

**T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ULTRASONİK ORTAMDA YENİ HETEROHALKALI ORGANİK
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE DPPH
RADİKALİ GİDERME AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gamze TAŞ

KİMYA ANABİLİM DALI

KİMYA PROGRAMI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emel PELİT

HAZİRAN 2019

**T.C.
KIRKLARELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ULTRASONİK ORTAMDA YENİ HETEROHALKALI
ORGANİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE DPPH RADİKALI GİDERME AKTİVİTELERİNİN**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Gamze TAŞ
1168205106**

KİMYA ANABİLİM DALI

KİMYA PROGRAMI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emel PELİT

HAZİRAN 2019

Kırklareli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün **1168205106** numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **GAMZE TAŞ**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**ULTRASONİK ORTAMDA YENİ HETEROHALKALI ORGANİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU ve DPPH RADİKALİ GİDERME AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Emel PELİT**

Kırklareli Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Meryem ÇAMUR**

Kırklareli Üniversitesi

Doç. Dr. Melek GÜL

Amasya Üniversitesi

Teslim Tarihi : 13 Haziran 2019

Savunma Tarihi : 02 Temmuz 2019



ÖNSÖZ

Üniversite hayatım boyunca ve Yüksek Lisans dönemimde değerli bilgilerini benimle paylaşan, zamanımı ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenin fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr.Emel PELİT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte her koşulda yanımda olan ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Meryem ÇAMUR'a, Doç. Dr. Cemile ÖZCAN'a ve Arş. Gör. Dr. Fatma KURŞUN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Mesleki hayatımda bilgilerinden yararlandığım, desteklerini esirgemeyen değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Fikret BÜYÜKKAYA'ya ve meslektaşım Emre KUTLU'ya desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren, vatanıma ve milletime faydalı bir birey olmamı sağlayan, maddi ve manevi her koşulda yanımda olan hayattaki en büyük destekçim olan babam Cengiz TAŞ'a, annem Güllü TAŞ'a ve kardeşim Mesut TAŞ'a teşekkür ederim.

Ayrıca her türlü zorlukta, iyi günde kötü günde yanımda olan ve hiçbir zaman benden desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Aybike KURTULDU ve Müge BOZDAĞ'a teşekkür ederim.

Çalışmamıza "Yeni Heterohalkalı Organik Bileşiklerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Dpph Radikali Giderme Aktivitelerinin Belirlenmesi" başlıklı KLÜBAP-168 numaralı proje ile desteklerinden dolayı Kırklareli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Haziran 2019

Gamze TAŞ
(Kimyager)



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ	xii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY	xvi
1.GİRİŞ	1
1.1 Tezin Amacı	1
2. SPIRO BİLEŞİKLER.....	3
2.1 Spiro Yapılı Bileşiklerin Sentezi.....	4
2.2 Spiro Bileşiklerde Yeşil Kimya ve Sonokimya Uygulamaları.....	5
2.3 Toksik Olmayan Bazı Katalizörler.....	6
2.3.1 CSA (Kamfor Sülfonik Asit)	6
2.3.2 Triton X-100	7
2.4 Antioksidan Aktivite ve DPPH Radikali Giderme Aktivitesi.....	7
2.5 Farklı Reaksiyon Koşulları Altında Sentezlenen Spiro Bileşikler	10
2.5.1 CSA Katalizörlüğünde Reaksiyonlar	10
2.5.2 Katalizörlü ve Katalizörsüz Ortamlarda Sentezlenen Spiro Bileşikler	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	25
4.DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	27
4.1 Spirobenzoakridindion Türevlerinin Sentezi	27
4.1.1 Klasik Isıtma Ortamında Genel Yöntem.....	27
4.1.2 Ultrasonik Ortamda Genel Yöntem	27
4.2 Spiropirazolokinolindion Türevlerinin Sentezi	27
4.2.1 Klasik Isıtma Ortamında Genel Yöntem.....	27
4.2.2 Ultrasonik Ortamda Genel Yöntem	28
4.3 DPPH Radikali Giderme Aktivitesi Tayini	28
4.4. 10,11-Dihidro-8 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>c</i>]akridin-7,3'-indolin]-2',8(9 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂)	29
4.4.1 10,11-Dihidro-8 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>c</i>]akridin-7,3'-indolin]-2',8(9 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)- dion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri.....	29
4.5 10,10-Dimetil-10,11-dihidro-8 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>c</i>]akridin-7,3'-indolin]- 2',8(9 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₂)	32
4.5.1 10,10-Dimetil-10,11-dihidro-8 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>c</i>]akridin-7,3'-indolin]- 2',8(9 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri	32
4.6 9,10-Dihidro-8 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>h</i>]siklopenta[<i>b</i>]kinolin-7,3'-indolin]-2',8(11 <i>H</i>) -dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₂).....	35
4.6.1 9,10-Dihidro-8 <i>H</i> -spiro[benzo[<i>h</i>]siklopenta[<i>b</i>]kinolin-7,3'-indolin]-2',8 (11 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri.....	35
4.7 8 <i>H</i> -spiro[dibenzo[<i>b,h</i>]akridin-7,3'-indolin]-2',8,13(14 <i>H</i>)-trion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, C ₂₈ H ₁₆ N ₂ O ₃).....	38
4.7.1 8 <i>H</i> -spiro[dibenzo[<i>b,h</i>]akridin-7,3'-indolin]-2',8,13(14 <i>H</i>)-trion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri.....	38
4.8 Spiro[benzo[<i>h</i>]indeno[1,2- <i>b</i>]kinolin-7,3'-indolin]-2',8(13 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C ₂₇ H ₁₆ N ₂ O ₂)	41

4.8.1 Spiro[benzo[<i>h</i>]indeno[1,2- <i>b</i>]kinolin-7,3'-indolin]-2',8(13 <i>H</i>)-dion Bileşiminin Spektroskopik Analiz Verileri.....	41
4.9 1'-Metil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin- 2,5'(1' <i>H</i>)-dion Bileşiminin Sentezi (Bileşik 6, C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₂)	44
4.9.1 1'-Metil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo[3,4- <i>b</i>] kinolin-2,5'(1' <i>H</i>)-dion Bileşiminin Spektroskopik Analiz Verileri	44
4.10 1',7',7'-Trimetil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin-2,5'(1' <i>H</i>)-dion Bileşiminin Sentezi (Bileşik 7, C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂)	47
4.10.1 1',7',7'-Trimetil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo [3,4- <i>b</i>]kinolin-2,5'(1' <i>H</i>)-dion Bileşiminin Spektroskopik Analiz Verileri	47
4.11 1-Metil-3-fenil-6,7-dihidro-1 <i>H</i> -spiro[siklopenta[<i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin- 4,3'-indolin]-2',5(8 <i>H</i>)-dion Bileşiminin Sentezi (Bileşik 8, C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂)	50
4.11.1 1-Metil-3-fenil-6,7-dihidro-1 <i>H</i> -spiro[siklopenta[<i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>b</i>] piridin-4,3'-indolin]-2',5(8 <i>H</i>)-dion Bileşiminin Spektroskopik Analiz Verileri	50
4.12 1-Metil-3-fenil-spiro[benzo[<i>g</i>]pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin-4,3'-indolin]- 2',5,10(1 <i>H</i> ,11 <i>H</i>)-trion Bileşiminin Sentezi (Bileşik 9, C ₂₈ H ₁₈ N ₄ O ₃).....	53
4.12.1 1-Metil-3-fenil-spiro[benzo[<i>g</i>]pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolin-4,3'-indolin]- 2',5,10(1 <i>H</i> ,11 <i>H</i>)-trion Bileşiminin Spektroskopik Analiz Verileri.....	53
4.13 1-Metil-3-fenil-1 <i>H</i> -spiro[indeno-[2,1- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4,3'-indolin]- 2',5(10 <i>H</i>)-dion Bileşiminin Sentezi (Bileşik 10, C ₂₇ H ₁₈ N ₄ O ₂)	56
4.13.1 1-Metil-3-fenil-1 <i>H</i> -spiro[indeno-[2,1- <i>e</i>]pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4,3'- indolin]-2',5(10 <i>H</i>)-dion Bileşiminin Spektroskopik Analiz Verileri	56
5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME.....	59
5.1 SONUÇLAR	59
5.2 DEĞERLENDİRME	62
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ.....	66

KISALTMALAR

^{13}C (APT) NMR: ^{13}C Baęlanmıř Proton Testi Nükleer Magnetik Rezonans

BHA : Butilhidroksianisol

BHT : Butilhidroksitoluen

CSA : Kamfor sülfonik asit

DMSO : Dimetilsülfoksit

DPPH : 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil

EtOH : Etilalkol

FTIR : Kızılötesi Spektroskopisi

^1H NMR : ^1H Nükleer Magnetik Rezonans

TLC : İnce Tabaka Kromatografisi

UV/VIS : Morötesi/Görünür Bölge Spektroskopisi





ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Spiro yapıli bileşik örnekleri.....	3
Şekil 2.2: Biyolojik aktiviteye sahip spirooksindol türevi bileşikler.	4
Şekil 2.3: Kamfor sülfonik asit yapısı.	7
Şekil 2.4: Triton x-100'un yapısı.	7
Şekil 2.5: Difenilpikrilhidrazil (serbest radikal) ve difenilpikrilhidrazin (serbest radikal olmayan) için temel yapılar.	8
Şekil 2.6: p-hidroksibenzaldehit ve trietilfosfit bileşiklerinin reaksiyonu.	10
Şekil 2.7: α -Amino Fosfanat'ın Sentezi.	11
Şekil 2.8: İzoksazolopiridin Türevlerinin Üç Bileşenli Sentezi.	13
Şekil 2.9: Spirooksindol türevlerinin üç bileşenli sentezi.	13
Şekil 2.10: CSA katalizli kumarin'in diğere heterosiklik bileşiklerle sentezi.	14
Şekil 2.11: Farklı enzimler tarafından katalize edilen tek kap reaksiyonu.	15
Şekil 2.12: Üç Bileşenli Sentez Reaksiyon Modeli.	16
Şekil 2.13: Spirodibenzo [1,4] diazepin türevlerinin sentezi.	17
Şekil 2.14: Spirooksindol sentezi.	18
Şekil 2.15: S_0H_3 -işlevselleştirilmiş iyonik sıvının sentetik yollu reaksiyonu.	19
Şekil 2.16: Spiroindol birimi içeren önemli alkaloidler.	20
Şekil 2.17: Spirooksindol içeren alkaloidler.	22
Şekil 2.18: İndenokinolin-spirooksindollerin üç bileşenli sentezi.	22
Şekil 4.1: Bileşik 1'in UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).	30
Şekil 4.2: Bileşik 1'in floresans (emisyon) spektrumu (1×10^{-5} M).	30
Şekil 4.3: Bileşik 1'in FTIR spektrumu.	30
Şekil 4.4: Bileşik 1'in 1H NMR spektrumu.	31
Şekil 4.5: Bileşik 1'in ^{13}C (APT) NMR spektrumu.	31
Şekil 4.6: Bileşik 2'nin UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).	33
Şekil 4.7: Bileşik 2'nin floresans spektrumu (1×10^{-5} M).	33
Şekil 4.8: Bileşik 2'nin FTIR spektrumu.	33
Şekil 4.9: Bileşik 2'nin 1H NMR spektrumu.	34
Şekil 4.10: Bileşik 2'nin ^{13}C (APT) NMR spektrumu.	34
Şekil 4.11: Bileşik 3'ün UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).	36
Şekil 4.12: Bileşik 3'ün floresans spektrumu (1×10^{-5} M).	36
Şekil 4.13: Bileşik 3'ün FTIR spektrumu.	36
Şekil 4.14: Bileşik 3'ün 1H NMR spektrumu.	37
Şekil 4.15: Bileşik 3'ün ^{13}C (APT) NMR spektrumu.	37
Şekil 4.16: Bileşik 4'ün UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).	39
Şekil 4.17: Bileşik 4'ün floresans spektrumu (1×10^{-5} M).	39
Şekil 4.18: Bileşik 4'ün FTIR spektrumu.	39
Şekil 4.19: Bileşik 4'ün 1H NMR spektrumu.	40
Şekil 4.20: Bileşik 4'ün ^{13}C (APT) NMR spektrumu.	40
Şekil 4.21: Bileşik 5'in UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).	42
Şekil 4.22: Bileşik 5'in floresans spektrumu (1×10^{-5} M).	42
Şekil 4.23: Bileşik 5'in FTIR spektrumu.	42
Şekil 4.24: Bileşik 5'in 1H NMR spektrumu.	43
Şekil 4.25: Bileşik 5'in ^{13}C (APT) NMR spektrumu.	43
Şekil 4.26: Bileşik 6'nın UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).	45
Şekil 4.27: Bileşik 6'nın floresans spektrumu (1×10^{-5} M).	45

Şekil 4.28: Bileşik 6'nın FTIR spektrumu.....	45
Şekil 4.29: Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.30: Bileşik 6'nın ¹³ C (APT) NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.31: Bileşik 7'nin UV-Vis spektrumu (1x10 ⁻⁵ M).....	48
Şekil 4.32: Bileşik 7'nin floresans spektrumu (1x10 ⁻⁵ M).....	48
Şekil 4.33: Bileşik 7'nin FTIR spektrumu.....	48
Şekil 4.34: Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.35: Bileşik 7'nin ¹³ C (APT) NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.36: Bileşik 8'in UV-Vis spektrumu (1x10 ⁻⁵ M).....	51
Şekil 4.37: Bileşik 8'in floresans spektrumu (1x10 ⁻⁵ M).....	51
Şekil 4.38: Bileşik 8'in FTIR spektrumu.....	51
Şekil 4.39: Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.40: Bileşik 8'in ¹³ C (APT) NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.41: Bileşik 9'un UV-Vis spektrumu (1x10 ⁻⁵ M).....	54
Şekil 4.42: Bileşik 9'un floresans spektrumu (1x10 ⁻⁵ M).....	54
Şekil 4.43: Bileşik 9'un FTIR spektrumu.....	54
Şekil 4.44: Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.45: Bileşik 9'un ¹³ C (APT) NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.46: Bileşik 10'un UV-Vis spektrumu (1x10 ⁻⁵ M).....	57
Şekil 4.47: Bileşik 10'un floresans spektrumu (1x10 ⁻⁵ M).....	57
Şekil 4.48: Bileşik 10'un FTIR spektrumu.....	57
Şekil 4.49: Bileşik 10'un ¹ H NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.50: Bileşik 10'un ¹³ C (APT) NMR spektrumu.....	58
Şekil 5.1: Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikali giderme aktiviteleri.....	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: p-hidroksibenzaldehit ve trietilfosfit bileşiklerinin reaksiyonunda kullanılan katalizörler.....	11
Tablo 2.2: İndolün 3-etoksikarbonil-3-hidroksiizindolin-1-on ile F-C alkilasyonu	12
Tablo 2.3: Bileşik sentezinde (\pm) -CSA katalizör yüklemesinin optimizasyonu	13
Tablo 2.4: 3-formilkromon ve 4-hidroksi kumarin reaksiyonunun verim tablosu.	14
Tablo 2.5: Farklı enzimler tarafından katalize edilen tek kap reaksiyon verimleri.	15
Tablo 2.6: Tek kap reaksiyonu için reaksiyon koşullarının değerlendirilmesi.	16
Tablo 2.7: Model reaksiyon koşulları ve verimler.	17
Tablo 2.8: Spirodibenzo [1,4] diazepin türevlerinin sentezi için reaksiyon koşullarının optimizasyonu.	18
Tablo 2.9: Farklı reaksiyon koşullarında spirooksindol bileşiklerinin sentezi.....	19
Tablo 2.10: Reaksiyon için çeşitli çözücülerin değerlendirilmesi.	20
Tablo 2.11: Reaksiyon koşullarının optimizasyonu.	21
Tablo 2.12: Reaksiyon koşullarının optimizasyonu.	23
Tablo 5.1: Tepkime için optimum koşulların belirlenmesi.	60
Tablo 5.2: Klasik yöntem ve ultrasonik ortamda ürün verimleri.	60



ULTRASONİK ORTAMDA YENİ HETEROHALKALI ORGANİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE DPPH RADİKALİ GİDERME AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Organik kimyada, önemli bir yere sahip olan heterohalkalı bileşikler ve bunların türevleri çoğunlukla endüstriyel alanda ve tıp alanında geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Heterohalkalı bileşiklerin farmakolojik özellikleri oldukça yaygındır. Heterohalkalı bileşikler, halka içi atomlarından en az biri bir heteroatom (S, O, N) olan halkalı bileşiklerdir. Heterohalkalı bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere yaptığımız çalışmamızda ultrasonik ortamda veya klasik ısıtma yöntemleri ile yeşil kimya prensiplerine uygun olarak yeni spiro bileşikler sentezlenmiştir. Organik kimyada yeşil kimya prensiplerine uygun sentez yöntemleri geliştirilmesi son yıllarda giderek artan bir öneme sahiptir ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Yeşil kimya, geleneksel kimya uygulamalarına çevre dostu bir alternatif olarak sunulmuş kimyasal ürünlerin ve proseslerin, tehlikeli maddelerin kullanımını ve üretimini en aza indirecek ya da tamamen elimine edecek şekilde yeniden dizayn edilmesidir.

Spiro bileşikler, çeşitli biyolojik aktivitelerinin olması ve geniş kullanım alanına sahip olmaları sebebiyle tercih edilen bileşiklerden olmuştur. Spiro bileşikler farmakolojik açıdan birçok öneme sahiptir. Anti-HIV, antifungal, antiviral, antikonvülsan, antitümör, antidepresan, antibiyotik, analjezik, antikanser vb. gibi biyolojik aktivite özellikleri gösterdikleri bilinmektedir. Bununla birlikte, organik tepkimelerde kullanılan katalizörlerin toksik olmaması, çevre dostu olması, kolay kullanım uygunluğu sağlaması, ucuz olması, yüksek ölçüde kararlılık ve bunların yanı sıra tekrar kullanılabilir özelliğe sahip olması organik sentezlerde bir katalizörden beklenen özelliklerdir.

Yapılan bu çalışmada, spiro bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere isatin, aromatik amin ve 1,3-dion bileşikleri ile farklı reaksiyon koşulları altında spiro bileşikler sınıfından olan yeni spirobenzoakridindion ve spiropirazolokinolindion türevi bileşikler sentezlenmiştir. Katalizör olarak kamfor sülfonik asit (CSA) ve triton x-100 kullanılmıştır. Kullanılan katalizörlerin özellikle çevre dostu olmasına büyük özen gösterilmiştir. Sentezlenen yeni bileşikler tek kap metodu ile elde edilmiştir. Son yıllarda çok bileşenli tek kap metodu organik kimyanın en önemli yöntemlerinden olmuştur.

Sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları UV/VIS spektrofotometre, Floresans spektrofotometre, FTIR, ^1H NMR, ^{13}C (APT) NMR gibi spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Bunun yanı sıra sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite olarak DPPH radikali giderme aktiviteleri incelenmiştir.



SYNTHESIS OF NOVEL HETEROCYCLIC ORGANIC COMPOUNDS IN ULTRASONIC MEDIA, THEIR CHARACTERIZATION AND DETERMINATION OF THEIR DPPH RADICAL SCAVENGING ACTIVITY

SUMMARY

Heterocyclic compounds and their derivatives have an important place in organic chemistry and they also have widely used in industrial and medical fields. The pharmacological properties of heterocyclic compounds are quite common. Heterocyclic compounds are cyclic compounds that include at least one heteroatom (S, O, N) in the ring. In our study, in order to contribute to the class of heterocyclic compounds, new spiro cyclic compounds have been synthesized under ultrasonic conditions or conventional heating methods according to green chemistry principles. The development of synthesis methods in accordance with the principles of green chemistry in organic chemistry has been of increasing importance in recent years and various studies have been carried out on this subject. Green chemistry is offered as an eco-friendly alternative to traditional chemistry applications for minimization or completely elimination of the usage and production of hazardous substances at chemical productions and processes.

Spiro compounds have been preferred mostly because of their various biological activities and wide range of application areas. Spiro compounds are very important because of their pharmacological characteristics. It is known that they have biological activity properties such as anti-HIV, antifungal, antiviral, anticonvulsant, antitumor, antidepressant, antibiotic, analgesic, and anticancer. Furthermore, the catalysts used in the organic reactions are expected to have some properties such as being non-toxic, environmentally friendly, provide easy usage, being inexpensive, have high stability, and being reusable.

In this study, new spirobenzoacridinedione and spiropyrazoloquinolindione derivative compounds were synthesized under different reaction conditions with isatin, aromatic amine and 1,3-dione compounds to contribute to the class of spiro ring compounds. In the reactions, camphor sulfonic acid (CSA) and triton x-100 were used as catalysts. Particular care has been taken to ensure that the catalysts used are particularly environmentally friendly. The novel compounds were synthesized by the single-pot method. In recent years, multi-component single-pot method has become one of the most important reaction methods of organic chemistry.

The structures of all synthesized new compounds were determined by spectroscopic methods such as UV/VIS spectrophotometer, Fluorescence spectrophotometer, FTIR, ^1H NMR, ^{13}C (APT) NMR. In addition, DPPH radical scavenging activities as antioxidant activity of the synthesized compounds were investigated.



1.GİRİŞ

Çok fonksiyonlu heterohalkalı bileşikler birçok ilacın yapı taşı oluşturur ve bu nedenle büyük önem taşıyan bileşiklerdir. Bundan dolayı, çok fonksiyonlu heterohalkalı bileşiklerin sentezi üzerine yapılan çalışmalar organik kimyanın önemli çalışma alanlarından biridir. Çok bileşenli reaksiyonlar ise, genellikle tek bir kap içerisinde üç veya daha fazla başlangıç maddesinin reaksiyona girmesi sonucu istenen ürünün daha kolay prosesler ile sentezlendiği tepkimelerdir. Bu yöntemin asıl amacı, birkaç yeni kovalent bağın oluşumuyla moleküler çeşitlilik sağlamak ve yeni bileşiklerin sentezlenmesine olanak sağlamaktır. Bu nedenle çok bileşenli reaksiyonlar doğal ürün sentezi, ilaç keşif programları polimer sentezi gibi birçok farklı alanda uygulanmaktadır. Çok bileşenli reaksiyonların temel avantajı, atıkların azaltılmasıdır. Bunun yanı sıra reaksiyon sürelerinin kısalmasını sağlamak ve kimyasal seçiciliği / yer seçiciliği arttırmaktır. [1]

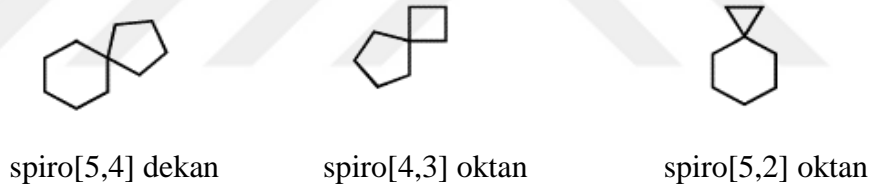
1.1 Tezin Amacı

Bu tez çalışması ile yeni azot (N) içeren heterohalkalı organik bileşiklerin yeşil kimya proseslerine uygun olarak, ultrasonik ortamdaki sentezleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmada; spiro bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere isatin, aromatik amin ve 1,3-dion bileşikleri ile farklı reaksiyon koşulları altında spiro bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları farklı spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmış ve bu yeni bileşiklerin DPPH radikali giderme aktiviteleri belirlenmiştir.



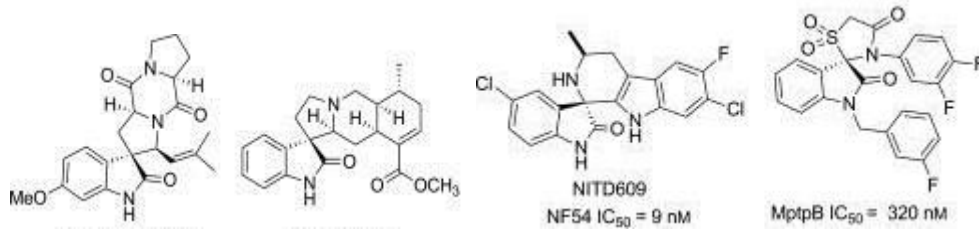
2. SİRO BİLEŞİKLER

Spiro bileşikler, halkaların kuarterner bir karbon atomu ile birbirine bağlandığı moleküllerdir. Biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinden dolayı oldukça büyük bir öneme sahiptir.[2] Spiro bileşikler, son yıllarda özellikle farmakologların dikkatini çeken sert iskeletli bileşiklerdir. Bu bileşikler, üç boyutlu yapıdadır ve doğası gereği yüksek sp^3 / sp^2 oranına sahiptir. Bu yapı; yeni, biyolojik olarak aktif molekül sınıflarının tasarımında önemi artan bir özelliktir. Spiro yapılara sahip olan bileşikler yalnızca çok sayıda alkaloidde alt birimleri oluşturmakla kalmaz, bunun yanında ilaç keşifleri için önemli bir yapıtaşı haline gelmişlerdir. Birçok spiro bileşik türevlerinin sentezleri tek kap yöntemine dayanan prosedürler eşliğinde gerçekleştirilmiştir.[3] Bu heterosiklik sistemler arasında azot içeren bileşikler, hem kimya hem de biyoloji alanında çok önemli bir rol oynamaktadır. İki veya daha fazla farklı uçlu heterosiklik halka sistemi tek bir molekül üzerine eklendiğinde, her bir heterosiklik halkanın özelliklerinin aktiviteyi artırdığı gözlemlenmektedir.[4] Şekil 2.1’de spiro bileşiklerin bazı örnekleri yer almaktadır.



Şekil 2.1: Spiro yapıli bileşik örnekleri.

Spiro grubu içeren bileşikler biyolojik aktiviteleri ve farmakoloji alanındaki kullanımlarından ötürü oldukça büyük bir öneme sahiptir. Örneğin spirooksindol türevi bileşiklerin sentezlenmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir.[5] Yapışık heterohalka sistemi, farmasötik alanında önemli yapılandıdır ve çeşitli doğal ve sentetik bileşiklerin yapısında bulunur. Modern sentetik ilaç tasarımı, sentez aşamalarının en aza indirilmesini amaçlamaktadır. Bu nedenle heterohalkalı bileşiklerin yer seçici ve kimyasal seçici olarak yüksek verim ile elde edilmesine olanak veren çok bileşenli reaksiyon tasarımı yapılmaktadır.[6] Spirooksindol türevi bileşikler analjezik, fungusidal, antidepresan, antitümör, antibiyotik gibi birçok geniş biyolojik aktivite özelliklerine sahiptir.[7] Şekil 2.2’de biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen bazı spirooksindol türevi bileşikler gösterilmiştir.



Şekil 2.2: Biyolojik aktiviteye sahip spirooksindol türevi bileşikler.

2.1 Spiro Yapılı Bileşiklerin Sentezi

Spiro bileşiklerin sentezi, biyolojik aktivite özelliklerinden dolayı sentetik ve farmasötik alanındaki önemli araştırma alanlarından biri haline gelmiştir.[6]

Spiro bileşiklerin sentezinde genelde çok bileşenli tepkimeler (MCR) kullanılmaktadır. Çok bileşenli tepkimeler, üç veya daha fazla farklı başlangıç maddelerinin tek bir kap içerisinde bir son ürün vermek amacıyla reaksiyona girdiği, sentetik olarak da oldukça yararlı özel organik reaksiyonlardır.[8]

MCR'ler, birçok zor koşulun üstesinden gelebilme yeteneğine sahip reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, uygun koşullarda karmaşık biyoaktif organik moleküller oluşturmak amacıyla çoklu C-C, C-hetero atom bağları oluşturmada oldukça elverişli reaksiyonlardır. Çeşitlilik odaklı çok bileşenli bu reaksiyonlar, yeterli moleküler çeşitliliği sağlayan oldukça geniş kimyasal ve biyolojik alana sahiptirler.[9] MCR'ler, basamaklı sentezler ile karşılaştırıldığında reaksiyon süresi, verim ve reaksiyon aşamaları açısından daha yüksek bir sentetik verim sağlamaktadır. En önemli özelliği ise atık oluşumunun azaltılmasına olanak sağlamasıdır.[10]

MCR'ler, biyolojik aktivite özelliği gösteren spiro bileşiklerin sentezi için de oldukça kullanışlı tepkimelerdir. Bu reaksiyonlar; yüksek derecede atom ekonomisi, düşük güç tüketimi, kısa reaksiyon süresi, atık ürünlerin azlığı, reaksiyonun daha kolay ilerlemesi, yüksek reaksiyon verimi ve yeşil kimya proseslerine uygunluk açısından birçok avantaja sahiptir. [11]

2.2 Spiro Bileşiklerde Yeşil Kimya ve Sonokimya Uygulamaları

Çevre dostu kimyasal işlemlerin uygulanması reaksiyon seçimi, çözücü ve katalizör etkilerinin araştırılması açısından kimyasal sentezlerde önemli bir unsur haline gelmiştir. Yeşil kimya, kullanılan yardımcı maddelerin reaksiyon süresini en aza indirmesi toksik olmayan katalizörler kullanılması ile ekonomik ve çevresel olarak fayda sağlayabilme imkanı sunmaktadır.[12]

P. T. Anastas ve J. C. Warner yeşil kimyanın oniki prensibini şöyle sıralamaktadır: 1) Önleme, 2) Atom ekonomisi, 3) Zararsız kimyasal sentez, 4) Güvenli kimyasalların tasarımı, 5) Güvenli çözücü ve yardımcı kimyasalların kullanımı, 6) Enerjinin verimli kullanımı, 7) Yenilenebilir hammadde kullanımı, 8) İlave reaktif gerektiren uygulamaları azaltma, 9) Kataliz, 10) Bozunma için tasarım, 11) Kirliliğin önlenmesi için gerçek zamanlı analiz, 12) Kazaları önlemek için güvenli kimya.[4]

Gelişen yeşil kimya, çevre kirliliğini ve canlı sistemler üzerindeki zararlı etkiyi göz önüne alarak çevre dostu organik kimyasal prosesler geliştirmektedir. Bundan dolayı organik sentezlerde kullanılan yeşil kimya proseslerinin önemi, sürdürülebilirliği sağlamak açısından oldukça önemlidir. Birçok klasik reaksiyonda kimyasal işlemlerle çevreye olumsuz etki verilmekte, tepkimelerdeki ısıtma ve soğutma aşamaları ile enerji tüketimi artmaktadır. Bu tarz problemlerin önüne geçebilmek için farklı enerji kaynaklarından yararlanmak ve bununla ilgili etkili yollar geliştirmek üzere birçok çalışma yapılmaktadır. Bu yöntemlerden biri olan ultrasonik ışıma tekniği organik sentezlerde daha fazla kullanılmaya başlanmıştır.[13] Temel yeşil kimya göz önüne alındığında ultrasonik ışıma tekniğinin yeşil kimyaya uygunluğunun önemi oldukça fazladır. Ultrasonik ışıma tekniğinin bir diğer adı sonokimya'dır. Ultrasonik ışımanın çözeltide kimyasal reaksiyonlarda kullanılması, fiziksel bir olaya dayanarak spesifik aktivasyon sağlar. Bu olay akustik kavitasyondur. Kavitasyon, mekanik aktivasyonun sıvı fazdaki çekici molekül kuvvetlerini yok ettiği bir işlemdir. Ultrasonik ışıma uygulayarak sıvı önce sıkıştırılır, daha sonra ani bir basınç düşüşü ile küçük, salınımlı gaz halindeki kabarcıkların oluşturduğu ender genişleme meydana gelir. Bu kabarcıklar, uygulanan ultrasonik enerjinin her döngüsü ile kararsız bir boyuta ulaşana kadar genişler daha sonra çarpışabilir ya da şiddetle çökebilirler. Ultrasonik dalgalar (US) moleküllerin kinetik kuramı için gerekli çarpışma sayısını artırarak daha fazla tepkime imkanı sağlarlar, aynı zamanda katı reaktif ve katalizörlerin yüzey etkinliklerini çok

arttırarak daha hızlı tepkime vermelerine katkı sağlarlar. Sonokimya, organik kimyada kimyasal sentezin çevresel etkisini en aza indirmeyi amaçlayan, yeşil kimya ile aynı ortak çevreci fikre sahip olan bir tekniktir. Bu yolla birçok tepkime çok kısa sürelerde ve düşük sıcaklıklarda meydana gelebilir.[14]

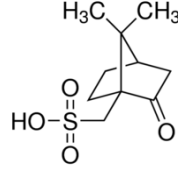
Spiro bileşiklerin sentezinde yaygın olarak kullanılan ultrasonik ışınma tekniğinin diğer tekniklere göre avantajları şunlardır:[15]

- i. Klasik metodlara kıyasla daha başarılı bir enerji dengesi sunan ve klasiğin ötesinde olan bir enerji kaynağının kullanılması
- ii. Toksik özellik göstermeyen ve ekonomik olarak uygun katalizör kullanımına olanak sağlaması
- iii. Reaksiyon sürelerinin en aza indirgenmesi
- iv. Düşük ortam reaksiyon sıcaklığı
- v. Oldukça basitleştirilmiş işlem prosedürleri
- vi. Çevreci bir etkiye sahip oluşu

2.3 Toksik Olmayan Bazı Katalizörler

2.3.1 CSA (Kamfor Sülfonik Asit)

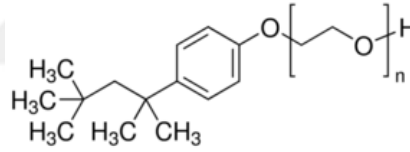
Molekül formülü $C_{10}H_{16}O_4S$ olan kamfor sülfonik asit bir organo sülfür bileşiğidir ve moleküler atom ağırlığı 232,30 gr/mol'dür. CSA veya 10-CSA olarak da bilinen bu katalizör bir Lewis asitidir ve etkin bir katalitik özelliğe sahiptir. Suda ve birçok organik çözücüde çözünür. CSA birçok organik reaksiyonda katalizör olarak kullanılmasının yanı sıra aminlerin yarılanmasında da kullanılır.[15] Kamfor sülfonik asit genel olarak kolay temin edilebilen ve oldukça ucuz bir katalizördür.[16] Ayrıca metal içeren katalizörlere göre çok daha az toksik yapıda olması, suda çözünür olması ve tekrar kullanılabilir olmasından dolayı sıklıkla tercih edilen bir katalizör haline gelmiştir. Örneğin; Diels-Alder reaksiyonlarında, Friedel Crafts reaksiyonlarında, amino naftol bileşiklerinde ve spiro bileşiklerin sentezlerinde kullanılabilir.[11]



Şekil 2.3:Kamfor sülfonik asit yapısı.

2.3.2 Triton X-100

Triton X-100 polioksietilen-p-t-oktilfenol olarak da bilinmektedir. Triton X-100, bir hidrofilik polietilen oksit zinciri ve bir hidrofobik aromatik hidrokarbon grubuna sahip noniyonik bir yüzey aktif maddedir. Suda çözünür ve molekül formülü $C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$ ($n = 9-10$)'dir. Biyokimyasal uygulamalarda çok fazla kullanılan bir bileşiktir. Triton X-100, virüsleri aktive edip ortadan kaldırma özelliğine de sahiptir. [17] Yüzey aktif bir madde olan triton X-100 iyonik değildir. Biyokimya alanında yaygın olarak kullanılan ve biyolojik sistemlerde geniş bir uygulama yelpazesi olan, çözücü bir madde olmasının yanında kompleksleştirici bir madde olarak da kullanılmaktadır.[18]

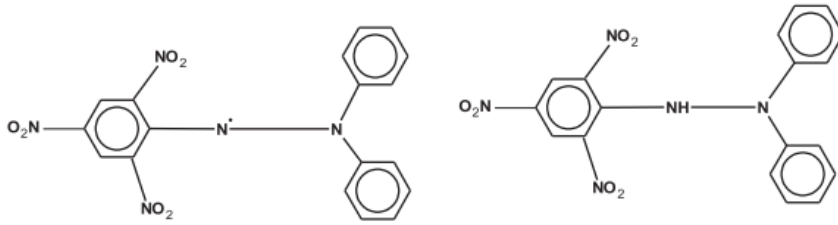


Şekil 2.4:Triton x-100'un yapısı.

2.4 Antioksidan Aktivite ve DPPH Radikali Giderme Aktivitesi

Gıda sistemlerinde lipit oksidasyon reaksiyonunun başlangıcını geciktirebilen veya hızını yavaşlatabilen kimyasal bileşiklere antioksidanlar denir. Tanım olarak, oksidasyona karşı çıkan veya oksijen ve peroksitlerin teşvik ettiği reaksiyonları inhibe eden bir maddedir; bu maddelerin birçoğu çeşitli ürünlerde koruyucu olarak kullanılır. Antioksidanlar, insan vücudundaki serbest radikallerin zararlı etkisinin önlenmesi amacıyla kullanılan önemli bileşiklerdir.[11] Bileşiklerin antioksidan özelliklerin belirlenmesinde saf bileşiklerin ya da ekstraktların serbest radikalleri tutma kabiliyetleri ölçülmektedir.[19] Antioksidanlar, kanser ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıkların riskini azaltmak için kullanılmaktadırlar. Özellikle meyve, sebze, kırmızı şarap gibi antioksidan etki gösteren gıdaların etkinliği üzerine klinik çalışmalar da yapılmıştır. Bu ve bunun gibi çalışmalarda sodyum askorbat, askorbik

asit, bütüldenksianisol, etanol, aseton, sodyum bikarbonat gibi çeşitli ajanlar kullanılmıştır.[20] Antioksidan aktivitenin belirlenmesinde farklı yöntemlere başvurulmaktadır. Bunların en yaygın olarak kullanılanı 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikali kullanılan metottur ve DPPH yöntemi olarak adlandırılmaktadır. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazilhidrat) serbest radikal metodu, etanol çözücüsü içinde mor renkli bir çözelti meydana getiren ve elektron transfer yöntemine dayalı bir antioksidan analiz metodudur. Oda sıcaklığında kararlı olan bu serbest radikal, bir antioksidan molekül varlığında indirgenir ve renksiz etanol çözeltisi oluşmasına neden olur. DPPH testi, antioksidanları spektrofotometre ile değerlendirmek için kolay, hızlı ve pratik bir metottur.[19]



Şekil 2.5: Difenilpikrilhidrazil (serbest radikal) ve difenilpikrilhidrazin (serbest radikal olmayan) için temel yapılar.

DPPH yöntemi 1958 yılında Blois tarafından geliştirilmiştir.[21] DPPH, bileşiklerin serbest radikal süpürücüler ya da hidrojen veren olarak hareket etme durumunu test etmek ve gıdaların antioksidan aktivitesini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Bu yöntem, sadece gıda maddelerinin radikal olarak temizlenmesi için değil ayrıca son yıllarda kompleks biyolojik sistemlerde ve ilaçlarda antioksidanlık derecesini ölçmek amacıyla da kullanılmaktadır.[20] Antioksidan aktivite tayininde sıklıkla kullanılan 4 yöntem şunlardır:[22]

- i) DPPH yöntemi,
- ii) Demir şelatlama aktivitesi,
- iii) İndirgeme gücü
- iv) Nitrik oksit serbest radikal temizleme aktivitesi.

DPPH yöntemi katı veya sıvı numuneler için kullanılabilir ve herhangi bir antioksidan bileşene ait değildir yani numunenin genel antioksidan kapasitesi için geçerlidir.[20]

Serbest radikaller, hücrelere zarar veren çeşitli kimyasal reaksiyonlar yoluyla üretilen yüksek reaktif bileşiklerdir.[20] DNA hasarının önemli bir nedeni olan karsinogenezin başlamasına neden olmaktadır. Bu nedenden dolayı serbest radikallerin inhibisyonu potansiyel olarak kanseri önlemektedir.[23] DPPH yöntemi, DPPH'den kaynaklanan, DPPH konsantrasyon değişikliklerinin spektrofotometrik ölçümüne dayanmaktadır. Reaksiyon aşamasında, DPPH ile azot köprüsünün bir atomundaki eşlenmemiş elektron, bir antioksidandan bir hidrojen atomu ile indirgenir. İncelenen bileşiklerin antioksidan özellikleri, bu reaksiyonun kinetiğinden belirlenmektedir.[19]

İlk olarak yapılması gereken antioksidan konsantrasyonunun %50 inhibisyon etkisi (EC₅₀) ile DPPH konsantrasyonu farklı bileşiklerin antioksidan aktivitesinin karşılaştırılmasında kullanılmaktadır. EC₅₀ değerinin hesaplanması, DPPH ile farklı antioksidan konsantrasyonları arasındaki reaksiyon kinetiğinin belirlenmesini gerektirmektedir. DPPH/ antioksidan reaksiyonları DPPH konsantrasyonunun değeri kararlı bir hale ulaşana kadar kontrol edilmelidir. Her ne kadar DPPH radikalinin kararlı olduğu kabul edilse de, deneysel sonuçlar zamanla bu kararlılığın ortadan kalktığını göstermektedir. Bu yüzden kararlı bir duruma ulaşmak için kuluçka süresi, gereken süreden daha uzun olmamalıdır.[19]

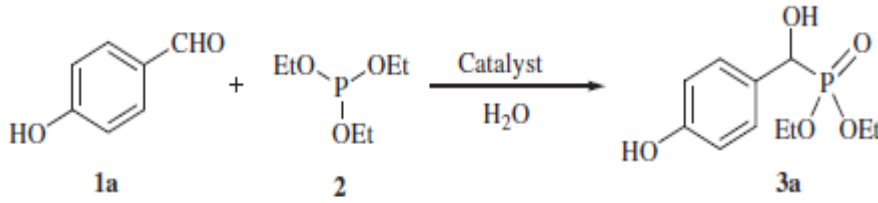
DPPH'nin kinetiği, tamamen çözücünün türüne bağlıdır. Bileşiklerin antioksidan aktivitesinin belirlenmesinde DPPH radikalinin konsantrasyonu basite indirgenmiş bir şekilde sabit kalmadan önce ve kısa bir kuluçka süresinden sonra ölçülmektedir.[19] Tek bir elektrona sahip serbest radikal DPPH, etanolde maksimum 517 nm (koyu mor renk) absorpsiyon bandı vermektedir. Bu test, herhangi bir ilacın serbest radikal süpürme aktivitesini belirlemek amacıyla kullanılan en iyi yöntemdir.[20] Ayrıca, bu yöntem ile farklı çözücü fraksiyonlarının farmakolojik ve klinik aktif takibi yapılabilmektedir.[24]

2.5 Farklı Reaksiyon Koşulları Altında Sentezlenen Spiro Bileşikler

Spiro bileşiklerin sentezleri ile alakalı literatürde birçok örnek yer almaktadır. Bunlar farklı reaksiyon koşullarındadır. Örneğin; katalizör kullanılarak ya da kullanılmayarak, çözücü içeren veya içermeyen, farklı sıcaklık değerleri altında ve farklı uygulama tekniklerinde gerçekleştirilmektedirler.

2.5.1 CSA Katalizörlüğünde Reaksiyonlar

Şekil 2.6'da p-hidroksibenzaldehit ve trietilfosfit'in başlangıç maddeleri olduğu tepkimesi mevcuttur. Bu tepkimede katalizör kullanılmadığında 60 dk sonra bile ürün oluşmamış ve sadece başlangıç maddeleri geri kazanılmıştır. Bu sebepten ötürü ortamda bir katalizörün varlığının gerekli olduğu bildirilmiştir. Farklı katalizörler kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyon verim yüzdeleri tablo 2.1'deki gibidir.[13]



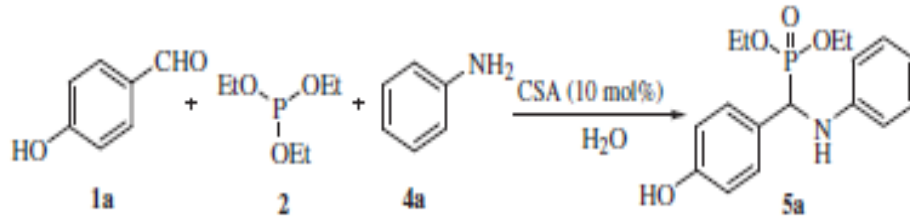
Şekil 2.6: p-hidroksibenzaldehit ve trietilfosfit bileşiklerinin reaksiyonu.

Tablo 2.1: p-hidroksibenzaldehit ve trietilfosfit bileşiklerinin reaksiyonunda kullanılan katalizörler.[13]

Numara	Katalizör	Katalizör Yüzdesi	Zaman (dk)	Verim %
1	pTSA	10	40	72
2	Sülfanilik asit	10	40	59
3	EDTA.2Na (1 ml su içinde)	10	60	47
4	L-prolin	10	30	78
5	CSA	10	30	91
6	CSA	2,5 5 10 15	30	55, 68, 90,90

(Reaksiyon koşulları : Çözücü madde olmadan oda sıcaklığında 1a (1 mmol) ve 2 (1 mmol)).

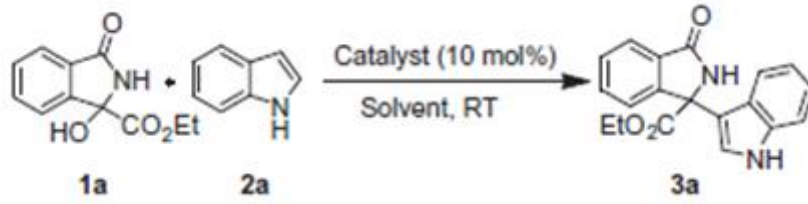
Kullanılan katalizörlerden en uygun olanının CSA olduğu gösterilmiştir. Elde edilen verimi daha da arttırmak amacıyla tabloda da görüldüğü gibi farklı oranlarda CSA kullanılıp reaksiyonlar tekrar edilmiştir. Daha sonra şekil 2.7’de gösterildiği gibi aynı reaksiyon koşulları altında p-hidroksibenzaldehit, trietilfosfit ve anilin bileşiklerinin tepkimesi sonucu α -amino fosfanat türevi bileşik ürün olarak elde edilmiştir.[13]



Şekil 2.7: α -Amino Fosfanat’ın Sentezi.

Bir diğer literatür örneğinde 3-etoksikarbonil-3-indol’ün çevre dostu bir katalizör varlığında yüksek verimle sentezlenmesi amaçlanmıştır.[16]

Tablo 2.2: İndolün 3-etoksikarbonil-3-hidroksiizindolin-1-on ile F-C alkilasyonu.[16]

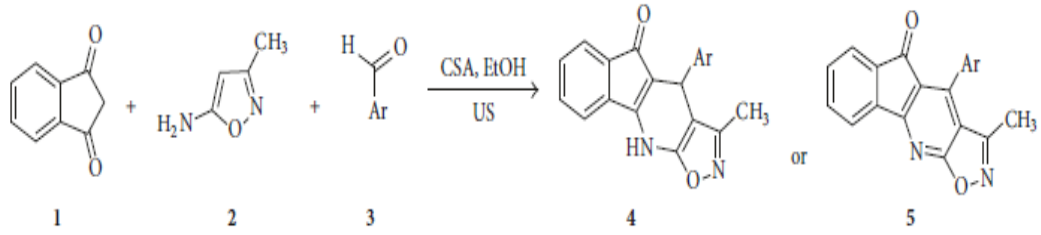


Numara	Katalizör	Çözücü	Zaman (saat)	Verim %
1	Yok	CH ₂ Cl ₂	24	-
2	pTSA	CH ₂ Cl ₂	24	48
3	TfOH	CH ₂ Cl ₂	24	42
4	CSA	CH ₂ Cl ₂	24	91
5	Amberlist-15	CH ₂ Cl ₂	24	10
6	TCA	CH ₂ Cl ₂	24	28
7	TFA	CH ₂ Cl ₂	24	58
8	H ₂ SO ₄	CH ₂ Cl ₂	36	30
9	HCl	CH ₂ Cl ₂	36	10
10	L-prolin	CH ₂ Cl ₂	24	-
11	(S,S)-BINO L-fosfat		48	>5
12	CSA	Toluen	48	28
13	CSA	Hekzan	48	32
14	CSA	THF	48	27
15	CSA	CH Cl ₃	24	82
16	CSA	EtOH	24	>10
17	CSA	MeOH	24	>10
18	CSA	H ₂ O	24	>5
19	(-)-CSA	CH ₂ Cl ₂	20	85

(Reaksiyon Koşulları: Tüm reaksiyonlar, belirtilen bileşik 1a (0.3mmol), indol (0.45 mmol) ve katalizör (0.03 mmol,% 10 mol)

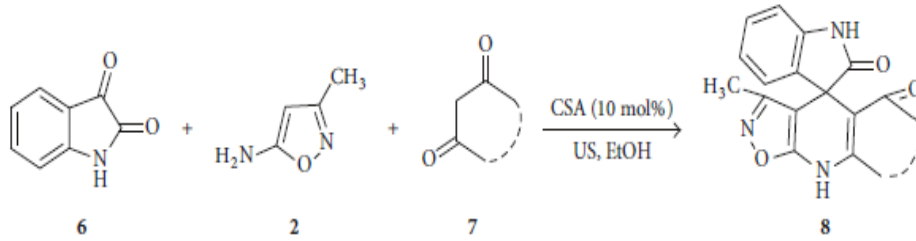
Tablo 2.2'deki model reaksiyonda oda sıcaklığında ve katalizör olmadan reaksiyonun ilerlemediği gözlemlenmiştir. Bir katalizörün varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için oda sıcaklığında ilk olarak diklorometan varlığında paratoluen sülfonik asit kullanılmıştır. Daha sonra en iyi katalizörü ve en iyi verimi elde etmek için CH₂Cl₂, TfOH, CSA, TCA (trikloroasetik asit), TFA (trifloroasetik asit) gibi katalizörler kullanılmıştır. Bu reaksiyon koşullarından sonra en iyi verimin diklorometan çözücüsü varlığında CSA katalizörü eşliğinde yapılan reaksiyon olduğuna karar verilmiştir. [16]

Şekil 2.8 ve 2.9'da gösterilen literatür örneğinde CSA varlığında, ultrasonik ortam altında benzaldehit, 1,3-indandion ve 5-amino-3-metilizoksazol bileşiklerinin tepkimesinde ise bir tek kap yöntemiyle yeni spirooksindol ve izoksazolopiridin türevi bileşiklerin sentezi amaçlanmıştır.[11]



Şekil 2.8:İzoksazolopiridin Türevlerinin Üç Bileşenli Sentezi.[11]

Model reaksiyon örneğinde katalizör kullanılmadan, US koşullar altında EtOH varlığında yaklaşık olarak 300 dakikada gerçekleşen sentezin verimi %35 olarak bildirilmiştir. Aynı reaksiyon örneği CSA varlığında 180 dakikada %52 verimle gerçekleşmiştir.[11]



Şekil 2.9:Spirooksindol türevlerinin üç bileşenli sentezi.

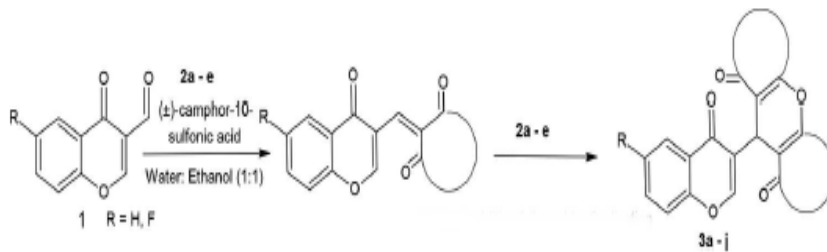
Tablo 2.3’de ise katalizör olarak kullanılan CSA’nın hangi oranlarda kullanıldığında daha iyi verim oluşturabileceği reaksiyon koşullarına ait optimizasyon sonuçlarını göstermektedir .

Tablo 2.3:Bileşik sentezinde (±) -CSA katalizör yüklemesinin optimizasyonu.[11]

(+)-CSA (mol %)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Koşulları	Zaman (dk)	Verim %
-	40	US	300	35
5	40	US	180	52
5	70	US	120	58
10	70	US	120	65
15	70	US	120	71
20	70	US	120	72
20	78	Δ(refluks)	360	51

Tablo 2.3’de görüldüğü gibi en uygun reaksiyon koşulu %20 mol CSA kullanıldığında meydana gelmiştir.[11]

Şekil 2.10’da gösterilen diğer bir çalışmada, başlangıçta oda sıcaklığında katalizör kullanılmadan sentezlenmeye çalışılan 3-formilkromon ve 4-hidroksi kumarin (1,3-diketon) geri soğutucu altında sentezlenmiştir. Tablo 2.4’de gösterildiği gibi katalizör kullanılmadığında istenen verimlerde ürün elde edilememiştir. Etanol’ün çözücü olarak kullanıldığı sistemde reaksiyon verimi % 40 olmuştur. Daha sonra farklı katalizörler kullanılmış ve en iyisinin CSA olduğu kanaatine varılmıştır. [9]



Şekil 2.10:CSA katalizli kumarin’in diğer heterosiklik bileşiklerle sentezi.[9]

Tablo 2.4: 3-formilkromon ve 4-hidroksi kumarin reaksiyonunun verim tablosu.

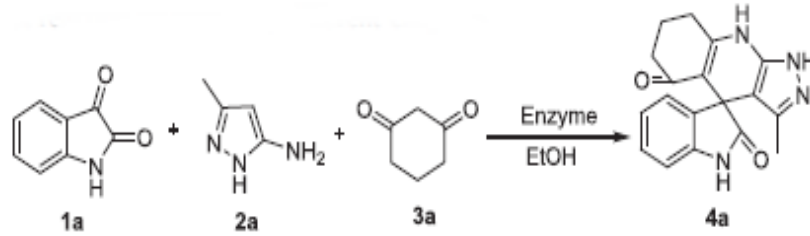
Numara	Katalizör	Katalizör (mol %)	Çözücü ve Reaksiyon Koşulları	Reaksiyon Süresi (dk)	Verim (%)
1	-	-	Su/RT	300	-
2	-	-	Su/Reflüks	280	-
3	-	-	Etanol/RT	300	-
4	-	-	Etanol/Reflüks	220	40
5	pTSA	20	Etanol/Reflüks	75	65
6	CSA	20	Etanol/Reflüks	40	80
7	P ₂ O ₅	20	Etanol/Reflüks	75	66
8	CuO	20	Etanol/Reflüks	120	62
9	FeCl ₃	20	Etanol/Reflüks	280	-
10	AcOH	20	Etanol/Reflüks	65	72
11	CSA	20	Su/ Reflüks	160	68
12	CSA	20	Su/EtOH(8/2)/Rf	110	72
13	CSA	20	Su/EtOH(6/4)/Rf	60	75
14	CSA	20	Su/EtOH(5/5)/Rf	35	85
15	CSA	20	Su/EtOH(4/6)/Rf	35	85
16	CSA	25	Su/EtOH(5/5)/Rf	35	85
17	CSA	30	Su/EtOH(5/5)/Rf	34	86

Yukarıdaki tabloda daha sonra katalizör CSA’nın farklı miktarlarda kullanılması ile elde edilen tepkime verimleri gösterilmiştir.[9]

2.5.2 Katalizörlü ve Katalizörsüz Ortamlarda Sentezlenen Spiro Bileşikler

Literatürde spiro bileşiklerin sentez aşamalarında birçok farklı katalizörler kullanılmış ya da ortamda hiç katalizör kullanılmadan reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir.

Enzimatik katalizörler, uygun reaksiyon koşulları, yüksek verim eldesi ve oldukça çevre dostu olmalarından dolayı son yıllarda çok fazla tercih edilmektedir. Spiro bileşiklerin sentezinde katalizör olarak enzim de kullanılmıştır. Şekil 2.11’de gösterilen model reaksiyon örneğinde uygun biyolojik katalizörlerden olan enzimi bulmak amacıyla çeşitli enzim türlerinin senteze olan katkısı tablo halinde gösterilmiştir.[25]



Şekil 2.11:Farklı enzimler tarafından katalize edilen tek kap reaksiyonu.

Tablo 2.5: Farklı enzimler tarafından katalize edilen tek kap reaksiyon verimleri.[25]

Numara	Katalizör	Verim %
1	-	11
2	AA	25
3	DA	24
4	Papain	48
5	PPL	22
6	CALB	36
7	MJL	37
8	Denatüre Papain	14

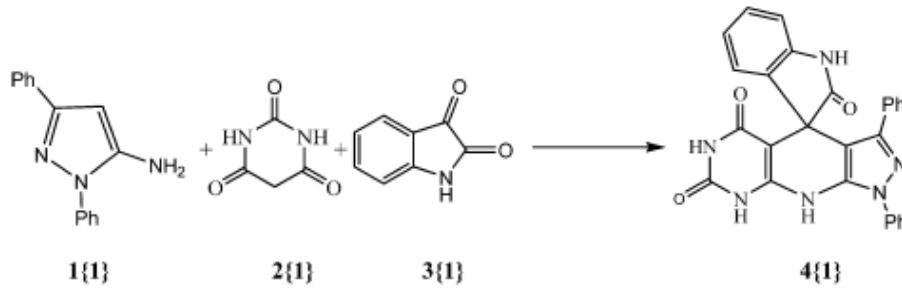
Tablo 2.5’de görüldüğü üzere en uygun katalizörün papain olduğu belirlenmiştir. Optimum koşulları belirlemek için farklı çözücüler ile de çalışıldığı görülmektedir.

Tablo 2.6: Tek kap reaksiyonu için reaksiyon koşullarının değerlendirilmesi.[25]

Numara	Çözücü	Papain Miktarı (mg)	Zaman (saat)	Sıcaklık (°C)	Verim (%)
1	DMSO	50	48	50	
2	DMF	50	48	50	
3	THF	50	48	50	34
4	CH ₃ CN	50	48	50	
5	Toluen	50	48	50	
6	MTBE	50	48	50	
7	Diokzan	50	48	50	
8	MeOH	50	48	50	50
9	EtOH	50	48	50	48
10	EtOH	50	48	50	25
11	EtOH	50	48	50	19
12	EtOH	20	48	50	23
13	EtOH	80	48	50	56
14	EtOH	100	48	50	54
15	EtOH	120	48	50	57
16	EtOH	80	12	50	14
17	EtOH	80	24	50	39
18	EtOH	80	72	50	63
19	EtOH	80	96	50	61
20	EtOH	80	72	20	14
21	EtOH	80	72	30	29
22	EtOH	80	72	37	52

Tablo 2.6’da belirtildiği gibi en iyi verim 80 mg papain varlığında, etanol çözücüsü içinde 50°C’de 72 saatte elde edilmiştir.[25]

Şekil 2.12’de gösterilen başka bir literatür çalışmasında bir reaksiyon ortamı olarak suyun kullanılmış olması oldukça dikkat çekmiştir. Su, tamamen yeşil kimya prensiplerine uygun bir çözücü olduğundan ve oldukça yüksek bir polarite özelliğine sahip olduğundan çoğu zaman tercih edilen bir çözücü olmuştur. İlk olarak spiro bileşiklerin sentezi için uygun koşulları sağlamak amacıyla p-TSA varlığında, klasik ısıtma koşulları altında model bir reaksiyon örneği oluşturulduğu görülmüştür.[26]



Şekil 2.12: Üç Bileşenli Sentez Reaksiyon Modeli.

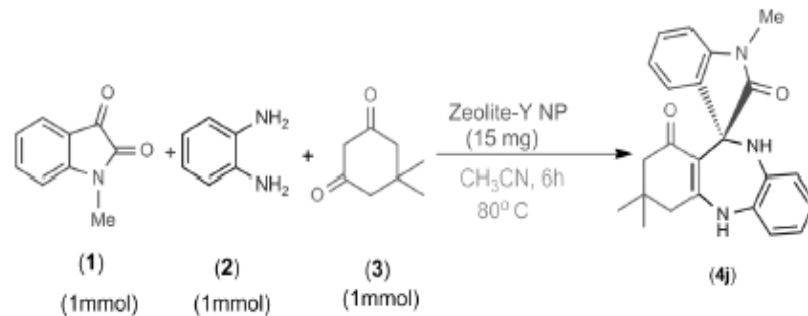
Tablo 2.7’de görüldüğü gibi en yüksek verim çözücüsü su olan reaksiyon örneğidir.

Tablo 2.7: Model reaksiyon koşulları ve verimler.[26]

Numara	Reaksiyon Koşulları	Katalizör	Zaman (saat)	Verim %
1	Çözücüsüz /100°C	p-TSA	12	45
2	CH ₃ CN(Refluks)	p-TSA	24	40
3	Su (reflüks)	p-TSA	24	90
4	Su (reflüks)		60	<30
5	EtOH (reflüks)	p-TSA	24	64
6	DMF (reflüks)	p-TSA	24	61

Literatürdeki bu çalışmada sentezlenen bileşikler, hem indol hem de diğer heterohalkalı parçaları aynı anda içerdiklerinden dolayı önemlidir.[26]

Nanokatalizörler, yeni ve önemli katalizör türlerindedir. Bir nanokatalizör olan metaloksitler, modern organik sentez yöntemleri içinde oldukça etkili olmuştur. Literatürde bir reaksiyonda nanokatalizör tercih edilmesinin sebebi, yüksek verimlerde ürünler oluşması, çevre dostu olması, ekonomik olması ve ortamdaki kolayca uzaklaştırılabilmesi olarak açıklanmaktadır. Şekil 2.13’deki literatür örneğinde kullanılan nanokatalizör zeolit’tir. Zeolitler, endüstride iyon değişim reçineleri, moleküler elekler, sorbentler ve katalizörler olarak yaygın olarak kullanılan kristalimsi alüminosilikatlardır. Zeolit-Y, doğal yüzey asitliği ve iyi hidrotermal stabilitesi nedeniyle nanokataliz alanındaki en etkili katalizördür. Şekil 2.13’de uygun bir model reaksiyon gösterilmiştir.[27]



Şekil 2.13:Spirodibenzo [1,4] diazepin türevlerinin sentezi.

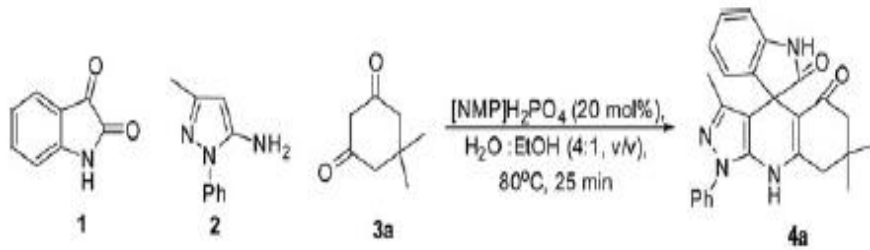
Tablo 2.8’de gösterildiği gibi farklı birkaç metal oksit katalizörleri ve çözücülerle optimum koşullar makale yazarlarınca belirlenmiştir.[27]

Tablo 2.8: Spirodibenzo [1,4] diazepin türevlerinin sentezi için reaksiyon koşullarının optimizasyonu.[27]

Numara	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Verim (%)
1	-	CH ₃ CN	80	26
2	HOAc	CH ₃ CN	80	52
3	p-TSA	CH ₃ CN	80	59
4	TFA	CH ₃ CN	80	61
5	Fe ₂ O ₃	CH ₃ CN	80	64
6	Ti O ₂	CH ₃ CN	80	58
7	Al ₂ O ₃	CH ₃ CN	80	71
8	AlCl ₃	CH ₃ CN	80	69
9	ZnFe ₂ O ₄ NP	CH ₃ CN	80	83
10	Zeolit-Y NP	DCE	65	72
11	Zeolit-Y NP	THF	60	77
12	Zeolit-Y NP	CH ₃ CN	80	92
13	Zeolit-Y NP	CH ₃ CN	100	92
14	Zeolit-Y NP	EtOH	80	83
15	Zeolit-Y NP	H ₂ O	80	46
16	ZnTi O ₃ NP	CH ₃ CN	80	82

Zeolit-Y, diğer metal oksit nano parçacıklarından daha yüksek yüzey asiditesinden dolayı kısa bir reaksiyon süresi içerisinde maksimum verim sağladığı için en iyi katalizör seçimi olmuştur.[27]

Çok bileşenli reaksiyonlar sentetik çeşitliliğin artması için olanaklar sağlamaktadır. Yeşil kimya prensiplerine uygunluğu ve çok bileşenli reaksiyonlara uyumu birçok spiro bileşiğin sentezi için hem ekonomik hem de çevresel açıdan önem sağlamaktadır. Şekil 2.14’de verilen model reaksiyon ve tabloda farklı katalizörler kullanılarak en çok verim sağlayan katalizör üzerinden makale yazarlarınca sentez gerçekleştirilmiştir. [28]



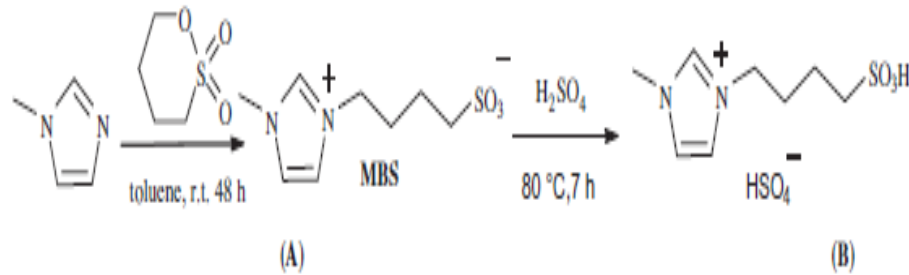
Şekil 2.14: Spirooksindol sentezi.

Tablo 2.9: Farklı reaksiyon koşullarında spirooksindol bileşiklerinin sentezi.[28]

Numara	Çözücü	Katalizör	Katalizör (%)	Sıcaklık (°C)	Zaman (dk)	Verim (%)
1	EtOH	p-TSA	20	80	240	30
2	EtOH	AcOH	20	80	120	50
3	EtOH	[NMP]HSO ₄	20	80	80	65
4	EtOH	[NMP]H ₂ PO ₄	20	80	50	75
5	MeOH	[NMP]H ₂ PO ₄	20	80	60	65
6	H ₂ O	[NMP]H ₂ PO ₄	20	80	40	80
7	CH ₃ CN	[NMP]H ₂ PO ₄	20	80	110	70
8	THF	[NMP]H ₂ PO ₄	20	80	90	65
9	H ₂ O:EtOH(4/1)	[NMP]H ₂ PO ₄	20	80	25	92
10	H ₂ O:EtOH(4/1)	[NMP]H ₂ PO ₄	20	100	25	90
11	H ₂ O:EtOH(4/1)	[NMP]H ₂ PO ₄	20	60	40	85
12	H ₂ O:EtOH(4/1)	[NMP]H ₂ PO ₄	10	80	50	75
13	H ₂ O:EtOH(4/1)	[NMP]H ₂ PO ₄	30	80	25	90
14	-	[NMP]H ₂ PO ₄	20	80	25	85

Tablo 2.9’da gösterildiği gibi makale yazarlarının ilk kullandığı katalizör para-toluen sülfonik asittir. Daha sonra farklı katalizörler de kullanılmış ve en uygun katalizörün [NMP]H₂PO₄ olduğuna karar verilmiştir. [NMP]H₂PO₄ varlığında farklı çözücüler ve çözücü oranları, sıcaklık değerleri değiştirilerek en uygun reaksiyon ortamı belirlenmiştir.[28]

Şekil 2.15’deki farklı bir literatür çalışmasında, ilk olarak model reaksiyon oluşturulmuş ve daha sonra çeşitli iyonik sıvı / su sistemlerinin reaksiyon süresi ve ürün verimi üzerindeki etkileri araştırılarak reaksiyon koşullarının optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Farklı reaksiyon koşulları altında gerçekleştirilen model reaksiyonun sonuçları Tablo 2.10’daki gibidir. [29]



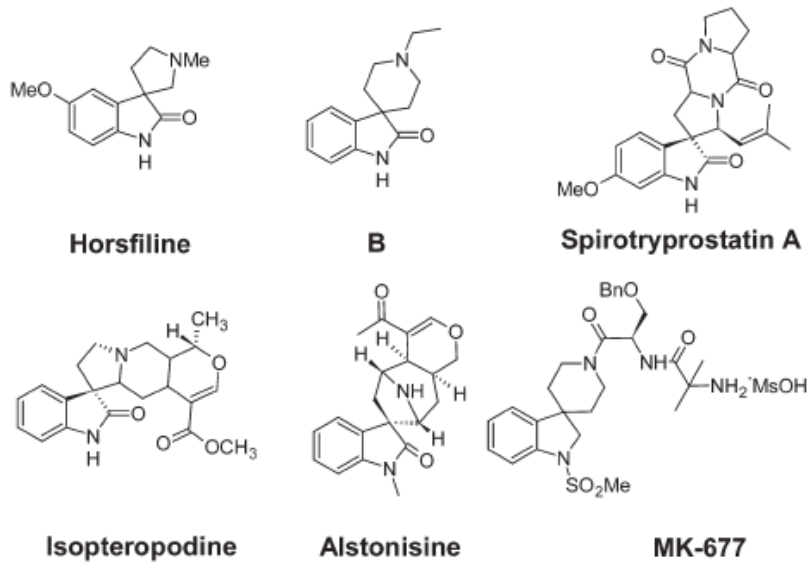
Şekil 2.15: SO₃H-işlevselleştirilmiş iyonik sıvının sentetik yollu reaksiyonu.

Tablo 2.10: Reaksiyon için çeşitli çözücülerin değerlendirilmesi.[29]

Numara	Reaksiyon Koşulları	Sıcaklık (°C)	Zaman	Verim (%)
1	[SFIL]/su 1/1	80	5 saat	68
2	[SFIL]/su 1/2	80	15dk	93
3	A	80	45dk	86
4	[bmim][BF ₄]	rt	5 saat	0
5	[bmim][BF ₄]/toluen 1:1	80	1,5 saat	İzolasyon problemi
6	Susuz ortam	80	2 saat	0
7	[bmim][BF ₄]/su 1/4	80	45dk	72
8	[bmim][BF ₄]/ su 1/3	80	25dk	80
9	[bmim][BF ₄]/ su 1/1	80	25dk	85
10	[bmim][BF ₆]/ su 1/1	80	35dk	70

Reaksiyon farklı sürelerde ve farklı çözücülerde gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda en iyi verimle sentez işlemi [SFIL]/su (1:2) ile sağlanmıştır.[29]

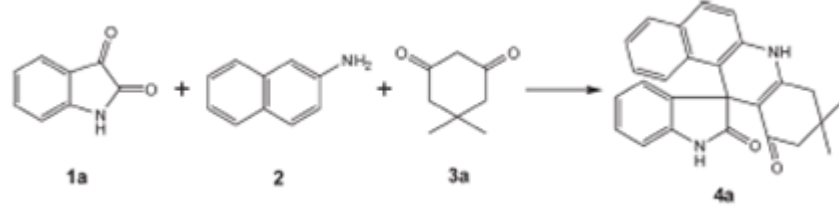
Spiroindol sistemleri benzersiz bir yapısal diziyeye ve belirgin farmakolojik aktiviteye sahiptir. Spiroindol yapılarında anestetikler (horsfiline ve B), antitümör ve antimikrobiyal ajanlar (alstonisin), mikrotübül inhibitörleri (spirotryprostatin A), serotonin reseptör modülatörleri (izopteropodin) ve büyüme hormonu sekretagogları (MK-677) spiroindol çekirdeğini içeren önemli alkaloidlerdir. Bunların haricinde dihidropiridin (DHP) günümüz ilaç keşiflerinde oldukça önemli kemotiplerden birini temsil etmektedir. [30]



Şekil 2.16: Spiroindol birimi içeren önemli alkaloidler.

Tablo 2.11’de gösterilen literatür örneğinde ise spiro bileşiklerin eldesi için PEG 400 / H₂O çözücü olarak kullanılmıştır.[30]

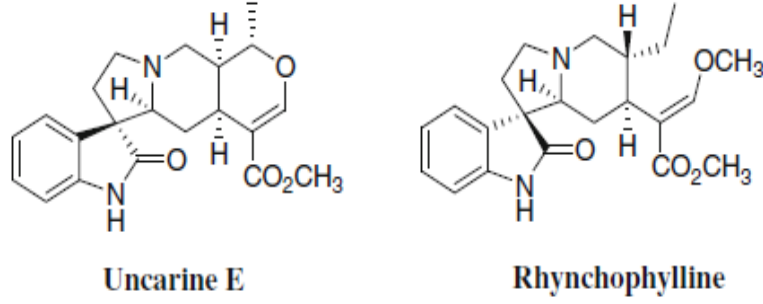
Tablo 2.11: Reaksiyon koşullarının optimizasyonu.[30]



Numara	Zaman	Çözücü	Katalizör	Verim (%)
1	2 saat	H ₂ O	p-TSA	12
2	2 saat	PEG 400/ H ₂ O (1/4)	p-TSA	28
3	2 saat	PEG 400/ H ₂ O (1/2)	p-TSA	52
4	1 saat	PEG 400/ H ₂ O (1/1)	p-TSA	88
5	1 saat	PEG 400/ H ₂ O (1/1)	L-prolin	85
6	1 saat	PEG 400/ H ₂ O (1/1)	Beta-CD	72
7	30 dk	PEG 400/ H ₂ O (1/1)	-	87
8	30 dk	EtOH/H ₂ O (1/1)	-	51
9	30 dk	Aseton/ H ₂ O (1/1)	-	76
10	30 dk	PEG 400	-	61
11	30 dk	EtOH	-	42

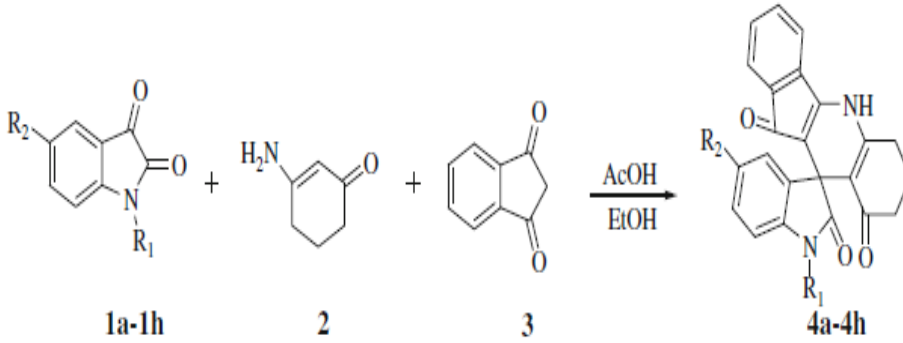
Bu çalışmada, dihidropiridin türevi taşıyan spiro bileşiklerin en iyi verimle sentezlerinin gerçekleştirilmesi için tek kap protokolünde üç bileşenli sentez gerçekleştirildiği görülmektedir. Tablo 2.11’de de görüldüğü gibi makale yazarlarının denemelerinde en düşük verim sulu ortamda ve p-TSA katalizörlüğünde gerçekleşen sentezdir. Verimin düşük olmasının nedeni saf suyun sudaki reaktantlarının zayıf çözünürlüğünden dolayıdır. Çözünürlüğü ve reaksiyon verimini artırmak amacıyla çözücü olarak polietilen glikol 400 ve suyun farklı hacim oranlarının denemeleri yapılmıştır. Bunun yanısıra ayrıca katalizörlerin de reaksiyon üzerindeki etkileri araştırılmıştır ve en iyi verimin p-TSA katalizörlüğünde, polietilen glikol 400 varlığında sulu ortamda (1:1) olduğu belirlenmiştir.[30]

Literatür çalışmasında şekil 2.18’de gösterilen spirooksindol türevi bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Spirooksindoller, birçok doğal ürün ve ilaçta bulunan etken maddelerin yapıtaşlarıdır. Örneğin; uncarine E ve rhynchophylline uncaria tomentosa adlı bitkinin izole edilmesi sonucu elde edilen iki doğal alkaloiddir. [31]



Şekil 2.17:Spirooksindol içeren alkaloidler.

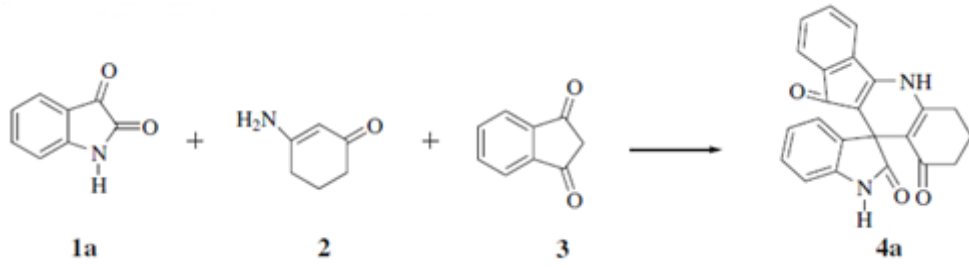
Bunların, amnezik ilaçların sebebiyet verdiği bellek kesintileri üzerinde yararlı bir etkisinin olduğu görülmüştür. Literatürde mevcut olan şekil 2.18'deki model reaksiyon geri soğutucu altında gerçekleştirilmiştir ve farklı reaksiyon koşulları incelenmiştir. [31]



Şekil 2.18:İndenokinolin-spirooksindollerin üç bileşenli sentezi.

Tablo 2.12'de katalizör ve çözücü sistemlerine bağlı olarak elde edilen tepkime verimleri görülmektedir. En yüksek verim asetik asit katalizörlüğünde ve çözücü olarak etanolün kullanıldığı reaksiyon ortamında elde edilmiştir.[31]

Tablo 2.12: Reaksiyon koşullarının optimizasyonu.[31]



Numara	Ürün	Katalizör	Çözücü	Verim (%)
1	4a	-	EtOH	84.2
2	4a	AcOH	EtOH	87.4
3	4a	p- TSA	EtOH	67.4
4	4a	-	AcOH	<50



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bileşiklerin sentezlenmesi ve saflaştırılması sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, Heidolph marka RV 05 ST 1BP model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Sentezlenen saf ve yeni maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

TLC kontrollerinde “Merck Silikajel 60” (70 – 230 mesh), floresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile Camag 254 / 366 nm UV lamba kullanıldı.

UV/VIS spektrumları SHIMADZU UV-2600 UV-VIS spektrofotometre cihazıyla Kırklareli Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı’nda alındı.

Kızılötesi spektrumları (FTIR) ATR yöntemiyle “Perkin-Elmer Spectrum 100” FTIR spektrofotometresi ile, Yıldız Teknik Üniversitesi’nde alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C (APT) NMR) Yıldız Teknik Üniversitesinde Bruker Ac-500MHz, NMR cihazıyla, dimetilsülfoksit-d (d_6 -DMSO)’de alındı.

Floresans spektrumları Photon Technology International (PTI) QM30 spektrofotometresi ile Kırklareli Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı’nda alındı.



4.DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1 Spirobenzoakridindion Türevlerinin Sentezi

4.1.1 Klasik Isıtma Ortamında Genel Yöntem

100 mL'lik bir balonda oda sıcaklığında CSA (0.01 mmol, 10 mol %) ve/veya Triton x-100/su, 1-naftilamin (1,00 mmol), isatin (1,00 mmol) ve β -dikarbonil bileşiği (1,00 mmol) EtOH (5 mL) içinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 100 °C'de geri soğutucu varlığında yağ banyosunda 12-24 saat ısıtıldı. TLC ile izlenen tepkime sonlandırıldı. EtOH döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra karışım su ile yıkandı ardından NaHCO₃ çözeltisi (10 ml), ve etil asetat (3x10 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra süzüldü. Etil asetat çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen bileşikler EtOH çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı ve açık havada kurutuldu.

4.1.2 Ultrasonik Ortamda Genel Yöntem

100 mL'lik bir balonda oda sıcaklığında CSA (0.01 mmol, 10 mol %) ve/veya Triton x-100/su, 1-naftilamin (1,00 mmol), isatin (1,00 mmol) ve β -dikarbonil bileşiği (1,00 mmol), EtOH (2 mL) içinde çözüldü. Karışım 50 °C'de ultrasonik banyoda 2 saat ısıtıldı. TLC ile izlenen tepkime sonlandırıldı. EtOH döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra karışım su ile yıkandı ardından NaHCO₃ çözeltisi (10 ml), ve etil asetat (3x10 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra süzüldü. Etil asetat çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen bileşikler EtOH çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı ve açık havada kurutuldu.

4.2 Spiropirazolokinolindion Türevlerinin Sentezi

4.2.1 Klasik Isıtma Ortamında Genel Yöntem

100 mL'lik bir balonda oda sıcaklığında CSA (0.01 mmol, 10 mol %) veya Triton x-100/su, 1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-amin (1,00 mmol), isatin (1,00 mmol) ve β -dikarbonil bileşiği (1,00 mmol) etil alkol (5 mL) içinde çözüldü. Karışım 100 °C'de geri soğutucu altında yağ banyosunda 12-24 saat ısıtıldı. TLC ile izlenen tepkime sonlandırıldı. EtOH döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra karışım su ile yıkandı ardından NaHCO₃ çözeltisi (10 ml), ve EtOAc (3x10 ml) ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda

uzaklaştırıldı.Elde edilen bileşikler etil alkol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı ve açık havada kurutuldu.

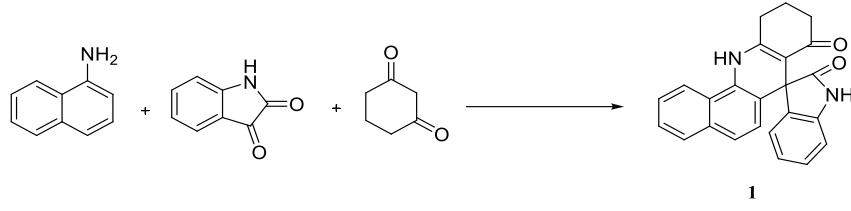
4.2.2 Ultrasonik Ortamda Genel Yöntem

100 mL'lik bir balonda oda sıcaklığında CSA (0.01 mmol, 10 mol %) veya Triton x-100/su, 1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-amin (1,00 mmol), isatin (1,00 mmol) ve β -dikarbonil bileşiği (1,00 mmol) EtOH (2 mL) içinde çözüldü. Karışım 50 °C'de ultrasonik banyoda 2 saat ısıtıldı. TLC ile izlenen tepkime sonlandırıldı. EtOH döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra karışım su ile yıkandı ardından NaHCO₃ çözeltisi (10 ml), ve EtOAc (3x10 ml) ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen bileşikler EtOH çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı ve açık havada kurutuldu.

4.3 DPPH Radikali Giderme Aktivitesi Tayini

Serbest radikal yakalama etkinliği deneyi 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikali kullanılarak Brand-Williams'in metoduna göre çalışıldı.[32] Sentezlenen yeni bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda hazırlanan örnekleri (25-400 μ g/mL) ve standart çözeltilerden (25-400 μ g/mL) 1'er mL alınarak, 2mL 0.2mM DPPH (etanol'de) çözeltisi ilave edildi. Vortekslendikten sonra oda koşullarında karanlıkta 30 dakika bekletildi ve 517 nm'de absorbansları okundu.

4.4. 10,11-Dihidro-8*H*-spiro[benzo[*c*]akridin-7,3'-indolin]-2',8(9*H*,12*H*)-dion Bileşğinin Sentezi (Bileşik 1, C₂₄H₁₈N₂O₂)



Genel yöntemde belirtildiğı üzere, 1-naftilamin, isatin ve sikloheksan-1,3-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Renksiz kristaller, erime noktası: 264-266 °C; verim: % 76

4.4.1 10,11-Dihidro-8*H*-spiro[benzo[*c*]akridin-7,3'-indolin]-2',8(9*H*,12*H*)-dion Bileşğinin Spektroskopik Analiz Verileri

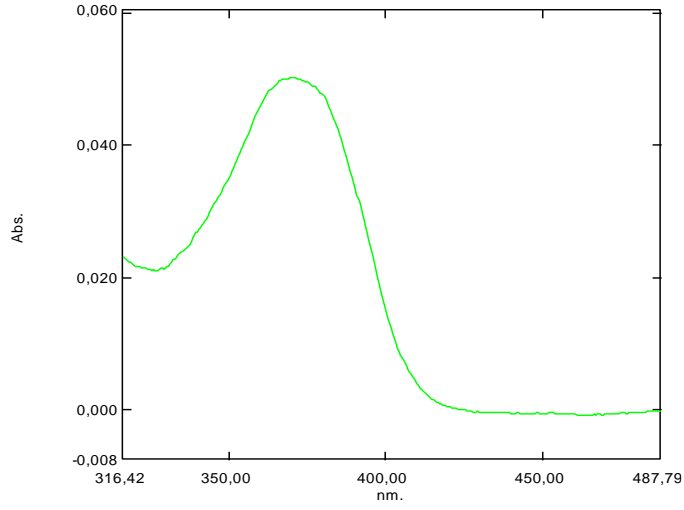
U-VIS: λ_{\max} : 370,50 nm

Floresans Spektrumu: λ_{\max} (emisyon): 437 nm

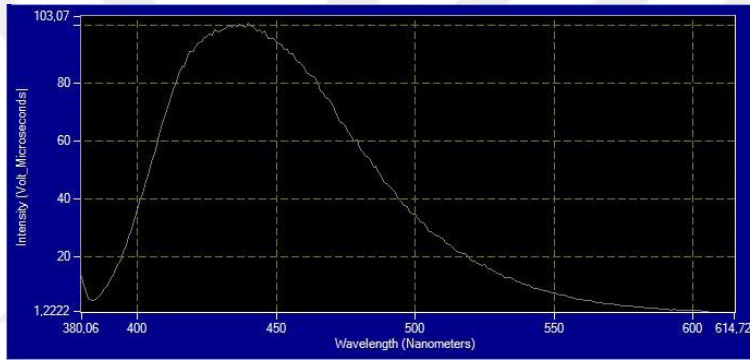
FTIR (ATR): ν =3362 (N-H gerilimi), 3295 (N-H gerilimi), 3059 (aromatik =C-H gerilimleri), 2939 (alifatik C-H gerilimleri), 1697 (C=O gerilimi), 1604, 1514 (aromatik C=C gerilimleri), 1499, 1469 (alifatik C-H eğilimleri), 1333, 1275 (alifatik C=C gerilmeleri), 1086 (C-N salınımı) cm⁻¹.

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): δ = 1.85-1.96 (m, 2H, CH₂), 2.12-2.21 (m, 2H, CH₂), 2.79-2.88 (m, 2H, CH₂), 6.39-7.79 (m, 8H, Ar), 8.33 (d, J= 8.34, 1H, Ar), 8.50 (d, J= 8.49 Hz, 1H, Ar), 9.88 (s, 1H, NH), 10.39 (s, 1H, NH)ppm.

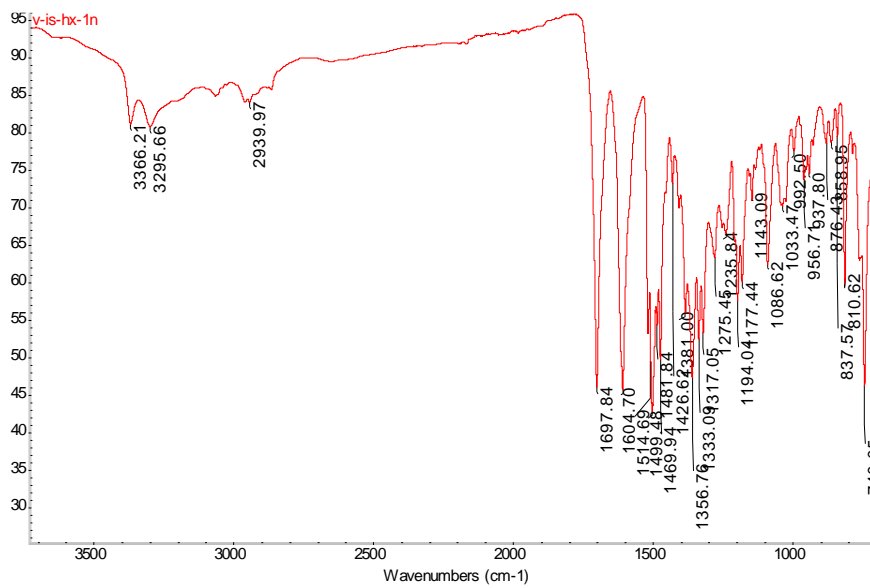
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): δ = 21.09 (CH₂), 27.21 (CH₂), 36.71 (CH₂), 51.65 (kuarterner C), 106.95 (Ar C), 107.21(Ar C), 108.85 (Ar C), 118.52 (Ar C), 121.39 (Ar C), 121.48 (Ar C), 122.11 (Ar C), 123.08 (Ar C), 123.36 (Ar C), 124.15 (Ar C), 126.30 (Ar C), 127.29 (Ar C), 128.02 (Ar C), 129.96 (Ar C), 132.50 (Ar C), 140.33 (Ar C), 141.16 (Ar C), 154.51 (Ar C), 180.98 (C=O), 192.83 (C=O) ppm.



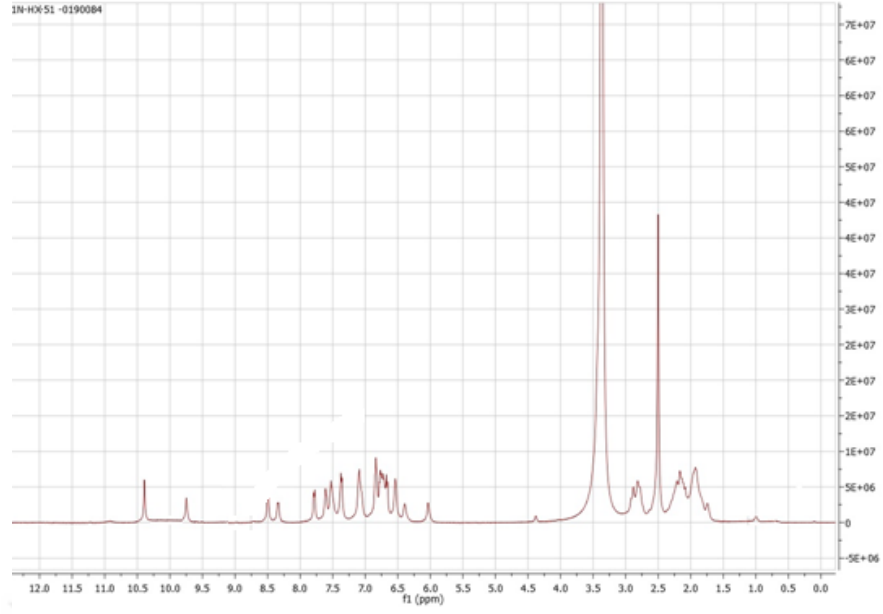
Şekil 4.1: Bileşik 1'in UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).



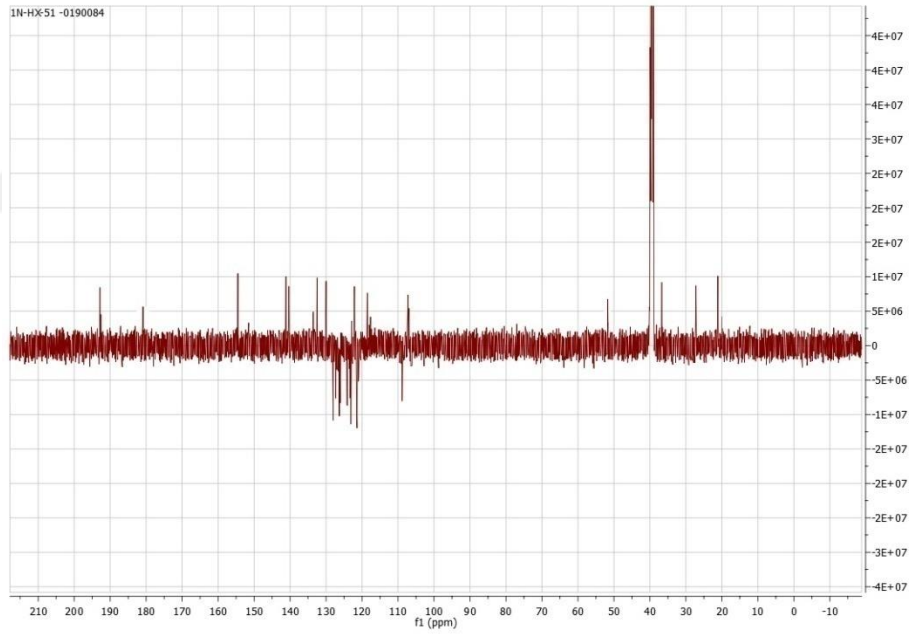
Şekil 4.2: Bileşik 1'in floresans (emisyon) spektrumu (1×10^{-5} M).



Şekil 4.3: Bileşik 1'in FTIR spektrumu.

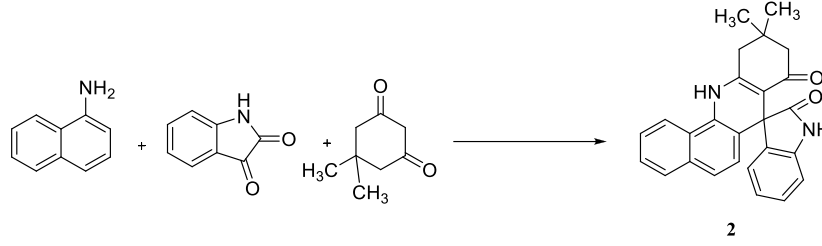


Şekil 4.4: Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 4.5: Bileşik 1'in ^{13}C (APT) NMR spektrumu.

4.510,10-Dimetil-10,11-dihidro-8*H*-spiro[benzo[*c*]akridin-7,3'-indolin]-2',8(9*H*,12*H*)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C₂₆H₂₂N₂O₂)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 1-naftilamin, isatin ve 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Renksiz kristaller, erime noktası: 273-275 °C; verim: % 73.

4.5.1 10,10-Dimetil-10,11-dihidro-8*H*-spiro[benzo[*c*]akridin-7,3'-indolin]-2',8(9*H*,12*H*)-dion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri

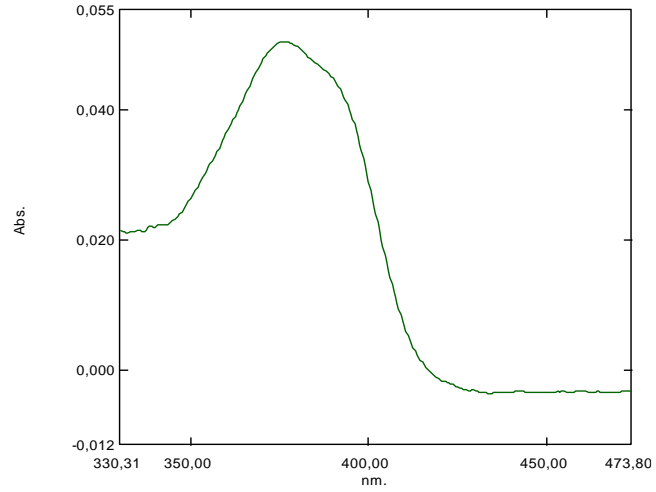
U-VIS: λ_{\max} : 377,00 nm

Floresans Spektrumu: λ_{\max} (emisyon): 450 nm

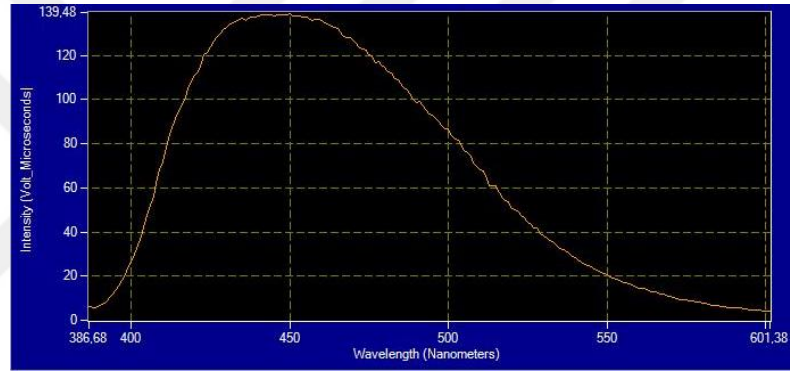
FTIR (ATR): $\nu=3516$ (N-H gerilimi), 3252 (N-H gerilimi), 3008 (aromatik =C-H gerilimleri), 2957 (alifatik C-H gerilimleri), 1739, 1721 (C=O gerilimi), 1609, 1592 (aromatik C=C gerilimleri), 1485, 1461 (alifatik C-H eğilimleri), 1333, 1266 (alifatik C=C gerilmeleri), 1133, 1093 (C-N salınımı) cm^{-1} .

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): $\delta=$ 1.04 (s, 3H, CH₃), 1.07 (s, 3H, CH₃), 2.00 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, CH₂), 2.17 (br s, 1H, CH₂), 2.51 (m, 2H, CH₂), 6.68 (d, $J= 8.7$ Hz, 1H, Ar), 6.75-6.92 (m, 3H, Ar), 7.09 (t, $J= 8.2$ Hz, 1H, Ar), 7.38 (d, $J= 8.7$ Hz, 1H, Ar), 7.53 (t, $J= 7.4$ Hz, 1H, Ar), 7.61 (t, $J= 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.79 (d, $J= 8.1$ Hz, 1H, Ar), 8.49 (d, $J= 8.6$ Hz, 1H, Ar), 9.35 (s, 1H, NH), 10.40 (s, 1H, NH)ppm.

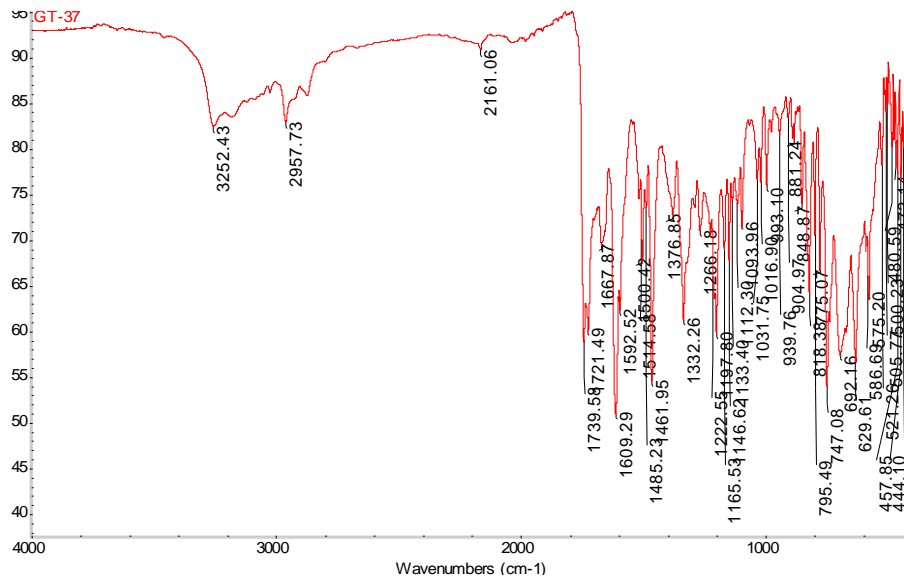
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): $\delta=$ 18.50 (CH₃), 27.01 (CH₃), 28.45(C(CH₃)₂), 32.15 (CH₂), 50.31 (CH₂), 56.01 (kuarterner C), 105.94 (Ar C), 108.93 (Ar C), 118.62 (Ar C), 121.39 (Ar C), 122.17 (Ar C), 123.06 (Ar C), 123.19 (Ar C), 124.14 (Ar C), 124.18 (Ar C), 126.02 (Ar C), 126.26 (Ar C), 127.27 (Ar C), 127.99 (Ar C), 130.20 (Ar C), 132.56 (Ar C), 140. 19 (Ar C), 141.26 (Ar C), 152. 56 (Ar C), 180.82 (C=O), 192.48 (C=O) ppm.



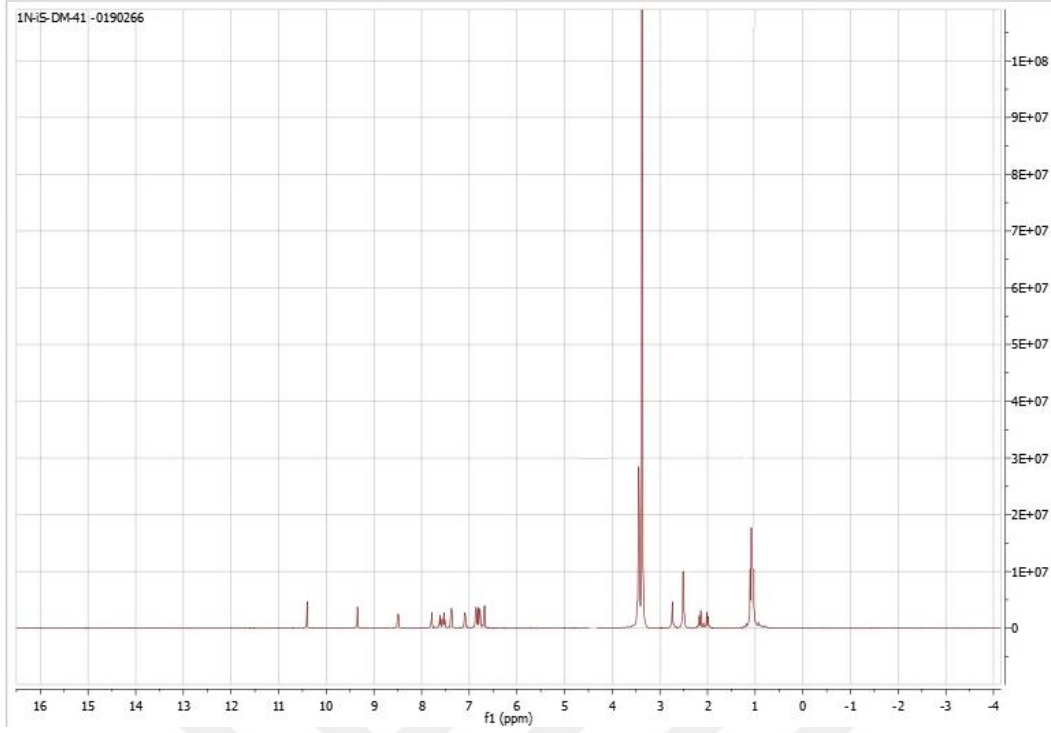
Şekil 4.6: Bileşik 2'nin UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).



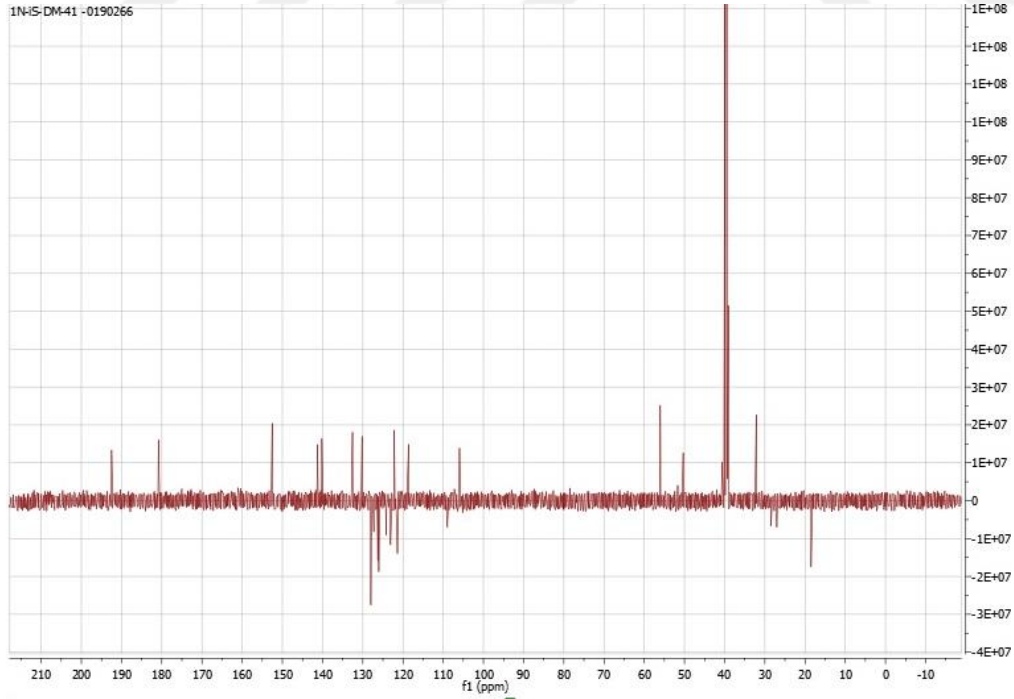
Şekil 4.7: Bileşik 2'nin floresans spektrumu (1×10^{-5} M).



Şekil 4.8: Bileşik 2'nin FTIR spektrumu.

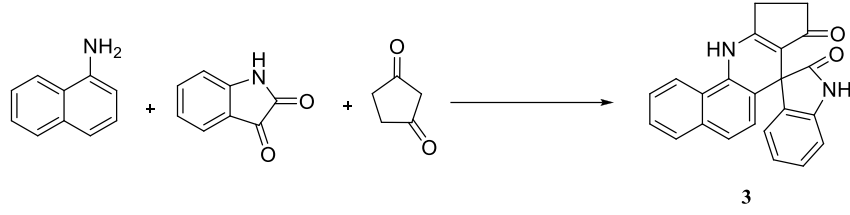


Şekil 4.9: Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 4.10: Bileşik 2'nin ^{13}C (APT) NMR spektrumu.

4.6 9,10-Dihidro-8*H*-spiro[benzo[*h*]siklopenta[*b*]kinolin-7,3'-indolin]-2',8(11*H*)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C₂₃H₁₆N₂O₂)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 1-naftilamin, isatin ve siklopentan-1,3-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Renksiz kristaller, erime noktası: 230-232 °C; verim: % 70.

4.6.1 9,10-Dihidro-8*H*-spiro[benzo[*h*]siklopenta[*b*]kinolin-7,3'-indolin]-2',8(11*H*)-dion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri

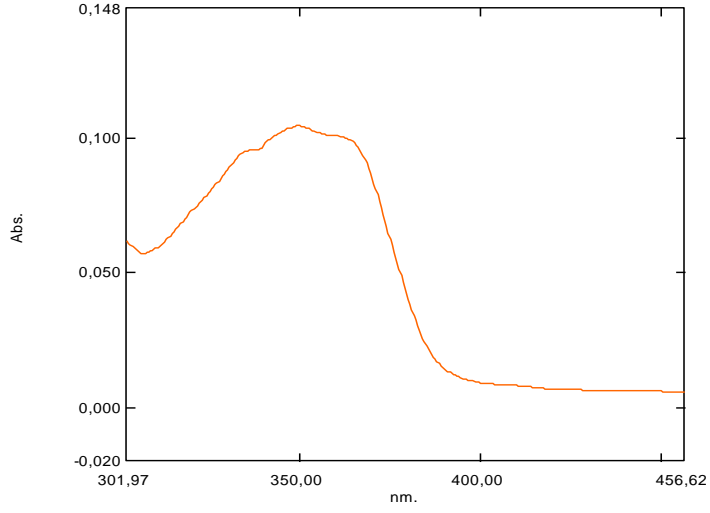
U-VIS: λ_{\max} : 349,00 nm

Floresans Spektrumu: λ_{\max} (emisyon): 415 nm

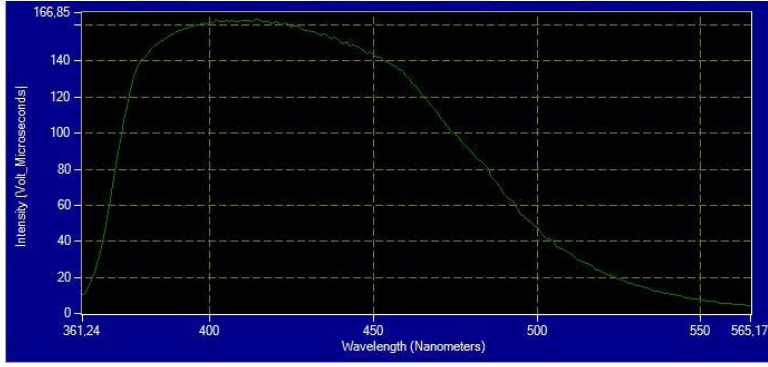
FTIR (ATR): ν = 3219 (N-H gerilimi), 3040 (aromatik =C-H gerilimleri), 2955 (alifatik C-H gerilimleri), 1712 (C=O gerilimi), 1607, 1515 (aromatik C=C gerilimleri), 1463, 1381 (alifatik C-H eğilimleri), 1333, 1228 (alifatik C=C gerilmeleri), 1093, 1064 (C-N salınımı) cm⁻¹.

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): δ = 2.29-2.32 (m, 2H, CH₂), 2.88-2.92 (m, 2H, CH₂), 6.85-6.95 (m, 2H, Ar), 7.12-7.19 (m, 3H, Ar), 7.41-7.64 (m, 5H, Ar), 10.30 (s, 1H, NH), 10.46 (s, 1H, NH)ppm.

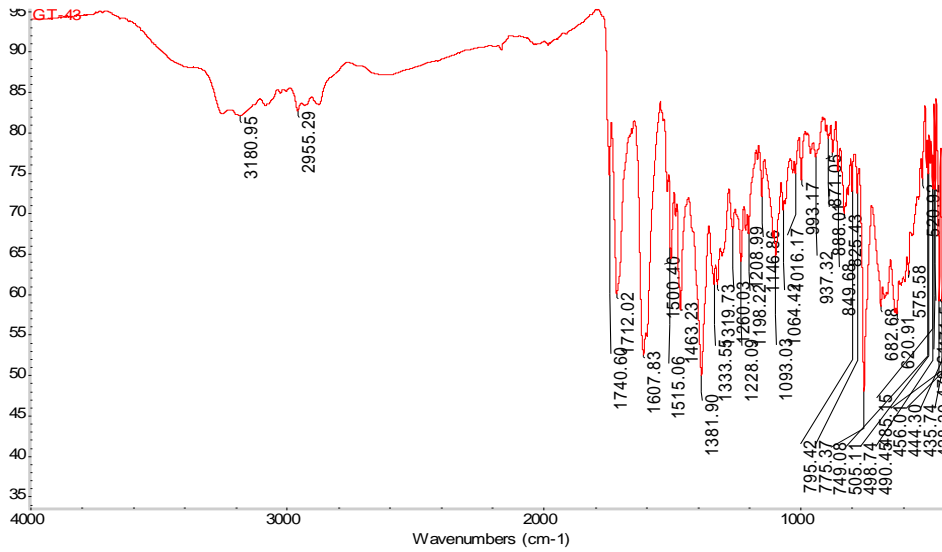
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): δ = 24.87 (CH₂), 33.02 (CH₂), 56.02 (kuarterner C), 109.22 (Ar C), 110.44 (Ar C), 117.49 (Ar C), 118.42 (Ar C), 121.26 (Ar C), 121.96 (Ar C), 122.69 (Ar C), 123.46 (Ar C), 124.38 (Ar C), 124.84 (Ar C), 126.24 (Ar C), 126.44 (Ar C), 128.09 (Ar C), 131.79 (Ar C), 132.82 (Ar C), 138.24 (Ar C), 141.43 (Ar C), 166.13 (Ar C), 179.38 (C=O), 199.06 (C=O) ppm.



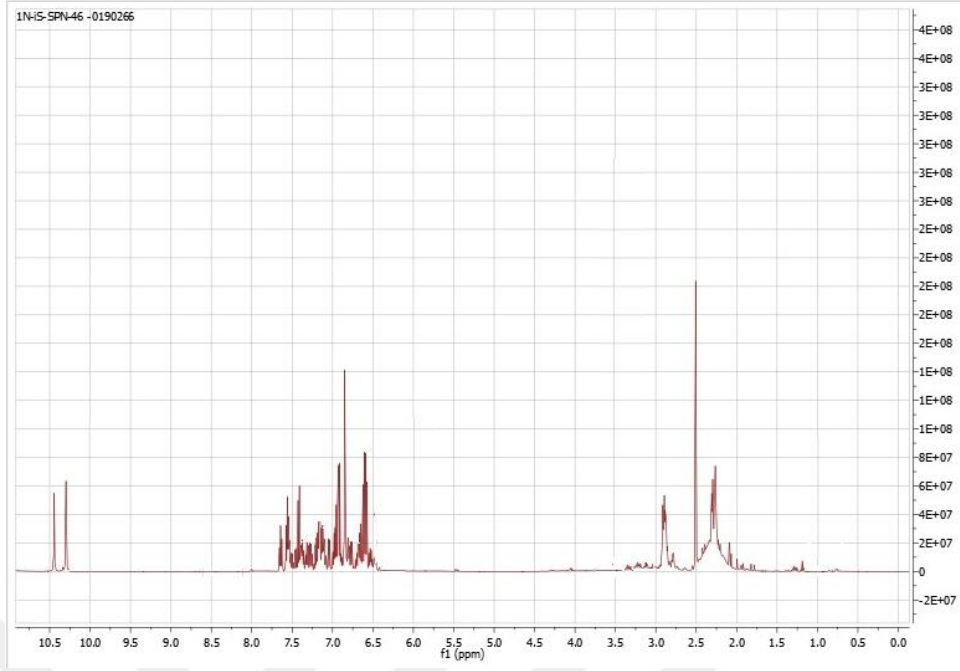
Şekil 4.11: Bileşik 3'ün UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).



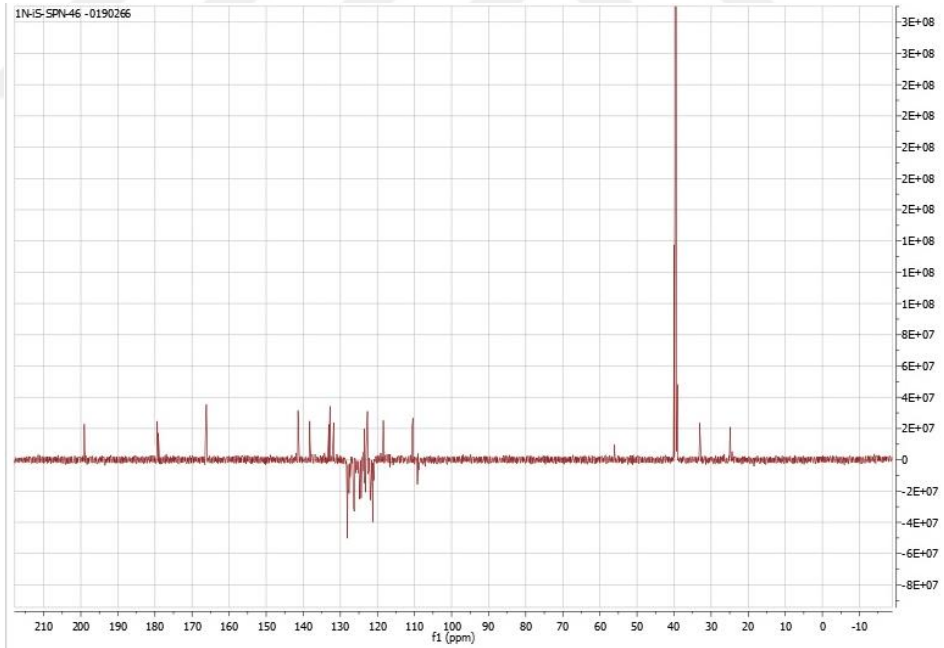
Şekil 4.12: Bileşik 3'ün floresans spektrumu (1×10^{-5} M).



Şekil 4.13: Bileşik 3'ün FTIR spektrumu.

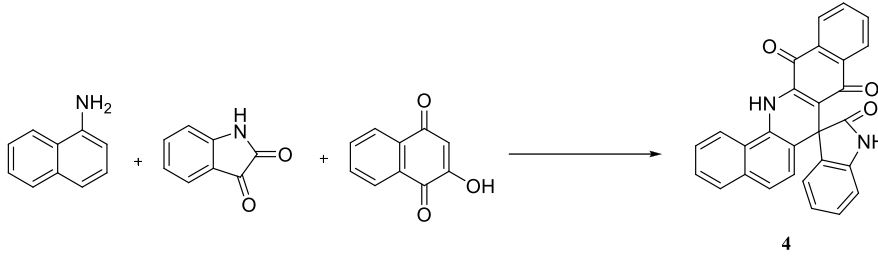


Şekil 4.14: Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu.



Şekil 4.15: Bileşik 3'ün ^{13}C (APT) NMR spektrumu.

4.7 8*H*-spiro[dibenzo[*b,h*]akridin-7,3'-indolin]-2',8,13(14*H*)-trion Bileşğinin Sentezi (Bileşik 4, C₂₈H₁₆N₂O₃)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 1-naftilamin, isatin ve 2-hidroksinaftalen-1,4-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Koyu kırmızı renkli kristaller, erime noktası: 256-258 °C; verim: % 67.

4.7.1 8*H*-spiro[dibenzo[*b,h*]akridin-7,3'-indolin]-2',8,13(14*H*)-trion Bileşğinin Spektroskopik Analiz Verileri

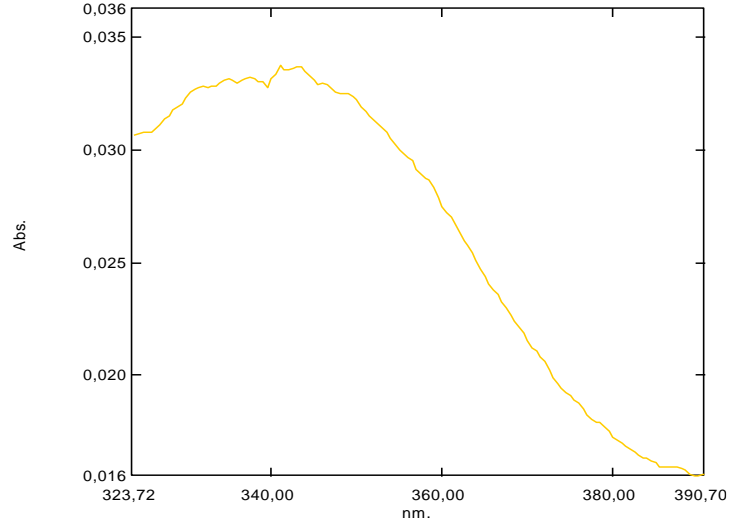
U-VIS: λ_{\max} : 341,00 nm

Floresans Spektrumu: λ_{\max} (emisyon): 453 nm

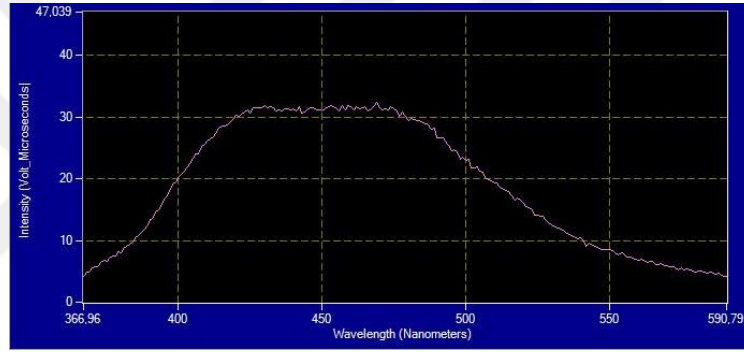
FTIR (ATR): $\nu=3374$ (N-H gerilimi), 3204 (N-H gerilimi), 3040 (aromatik =C-H gerilimleri), 2969 (alifatik C-H gerilimleri), 1712, 1689 (C=O gerilimi), 1615, 1593 (aromatik C=C gerilimleri), 1471(alifatikC-H eğilimleri), 1362, 1277 (alifatik C=C gerilmeleri), 1103 (C-N salınımı) cm⁻¹.

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): $\delta= 6.52-6.79$ (m, 4H, Ar), 6.91-7.30 (m, 6H, Ar), 7.52-8.00 (m, 4H, Ar), 10.30 (s, 1H, NH), 10.68 (s, 1H, NH)ppm.

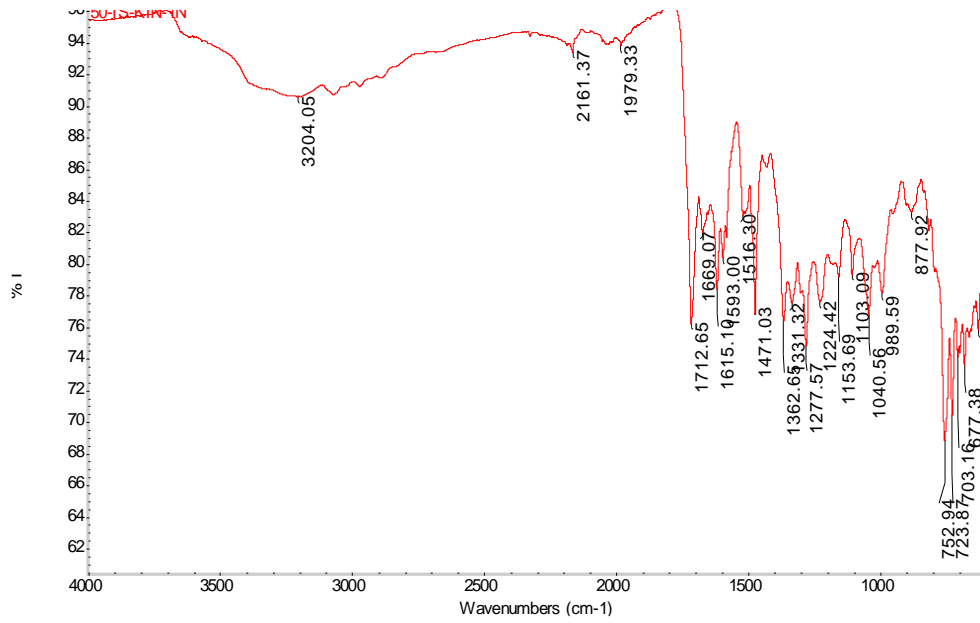
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): $\delta= 51.45$ (kuarterner C), 109.30 (Ar C), 115.11 (Ar C), 123.38 (Ar C), 124.12 (Ar C), 125.36 (Ar C), 125.75 (Ar C), 126.12 (Ar C), 127.30 (Ar C), 128.02 (Ar C), 128.74 (Ar C), 129.96 (Ar C), 130.43 (Ar C), 133.10 (Ar C), 133.90 (Ar C), 134.87 (Ar C), 136.94 (Ar C), 138.53 (Ar C), 140.82 (Ar C), 143.56 (Ar C), 147.00 (Ar C), 178.84 (C=O), 179.40 (C=O), 179.95 (C=O) ppm.



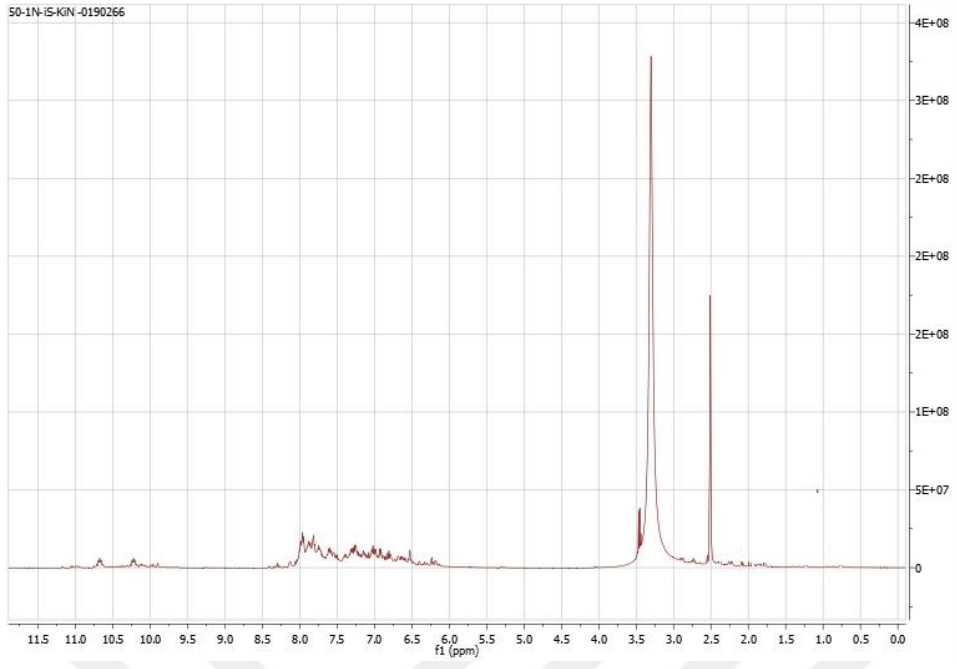
Şekil 4.16: Bileşik 4'ün UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).



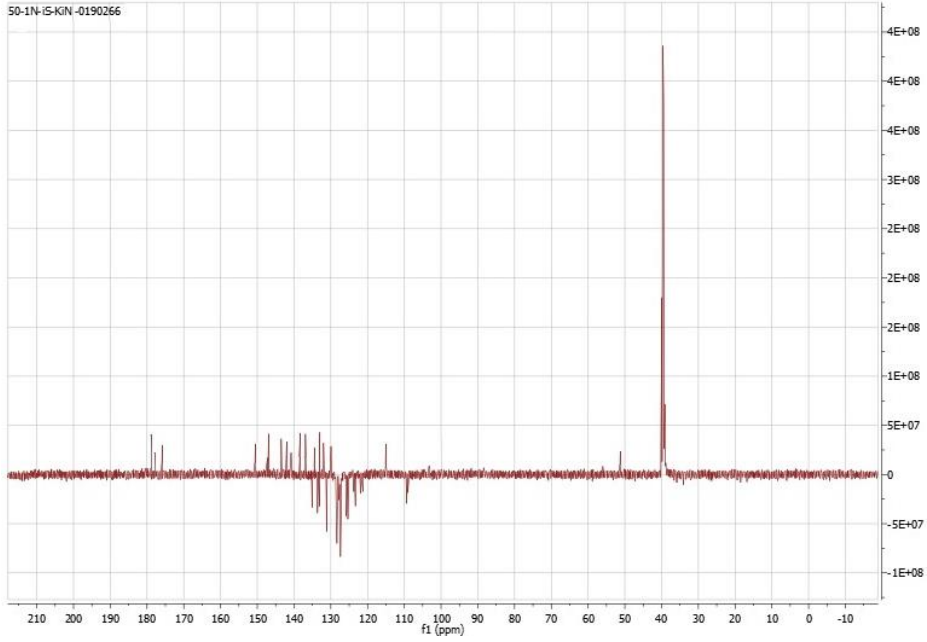
Şekil 4.17: Bileşik 4'ün floresans spektrumu (1×10^{-5} M).



Şekil 4.18: Bileşik 4'ün FTIR spektrumu.

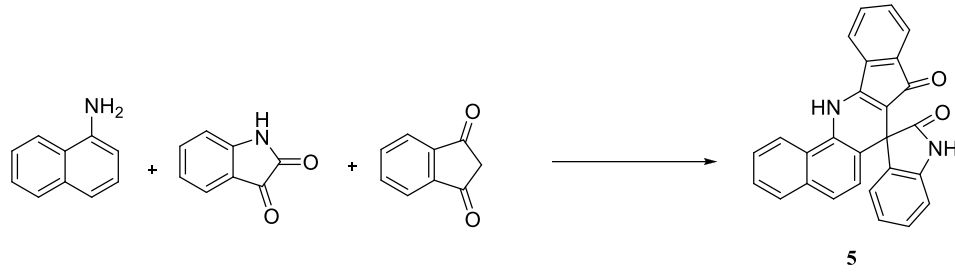


Şekil 4.19: Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu.



Şekil 4.20: Bileşik 4'ün ^{13}C (APT) NMR spektrumu.

4.8 Spiro[benzo[*h*]indeno[1,2-*b*]kinolin-7,3'-indolin]-2',8(13*H*)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C₂₇H₁₆N₂O₂)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 1-naftilamin, isatin ve 1*H*-inden-1,3(2*H*)-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Koyu kırmızı renkli kristaller, erime noktası: 221-223 °C; verim: % 65.

4.8.1 Spiro[benzo[*h*]indeno[1,2-*b*]kinolin-7,3'-indolin]-2',8(13*H*)-dion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri

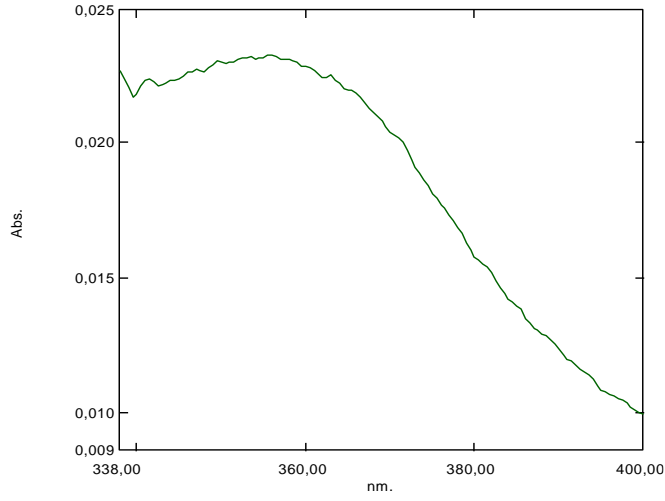
U-VIS: λ_{max} : 355,50 nm

Floresans Spektrumu: λ_{max} (emisyon): 419 nm

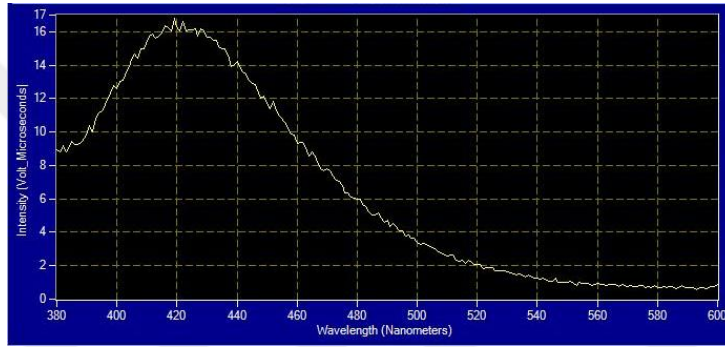
FTIR (ATR): $\nu=3345$ (N-H gerilimi), 3086 (aromatik =C-H gerilimleri), 2912 (alifatik C-H gerilimleri), 1702 (C=O gerilimi), 1621, 1590 (aromatik C=C gerilimleri), 1483, 1468 (alifatik C-H eğilimleri), 1350, 1278 (alifatik C=C gerilmeleri), 1119, 1089 (C-N salınımı) cm⁻¹.

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): $\delta= 6.62-6.79$ (m, 3H, Ar), 6.90-7.12 (m, 4H, Ar), 7.18-7.70 (m, 4H, Ar), 7.90-8.70 (m, 3H, Ar), 10.38 (s, 1H, NH), 10.63 (s, 1H, NH)ppm.

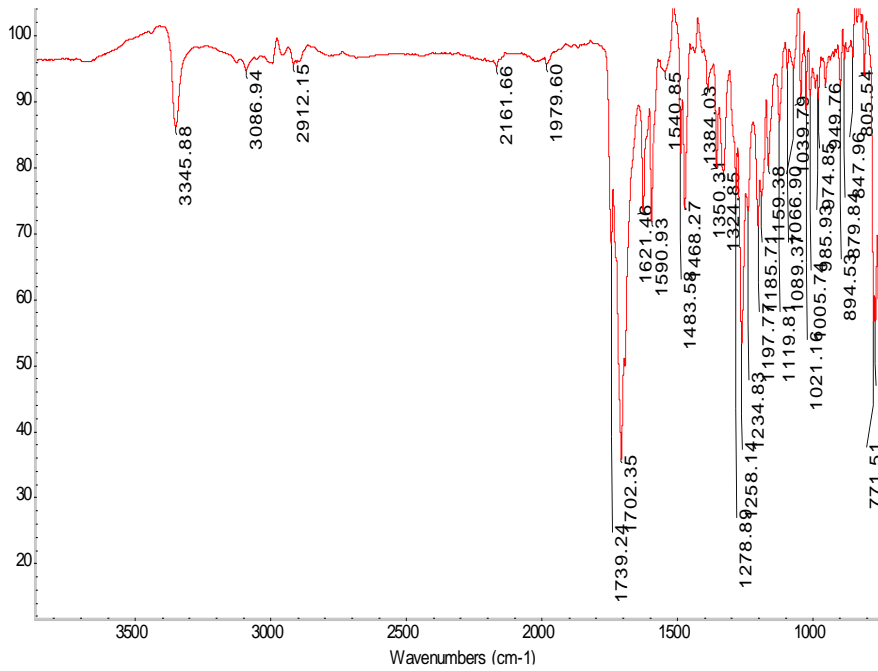
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): $\delta= 52.41$ (kuarterner C), 109.52 (Ar C), 109.85 (Ar C), 120.09 (Ar C), 120.61 (Ar C), 121.49 (Ar C), 122.18 (Ar C), 123.42 (Ar C), 124.58 (Ar C), 126.51 (Ar C), 126.76 (Ar C), 128.19 (Ar C), 128.30 (Ar C), 128.79 (Ar C), 130.40 (Ar C), 131.36 (Ar C), 132.86 (Ar C), 133.74 (Ar C), 135.88 (Ar C), 136.32 (Ar C), 137.96 (Ar C), 141.41 (Ar C), 142.05 (Ar C), 142.70 (Ar C), 156.02 (Ar C), 175.68 (C=O), 189.15 (C=O) ppm.



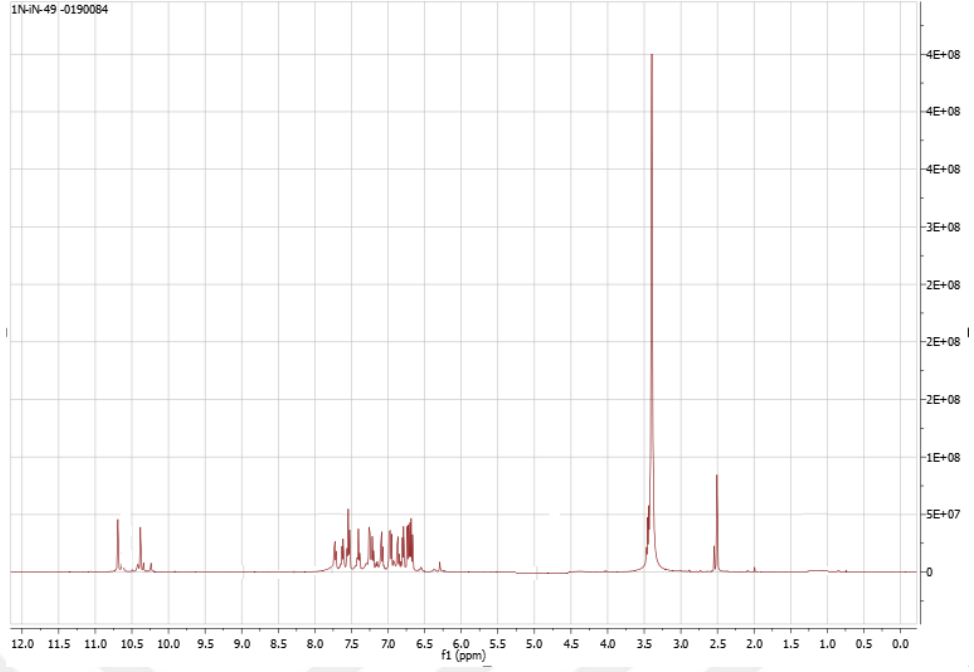
Şekil 4.21: Bileşik 5'in UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).



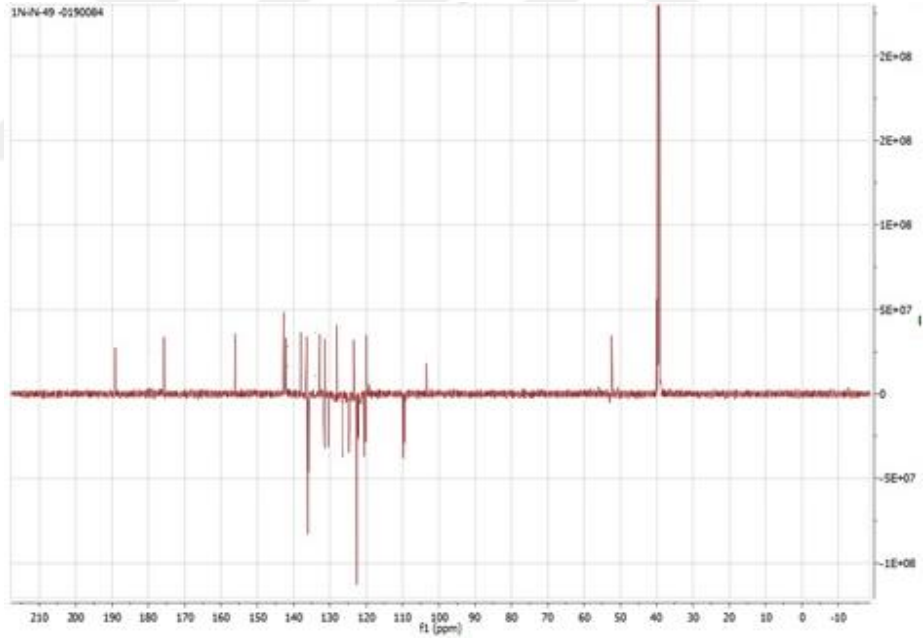
Şekil 4.22: Bileşik 5'in floresans spektrumu (1×10^{-5} M).



Şekil 4.23: Bileşik 5'in FTIR spektrumu.

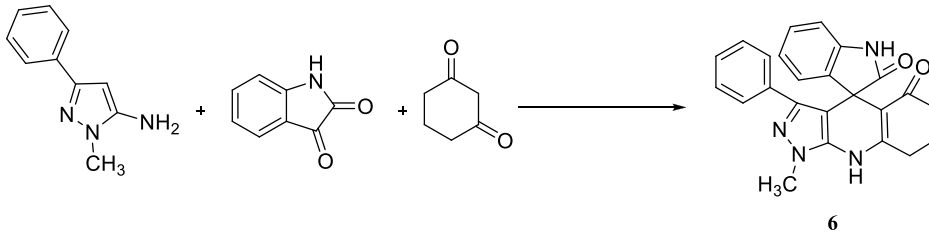


Şekil 4.24: Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 4.25: Bileşik 5'in ^{13}C (APT) NMR spektrumu.

4.9 1'-Metil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo[3,4-b]kinolin-2,5'(1H)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, C₂₄H₂₀N₄O₂)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amin, isatin ve 1H-inden-1,3(2H)-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Renksiz kristaller, erime noktası: 270-272 °C; verim: % 80.

4.9.1 1'-Metil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo[3,4-b]kinolin-2,5'(1H)-dion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri

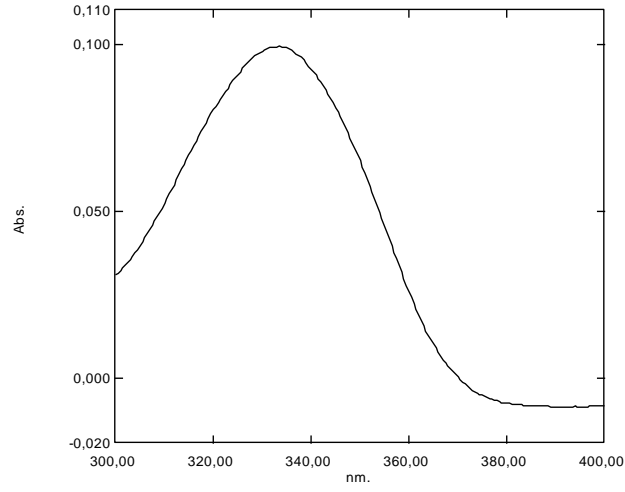
U-VIS: λ_{\max} : 333,50 nm

Floresans Spektrumu: λ_{\max} (emisyon): 437 nm

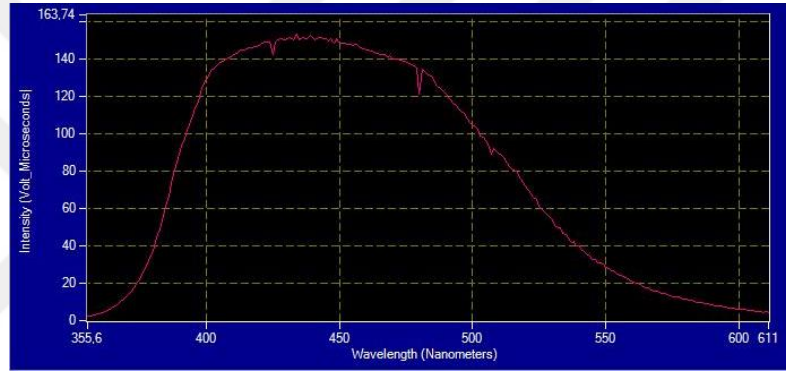
FTIR (ATR): $\nu=3356$ (N-H gerilimi), 3238 (N-H gerilimi), 3006 (aromatik =C-H gerilimleri), 2937 (alifatik C-H gerilimleri), 1690 (C=O gerilimi), 1620, 1546 (aromatik C=C gerilimleri), 1493, 1466 (alifatik C-H eğilimleri), 1324, 1254 (alifatik C=C gerilmeleri), 1135, 1086 (C-N salınımı) cm^{-1} .

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): $\delta=$ 1.81-1.93 (m, 2H, CH₂), 2.06-2.17 (m, 2H, CH₂), 2.69 (d, J= 4.3 Hz, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, N-CH₃), 6.45 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J= 7.3 Hz, 2H), 6.80 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 7.0 Hz, 1H, Ar), 6.98-7.08 (m, 3H, Ar), 7.18 (t, J= 7.2 Hz, 1H, Ar), 9.70 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, NH)ppm.

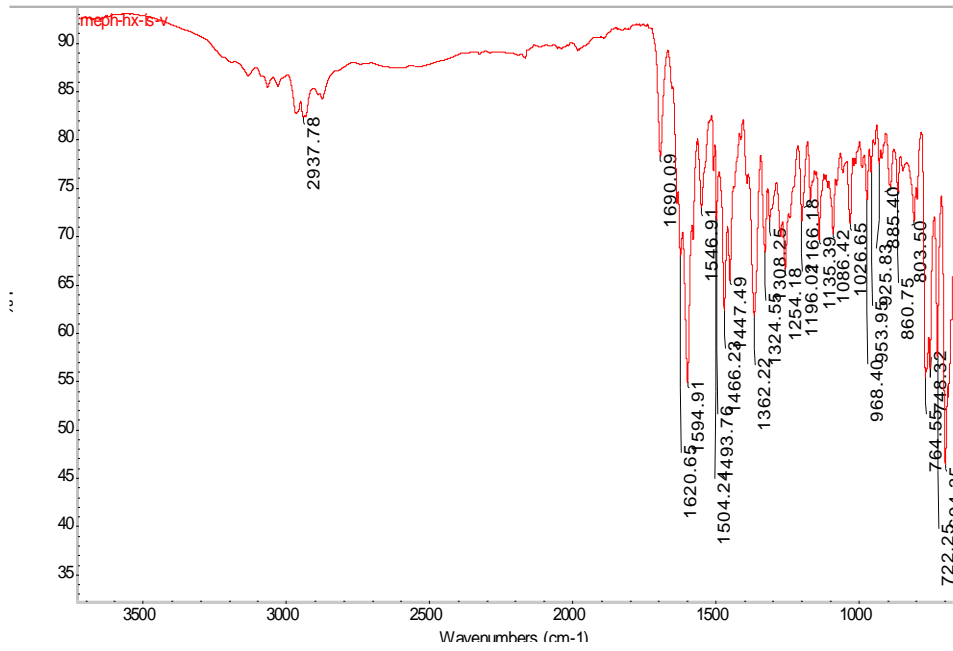
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): $\delta=$ 21.01 (CH₂), 27.72 (CH₂), 35.06 (CH₂), 37.12 (N-CH₃), 50.12 (kuarterner C), 99.81 (Ar C), 108.52 (Ar C), 108.92 (Ar C), 120.90 (Ar C), 123.03 (Ar C), 127.01 (Ar C), 127.06 (Ar C), 127.28 (Ar C), 128.39 (Ar C), 129.12 (Ar C), 132.50 (Ar C), 133.39 (Ar C), 137.23 (Ar C), 138.55 (Ar C), 142.30 (Ar C), 147.02 (Ar C), 153.88 (Ar C), 179.66 (C=O), 193.12 (C=O) ppm.



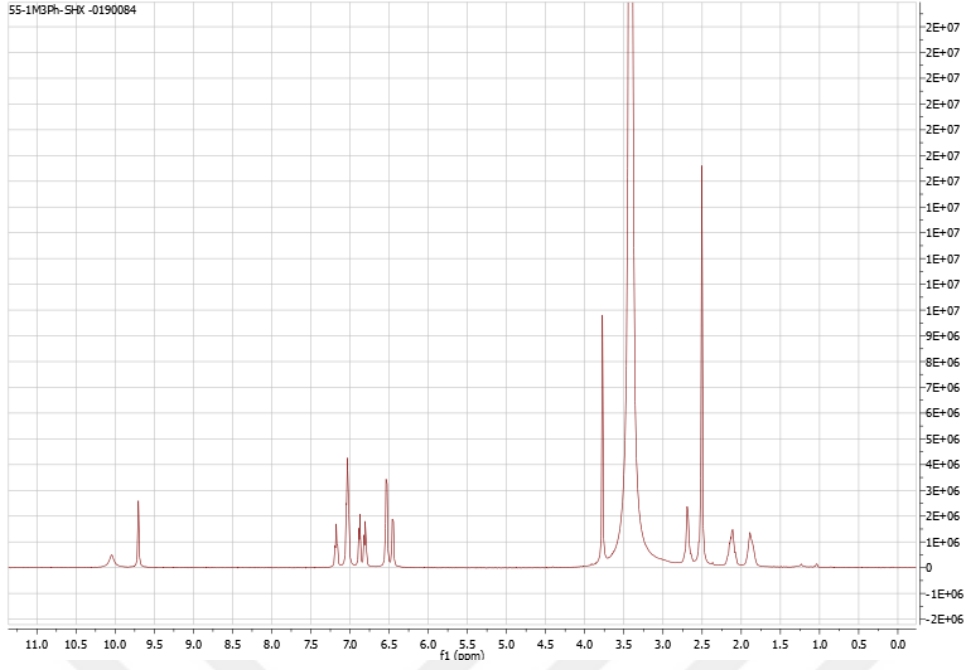
Şekil4.26: Bileşik 6'nın UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).



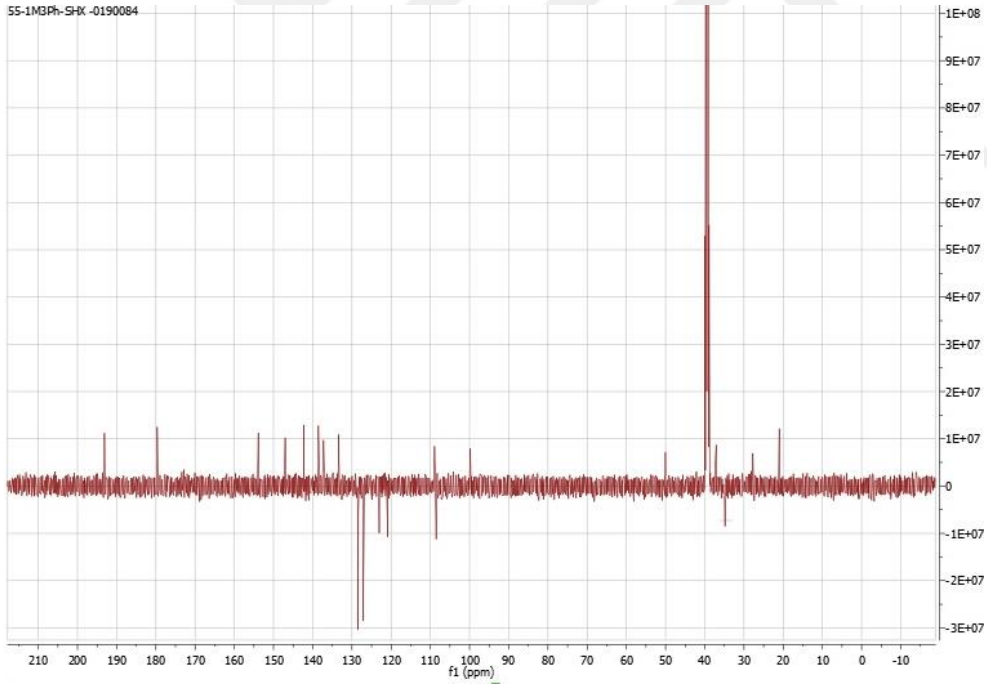
Şekil4.27: Bileşik 6'nın floresans spektrumu (1×10^{-5} M).



Şekil4.28: Bileşik 6'nın FTIR spektrumu.

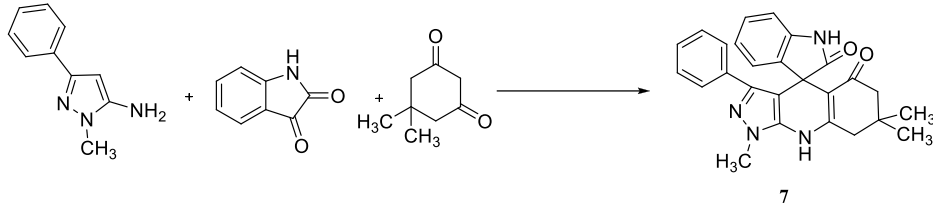


Şekil 4.29: Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu.



Şekil 4.30: Bileşik 6'nın ¹³C (APT) NMR spektrumu.

4.10 1',7',7'-Trimetil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo[3,4-b]kinolin-2,5'(1H)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, C₂₆H₂₄N₄O₂)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amin, isatin ve 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Renksiz kristaller, erime noktası: 278-280 °C; verim: % 76.

4.10.1 1',7',7'-Trimetil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo[3,4-b]kinolin-2,5'(1H)-dion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri

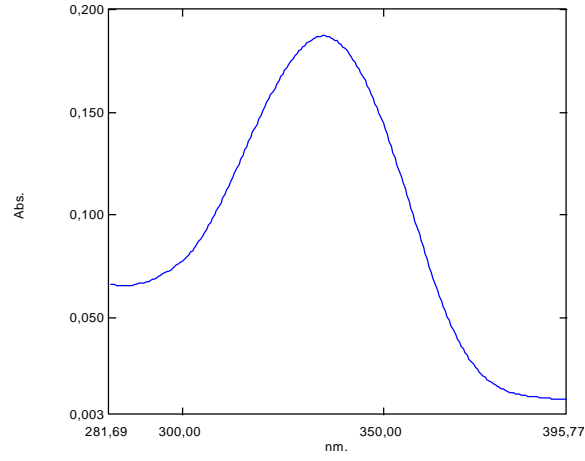
U-VIS: λ_{\max} : 335,00 nm

Floresans Spektrumu: λ_{\max} (emisyon): 420 nm

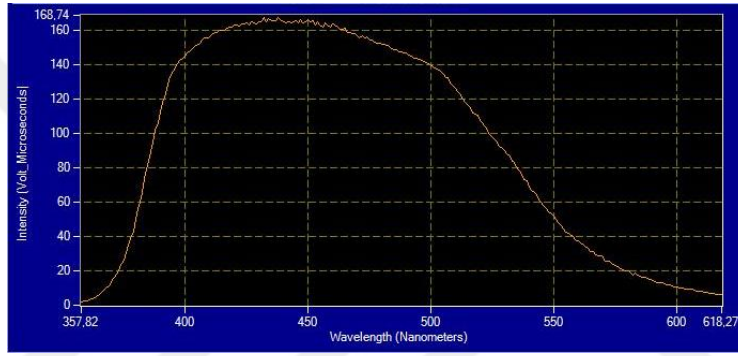
FTIR (ATR): ν =3618 (N-H gerilimi), 3320 (N-H gerilimi), 3087, 3011 (aromatik =C-H gerilimleri), 2988, 2956 (alifatik C-H gerilimleri), 1682 (C=O gerilimi), 1629, 1576 (aromatik C=C gerilimleri), 1472, 1406 (alifatik C-H eğilimleri), 1366, 1320, 1285 (alifatik C=C gerilmeleri), 1196, 1084 (C-N salınımı) cm⁻¹.

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): δ = 1.01 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃), 1.96 (d, J =16.0 Hz, 1H, CH₂), 2.08 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH₂), 2.51 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, CH₃), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar), 6.54-6.57 (m, 2H, Ar), 6.79-6.83 (m, 1H, Ar), 6.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Ar), 7.01-7.07 (m, 3H, Ar), 7.16-7.20 (m, 1H, Ar), 9.72 (s, 1H, NH), 10.01 (s, 1H, NH)ppm.

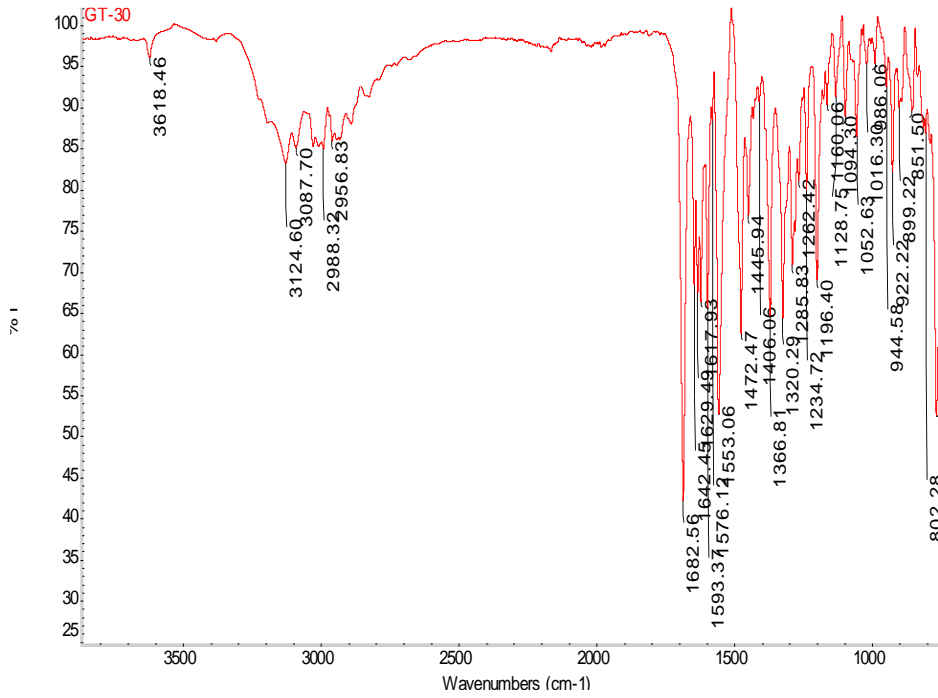
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): δ = 26.82 (CH₃), 28.13 (CH₃), 32.04 (C(CH₃)₂), 35.07 (N-CH₃), 41.00 (CH₂), 49.01 (CH₂), 50.56 (kuarternar C), 99.81 (Ar C), 107.64 (Ar C), 108.59 (Ar C), 120.93 (Ar C), 122.91 (Ar C), 127.08 (Ar C), 127.29 (Ar C), 128.37 (Ar C), 133.41 (Ar C), 137.37 (Ar C), 138.47 (Ar C), 142.35 (Ar C), 147.02 (Ar C), 151.92 (Ar C), 179.57 (C=O), 192.82 (C=O) ppm.



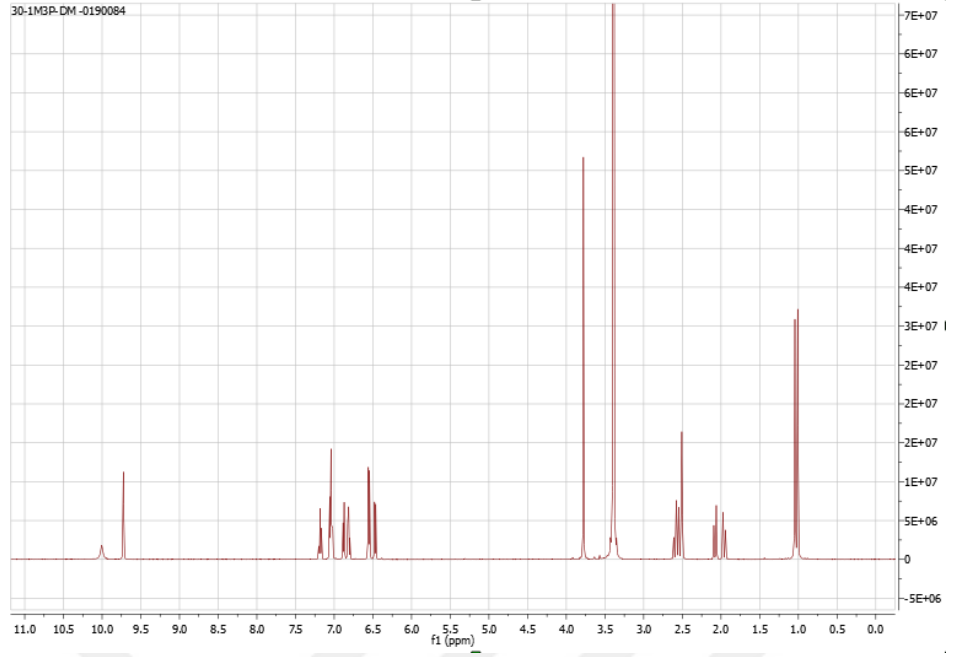
Şekil 4.31: Bileşik 7'nin UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).



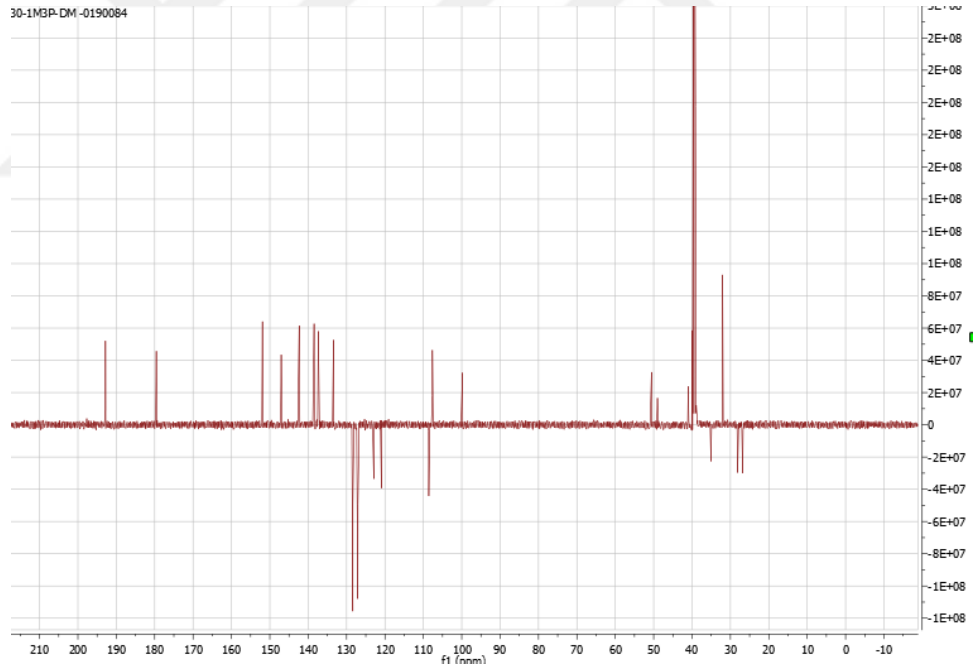
Şekil 4.32: Bileşik 7'nin floresans spektrumu (1×10^{-5} M).



Şekil 4.33: Bileşik 7'nin FTIR spektrumu.

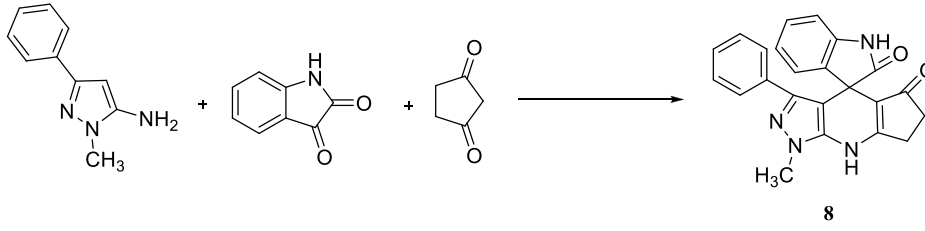


Şekil 4.34: Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 4.35: Bileşik 7'nin ^{13}C (APT) NMR spektrumu.

4.11 1-Metil-3-fenil-6,7-dihidro-1H-spiro[siklopenta[e]pirazolo[3,4-b]piridin-4,3'-indolin]-2',5(8H)-dion Bileşığının Sentezi (Bileşik 8, C₂₃H₁₈N₄O₂)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amin, isatin ve siklopentan-1,3-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Renksiz kristaller, erime noktası: 246-248 °C; verim: % 77.

4.11.1 1-Metil-3-fenil-6,7-dihidro-1H-spiro[siklopenta[e]pirazolo[3,4-b]piridin-4,3'-indolin]-2',5(8H)-dion Bileşığının Spektroskopik Analiz Verileri

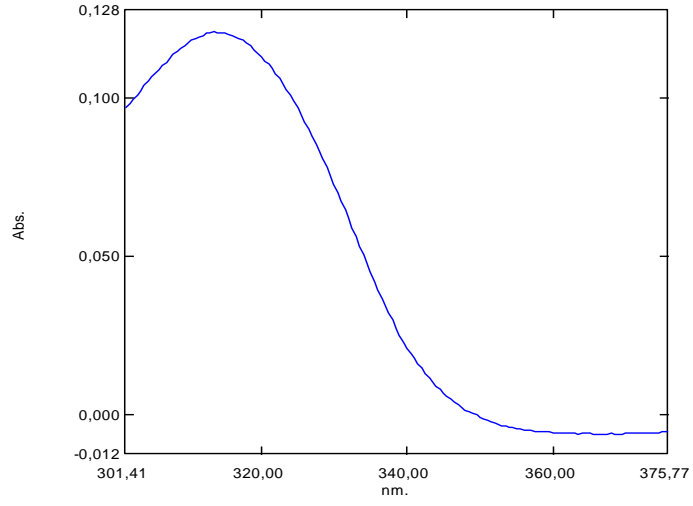
U-VIS: λ_{\max} : 313,50 nm

Floresans Spektrumu: λ_{\max} (emisyon): 420 nm

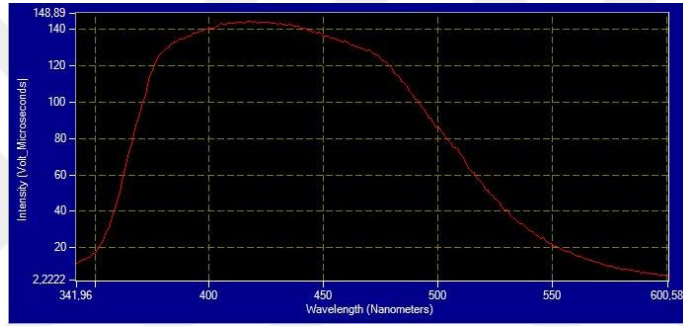
FTIR (ATR): $\nu=3485$ (N-H gerilimi), 3315 (N-H gerilimi), 3119, 3007 (aromatik =C-H gerilimleri), 2925, 2815 (alifatik C-H gerilimleri), 1666 (C=O gerilimi), 1612, 1587 (aromatik C=C gerilimleri), 1487, 1470 (alifatik C-H eğilimleri), 1357, 1290 (alifatik C=C gerilmeleri), 1177, 1074 (C-N salınımı) cm^{-1} .

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): $\delta= 2.26$ (dd, $J_1= 10.8$ Hz, $J_2= 5.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.71-2.80 (m, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, CH₃), 6.61 (d, $J= 7.7$ Hz, 1H, Ar), 6.68-6.72 (m, 2H, Ar), 6.84 (t, $J= 7.4$ Hz, 1H, Ar), 6.90 (d, $J= 7.1$ Hz, 1H, Ar), 7.04 (t, $J= 7.7$ Hz, 2H, Ar), 7.09 (td, $J_1= 7.6$ Hz, $J_2= 1.1$ Hz, 1H, Ar), 7.16 (t, $J= 7.4$ Hz, 1H, Ar) 10.13 (s, 1H, NH), 10.83 (s, 1H, NH)ppm.

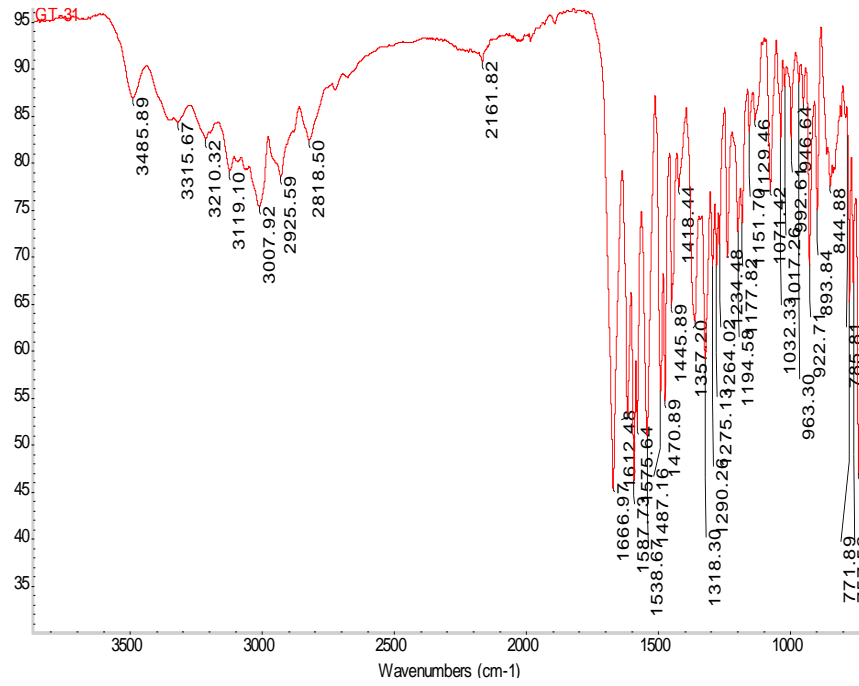
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): $\delta= 23.95$ (CH₂), 33.42 (CH₂), 35.15 (N-CH₃), 47.74 (kuarterner C), 99.58 (Ar C), 108.87 (Ar C), 113.10 (Ar C), 121.44 (Ar C), 123.95 (Ar C), 127.38 (Ar C), 127.70 (Ar C), 133.30 (Ar C), 136.47 (Ar C), 139.77 (Ar C), 142.00 (Ar C), 147.15 (Ar C), 166.13 (Ar C), 178.34 (C=O), 198.81 (C=O) ppm.



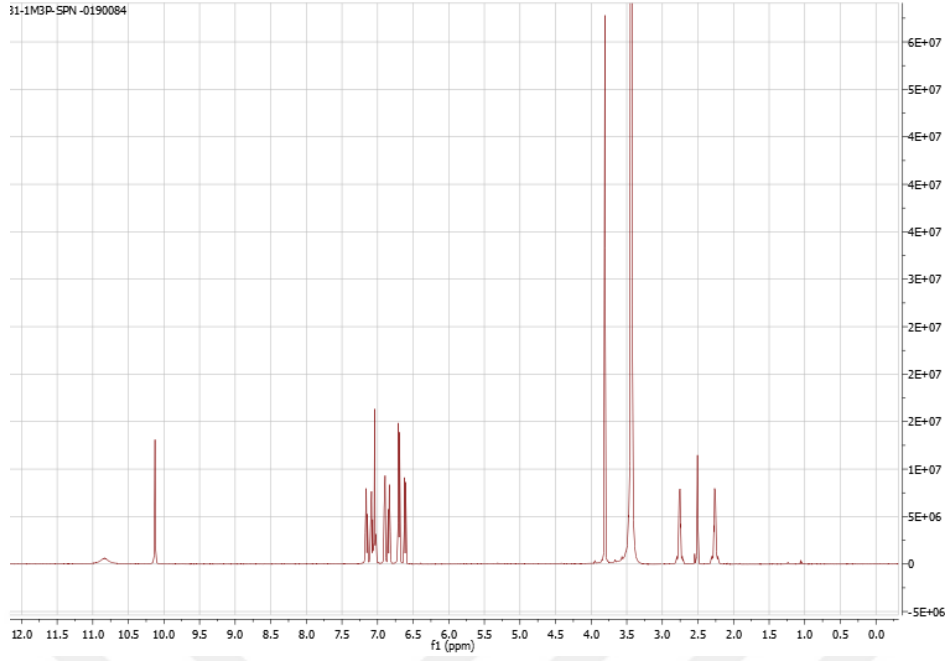
Şekil 4.36: Bileşik 8'in UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).



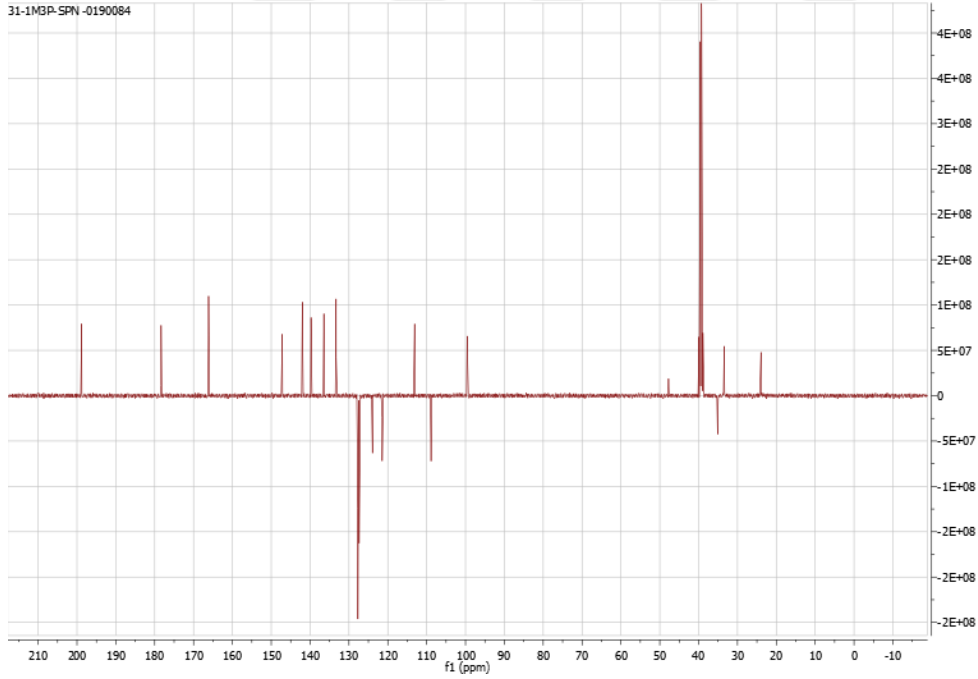
Şekil 4.37: Bileşik 8'in floresans spektrumu (1×10^{-5} M).



Şekil 4.38: Bileşik 8'in FTIR spektrumu.

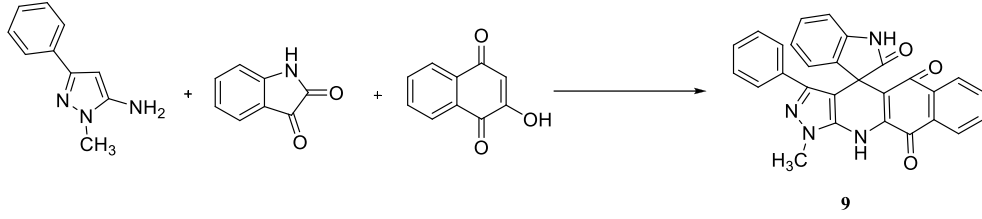


Şekil 4.39: Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 4.40: Bileşik 8'in ^{13}C (APT) NMR spektrumu.

4.12 1-Metil-3-fenil-spiro[benzo[g]pirazolo[3,4-*b*]kinolin-4,3'-indolin]-2',5,10(1*H*,11*H*)-trion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, C₂₈H₁₈N₄O₃)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-amin, isatin ve 2-hidroksinaftalen-1,4-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Koyu kırmızı renkli kristaller, erime noktası: 260-262 °C; verim: % 72.

4.12.1 1-Metil-3-fenil-spiro[benzo[g]pirazolo[3,4-*b*]kinolin-4,3'-indolin]-2',5,10(1*H*,11*H*)-trion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri

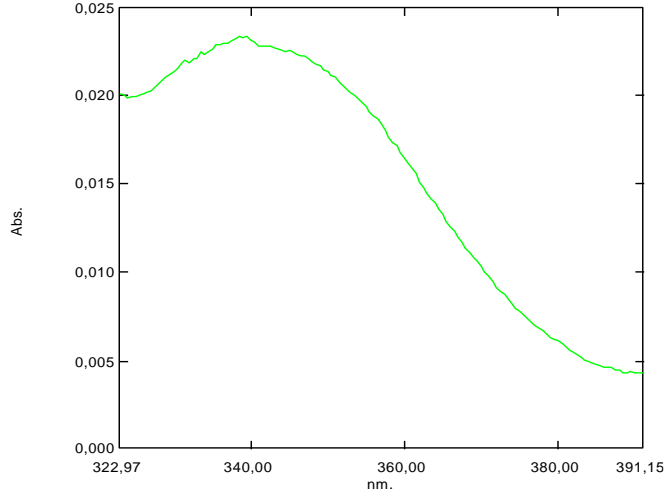
U-VIS: λ_{\max} : 338,50 nm

Floresans Spektrumu: λ_{\max} (emisyon): 483 nm

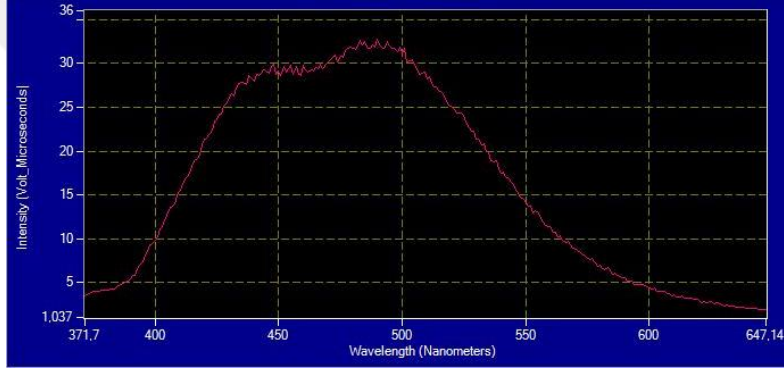
FTIR (ATR): $\nu=3351$ (N-H gerilimi), 3041, 3017 (aromatik =C-H gerilimleri), 2942, 2827 (alifatik C-H gerilimleri), 1706, 1684 (C=O gerilimi), 1650, 1611 (aromatik C=C gerilimleri), 1482, 1468 (alifatik C-H eğilimleri), 1341, 1273 (alifatik C=C gerilmeleri), 1183, 1045 (C-N salınımı) cm⁻¹.

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): $\delta=$ 3.96 (s, 3H, N-CH₃), 6.55-6.69 (m, 2H, Ar), 6.97-7.10 (m, 3H, Ar), 7.19-7.29 (m, 4H, Ar), 7.73-7.84 (m, 2H, Ar), 7.92-8.08 (m, 2H, Ar), 10.35 (s, 1H, NH), 11.16 (s, 1H, NH)ppm.

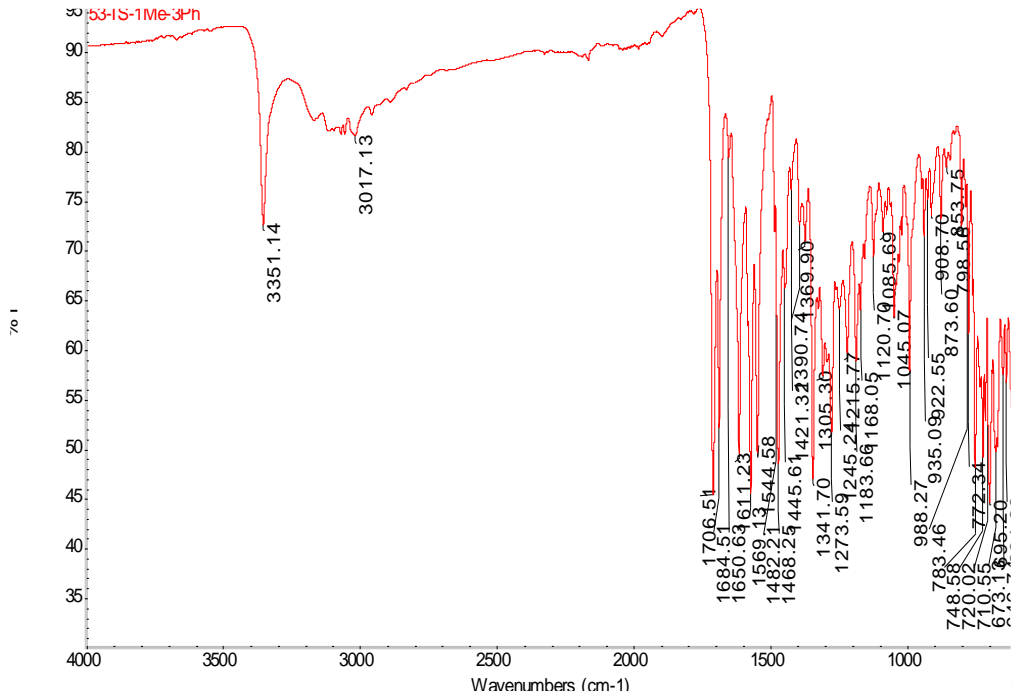
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): $\delta=$ 51.50 (kuarterner C), 99.88 (Ar C), 109.34 (Ar C), 115.02 (Ar C), 121.29 (Ar C), 121.84 (Ar C), 123.29 (Ar C), 125.92 (Ar C), 127.37 (Ar C), 128.32 (Ar C), 128.50 (Ar C), 129.05 (Ar C), 129.93 (Ar C), 131.13 (Ar C), 131.98 (Ar C), 132.98 (Ar C), 133.05 (Ar C), 133.62 (Ar C), 135.08 (Ar C), 136.90 (Ar C), 138.32 (Ar C), 140.79 (Ar C), 141.99 (Ar C), 143.48 (Ar C), 146.91 (Ar C), 147.24 (Ar C), 178.88 (C=O), 179.92 (C=O), 180.41 (C=O) ppm.



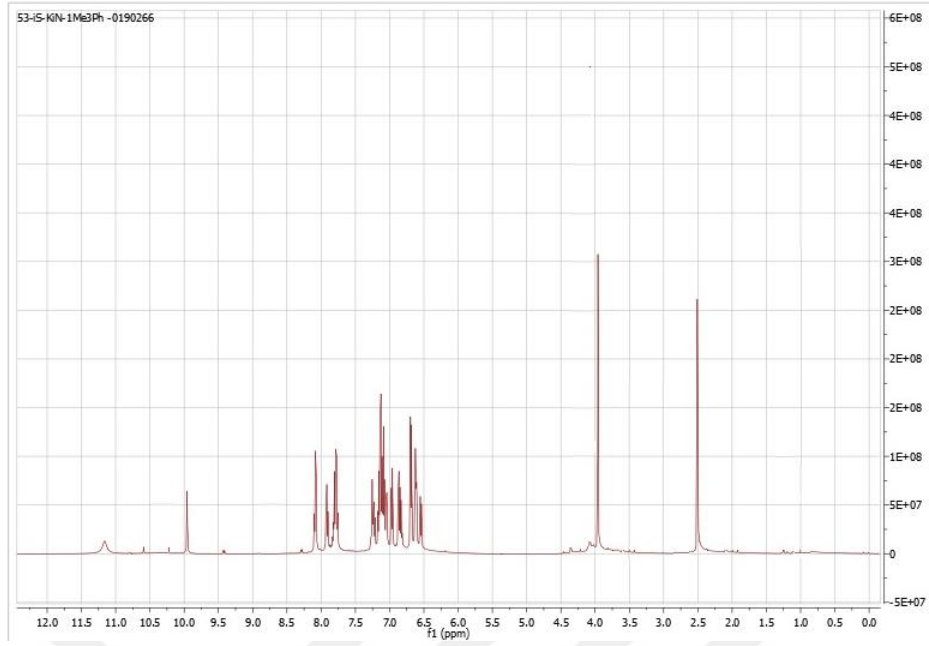
Şekil 4.41: Bileşik 9'un UV-Vis spektrumu (1×10^{-5} M).



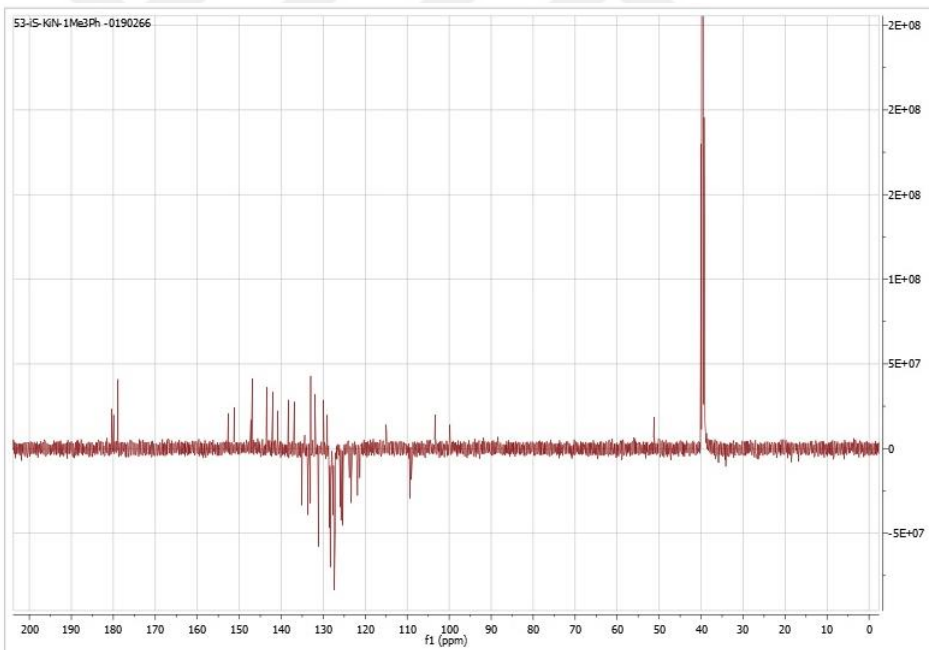
Şekil 4.42: Bileşik 9'un floresans spektrumu (1×10^{-5} M).



Şekil 4.43: Bileşik 9'un FTIR spektrumu.

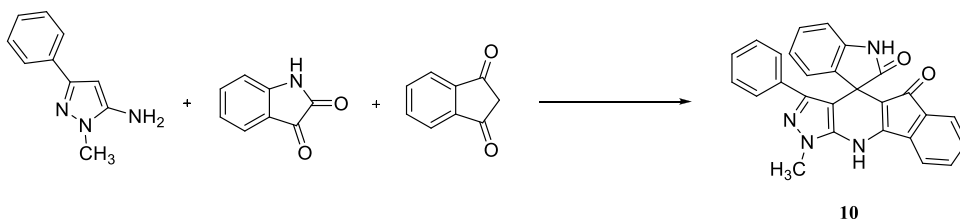


Şekil 4.44: Bileşik 9'un ¹H NMR spektrumu.



Şekil 4.45: Bileşik 9'un ¹³C (APT) NMR spektrumu.

4.13 1-Metil-3-fenil-1H-spiro[indeno-[2,1-e]pirazolo[3,4-b]piridin-4,3'-indolin]-2',5(10H)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, C₂₇H₁₈N₄O₂)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amin, isatin ve 1H-inden-1,3(2H)-dion bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlendi ve etil alkolde kristallenerek saflaştırıldı.

Koyu kırmızı renkli kristaller, erime noktası: 255-257 °C; verim: % 75.

4.13.1 1-Metil-3-fenil-1H-spiro[indeno-[2,1-e]pirazolo[3,4-b]piridin-4,3'-indolin]-2',5(10H)-dion Bileşiğinin Spektroskopik Analiz Verileri

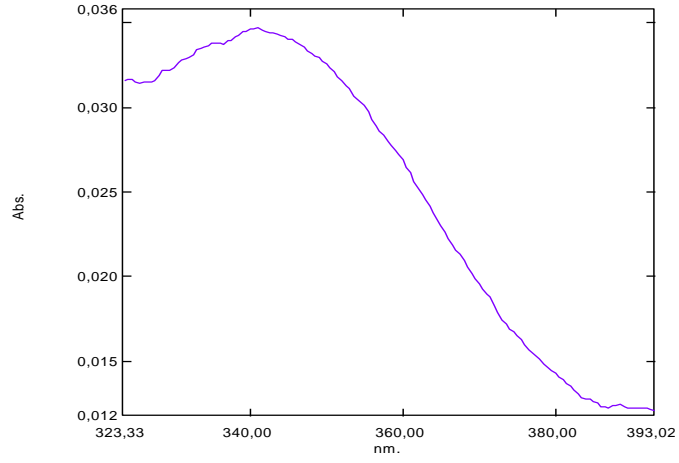
U-VIS: λ_{\max} : 341,00 nm

Floresans Spektrumu: λ_{\max} (emisyon): 428 nm

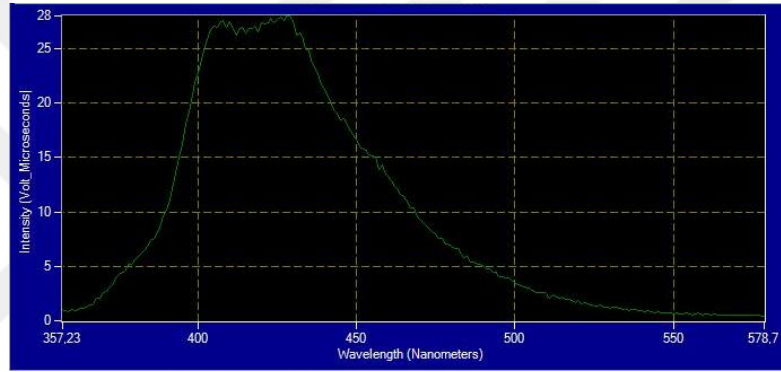
FTIR (ATR): $\nu=3357$ (N-H gerilimi), 3046, 3020 (aromatik =C-H gerilimleri), 2914 (alifatik C-H gerilimleri), 1684 (C=O gerilimi), 1664, 1620 (aromatik C=C gerilimleri), 1483, 1470 (alifatik C-H eğilimleri), 1340, 1255 (alifatik C=C gerilmeleri), 1070 (C-N salınımı) cm^{-1} .

¹H NMR (d₆-DMSO, 500MHz): $\delta=$ 3.96 (s, 3H, CH₃), 6.67 (d, $J= 7.3$ Hz, 1H, Ar), 6.78 (br s, 2H, Ar), 6.84 (t, $J= 7.3$ Hz, 1H, Ar), 6.99 (d, $J= 7.0$ Hz, 1H, Ar), 7.09 (dt, $J_1= 15.3$ Hz $J_2= 7.5$ Hz, 3H, Ar), 7.18 (t, $J= 7.6$ Hz, 2H, Ar), 7.37 (t, $J= 6.7$ Hz, 1H, Ar), 7.50 (d, $J= 6.6$ Hz, 1H, Ar), 7.78 (d, $J= 6.7$ Hz, 1H, Ar), 10.18 (s, 1H, NH), 11.04 (s, 1H, NH)ppm.

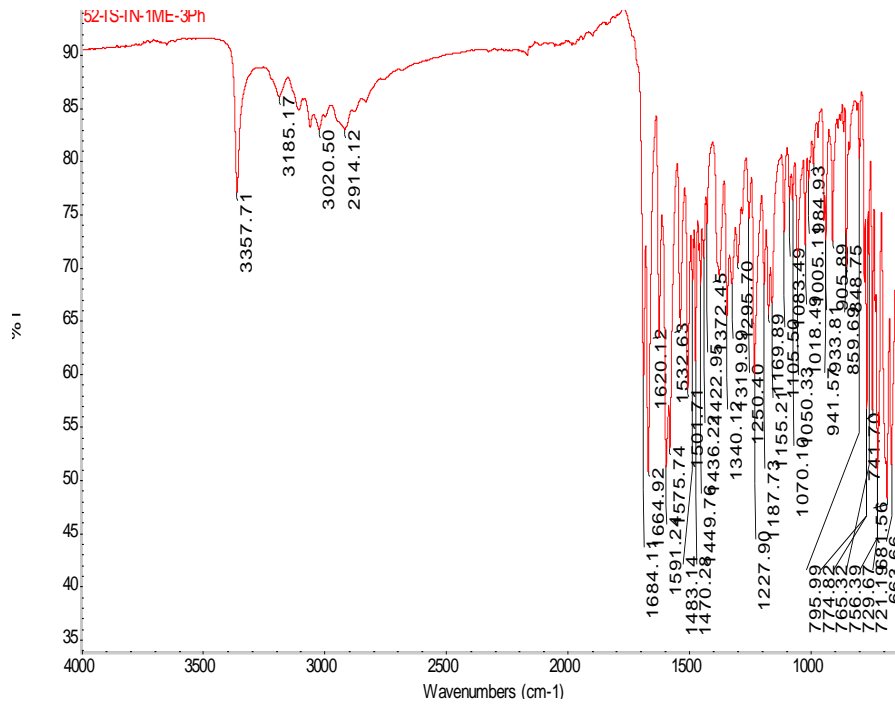
¹³C (APT) NMR (d₆-DMSO, 126 MHz): $\delta=$ 35.81 (N-CH₃), 47.46 (kuarterner C), 101.05 (Ar C), 106.00 (Ar C), 109.09 (Ar C), 119.65 (Ar C), 120.22 (Ar C), 121.57 (Ar C), 124.05 (Ar C), 127.40 (Ar C), 127.79 (Ar C), 127.94 (Ar C), 130.35 (Ar C), 131.64 (Ar C), 133.15 (Ar C), 133.89 (Ar C), 136.08 (Ar C), 136.36 (Ar C), 139.27 (Ar C), 141.95 (Ar C), 147.50 (Ar C), 155.67 (Ar C), 178.44 (C=O), 188.67 (C=O) ppm.



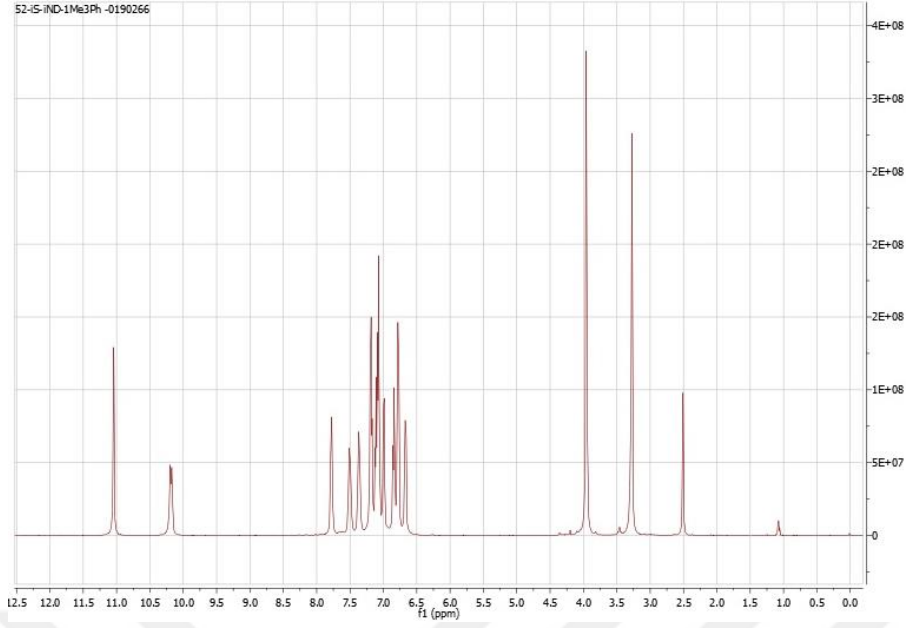
Şekil 4.46: Bileşik 10'un UV-Vis spektrumu ($1 \times 10^{-5} M$).



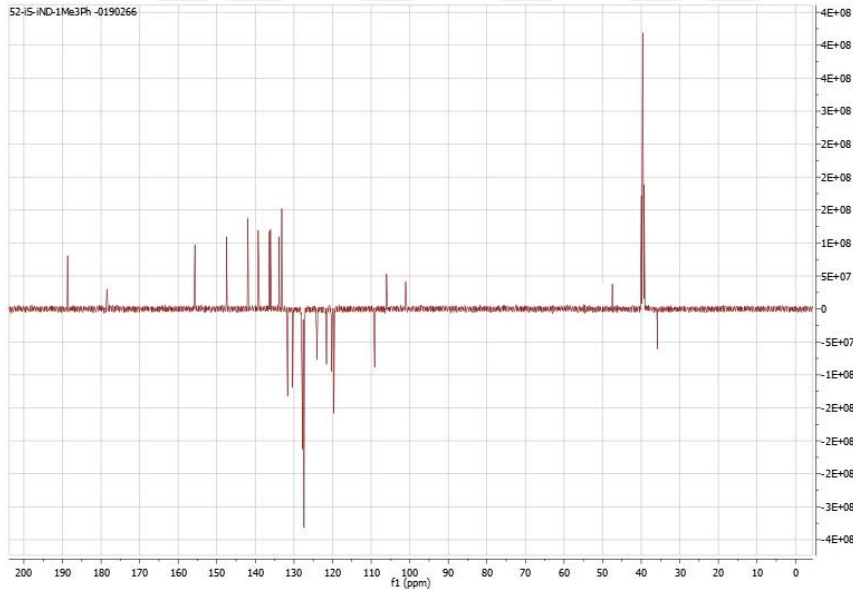
Şekil 4.47: Bileşik 10'un floresans spektrumu ($1 \times 10^{-5} M$).



Şekil 4.48: Bileşik 10'un FTIR spektrumu.



Şekil 4.49: Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu.



Şekil 4.50: Bileşik 10'un ^{13}C (APT) NMR spektrumu.

5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

5.1 SONUÇLAR

Tez çalışmasında, spiro bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere isatin, aromatik amin ve 1,3-dion bileşikleri kullanılarak farklı sıcaklık ve katalizör varlığında (kamfor sülfonik asit (CSA) ve triton X-100) ultrasonik ortamda veya klasik ısıtma yöntemleri kullanılarak tek kap yöntemi ile yeni tür spiro bileşikler olan spirobenzoakridindion ve spiropirazolokinolindion türevi bileşikler sentezlenmiştir. Spiro bileşikler farmakolojik açıdan bir çok öneme sahiptir. Anti HIV, antifungal, antiviral, antikonvülsan, antitümör, antidepresan, antibiyotik, analjezik, antikanser vb. gibi biyolojik aktivite özellikleri gösterdikleri bilinmektedir. Sentezlenen bileşikler kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldıktan sonra yapıları spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Daha sonra bu bileşiklerin DPPH radikali giderme aktiviteleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen yeni bileşikler şunlardır:

- 10,11-Dihidro-8*H*-spiro[benzo[*c*]akridin-7,3'-indolin]-2',8(9*H*,12*H*)-dion (Bileşik 1)
- 10,10-Dimetil-10,11-dihidro-8*H*-spiro[benzo[*c*]akridin-7,3'-indolin]-2',8(9*H*,12*H*)-dion (Bileşik 2)
- 9,10-Dihidro-8*H*-spiro[benzo[*h*]siklopenta[*b*]kinolin-7,3'-indolin]-2',8(11*H*)-dion (Bileşik 3)
- 8*H*-spiro[dibenzo[*b,h*]akridin-7,3'-indolin]-2',8,13(14*H*)-trion (Bileşik 4)
- Spiro[benzo[*h*]indeno[1,2-*b*]kinolin-7,3'-indolin]-2',8(13*H*)-dion (Bileşik 5)
- 1'-Metil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-2,5'(1'*H*)-dion (Bileşik 6)
- 1',7',7'-Trimetil-3'-fenil-6',7',8',9'-tetrahidrospiro[indolin-3,4'-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-2,5'(1'*H*)-dion (Bileşik 7)
- 1-Metil-3-fenil-6,7-dihidro-1*H*-spiro[siklopenta[*e*]pirazolo[3,4-*b*]piridin-4,3'-indolin]-2',5(8*H*)-dion (Bileşik 8)
- 1-Metil-3-fenil-spiro[benzo[*g*]pirazolo[3,4-*b*]kinolin-4,3'-indolin]-2',5,10(1*H*,11*H*)-trion (Bileşik 9)
- 1-Metil-3-fenil-1*H*-spiro[indeno-[2,1-*e*]pirazolo[3,4-*b*]piridin-4,3'-indolin]-2',5(10*H*)-dion (Bileşik 10)

Bileşiklerin sentezi sırasında optimum reaksiyon koşullarının belirlenmesinde yapılan denemeler ve elde edilen ürün verimleri tablo 5.1’de özetlenmiştir. Model reaksiyon olarak Bileşik 1’in elde tepkimesi kullanılmıştır.

Tablo 5.1: Tepkime için optimum koşulların belirlenmesi.

Çözücü	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Enerji Kaynağı	Zaman(s)	Verim(%)
EtOH	CSA	100/50	Manyetik ısıtıcı/US	18/2	40/56
H ₂ O	CSA	100/50	Manyetik ısıtıcı/US	18/2	-/-
H ₂ O	Triton-x 100	100/50	Manyetik ısıtıcı/US	18/2	28/31
H ₂ O	Triton-x 100/CSA	100/50	Manyetik ısıtıcı/US	18/2	33/55
EtOH/H ₂ O	Triton-x 100/CSA	100/50	Manyetik ısıtıcı/US	18/2	58/76

Daha sonra belirlenen optimum koşullara göre yeni spirobenzoakridindion ve spiropirazolokinolindion türevi bileşikler sentezlenmiştir. Tablo 5.2’de belirtilen reaksiyon koşulları şöyle özetlenebilir:

Metod A: Manyetik ısıtıcı ortamında EtOH/H₂O çözücüsü içinde, Triton-x 100/CSA katalizörlüğünde;

Metod B: Ultrasonik ortamda EtOH/H₂O çözücüsü içinde, Triton-x 100/CSA katalizörlüğünde.

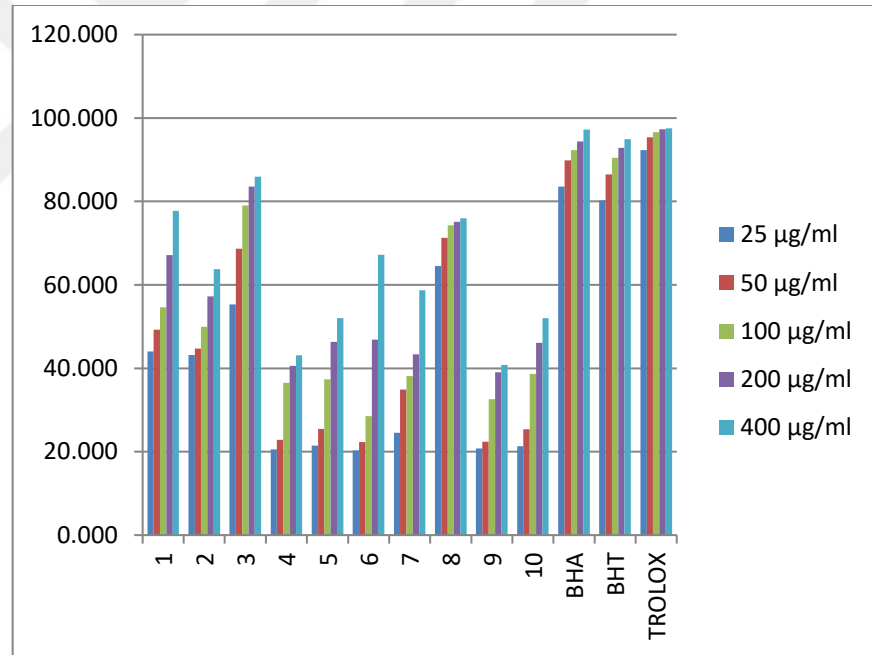
Tablo 5.2: Klasik yöntem ve ultrasonik ortamda ürün verimleri.

Bileşik	Metod A/ Metod B	Zaman(s)	Verim(%)
1	A/B	18/2	58/76
2	A/B	18/2	50/73
3	A/B	18/2	46/70
4	A/B	18/2	40/67
5	A/B	18/2	42/65

6	A/B	18/2	62/80
7	A/B	18/2	60/76
8	A/B	18/2	58/77
9	A/B	18/2	54/72
10	A/B	18/2	55/75

Ultrasonik ortamda yapılan sentezlerin tümü klasik yöntemle göre daha yüksek verim ve daha kısa tepkime sürelerinde gerçekleşmiştir.

Daha sonra sentezlenen bileşiklerin farklı konsantrasyondaki çözeltilerinin DPPH radikali giderme aktiviteleri incelenmiştir. Standart olarak BHA, BHT ve Trolox kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda Şekil 5.1’de özetlenmiştir.



Şekil 5.1: Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikali giderme aktiviteleri.

5.2 DEĞERLENDİRME

Tez çalışmasında, isatin, aromatik amin ve çeşitli 1,3-dion bileşikleri kullanılarak farklı sıcaklık ve katalizör varlığında (kamfor sülfonik asit (CSA) ve triton X-100) ultrasonik ortamda veya klasik ısıtma yöntemi kullanılarak tek kap yöntemi ile yeni spirobenzoakridindion ve spiropirazolokinolindion türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldıktan sonra yapıları UV/VIS, floresans spektroskopisi, ^1H NMR, ^{13}C (APT) NMR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Spirobenzoakridindion ve spiropirazolokinolindion türevi bileşiklerin FTIR spektrumlarında 3200 cm^{-1} civarında verdikleri pik sekonder amin (NH) gruplarının varlığını kanıtlamaktadır.[11] Ayrıca bileşiklerin yapısında bulunan karbonil grubu (C=O) 1700 cm^{-1} civarında pik vermiştir. $\text{d}_6\text{-DMSO}$ çözücüsü içinde alınan ^1H NMR spektrumlarında 9-11 ppm civarında görülen iki tane singlet pik yapıdaki NH protonlarının varlığını göstermektedir. Yine ^1H NMR spektrumlarında 6-8 ppm aralığındaki pikler aromatik protonlara, 1-4 ppm civarındaki pikler alifatik protonlara aittir. Tüm bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarındaki integrasyonlar ve spin-spin etkileşimleri bileşik yapıları ile uyum içindedir.

Spirobenzoakridindion ve spiropirazolokinolindion türevi bileşiklerin ^{13}C (APT) NMR spektrumlarında 50 ppm civarında görülen pik kuarterner karbon atomuna aittir. Ayrıca bileşiklerin tümünün ^{13}C (APT) NMR spektrumunda 170-200 ppm civarında yapıda bulunan karbonil grubu sayısına eşit pik gözlenmiştir.

Bileşiklerin DPPH radikali giderme aktiviteleri incelendiğinde genel olarak bileşiklerin artan konsantrasyon oranlarıyla aktivitelerinin de arttığı görülmektedir. En yüksek aktiviteyi ise Bileşik **3** ve Bileşik **8** göstermiştir. Yapılar incelendiğinde 1,3-siklopentandion grubu içerdikleri tespit edilmiştir.

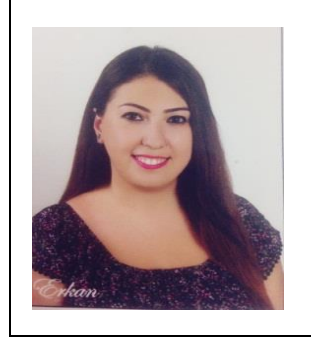
KAYNAKLAR

- [1] **Pradhan, R., Patra, M. ve öte.**(2006).-A synthon approach to spiro compounds, *Tetrahedron Letters*, 62(747), 779–828.
- [2] **Liang, Y., Guo, J., Liu, X., & Wei, R.** (2008). Chiral Separation of Spiro-compounds and Determination Configuration. *Chemical Research in Chinese Universities*, 24(4), 441–444.
- [3] **Quiroga, J., Portillo, S., Pérez, A. ve öte.** (2011). Three-component reaction of 5-aminopyrazoles, isatin, and cyclic β -diketones, *Tetrahedron Letters*, 52(21), 2664–2666.
- [4] **De, K., Bhaumik, A., Banerjee, B. ve öte.** (2015). An expeditious and efficient synthesis of spiro-pyrazolo[3,4-b]pyridines catalysed by recyclable mesoporous aluminosilicate nanoparticles in aqueous-ethanol, *Tetrahedron Letters*, 56(13), 1614–1618.
- [5] **Sun, Y., Sun, J., & Yan, C.** (2013). Synthesis of spiro[dihydropyridine-oxindoles] via three-component reaction of arylamine, isatin and cyclopentane-1,3-dione, *Beilstein J.Org.Chem.* 9, 8–14.
- [6] **Kumar, A., & Mahendra, A.** (2011). Base catalyzed multicomponent synthesis of spiro heterocycles with fused heterosystems, *Mol Divers*, 15(3), 781–789.
- [7] **Meena, K., Kumari, S., Khurana, J. M. ve öte.** (2017). quinolin[2,4,110]-triones as a new class of antifungal and antimicrobial agents, *Chinese Chemical Letters*, 28(1), 136–142.
- [8] **Chen, H., & Shi, D.** (2010). Efficient One-Pot Synthesis of Novel Spirooxindole Derivatives via Three-Component Reaction in Aqueous Medium, *Journal of Combinatorial Chemistry*, 12, 571–576.
- [9] **Kumbhar, D., Patil, R., Patil, D. ve öte.** (2016). (\pm)-Camphor-10-sulfonic acid as recyclable and efficient catalyst for the synthesis of some novel coumarin derivatives, *LSYC*, 46(1), 85–92.
- [10] **Gümüş, M. K., Yu, N., Sedash, Y. V, ve öte.** (2017). Rapid formation of chemical complexity via a modified Biginelli reaction leading to dihydrofuran-2(3H)-one spiro-derivatives of triazolo[1,5-a]pyrimidine, *Tetrahedron Letters*, 58, 3446–3448.
- [11] **Pelit, E.** (2017). Synthesis of Isoxazolopyridines and Spirooxindoles under Ultrasonic Irradiation and Evaluation of Their Antioxidant Activity, *Journal of Chemistry*, 1-9.
- [12] **Pelit, E., & Turgut, Z.** (2016). Synthesis of enantiopure aminonaphthol derivatives under conventional / ultrasonic technique and their ring-closure reaction, *Arabian Journal of Chemistry*, 9(3), 421–429.

- [13] **Shingare, M. S.ve öte.** (2011). Anorganocatalyzed facile and rapid access to a -hydroxy and a -amino phosphonates under conventional / ultrasound technique, *Tetrahedron Letters*, 52(22), 2889–2892.
- [14] **Ray, S., Manna, P., & Mukhopadhyay, C.** (2015). Simultaneous sonication assistance for the synthesis of pyrroloacridinones and its efficient catalyst HBF₄ supported on uniform spherical silica nanoparticles, *Ultrasonics - Sonochemistry*, 22, 22–29.
- [15] **Shinde, P. V, Kategaonkar, A. H.,ve öte.** (2011). Anorganocatalyzed facile and rapid access to a -hydroxy and a -amino phosphonates under conventional / ultrasound technique, *Tetrahedron Letters*, 52(22), 2889–2892.
- [16] **Srivastava, A., Singh, S., & Samanta, S.** (2013). 3-ethoxycarbonyl-3-hydroxyisoindolin-1-one an easy access of 3-ethoxycarbonyl-3-indolyloisoindolin-1-ones bearing a quaternary a -amino acid moiety, *Tetrahedron Letters*, 54(11), 1444–1448.
- [17] **Colavita, F., Quartu, S., Lalle, E., Bordi, L.ve öte.** (2017). Evaluation of the in activation effect of Triton X-100 on Ebola virus infectivity, *Journal of Clinical Virology*, 86, 27–30.
- [18] **Kowalcze, M.** (2018). Voltammetric determination of thujone in herbal matrices in the presence of Triton X-100, *Analytical Biochemistry*, 543, 12–20.
- [19] **Dawidowicz, A. L., Wianowska, D.ve öte.** (2012). On practical problems in estimation of antioxidant activity of compounds by DPPH Å method (Problems in estimation of antioxidant activity), *Food Chemistry*, 131(3), 1037–1043.
- [20] **Kandi, S., & Linton, A.** (2019). Statistical comparative study between the conventional DPPH % spectrophotometric and dropping DPPH % analytical method without spectrophotometer: Evaluation for the advancement of antioxidant activity analysis, *Food Chemistry*, 287, 338–345.
- [21] **Ardağ, A.** (2008). Antioksidan kapasite tayin yöntemlerinin analitik açıdan karşılaştırılması, *Adnan Menderes Üniversitesi, FenBilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, 1, 1-55.
- [22] **Paliwal, S. K., Sati, B., Faujdar, S.ve öte.** (2016). Antioxidant and antibacterial activities of various extracts of *Inula cuspidate* C .B . Clarke stem, *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 6(2), 97-105.
- [23] **Twilley, D., Langhansová, L., ve öte.** (2017). Evaluation of traditionally used medicinal plants for anticancer , antioxidant , anti-inflammatory and anti-viral (HPV-1) activity, *South African Journal of Botany*, 12, 494-500.

- [24] **Lu, Y., Wu, N., Fang, Y., Shaheen, N. ve öte.** (2017). An automatic on-line 2 , 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl-high performance liquid chromatography method for high-throughput screening of antioxidants from natural products, *Journal of Chromatography A*, 1521, 100-109.
- [25] **Liang, Y., Hu, Y., Zhou, ve öte.** (2017). One-pot construction of spirooxindole backbone via biocatalytic domino reaction, *Tetrahedron Letters*, 58, 2923–2926.
- [26] **Ghahremanzadeh, R., Sayyafi, M., Ahadi, S., ve öte.** (2009). Novel One-Pot , Three-Component Synthesis of spiro [indoline-pyrazolo [4,3:5,6] pyrido [2,3-d] pyrimidine] trione library, *Journal of Combinatorial Chemistry*, 11(3), 393–396.
- [27] **De, K., Bhanja, P., Bhaumik, A., ve öte.** (2018). Zeolite-Y-Mediated Multicomponent Reaction of Isatins , cyclic 1,3-diketones and 1,2-phenylenediamine easy Access to Spirodibenzo [1,4] diazepines, *Chem. Cat. Chem.*, 10(3), 590–600.
- [28] **Kumari, S., Sindhu, J., ve öte.** (2015). Efficient Green Approach for the Synthesis of spiro [indoline -3,4-pyrazolo [3,4-b] quinolone] diones using [NMP] H₂PO₄ and Solvatochromic and pH Studies, *LSYC*, 45(9), 1101–1113.
- [29] **Kumar, M., Sharma, K., ve öte.** (2012). Use of SO₃H -functionalized halogen free ionic liquid ([MIM (CH₂)₄SO₃H] [HSO₄]) as efficient promoter for the synthesis of structurally diverse spiroheterocycles, *Tetrahedron Letters*, 53(34), 4604–4608.
- [30] **Lu, G., & Cai, C.** (2011). An efficient , one-pot synthesis of spiro [dihydropyridine-oxindole] compounds under catalyst-free conditions, *Journal of Chemical Research*, 35(9), 547–551.
- [31] **Hui, P., Cheng, Y., Qu, T., & Zhen, W.** (2013). AcOH catalysed three-component synthesis of spirooxindole derivatives, *Research on Chemical Intermediates*, 39(2), 463–468.
- [32] **W. Brand-Williams, M.E. ve öte.** (1995). "Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity," *LWT Food Science and Technology*, 28(1), 25–30.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad : GAMZE TAŞ
Doğum Yeri ve Tarihi : Bakırköy / İstanbul
E-Posta : gamzetas93@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2016, Kırklareli Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yüksek Lisans** :Kırklareli Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı Kimya Programı

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR, PATENTLER:

Pelit E., Taş G., 2018. Synthesis of new heterocyclic compounds. 3rd International Organic Electronic Material Technologies Congress, 20-22 September 2018 Kırklareli.

PROJELER:

Pelit E., Taş G. 2018. Yeni Heterohalkalı Organik Bileşiklerin Sentezi, Karakterizasyonu ve DPPH Radikali Giderme Aktivitelerinin Belirlenmesi, KLUBAP-168 nolu Kırklareli Üniversitesi KLUBAP projesi.