamin, tioller ve aromatik

karboksilik asitler gibi bir çok kimyasalın da inhibitör olarak PPO aktivitesini kısıtlayıcı özelliğe sahip olduğu bilinmektedir [107].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavopor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı. Sentezlenen maddelerin erime noktaları Barnstead Electrothermal 9200 marka cihazda belirlendi.

^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi. IR spektrumları SHIMADZU Prestige-21 (200 VCE) marka spektrometrede ölçüldü. Kütle spektrumları MICROMASS Quattro LC–MS spektrometresinde alındı.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edildi.

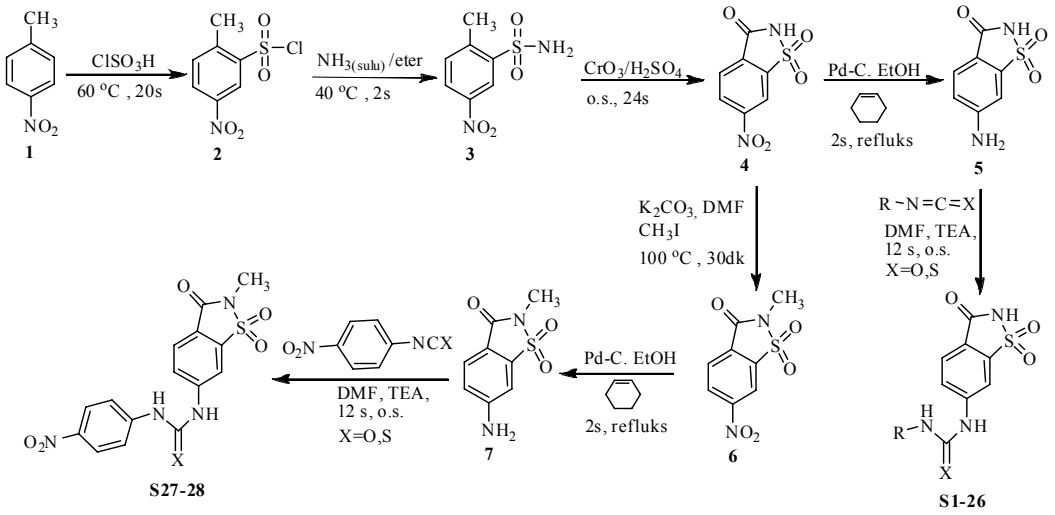
Sentezlenen maddelerin enzim aktiviteleri Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda ilgili uzmanlar tarafından incelendi.

Sentezlenen maddeler arasından seçilen bileşiklerin teorik moleküler hesaplamaları Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünde yapıldı.

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Sakarin türevlerinin sentezi

Yapılan çalışmada üre ve tiyoüre grubu içeren sakarin (1,1-Diokso-1,2-benzotiazol-3-on) türevleri, p-nitrotoluenden çıkılarak sentezlenmiştir. Sentez şeması Şekil 3.1'de verilmiştir.



	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
X	O	O	O	O	O	O	O	O
R	C_2H_5-	C_3H_7-	C_4H_9-	C_6H_5-	3-OCH_3-C_6H_4-	4-OCH_3-C_6H_4-	4-CH_3-C_6H_4-	3-Cl-C_6H_4-
	S9	**S10**	**S11**	**S12**	**S13**	**S14**	**S15**	**S16**
X	O	O	O	O	O	O	S	S
R	4-Cl-C_6H_4-	3,4-di-Cl-C_6H_3-	3-NO_2-C_6H_4-	4-NO_2-C_6H_4-	2-F-C_6H_4-	4-F-C_6H_4-	C_6H_5-	4-OCH_3-C_6H_4-
	S17	**S18**	**S19**	**S20**	**S21**	**S22**	**S23**	**S24**
X	S	S	S	S	S	S	S	S
R	4-CH_3-C_6H_4-	2-F-C_6H_4-	3-F-C_6H_4-	4-F-C_6H_4-	3-I-C_6H_4-	4-Cl-C_6H_4-	2,4-di-Cl-C_6H_3-	3,5-di-Cl-C_6H_3-
	S25	**S26**	**S27**	**S28**				
X	S	S	O	S				
R	3-CF_3-C_6H_4-	4-NO_2-C_6H_4-	-	-				

Şekil 3.1. Üre ve tiyoüre grubu içeren sakarin türevlerinin sentez şeması

3.2.1.1. Yöntem-1: 2-Metil-5-nitrobenzensülfonilklorür (2) sentezi

250 mL'lik reaksiyon balonunda 0.1 mol 4-nitrotoluen 27 mL klorosülfonik asit içerisine dikkatlice katılarak üzerine geri çeviren soğutucu takıldı ve yağ banyosunda 60 ºC'de 20 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözelti, beher içerisindeki kırık buz parçaları üzerine çok dikkatli bir şekilde azar azar karıştırılarak döküldü. Oluşan çökelek buzlar eridikten sonra vakumda süzüldü ve bol miktarda soğuk suyla yıkandı. 40 °C'de vakum etüvünde bir gece kurutuldu [12].

3.2.1.2. Yöntem-2: 2-Metil-5-nitrobenzensülfonamit (3) sentezi

250 mL'lik iki boyunlu reaksiyon balonuna, 0.43 mol 2-metil-5-nitrobenzensülfonilklorür (2) koyularak üzerine 150 mL dietil eter eklendi. Oluşan süspansiyona buz banyosunda damlatma hunisi ile 40 mL %35'lik amonyum hidroksit çözeltisi 20 dakika boyunca damlatılarak karıştırıldı. Reaksiyon su banyosuna alınarak 40 °C'de 2 saat karıştırılmaya devam edildi. Dietil eter çözeltisi buharlaştırıldıktan sonra oluşan katılar vakumda süzüldü ve bol miktarda soğuk suyla yıkandı. 40 °C'de vakum etüvünde bir gece kurutuldu [12].

3.2.1.3. Yöntem-3: 6-Nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (4) sentezi

1 L'lik iki boyunlu reaksiyon balonuna 0.21 mol kromtrioksit konularak üzerine 150 mL su eklendi. Çözeltiye buz banyosunda damlatma hunisi ile 190 mL konsantre sülfürik asit damlatıldı ve üzerine 46.3 mmol 2-metil-5-nitrobenzensülfonamit (3) azar azar eklenerek karıştırıldı. Reaksiyon oda sıcaklığındaki su banyosuna alınarak 24 saat karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda oluşan süspansiyon halindeki karışım vakumda süzüldü ve bol miktarda soğuk suyla yıkandı. Ham ürün doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile çözülerek süzüldü. Daha sonra süzüntünün pH'sı 7'e konsantre hidroklorik asit eklenerek getirildi. Bir süre sonra oluşan beyaz renkli çökelek vakumda süzüldü ve 40 °C'de vakum etüvünde bir gece kurutuldu [12].

3.2.1.4. Yöntem-4: 6-Amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (5) sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonuna 5.0 mmol 6-nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (4) alınarak 50 mL etanolde çözüldü ve üzerine 25.0 mmol siklohekzen eklendi. Buz banyosuna alınan çözelti üzerine 2.65 g %10'luk Pd-C dikkatlice eklenerek karıştırıldı. Yağ banyosuna alınan reaksiyon balonu üzerine geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda soğutulan karışımdan Pd-C katalizörü vakumda süzülerek ayrıldı. Berrak süzüntü evaporatörde kuruluğa kadar uçuruldu. Oluşan katı, kloroform ile yıkanarak vakum ile süzüldü ve 40 °C'de vakum etüvünde kurutuldu [12].

3.2.1.5. Yöntem-5: N-metil-6-nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (6) sentezi

50 mL'lik reaksiyon balonuna 5.0 mmol 6-nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (4) alınarak 10 mL DMF ile çözüldü ve üzerine 5.0 mmol potasyum karbonat eklenerek 10 dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Süspansiyon halindeki karışım üzerine 5.0 mmol metiliyodür eklendi ve yağ banyosunda 100 °C'de hava soğutucusu altında 30 dakika karıştırıldı. Kırmızı renge dönen karışım buzlu su üzerine dökülerek karıştırıldı ve oluşan çökelek vakumda süzüldü. Çökelek önce az miktarda doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile sonra su ile yıkanarak 40 °C'de vakum etüvünde bir gece kurutuldu.

3.2.1.6. N-metil-6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (7) sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonuna 5.0 mmol N-metil-6-nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (6) alınarak 50 mL etanolde çözüldü ve üzerine 25.0 mmol siklohekzen eklendi. Buz banyosuna alınan çözelti üzerine 2.65 g %10'luk Pd-C dikkatlice eklenerek karıştırıldı. Yağ banyosuna alınan reaksiyon balonu üzerine geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda soğutulan karışımdan cam kroze yardımı ile Pd-C katalizörü süzülerek ayrıldı. Berrak süzüntü evaporatörde kuruluğa kadar uçuruldu. Oluşan katı, kloroform ile yıkanarak süzüldü ve 40 °C'de vakum etüvünde kurutuldu.

3.2.1.7. Yöntem-6: 6-(Alkilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S1-3) ve 6-(arilürenil/tiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S4-26) türevlerinin sentezi

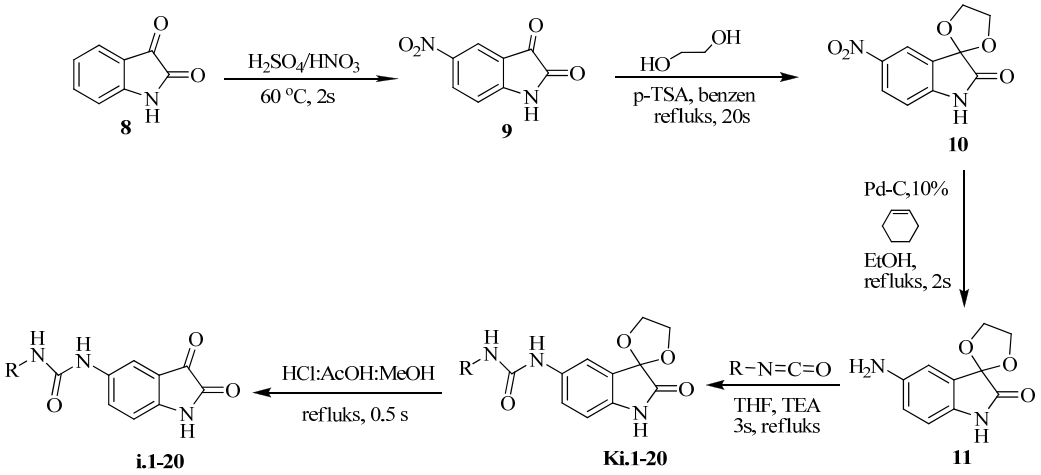
50 mL'lik reaksiyon balonuna 1.0 mmol 6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (5) alınarak 10 mL DMF ile çözüldü ve üzerine 3 damla trietilamin damlatıldı. 10 dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırılan çözelti üzerine 1.0 mmol ilgili alkil/arilizosiyanat veya arilizotiyosiyanat bileşikleri eklenerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda çözelti 50 mL soğuk 1 molarlık hidroklorik asit üzerine döküldü. Oluşan çökelek vakumda süzüldü ve soğuk su ile yıkandı. Ham ürün etanolde kristallendirildi [81].

3.2.1.8. N-metil-6-(4-nitrofenilürenil/tiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S27-28) sentezi

50 mL'lik reaksiyon balonuna 1.0 mmol N-metil-6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (7) alınarak 10 mL DMF ile çözüldü ve üzerine 3 damla trietilamin damlatıldı. 10 dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırılan çözelti üzerine 1.0 mmol 4-nitrofenilizosiyanat veya 4-nitrofenilizotiyosiyanat bileşikleri eklenerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda çözelti 50 mL soğuk 1 molarlık hidroklorik asit üzerine döküldü. Oluşan çökelek vakumda süzüldü ve soğuk su ile yıkandı. Ham ürün etanolde kristallendirildi [81].

3.2.2. İsatin türevlerinin sentezi

Üre grubu içeren isatin türevlerinin sentez şeması Şekil 3.2'de verilmiştir.



	İ.1	İ.2	İ.3	İ.4	İ.5
R	C_2H_5-	C_3H_7-	C_4H_9-	C_6H_{13}-	C_6H_5-
	İ.6	**İ.7**	**İ.8**	**İ.9**	**İ.10**
R	2-OCH_3-C_6H_4-	3-OCH_3-C_6H_4-	4-OCH_3-C_6H_4-	4-CH_3-C_6H_4-	2-NO_2-C_6H_4-
	İ.11	**İ.12**	**İ.13**	**İ.14**	**İ.15**
R	3-NO_2-C_6H_4-	4-NO_2-C_6H_4-	2-F-C_6H_4-	3-F-C_6H_4-	4-F-C_6H_4-
	İ.16	**İ.17**	**İ.18**	**İ.19**	**İ.20**
R	3-Cl-C_6H_4-	4-Cl-C_6H_4-	3,4-di-Cl-C_6H_3-	4-Br-C_6H_4-	4-I-C_6H_4-

Şekil 3.2. Üre grubu içeren isatin türevlerinin sentez şeması.

3.2.2.1. Yöntem-7: 5-Nitroisatin (9) sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonuna 1.0 mol isatin (8) koyularak buz banyosuna alındı ve üzerine 10 mL derişik nitrik asit ile 10 mL derişik sülfürik asit dikkatlice damlatıldı. Önce buz banyosunda 10 dakika sonra yağ banyosunda 60 ºC'de 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Soğutulan karışım dikkatlice kırık buz üzerine döküldü. Oluşan çökelek vakumda süzülerek soğuk su ile yıkandı ve 40 °C'de vakum etüvünde 1 gece kurutuldu [108].

3.2.2.2. Yöntem-8: 5'-Nitrospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (10) sentezi

250 mL'lik reaksiyon balonuna 0.01 mol 5-nitroisatin (9), 0.04 mol etilen glikol ve katalitik miktarda p-toluensülfonik asit koyularak 150 mL benzen eklendi. Reaksiyon sonunda oluşacak suyu azotropik olarak ayırmak için balonun üzerine Dean-Stark başlığı koyuldu. Süspansiyon halindeki karışım yağ banyosunda manyetik karıştırıcı ile 20 saat refluks sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda soğutulan karışımın çözeltisi evaporatör ile vakumda buharlaştırıldı. Oluşan çökelek kloroform ile yıkandı ve 40 °C'de vakum etüvünde kurutuldu [109].

3.2.2.3. 5'-Aminospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (11) sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonuna 5.0 mmol 5'-nitrospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (10) alınarak 50 mL etanolde çözüldü ve üzerine 25.0 mmol siklohekzen eklendi. Buz banyosuna alınan çözelti üzerine 2.65 g %10'luk Pd-C dikkatlice eklenerek karıştırıldı. Yağ banyosuna alınan reaksiyon balonu geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda soğutulan karışımdan Pd-C katalizörü vakumda süzülerek ayrıldı. Berrak süzüntü evaporatörde buharlaştırıldı. Oluşan katı, kloroform ile yıkanarak vakumda süzüldü ve 40 °C'de vakum etüvünde kurutuldu [12].

3.2.2.4. Yöntem-9: 1-(Alkil/aril)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (5'-ürenil-spiroisatin) (Kİ.1-20) türevlerinin sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonuna 1.0 mmol 5'-aminospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (11) koyularak 50 mL THF ile çözüldü ve üzerine 3 damla trietilamin damlatıldı. Çözelti üzerine 1.0 mmol ilgili izosiyanat türevleri eklenerek yağ banyosunda manyetik karıştırıcı ile 3 saat çözücünün kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda soğutulan çözelti evaporatör ile vakumda buharlaştırıldı. Oluşan çökelek kloroform ile yıkandı ve 40 °C'de vakum etüvünde kurutuldu. Ham ürün etanolde kristallendirildi [81].

3.2.2.5. Yöntem-10: 1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(alkil/aril)üre (5-ürenil-isatin) (İ.1-20) türevlerinin sentezi

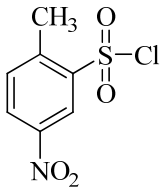
50 mL'lik reaksiyon balonuna 1.0 mmol 5'-ürenil-spiroisatin (Kİ.1-20) türevi koyularak 5 mL metanol ile çözüldü ve üzerine 20 mL 1:1 oranındaki sulu hidroklorik asit:asetik asit karışımı eklenerek manyetik karıştırıcı ile yağ banyosunda geri çeviren soğutucu altında 30 dakika çözeltinin kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda soğutulan karışım dikkatlice kırık buz üzerine döküldü. Oluşan çökelek vakumda süzülerek süzüntünün pH'sı nötral pH olana dek su ile yıkandı ve 40 °C'de vakum etüvünde bir gece kurutuldu. Ham ürün etanolde kristallendirildi [110].

3.2.3. Polifenol oksidaz enziminin aktivite tayini

Polifenol oksidaz enziminin aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edildi. Aktivite ölçümü için 0,2 mL enzim çözeltisi alınıp daha önceden hazırlanmış olan 2,8 mL tampon + substrat (0.1 M katekol) çözeltisine çabuk bir şekilde eklendikten sonra 420 nm'de köre karşı bir dakikada absorbansda meydana gelen değişme okundu. 1 Enzim Ünitesi (U) reaksiyonun oluştuğu küvette 1 dakikada meydana gelen 0,001'lik artış olarak tanımlandı. Aktivite birimi olarak "1 mL enzim çözeltisi başına 1 dakikada absorbansta meydana gelen 0,001 birimlik değişme" kullanıldı.

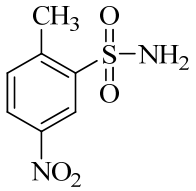
BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Sentezlenen Sakarin Türevlerinin Spektral Verileri



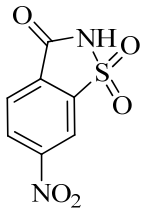
2

2-Metil-5-nitrobenzensülfonilklorür (2) kahverenginde katı olarak %96 verimle yöntem-1'e göre sentezlendi. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ/ppm: 2.93 (3H, s), 7.69 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.48 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.92 (1H, s); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ/ppm: 20.9, 124.4, 129.4, 135.0, 143.8, 145.6, 146.3. ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.1 ve A.2'de verilmiştir.



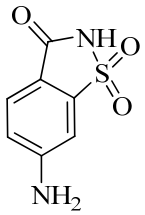
3

2-Metil-5-nitrobenzensülfonamit (3) açık kahverenginde katı olarak %88 verimle yöntem-2'ye göre sentezlendi. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 2.79 (3H, s), 7.22 (2H, s, NH_2), 7.52 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.24 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.80 (1H, s); ^{13}C NMR ($CDCl_3$ + DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 20.6, 122.9, 126.0, 133.5, 143.4, 144.6, 145.7. ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.3 ve A.4'de verilmiştir.



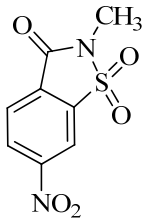
4

6-Nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (4) beyaz renkli çökelti olarak %72 verimle yöntem-3'e göre sentezlendi. EN. 205.6-205.8 °C, (lit. [12] 205-207 °C); IR: 3103, 1720, 1608, 1541, 1354, 1340, 1184, 1128 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 8.02 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.56 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.71 (1H, s), 10.2 (1H, br, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 117.2, 126.4, 129.8, 135.2, 143.0, 151.7, 162.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.5-A.7'de verilmiştir.



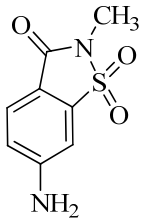
5

6-Amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (5) sarımsı renkte katı olarak %87 verimle yöntem-4'e göre sentezlendi. EN. 262.4-262.6 °C, (lit. [12] 264-265 °C); IR: 3473, 3377, 3244, 1708, 1598, 1285, 1163, 1107 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.80 (2H, s, NH_2), 6.91 (1H, d, J= 8.5 Hz), 6.97 (1H, s), 7.60 (1H, d, J= 8.2 Hz), 9.01 (1H, br, NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 103.4, 113.4, 118.4, 126.9, 142.8, 156.1, 161.8. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.8-A.10'da verilmiştir.



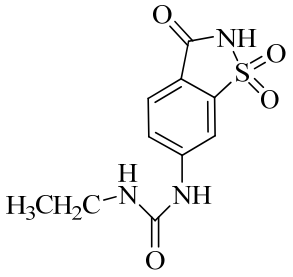
6

N-metil-6-nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (6) beyaz renkte katı olarak %96 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. IR: 3103, 1732, 1612, 1535, 1334, 1305, 1249, 1186, 1168, 1111 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.33 (3H, s), 8.28 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.69 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.75 (1H, s); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 24.2, 117.4, 127.0, 129.7, 132.0, 139.0, 151.8, 156.9. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.11-A.13'de verilmiştir.



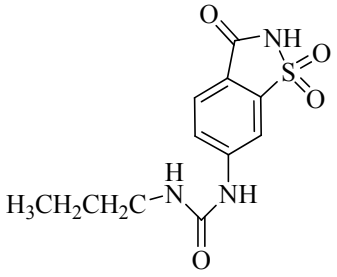
7

N-metil-6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (7) sarımsı renkte katı olarak %92 verimle yöntem-4'e göre sentezlendi. EN. 262.1-262.4 °C; IR: 3464, 3360, 3225, 1703, 1631, 1600, 1504, 1423, 1365, 1305, 1224, 1165, cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.15 (3H, s), 6.85 (2H, br, NH_2), 6.93 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.09 (1H, s), 7.66 (1H, d, J= 8.2 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 22.8, 104.4, 113.7, 118.3, 126.3, 139.8, 154.8, 159.5. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.14-A.16'da verilmiştir.



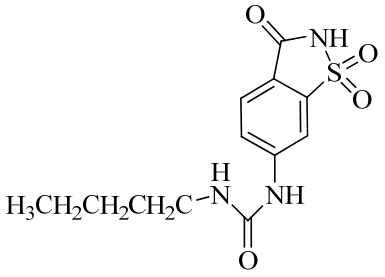
S1

6-(Etilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S1) beyaz renkte katı olarak %88 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 258.5-258.8 °C; IR: 3473, 3404, 3361, 1716, 1691, 1598, 1541, 1494, 1313, 1294, 1276, 1230, 1151, 1111 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 1.05 (3H, t, J= 7.0 Hz), 3.07-3.16 (2H, qd, J= 1.4, 7.4 Hz), 6.53 (1H, t, J= 5.5 Hz, NH üre), 7.58-7.60 (1H, dd, J= 1.8, 8.5 Hz), 7.82 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.24 (1H, d, J= 1.8 Hz), 9.43 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 15.8, 34.8, 108.1, 119.5, 122.8, 126.5, 141.7, 148.0, 155.1, 161.4; MS (*m/z*, %) = 270. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.17-A.20'de verilmiştir.



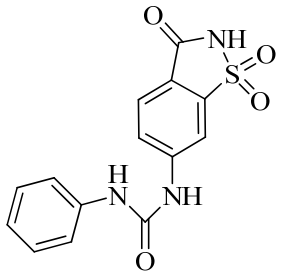
S2

6-(Propilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S2) beyaz renkte katı olarak %80 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 244.0-244.2 °C; IR: 3612, 3377, 2937, 2879, 1741, 1681, 1600, 1541, 1303, 1276, 1151, 1103 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 0.86 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.40-1.48 (2H, q, J= 7.0, 7.4 Hz), 3.02-3.09 (2H, q, J= 6.1, 6.5 Hz), 6.55 (1H, t, J= 5.3 Hz, NH üre), 7.60 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.83 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.25 (1H, s), 9.40 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 11.9, 23.4, 41.6, 108.1, 119.4, 122.8, 126.5, 141.6, 148.0, 155.2, 161.3; MS (*m/z*, %) = 284. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.21-A.24'de verilmiştir.



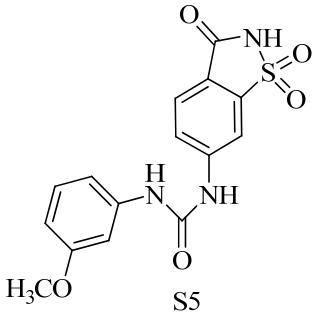
S3

6-(Bütilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S3) beyaz renkte katı olarak %66 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 209.8-210.0 °C; IR: 3508, 3408, 3346, 1718, 1697, 1600, 1541, 1498, 1300, 1284, 1230, 1157, 1118 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 0.87 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.25-1.44 (4H, m), 3.07-3.10 (2H,m), 6.54 (1H, t, J= 5.1 Hz, NH üre), 7.58 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.82 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.24 (1H, s), 9.40 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 14.3, 20.2, 32.3, 41.0, 108.1, 119.4, 122.8, 126.6, 141.6, 148.0, 155.2, 161.3; MS (*m/z*, %) = 298. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.25-A.28'de verilmiştir.



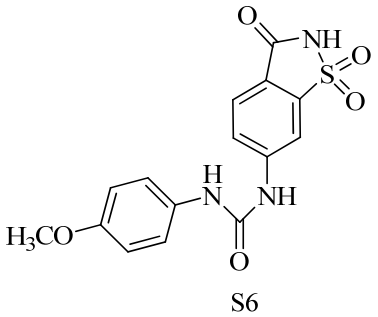
S4

6-(Fenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S4) beyaz renkte katı olarak %87 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 180.1-180.3 °C; IR: 3549, 3300, 3207, 1710, 1684, 1593, 1548, 1346, 1226, 1172, 1138 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.01 (1H, t, J= 7.3 Hz), 7.30 (2H, t, J= 7.8 Hz), 7.40 (1H, br, NH sakarin), 7.47 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.27 (1H, s), 9.02 (1H, s, NH üre), 9.58 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 108.9, 119.5, 120.5, 123.4, 123.5, 126.6, 129.6, 139.5, 141.7, 147.1, 152.8, 161.5; MS (*m/z*, %) = 318. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.29-A.32'de verilmiştir.



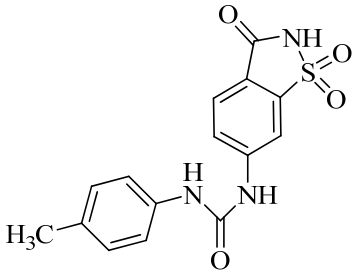
S5

6-(3-Metoksifenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S5) sarımsı renkte katı olarak %79 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 218.2-218.4 °C; IR: 3581, 3352, 3053, 1741, 1714, 1595, 1537, 1321, 1284, 1205, 1144 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.75 (3H, s), 6.62 (1H, d, J= 7.7 Hz), 6.99 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 7.73 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.28 (1H, s), 9.06 (1H, s, NH üre), 9.60 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 55.7, 105.2, 108.8, 108.9, 111.7, 120.7, 123.5, 126.6, 130.4, 140.8, 141.8, 147.0, 152.7, 160.4, 161.6; MS (*m/z*, %) = 348. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.33-A.36'da verilmiştir.



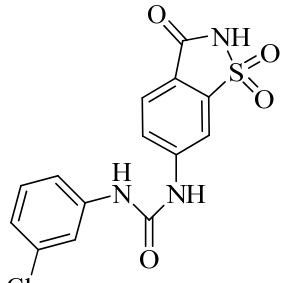
S6

6-(4-Metoksifenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S6) sarımsı renkte katı olarak %76 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 251.7-252.0 °C; IR: 3500, 3344, 3030, 1731, 1708, 1597, 1527, 1348, 1255, 1207, 1134 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.73 (3H, s), 6.91 (2H, d, J= 9.0 Hz), 7.35 (1H, br, NH sakarin), 7.40 (2H, d, J= 9.1 Hz), 7.72 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.29 (1H, s), 8.88 (1H, s, NH üre), 9.58 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 55.8, 103.5, 108.7, 114.7, 121.4, 127.0, 132.4, 141.7, 142.7, 147.3, 152.9, 156.2, 161.6; MS (*m/z*, %) = 348. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.37-A.40'da verilmiştir.



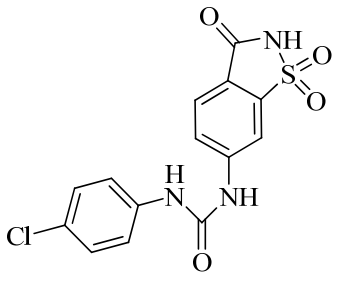
S7

6-(4-Metilfenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S7) sarı renkte katı olarak %82 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 240.1-240.2 °C; IR: 3523, 3331, 3041, 1758, 1709, 1595, 1537, 1338, 1226, 1132 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 2.23 (3H, s), 7.10 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.63 (1H, br, NH sakarin), 7.66 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.82 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.20 (1H, s), 8.90 (1H, s, NH üre), 9.49 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 21.1, 108.8, 119.5, 123.1, 126.2, 129.3, 129.9, 132.2, 137.0, 142.6, 146.6, 152.8, 162.6; MS (*m/z*, %) = 332. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.41-A.44'de verilmiştir.



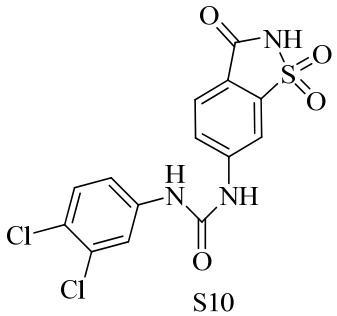
S8

6-(3-Klorofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S8) beyaz renkte katı olarak %90 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 234.6-234.8 °C; IR: 3533, 3284, 3057, 1722, 1683, 1581, 1545, 1477, 1284, 1222, 1125 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.06 (1H, dd, J= 2.1, 2.3 Hz), 7.26-7.32 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.24 (1H, s), 9.22 (1H, s, NH üre), 9.66 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 109.2, 117.9, 118.9, 120.8, 123.0, 123.8, 126.6, 131.2, 133.9, 141.1, 141.7, 146.8, 152.7, 161.5; MS (*m/z*, %) = 352. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.45-A.48'de verilmiştir.



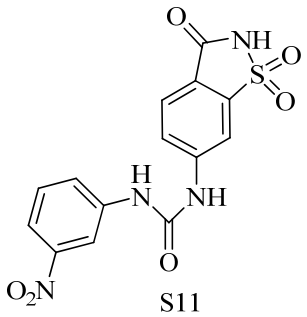
S9

6-(4-Klorofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S9) beyaz renkte katı olarak %88 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 272.7-272.8 °C; IR: 3558, 3334, 3047, 1724, 1698, 1599, 1541, 1489, 1284, 1209, 1157 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.35 (1H, br, NH sakarin), 7.38 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.76 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.92 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.28 (1H, s), 9.21 (1H, s, NH üre), 9.68 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 109.1, 120.6, 121.0, 123.7, 126.6, 127.0, 129.4, 138.5, 141.6, 146.9, 152.7, 161.4; MS (m/z, %) = 352. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.49-A.52'de verilmiştir.



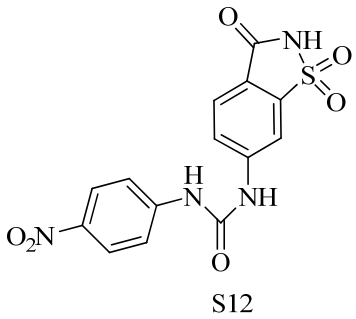
S10

6-(3,4-Diklorofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S10) beyaz renkte katı olarak %91 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. >350 °C; IR: 3522, 3346, 3072, 1740, 1710, 1585, 1529, 1473, 1336, 1298, 1199, 1169, 1126 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.35 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.52 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.80 (1H, br, NH sakarin), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 9.30 (1H, s, NH üre), 9.69 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 109.3, 119.6, 120.7, 121.1, 123.8, 124.8, 126.5, 131.3, 131.8, 139.7, 141.7, 146.5, 152.7, 161.7; MS (m/z, %) = 388. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.53-A.56'da verilmiştir.



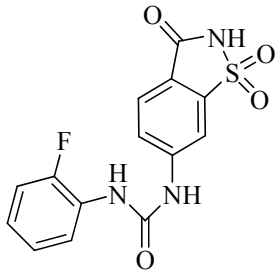
S11

6-(3-Nitrofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S11) sarı renkte katı olarak %94 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 346.2-346.5 °C; IR: 3518, 3354, 3217, 1741, 1693, 1597, 1537, 1481, 1346, 1282, 1228, 1128 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.59 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.77-7.93 (5H, m), 8.27 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.56 (1H, s, NH üre), 9.75 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 109.4, 113.4, 117.8, 120.9, 124.0, 125.6, 126.6, 130.9, 140.9, 141.6, 146.7, 148.8, 152.8, 161.4; MS (m/z, %) = 363. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.57-A.60'da verilmiştir.



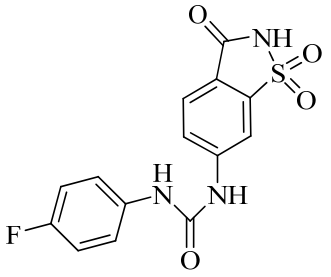
S12

6-(4-Nitrofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S12) sarı renkte katı olarak %92 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 306.4-306.7 °C; IR: 3387, 3309, 3122, 1751, 1722, 1595, 1537, 1492, 1332, 1284, 1242, 1149, 1111 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.66-7.74 (4H, m), 7.88 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.15 (2H, d, J= 8.7 Hz), 8.25 (1H, s), 9.75 (1H, s, NH üre), 9.81 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 109.4, 118.7, 120.9, 123.9, 125.7, 126.6, 141.4, 142.2, 146.2, 146.4, 152.4, 161.2; MS (m/z, %) = 363. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.61-A.64'de verilmiştir.



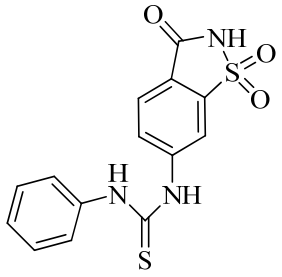
S13

6-(2-Florofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S13) beyaz renkte katı olarak %75 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 211.1-211.3 °C; IR: 3595, 3269, 3062, 1726, 1698, 1633, 1587, 1541, 1487, 1247, 1224, 1147 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.05-7.31 (4H, m), 7.70 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.92 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.11 (1H, t, J= 8.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.89 (1H, s, NH üre), 9.99 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 108.8, 115.7, 116.0, 120.7, 121.9, 123.6, 124.3, 125.3, 126.7, 127.4, 141.7, 146.8, 152.6, 161.3; MS (m/z, %) = 336. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.65-A.68'de verilmiştir.



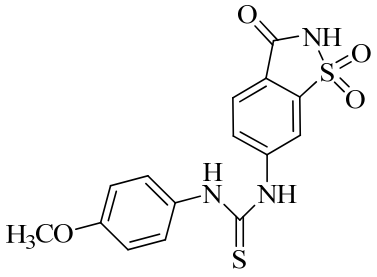
S14

6-(4-Florofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S14) beyaz renkte katı olarak %75 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 237.7-237.9 °C; IR: 3572, 3338, 3097, 1728, 1696, 1604, 1546, 1494, 1288, 1207, 1149, 1118 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.13-7.20 (3H, m), 7.50 (2H, dd, J= 4.1, 5.0 Hz), 7.73 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.27 (1H, s), 9.09 (1H, s, NH üre), 9.62 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 109.0, 116.0, 116.3, 121.4, 121.5, 123.6, 126.6, 135.9, 141.9, 147.1, 152.9, 161.5; MS (m/z, %) = 336. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.69-A.72'de verilmiştir.



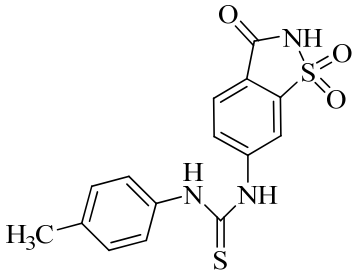
S15

6-(Feniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S15) beyaz renkte katı olarak %81 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 171.9-172.1 °C; IR: 3356, 3091, 3049, 1735, 1705, 1533, 1494, 1323, 1240, 1170, 1136, 1124 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.20 (1H, t, J= 6.9 Hz), 7.32-7.45 (3H, m), 7.50 (2H, d, J= 7.3 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.96 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.47 (1H, s), 10.47 (1H, s, NH tiyoüre), 10.62 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.5, 122.2, 124.6, 125.9, 126.0, 127.8, 129.4, 139.4, 140.6, 147.1, 161.3, 180.1; MS (*m/z*, %) = 334. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.73-A.76'da verilmiştir.



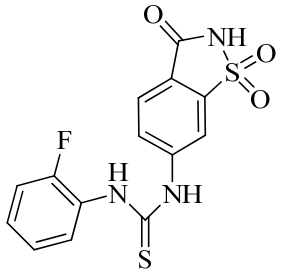
S16

6-(4-Metoksifeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S16) sarı renkte katı olarak %86 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 186.1-186.3 °C; IR: 3354, 3093, 3041, 1737, 1703, 1527, 1504, 1327, 1242, 1172, 1138, 1126 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.78 (3H, s), 6.94-7.01 (3H, m), 7.36 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.88 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.94 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.44 (1H, s), 10.22 (1H, s, NH tiyoüre), 10.35 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 55.9, 113.6, 114.5, 124.3, 125.3, 126.9, 127.6, 132.0, 142.0, 146.2, 157.6, 163.6, 180.3; MS (*m/z*, %) = 364. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.77-A.80'de verilmiştir.



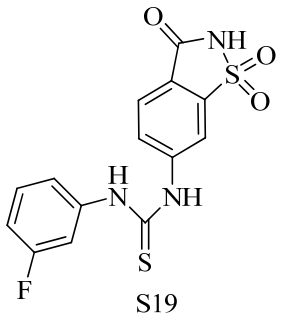
S17

6-(4-Metilfeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S17) sarı renkte katı olarak %88 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 193.2-193.3 °C; IR: 3352, 3086, 3037, 1737, 1703, 1593, 1523, 1506, 1327, 1247, 1172, 1139, 1124 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 2.30 (3H, s), 7.19 (2H, d, J= 7.9 Hz), 7.25 (1H, br, NH sakarin), 7.37 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.90 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.94 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.46 (1H, s), 10.33 (1H, s, NH tiyoüre), 10.43 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 21.2, 113.6, 122.2, 124.8, 125.9, 127.9, 129.9, 135.3, 136.7, 140.6, 147.2, 161.4, 180.1; MS (*m/z*, %) = 348. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.81-A.84'de verilmiştir.



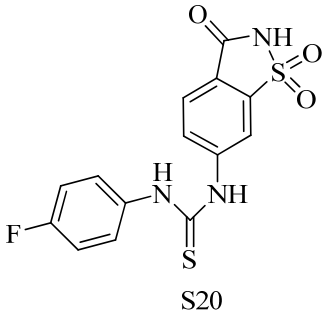
S18

6-(2-Florofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S18) beyaz renkte katı olarak %69 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 157.5-157.8 °C; IR: 3365, 3080, 2930, 1718, 1696, 1597, 1531, 1490, 1294, 1259, 1232, 1163, 1138, 1116 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.21-7.33 (4H, m), 7.58 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.82 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.85 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.31 (1H, s), 10.07 (1H, s, NH tiyoüre), 10.65 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.6, 116.8, 123.3, 125.2, 125.8, 127.1, 127.9, 128.9, 129.4, 141.2, 146.6, 158.8, 162.0, 181.4; MS (*m/z*, %) = 352. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.85-A.88'de verilmiştir.



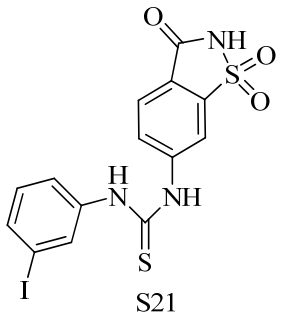
S19

6-(3-Florofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S19) beyaz renkte katı olarak %77 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 182.0-182.1 °C; IR: 3325, 3087, 3020, 1737, 1693, 1597, 1512, 1485, 1332, 1230, 1174, 1149, 1126 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.03 (1H, t, J= 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.39-7.47 (2H, m), 7.58 (1H, d, J= 10.1 Hz), 7.94 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.00 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.51 (1H, s), 10.60 (1H, s, NH tiyoüre), 10.70 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 111.3, 112.5, 113.9,120.1, 122.6, 126.0, 128.2, 131.0, 140.6, 141.3, 146.8, 161.4, 164.1, 180.1; MS (*m/z*, %) = 352. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.89-A.92'de verilmiştir.



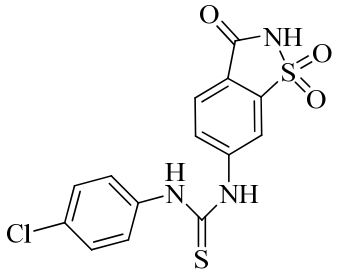
S20

6-(4-Florofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S20) beyaz renkte katı olarak %90 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 202.5-202.7 °C; IR: 3331, 3097, 2980, 1718, 1694, 1597, 1539, 1496, 1330, 1288, 1165, 1143, 1105 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.23 (2H, t, J= 8.8 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.94 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.44 (1H, s), 10.35 (1H, s, NH tiyoüre), 10.50 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.8, 116.2, 122.5, 126.0, 127.3, 128.1, 135.7, 140.7, 146.9, 158.6, 161.5, 180.6; MS (*m/z*, %) = 352. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.93-A.96'da verilmiştir.



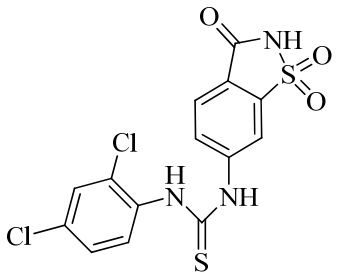
S21

6-(3-İyodofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S21) beyaz renkte katı olarak %86 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 175.5-175.7 °C; IR: 3313, 3092, 3045, 1736, 1695, 1577, 1506, 1467, 1330, 1232, 1172, 1145, 1124 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.18 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.49 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.55 (1H, d, J= 7.9 Hz), 7.89-7.94 (3H, m), 7.97 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 10.42 (1H, s, NH tiyoüre), 10.59 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 94.8, 114.0, 122.5, 124.0, 126.1, 128.2, 131.3, 132.7, 134.3, 140.7, 141.0, 146.9, 161.2, 180.3; MS (*m/z*, %) = 460. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.97-A.100'de verilmiştir.



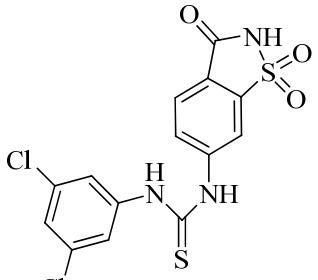
S22

6-(4-Klorofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S22) beyaz renkte katı olarak %92 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 189.3-189.5 °C; IR: 3348, 3088, 3008, 1739, 1687, 1595, 1548, 1487, 1348, 1307, 1251, 1176, 1151, 1118 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.39 (1H, br, NH sakarin), 7.44 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.96 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.42 (1H, s), 10.45 (1H, s, NH tiyoüre), 10.56 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.9, 122.5, 126.0, 126.3, 128.1, 129.3, 129.8, 138.4, 140.7, 146.9, 161.4, 180.3; MS (*m/z*, %) = 368. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.101-A.104'de verilmiştir.



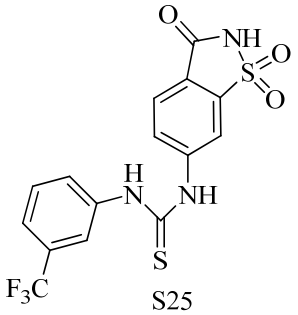
S23

6-(2,4-Diklorofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S23) beyaz renkte katı olarak %83 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 168.7-168.9 °C; IR: 3323, 3097, 3003, 1740, 1693, 1591, 1514, 1329, 1259, 1240, 1174, 1139, 1097 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.40 (1H, br, NH sakarin), 7.48 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.54 (1H, s), 10.09 (1H, s, NH tiyoüre), 10.72 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.8, 122.7, 126.1, 128.3, 128.4, 129.9, 131.8, 132.4, 132.5, 135.7, 140.6, 146.7, 161.3, 181.2; MS (m/z, %) = 404. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.105-A.108'de verilmiştir.



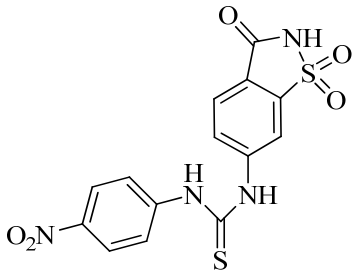
S24

6-(3,5-Diklorofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S24) beyaz renkte katı olarak %88 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 195.1-195.2 °C; IR: 3317, 3094, 3010, 1737, 1697, 1581, 1512, 1330, 1257, 1226, 1174, 1147, 1126 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.41 (1H, s), 7.56 (1H, br, NH sakarin), 7.62 (2H, s), 7.89 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.96 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 10.54 (1H, s, NH tiyoüre), 10.73 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 114.5, 122.7, 123.2, 124.9, 126.1, 128.5, 134.4, 140.8, 142.1, 146.4, 161.5, 180.5; MS (m/z, %) = 403. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.109-A.112'de verilmiştir.



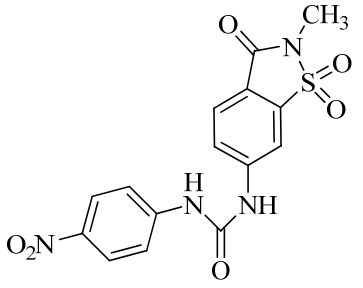
S25

6-(3-Triflorometilfeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S25) beyaz renkte katı olarak %75 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 161.6-161.8 °C; IR: 3323, 3099, 3039, 1737, 1699, 1589, 1521, 1325, 1234, 1170, 1140, 1118 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.53 (1H, d, J= 7.6 Hz), 7.60 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.71 (1H, br, NH sakarin), 7.79 (1H, d, J= 7.9 Hz), 7.84 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.88 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.96 (1H, s), 8.27 (1H, s), 10.53 (1H, s, NH tiyoüre), 10.64 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 114.0, 120.9, 122.0, 122.9, 124.9, 125.4, 127.9, 128.4, 129.6, 130.4, 140.5, 142.3, 145.7, 163.2, 180.6; MS (*m/z*, %) = 401. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.113-A.116'da verilmiştir.



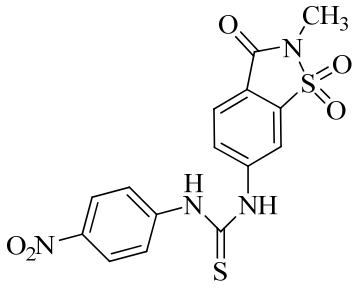
S26

6-(4-Nitrofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S26) sarı renkte katı olarak %90 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 179.5-179.7 °C; IR: 3332, 3199, 3099, 1722, 1696, 1593, 1552, 1487, 1319, 1290, 1240, 1165, 1143, 1111 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 7.83-7.93 (4H, m), 7.97 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.25 (2H, d, J= 9.1 Hz), 8.39 (1H, s), 10.93 (2H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 114.1, 122.7, 123.0, 123.7, 125.2, 126.0, 128.2, 141.3, 143.6, 146.2, 161.9, 180.2; MS (*m/z*, %) = 379. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.117-A.120'de verilmiştir.



S27

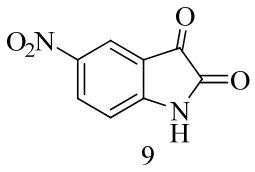
N-metil-6-(4-nitrofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S27) sarı renkte katı olarak %71 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 280.0-280.2 °C; IR: 3365, 3309, 3118, 1724, 1708, 1597, 1537, 1492, 1413, 1321, 1296, 1240, 1157, 1111 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.11 (3H, s), 7.69 (2H, d, J= 9.0 Hz), 7.80 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.18 (2H, d, J= 9.0 Hz), 8.35 (1H, s), 9.72 (1H, s, NH üre), 9.80 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 23.7, 109.9, 118.8, 120.1, 124.4, 125.8, 126.9, 138.9, 142.4, 146.1, 146.5, 152.4, 158.9; MS (*m/z*, %) = 376. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.121-A.124'de verilmiştir.



S28

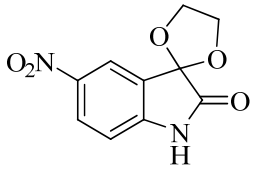
N-metil-6-(4-nitrofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S28) sarı renkte katı olarak %60 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. EN. 133.7-134.0 °C; IR: 3356, 3086, 1728, 11712, 1595, 1548, 1492, 1298, 1247, 1159, 1140, 1111 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.16 (3H,s), 7.84 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.97 (2H, d, J= 8.2 Hz), 8.09 (2H, d, J= 8.5 Hz), 8.25 (1H, d, J= 9.0 Hz), 8.55 (1H, s), 10.92 (1H, s, NH tiyoüre), 11.04 (1H, s, NH tiyoüre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 23.8, 112.4, 118.6, 122.0, 123.4, 126.5, 127.1, 129.0, 138.0, 140.2, 146.7, 158.7, 180.5; MS (*m/z*, %) = 393. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.125-A.128'de verilmiştir.

4.2. Sentezlenen İsatin Türevlerinin Spektral Verileri



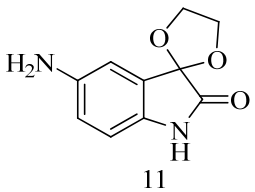
9

5-Nitroisatin (9) sarı renkte katı olarak %96 verimle yöntem-7'ye göre sentezlendi. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/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}H NMR, spektrumu Şekil A.129'da verilmiştir.



10

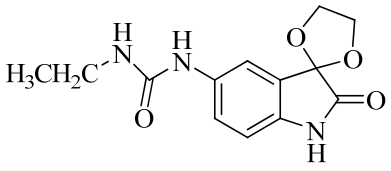
5'-Nitrospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (10) sarımtrak renkte katı olarak %83 verimle yöntem-8'e göre sentezlendi. ^{1}H NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.34-4.42 (2H, m), 4.50-4.58 (2H, m), 6.96 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.22-8.25 (1H, dd, J= 2.3, 8.8 Hz), 10.60 (1H, s, NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.2, 101.4, 111.0, 121.3, 125.6, 128.5, 143.4, 149.4, 175.5. ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.130 ve A.131'de verilmiştir.



11

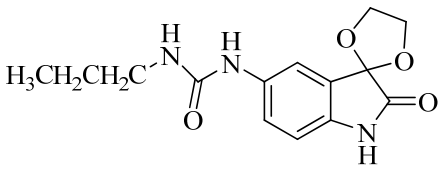
5'-Aminospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (11) kahverenginde katı olarak %87 verimle yöntem-4'e göre sentezlendi. EN. 201-203 °C; IR: 3398, 3374, 3319, 3161, 2902, 2812, 1741, 1716, 1697, 1622, 1490, 1477, 1211, 1080, 993, 742, 640

cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.16-4.24 (2H, m), 4.27-4.35 (2H, m), 4.85 (2H, s, NH_2), 6.52 (2H, d, J= 1.5 Hz), 6.59 (1H, d, J= 1.5 Hz), 9.99 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.0, 102.9, 111.5, 112.2, 116.7, 125.8, 132.7, 145.0, 174.9. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.132-A.134'de verilmiştir.



Ki.1

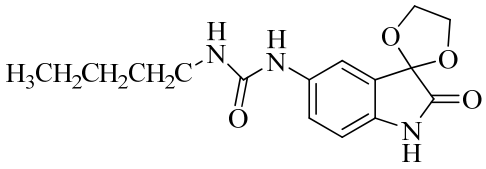
1-Etil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.1) kahverenginde katı olarak %96 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 297-298 °C; IR: 3321, 3294, 3110, 2974, 1749, 1734, 1716, 1624, 1558, 1494, 1301, 1205, 1193, 1070, 1024, 991, 941, 750, 623 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.02-3.09 (2H, m), 4.18-4.22 (2H, m), 4.31-4.35 (2H, m), 6.05 (1H, t, J= 5.3 Hz, NH üre), 6.68 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.12-7.14 (1H, dd, J= 2.1, 8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.35 (1H, s, NH isatin), 10.24 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 16.2, 34.7, 66.0, 102.7, 111.1, 116.3, 121.4, 125.2, 136.5, 137.0, 155.9, 175.2. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.135-A.137'de verilmiştir.



Ki.2

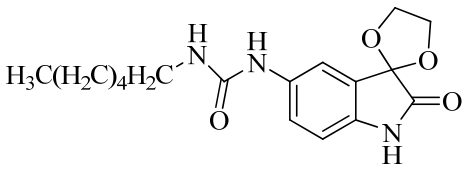
1-Propil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.2) krem renginde katı olarak %89 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 222-223 °C; IR: 3321, 3276, 3115, 2976, 1743, 1734, 1714, 1633, 1558, 1496, 1321, 1209, 1193, 1078, 1029, 1002, 752, 626 cm^{-1}; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 0.84 (3H, t, J= 7.4 Hz), 1.36-1.44 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, td, J= 6.4, 7.8 Hz), 4.18-4.22 (2H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 6.07 (1H, t, J= 6.5 Hz, NH üre), 6.68 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.09-7.12 (1H, dd, J= 2.0, 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.32 (1H, s, NH isatin), 10.24

(1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 12.0, 23.7, 41.6, 66.0, 102.6, 111.1, 116.2, 121.4, 125.2, 136.5, 137.0, 156.0, 175.1. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.138-A.140'da verilmiştir.



Ki.3

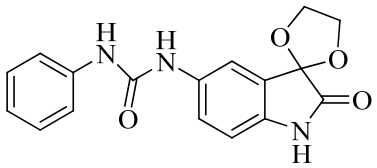
1-Bütil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.3) kahverenginde katı olarak %97 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 195-196 °C; IR: 3315, 3292, 3082, 2958, 1751, 1734, 1716, 1624, 1558, 1477, 1300, 1205, 1193, 1072, 1024, 991, 943, 754, 624 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 0.86 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.23-1.40 (2x2H, m), 3.01-3.07 (2H, td, J= 6.1, 6.5 Hz), 4.19-4.26 (2H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 6.05 (1H, t, J= 5.6 Hz, NH üre), 6.68 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.10-7.12 (1H, dd, J= 2.0, 8.2 Hz), 7.54 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.32 (1H, s, NH isatin), 10.24 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 14.4, 20.2, 32.6, 39.4, 66.0, 102.7, 111.1, 116.2, 121.3, 125.2, 136.5, 137.0, 156.0, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.141-A.143'de verilmiştir.



Ki.4

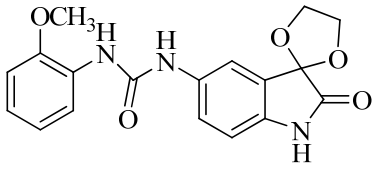
1-Hegzil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.4) kahverenginde katı olarak %91 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 191-192 °C; IR: 3312, 3290, 3080, 2926, 1757, 1734, 1714, 1624, 1477, 1300, 1205, 1193, 1070, 1024, 993, 943, 756, 624 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 0.84 (3H, t, J= 6.7 Hz), 1.24-1.40 (4x2H, m), 2.99-3.05 (2H, td, J= 5.8, 6.8 Hz), 4.18-4.26 (2H, m), 4.27-4.35 (2H, m), 6.05 (1H, t, J= 5.6 Hz, NH üre), 6.68 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.09-7.11 (1H, dd, J= 2.2, 8.2 Hz), 7.53 (1H, d, J= 2.2 Hz), 8.31 (1H, s, NH isatin), 10.24 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 14.6, 22.8, 26.7, 30.4, 31.7, 39.3,

66.0, 102.6, 111.1, 116.2, 121.3, 125.2, 136.5, 137.0, 156.0, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.144-A.146'da verilmiştir.



Ki.5

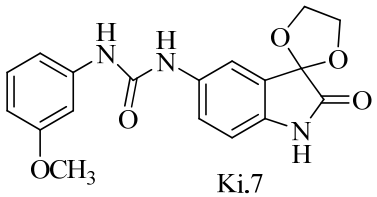
1-Fenil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.5) kahverenginde katı olarak %77 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 293-294 °C; IR: 3310, 3288, 3075, 2974, 1749, 1734, 1716, 1625, 1558, 1541, 1489, 1298, 1207, 1192, 1074, 1026, 991, 750, 628 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.23-4.31 (2H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 6.77 (1H, d, J= 8.2 Hz), 6.96 (1H, t, J= 7.3 Hz), 7.20-7.23 (1H, dd, J= 2.0, 8.2 Hz), 7.27 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.44 (2H, d, J= 7.3 Hz), 7.60 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.62 (1H, s, NH isatin), 8.66 (1H, s, NH üre), 10.33 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.6, 111.3, 116.8, 118.9, 122.3, 122.5, 125.4, 129.4, 135.5, 137.9, 140.4, 153.4, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.147-A.149'da verilmiştir.



Ki.6

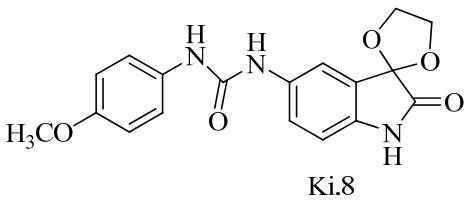
1-(2-Metoksifenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.6) krem renginde katı olarak %94 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 158-159 °C; IR: 3315, 3297, 3099, 2902, 1730, 1714, 1705, 1645, 1604, 1541, 1489, 1458, 1338, 1288, 1244, 1205, 1176, 1078, 1026, 742, 634 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.85 (3H, s), 4.21-4.26 (2H, m), 4.29-4.36 (2H, m), 6.75 (1H, d, J= 8.5 Hz), 6.83-6.92 (2H, m), 6.96 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.13-7.16 (1H, dd, J= 2.3, 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.08-8.10 (1H, dd, J= 2.0, 7.9 Hz), 8.30 (1H, s, NH isatin), 9.26 (1H, s, NH üre), 10.33 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 56.4, 66.1, 102.6, 111.3, 111.4, 116.4, 118.9, 121.2, 121.8, 122.4, 125.5, 129.3, 135.6,

137.7, 148.2, 153.1, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.150-A.152'de verilmiştir.



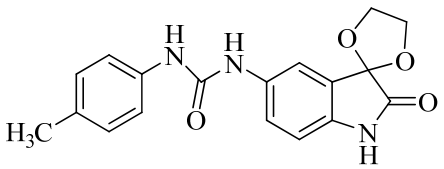
Ki.7

1-(3-Metoksifenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.7) krem renginde katı olarak %85 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 259-260 °C; IR: 3305, 3282, 3090, 2976, 1743, 1734, 1716, 1625, 1558, 1489, 1294, 1224, 1188, 1170, 1078, 1041, 1024, 939, 829, 750, 630 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.71 (3H, s), 4.23-4.29 (2H, m), 4.31-4.39 (2H, m), 6.51-6.54 (1H, dd, J= 2.3, 8.0 Hz), 6.75 (1H, d, J= 8.5 Hz), 6.90 (1H, d, J= 7.7 Hz), 7.12-7.21 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.57 (1H, s, NH isatin), 8.63 (1H, s, NH üre), 10.32 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 55.6, 66.1, 102.6, 104.5, 107.9, 111.2, 111.3, 116.9, 122.4, 125.4, 130.2, 135.4, 137.9, 141.6, 153.3, 160.4, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.153-A.155'de verilmiştir.



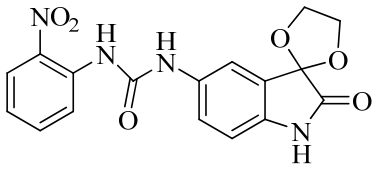
Ki.8

1-(4-Metoksifenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.8) beyaz renkte katı olarak %89 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 266-267 °C; IR: 3300, 3275, 3082, 2972, 1751, 1730, 1712, 1627, 1558, 1506, 1300, 1247, 1207, 1182, 1083, 1020, 995, 823, 750, 628 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.71 (3H, s), 4.22-4.31 (2H, m), 4.32-4.39 (2H, m), 6.76 (1H, d, J= 8.5 Hz), 6.86 (2H, d, J= 9.0 Hz), 7.19-7.21 (1H, dd, J= 2.0, 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.60 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.45 (1H, s, NH isatin), 8.53 (1H, s, NH üre), 10.30 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 55.8, 66.1, 102.6, 111.3, 114.7, 116.8, 120.8, 122.2, 125.4, 133.4, 135.7, 137.7, 153.6, 155.1, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.156-A.158'de verilmiştir.



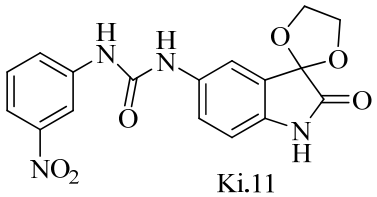
Ki.9

1-(4-Metilfenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.9) açık kırmızı renkte katı olarak %83 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 243-244 °C; IR: 3315, 3290, 3075, 2954, 1755, 1734, 1716, 1627, 1558, 1508, 1303, 1209, 1192, 1078, 1024, 993, 819, 752, 632 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 2.48 (3H, s), 4.24-4.30 (2H, m), 4.31-4.36 (2H, m), 6.75 (1H, d, *J*= 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, *J*= 8.2 Hz), 7.18-7.20 (1H, dd, *J*= 2.0, 8.5 Hz), 7.31 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.59 (1H, d, *J*= 2.0 Hz), 8.52 (1H, s, NH isatin), 8.55 (1H, s, NH üre), 10.31 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 21.0, 66.1, 102.6, 111.3, 116.8, 118.9, 122.2, 125.4, 129.8, 131.2, 135.6, 137.8, 137.9, 153.4, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.159-A.161'de verilmiştir.



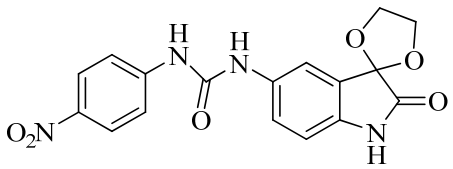
Ki.10

1-(2-Nitrofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.10) sarı renkte katı olarak %96 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 260-261 °C; IR: 3388, 3321, 3097, 2900, 1718, 1707, 1700, 1608, 1541, 1489, 1454, 1336, 1244, 1182, 1141, 1074, 1026, 732, 626 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.21-4.29 (2H, m), 4.31-4.37 (2H, m), 6.79 (1H, d, *J*= 8.2 Hz), 7.15-7.19 (1H, td, *J*= 1.2, 7.3 Hz), 7.23-7.25 (1H, dd, *J*= 2.3, 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, *J*=2.3 Hz), 7.64-7.69 (1H, td, *J*= 1.5, 8.5 Hz), 8.05-8.08 (1H, dd, *J*= 1.5, 8.5 Hz), 8.24-8.27 (1H, dd, *J*= 1.2, 8.5 Hz), 9.57 (1H, s, NH isatin), 9.80 (1H, s, NH üre), 10.38 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.5, 111.5, 117.0, 122.6, 122.9, 123.1, 125.5, 126.1, 134.9, 135.6, 135.7, 138.3, 138.4, 152.6, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.162-A.164'de verilmiştir.



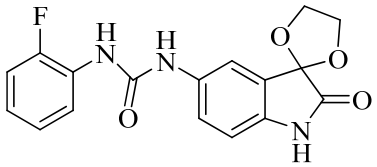
Ki.11

1-(3-Nitrofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.11) sarı renkte katı olarak %99 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 238-239 °C; IR: 3367, 3285, 3095, 2974, 1718, 1707, 1699, 1622, 1541, 1494, 1473, 1348, 1294, 1193, 1080, 1029, 732, 630 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.25-4.38 (4H, m), 6.80 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.25-7.28 (1H, dd, J= 2.0, 8.2 Hz), 7.55 (1H, t, J= 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.80-7.83 (1H, dd, J= 2.0, 7.9 Hz), 8.58 (1H, s), 8.85 (1H, s, NH isatin), 9.27 (1H, s, NH üre), 10.37 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.6, 111.3, 112.8, 116.8, 117.3, 122.8, 124.9, 125.4, 130.6, 135.0, 138.3, 141.8, 148.8, 153.3, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.165-A.167'de verilmiştir.



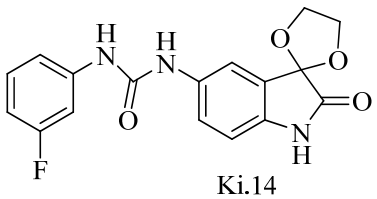
Ki.12

1-(4-Nitrofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.12) sarı renkte katı olarak %98 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 279-280 °C; IR: 3369, 3275, 3110, 2994, 1734, 1707, 1699, 1612, 1597, 1544, 1489, 1452, 1336, 1278, 1265, 1188, 1176, 1112, 1083, 1028, 941, 748, 634 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.25-4.37 (4H, m), 6.79-6.82 (1H, dd, J= 1.8, 8.2 Hz), 7.26-7.29 (1H, dd, J= 2.0, 8.5 Hz), 7.61 (1H, s), 7.69 (2H, d, J= 9.1 Hz), 8.18-8.20 (2H, dd, J= 2.0, 9.1 Hz), 9.03 (1H, s, NH isatin), 9.60 (1H, s, NH üre), 10.40 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.5, 111.4, 117.2, 118.1, 122.8, 125.5, 125.9, 134.7, 138.4, 141.6, 147.2, 152.8, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.168-A.170'de verilmiştir.



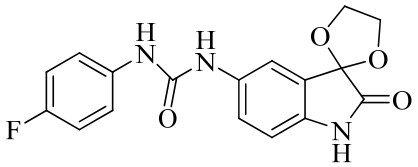
Ki.13

1-(2-Florofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.13) krem renginde katı olarak %96 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 227-228 °C; IR: 3318, 3275, 3089, 2987, 1749, 1727, 1705, 1624, 1558, 1541, 1489, 1456, 1257, 1209, 1190, 1076, 1022, 943, 748, 628 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.25-4.29 (2H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 6.80 (1H, d, J= 8.2 Hz), 6.99-7.04 (1H, td, J= 1.8, 7.6 Hz), 7.14 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.20-7.27 (2H, m), 7.65 (1H, d, J= 1.8 Hz), 8.15 (1H, t, J= 8.5 Hz), 8.53 (1H, s, NH isatin), 9.03 (1H, s, NH üre), 10.36 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.6, 111.4, 115.8, 116.7, 120.2, 122.2, 123.1, 125.2, 125.5, 128.3, 135.2, 138.1, 153.0, 154.3, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.171-A.173'de verilmiştir.



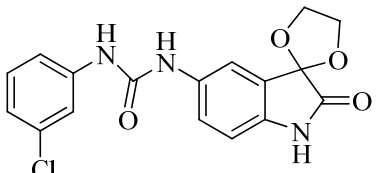
Ki.14

1-(3-Florofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.14) kahverenginde katı olarak %96 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 277-278 °C; IR: 3322, 3275, 3091, 2989, 1757, 1730, 1710, 1627, 1558, 1541, 1489, 1436, 1280, 1209, 1192, 1074, 1022, 943, 754, 630 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.21-4.29 (2H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 6.75-6.77 (2H, dd, J= 2.4, 8.5 Hz), 7.07-7.10 (1H, dd, J= 1.2, 8.2 Hz) 7.19-7.28 (2H, m), 7.45-7.49 (1H, dt, J= 2.4, 12.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.69 (1H, s, NH isatin), 8.90 (1H, s, NH üre), 10.34 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.6, 105.7, 108.9, 111.3, 114.6, 117.0, 122.6, 125.4, 131.0, 135.2, 138.1, 142.4, 153.2, 161.5, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.174-A.176'da verilmiştir.



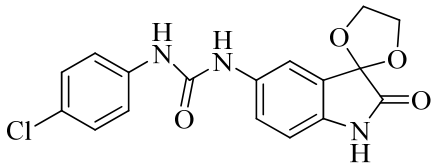
Ki.15

1-(4-Florofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.15) kahverenginde katı olarak %86 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 261-262 °C; IR: 3315, 3275, 3090, 2991, 1755, 1732, 1716, 1624, 1558, 1506, 1479, 1408, 1300, 1205, 1192, 1078, 1024, 827, 754, 638 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.23-4.31 (2H, m), 4.32-4.40 (2H, m), 6.78 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.11 (2H, t, J= 8.8 Hz), 7.22-7.25 (1H, dd, J= 2.0, 8.5 Hz), 7.44-7.48 (2H, td, J= 2.4, 5.0 Hz), 7.60 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.70 (1H, s, NH isatin), 8.78 (1H, s, NH üre), 10.34 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.6, 111.3, 115.8, 116.1, 116.9, 120.7, 122.4, 125.4, 135.5, 136.8, 137.9, 153.5, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.177-A.179'da verilmiştir.



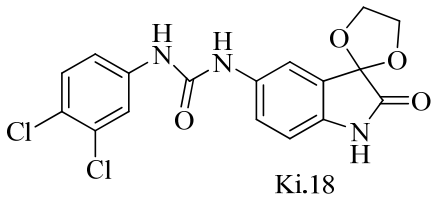
Ki.16

1-(3-Klorofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.16) açık turuncu renkte katı olarak %94 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 289-290 °C; IR: 3314, 3273, 3089, 2990, 1751, 1728, 1713, 1627, 1558, 1540, 1473, 1404, 1303, 1205, 1190, 1078, 1022, 750, 626 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.24-4.31 (2H, m), 4.32-4.39 (2H, m), 6.78 (1H, d, J= 8.5 Hz), 6.99-7.02 (1H, dt, J= 2.1, 7.0 Hz) 7.21-7.32 (3H, m), 7.60 (1H, d, J= 2.0 Hz), 7.71 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.70 (1H, s, NH isatin), 8.88 (1H, s, NH üre), 10.35 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.6, 111.3, 117.1, 117.3, 118.2, 122.1, 125.4, 131.0, 133.8, 135.1, 138.1, 142.0, 153.2, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.180-A.182'de verilmiştir.



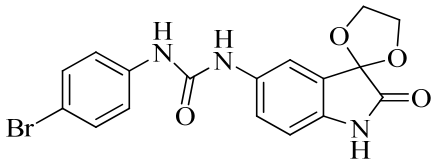
Ki.17

1-(4-Klorofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.17) turuncu renkte katı olarak %97 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 247-249 °C; IR: 3317, 3275, 3091, 2987, 1757, 1734, 1716, 1624, 1558, 1541, 1489, 1396, 1300, 1205, 1192, 1078, 1016, 821, 754, 634 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.23-4.30 (2H, m), 4.31-4.39 (2H, m), 6.77 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.21-7.24 (1H, dd, J= 1.8, 8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.48 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J= 1.8 Hz), 8.65 (1H, s, NH isatin), 8.80 (1H, s, NH üre), 10.34 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.6, 111.3, 117.0, 120.4, 122.5, 125.4, 125.9, 129.3, 135.3, 138.0, 139.4, 153.5, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.183-A.185'de verilmiştir.



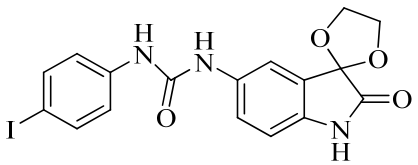
Ki.18

1-(3,4-Diklorofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.18) krem renginde katı olarak %92 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 233-234 °C; IR: 3324, 3275, 3090, 2994, 1757, 1735, 1705, 1624, 1558, 1473, 1375, 1280, 1205, 1192, 1122, 1078, 1024, 817, 754, 636 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.24-4.39 (4H, m), 6.79 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.23-7.26 (1H, dd, J= 1.8, 8.2 Hz), 7.31-7.34 (1H, dd, J= 2.3, 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J= 1.6 Hz), 7.89 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.81 (1H, s, NH isatin), 9.05 (1H, s, NH üre), 10.37 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.5, 111.3, 117.2, 119.0, 120.0, 122.8, 123.7, 125.4, 131.2, 131.7, 135.0, 138.2, 140.7, 153.2, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.186-A.188'de verilmiştir.



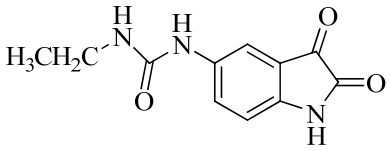
Ki.19

1-(4-Bromofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.19) krem renginde katı olarak %92 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 283-284 °C; IR: 3321, 3275, 3091, 2991, 1755, 1736, 1710, 1633, 1541, 1487, 1392, 1296, 1205, 1192, 1068, 1020, 821, 754, 632 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.21-4.28 (2H, m), 4.31-4.37 (2H, m), 6.75 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.19-7.22 (1H, dd, J= 2.1, 8.5 Hz), 7.34 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.65 (1H, s, NH isatin), 8.80 (1H, s, NH üre), 10.34 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 102.6, 111.3, 113.8, 117.0, 120.8, 122.5, 125.4, 132.2, 135.3, 138.0, 139.9, 153.2, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.189-A.191'de verilmiştir.



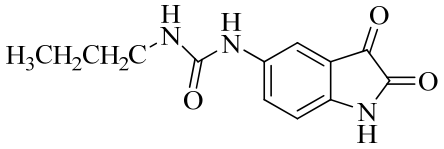
Ki.20

1-(4-İyodofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.20) krem renginde katı olarak %89 verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 275-276 °C; IR: 3313, 3273, 3088, 2991, 1755, 1736, 1710, 1635, 1541, 1473, 1386, 1298, 1205, 1192, 819, 754, 632 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 4.21-4.36 (4H, m), 6.75 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.18-7.21 (1H, dd, J= 2.0, 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.58 (1H, s), 8.64 (1H, s, NH isatin), 8.77 (1H, s, NH üre), 10.33 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 66.1, 85.3, 102.6, 111.3, 117.0, 121.1, 122.5, 125.4, 135.3, 138.0, 140.4, 141.5, 153.2, 175.2. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Şekil A.192-A.194'de verilmiştir.



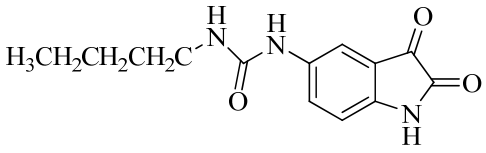
i.1

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-etilüre (İ.1) bordo renkte katı olarak %67 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 285-286 °C; IR: 3381, 3319, 3246, 2970, 2931, 2872, 1753, 1742, 1722, 1668, 1624, 1570, 1487, 1450, 1296, 1232, 1195, 827, 744, 651 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 1.02 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.02-3.11 (2H, m), 6.10 (1H, t, J= 5.6 Hz, NH üre), 6.78 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.41-7.44 (1H, dd, J= 2.3, 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.47 (1H, s, NH isatin), 10.83 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 16.1, 34.7, 113.0, 114.7, 118.4, 128.4, 136.8, 145.3, 155.9, 160.2, 185.5; MS (*m/z*, %) = 234. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.195-A.198'de verilmiştir.



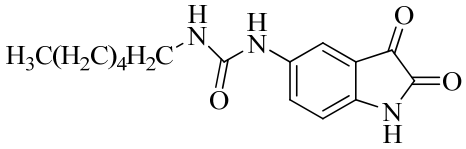
i.2

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-propilüre (İ.2) koyu kahverenginde katı olarak %82 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 274-275 °C; IR: 3388, 3257, 3138, 2964, 2933, 2875, 1760, 1748, 1718, 1624, 1571, 1489, 1446, 1288, 1195, 829, 742, 651 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 0.84 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.37-1.45 (2H, m), 3.02 (2H, q, J= 6.5), 6.14 (1H, t, J= 6.5 Hz, NH üre), 6.78 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.42 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.64 (1H, s), 8.45 (1H, s, NH isatin), 10.83 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 12.0, 23.7, 41.6, 113.0, 114.7, 118.4, 128.3, 136.8, 145.3, 156.0, 160.2, 185.5; MS (*m/z*, %) = 248. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.199-A.202'de verilmiştir.



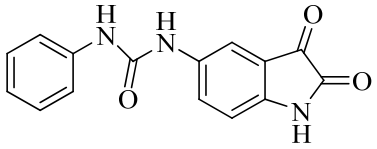
i.3

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-bütilüre (İ.3) turuncu renkte katı olarak %89 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 242-243 °C; IR: 3330, 3304, 3188, 2956, 2929, 2860, 1762, 1752, 1726, 1622, 1566, 1492, 1446, 1292, 1193, 829, 742, 655 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 0.87 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.21-1.43 (2x2H, m), 3.04 (2H, q, J= 6.5 Hz), 6.12 (1H, t, J= 5.6 Hz, NH üre), 6.78 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.40-7.43 (1H, dd, J= 2.3, 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.44 (1H, s, NH isatin), 10.83 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 14.4, 20.2, 32.5, 39.4, 113.0, 114.7, 118.4, 128.3, 136.8, 145.3, 155.9, 160.2, 185.5; MS (m/z, %) = 262. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.203-A.206'da verilmiştir.



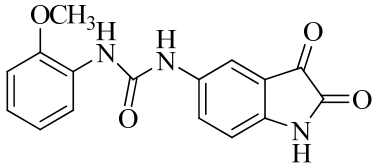
i.4

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-hegzilüre (İ.4) turuncu renkte katı olarak %96 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 238-239 °C; IR: 3327, 3298, 3196, 2954, 2929, 2858, 1764, 1751, 1720, 1620, 1564, 1496, 1454, 1296, 1201, 852, 746, 653 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 0.85 (3H, t, J= 6.7 Hz), 1.27 (3x2H, t, J= 7.3 Hz), 1.37 (2H, q, J= 6.5 Hz), 3.02 (2H, q, J= 5.6 Hz), 6.12 (1H, t, J= 5.5 Hz, NH üre), 6.78 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.40-7.43 (1H, dd, J= 2.3, 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.45 (1H, s, NH isatin), 10.83 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 14.6, 22.8, 26.7, 30.4, 31.7, 39.3, 113.0, 114.6, 118.4, 128.3, 136.8, 145.3, 155.9, 160.2, 185.5; MS (m/z, %) = 290. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.207-A.210'da verilmiştir.



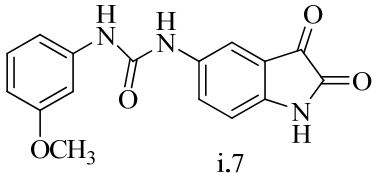
i.5

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-fenilüre (İ.5) kırmızı renkte katı olarak %82 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 299-300 °C; IR: 3352, 3296, 3189, 3055, 1762, 1756, 1728, 1625, 1597, 1556, 1494, 1446, 1292, 1192, 742, 688 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.87 (1H, d, *J*= 8.5 Hz), 6.97 (1H, t, *J*= 7.3 Hz), 7.29 (2H, t, *J*= 7.5 Hz), 7.44-7.47 (2H, dd, *J*= 1.2, 8.5 Hz), 7.51-7.54 (1H, dd, *J*= 2.0, 8.5 Hz), 7.72 (1H, d, *J*= 2.3 Hz), 8.79 (1H, s, NH isatin), 8.83 (1H, s, NH üre), 10.93 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.2, 115.3, 118.5, 118.9, 122.6, 129.0, 129.5, 135.8, 140.3, 146.0, 153.4, 160.2, 185.4; MS (*m/z*, %) = 282. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.211-A.214'de verilmiştir.



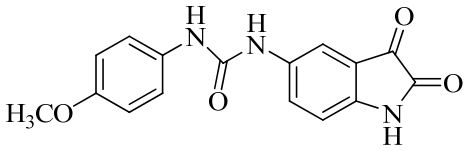
i.6

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(2-metoksifenil)üre (İ.6) koyu kahverenginde katı olarak %91 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 222-223 °C; IR: 3325, 3267, 3107, 3044, 1758, 1720, 1703, 1622, 1598, 1564, 1533, 1487, 1458, 1288, 1246, 1203, 1176, 825, 744, 657 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.85 (3H, s), 6.83-7.00 (4H, m), 7.44-7.48 (1H, dd, *J*= 2.0, 8.5 Hz), 7.72 (1H, d, *J*= 1.8 Hz), 8.09 (1H, d, *J*= 7.7 Hz), 8.20 (1H, s, NH isatin), 9.43 (1H, s, NH üre), 10.92 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 56.4, 111.3, 113.3, 114.8, 118.5, 119.0, 121.2, 122.6, 128.6, 129.2, 135.9, 145.9, 148.3, 153.2, 160.2, 185.4; MS (*m/z*, %) = 312. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.215-A.218'de verilmiştir.



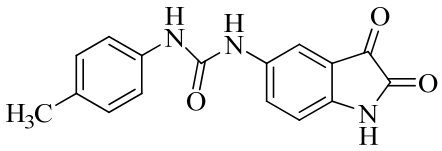
i.7

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3-metoksifenil)üre (İ.7) bordo renkte katı olarak %88 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 278-279 °C; IR: 3348, 3215, 3156, 3078, 1760, 1734, 1716, 1653, 1625, 1597, 1552, 1489, 1448, 1396, 1296, 1244, 1220, 1199, 815, 655 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.70 (3H, s), 6.52 (1H, d, J= 6.4 Hz), 6.85 (1H, d, J= 8.5 Hz), 6.90 (1H, d, J= 7.6 Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.50 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.68 (1H, s), 8.90 (1H, s, NH isatin), 8.95 (1H, s, NH üre), 10.91 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 55.6, 104.6, 107.9, 111.2, 113.2, 115.2, 118.4, 129.0, 130.2, 135.8, 141.6, 146.0, 153.4, 160.2, 160.3, 185.4; MS (m/z, %) = 312. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.219-A.222'de verilmiştir.



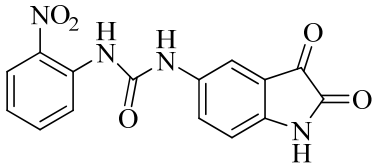
i.8

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-metoksifenil)üre (İ.8) kahverenginde katı olarak %87 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 250-251 °C; IR: 3354, 3284, 3178, 3064, 1762, 1746, 1726, 1625, 1602, 1558, 1496, 1444, 1411, 1292, 1240, 1222, 1193, 829, 657 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 3.72 (3H, s), 6.84-6.88 (3H, m), 7.35 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.50-7.53 (1H, dd, J= 2.3, 8.5 Hz), 7.70 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.56 (1H, s, NH isatin), 8.71 (1H, s, NH üre), 10.92 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 55.8, 113.1, 114.6, 115.2, 118.4, 120.8, 128.9, 133.2, 136.0, 145.9, 153.6, 155.2, 160.2, 185.4; MS (m/z, %) = 312. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.223-A.226'de verilmiştir.



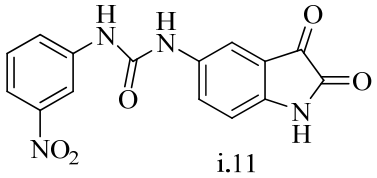
i.9

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-metilfenil)üre (İ.9) turuncu renkte katı olarak %83 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 246-247 °C; IR: 3344, 3300, 3186, 3038, 1764, 1743, 1720, 1629, 1606, 1562, 1496, 1454, 1406, 1284, 1201, 1116, 827, 655 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 2.22 (3H, s), 6.84 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.48-7.51 (1H, dd, J= 2.0, 8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.57 (1H, s, NH isatin), 8.65 (1H, s, NH üre), 10.89 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 21.0, 113.1, 115.3, 118.4, 119.1, 129.0, 129.8, 131.4, 135.9, 137.7, 145.9, 153.4, 160.2, 185.4; MS (*m/z*, %) = 296. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.227-A.230'da verilmiştir.



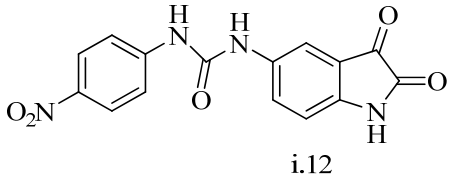
i.10

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(2-nitrofenil)üre (İ.10) turuncu renkte katı olarak %97 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. >350 °C; IR: 3356, 3280, 3186, 3051, 1760, 1726, 1685, 1610, 1585, 1560, 1490, 1456, 1340, 1321, 1276, 1190, 734, 644 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.87 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.20 (1H, t, J= 7.3 Hz), 7.49-7.52 (1H, dd, J= 2.0, 8.2 Hz), 7.65-7.71 (2H, m), 8.05-8.08 (1H, dd, J= 1.5, 8.2 Hz), 8.24 (1H, d, J= 8.2 Hz), 9.59 (1H, s, NH isatin), 9.89 (1H, s, NH üre), 10.94 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.3, 115.6, 118.5, 123.0, 123.2, 126.1, 129.2, 135.2, 135.4, 135.7, 138.4, 146.5, 152.6, 160.2, 185.3; MS (*m/z*, %) = 327. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.231-A.234'de verilmiştir.



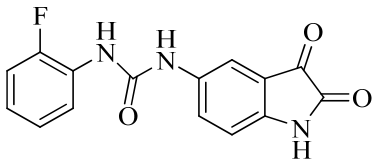
i.11

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3-nitrofenil)üre (İ.11) kırmızı renkte katı olarak %98 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 322-323 °C; IR: 3356, 3307, 3178, 3082, 1759, 1728, 1687, 1627, 1560, 1500, 1444, 1346, 1311, 1294, 1192, 734, 667 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.88 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.81-7.84 (1H, dd, J= 2.3, 8.2 Hz), 8.55 (1H, t, J= 2.1 Hz), 8.92 (1H, s, NH isatin), 9.30 (1H, s, NH üre), 10.96 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 112.9, 113.1, 115.8, 117.0, 118.5, 125.1, 129.6, 130.8, 135.2, 141.7, 146.4, 148.8, 153.3, 160.2, 185.3; MS (*m/z*, %) = 327. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.235-A.238'de verilmiştir.



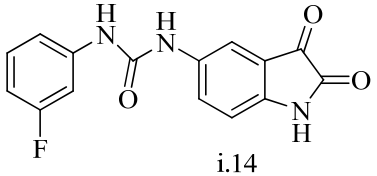
i.12

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-nitrofenil)üre (İ.12) bordo renkte katı olarak %97 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 301-302 °C; IR: 3352, 3259, 3182, 3086, 1760, 1716, 1691, 1625, 1598, 1550, 1487, 1448, 1411, 1321, 1298, 1174, 1111, 844, 748, 653 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.89 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.54-7.57 (1H, dd, J= 2.0, 8.5 Hz), 7.68 (2H, d, J= 9.3 Hz), 7.72 (1H, s), 8.19 (2H, d, J= 9.1 Hz), 9.26 (1H, s, NH isatin), 9.76 (1H, s, NH üre), 10.98 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.2, 115.6, 118.1, 118.5, 125.8, 129.3, 135.1, 141.6, 146.5, 147.0, 152.8, 160.2, 185.3; MS (*m/z*, %) = 327. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.239-A.242'de verilmiştir.



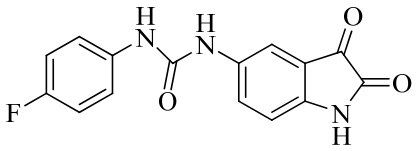
i.13

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(2-florofenil)üre (İ.13) turuncu renkte katı olarak %84 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. >350 °C; IR: 3350, 3305, 3192, 3078, 1764, 1749, 1722, 1631, 1597, 1556, 1487, 1454, 1408, 1286, 1192, 848, 746, 651 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.88 (1H, d, J= 8.5 Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.15 (1H, t, J= 7.7 Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, dd, J= 2.3, 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.10-8.15 (1H, td, J= 1.5, 8.2 Hz), 8.57 (1H, s, NH isatin), 9.12 (1H, s, NH üre), 10.95 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.2, 115.2, 115.6, 115.8, 118.5, 121.3, 125.2, 128.0, 128.1, 128.9, 135.4, 146.2, 153.0, 160.2, 185.3; MS (*m/z*, %) = 300. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.243-A.246'da verilmiştir.



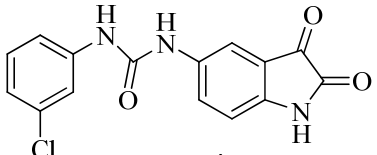
i.14

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3-florofenil)üre (İ.14) turuncu renkte katı olarak %85 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. >350 °C; °C; IR: 3352, 3294, 3192, 3099, 1759, 1746, 1726, 1625, 1600, 1560, 1489, 1446, 1363, 1292, 1192, 840, 667 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.73-6.80 (1H, td, J= 2.4, 8.5 Hz), 6.85 (1H, d, J= 8.5 Hz) 7.09-7.12 (1H, dd, J= 1.2, 8.2 Hz), 7.28 (1H, q, J= 7.0 Hz), 7.43-7.48 (1H, dt, J= 2.3, 12.0 Hz), 7.50-7.53 (1H, dd, J= 2.3, 8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.78 (1H, s, NH isatin), 8.95 (1H, s, NH üre), 10.92 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 105.4, 105.8, 109.0, 113.1, 114.7, 115.6, 118.5, 129.3, 130.8, 135.4, 142.3, 146.2, 153.2, 160.2, 185.3; MS (*m/z*, %) = 300. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.247-A.250'de verilmiştir.



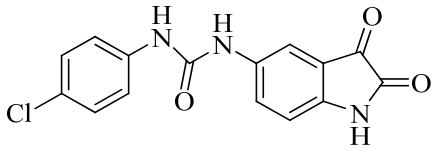
i.15

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-florofenil)üre (İ.15) turuncu renkte katı olarak %84 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. >350 °C; IR: 3354, 3300, 3196, 3078, 1762, 1747, 1722, 1629, 1558, 1494, 1454, 1408, 1290, 1201, 835, 655 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.87 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.12 (2H, t, J= 8.8 Hz), 7.44-7.48 (2H, dd, J= 5.0, 8.0 Hz), 7.51-7.55 (1H, dd, J= 2.0, 8.5 Hz), 7.70 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.80 (1H, s, NH isatin), 8.82 (1H, s, NH üre), 10.93 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.1, 115.4, 115.8, 116.1, 118.4, 120.7, 129.1, 135.8, 136.6, 146.0, 153.5, 160.2, 185.4; MS (*m/z*, %) = 300. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.251-A.254'de verilmiştir.



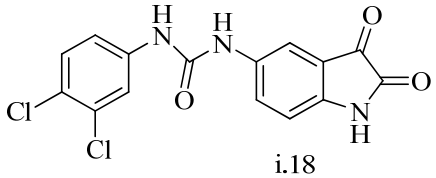
i.16

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3-klorofenil)üre (İ.16) turuncu renkte katı olarak %88 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 310-311 °C; IR: 3358, 3288, 3197, 3089, 1768, 1757, 1726, 1627, 1595, 1550, 1494, 1479, 1446, 1406, 1284, 1190, 842, 665 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.87 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.00-7.05 (1H, dt, J= 2.0, 8.8 Hz) 7.28-7.31 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, dd, J= 2.3, 8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J= 2.3 Hz), 7.70 (1H, d, J= 2.0 Hz), 8.82 (1H, s, NH isatin), 8.95 (1H, s, NH üre), 10.94 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.1, 115.6, 117.4, 118.3, 118.5, 122.2, 129.4, 131.1, 133.9, 135.4, 141.9, 146.2, 153.2, 160.2, 185.3; MS (*m/z*, %) = 316. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.255-A.258'de verilmiştir.



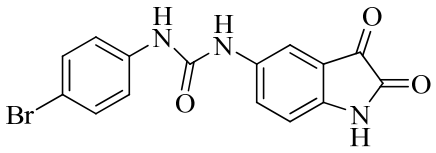
i.17

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-klorofenil)üre (İ.17) bordo renkte katı olarak %92 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 292-293 °C; IR: 3358, 3288, 3199, 3078, 1766, 1754, 1726, 1625, 1556, 1487, 1446, 1398, 1284, 1193, 829, 655 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.84 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.28-7.31 (2H, dd, J= 2.0, 7.0 Hz), 7.43-7.47 (2H, dd, J= 2.0, 7.0 Hz), 7.48-7.51 (1H, dd, J= 2.3, 8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.88 (1H, s, NH isatin), 8.97 (1H, s, NH üre), 10.91 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.2, 115.4, 118.4, 120.4, 126.0, 129.1, 129.3, 135.6, 139.3, 146.1, 153.3, 160.2, 185.4; MS (m/z, %) = 316. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.259-A.262'de verilmiştir.



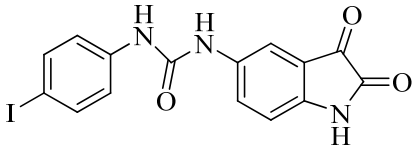
i.18

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3,4-diklorofenil)üre (İ.18) turuncu renkte katı olarak %98 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. >350 °C; IR: 3363, 3273, 3198, 3091, 1764, 1751, 1722, 1624, 1554, 1498, 1473, 1446, 1381, 1292, 1193, 819, 655 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.87 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.32-7.35 (1H, dd, J= 2.6, 8.8 Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, d, J= 2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.91 (1H, s, NH isatin), 9.10 (1H, s, NH üre), 10.94 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.1, 115.7, 118.4, 119.1, 120.0, 123.8, 129.4, 131.3, 131.7, 135.3, 140.6, 146.3, 153.2, 160.2, 185.3; MS (m/z, %) = 350. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.263-A.266'da verilmiştir.



i.19

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-bromofenil)üre (İ.19) turuncu renkte katı olarak %96 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 325-326 °C; IR: 3298, 3188, 3136, 3066, 1762, 1749, 1722, 1627, 1556, 1485, 1452, 1392, 1280, 1201, 1070, 831, 650 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.85 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.49 (2H, d, J= 2.3), 7.52 (2H, d, J= 2.3 Hz), 7.49-7.52 (1H, dd, J= 2.3, 8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.77 (1H, s, NH isatin), 8.87 (1H, s, NH üre), 10.92 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 113.2, 114.0, 115.5, 118.5, 120.9, 129.3, 132.2, 135.5, 139.7, 146.2, 153.3, 160.2, 185.3; MS (m/z, %) = 360. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.267-A.270'de verilmiştir.



i.20

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-iyodofenil)üre (İ.20) turuncu renkte katı olarak %99 verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 319-320 °C; IR: 3298, 3184, 3138, 3078, 1764, 1751, 1722, 1629, 1556, 1494, 1481, 1452, 1388, 1278, 1201, 829, 651 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6.84 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.50 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 8.75 (1H, s, NH isatin), 8.83 (1H, s, NH üre), 10.90 (1H, s, NH üre); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 75 MHz) δ/ppm: 85.5, 113.1, 115.5, 118.4, 121.2, 129.2, 135.5, 138.0, 140.2, 146.1, 153.2, 160.2, 185.3; MS (m/z, %) = 407. ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla Şekil A.271-A.274'de verilmiştir.

4.3. Sentezlenen Bazı Sakarin ve İsatin Türevlerinin Moleküler Hesaplamaları

Sentezlenen sakarin türevlerinden S4, S11, S15 ve S21 kodlu bileşiklerin teorik olarak HOMO-LUMO enerji seviyeleri ve dipol momentleri Gaussian software programı [111] kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo A.1'de verilmiştir.

Sentezlenen isatin türevlerinden İ.1, İ.4, İ.8, İ.12 ve İ.15 kodlu bileşiklerin teorik olarak HOMO-LUMO enerji seviyeleri ve dipol momentleri Gaussian software programı [111] kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo A.2'de verilmiştir.

4.4. Sakarin Türevlerinin Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bütün üre ve tiyoüre grubu içeren sakarin türevleri polifenol oksidaz (PPO) enzimini inhibe etmiştir. Enzim inhibisyon sonuçları Tablo 4.1'de verilmiştir. Enzimin aktivitesini % 50 oranında düşüren inhibitör konsantrasyonu (IC_{50}) değerinin düşük olması inhibisyonun daha iyi olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.1. Sakarin türevlerinin polifenol oksidaz (PPO) enzimi inhibisyon değerleri

Mol. No.	X	R	IC_{50} (µM)	Mol. No.	X	R	IC_{50} (µM)	Mol. No.	X	R	IC_{50} (µM)
5	-	-	297.0	S9	O	4-Cl-Ph-	273.2	S19	S	3-F-Ph-	71.3
7	-	-	208.1	S10	O	3,4-di-Cl-Ph-	131.9	S20	S	4-F-Ph-	198.8
S1	O	Et-	450.5	S11	O	3-NO_2-Ph-	58.1	S21	S	3-I-Ph-	28.9
S2	O	Pr-	396.3	S12	O	4-NO_2-Ph-	97.4	S22	S	4-Cl-Ph-	79.8
S3	O	Bü-	283.6	S13	O	2-F-Ph-	208.3	S23	S	2,4-di-Cl-Ph-	31.4
S4	O	Ph-	172.0	S14	O	4-F-Ph-	151.8	S24	S	3,5-di-Cl-Ph-	60.5
S5	O	3-OMe-Ph-	220.9	S15	S	Ph-	100.2	S25	S	3-CF_3-Ph-	85.2
S6	O	4-OMe-Ph-	135.9	S16	S	4-OMe-Ph-	116.4	S26	S	4-NO_2-Ph-	120.2
S7	O	4-Me-Ph-	158.3	S17	S	4-Me-Ph-	108.1	S27	O	-	177.2
S8	O	3-Cl-Ph-	79.1	S18	S	2-F-Ph-	32.1	S28	S	-	137.6

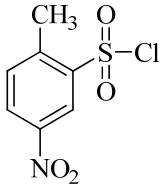
4.5. İsatin Türevlerinin Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bütün üre grubu içeren isatin türevleri polifenol oksidaz (PPO) enzimini inhibe etmiştir. Enzim inhibisyon sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. İsatin türevlerinin polifenol oksidaz (PPO) enzimi inhibisyon değerleri

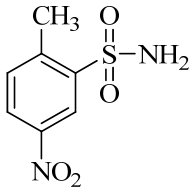
Mol. No.	**R**	**IC_{50} (µM)**	**Mol. No.**	**R**	**IC_{50} (µM)**
İ.1	Et-	149.2	İ.11	3-NO_2-Ph-	266.2
İ.2	Pr-	255.4	İ.12	4-NO_2-Ph-	148.8
İ.3	Bü-	259.7	İ.13	2-F-Ph-	199.1
İ.4	Heg-	267.4	İ.14	3-F-Ph-	456.7
İ.5	Ph-	246.5	İ.15	4-F-Ph-	601.1
İ.6	2-OMe-Ph-	234.6	İ.16	3-Cl-Ph-	307.7
İ.7	3-OMe-Ph-	159.1	İ.17	4-Cl-Ph-	372.2
İ.8	4-OMe-Ph-	222.5	İ.18	3,4-di-Cl-Ph-	277.0
İ.9	4-Me-Ph-	226.0	İ.19	4-Br-Ph-	262.0
İ.10	2-NO_2-Ph-	465.2	İ.20	4-I-Ph-	243.3

BÖLÜM 5. SONUÇLAR



2

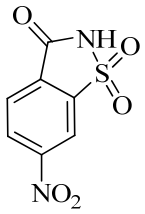
4-Nitrotoluenin klorosülfonik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan 2-metil-5-nitrobenzensülfonilklorürün (2) ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.1) 2.93 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil piki, 7.69 ppm ve 8.48 ppm'de birbirine komşu olan ve dublete yarılmış C5-H ve C6-H protonları, 8.92 ppm'de de C3-H protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.2) 20.9 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil karbonun piki ve 124.4-146.3 ppm arasında da aromatik halka karbonlarının pikleri mevcuttur.



3

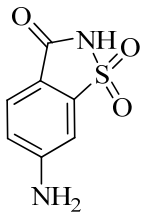
2-Metil-5-nitrobenzensülfonilklorürün (2) eter çözücüsü içinde sulu amonyak ile reaksiyonu sonucu 2-metil-5-nitrobenzensülfonamit (3) elde edilmiştir. Bu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.3) 2.79 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil piki, 7.52 ppm ve 8.24 ppm'de birbirine komşu olan ve dublete yarılmış C5-H ve C6-H protonları, 8.80 ppm'de de C3-H protonu görülmektedir. Ayrıca 7.22 ppm'de de sülfonamit grubunun NH_2 piki bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.4) 20.6 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil karbonun piki ve 122.9-145.7 ppm arasında da aromatik halka karbonlarının pikleri mevcuttur. Dikkat edilecek olursa, klor atomu yerine bağlanan amin grubunun elektronegatifliği daha

düşük olduğu için hem metil grubunun hem de aromatik halkanın proton ve karbon pikleri 2 nolu bileşiğe göre daha yukarı alanda rezonans olmuştur. Bu sonuçlarda yapımızı doğrulamaktadır.



4

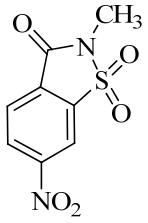
2-Metil-5-nitrobenzensülfonamit (3) molekülünün oda sıcaklığında kromtrioksit ve sülfürik asit ile yükseltgenmesi sonucu 6-nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (4) bileşiği elde edilmiştir. Bu molekülün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.5); 3 nolu bileşiğe ait 2.79 ppm'de ki aromatik halkaya bağlı metil piki ve 7.22 ppm'de ki sülfonamit grubunun NH_2 piki gözlenmemiştir. Ayrıca 7.52 ppm ve 8.24 ppm'de ki C5-H ve C6-H protonları ile 8.80 ppm'de ki C3-H protonu sırasıyla 8.02 ppm, 8.56 ppm ve 8.71 ppm'e kaymış ve 10.2 ppm'de de yayvan NH piki görülmektedir. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.6) 20.6 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil karbonun piki yerine 162.2 ppm'de karbonil grubu karbonunun piki gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında yükseltgenme reaksiyonunun başarıyla gerçekleştiği ve sakarin halkasının oluştuğunu söyleyebiliriz.



5

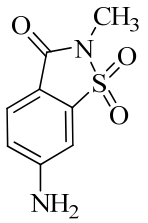
6-Nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-onin (4) Pd-C katalizörü ile indirgenmesi sonucu 6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (5) elde edilmiştir. Bu molekülün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.8); 6.91 ppm ve 7.60 ppm'de C5-H ve C6-H protonları ile 6.97 ppm'de C3-H protonu gözlenmektedir. Ayrıca 6.80 ppm ile 9.01 ppm'de NH_2 ve NH pikleri mevcuttur. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.9) aromatik karbonların pikleri 103.4-156.1 ppm'de bulunmaktadır. Bu iki NMR'ı 4 nolu bileşiğin NMR'ları ile karşılaştırdığımız zaman bütün proton ve

karbon piklerinin yaklaşık 1 ppm kadar yukarı alana kaydığı gözlemlenebilir. Bu durum, aromatik halkaya bağlı kuvvetli elektron çekici nitro grubunun kuvvetli elektron sağlayıcı amin grubuna indirgendiğinin bir kanıtıdır.



6

6-Nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-onin (4) potasyum karbonat varlığında metil iyodür ile reaksiyonu sonucu molekülü sentezlenmiştir. Bu molekülün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.11); 8.28 ppm ve 8.69 ppm'de C5-H ve C6-H protonları ile 8.75 ppm'de C3-H protonu gözlenmektedir. Ayrıca 4 nolu bileşiğin 10.2 ppm'de gözlenen NH piki yerine 3.33 ppm'de azot atomuna bağlı metil protonu pikleri bulunmaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.12) 24.2 ppm'de görülen metil karbonunun piki sakarin halkasındaki azot atomunun metillendiğini doğrulamaktadır.

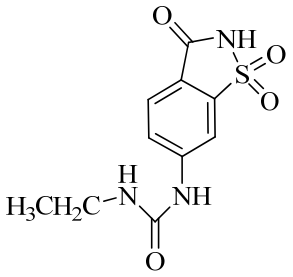


7

N-metil-6-nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (6) Pd-C katalizörü ile indirgenmesi sonucu N-metil-6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (7) elde edilmiştir. Bu molekülün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.14); 3.15 ppm'de azota bağlı metil protonları, 6.93 ppm ve 7.66 ppm'de C5-H ve C6-H protonları ile 7.09 ppm'de C3-H protonu gözlenmektedir. Ayrıca 6.85 ppm'de NH_2 piki mevcuttur. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda da (Şekil A.15) 22.8 ppm'de azota bağlı metil karbonu, 104.4-154.8 ppm'de de aromatik karbonların pikleri bulunmaktadır. 4 ve 5 nolu bileşiklerde olduğu gibi; 7 nolu bileşiğin NMR'larını 6 nolu bileşiğin NMR'ları ile karşılaştırdığımız zaman da bütün proton ve karbon piklerinin yine yukarı alana

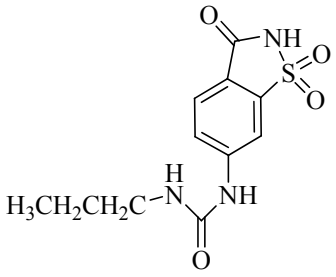
kaydığı belirlenebilir. Bu durum indirgeme reaksiyonunun başarıyla yapıldığını göstermektedir.

6-Amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (5) molekülünün çeşitli izosiyanat ve izotiyosiyanat bileşikleri ile reaksiyonu sonucu S1-26 nolu, N-metil-6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (7) molekülünün 4-nitrofenilizosiyanat ve 4-nitrofenilizotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucunda da S27-S28 nolu üre ve tiyoüre türevleri sentezlenmiştir. Genel olarak bu moleküllerin ^{1}H NMR spektrumlarında arilüre ve ariltiyoürelerin NH pikleri 8.88 ppm ve 10.93 ppm arasında, alkilürelerin ise 6.40 ppm ve 9.50 ppm arasında görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumlarında da üre grubu karbonil karbonu 152.0-153.0 ppm civarında, sakarin halkası karbonil karbonu 161.0-162.0 ppm civarında ve tiyoüre grubu karbonu da 180.0-182.0 ppm civarında pik vermiştir.



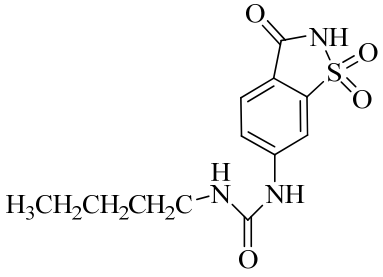
S1

6-(Etilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S1) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.17) 1.05 ppm ile 3.07-3.16 ppm'de etil grubunun protonları, 7.58 ppm ile 7.82 ppm'de C5-H ve C6-H pikleri, 8.24 ppm'de C3-H piki, 6.53 ppm ile 9.43 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. 6.53 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen (-CH_2-) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. 3.07-3.16 ppm'deki etil grubunun -CH_2- protonları da komşusundaki NH- ve metil grubundan dolayı kuartetin dubleti şeklinde pik vermiştir. Ayrıca C3-H ve C5-H protonları da birbirleriyle uzak etkileşime (J=1.8 Hz) girmiş ve C3-H piki dublete yarılırken, C5-H pikide dubletin dubletine yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.18) 15.8 ppm ve 34.8 ppm'de etil karbonları, 108.1 ppm ile 148.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 155.1 ppm'de sakarin halkasının ve 161.4 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



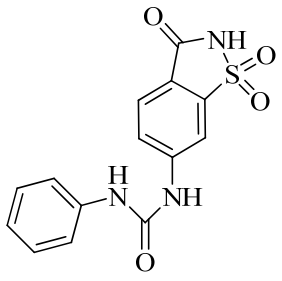
S2

6-(Propilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S2) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.21) 0.86 ppm ile 3.09 ppm arasında propil grubunun protonları, 7.60 ppm ile 7.83 ppm'de C5-H ve C6-H pikleri, 8.25 ppm'de C3-H piki, 6.55 ppm ile 9.40 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. 6.55 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen ($-CH_2-$) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.22) 11.9 ppm ve 41.6 ppm arasında propil karbonları, 108.1 ppm ile 148.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 155.2 ppm'de sakarin halkasının ve 161.3 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



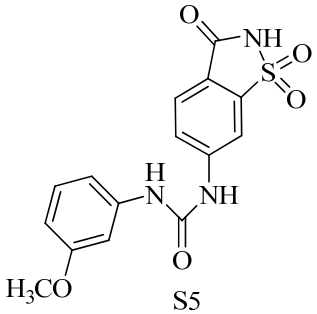
S3

6-(Bütilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S3) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.25) 0.87 ppm ile 3.10 ppm arasında bütil grubunun protonları, 7.58 ppm ile 7.82 ppm'de C5-H ve C6-H pikleri, 8.24 ppm'de C3-H piki, 6.54 ppm ile 9.40 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. 6.54 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen ($-CH_2-$) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.26) 14.3 ppm ve 41.0 ppm arasında bütil karbonları, 108.1 ppm ile 148.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 155.2 ppm'de sakarin halkasının ve 161.3 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



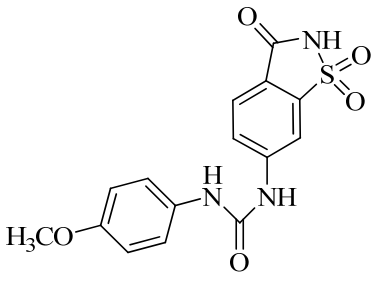
S4

6-(Fenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S4) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.29) 7.01 ppm ile 8.27 ppm arasında aromatik protonlar, 9.02 ppm ile 9.58 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.30) 108.9 ppm ile 147.1 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.8 ppm'de sakarin halkasının ve 161.5 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



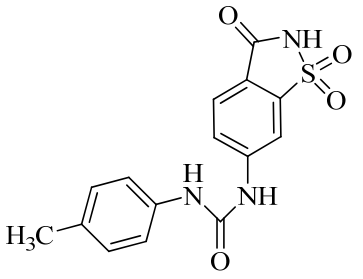
S5

6-(3-Metoksifenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S5) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.33) 3.75 ppm'de metoksi grubunun protonları, 6.62 ppm ile 8.28 ppm arasında aromatik protonlar, 9.06 ppm ile 9.60 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.34) 55.7 ppm'de metoksi grubunun karbonu, 105.2 ppm ile 147.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.7 ppm'de sakarin halkasının ve 161.6 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



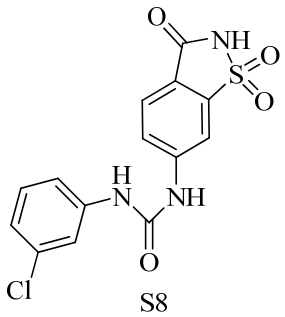
S6

6-(4-Metoksifenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S6) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.37) 3.73 ppm'de metoksi grubunun protonları, 6.91 ppm ile 8.29 ppm arasında aromatik protonlar, 8.88 ppm ile 9.58 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.38) 55.8 ppm'de metoksi grubunun karbonu, 103.5 ppm ile 147.3 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.9 ppm'de sakarin halkasının ve 161.6 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



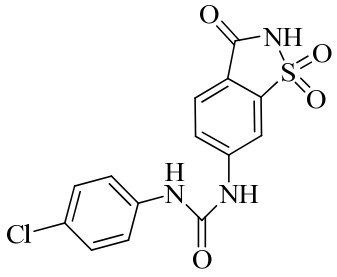
S7

6-(4-Metilfenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S7) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.41) 2.23 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil grubunun protonları, 7.10 ppm ile 8.20 ppm arasında aromatik protonlar, 8.90 ppm ile 9.49 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.42) 21.1 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil grubunun karbonu, 108.8 ppm ile 146.6 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.8 ppm'de sakarin halkasının ve 162.6 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



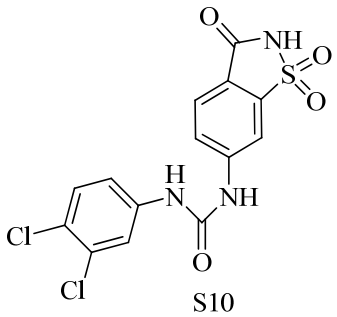
S8

6-(3-Klorofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S8) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.45) 7.06 ppm ile 8.24 ppm arasında aromatik protonlar, 9.22 ppm ile 9.66 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.46) 109.2 ppm ile 146.8 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.7 ppm'de sakarin halkasının ve 161.5 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



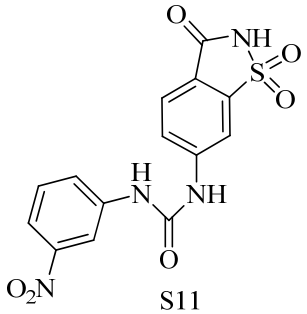
S9

6-(4-Klorofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S9) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.49) 7.38 ppm ile 8.28 ppm arasında aromatik protonlar, 9.21 ppm ile 9.68 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.50) 109.1 ppm ile 146.9 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.7 ppm'de sakarin halkasının ve 161.4 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



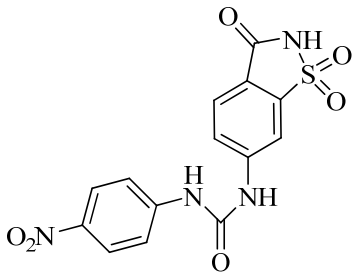
S10

6-(3,4-Diklorofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S10) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.53) 7.35 ppm ile 8.21 ppm arasında aromatik protonlar, 9.30 ppm ile 9.69 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.54) 109.3 ppm ile 146.5 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.7 ppm'de sakarin halkasının ve 161.7 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



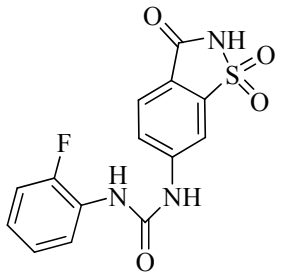
S11

6-(3-Nitrofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S11) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.57) 7.59 ppm ile 8.54 ppm arasında aromatik protonlar, 9.56 ppm ile 9.75 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.58) 109.4 ppm ile 148.8 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.8 ppm'de sakarin halkasının ve 161.4 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



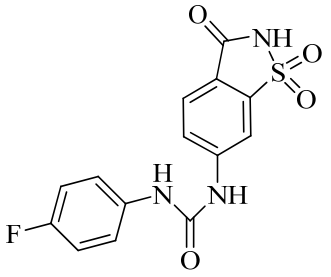
S12

6-(4-Nitrofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S12) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.61) 7.66 ppm ile 8.25 ppm arasında aromatik protonlar, 9.75 ppm ile 9.81 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.62) 109.4 ppm ile 146.4 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.4 ppm'de sakarin halkasının ve 161.2 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



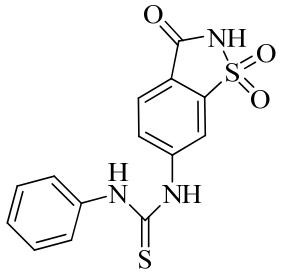
S13

6-(2-Florofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S13) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.65) 7.05 ppm ile 8.33 ppm arasında aromatik protonlar, 8.89 ppm ile 9.99 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.66) 108.8 ppm ile 146.8 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.6 ppm'de sakarin halkasının ve 161.3 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



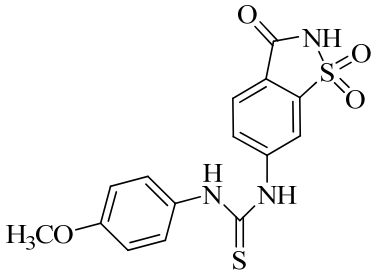
S14

6-(4-Florofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S14) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.69) 7.13 ppm ile 8.27 ppm arasında aromatik protonlar, 9.09 ppm ile 9.62 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.70) 109.0 ppm ile 147.1 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.9 ppm'de sakarin halkasının ve 161.5 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



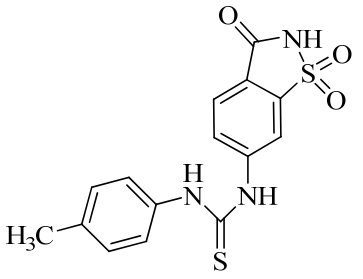
S15

6-(Feniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S15) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.73) 7.20 ppm ile 8.47 ppm arasında aromatik protonlar, 10.47 ppm ile 10.62 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.74) 113.5 ppm ile 147.1 ppm arasında aromatik karbonlar, 161.3 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.1 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



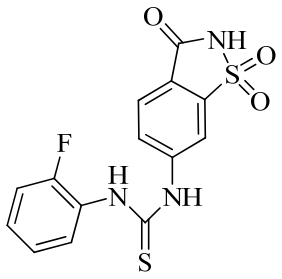
S16

6-(4-Metoksifeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S16) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.77) 3.78 ppm'de metoksi grubunun protonları, 6.94 ppm ile 8.44 ppm arasında aromatik protonlar, 10.22 ppm ile 10.35 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.78) 55.9 ppm'de metoksi grubunun karbonu, 113.6 ppm ile 157.6 ppm arasında aromatik karbonlar, 163.6 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.3 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



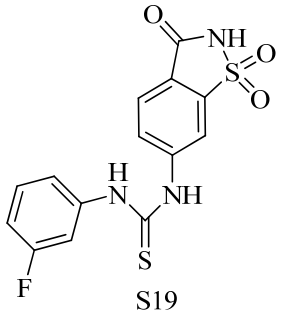
S17

6-(4-Metilfeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S17) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.81) 2.30 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil grubunun protonları, 7.19 ppm ile 8.46 ppm arasında aromatik protonlar, 10.33 ppm ile 10.43 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.82) 21.2 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil grubunun karbonu, 113.6 ppm ile 147.2 ppm arasında aromatik karbonlar, 161.4 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.1 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



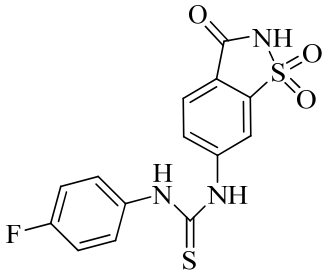
S18

6-(2-Florofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S18) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.85) 7.21 ppm ile 8.31 ppm arasında aromatik protonlar, 10.07 ppm ile 10.65 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.86) 113.6 ppm ile 158.8 ppm arasında aromatik karbonlar, 162.0 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 181.4 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



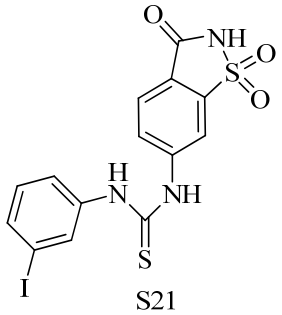
S19

6-(3-Florofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S19) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.89) 7.03 ppm ile 8.51 ppm arasında aromatik protonlar, 10.60 ppm ile 10.70 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.90) 111.3 ppm ile 161.4 ppm arasında aromatik karbonlar, 164.1 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.1 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



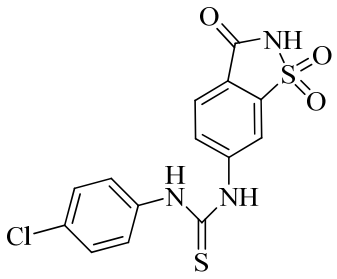
S20

6-(4-Florofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S20) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.93) 7.23 ppm ile 8.44 ppm arasında aromatik protonlar, 10.35 ppm ile 10.50 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.94) 113.8 ppm ile 158.6 ppm arasında aromatik karbonlar, 161.5 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.6 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



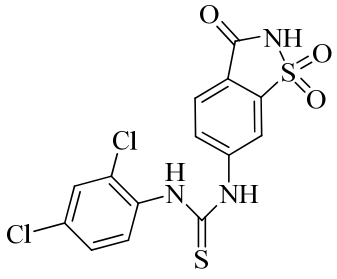
S21

6-(3-İyodofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S21) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.97) 7.18 ppm ile 8.39 ppm arasında aromatik protonlar, 10.42 ppm ile 10.59 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.98) 94.8 ppm'de iyot atomunun bağlı olduğu aromatik karbon, 114.0 ppm ile 146.9 ppm arasında aromatik karbonlar, 161.2 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.3 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



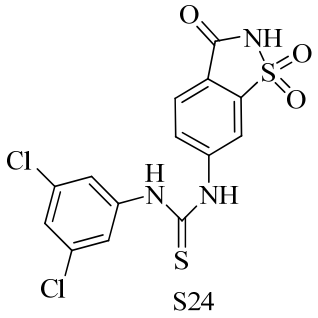
S22

6-(4-Klorofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S22) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.101) 7.44 ppm ile 8.42 ppm arasında aromatik protonlar, 10.45 ppm ile 10.56 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.102) 113.9 ppm ile 146.9 ppm arasında aromatik karbonlar, 161.4 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.3 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



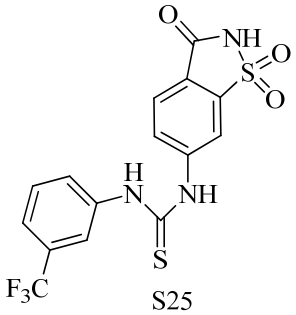
S23

6-(2,4-Diklorofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S23) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.105) 7.48 ppm ile 8.54 ppm arasında aromatik protonlar, 10.09 ppm ile 10.72 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.106) 113.8 ppm ile 146.7 ppm arasında aromatik karbonlar, 161.3 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 181.2 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



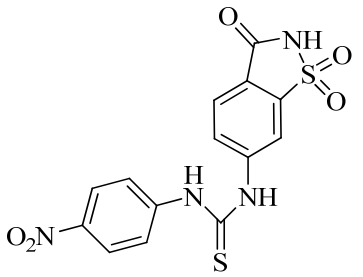
S24

6-(3,5-Diklorofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S24) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.109) 7.41 ppm ile 8.36 ppm arasında aromatik protonlar, 10.54 ppm ile 10.73 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.110) 114.5 ppm ile 146.4 ppm arasında aromatik karbonlar, 161.5 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.5 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



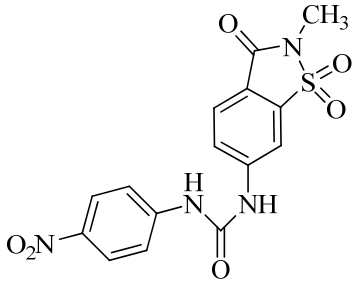
S25

6-(3-Triflorometilfeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S25) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.113) 7.53 ppm ile 8.27 ppm arasında aromatik protonlar, 10.53 ppm ile 10.64 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.114) 114.0 ppm ile 145.7 ppm arasında aromatik karbonlar ve triflorometil grubunun karbonu, 163.2 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.6 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



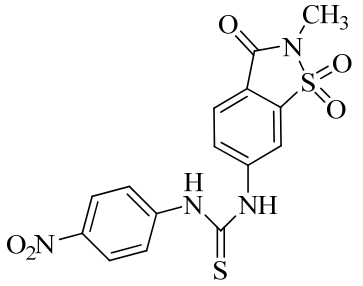
S26

6-(4-Nitrofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S26) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.117) 7.83 ppm ile 8.39 ppm arasında aromatik protonlar, 10.93 ppm'de de tiyoüre grubunun iki tane NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.118) 114.1 ppm ile 146.2 ppm arasında aromatik karbonlar, 161.9 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.2 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.



S27

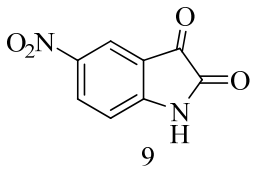
N-metil-6-(4-nitrofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S27) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.121) 3.11 ppm'de azot atomuna bağlı metil grubunun protonları, 7.69 ppm ile 8.35 ppm arasında aromatik protonlar, 9.72 ppm ile 9.80 ppm'de de üre grubunun NH protonları görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.122) 23.7 ppm'de azot atomuna bağlı metil grubunun karbonu, 109.9 ppm ile 146.5 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.4 ppm'de sakarin halkasının ve 158.9 ppm'de de üre grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



S28

N-metil-6-(4-nitrofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S28) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.125) 3.16 ppm'de azot atomuna bağlı metil grubunun protonları, 7.84 ppm ile 8.55 ppm arasında aromatik protonlar, 10.92 ppm ve 11.04 ppm'de de tiyoüre grubunun NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.126) 23.8 ppm'de azot atomuna bağlı metil grubunun karbonu, 112.4 ppm ile 146.7 ppm arasında aromatik karbonlar, 158.7 ppm'de sakarin halkasının karbonil karbonu ve 180.5 ppm'de de tiyoüre grubunun karbonu pik vermiştir.

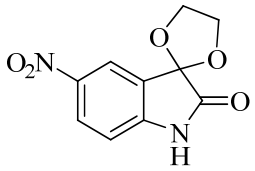
Genel olarak; sentezlenen üre/tiyoüre grubu içeren sakarin türevlerinin (S1-28) IR spektrumlarında (EKLER bölümünde verilmiştir) 3581 cm^{-1} ve 3030 cm^{-1} frekansları civarında üre gruplarının, 3099 cm^{-1} ve 2980 cm^{-1} frekansları civarında tiyoüre gruplarının NH gerilme pikleri görülmektedir. Bunun yanı sıra yaklaşık 1725 cm^{-1} frekansında sakarin halkasındaki karbonil, 1654 cm^{-1} ile 1710 cm^{-1} frekansları arasında da üre ve tiyoüre gruplarının karbonil pikleri mevcuttur. Ayrıca, yaklaşık 1330 cm^{-1} ve 1120 cm^{-1} frekanslarında sakarin halkasındaki sülfonil grubunun SO_2 pikleri bulunmaktadır. 1242 cm^{-1} frekansı civarında da SO_2 grubunun simetrik ve asimetrik gerilme pikleri mevcuttur. Ayrıca bu moleküllerin kütle spektrumlarında da moleküler iyon pikleri açıkça görülmektedir.



9

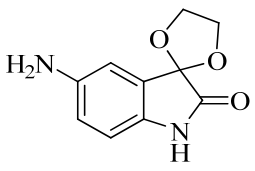
İsatin molekülü (8) sülfürik ve nitrik asit varlığında nitrolanarak 5-nitroisatin (9) elde edilmiştir. Bu molekülün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.129) 7.07 ppm ve 8.42 ppm'de birbirine komşu olan C7-H ve C6-H protonları, 8.18 ppm'de C4-H protonu

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.



10

5-Nitroisatinin (9) keton karbonilinin p-toluensülfonik asit katalizörlüğünde etilen glikol ketallenmesi sonucu elde edilen 5'-nitrospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (10) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.130) 4.34 ppm ile 4.58 ppm arasında ketal grubunun metilen (-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}C NMR spektrumunda da (Şekil A.131) 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. 9 ve 10 nolu bileşiklerin NMR spektrumları karşılaştırıldığında, keton karbonili ketallendiği zaman elektron çekme gücü azaldığı için aromatik proton ve karbon piklerinin yukarı alana kaydığı görülmektedir.

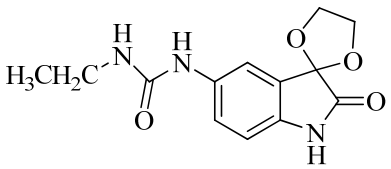


11

5'-Nitrospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (10) bileşiğinin Pd-C katalizörü ile indirgenmesi sonucu 5'-aminospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (11) elde edilmiştir. Bu molekülün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.132); 4.16 ppm ile 4.35 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 4.85 ppm'de 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}C NMR spektrumunda da (Şekil A.133) 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 yukarı alana kaydığı gözlemlenebilir. Bu durum, aromatik halkaya bağlı kuvvetli elektron çekici nitro grubunun kuvvetli elektron sağlayıcı amin grubuna indirgendiğinin bir göstergesidir.

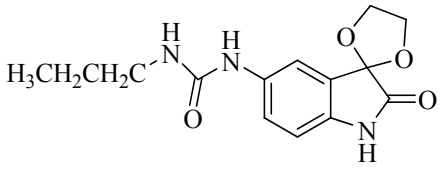
5'-Aminospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (11) molekülünün çeşitli izosiyanat türevleri ile reaksiyonu sonucu üre türevleri (Kİ.1-20) sentezlenmiştir. Genel olarak bu moleküllerin ^{1}H NMR spektrumlarında arilürelerin NH pikleri 8.30 ppm ve 9.40 ppm arasında, alkilürelerin ise 6.05 ppm ve 8.40 ppm arasında görülmektedir. İsatinin aromatik halkasındaki C6-H ve C7-H protonları AB sistemi şeklinde yaklaşık 6.70 ppm ve 7.20 ppm'de rezonans olmuştur. C4-H protonu C6-H protunu ile uzak etkileşime girerek (*J*= 2.0 Hz) dublete yarılmıştır. C6-H protunuda bu yüzden dubletin dubleti şeklinde yarılma göstermiştir. Ayrıca 10.30 ppm civarında da isatin halkasının NH protonu bulunmaktadır. ^{13}C NMR spektrumlarında da üre grubu karbonil karbonu 151.0-156.0 ppm arasında, amit karbonu da 175.0 ppm civarında pik vermiştir.



Ki.1

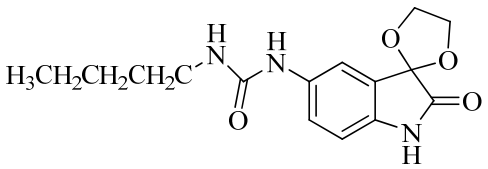
1-Etil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.1) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.135) 1.01 ppm ile 3.09 ppm'de etil grubunun protonları, 4.18-4.35 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.68 ppm ile 7.53 ppm arasında aromatik protonlar, 6.05 ppm ile 8.35 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.24 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. 6.05 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen (-CH_2-) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.136) 16.2

ppm ve 34.7 ppm'de etil karbonları, 66.0 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.7 ppm ile 137.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 155.9 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



Ki.2

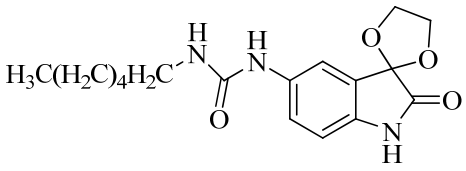
1-Propil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.2) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.138) 0.84 ppm ile 3.03 ppm arasında propil grubunun protonları, 4.18-4.35 ppm arasında ketal grubunun metilen ($-CH_2-$) protonları, 6.68 ppm ile 7.54 ppm arasında aromatik protonlar, 6.07 ppm ile 8.32 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.24 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. 6.07 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen ($-CH_2-$) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.139) 12.0 ppm ve 41.6 ppm arasında propil karbonları, 66.0 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 137.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 156.0 ppm'de üre grubunun ve 175.1 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



Ki.3

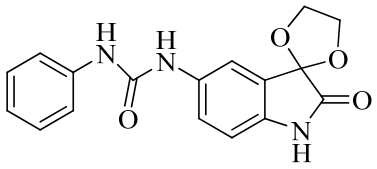
1-Bütil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.3) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.141) 0.86 ppm ile 3.07 ppm arasında bütil grubunun protonları, 4.19-4.35 ppm arasında ketal grubunun metilen ($-CH_2-$) protonları, 6.68 ppm ile 7.54 ppm arasında aromatik protonlar, 6.05 ppm ile 8.32 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.24 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. 6.05 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen ($-CH_2-$) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.142) 14.4 ppm ve 39.4 ppm arasında bütil karbonları, 66.0 ppm'de ketal grubu karbonları,

102.7 ppm ile 137.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 156.0 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



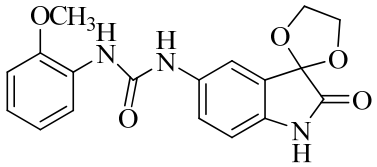
Ki.4

1-Hegzil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.4) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.144) 0.84 ppm ile 3.05 ppm arasında hegzil grubunun protonları, 4.18-4.35 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.68 ppm ile 7.53 ppm arasında aromatik protonlar, 6.05 ppm ile 8.31 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.24 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. 6.05 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen (-CH_2-) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.145) 14.6 ppm ve 39.3 ppm arasında hegzil karbonları, 66.0 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 137.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 156.0 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



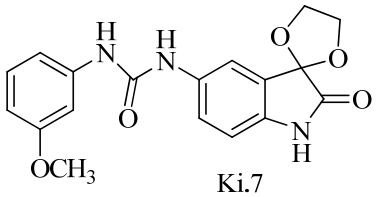
Ki.5

1-Fenil-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.5) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.147) 4.23-4.39 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.77 ppm ile 7.60 ppm arasında aromatik protonlar, 8.62 ppm ile 8.66 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.33 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.148) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 140.4 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.4 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



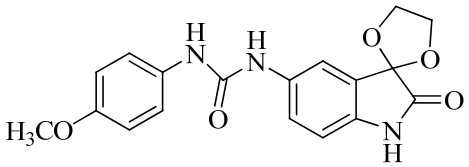
Ki.6

1-(2-Metoksifenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.6) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.150) 3.85 ppm'de metoksi grubunun karbonu, 4.21-4.36 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.75 ppm ile 8.10 ppm arasında aromatik protonlar, 8.30 ppm ile 9.26 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.33 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.151) 56.4 ppm'de metoksi karbonu, 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 148.2 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.1 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



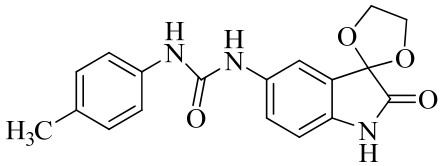
Ki.7

1-(3-Metoksifenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.7) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.153) 3.71 ppm'de metoksi grubunun karbonu, 4.23-4.39 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.51 ppm ile 7.58 ppm arasında aromatik protonlar, 8.57 ppm ile 8.63 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.32 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.154) 55.6 ppm'de metoksi karbonu, 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 141.6 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.3 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



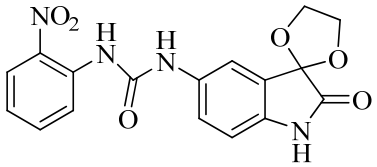
Ki.8

1-(4-Metoksifenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.8) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.156) 3.71 ppm'de metoksi grubunun karbonu, 4.22-4.39 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.76 ppm ile 7.60 ppm arasında aromatik protonlar, 8.45 ppm ile 8.53 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.30 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.157) 55.8 ppm'de metoksi karbonu, 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 137.7 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.6 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



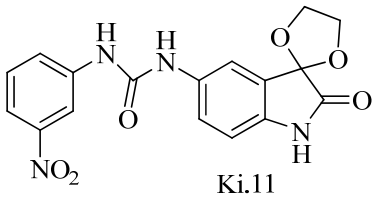
Ki.9

1-(4-Metilfenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.9) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.159) 2.48 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil grubunun karbonu, 4.24-4.30 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.75 ppm ile 7.59 ppm arasında aromatik protonlar, 8.52 ppm ile 8.55 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.31 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.160) 21.0 ppm'de metil karbonu, 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 137.9 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.4 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



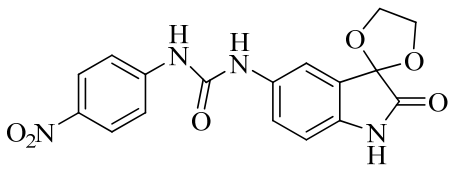
Ki.10

1-(2-Nitrofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.10) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.162) 4.21-4.37 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.79 ppm ile 8.27 ppm arasında aromatik protonlar, 9.57 ppm ile 9.80 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.38 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.163) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.5 ppm ile 138.4 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.6 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



Ki.11

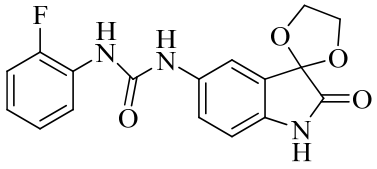
1-(3-Nitrofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.11) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.165) 4.25-4.38 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.80 ppm ile 8.58 ppm arasında aromatik protonlar, 8.85 ppm ile 9.27 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.37 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.166) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 148.8 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.3 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



Ki.12

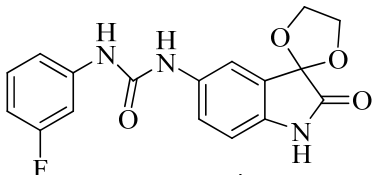
1-(4-Nitrofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.12) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.168) 4.25-4.37 ppm arasında ketal

grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.79 ppm ile 8.20 ppm arasında aromatik protonlar, 9.03 ppm ile 9.60 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.40 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.169) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.5 ppm ile 147.2 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.8 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



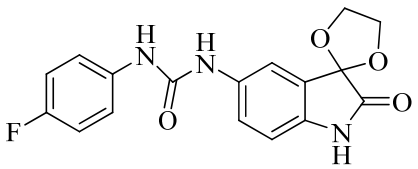
Ki.13

1-(2-Florofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.13) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.171) 4.25-4.38 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.80 ppm ile 8.15 ppm arasında aromatik protonlar, 8.53 ppm ile 9.03 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.36 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.172) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 138.1 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.0 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



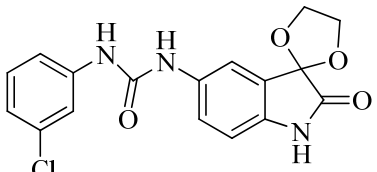
Ki.14

1-(3-Florofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.14) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.174) 4.21-4.38 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.75 ppm ile 7.58 ppm arasında aromatik protonlar, 8.69 ppm ile 8.90 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.34 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.175) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 142.4 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



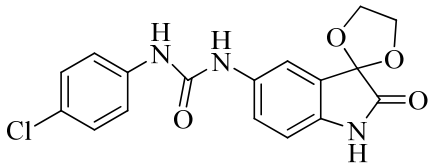
Ki.15

1-(4-Florofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.15) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.177) 4.23-4.40 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.78 ppm ile 7.60 ppm arasında aromatik protonlar, 8.70 ppm ile 8.78 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.34 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.178) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 137.9 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.5 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



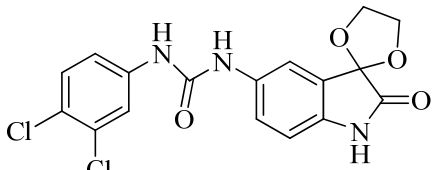
Ki.16

1-(3-Klorofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.16) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.180) 4.24-4.39 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.78 ppm ile 7.71 ppm arasında aromatik protonlar, 8.70 ppm ile 8.88 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.35 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.181) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 142.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



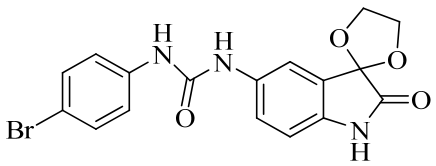
Ki.17

1-(4-Klorofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.17) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.183) 4.23-4.39 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.77 ppm ile 7.59 ppm arasında aromatik protonlar, 8.65 ppm ile 8.80 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.34 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.184) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 139.4 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.5 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



Ki.18

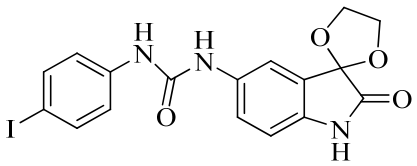
1-(3,4-Diklorofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.18) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.186) 4.24-4.39 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.79 ppm ile 7.89 ppm arasında aromatik protonlar, 8.81 ppm ile 9.05 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.37 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.187) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.5 ppm ile 140.7 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.



Ki.19

1-(4-Bromofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.19) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.189) 4.21-4.37 ppm arasında ketal

grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.75 ppm ile 7.57 ppm arasında aromatik protonlar, 8.65 ppm ile 8.80 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.34 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.190) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 102.6 ppm ile 139.9 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.

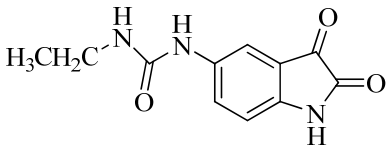


Ki.20

1-(4-İyodofenil)-3-(2'-oksospiro[1,3-dioksolan-2,3'-indolin]-5'-il)üre (Kİ.20) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.192) 4.21-4.36 ppm arasında ketal grubunun metilen (-CH_2-) protonları, 6.75 ppm ile 7.58 ppm arasında aromatik protonlar, 8.64 ppm ile 8.77 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.33 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.193) 66.1 ppm'de ketal grubu karbonları, 85.3 ppm'de iyot atomunun bağlı olduğu aromatik karbon, 102.6 ppm ile 141.5 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre grubunun ve 175.2 ppm'de de amit grubunun karbonil karbonları pik vermiştir.

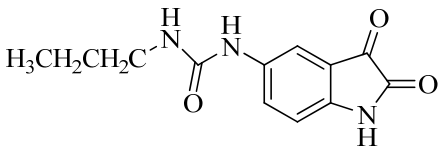
Kİ.1-20 nolu bileşiklerin metanol içerisinde hidroklorik asit-asetik asit karışımı ile ketal grupları kaldırılarak İ.1-20 nolu moleküller elde edilmiştir. Genel olarak bu moleküllerin ^{1}H NMR spektrumlarında arilürelerin NH pikleri 8.50 ppm ve 9.90 ppm arasında, alkilürelerin ise 6.10 ppm ve 8.50 ppm arasında görülmektedir. Ayrıca 10.90 ppm civarında da isatin halkasının NH protonu bulunmaktadır. İsatinin aromatik halkasındaki C6-H ve C7-H protonları AB sistemi şeklinde yaklaşık 6.80 ppm ve 7.60 ppm'de rezonans olmuştur. C4-H protonu C6-H protunu ile uzak etkileşime girerek (J= 2.0 Hz) dublete yarılmıştır. C6-H protunuda bu yüzden dubletin dubleti şeklinde yarılma göstermiştir. ^{13}C NMR spektrumlarında da üre grubu karbonil karbonu 151.0-155.0 ppm arasında, amit grubu karbonil karbonu 160.0 ppm civarında ve keton grubu karbonil karbonu da 185.0 ppm civarında pik vermiştir. Kİ. kodlu bileşiklerin NMR spektrumlarında görülen ketal grubu proton ve

karbon pikleri İ. kodlu bileşiklerin NMR spektrumlarında görülmemiştir. Bunun yanında 185.0 ppm civarında görülen keton karbonili karbon piki de deketallemenin başarıyla yapıldığını doğrulamaktadır.



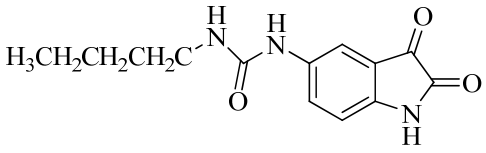
i.1

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-etilüre (İ.1) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.195) 1.02 ppm ile 3.11 ppm'de etil grubunun protonları, 6.78 ppm ile 7.63 ppm arasında aromatik protonlar, 6.10 ppm ile 8.47 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.83 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. 6.10 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen (-CH_2-) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.196) 16.1 ppm ve 34.7 ppm'de etil karbonları, 113.0 ppm ile 145.3 ppm arasında aromatik karbonlar, 155.9 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.5 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



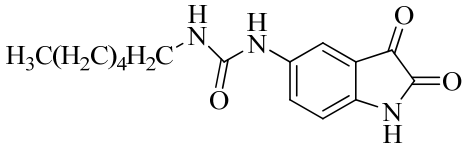
i.2

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-propilüre (İ.2) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.199) 0.84 ppm ile 3.02 ppm arasında propil grubunun protonları, 6.78 ppm ile 7.64 ppm arasında aromatik protonlar, 6.14 ppm ile 8.45 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.83 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. 6.14 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen (-CH_2-) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.200) 12.0 ppm ve 41.6 ppm arasında propil karbonları, 113.0 ppm ile 145.3 ppm arasında aromatik karbonlar, 156.0 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.5 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



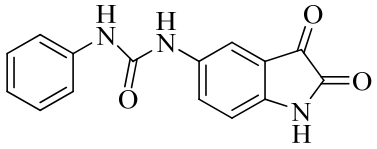
i.3

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-bütilüre (İ.3) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.203) 0.87 ppm ile 3.04 ppm arasında bütil grubunun protonları, 6.78 ppm ile 7.63 ppm arasında aromatik protonlar, 6.12 ppm ile 8.44 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.83 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. 6.12 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen ($-CH_2-$) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.204) 14.4 ppm ve 39.4 ppm arasında bütil karbonları, 113.0 ppm ile 145.3 ppm arasında aromatik karbonlar, 155.9 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.5 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



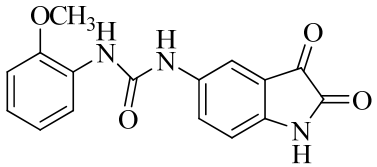
i.4

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-hegzilüre (İ.4) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.207) 0.85 ppm ile 3.02 ppm arasında hegzil grubunun protonları, 6.78 ppm ile 7.63 ppm arasında aromatik protonlar, 6.12 ppm ile 8.45 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.83 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. 6.12 ppm'de ki NH piki komşusundaki metilen ($-CH_2-$) grubundan dolayı triplete yarılmıştır. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.208) 14.6 ppm ve 39.3 ppm arasında hegzil karbonları, 113.0 ppm ile 145.3 ppm arasında aromatik karbonlar, 155.9 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.5 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



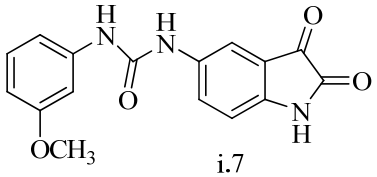
i.5

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-fenilüre (İ.5) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.211) 6.87 ppm ile 7.72 ppm arasında aromatik protonlar, 8.79 ppm ile 8.83 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.93 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.212) 113.2 ppm ile 146.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.4 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.4 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



i.6

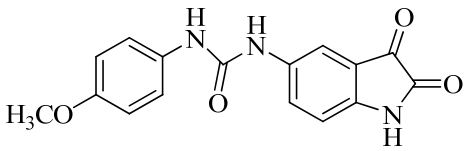
1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(2-metoksifenil)üre (İ.6) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.215) 3.85 ppm'de metoksi grubu protonları, 6.83 ppm ile 8.09 ppm arasında aromatik protonlar, 8.20 ppm ile 9.43 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.92 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.216) 56.4 ppm'de metoksi karbonu, 111.3 ppm ile 148.3 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.4 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



i.7

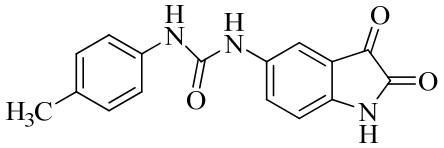
1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3-metoksifenil)üre (İ.7) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.219) 3.70 ppm'de metoksi grubu protonları, 6.52 ppm ile 7.68 ppm arasında aromatik protonlar, 8.90 ppm ile 8.95 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.91 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.220) 55.6 ppm'de metoksi karbonu,

104.6 ppm ile 146.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.4 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.4 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



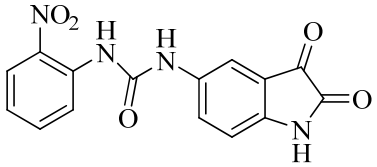
i.8

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-metoksifenil)üre (İ.8) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.223) 3.72 ppm'de metoksi grubu protonları, 6.84 ppm ile 7.70 ppm arasında aromatik protonlar, 8.56 ppm ile 8.71 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.92 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.224) 55.8 ppm'de metoksi karbonu, 113.1 ppm ile 145.9 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.6 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.4 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



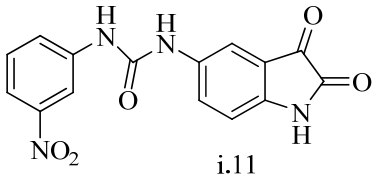
i.9

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-metilfenil)üre (İ.9) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.227) 2.22 ppm'de aromatik halkaya bağlı metil grubu protonları, 6.84 ppm ile 7.67 ppm arasında aromatik protonlar, 8.57 ppm ile 8.65 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.89 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.228) 21.0 ppm'de metil karbonu, 113.1 ppm ile 145.9 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.4 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.4 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



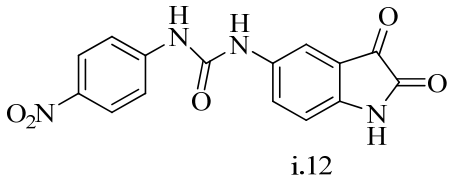
i.10

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(2-nitrofenil)üre (İ.10) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.231) 6.87 ppm ile 8.24 ppm arasında aromatik protonlar, 9.59 ppm ile 9.89 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.94 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.232) 113.3 ppm ile 146.5 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.6 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.3 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



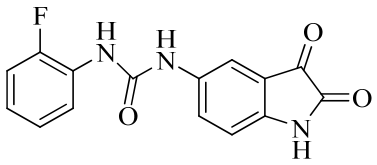
i.11

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3-nitrofenil)üre (İ.11) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.235) 6.88 ppm ile 8.55 ppm arasında aromatik protonlar, 8.92 ppm ile 9.30 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.96 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.236) 112.9 ppm ile 148.8 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.3 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.3 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



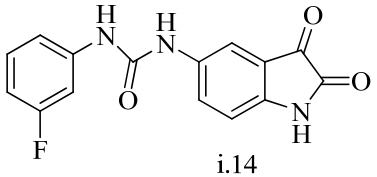
i.12

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-nitrofenil)üre (İ.12) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.239) 6.89 ppm ile 8.19 ppm arasında aromatik protonlar, 9.26 ppm ile 9.76 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.98 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.240) 113.2 ppm ile 147.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 152.8 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.3 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



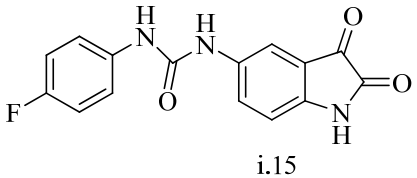
i.13

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(2-florofenil)üre (İ.13) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.243) 6.88 ppm ile 8.15 ppm arasında aromatik protonlar, 8.57 ppm ile 9.12 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.95 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.244) 113.2 ppm ile 146.2 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.0 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.3 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



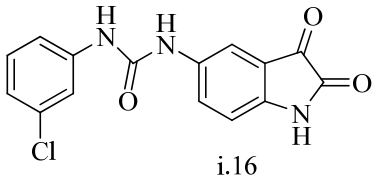
i.14

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3-florofenil)üre (İ.14) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.247) 6.73 ppm ile 7.66 ppm arasında aromatik protonlar, 8.78 ppm ile 8.95 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.92 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.248) 105.4 ppm ile 146.2 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.3 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



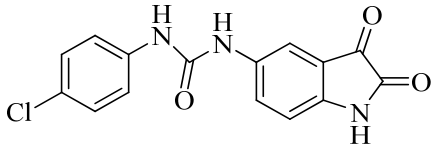
i.15

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-florofenil)üre (İ.15) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.251) 6.87 ppm ile 7.70 ppm arasında aromatik protonlar, 8.80 ppm ile 8.82 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.93 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.252) 113.1 ppm ile 146.0 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.5 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.4 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



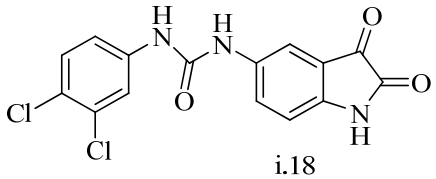
i.16

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3-klorofenil)üre (İ.16) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.255) 6.87 ppm ile 7.70 ppm arasında aromatik protonlar, 8.82 ppm ile 8.95 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.94 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.256) 113.1 ppm ile 146.2 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.3 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



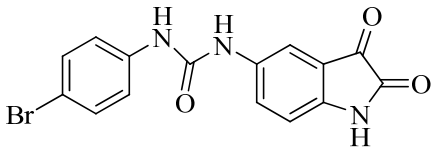
i.17

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-klorofenil)üre (İ.17) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.259) 6.84 ppm ile 7.67 ppm arasında aromatik protonlar, 8.88 ppm ile 8.97 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.91 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.260) 113.2 ppm ile 146.1 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.3 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.4 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



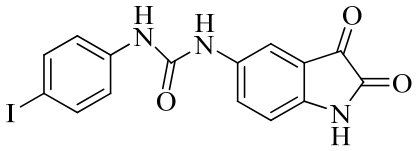
i.18

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(3,4-diklorofenil)üre (İ.18) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.263) 6.87 ppm ile 7.87 ppm arasında aromatik protonlar, 8.91 ppm ile 9.10 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.94 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.264) 113.1 ppm ile 146.3 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.3 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



i.19

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-bromofenil)üre (İ.19) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.267) 6.85 ppm ile 7.66 ppm arasında aromatik protonlar, 8.77 ppm ile 8.87 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.92 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.268) 113.2 ppm ile 146.2 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.3 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.3 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.



i.20

1-(2,3-Dioksoindolin-5-il)-3-(4-iyodofenil)üre (İ.20) molekülünün ^{1}H NMR spektrumunda (Şekil A.271) 6.84 ppm ile 7.66 ppm arasında aromatik protonlar, 8.75 ppm ile 8.83 ppm'de üre grubunun NH protonları ve 10.90 ppm'de de isatin halkasının NH protonu görülmektedir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil A.272) 85.5 ppm'de iyot atomunun bağlı olduğu aromatik karbon, 113.1 ppm ile 146.1 ppm arasında aromatik karbonlar, 153.2 ppm'de üre, 160.2 ppm'de amit ve 185.3 ppm'de de keton karbonil karbonları pik vermiştir.

Genel olarak; sentezlenen üre grubu içeren isatin türevlerinin (İ.1-20) IR spektrumlarında (EKLER bölümünde verilmiştir) 3350 cm^{-1} ve 3150 cm^{-1} frekans civarında üre gruplarının, 3320 cm^{-1} ile 3180 cm^{-1} frekans arasında isatinin NH gerilme pikleri görülmektedir. Bunun yanı sıra yaklaşık 1760 cm^{-1} ve 1750 cm^{-1} frekansında isatin halkasındaki keton ve amit karbonil gerilmeleri, 1720 cm^{-1} frekans civarında da üre gruplarının karbonil pikleri mevcuttur. Yaklaşık 1625 cm^{-1} frekansında isatin halkasındaki amit grubu gerilme pikleri bulunmaktadır. Ayrıca bu moleküllerin kütle spektrumlarında da moleküler iyon pikleri açıkça görülmektedir.

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

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Üre ve tiyoüre içeren sakarin türevleri (S1-26) p-nitrotoluenden yola çıkılarak beş basamakta kabul edilebilir verimlerde gerçekleştirilmiştir. 2-metil-5-nitrobenzensülfonamit (3) bileşiğinin kromtrioksit ve sülfürik asit varlığında 6-nitro-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-one (4) yükseltgenmesi reaksiyonu en düşük verimli basamaktır. Bu basamak için literatürdeki bazik ortamda potasyum permanganat, iyot varlığında (diasetoksiiyodo)-benzen ve H_5IO_6-CrO_3 reaktifleri ile alternatif denemeler yapılmıştır. Fakat gerek verim gerekse de ürün saflaştırılması bakımından en uygun olanın yine CrO_3-H_2SO_4 varlığındaki oksidasyon olduğuna kanaat getirilmiştir.

Sakarin içeren üre ve tiyoüre türevlerinin sentezinde, THF çözücüsü içerisinde trietilamin varlığında 6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (5) izosiyanatlar ile çok düşük verimle reaksiyona girerken, izotiyosiyanatlar ile hiç reaksiyon vermemiştir. Bu metoda alternatif olarak farklı çözücüler ve bazlar denenmiş ve en uygunu DMF çözücüsünde trietilamin bazı kullanılan yöntem olmuştur. Aynı metotlarla N-metil-6-amino-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (7) bileşiğinin de çeşitli izosiyanat ve izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu denenmiş, fakat bu molekül sadece 4-nitrofenilizosiyanat ve 4-nitrofenilizotiyosiyanat ile tepkime vermiştir.

Üre içeren isatin türevleri (İ.1-20) isatinden başlanarak beş basamakta oldukça yüksek verimlerde gerçekleştirilmiştir. Bu sentezde, ketalleme yapılmadan 5-nitroisatinin (9) direk olarak 5-aminooisatine indirgenmesi düşünülmüştür. Yapılan denemelerde Fe/HCl, Pd-C, $SnCl_2$, Zn/HCl gibi bilinen indirgeyici reaktifler kullanılmış fakat reaksiyonlar sunucunda oldukça karışık bir ürün dağılımı ile karşılaşılmıştır. Bu yüzden isatinin oldukça aktif olan keton karbonili etilen glikolle korunmuş ve indirgeme yapılmıştır. 5'-aminospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on

(11) molekülü trietilamin varlığında THF içerisinde izosiyanatlar ile oldukça yüksek verimlerde reaksiyona girerek üre türevleri elde edilmiştir. Son olarakta sulu HCl: AcOH karışımı ile yüksek verimde ketal grubu uzaklaştırılmış ve istenen ürünler elde edilmiştir.

5'-aminospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on (11) molekülünün aynı yöntem ile yirmiye yakın izotiyosiyanatla reaksiyonu denenmiş fakat sadece beş adet tiyoüre türevi elde edilmiştir. Bu elde edilen tiyoüre türevleri de deketalleme basamağında parçalanmıştır. Bu sorunları ortadan kaldırmak için hem katılma hemde deketalleme basamaklarında farklı çözücüler, bazlar, ekivalent oranları ve deketalleme reaktifleri ile çeşitli sıcaklık ve sürelerde deneyler yapılmış fakat hedeflenen tiyoüre türevleri sentezlenememiştir. Bu denemelerden de sonuç alınamayınca, önce 5'-aminospiro[1,3-dioksolane-2,3'-indolin]-2'-on'un (11) deketallenmesi ile 5-aminoisatin elde edilip, sonra bu bileşiğin izotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu tiyoüre türevlerinin sentezi düşünülmüştür. Fakat 11 nolu bileşiğin deketallenmesi ile isatindeki amin grubunun keton karboniline katılması sonucu oluşan dimerleşme ürünü elde edilmiştir. Bu nedenlerden ötürü tiyoüre grubu içeren isatin türevlerinin sentezi gerçekleştirilememiştir.

6.1. Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi ile Sakarin Türevlerinin Yapı-Aktivite İlişkisi

Üre ve tiyoüre grubu içeren sakarin bileşiklerinde değişen sübstitüentlerin PPO enzim aktivitesini nasıl etkilediği incelenmiş ve enzim aktivite sonuçları Tablo 4.1'de verilmiştir. Sentezlenen bütün sakarin türevleri PPO enzimini inhibe etmiştir. Bu moleküller arasında en iyi inhibitör özelliği gösteren 6-(3-iyodofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S21) bileşiğidir (IC_{50}=28.9 μM). Genel olarak, tiyoüre grupları üre gruplarına göre PPO enzimini daha iyi inhibe etmişlerdir.

Sakarin üre türevleri için;

i) Arilüreler alkilürelere göre daha yüksek inhibitör özelliği göstermiştir (IC_{50}-S1-3 > IC_{50}-S4-14). Alkilüre türevlerinde karbon sayısı arttıkça inhibisyon özelliği de doğru

orantılı olarak artmıştır {S1 (R: Et) için IC_{50}=450.5 µM, S2 (R: Pr) için IC_{50}=396.3 µM, S3 (R:Bü) için IC_{50}=283.6 µM}.

ii) Fenil halkasına bağlı elektron sağlayıcı (metoksi, metil) gruplar ile elektron çekici (nitro, halojenler) gruplar karşılaştırıldığında fenil halkasının meta- pozisyonundaki elektron çekici grupların PPO inhibitör aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir {S5 (R: 3-OMe-Ph) için IC_{50}=220.9 µM, S6 (R: 4-OMe-Ph) için IC_{50}=135.9 µM, S7 (R: 4-Me-Ph) için IC_{50}=158.3 µM > S8 (R: 3-Cl-Ph) için IC_{50}=79.1 µM, S10 (R: 3,4-di-Cl-Ph) için IC_{50}=131.9 µM, S11 (R: 3-NO_2-Ph) için IC_{50}=58.1 µM}.

iii) Nitro ve klor grupları fenil halkasının meta- pozisyonuna bağlandığında, para-pozisyonuna göre daha yüksek inhibitör aktivitesi göstermiştir {S9 (R: 4-Cl-Ph) için IC_{50}=273.2 µM > S8 (R: 3-Cl-Ph) için IC_{50}=79.1 µM ve S12 (R: 4-NO_2-Ph) için IC_{50}=97.4 µM > S11 (R: 3-NO_2-Ph) için IC_{50}=58.1 µM}.

iv) Fenil halkasının para- pozisyonuna bağlı olan elektron çekici gruplar karşılaştırıldığında, sübstitüentlerin artan elektron çekme kuvvetinin (NO_2 > F > Cl) inhibisyon etkisini arttırdığı belirlenmiştir {S12 (R: 4-NO_2-Ph) için IC_{50}=97.4 µM < S14 (R: 4-F-Ph) için IC_{50}=151.8 µM < S9 (R: 4-Cl-Ph) için IC_{50}=273.2 µM}.

Sakarin tiyoüre türevleri için;

i) Fenil halkasının para- pozisyonuna bağlı olan elektron çekici gruplar karşılaştırıldığında, üre türevlerinde olduğu gibi sübstitüentlerin elektronegatiflikleri ile inhibisyon değerleri arasında bir ilişki görülememiştir.

ii) Fenil halkasına bağlı aynı sübstitüentlerin tiyoüre grubuna yakınlığı ile molekülün enzim inhibisyon özelliği arasında bir bağlantı olduğu saptanmıştır. Sübstitüent tiyoüre grubuna yaklaştıkça yani bağlanma yerleri para- pozisyonundan orto-pozisyonuna doğru gittikçe inhibitör özelliği artmıştır {S18 (R: 2-F-Ph) için IC_{50}=32.1 µM < S19 (R: 3-F-Ph) için IC_{50}=71.3 µM < S20 (R: 4-F-Ph) için IC_{50}=198.8 µM ve S23 (R: 2,4-di-Cl-Ph) için IC_{50}=31.4 µM < S24 (R: 3,5-di-Cl-Ph) için IC_{50}=60.5 µM < S22 (R: 4-Cl-Ph) için IC_{50}=79.8 µM}.

iii) Fenil halkasının meta- pozisyonuna bağlı halojen serisinde, halojenin boyutu ve polarlığı ile molekülün yüksek inhibisyon özelliği arasında bir doğrusallık görülmüştür. Boyut ve polarlık bakımından iyot klordan, klorda flordan daha büyüktür. İnhibisyon özellikleride aynı şekilde sıralanmaktadır {S21 (R: 3-I-Ph) için

IC_{50}=28.9 μM < S24 (R: 3,5-di-Cl-Ph) için IC_{50}=60.5 μM < S19 (R: 3-F-Ph) için IC_{50}=71.3 μM}.

Sakarin üre ve tiyoüre türevlerinin enzim inhibisyonu üzerine sakarin halkasındaki NH- grubunun etkisini görebilmek için, azot atomu metillenerek N-metil-6-(4-nitrofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S27) ve N-metil-6-(4-nitrofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S28) bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin inhibisyon değerleri metilsiz türevleri (6-(4-nitrofenilürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S12) ve 6-(4-nitrofeniltiyoürenil)-1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-on (S26)) ile karşılaştırıldığı zaman, sakarin halkasındaki azot atomu metillendiğinde molekülün inhibisyon özelliğinin azaldığı görülmektedir (S12 için IC_{50}=97.4 μM < S27 için IC_{50}=177.2 μM ve S26 için IC_{50}=120.2 μM < S28 için IC_{50}=137.6 μM). Sakarin halkasındaki azot atomu metillendiğinde üre bileşiği için inhibisyon özelliği yaklaşık %50 oranında azalırken, tiyoüre bileşiği için bu oran %10 oranındadır. Bu sonuçlardan yola çıkarak, sakarin halkasındaki NH- grubunun üre türevlerinin inhibisyon özelliğini oldukça desteklediğini, fakat tiyoüre türevleri için bu desteğin çok az olduğunu söyleyebiliriz.

6.2. Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi ile İsatin Türevlerinin Yapı-Aktivite İlişkisi

Üre grubu içeren isatin bileşiklerinde değişen sübstitüentlerin PPO enzim aktivitesini nasıl etkilediği incelenmiş ve enzim aktivite sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir. Sentezlenen bütün isatin türevleri PPO enzimini inhibe etmiştir. Bu moleküller arasında en iyi inhibitör özelliği gösteren 1-(2,3-dioksoindolin-5-il)-3-(4-nitrofenil)üre (İ.12) bileşiğidir (IC_{50}=148.8 μM).

İsatin üre türevleri için;

i) Alkilürelerde, alkil grubundaki karbon sayısı arttıkça inhibisyon özelliği doğrusal olarak azalmıştır {İ.1 (R: Et) için IC_{50}=149.2 μM, İ.2 (R: Pr) için IC_{50}=255.4 μM, İ.3 (R:Bü) için IC_{50}=259.7 μM, İ.4 (R:Heg) için IC_{50}=267.4 μM}. Bu ilişki artan karbon

sayısı ile üre grubu etrafındaki sterik engelin artması ve molekülün polarlığının azalması ile açıklanabilir.

ii) Genel olarak arilürelerde, fenil halkasına bağlı elektron sağlayıcı (-OMe, -Me) grupların halojenlere (-F, -Cl, -Br, -I) göre PPO inhibitör aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir (İ6-9'nin IC_{50} değerleri < İ14-20'nin IC_{50} değerleri).

iii) Fenil halkasının orto-, meta- ve para- pozisyonuna metoksi grubunun bağlı olduğu bileşikler karşılaştırıldığı zaman, İ.7 (R: 3-OMe-Ph) bileşiğinin İ.6 (R: 2-OMe-Ph) ve İ.8 (R: 4-OMe-Ph) bileşiklerinden daha iyi inhibitör özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir (İ.7 için IC_{50}=159.1 μM < İ.6 için IC_{50}=234.6 μM ve İ.8 için IC_{50}=222.5 μM). Bu durum için şöyle bir yorum yapılabilir; meta- pozisyonu orto- ve para- pozisyonuna göre elektronca daha az yoğun olduğundan, elektron sağlayıcı grupların meta- pozisyonuna bağlanması diğer pozisyonlara göre enzim inhibisyonunu daha fazla arttırmaktadır.

iv) Fenil halkasının orto-, meta- ve para- pozisyonuna nitro grubunun bağlı olduğu bileşikler karşılaştırıldığı zaman, nitro grubu üre grubundan uzaklaştıkça yani bağlanma yerleri orto- pozisyonundan para- pozisyonuna doğru gittikçe moleküllerin inhibitör özellikleri yaklaşık ikişer kat artmıştır {İ.10 (R: 2-NO_2-Ph) için IC_{50}=465.2 μM > İ.11 (R: 3-NO_2-Ph) için IC_{50}=266.2 μM > İ.12 (R: 4-NO_2-Ph) için IC_{50}=148.8 μM}. Bu sonuç bizim için çok sürpriz olmamıştır. Çünkü nitro grubu hacimli bir yapıya sahip olduğu için orto- pozisyonunda iken üre grubu üzerine sterik bir etkisi vardır ve para- pozisyonuna gidildikçe bu etki azalmış ve molekülün inhibisyon özelliği artmıştır.

v) Nitro grubunun aksine, fenil halkasının orto-, meta- ve para- pozisyonuna flor atomunun bağlı olduğu bileşikler karşılaştırıldığı zaman, flor atomu üre grubundan uzaklaştıkça yani bağlanma yerleri orto- pozisyonundan para- pozisyonuna doğru gittikçe moleküllerin inhibitör özellikleri oldukça yüksek oranlarda azalmıştır {İ.13 (R: 2-F-Ph) için IC_{50}=199.1 μM < İ.14 (R: 3-F-Ph) için IC_{50}=456.7 μM < İ.15 (R: 4-F-Ph) için IC_{50}=601.1 μM}. Benzer sonuçlar meta- ve para- pozisyonlarında klor atomu olan moleküller içinde gözlenmiştir {İ.16 (R: 3-Cl-Ph) için IC_{50}=307.7 μM < İ.17 (R: 4-Cl-Ph) için IC_{50}=372.2 μM}. Bu yapı-aktivite ilişkileri mezomerik etki ile açıklanabilir. Halojenler üre gruplarında yaklaştıkça, bu grup üzerine mezomerik etkileride artmakta ve bu moleküllerin enzim inhibisyonları yükselmektedir. Ayrıca fenil halkasının meta- pozisyonlarına klor (İ.16) ve flor (İ.14) atomlarının bağlı

olduğu iki bileşiği incelediğimizde, klorun mezomerik etkisinin flordan daha fazla olduğu için İ.16 (R: 3-Cl-Ph, IC_{50}=307.7 μM) bileşiğinin İ.14 (R: 3-F-Ph, IC_{50}=456.7 μM) bileşiğine göre PPO enzimini daha çok inhibe ettiğini söyleyebiliriz.

vi) Fenil halkasının para- pozisyonuna bağlı halojen serisinde, halojenin boyutu ve polarlığı ile molekülün yüksek inhibisyon özelliği arasında bir doğrusallık görülmüştür. Boyut ve polarlık bakımından iyot bromdan, brom klordan, klorda flordan daha büyüktür. İnhibisyon özellikleride aynı şekilde sıralanmaktadır {İ.20 (R: 4-I-Ph) için IC_{50}=243.3 μM < İ.19 (R: 4-Br-Ph) için IC_{50}=262.0 μM < İ.17 (R: 4-Cl-Ph) için IC_{50}=372.2 μM < İ.15 (R: 4-F-Ph) için IC_{50}=601.1 μM}.

Yukarıdaki tüm bu sonuçlardan, PPO enziminin inhibisyonunda üre gruplarının etkisinin oldukça fazla olduğu anlaşılabilir.

Sakarin üre türevleri ile isatin üre türevlerinin PPO enzim inhibisyonları karşılaştırıldığında, alkil üre grubu içeren isatinlerin sakarinlerden, aril üre grubu içeren sakarinlerin ise isatinlerden yaklaşık iki ila beş kat daha iyi inhibitör özelliğine sahip oldukları gözlenmiştir. Buradan da PPO enziminin inhibisyonunda sadece üre gruplarının değil sakarin halkasındaki sülfon grubununda oldukça etkili olduğu sonucu çıkarılabilir.

6.3. Polifenol Oksidaz (PPO) Enzimi Üzerine Moleküllerin HOMO-LUMO Enerjileri ve Dipol Momentlerinin Etkisi

Sentezlenen moleküller ile enzim inhibisyonları arasındaki ilişkilere farklı bir açıdan yaklaşmak için bazı sakarin ve isatin moleküllerinin teorik olarak HOMO-LUMO enerjileri ve dipol momentleri hesaplatılmıştır. Sonuçlar Tablo A.1 ve Tablo A.2'de verilmiştir.

Genel olarak, HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki fark elektron ilgisi yoğunluğunu yansıtır ve düşük enerji farkı yüksek elektron ilgisini göstermektedir [112]. Bu açıklama sentezlenen üre ve tiyoüre bileşiklerinin PPO enzimi üzerindeki farklı etkileri anlamaya yardımcı olacaktır. Ancak moleküllerin enzim inhibisyonu

özelliğini etkileyen birçok faktör olduğu da unutulmamalıdır. Bu yüzden sentezlenen moleküllerin bu özelliklerini benzer türevler arasında karşılaştırmak daha doğru olacaktır.

Enerjileri hesaplanan sakarin üre ve tiyoüreler {S4 (R: Ph X: O), S11 (R: 3-NO_2-Ph, X: O), S15 (R: Ph, X: S) ve S21 (R: 3-I-Ph, X: S)} incelendiğinde, en iyi inhibitör özelliği gösteren S21 nolu molekülün (IC_{50}=28.9 µM) HOMO-LUMO enerji farkının en düşük olduğu görülmüştür ($\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.460 eV). Diğer moleküllerde de azalan HOMO-LUMO enerji farkı inhibitör özelliğini arttırmıştır {(S11 için IC_{50}=58.1 µM, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.557 eV), (S15 için IC_{50}=100.2 µM, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.727 eV), (S4 için IC_{50}=172.0 µM, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=4.045 eV)}. Benzer sonuçlar isatin üreler içinde geçerlidir. İsatin alkil ürelerden İ.1 (R: Et) ve İ.4 (R: Heg) bileşiklerinin enerji farkları kıyaslandığında, daha yüksek inhibisyon özelliğine sahip olan İ.1 molekülünün HOMO-LUMO enerji farkının daha düşük olduğu görülmektedir {(İ.1 için IC_{50}=149.2 µM, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.322 eV), (İ.4 için IC_{50}=267.4 µM, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.335 eV)}. İsatin aril ürelerden İ.8 (R: 4-OMe-Ph), İ.12 (R: 4-NO_2-Ph) ve İ.15 (R: 4-F-Ph) bileşiklerinin enerji farkları karşılaştırıldığında da aynı ilişki izlenmiştir {(İ.12 için IC_{50}=148.8 µM, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.209 eV), (İ.8 için IC_{50}=222.5 µM, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.340 eV), (İ.15 için IC_{50}=601.1 µM, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.426 eV)}. Bu sonuçlar molekülün HOMO-LUMO enerji farkı ile PPO enzim inhibitör özellikleri arasında açık bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, bu moleküllerin hesaplanan dipol momentleri kendi aralarında karşılaştırıldığında, moleküllerin artan dipol momentleri ile yüksek inhibitör özellikleri arasında doğrusal bir bağlantı olduğu görülebilir {(S21 için D.M.=4.6391 Debye, IC_{50}=28.9 µM < S11 için D.M.=4.502 Debye, IC_{50}=58.1 µM < S15 için D.M.=3.8624 Debye, IC_{50}=100.2 µM < S4 için D.M.=3.1473 Debye, IC_{50}=172.0 µM), (İ.1 için D.M.=9.6669 Debye, IC_{50}=149.2 µM < İ.4 için D.M.=9.5788 Debye, IC_{50}=267.4 µM), (İ.12 için D.M.=11.2443 Debye, IC_{50}=148.8 µM < İ.8 için D.M.=10.6887 Debye, IC_{50}=222.5 µM < İ.15 için D.M.=9.6374 Debye, IC_{50}=601.1 µM)}.

C.T. Supuran ve grubu yaptığı araştırmalarda [113,114] bazı sakarin ve üre grubu içeren benzensülfonamit türevlerinin amit gruplarındaki N ve O atomlarının karbonik anhidraz enziminin aktif bölgesinde yer alan çinko iyonlarına bağlanarak bu enzimi inhibe ettiklerini X-Ray kristalografi metodu ile ispat etmişlerdir. Bu kaynaklara dayanarak, sentezlenen sakarin üre/tiyoüre ve isatin üre moleküllerinin PPO enziminin aktif bölgesindeki bakır iyonlarına bağlanarak bu enzimi inhibe ettiklerini söyleyebiliriz.

Yukarıdaki moleküler hesapların sonuçları göz önüne alınarak, moleküllerin dipol momentlerindeki artış, enzimin aktif bölgesindeki bakır iyonlarına bağlanma olasılığını yükselterek enzim inhibisyon özelliklerini arttırdığı düşünülebilir.

Literatürde bilinen ve mevcut olarak kullanılan PPO inhibitörlerinden sodyum metabisülfit, L-sistein ve L-askorbik asit bileşiklerinin enzimin aktivitesini % 50 oranında düşüren inhibitör konsantrasyonları (IC_{50}) sırasıyla 65 μM, 322 μM ve 437 μM'dır [115]. Bu değerler sentezlediğimiz sakarin ve isatin türevleri ile karşılaştırıldığında; elde edilen bileşiklerin çoğu L-sistein ve L-askorbik asit bileşiklerinden daha iyi inhibitör özelliği göstermiştir. Bunun yanında S11 (IC_{50}=58.1 μM), S18 (IC_{50}=32.1 μM), S21 (IC_{50}=28.9 μM), S23 (IC_{50}=31.4 μM) ve S24 (IC_{50}=60.5 μM) bileşikleri sodyum metabisülfite göre de yüksek inhibitör özelliğine sahiptir. Bu moleküllerin meyve ve sebzeler üzerine uygulanması ile ilgili testleri (toksikoloji, yarılanma süresi, kalıntı miktarı vb.) yapılıp olumlu sonuçlar alındığı takdirde, sentezlenen bu beş sakarin türevi PPO enzimi inhibitörü olarak kullanılabilir.

Bu tez çalışmasında 28 adet üre ve tiyoüre grubu içeren yeni sakarin türevleri ile 20'si araürün olan 40 adet üre grubu içeren yeni isatin türevleri olmak üzere toplam 68 adet yeni molekül başarıyla sentezlenmiş ve bu moleküllerin PPO enzimi üzerine etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bütün moleküller PPO enzimini inhibe etmiştir. Ayrıca, bu çalışmada elde edilen moleküllerin PPO enzimi ile yapı-aktivite ilişkileri incelenerek, farklı sübstitüentlerin ve bağlanma pozisyonlarının enzim inhibisyonuna etkileri tartışılmıştır.

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

Bu tezde yapılan, sakarin üre/tiyoürelerin sentezi ve PPO enzimi üzerine etkileri konulu çalışma TÜBİTAK tarafından A sınıfı olarak gösterilen Bioorganic & Medicinal Chemistry dergisinin 2012 yılının 20. cildi 2811–2821. sayfalarında 'New saccharin derivatives as tyrosinase inhibitors' başlığında yayınlanmıştır. İsatin üre türevlerinin sentezi ve PPO enzimi üzerine etkileri konulu çalışma da yine TÜBİTAK tarafından A sınıfı olarak gösterilen Current Topics on Medicinal Chemistry dergisinde editörden olumlu görüş alarak, şu anda hakem değerlendirmesi aşamasındadır.

Bu yayınlar ile ülkemizin, üniversitemizin ve çalışma grubumuzun adı bilim dünyasına bir kez daha duyurulmuş ve saygınlığımızın artması sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

[1] LIANG, X., HONG, S., YING, L., SUHONG, Z., MARK, L. T., Oxidative cyclization of N-alkyl-o-methyl-arenesulfonamides to biologically important saccharin derivatives. Tetrahedron, 62, 7902–7910, 2006.

[2] CLERICI, F., GELMI, M.L., PELLEGRINO, S., POCAR, D., Chemistry of biologically active isothiazoles. Top. Heterocycl. Chem., 9, 179-264, 2007.

[3] 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.

[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] AVALOS, M., BABIANO, R., CINTAS, P., CHAVERO, M.M., HIGES, F.J., JIMENEZ, J.L., PALACIOS, J.C., SILVERO, G., Reactions of 2-Amino-2-thiazolines with Isocyanates and Isothiocyanates. Chemical and Computational Studies on the Regioselectivity, Adduct Rearrangement, and Mechanistic Pathways. J. Org. Chem., 65, 8882-8892, 2000.

[7] GABRIELE, B., SALERNO, G., MANCUSO, R., COSTA, M., Efficient synthesis of ureas by direct palladium-catalyzed oxidative carbonylation of amines. J. Org. Chem., 69, 4741-4750, 2004.

[8] ARSLAN, O., ERZENGİN, M., SİNAN, S. OZENSOY, O., Purification of mulberry (Morus alba L.) polyphenol oxidase by affinity chromatography and investigation of its kinetic and electrophoretic properties. Food Chemistry, 88, 479-484, 2004.

[9] LAURILA, E., KERVINEN R., AHVENAINEN, R., The inhibition of enzymatic browning in minimally processed vegatables and fruits. Postharvest News and Information, 9 (4), 53-66, 1998.

[10] ASLANOV, T.A., MAMEDLI, U.M., GULIEV, A.M., EFENDIEV, A.A., Synthesis of diester disulfimides derived from 4- and 5-methoxycarbonyl-2-sulfobenzoic acid ımides. Russ. J. App. Chem., 80-1, 164-165, 2007.

[11] BELL, R.P., HIGGINSON, W.C.E., The Catalyzed dehydration of acetaldehyde hydrate, and the effect of structure on the velocity of protolytic reactions. Proc. R. Soc., 197A, 141-159, 1949.

[12] KAMOGAWA, H., YAMAMOTO, S., NANASAWA, M., Syntheses of saccharin and cyclamate derivatives bearing polymerizable vinyl group. Bull. Chem. Soc. Jpn., 55, 3824-3827, 1982.

[13] BARAN, E.J., YILMAZ, V.T., Metal complexes of saccharin. Coordination Chemistry Reviews, 250, 1980–1999, 2006.

[14] SCHULZE, B., ILLGEN, K., Isothiazole 1,1-dioxides – from sweeter to chiral auxiliar in the stereoselective synthesis. J. Prakt. Chem., 339, 1-14, 1997.

[15] BURRI, K.F. Tilcotil studies. Part 2. [4+2] additions with isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide. Helv. Chim. Acta, 73, 69-80, 1990.

[16] OULD ALIYENNE, A., KHIARI, J.E., KRAIEM, J., KACEM, Y., BEN HASSINE, B., Efficient access to chiral N-substituted saccharin analogues via the directed ortho-lithiation of 3-Narylsulfonyloxazolidin-2-ones. Tetrahedron Lett., 47, 6405-6408, 2006.

[17] BLANCHET, J., MACKLIN, T., ANG, P., METALLINOS, C., SNIECKUS, V., Directed ortho metalation cross coupling strategies. n-cumyl arylsulfonamides. Facile deprotection and expedient route to 7- and 4,7-substituted saccharins. J. Org. Chem., 72, 3199-3206, 2007.

[18] PROUDFOOT, J.R., PATEL, U.R., DYATKIN, A.B., Synthesis of 7-substituted saccharins and 8-substituted oxicams, and a novel saccharin to oxicam transformation. J. Org. Chem., 62, 1851-1853, 1997.

[19] KATOHGİ, M., TOGO, H., YAMAGUCHİ, K., YOKOYAMA, M., New synthetic method to 1,2-benzisothiazoline-3-one-1,1-dioxides and 1,2-benzisothiazoline-3-one-1-oxides from N-alkyl(o-methyl)arenesulfonamides. Tetrahedron, 55, 14885-14900, 1999.

[20] XU, L., SHU, H., LIU, Y., ZHANG, S., TRUDELL, M.L., Oxidative cyclization of N-alkyl-o-methyl-arenesulfonamides to biologically important saccharin derivatives. Tetrahedron, 62, 7902-7910, 2006.

[21] JAKOPIN, Z., SOLLNER DOLENC, M., A novel route for the preparation of saccharin derivatives of amino acids as potential peptidomimetic building blocks. Synth. Comm., 38, 3422-3438, 2008.

[22] YEUNG, K.S., MEANWELL, N.A., LI, Y., GAO, Q., A facile construction of 4-hydroxymethylbenzisothiazolone-1,1-dioxide. Tetrahedron Lett., 39, 1483-1486, 1998.

[23] GROUTAS, W.C., CHONG, L.S., VENKATARAMAN, R., KUANG, R., EPP, J.B., HOUSER-ARCHIELD, N., HUANG, H., HOIDAL, J.R., Amino acidderived phthalimide and saccharin derivatives as inhibitors of human leukocyte elastase, cathepsin G, and proteinase 3. Arch. Biochem. Biophys., 332, 335-340, 1996.

[24] BERRYMAN, K.A., EDMUNDS, J.J., BUNKER, A.M., HALEEN, S., BRYANT, J., WELCH, K.M., DOHERTY, A.M., Endothelin receptor antagonists: synthesis and structure-activity relationships of substituted benzothiazine-1,1-dioxides. Bioorg. Med. Chem., 6, 1447-1456, 1998.

[25] HETTLER, H., 3-Oxo-2,3-dihydrobenz[d]isothiazole-1,1-dioxide (Saccharin) and its Derivatives. In Advances in Heterocyclic Chemistry; Katritzky, A.R., Burton, A.J., Eds.; Academis Press: New York, 15, 233-276, 1973.

[26] ZARE, A., HASANINEJAD, A., KHALAFI-NEZHAD, A., MOOSAVI ZARE, A.R., PARHAMI, A., NEJABAT, G.R., A green solventless protocol for Michael addition of phthalimide and saccharin to acrylic acid esters in the presence of zinc oxide as a heterogenous and reusable catalyst. Arkivoc, i, 58-69, 2007.

[27] YAVARI, I., ALIZADEH, A., ANARY-ABBASINEJAD, M., BIJANZADEH, H.R., Reaction between alkyl isocyanides and dibenzoylacetylene in the presence of strong NH-acids: synthesis of highly functionalized aminofurans. Tetrahedron, 59, 6083-6086, 2003.

[28] SHAJARI, N., RAMAZANI, A., Kaolinite powder catalyzed stereoselective conversion of dialkyl-2-(1,1,3-trioxo-1,3-dihydro-2H-1,2-benzisothiazol-2-yl)-3-(triphenylphosphoranylidene)succinates to dialkyl-2-(1,1,3-trioxo-1,3-dihydro-2H-1,2-benzisothiazol-2-yl)-2-butendioates in solventfree conditions. Asian J. Chem., 19, 1581-1583, 2007.

[29] LIU, G., YIN, G., WU, L., Palladium-catalyzed intermolecular aerobic oxidative amination of terminal alkenes: efficient synthesis of linear allylamine. Angew. Chem. Int. Ed., 47, 4733-4736, 2008.

[30] SOLER, L., CERRADA, V., MATIA, M.P., NOVELLA, J.L., ALVAREZ-BUILLA, J., Synthesis of w-(1,1,3-trioxo-1,3-dihydrobenzo[d]isothiazol-2-yl)-alkanecarboxylic acids: conventional versus microwave heating. Arkivoc, iv, 312-319, 2007.

[31] ZIA-UR-REHMAN, M., CHOUDARY J.A., AHMAD, S., An efficient synthesis of 2-Alkyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxides. Bull. Korean Chem. Soc., 26, 1771-1775, 2005.

[32] NIKOLAEV, V., HENNIG, L., SIELER, J., RODINA, L., SCHULZE, B., NIKOLAEV, V., Cyclic and acyclic sulfonimides in reactions with Rh(II)-ketocarbenoids: a new access to chemoselective Ofunctionalization of the imidic carbonyl groups. Org. Biomol. Chem., 3, 4108-4116, 2005.

[33] SZAREK, W.A., DEPEW, C., JONES, J.K.N., Synthesis of carbohydrate saccharin conjugates. J. Het. Chem., 13, 1131-1133, 1976.

[34] MAJUMDAR, S., JUNTUNEN, J., SIVENDRAN, S., BHARTI, N., SLOAN, K.B., Synthesis of soft alkyl phenolic ether prodrugs using Mitsunobu chemistry. Tetrahedron Lett., 47, 8981-8982, 2006.

[35] COMBRINK, K.D., GULGEZE, H.B., MEANWELL, N.A., PEARCE, B.C., ZULAN, P., BISACCHI, G.S., ROBERTS, D.G.M., STANLEY, P., SEILER, S.M., 1,2-benzisothiazol-3-one 1,1-dioxide inhibitors of human mast cell tryptase. J. Med. Chem., 41, 4854-4860, 1998.

[36] IVERSEN, L.F., ANDERSEN, H.S., MOLLER, K.B., OLSEN, O.H., PETERS, G.H., BRANNER, S., MORTENSEN, S.B., HANSEN, T.K.; LAU, J., GE, Y., HOLSWORTH, D.D., NEWMAN, M.J., HUNDAHL MOLLER, N.P., Steric hindrance as a basis for structure-based design of selective inhibitors of protein-tyrosine phosphatases. Biochemistry, 40, 14812-14820, 2001.

[37] SUNKEL, C.E., DE CASA-JUANA, M.F., CILLERO, F.J., PRIEGO, J.G., ORTEGA, M.P., Synthesis, platelet aggregation inhibitory activity, and in vivo antithrombotic activity of new 1,4-dihydropyridines. J. Med. Chem., 31, 1886-1890, 1988.

[38] NAGASAWA, H.T., KAWLE, S.P., ELBERLING, J.A., DEMASTER, E.G., FUKUTO, J.M., Prodrugs of nitroxyl as potential aldehyde dehydrogenase inhibitors vis-a-vis vascular smooth muscle relaxants. J. Med. Chem., 38, 1865-1871, 1995.

[39] VACCARINO, A.L., PAUL, D., MUKHERJEE, P.K., RODRIGUEZ DE TURCO, E.B., MARCHESELLI, V.L., XU, L., TRUDELL, M.L., MINGUEZ, J.M., MATIA, M.P., SUNKEL, C., ALVAREZ-BUILLA, J., BAZAN, N.G., Synthesis and in vivo evaluation of non-hepatotoxic acetaminophen analogs. Bioorg. Med. Chem., 15, 2206-2215, 2007.

[40] DA SETTIMO, A., PRIMOFIORE, G., LA MOTTA, C., DA SETTIMO, F., SIMORINI, F., BOLDRINI, E., BIANCHINI, P., Acid derivatives of benzisothiazole-1,1-dioxide as inhibitors of rat lens aldose reductase. Il Farmaco, 51, 261-267, 1996.

[41] GÜZEL, Ö., SALMAN, A., Synthesis, antimycobacterial and antitumor activities of new (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)methyl N,N-disubstituted dithiocarbamate/O-alkyldithiocarbonate derivatives. Bioorg. Med. Chem., 14, 7804-7815, 2006.

[42] SUMPTER, W.C., The chemistry of isatins. Chem. Rev., 34, 393-434, 1944.

[43] SHVEKHGEIMER, M.G.A., Synthesis of heterocyclic compounds by the cyclization of isatin and its derivatives. Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), 32, 249-276, 1996.

[44] BERGMAN, J., LINDSTROM, J.O., TILSTAM, U., The structure and properties of some indolic constituents in Couroupita guianensis aubl. Tetrahedron., 41, 2879-2881, 1985.

[45] ISCHIA, M., PALUMBO, A., PROTA, G., Adrenalin oxidation revisited. New products beyond the adrenochrome stage. Tetrahedron., 44, 6441-6446, 1988.

[46] KAPADIA, G.J., SHUKLA, Y.N., CHOWDHURY, B.K., Phenylpentylisatins: a novel class of alkaloids from Melochia tomentosa. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 535-536, 1977.

[47] GRAFE, U., RADICS, L.J., 2,3-H-Furanones as synthons for polyamides of 1,3-diazines and1,3,5-triazines. Antibiotics., 39, 162-165, 1986.

[48] BREINHOLT, J., DEMUTH, H., HEİDE, M., ROSENDAHL, C.N., Prenisatin (5-(3-methyl-2-butenyl)-2-indole-2,3,dione): an antifungal isatin derivative from Chaetamium globosum. Acta Chem. Scand., 50, 443-445, 1996.

[49] PATEL, A., BARI, S., TALELE, G., PATEL, J., SARANGAPANI, M., Synthesis and antimicrobial activity of some new isatin derivatives. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 4, 249-254, 2006.

[50] ALAM, M., YOUNAS, M., ZAFAR, M.A., An improved synthesis of isatin. Pak. J. Sci. Ind. Res., 32, 246-248, 1989.

[51] LACKEY, K., BESTERMAN, J.M., FLETCHER, W., LEITNER, P., MORTON, B., STERNBACH, D.D., Rigid analogs of camptothecin as DNA topoisomerase I inhibitors. J. Med. Chem., 38, 906-911, 1995.

[52] JOSHI, K.C., JAIN, R., DANDIA, A., SHARMA, K., BAWEJA, S., The Chemistry of Isatins, Chem. Ind., 569-572, 1989.

[53] VARMA, R.S., SINGH, A.P., A novel pH dependent separation of isatins from their isomeric mixtures. Indian J. Chem. Sect. B, 29B, 578-582, 1990.

[54] HEWAWASAM, P., MEANWELL, N., A general method for the synthesis of isatins: Preparation of regiospecifically functionalized isatins from anilines. Tetrahedron Lett., 35, 7303-7306, 1994.

[55] ARSENIJEVIC, L., BOGAVAC, M., PAVLOV, S., ARSENIJEVIC, V., A synthesis of 3-fluoroindoles and 3,3-difluoroindolines by reduction of 3,3-difluoro-2-oxindoles using a borane tetrahydrofuran complex. Arh. Farm., 35, 39-42, 1985.

[56] GARDEN, S.J., TORRES, J.C., SILVA, L.E., PINTO, A.C., A convenient methodology for the N-alkylation of isatin compounds. Synth. Commun., 28, 1679-1689, 1998.

[57] BOUHFID, R., Synthèse de nouveaux dérivés de l'isatine et de l'oxindole et évaluation de leurs propriétés biologiques. Le Catalogue National des Thèses et Mémoires, 22, 1-6, 2007.

[58] JOSHİ, 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.

[59] BAYER, E., GECKELER, K., Homogeneous catalytic vinylation of cyclic ımides and lactams for the synthesis of N-vinyl monomers. Angew. Chem. Int. Ed. Engl,. 533-534, 1979.

[60] COPPOLA, G.M., N-Arylation of isatins. A direct route to N-arylisatoic anhydrides. J. Heterocycl. Chem., 24, 1249-1251, 1987.

[61] MORLEY, J.E., FARR, S.A., FLOOD, J.F., Isatin inhibits food intake in mice. J. Pharmacol., 305, 23-29, 1996.

[62] BLACK, D.S.C., CHAICHIT, N., GATEHOUSE, B.M., MOSS, G.I., Metal Template Reactions. XXIII. Synthesis of Macrocyclic Amide and Ester Complexes Via 1,1′-Oxalylbisisatin. Aust. J. Chem., 40, 129-142, 1987.

[63] HAMAUE, N., MINAMI, M., KANAMARU, Y., Identification of isatin, an endogenous MAO inhibitor, in the brain of stroke prone SHR rats. Biogen. Amines, 10, 99-110, 1994.

[64] MAZHILIS, L.I., TERENTEV, P.B., BOLOTIN, V.A., Mononitration of derivatives of benzisatins. Chem. Heterocycl. Compd., 25, 50-55, 1989.

[65] JNANESWARA, G.K., DESHRANDE, V.H., Synthesis of Convolutamydine A from İsatin. J. Chem. Res. (S) 632-633, 1999.

[66] DA SILVA, J. F.M., GARDEN, S.J., PINTO, A.J., The chemistry of isatins: a Review from 1975 to 1999. J. Braz. Chem. Soc., 12, 273-324, 2001.

[67] TORRES, J.C., GARDEN, S.J., PİNTO, A.C., SİLVA, F.S.Q., BOECHAT, N., A synthesis of 3-fluoroindoles and 3,3-difluoroindolines by reduction of 3,3-difluoro-2-oxindoles using a borane tetrahydrofuran complex. Tetrahedron, 55, 1881-1892, 1999.

[68] ALBRECHT, C.F., CHORN, D.J., WESSELS, P.L., Detection of 3-hydroxy-3-methyloxindole in human urine. Life Sci., 45, 1119-1126, 1989.

[69] CORNFORTH, J.W., Structures of isamic acid and methylisatoid. J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 2004-2009, 1976.

[70] PANIKKAR, B., KUTTAN, R., Detection and estimation of 3,4-dehydroproline. Indian J. Biochem. Biophys., 26, 126-128. 1989.

[71] 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.

[72] DAVID, C., MARIE, T., ROUSSEL, G., Preparation, resolution and cyclisation of 2-1-(7-Cl-1,8-napthyridine-2-yl-amino 6-methyl-3-oxoheptyl benzoic acid to 2-isoindolinyl napthyridine. U.S. Pat. 5, 498, 716, ref. Chem. Abstr. 343271r, 1996.

[73] 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.

[74] 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.

[75] VARMA, R.S., NOBLES, W.L., Substituted N-amino methyl isatins. J. Med. Chem., 10, 510– 513, 1967.

[76] PANDEYA, S.N., YOGEESWARI, P., SRIRAM, D., NATH, G., Synthesis and antimicrobial activity of N-Mannich bases of 3-N'-sulphadoximino isatin and its methyl derivative. Boll. Chim. Farm., 137, 321–324, 1998.

[77] FOYE, W.M., LAMKE, T.L., WILLIAMS, D.A., Principles of medicinal Chemistry, 4th ed., Weverly Publishers, New Delhi, pp. 855, 1995.

[78] POPP, F.D., PAJOUHESH, H., Potential anticonvulsants VI: Condensation of isatins with cyclohexanone and other cyclic ketones. J. Pharm. Sci., 72, 318–321, 1983.

[79] NICOLAOU, K.C., MONTAGNON, T., Molecules that changed the world. Wiley-VCH., pp. 11, 2008.

[80] MEESSEN, J.H., PETERSEN, H., Urea in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

[81] SAKAMI, W., HARRINGTON, H., Amino acid metabolism. Annual Review of Biochemistry, 32, 355–98, 1963.

[82] LEE,S.H., MATSUSHITA, H., CLAPHAM, B., JANDA, K.D., The direct conversion of carbamates to ureas using aluminum amides. Tetrahedron, 60, 3439-3443, 2004.

[83] PERVEEN, S., ABDUL HAI, S.M., KHAN, R.A., Expeditious method for synthesis of symmetrical 1,3-disubstituted ureas and thioureas. Synthetic Communications, 35, 1663-1674, 2005.

[84] ZHENG, S., LI, F.A., Novel and efficent (NHC)Cu^{I} (NHC=N-heterocyclic carbene) catalyst for the oxidative carbonylation of amino compounds. Tetrahedron Letters, 48, 5883–5886, 2007.

[85] SCHROEDER D. C., Thioureas. Chemical Reviews, 55, 181-228, 1955.

[86] KAISER, C., COLELLA, D.F., Adrenergic agents. 1. Synthesis and potential .beta.-adrenergic agonist activity of some catechol amine analogs bearing a substituted amino functionality in the meta position. J. Med. Chem., 17, 49-57, 1974.

[87] ANDERSON, G.W., HALVERSTADT, I.F., Studies in chemotherapy. X. antithyroid compounds. Synthesis of 5- and 6-substituted 2-thiouracils from β-oxoesters and thiourea. J. Am. Chem. Soc. (JACSAT), 67, 2197-2200, 1945.

[88] SUPURAN, C.T., SCOZZAFAVA, A., JURCA, B.C., ILIES, M.A., Carbonic anhydrase inhibitors - Part 49: Synthesis of substituted ureido and thioureido derivatives of aromatic/heterocyclic sulfonamides with increased affinities for isozyme I. Eur. J. Med. Chem., 33, 83-93, 1998.

[89] MAYER, A.M., HAREL, E., Polyphenol Oxidases in Plants. Phytochemistry, 18 (2), 193-215, 1979.

[90] SARKAR, J.M., LEONOWICZ, A., BOLLOG., J.M., Immobilization of enzymes on clays and soils. Soil Biol. Biochem., 21 (2), 223-230, 1989.

[91] MATHEIS, G., BELITZ, H.D., Studies on enzymatic browning of potatoes (Solanum tuberosum). Kinetics of potato phenoloxidase (E. C. 1,14,18,1 monophenol, dihydroxyphenylalanine:oxygen-oxidoreductase. Z. Lebensm. Unters. Forsch., 163, 191, 1977.

[92] HERRMANN, K., Phenolische Pflanzeninhaltsstofle als natüerliche Antioxydantein. Fete. Scifen. Anstrichm., 75, 499, 1973.

[93] ŞAKİROĞLU, H., Kuşburnu meyvesinden izole edilen polifenol oksidaz enziminin kinetik ve elektroforetik özelliklerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Atatürk Üniv. Fen Bilimleri Ens., Kimya Anabilim Dalı, Erzurum, 1994.

[94] SATO, M., The conversion by phenolase of p-coumaric acid to caffeic acid with special reference to the role of ascorbic acid. Phytochemistry, 8, 353, 1962.

[95] GROSS, D., COOMBS, J., Enzymatic colour formation in beet and cane juices. Vienna: Paper presented at the 15th General Assembly of C. I. T. S., 1975.

[96] VAUGHN, K.C., DUKE, S.O., Function of polyphenol oxidase in higher plants. Physiol. Plant., 60, 106–112, 1984.

[97] ESPIN, C.E., GARCIA-RUIZ, P.A., VARON R., GARCIA-CANOVAS, F., Monophenolase and diphenolase reaction mechanism of apple and pear oxidases. J. Agric. Food Chem., 46, 2968-2975, 1998.

[98] PEKYARDIMCI, Ş., Polifenol oksidaz enzimi ve esmerleşme reaksiyonlarının gıda endüstrisinde uygulamaları. Gıda, 17 (3), 181-186, 1992.

[99] YANG, C.P., FUJITA, S., KOHNO, K., KUSUBAYASHI, A., ASHRAFUZZAMAN, M.D., HAYASHI, N., Partial purification and characterization of polyphenol oxidase from banana (musa sapientum l.) peel. J. Agric. Food Chem., 49, 1446-1449, 2001.

[100] FERRAR, P.H. WALKER, J.R.L., Inhibition of diphenol oxidases: A comperative study. Jour. Food Biochem., 20, 15-30, 1996.

[101] FDA., Chemical preservatives. Food and Drug Administration, The Office of Federal Register, USA: Washington DC, 1996.

[102] MARSHALL, M.R., KIM, J., WEI, C., Enzymatic browning in fruits, vegetables and seafoods. FAO, Roma, 2000.

[103] LAURILA, E., KERVINEN, R., AHVENAINEN, R., The inhibition of enzymatic browning in minimally processed vegetables and fruits. Postharvest News and Information, 9, 53, 1998.

[104] KUBO, I., YOKOKAVA, Y., Two tyrosinase inhibiting flavanol glycosides from Buddleria coriacea. Phytochemistry, 31, 1075-1077, 1992.

[105] KUBO, I., KINST-HORI, I., Tyrosinase inhibitores from cumin. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 46, 5338-5341, 1998.

[106] ANDRAWIS, A., KAHN, V., Effect of methimazole in the activity of mushroom tyrosinase. Biochemical Journal, 235, 91-96, 1996.

[107] ESPIN, J.C., WICHERS, H.J., Effect of captopril on mushroom tyrosinase activity in vitro. Biochimica et Biophysica Acta, 1554, 289-300, 2001.

[108] KRYLOV, E.N., KHROMOVA, I.N., Nitration of isatin. Journal of Organic Chemistry USSR (English Translation), 21, 2179–2186, 1985.

[109] RAJOPADHYE, M., POPP., F.D, Potential anticonvulsants. 11. Synthesis and anticonvulsant activity of spiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-one as structural analogues. J. Med. Chem., 31, 1001-1005, 1988.

[110] VINE, K.L., LOCKE, J.M., RANSON, M., PYNE, S.G., BREMNER, J.B., In vitro cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives. Bioorg. Med. Chem., 15, 931–938, 2007.

[111] (a) FRISCH, M.J., TRUCKS, G.W., SCHLEGEL, H.B., SCUSERIA, G.E., ROBB, M.A., CHEESEMAN, J.R., SCALMANI, G., BARONE, V., MENNUCCI, B., PETERSSON, G.A., NAKATSUJI, H., CARICATO, M., LI, X., HRATCHIAN, H.P., IZMAYLOV, A.F., BLOINO, J., ZHENG, G., SONNENBERG, J.L., HADA, M., EHARA, M., TOYOTA, K., FUKUDA, R., HASEGAWA, J., ISHIDA, M., NAKAJIMA, T., HONDA, Y., KITAO, O., NAKAI, H., VREVEN, T., MONTGOMERY, J.A., PERALTA, J.E., OGLIARO, F., BEARPARK, M., HEYD, J.J., BROTHERS, E., KUDIN, K.N., STAROVEROV, V.N., KOBAYASHI, R., NORMAND, J., RAGHAVACHARI, K., RENDELL, A., BURANT, J.C., IYENGAR, S.S., TOMASI, J., COSSI, M., REGA, N., MILLAM, J.M., KLENE, M., KNOX, J.E., CROSS, J.B., BAKKEN, V., ADAMO, C., JARAMILLO, J., GOMPERTS, R., STRATMANN, R.E., YAZYEV, O., AUSTIN, A.J., CAMMI, R., POMELLI, C., OCHTERSKI, J.W., MARTIN, R.L., MOROKUMA, K., ZAKRZEWSKI, V.G., VOTH, G.A., SALVADOR, P., DANNENBERG, J.J., DAPPRICH, S., DANIELS, A.D., FARKAS, O., FORESMAN, J. B., ORTIZ, J. V., CIOSLOWSKI, J., FOX, D.J., GAUSSIAN, INC., WALLINGFORD, C.T., Gaussian 09, Revision A.1, 2009. (b) DENNINGTON, R., KEITH, T., MILLAM, J., Semichem. Inc., Shawnee Mission KS, GaussView, Version 5, 2009.

[112] OHNO, S., MATSUMOTO, N., WATANABE, M., NAKAJIN, S., Flavonoid inhibition of overexpressed human 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II. J. Steroid Biochem. and Mol. Biology., 88, 175-182, 2004.

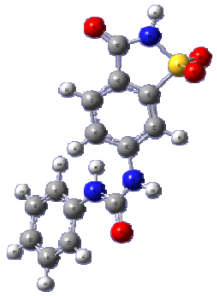
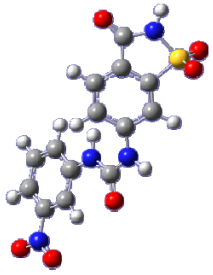
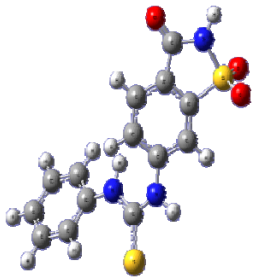
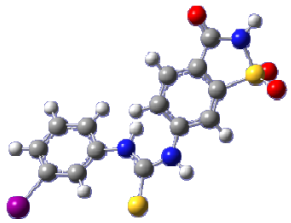
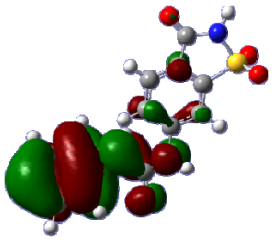
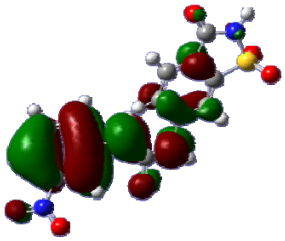
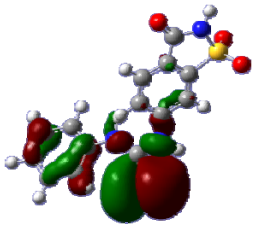
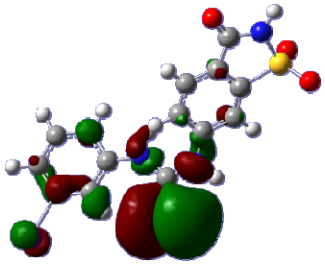
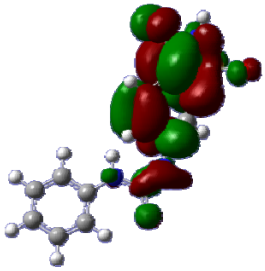
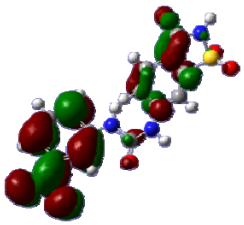
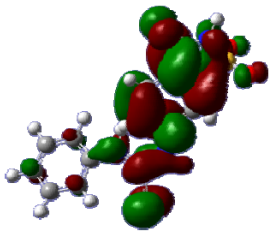
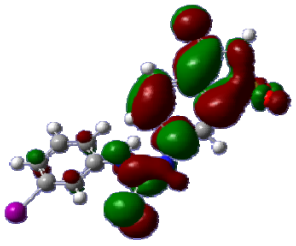
[113] KOHLER, K., HILLEBRECHT, A., WISCHELER, J.S., INNOCENTI, A., HEINE, A., SUPURAN, C.T., KLEBE, G., Saccharin inhibits carbonic anhydrases: Possible explanation for its unpleasant metallic aftertaste. Angew. Chem. Int. Ed. 46, 7697–7699, 2007.

[114] PACCHIANO, F., AGGARWAL, M., AVVARU, B.S., ROBBINS, A.H., SCOZZAFAVA, A., MCKENNA, R., SUPURAN, C.T., Selective hydrophobic pocket binding observed within the carbonic anhydrase II active site accommodate different 4-substituted-ureidobenzenesulfonamides and correlate to inhibitor potency. Chem. Commun. 46, 8371–8373, 2010.

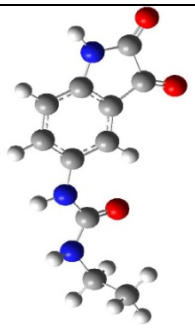
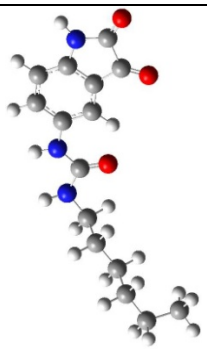
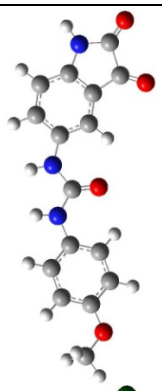
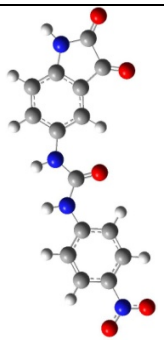
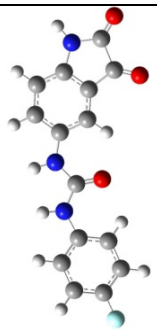
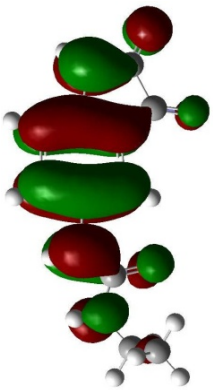
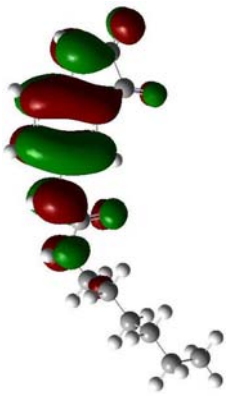
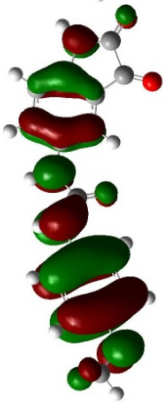
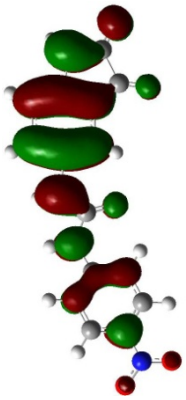
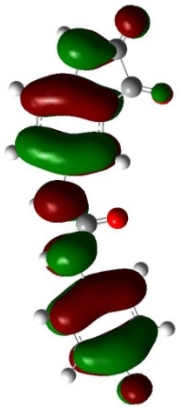
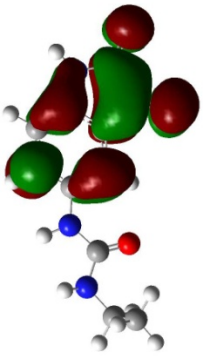
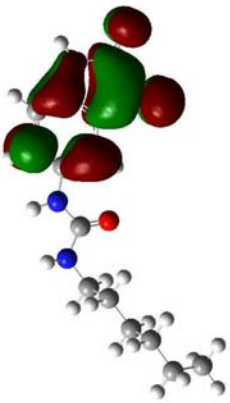
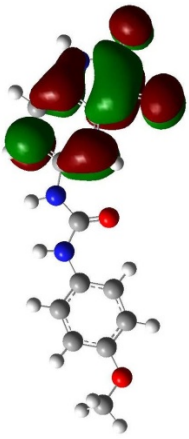
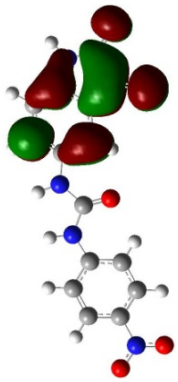
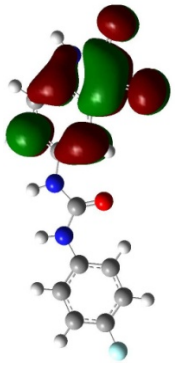
[115] WUYTS, N., WAELE, D.D., SWENNEN, R., Extraction and partial characterization of polyphenol oxidase from banana (Musa acuminata Grande naine) roots. Plant Phys. Biochem. 44, 308–314, 2006.

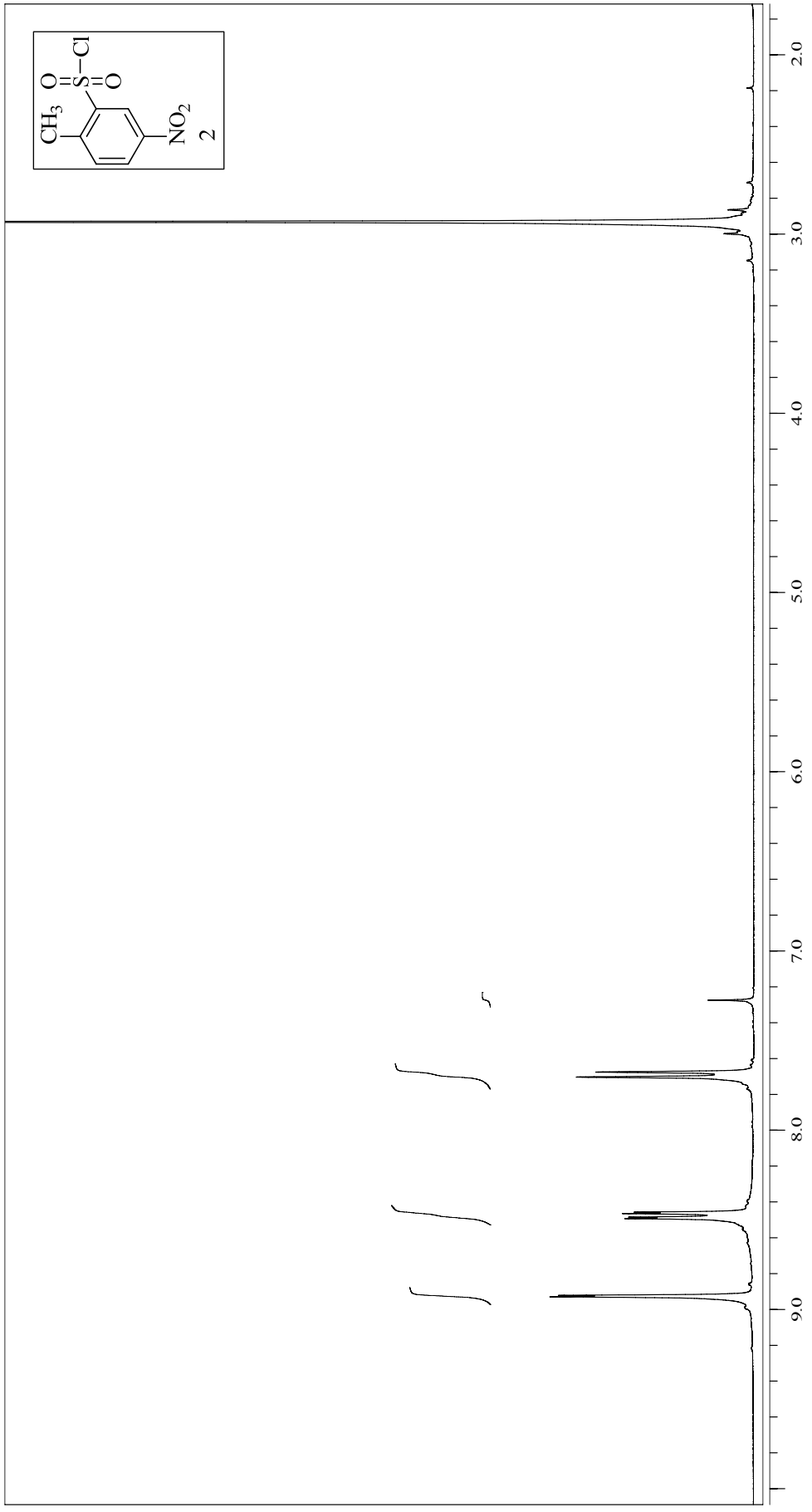
EKLER

Tablo A.1. S4, S11, S15 ve S21 kodlu bileşiklerin heaplanan HOMO-LUMO enerji seviyeleri ve dipol momentleri

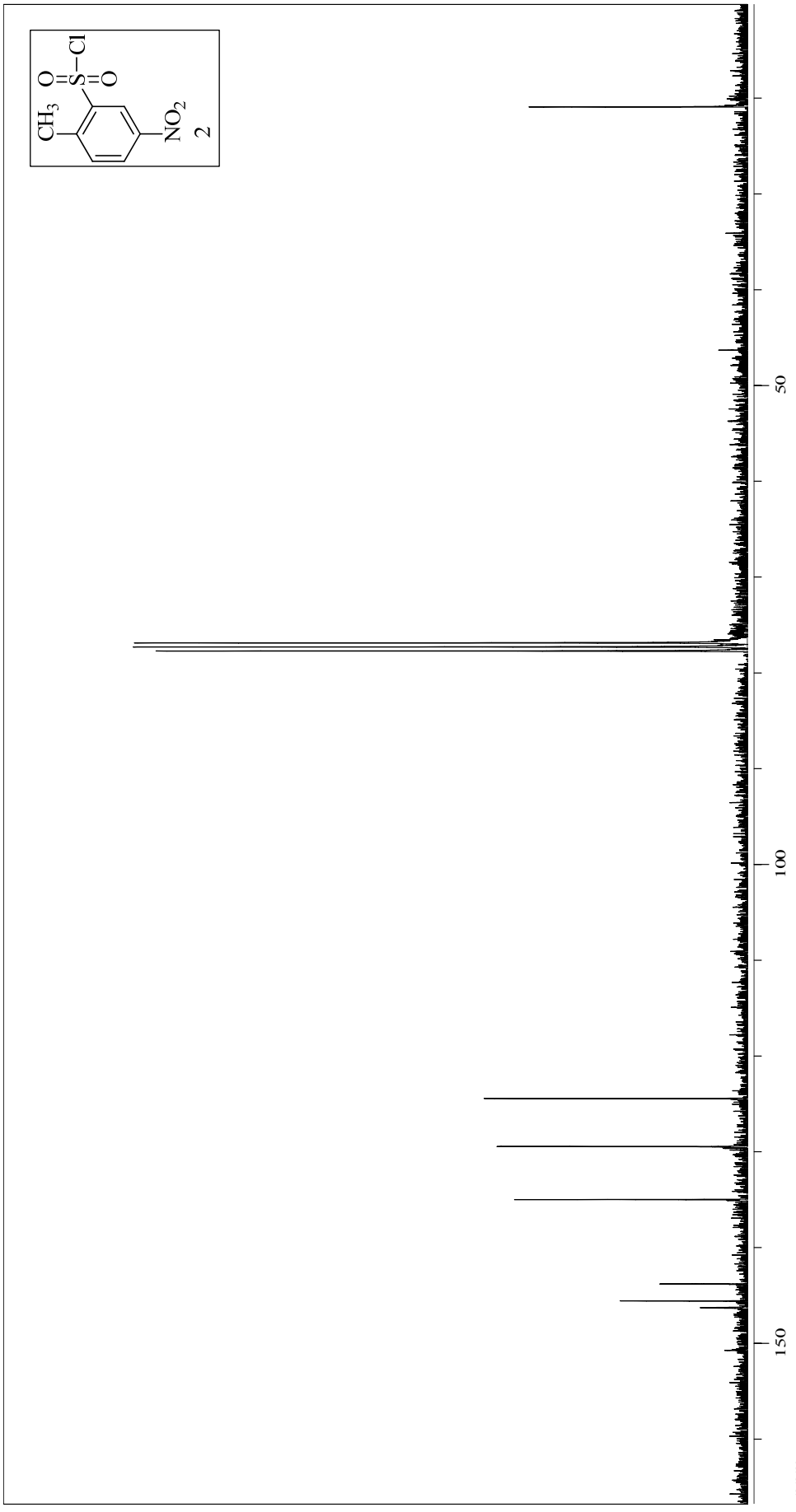
	S4	S11	S15	S21
				
HOMO				
LUMO				
	$E_{tot.}$= -1403.438689 a.u.; Dipole moment (μ)= 3.1473 Debye E_{HOMO} = -6.285 eV; E_{LUMO} = -2.240 eV; $\Delta E_{HOMO-LUMO}$= 4.045 eV	$E_{tot.}$=-1607.936297a.u.; Dipole moment (μ)= 4.502 Debye E_{HOMO} = -6.077 eV; E_{LUMO} = -2.520 eV; $\Delta E_{HOMO-LUMO}$= 3.557 eV	$E_{tot.}$=-1726.387575 a.u.; Dipole moment (μ)= 3.8624 Debye E_{HOMO} = -6.159 eV; E_{LUMO} = -2.432 eV; $\Delta E_{HOMO-LUMO}$= 3.727 eV	$E_{tot.}$=-960.69788616 a.u.; Dipol moment (μ)= 4.6391 Debye E_{HOMO} = -6.561 eV; E_{LUMO} = -3.101 eV; $\Delta E_{HOMO-LUMO}$= 3.460 eV

Tablo A.2. İ.1, İ.4, İ.8, İ.12 ve İ.15 kodlu bileşiklerin heaplanan HOMO-LUMO enerji seviyeleri ve dipol momentleri

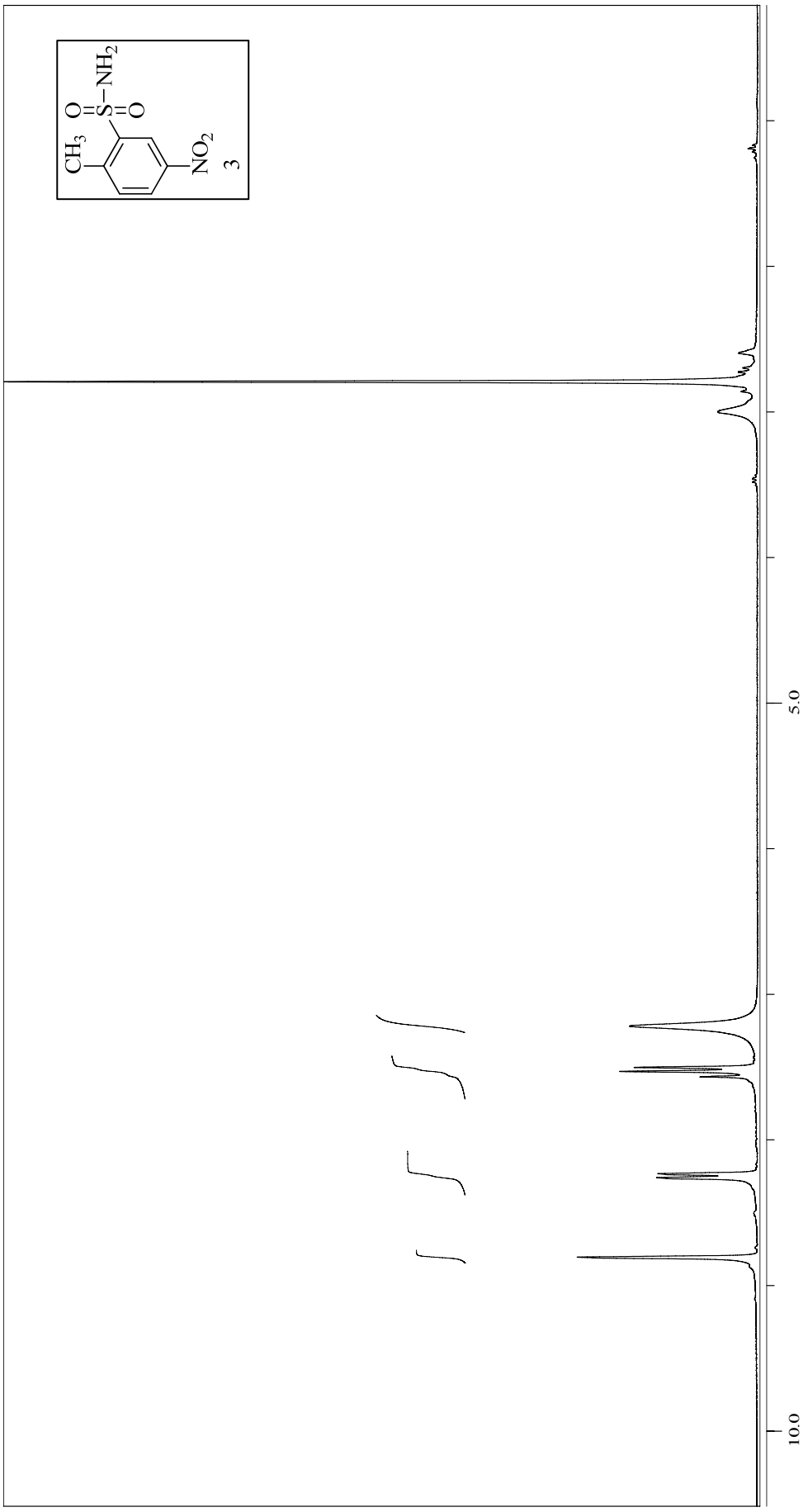
	İ.1	İ.4	İ.8	İ.12	İ.15
					
HOMO					
LUMO					
	Dipole moment (μ)= 9.6669 Debye E_{HOMO} = -5.809 eV; E_{LUMO} = -2.487 eV; $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.322 eV	Dipole moment (μ)= 9.5788 Debye E_{HOMO} = -5.793 eV; E_{LUMO} = -2.458 eV; $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.335 eV	Dipole moment (μ)= 10.6887 Debye E_{HOMO} = -5.953 eV; E_{LUMO} = -2.613 eV; $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.340 eV	Dipol moment (μ)= 11.2443 Debye E_{HOMO} = -6.197 eV; E_{LUMO} = -2.988 eV; $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.209 eV	Dipole moment (μ)= 9.6374 Debye E_{HOMO} = -5.826 eV; E_{LUMO} = -2.400 eV; $\Delta E_{HOMO-LUMO}$=3.426 eV



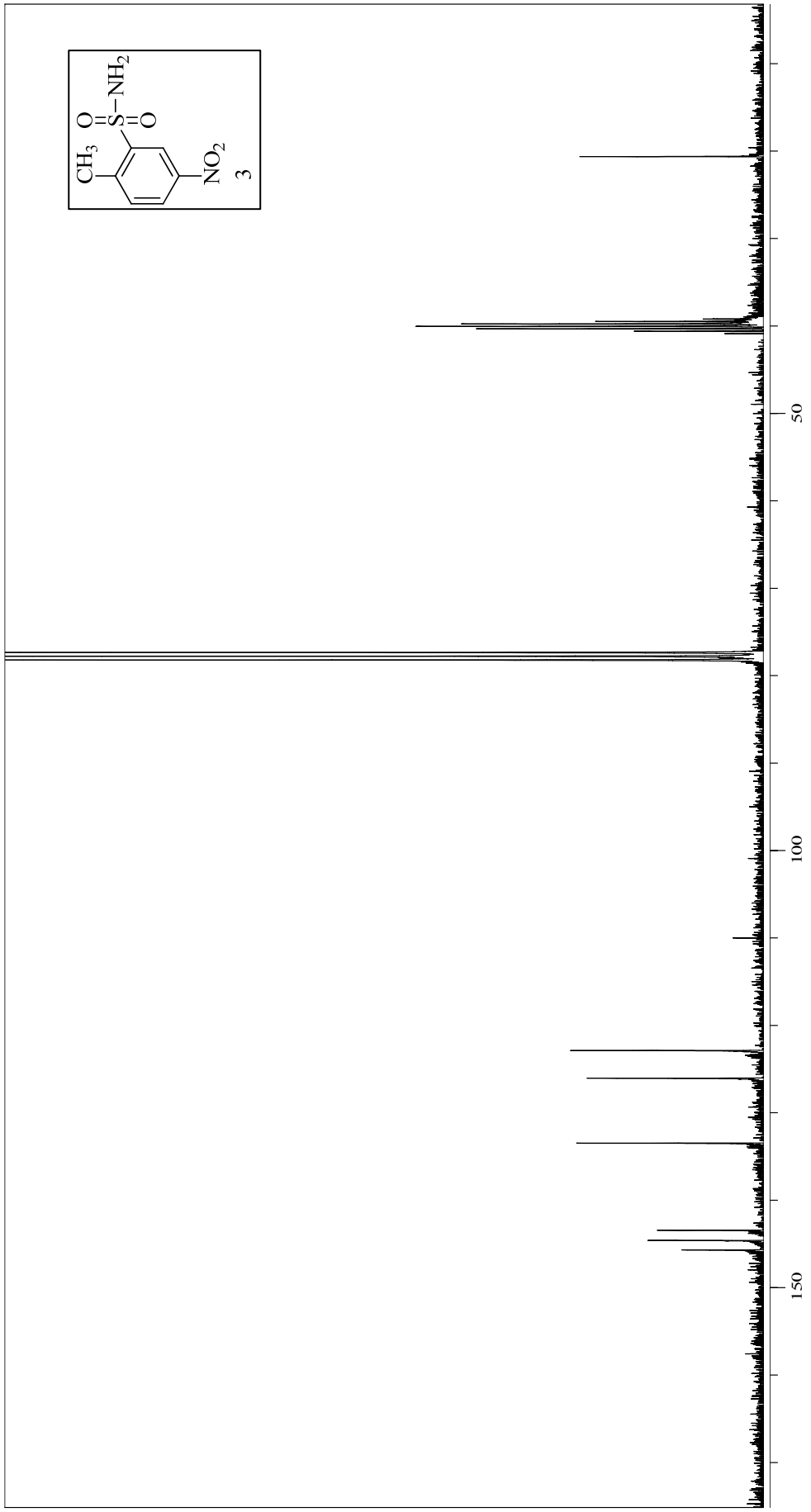
Şekil A.1. 2 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$)



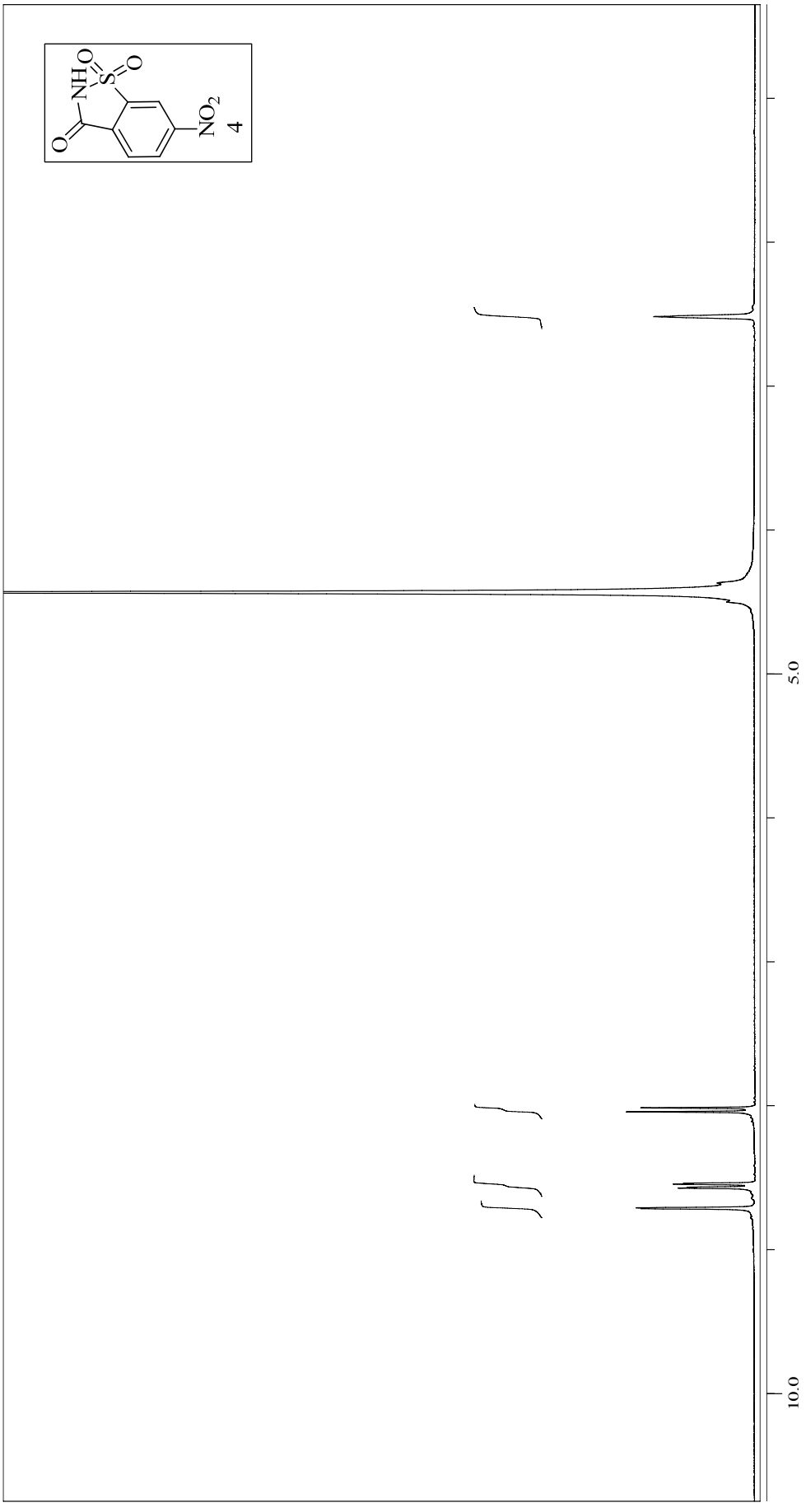
Şekil A.2. 2 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$)



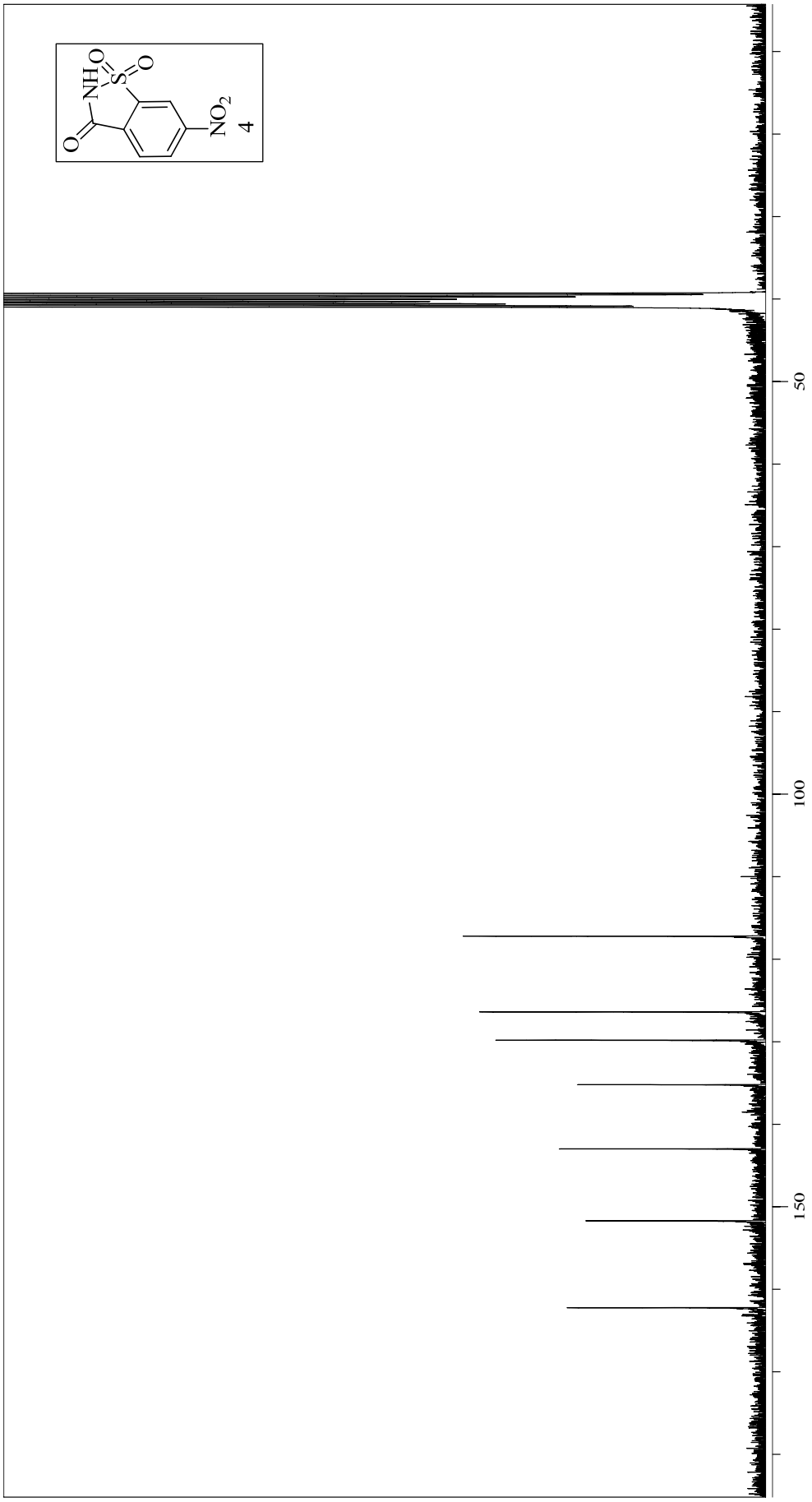
Şekil A.3. 3 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6)



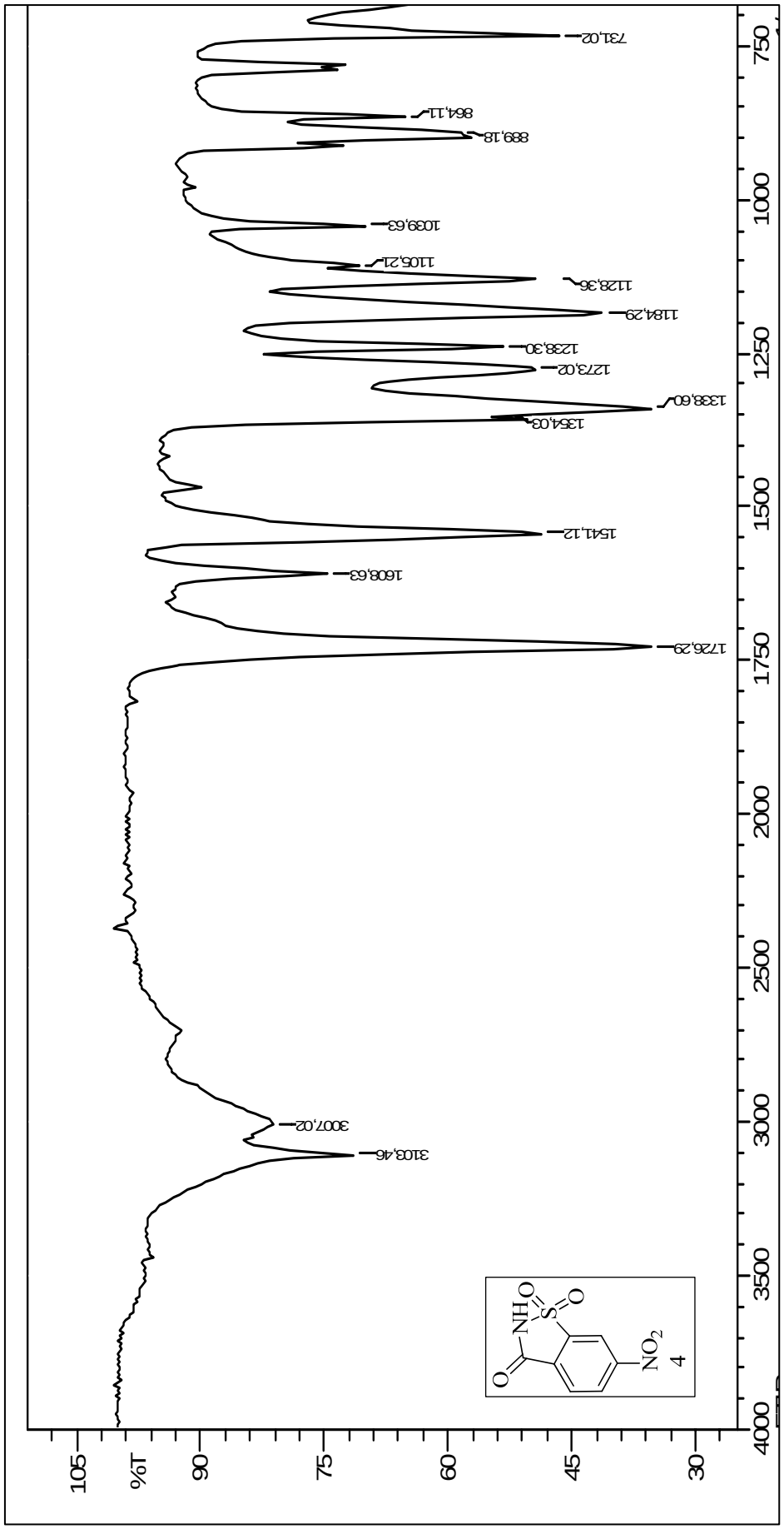
Şekil A.4. 3 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6)



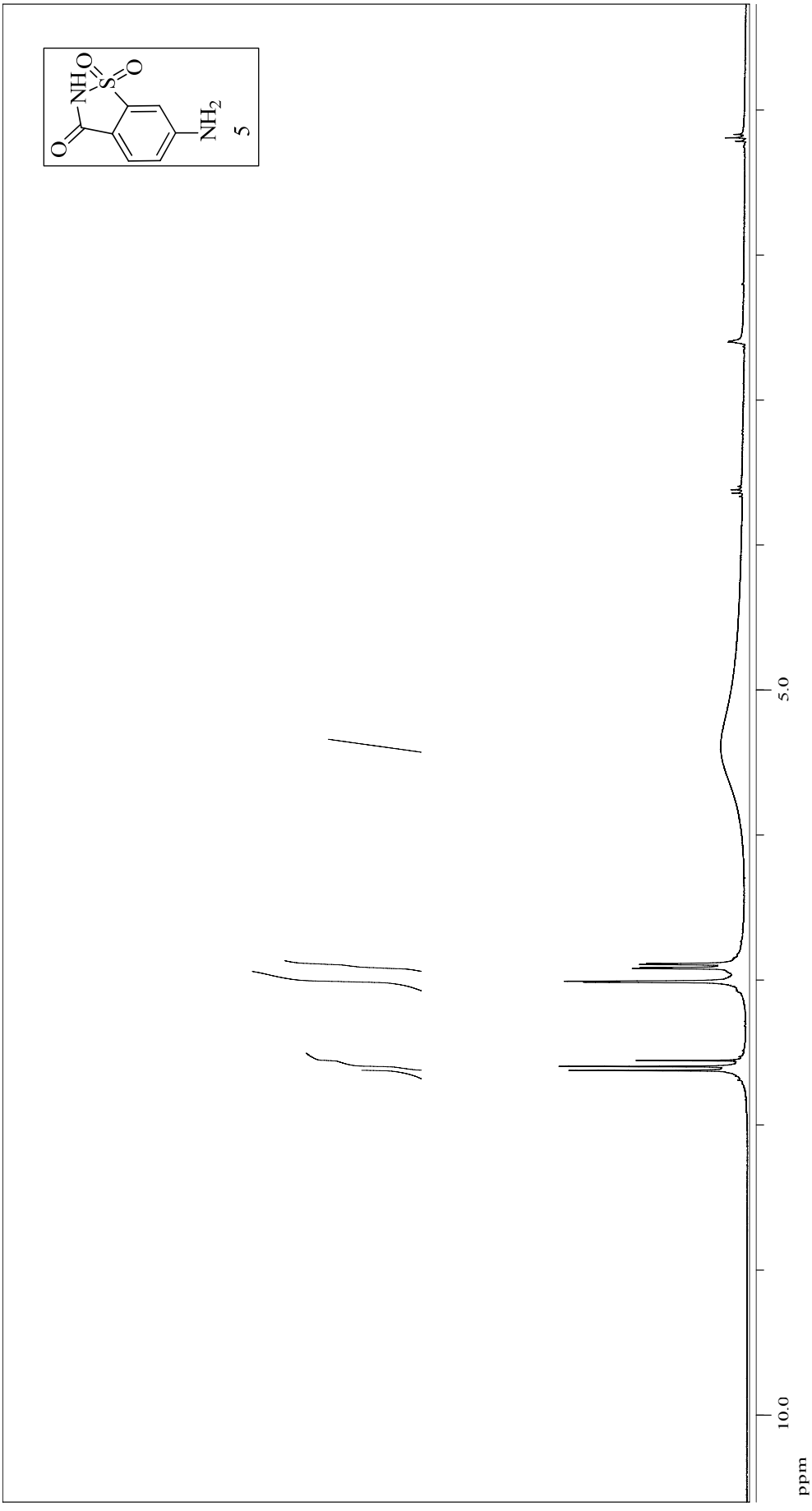
Şekil A.5. 4 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



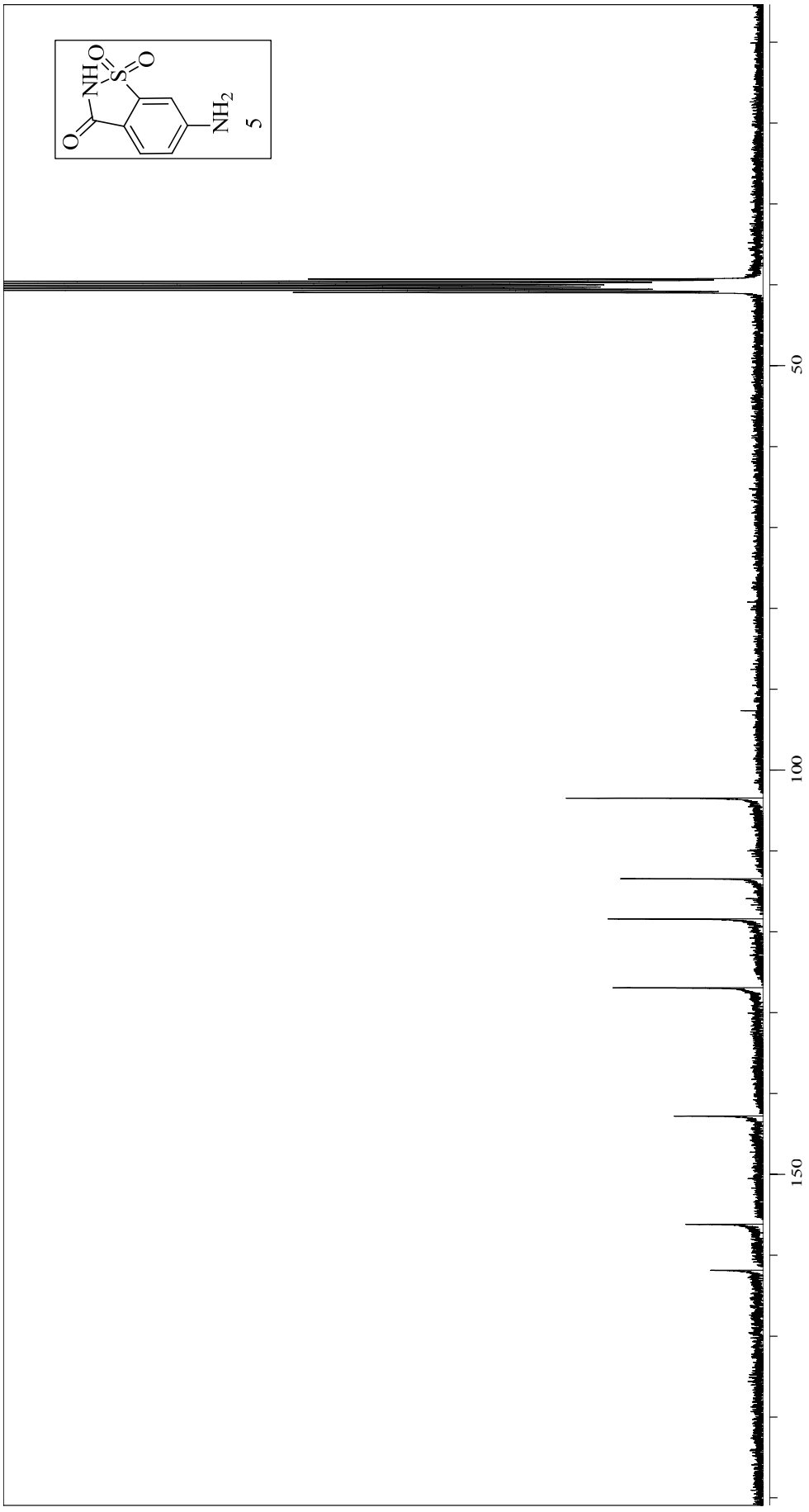
Şekil A.6. 4 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



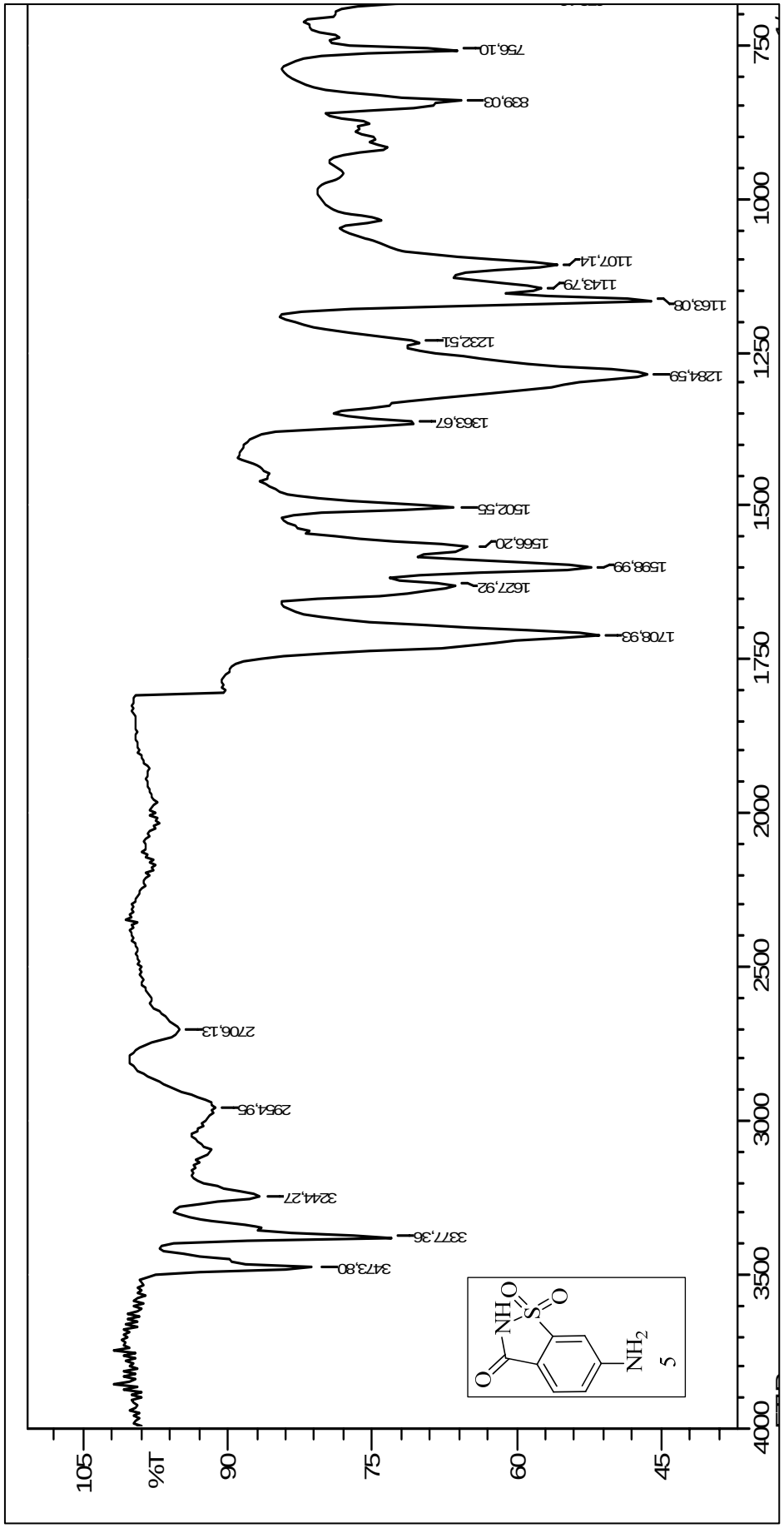
Şekil A.7. 4 numaralı bileşiğin IR spektrumu



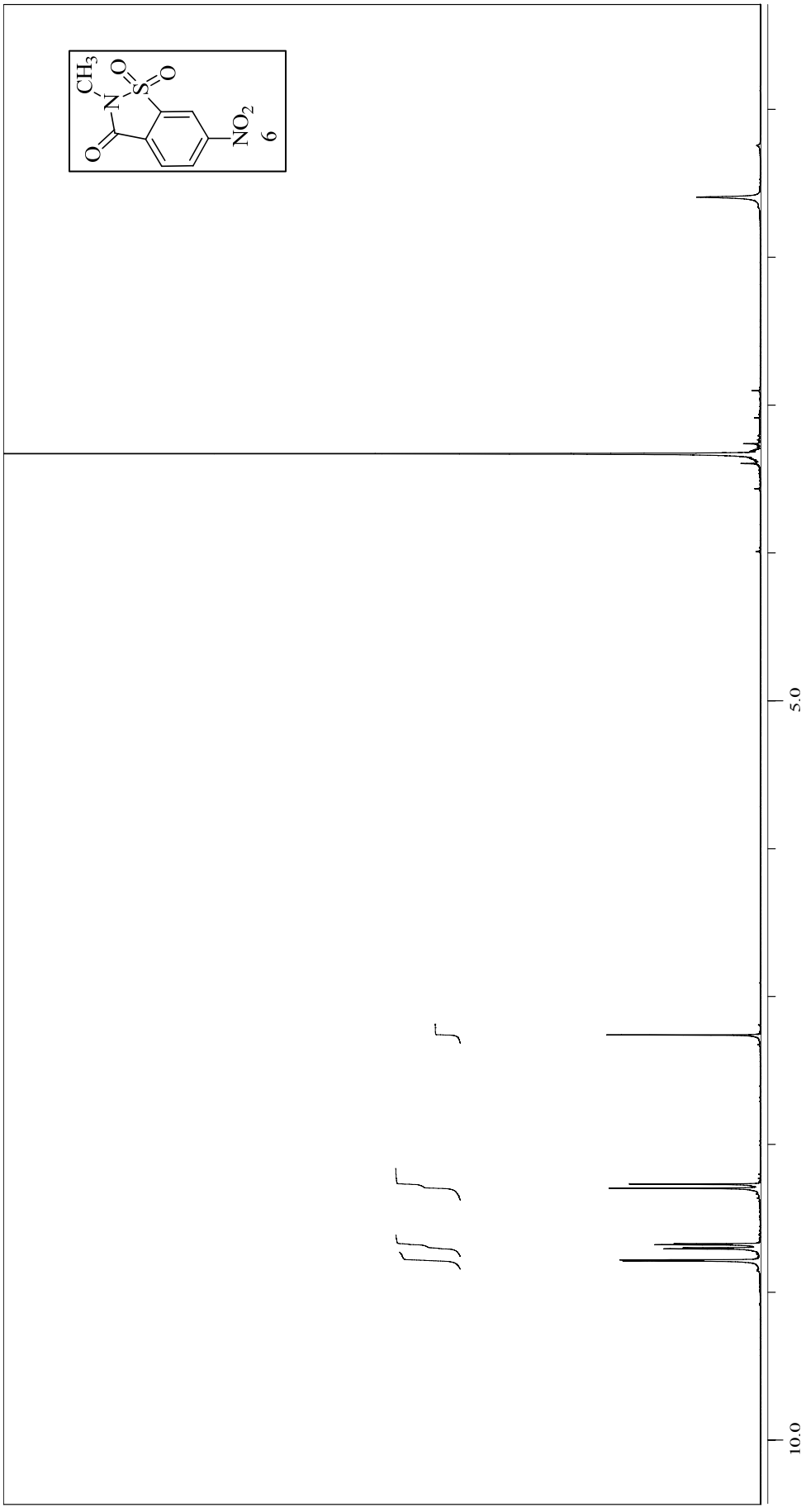
Şekil A.8. 5 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



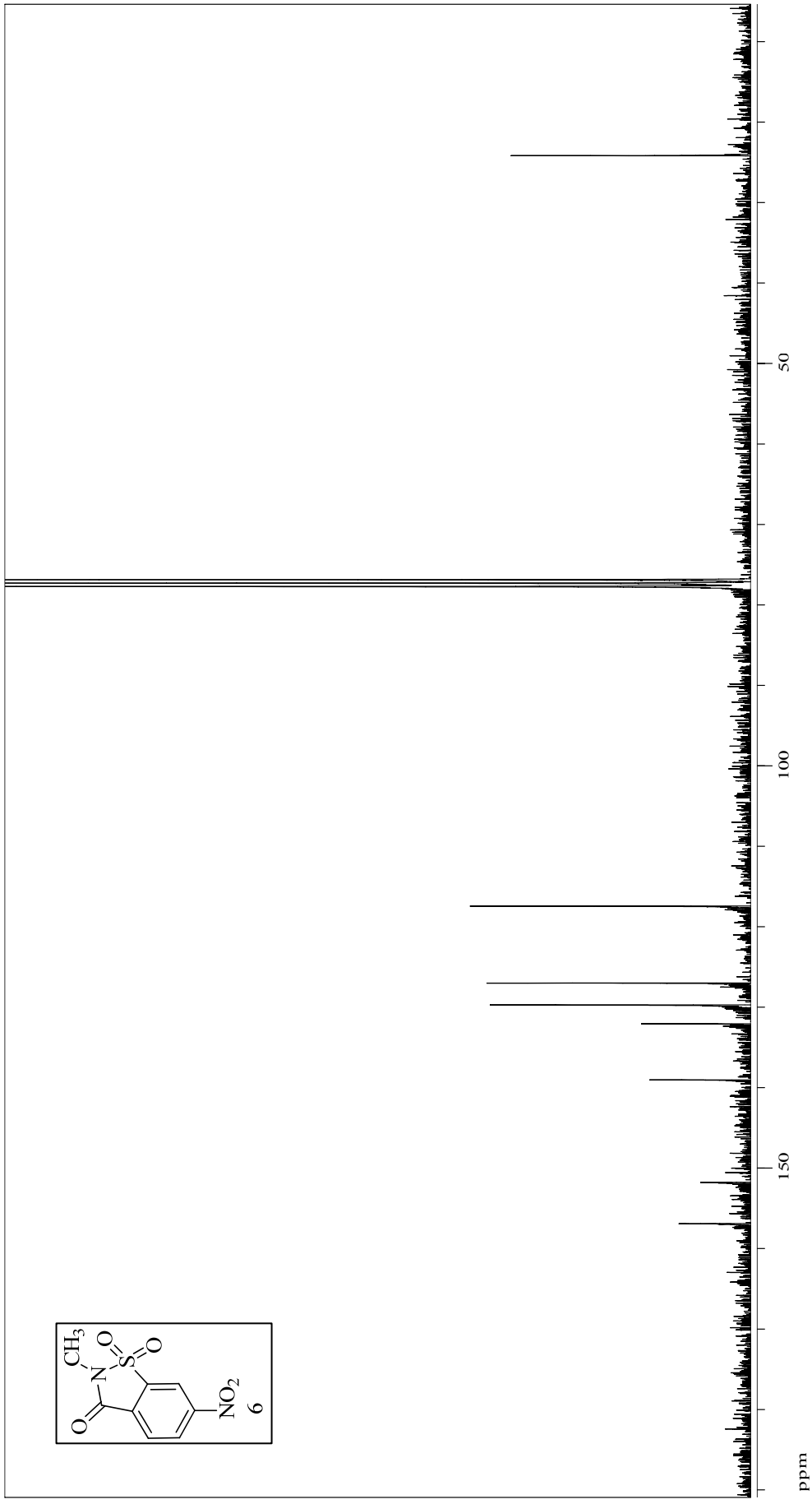
Şekil A.9. 5 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



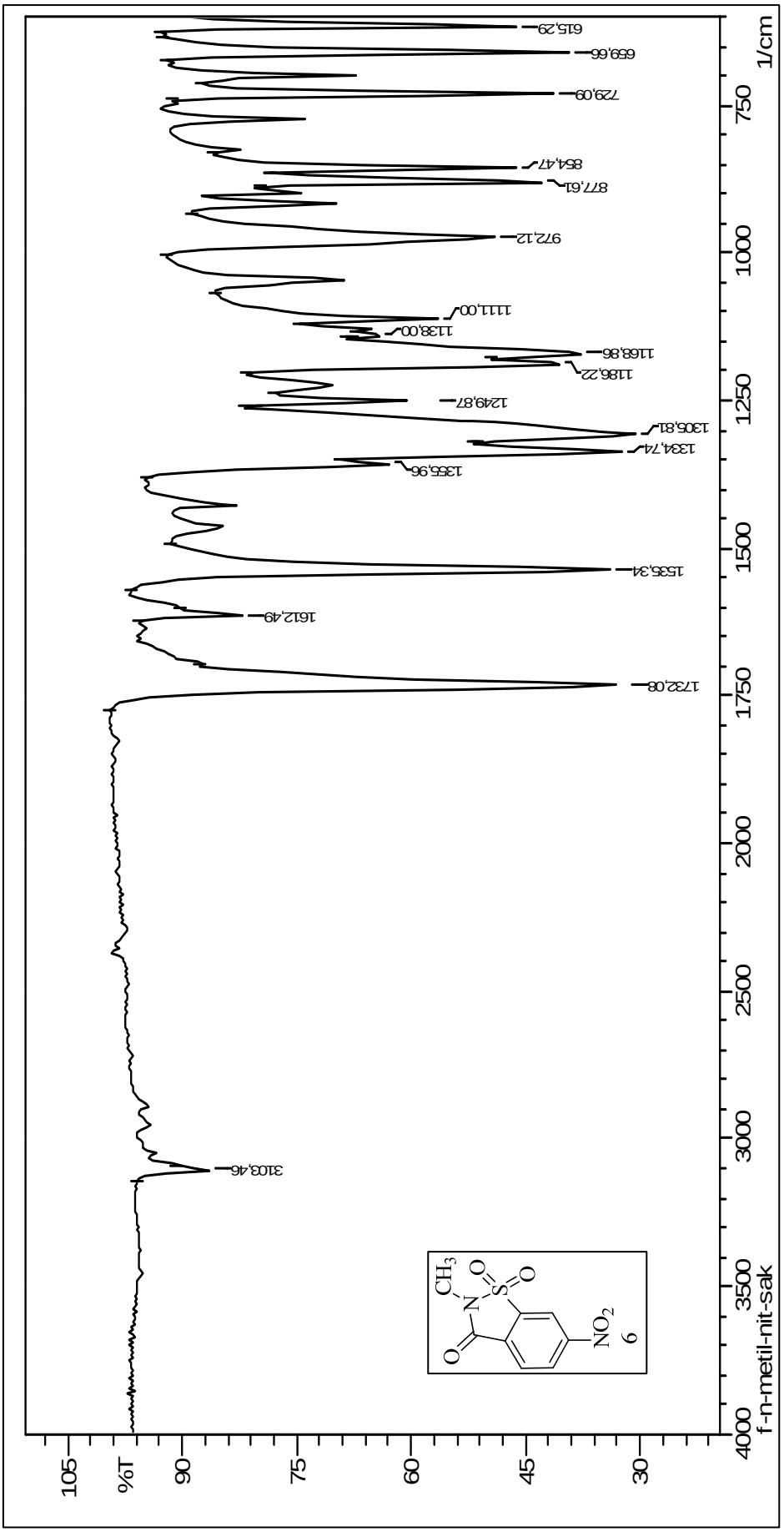
Şekil A.10. 5 numaralı bileşiğin IR spektrumu



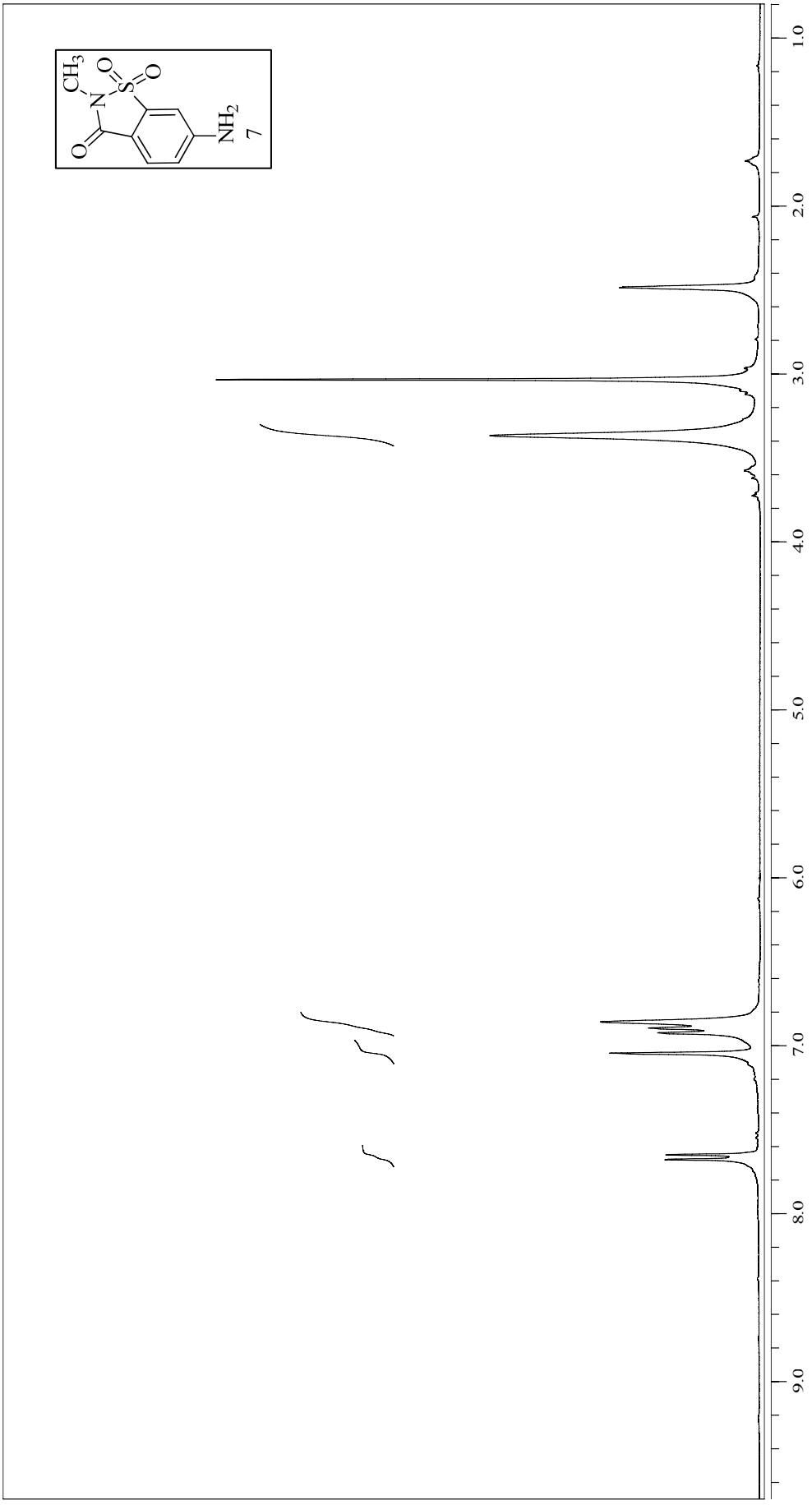
Şekil A.11. 6 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6)



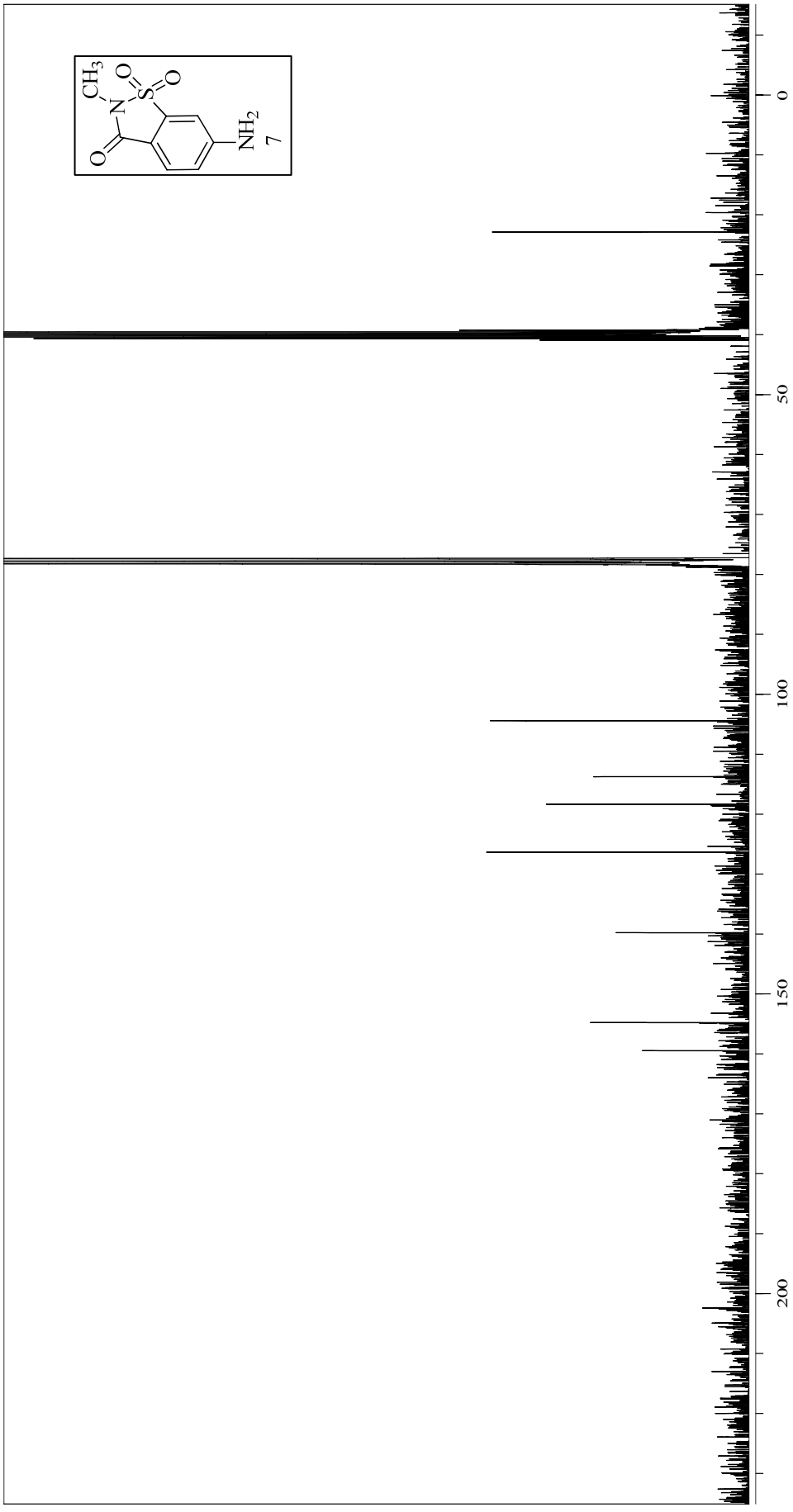
Şekil A.12. 6 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6)



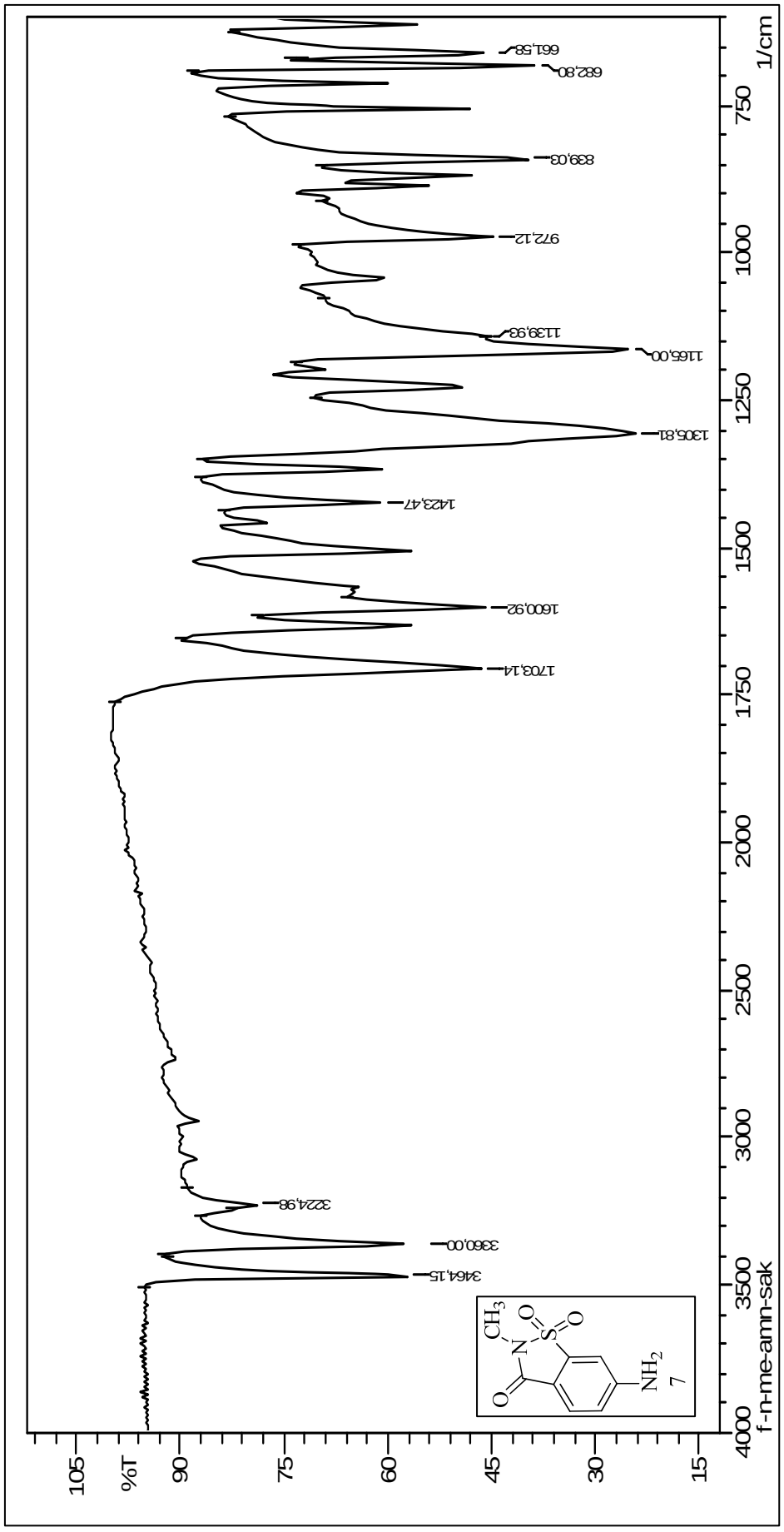
Şekil A.13. 6 numaralı bileşiğin IR spektrumu



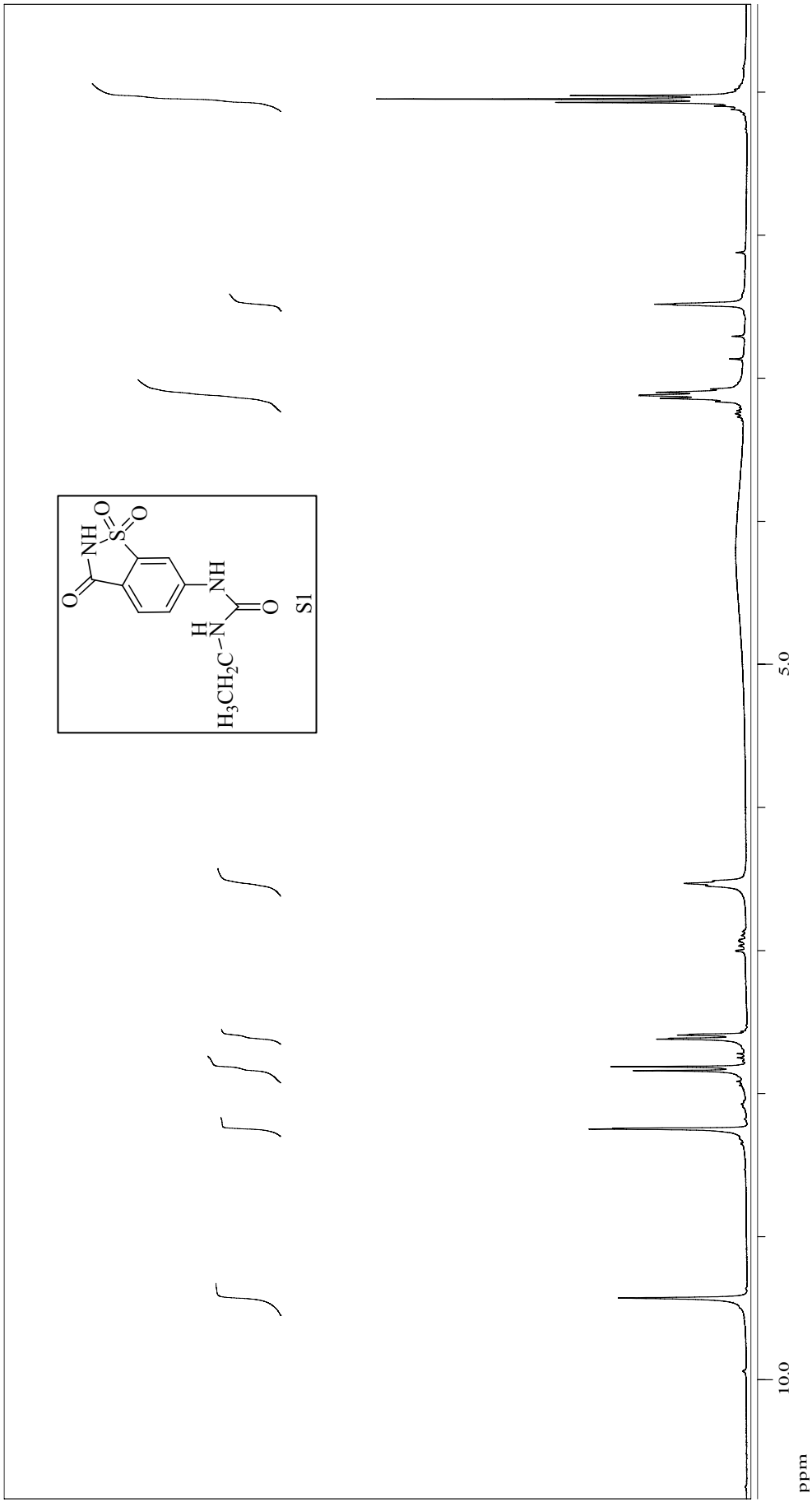
Şekil A.14. 7 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



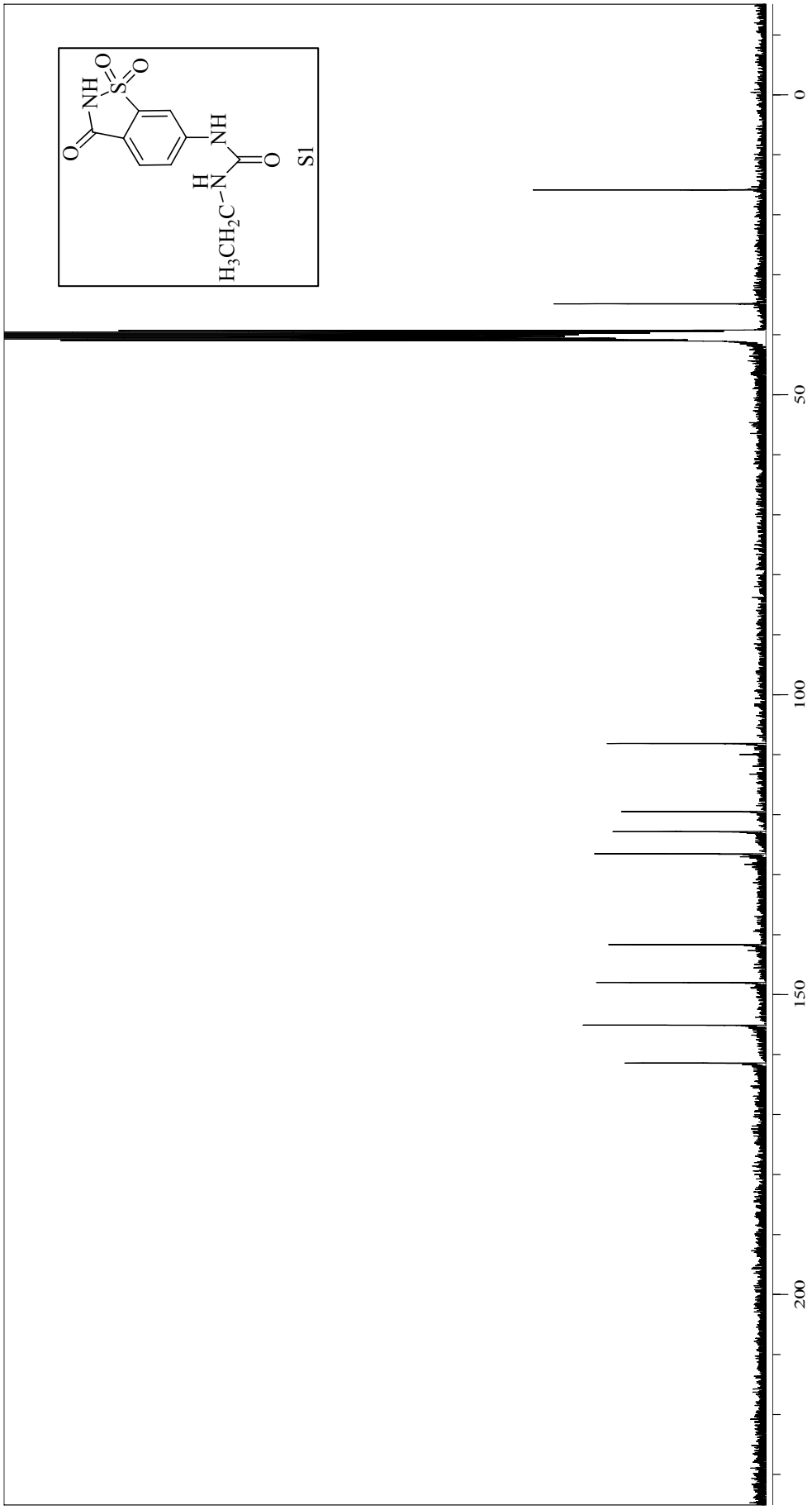
Şekil A.15. 7 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



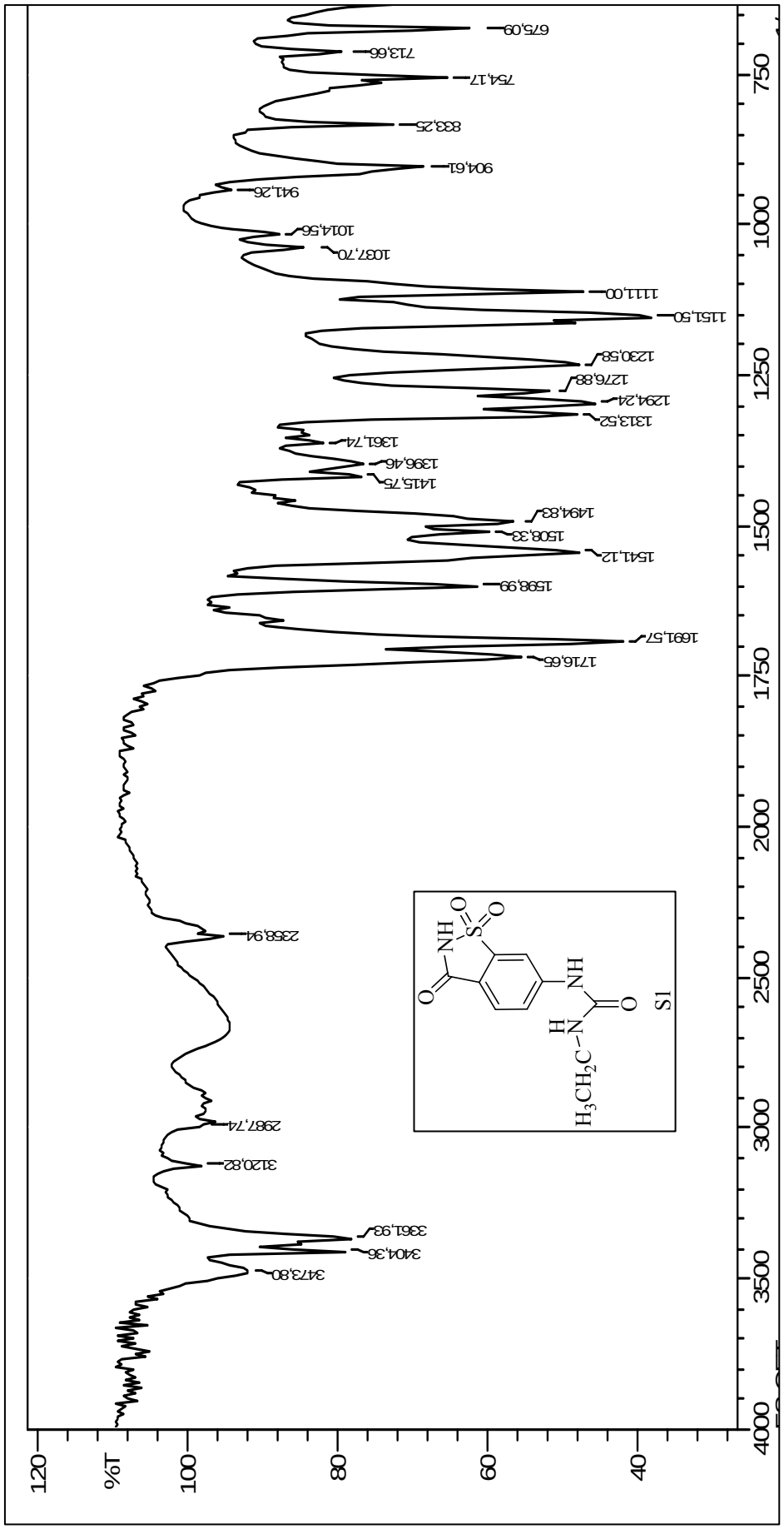
Şekil A.16. 7 numaralı bileşiğin IR spektrumu



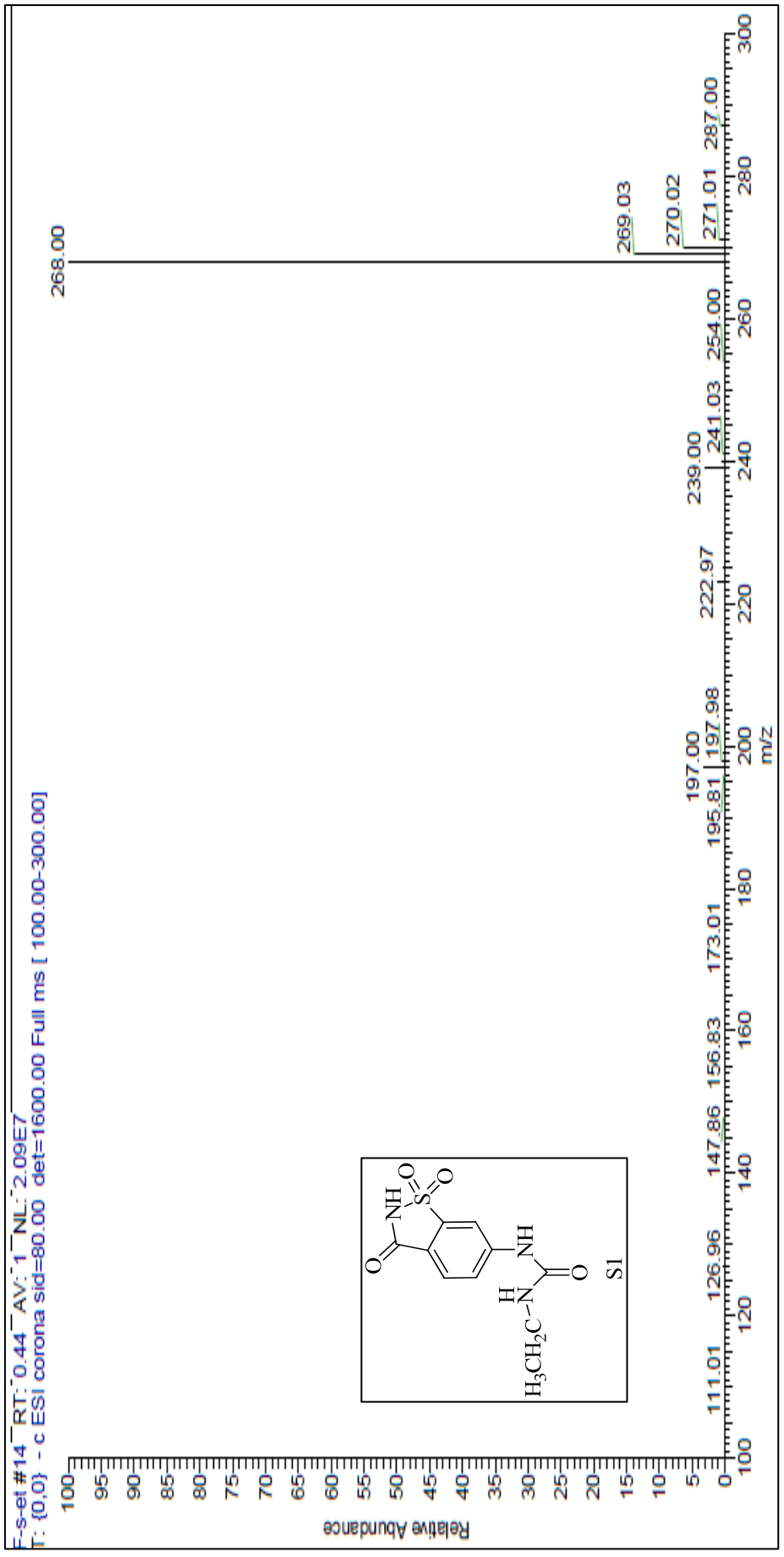
Şekil A.17. S1 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



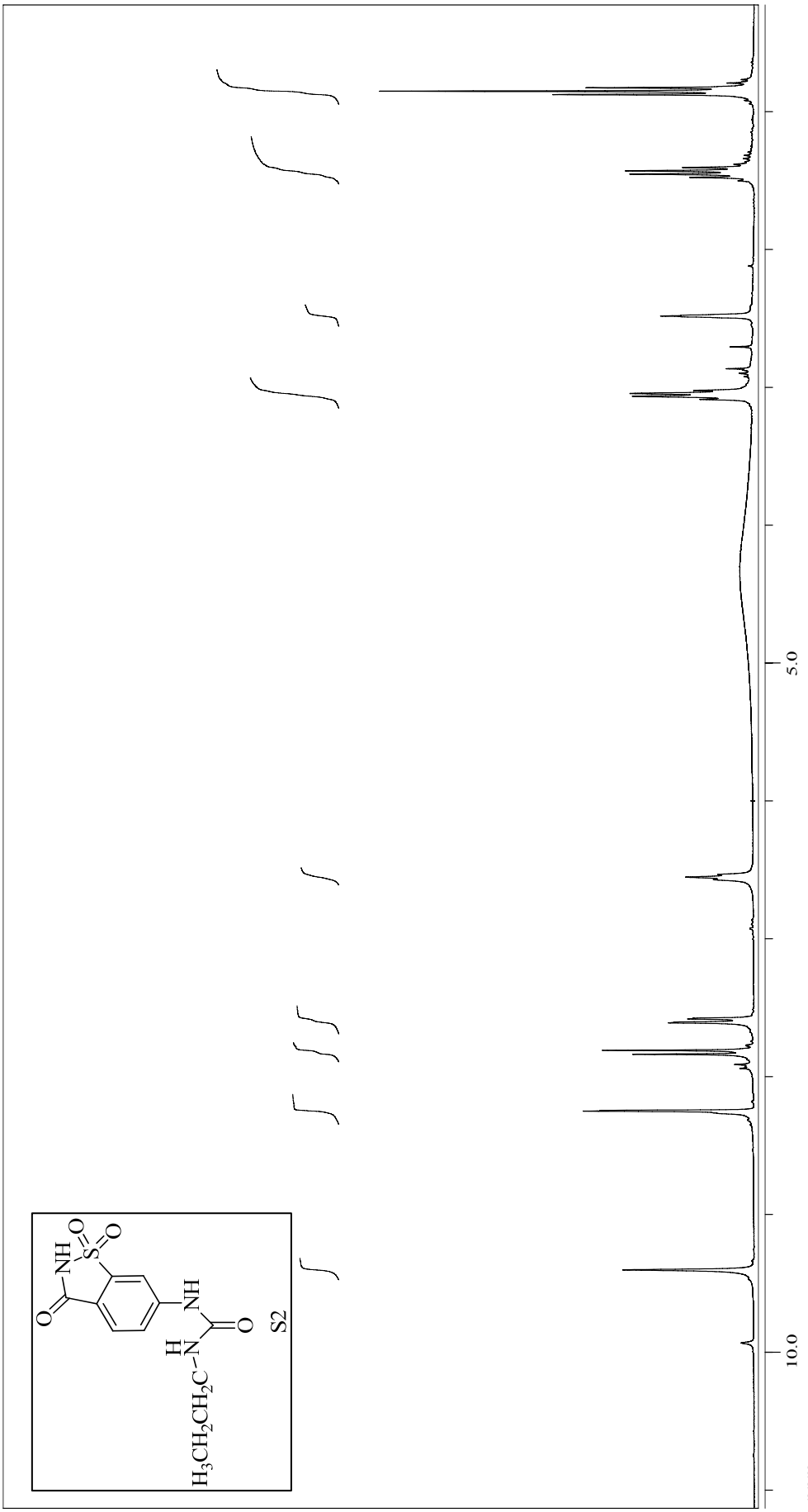
Şekil A.18. S1 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



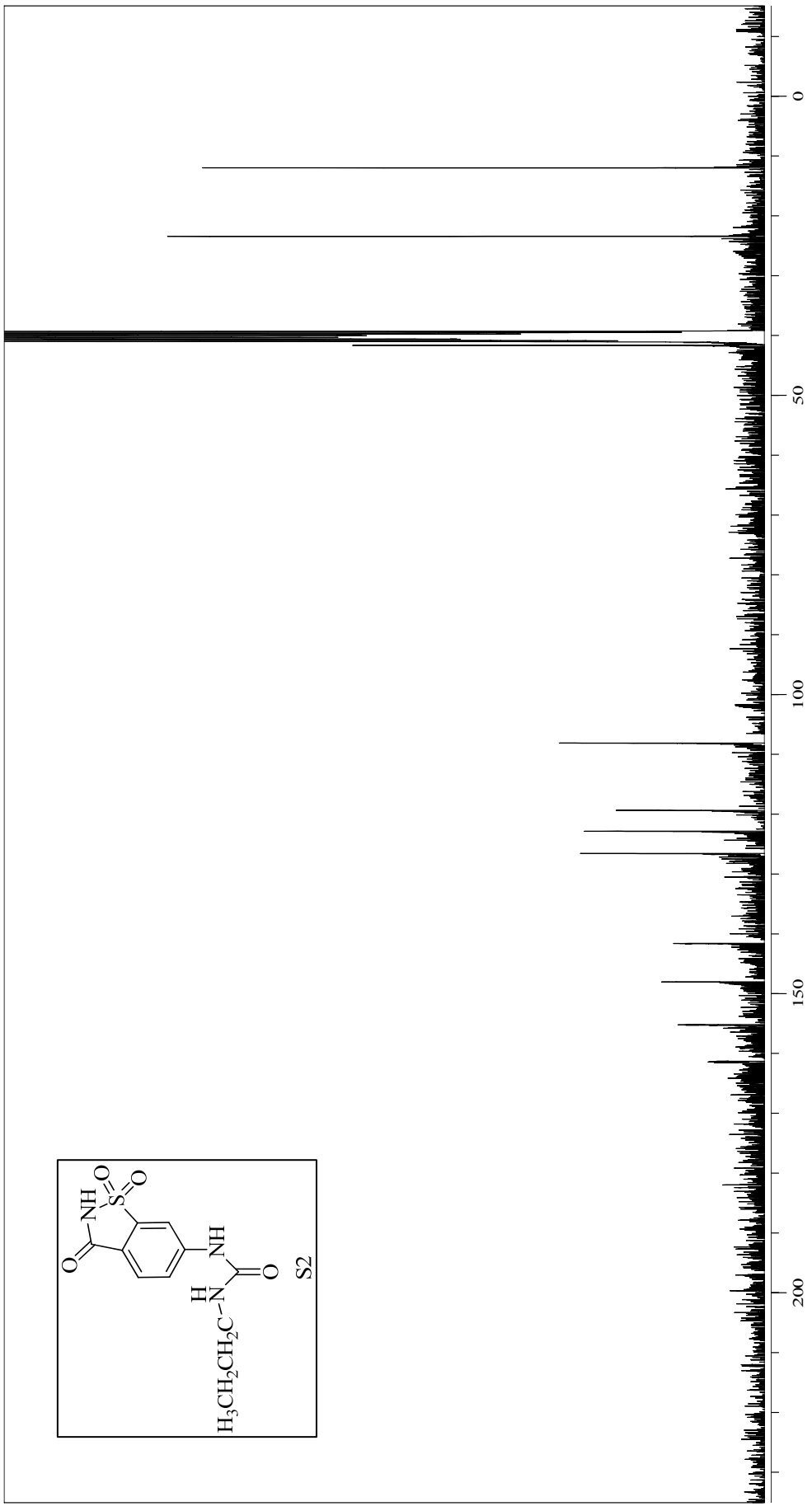
Şekil A.19. S1 numaralı bileşiğin IR spektrumu



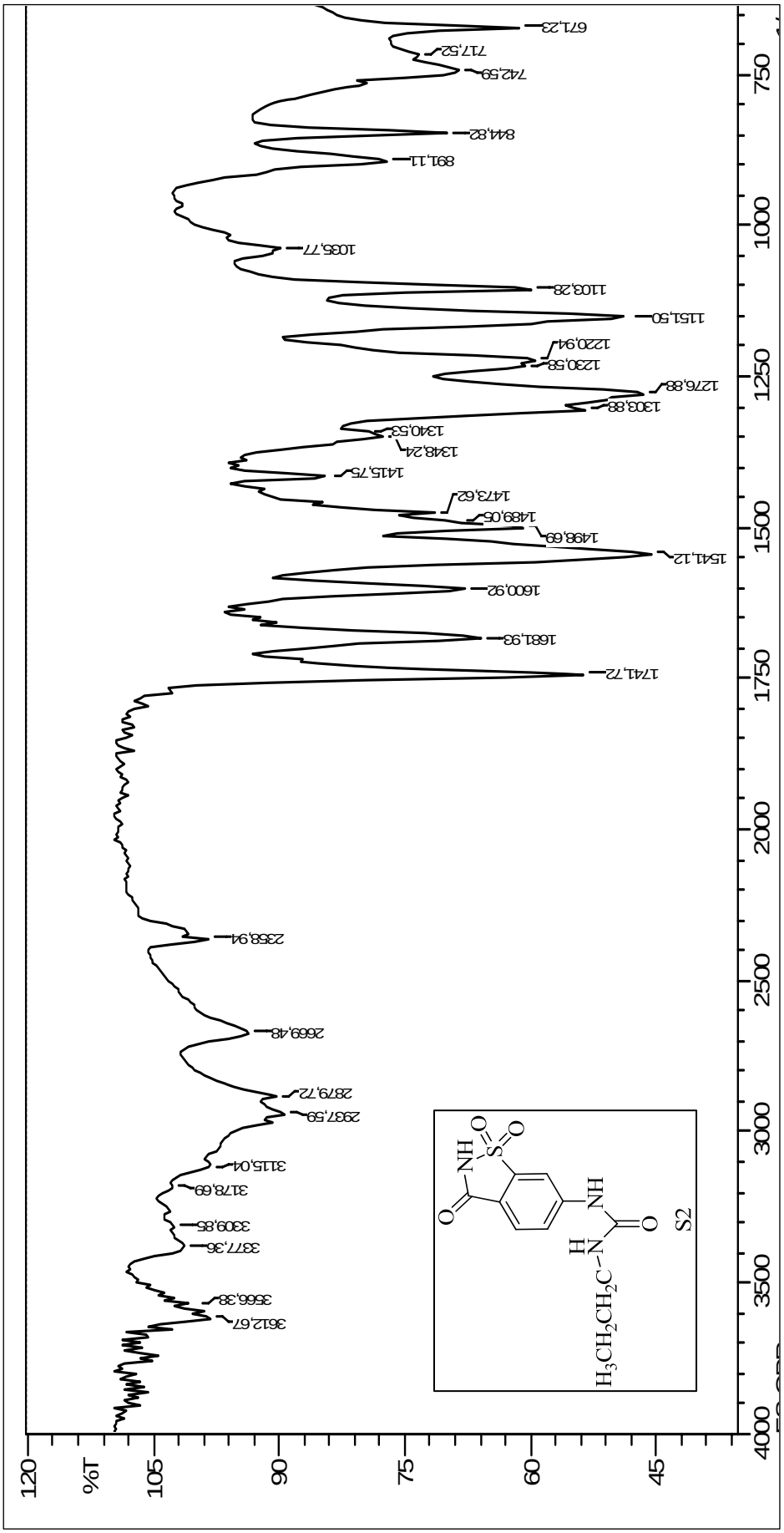
Şekil A.20. S1 numaralı bileşiğin MS spektrumu



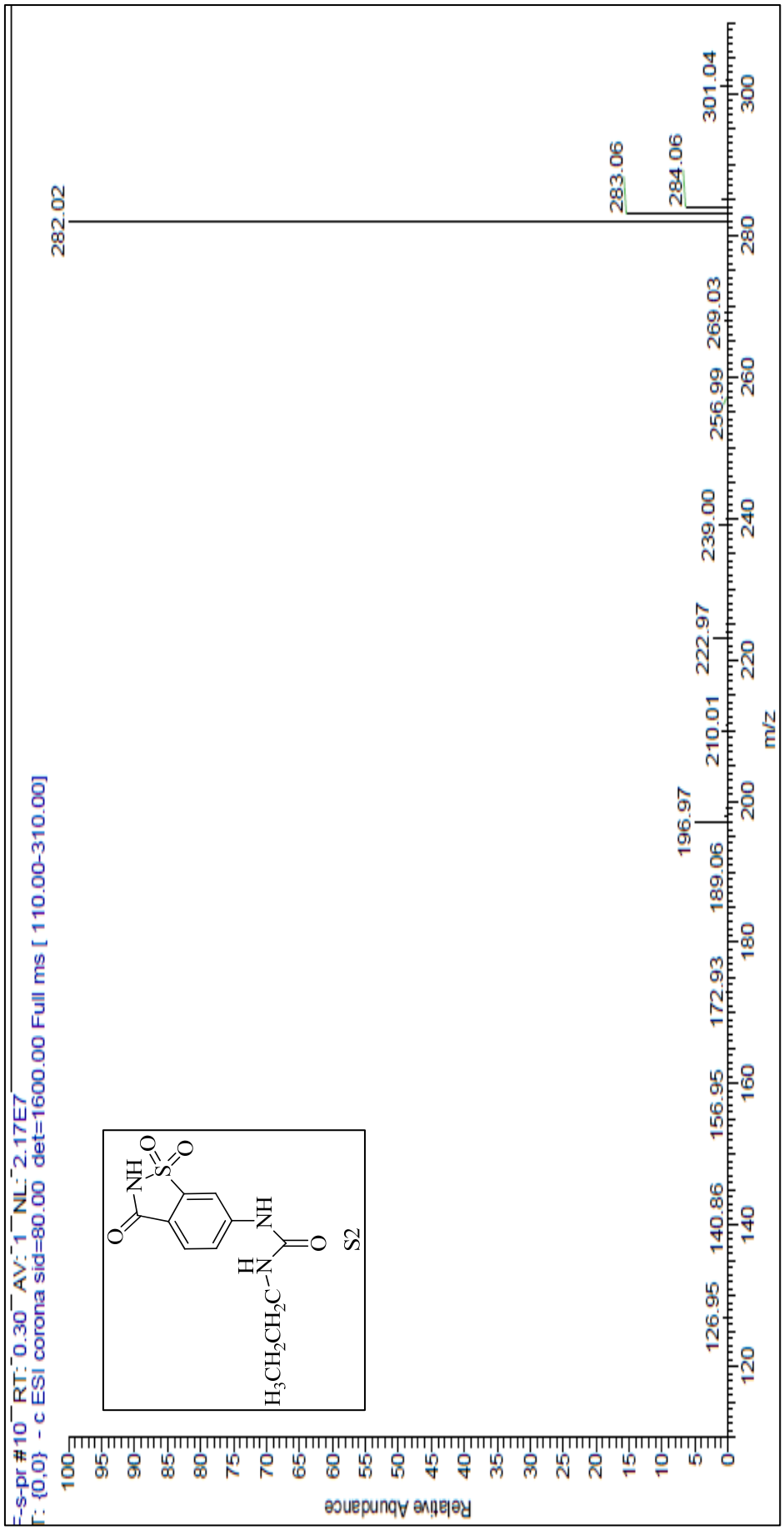
Şekil A.21. S2 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



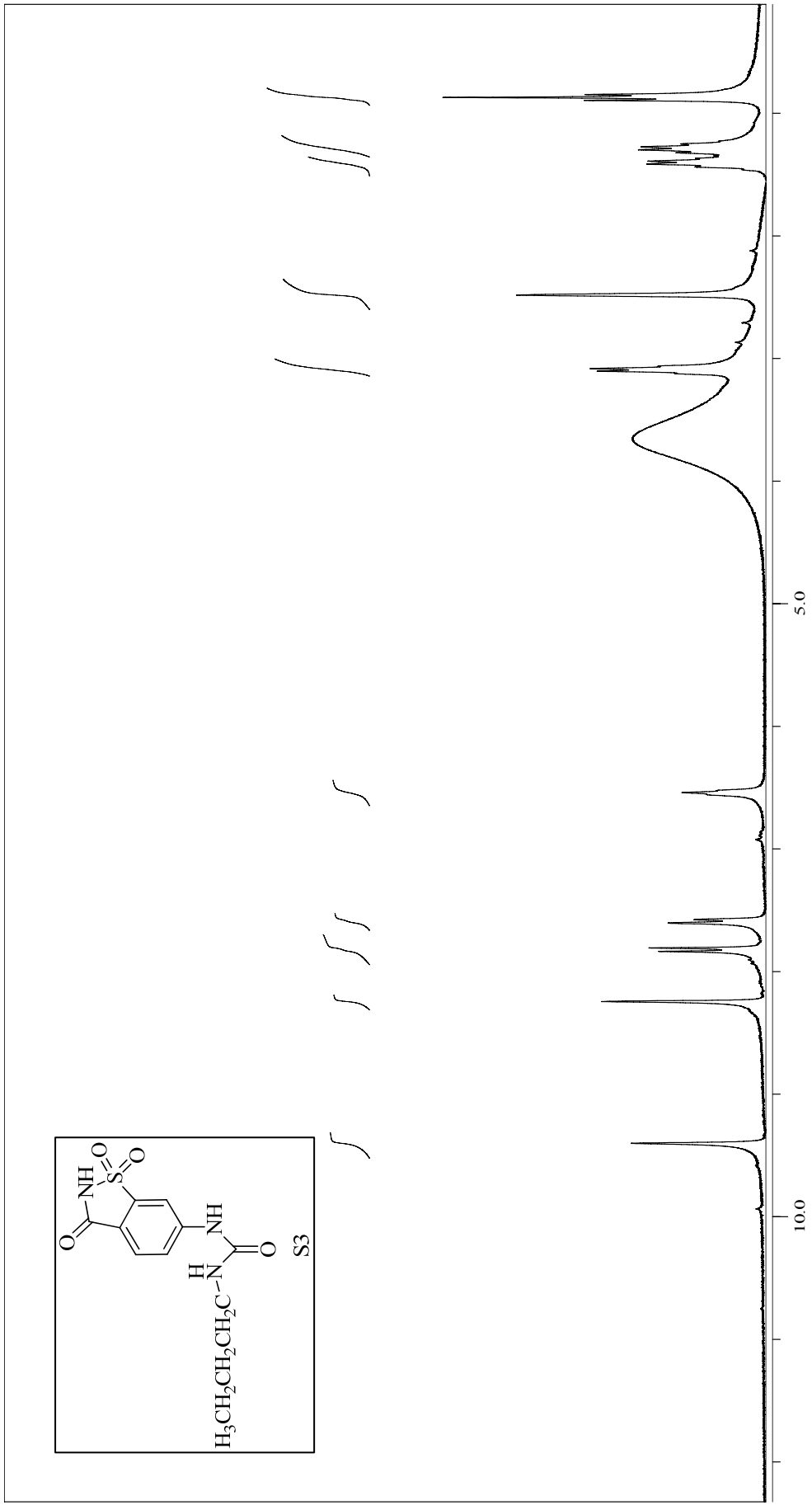
Şekil A.22. S2 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



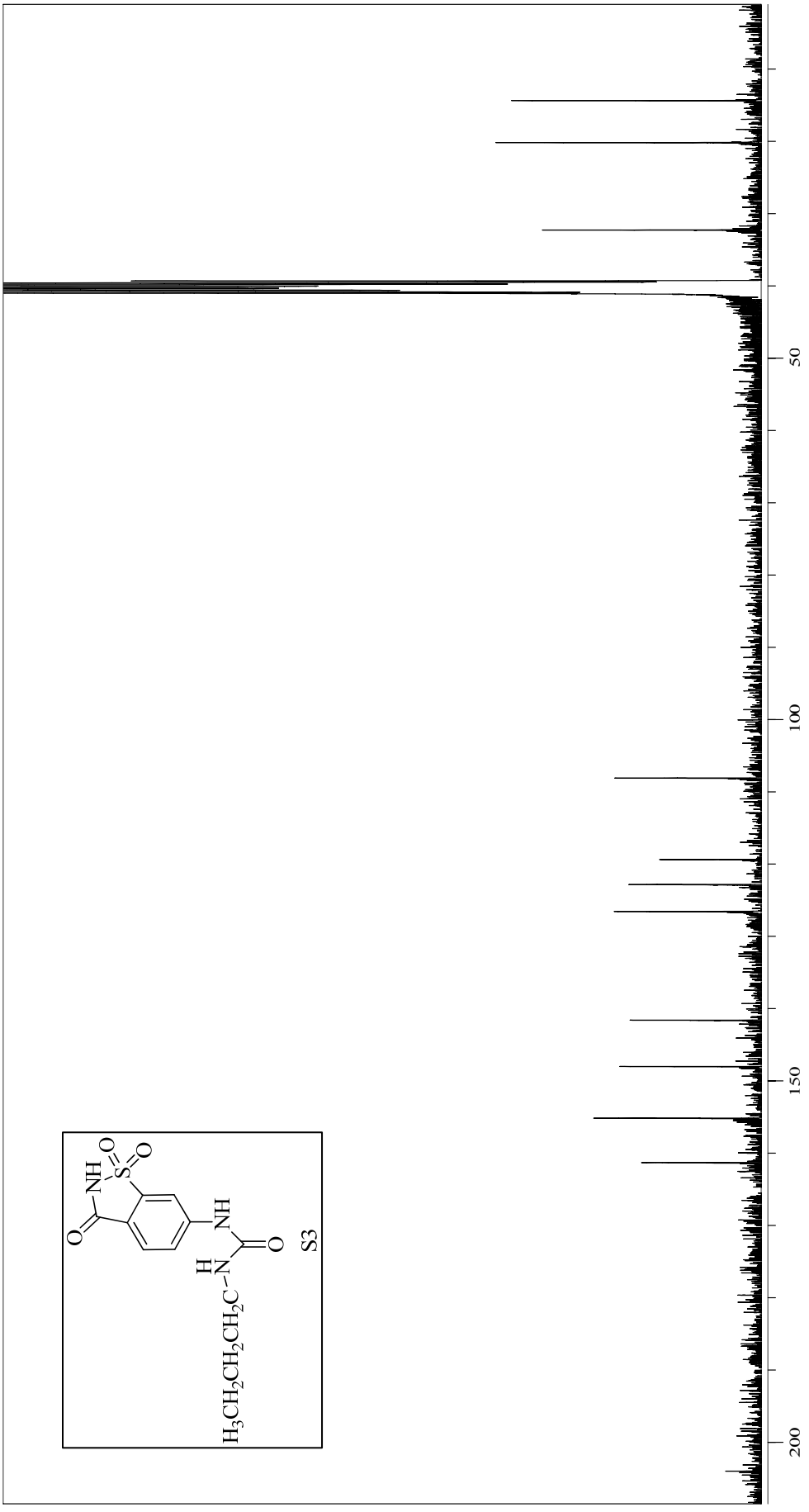
Şekil A.23. S2 numaralı bileşiğin IR spektrumu



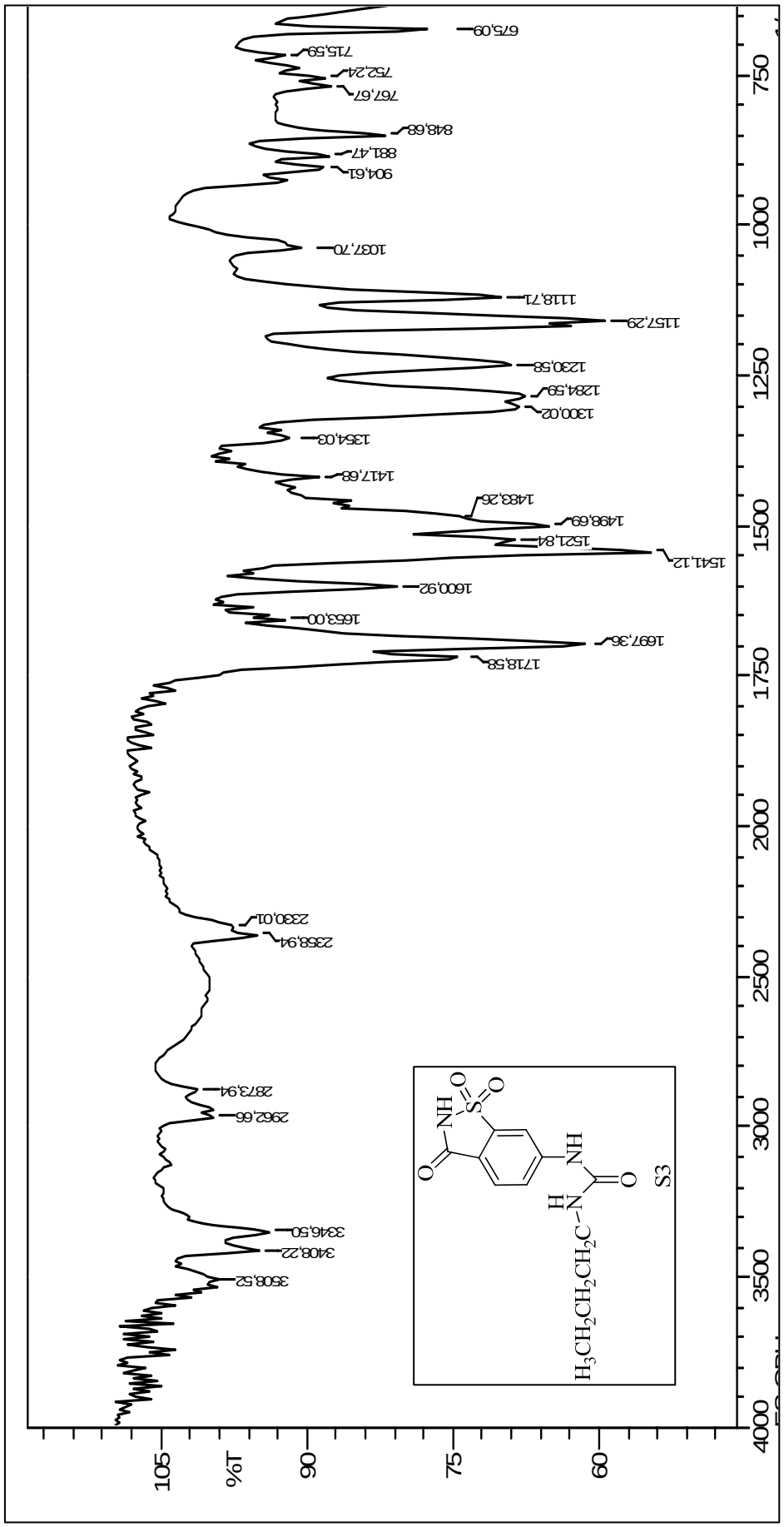
Şekil A.24. S2 numaralı bileşiğin MS spektrumu



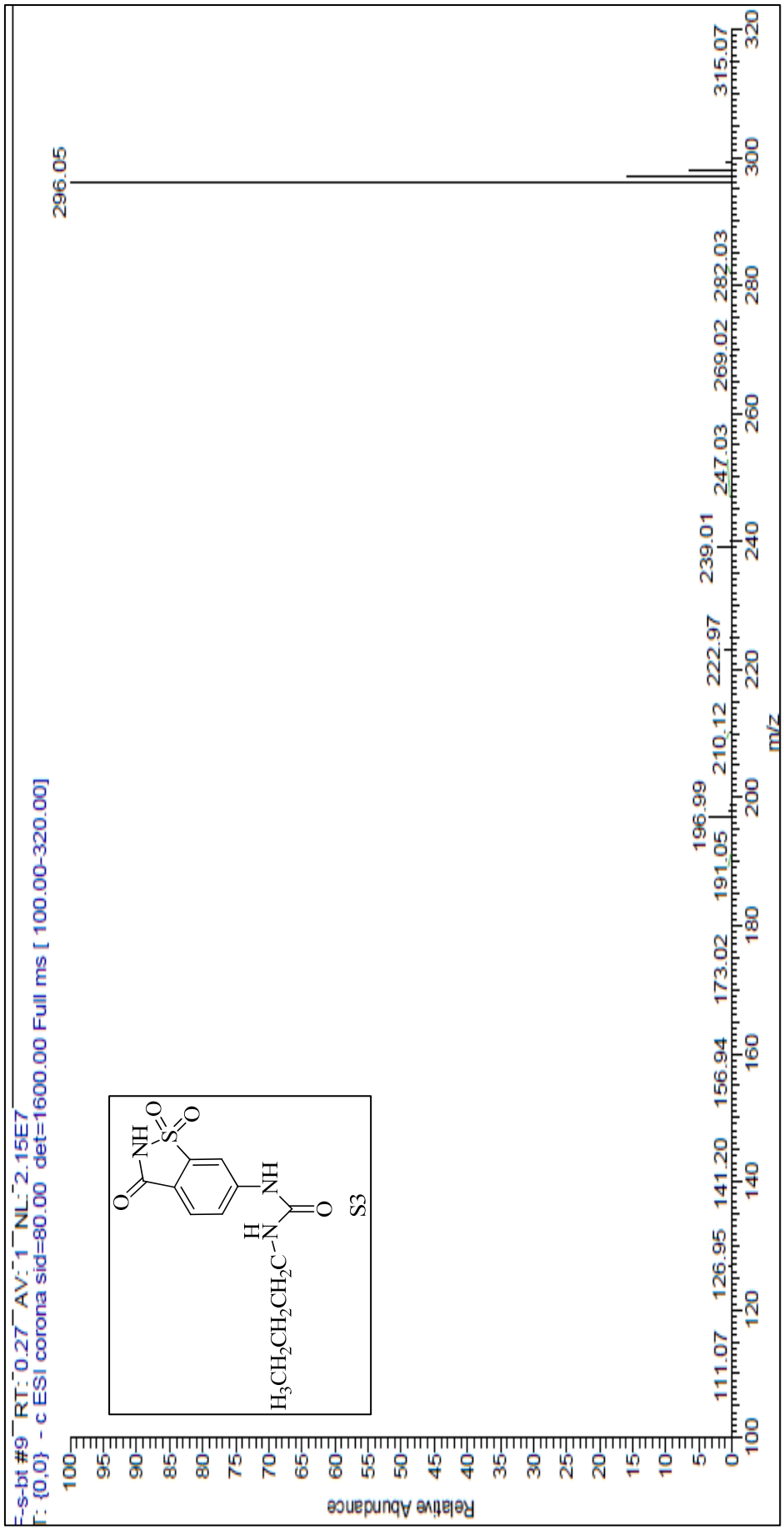
Şekil A.25. S3 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



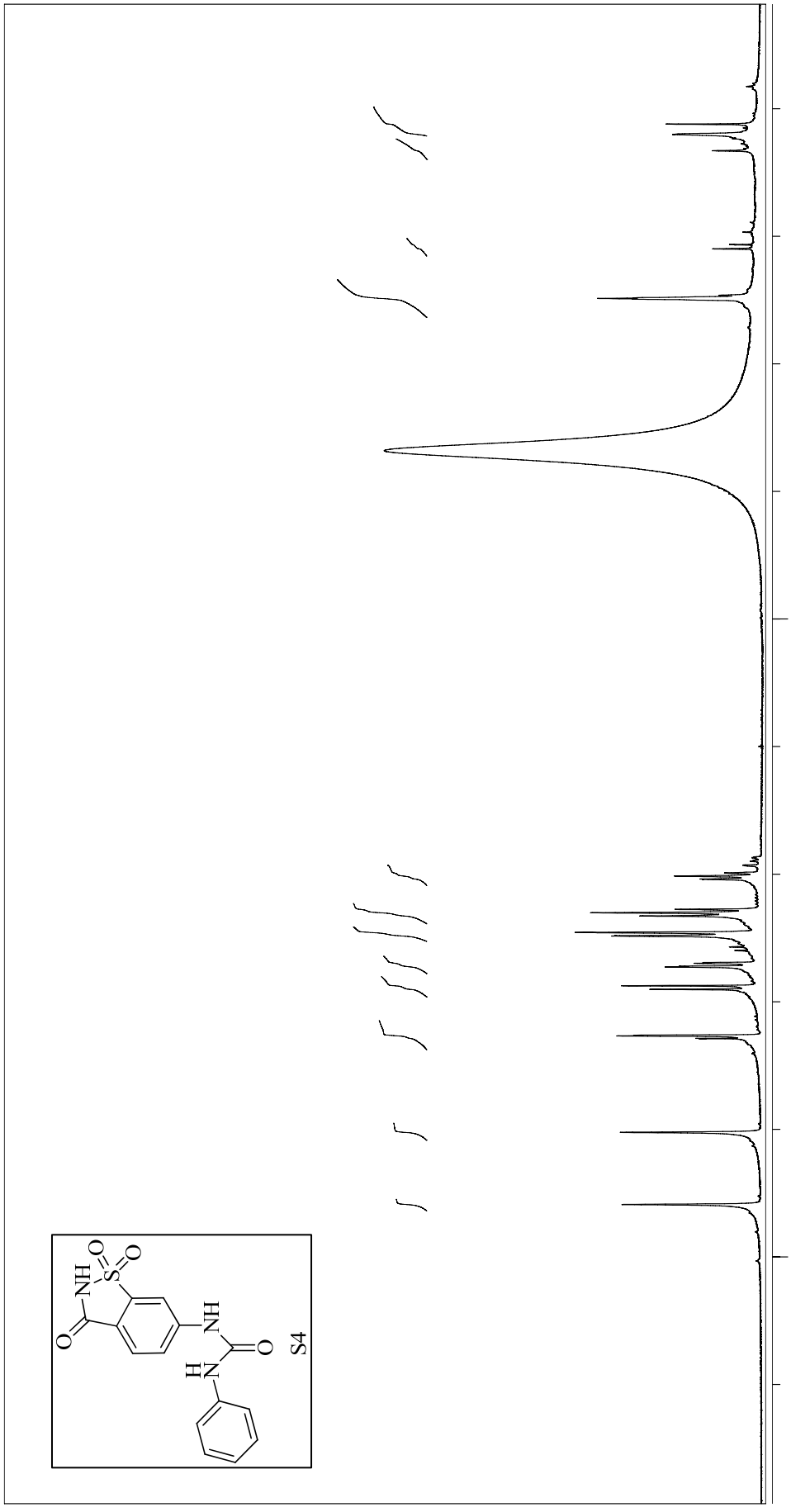
Şekil A.26. S3 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



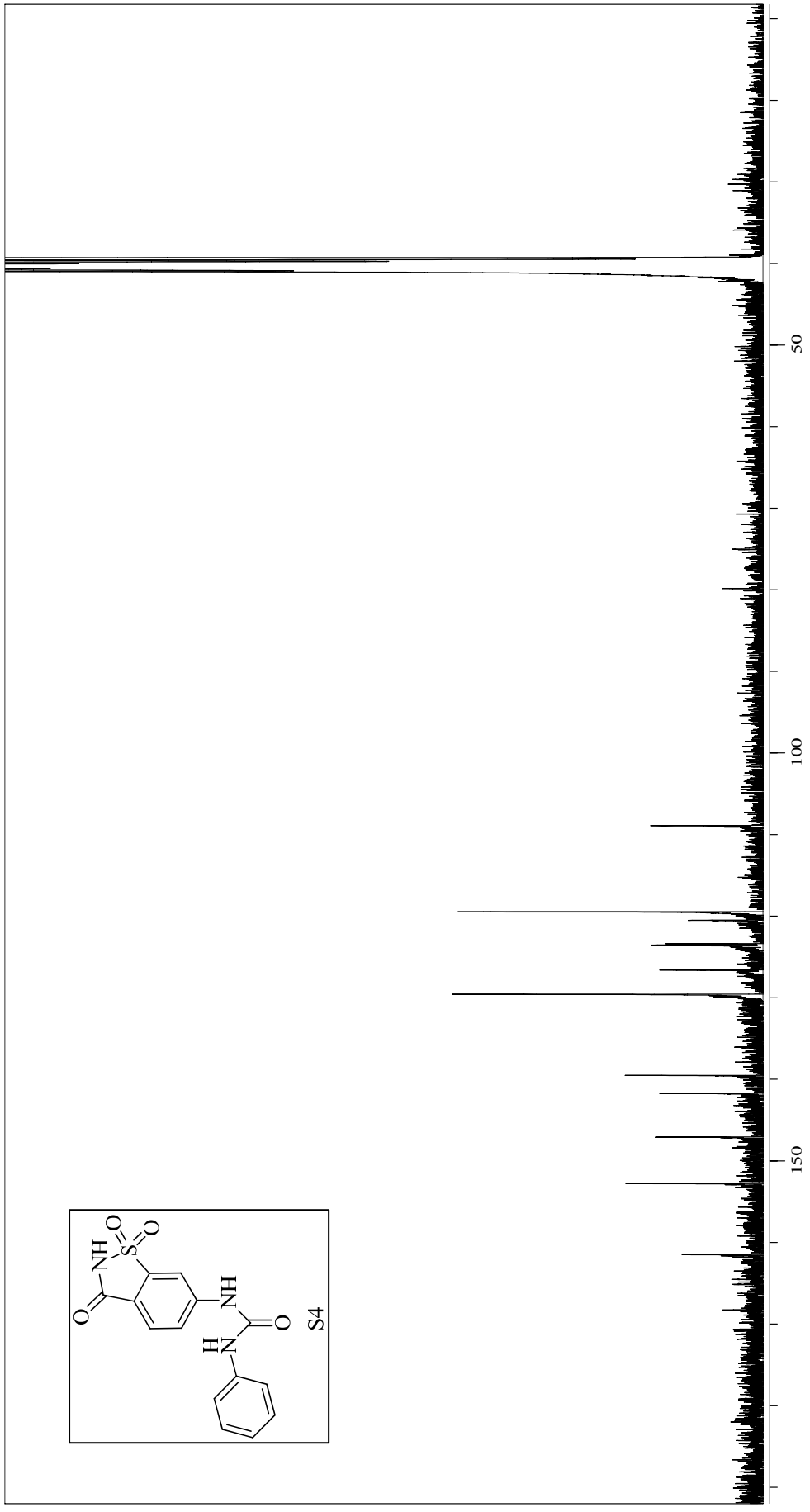
Şekil A.27. S3 numaralı bileşiğin IR spektrumu



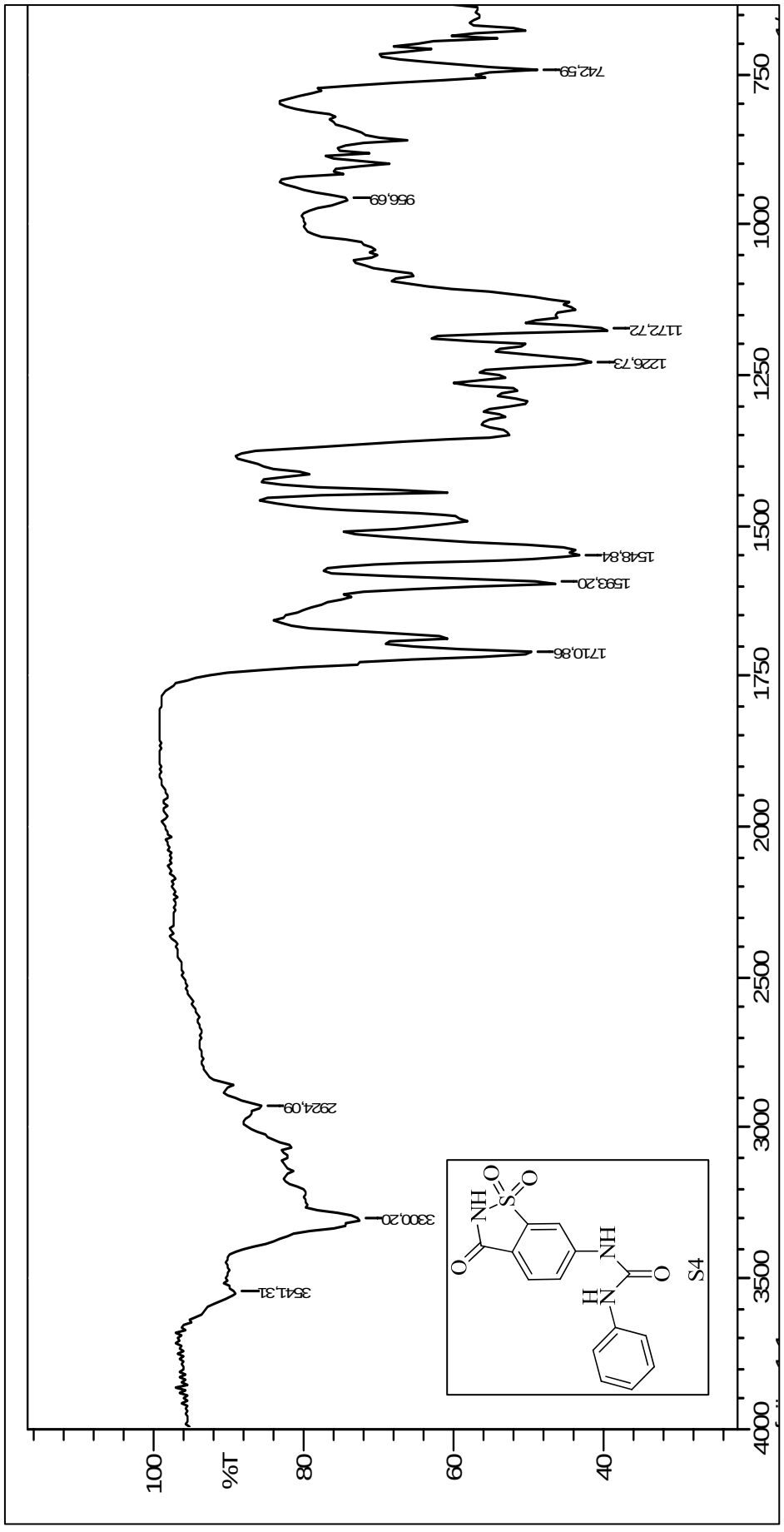
Şekil A.28. S3 numaralı bileşiğin MS spektrumu



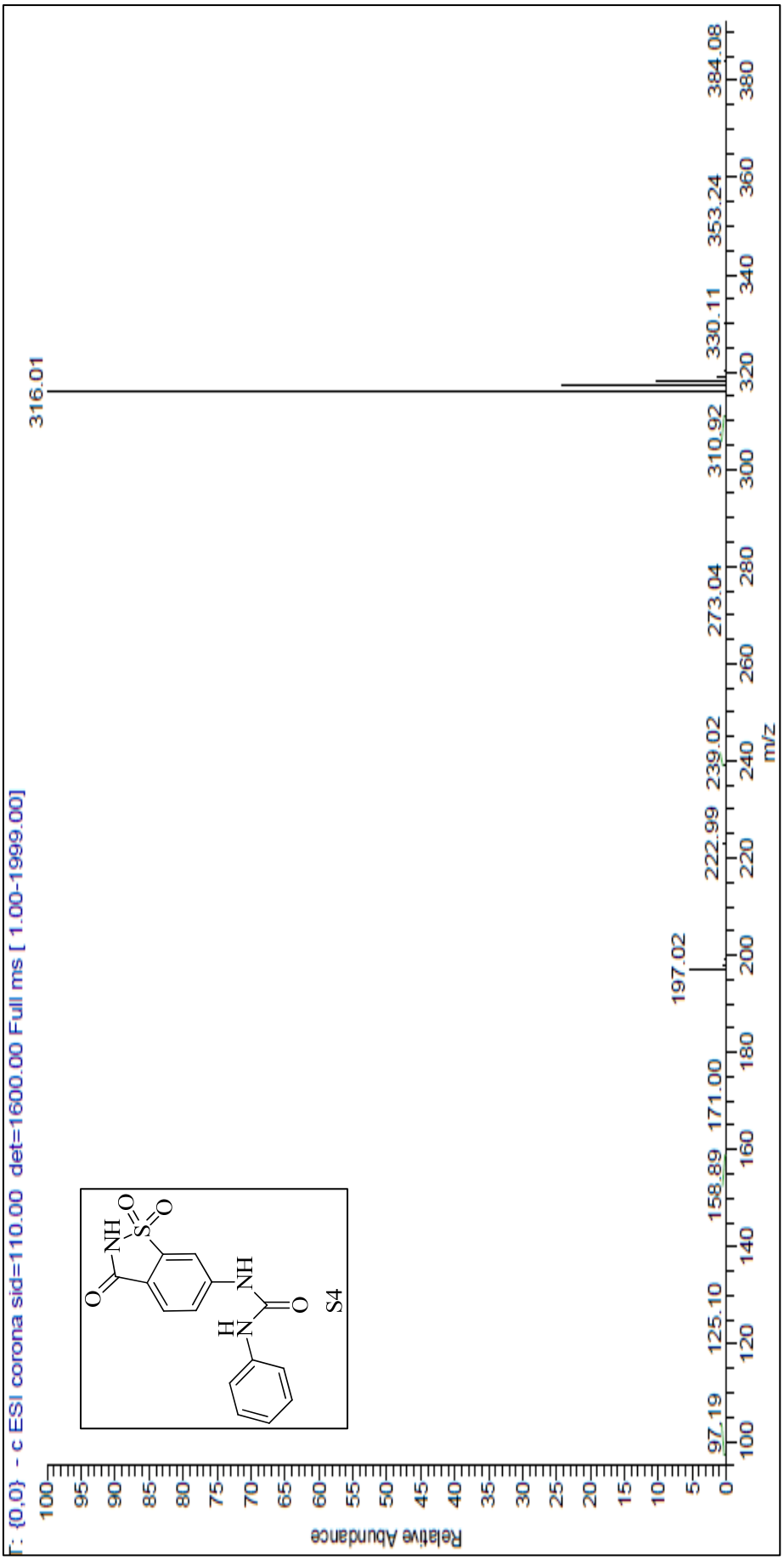
Şekil A.29. S4 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



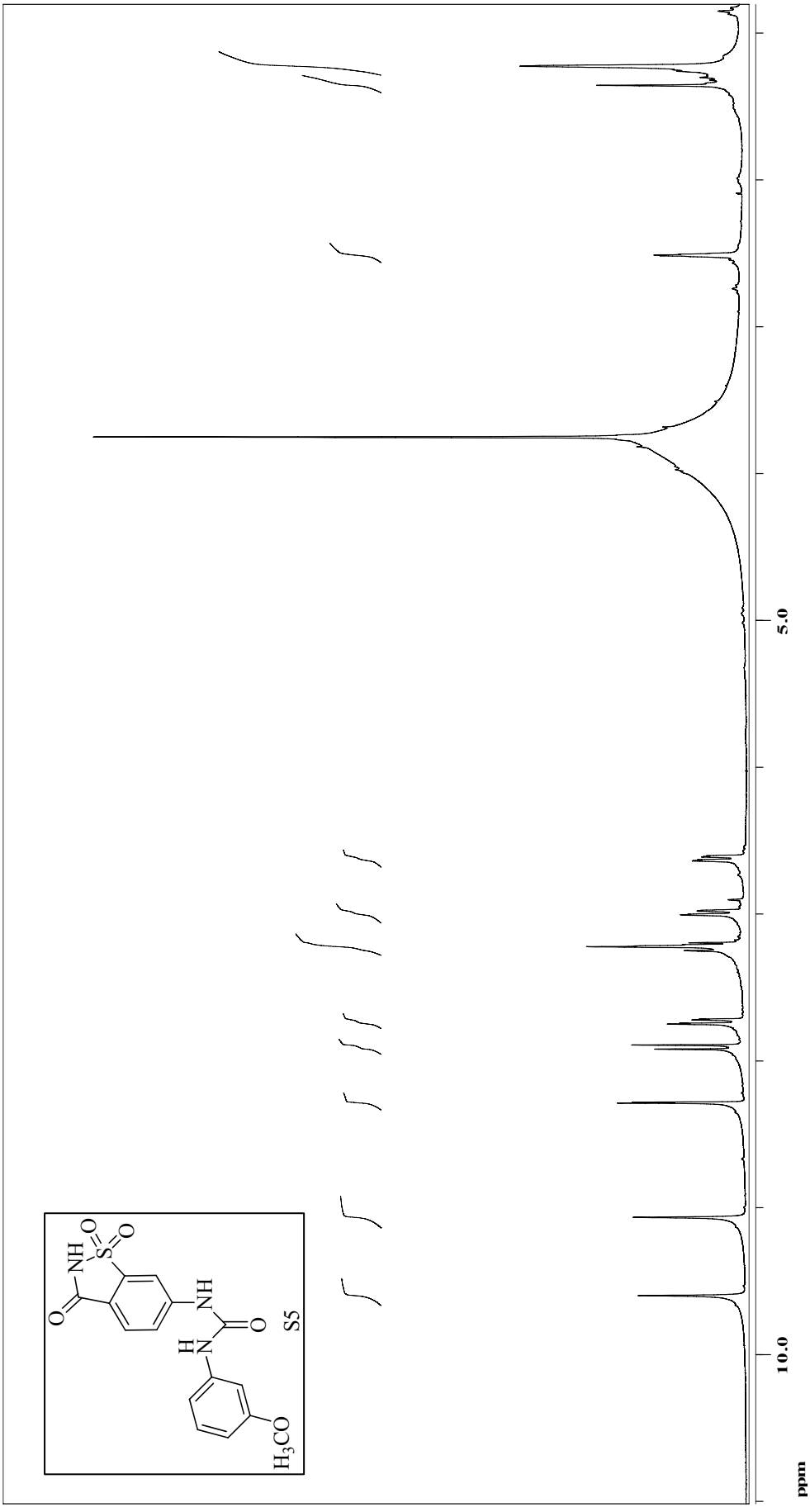
Şekil A.30. S4 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



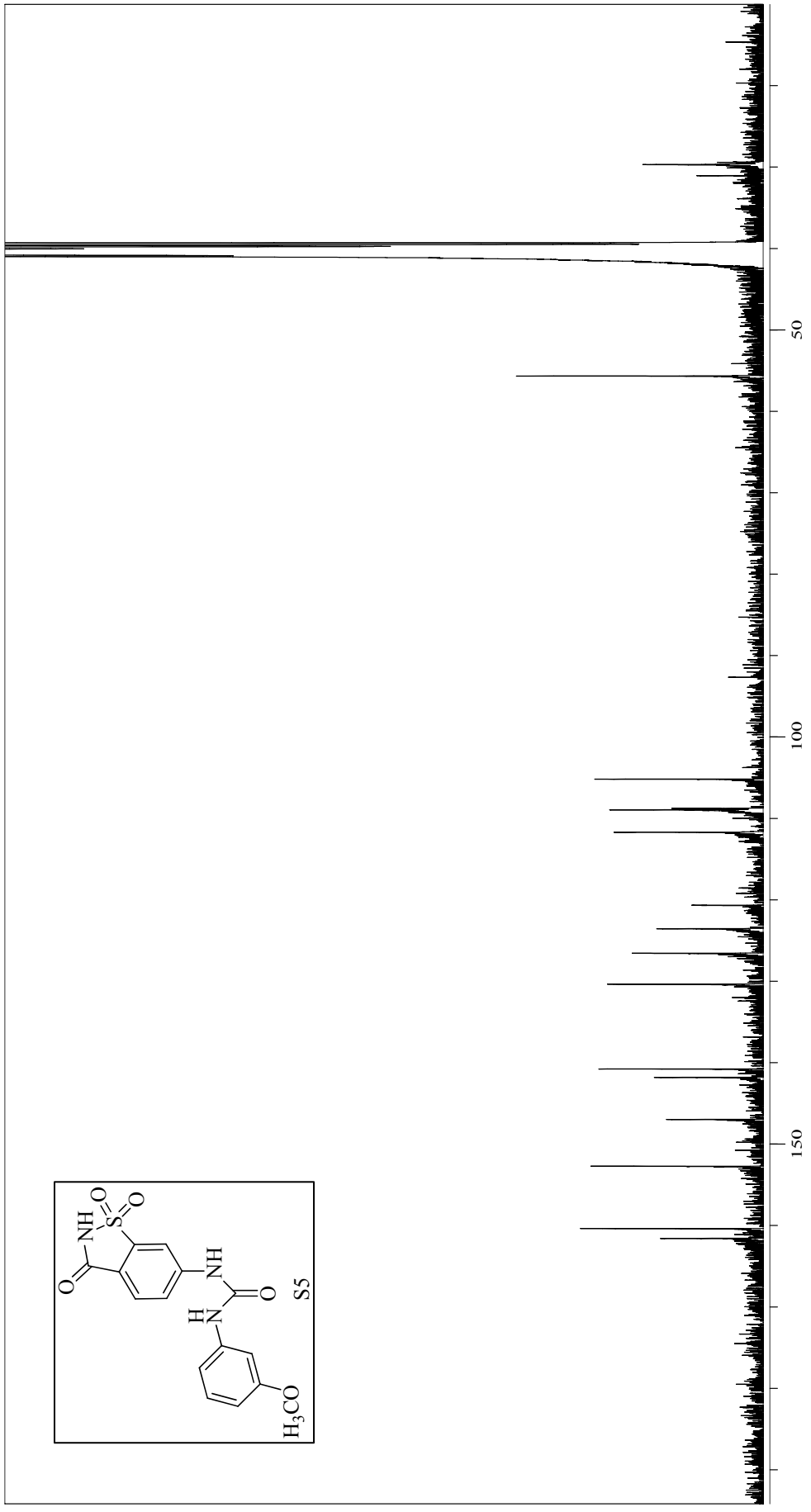
Şekil A.31. S4 numaralı bileşiğin IR spektrumu



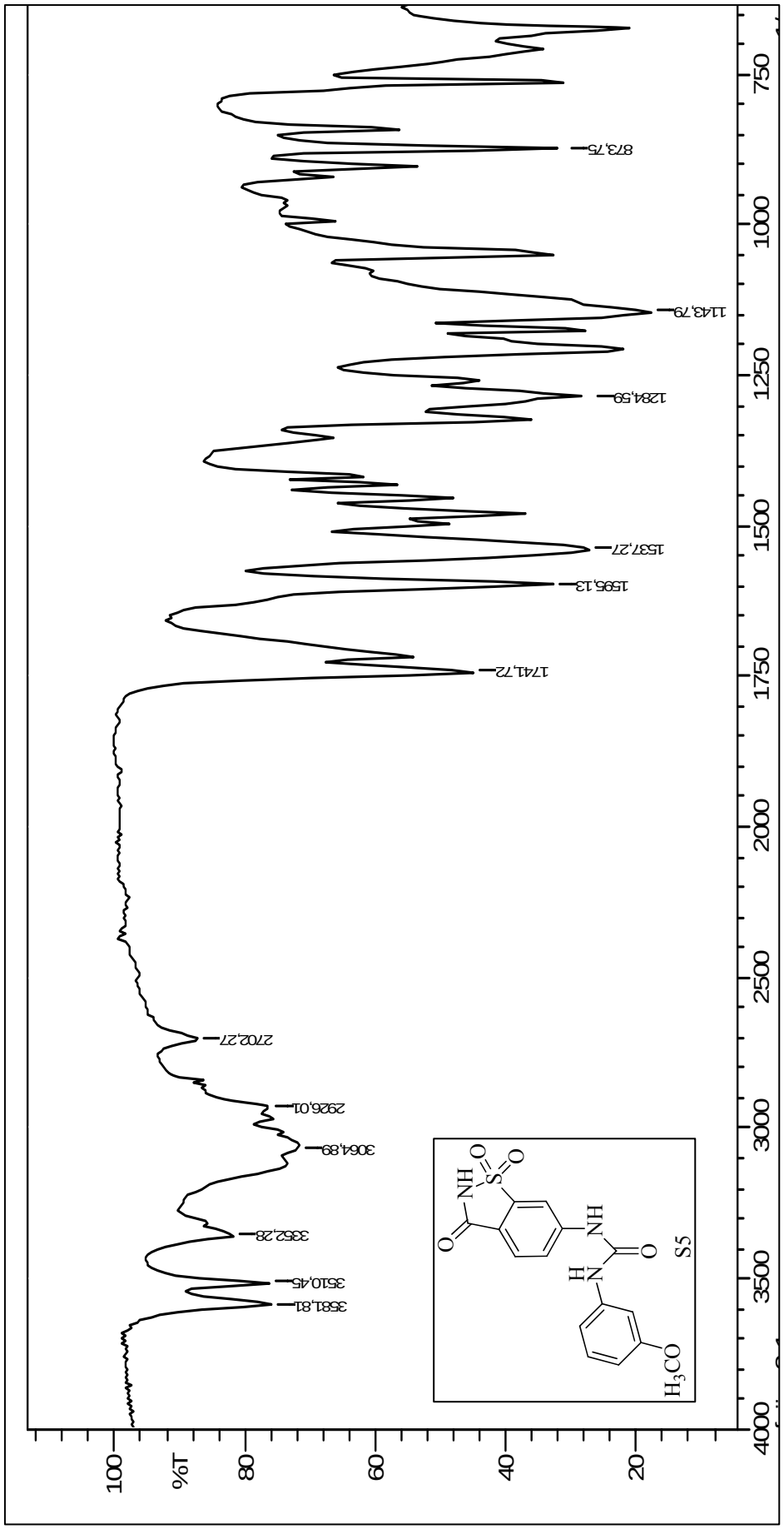
Şekil A.32. S4 numaralı bileşiğin MS spektrumu



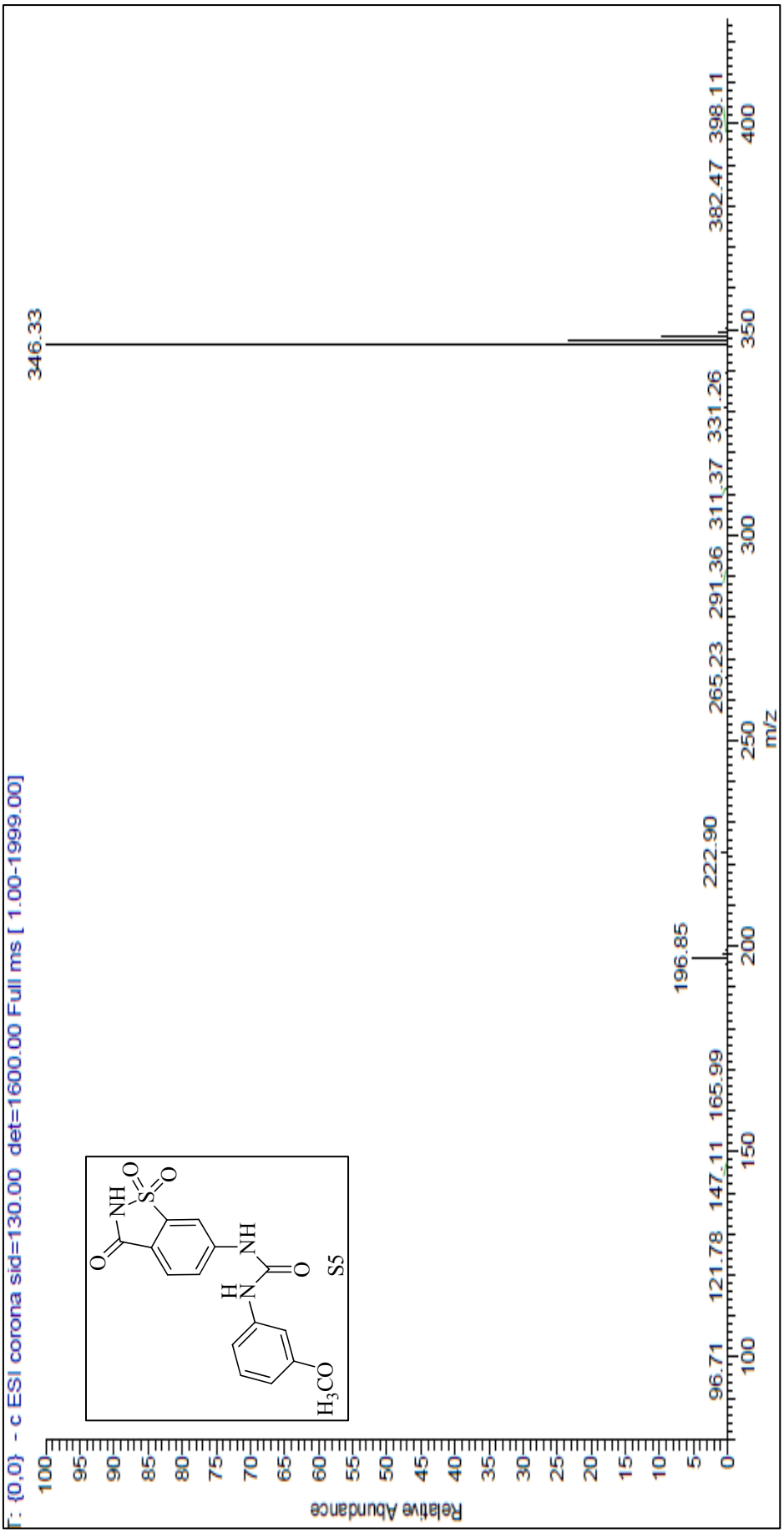
Şekil A.33. S5 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



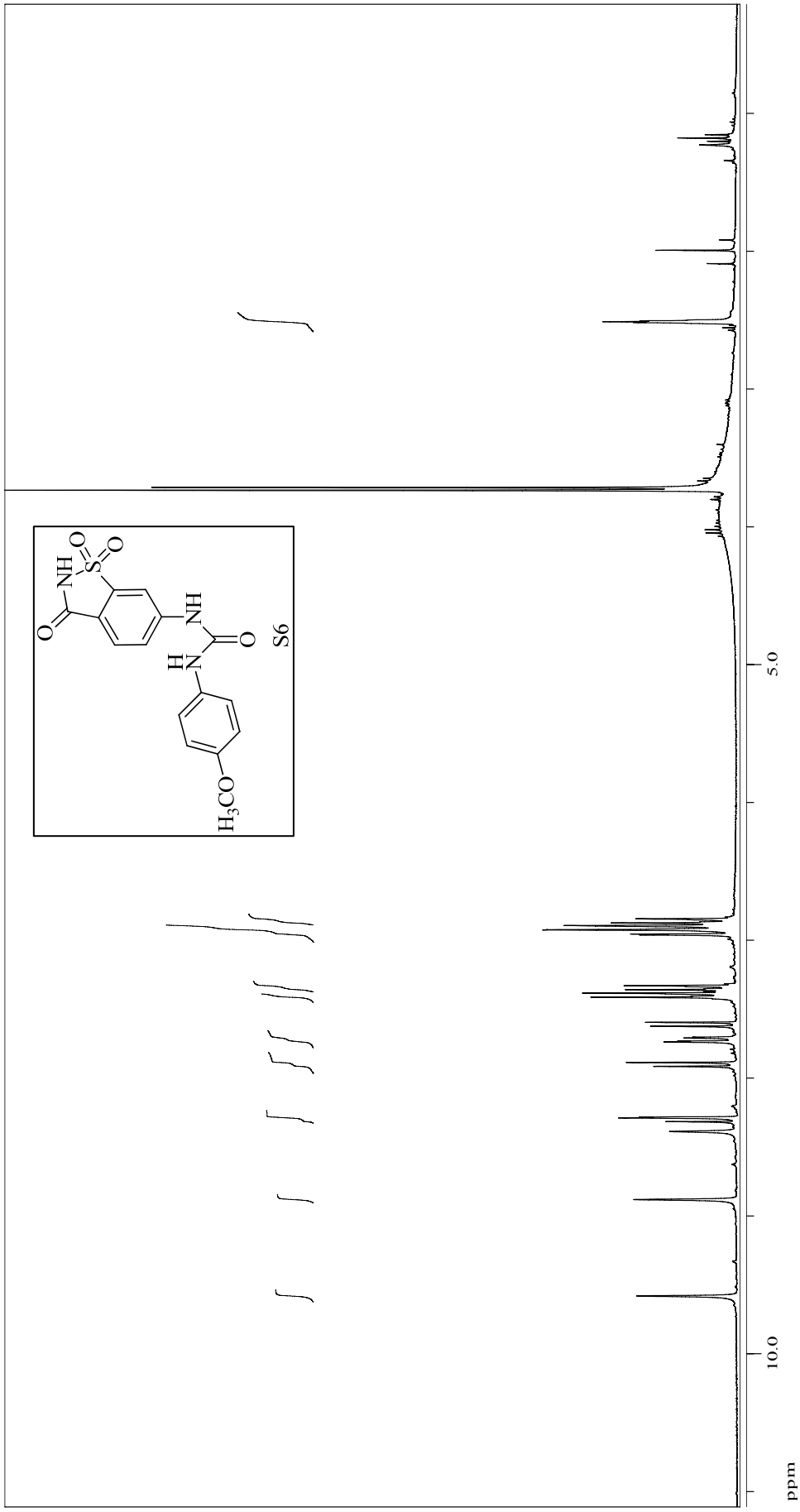
Şekil A.34. S5 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



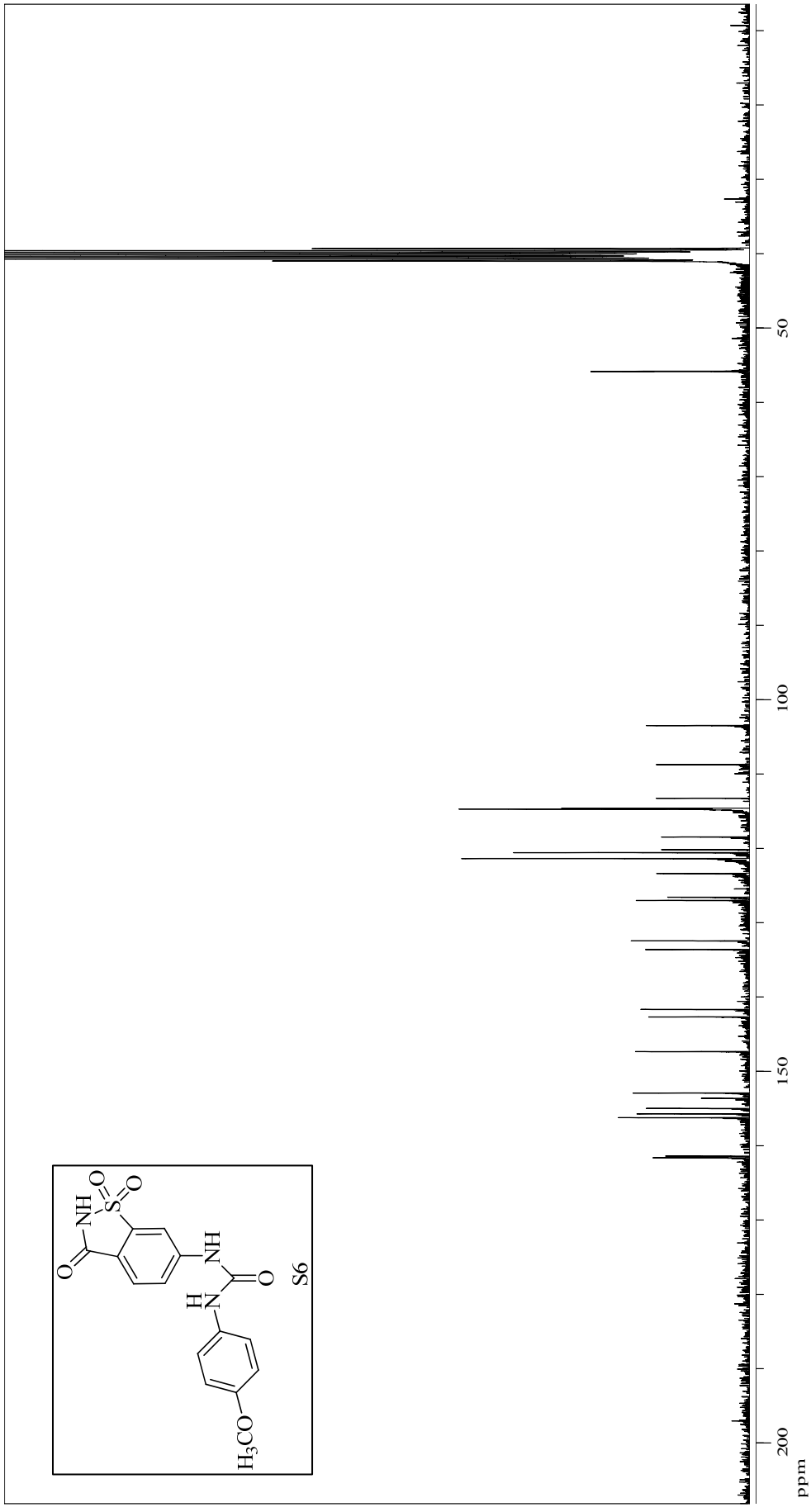
Şekil A.35. S5 numaralı bileşiğin IR spektrumu



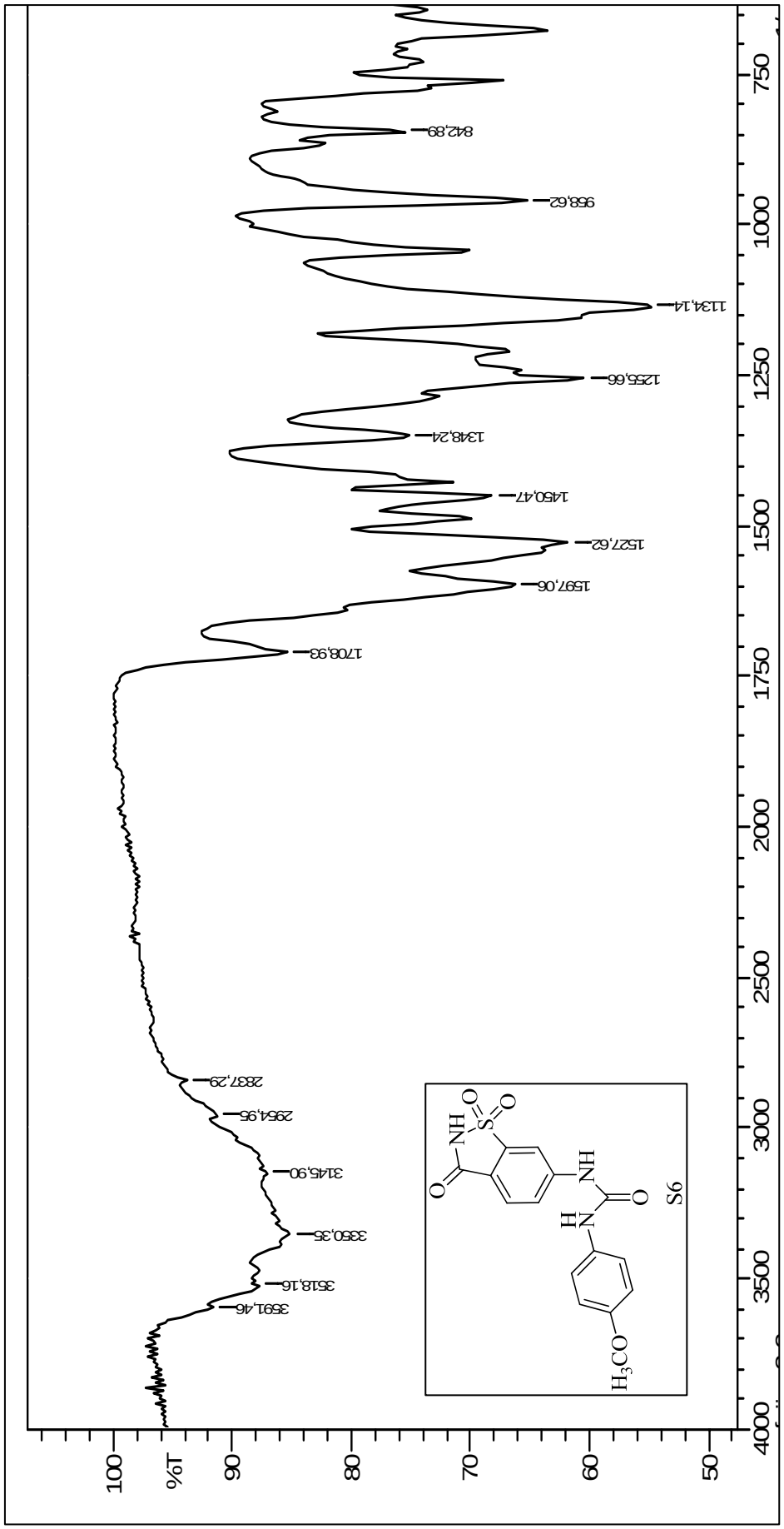
Şekil A.36. S5 numaralı bileşiğin MS spektrumu



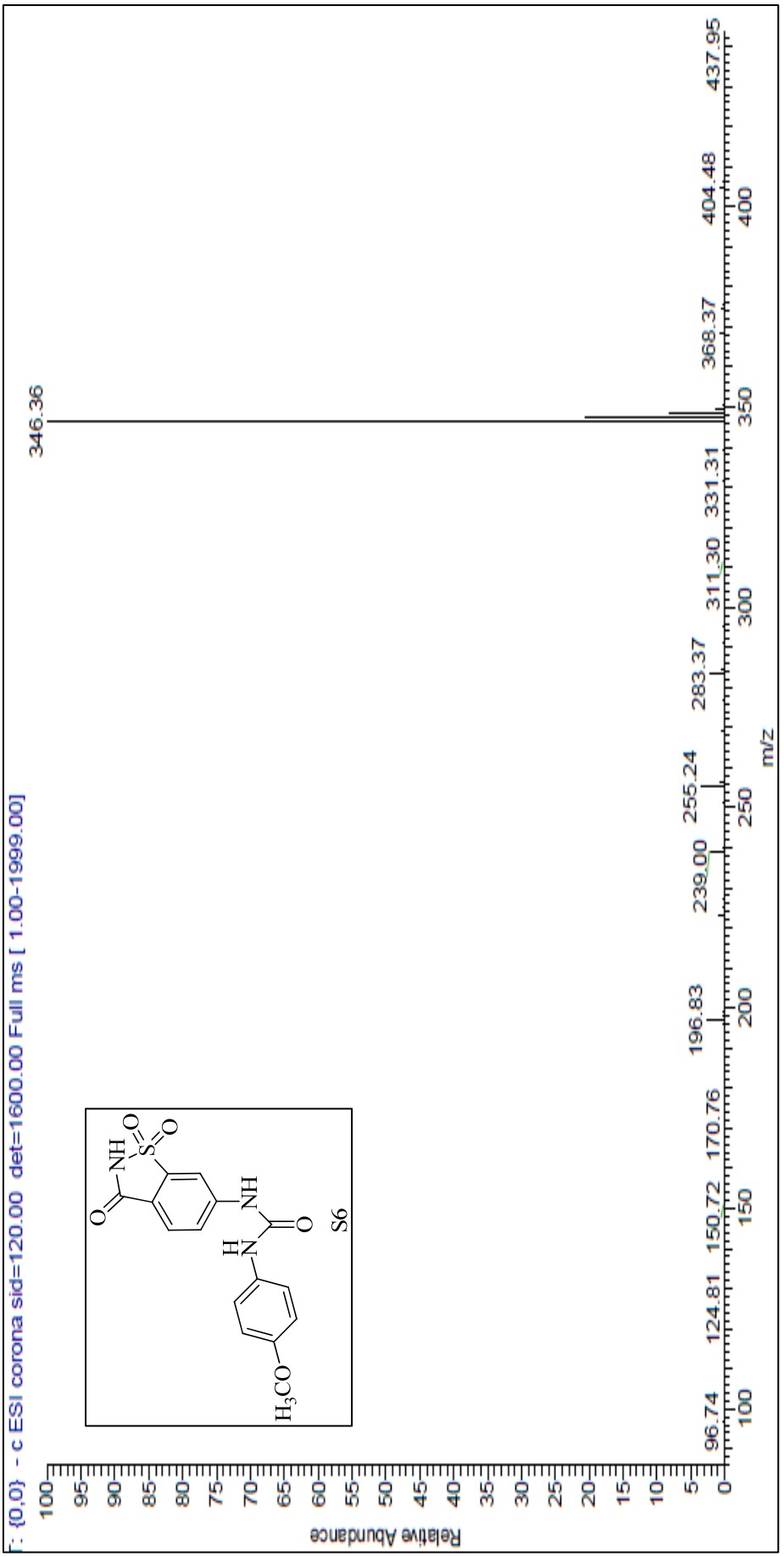
Şekil A.37. S6 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



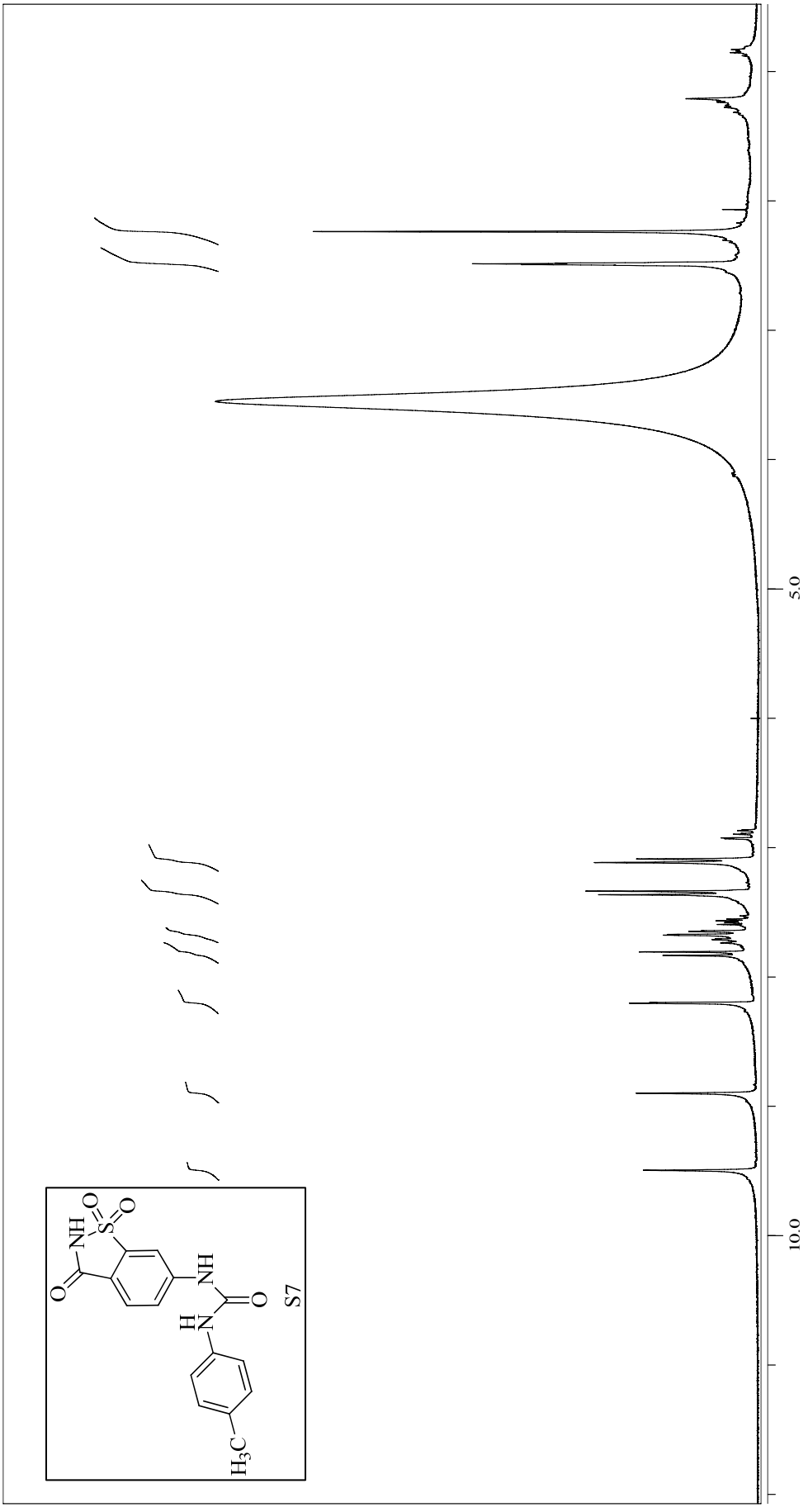
Şekil A.38. S6 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



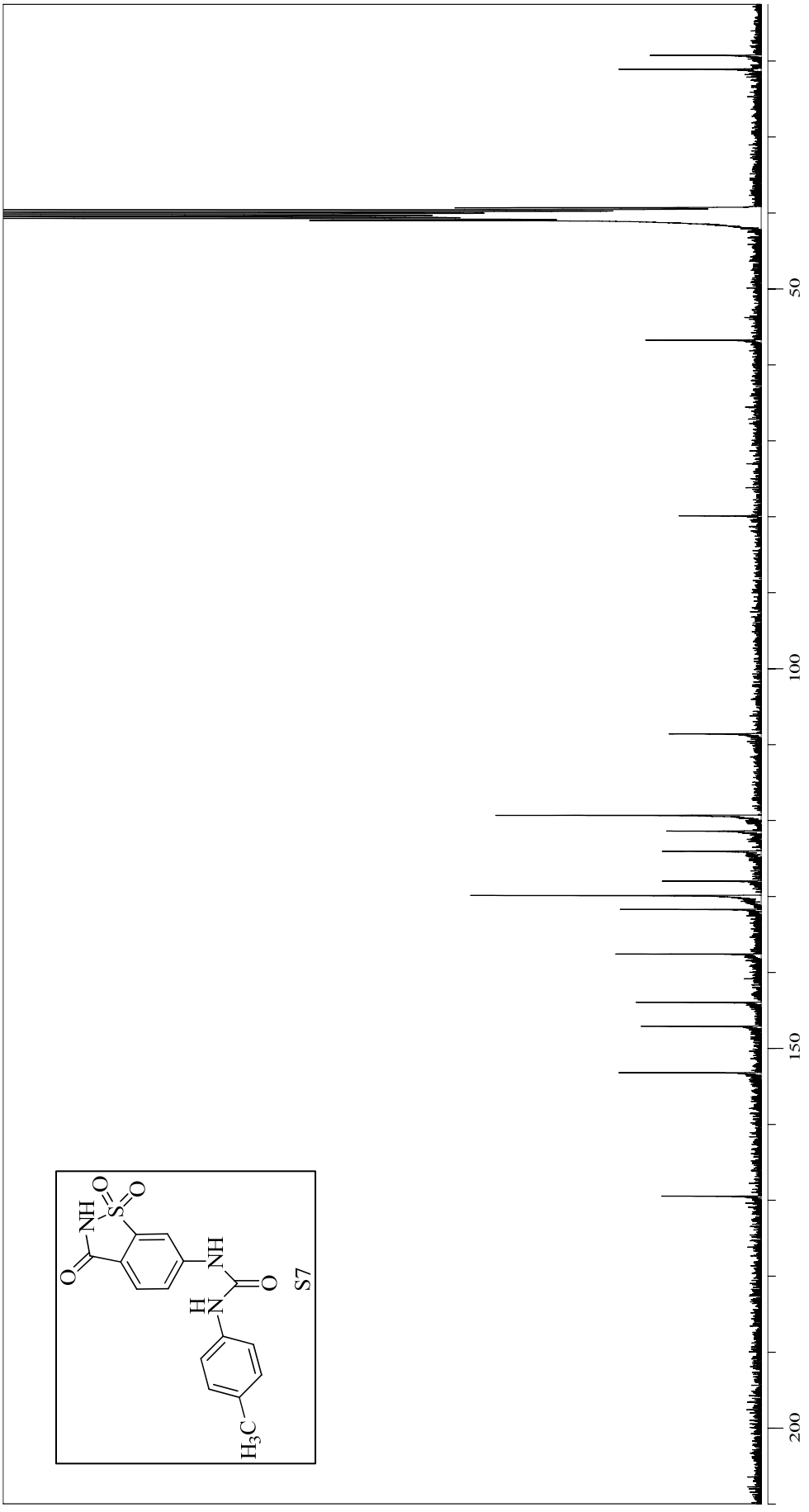
Şekil A.39. S6 numaralı bileşiğin IR spektrumu



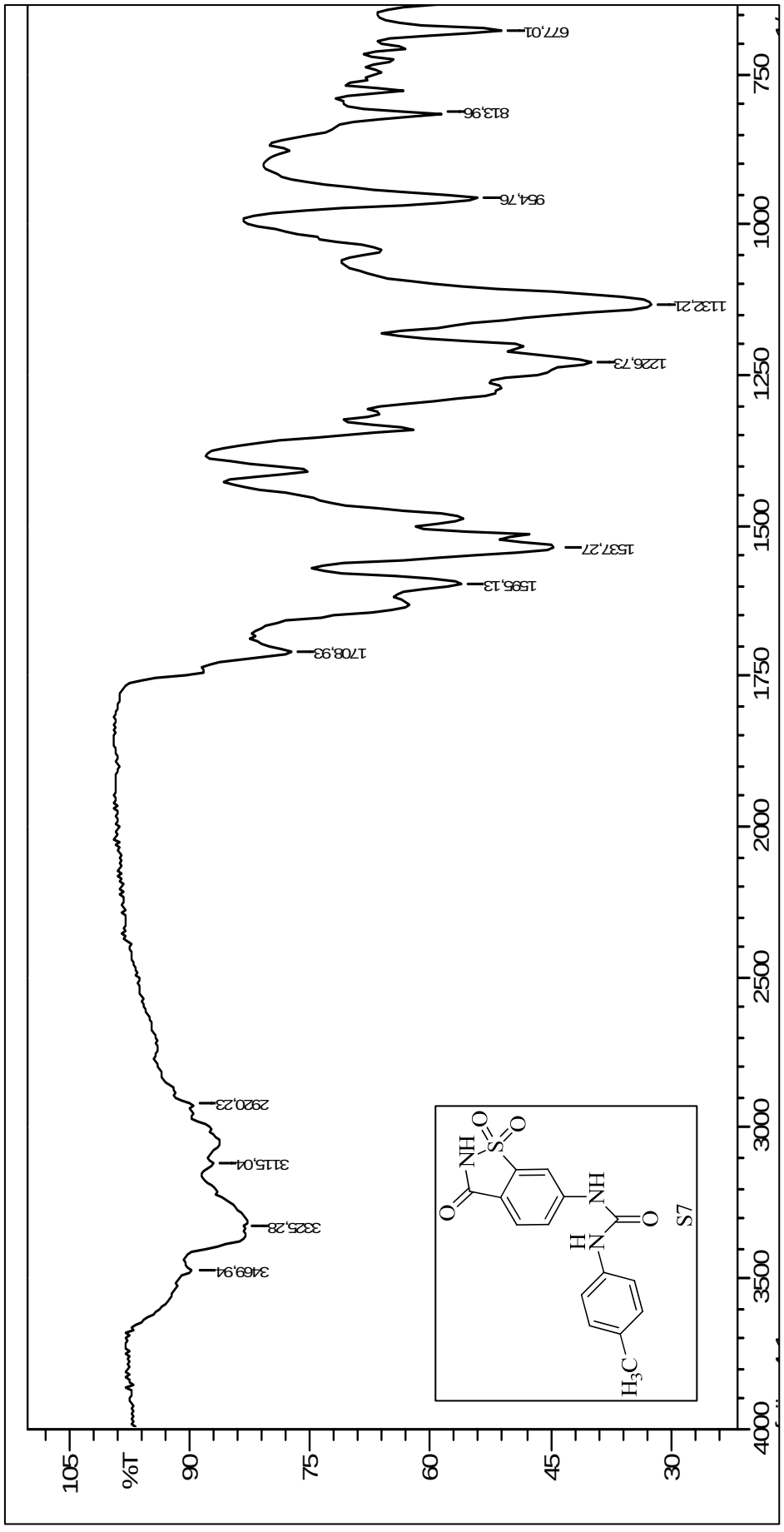
Şekil A.40. S6 numaralı bileşiğin MS spektrumu



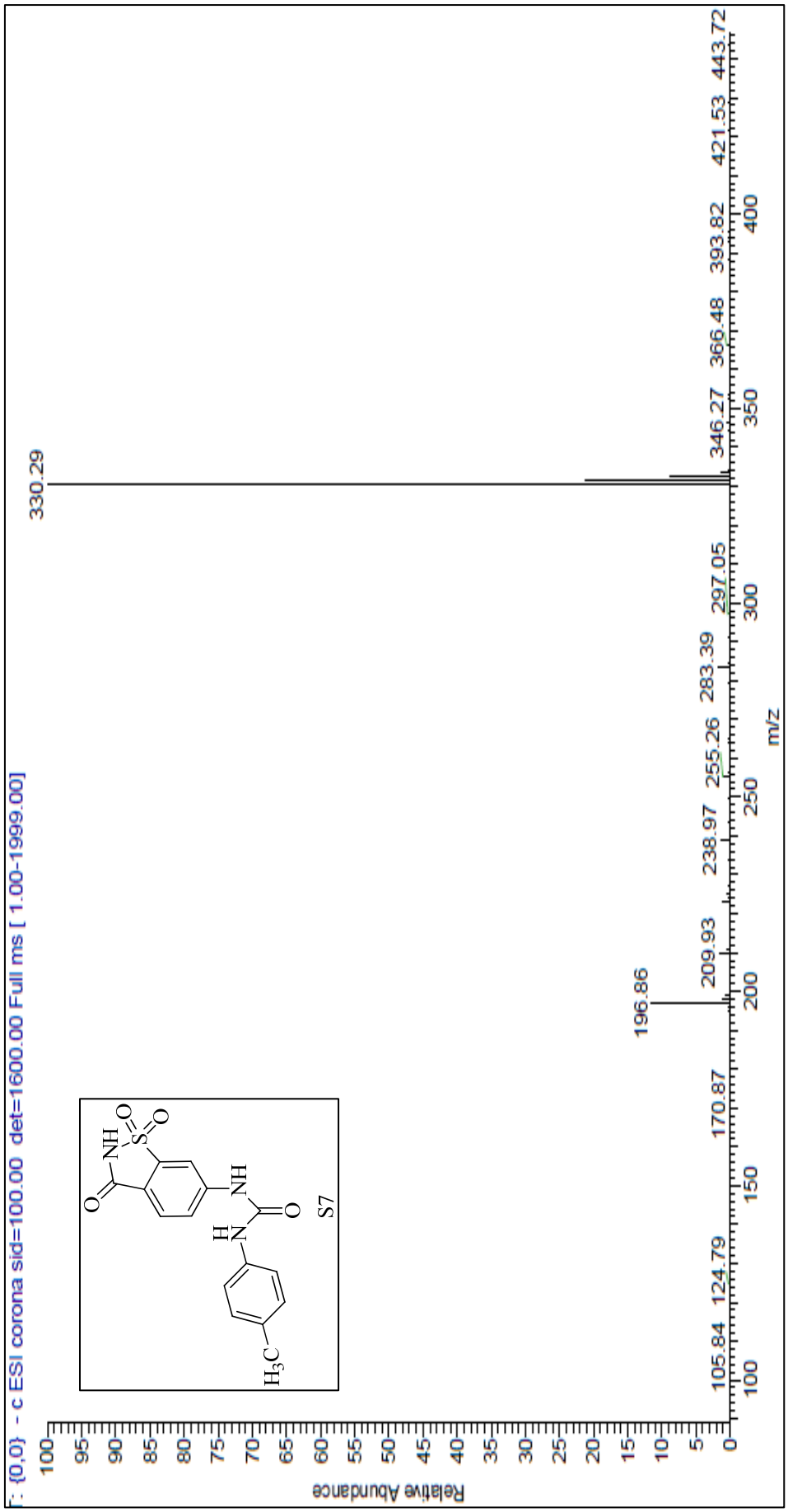
Şekil A.41. S7 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



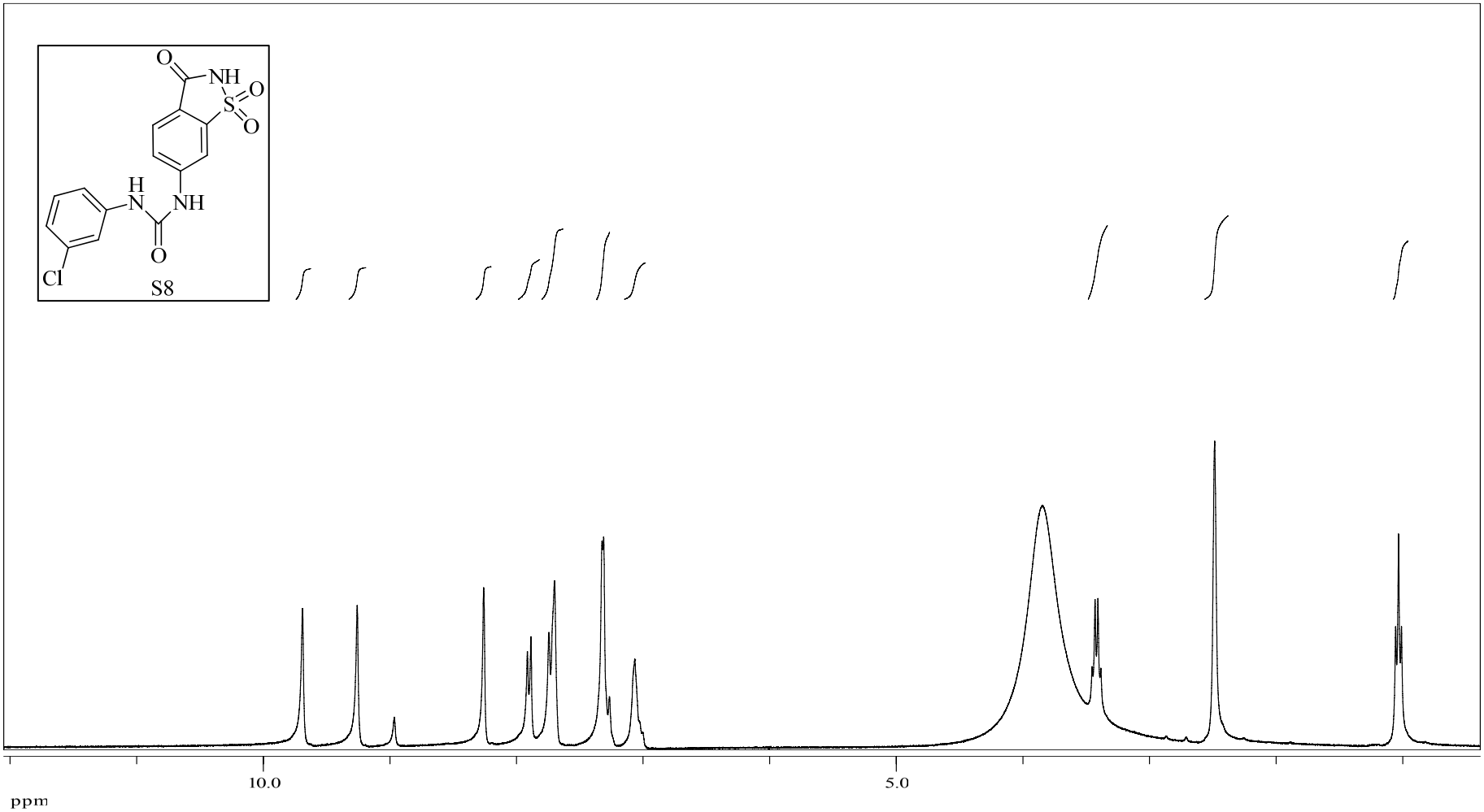
Şekil A.42. S7 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



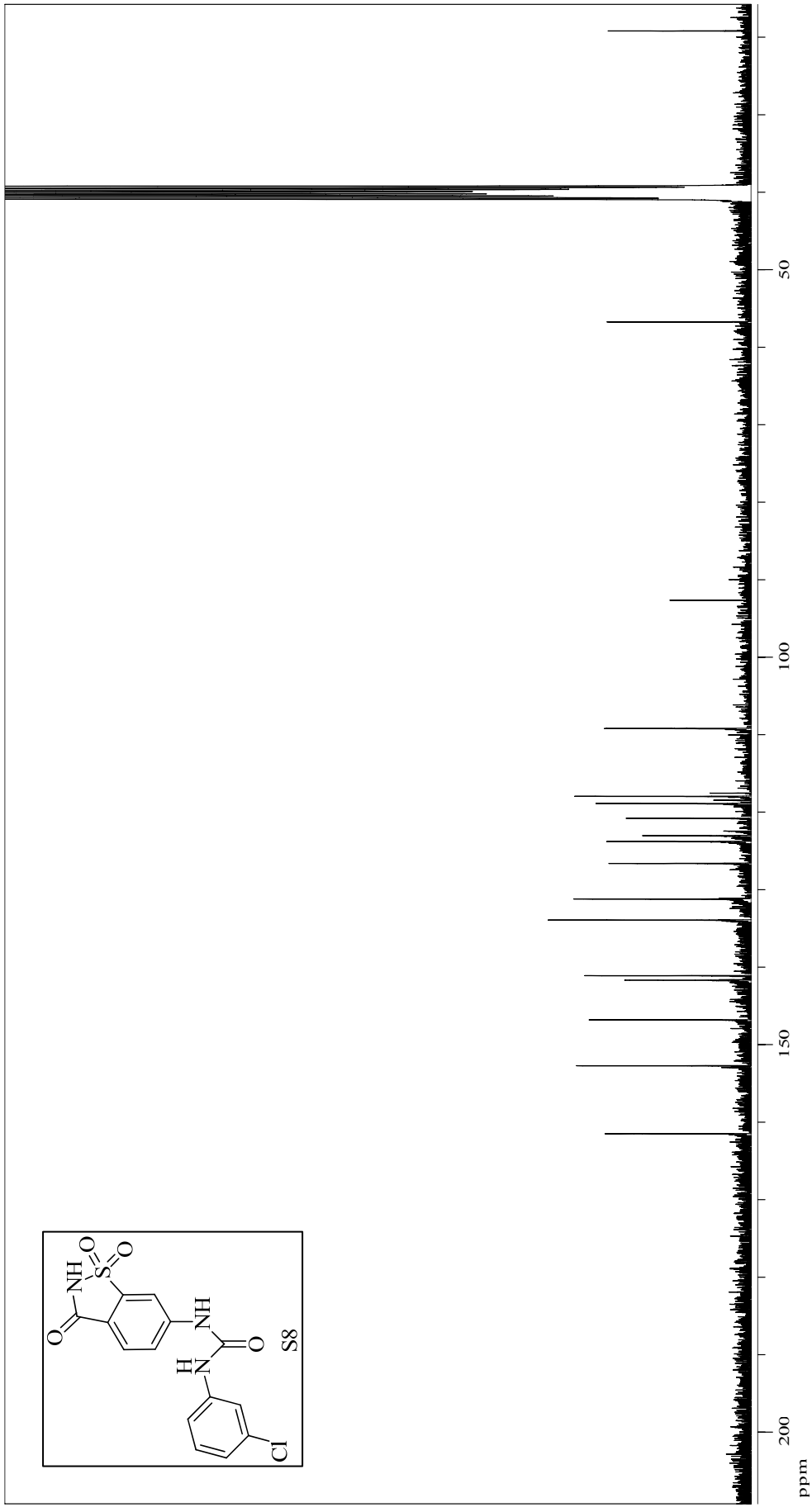
Şekil A.43. S7 numaralı bileşiğin IR spektrumu



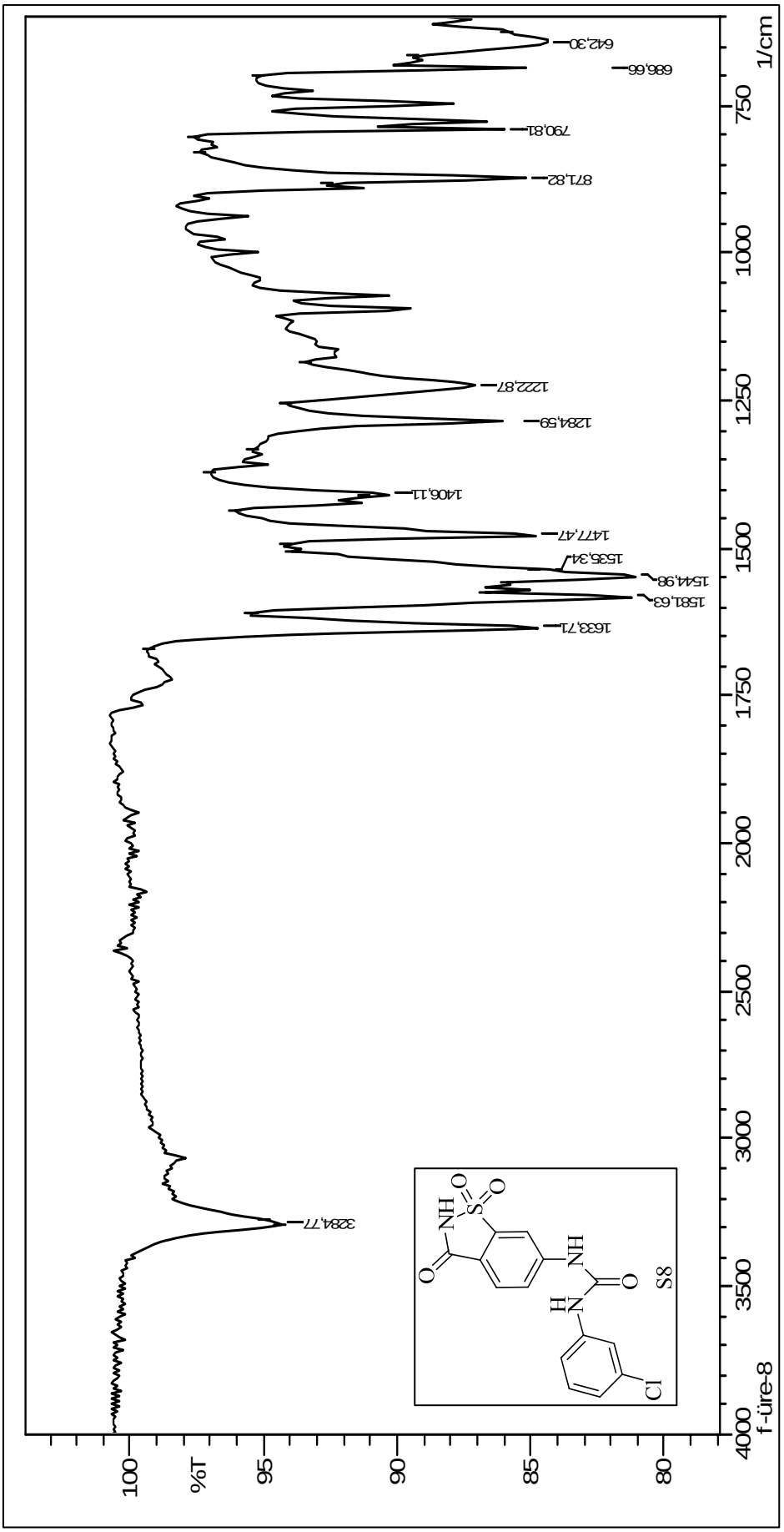
Şekil A.44. S7 numaralı bileşiğin MS spektrumu



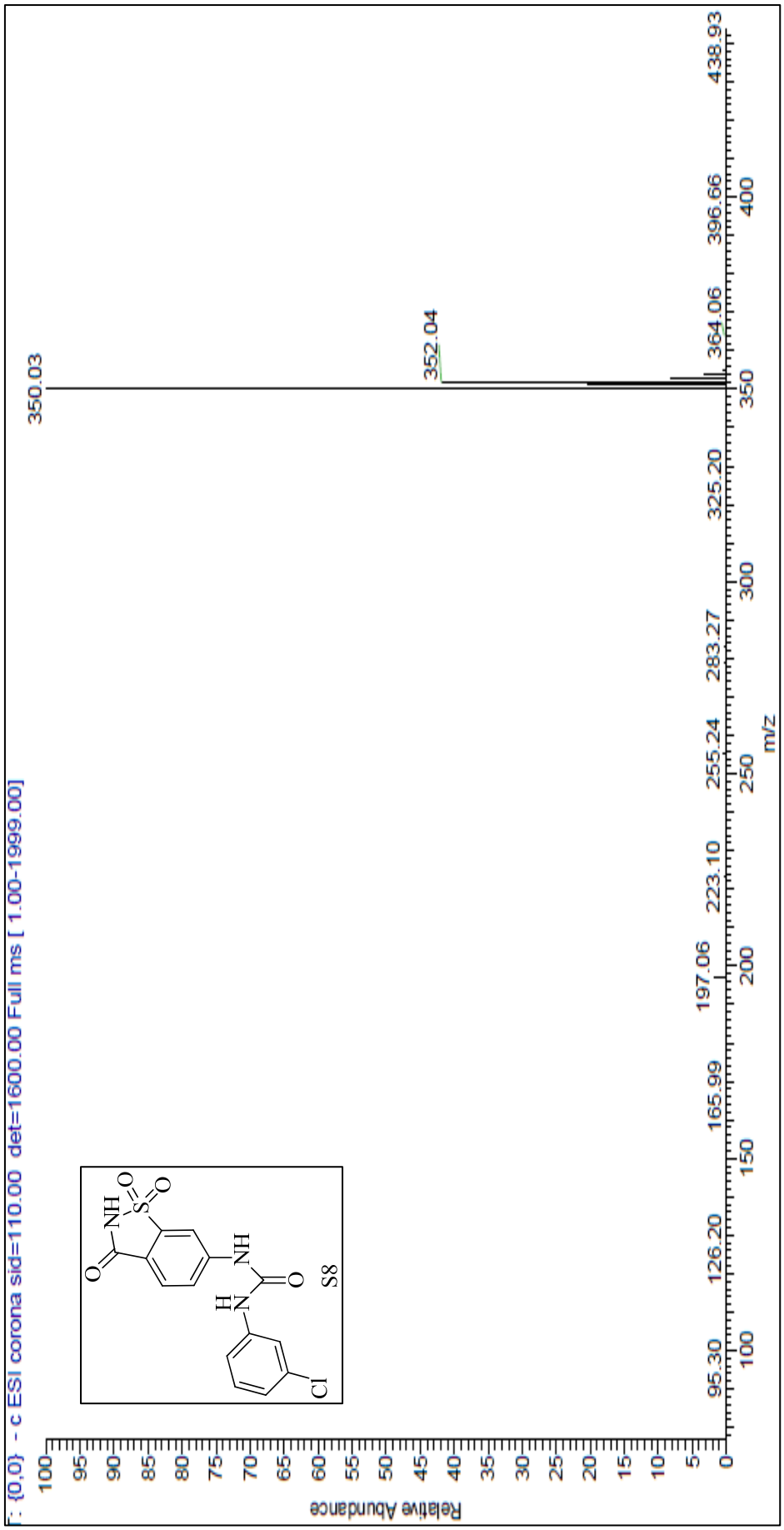
Şekil A.45. S8 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



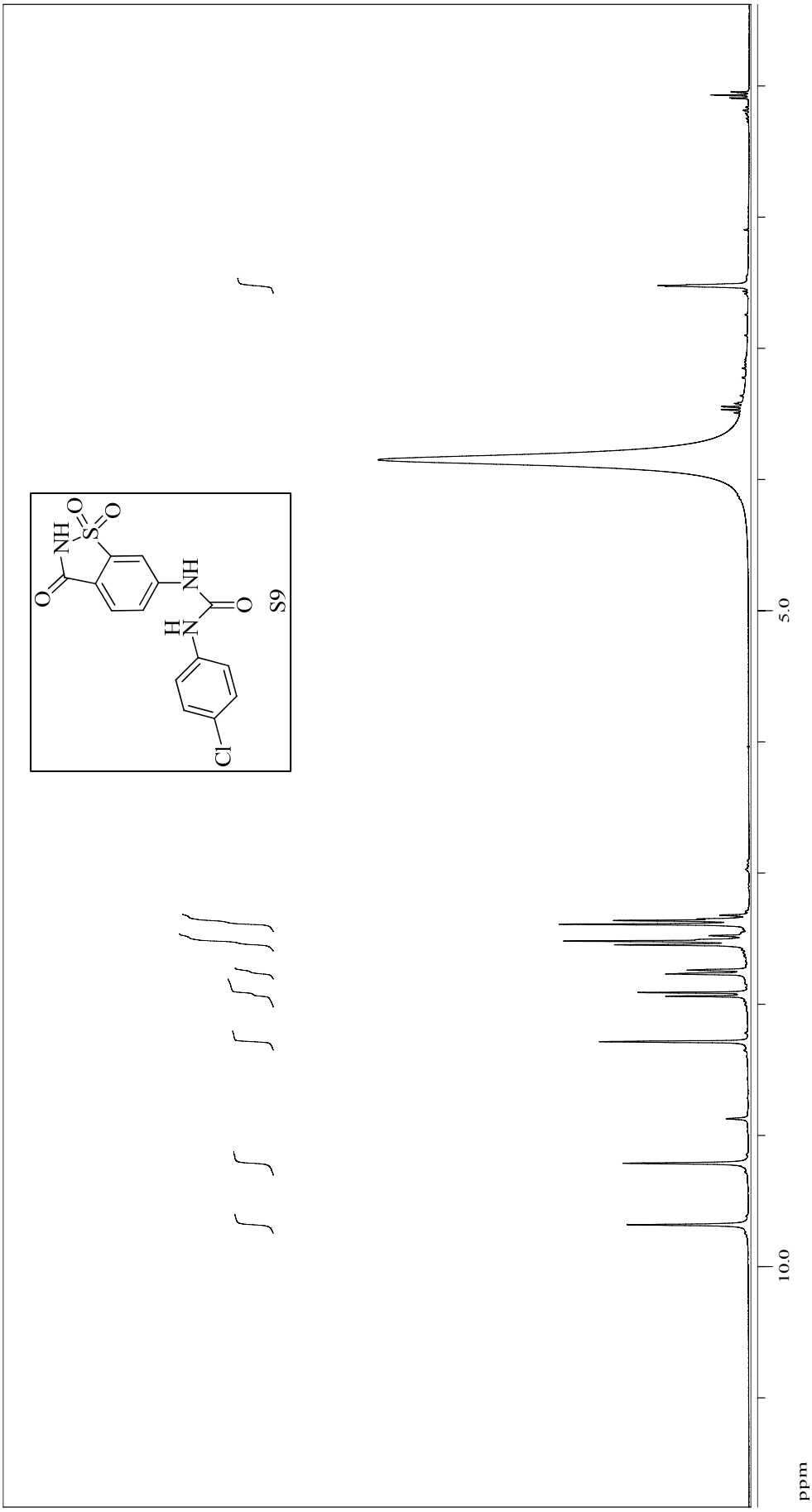
Şekil A.46. S8 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



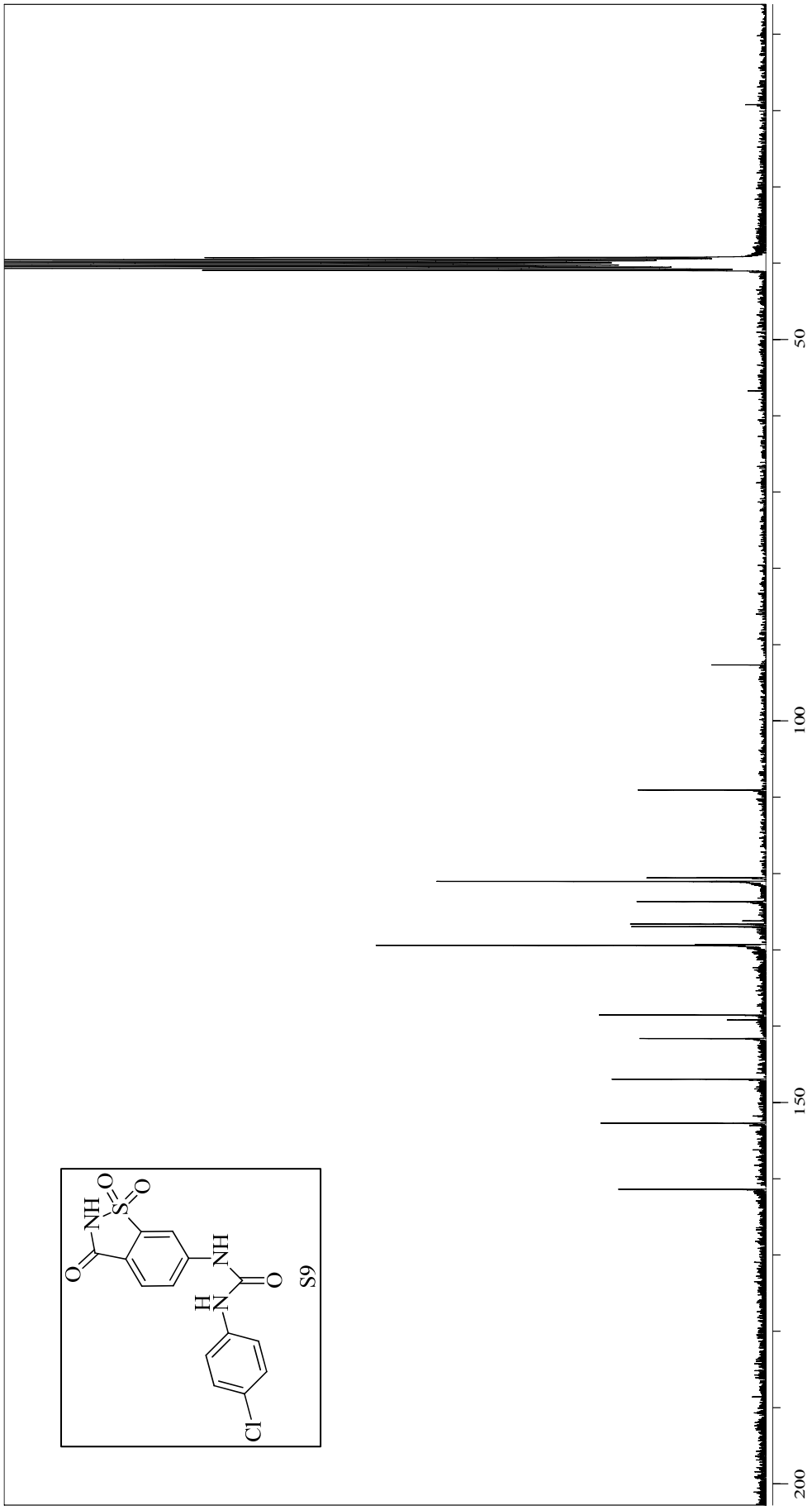
Şekil A.47. S8 numaralı bileşiğin IR spektrumu



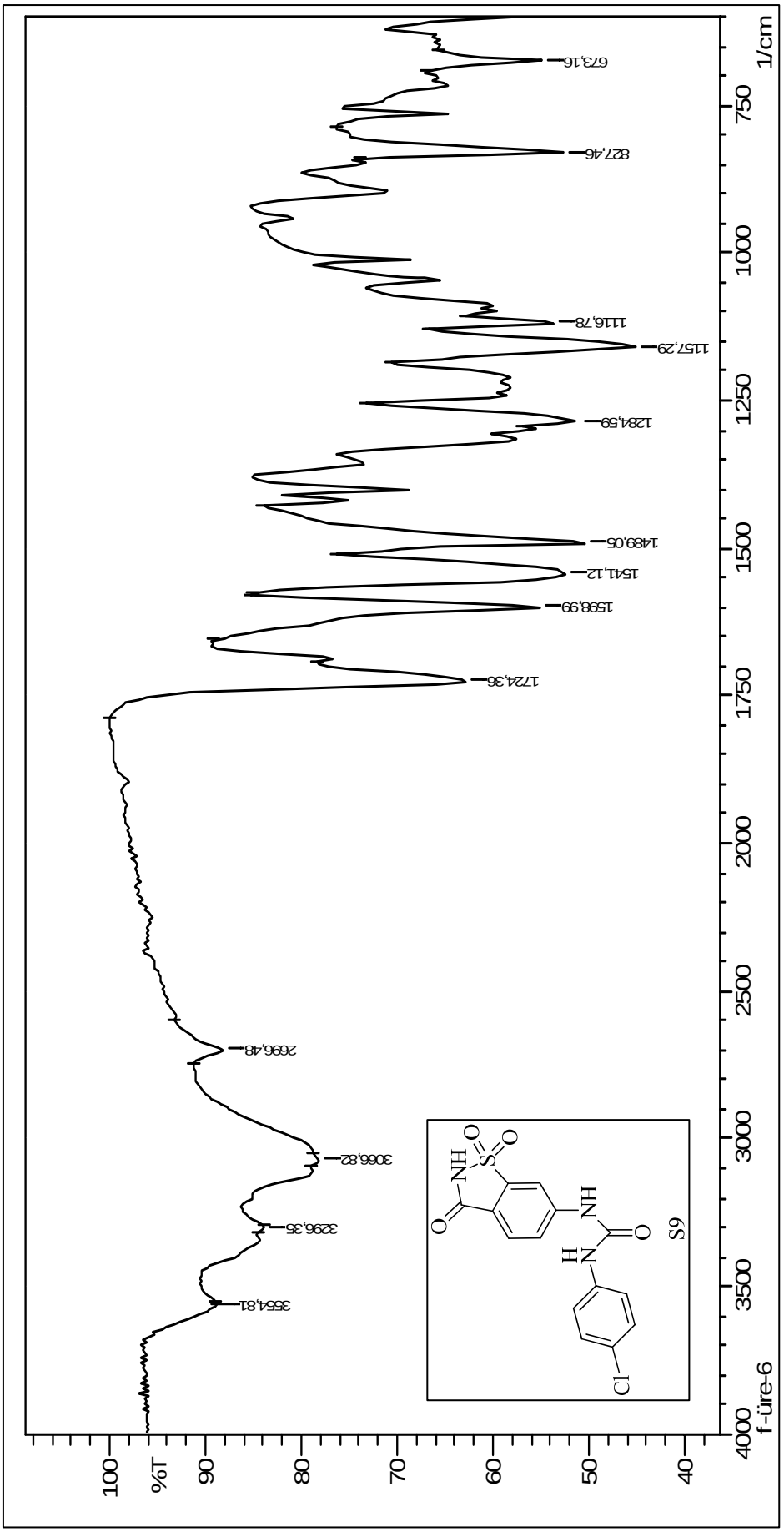
Şekil A.48. S8 numaralı bileşiğin MS spektrumu



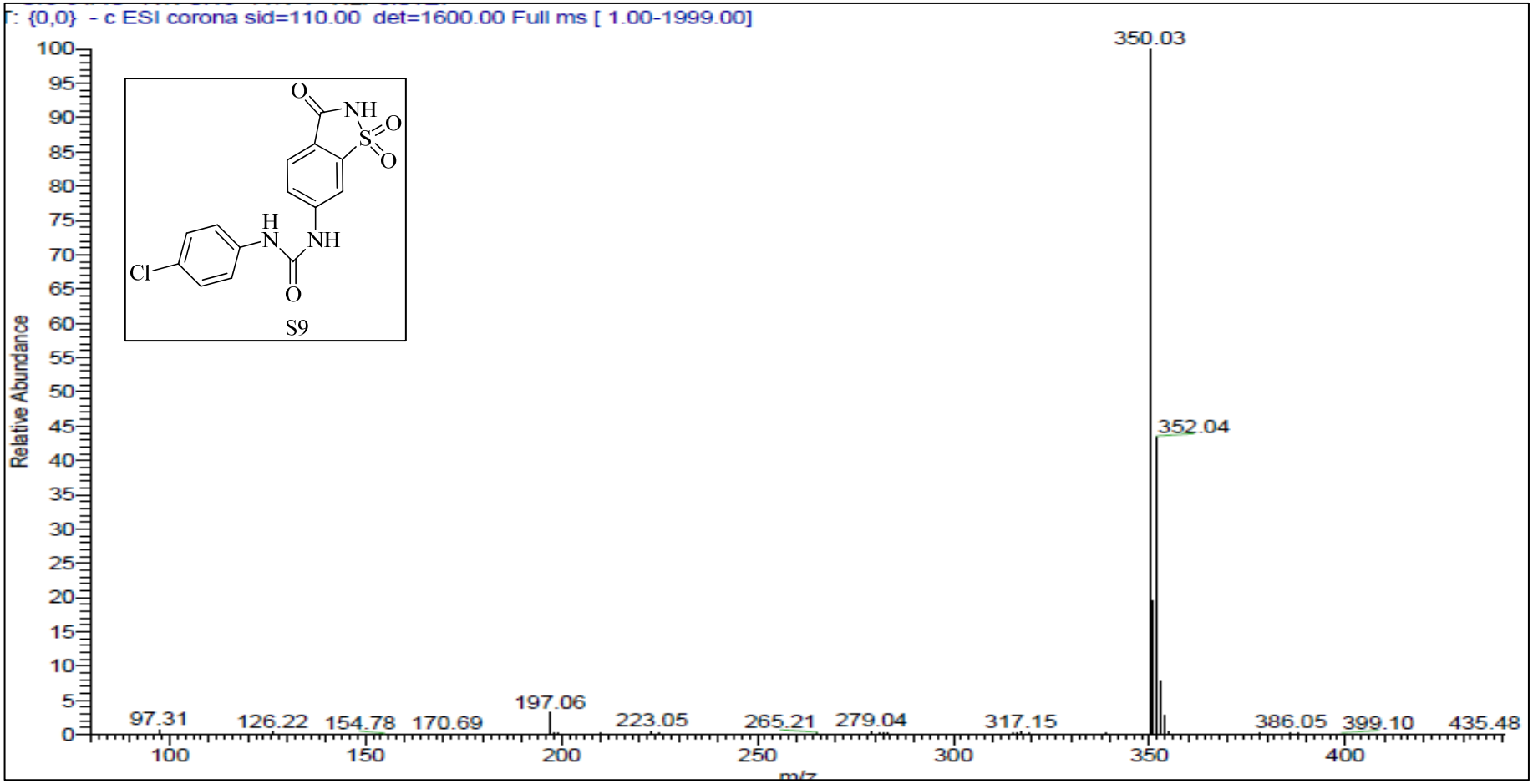
Şekil A.49. S9 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



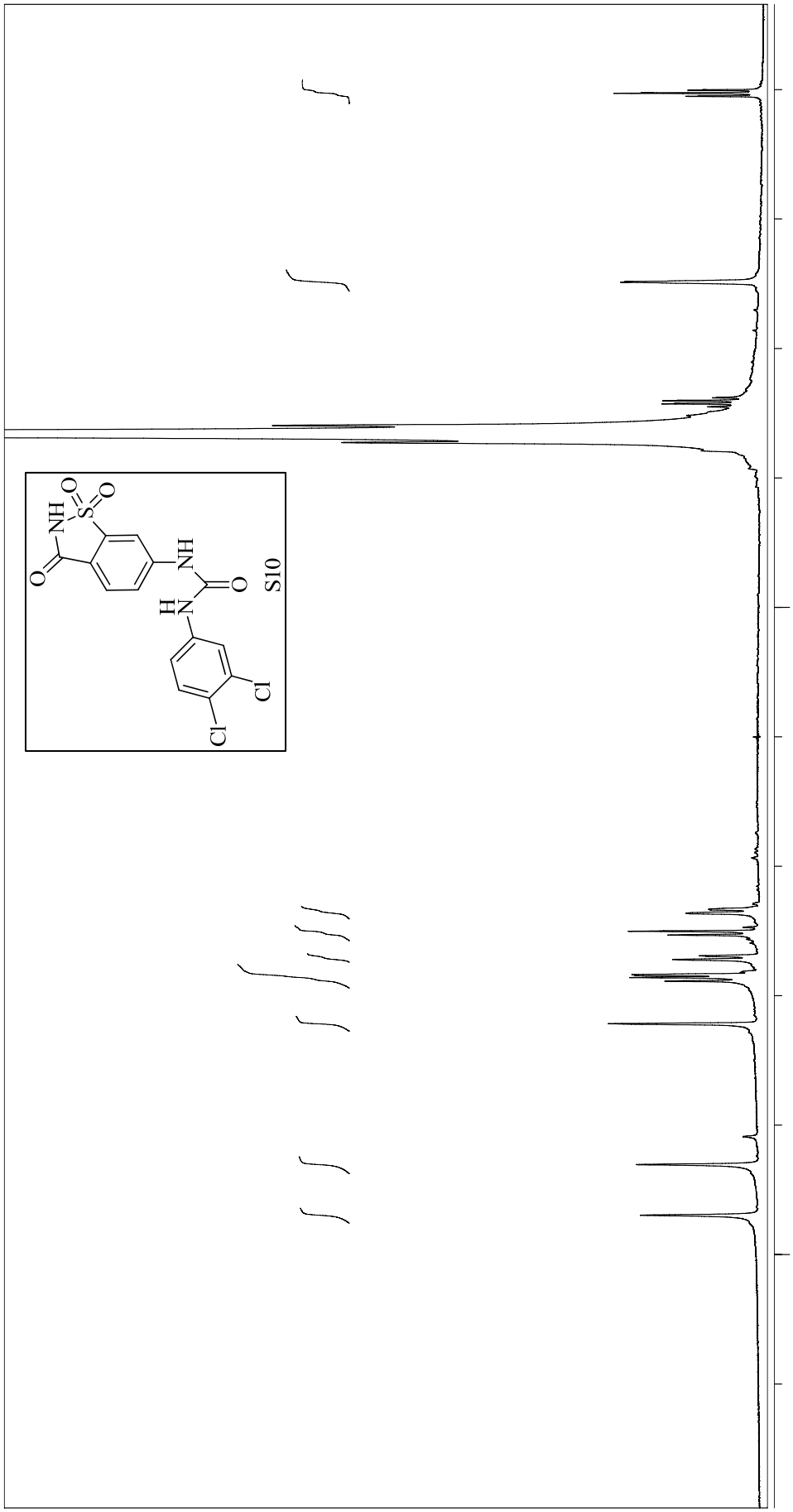
Şekil A.50. S9 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



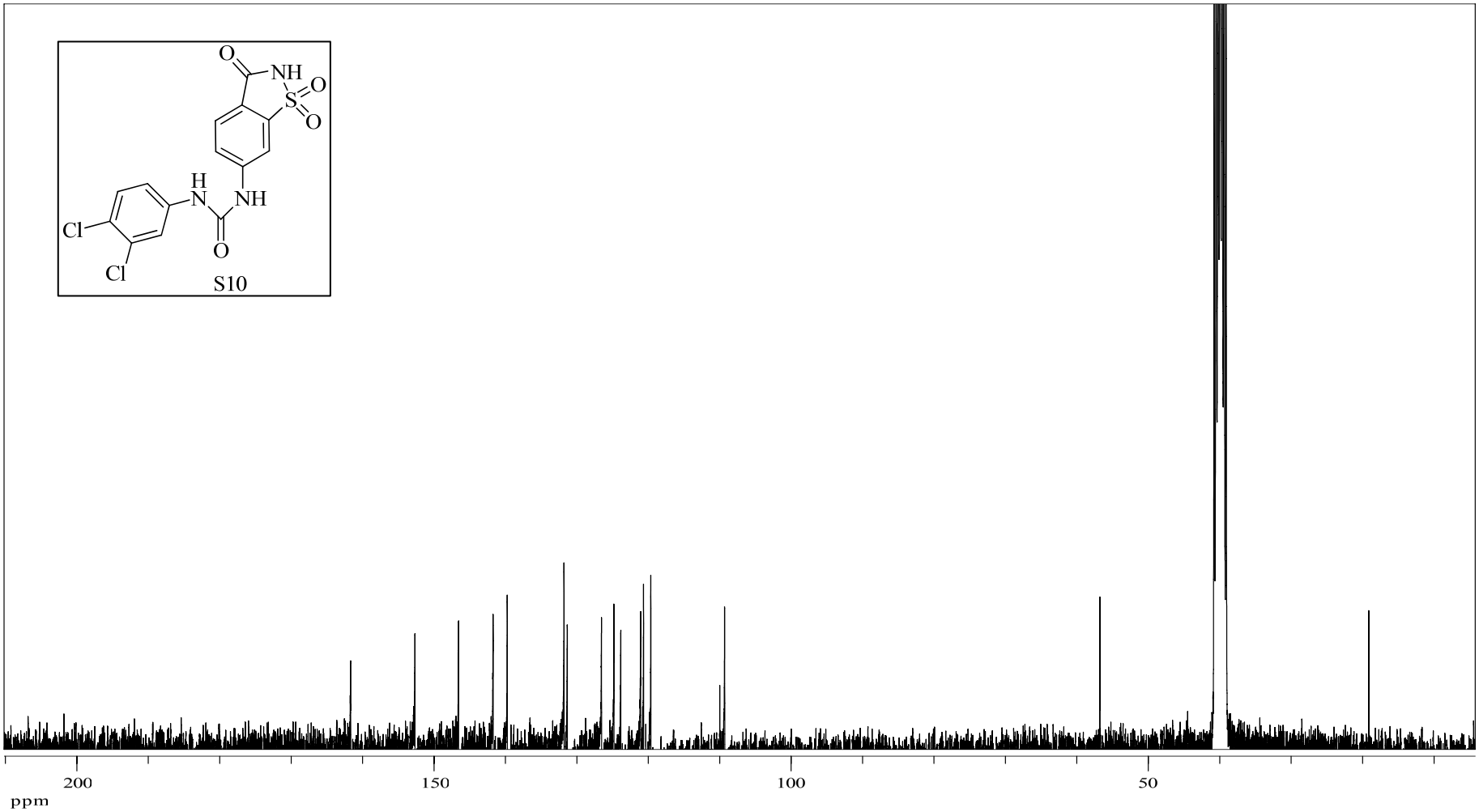
Şekil A.51. S9 numaralı bileşiğin IR spektrumu



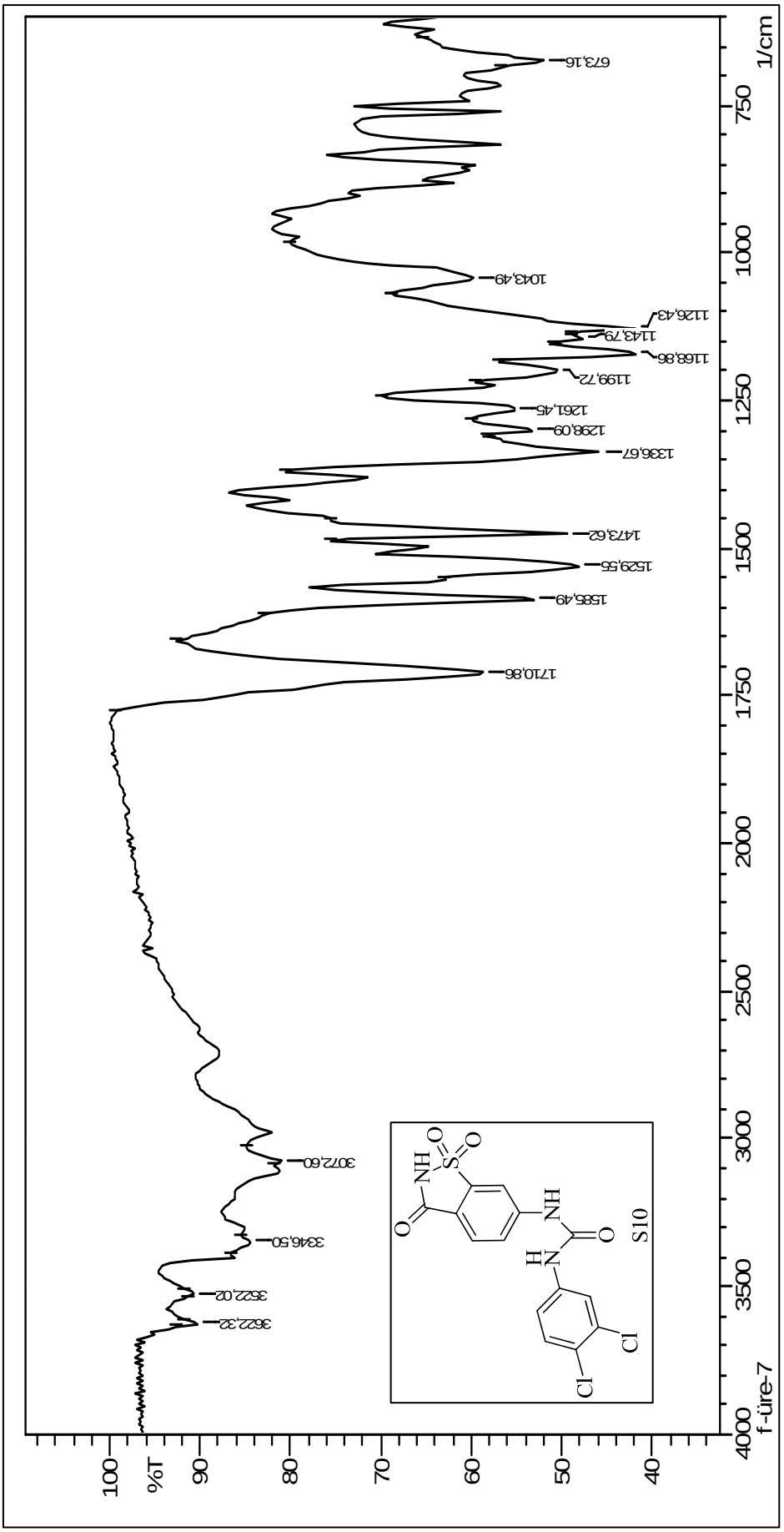
Şekil A.52. S9 numaralı bileşiğin MS spektrumu



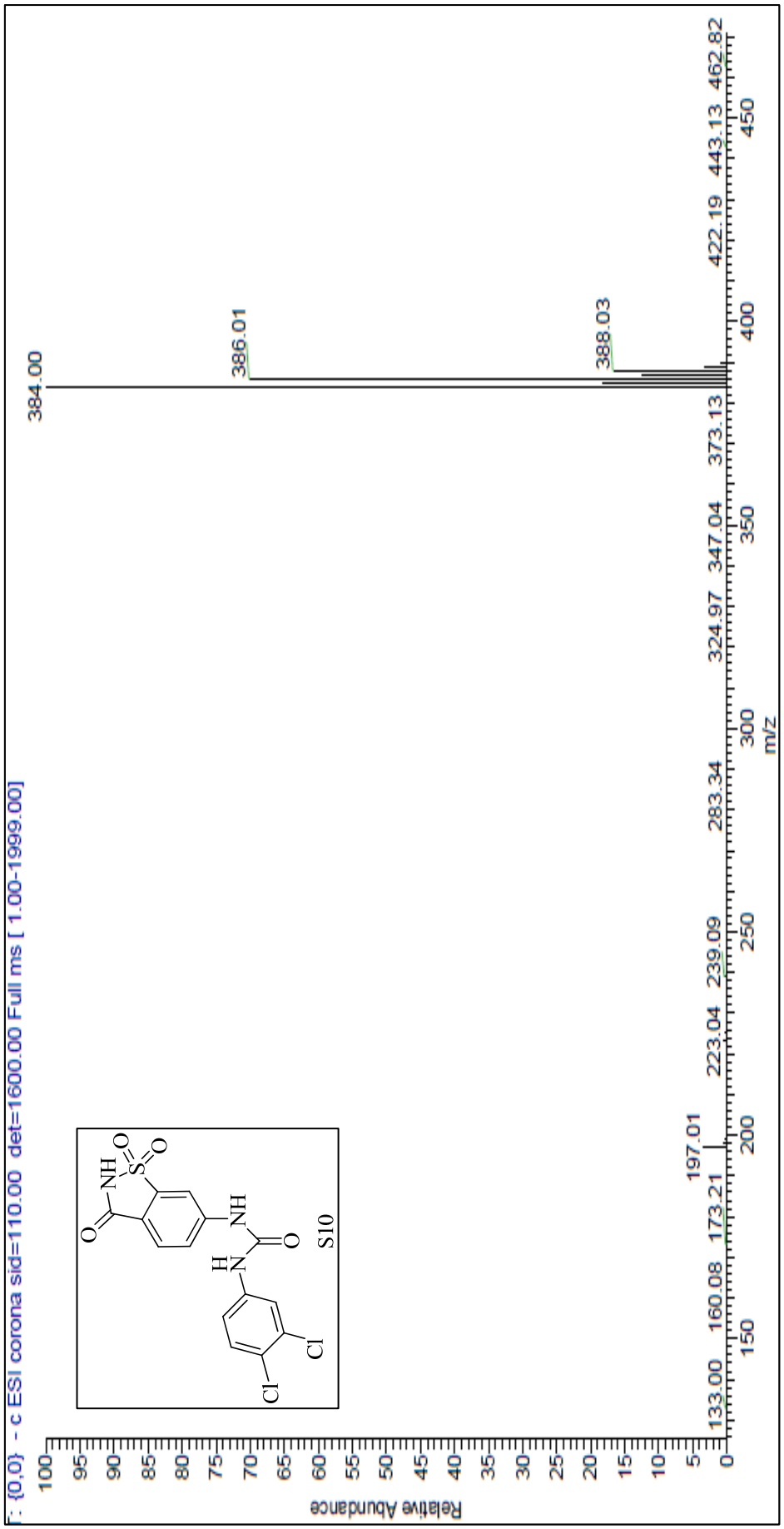
Şekil A.53. S10 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



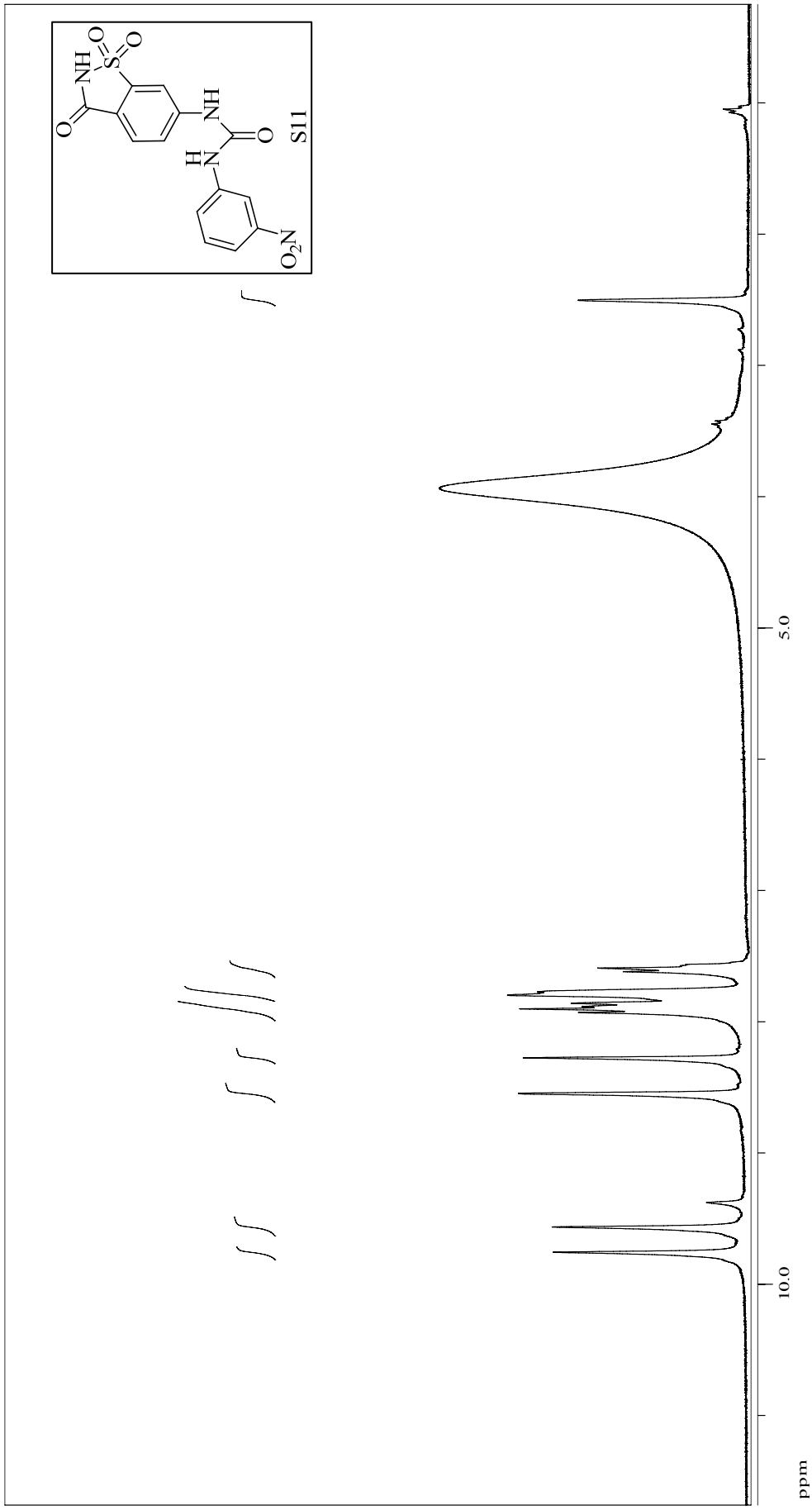
Şekil A.54. S10 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



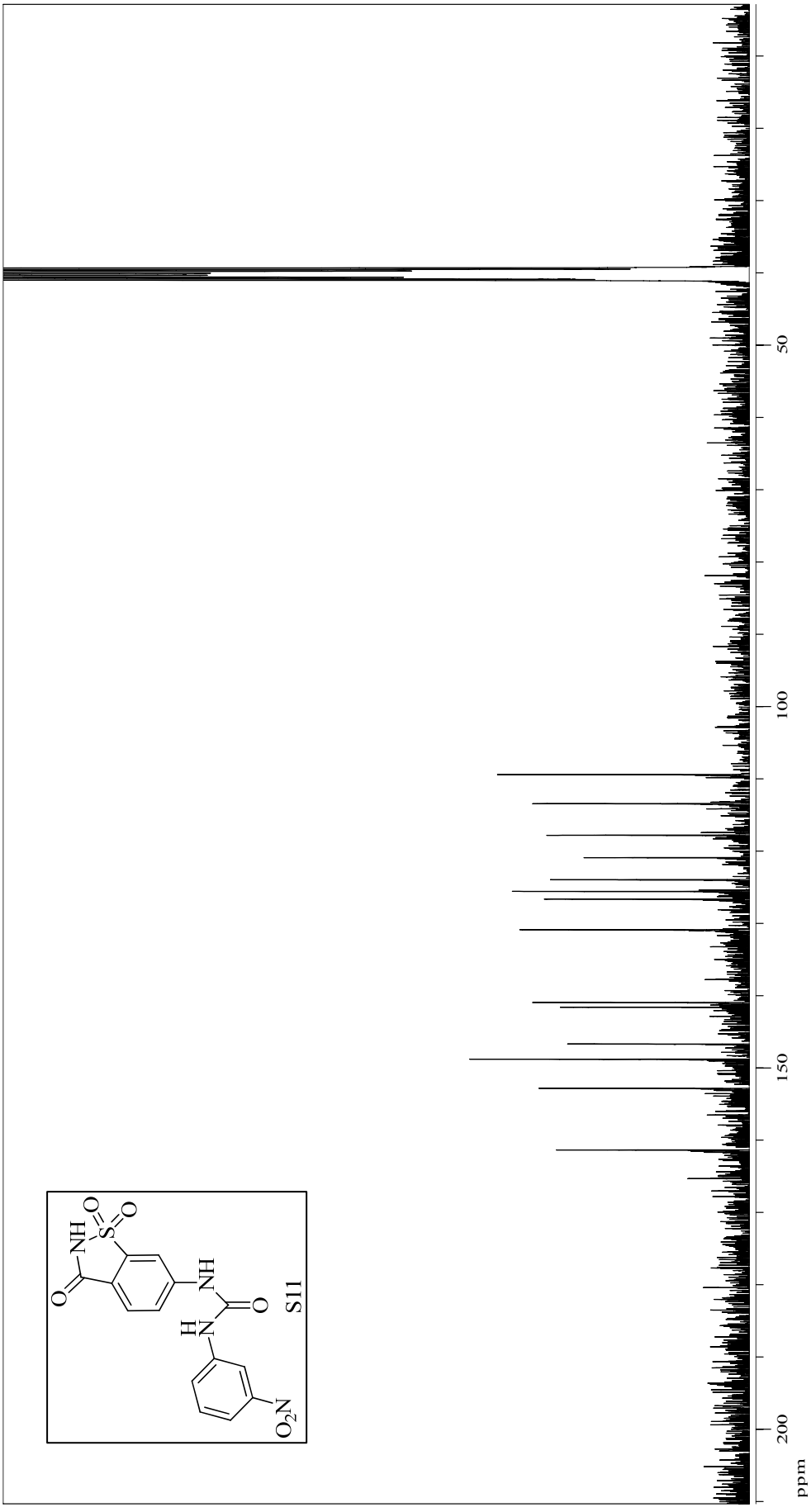
Şekil A.55. S10 numaralı bileşiğin IR spektrumu



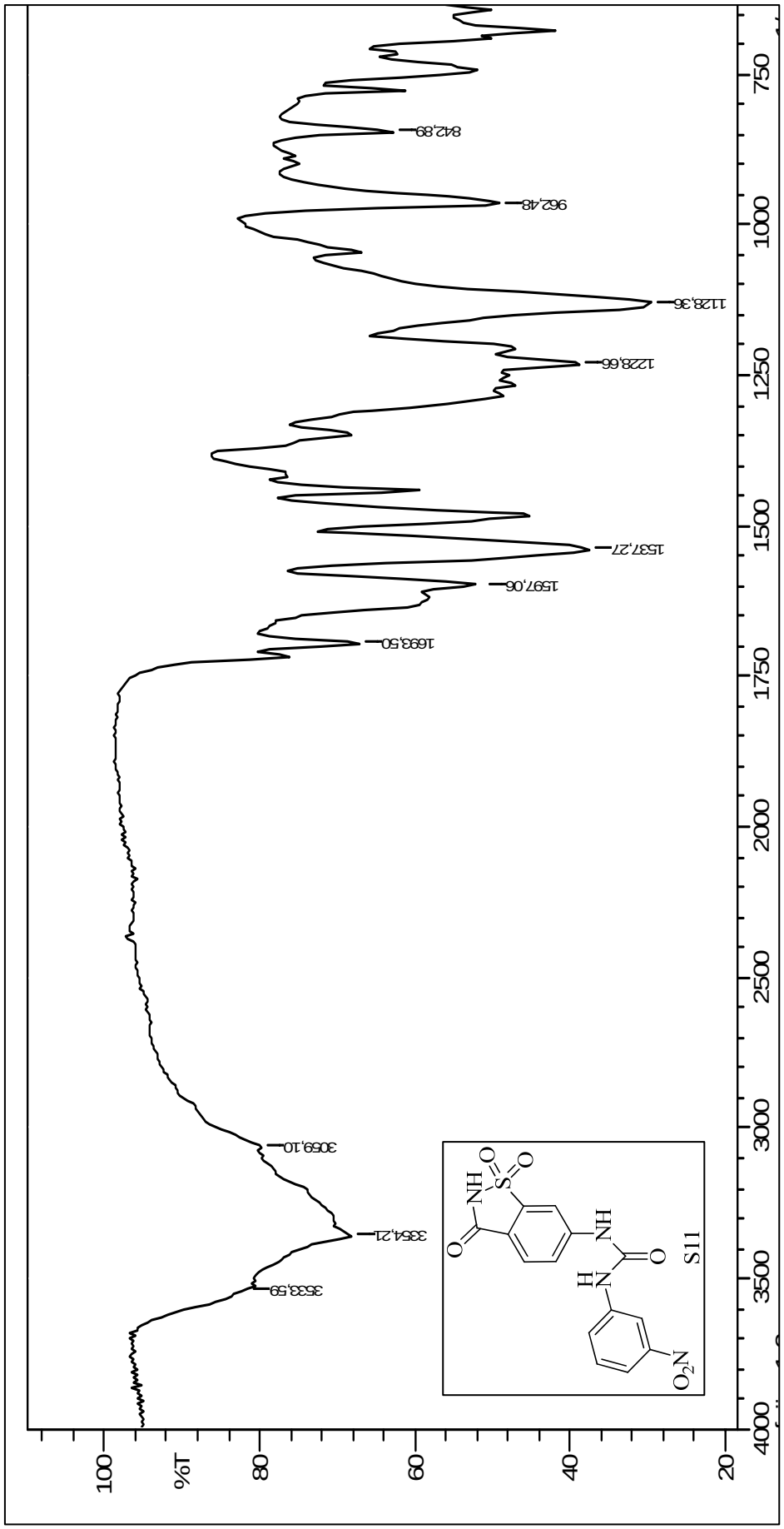
Şekil A.56. S10 numaralı bileşiğin MS spektrumu



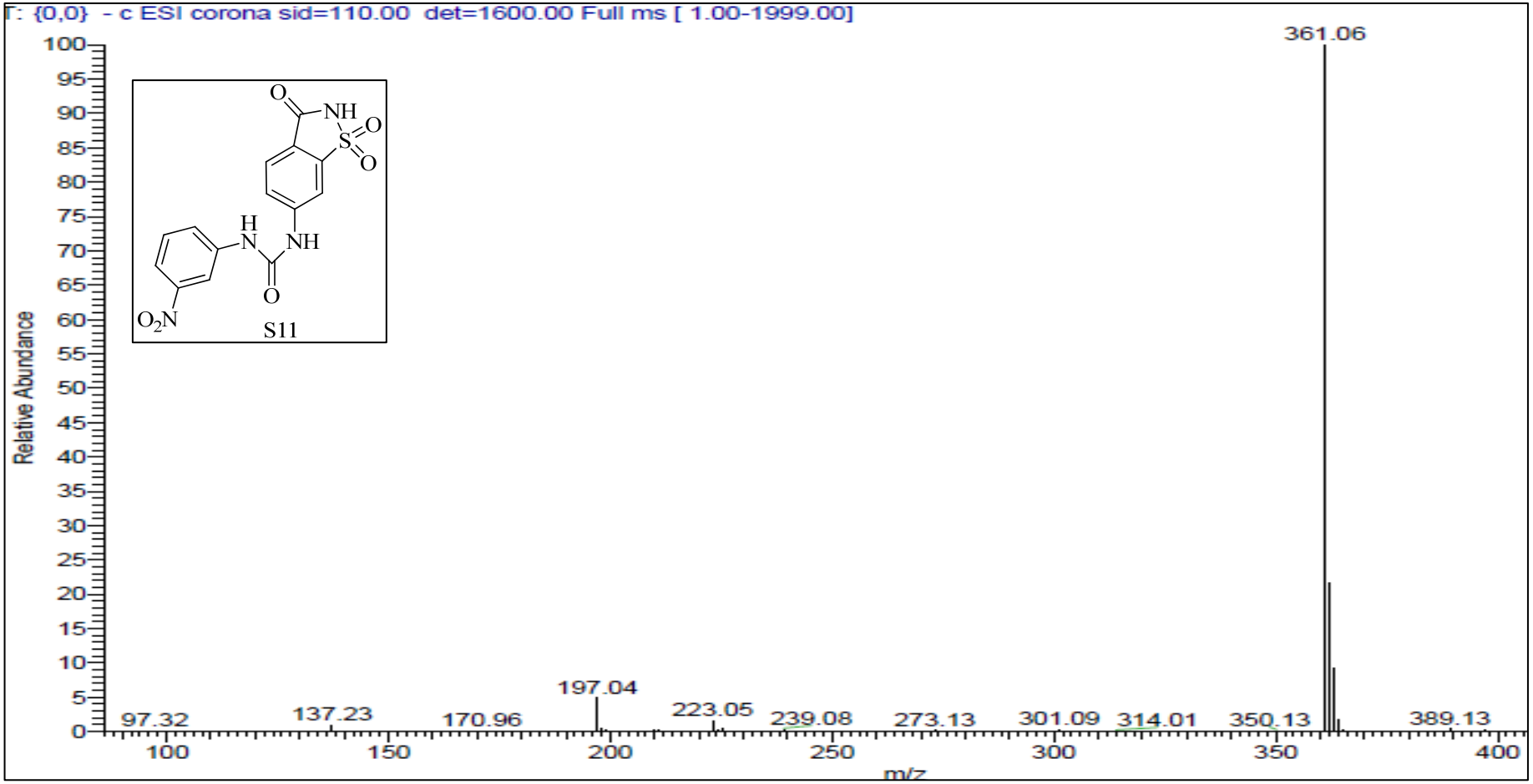
Şekil A.57. S11numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



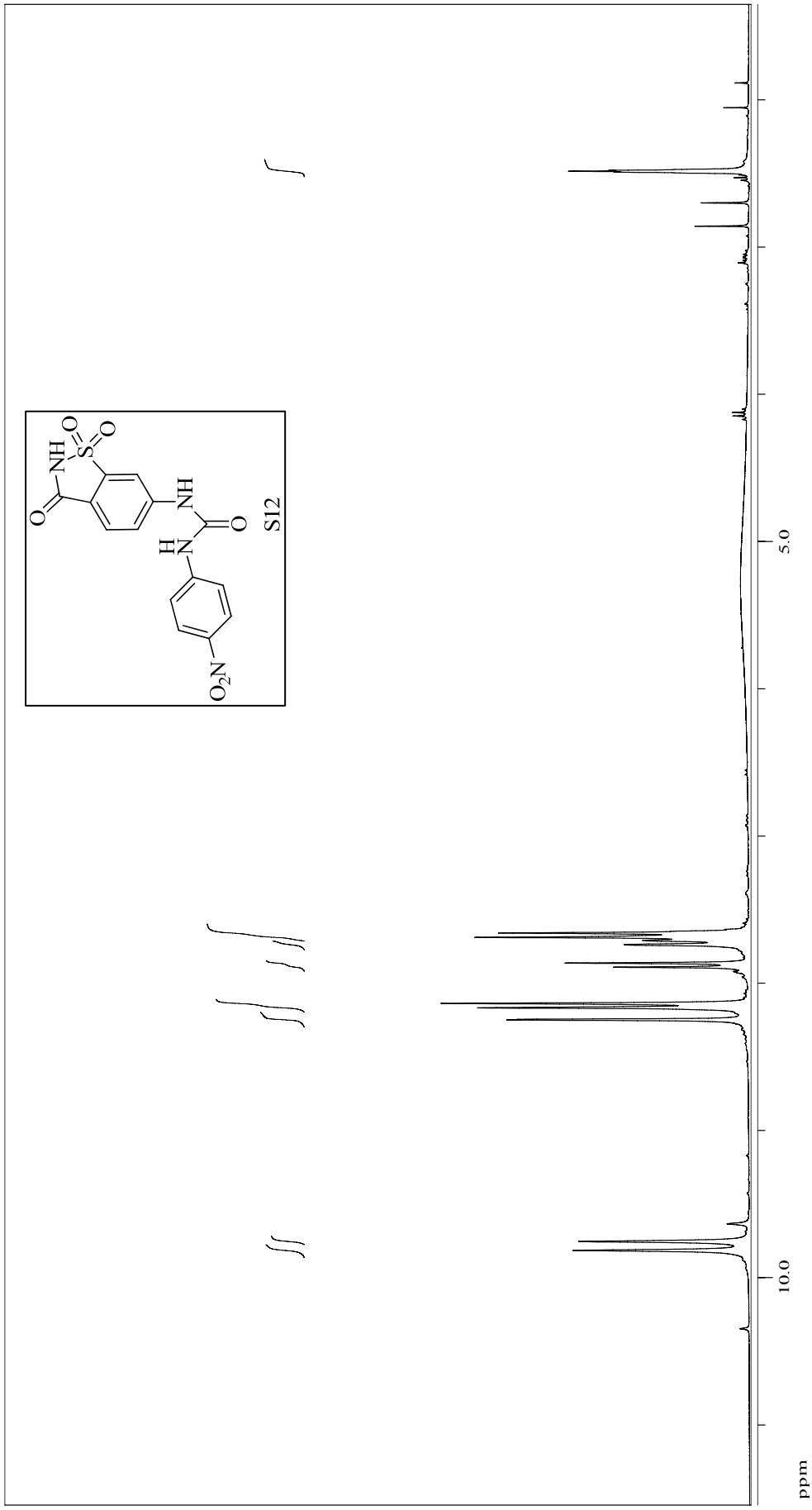
Şekil A.58. S11 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



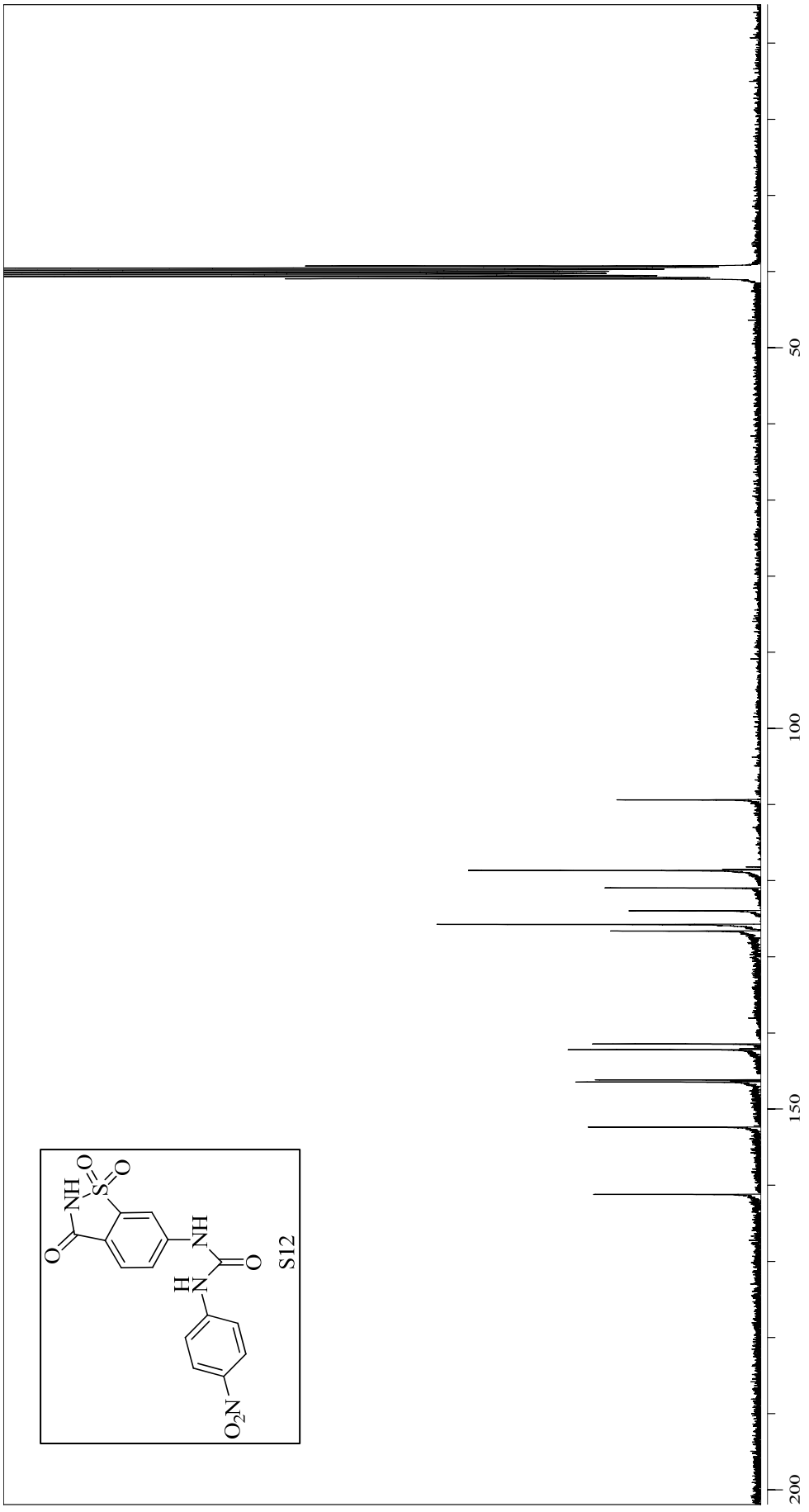
Şekil A.59. S11 numaralı bileşiğin IR spektrumu



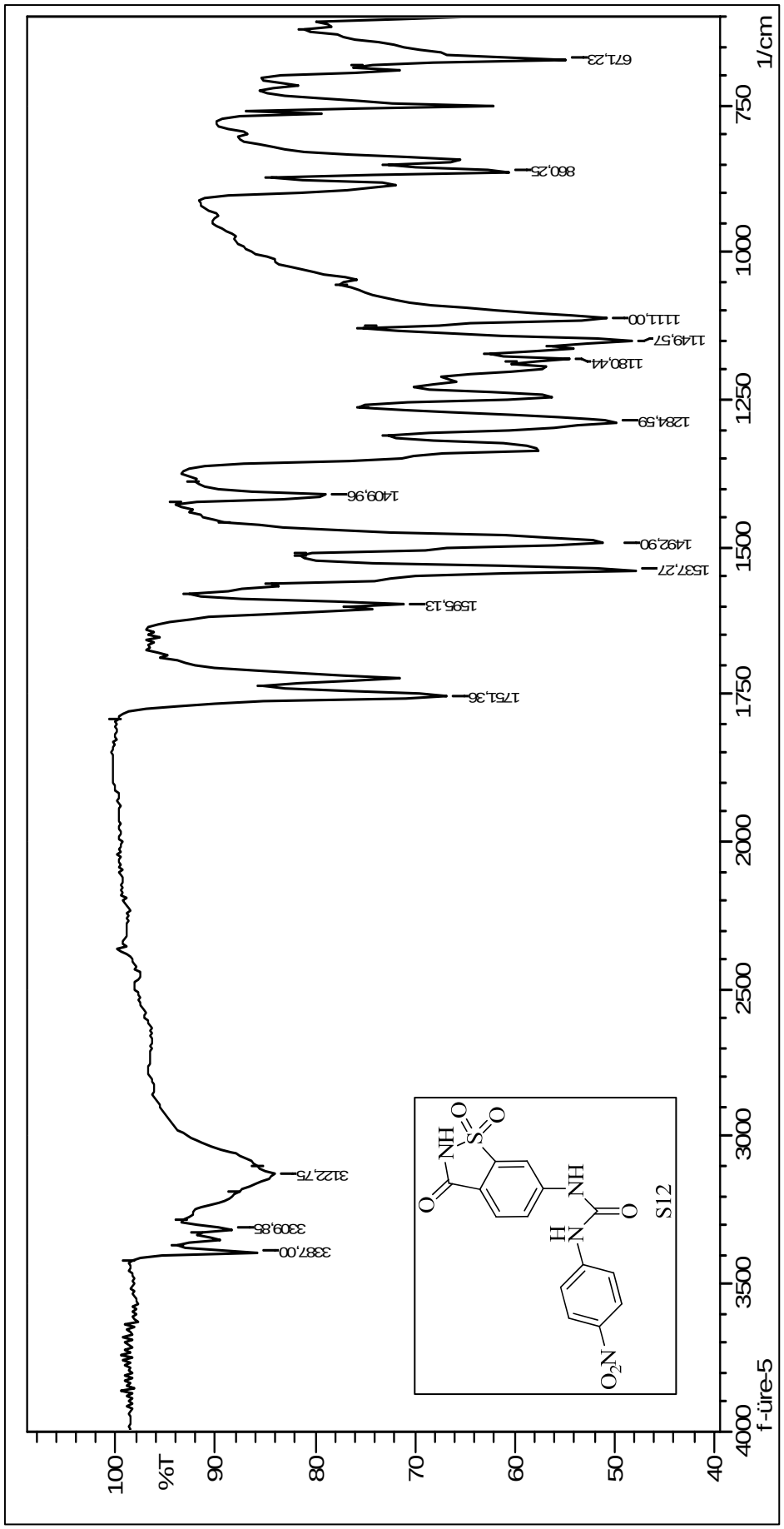
Şekil A.60. S11 numaralı bileşiğin MS spektrumu



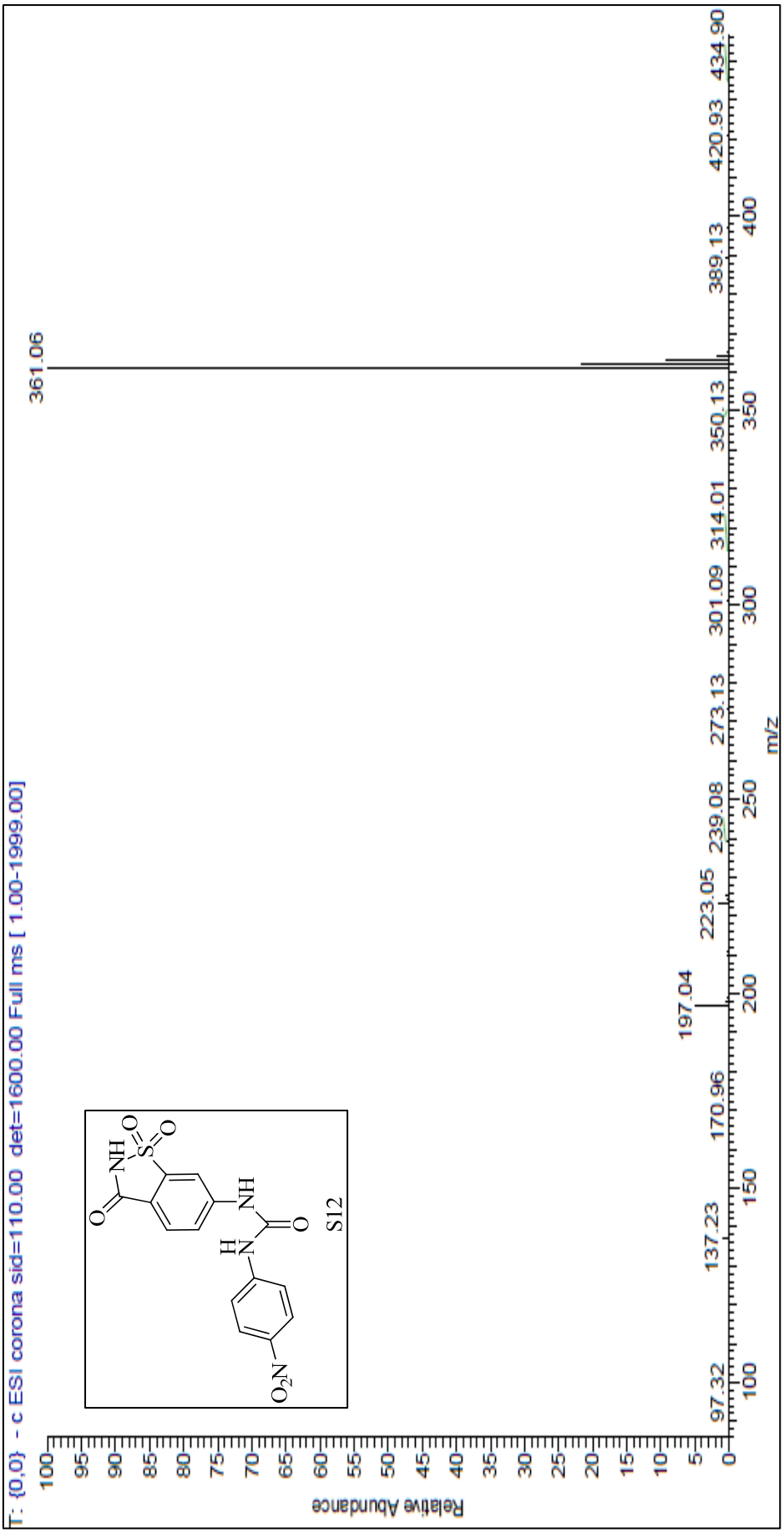
Şekil A.61. S12 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



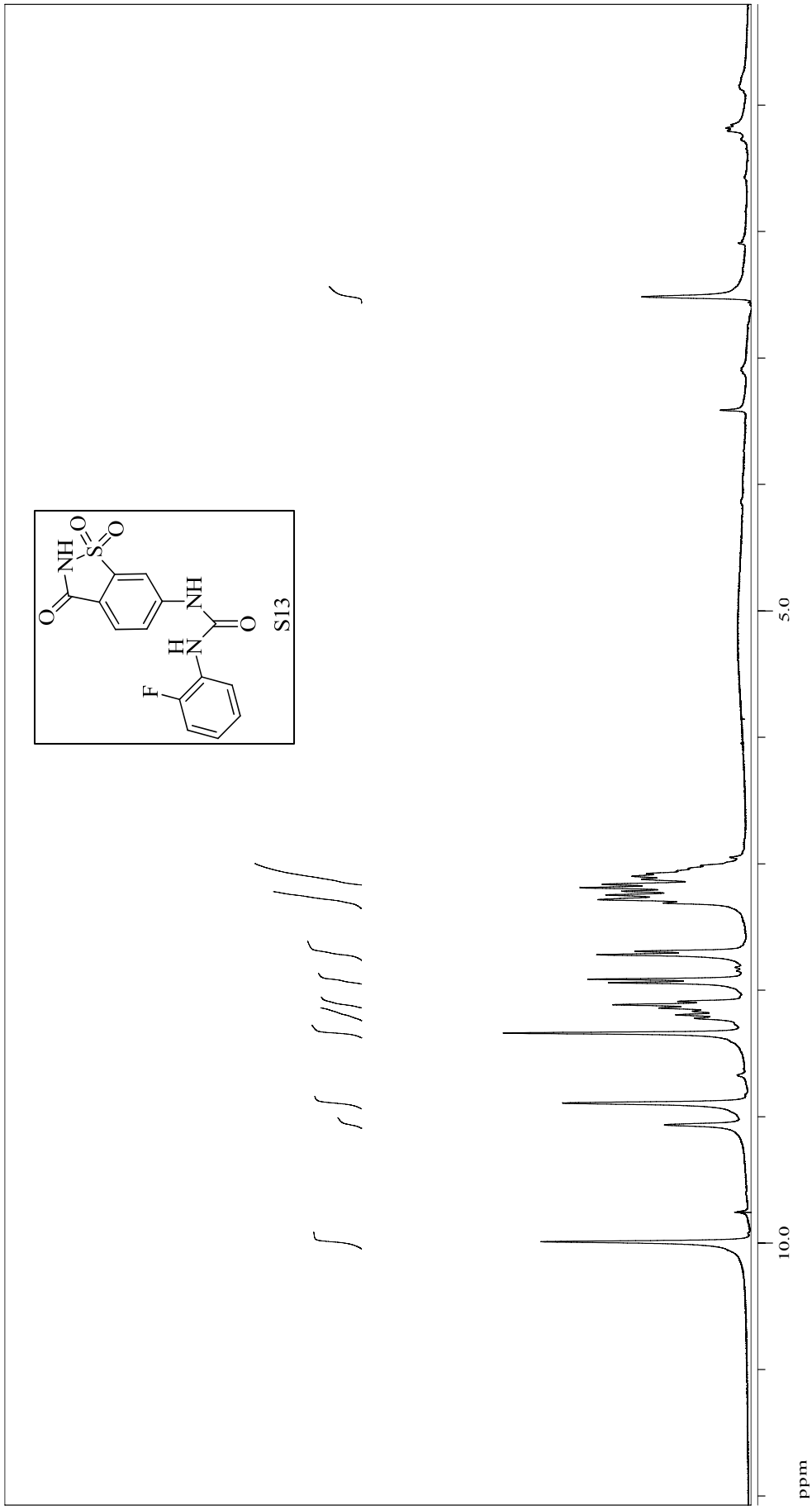
Şekil A.62. S12 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



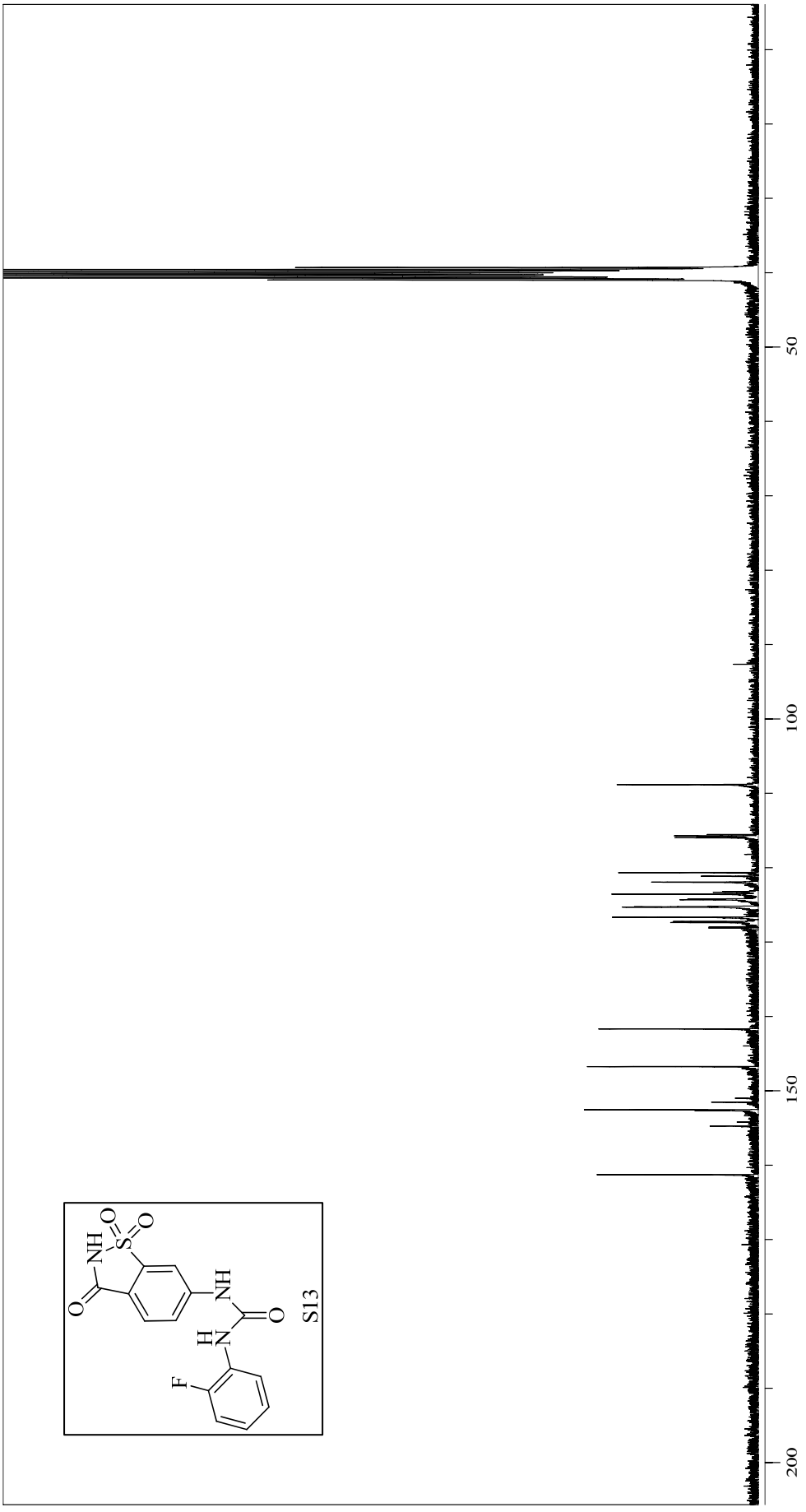
Şekil A.63. S12 numaralı bileşiğin IR spektrumu



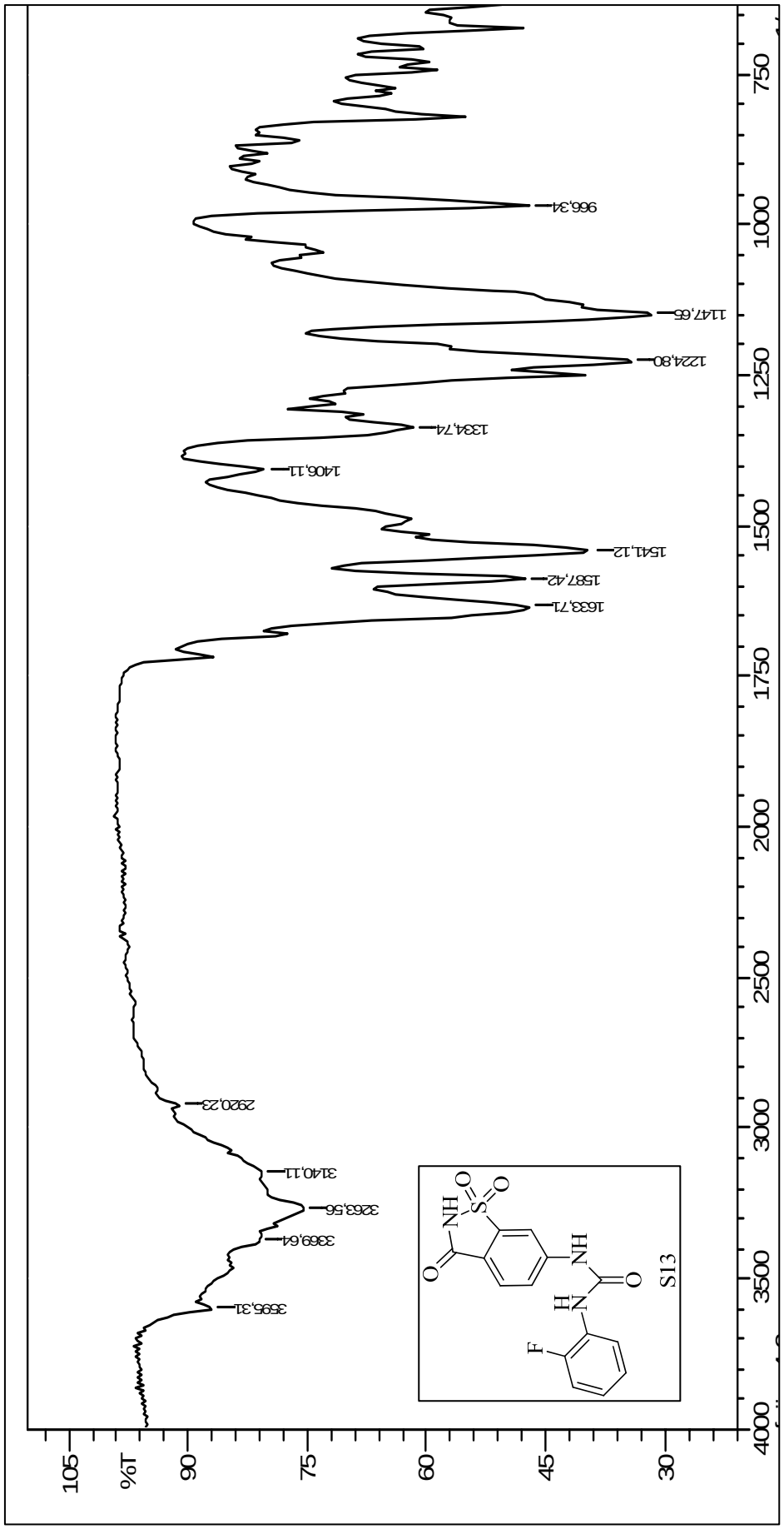
Şekil A.64. S12 numaralı bileşiğin MS spektrumu



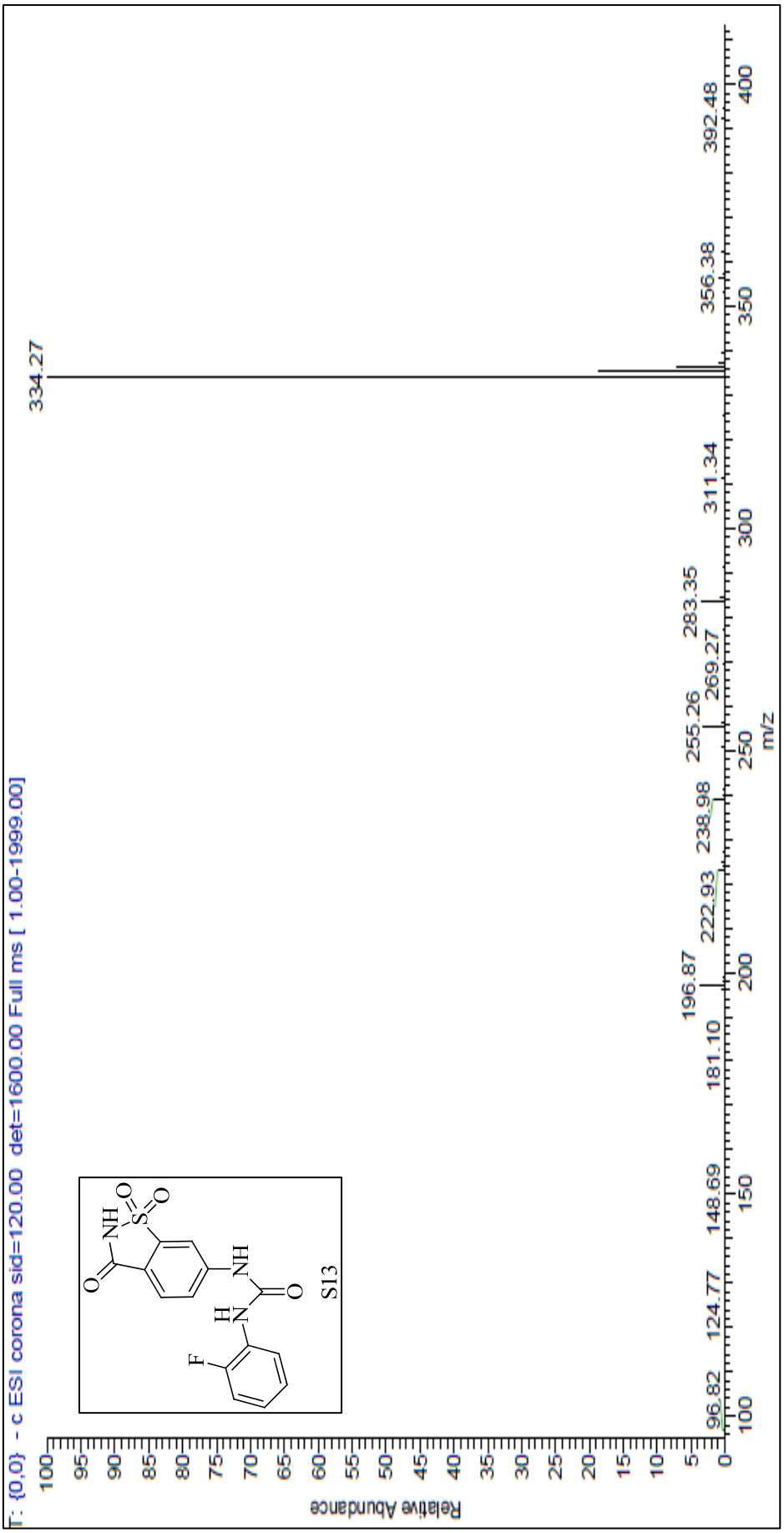
Şekil A.65. S13 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



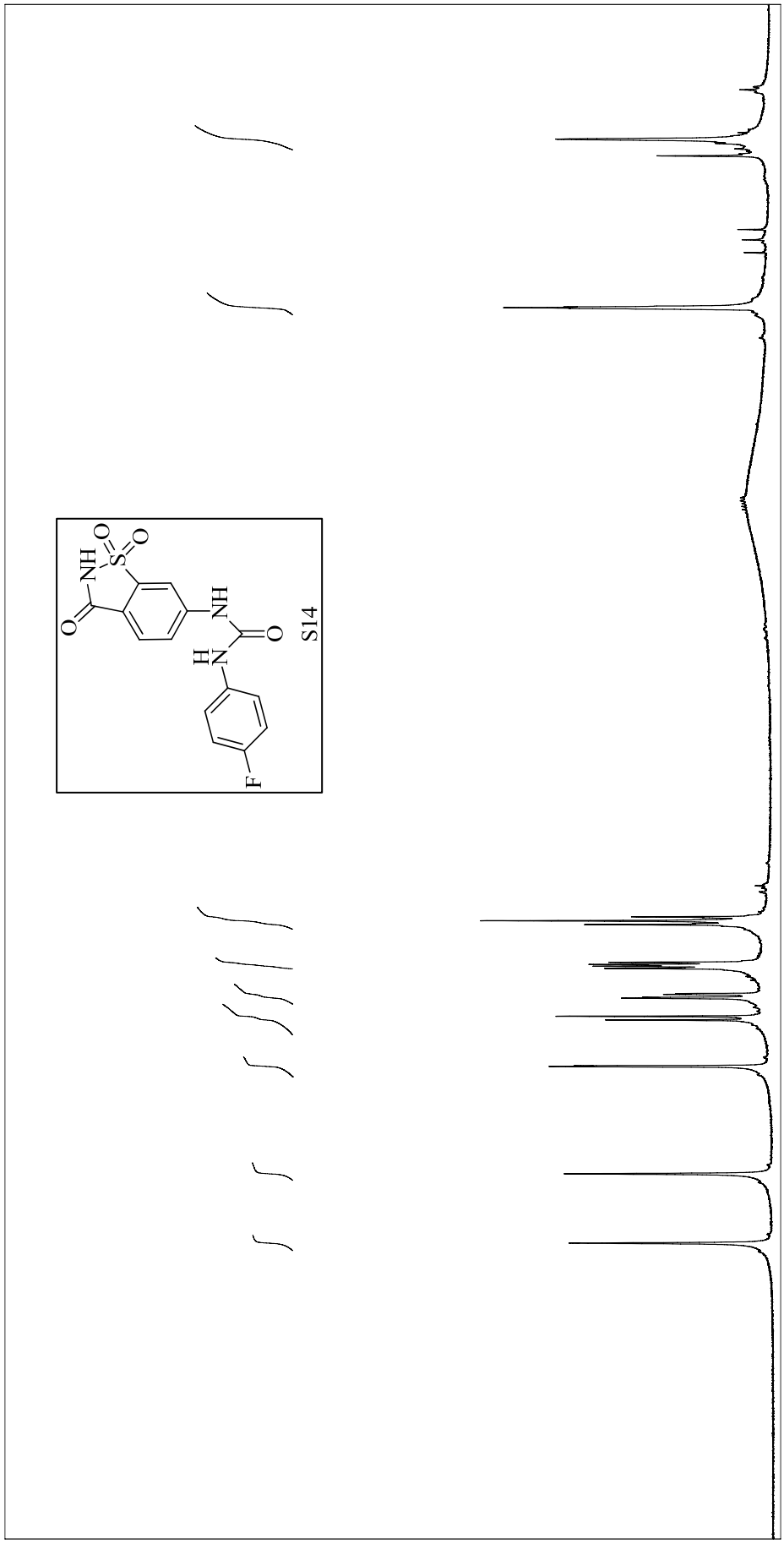
Şekil A.66. S13 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



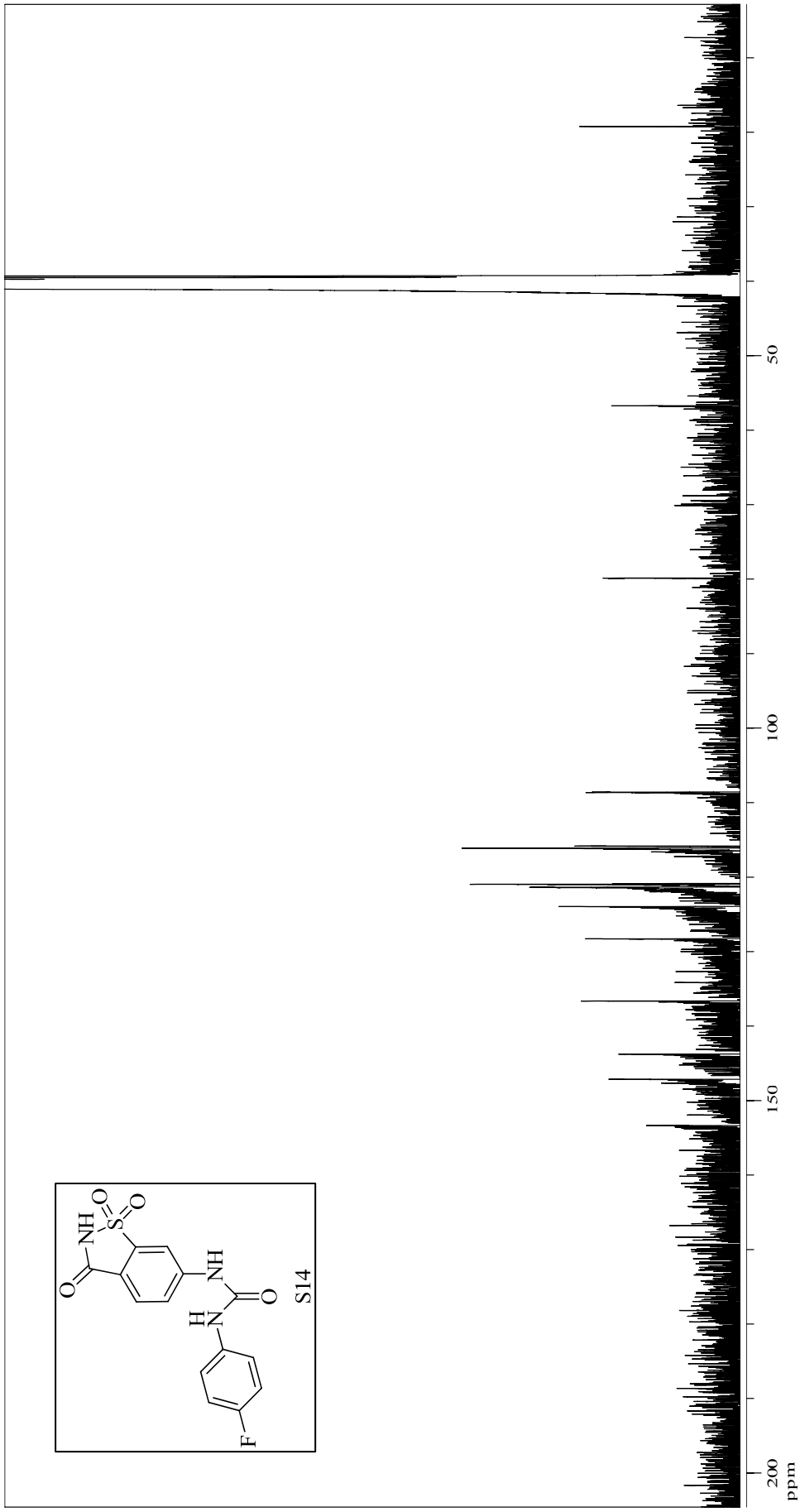
Şekil A.67. S13 numaralı bileşiğin IR spektrumu



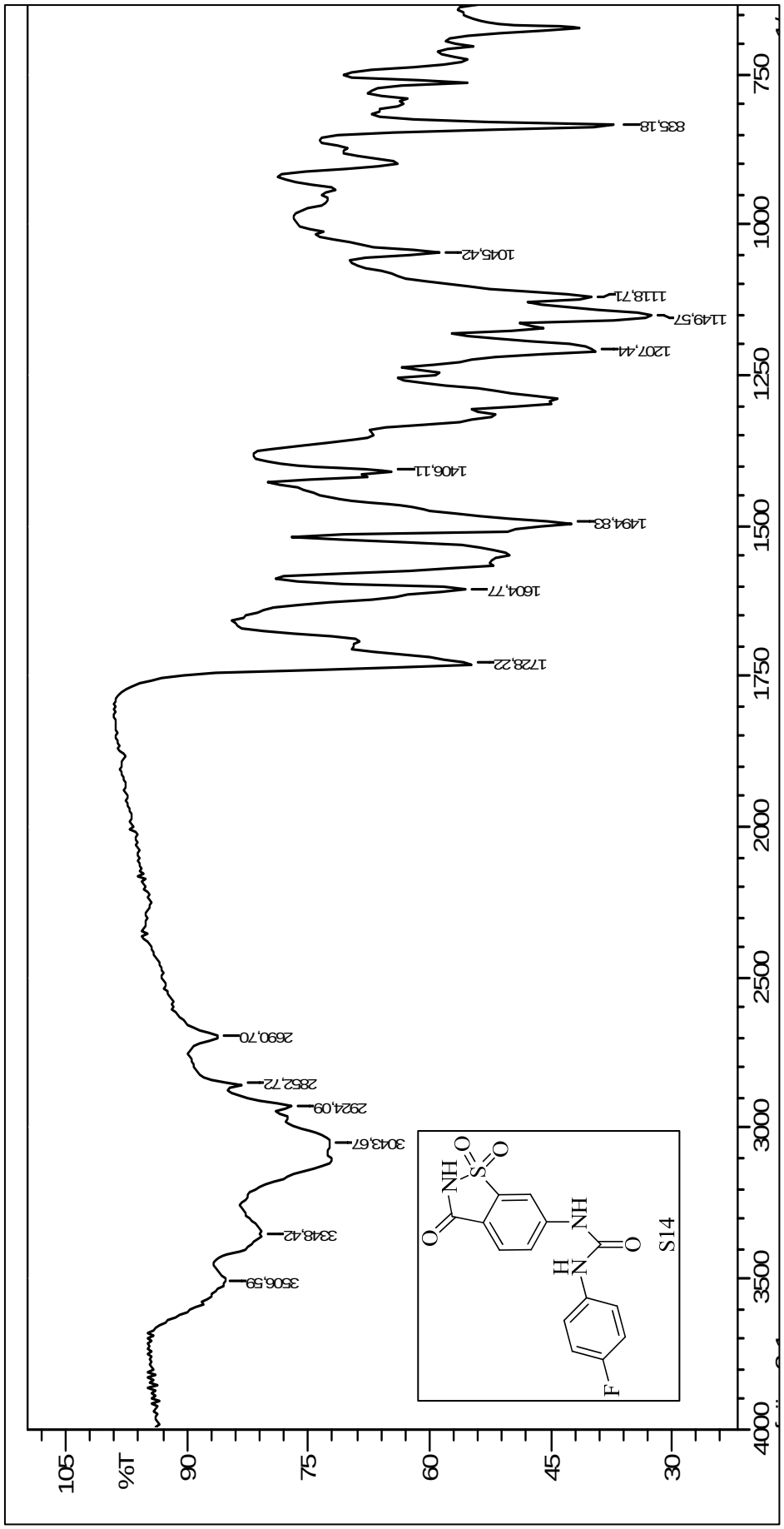
Şekil A.68. S13 numaralı bileşiğin MS spektrumu



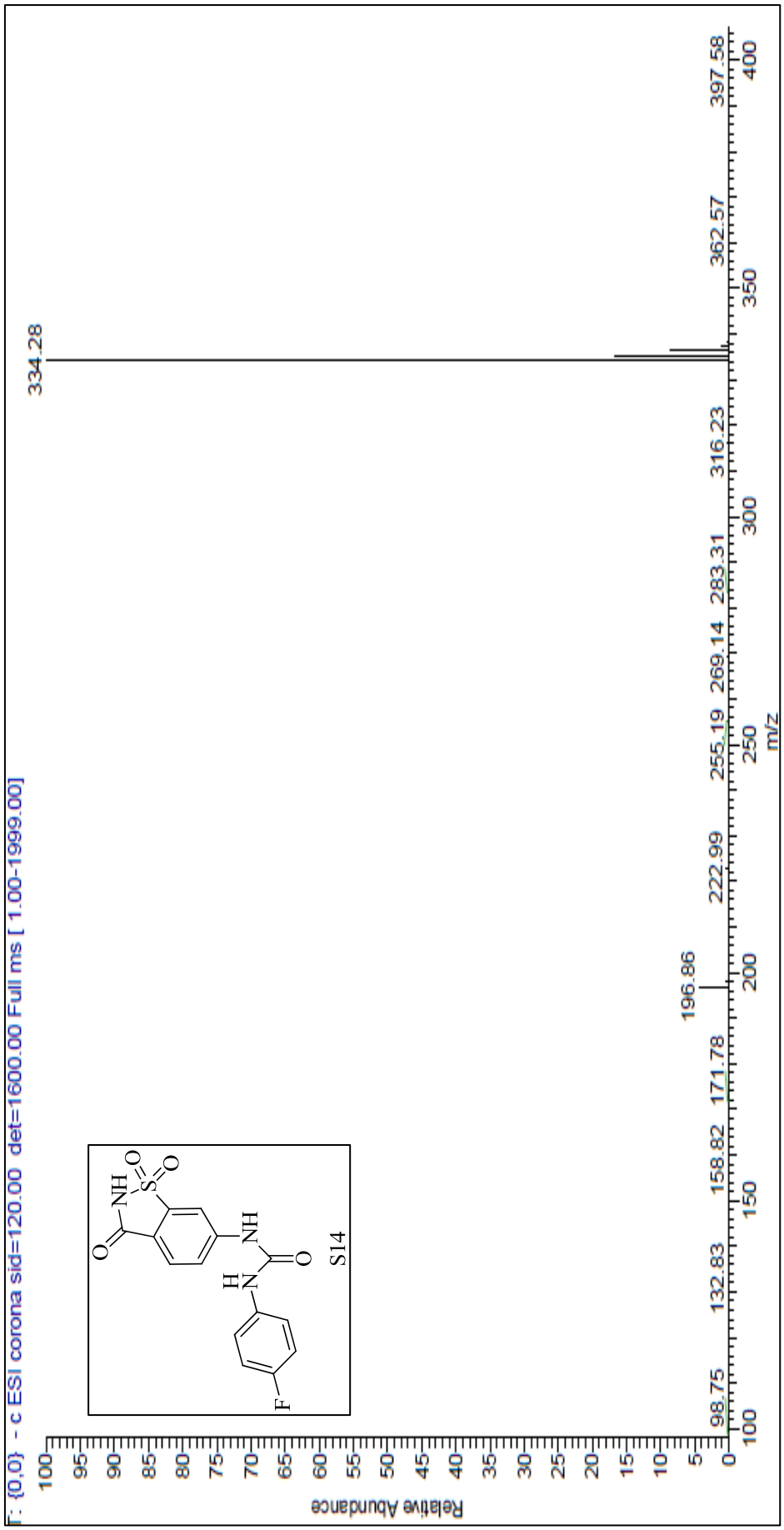
Şekil A.69. S14 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



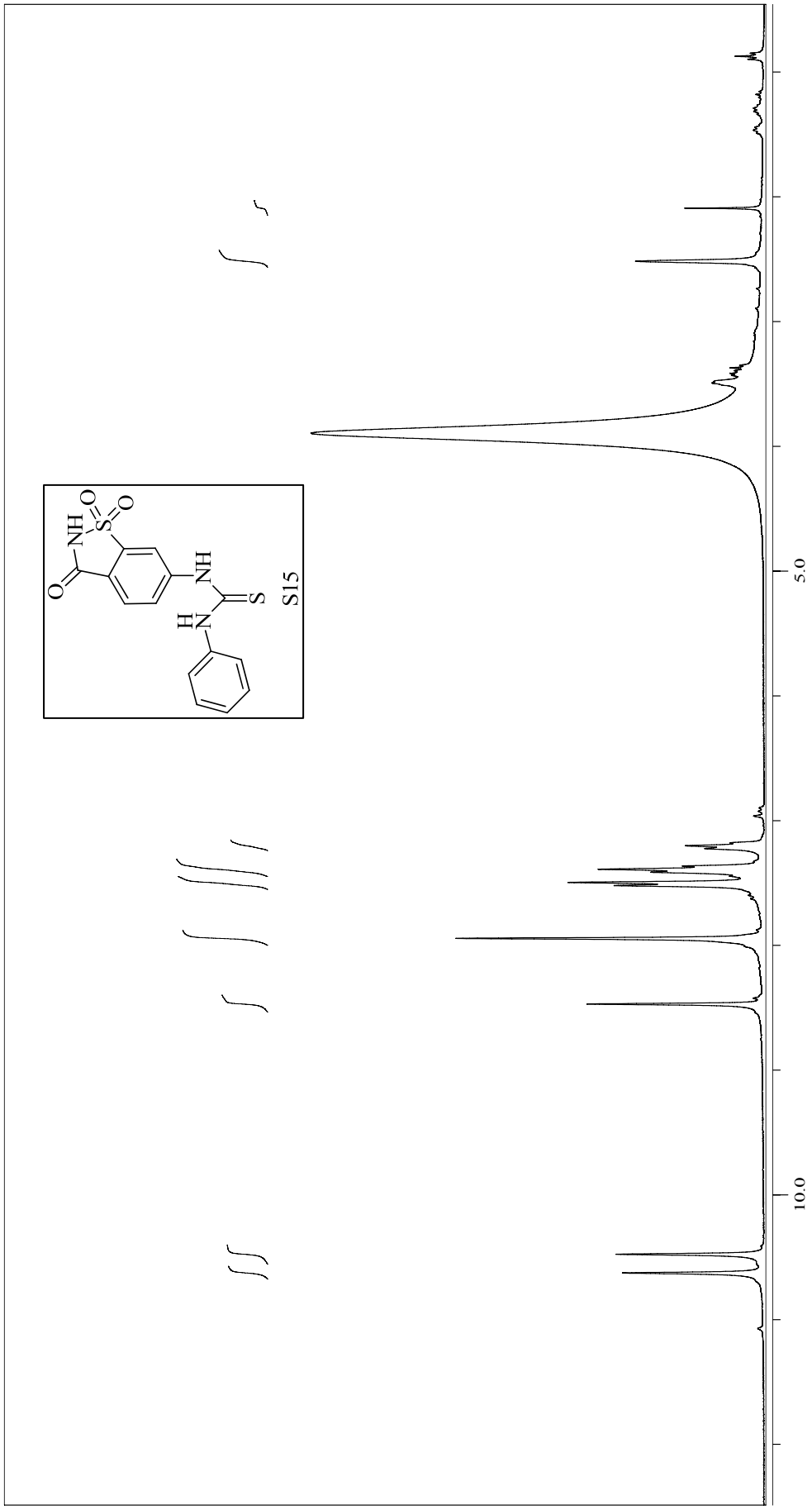
Şekil A.70. S14 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



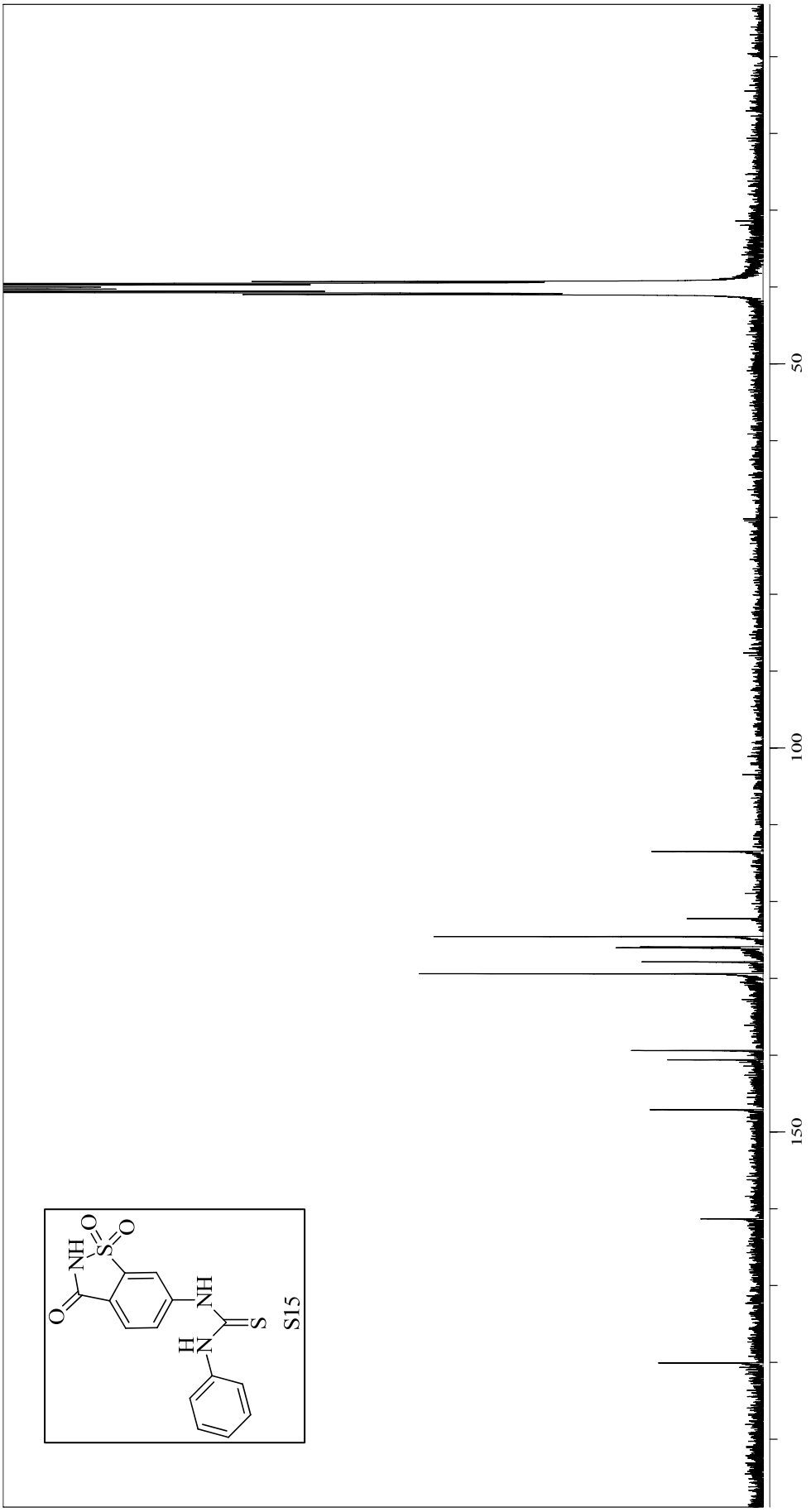
Şekil A.71. S14 numaralı bileşiğin IR spektrumu



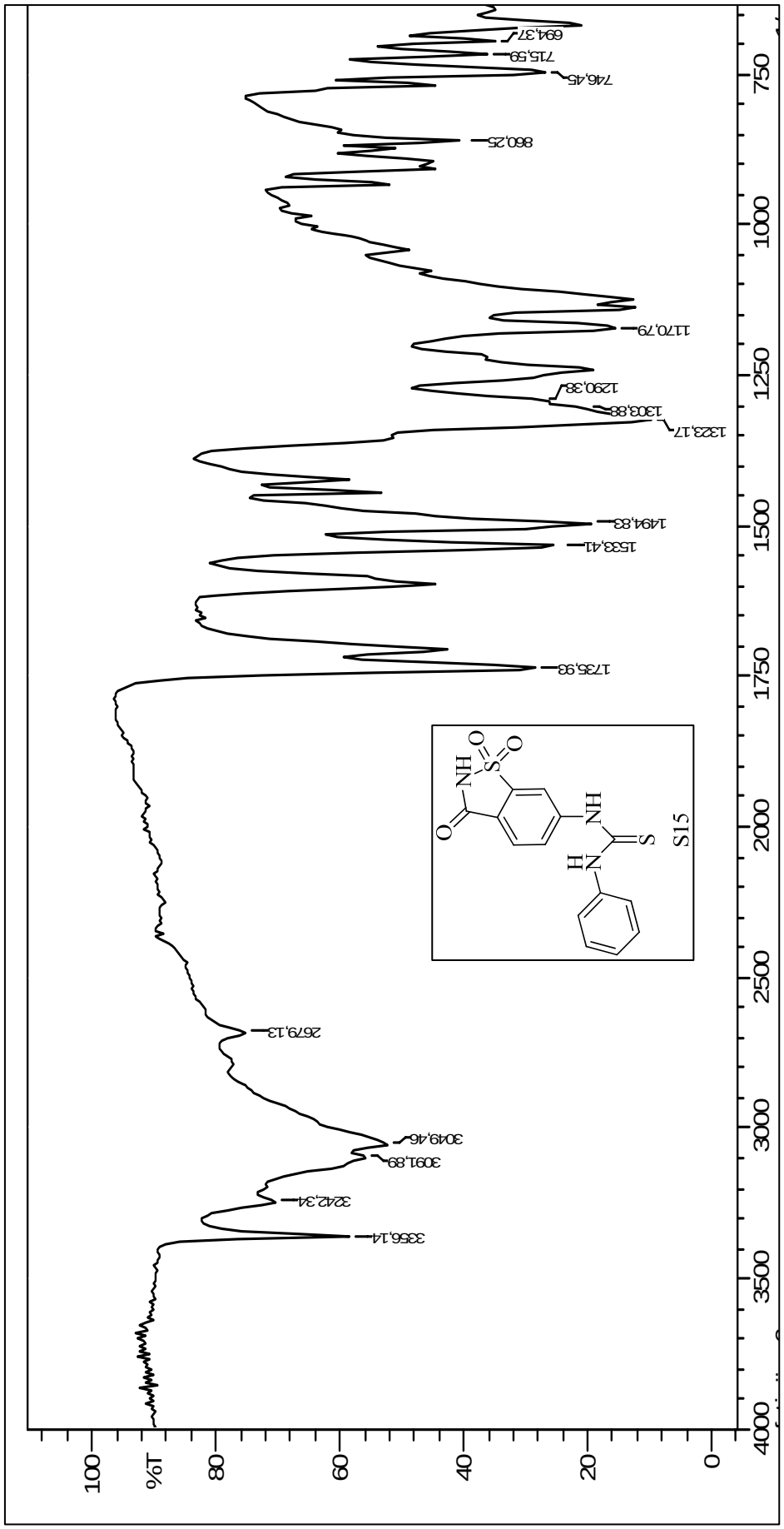
Şekil A.72. S14 numaralı bileşiğin MS spektrumu



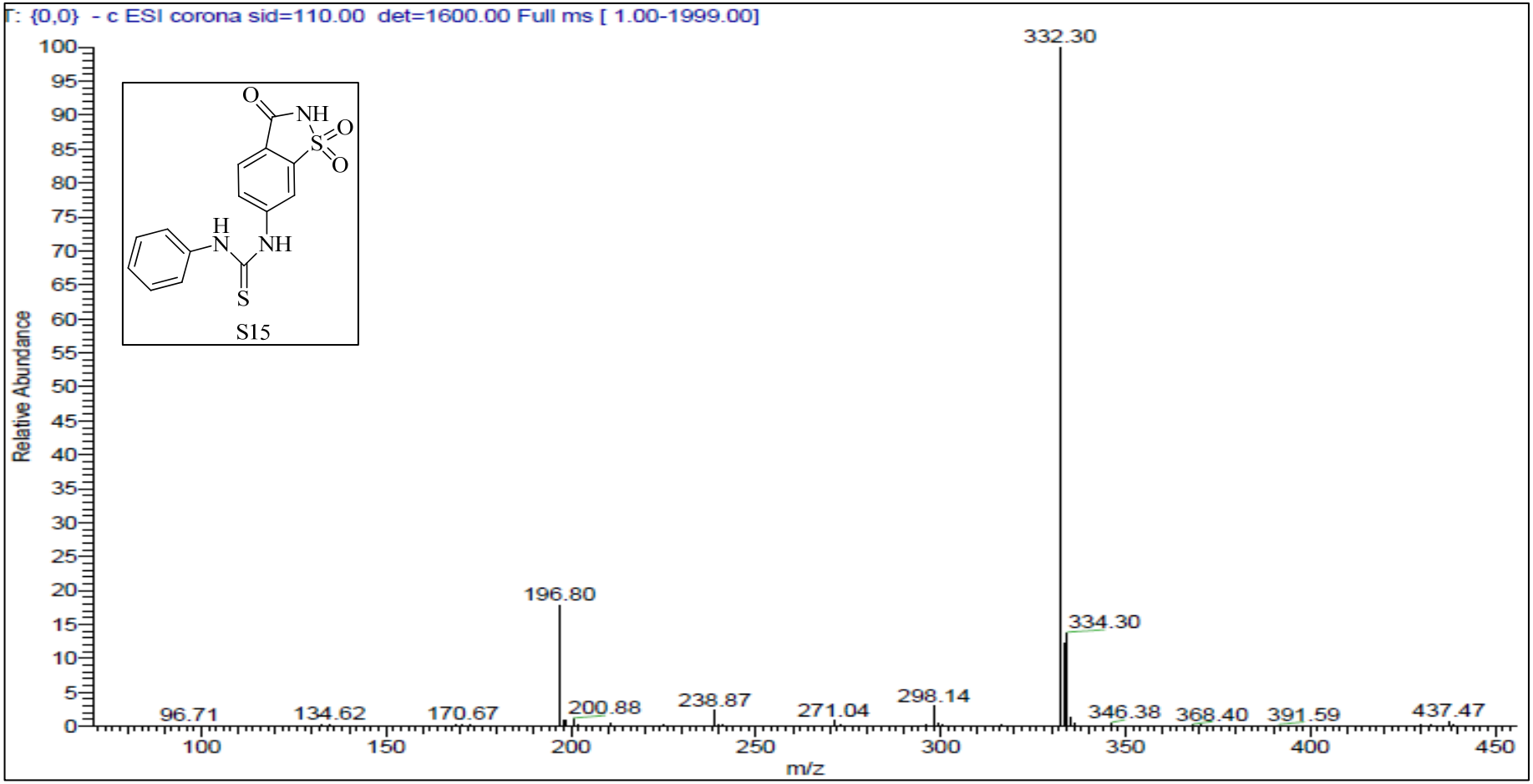
Şekil A.73. S15 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



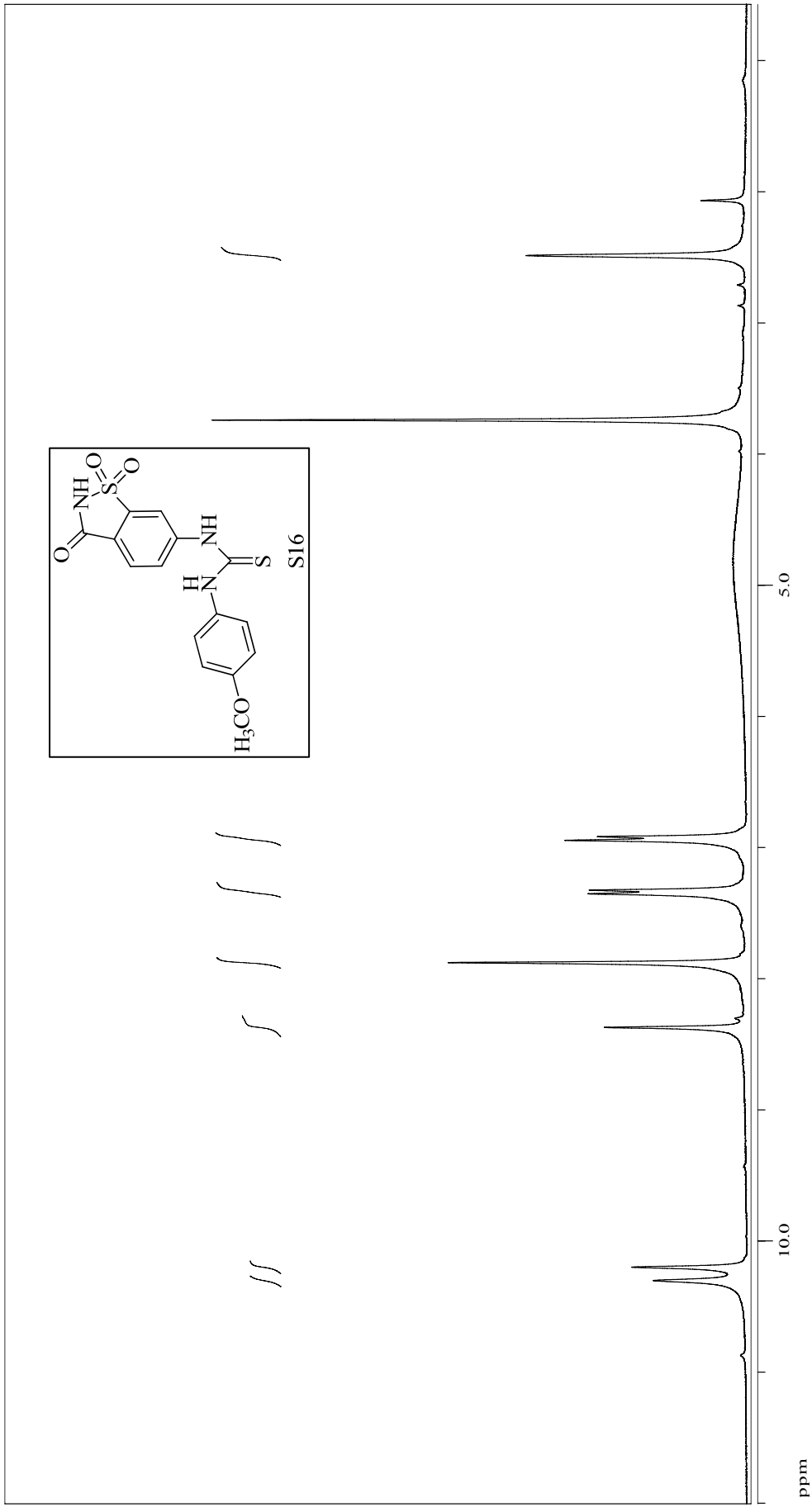
Şekil A.74. S15 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



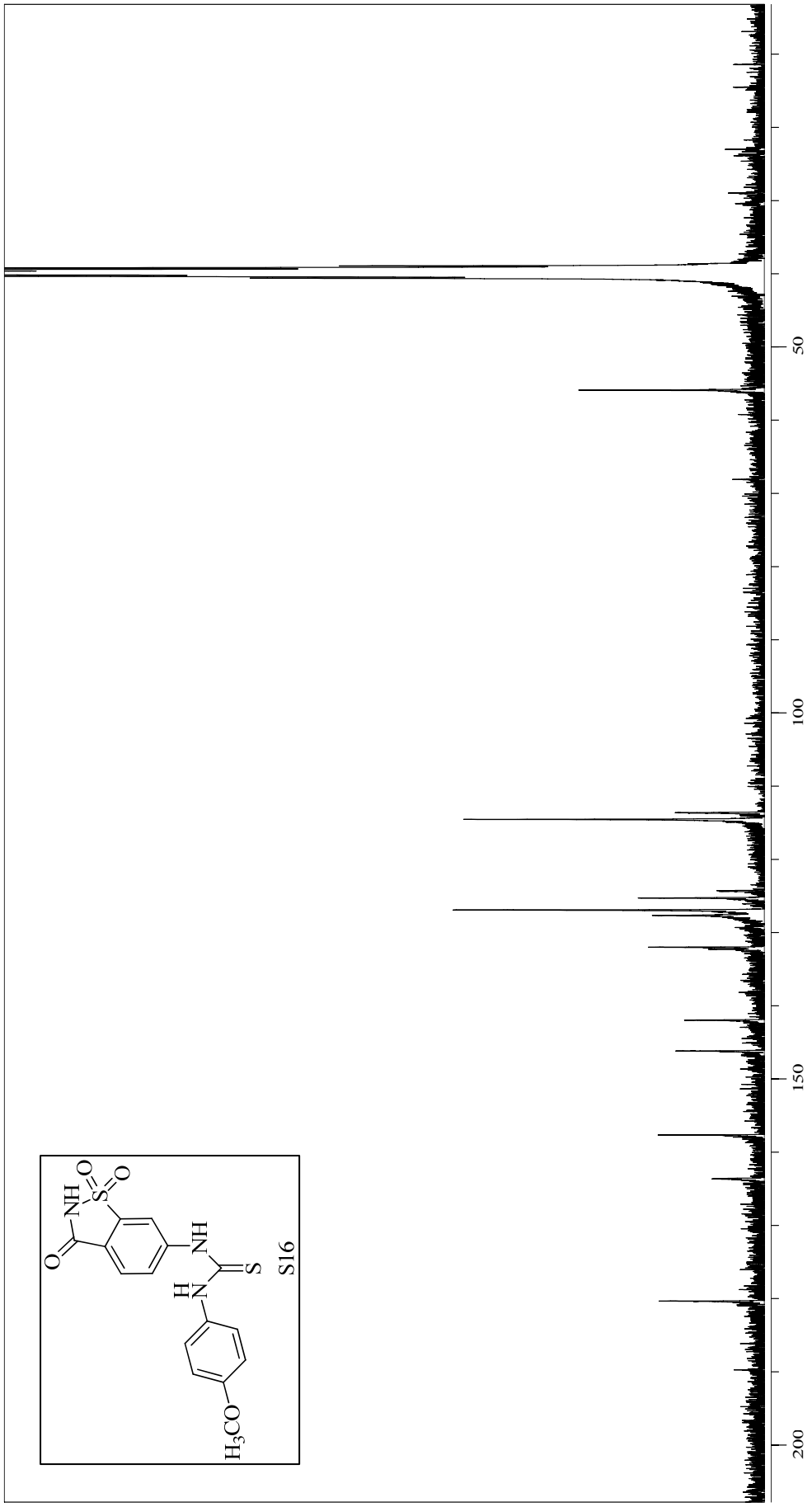
Şekil A.75. S15 numaralı bileşiğin IR spektrumu



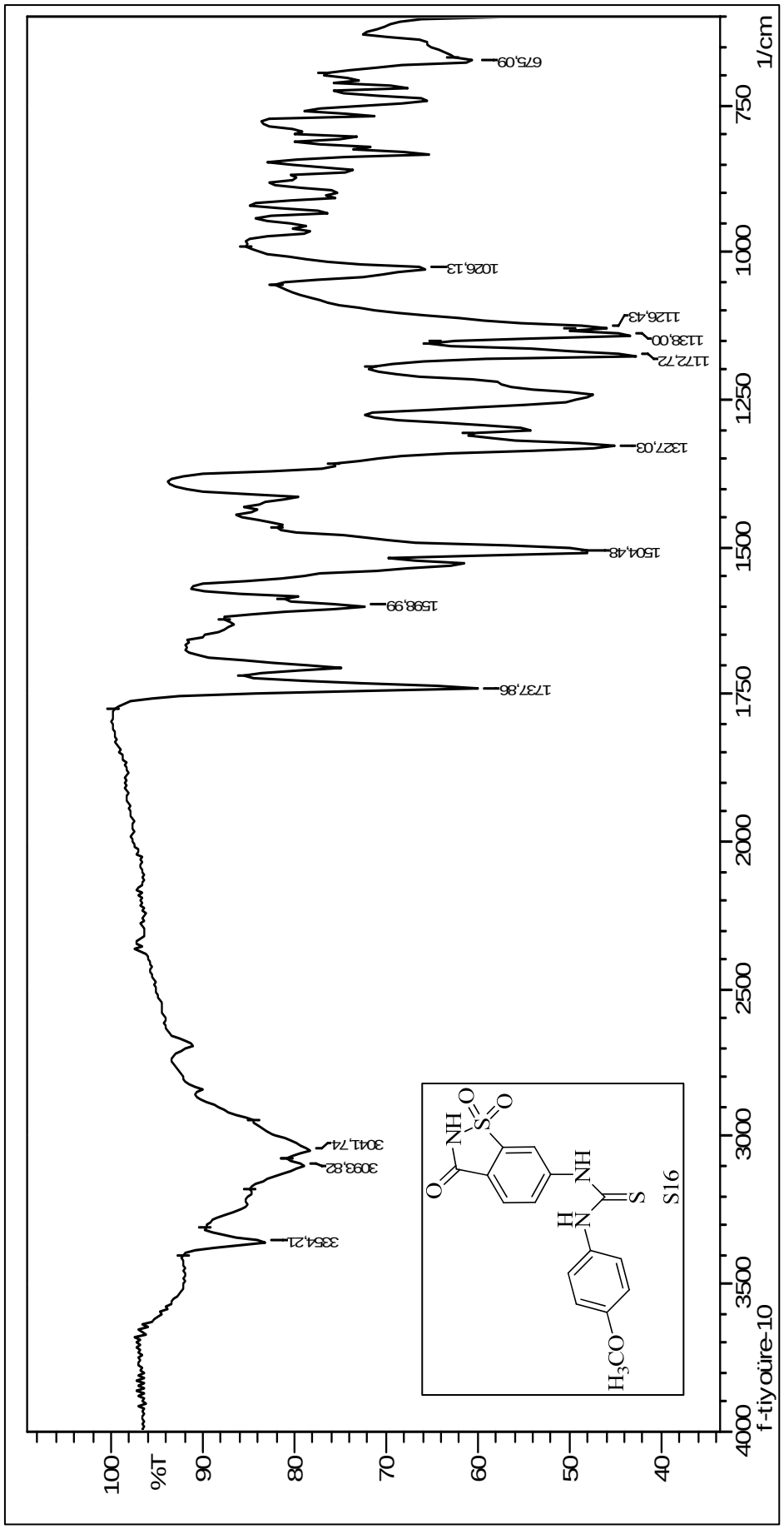
Şekil A.76. S15 numaralı bileşiğin MS spektrumu



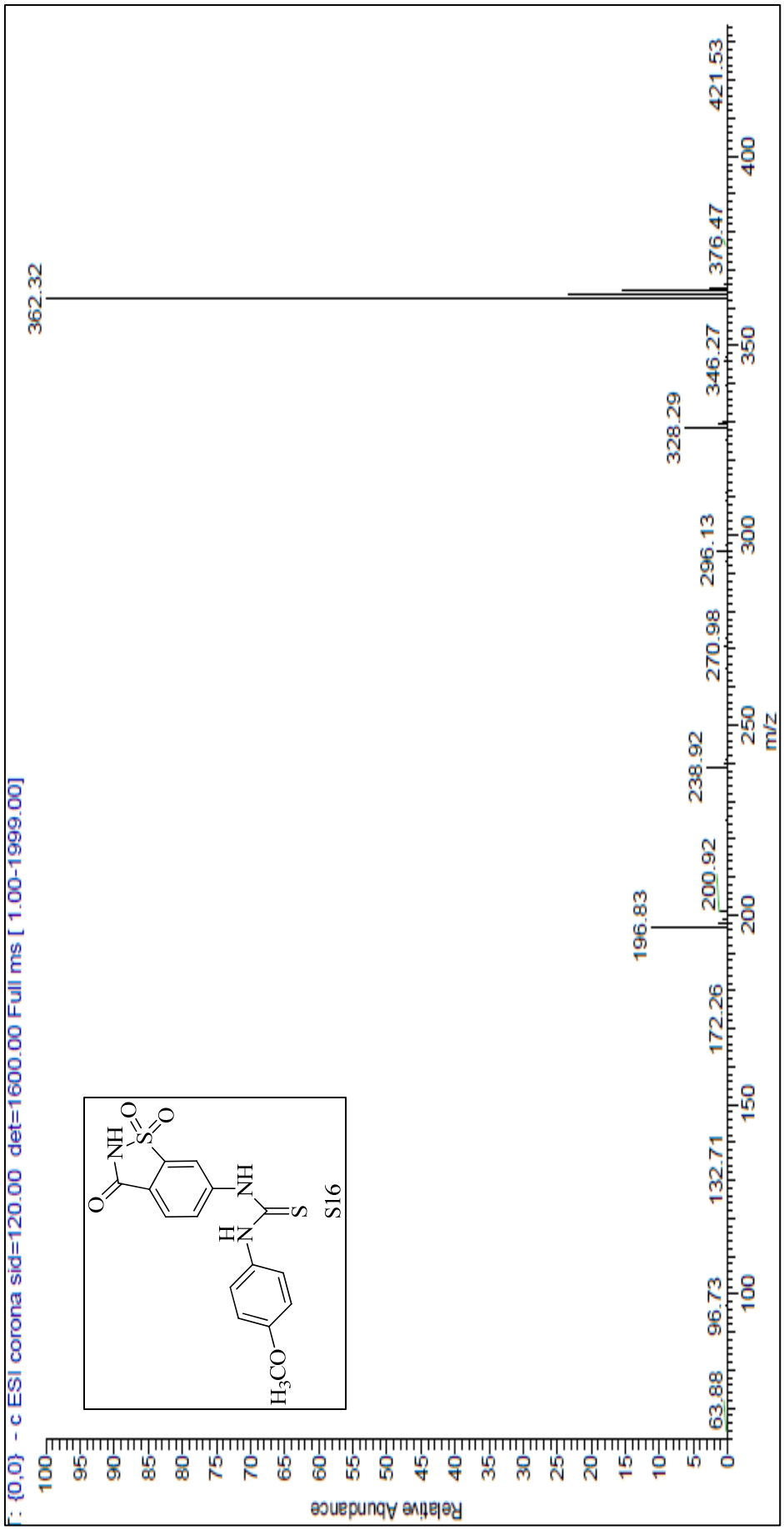
Şekil A.77. S16 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



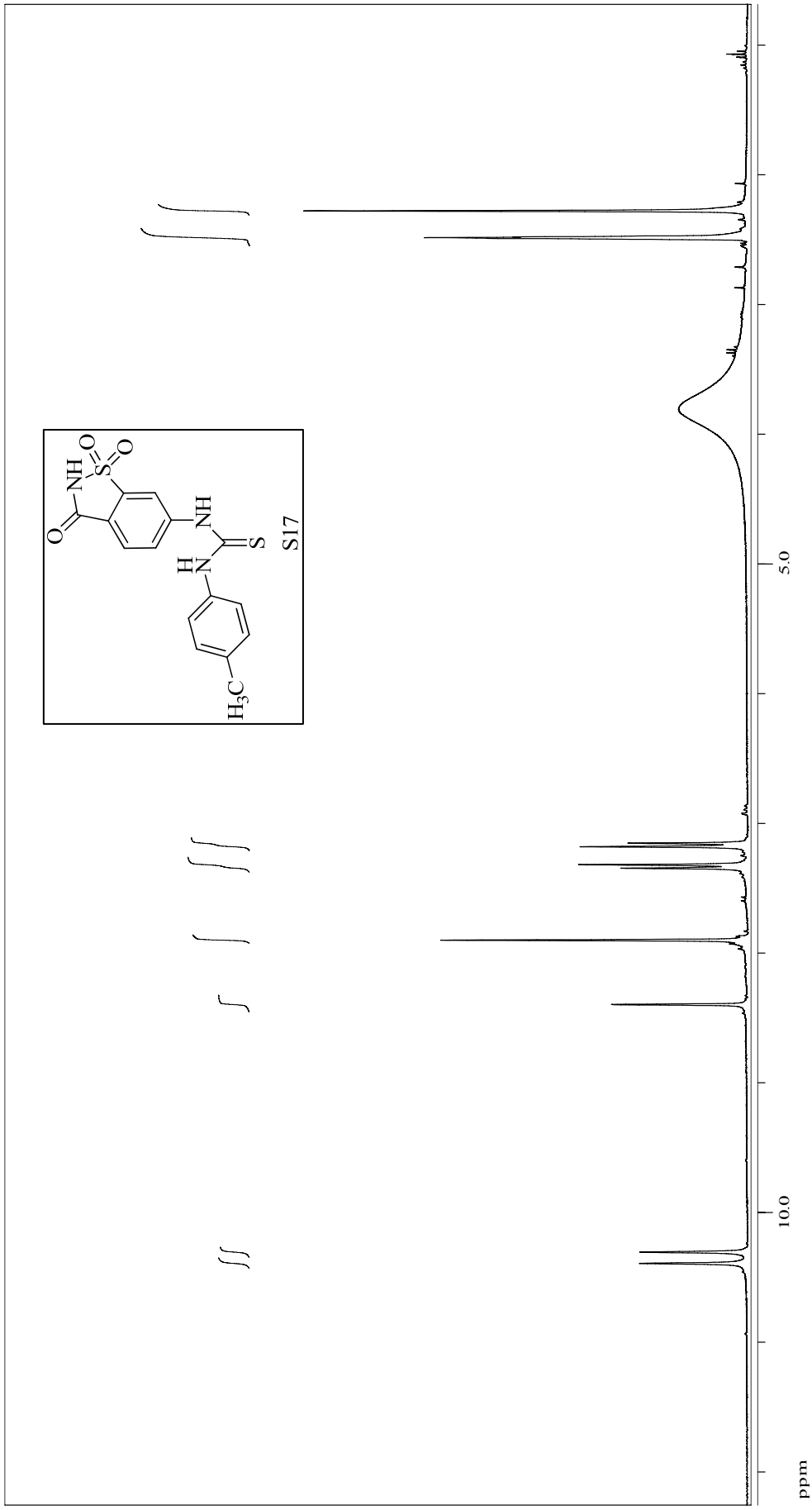
Şekil A.78. S16 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



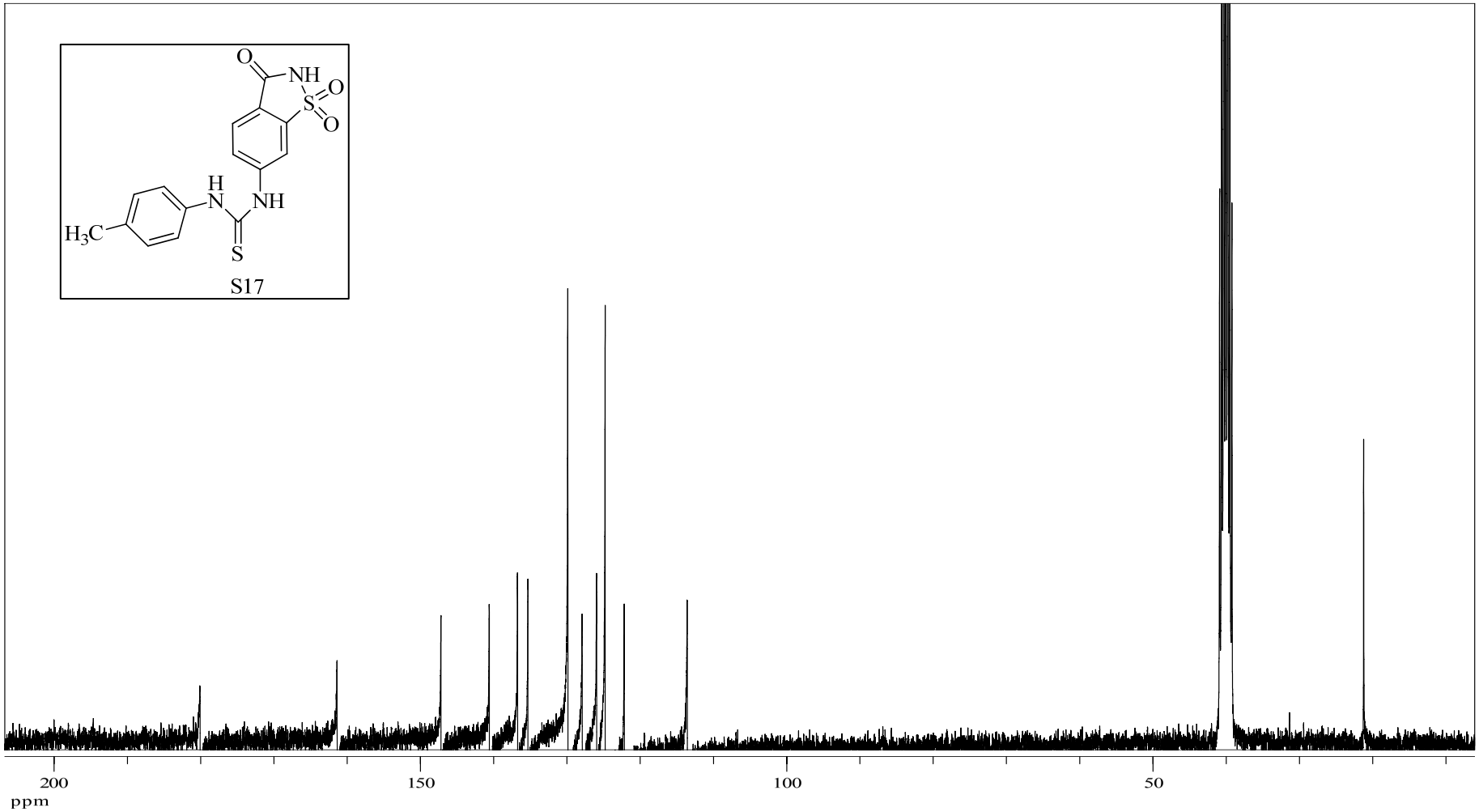
Şekil A.79. S16 numaralı bileşiğin IR spektrumu



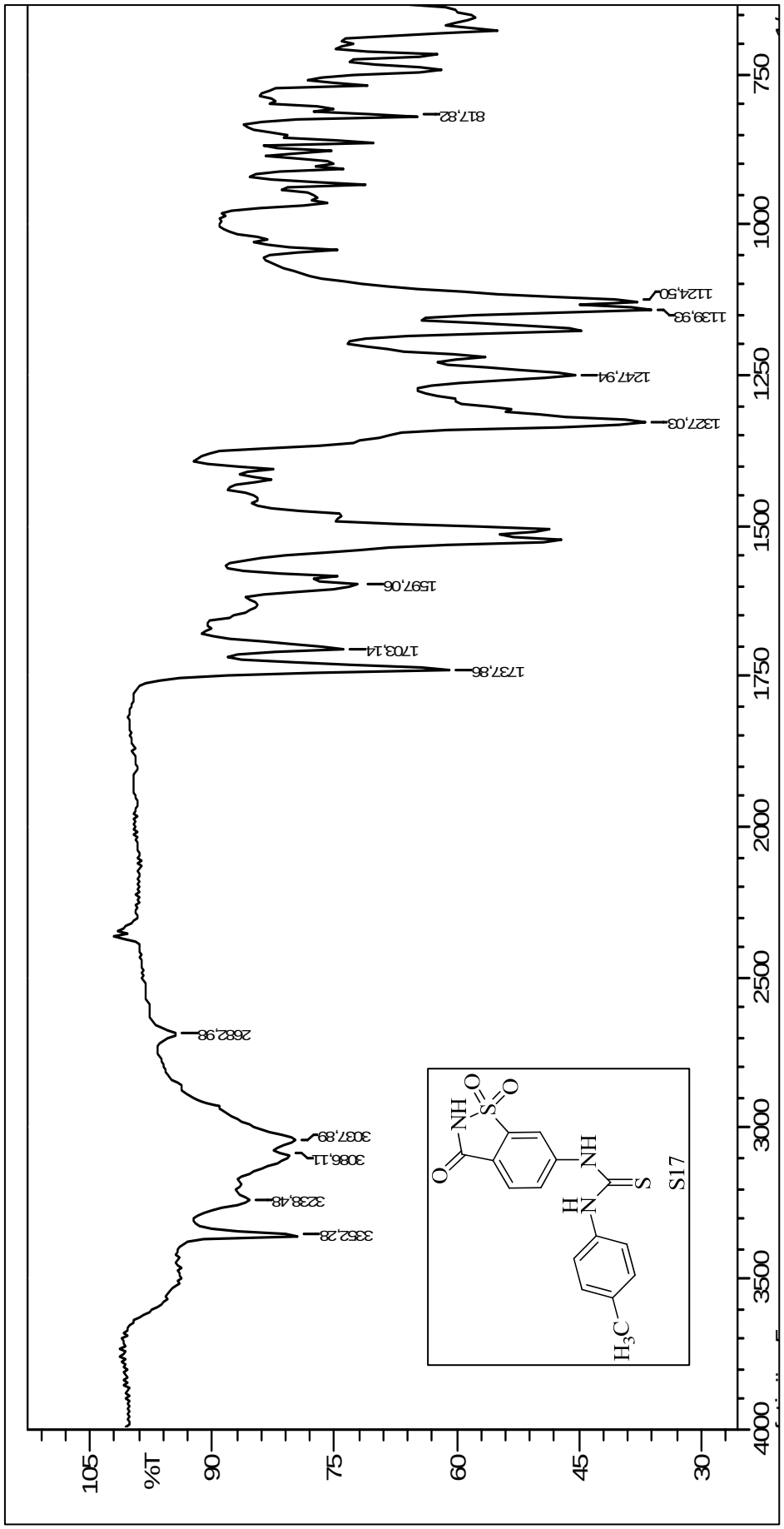
Şekil A.80. S16 numaralı bileşiğin MS spektrumu



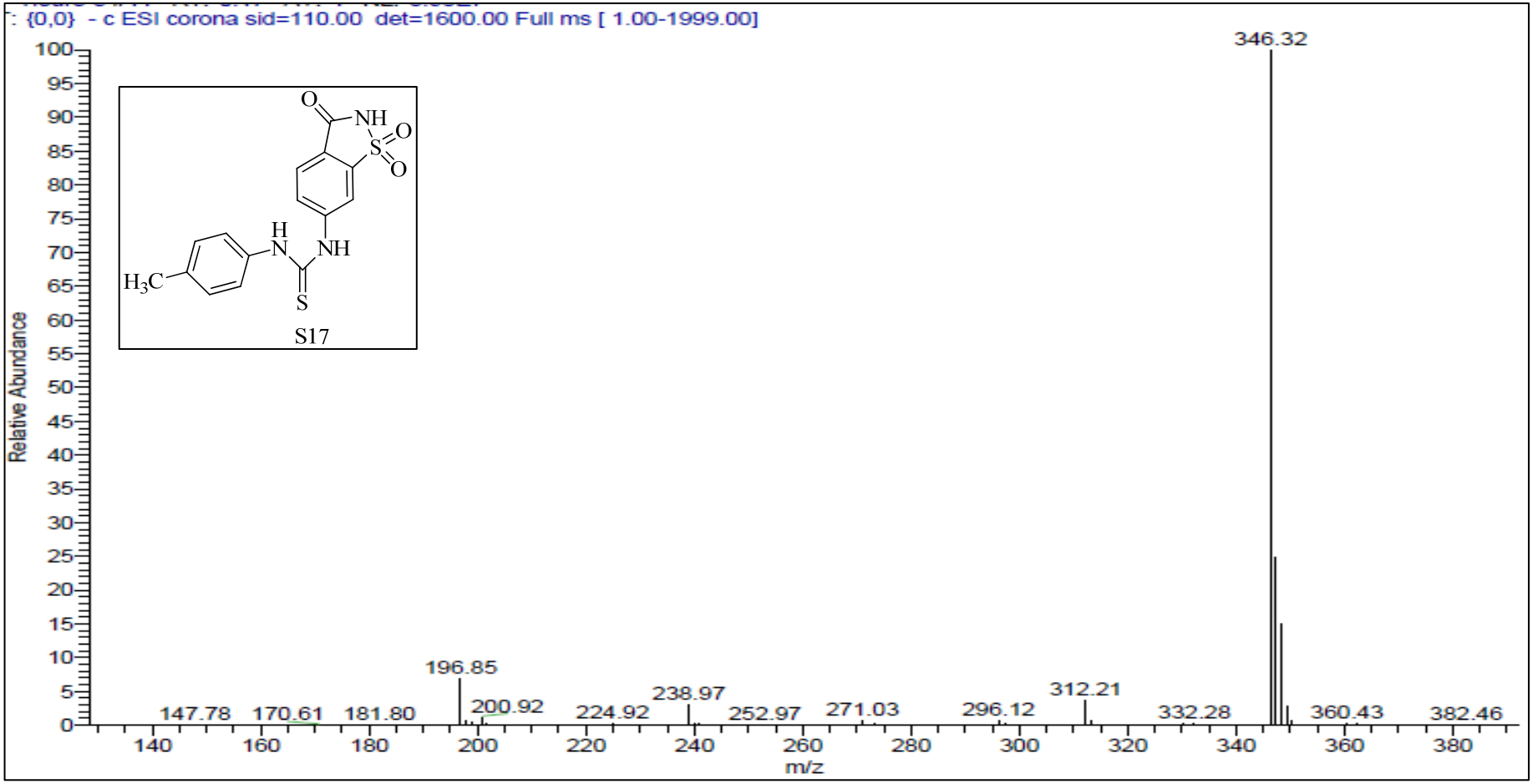
Şekil A.81. S17 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



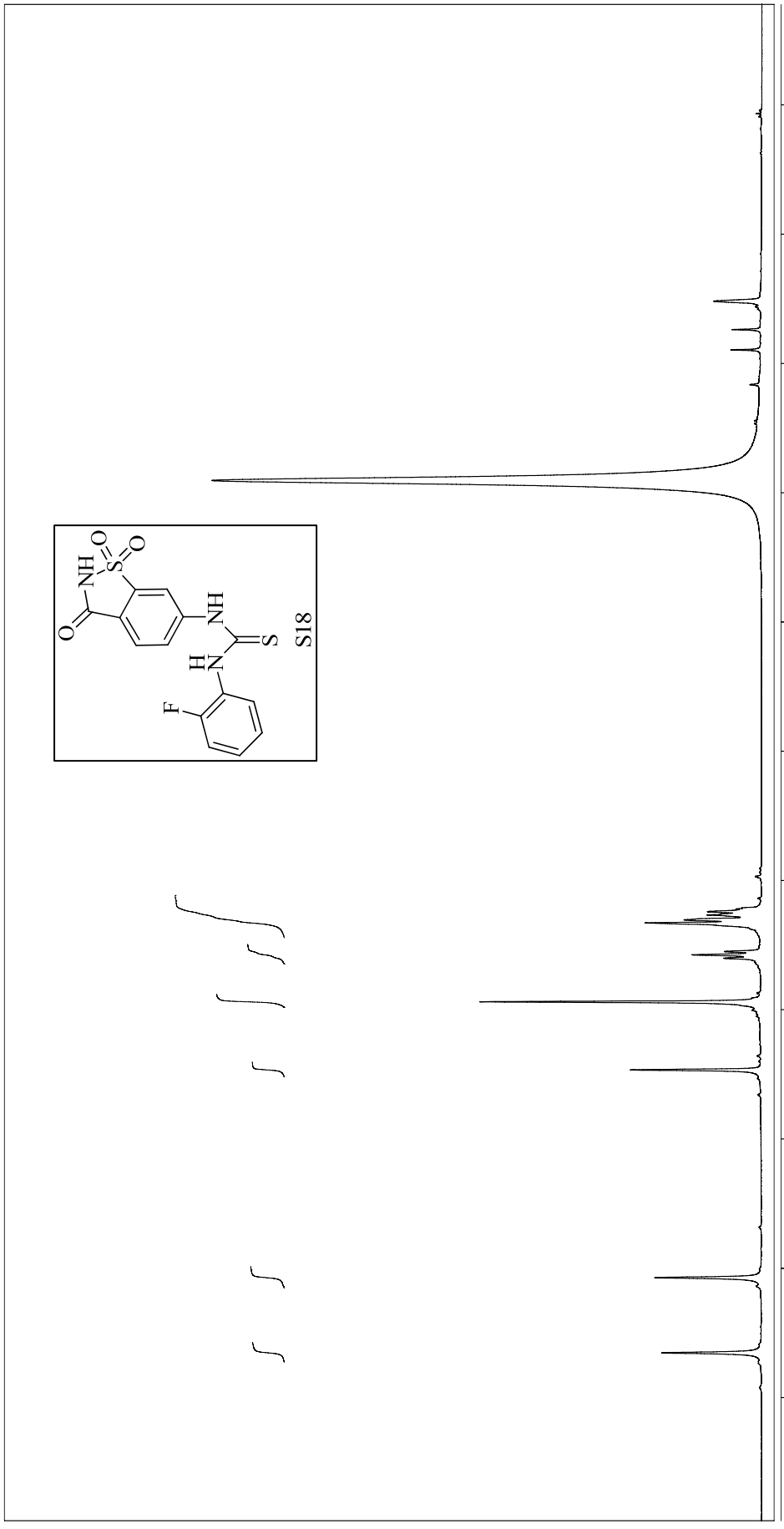
Şekil A.82. S17 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



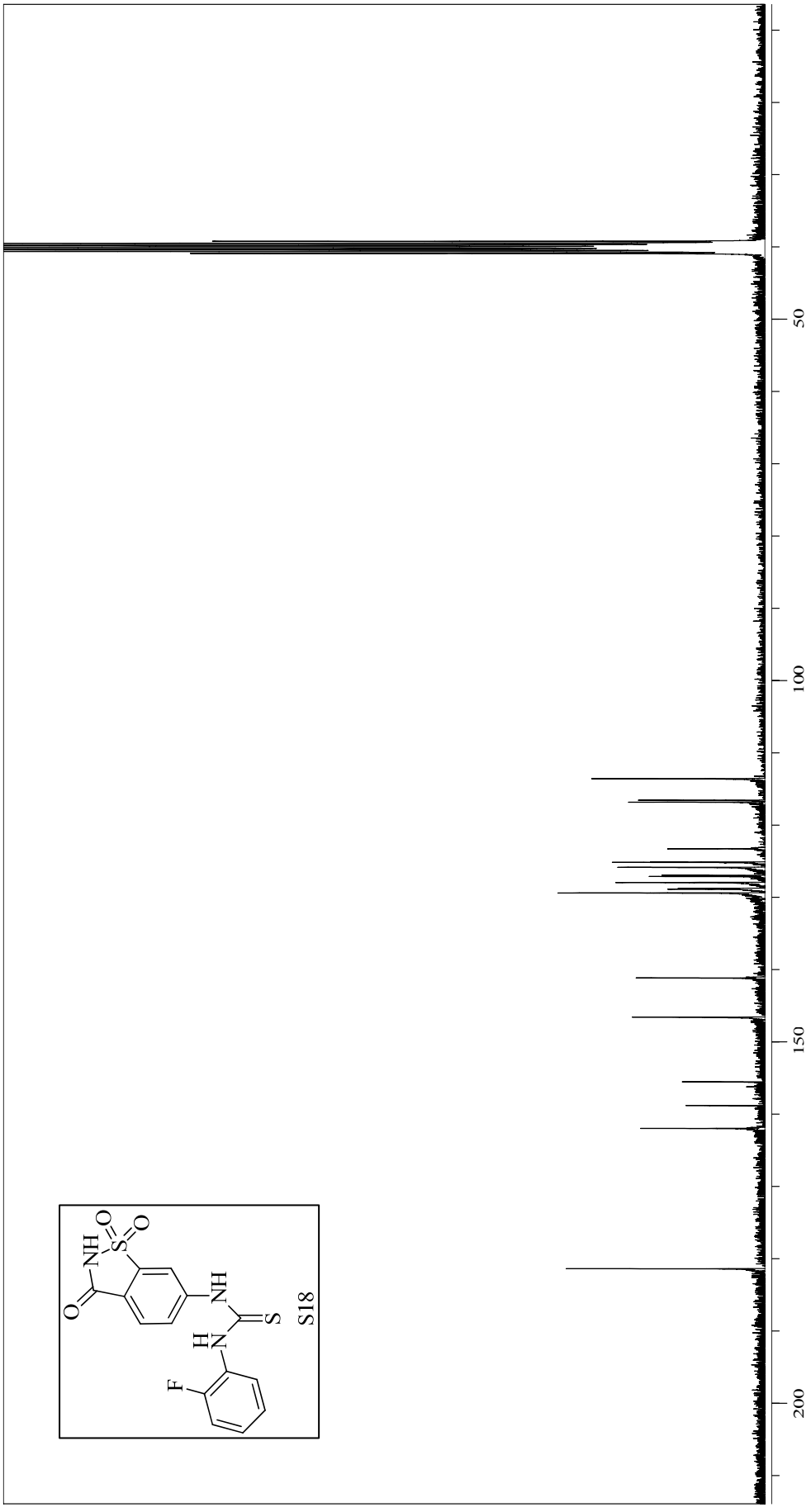
Şekil A.83. S17 numaralı bileşiğin IR spektrumu



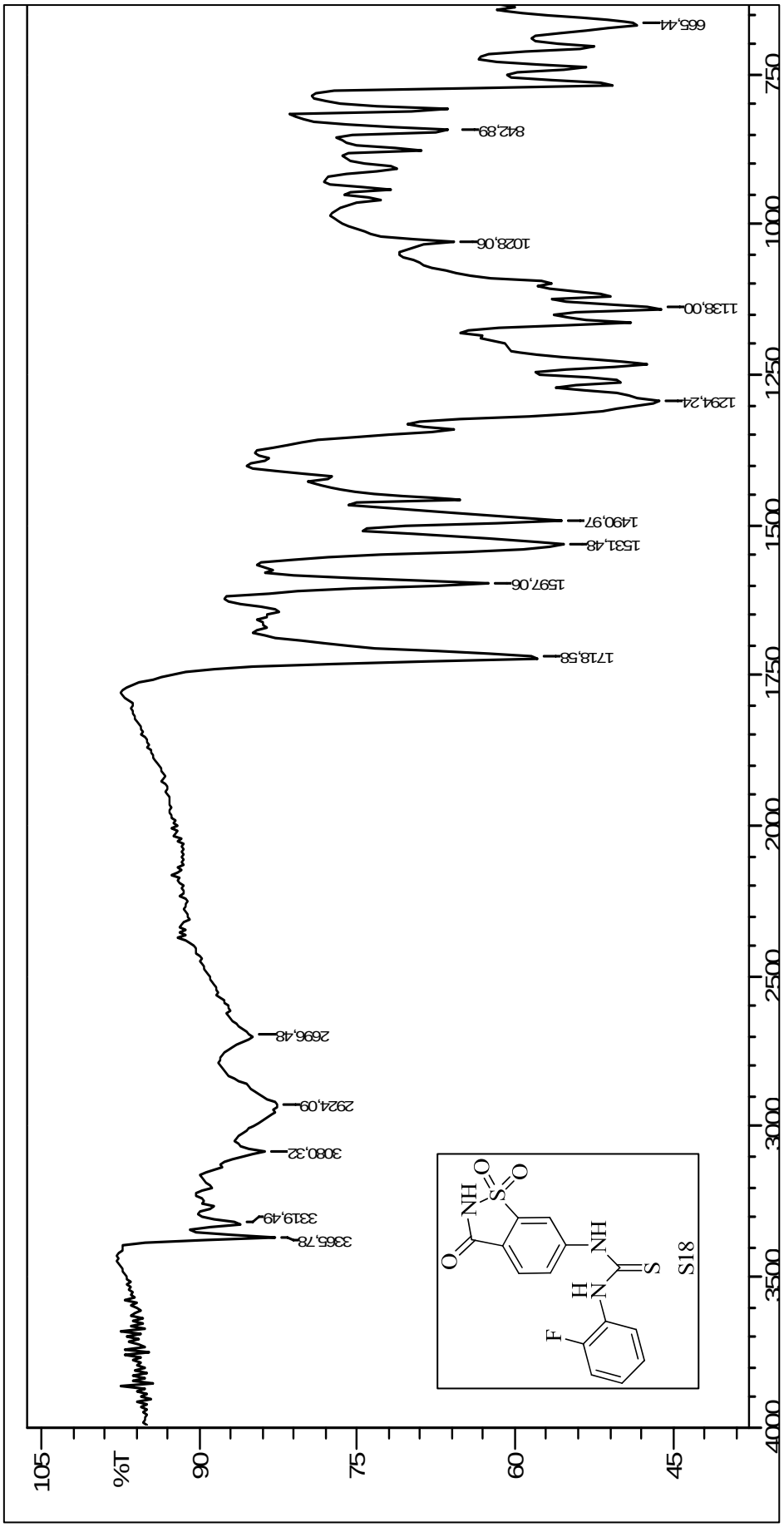
Şekil A.84. S17 numaralı bileşiğin MS spektrumu



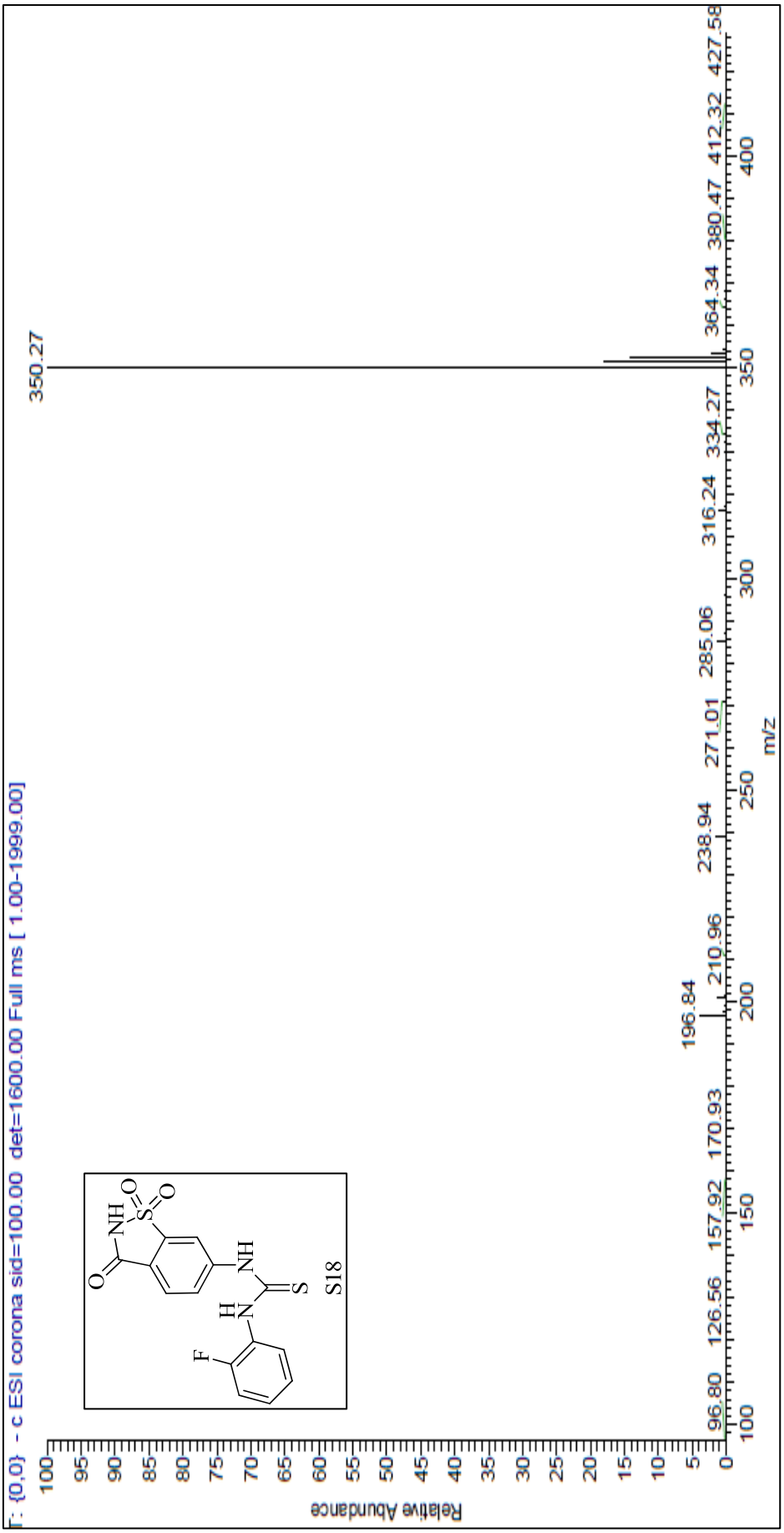
Şekil A.85. S18 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



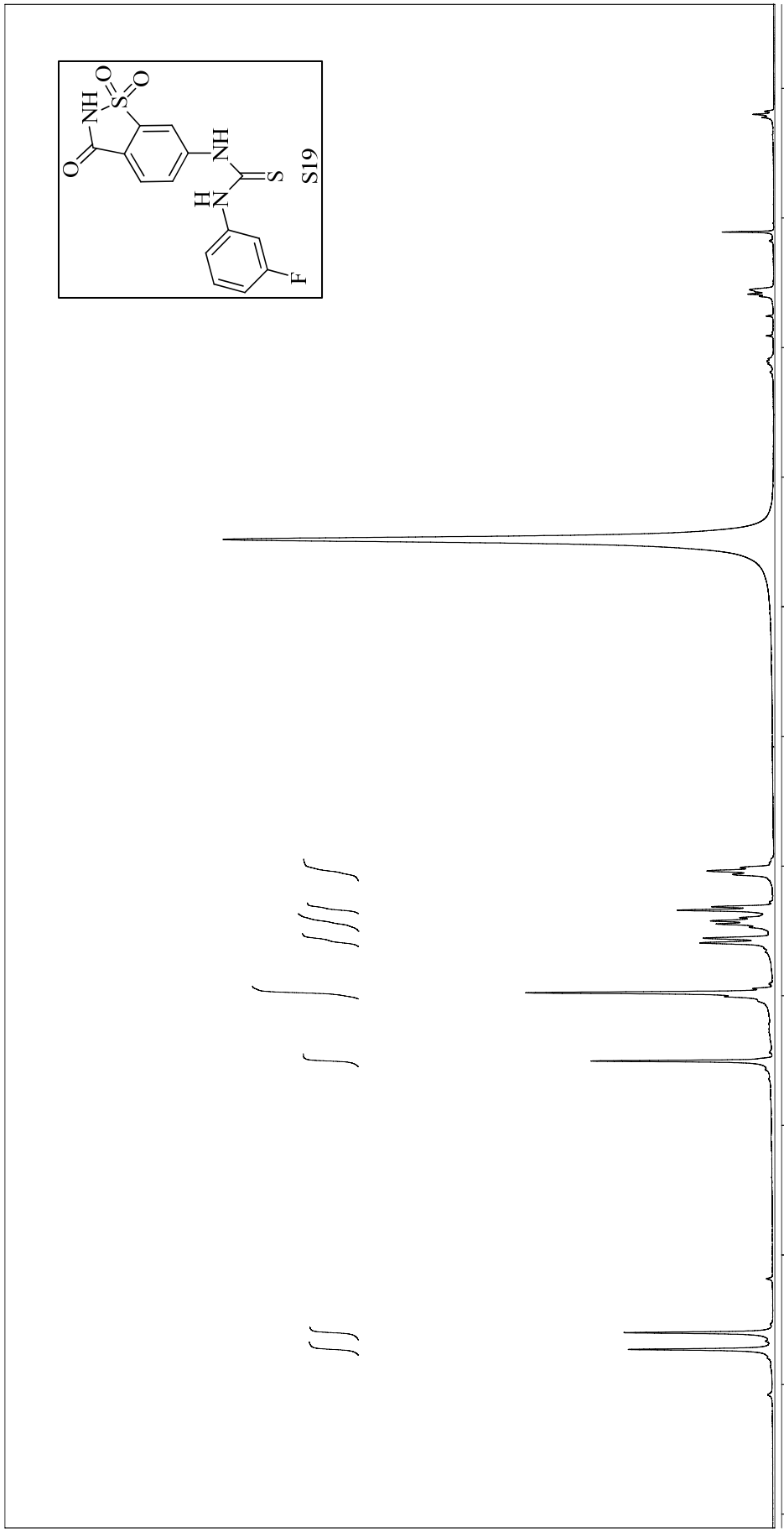
Şekil A.86. S18 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



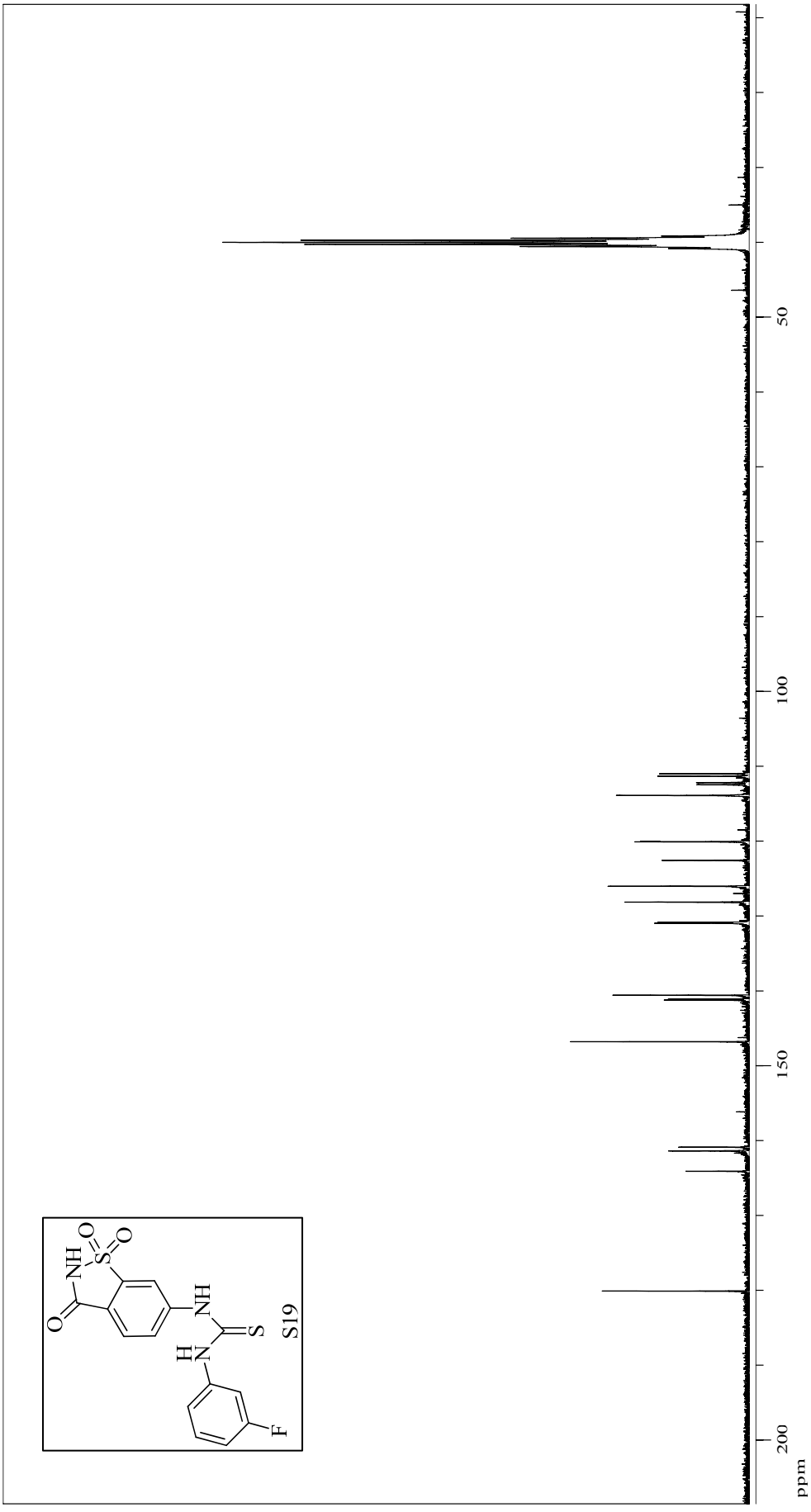
Şekil A.87. S18 numaralı bileşiğin IR spektrumu



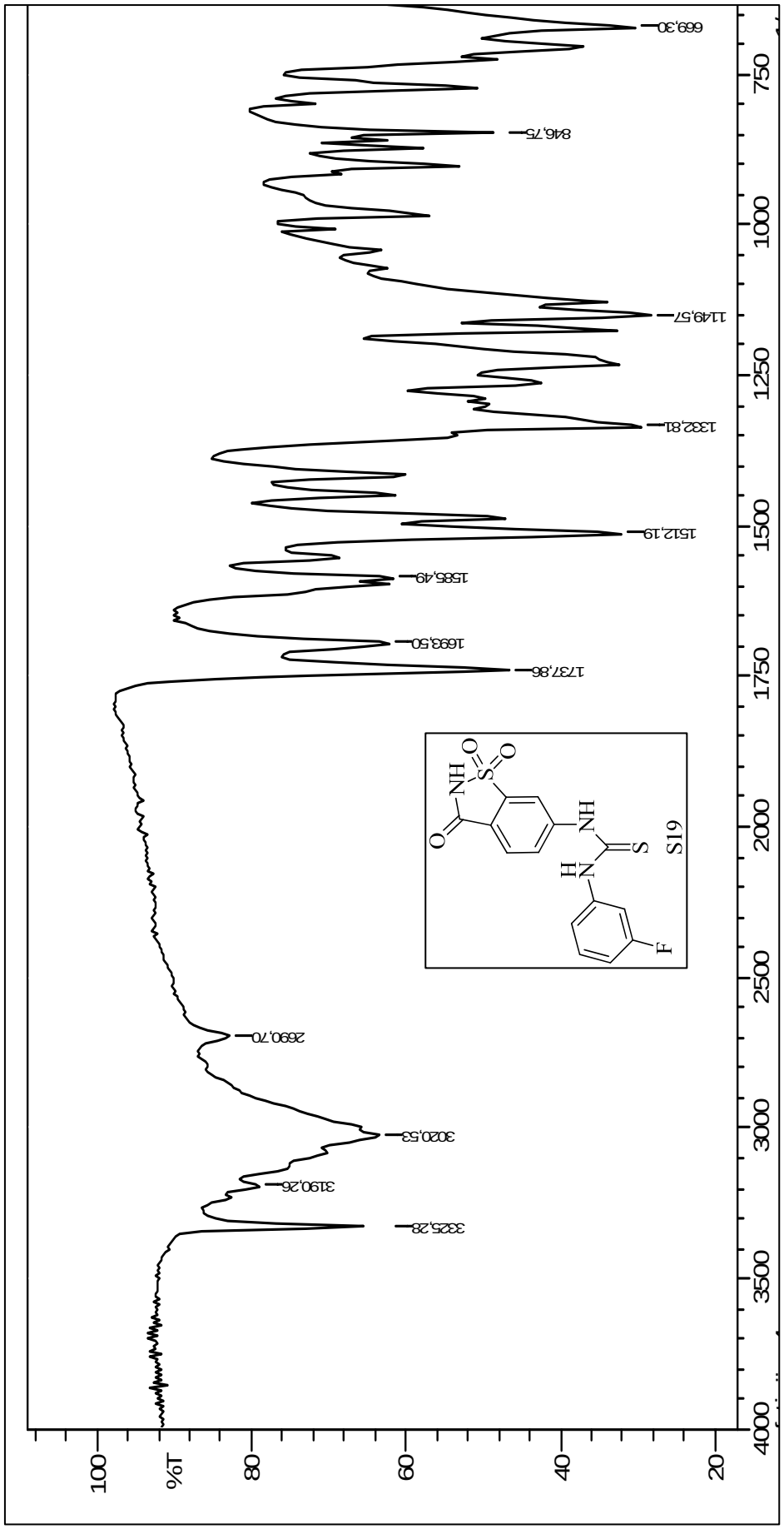
Şekil A.88. S18 numaralı bileşiğin MS spektrumu



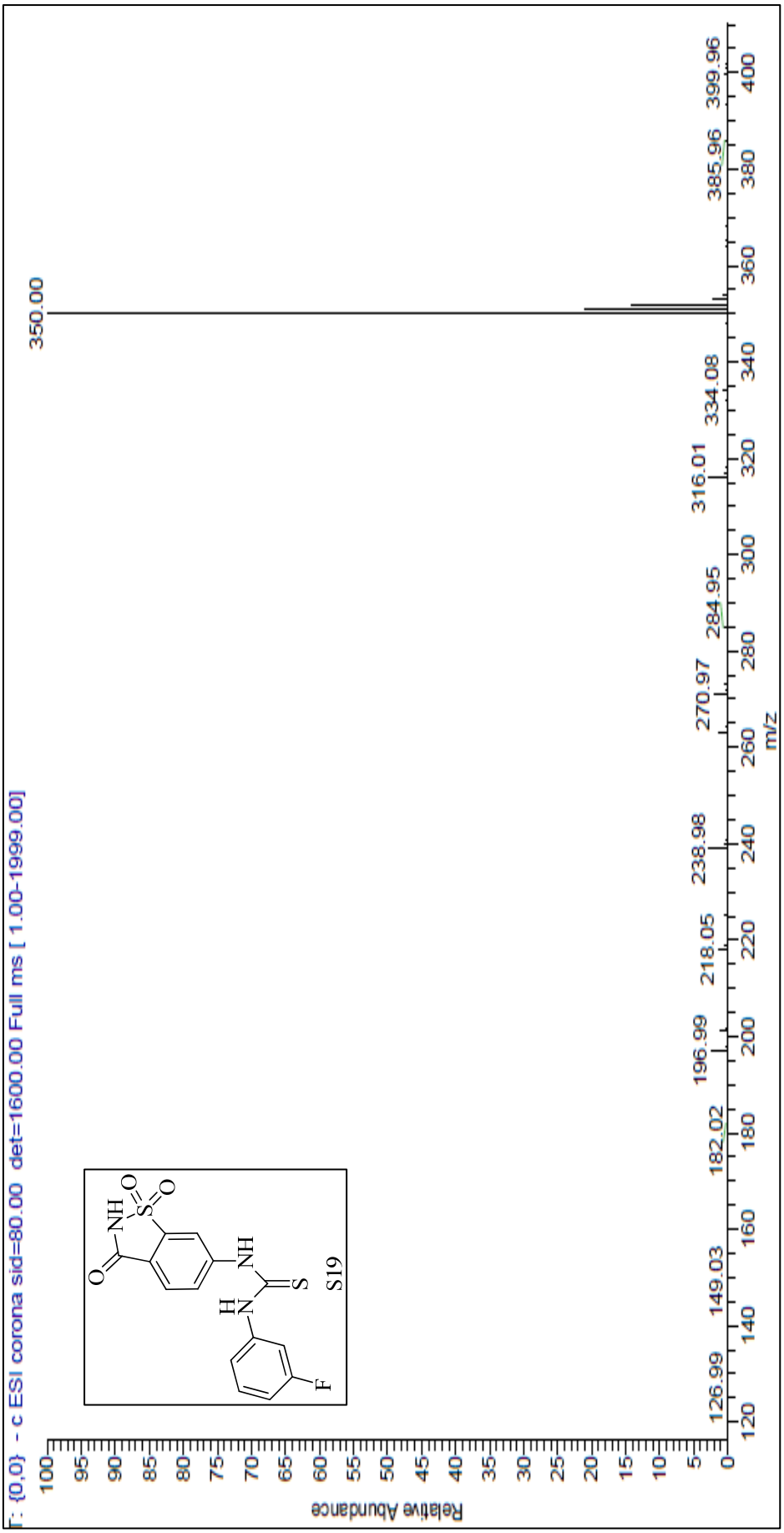
Şekil A.89. S19 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



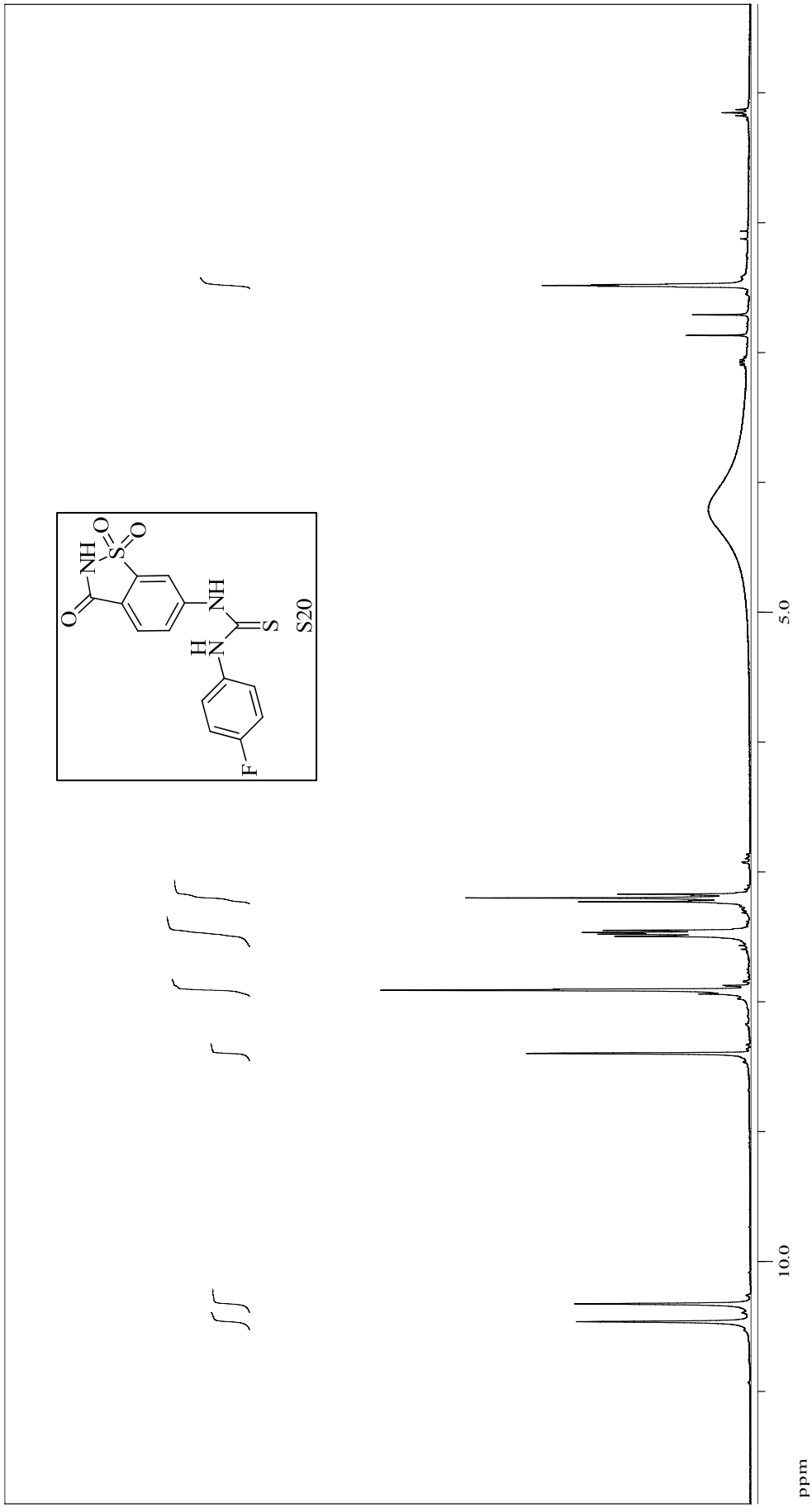
Şekil A.90. S19 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



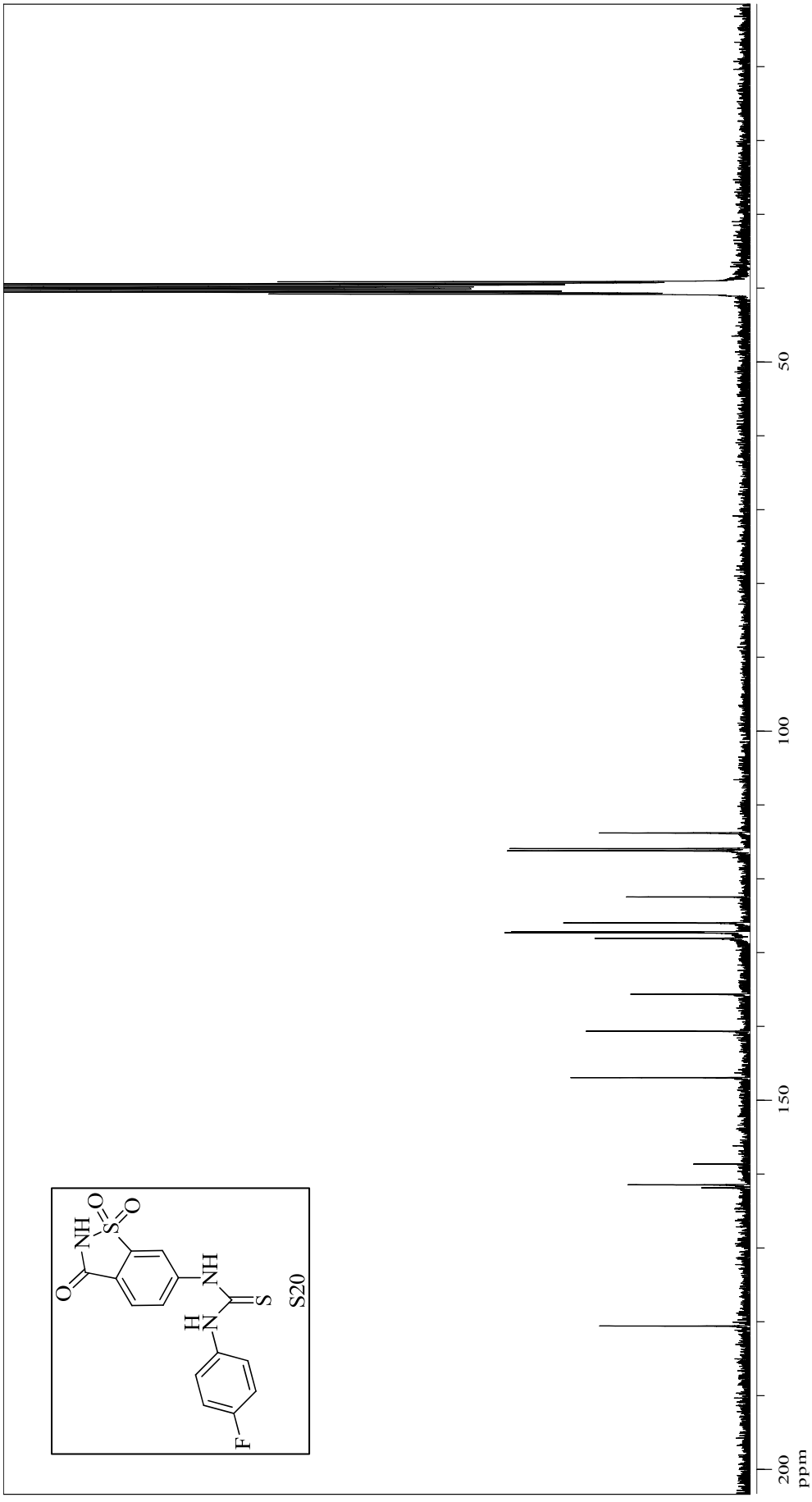
Şekil A.91. S19 numaralı bileşiğin IR spektrumu



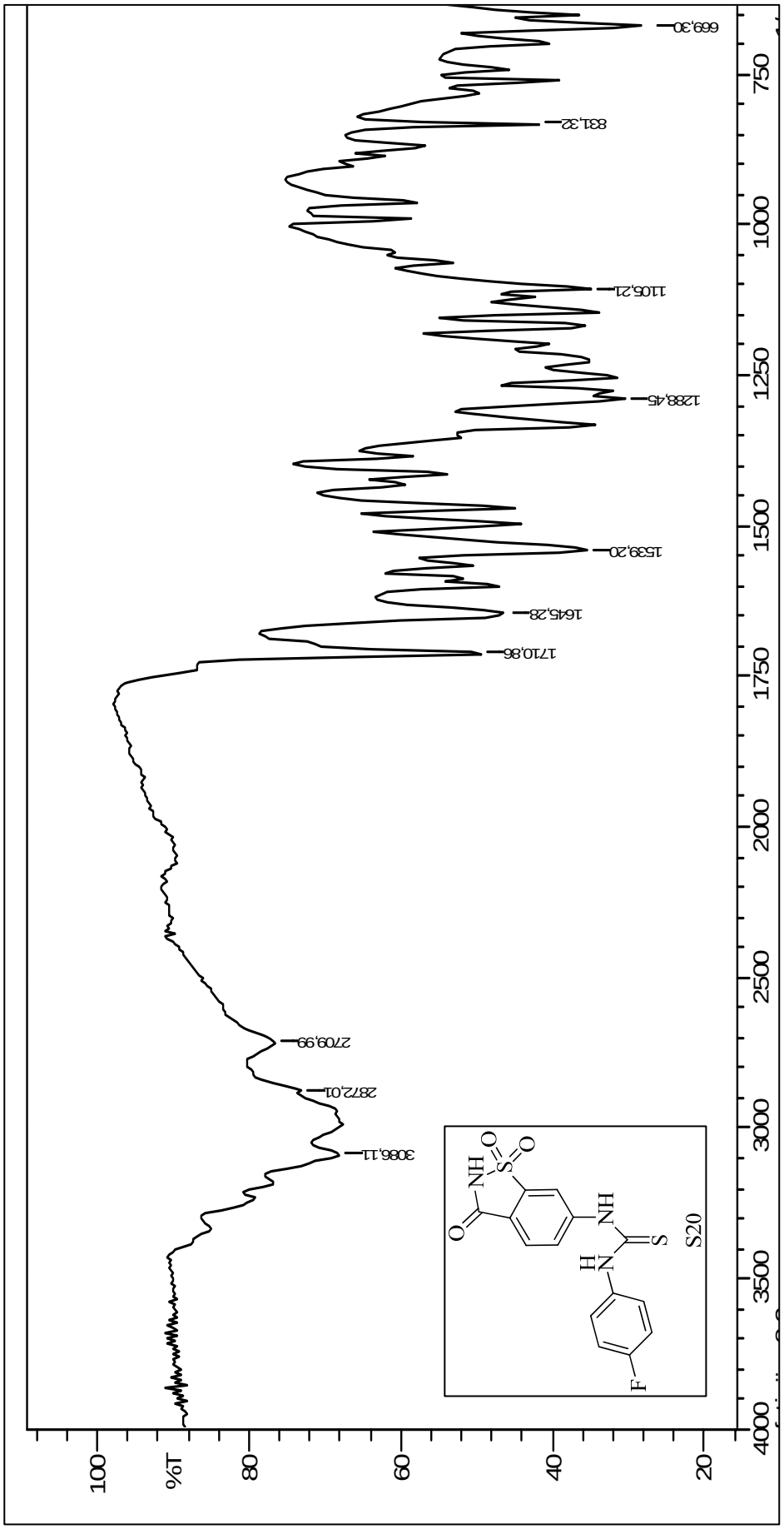
Şekil A.92. S19 numaralı bileşiğin MS spekturumu



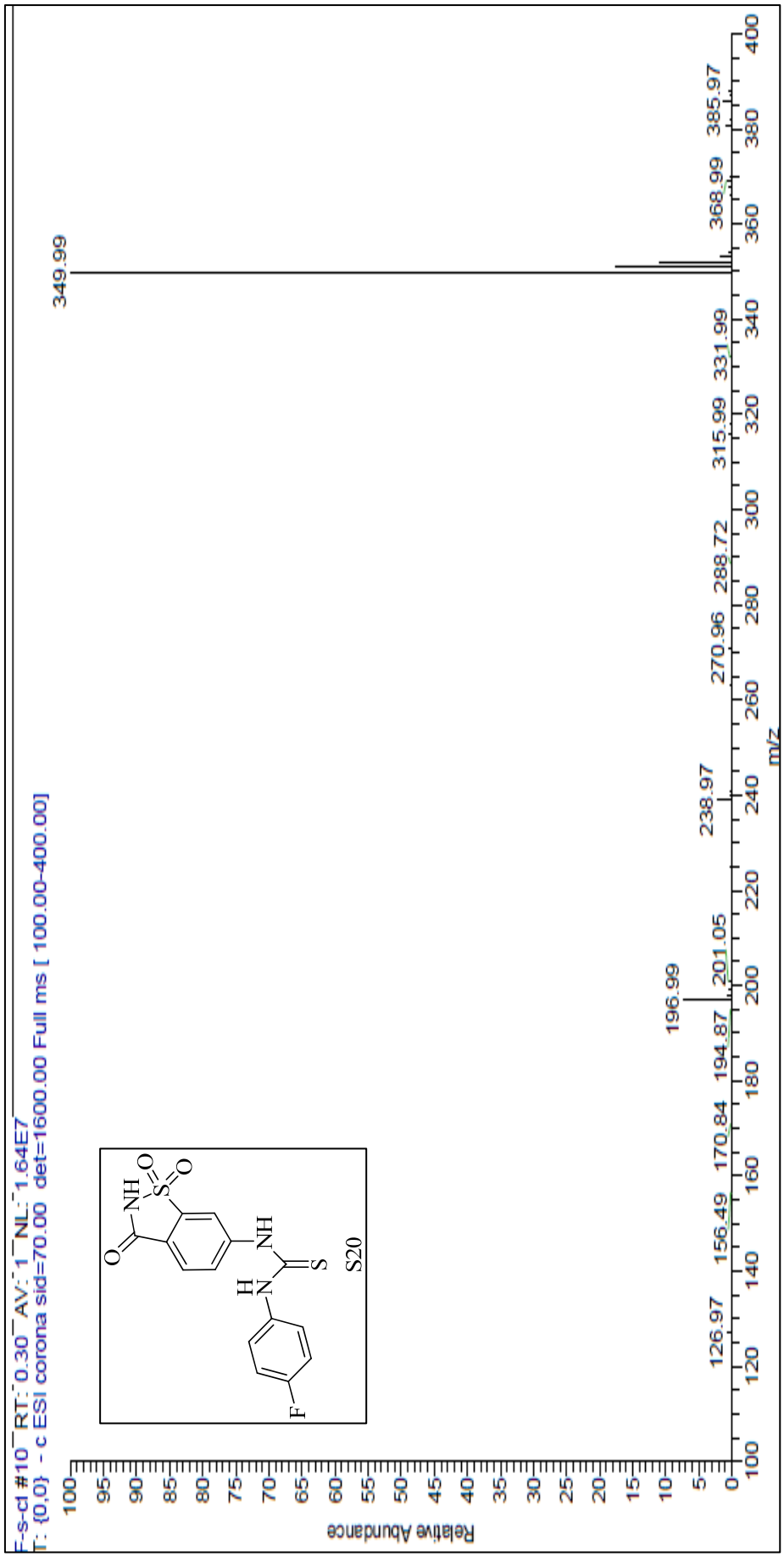
Şekil A.93. S20 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



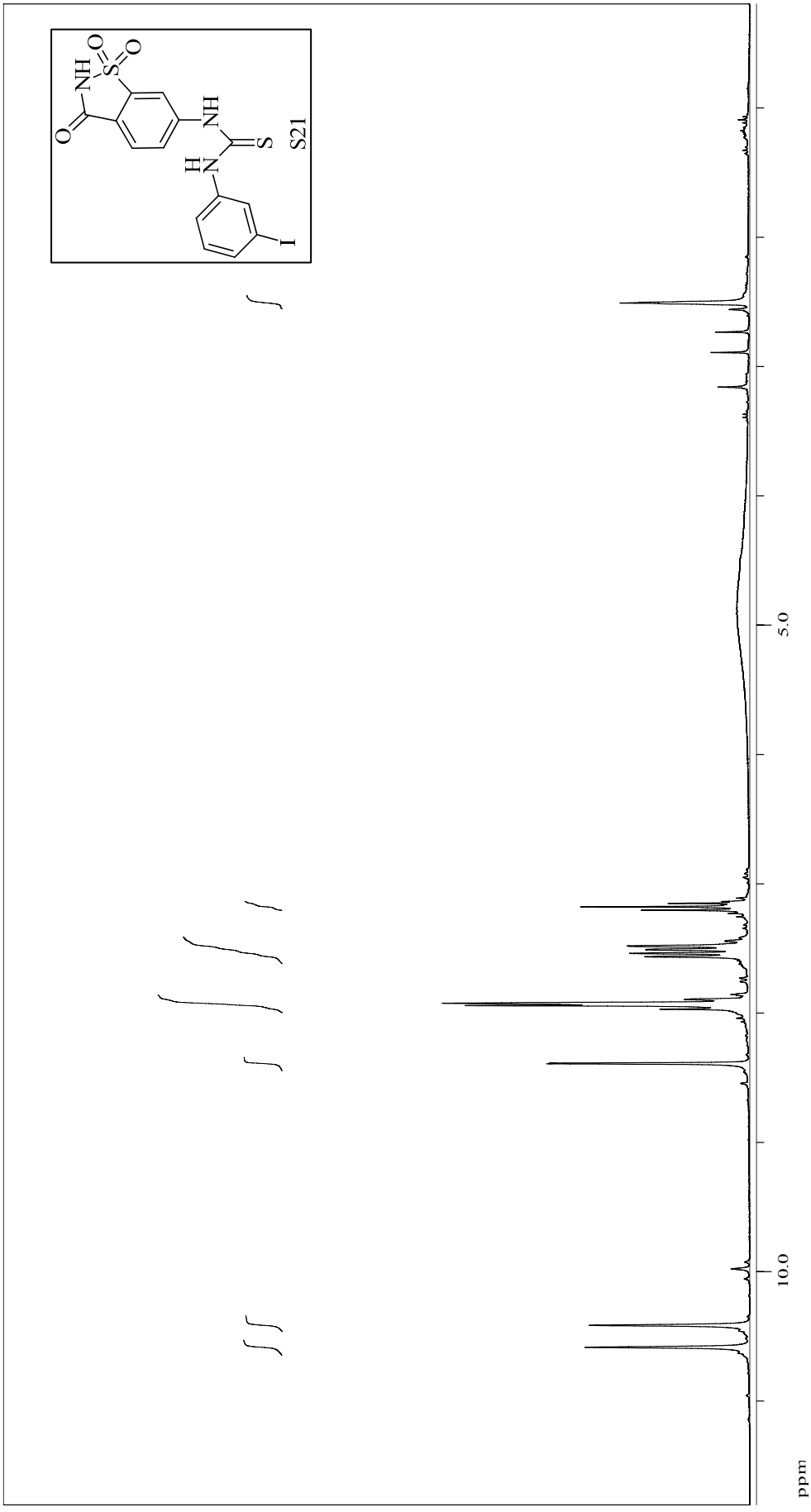
Şekil A.94. S20 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



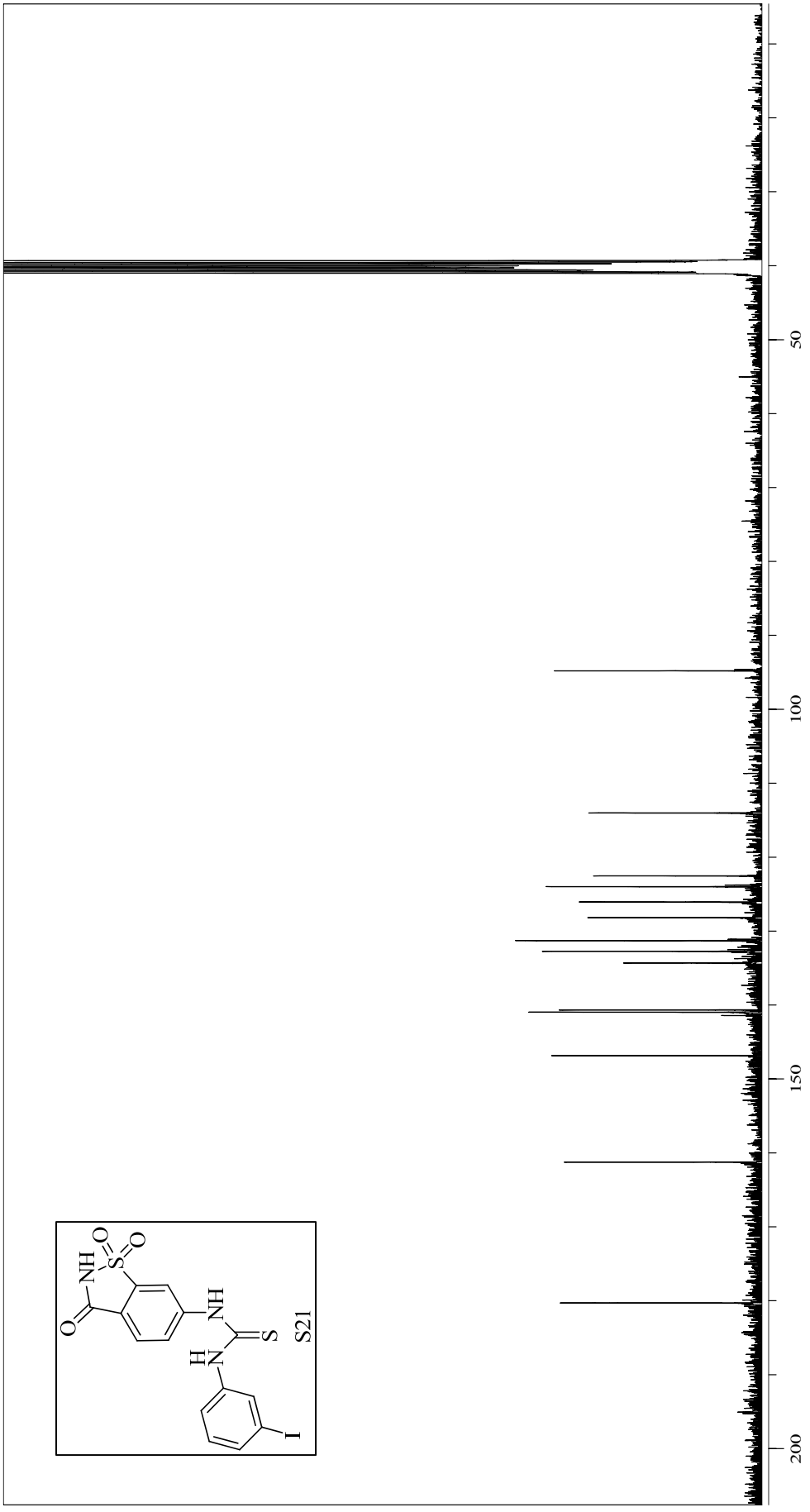
Şekil A.95. S20 numaralı bileşiğin IR spektrumu



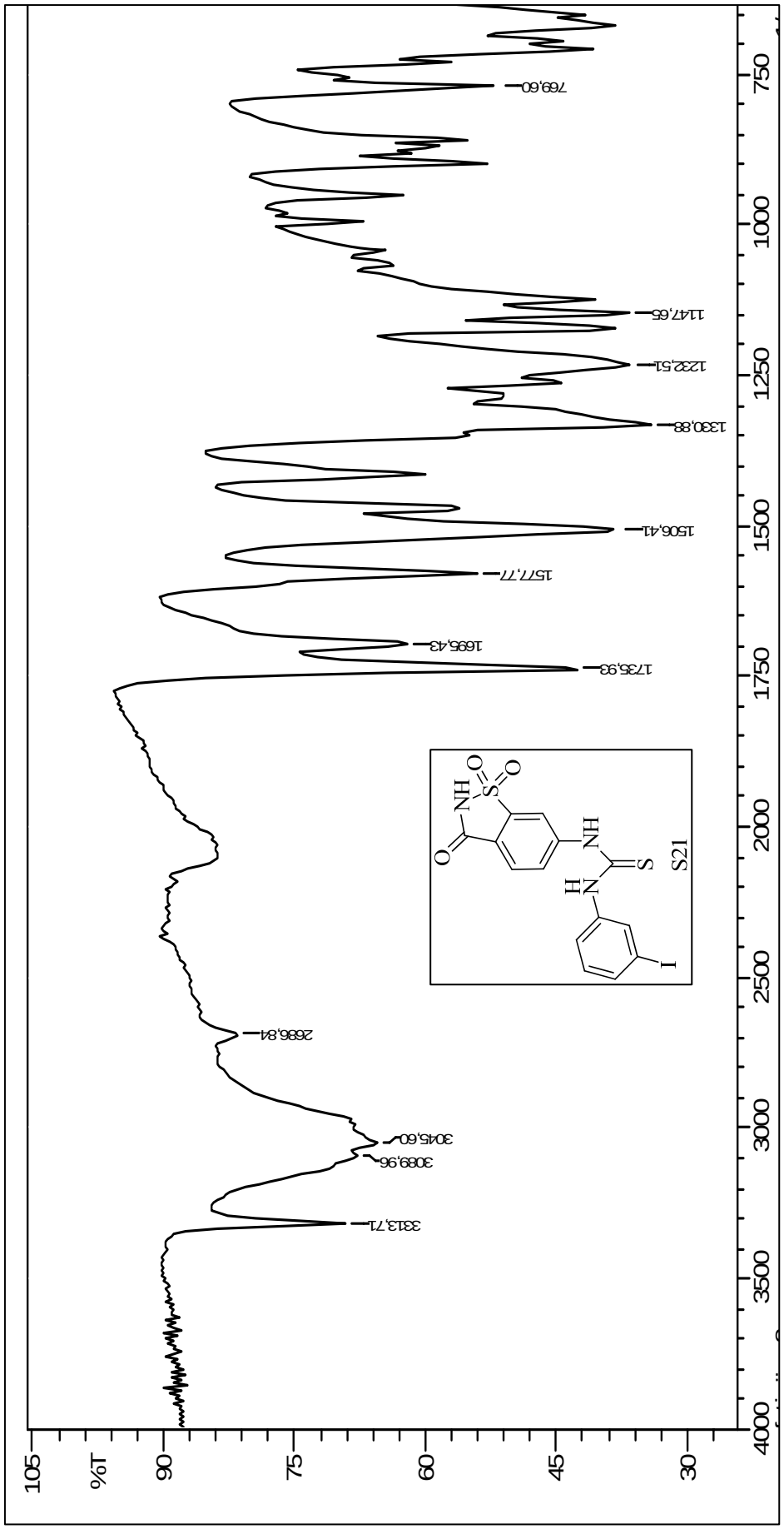
Şekil A.96. S20 numaralı bileşiğin MS spektrumu



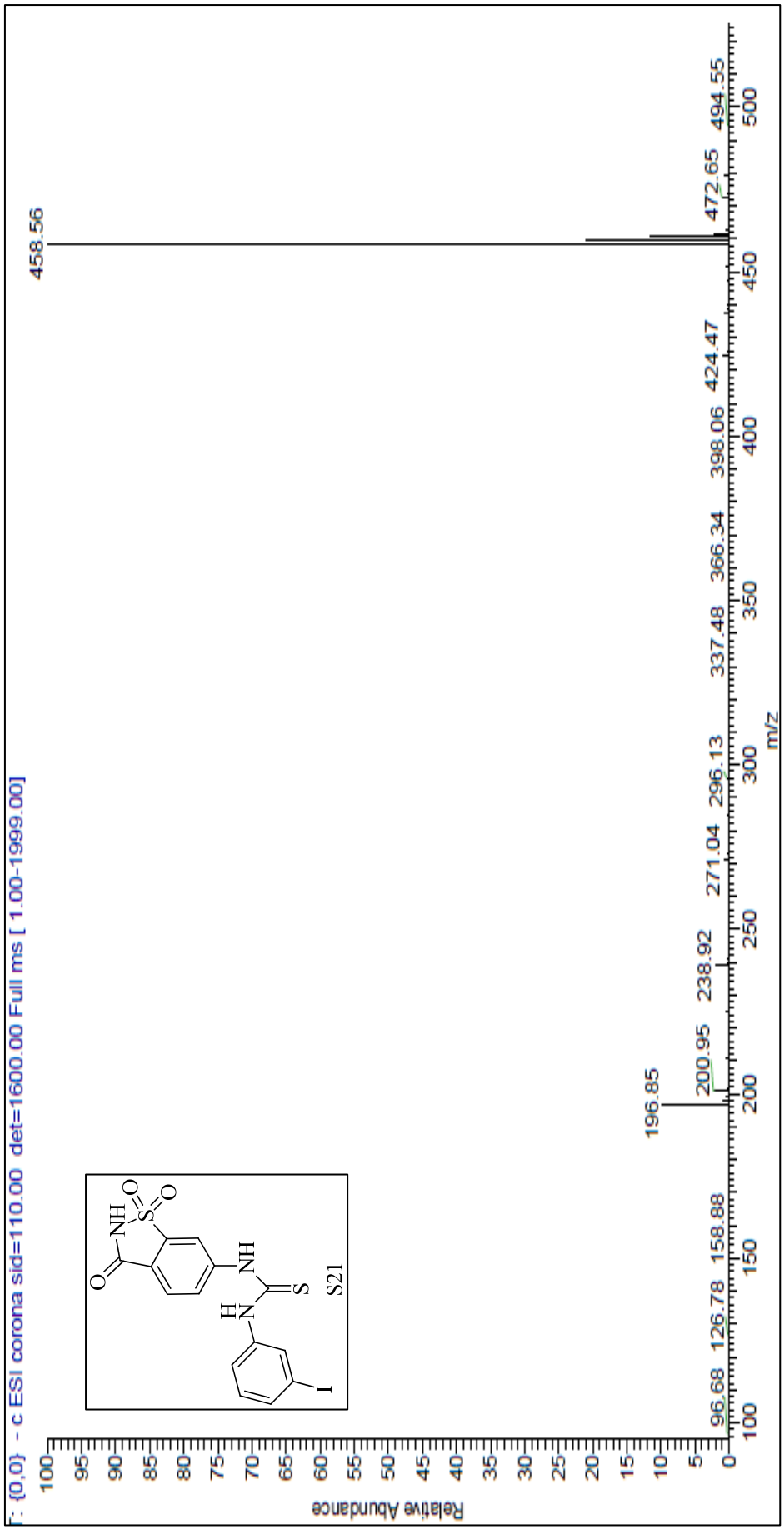
Şekil A.97. S21 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



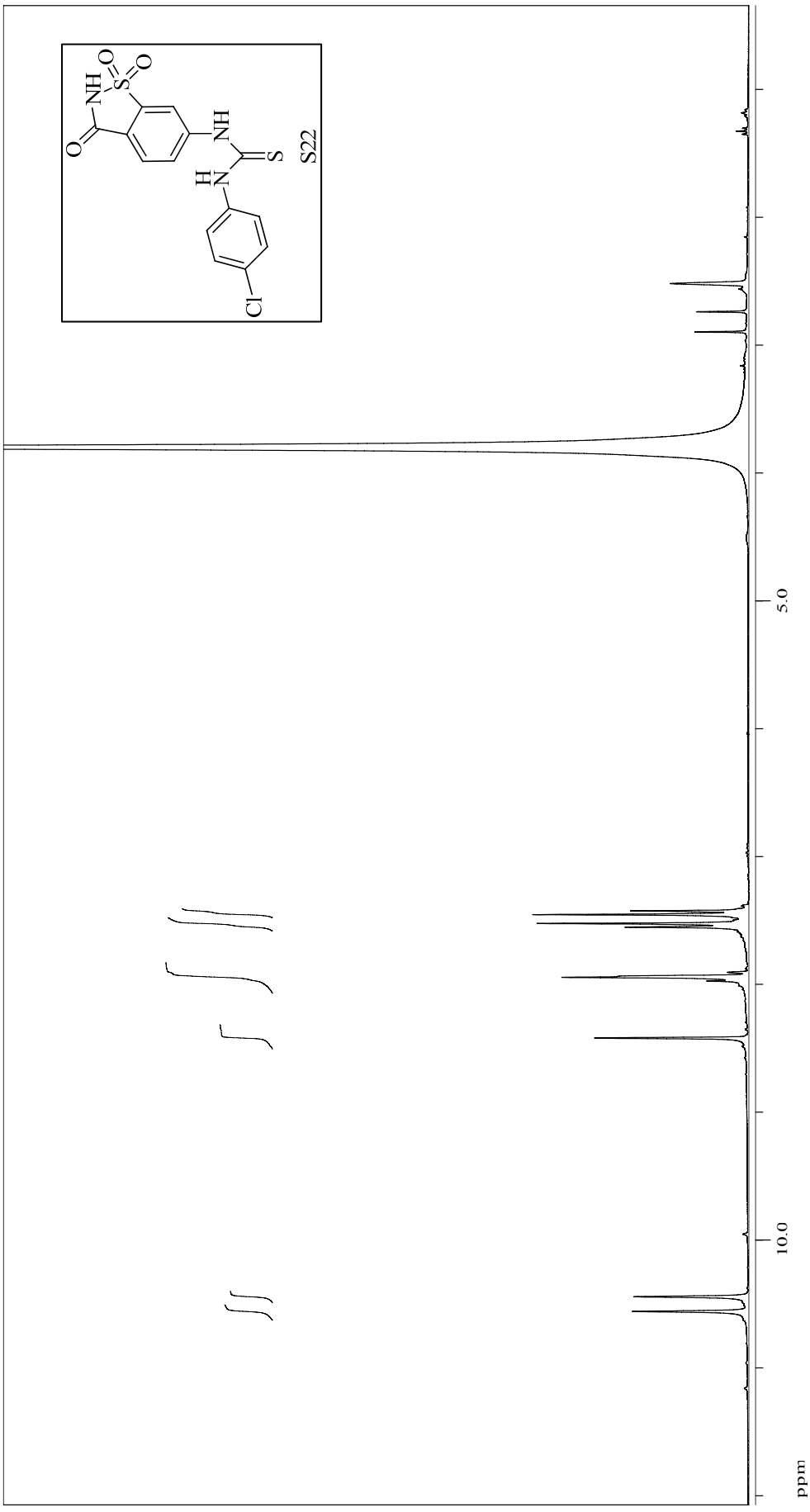
Şekil A.98. S21 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



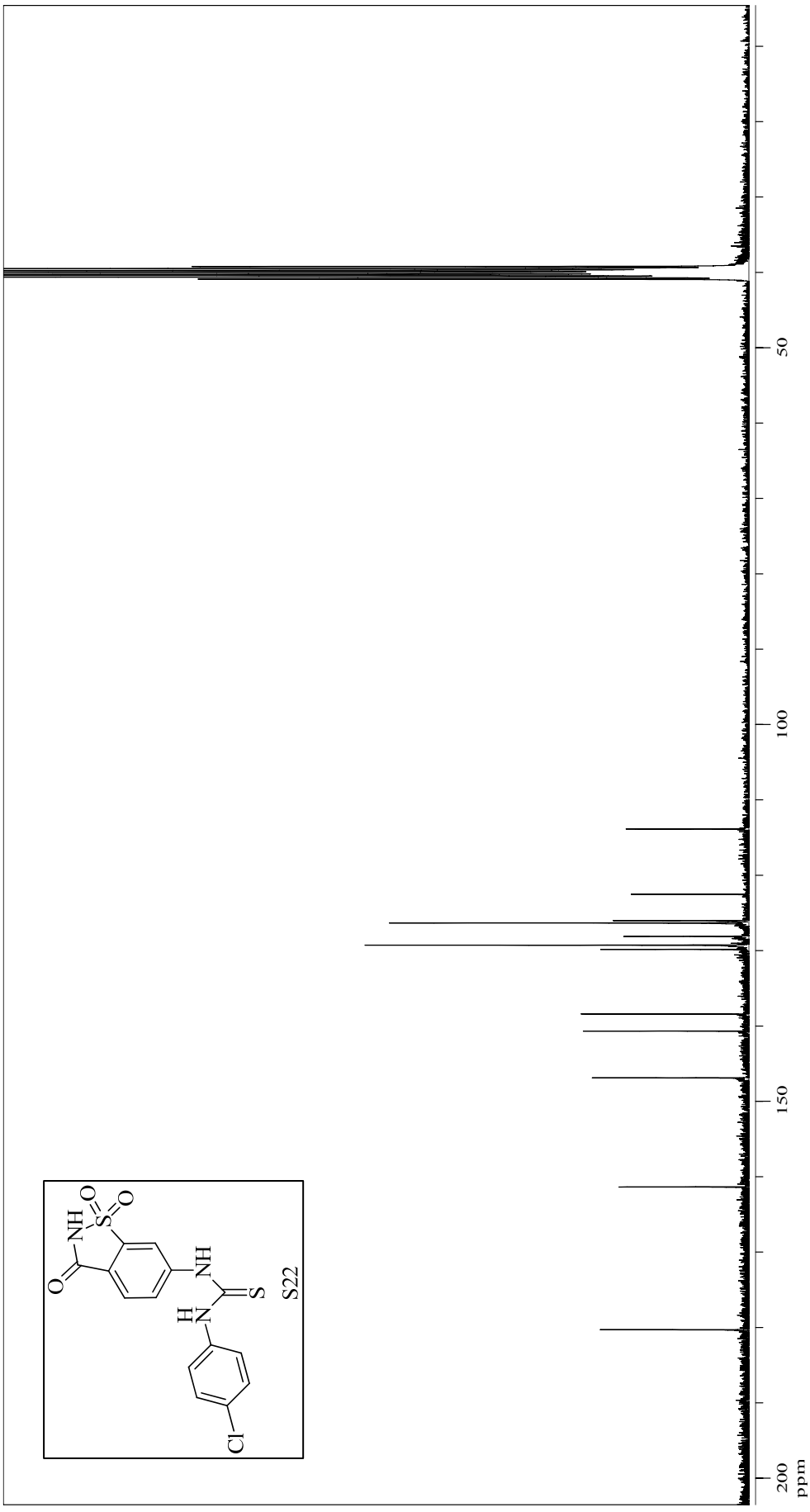
Şekil A.99. S21 numaralı bileşiğin IR spektrumu



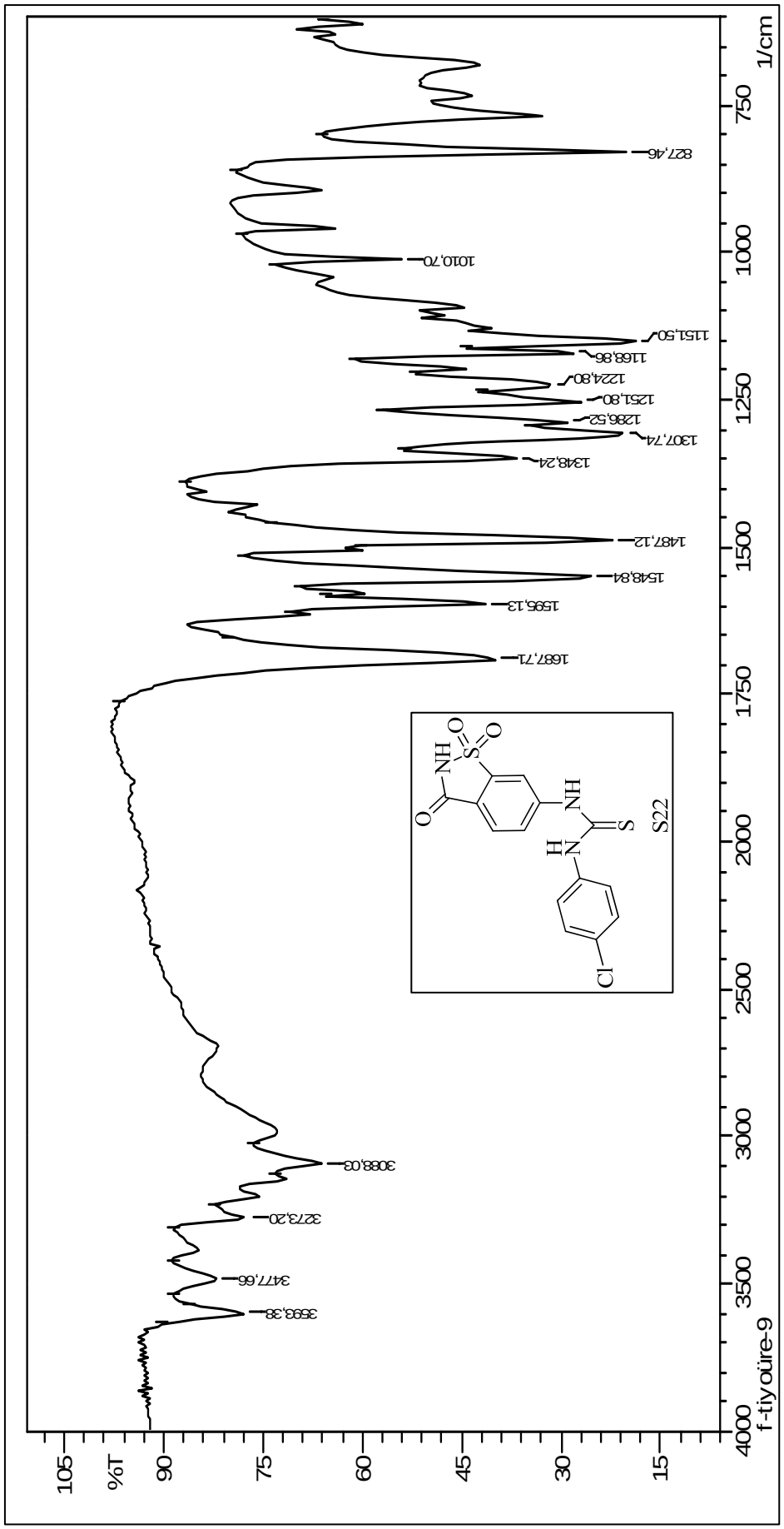
Şekil A.100. S21 numaralı bileşiğin MS spektrumu



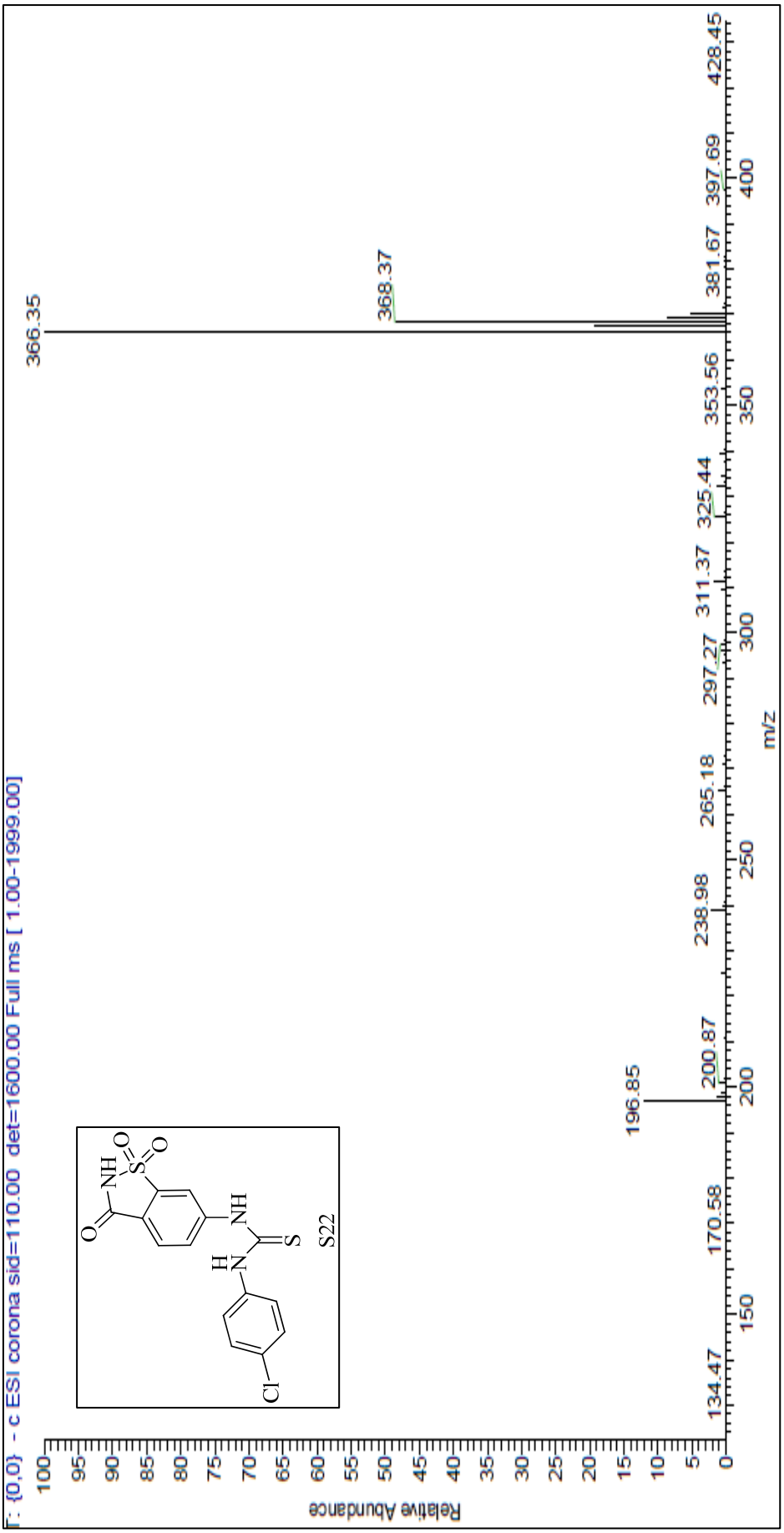
Şekil A.101. S22 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



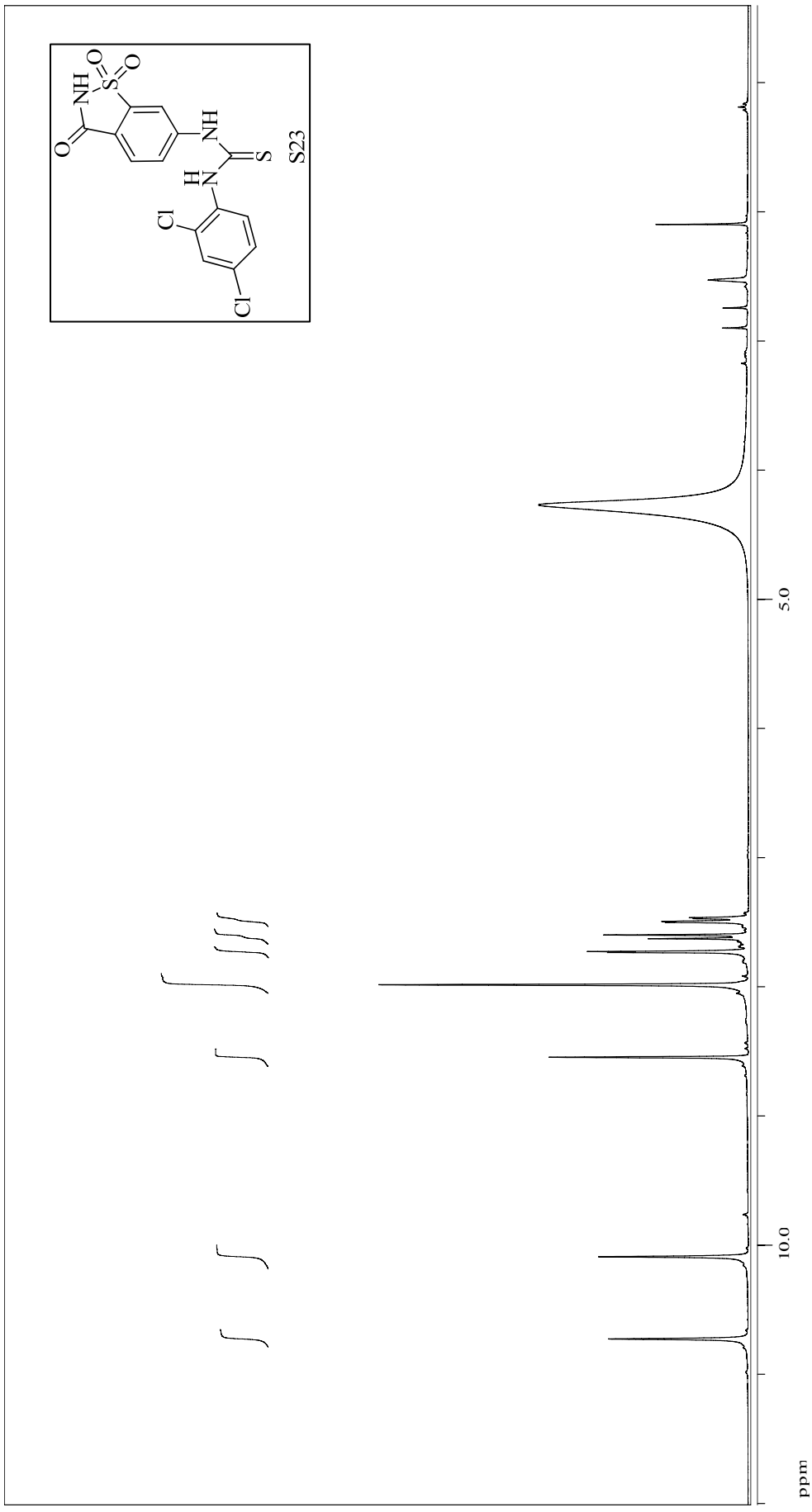
Şekil A.102. S22 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



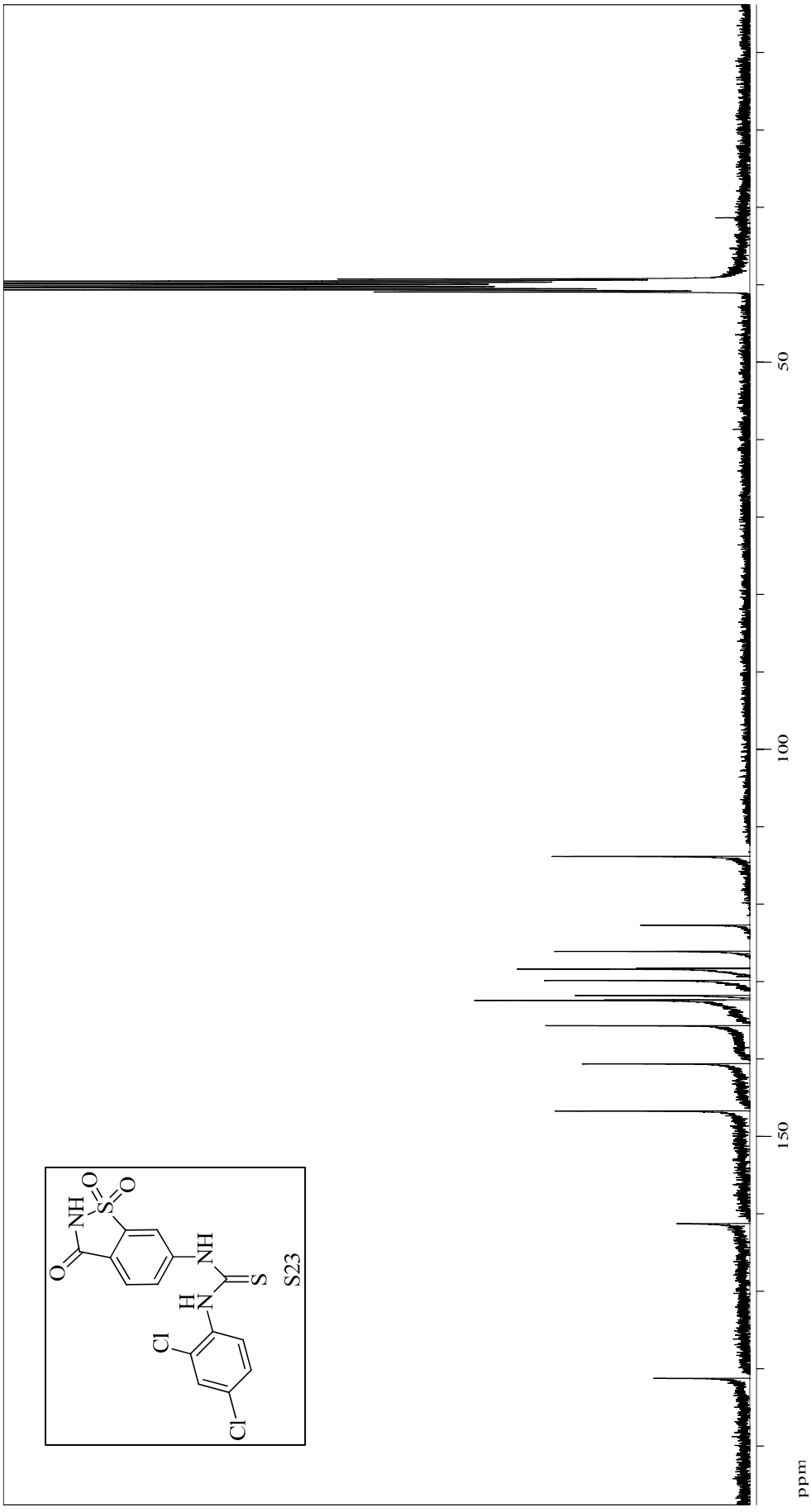
Şekil A.103. S22 numaralı bileşiğin IR spektrumu



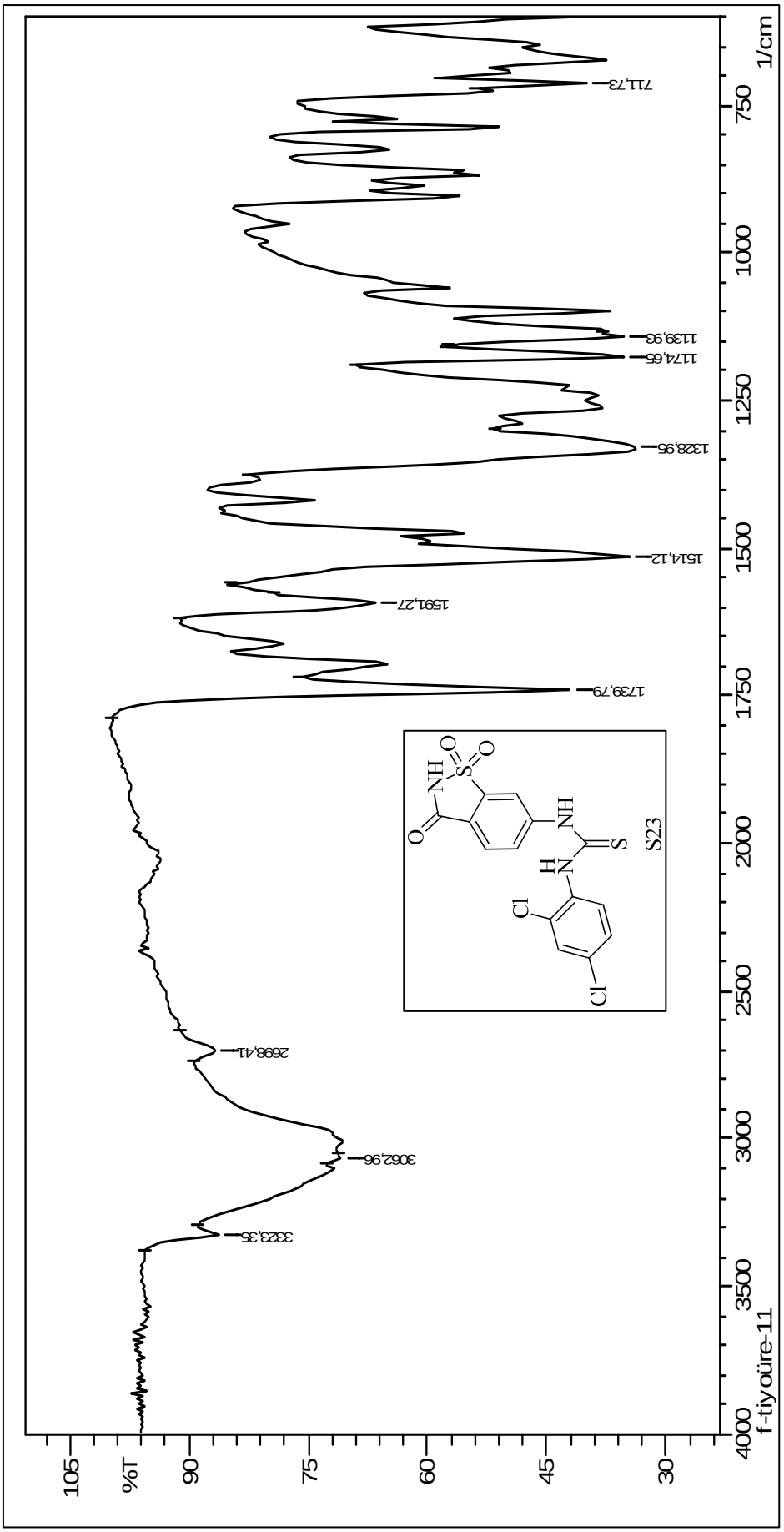
Şekil A.104. S22 numaralı bileşiğin MS spektrumu



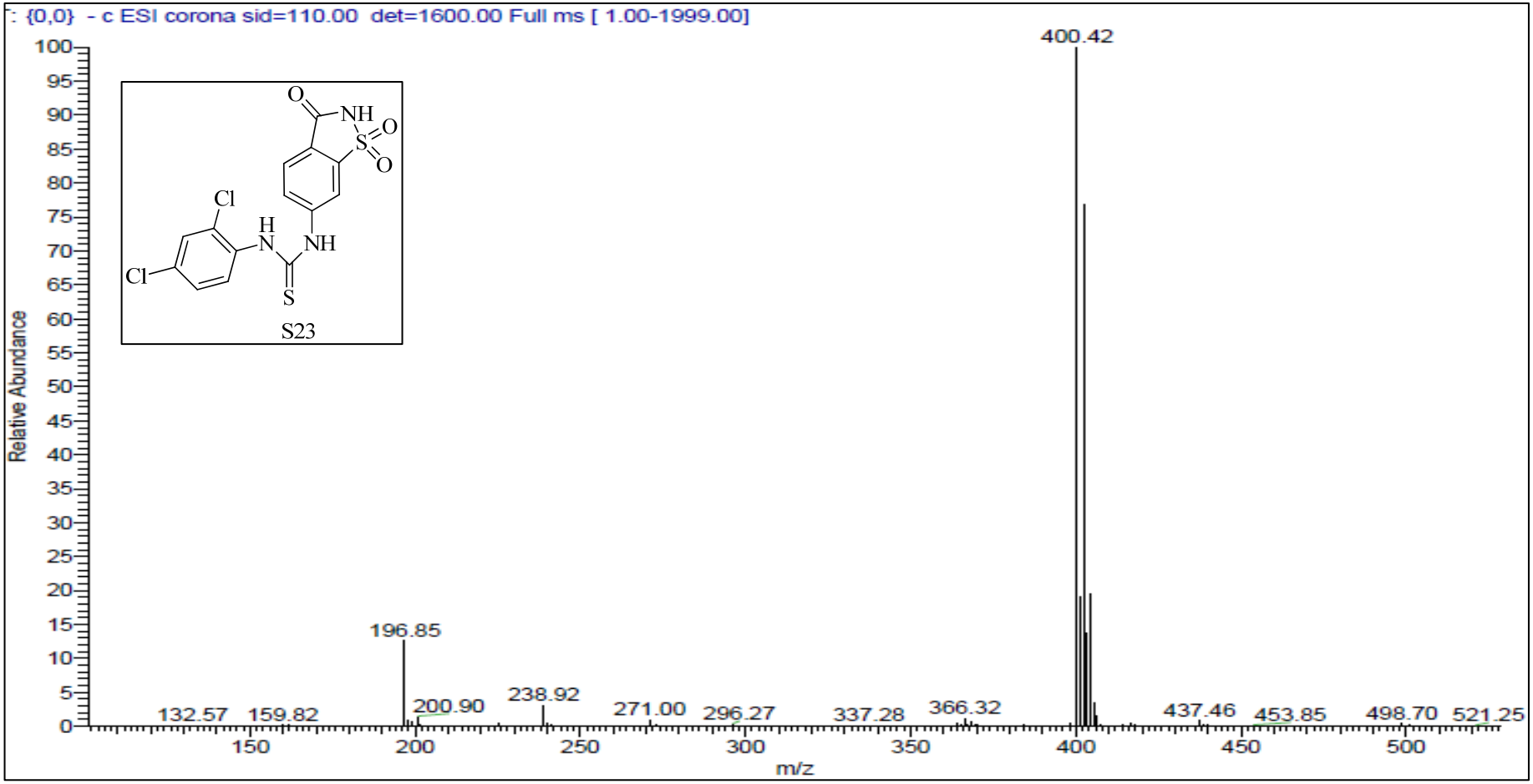
Şekil A.105. S23 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



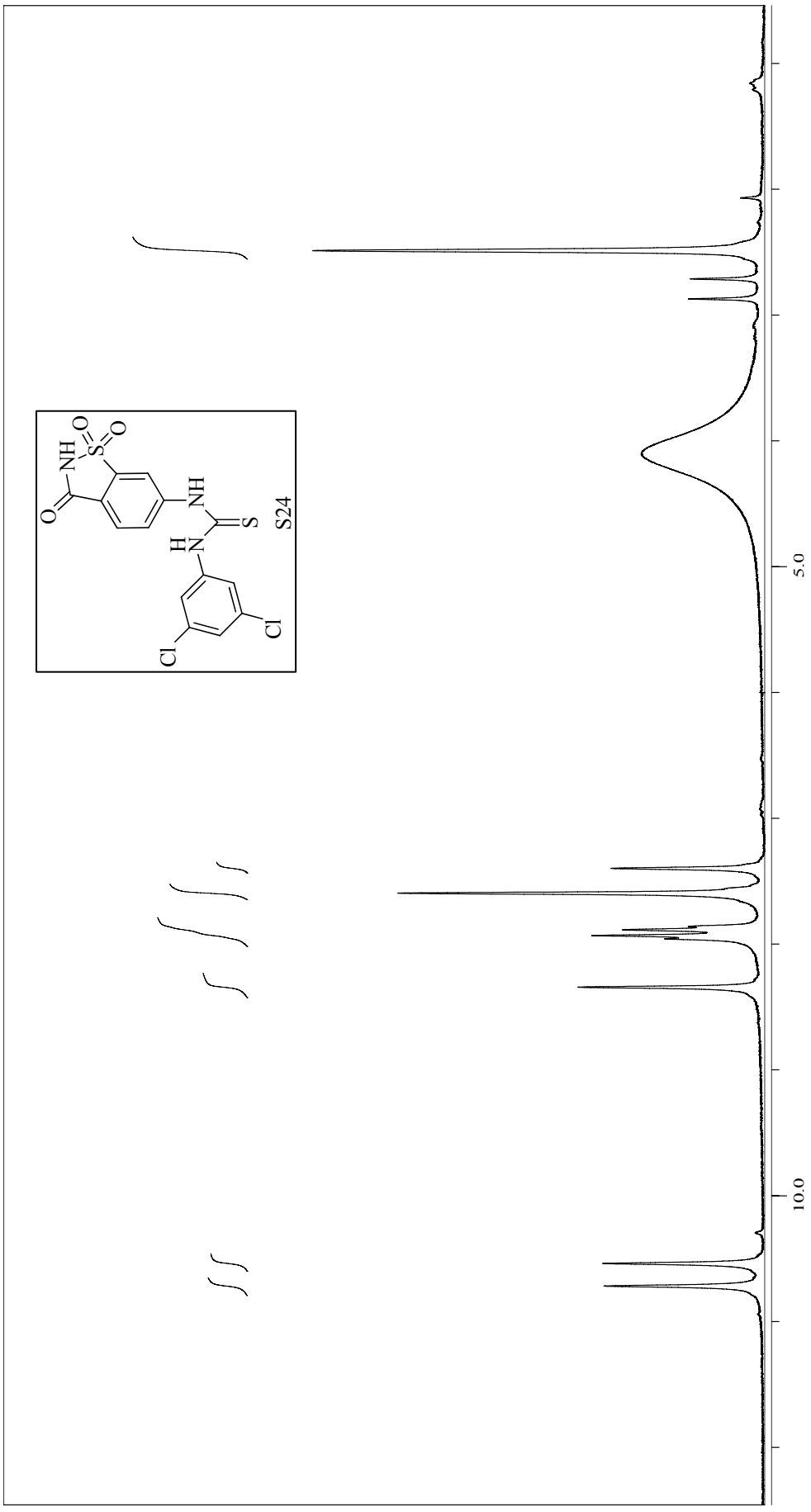
Şekil A.106. S23 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



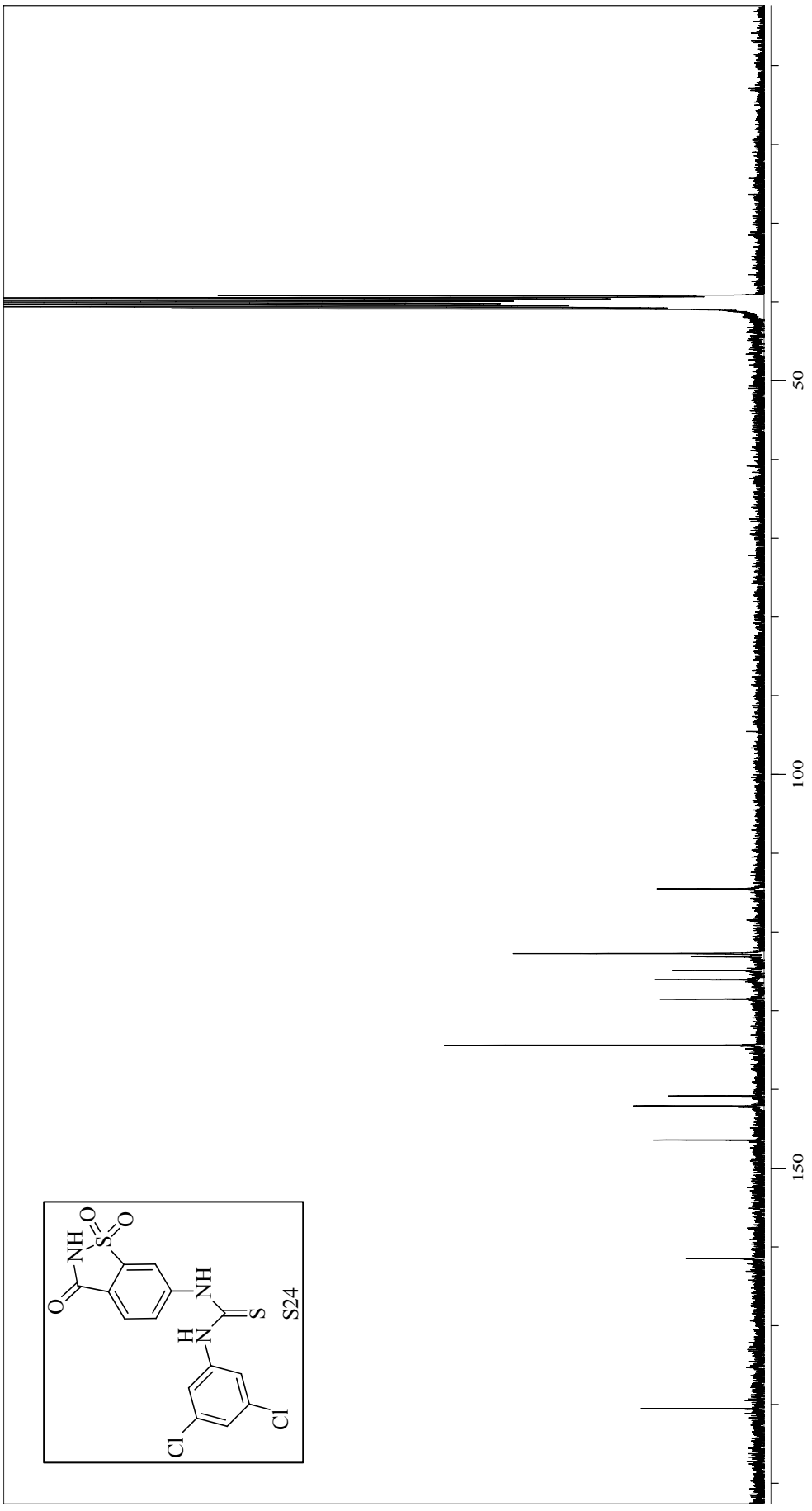
Şekil A.107. S23 numaralı bileşiğin IR spektrumu



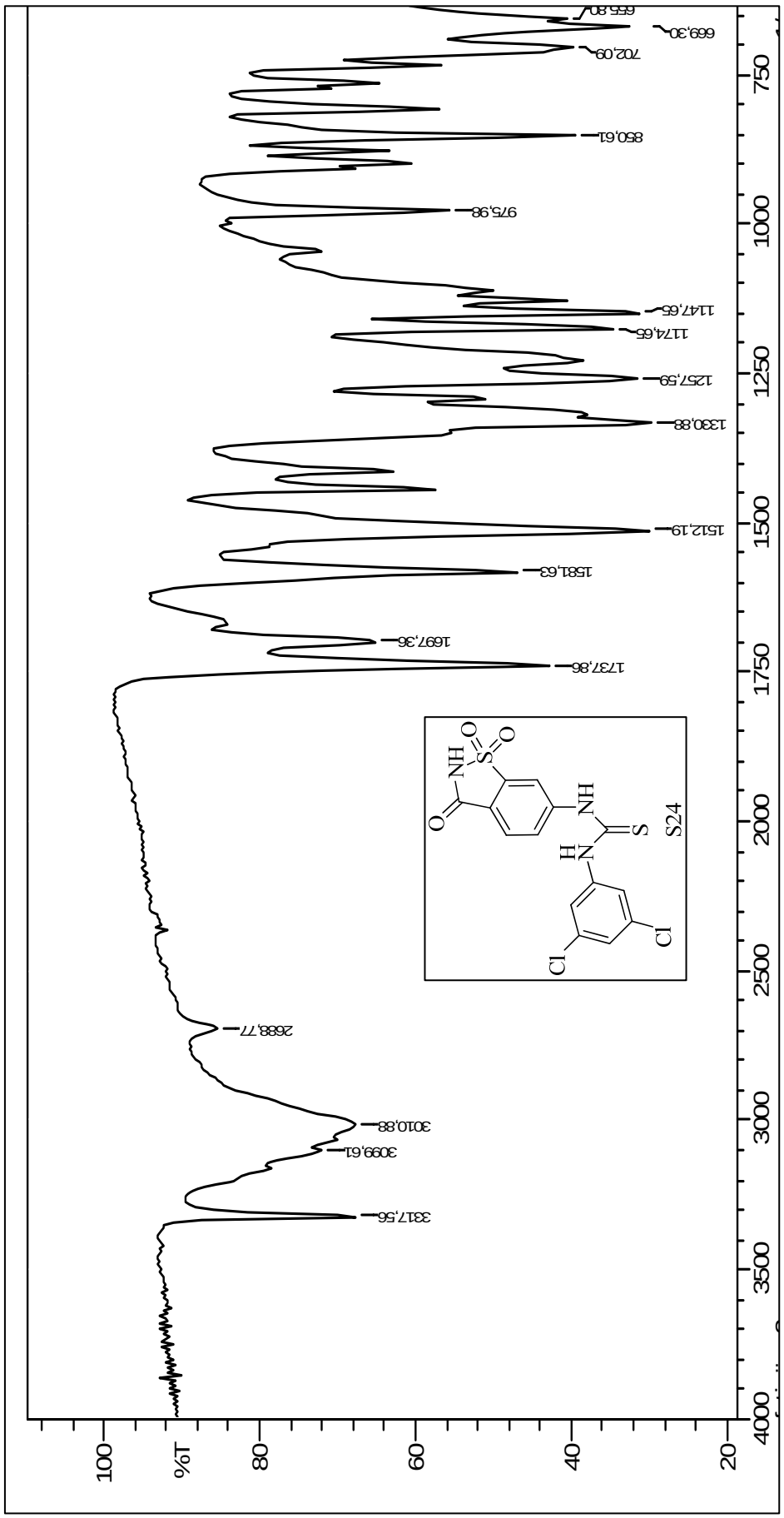
Şekil A.108. S23 numaralı bileşiğin MS spektrumu



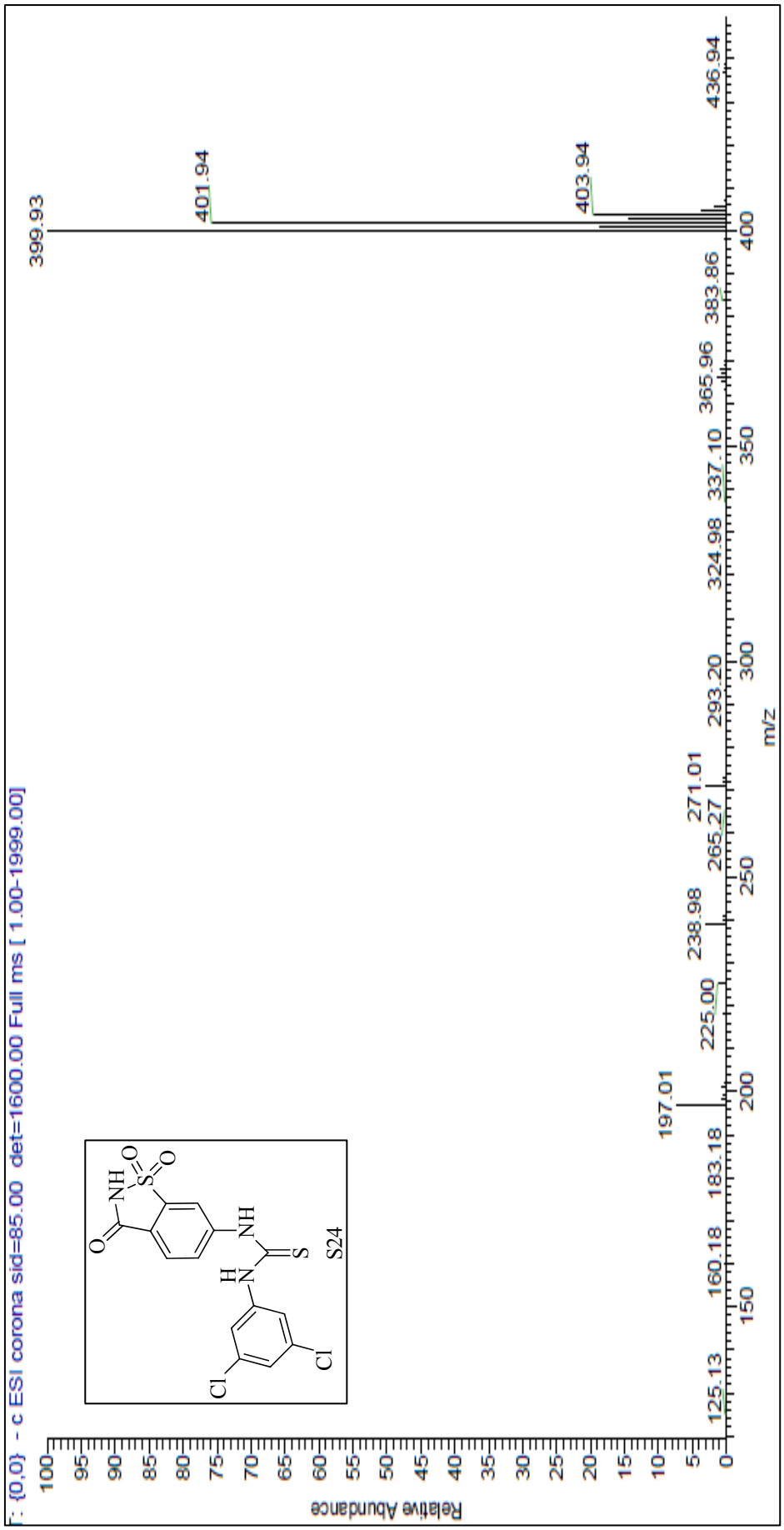
Şekil A.109. S24 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



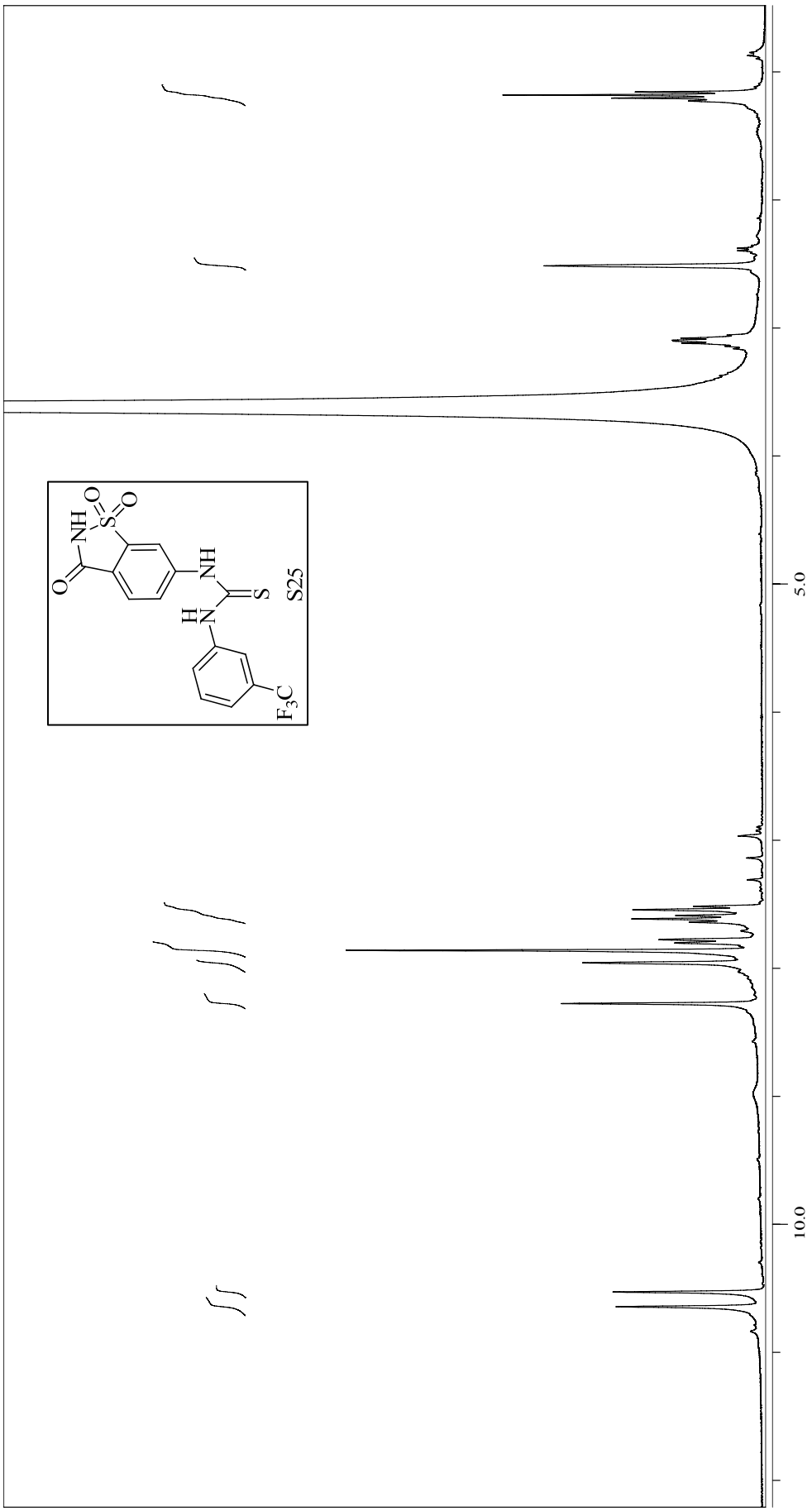
Şekil A.110. S24 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



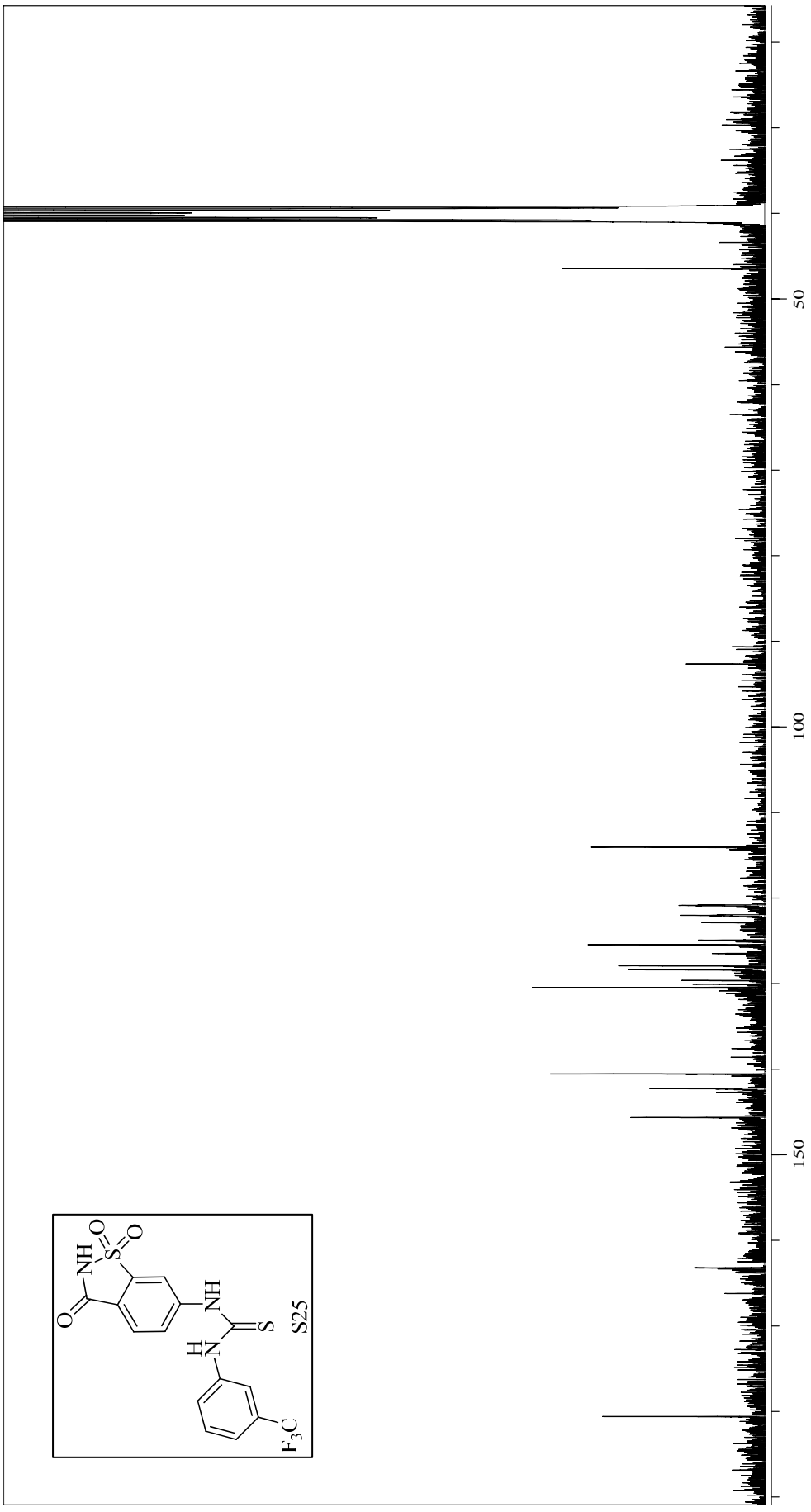
Şekil A.111. S24 numaralı bileşiğin IR spektrumu



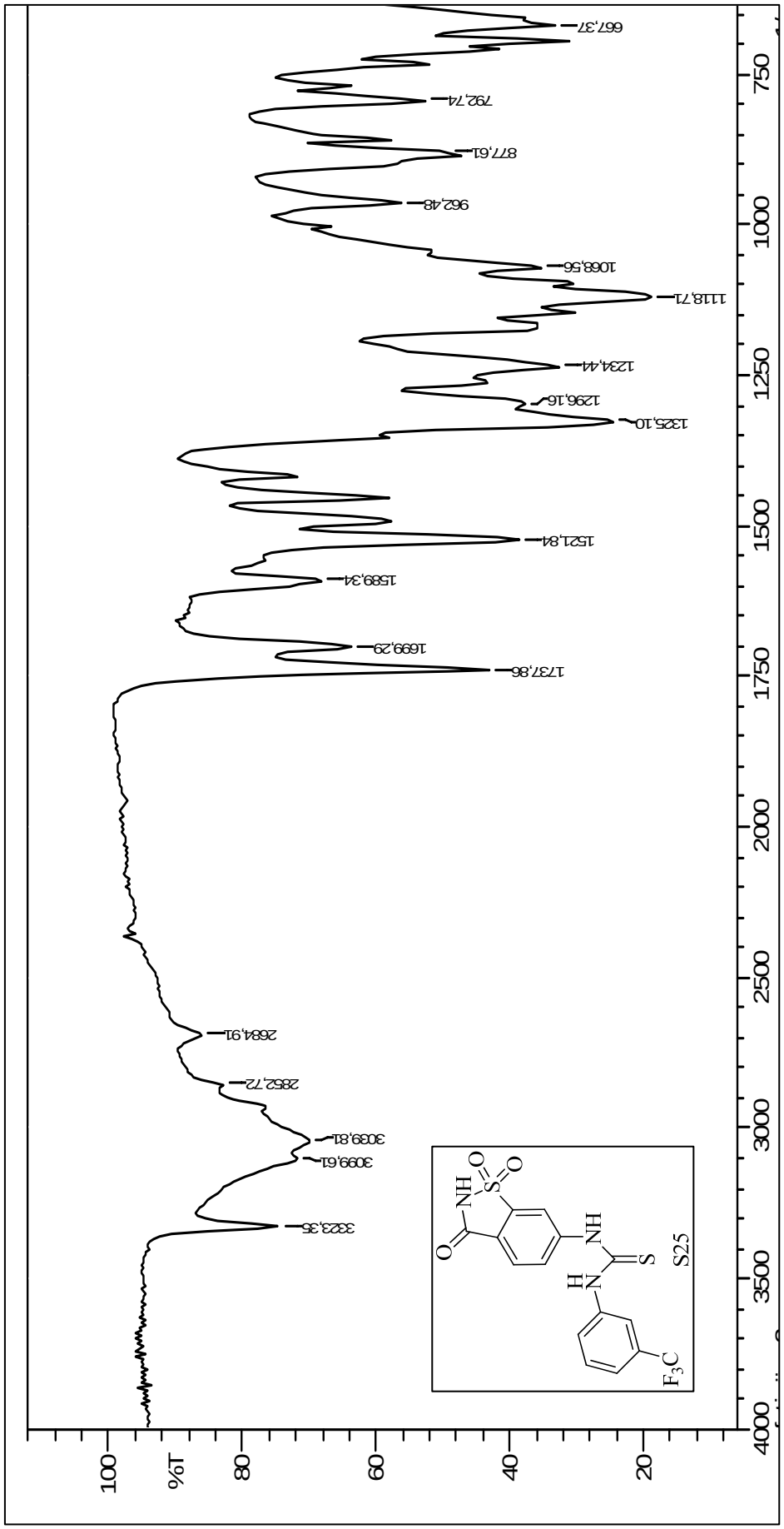
Şekil A.112. S24 numaralı bileşiğin MS spektrumu



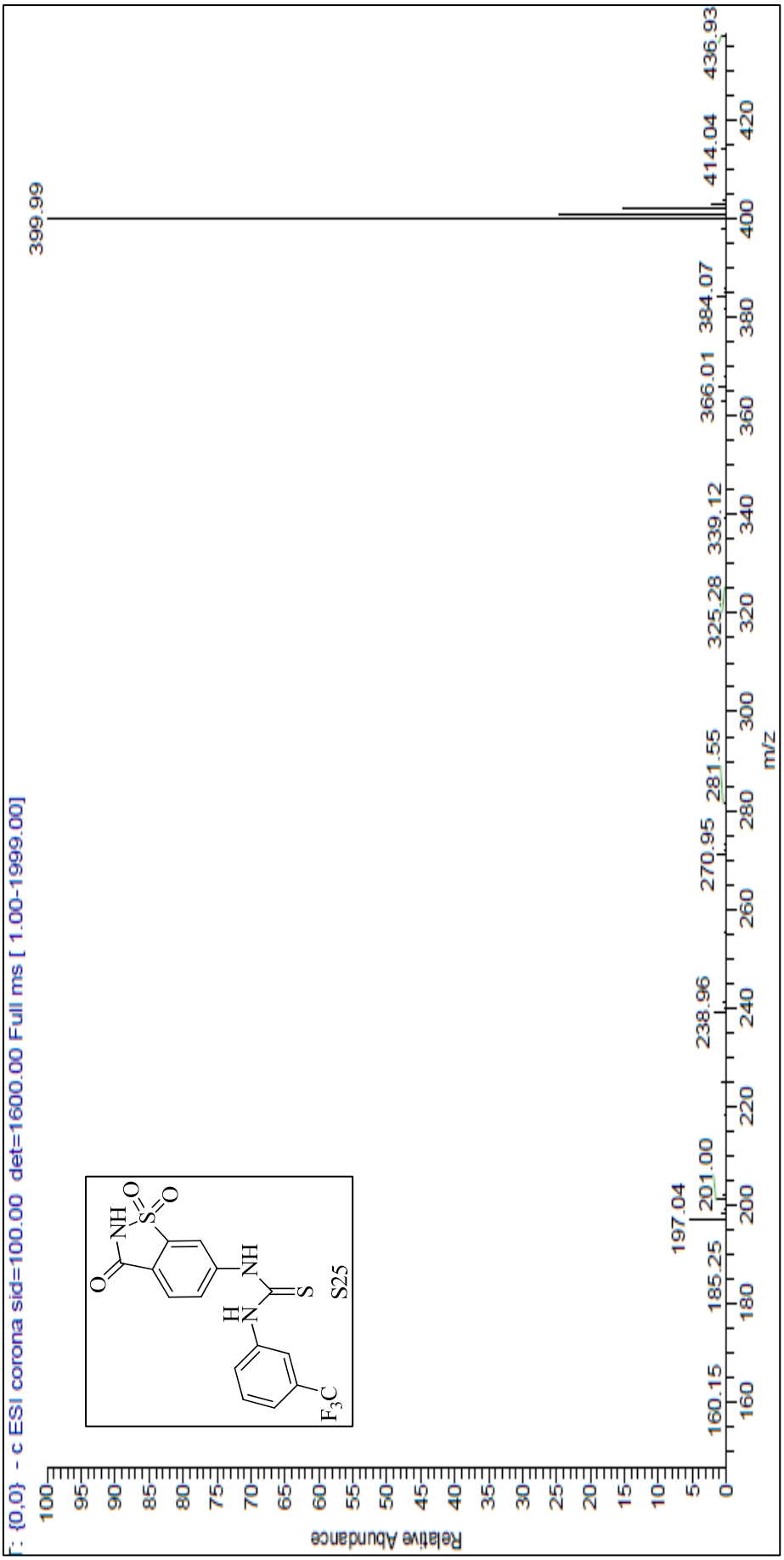
Şekil A.113. S25 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



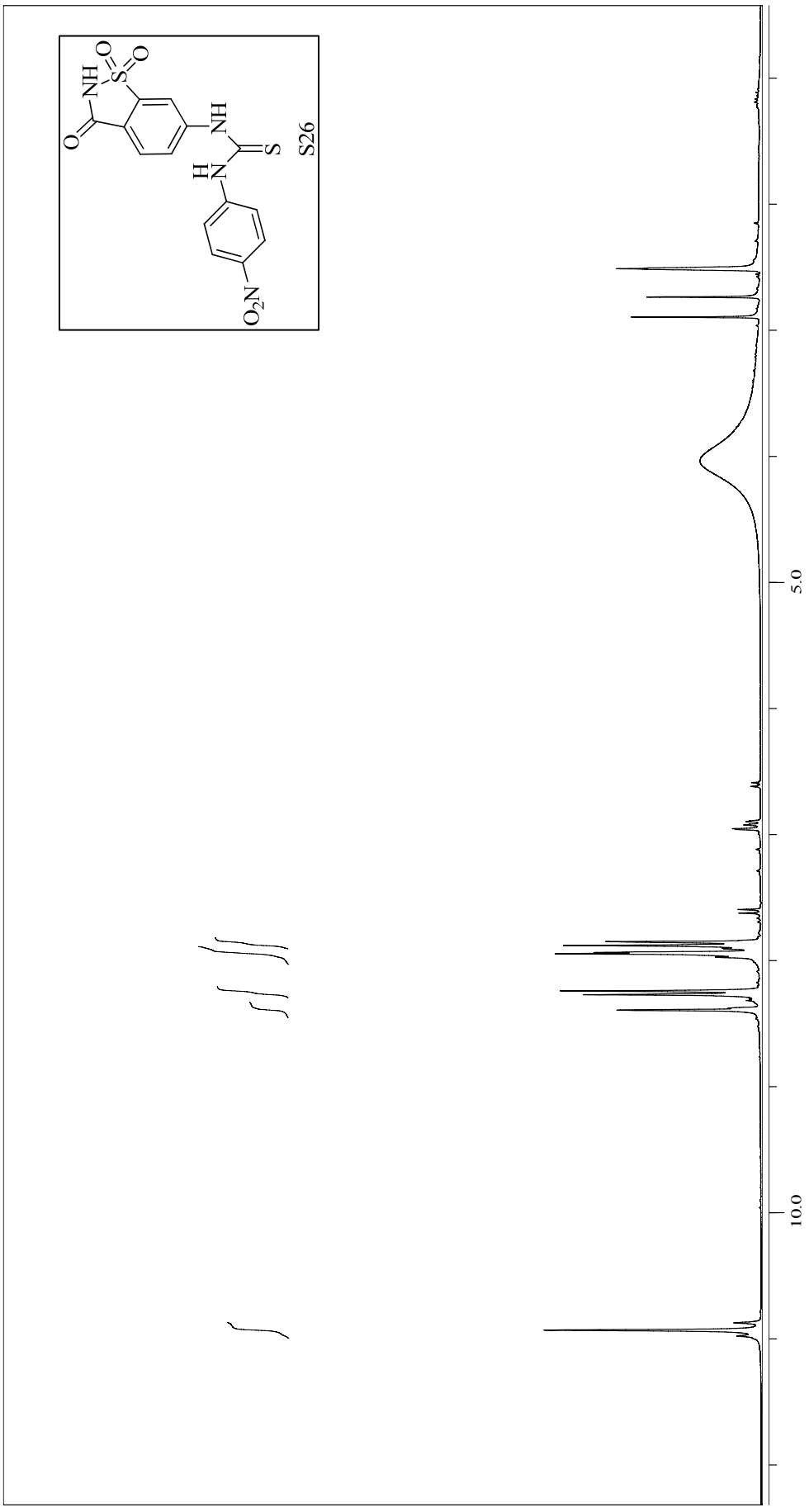
Şekil A.114. S25 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



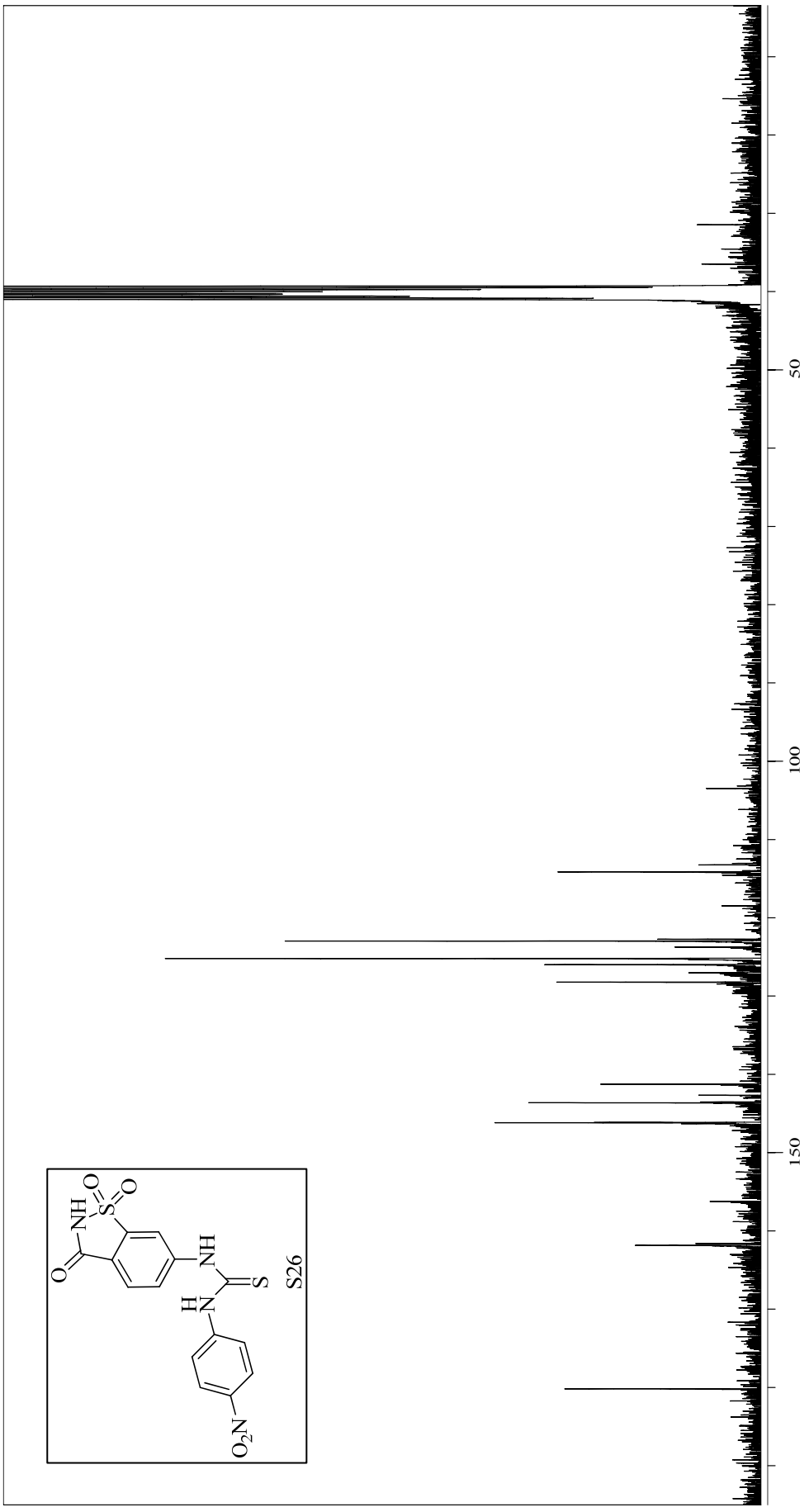
Şekil A.115. S25 numaralı bileşiğin IR spektrumu



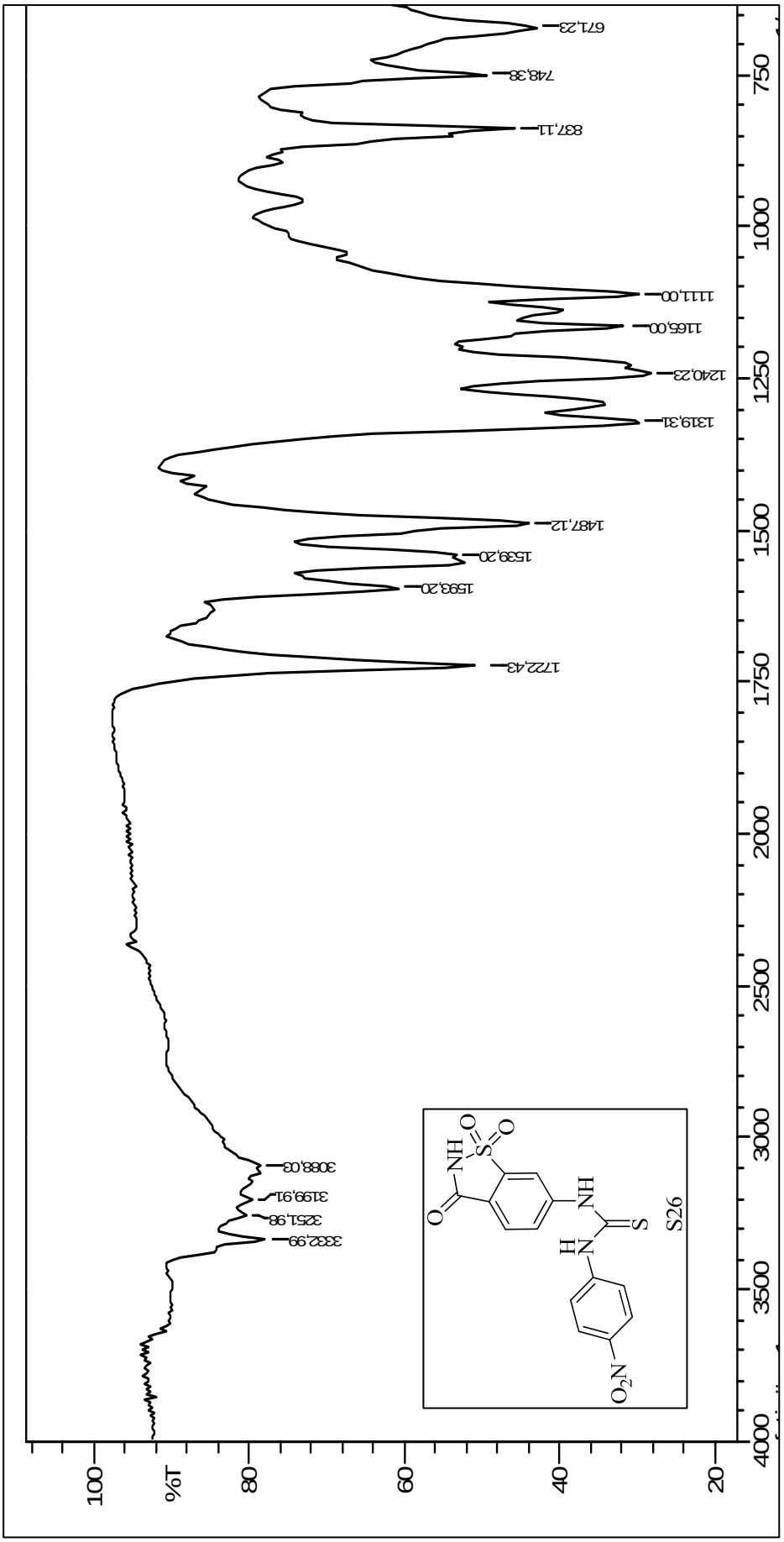
Şekil A.116. S25 numaralı bileşiğin MS spektrumu



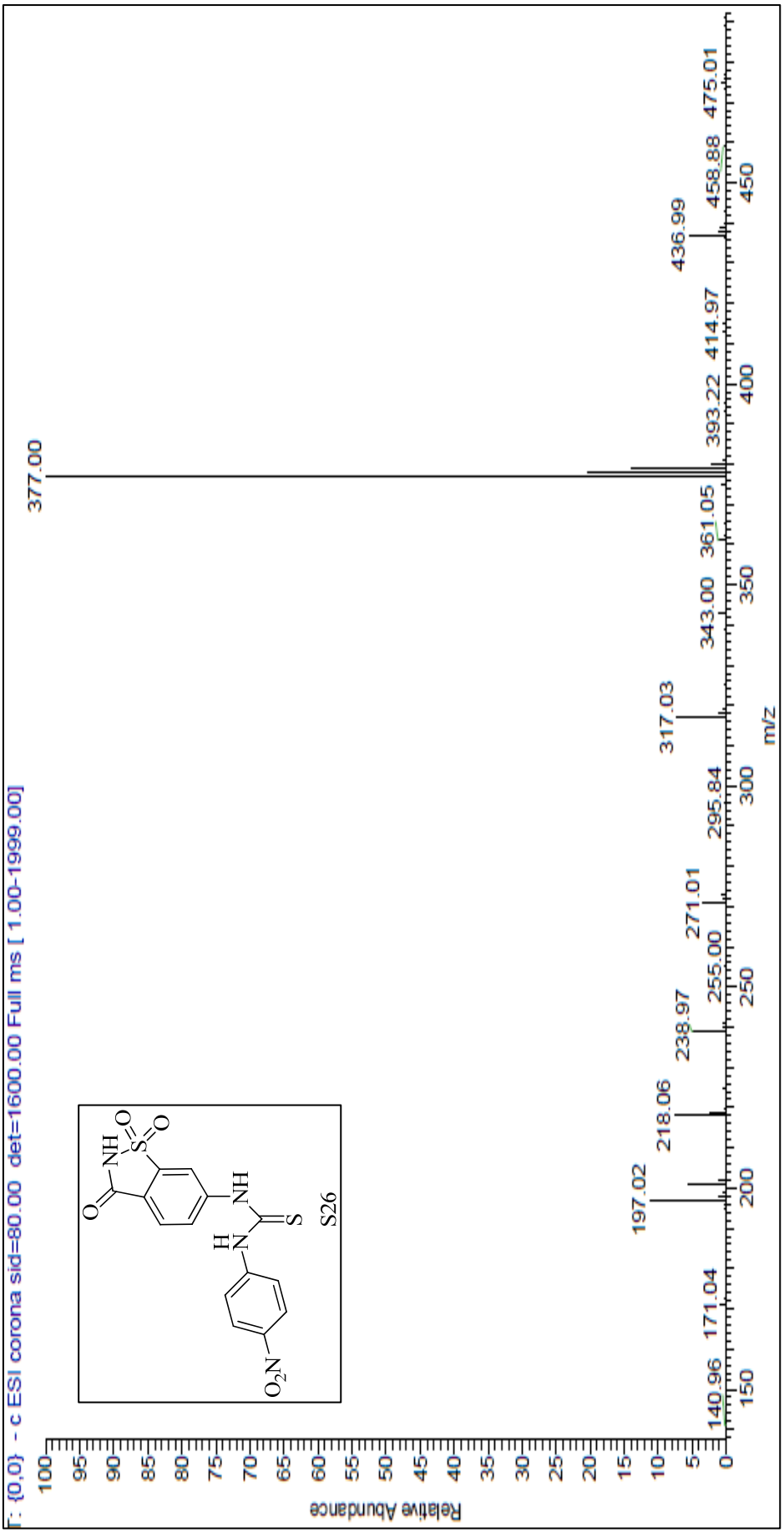
Şekil A.117. S26 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



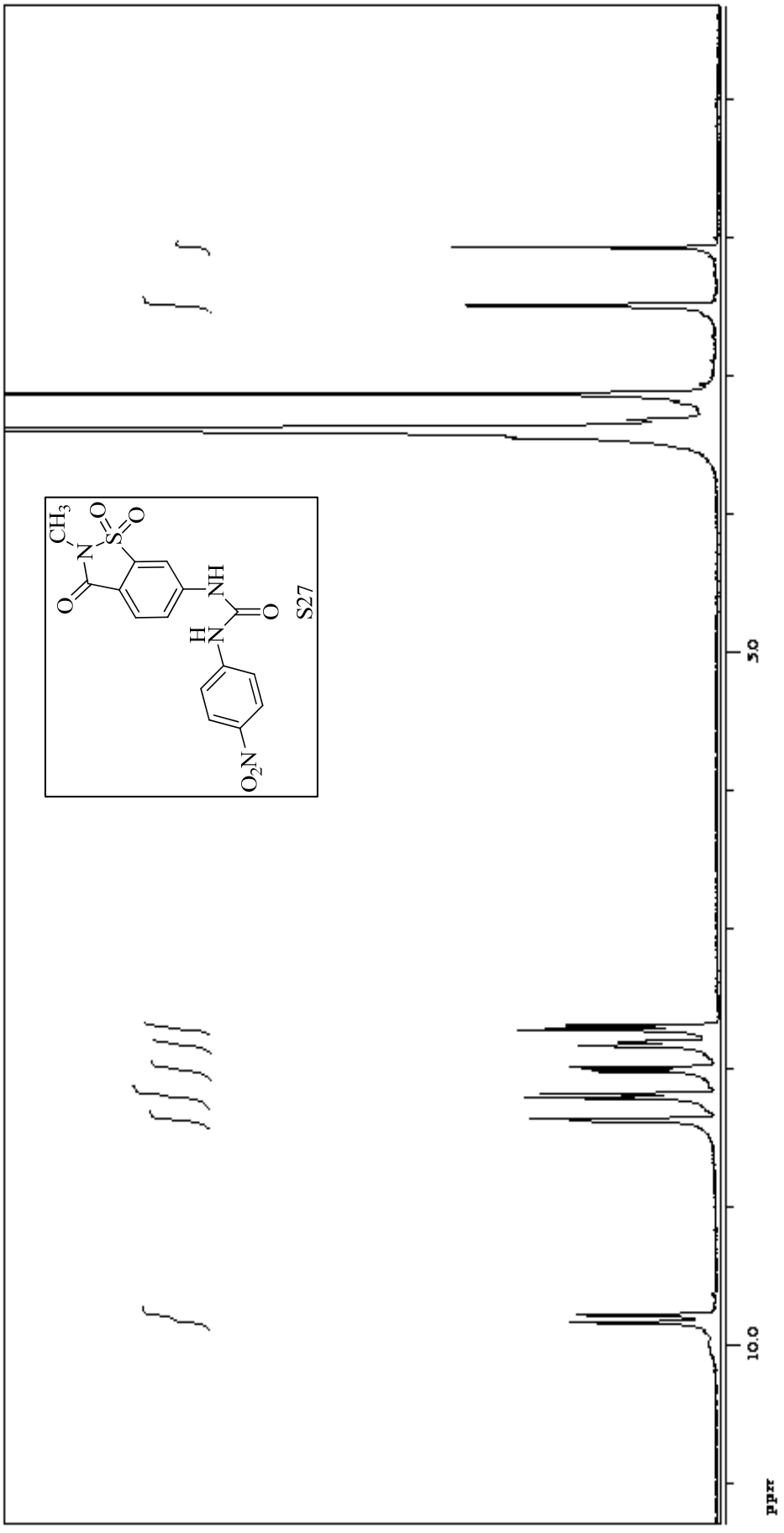
Şekil A.118. S26 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



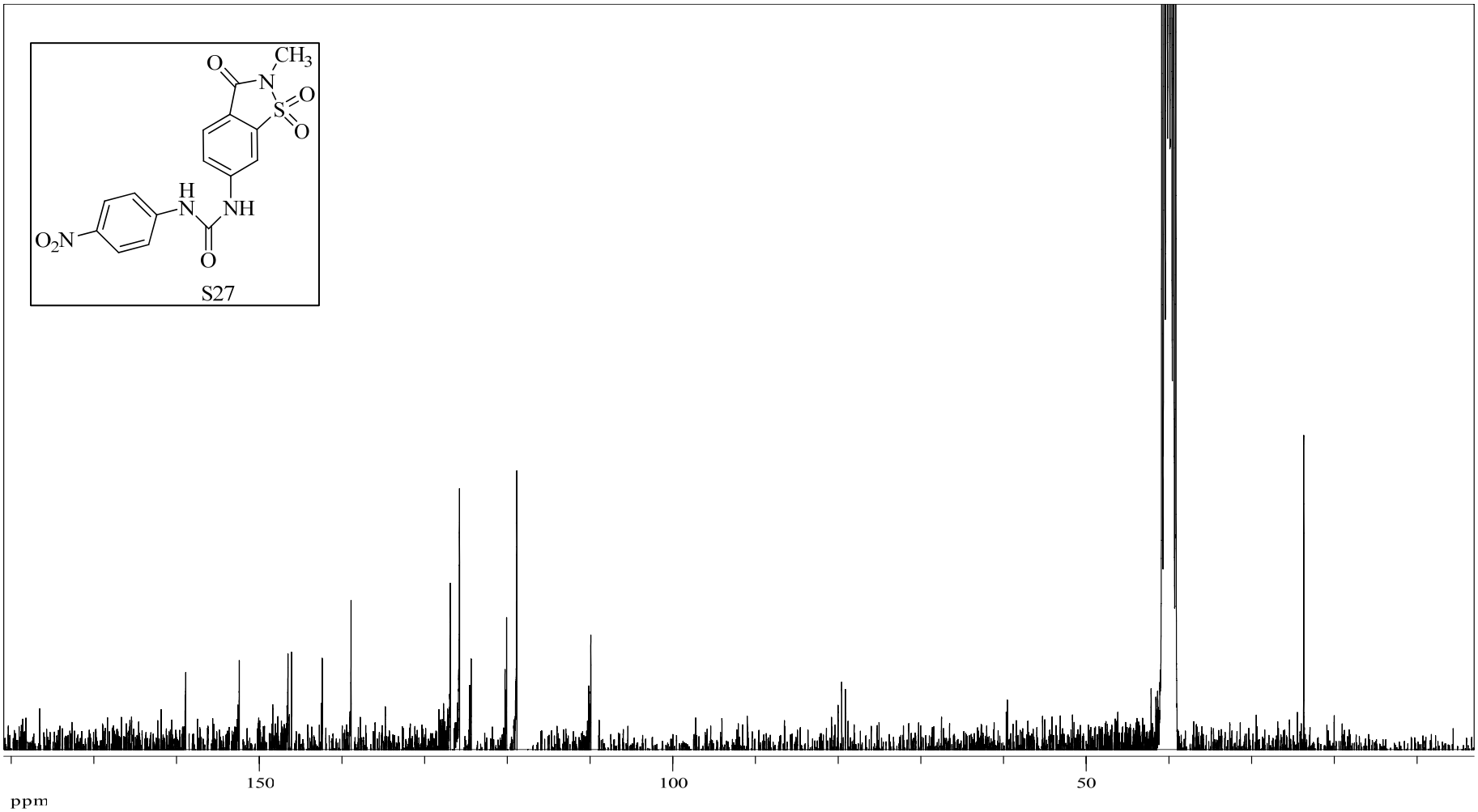
Şekil A.119. S26 numaralı bileşiğin IR spektrumu



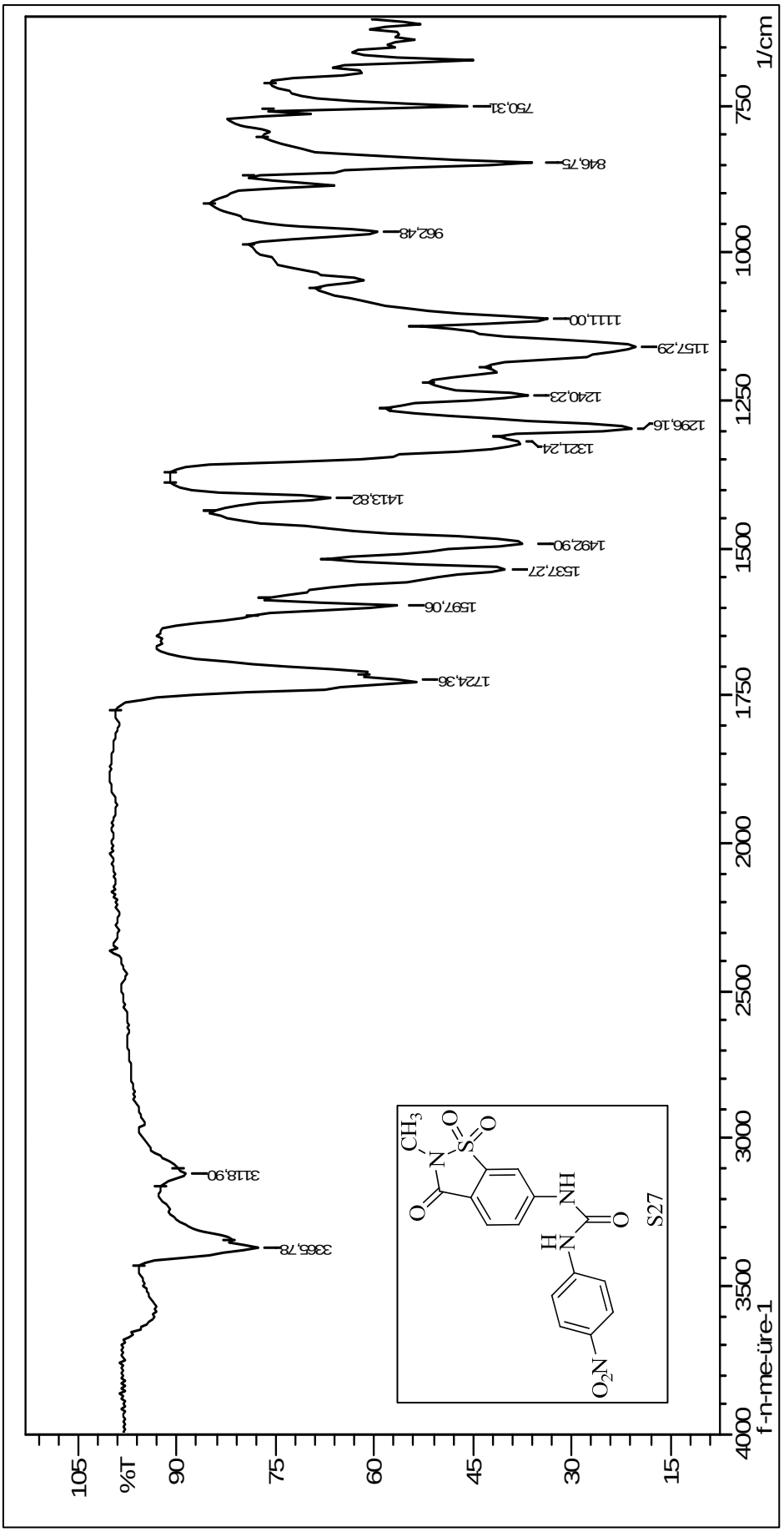
Şekil A.120. S26 numaralı bileşiğin MS spektrumu



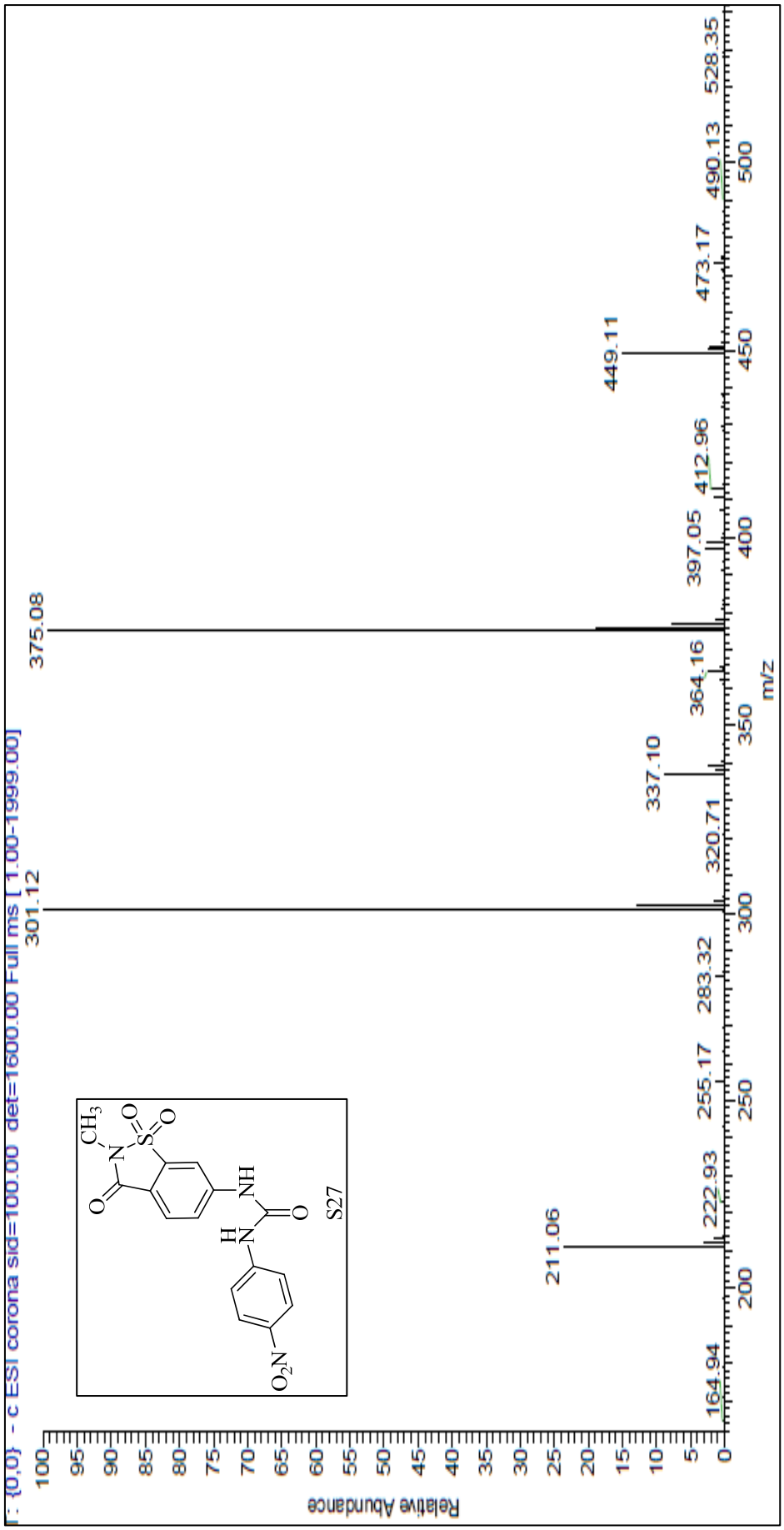
Şekil A.121. S27 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



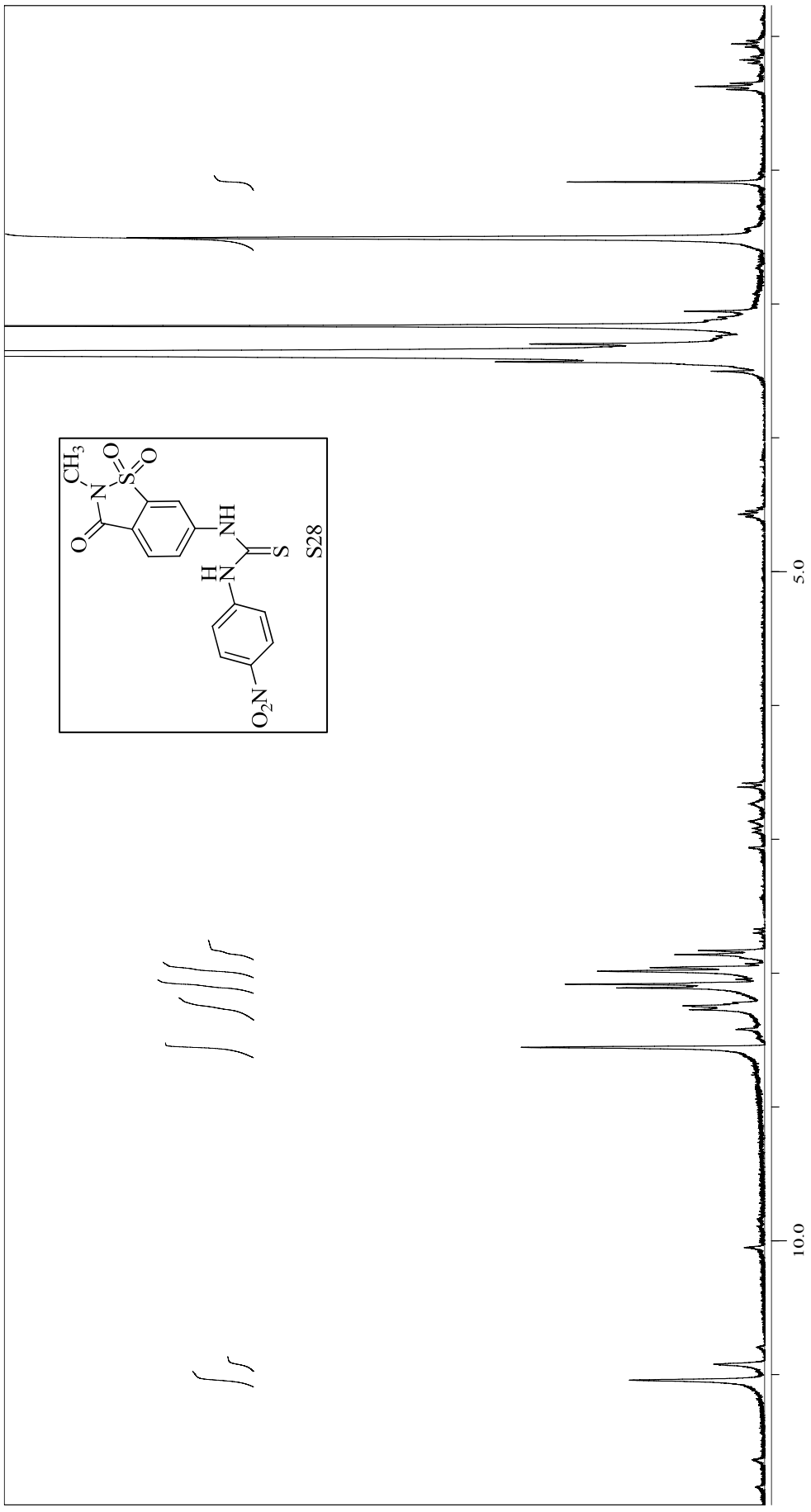
Şekil A.122. S27 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



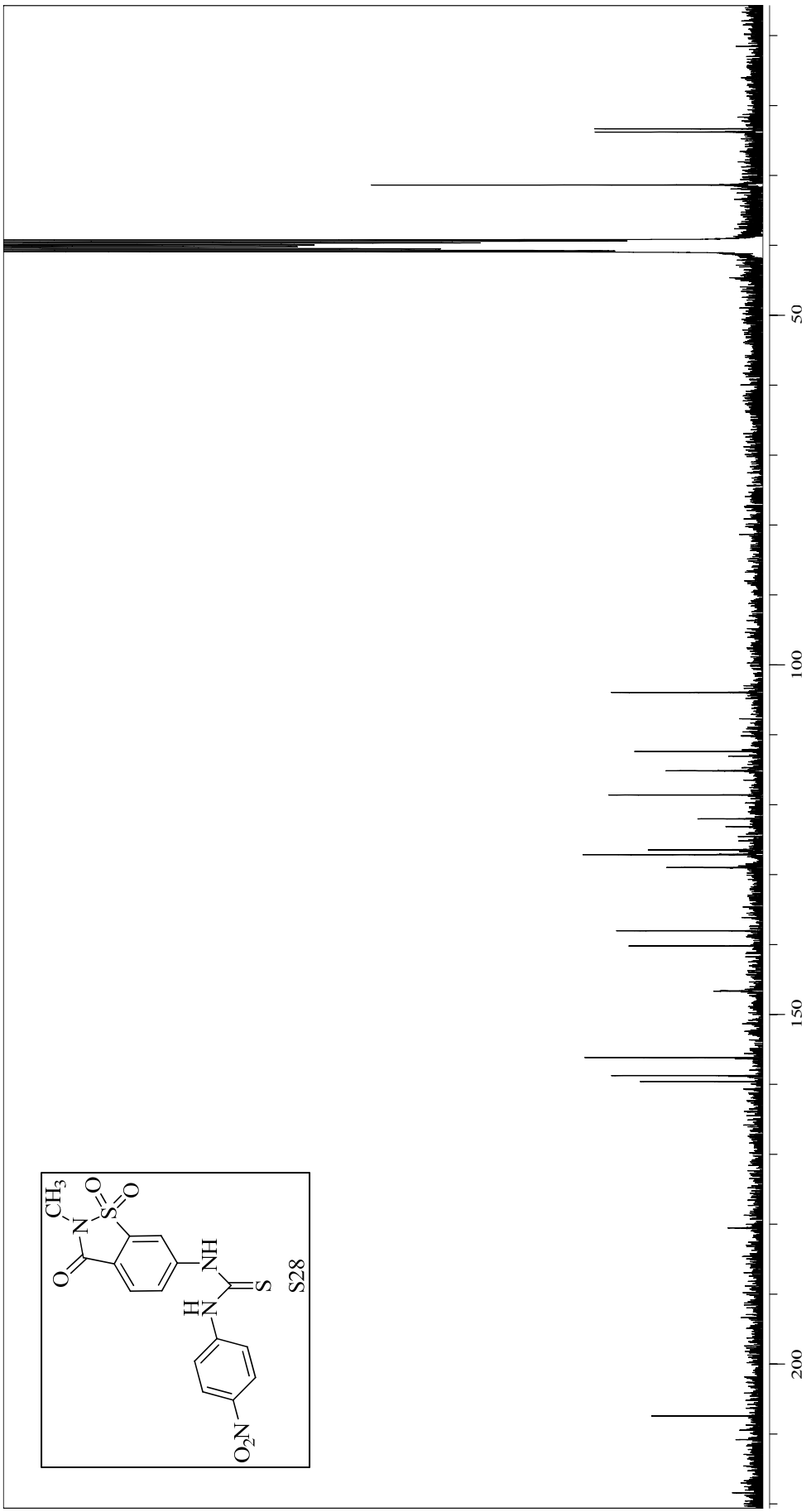
Şekil A.123. S27 numaralı bileşiğin IR spektrumu



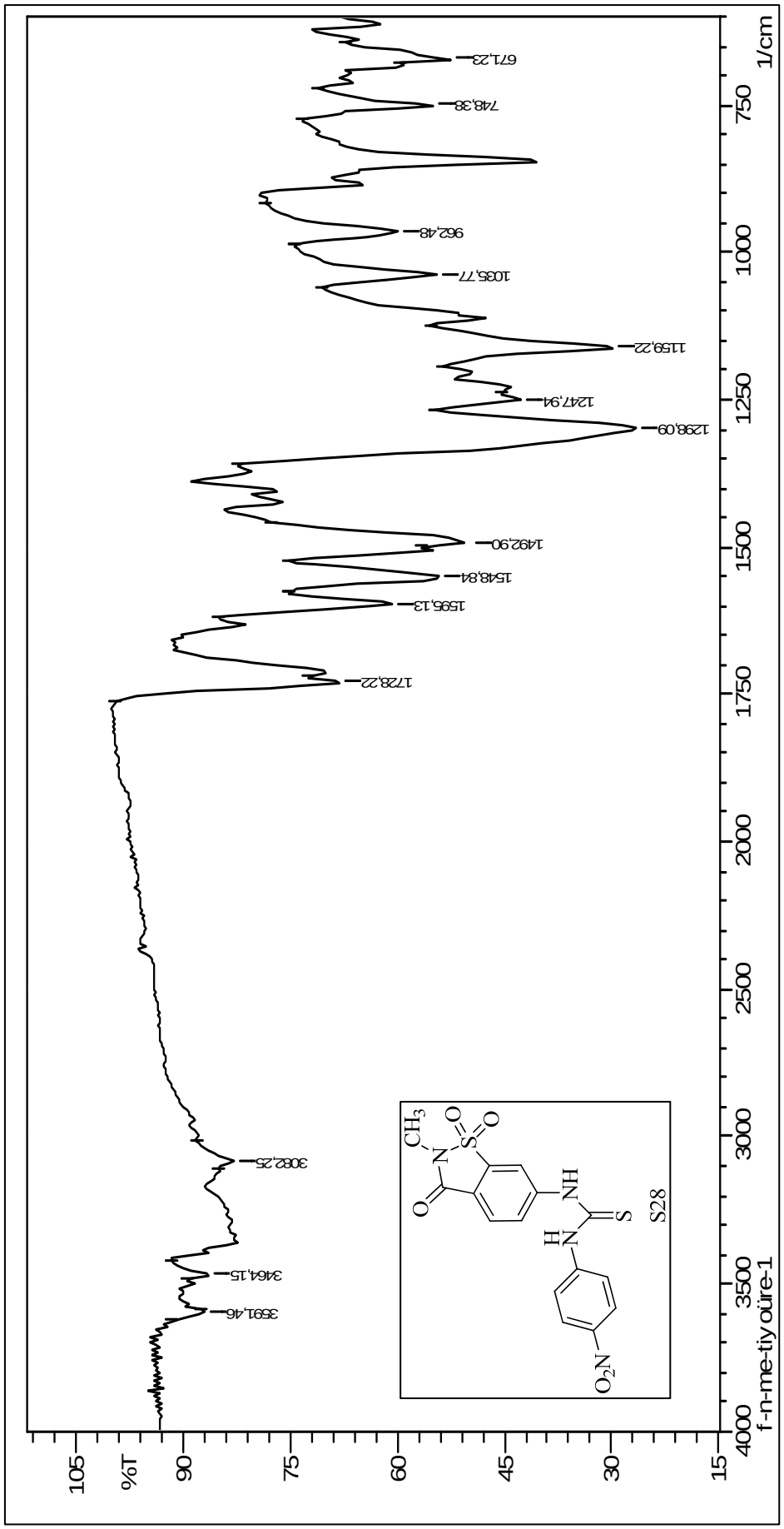
Şekil A.124. S27 numaralı bileşiğin MS spektrumu



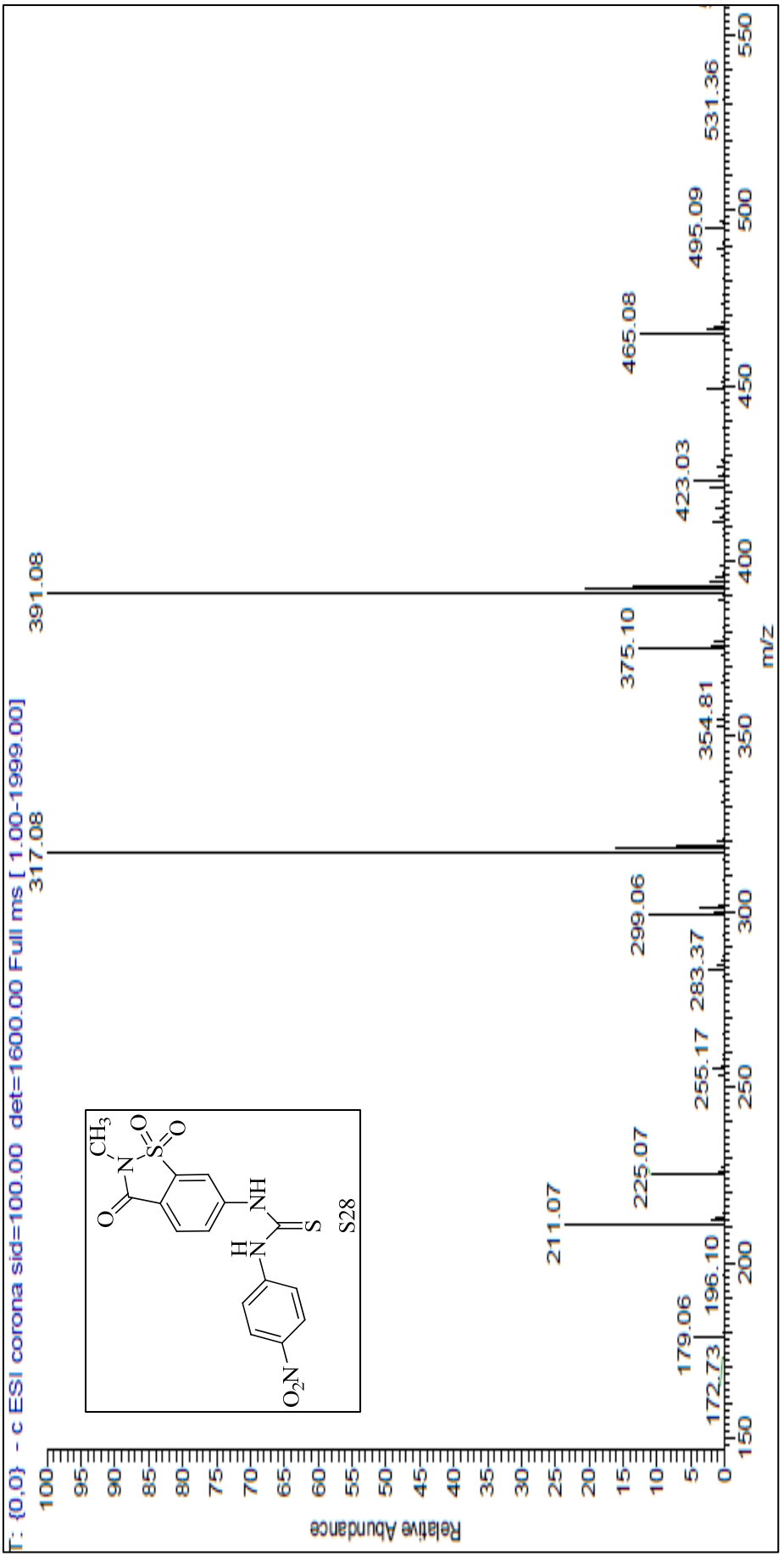
Şekil A.125. S28 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



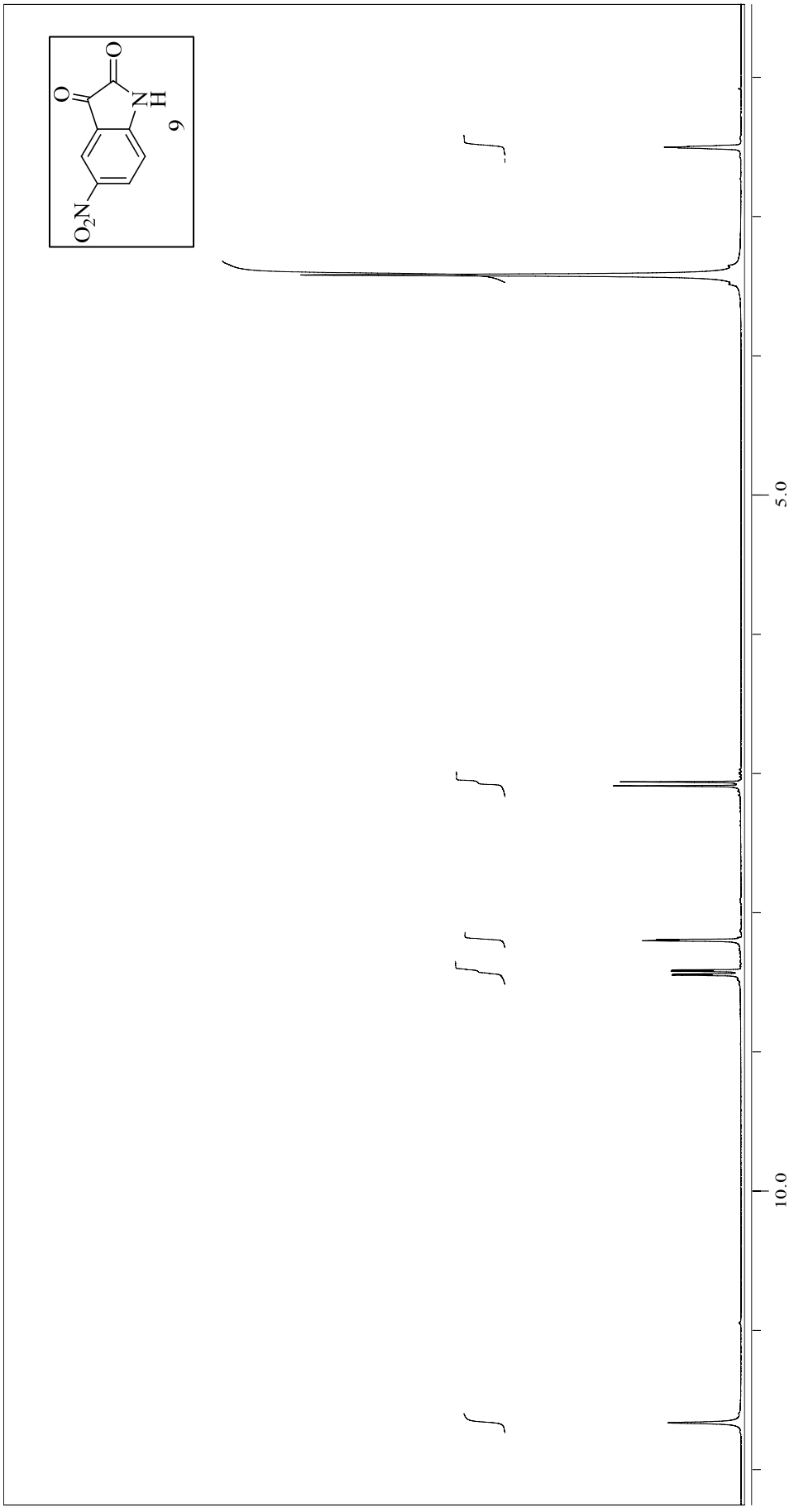
Şekil A.126. S28 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



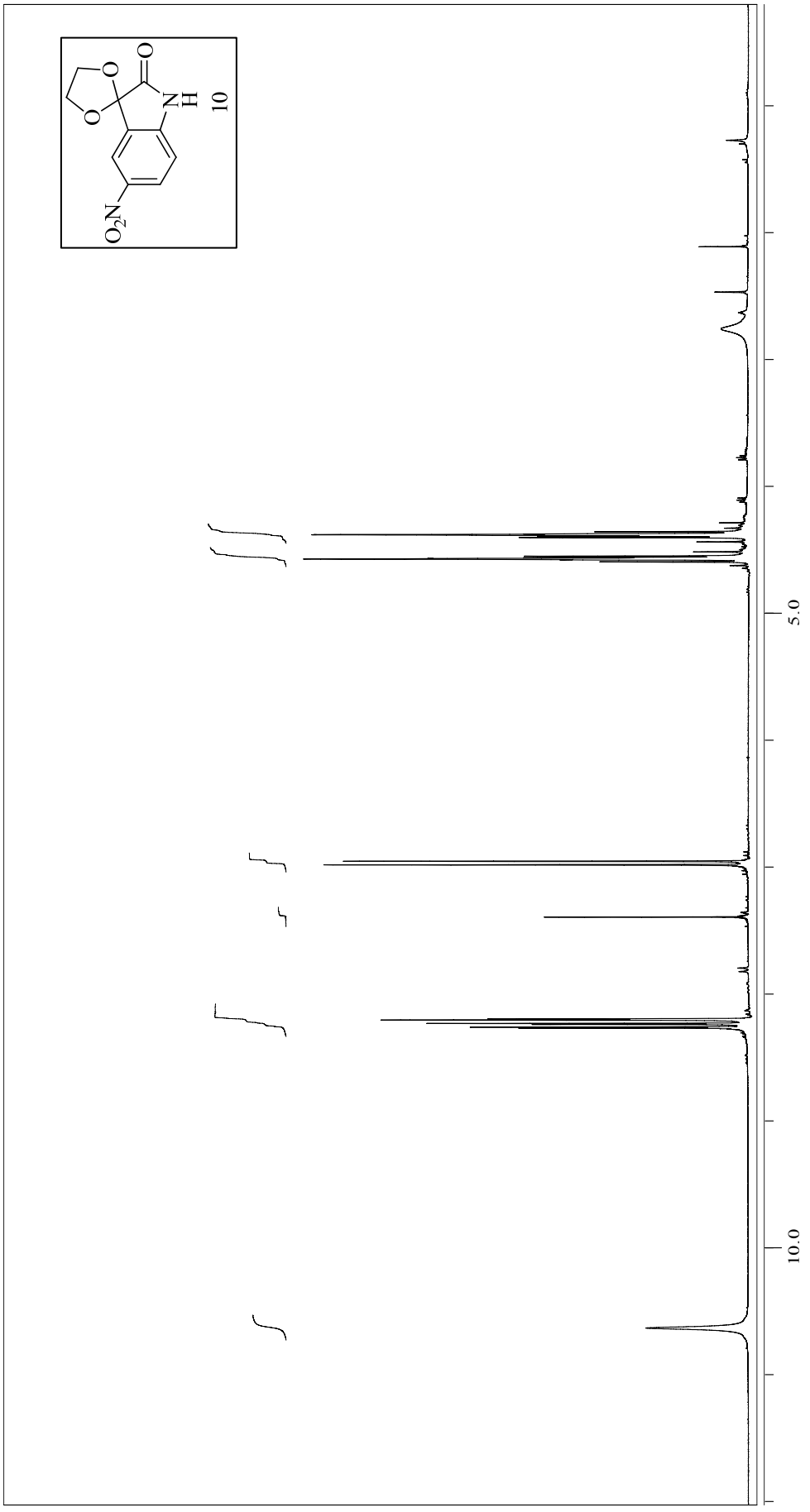
Şekil A.127. S28 numaralı bileşiğin IR spektrumu



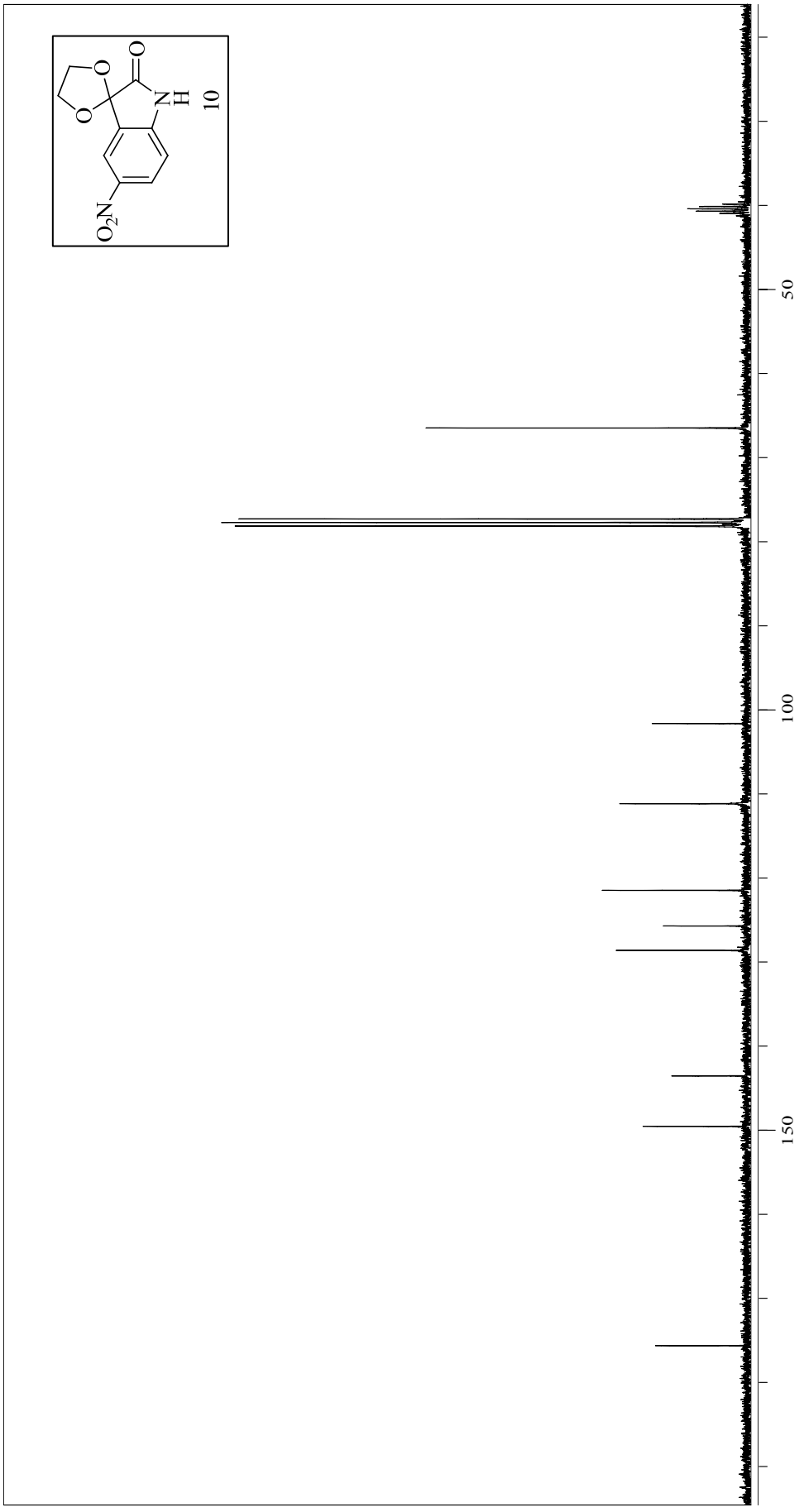
Şekil A.128. S28 numaralı bileşiğin MS spektrumu



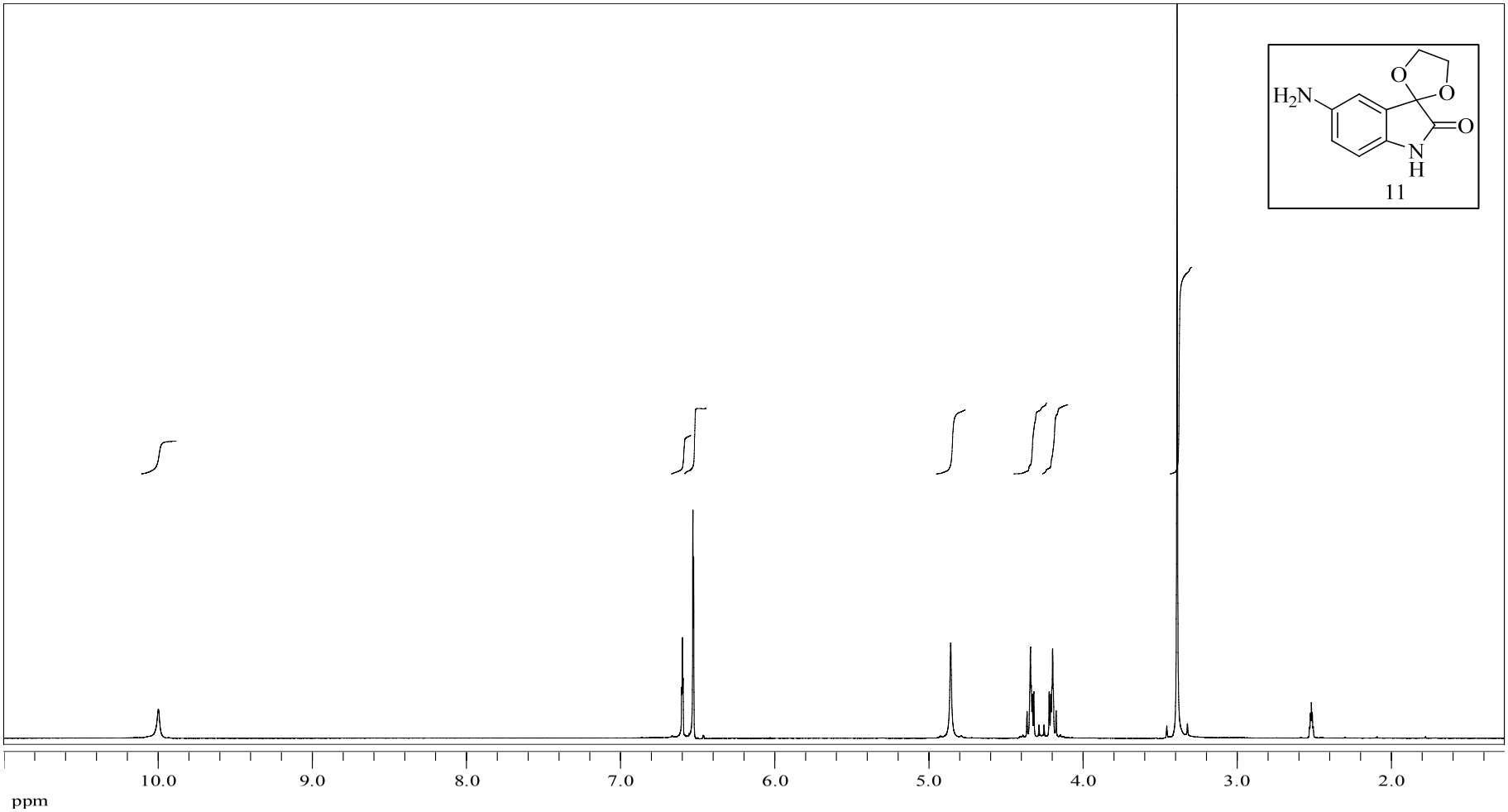
Şekil A.129. 9 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



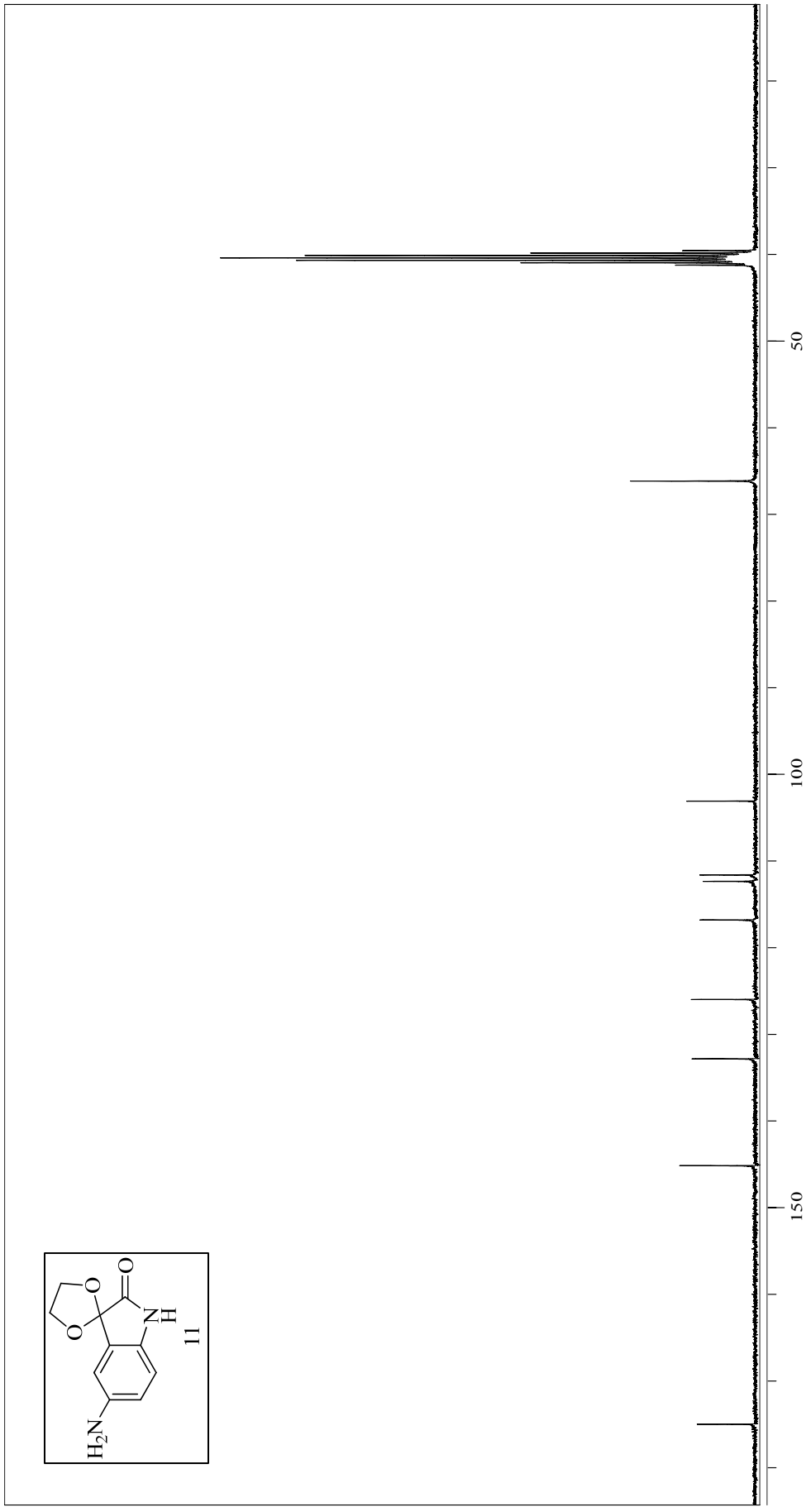
Şekil A.130. 10 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6)



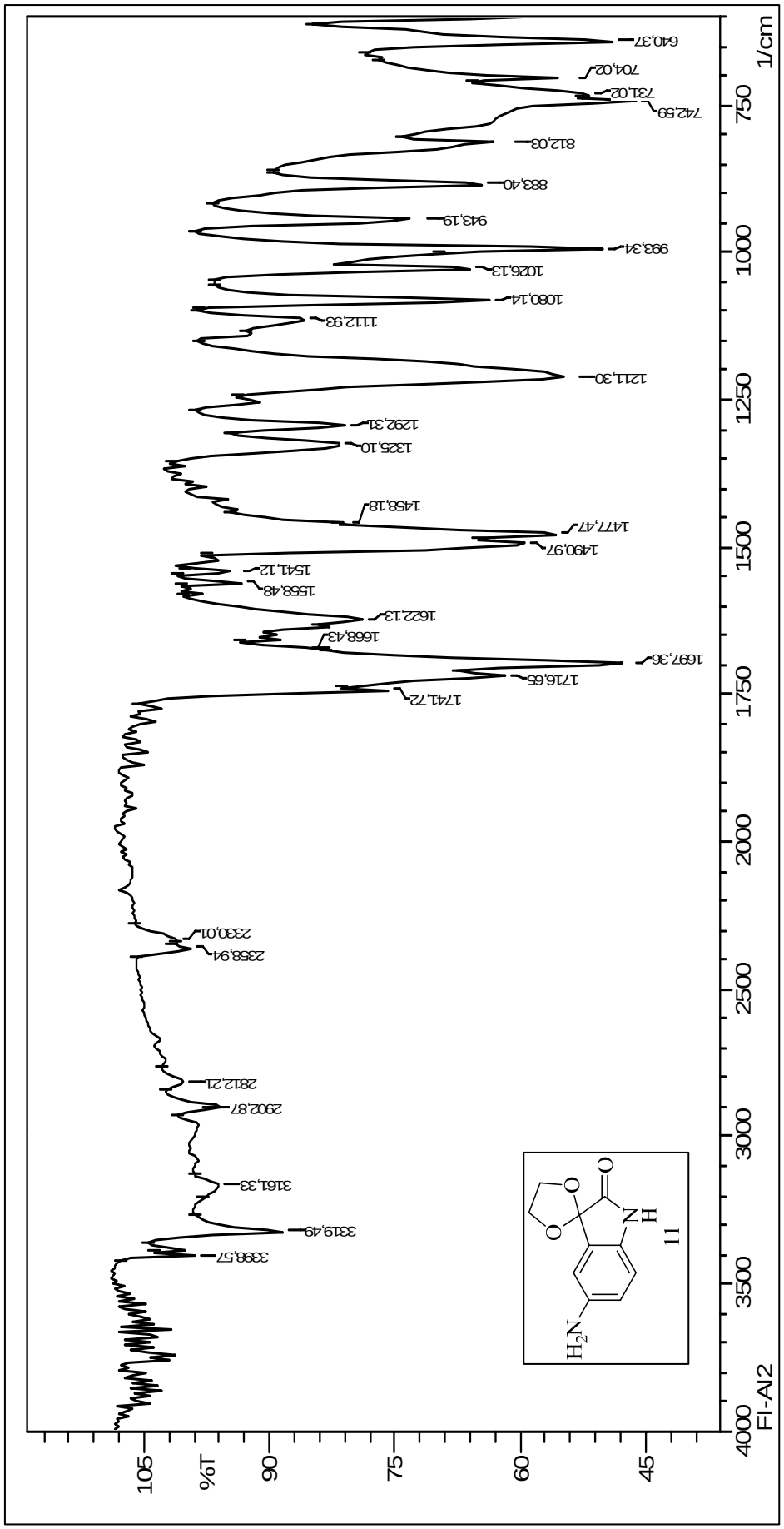
Şekil A.131. 10 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6)



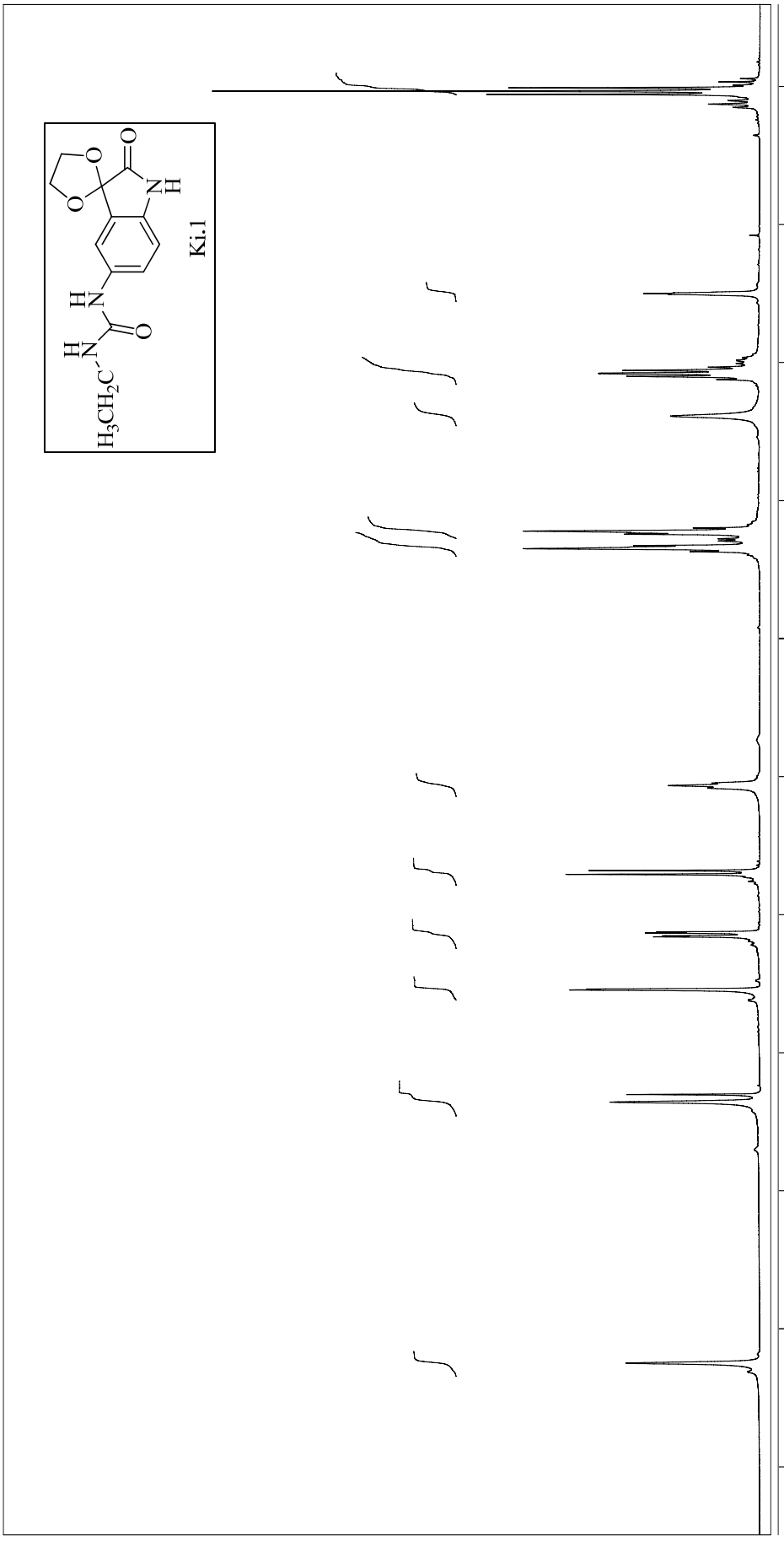
Şekil A.132. 11 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



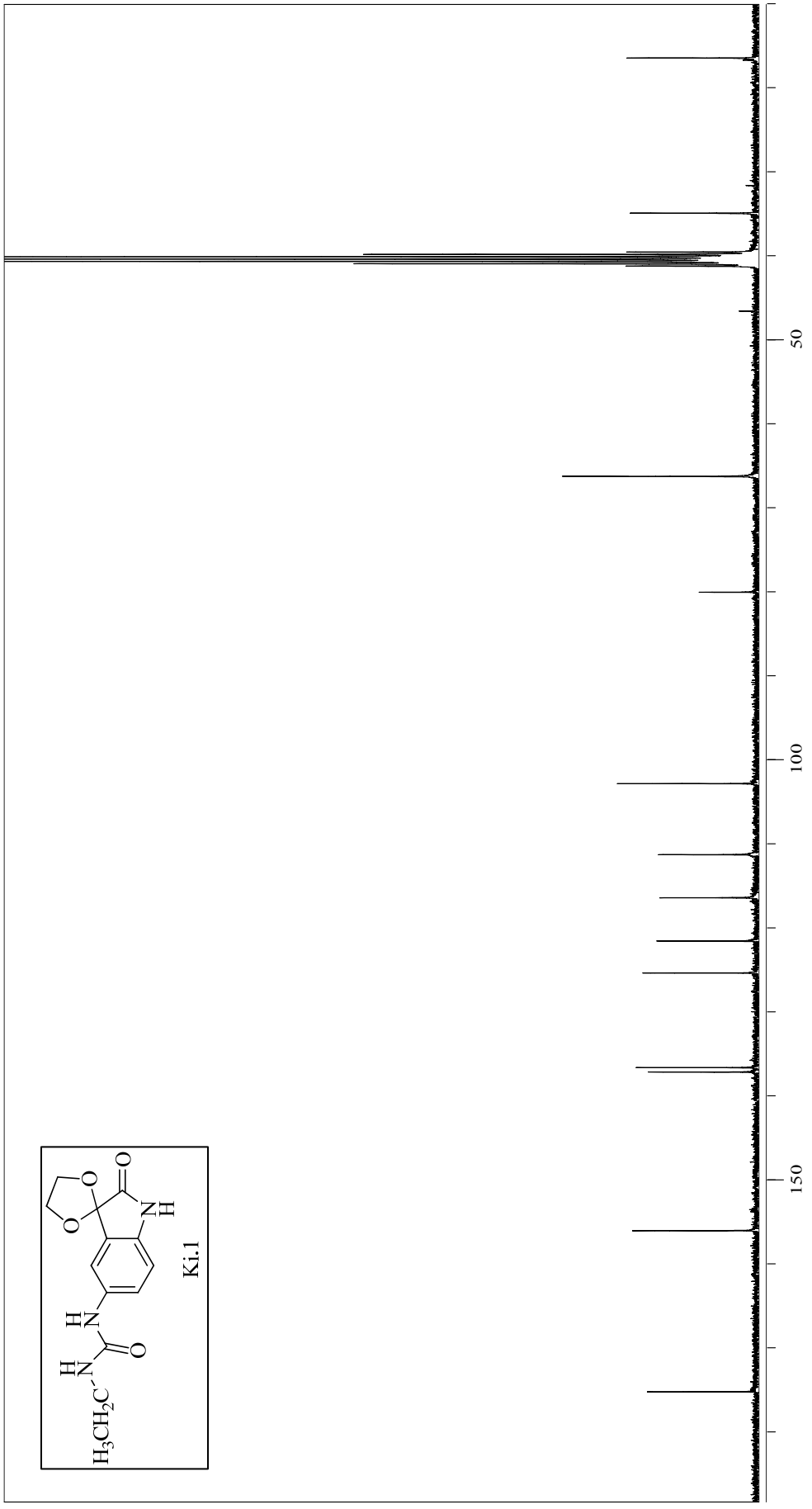
Şekil A.133. 11 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



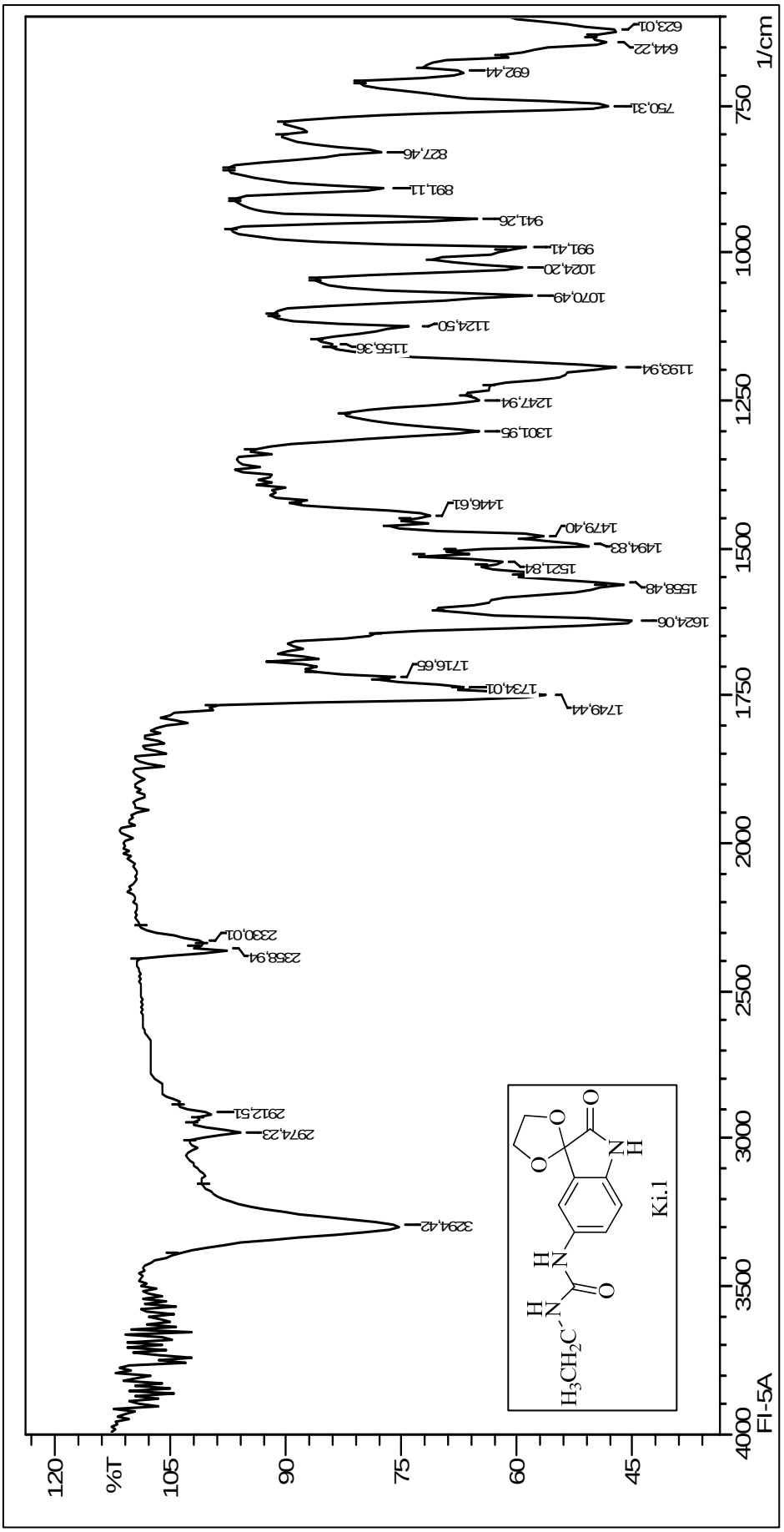
Şekil A.134. 11 numaralı bileşiğin IR spektrumu



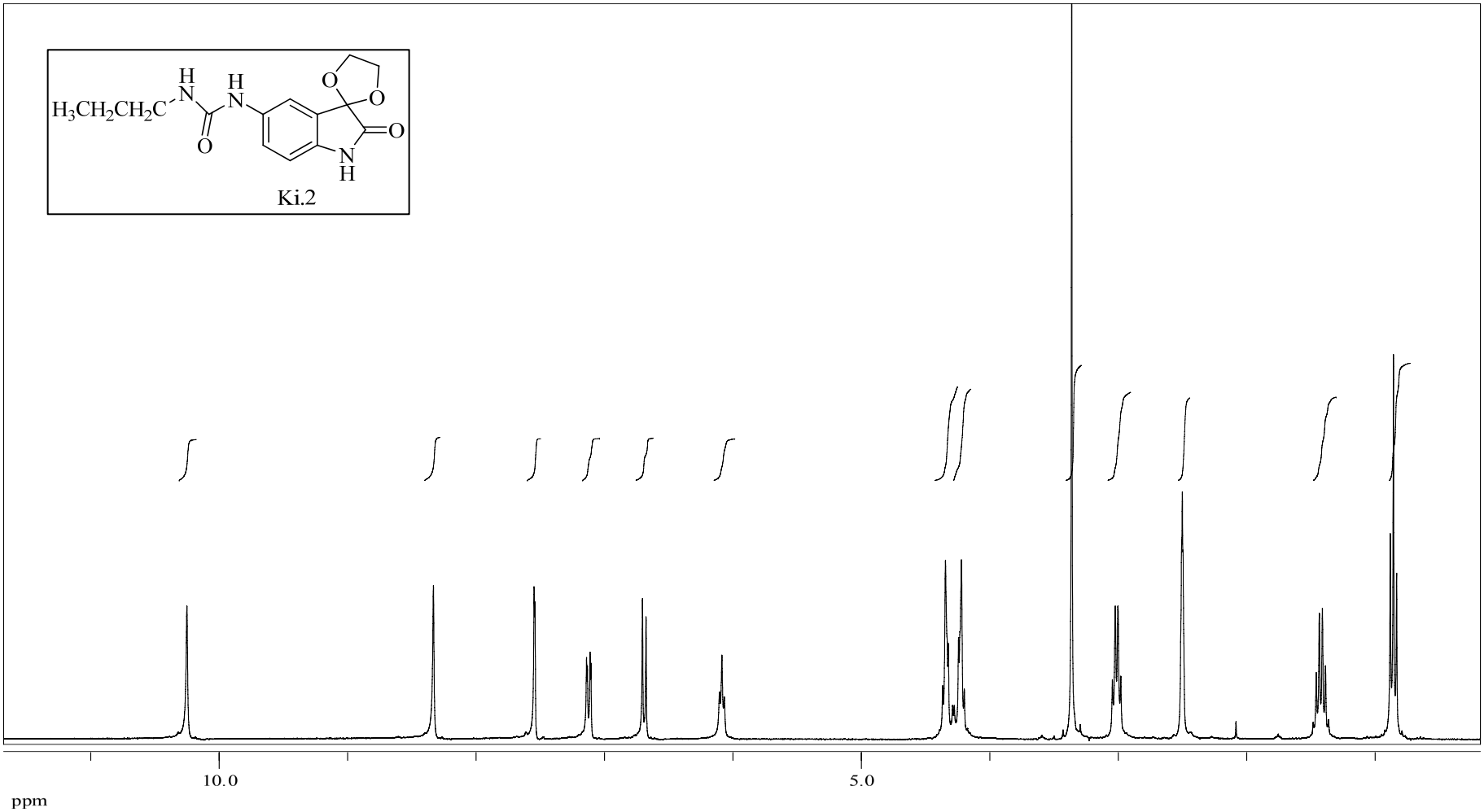
Şekil A.135. Kİ.1 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



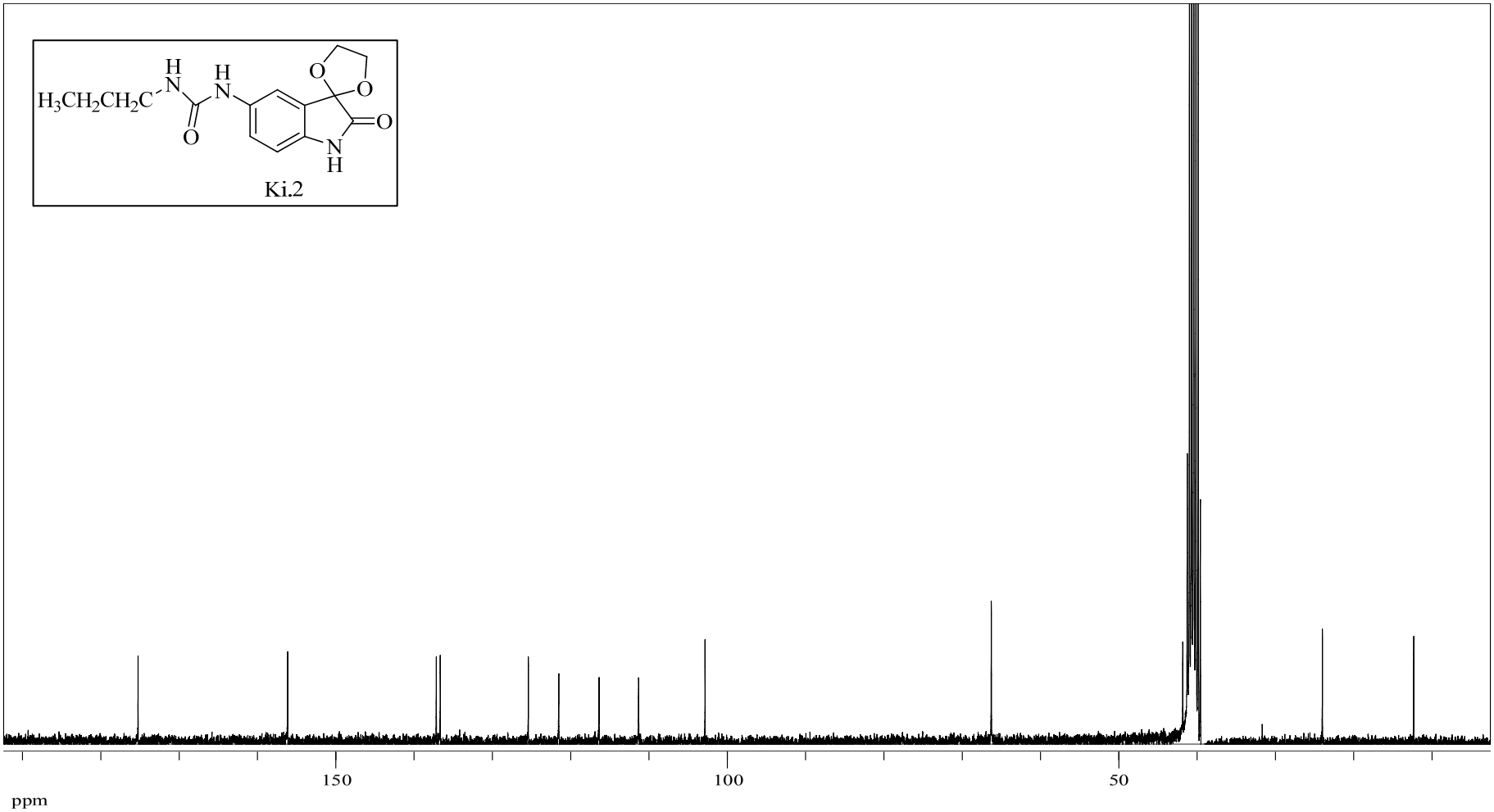
Şekil A.136. Kİ.1 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



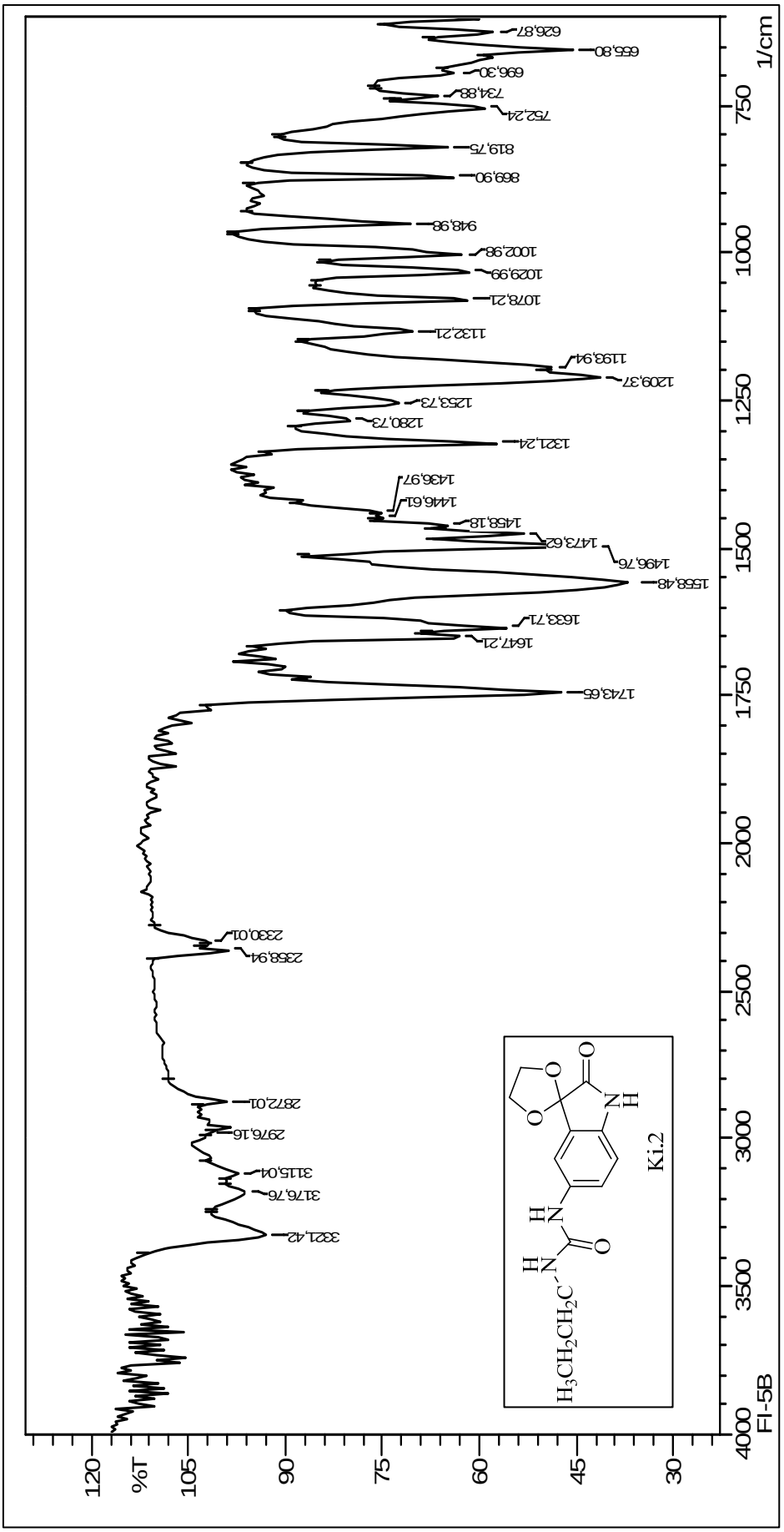
Şekil A.137. Kİ.1 numaralı bileşiğin IR spektrumu



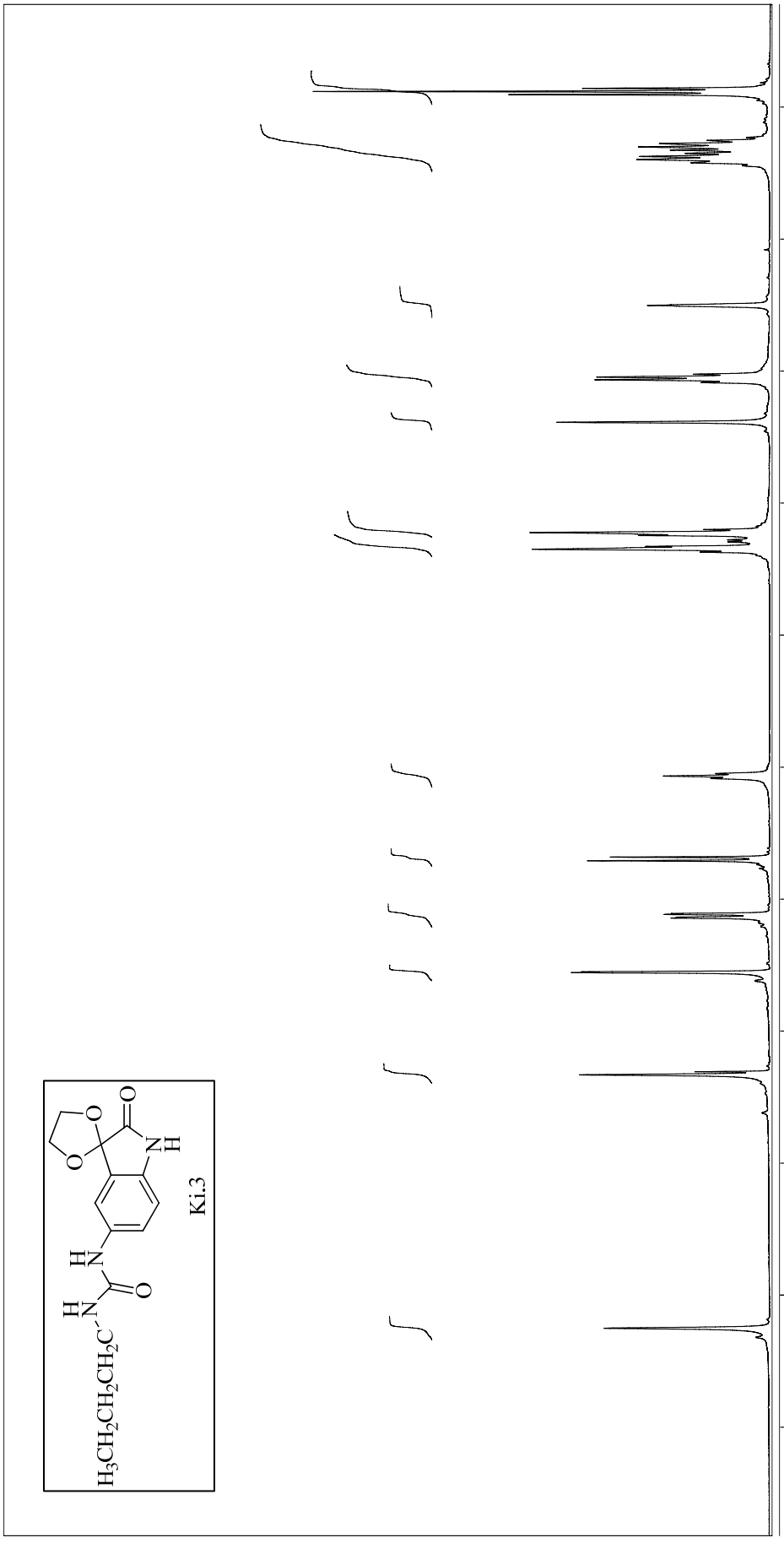
Şekil A.138. Kİ.2 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



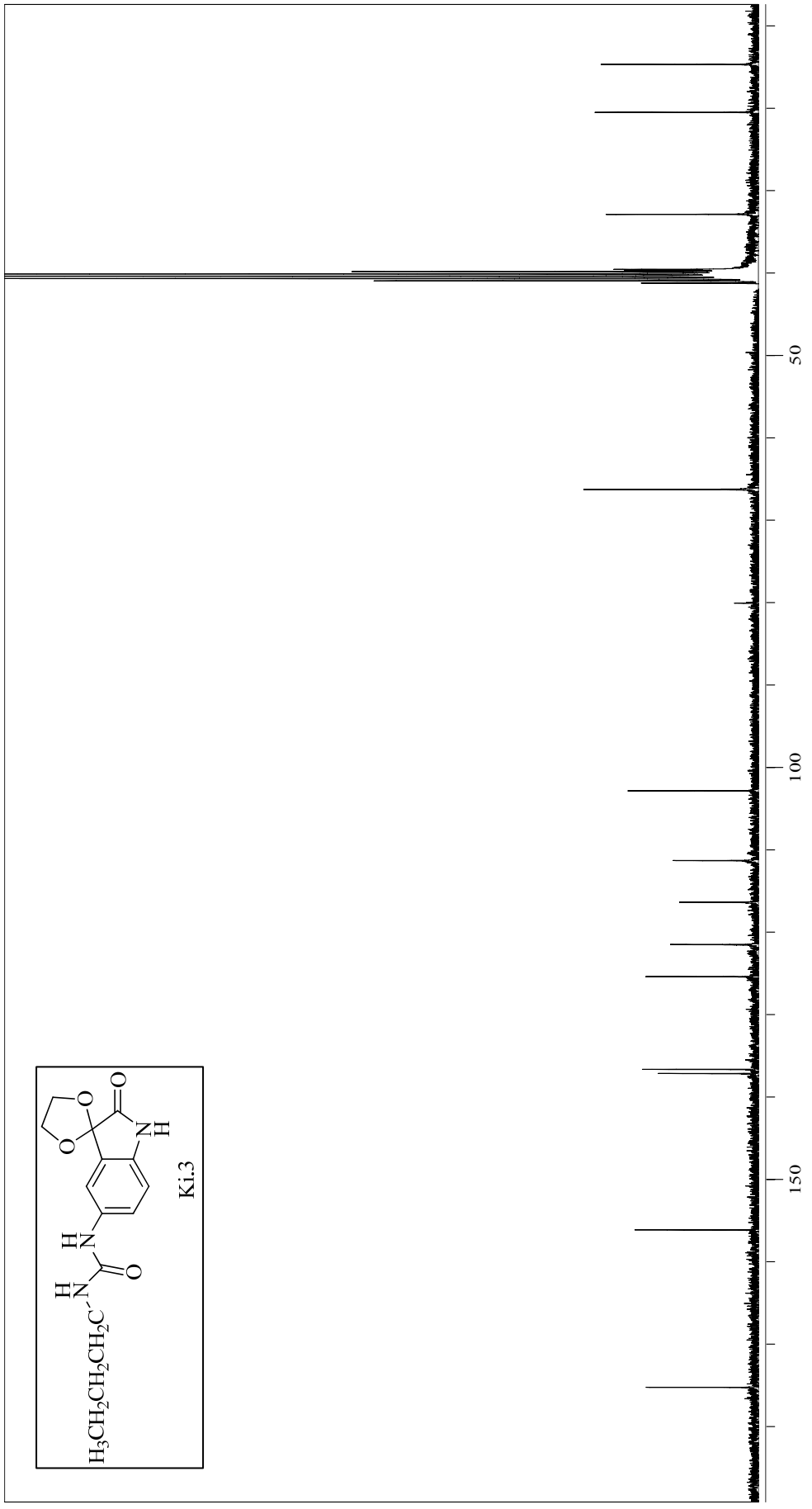
Şekil A.139. Kİ.2 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



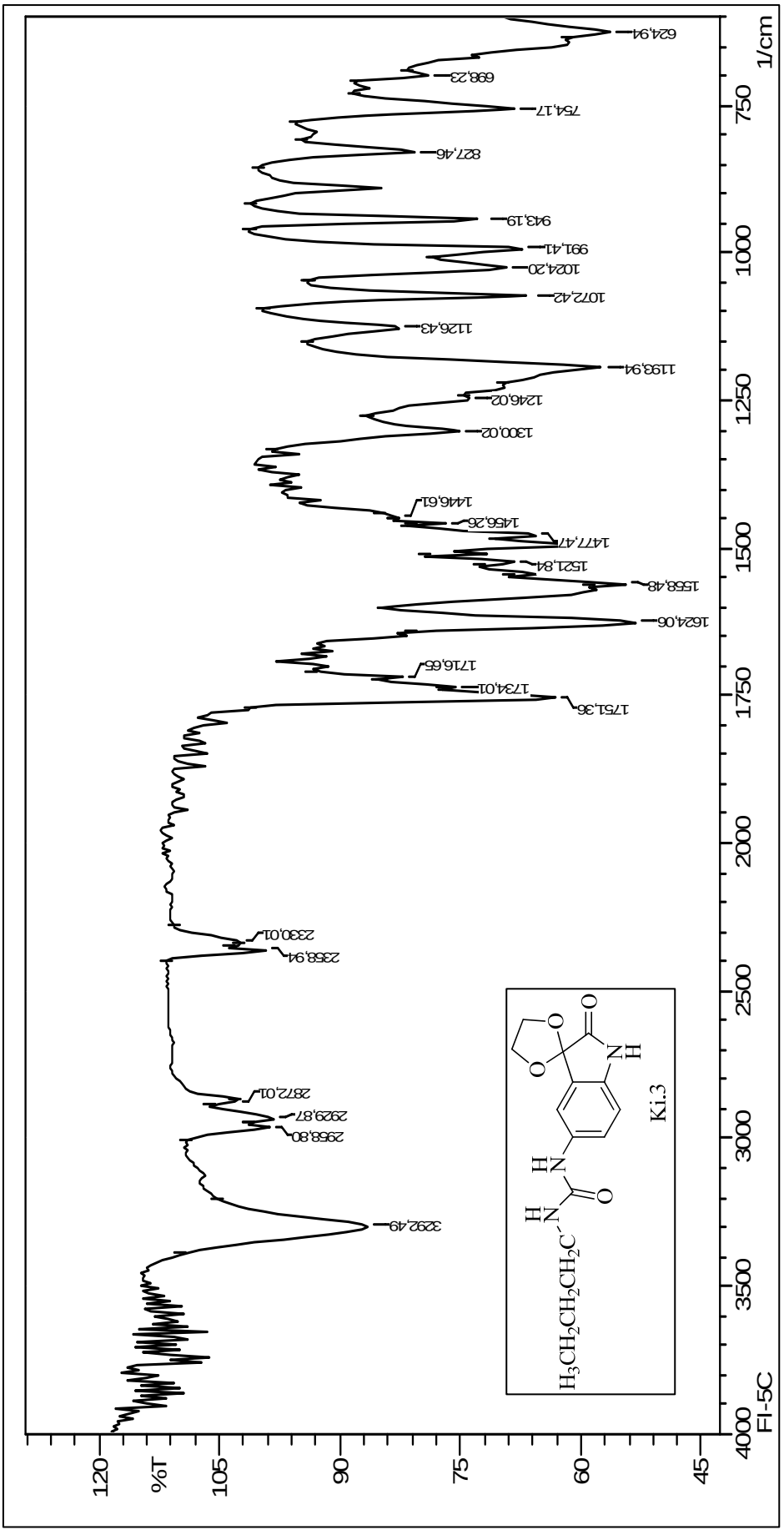
Şekil A.140. Kİ.2 numaralı bileşiğin IR spektrumu



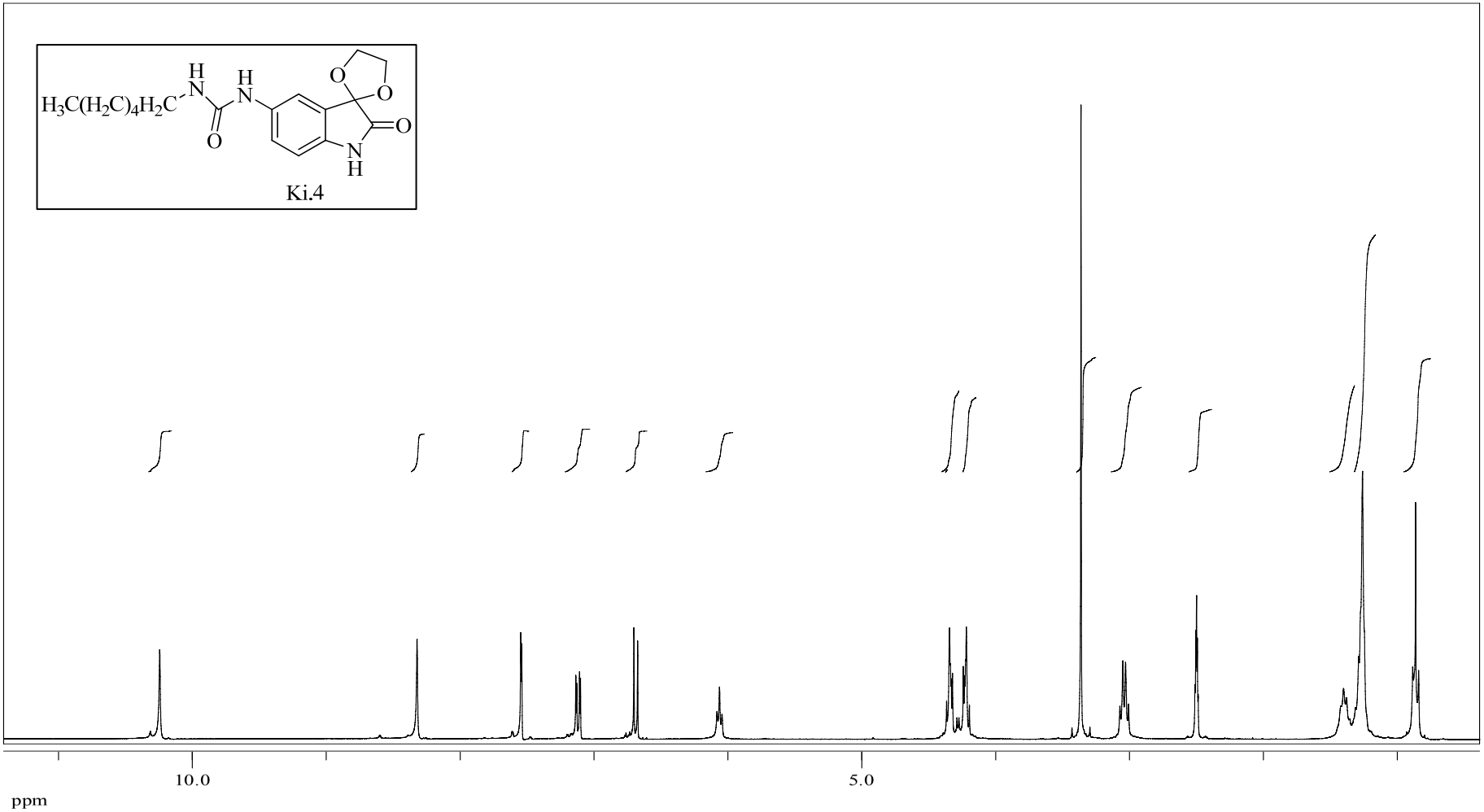
Şekil A.141. Kİ.3 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



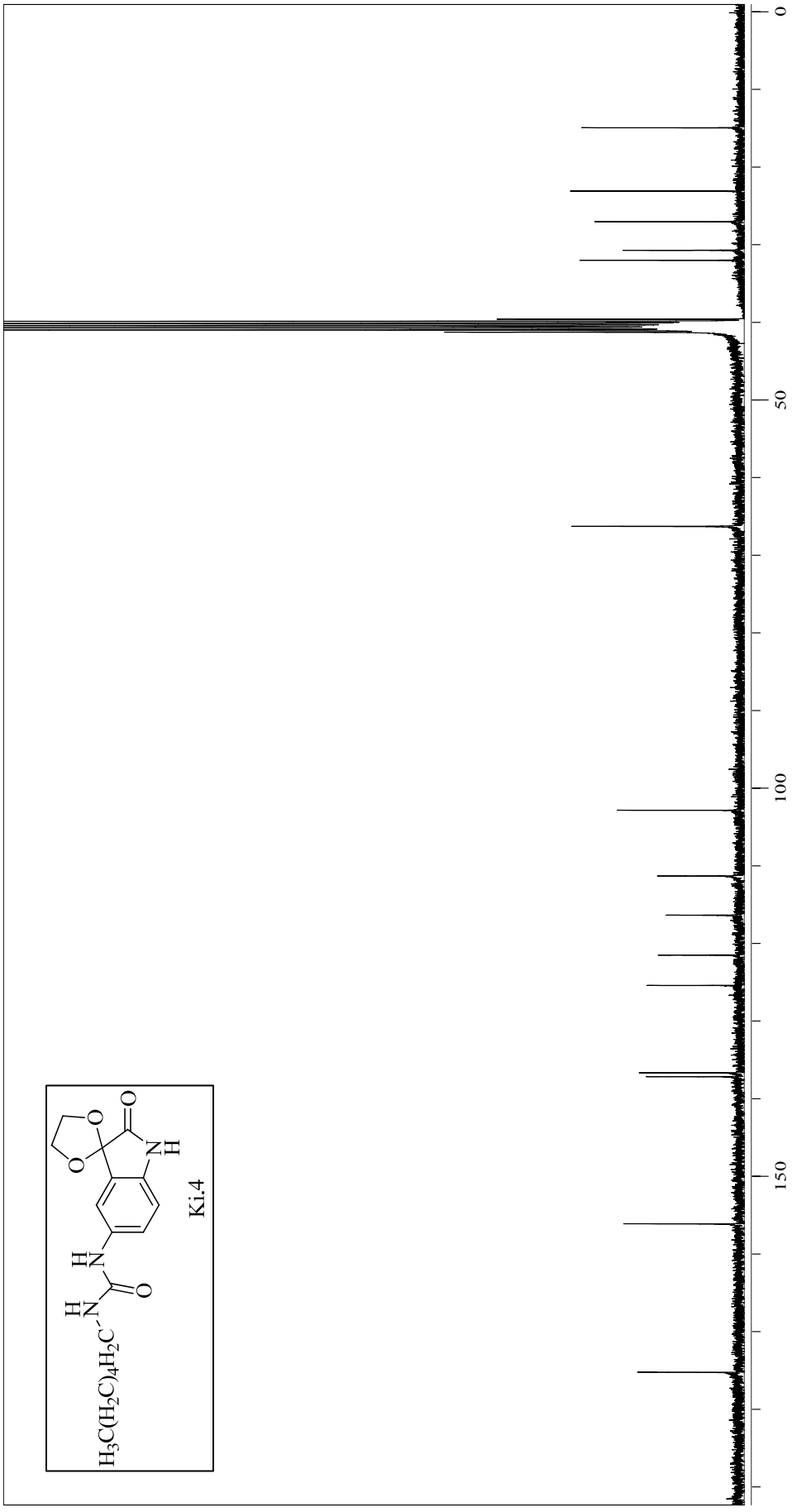
Şekil A.142. Kİ.3 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



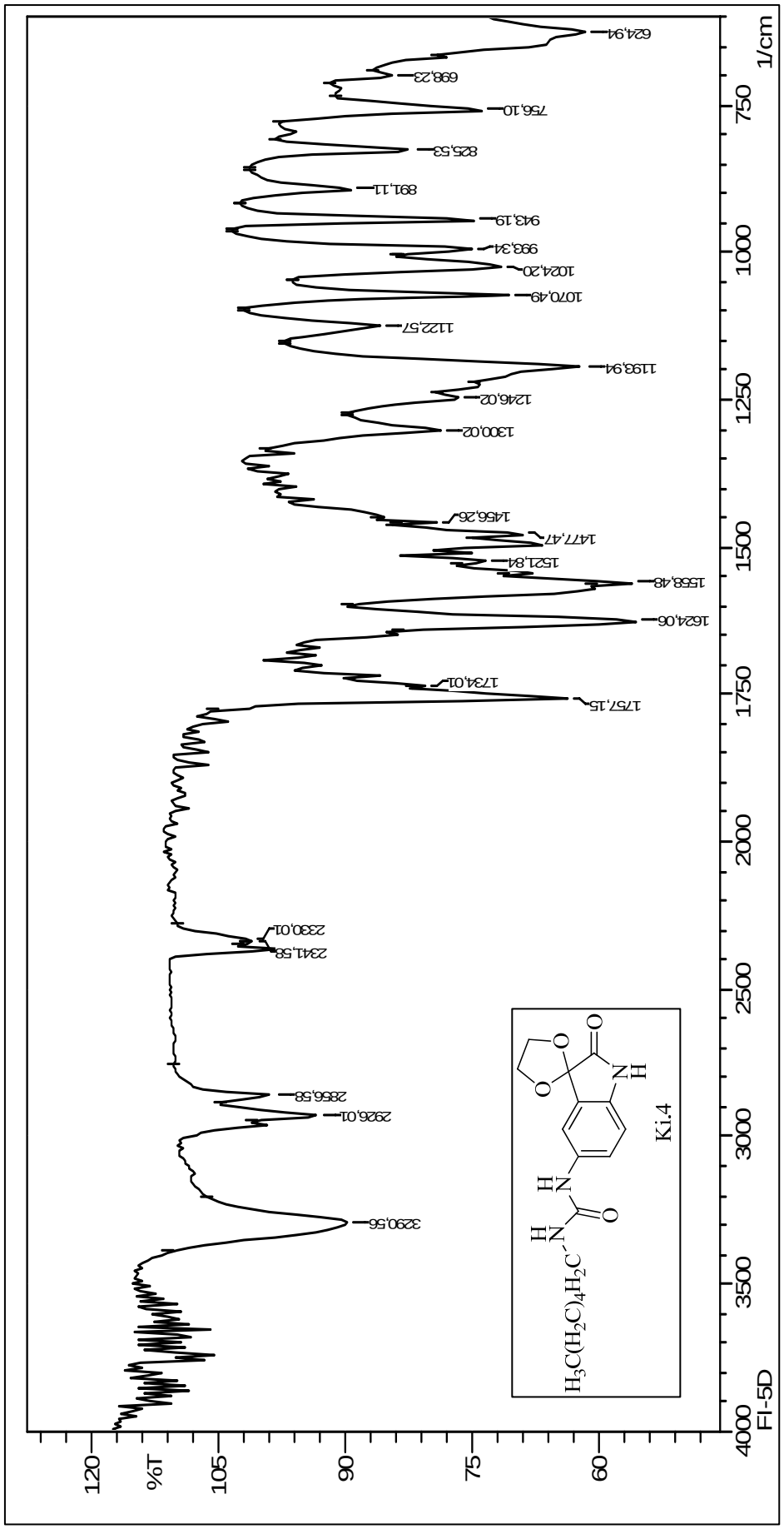
Şekil A.143. Kİ.3 numaralı bileşiğin IR spektrumu



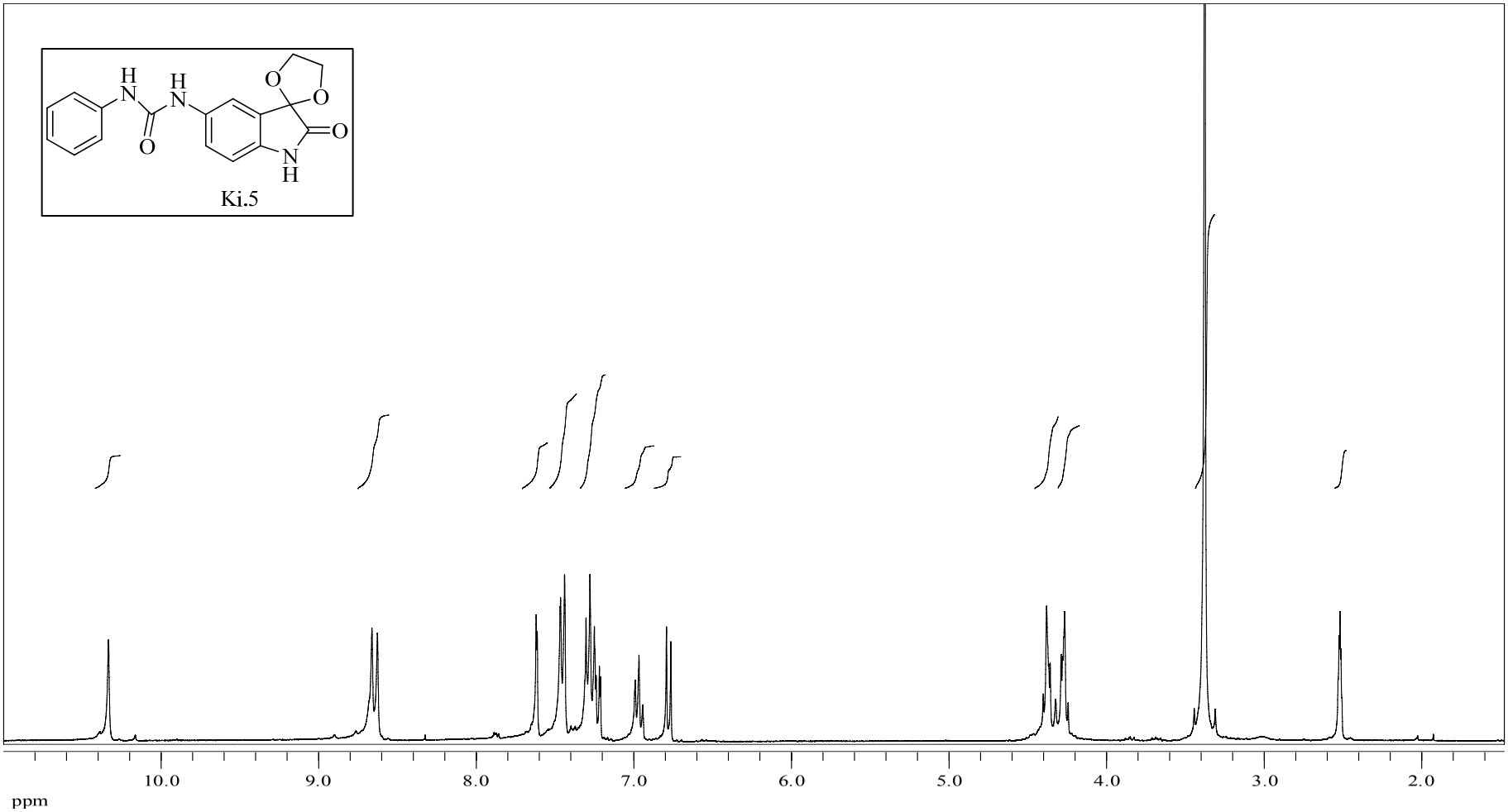
Şekil A.144. Kİ.4 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



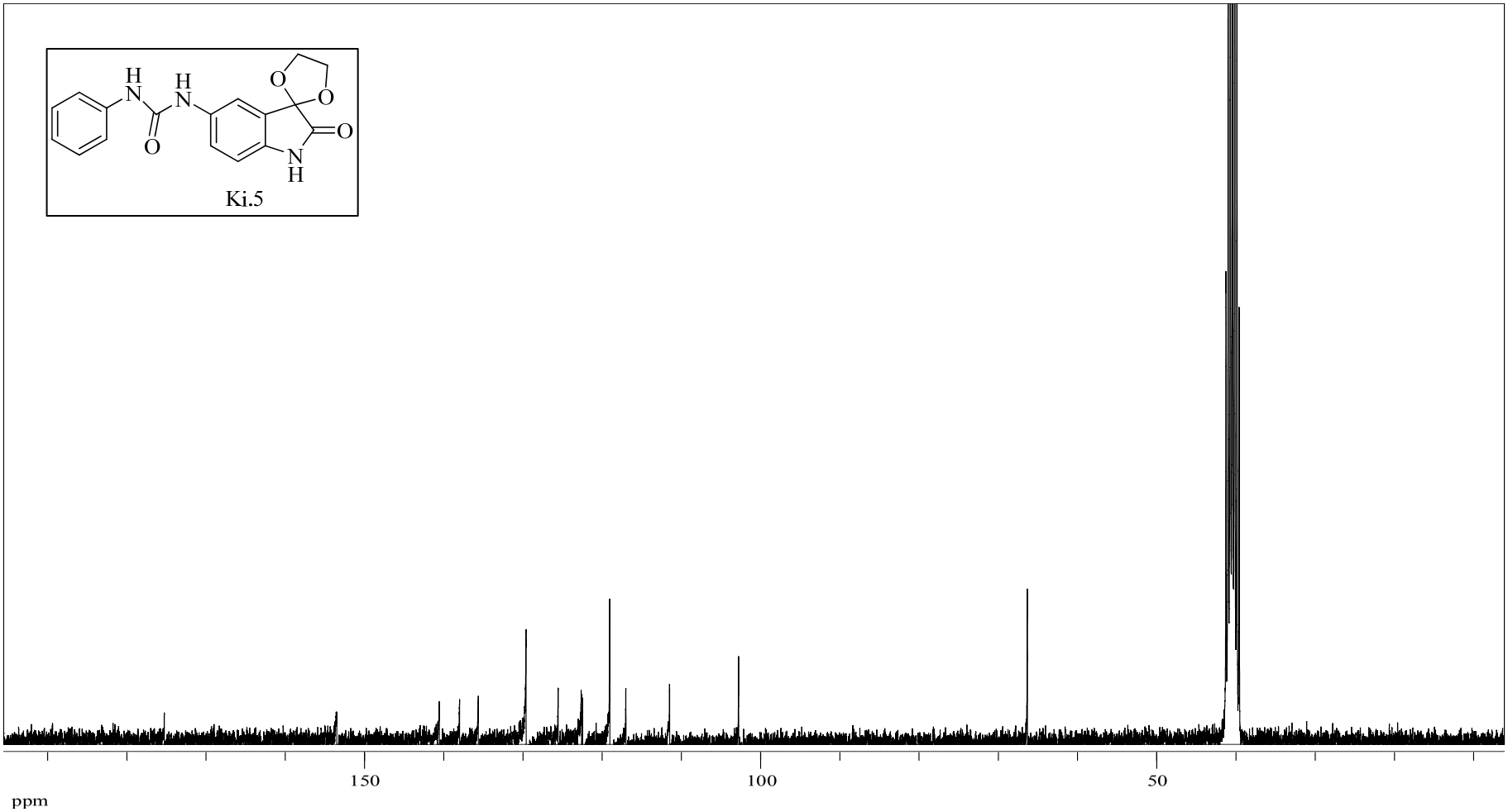
Şekil A.145. Kİ.4 numaralı bileşiğin 13C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



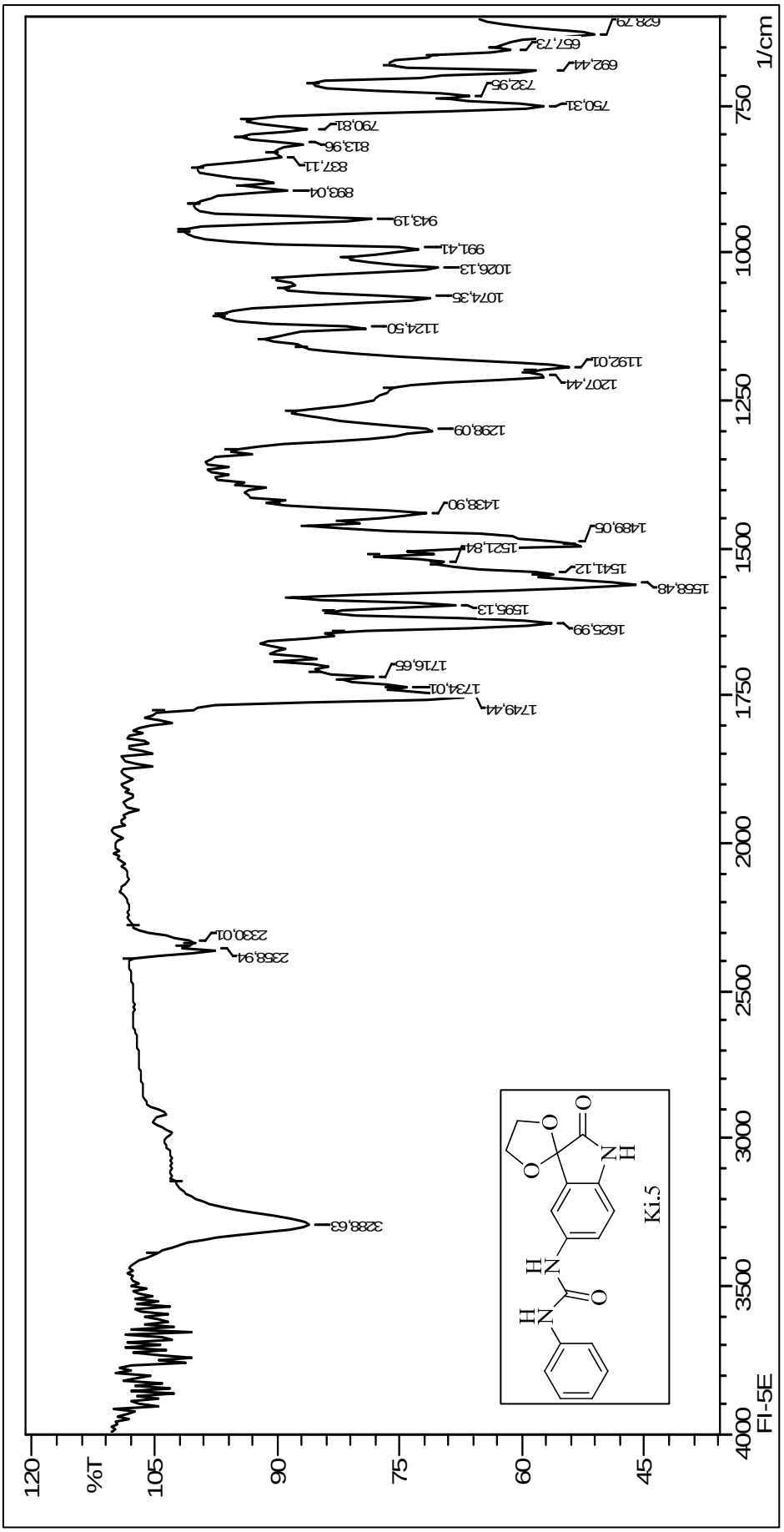
Şekil A.146. Kİ.4 numaralı bileşiğin IR spektrumu



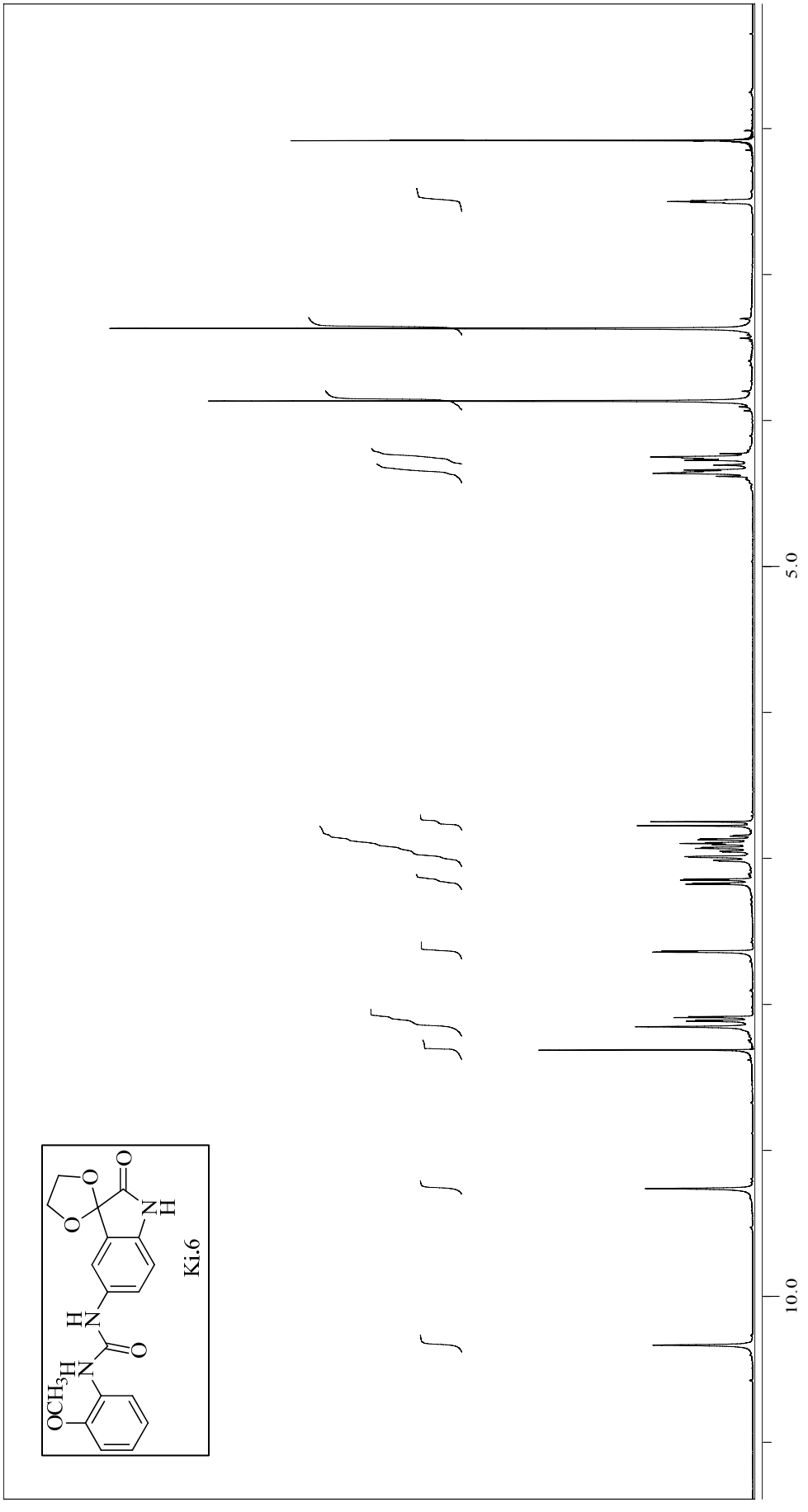
Şekil A.147. Kİ.5 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



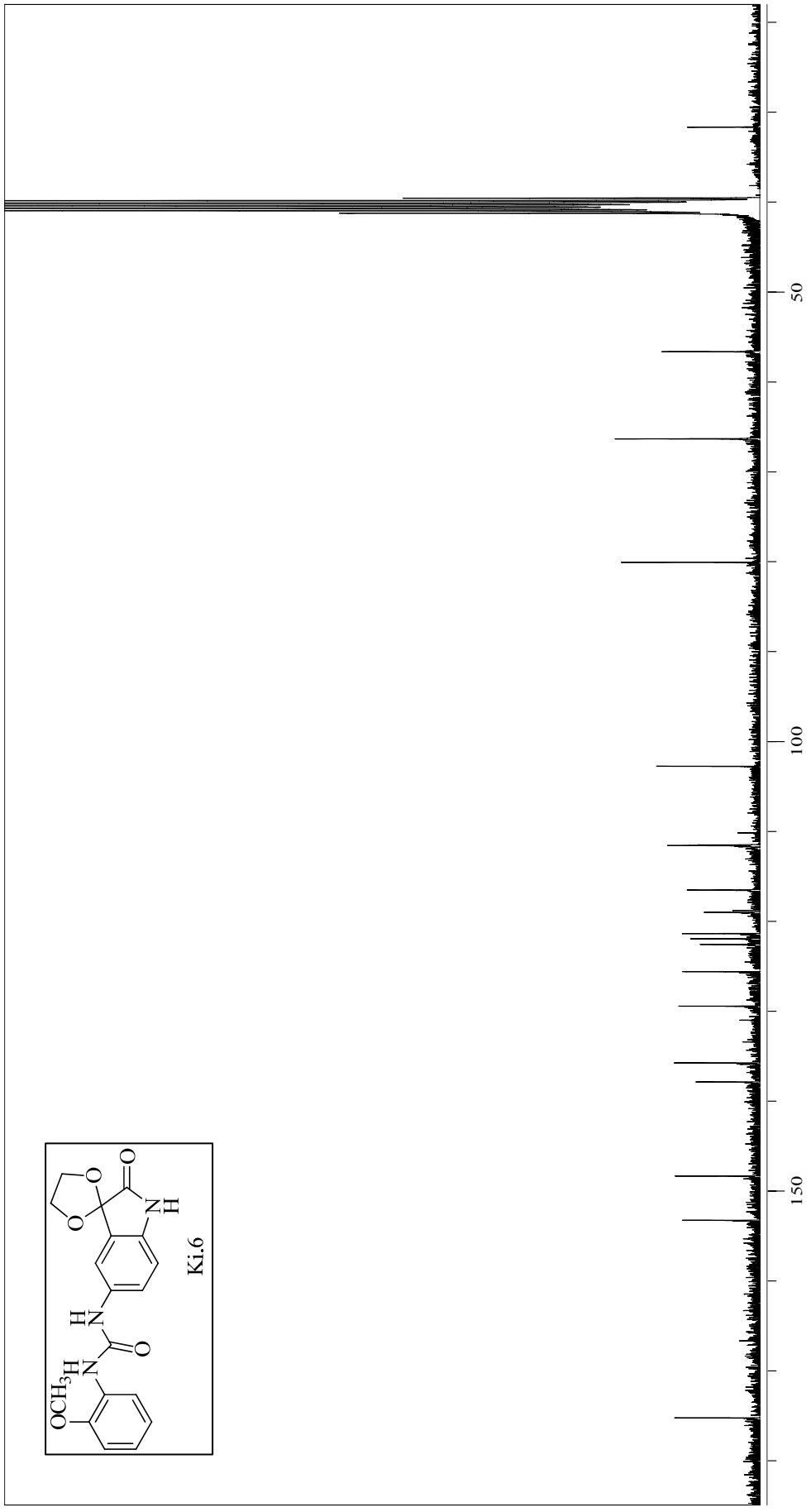
Şekil A.148. Kİ.5 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



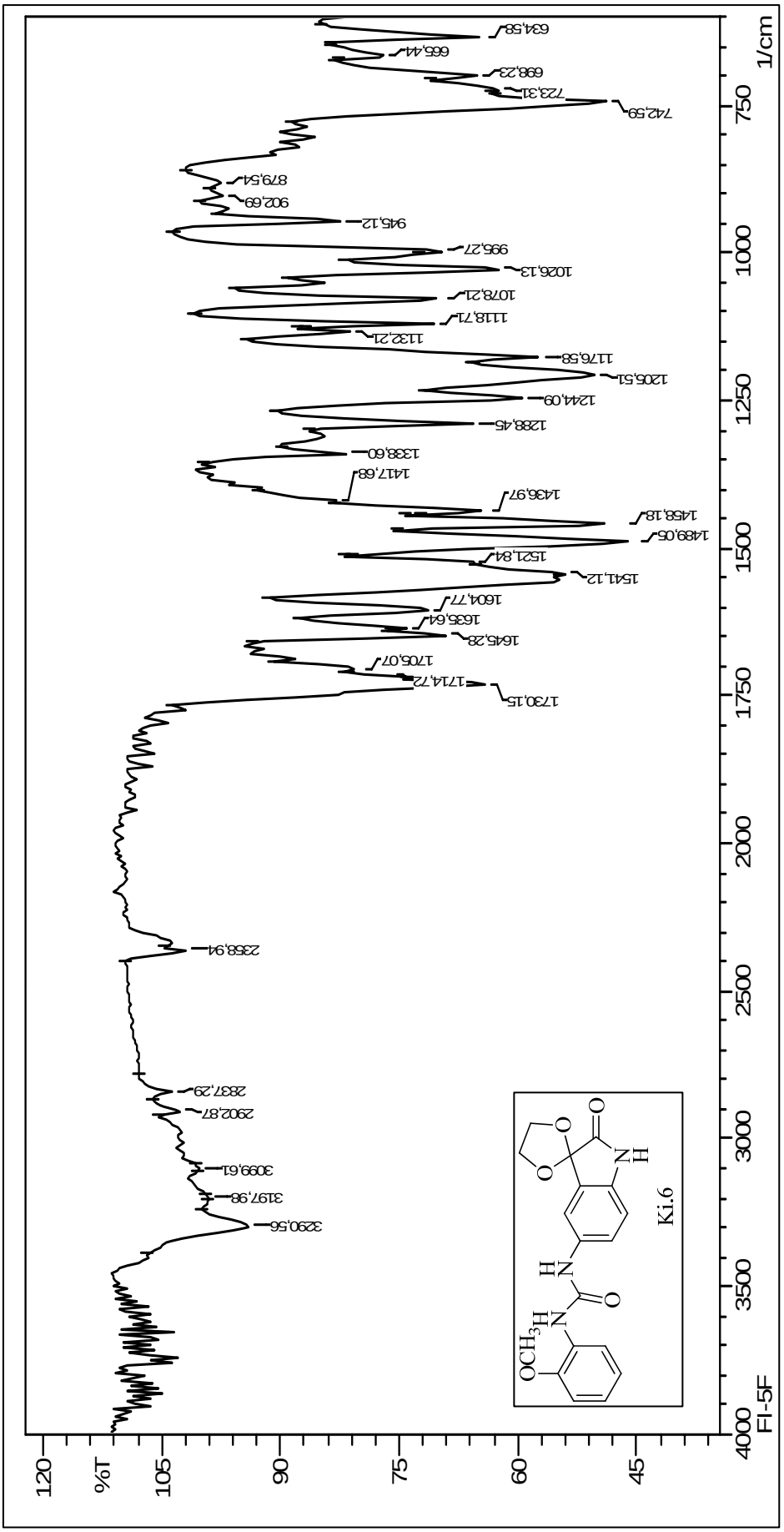
Şekil A.149. Kİ.5 numaralı bileşiğin IR spektrumu



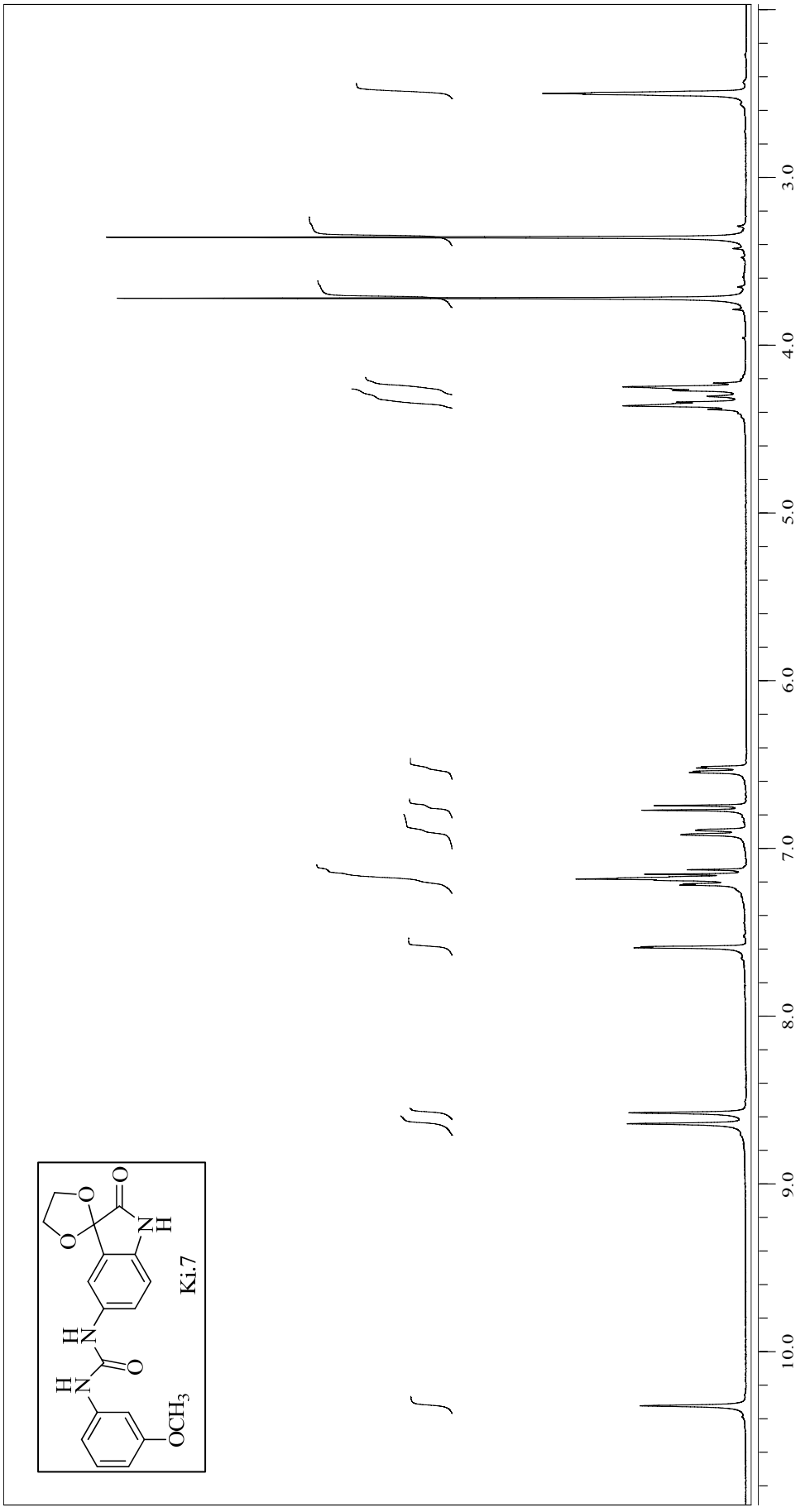
Şekil A.150. Kİ.6 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



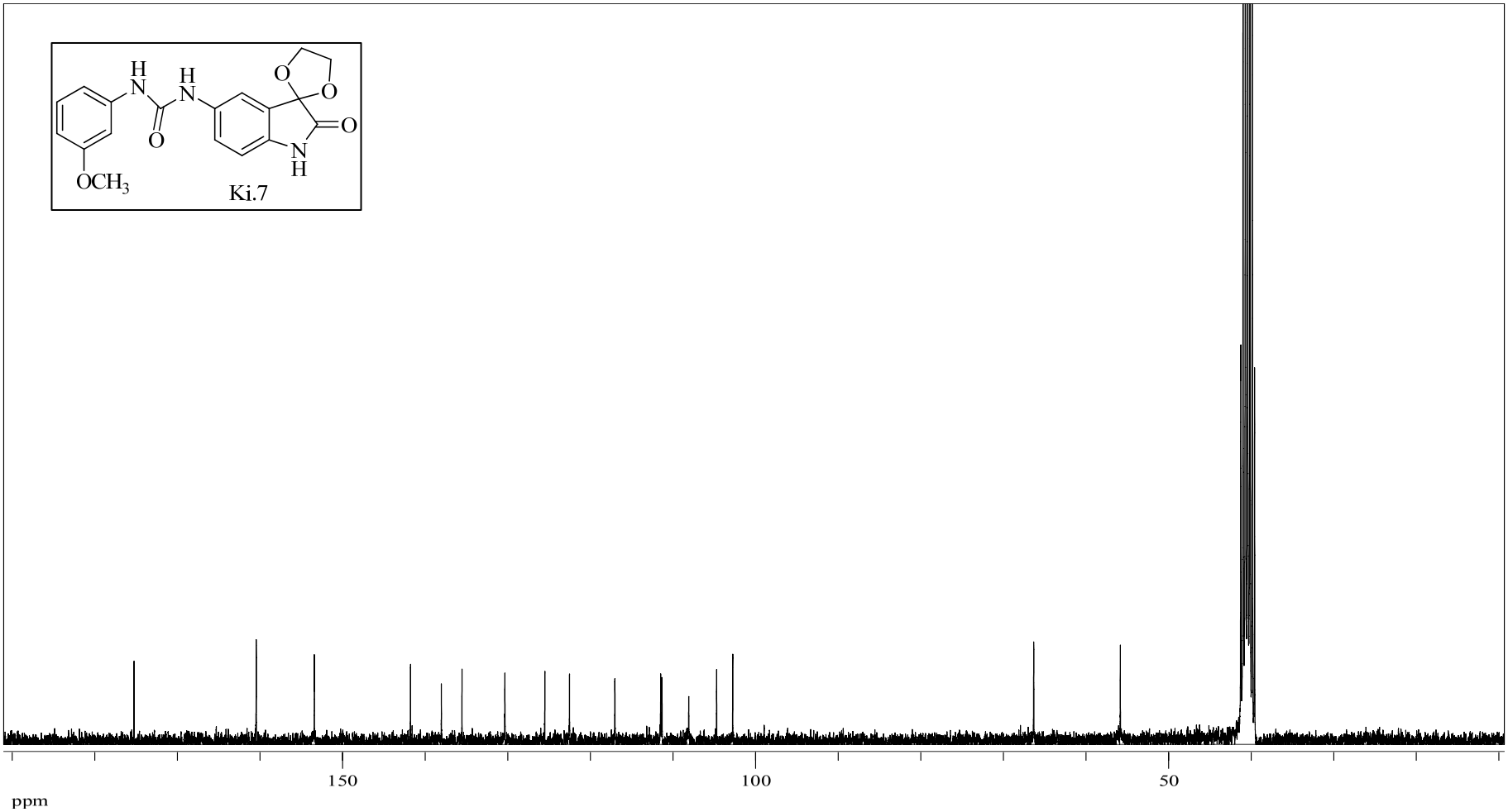
Şekil A.151. Kİ.6 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



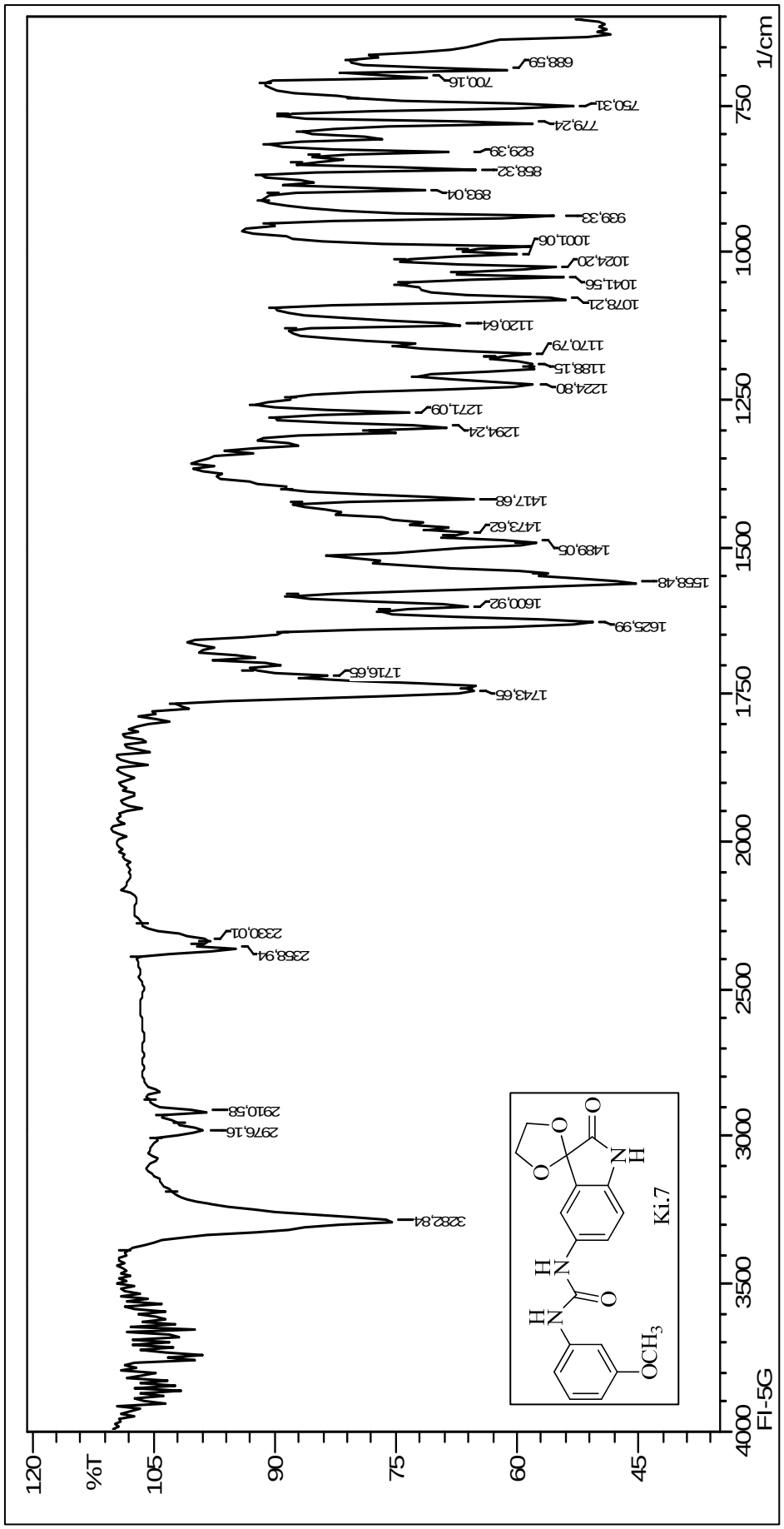
Şekil A.152. Kİ.6 numaralı bileşiğin IR spektrumu



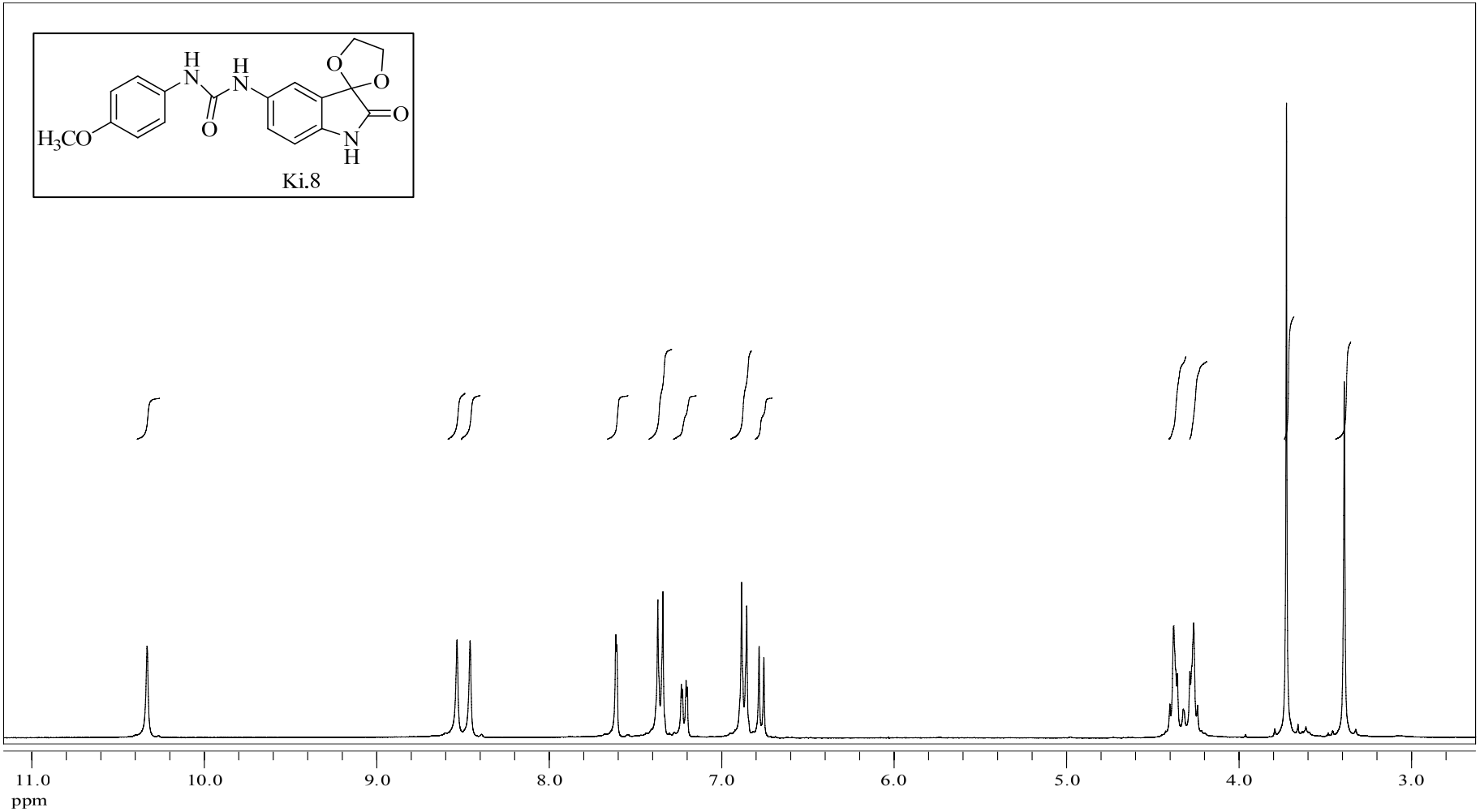
Şekil A.153. Kİ.7 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



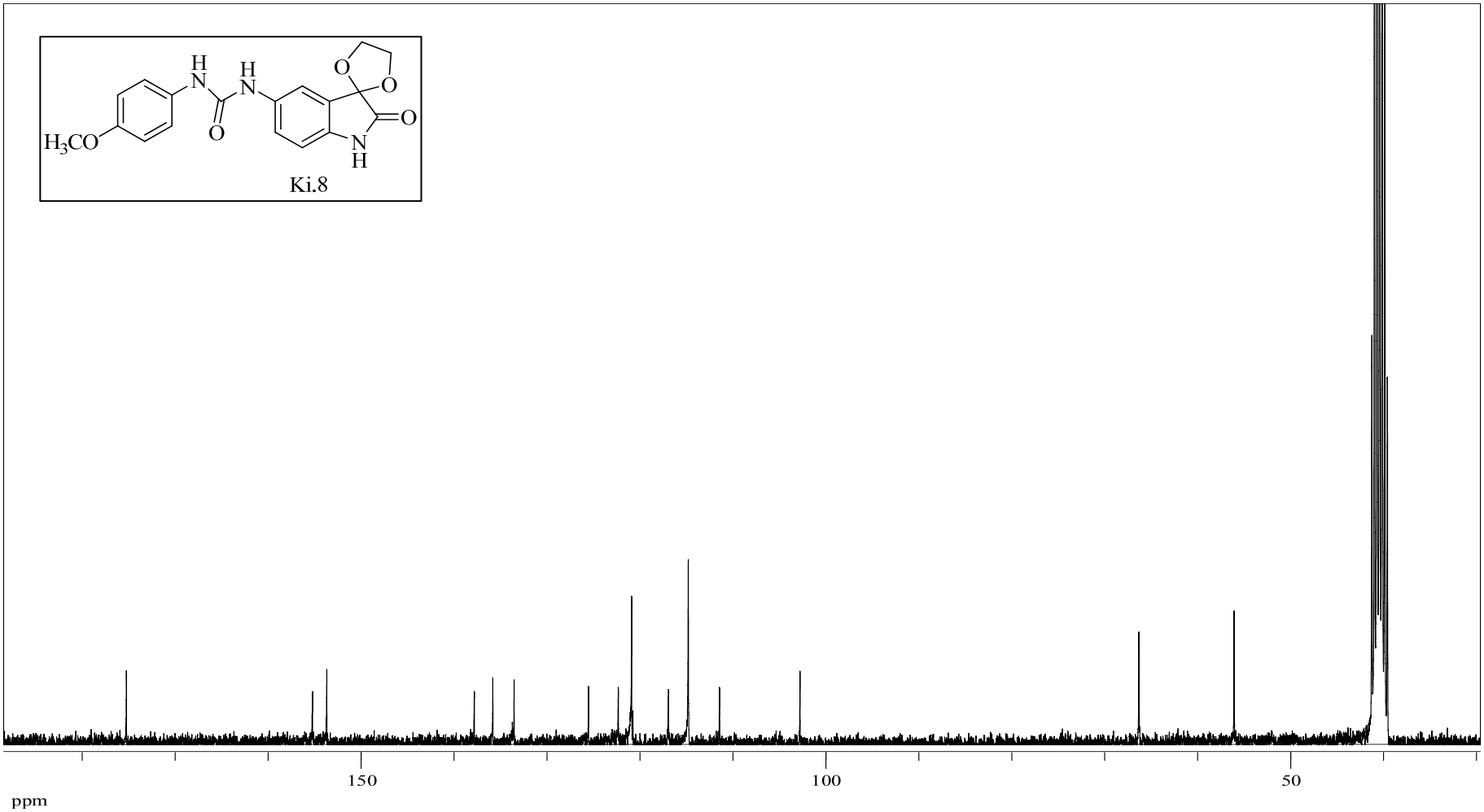
Şekil A.154. Kİ.7 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



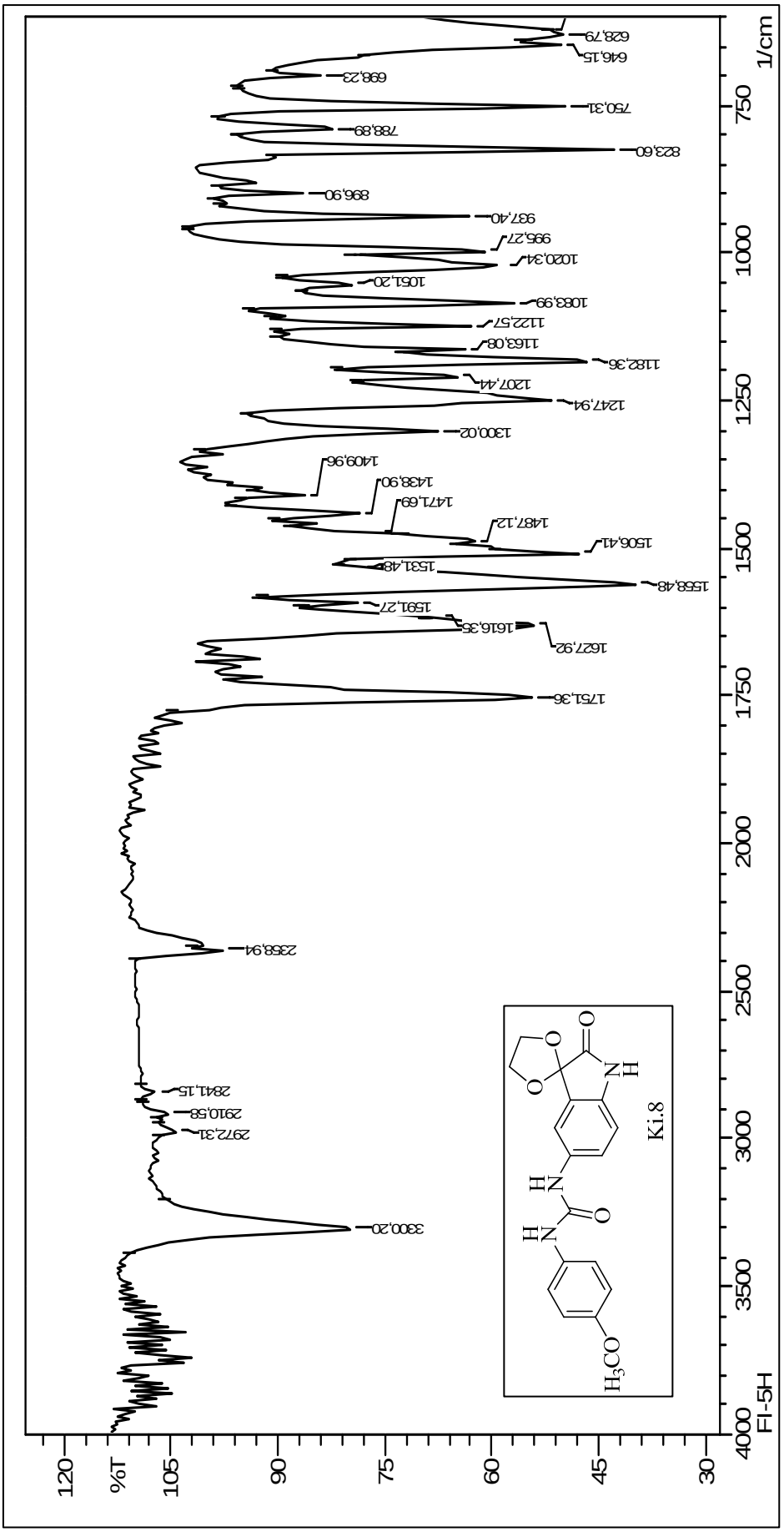
Şekil A.155. Kİ.7 numaralı bileşiğin IR spektrumu



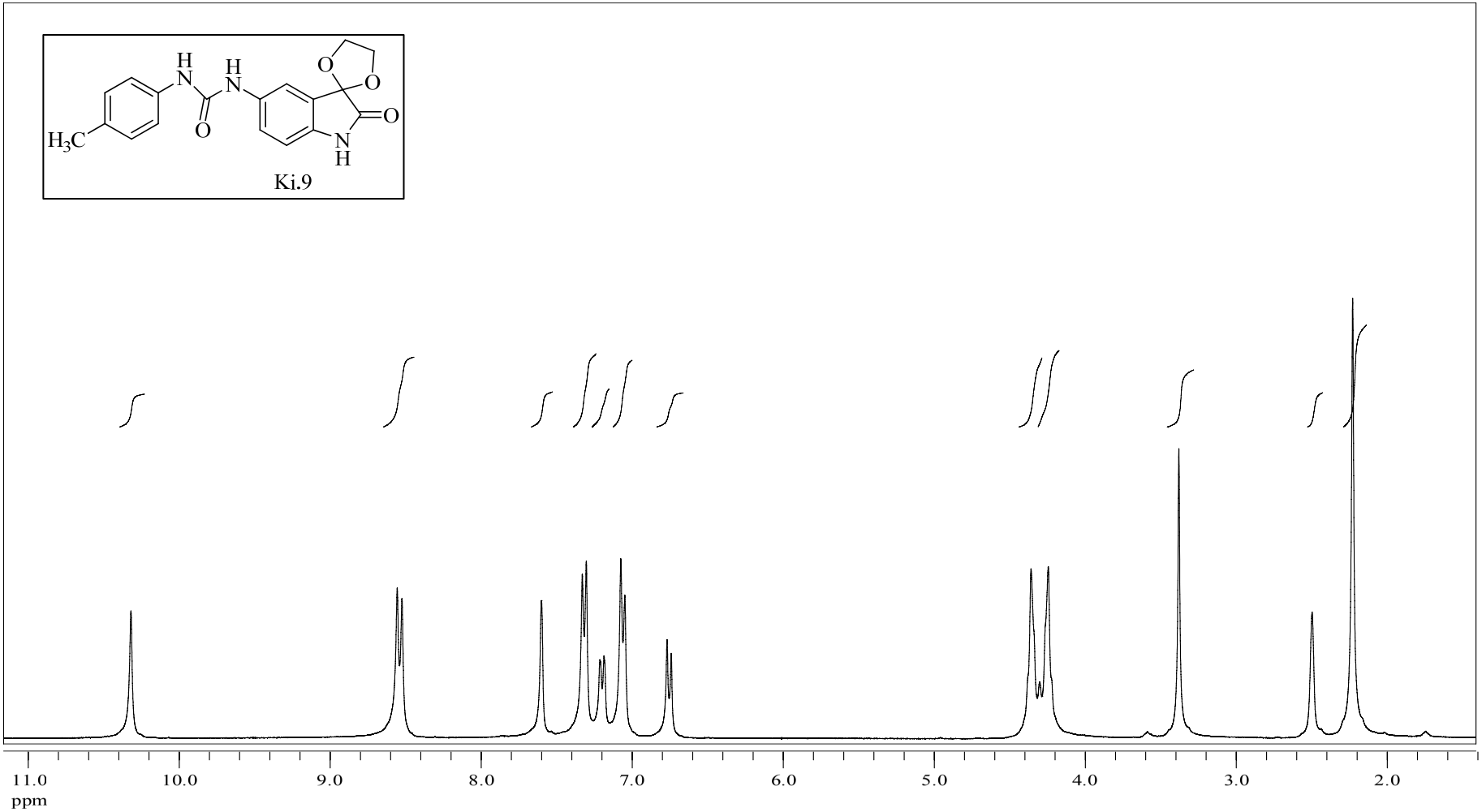
Şekil A.156. Kİ:8 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



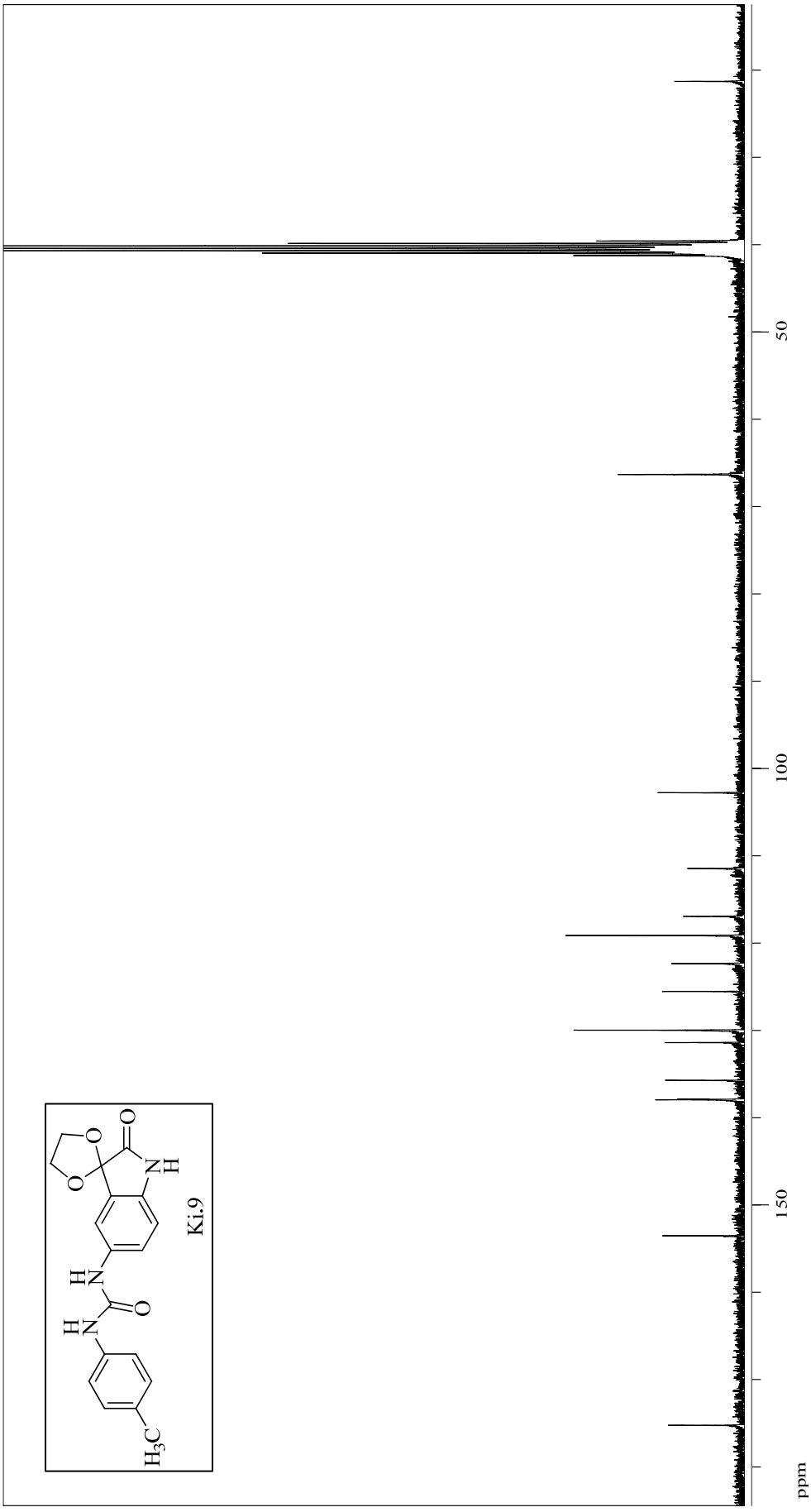
Şekil A.157. Kİ.8 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



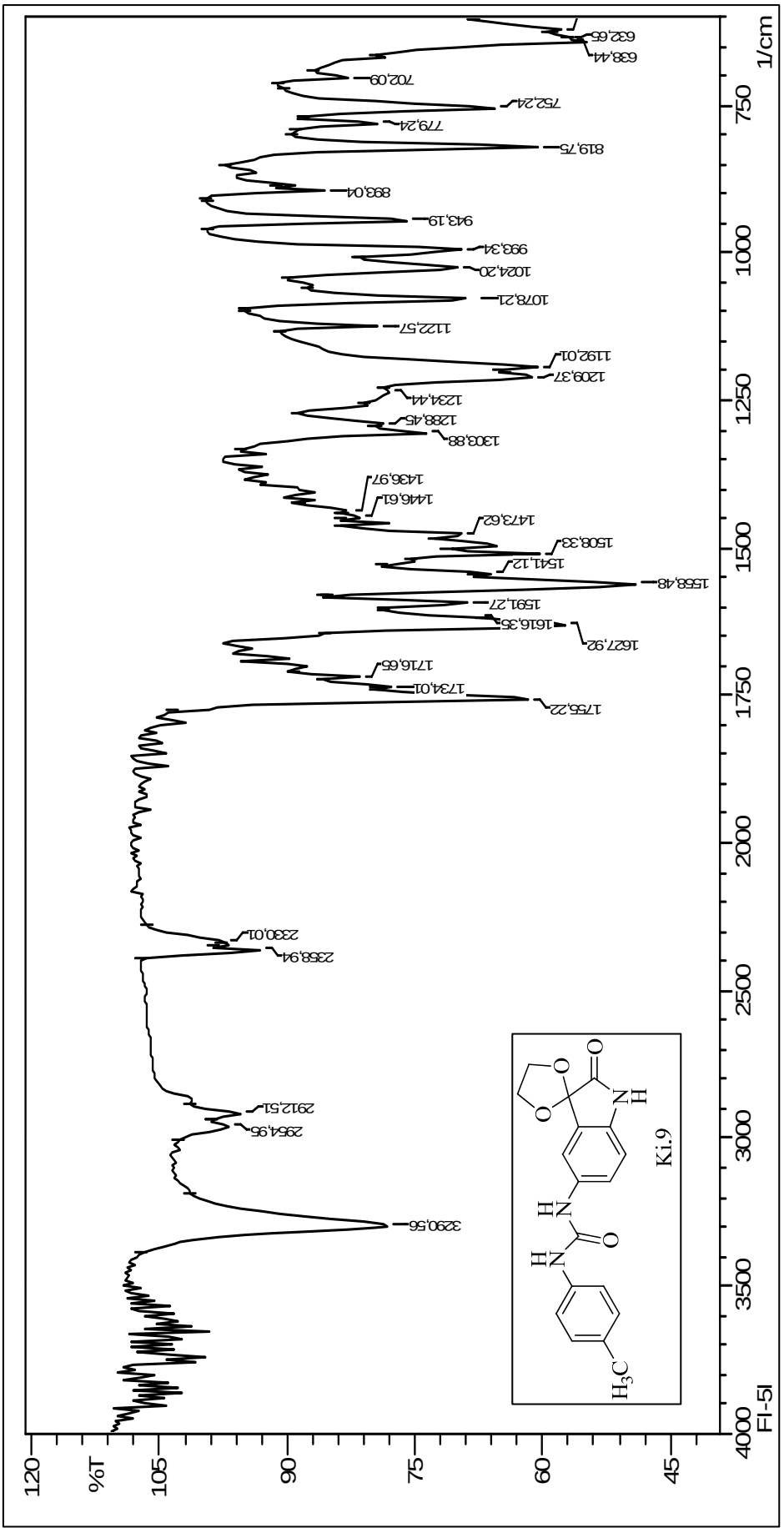
Şekil A.158. Kİ.8 numaralı bileşiğin IR spektrumu



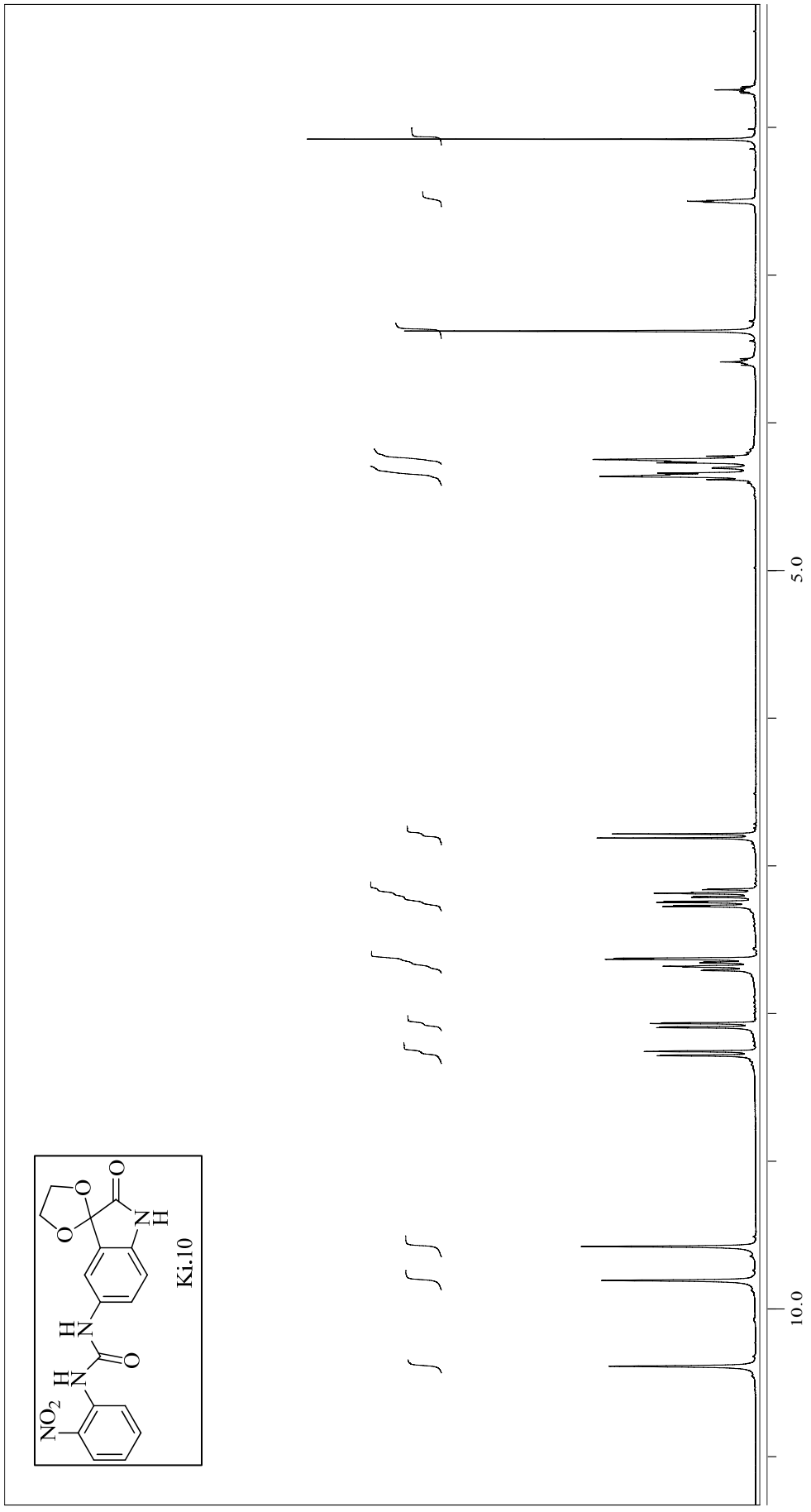
Şekil A.159. Kİ.9 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



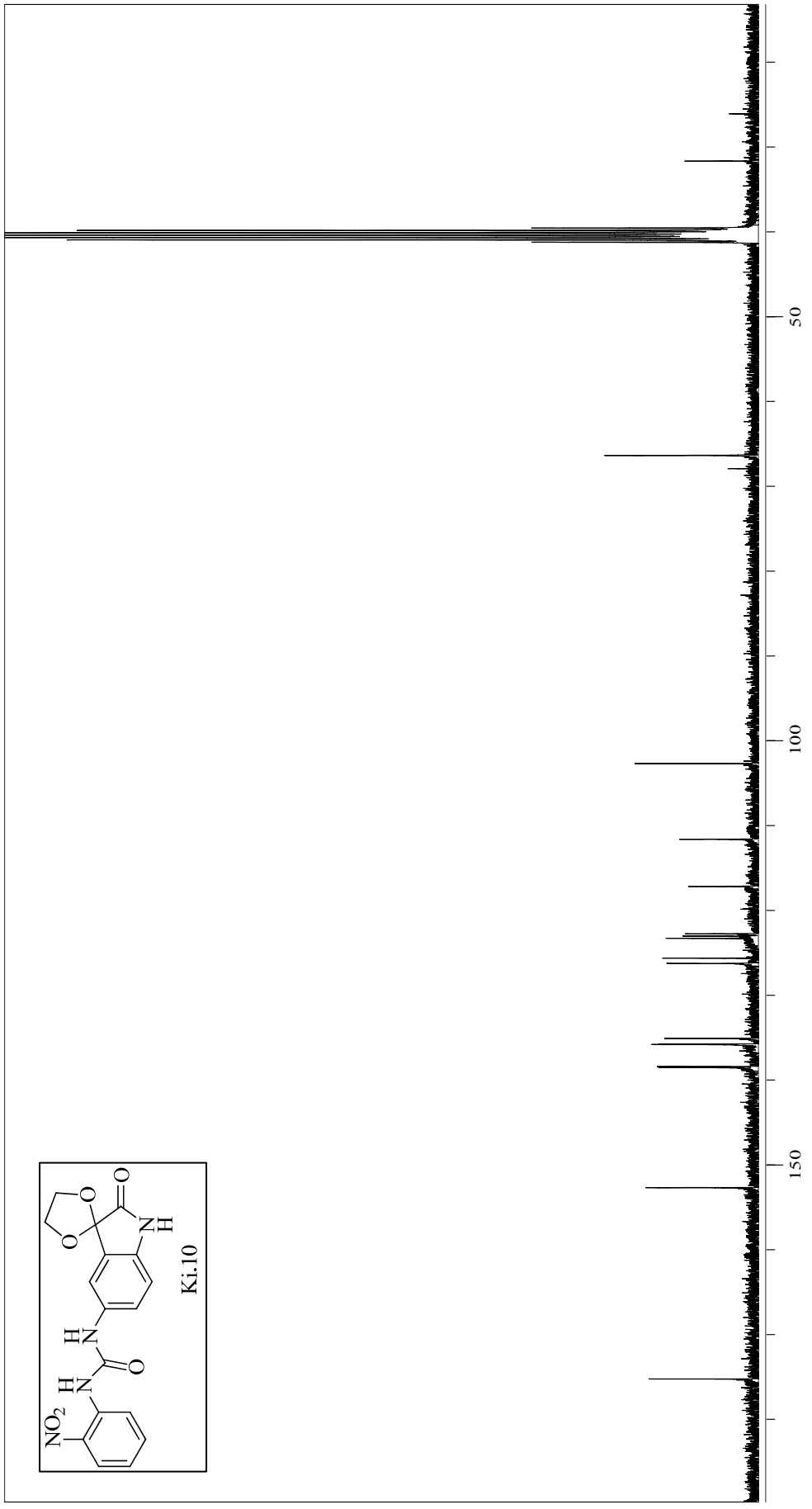
Şekil A.160. Kİ.9 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



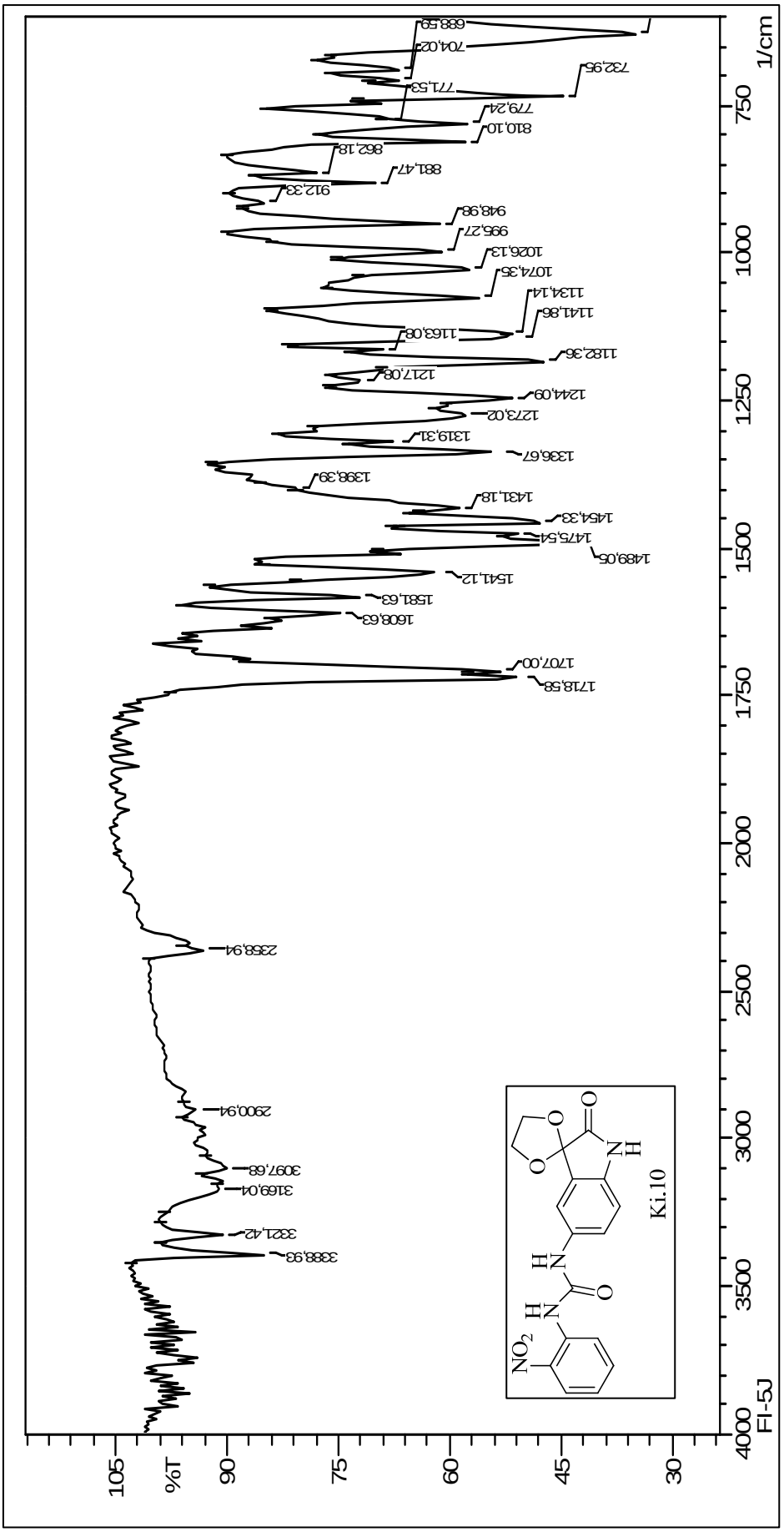
Şekil A.161. Kİ.9 numaralı bileşiğin IR spektrumu



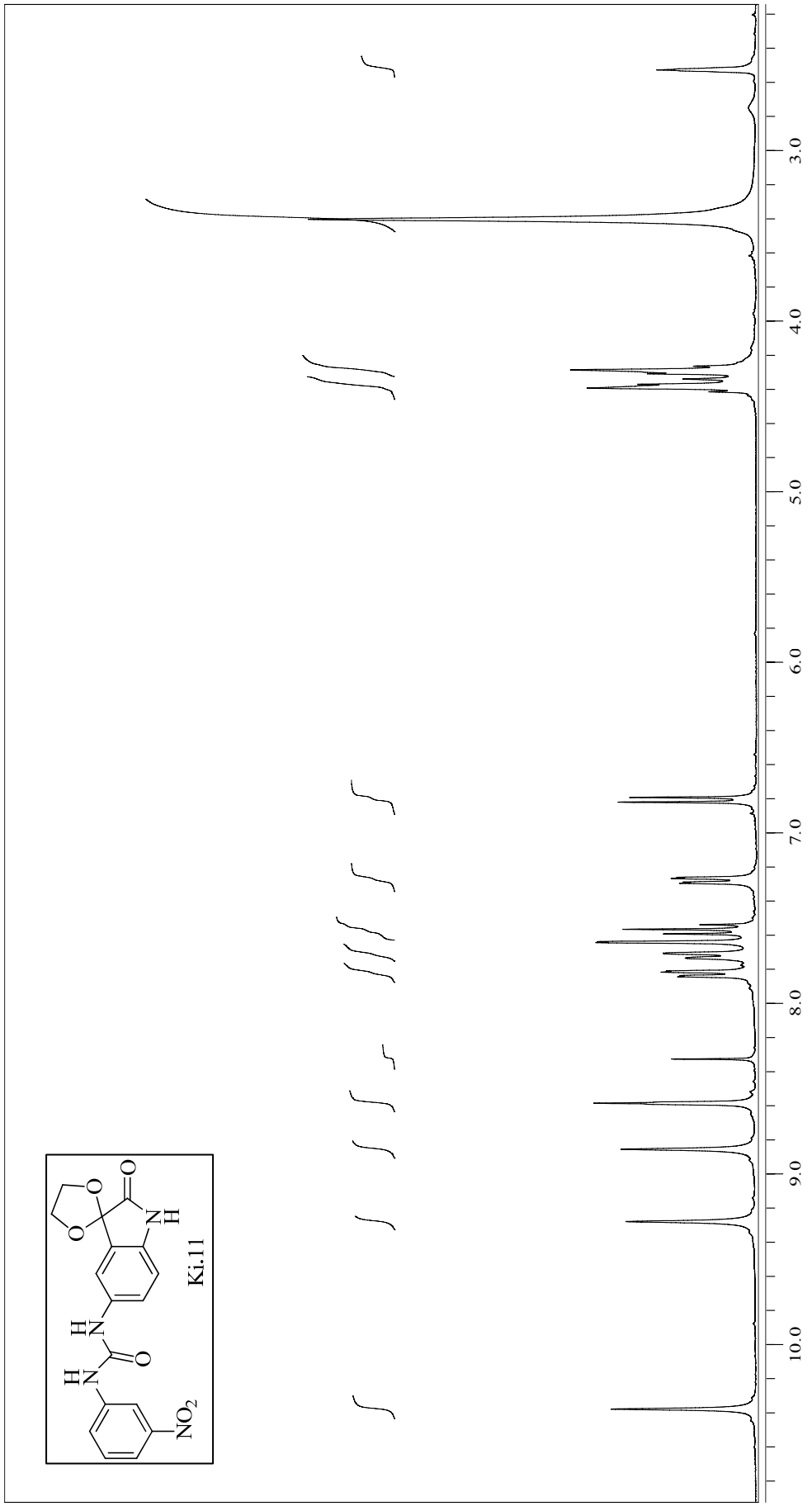
Şekil A.162. Kİ.10 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



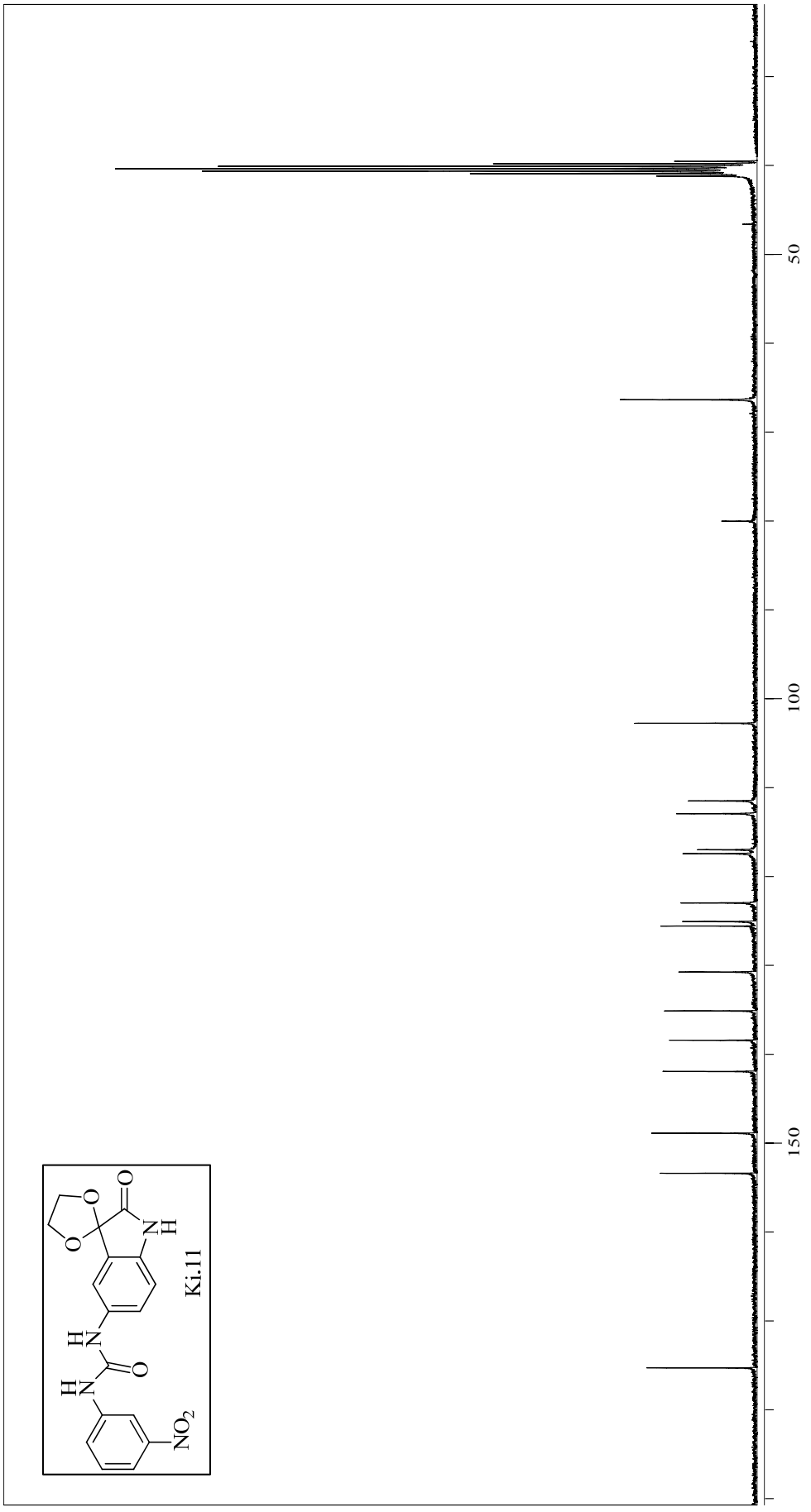
Şekil A.163. Kİ.10 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



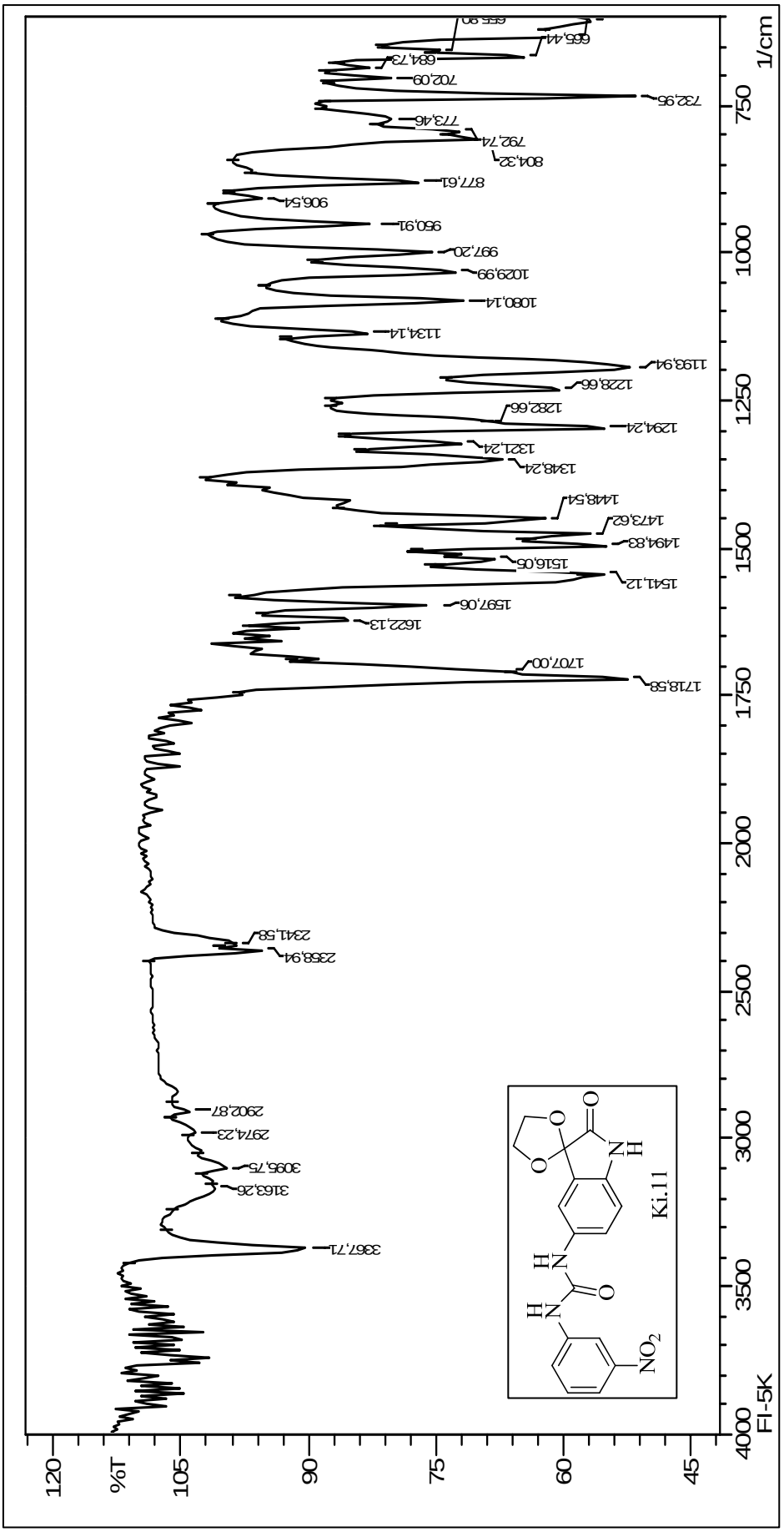
Şekil A.164. Kİ.10 numaralı bileşiğin IR spektrumu



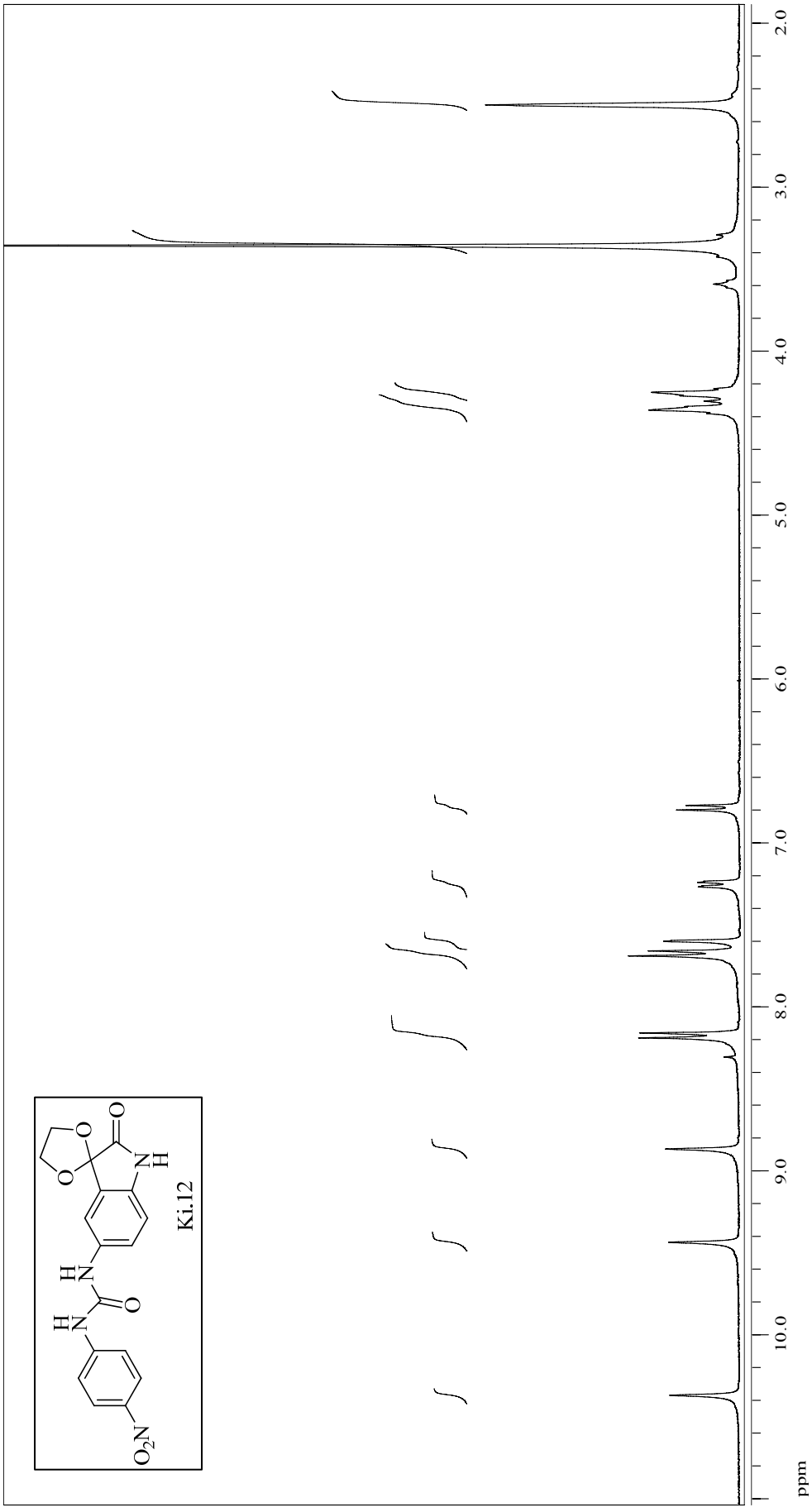
Şekil A.165. Kİ.11 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



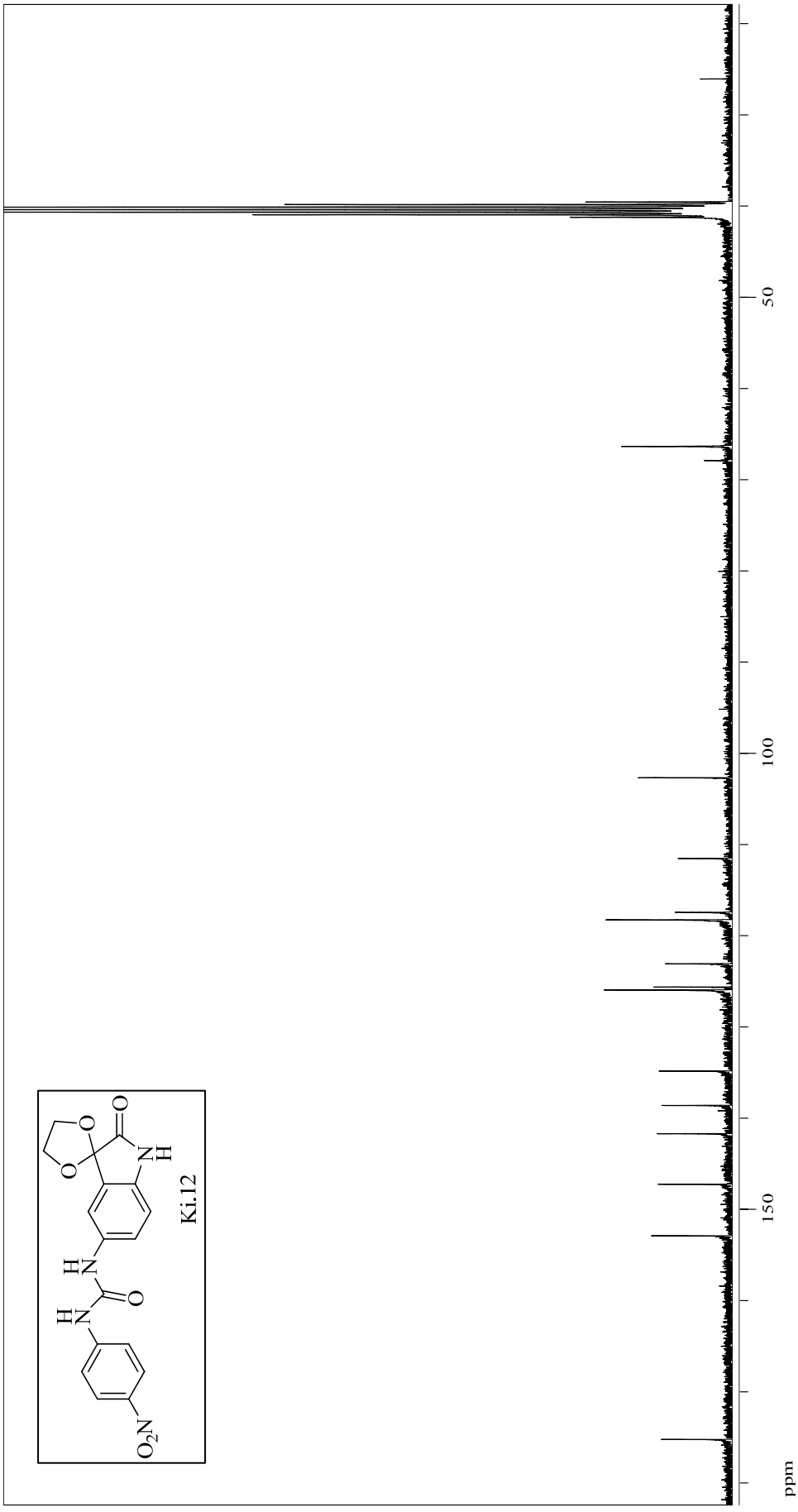
Şekil A.166. Kİ.11 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



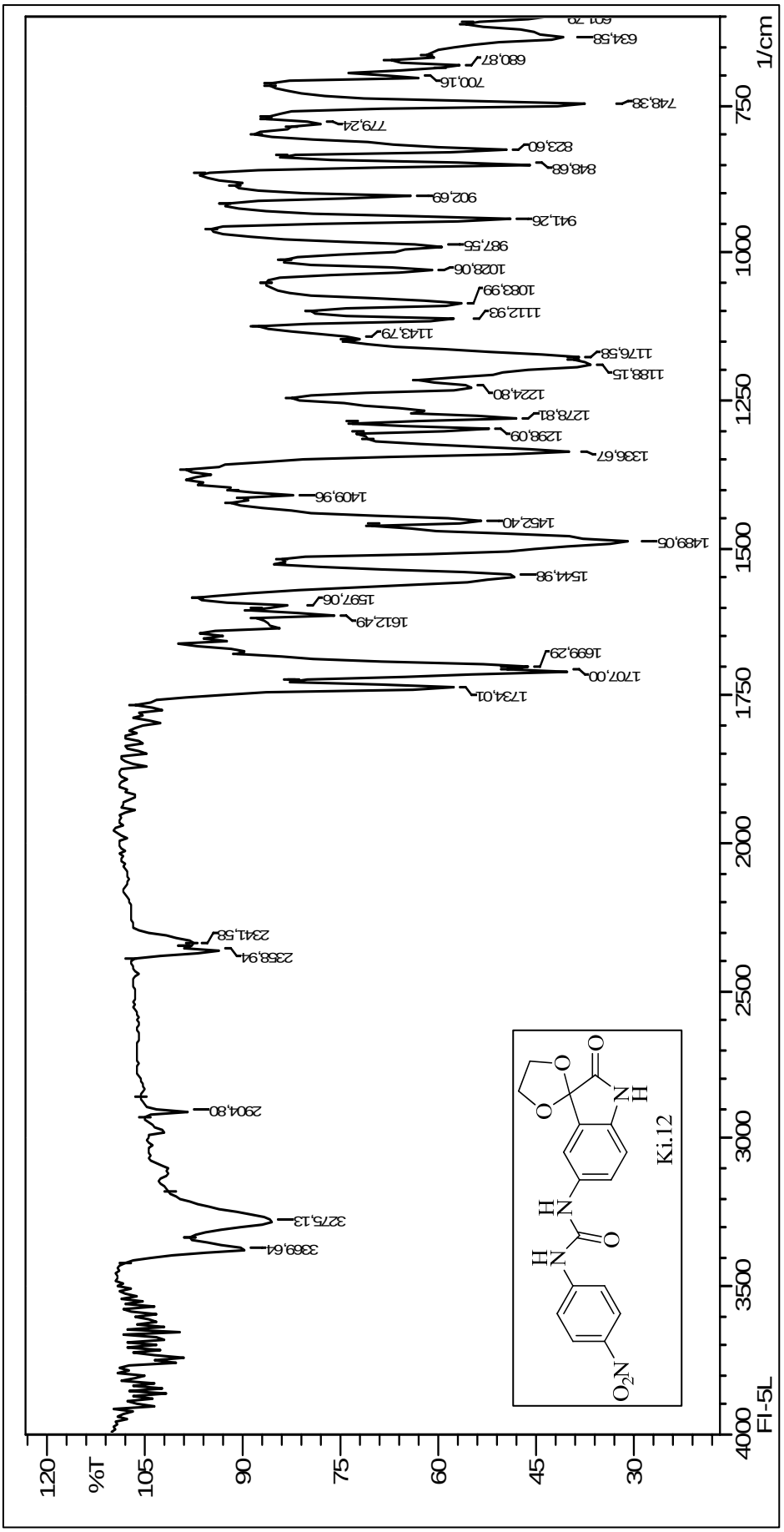
Şekil A.167. Kİ.11 numaralı bileşiğin IR spektrumu



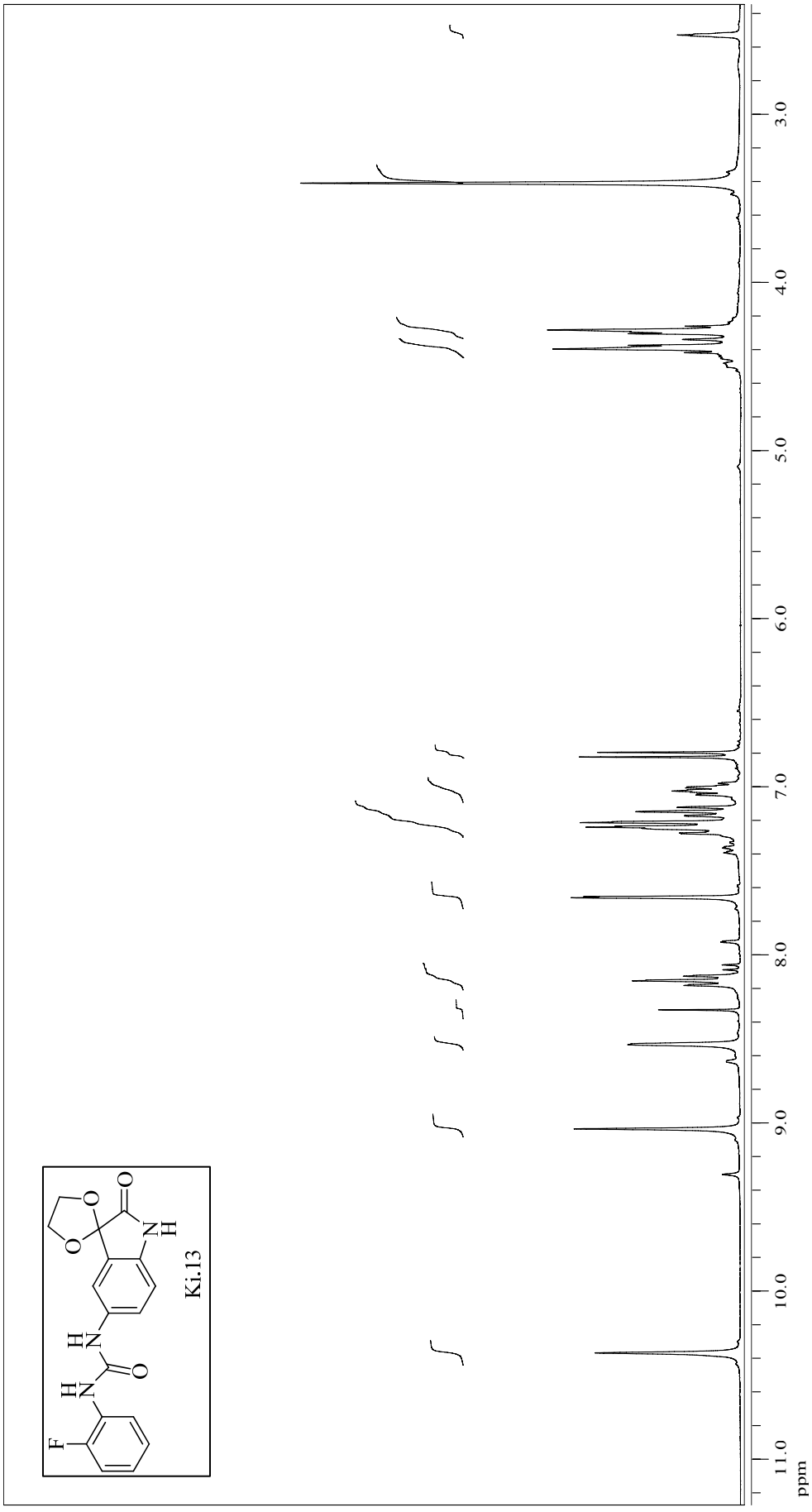
Şekil A.168. Kİ.12 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



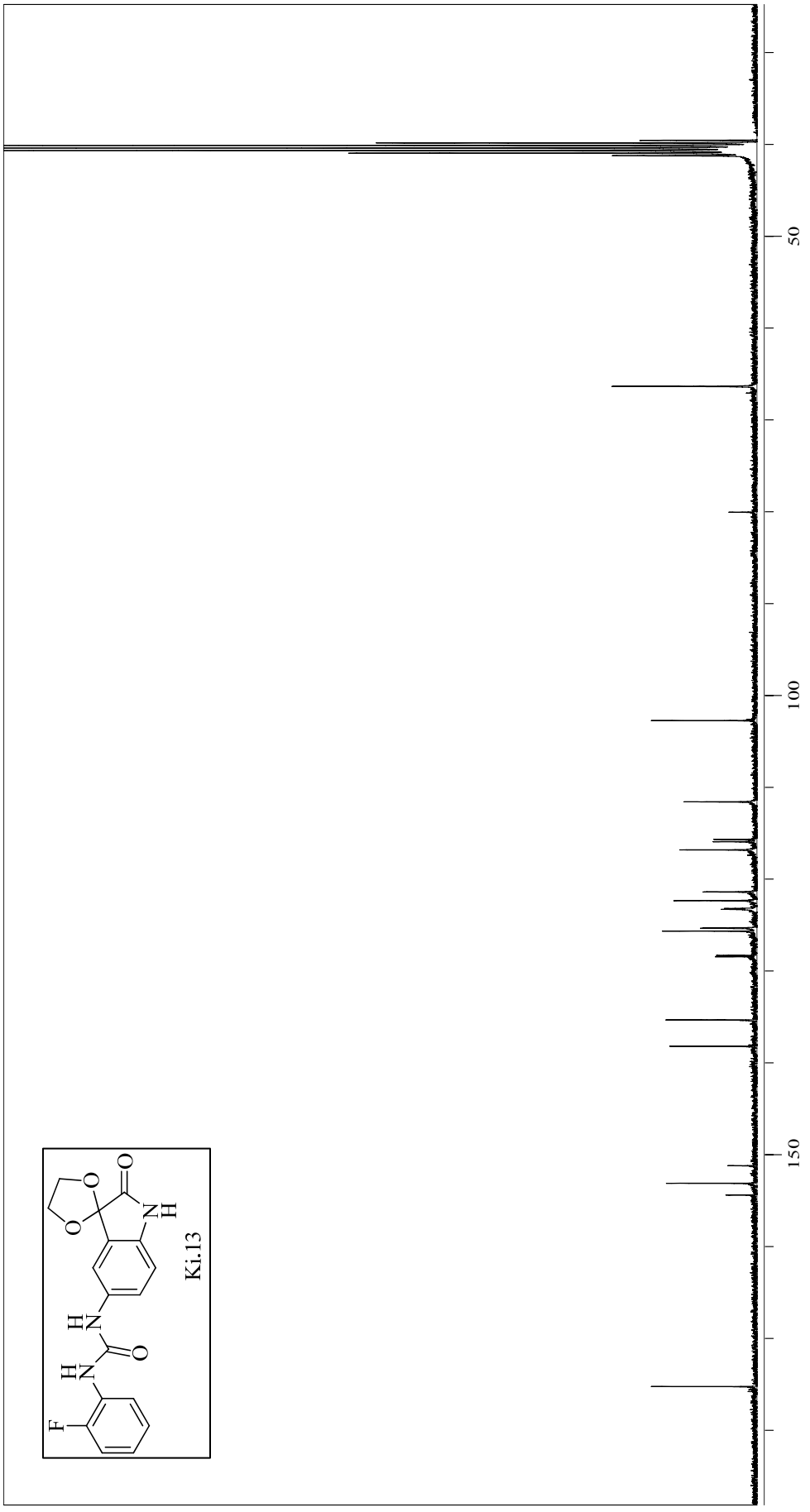
Şekil A.169. Kİ.12 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



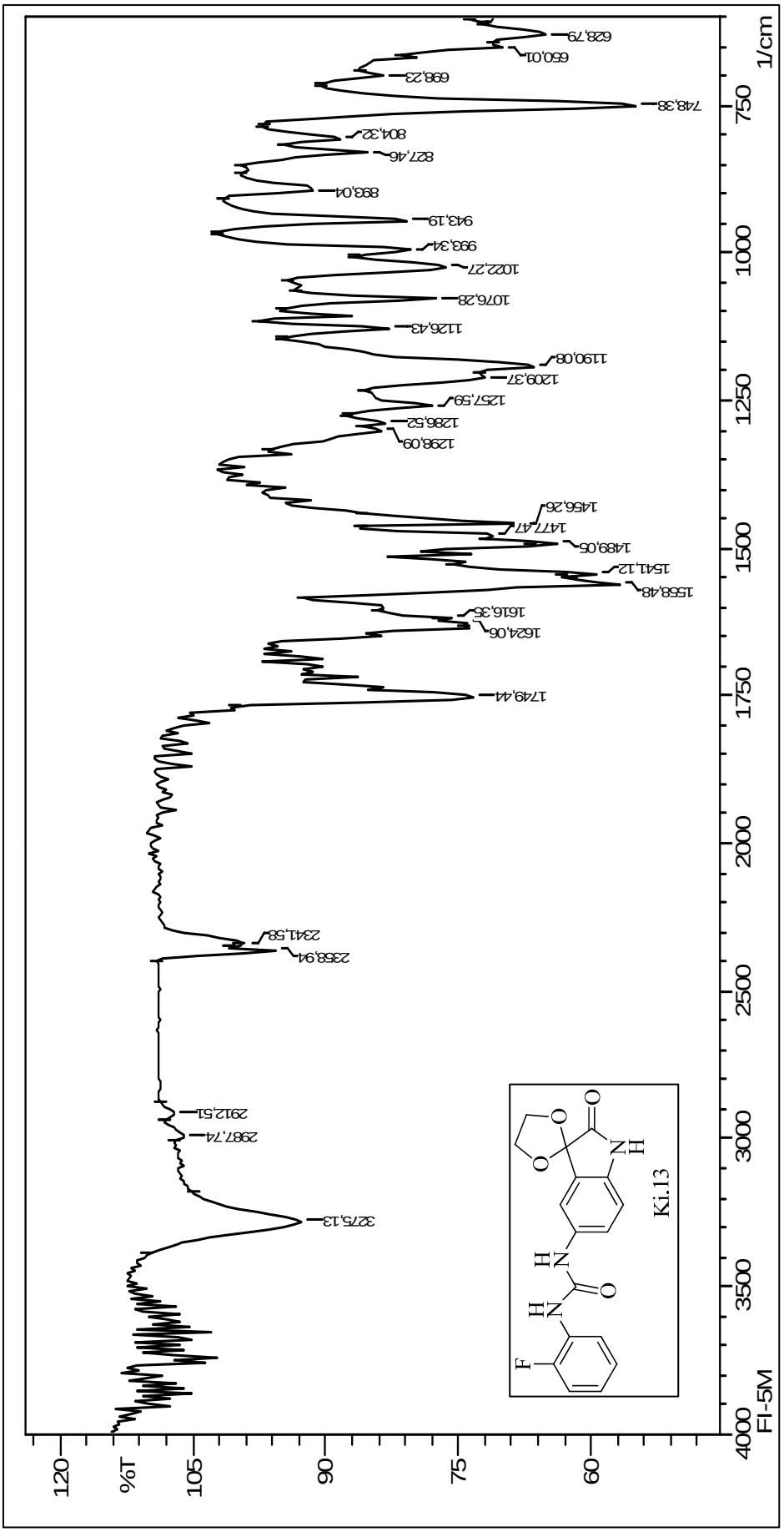
Şekil A.170. Kİ.12 numaralı bileşiğin IR spektrumu



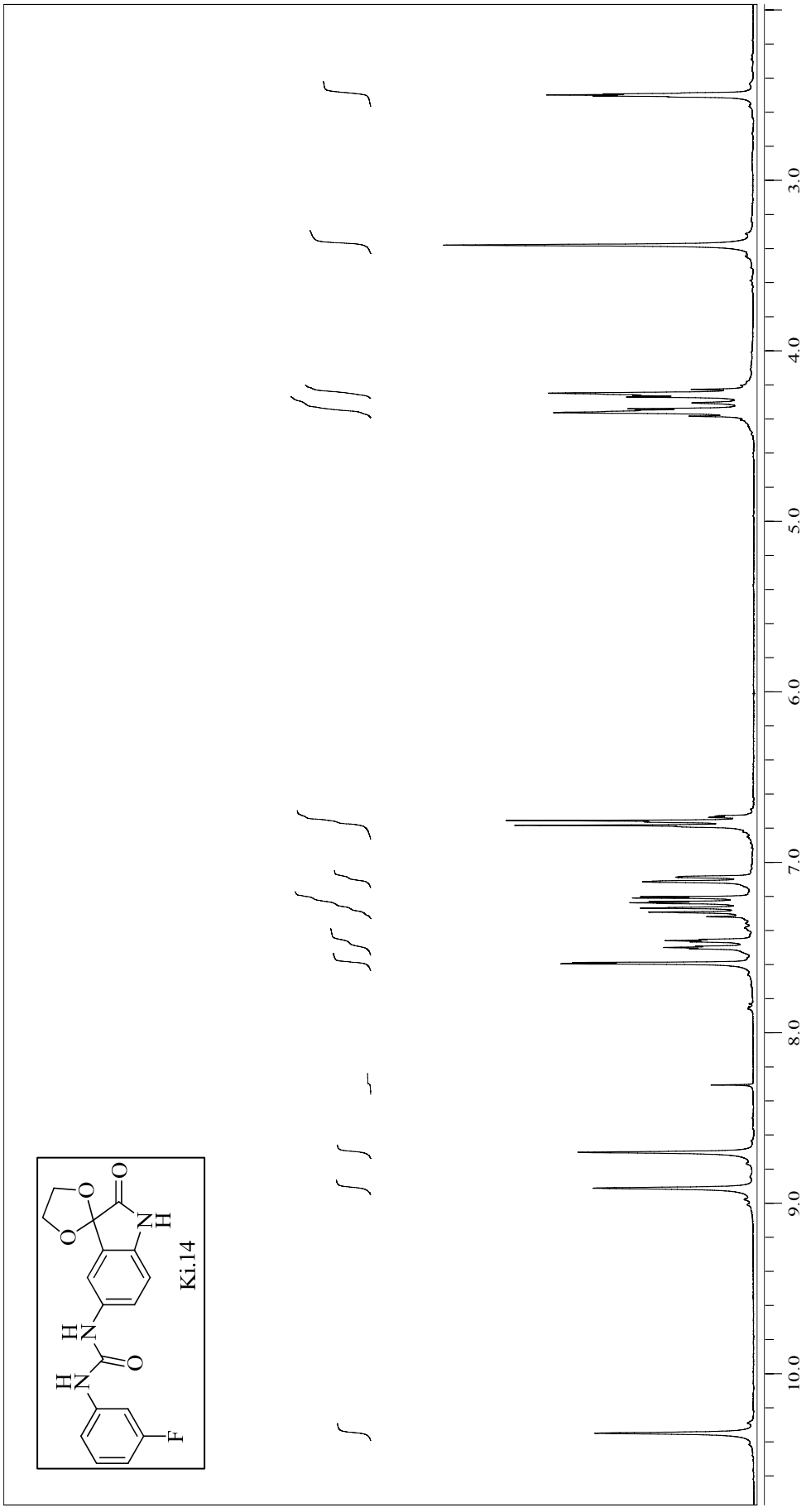
Şekil A.171. Kİ.13 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



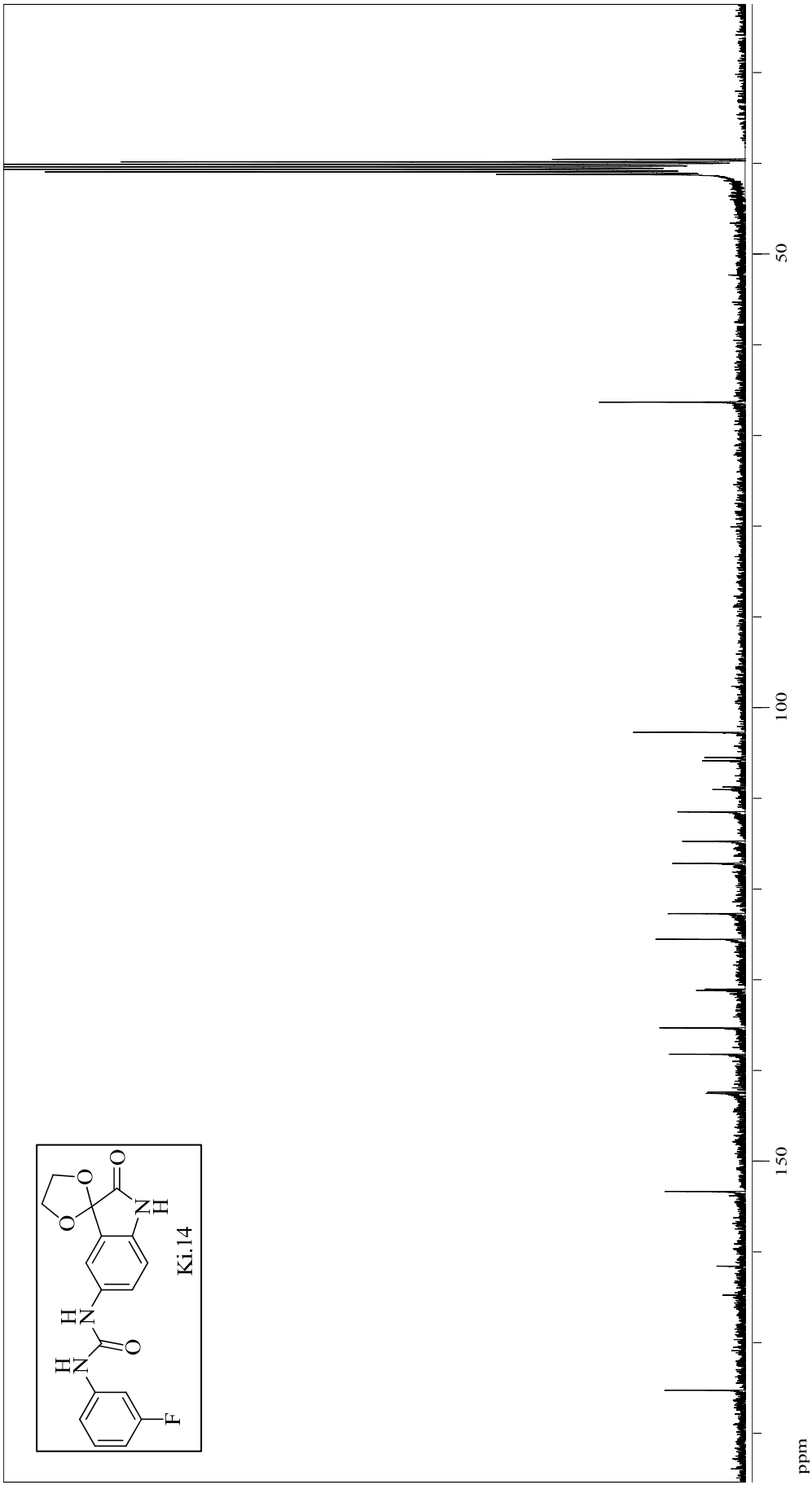
Şekil A.172. Kİ.13 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



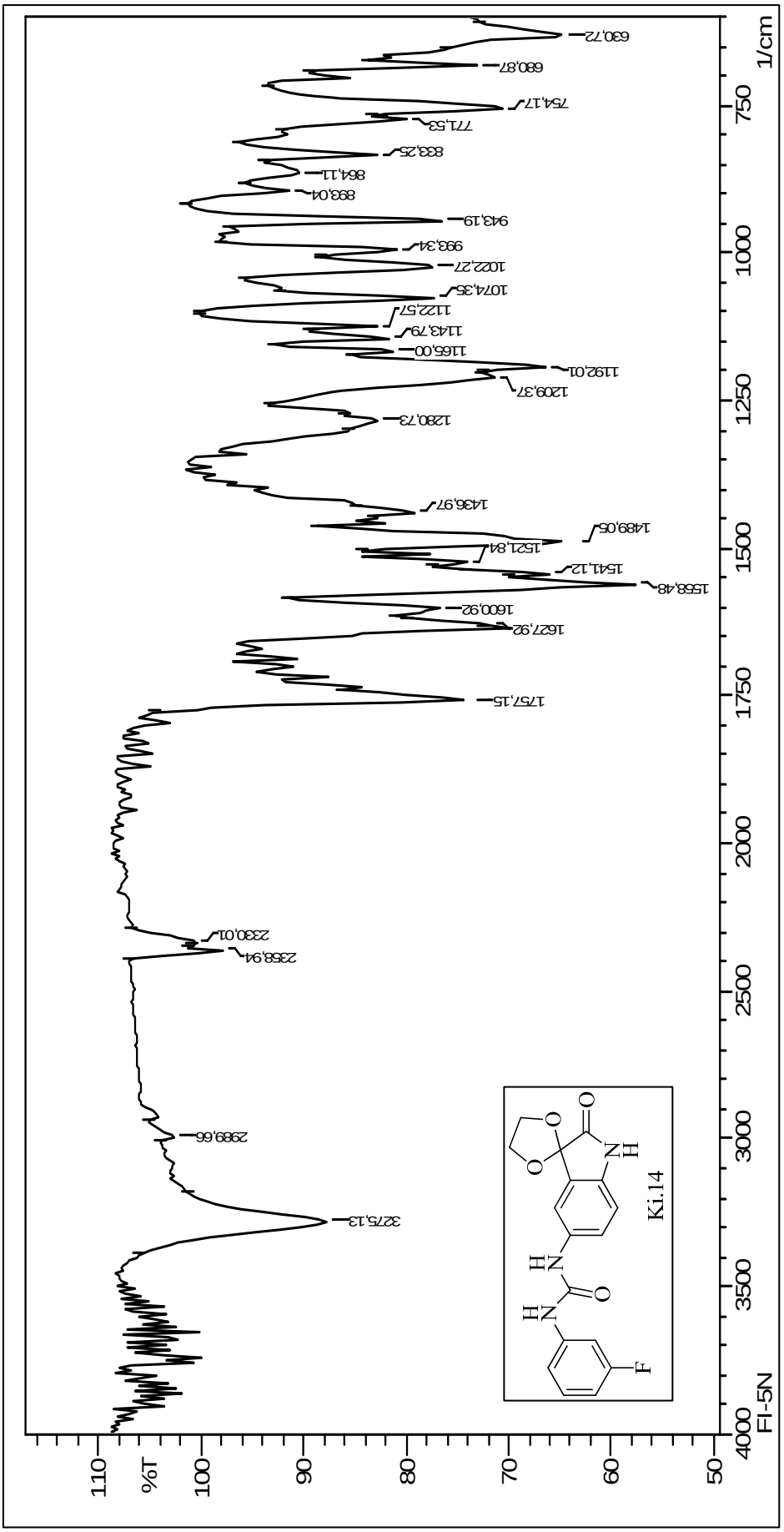
Şekil A.173. Kİ.13 numaralı bileşiğin IR spektrumu



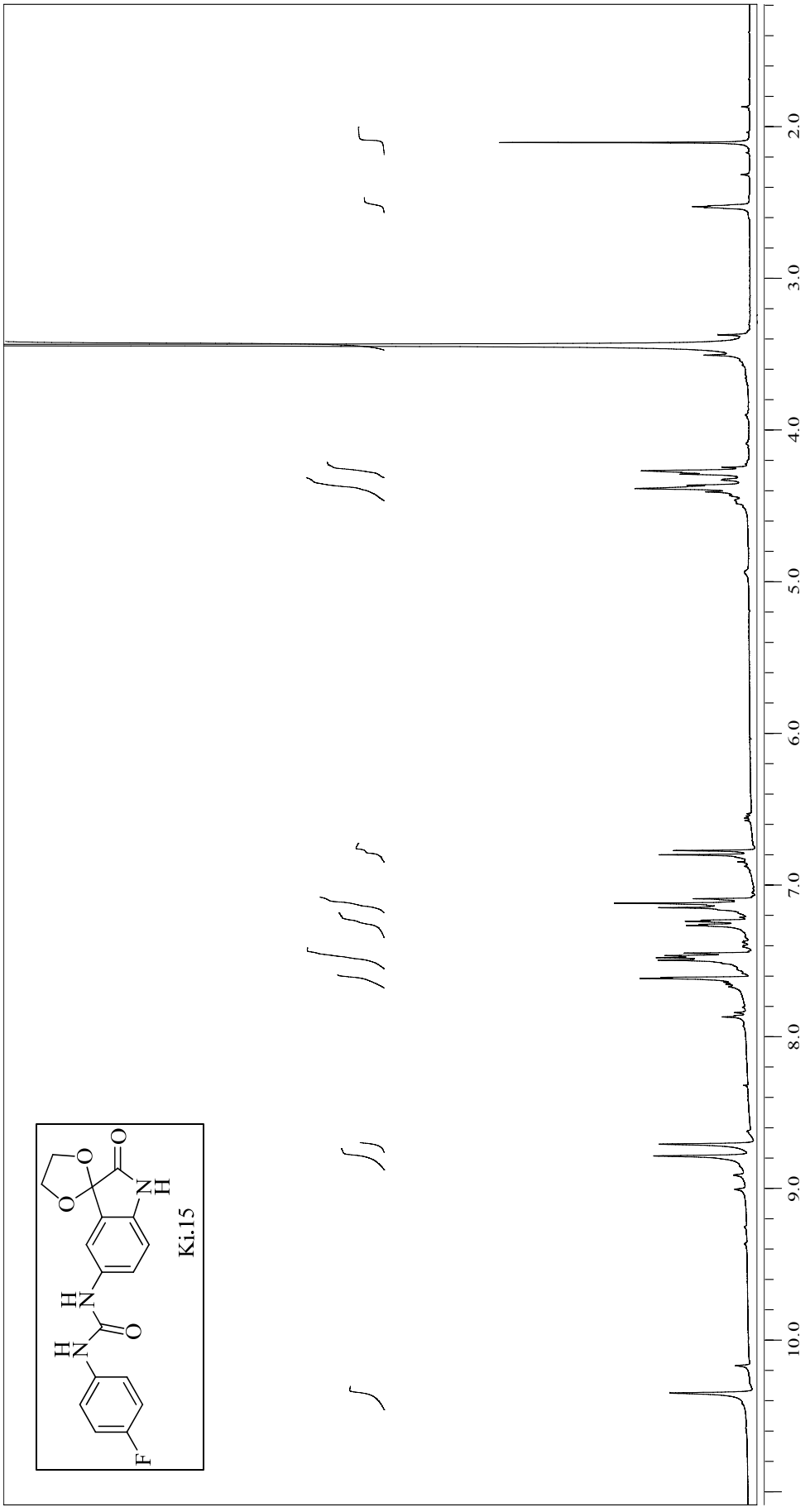
Şekil A.174. Kİ.14 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



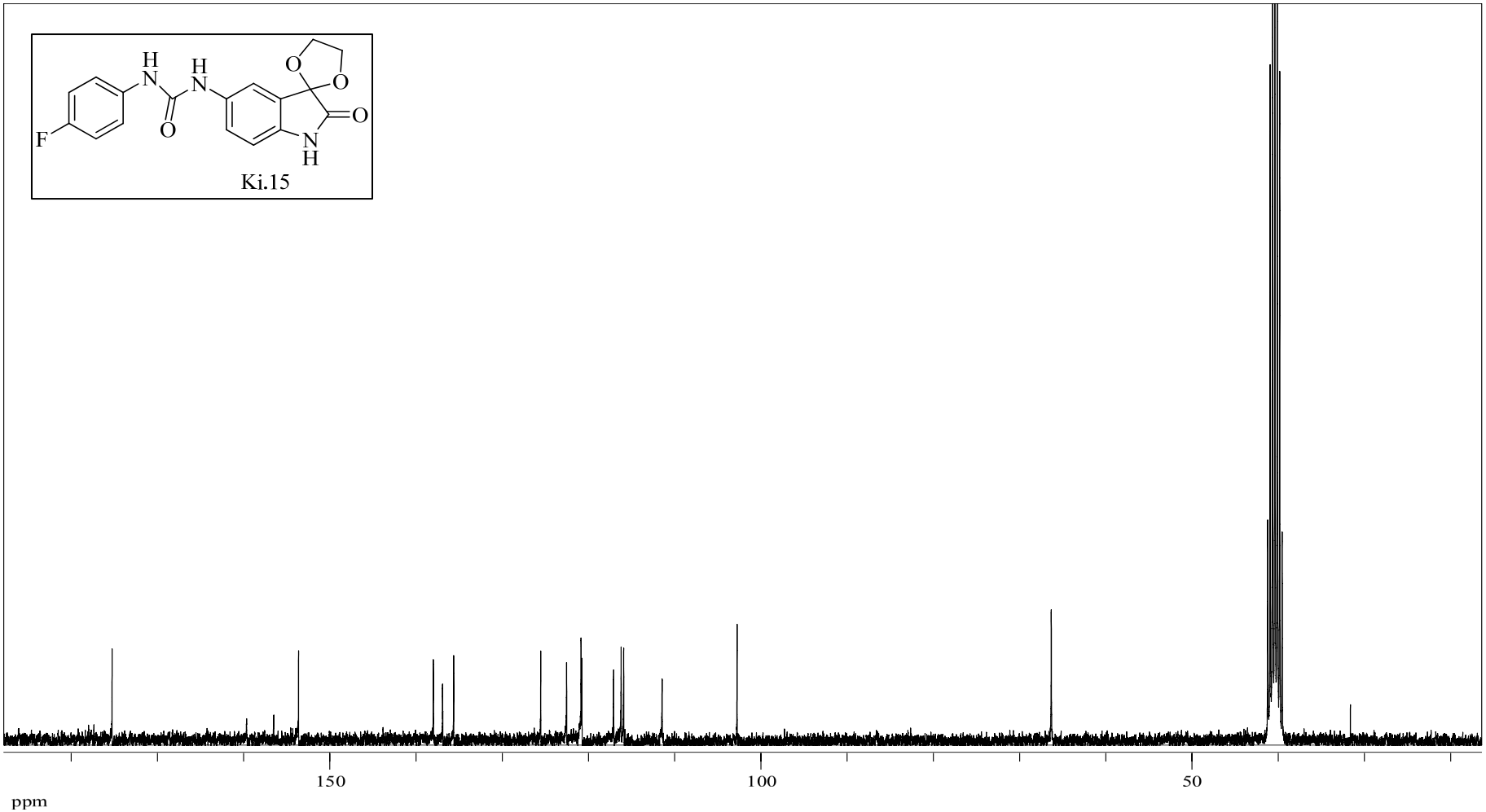
Şekil A.175. Kİ.14 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



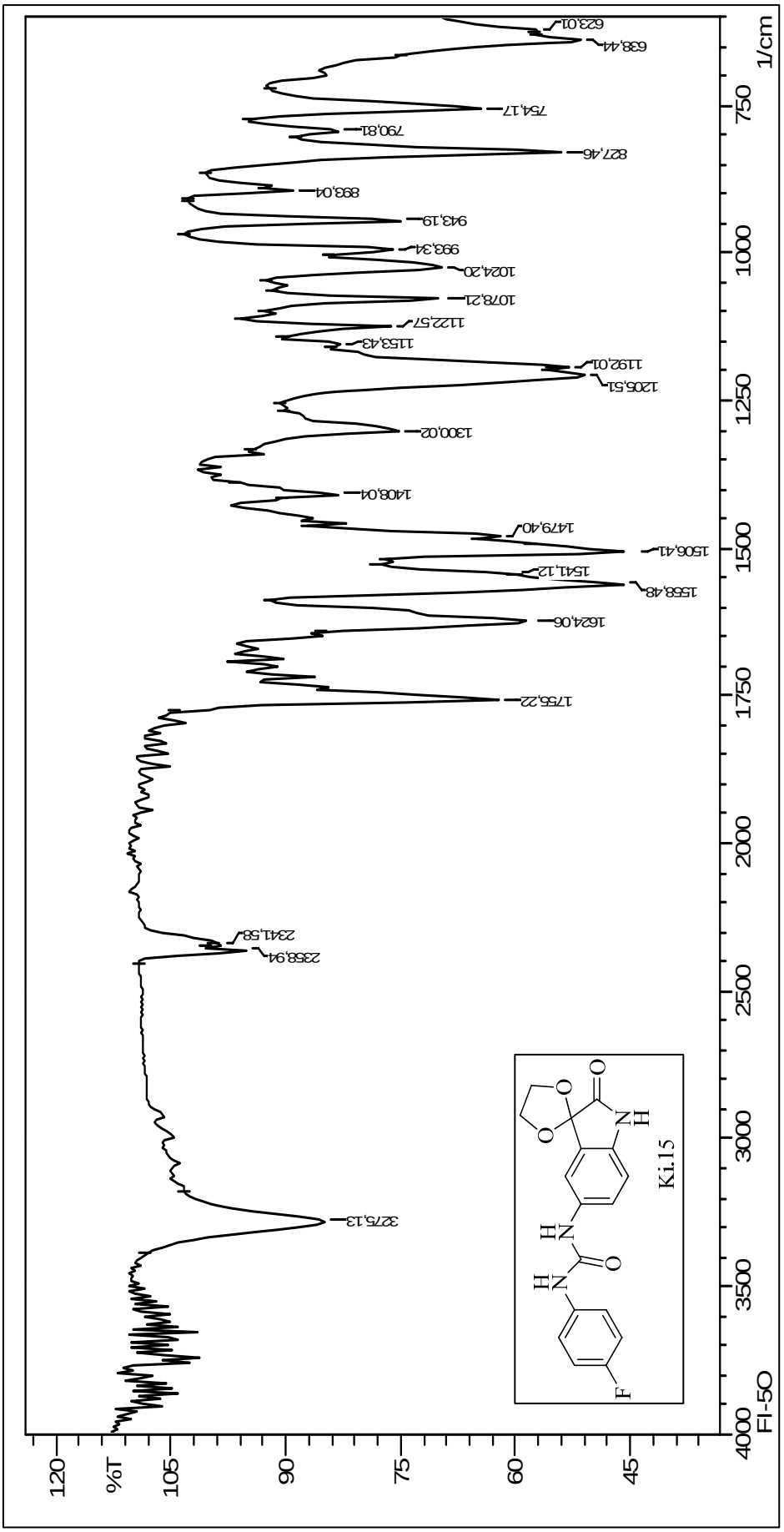
Şekil A.176. Kİ.14 numaralı bileşiğin IR spektrumu



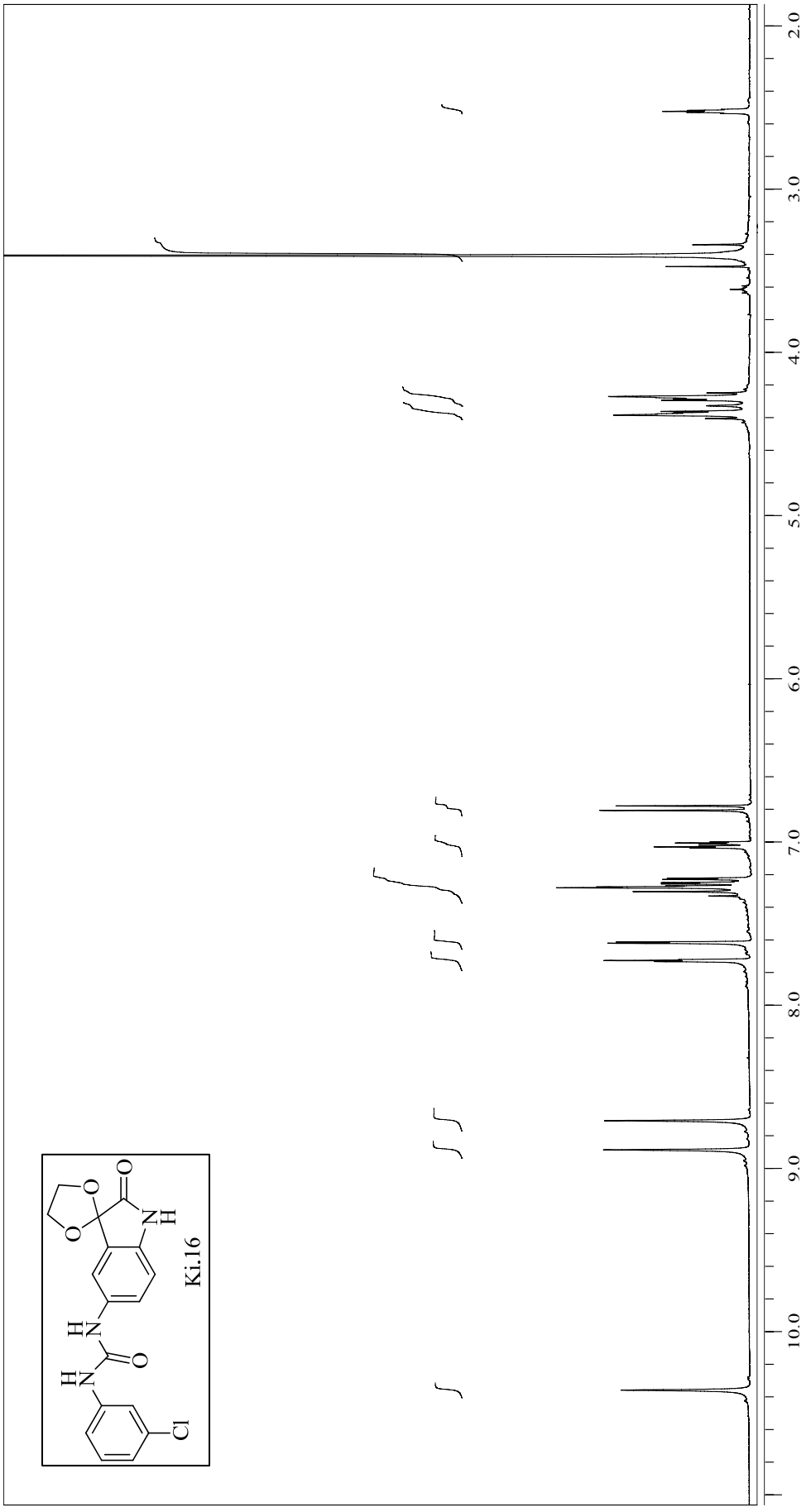
Şekil A.177. Kİ.15 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



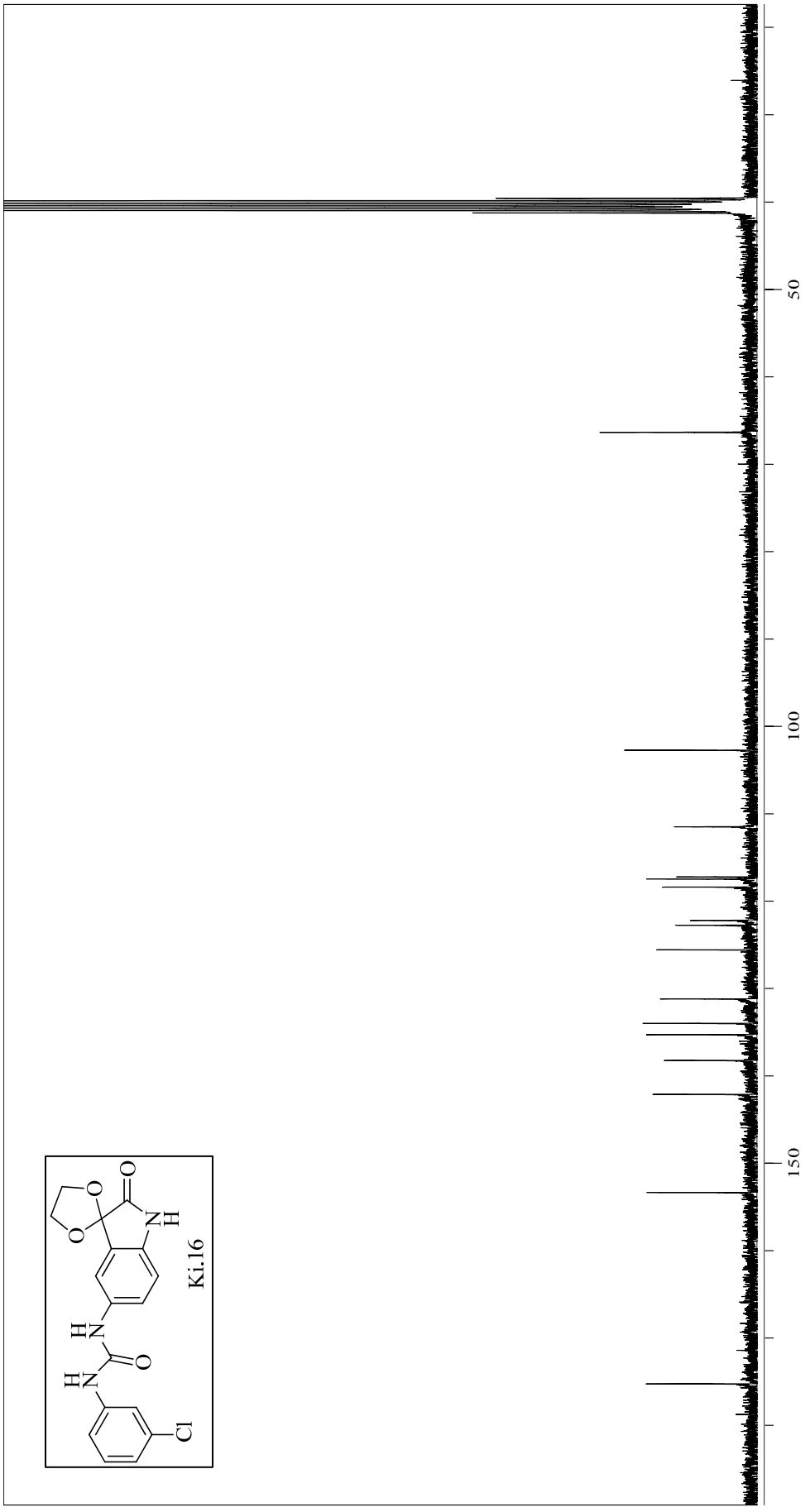
Şekil A.178. Kİ.15 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



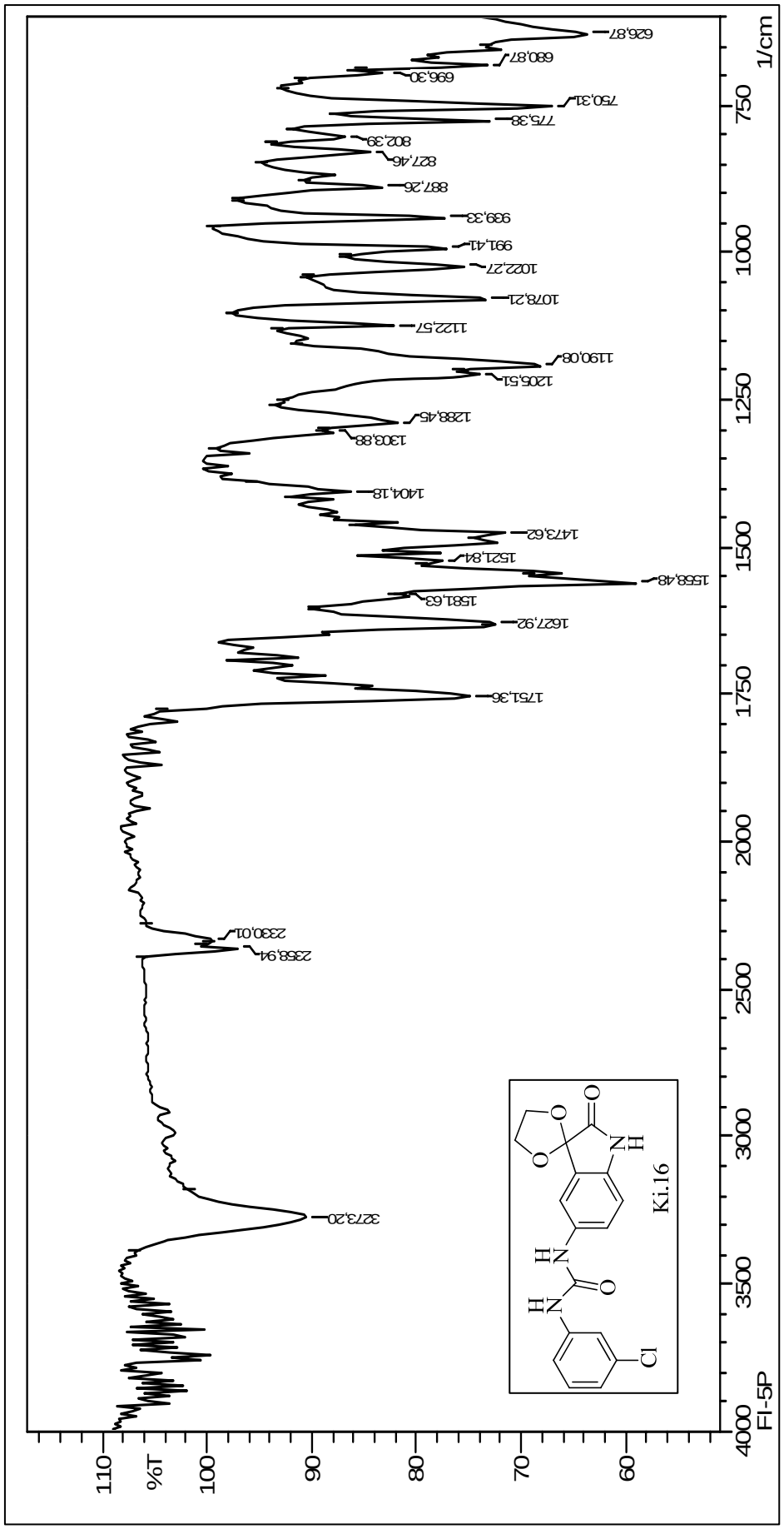
Şekil A.179. Kİ.15 numaralı bileşiğin IR spektrumu



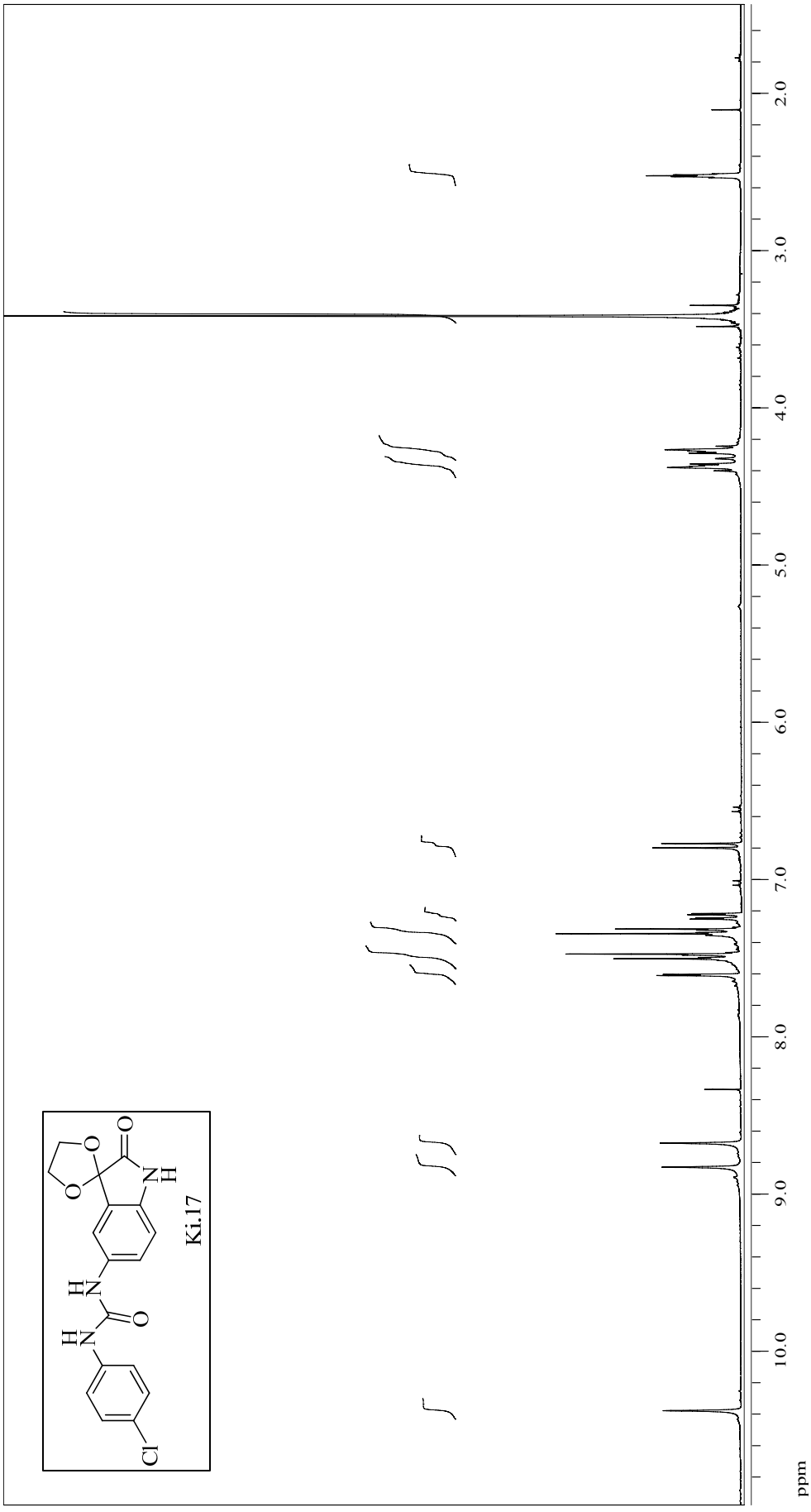
Şekil A.180. Kİ.16 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



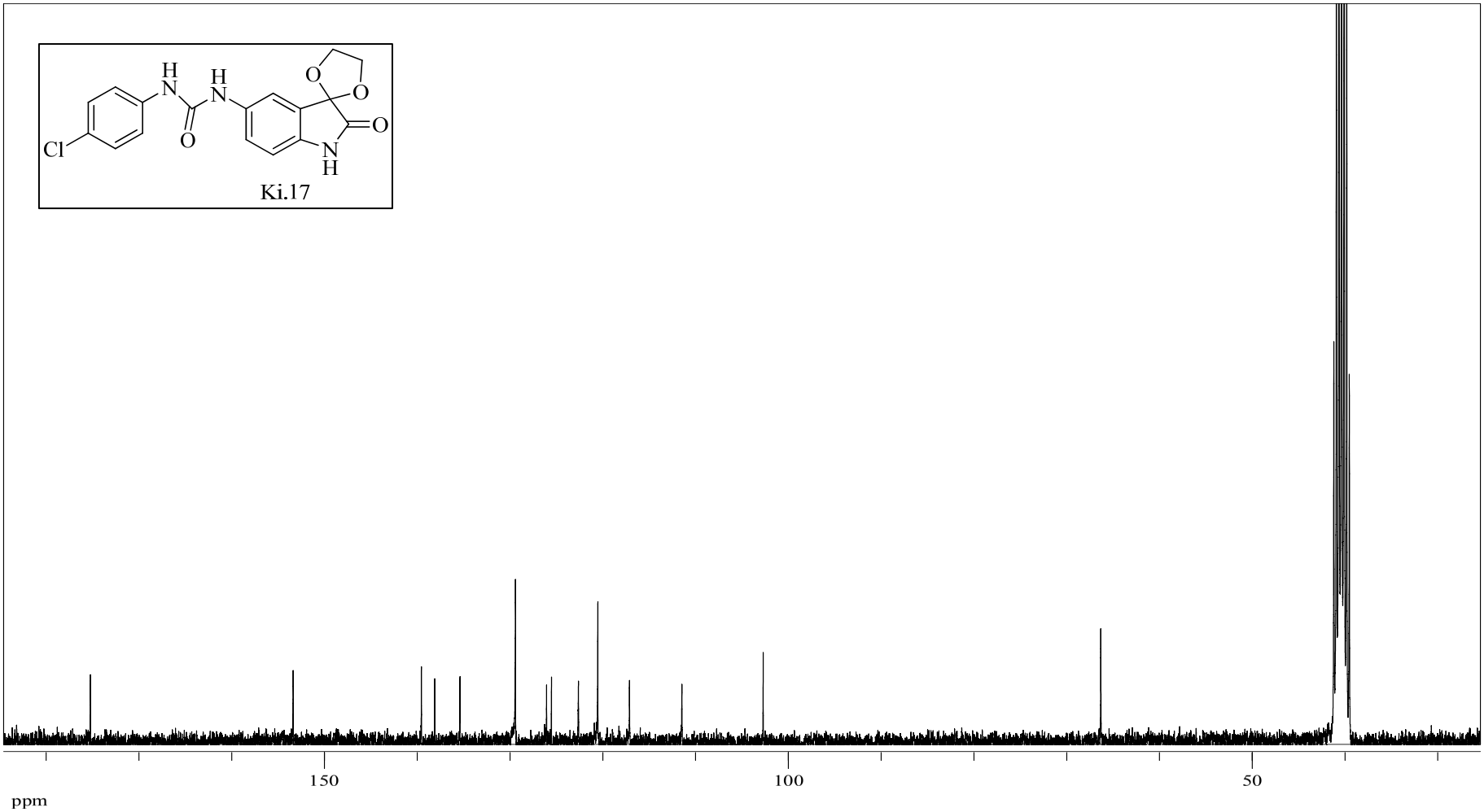
Şekil A.181. Kİ.16 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



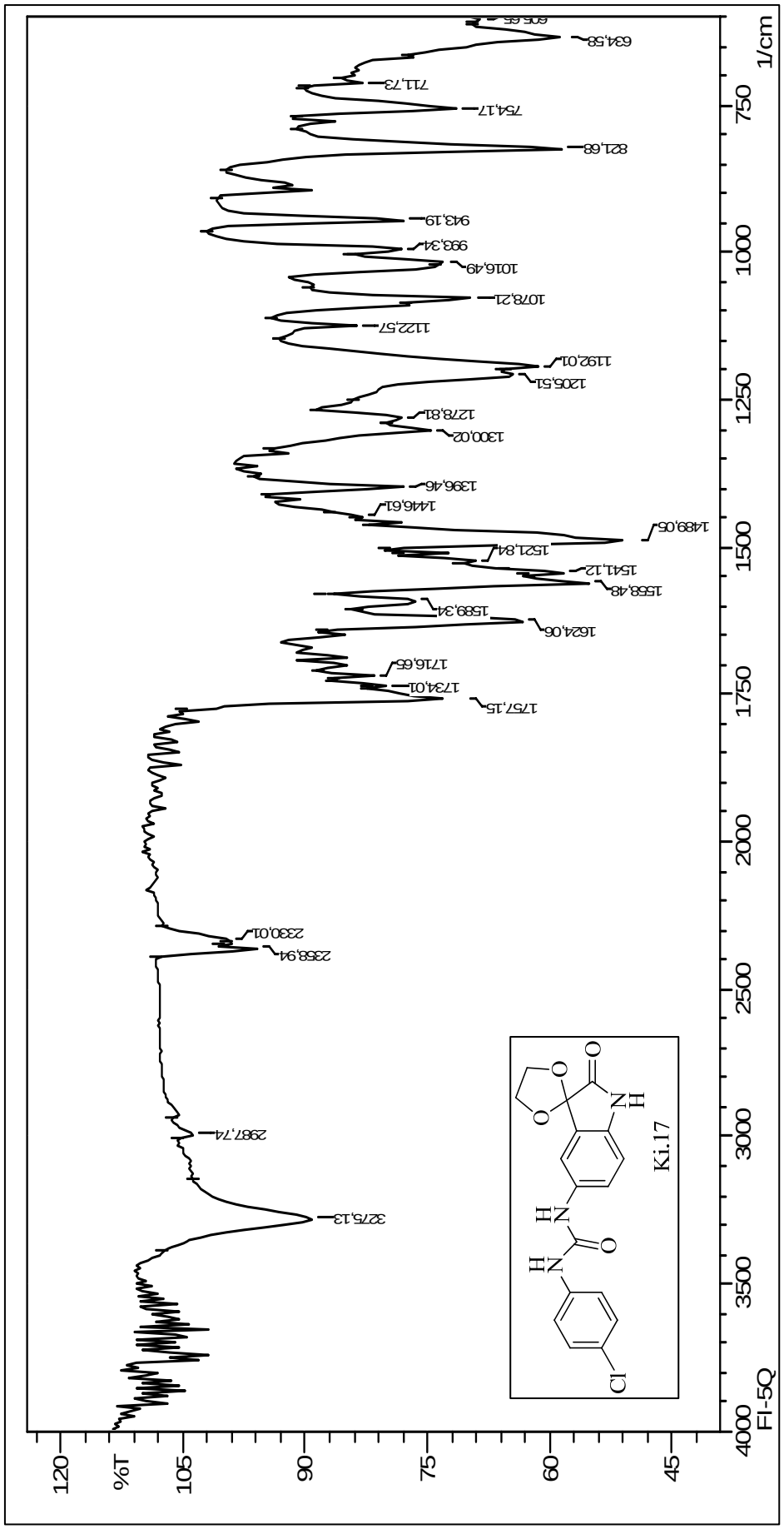
Şekil A.182. Kİ.16 numaralı bileşiğin IR spektrumu



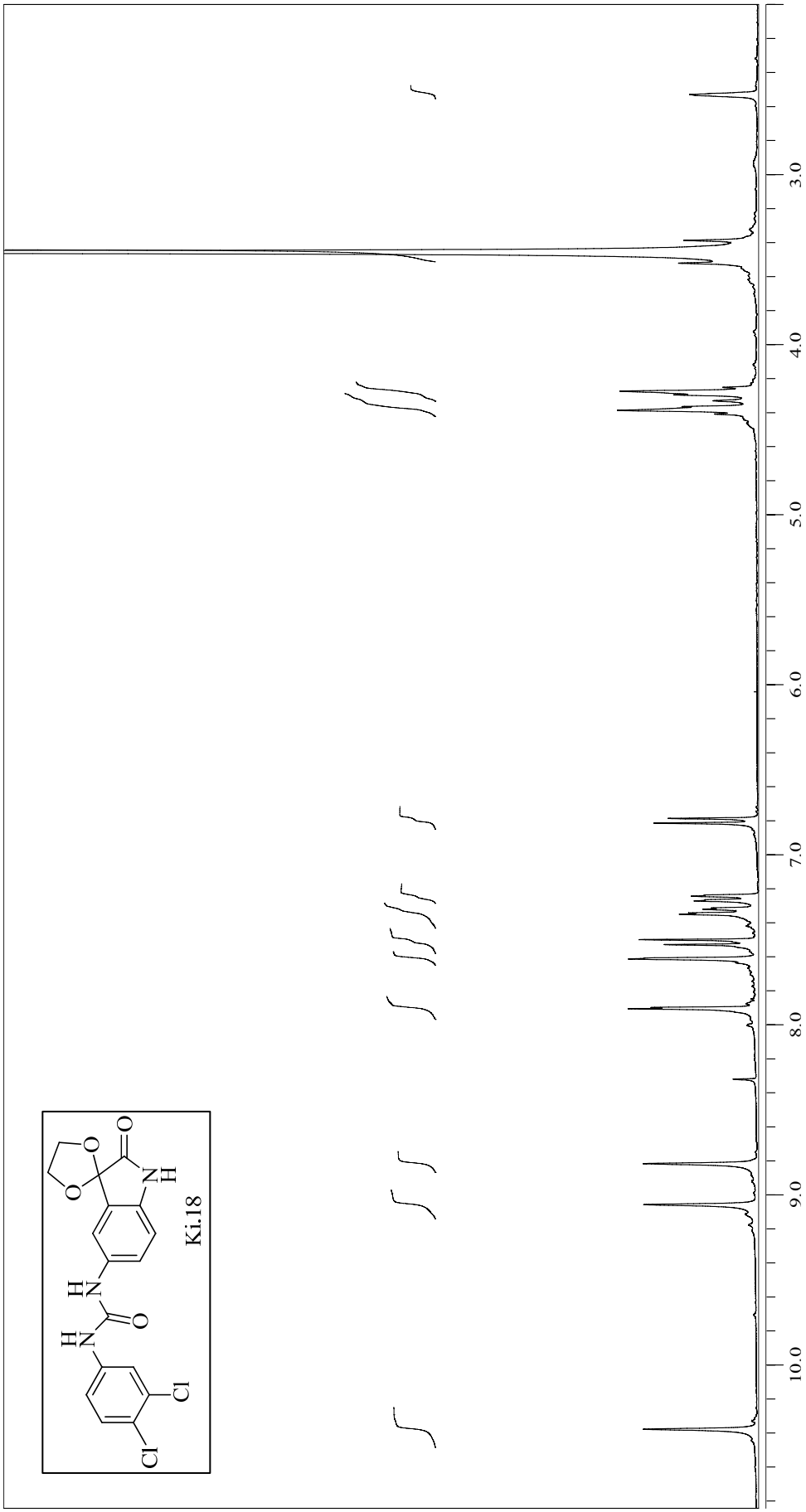
Şekil A.183. Kİ.17 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



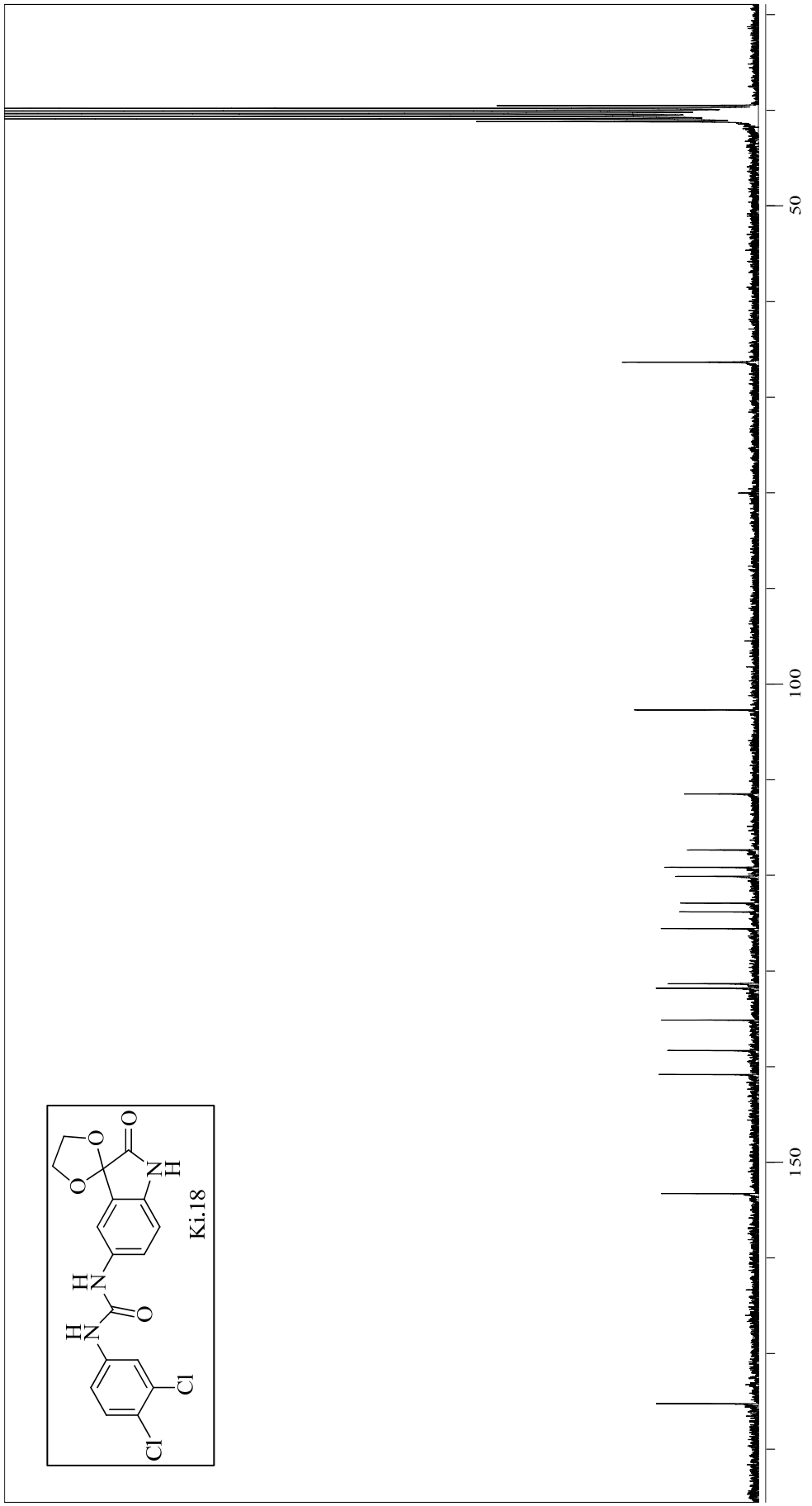
Şekil A.184. Kİ.17 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



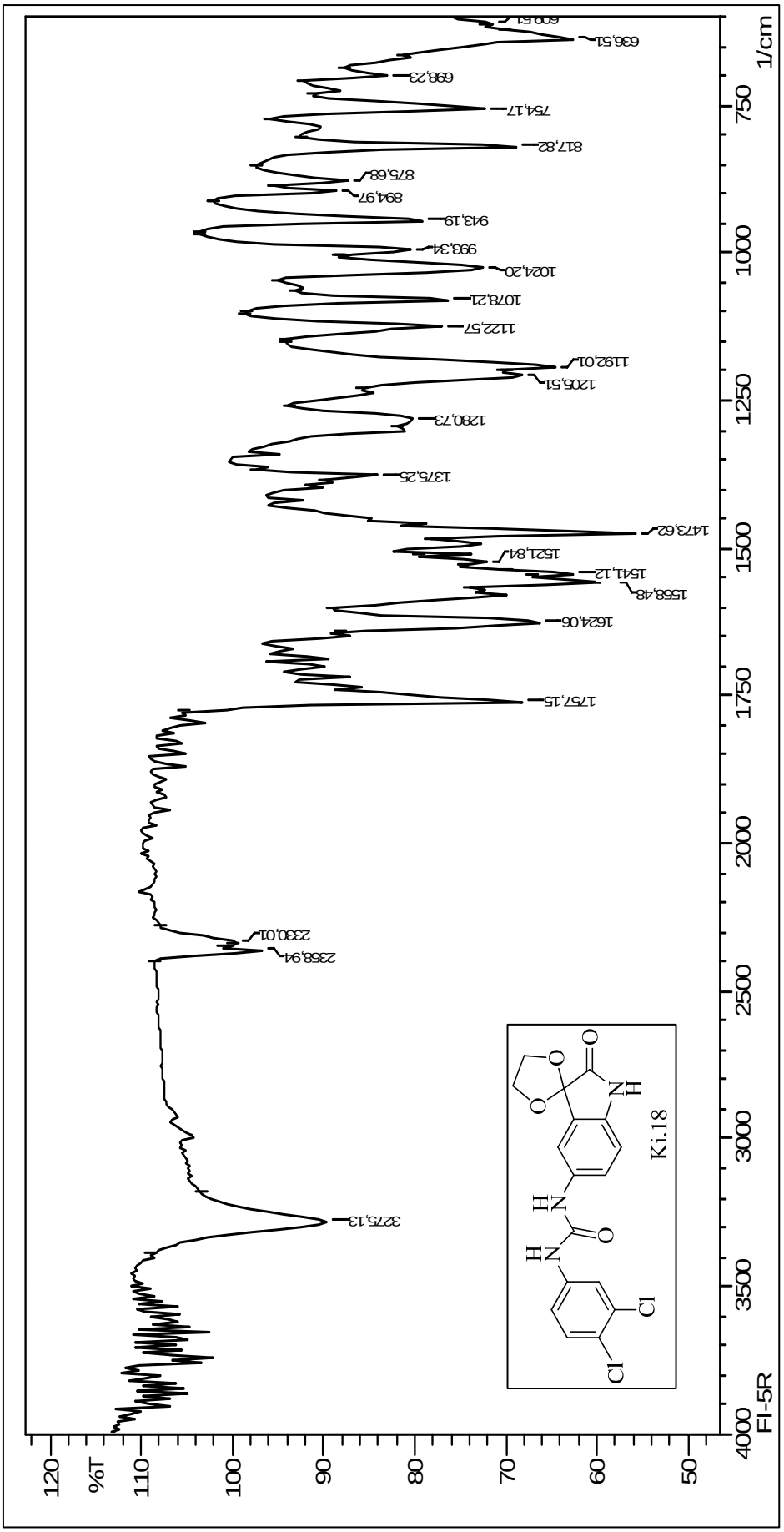
Şekil A.185. Kİ.17 numaralı bileşiğin IR spektrumu



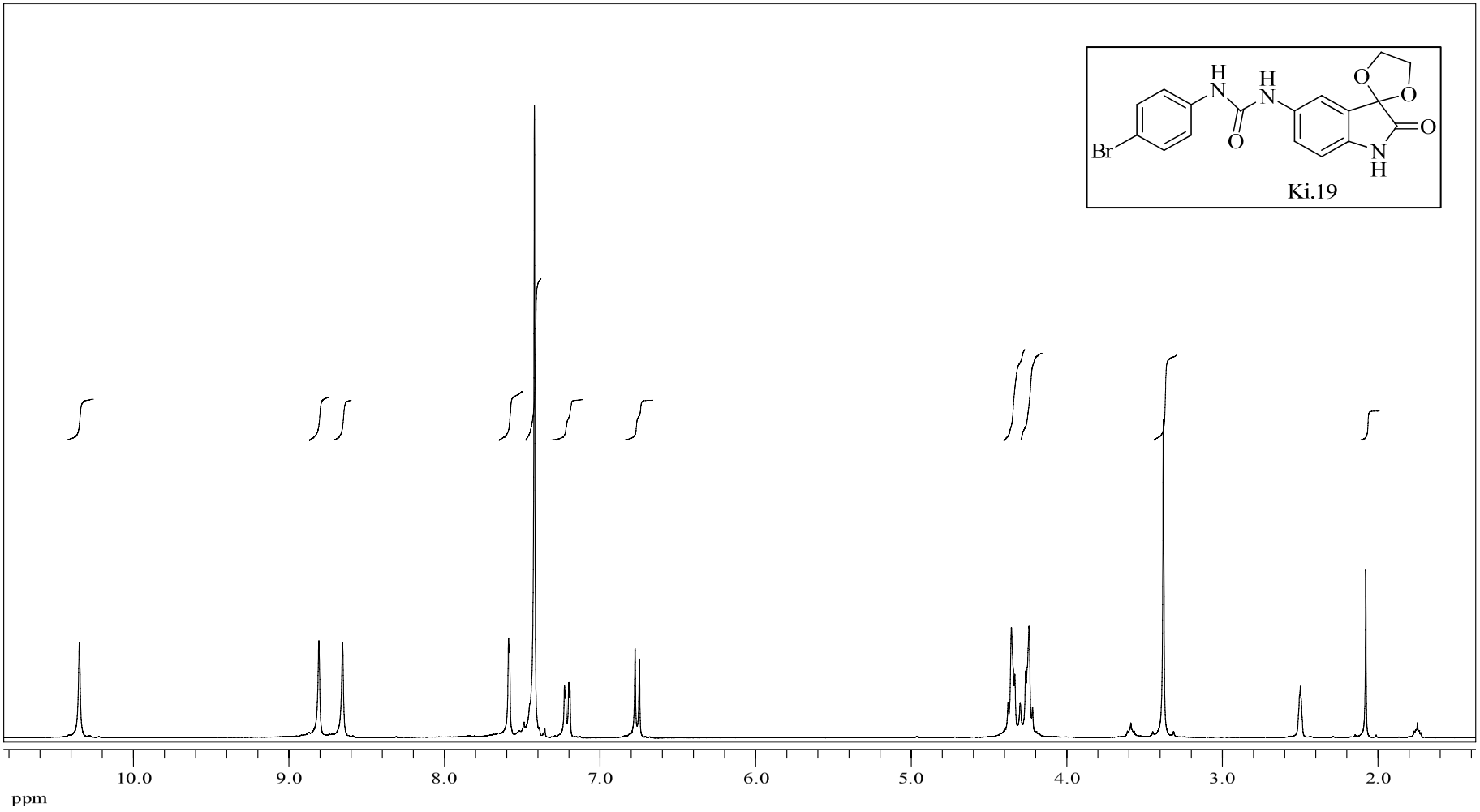
Şekil A.186. Kİ.18 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



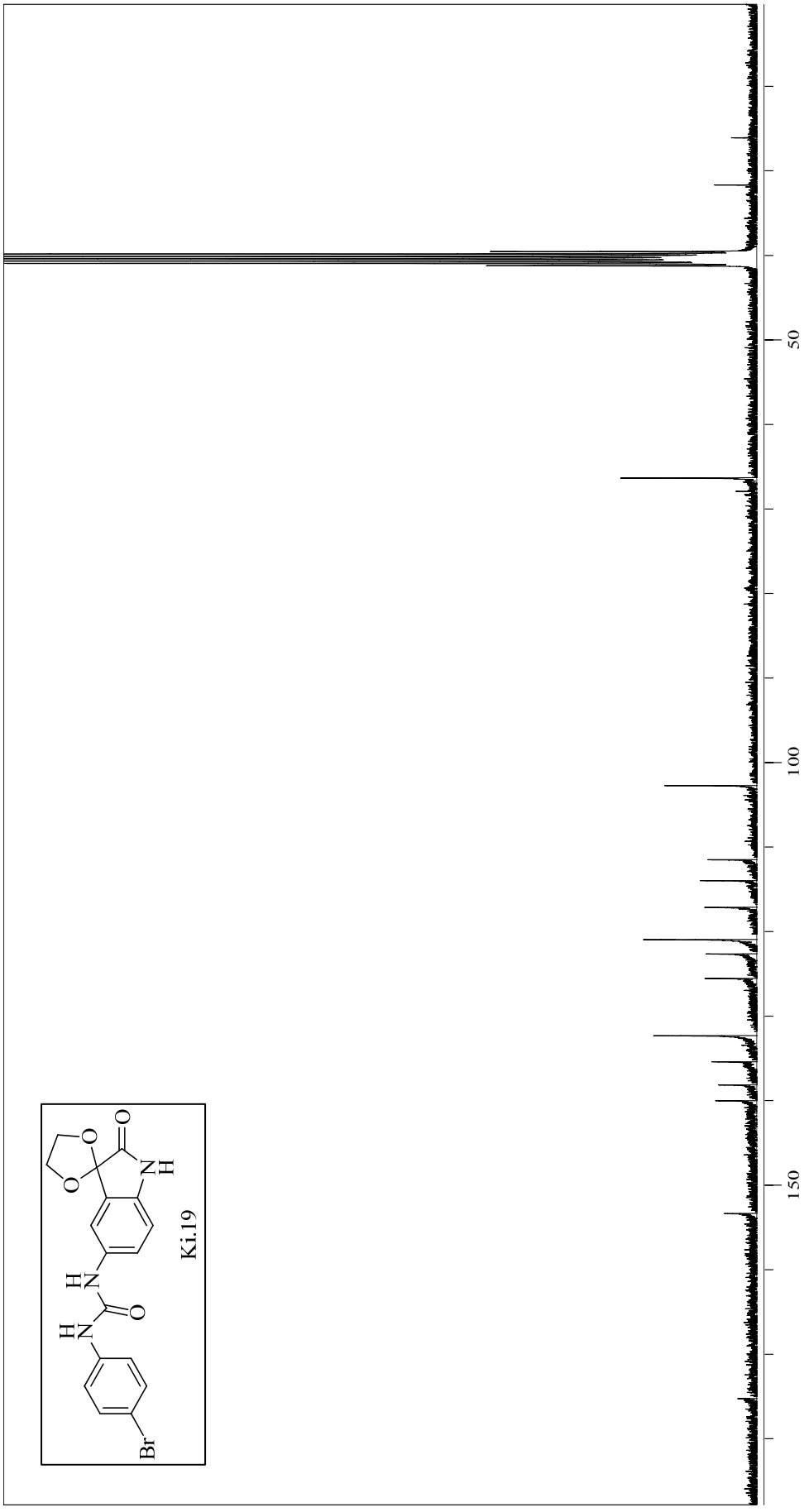
Şekil A.187. Kİ.18 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



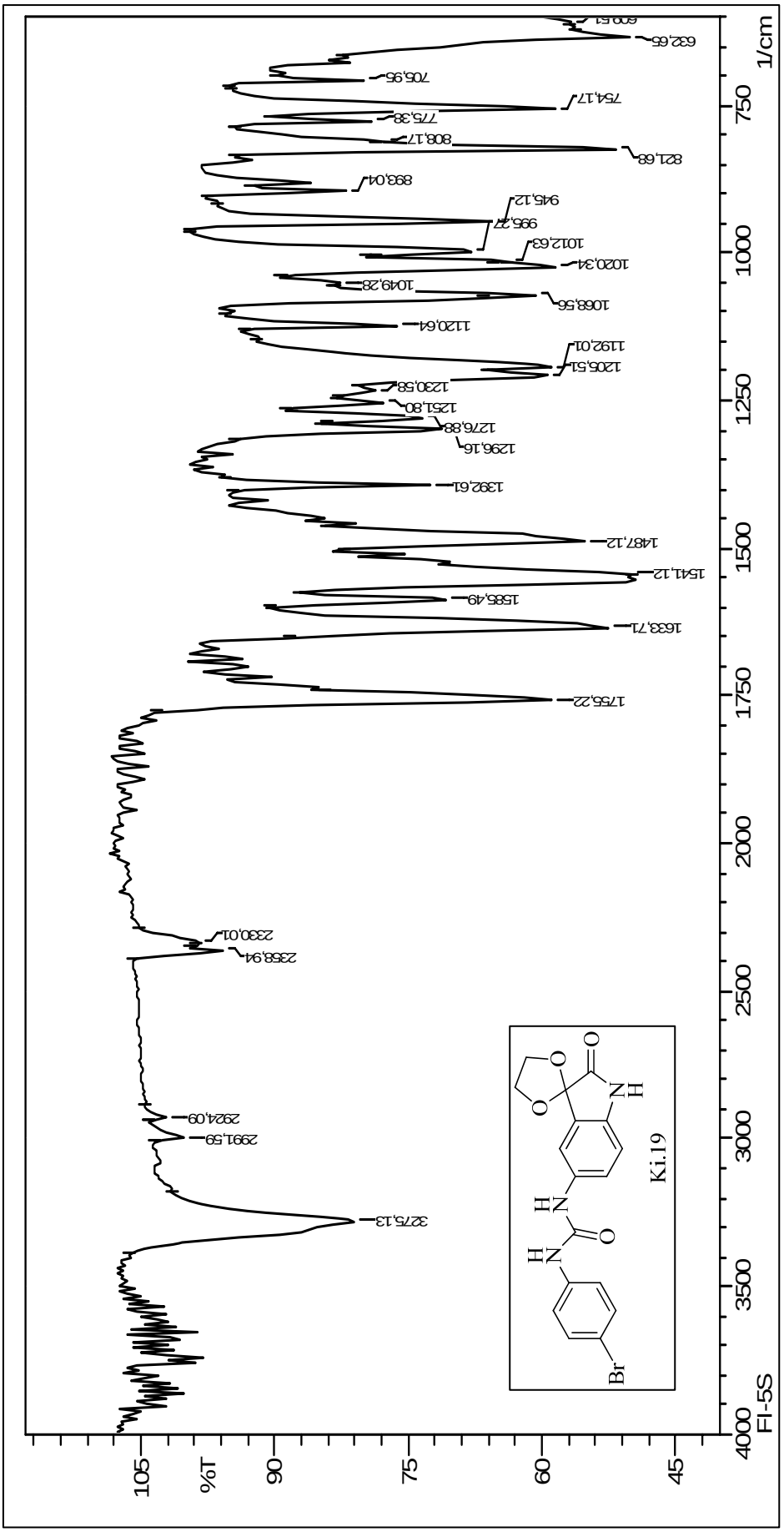
Şekil A.188. Kİ.18 numaralı bileşiğin IR spektrumu



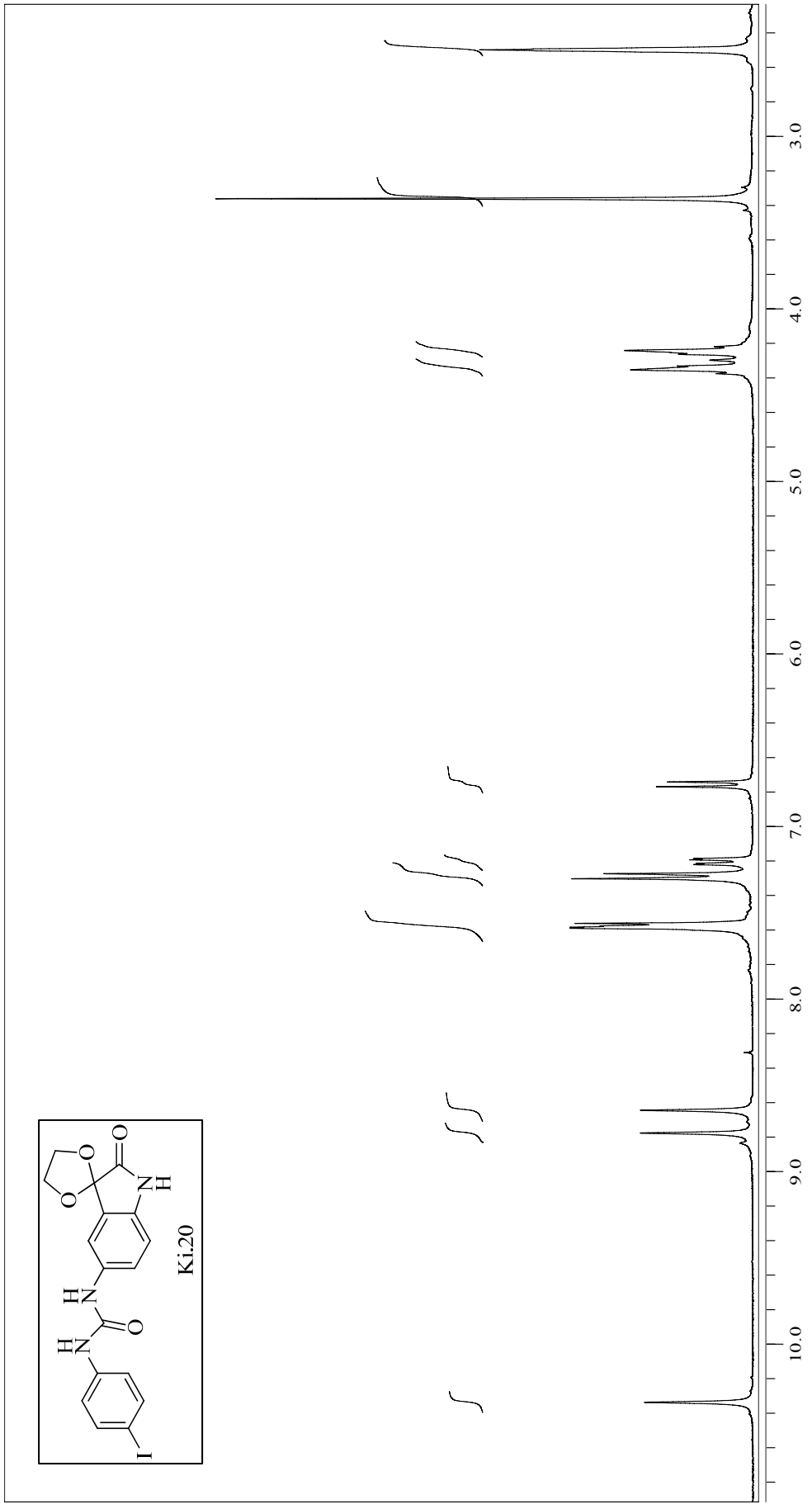
Şekil A.189. Kİ.19 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



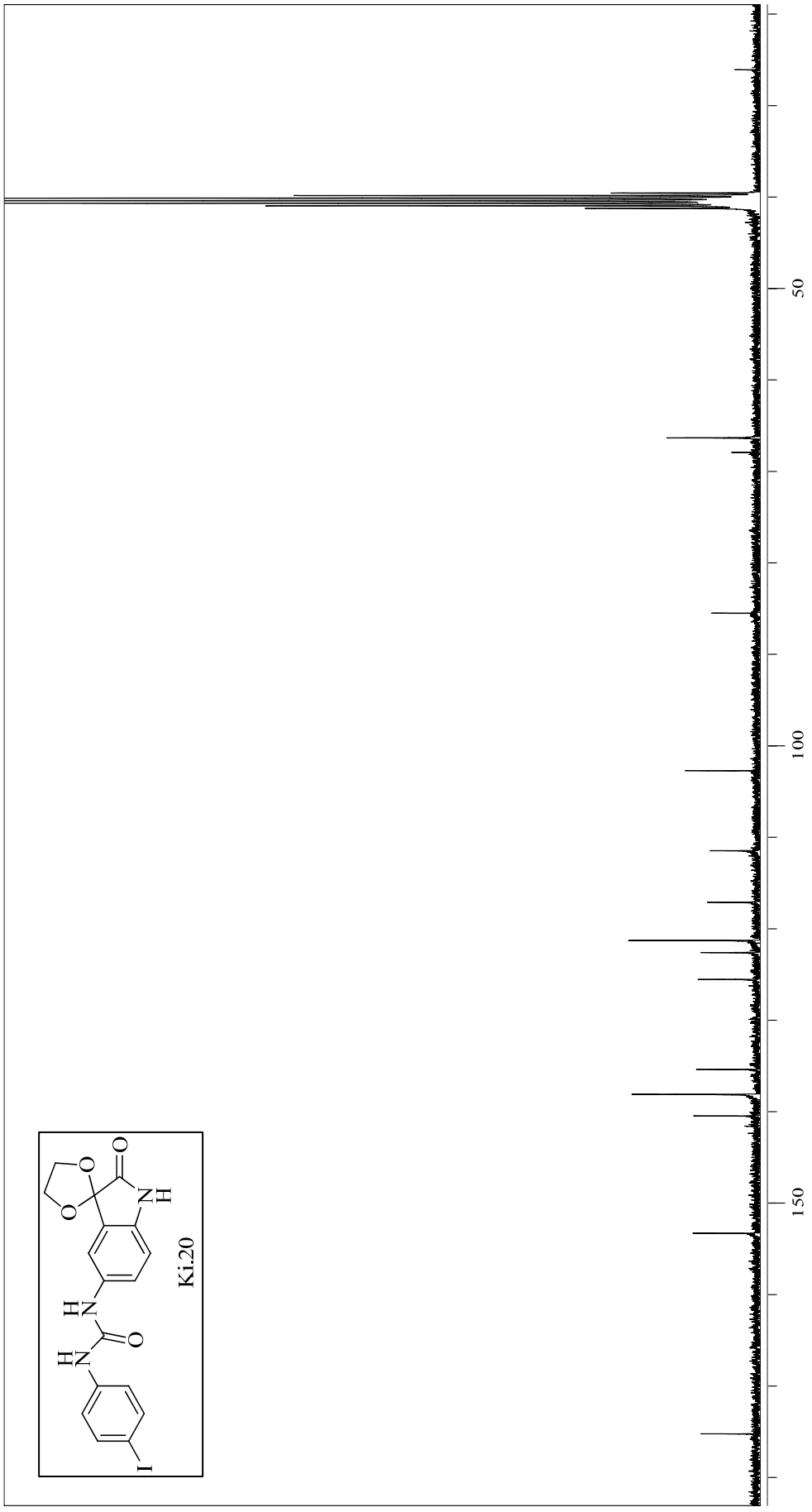
Şekil A.190. Kİ.19 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



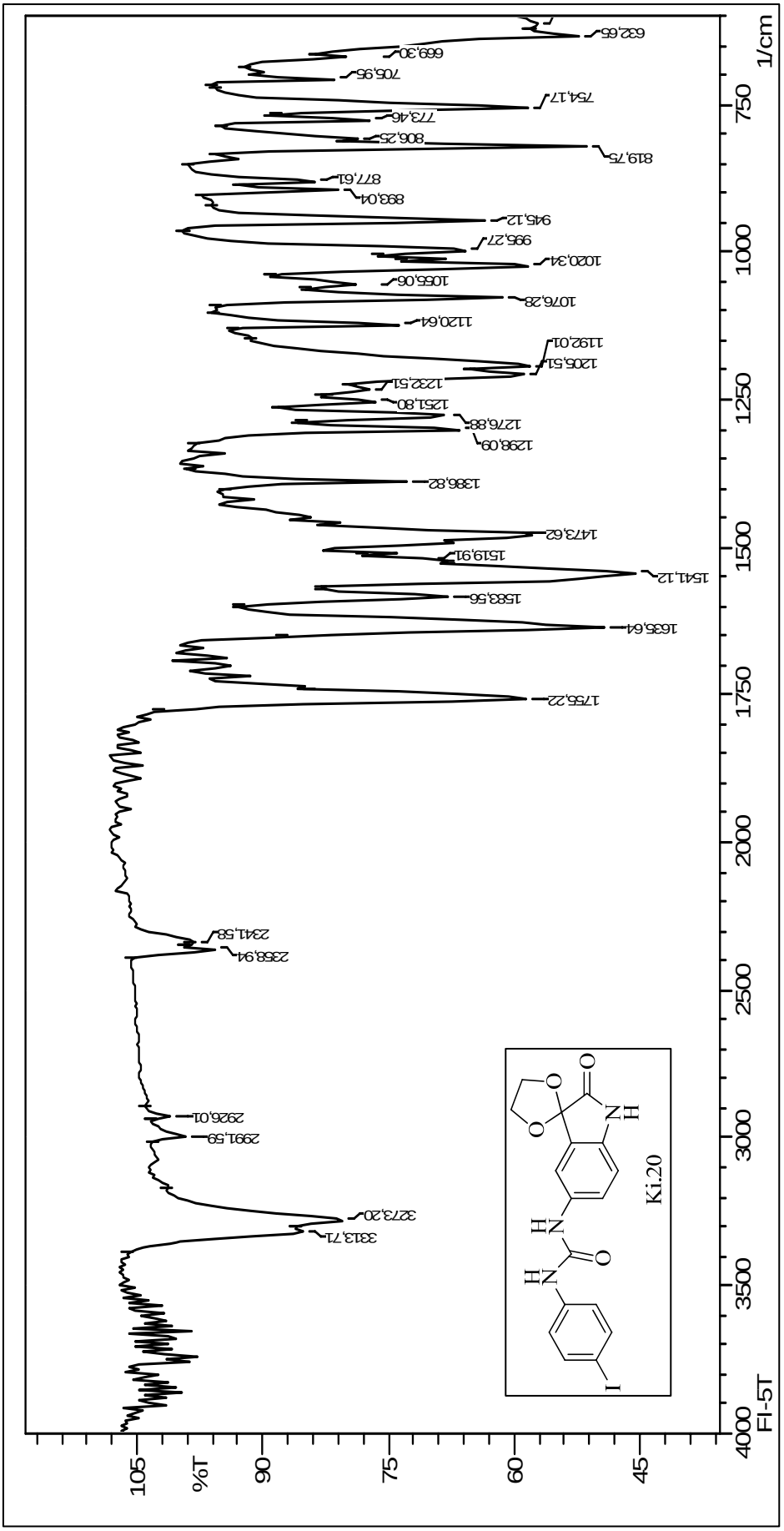
Şekil A.191. Kİ.19 numaralı bileşiğin IR spektrumu



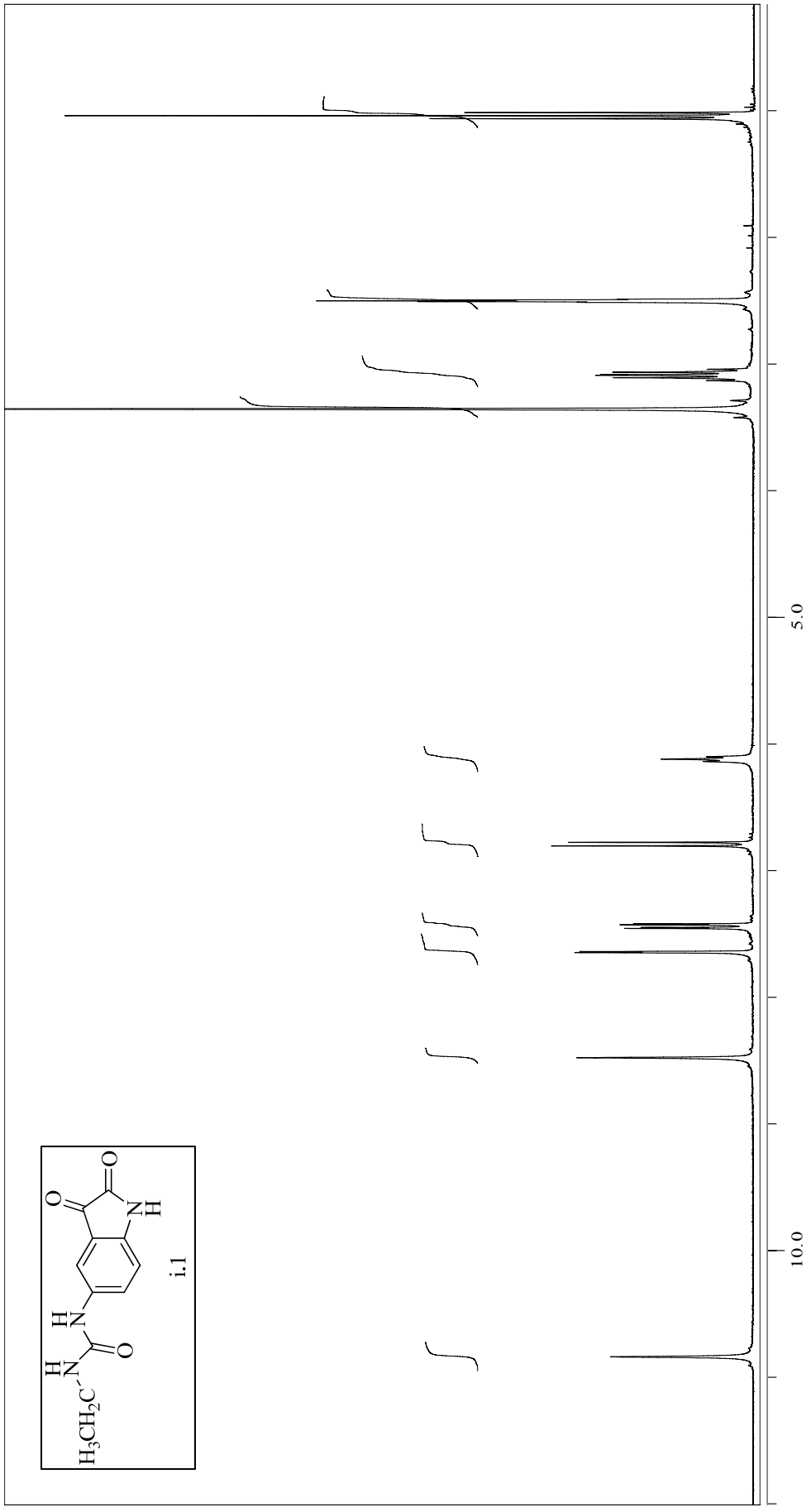
Şekil A.192. Kİ.20 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



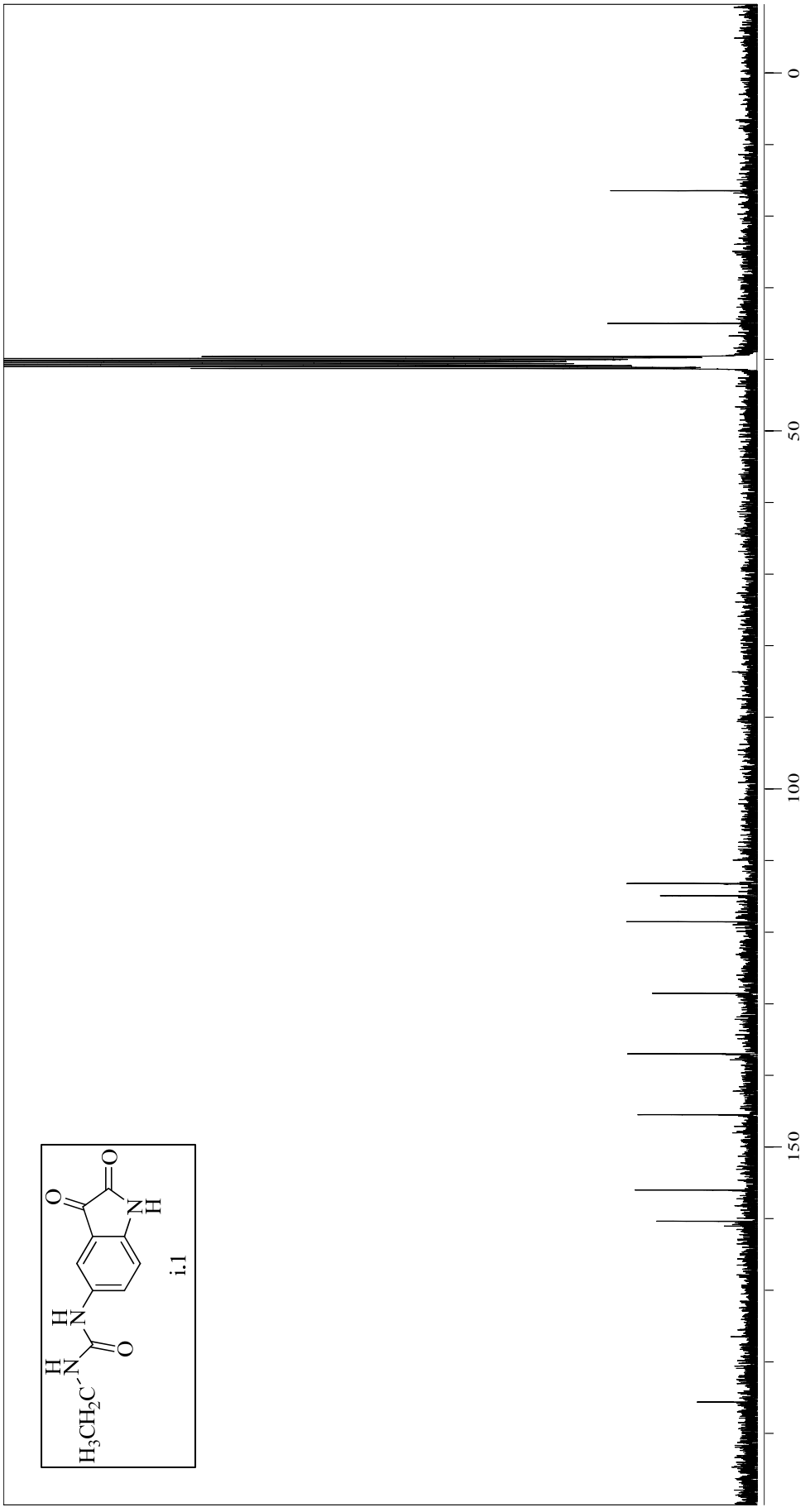
Şekil A.193. Kİ.20 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



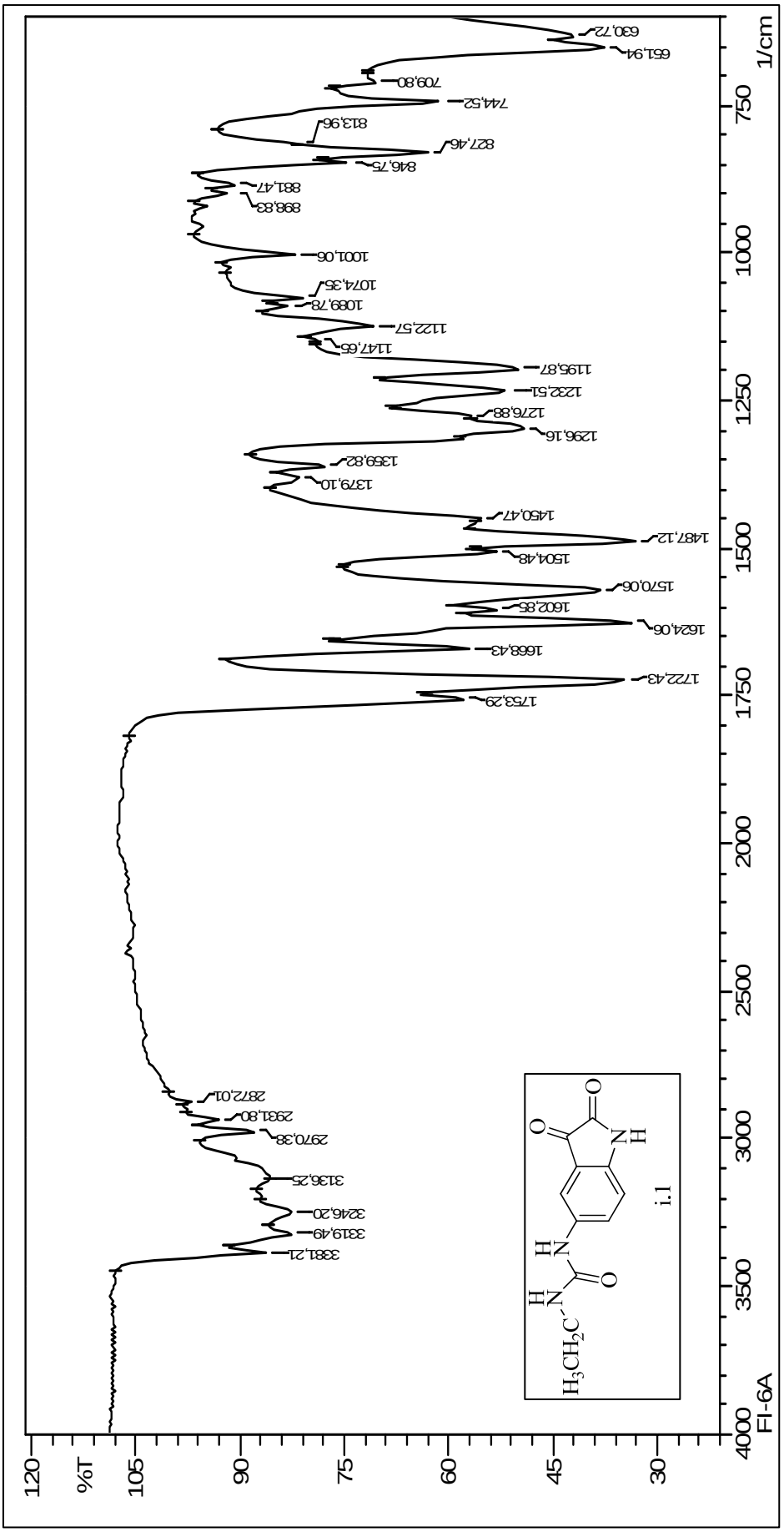
Şekil A.194. Kİ.20 numaralı bileşiğin IR spektrumu



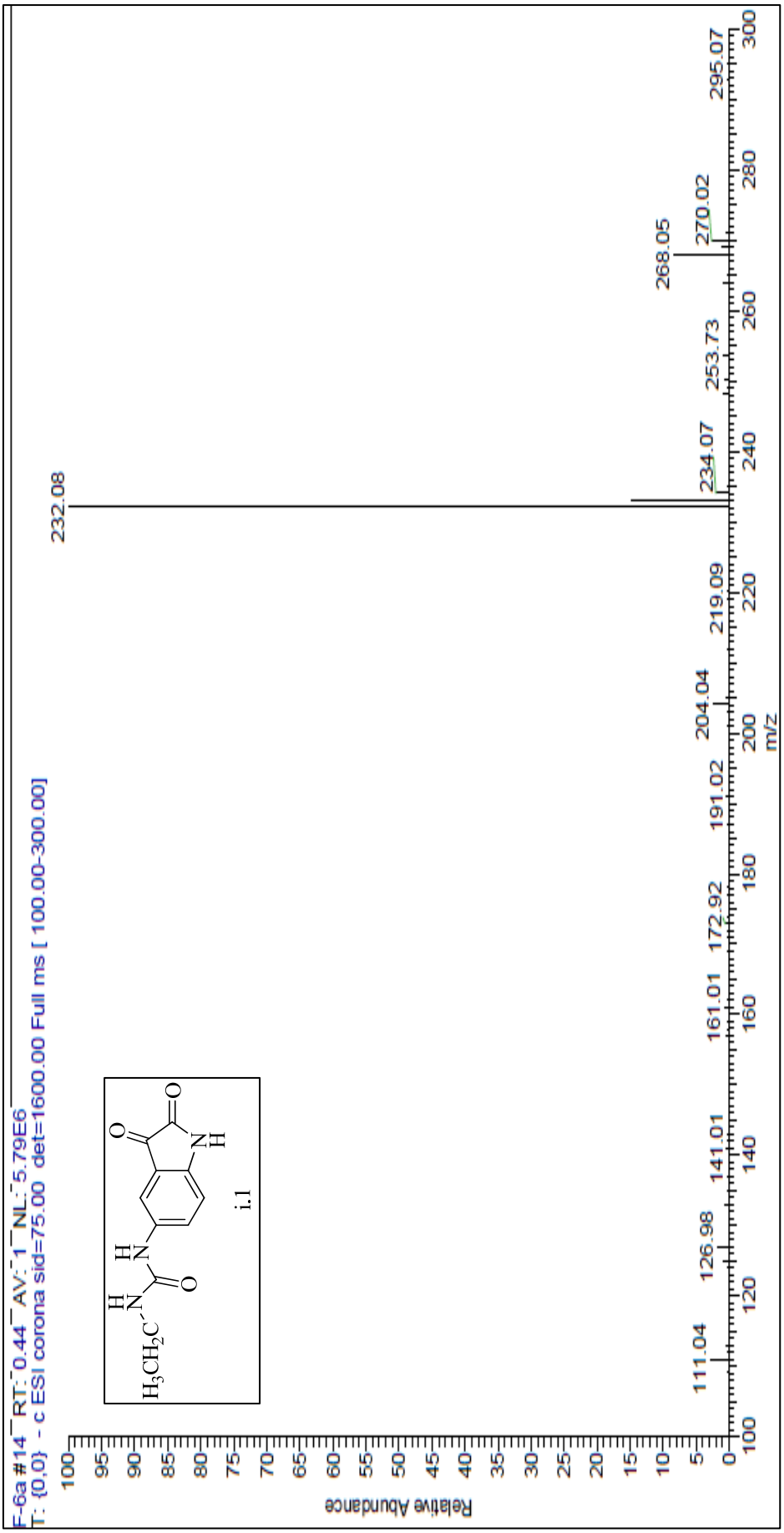
Şekil A.195. İ.1 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



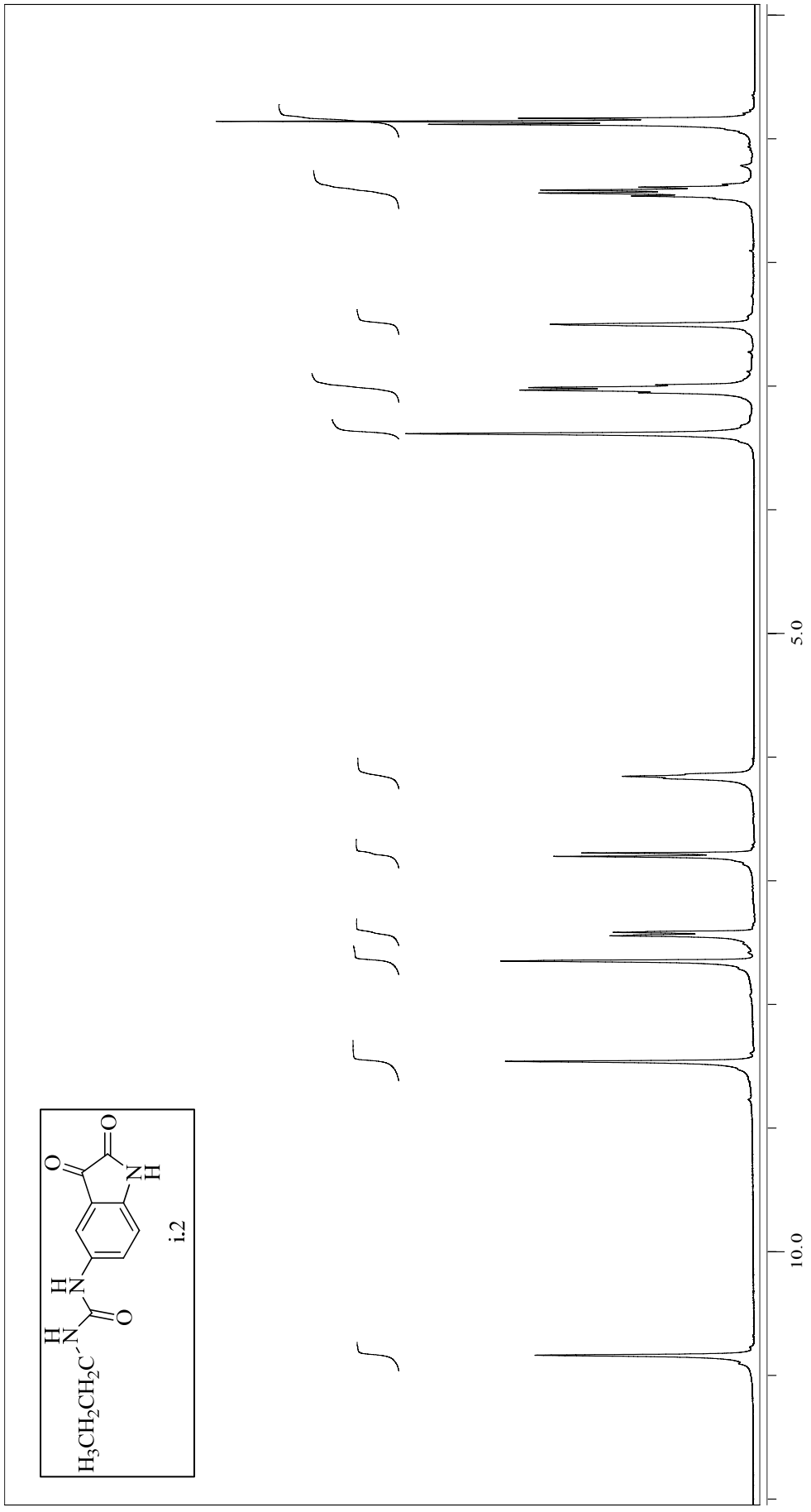
Şekil A.196. İ.1 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



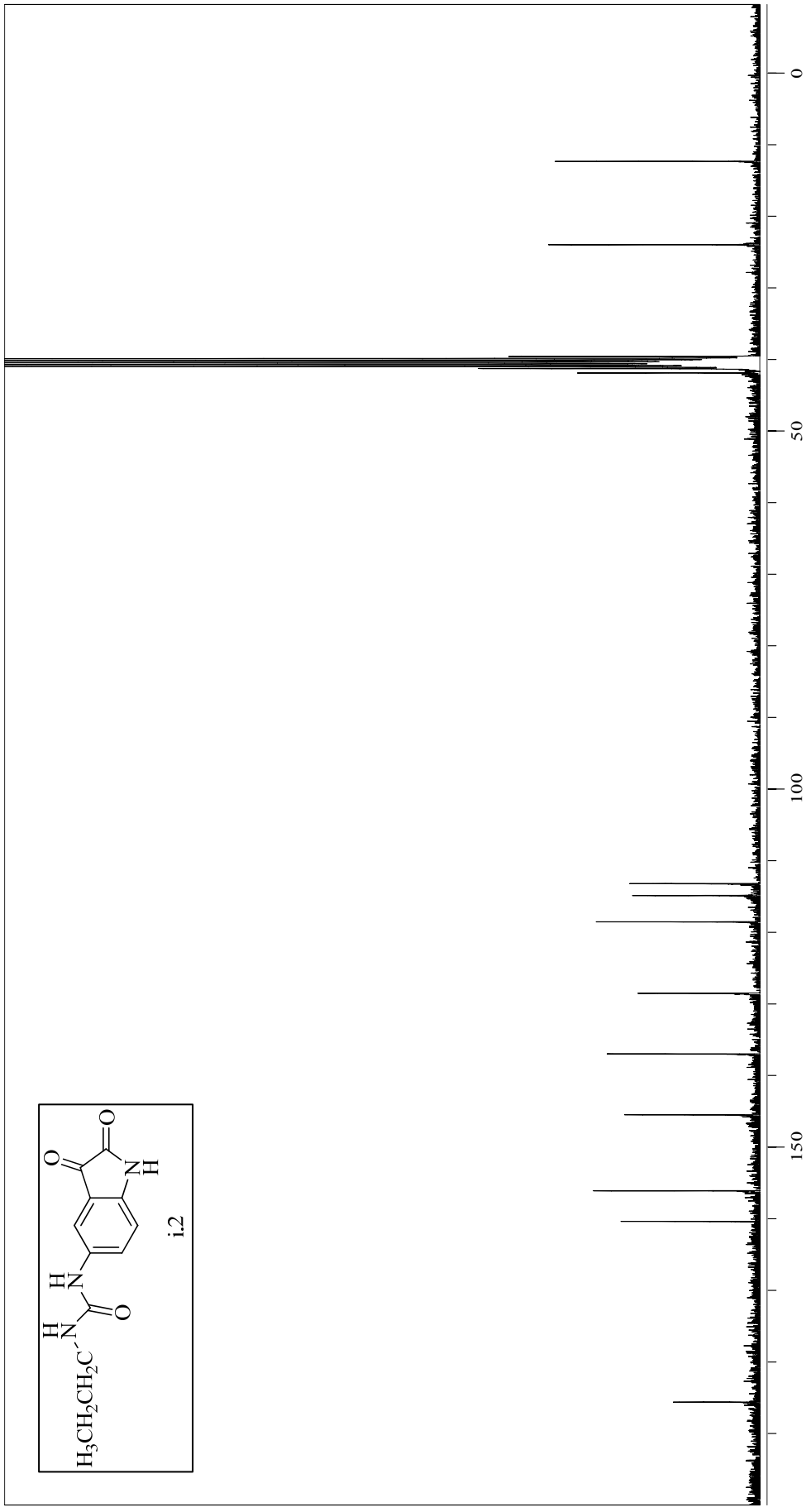
Şekil A.197. İ.1 numaralı bileşiğin IR spektrumu



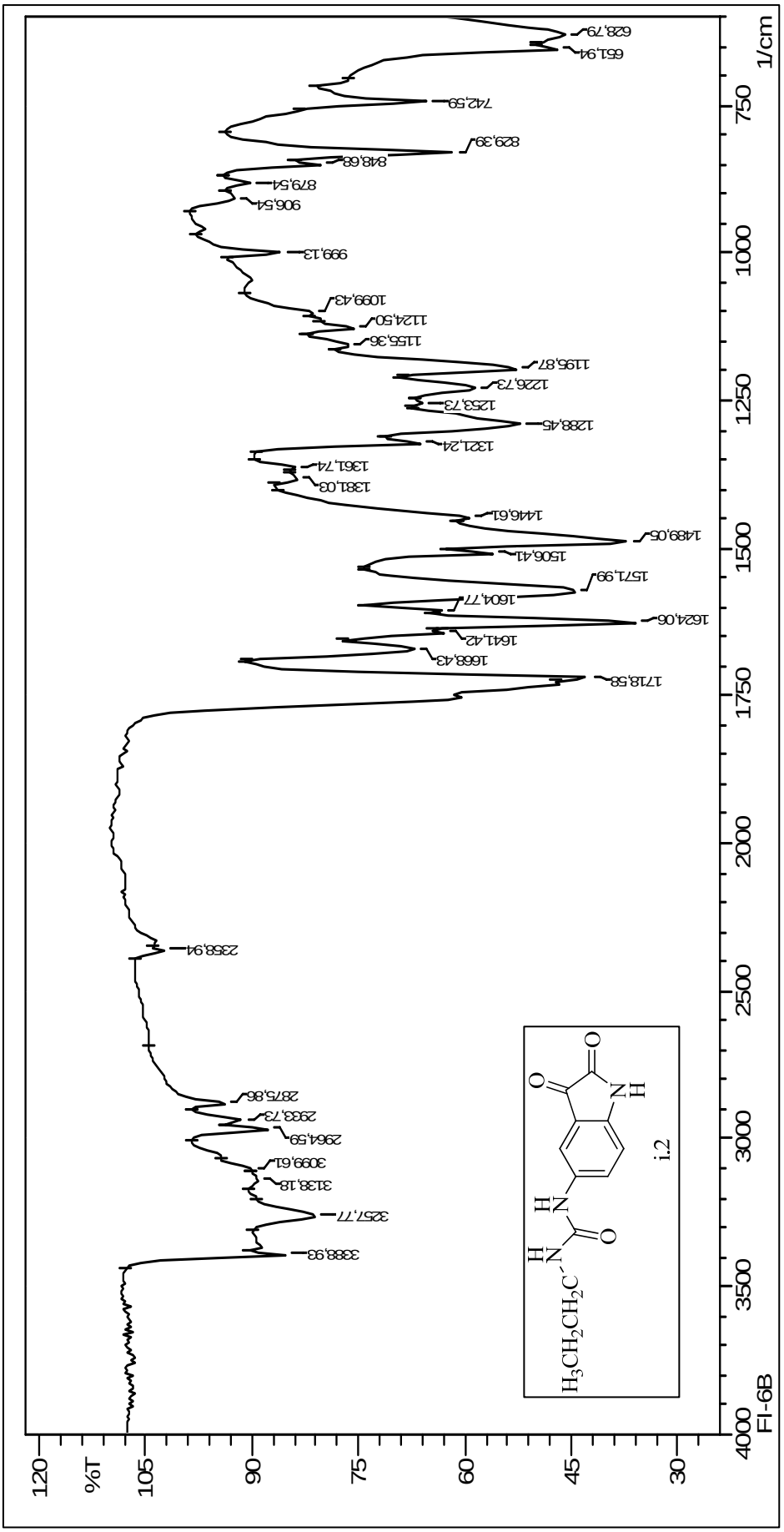
Şekil A.198. İ.1 numaralı bileşiğin MS spektrumu



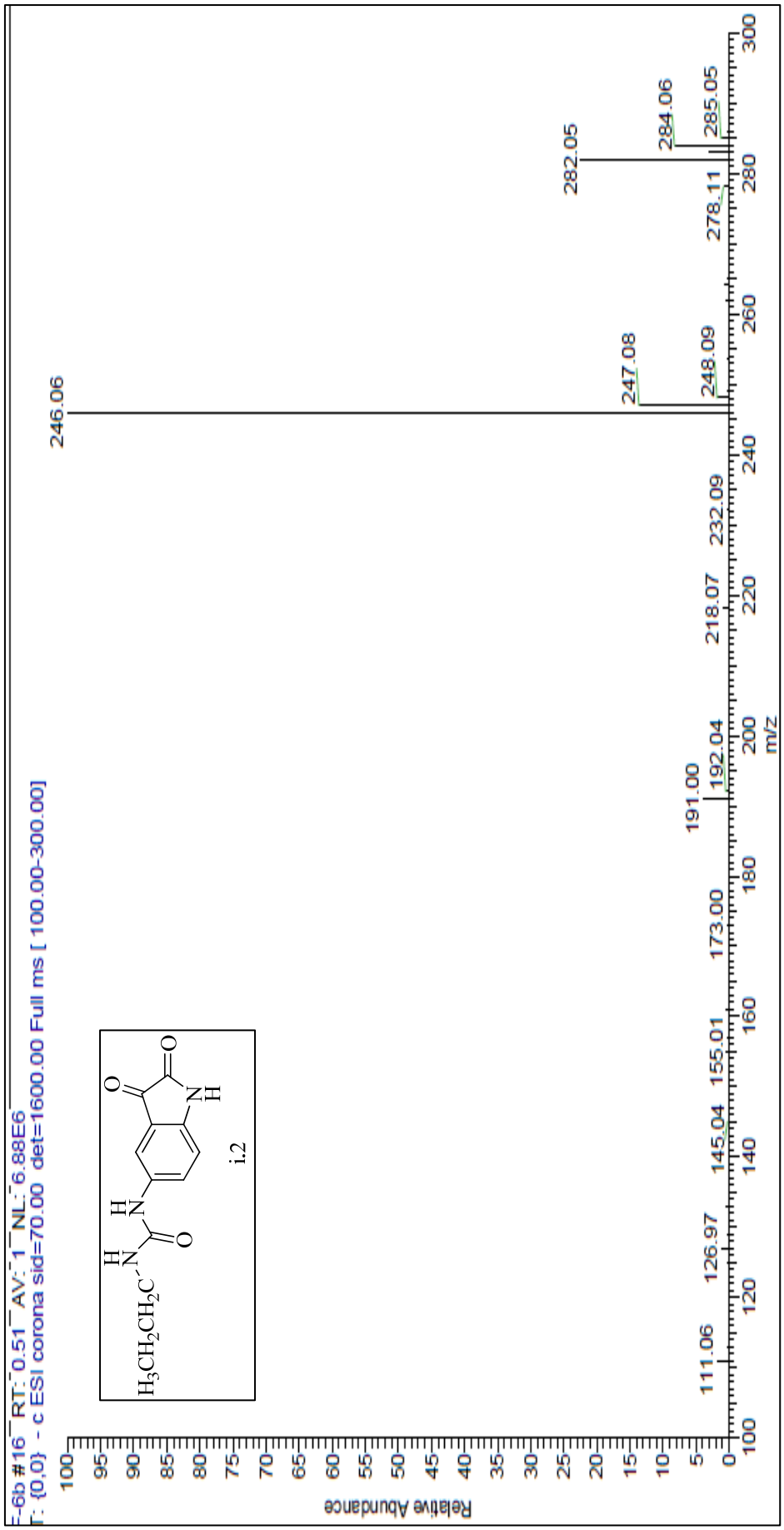
Şekil A.199. İ.2 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



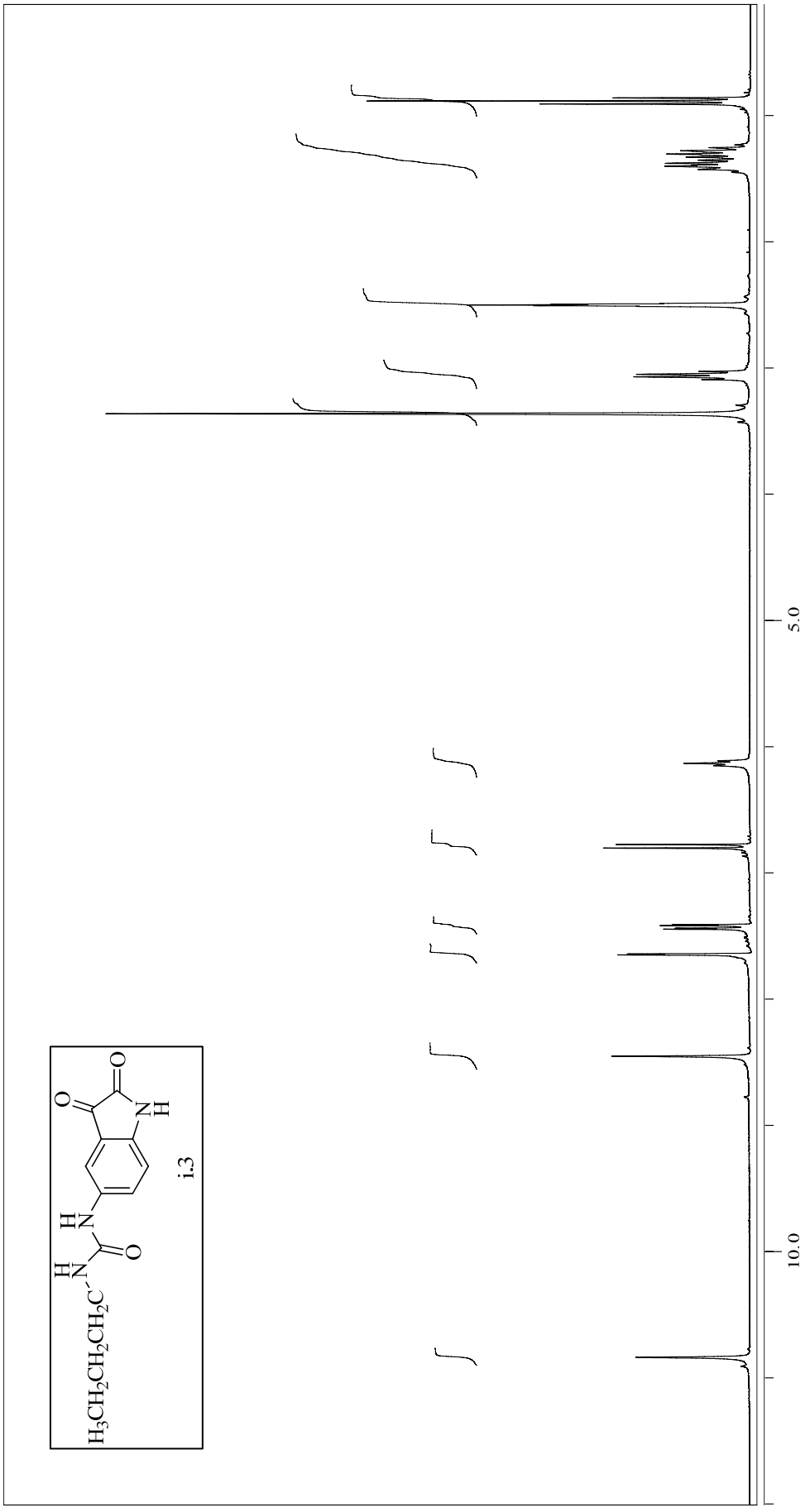
Şekil A.200. İ.2 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



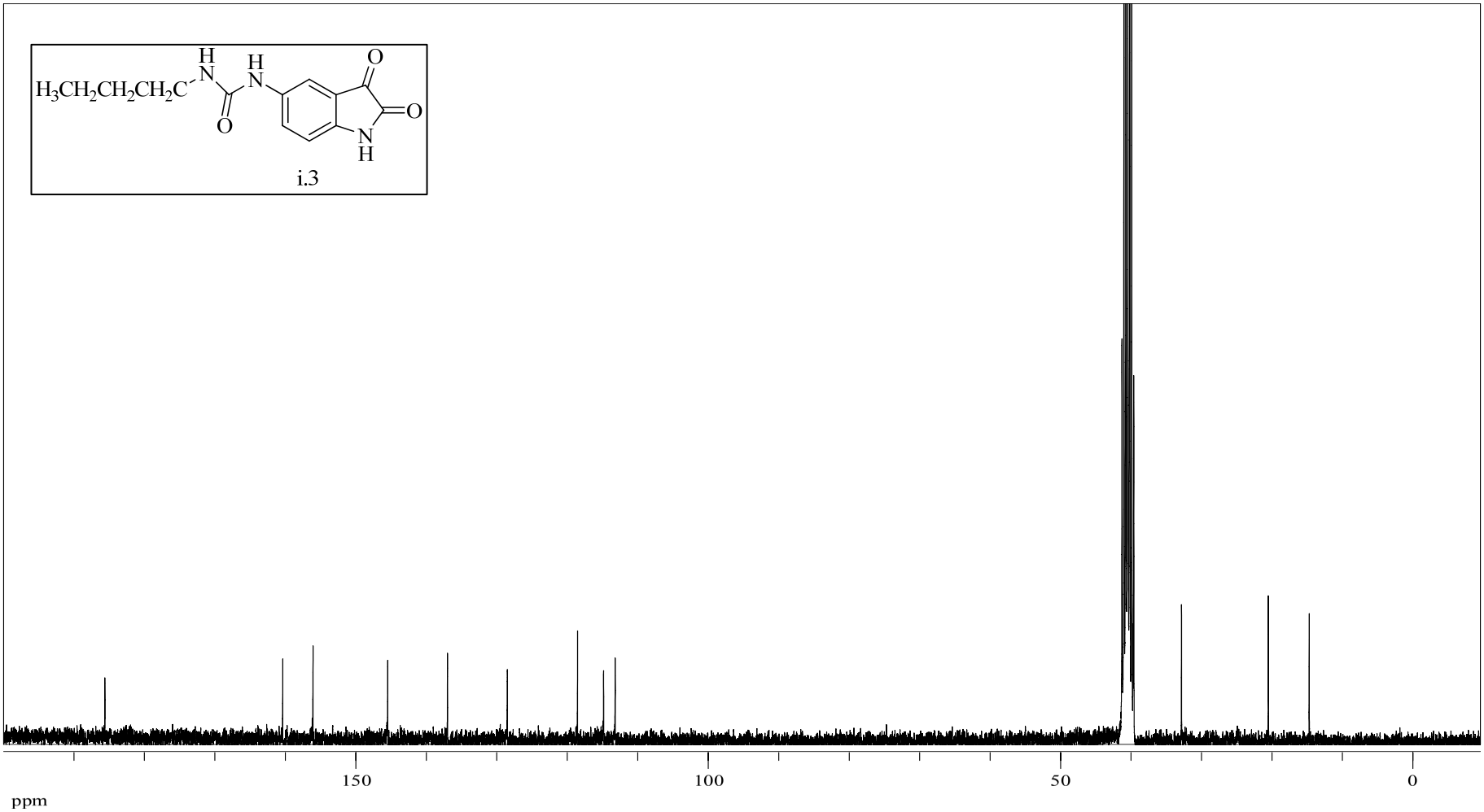
Şekil A.20 1. İ.2 numaralı bileşiğin IR spektrumu



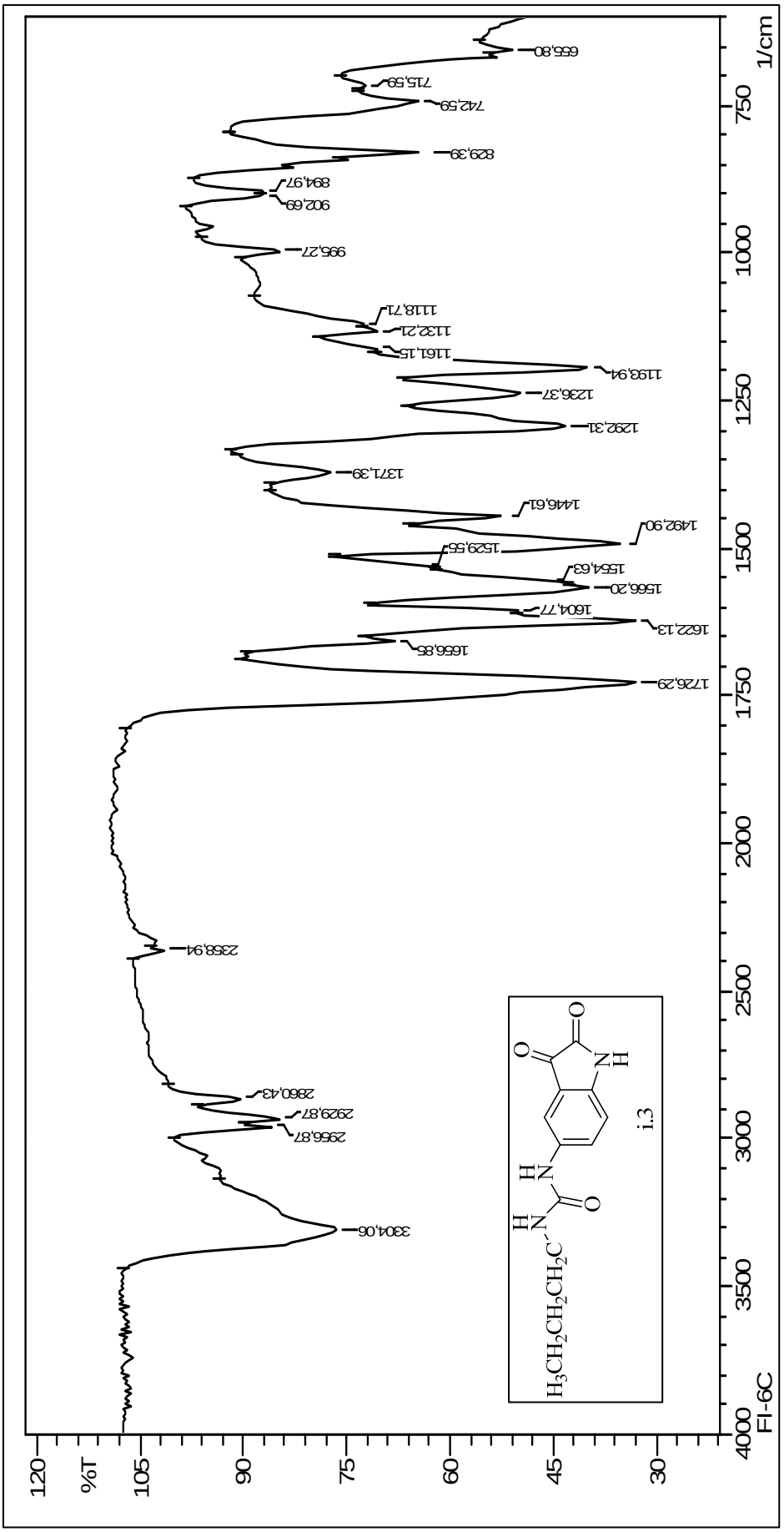
Şekil A.202. İ.2 numaralı bileşiğin MS spektrumu



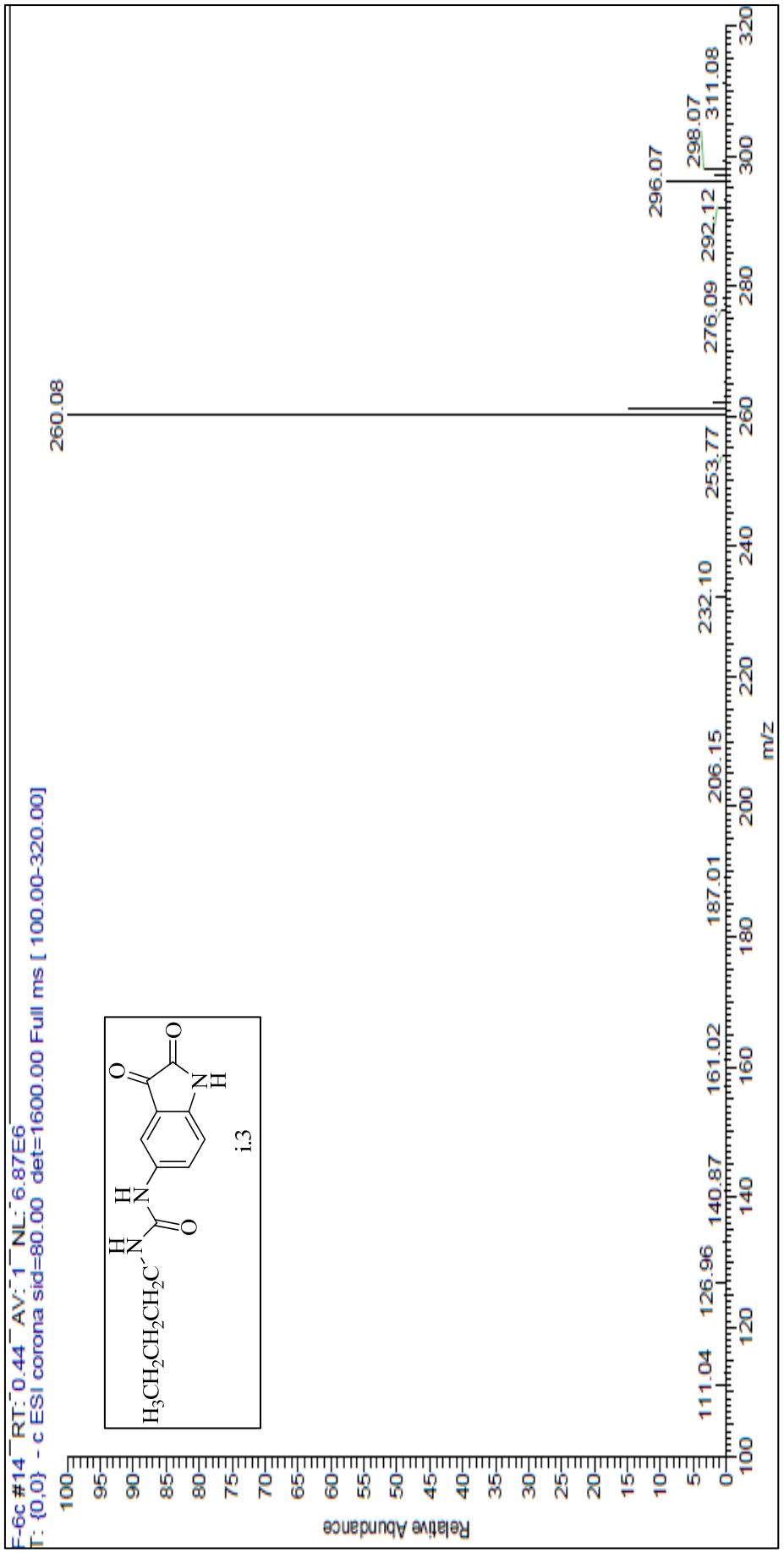
Şekil A.203. İ.3 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



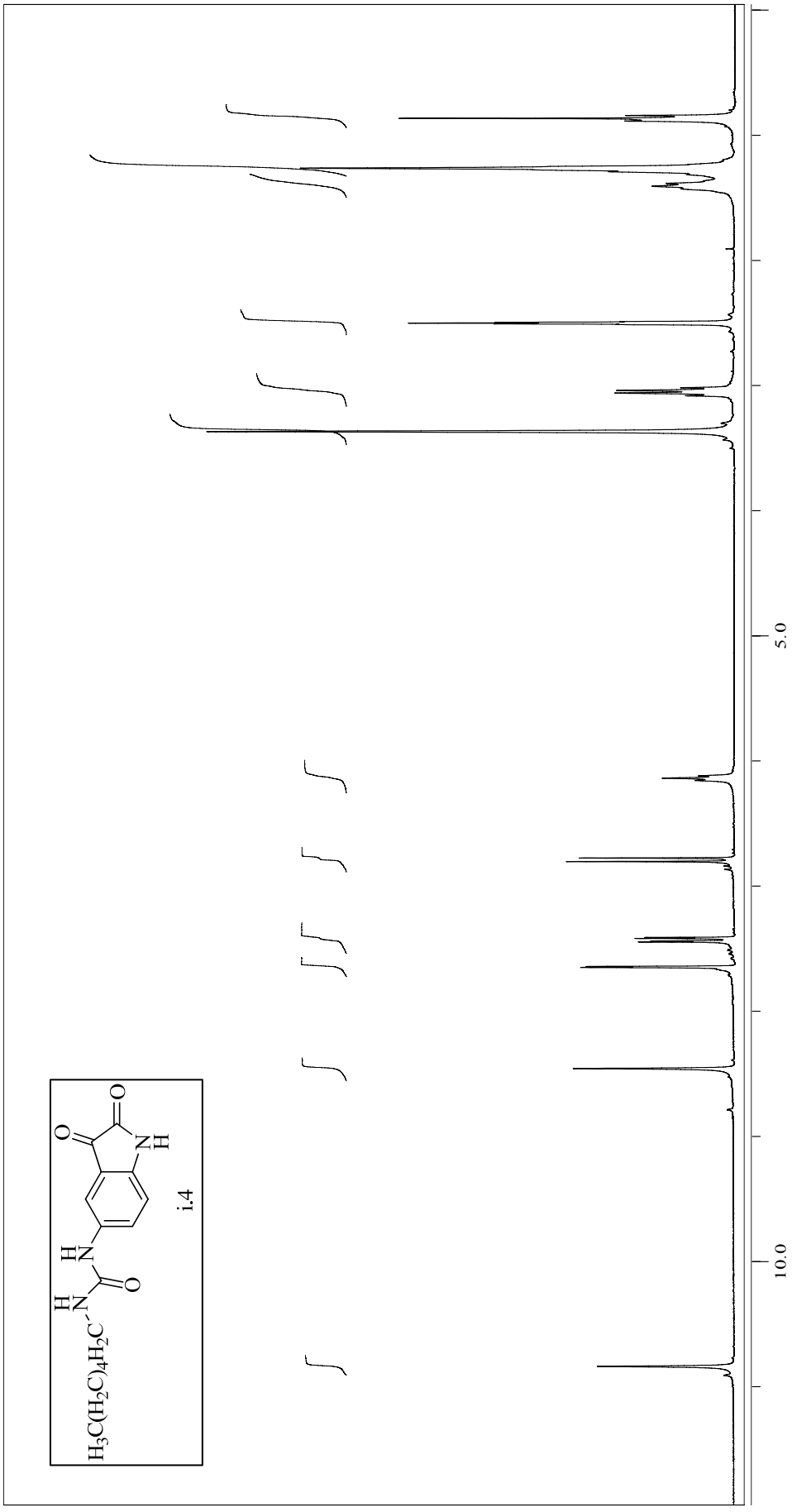
Şekil A.204. İ.3 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



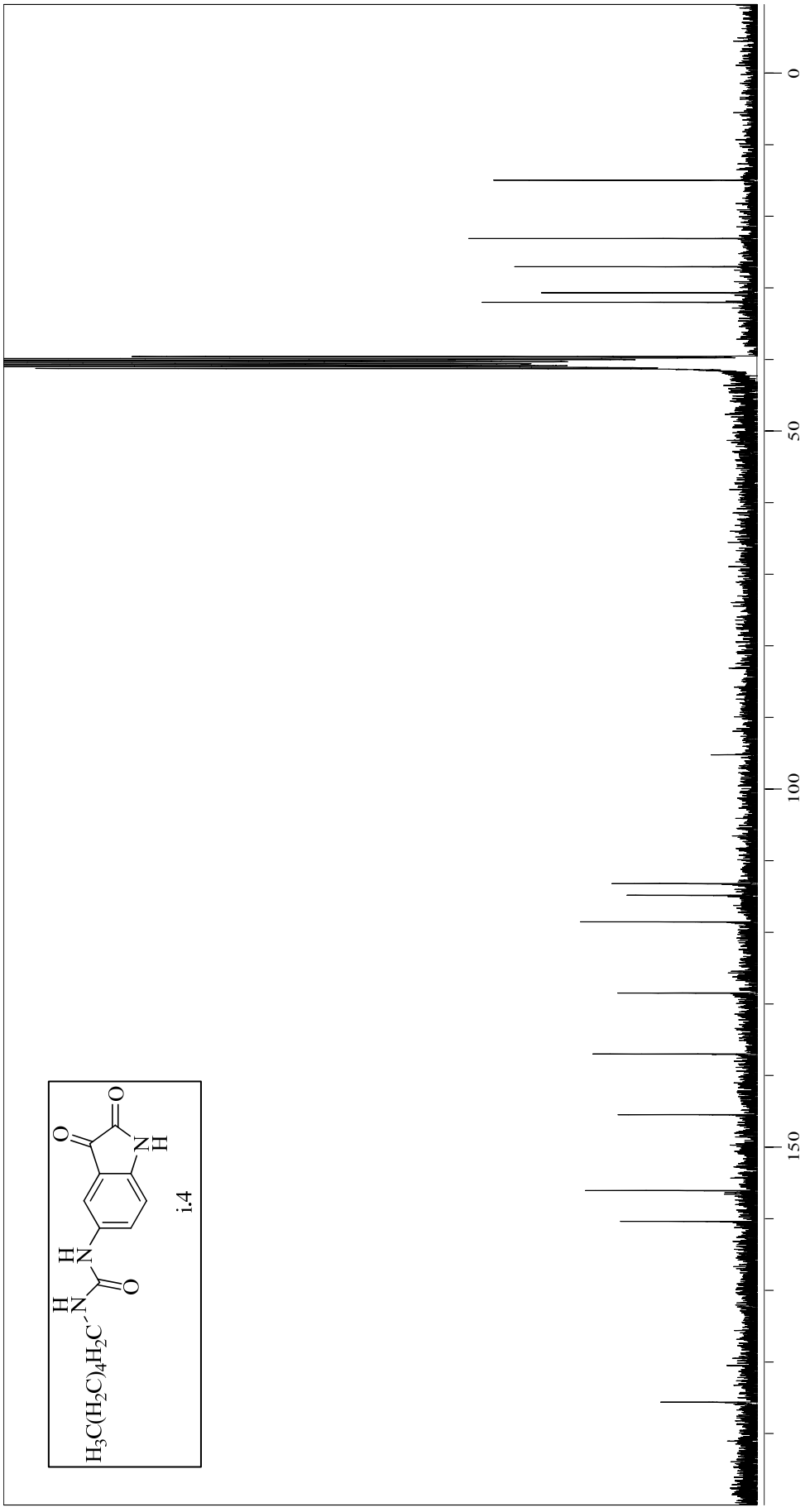
Şekil A.205. İ.3 numaralı bileşiğin IR spektrumu



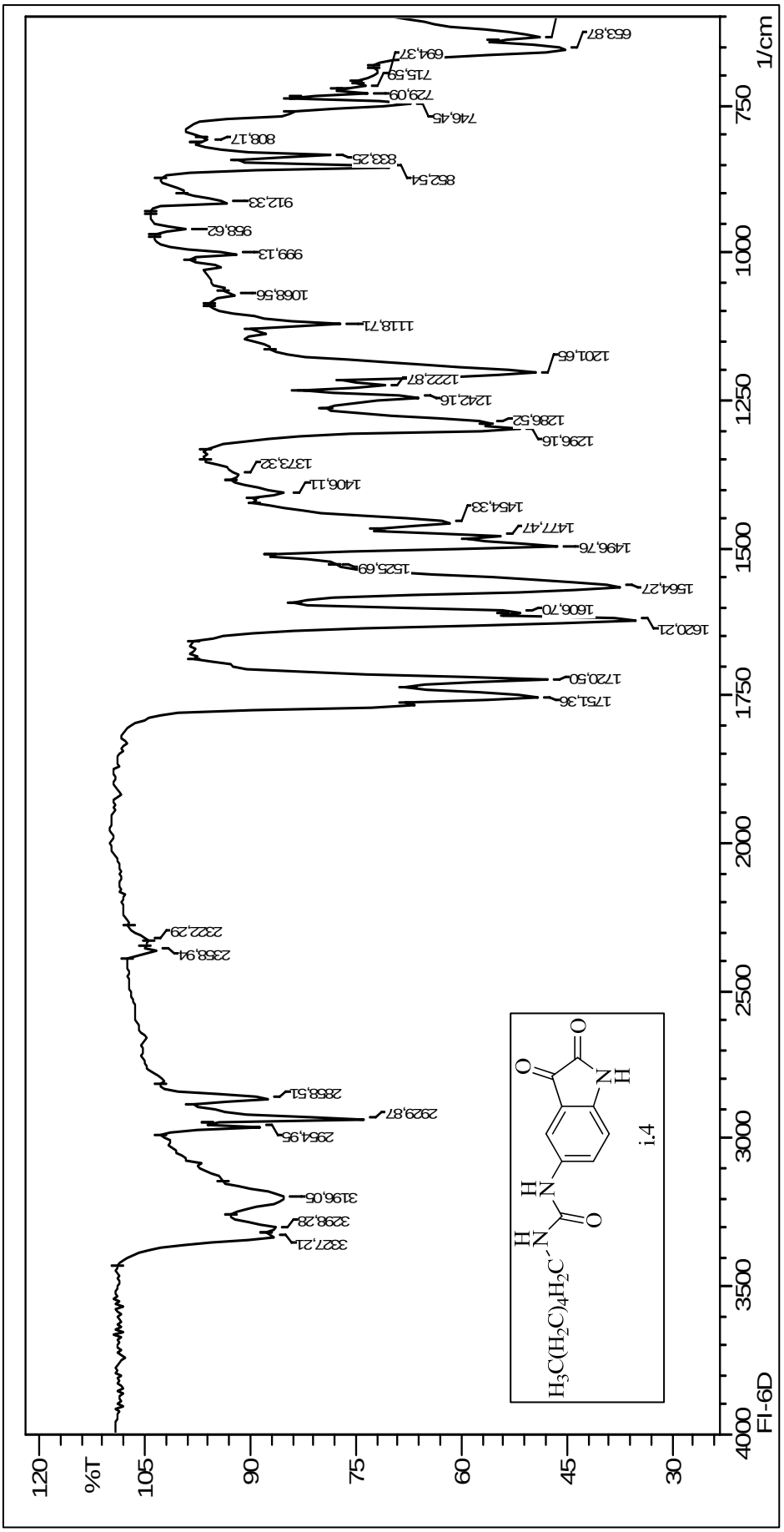
Şekil A.206. İ.3 numaralı bileşiğin MS spektrumu



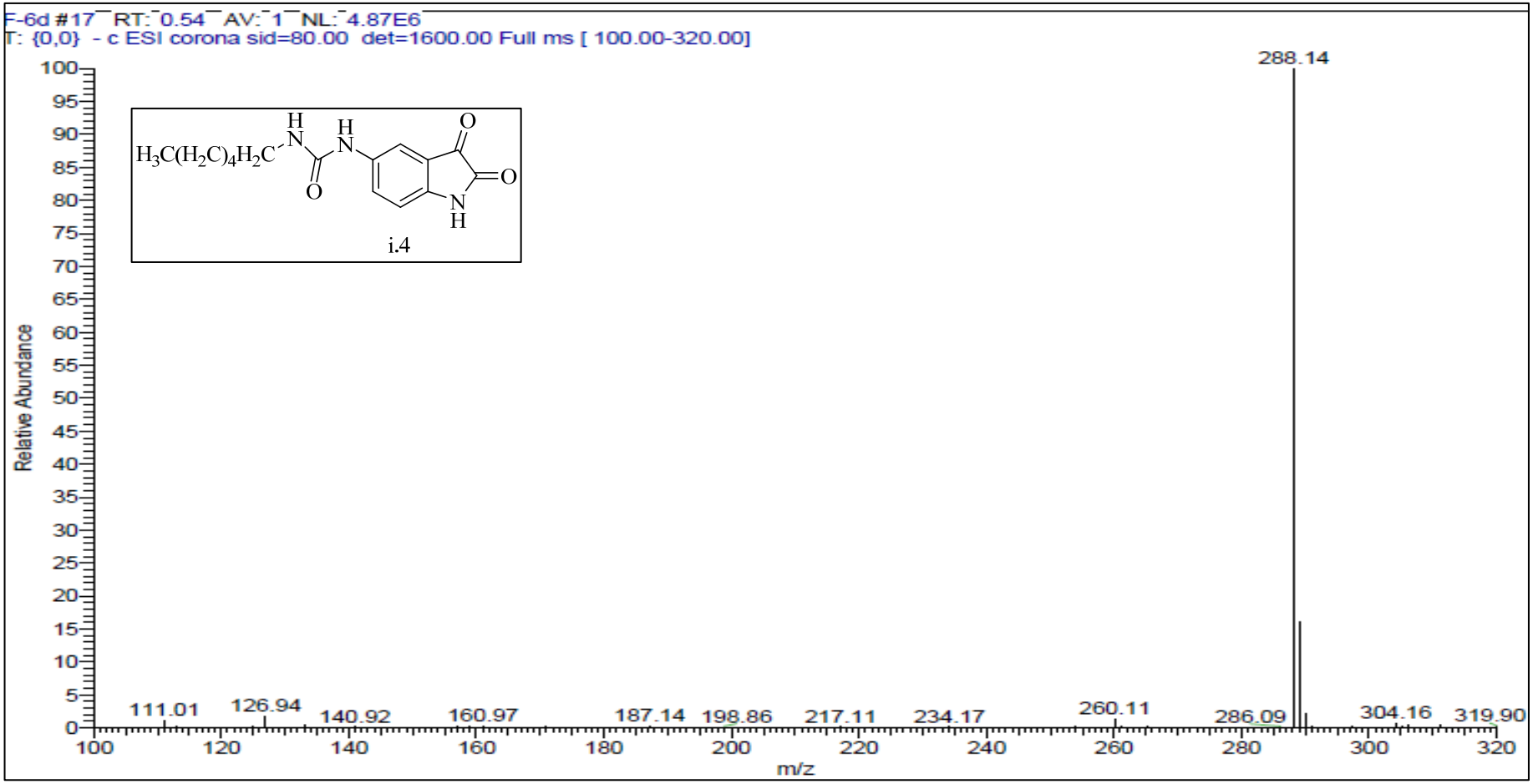
Şekil A.207. İ.4 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



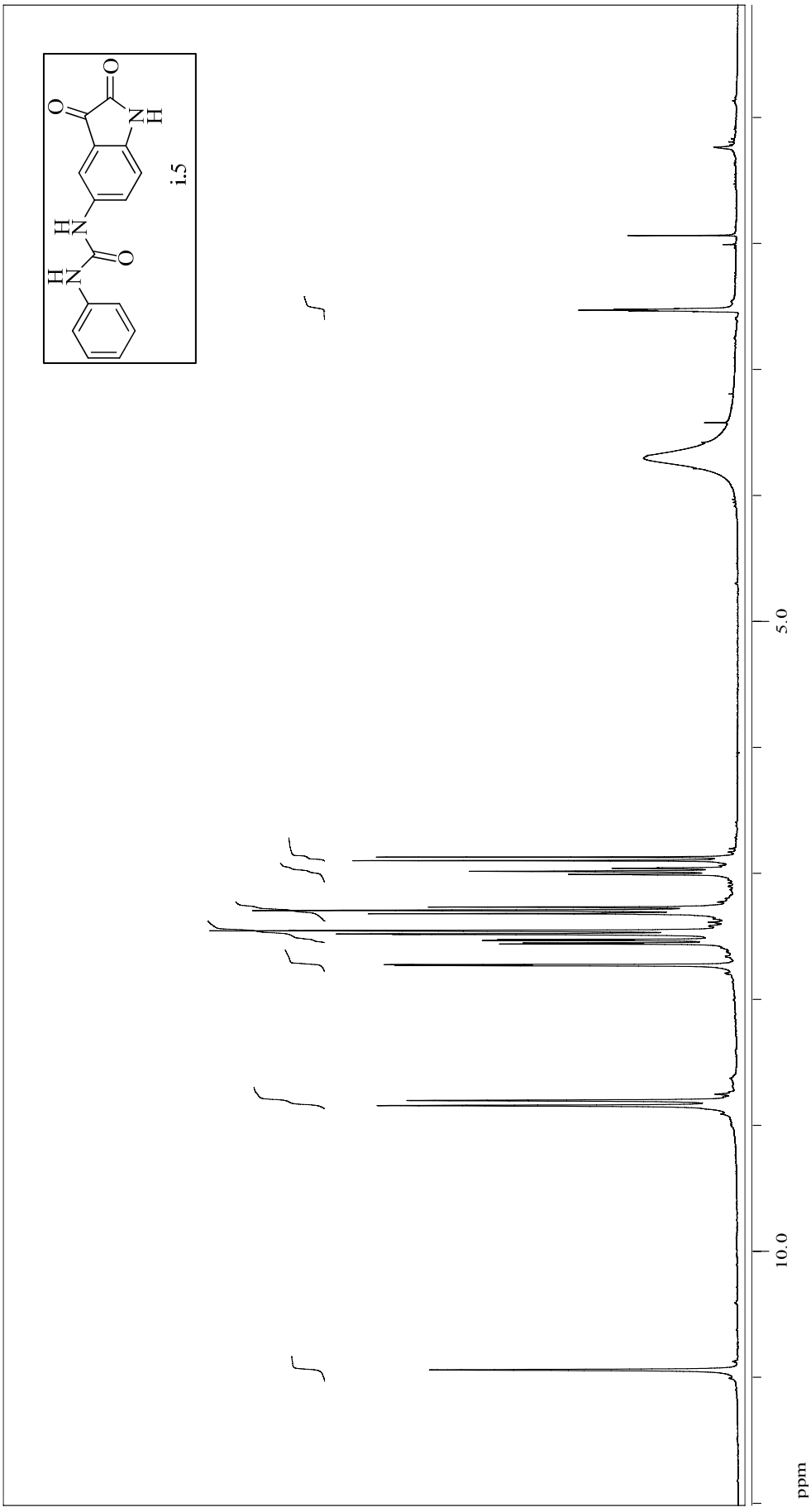
Şekil A.208. İ.4 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



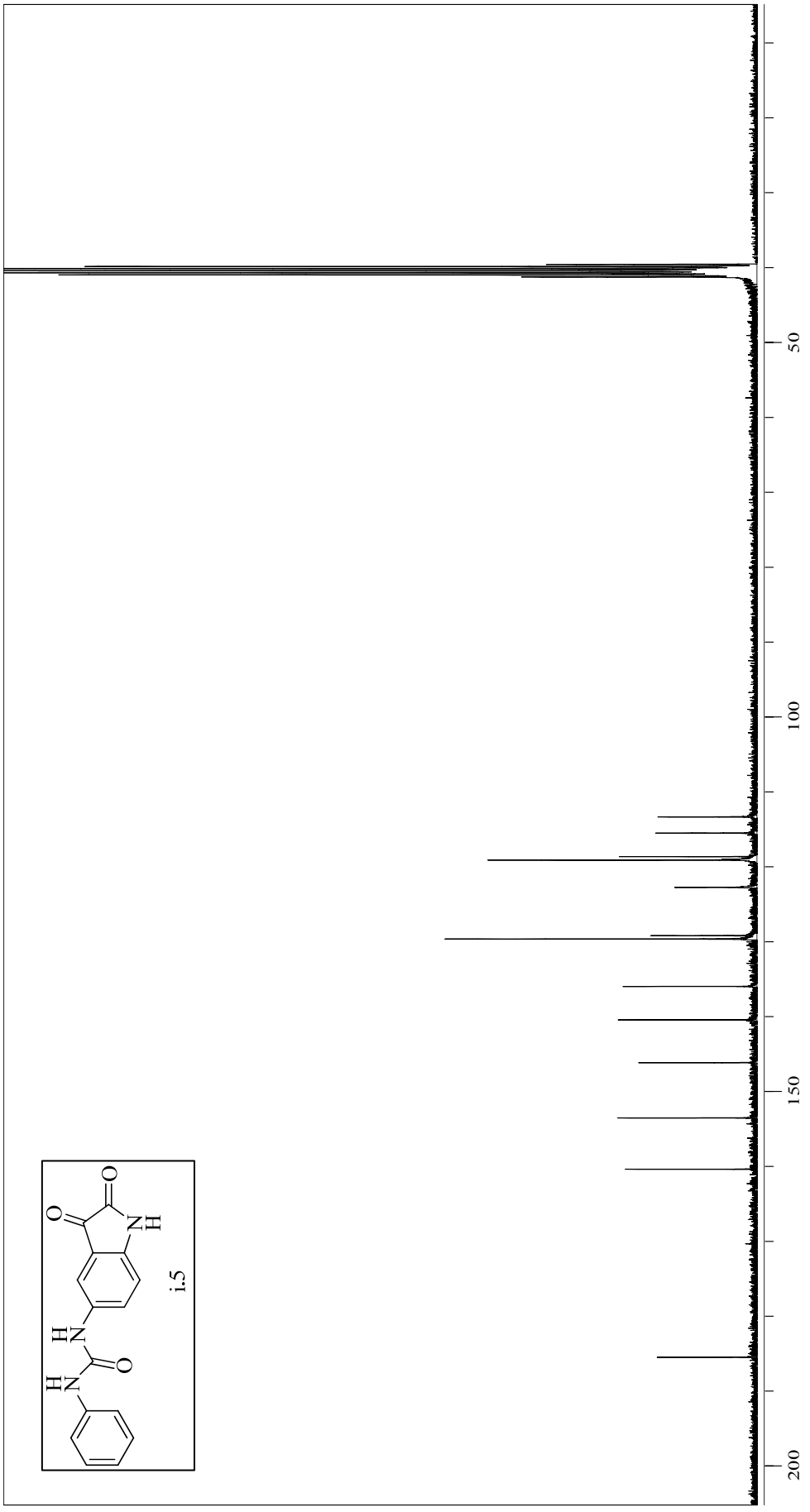
Şekil A.209. İ.4 numaralı bileşiğin IR spektrumu



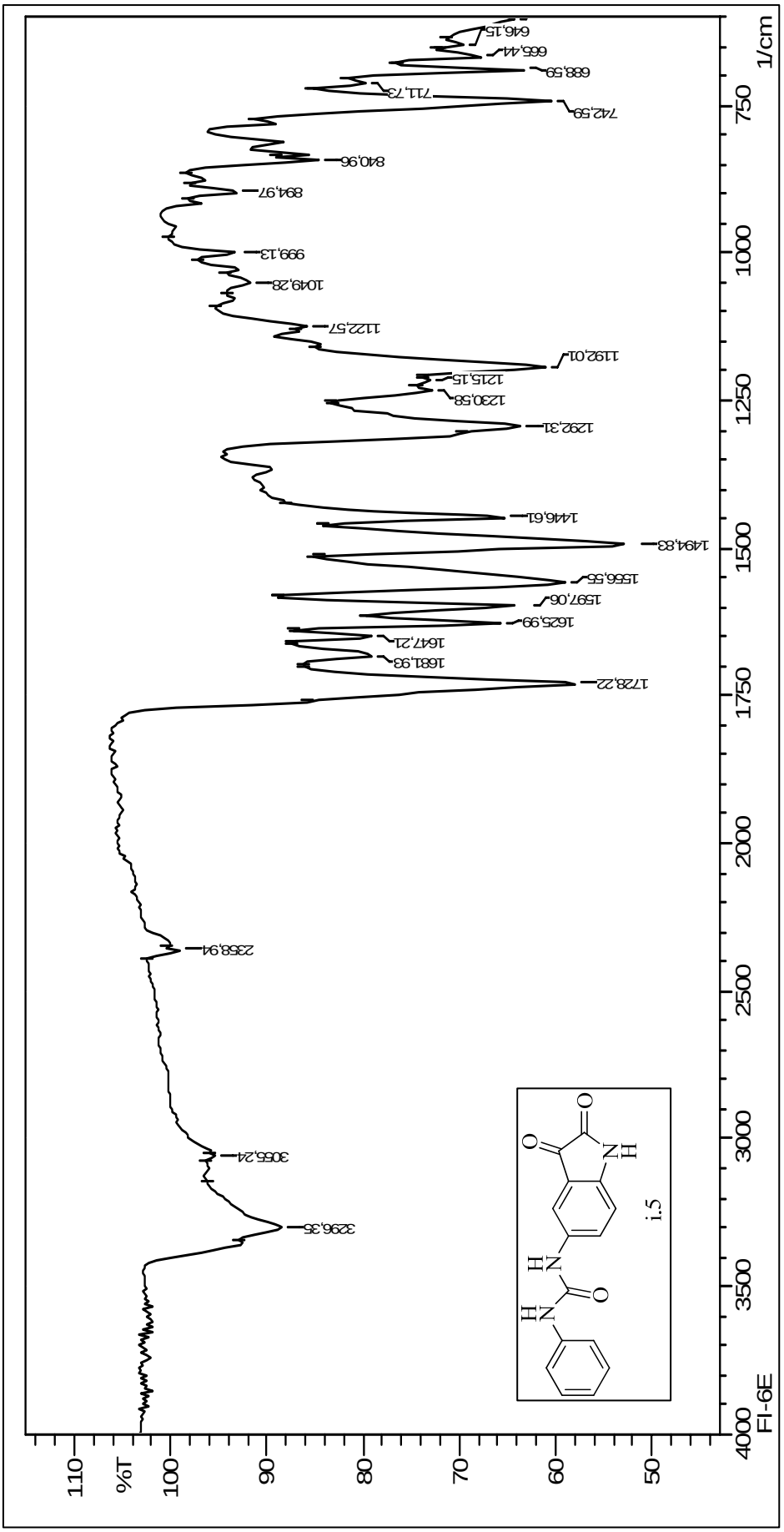
Şekil A.210. İ.4 numaralı bileşiğin MS spektrumu



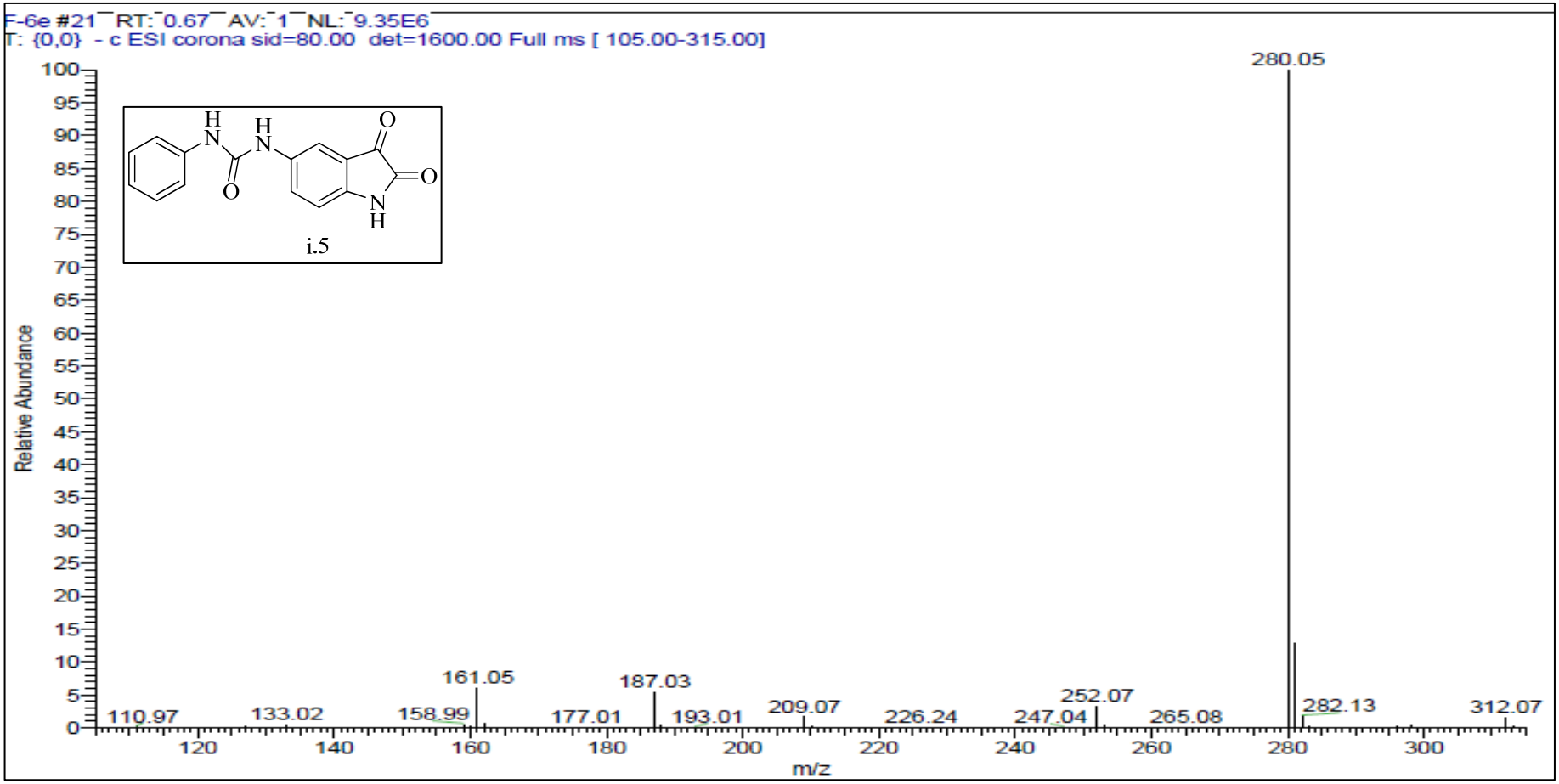
Şekil A.211. İ.5 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



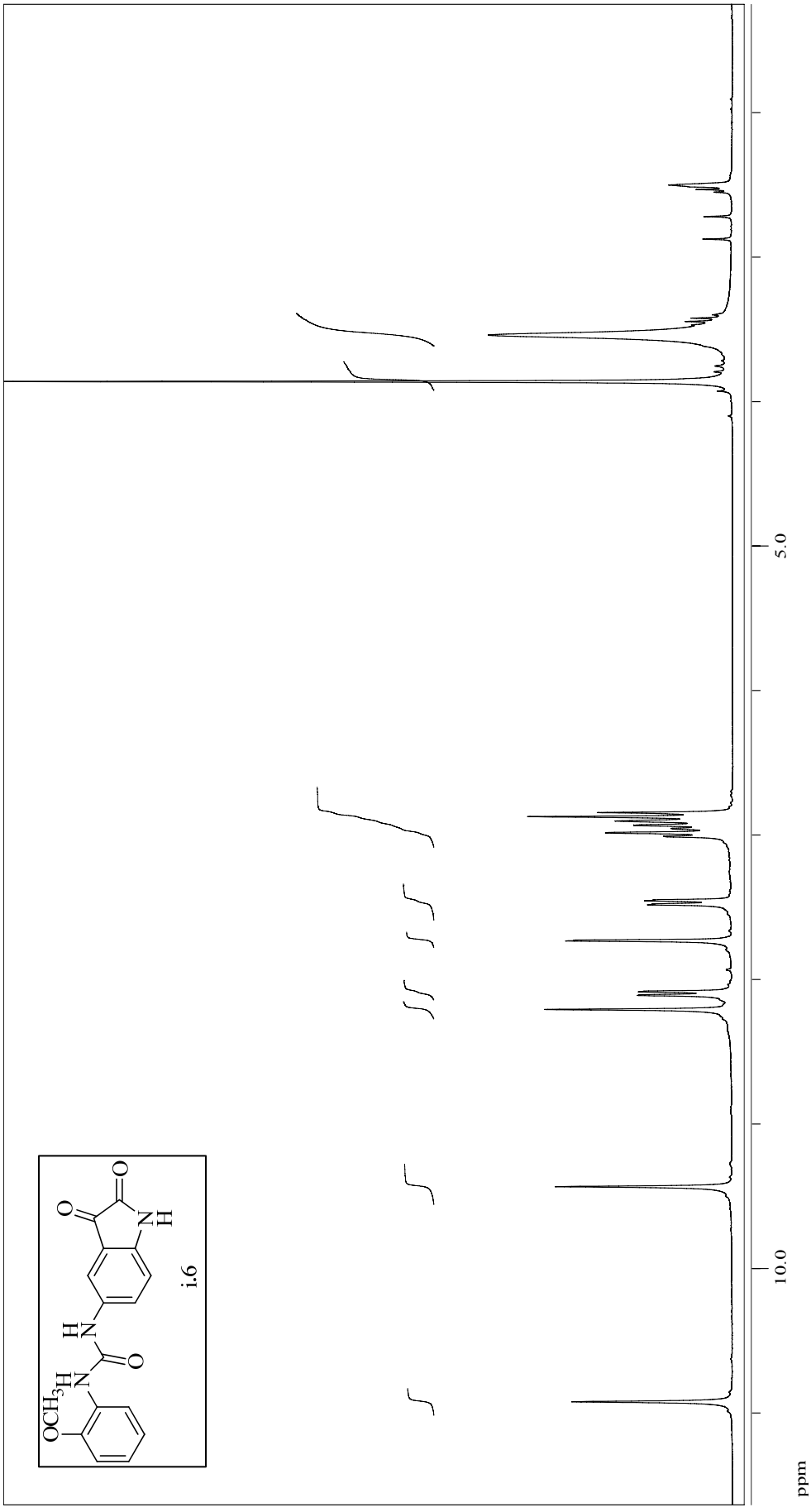
Şekil A.212. İ.5 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



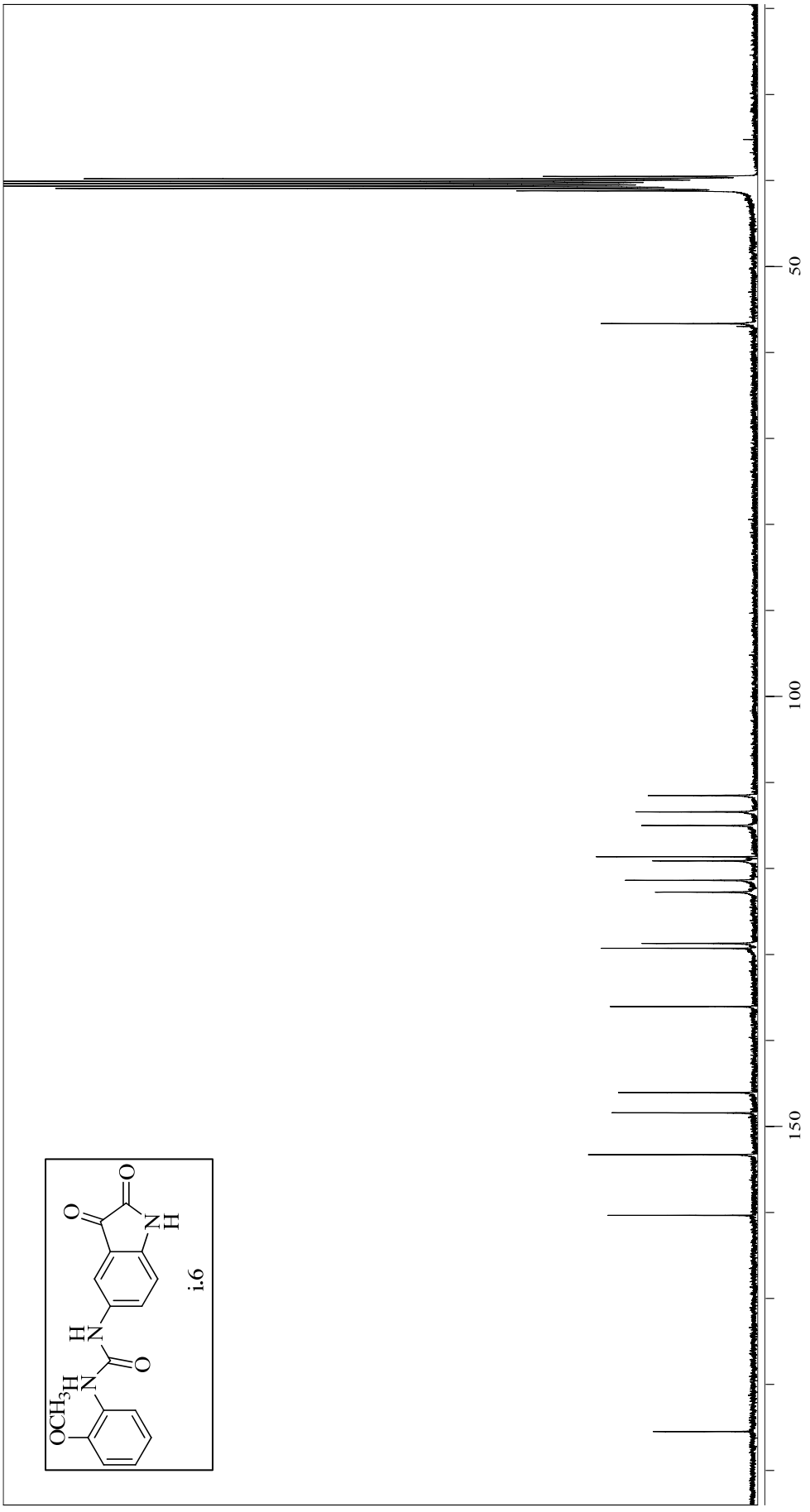
Şekil A.213. İ.5 numaralı bileşiğin IR spektrumu



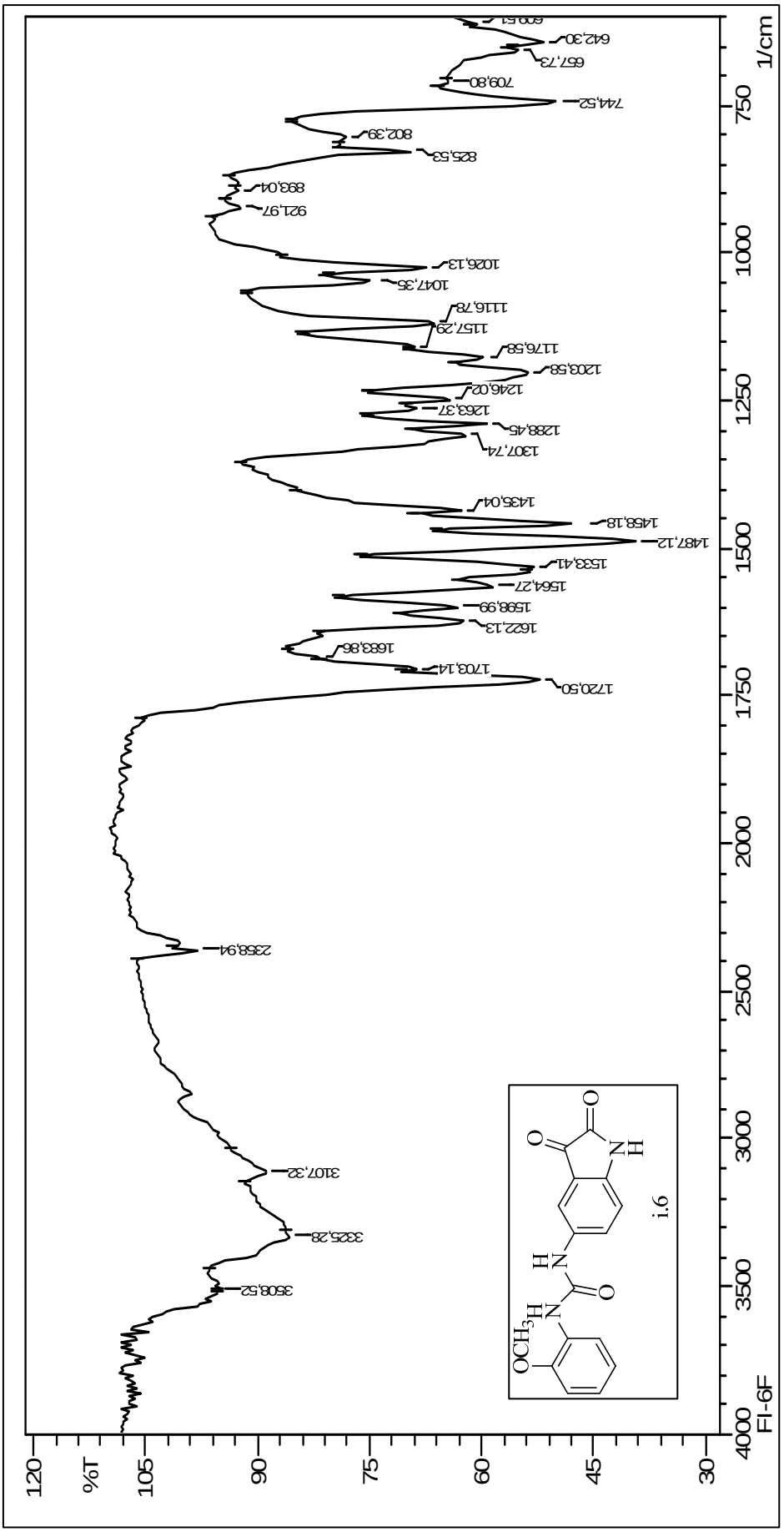
Şekil A.214. İ.5 numaralı bileşiğin MS spektrumu



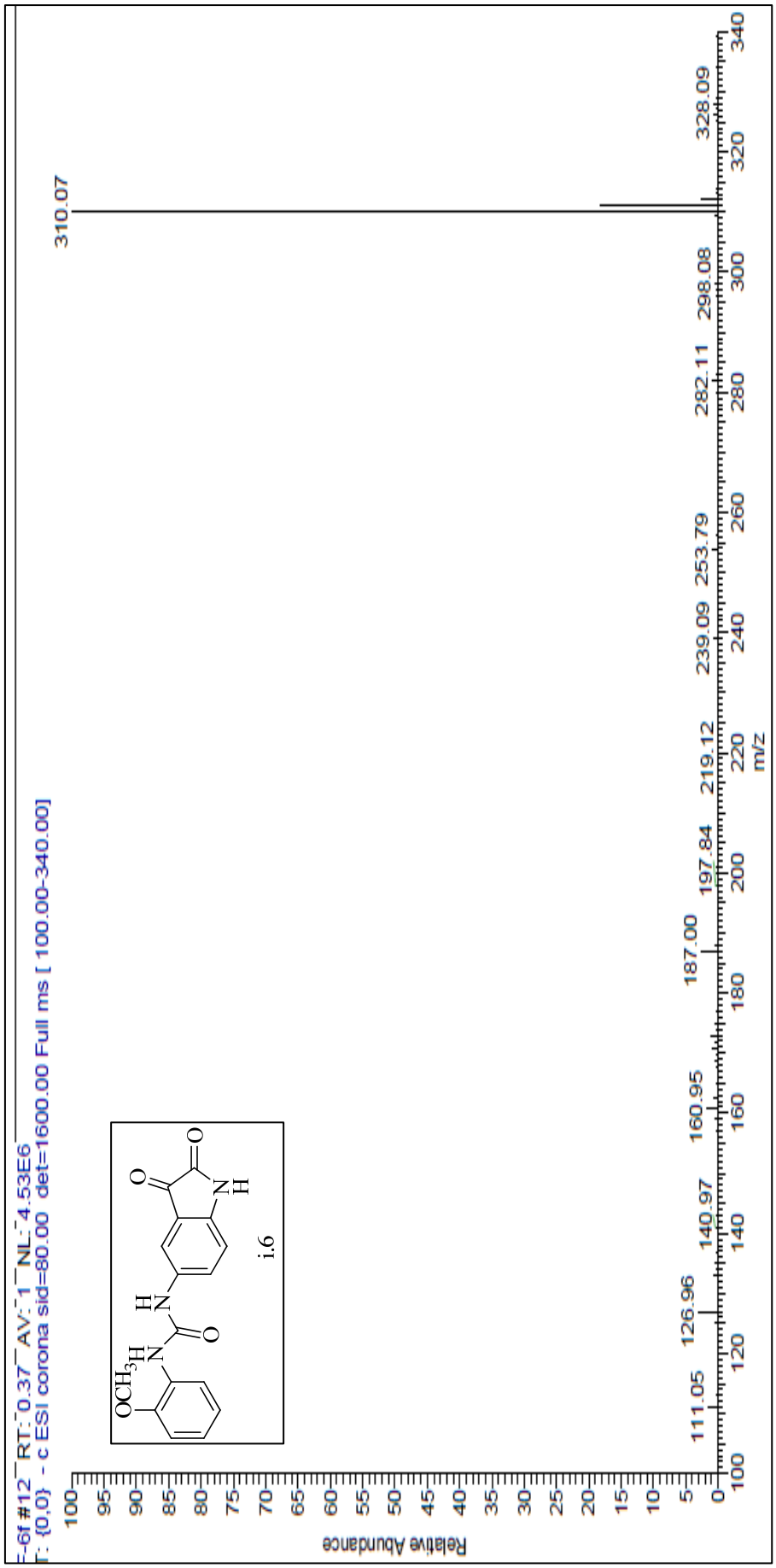
Şekil A.215. İ.6 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



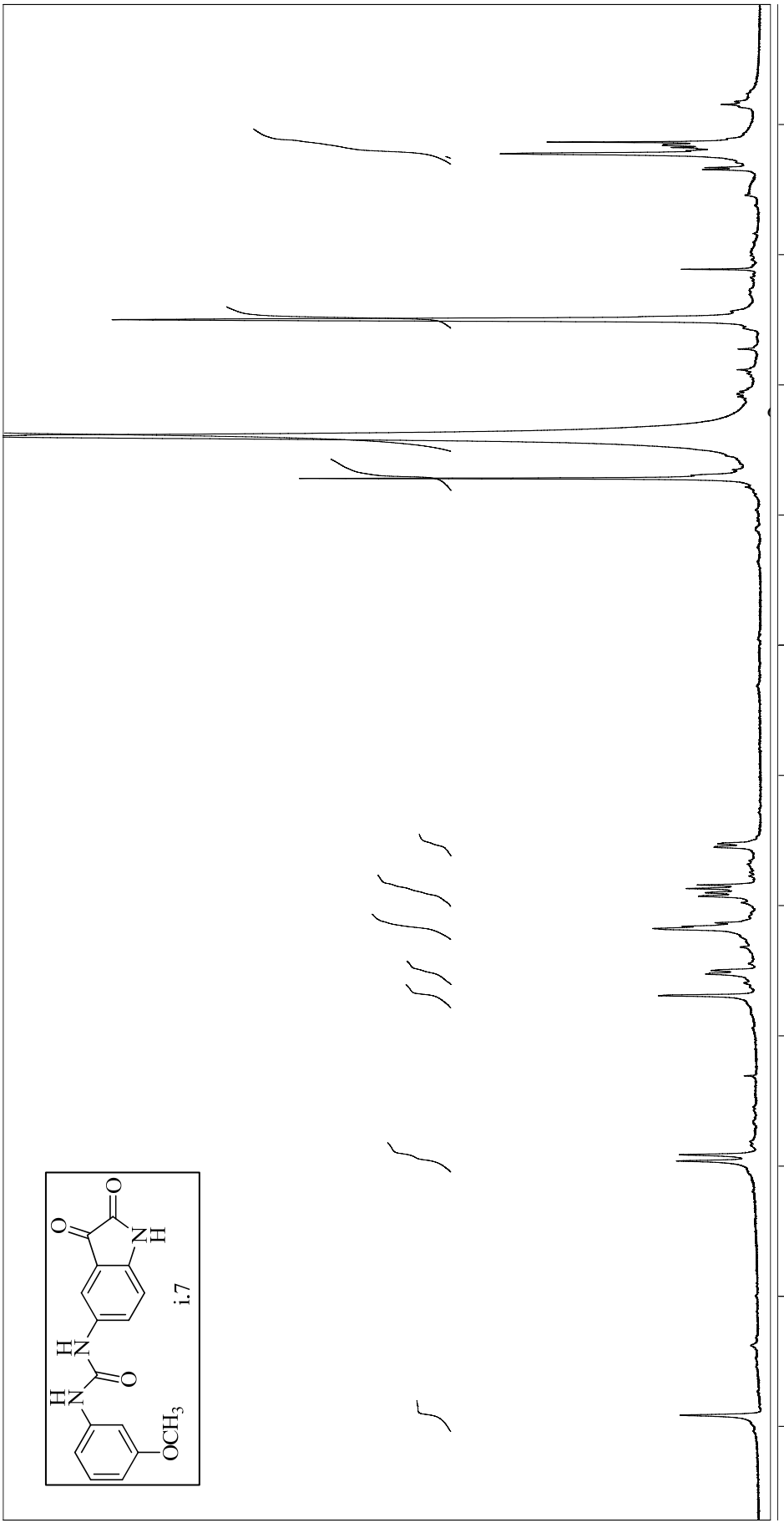
Şekil A.216. İ.6 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



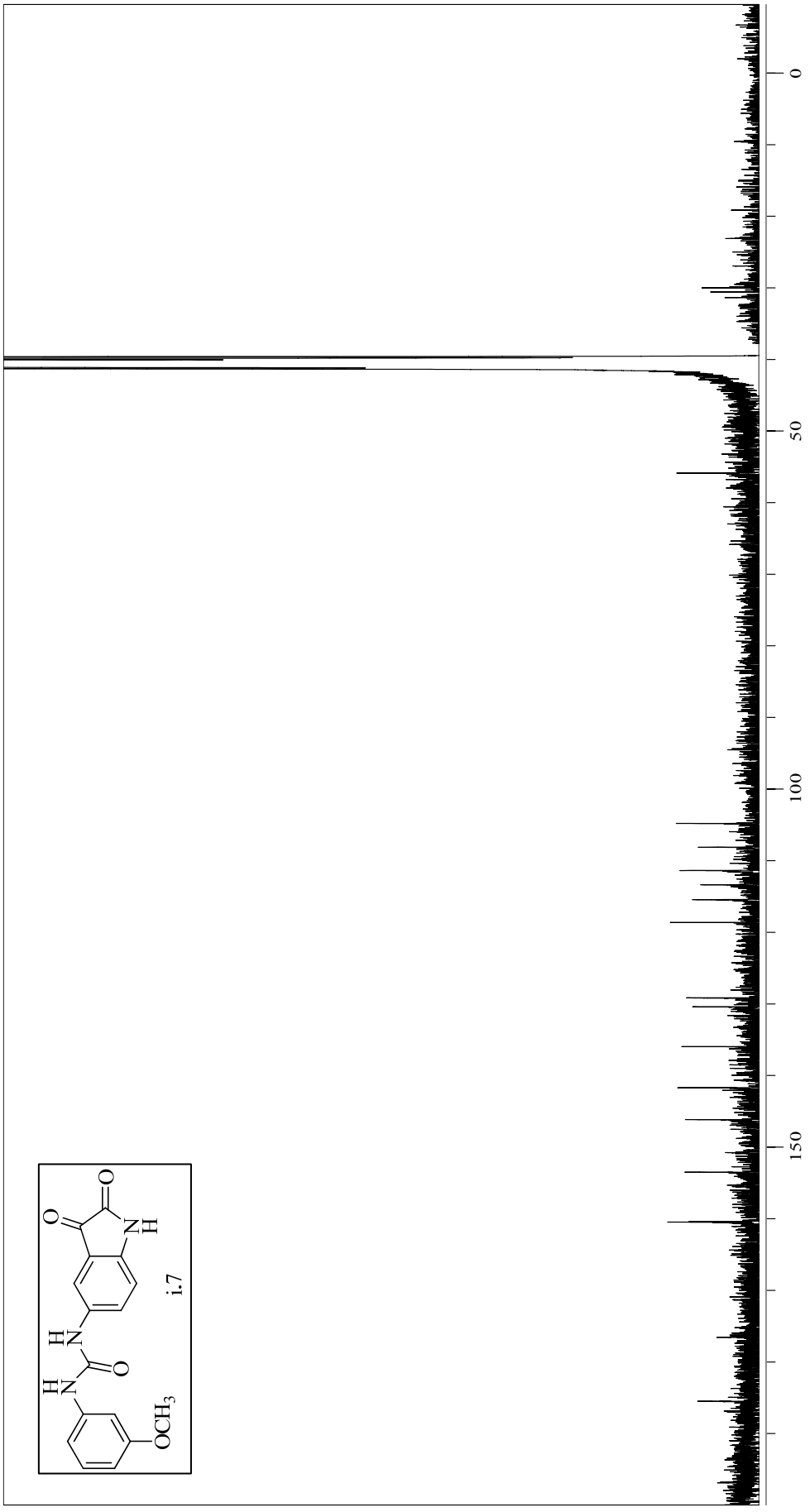
Şekil A.217. İ.6 numaralı bileşiğin IR spektrumu



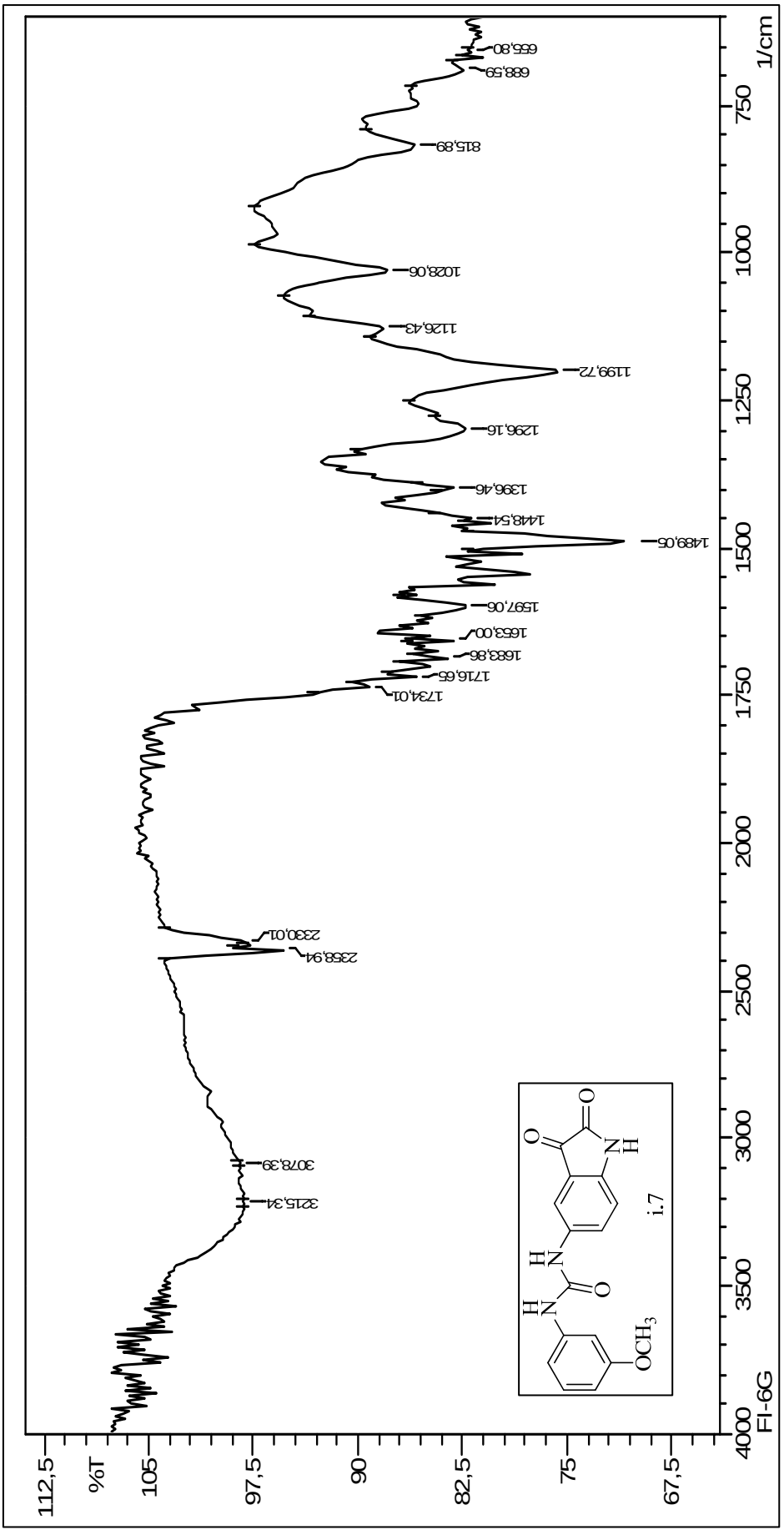
Şekil A.218. İ.6 numaralı bileşiğin MS spektrumu



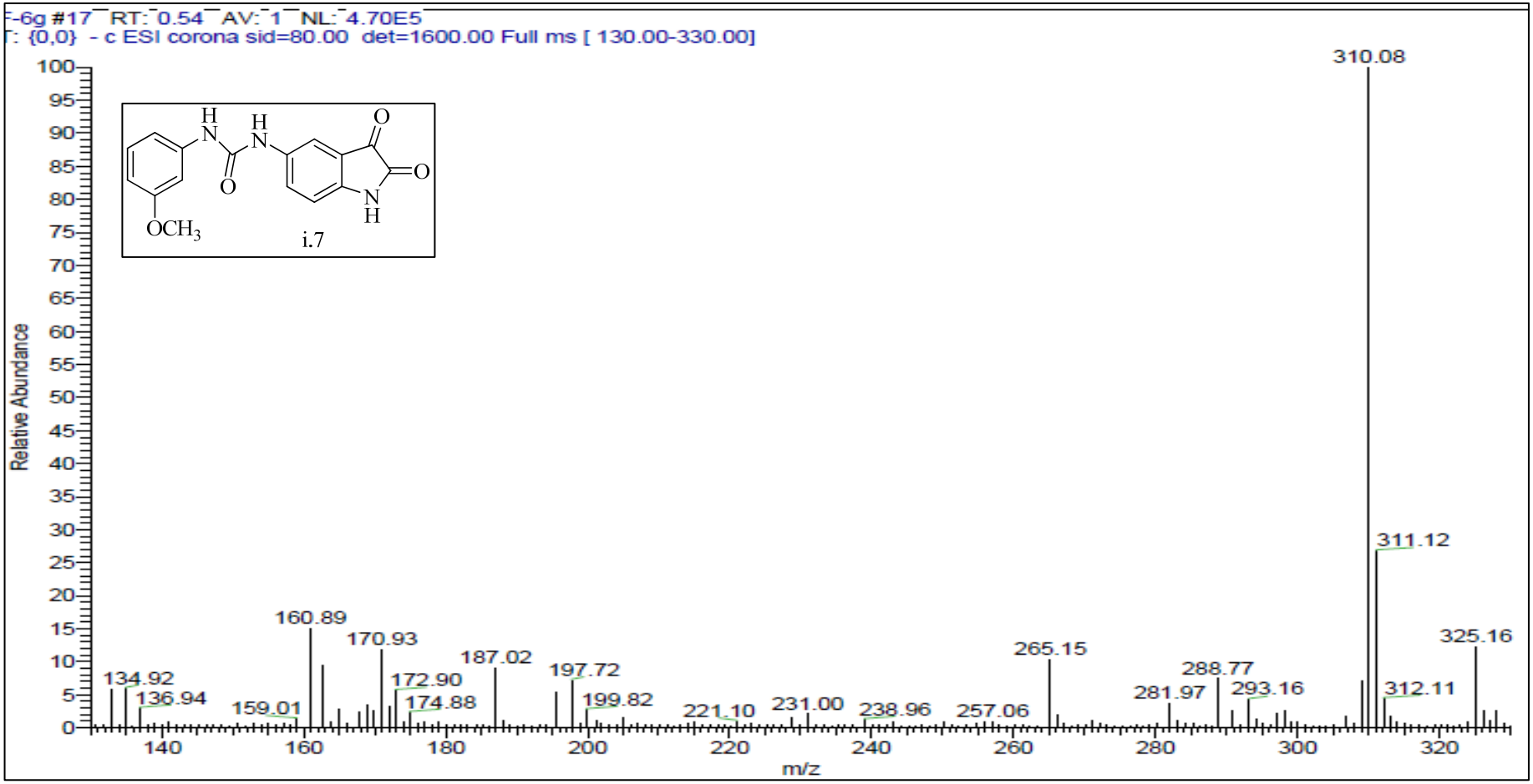
Şekil A.219. İ.7 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



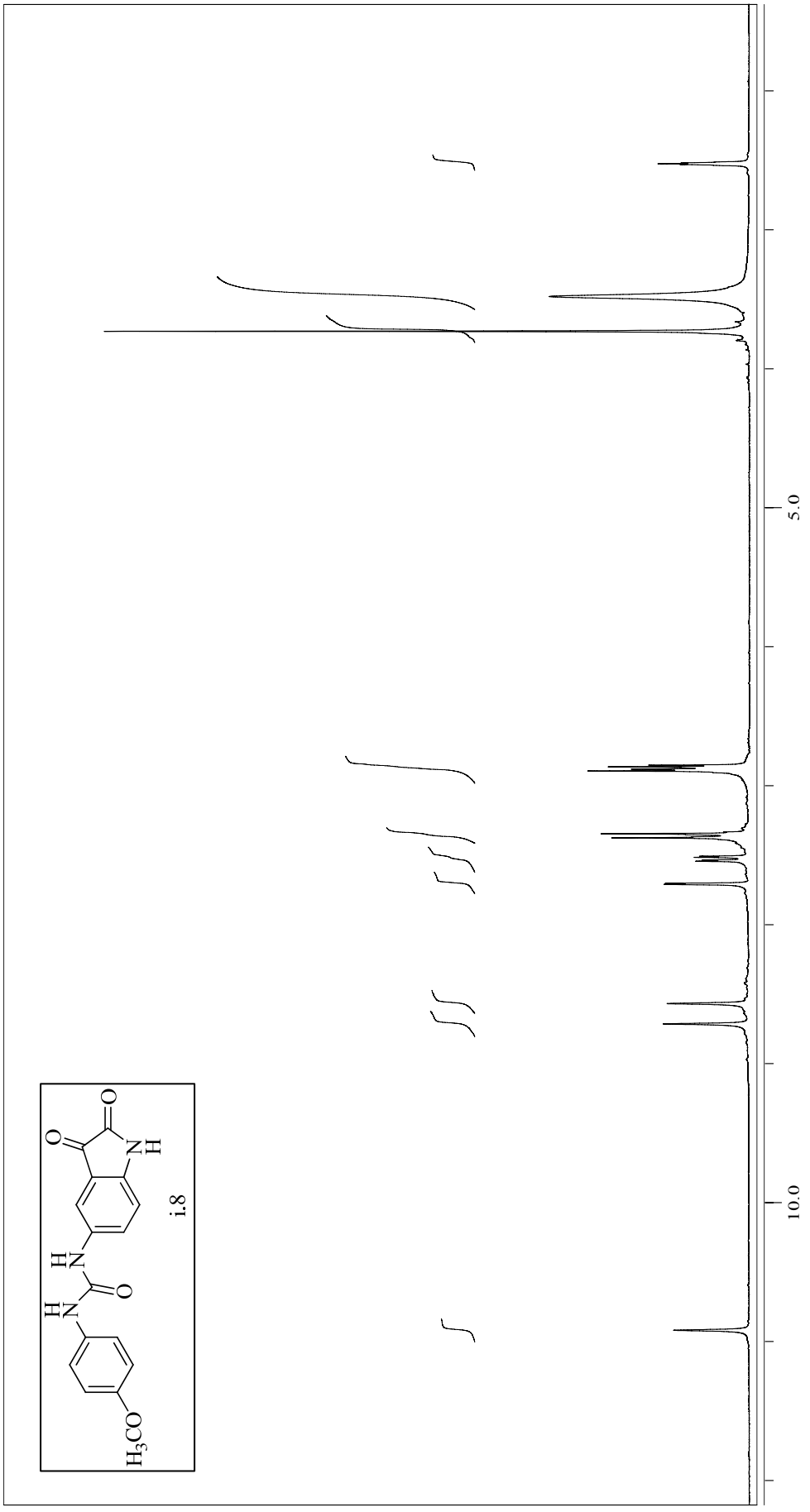
Şekil A.220. İ.7 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



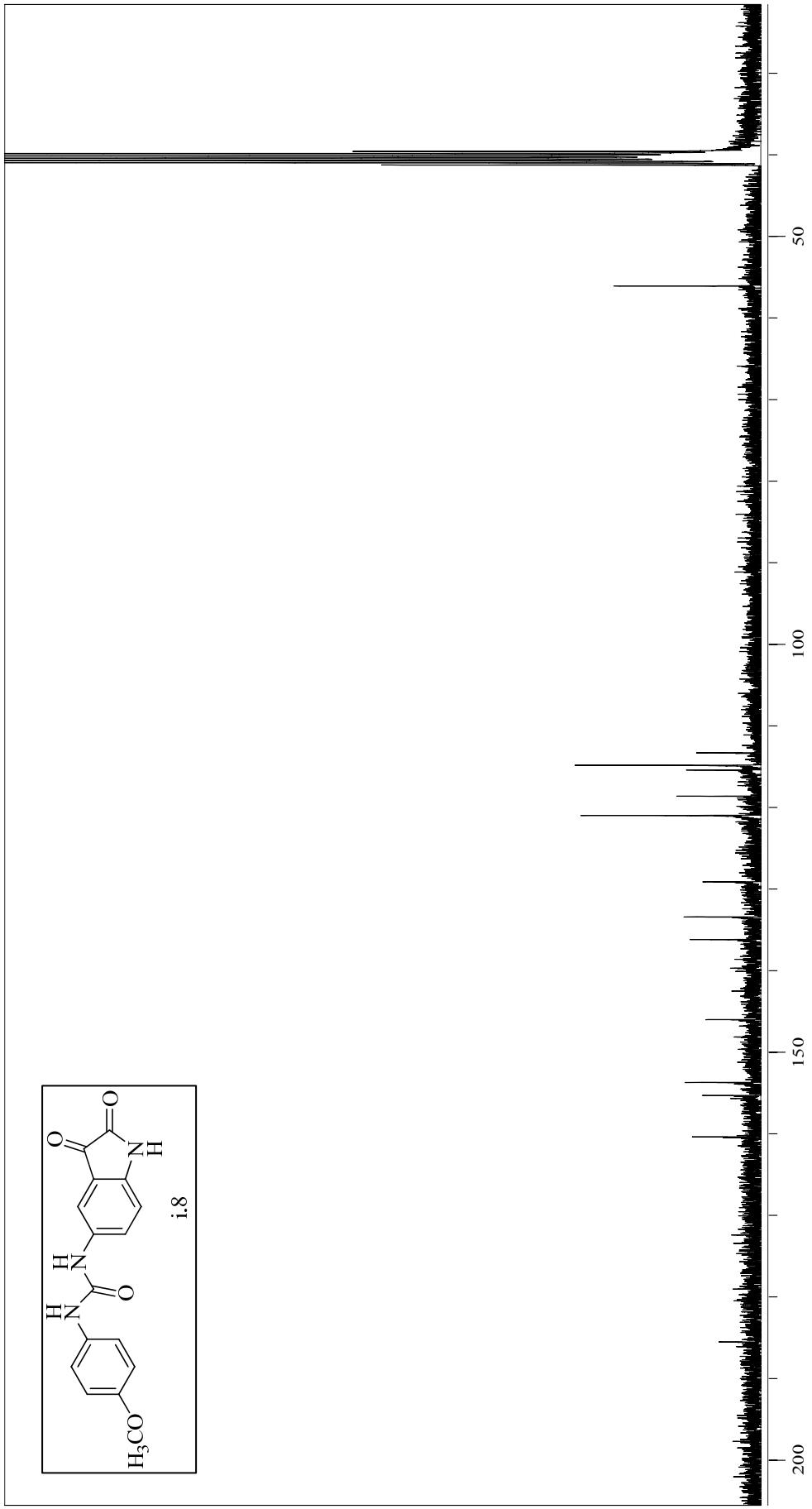
Şekil A.221. İ.7 numaralı bileşiğin IR spektrumu



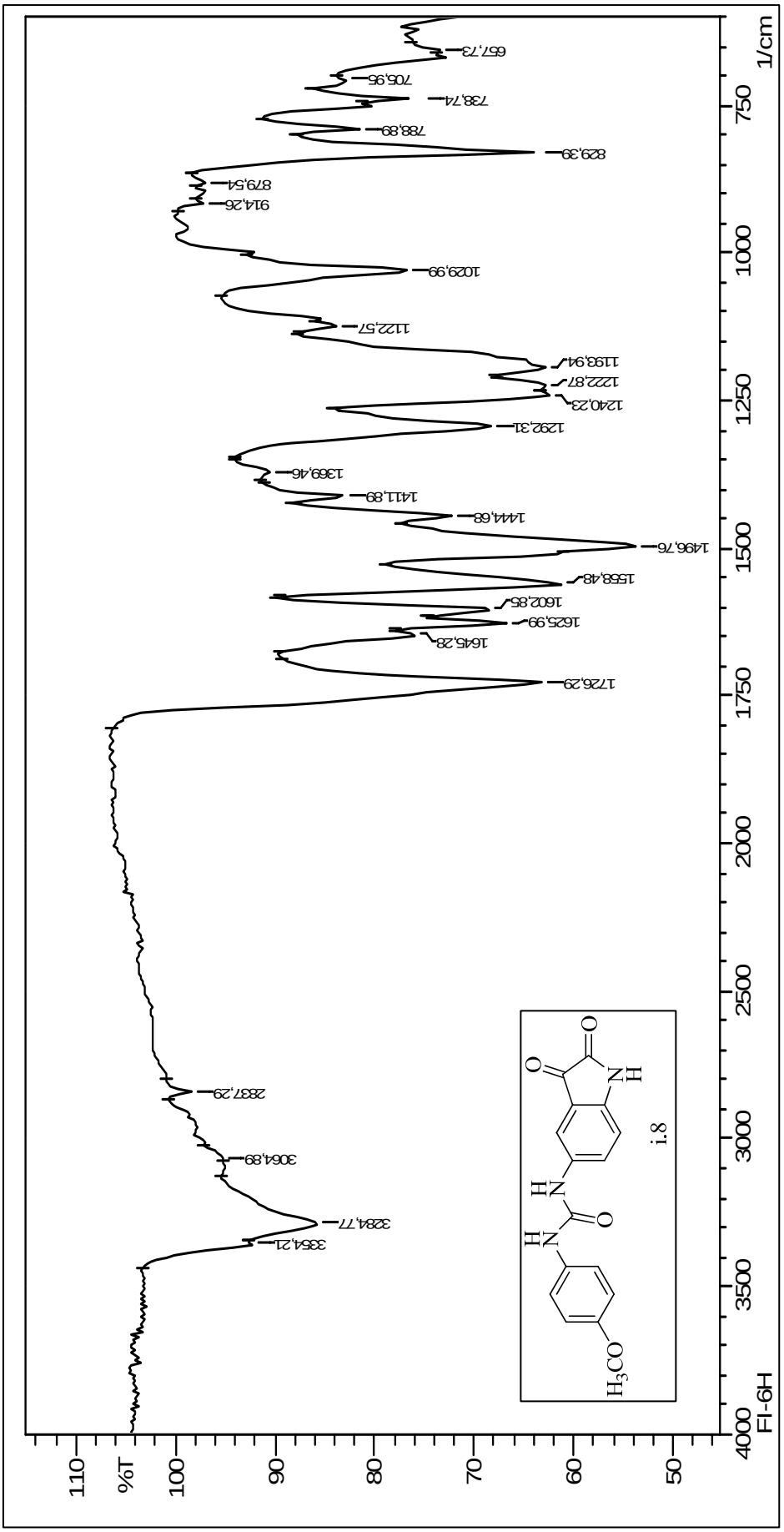
Şekil A.222. İ.7 numaralı bileşiğin MS spektrumu



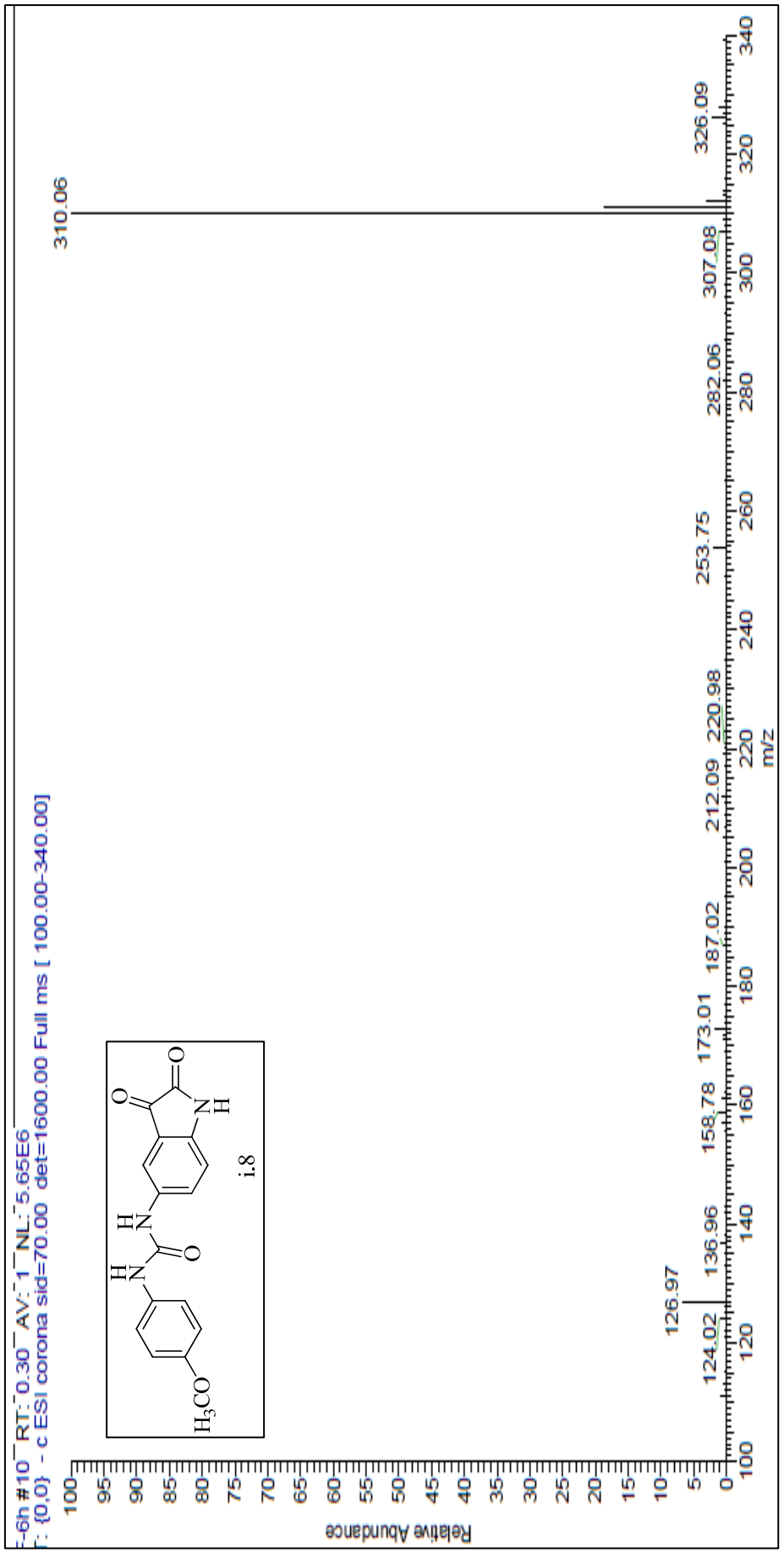
Şekil A.223. İ.8 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



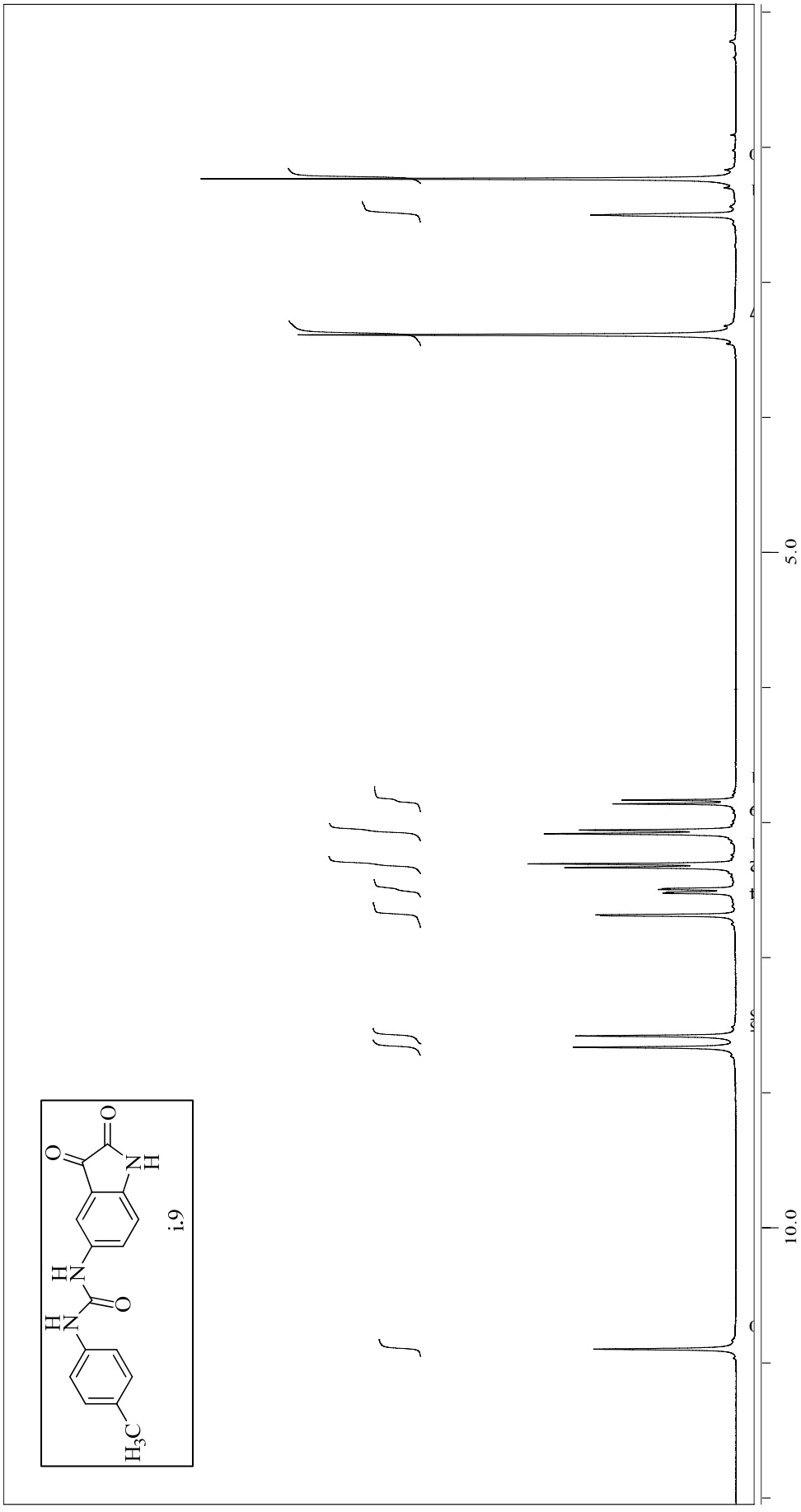
Şekil A.224. İ.8 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



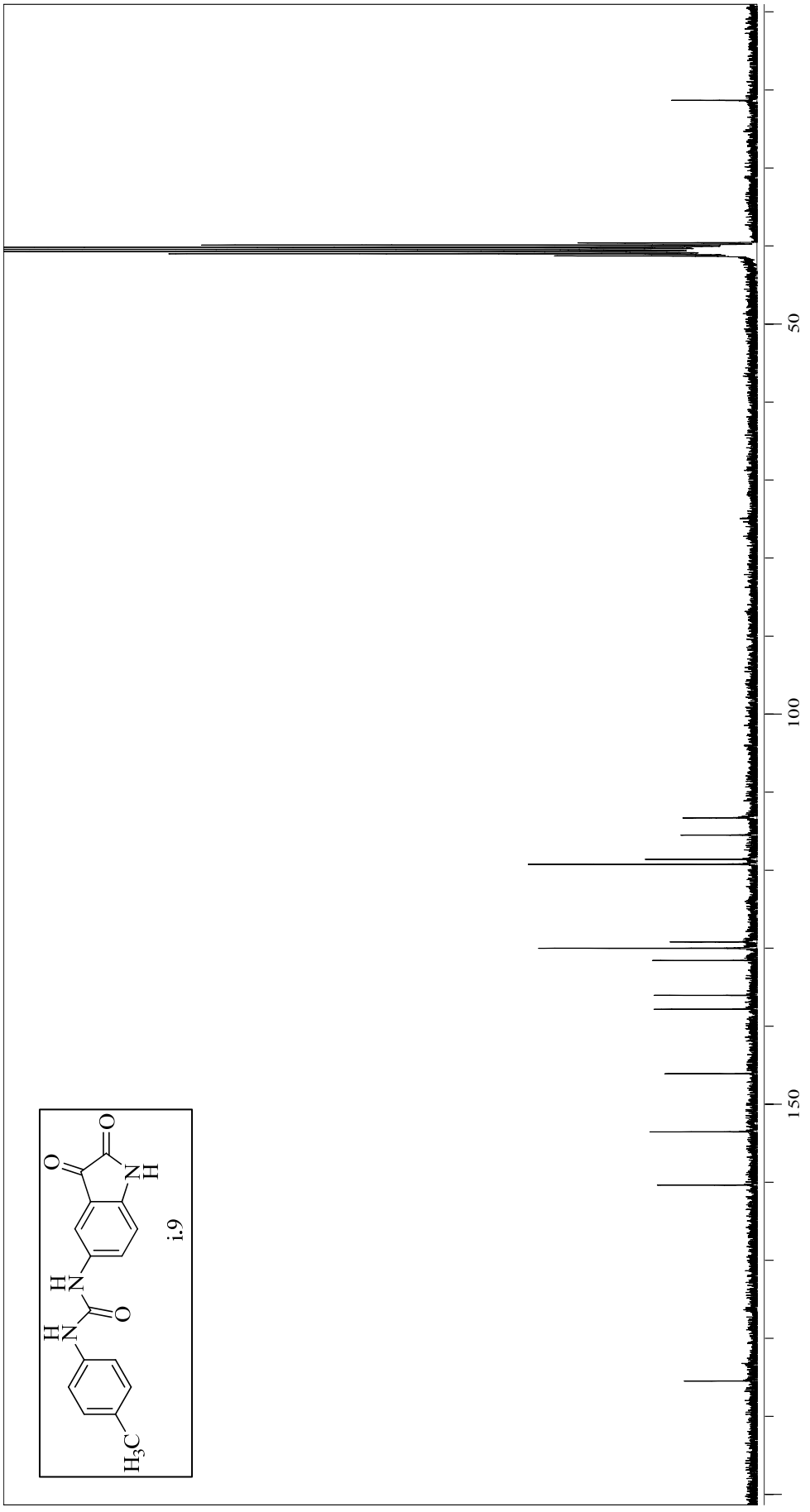
Şekil A.225. İ.8 numaralı bileşiğin IR spektrumu



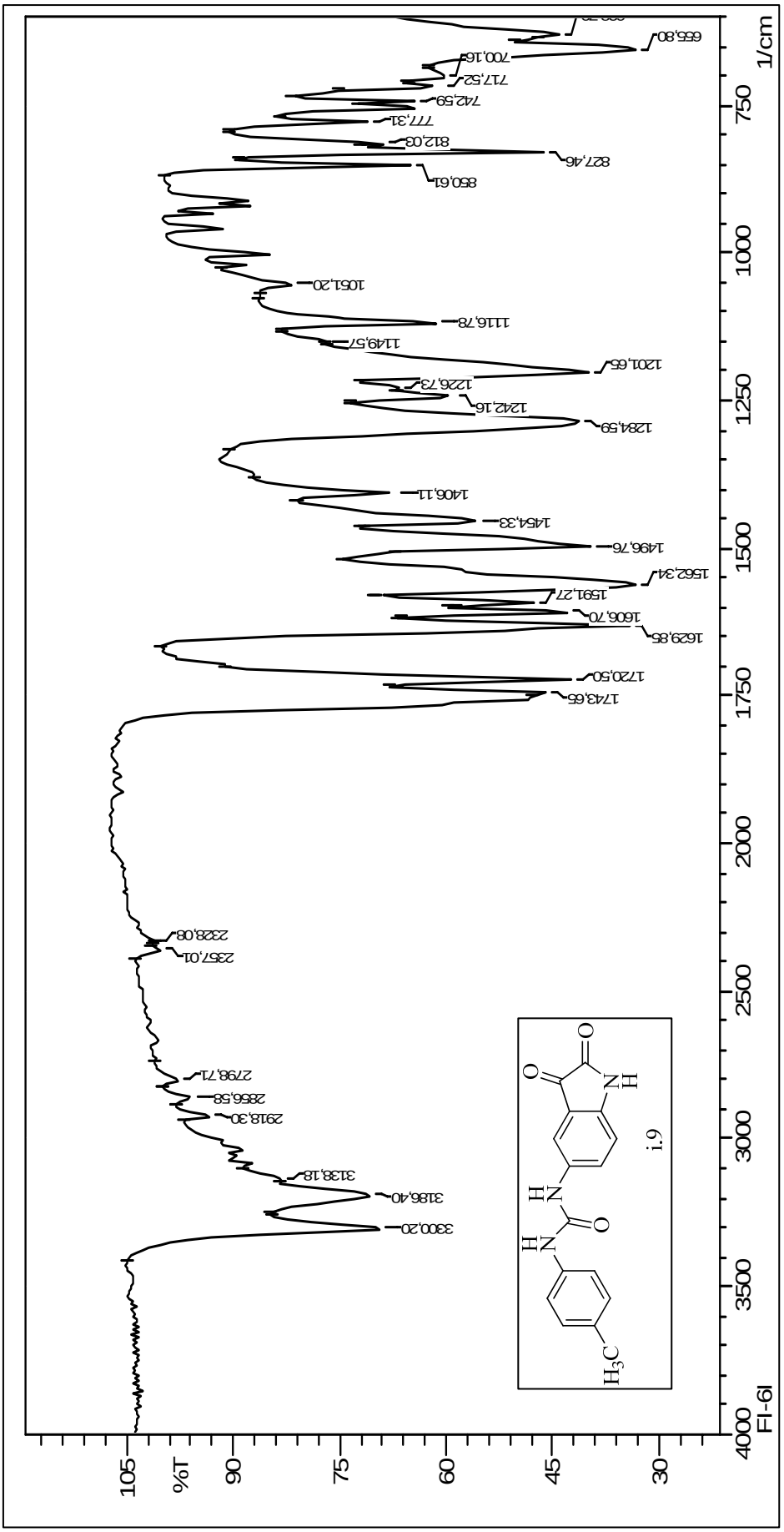
Şekil A.226. İ.8 numaralı bileşiğin MS spektrumu



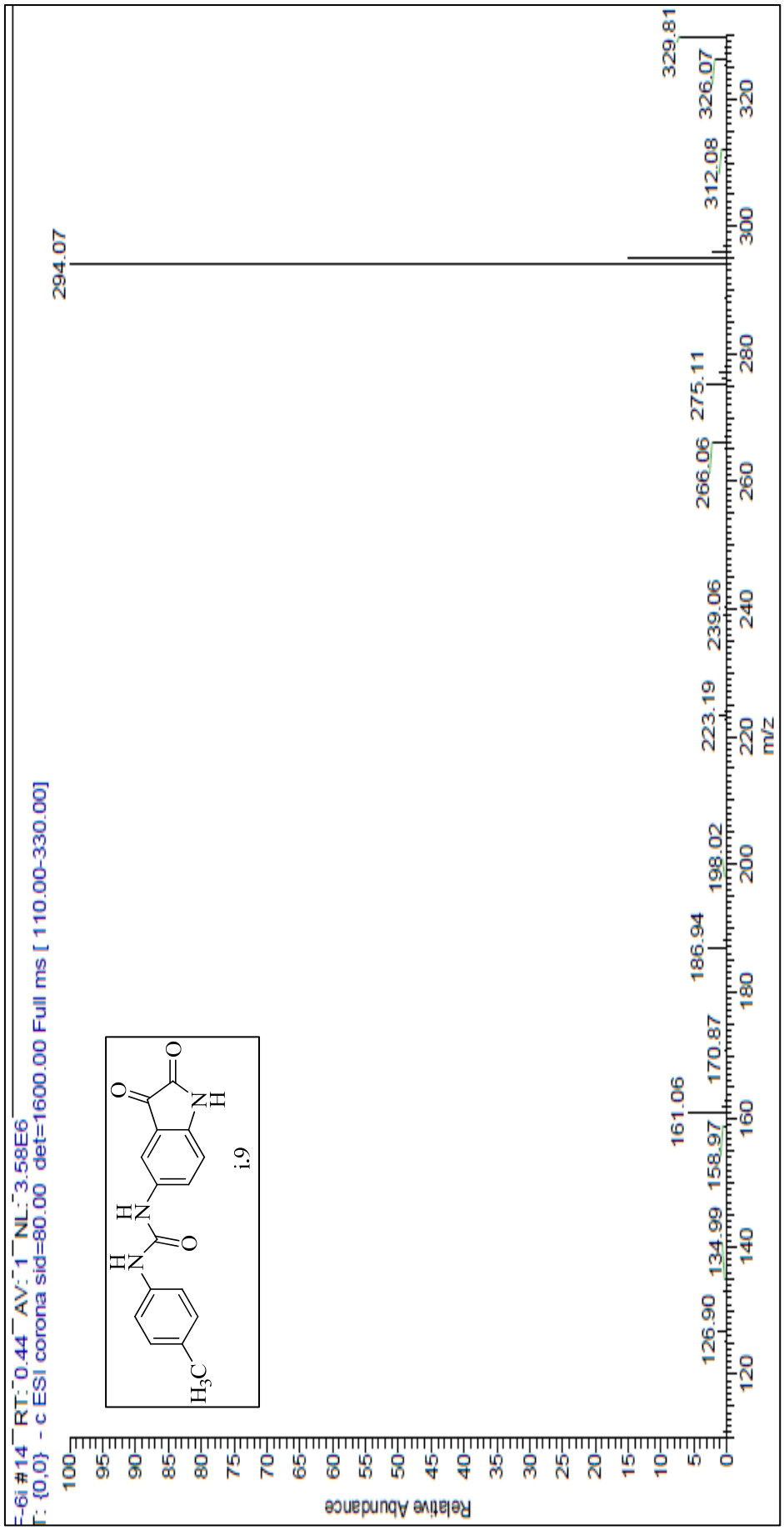
Şekil A.227. İ.9 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



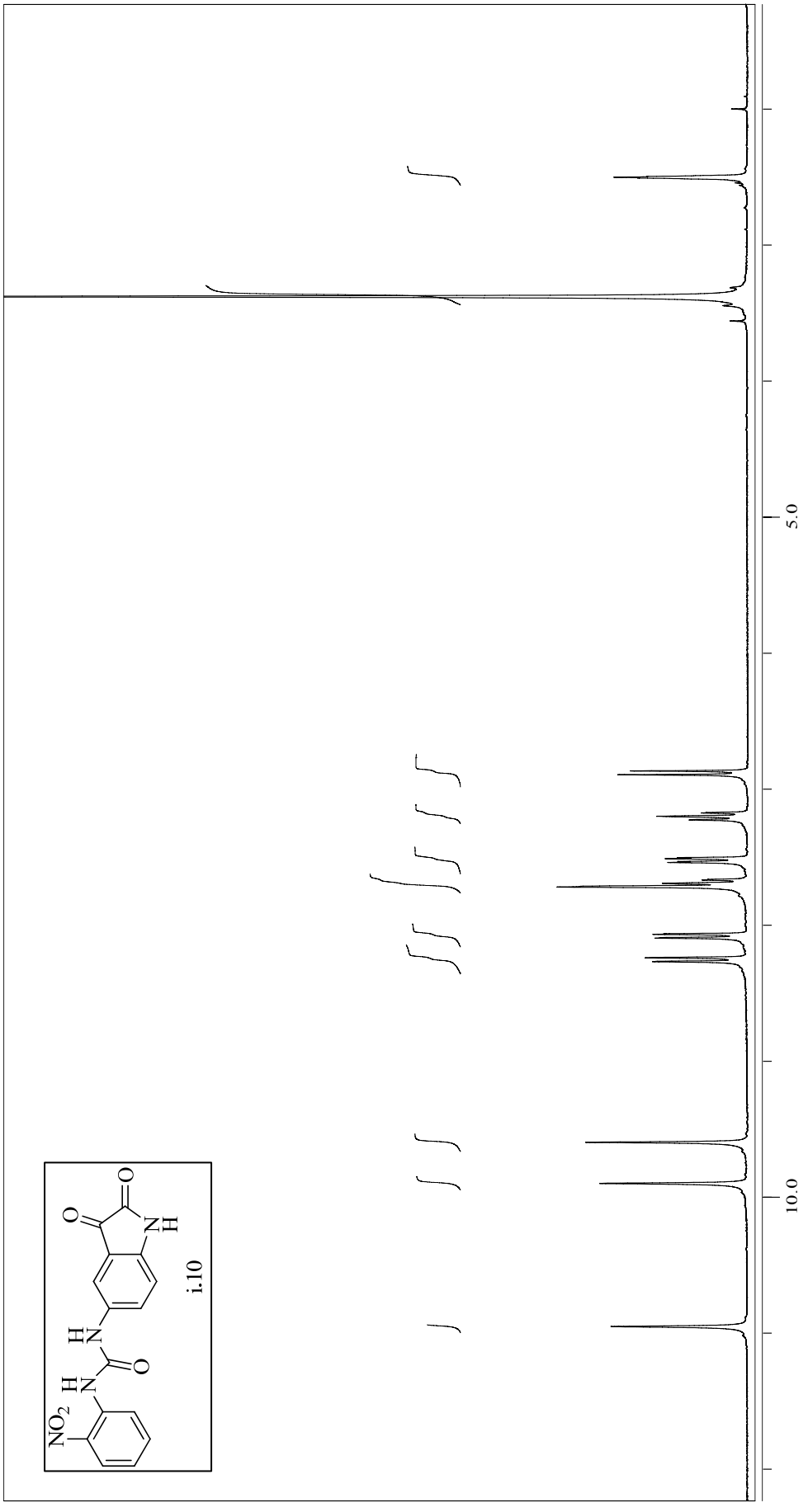
Şekil A.228. İ.9 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



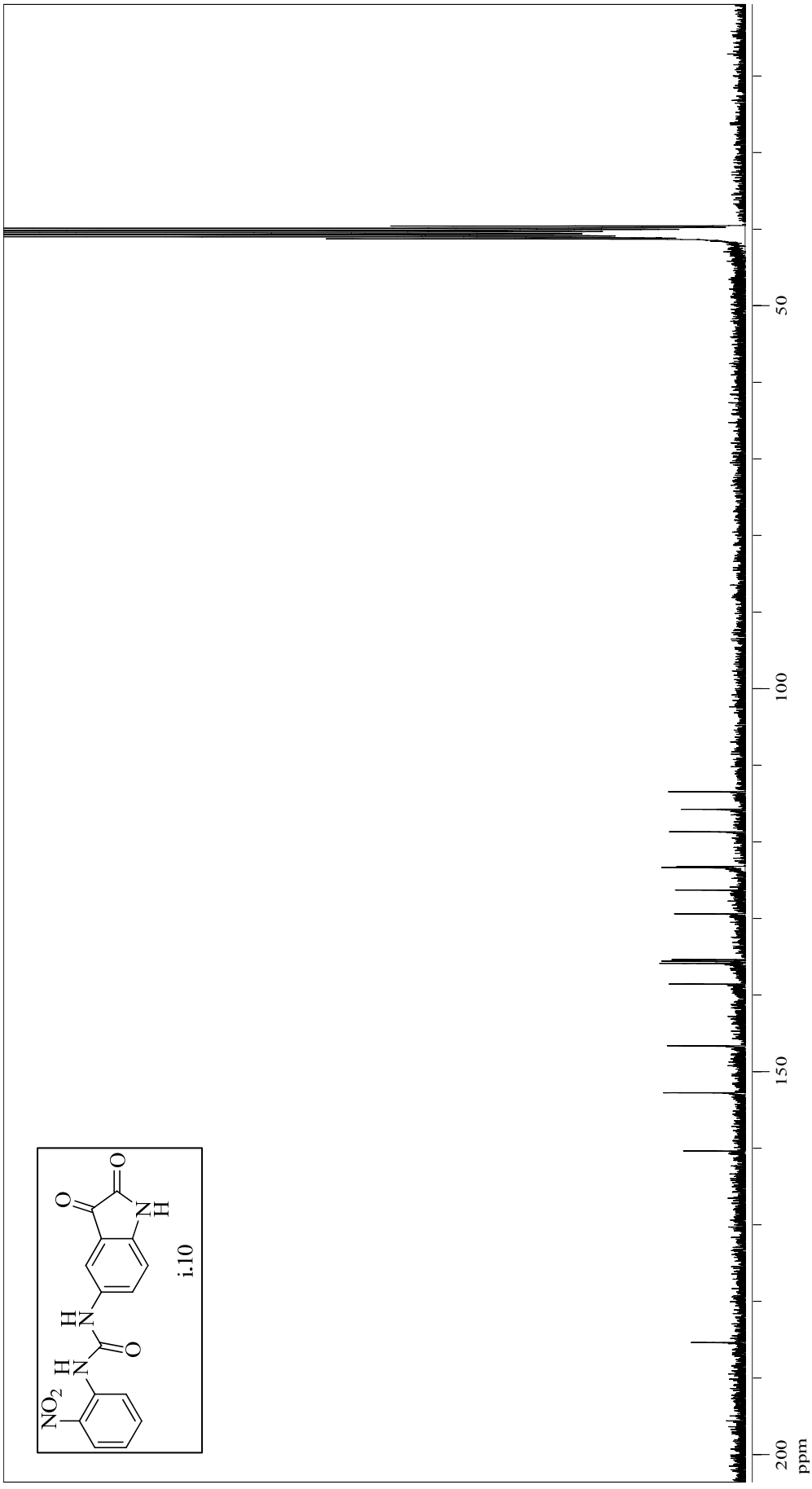
Şekil A.229. İ.9 numaralı bileşiğin IR spektrumu



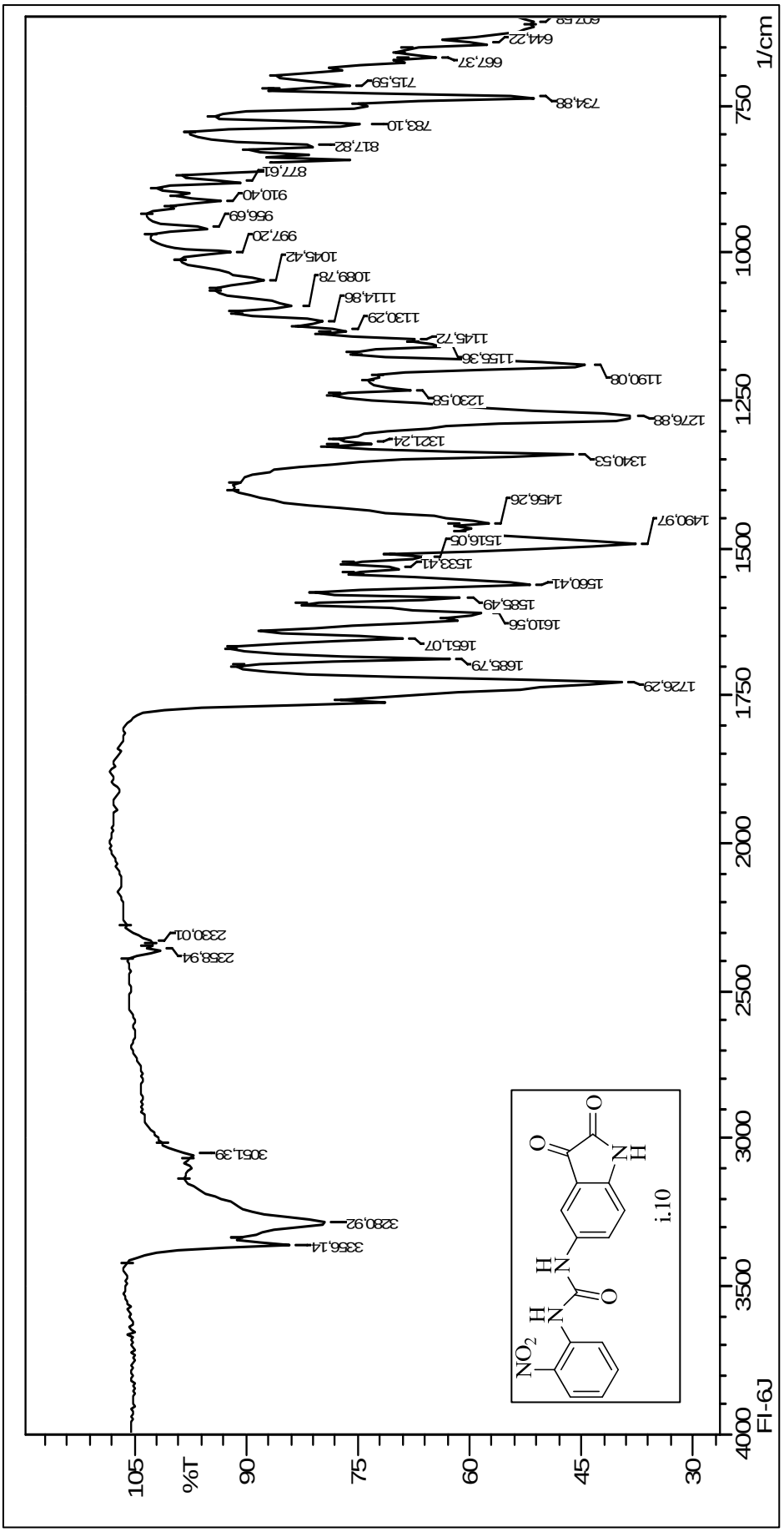
Şekil A.230. İ.9 numaralı bileşiğin MS spektrumu



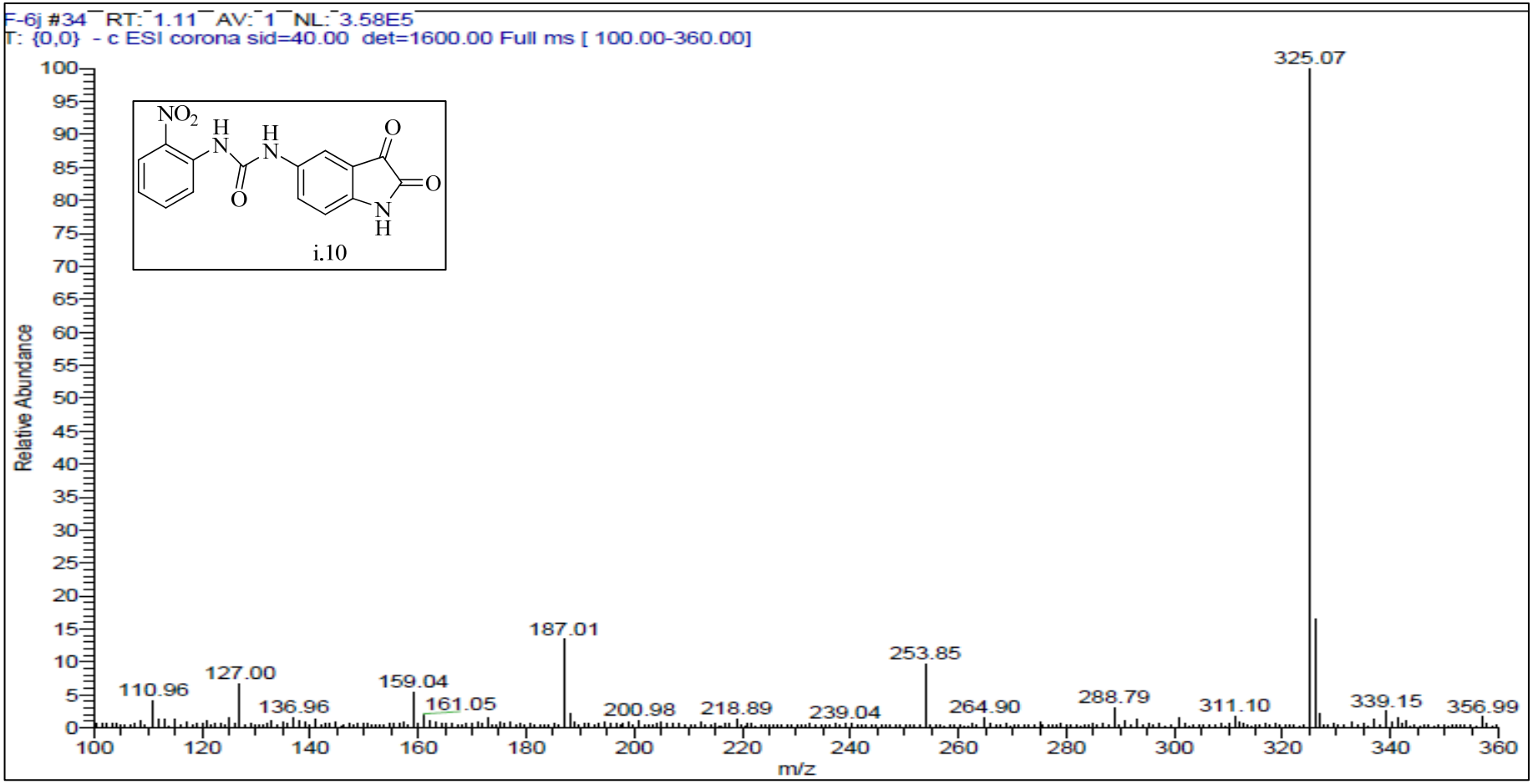
Şekil A.231. İ.10 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



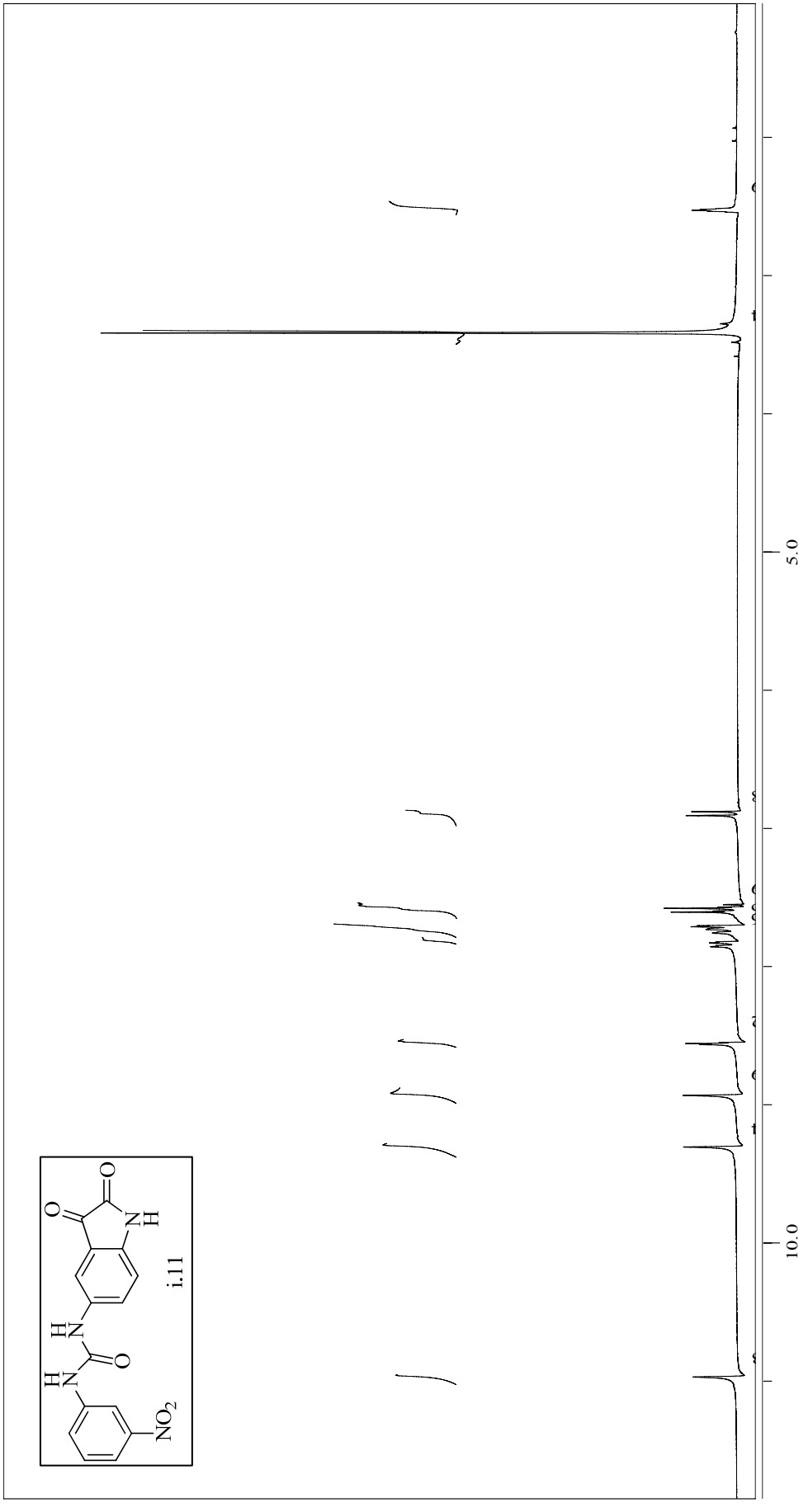
Şekil A.232. İ.10 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



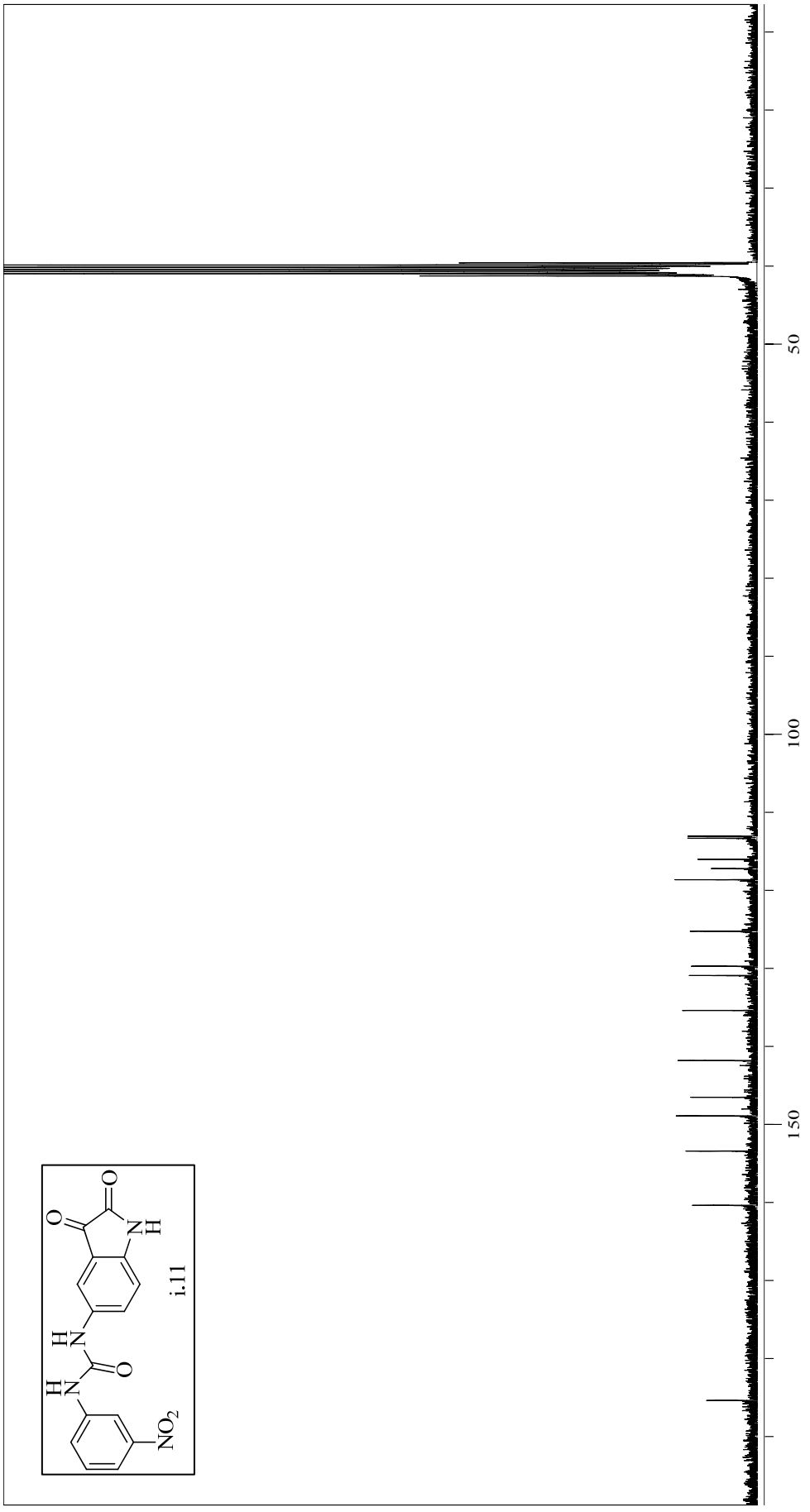
Şekil A.233. İ.10 numaralı bileşiğin IR spektrumu



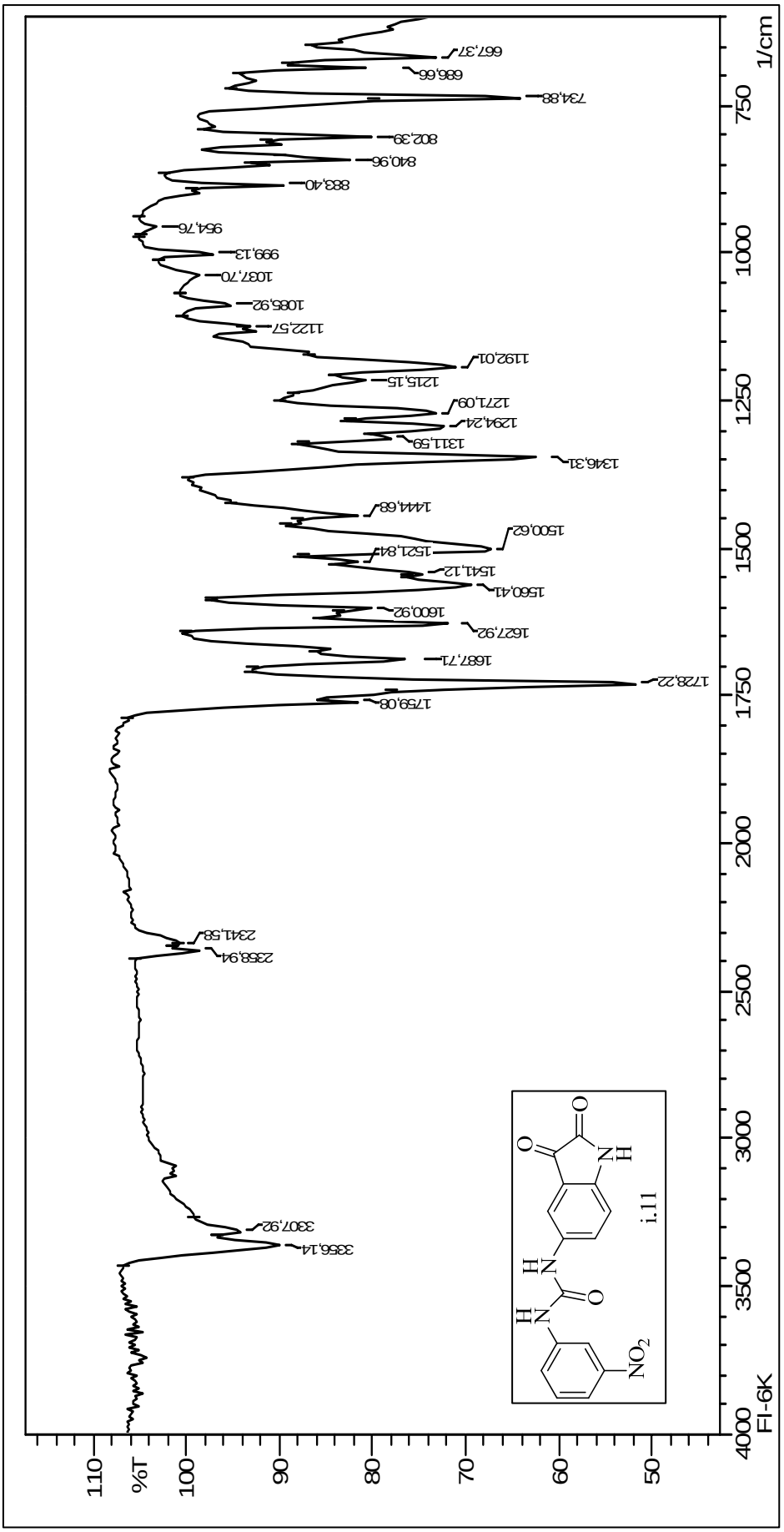
Şekil A.234. İ.10 numaralı bileşiğin MS spektrumu



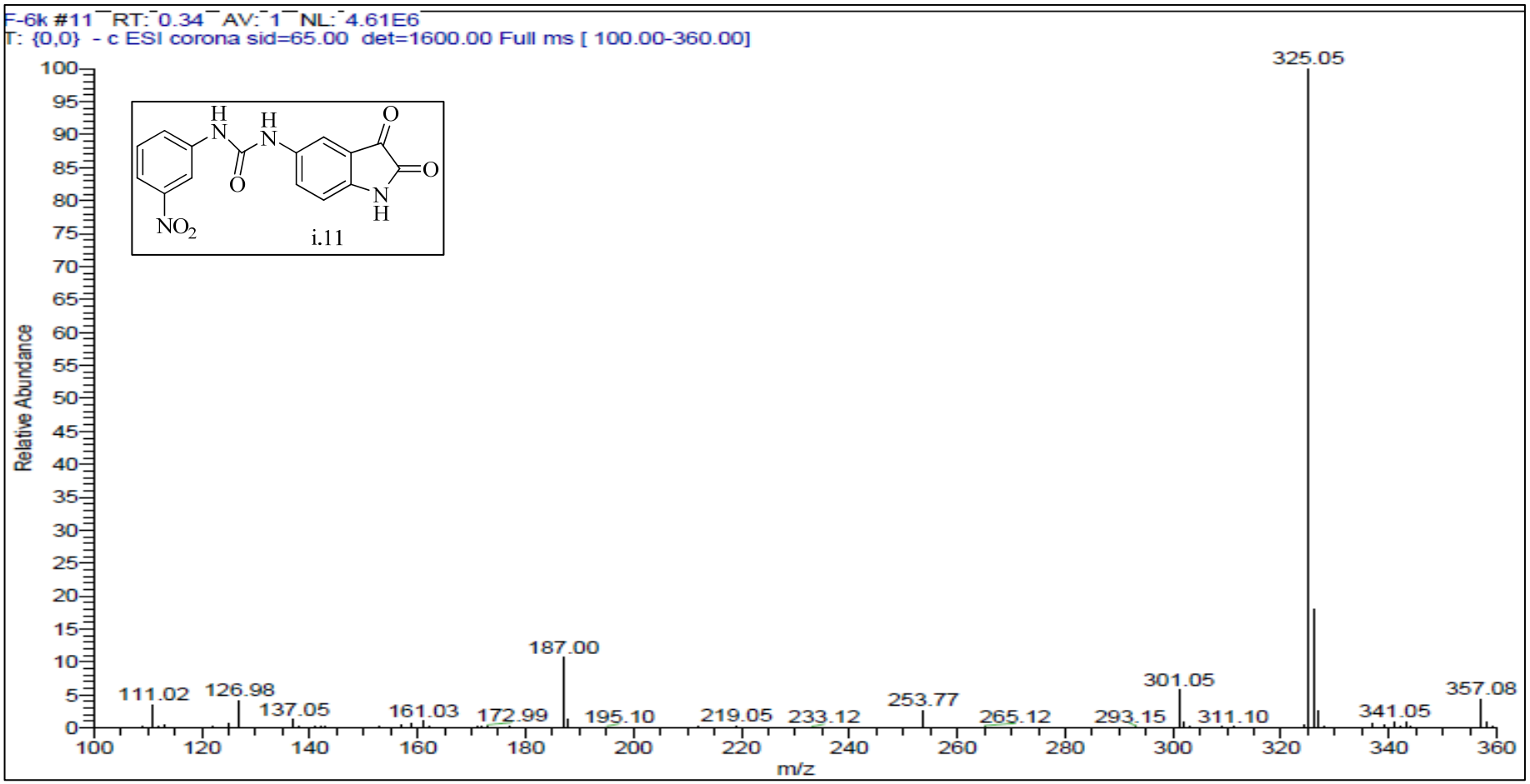
Şekil A.235. İ.11 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



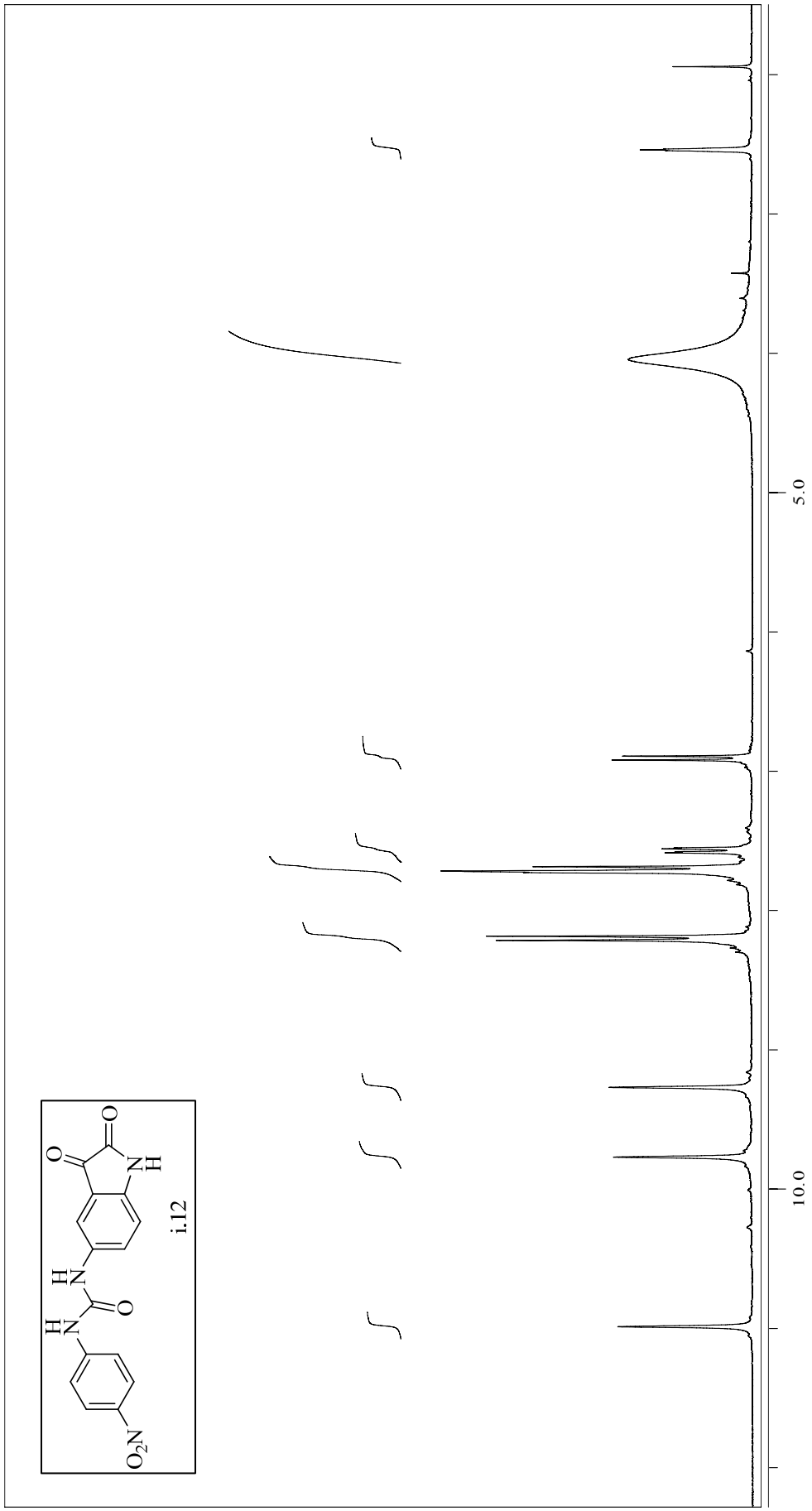
Şekil A.236. İ.11 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



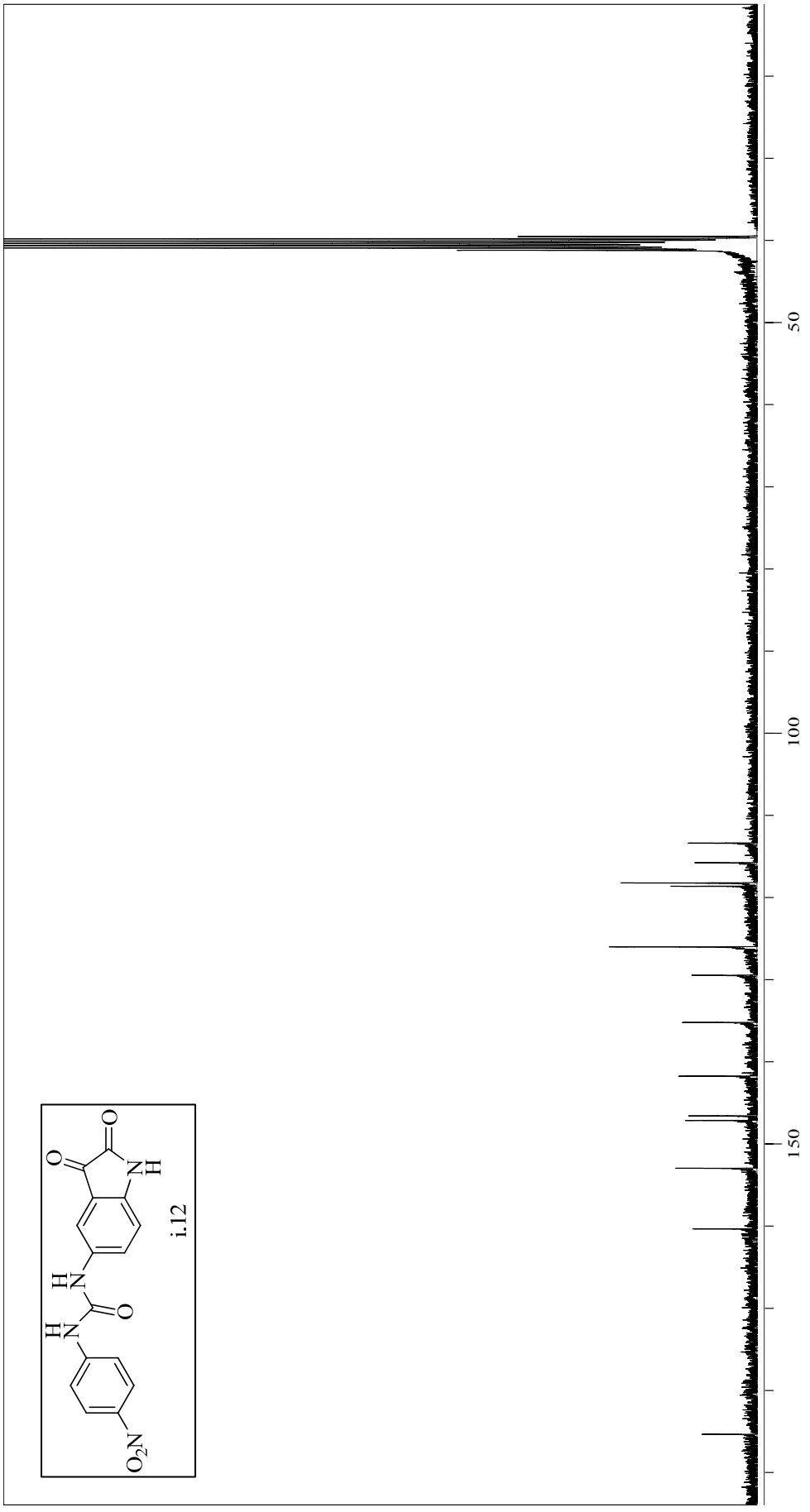
Şekil A.237. İ.11 numaralı bileşiğin IR spektrumu



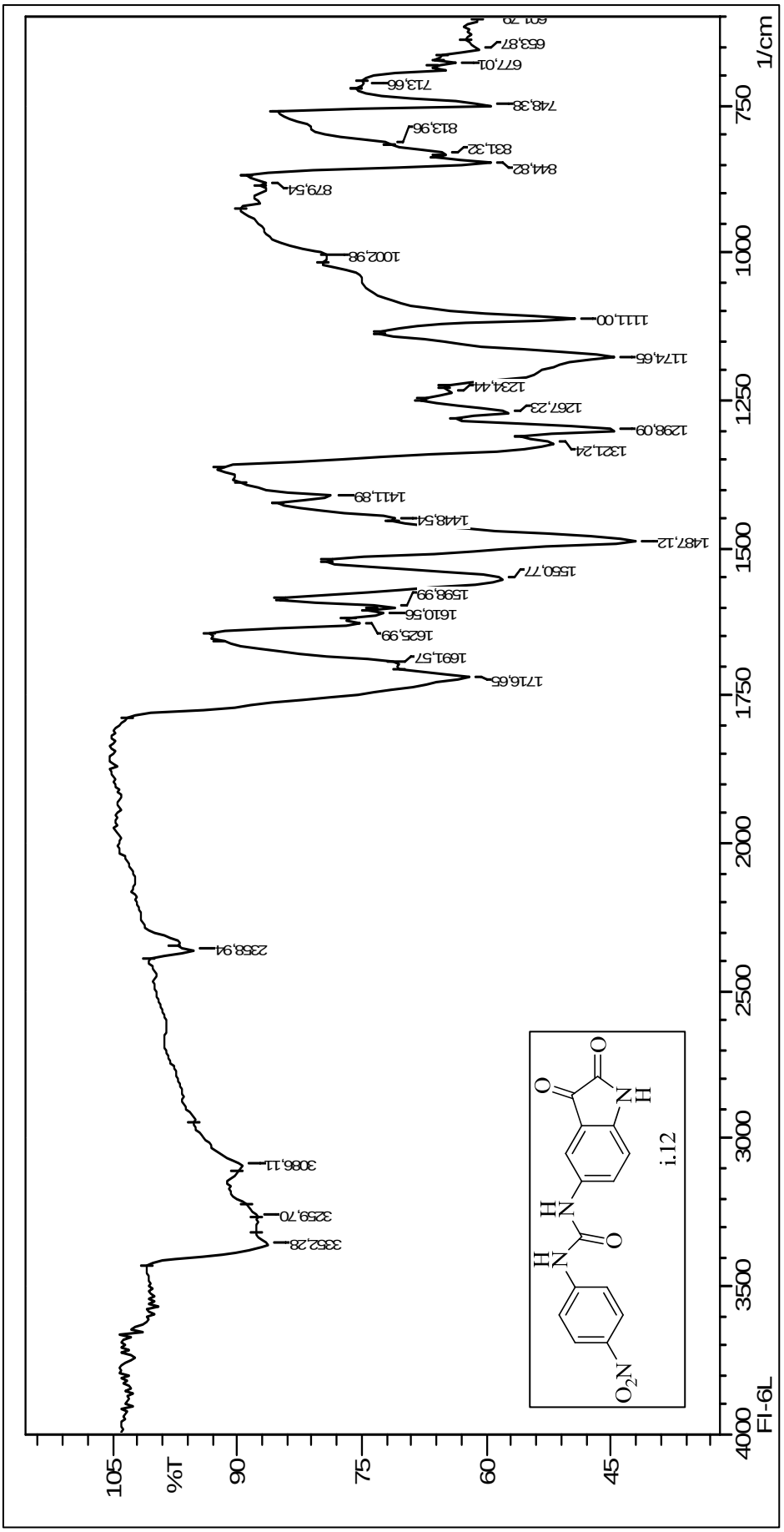
Şekil A.238. İ.11 numaralı bileşiğin MS spektrumu



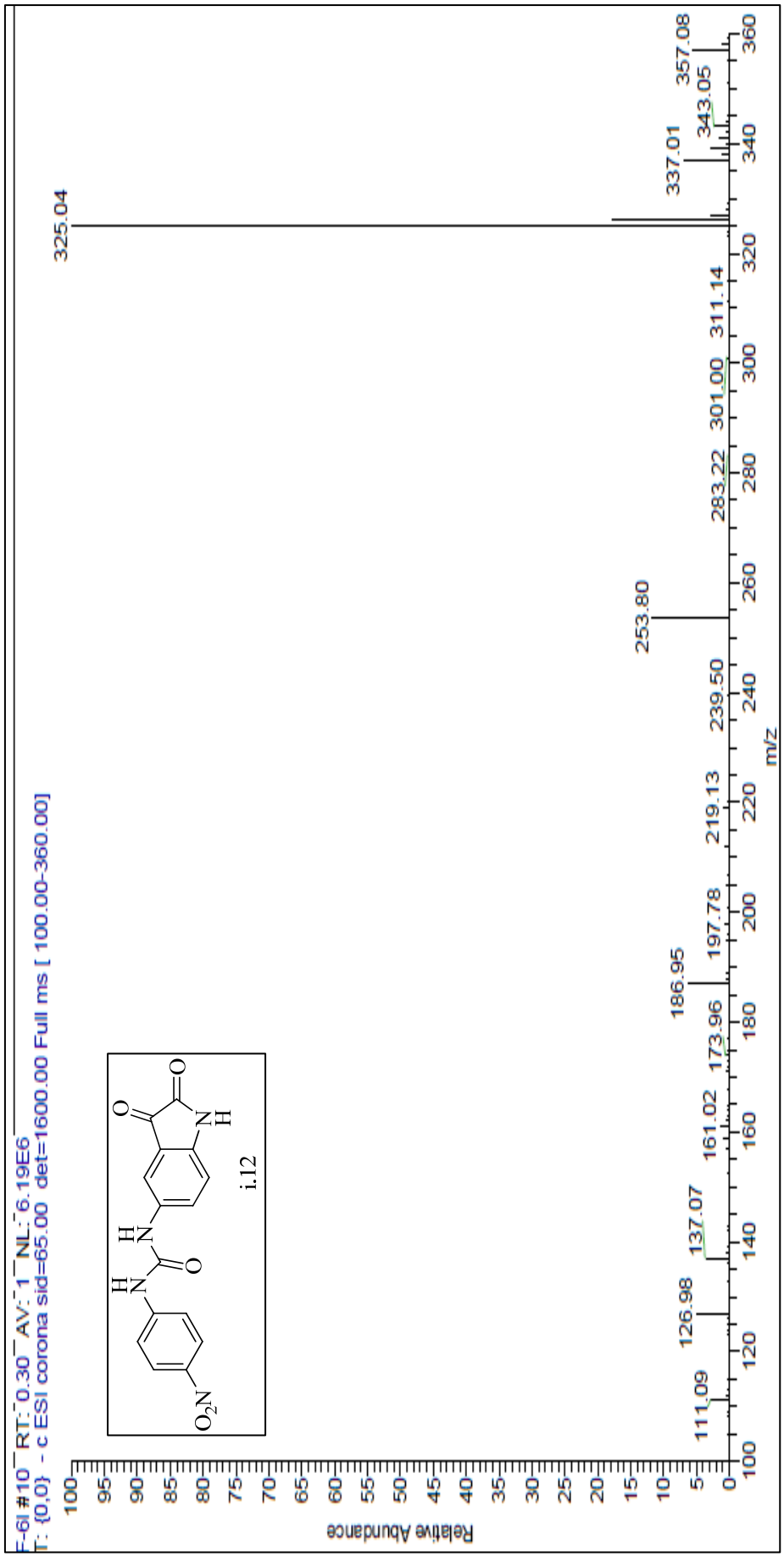
Şekil A.239. İ.12 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



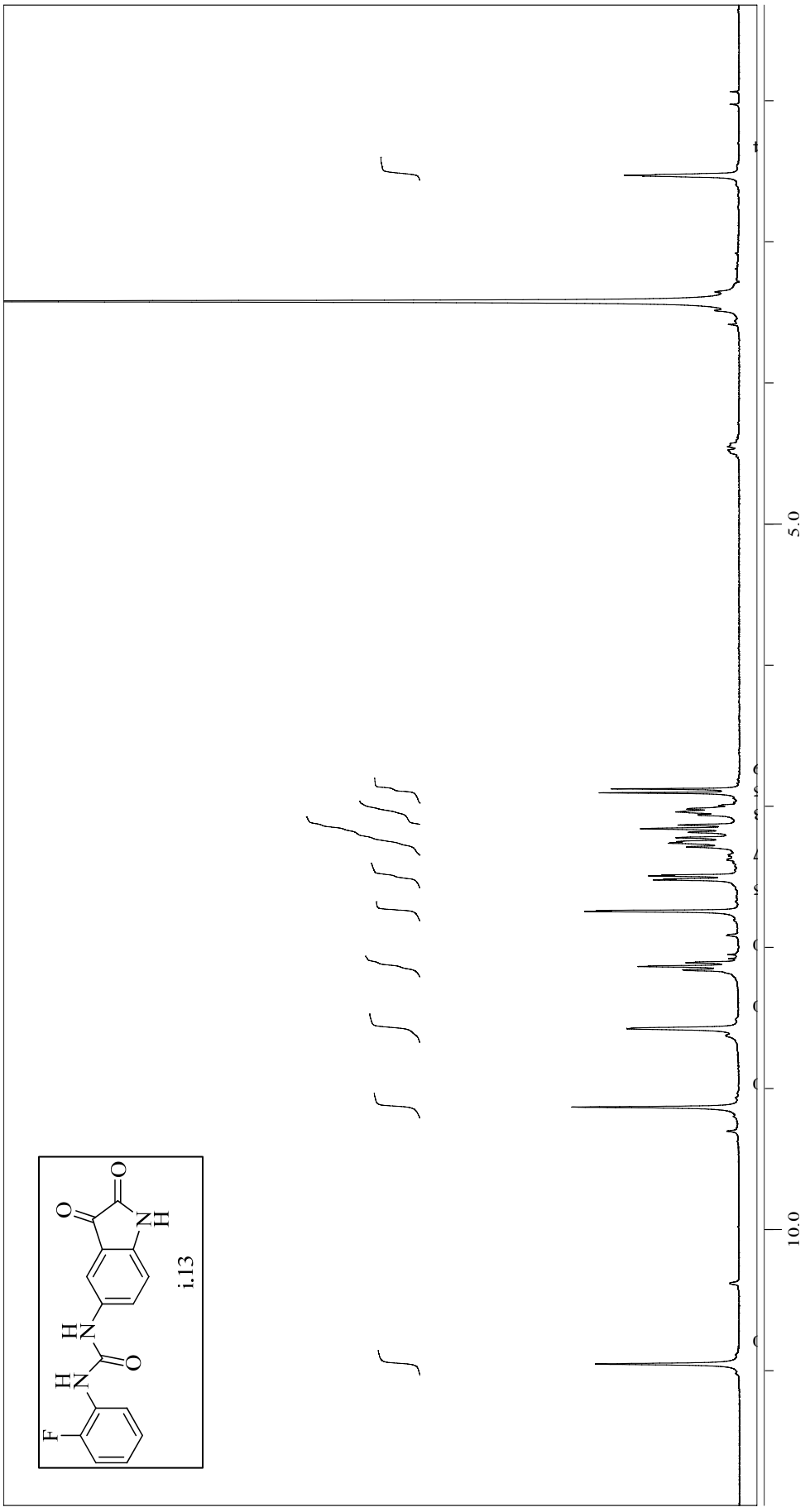
Şekil A.240. İ.12 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



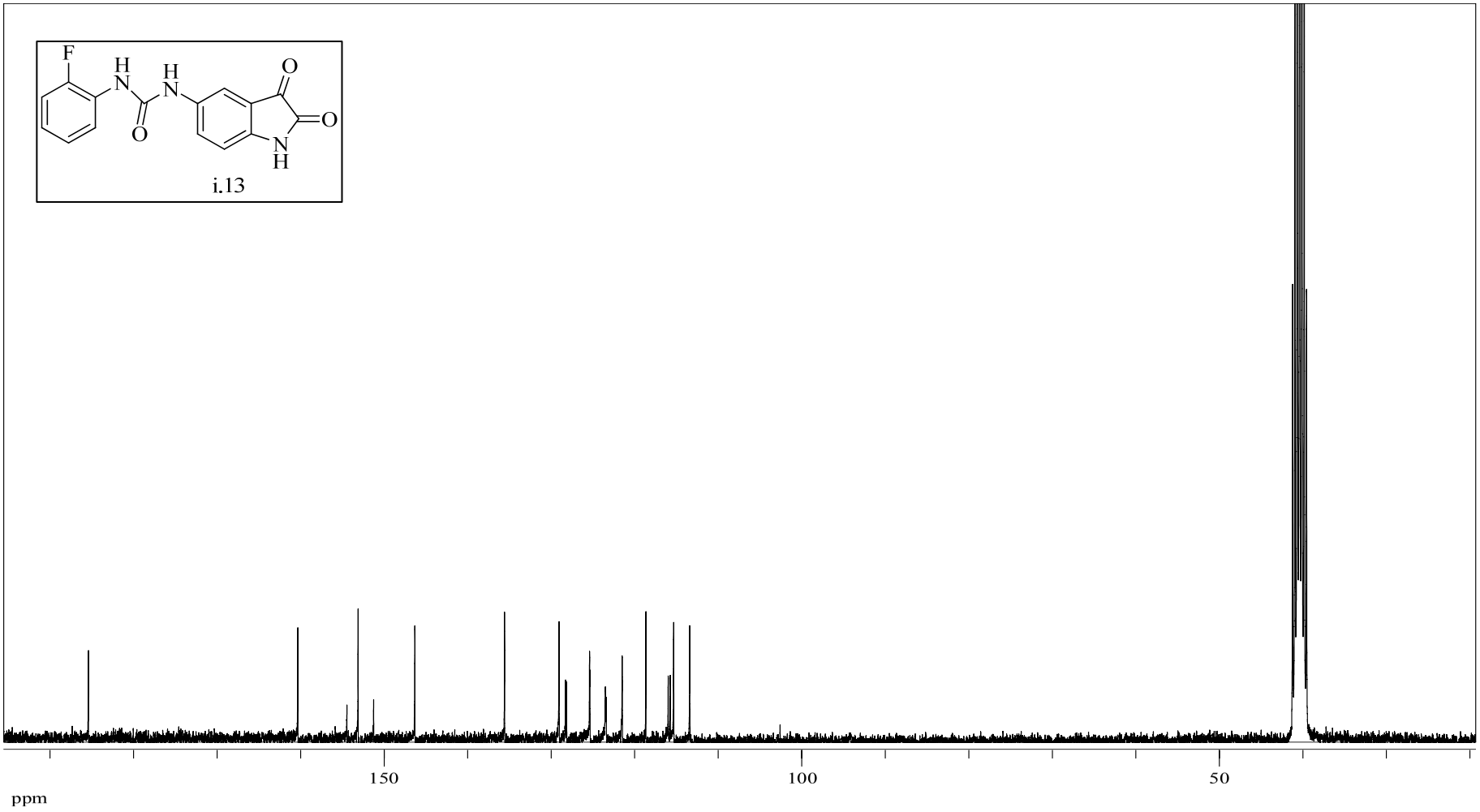
Şekil A.241. İ.12 numaralı bileşiğin IR spektrumu



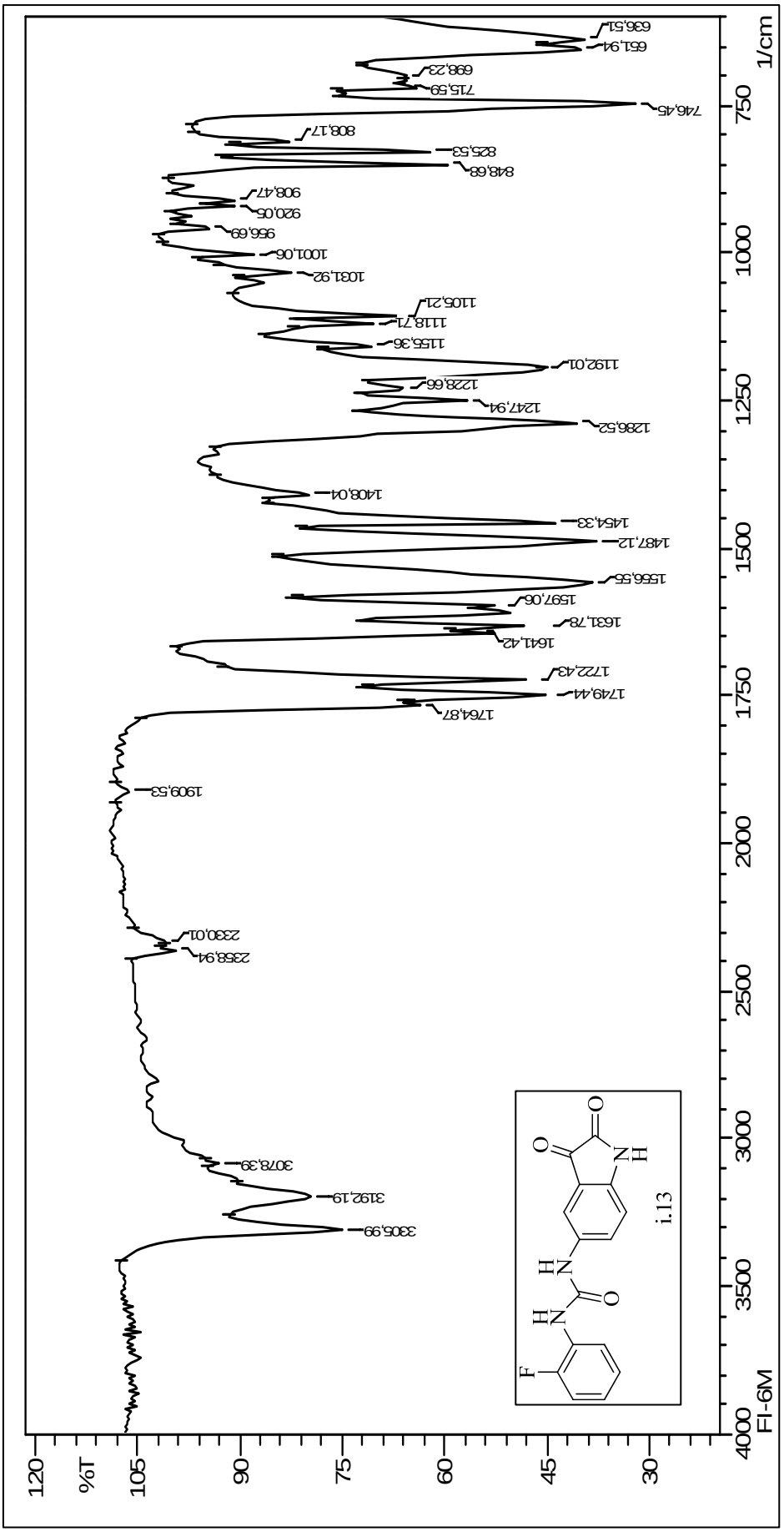
Şekil A.242. İ.12 numaralı bileşiğin MS spektrumu



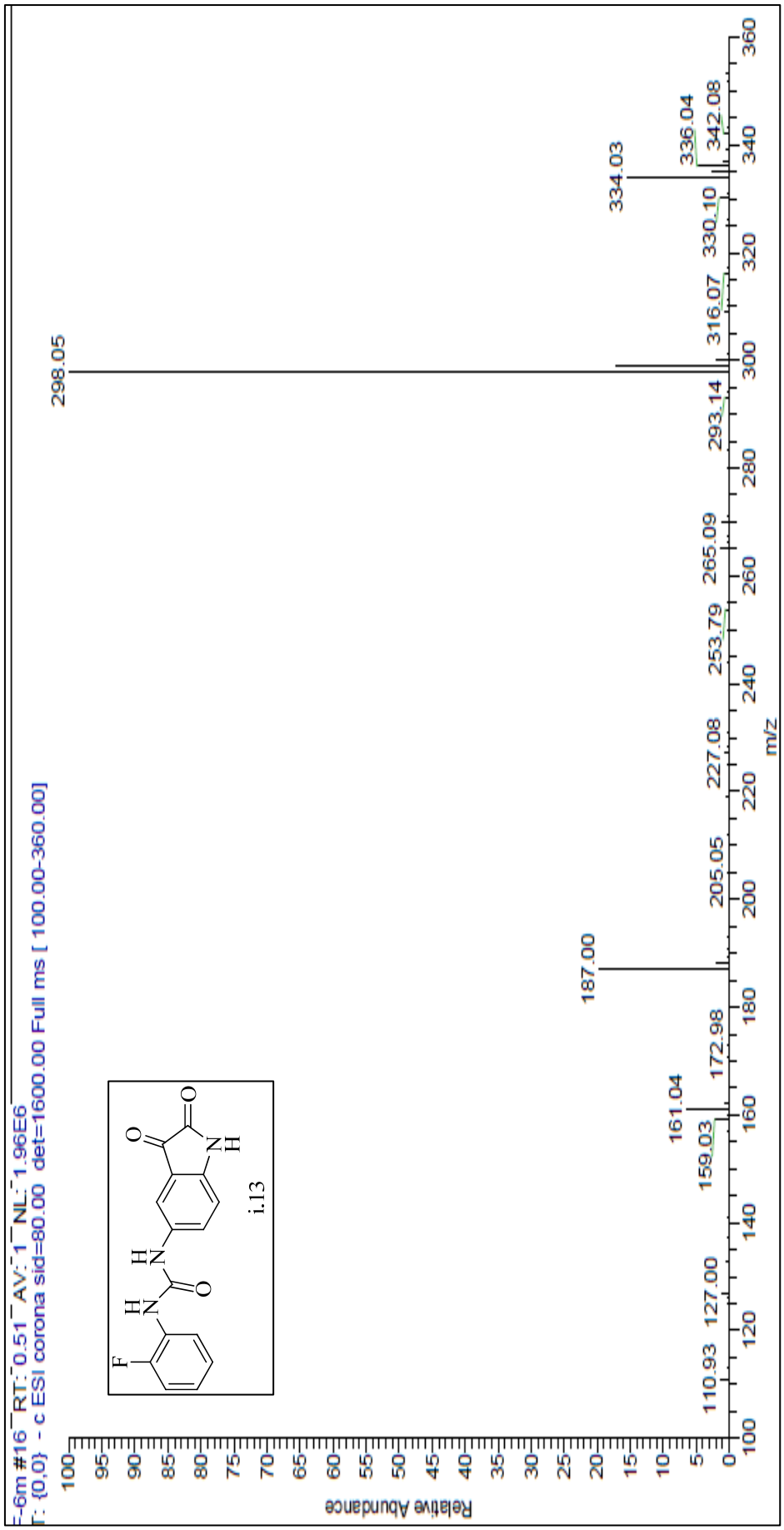
Şekil A.243. İ.13 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



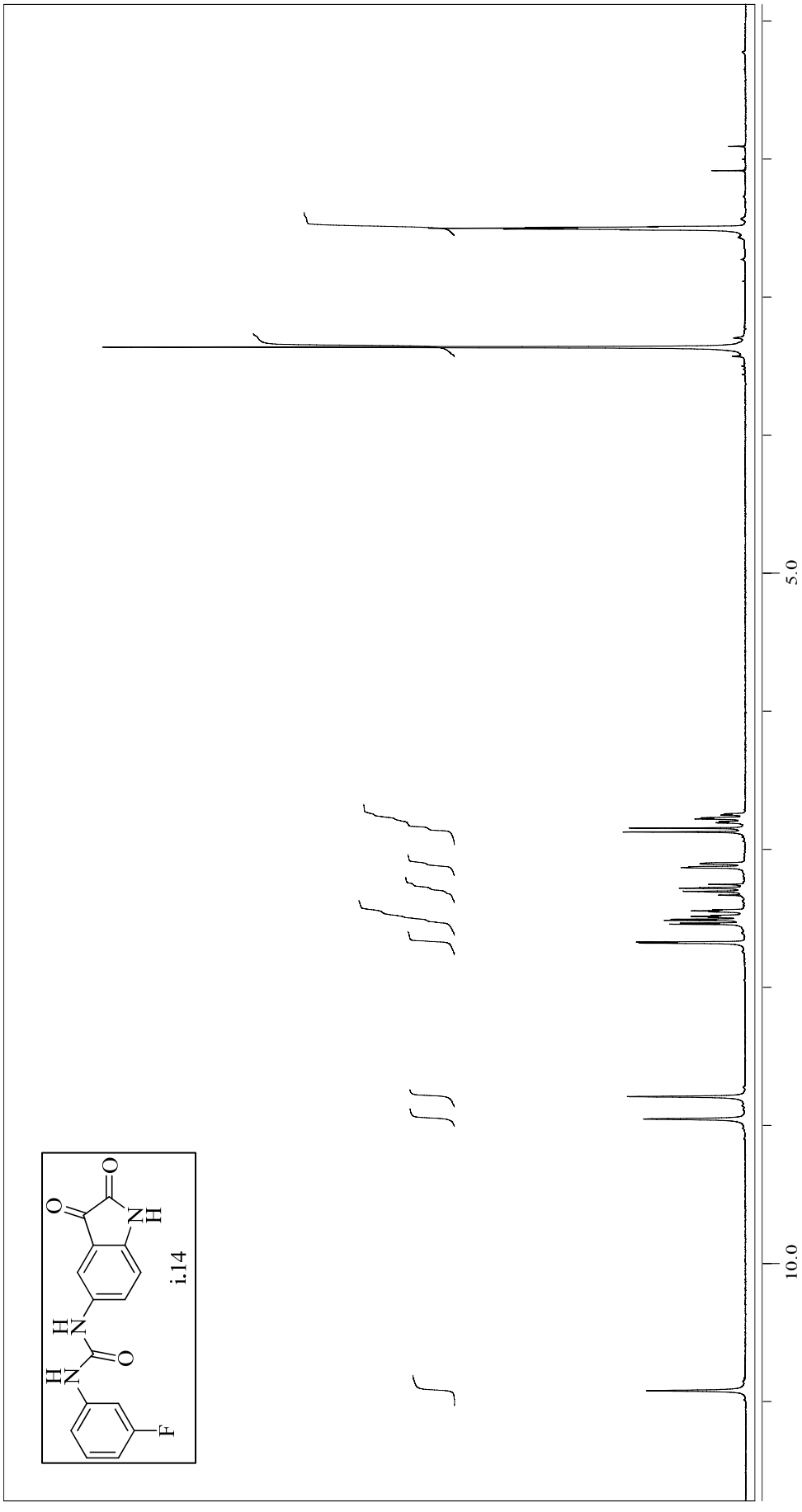
Şekil A.244. İ.13 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



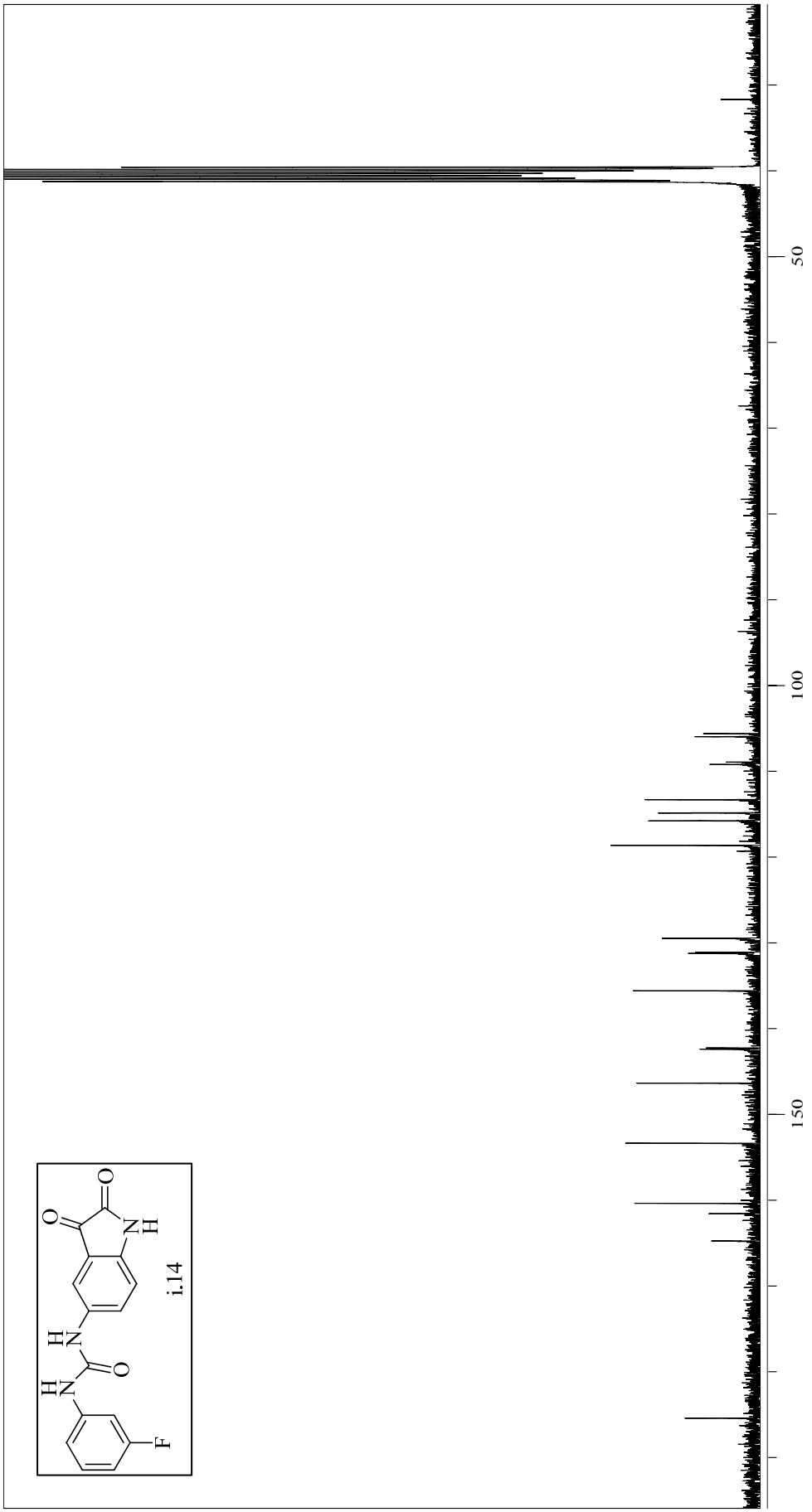
Şekil A.245. İ.13 numaralı bileşiğin IR spektrumu



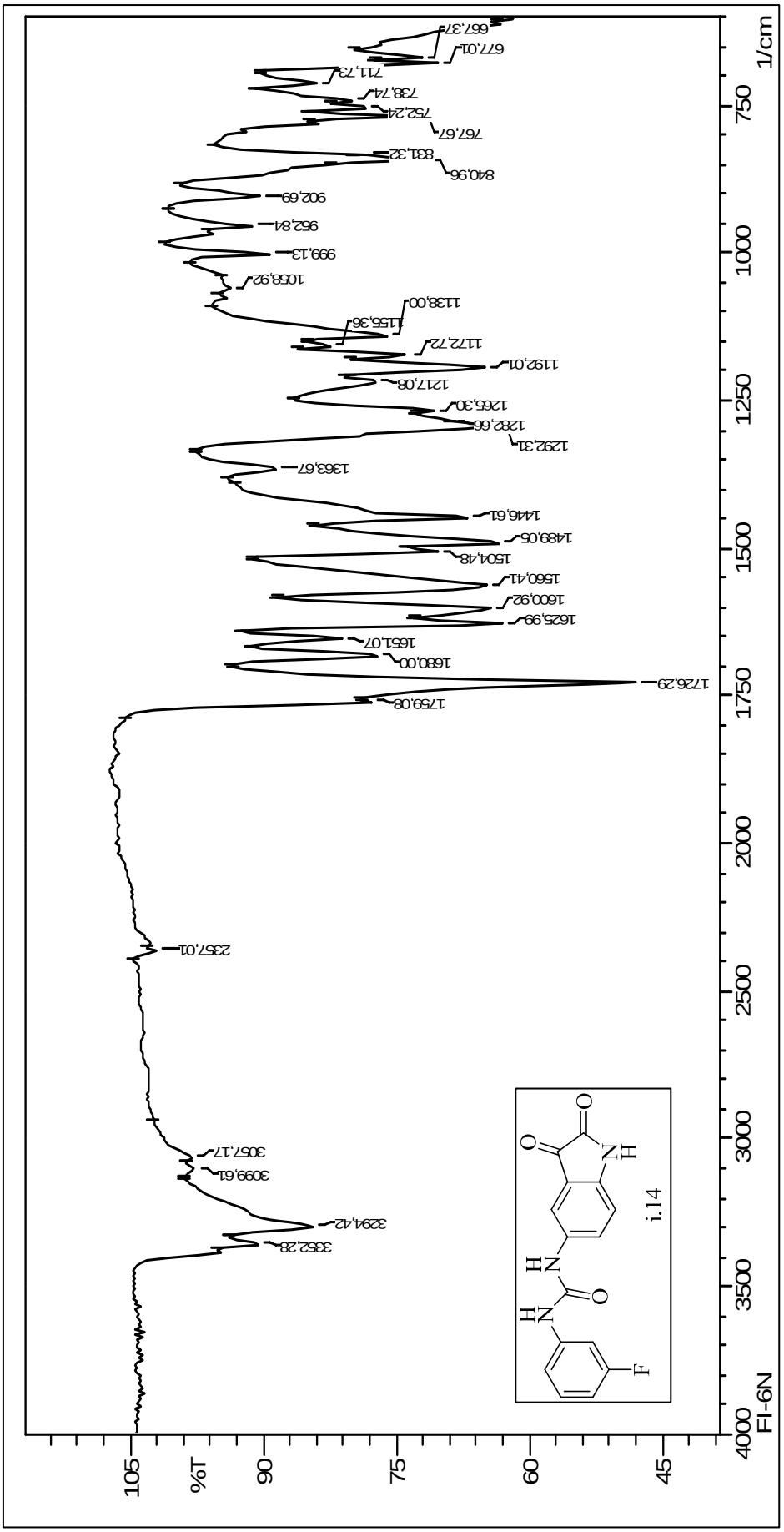
Şekil A.246. İ.13 numaralı bileşiğin MS spektrumu



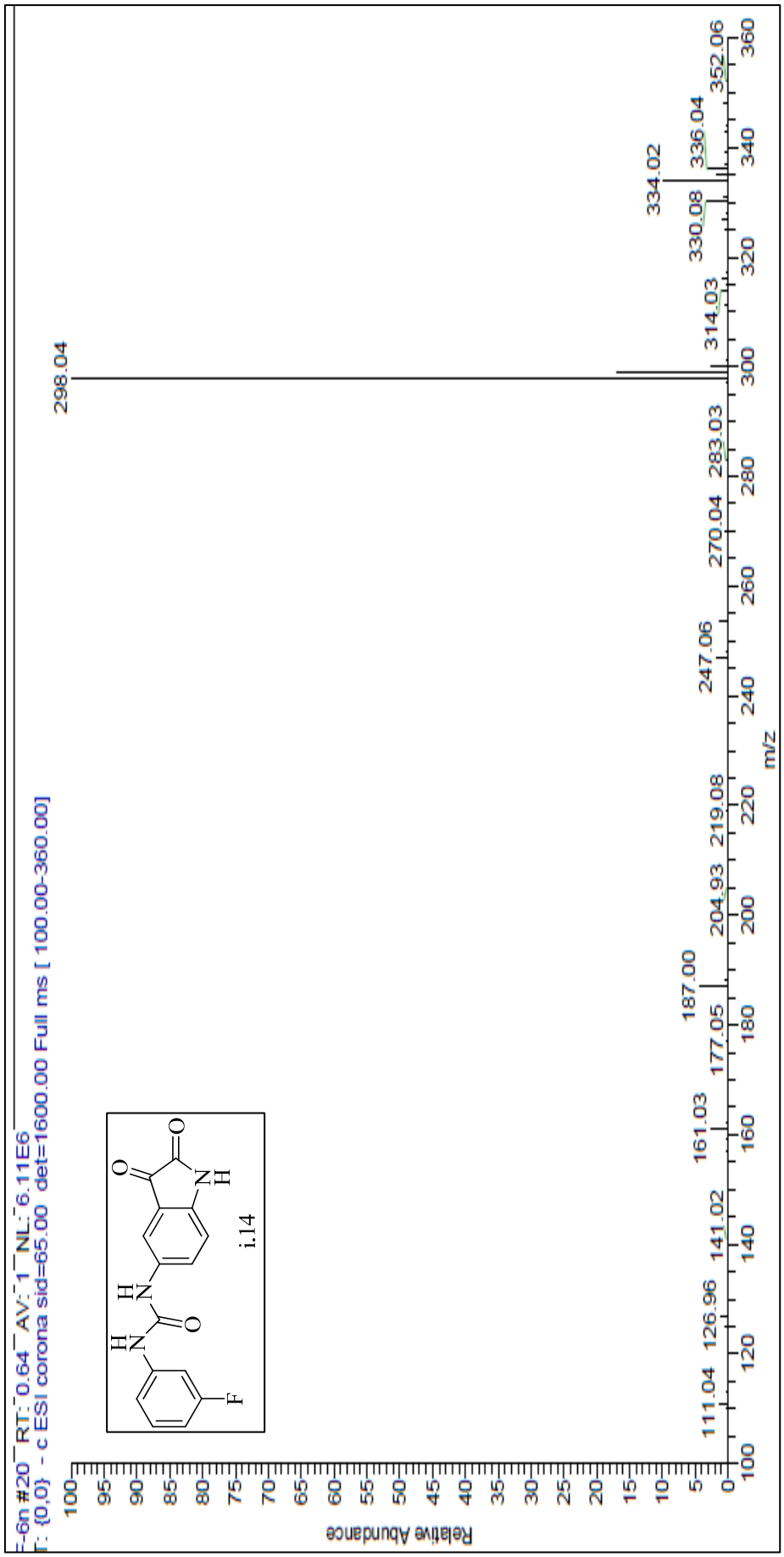
Şekil A.247. İ.14 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



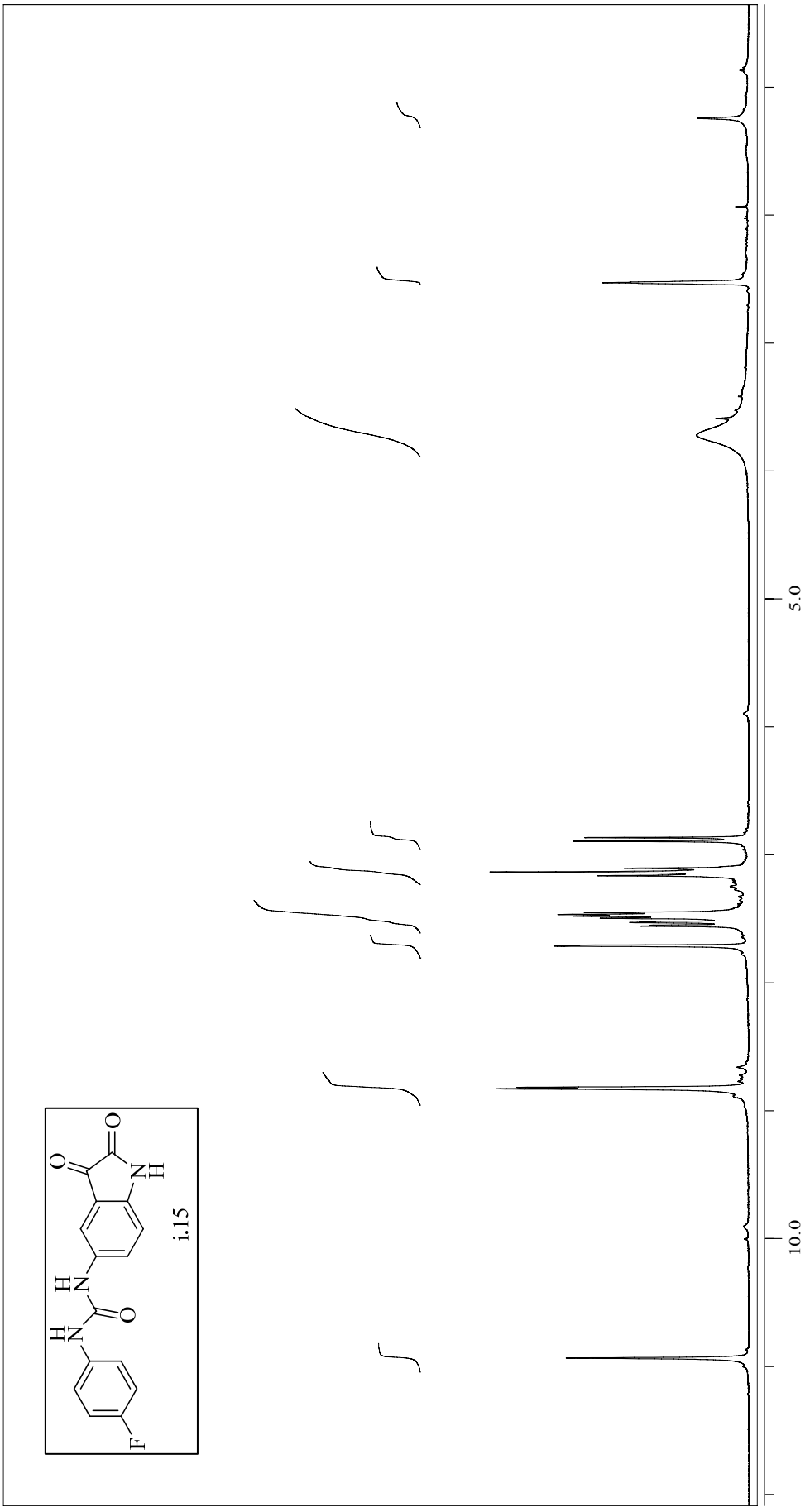
Şekil A.248. İ.14 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



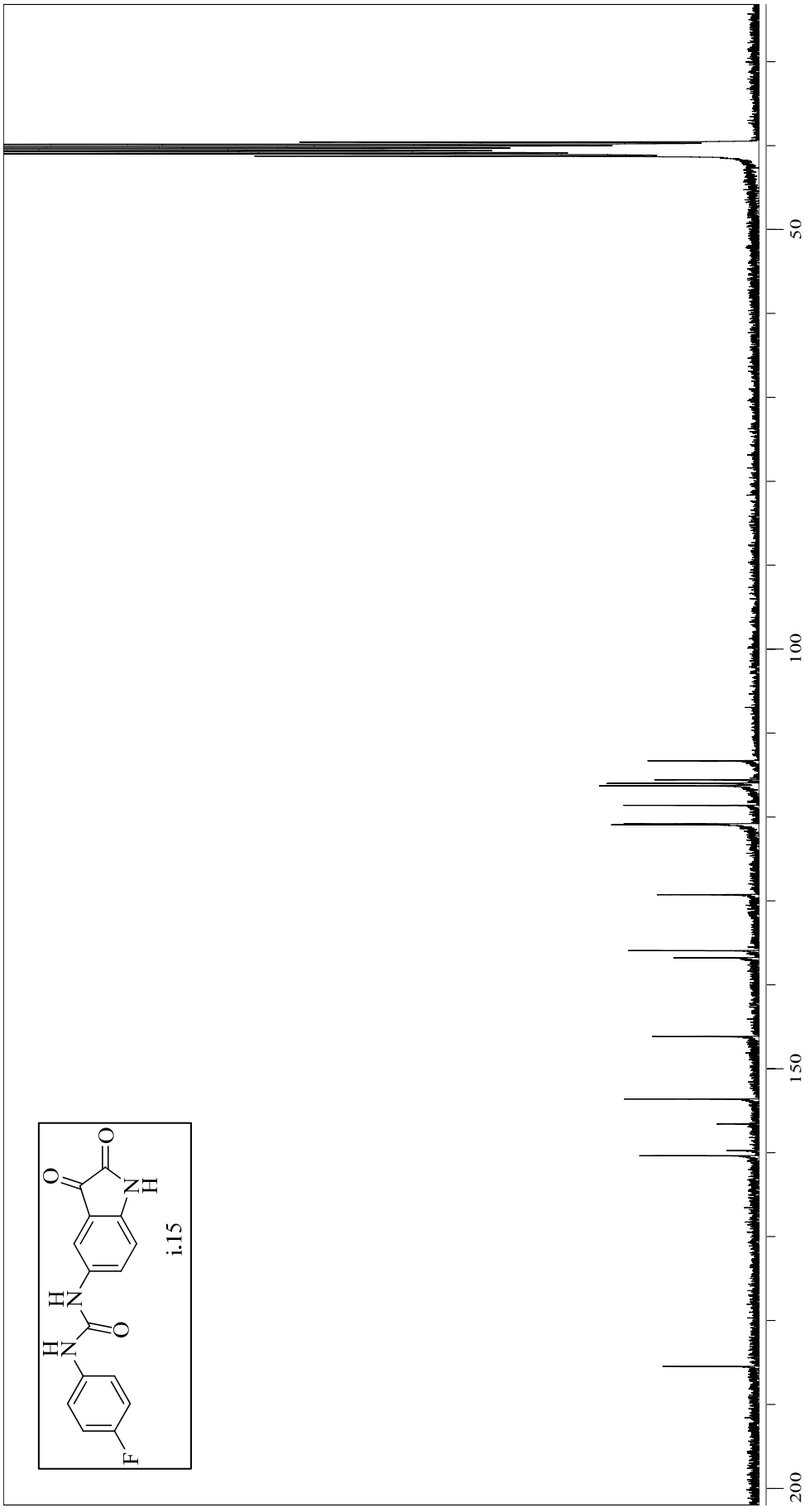
Şekil A.249. İ.14 numaralı bileşiğin IR spektrumu



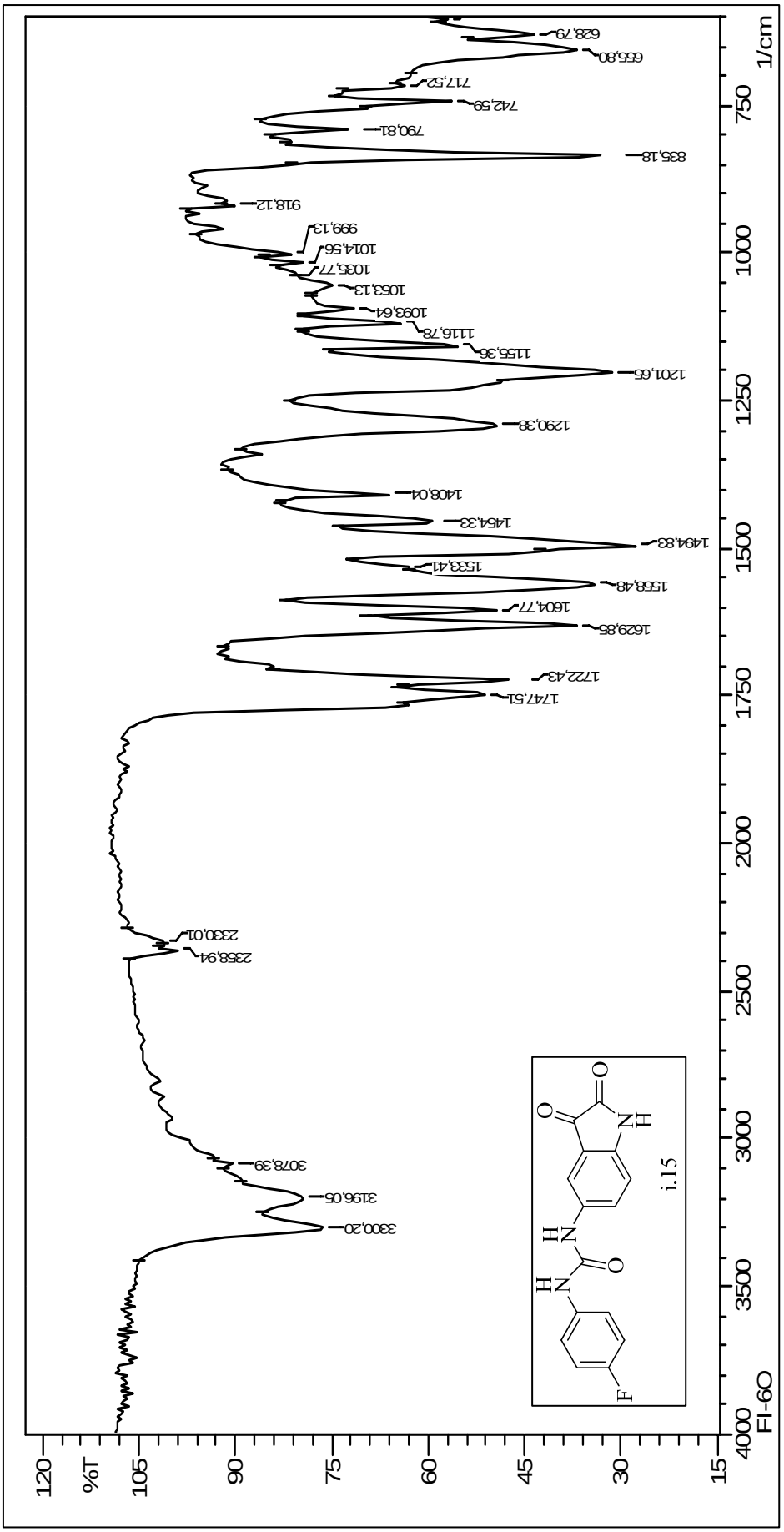
Şekil A.250. İ.14 numaralı bileşiğin MS spektrumu



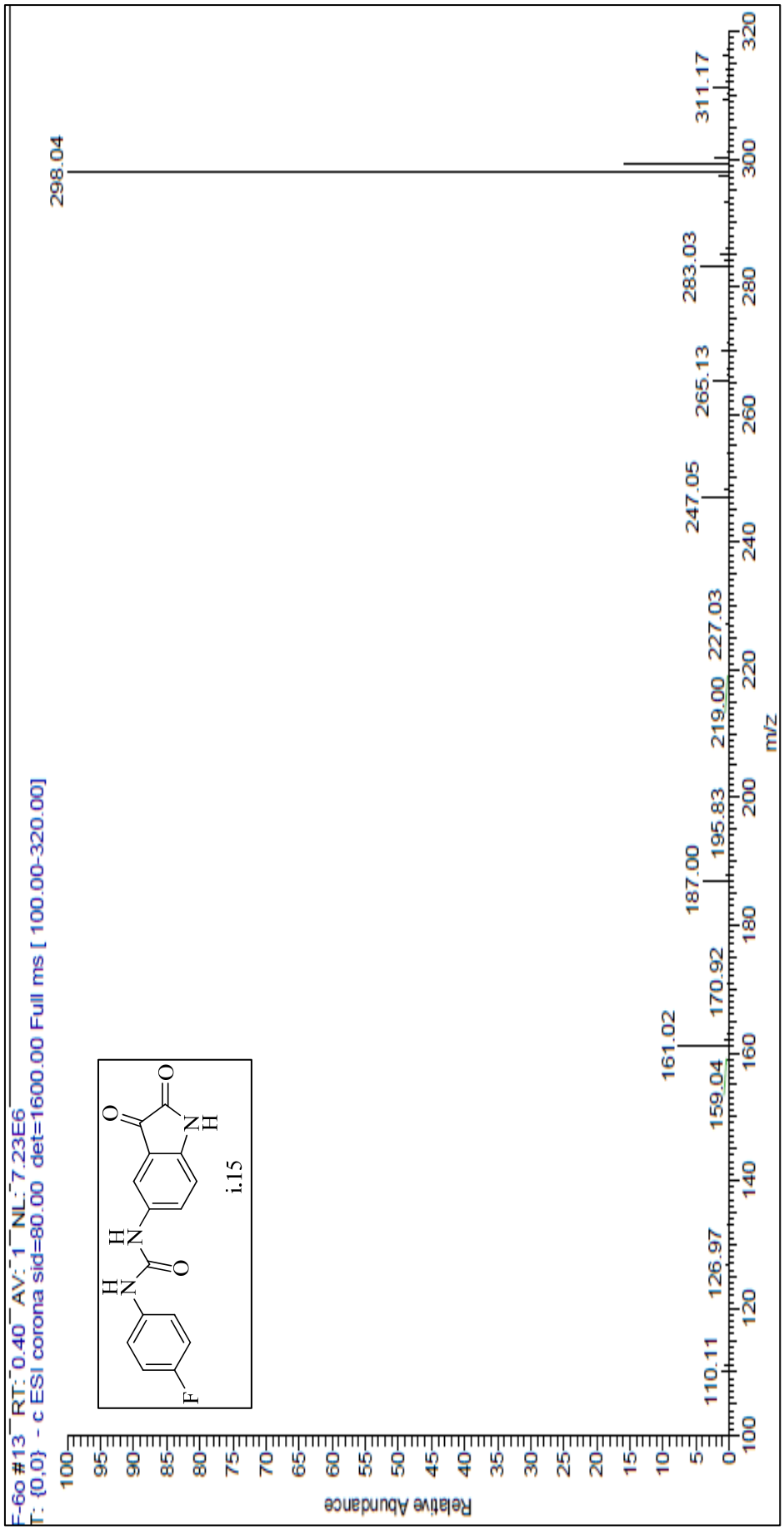
Şekil A.251. İ.15 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



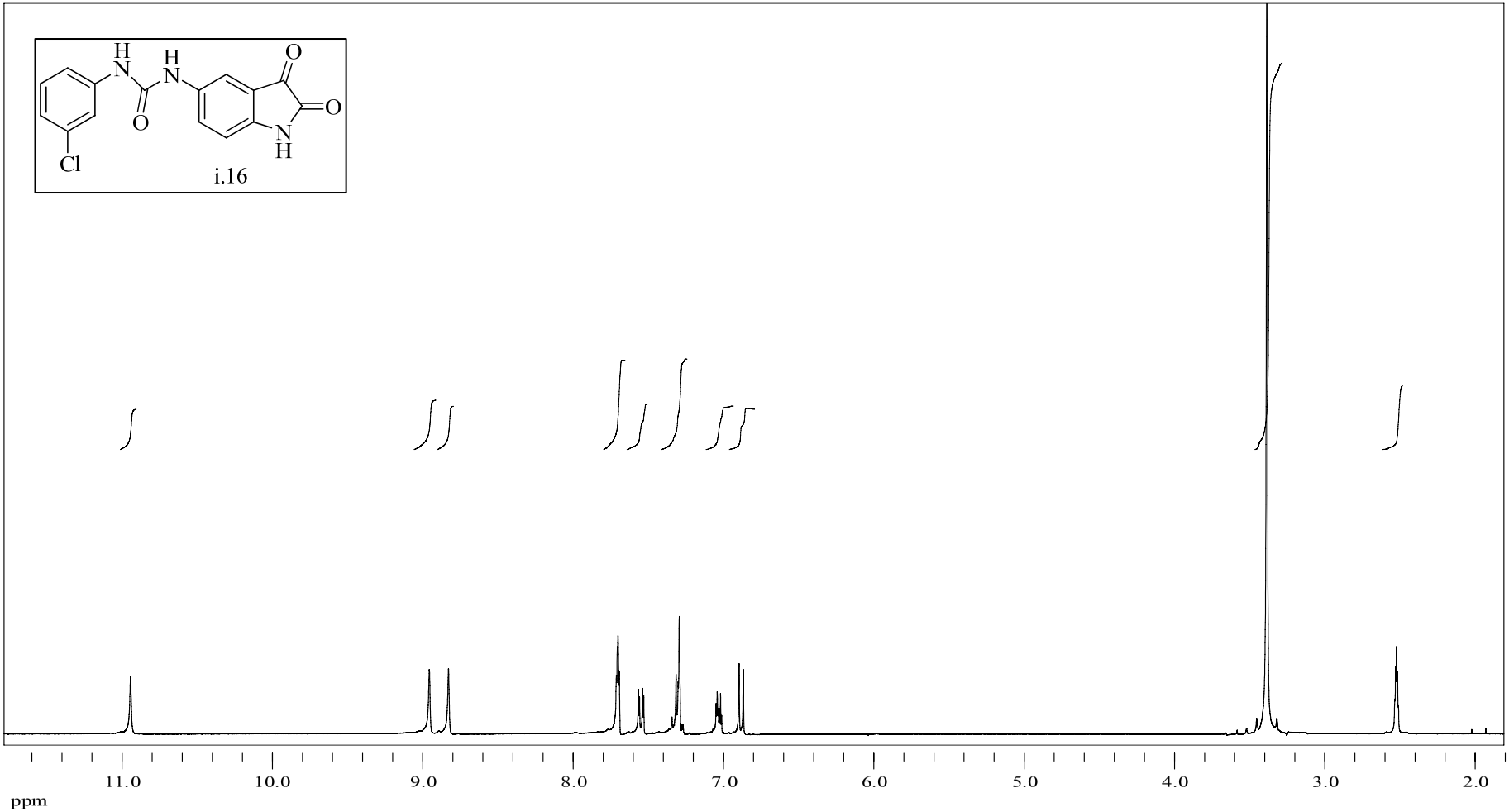
Şekil A.252. İ.15 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



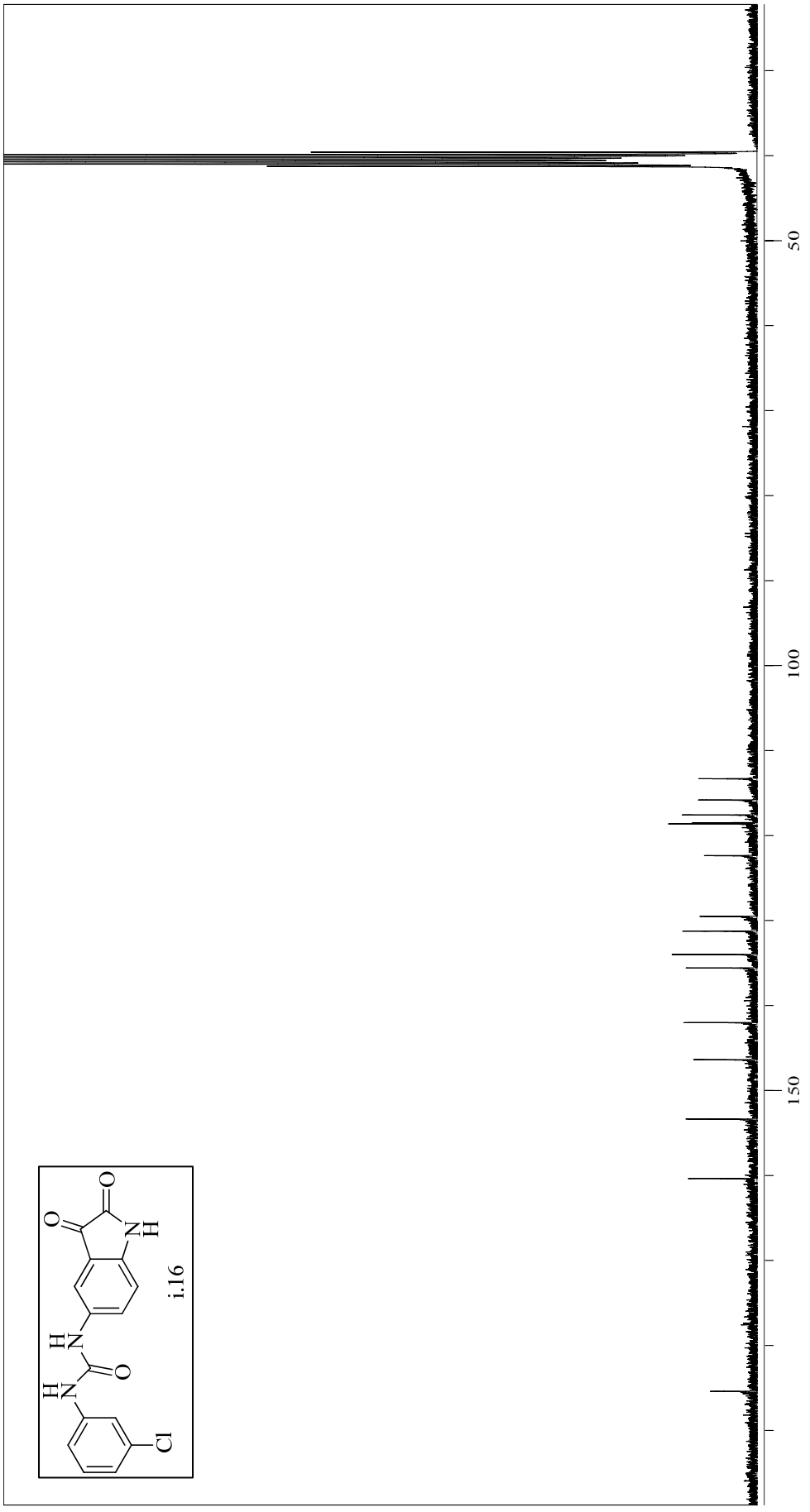
Şekil A.253. İ.15 numaralı bileşiğin IR spektrumu



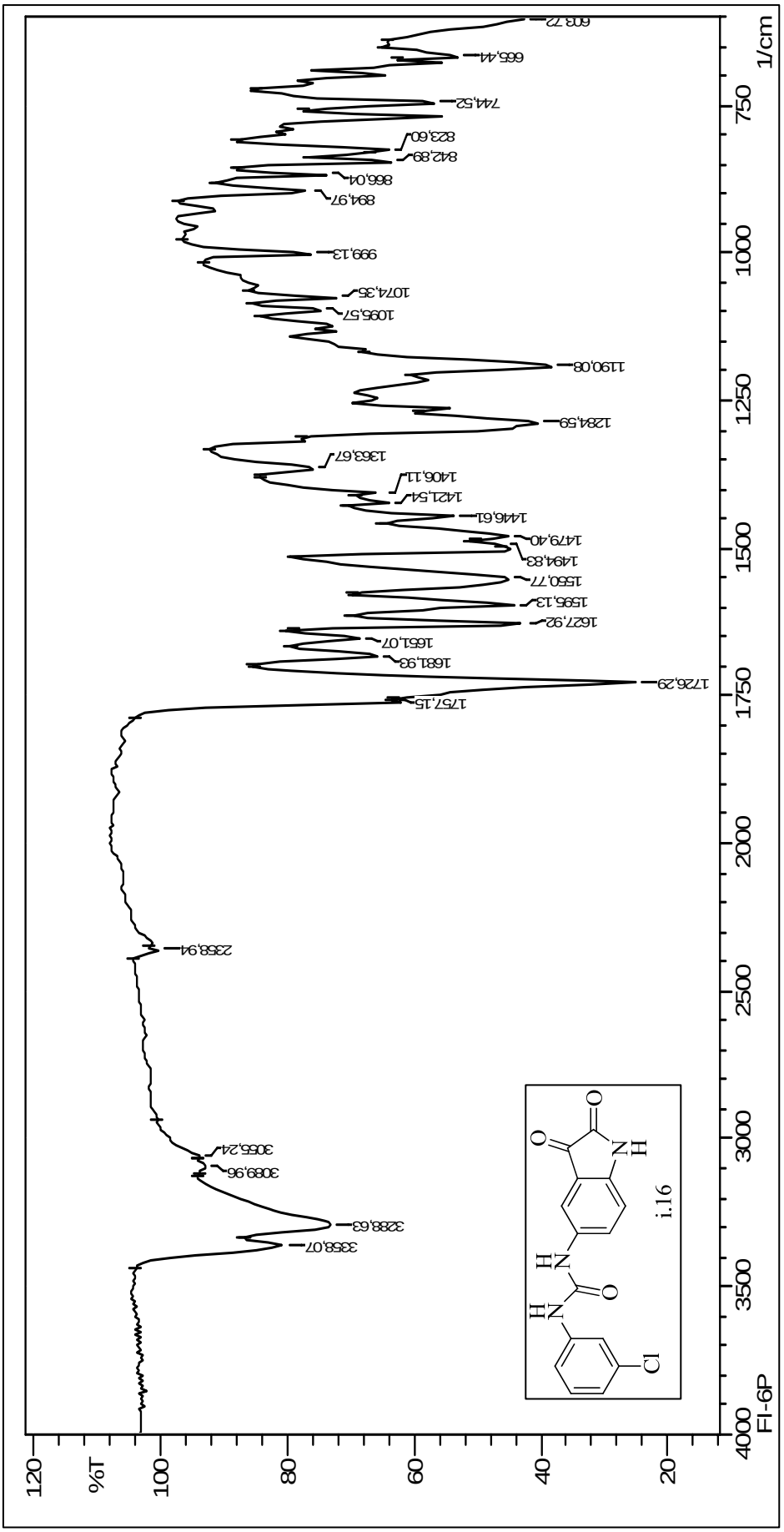
Şekil A.254. İ.15 numaralı bileşiğin MS spektrumu



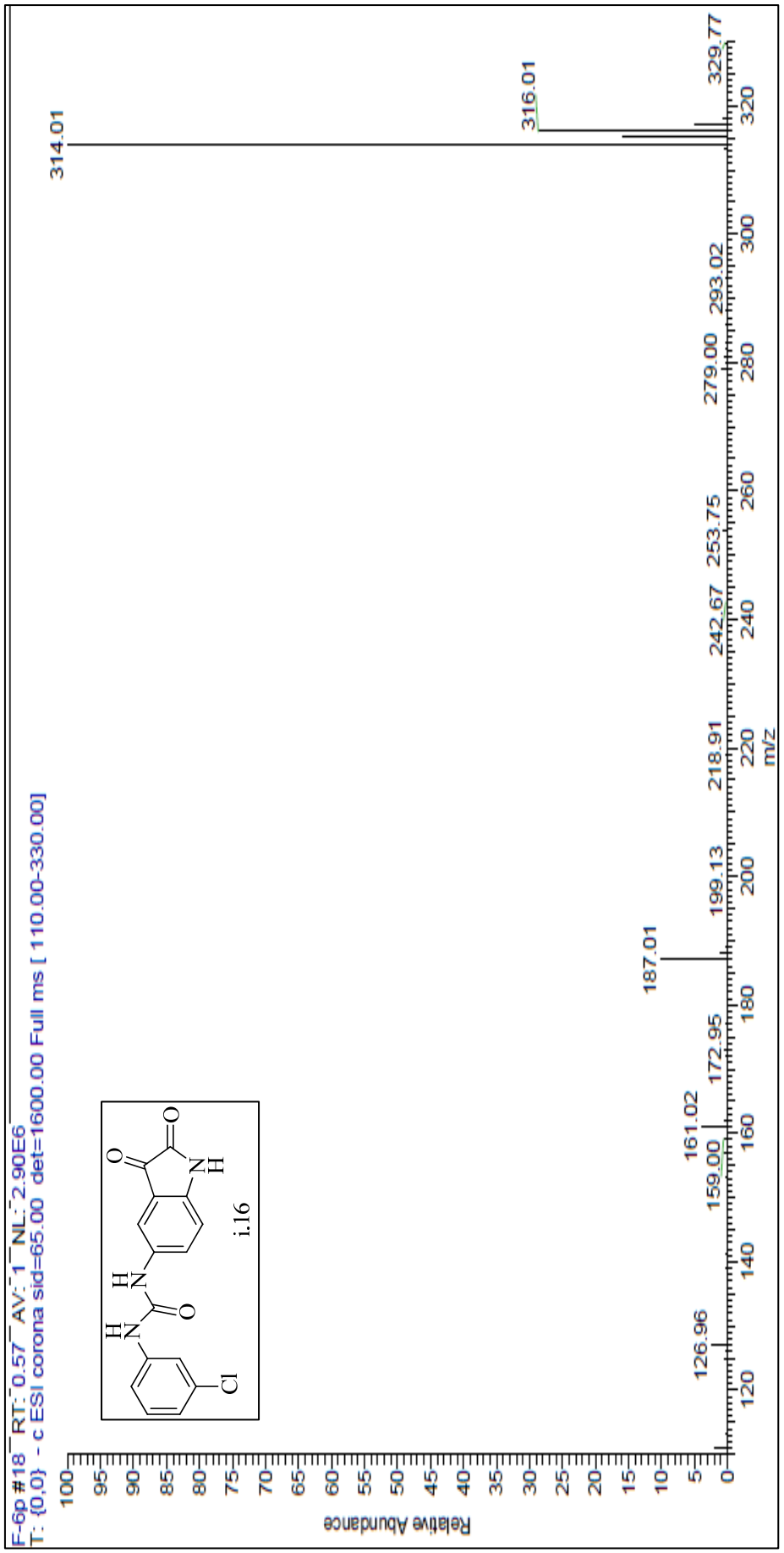
Şekil A.255. İ.16 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



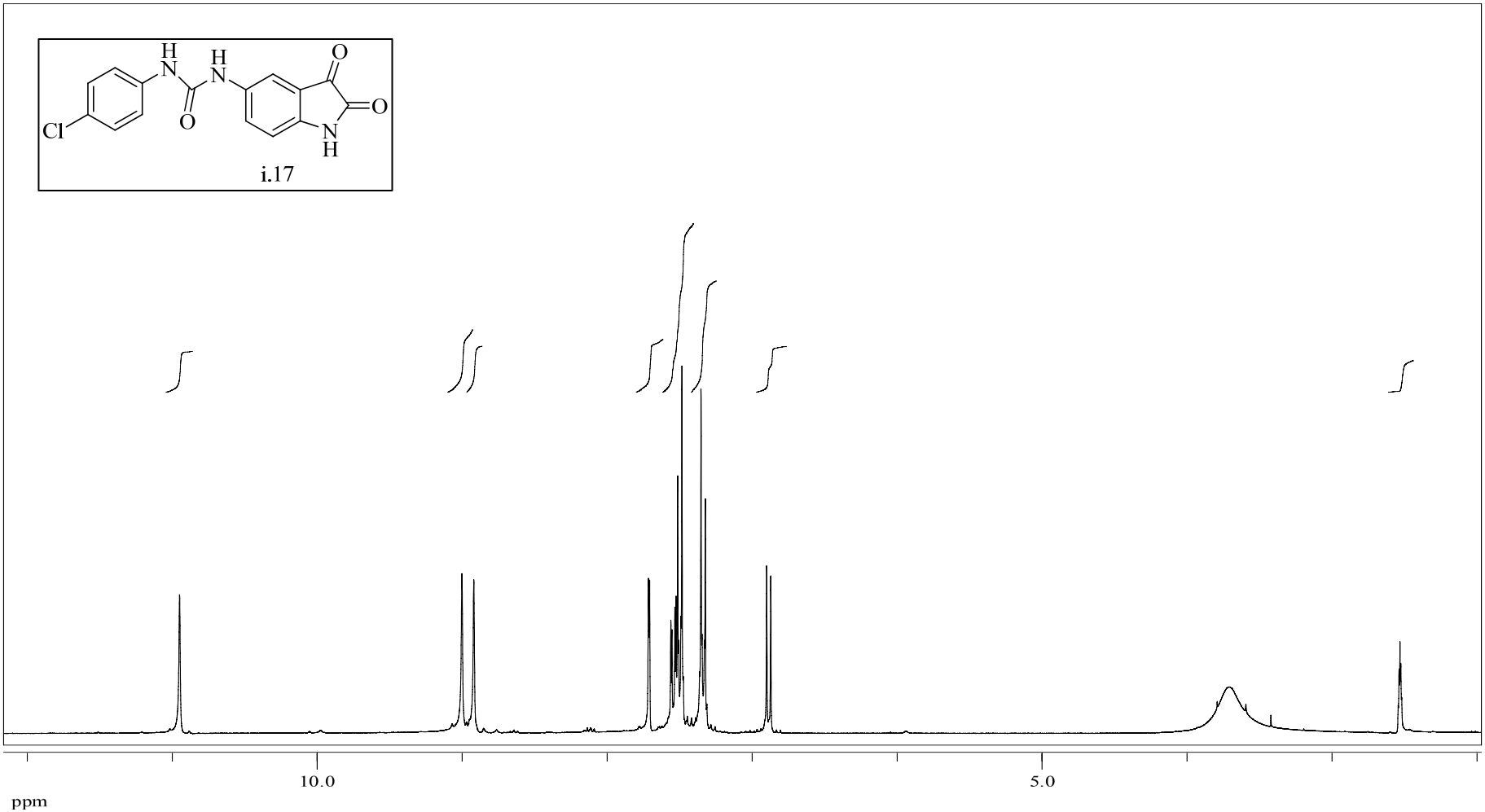
Şekil A.256. İ.16 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



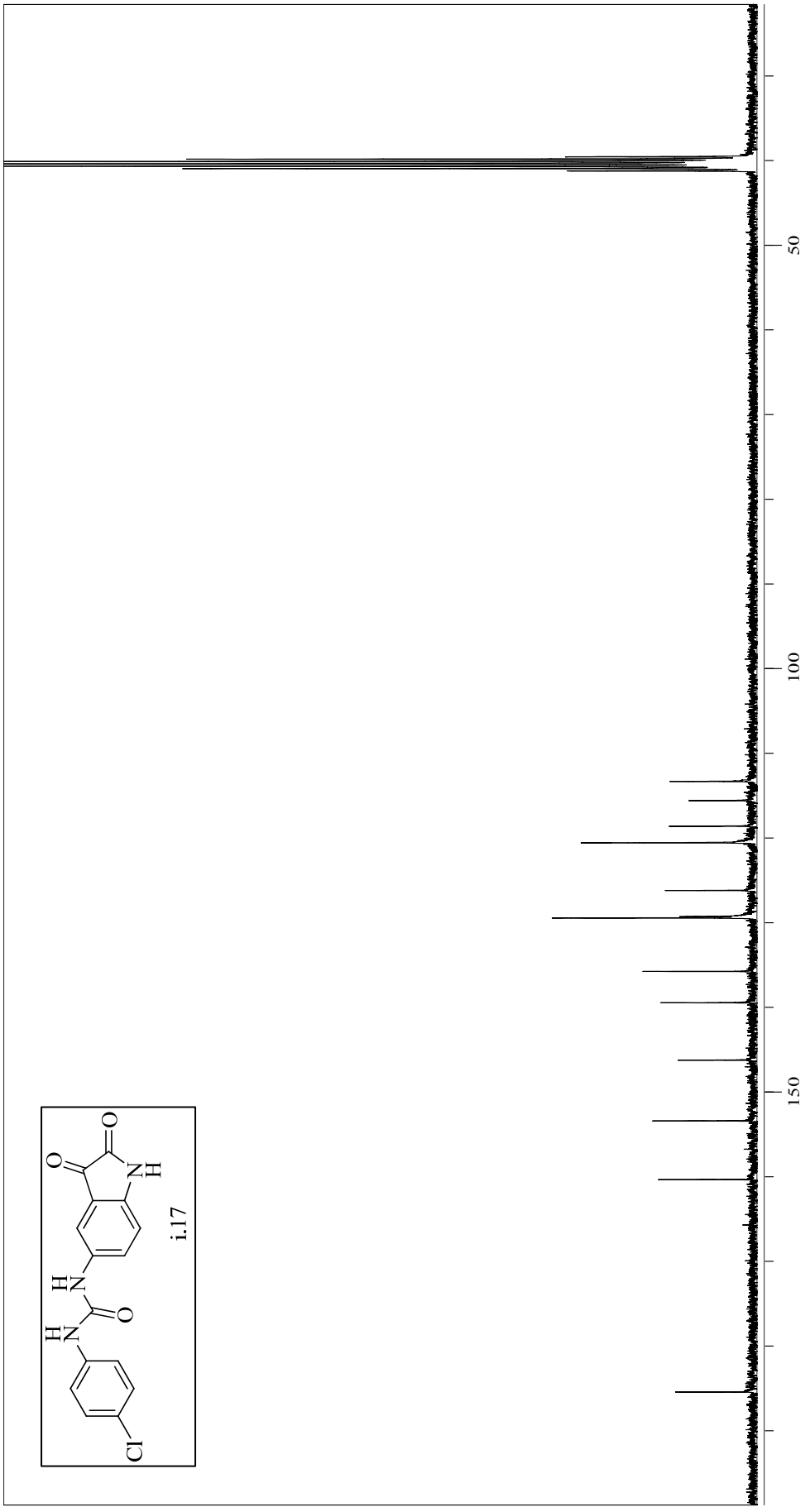
Şekil A.257. İ.16 numaralı bileşiğin IR spektrumu



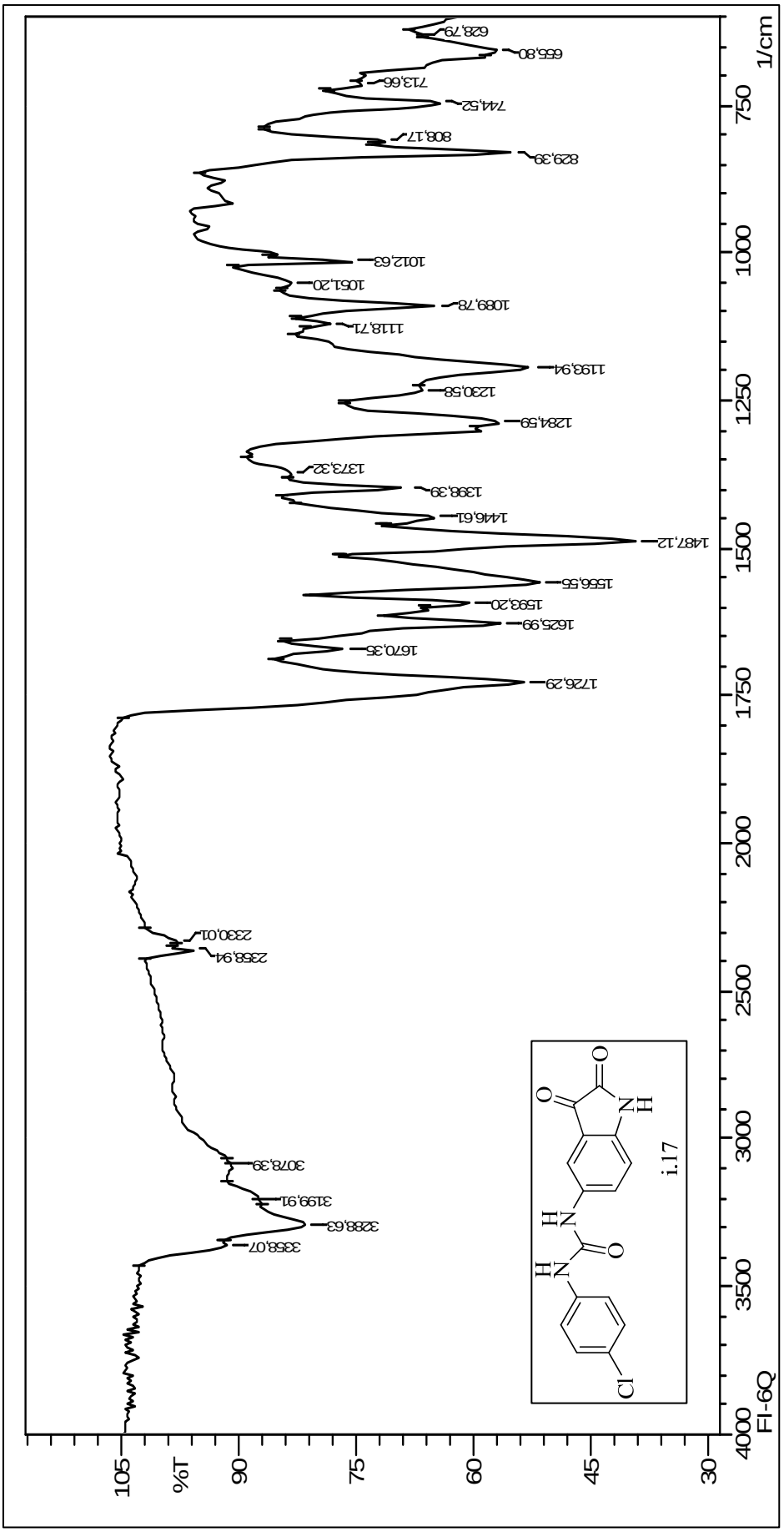
Şekil A.258. İ.16 numaralı bileşiğin MS spektrumu



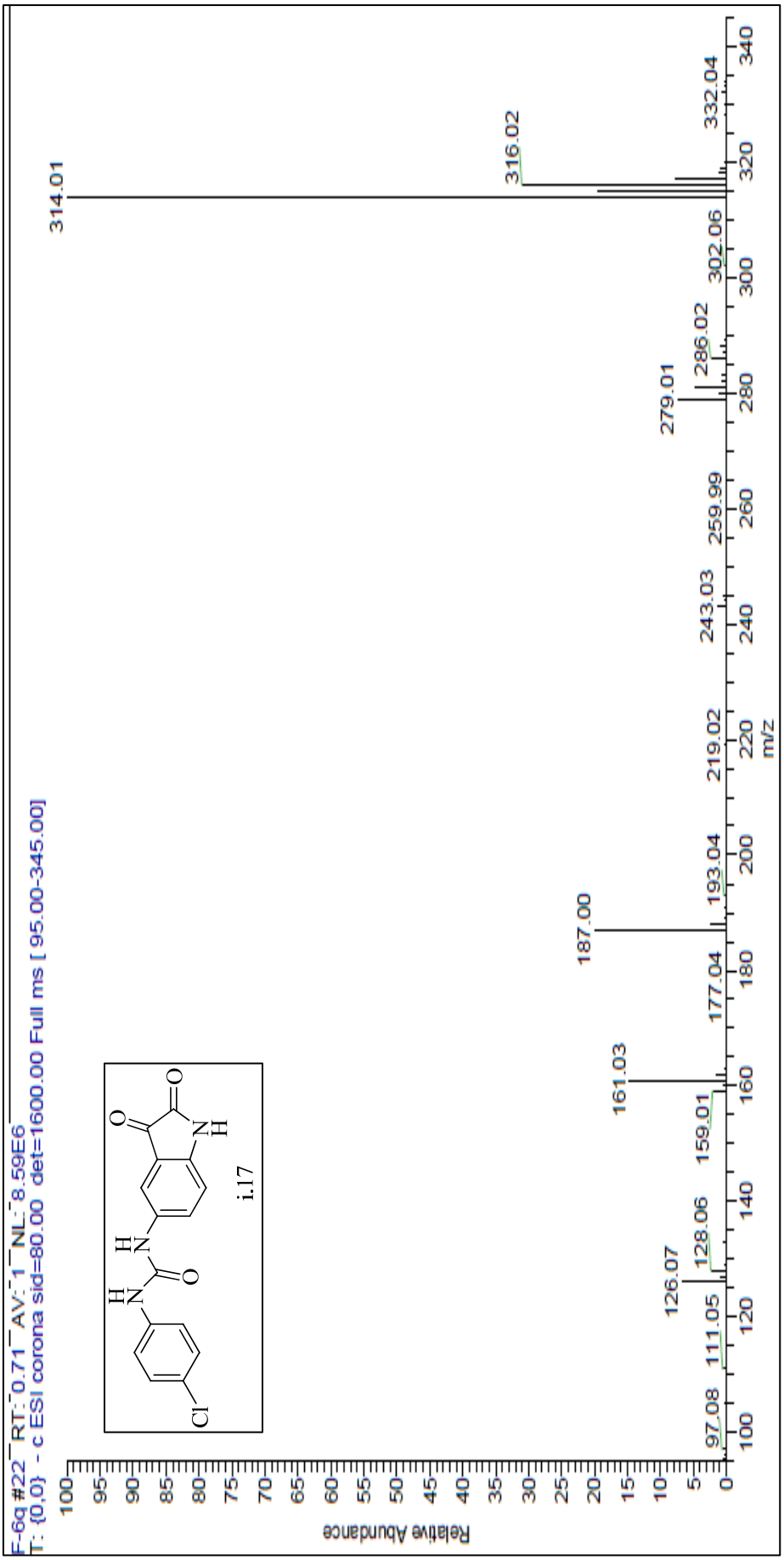
Şekil A.259. İ.17 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



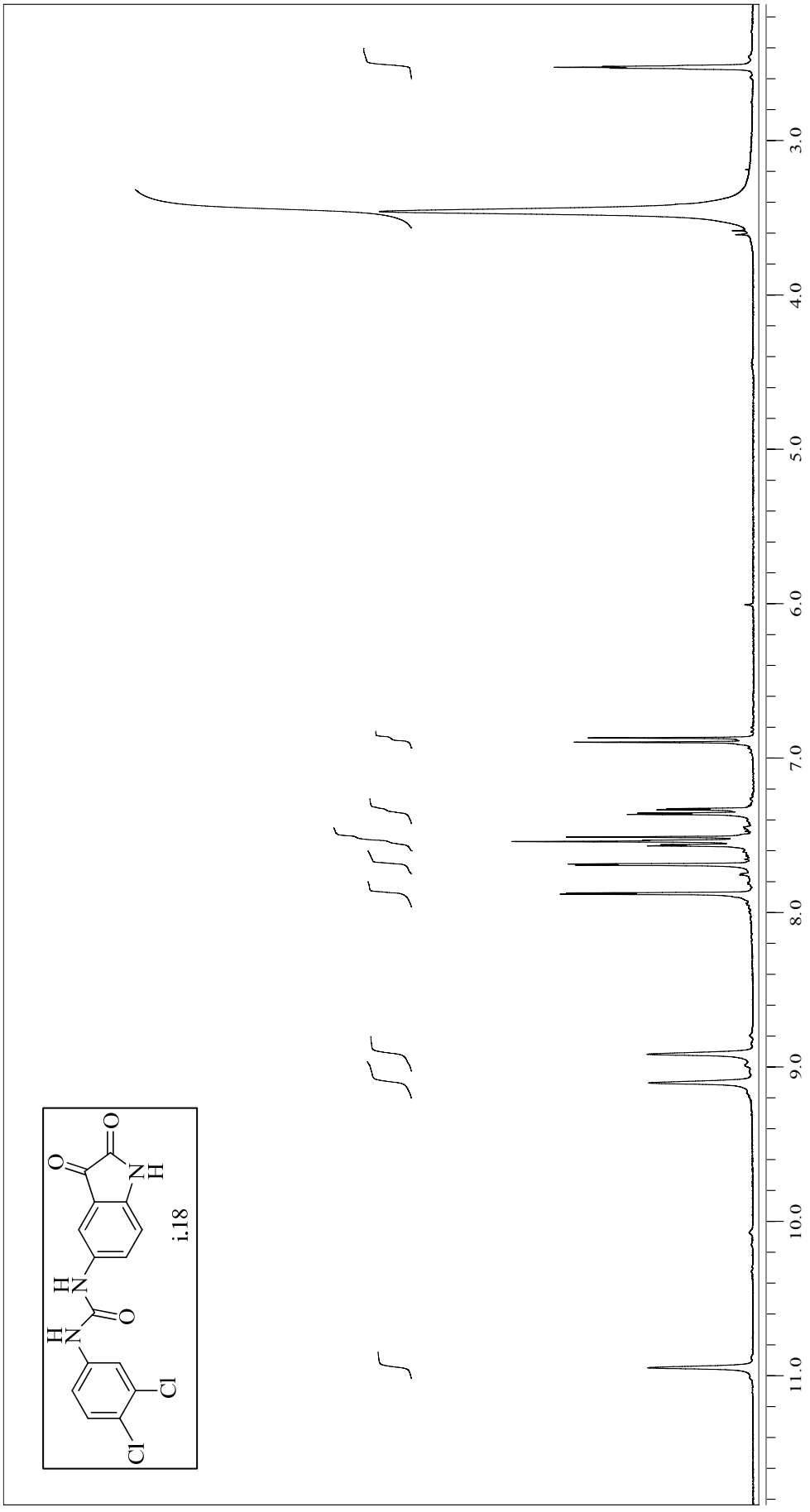
Şekil A.260. İ.17 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



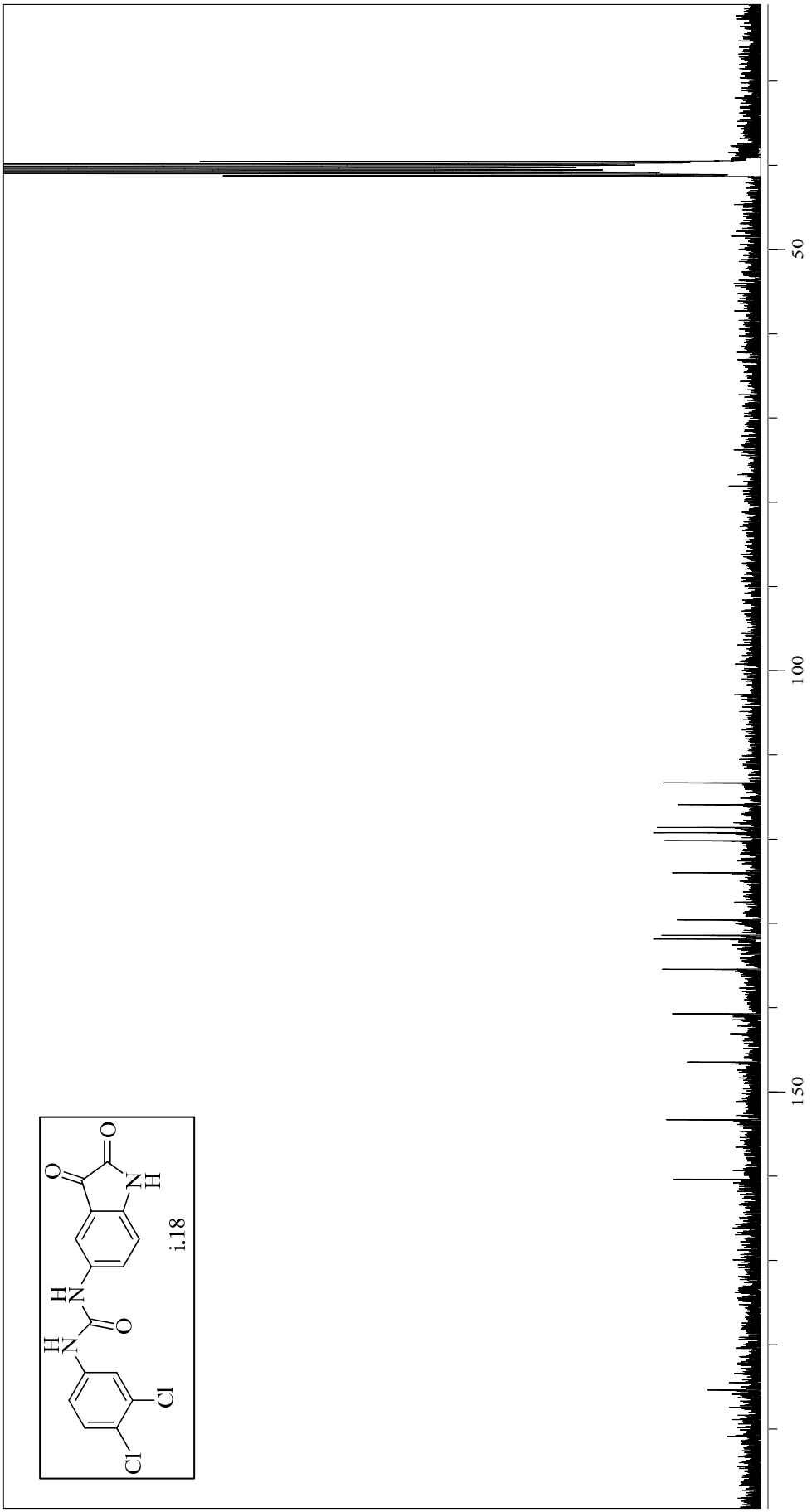
Şekil A.261. İ.17 numaralı bileşiğin IR spektrumu



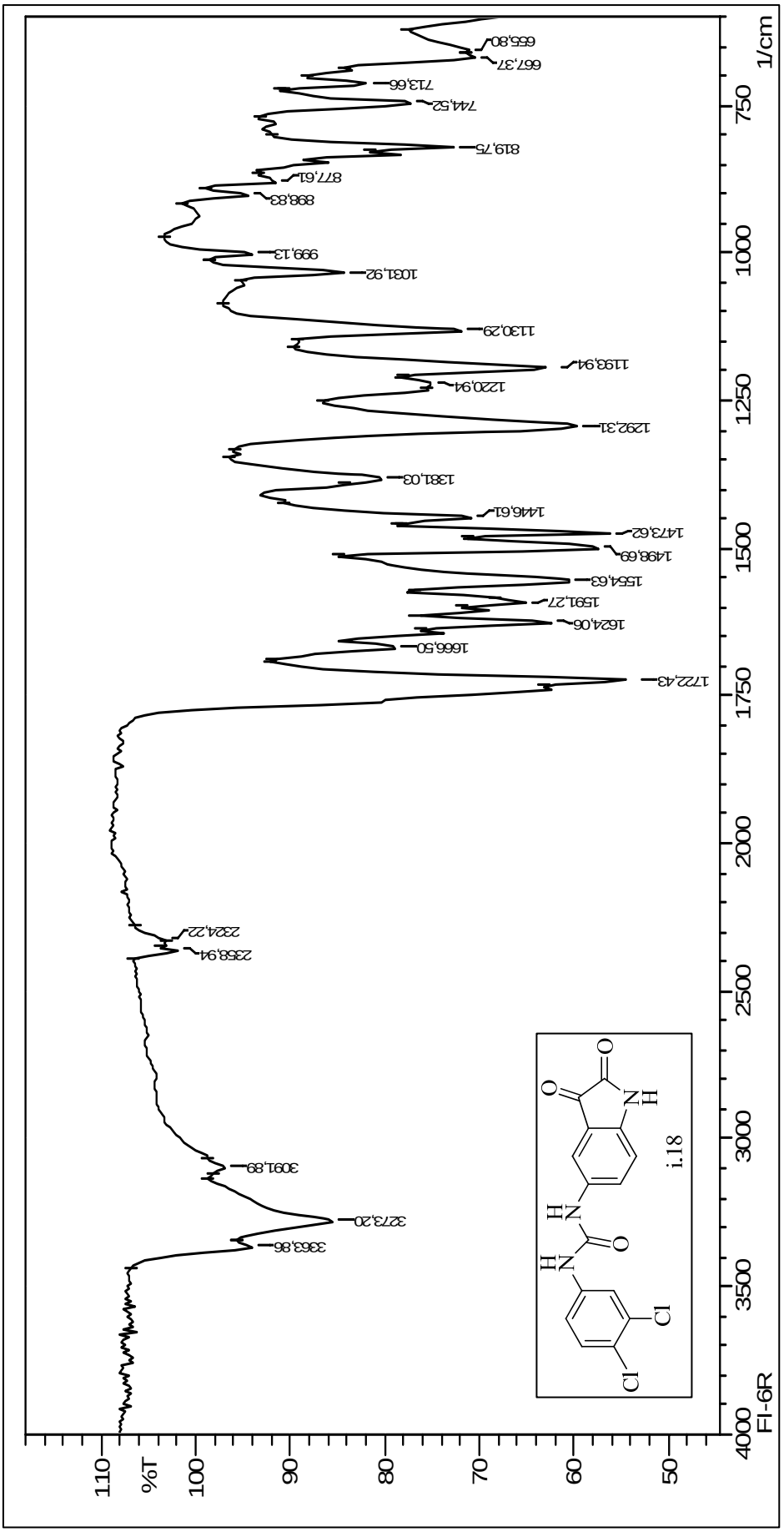
Şekil A.262. İ.17 numaralı bileşiğin MS spektrumu



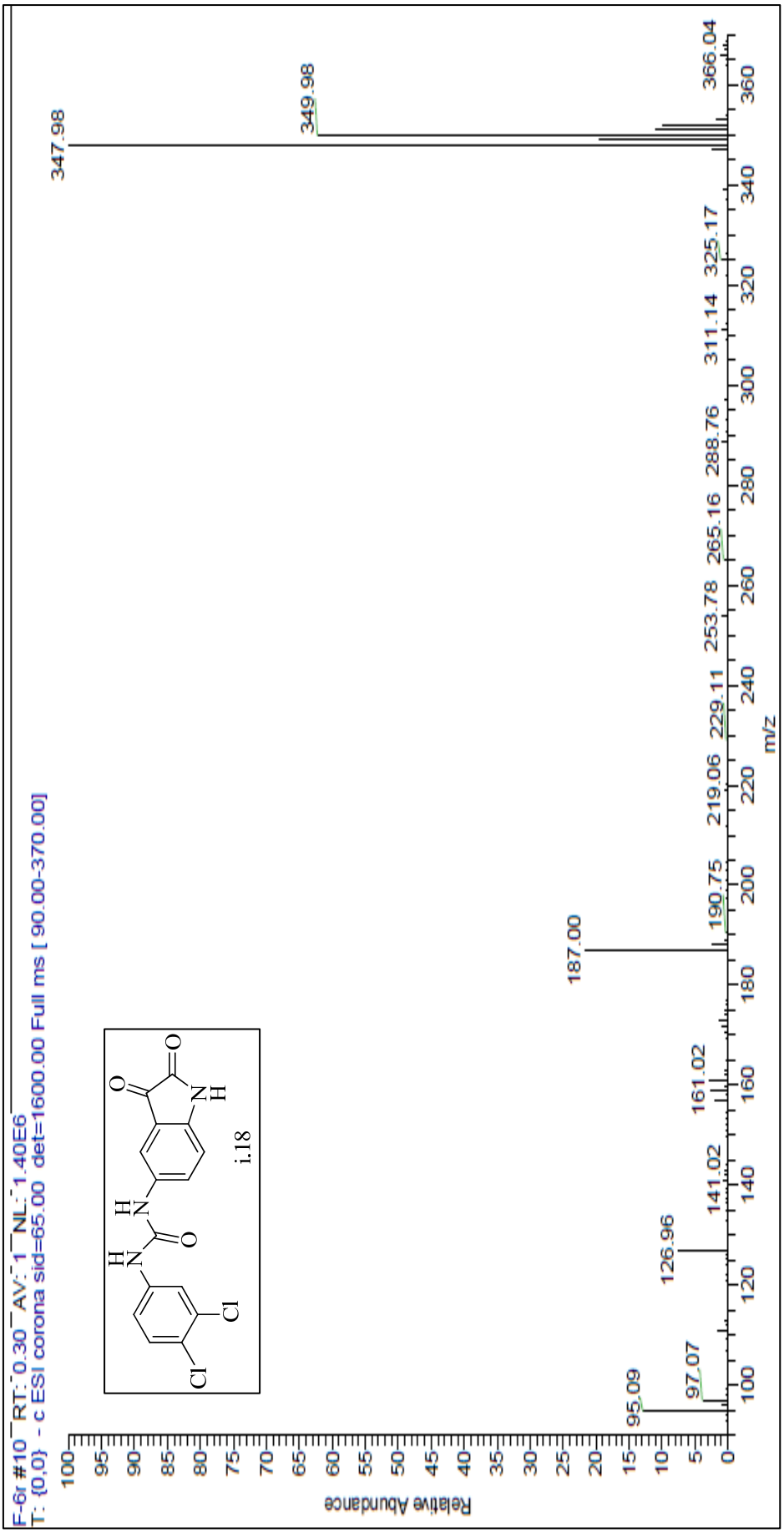
Şekil A.263. İ.18 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



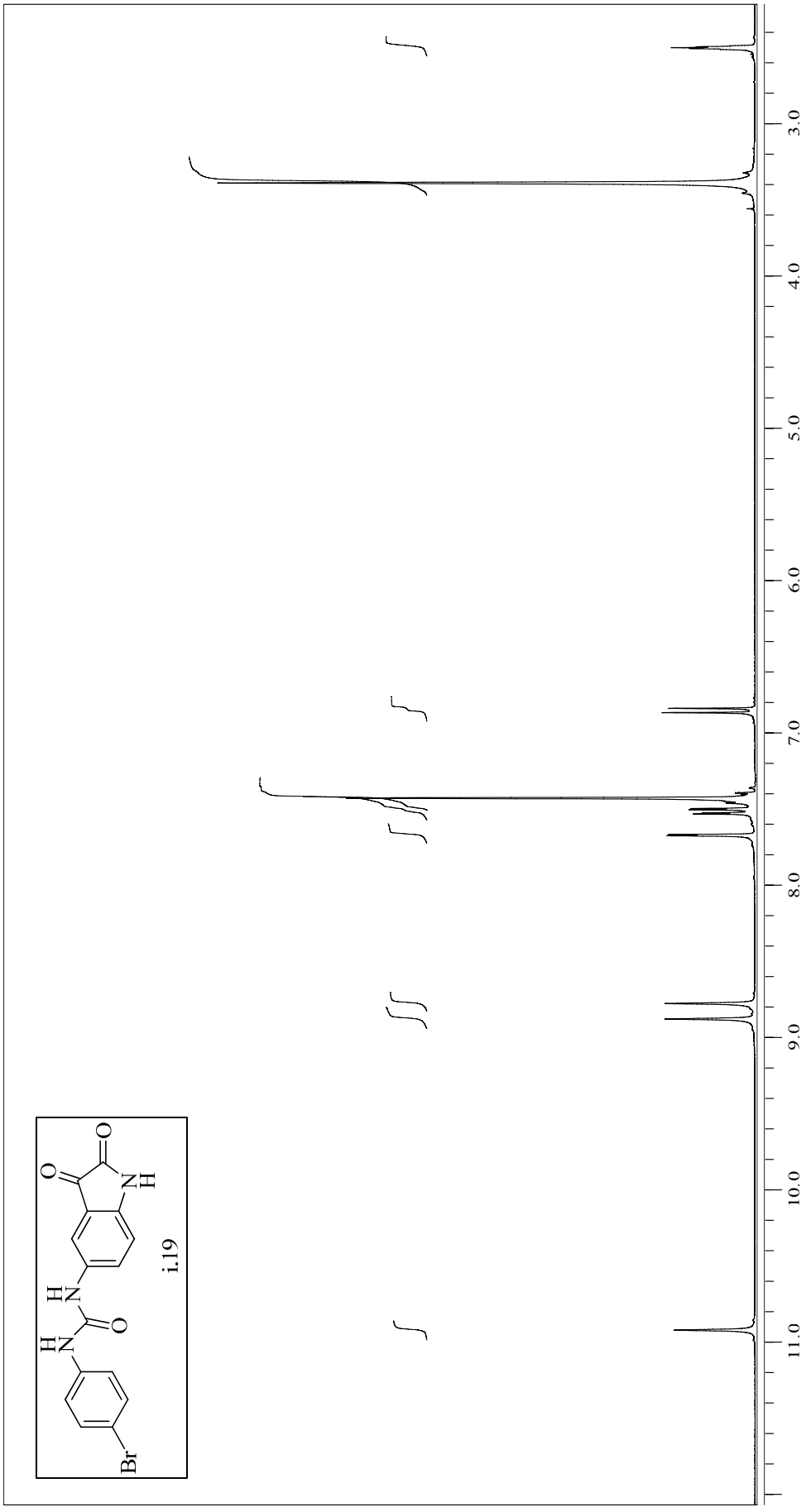
Şekil A.264. İ.18 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



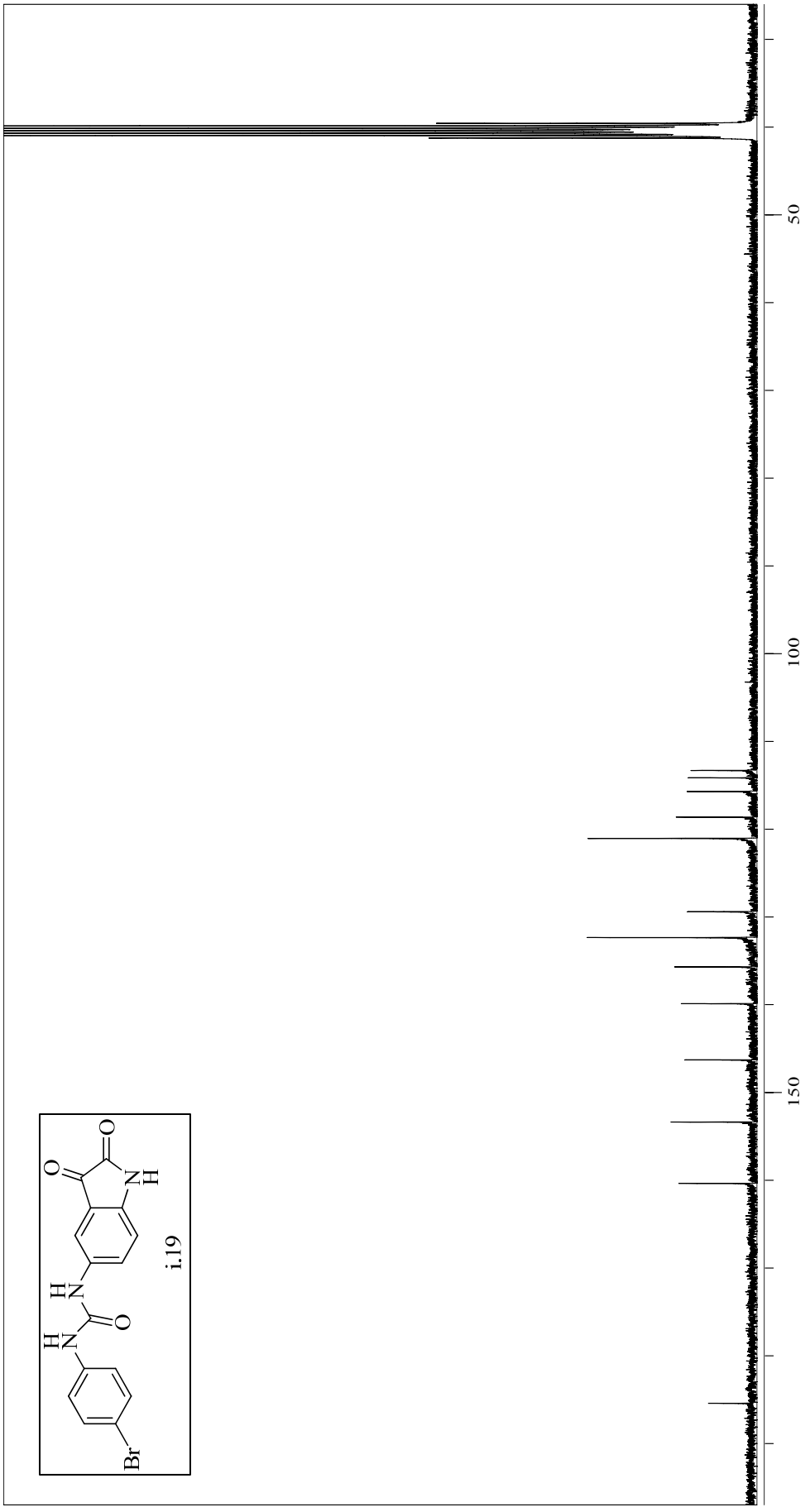
Şekil A.265. İ.18 numaralı bileşiğin IR spektrumu



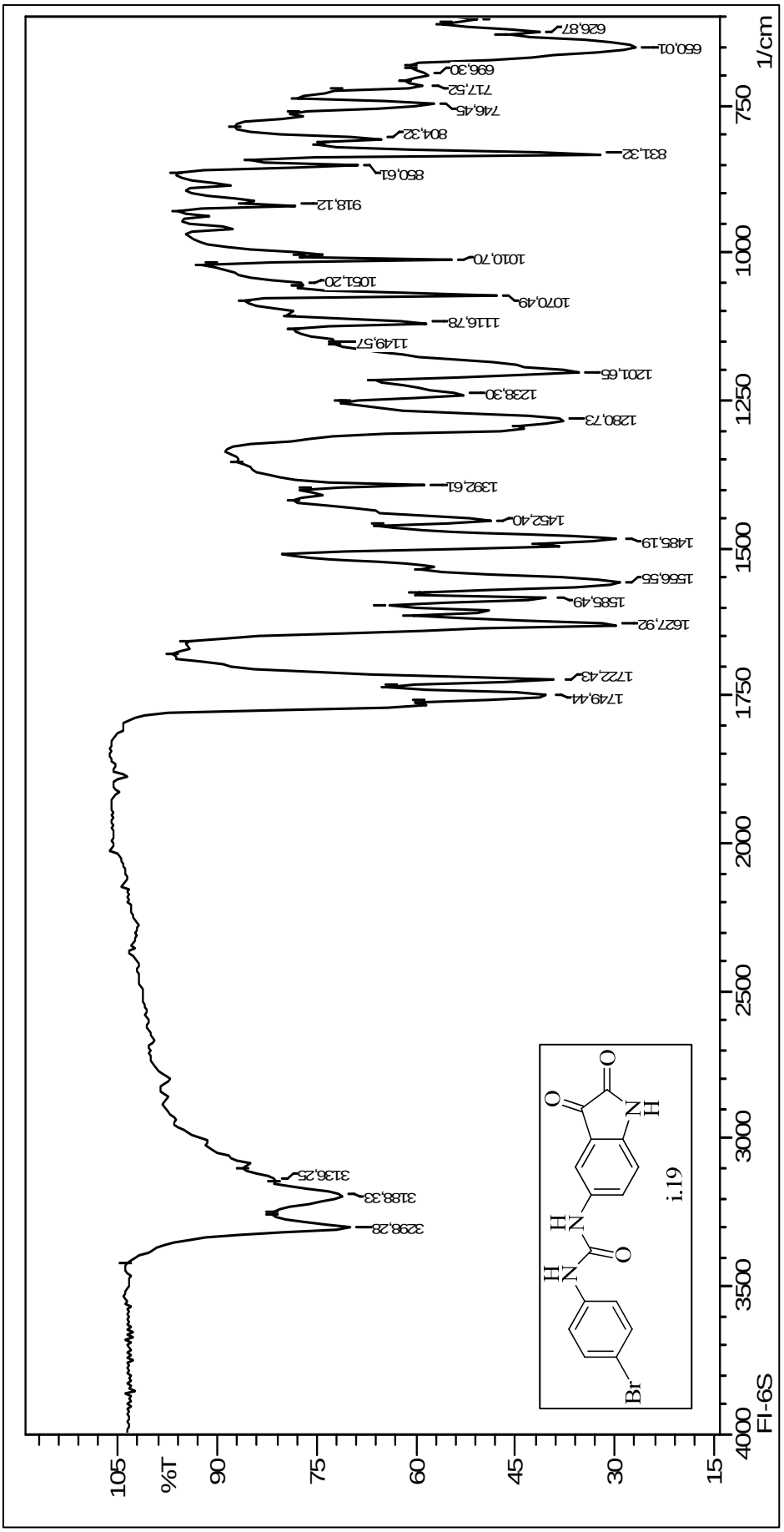
Şekil A.266. İ.18 numaralı bileşiğin MS spektrumu



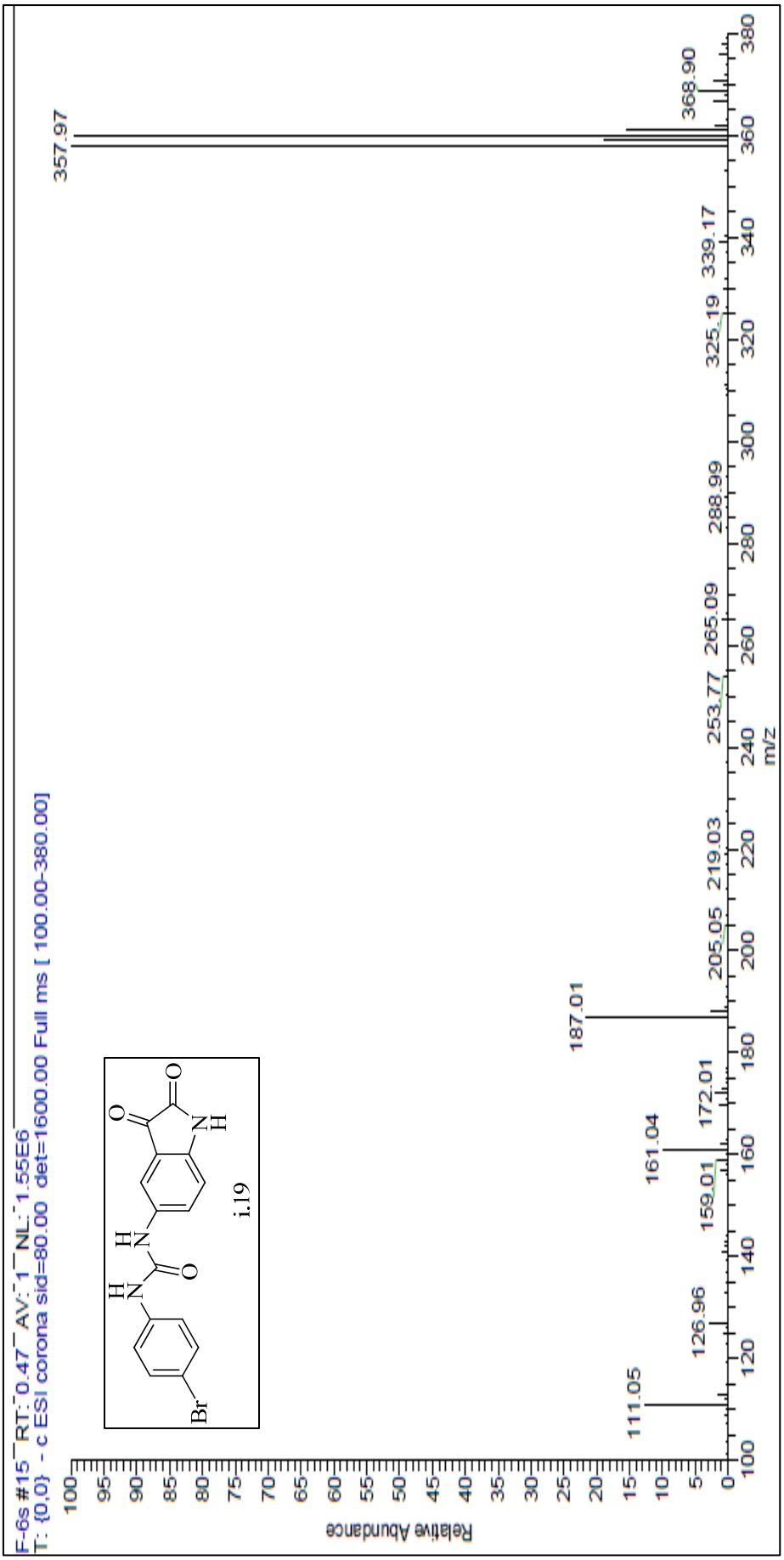
Şekil A.267. İ.19 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



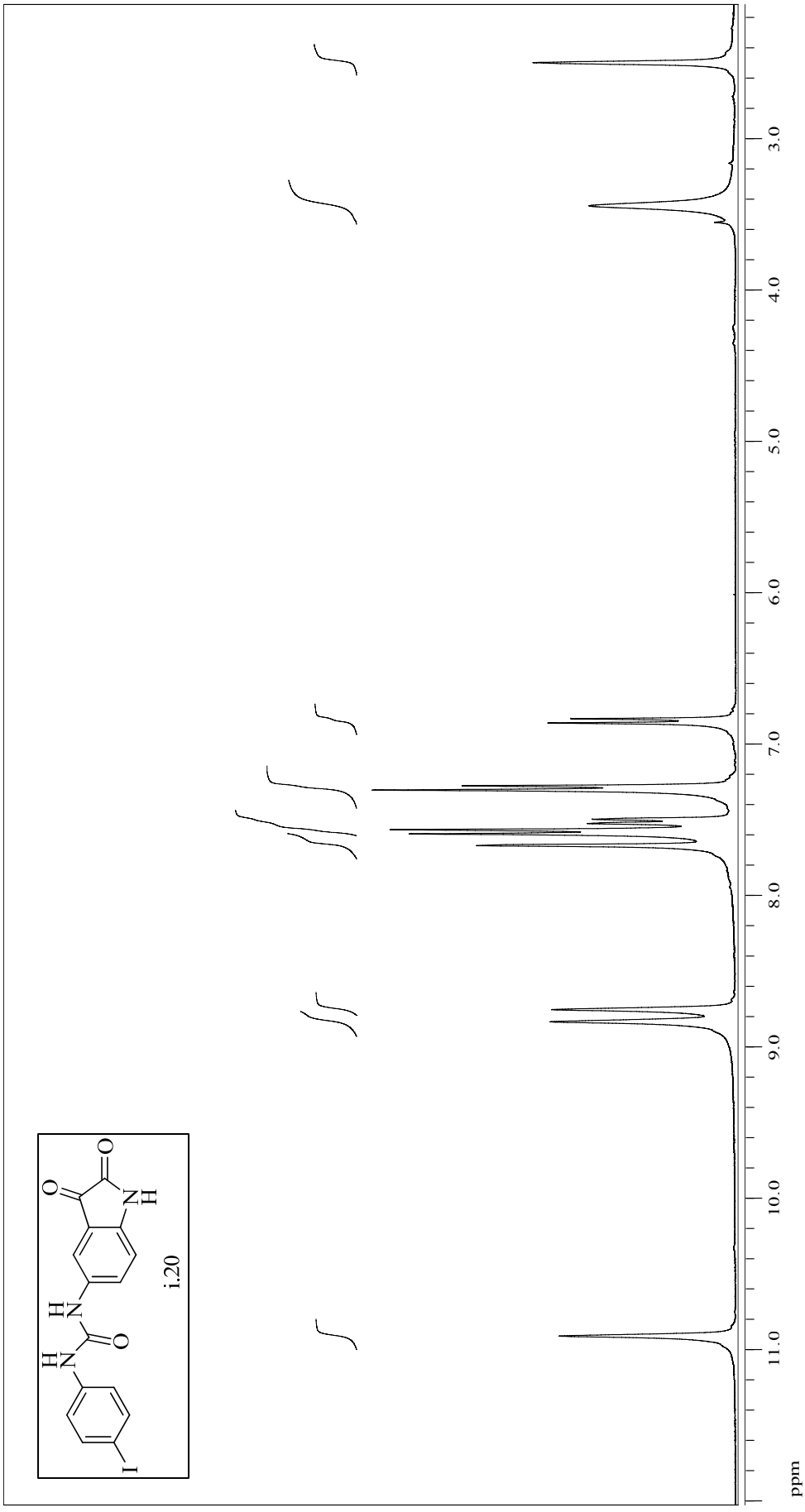
Şekil A.268. İ.19 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



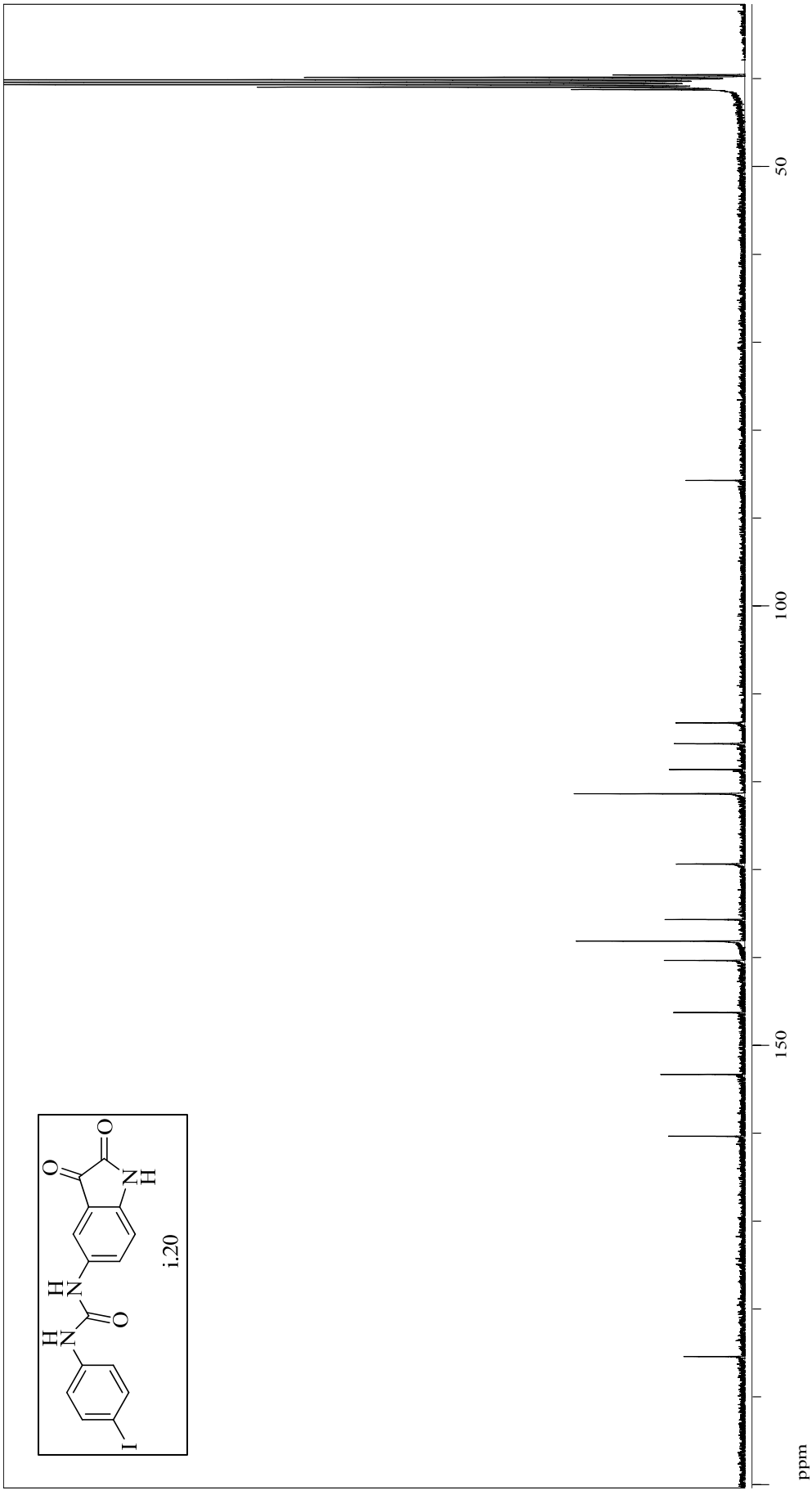
Şekil A.269. İ.19 numaralı bileşiğin IR spektrumu



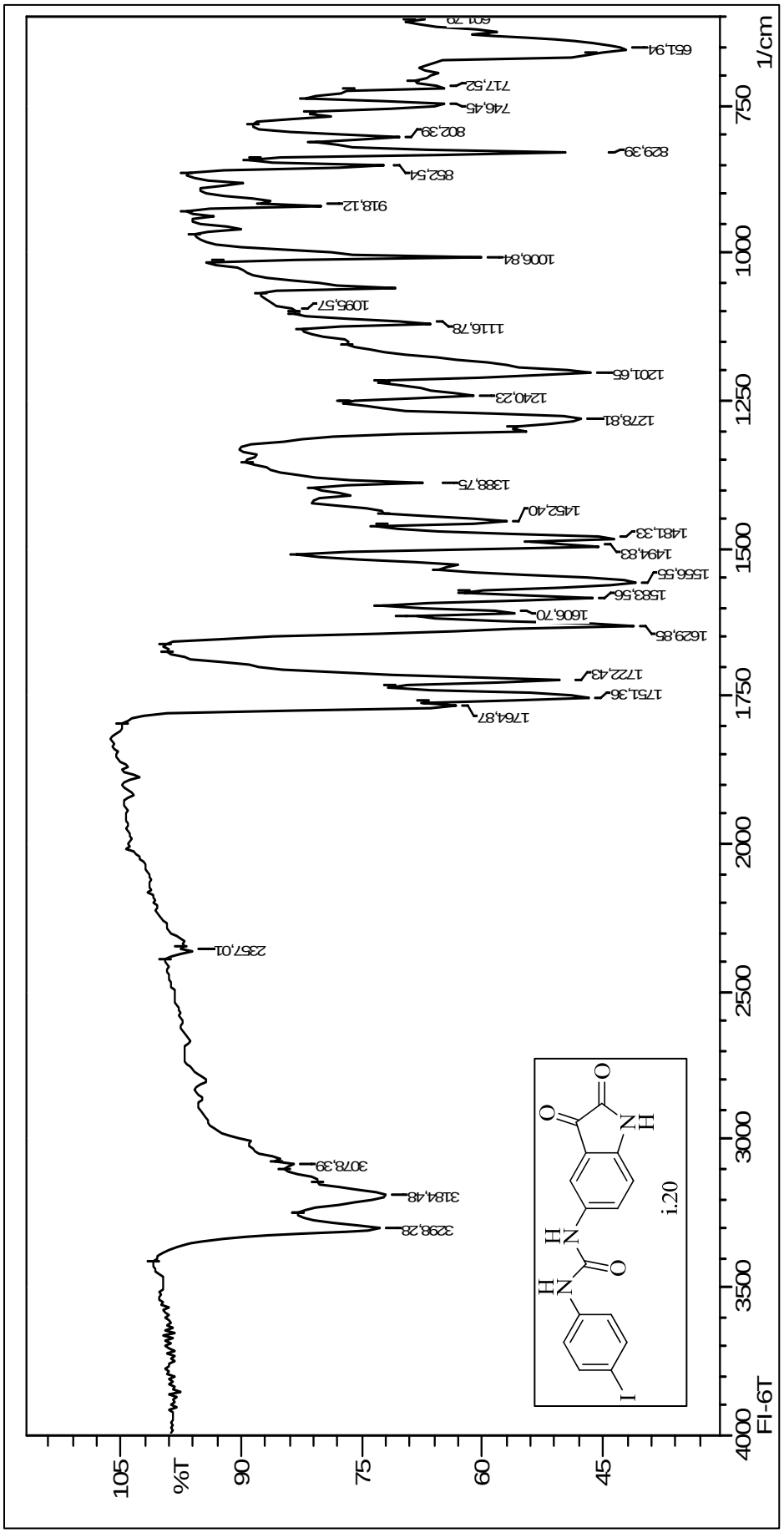
Şekil A.270. İ.19 numaralı bileşiğin MS spektrumu



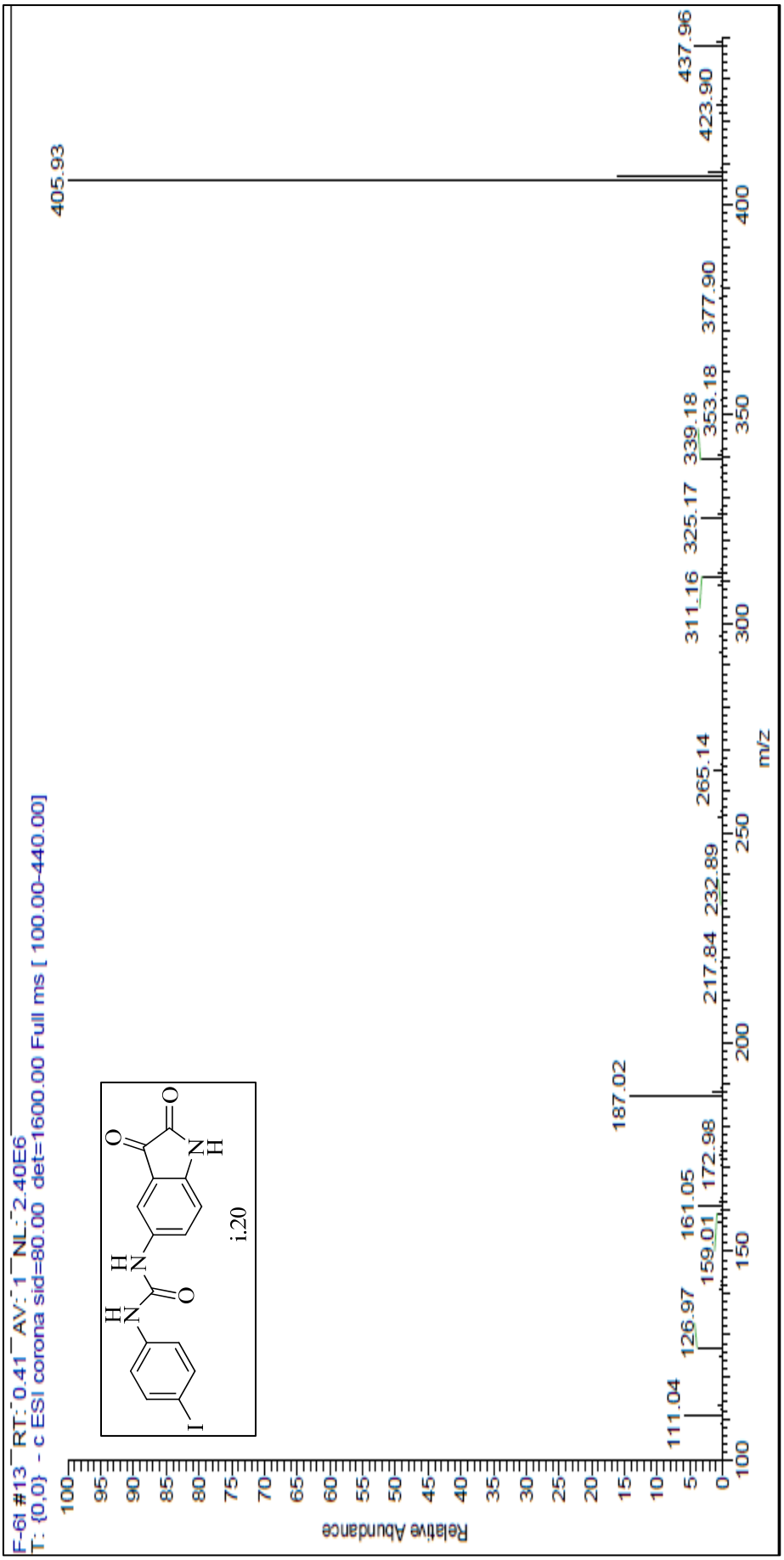
Şekil A.271. İ.20 numaralı bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



Şekil A.272. İ.20 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



Şekil A.273. İ.20 numaralı bileşiğin IR spektrumu



Şekil A.274. İ.20 numaralı bileşiğin MS spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Fatih Sönmez, 1980 yılında Bursa'da doğdu, ilk öğrenimini Bursa'da tamamladı. 2004 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 2007 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansını tamamladı. 2007 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı. Aralık 2006 – Aralık 2011 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görev yaptı. Aralık 2011 yılından beri Sakarya Üniversitesi Pamukova Meslek Yüksek Okulu'nda Öğretim Görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.