



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

5-NİTROİSATİN TÜREVLİ YENİ İMİNLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Yüksek Lisans Tezi

Osman BURUK

Danışman
Doç. Dr. Hasan YAKAN

SAMSUN
2023

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI**



5-NİTROİSATİN TÜREVLİ YENİ İMİNLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Yüksek Lisans Tezi

Osman BURUK

Danışman
Doç. Dr. Hasan YAKAN

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Osman BURUK tarafından, **Doç. Dr. Hasan YAKAN** danışmanlığında hazırlanan “**5-NİTROİSATİN TÜREVLİ YENİ İMİNLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 25.1.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Halil KÜTÜK Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Ana Bilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Hasan YAKAN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Ana Bilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Şükriye ÇAKMAK Sinop Üniversitesi Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Ana Bilim Dalı	☐ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet ☐

Hayır ☒

25/01/2023
Osman BURUK

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : 5-NİTROİSATİN TÜREVLİ YENİ İMİNLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 25/01/2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 20

Tek kaynak oranı : % 4 çıkmıştır.

25/01/2023
Doç. Dr. Hasan YAKAN

ÖZET

5-NİTROİSATİN TÜREVLİ YENİ İMİNLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Osman BURUK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans, Ocak/2023

Danışman: Doç. Dr. Hasan YAKAN

5-Nitroisatin ile tiyokarbohidrazit 2 damla HCl varlığında etilalkol varlığında 5 saat geri soğutucu altında karıştırılarak 5-nitroisatin- β -tiyokarbohidrazit elde edildi. Sentezlenen bu bileşik, benzaldehit ve türevleri ile tepkimeye sokularak karşılık gelen 9 farklı imin bileşikleri %55–93 verimle elde edildi. Bu bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektroskopik teknikleri ve elemental analiz yöntemi ile aydınlatıldı. Bileşiklere ait çözünürlük, renk ve erime noktası gibi fizikokimyasal özellikler belirlendi. Sentezlenen bileşikler, üçü Gram pozitif (*Bacillus subtilis* ATCC 6623, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212), üçü Gram negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70060, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) olmak üzere altı farklı bakteri ve iki adet mantara karşı (*Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404) antimikrobiyal aktiviteleri incelendi. Elde edilen veriler sonucunda, bileşik 7'nin gram-suşu pozitif ve negatif bakterilere karşı mükemmel aktiviteye sahip olduğu belirlendi. Bileşik 7 ((N'-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazit, (MIC=64 $\mu\text{g/mL}$)), *E. faecalis* patojenine karşı kullanılan standart ilaçlardan biri olan Amoksisilin'den (MIC=>1024 $\mu\text{g/mL}$) daha iyi antibakteriyel aktivite gösterirken, Tetrasiklin ile aynı aktiviteyi göstermiştir. Bileşik 1 (N'-benziliden-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazit) hariç tüm bileşikler, Amoksisilin standardından daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdi. Toplam antioksidan aktivite tayinleri fosfomolibden yöntemi ile yapılmıştır. Toplam antioksidan aktivite sıralaması; bileşik 3 > bileşik 5 > BHT > bileşik 4 > bileşik 8 > bileşik 7 > bileşik 2 > bileşik 6 > Troloks > bileşik 9 > bileşik 1 şeklindedir. Bileşik 3 ve 5, hem standart BHT hem de Troloks'tan daha iyi toplam antioksidan aktivite gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Schiff bazı, İsatın, Spektroskopik yöntemler, Antimikrobiyal aktivite, Antioksidan özellik.

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF NEW IMINES DERIVED 5-NITROISATIN

Osman BURUK

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Master, January/2023

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hasan YAKAN

5-Nitroisatin and thiocarbohydrazide were mixed under reflux for 5 hours in the presence of ethyl alcohol in the presence of two drops of HCl to obtain 5-nitroisatin- β -thiocarbohydrazide. This synthesized compound was reacted with benzaldehyde and its derivatives to obtain corresponding 9 different imine compounds in 55–93% yield. The structures of these compounds were elucidated by FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spectroscopic techniques and elemental analysis method. Physicochemical properties of the synthesized compounds such as solubility, color and melting point were determined. Antimicrobial activities of the synthesized compounds were investigated against various strains. Three *Gram* positive strains (*Bacillus subtilis* ATCC 6623, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212), three *Gram* negative strains (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70060, *Pseudomonas aeruginosa*) and two different fungi (*Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404). As a result of the obtained data, it was determined that compound **7** has excellent antibacterial activity against both gram-positive and gram-negative strains. Among the synthesized structures, compound **7** (*N*-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-((*Z*)-5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazine-1-thiocarbohydrazide, MIC: 64 $\mu\text{g/mL}$) exhibited better antibacterial activity than Amoxicillin (MIC: >1024 $\mu\text{g/mL}$), one of the standard drugs used against the *E. faecalis* pathogen, while it showed the same activity as Tetracycline. All compounds showed better antibacterial activity than the Amoxicillin standard, except for compound **1** (*N*-benzylidene-2-((*Z*)-5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazine-1-thiocarbohydrazide). The *in vitro* total antioxidant activity determinations were made with phosphomolybdenum method. Total antioxidant activity were followed by the order of **3** > compound **5** > BHT > compound **4** > compound **8** > compound **7** > compound **2** > compound **6** > Trolox > compound **9** > compound **1**. Compounds **3** and **5** showed better total antioxidant activity than standard both BHT and Trolox.

Keywords: Schiff base, Isatin, Spectroscopic methods, Antimicrobial activity, Antioxidant property.

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Öncelikle bana bilimsel araştırma fırsatı sunan Ondokuz Mayıs Üniversitesi'ne ve akademik adımda tüm kaynaklarını kullandığım Fen Edebiyat Fakültesi'ne en içten dileklerimle minnetimi sunarım.

Bilimsel çalışmalarına ışık tutan başta danışmanım ve çok kıymetli hocam Doç. Dr. Hasan YAKAN'a, bilimsel araştırma laboratuvarını bize açan değerli hocam Prof. Dr. Halil KÜTÜK'e, başlangıç maddelerinin tedarikinde bize yardımcı olan Doç. Dr. Halit MUĞLU'ya, toplam antioksidan aktivite tayinleri için Prof. Dr. Tevfik Özen'e, antimikrobiyal aktivite deneyleri için Doç. Dr. Aysel Veyisoğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Şükriye Çakmak'a, bu süreçte her daim yanımda olan ve beni aydınlatan Prof. Dr. Erbil AĞAR'a, sıkıntılı zamanlarımda bana destek olan Arş. Gör. Onur Erman DOĞAN'a ve sürekli desteğini hissettiğim Öğr. Gör. Dr. Seyhan ÖZTÜRK'e, teşekkürü borç bilirim.

Bu süreçte maddi ve manevi destekçim kardeşim Ahmet Turgut BURUK'a ve yanımda olan aileme tüm benliğimle teşekkür ederim.

Osman BURUK

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. SCHIFF BAZLARI (İMINLER).....	2
2.1. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları ve Önemi.....	2
2.2. Schiff Bazlarının Fiziksel Özellikleri.....	3
2.3. Schiff Bazlarının Kimyasal Özellikleri	3
2.4. Schiff Bazlarının Biyolojik Özellikleri	4
2.4.1. Anti-HIV Aktivitesi	4
2.4.2. Anti-Mikrobiyal Aktivite.....	5
2.4.3. Anti-Oksidan Aktivite	5
2.4.4. Anti-Konvülsan Aktivite	5
2.4.5. Anti-Tüberküloz Aktivite	6
2.4.6. Anti-Kanser Aktivite	6
2.4.7. Anti-Viral Aktivite.....	6
3. SCHIFF BAZLARININ SENTEZLENME METODLARI.....	8
3.1. Asit ve Baz Katalizli İmin Oluşumu	10
3.2. Hidrazin, Hidroksilamin ve Semikarbazit Türevli İminler.....	11
3.3. İmin Bileşiklerinin Hidrolizi	12
4. İSATİN.....	13
5. MATERYAL VE METOD	16
5.1. Kullanılan Kimyasallar.....	16
5.2. Cihazlar	17
5.3. Yapı Aydınlatması İçin Kullanılan Yöntemler	17
5.3.1. İnfrared (IR) Spektroskopisi	17
5.3.2. ¹ H NMR Spektroskopisi.....	18
5.3.3. ¹³ C NMR Spektroskopisi	19
5.3.4. Elementel Analiz	19
5.4. Sentez Çalışmaları.....	20
5.4.1. 5-Nitroisatin-β-tiyokarbohidrazon	20
5.4.2. 5-Nitroisatin-β-aldehit-N,N'-tiyokarbohidrazonların sentezi (1-9)	20
5.4.3. Bileşik 1'in Sentezi.....	22
5.4.4. Bileşik 2'nin Sentezi.....	22
5.4.5. Bileşik 3'ün Sentezi.....	23
5.4.6. Bileşik 4'ün Sentezi	24
5.4.7. Bileşik 5'in Sentezi.....	25
5.4.8. Bileşik 6'nın Sentezi.....	25
5.4.9. Bileşik 7'nin Sentezi.....	26
5.4.10. Bileşik 8'in Sentezi.....	27
5.4.11. Bileşik 9'un Sentezi.....	28

5.5. Biyolojik Aktiviteler.....	28
5.5.1. Mikrobiyal Suşlar	28
5.5.2. Antimikrobiyal Aktivite Taraması.....	29
5.5.3. Toplam Antioksidan Aktivite Tayini.....	29
6. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	31
6.1. Kimyasal ve Fiziksel Veriler	31
6.2. IR Spektrumları ve Yorumlanması.....	33
6.2.1. Bileşik 1 için IR spektrumu ve yorumu	33
6.2.2. Bileşik 2 için IR spektrumu ve yorumu	34
6.2.3. Bileşik 3 için IR spektrumu ve yorumu	35
6.2.4. Bileşik 4 için IR spektrumu ve yorumu	36
6.2.5. Bileşik 5 için IR spektrumu ve yorumu	37
6.2.6. Bileşik 6 için IR spektrumu ve yorumu	38
6.2.7. Bileşik 7 için IR spektrumu ve yorumu	39
6.2.8. Bileşik 8 için IR spektrumu ve yorumu	40
6.2.9. Bileşik 9 için IR spektrumu ve yorumu	41
6.3. FT-IR Sonuçlarının Yorumlanması.....	42
6.4. ¹ H NMR Spektrumları	43
6.4.1. Bileşik 1 için ¹ H NMR spektrumu ve pik değerleri.....	43
6.4.2. Bileşik 2 için ¹ H NMR spektrumu ve pik değerleri.....	44
6.4.3. Bileşik 3 için ¹ H NMR spektrumu ve pik değerleri.....	44
6.4.4. Bileşik 4 için ¹ H NMR spektrumu ve pik değerleri.....	45
6.4.5. Bileşik 5 için ¹ H NMR spektrumu ve pik değerleri.....	46
6.4.6. Bileşik 6 için ¹ H NMR spektrumu ve pik değerleri.....	47
6.4.7. Bileşik 7 için ¹ H NMR spektrumu ve pik değerleri.....	47
6.4.8. Bileşik 8 için ¹ H NMR spektrumu ve pik değerleri.....	48
6.4.9. Bileşik 9 için ¹ H NMR spektrumu ve pik değerleri.....	49
6.5. ¹ H NMR Sonuçlarının Yorumlanması.....	49
6.6. ¹³ C NMR Spektrumları	52
6.6.1. Bileşik 1 için ¹³ C NMR spektrumu ve pik değerleri.....	52
6.6.2. Bileşik 2 için ¹³ C NMR spektrumu ve pik değerleri.....	52
6.6.3. Bileşik 3 için ¹³ C NMR spektrumu ve pik değerleri.....	53
6.6.4. Bileşik 4 için ¹³ C NMR spektrumu ve pik değerleri.....	53
6.6.5. Bileşik 5 için ¹³ C NMR spektrumu ve pik değerleri.....	54
6.6.6. Bileşik 6 için ¹³ C NMR spektrumu ve pik değerleri.....	54
6.6.7. Bileşik 7 için ¹³ C NMR spektrumu ve pik değerleri.....	55
6.6.8. Bileşik 8 için ¹³ C NMR spektrumu ve pik değerleri.....	55
6.6.9. Bileşik 9 için ¹³ C NMR spektrumu ve pik değerleri.....	56
6.7. ¹³ C NMR Sonuçlarının Yorumlanması.....	56
6.8. Antimikrobiyal Aktivitesi Sonuçları ve Değerlendirilmesi.....	57
6.9. Antioksidan Aktivitesi Sonuçları ve Değerlendirilmesi.....	58
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKÇA.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Rezonans, Dönüşümlü Kızılötesi
ppm	: Parts Per Million, Milyonda Bir Birim
cm ⁻¹	: Santimetre De Bir
vd.	: ve diğerleri
<i>o</i> -	: Orto
<i>p</i> -	: Para
<i>m</i> -	: Meta
g	: Gram
mmol	: Milimol
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
E.N.	: Erime Noktası
mL	: Mililitre
ATCC	: American Type Culture Collection, Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyon
µg	: Mikrogram, Milyonda Biri
mM	: Milimolar
<i>J</i>	: Eşleşme veya Yarılma sabiti
asim	: Asimetrik
sim	: Simetrik

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Schiff bazı kompleksi (Costamagna vd., 1992).....	2
Şekil 2.2. Anti-HIV özellik gösteren yapı (Pandeya vd., 2005b)	5
Şekil 2.3. Anti-Mikrobiyal özellik gösteren yapı (Kiran vd., 2013).....	5
Şekil 2.4. Anti-Oksidan özellik gösteren yapı (Şekularac vd., 2014).....	5
Şekil 2.5. Anti-Konvülsan özellik gösteren yapı (Sridhar vd., 2002).....	6
Şekil 2.6. Anti-Tüberküloz özellik gösteren yapı (Aboul-Fadl vd., 2010)	6
Şekil 2.7. Anti-Kanser özellik gösteren yapı (Yeşildaş vd., 2021).....	6
Şekil 2.8. Anti-Viral özellik gösteren yapı (Abbas vd., 2013; Yeşildaş vd., 2021)....	7
Şekil 3.1. Schiff bazı genel sentez tepkimesi (Gençoğlu, 2017; Öztürk, 1998)	8
Şekil 3.2. Schiff bazı sentez basamakları (Gençoğlu, 2017; Öztürk, 1998)	9
Şekil 3.3. Asit ve baz katalizli imin oluşum mekanizması (Solomons vd., 2002)....	11
Şekil 3.4. İmin oluşum mekanizması (Solomons vd., 2002)	11
Şekil 3.5. İmin bileşiklerinin hidrolizi (Tüzün, 1999)	12
Şekil 4.1. İsatın molekül yapısı	13
Şekil 4.2. İsatının sentez aşamaları (Alam vd., 1989).....	13
Şekil 4.3. Antimikrobiyal özellik gösteren isatin türevleri (Yakan vd., 2022)	14
Şekil 4.4. Çeşitli aktivite gösteren isatin türevleri (Koçyiğit vd., 2022).....	15
Şekil 5.1. 5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon sentezi	20
Şekil 5.2. 5-Nitroisatin- β -aldehit- N,N' -tiyokarbohidrazonların sentezi (1-9)	21
Şekil 5.3. Bileşik 1 için sentez reaksiyonu.....	22
Şekil 5.4. Bileşik 2 için sentez reaksiyonu.....	23
Şekil 5.5. Bileşik 3 için sentez reaksiyonu.....	24
Şekil 5.6. Bileşik 4 için sentez reaksiyonu.....	24
Şekil 5.7. Bileşik 5 için sentez reaksiyonu.....	25
Şekil 5.8. Bileşik 6 için sentez reaksiyonu.....	26
Şekil 5.9. Bileşik 7 için sentez reaksiyonu.....	27
Şekil 5.10. Bileşik 8 için sentez reaksiyonu.....	27
Şekil 5.11. Bileşik 9 için sentez reaksiyonu.....	28
Şekil 6.1. Bileşik 1 için FT-IR spektrumu	34
Şekil 6.2. Bileşik 2 için FT-IR spektrumu	35
Şekil 6.3. Bileşik 3 için FT-IR spektrumu	36
Şekil 6.4. Bileşik 4 için FT-IR spektrumu	37
Şekil 6.5. Bileşik 5 için FT-IR spektrumu	38
Şekil 6.6. Bileşik 6 için FT-IR spektrumu	39

Şekil 6.7. Bileşik 7 için FT-IR spektrumu	40
Şekil 6.8. Bileşik 8 için FT-IR spektrumu	41
Şekil 6.9. Bileşik 9 için FT-IR spektrumu	42
Şekil 6.10. Bileşik 1 için ^1H NMR spektrumu	43
Şekil 6.11. Bileşik 2 için ^1H NMR spektrumu	44
Şekil 6.12. Bileşik 3 için ^1H NMR spektrumu	45
Şekil 6.13. Bileşik 4 için ^1H NMR spektrumu	46
Şekil 6.14. Bileşik 5 için ^1H NMR spektrumu	46
Şekil 6.15. Bileşik 6 için ^1H NMR spektrumu	47
Şekil 6.16. Bileşik 7 için ^1H NMR spektrumu	48
Şekil 6.17. Bileşik 8 için ^1H NMR spektrumu	48
Şekil 6.18. Bileşik 9 için ^1H NMR spektrumu	49
Şekil 6.19. Bileşik 1 için ^{13}C NMR spektrumu	52
Şekil 6.20. Bileşik 2 için ^{13}C NMR spektrumu	52
Şekil 6.21. Bileşik 3 için ^{13}C NMR spektrumu	53
Şekil 6.22. Bileşik 4 için ^{13}C NMR spektrumu	53
Şekil 6.23. Bileşik 5 için ^{13}C NMR spektrumu	54
Şekil 6.24. Bileşik 6 için ^{13}C NMR spektrumu	54
Şekil 6.25. Bileşik 7 için ^{13}C NMR spektrumu	55
Şekil 6.26. Bileşik 8 için ^{13}C NMR spektrumu	55
Şekil 6.27. Bileşik 9 için ^{13}C NMR spektrumu	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 5.1. Kullanılan kimyasal maddelere ait özellikler	16
Tablo 5.2. Fonksiyonel grupların IR pik değerleri (Fleming ve Williams, 2020)	17
Tablo 5.3. Genel ^1H NMR değerleri (Fleming ve Williams, 2020).....	18
Tablo 5.4. Genel ^{13}C NMR değerleri, ppm (Fleming ve Williams, 2020).....	19
Tablo 5.5. Sentezlenmiş bileşiklerin listesi.....	21
Tablo 6.1. Sentezlenen bileşiklere ait fizikokimyasal veriler	31
Tablo 6.2. Sentezlenen bileşiklerin teorik ve deneysel elementel analiz sonuçları ...	32
Tablo 6.3. Başlangıç ve ürünlerin erime noktası kıyaslaması.....	33
Tablo 6.4. Bileşik 1 için FT-IR spektrum değerleri	34
Tablo 6.5. Bileşik 2 için FT-IR spektrum değerleri	35
Tablo 6.6. Bileşik 3 için FT-IR spektrum değerleri	36
Tablo 6.7. Bileşik 4 için FT-IR spektrum değerleri	37
Tablo 6.8. Bileşik 5 için FT-IR spektrum değerleri	38
Tablo 6.9. Bileşik 6 için FT-IR spektrum değerleri	39
Tablo 6.10. Bileşik 7 için FT-IR spektrum değerleri	40
Tablo 6.11. Bileşik 8 için FT-IR spektrum değerleri	41
Tablo 6.12. Bileşik 9 için FT-IR spektrum değerleri	42
Tablo 6.13. Sentezlenen bileşiklerin IR titreşim değerleri (cm^{-1}).....	43
Tablo 6.14. Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR değerleri (δ , ppm).....	51
Tablo 6.15. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR değerleri (δ , ppm).....	57
Tablo 6.16. Bileşiğin ve standart olarak kullanılan ilaçların MİK Değerleri.....	58
Tablo 6.17. Sentezlenen bileşiklerin ve standartların toplam antioksidan aktivitesi .	59

1. GİRİŞ

1864 yılından günümüze kadar Schiff bazlarının (iminlerin) keşfiyle insanlar için birçok alanda yeni üretim sahaları ortaya çıktı. 19. yy kadar genel olarak özütleme yöntemi ile üretilen ürünler sentetik olarak yapılarının anlaşılması sonucunda üretilmeye başlanmış ve ekonomiye katma değer katmıştır. Ekonomik olarak öz kaynaklarını kullanarak ortaya ürün çıkarmak, insanoğlunun en büyük kazanımlarından olmuştur.

Schiff bazının günümüzde kullanılmadığı alan kalmayan bir kaynaktır. Özellikle tıbbi ürünlerde oldukça sık kullanılan bu kaynak birçok hastalığa da tedavi umudu olmuştur. Özellikle aşağıda literatür taramalarında kaynakçalarda verilen hem biyolojik hem de tıbbi aktiviteleri canlıların gelecekteki varlığının daimi için önemli bir parametredir (Hameed vd., 2017; Uddin vd., 2020).

Organik bileşikler arasında sık kullanılan Schiff bazı türevleri endüstri ve biyolojik alanlardaki önemi her geçen gün artmaktadır (Uddin vd., 2020). Ayrıca, farmakolojik çalışmalarda da Schiff bazları geniş bir uygulama alanına sahiptirler (Bayrakçı ve Yılmaz, 2019; Wang vd., 2018).

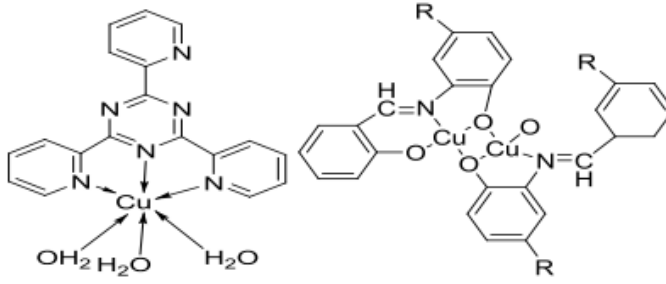
Schiff bazlarının yapısında nitrojen varlığı biyolojik aktivite için oldukça önemlidir. Metallerle karşı da seçici olduğundan ağır metal tespitinde de oldukça sık kullanılırlar (Tahlan vd., 2019). Ağır metaller zamanla vücutta birikerek toksik etki yaratacak seviyelere kadar ulaşabilir (Manceau vd., 2021). Ağır metaller başlıca vücutta DNA yapı hasarına, protein yıkımına, mitokondride hasara ve hücrelerin bu neticeler sonucunda ölümüne sebebiyet vermektedir (Vasanthi vd., 2017).

Schiff bazları kolay sentezlenebilen kararlı yapılar oldukları için çok kullanılırlar (Bayrakçı ve Yılmaz, 2020). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda *Ascites Carcinoma* virüsüne karşı oldukça etkili olduğu görülmüştür (Manceau vd., 2021). Metal-imin kompleksleri; AIDS, diyabet, antitümör ve herbisidal hastalıklarda ajan olarak kullanıldığı literatürde bulunmaktadır (Cicekbilek vd., 2019; Ozcan vd., 2017).

Fenol türü Schiff bazları antikanser özelliği gösterirken, aminoasit türevleri ise antibakteriyal etkiye sahiptir (Amali vd., 2019). Schiff bazlarından metal içerikli olanlar antiviral etkilerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Cicekbilek vd., 2019). Korozyon önleyicisi ajan olarak, boya endüstrisinde, elektrot yapımında ve katyon taşıyıcı olarak farklı alanlarda da kullanılmaktadır (Ozcan vd., 2017).

2. SCHIFF BAZLARI (İMİNLER)

Schiff bazlarını Alman kimyacı Hugo Schiff tarafından ilk kez 1864 yılında primer amin ile aktif bir karbonil bileşiğinin kondenzasyonu ile elde etmiştir (Gençoğlu, 2017; Şener, 1999). 1930 yılında Pfeiffer ve arkadaşları tarafından ilk defa Schiff bazları kullanılarak daha büyük yapıları ligant kullanımının önünü açmışlardır (Gençoğlu, 2017; Şener, 1999). Bilim adamları bu bileşiklerin kullanılmasından önce -NH_2 , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ve CN^- gibi küçük yapıları ligandları kullanmışlardır.



Şekil 2.1. Schiff bazı kompleksi (Costamagna vd., 1992)

Schiff bazları iyi bir (C=N) azot donör ligantı olarak bilinmekte olup, 4, 5 veya 6 halkalı kararlı yapılar oluşturabilmektedir. Genel olarak “ $\text{R}_1\text{CH}=\text{NR}_2$ ” formülü ile gösterilmektedir. R_1 ve R_2 grupları alkil veya aril gruplarıdır (Patai, 1970; Şener, 1999).

Aldehitlerin primer aminler ile oluşturdukları N-sübstütiye iminler kararsızlardır. Bu yapıların “C” çift bağ içeren yapıları üzerine aril gruplarının bağlanmasıyla kararlı yapı oluşturdukları görülmüştür. “N” atomu üzerine alkil grupları yerine aril grubu içeren iminler ise daha da kararlıdır (Oskay, 1990).

2.1. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları ve Önemi

Aromatik halkalı Schiff bazları veya onların metal kompleksleri; oksijenasyon (Nishinaga vd., 1988; Xi vd., 1986), elektro-indirgenme (Zhao vd., 1998) hidroliz (Chakraborty vd., 1994), ve parçalanma (Sreekala ve Mohammed Yusuff, 1994) reaksiyonlarında katalizör görevinde bulunduğu bilinmektedir. Bu özelliklerden dolayı sanayide oldukça sık kullanılmaktadırlar.

İlaç sanayisinde antitumor, antikanser, antibakteriyel, antihelmintik, antioksidan, ülserojenik, antimikrobiyal, analjezik, antiinflamatuar, antifungal gibi etkileri

bulunduğundan ilaç üretimi ve geliştirilmesinde kullanılmaktadırlar (Arif vd., 2018; Da Silva vd., 2011; Hameed vd., 2017; Jarrahpour vd., 2007b; Kumar vd., 2009).

Son yıllarda Schiff bazları üzerine yapılan çalışmalar önemli ölçüde hız kazanmıştır. Teknolojinin gelişmesi ile birlikte yapılarının daha iyi anlaşılması sağlanmıştır. Kalitatif veya kantitatif analizlerde, plastik sanayisinde, boyar madde sanayisinde ve ilaç sanayisinde kullanılmaktadır (Candlin ve Oldham, 1968). Bu yüzden bu bazlar kimya, fizik ve biyolojinin ilgisini önemli ölçüde çekmektedir. İmin komplekslerinin ilaç üretiminde biyoaktivite, manyetik özellik ve benzeri davranışları inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (Stibrany vd., 2005).

İminler biyolojik aktivitelerde kanser önleyici, katalizör veya serbest oksijen taşıyıcısı olarak kullanılmaktadır (Blower, 1997; Ünaleroğlu vd., 2001). İminlerin bazı komplekslerinin de mantar önleyici olduğu görülmektedir. (İsmail vd., 1997). Ayrıca, iminler koordinasyon kimyasında merkez atom etrafında dönör ligant olarak kararlı halkalar oluşturmaktadırlar (Pfeiffer vd., 1937).

2.2. Schiff Bazlarının Fiziksel Özellikleri

C=N çift bağın çevresindeki dönme, C=C çift bağındaki dönmeden daha kolaydır. Bu dönmenin kolaylaşması steroizomerlerin birbirine dönüşmesini kolaylaştırır. İminlerin steroizomerleri bazıları hariç izole edilemezler. Bunun sebebi aralarındaki enerji farkının çok az olmasıdır. Azometindeki ($-C=N$) azota elektronveren bir grup bağlanırsa azot yükleri karbon atomuna iter ve bağın kovalentliği artar. Bu da azometin çevresindeki dönmeyi zorlaştırır ve steroizomerlerin ayrımını kolaylaştırır. (Greenwood ve Earnshaw, 2012).

Azot atomu hidrojen atomu içermediğinden iminler kararlıdır. Renkli ve saydam katılar oluşturlar. Erime noktaları nettir. Böylece karbonil grupları belirlenir ve metal miktarı tespitinde kullanılır (Ansell, 1982).

2.3. Schiff Bazlarının Kimyasal Özellikleri

Schiff bazları zayıf baz grubunda olduğundan kuvvetli asitlerde çözünürler. Bu bazların tuz oluşturma ihtimali oldukça düşüktür. Aromatik aminlerle, suyla, fenollerle ve alkollerle tepkime verirler (Kirk ve Othmer, 1953).

Schiff bazları, C ve N arasında çift bağ oluşumuyla meydana gelmektedir. Karbonil molekülü aldehitten oluşuyorsa oluşan bağa azometin (aldimin) adı verilir. Karbonil molekülü ketondan oluşuyorsa oluşan bağa imin (ketimin) adı verilir (Solomons vd., 2002).

Schiff bazlarının özellikleri imin grubuna bağlanan süstitüenlere göre değişiklik göstermektedir. Azot atomuna bağlı gruplarda elektronegatif gurupların varlığı yapıyı daha kararlı hale getirmektedir. Bununla birlikte asidik ortamda ana yapıyı aluşturan amin ve karbonil bileşiklerine kolayca ayrılabilirler. Bu olayın gerçekleşmemesi için azot grubuna bağlı gruplarda ortaklaşmamış elektron varlığı ne kadar fazla ise reaksiyon hidrolize uğramadan tamamlanabilir (Öztürk, 1998).

Ayrıca sterik etki de hidrolize karşı bu yapıların dayanıklılıklarını arttıran başka bir etkidir. *o*-Pozisyonundaki bir grup *p*- ve *m*- gruplarına göre yapıyı daha kararlı hale getirmektedir (Öztürk, 1998).

2.4. Schiff Bazlarının Biyolojik Özellikleri

Schiff bazları, biyoloji ve tıbbi alanında çok önemli bir yere sahiptir. Schiff bazları antikanser (Shukla vd., 2013), antibakteriyal (Badwaik vd., 2009), antihelminik (Revanasiddappa vd., 2010), antioksidan (Muğlu ve Yakan, 2021) , ülserojenik (Nirmal vd., 2010), antimikrobiyal (Revanasiddappa vd., 2010), antiviral (Abbas vd., 2013), analjezik (Nirmal vd., 2010), antiinflammatuar (Nirmal vd., 2010), antifungal (Patil vd., 2010), enzim inhibitorü (Akdemir vd., 2016; Alyar vd., 2019; Kaya vd., 2022; Rahim vd., 2015; Rahim vd., 2016) gibi etkilerinin bulunduğu gözlemlenmiştir.

Schiff bazları ve metal kompleksleri heterosiklik yapı barındırıyorsa patojenik bakterilere karşı büyük ölçüde etkilidir (Kumar vd., 2009).

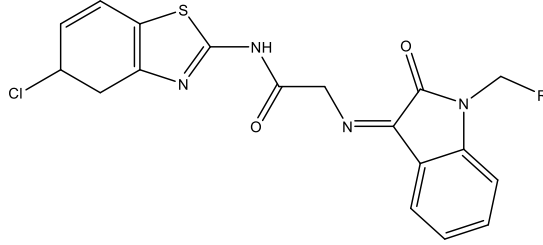
Yapısında halojen, metoksi ve naftil grupları barındıran Schiff bazları antifungal etkiye sahiptirler (Kumar vd., 2009).

İsatin türevli Schiff bazlarının tıbbi kimyada, kemoterapitik bir ajan olarak aktiviteleri tüm dünyaca kabul görmüştür (Malik vd., 2018; Pandeya vd., 2005b).

2.4.1. Anti-HIV Aktivitesi

Isatin türevleri ile *N*-4,6-dimetil-2-pirimidin ve sülfodoksin yapılarından oluşan Schiff bazlarının anti-HIV aktivitesi gözlemlenmiştir (Selvam vd., 2001).

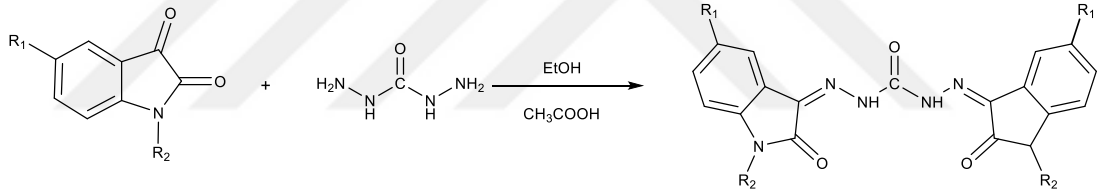
1-[*N,N'*-Dimetilaminometil]-isatin-3-[1(6-klorobenzotiyazol-2-il)] ürününün MT-4 hücrelerinde HIV-1 (III B)'de anti-HIV aktivitelerine bakılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (Pandeya vd., 2005b).



Şekil 2.2. Anti-HIV özellik gösteren yapı (Pandeya vd., 2005b)

2.4.2. Anti-Mikrobiyal Aktivite

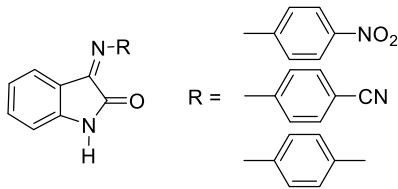
Antimikrobiyal etkileri ispat edilen Schiff bazları, organizmaya giren işgalciyi organizmaya zarar vermeden etkisiz kılma ve yok etme yetkisine sahiptir (Richard, 2009). Karbohidrazon türevli olan Schiff bazlarının antibakteriyel ve antioksidan özellikte olduğu rapor edilmiştir. (Kiran vd., 2013).



Şekil 2.3. Anti-Mikrobiyal özellik gösteren yapı (Kiran vd., 2013)

2.4.3. Anti-Oksidan Aktivite

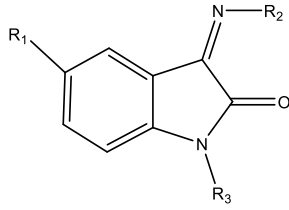
Sübstütie aminler ile isatinlerin reaksiyonları sonucunda antioksidan etkiye sahip Schiff bazları sentezlemişlerdir (Şekularac vd., 2014).



Şekil 2.4. Anti-Oksidan özellik gösteren yapı (Şekularac vd., 2014)

2.4.4. Anti-Konvülsan Aktivite

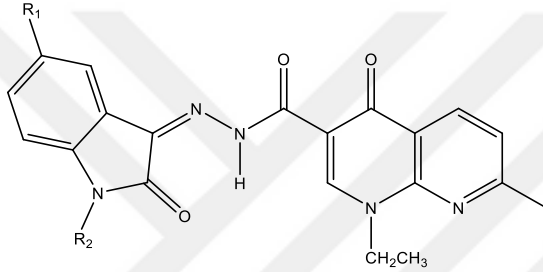
Isatinlerin hidrazon ve Mannich yapıları Schiff bazları antikonvülsan etkiye sahiptir (Sridhar vd., 2002).



Şekil 2.5. Anti-Konvülsan özellik gösteren yapı (Sridhar vd., 2002)

2.4.5. Anti-Tüberküloz Aktivite

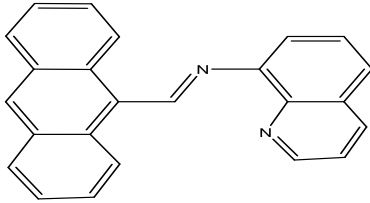
Indol-2,3-diol türevlerini isatinle tepkimeye sokarak Schiff bazları sentezlenmiştir. Oluşan ürünlerin antitüberküloz etkilerine bakılmış ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (Aboul-Fadl vd., 2010).



Şekil 2.6. Anti-Tüberküloz özellik gösteren yapı (Aboul-Fadl vd., 2010)

2.4.6. Anti-Kanser Aktivite

Kanser insanoğlunun çözüm bulmakta zorlandığı ve yılmadan çözüm aramaya devam ettiği bir sağlık sorunudur. Bu doğrultuda Schiff bazları ile sentezlenen ilaçlar ayrı bir öneme sahiptirler. Çalışmalardan aşağıda verilen p-3 yapılı Schiff bazın anti kanser özelliği keşfedilmiştir (Yeşildaş vd., 2021) .

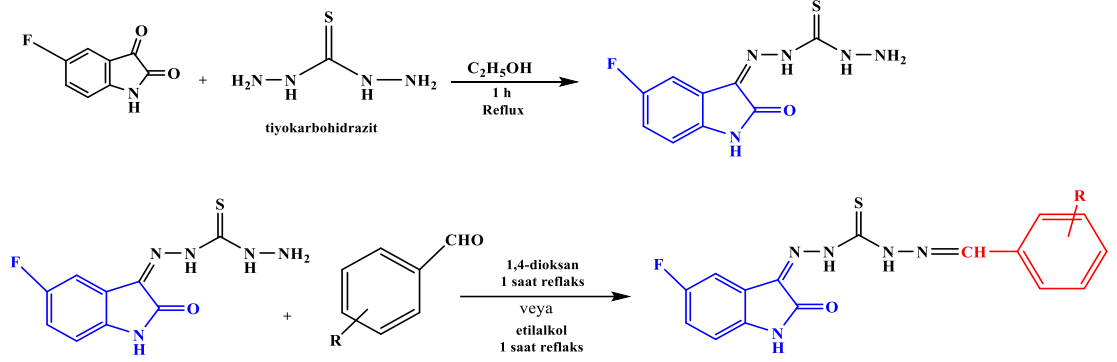


Şekil 2.7. Anti-Kanser özellik gösteren yapı (Yeşildaş vd., 2021)

2.4.7. Anti-Viral Aktivite

Abbas vd (2013), bir dizi yeni 5-floroisatin türevlerini sentezledi. Bazı bileşikler antiviral ajanlar olarak iyi inhibitör aktiviteler gösterdiğini tespit ettiler. Test edilen bileşikler arasında, N^1 -(5-flor-2-oksoindolin-3-iliden)- N^4 -(p-flor- (veya p-

dimetilamino)benziliden)tiyokarbohidrazon ve *N*-allil (veya *n*-butil)-2-(5-flor-2-oksoindolin-3-iliden) hidrazin karbotiyoamit en aktif üyelerdi (Abbas vd., 2013).

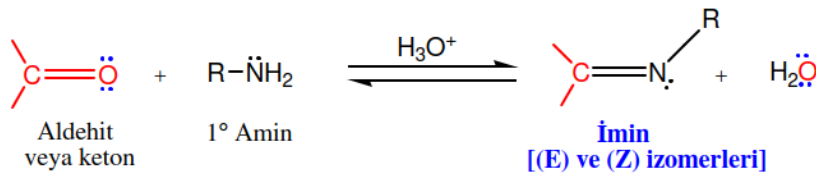


Şekil 2.8. Anti-Viral özellik gösteren yapı (Abbas vd., 2013; Yeşildaş vd., 2021)

3. SCHIFF BAZLARININ SENTEZLENME METODLARI

Karbonil bileşikleri ile primer aminlerin tepkimesi sonucu Schiff bazları elde edilir. Bu sentez iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta primer aminle karbonil grubunun kondenzasyonundan bir karbonilamin ara ürünü oluşur. İkinci basamakta ise karbonilaminin dehidrasyonu ile Schiff bazı ortaya çıkar (Gençoğlu, 2017; Öztürk, 1998).

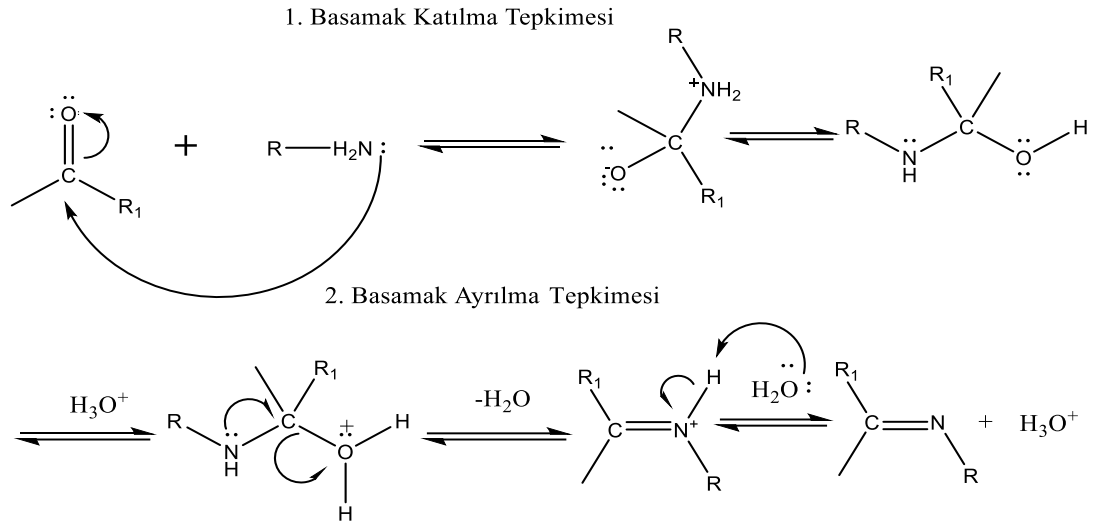
Aldehitler veya ketonlar aminlerle (RNH_2) tepkimeye girerek karbon-azot çift bağına sahip bileşikler oluştururlar. Oluşan bu bileşiklere iminler ismi verilmiştir. Tepkime asitle katalizlenerek (E) ve (Z) izomerlerinin bir karışımı olarak ortaya çıkabilir.



Şekil 3.1. Schiff bazı genel sentez tepkimesi (Gençoğlu, 2017; Öztürk, 1998)

Ana yapıya bağlı gruplardan birisinin aril grubu olması yapının kararlılığını artırır. Schiff bazlarının diğer adı da azometinlerdir (Clayden vd., 2012; Patai, 1970). Kullanılan başlangıç bileşiklerine göre adlandırılmaktadır. Bileşik keton ise ketimin, aldehit ise aldimin olarak adlandırılabilir. Schiff bazları kristal yapıli bileşikler olup keskin bir erime noktasına sahiptirler. Bunun yanında alifatik aminlerden elde edilen iminler yağmsı bir yapıdadırlar ve bozunmadan saflaştırılabilir. Tuz oluşturma kapasiteleri düşük olan bu bileşikler zayıf bazik özellikte olup kuvvetli asitlerde çözünmeleri mümkündür (Gençoğlu, 2017; Solomons vd., 2002).

İminler, aldehitler ve ketonların primer (birincil) aminlerle (RNH_2) tepkimesi sonucu oluşur. İminler bir sp^2 karbon atomu ve bir sp^2 azot atomunun düzlemsel üç köşeli yapısına sahiptir. σ bağı oluşturmak için, her biri diğer atomla bir sp^2 orbitalini ve π bağı oluşturmak için p -orbitalini kullanır. Azot atomu birini R grupları ile karbon atomu ise diğer iki sp^2 orbitalini bağ yapmada kullanır. Bunun yanında azot atomu üzerinde bir tane serbest elektron çifti bulunmaktadır (Clayden vd., 2012).



Şekil 3.2. Schiff bazı sentez basamakları (Gençoğlu, 2017; Öztürk, 1998)

Bu bazlar amonyakla elde edilebilir. Fakat kararsızdırlar ve bekletildiğinde polimerleşebilmektedirler. Bunun yerine primer aminler tercih edilir. Bu denge tepkimesinde ortam pH'ı önemlidir. Oluşan yapıların bazıları ‘‘pH 2,5’’ e kadar kararlılıklarını korusalar da en uygun aralık ‘‘pH 3-5’’ olduğu tespit edilmiştir. Asitliği fazla olan ortamda amin derişimi çok fazla azalacağından ihmal edilebilecek seviyelere kadar düşebilmektedir (Mederos vd., 1999).

Aromatik aminler, alifatik aminlere göre daha zayıf baz olmasının sebebi elektron yoğunluğunu halkaya doğru yönlendirmesinden kaynaklanmaktadır. Bu yüzden asidik ortamda çok çabuk bir şekilde bozunmaya uğrarlar (Gençoğlu, 2017; Mederos vd., 1999).

İmin eldesinde, ketonların reaktifliği aldehitlere göre daha azdır. Reaksiyonun tepkime sürelerinin uzun sürmesi, yüksek sıcaklıklarda gerçekleşmesi, açığa çıkan suyun uzaklaştırılması ve katalizör olarak asit kullanımı yüksek verim ile imin oluşumuna sebep olur. Ayrıca aromatik ketonlar, alifatik ketonlara göre genellikle daha az reaktiftirler. Özellikle büyük hacimli grup yada atomları içeren sterik engelli ketonların reaktifliği düşüktür (Patai, 1970).

Alifatik aldehitler, alifatik aminler ve ketonlardan oluşan Schiff bazları aromatik yapıli bileşiklerden oluşan Schiff bazlarından daha çok reaktiftirler. Bu iminlerin hazırlanmaları aromatik yapıli türevlerine göre biraz daha zordur. Alifatik iminlerideki -C=N bağının aynı bağa sahip fenil grubu bulunan başka bir Schiff bazı ile

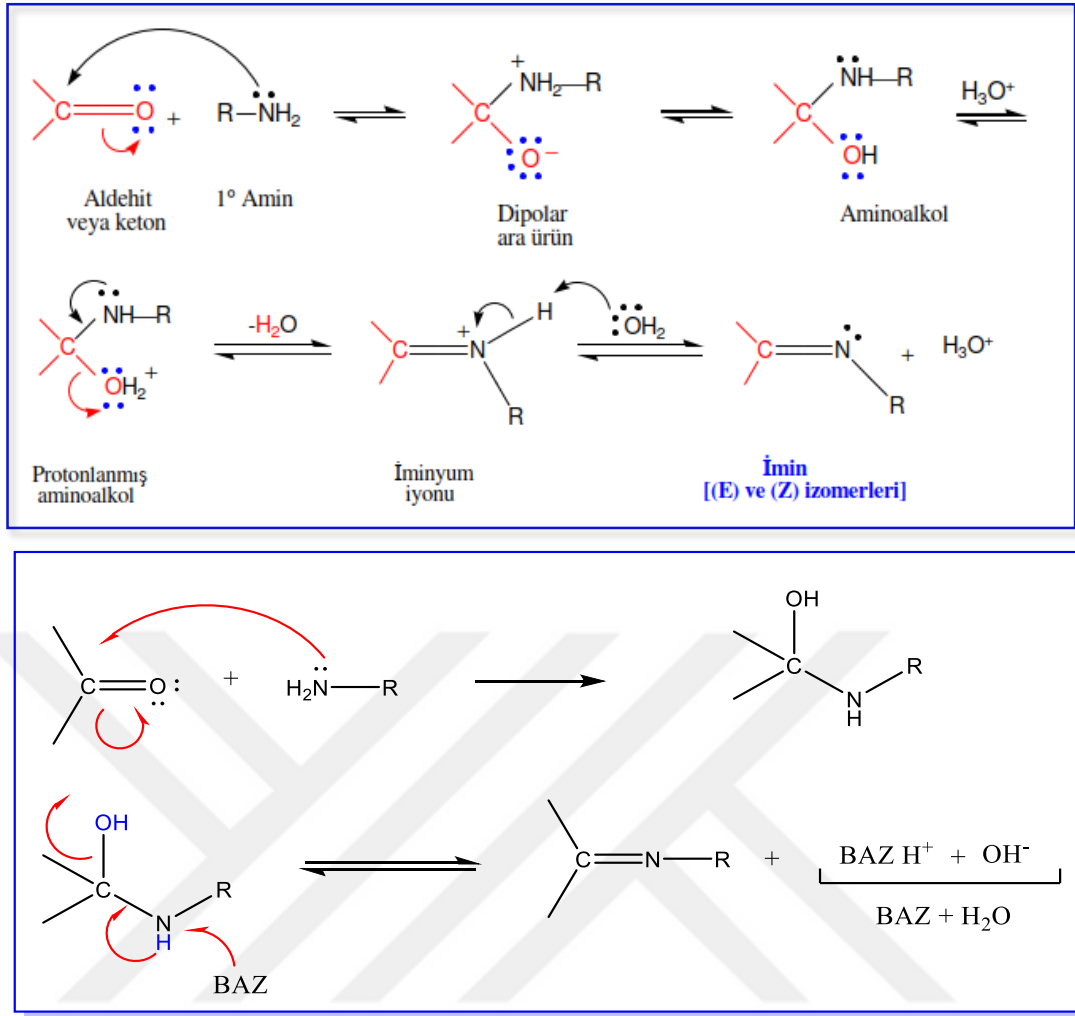
karşılaştırıldığında denge sabitinin yeterince büyük olmadığı görülmüştür. Reaksiyonun devam edebilmesi için çoğunlukla reaksiyon karışımında oluşan suyun uzaklaştırılması gerekmektedir (Pratty ve Kamlet, 1961; Solomons vd., 2002).

İminlerin büyük bir kısmı kristal yapıli bileşikler olup, keskin bir erime noktasına sahiptirler. Ayrıca canlılık için önemli olan birçok biyokimyasal tepkimelerde de Schiff bazı oluşumu meydana gelmektedir. Çünkü enzimler, genellikle aldehytler veya ketonlarla olan tepkimelerinde amino gruplarını kullanırlar (Solomons vd., 2002).

3.1. Asit ve Baz Katalizli İmin Oluşumu

İki basamakta gerçekleşen sentezin yavaş basamağında, alkolün protonlanmasıyla bir su (H_2O) molekülü kaybederek iminyum iyonu oluşturduğu 4-5 aşamalı basamaktır. Burada asit , alkol grubunu protonlayarak zayıf ayrılan grup olan -OH grubu iyi ayrılan grup olan $-OH_2^+$ grubuna çevirir. Ortamdaki hidronyum iyonu derişimi ne kadar fazla ise tepkime o kadar yavaş ilerler. Çünkü aminin kendisinde önemli oranda protonlanır ve bu da ilk basamakta gerekli olan nükleofil derişimini önemli ölçüde azaltır. Hidronyum derişimi çok az ise tepkime yine yavaşlar. Çünkü protonlanmış aminoalkol derişimi yeterli seviyeye ulaşamamıştır. En uygun pH, 4-5 arasında olan pH'dır (Solomons vd., 2002).

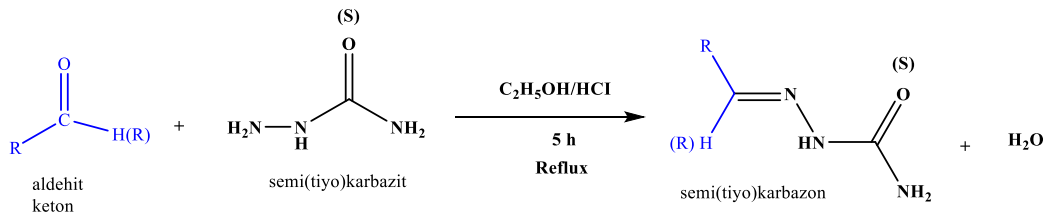
Bazın -OH grubu aldehyt veya keton'un karbonil grubuna katılarak elektrofilik gücünü düşürür. Baz ise aminin azotuna nötral ortamda bile bağlanarak etkinliğini azaltan protonu uzaklaştırır. Bu şekilde nükleofilik gücünü arttırmış olur ve bu zıt etkilerinden dolayı optimum pH durumu ortaya çıkar (Tüzün, 1999).



Şekil 3.3. Asit ve baz katalizli imin oluşum mekanizması (Solomons vd., 2002)

3.2. Hidrazin, Hidroksilamin ve Semikarbazit Türevli İminler

Hidroksilamin (NH_2OH), hidrazin (NH_2NH_2) ve (tiyo)/semikarbazit ($NH_2NH-C=O(C=S)-NH_2$) gibi bileşikler, aldehit ve ketonlar ile tepkimesi sonucu karşılık gelen iminler oluşur. Tepkime mekanizmaları, birincil aminlerden iminlerin elde edilme mekanizmasına benzerdir. Oksimler veya hidrazonlara göre semikarbazonlar, genellikle daha kolay hidroliz olurlar (Solomons vd., 2002).



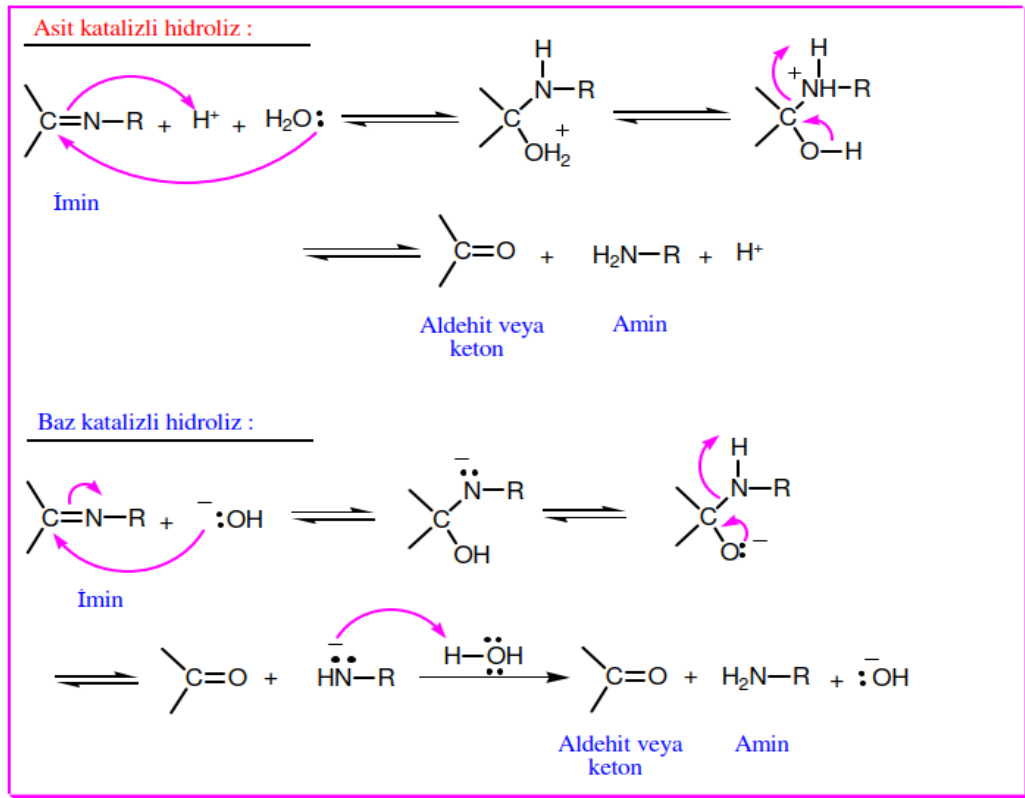
Şekil 3.4. İmin oluşum mekanizması (Solomons vd., 2002)

Aldehit ve ketonların 2,4- dinitrofenilhidrazin, semikarbazit ve hidroksilamin ile olan tepkimelerinin ürünleri çoğu zaman bilinmeyen aldehit ve ketonların tanınma tepkimesi olarak kullanılmaktadır

Bilinmeyen aldehit veya ketonların tanınma tepkimelerinde; 2,4-dinitrofenilhidrazin, semikarbazit ve hidroksilaminin aldehitler veya ketonlar ile olan reaksiyonu kullanılır (Clayden vd., 2012; Solomons vd., 2002).

3.3. İmin Bileşiklerinin Hidrolizi

Schiff bazları oluşumu denge tepkimesidir. Seyreltik sulu asit veya bazik ortamlarda reaksiyonlar çift yönlü olduğundan (hem ileri hemde geri reaksiyon) başlangıç ürünleri olan aldehitler, ketonlar ve aminler yeniden elde edilebilir (Tüzün, 1999).



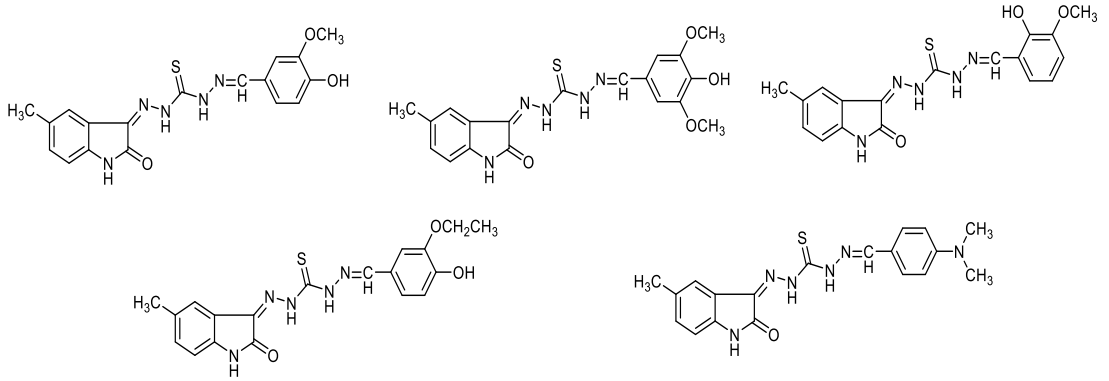
Şekil 3.5. İmin bileşiklerinin hidrolizi (Tüzün, 1999)

İsatin ve indol türevi önemli enzimatik faaliyetlere katılan bir sınıftır (Grewal, 2014). Genelde daha büyük heterosiklik yapıları sentezlemel için kullanılır (Da Silva vd., 2001). İsatin birçok biyolojik özelliğe sahip olan bir bileşiktir ve ilaç imalatında oldukça fazla kullanılmaktadır (Da Silva vd., 2001; Popp, 1975). Bu bileşik “isatis” adı verilen bitkilerde, *Couroupita guianensis*, *Cleantes* boyasında ve ayrıca *Strobilanthes cusia*'nın yaprak ve köklerinde bulunur (Khan ve Maalik, 2015). Ayrıca bu kimyasal bileşik *Buffo* kurbağalarının bazı salgı bezlerinde ve memeli dokularında bulunmaktadır. Adrenalin sırasında insanlarda yaşayan organizmaların kimyasal işlemlerinde var olduğundan bahsedilmiştir (Da Silva vd., 2001).

İsatin kemoterapi süreçlerindeki ortaya çıkan değerler neticesinde oldukça fazla ilgi görmektedir (Bhriku vd., 2010; Sriram vd., 2006).

Beyindeki asetilkolinin düzenlenmesi, merkezi sinir sistemi faaliyetleri ve dopamin seviyesinin artırılmasında rol oynamaktadır (Bhattacharya vd., 1991; Mathur ve Nain, 2014).

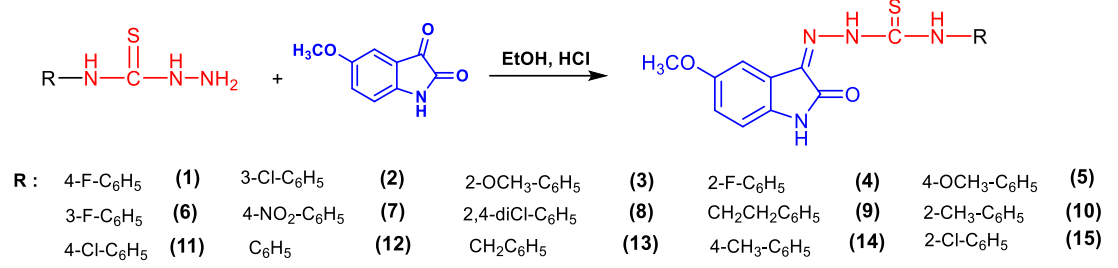
İsatin yapıları Schiff bazları antimikrobiyal, analjezik, antikonvülsan, antioksidan, antiviral, antienflamatuvar, sinir sistemi aktiviteleri ve bazı enfeksiyonlara karşı oldukça etkili bir biyolojik etkiye sahiptir (Grewal, 2014; Koçyiğit vd., 2022; Mathur ve Nain, 2014; Pakravan vd., 2013; Pandeya vd., 2005a; Yakan vd., 2022).



Şekil 4.3. Antimikrobiyal özellik gösteren isatin türevleri (Yakan vd., 2022)

İsatin ve bileşiklerinden veya bunların komplekslerinden üretilen Schiff bazları, tıbbi etkenleri açısından en önemli kimyasal bileşikler arasında yer almaktadır (Hossain ve Zakaria, 2017).

İsatın renkli bir türev (mavi) oluşturarak renk reaktifi olarak kullanılır. Bu özellik polimer bağlı bileşiklerin tespit edilmesinde kullanılmaktadır (Jarrahpour vd., 2007a).



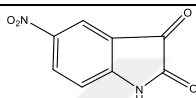
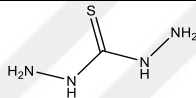
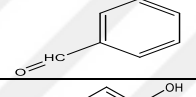
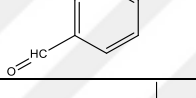
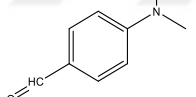
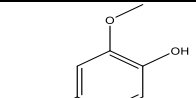
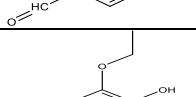
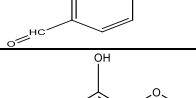
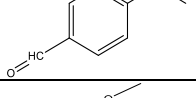
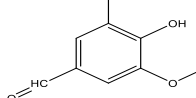
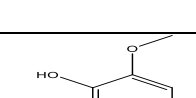
Şekil 4.4. Çeşitli aktivite gösteren isatin türevleri (Koçyiğit vd., 2022)

5. MATERYAL VE METOD

5.1. Kullanılan Kimyasallar

Tiyokarbohidrazit, 5-nitroisatin, çeşitli aldehitler Sigma-Aldrich, Merck, Acros organics ve Alfa Aesar firmasından temin edilmiştir. HCl (%36, Merck), mutlak etanol (%99,8, Merck) ve teknik etilalkol (%96, Tekkim) firmasından satın alınmıştır. Her aşamada deiyonize saflıktaki su kullanılmıştır.

Tablo 5.1. Kullanılan kimyasal maddelere ait özellikler

Kimyasal Adı	Kimyasal Yapısı	Molekül Ağırlığı, (g/mol)	Erime Noktası, (°C)	Marka/ Firma	% Saflık
5-Nitroisatin		192,13	251	Sigma Aldrich	97
Tiyokarbohidrazit		106,15	171-174	Sigma Aldrich	98
Benzaldehit		106,12	-26	Sigma Aldrich	≥ 99,5
4-Hidroksi benzaldehit		122,12	112-116	Acros organics	98
4-(N,N'-Dimetilamino)benzaldehyt		149,19	72-75	Acros organics	98
3-Metoksi 4-hidroksi benzaldehit		152,15	81-83	Alfa Aesar	99
3-Etoksi 4-hidroksi benzaldehit		166,17	74-77	Sigma Aldrich	99
3-Hidroksi 4-metoksi benzaldehit		152,14	112-116	Sigma Aldrich	≥ 95
3,5-Dimetoksi-4-hidroksi benzaldehit		182,17	110-113	Sigma Aldrich	98
2-Hidroksi 3-metoksi benzaldehit		152,15	40-42	Alfa Aesar	99
Furan 2-karbaldehyt		96,02	-36	Merck	99

5.2. Cihazlar

- C, H ve N elementel analizleri Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Eurovector EA3000-Single cihazında yapılmıştır.
- Erime noktası tayini Stuart SMP 30 electrothermal cihazında yapıldı.
- FT-IR analizleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Bruker Alpha cihazında yapılmıştır.
- ^1H NMR ve ^{13}C NMR analizleri, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel, Teknolojik Araştırmalar ve Uygulama Merkezinde Bruker Avance DPX-400 (400 ve 101 MHz) cihazında yapılmıştır.
- Absorbanslar, Biotech Epoch 2 Microplate UV-Visible spektrofotometresinde ölçüldü (Antioksidan deneyleri için).

5.3. Yapı Aydınlatması İçin Kullanılan Yöntemler

5.3.1. İnfrared (IR) Spektroskopisi

Molekölü oluşturan atomlar sürekli hareket halindedirler. Bu hareketler periyodik olarak bağın uzunluğunun kısalıp uzamasına veya moleküldeki açılarının değişmesine sebep olur. Bu değişim titreşim hareketini oluşturur. Bu titreşimler sonucunda gerilme ve eğilme hareketlerini ortaya çıkarır (Altinişik, 2004; Fleming ve Williams, 2020). Tablo 5.2’de fonksiyonel grupların hangi aralıklarda pik verdiğini göstermektedir.

Tablo 5.2. Fonksiyonel grupların IR pik değerleri (Fleming ve Williams, 2020)

Fonksiyonel Grup	Moleküler Hareket	Dalga Sayısı (cm^{-1})
Alkanlar	C-H gerilme	2950-2800
Alkenler	=CH gerilme	3100-3010
Alkinler	$\text{C}\equiv\text{C}$ gerilme	~2150
Aromatikler	C-H gerilme	3120-3000
	C-O gerilme	1260-1000
Eterler	C-O-C gerilme (dialkil)	1300-1000
Ketonlar	C=O gerilme	~1715-1650
Karboksilik Asitler	O-H gerilme	3400-2800
Aminler	N-H gerilme (1/ N-H bağı)	3500-3300
	C-N gerilme	1300-1050
İminler	C=N gerilme	1625-1480
Nitro Grupları	-NO ₂	1490-1300
Merkaptan	-C=S	1380-1290

Moleküllerdeki titreşimleri görmek için belirlenen enerji düzeyine uygun frekansta foton gönderilerek elektromanyetik ışımanın infrared bölgesinde net bir şekilde gözlemlenmesi sağlanır (Fleming ve Williams, 2020). İnfrared bölgesinin (4000-1300) cm^{-1} arasında kalan bölge fonksiyonel grup bölgesidir. 1300 cm^{-1} altında kalan bölge ise parmak izi bölgesidir. Parmak izi bölgesi moleküle özgü bir alandır (Altinişik, 2004).

5.3.2. ^1H NMR Spektroskopisi

Çekirdekte karşı alanın (etkin alanın) değişmesine kimyasal kayma denir. Bu kaymalar çekirdeğin etrafındaki elektron yoğunluğu sebebi ile bağ yapılarından ötürü farklılık gösterir. Her çekirdekte farklı kaymalar görülmekle birlikte etkileştiği atomlarla da bu etki artmaktadır (Skoog ve West, 1980).

^1H NMR da bu kaymalar üzerinden komşu protonların etkisini göstermektedir. Bu etkiler mevcut protonun bir fazlası kadar yarılmalar şeklinde pik vermesine sebep vermektedir. Komşu protonlar eşdeğer olduğunda komşu protonların bir fazlası kadar yarılmaya görülürken, özdeş olmayan komşu protonlar ise farklı farklı yarılmalar göstermektedir. Bu etkiler birden fazla tekrarlanan yarılmalar (dubletin dubleti) şeklinde görülebilir (Skoog ve West, 1980).

Kaymaların birimi σ (ppm) olarak belirtilir. Bu kaymalar 0 ile 14 birim arasında değişmektedir. 14'e doğru yaklaşıldığında düşük alan 0'a doğru yaklaşıldığında yüksek alana kayma olarak belirtilir. Yapıda doymamışlık ne kadar fazla ise düşük alana kayma fazla olur (Skoog ve West, 1980). Tablo 5.3'de farklı protonlara ait pik değerlerini göstermektedir.

Tablo 5.3. Genel ^1H NMR değerleri (Fleming ve Williams, 2020)

Proton Tipi	Yapı	ppm
Siklopropan	C_3H_6	0,2
Vinilik	$\text{C}=\text{C}-\text{H}$	4,6-5,9
Aromatik	$\text{Ar}-\text{H}$	6,0-8,5
Alkoller	$\text{H}-\text{C}-\text{OH}$	3,4-4,0
Eterler	$\text{H}-\text{C}-\text{OR}$	3,3-4,0
Esterler	$\text{RCOO}-\text{C}-\text{H}$	3,7-4,1
Fenolik	$\text{Ar}-\text{OH}$	4,0-12,0
Enolik	$\text{C}=\text{C}-\text{OH}$	15,0-17,0
Amino	RNH_2	1,0-5,0

5.3.3. ^{13}C NMR Spektroskopisi

^{13}C atomları doğada bulunma olasılığı %1,1 dir. Tek sayılı atom numarasına sahip olduğundan spin sayıları $\frac{1}{2}$ dir ve bu yüzden NMR da gözlemlenebilir. ^1H kaymaları ile benzer şekilde olan fakat kayma aralığı ^1H NMR sine göre 20 kat olan bir yöntemdir. Bu kaymalar aşağıda olduğu gibidir (Mann ve Taylor, 1981). Tablo 5.4’de farklı karbon atomlarına ait pik değerlerini göstermektedir.

Tablo 5.4. Genel ^{13}C NMR değerleri, ppm (Fleming ve Williams, 2020)

Grup/Atom	ppm değerleri	Grup/Atom	ppm değerleri
R-CH_3	8-30	$\text{C}\equiv\text{C}$	65-90
R_2CH_2	15-55	$\text{C}=\text{C}$	100-150
R_3CH	20-60	$\text{C}\equiv\text{N}$	110-140
C-I	0-40	Aromatik C (Benzen)	110-175
C-Br	25-65	Ester, K.Asit, $\text{C}=\text{O}$	155-185
C-Cl	35-80	Amit, $\text{C}=\text{O}$	155-185
C-N	30-65	Aldehit, Keton, $\text{C}=\text{O}$	185-220
C-O	40-80		

5.3.4. Elementel Analiz

Bu analiz yönteminde temel prensip yüksek sıcaklıklarda numunenin yakılarak oluşan gazdan maddenin yapısında bulunan elementlerin miktarını bulmak üzerine kurulmuştur. İlk aşamada madde ısıtılır ve yükseltgenir sonrasında yanma kolonunda yakılarak oluşan gaz miktarından element analizi yapılır (https://odumaryl.odu.edu.tr/files/other/Sunumlar/ELEMENTEL_ANALIZ_1.pptx).

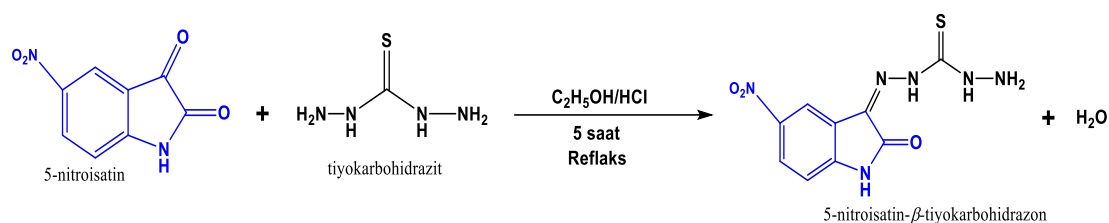
5.4. Sentez Çalışmaları

Sentezlenen yeni Schiff bazları (iminler) iki aşamalı olarak bilinen bir prosedürlerde modifikasyonlar yapılarak hazırlanmıştır (Abbas vd., 2013; Gabr vd., 2017).

- 1.aşamada tiyokarbohidrazit ile 5-nitroisatin geri soğutucu altında etanol içerisinde tepkimeye sokularak ara ürünü elde edildi.
- 2. aşamada etanol içerisinde ara ürün ile çeşitli aromatik aldehytler tepkimeye girdiğinde karşılık gelen ürünler %55-93 verim aralığında sentezlendi.
- Sentezlenen ürünlerin FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analizleri yapıldı ve sonuçları yorumlandı.

5.4.1. 5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon

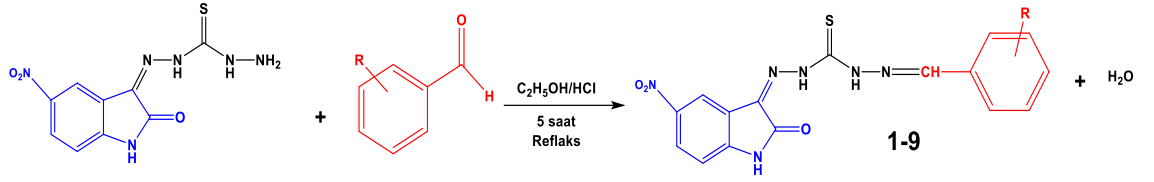
20 mL mutlak etilalkol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) içerisinde 8 mmol 5-nitroisatin ($\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$) ve 8 mmol tiyokarbohidrazit ($(\text{NH}_2\text{NH})_2\text{CS}$) 2 damla HCl (%36) varlığında 5 saat geri soğutucu altında (reflaks) karıştırılarak tepkimeye sokuldu. Karışım soğutuldu oluşan çökelek süzüldü, etanol (%96, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) ile yıkanarak 5-nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_6\text{CS}$) elde edildi.



Şekil 5.1. 5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon sentezi

5.4.2. 5-Nitroisatin- β -aldehit- N,N' -tiyokarbohidrazonların sentezi (1-9)

4 mmol 5-nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_6\text{CS}$) ile 4 mmol diğer aromatik aldehitler 20 mL mutlak etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) içerisinde 2 damla HCl (%36) varlığında 5 saat aralığında geri soğutucu altında (reflaks) karıştırılarak tepkimeler gerçekleştirilmiştir. Sonrasında soğutularak çöktürme işlemi yapılmıştır. Oluşan çökelek etanol (%96) ile yıkanarak kurutulmuştur.



- (1) R: H (2) R: 4-OH (3) R: 4-*N,N*-diCH₃ (4) R: 3-OCH₃-4-OH (5) R: 3-OC₂H₅-4-OH
 (6) R: 3-OH-4-OCH₃ (7) R: 3,5-diOCH₃-4-OH (8) R: 2-OH-3-OCH₃ (9) R: C₄H₃O

Şekil 5.2. 5-Nitroisatin-β-aldehit-*N,N'*-tiyokarbohidrazonların sentezi (1-9)

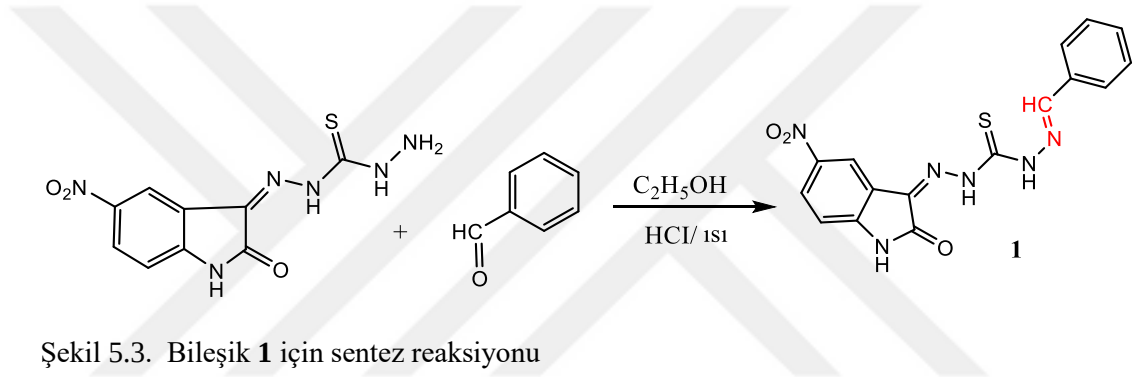
Tablo 5.5. Sentezlenmiş bileşiklerin listesi

Bileşik	Ürün	Bileşik adı
1		<i>N'</i> -benziliden-2-((<i>Z</i>)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon
2		<i>N'</i> -(4-hidroksibenziliden)-2-((<i>Z</i>)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon
3		<i>N'</i> -4-(Dimethylamino)benziliden)-2-((<i>Z</i>)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon
4		<i>N'</i> -(3-metoksi-4-hidroksi)benziliden)-2-((<i>Z</i>)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon
5		<i>N'</i> -(3-etoksi-4-hidroksi)benziliden)-2-((<i>Z</i>)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon
6		<i>N'</i> -(3-hidroksi-4-metoksi)benziliden)-2-((<i>Z</i>)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon
7		<i>N'</i> -(3,5-dimetoksi-4-hidroksi)benziliden)-2-((<i>Z</i>)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon
8		<i>N'</i> -(2-hidroksi-3-metoksi)benziliden)-2-((<i>Z</i>)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon
9		<i>N'</i> -((<i>E</i>)-furan-2-il-metilen)-2-((<i>Z</i>)-5-nitro-2-oksoindolin-3-ilidene)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon

5.4.3. Bileşik 1'in Sentezi

5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon ($C_8H_8O_3N_6CS$)'dan 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol (C_2H_5OH) içerisinde çözöldü. Benzaldehit (C_6H_5CHO)'den 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözöldü. İki çözelti bir balonda birleştirildi. Diğer balonda madde kalıntısı olmaması için 5 mL mutlak etilalkol ile yıkanarak tepkime balonuna eklendi. 5 saat reflaks edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı.

Oluşan ürün buzlu su içerisinde dökölerek çöktürme işlemi tamamlandı. Süzgeç kağıdında süzöldü. Süzöntü soğuk etilalkol (%96) ile tekrar yıkanarak saflaştırıldı. Kurutma işleminden sonra ürün miktarları tartıldı. Yüzde verimleri hesaplanıp, erime noktalarına bakıldı.



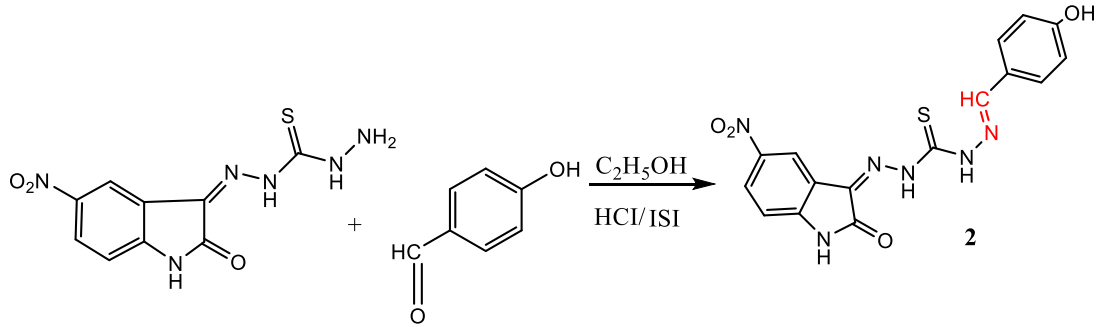
1,252 g kahverengi renkli ürün ($C_{16}H_{12}O_3N_6CS$) elde edildi. Erime noktası 222-223 °C olarak ölçöldü. Teorik olarak 1,473 g ürün elde edildi. Bu netice sonrasında %85 verimle tepkime gerçekleştirildi.

5.4.4. Bileşik 2'nin Sentezi

5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon ($C_8H_8O_3N_6CS$)'dan 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol (C_2H_5OH) içerisinde çözöldü. 4-Hidroksi benzaldehit (4-OH- C_6H_4CHO)'den 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözöldü. İki çözelti bir balonda birleştirildi. Diğer balonda madde kalıntısı olmaması için 5 mL mutlak etilalkol ile yıkanarak tepkime balonuna eklendi. 5 saat reflaks edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı.

5 saat sonunda renk değişimi göröldü. Oluşan ürün buzlu su içerisinde dökölerek çöktürme işlemi tamamlandı. Süzgeç kağıdında süzöldü. Süzöntü soğuk etilalkol

(%96) ile tekrar yıkanarak saflaştırıldı. Kurutma işleminden sonra ürün miktarları tartıldı. Yüzde verimleri hesaplanıp, erime noktalarına bakıldı.



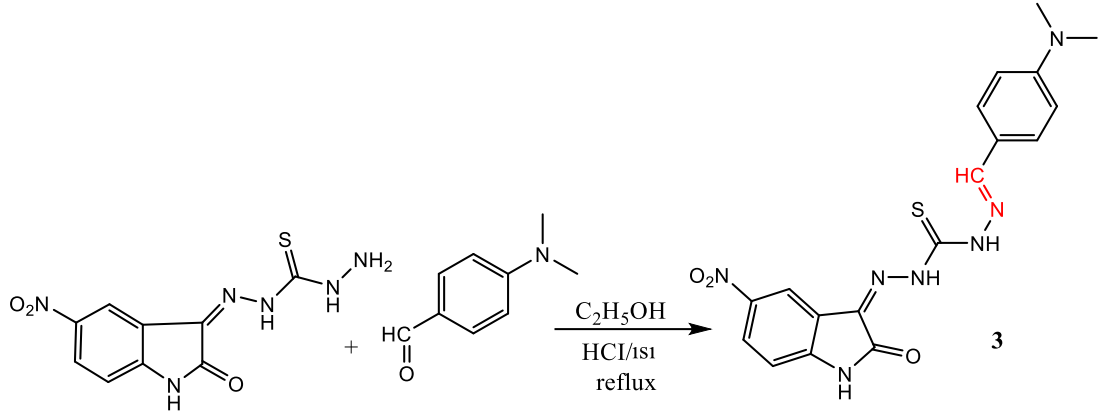
Şekil 5.4. Bileşik 2 için sentez reaksiyonu

(4-OH- $C_{16}H_{11}O_3N_6$ CS) ürününden teorik olarak 1,536 g ürün beklenirken 1,090 g turuncu renkte ürün elde edildi. Erime noktası 254-255 °C olarak ölçüldü. %71 verimle tepkime gerçekleştirildi.

5.4.5. Bileşik 3'ün Sentezi

5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon ($C_8H_8O_3N_6CS$)'dan 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol (C_2H_5OH) içerisinde çözüldü. 4-Dimetilamino benzaldehit (4- $N(CH_3)_2-C_6H_4CHO$)'den 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözüldü. İki çözelti bir balonda birleştirildi. Diğer balonda madde kalıntısı olmaması için 5 mL mutlak etilalkol ile yıkanarak tepkime balonuna eklendi. 5 saat reflaks edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı.

5 saat sonunda renk değişimi görüldü. Oluşan ürün buzlu su içerisine dökülerek çöktürme işlemi tamamlandı. Süzgeç kağıdında süzüldü. Süzüntü soğuk etilalkol (%96) ile tekrar yıkanarak saflaştırıldı. Kurutma işleminden sonra ürün miktarları tartıldı. Yüzde verimleri hesaplanıp, erime noktalarına bakıldı.



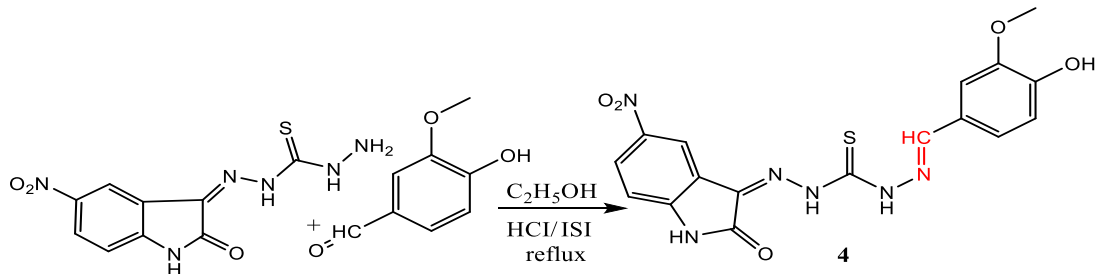
Şekil 5.5. Bileşik 3 için sentez reaksiyonu

(4- $N(\text{CH}_3)_2$ -C₁₅H₁₁O₃N₆CS) ürününden teorik olarak 1,644 g ürün beklenirken 1,085 g siyah renkte ürün elde edildi. Erime noktası 235-236 °C olarak ölçüldü. %66 verimle tepkime gerçekleştirildi.

5.4.6. Bileşik 4'ün Sentezi

5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon (C₈H₈O₃N₆CS)'dan 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol (C₂H₅OH) içerisinde çözüldü. 3-Metoksi-4-hidroksi benzaldehit (4-(OH)-3-(OCH₃)C₆H₃CHO)'den 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözüldü. İki çözelti bir balonda birleştirildi. Diğer balonda madde kalıntısı olmaması için 5 mL mutlak etilalkol ile yıkanarak tepkime balonuna eklendi. 5 saat reflaks edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı.

Oluşan ürün buzlu su içerisine dökülerek çöktürme işlemi tamamlandı. Süzgeç kağıdında süzüldü. Süzüntü soğuk etilalkol (%96) ile tekrar yıkanarak saflaştırıldı. Kurutma işleminden sonra ürün miktarları tartıldı. Yüzde verimleri hesaplanıp, erime noktalarına bakıldı.



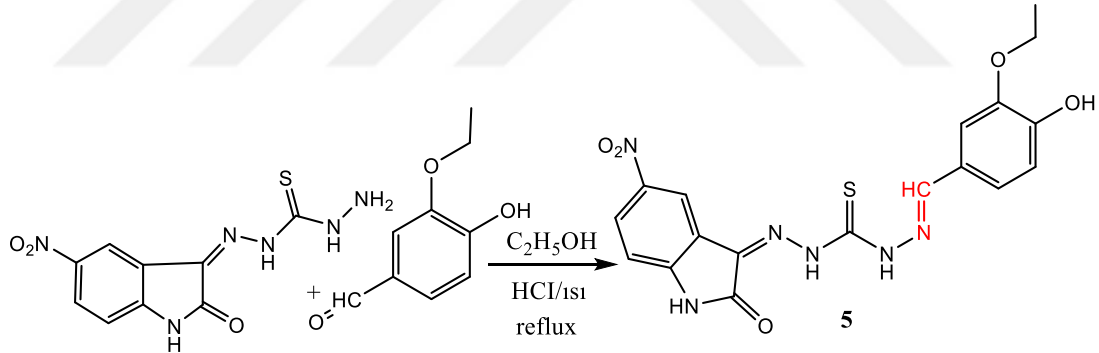
Şekil 5.6. Bileşik 4 için sentez reaksiyonu

(4-(OH)-3-(OCH₃)C₁₅H₁₀O₃N₆CS) ürününden teorik olarak 1,656 g ürün beklenirken 1,540 g açık turuncu renkte ürün elde edildi. Erime noktası 255-256 °C olarak ölçüldü. %93 verimle tepkime gerçekleştirildi.

5.4.7. Bileşik 5'in Sentezi

5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon (C₈H₈O₃N₆CS)'dan 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol (C₂H₅OH) içerisinde çözöldü. 3-Etoksi-4-hidroksi benzaldehit (4-(OH)-3-(OC₂H₅)-C₆H₃CHO)'den 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözöldü. İki çözelti bir balonda birleştirdi. Diğer balonda madde kalıntısı olmaması için 5 mL mutlak etilalkol ile yıkanarak tepkime balonuna eklendi. 5 saat reflaks edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı.

5 saat sonunda renk değişimi göröldü. Oluşan ürün buzlu su içerisinde dökölerek çöktürme işlemi tamamlandı. Süzgeç kağıdında süzöldü. Süzöntü soğuk etilalkol (%96) ile yıkanarak saflaştırıldı. Kurutma işleminden sonra ürün miktarları tartıldı. Yüzde verimleri hesaplanıp, erime noktalarına bakıldı.



Şekil 5.7. Bileşik 5 için sentez reaksiyonu

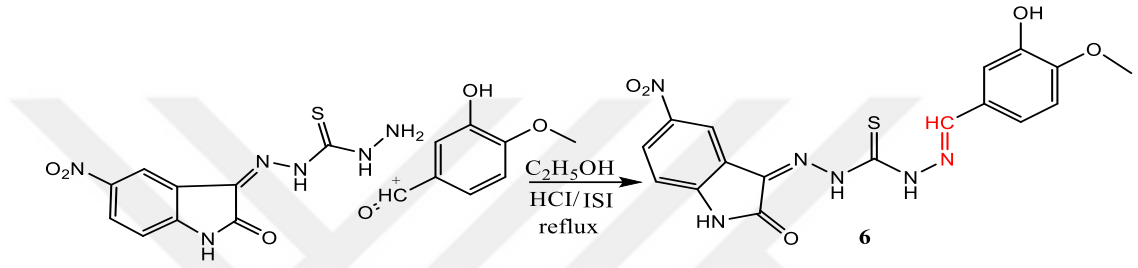
(4-(HO)-3-(OC₂H₅)-C₁₅H₁₀O₃N₆CS) ürününden teorik olarak 1,712 g ürün beklenirken 1,438 g turuncu renkte ürün elde edildi. Erime noktası 236-237 °C olarak ölçöldü. %84 verimle tepkime gerçekleştirildi.

5.4.8. Bileşik 6'nın Sentezi

5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon (C₈H₈O₃N₆CS)'dan 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol (C₂H₅OH) içerisinde çözöldü. 3-Hidroksi-4-metoksi benzaldehit (3-

(OH)-4-(OCH₃)-C₆H₃CHO)’den 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözüldü. İki çözelti bir balonda birleştirildi. Diğer balonda madde kalıntısı olmaması için 5 mL mutlak etilalkol ile yıkanarak tepkime balonuna eklendi. 5 saat reflaks edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı.

5 saat sonunda renk değişimi görüldü. Oluşan ürün buzlu su içerisine dökülerek çöktürme işlemi tamamlandı. Süzgeç kağıdında süzülür. Süzüntü soğuk etilalkol (%96) ile yıkanarak saflaştırıldı. Kurutma işleminden sonra ürün miktarları tartıldı. Yüzde verimleri hesaplanıp, erime noktalarına bakıldı.



Şekil 5.8. Bileşik 6 için sentez reaksiyonu

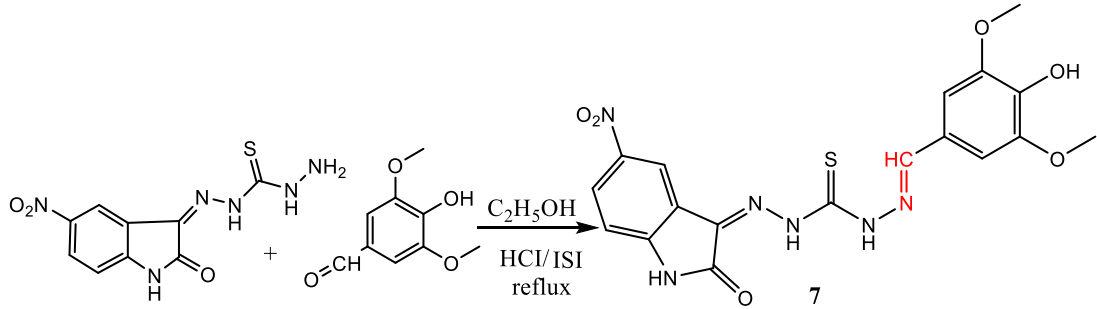
(3-(OH)-4-(OCH₃)-C₁₅H₁₀O₃N₆CS) ürününden teorik olarak 1,656 g ürün beklenirken 1,457 g açık kırmızı renkte ürün elde edildi. Erime noktası 242-243 °C olarak ölçüldü. %88 verimle tepkime gerçekleştirildi.

5.4.9. Bileşik 7’nin Sentezi

5-Nitroisatin-β-tiyokarbohidrazon (C₈H₈O₃N₆CS)’dan 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol (C₂H₅OH) içerisinde çözüldü. 4-Hidroksi-3,5-dimetoksi benzaldehit (4-(OH)-3,5-(OCH₃)₂-C₆H₃CHO)’den 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözüldü. İki çözelti bir balonda birleştirildi. Diğer balonda madde kalıntısı olmaması için 5 mL mutlak etilalkol ile yıkanarak tepkime balonuna eklendi. 5 saat reflaks edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı.

5 saat sonunda renk değişimi görüldü. Oluşan ürün buzlu su içerisine dökülerek çöktürme işlemi tamamlandı. Süzgeç kağıdında süzülür. Süzüntü soğuk etilalkol (%96) ile tekrar yıkanarak saflaştırıldı. Kurutma işleminden sonra ürün miktarları tartıldı. Yüzde verimleri hesaplanıp, erime noktalarına bakıldı.

(4-(OH)-3,5-(OCH₃)₂-C₁₅H₉O₃N₆CS) ürününden teorik olarak 1,776 g ürün beklenirken 1,438 g açık kahverengi renkte ürün elde edildi. Erime noktası 267-268 °C olarak ölçüldü. %81 verimle tepkime gerçekleştirildi.



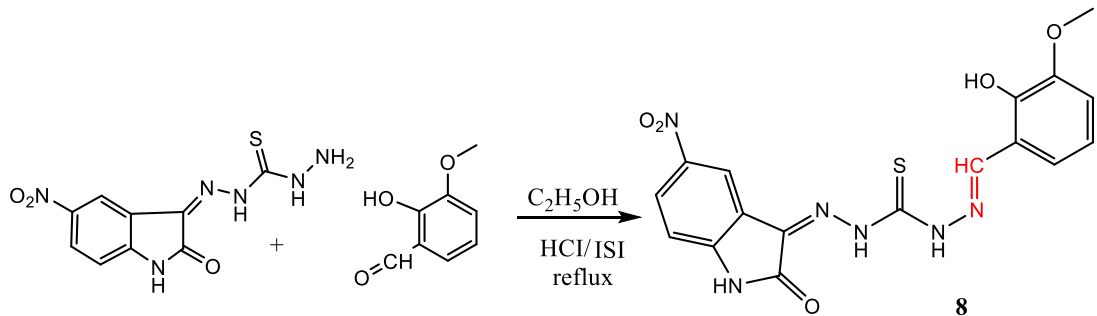
Şekil 5.9. Bileşik 7 için sentez reaksiyonu

5.4.10. Bileşik 8'in Sentezi

5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon (C₈H₈O₃N₆CS)'dan 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol (C₂H₅OH) içerisinde çözüldü. 2-Hidroksi-3-metoksi benzaldehit (2-(OH)-3-(OCH₃)C₆H₃CHO)'den 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözüldü. İki çözelti bir balonda birleştirildi. Diğer balonda madde kalıntısı olmaması için 5 mL mutlak etilalkol ile yıkanarak tepkime balonuna eklendi. 5 saat reflaks edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı.

5 saat sonunda renk değişimi görüldü. Oluşan ürün buzlu su içerisine dökülerek çöktürme işlemi tamamlandı. Süzgeç kağıdında süzüldü. Süzüntü soğuk etilalkol (%96) ile tekrar yıkanarak saflaştırıldı. Kurutma işleminden sonra ürün miktarları tartıldı. Yüzde verimleri hesaplanıp, erime noktalarına bakıldı.

(2-(OH)-3-(OCH₃)C₁₅H₁₀O₃N₆CS) ürününden teorik olarak 1,656 g ürün beklenirken 1,275 g açık sarı renkte ürün elde edildi. Erime noktası 251-252 °C olarak ölçüldü. %77 verimle tepkime gerçekleştirildi.

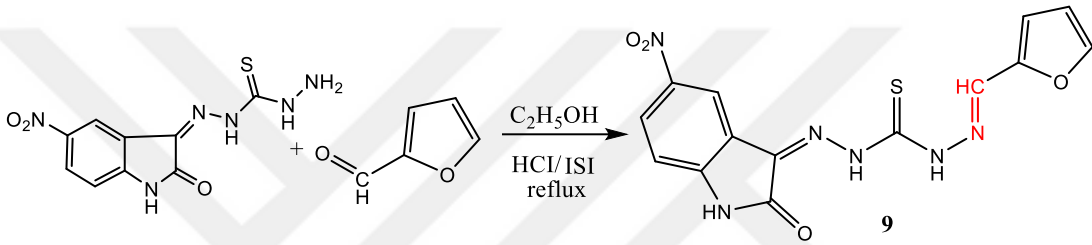


Şekil 5.10. Bileşik 8 için sentez reaksiyonu

5.4.11. Bileşik 9'un Sentezi

5-Nitroisatin- β -tiyokarbohidrazon ($C_8H_8O_3N_6CS$)'dan 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözüldü. Furan-2-karbaldehit ($C_5H_4O_2$)'den 4 mmol alınarak 10 mL mutlak etilalkol içerisinde çözüldü. İki çözelti bir balonda birleştirildi. Diğer balonda madde kalıntısı olmaması için 5 mL mutlak etilalkol ile yıkanarak tepkime balonuna eklendi. 5 saat reflaks edilerek geri soğutucu altında ısıtıldı.

5 saat sonunda renk değişimi görüldü. Oluşan ürün buzlu içerisine dökülerek çöktürme işlemi tamamlandı. Süzgeç kağıdında süzülür. Süzüntü soğuk etilalkol (%96) ile tekrar yıkanarak saflaştırıldı. Kurutma işleminden sonra ürün miktarları tartıldı. Yüzde verimleri hesaplanıp, erime noktalarına bakıldı.



Şekil 5.11. Bileşik 9 için sentez reaksiyonu

($C_{13}H_{10}O_4N_6CS$) ürününden teorik olarak 1,432 g ürün beklenirken 0,788 g açık sarı renkte ürün elde edildi. Erime noktası 210-211 °C olarak ölçüldü. %55 verimle tepkime gerçekleştirildi.

5.5. Biyolojik Aktiviteler

5.5.1. Mikrobiyal Suşlar

Antimikrobiyal aktivite taraması çalışmasında toplam sekiz tane mikroorganizma kullanıldı. Gram-pozitif bakterilerden *Bacillus subtilis* ATCC 6623, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Gram-negatif bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70060, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve funguslardan *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Aspergillus niger* ATCC 16404 antimikrobiyal aktivite çalışmasında kullanıldı. Tüm test tip türleri ATCC (Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu) kültür koleksiyonundan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde elde edildi.

5.5.2. Antimikrobiyal Aktivite Taraması

Antimikrobiyal çalışmalar, Ulusal Klinik Laboratuar Standartları Komitesi'nde (Standarts, 2007) açıklandığı üzere broth mikrodilüsyon yöntemine göre gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen dokuz bileşik üç Gram-pozitif (*Bacillus subtilis* ATCC 6623, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212), üç Gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70060, *Pseudomonas aeruginosa* 27853) ve iki fungus (*Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404) karşı tarandı. Dokuz bileşik ve referans ilaçlar, dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözündürüldü ve seri olarak seyreltildi. Minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) 96 oyuklu mikrolakalarda gerçekleştirilen broth mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak belirlendi (Schwalbe vd., 2007; Wiegand vd., 2008). Bakteriyel kültürler nütrient brohtta 37 °C' de 24 saat inkübe edilirken, funguslar 28 °C' de 24 saat inkübe edildi. Bakteri ve mantar kültürleri ile hazırlanan süspansiyonların bulanıklığı 0.5 McFarland'a ayarlandı. Kontrol kuyuları olarak DMSO, saf mikroorganizmalar ve nütrient broth kullanıldı. Stok konsantrasyonu 8192 µg/mL olarak ayarlanmıştır. Kuyucuklara her mikroorganizmanın 100 µL süspansiyonu ve test edilen bileşiğin 100 µL süspansiyonu eklendi. Mikroorganizma üremesi olmayan mikrolaka, µg/mL olarak belirtilen MİK'yi temsil edecek şekilde kaydedildi. Antibakteriyel aktivite için referans standart olarak Amoksisilin ve Tetrasiklin kullanılırken, antifungal aktivite için referans standart olarak Ketokonazol kullanıldı, MİK değeri Tablo 6.16'da gösterildi. MİK değeri görünür büyümeyi engelleyen örneklerin en düşük konsantrasyonu olarak saptandı.

5.5.3. Toplam Antioksidan Aktivite Tayini

Amonyum molibdenyum yöntemiyle Mo^{+6} 'dan Mo^{+5} 'e indirgemesi ve 695 nm'de yeşil fosfat/ Mo(V) bileşiğinin oluşumu esaslı ile spektrofotometrik olarak tayin edildi (Mohamed vd., 2007; Prieto vd., 1999). Deney tüplerine 0,3 mL farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ekstrakt örnekleri (veya standart antioksidan maddeler; BHT (Bütillenmiş Hidroksi Toluen), Troloks), 2,7 mL reaktif 56 çözeltisi (4 mM amonyummolibdat-0,6 M H_2SO_4 -28 mM sodyum fosfat) karıştırıldı ve 95 °C'de 90 dakika su banyosunda inkübasyona bırakıldı. Karışımlar oda sıcaklığında soğutuldu ve karışımın absorbansı 695 nm'de köre karşı absorans değerleri okundu. Deneyler

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvar'ında yapılmıştır.

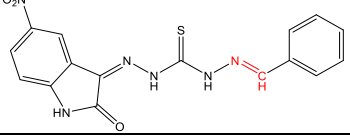
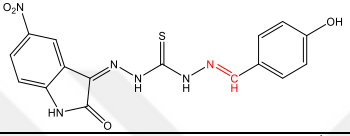
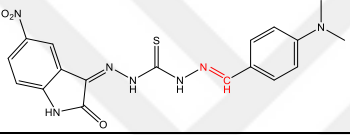
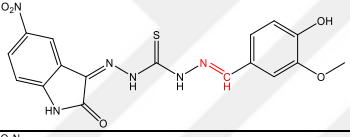
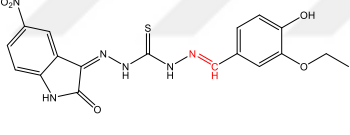
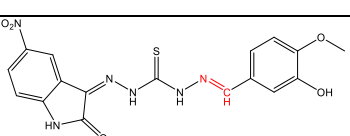
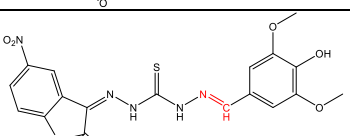
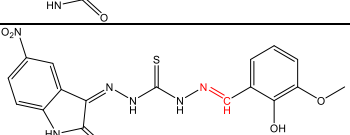
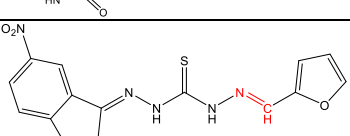


6. BULGULAR VE TARTIŞMA

6.1. Kimyasal ve Fiziksel Veriler

Tüm bileşikler yeni olup fiziksel özellikler, erime noktaları, verimler ve elementel analiz sonuçları Tablo 6.1 ve 6.2’de verilmiştir.

Tablo 6.1. Sentezlenen bileşiklere ait fizikokimyasal veriler

Ürün Yapısı	Bileşik	E. N. (°C)	% Verim	Renk
	1	222-223	85	Kavherengi
	2	254-255	71	Turuncu
	3	235-236	66	Siyah
	4	255-256	93	Açık Turuncu
	5	236-237	84	Turuncu
	6	242-243	88	Açık Kırmızı
	7	267-268	81	Açık Kavherengi
	8	251-252	77	Açık Sarı
	9	210-211	55	Açık Sarı

Tablo 6.2’de görüldüğü gibi elementel analiz sonuçları teorik değerler ile deneysel değerleri oldukça yakın çıkmıştır. Bu analizlerin sonuçlarına göre istenilen

maddelerin sentezlenmiş olduğu görülmektedir. Sentezlenen bileşiklerin verimleri yüksek ve saf bir şekilde elde edilmiştir.

Tablo 6.2. Sentezlenen bileşiklerin teorik ve deneysel elementel analiz sonuçları

Bileşik	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Kapalı Formül	Teorik			Deneysel		
			% C	% H	% N	% (C)	% (H)	% (N)
1	368,37	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₃ S	52,17	3,28	22,81	52,13	3,27	22,85
2	384,37	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₄ S	50,00	3,15	21,86	50,07	3,18	21,81
3	411,44	C ₁₈ H ₁₇ N ₇ O ₃ S	52,55	4,16	23,83	53,00	4,13	23,87
4	414,40	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ O ₅ S	49,27	3,41	20,28	49,22	3,39	20,36
5	428,42	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₅ S	50,46	3,76	19,62	50,40	3,80	19,64
6	414,40	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ O ₅ S	49,27	3,41	20,28	49,29	3,43	20,33
7	444,42	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₆ S	48,65	3,63	18,91	48,53	3,59	18,98
8	414,42	C ₁₇ H ₁₄ N ₆ O ₅ S	49,27	3,41	20,28	49,33	3,42	20,22
9	358,33	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O ₄ S	46,93	2,81	23,45	47,03	2,82	23,43

Ara ürüne aromatik aldehitler ekledikten sonra genel olarak renkler beyaz ve zeytin yeşili aralığında bir renge sahiptir. 5 saat kadar geri soğutucu altında ısıtıldıktan sonra renk değişimleri görülmeye başlaması tepkimelerin gerçekleşmeye başladığını göstermektedir. Tamamen renklerin netleşmesi sonucunda tepkimeler sonlandırıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu, renkli çökelekler oluştu. Oluşan ürünleri süzdükten sonra saf bir şekilde elde etmek için çözücü olarak kullanılan etanol ile yıkandı. Bileşikler açık havada güneş ışığı alacak şekilde doğal yollarla kurutuldu. Kurutma işlemleri yaklaşık olarak her bir ürün için yaklaşık bir hafta kadar sürdü. Sonra istenilen ürün oluşup oluşmadığı spektroskopik yöntemler kullanılarak analiz edildi. Ayrıca, ürünler ile başlangıç maddelerin erime noktaları karşılaştırıldı. Tablo 6.3’de görüldüğü gibi başlangıç maddelerinden oldukça farklı olduğu gözlemlendi.

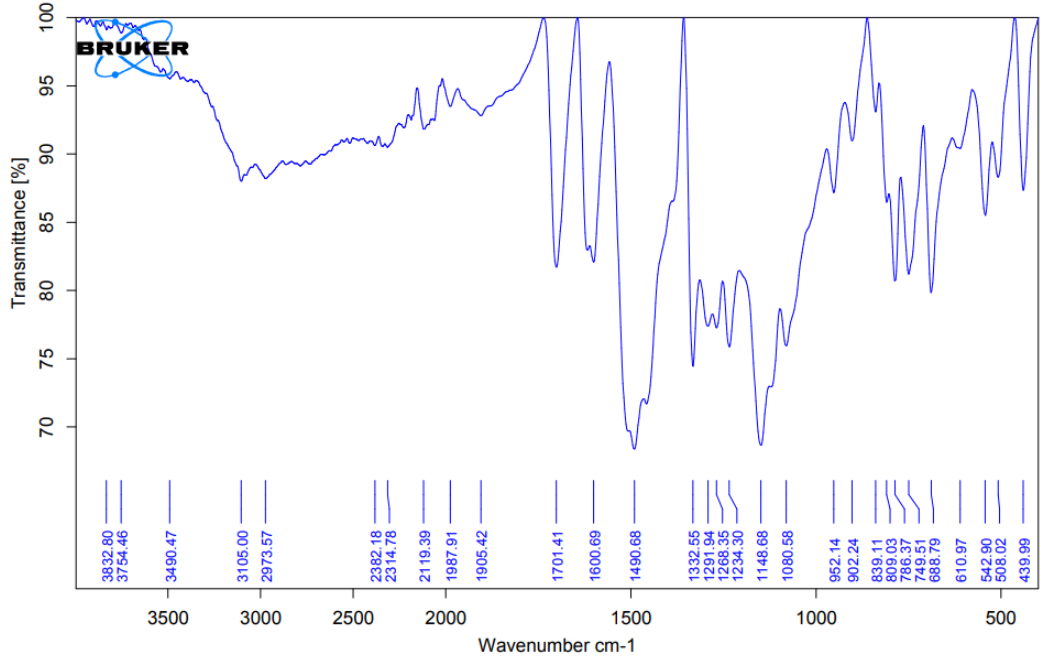
Tablo 6.3. Başlangıç ve ürünlerin erime noktası kıyaslaması

Başlangıç Maddeleri	Erime Noktası (°C)	Ürünler	Erime Noktası (°C)
Benzaldehit	-26	<i>N'</i> -benziliden-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon	222-223
4-Hidroksi benzaldehit	112-116	<i>N'</i> -(4-hidroksibenziliden)-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon	254-255
4-(<i>N,N'</i> -Dimethylamino) benzaldehit	72-75	<i>N'</i> -4-(dimethylamino) benziliden-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon	235-236
3-Metoksi 4-hidroksi benzaldehit	81-83	<i>N'</i> -(3-metoksi-4-hidroksi)benziliden-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon	255-256
3-Etoksi 4-hidroksi benzaldehit	74-77	<i>N'</i> -(3-etoksi-4-hidroksi)benziliden-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon	236-237
3-Hidroksi 4-metoksi benzaldehit	112-116	<i>N'</i> -(3-hidroksi-4-metoksi)benziliden-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon	242-243
3,5-Dimetoksi-4-hidroksi benzaldehit	110-113	<i>N'</i> -(3,5-dimetoksi-4-hidroksi)benziliden-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon	267-268
2-Hidroksi 3-metoksi benzaldehit	40-42	<i>N'</i> -(2-hidroksi-3-metoksi)benziliden-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-iliden)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon	251-252
Furan 2-karbaldehit	-36	<i>N'</i> -((E)-furan-2-il-metilen)-2-((Z)-5-nitro-2-oksoindolin-3-ilidene)hidrazin-1-tiyokarbohidrazon	210-211

6.2. IR Spektrumları ve Yorumlanması

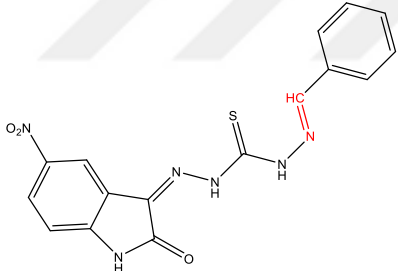
6.2.1. Bileşik 1 için IR spektrumu ve yorumu

Bileşik 1'in IR spektrumu (Şekil 6.1) incelendiğinde, 3490 cm^{-1} piki N-H gerilme titreşimini, 3105 cm^{-1} piki aromatik -CH gerilme titreşimini, 2973 cm^{-1} piki alifatik -CH gerilme titreşimini, 1701 cm^{-1} piki -C=O gerilme titreşimini, 1601 cm^{-1} piki -C=N gerilme titreşimini, 1491 ve 1149 cm^{-1} titreşimleri asimetrik ve simetrik -NO₂ piklerini, 1333 cm^{-1} piki -C=S gerilme titreşimini, 1234 cm^{-1} piki -C-N gerilme titreşimini vermektedir. IR spektrumu incelendiğinde fonksiyonel gruplar ve spesifik titreşim değerleri net bir şekilde görülmektedir (Tablo 6.4). İmin oluşumu için gerekli olan -C=N bağı da açık bir şekilde gözükmemektedir.



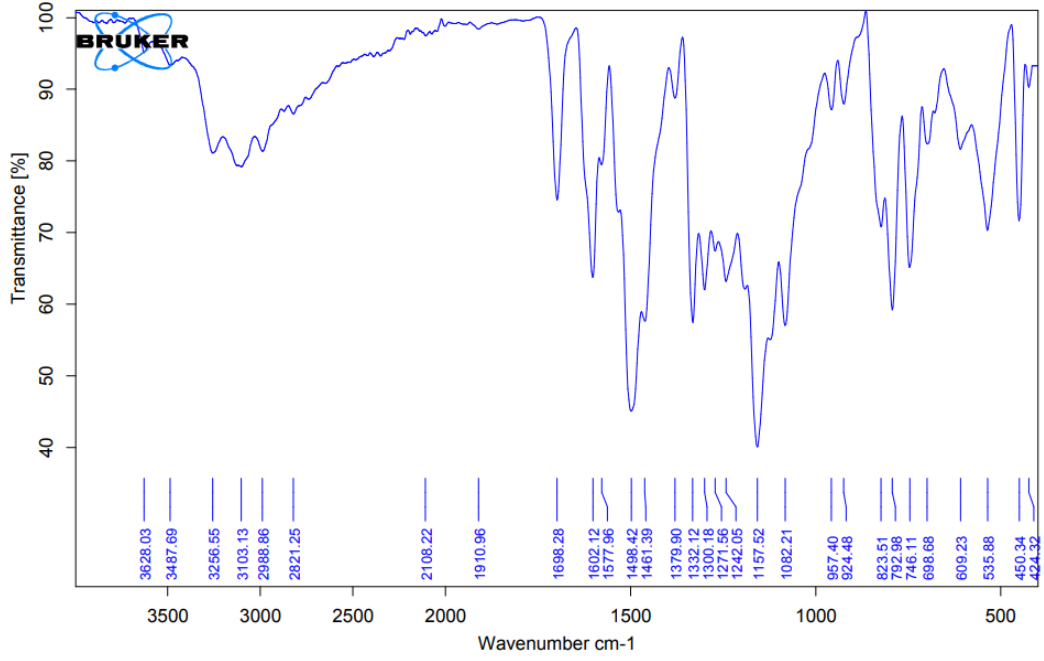
Şekil 6.1. Bileşik 1 için FT-IR spektrumu

Tablo 6.4. Bileşik 1 için FT-IR spektrum değerleri

	Fonk. Pikler	Piklerin Değerleri, cm ⁻¹
	N-H (isatin)	3490
	N-H (tiyöüre)	3245
	Aromatik C-H	3105
	C=O	1701
	C=N	1601
	NO ₂ (asimetrik, simetrik)	1491, 1149
	C=S	1333
	C-N	1234

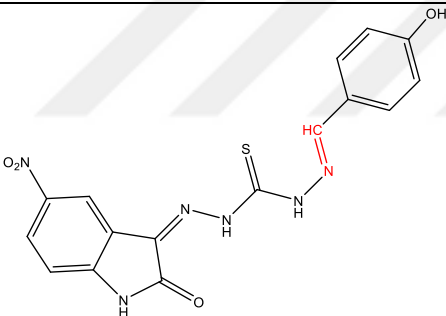
6.2.2. Bileşik 2 için IR spektrumu ve yorumu

Bileşik 2'nin IR spektrumu (Şekil 6.2) incelendiğinde, 3628 cm⁻¹ piki -OH gerilme titreşimini, 3488 cm⁻¹ piki N-H gerilme titreşimini, 3103 cm⁻¹ piki aromatik -CH gerilme titreşimini, 1698 cm⁻¹ piki -C=O gerilme titreşimini, 1602 cm⁻¹ piki -C=N gerilme titreşimini, 1498 ve 1157 cm⁻¹ titreşimleri asimetrik ve simetrik -NO₂ piklerini, 1332 cm⁻¹ piki -C=S gerilme titreşimini, 1242 cm⁻¹ piki -C-N gerilme titreşimini, 1082 cm⁻¹ piki -C-O gerilme titreşimini vermektedir. IR spektrumu incelendiğinde fonksiyonel gruplar ve spesifik titreşim değerleri net bir şekilde görülmektedir (Tablo 6.5). İmin oluşumu için gerekli olan -C=N bağı da açık bir şekilde gözükmemektedir.



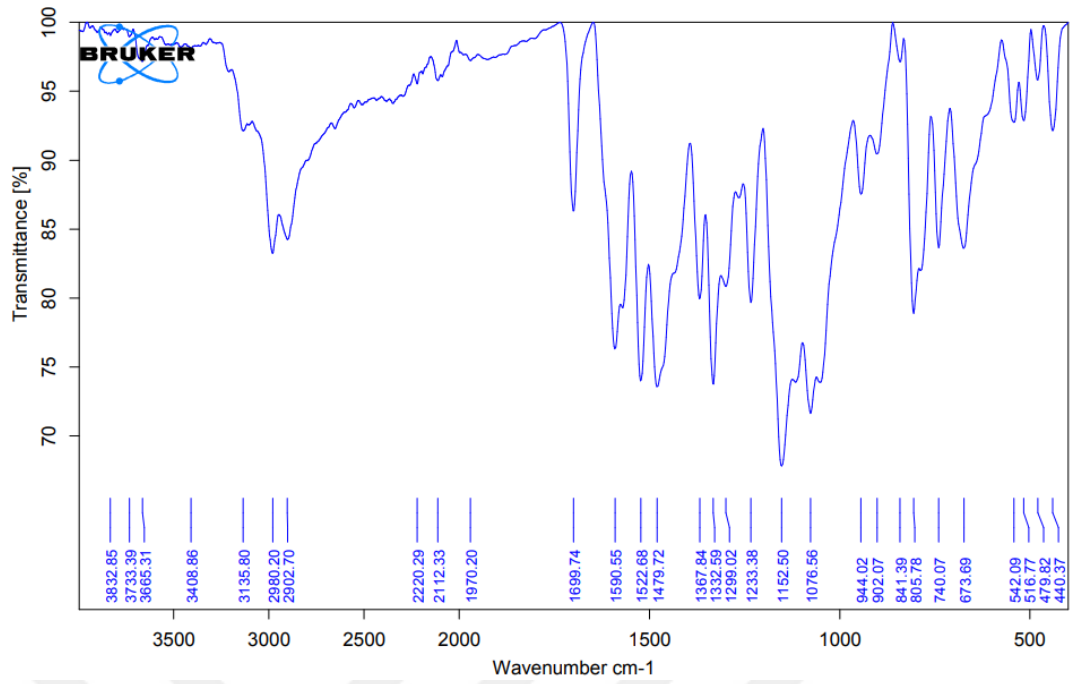
Şekil 6.2. Bileşik 2 için FT-IR spektrumu

Tablo 6.5. Bileşik 2 için FT-IR spektrum değerleri

	Fonk. Pikler	Piklerin Değerleri, cm ⁻¹
	O-H	3628
	N-H (isatin)	3488
	N-H (tiyoüre)	3257
	Aromatik C-H	3103
	C=O	1698
	C=N	1602
	NO ₂	1498, 1157
	C=S	1332
	C-N	1242
	C-O	1082

6.2.3. Bileşik 3 için IR spektrumu ve yorumu

Bileşik 3'in IR spektrumu (Şekil 6.3) incelendiğinde, 3409 cm⁻¹ piki N-H gerilme titreşimini, 3136 cm⁻¹ piki aromatik -CH gerilme titreşimini, 2903 cm⁻¹ piki alifatik -CH gerilme titreşimini, 1700 cm⁻¹ piki -C=O gerilme titreşimini, 1591 cm⁻¹ piki -C=N gerilme titreşimini, 1480 ve 1153 cm⁻¹ titreşimleri asimetric ve simetric -NO₂ piklerini, 1368 cm⁻¹ piki -C=S gerilme titreşimini, 1233 cm⁻¹ piki -C-N gerilme titreşimini vermektedir. IR spektrumu incelendiğinde fonksiyonel gruplar ve spesifik titreşim değerleri net bir şekilde görülmektedir (Tablo 6.6). İmin oluşumu için gerekli olan -C=N bağı da açık bir şekilde gözükmemektedir.



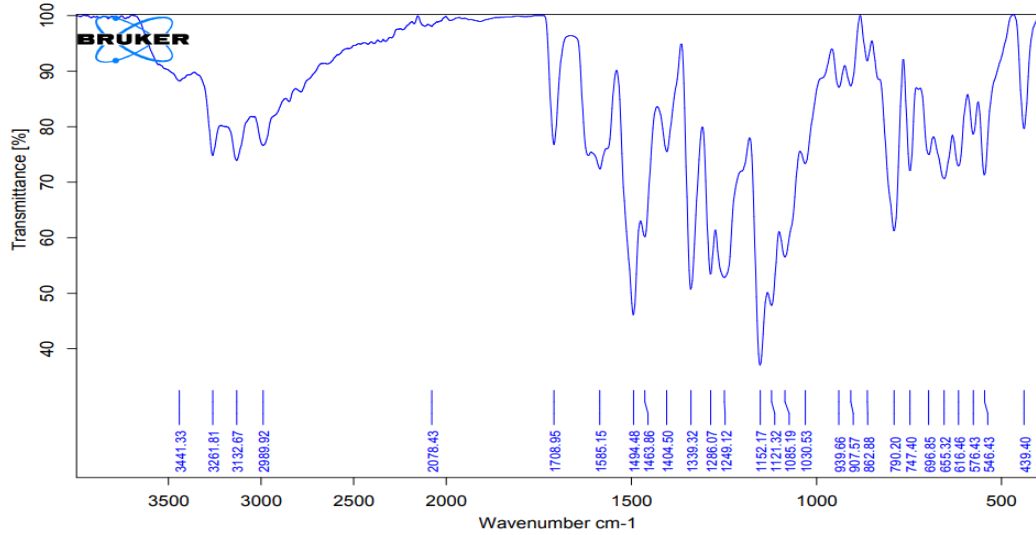
Şekil 6.3. Bileşik 3 için FT-IR spektrumu

Tablo 6.6. Bileşik 3 için FT-IR spektrum değerleri

	Fonk. Pikler	Piklerin Değerleri, cm ⁻¹
	N-H (isatin)	3409
	N-H (tiyoüre)	3234
	Aromatik C-H	3136
	Alifatik C-H	2903
	C=O	1700
	C=N	1591
	NO ₂	1480,1153
	C=S	1368
	C-N	1233
	C-O	-----

6.2.4. Bileşik 4 için IR spektrumu ve yorumu

Bileşik 4'ün IR spektrumu (Şekil 6.4) incelendiğinde, 3584 cm⁻¹ piki -OH gerilme titreşimini, 3441 cm⁻¹ piki N-H gerilme titreşimini, 3133 cm⁻¹ piki aromatik -CH gerilme titreşimini, 2990 cm⁻¹ piki alifatik -CH gerilme titreşimini, 1709 cm⁻¹ piki -C=O gerilme titreşimini, 1585 cm⁻¹ piki -C=N gerilme titreşimini, 1494 ve 1152 cm⁻¹ titreşimleri asimetric ve simetric -NO₂ piklerini, 1339 cm⁻¹ piki -C=S gerilme titreşimini, 1249 cm⁻¹ piki -C-N gerilme titreşimini, 1085 cm⁻¹ piki -C-O gerilme titreşimini vermektedir. IR spektrumu incelendiğinde fonksiyonel gruplar ve spesifik titreşim değerleri net bir şekilde görülmektedir (Tablo 6.7). İmin oluşumu için gerekli olan -C=N bağı da açık bir şekilde gözükmemektedir.



Şekil 6.4. Bileşik 4 için FT-IR spektrumu

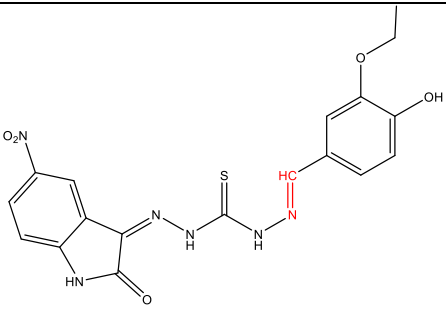
Tablo 6.7. Bileşik 4 için FT-IR spektrum değerleri

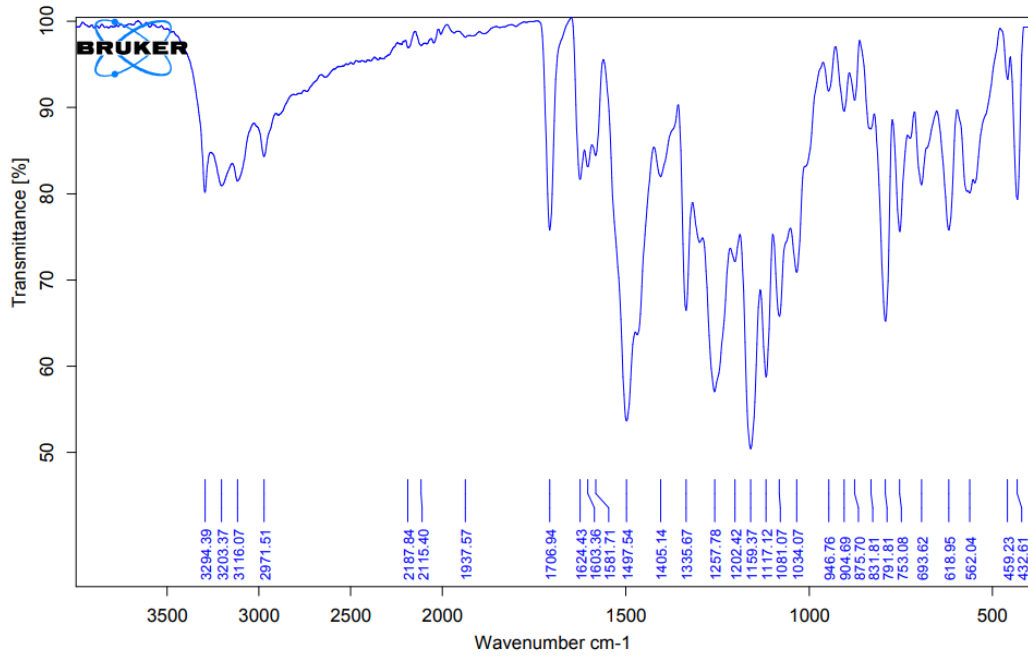
	Fonk. Pikler	Piklerin Değerleri, cm ⁻¹
	O-H	3584
	N-H (isatin)	3441
	N-H (tiyüre)	3262
	Aromatik C-H	3133
	Alifatik C-H	2990
	C=O	1709
	C=N	1585
	NO ₂	1494, 1152
	C=S	1339
	C-N	1249
	C-O	1085

6.2.5. Bileşik 5 için IR spektrumu ve yorumu

Bileşik 5'in IR spektrumu (Şekil 6.5) incelendiğinde, 3116 cm⁻¹ piki aromatik -CH gerilme titreşimini, 2972 cm⁻¹ piki alifatik-CH gerilme titreşimini, 3294 cm⁻¹ piki N-H gerilme titreşimini, 1624 cm⁻¹ piki -C=N gerilme titreşimini, 1707 cm⁻¹ piki -C=O gerilme titreşimini, 1336 cm⁻¹ piki -C=S gerilme titreşimini, 1258 cm⁻¹ piki -C-N gerilme titreşimini, 3401 cm⁻¹ piki -OH gerilme titreşimini, 1117 cm⁻¹ piki -C-O gerilme titreşimini, 1497 ve 1159 cm⁻¹ titreşimleri asimetric ve simetric -NO₂ piklerini vermektedir. IR spektrumu incelendiğinde fonksiyonel gruplar ve spesifik titreşim değerleri net bir şekilde görülmektedir (Tablo 6.8). İmin oluşumu için gerekli olan -C=N bağı da açık bir şekilde gözükmemektedir.

Tablo 6.8. Bileşik 5 için FT-IR spektrum değerleri

	Fonk. Pikler	Piklerin Değerleri, cm^{-1}
	O-H	3401
	N-H (isatin)	3294
	N-H (tiyüre)	3203
	Aromatik C-H	3116
	Alifatik C-H	2972
	C=O	1707
	C=N	1624
	NO ₂	1497, 1159
	C=S	1335
	C-N	1257
	C-O	1117

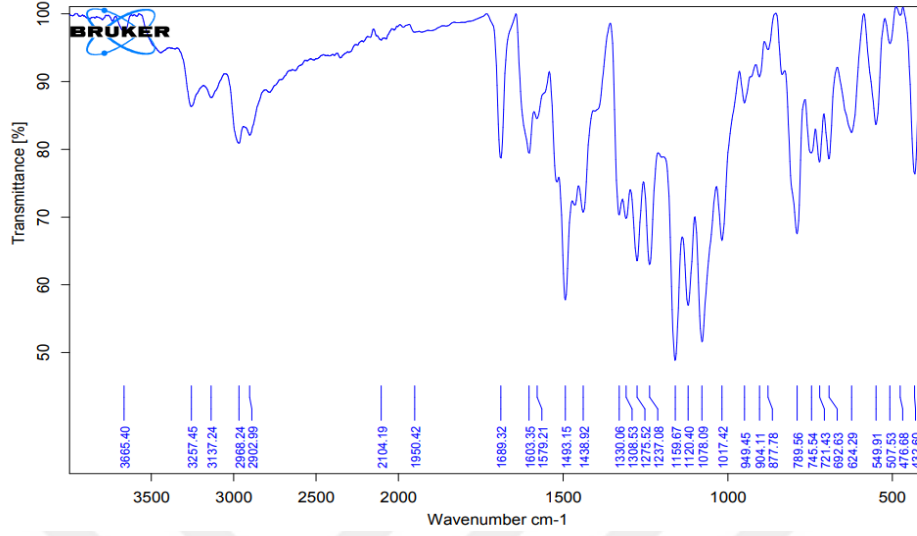


Şekil 6.5. Bileşik 5 için FT-IR spektrumu

6.2.6. Bileşik 6 için IR spektrumu ve yorumu

Bileşik 6'nın IR spektrumu (Şekil 6.6) incelendiğinde, 3137 cm^{-1} piki aromatik -CH gerilme titreşimini, 2903 cm^{-1} piki alifatik -CH gerilme titreşimini, 3257 cm^{-1} piki N-H gerilme titreşimini, 1603 cm^{-1} piki -C=N gerilme titreşimini, 1689 cm^{-1} piki -C=O gerilme titreşimini, 1330 cm^{-1} piki -C=S gerilme titreşimini, 1237 cm^{-1} piki -C-N gerilme titreşimini, 3527 cm^{-1} piki -OH gerilme titreşimini, 1120 cm^{-1} piki -C-O gerilme titreşimini, 1493 ve 1160 cm^{-1} titreşimleri asimetrik ve simetrik -NO₂ piklerini vermektedir. IR spektrumu incelendiğinde fonksiyonel gruplar ve spesifik titreşim

değerleri net bir şekilde görülmektedir (Tablo 6.9). İmin oluşumu için gerekli olan -C=N bağı da açık bir şekilde gözükmemektedir.



Şekil 6.6. Bileşik 6 için FT-IR spektrumu

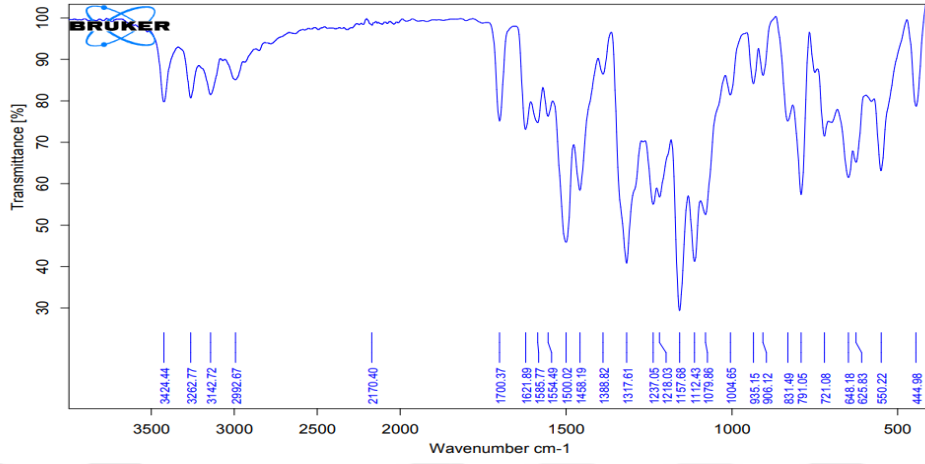
Tablo 6.9. Bileşik 6 için FT-IR spektrum değerleri

	Fonk. Pıklar	Piklerin Değerleri, cm ⁻¹
	O-H	3527
	N-H (isatin)	3436
	N-H (tiyoüre)	3257
	Aromatik C-H	3137
	Alifatik C-H	2903
	C=O	1689
	C=N	1603
	NO ₂	1493, 1160
	C=S	1330
	C-N	1237
	C-O	1120

6.2.7. Bileşik 7 için IR spektrumu ve yorumu

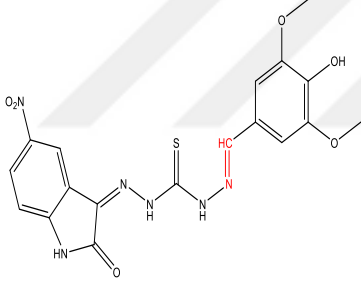
Bileşik 7'nin IR spektrumu (Şekil 6.7) incelendiğinde, 3143 cm⁻¹ piki aromatik -CH gerilme titreşimini, 2993 cm⁻¹ piki alifatik-CH gerilme titreşimini, 3424 cm⁻¹ piki N-H gerilme titreşimini, 1622 cm⁻¹ piki -C=N gerilme titreşimini, 1700 cm⁻¹ piki -C=O gerilme titreşimini, 1389 cm⁻¹ piki -C=S gerilme titreşimini, 1237 cm⁻¹ piki -C-N gerilme titreşimini, 3520 cm⁻¹ piki -OH gerilme titreşimini, 1112 cm⁻¹ piki -C-O gerilme titreşimini, 1500 ve 1158 cm⁻¹ titreşimleri asimetric ve simetric -NO₂ piklerini vermektedir. IR spektrumu incelendiğinde fonksiyonel gruplar ve spesifik titreşim

değerleri net bir şekilde görülmektedir (Tablo 6.10). İmin oluşumu için gerekli olan -C=N bağı da açık bir şekilde gözükmemektedir.



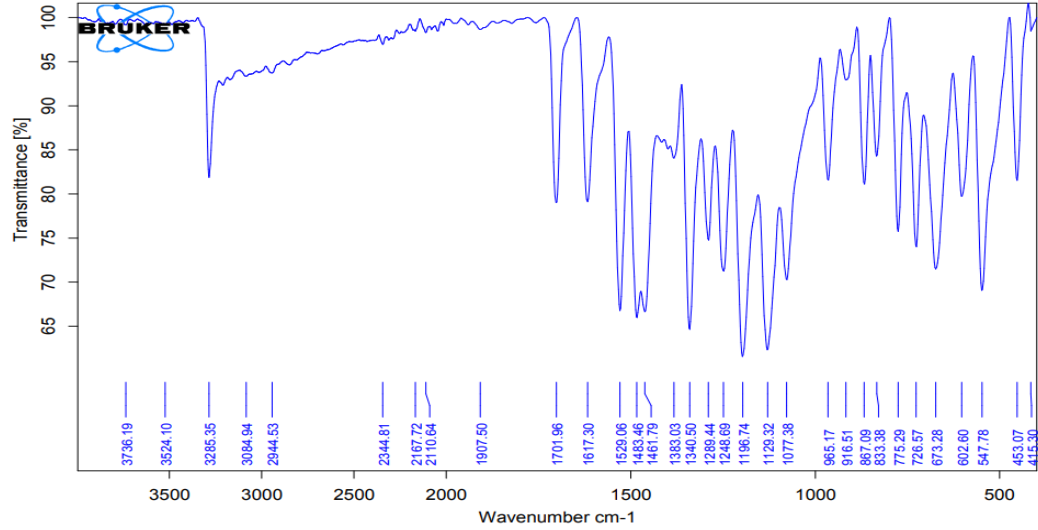
Şekil 6.7. Bileşik 7 için FT-IR spektrumu

Tablo 6.10. Bileşik 7 için FT-IR spektrum değerleri

	Fonk. Pikler	Piklerin Değerleri, cm ⁻¹
	O-H	3520
	N-H (isatin)	3424
	N-H (tiyoüre)	3263
	Aromatik C-H	3143
	Alifatik C-H	2993
	C=O	1700
	C=N	1622
	NO ₂	1500,1158
	C=S	1389
	C-N	1237
	C-O	1112

6.2.8. Bileşik 8 için IR spektrumu ve yorumu

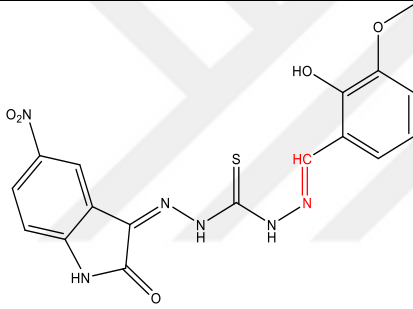
Bileşik 8'in IR spektrumu (Şekil 6.8) incelendiğinde, 3085 cm⁻¹ piki aromatik -CH gerilme titreşimini, 2944 cm⁻¹ piki alifatik-CH gerilme titreşimini, 3285 cm⁻¹ piki N-H gerilme titreşimini, 1617 cm⁻¹ piki -C=N gerilme titreşimini, 1702 cm⁻¹ piki -C=O gerilme titreşimini, 1341 cm⁻¹ piki -C=S gerilme titreşimini, 1249 cm⁻¹ piki -C-N gerilme titreşimini, 3524 cm⁻¹ piki -OH gerilme titreşimini, 1129 cm⁻¹ piki -C-O gerilme titreşimini, 1483 ve 1196 cm⁻¹ titreşimleri asimetric ve simetric -NO₂ piklerini vermektedir. IR spektrumu incelendiğinde fonksiyonel gruplar ve spesifik titreşim değerleri net bir şekilde görülmektedir (Tablo 6.11). İmin oluşumu için gerekli olan -C=N bağı da açık bir şekilde gözükmemektedir.



Şekil 6.8. Bileşik 8 için FT-IR spektrumu

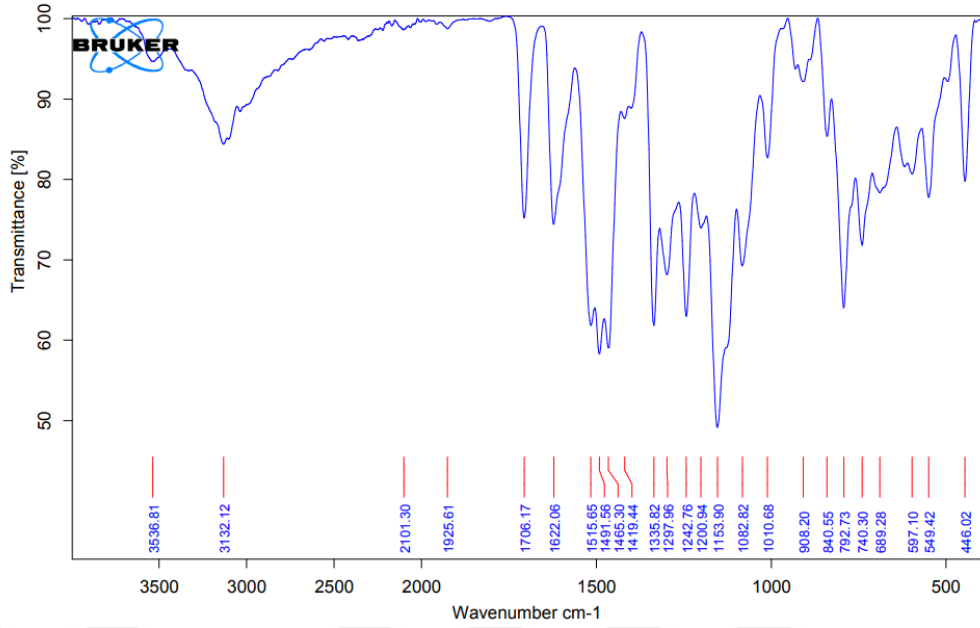
Tablo 6.11. Bileşik 8 için FT-IR spektrum değerleri

Fonk. Pikler	Piklerin Değerleri, cm ⁻¹
O-H	3524
N-H (isatin)	3285
N-H (tiyoüre)	3235
Aromatik C-H	3085
Alifatik C-H	2944
C=O	1702
C=N	1617
NO ₂	1483, 1196
C=S	1340
C-N	1248
C-O	1129



6.2.9. Bileşik 9 için IR spektrumu ve yorumu

Bileşik 9'un IR spektrumu (Şekil 6.9) incelendiğinde, 3132 cm⁻¹ piki aromatik -CH gerilme titreşimini, 3537 cm⁻¹ piki N-H gerilme titreşimini, 1622 cm⁻¹ piki -C=N gerilme titreşimini, 1706 cm⁻¹ piki -C=O gerilme titreşimini, 1336 cm⁻¹ piki -C=S gerilme titreşimini, 1243 cm⁻¹ piki -C-N gerilme titreşimini, 1083 cm⁻¹ piki -C-O gerilme titreşimini, 1491 ve 1154 cm⁻¹ titreşimleri asimetrik ve simetrik -NO₂ piklerini vermektedir. IR spektrumu incelendiğinde fonksiyonel gruplar ve spesifik titreşim değerleri net bir şekilde görülmektedir (Tablo 6.12). İmin oluşumu için gerekli olan -C=N bağı da açık bir şekilde gözükmemektedir.



Şekil 6.9. Bileşik 9 için FT-IR spektrumu

Tablo 6.12. Bileşik 9 için FT-IR spektrum değerleri

	Fonk. Pikler	Piklerin Değerleri, cm ⁻¹
	N-H (isatin)	3537
	N-H (tiyoüre)	3275
	Aromatik C-H	3132
	C=O	1706
	C=N	1622
	NO ₂	1491, 1154
	C=S	1336
	C-N	1243
	C-O	1083

6.3. FT-IR Sonuçlarının Yorumlanması

Spektrumlar alındığında ilk olarak -C=N çift bağı pikleri değerlendirildi. Sonra fonksiyonel gruplara bakarak yapının IR analizi gerçekleştirildi. Ana yapıda bulunan NO₂, C-N, C=O, C=S, N-H, C-O ve OH bağlarının gelmesi beklenen pikler değerlendirildi. OH ve C-O pikleri R gruplarının fonksiyonel varlığına göre gözlemlenmektedir. Tablo 6.13’de açıkça görülmektedir ki gözlenen pik değerleri ile literatürde bilinen değerler uyum içerisindedir (Gabr vd., 2017; Muğlu vd., 2019; Yakan vd., 2020; Yakan vd., 2021). Sentezlenen bileşikler, hedeflenen ürünler ile aynı olduğu görülmektedir. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin IR spektrumunda 2780-2620 cm⁻¹ civarında başlangıç reaktifi olan aldehit grubuna (-CHO, iki bant) ait sinyali ve

amino grubunun ($-NH_2$) $3500-3200\text{ cm}^{-1}$ 'de asimetrik-simetrik gerilme titreşimleri gözlenmemesi beklendiği gibi tepkimelerin başarı ile sonuçlandığını göstermektedir.

Tablo 6.13. Sentezlenen bileşiklerin IR titreşim değerleri (cm^{-1})

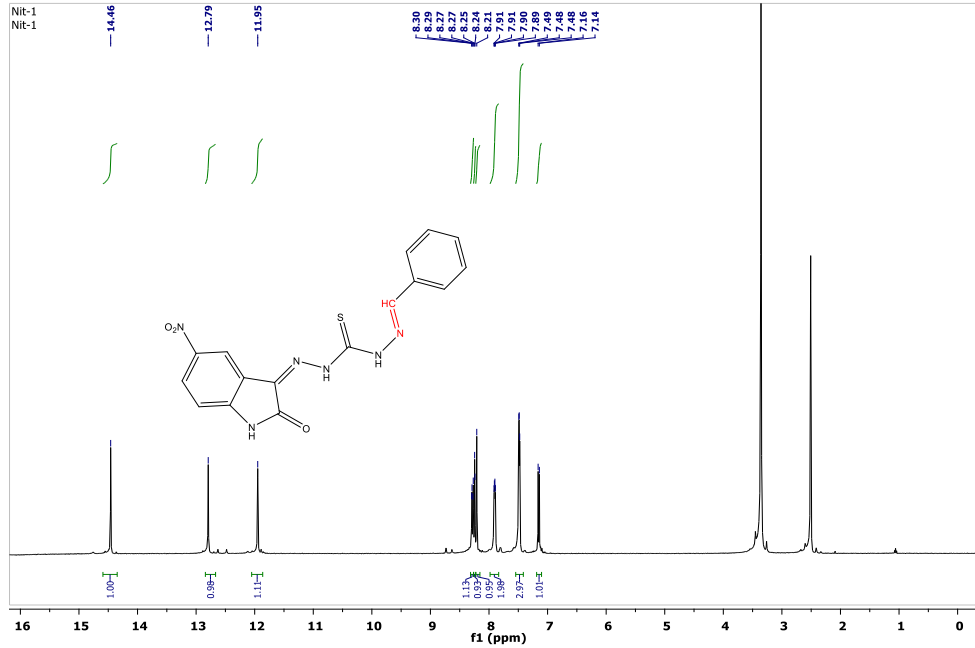
Bil.	OH	-NH (ist)	-NH (tiyoüre)	Ar. CH	C=O	C=N	NO ₂ (asim, sim)	C=S	C-N	C-O	Alif. CH
1	-	3490	3245	3105	1701	1601	1491,1149	1333	1234	-	-
2	3628	3488	3257	3103	1698	1602	1498,1157	1332	1242	1082	-
3	-	3409	3234	3136	1700	1591	1480,1153	1368	1233	-	2903
4	3584	3441	3262	3133	1709	1585	1494,1152	1339	1249	1085,1030	2990
5	3401	3294	3203	3116	1707	1624	1497,1159	1336	1258	1117,1081	2972
6	3527	3436	3257	3137	1689	1603	1493,1160	1330	1237	1120,1078	2903
7	3520	3424	3263	3143	1700	1622	1500,1158	1389	1237	1112,1080	2993
8	3524	3285	3235	3085	1702	1617	1483,1196	1341	1249	1129,1077	2944
9	-	3537	3275	3132	1706	1622	1491,1154	1336	1243	1083	-

ist: isatin asim: asimetrik sim: simetrik Ar: aromatik Alif: Alifatik

6.4. ^1H NMR Spektrumları

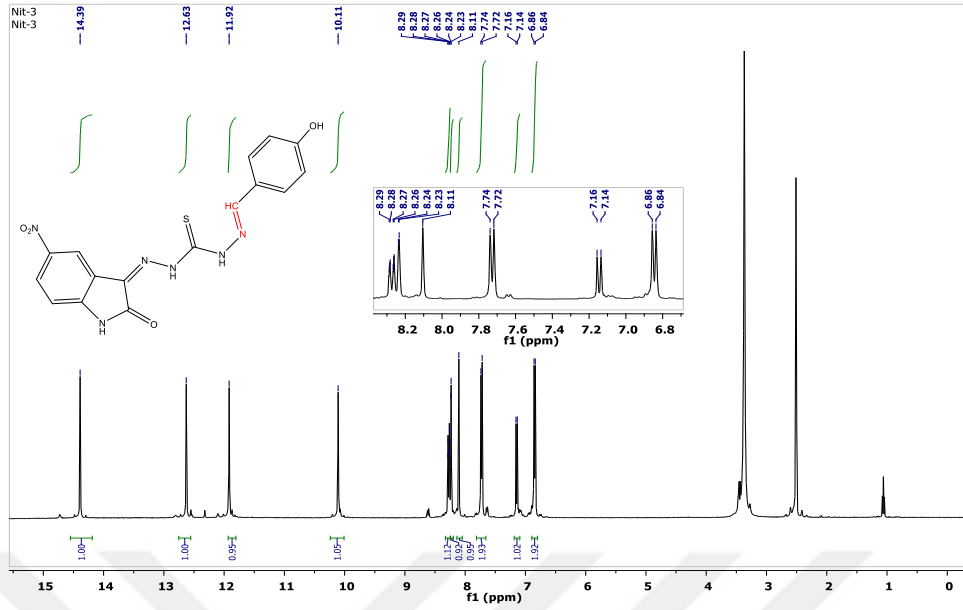
6.4.1. Bileşik 1 için ^1H NMR spektrumu ve pik değerleri

^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , ppm) ; 14,46 (s, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 12,79 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 11,95 (s, 1H, isatin N-H), 8,30-8,27 (dd, $J = 8,6, 2,4\text{ Hz}$, 1H), 8,25-8,24 (d, $J = 2,2\text{ Hz}$, 1H), 8,21 (s, 1H, $\text{N}=\text{C-H}$), 7,91-7,89 (dd, $J = 6,5, 3,0\text{ Hz}$, 2H), 7,49 – 7,48 (m, 3H), 7.16-7.14 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H).



Şekil 6.10. Bileşik 1 için ^1H NMR spektrumu

6.4.2. Bileşik 2 için ^1H NMR spektrumu ve pik değerleri

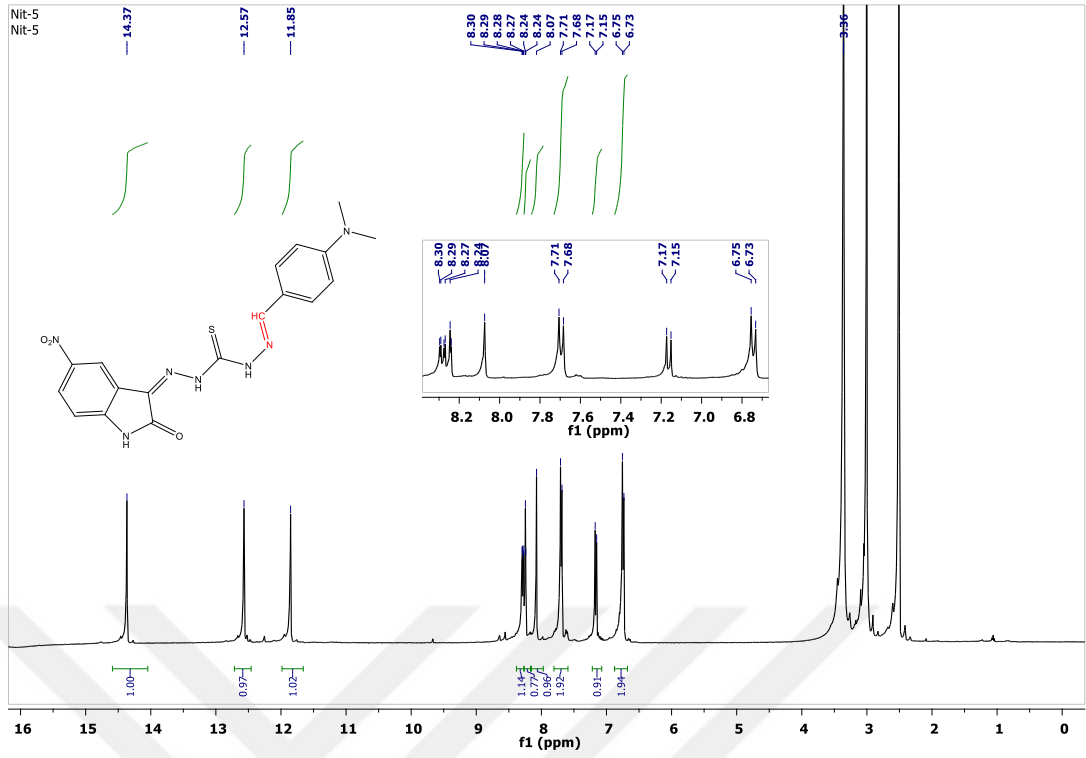


Şekil 6.11. Bileşik 2 için ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , ppm); 14,39 (s, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 12,63 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 11,92 (s, 1H, isatin N-H), 10,11 (s, 1H, OH), 8,29-8,26 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 8,24-8,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), **8,11 (s, 1H, N=CH)**, 7,74-7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,16-7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,86-6,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

6.4.3. Bileşik 3 için ^1H NMR spektrumu ve pik değerleri

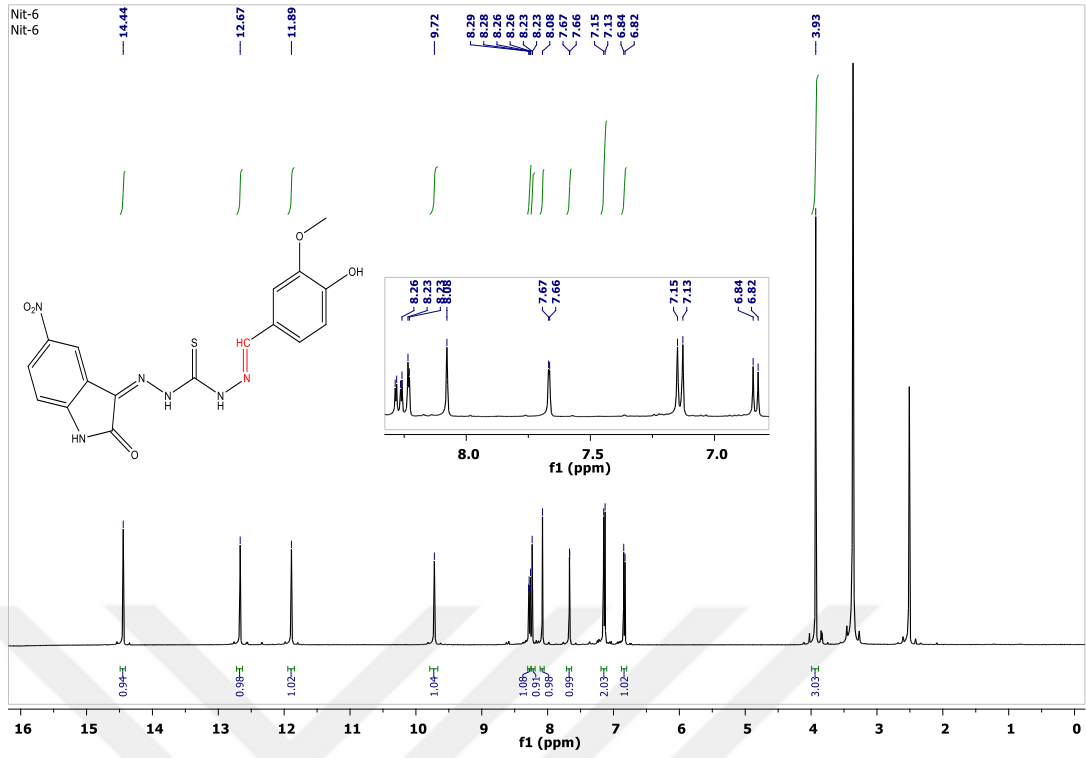
^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , ppm); 14,37 (s, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 12,57 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 11,85 (s, 1H, isatin N-H), 8,30-8,27 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), **8,07 (s, 1H, N=CH)**, 7,71-7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,17-7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,75-6,73 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H, CH_3).



Şekil 6.12. Bileşik 3 için ^1H NMR spektrumu

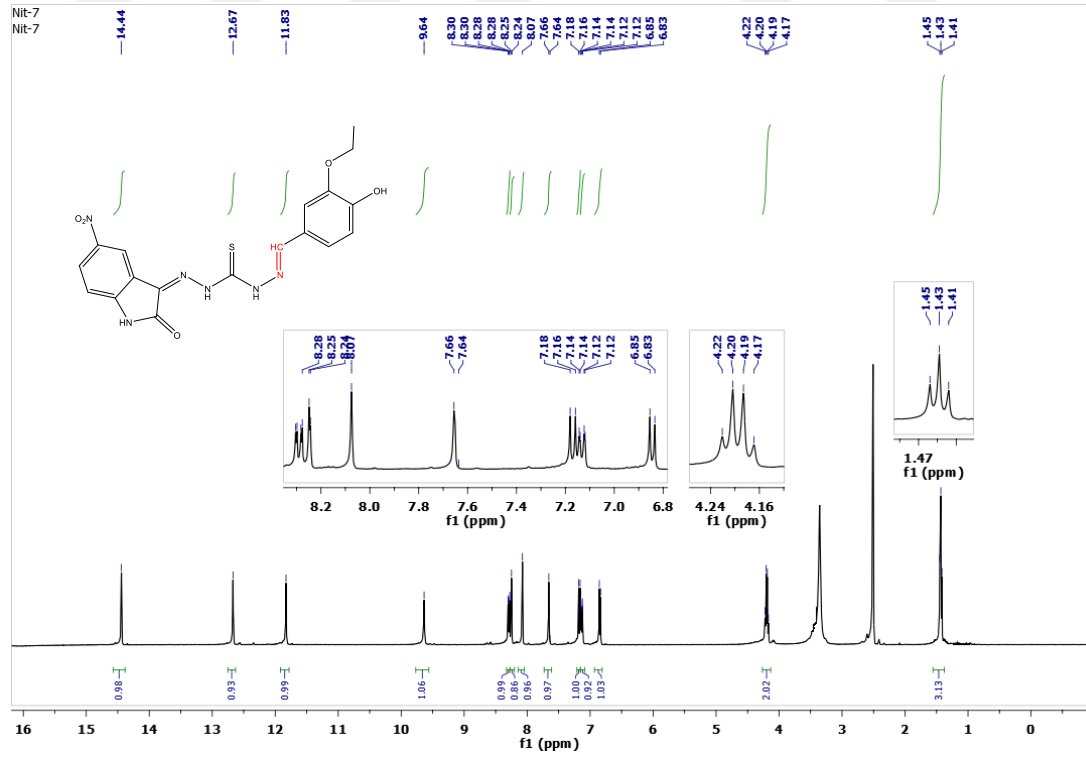
6.4.4. Bileşik 4 için ^1H NMR spektrumu ve pik değerleri

^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , ppm); 14,44 (s, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 12,67 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 11,89 (s, 1H, isatin N-H), 9,72 (s, 1H, O-H), 8,29-8,26 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), **8,08 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$)**, 7,67-7,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,15-7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,84-6,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H, OCH_3).



Şekil 6.13. Bileşik 4 için ¹H NMR spektrumu

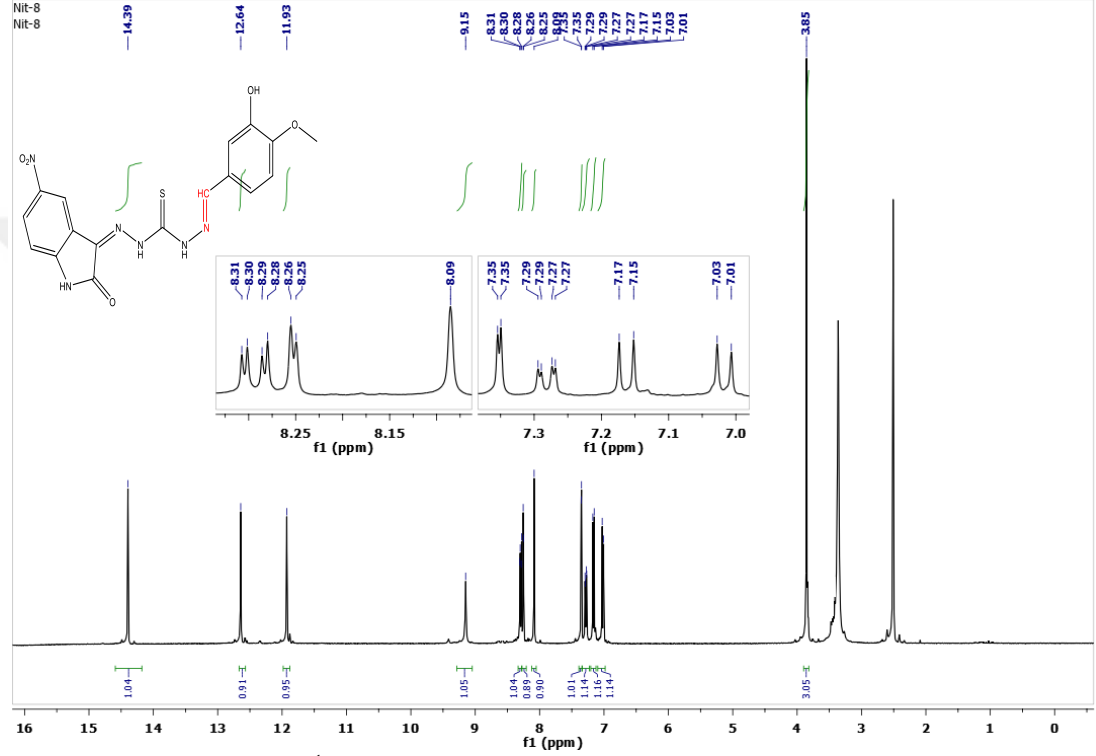
6.4.5. Bileşik 5 için ¹H NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.14. Bileşik 5 için ¹H NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , ppm); 14,44 (s, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 12,67 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 11,83 (s, 1H, isatin N-H), 9,64 (s, 1H, O-H), 8,30-8,28 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 8,25-8,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), **8,07 (s, 1H, N=CH)**, 7,66-7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,18-7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,14-7,12 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 6,85-6,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,22-4,17 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H, OCH_2), 1,45-1,41 t, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3).

6.4.6. Bileşik 6 için ^1H NMR spektrumu ve pik değerleri

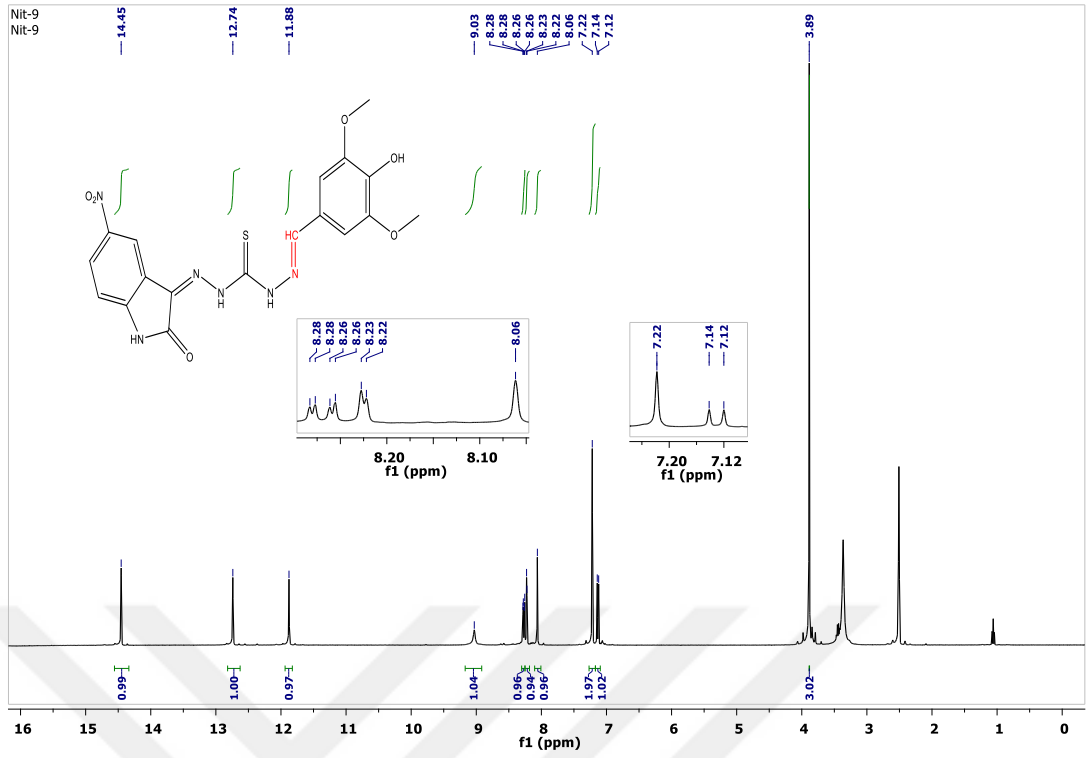


Şekil 6.15. Bileşik 6 için ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , ppm); 14,39 (s, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 12,64 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 11,93 (s, 1H, isatin N-H), 9,15 (s, 1H, O-H), 8,31-8,28 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 8,26-8,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), **8,09 (s, 1H, N=CH)**, 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,29-7,27 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,17-7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,03-7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H, OCH_3).

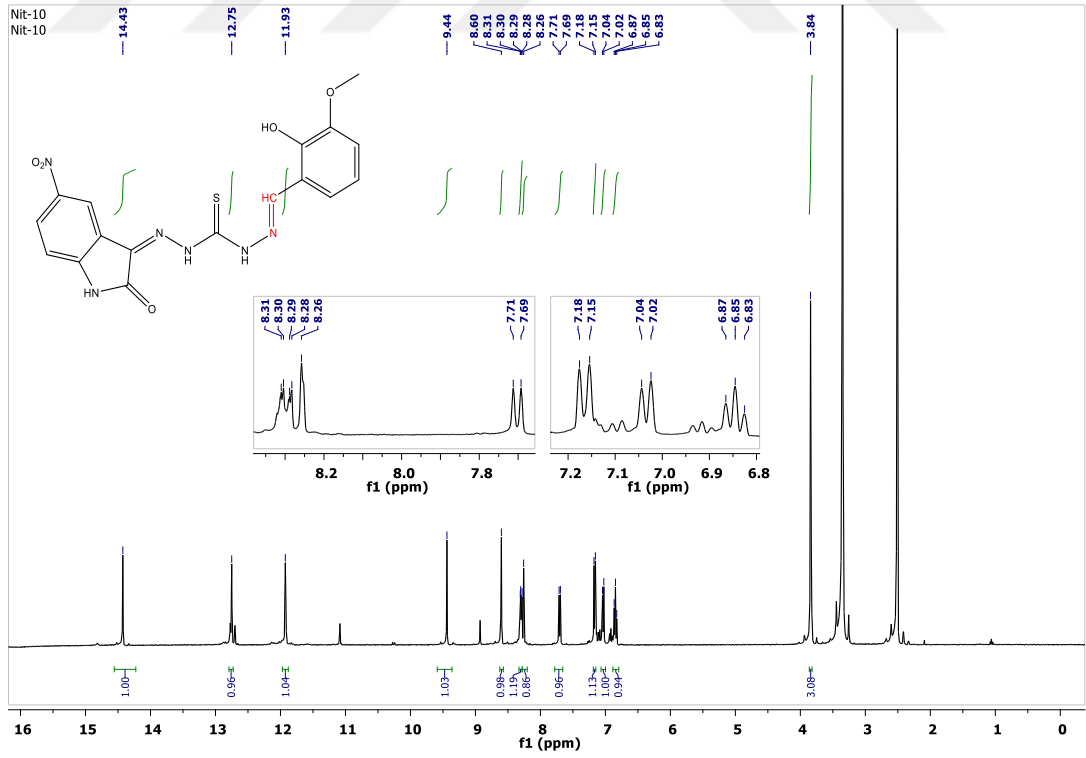
6.4.7. Bileşik 7 için ^1H NMR spektrumu ve pik değerleri

^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , ppm); 14,45 (s, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 12,74 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 11,88 (s, 1H, isatin N-H), 9,03 (s, 1H, O-H), 8,28-8,26 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 8,23-8,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), **8,06 (s, 1H, N=CH)**, 7,22 (s, 2H), 7,14-7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H, OCH_3).



Şekil 6.16. Bileşik 7 için ¹H NMR spektrumu

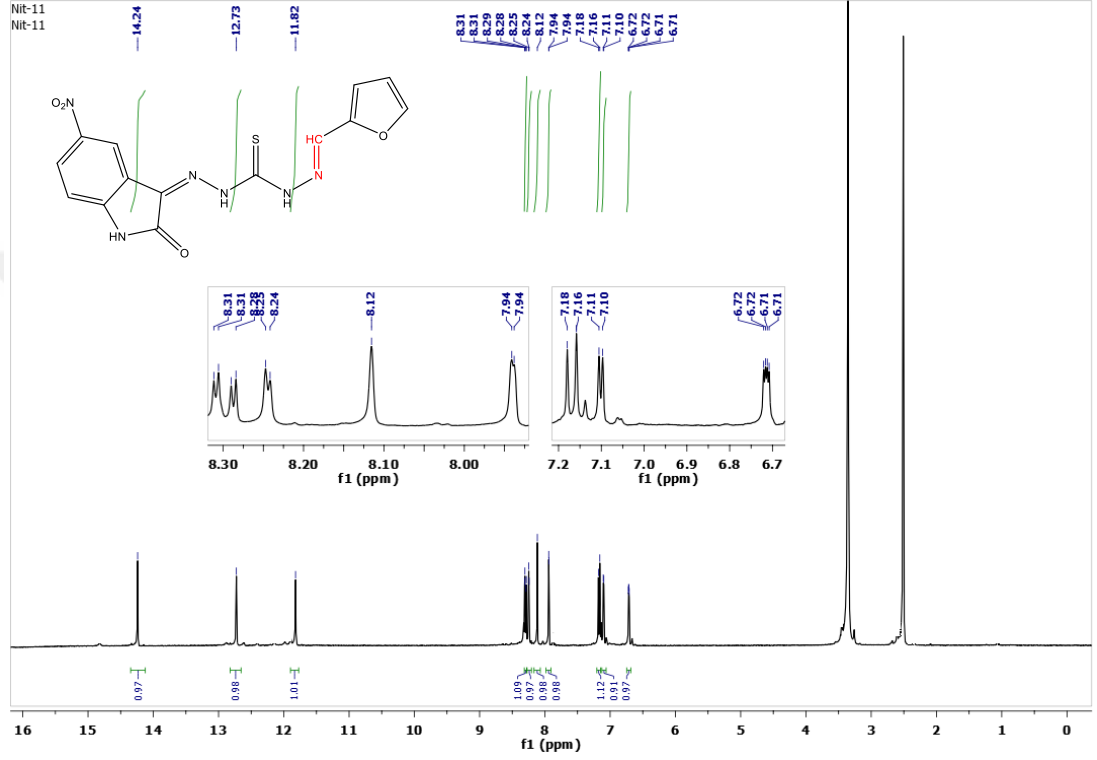
6.4.8. Bileşik 8 için ¹H NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.17. Bileşik 8 için ¹H NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , ppm); 14,43 (s, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 12,75 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 11,93 (s, 1H, isatin N-H), 9,44 (s, 1H, O-H), 8,60 (s, 1H), 8,31-8,28 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), **8,26 (s, 1H, N=C-H)**, 7,71-7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18-7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,04-7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87-6,83 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H, OCH_3).

6.4.9. Bileşik 9 için ^1H NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.18. Bileşik 9 için ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , ppm); 14,24 (s, 1H, $\text{N}^2\text{-H}$), 12,73 (s, 1H, $\text{N}^1\text{-H}$), 11,82 (s, 1H, isatin N-H), 8,31-8,28 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 8,25-8,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), **8,12 (s, 1H, N=CH)**, 7,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,18-7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,11-7,10 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,72-6,71 (dd, $J = 3,4, 1,7$ Hz, 1H).

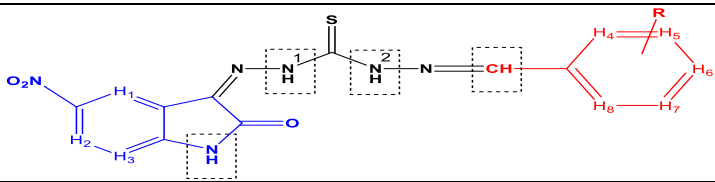
6.5. ^1H NMR Sonuçlarının Yorumlanması

Tablo 6.14’de görüldüğü gibi beklenen değerlerde pikler gözlemlenmiştir. ^1H NMR spektrumları $\text{DMSO-}d_6$ ’da çekildi. $\text{DMSO-}d_6$ ve su (HOD , H_2O) sırasıyla 2,00, 2,50 (beşli) ve 3,30 (çözücüye ve konsantrasyonuna bağlı olarak değişken) ppm civarında gösterilmektedir.

En önemli pik N=CH bağındaki karbon üzerinde protonun verdiği tekli pik olup, bu pik 8,06-8,26 ppm değerleri arasında beklenildiği gibi gelmiştir. Yaklaşık 6,80-8,30 ppm civarında hem aromatik hemde isatin halkasındaki proton pikleri görülmektedir. 9,03 ppm ile 10,11 ppm arasında tekli pik olarak OH protonları gözlemlendi. İsatın halkasının –NH proton sinyalleri 11,82-11,95 ppm’de tekli pik olarak görüldü. Tiyokarbohidrazona ait amin proton sinyalleri ($-N^1H$ ve $-N^2H$) tekli pik olarak sırasıyla 12,57-12,79 ve 14,24-14,46 ppm aralıklarında gözlemlendi. 3,84-3,93 ppm arasında $-OCH_3$ proton pikleri gözlemlendi. 1,45 ve 3,36 ppm’ de $(N(CH_3)_2)$ civarında ise $-CH_3$ pikleri gözlemlendi. Bu sonuçlar neticesinde proton sayımları yapıldığında beklenen ürünlerle gelen değerlerin tamamen uyumlu olduğu görülmektedir.

Bileşik 2 için, isatin halkasının NH piki 11,92 ppm’de tekli olarak gözlemlendi. Tiyokarbohidrazon bölgesinin amino pikleri (N^2H ve N^1H), sırasıyla 14,39 ve 12,63 ppm’de tekli olarak tespit edildi. İmin sinyali ($-CH=N$) 8,11 ppm’de tekli olarak gözlemlendi. OH proton sinyali, Şekil 6.11’de görüldüğü gibi 10,11 ppm’de tekli pik olarak tespit edildi. İsatın halkasının aromatik proton ($H1-H3$) sinyalleri 8,29 ve 7,14 ppm aralığında gözlemlendi. $H1$ protonu $H2$ protonu ile etkileştiğinde, 8,24-8,23 (d, $J = 1,5$ Hz) ppm’de ikiye yarıldı. $H2$ protonu, $H3$ ve $H1$ protonu ile etkileştiğinde, 8,29-8,26 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz) ppm’de dubletin dubleti gözlemlendi. $H3$ protonu, $H2$ protonu ile etkileştiğinde, 7,16-7,14 (d, $J = 8,6$ Hz) ppm’de ikili pik tespit edildi. Aril bölgesinin ($H4-H8$) aromatik proton sinyalleri 7,74 ile 6,84 ppm arasında gözlemlendi. $H4$ protonu $H8$ protonu ile özdeş olup, $H5$ veya $H7$ protonundan etkilenecek 7,74-7,72 (d, $J = 8,2$ Hz) ppm’de ikili pik tespit edildi. $H5$ protonu $H7$ protonu ile özdeş olup, $H4$ veya $H8$ protonundan etkilenecek 6,86-6,84 (d, $J = 8,1$ Hz) ppm’de ikili pik gözlemlendi. Bu veriler, benzer bileşikler için daha önce bildirilen değerlerle tutarlıdır (Gabr vd., 2017; Muğlu vd., 2019; Yakan vd., 2020; Yakan vd., 2021).

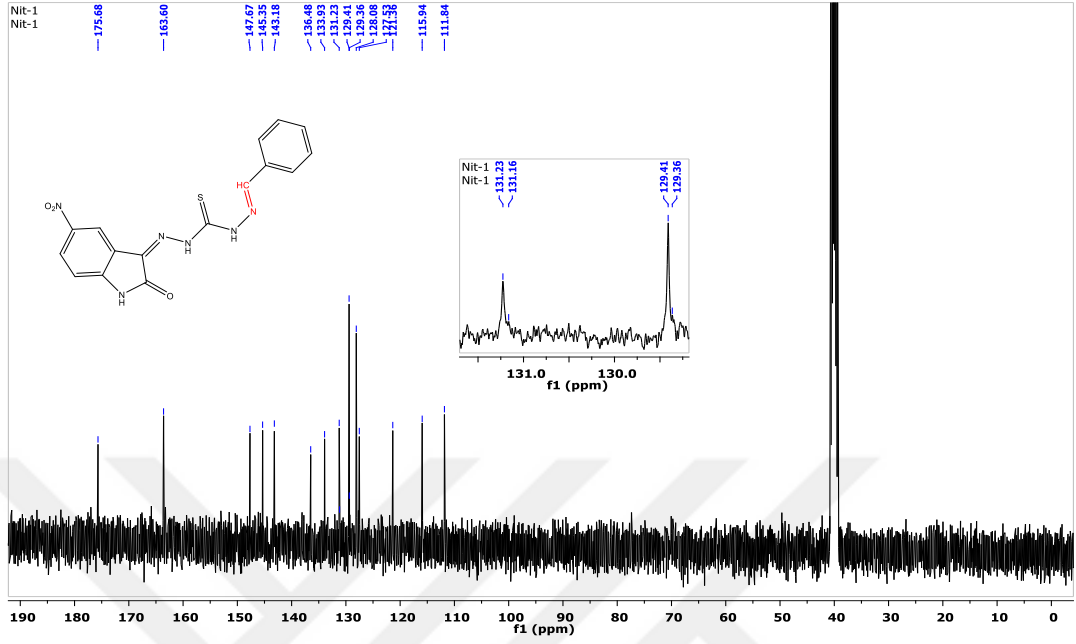
Tablo 6.14. Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR değerleri (δ , ppm)



Comp.	isatin NH	N ¹ H	N ² H	CH=N	isatin H, H1-H3 Ar H, H4-H8	-OH	-CH ₃ / OCH ₃
1	11,95	12,79	14,46	8,21	8,30-8,27 (dd, H2) 8,25-8,24 (d, H1) 7,91-7,89 (dd, 2H, H4,H8) 7,49 – 7,48 (m, 3H, H5-H7) 7,16-7,14 (d, H3)	-	-
2	11,92	12,63	14,39	8,11	8,29-8,26 (dd, H2) 8,24-8,23 (d, H1) 7,74-7,72 (d, 2H, H4, H8) 7,16-7,14 (d, H3) 6,86-6,84 (d, 2H, H5, H7)	10,11	-
3	11,85	12,57	14,37	8,07	8,30-8,27 (dd, H2) 8,24 (d, H1) 7,71-7,68 (d, 2H, H4, H8) 7,17-7,15 (d, 1H, H3) 6,75-6,73 (d, 2H, H5, H7)	-	3,36 (s, 3H)
4	11,89	12,67	14,44	8,08	8,29-8,26 (dd, 1H, H2) 8,23 (d, H1) 7,67-7,66 (d, H4) 7,15-7,13 (d, 2H, H7, H8) 6,84-6,82 (d, H3)	9,72	3,93 (s, 3H)
5	11,83	12,67	14,44	8,07	8,30-8,28 (dd, H2) 8,25-8,24 (d, H1) 7,66-7,64 (d, H4) 7,18-7,16 (d, H1) 7,14-7,12 (dd, H7) 6,85-6,83 (d, H8)	9,64	4,22-4,17 (q, J = 6,9 Hz, 2H) 1,45-1,41 (t, J = 6,9 Hz, 3H),
6	11,93	12,64	14,39	8,09	8,31-8,28 (dd, H2) 8,26-8,25 (d, H1) 7,35 (d, H4) 7,29-7,27 (dd, H7) 7,17-7,15 (d, H3) 7,03-7,01 (d, H8)	9,15	3,85 (s, 3H)
7	11,88	12,74	14,45	8,06	8,28-8,26 (dd, H2) 8,23-8,22 (d, H1) 7,22 (s, 2H, H4, H8) 7,14-7,12 (d, 1H, H3)	9,03	3,89 (s, 3H)
8	11,93	12,75	14,43	8,26	8,60 (s, 1H, H1) 8,31-8,28 (dd, H2) 7,71-7,69 (H8) 7,18-7,15 (d, H3) 7,04-7,02 (d, H6) 6,87-6,83 (t, H7)	9,44	3,84 (s, 3H)
9	11,82	12,73	14,24	8,12	8,31-8,28 (dd, H2) 8,25-8,24 (d, H1) 7,94 (d, H6) 7,18-7,16 (d, H3) 7,11-7,10 (d, H4) 6,72-6,71 (dd, H5)	-	-

6.6. ^{13}C NMR Spektrumları

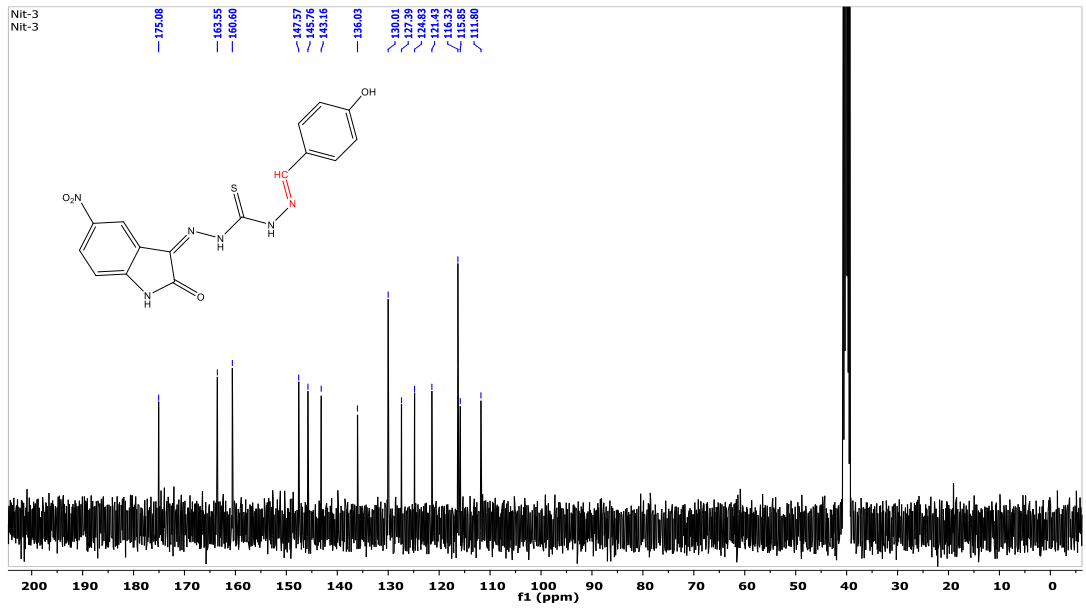
6.6.1. Bileşik 1 için ^{13}C NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.19. Bileşik 1 için ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , ppm); 175,68, 163,60, 147,67, 145,35, 143,18, 136,48, 133,93, 131,23, 131,16, 129,41, 129,36, 128,08, 127,53, 121,36, 115,94, 111,84.

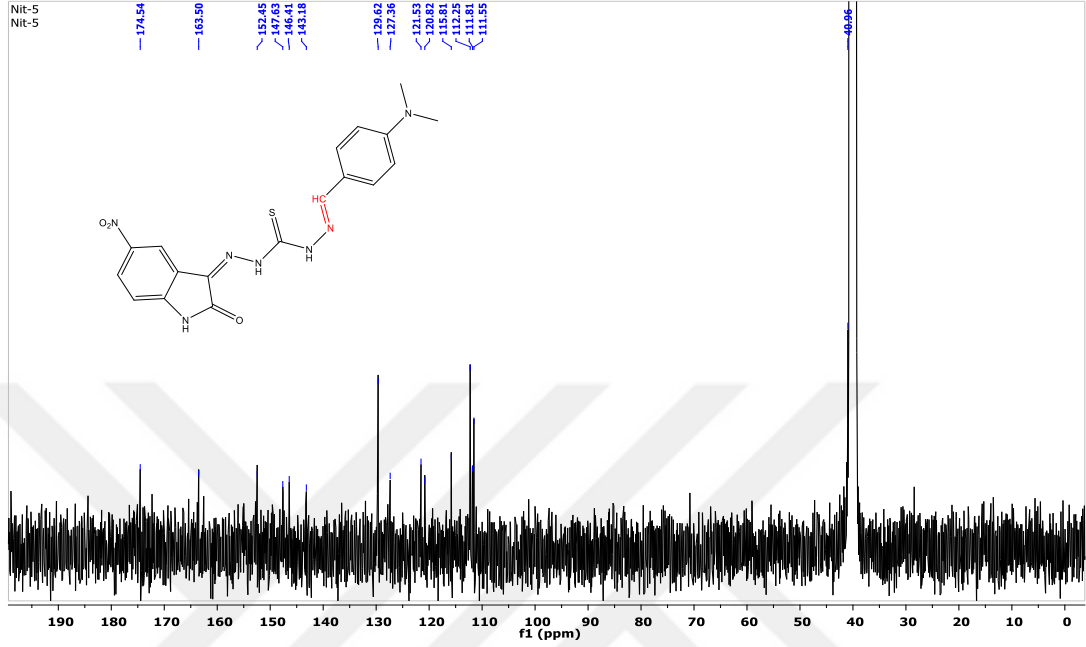
6.6.2. Bileşik 2 için ^{13}C NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.20. Bileşik 2 için ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , ppm); 175,08, 163,55, 160,60, 147,57, 145,76, 143,16, 136,03, 130,01, 127,39, 124,83, 121,43, 116,32, 115,85, 111,80.

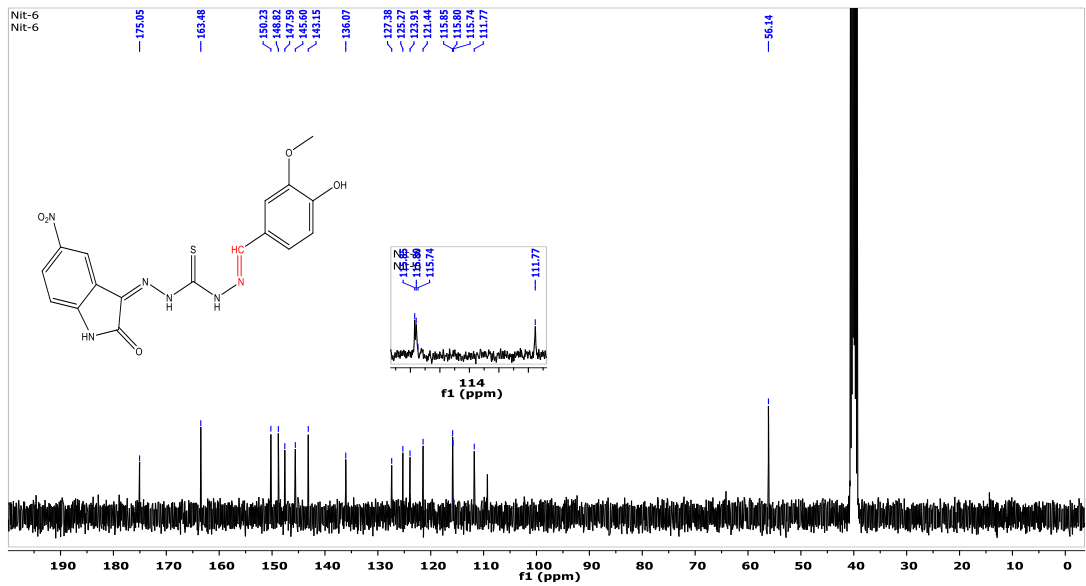
6.6.3. Bileşik 3 için ^{13}C NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.21. Bileşik 3 için ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , ppm); 174,54, 163,50, 152,45, 147,63, 146,41, 143,18, 129,62, 127,36, 121,53, 120,82, 115,81, 112,25, 111,81, 111,55, 40,96.

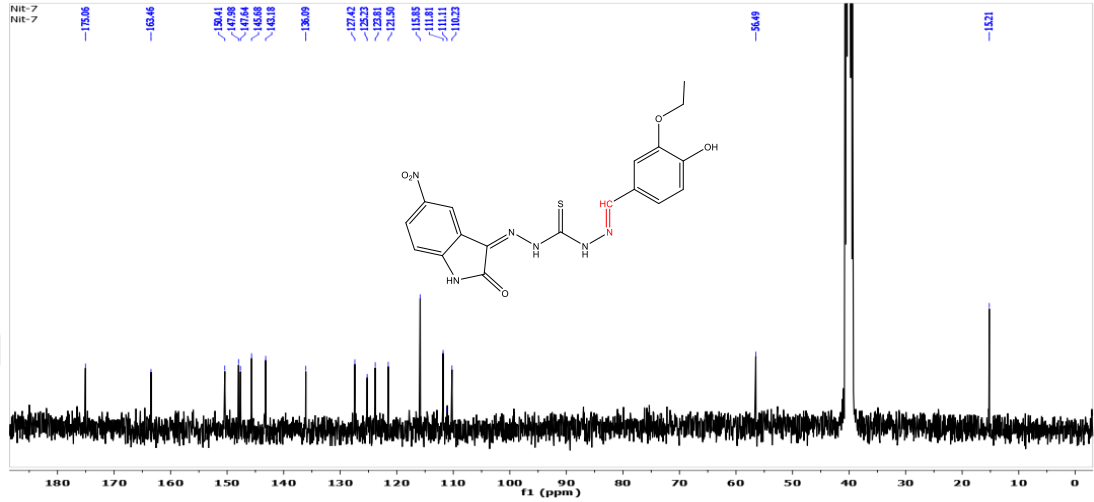
6.6.4. Bileşik 4 için ^{13}C NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.22. Bileşik 4 için ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , ppm); 175,05, 163,48, 150,23, 148,82, 147,59, 145,60, 143,15, 136,07, 127,38, 125,27, 123,91, 121,44, 115,85, 115,80, 115,74, 111,77, 56,14.

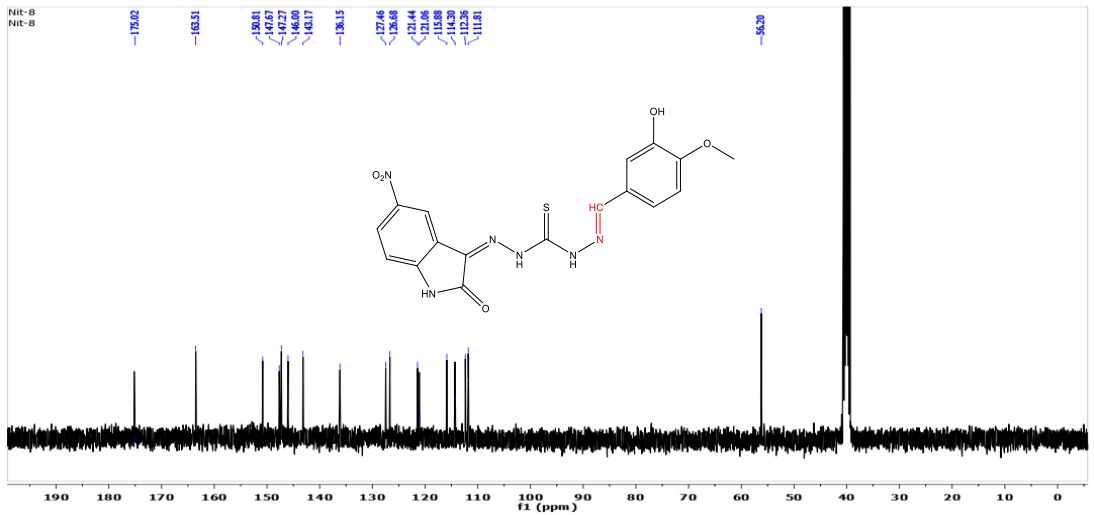
6.6.5. Bileşik 5 için ^{13}C NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.23. Bileşik 5 için ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , ppm); 175,06, 163,46, 150,41, 147,98, 147,64, 145,68, 143,18, 136,09, 127,42, 125,23, 123,81, 121,50, 115,85, 111,81, 111,11, 110,23, 56,49, 15,21.

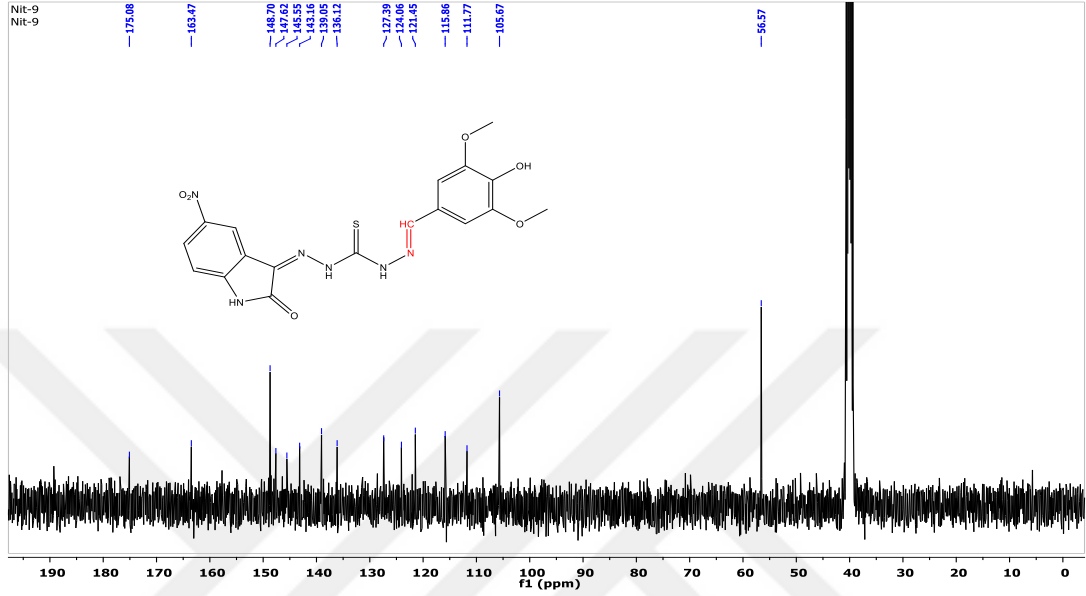
6.6.6. Bileşik 6 için ^{13}C NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.24. Bileşik 6 için ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , ppm); 175,02, 163,51, 150,81, 147,67, 147,27, 146,00, 143,17, 136,15, 127,46, 126,68, 121,44, 121,06, 115,88, 114,30, 112,36, 111,81, 56,20.

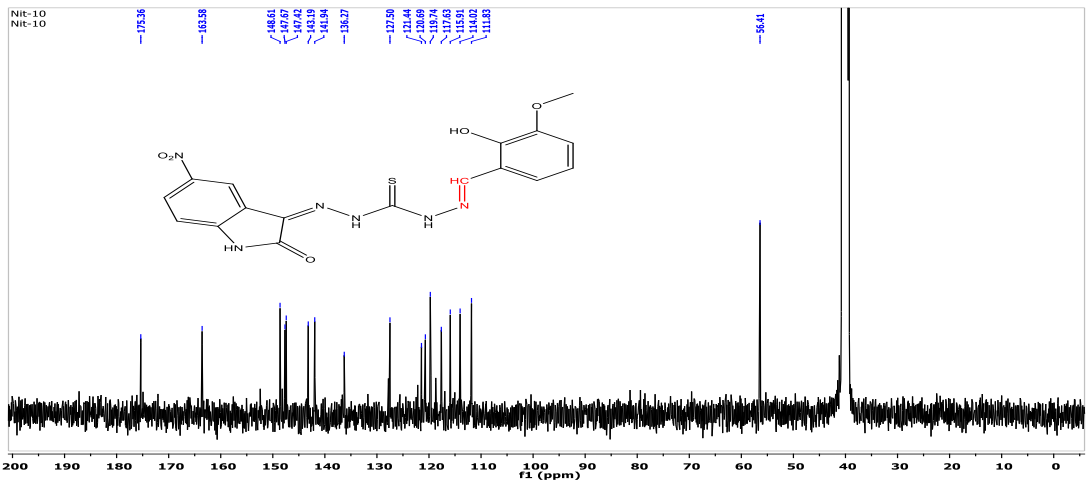
6.6.7. Bileşik 7 için ^{13}C NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.25. Bileşik 7 için ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , ppm); 175,08, 163,47, 148,70, 147,62, 145,55, 143,16, 139,05, 136,12, 127,39, 124,06, 121,45, 115,86, 111,77, 105,67, 56,57.

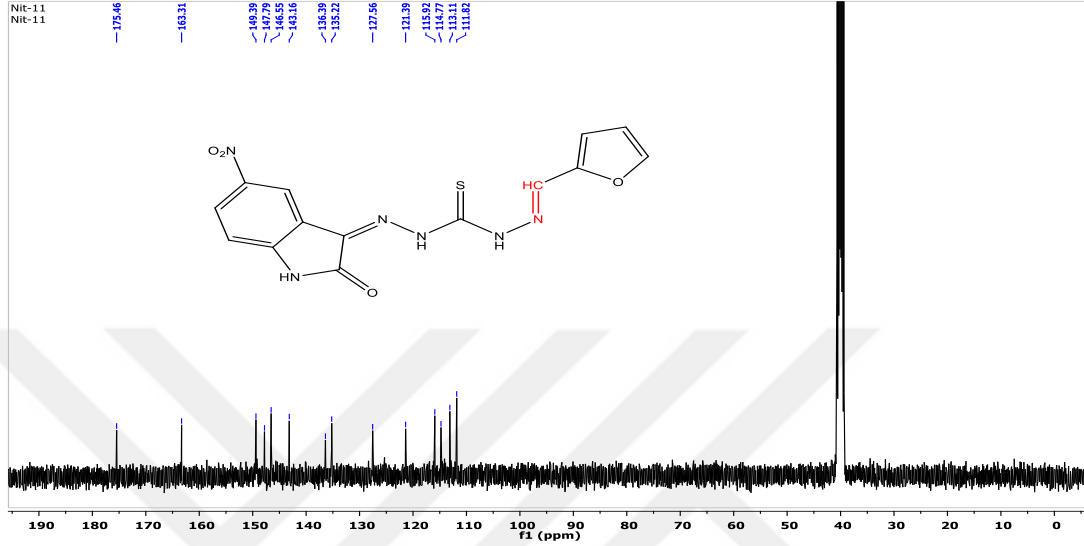
6.6.8. Bileşik 8 için ^{13}C NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.26. Bileşik 8 için ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , ppm); 175,36, 163,58, 148,61, 147,67, 147,42, 143,19, 141,94, 136,27, 127,50, 121,44, 120,69, 119,74, 117,63, 115,91, 114,02, 111,83, 56,41.

6.6.9. Bileşik 9 için ^{13}C NMR spektrumu ve pik değerleri



Şekil 6.27. Bileşik 9 için ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , ppm); 175,46, 163,31, 149,39, 147,79, 146,55, 143,16, 136,39, 135,22, 127,56, 121,39, 115,92, 114,77, 113,11, 111,82.

6.7. ^{13}C NMR Sonuçlarının Yorumlanması

Ürünlerin ^{13}C NMR spektrumları, DMSO- d_6 içerisinde alındı. Tablo 6.15’de görüldüğü gibi 139-147 ppm civarında imini (-CH=N, C10) oluşturan C atomunun piki gözlemlenmiştir. 175 ppm civarında C=S (C9) piki, 163 ppm civarında C=O (C7) piki, isatin halkasındaki -C=N (C8) piki 147 ppm civarında gözlemlenmiştir.

Bileşik 2 için, tiyokarbohidrazon parçasının -C=S (C9) sinyali 175,1 ppm’de gözlemlendi ve isatin bölgesinin -C=O (C7) sinyali 163,6 ppm’de saptandı. Karakteristik -CH=N (C10, imin) piki 145,8 ppm’de tespit edildi. İsatın halkasının karakteristik -C=N piki (C7), Şekil 6.20’de görüldüğü gibi 147,6 ppm’de gözlemlendi. İsatın bölgesinin aromatik karbonları (C1-C6) sırasıyla 121,4, 143,2, 127,4, 115,9, 136,0 ve 111,8 ppm’de gözlemlendi. C2 ve C5 karbon atomları, nitro (NO₂) ve amino (NH) gruplarının varlığı nedeniyle aşağı alana (yüksek δ değeri) kaymıştır. Aril halkasının aromatik karbonları (C11-C16) 160,6-116,3 ppm aralığında tespit edildi. C14 karbon atomu

160,6 ppm’de gözlemlendi ve hidroksil (OH) grubunun mevcudiyeti nedeniyle aşağı alana (yüksek δ değeri) kaymıştır. C12 karbon atomu, C16 karbon atomuyla özdeşdir; benzer şekilde, C13 karbon atomu, C15 karbon atomuyla özdeşdir. Bu sonuçlar, benzer bileşikler için daha önce bildirilen değerlerle tutarlıdır (Gabr vd., 2017; Muğlu vd., 2019; Yakan vd., 2020; Yakan vd., 2021).

Tablo 6.15. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR değerleri (δ , ppm)

B.	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7 C=O	C8 C=N	C9 C=S	C10 CH=N	C11	C12	C13	C14	C15	C16	F.
1	121,4	143,2	127,5	115,9	136,5	111,8	163,6	147,7	175,7	145,4	133,9	131,1	129,4	131,2	129,3	128,1	-
2	121,4	143,2	127,4	115,9	136,0	111,8	163,6	147,6	175,1	145,8	130,0	124,8	116,3	160,6	116,3	124,8	-
3	112,3	143,2	121,5	115,8	129,6	111,8	163,5	147,6	174,5	146,4	127,4	120,8	111,6	152,5	111,6	120,8	40,9 ^(a)
4	121,4	143,2	125,3	115,8	136,1	111,8	163,5	147,6	175,0	145,6	127,4	115,7	148,8	150,2	115,9	123,9	56,1 ^(b)
5	121,5	143,2	125,2	115,9	136,1	111,8	163,5	147,6	175,1	145,7	127,4	110,2	147,9	150,4	111,1	123,8	56,5 ^(c) 15,2 ^(a)
6	121,4	143,2	127,5	115,9	136,2	111,8	163,1	147,3	175,0	146,0	126,7	114,3	150,8	147,7	112,4	121,1	56,2 ^(b)
7	121,5	143,2	124,0	115,9	136,1	111,8	163,5	147,6	175,1	139,0	127,4	105,7	145,6	148,7	145,6	105,7	56,6 ^(b)
8	121,4	143,2	127,5	115,9	136,3	111,8	163,6	147,4	175,4	141,9	120,7	148,6	147,7	119,7	117,6	114,0	56,4 ^(b)
9	121,4	143,2	127,6	115,9	136,4	111,8	163,3	147,8	175,5	146,6	149,4	114,7	113,1	135,2	-	-	-

B.: Bilesik **F.:** Fonksiyonel grup, **a:** CH₃, **b:** OCH₃, **c:** CH₂.

6.8. Antimikrobiyal Aktivitesi Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmek için mikrodilüsyon seyreltme yöntemi kullanıldı. Bileşikler üç adet *Gram* pozitif (*B. subtilis*, *S. aureus*, *E. faecalis*), üç adet *Gram* negatif (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) ve iki mantara (*C. albicans*, *A. niger*) karşı tarandı. Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları (MİK), Amoksisilin, Tetrasiklin ve Ketokonazol gibi standart ilaç kullanılarak değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 6.16’da gösterildi.

Bileşik 1 hariç tüm bileşikler, Amoksisilin standardından daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdi. Bileşikler, *Gram*-pozitif ve *Gram*-negatif bakterilere karşı 64 ve 1024 µg/mL aralığında MİK değerleri gösterdi.

Dokuz bileşik arasında en iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip olan bileşik 7'dir. 7 no'lu bileşik, *E. faecalis* patojenine karşı 64 µg/mL MİK değeri ile standart olarak kullanılan Tetrasiklin ilacı ile aynı etkiyi gösterirken, Amoksisilin'den daha iyi bir etki göstererek en iyi antibakteriyel aktiviteye sahip bileşik olarak belirlendi. Bileşik 7 antifungal aktivitede sahiptir ancak standart ilaç olarak kullanılan Ketokonazol'dan

daha düşük aktivite gösterdi. **4, 5, 6 ve 8** kodlu bileşikler test edilen sekiz patojene karşı aynı etkiyi gösterdi. Bileşik **1** ise tüm bileşikler arasında en düşük aktiviteye sahip bileşiktir. Antifungal aktivite gösteren **3-8** no'lu bileşikler standart ilaç olarak kullanılan Ketokonazol'dan düşük aktivite gösterirken, **1, 2 ve 9** antifungal aktivite göstermemiştir. Bu sonuçlar, -OH, -OCH₃ gibi grupların antimikrobiyal aktivite üzerinde arttırıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu gruplara sahip bileşiklerin farmasötik kimya alanında ajanlar olarak kullanılabilmesi umut verici bir sonuçtur.

Tablo 6.16. Bileşiğin ve standart olarak kullanılan ilaçların MİK Değerleri

Bileşikler	MİK (µg/mL)							
	Gram pozitif				Gram negatif		Fungus	
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
1	1024	512	512	1024	512	512	-	-
2	512	256	256	512	512	512	-	-
3	512	128	128	512	256	512	1024	1024
4	512	256	512	512	256	512	1024	1024
5	512	256	512	512	256	512	1024	1024
6	512	256	512	512	256	512	1024	1024
7	256	128	64	128	128	256	1024	1024
8	512	256	512	512	256	512	1024	1024
9	1024	512	512	512	512	512	-	-
Amoksisilin	>1024	>1024	>1024	>1024	>1024	>1024	-	-
Tetrasiklin	4	64	64	64	64	64	-	-
Ketokonazol	-	-	-	-	-	-	1	2

6.9. Antioksidan Aktivitesi Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Sentetik bileşiklerin ve standartların antioksidan aktiviteleri Tablo 6.17'de verilmiş olup aktivite sırası şu şekildedir; bileşik **3** > bileşik **5** > BHT > bileşik **4** > bileşik **8** > bileşik **7** > bileşik **2** > bileşik **6** > Troloks > bileşik **9** > bileşik **1**.

3 ve 5 nolu bileşikler, standart hem BHT hem de Troloks'tan daha iyi toplam antioksidan aktivite gösterirken, **4, 8, 7, 2 ve 6** nolu bileşikler, Troloks'tan daha iyi toplam antioksidan aktivite sergilemiştir. *N,N'*-di(CH₃)₂ ikameli bileşik **3**, elektron veren grup nedeniyle diğer bileşiklere kıyasla toplam antioksidan aktivitede önemli bir artış sergiledi. Halka üzerinde etoksi ve hidroksil grubu taşıyan bileşik **5** (3-OCH₂CH₃-4-OH), bileşik **3**'ten sonra yüksek aktivite değeri göstermiş olup, standart BHT ve Troloks'a göre daha yüksek aktiviteye sahiptir. 3-OCH₃-4-OH içeren bileşik **4** ise, BHT ile hemen hemen benzer aktivite gösterdi.

9 ve **1** nolu bileşikler, toplam antioksidan aktivitesi düşüktür. Bileşik **1** ve **9** hariç, diğer bileşikler ($A_{0.5}=19,64\text{--}43,71 \text{ } \mu\text{g/mL}$) aromatik halkaya ekstra bir metil/hidroksil/metoksi/etoksi grubunun eklenmesi ile toplam antioksidan aktivitesi Troloks'a ($A_{0.5}= 44,44 \text{ } \mu\text{g/mL}$) göre belirgin bir şekilde arttığı gözlemlendi.

Tablo 6.17. Sentezlenen bileşiklerin ve standartların toplam antioksidan aktivitesi

Bileşikler	$A_{0.5} (\mu\text{g/mL})$	R^2
1	51,53±1,07	0,966
2	42,64±0,00	0,914
3	19,64±3,82	0,862
4	40,98±0,30	0,927
5	38,56±0,13	0,942
6	43,71±0,03	0,908
7	42,31±0,15	0,920
8	41,89±0,11	0,924
9	46,70±0,23	0,954
Troloks	44,44±0,18	0,910
BHT	40,58±2,39	0,920

Not: Her değer, ortalama $\pm$ SD (n = 3) ve varyans analizi, $p<0,05$ olarak sunulmuştur.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 5-Nitroisatin-tiyokarbohidrazon bazlı yeni Schiff bazları, isatin-tiyokarbohidrazidin çeşitli aldehit türevleri ile kondenzasyon tepkimesi sonucunda %55-93 verimlerle sentezlenmiştir.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopileri ve elementel analiz yöntemi kullanılarak aydınlatıldı.
- Test edilen bileşikler arasında bileşik 7, MİK=64 µg/mL ile *E. Faecalis*'e karşı en iyi aktiviteyi gösterirken, bileşik 1, tüm türler arasında MİK=1024 µg/mL ile *E. Coli*'ye karşı en düşük aktiviteyi göstermiştir. 4, 5, 6 ve 8 nolu bileşikler, test edilen sekiz patojene karşı benzer antimikrobiyal aktivite gösterdi.
- Bileşik 3 ve 5'in toplam antioksidan aktivitesi, standart BHT'den daha iyi antioksidan aktivite gösterirken, bileşikler 4, 8, 7, 2 ve 6, standart Trolox'tan daha iyi antioksidan aktivite gösterdi. Bileşik 9 ve 1 düşük antioksidan aktivite gösterirken, bileşik 4 standart BHT ile hemen hemen aynı aktivite gösterdi.
- Elde edilen bileşiklerin metal kompleksleri sentezlenebilir.
- Elde edilen bileşiklerin daha farklı tıbbi ve biyolojik aktiviteleri çalışılabilir.

KAYNAKLAR

- Abbas, S. Y., Farag, A. A., Ammar, Y. A., Atrees, A. A., Mohamed, A. F., and El-Henawy, A. A. (2013). Synthesis, characterization, and antiviral activity of novel fluorinated isatin derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 144(11), 1725-1733.
- Aboul-Fadl, T., Bin-Jubair, F. A., and Aboul-Wafa, O. (2010). Schiff bases of indoline-2, 3-dione (isatin) derivatives and nalidixic acid carbohydrazide, synthesis, antitubercular activity and pharmacophoric model building. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(10), 4578-4586.
- Akdemir, A., Güzel-Akdemir, Ö., Karalı, N., and Supuran, C. T. (2016). Isatin analogs as novel inhibitors of *Candida* spp. β -carbonic anhydrase enzymes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(8), 1648-1652.
- Alam, M., Zafar, M., and Naeem, M. (1989). An improved synthesis of isatin. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research*, 32(4), 246-249.
- Altınışık, M. (2004). Spektroskopik Analiz Yöntemleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Ders Notları*, 25.
- Alyar, S., Şen, T., Özmen, Ü. Ö., Alyar, H., Adem, Ş., and Şen, C. (2019). Synthesis, spectroscopic characterizations, enzyme inhibition, molecular docking study and DFT calculations of new Schiff bases of sulfa drugs. *Journal of Molecular Structure*, 1185, 416-424.
- Amali, I. B., Kesavan, M. P., Vijayakumar, V., Gandhi, N. I., Rajesh, J., and Rajagopal, G. (2019). Structural analysis, antimicrobial and cytotoxic studies on new metal (II) complexes containing N2O2 donor Schiff base ligand. *Journal of Molecular Structure*, 1183, 342-350.
- Ansell, B. (1982). ADIS, Healt Science Pres., 186.
- Arif, R., Ahmed, S., Ahmed, S., and Abid, M. (2018). Synthesis, In vitro biological evaluation and in silico studies of some new heterocyclic schiff bases. *ChemistrySelect*, 3(47), 13517-13525.
- Badwaik, V., Deshmukh, R., and Aswar, A. (2009). Synthesis, structural, and biological studies of some bivalent metal ion complexes with the tridentate Schiff base ligand. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 35(4), 247-252.
- Bayrakçı, M., and Yılmaz, B. (2019). DNA ile bağlanabilen suda çözünür sülfonato kaliks [8] aren sentezi ve antimikrobiyal aktivitesi. *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 8(1), 615-620.
- Bayrakçı, M., and Yılmaz, B. (2020). Synthesis and spectroscopic properties of optical probe based on Schiff base with biological application. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 10(3), 1767-1778.
- Bhattacharya, S. K., Mitra, S. K., and Acharya, S. B. (1991). Anxiogenic activity of isatin, a putative biological factor, in rodents. *Journal of Psychopharmacology*, 5(3), 202-206.
- Bhriugu, B., Pathak, D., Siddiqui, N., Alam, M., and Ahsan, W. (2010). Search for biological active isatins: a short review. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res*, 2(4), 229-235.
- Blower, P. J. (1997). Small coordination complexes as radiopharmaceuticals for cancer targeting. *Transition Metal Chemistry*, 23(1), 109-112.
- Candlin, J., and Oldham, A. (1968). Selective hydrogenation of unsaturated carbon-carbon bonds with rhodium complexes. *Discussions of the Faraday Society*, 46, 60-71.

- Cerchiaro, G., and Ferreira, A. M. d. C. (2006). Oxindoles and copper complexes with oxindole-derivatives as potential pharmacological agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 17, 1473-1485.
- Chakraborty, H., Paul, N., and Rahman, M. L. (1994). Catalytic activities of Schiff base aquocomplexes of copper (II) towards hydrolysis of amino acid esters. *Transition Metal Chemistry*, 19(5), 524-526.
- Cicekbilek, F., Yilmaz, B., Bayrakci, M., and Gezici, O. (2019). An application of a schiff-base type reaction in the synthesis of a new rhodamine-based Hg (II)-sensing agent. *Journal of Fluorescence*, 29(6), 1349-1358.
- Clayden, J., Greeves, N., and Warren, S. (2012). *Organic chemistry*. Oxford university press.
- Costamagna, J., Vargas, J., Latorre, R., Alvarado, A., and Mena, G. (1992). Coordination compounds of copper, nickel and iron with Schiff bases derived from hydroxynaphthaldehydes and salicylaldehydes. *Coordination Chemistry Reviews*, 119, 67-88.
- Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., and de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced research*, 2(1), 1-8.
- Da Silva, J. F., Garden, S. J., and Pinto, A. C. (2001). The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 12, 273-324.
- Fleming, I., and Williams, D. (2020). *Spectroscopic methods in organic chemistry* (Seventh Edition ed.). Springer Nature.
- Gabr, M. T., El-Gohary, N. S., El-Bendary, E. R., El-Kerdawy, M. M., and Ni, N. (2017). Isatin- β -thiocarbohydrazones: Microwave-assisted synthesis, antitumor activity and structure-activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 128, 36-44.
- Gençoğlu, B. (2017). *Bi-fonksiyonel schiff bazı ligandlarının ve komplekslerinin hazırlanması, karakterizasyonu, katalitik ve fotofiziksel özelliklerinin araştırılması* Sakarya Üniversitesi.
- Greenwood, N. N., and Earnshaw, A. (2012). *Chemistry of the Elements*. Elsevier.
- Grewal, A. S. (2014). Isatin derivatives with several biological activities. *Int. J. Pharm. Res*, 6(1), 1-7.
- Hameed, A., al-Rashida, M., Uroos, M., Abid Ali, S., and Khan, K. M. (2017). Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 27(1), 63-79.
- Hossain, S., and Zakaria, C. (2017). Structural and biological activity studies on metal complexes containing thiosemicarbazone and isatin based schiff base: a review. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 10(1), 6-13.
- Ismail, K. Z., El-Dissouky, A., and Shehada, A. Z. (1997). Spectroscopic and magnetic studies on some copper (II) complexes of antipyrine Schiff base derivatives. *Polyhedron*, 16(17), 2909-2916.
- Jarrahpour, A., Khalili, D., De Clercq, E., Salmi, C., and Brunel, J. (2007a). Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Molecules*, 12(8), 1720-1730.
- Jarrahpour, A., Khalili, D., De Clercq, E., Salmi, C., and Brunel, J. M. (2007b). Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Molecules*, 12(8), 1720-1730.
- Kaya, Y., Erçağ, A., Zorlu, Y., Demir, Y., and Gülçin, İ. (2022). New Pd (II) complexes of the bithiocarbohydrazones derived from isatin and disubstituted salicylaldehydes:

- Synthesis, characterization, crystal structures and inhibitory properties against some metabolic enzymes. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 27(2), 271-281.
- Khan, F. A., and Maalik, A. (2015). Advances in pharmacology of isatin and its derivatives: a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(10), 1937-1942.
- Kiran, G., Maneshwar, T., Rajeshwar, Y., and Sarangapani, M. (2013). Microwave-assisted synthesis, characterization, antimicrobial and antioxidant activity of some new isatin derivatives. *Journal of Chemistry*, 2013.
- Kirk, R. E., and Othmer, D. (1953). Encyclopedia of Chemical Technology Vol. 2. The Interscience Encyclopedia. Inc., New York, 480-485.
- Koçyiğit, Ü. M., Doğan, M., Muğlu, H., Taslimi, P., Tüzün, B., Yakan, H., Bal, H., Güzel, E., and Gülçin, İ. (2022). Determination of biological studies and molecular docking calculations of isatin-thiosemicarbazone hybrid compounds. *Journal of Molecular Structure*, 1264, 133249.
- Kumar, S., Dhar, D. N., and Saxena, P. (2009). Applications of metal complexes of Schiff bases-A review. *Journal of scientific and industrial research*, 68(3), 181-187.
- Malik, M. A., Dar, O. A., Gull, P., Wani, M. Y., and Hashmi, A. A. (2018). Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy. *MedChemComm*, 9(3), 409-436.
- Manceau, A., Nagy, K. L., Glatzel, P., and Bourdineaud, J.-P. (2021). Acute toxicity of divalent mercury to bacteria explained by the formation of dicysteinate and tetracysteinate complexes bound to proteins in Escherichia coli and Bacillus subtilis. *Environmental Science & Technology*, 55(6), 3612-3623.
- Mann, B. E., and Taylor, B. F. (1981). *¹³C NMR data for organometallic compounds*. Academic Press.
- Mathur, G., and Nain, S. (2014). Recent advancement in synthesis of isatin as anticonvulsant agents: a review. *Medicinal Chemistry*, 4, 417-427.
- Mederos, A., Domínguez, S., Hernández-Molina, R., Sanchiz, J. n., and Brito, F. (1999). Coordinating ability of phenylenediamines. *Coordination Chemistry Reviews*, 193, 913-939.
- Mohamed, R., Pineda, M., and Aguilar, M. (2007). Antioxidant capacity of extracts from wild and crop plants of the Mediterranean region. *Journal of Food Science*, 72(1), S059-S063.
- Muğlu, H., Çavuş, M. S., Bakır, T., and Yakan, H. (2019). Synthesis, characterization, quantum chemical calculations and antioxidant activity of new bis-isatin carbohydrazone and thiocarbohydrazone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1196, 819-827.
- Muğlu, H., and Yakan, H. (2021). Preparation, Characterization, and Antioxidant Features of Some New Schiff Bases Derived from Isatins and Hydrazine. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 10(1), 439-447.
- Nirmal, R., Meenakshi, K., Shanmugapandiyar, P., and Prakash, C. (2010). Synthesis pharmacological evaluation of novel Schiff base analogues of 3-(4-amino) phenylimino) 5-fluoroindolin-2-one. *Journal of Young Pharmacists*, 2(2), 162-168.
- Nishinaga, A., Yamada, T., Fujisawa, H., Ishizaki, K., Ihara, H., and Matsuura, T. (1988). Catalysis of cobalt-Schiff base complexes in oxygenation of alkenes: on the mechanism of ketonization. *Journal of Molecular Catalysis*, 48(2-3), 249-264.
- Oskay, E. (1990). Organik Kimya, Hacettepe Üniv. Yayınları, Ankara, A-42, 243.

- Ozcan, F., Yilmaz, B., and Ertul, S. (2017). Electrospun nanofibrous polyacrylonitrile/calixarene mats: an excellent adsorbent for the removal of chromate ions from aqueous solutions. *Acta Chimica Slovenica*, 64(3), 679-685.
- Öztürk, N. (1998). Değişik piridin aldehitler ile çeşitli anilinlerden türeyen Schiff bazlarının sentezi ve bazı geçiş metal komplekslerinin hazırlanması. *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*.
- Pakravan, P., Kashanian, S., Khodaei, M. M., and Harding, F. J. (2013). Biochemical and pharmacological characterization of isatin and its derivatives: from structure to activity. *Pharmacological Reports*, 65(2), 313-335.
- Pandeya, S. N., Smitha, S., Jyoti, M., and Sridhar, S. K. (2005a). Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharmaceutica*, 55(1), 27-46.
- Pandeya, S. N., Smitha, S., Jyoti, M., and Sridhar, S. K. (2005b). Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharm*, 55(1), 27-46.
- Patai, S. (1970). The Chemistry of the (C= N) bond, S. Patai, Ed. In: Interscience Publisher New York, London.
- Patai, S. (1970). *Chemistry of the carbon-nitrogen double bond*. Wiley.
- Patil, S. A., Naik, V. H., Kulkarni, A. D., and Badami, P. S. (2010). DNA cleavage, antimicrobial, spectroscopic and fluorescence studies of Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes with SNO donor coumarin Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75(1), 347-354.
- Pfeiffer, P., Hesso, T., and Pfitzner, H. (1937). School W. and Thielert H. *Innere Komplexalze der Aldimun und Azzoreihe*, 149, 217-296.
- Popp, P. D. (1975). *The chemistry of isatin* (Vol. 18). Academic Press.
- Pratty, E. F., and Kamlet, M. J. (1961). Reaction rates by distillation. IX. The condensation of anilines with benzaldehydes. *Journal of Organic Chemistry*, 26(10), 4029-4031.
- Prieto, P., Pineda, M., and Aguilar, M. (1999). Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Analytical Biochemistry*, 269(2), 337-341.
- Rahim, F., Malik, F., Ullah, H., Wadood, A., Khan, F., Javid, M. T., Taha, M., Rehman, W., Rehman, A. U., and Khan, K. M. (2015). Isatin based Schiff bases as inhibitors of α -glucosidase: Synthesis, characterization, in vitro evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 60, 42-48.
- Rahim, F., Ullah, H., Taha, M., Wadood, A., Javed, M. T., Rehman, W., Nawaz, M., Ashraf, M., Ali, M., and Sajid, M. (2016). Synthesis and in vitro acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of hydrazide based Schiff bases. *Bioorganic Chemistry*, 68, 30-40.
- Revanasiddappa, H. D., Prasad, K. S., Kumar, L. S., and Jayalakshmi, B. (2010). Synthesis and biological activity of new Schiff bases containing 4 (3H)-quinazolinone ring system. *International Journal of ChemTech Research*, 2(2), 1344-1349.
- Schwalbe, R., Steele-Moore, L., and Goodwin, A. C. (2007). *Antimicrobial susceptibility testing protocols*. Crc Press.
- Šekularac, G., Nikolić, J., Petrović, P., Bugarski, B., Durović, B., and Drmanić, S. (2014). Synthesis, antimicrobial and antioxidative activity of some new isatin derivatives. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 79(11), 1347-1354.
- Selvam, P., Chandramohan, M., De Clercq, E., Witvrouw, M., and Pannecouque, C. (2001). Synthesis and anti-HIV activity of 4-[(1, 2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene) amino]-

- N (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-benzene sulfonamide and its derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(4), 313-316.
- Shukla, S., Srivastava, R., Shrivastava, S., Sodhi, A., and Kumar, P. (2013). Synthesis, characterization, in vitro anticancer activity, and docking of Schiff bases of 4-amino-1, 2-naphthoquinone. *Medicinal Chemistry Research*, 22(4), 1604-1617.
- Skoog, D., and West, D. (1980). Principles of Instrumental Analysis Saunders College. *Holt, Rinehan and Winston*.
- Solomons, G., Fryhle, C., Okay, G., and Yıldır, Y. (2002). Organik Kimya, 7. basımdan Çeviri. Okay. G., Yıldır, Y., *Literatür yayıncılık*, 583(594), 604-609.
- Sreekala, R., and Mohammed Yusuff, K. (1994). Synthesis, Characterization and Cytotoxicity of New Complexes of Cobalt (III), Nickel (II) and Copper (II) with Quinoxaline-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazone. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 24(10), 1773-1788.
- Sridhar, S. K., Pandeya, S. N., Stables, J. P., and Ramesh, A. (2002). Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 129-132.
- Sriram, D., Yogeewari, P., and Meena, K. (2006). Synthesis, anti-HIV and antitubercular activities of isatin derivatives. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(4), 274-277.
- Standarts, N. (2007). Clinical and Laboratory Standards Institute, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, CLSI document M7-A7. *Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA*.
- Stibrany, R. T., Fox, S., Bharadwaj, P. K., Schugar, H. J., and Potenza, J. A. (2005). Structural and spectroscopic features of mono-and binuclear nickel (II) complexes with tetradentate N (amine) 2S (thiolate) 2 ligation. *Inorganic chemistry*, 44(23), 8234-8242.
- Şener, M. K. (1999). *Bazı tridentat schiff bazları ve geçiş metal şelat komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi* Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi.
- Tahlan, S., Narasimhan, B., Lim, S. M., Ramasamy, K., Mani, V., and Shah, S. A. (2019). 2-Mercaptobenzimidazole Schiff bases: design, synthesis, antimicrobial studies and anticancer activity on HCT-116 cell line. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 19(13), 1080-1092.
- Tüzün, C. (1999). *Organik reaksiyon mekanizmaları*. Palme Yayın Dağıtım.
- Uddin, N., Rashid, F., Ali, S., Tirmizi, S. A., Ahmad, I., Zaib, S., Zubair, M., Diaconescu, P. L., Tahir, M. N., and Iqbal, J. (2020). Synthesis, characterization, and anticancer activity of Schiff bases. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38(11), 3246-3259.
- Ünaleroğlu, C., Temelli, B., and Hökelek, T. (2001). Conformational and structural analysis of NN'-bis (4-methoxybenzylidene) ethylenediamine. *Journal of Molecular Structure*, 570(1-3), 91-95.
- Vasanthi, L. A., Revathi, P., Rajendran, R. B., and Munuswamy, N. (2017). Detection of metal induced cytopathological alterations and DNA damage in the gills and hepatopancreas of green mussel *Perna viridis* from Ennore Estuary, Chennai, India. *Marine Pollution Bulletin*, 117(1-2), 41-49.
- Wang, Y., Ma, Z.-Y., Zhang, D.-L., Deng, J.-L., Chen, X., Xie, C.-Z., Qiao, X., Li, Q.-Z., and Xu, J.-Y. (2018). Highly selective and sensitive turn-on fluorescent sensor for detection of Al³⁺ based on quinoline-base Schiff base. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 195, 157-164.

- Wiegand, I., Hilpert, K., and Hancock, R. E. (2008). Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature Protocols*, 3(2), 163-175.
- Xi, Z., Liu, W., Cao, G., Du, W., Huang, J., Cai, K., and Guo, H. (1986). Catalytic oxidation of naphthol by metalloporphyrins. *Cuihau Xuebao*, 7, 357-363.
- Yakan, H., Bakır, T. K., Çavuş, M. S., and Muğlu, H. (2020). New β -isatin aldehyde-N, N'-thiocarbohydrazones: preparation, spectroscopic studies and DFT approach to antioxidant characteristics. *Research on Chemical Intermediates*, 46(12), 5417-5440.
- Yakan, H., Çakmak, Ş., Buruk, O., Veyisoğlu, A., Muğlu, H., and Türköz Karakullukçu, N. (2022). New 5-methylisatin including thiocarbohydrazones: preparation, structure elucidation and antimicrobial activity. *Research on Chemical Intermediates*, 48(10), 4331-4345.
- Yakan, H., Çavuş, M. S., Kurt, B. Z., Muğlu, H., Sönmez, F., and Güzel, E. (2021). A new series of asymmetric bis-isatin derivatives containing urea/thiourea moiety: Preparation, spectroscopic elucidation, antioxidant properties and theoretical calculations. *Journal of Molecular Structure*, 1239, 130495.
- Yeşildaş, P., Yılmaz, B., and Bayrakçı, M. (2021). Antibakteriyel ve Antikanser Özellikleri Gösteren Piridin ve Kinolin Temelli Schiff Bazı Türevlerinin Sensör Özellikleri Öz. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 10(4), 1260-1271.
- Zhao, Y., Pang, D., Wang, Z., Cheng, J., Luo, Z., Feng, C., Shen, H., and Zhang, X. (1998). Electrochemical Studies of Antitumor Drugs. I. Fundamental Electrochemical Characteristics of an Iron (III) Schiff Base Complex and Its Interaction with DNA. *Acta Chimica Sinica-Chinese Edition*, 56, 178-183.

ÖZ GEÇMİŞ

Osman Buruk, Çorum Oğuzlar Çok Programlı Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Ortaöğretim Kimya Öğretmenliği bölümünden 29.06.2020 tarihinde mezun oldu. 2020 yılında OMÜ LEE Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programına girdi. Mezuniyetinden bu yana Kimya Öğretmeni olarak görev yapan Osman Buruk orta derecede İngilizce bilmektedir. (Uluslararası bilimsel araştırma katılım sertifikası, 6. Sınır bilim katılım sertifikası, Kobi hibe destekleri yatırım ve kurumsal danışmanlık sertifikası). Temel ilgi alanları; eğitim, tarih, spor, zeka oyunları, alternatif tıp.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0002-2140-7905

Yayınlar:

1. Yakan, H., Çakmak, Ş., Buruk, O., Veyisoğlu, A., Muğlu, H., & Türköz Karakullukçu, N. (2022). New 5-methylisatin including thiocarbohydrazones: preparation, structure elucidation and antimicrobial activity. *Research on Chemical Intermediates*, 48(10), 4331-4345. (SCI makale)
2. Yakan, H., Omer, H. H., Buruk, O., Çakmak, Ş., Marah, S., Veyisoğlu, A., Muğlu, H., Ozen, T & Kütük, H. (2022). Synthesis, structure elucidation, biological activity, enzyme inhibition and molecular docking studies of new Schiff bases based on 5-nitroisatin-thiocarbohydrazone. *Journal of Molecular Structure*, 134799. (SCI makale, Baskıda)
3. Osman Buruk, Hasan Yakan (2022). Synthesis and structure elucidation of new Schiff base derived 5-nitroisatin. Hodja Akhmet Yassawi 6th International Conference on Scientific Research (13.05.2022), Lankaran, Azerbaijan. (Tam metinli sözlü sunum)