

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FİTALAZİN SÜBSTİTÜE ÜRE (TİYOÜRE) VE β -
LAKTAM TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

DOKTORA TEZİ

Nurcan BERBER

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

Ekim 2013

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİTALAZİN SÜBSTİTÜE ÜRE (TİYOÜRE) VE
β-LAKTAM TÜREVLERİNİN SENTEZİ

DOKTORA TEZİ

Nurcan BERBER

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez. ^{03.10.13} / 1.... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.



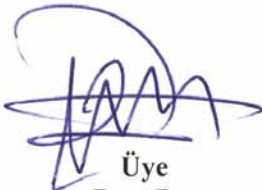
Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
Jüri Başkanı



Prof. Dr.
Yaşar DÜRÜST
Üye



Prof. Dr.
Mustafa CEYLAN
Üye



Üye
Doç. Dr.
Mustafa ZENGİN



Üye
Doç. Dr.
Yusuf ATALAY

TEŞEKKÜR

Öncelikle doktora tezimin her döneminde katkılarını ve engin bilgilerini benden esirgemeyen saygı değer Hocam Prof. Dr. Mustafa ARSLAN' a sergilediği olumlu ve güç veren yaklaşımı ve karmaşık konulardaki açık ve net önerileriyle yaptığı katkılardan dolayı teşekkür ediyorum.

Çalışma boyunca yardımlarını, tecrübelerini ve bilgilerini esirgemediklerinden dolayı Prof.Dr.Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Doc.Dr.Mustafa ZENGİN'e ve analiz sonuçlarının alınmasında ve yorumlanmasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Hayriye GENÇ ve Yrd. Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ'e teşekkür ediyorum.

Ayrıca sentezlenen bileşiklerin biyokimyasal analizlerini gerçekleştiren Balıkesir Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Nahit GENÇER ve çalışma arkadaşlarına katkılarından dolayı teşekkür ediyorum.

Laboratuardaki çalışmalarım sırasında desteklerini gösteren çalışma arkadaşlarım Hilal KUTAY ve Tuna KİREMİTÇİ'ye teşekkür ediyorum.

Hayatımın her alanında beni destekleyen ve her zaman yanımda olan Annem Esmâ DALKA ve Babam Mehmet DALKA ya teşekkür ediyorum.

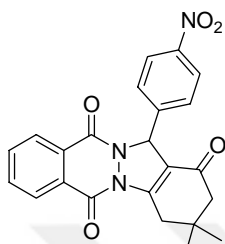
Doktora çalışması boyunca ihmal ettiğim oğlum Yağız'dan hem özür diliyorum hemde göstermiş olduğu sabırdan dolayı teşekkür ediyorum. Benim bıraktıklarımı üstlenerek her zaman yanımda olan ve desteğini hep hissettiren sevgili eşim Dr. Ahmet Ali BERBER'e sabırdan ve yardımlarından dolayı ayrıca teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

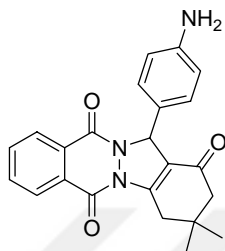
FORMÜLLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	xii
SUMMARY	xiii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fitalazin İçerikli Heterosiklik Bileşikler	3
2.2. Üre ve Tiyöreler Hakkında Genel Bilgi.....	6
2.2.1. Üreler	6
2.2.1.1. Üre Sentez Yöntemleri	8
2.2.2. Tiyöreler.....	13
2.2.2.1. Tiyöre Sentez Yöntemleri.....	14
2.3. β -Laktamlar.....	18
2.3.1. β -Laktam Sentez Yöntemleri	233
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOD	26
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	26
3.2. Deneysel Çalışmalar	26
3.2.1. Genel reaksiyon 1: 2H-indazol[2,1-b]fitalalazin-trion türevinin sentezi (1)	26
3.2.2. Genel reaksiyon 2: nitro grubunun indirgenmesi (2).....	27

3.2.3. Genel reaksiyon 3: indirgenmiş ürün (2)'den yola çıkarak üre ve tiyoüre sentezi:.....	29
3.2.4. Karbonik Anhidraz (CA) Enzim Analizi	48
3.2.5. Genel reaksiyon 4: imin sentezi (4a-e)	48
3.2.6. Genel reaksiyon 5: β -laktam sentezi.....	52
BÖLÜM 4.	
TARTIŞMA VE SONUÇ	62
4.1. 2H-indazolo[2,1-b]-fitalazine-1,6,11(13H)-trion Reaksiyonu	62
4.2. Üre ve Tiyoüre Sentez Reaksiyonları	66
4.3. β -Laktam Sentez Reaksiyonları.....	69
4.4. Sonuç.....	71
KAYNAKLAR.....	73
EKLER.....	82
ÖZGEÇMİŞ	202

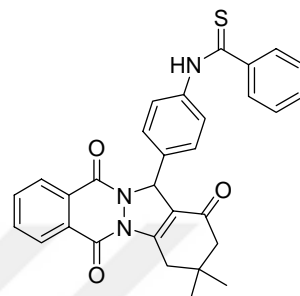
FORMÜLLER



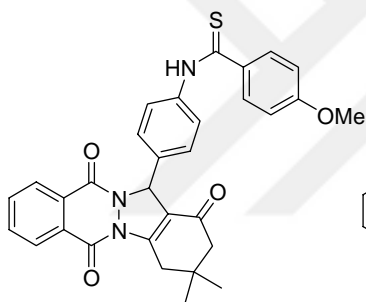
1



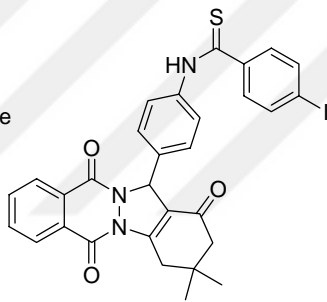
2



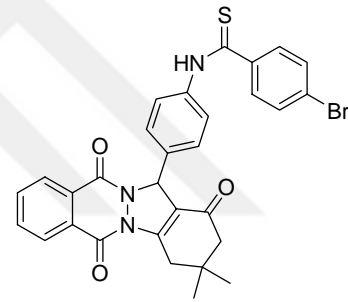
3a



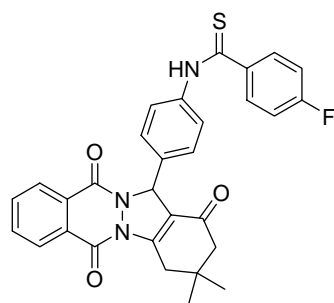
3b



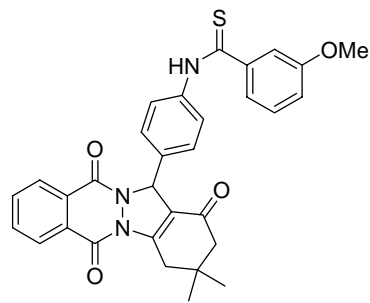
3c



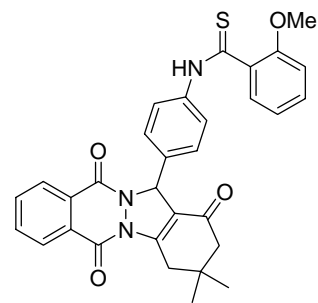
3d



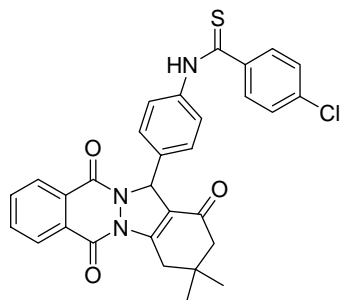
3e



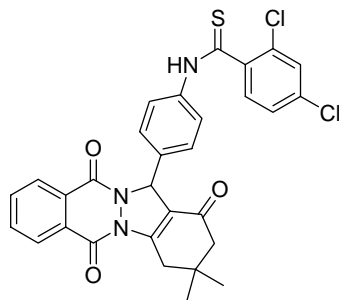
3f



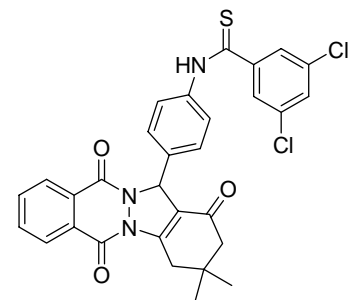
3g



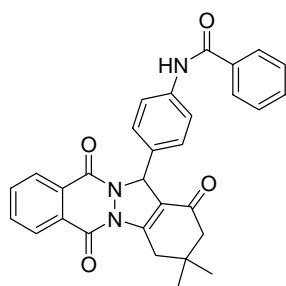
3h



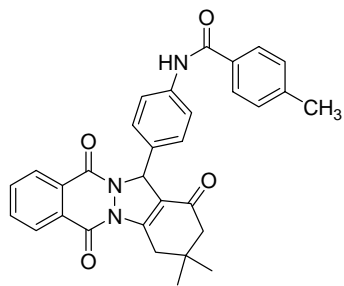
3i



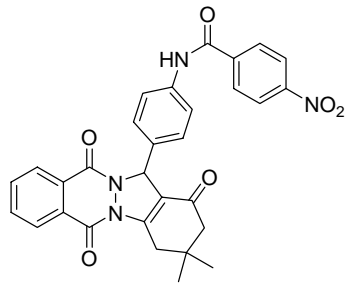
3j



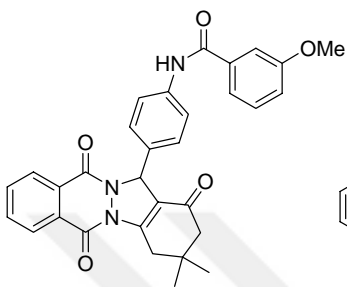
3k



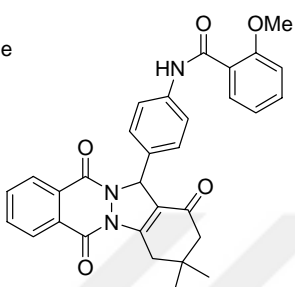
3l



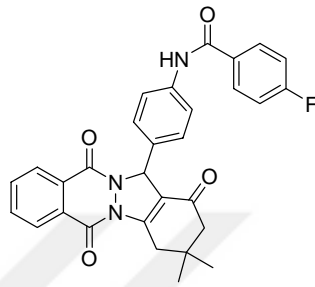
3m



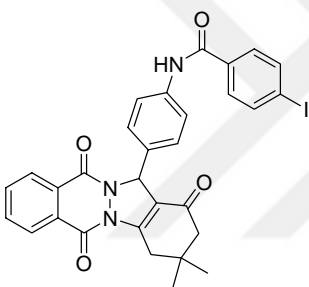
3n



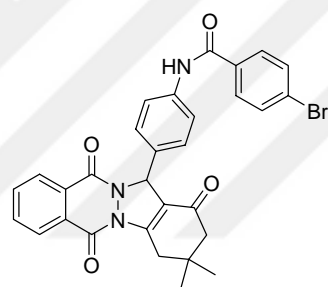
3o



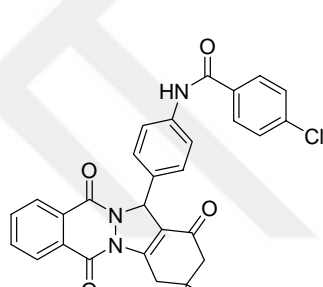
3ö



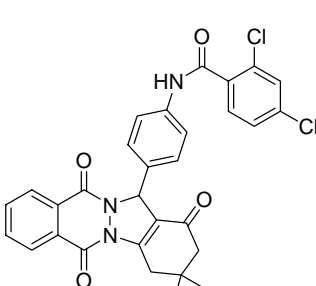
3p



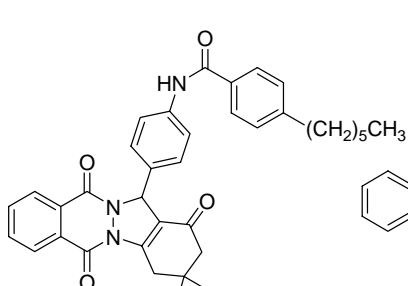
3r



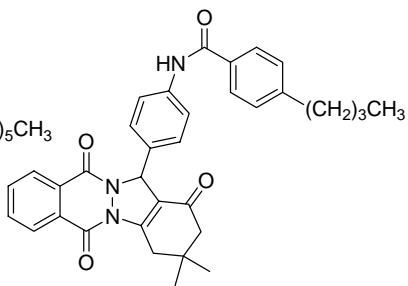
3s



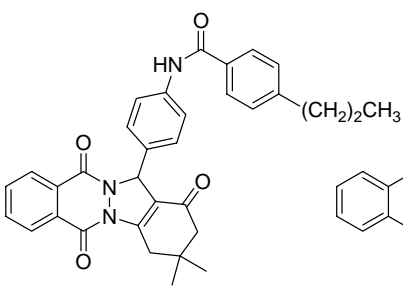
3t



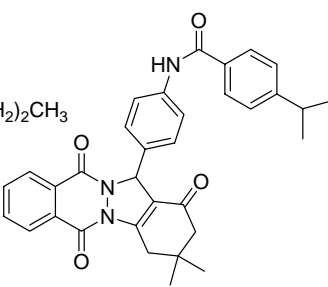
3u



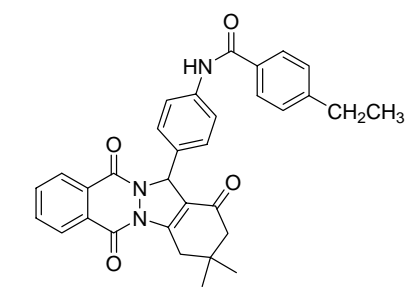
3ü



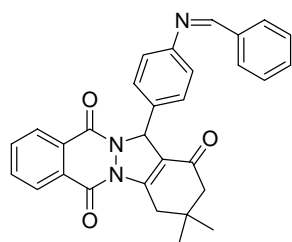
3v



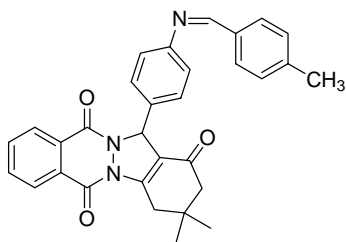
3y



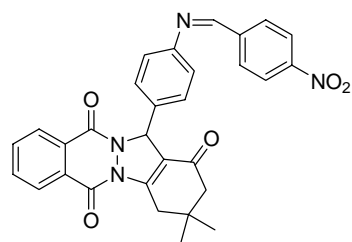
3z



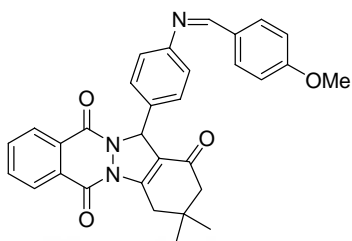
4a



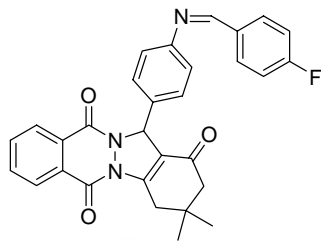
4b



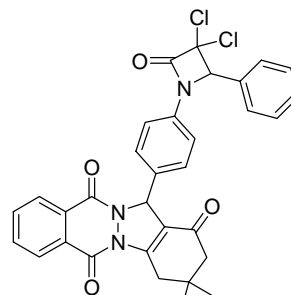
4c



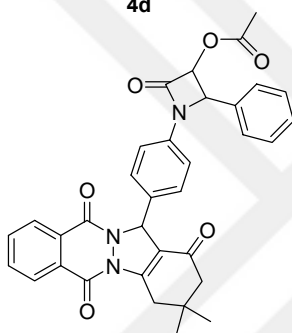
4d



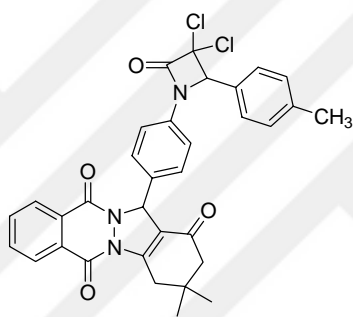
4e



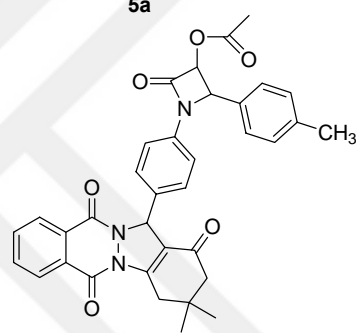
5a



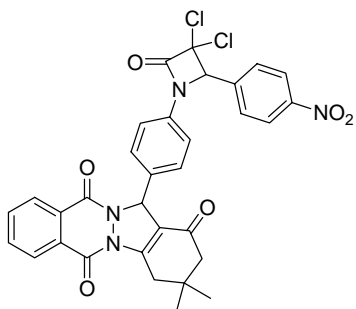
5b



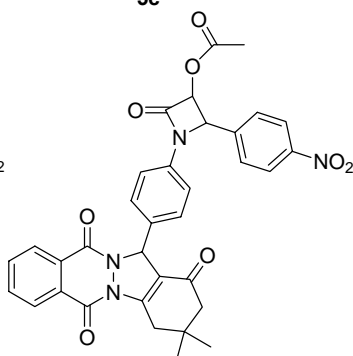
5c



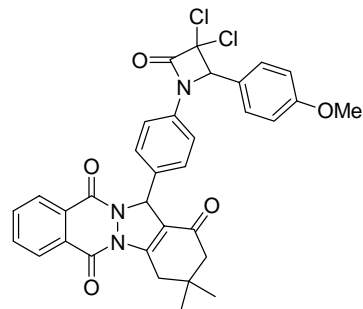
5d



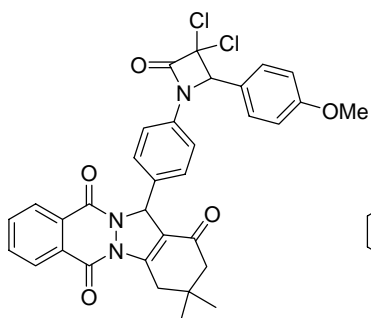
5e



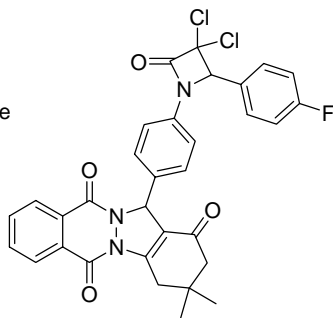
5f



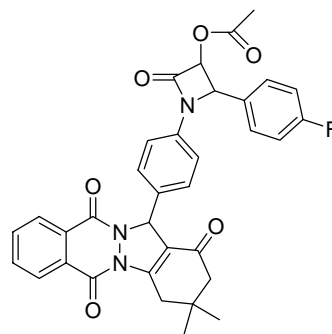
5g



5h



5i



5j

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Anti-HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
°C	: Santigrat derece
CA	: Karbonik anhidraz
DMF	: N,N-Dimetilformamid
EtOH	: Etanol
GABA	: Gamma-amino bütirik asit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
KDR	: Kinaz insert domain bölgesi
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MeOH	: Metanol
MHz	: Megahertz
mmol	: Milimol
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NMM	: N-metil morfolin
m	: Multiplet
J	: Etkileşme sabiti
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
s	: Singlet
T	: Triplet
THF	: Tetrahidrofur
TFA	: Tetra floro asetik asit

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 1. Gibbs ftalik Anhidrit prosesi.....	1
Şekil 2. 1. Fitalazin içerikli heterosiklik bileşikler	4
Şekil 2. 2. Luminol kemiluminesansı.....	5
Şekil 2. 3. Ürenin rezonans ve toutomer hali	7
Şekil 2. 4. Wöhler sentezi	8
Şekil 2. 5. Amonyum karbamattan üre sentezi	8
Şekil 2. 6. Aminlerden üre sentezi	9
Şekil 2. 7. Süstitüe anilinden üre sentezi.....	9
Şekil 2. 8. Fenilizosiyanatın sitozin veya adenin ile muamelesi sonucu üre sentezi ...	9
Şekil 2. 9. Dietilaminden üre sentezi	10
Şekil 2. 10. 2-imino-1-metilpirolidiniden üre sentezi	10
Şekil 2. 11. 2-aminotiyazolden üre sentezi	10
Şekil 2. 12. Aminopiridinden üre sentezi.....	11
Şekil 2. 13. 3-[3-(piperidinometil)fenoksi]propilaminin üre sentezi	11
Şekil 2. 14. 1-fenil-sikloalkilamin üre sentezi	11
Şekil 2. 15. Nikotinoilazitten üre sentezi	12
Şekil 2. 16. 2-amino-1,3,4-tiyadiazolden üre sentezi.....	12
Şekil 2. 17. Tiyöüre toutomer yapısı	13
Şekil 2. 18. Tiyöüre oluşum mekanizması	14
Şekil 2. 19. Tiyofosgen ile tiyöüre sentezi.....	15
Şekil 2. 20. Diaminler ile polimerik tiyöüre sentezi	15
Şekil 2. 21. Biyolojik aktivite gösteren bazı tiyöüre yapıları.....	16
Şekil 2. 22. Dimerik tiyöüre bileşiklerinin sentezi.....	17
Şekil 2. 23. HDL düşürücü tiyöüre analogları	17
Şekil 2. 24. Hermann staundinger β -laktam sentezi.....	18
Şekil 2. 25. Bazı β -laktam antibiyotik yapıları	19
Şekil 2. 26. β -laktam antibiyotiklerin çekirdek yapıları.....	20

Şekil 2. 27. Bazı β -laktamaz inhibitör yapıları	21
Şekil 2. 28. Klavulanik asitin beta-laktamazlara etki mekanizması.....	22
Şekil 2. 29. Keten-imin siklizasyonu ile β -laktam sentezi	23
Şekil 2. 30. Rodyumun katalistik etkisi ile β -laktam sentezi	23
Şekil 2. 31. Gilman-speeter reaksiyonu	24
Şekil 2. 32. (E)-N-benzilidenbenzenaminden β -laktam sentezi.....	24
Şekil 2. 33. Kinugasa reaksiyonu	24
Şekil 2. 34. Alken ve imin varlığında β -laktam sentezi	25
Şekil 3. 1. Başlangıç maddesinin sentezi	27
Şekil 3. 2. İndirgenmiş ürün sentezi.....	28
Şekil 3. 3. Üre ve tiyoüre sentezi	29
Şekil 3. 4. İmin sentezi	49
Şekil 3. 5. β -laktam sentezi	53
Şekil 4. 1. $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ ile ftalazin-trion türevlerinin sentezi.....	63
Şekil 4. 2. TFA ile ftalazin içerikli heterosiklik bileşiklerin sentez mekanizması....	64
Şekil 4. 3. Genel üre ve tiyoüre sentez mekanizması.....	67
Şekil 4. 4. 3a bileşiğinin parçalanma yolu	68
Şekil 4. 5. β -laktam sentez mekanizması	70
Şekil 4. 6. 5a bileşiğinin parçalanma yolu	71

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3. 1. Sentezlenen üre ve tiyoüreler.....	30
Tablo 3.2. Sentezlenen üre ve tiyoüre türevlerinin IC ₅₀ (µM) değerleri.....	48
Tablo 3.3. Sentezlenen iminler.....	49
Tablo 3.4. Sentezlenen β-laktamlar.....	53



ÖZET

Anahtar kelimeler: Fitalazin türevleri, üre, tiyoüre, β -laktam

Bu araştırma kapsamında; başlangıç maddesi olarak kullanılan 2H-indazol[2,1-b]fitalazin-trion türevi DMF içerisinde TFA varlığında 4-nitro benzaldehit, dimedon ve fitalhidrazit ile hazırlandı ve yapıya ait nitro grubu amin yapısına $\text{SnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ile indirgenirildi. Daha sonra elde edilen indirgenmiş ürün çeşitli izosiyanat ve tiyoizosiyanatlar ile reaksiyona sokularak yeni aril-aril, aril-alkil üre ve tiyoüre türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.

Ayrıca indirgenmiş ürün bazı aromatik aldehitler ile reaksiyona sokularak imin bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi ve bu sentez üzerinden de yeni β -laktam türevlerinin oluşum reaksiyonları incelendi.

Sentezlenen bileşikler kromatofik yöntemlerle saflaştırıldıktan sonra yapıları ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR ve Kütle spektrometreleri ile aydınlatıldı. Tez kapsamında 20 üre, 10 tiyoüre, 5 imin ve 10 beta-laktam olmak üzere toplamda literatürde bulunmayan 45 yeni maddenin sentezi gerçekleştirildi.

SYNTHESIS OF PHTHALAZIN SUBSTITUTED UREA (THIOUREA) AND β -LACTAM DERIVATIVES

SUMMARY

Key Words: Phthalazine derivatives, Urea, Thiourea, β -lactam

Scope of this research, 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-trione derivative was prepared with 4-nitrobenzaldehyde, dimedone and phthalhydrazide in the presence of TFA in DMF and nitro group was reduced to amine derivative with $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Then, the reduced product is reacted with various isocyanate and tiyoizosiyanatlar synthesis of new aryl-aryl, aryl-alkyl urea and thiourea derivatives were performed.

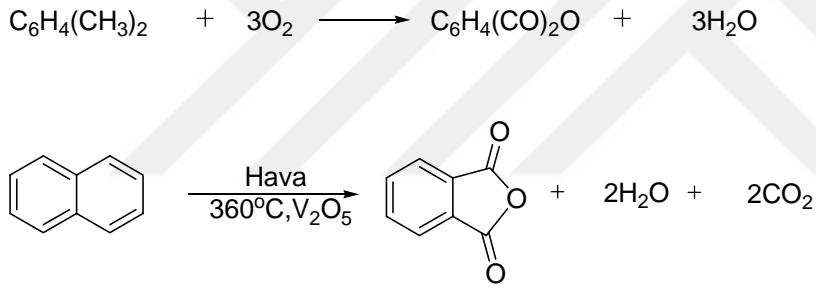
In addition, the reduction compound reacted with some aromatic aldehydes. imine compounds synthesis was performed and this synthesis via reactions in the formation of new β -lactam derivatives were investigated.

After purification chromatographic methods the structures of the synthesized compounds were determined by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR and Mass spectrometers. The scope of the thesis is not in the literature were synthesised 45 new compounds that are 10 urea, 20 thiourea, 5 imine and 10 beta-lactam compounds.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

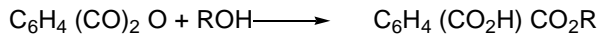
Fitalik anhidrit; $C_6H_4(CO)_2O$ formülüne sahip beyaz renkli organik bir bileşiktir. Fitalik asitler, ısıtıldığında kolayca su kaybederek Fitalik Anhidrite dönüşebilir [1].

İlk olarak Fitalik anhidrit 1836 yılında Auguste Laurent tarafından naftalin veya orto ksilenin katalizör varlığında havadaki oksijen ile oksitlenmesi sonucu sentezlenmiştir.



Şekil 1. 1. Gibbs Fitalik Anhidrit Prosesi

Endüstriyel kimyada Fitalik Anhidrit alkol ile tepkimeye sokularak plastifiyanlara dönüşürler. Plastifiyanlar plastik malzemelere yumuşaklık özelliği veren maddedir. [2].



Fitalik Anhidrit monohidroksi hidrazin ile tepkimeye girerek fitalhidraziti meydana getirirler. Fitalhidrazit (=2,3-dihidrofitalazin-1,4-dion) iki NH asidik protonlarından dolayı oldukça ilginç heterosiklik yapıya sahiptir [3].

Azot içeren heterosiklik bileşikler doğada oldukça yaygındır [4,5,6]. Ayrıca Fitalazin içelikli heterosiklik yapılar biyolojik aktivite ve farmakolojik özellik göstermelerinden dolayı büyük öneme sahiptirler [7,8].

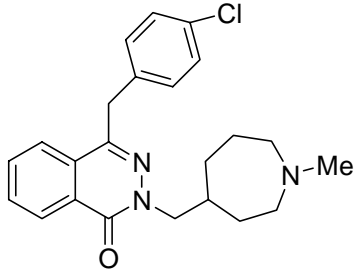
Bu çalışmada ilk olarak; 4-nitrobenzaldehit, dimedon ve fitalhidrazitin 20 ml DMF içerisindeki karışımı TFA varlığında 90°C de reaksiyona sokularak %80 verimle saf 2H-indazol [2,1-b]fitalazin-trione türevi sentezlendi. Sentezlenen bileşik 5 mmol SnCl₂.2H₂O ile (4:2 v/v) THF-DMF içerisinde oda koşullarında 12 saat reaksiyona sokularak nitro grubunun indirgenmesi sağlandı. İndirgenmiş ürün 4-Ph-, 4-OMe-, 4-F-, 4-CH₃. ve 4-NO₂. aromatic aldehitler ile reaksiyona sokularak 5 adet imin türevleri sentezlendi.Sentezlenen iminler dikloroasetilklorür ve asetoksiasetilklorür ile reaksiyona sokularak 10 adet yeni beta-laktam türevi sentezlendi. Ayrıca indirgenmiş ürün çeşitli izosiyanat ve tiyoizosiyanatlar ile reaksiyona sokularak 15 tane aril-aril,aril-alkil üreler ile 10 tane aril-aril tiyoüre türevi bileşikler sentezlenmiştir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

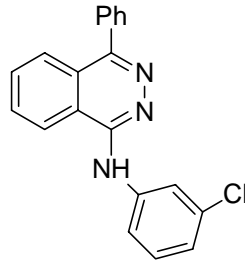
2.1. Fitalazin İçerikli Heterosiklik Bileşikler

Geçtiğimiz bir kaç yıl içerisinde geniş uygulama alanına sahip olmalarından dolayı heterosiklik komponentlerin sentezi büyük önem kazanmıştır. Heterosiklik bileşiklerin büyük bir bölümü doğada meydana gelmektedir ve yaşam için oldukça önemlidir. Heterosiklik bileşikler arasından; özellikle fitalazin parçacıklı heterosiklik yapılar farmakolojik ve biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı ayrı bir öneme sahiptirler [8,9].

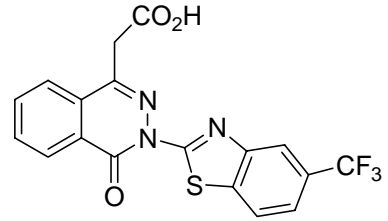
Fitalazin içerikli yapılar tedavi edici özellik göstermektedir [10]. Antikonvülzan [11], kardiyotonik [12], antimikrobiyal, antifungal, anti kanser gibi biyolojik aktivitelere sahiptirler [13]. Ayrıca kinaz p38 MAP (Mitojen aktive eden protein kinazlar)'ın inhibe edilmesinde [14], GABA reseptörünün seçici bağlayıcılığında [15], anti-anksiyete ilaçlarda [16] ve antitümör ajanı olarak da etki gösterdiği bulunmuştur [17].



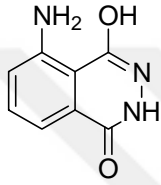
Azelastin



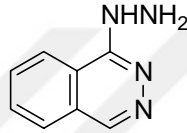
MY 5445



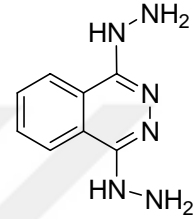
Zopolrestat



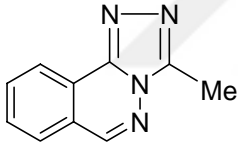
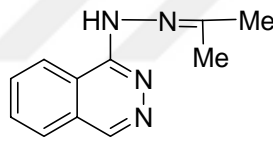
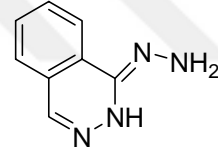
Luminol



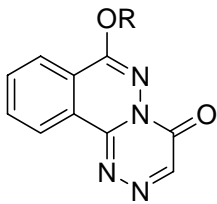
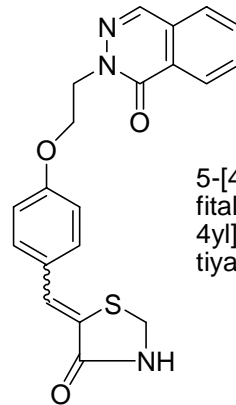
Hidralazin



Nepresol

3-Metil-1,2,4-triazol
[3,4-a]fitalazinAseton Hidralazin
Hidrazon

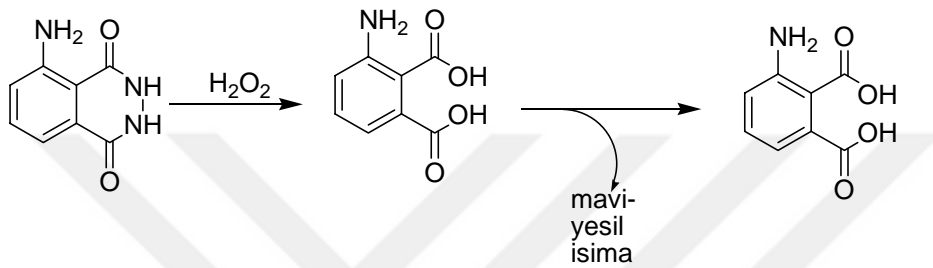
Aprezolin

7-sübstitüe-4H-[1,2,4]triazin
[3,4-a]fitalazin-4-on türevi5-[4-[2-sübstitüe
fitalazinon-2(veya
4yl]etoksi]fenil etil]
tiyazolidin-2,4-dion

Şekil 2. 1. Fitalazin içerikli heterosiklik bileşikler

Şekil 2.1’de belirtilen fitalazin türevlerine göz attığımızda Azelastin, bir antihistamin olup alerjik rinitlerin tedavisinde kullanılmaktadır [18]. MY5445, Siklik guanozin

monofosfat(cGMP)- inhibiti olan fosfodiesteraz (PDE)'ın inhibitörlüğünü yapmaktadır [19]. Zopolrestat, şeker hastalığında; retinopati, nörapati ve katarak oluşumunu engellemede kullanılmaktadır [20]. Luminol'un analitik uygulamalarda kimyasal ışımaya verdiği gözlenmekte ve bundan faydalanılarak H₂O₂/ Luminol sistemi kriminal çalışmalarda kanın varlığını kanıtlamada kullanılmaktadır [21]. Son olarak ftalazin türevlerinden Hidralazin ise bir hidrazin türevi olup tansiyon düşürücü ve damar genişletici ajan olarak görev yapmaktadır [22].



Şekil 2. 2. Luminol kemiluminesansı

Fitalazin içerikli bileşiklerden bazılarının kemoterapik uygulamalarda olumlu etki göstermesinden dolayı fitalazin türevlerinin araştırılmasına olan ilgi artış göstermiştir. Ayrıca diyabet fareleri ile yapılan çalışmalarda fitalazin türevlerinin antibakteriyal etkisinin yanı sıra anti-hiperglisemik ve anti-hiperlipidemik etki gösterdiği de gözlenmiştir. Fitalazin türevleri içerisinde en iyi anti-hiperglisemik ve anti-hiperlipidemik etki gösteren yapı 5-[4-[2-sübstitüe fitalazinon-2(or 4yl] etoksi] fenilmetil]thiazolidin-2,4-dion'dur [23]. Bunların yanısıra bazı fitalazin türevleri ise Alzheimer, Parkinson, epilepsi, kalp hastalıkları, felç, tümör ve romatik hastalıklarda kullanılmaktadır [24].

Günümüzde sentezlenen Fitalazin içerikli heterosiklik yapıların verimliliğini artırmak ve daha uygun koşullarda sentezini gerçekleştirmek için yeni metotlar geliştirilmektedir. Genel olarak 2H-indazol[2,1-b]-fitalazin-1,6,11(13H)-trion türevleri aromatik aldehytlerin, dimedon ve fitalhidrazin ile verdiği tepkime sonucu sentezlenirken, son yıllarda yapılan çalışmalar ile 2H-indazol[2,1-b]-fitalazin-1,6,11(13H)-trion türevlerinin sentezinde p-TSA [25], Me₃SiCl [26], silika sülfürik asid [27], H₂SO₄ [28], Mg(HSO₄)₂ [29] ve silika destekli poli fosforik asid gibi çeşitli katalizörler kullanılmaktadır [30]. Çeşitli katalizör kullanılarak

gerçekleştirilen bu reaksiyonlarda verim artışı bir avantaj olarak görülse bile pahalı katalizör kullanımı, toksik organik solventlerin kullanımı, şiddetli asidik koşullar gibi birçok dezavantajlar ön plana çıkmaktadır [27]. Fitalazin içerikli heterosiklik yapıları daha ucuz katalizörler ile yüksek verim ve çevreye uyumlu kimya koşullarında sentezini gerçekleştirmek için yeni metotlar geliştirilmiştir. Pahalı katalizörler yerine daha ucuz katalizörlerin kullanımı, ürün verimini artırmak için çözücü kullanımı yerine çözücsüz ortamda madde sentezi ve uçucu solventlerin yerine iyonik sıvıların kullanımı yaygınlaşmıştır [31]. İyonik sıvılar, göreceli olarak büyük organik katyonların, organik veya inorganik anyonlar ile zayıfça birbirlerine bağlanmalarından meydana gelen tuzlardır. Bu tuzları oluşturan organik katyonlar, genelde 1-alkil-3-alkilimidazoliyum veya 1-alkilpiridinyum, anyonlar ise hekzaflorofosfat (PF_6^-), tetraflorobort (BF_4^-), kloroaluminat (AlCl_4^-), klorür (Cl^-) gibi anorganik veya bis(triflorometilsülfonil)imid (Tf_2N^-) asetat (CH_3COO^-), trifloroasetat (CF_3COO^-) gibi organik anyonlardır. Düzenleyici solvent olarak da adlandırılan iyonik sıvılar yüksek sıcaklıklarda ki durağanlığı ve maddeleri iyi çöze bilme özelliğinden dolayı günümüzde birçok kimyasal reaksiyonlarda kullanılmaktadır [32].

Ayrıca ürün verimliliği artırmak ve reaksiyon süresinin kısaltmak için çözücsüz ortamda mikrodalga enerjisinden yararlanılarak 2H-indazol[2,1-b]-fitalazine-1,6,11(13H)-trion sentezi gerçekleştirilmektedir [33].

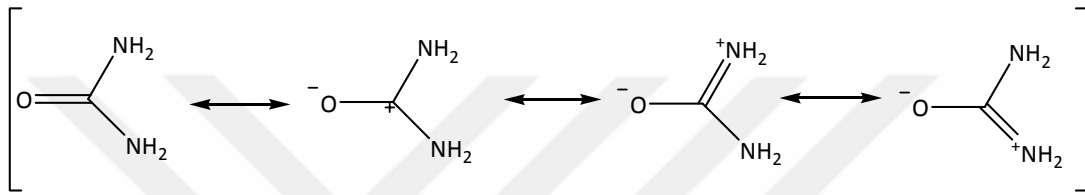
2.2. Üre ve Tiyoüreler Hakkında Genel Bilgi

2.2.1. Üreler

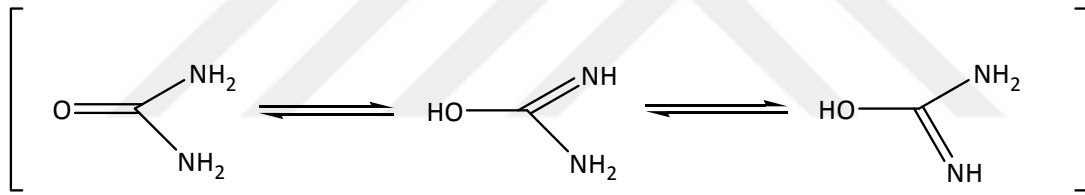
Karbamid olarak adlandırılan üre, vücuttaki protein metabolizmasının ürettiği atık olan kimyasal bir bileşiktir. Üreler ilk sentezlenen organik ve biyokimyasal bileşik olma özelliğine de sahiptirler. Üre, ilk olarak 1773 de Fransız kimyacı Hilaire Rouelle tarafından keşfedilmiş ve kesin sentezi 1828 yılında Wöhler tarafından gerçekleştirilmiştir. Wöhlerin sentetik olarak üre sentezlemesi ile organik kimyaya olan ilgi artmış ve her şeyin analizinin yapılacağı fikri ortaya çıkmıştır [34,35].

Üre 132°C de eriyebilen, suda ve etanol de çözünüp eterde ve etil asetat da çözünmeyen kokusuz, rombik prizmalar veya iğne şeklinde renksiz kristallerdir. Üre 132 °C'nin biraz üstünde ısıtıldığında amonyak çıkar ve biüret+siyanürik asit karışımı verir. Sıcakta nitroz asitle (HNO₂), soğukta sodyum hipoklorit(NaOCl) veya sodyum hipobromit(NaOBr) ile azot vererek parçalanır. Seyreltik asit veya alkalilerle ısıtıldığında amonyak ve karbondioksite dönüşmektedir [36]. Üre, molekülündeki rezonans ve tautomerlikten dolayı çok polar bir bileşiktir.

Rezonans



Tautomer



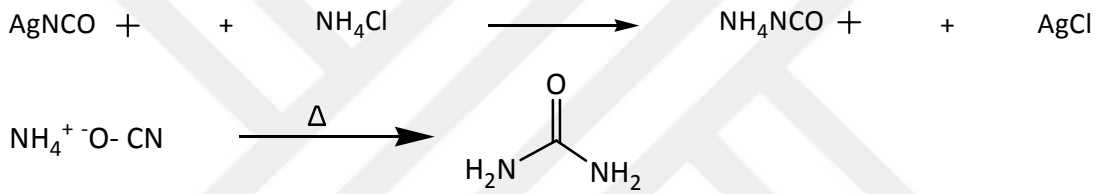
Şekil 2. 3. Ürenin rezonans ve tautomer hali

Üre fizyolojik olarak oldukça önemlidir. Sucul organizmalarda nitrojen atıklarının en yaygın formu amonyaktır. Karada yaşayan canlılar toksit amonyağı hem üreye hem de ürik aside dönüştürmektedirler. Üre hem amfibi hayvanlarda ve memelilerde hem de bazı balıkların idrarında bulunmaktadır Memelilerin vücudunda protein maddelerinin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksitle üreye dönüşür. Daha sonra kana geçen üre, idrarla dışarıya atılır. Üre ayrıca az miktarda ter, süt ve gözyaşında da bulunur. Yetişkin bir insan günde 25-30 gram üreyi idrarla atar. İnsan kanındaki üre miktarı normalde % 50 mg civarındadır. % 50 mg'ın üstü anormaldir. Fakat vücut yaşlandıkça, böbreklerin üreyi vücuttan atma kabiliyeti azalacak ve bu oran yükselme gösterecektir [37].

Gübre ve hayvan yemi olarak kullanılan üreden ilaç ve plastik yapımında da faydalanılır. Üre asit ve tuzlarla bir takım katılma bileşikleri, bazı asitlerle de kondensasyon ürünleri veya üreidler verir [34]. Ayrıca üre kâğıt sanayisinde selülozu yumuşatmak için ve tıpta mikroplu yaraları iyileştirmek için kullanılır [38]. Üre aynı zamanda bitkiler için bir besin kaynağıdır. Ürenin bazı metaller ile oluşturduğu yapılar tarımda suni gübre olarak kullanılmaktadır [39].

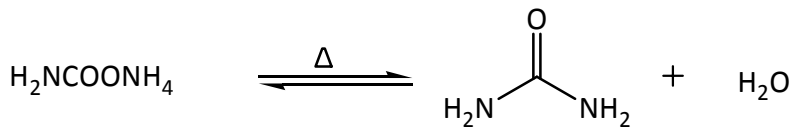
2.2.1.1. Üre Sentez Yöntemleri

Üre kimyasal olarak ilk defa 1828 yılında Wöhler tarafından inorganik bir madde olan potasyum siyanür'den hareketle elde edilmiş ilk organik maddedir [34].



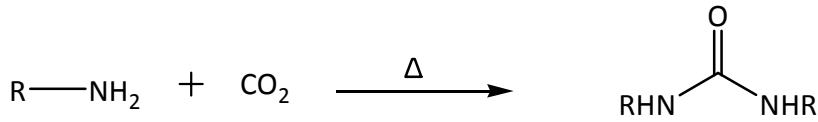
Şekil 2. 4. Wöhler sentezi

Fichter ve Becker 1912 yılında, 130 °C' de amonyum karbamatı 18 saat alkali ortamda ısıtarak üreyi sentez etmişlerdir [40].



Şekil 2. 5. Amonyum karbamattan üre sentezi

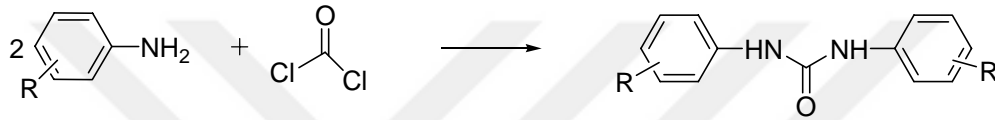
Hayashi ve Kuyama 1951 yılında, primer alifatik aminlerin eterdeki çözeltisinden CO₂ gazı geçirerek ve 180–200°C'de 10–15 saat ısıtarak simetrik disüstitüe üre bileşiklerini sentezlemişlerdir [41].



R:fenetil, oktil, pentil, propil, sikloheksil

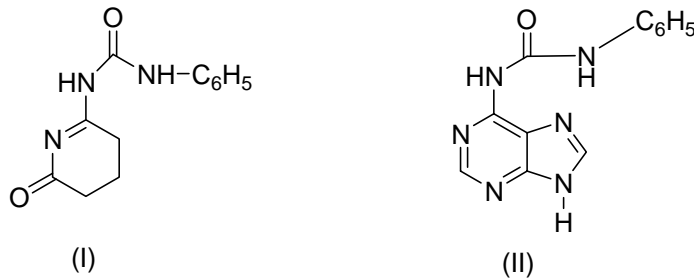
Şekil 2. 6. Aminlerden üre sentezi

Kutepov ve ark. 1961 yılında, sulu sodyum karbonatlı ortamda benzende çözülmüş süstitüe anilinin 20–30 °C’de fosgen ile reaksiyonu sonucunda süstitüe difenilüre bileşiklerini sentezlemişlerdir [42].



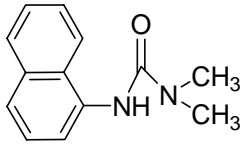
Şekil 2. 7. Süstitüe anilinden üre sentezi

Jones ve Waren 1970 yılında, fenil isosiyanatı sitozin veya adenin ile 0-4 °C’de 10 gün muamele ederek 6-N-fenilkarbamilsitozin (I), 6-N-fenilkarbamoadenin (II) ve 2-N-fenilkarbamailguanin elde etmişlerdir [43].



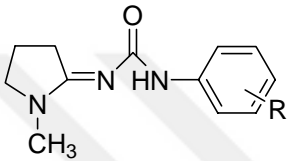
Şekil 2. 8. Fenilizosiyanatın sitozin veya adenin ile muamelesi sonucu üre sentezi

Aman ve ark., benzende çözdürülmüş dietilamini 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil isosiyanat ile 4 saat geri soğutucu altında ısıtarak 3-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil)-1,1-dietil üre bileşiğini sentezlemişlerdir [44].



Şekil 2. 9. Dietilaminden üre sentezi

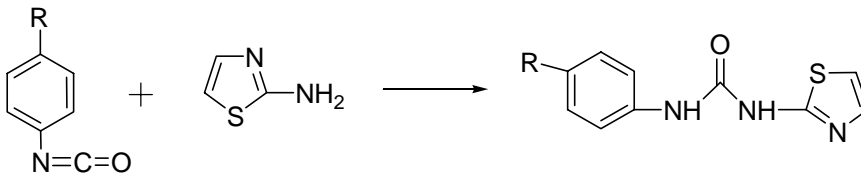
Rasmussen ve ark., THF içerisinde 2-imino-1-metilpirolidini arilizosiyanatlarla 40 °C'de muamele ederek N-aril-N'-(1-metil-2-pirolidiniliden)üre bileşiklerini sentezlemişlerdir [45].



R:H, 3-bromo, 3-kloro, 3-floro, 3-metil, 4-nitro

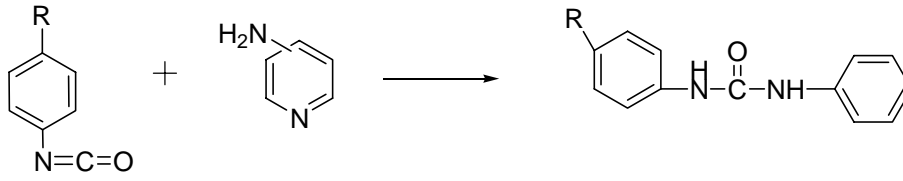
Şekil 2. 10. 2-imino-1-metilpirolidiniden üre sentezi

Zee-Cheng ve Cheng, 2-aminotiyazolü benzenli ortamda uygun isosiyanatlarla reaksiyona sokarak N-(tiyazol-2-il)-N'-(süstitüefenil)üre bileşiklerini sentezlemiştir [46].



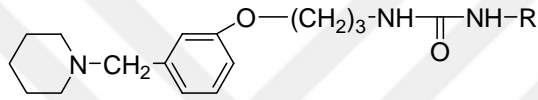
Şekil 2. 11. 2-aminotiyazolden üre sentezi

Pavia ve ark., THF'li ortamda aminopiridin ile süstitüefenil isosiyanatı oda sıcaklığında ve azot gazı altında 0,5-24 saat karıştırarak N-(süstitüefenil)-N'-(4-piridinil)üre bileşiklerini sentezlemiştir [47].



Şekil 2. 12. Aminopiridinden üre sentezi

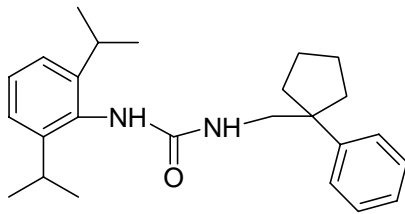
Miyashita ve ark., etanol içerisinde 3-[3-(piperidinometil)fenoksi]propilaminin üzerine damla damla süstitüe isosiyanatları ilave ederek hazırladıkları karışımı oda sıcaklığında 2,5 saat karıştırarak N-süstitüefenil-N-[3-(3-(piperidinometil)fenoksi)propil]üre bileşiklerini sentezlemişlerdir [48].



R : CH₃, C₂H₅, C₂H₄F, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, m NH₂C₆H₄, m NO₂C₆H₄, p NO₂C₆H₄

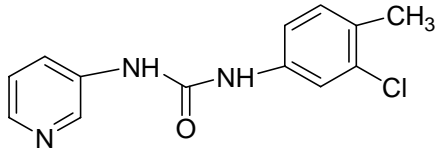
Şekil 2. 13. 3-[3-(piperidinometil)fenoksi]propilaminin üre sentezi

Tirvedi ve ark., etilasetatlı ortamda 1-fenil-sikloalkilamin'leri süstitüe fenil isosiyanatlarla oda sıcaklığında 20 saat karıştırarak N-(süstitüefenil)-N'-(1-fenilsikloalkil) üre bileşiklerini sentezlemiştir [49].



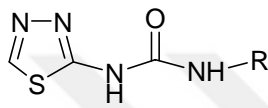
Şekil 2. 14. 1-fenil-sikloalkilamin üre sentezi

Forbes ve ark., toluenli ortamda nikotinoilaziti 3-kloro-4-metilanilin ile geri soğutucu altında reaksiyona sokarak N-(3-kloro-4-metilfenil)-N'-(3-piridil)üre bileşimini sentezlemiştir [50].



Şekil 2. 15. Nikotinoilazitten üre sentezi

Jacobsen ve ark., THF'li ortamda 2-amino-1,3,4-tiyadiazolu uygun isosiyanatlarla oda sıcaklığında 24 saat karıştırarak N-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)- N'-süstitüe üre bileşiklerini sentezlemişlerdir [51].



R: fenetil, benzil

Şekil 2. 16. 2-amino-1,3,4-tiyadiazolden üre sentezi

McCusker ve ark., primer aminleri metal katalizör varlığında CO ile muamele ederek üre bileşiklerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar oksidasyona karşı dayanıklı metal katalizörleri olan $[(CO_2)W(NH)I_2]_2$ yada $W(CO)_6$ kullanılarak diğer sentez yöntemlerine göre daha yüksek verimde süstitüe ürelerin elde edilebileceğini bildirmişlerdir [52].

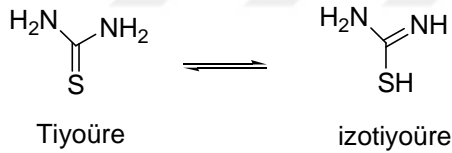
Heinisch ve ark., amino(di)azinlerin kuru DMF'li ortamda $0^\circ C$ 'de 2-kloro-6-metilfenil isosiyanat ile reaksiyonlarından N-(2-kloro-6-metilfenil)-N'-heteroaril üre bileşiklerini sentezlemiştir. Sentezlenen bu bileşikler üzerinde yapılan antikonvülsan etki çalışması sonucunda maddelerin dikkate değer antikonvülsan etki gösterdikleri, en yüksek etkinin 4-pirimidil süstitüenti içeren bileşikte görüldüğü tespit edilmiştir [53].

Bianchi ve ark., toluenli ortamda tetra-o-benzilglikozilazidleri trimetilfosfını uygun isosiyanatlarla muamele ederek α -glikozilüre türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin karbonhidrat sentezleyen enzimlere karşı dirençli olması nedeni ile yeni bir neo-glikokonjugat sınıfı oluşturduklarını bildirmişlerdir [54].

Heyman ve ark., 3-(4-aminobenzil)-4-amino-7-sübstitüetiyeno [3,2-c]-piridin ya da anilin boronatu -20 °C'de ve DMF ve NMM'li ortamda uygun aril isosiyanatlarla muamele ederek tiyopirimidin üre bileşiklerini elde etmişler, selüler ve enzimatik KDR kinaz etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar elde ettikleri bileşiklerin birçoğunun hem enzimatik hem de selüler deneylerde güçlü KDR kinaz etki (<10 nM) gösterdiklerini ve N-(3-metilfenil)-N'-[4-[4-amino-7-(3-piridil)tiyeno[3,2-c]pirimidin-3-il]üre bileşiğinin estradiol ile indüklenmiş fare rahim ödem modeline karşı da in-vivo ortamda yüksek etki gösterdiğini tespit etmişlerdir [55].

2.2.2. Tiyöreler

Tiyokarbamid veya sülfü üre olarak adlandırılan $SC(NH_2)_2$ formülüne sahip beyaz renkte kristal yapılı suda ve polar çözücülerde çözünen, polar olmayan organik çözücülerde çözünmeyen kimyasal bir maddedir. Tiyöre; tiyöre ve izotiyöre olmak üzere iki tautomerik forma ve amino, imino ve tiyol olmak üzere üç fonksiyonel gruba sahiptir.

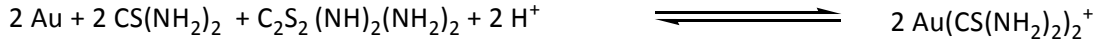


Şekil 2. 17. Tiyöre tautomer yapısı

Tiyörenin kesin bir erime noktası olmayıp, amonyum tiyosiyanatın 135°C de yeniden düzenlenme ürünü olarak meydana gelir. Erime noktası verilerde 167-182 °C ler arasında verilmektedir [56]. Tiyöre kantitatif miktarda olmayıp doğal olarak *Verticillium alboatrum* ve *Bortrylius cinerea* bakterilerinin metabolizmasında bulunmaktadır. Tiyöre amonyumtiyosiyanattan üretilmektedir, fakat yaygın bir şekilde karbondioksit varlığında kalsiyumsiyanamid ($CaCN_2$) ile hidrojen sülfidin (H_2S) etkileşimi sonucunda da elde dilmektedir [57].

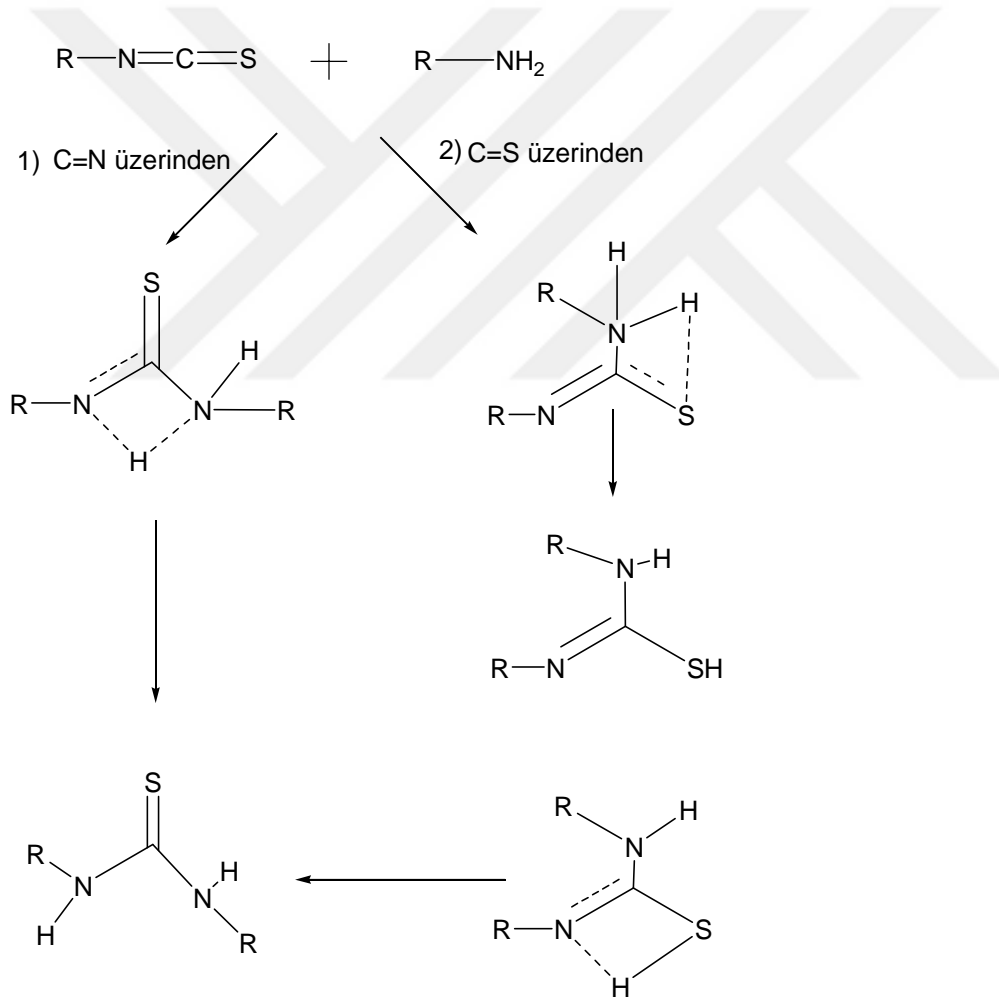
Bazı tiyöre türevlerinin, kanser tedavisinde anti-timör ajanı olarak [58], antitiroit ilaçlarda [59] ve patalojik mantar ve mayalara karşı antifungal etki göstermesinden

dolayı tedavi amaçlı kullanımları bulunmaktadır [60]. Ayrıca madencilikte çeşitli metallerin kazanılmasında siyanür ve tiyoüre liçi kullanılmaktadır.. Tiyoüre liçi, asidik koşullarda altını çözerek geri kazanımını sağlamaktadır [61].



2.2.2.1. Tiyoüre Sentez Yöntemleri

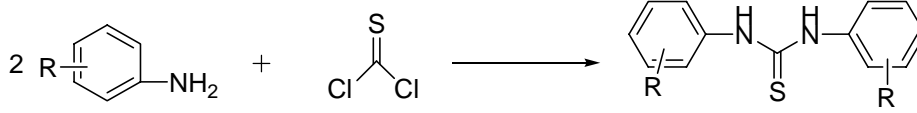
Tiyoüre oluşum reaksiyonları C=N üzerinden yada C=S gerçekleşmektedir [62].



Şekil 2. 18. Tiyoüre oluşum mekanizması

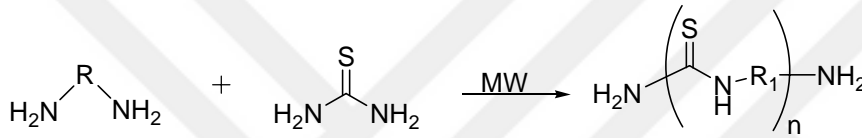
Tiyoüreler çeşitli başlangıç maddelerinden yola çıkılarak bir çok metotla sentez edilebilmektedirler, mono ve diaminlerin aminlerin karbon disülfid veya tiyofosgenle

reaksiyonundan, amonyumizotiyosiyanatların mono aminlerle reaksiyonundan elde edilebilmektedir [63].



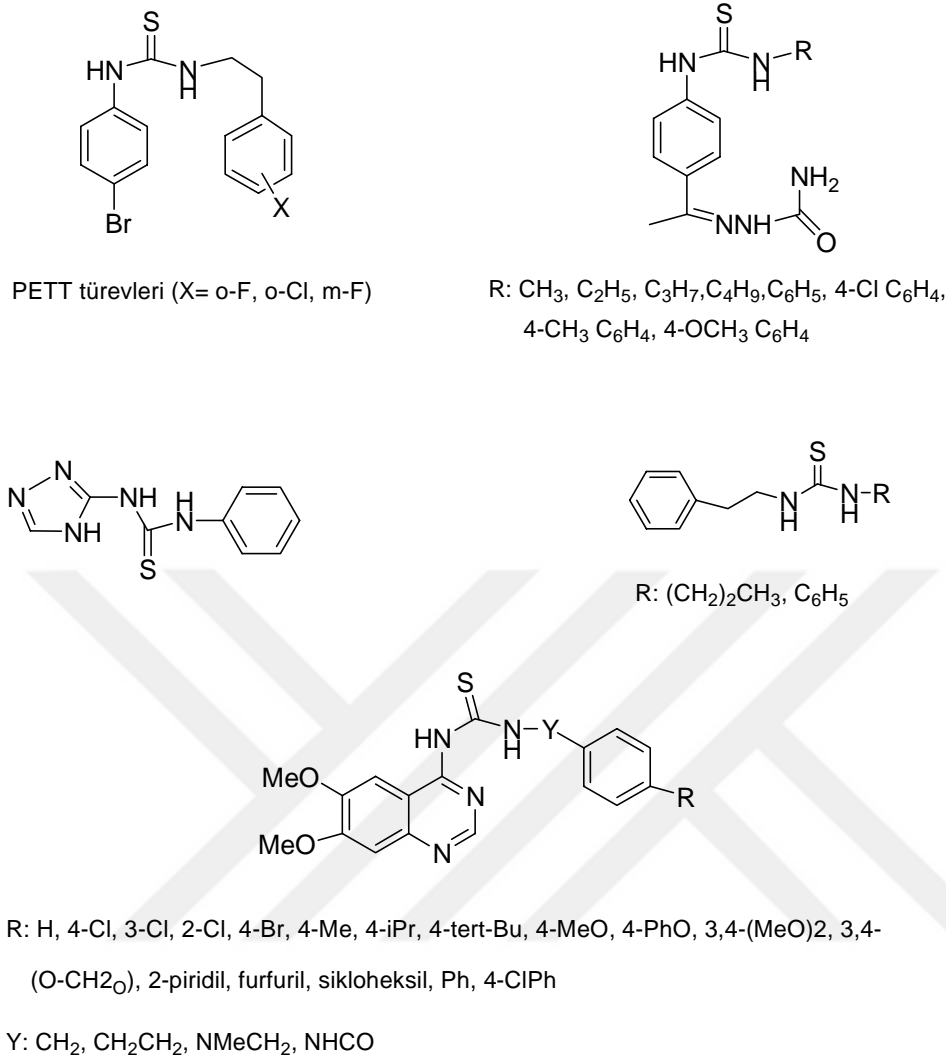
Şekil 2. 19. Tiyofosgen ile tiyoüre sentezi

Ayrıca diaminler uygun koşullar altında tiyoüre ile reaksiyona girerek polimerik tiyoüre bileşiklerini oluşturmaktadır [64].



Şekil 2. 20. Diaminler ile polimerik tiyoüre sentezi

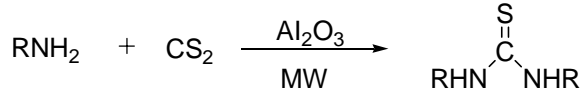
Tiyoüre ve türevleri yapısındaki C=S bağının varlığından dolayı protein ve proteinsel yapıli bileşiklerle çapraz bağlar yaparak yeni bağlar oluşturmakta ve ortamda var olan virüs ve bakterilerin çalışmasını ve üremesini engellemektedir. Halkalı ve yapısında S ve N atomu bulunduran yapıların özellikle Escherichia coli bakterisine karşı etkili olduğu bulunmuştur. Tiyoüre grubu, biyolojik aktiviteye sahip olduğu için, son yıllarda yoğun araştırmalar sonucu yeni antimikrobiyal, anti-HIV, anti-hipertansif, anti-konvülsan ve diğer çeşitli farmakolojik aktiviteye sahip tiyoüre bileşikleri sentezlenmiştir [65].



Şekil 2. 21. Biyolojik aktivite gösteren bazı tıyoüre yapıları

Dünya üzerinde obezite vakaları hızla artmasına rağmen, problemi çözebilecek anti-obezite ilaç sayısı oldukça azdır. Bunlardan Orlistat ve Sibutramin obezitenin tedavisinde uzun zamandır kullanılan iki ilaçtır. Bu iki ilacın da etkinliği limitlidir ve yan etkileri görülmektedir. Bu yüzden hala yüksek terapötik indeksli ve minimum yan etkili ilaçlara ihtiyaç duyuluyor. Birçok indanil tıyoüre, indanil aminoalkol ve tetrahidronaftil aminoalkollerin anoreksijenik aktiviteye sahip olmalarından hareketle Bhandari ve ark. tarafından bir seri 1-aminotetrahidronaftelin tıyoüre ve 1-amino-2-hidroksitetrahidronaftelin türevleri sentezlemiş ve anoreksijenik etkileri incelenmiştir [66].

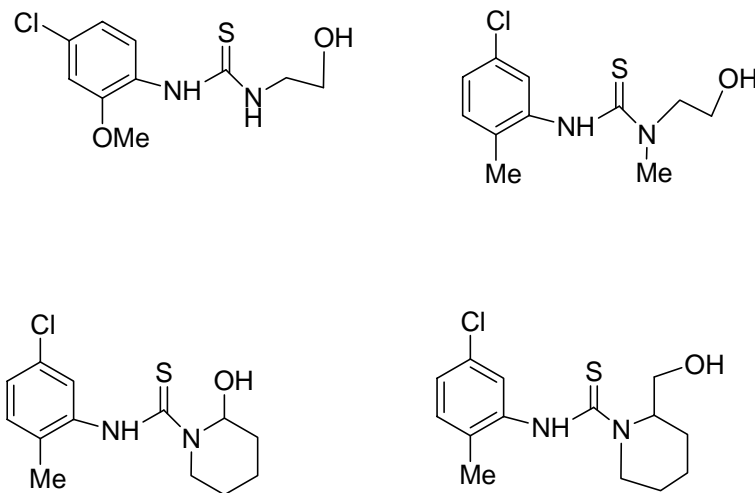
Ranu ve ark. 2003 yılında, yapılarında primeramin bulunduran aminler kullanarak mikrodalga altında dimerik tiyoüre bileşikleri sentezlemişler sentezledikleri bu tiyoürelerin yapılarını elementel ve analitiksel metotlarla aydınlatmışlardır [67].



R= etil, propil, butil, fenil,benzil

Şekil 2. 22. Dimerik tiyoüre bileşiklerinin sentezi

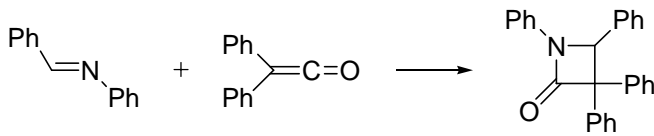
Amerika’ da ve benzeri gelişmiş ülkelerinde, ölüm sebeplerinin başında kardiovasküler hastalıklar gelmektedir ve bu ölümlerin büyük kısmı ateroskleroze bağlıdır. Aterosklerotik kardiovasküler hastalık riskinin, LDL kolesterolün yükselmesine, HDL kolesterolün düşmesine ve trigliserid düzeyinin yüksek seviyede olmasına bağlı olduğu iyi bilinmektedir. Aterosklerozis arter duvarındaki kolesterol akım miktarının artması sonucu koroner ya da serebral arterlerin tıkanması ve buna bağlı olarak da miyokard infaktüsü ya da krizle sonuçlanan kompleks bir hastalıktır. Framingham yaptığı kalp üzerinde yaptığı çalışmada, HDL kolesterol düzeyindeki 10mg/dl ’lik düşüşün koroner arter hastalığı ölümlerini %19 ve tüm ölüm nedenlerini de %12 azalttığını göstermiştir. [68].



Şekil 2. 23. HDL düşürücü tiyoüre analogları

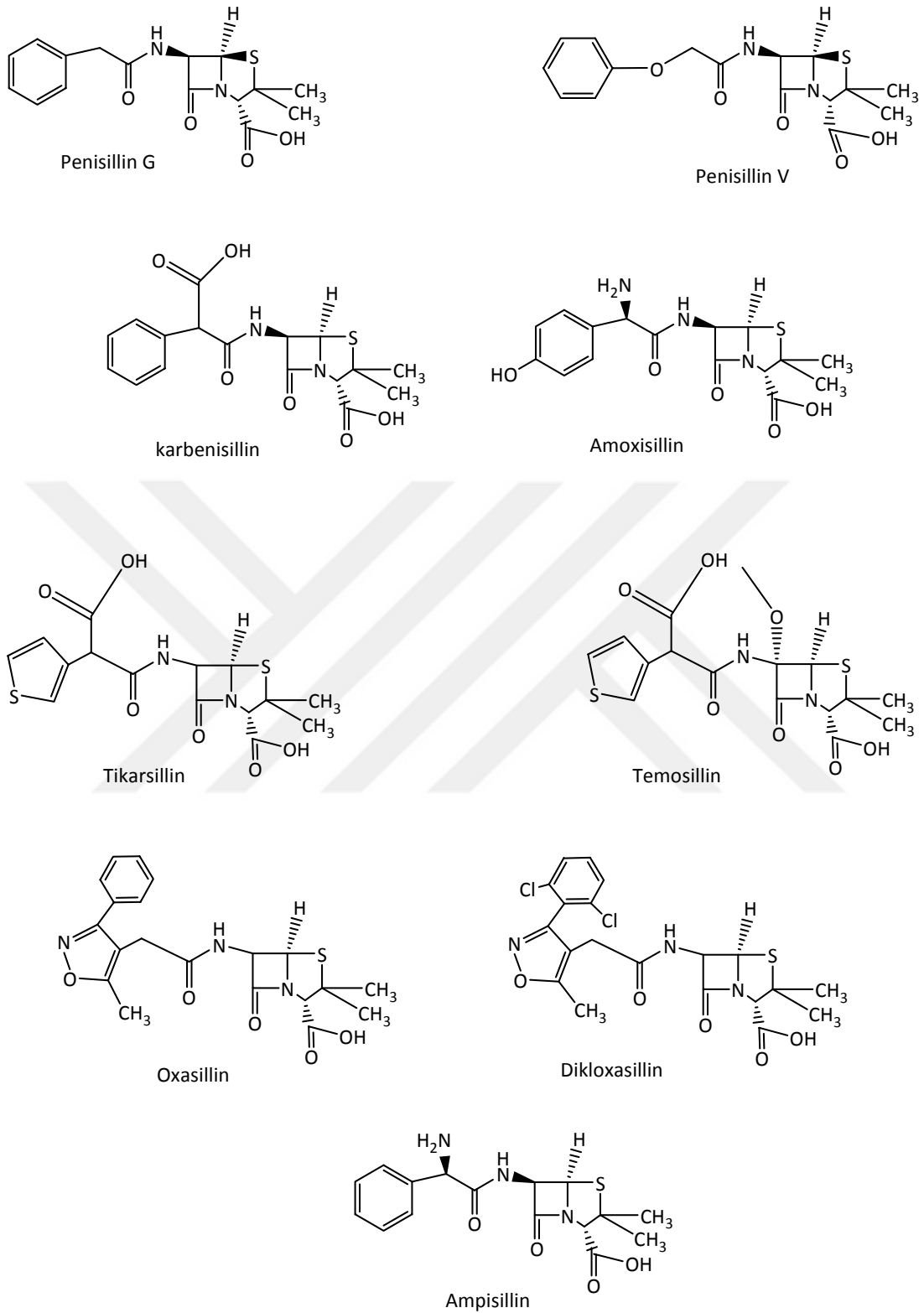
2.3. β -Laktamlar

1905 yılında ketenlerin sentez ve izole edilmesi ile iminler artan bir öneme sahip olmuştur. İminlerin ketenler ile tepkimesi sonucu farmakolojik öneme sahip çeşitli sentezler gerçekleştirilmiştir. 1907 yılında Hermann Staundinger imin ve difenilketeni kullanarak sentetik β -laktam sentezlemiştir [69].

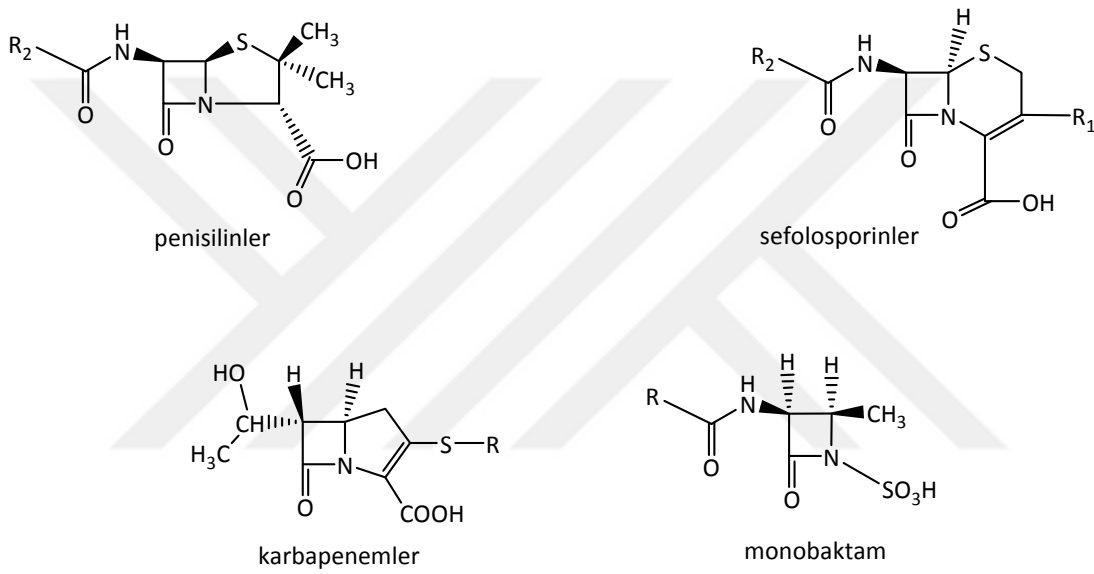


Şekil 2. 24. Hermann staundinger β -laktam sentezi

İmin ve ketenin birleşmesi ile oluşturulan β -laktamların farmakolojik önemi sentezlenmesinden yıllar sonra fark edilmiştir. Bu süreç potansiyel antibiyotik olan penisilinin keşfi ile son bulmuştur [70]. 1929 yılında Alexander Fleming yaptığı bir çalışmada penisillium kolonisinin çevresindeki staphylococcus aureus kolonilerinin üremesinin durduğunu gözlemlemiş ve bu etkiyi penisilin adı verdiği maddenin yaptığını bildirmiştir. Yapılan bulgular sonucunda penisilinin antibiyotik özelliği ortaya konulmuştur. Ancak kültür filtratındaki penisilin az ve dayanıksız olduğundan tedavi amaçlı kullanılamamıştır. 1940 yılında Alexander Fleming ve arkadaşları penisilinin dayanıklı aktif şeklini bol miktarda elde ederek tedavi amaçlı kullanılabildiğini sağlamışlardır. Penisilinin tedavi amaçlı kullanımına başlandıktan sonraki yirmi yıl içerisinde yeni bazı penisilin türevleri sentezlenirken ikinci yirmi yılda birçok penisilin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. 1940 yılından sonra sentezlenen yeni penisilin türevleri birçok bakteriyel hastalıkların tedavisinde başarıyla uygulanmıştır. Kimyasal yapılarında β -laktam halkası içeren bütün maddeler β -laktam antibiyotikler olarak adlandırılırlar.

Şekil 2. 25. Bazı β -laktam antibiyotik yapıları

β -laktamlar antibakteriyel özelliklerini bakterilerin hücre duvarını inhibe ederek gösterirler [71]. Bu antibiyotiklerin hedefi, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon evresini katalize eden “penisilin bağlayan protein (PBP)”adı verilen enzimlerdir. β -laktam antibiyotikler bu enzimlerle bağlanınca enzimin kendi substratına bağlanmasına engel olmakta, böylece duvar sentezi engellenmekte bakteri hücre duvarı inhibisasyona uğramaktadır. Günümüzde β -laktam içerikli antibiyotikleri penisilinler (penam), sefalosporinler (cepham), karbapenemler ve monobaktam grubu β -laktamlar olmak üzere 4 grup altında toplaya biliriz [72].



Şekil 2. 26. β -laktam antibiyotiklerin çekirdek yapıları

Son yıllarda artan antibiyotik kullanım oranı nedeniyle antibiyotiğe karşı vücudun göstermiş olduğu direnç ürkütücü bir şekilde artış göstermektedir. Antibiyotik direnci; beta-laktamaz ya da aminoglikozidleri değiştirici enzim oluşturma, hedef bölgenin yapısının değişime uğraması, geçirgenlikte ki değişiklikler, kullanılan antibiyotiğin aktif olarak dışarı atılması ve plazmidler ile kromozomların aracılık ettiği direnç faktörleri gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir [73,74].

Kullanılan antibiyotiğe karşı direnç etkisi gösteren beta-laktamazlar; β -laktamlar halkasında bulunan amid bağlarını parçalayarak β -laktam ajanlarının etkinliğini yok eden enzimlerdir [75]. Beta-laktamazlar yapısal olarak PBP'lere benzerlik gösterip,

gram-pozitif, gram-negatif ve anaerob bakteriler tarafından sentezlenirler. Gram-pozitif bakteriler içinde beta-laktamaz oluşturan en önemli patojen stafilokoklardır [76]. Anaerobik bakterilerden olan Clostridium ve Fusobacterium'ların beta-laktamazları esas olarak penisilini parçalarken Bacteriodes'ler tarafından üretilen beta-laktamazlar ise sıklıkla sefalosporinaz etkinliği göstermektedir. Gram-negatif bakteriler, daha fazla sayıda beta-laktamaz üretmektedirler. Başta Enterobacteriaceae üyeleri olmak üzere gram-negatif bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizma beta-laktamaz üretimidir [77]. Şimdiye kadar 350 ye yakın β -laktamaz enzimi tanımlana bilmiştir. β -laktamaz 1980'de Ambler tarafından moleküler yapılarına göre 4 sınıfa ayrılmışlardır:

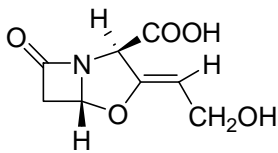
Sınıf A, öncelikle penisilinleri hidrolize eder.

Sınıf B, karbapenemazlardan oluşan metallo- β -laktamazlardır.

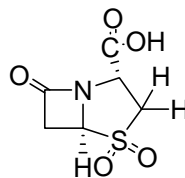
Sınıf C, öncelikle sefalosporinazlardan oluşan, kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması nedeniyle AmpC enzimler olarak da adlandırılan enzimlerdir.

Sınıf D, oksasilinazlardan oluşur [78].

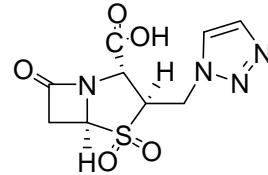
Son yıllarda sulbaktam, klavulanik asit ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri ile amoksisilin, tikarsilin, ampisilin, piperasilin gibi penisilin türevlerinin aynı preparat içinde birleştirilmesi ile beta-laktamaz salgılayan bakterilere de etki gösteren beta-laktamaz inhibitörlü kombine penisilinler geliştirilmiştir. Ancak bu kombine preparatlardaki beta-laktamaz inhibitörleri, tüm beta-laktamazları inhibe edememektedir. Bu kombine penisilinler genellikle Staphylococcus, Haemophilus, Bacteriodes, Klebsiella türleri ve E. coli'nin basit beta-laktamazlarını inhibe etmektedir [79].



Klavulanik asit



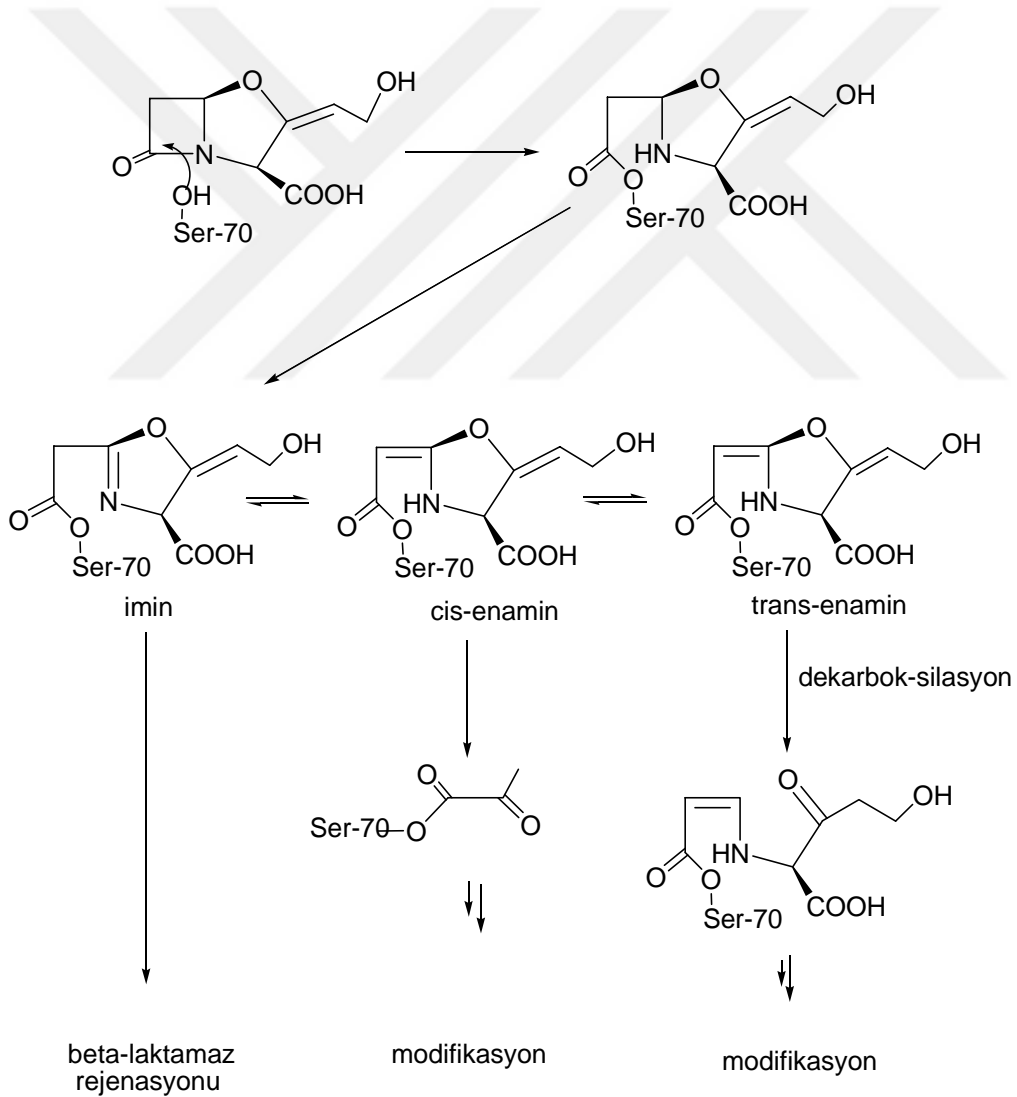
Sulbaktam



Tazobaktam

Şekil 2. 27. Bazı β -laktamaz inhibitör yapıları

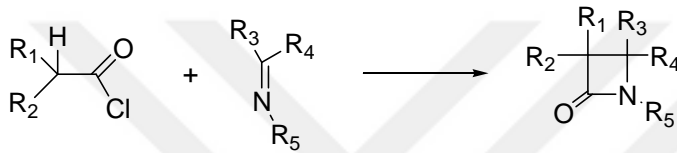
Örneğin beta-laktamaz inhibitörü olan klavulanik asitin inhibitör etkisine baktığımızda; öncelikle klavulanik asitin yapısındaki karbonil grubununun karbonuna katalitik serinin hidroksil (Ser70) grubu geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Bağlanma ile Ser70 tarafından nükleofilik saldırıya karşı savunmasız karbonil grubu oluşur ve bir açıl ara ürününe dönüşür. Ardından beşli azot halkası da açılarak imin ara ürününe dönüşür. Oluşan imin ara ürünü sonra izomerizasyona uğrayarak cis-enamin dönüşür, cis-enaminde tekrar izomerizasyona uğrayarak daha karalı trans-enamine dönüşür. Birkaç saat sonra beta-laktam enzimi klavulanik asitin inhibitör etkisiyle modifiye olarak yok edilir [80,81].



Şekil 2. 28. Klavulanik asitin beta-laktamazlara etki mekanizması

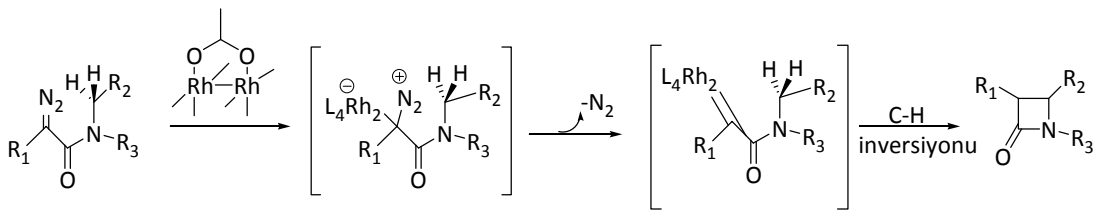
2.3.1. β -Laktam Sentez Yöntemleri

İlk olarak 1907 yılında Hermann Staundinger imin ve difenilketeni kullanarak sentetik β -laktam sentezini gerçekleştirmiştir [69]. Ketenlerin iminlerle tepkimesi sonucu ilk olarak enolat anyonları oluşur ve daha sonra iminlerin elektrofilik karbonu üzerinden siklizasyon meydana gelir. Stereokimyasal çalışmalar gösteriyor ki; ester imin kondenzasyonu geri dönüşümlü tepkimedir ve stereokimya çözücünün polaritesine bağlıdır. Çözücünün polarlığı arttıkça cis- β -laktam oluşumu da artmaktadır [82].



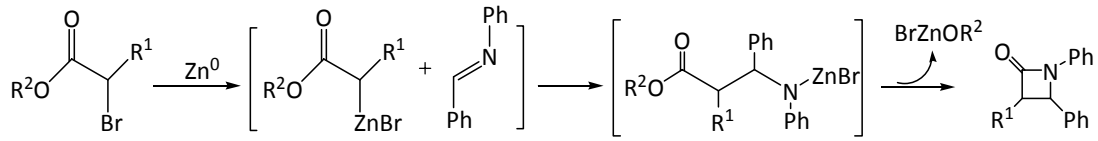
Şekil 2. 29. Keten-imin siklizasyonu ile β -laktam sentezi

Ponsford ve ark.; α -diazooasetamitten yola çıkarak, dirodium katalizi varlığında C-H bağının araya girmesi ile β -laktam bileşiğini sentezlemişlerdir [83]. Ayrıca Doyle ve ark., dirodium katalizi varlığında 2-prolidon-5-karboksilat ligantlarını kullanarak karbapenem antibiyotiklerin sentezi için gerekli olan ara ürünlerin sentezini gerçekleştirmişlerdir [84].



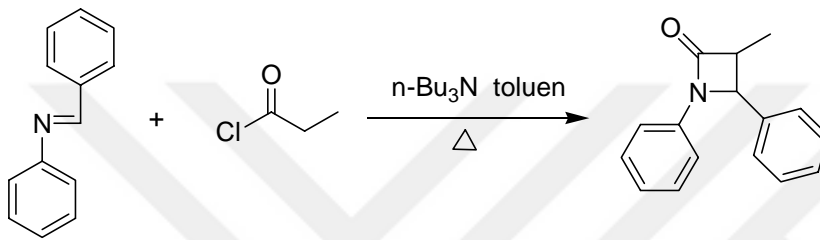
Şekil 2. 30. Rodyumun katalistik etkisi ile β -laktam sentezi

Gilman ve Speeter 1943 yılında; imin ile α -bromoesterin bir karışımına çinko metalini ilave ederek %56-85 verimde β -laktam sentezini gerçekleştirmişlerdir [85,86,87]. Reaksiyonun ara kademeleri özgün Reformantsky yaklaşımı ile gerçekleşmiş olup, reaksiyonun tamamına birden Gilman-Speeter reaksiyonu denilmektedir [88].



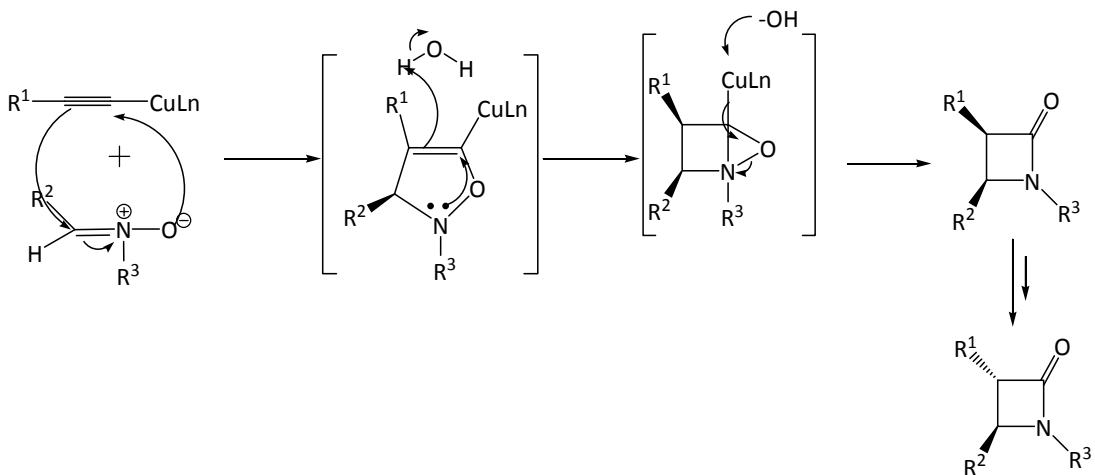
Şekil 2. 31. Gilman-speeter reaksiyonu

Browne ve ark. 1995 yılında; (E)-N-benzilidenbenzenamin maddesinden başarılı bir şekilde laktam türevleri sentezlemişlerdir [89].



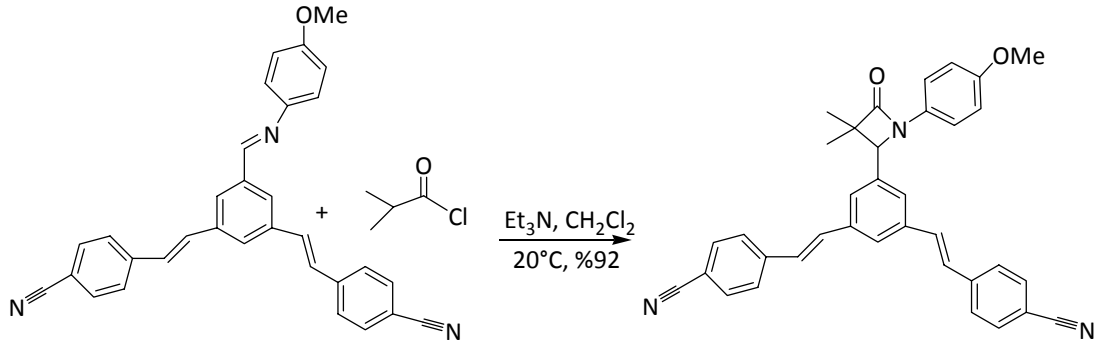
Şekil 2. 32. (E)-N-benzilidenbenzenaminden β-laktam sentezi

Kinugasa ve ark., N-oxide imin ile bakır asetillerin reaksiyonu sonucu %50-60 verimle cis-β-laktam sentezlemişlerdir [90]. Reaksiyon düşük sıcaklıklarda gerçekleştirildiğinde kinetik kontrollü cis-izomer meydana gelirken, yüksek sıcaklıklarda termodinamik kontrollü trans-izomer meydana gelmektedir [91].



Şekil 2. 33. Kinugasa reaksiyonu

Diğer taraftan Diez-Barra ve ark., alken ve iminleri kullanarak β -laktam sentezini gerçekleştirmişlerdir [93].



Şekil 2. 34. Alken ve imin varlığında β -laktam sentezi

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

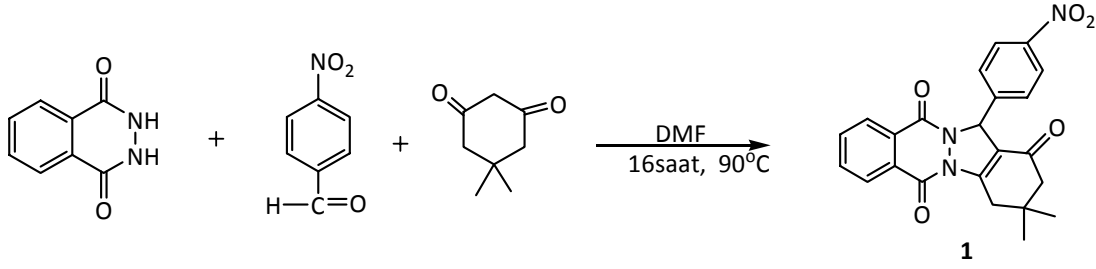
Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

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

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Genel reaksiyon 1: 2H-indazol[2,1-b]fitalalazin-trion türevinin sentezi (1)

4-nitrobenzaldehit (0.93gr., 1 mmol), dimedon (0.87gr., 1 mmol) ve fitalhidrazitin (1gr., 1 mmol) bir karışımı DMF (20 ml) içerisinde 90°C de ısıtılarak karıştırılıp çözüldü. Çözünme tamamlandıktan sonra sisteme trifloro asetik asit (0.5 ml) ilave edilerek 90°C de 16 saat reflux edildi. 16 saat sonunda sistem soğutulmuş su (50 ml) içerisine döküldü. Oluşan katı sarı çökelti süzülerek alındı ve vakum etüvünde kurumaya bırakıldı. Kurutulmuş sarı çökelti sıcak eter ile yıkanarak %80 verimle saf 2H-indazol [2,1-b]fitalazin-trion türevi elde edildi. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT ve COSY spektrumları sırasıyla Ek Şekil 1, 2, 3 ve 4 verilmiştir.



Şekil 3. 1. Başlangıç maddesinin sentezi

3,3-dimetil-13-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H)-trion (1):

Verim: 80%. E. N.: 223-225°C (Lit. e.n.: 226-228 °C [27]).

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₂₃H₁₉N₃O₅. Molekül Ağırlığı: 417.13 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3078; 2972; 2958; 1647; 1521; 1311.

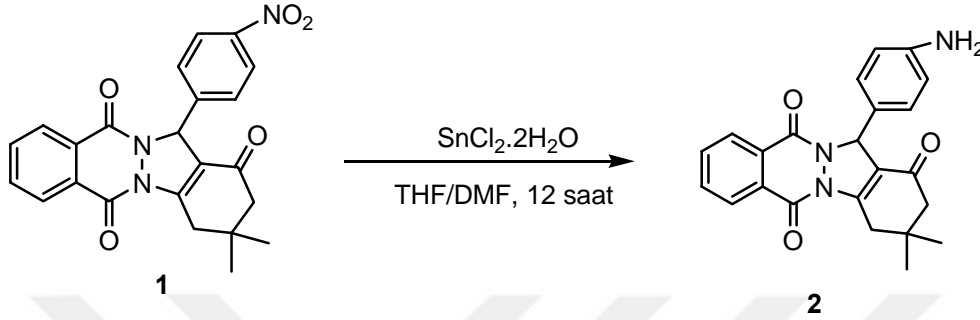
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.19(3H,s); 1.22(3H,s); 2.34(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.51(1H,s); 7.59-7.62(2H,d,J:8.7); 7.88-7.91(2H,m); 8.19-8.22(2H,d,J:8,7); 8.23-8.27(1H,m); 8.37-8.40(1H,m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 192.1; 155.9; 154.5; 151.6; 147.8; 143.4; 134.8; 133.9; 128.9; 128.6; 128.2; 128.1; 128.0; 127.7; 124.1; 124.0; 117.3; 64.1; 50.7; 38.0; 34.7; 28.6; 28.3.

3.2.2. Genel reaksiyon 2: nitro grubunun indirgenmesi (2)

Bileşik 1 (1 mmol) ve SnCl₂.2H₂O (5 mmol) THF-DMF (4:2 v/v) içerisinde oda koşullarında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda THF buharlaştırıldı, geri kalan DMF'li kısım suya dökülerek 3x35 ml CHCl₃ ile ekstrakte edildi. MgSO₄ üzerinden

kurutulup, süzülerek çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı sarı renkli madde vakum etüvünde kurumaya bırakıldı. Reaksiyon sonunda 40% verimle saf indirgenmiş madde elde edildi. Yapıya ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY ve Kütle spektrumları sırasıyla Ek Şekil 5, 6, 7 ve 8’de verilmiştir.



Şekil 3. 2. İndirgenmiş ürün sentezi

13-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H)-trion (2):

Verim: 40%. E.N.: 263-265°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Molekül Ağırlığı: 387.16 gr./mol.

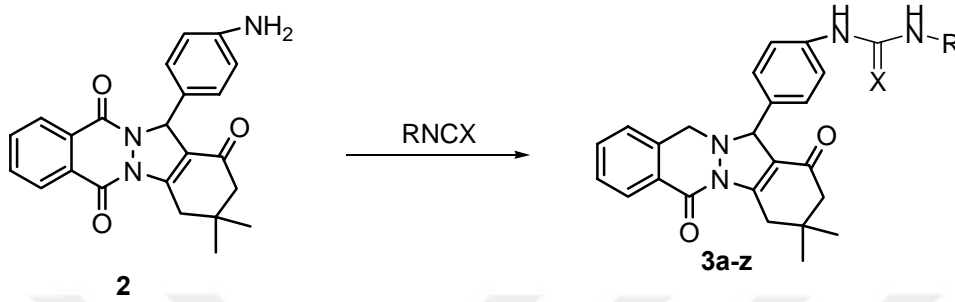
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3477; 3367; 3028; 2953; 2958; 1651; 1517; 1357.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 1.20(3H,s); 1.22(3H,s); 2.34(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.51(1H,s); 6.59-6.62(2H,d,J:8.54); 7.17-7.20(2H,d,J:8.52); 7.81-7.84(2H, m); 8.25-8.28(2H,m); 8.31-8.34(2H,m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 192.2; 156.0; 154.2; 150.6; 146.8; 134.4; 133.3; 129.2; 128.9; 128.4; 127.9; 127.8; 127.6; 125.9; 118.7; 115.1; 115.0; 64.7; 51.0; 38.0; 34.6; 28.6; 28.5.

LC-MS (m/z, %): 294.9 (100), 273.0 (47), 296.1 (18), 388.0 (11).

3.2.3. Genel reaksiyon 3: indirgenmiş ürün (2)'den yola çıkarak üre ve tiyoure sentezi:



Şekil 3. 3. Üre ve tiyoure sentezi

Yöntem A: 13-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H)-trion (2) (1.3 mmol), trietilamin (1.3 mmol) ve izosiyanat veya tiyozosiyanat türevleri (3 mmol) THF (20 mL) içerisinde 60°C, 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda oluşan katı madde süzülerek alındı ve vakum etüvünde kurumaya bırakıldı.

Yöntem B: 13-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H)-trion (2) (1.3 mmol), trietilamin (1.3 mmol) ve izosiyanat türevleri (3 mmol) DMF/THF (4/5 mL) içerisinde 60°C, 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda THF buharlaştırılarak uzaklaştırıldı, geri kalan karışım suya (20 ml) dökülerek, etilasetat ile ekstrakte edildi. MgSO₄ üzerinden kurutularak çözücü uzaklaştırıldı ve vakum etüvünde kurumaya bırakıldı.

Yöntem C: 13-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H)-trion (2) (1.3 mmol) trietilamin (1.3 mmol) ve izosiyanat veya tiyozosiyanat türevleri (3 mmol) toluen(20 mL) içerisinde 60°C, 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım heksan'a (20 mL) döküldü, oluşan karışım süzülerek alındı, vakum etüvünde kurumaya bırakıldı.

Tablo 3. 1. Sentezlenen üre ve tiyoüreler

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
X	S	S	S	S	S	S	S	S
R	Ph-	4-CH ₃ - Ph-	4-I-Ph-	4-Br- Ph-	4-F-Ph-	3-MeO- Ph-	2-MeO- Ph-	4-Cl- Ph-
	3i	3j	3k	3l	3m	3n	3o	3ö
X	S	S	O	O	O	O	O	O
R	2,4-Cl ₂ - Ph-	3,5-Cl ₂ - Ph-	Ph-	4-CH ₃ - Ph-	4-NO ₂ - Ph-	3-MeO- Ph-	2-MeO- Ph-	4-F-Ph-
	3p	3r	3s	3t	3u	3ü	3v	3y
X	O	O	O	O	O	O	O	O
R	4-I-Ph-	4-Br- Ph-	4-Cl- Ph-	3,4-Cl ₂ - Ph-	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	(CH ₃) ₂ C H-
	3z							
X	O							
R	CH ₃ CH ₂ -							

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-feniltiyoüre (3a): Yöntem (A) ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 9, 10 ve 11’de verilmiştir.

Verim: 60%. E.N.: 362-364°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₀H₂₆N₄O₃S. Molekül Ağırlığı: 522.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3286; 3011; 2956; 1656; 1514; 1357.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 1.12(6H,s); 2,20(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.20(1H,s); 7.09-7.12(1H,m); 7.20-7.34(2H,m); 7.30-7.47(6H,m); 7.90-7.93(2H,m); 8.05-8.08(1H,m); 8.20-8.23(1H,m); 9.60(1H,s); 9.73(1H,s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 192.6; 180.0; 156.0; 154.3; 151.9; 140.0; 139.9; 135.2; 134.3; 133.8; 129.6; 129.3; 129.2; 128.2; 128.1; 128.0; 127.4; 125.0; 124.2; 124.1; 124.0; 123.6; 117.9; 117.8; 79.8; 64.6; 50.9; 37.9; 34.9; 28.6.

LC-MS (m/z, %): 288.1 (100), 195.0 (36), 268.0 (35), 354.5 (34), 295.0 (33), 316.2 (31), 523.1 (10).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-p-toliltiyöüre (3b): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 12, 13 ve 14 de verilmiştir.

Verim: 82%. E.N.: 348-350°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Molekül Ağırlığı: 536.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3277; 3030; 2956; 1656; 1510; 1357.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 1.10(6H,s); 2,24(3H,s); 2,28(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.24(1H,s); 7.08-7.11(2H,d,J:8.10); 7.21-7.31(4H,m); 7.37-7.39(2H,d,J:7.67); 7.92-7.95(2H,m); 8.06-8.09(1H,m); 8.22-8.25(1H,m); 9.67(1H,s); 9.74(1H,s).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 192.7; 179.9; 156.0; 154.3; 151.9; 140.0; 138.5; 137.5; 137.3; 135.2; 134.3; 134.2; 133.7; 131.0; 129.7; 129.6; 129.3; 128.2; 127.4; 126.4; 124.5; 124.4; 123.6; 117.9; 79.8; 64.6; 50.9; 37.9; 34.9; 28.7; 28.6.

LC-MS (m/z, %): 354.2 (100), 537.1 (80), 102.1 (75), 295.0 (70), 329.9 (68), 223.0 (25), 538.3 (20).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-iyodofenil)tiyoüre (3c): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 15, 16 ve 17'de verilmiştir.

Verim: 84%. E.N.: 395-397°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{IN}_4\text{O}_3\text{S}$. Molekül Ağırlığı: 648.50 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3259; 3037; 2953; 1647; 1529; 1359.

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.09(6H,s); 2,24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.24(1H,s); 7.29-7.26(2H,d,J:7.30); 7.37(4H,s); 7.60-7.63(2H,d,J:7.08); 7.92-7.96(2H,m); 8.06-8.09(1H,m); 8.22-8.25(1H,m); 9.84(1H,s); 9.88(1H,s).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 192.7; 179.9; 156.0; 154.4; 152.0; 140.0; 139.9; 139.7; 137.7; 135.2; 134.4; 134.0; 129.7; 129.3; 128.3; 128.2; 127.4; 126.4; 126.2; 126.0; 123.7; 117.9; 89.2; 64.6; 50.9; 37.9; 34.9; 32.6; 28.7; 28.6.

LC-MS (m/z, %): 649.0 (100).

11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-bromofenil)tiyoüre (3d): Yöntem (A)'ya göre

sentezlenmiştir. Yapıya ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 18, 19 ve 20'de verilmiştir.

Verim: 80%. E.N.: 373-375°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$. Molekül Ağırlığı: 601.50 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3265; 3060; 2951; 1651; 1537; 1358.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 1.09(6H,s); 2,24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.24(1H,s); 7.38 (4H,s); 7.39-7.48(4H,m); 7.92-7.95(2H,m); 8.06-8.09(1H,m); 8.22-8.25(1H,m); 9.86(1H,s); 9.91(1H,s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 192.7; 180.0; 156.0; 154.4; 151.9; 151.6; 139.7; 139.5; 134.0; 132.5; 132.0; 131.9; 129.7; 129.3; 128.3; 127.4; 126.0; 125.9; 123.7; 118.6; 117.9; 117.8; 117.0; 79.8; 64.6; 50.9; 37.9; 34.9; 28.7; 28.6.

LC-MS (m/z, %): 294.9 (100), 601.4 (71), 602.9 (58), 554.2 (22).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-florofenil)tiyoüre (3e): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 21, 22 ve 23'de verilmiştir.

Verim: 68%. E.N.: 220-222°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$. Molekül Ağırlığı: 540.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3278; 3067; 2958; 1654; 1504; 1357.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 1.09(6H,s); 2,24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.24(1H,s); 7.09-7.15(2H,t); 7.37-7.44(6H,m); 7.91-7.95(2H,m); 8.06-8.09(1H,m); 8.21-8.24(1H,m); 8.29(1H,s); 8.30(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 192.6; 180.4; 161.3; 156.0; 154.4; 151.9; 139.8; 136.3; 136.2; 135.2; 134.4; 133.9; 129.7; 129.3; 128.3; 128.2; 127.4; 126.9; 126.8; 123.7; 117.9; 115.8; 115.5; 79.8; 64.6; 50.9; 37.9; 34.9; 28.7; 28.6.

LC-MS (m/z, %): 295.0 (100), 540.9 (40), 541.2 (23), 296.3 (20).

11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(3-metoksifenil)tiyoüre (3f): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 24, 25 ve 26'de verilmiştir.

Verim: 70%. E.N.: 275-277°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₁H₂₈N₄O₄S. Molekül Ağırlığı: 552.60 gr./mol.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3273; 3015; 2956; 1651; 1514; 1355.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 1.10(6H,s); 2,24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 3.69(3H,s); 6.24(1H,s); 6.64-6.68(1H,d,J:7.98); 6.97-7.00(1H,d,J:7.95); 7.13-7.21(2H,m); 7.37-7.42(4H,m); 7.91-7.95(2H,m); 8.05-8.08(1H,m); 8.21-8.24(1H,m); 9.76(1H,s); 9.83(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 192.6; 179.8; 159.9; 156.0; 154.3; 151.9; 141.1; 139.9; 135.2; 134.4; 133.9; 129.9; 129.7; 129.3; 128.2; 127.4; 123.7; 117.9; 116.2; 116.0; 110.3; 109.6; 79.8; 64.6; 55.7; 50.9; 37.9; 36.4; 34.9; 31.4; 28.6.

LC-MS (m/z, %): 553.1 (100).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2-metoksifenil)tiyoüre (3g): Yöntem (C)'ye göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 27, 28 ve 29'da verilmiştir.

Verim: 72.00%. E.N.: 278-280°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₁H₂₈N₄O₄S. Molekül Ağırlığı: 552.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3325; 3045; 2958; 2932; 1656; 1512; 1357.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 1.10(6H,s); 2.24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 3.79(3H,s); 6.25(1H,s); 6.85-7.16(3H,m); 7.28-7.46(4H,m); 7.87-7.90(3H,m); 8.07-8.10(1H,m); 8.23-8.28(1H,m); 9.15(1H,s); 9.92(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 191.7; 165.5; 164.4; 163.0; 161.7; 156.7; 153.1; 151.9; 149.3; 143.0; 141.1; 133.2; 129.5; 128.2; 127.3; 123.2; 120.4; 117.7; 117.2; 114.9; 111.5; 77.6; 70.6; 67.5; 61.5; 59.1; 37.9; 34.9; 26.9; 21.8; 17.8.

LC-MS (m/z, %): 553.3 (100).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-klorofenil)tiyoüre (3h): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 30, 31 ve 32'de verilmiştir.

Verim: 80%. E.N.: 382-384°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $C_{30}H_{25}ClN_4O_3S$. Molekül Ağırlığı: 557.10 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3288; 3045; 2958; 1653; 1512; 1357.

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.12(6H,s); 2,27(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.27(1H,s); 7.35-7.38(2H,d,J:8.75); 7.40(4H,s); 7.47-7.50(2H,d,J:8.78); 7.95-7.98(2H,m); 8.09-8.12(1H,m); 8.24-8.28(1H,m); 9.89(1H,s); 9.94(1H,s),

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 192.7; 180.0; 156.0, 154.4; 152.0; 139.7; 139.1; 135.2, 134.4; 134.0; 129.7; 129.3; 129.2; 129.0; 128.8; 128.3; 128.2; 127.4; 125.8; 123.7; 117.9; 80.0; 67.7; 64.6; 50.9; 37.9; 34.9; 28.7; 28.6; 25.8.

LC-MS (m/z, %): 295.0 (100), 557.1 (79), 341.2 (67), 313.2 (63), 551.6 (62), 526.5 (54) 558.5 (25).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2,4-diklorofenil)tiyoüre (3i): Yöntem (C)'ye göre sentezlenmiştir. Yapıya ait 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 33, 34 ve 35'de verilmiştir.

Verim: 75.00%, E.N.: 385-387°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $C_{30}H_{24}Cl_2N_4O_3S$. Molekül Ağırlığı: 591.50 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3250; 3056; 2962; 2942; 1647; 1529; 1351.

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.09(6H,s); 2.24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.25(1H,s); 7.37-

7.41(5H,m); 7.54-7.57(1H,d,J:8.63); 7.63-7.64(1H,d,J:7.63); 7.92-7.95(2H,m); 8.06-8.09 (1H,m); 8.22-8.25(1H,m); 9.51(1H,s); 10.03(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆ δ, ppm): 192.7; 180.8; 157.2; 156.0; 154.4; 153.4; 152.0; 139.4; 136.3; 134.3; 131.9; 131.6; 131.5; 130.2; 129.7; 129.5; 129.3; 128.4; 128.2; 128.0; 127.4; 123.9; 117.9; 65.2; 64.5; 53.4; 37.9; 34.9; 28.7; 28.6

LC-MS (m/z, %): 294.9 (100), 591.1 (35), 313.1 (30), 592.5 (15).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3,5-diklorofenil)tiyoüre (3j): Yöntem (C)'ye göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 36, 37 ve 38'de verilmiştir.

Verim: 65.00%. E.N.: 385-387°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₀H₂₄Cl₂N₄O₃S. Molekül Ağırlığı: 591.50 gr./mol.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3233; 3076; 2966; 2942; 1649; 1534; 1320.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆ δ, ppm): 1.10(6H,s); 2.27(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.25(1H,s); 7.12-7.29(4H,m); 7.38(2H,s); 7.56(1H,s); 7.92-7.95(2H,m); 8.07-8.10(1H,m); 8.20-8.29(1H,m); 10.08(1H,s); 10.09(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆ δ, ppm): 192.6; 180.0; 156.0; 154.4; 152.0; 148.6; 142.8; 139.4; 138.0; 135.2; 134.4; 134.2; 134.1; 129.7; 128.8; 128.2; 127.4; 126.0; 122.0; 117.9; 112.3; 65.6; 64.5; 50.9; 49.2; 37.9; 34.9; 28.7; 21.7; 15.8.

LC-MS (m/z, %): 295.1 (100), 102.0 (45), 591.2 (40), 552.7 (10), 592.6 (7.5).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-fenilüre (3k): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 39, 40 ve 41'de verilmiştir.

Verim: 56%. E.N.: 370-372°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$. Molekül Ağırlığı: 506.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3477; 3365; 3037; 2953; 1645; 1538; 1307.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 1.20(3H,s); 1.21(3H,s); 2.33(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.36(1H,s); 6.93-6.99(1H,m); 7.03-7.06(2H,d,J:8.65); 7.20-7.26(4H, m); 7.31-7.34(2H,d,J:9.13); 7.50(1H,s); 7.86-7.89(2H,m); 7.94(1H,s); 8.23-8.26(1H,m); 8.37-8.40(1H,m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 192.6; 156.0; 154.3; 153.1; 151.7; 140.3; 140.2; 140.1; 135.2; 134.3; 134.2; 131.4; 129.7; 129.4; 128.6; 128.2; 127.4; 122.5; 120.2; 119.5; 118.8; 118.7; 118.6; 118.1; 104.1; 64.7; 51.0; 37.9; 34.9; 28.7.

LC-MS (m/z, %): 354.2 (100), 295.0 (40), 395.3 (16), 507.3 (8).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-p-tolilüre (3l): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 42, 43 ve 44'de verilmiştir.

Verim: 66%. E.N.: 397-399°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$. Molekül Ağırlığı: 520.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3383; 3298; 3082; 2953; 1666; 1510; 1309.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 1.10(6H,s); 2.20(3H,s); 2.24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.20(1H,s); 7.02-7.05(2H,m); 7.27-7.32(4H,m); 7.91-7.94(2H,m); 8.04-8.08(1H,m); 8.21-8.25(1H,m); 8.28-8.29(2H,m); 8.50(1H,s); 8.60(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 192.6; 156.1; 156.0; 154.3; 153.1; 151.7; 140.2; 137.7; 135.2; 134.3; 131.2; 129.8; 129.7; 129.4; 128.6; 128.2; 127.4; 118.9; 118.6; 118.1; 80.0; 79.8; 79.6; 79.2; 64.7; 50.9; 37.9; 34.9; 28.7; 28.5; 21.0.

LC-MS (m/z, %): 118.1 (100), 288.3 (75), 295.0 (69), 316.1 (47), 381.2 (25), 521.3 (6).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-nitrofenil)üre (3m): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 45, 46 ve 47'de verilmiştir.

Verim: 70%. E.N. 383-385°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₀H₂₅N₅O₆. Molekül Ağırlığı: 551.50 gr./mol.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3369; 3099; 2956; 1664; 1598; 1301.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 1.09(3H,s); 1.10(3H,s); 2.23(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.25(1H,s); 7.35-7.36(4H,s); 7.62-7.66(2H,d,J:9.35); 7.91-7.94(2H,m); 8.04-8.08(1H,m); 8.13-8.16(2H,d,J:9.32); 8.21-8.24(1H,m); 8.92(1H,s); 9.41(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 192.6; 156.0; 154.3; 152.5; 152.3; 151.7; 147.0; 146.3; 142.1; 141.6; 139.3; 132.1; 129.7; 129.3; 128.7; 128.6; 125.8; 125.7; 119.1; 118.6; 118.1; 118.0; 80.0; 64.6; 38.9; 37.9; 34.9; 28.7; 28.5; 25.8.

LC-MS (m/z, %): 554.5 (100), 288.2 (82), 529.1 (64), 437.1 (53), 552.5 (7).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3-metoksifenil)üre (3n): Yöntem (C)'ye göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 48, 49 ve 50'de verilmiştir.

Verim: 70%. E.N.: 330-332°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₁H₂₈N₄O₅. Molekül Ağırlığı: 536.60 gr./mol.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3360; 3067; 1664; 1539; 1355.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 1.10(6H,s); 2.24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 3.68-3.70(3H,s); 6.20(1H,s); 6.49-6.54(2H,m); 6.87-6.91(2H,m); 7.13-7.14(2H,m); 7.32(2H,s); 7.91-7.96(2H,m); 8.06-8.11(1H,m); 8.22-8.27(1H,m); 8.63(1H,s); 8.64(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 192.6; 179.8; 159.9; 156.0; 154.3; 151.9; 141.1; 139.9; 135.2; 134.4; 133.9; 129.9; 129.7; 129.3; 128.2; 127.4; 123.7; 117.9; 116.2; 116.0; 110.3; 109.6; 79.8; 64.6; 55.7; 50.9; 37.9; 36.4; 34.9; 31.4; 28.6.

LC-MS (m/z, %): 288.4 (100), 219.1 (79), 316.2 (67), 526.5 (33), 469.5 (16).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2-metoksifenil)üre (3o): Yöntem (C)'ye göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 51, 52 ve 53'de verilmiştir.

Verim: 76.00%. E.N.: 328-330°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $C_{31}H_{28}N_4O_5$. Molekül Ağırlığı: 536.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3373; 3045; 2986; 2932; 1651; 1531; 1313.

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.09(6H,s); 2.24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 3.83(3H,s); 6.20(1H,s); 6.81-7.02(3H,m); 7.28-7.39(4H,m); 7.91-7.94(1H,m); 8.05-8.09(2H,m); 8.19(1H,s); 8.20-8.24(2H,m); 9.31(1H,s).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 192.6; 156.0; 154.3; 152.9; 151.7; 148.2; 140.2; 135.2; 134.3; 131.3; 129.7; 129.3; 128.7; 128.2; 127.4; 122.4; 121.2; 118.8; 118.4; 118.1; 114.0; 11.3; 79.8; 64.7; 56.4; 50.9; 37.9; 34.9; 31.3; 28.7; 28.5.

LC-MS (m/z, %): 295.0 (100), 526.5 (25), 537.1 (16).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-florofenil)üre (3ö): Yöntem (C)'ye göre sentezlenmiştir. Yapıya ait 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 54, 55 ve 56'da verilmiştir.

Verim: 64%. E.N. 375-377°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $C_{30}H_{25}FN_4O_4$. Molekül Ağırlığı: 524.50 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3367; 3313; 3075; 1664; 1504; 1307.

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.21(6H,s); 2.31(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.33(1H,s); 6.93-6.98(2H,m); 7.29-7.32(2H,t); 7.34-7.42(4H,m); 7.87-7.90(2H,m); 8.17-8.20(1H,m); 8.30-8.33(1H,m); 8.38(1H,m); 8.42(1H,s).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 192.6; 156.4; 156.0; 154.3; 153.2; 151.7; 140.1; 136.6; 135.1; 134.3; 131.4; 129.6; 129.4; 128.6; 128.1; 127.5; 127.4; 120.6; 120.5; 118.7; 118.6; 118.1; 116.0; 115.8; 64.7; 50.9; 37.9; 34.9; 28.7; 28.5.

LC-MS (m/z, %): 288.2 (100), 316.1 (74), 526.6 (65), 270.2 (46), 523.1 (9).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazolo[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-iyodofenil)üre (3p): Yöntem (B)'ye göre sentezlenmiştir. Yapıya ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 57, 58 ve 59'da verilmiştir.

Verim: 73.33%. E.N.: 352-355°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{IN}_4\text{O}_4$. Molekül Ağırlığı: 632.40 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3336; 3082; 2955; 2926; 1658; 1530; 1307.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 1.10(6H,s); 2.24(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.21(1H,s); 7.24-7.27(2H,d,J:8.70); 7.32(4H,m); 7.54-7.57(2H,d,J:8,77); 7.90-7.96(2H,m); 8.06-8.10(1H,m); 8.22-8.25(1H,m); 8.69(1H,s); 8.75(1H,s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 192.7; 156.0; 155.7; 153.8; 151.8; 140.2; 139.8; 137.9; 135.8; 133.2; 132.2; 131.6; 129.7; 129.0; 128.7; 126.8; 125.2; 121.2; 121.0; 120.3; 118.8; 118.1; 85.3; 64.7; 62.9; 41.9; 34.9; 31.4; 28.7; 28.5.

LC-MS (m/z, %): 619.7 (100), 554.6 (57), 295.1 (43), 591.6 (38), 633.4 (14).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-bromofenil)üre (3r): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Ek Şekil 60 ve 61'de verilmiştir.

Verim: 70.00%. E.N.: 368-370°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $C_{30}H_{25}FN_4O_4$. Molekül Ağırlığı: 524.50 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3292; 3066; 2964; 2942; 1633; 1544; 1310.

1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.13(6H,s); 2.26(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.24(1H,s); 7.35-7.36(2H,t); 7.42(4H,s); 7.43-7.44(2H,t); 7.93-7.98(2H,m); 8.09-8.12(1H,m); 8.24-8.27(1H,m); 8.71(1H,s); 8.79(1H,s).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 192.6; 156.0; 154.3; 153.0; 152.9; 151.7; 139.9; 139.6; 135.1; 134.3; 132.1; 131.6; 129.7; 129.4; 128.6; 128.1; 127.4; 120.9; 120.7; 118.8; 118.0; 114.0; 113.8; 67.7; 64.7; 51.0; 37.9; 34.9; 28.7; 28.5.

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-klorofenil)üre (3s): Yöntem (C)'ye göre sentezlenmiştir. Yapıya ait 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 62, 63 ve 64'de verilmiştir.

Verim: 77.5%. E.N.: 335-337°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $C_{30}H_{25}ClN_4O_4$. Molekül Ağırlığı: 541.00 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3379; 3290; 3082; 2972; 2908; 1666; 1531; 1306.

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.12(6H,s); 2.20(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.23(1H,s); 7.28-7.31(2H,d,J:8.91); 7.35-7.36(4H,m); 7.45-7.48(2H, d,J:8,91); 7.93-7.96(2H,m); 8.07-8.12(1H,m); 8.23-8.26(1H,m); 8.72(1H,s); 8.80(1H,s).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 192.6; 156.0; 154.3; 153.0; 151.7; 139.9; 139.3; 139.2; 135.1; 134.3; 131.5; 129.7; 129.4; 129.3; 128.6; 128.1; 127.4; 126.1; 125.9; 120.4; 120.3; 118.8; 118.1; 70.1; 64.7; 50.9; 37.5; 34.9; 28.7; 28.5.

LC-MS (m/z, %): 295.1 (100), 541.1 (18), 526.5 (16), 381.2 (11).

11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3,4-diklorofenil)üre (3t): Yöntem (C)'ye göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 65, 66 ve 67'de verilmiştir.

Verim: 60.00%. E.N.: 341-343°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$. Molekül Ağırlığı: 575.40 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3360; 3250; 3056; 2963; 2942; 1664; 1529; 1356.

^1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.10(6H,s); 2.23(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.20(1H,s); 7.26-7.30(1H,d,J:11.35); 7.33(3H,s); 7.45-7.48(1H,d,J:10.00); 7.83(1H,m); 7.82-7.94(3H,s); 8.05-8.08 (1H,m); 8.29-8.26(1H,m); 8.80(1H,s); 8.95(1H,s).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 192.6; 156.0; 154.3; 152.9; 151.8; 140.6; 139.6; 135.2; 134.3; 131.8; 131.6; 131.2; 130.3; 129.7; 129.3; 128.7; 128.1; 127.4; 126.7; 123.7; 119.8; 119.6; 118.9; 118.0; 64.7; 50.9; 37.9; 34.6; 28.7; 28.5.

LC-MS (m/z, %): 295.0 (100), 554.6 (67), 579.5 (44), 526.5 (33).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-hekzilüre (3u): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 68, 69 ve 70'de verilmiştir.

Verim: 60%. E.N.: 265-267°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₀H₃₄N₄O₄. Molekül Ağırlığı: 514.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3402; 3354; 3040; 2960; 1662; 1541; 1352.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 0.80-0.84(3H,t); 1.09(6H,s); 1.22(6H,s); 1.32-1.38(2H,m); 2.23(2H,s); 2.98-3.02(2H,t); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.04-6.08(1H,t); 6.17(1H,s); 7.24(4H,s); 7.91-7.94(2H,m); 8.05-8.08(1H,m); 8.21-8.24(1H,m); 8.38(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 192.6; 156.0; 154.2; 151.7; 141.0; 135.2; 134.3; 130.3; 129.6; 129.4; 128.5; 128.1; 127.3; 118.1; 117.9; 80.0; 79.6; 79.1; 64.7; 50.9; 37.9; 34.9; 31.7; 31.3; 30.3; 28.7; 28.5; 26.7; 22.7; 14.6.

LC-MS (m/z, %): 295.0 (100), 102.1 (50), 515.5 (6).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-bütüüre (3ü): Yöntem (A) 'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek Şekil 71 ve 72'de verilmiştir.

Verim: 56%. E.N.: 390-392°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₂₈H₃₀N₄O₄. Molekül Ağırlığı: 486.40 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3385; 3052; 2960; 2929; 1651; 1535; 1354.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ , ppm): 0.82-0.87(3H,t); 1.09(6H,s); 1.21-1.38(4H,s); 2.23(2H,s); 2.99-3.05(2H,t); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-

3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.01-6.05(1H,t); 6.10(1H,s); 7.23(4H,s); 7.91-7.94(2H,m); 8.04-8.08(1H,m); 8.21-8.24(1H,m); 8.40(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆ δ, ppm): 192.6; 156.0; 154.2; 151.7; 141.0; 135.2; 134.3; 130.3; 129.6; 129.4; 128.5; 128.1; 127.3; 118.1; 117.9; 80.0; 79.6; 79.1; 64.7; 50.9; 37.9; 34.9; 31.3; 28.7; 28.5; 26.7; 22.7; 14.6.

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-propilüre (3v): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek Şekil 73 ve 74'de verilmiştir.

Verim: 74%. E.N.: 353-355°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₂₇H₂₈N₄O₄. Molekül Ağırlığı: 472.40 gr./mol.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3394; 3354; 3042; 2958; 2932; 1649; 1537; 1354.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆ δ, ppm): 0.82-0.84(3H,t); 1.08(6H,s); 1.32-1.39(2H,s); 2.23(2H,s); 2.98-3.02(2H,t); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.04-6.07(1H,t); 6.12(1H,s); 7.22(4H,s); 7.90-7.93(2H,m); 8.05-8.09(1H,m); 8.20-8.23(1H,m); 8.37(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆ δ, ppm): 192.6; 156.0; 154.2; 151.7; 141.0; 135.2; 134.3; 130.3; 129.6; 129.4; 128.5; 128.1; 127.3; 118.1; 117.9; 79.6; 79.1; 64.7; 50.9; 37.9; 34.9; 31.3; 28.7; 28.5; 26.7; 22.7; 14.6.

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-izopropilüre (3y): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek Şekil 75 ve 76'da verilmiştir.

Verim: 50%. E.N.: 218-219°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $C_{27}H_{28}N_4O_4$. Molekül Ağırlığı: 472.40 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3392; 3354; 3045; 2958; 2932; 1649; 1537; 1355.

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 0.82-0.87(3H,t); 1.08(6H,s); 1.22-1.39(3H,s); 2.20(2H,s); 2.98-3.04(1H,t); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.02-6.06(1H,t); 6.11(1H,s); 7.25(4H,s); 7.90-7.93(2H,m); 8.09-8.10(1H,m); 8.19-8.21(1H,m); 8.39(1H,s).

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 192.6; 156.0; 154.2; 151.7; 141.0; 135.2; 134.3; 130.3; 129.6; 129.4; 128.5; 128.1; 127.3; 118.1; 117.9; 79.6; 79.1; 64.7; 50.9; 37.9; 34.9; 31.3; 28.7; 28.5; 26.7; 22.7; 14.6.

1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-etilüre (3z): Yöntem (A)'ya göre sentezlenmiştir. Yapıya ait 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 77, 78 ve 79'da verilmiştir.

Verim: 48%. E.N.: 360-362°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: $C_{27}H_{28}N_4O_4$. Molekül Ağırlığı: 458.20 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3406; 3367; 3045; 2976; 2960; 1651; 1533; 1355.

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 0.81-0.86(3H,t); 1.07(6H,s); 2.19(2H,s); 2.97-3.04(2H,m); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.02-6.06(1H,t); 6.12(1H,s); 7.23(4H,s); 7.90-7.93(2H,m); 8.09-8.10(1H,m); 8.19-8.21(1H,m); 8.39(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆ δ, ppm): 192.6; 156.0; 155.7; 154.2; 151.7; 141.0; 135.2; 134.3; 130.4; 129.7; 129.5; 129.4; 128.5; 128.1; 127.4; 118.1; 118.0; 118.0; 64.7; 50.9; 37.9; 34.9; 34.5; 28.7; 28.5; 16.1.

LC-MS (m/z, %): 295.0 (100), 288.2 (33), 316.2 (28), 459.0 (17), 238.8 (11).

3.2.4. Karbonik Anhidraz (CA) Enzim Analizi

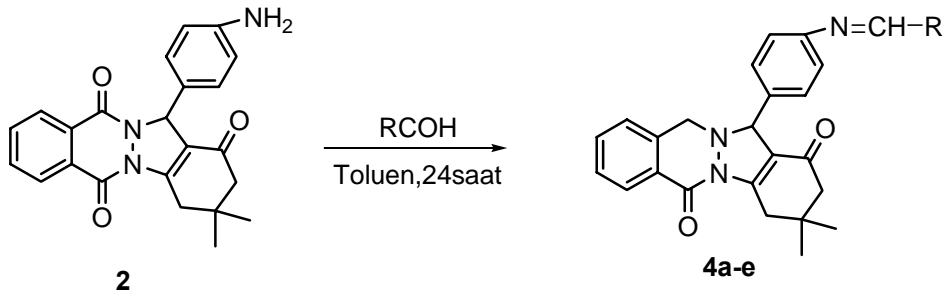
Sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz enzimi Maren metoduna göre analiz edilerek [94], hesaplanmış IC₅₀ değerleri tablo 3.2.de verilmiştir.

Tablo 3.2.Sentezlenen üre ve tiyoure türevlerinin IC₅₀ (µM) değerleri

No	hCA I IC ₅₀ µM	hCA II IC ₅₀ µM	No	hCA I IC ₅₀ µM	hCA II IC ₅₀ µM
1	12,08	11,89	3l	16,38	16,34
2	10,18	10,25	3m	6,76	6,75
3a	6,40	6,13	3n	20,38	22,73
3b	18,20	23,63	3ö	12,62	12,34
3c	11,02	8,50	3u	7,63	9,67
3d	12,20	19,12	3ü	17,77	21,41
3e	8,72	8,25	3v	8,20	8,74
3f	13,97	15,35	3y	7,45	10,03
3h	19,59	18,21	3z	11,72	10,04
3k	14,04	17,78			

3.2.5. Genel reaksiyon 4: imin sentezi (4a-e)

Aldehit (1 mmol) ve indirgenmiş ürün (**2**) (1 mmol) toluene (20 ml) içerisinde deanstark sisteminde 24 saat reflux edildi. Reaksiyon sonunda elde edilen ürün 20 ml heksan içerisine döküldü, oluşan sarı katı çökelek süzülerek alınıp, vakum etüvünde kurutulmaya bırakıldı.



Şekil 3. 4. İmin sentezi

Tablo 3.3. Sentezlenen iminler

	4a	4b	4c	4d	4e
R	Ph-	4-CH ₃ - Ph-	4-NO ₂ - Ph-	4-Ome-Ph-	4-F-Ph-

13-(4-(benzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4a): Genel Reaksiyon (4)'e göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Ek Şekil 80 ve 81'de verilmiştir.

Verim: 92%. E.N.: 360-362°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₀H₂₅N₃O₃. Molekül Ağırlığı: 475.19 gr./mol.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3367; 3245; 3025; 2956; 2920; 1751; 1633; 1350.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.22(6H,s); 2.36(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.48(1H,s); 7.15-7.18(3H,m); 7.43-7.48(6H,m); 7.85-7.88(2H,m); 8.26-8.31(1H,m); 8.34-8.38(1H,m); 8.41(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 192.5; 156.3; 154.5; 154.4; 151.1; 150.8; 147.1; 134.8; 134.7; 134.1; 133.6; 131.7; 130.0; 129.2; 129.1; 128.9; 128.6; 128.4; 128.2; 128.1; 121.5; 118.7; 115.3; 64.9; 64.8; 51.2; 38.2; 34.9; 34.8; 28.9.

13-(4-(p-tolilbenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4b): Genel Reaksiyon (4)'e göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek Şekil 82 ve 83'de verilmiştir.

Verim: 78%. E.N.: 380-382°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₁H₂₇N₃O₃. Molekül Ağırlığı: 489.21 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3357; 3236; 2966; 2910; 1651; 1623; 1355.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.22(6H,s); 2.40(2H,s); 2.44(3H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.37(1H,s); 6.59-6.62(2H,m); 7.13-7.44(4H,m); 7.73-7.87(4H,m); 8.25-8.28(1H,m); 8.31-8.35(1H,m); 8.38(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 192.3; 156.3; 154.4; 150.8; 147.0; 146.0; 134.6; 133.7; 133.6; 130.1; 129.9; 129.7; 129.5; 129.0; 128.6; 128.2; 128.1; 127.9; 126.1; 124.3; 121.5; 118.9; 115.3; 74.8; 64.9; 51.2; 38.2; 34.8; 28.9; 28.7; 22.1; 21.8.

13-(4-(4-nitrobenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4c): Genel Reaksiyon (4)'e göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek Şekil 84 ve 85'de verilmiştir.

Verim: 90%. E.N.: 280-282°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₀H₂₄N₄O₅. Molekül Ağırlığı: 520.17 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3257; 3236; 2956; 2915; 1658; 1620; 1354.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.22(6H,s); 2.35(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.48(1H,s); 7.18-7.27(2H,m); 7.46-7.49(2H,t); 7.85-7.88(2H,m); 8.02-8.06(2H,m); 8.26-8.38(4H,m); 8.49(1H,s).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 192.5; 157.9; 156.2; 154.6; 151.4; 151.3; 151.2; 149.5; 141.6; 136.0; 135.3; 134.8; 133.9; 129.7; 129.5; 129.3; 129.2; 128.4; 128.3; 127.9; 124.2; 121.6; 118.5; 64.8; 51.1; 38.2; 34.9; 32.4; 28.9; 28.6.

13-(4-(4-metoksibenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4d): Genel Reaksiyon (4)'e göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek Şekil 86 ve 87'de verilmiştir.

Verim: 89%. E.N.: 350-352°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₁H₂₇N₃O₄. Molekül Ağırlığı: 505.20 gr./mol.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3327; 3216; 2896; 2885; 1608; 1600; 1354.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.22(6H,s); 2.35(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 3.89(3H,s) 6.48(1H,s); 6.98-7.09(4H,m) 7.18-7.27(2H,m); 7.41-7.45(2H,m); 7.82-7.88(2H,m); 8.25-8.33(1H,m); 8.33(1H,s); 8.34-8.35(1H,m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 192.5; 164.83; 162.4; 160.2; 156.3; 154.4; 151.0; 150.8; 134.6; 133.6; 132.2; 130.6; 129.4; 129.3; 129.1; 128.1; 126.1; 121.4; 118.9; 118.7; 115.8; 115.3; 114.3; 64.9; 55.8; 51.2; 41.0; 38.2; 34.8; 32.4; 28.7.

13-(4-(4-florobenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4e): Genel Reaksiyon (4)'e göre sentezlenmiştir. Yapıya ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek Şekil 88 ve 89'da verilmiştir.

Verim: 80%. E.N.: 287-289°C.

Ürün Yapısı: Sarı katı.

Molekül Formülü: C₃₀H₂₄FN₃O₃. Molekül Ağırlığı: 493.18 gr./mol.

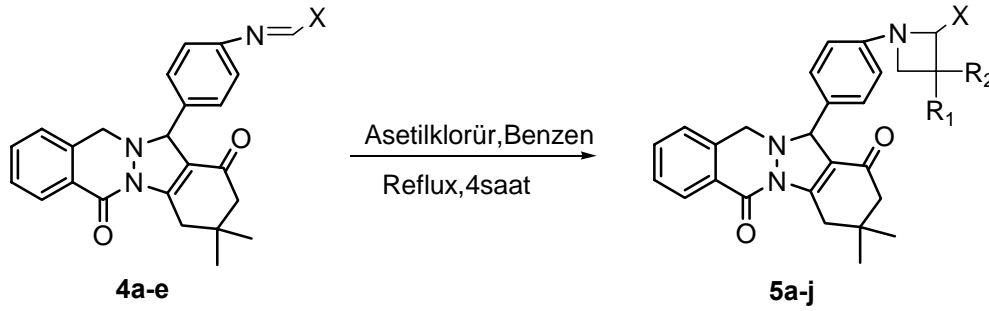
IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3357; 3236; 2956; 2915; 1758; 1620; 1334.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.22(6H,s); 2.35(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 6.47(1H,s); 7.13-7.6(4H,m); 7.42-7.45(2H,m); 7.84-7.86(4H,m); 8.25-8.29(1H,m); 8.36(1H,s); 8.36-8.37(1H,m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 192.4; 159.3; 156.2; 154.5; 152.31; 151.1; 150.8; 147.0; 134.8; 133.8; 133.6; 132.6; 132.4; 131.1; 129.4; 129.2; 128.3; 128.2; 127.9; 126.1; 121.4; 118.9; 116.7; 116.2; 115.3; 64,8; 51.1; 38.2; 34.8; 28.9.

3.2.6. Genel reaksiyon 5: β -laktam sentezi

İmin bileşiği (4a-e) (1 mmol) ve trietilaminin (3 mmol) benzendeki (10 ml) karışımı 60°C ye ısıtıldı. Isı 60°C ye sabitlendikten sonra damlatma hunisi ile asetilklorür (1.5 mmol) yavaş yavaş ilave edilerek, 4 saat boyunca reflux edildi. Reaksiyon sonunda benzen buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Geri kalan kısım 3x20 ml CHCl₃ ile ekstrakte edildi. MgSO₄ üzerinden kurutulurken, CHCl₃ buharlaştırılıp uzaklaştırıldı. Elde edilen madde metanol ile çöktürülerek saf β -laktam elde edildi.



X: Ph, 4-CH₃-Ph-, 4-NO₂-Ph-, 4-OMe-Ph-, 4-F-Ph-
 R₁: Cl-, CH₃OCO-
 R₂: Cl-, H

Şekil 3. 5. β-laktam sentezi

Tablo 3.4. Sentezlenen β-laktamlar

	5a	5b	5c	5d	5e
X	-Ph	-Ph	-Ph-CH ₃	-Ph-CH ₃	-Ph-NO ₂
R ₁	-Cl	-	-Cl	-OCOCH ₃	-Cl
R ₂	-Cl	-H	-Cl	-H	-Cl
	5f	5g	5h	5i	5j
X	-Ph-NO ₂	-Ph-Ome	-Ph-Ome	-Ph-Ome	-Ph-Ome
R ₁	-OCOCH ₃	-Cl	-OCOCH ₃	-Cl	-OCOCH ₃
R ₂	-H	-Cl	-H	-Cl	-H

13-(4-(3,3-dikloro-2-fenilazetid-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5a): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 90, 91 ve 92'de verilmiştir.

Verim: 33.33%. E.N.: 300-302°C.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: C₃₂H₂₅Cl₂N₃O₄. Molekül Ağırlığı: 586.50 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3066; 2968; 2870; 1770; 1360.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.18(3H,s); 1.19(3H,s); 2.31(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 5.43(1H,s); 6.38(1H,s); 7.26-7.32(7H,m); 7.43-7.45(2H,t); 7.84-7.87(2H,m); 8.23-8.26(1H,m); 8.33-8.37(1H,m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 192.5; 158.6; 156.2; 154.6; 151.3; 151.2; 136.3; 134.9; 133.9; 133.8; 133.7; 131.6; 130.2; 129.2; 129.1; 129.0; 128.4; 128.3; 127.9; 127.8; 118.6; 118.5; 118.2; 84.1; 74.3; 64.6; 51.0; 38.2; 34.9; 28.9; 28.8; 28.7.

LC-MS (m/z, %): 381.0 (100), 583.9 (94), 295.1 (81), 268.9 (69), 585.7 (38).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-yl)fenil)-2-fenilazetid-3-il asetat (5b): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Reaksiyon sonunda 30:70 oranda cis/trans isomer karışımı elde edildi. Cis isomer sikloheksan ile kristallendirildi. Saf trans izomere ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 93, 94 ve 95'de verilmiştir.

Verim: 46%. E.N.: 245-247°C.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$. Molekül Ağırlığı: 575.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3060; 2945; 1748; 1357.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.20(6H,s); 2.18(3H,s); 2.33(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 4.86(1H,s); 5.38(1H,s); 6.37(1H,s); 7.32-7.36(9H,m); 7.84-7.87(2H,m); 8.23-8.26(1H,m); 8.32-8.35(1H,m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 192.5; 169.9; 162.0; 156.2; 155.6; 154.5; 151.8; 151.4; 137.3; 136.7; 135.8; 135.1; 134.8; 133.8; 132.7; 129.4; 129.3; 129.1; 128.4;

128.2; 127.8; 126.5; 118.2; 117.9; 82.2; 82.7; 64.6; 63.9; 51.0; 38.2; 34.9; 29.0; 28.6; 20.7.

LC-MS (m/z, %): 295.3 (100), 576.2 (84), 574.3 (53), 381.3 (42), 325.0 (37), 268.9 (26).

13-(4-(3,3-dikloro-2-p-tolilazetid-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5c): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 96, 97 ve 98'de verilmiştir.

Verim: 53.00%. E.N.: 365-367°C.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: C₃₃H₂₇Cl₂N₃O₄. Molekül Ağırlığı: 600.50 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3082; 3060; 2960; 2925; 1770; 1358.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.17-1.20(3H,s); 1.21(3H,s); 2.31-2.40 (5H,m); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 5.39-5.40(1H,s); 6.38(1H,s); 7.22-7.39(8H,m); 7.85-7.89(2H,m); 8.24-8.28(1H,m); 8.34-8.38(1H,m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 192.6; 158.0; 157.9; 156.2; 154.8; 154.7; 154.6; 151.6; 151.5; 149.2; 138.7; 135.8; 134.9; 134.5; 134.4; 134.0; 129.2; 129.0; 128.9; 128.8; 128.4; 128.0; 124.6; 118.3; 83.7; 73.1; 64.5; 51.0; 38.2; 38.0; 34.9; 28.9; 28.8.

LC-MS (m/z, %): 381.1 (100), 325.1 (60), 102.2 (57), 495.2 (50), 600.2 (14).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-yl)fenil)-2-p-tolilazetid-3-il asetat (5d): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Reaksiyon sonunda 30:70 oranda cis/trans isomer karışımı elde edildi.

Cis isomer sikloheksan ile kristallendirildi. Saf trans izomere ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 99, 100 ve 101'de verilmiştir.

Verim: 26.00%. E.N.: 370-372°C.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$. Molekül Ağırlığı: 589.64 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3058; 3045; 2960; 2936; 1751; 1358.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.18(3H,s); 1.20(3H,s); 2.16(3H,s); 2.31-2.35 (5H,t); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 4.82(1H,s); 5.36(1H,s); 6.37(1H,s); 7.18-7.30(8H,m); 7.82-7.87(2H,m); 8.22-8.25(1H,m); 8.31-8.36(1H,m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 192.6; 169.8; 162.1; 162.0; 156.3; 156.2; 154.5; 151.3; 151.1; 139.2; 137.4; 134.8; 133.8; 132.7; 132.6; 132.1; 130.1; 129.1; 128.4; 128.2; 127.8; 126.5; 118.4; 118.3; 117.9; 82.8; 64.6; 63.8; 51.1; 38.2; 34.9; 28.9; 28.8; 21.4; 20.7.

LC-MS (m/z, %): 588.6 (100).

13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-nitrofenil)azetid-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5e): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Yapıya ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 102, 103 ve 104'de verilmiştir.

Verim: 40.00% e.n. 300-302°C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3065; 2989; 2904; 1753; 1352.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$. Molekül Ağırlığı: 631.50 gr./mol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.20(3H,s); 1,21(3H,s); 2.33(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 5.54(1H,s); 6.38(1H,s); 7.20-7.23(2H,m); 7.34-7.37(2H,t); 7.51-7.55(2H,t); 7.86-7.87(2H,m); 8.23-8.35(4H,m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 192.5; 157.9; 157.8; 156.1; 154.8; 154.6; 154.5; 154.4; 151.6; 151.5; 149.1; 138.7; 135.6; 134.9; 134.5; 134.4; 134.0; 129.0; 128.8; 128.7; 127.9; 124.5; 118.2; 83.7; 73.1; 64.5; 51.0; 38.2; 34.9; 29.0; 28.8.

LC-MS (m/z, %): 629.1 (100), 630.9 (64), 495.2 (57), 269.1 (50), 146.8 (36), 607.6 (21).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-yl)fenil)-2-(4-nitrofenil)azetidin-3-il asetat (5f): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Reaksiyon sonunda 30:70 oranda cis/trans isomer karışımı elde edildi. Cis isomer sikloheksan ile kristallendirildi. Saf trans izomere ait $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları Ek Şekil 105, 106 ve 107'de verilmiştir.

Verim: 30.00%. E.N.: 345-348°C.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8$. Molekül Ağırlığı: 620.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3066; 2988; 2906; 1751; 1355.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.19(6H,s); 2.20(3H,s); 2.32(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 4.96(1H,s); 5.28(1H,s); 6.37(1H,s); 7.20-7.23(4H,m); 7.34-7.37(2H,t); 7.51-7.55(2H,t); 7.86-7.87(2H,m); 8.23-8.35(4H,m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 192.5; 170.1; 161.0; 156.8; 156.1; 154.6; 151.5; 148.5; 142.3; 136.7; 134.9; 133.9; 133.4; 129.7; 129.1; 128.7; 128.5; 128.3; 127.8;

127.7; 124.7; 124.21; 118.1; 117.8; 82.6; 64.6; 63.1; 51.0; 38.2; 34.9; 34.5; 28.9; 28.7; 20.6.

LC-MS (m/z, %): 381.1 (100), 268.8 (65), 382.9 (53), 619.3 (35), 629.0 (12).

13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-metoksifenil)azetid-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5g): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 108, 109 ve 110'da verilmiştir.

Verim: 26.00%. E.N.: 360-362°C.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: C₃₃H₂₇Cl₂N₃O₅. Molekül Ağırlığı: 616.50 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3074; 3045; 2960; 2870; 1768; 1396.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.20(3H,s); 1.21(3H,s); 2.31-2.32(2H,t); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 3.81-3.84(3H,m); 5.37-5.38(1H,s); 6.38(1H,s); 6.91-6.96(2H,m); 7.22-7.38(6H,m); 7.84-7.87(2H,m); 8.23-8.26(1H,m); 8.33-8.37(1H,m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 192.4; 161.0; 158.7; 156.2; 154.5; 151.4; 136.4; 134.8; 133.9; 133.8; 133.7; 129.4; 129.1; 128.5; 128.4; 128.3; 127.9; 123.5; 118.5; 118.2; 118.1; 114.6; 84.5; 74.1; 64.6; 55.5; 51.1; 38.2; 34.9; 31.2; 28.9; 28.8; 28.7.

LC-MS (m/z, %): 295.2 (100), 2324.9 (35), 615.7 (29), 268.9 (21).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-metoksifenil)azetid-3-il asetat (5h): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Reaksiyon sonunda trans ürün elde edildi. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 111, 112 ve 113'de verilmiştir.

Verim: 41.00%. E.N.: 390-392°C.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: $C_{35}H_{31}N_3O_7$. Molekül Ağırlığı: 605.60 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3060; 2945; 1753; 1339.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 1.19(6H,s); 2.16(3H,s); 2.31(2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 3.78-3.81(3H,d,J:8.81); 4.81(1H,s); 5.34(1H,s); 6.35(1H,s); 6.86-6.89(2H,d,J:8.66); 7.23-7.30(6H,m); 7.82-7.85(2H,m); 8.23-8.26(1H,m); 8.32-8.35(1H,m).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): 192.4; 169.9; 169.8; 162.1; 160.4; 160.3; 156.2; 154.5; 151.3; 137.4; 134.8; 133.8; 132.6; 129.4; 129.3; 129.1; 128.4; 128.2; 127.9; 127.0; 118.2; 118.0; 114.8; 114.7; 82.8; 64.6; 63.6; 55.5; 38.2; 34.9; 31.2; 29.0; 28.6; 20.7; 20.2.

LC-MS (m/z, %): 604.2 (100), 380.7 (71), 412.1 (56), 324.9 (50), 101.9 (31), 607.6 (22).

13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-florofenil)azetid-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5i): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Yapıya ait 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 114, 115 ve 116'da verilmiştir.

Verim: 28.00%. E.N.: 350-352°C.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: $C_{32}H_{24}Cl_2FN_3O$. Molekül Ağırlığı: 604.50 gr./mol.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3088; 2968; 2870; 1770; 1357.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.18(3H,s); 1.19(3H,s); 2.31 (2H,s); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 5.41(1H,s); 6.38(1H,s); 7.25-7.36(2H,m); 7.37-7.38(6H,m); 7.84-7.87(2H,m); 8.23-8.26(1H,m); 8.33-8.37(1H,m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 192.5; 165.4; 158.4; 156.2; 154.6; 151.4; 136.1; 134.9; 134.1; 134.0; 129.9; 129.8; 129.1; 129.0; 128.7; 128.5; 128.3; 127.9; 127.5; 118.4; 118.1; 118.0; 116.6; 116.3; 84.1; 73.6; 64.6; 51.0; 38.2; 34.9; 28.8; 28.7.

LC-MS (m/z, %): 605.6 (100).

1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-florofenil)azetidin-3-il asetat (5j): Genel reaksiyon 5'e göre sentez yapılmıştır. Reaksiyon sonunda trans ürün elde edildi. Yapıya ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 117, 118 ve 119'de verilmiştir.

Verim: 30.00%. E.N.: 280-282°C.

Ürün Yapısı: Açık kahve renkli katı.

Molekül Formülü: C₃₄H₂₈FN₃O₆. Molekül Ağırlığı: 593.60 gr./mol.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3082; 3060; 2960; 2945; 1747; 1352.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.17-1.20(6H,t); 2.17(3H,s); 2.31-2.32 (2H,t); 3.17-3.18(1H,d,J:20.19); 3.37-3.43(1H,d,J:19.13) AB sistemi; 5.29-5.30(1H,d,J:4.66); 5.87-5.88(1H,d,J:4.99); 6.37(1H,s); 7.00-7.09(2H,m); 7.26-7.33(6H,m); 7.83-7.88(2H,m); 8.23-8.26(1H,m); 8.32-8.35(1H,m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 192.4; 169.9; 161.8; 161.7; 156.2; 154.6; 151.3; 137.2; 135.0; 134.8; 133.8; 132.9; 130.9; 129.1; 128.5; 128.4; 128.3; 127.9; 119.0; 118.5; 118.2; 117.9; 117.0; 116.7; 116.4; 82.8; 64.7; 63.4; 51.1; 38.2; 34.9; 28.9; 28.6; 20.6.

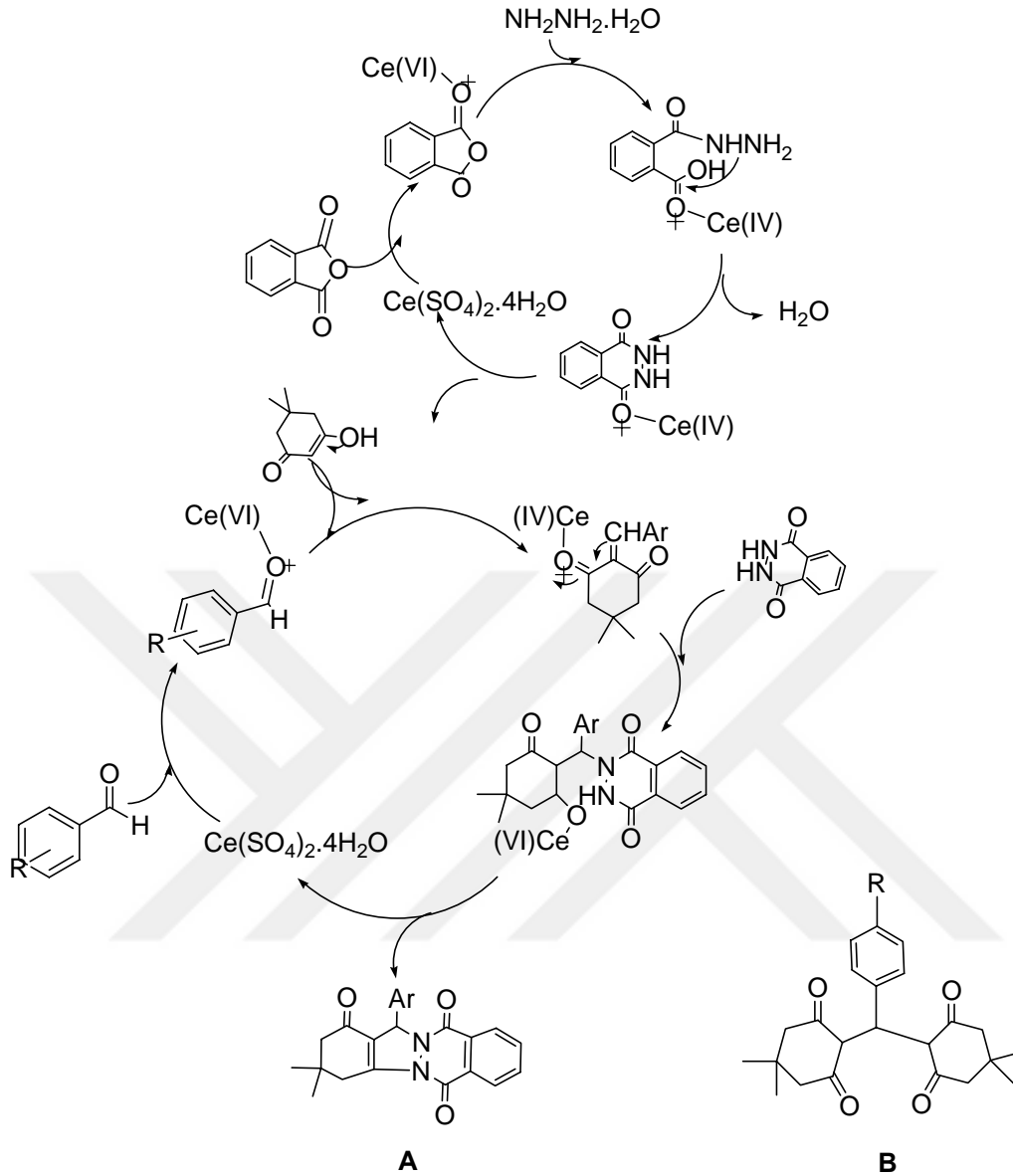
LC-MS (m/z, %): 381.1 (100), 592.2 (94), 325.0 (81), 268.9 (56), 102.3 (31).



BÖLÜM 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

4.1. 2H-indazolo[2,1-b]-fitalazine-1,6,11(13H)-trion Reaksiyonu

Genel olarak 2H-indazol[2,1-b]-fitalazin-1,6,11(13H)-trion türevleri aldehitlerin, dimedon ve fitalhidrazin ile verdiği tepkime sonucu sentezlenirken, son yıllarda yapılan çalışmalar ile 2H-indazol[2,1-b]-fitalazin-1,6,11(13H)-trion türevlerinin sentezinde p-TSA [25], Me₃SiCl [26], silika sülfürik asid [27], H₂SO₄ [28], Mg(HSO₄)₂ [29] ve silika destekli poli fosforik asit gibi çeşitli katalizörler kullanılmaktadır [30]. Ayrıca ürün verimliliği artırmak ve reaksiyon süresinin kısaltmak için çözücüsüz Ce(SO₄)₂.4H₂O ortamda mikrodalga enerjisinden yararlanılarak 2H-indazol[2,1-b]-fitalazine-1,6,11(13H)-trion sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir [33].

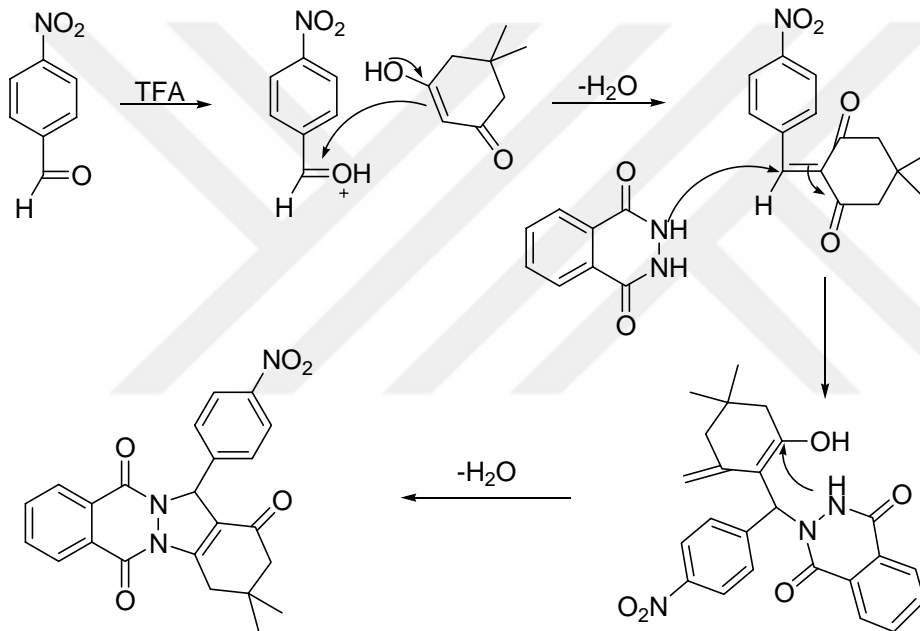


Şekil 4. 1. $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ile fitalazine-1,6,11(13H)-trion sentezi

Mosaddegh ve Hassankhani tarafından $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğü varlığında gerçekleştirilen 2H-indazol[2,1-b]-fitalazin-1,6,11(13H)-trion sentezinde, reaksiyon süresi oldukça kısadır. Ancak reaksiyon devamlı bir döngü içinde bulunduğu için oda koşullarında ana ürün olarak elde edilen (A) maddesi yan ürün (B) 'ye dönüşüm göstermekte ve ana ürün verimini azaltmaktadır.

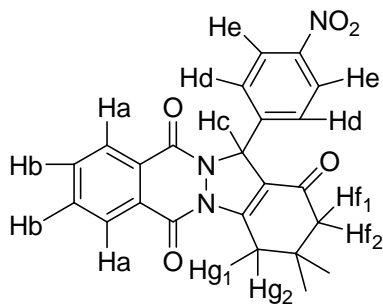
Günümüzde Fitalazin içerikli heterosiklik yapıların sentezinde uçucu solvent kullanmak yerine göreceli olarak büyük organik katyonların, organik veya inorganik anyonlar ile zayıfça birbirlerine bağlanmalarından oluşmuş olan iyonik sıvıların kullanımı yaygınlaşmıştır [31,32]. Bu iyonik sıvıları oluşturan organik katyonlar,

genelde 1-alkil-3-alkilimidazoliyum veya 1-alkilpiridinyum, anyonlar ise hekzaflorofosfat (PF_6^-), tetraflorobort (BF_4^-), kloroaluminat (AlCl_4^-), klorür (Cl^-) gibi anorganik veya bis(triflorometilsülfonil)imid (Tf_2N^-) asetat (CH_3COO^-), trifloroasetat (CF_3COO^-) gibi organik anyonlardır. Düzenleyici solvent olarak da adlandırılan iyonik sıvılar yüksek sıcaklıklarda ki durağanlığı ve maddeleri iyi çöze bilme özelliğinden dolayı günümüzde birçok kimyasal reaksiyonlarda kullanılmaktadır [32]. Yapılan literatür araştırmaları sonucunda TFA katalizörlüğünde ftalhidrazid, dimedon ve 4-nitro benzaldehit kullanılarak (1) numaralı maddenin sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4. 2. TFA ile ftalazin içerikli heterosiklik bileşiklerin sentez mekanizması

3,3-dimetil-13-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]ftalazin-1,6,11(13H) –
trion (1):



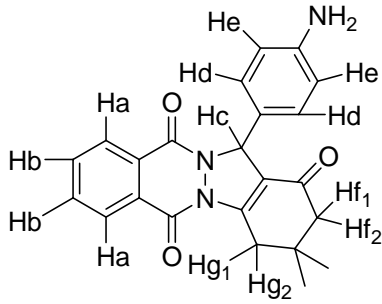
Maddeye ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunu incelediğimizde (Ek Şekil 1); aromatik gruba bağlı ve iki keton grubuna komşu olan iki H_a protonlarının en aşağı alanda multiblet olarak iki ayrı pik vermektedir. Nitro grubunun bağlı olduğu aromatik halkaya ait H_e ve H_d protonları birbirleriyle etkileşerek dublete yarılmışlardır. Bu iki proton arasındaki etkileşme sabiti $J:8.7$ olarak belirlendi. Maddelerin bir birlerine kenetlenmesiyle arada kalan aldehit protonu ise 6.5 ppm civarında singlet olarak pik vermektedir. Dimedon yapısından gelen iki metil pikleri 1.22 ve 1.19 ppm de ayrı ayrı singlet vermektedir. Ayrıca H_{f_1} ve H_{f_2} protonları 3-4 ppm arasında pik vermiş olup, birbirlerinden etkilenerek yarıma göstermişlerdir. Piklere ait etkileşme sabiti $J:19.21$ olarak belirlendi. Etkileşme sabiti germinal-geminal etkileşmeden dolayı oldukça yüksek hesaplanmaktadır. Son olarak ise yine dimedon yapısından gelen H_g protonlarına ait pikler 2.3 civarında singlet olarak görülür.

(1) nolu bileşiğin 75 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu: $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında (Ek Şekil 2) yapının; karbonil bölgesi olarak bilinen 192-154 ppm civarında rezonans olmuş karbonil gruplarına ait pik vermesi, aromatik gruba bağlı karbonların rezonans olduğu 151-117 ppm'ler arasında ve 64.1, 50.7, 38.0, 34.7, 28.6 ve 28.3 ppm'ler de rezonans olmuş alifatik karbonlara ait pikler vermesi elde edilen bileşiğin doğruluğunu kanıtlar.

(1) nolu bileşiğin 75 MHz $^{13}\text{C-DEPT}$: $^{13}\text{C-DEPT}$ spektrumuna bakıldığında (Ek Şekil 3) elde edilen molekülün yapısında; 2 adet CH_3 , 2 adet CH_2 ve 9 adet CH karbonu bulunduğu gözlenmektedir.

(1) nolu bileşiğin 300 MHz COSY spektrumu: 300 MHz COSY spektrumuna bakıldığında (Ek Şekil 4) dimedondan gelen karbonil grubunun α -konumunda bulunan $-\text{CH}_2$ protonları ile aldehiten gelen protonun etkileşim gösterdiği, nitro grubunun bağlı olduğu aromatik halkadaki protonların ve ftalhidrazit yapısından gelen aromatik halkadaki protonların da kendi aralarında etkileşim gösterdiği gözlenir.

13-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin- 1,6,11(13H)-trion (2):



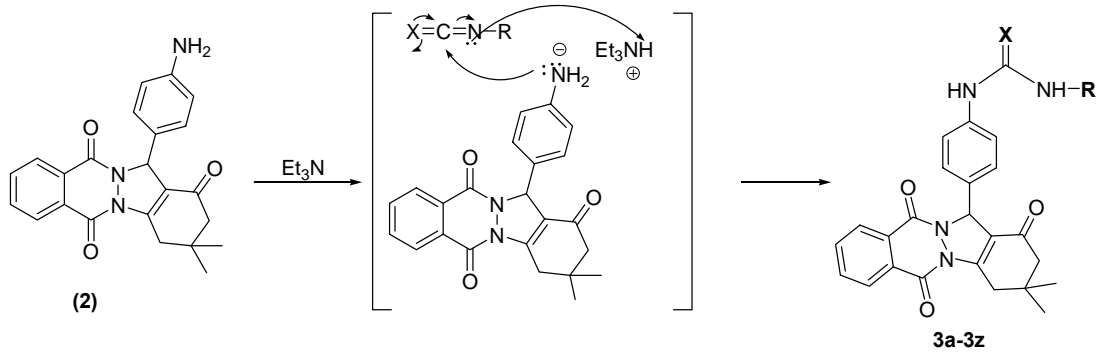
$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile indirgenme sonrası elde edilen (2) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında başlangıç NMR spektrumundan farklı olarak 6.6 ppm civarında He protonları NH_2 grubunun mezomerik olarak electron sağlamasından dolayı aşağı alanda doublet olarak görülmektedir (Ek Şekil 5). Ayrıca başlangıç maddesinde bulunan elektron çekici özelliğe sahip $-\text{NO}_2$ grubundan dolayı rezonans olan protonlar daha aşağı alanda pik verirken, indirgenmiş üründe elde edilen $-\text{NH}_2$ 'nin elektron verici özelliğinden dolayı yapıya ait protonların daha yukarı alanda pik verdiği gözlemlenmiştir.

4.2. Üre ve Tiyöüre Sentez Reaksiyonları

Üre, ilk olarak 1773 de Fransız kimyacı Hilaire Rouelle tarafından keşfedilmiş ve kesin sentezi 1828 yılında Wöhler tarafından gerçekleştirilmiştir. Wöhlerin sentetik olarak üre sentezlemesi ile organik kimyaya olan ilgi artmış ve her şeyin analizinin yapılacağı fikri ortaya çıkmıştır [34, 35].

Literatürde üre türevlerinin sentezlerinde ortam ve ısı süresi bakımından farklı yöntemler kayıtlı olup, reaksiyonun benzen [44], tetrahidrofuran [45], etanol [48], etilasetatlı [49], DMF [53] ve bazı katalizör kullanımı ile [52] gerçekleştirdiğini bildiren pek çok çalışmalar yer almaktadır.

Yapmış olduğumuz çalışmada Et_3N varlığında çeşitli izosiyanat ve tiyoizosiyanat türevleri kullanılarak Yöntem A, B ve C'ye göre üre ve tiyöüre türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.



X: O,S

R: Ph-, 4-CH₃-Ph-, 4-I-Ph-, 4-Br-Ph-, 4-F-Ph-, 3-MeO-Ph-, 2-MeO-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2,4-Cl₂-Ph-, 3,5-Cl₂-Ph-, 3,4-Cl₂-Ph-, CH₃(CH₂)₅-, CH₃(CH₂)₃-, CH₃(CH₂)₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂-.

Şekil 4. 3. Genel üre ve tiyoüre sentez mekanizması

Elde edilen **ürelerin (3k-3z)** ¹H-NMR spektrumlarına genel bir bakış yapıldığında başlangıç maddesinden farklı olarak aromatik yapılı ürelere ait NH- piklerinin 9.5-7.5 ppm arasında iki ayrı singlet piki verdiği (Ek Şekil 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 62, 65) ve düz zincirli ürelerde ise düz zincirli kısma ait üre NH- protonunun 6.04 ppm civarında pik verdiği gözlemlendi (Ek Şekil 68, 71, 73, 75, 77). Ayrıca Tiyooüre yapılarına (3a-3j) ait ¹H-NMR spektrumlarına baktığımızda tiyooüre yapısına ait NH-protonlarının 9,5-10 ppm arasında ayrı ayrı iki singlet piki verdiği gözlemlendi (Ek Şekil 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33).

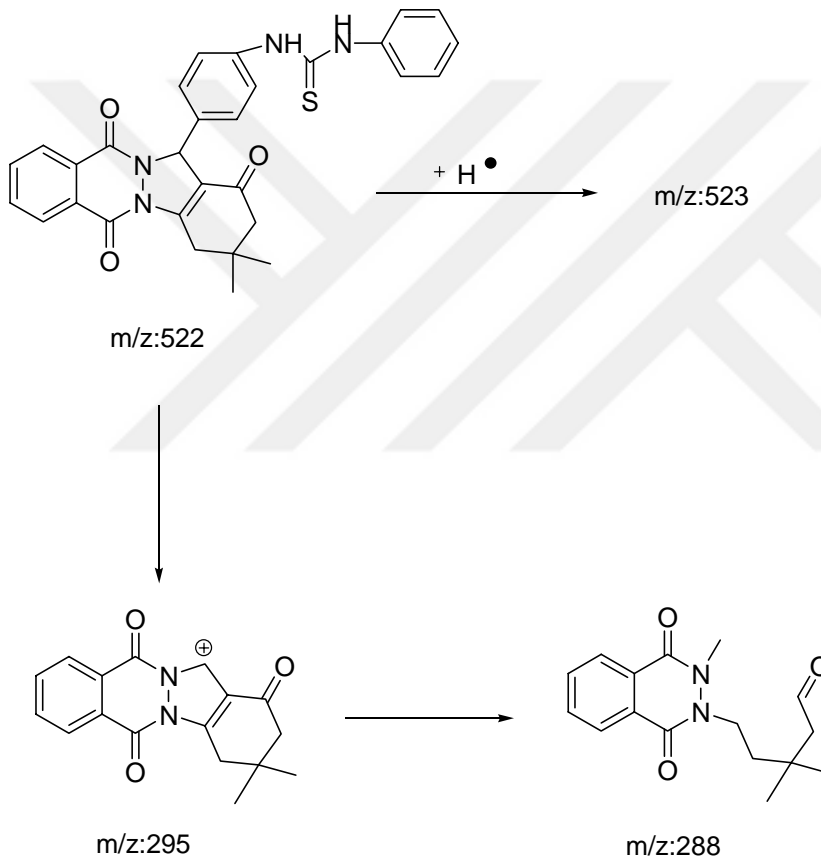
Kullanılan izosiyanat ve tiyoizosiyanatların yapısında bulunan fonksiyonel grupların elektron çekme veya verme özelliğine göre elde edilen NMR spektrumlarındaki piklerin aşağı veya yukarı alana kaydığı gözlemlenmiştir. 3k (Ek Şekil 39) ve 3m (Ek Şekil 45) bileşiklerine ait ¹H-NMR spektrumlarına bakıldığında bu farklılık oldukça net görülmektedir.

Ayrıca elde edilen bileşiklerin IR spektrumlarına bakıldığında N-H gerilme frekansları 3200-3000 cm⁻¹ arasında görünmektedir.

(3a-3z) nolu bileşiklere ait 75 MHz ¹³C-NMR spektrumu: Yapılara ait ¹³C-NMR larına (Ek Şekil 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 63, 66, 69, 72, 74, 76, 78) genel olarak baktığımızda; karbonil bölgesi olarak bilinen 192-152 ppm civarında rezonans olmuş karbonil gruplarına ait pik vermesi, aromatik

gruba bağlı karbonların rezonans olduğu 151-117 ppm'ler arasında ve 64.1, 50.7, 38.0, 34.7, 28.6 ve 28.3 ppm'ler de rezonans olmuş alifatik karbonlara ait pikler vermesi elde edilen bileşiğin doğruluğunu kanıtlar.

(3a-3z) nolu bileşiklere ait kütle spektrumu: Prototip olarak seçilen **3a** bileşiğine ait kütle spektrumuna (Ek Şekil 11) bakıldığında $[M]^+ + 1$ piki $m/z:523$ olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bileşiğin kütle spektrumu değerlendirildiğinde bileşiğe ait olası parçalanma yolu Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 4. 3a bileşiğinin parçalanma yolu

Ayrıca halojen içerikli 3d ve 3h bileşiklerinin sırası ile kütle spektrumlarını incelediğimizde (Ek Şekil 20 ve Ek Şekil 32) bileşiğe ait $-Cl$ ve $-Br$ gruplarının varlığı rahatça görülmektedir. 3d bileşiğinde $M^+ + 2/M^+$ oranının 1/1 çıkması yapıdaki brom varlığını ve 3h bileşiğinde $M^+ + 2/M^+$ oranının 1/3 çıkması klor varlığını ve yapının doğruluğunu kanıtlar.

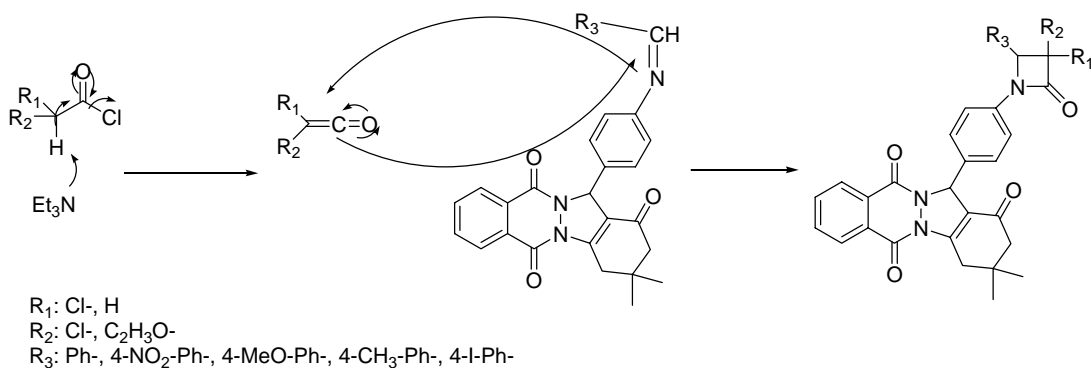
Enzim inhibisyonu ilaç sanayisinde ve biyokimyasal uygulamalarda oldukça önemli bir yere sahiptir [95]. Tablo3.2 de belirtilen CA değerlerine bakıldığında sentezlenen üre ve tiyüre bileşiklerinin enzim aktivitesini inhibe ettikleri görülür. İlâveten bu bileşiklerin düşük sitozolik izoform hCA I ve ikinci kapalı hedef izoform hCA II yi de inhibe ettiğide kanıtlanmıştır. İnhibisyon aralığı ise 6.00-24.00 μM olarak bulunmuştur. Sentezlenen üre bileşikleri arasından en iyi inhibisyon özelliği gösteren bileşikler 3a ve 3m'dir. Ayrıca sentezlenen bileşikler hCAI ve II inhibisyonu açısından kıyaslandığında; nitro-, floro- gibi elektron çeken grupların bağlı olduğu bileşiklere ait yapıların (3ö ve 3m) inhibisyon derecesinin yüksek olduğu, Me-, Meo- gibi elektron veren grupların bağlı olduğu bileşiklerin (3l ve 3n) ise orta derecede inhibisyon gösterdikleri belirlenmiştir. Sonuç olarak sentezlenen yeni üre ve tiyüre bileşiklerinin hCAI ve II enzim aktivitelerini inhibe ettikleri gözlenmiştir.

4.3. β -Laktam Sentez Reaksiyonları

1907 yılında Hermann Staundinger imin ve difenilketeni kullanarak sentetik β -laktam sentezlemiştir [69]. Yapılan incelemeler sonucu β -laktam halkası içeren bileşiklerin antibiyotik özelliği keşfedilerek çeşitli türevleri sentezlenmiştir [71].

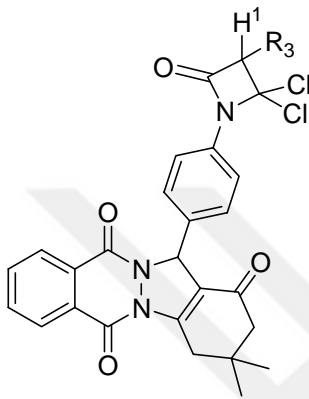
Günümüzde β -laktam içerikli antibiyotikleri penisilinler (penam), sefalosporinler (cepham), karbapenemler ve monobaktam grubu β -laktamlar olmak üzere 4 grup altında toplaya biliriz [72].

Tez kapsamında elde edilen β -laktam yapıları genel reaksiyon 5'e göre sentezlenmiştir. Genel reaksiyon mekanizması (Şekil 4.4) verilmiştir.



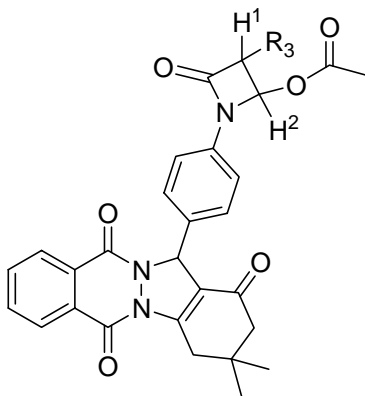
Şekil 4. 5. β -laktam sentez mekanizması

(4a-4e) imin bileşiklerine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına bakıldığında (Ek Şekil 80, 82, 84, 86, 88) aldehitden gelen imin protonuna ait pikin 8.5 ppm civarında rezonans olduğu görülür. Elde edilen imin bileşikleri asetoksiasetil klorür ve dikloroasetil klorür ile reaksiyona sokularak β -laktam sentezlenmiştir.



R_3 : Ph-, 4- NO_2 -Ph-, 4-MeO-Ph-, 4- CH_3 -Ph-, 4-F-Ph-

Dikloroasetil klorür ile yapılan 5a, 5c, 5e, 5g ve 5i β -laktam bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına bakıldığında (Ek Şekil 90, 96, 102, 108, 114); β -laktam halkasında bulunan H^1 protonunun 5.5. ppm civarında pik verdiği gözlenir.

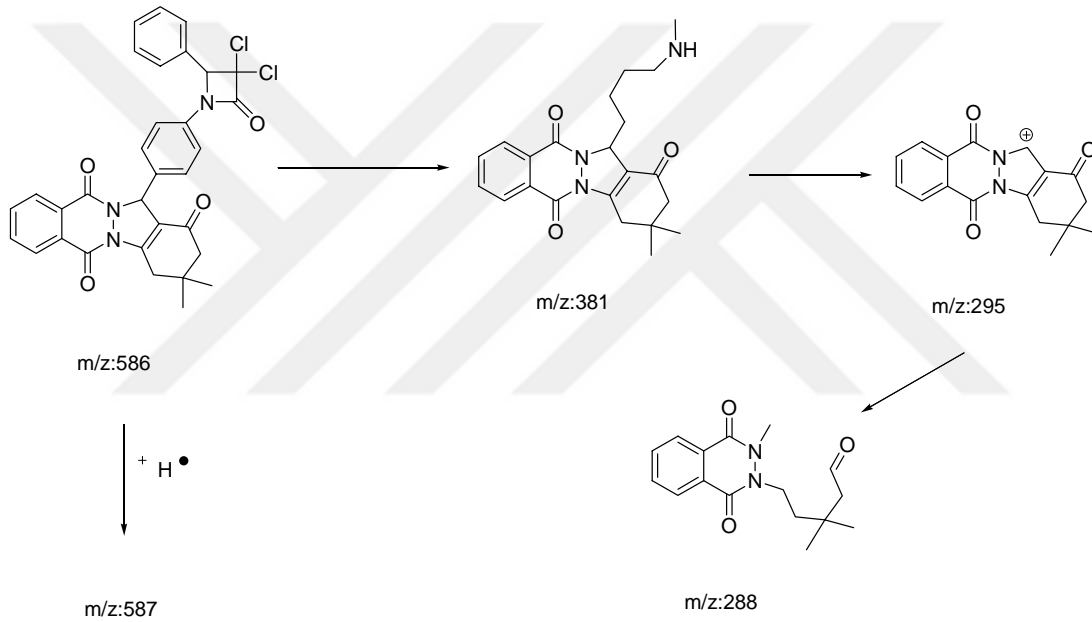


R_3 : Ph-, 4- NO_2 -Ph-, 4-MeO-Ph-, 4- CH_3 -Ph-, 4-F-Ph-

Asetoksiasetil klorür ile yapılan 5b, 5d, 5f, 5h ve 5j β -laktam bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına bakıldığında (Ek Şekil 93, 99, 105, 111, 117); H^1 protonunu 4.96 ppm civarında, H^2 protonun ise 5.40 ppm civarında pik verdiği gözlenir. Asetoksiasetil

klorür ile yapılan reaksiyonlardan %30-70:cis/trans izomer karışımı (5b, 5d ve 5f), tek trans izomer (5h) ve tek cis izomer (5j) içerikli bileşikler elde edildi. Trans izomer 5-6 ppm arasında singlet olarak iki pik verirken (Ek Şekil 93, 99, 105 ve 111), cis izomer 5-6 ppm arasında dublete yarılmış iki pik vermektedir (Ek Şekil 117).

(5a-5j) nolu bileşiklere ait Kütle spektrumu: Prototip olarak 5a bileşiğine ait kütle spektrumunu (Ek Şekil 92) bakıldığında $[M]^+ + 1$ piki $m/z:587$ olarak tespit edilir. Ayrıca $M^+ + 2/M^+$ oranının $\sim 1/3$ çıkması yapıya ait klor varlığını ortaya koyar.



Şekil 4. 6. 5a bileşiğinin parçalanma yolu

4.4. Sonuç

Yapılan literatür çalışmaları ışığında genel reaksiyon 1'e göre başlangıç maddesi sentezlenerek, genel reaksiyon 2'ye göre indirgendirildi. Daha sonra indirgenmiş madde üzerinden literatürde bulunmayan yeni 15(3k-3z) üre ve 10 tiyoüre(3a-3j) bileşikleri Yöntem A, Yöntem B ve Yöntem C ye göre sentezlendi. Bu bileşiklerin karbonik anhidraz I ve II inhibisyon değerleri belirlendi.

Ayrıca bu sentezlere ek olarak indirgenmiş ürün (2) üzerinden 5 yeni imin türevi sentezlenerek antibiyotik özelliğe sahip β -laktam halkası içerikli literatürde olmayan 10 yeni madde(5a-5j) sentezi de genel reaksiyon 5'e göre yapılmıştır. Sonuç olarak literatürde bulunmayan 40 yeni maddenin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen bileşikler kloroform, heksan, eter, metanol gibi çözücüler ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Saflaştırılmış maddelerin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT, COSY, IR, Erime noktası ve Kütle Spektrumlarına bakılarak yapısal analizleri yapıp yapı doğruluğu kanıtlanmıştır.

Sentezlenen üre ve tiyoüre bileşiklerinin PPO, COX gibi enzim çalışmaları ve beta-laktam bileşiklerinin CA, PPO, COX ve anti mikrobiyal özelliklerinin incelenme çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/85449.pdf>, Erişim Tarihi: 05.04.2013.
- [2] IARC, "Di (2-Ethylhexyl) phthalate. In: Iarc monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some industrials Chemicals and dyestuffs" International agency for research on cancer. Lyon, pp.29, 1982.
- [3] FEUER, H., SILVERMAN, G. B., ANGSTADT, H. P., FAUKE, A. R., The chemistry of cyclic hydrazides. VII. The course of the michael-type addition with cyclic hydrazides. *J. Org. Chem.*, 27:2081-2084, 1962.
- [4] FRANKLIN, E.C., Heterocyclic nitrogen compounds. I. Pentacyclic compounds. *Chem. Rev.*, 16:305-361, 1935.
- [5] BERGSTROM, F. W., Heterocyclic nitrogen compounds. Part IIA. Hexacyclic compounds: pyridine, quinoline, and isoquinoline. *Chem. Rev.*, 35: 77-277, 1944.
- [6] LICHTENTHALER, F. W., Unsaturated o- and n-heterocycles from carbohydrate feedstocks. *Acc. Chem. Res.*, 35: 728-737, 2002.
- [7] MOSADDEGH, E., HASSANKHANI, A., A rapid, one-pot, four-component route to 2H-indazolo[2,1-b]-phthalazine-triones. *Tetrahedron Lett.*, 52: 488-490, 2011.
- [8] ALO-ASSAR, F., ZELENIN, K. N., LESIOVSKAYA, E. E., BEZHAN, I. P., Chakchir, BA., Synthesis and pharmacological activity of 1-hydroxy-, 1-amino-, and 1-hydrazino-substituted 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]pyridazine-5,8-diones and 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-diones. *Pharm. Chem. J.*, 36:598-601, 2002.
- [9] JAIN, R. P., VEDERAS J. C., Structural variations in keto-glutamines for improved inhibition against hepatitis A virus 3C proteinase. *JC. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3655-3658, 2004.
- [10] KATRITKY, A. R., BARTON D., OLLIS W. D., *Comprehensive organic chemistry*. Pergamond Pres. Oxford, 4:85-89,1979.

- [11] GRASSO, S., DE SARRO, G., DE SARRO, A., MICALÈ, N., ZAPPALÀ, M., PUÀ, G., BARALDI, M., DE MICHELÌ, C., Synthesis and anticonvulsant activity of novel and potent 6,7-Methylenedioxyphthalazin-1(2H)-ones. *J. Med. Chem.* 43:2851-2859, 2000.
- [12] SABITHA G., SRINIVAS, C., RAGHAVENDAR, A., YADAV, J. S., Phosphomolybdic acid (PMA)-SiO₂ as a heterogeneous solid acid catalyst for the one-pot synthesis of 2H-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-triones. *Helv. Chim. Acta.*, 93:1375-1379, 2010.
- [13] SINKKONEN, J., OVCHARENKO, V., ZELENIN, KN., BEZHAN, IP., CHAKHIR, BA., AL-ASSAR, F., PIHLAJA, K., H and ¹³C nmr study of 1-hydrazino-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazine-5,8-diones and -1H-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones and their ring-chain tautomerism. *Eur. J. Org. Chem.*, 13:2046-2053, 2002.
- [14] MAVEL, S., THERY, I., GUEIFFIER, A., Synthesis of imidazo[2,1-*a*]phthalazines, potential inhibitors of p38 MAP kinase. Prediction of binding affinities of protein ligands. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 335:7-14, 2002.
- [15] CARLING, R. W., MOORE K. W., MCKERNAN, R. M., SOHAL, B., COOK, S., PIKE, A., DAWSON, G. R., BROMIDGE, F. A., WAFFORD, K. A., SEABROOK, G. R., THOMPSON, S. A., MARSHALL, G., PILLAI, G. V., CASTRO, J. L., ATACK, J. R., MACLEOD, A. M., Synthesis and biological evaluation of 3-heterocyclyl-7,8,9,10-tetrahydro-(7,10-ethano)-1,2,4-triazolo[3,4-*a*]phthalazines and analogues as subtype-selective inverse agonists for the GABA_Aα5 benzodiazepine binding site. *J. Med. Chem.*, 47:3642-3657, 2004.
- [16] IMAMURA, Y., NODA, A., IMAMURA, T., ONO, Y., OKAWARA, T., NODA, H., A novel methylthio metabolite of *s*-triazolo[3,4-*a*]phthalazine, a lead compound for the development of antianxiety drugs, in rats. *Life Sci.*, 74:29-36, 2003.
- [17] KIM, S., LEE, H. J., SUH, M. E., CHOO, H. Y. P., LEE, S. K., PARK, H. J., KIM, C., PARK, S. W., LEE, C. O., Synthesis and cytotoxicity of 1-substituted 2-methyl-1H-imidazo[4,5-*g*]phthalazine-4,9-dione derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 12:3683-3686, 2004.
- [18] ITO, S., YAMAGUCHI, K., KOMODA, Y., Structural confirmation of the nitration product of the 1(2H)-phthalazinone as the 2-nitro-1(2H)-phthalazinone. *Chem. Pharm. Bull.*, 40:3327-3329, 1992.

- [19] HAACK, T., FATTORI, R., NAPOLETANO, M., PELLACINI, F., FRONZA, G., RAFFAINI, G., GANAZZOLI, F., Phthalazine PDE IV inhibitors: conformational study of some 6-methoxy-1,4-disubstituted derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 13:4425-4433, 2005.
- [20] NAPOLETANO, M., NORCINI, G., PELLACINI, F., MORAZZONI, G., FERLENGA, P., PRADELLA, L., Phthalazine PDE4 inhibitors. Part 2: The synthesis and biological evolution of 6-methoxy-1,4-disubstituted derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11:33-37, 2001.
- [21] KIKUCHI, K., NAGANO, T., HAYAKAWA, H., HIRATA, Y., HIROBE, M., Detection of nitric oxide production from a perfused organ by a luminol-hydrogen peroxide system. *Anal. Chem.*, 22:5131-5136, 1999.
- [22] CAMPOS-TOIMIL, M., VERDE, I., GIL-LONGO J., FDEZ-GRANDAL, D., ORALLO, F., Influence of CaCl₂ concentration and hydralazine on ⁴⁵Ca²⁺ influx in isolated aorta of normotensive (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR). *Can. J. Pharmac.*, 72 :183-186, 1994.
- [23] ABD EL-GHAFFAR, N. F., MOHAMED, M. A., GHANEM, H. M., ZAKI, H. M., Synthesis and biochemical evaluation of some substituted phthalazines. *Am J Sci.*, 7:771-781, 2011.
- [24] KOREA PATENT, Use of phthalazine derivatives. Korean Intellectual Property Office., Ref. No:1020017014342, 2001.
- [25] SAYYAFI, M., SEYYEDHAMZEH, M., KHAVASI, H. R., BAZGIR, A., One-pot, three-component route to 2*H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-triones. *Tetrahedron*, 64:2375-2378, 2008.
- [26] NAGARAPU, L., BANTU, R., MEREYALA, HBJ., TMSCl-mediated one-pot, three-component synthesis of 2*H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-triones. *Heterocyclic Chem.*, 46:728-731, 2008.
- [27] SHATERIAN, H. R., GHASHANG, M., FEYZI, M., Silica sulfuric acid as an efficient catalyst for the preparation of 2*H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-triones. *Appl. Catal. A: Gen.*, 345:128-133, 2008.
- [28] KHURANA, J. M., MAGOO, D., Efficient one-pot syntheses of 2*H*-indazolo[2,1-*b*] phthalazine-triones by catalytic H₂SO₄ in water-ethanol or ionic liquid. *Tetrahedron Lett.*, 50:7300-7303, 2009.
- [29] SHATERIAN, H. R., KHORAMI, F., AMIRZADEH, A., DOOSTMOHAMMADI, R., GHASHANG, M. J., Preparation of heterocyclic containing phthalazine skeletons: 2*H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-1,6,11(13*H*)-triones. *Iran. Chem. Res.*, 2:57-62, 2009.

- [30] SHATERIAN, H. R., HOSSEINIAN, A., GHASHANG, M., Reusable silica supported poly phosphoric acid catalyzed three-component synthesis of *2H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-trione derivatives. *Arkivoc*, pp.59-67, 2009.
- [31] WELTON, T., Room-temperature ionic liquids. solvents for synthesis and catalysis. *Chem. Rev.*, 99:2071-2084, 1999.
- [32] BERTHOD A., RUIZ-ANGEL M. J., CARDA-BROCH, S. Ionic liquids in separation techniques. *J Chromatography A.*, 1184:6-18, 2008.
- [33] MOSADDEGH, E., HASSANKHANI, A., A rapid, one-pot, four-component route to *2H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-triones. *Tetrahedron Lett.*, 52:488-490, 2011.
- [34] MEESSEN, J. H., PETERSEN, H., Urea in ullmann's encyclopedia of industrial Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [35] NICOLAOU, K. C., MONTAGNON T., Molecules that changed the world. Wiley-VCH., pp. 11, ISBN 978-3-527-30983-2, 2008.
- [36] <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-02.pdf>, Erişim Tarihi: 11.06.2013.
- [37] SAKAMI, W., HARRINGTON, H., Amino acid metabolism. *Annu Rev. Biochem.*, 32:355-398, 1963.
- [38] MIYAGAWA, C. I., The pharmacologic management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Drug Intell. and Clin. Pharma.*, 20:527-532, 1986.
- [39] SRINIVASA, I., VISHIVANATHAPURAM, K., MISHRA, M. B., GHOSH, S. K., *Technology.*, 7:27-30, 1970.
- [40] FICHTER, F., BECKER, B., Formation of carbamide by heating ammonium carbamate. *Ber. Chem.*, 44:347-3480, 1912.
- [41] HAYASHI, T., KUYAMA, M., Symmetrically disubstituted ureas. *Nat. Sci. Rept. Ochanomitsu Univ.*, 12: 79-86, 1905.
- [42] KUTEPOV, D. F., KHOKLOV, D. N., TUZHILKINA, V. L., Synthesis of anilines andriarylureas simultaneously substituted in the nucleus with chlorine and other substituents. *Zhur. Obscheie Khim.*, 30:2484-2489, 1960.
- [43] JONES, A. S., WARREN, J. H., Reaction of phenyl isocyanate with purines, pyrimidines and deoxyribonucleic acid. *Tetrahedron.*, 26:791-794, 1970.

- [44] AMAN, S., WAATANABE, H., KENJI, T., TETSU, T., Preparation of urea derivatives as preventive agrochemical pesticides. Jpn. Kokai Tokyo Koho, JP04178363, 1990.
- [45] RASMUSSEN, C. R., GARDOCKI, J. F., PLAMPIN, L. B., TWARDZIK, B. L., REYNOLDS, B. E., MOLINARI, A. J., SCHARTZ, N., BENNETS, W. W., PRICE, B. F., MAIAKOWSKI, J., 2-Pyrrolidinylideneureas, a new class of central nervous system agents. *J. Med. Chem.*, 21:1044-1054, 1978.
- [46] ZEE-CHENG, R. K. Y., CHENG, C. C., Antileucemic activity of substituted ureidothiazoles, ureidothiadiazoles and related compounds. *J. Med. Chem.*, 22:28-32, 1979.
- [47] PAVIA, R. M., LOBBESTAEL, J. S., TAYLOR, C. P., HERSHENSON, F. M., MISKELL, D. L., N-Phenyl- N'-pyridinylureas as anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.*, 33:854-861, 1990.
- [48] MIYASHITA, M., MATSUMOTO, T., MATSUKUBO, H., LINUMA, F., TAGA, F., SEKIGUCHI, H., HAMADA, K., OKAMURA, K., NISHINO, K., Synthesis and antiulcer activity of N-substituted-N'-[3-(3-piperidinomethyl)phenoxy)propyl]ureas histamine H₂- receptor antagonists with a potent mucosal protective activity. *J. Med. Chem.*, 35:2446-2451, 1992.
- [49] TRIVEDI, B. K., PURCHASE, T. S., HOLMES, A., AUGELLI-SZAFRAN, C. E., ESSENBURG, A. D., HAMELEHLE, K. L., STANFIELD, R. L., BOUSLEY, R. F., KRAUSE, B. R., Inhibitors of acyl- CoA: Cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl- N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity. *J. Med. Chem.*, 37:1652-1659, 1994.
- [50] FORBES, I. T., HAM, P., MARTIN, R. T., THOMPSON, M., Preparation of N-phenyl- N'- heteroaryl ureas as 5 HT_{2C} receptor antagonists. PCT Int. Appl. WO. 94 18 170 (Chem. Abst. 121: 255671d, 1994).
- [51] JACOBSEN, E. J., MIHCHELL, M. A., HENDGES, S. K., BELONGA, K. L., SKALETZKY L. L., STELZER, L. S., LINDBERG, T. J., SCHOSTAREZ, H. J., OSULLIVAN, T. J., MAGGIORA, L. L., STUCHYL, C. W., LABORED, A. L., KUBICEK, M. F., POORMAN, R. A., BECK, J. M., MILLER, H. R., PETZOLD, G. L., SCOTT, P. S., TRUESDELL, S. E., WALLCE, T. L., WILKS, J. W., FISCHER, C., GOODMAN, L. M., KAYTES, P. S., LEDBETTER, S. R., POWERS, E. A., VOGELI, G., MOTT, J. E., TREPOD, C. M., STAPLES, D. J., BALDWIN, E. T., FINZEL, B., Synthesis of a series of stromelysin-selective thiadiazole urea metalloproteinase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 42:1525-1536, 1999.

- [52] MCCUSKER, J. E., MARIN, A. D., JONHSON, K. S., GRASSO, C. A., MCELWEE-WHITE, L., W(CO)₆-Catalyzed oxidative carbonylation of primary amines to N, N' disubstituted ureas in single or biphasic solvents systems. Optimization and functional group compatibility studies. *J. Org. Chem.*, 65:5216-5222, 2000.
- [53] HEINISCH, G., MATUSCZAK, B., RAKOWITZ, D., TANTISIRA, B., Synthesis of N-Aryl-N'- heteroaryl-substituted urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Arch.Pharm.Med.Chem.*, 330:207-210, 1997.
- [54] BIANCHI, A., FERRARIO, D., BERNARDI, A. A., Facile stereoselective synthesis of α glycosyl ureas. *Carbohydrate Research*, 341:1438-1446, 2006.
- [55] HEYMAN, H. R., FREY, R. R., BOUSQUET, P. F., CUNHA, G. A., MOSKEY, M. D., AHMED, A. A., SONI, N. B., MARCOTTE, P. A., PEASE, L. J., GLASER, K. B., YATES, M., BOUSKA, J. J., ALBERT, D.H., BLACK- SCHAEFER, C. L., DANDLIKER, P. J., STEWART, K. D., RAFFERTY, P., DAVIDSEN, S. K., MICHAELIDES, M. R., CURTIN, M. L., Thienopyridine urea inhibitors of KDR kinase. *Bioorg. Med.Chem. Lett.*, 17:1246-1249, 2007.
- [56] MERTSCHENK, B., BECK, F., BAUER, W. Thiourea and thiourea derivatives. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, 5th ed. Weinheim, VCH, 26:803-815, 1995.
- [57] IARC, Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals. Lyon, International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man., 7:95-109, 1974.
- [58] SACHT, C., DATT, M. S., Synthesis and characterisation of mixed-ligand platinum(II)-sulfoxide complexes, [PtCl(DMSO)(L)], for potential use as chemotherapeutic agents (HL=N,N-dialkyl-N'-(3-R-benzoyl)thiourea). *Polyhedron.*, 19:1347-1354, 2000.
- [59] KUBAT, A., ÖZBEY, N., Perioperative preparation for endocrine disorders and management of patients in intensive care units: medical education İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İSTANBUL, 27:419-425, 2007.
- [60] BINZET, G., ARSLAN, H., FLÖRKE, U., KÜLCÜ, N., DURAN, N., Synthesis characterization and antimicrobial activities of transition metal complexes of N,N-dialkyl-N'-(2-chlorobenzoyl)thiourea derivatives. *J Coord Chem.*, 59:1395-1406, 2006.

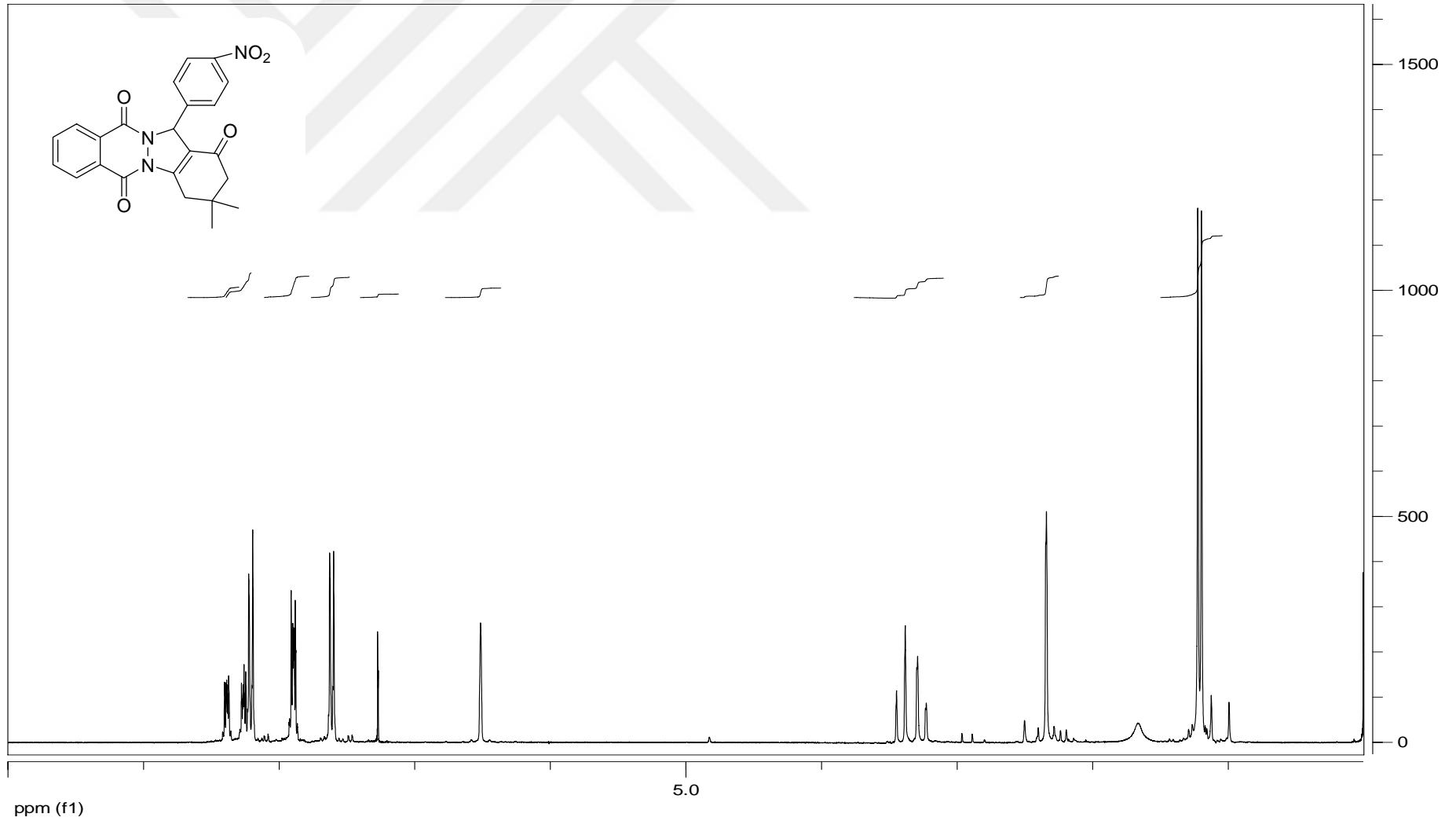
- [61] STEWART, A. L., Gold ore processing today – Part I; Intern. Mining., pp. 21-31, 1984.
- [62] FERNANDEZ, E. R., MANZANO, J. L., BENİTO, J. J., HERMOSA, R., CRIADO, J. J., Thiourea, triazole and thiadiazine compounds and their metal complexes as antifungal agents. J Inorg. Biochem., 99:1558-1572, 2005.
- [63] MULLİNS, J. M., Pharmaceutical Formulations Comprising Polythiourea and methods of use thereof., United State Patent Office., 6: 886-864, 2000.
- [64] BANİHASHEMİ, A., TAMAMİ, B., ABDOLMALEKİ, A., Synthesis and characterization of new aromatic poly(amide-imide-urea)s derived from bis(4 trimellitimidophenyl) urea and various aromatic diamines. Iran Polym J.,13:307-315, 2004.
- [65] ROLLAS, S., KOÇYİĞİT-KAYMAKÇIOĞLU, B., Biological activity of disubstituted thiourea derivatives. Current Topics in Med. Chem., 3:121-134, 2003.
- [66] BHANDARI, K., SRIVASTAVA, S., SHANKAR, G., Synthesis of tetrahydronaphthyl thioureas as potent appetite suppressant. Bioorg. Med. Chem. Lett., 12:4189-4196, 2004.
- [67] RANU, B. C., DEY, S. S., BAG, S., A simple and green procedure for the synthesis of symmetrical N,N'-disubstituted thioureas on the surface of alumina under microwave irradiation. Arkat USA.4:14-20, 2003.
- [68] COPPOLA, G. M., DAMON, R. E., ESKESEN, J. B., FRANCE, D. S., PATERNITI, J. R., 1-hydroxyalkyl-3-phenylthioureas as novel HDL-elevating agents. Bioorg. Med. Chem. Lett., 15:809-812, 2005.
- [69] STAUDINGER, H., Ketene, eine neue körperklasse. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 38:1735–1739, 1905.
- [70] WOODWARD, R. B., JOHNSON, J. R., ROBINSON, R., The chemistry of penicillin. Princeton University Press, Princeton, 15:440-454, 1949.
- [71] ÇETİN, E. T., Beta-laktam antibiyotikler. Kükem Derg. 9:104-112, 1986.
- [72] ÖNCÜL, O., Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar sempozyumu antibiyotikler. I.İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 31:23-28, 2002.
- [73] ARCHIBALD, L., PHILLIPS, L., MONNET, D., MCGOWAN, J. E., TENOVER, F., GAYNES, R., Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States : increasing importance of the intensive care unit. Clin Infect Dis., 24:211-215, 1997.

- [74] ITOKAZU, G. S., QUINN, J. P., BELL-DIXON, C., KAHAN, F. M., WEINSTEIN, R. A., Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis.*, 23:779-84, 1996.
- [75] JAYANTHI, A., PURANIK, V. G., DESHMUKH, A. R. A. S., Synthesis of novel polycyclic β -Laktams from D-glucose via unusual substrate-controlled radical cyclization. *Synlett.*, 7:1249–1212, 2004.
- [76] SARI, H., Karbapenemlere dirençli gram-negatif basil izolatlarında imipenem-EDTA /meropenem-EDTA disk yöntemi ve modifiye hodge testi ile metallo-beta- laktamaz varlığının araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2005.
- [77] POOL, K., Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci.*, 61:2200-23, 2004.
- [78] BUSH, K, JACOBY, G. A, MEDEIROS, A. A., A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Ch.*, 39:1211-33, 1995.
- [79] CHAMBERS, H. F. Penicillins. In: MANDELL, G. L., BENNETT, J. E., DOLIN, R., Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc., pp. 281-93, 2005.
- [80] CHEN, C. C., HERZBERG, O., Inhibition of beta-lactamase by clavulanate. Trapped intermediates in cryocrystallographic studies. *J Mol Biol.*, 224:1103-1113, 1992.
- [81] PADAYATTI, P. S., HELFAND, M. S., TOTIR, M. A., CAREY, M. P., CAREY, P. R., BONOMO, R. A., VAN DEN AKKER, F., High resolution crystal structures of the trans-enamine intermediates formed by sulbactam and clavulanic acid and E166A SHV-1 β -lactamase. *J Biol Chem.*, 280:34900-34907, 2005.
- [82] HOLDEN, K. G., MORIN, R. B., GORMAN, M., Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics. Eds.; Academic Press: New York, 2:99-100, 1982.
- [83] DOYLE, M. P., PROTOPOPOVA, M. N., WINCHESTER, W. R., DANIEL, K. L., Enantiocontrol and regiocontrol in lactam syntheses by intramolecular carbon-hydrogen insertion reactions of diazoacetamides catalyzed by chiral rhodium(II) carboxamides. *Tetrahedron Lett.*, 33:7819-7822, 1992.
- [84]
- [85] GILMAN, H., SPEETER, M., The reformatsky reaction with benzalaniline. *J. Am. Chem. Soc.*, 65:2255-2256, 1943.

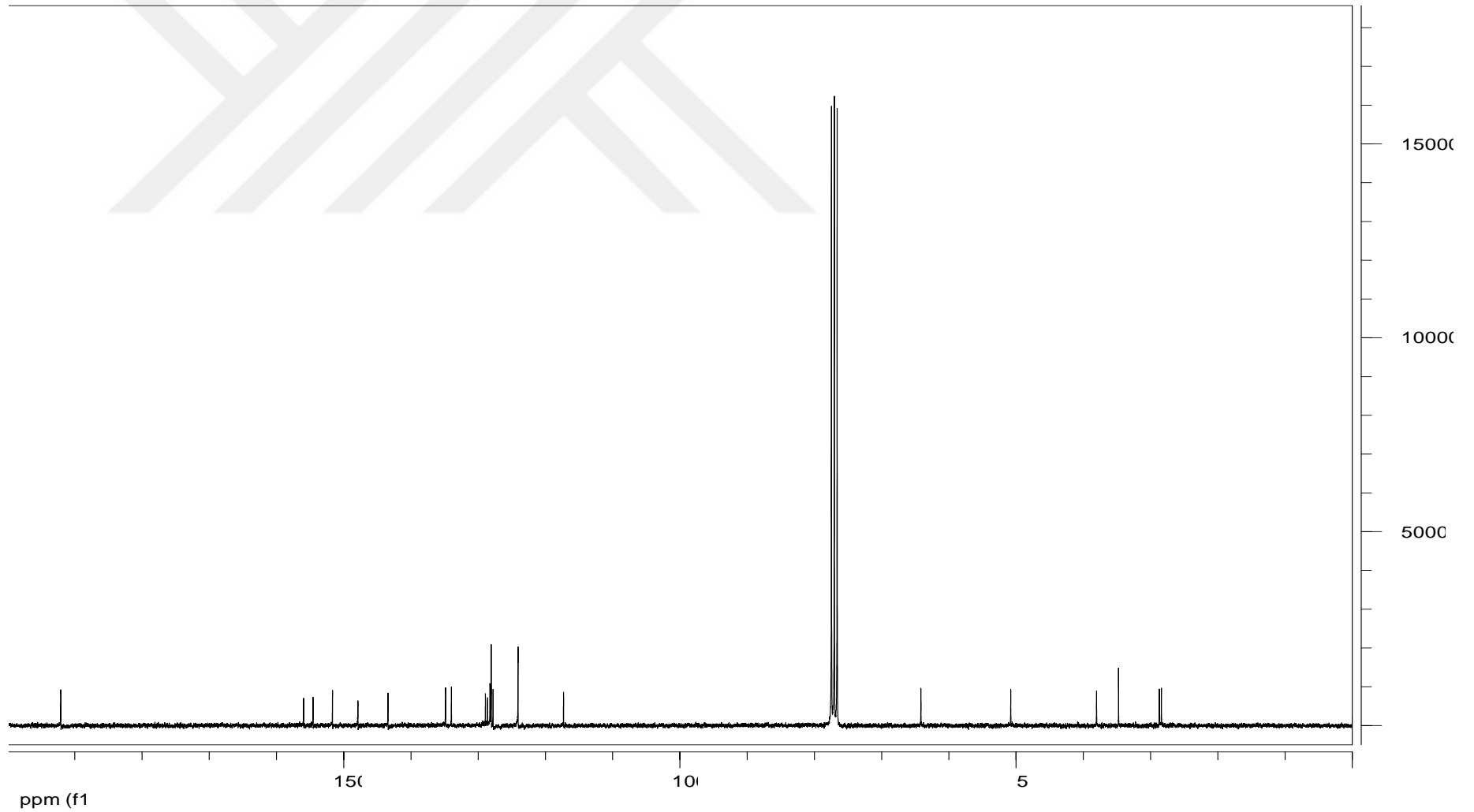
- [86] BENAGLIA, M., CÌNQUINI, M., COZZI, F., The S-thioester enolate/imine condensation: A Shortcut to beta-lactams. *Eur. J. Org. Chem.*, pp. 563-572, 2000.
- [87] HART, D. J., HA, D. C., The ester enolate-imine condensation route to beta-lactams. *Chem. Rev.*, 89:1447-1465, 1989.
- [88] FUJIEDA, H., KANAI, M., KAMBARA, T., IIDA, A., TOMIOKA, K., A ternary complex reagent for an asymmetric reaction of lithium ester enolates with imines. *J. Am. Chem. Soc.*, 119:2060-2061, 1997.
- [89] BROWNE, M., BURNETT, D. A., CAPLEN, M. A., CHEN, L. Y., Trans diastereoselective synthesis of 3-alkyl substituted beta-lactams via the acid chloride-imine reaction of nonactivated acid chlorides. *Tetrahedron Lett.*, 36:2555-2558, 1995.
- [90] KINUGASA, M., HASHIMOTO, S., The reactions of copper(I) phenylacetylide with nitrones. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, pp. 466-467, 1972.
- [91] DING, L. K., IRWIN, W. J., cis- and trans-azetidin-2-ones from nitrones and copper acetylide. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, pp. 2382, 1976.
- [93] DIEZ-BARRA, E., GARCIA-MARTINEZ, J. C., RODRIGUEZ-LOPEZ, J., Synthesis of 4-dendronized β -lactams, *Synlett.*, 11:1587-1590, 2003.
- [94] MAREN, T. H., A simplified micromethod for the determination of carbonic anhydrase and its inhibitors, *J Pharmacol Exp Ther.*, 130: 26-29, 1960.
- [95] SENTURK M., ALICI H. A., BEYDEMİR S. et al., In vitro and in vivo effects of some benzodiazepine drugs on human and rabbit erythrocyte carbonic anhydrase enzymes, *J Enzym Inhib Med Ch.*, 27: 680-684, 2012.

EKLER





Ek Şekil 1. 3,3-dimetil-13-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H) – trion'un ¹H-NMR spektrumu



Ek Şekil 2. 3,3-dimetil-13-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H) – trion'un ^{13}C -NMR spektrumu

CH3 carbons



CH2 carbons



CH carbons

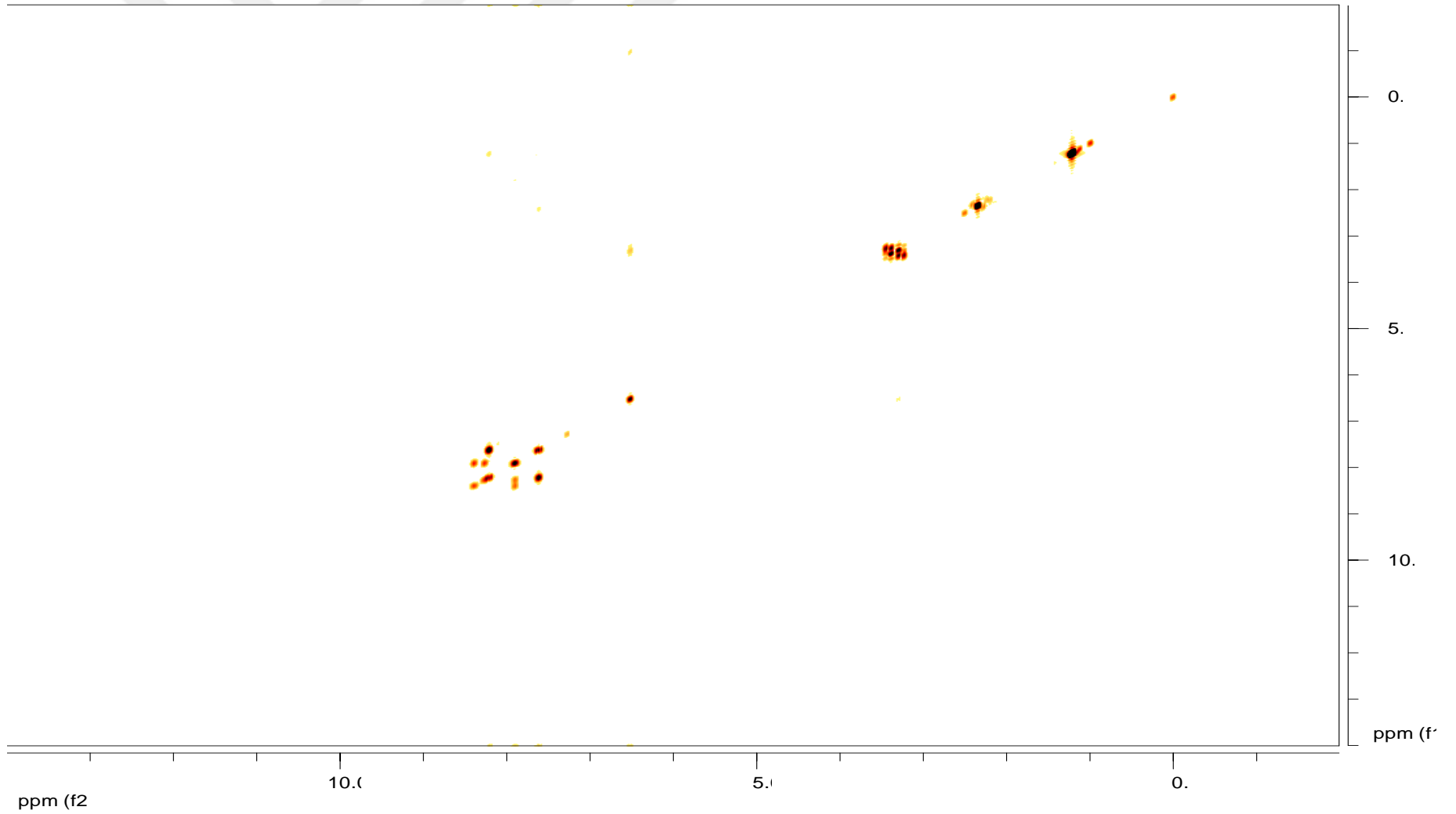


all protonated carbons

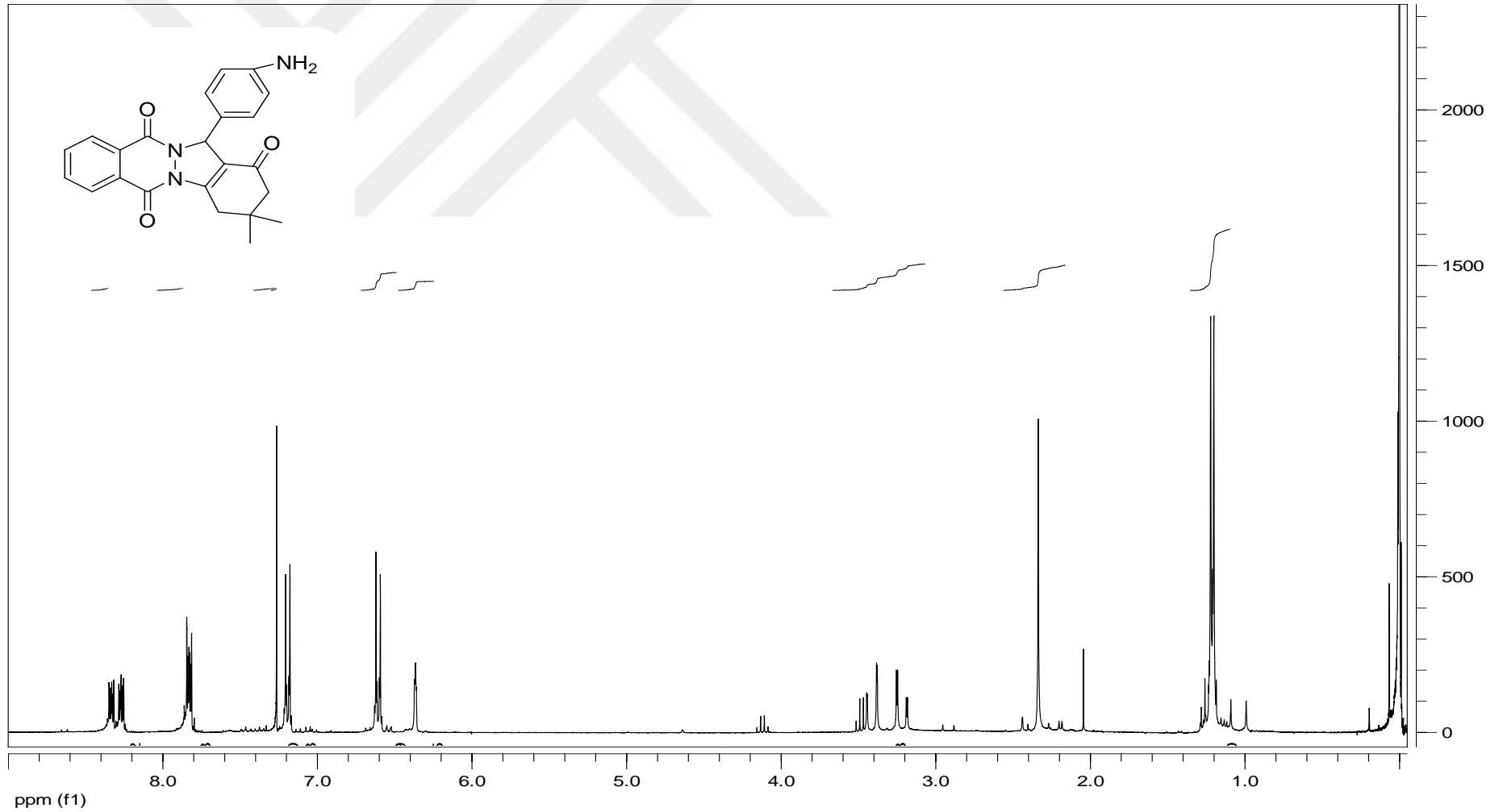


220 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 ppm

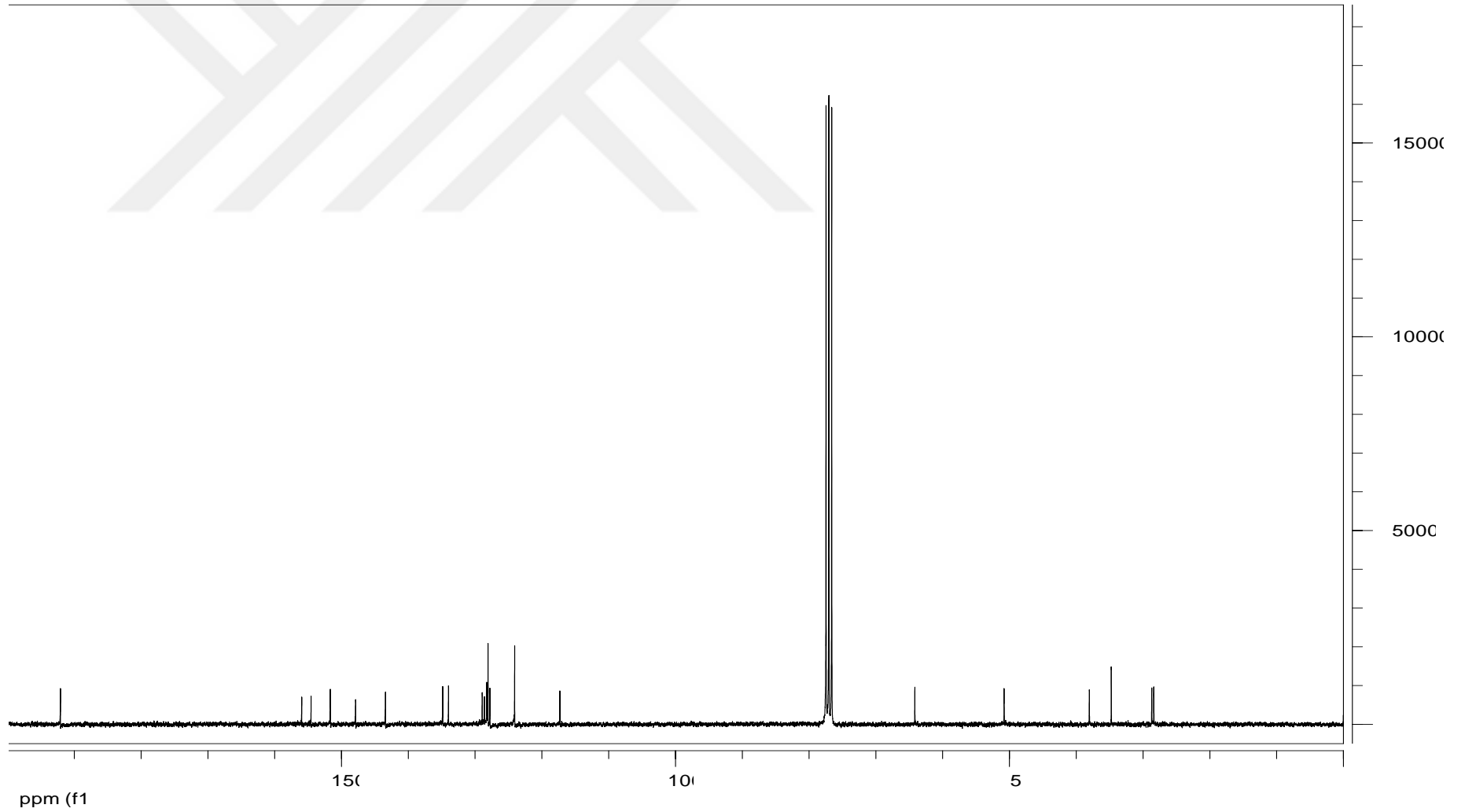
Ek Şekil 3. 3,3-dimetil-13-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H) – trion'un DEPT spektrumu



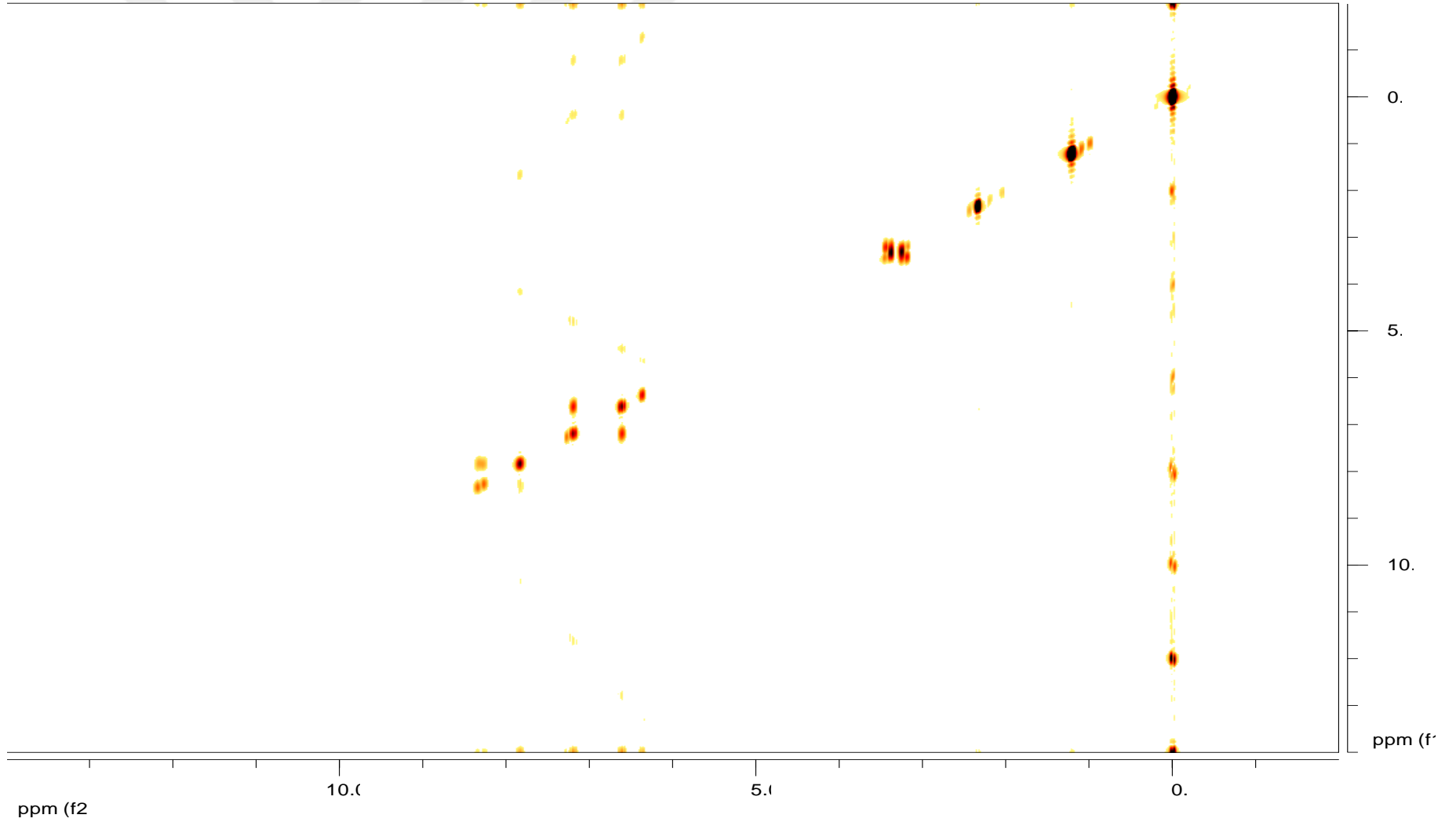
Ek Şekil 4. 3,3-dimetil-13-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H) – trion'un COSY spektrumu



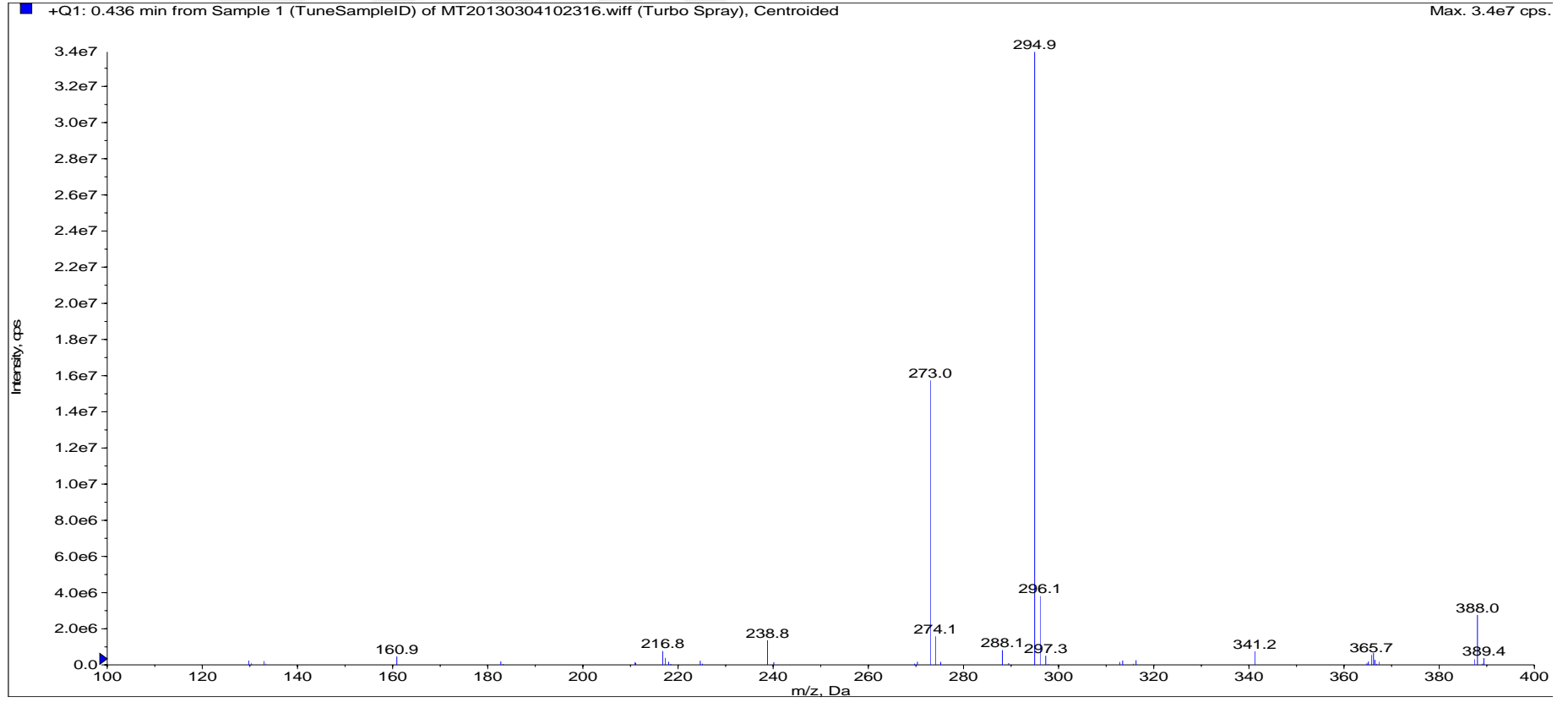
Ek Şekil 5. 13-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H)-trion'un ¹H-NMR spektrumu



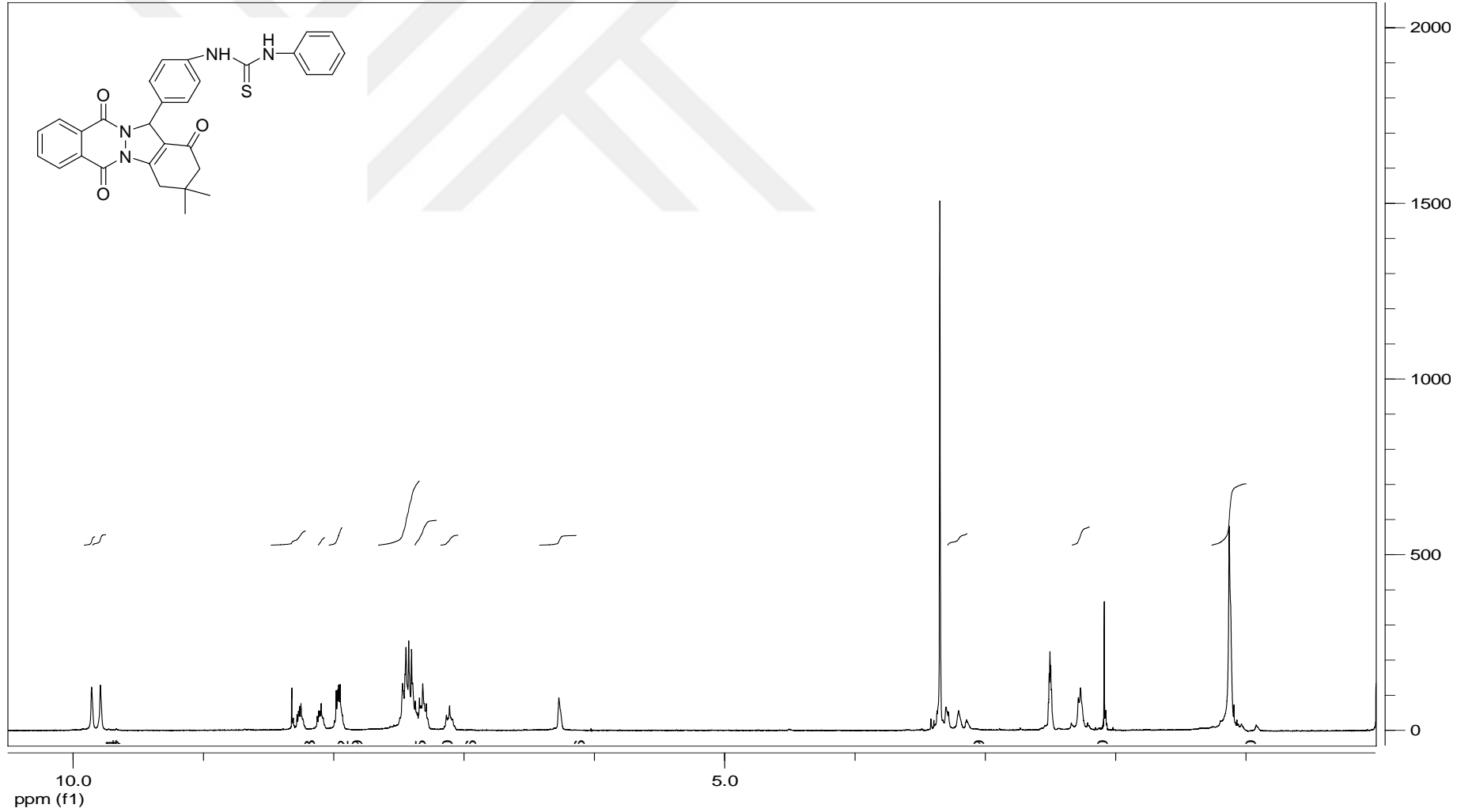
Ek Şekil 6. 13-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H)-trion'un ^{13}C -NMR spektrumu



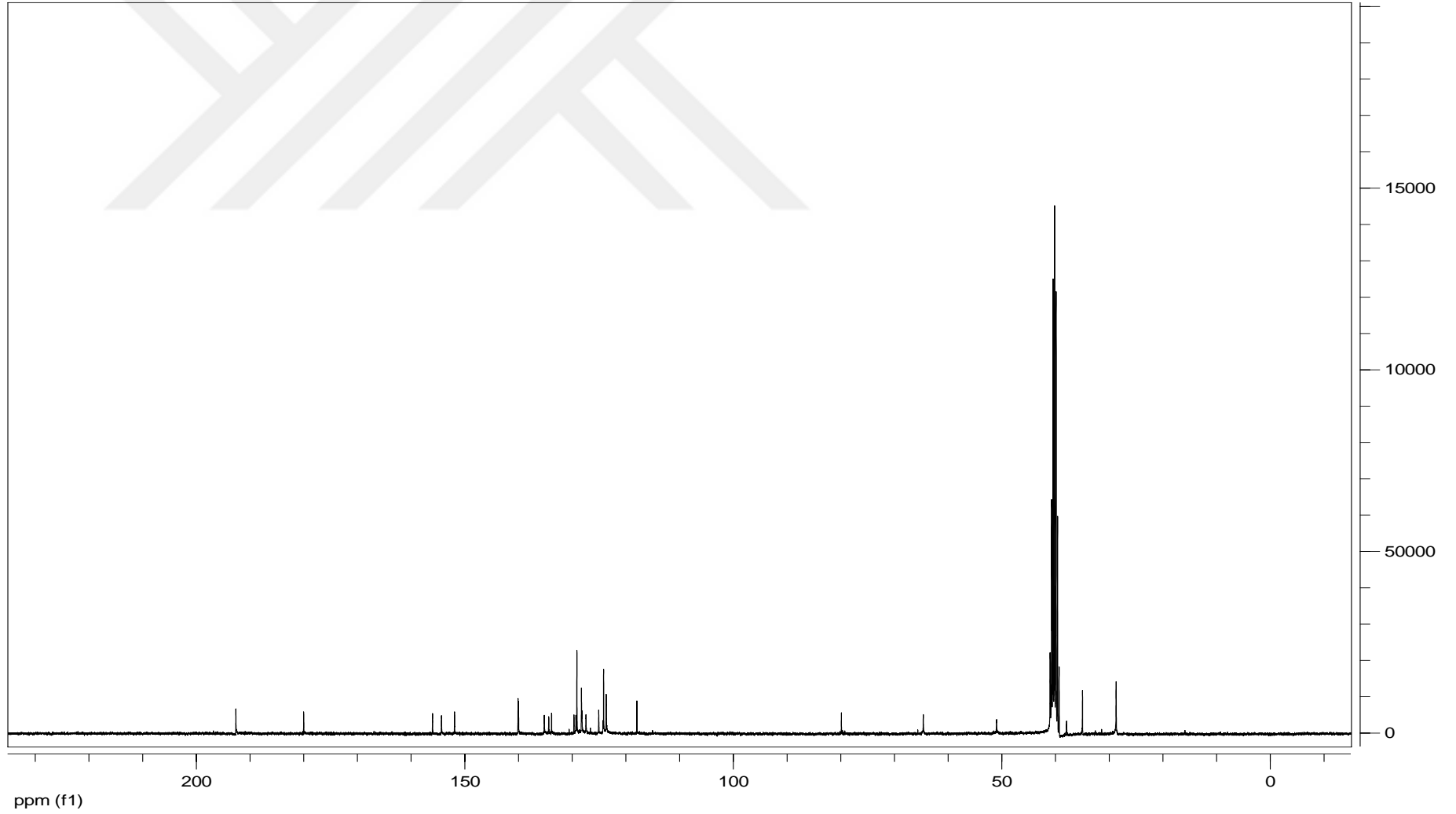
Ek Şekil 7. 13-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H)-trion'un COSY spektrumu



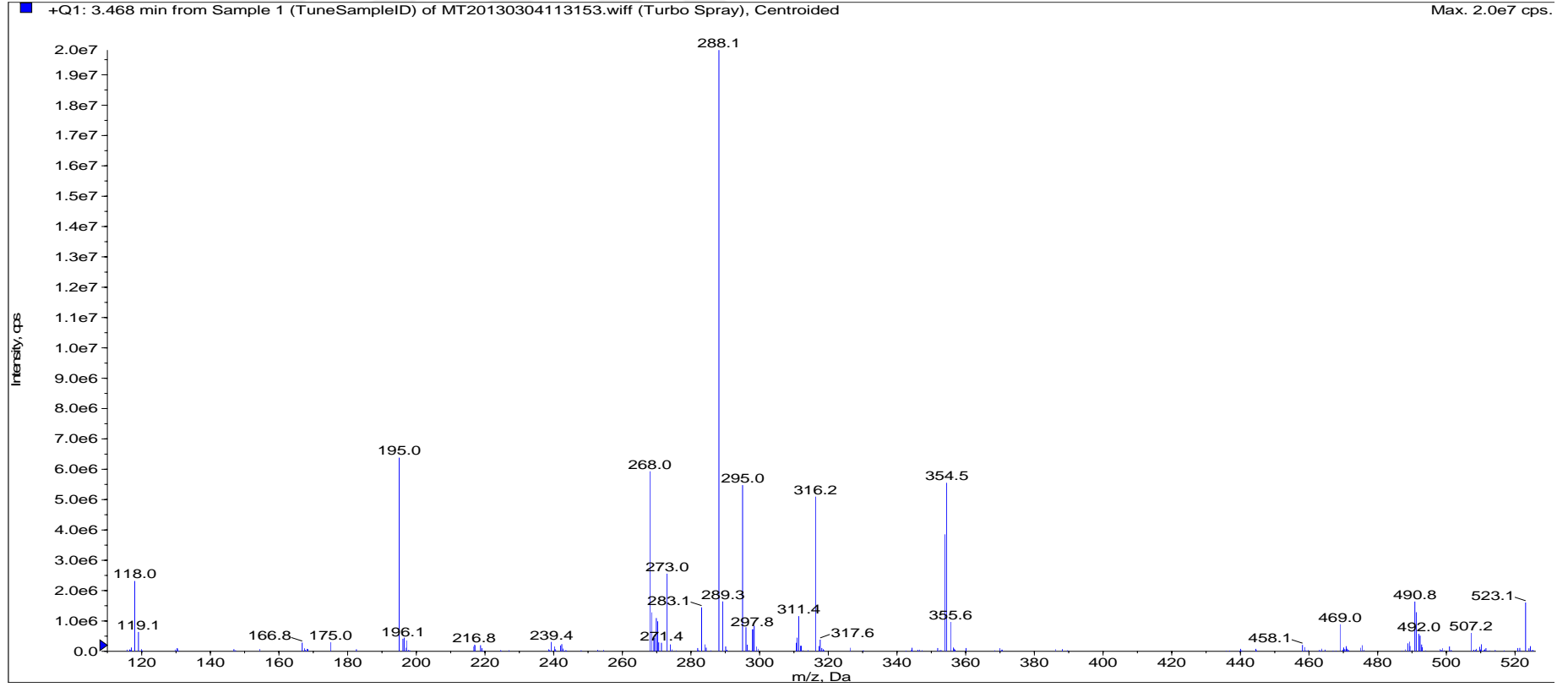
Ek Şekil 8. 13-(4-aminofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6,11(13H)-trion'un kütle spektrumu



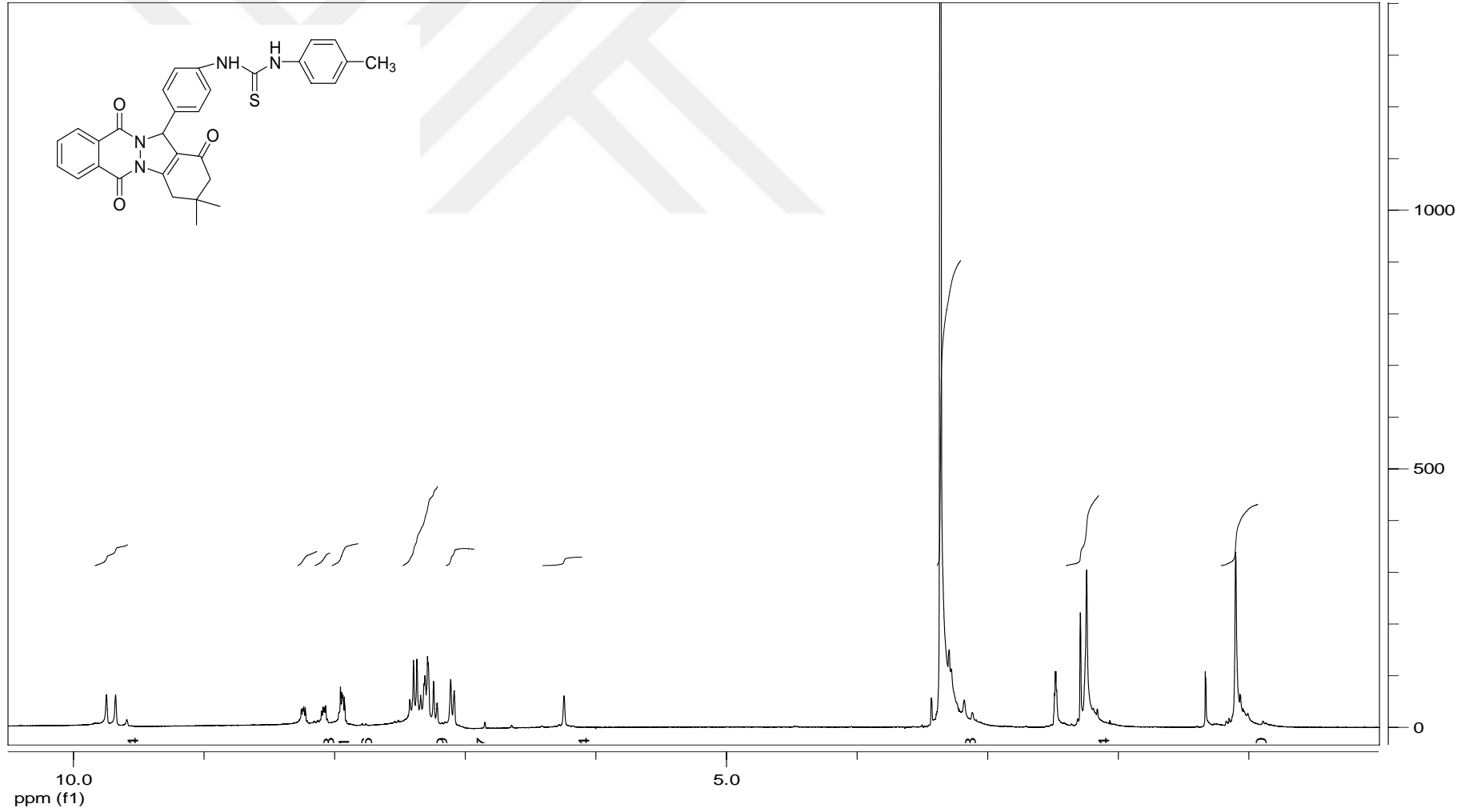
Ek Şekil 9. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-feniltiyöre (3a)'nun ^1H -NMR spektrumu



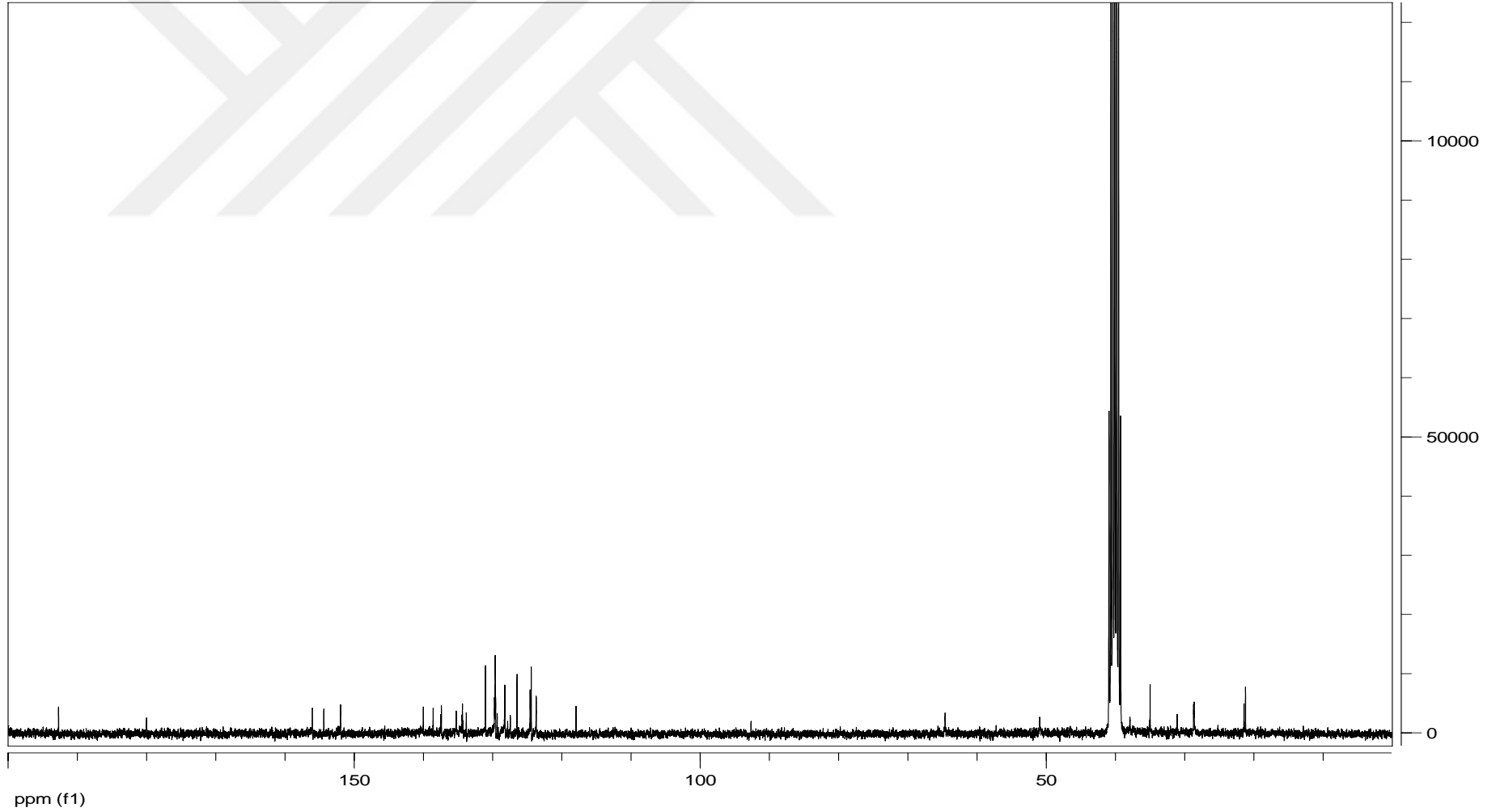
Ek Şekil 10. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-feniltiyöre (3a)'nun ^{13}C -NMR spektrumu



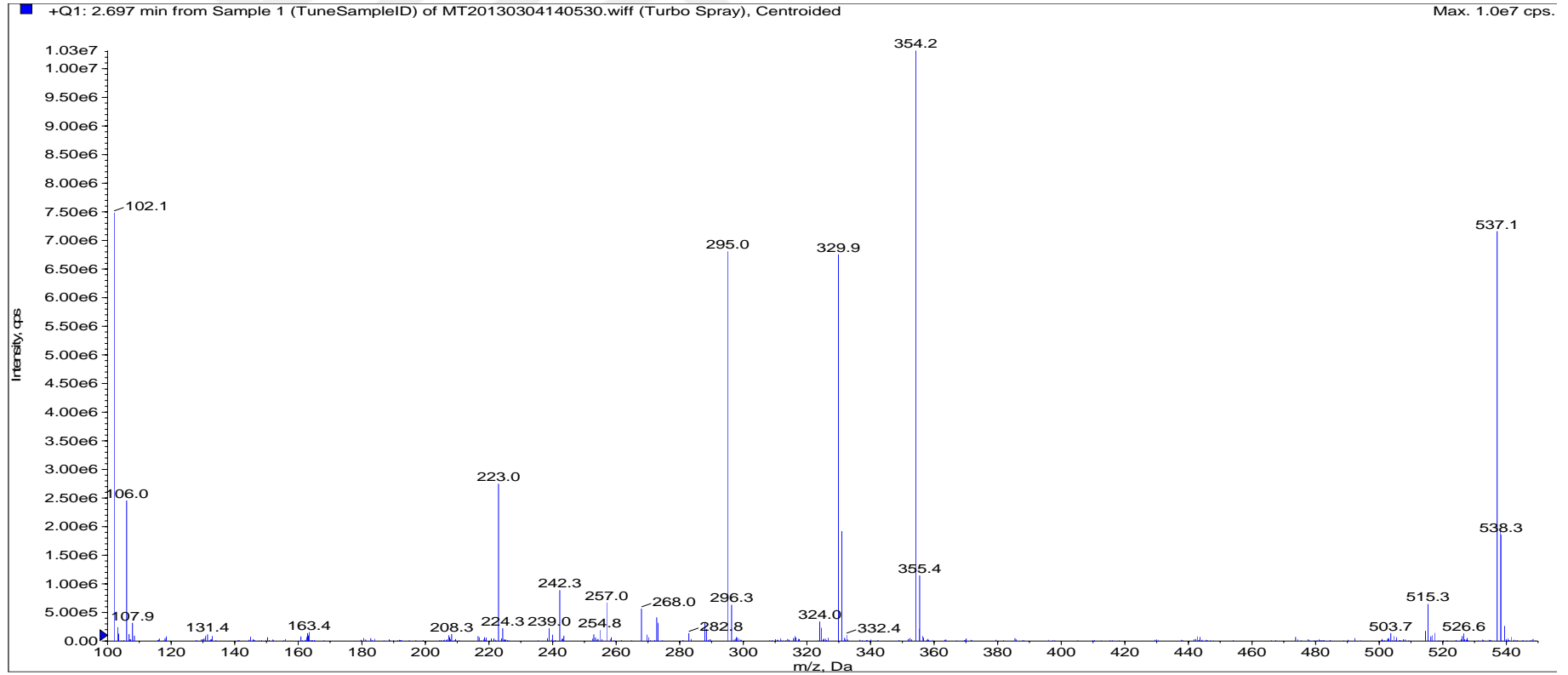
Ek Şekil 11. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-feniltiyöre (3a)'nun kütle spektrumu



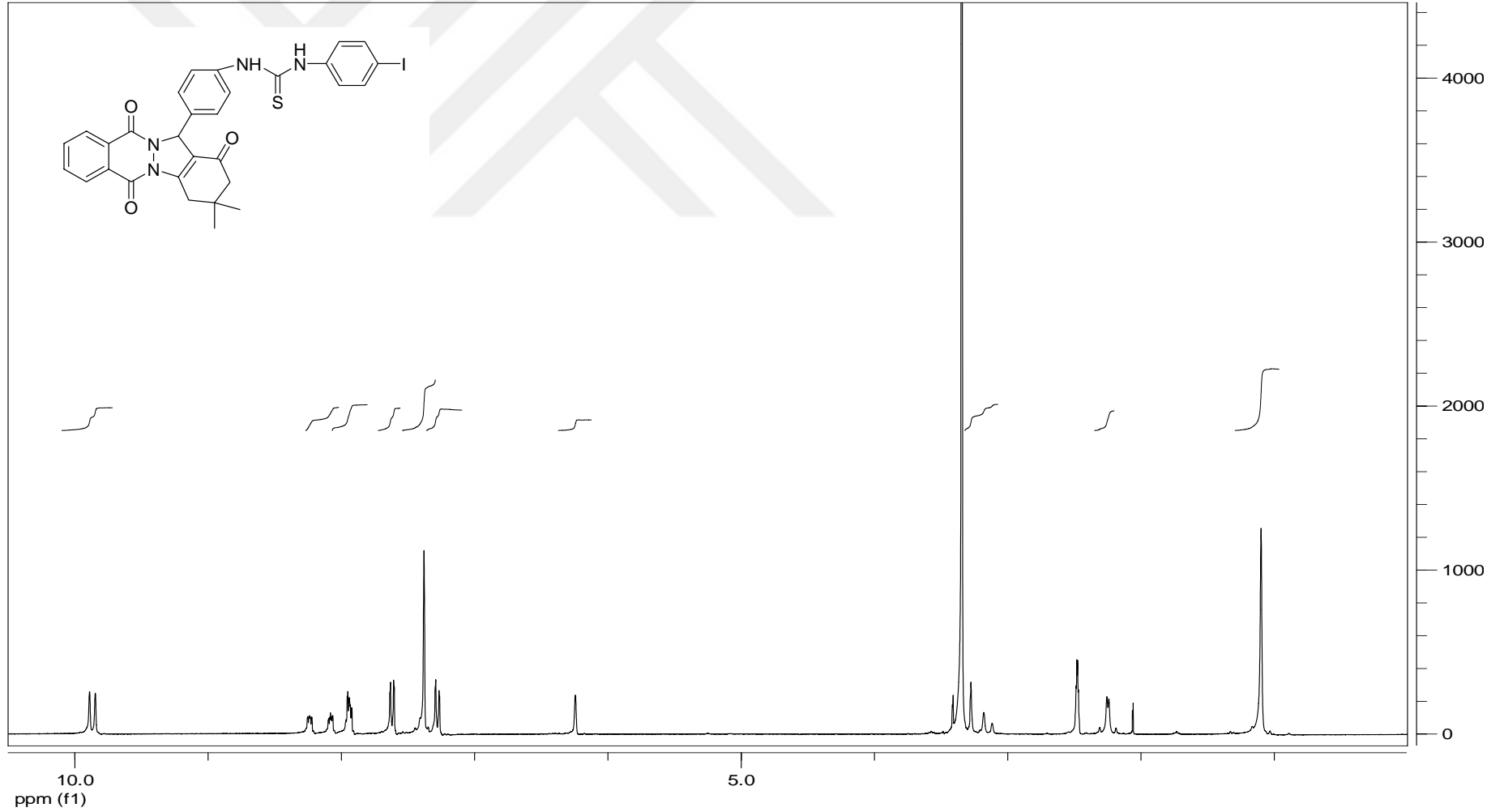
Ek Şekil 12. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-p-toliltiyöre (3b)'nun ¹H-NMR spektrumu



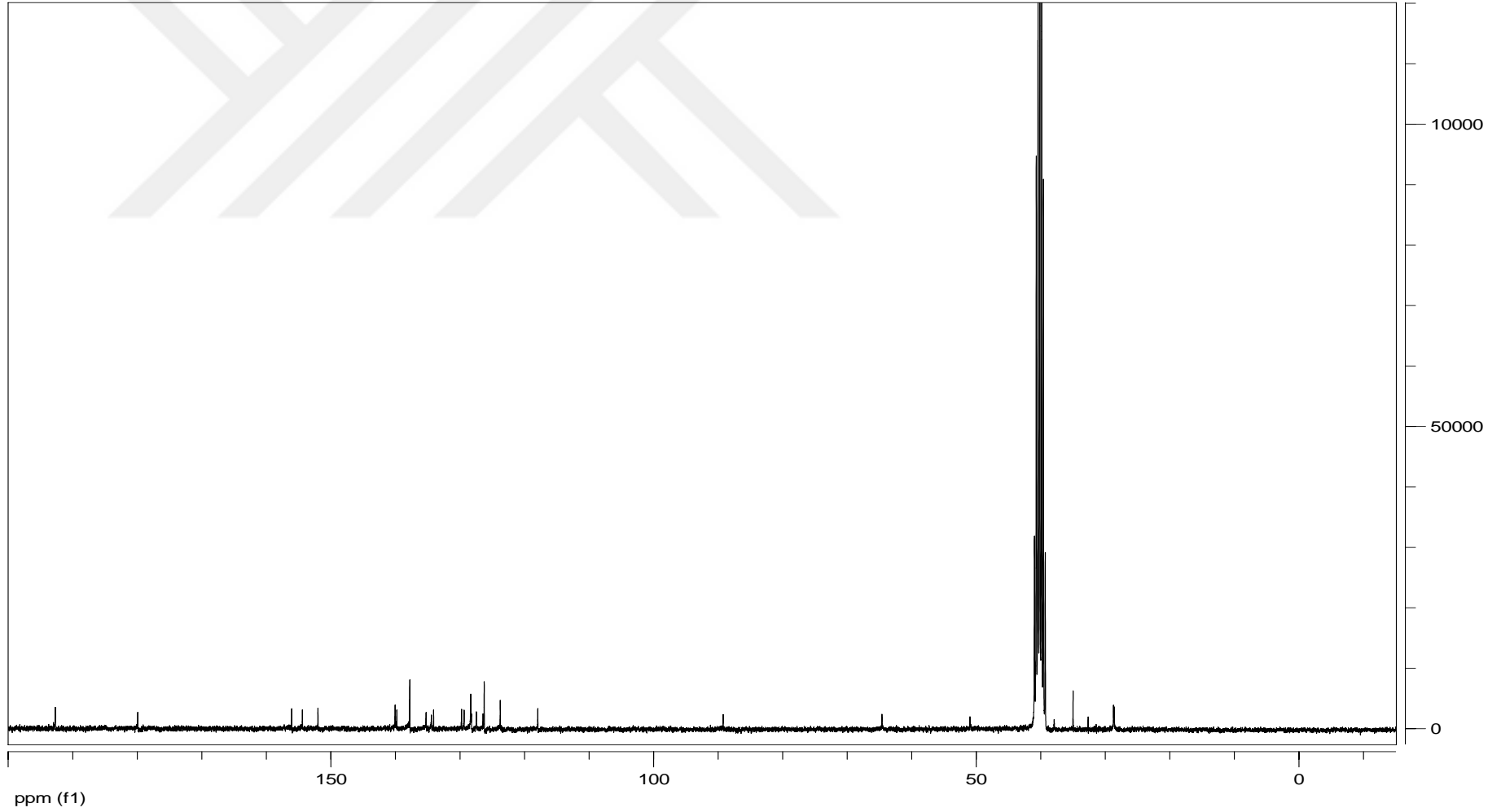
Ek Şekil 13. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-p-toliltiyöre (3b)'nun ¹³C-NMR spektrumu



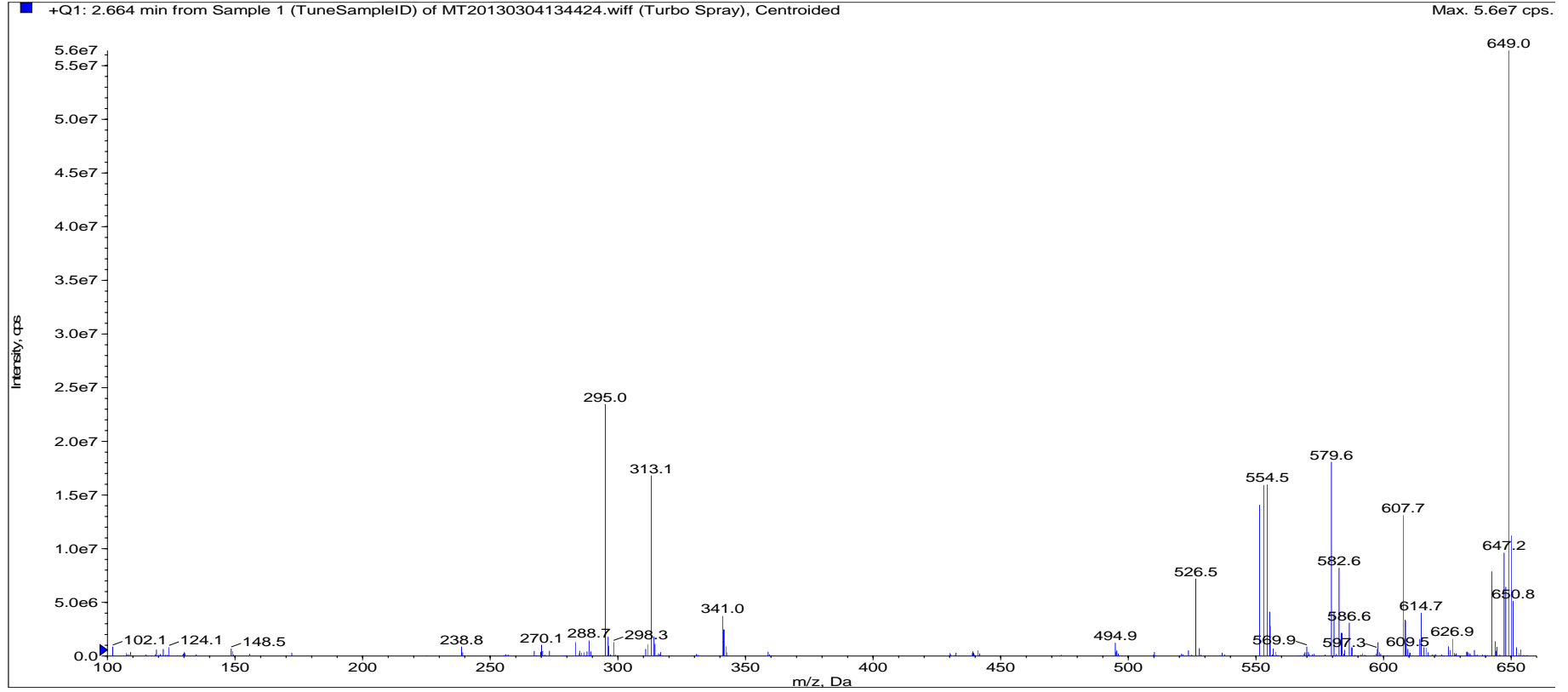
Ek Şekil 14. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-p-toliltiyöre (3b)'nun kütle spektrumu



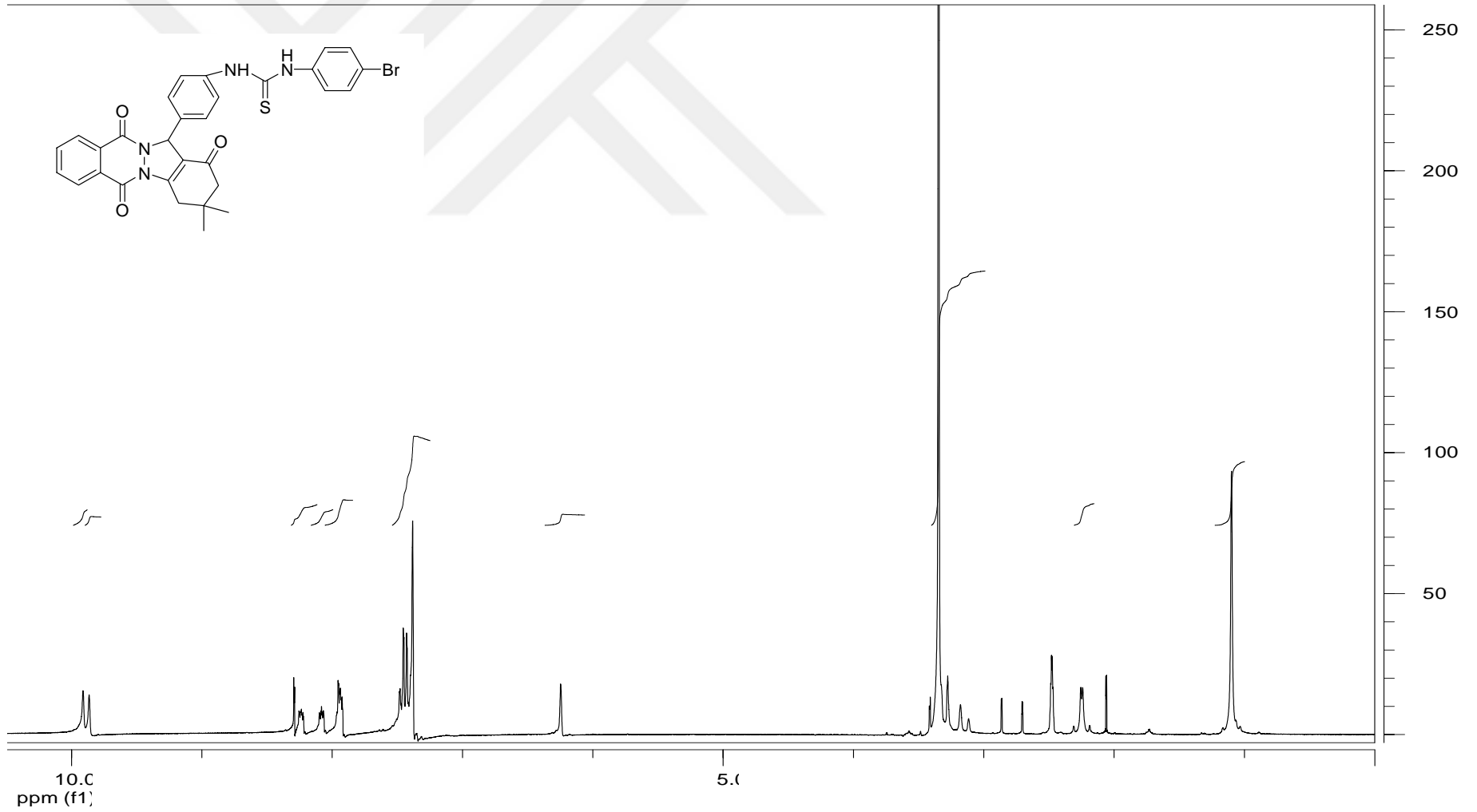
Ek Şekil 15. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-iyodofenil)tiyüre (3c)'nun ¹H-NMR spektrumu



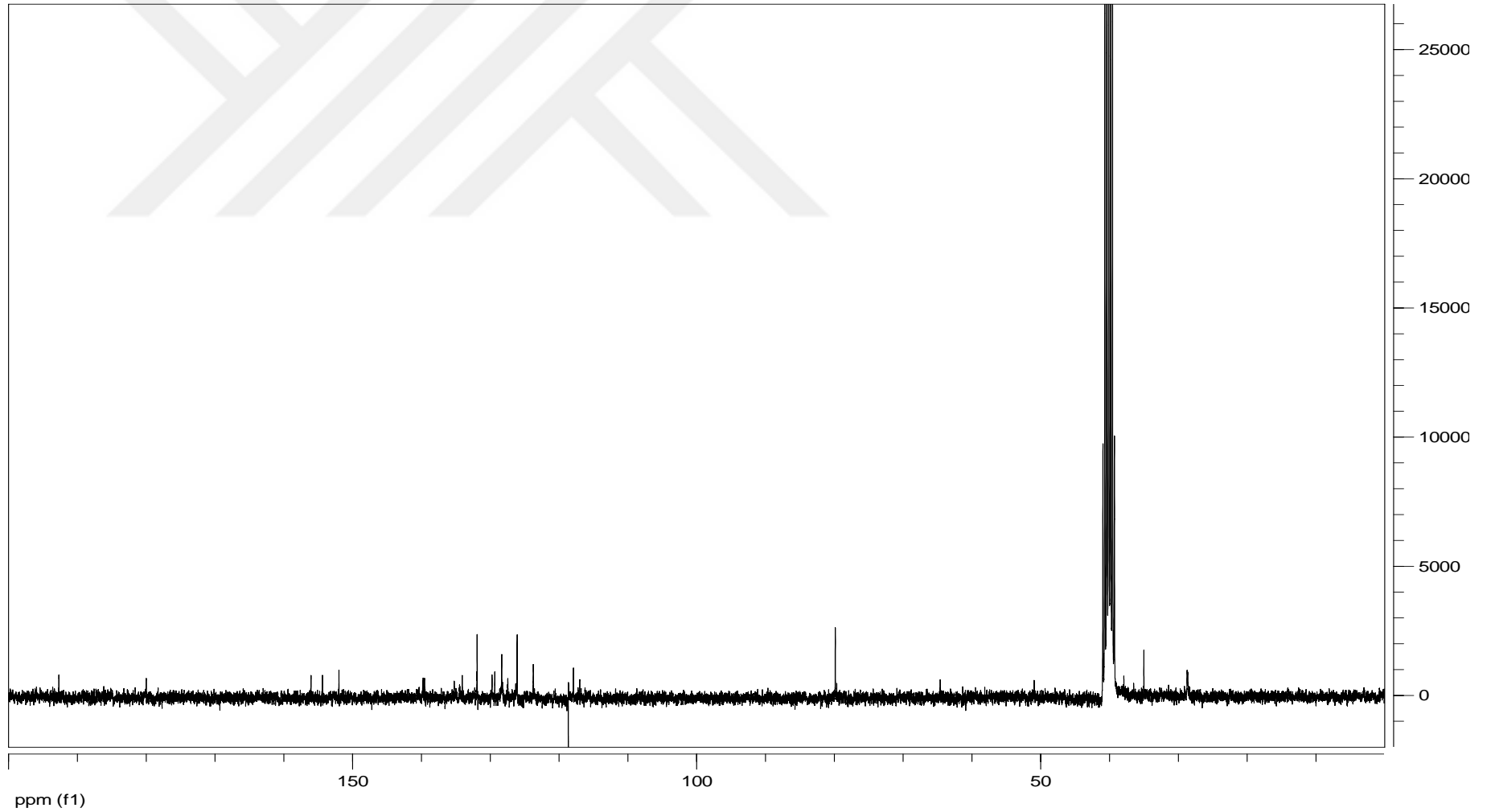
Ek Şekil 16. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-iyodofenil)tiyoüre (3c)'nun ¹³C-NMR spektrumu



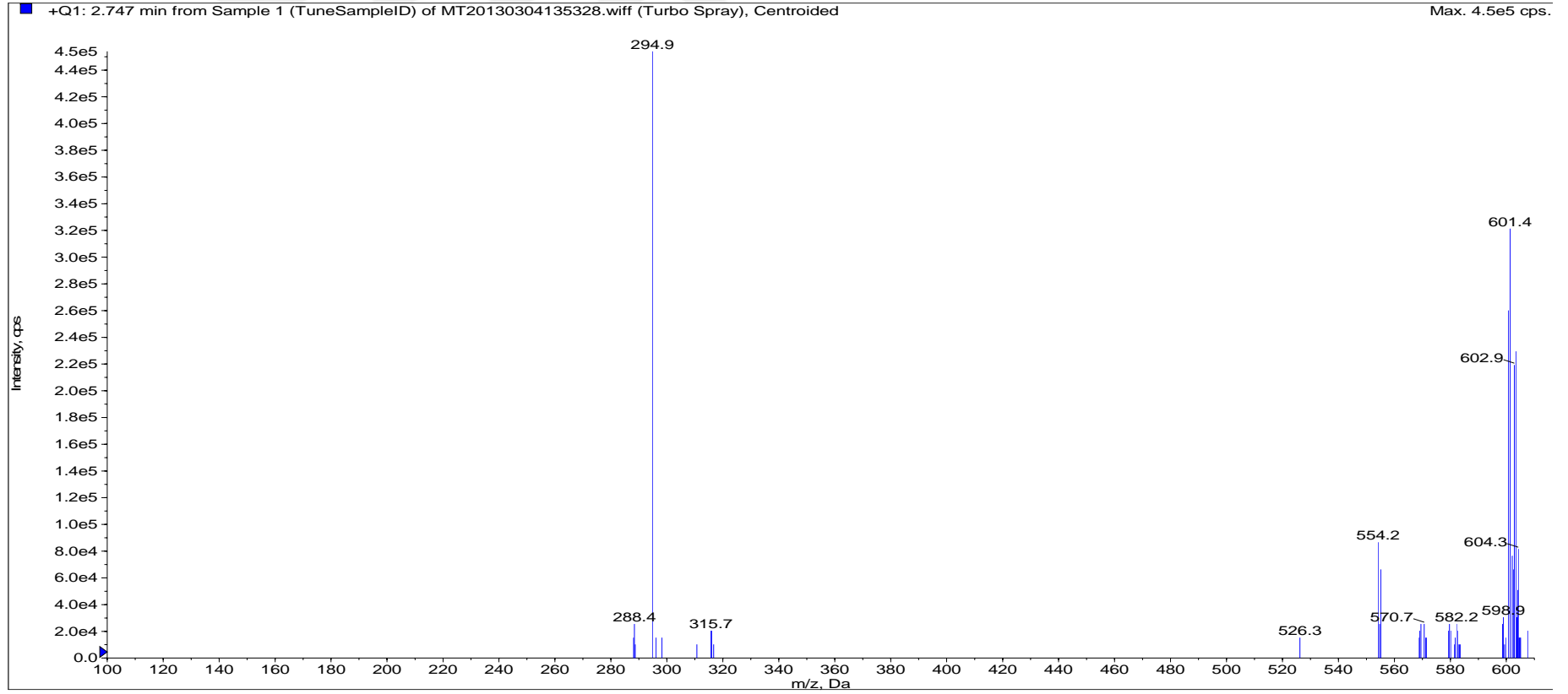
Ek Şekil 17. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-iyodofenil)tiyoüre (3c)'nin kütle spektrumu



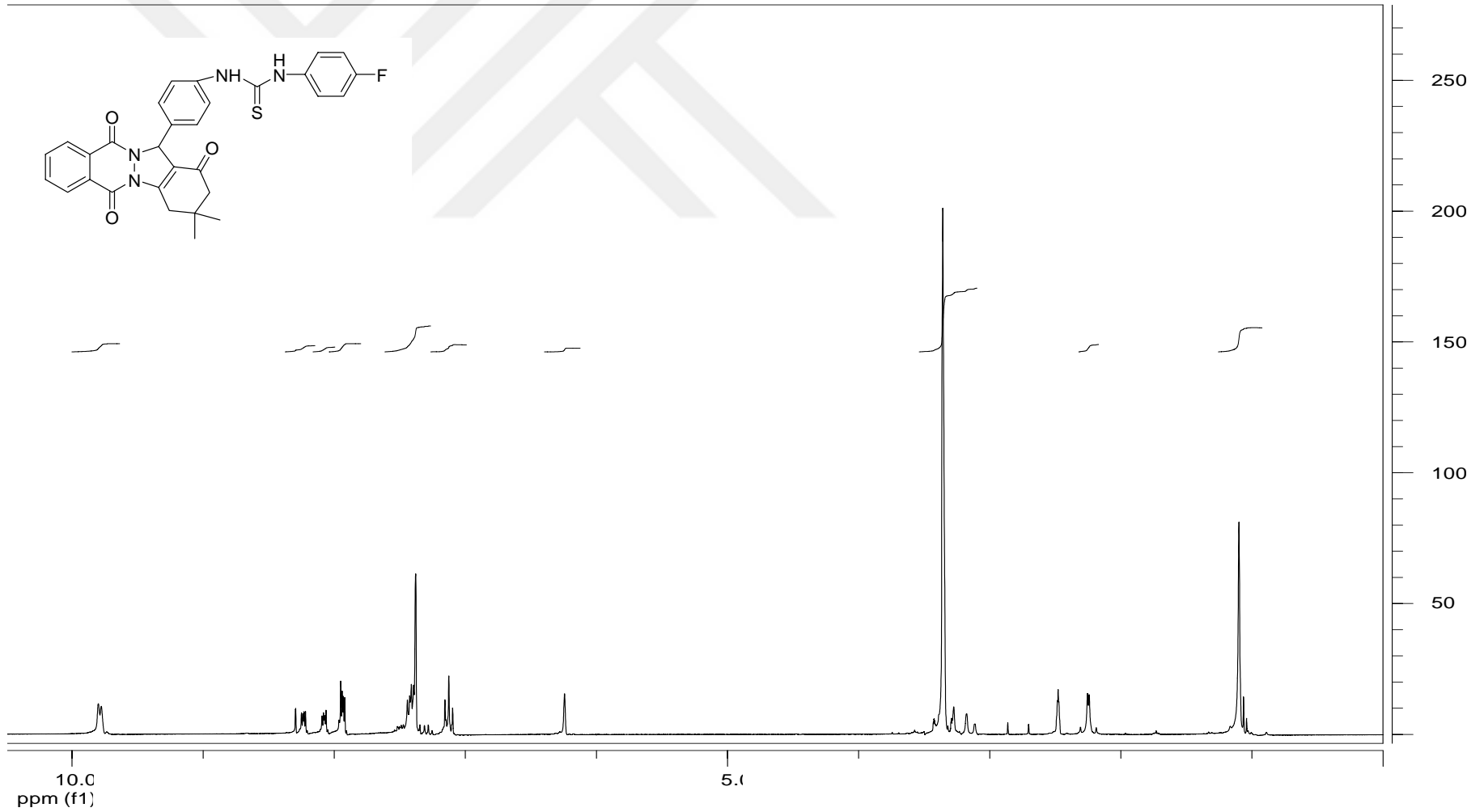
Ek Şekil 18. 11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]ftalazin-13-il)fenil)-(4-bromofenil)tiyoüre (3d) ¹H-NMR spektrumu



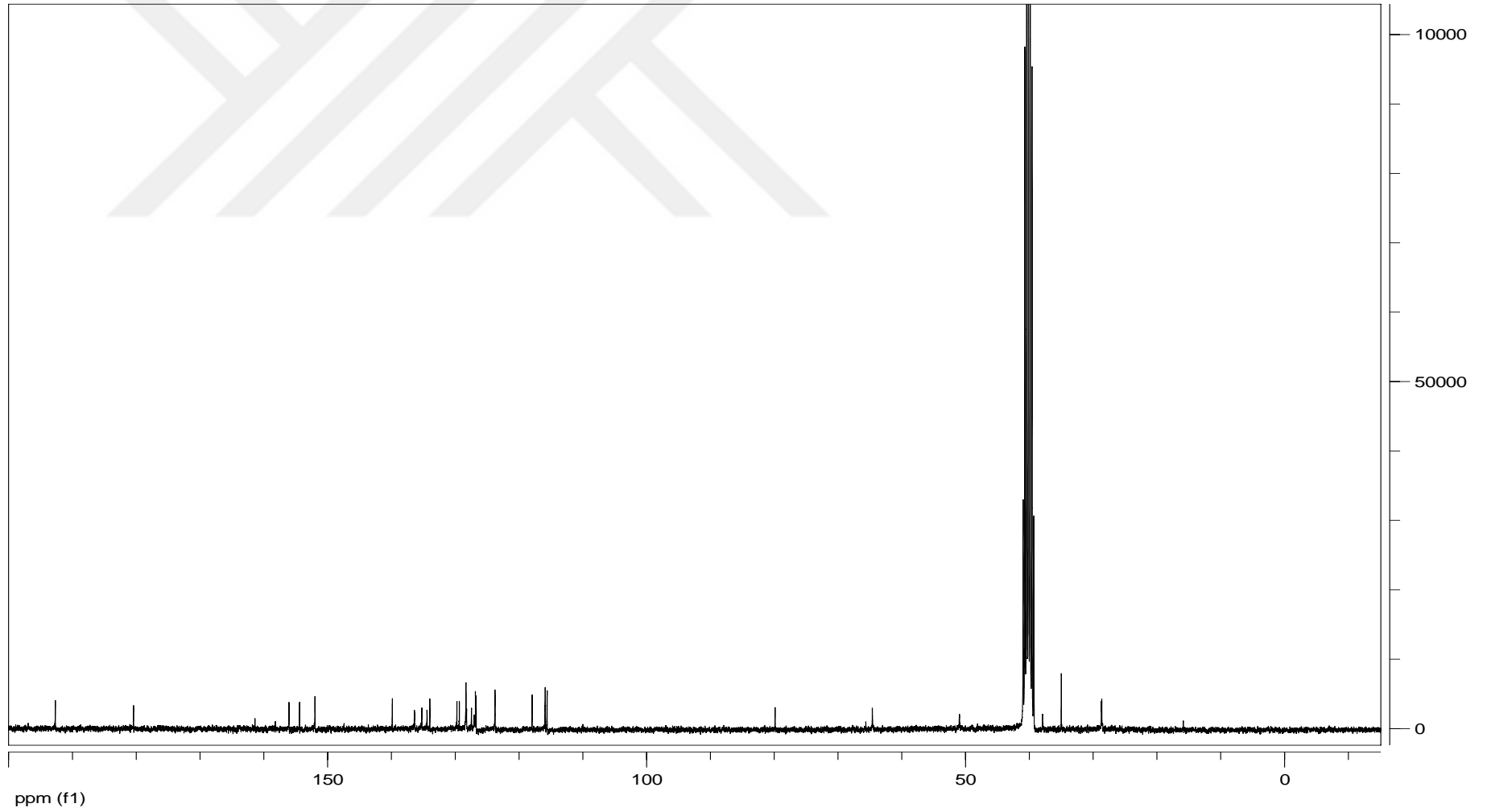
Ek Şekil 19. 11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]ftalazin-13-il)fenil)-(4-bromofenil)tiyoüre (3d) ^{13}C -NMR spektrumu



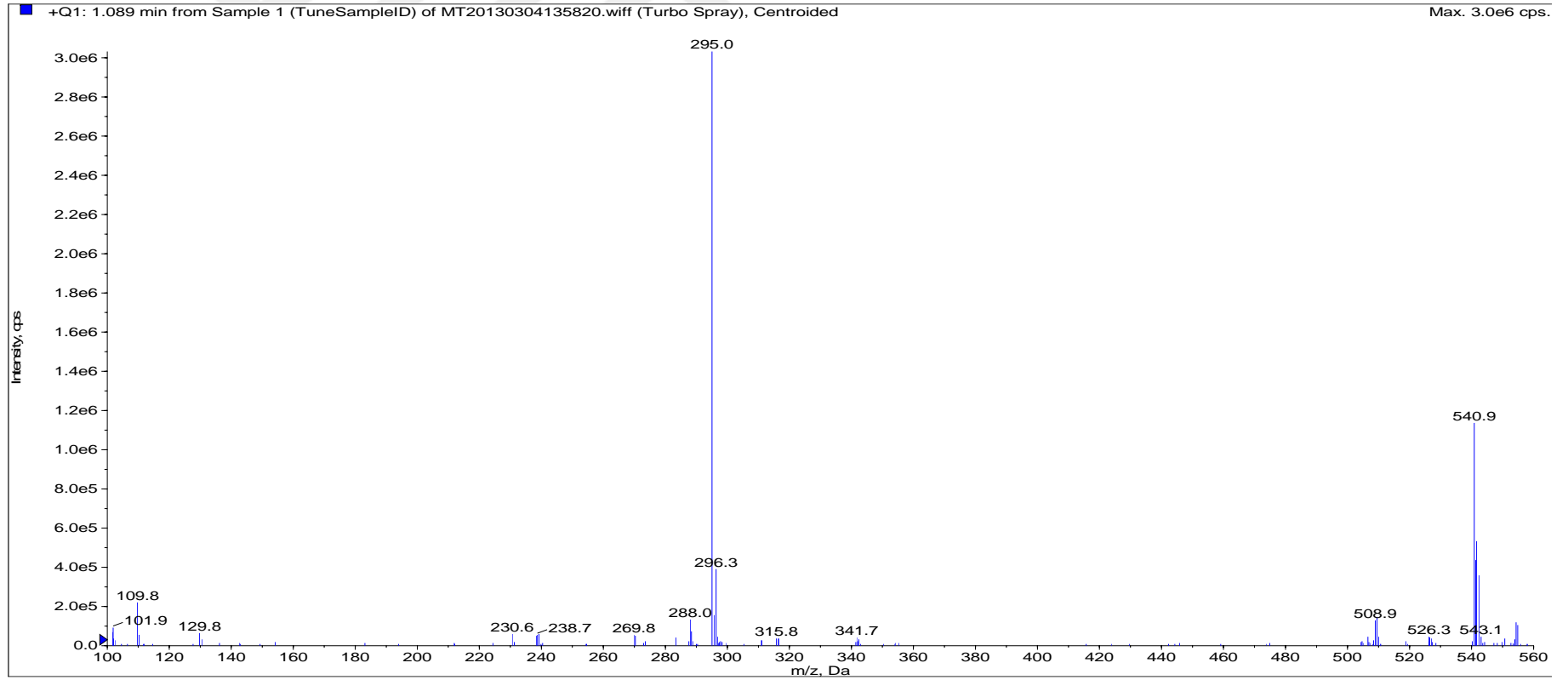
Ek Şekil 20. 11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]ftalazin-13-il)fenil)-(4-bromofenil)tiyoüre (3d) kütle spektrumu



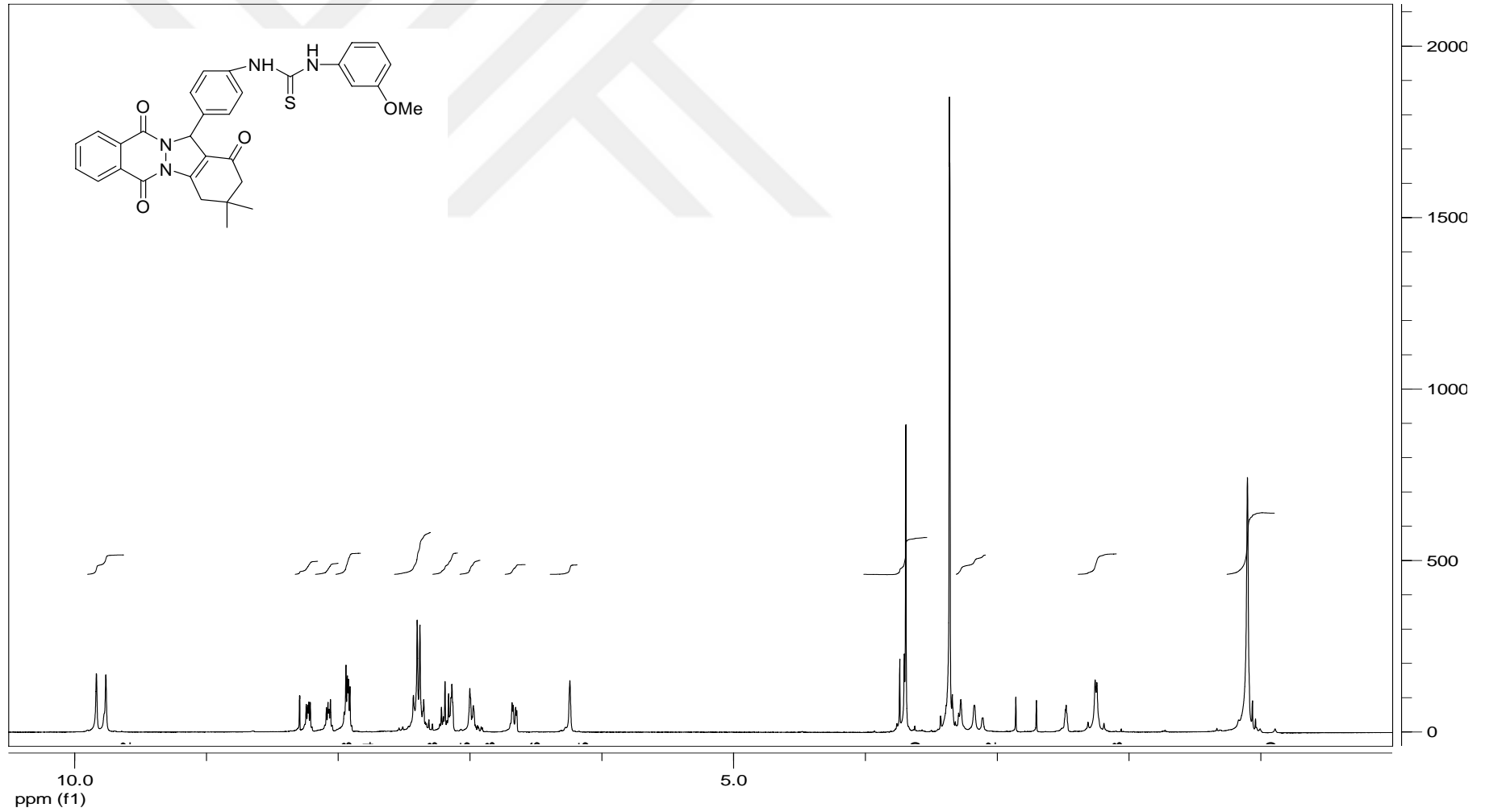
Ek Şekil 21. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-florofenil)tiyöre (3e)'un ¹H-NMR spektrumu



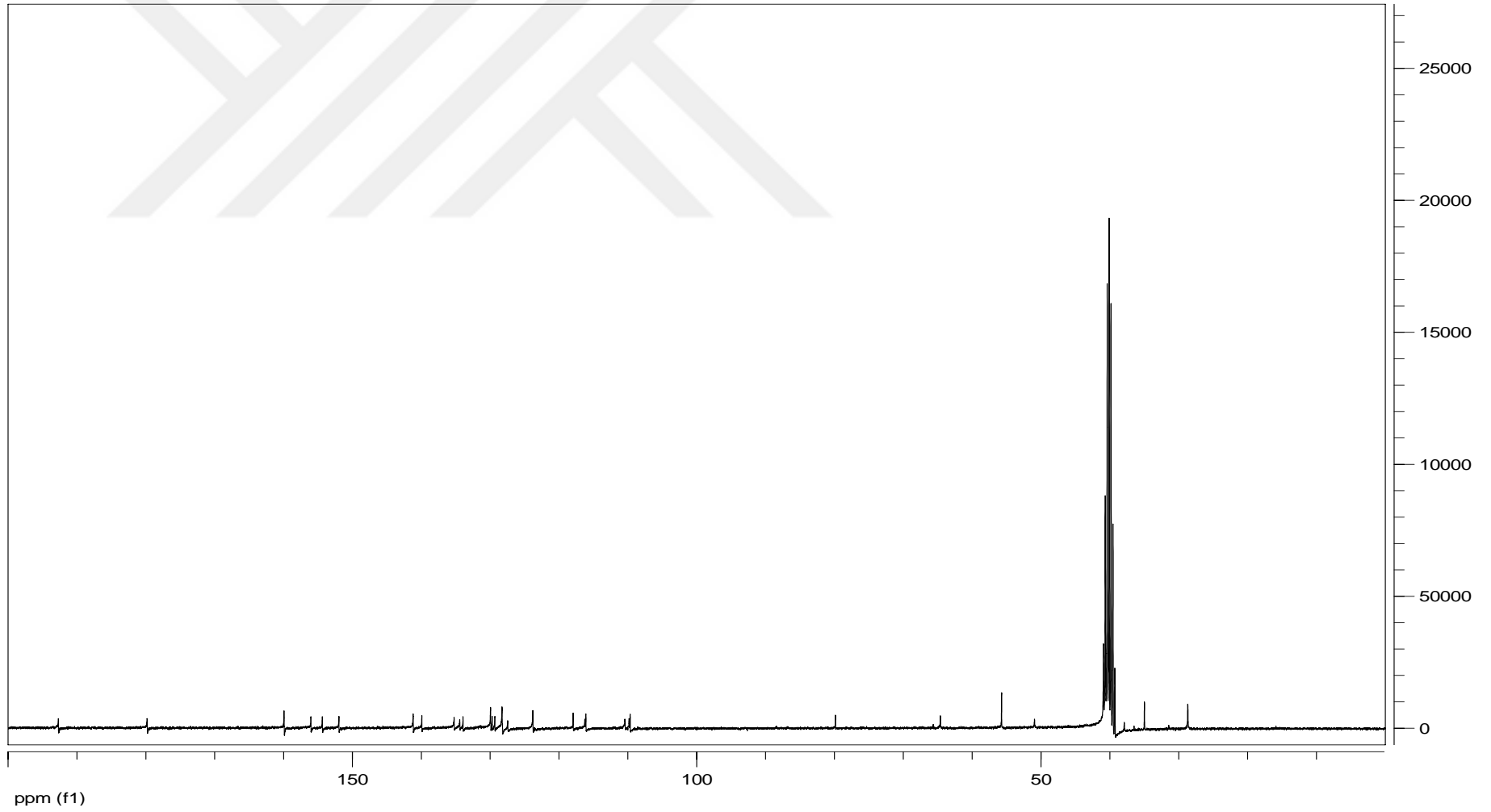
Ek Şekil 22. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-florofenil)tiyoüre (3e)'un ^{13}C -NMR spektrumu



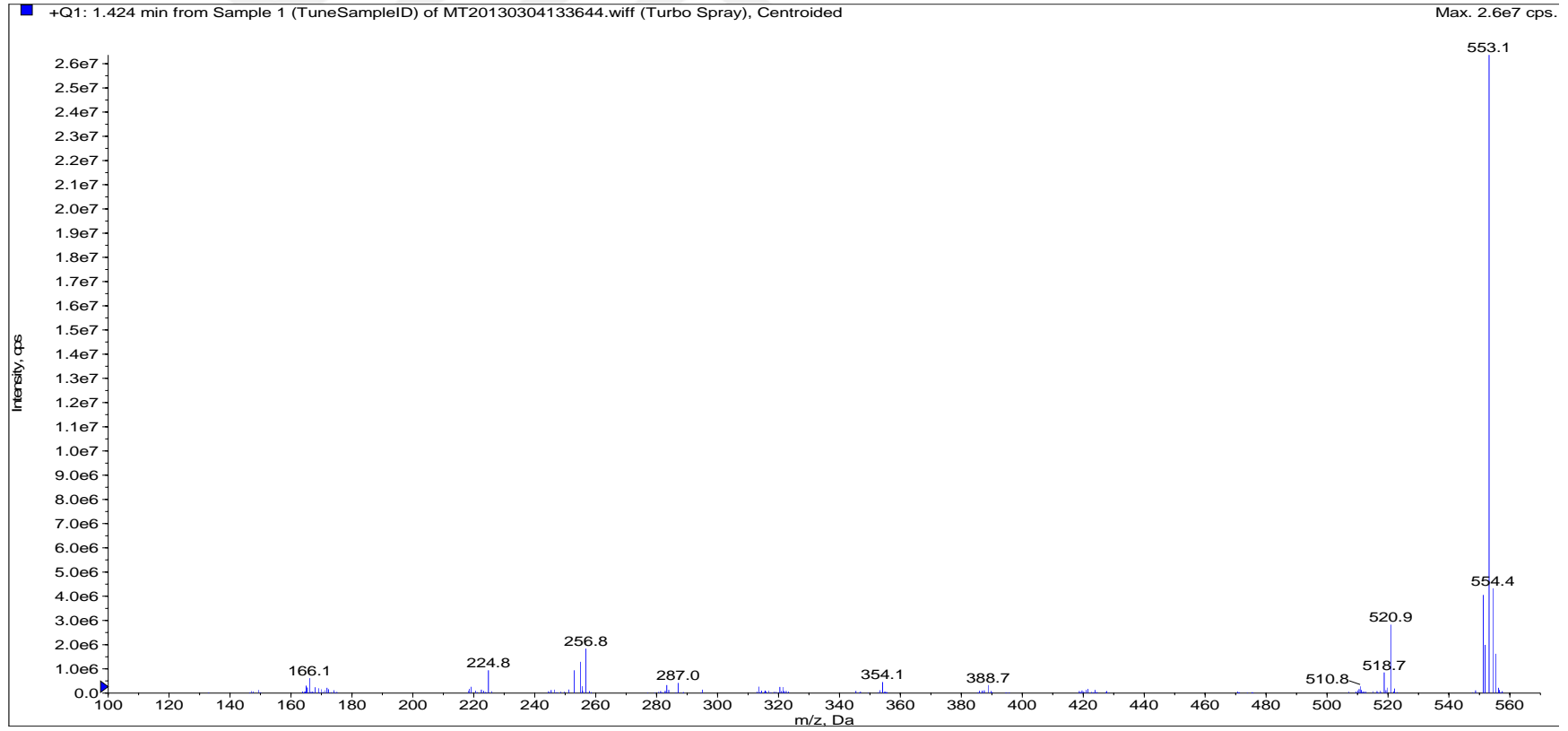
Ek Şekil 23. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-florofenil)tiyoüre (3e)'un kütle spektrumu



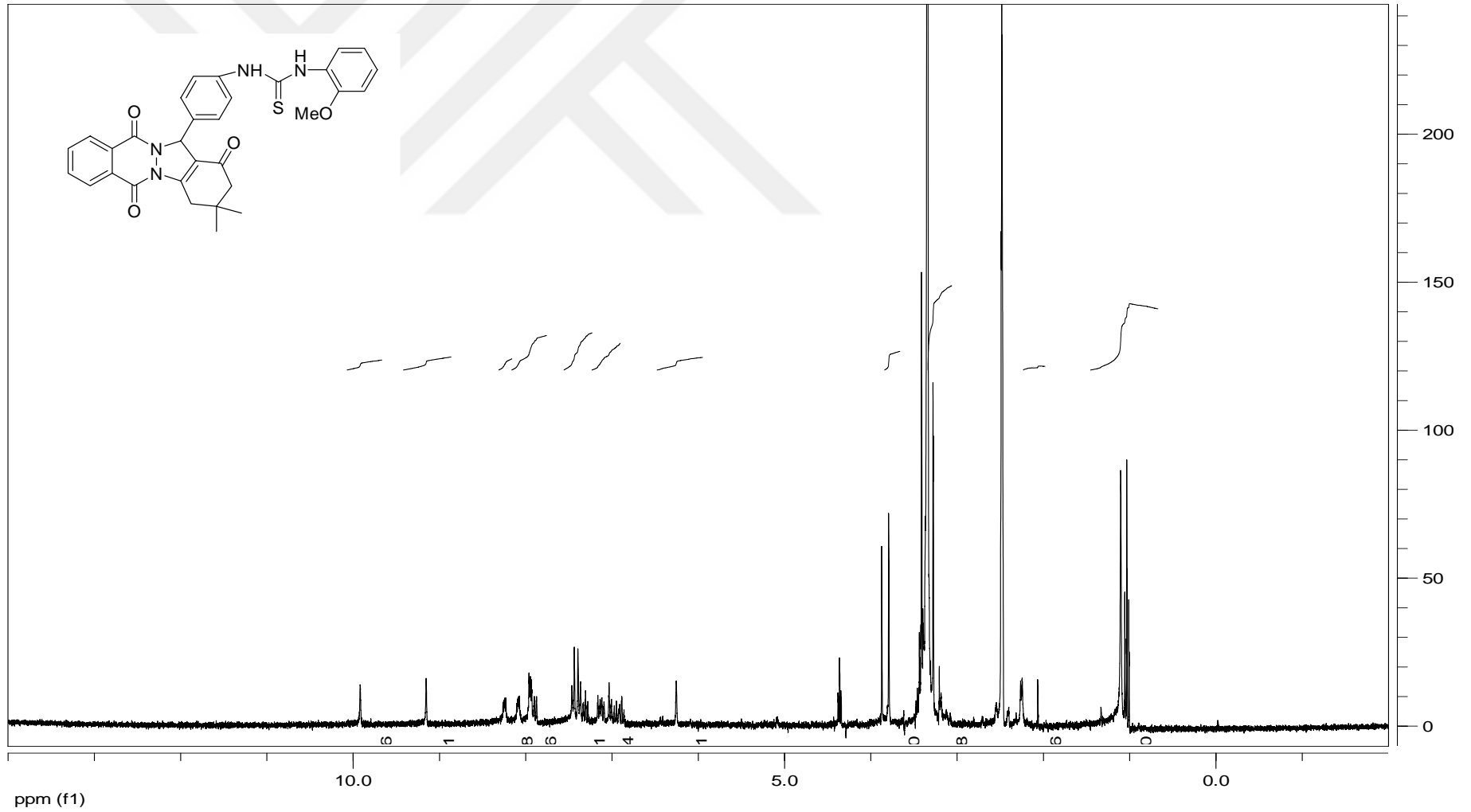
Ek Şekil 24. 11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(3-metoksifenil)tiyoüre (3f)'un ¹H-NMR spektrumu



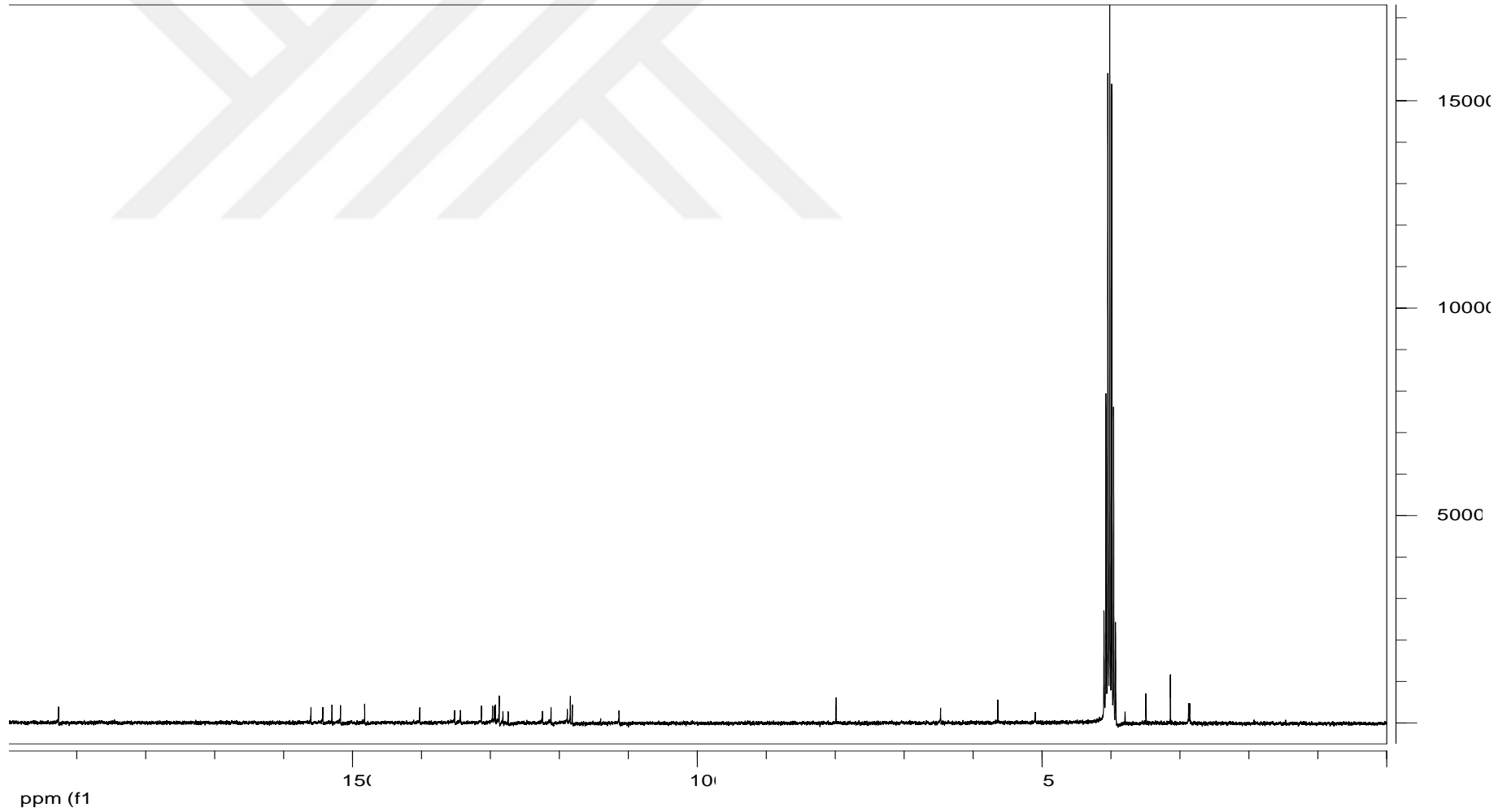
Ek Şekil 25. 11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(3-metoksifenil)tiyoüre (3f)'un ^{13}C -NMR spektrumu



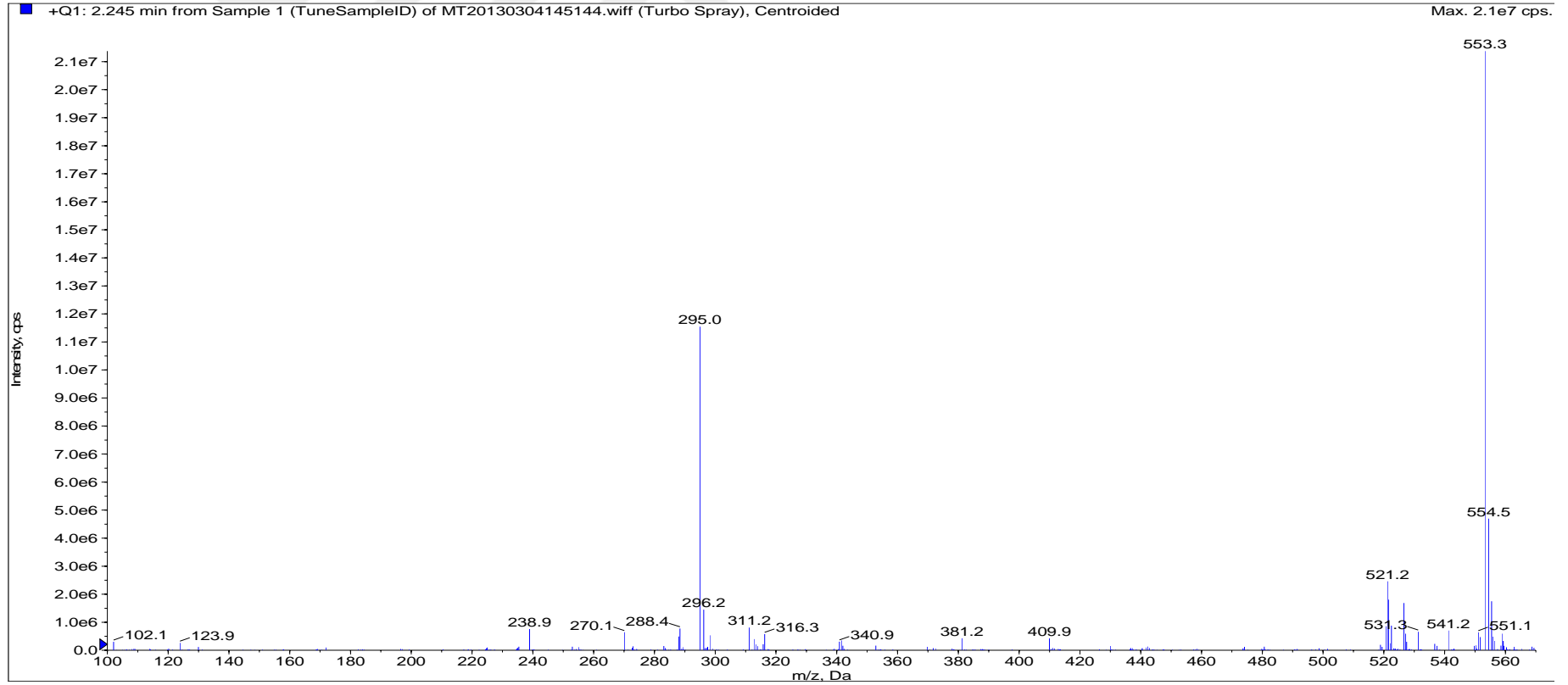
Ek Şekil 26. 11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(3-metoksifenil)tiyoüre (3f)'un kütle spektrumu



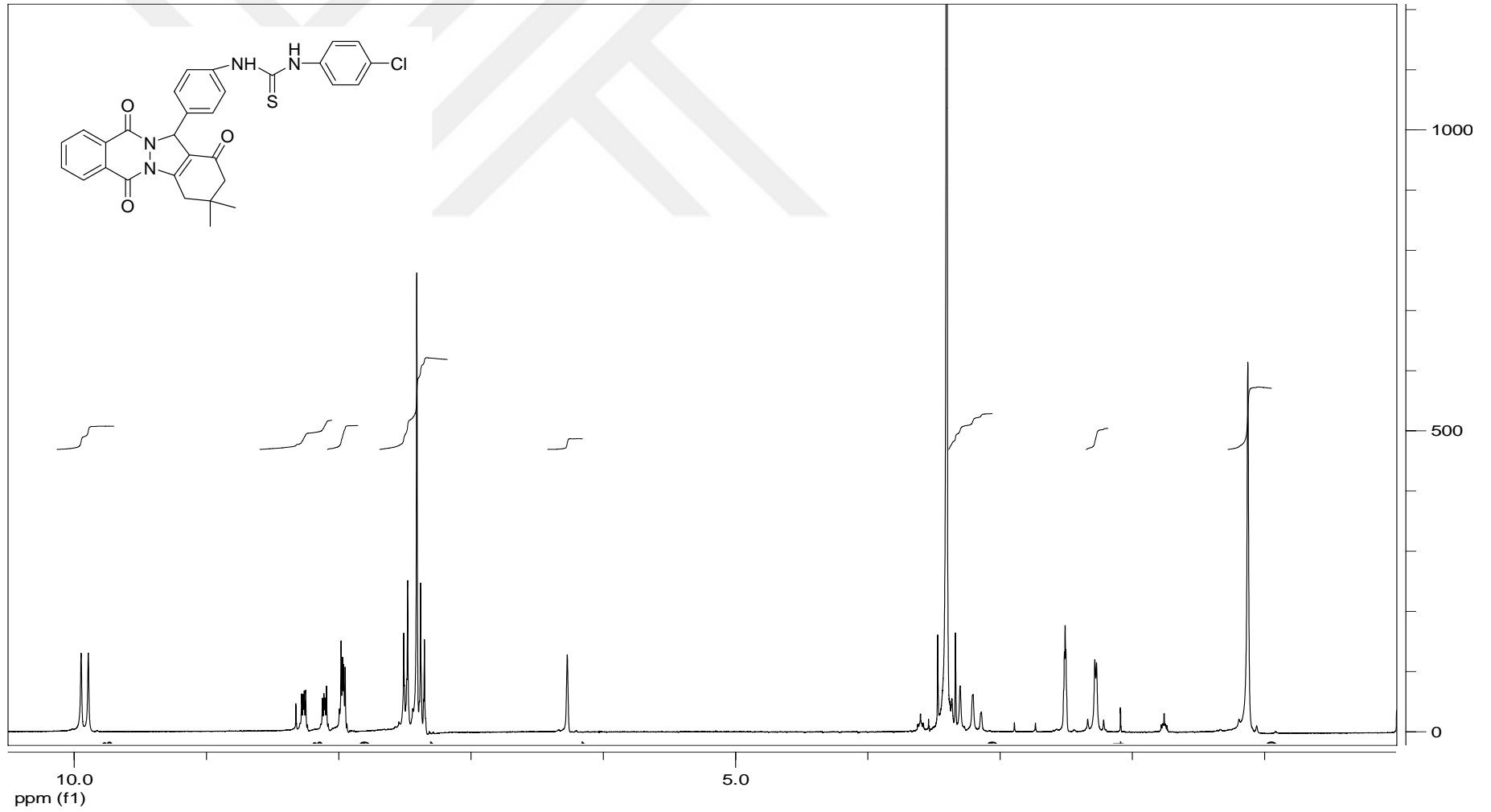
Ek Şekil 27. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2-metoksifenil)tiyüre (3g)'nun ¹H-NMR spektrumu



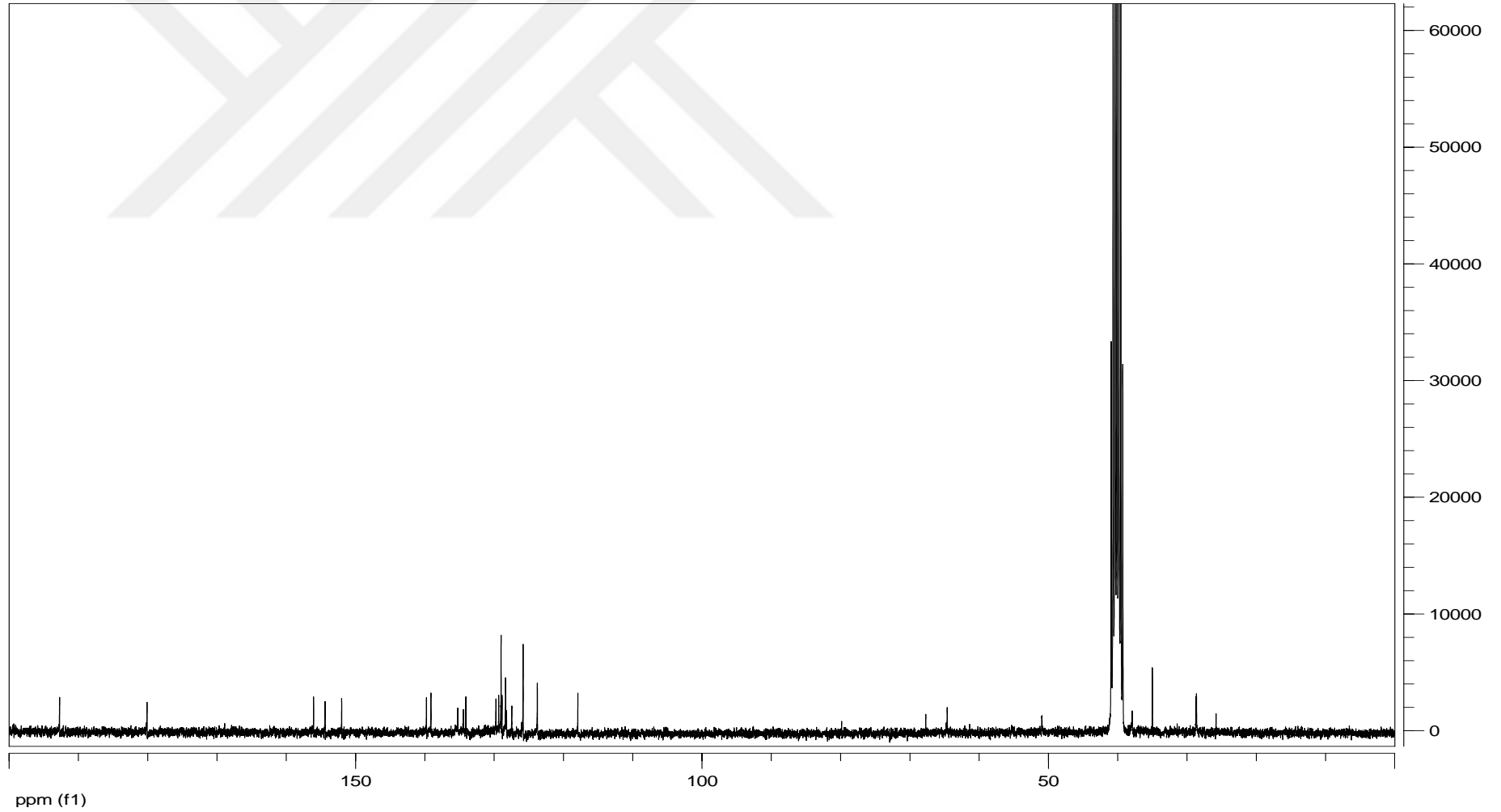
Ek Şekil 28. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2-metoksifenil)tiyoüre (3g)'nun ^{13}C -NMR spektrumu



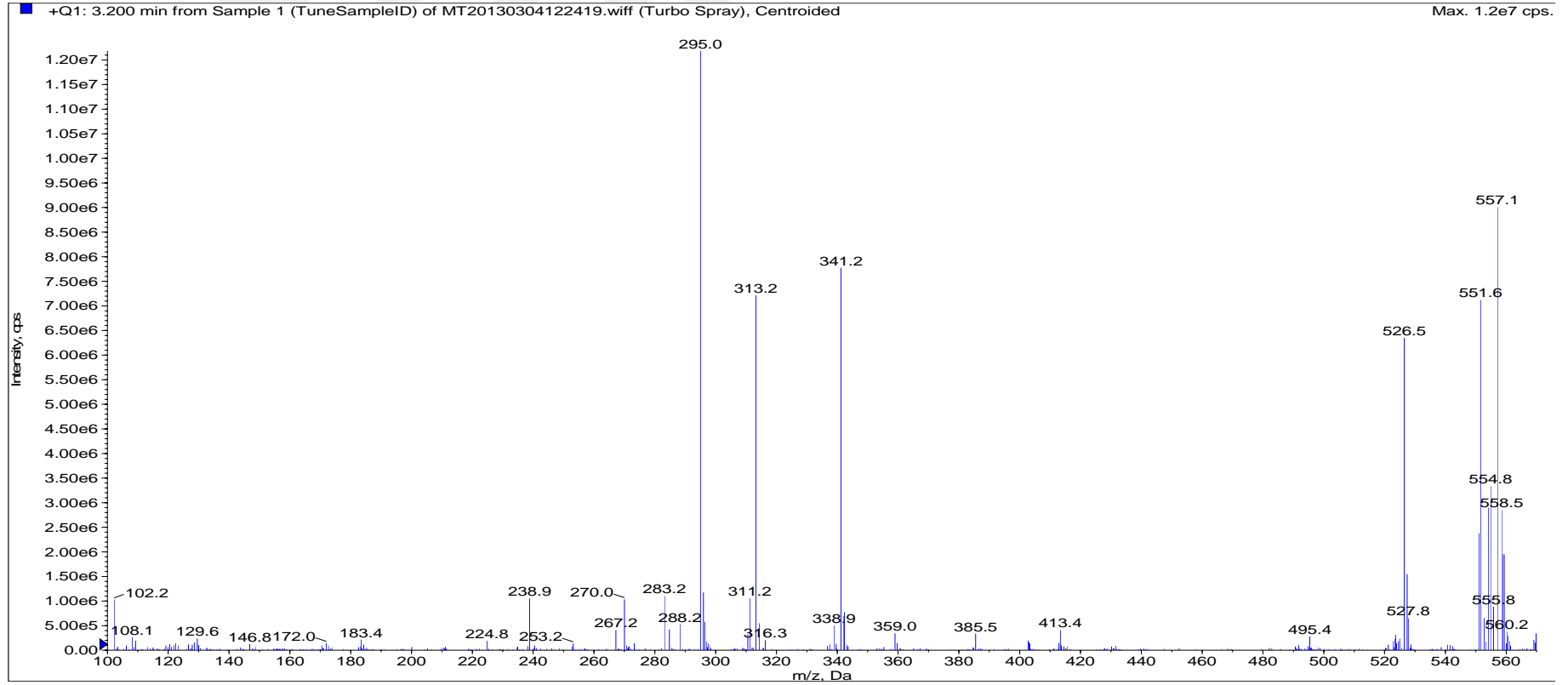
Ek Şekil 29. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2-metoksifenil)tiyotüre (3g)'nun kütle spektrumu



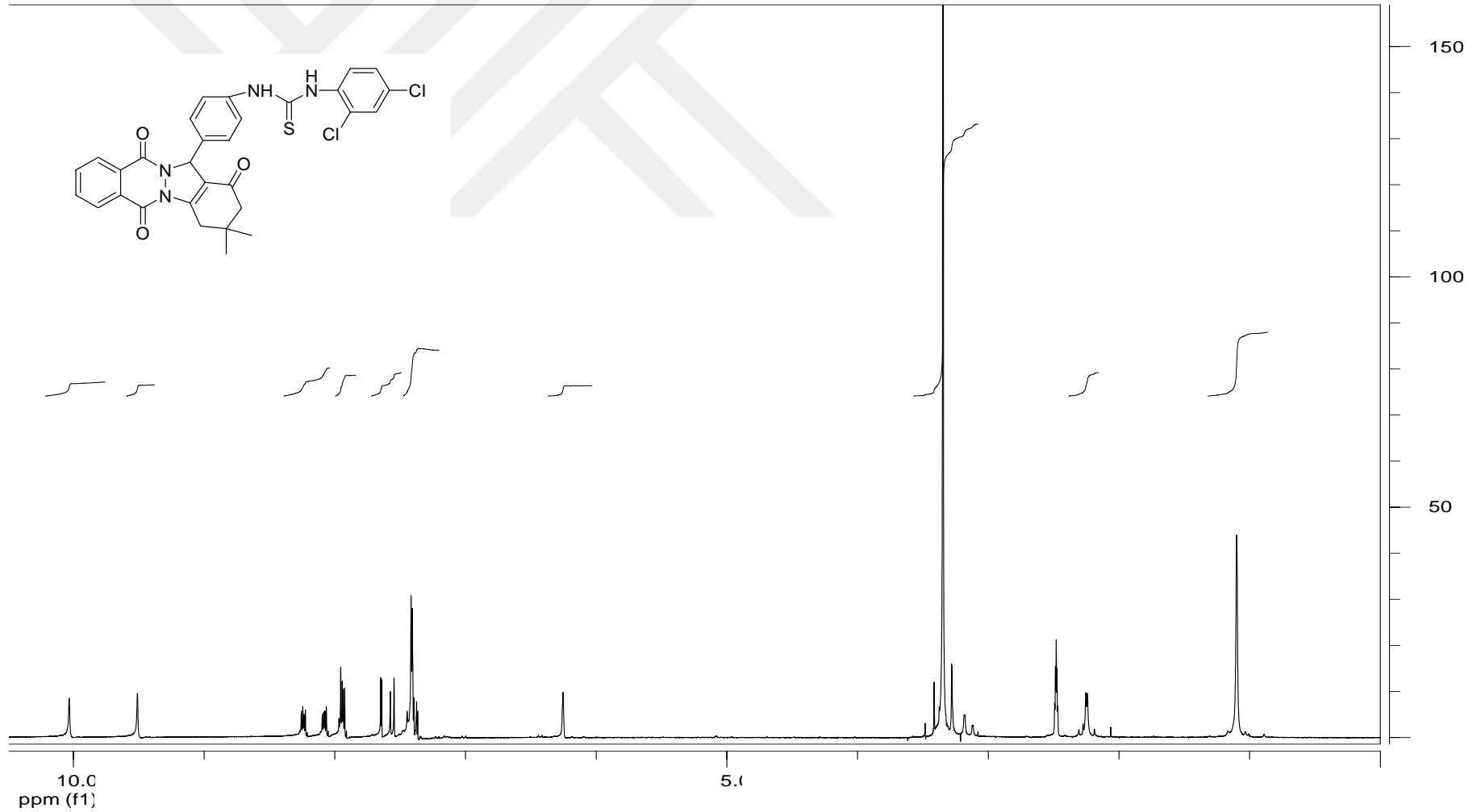
Ek Şekil 30. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-klorofenil)tiyoüre (3h) 'ın ¹H-NMR spektrumu



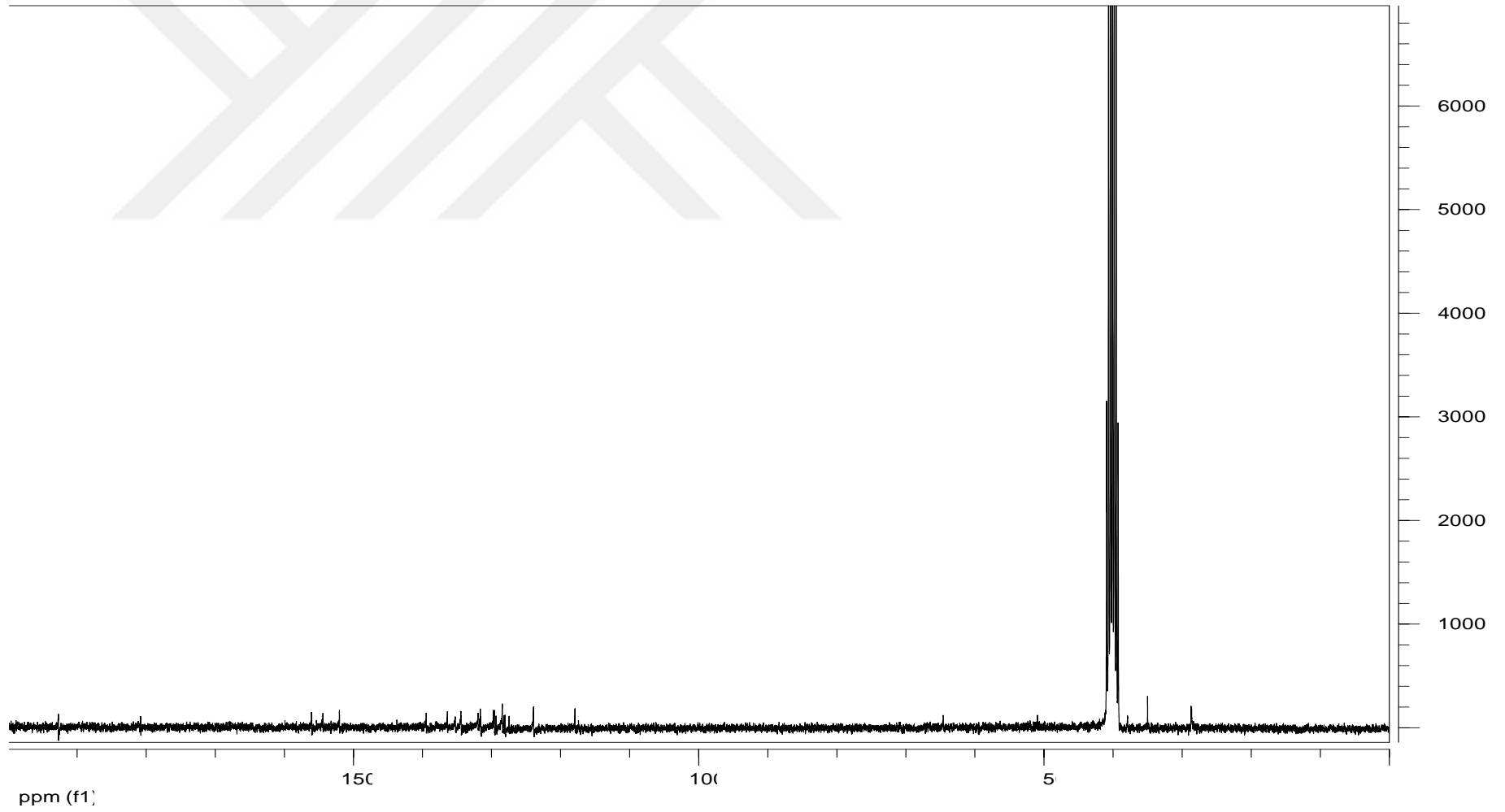
Ek Şekil 31. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-klorofenil)tiyoüre (3h) 'ın ^{13}C -NMR spektrumu



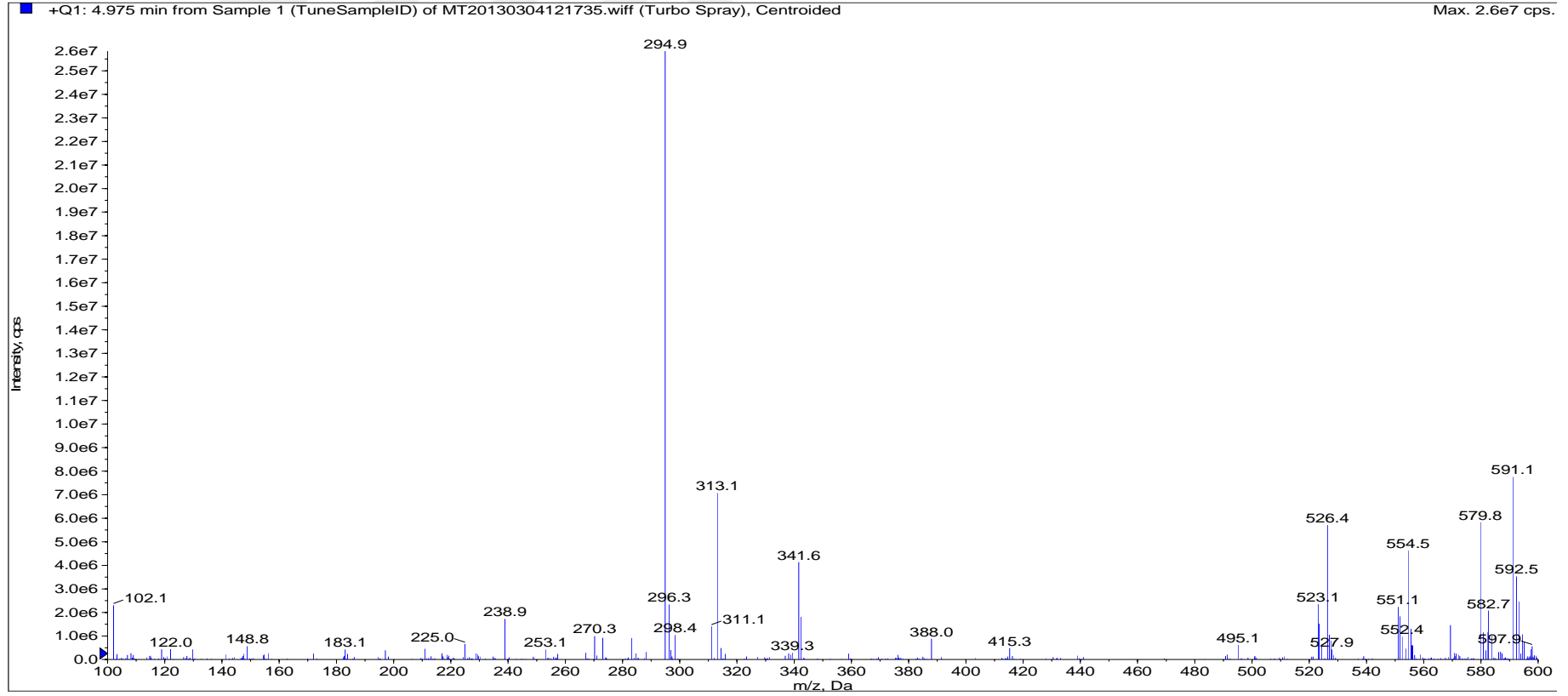
Ek Şekil 32. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-(4-klorofenil)tiyüre (3h) 'ın kütle spektrumu



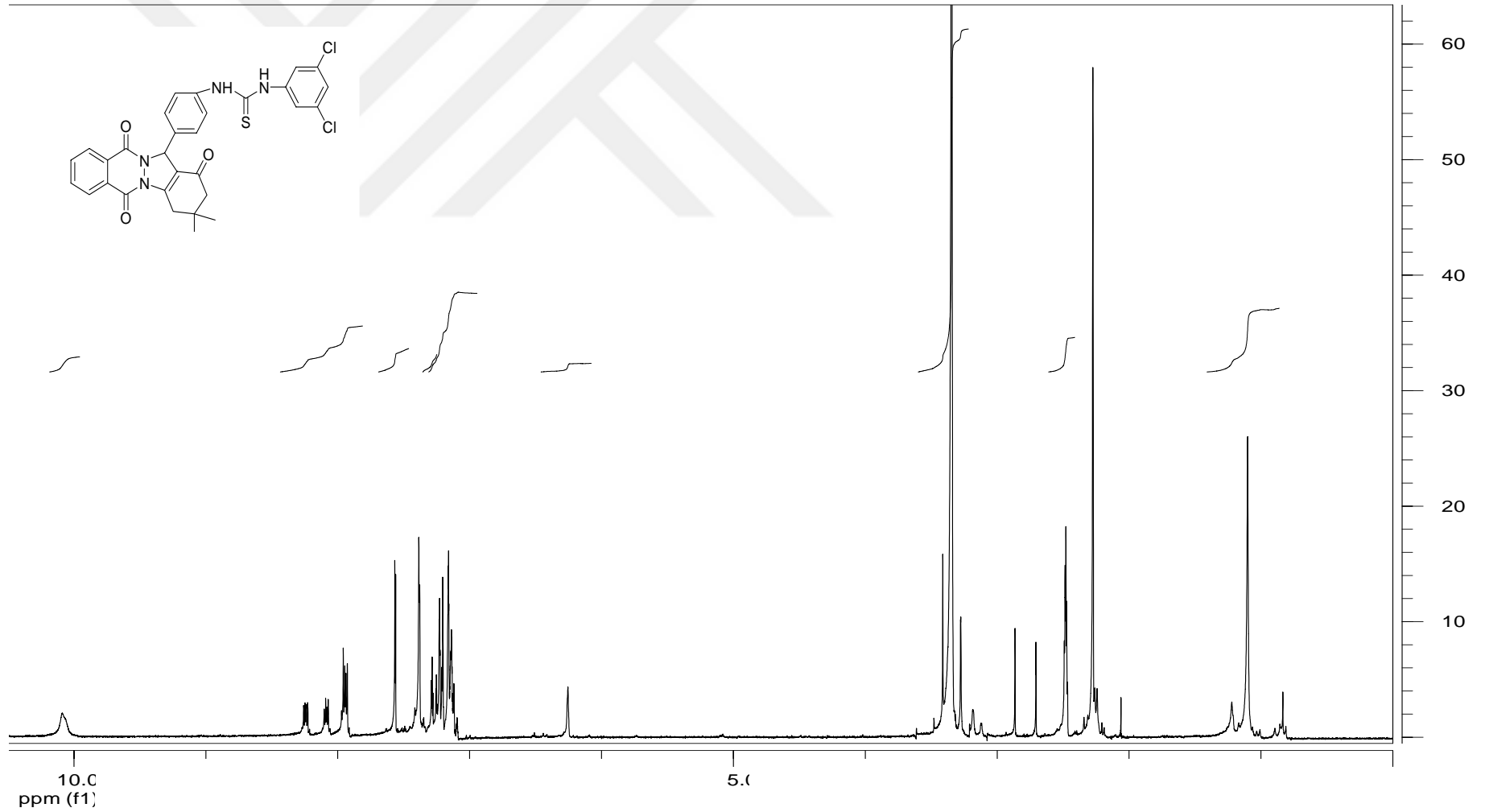
Ek Şekil 33. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2,4-diklorofenil)tiyoüre (3i)'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



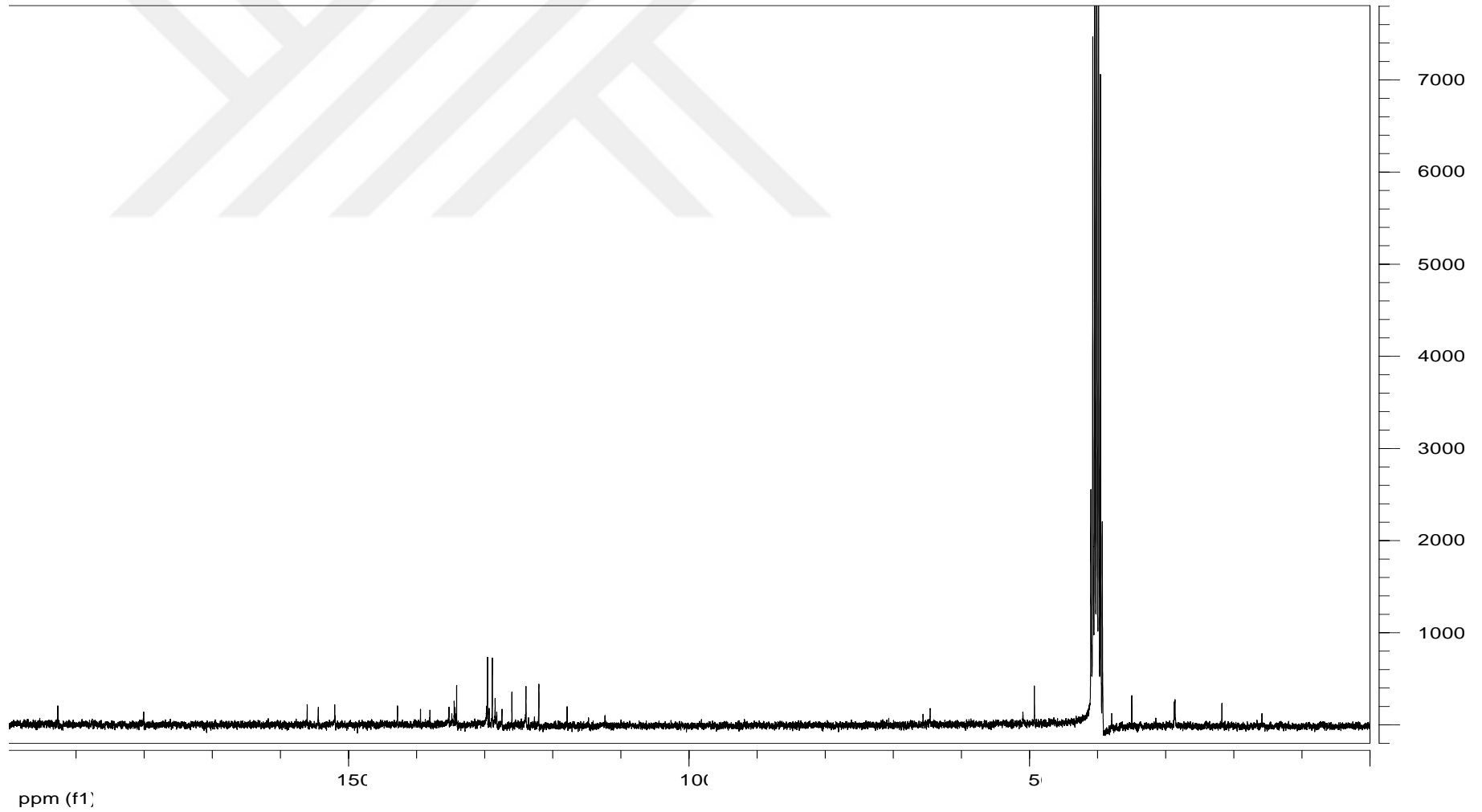
Ek Şekil 34. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2,4-diklorofenil)tiyoüre (3i)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



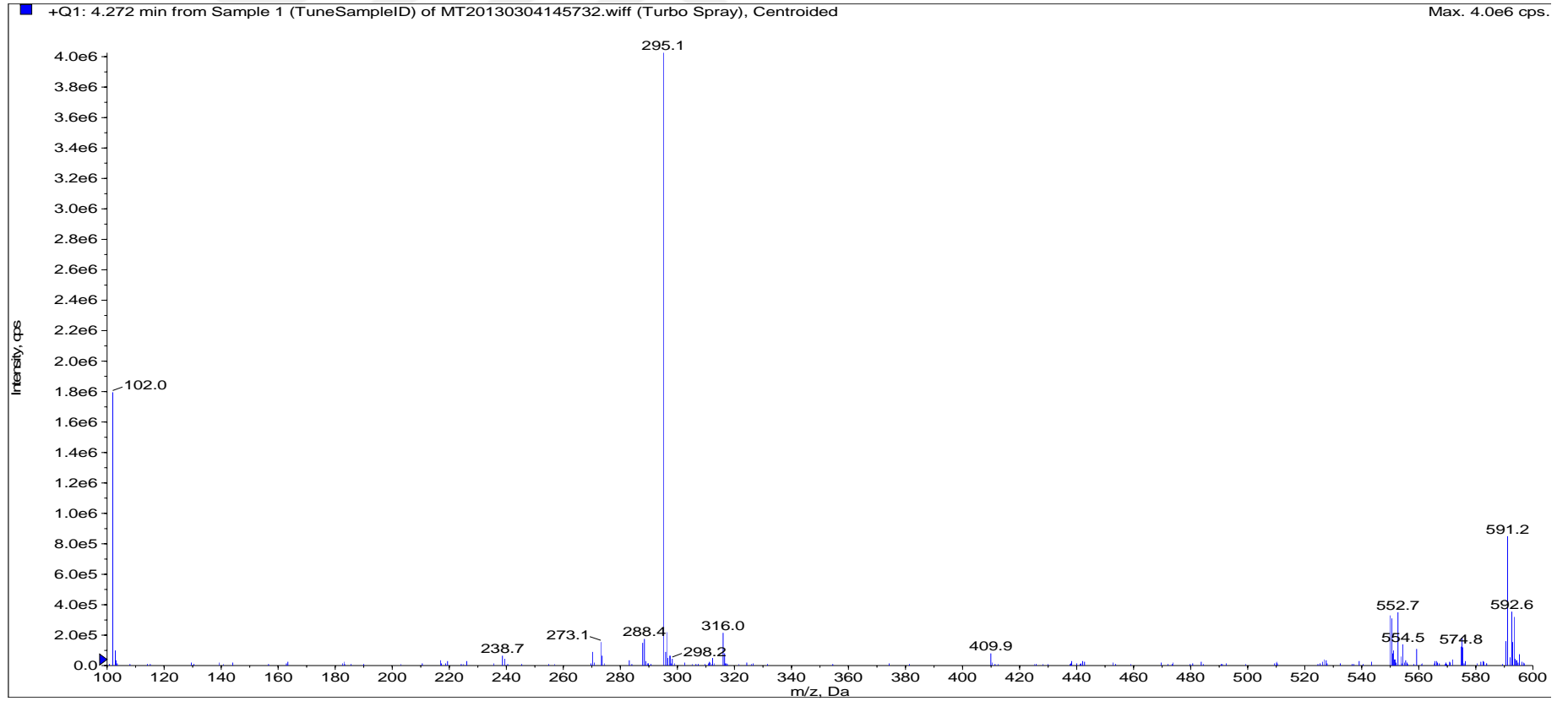
Ek Şekil 35. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2,4-diklorofenil)tiyüre (3i)'nin kütle spektrumu



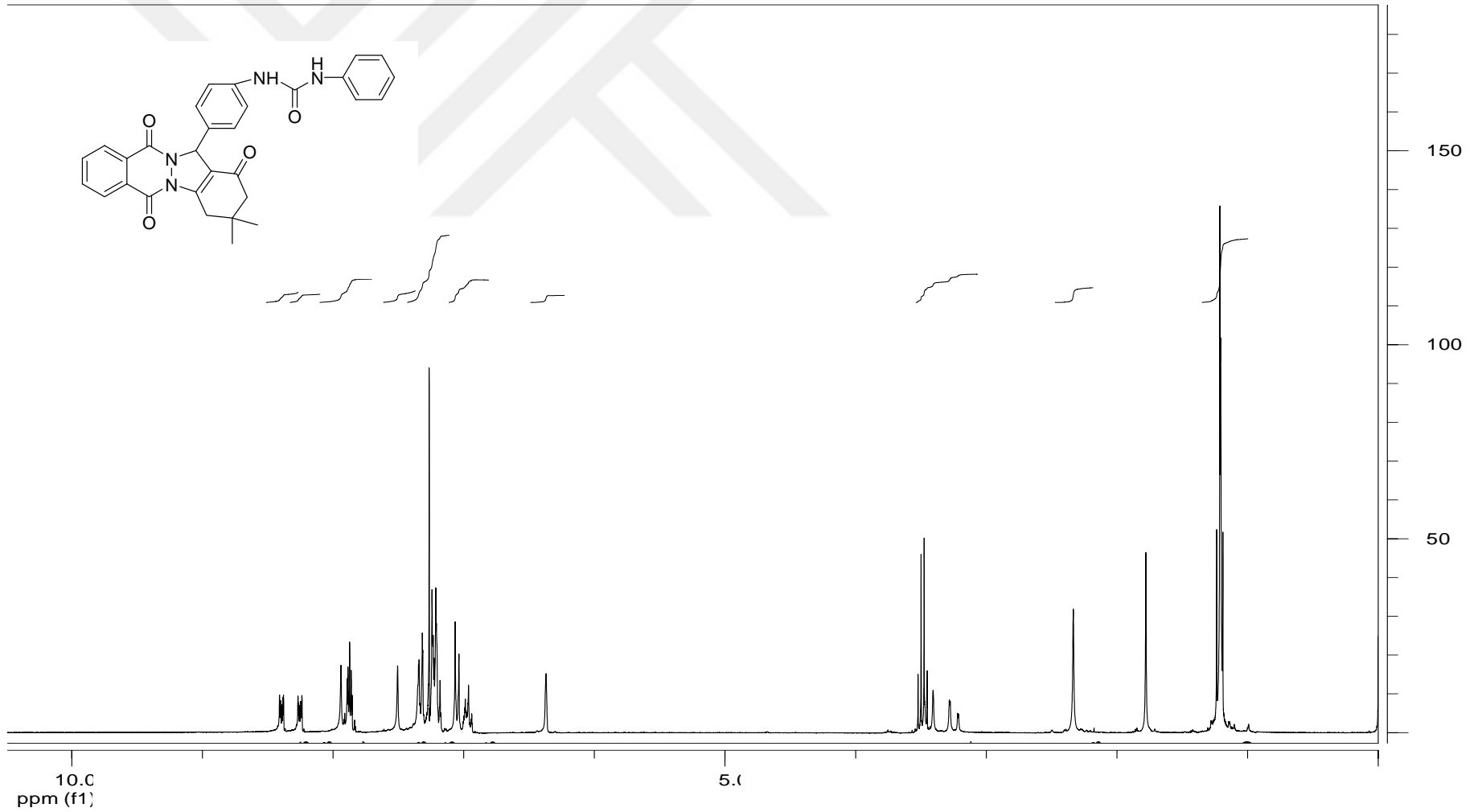
Ek Şekil 36. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3,5-diklorofenil)tiyüre (3j)'nin ¹H-NMR spektrumu



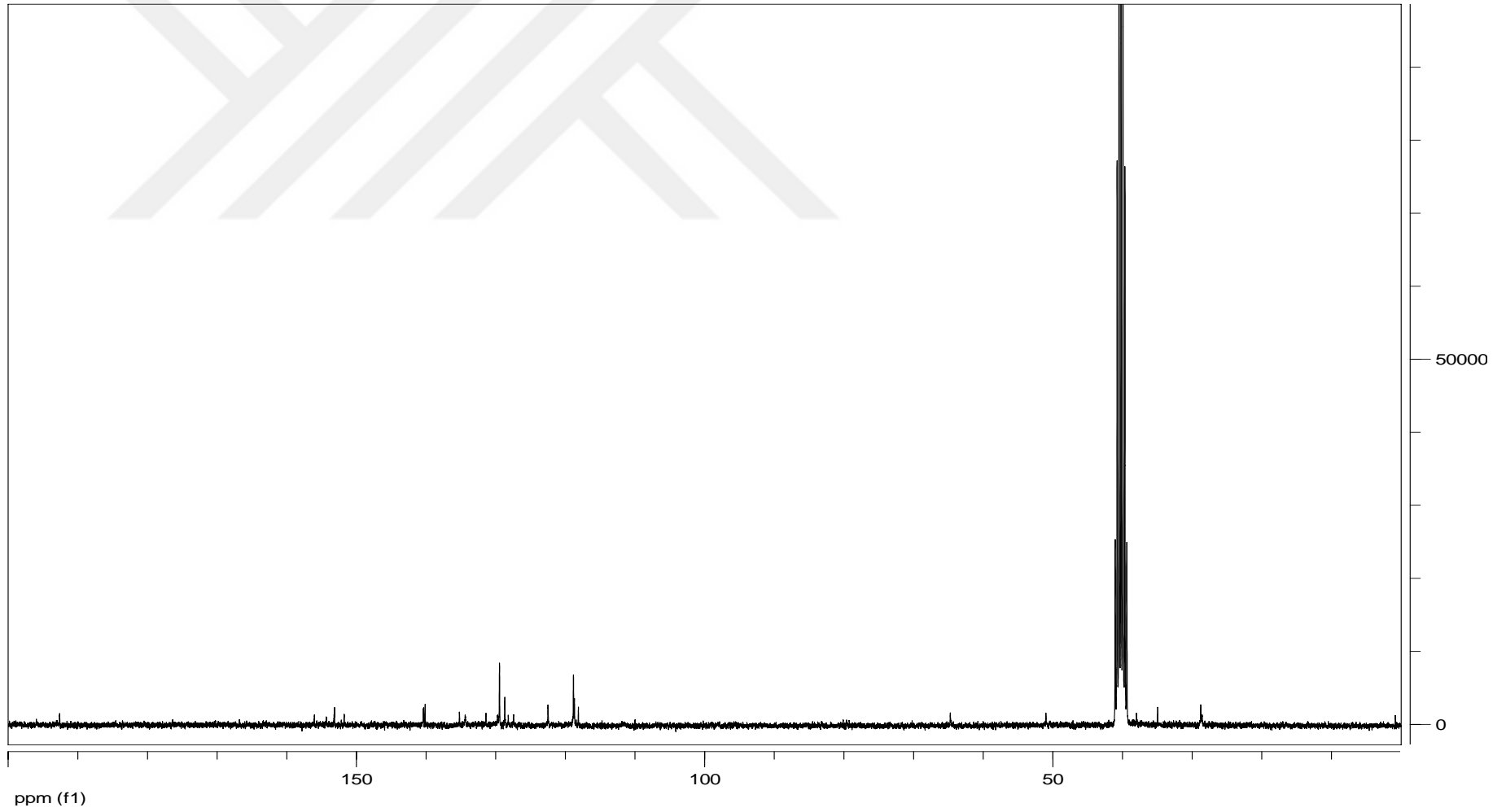
Ek Şekil 37. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3,5-diklorofenil)tiyoüre (3j)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



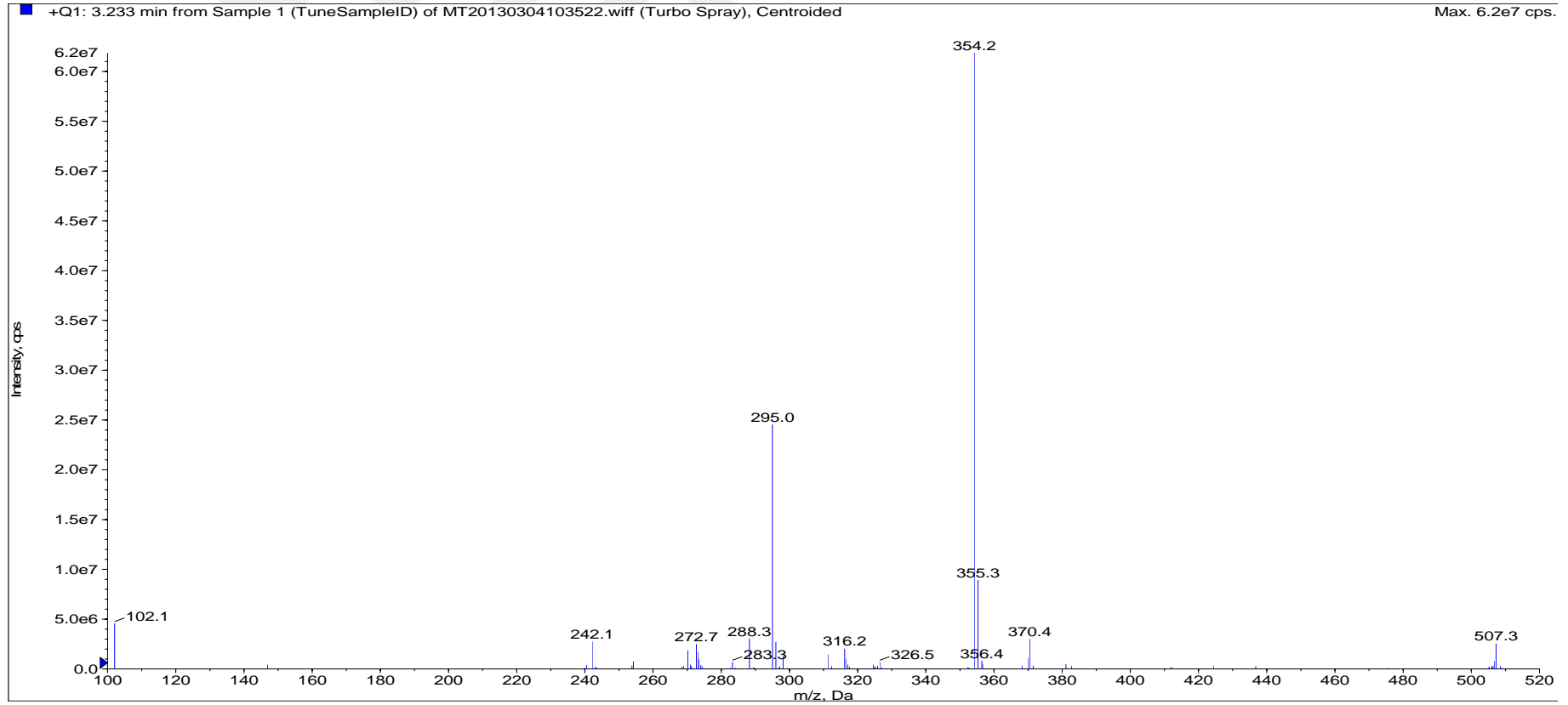
Ek Şekil 38. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3,5-diklorofenil)tiyoüre (3j)'nin kütle spektrumu



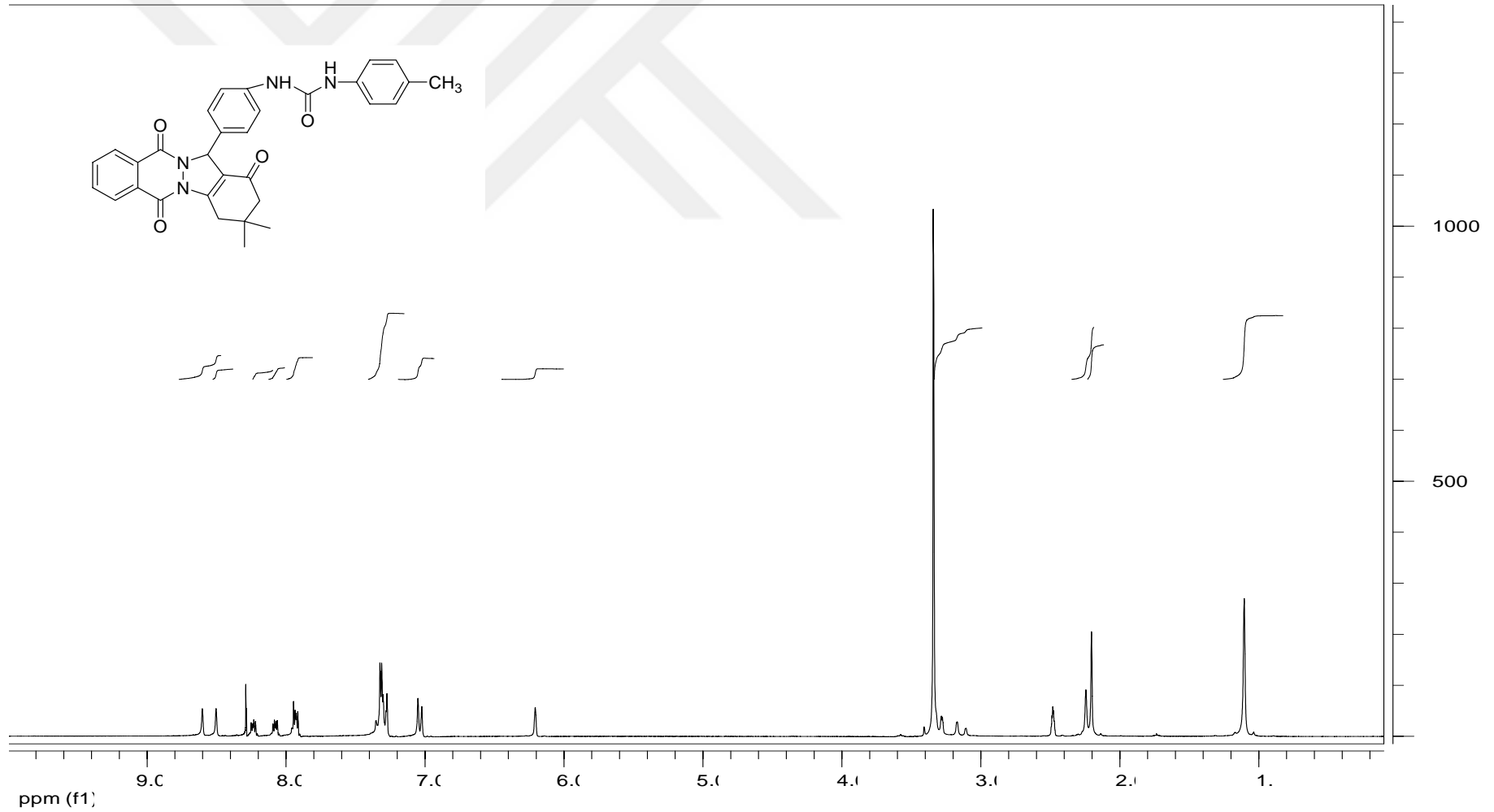
Ek Şekil 39. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-fenilüre (3k)'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



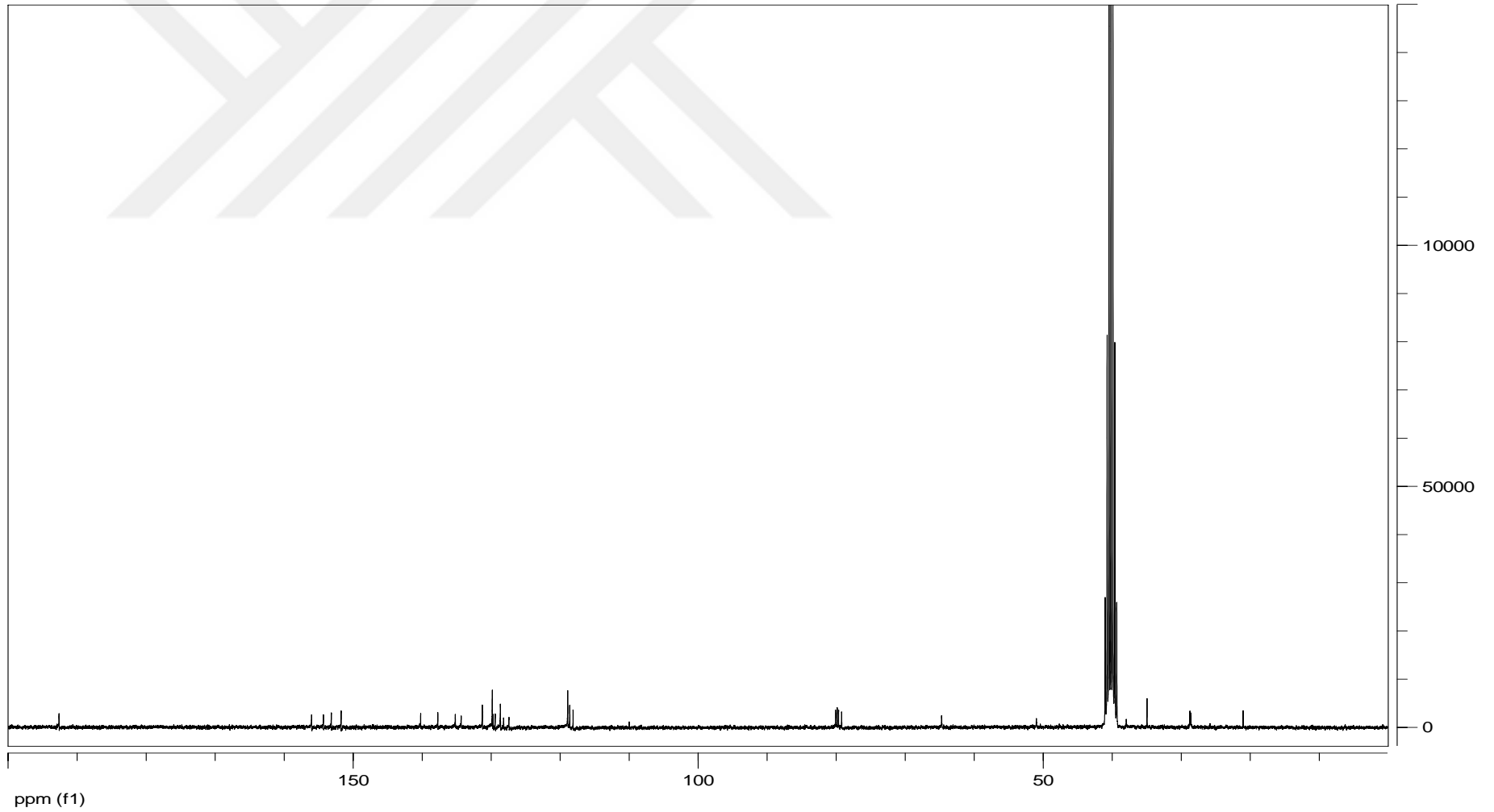
Ek Şekil 40. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-fenilüre (3k)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



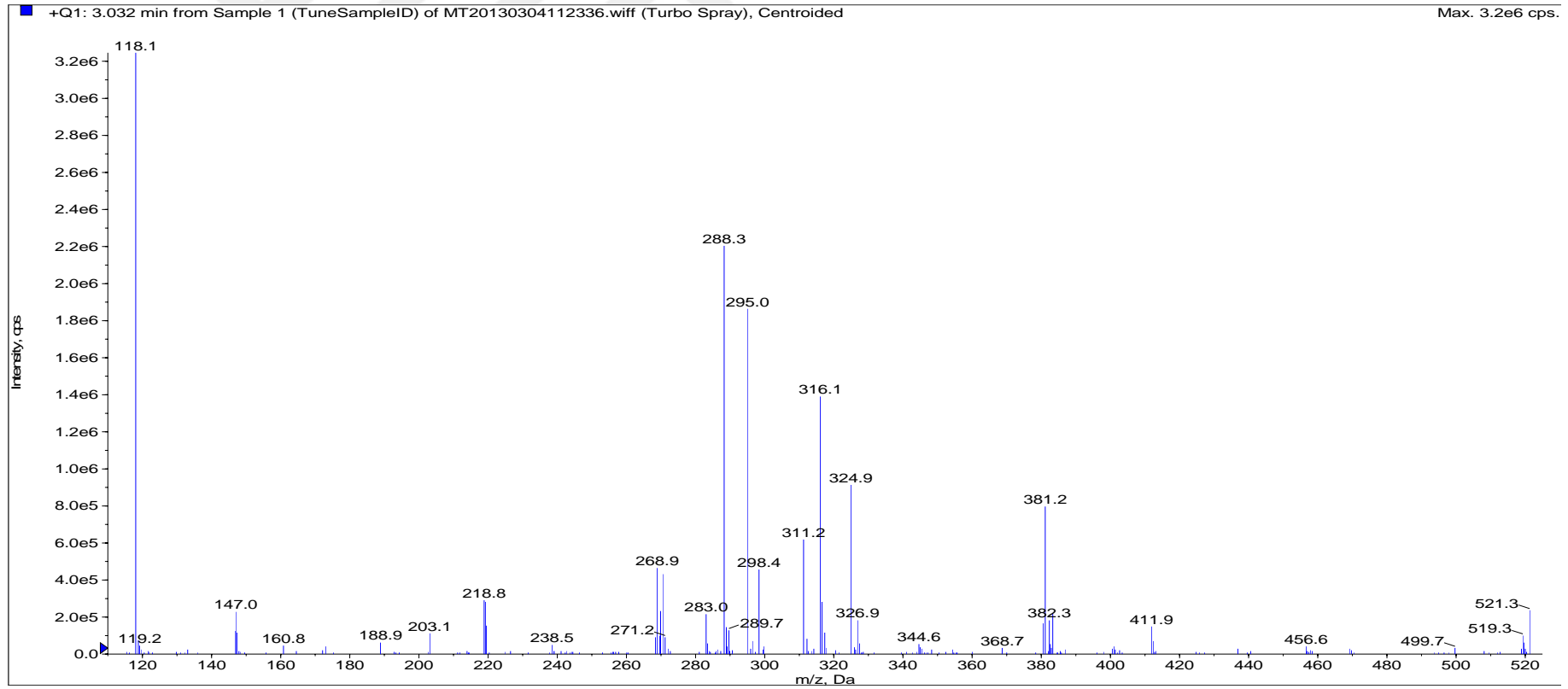
Ek Şekil 41. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-fenilüre (3k)'nın kütle spektrumu



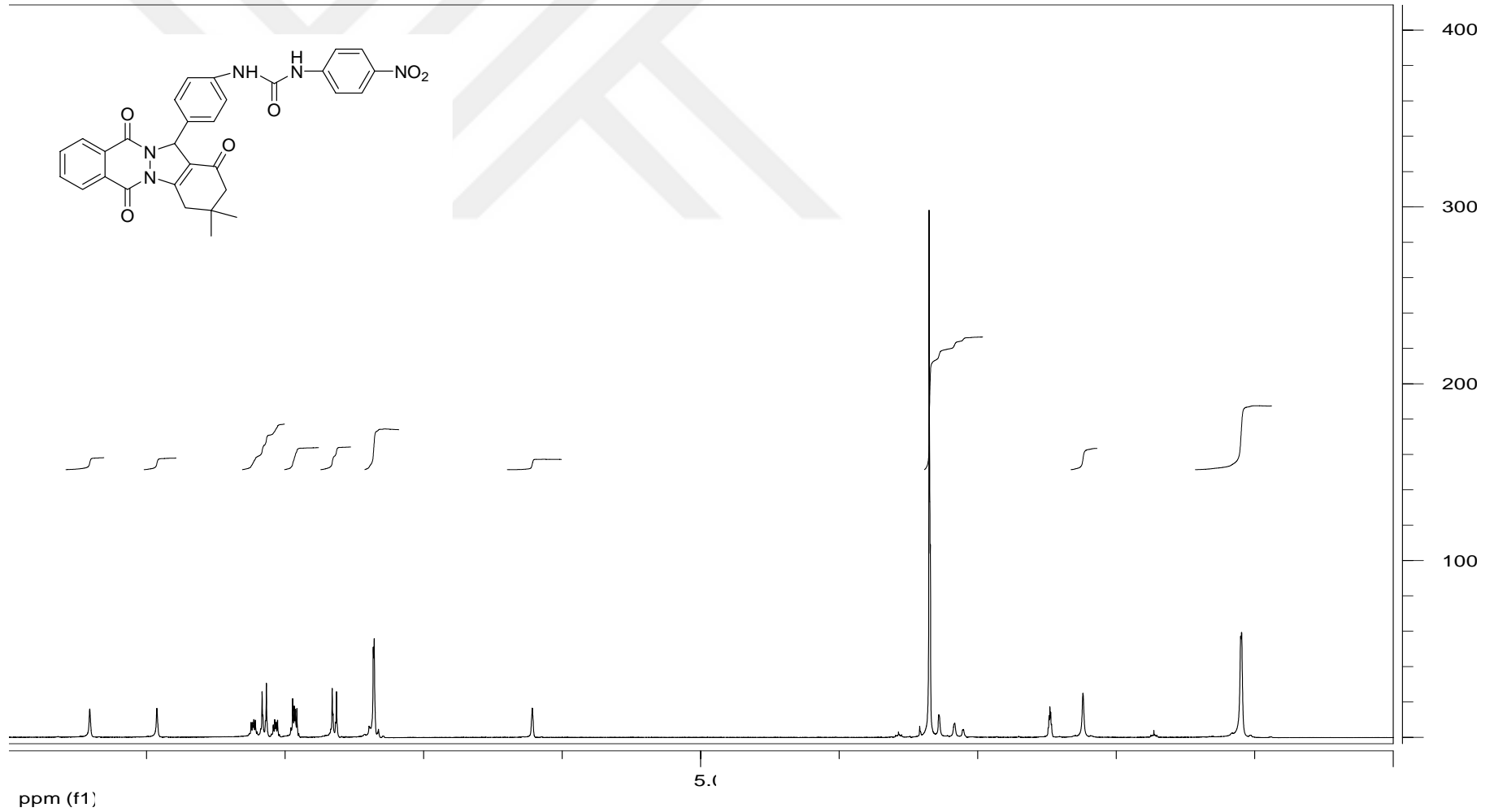
Ek Şekil 42. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-p-tolilüre (31)'nin ¹H-NMR spektrumu



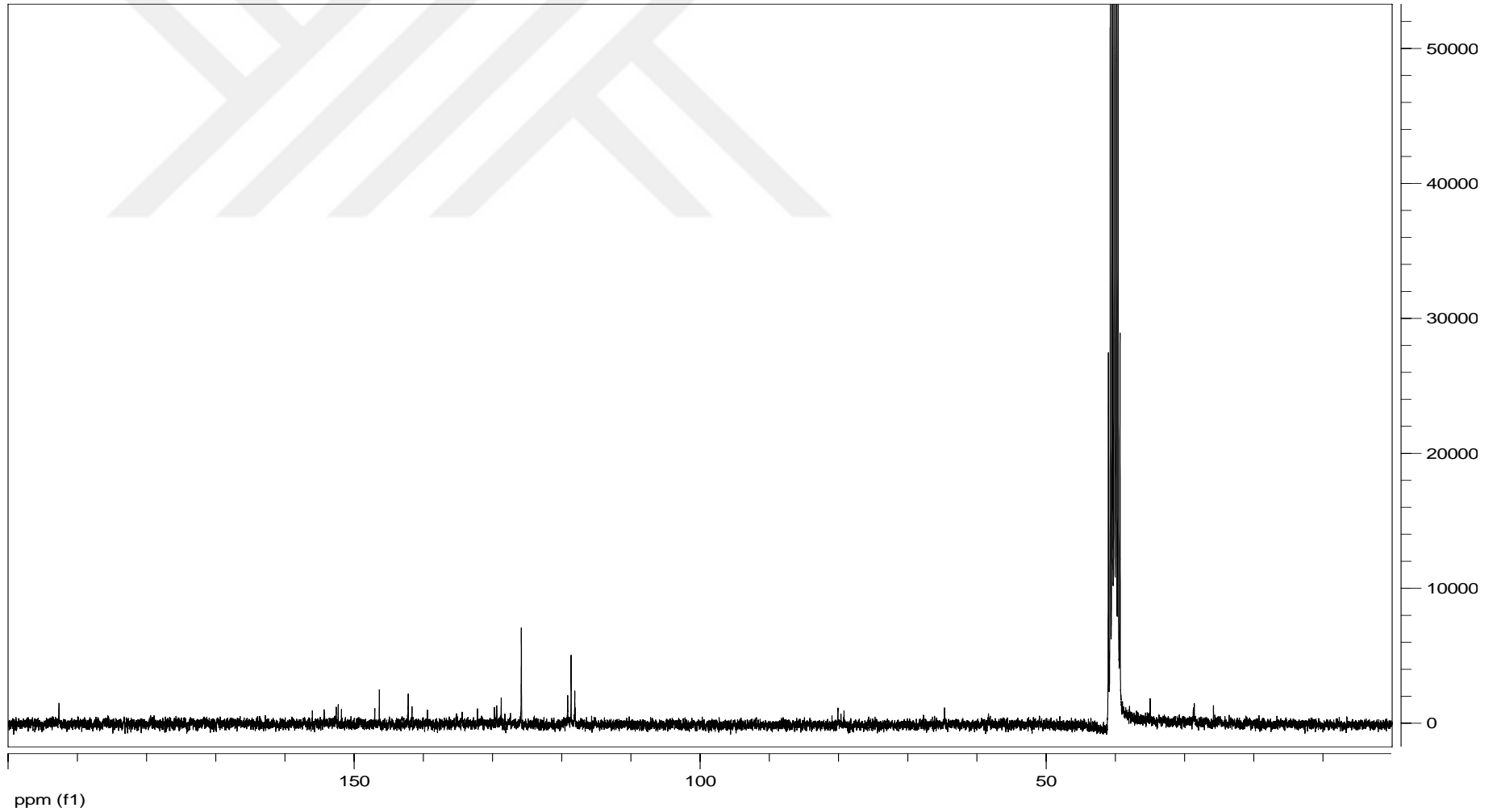
Ek Şekil 43. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-p-tolilüre (31)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



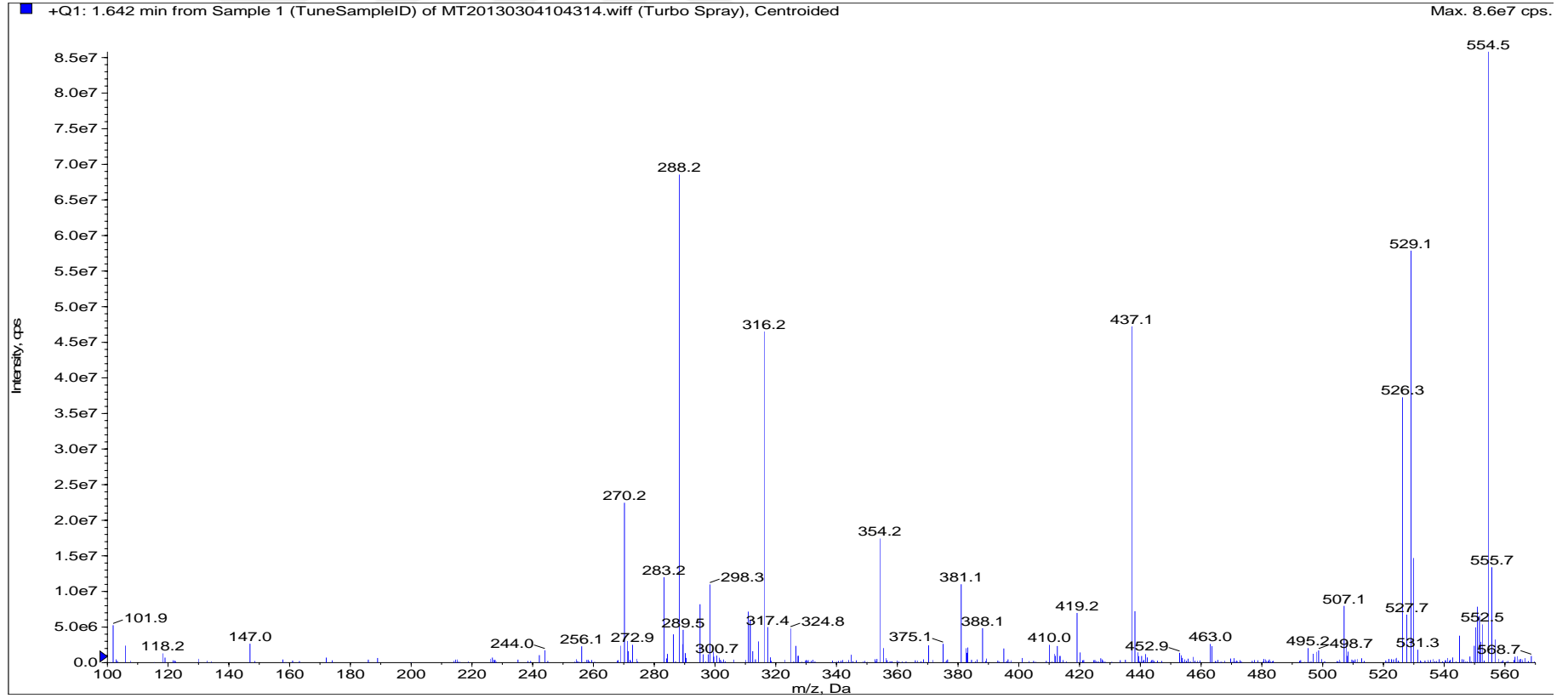
Ek Şekil 44. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-p-tolilüre (31)'nin kütle spektrumu



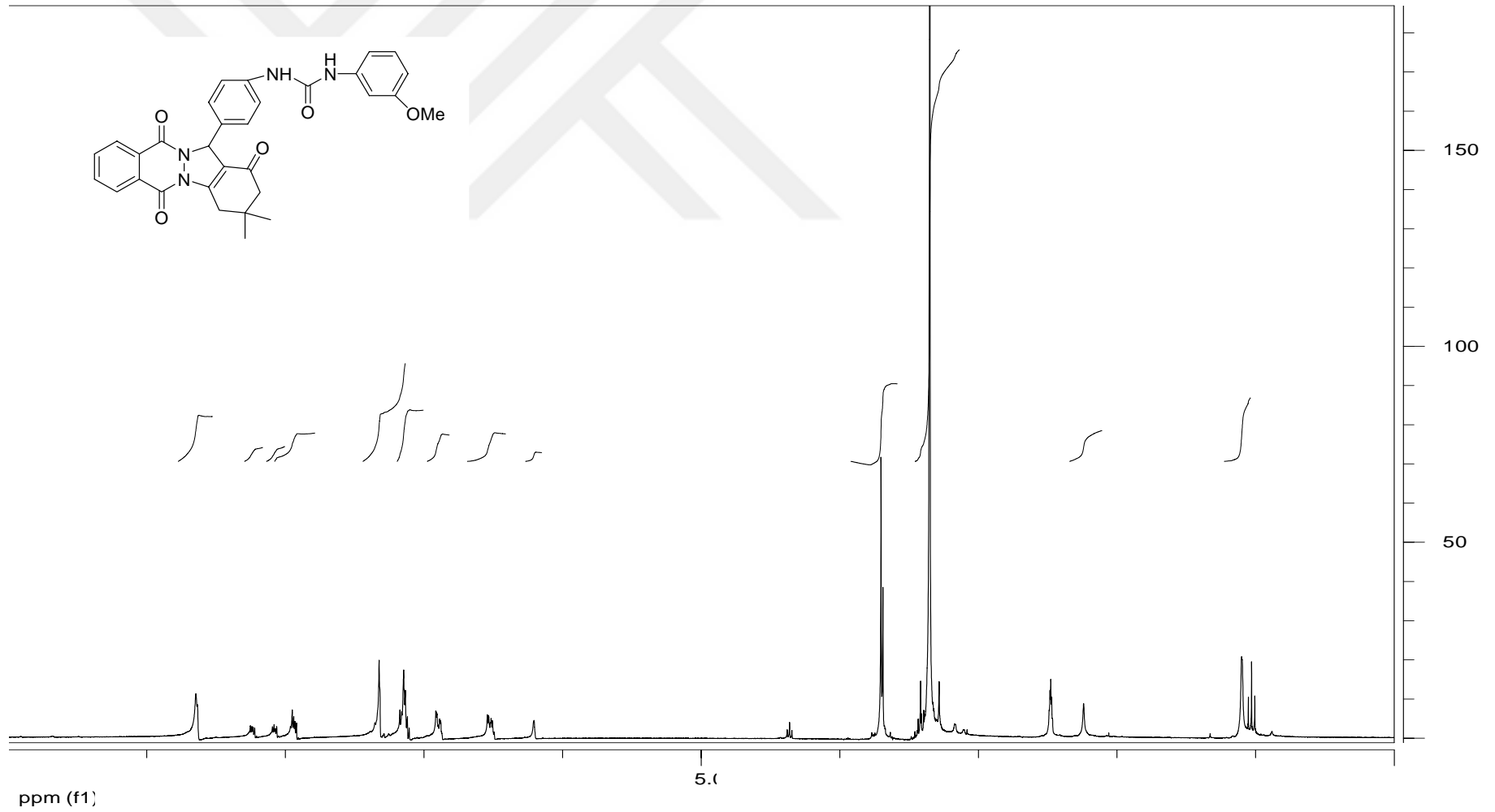
Ek Şekil 45. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-nitrofenil)üre (3m)'in ¹H-NMR spektrumu



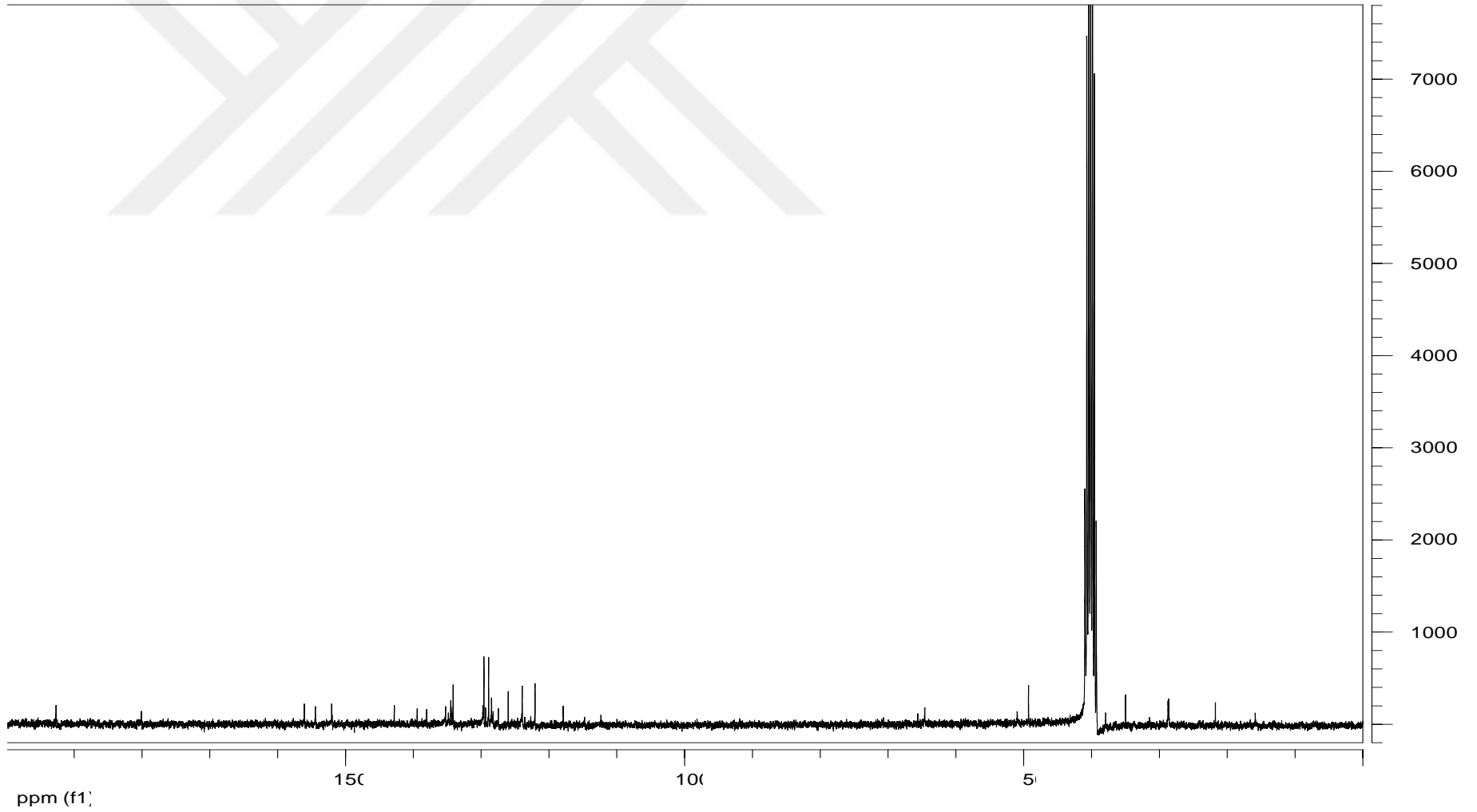
Ek Şekil 46. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-nitrofenil)üre (3m)'in ^{13}C -NMR spektrumu



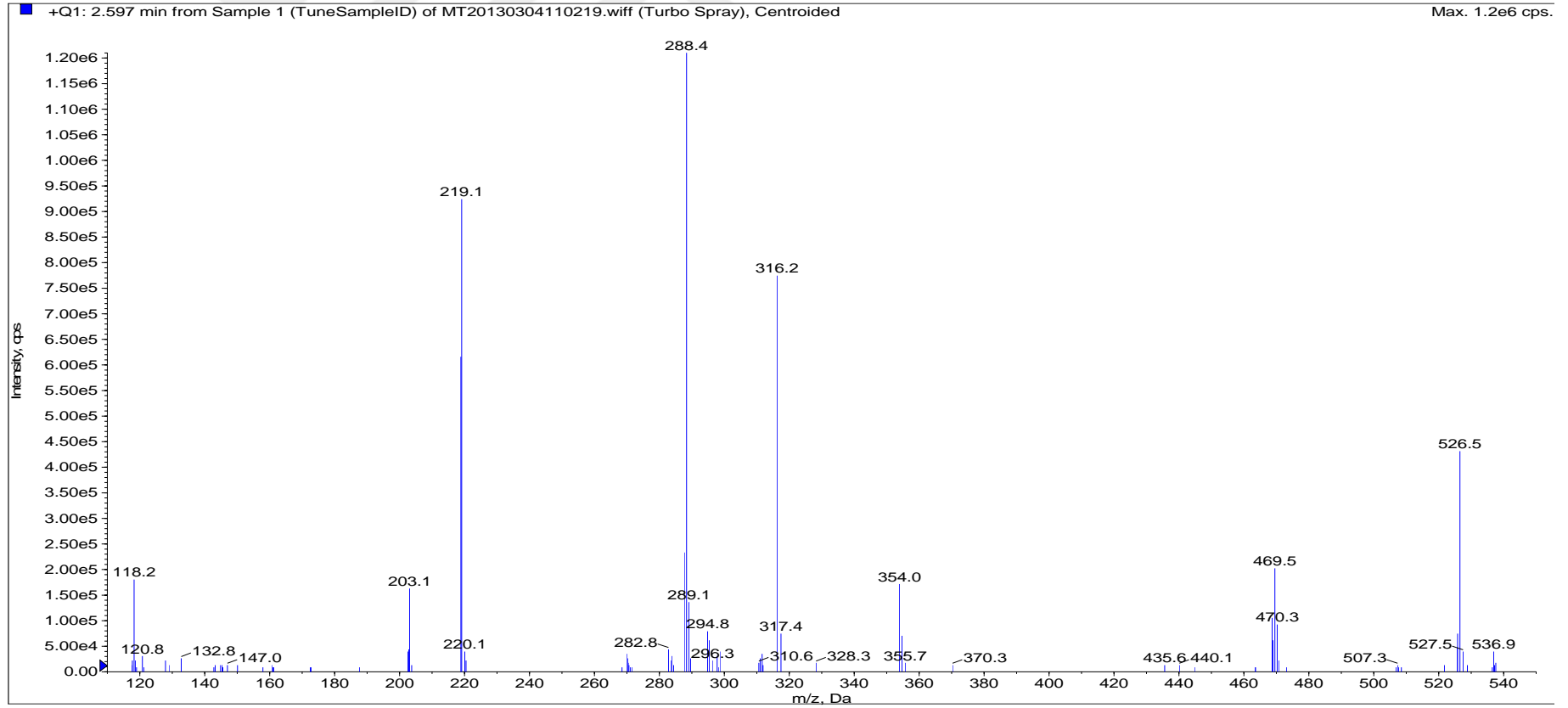
Ek Şekil 47. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-nitrofenil)üre (3m)'in kütle spektrumu



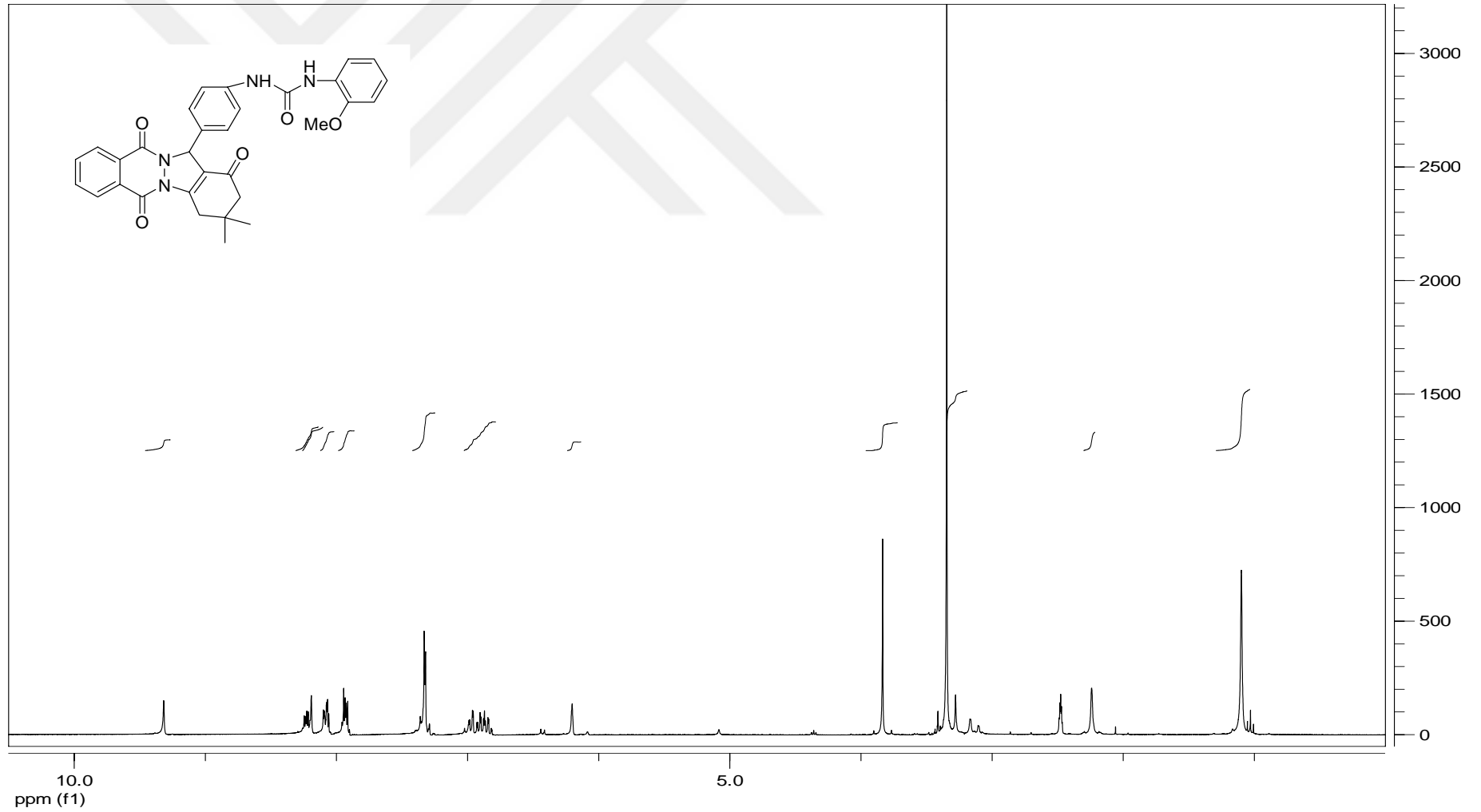
Ek Şekil 48. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3-metoksifenil)üre (3n)'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



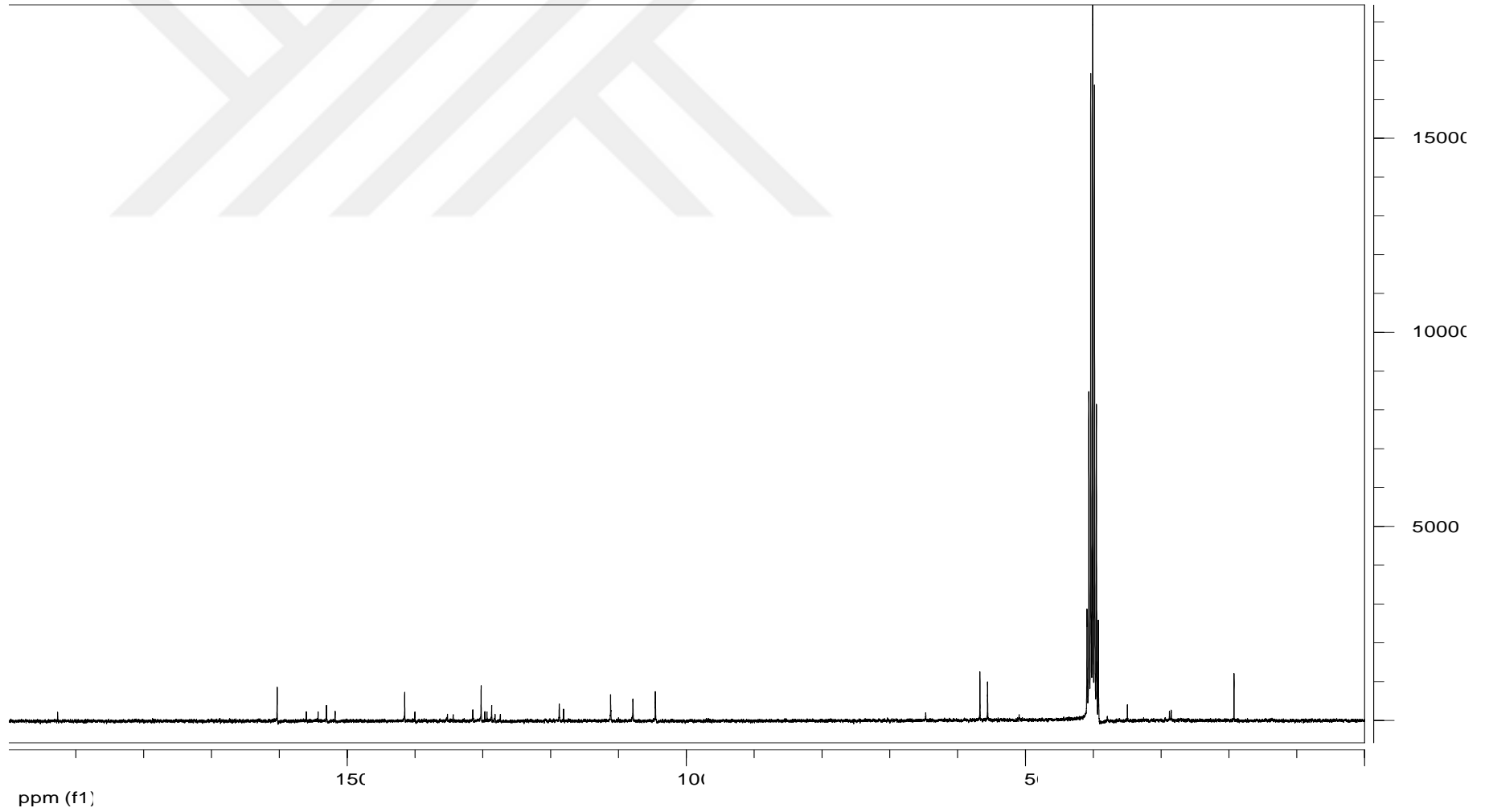
Ek Şekil 49. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3-metoksifenil)üre (3n)'in ^{13}C -NMR spektrumu



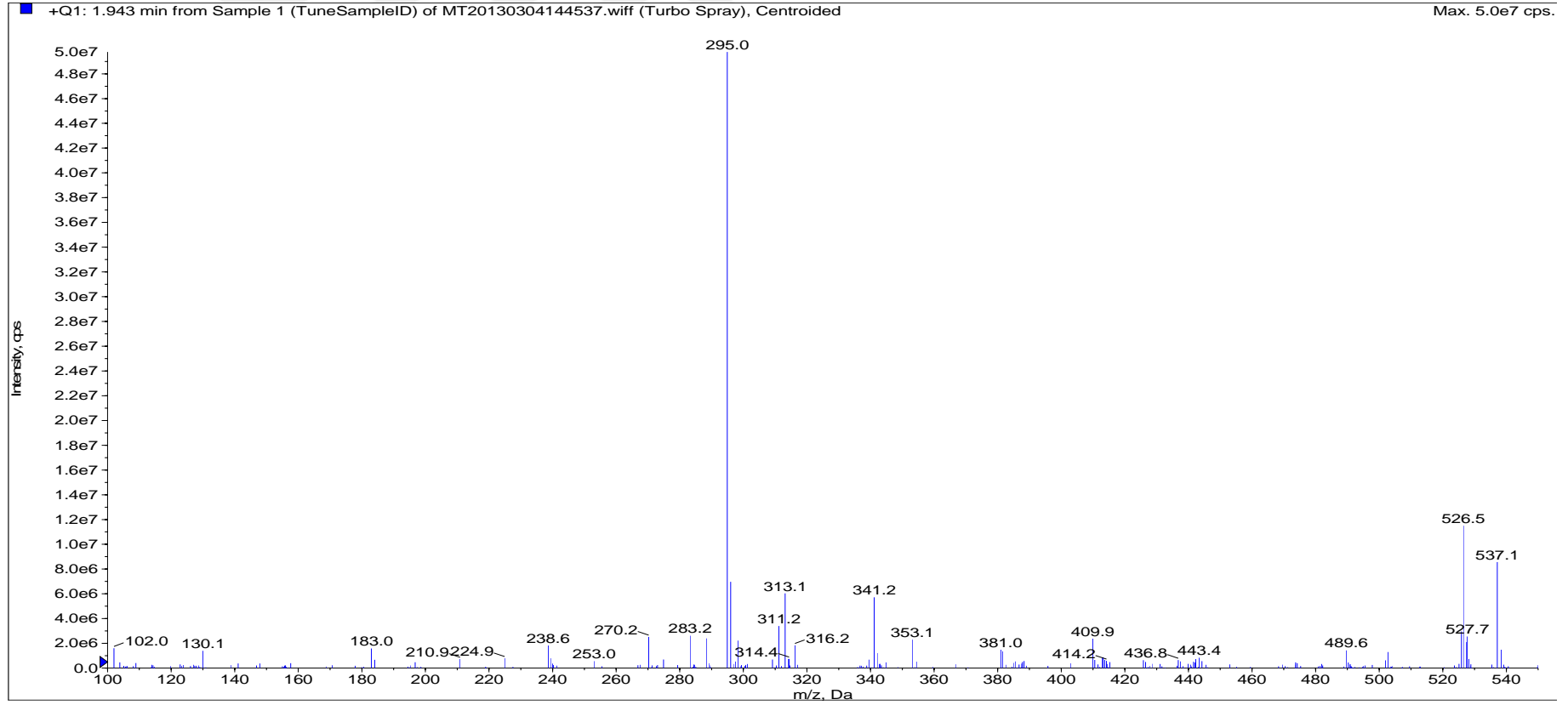
Ek Şekil 50. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3-metoksifenil)üre (3n)'in kütle spektrumu



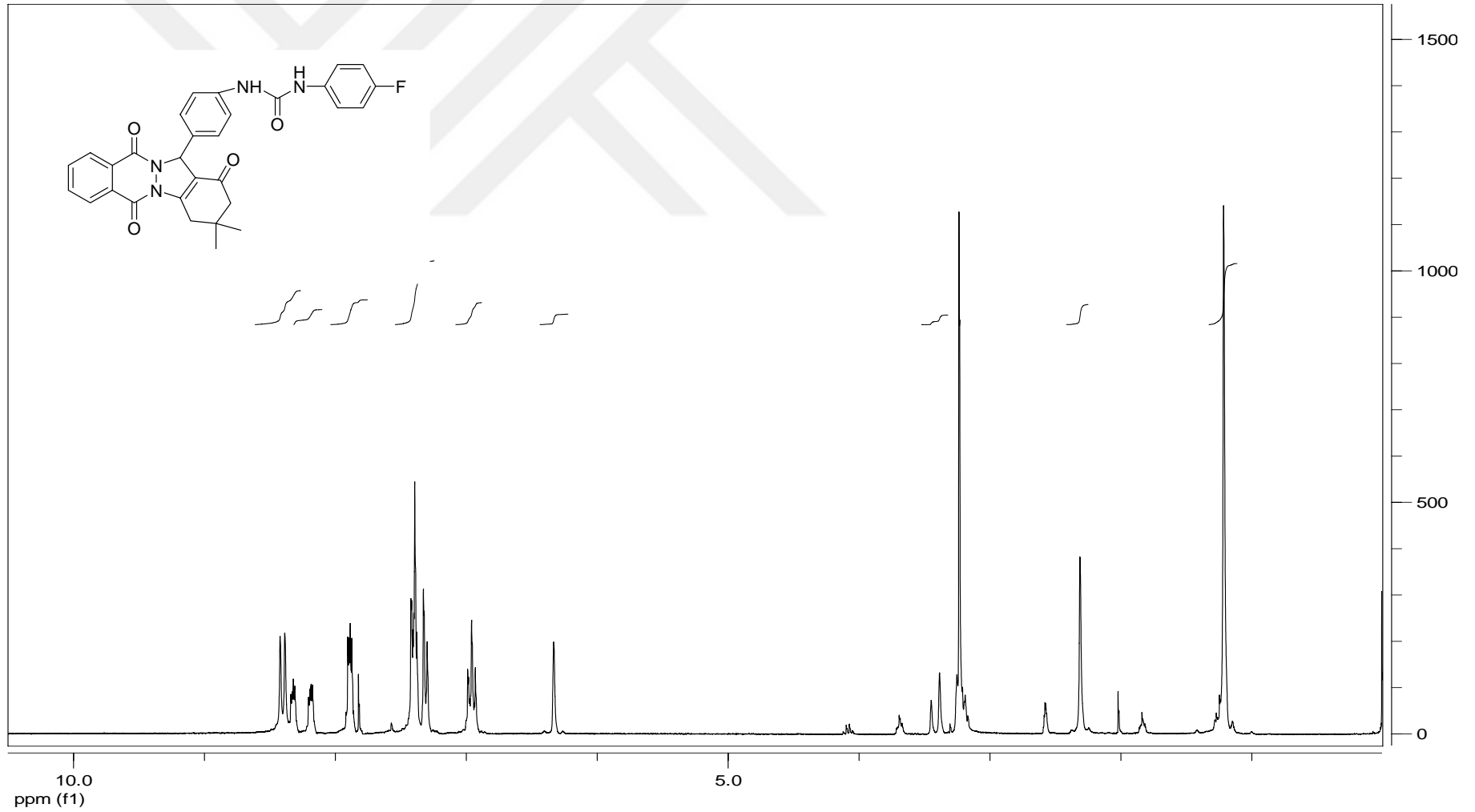
Ek Şekil 51. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2-metoksifenil)üre (3o)'nun ¹H-NMR spektrumu



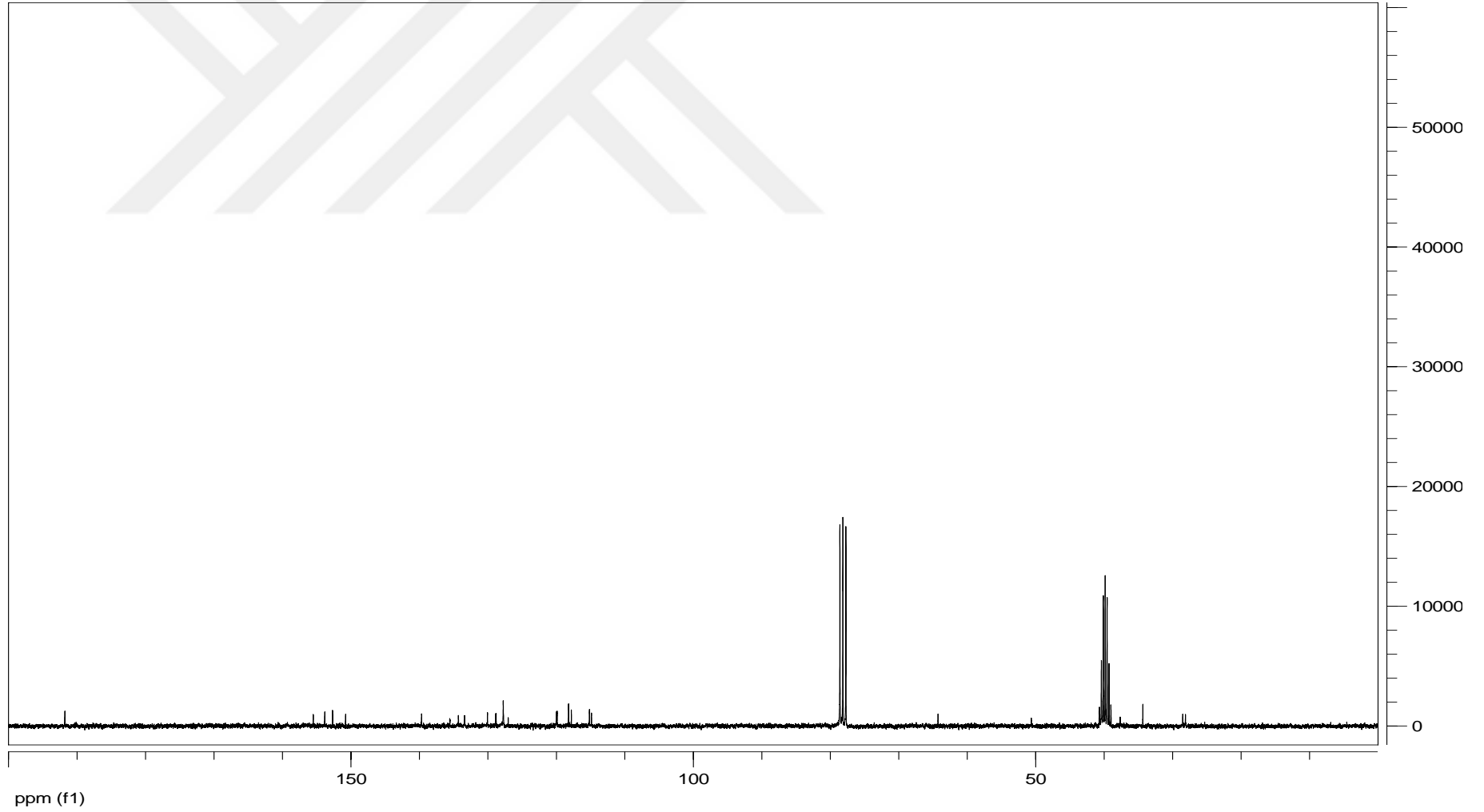
Ek Şekil 52. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2-metoksifenil)üre (3o)'nun ^{13}C -NMR spektrumu



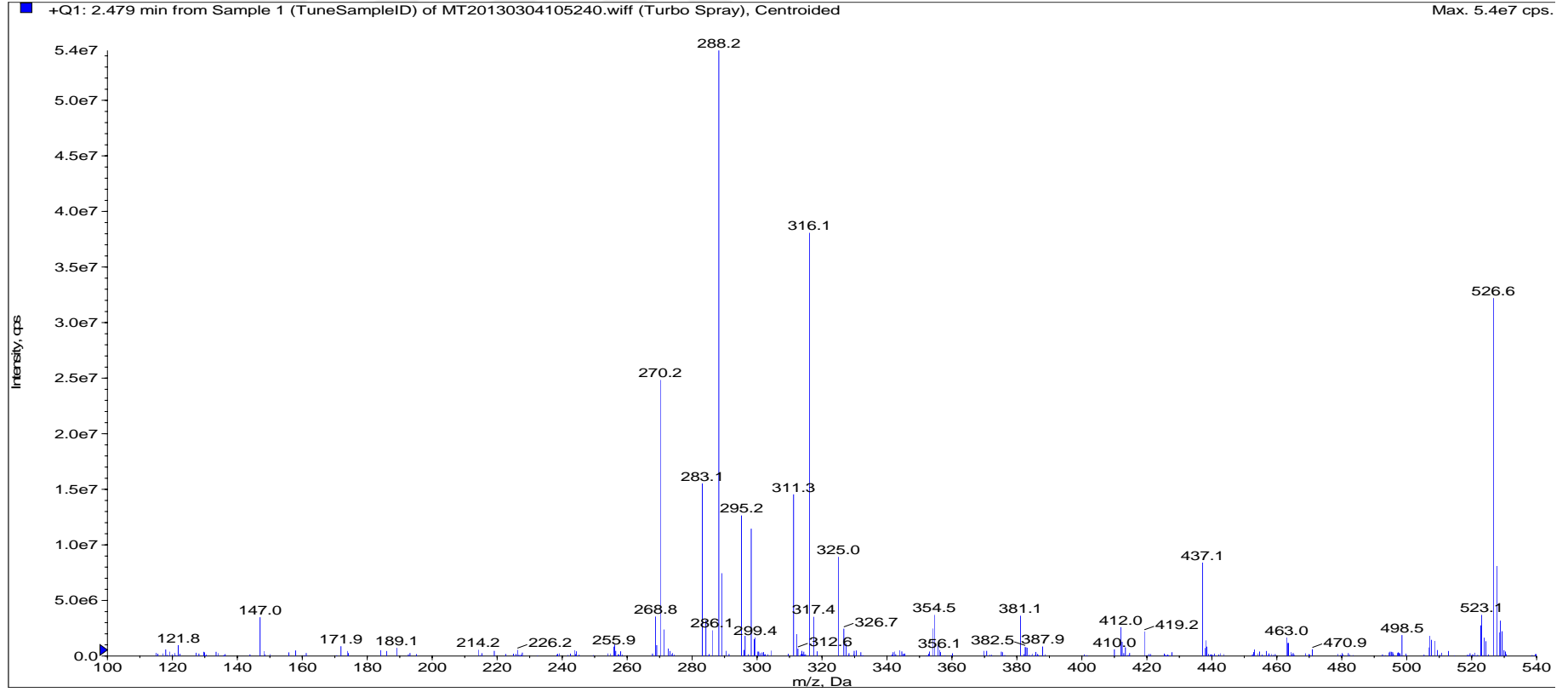
Ek Şekil 53. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(2-metoksifenil)üre (3o)'nun kütle spektrumu



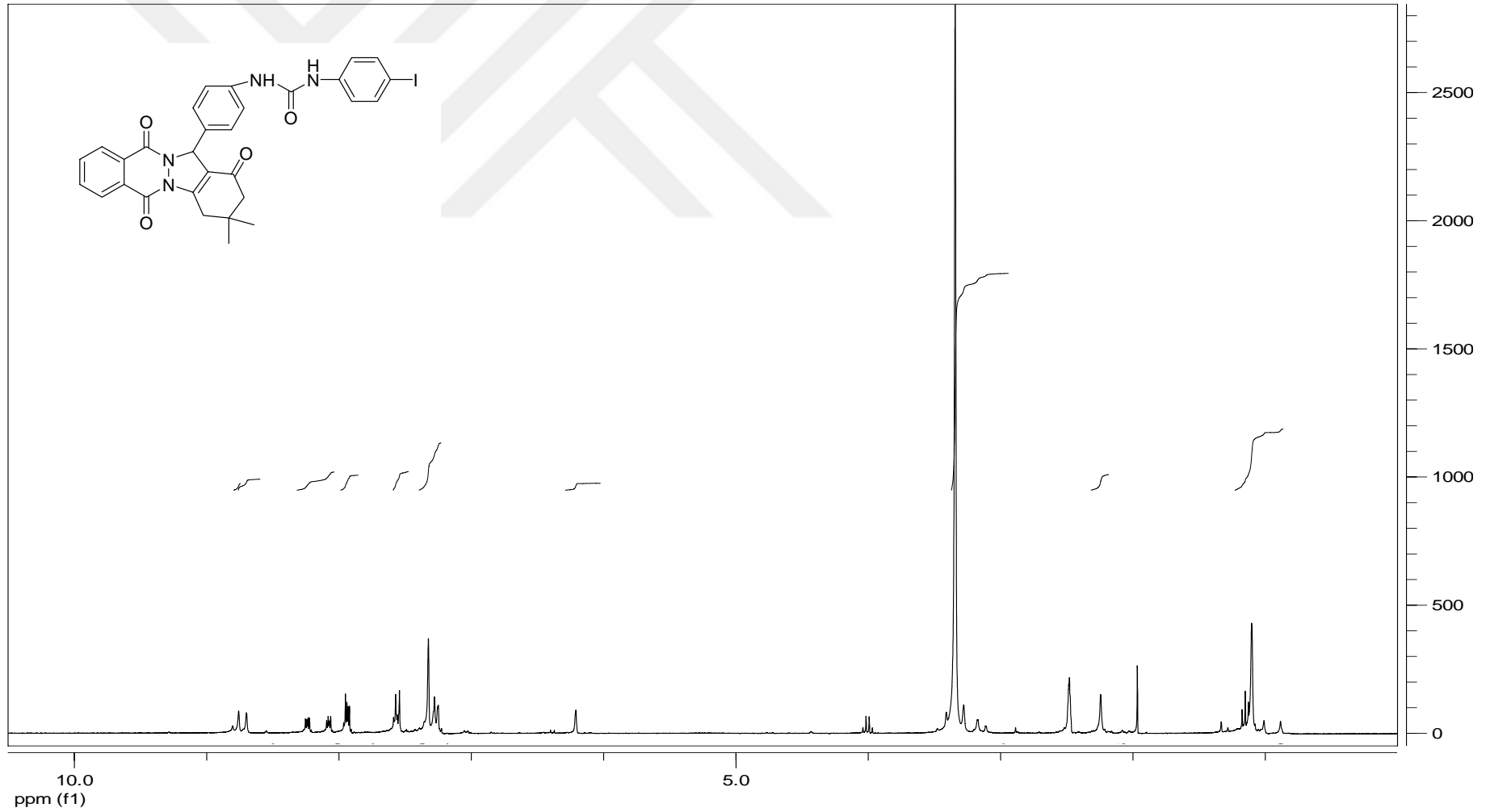
Ek Şekil 54. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-florofenil)üre (3ö)'nün ¹H-NMR spektrumu



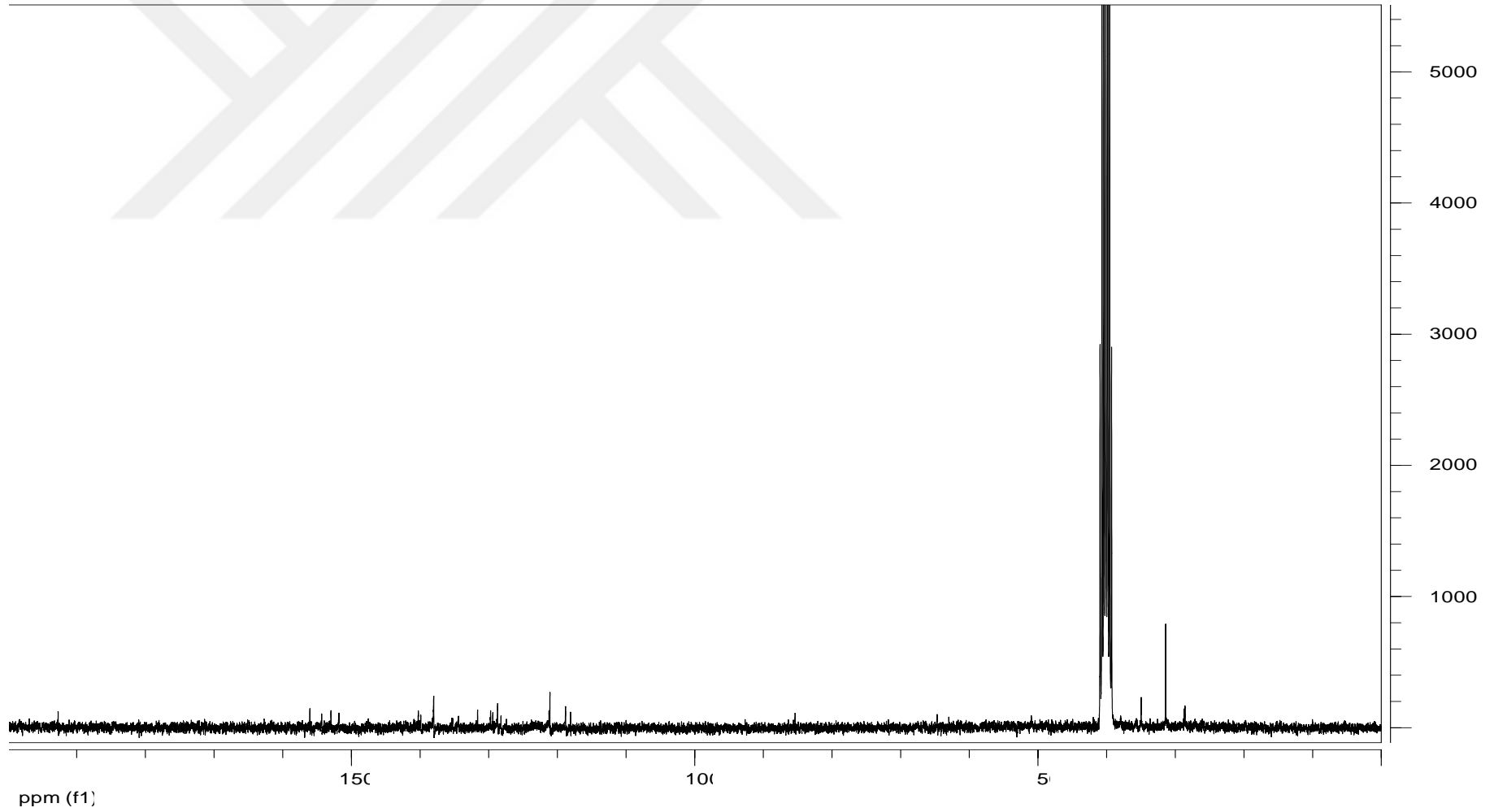
Ek Şekil 55. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-florofenil)üre (3ö)'nün ¹³C-NMR spektrumu



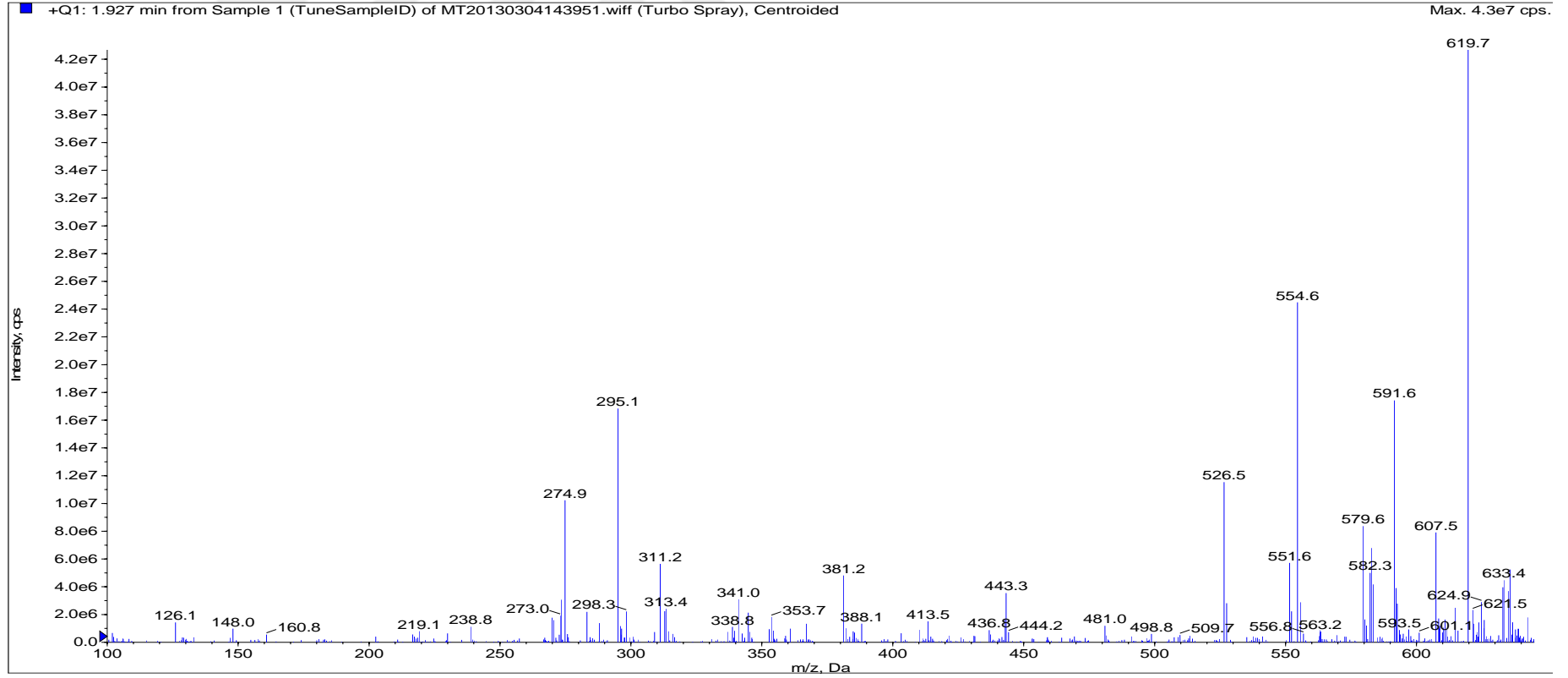
Ek Şekil 56. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-florofenil)üre (3ö)'nün kütle spektrumu



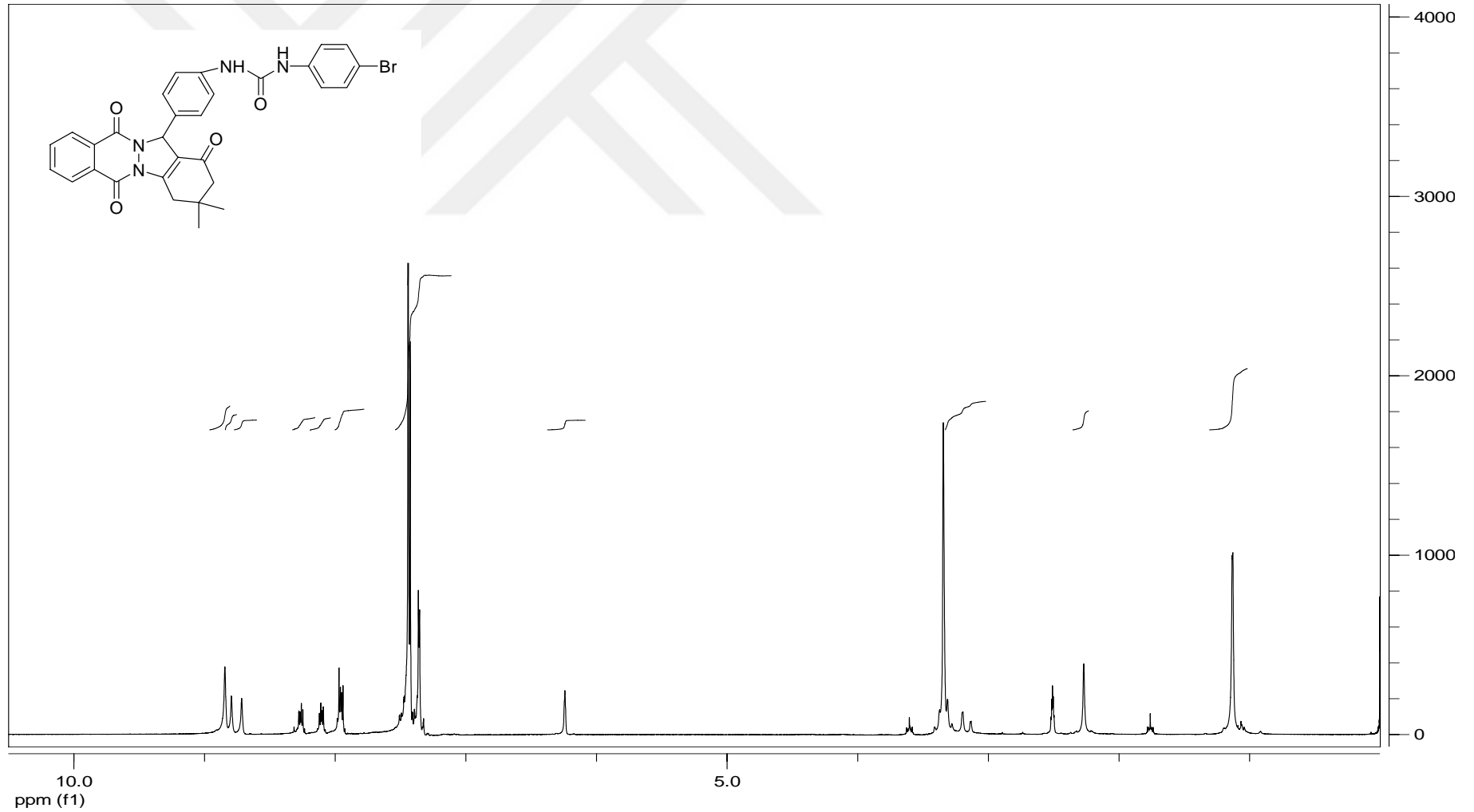
Ek Şekil 57. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-iyodofenil)üre (3p)'nin ¹H-NMR spektrumu



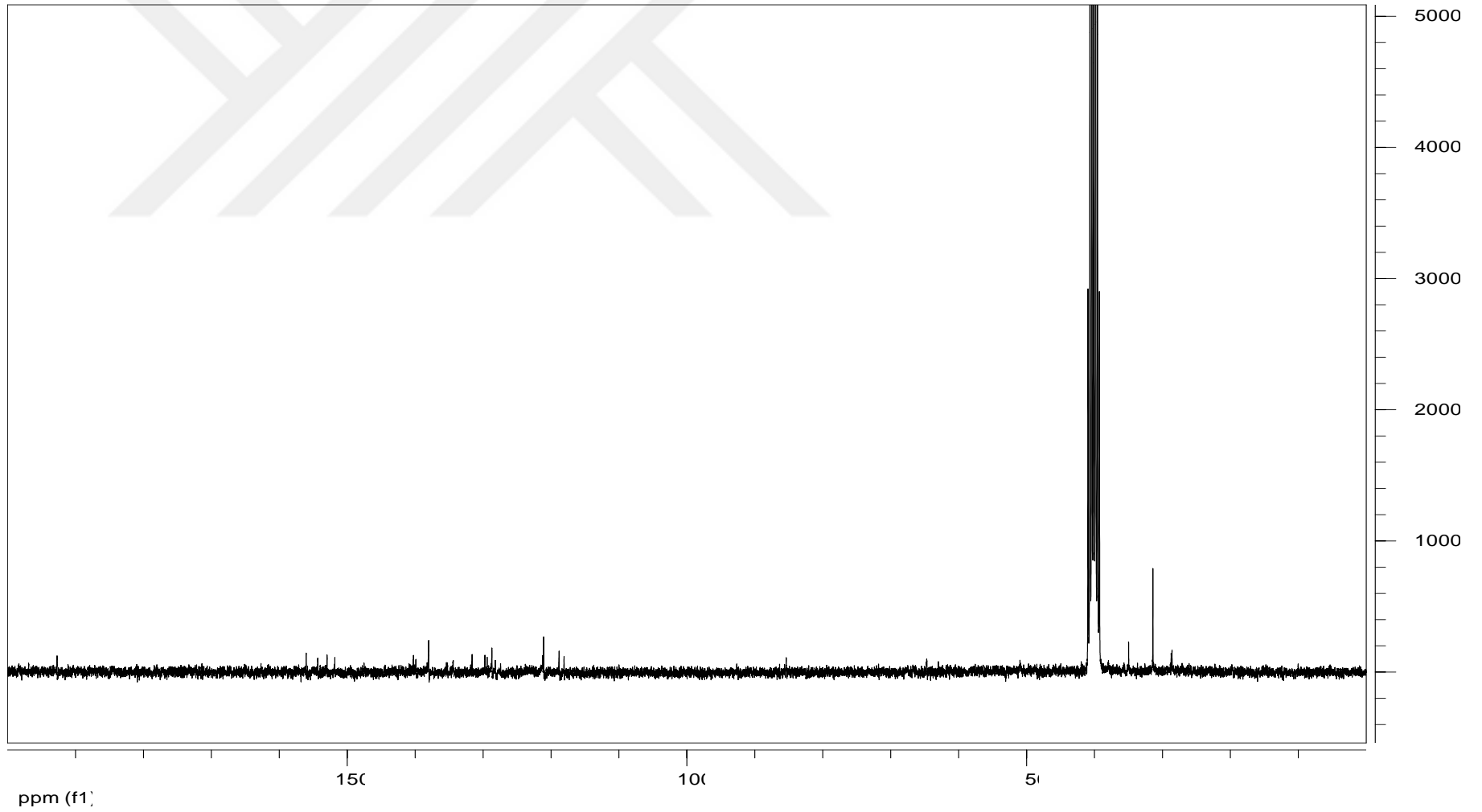
Ek Şekil 58. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-iyodofenil)üre (3p)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



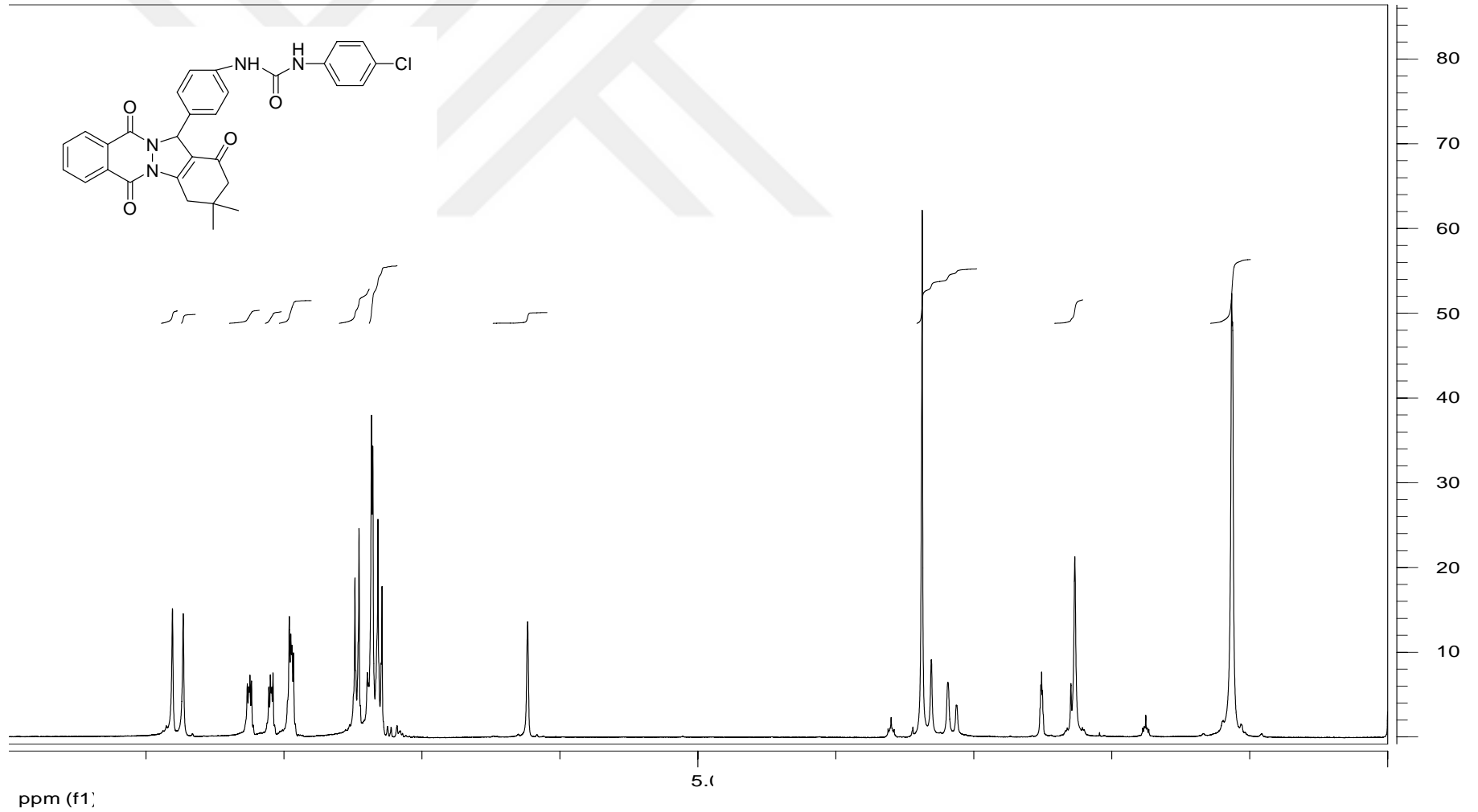
Ek Şekil 59. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-iyodofenil)üre (3p)'nin kütle spektrumu



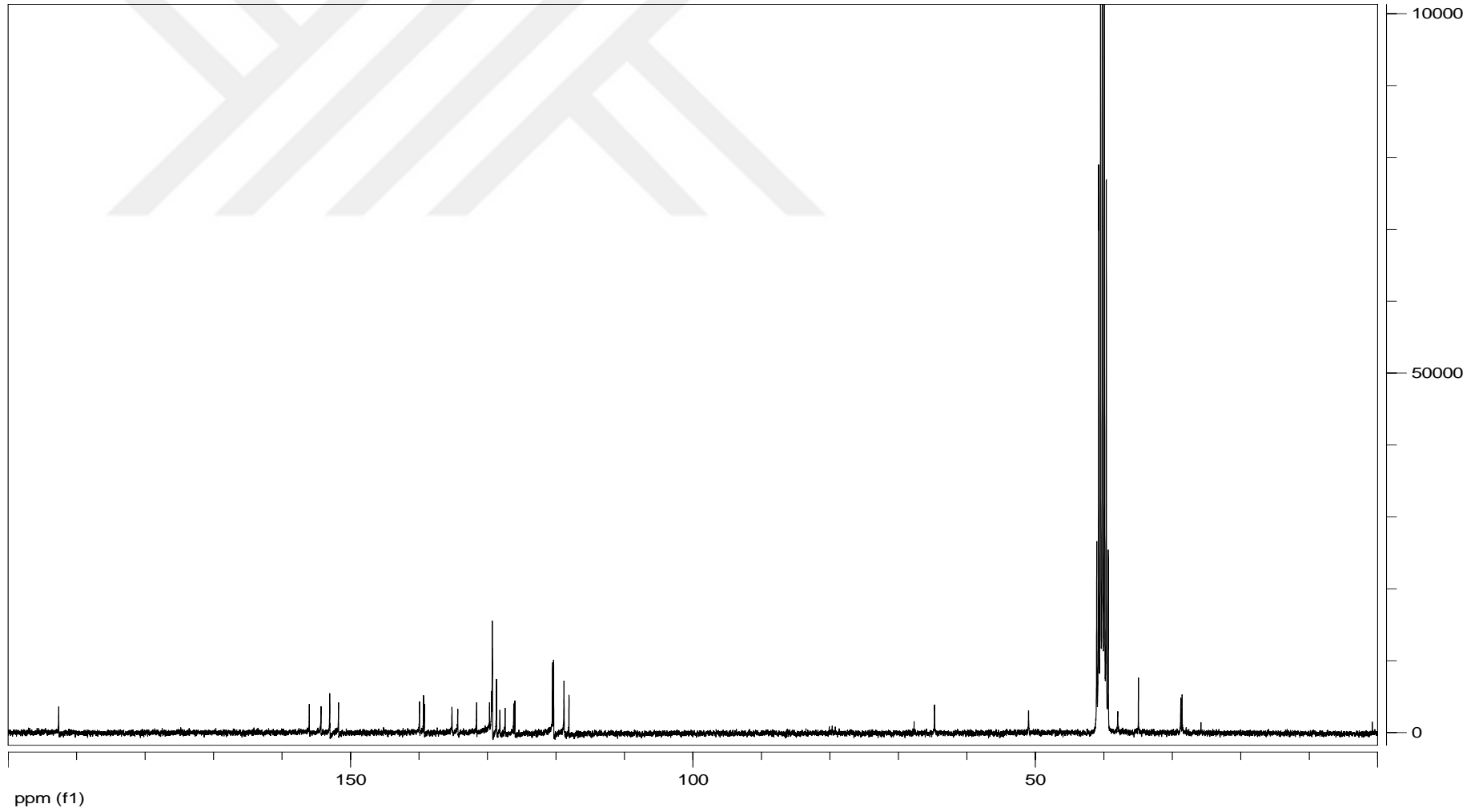
Ek Şekil 60. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-bromofenil)üre (3r)'nin ^1H NMR spektrumu



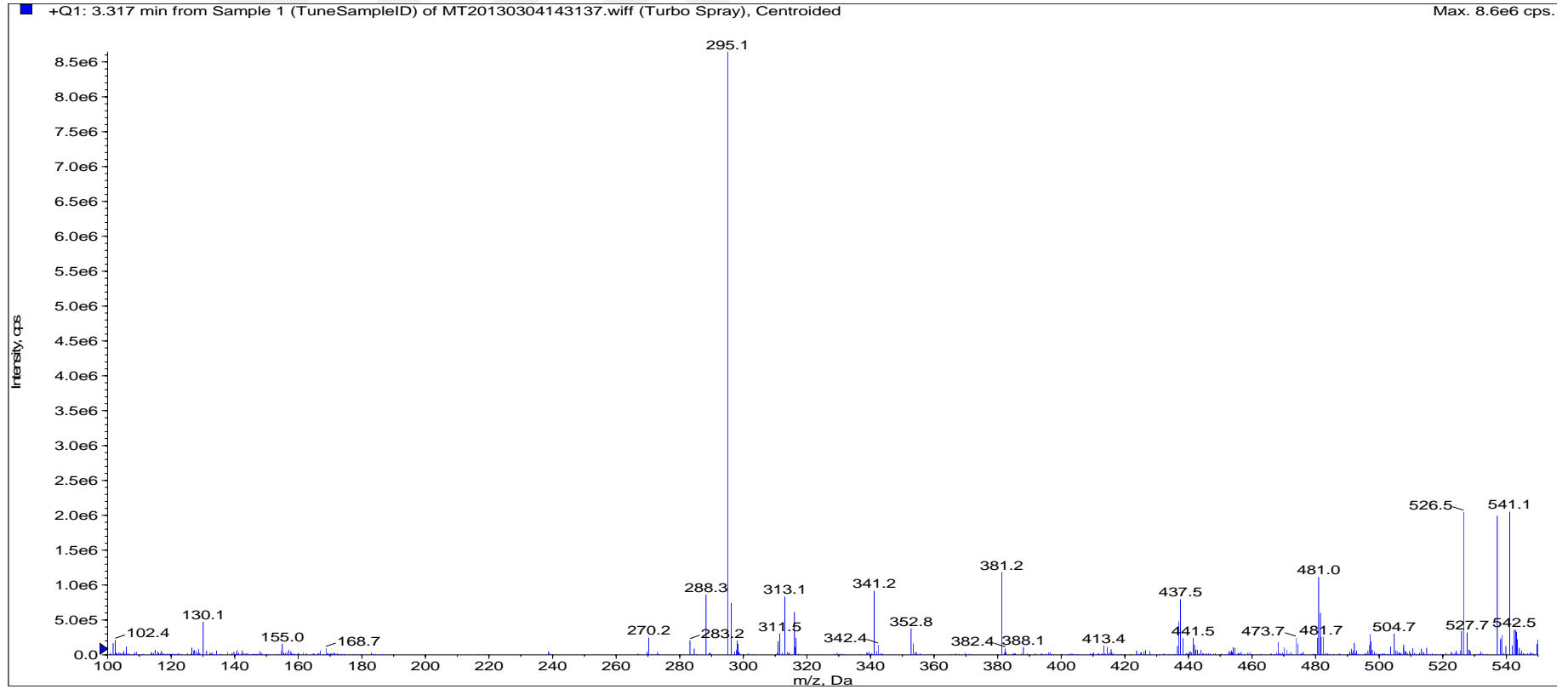
Ek Şekil 61. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-bromofenil)üre (3r)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



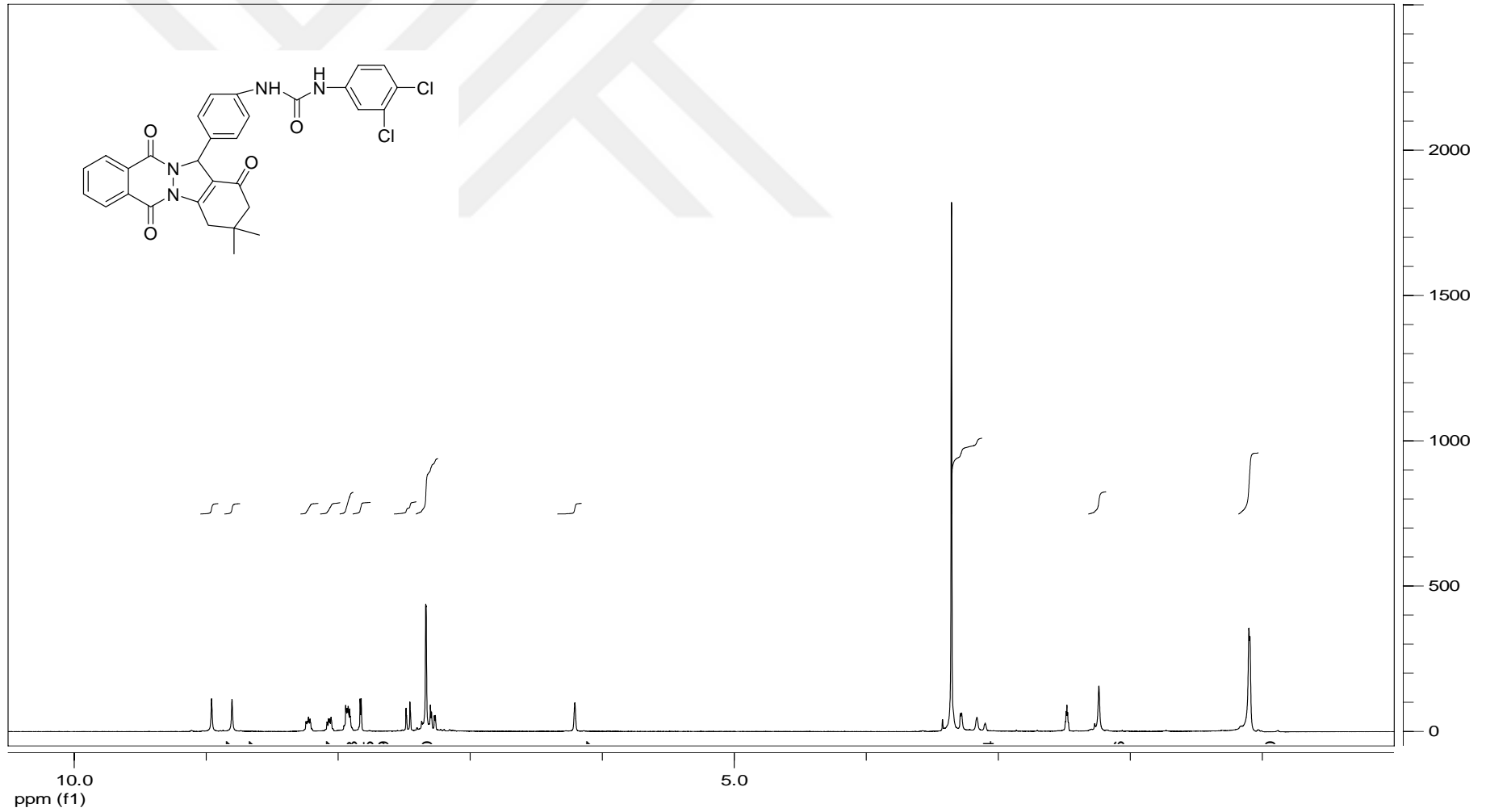
Ek Şekil 62. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-klorofenil)üre (3s)'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



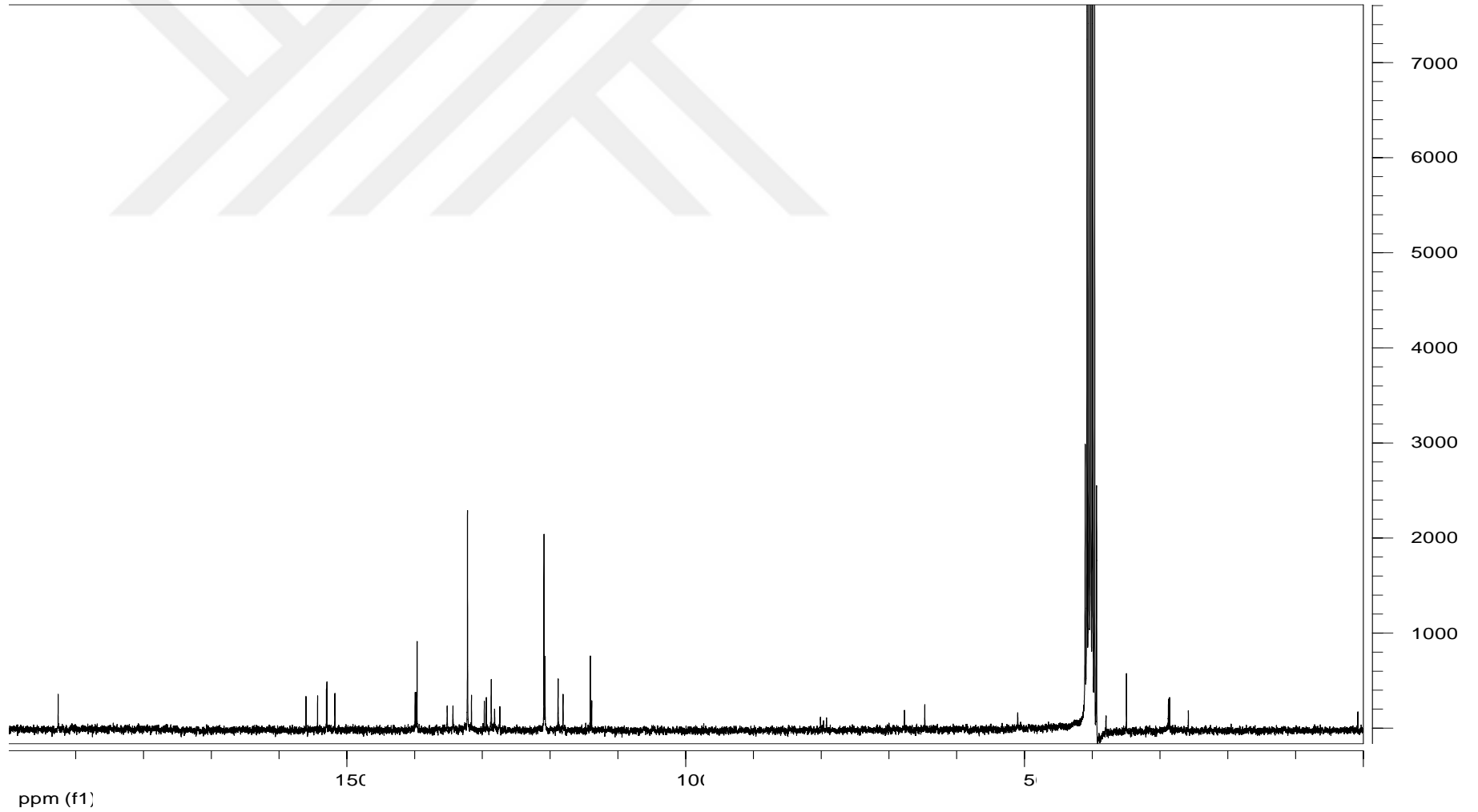
Ek Şekil 63. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-klorofenil)üre (3s)'in ^{13}C -NMR spektrumu



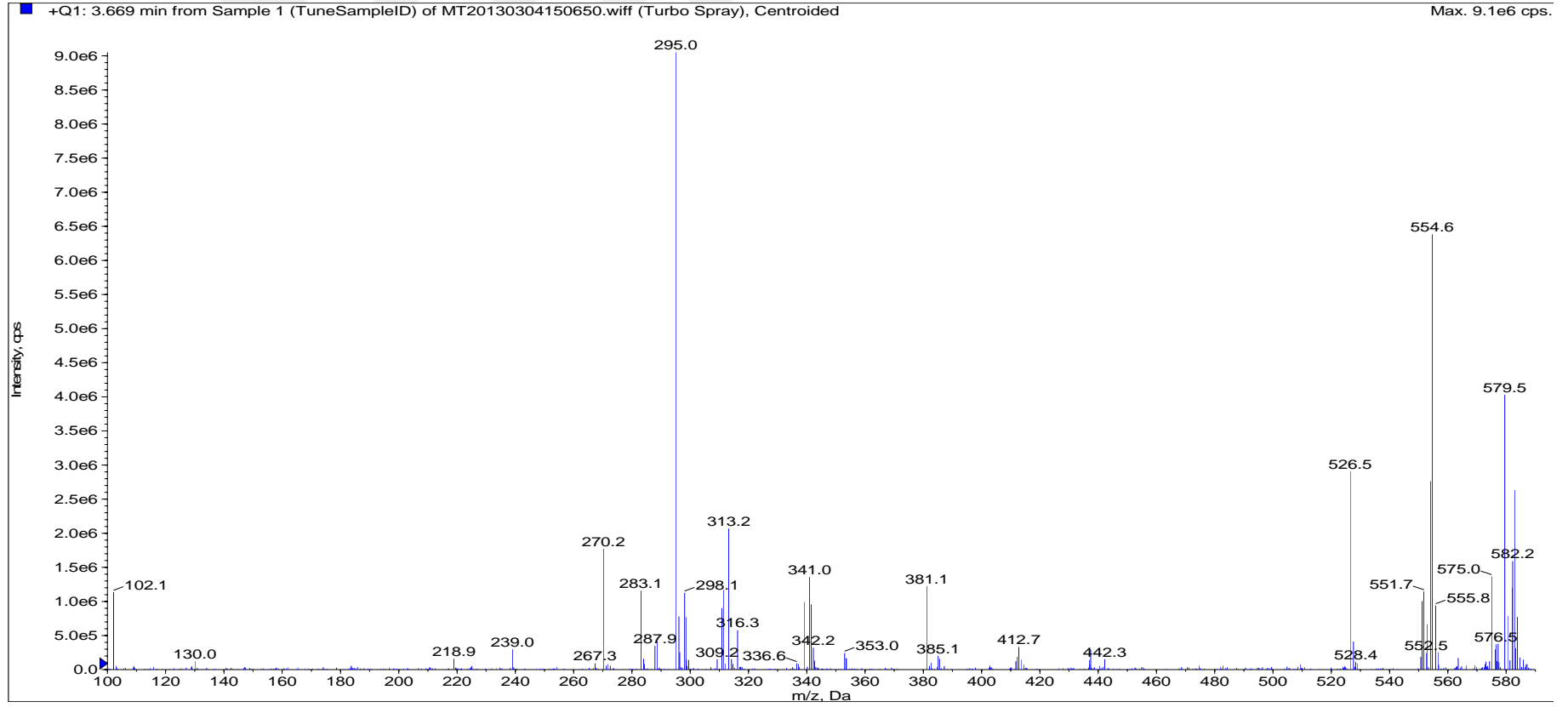
Ek Şekil 64. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(4-klorofenil)üre (3s)'in kütle spektrumu



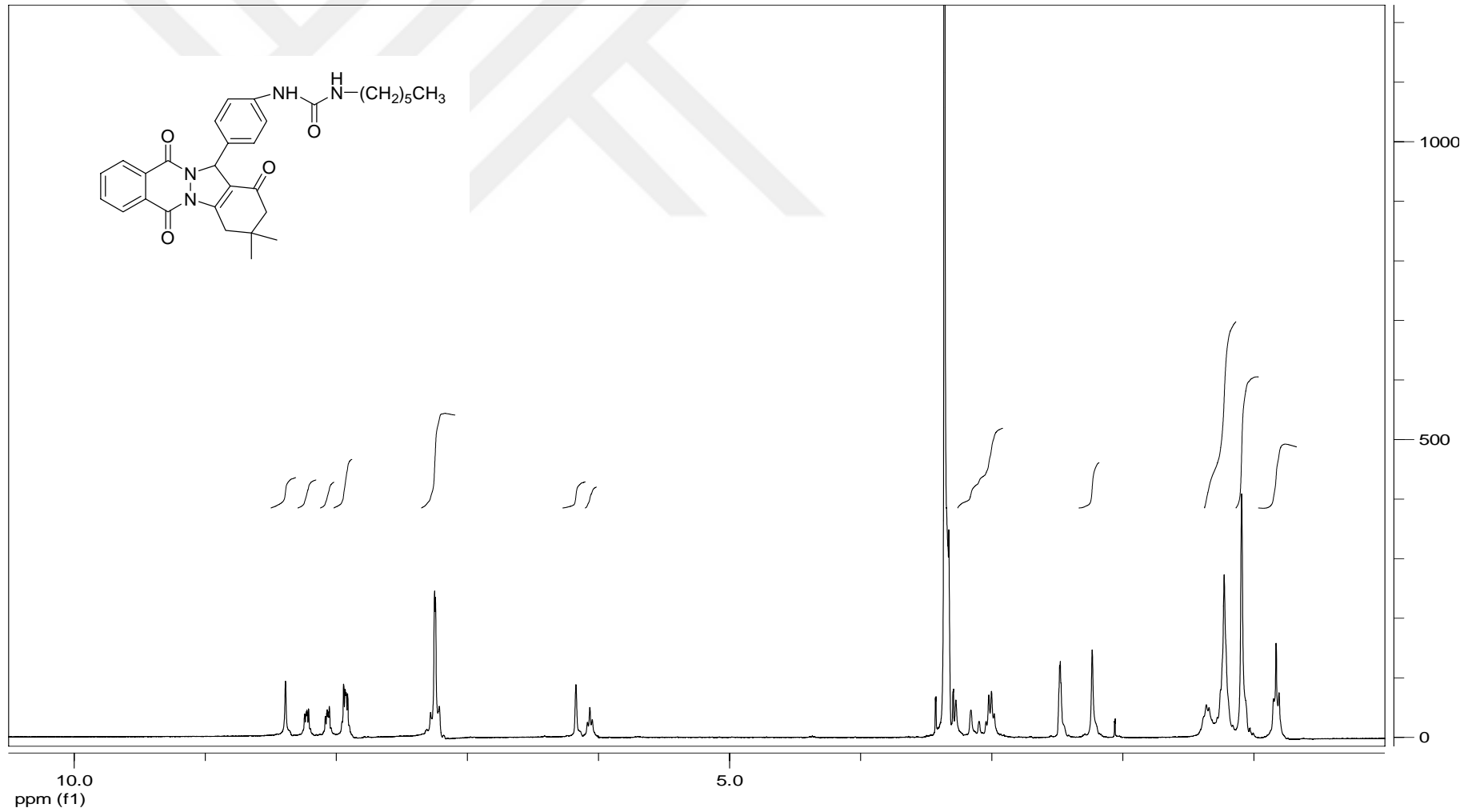
Ek Şekil 65. 11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3,4-diklorofenil)üre (3t)'nin ^1H -NMR spektrumu



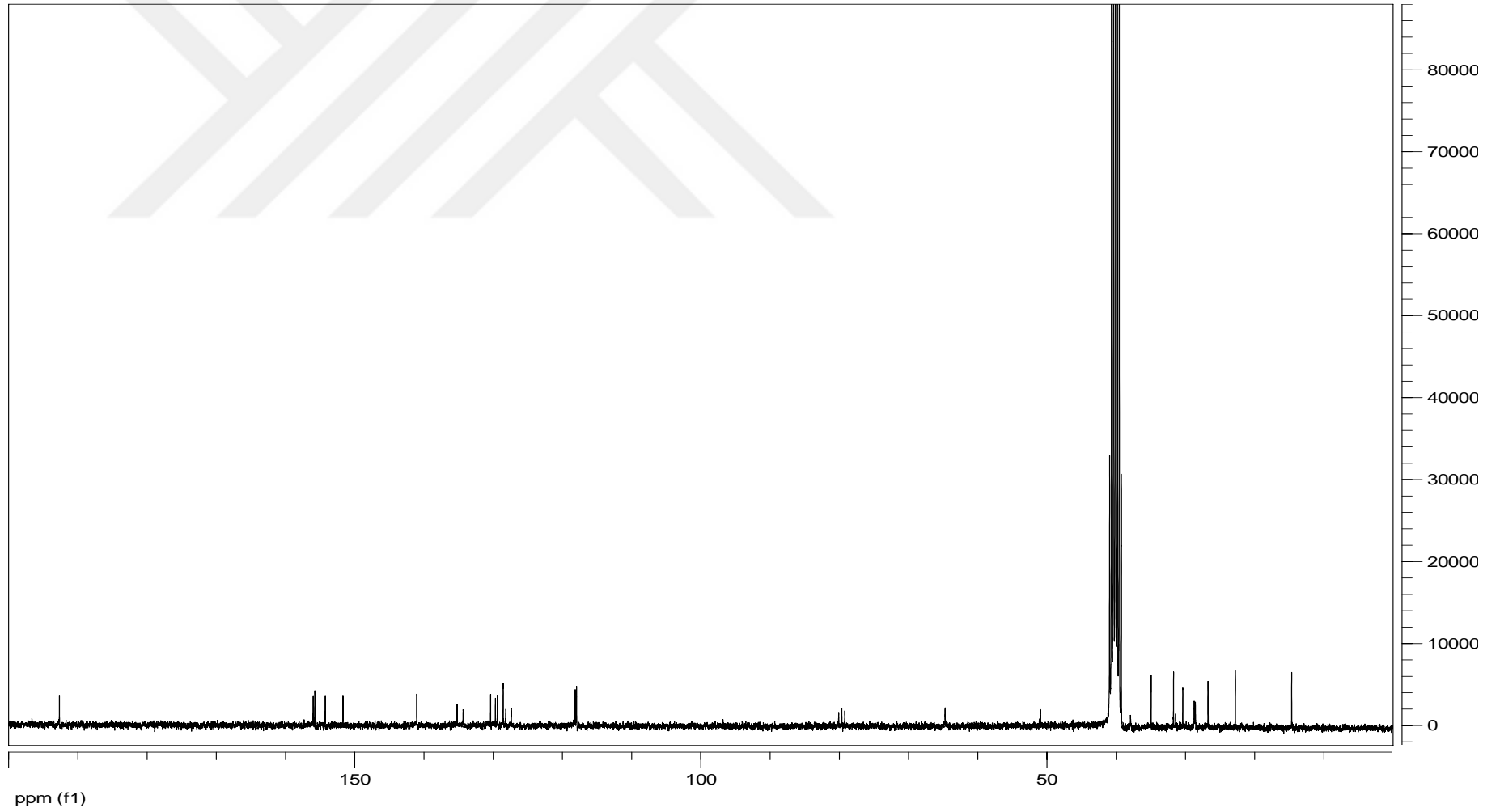
Ek Şekil 66. 11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3,4-diklorofenil)üre (3t)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



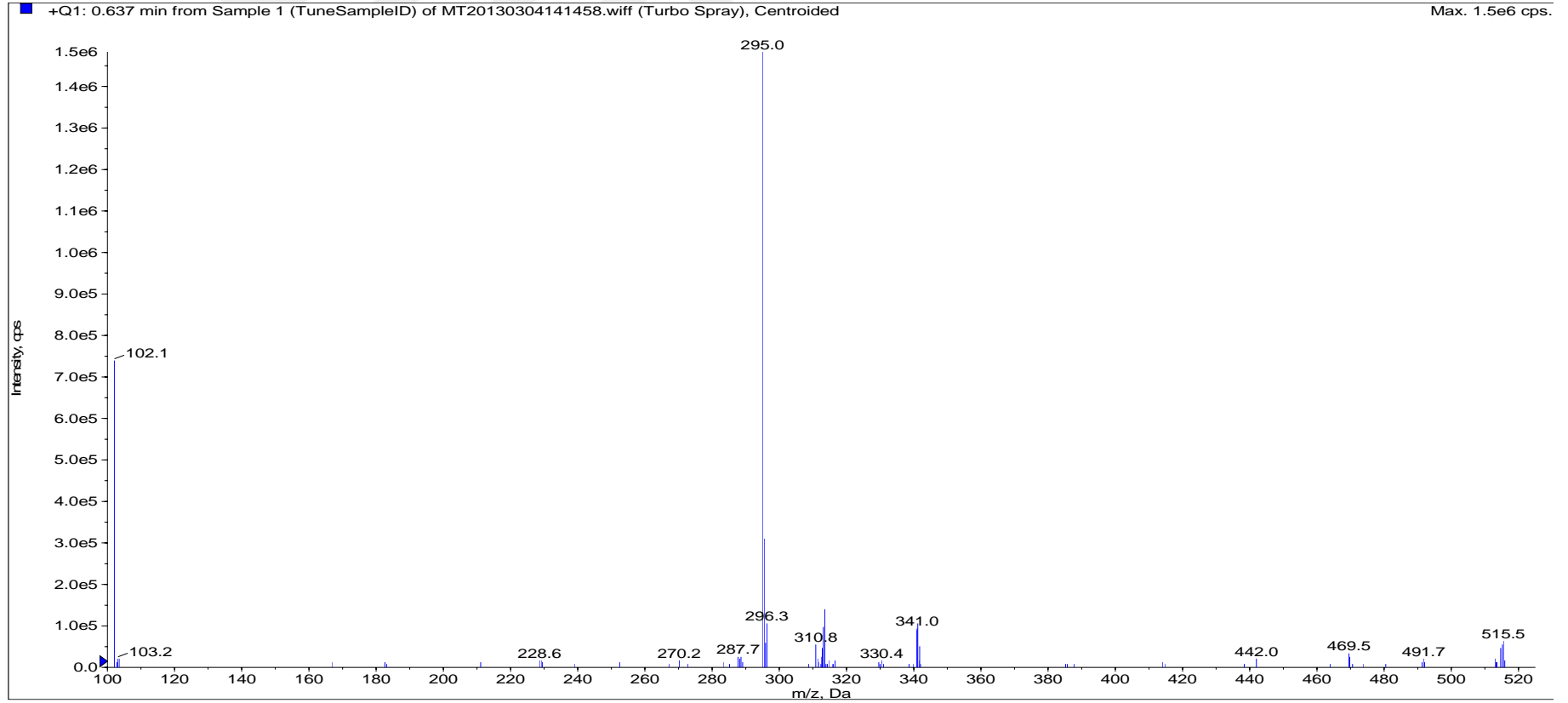
Ek Şekil 67. 11-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-(3,4-diklorofenil)üre (3t)'nin kütle spektrumu



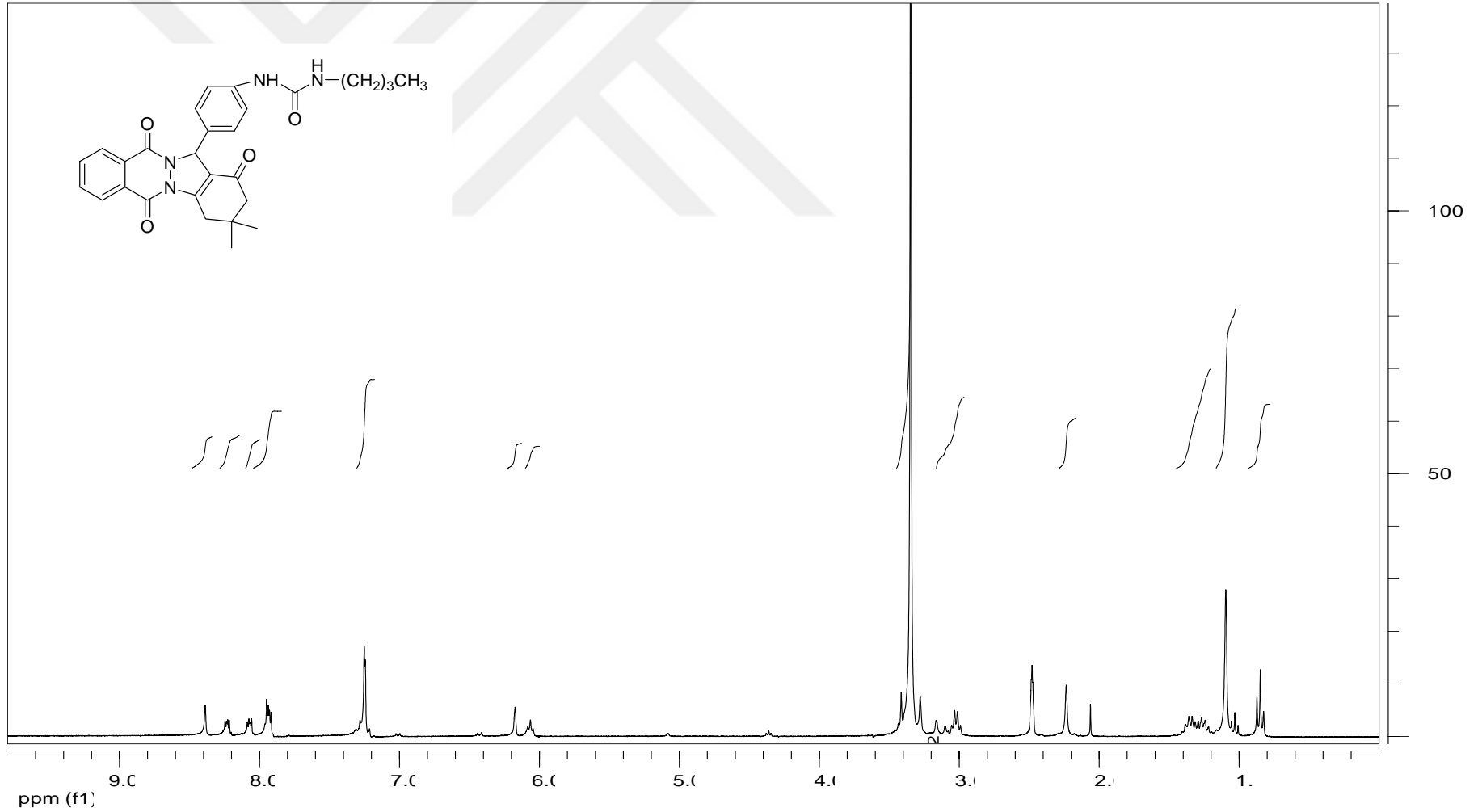
Ek Şekil 68. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-heksilüre (3u)'nun ¹H-NMR spektrumu



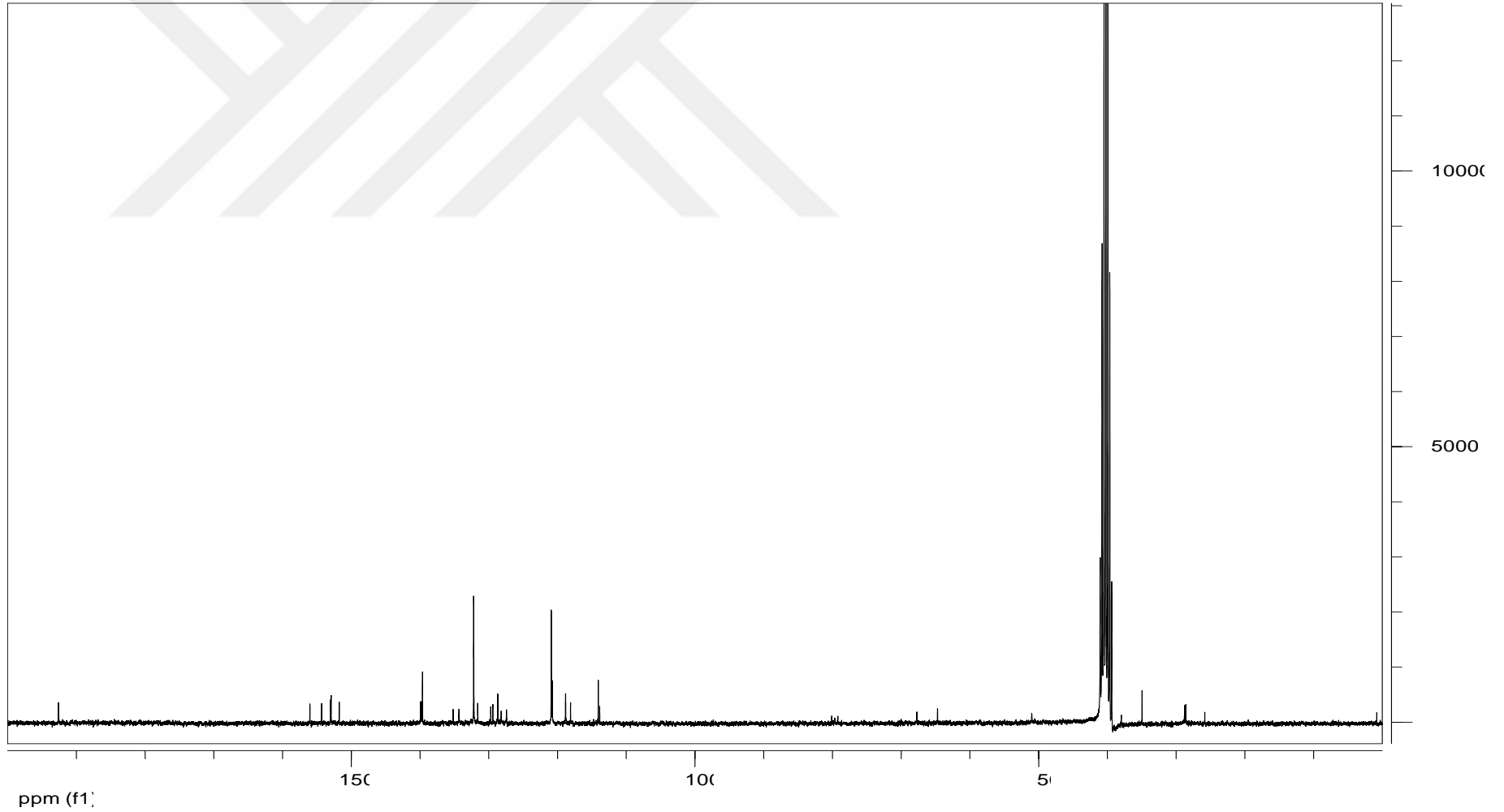
Ek Şekil 69. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-heksilüre (3u)'nun ^{13}C -NMR spektrumu



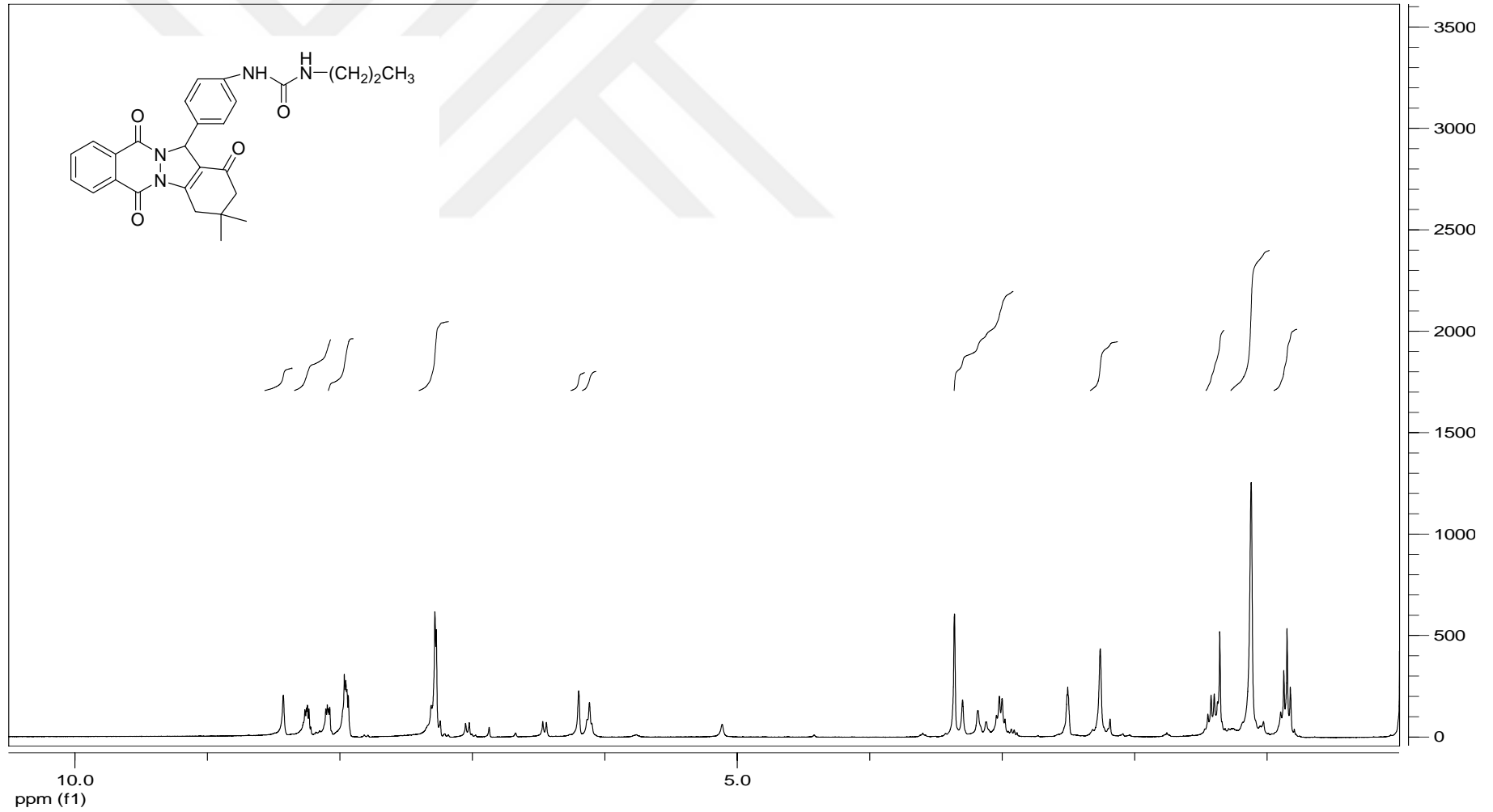
Ek Şekil 70. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-heksilüre (3u)'nun kütle spektrumu



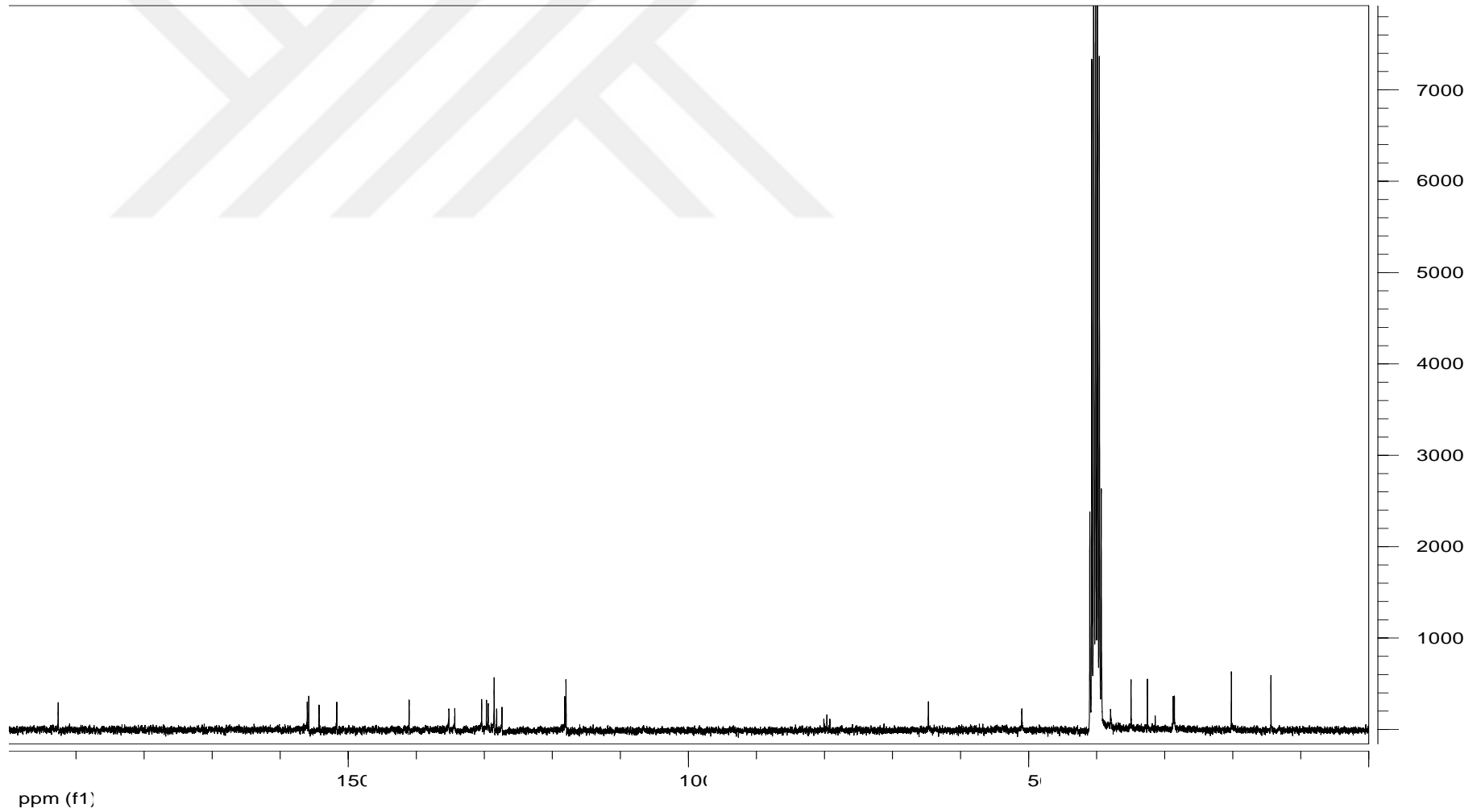
Ek Şekil 71. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-bütüüre (3ü)'nün ¹H-NMR spektrumu



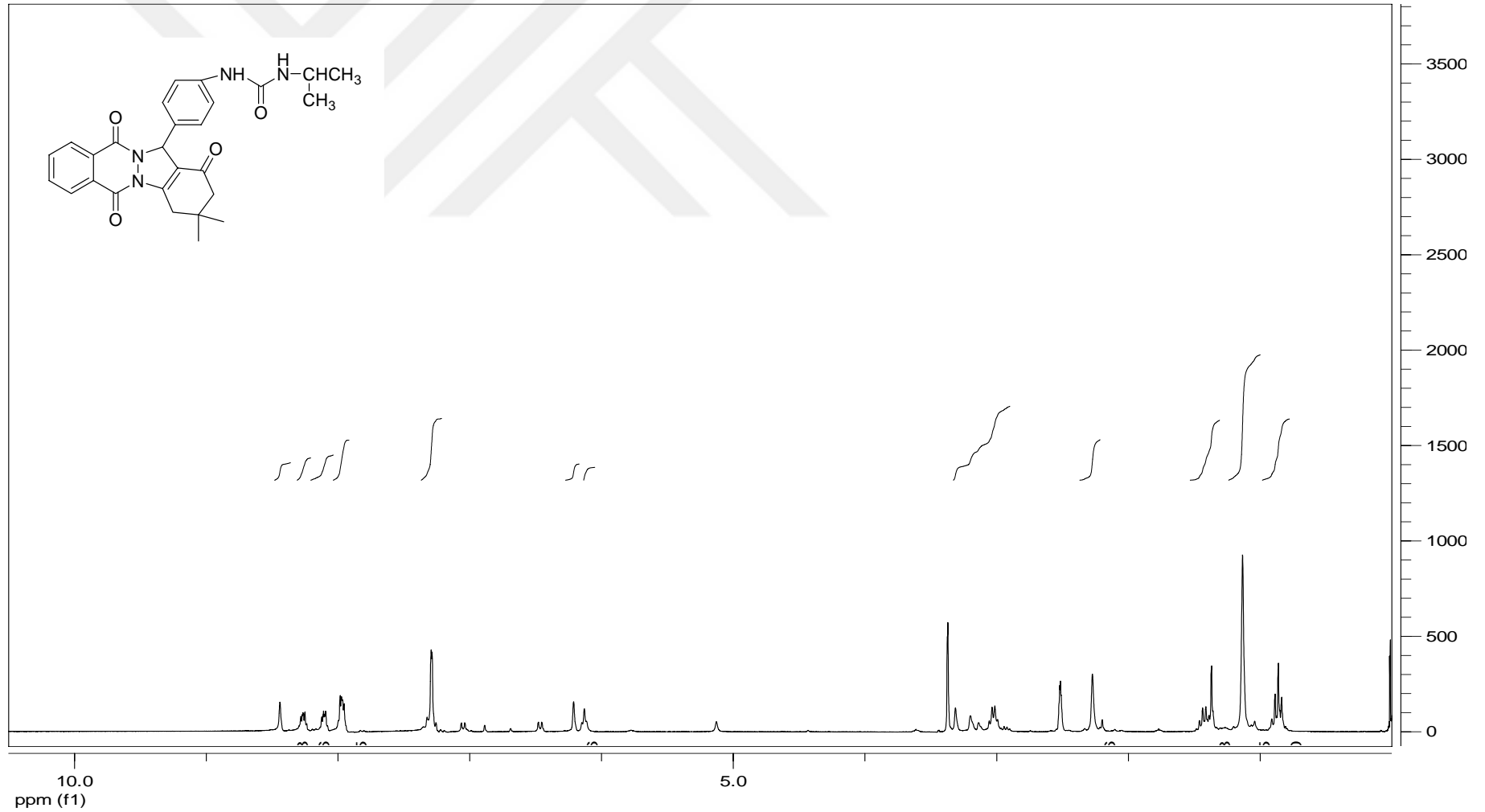
Ek Şekil 72. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-bütüüre (3ü)'nün ^{13}C -NMR spektrumu



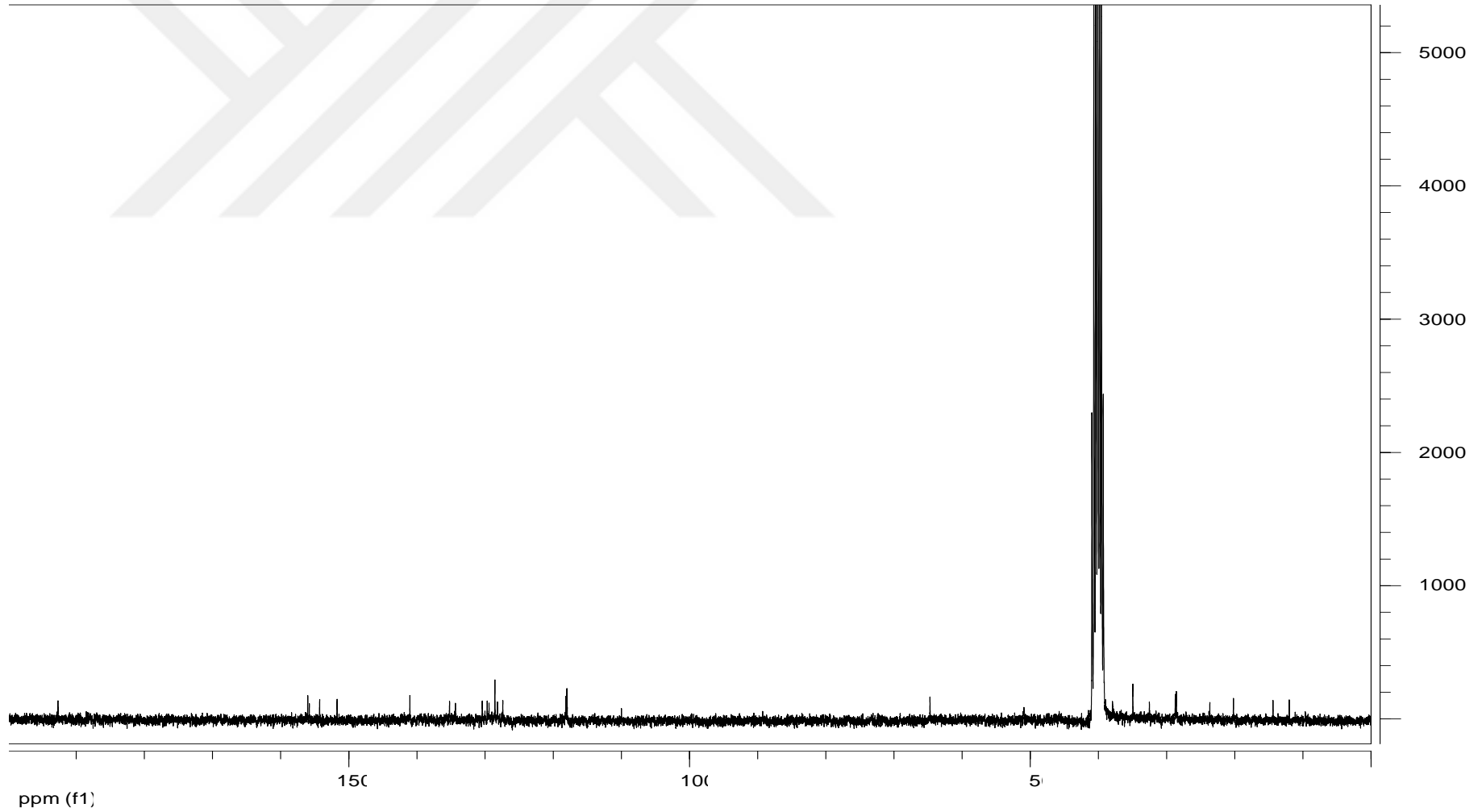
Ek Şekil 73. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-propilüre (3v)'nin ¹H-NMR spektrumu



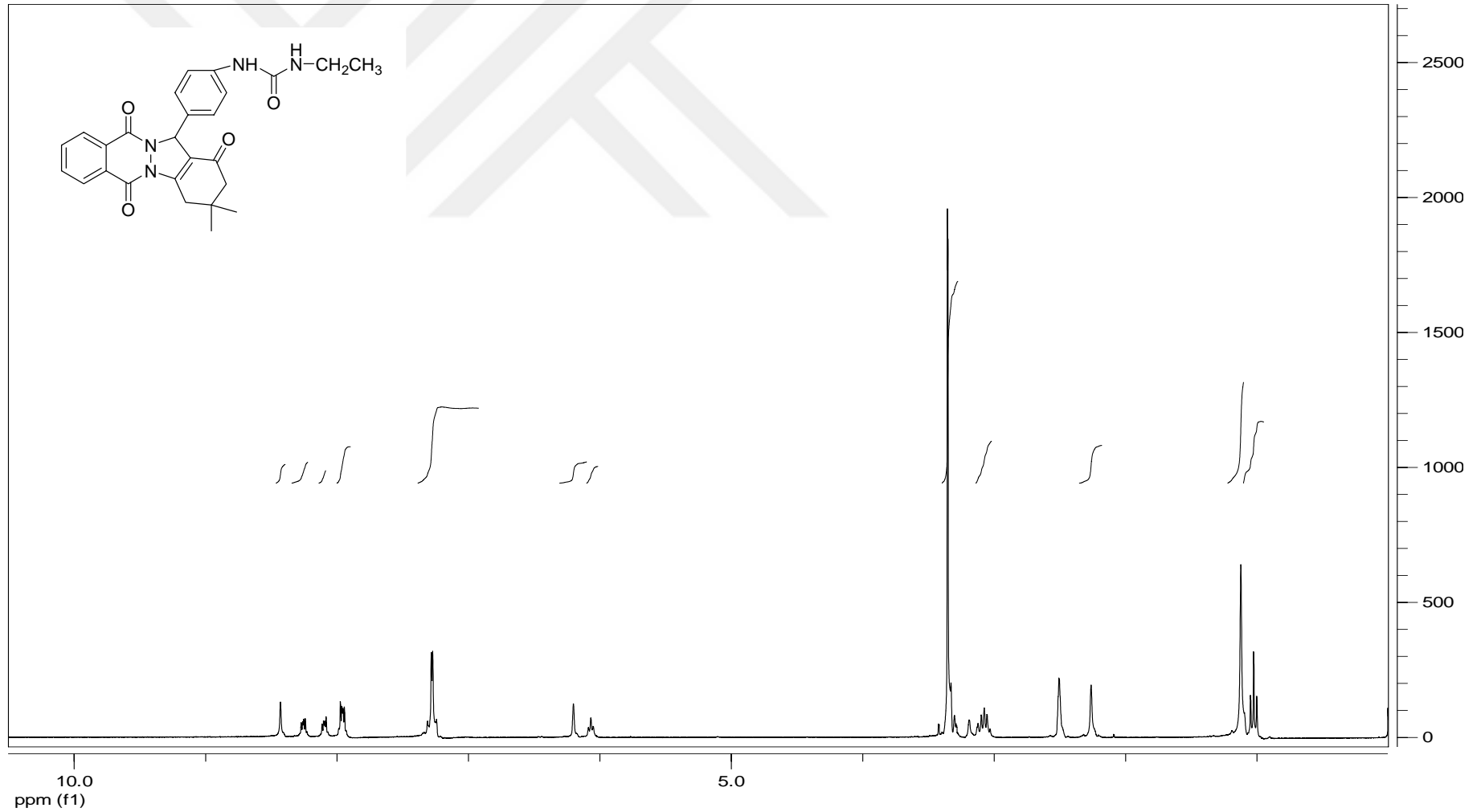
Ek Şekil 74. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-propilüre (3v)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



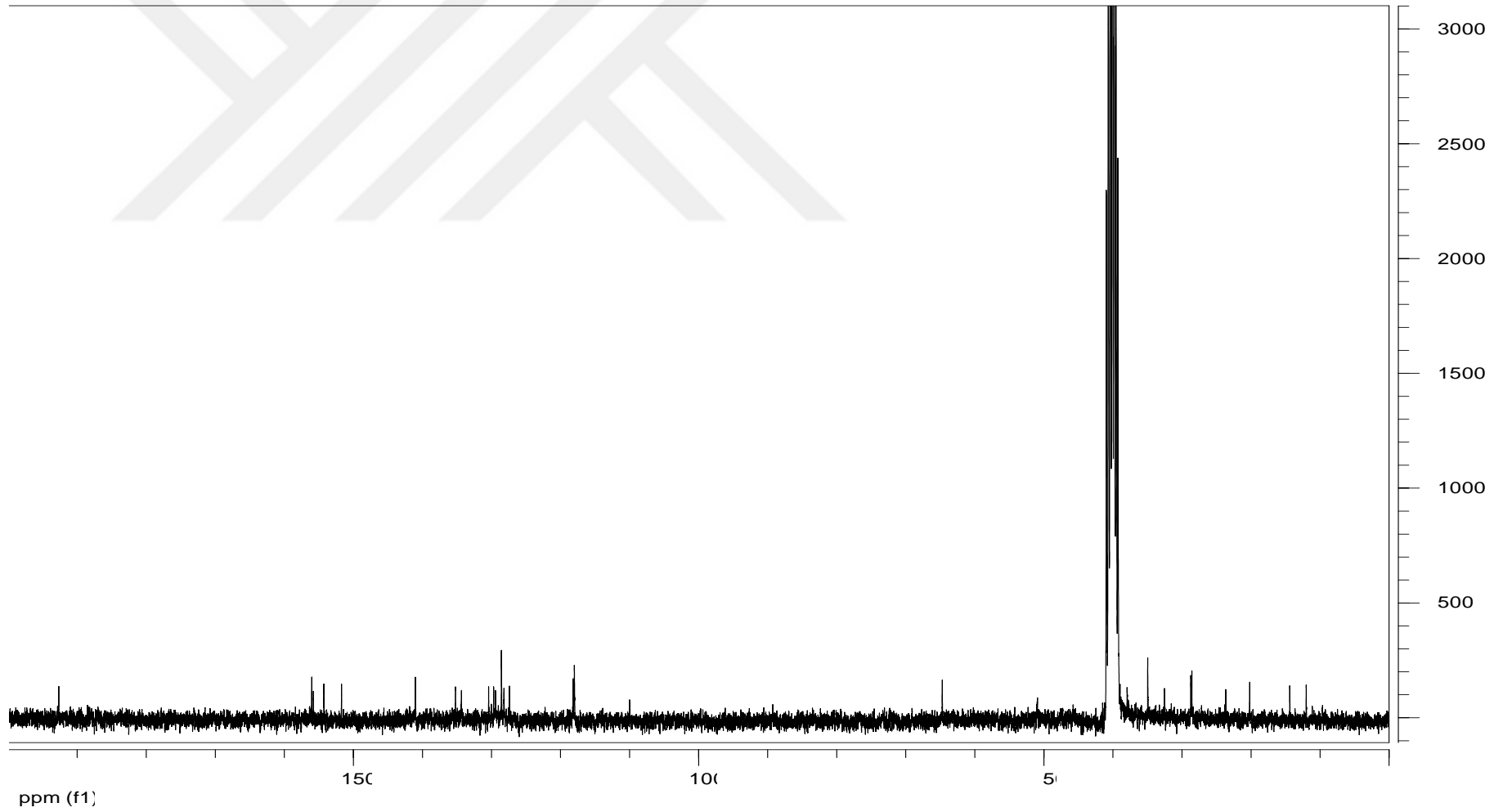
Ek Şekil 75. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-izopropilüre (3y)'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



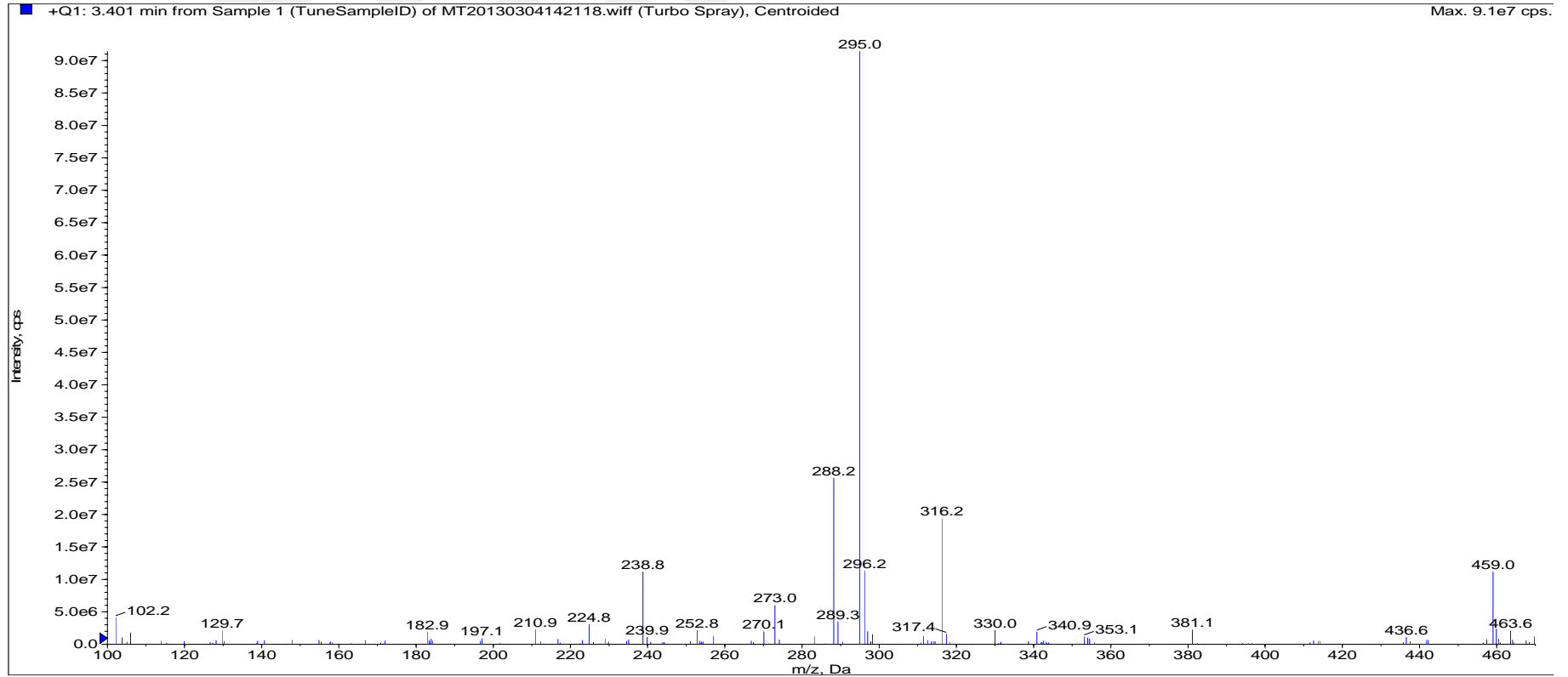
Ek Şekil 76. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-izopropilüre (3y)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



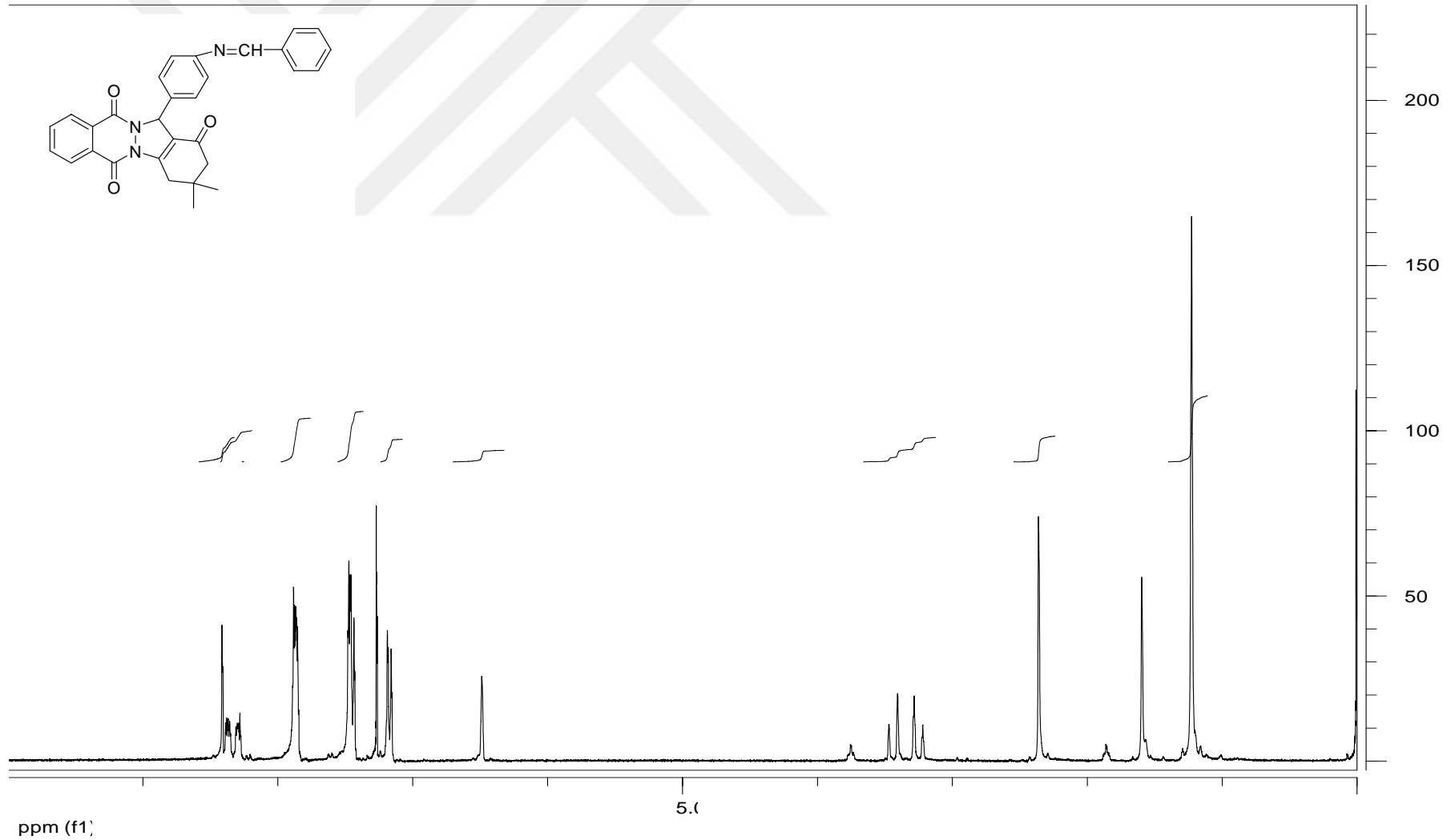
Ek Şekil 77. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-etilüre (3z)'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



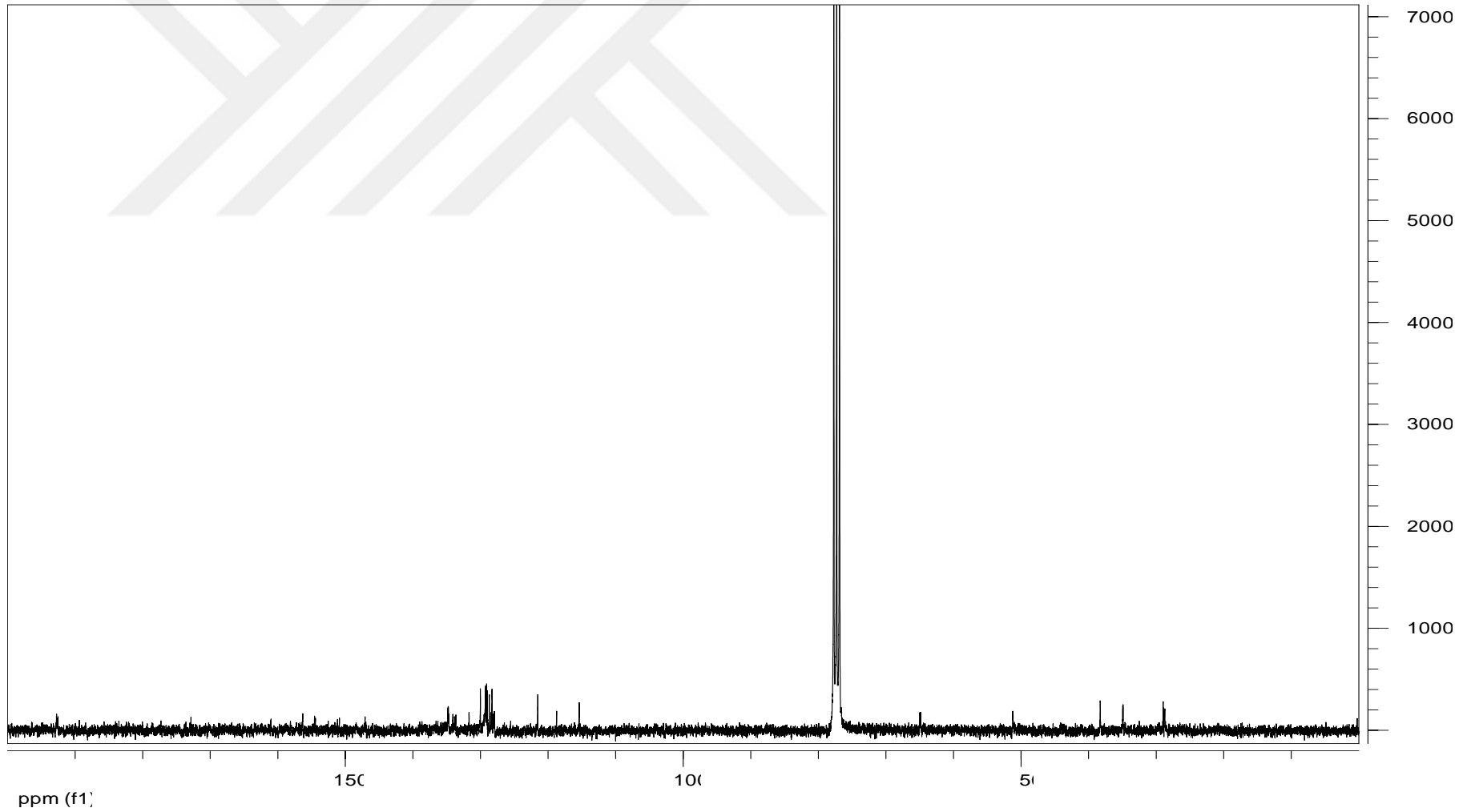
Ek Şekil 78. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-etilüre (3z)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



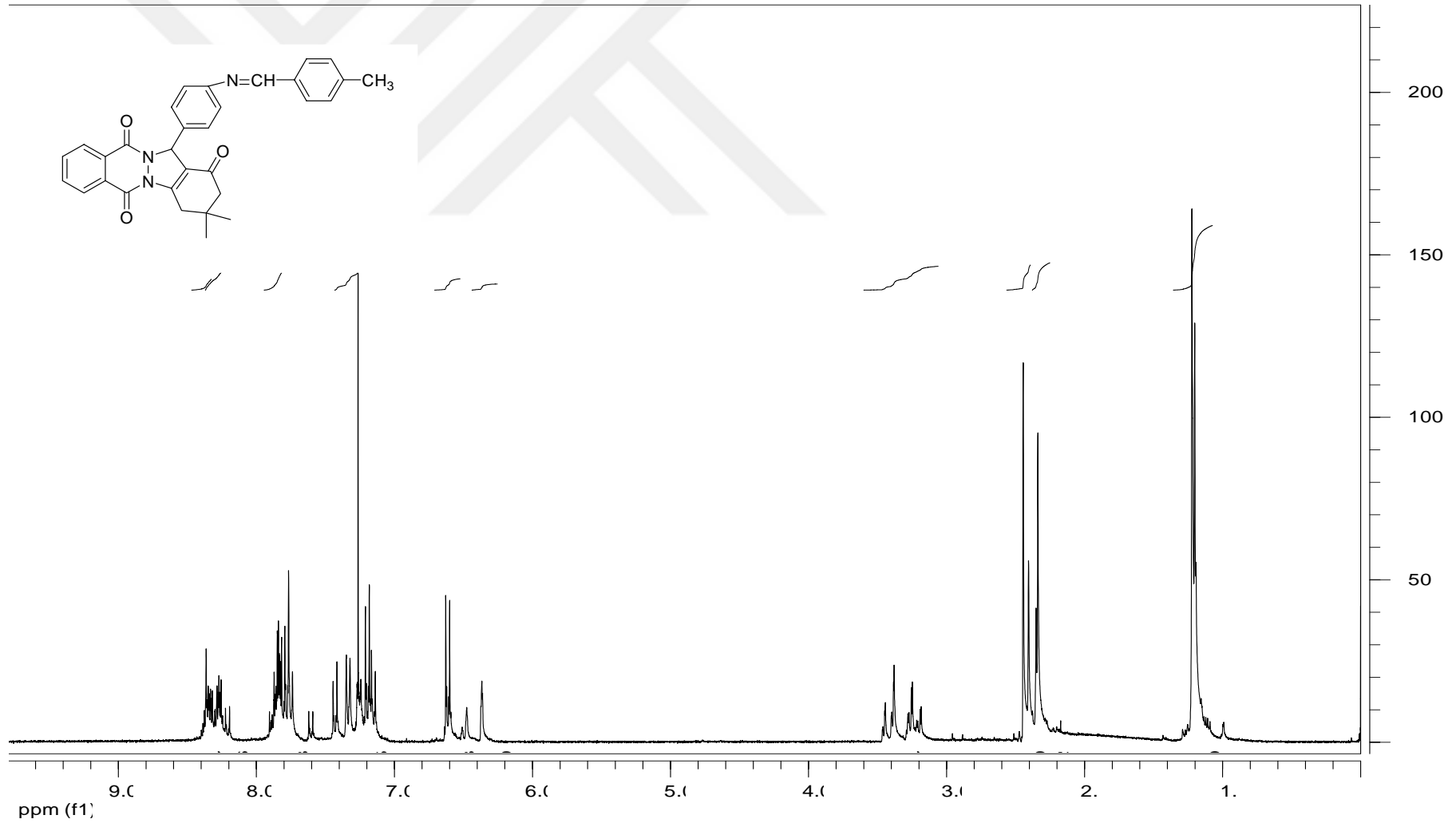
Ek Şekil 79. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6,11-triokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-3-etilüre (3z)'nin kütle spektrumu



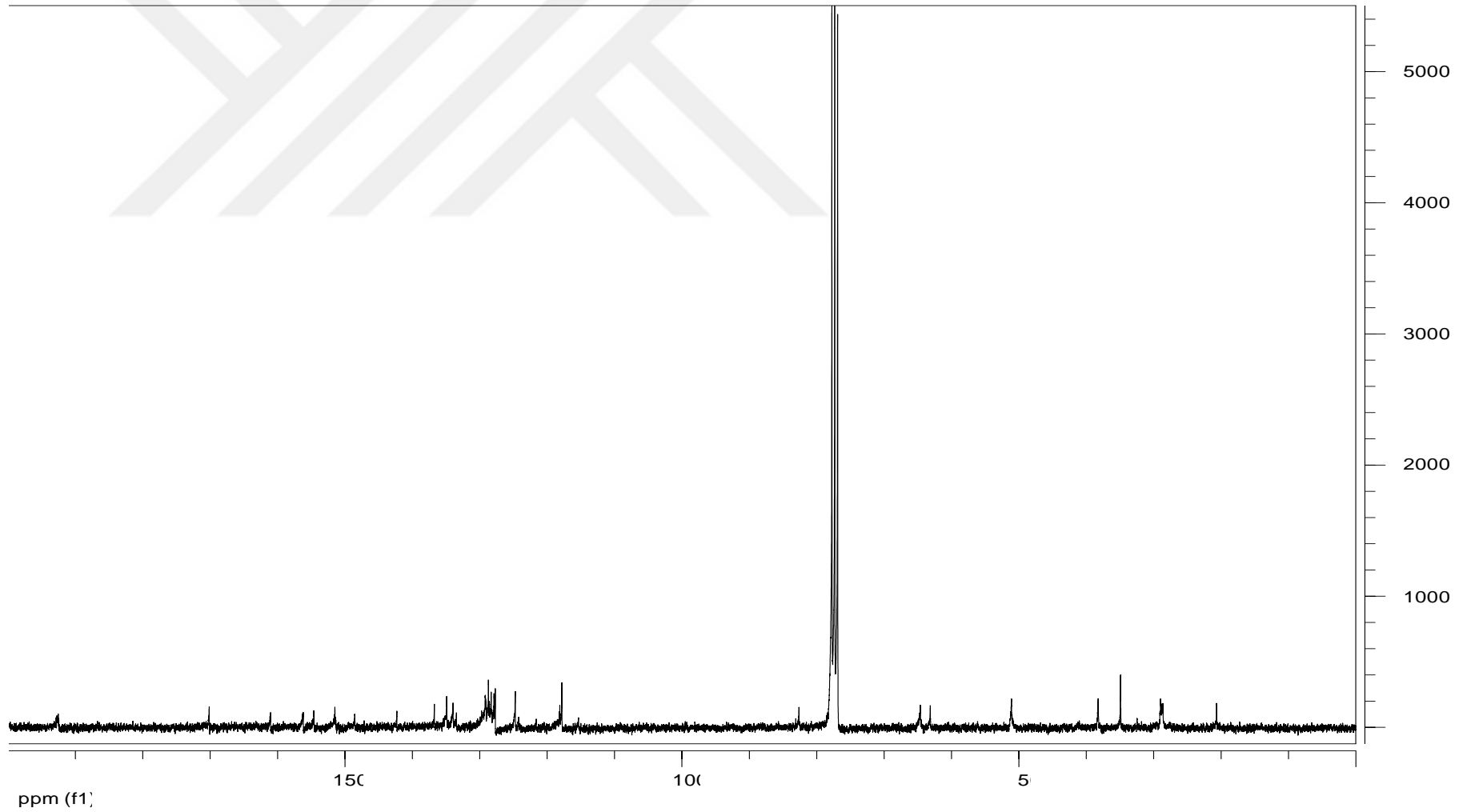
Ek Şekil 80. 13-(4-(benzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin1,6(11H,13H)-dion (4a)'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



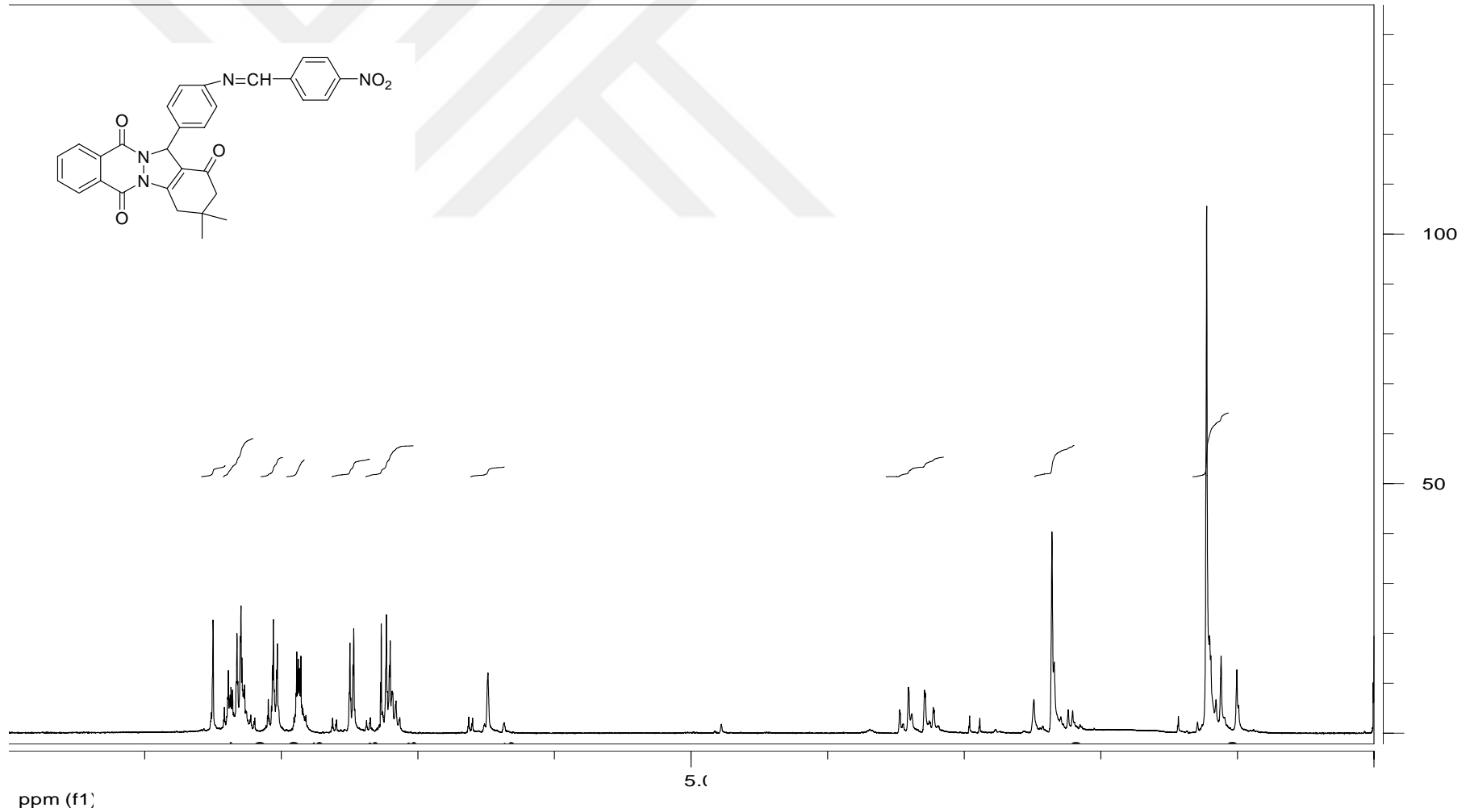
Ek Şekil 81. 13-(4-(benzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin1,6(11H,13H)-dion (4a)'nın ^{13}C -NMR spektrumu



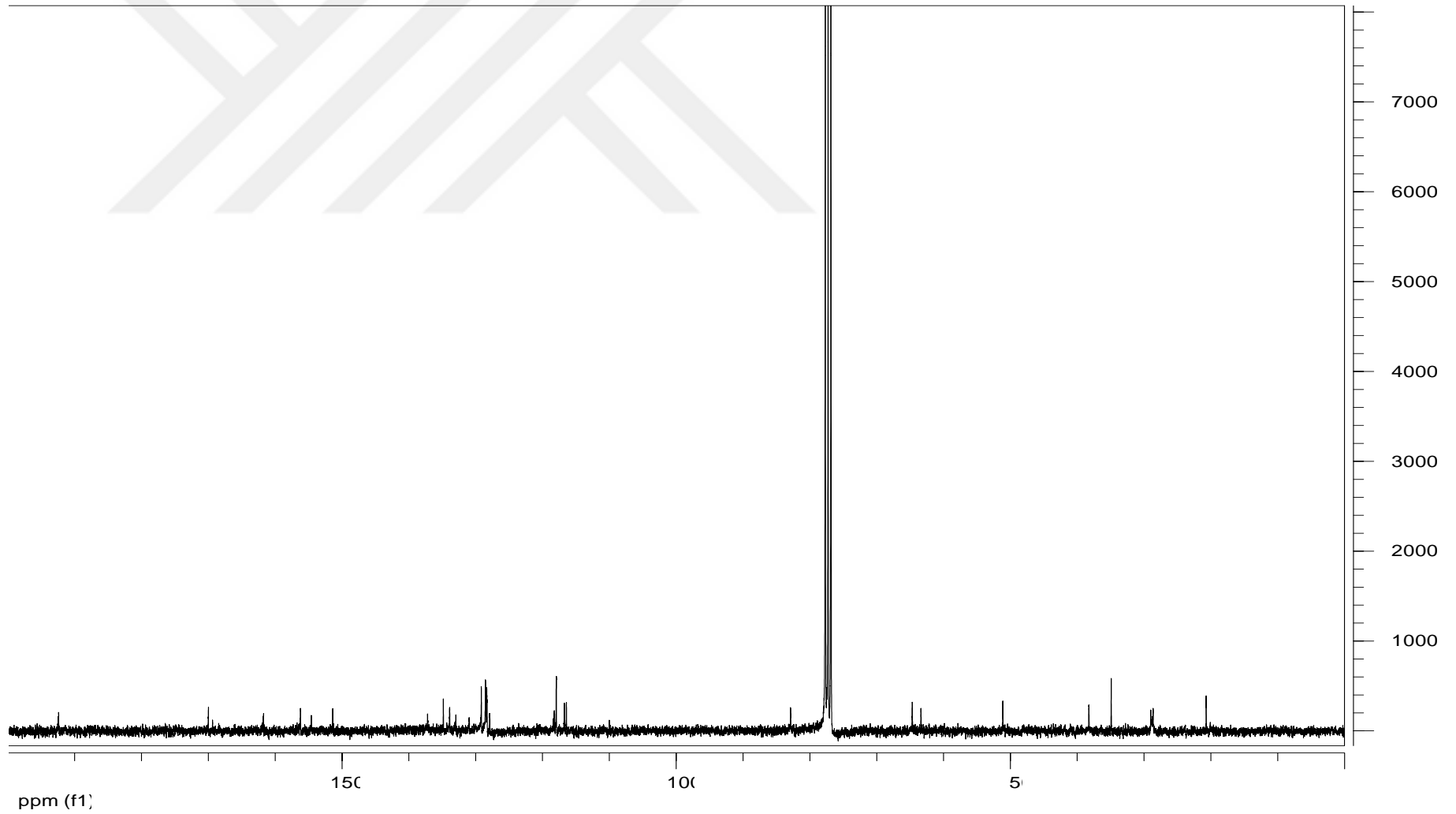
Ek Şekil 82. 13-(4-(p-tolilbenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4b) 'nin ¹H-NMR spektrumu



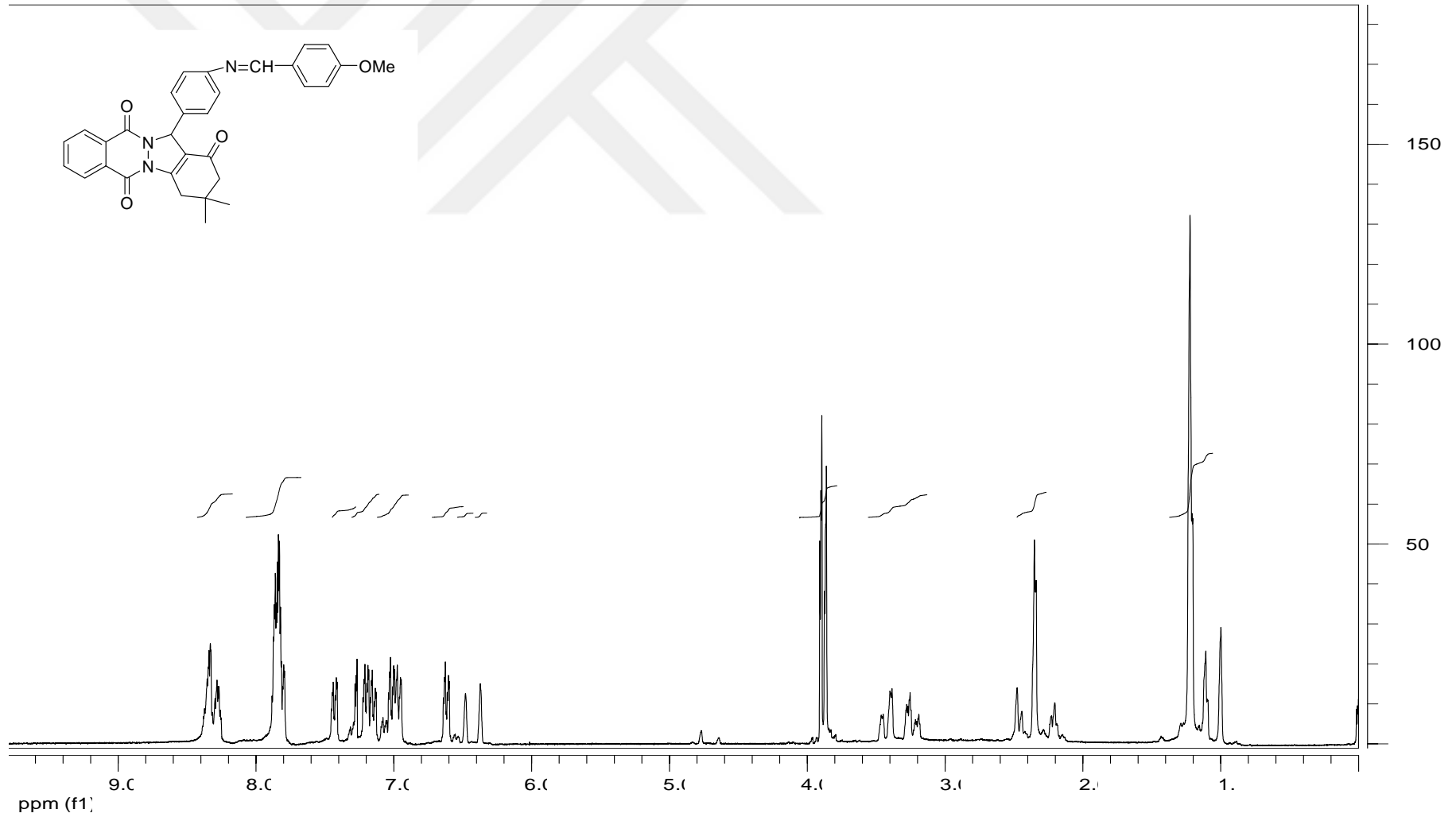
Ek Şekil 83. 13-(4-(p-tolilbenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4b) 'nin ^{13}C -NMR spektrumu



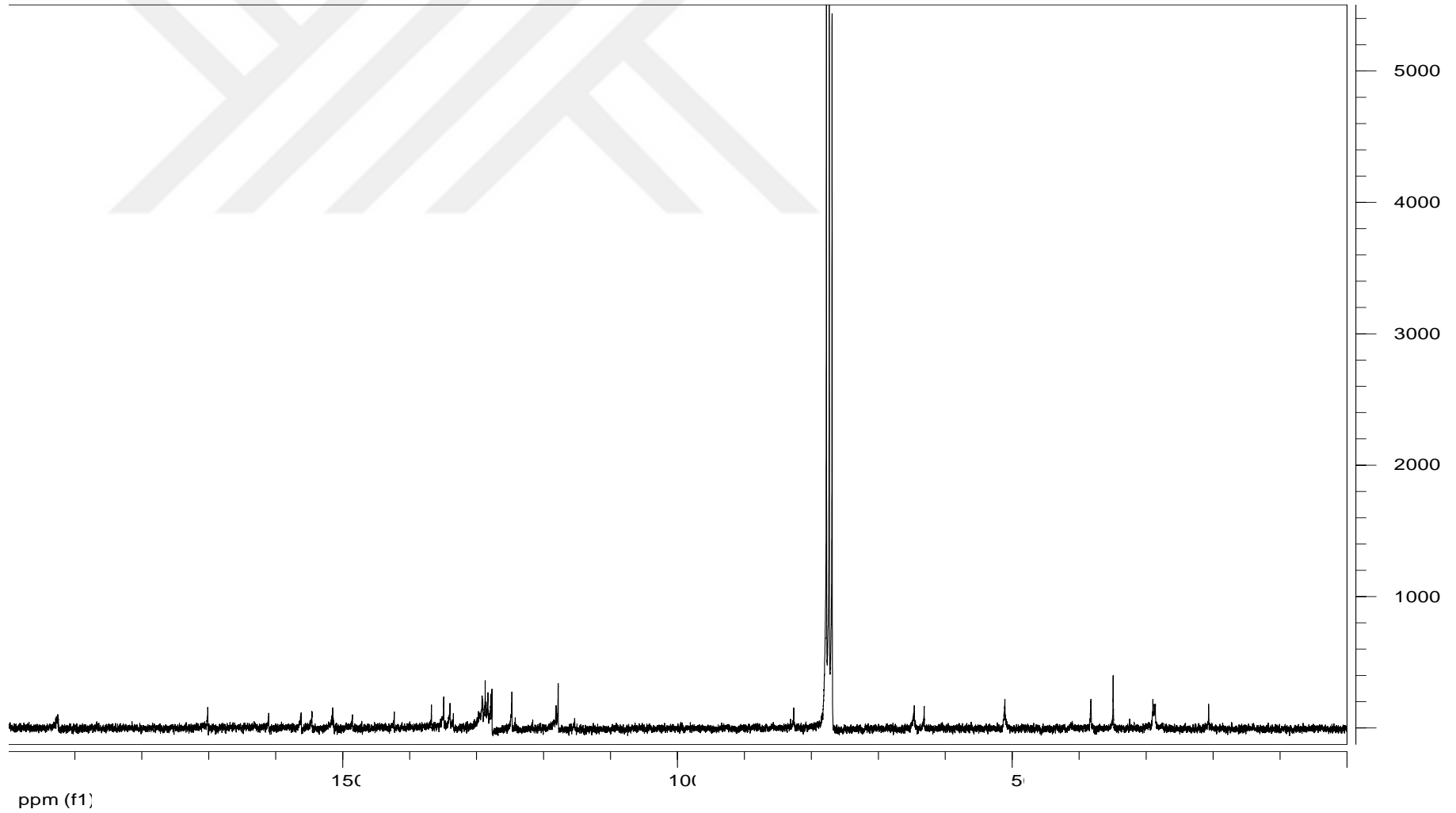
Ek Şekil 84. 13-(4-(4-nitrobenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4c) 'nin ¹H-NMR spektrumu



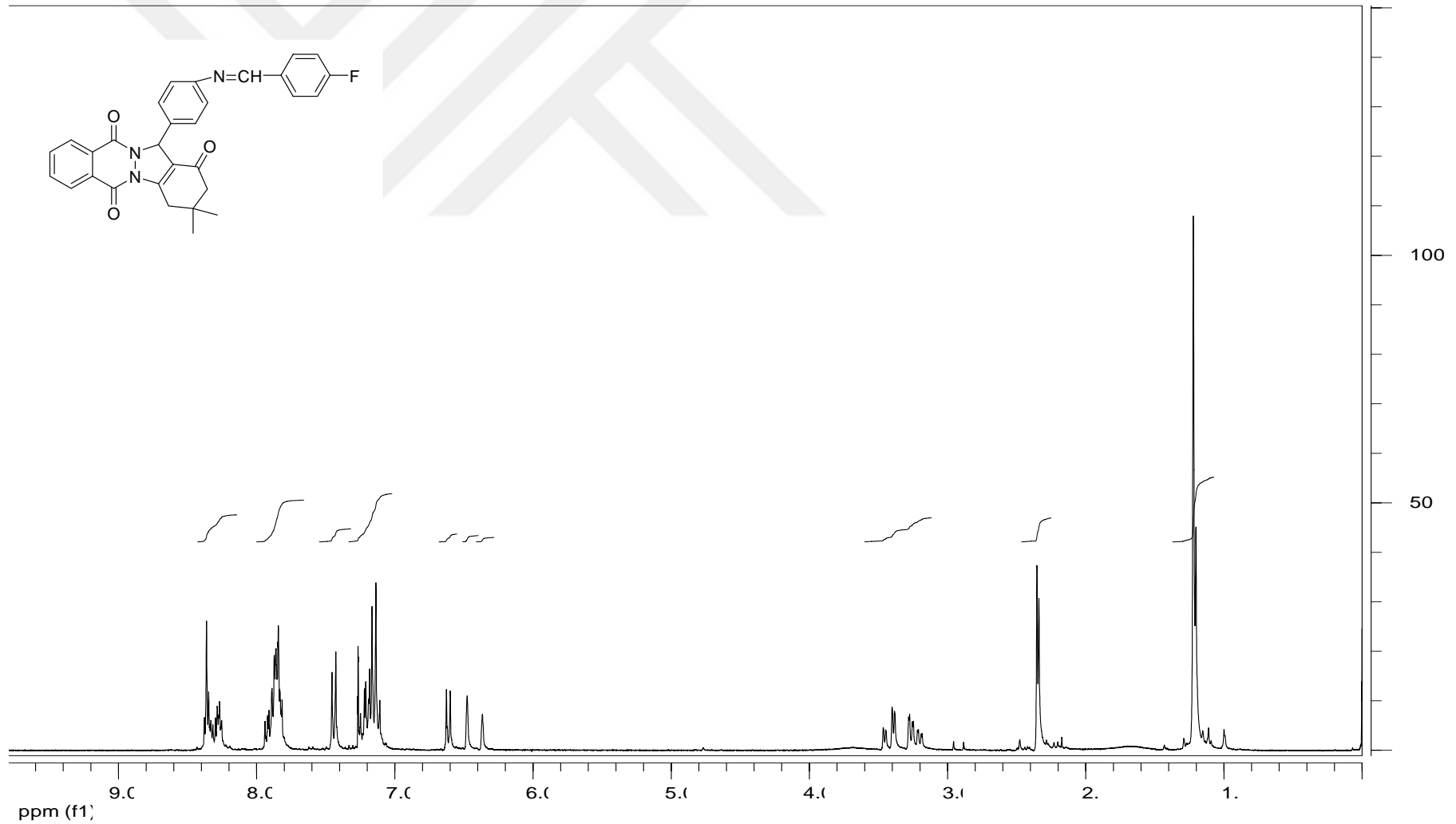
Ek Şekil 85. 13-(4-(4-nitrobenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4c) 'nin ^{13}C -NMR spektrumu



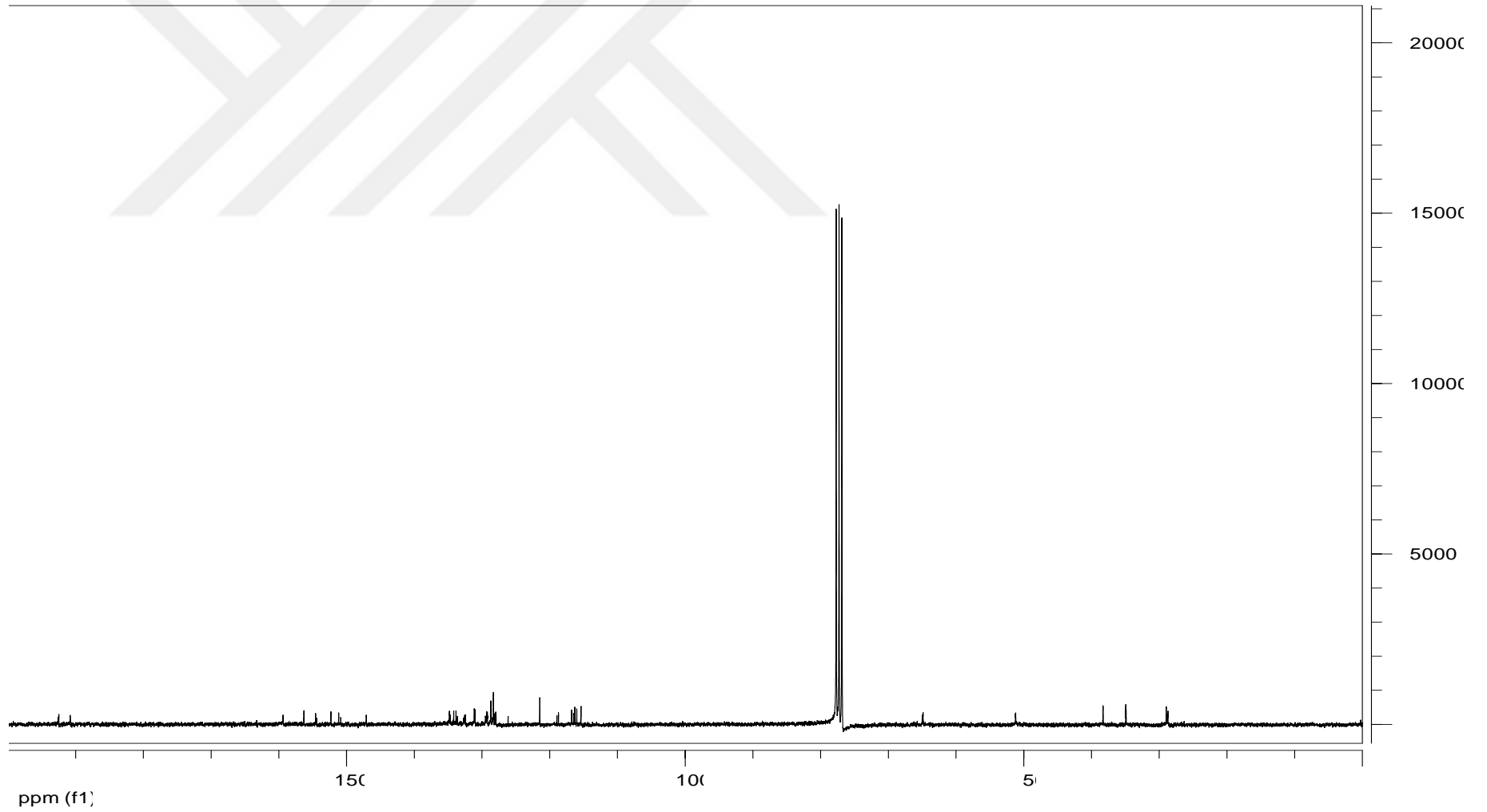
Ek Şekil 86. 13-(4-(4-metoksibenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4d) 'nin ¹H-NMR spektrumu



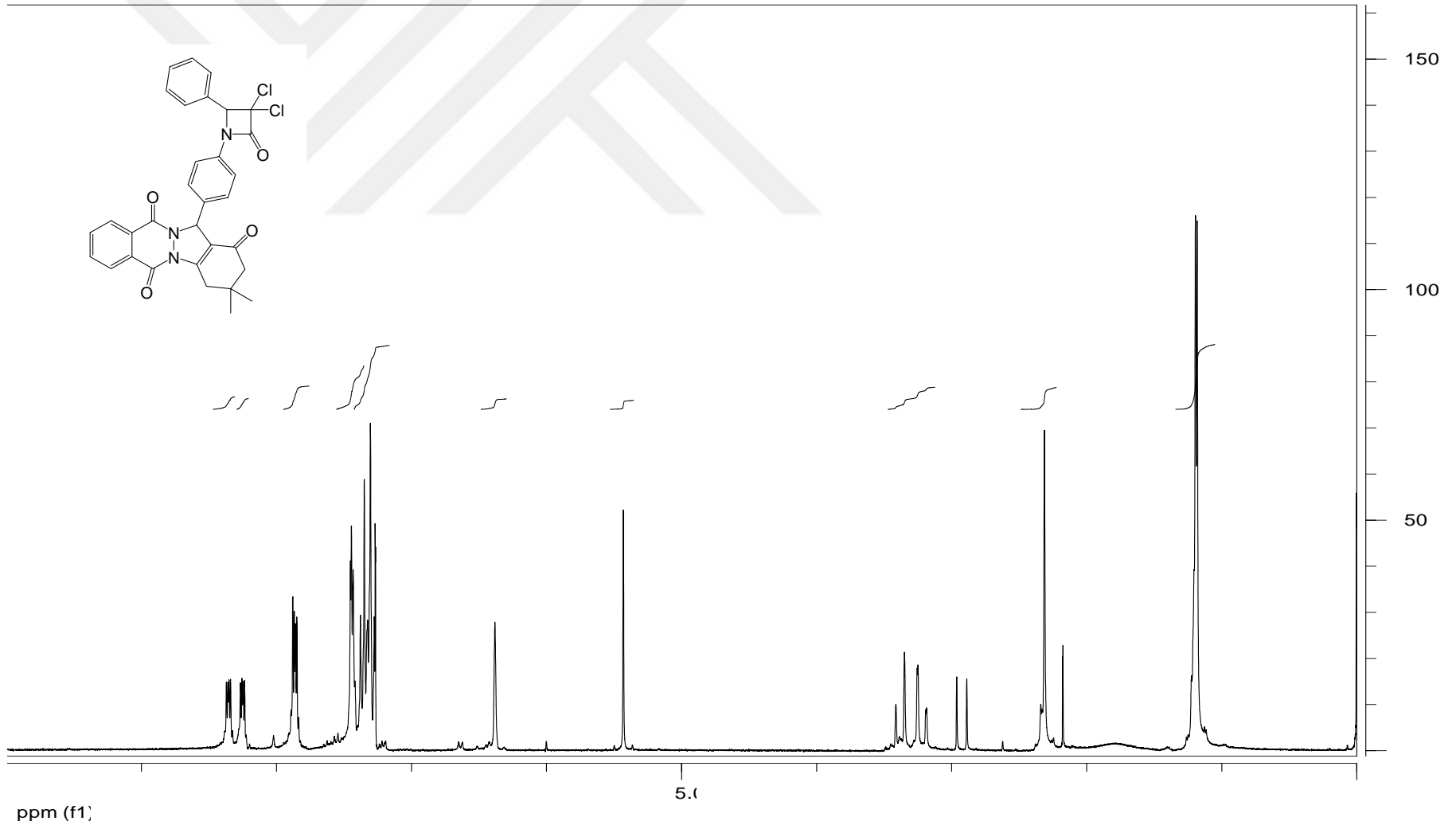
Ek Şekil 87. 13-(4-(4-metoksibenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4d) 'nin ^{13}C -NMR spektrumu



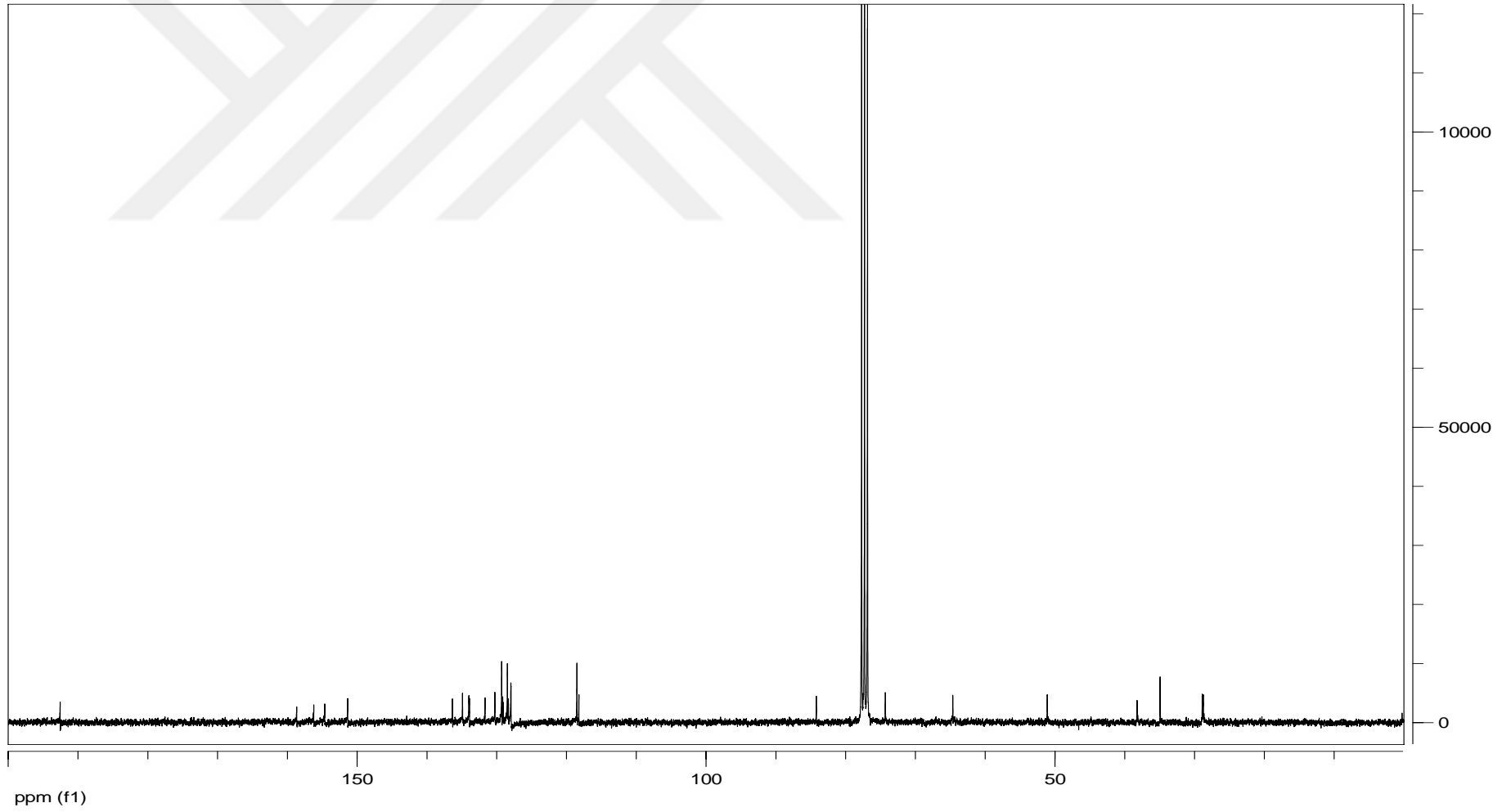
Ek Şekil 88. 13-(4-(4-florobenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4e) 'nin ¹H-NMR spektrumu



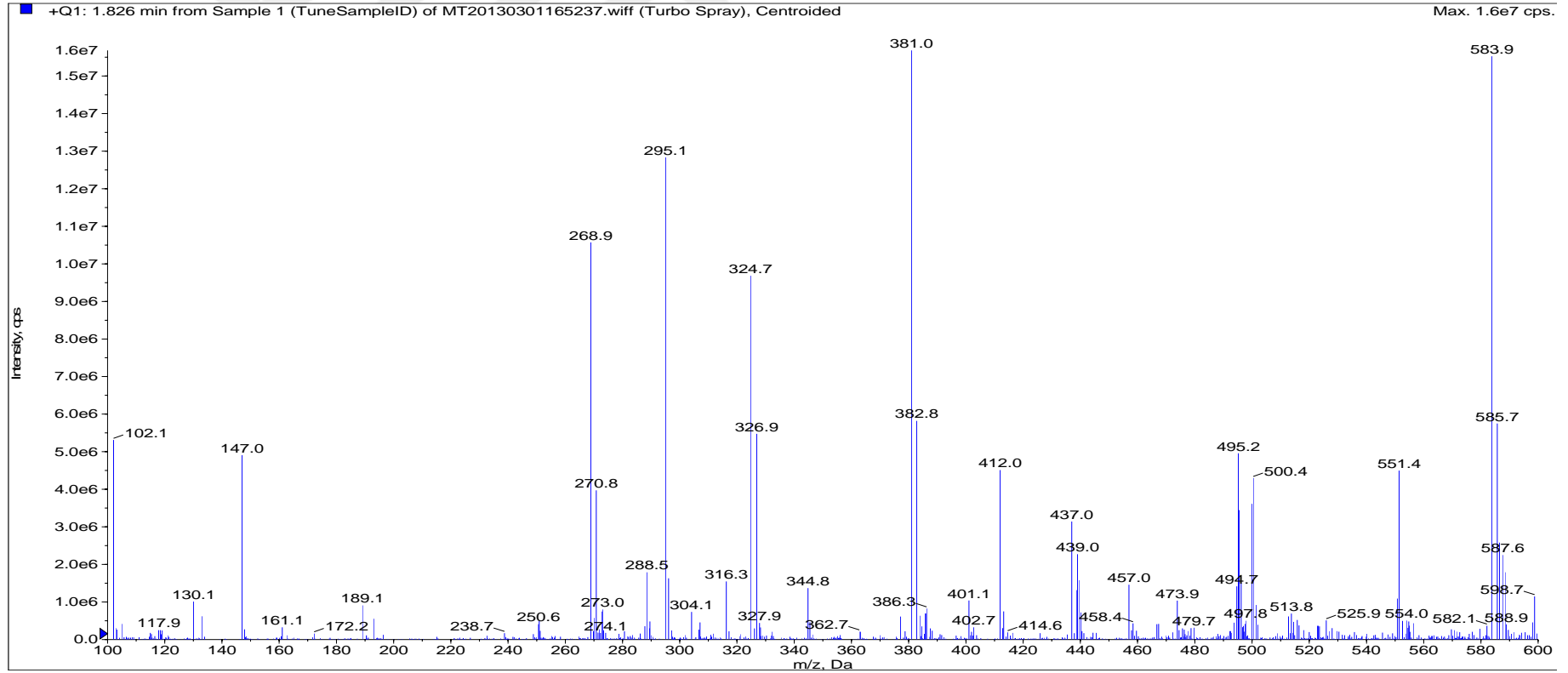
Ek Şekil 89. 13-(4-(4-florobenzilidinamino)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (4e) 'nin ¹³C- NMR spektrumu



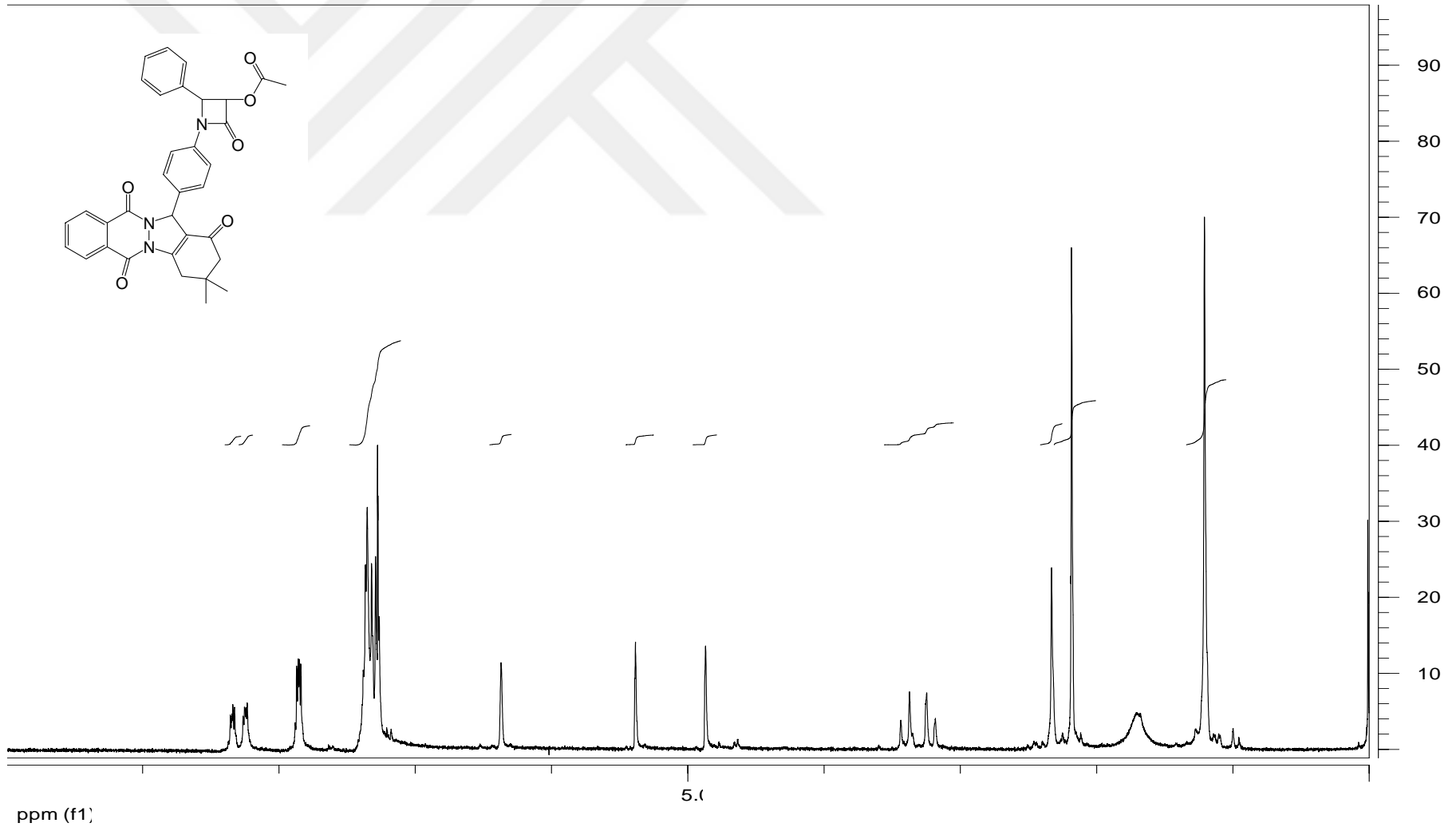
Ek Şekil 90. 13-(4-(3,3-dikloro-2-fenilazetidin-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5a)'nın ¹H-NMR spektrumu



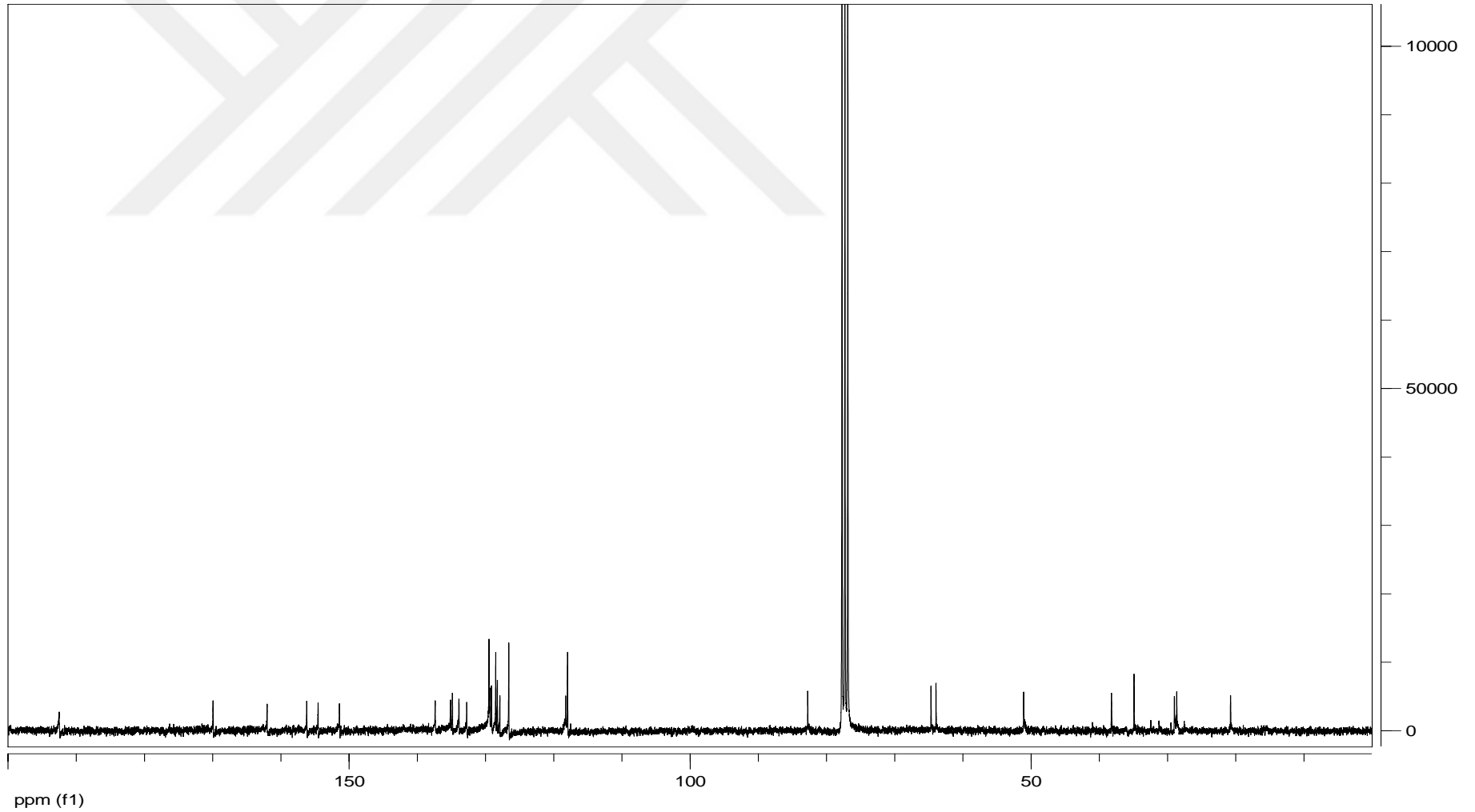
Ek Şekil 91. 13-(4-(3,3-dikloro-2-fenilazetidin-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5a)'nın ^{13}C -NMR spektrumu



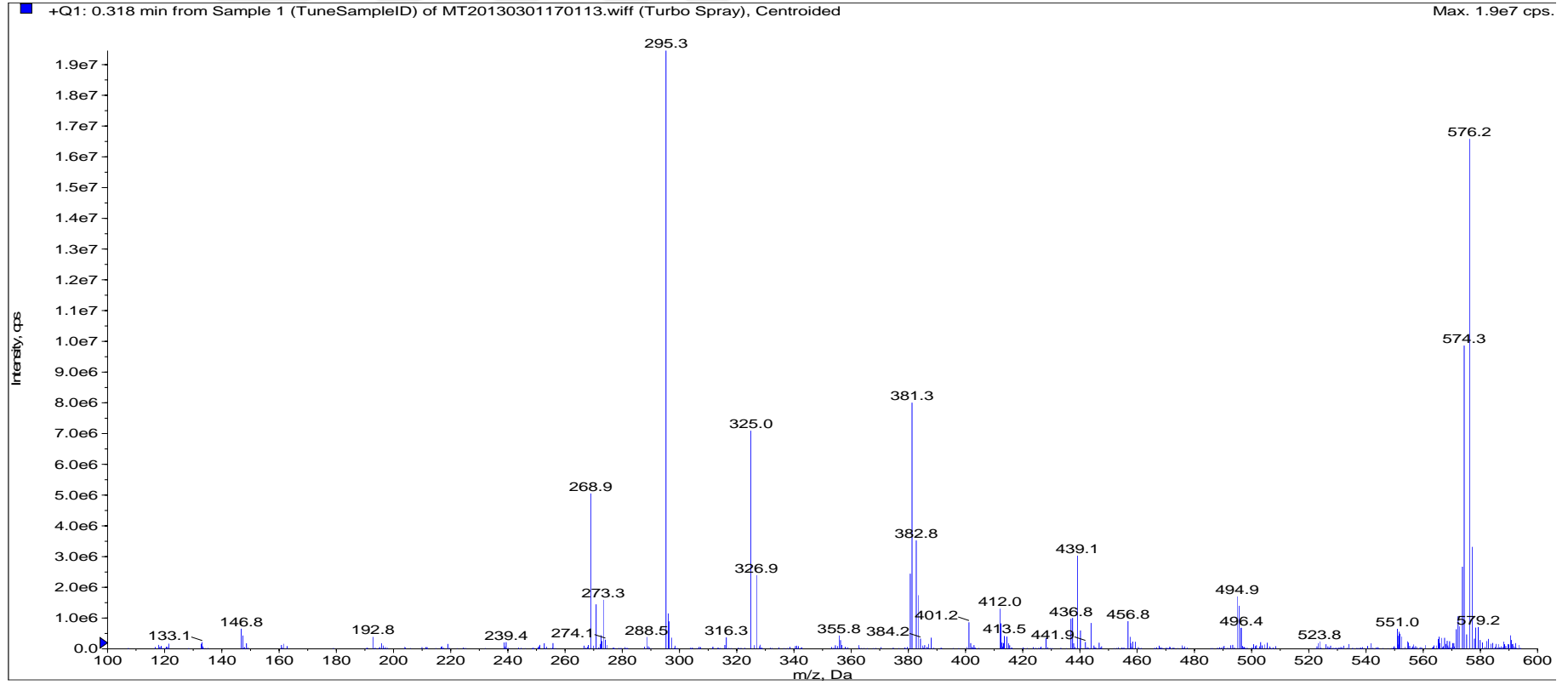
Ek Şekil 92. 13-(4-(3,3-dikloro-2-fenilazetidin-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5a)'nın kütle spektrumu



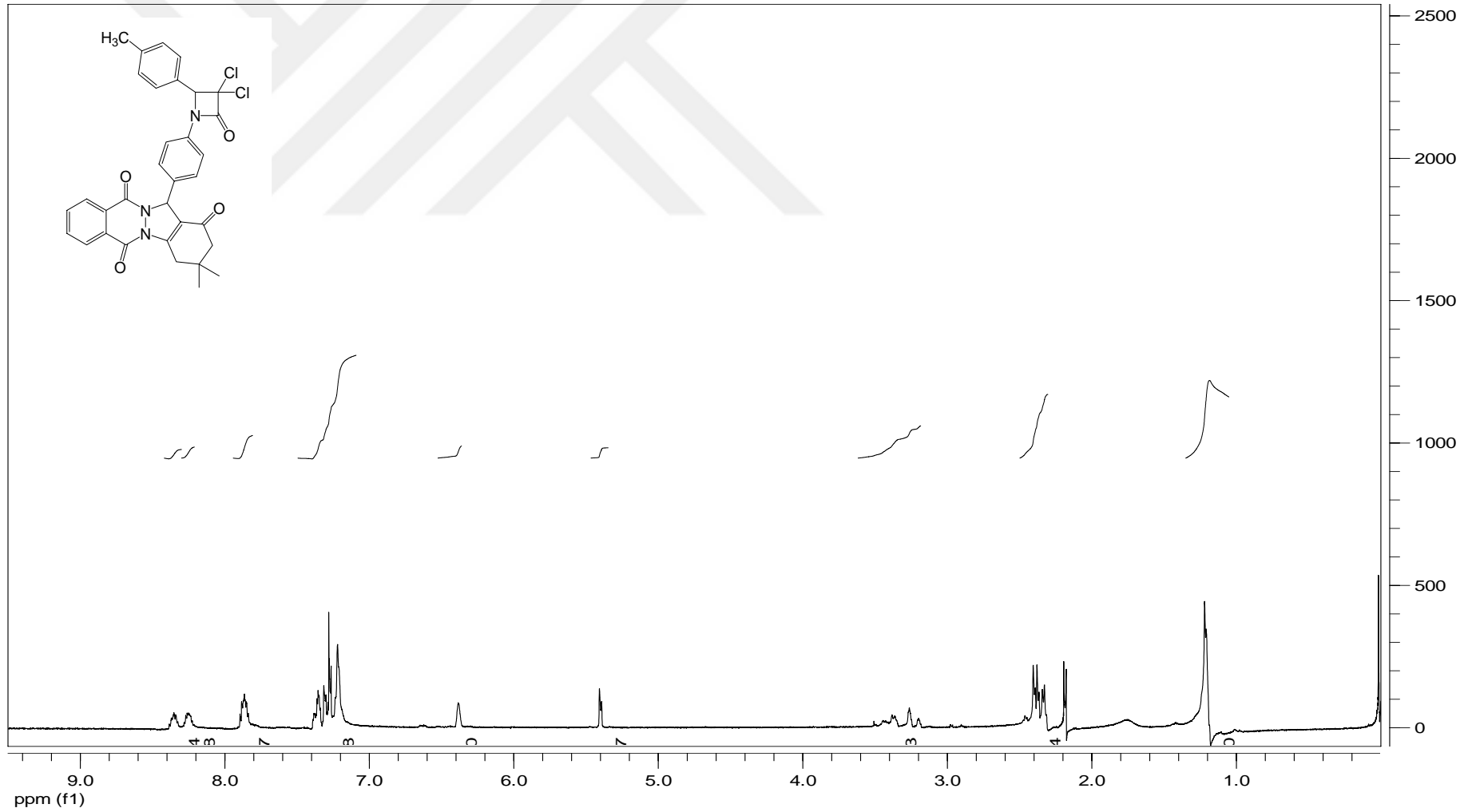
Ek Şekil 93. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-dikso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-fenilazetidin-3-il asetat (5b)'ni H-NMR spektrumu



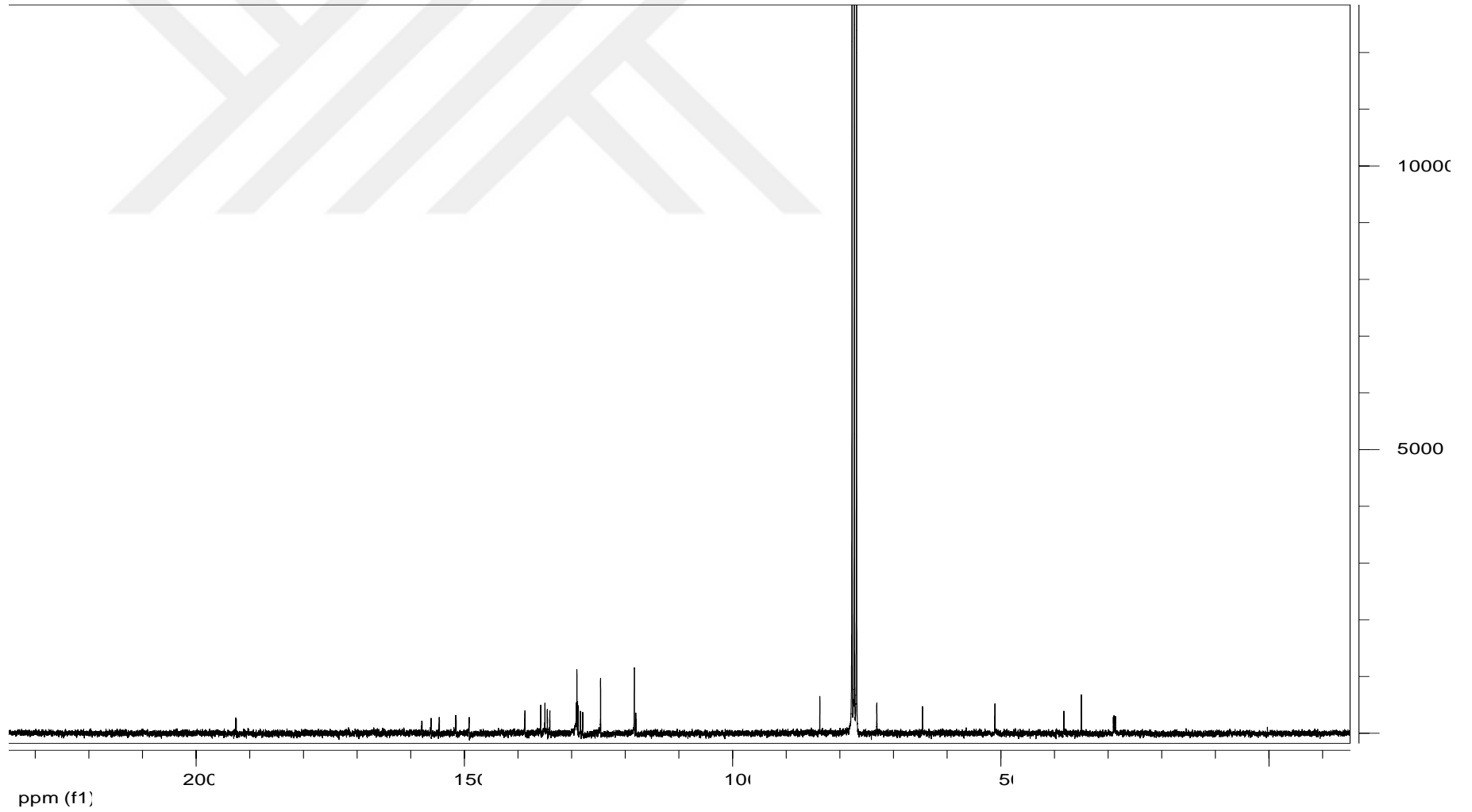
Ek Şekil 94. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-fenilazetidin-3-il asetat (5b)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



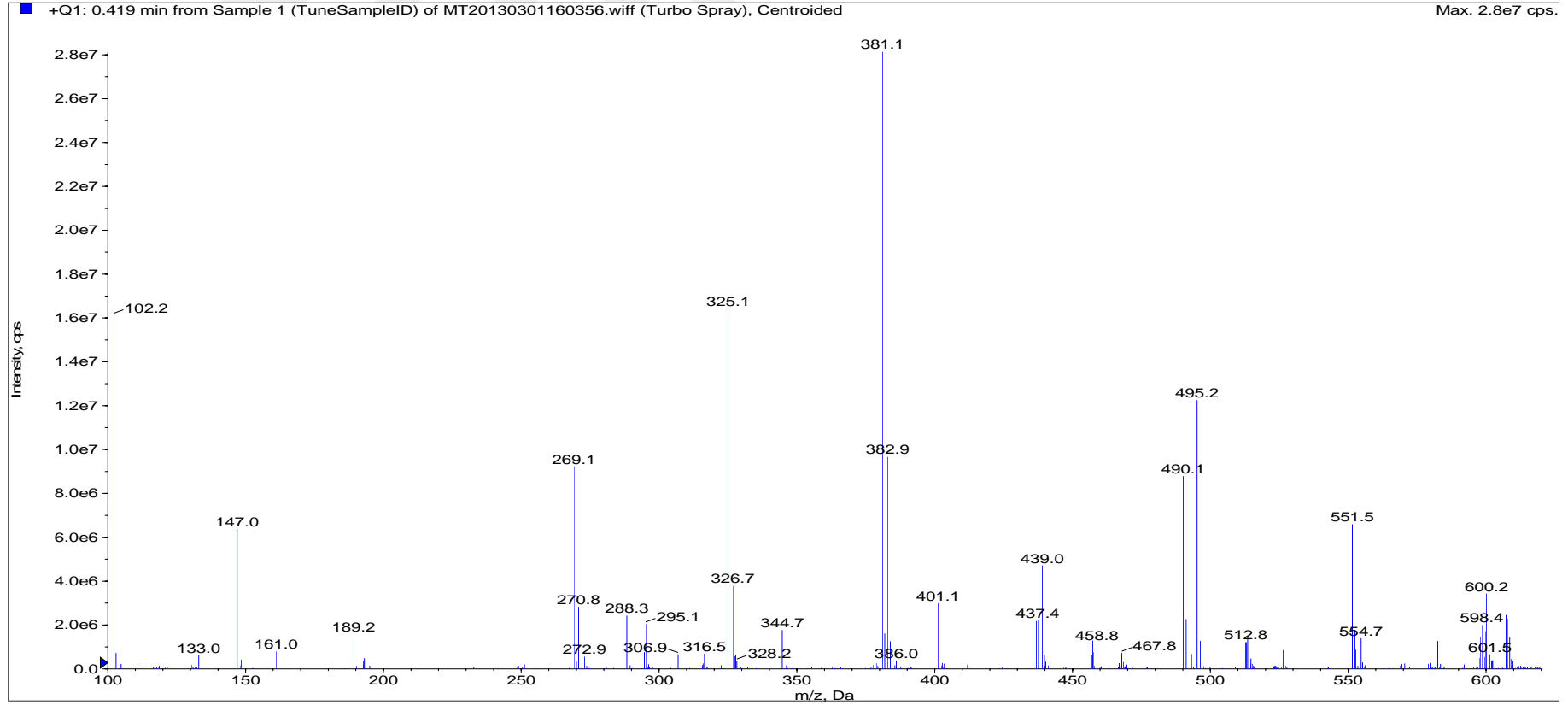
Ek Şekil 95. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-dioksa-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-fenilazetidin-3-il asetat (5b)'nin kütle spektrumu



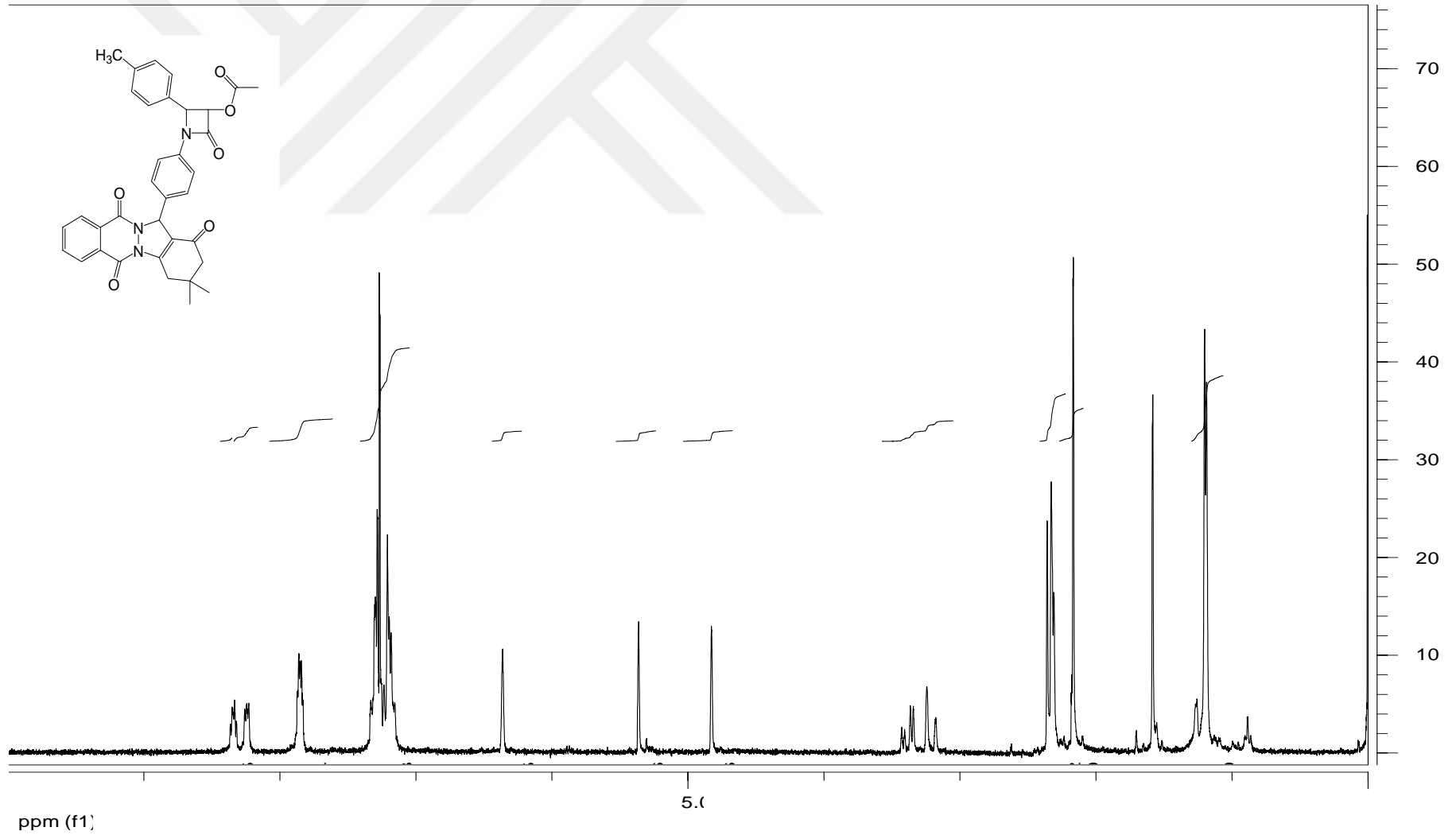
Ek Şekil 96. 13-(4-(3,3-dikloro-2-p-tolilazetidin-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5c)'nin ¹H-NMR spektrumu



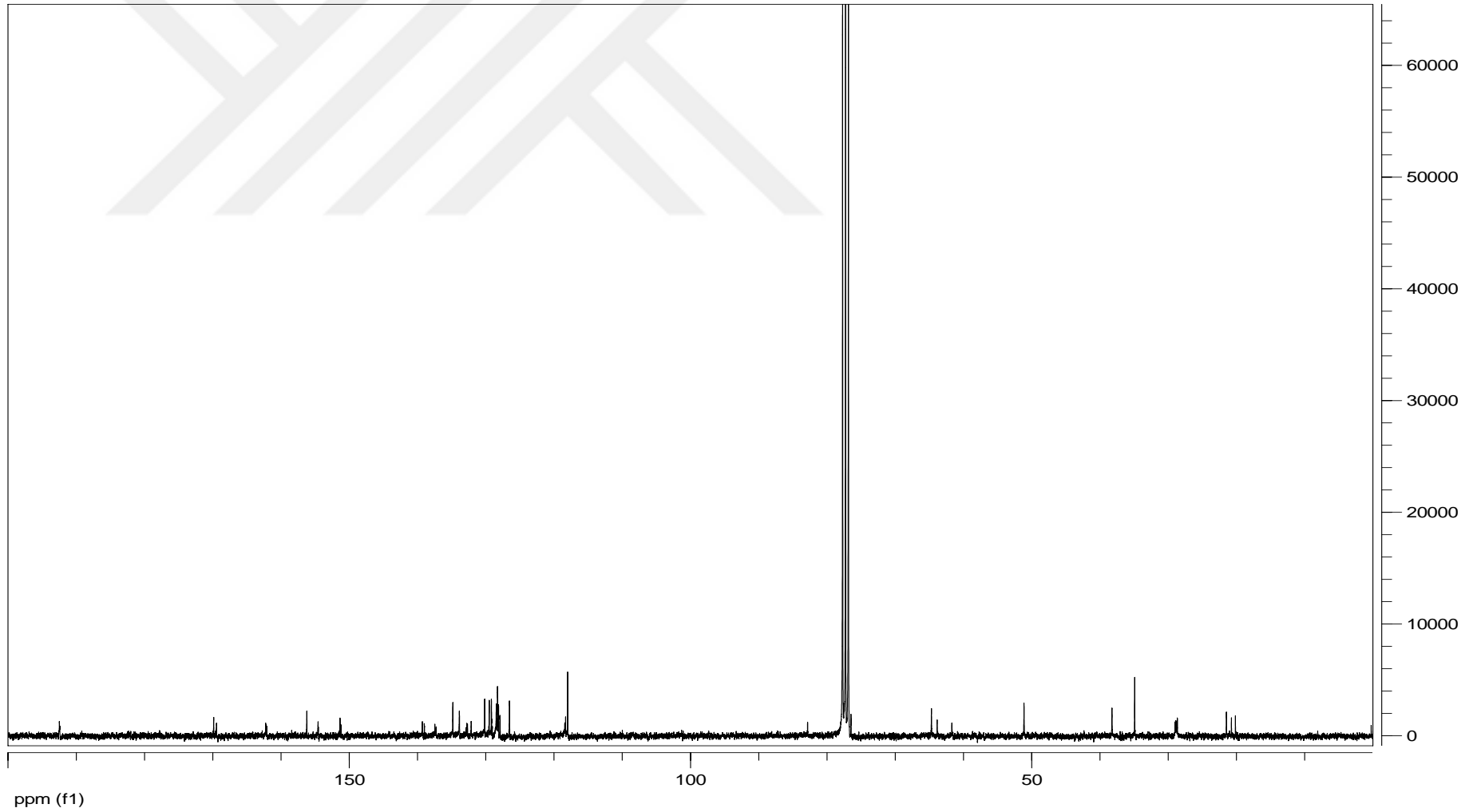
Ek Şekil 97. 13-(4-(3,3-dikloro-2-p-tolilazetid-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5c)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



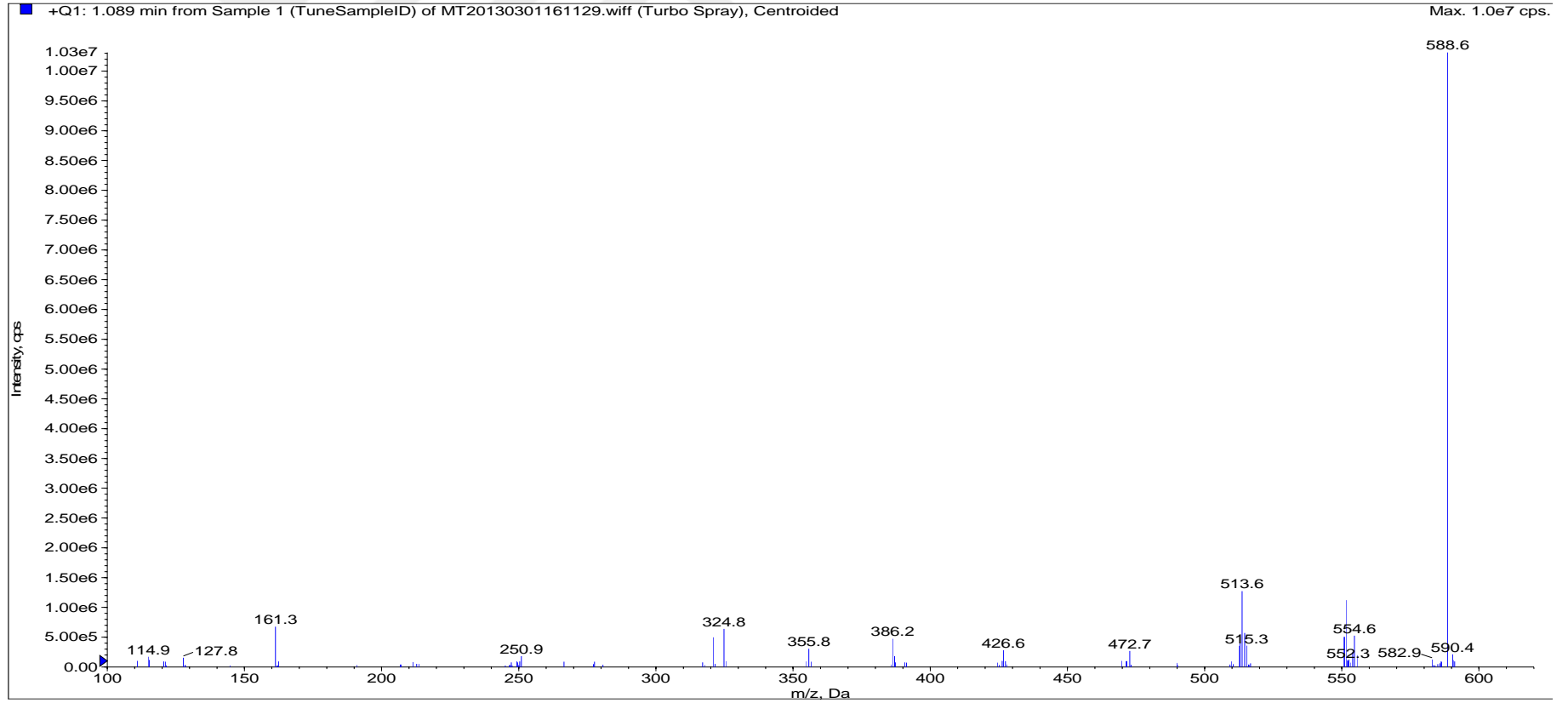
Ek Şekil 98. 13-(4-(3,3-dikloro-2-p-tolilazetid-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5c)'nin kütle spektrumu



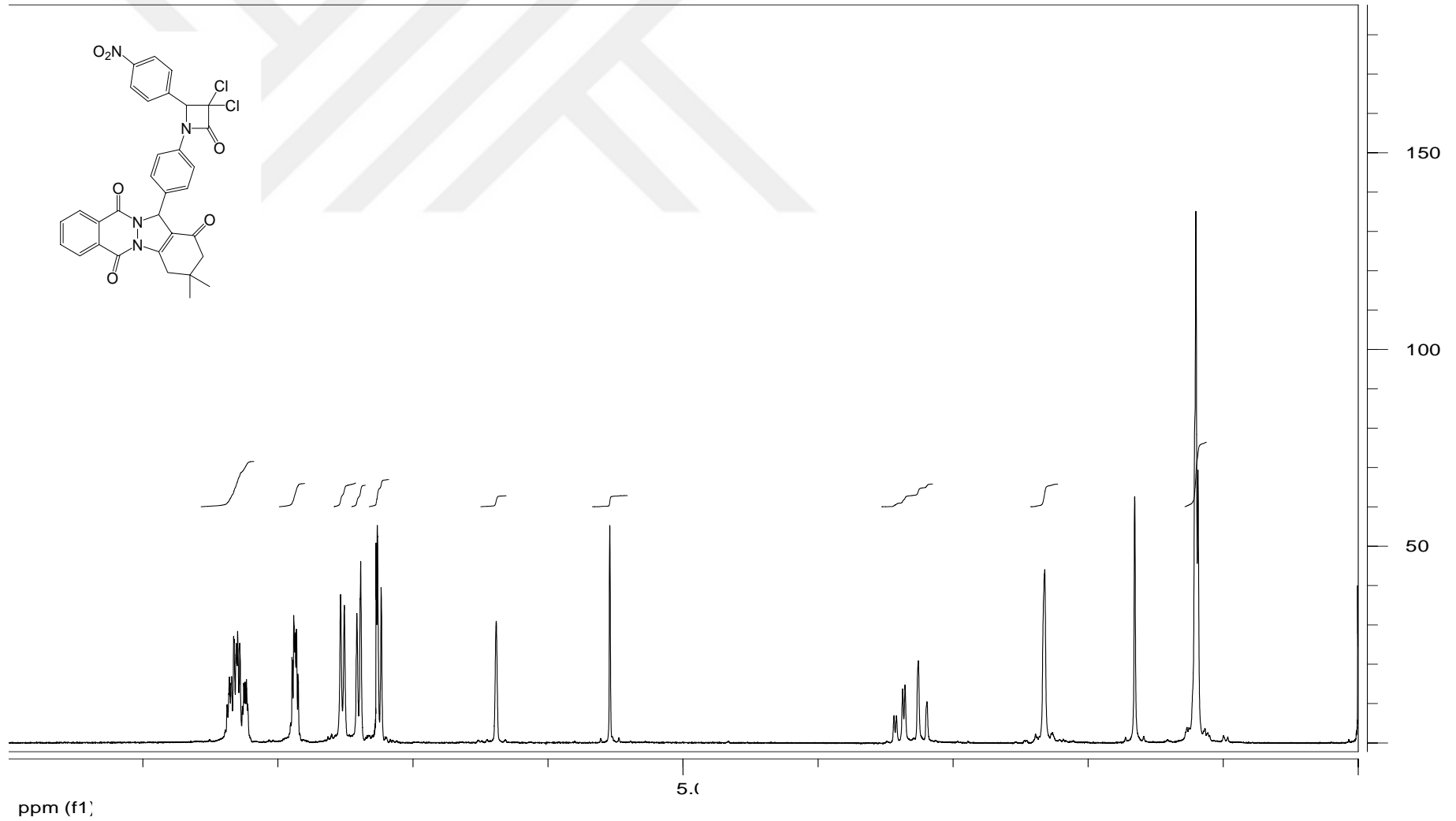
Ek Şekil 99. 1-(4-(3,3-dimetill-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-p-tolilazetidin-3-il asetat (5d)'nin ¹H-NMR spektrumu



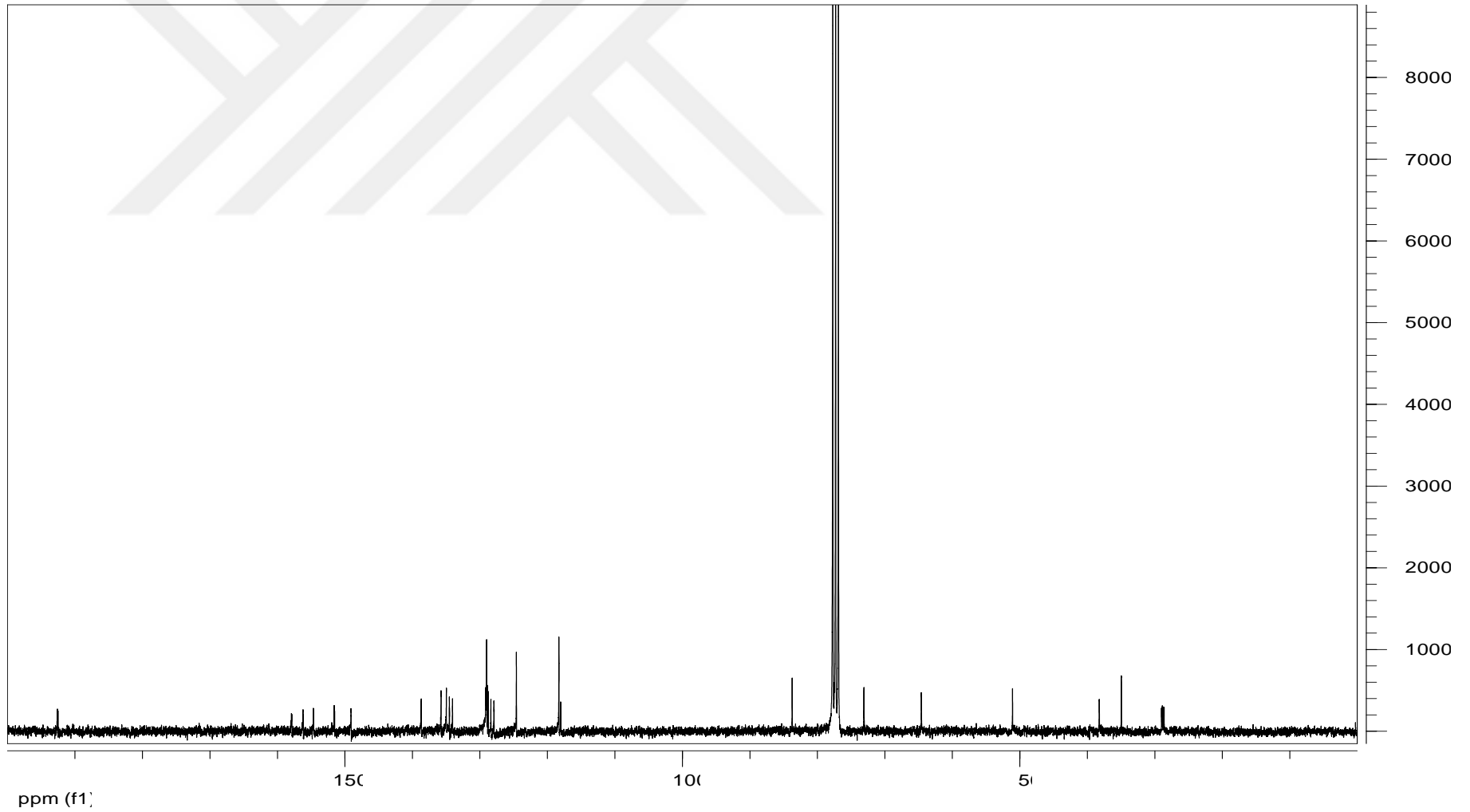
Ek Şekil 100. 1-(4-(3,3-dimetill-1,6-diookso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-p-tolilazetid-3-il asetat (5d)'nin ¹³C-NMR spektrumu



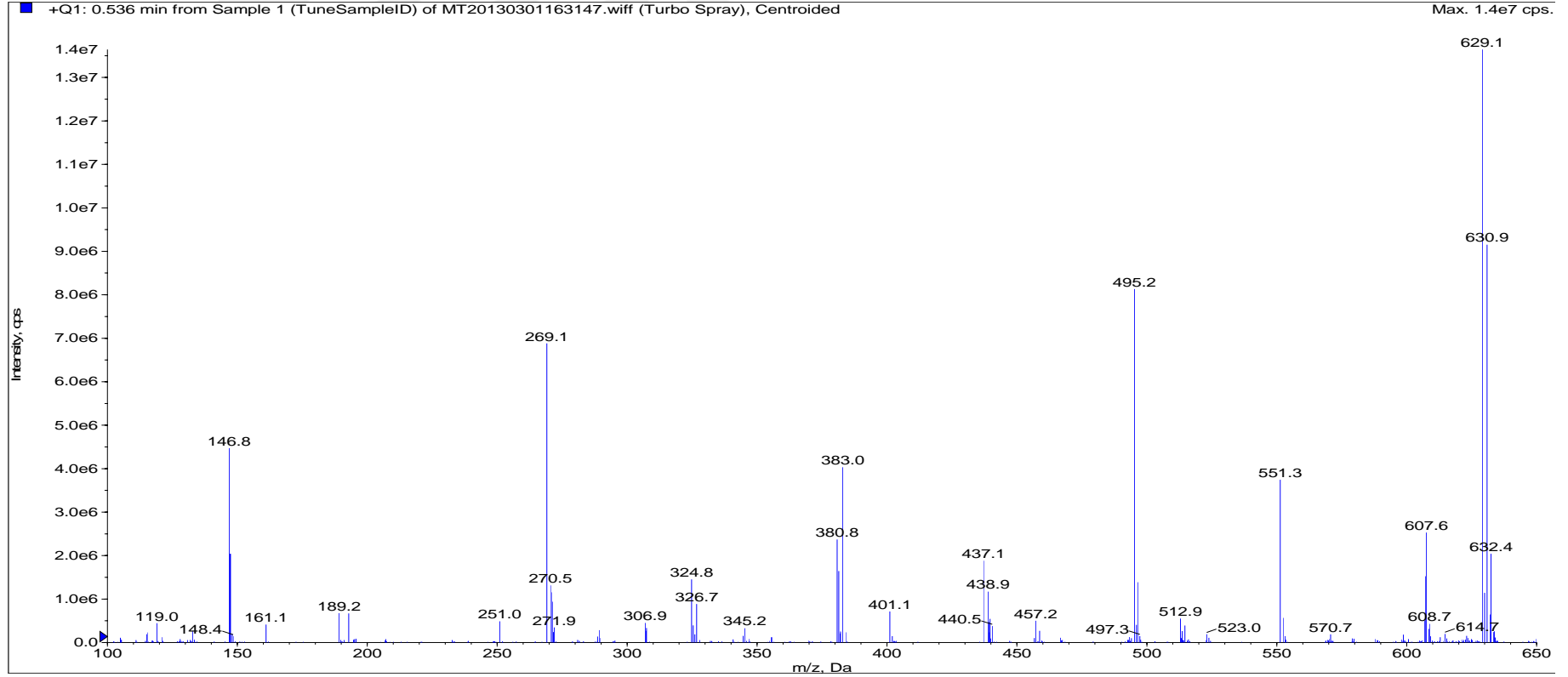
Ek Şekil 101. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-dikso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-p-tolilazetidin-3-il asetat (5d)'nin kütle spektrumu



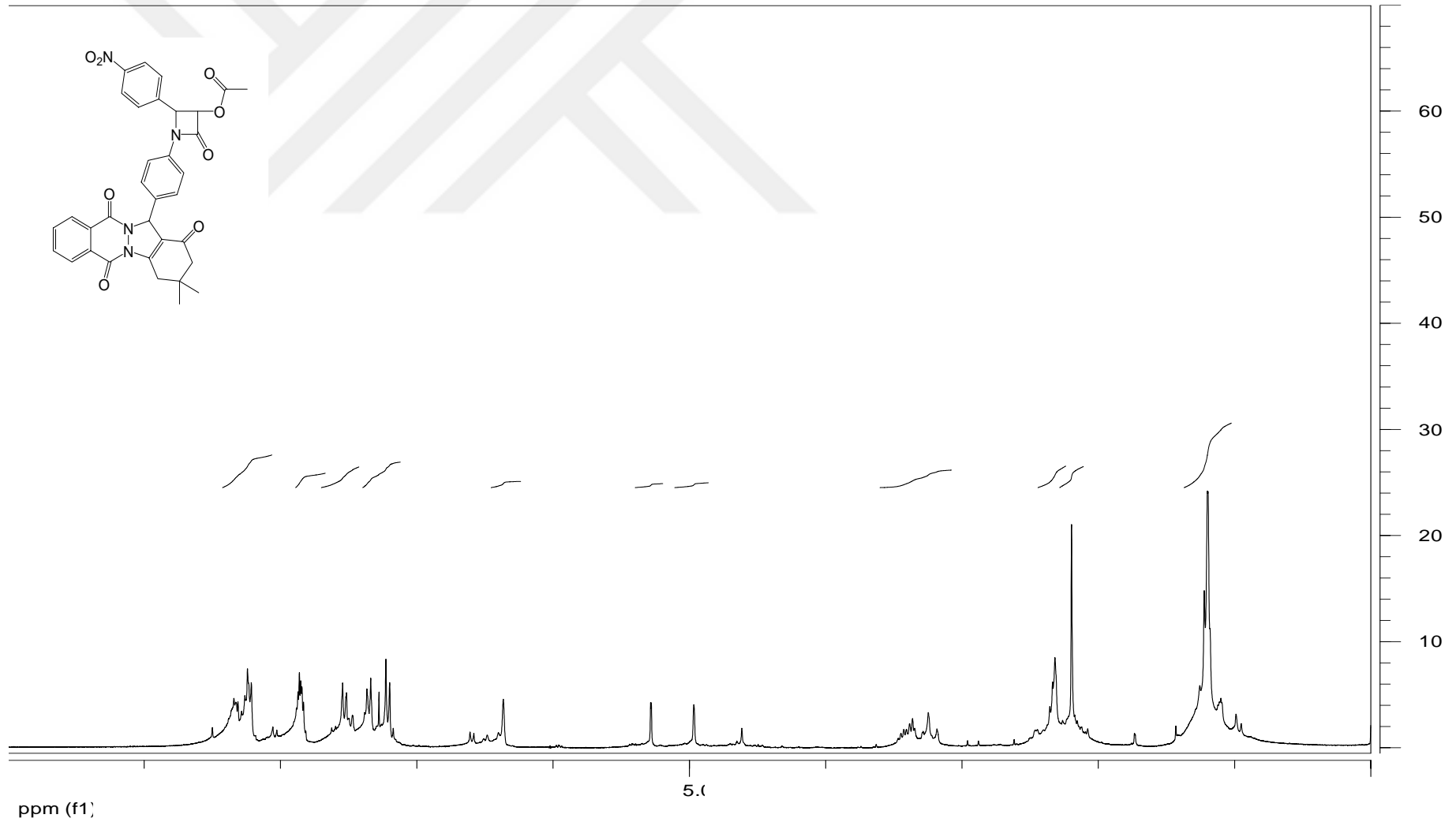
Ek Şekil 102. 13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-nitrofenil)azetidin-1-il)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5e)'nin ¹H-NMR spektrumu



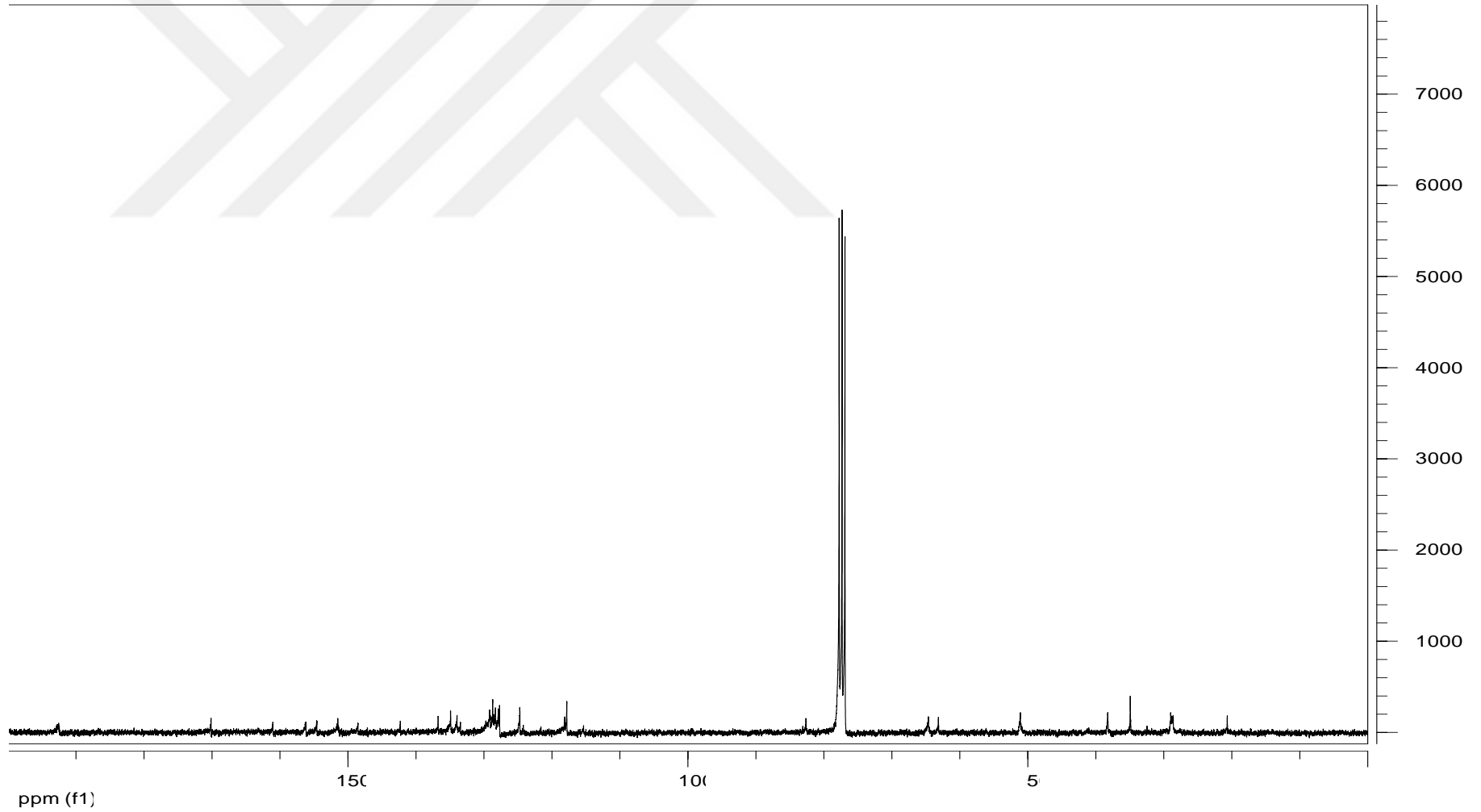
Ek Şekil 103. 13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-nitrofenil)azetidin-1-il)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5e)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



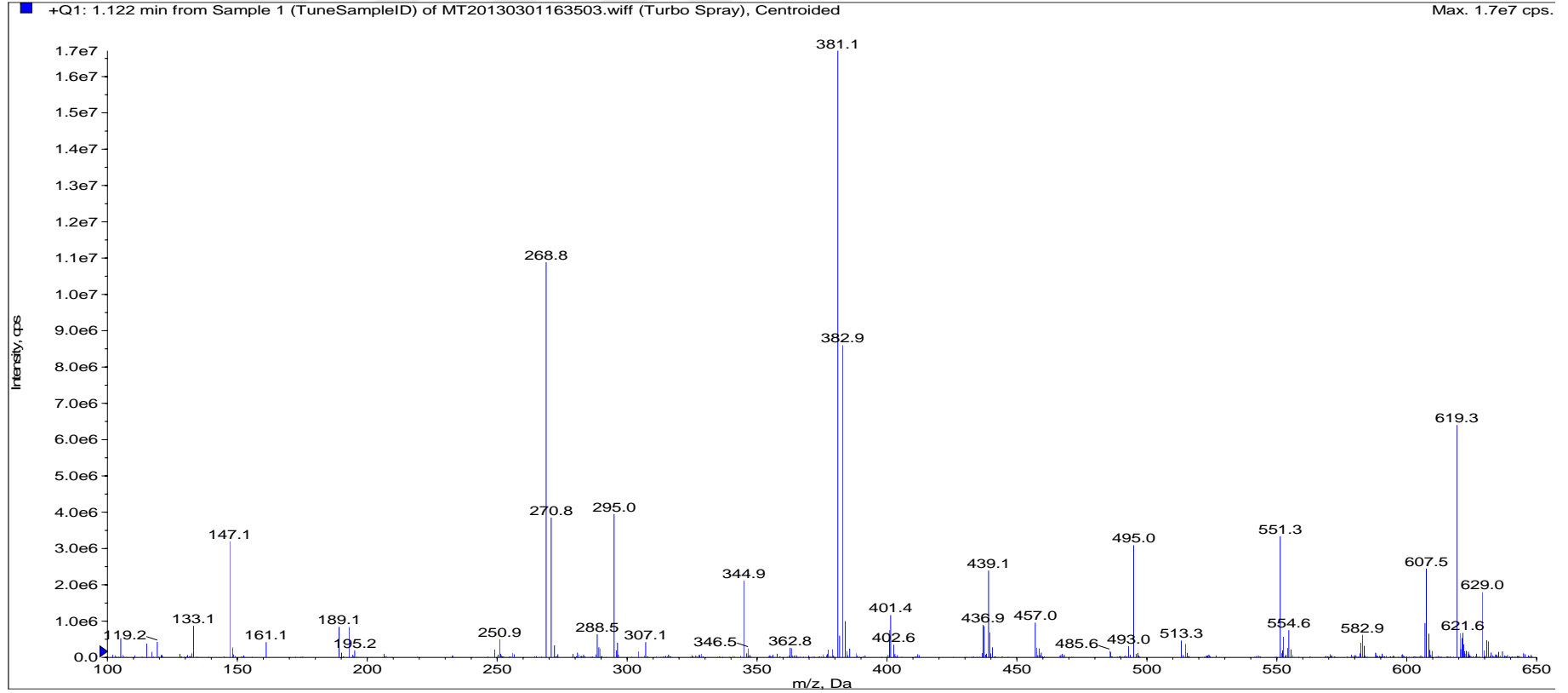
Ek Şekil 104. 13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-nitrofenil)azetidin-1-il)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5e)'nin kütle spektrumu



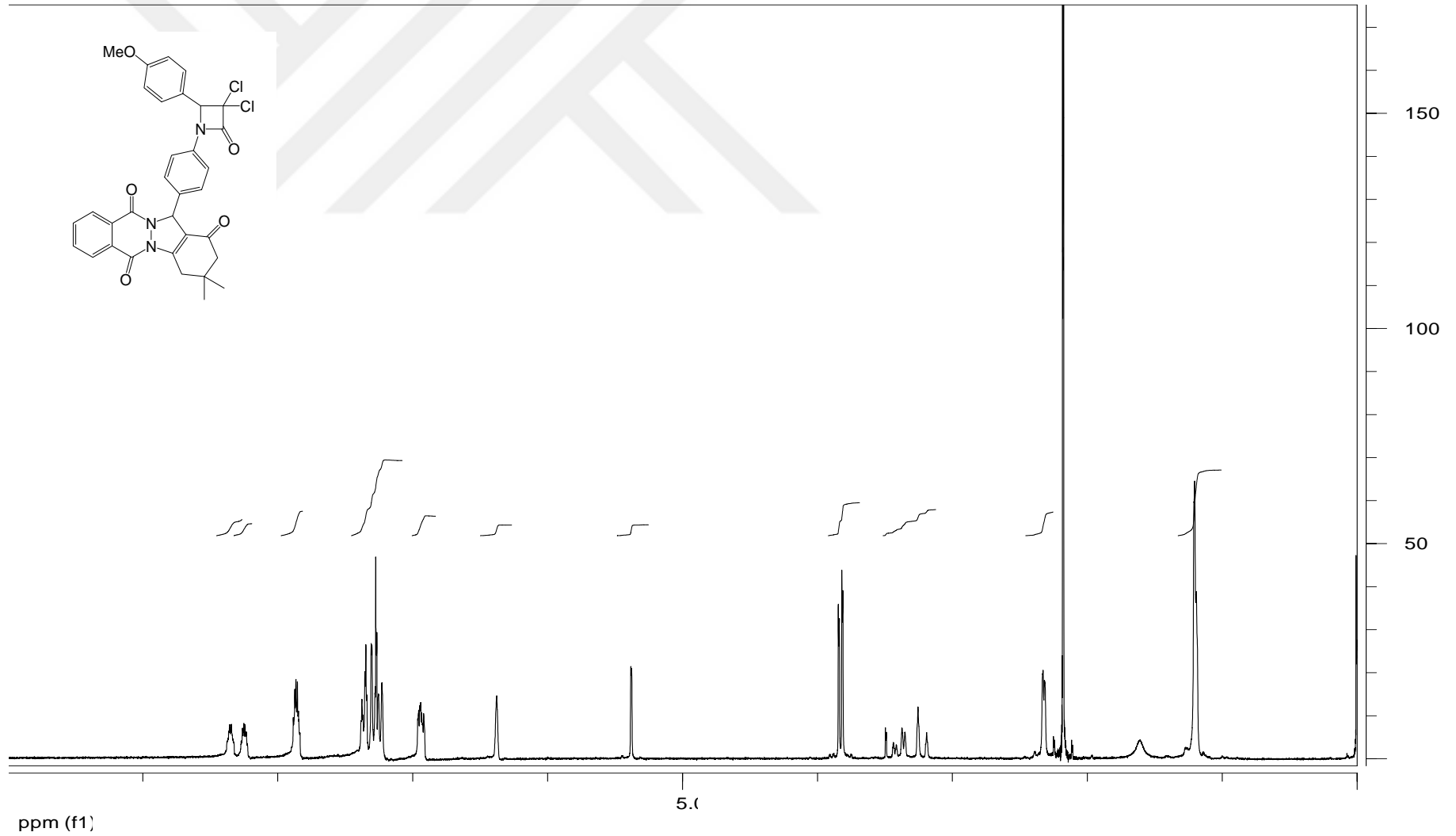
Ek Şekil 105. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-nitrofenil)azetid-3-il asetat (5f)'nin ¹H-NMR spektrumu



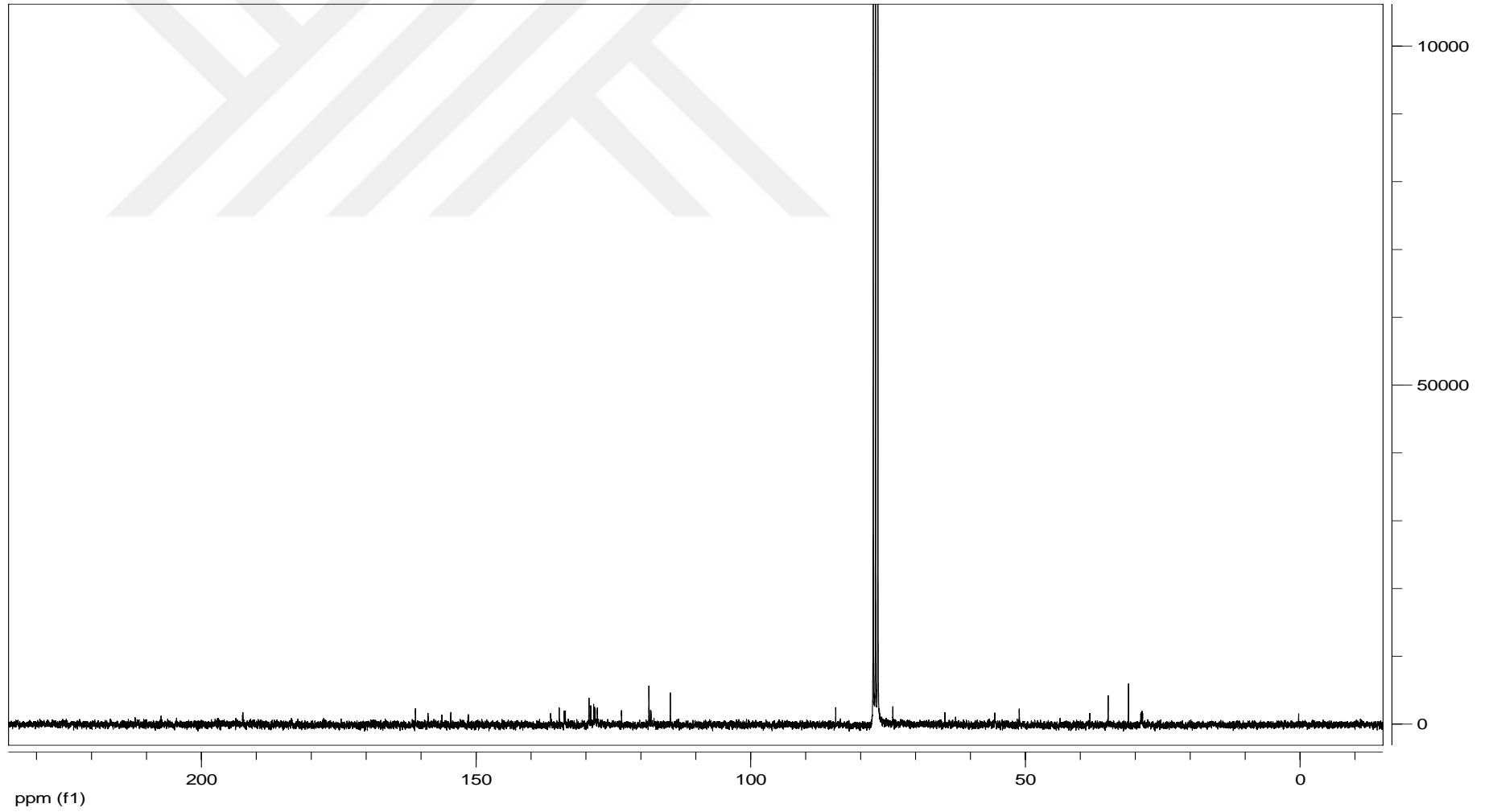
Ek Şekil 106. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-nitrofenil)azetidin-3-il asetat (5f)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



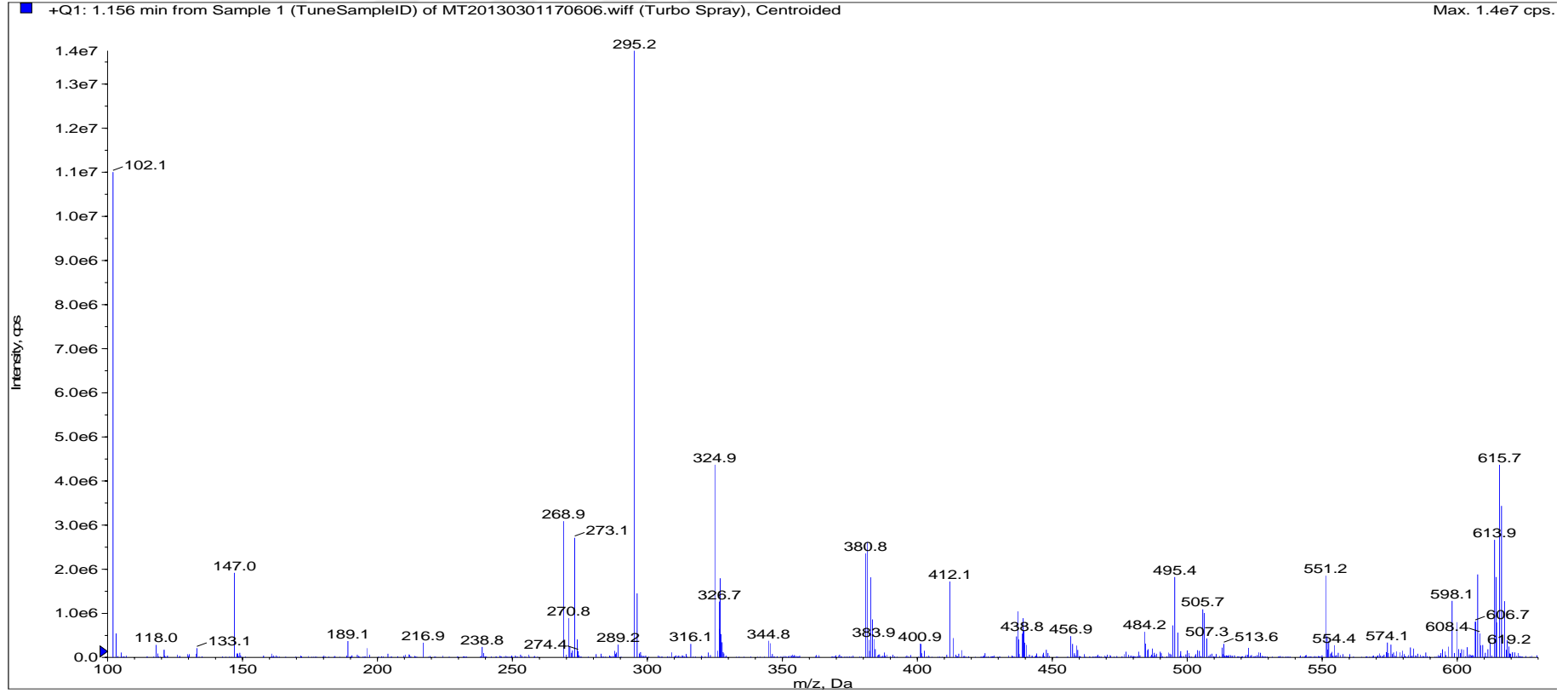
Ek Şekil 107. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-dioksa-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-nitrofenil)azetidin-3-il asetat (5f)'nin kütle spektrumu



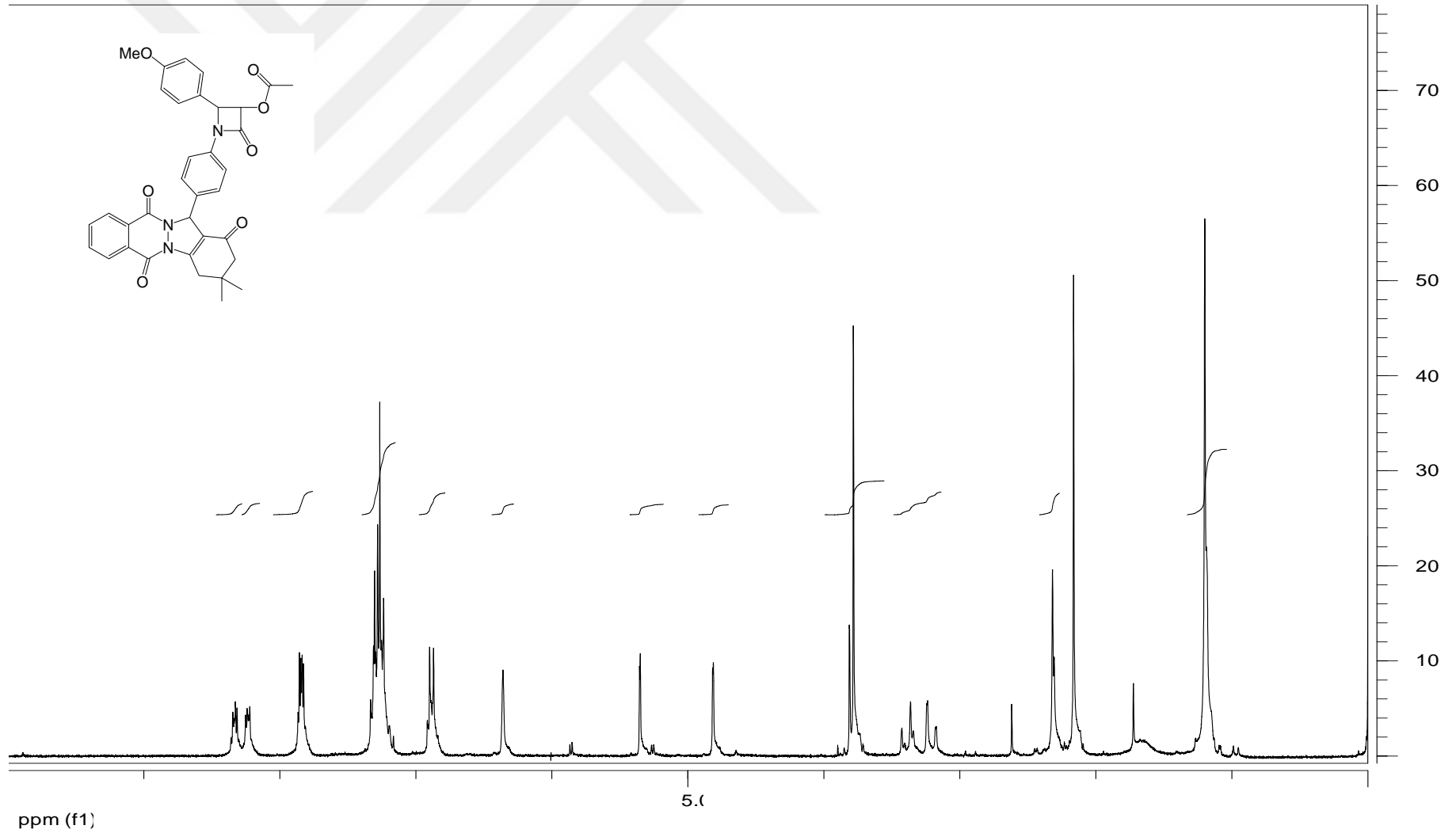
Ek Şekil 108. 13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-metoksfenil)azetid-1-il)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5g)'nin ¹H-NMR spektrumu



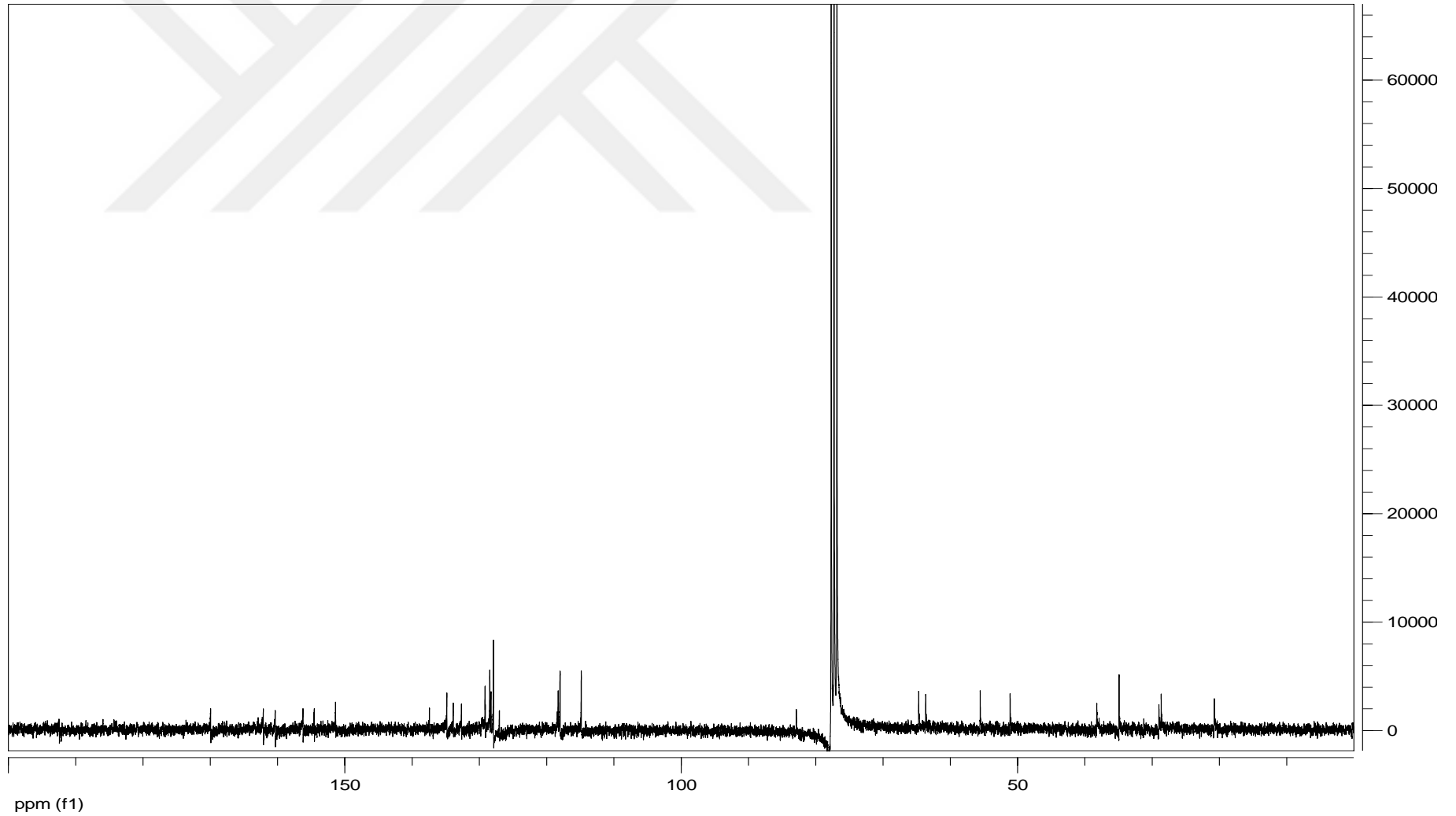
Ek Şekil 109. 13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-metoksfenil)azetidin-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5g)'nin ¹³C-NMR spektrumu



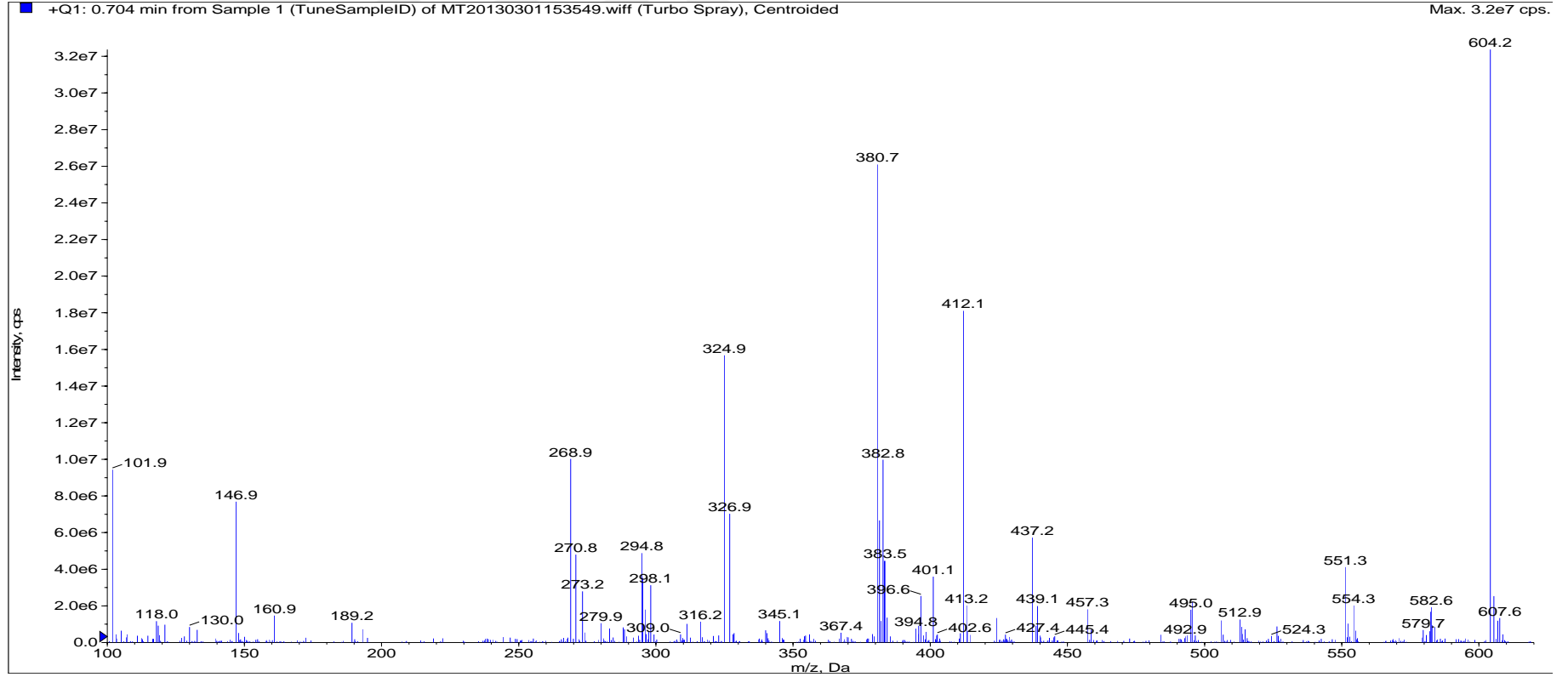
Ek Şekil 110. 13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-metoksfenil)azetidin-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazin-1,6(11H,13H)-dion (5g)'nin kütle spektrumu



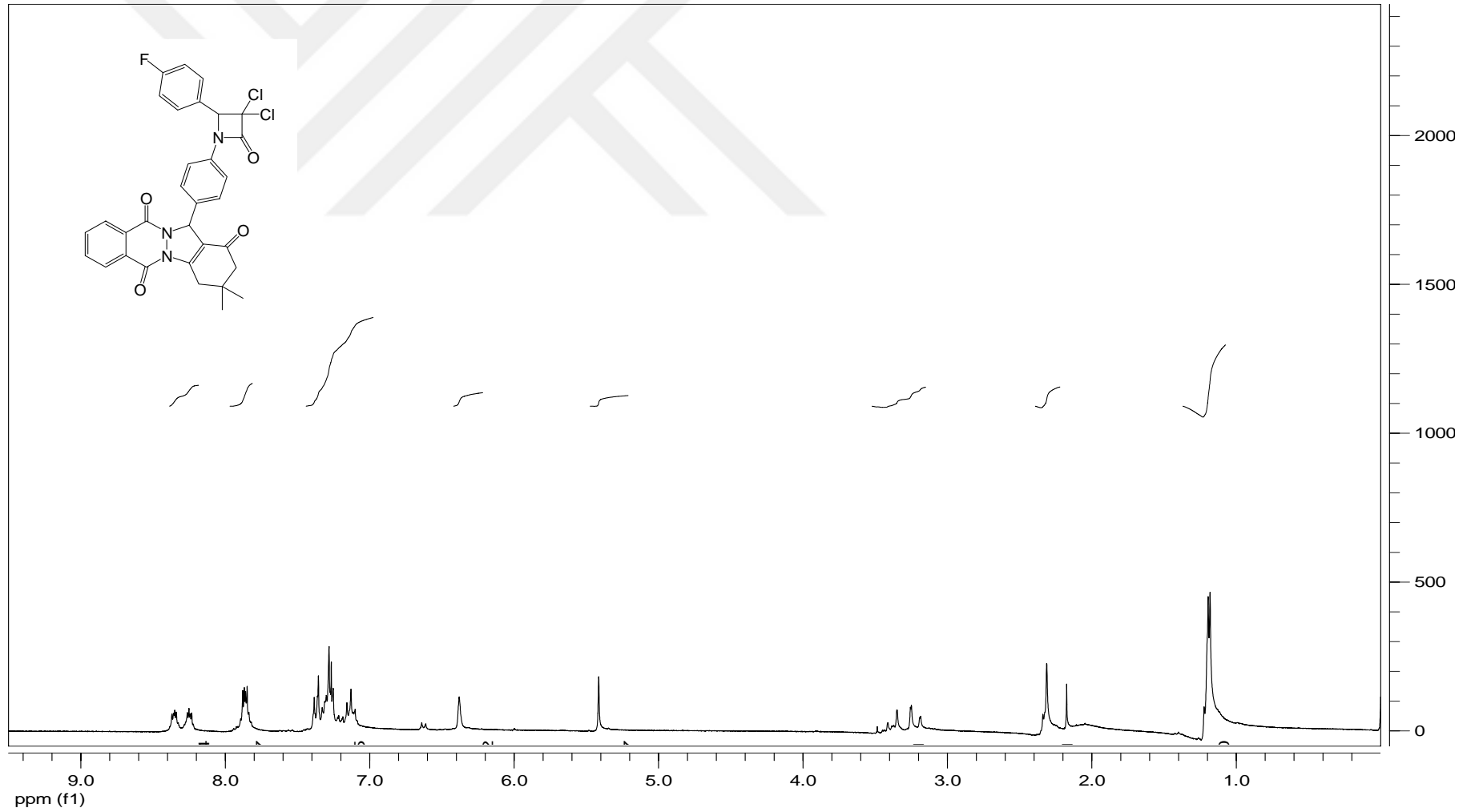
Ek Şekil 111. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-metoksifenil)azetidin-3-il asetat (5h)'in ¹H-NMR spektrumu



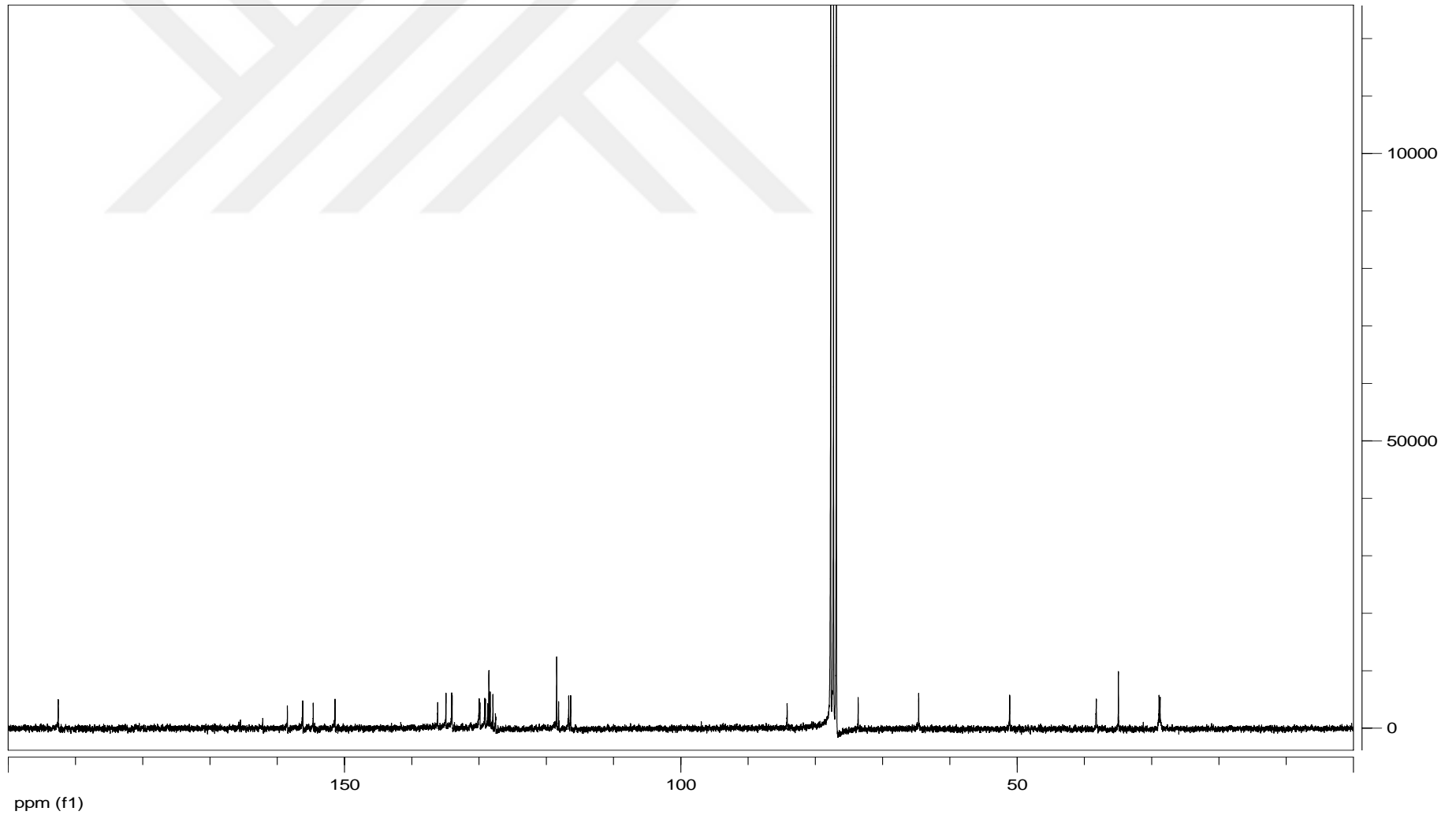
Ek Şekil 112. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-metoksifenil)azetidin-3-il asetat (5h)'in ^{13}C -NMR spektrumu



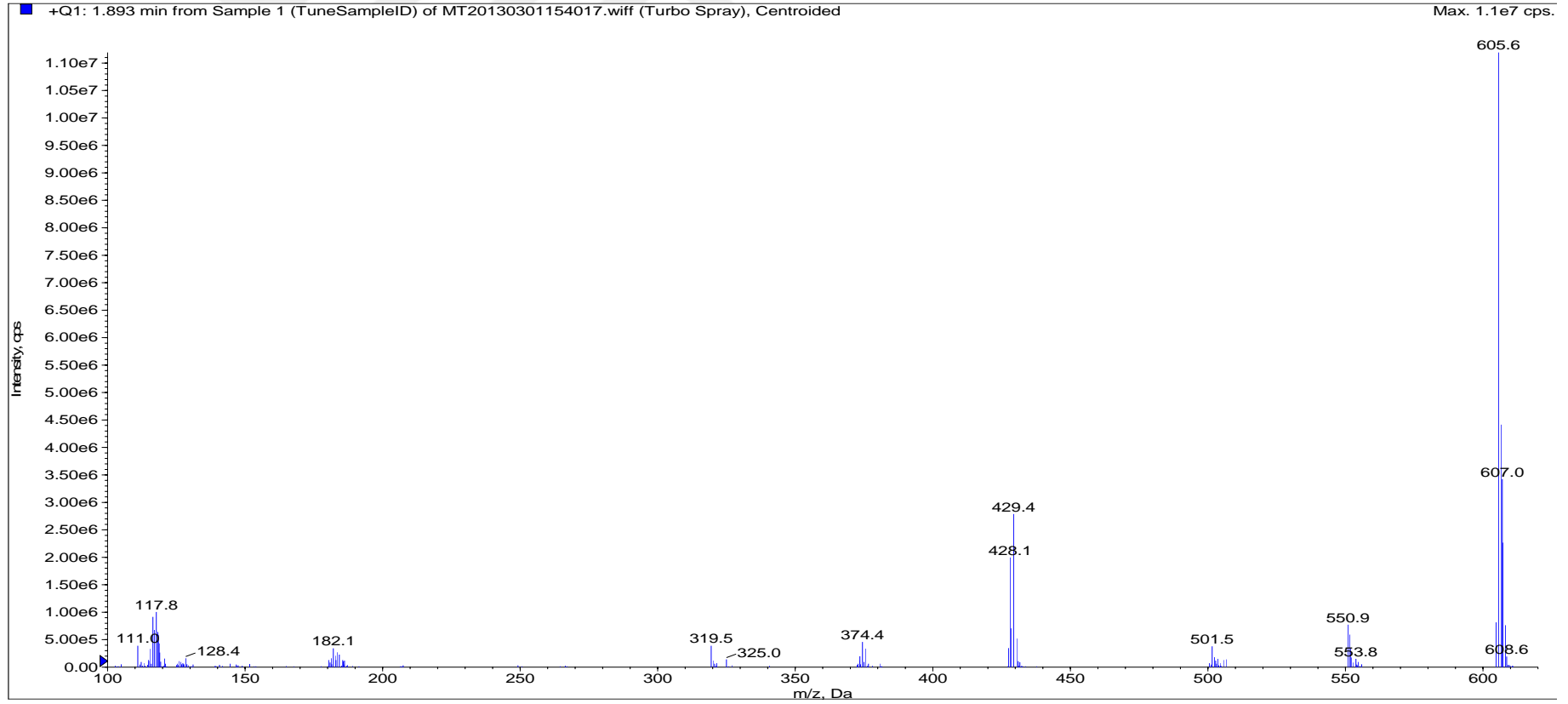
Ek Şekil 113. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-metoksifenil)azetidin-3-il asetat (5h)'ın kütle spektrumu



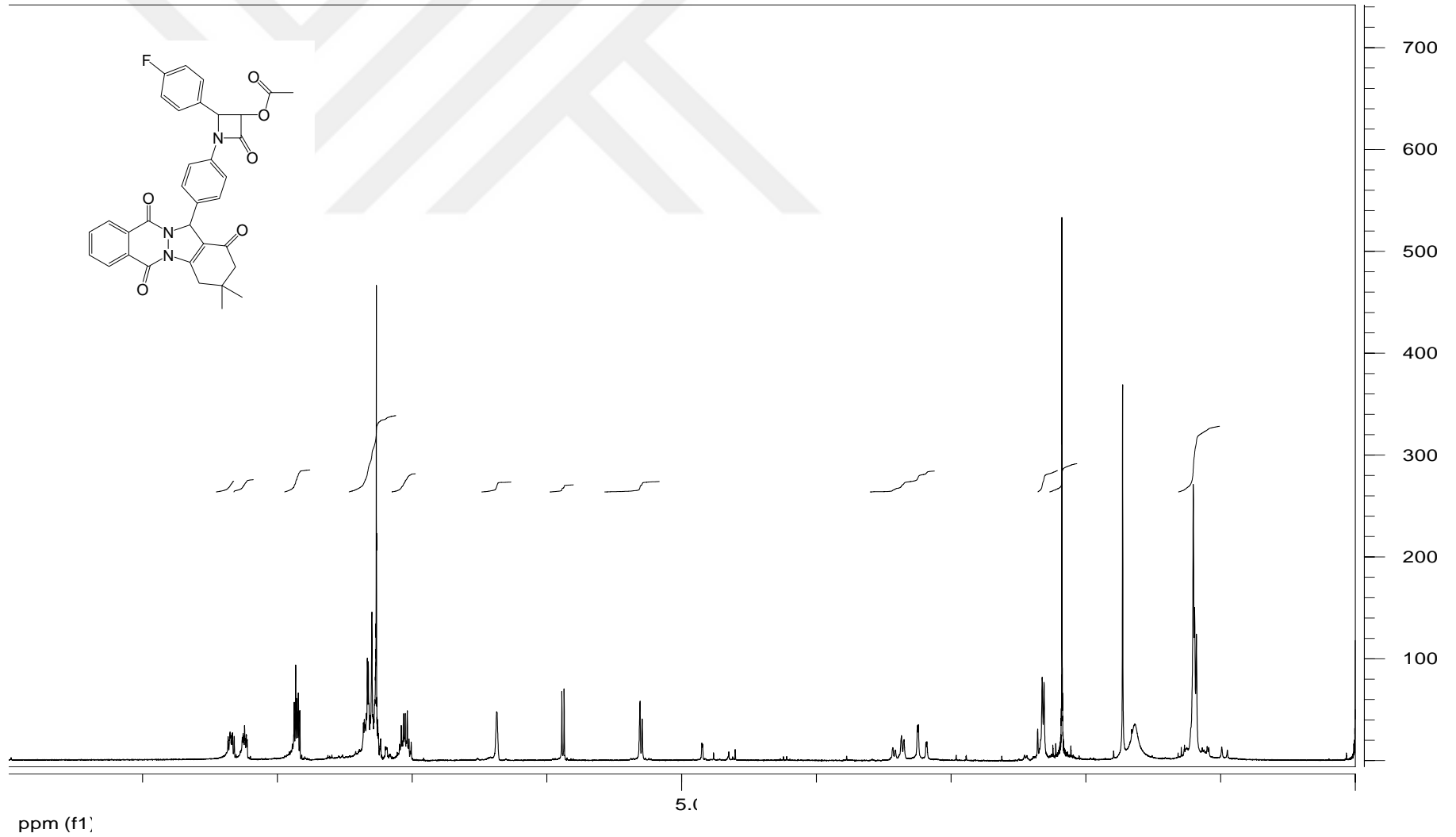
Ek Şekil 114. 13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-florofenil)azetidin-1-il)fenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazine-1,6(11H,13H)-dion (5i)'nin ¹H-NMR spektrumu



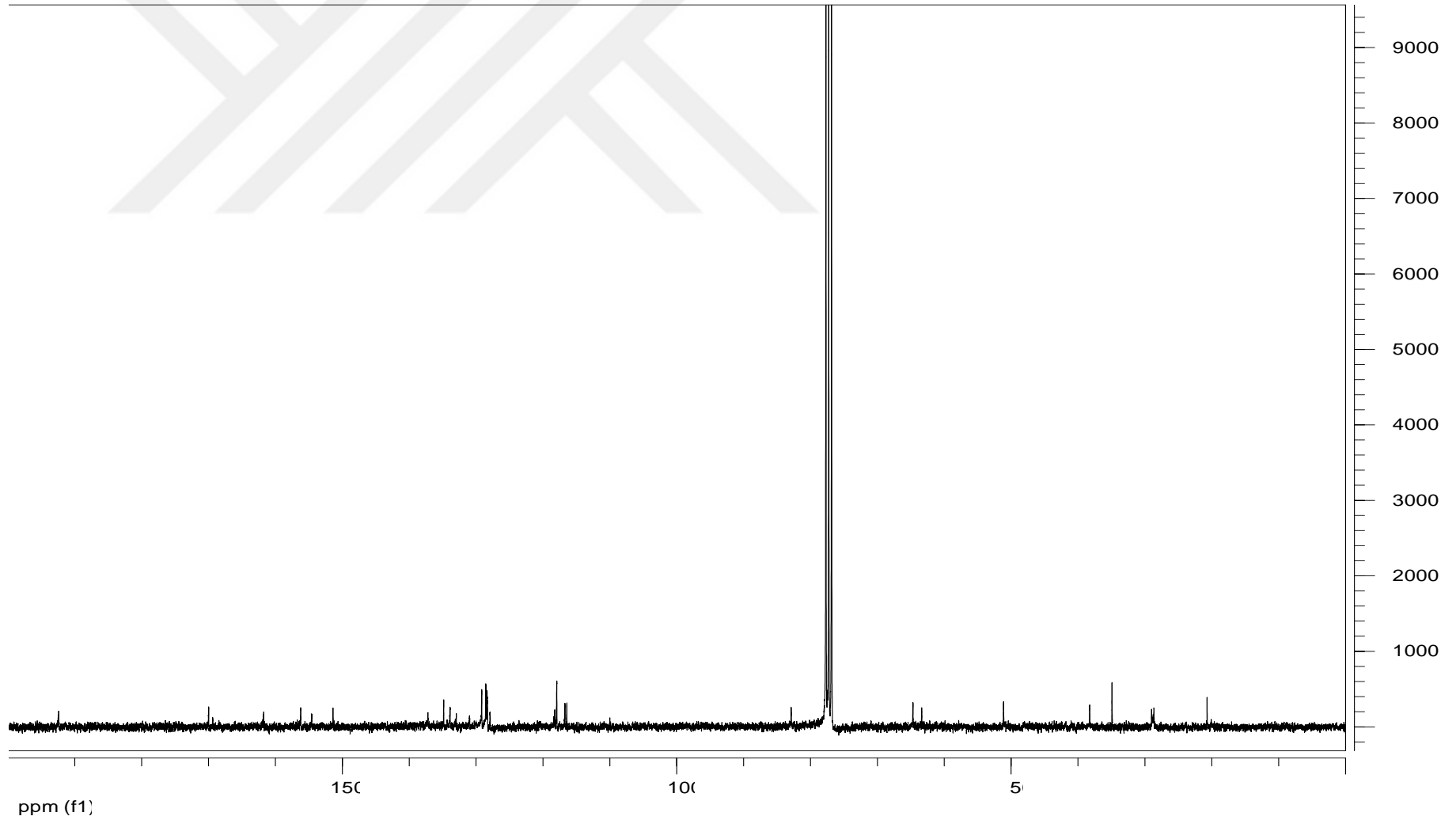
Ek Şekil 115. 13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-florofenil)azetidin-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazine-1,6(11H,13H)-dion (5i)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



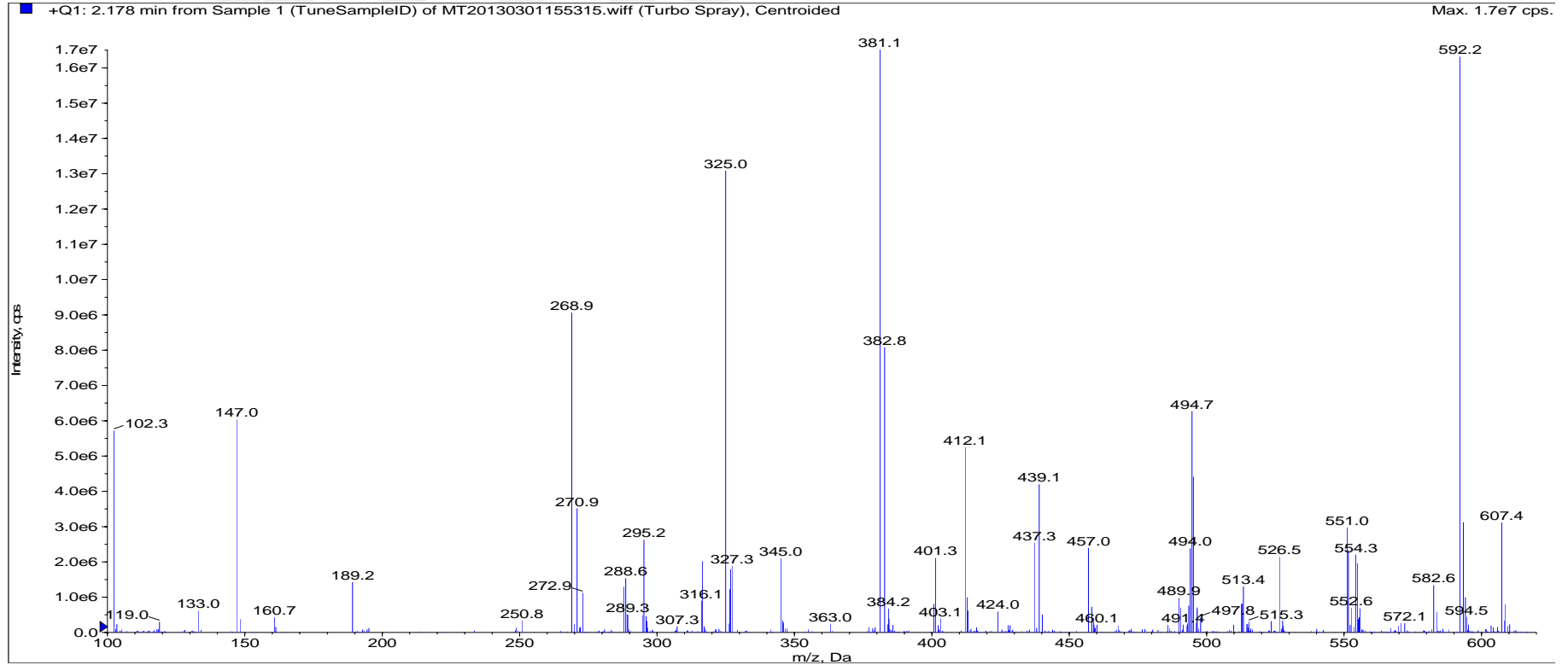
Ek Şekil 116. 13-(4-(3,3-dikloro-2-(4-florofenil)azetidin-1-il)fenil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-indazol[1,2-b]fitalazine-1,6(11H,13H)-dion (5i)'nin kütle spektrumu



Ek Şekil 117. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-florofenil)azetidin-3-il asetat (5j)'nin ¹H-NMR spektrumu



Ek Şekil 118. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-diokso-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-florofenil)azetidin-3-il asetat (5j)'nin ^{13}C -NMR spektrumu



Ek Şekil 119. 1-(4-(3,3-dimetil-1,6-dioksa-2,3,4,6,11,13-heksahidro-1H-indazol[1,2-b]fitalazin-13-il)fenil)-2-(4-florofenil)azetid-3-il asetat (5j)'nin kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Adapazarı'nda doğdu. İlk ve orta öğretimini Yuvalıdere İlköğretim Okulunda tamamladı. Lise Öğrenimini Karasu Şehit Üsteğmen İbrahim Abanoz Lisesinde tamamladı. 2000 yılında Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde başladığı Lisans Eğitimini 2004 yılında tamamladı. 2005-2007 yılları arasında aynı üniversitenin Organik Kimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans Eğitimini tamamladı. 2008 yılında aynı anabilim dalında doktora eğitimine başladı. Evli olan Nurcan BERBER bir çocuk annesidir.