T.C.

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

FEN BİLGİSİ EĞİTİMİ

İSATİN-β-KARBOHİDRAZON, TİYOKARBOHİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Amhimmid Ghayth Amhimmid MISBAH

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman **Halit MUĞLU**

II.Danışman **Hasan YAKAN**

MAYIS - 2020

KASTAMONU – 2020

TEZ ONAYI

Amhimmid Ghayth Amhimmid MISBAH tarafından hazırlanan "**İsatin-β-Karbohidrazon, Tiyokarbohidrazon Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi**" adlı tez çalışması **06/05/2020 tarihinde** aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği** ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Ana Bilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Dr. Öğr. Üyesi Halit MUĞLU Kastamonu Üniversitesi	…….
II.Danışman	Dr. Öğr. Üyesi Hasan YAKAN Ondokuz Mayıs Üniversitesi	…….
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Ali İhsan ÖZTÜRK Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi	…….
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Nesrin ŞENER Kastamonu Üniversitesi	…….
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Temel Kan BAKIR Kastamonu Üniversitesi	…….

Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Enstitü Müdürü Prof. Dr. İzzet ŞENER …….

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim

Amhimmid Ghayth Amhimmid MISBAH



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSATİN-β-KARBOHİDRAZON, TİYOKARBOHİDRAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Amhimmid Ghayth Amhımmıd MISBAH

Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dali

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Halit MUĞLU

II. DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Hasan YAKAN

Bu tezde; 1-Benziliden-5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon, 1- (4-hidroksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) tiyokarbohidrazon, 1- (4-hidroksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon, 1- (3-etoksi-4-hidroksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon, 1- (4-dimetilamino benziliden) - 5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon, 1- (2-hidroksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon, 1- (4-hidroksi-3-metoksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon, 1- (3-hidroksi-4-metoksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) tiyokarbohidrazon, 1- (4-hidroksi-3,5-dimetoksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon, asidik ortamda etanol içindeki isatin-*β*-tiyokarbohidrazonlar, karbohidrazonlar ile aldehit türevlerinin reaksiyonu sonucunda sentezlendi. Ürünlerin kimyasal yapıları, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve elementel analiz ile doğrulandı. Erime noktası, renk ve çözünürlük gibi fizikokimyasal özellikler belirlendi. Tüm bileşiklerin *in vitro* antioksidan aktivitesi 1,1-difenil-2-pikril hidrazil (DPPH) serbest radikal süpürme yöntemi ile belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümü, gallik asit standardından daha düşük antioksidan aktivite gösterdi ve sıralama 2>4>9>7>8>5>3>1>6 şeklindedir.

Anahtar Kelimeler:İsatin(2-oksoindolin-3-iliden), karbohidrazon, tiyokarbohidrazon, Antioksidan Aktivite, DPPH yöntemi, NMR spektroskopisi.

2020,63 Sayfa
Bilim Kodu: 201

ABSTRACT

MSc. Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY INVESTIGATION OF ISATIN-**β**-THIO/CARBOHYDRAZIDE DERIVATIVES

Amhimmid Ghayth Amhimmid Misbah

Kastamonu University
Institute Of Science
Department of Chemistry

SUPERVISOR: Assist. Prof. Dr. Halit MUĞLU
II.SUPERVISOR: Assist. Prof. Dr. Hasan YAKAN

In this thesis;1-Benzylidene-5-(2-oxoindoline-3-ylidene) carbohydrazone, 1-(4-hydroxy benzylidene)-5-(2-oxoindoline-3-ylidene) thiocarbohydrazone, 1-(4-hydroxy benzylidene)-5-(2-oxoindoline-3-ylidene) carbohydrazone, 1-(3-etoxy-4-hydroxy benzylidene)-5-(2-oxoindoline-3-ylidene) carbohydrazone, 1-(4-dimethyl amino benzylidene)-5-(2-oxoindoline-3-ylidene) carbohydrazone, 1-(2-hydroxy benzylidene)-5-(2-oxoindoline-3-ylidene) carbohydrazone, 1-(4-hydroxy-3-methoxy benzylidene)-5-(2-oxoindoline-3-ylidene) carbohydrazone, 1-(3-hydroxy-4-methoxy benzylidene)-5-(2-oxoindoline-3-ylidene) thiocarbohydrazone, 1-(4- hydroxy-3,5-dimethoxy benzylidene)-5-(2-oxoindoline-3-ylidene) carbohydrazone were synthesized by the reaction of isatin-*β*-thiocarbohydrazones, carbohydrazones and aldehyde derivatives in the presence of acidic in ethanol. The chemical structures of the products were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR and elemental analysis. Physicochemical properties such as melting point, color and solubility were determined. *In vitro* antioxidant activity of all compounds was determined by 1,1-Diphenyl-2-Picril Hydrazil (DPPH) free radical scavenging method. All of the synthesized compounds showed lower antioxidant activity than the gallic acid standard and followed the sequence of 2>4>9>7>8>5>3>1>6.

Key Words: İsatin(2-oxoindolin-3-ylidene), carbohydrazone, DPPH method thiocarbohydrazone, Antioxidant Activity, , NMR spectroscopy.

2020, 63 Pages
Science Code: 201

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI ..... **ii**
TAAHHÜTNAME ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ ..... **ix**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **x**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **xi**
1. GİRİŞ **11**
1.1. Schiff Bazlarının Sentezi 12
1.2. İsatin 14
1.2.1. İsatinin Hazırlanması 15
2.LİTERATÜR TARAMASI **17**
2.1. AntiHIV Aktivite 17
2.2. Antimikrobiyal Aktivite 18
2.3. Antioksidan Aktivite 19
2.4. Antikanser Aktivite 20
2.5. Antikonvülsan Aktivite 22
2.6.Anti-tüberküloz Aktivite 22
3. MALZEME VE YÖNTEMLER **24**
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar 24
3.2. *N*-(2-Oksoindolin-3-iliden)-tiyokarbohidrazit veya Karbohidrazitin Sentezi 26
3.3. *β*-İsatin Aldehit-*N,N′*-tiyo/karbohidrazonların Sentezi 26
3.4. Antioksidan Aktivite Ölçümleri 30
4. BULGULAR VE TARTIŞMA **32**
4.1. Sentezlenen Ürünlerin Karakterizasyonu 32
4.2. Antioksidan Aktivite Tayinlerinin Sonuçları 49
5. TARTIŞMA **52**
5.1. Antioksidan Yorumları 52
5.2. Titreşim Frekansları 53
5.3. ^{1}H NMR Yorumları 53
5.4. ^{13}C NMR Yorumları 54
6. SONUÇ **55**
7. KAYNAKLAR **56**
8. ÖZGEÇMİŞ **64**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

IR	: Kızılötesi
UV-Spectroscopy	: Morötesi Spektroskopi
FTIR	: Fouirer Transform Kızılötesi Spektroskopi
^{1}H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
^{13}C NMR	: Karbon13 Nükleer Manyetik Rezonans
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
MP	: Erime Noktası
h	: Saat
g	: Gram
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
mM	: Milimolar
µL	: Mikrolitre
DPPH	: 1,1-Difenil-2-Pikril Hidrazil
DMSO-d_6	: Dimetil sülfoksit-d_6

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 Schiff Bazlarının Sentezi…… 12
Şekil 1.2 Karbinol Amin oluşumu ile Schiff Bazlarının Sentezi ……. 12
Şekil 1.3 Asit Katalizli Ortamda Schiff Bazlarının Sentezi…..…… 13
Şekil 1.4 İsatin Schiff Bazları ……..... ……... 14
Şekil 1.5 İsatin…… ……..... . 15
Şekil 1.5 İsatin Hazırlanması..... 16
Şekil 2.1 1- [N,N'-dimetilaminometil] isatin-3-[1(6-klorobenzotiyazol-2-il)] …. . 18
Şekil 2.2 Schiff Bazlarını Sentezlemişlerdir ……...……...… 18
Şekil 2.3 Antimikrobiyal (1)……...…… 19
Şekil 2.4 Antimikrobiyal (2) …….. 19
Şekil 2.5 Antimikrobiyal (3) …….. 20
Şekil 2.6 Antimikrobiyal (4) …….. 20
Şekil 2.7 Antioxidan (1) …… 21
Şekil 2.8 Antioxidan (2) …… 21
Şekil 2.9 Antioxidan (3) …… 21
Şekil 2.10 Antikanser (1) ……..…… 22
Şekil 2.11 Antikanser (2) ……..…… 22
Şekil 2.12 Antikonvülsan (1) ……..……... 23
Şekil 2.13 Antikonvülsan (2) ……..……... 23
Şekil 2.14 Antitüberküloz (1) ……..…….. 24
Şekil 2.15 Antitüberküloz (2) ……..…….. 24
Şekil 3.1 N'-(2-oksoindolin-3-iliden)hydrazine Karothiohidrazidin Sentezi…..... 27
Şekil 3.2 Genel Reaksiyon…… …..…..... 27
Şekil 3.3 Ürün (1) Sentezi..... ….. 28
Şekil 3.4 Ürün (2) Sentezi..... ….. 28
Şekil 3.5 Ürün (3) Sentezi..... ….. 29
Şekil 3.6 Ürün (4) Sentezi..... ….. 29
Şekil 3.7 Ürün (5) Sentezi ……..... ….. 29
Şekil 3.8 Ürün (6) Sentezi..... ….. 30
Şekil 3.9 Ürün (7) Sentezi..... 30
Şekil 3.10Ürün (8) Sentezi..... 31
Şekil 3.11Ürün (9) Sentezi..... ..... ….. 31
Şekil 4.1 Sentezlenmiş Bileşiklerin Genel Yapıları … ……..…….. 33

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1 Sentezlenmiş Bileşiklerin Listesi 26
Tablo 4.1 FTIR Sonuçları 33
Tablo 4.2 ^{1}H-NMR Sonuçları..... 34
Tablo 4.3 ^{13}C-NMR Sonuçları..... 35
Tablo 4.4 Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametreleri..... 49
Tablo 4.5 Sentezlenmiş Bileşiklerin Hesaplanmış ve Deneysel Elementel Analizi 50
Tablo 4.6. Sentezlenen bileşiklerin (**1-9**) DPPH Metodu Kullanılarak Hesaplanan IC_{50} Değerleri …….……. 51

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Sayfa

Fotoğraf 3.1 Sentezlenmiş Nihai Ürünle..... 27

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1 Ürün (**1**) FTIR Spektrumu 34
Grafik 4.2 Ürün (**1**) ^{1}H NMR Spektrumu..... 35
Grafik 4.3 Ürün (**1**) ^{13}C NMR Spektrumu 35
Grafik 4.4 Ürün (**2**) FTIR Spektrumu 36
Grafik 4.5 Ürün (**2**) ^{1}H NMR Spektrumu 36
Grafik 4.6 Ürün (**2**) ^{13}C NMR Spektrumu 37
Grafik 4.7 Ürün (**3**) FTIR Spektrum 37
Grafik 4.8 Ürün (**3**) ^{1}H NMR Spektrumu 38
Grafik 4.9 Ürün (**3**) ^{13}C NMR Spektrumu 38
Grafik 4.10 Ürün (**4**) FTIR Spektrumu 39
Grafik 4.11 Ürün (**4**) ^{1}H NMR Spektrumu 39
Grafik 4.12 Ürün (**4**) ^{13}C NMR Spektrumu 40
Grafik 4.13 Ürün (**5**) FTIR Spektrumu 40
Grafik 4.14 Ürün (**5**) ^{1}H NMR Spektrumu 41
Grafik 4.15 Ürün (**5**) ^{13}C NMR Spektrumu 41
Grafik 4.16 Ürün (**6**) FTIR Spektrumu 42
Grafik 4.17 Ürün (**6**) ^{1}H NMR Spektrumu 42
Grafik 4.18 Ürün (**6**) ^{13}C NMR Spektrumu 43
Grafik 4.19 Ürün (**7**) FTIR Spektrumu 43
Grafik 4.20 Ürün (**7**) ^{1}H NMR Spektrumu 44
Grafik 4.21 Ürün (**7**) ^{13}C NMR Spektrumu 44
Grafik 4.22 Ürün (**8**) FTIR Spektrumu 45
Grafik 4.23 Ürün (**8**) ^{1}H NMR Spektrumu 45
Grafik 4.24 Ürün (**8**) ^{13}C NMR Spektrumu 46
Grafik 4.25 Ürün (**9**) FTIR Spektrumu 46
Grafik 4.26 Ürün (**9**) ^{1}H NMR Spektrumu 47
Grafik 4.27 Ürün (**9**) ^{13}C NMR Spektrumu 47
Grafik 4.28 Gallik Asit ve Bileşikler **1-9** için DPPH Yöntemi Ile Hesaplanan Inhibisyon yüzdesi değişimi 50

1. GİRİŞ

Patai, S. E. (1970) , Rice, L. B. (2006) Schiff bazı (imin), aminin aldehit veya keton ile kondenzasyonundan oluşan azometin (–HC=N-) grubuna sahip organik bileşikdir. Aromatik amin ve aromatik aldehitlerden türetilen Schiff bazı biyolojik aktivite, katalitik aktivite gibi çok çeşitli uygulamalara sahiptir. Eroglu, E.(2008) Çeşitli Schiff bazlarının antitümör, antiviral, antienflamatuar ajanlar, böcek öldürücü, antibakteriyel, antitüberküloz, antimikrobial, antikonvülsan aktivite gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir. Isloor, A. M., vd (2009) Schiff bazları ayrıca antimalaryal, antiproliferatif ve antipiretik aktiviteler de gösterirler. Eswaran, S. A. vd (2009) Schiff bazları ayrıca organometalik reaktifler ile nükleofilik katılmada ve siklokatılma reaksiyonlarında çok yönlü bileşenler olarak kullanılırlar.

Abu-Khadra, A. S. vd (2016) Schiff bazları, halka kapama, siklokatılma ve yerdeğiştir me reaksiyonları yoluyla bir dizi endüstriyel ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin hazırlanmasında ligandlar olarak kullanılır.

Eman, T. S vd (2016) Schiff bazları metal kompleksleri elde etmek için ligandlar olarak ve metaller için ise korozyon önleyici olarak kullanıldığı rapor edilmiştir . Schiff bazı ligandları koordinasyon kimyası alanında, özellikle Schiff bazlarının komplekslerinin geliştirilmesinde önemlidir, çünkü bu bileşikler metal iyonları ile kararlı kompleksler oluşturabilme potansiyeline sahiptirler .Tisato, F. Vd (1994) Son zamanlarda, Schiff bazı kompleksleri, eşsiz özellikleri nedeniyle biyokimya ve biyotıpta dikkat çekmiştir.

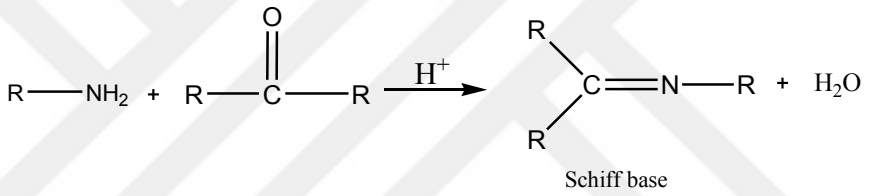
Genin, M. J. vd (2000) Schiff bazları, tıp, tarım, kozmetik ürünler gibi çeşitli alanlarda büyük fayda sağlayan organik bileşiklerdir.

Sridhar, S. K., Ramesh, A. (2001) Schiff bazları, farmasötik veya kauçuk katkı maddelerinin üretimi için organik ara maddeler olarak, organik sentezde amino koruyucu gruplar olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Prashanthi, Y. vd (2008) Ayrıca analitik , Sakiyan, I. vd (2014) tıbbi ve polimer kimyasında sıvı kristaller olarak kullanılırlar.

İminlerin; örneğin kataliz, manyetik kimyası ve biyoinorganik kimya gibi farklı disiplinlerarası alanlardaki potansiyel öneminden dolayı her yönlü araştırma .

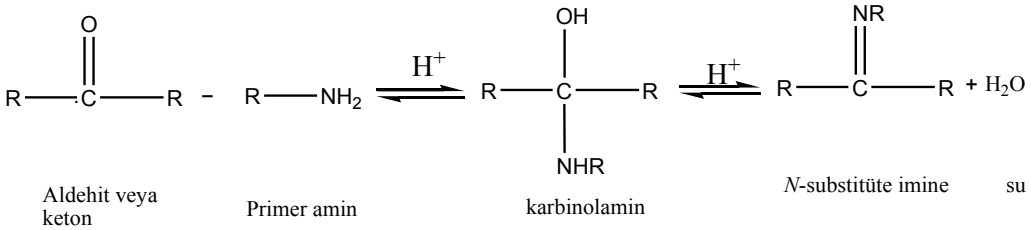
1.1. Schiff Bazlarının Sentezi

Solomons, G. vd (2002) Aldehitler veya ketonlardan bir Schiff bazının oluşumu geri dönüşümlü bir reaksiyondur ve genellikle asit veya baz katalizi altında veya ısıtma üzerine gerçekleşir. Oluşum genellikle ürünün ayrılması veya suyun uzaklaştırılması veya her ikisinin yapılması ile tamamlanır. Birçok Schiff bazı, sulu asit veya baz ile aldehitlerine veya ketonlarına ve aminlerine hidrolize edilebilir. Aşağıdaki şemada da görüldüğü üzere genellikle bir aldehit veya ketonun bir pirimer amin ile kondensasyonuyla oluşturulurlar:



Şekil 1.1. Schiff bazlarının sentezi

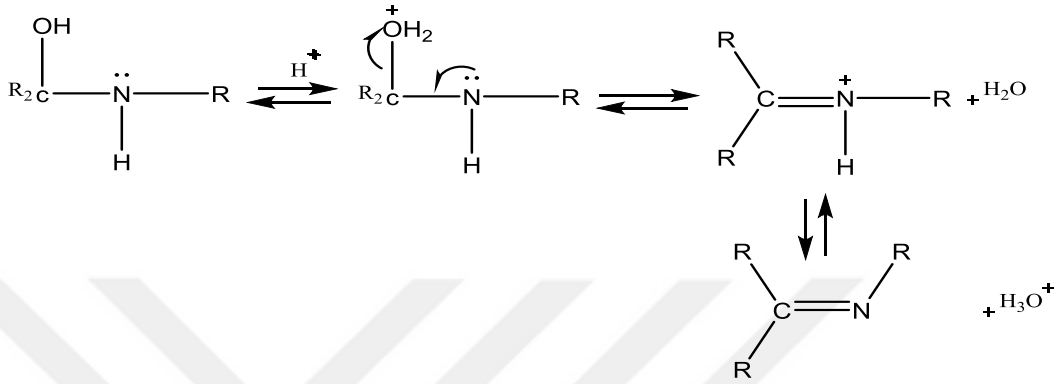
Streitwieser, A. J., Heathcook, C. H., (1985) Burada R bir alkil veya bir aril grubu olabilir. Aril substituent ihtiva eden schiff bazları, esasen daha kararlı ve daha kolay sentezlenirken, alkil substituent ihtiva edenler nispeten daha kararsızdırlar. Alifatik aldehitlerin schiff bazları nispeten kararsızdır ve kolayca polimerize edilebilirken, etkili konjügasyona sahip aromatik aldehitlerin Schiff bazları daha kararlıdır.



Şekil 1.2. Schiff bazlarının karbinol amin oluşumu ile sentezi

Solomons, G. vd (2002) Schiff bazı oluşum mekanizması, karbonil grubuna nükleofilik katılma ile başlar. Bu durumda, nükleofil amindir. Mekanizmanın ilk

bölümünde, amin aldehit veya keton ile reaksiyona girerek karbinolamin adı verilen kararsız bir ara bileşik verir. Karbinolamin, asit veya baz katalizli yollardan su kaybeder. Karbinol amin bir alkol olduğundan, asit veya baz kataliz yollarla dehidratasyona girer.

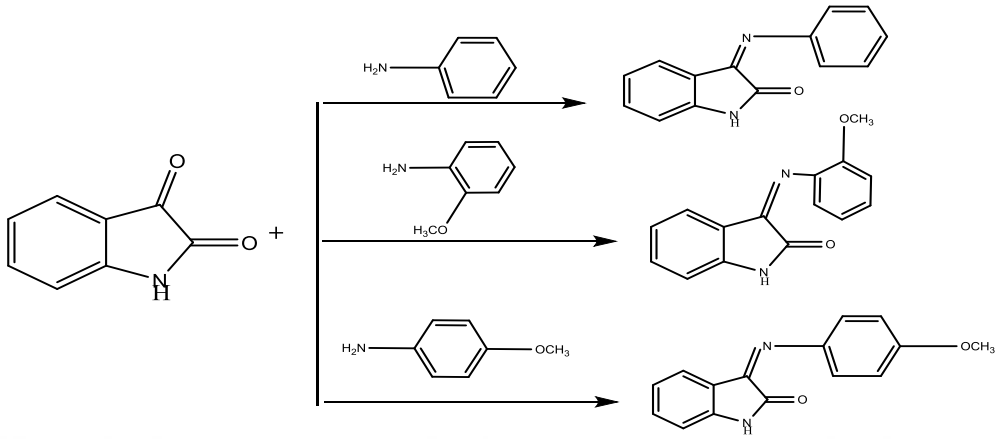


Şekil 1.3. Asit katalizörlü ortamlarda schiff bazlarının sentezi

Tipik olarak karbinolaminin dehidrasyonu, Schiff bazı oluşumunun hız belirleme aşamasıdır ve bu yüzden reaksiyon asitler tarafından katalize edilir. Ancak asit konsantrasyonu çok yüksek olamaz çünkü aminler bazik bileşiklerdir. Amin protonlanır ve nükleofilik olmayan hale gelirse denge sola kayar ve karbinolamin oluşumu meydana gelemez. Bu nedenle, birçok Schiff bazı sentezi en iyi şekilde hafif asidik pH'da gerçekleşir. Karbinolaminlerin dehidrasyonu ayrıca baz tarafından katalize edilir. Anand, P. vd (2012) Bu reaksiyon, uyumlu bir reaksiyon olmaması dışında, alkil halojenürlerin E2 eliminasyonuna biraz benzemektedir. Anyonik bir ara ürün sayesinde iki aşamada ilerler.

Look, G. C. vd 1995'lerde tetrametil ortosilikat veya trimetil ortoformat gibi dehidrasyon çözücüleri kullanarak su eliminasyonu için yerinde bir yöntem geliştirildi . Chakraborti, A. K. vd (2004) aminlerin nükleofilik saldırısını katalizlemek ve sistemden suyu çıkarıp uzakaştırmak için Brönsted-Lowry veya Lewis asitleri olarak işlev gören maddelerin kullanımını önerdiler. Schiff bazlarının sentezi için kullanılan Brönsted-Lowry veya Lewis asitlerinin örnekleri arasında $ZnCl_2$, $TiCl_4$, $MgSO_4$-PPTS, $Ti(OR)_4$, alümina, H_2SO_4, $NaHCO_3$, $MgSO_4$, $Mg(ClO_4)_2$, P_2O_5 / Al_2O_3 bulunur.

Kriza, A. vd (2020) Çeşitli aminler ve isatin arasındaki kondensasyon reaksiyonları ile Schiff bazlarının elde edilmesine yönelik sentez şekil 1.4 de gösterilmiştir.

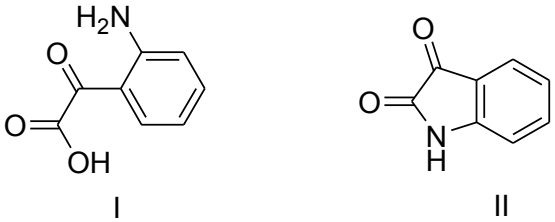


Şekil 1.4. İsatin schiff bazı

1.2. İsatin

Cerchiaro, G. vd (2006) 1841 Yılında Erdman ve Laurent tarafından nitrik asit ve kromik asitin indigo-oksidasyonu ile isatin (1*H*-indol-2,3-dion) elde edilmiştir.

Alam, M. vd (1989) İsatin içindeki bir benzen halkasının kanıtı, kloranilin oluşumunda kloroisatinin klor ile muamele edilmesiyle, anilin ve kloroanilin oluşumlarında isatin ve kloroisatin'in kuvvetli alkali ile ısıtılmasıyla ve azot asidinin isatin üzerindeki etkisiyle 5-nitrosalisilik asit oluşumunda elde edilmiştir.Da Silva, J. F. vd (2001) O dönemde bilinmeyen dioksindol ve oksindol isatinin indirgenmesi yoluyla indol verdiği ve isatinin bir asit, isatik asit (isatinik asit) tuzu verererek alkali içinde çözündüğü bulunmuştur. Da Silva, J. F. vd (2001) Bu, isatik asidin *o*-aminobenzoilformik asit (I) ve isatinin bir laktam (2,3-diketo-2,3-dihidroindol) (II) olduğu hızlı bir şekilde fark edildi. Bu öneri hemen kabul gördü ve indirgeme ürünlerinin isatin ile olan ilişkisi doğru bir şekilde formüle edildi. Bu isatin yapısına sentezi ile kesin bir onay verilmiştir.



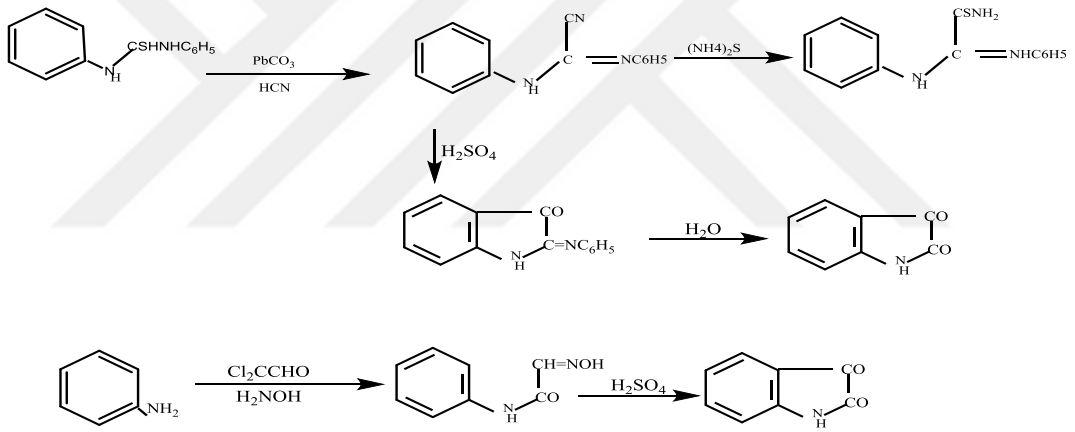
I II

Şekil 1.5. İsatin

1.2.1. İsatinin Hazırlanması

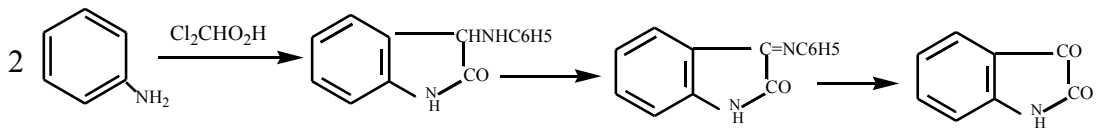
Alam, M. vd (1989) İsatin ve türevlerinin hazırlanması için birçok metod geliştirilmiştir. Bunların en yaygın olanları Sandmeyer tarafından geliştirilen iki yöntemdir. Bunlardan biri tiyokarbanilid ile başlar, kurşun karbonat ve hidrojen siyanür ile nitrit anilite dönüştürülür. İkinci materyalin amonyum sülfit ile işlenmesi tiyoamidi verir. Sülfürikrik asit ile halkalaşma ve ardından hidrolize uğramasıyla isatine dönüşür.

Alam, M. vd (1989) Sandmeyer yönteminin ikincisi, konsantre sülfürik ile muamele edildiğinde isatine dönüştürülen bir izonitrosoasetanilid oluşturmak için bir anilin, kloral hidrat ve hidroksilaminin reaksiyonunu içerir.



Şekil 1.6. İsatin hazırlanması (I)

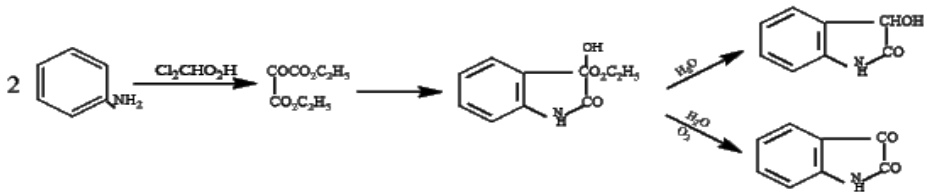
Popp, P. D. (1975) Benzer bir hazırlama yöntemi de, aril aminlerin dikloroasetik asit ile reaksiyonunu içerir. Ara ürünün oksidasyonu ve ardından hidrolizi ile isatine dönüştürülür.



Şekil 1.7. İsatin hazırlanması (II)

Popp, P. D. (1975) Birçok isatini elde etmek için eşit derecede değerli bir yöntem de, anilin ile oksomalonik esterin kondensasyonuna bağlıdır. Esterin hidrolizi ve

dekarboksilasyonu, oksijensiz ortamda dioksindol veya atmosferik oksijen oksijenli ortamda isatini verir .



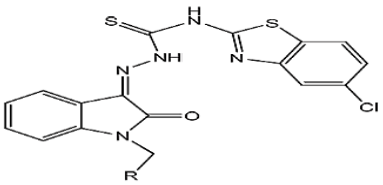
Şekil 1.8. İsatin hazırlanması (III)

2. LİTERATÜR TARAMASI

Literatür taramasında, isatin Shiff bazlarının, güçlü bir kemoterapötik ajan olarak tıbbi kimya alanında çeşitli aktiviteler sergilediği iyi bilinmektedir. Pandeya, S. N. vd (2005) İsatinin biyolojik özellikleri, beyindeki çeşitli eylemleri içerir ve belirli enfeksiyon türlerine karşı koruma sağlar. Shailee, T, (2014) Doğada, isatin isatis cinsinin bitkilerinde, calante renksiz LINDL'de bulunur. İsatin, bir *Altermones sp*. tarafından üretilen ve onları patojenik mantar *Lagenidium*'dan koruyan kardiyak *karides Palaemon macrodectylus*'un embriyolarının yüzeyini inhibe eden biyolojik olarak aktif kimyasaldır.

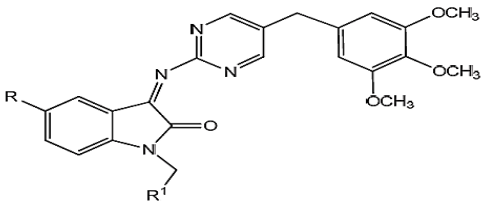
2.1. AntiHIV Aktivite

Selvam, P. vd (2001) Sülfodoksin ve *N*-(4,6-dimetil-2-pirimidin) benzen sülfonamid ile isatin türevlerinin schiff bazları ve türevleri anti-HIV aktivitesi göstermiştir . Pandey ve vd (2005) 3-[-1-(-6-klorobenzotiyazol-2-il) tiyosemikarbazon] ve dimetilamin ile formalinin reaksiyonundan 1- [*N,N'*-dimetilaminometil] isatin-3-[1(6-klorobenzotiyazol-2-il)] sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin, MT-4 hücrelerinde HIV-1 (III B) 'de anti-HIV aktivitesi için incelenmiştir.



Şekil 2.1. 1- [*N,N'*-dimetilaminometil] isatin-3-[1(6-klorobenzotiyazol-2-il)]

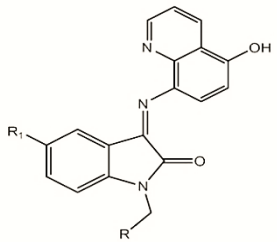
Araştırmacılar ayrıca isatin türevlerinin Schiff bazlarını sentezlemişlerdir.



Şekil 2.2. Schiff bazlarını sentezlemişlerdir

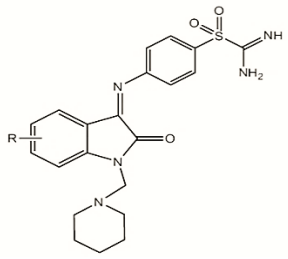
2.2. Antimikrobiyal Aktivite

Richard, A. H. (2009) Antimikrobiyal ilaçlar, seçici toksisiteleri nedeniyle enfeksiyon tedavisinde etkilidir; yani, konakçıya zarar vermeden istilacı bir mikroorganizmayı yaralama veya öldürme yeteneğine sahiptirler. Literatür araştırmaları göstermiştir ki, isatin türevlerinin, antibakteriyel, antifungal vb. gibi biyolojik aktivitelerin geniş spektruma sahip olduğu bilinmektedir. Bis-Schiff bazları, *N*-Mannich bazları, subtitüe ftalimidoksi ve isatin spiroindollerinin spiro-tiyazolidinon türevleri ve idazolin türevleri antimikrobiyal aktiviteye sahip ve çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakterilere, bazı mantarlara ve virüslere karşı etkili olduğu gösterilmiştir.Chhajed, S. S., ve Padwal, M. S. (2010) İsatin ve kloro türevi, isatinin Shicff ve *N*-Mannich bazlarını oluşturmak için 5-amino-8-hidroksikinolin ile reaksiyona sokuldu. Bileşikler, formaldehit ve birkaç ikincil amin ile reaksiyona sokularak sentezlendi. Bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesinin araştırılması agar seyreltme yöntemi ile yapıldı. Bileşiklerin bakteri ve mantarlara karşı önemli ölçüde aktif olduğu gözlenmiştir.



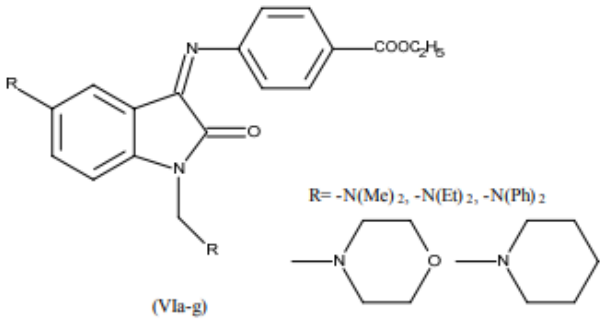
Şekil 2.3. Antimikrobiyal (1)

Singh ve vd (2010) İsatin'in *N*-Mannich bazları tarafından isatinin Schiff bazlarının formaldehit ve ikincil amin ile reaksiyona sokulmasıyla sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler umut verici antimikrobiyal aktivite göstermiştir.



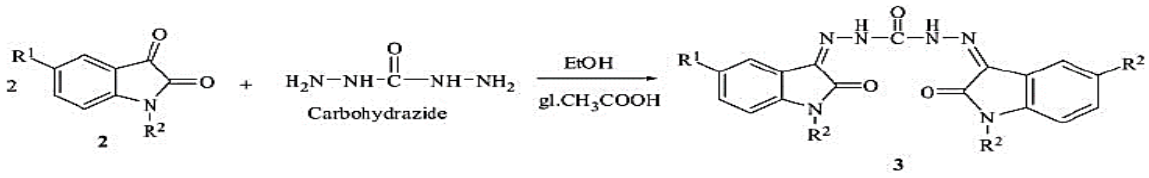
Şekil 2.4. Antimikrobiyal (2)

Meenakshi vd. (2014) tarafından yapılmış araştırmada, isatin ile *p*-aminoetil benzoat ve 4-[4'-amino fenil]-6-substitüefenil pirimidin-2-tiyol'ün etanolde geri soğutucu altinda kaynatılmasıyla bir dizi yeni isatinin Schiff bazları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması IR, NMR, Kütle ve element analizi ile yapılmıştır. Bileşikler ayrıca *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir.



Şekil 2.5. Antimikrobiyal (3)

Kiran vd. (2013) antibakteriyel ve antioxidant özellik gösteren bis-isatin karbohidrazon türevi sentezlemişlerdir.

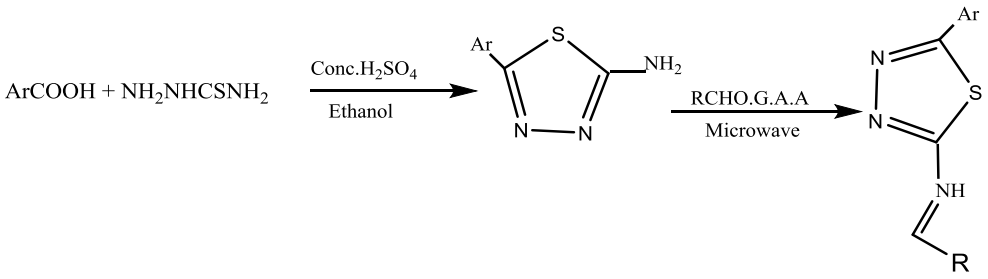


Şekil 2.6. antimikrobiyal (4)

2.3. Antioxidan Aktivite

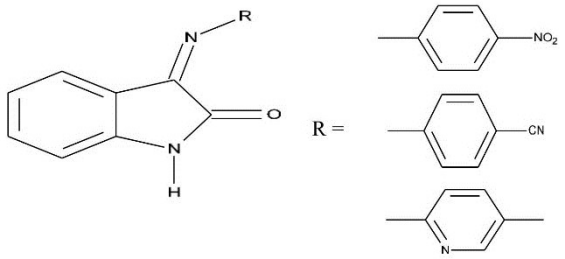
Chitale vd. (2011) aromatik asit ve tiyosemikarbazitten sentezlenmiş tiadiazol ile farklı aldehitler ve isatinin reaksiyonundan Schiff bazlarını etanol içerisinde katalizör olarak buzlu asetik asit kullanılarak hazırlamışlardır.

Bu bileşiklerin nitrik oksit ve hidrojen peroksit temizleme etkinliğini test ederek *in vitro* antioksidan aktivitesini araştırmışlardır. Bu yeni türevlerin bazıları orta-güçlü antioksidan aktivitesi göstermiştir.



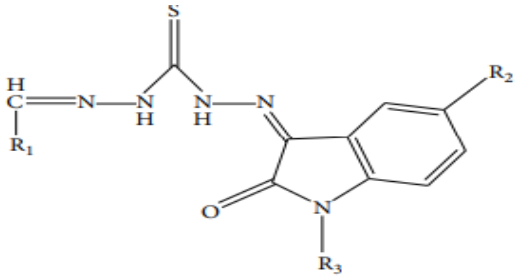
Şekil 2.7. Antioxidan(1)

Sekularac vd. (2014) isatin ve substitüe primer aminlerin reaksiyonuyla Schiff bazları isatin türevleri sentezlemişler ve antioksidatif özellik açısından araştırmışlardır.



Şekil 2.8. Antioxidan (2)

Kiran vd. (2013) antibakteriyel ve antioxidant özellik gösteren β-isatin aldehit-*N,N′* -tiyokarbohidrazon türevi sentezlemişlerdir.

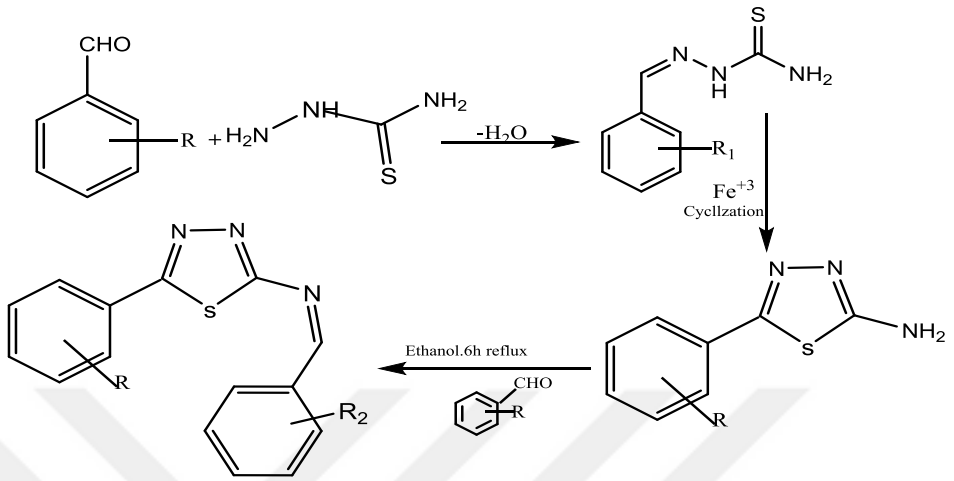


Şekil 2.9. Antioxidan (3)

2.4. Antikanser Aktivite

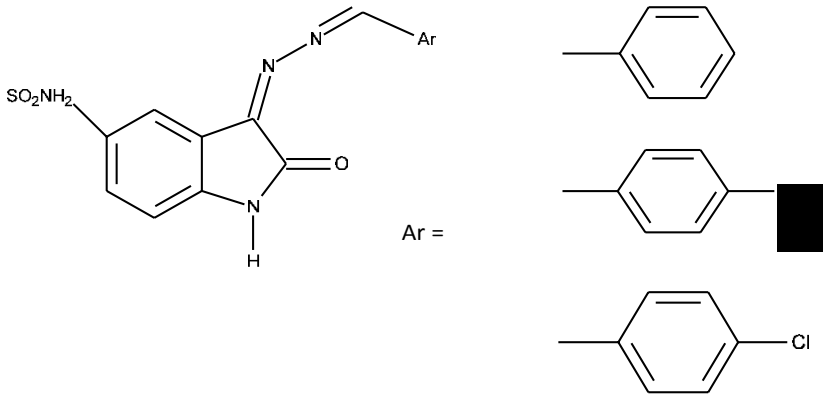
Arun Naskar vd.tarafından yapılan çalışmada, $FeCl_3$ katalizörü kullanarak tiyosemikarbazonların oksidatif siklizasyonu ile sentezlenen 2-amino-5-aril-l,3,4-

tiadiazolleri ve bundan aldehit ile kondansasyon ile Schiff bazları hazırlandı ve sentezlenen bileşiklerin antikanser aktivitesine bakıldı.



Şekil 2.10. Antikanser (1)

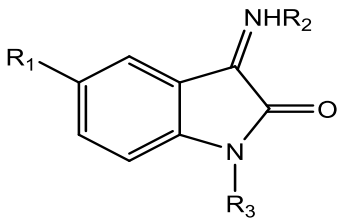
Meenakshi vd. (2015), çeşitli aromatik aldehitleri 3-hidrazino-5-sülfamoil isatin ile reaksiyona sokarak yeni 5-sülfamoil isatin Schiff bazlarını sentezleyip antikanser aktivitesi açısından araştırmışlardır. Antitümör etkisi, tümör hacmi, canlı tümör hücre sayısı ve ortalama yaşam süresi değerlendirilerek belirlenmiştir.



Şekil 2.11. Antikanser (2)

2.5. Antikonvülsan Aktivite

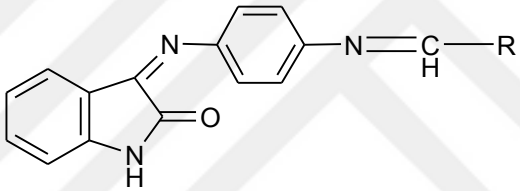
Sridhar vd. (2002), hidrazon, Schiff ve Mannich bazları içeren çeşitli isatinlerinin antikonvülsan aktivitesini araştırmışlardır.



R_1=H . CH_3 . NO_2 . Cl .Br
R_2=1-Naphyl . 4-Chloro . 4-bromo . 4-methoxy . 4-methyl phenyl . phenyl hydrazine
R_3= H . $-CH_2N(C_6H_5)_2$

Şekil 2.12. Antikonvülsan (1)

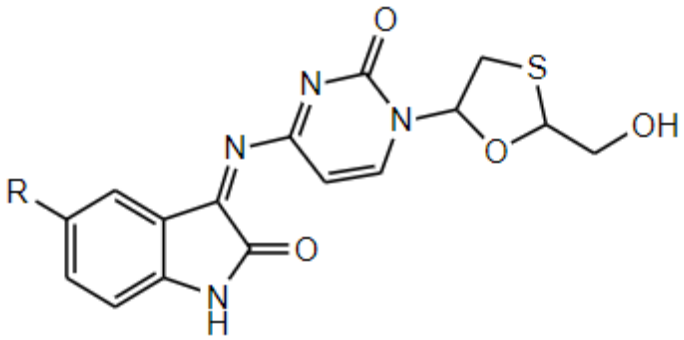
Prakash vd. (2010), isatin Schiff bazlarının antikonvülsan aktivite açısından araştırmışlardır.



Şekil 2.13. Antikonvülsan (2)

2.6. Antitüberküloz Aktivite

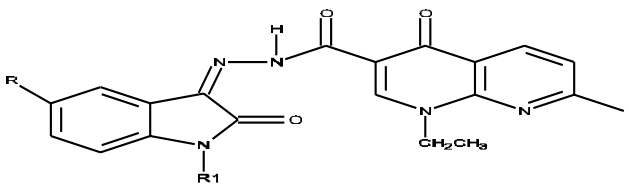
Fadl vd. (2010) yeni isatin türevlerinin sentezi için sentetik bir yol belirtmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktivitesi değerlendirilmiştir.



R= H, Cl, F

Şekil 2.14. Antitüberküloz (1)

Fadl vd. (2010), indolin-2,3-dion türevlerinin Schiff bazlarını ve nalidiksik asit karbonhidrazid ve isatin türevlerinin Schiff bazlarını sentezlemişler ve bu bileşiklerin antitüberküloz aktivitesi, dört tüberküloz türüne karşı araştırmışlardır .



R=H,Br R_1 = H, CH_3, C_2H_5,OH

Şekil 2.15. Antitüberküloz (2)

3. MATERYAL VE METOD

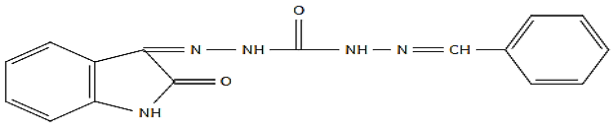
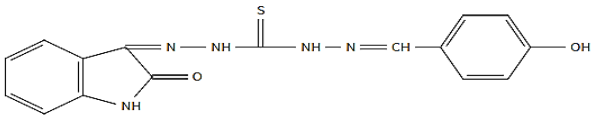
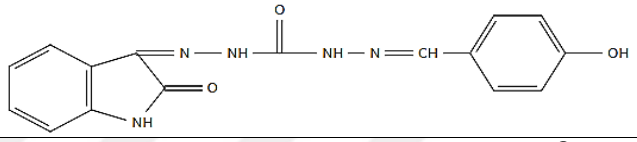
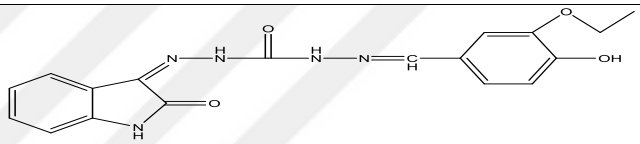
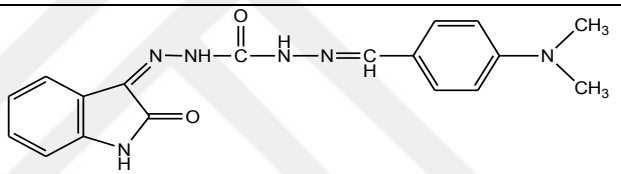
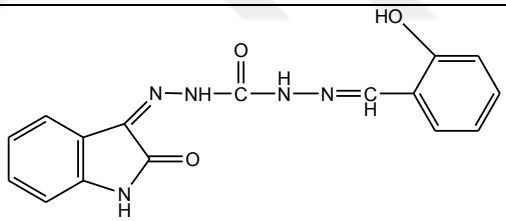
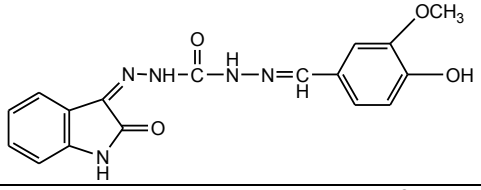
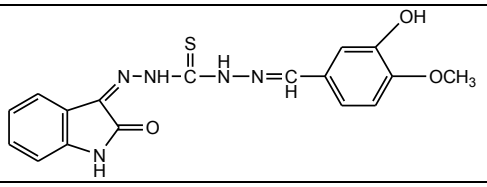
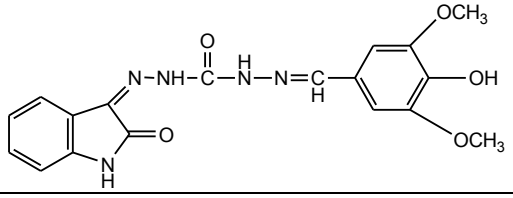
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

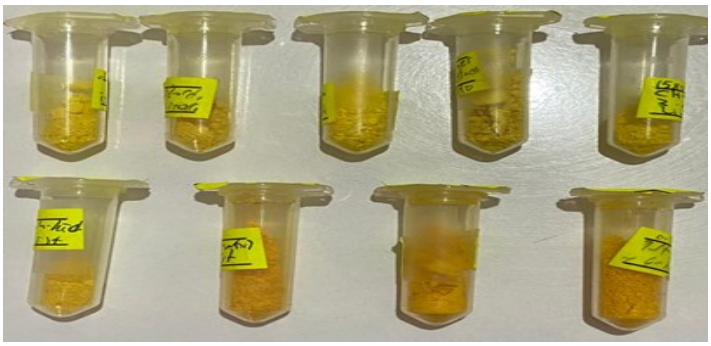
İsatin, karbohidrazit ve aldehitler Sigma-Aldrich Co. LLC. firmasından temin edilmiştir. Tiyokarbohidrazit ise laboratuarda sentezlenmiştir. Her aşamada deiyonize saflıktaki su kullanılmıştır. C, H ve O elementel analizleri ve FTIR analizleri Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR analizleri ise Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel, Teknolojik Araştırmalar ve Uygulama Merkezinde yapılmıştır. Bütün çözücüler analitik saflıkta kullanılmıştır. Absorbanslar, SHIMADZU UVmini-1240 UV-Visible spektrofotometre (Schimadzu Corp., Kyoto, Japan manufactures) ile 517 nm de, 1cm kalınlığında bir çift denk kuartz küvet kullanılarak ölçüldü.

Bileşiklerin sentezi iki aşamada gerçekleşmiştir. Birinci aşamada isatine karbohidrazit ve tiyokarbohitrazit bağlanması, ikinci aşamada ise aldehitlerile tepkimesinden oluşmaktadır. Sentezlenen bileşikler Tablo 3.1.'de verilmiştir.
Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler aşağıdaki gibidir:

a. İsatin
b. Tiyokarbohidrazit
c. Karbohidrazit
d. Benzaldehit
e. 4-Hidroksi-benzaldehit
f. 3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehit
g. 4-(Dimethylamino)benzaldehid
h. 2-Hidroksi-benzaldehit
i. 3-Metoksi-4-hidroksi-benzaldehit
j. 3-Hidroksi-4-metoksi-benzaldehit
k. 3,5-Dimetoksi-4-hidroksi-benzaldehit

Tablo 3.1 Sentezlenen bileşiklerin listesi

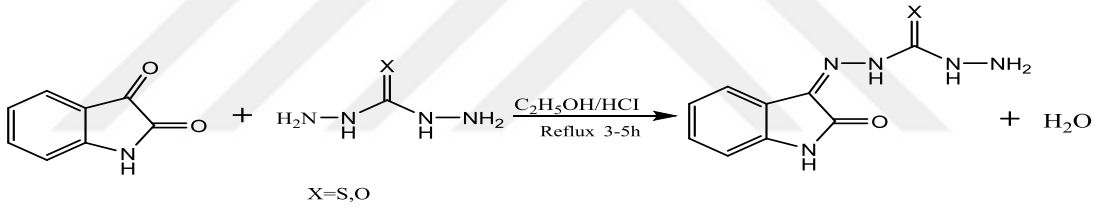
Bileşik Numarası	Bileşik Adı	Molekül Yapısı
1	1-Benziliden-5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon	
2	1- (4-hidroksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) tiyokarbohidrazon	
3	1- (4-hidroksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon	
4	1- (3-etoksi-4-hidroksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon	
5	1- (4-(Dimethylamino) benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon	
6	1- (2-hidroksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon	
7	1- (4-hidroksi-3-metoksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon	
8	1- (3-hidroksi-4-metoksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) tiyokarbohidrazon	
9	1- (4-hidroksi-3,5-dimetoksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon	



Fotoğraf 3.1. Sentezlenmiş ürünler (**1-9**)

3.2. *N*-(2-Oksoindolin-3-iliden)-tiyokarbohidrazit veya karbohidrazitin sentezi

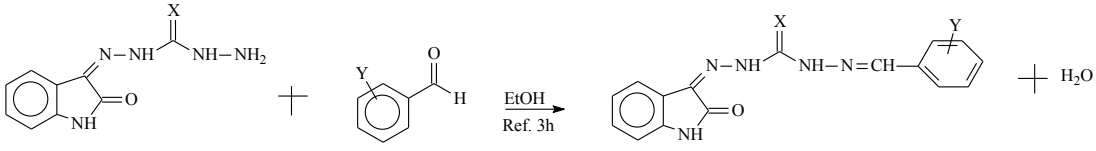
(0.01mol) Karbohidrazit veya tiyokarbohidrazit ile (0.01mol) isatin'in, 20 mL etil alkoldeki karışımına 1-2 damla HCl asit eklenir ve 3-5 saat kaynatılır. Karışım soğutulur, oluşan çökelek süzülür ve %96'lık etanol ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması şekil 3.1'de verildiği gibidir.



Şekil 3.1. *N*'- (2-oksoindolin-3-iliden)–tiyokarbohidrazit veya karbohidrazitin sentez reaksiyonu

3.3. *β*-İsatin aldehit-*N,N'*-tiyo/karbohidrazonların sentezi

Oluşan bu yarı ürün, nihai ürünleri (**1-9**) vermek üzere farklı aldehitler ile etkileştirilir. Genel reaksiyon şeması şekil 3.2'de verilmiştir.

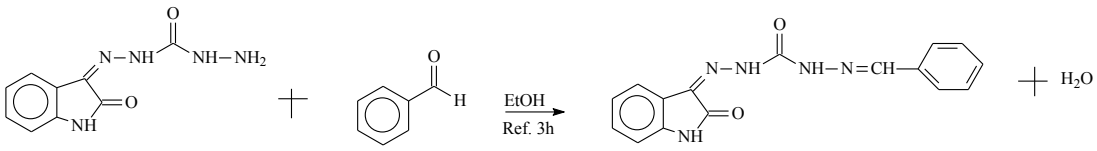


X=S, O Y=H, 4-hidroksi, 3-etoksi-4-hidroksi, 4-dimetilamino, 2-hidroksi, 4-hidroksi-3-metoksi, 3-hidroksi-4-metoksi, 4-hidroksi-3,5-dimetoksi

Şekil 3.2. Genel reaksiyon

3.3.1. 1-Benziliden-5-(2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentezi (1)

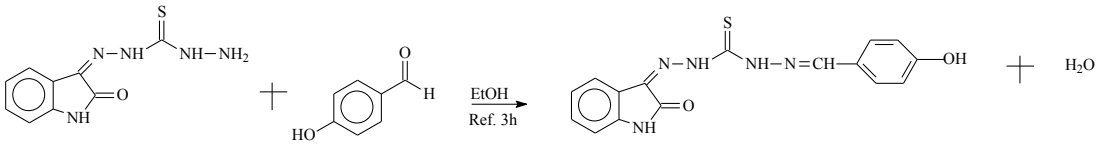
İsatin-β-karbohidrazon (0.008 mol) ve benzaldehit (0.008 mol)'in (20 mL) etanol içindeki karışımına iki damla hidroklorik asit eklenir. Karışım 3-5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan renkli çökelek süzülür ve etanol (% 96) ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması şekil 3.3'te verildiği gibidir.



Şekil 3.3. 1-benziliden-5-(2-oksoindolin-3-iliden)karbohidrazon sentez reaksiyonu

3.3.2. 1-(4-Hidroksi-benziliden)-5-(2-oksoindolin-3-iliden) tiyokarbohidrazon sentezi (2)

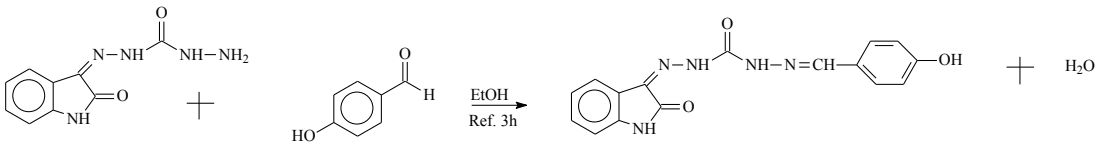
İsatin-β-tiyokarbohidrazon (0.008 mol) ve 4-hidroksibenzaldehit (0.008 mol)'in (20 mL) etanol içindeki karışımına iki damla hidroklorik asit eklenir. Karışım 3-5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan renkli çökelek süzülür ve etanol (% 96) ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması şekil 3.4'te verildiği gibidir.



Şekil 3.4. 1-(4-hidroksi-benziliden)-5-(2-oksoindolin-3-iliden) tiyokarbohidrazon sentez reaksiyonu

3.3.3. 1-(4-Hidroksi-benziliden)-5-(2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentezi (3)

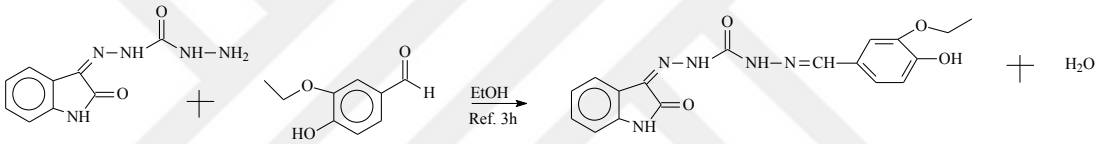
İsatin-β-karbohidrazon (0.008 mol) ve 4-hidroksibenzaldehit (0.008 mol)'in (20 mL) etanol içindeki karışımına iki damla hidroklorik asit eklenir. Karışım 3-5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan renkli çökelek süzülür ve etanol (% 96) ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması şekil 3.5'te verildiği gibidir.



Şekil 3.5. 1- (4-hidroksi-benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentez reaksiyonu (**3**)

3.3.4. 1-(3-Etoksi-4-hidroksi-benziliden)-5-(2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentezi (4)

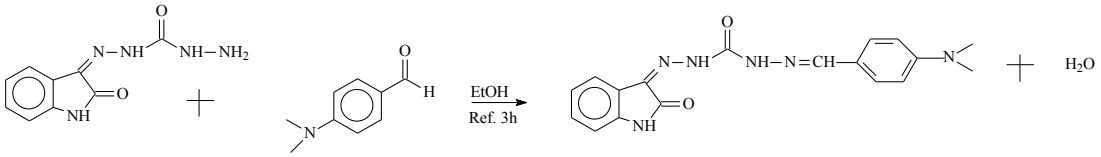
İsatin-*β*-karbohidrazon (0.008 mol) ve 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehit (0.008 mol)'in (20 mL) etanol içindeki karışımına iki damla hidroklorik asit eklenir. Karışım 3-5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan renkli çökelek süzülür ve etanol (% 96) ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması şekil 3.6'da verildiği gibidir.



Şekil 3.6. 1-(3-etoksi-4-hidroksi-benziliden)-5-(2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentez reaksiyonu (**4**)

3.3.5. 1- (*N,N'*-Dimetil-4-amino-benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentezi (5)

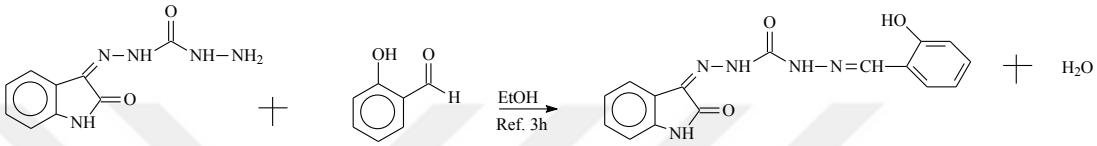
İsatin-*β*-karbonhidrazon (0.008 mol) ve 4-(Dimethylamino)benzaldehyde (0.008 mol)'in (20 mL) etanol içindeki karışımına iki damla hidroklorik asit eklenir. Karışım 3-5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan renkli çökelek süzülür ve etanol (% 96) ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması şekil 3.7'de verildiği gibidir.



Şekil 3.7. 1- (4-(Dimethylamino) benziliden)-5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentez reaksiyonu (**5**)

3.3.6. 1- (2-Hidroksi-benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentezi (6)

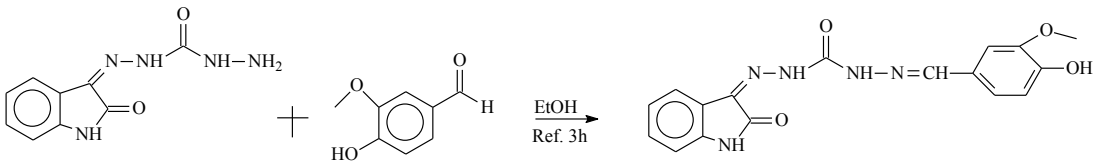
İsatin-β-karbohidrazon (0.008 mol) ve 2-hidroksibenzaldehit (0.008 mol)'in (20 mL) etanol içindeki karışımına iki damla hidroklorik asit eklenir. Karışım 3-5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan renkli çökelek süzülür ve etanol (% 96) ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması şekil 3.8'de verildiği gibidir .



Şekil 3.8. 1- (2-hidroksi benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentez reaksiyonu (**6**)

3.3.7. 1- (4-Hidroksi-3-metoksi-benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentezi (7)

İsatin-β-karbohidrazon (0.008 mol) ve 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (0.008 mol)'in (20 mL) etanol içindeki karışımına iki damla hidroklorik asit eklenir. Karışım 3-5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan renkli çökelek süzülür ve etanol (% 96) ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması şekil 3.9'da verildiği gibidir.

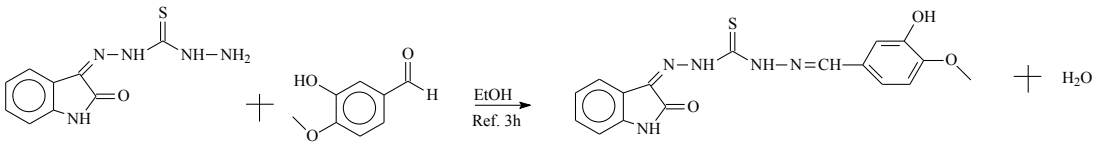


Şekil 3.9. 1- (4-hidroksi-3-metoksi-benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentez reaksiyonu (**7**)

3.3.8. 1- (3-Hidroksi-4-metoksi-benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) tiyokarbohidrazon sentezi (8)

İsatin-β-karbohidrazon (0.008 mol) ve 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (0.008 mol)'in (20 mL) etanol içindeki karışımına iki damla hidroklorik asit eklenir. Karışım 3-5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan renkli çökelek süzülür ve

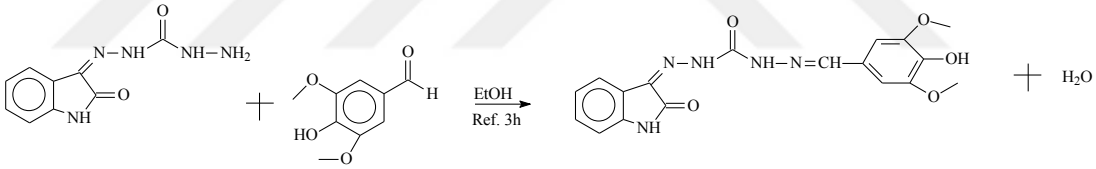
etanol (% 96) ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması şekil 3.10'da verildiği gibidir.



Şekil 3.10. 1- (3-hidroksi-4-metoksi-benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) tiyokarbohidrazon sentez reaksiyonu (**8**)

3.3.9. 1-(4-Hidroksi-3,5-dimetoksi-benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentezi (9)

İsatin-*β*-karbohidrazon (0.008 mol) ve 4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzaldehit (0.008 mol)'in (20 mL) etanol içindeki karışımına iki damla hidroklorik asit eklenir. Karışım 3-5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan renkli çökelek süzülür ve etanol (% 96) ile yıkanır. Uygun bir çözücü seçilerek kristallendirilir. Reaksiyon şeması Şekil 3.11'de verildiği gibidir.



Şekil 3.11. 1- (4-hidroksi-3,5-dimetoksi-benziliden) -5- (2-oksoindolin-3-iliden) karbohidrazon sentez reaksiyonu (**9**)

3.4. Antioksidan Aktivite Ölçümleri

Brand, W. vd (1995) DPPH serbest radikal temizleme yöntemi kullanılarak sentezlenen bileşiklerin (**1-9**) antioksidan aktivite tayinleri gerçekleştirildi. Bunun için Brand-Williams vd.(1995) metod uygulaması küçük bir değişikliklerle kullanıldı. Sentezlenmiş bileşiklerin stok çözeltileri DMSO içinde 250 µM olacak şekilde tartımlar alınarak hazırlandı. Stok çözeltilerden farklı hacimlerde (10µL, 20 µL, 50 µL, 100 µL ve 200 µL) ve 250 µM DPPH çözeltisinden 3 mL alınarak toplam 6 mL'ye kadar yeterli etanol ilave edildi. Önceden hazırlanmış DPPH çözeltisine ilave edilen bileşiklerin konsantrasyonları 0,5-10 µM aralığında hazırlandı. Nagaraja, N. vd (2011) Hazırlanan karışımlar karanlık bir odada, oda sıcaklığında 30 dakika

beklemesi sağlandı ve daha sonra 517 nm'de örneksiz bir numuneye karşı okundu. Antioksidan aktivite, inhibisyon yüzdesi olarak ifade edildi ve aşağıda gösterilen eşitlik kullanılarak hesaplandı:

(%) inhibisyon = $[(A_0-A_1) / A_0 \times 100]$ (3.1)

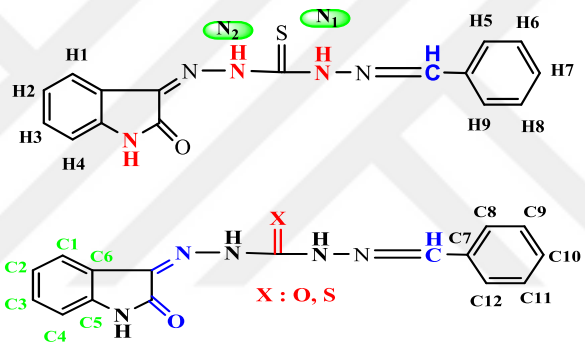
Burada A_0 kontrolün absorbansı (boş, bileşiksiz) ve A_1 bileşiğin absorbansıdır.

Huang, D., Prior, R. (2005) IC_{50} değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Başlangıçtaki ilk DPPH konsantrasyonunu %50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarı antiradikal etkinliği ifade eder ve IC_{50} (mg/mL) olarak isimlendirilir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu

Bileşiklerin (**1-9**) FT-IR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Grafik 4.1-4.27'de verilmektedir. FT-IR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR verileri, sırasıyla Tablo 4.1, 4.2, 4.3'te mevcuttur. Spektroskopik analizde kullanılan bu bileşiklerin genel yapıları, Şekil 4.1'de verildiği gibi numaralandırılmıştır.



Şekil 4.1. Sentezlenmiş bileşiklerin genel yapıları

Tablo 4.1. Sentezlenmiş bileşiklerin FT-IR sonuçları

Bileşik	-NH	-OH	Arom. CH	C=O	C=N	C=X	C-N	C-O	Alifatik CH
1	3188	-	3071	1713	1574	1656	1262	-	-
2	3147	3232	3000	1696	1574	1464	1249	1163	-
3	3193	3336	3080	1731	1591	1691	1264	1145	-
4	3175	3395	3079	1731	1584	1680	1248	1147	2973
5	3198	-	3093	1713	1575	1691	1263	-	2947
6	3143	3274	3060	1729	1595	1694	1261	1137	-
7	3175	3328	3059	1731	1593	1683	1270	1141	2955
8	3245	3474	3114	1696	1576	1456	1250	1162	2947
9	3194	3284	3105	1732	1586	1676	1242	1161	2947

Tablo 4.2. Sentezlenmiş bileşiklerin ^{1}H NMR verileri* (DMSO-d_6, δ / ppm).

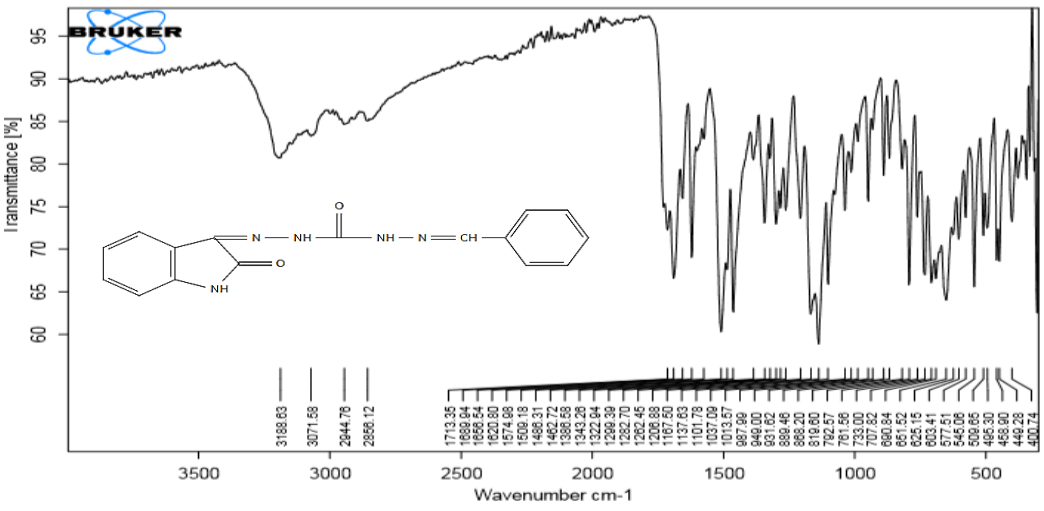
Bileşik	isatin NH	–N^{2}H-N	=N–N^{1}H	–CH=N	−Ar, isatin H	-OH	-CH_3/OCH_3
1	13,77	11,39	11,24	8,01	7,84-6,95 (9H, m)	-	-
2	14,55	12,44	11,30	8,11	7,75-7,73 (2H, d, ArH5,H9) 6,86-6,84 (2H, d, ArH6,H8) 7,59-7,57 (1H, d, H4) 7,41-7,37 (1H, m, H3) 7,14-7,10 (1H, t, H2) 6,98-6,96 (1H, d, H1)	10,07	-
3	13,69	11,25	11,17	7,90	7,66-7,64 (2H, d, ArH5,H9) 6,84-6,82 (2H, d, ArH6,H8) 7,58-7,55 (1H, t, H4) 7,42-7,34 (1H, td, H3) 7,16-7,08 (1H, td, H2) 6,99-6,95 (1H, t, H1)	9,92	-
4	13,73	11,24	11,19	9,41	7,86 (1H, s, ArH5) 7,58-7,54 (1H, d, ArH9) 6,83-6,81 (1H, d, ArH8) 7,41-7,34 (1H, m, H4) 7,15-7,06 (2H, m, H2,H3) 6,99-6,96 (1H, dd, H1)	11,16	4,21-4,16 (2H, q, -CH_2) 1,44-1,40 (3H, t, -CH_3)
5	13,67	11,25	11,14	7,86	7,64-7,62 (2H, d, ArH5,H9) 6,76-6,74 (2H, d, ArH6,H8) 7,58-7,54 (1H, t, H4) 7,42-7,34 (1H, td, H3) 7,15-7,08 (1H, td, H2) 6,99-6,96 (1H, dd, H1)	-	3,00 (6H, s, -CH_3)
6	13,72	11,25	11,20	8,36	7,58-6,86 (8H, m)	10,02	-
7	13,81	11,80	11,28	8,21	7,61-6,92 (7H, m)	11,03	3,18 (3H, s, -OCH_3)
8	14,54	12,43	11,29	8,07	7,59-7,58 (1H, d, ArH8) 7,41-7,37 (1H, dt, H1) 7,36-7,35 (1H, d, ArH9) 7,30-7,27 (1H, dd, H4) 7,14-7,10 (1H, t, H3) 7,03 (1H, s, ArH5) 7,01-6,96(1H, t, H2)	9,11	3,85 (3H, s, -OCH_3)
9	13,75	11,27	11,19	7,87	7,59-7,54 (1H, dd, H4) 7,40-7,33 (1H, t, H3) 7,16 (2H, d, ArH5,H9) 7,12-7,08 (1H, t, H2) 6,99-6,94 (1H, dd, H1)	8,81	3,87 (6H, s, -CH_3)

* s (singlet), d (doublet), dd (doublet of doublet),dt(doublet of triplet) t(triplet), td (triplet of doublet) and m (multiplied).

Tablo 4.3. Sentezlenmiş bileşiklerin ^{13}C NMR verileri (DMSO-d_6, δ / ppm).

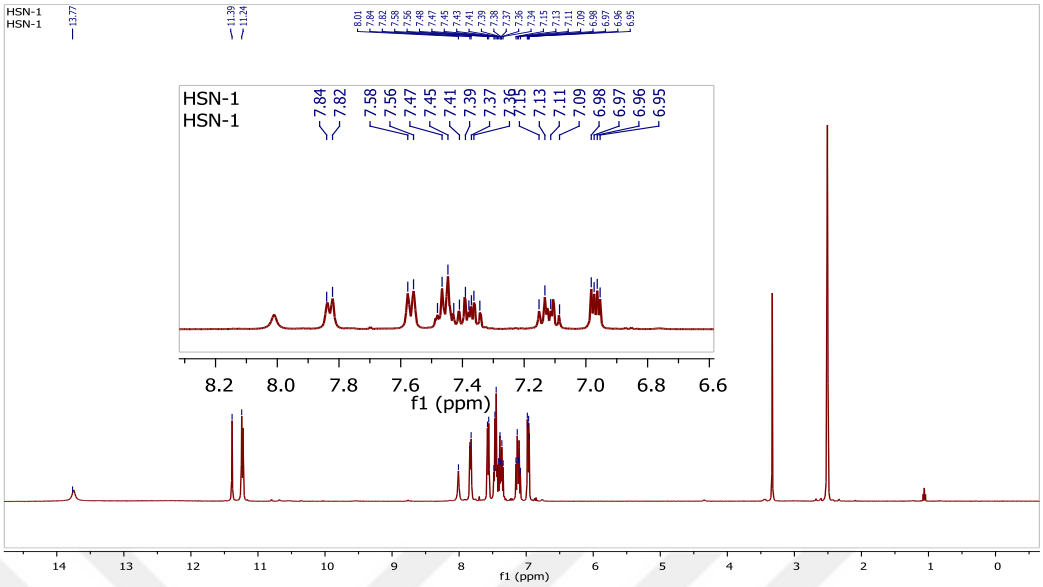
Bileşik	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
ist* C=O	163,3	163,3	163,3	163,2	163,27	163,2	163,2	163,1	163,2
ist* C=N	151,8	145,4	150,8	147,8	150,94	150,9	149,4	145,5	142,9
C=X	163,1	175,4	163,1	163,1	156,97	163,1	163,2	175,4	163,1
–CH=N	142,2	142,6	142,1	142,2	142,87	142,4	143,3	142,6	142,3
C1	120,7	121,2	120,9	120,9	120,80	120,9	120,9	120,9	122,9
C2	131,9	131,7	131,2	131,1	131,59	131,0	131,1	131,8	131,9
C3	120,3	120,6	120,3	120,2	120,27	120,3	120,3	120,6	120,9
C4	122,9	123,0	122,8	122,8	122,87	123,0	123,0	123,0	124,9
C5	134,7	137,9	131,9	131,9	131,92	131,9	131,9	137,9	138,1
C6	111,4	111,6	111,6	111,6	111,41	111,6	111,6	111,6	111,4
C7	131,2	125,0	125,6	126,1	119,87	112,3	126,1	126,9	131,2
C8	129,3	129,9	129,0	115,8	131,18	151,8	109,0	112,4	104,9
C9	127,3	116,3	116,2	151,9	116,67	111,4	150,9	147,3	148,7
C10	130,4	160,7	159,7	150,8	142,37	128,6	151,8	150,7	151,8
C11	127,3	116,3	116,2	110,1	116,67	120,6	115,7	114,3	148,7
C12	129,3	129,9	129,0	122,3	131,18	121,9	122,4	121,2	104,9
CH_3/ OCH_3/ CH_2	-	-	-	15,1 - 64,4	56,64 - -	-	- 55,9 -	- 56,4 -	- 56,6 -

***ist:** isatin halkası



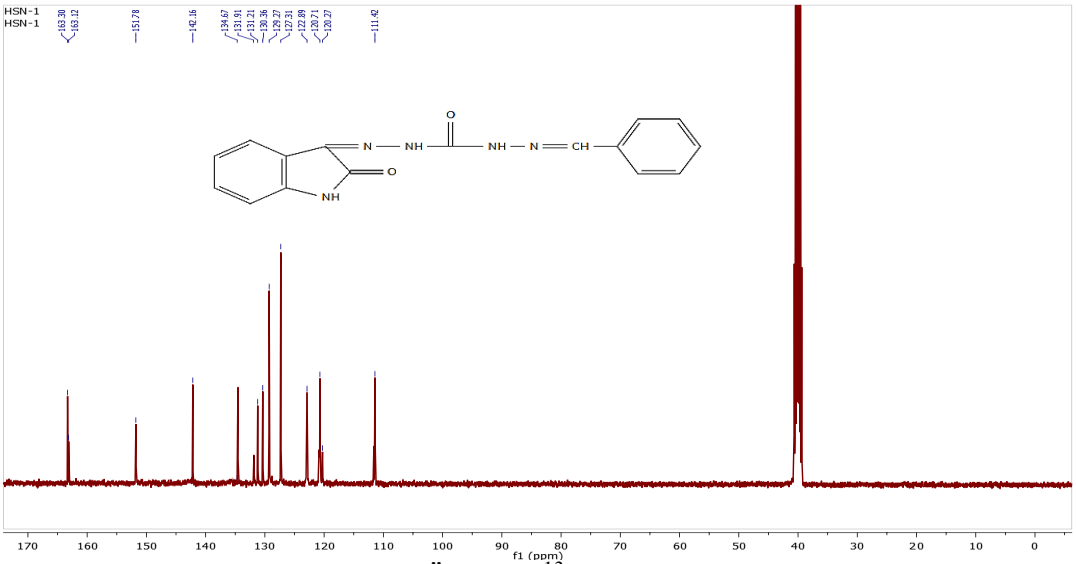
Grafik 4.1. Ürün (**1**) FT-IR spektrumu

3188 (-NH), 3071 (Arom. CH), 1713 (C=O), 1574 (C=N), 1656 (C=X), 1262 (C-N).



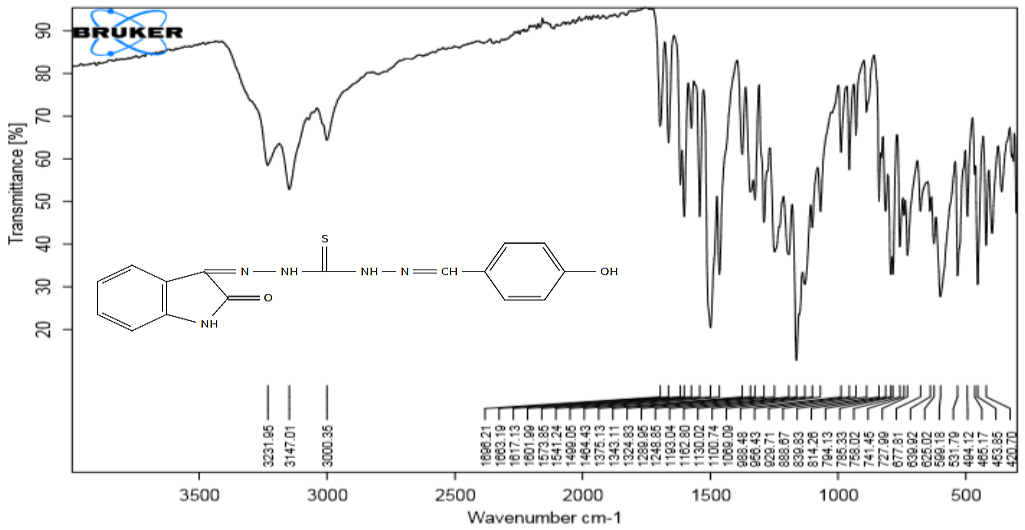
Grafik 4.2. Ürün (**1**) ^{1}H NMR spektrumu

13.77 (isatin NH) , 11.39 (–N^{2}H-N) , 11.24 (=N–N^{1}H) , 8.01 (–CH=N) , 7.84-6.95 (9H, m)(Ar, isatin H)



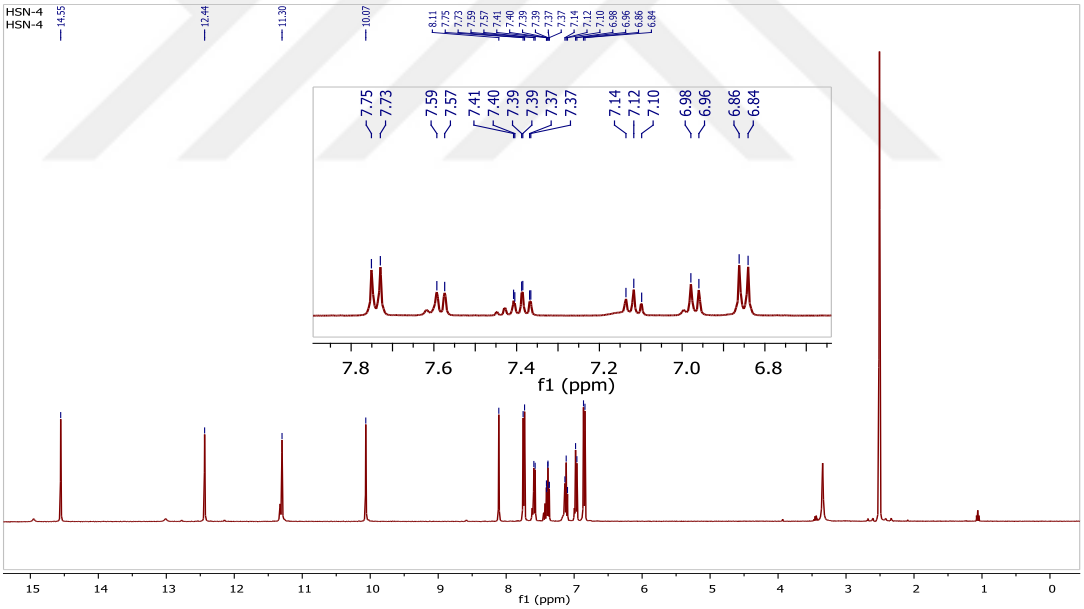
Grafik 4.3. Ürün (**1**) ^{13}C NMR spektrumu

163.3 (ist* C=O), 151.8 (ist* C=N), 163.1 (C=O), 142.2 (CH=N), 120.7 (C1), 131.9 (C2), 120.3 (C3), 122.9 (C4), 134.7 (C5), 111.4 (C6), 131.2 (C7), 129.3 (C8), 127.3 (C9), 130.4 (C10), 127.3 (C11), 129.3 (C12).



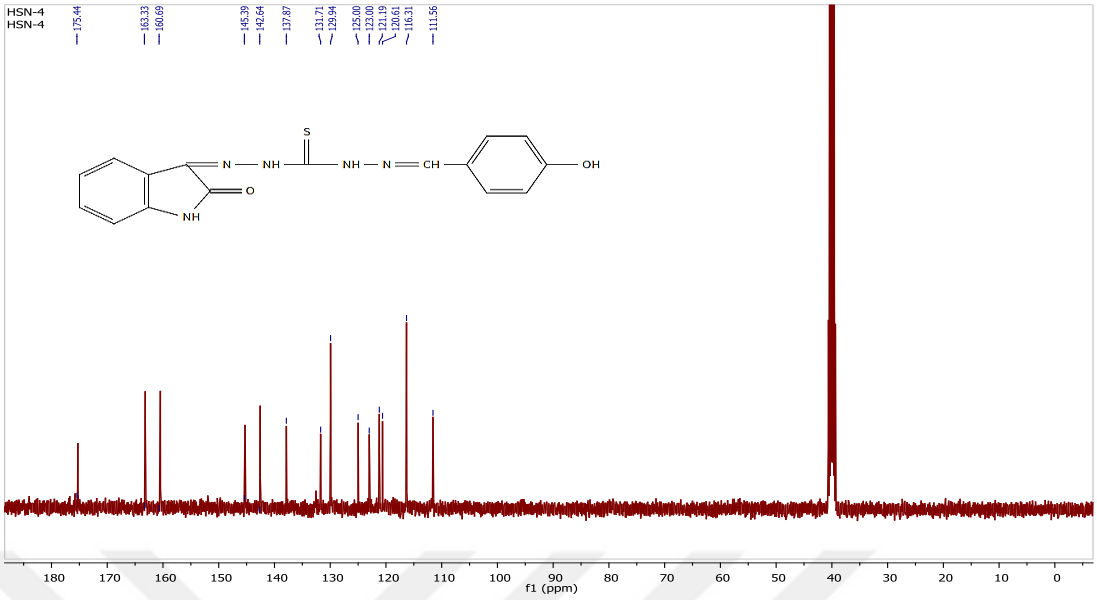
Grafik 4.4. Ürün (**2**) FT-IR spektrumu

3147 (-NH) , 3232 (-OH) , 3000 (Arom. CH) , 1696 (C=O) , 1574 (C=N) , 1464 (C=S) , 1249 (C-N) , 1163 (C-O).



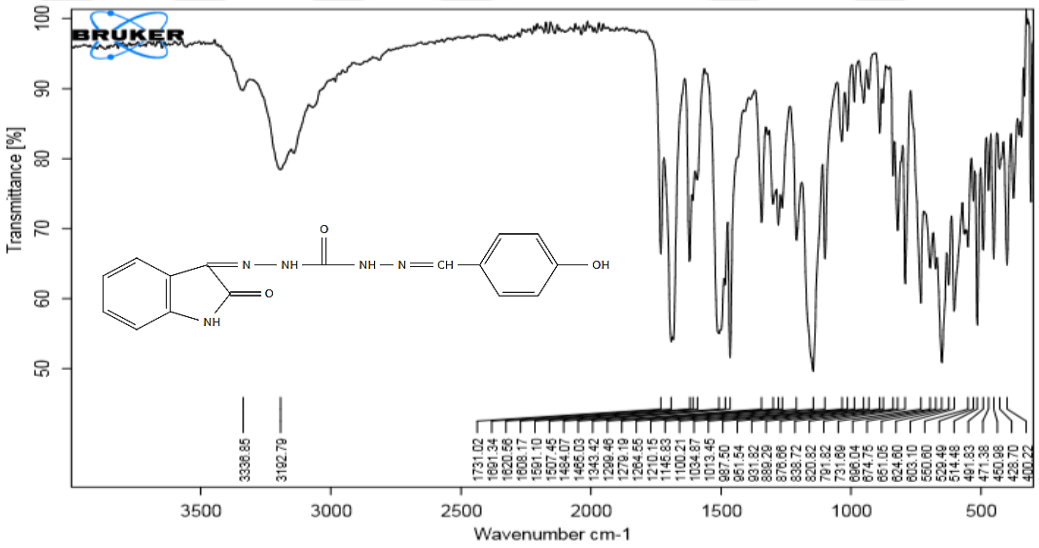
Grafik 4.5. Ürün (**2**) ^{1}H NMR spektrumu

14.55 (isatin NH), 12.44(–N^{2}H-N), 11.30 (=N–N^{1}H), 8.11 (–CH=N), 7.75-7.73 (2H, d, ArH5,H9), 6.86-6.84 (2H, d, ArH6,H8), 7.59-7.57 (1H, d, H4), 7.41-7.37 (1H, m, H3), 7.14-7.10 (1H, t, H2), 6.98-6.96 (1H, d, H1), 10.07(-OH).



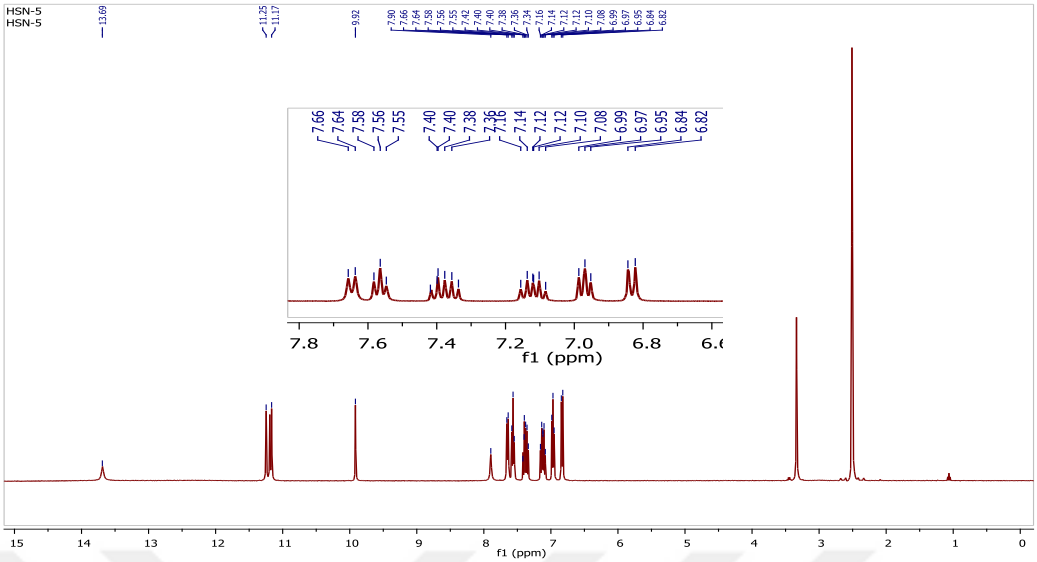
Grafik 4.6. Ürün (**2**) ^{13}C NMR spektrumu

163.3 (ist* C=O), 145.4 (ist* C=N), 175.4 (C=X), 142.6 (CH=N), 121.2 (C1), 131.7 (C2), 120.6 (C3), 123.0 (C4), 137.9 (C5), 111.6 (C6), 125.0 (C7), 129.9 (C8), 116.3 (C9) , 160.7 (C10) , 116.3 (C11) , 129.9 (C12).



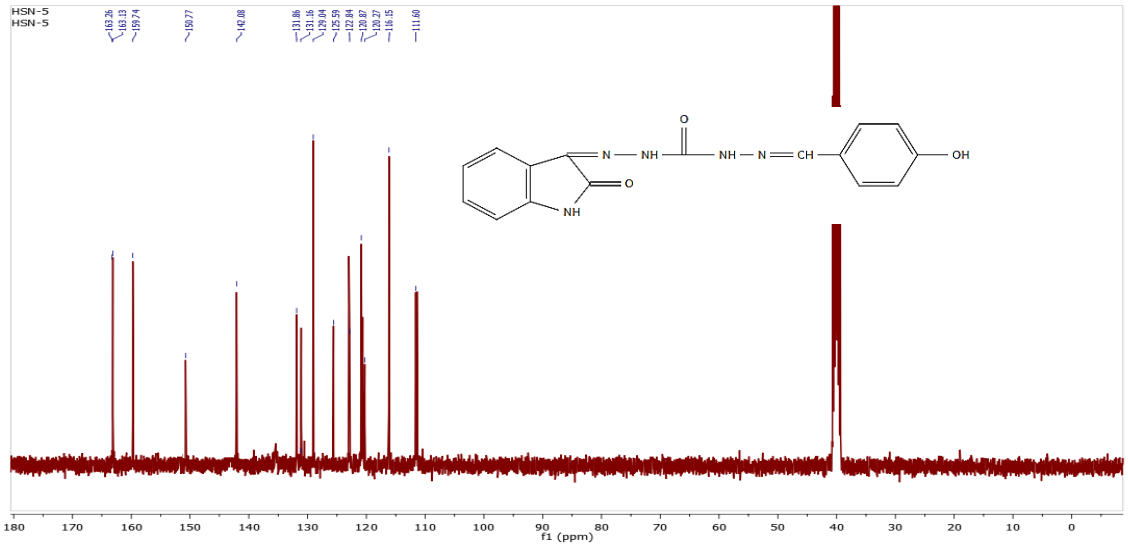
Grafik 4.7. Ürün (**3**) FT-IR spektrumu

3193 (-NH), 3336 (-OH), 3080 (Arom. CH), 1731 (C=O), 1591 (C=N), 1691 (C=O), 1264 (C-N), 1145 (C-O).



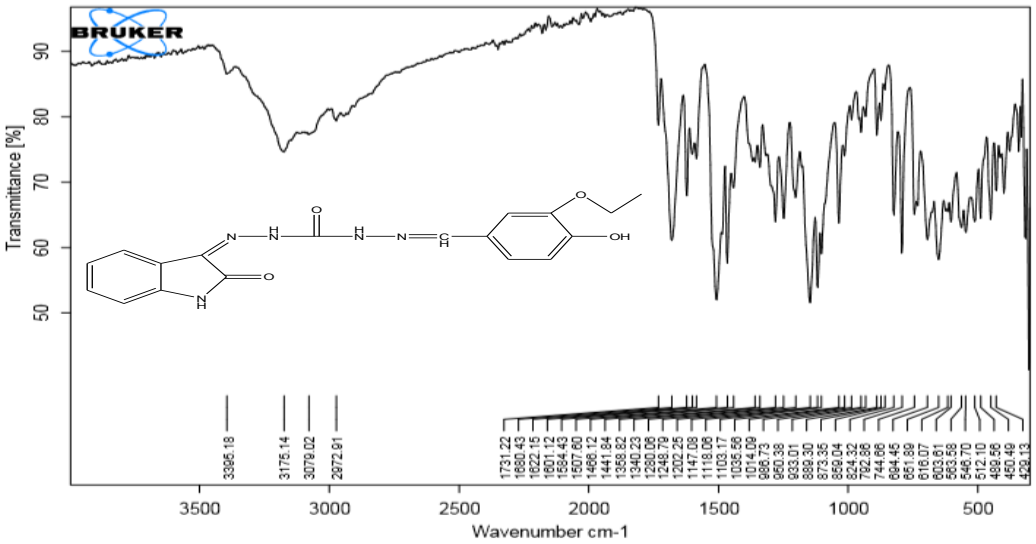
Grafik 4.8. Ürün (**3**) ^{1}H NMR spektrumu

13.69 (isatin NH) , 11.25(–N^{2}H-N) , 11.17 (=N–N^{1}H) , 7.90 (–CH=N) , 7.66-7.64 (2H, d, ArH5,H9), 6.84-6.82 (2H, d, ArH6,H8), 7.58-7.55 (1H, t, H4), 7.42-7.34 (1H, td, H3), 7.16-7.08 (1H, td, H2), 6.99-6.95 (1H, t, H1), 9.92 (-OH).



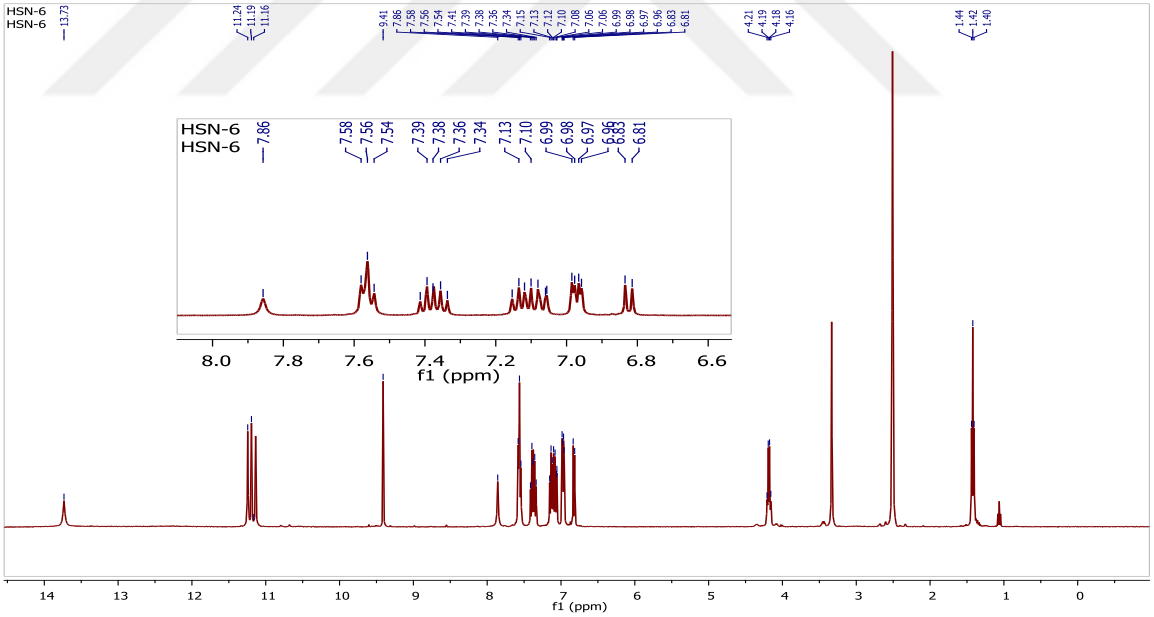
Grafik 4.9. Ürün (**3**) ^{13}C NMR spektrumu

163.3 (ist* C=O) , 150.8 (ist* C=N) , 163.1 (C=O) , 142.1 (CH=N) , 120.9 (C1) , 131.1 (C2) , 120.3 (C3) , 122.8 (C4) , 131.9 (C5) , 111.6 (C6) , 125.6 (C7) , 129.0 (C8) , 116.2 (C9) , 159.7 (C10) , 116.2 (C11) , 129.0 (C12).



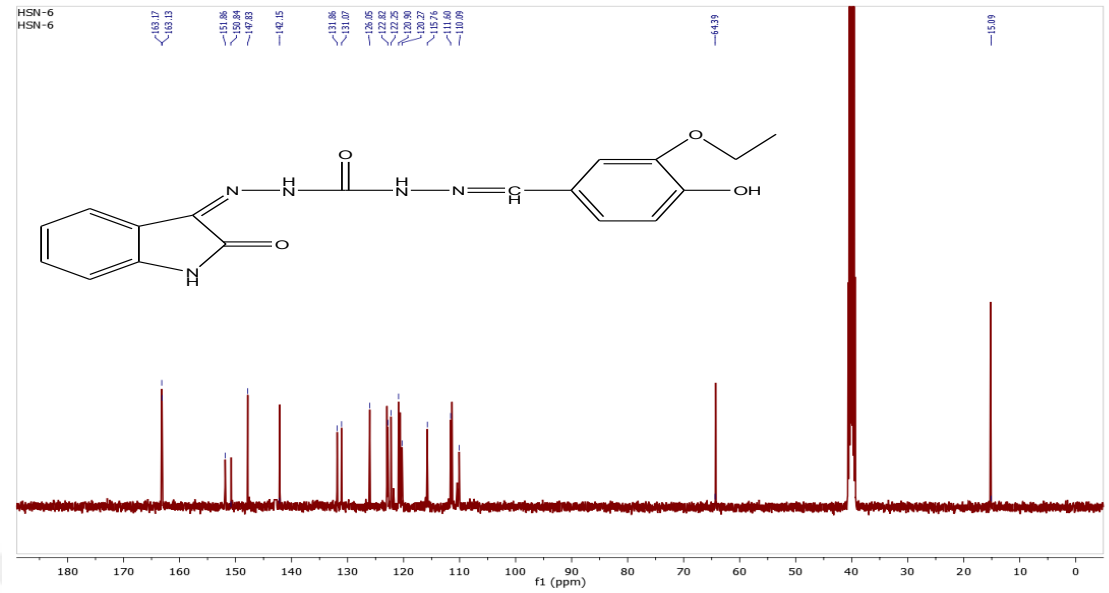
Grafik 4.10. Ürün (**4**) FT-IR spektrumu

3175 (-NH), 3395 (-OH), 3079 (Arom. CH), 2973 (Alif. CH), 1731 (C=O), 1584 (C=N), 1680 (C=X) 1248 (C-N), 1147 (C-O).



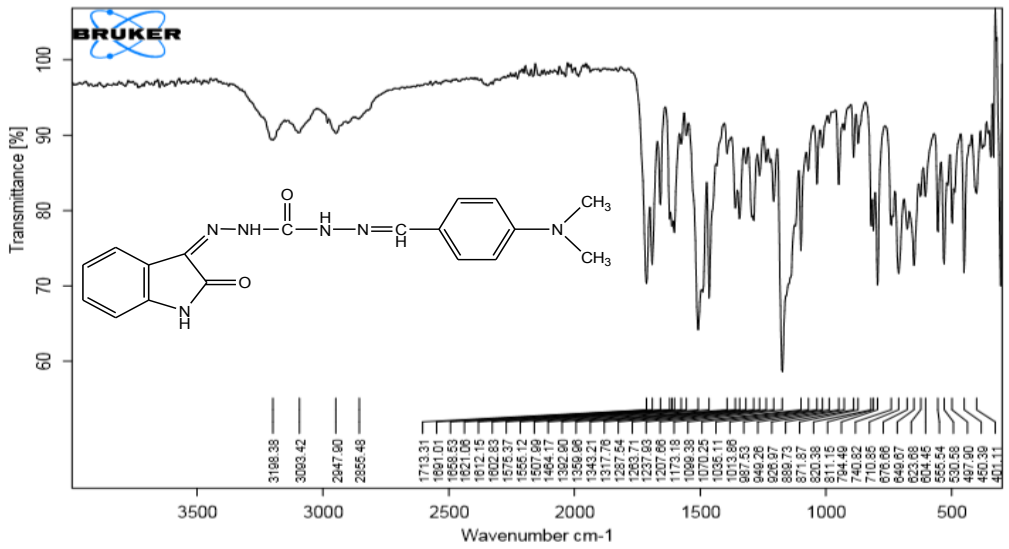
Grafik 4.11. Ürün (**4**) ^{1}H NMR spektrumu

13.73 (isatin NH), 11.24 (–N^{2}H-N), 11.19 (=N–N^{1}H), 9.41 (–CH=N), 7.86 (1H, s, ArH5), 7.58-7.54 (1H, d, ArH9), 6.83-6.81 (1H, d, ArH8), 7.41-7.34 (1H, m, H4), 7.15-7.06 (2H, m, H2,H3), 6.99-6.96 (1H, dd, H1), 11.16 (-OH), 4.21-4.16 (2H, q, -CH_2), 1.44-1.40 (3H, t, -CH_3).



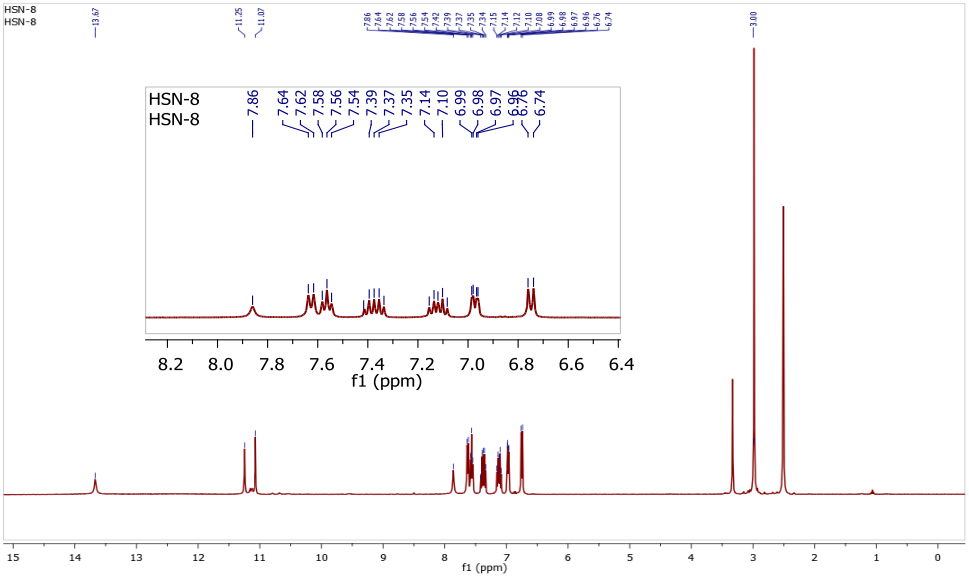
Grafik 4.12. Ürün (**4**) ^{13}C NMR spektrumu

163.3 (ist* C=O), 145.4 (ist* C=N), 175.4 (C=O), 142.6 (CH=N), 121.2 (C1), 131.7 (C2), 120.6 (C3), 123.0 (C4), 137.9 (C5), 111.6 (C6), 125.0 (C7), 129.9 (C8), 116.3 (C9), 160.7 (C10), 116.3 (C11), 129.9 (C12).



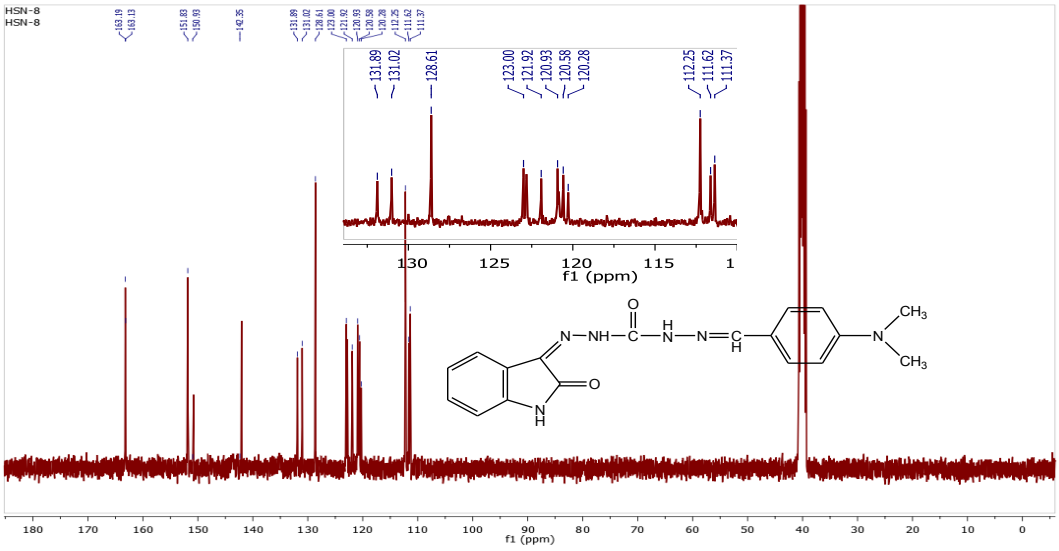
Grafik 4.13. Ürün (**5**) FT-IR spektrumu

3198 (-NH), 3093 (Arom. CH), 2947 (Alif. CH), 1713 (C=O), 1575 (C=N), 1691 (C=O), 1263 (C-N).



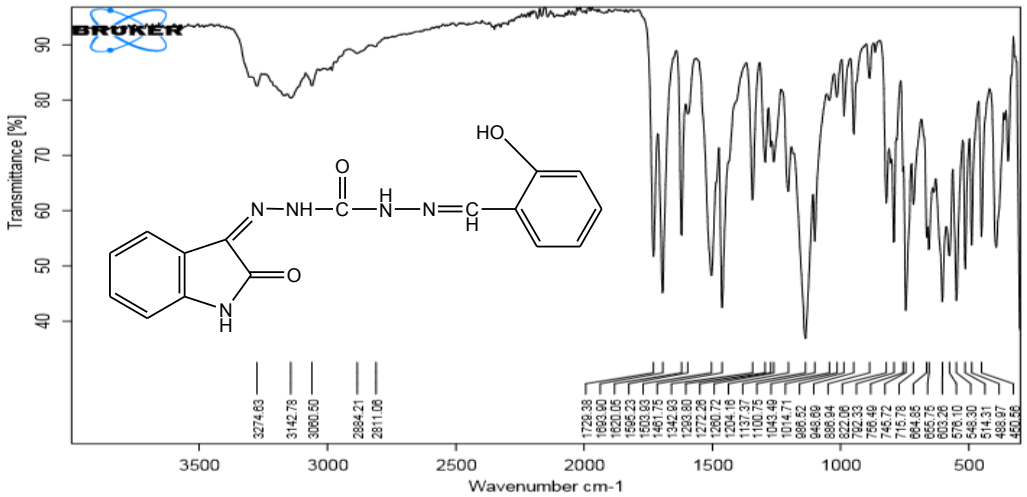
Grafik 4.14. Ürün (**5**) ^{1}H NMR spektrumu

13.67(isatin NH) , 11.25 (–N^{2}H-N) , 11.14 (=N–N^{1}H) , 7.86 (–CH=N) 7.64-7.62 (2H, d, ArH5,H9), 6.76-6.74 (2H, d, ArH6,H8), 7.58-7.54 (1H, t, H4), 7.42-7.34 (1H, td, H3), 7.15-7.08 (1H, td, H2), 6.99-6.96 (1H, dd, H1), 3.00 (6H, s, -CH_3).



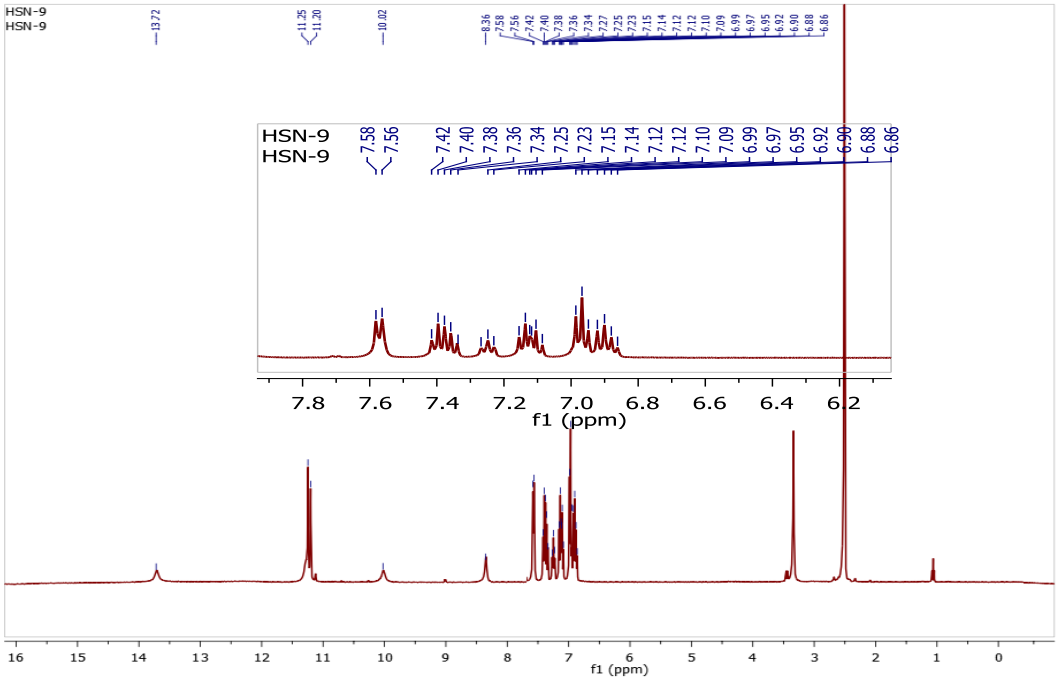
Grafik 4.15. Ürün (**5**) ^{13}C NMR spektrumu

163.27 (ist* C=O), 150.94 (ist* C=N), 156.97 (C=O), 142.87 (CH=N), 120.80 (C1), 131.59 (C2), 120.27 (C3), 122.87 (C4), 131.92 (C5), 111.41 (C6), 119.87 (C7), 131.18 (C8), 116.67 (C9), 142.37 (C10), 116.67 (C11), 131.18 (C12), 56.64 (*N*-CH_3).



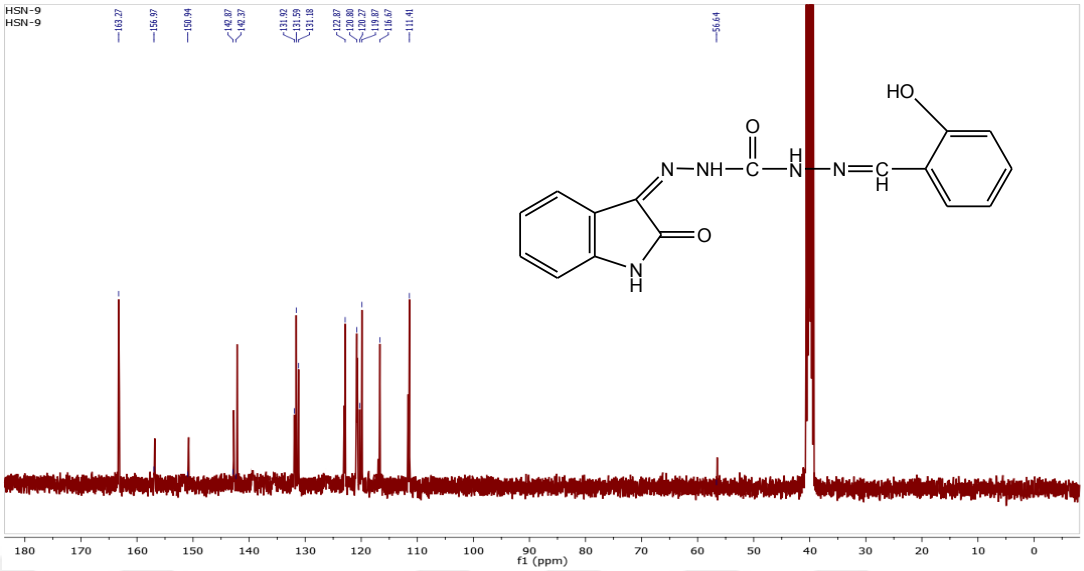
Grafik 4.16. Ürün (**6**) FT-IR spektrumu

3143 (-NH), 3274 (-OH), 3060 (Arom CH), 1729 (C=O), 1595 (C=N), 1694 (C=O), 1261 (C-N), 1137 (C-O).



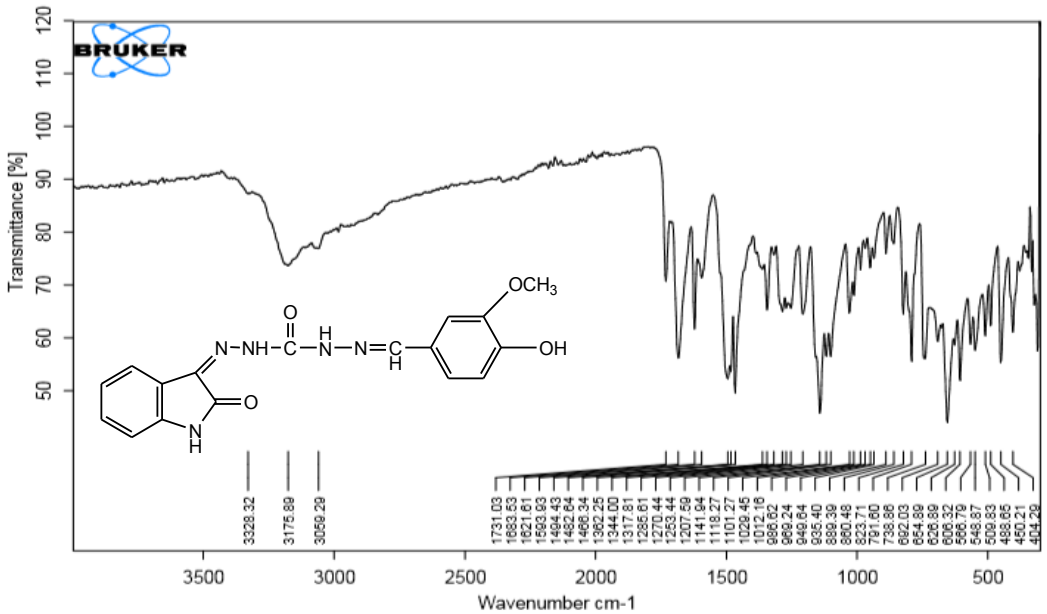
Grafik 4.18. Ürün (**6**) ^{1}H NMR spektrumu

13.72 (isatin NH), 11.25 (–N^{2}H-N), 11.20 (=N–N^{1}H), 8.36 (–CH=N), 7.58-6.86 (8H, m, –Ar, isatin H), 10.02 (-OH).



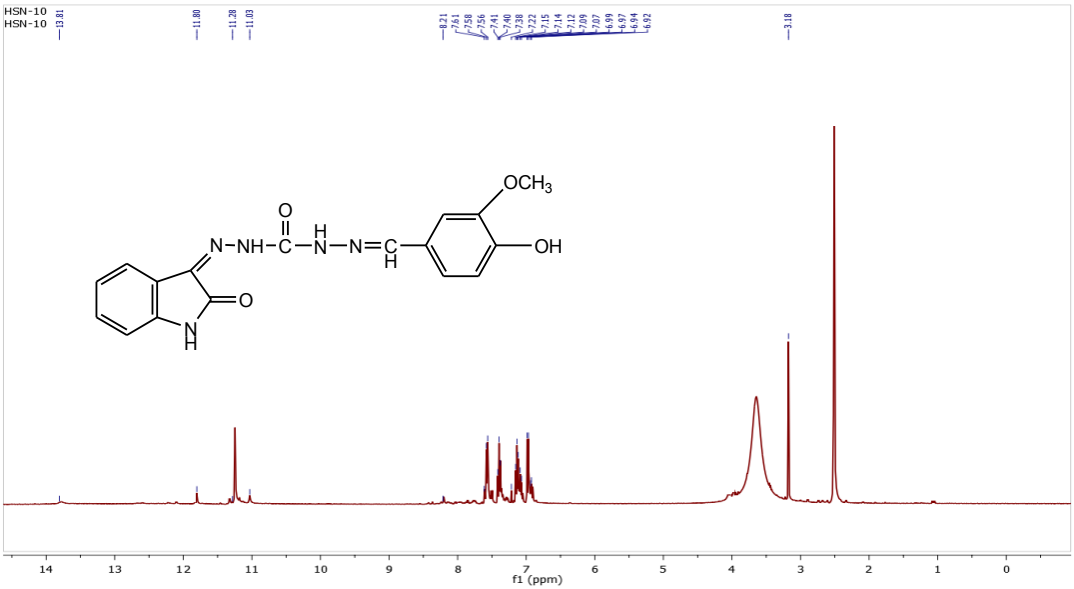
Grafik 4.18. Ürün (**6**) ^{13}C NMR spektrumu

163.2 (ist* C=O), 150.9 (ist* C=N), 163.1 (C=X), 142.4 (CH=N), 120.9 (C1), 131.1 (C2), 120.3 (C3), 123.0 (C4), 131.9 (C5), 111.6 (C6), 112.3 (C7), 151.8 (C8), 111.4 (C9), 128.6 (C10), 120.6 (C11), 121.9 (C12).



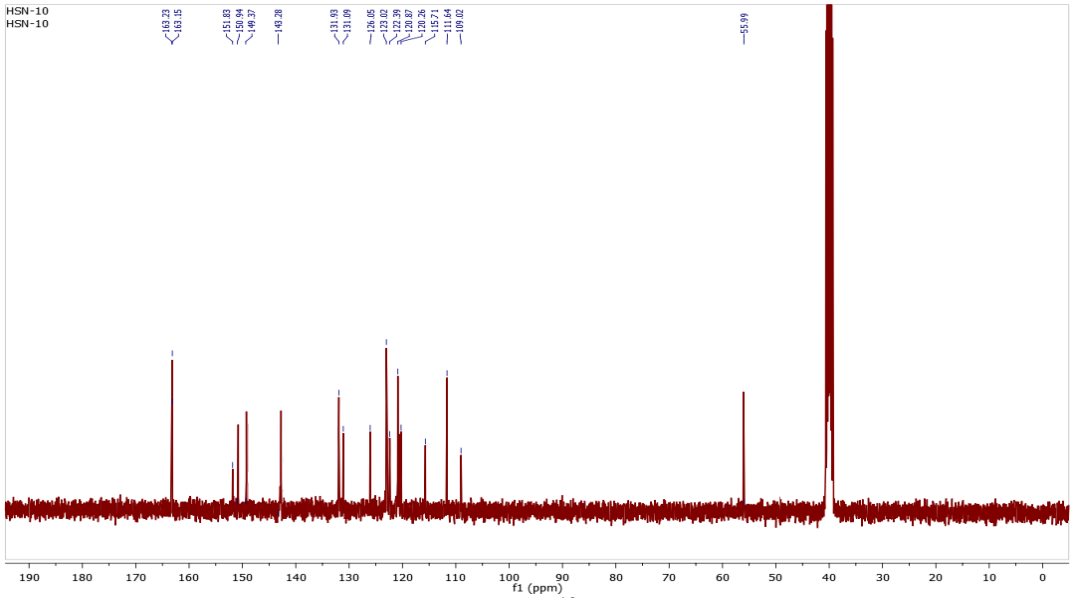
Grafik 4.19. Ürün (**7**) FT-IR spektrumu

3175 (-NH), 3328 (-OH), 3059 (Arom. CH), 2955 (Alif. CH), 1731 (C=O), 1593 (C=N), 1683 (C=X), 1270 (C-N), 1141 (C-O).



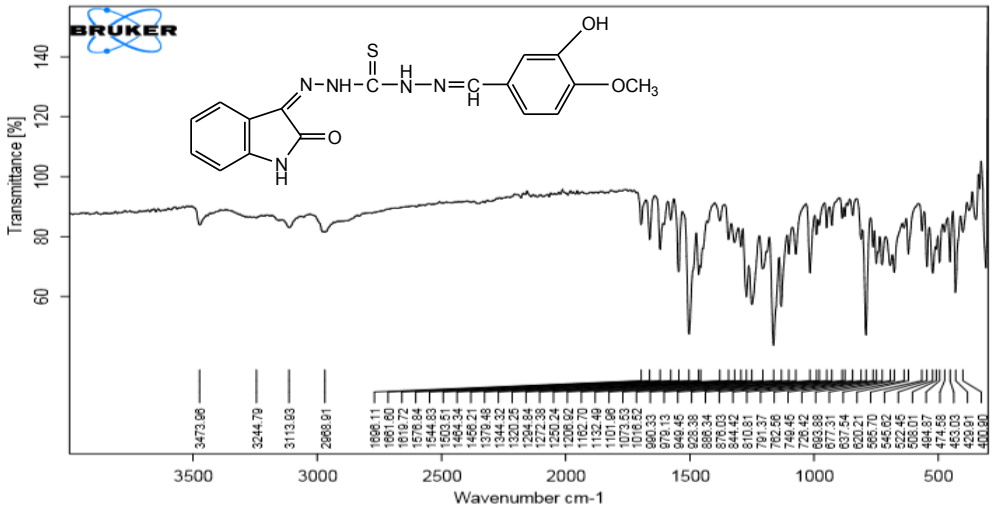
Grafik 4.20. Ürün (**7**) ^{1}H NMR spektrumu

13.81 (isatin NH), 11.80 (–N^{2}H-N), 11.28 (=N–N^{1}H), 8.21 (–CH=N), 7.61-6.92 (7H, m, –Ar, isatin H), 11.03 (-OH), 3.18 (3H, s, -OCH_3).



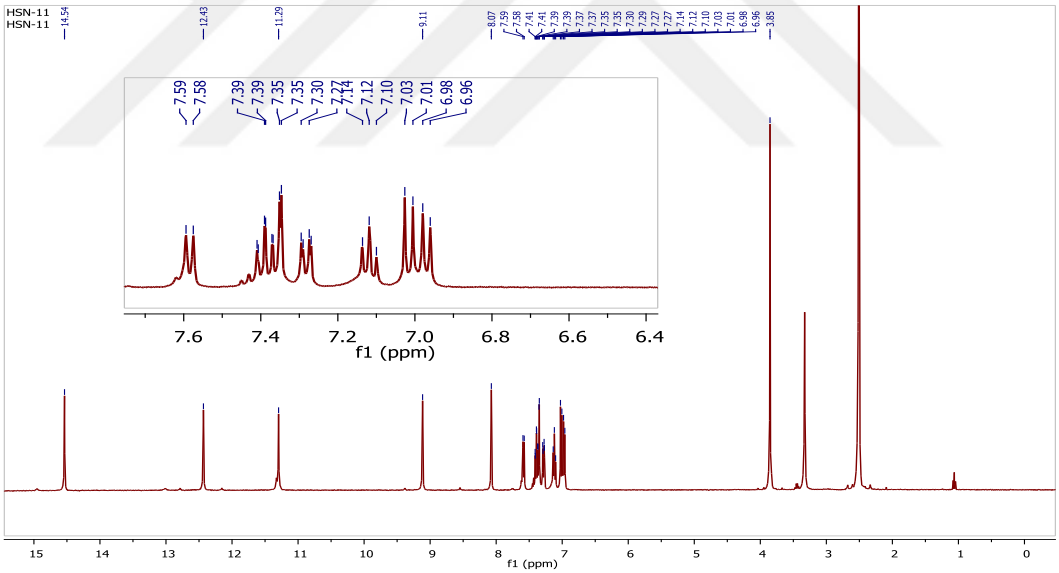
Grafik 4.21. Ürün (**7**) ^{13}C NMR spektrumu

163.2 (ist* C=O), 149.4 (ist* C=N), 163.2 (C=O), 143.3 (CH=N), 120.9 (C1), 131.1 (C2), 120.3 (C3), 123.0 (C4), 131.9 (C5), 111.6 (C6), 126.9 (C7), 109.0 (C8), 150.9 (C9) , 151.8 (C10) , 115.7 (C11) , 122.4 (C12) , 56.6 (OCH_3).



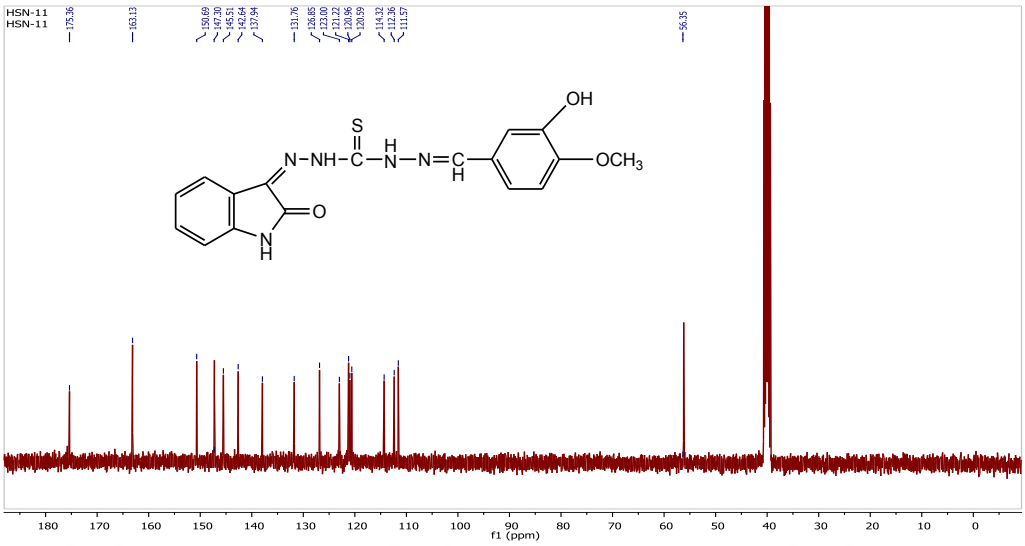
Grafik 4.22. Ürün (**8**) FT-IR spektrumu

3245 (-NH), 3474 (-OH), 3114 (Arom CH), 2947 (Alif CH), 1696 (C=O), 1576 (C=N), 1456 (C=S), 1250 (C-N), 1162 (C-O).



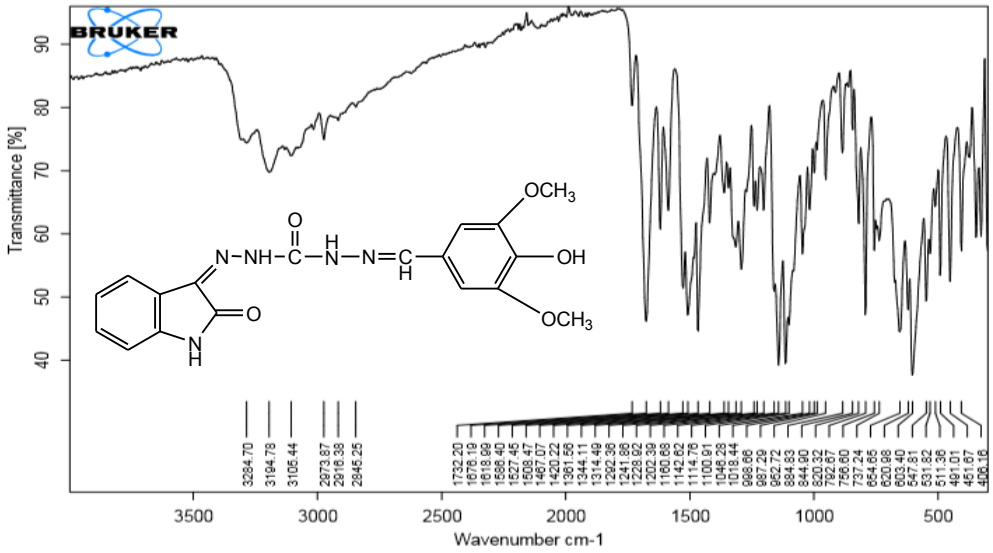
Grafik 4.23. Ürün (**8**) ^{1}H NMR spektrumu

14.54 (isatin NH), 12.43 (–N^{2}H-N), 11.29 (=N–N^{1}H), 8.07 (–CH=N) , 7.59-7.58 (1H, d, ArH8), 7.41-7.37 (1H, dt, H1), 7.36-7.35 (1H, d, ArH9), 7.30-7.27 (1H, dd, H4), 7.14-7.10 (1H, t, H3), 7.03 (1H, s, ArH5), 7.01-6.96(1H, t, H2), 9.11 (-OH), 3.85(3H, s, -OCH_3).



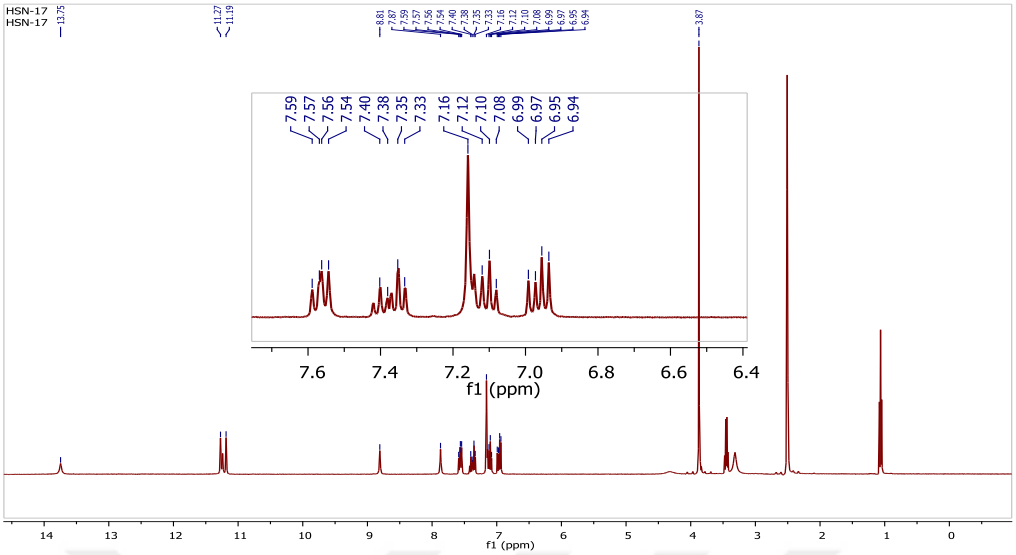
Grafik 4.24. Ürün (**8**) ^{13}C NMR spektrumu

163.1 (ist* C=O), 145.5 (ist* C=N), 175.4 (C=S), 142.6 (CH=N), 120.9 (C1), 131.8 (C2), 120.6 (C3), 123.0 (C4), 137.9 (C5), 111.6 (C6), 126.9 (C7), 112.4 (C8), 147.3 (C9), 150.7 (C10), 114.3 (C11), 121.2 (C12), 56.6 (OCH_3).



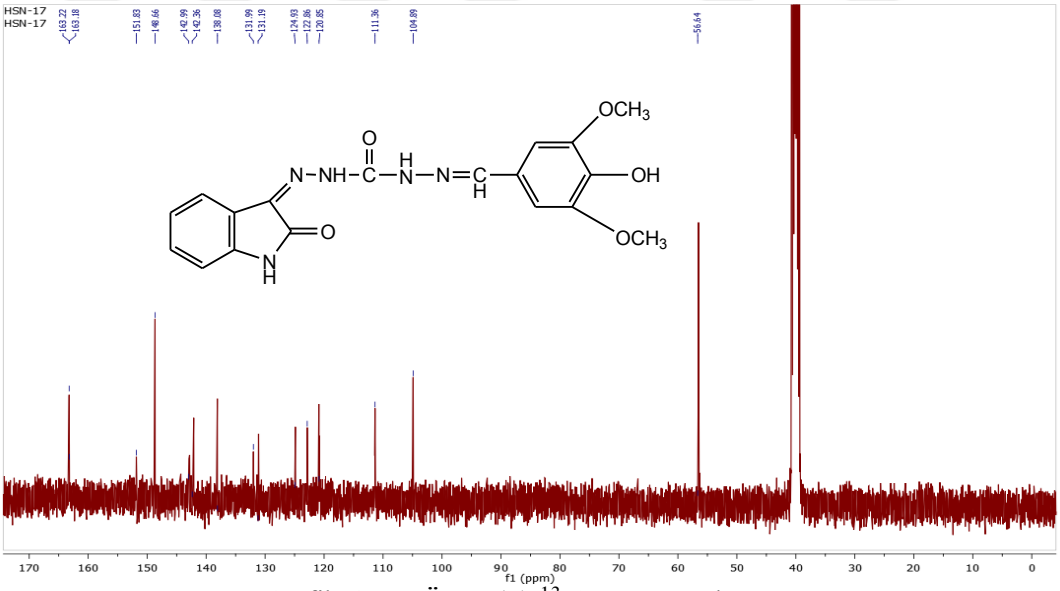
Grafik 4.25. Ürün (**9**) FT-IR spektrumu

3194 (-NH), 3284 (-OH), 3105 (Arom CH), 2947 (Alif CH), 1732 (C=O), 1586 (C=N), 1676(C=X), 1242 (C-N) , 1161 (C-O).



Grafik 4.26. Ürün (**9**) ^{1}H NMR spektrumu

13.75 (isatin NH), 11.27 (–N^{2}H-N), 11.19 (=N–N^{1}H), 7.87 (–CH=N), 7.59-7.54 (1H, dd, H4), 7.40-7.33 (1H, t, H3), 7.16 (2H, d, ArH5,H9), 7.12-7.08 (1H, t, H2), 6.99-6.94 (1H, dd, H1), 8.81 (-OH), 3.87 (6H, s, -OCH_3).



Grafik 4.27. Ürün (**9**) ^{13}C NMR spektrumu

163.2 (ist* C=O), 142.9 (ist* C=N), 163.1 (C=O), 142.3 (CH=N), 122.9 (C1), 131.9 (C2), 120.9 (C3), 124.9 (C4), 138.1 (C5), 111.4 (C6), 131.2 (C7), 104.9 (C8), 148.7 (C9), 151.8 (C10), 148.7 (C11), 104.9 (C12), 56.6 (OCH_3).

Sentezlenen bileşiklerin hepsi yenidir. Fiziksel özellikler, erime noktaları, verimler ve elementel analizler için mevcut deneysel sonuçlar Tablo 4.4 ve 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri

Bileşik	**Molekül Ağırlığı**	**Erime Noktası (°C)**	**Renk**	**Çözünürlük**	**Verim (%)**
1	307,31	272-273	Sarı	DMSO (+)	62
2	339,38	259-260	Açık Turuncu	DMSO (+)	73
3	223,31	274-275	Sarı	DMSO (+)	85
4	367,36	268-269	Sarı	DMSO (+)	55
5	350,38	267-268	Açık Turuncu	DMSO (+)	48
6	323,21	259-260	Sarı	DMSO (+)	54
7	353,34	274-275	Sarı	DMSO (+)	66
8	369,40	237-238	Açık Turuncu	DMSO (+)	60
9	383,36	271-272	Sarı	DMSO (+)	62

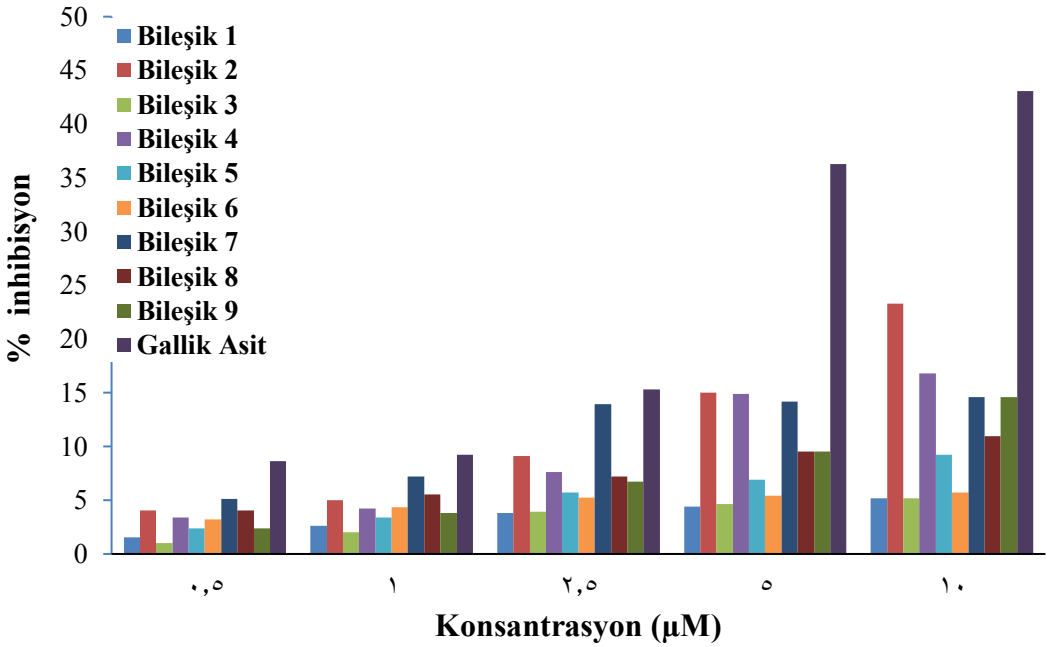
Tablo 4.5. Sentezlenmiş bileşiklerin hesaplanmış ve deneysel elementel analizi

Bileşik	**Teorik**			**Deneysel**		
	N%	**C%**	**H%**	**(N) %**	**(C) %**	**(H) %**
1	22,79	62,53	4,26	22,65	62,35	4,21
2	20,64	56,63	3,86	20,72	56,48	3,82
3	21,66	59,44	4,05	21,72	59,55	4,01
4	19,06	58,85	4,66	19,13	58,78	4,59
5	23,99	61,70	5,18	24,03	61,79	5,23
6	21,66	59,44	4,05	21,59	59,37	4,09
7	19,82	57,79	4,28	19,76	57,68	4,23
8	18,96	55,27	4,09	18,88	55,36	4,04
9	18,27	56,39	4,47	18,22	56,43	4,44

4.2. Antioksidan Aktivite Tayinlerinin Sonuçları

Antioksidan aktivite tayinleri DPPH radikal giderme yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Bunun için öncelikle antioksidan aktivite değerlendirilebilmesi için standart olarak gallik asit kullanıldı. Gallik asit ve sentezlenen bileşiklerin konsantrasyona karşı hesaplanan inhibisyon yüzdeleri grafik 4.28.' de verildi.

Bu çalışmada sentezlediğimiz 9 farklı molekül için antioksidan inhibisyon yüzdeleri konsantrasyon artışı ile doğru orantılı olarak düzenli bir artış gösterdi. Bunlar arasında özellikle bileşik **2** ve **4**, standart antioksidana karşı düşük olsa da diğer bileşikler arasında en yüksek inhibisyon yüzdelerini sergilediler. **7** nolu bileşik ise (0,5-2,5) µM konsantrasyon aralıklarında daha yüksek yüzde inhibisyon göstermesine rağmen 5-10 µM konsantrasyonlarda daha düşük bir artış gösterdi ve yüzde inhibisyonda stabil bir durum gösterdi.



Grafik 4.28. Gallik asit ve bileşikler **1-9** için DPPH yöntemi ile hesaplanan inhibisyon yüzdesi değişimi

Brand W. vd (1995) Antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesi için ayrıca IC_{50} değerleri hesaplandı. IC_{50} değeri, başlangıçtaki ilk DPPH konsantrasyonunu % 50

azaltmak için gerekli antioksidan etkinliğini ifade eder ve (mg/mL) olarak isimlendirilir.

Bu çalışmada galik asit ve bileşik **1-9** için IC_{50} değerleri tablo 4.6'da özetlendi.

Tablo 4.6. Sentezlenen bileşiklerin (1-9) DPPH metodu kullanılarak hesaplanan IC_{50} değerleri

Bileşikler	**DPPH radikal süpürme aktivitesi IC_{50} (µM)***	**R^2**
1	54,130±0,12	0,983
2	10,991±0,03	0,923
3	45,551±0,11	0,956
4	13,837±0,04	0,932
5	28,788±0,09	0,984
6	77,947±0,15	0,886
7	17,997±0,06	0,835
8	26,957±0,09	0,994
9	17,121±0,06	0,958
Gallik Asit	5,868±0,01	0,890

* IC_{50} = % 50 DPPH radikalinin inhibisyonu gösteren konsantrasyon (µM).
Değerler ortalama (n = 3) olarak ifade edildi.

Buna göre gallik asit için hesaplanan IC_{50} değeri 5,87±0,01 µM olarak bulundu. Sentezlenen yeni bileşikler için IC_{50} değerleri ise büyükten küçüğe **6**>**1**>**3**>**5**>**8**>**7**>**9**>**4**>**2** sırasını izledi. Bu sonuçlara göre antioksidan aktiviteler değerlendirilirse, IC_{50} değerlerinin artışı ile antioksidan aktivitenin ters orantılı olduğu görülmektedir. Böylece serbest radikal süpürme etkinliğini farklı moleküller arasında kıyaslayabiliriz. Antioksidan aktiviteyi farklı pozisyonlarda hidroksi ve süstitüent grupları içeren benzaldehit türevli bileşikler içeren isatinlere ait sıralama **2**>**4** >**9**>**7**>**8**>**5**>**3**>**1**>**6** şeklindedir.

5. TARTIŞMA

5.1. Antioksidan Yorumları

Yeni sentezlenen bileşiklerin farklı konsantrasyonlardaki inhibisyon yüzdelerinin değişimleri bulgular kısmında grafik 4.28'de verildi. Antioksidan aktivite tayinleri ise DPPH yöntemi kullanılarak tablo 4.6'da verildi. Bakır ve Lawag'ın (2020) çalışmalarında bahsettiği gibi bu çalışmada da fenolik yapı içeren bileşiklerde (**4, 5, 7-9**) elektron sağlayıcı metoksi ve etoksi yapılarının bulunması bileşiğin antioksidan aktivitesinin artmasına katkıda bulunmuştur.

p-hidroksi benzeldehit içeren bileşiklerden tiyokarbohidrazit yapısına sahip **2** nolu bileşik en yüksek antioksidan aktivite gösterirken, yine *p*-hidroksi benzeldehit içeren karbohidrazit yapısına sahip **3** nolu bileşik çok daha düşük antioksidan aktiviteye sahip bulunmuştur. Bu sonuç Muğlu vd (2019) çalışmasında bahsettiği gibi bileşiklerde tiyo grubu varlığının daha iyi antioksidan özellikler göstermesi ile açıklanabilir.

Fenil halkasına iki tane sübstitüent grubu bağlı olan moleküller (**2,4, 5, 7-9**), tekli grubuna sahip olan moleküllerden (**1, 3, 6**) daha iyi antioksidan özellik göstermiştir.

Sentezlenen bileşikler DPPH radikali ile etkileşmesi sonucunda oluşan radikalin kararlığınını benzaldehit grubuna bağlı olan sübstitüenler etki etmiştir ($DPPH^{\bullet} + RH \rightarrow DPPH + R^{\bullet}$). Bileşiklerin antioksidant aktivite sıralaması **4, 9, 7, 8, 5** şeklinde olup sırasıyla sahip oldukları fonksiyonel gruplar etoksi, dimetoksi, metoksi , *N.N'*-dimetil'dir. Benzaldehit yapısına bağlı elektron verici grupların varlığında moleküler daha yüksek aktivite göstermiştir. Bu sonuçlar literatürdeki elektron verici gruplar varlığında, daha yüksek antioksidan özellik gösteren çalışmalarla uyumludur.

5.2. Titreşim frekansları

Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumunda, başlangıç malzemesinin aldehit grubu (-CHO iki bant) sinyali 2750-2650 cm^{-1} civarında gözlenmedi. Ayrıca, amino

grubunun ($–NH_2$) asimetrik ve simetrik germe bantları 3600-3200 cm^{-1}'de görülmemiştir. Bu sonuçlar beklendiği gibi başarılı bir reaksiyon gösterdi. Bileşik **2** için, amino grubunun (-NH) bandı, grafik 4.4'te gösterildiği gibi 3147 cm^{-1}'de gözlendi. Aldehitebağlı OH sinyali 3232 cm^{-1}'de gözlendi. İsatin halkasının C=O sinyali 1696 cm^{-1}'de gözlendi. –C=N germe titreşimi 1574 cm-1'de görüldü; tiyokarbohidrazid bölgesinin –C=S sinyali 1464 cm^{-1}'de gözlendi; –C-N germe titreşimi 1249 cm^{-1}'de görüldü; aril halkasının –C-O sinyali 1163 cm^{-1}'de gözlendi. Bileşiğin bu frekans değerleri hemen hemen benzer bileşiklerle uyumluydu. Sentezlenen bileşiklerin IR verileri Tablo 4.1'de sunulmaktadır.

5.3. ^{1}H NMR yorumları

Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumları, çözücü olarak DMSO-d_6'da saptandı ve Şekil 4.1'de ^{1}H NMR spektral yorumları için genel şema gösterildi. Ayrıca, kimyasal kaymalar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Bileşik **2** için, aril halkasının (H5, H6, H8 ve H9) aromatik proton sinyalleri 6.84 ila 7.75 ppm arasında gözlendi (Grafik 4.5). H5 ve H9 (2H) protonu, H6 ve H8 protonundan etkilenip yarılarak ve 7.73-7.75 ppm'de çift pikgösterdi. H6 ve H8 (2H) protonu, H5 ve H9 protonundan etkilenip yarılarak 6.84-6.86 ppm'de çift pik gözlemlendi. H4 proton, H3 protonundan etkilenip yarılarak 7.57-7.59 ppm'de çift piktespit edildi. H3 protonu, H2 ve H4 protonundan etkilenip yarılarak 7.37-7.41 ppm'de çoklu pikler saptandı. H2 proton, H3 ve H1 protonundan etkilenip yarılarak 7.10-7.14 ppm'de üçlü pikler saptandı. H1 protonu H2 protonundan etkilenip yarılarak 6.96-6.98 ppm'de çift piktespit edildi. Hidroksil grubu (-OH) proton sinyalleri 10.07 ppm'de tekli olarak tespit edildi. İmin sinyali (–CH = N) 8.11 ppm'de tekli pik olarak gözlendi. İsatin ve tiyokarbohidrazid bölgelerinin proton sinyalleri –NH, –N^{1}H ve –N^{2}H'den meydana geldi. Bu amino pikler, sırasıyla 14.55, 11.30 ve 12.44 ppm'de tekli pik olarak gözlendi. DMSO-d_6 ve DMSO (HOD, H_2O) sinyallerindeki su, sırasıyla 2.00, 2.50 (beşli) ve 3.30 (çözücüye ve konsantrasyonuna bağlı olarak değişken) ppm civarında gösterilmektedir. Bu veriler daha önce benzer bileşikler için bildirilen değerlerle tutarlıdır.

5.4. ^{13}C NMR yorumları

Tüm bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları DMSO-d_6'da elde edildi ve şekil 4.1'de ^{13}C NMR spektral yorumları için genel şema gösterildi. Ayrıca kimyasal kaymalar Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Bileşik **2**'nin ^{13}C NMR spektrumu, grafik 4.6'da gösterildiği gibi önerilen yapı ile iyi uyum içinde 16 farklı rezonans gösterdi. Bileşik **2**'de, tiokarbohidrazid bölgesinin -C=S sinyali 175.4 ppm'de tespit edildi. Karakteristik -CH=N (imin) zirvesi 142.6 ppm'de gözlenmiştir. İsatin bölgesinin karbonil atomu (-C=O) 163.3 ppm'de gözlendi. İzatin halkasının -C = N atomu 145.4 ppm'de görüldü. Aromatik karbonlar (C7-C12) de sırasıyla 125.0, 129.9, 116.3, 160.7, 116.3 ve 129.9 ppm'de gözlendi.C10 karbon atomunun rezonansı, elektron çekici -OH grubunun varlığı nedeniyle aşağı doğru kaymıştır. İsatin bölgesinin aromatik karbonları (C1-C6) da sırasıyla 121.2, 131.7, 120.6, 123.0, 137.9 ve 111.6 ppm'de gözlendi. Bu spektroskopik veriler daha önce bildirilen benzer bileşiklerin ve literatürün değerleri ile tutarlıdır.

Sentezlenen ürünlerin bazı fizikokimyasal parametreleri Tablo 4.4'de verilmektedir. Yapısal tespitlere ek olarak, bileşiklerin hesaplanmış ve deneysel elementel analizleri (% N, C, ve H) yapılmış ve Tablo 4.5'te verilmiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, Schiff bazlarını içeren yeni isatin-tiyo/karbohidrazonlar, geri soğutucu altında etanol varlığında isatin-tiyo/karbohidrazon ile çeşitli aldehitlerin reaksiyonundan sentezlendi. Ürünler % 48-85 iyi verim ile hazırlandı. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopik yöntemler ve elementel analiz kullanılarak aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite tayinleri DPPH radikal giderme yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi ve **2** nolu bileşik en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. Ayrıca benzaldehit halkasına bağlı gruplara göre aktivite değişken olup sıralama **2**>**4**>**9**>**7**>**8**>**5**>**3**>**1**>**6** şeklindedir.

İsatin ve türevleri organik kimyada önemli bir hetero bileşik sınıfıdır. Çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdikleri ve farmasötik kimyada uygulamaları olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, isatinleri içeren Schiff bazlarının çok çeşitli tıbbi ve biyolojik özelliklere sahip olduğu bilinmekte olup bu özellikleri bilimsel olarak incelenebilinir.

7- KAYNAKLAR

Abbas, S. Y., Farag, A. A., Ammar, Y. A., Atrees, A. A., Mohamed, A. F., & El-Henawy, A. A. (2013). Synthesis, characterization, and antiviral activity of novel fluorinated isatin derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, *144*, 1725-1733.

Aboul-Fadl, T., & Bin-Jubair, F. A. (2010). Anti-tubercular activity of isatin derivatives. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, *1*(2).

Aboul-Fadl, T., Bin-Jubair, F. A., & Aboul-Wafa, O. (2010). Schiff bases of indoline-2,3-dione (isatin) derivatives and nalidixic acid carbohydrazide, synthesis, antitubercular activity and pharmacophoric model building. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *45*, 4578-4586.

Abu-Khadra, A. S., Farag, R. S., & Abdel-Hady, A. E. D. M. (2016). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of Schiff base (E)-*N*-(4-(2-hydroxybenzylideneamino) phenylsulfonyl) acetamide metal complexes. *American Journal of Analytical Chemistry*, *7*, 233-245.

Alam, M., Younas, M., & Zafar, M. A. (1989). Naeem. An improved synthesis of isatin. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research, 32*, 246-249.

Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (2007). Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, *128*, 1037-1050.

Anand, P., Patil, V. M., Sharma, V. K., Khosa, R. L., & Masand, N. (2012). Schiff bases: A review on biological insights. *International Journal of Drug Design & Discovery*, *3*, 851-868.

Armstrong, J. D., Wolfe, C. N., Keller, J. L., Lynch, J., Bhupathy, M., Volante, R. P., & DeVita, R. J. (1997). A novel synthesis of disubstituted ureas using titanium (IV) isopropoxide and sodium borohydride. *Tetrahedron Letters*, *38*, 1531-1532.

Ashraf, M. A., Mahmood, K., Wajid, A., Maah, M. J., & Yusoff, I. (2011). Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases. *IPCBEE*, *10*, 1-7.

Aslam, S., Zaib, S., Ahmad, M., Gardiner, J. M., Ahmad, A., Hameed, A .& Iqbal, J. (2014). Novel structural hybrids of pyrazolobenzothiazines with benzimidazoles as cholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *78*, 106-117.

Bakır, T. K., & Lawag, J. B. (2020). Preparation, characterization, antioxidant properties of novel Schiff bases including 5-chloroisatin-thiocarbohydrazone. *Research on Chemical Intermediates*, *46*, 2541–2557.

Balsells, J., Mejorado, L., Phillips, M., Ortega, F., Aguirre, G., Somanathan, R., & Walsh, P. J. (1998). Synthesis of chiral sulfonamide/Schiff base ligands. *Tetrahedron: Asymmetry*, *9*, 4135-4142.

Baquero, F. (1997). Gram-positive resistance: challenge for the development of new antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *39*(suppl_1), 1-6.

Bekircan, O & Bektas, H. (2008). Synthesis of Schiff and Mannich Bases of Isatin Derivatives with 4-Amino-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazole-5-Ones. *Molecules*, *13*, 2126-2135.

Billman, J. H., & Tai, K. M. (1958). Reduction of schiff bases. II. Benzhydrylamines and structurally related compounds. *Journal of Organic Chemistry*, *23*, 535-539.

Branchaud, B. P. (1983). Studies on the preparation and reactions of tritylsulfenimines. *Journal of Organic Chemistry*, *48*, 3531-3538.

Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., & Berset, C. L. W. T. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, *28*, 25-30.

Carey, F. A., & Giuliano, R. (1992). Aldehydes and ketones. Nucleophilic addition to the carbonyl group. *Organic Chemistry. McGraw-Hill, Inc., New York*, 689-693.

Cerchiaro, G., & Ferreira, A. M. D. C. (2006). Oxindoles and copper complexes with oxindole-derivatives as potential pharmacological agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, *17*, 1473-1485.

Chakraborti, A. K., Bhagat, S., & Rudrawar, S. (2004). Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron letters*, *45*, 7641-7644.

Chhajed, S. S., & Padwal, M. S. (2010). Antimicrobial evaluation of some novel Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with quinoline. *International Journal of ChemTech Research*, *2*, 209-213.

Chitale, S. K., Ramesh, B., Bhalgat, C. M., Jaishree, V., Puttaraj, C., & Bharathi, D. R. (2011). Synthesis and antioxidant screening of some novel 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *4*, 1404-1408.

Chohan, Z. H., Hernandes, M. Z., Sensato, F. R., Moreira, D. R. M., Alves Pereira, V. R., Neves, J. K. D. A. L., & Lima Leite, A. C. (2014). Sulfonamide–metal complexes endowed with potent anti-Trypanosoma cruzi activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *29*, 230-236.

Cimerman, Z., Miljanić, S., & Galić, N. (2000). Schiff bases derived from aminopyridines as spectrofluorimetric analytical reagents. *Croatica Chemica Acta*, *73*, 81-95.

Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., & de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced research*, *2*, 1-8.

Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., & de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced research*, *2*, 1-8.

Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., & de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, *2*, 1-8.

Da Silva, J. F., Garden, S. J., & Pinto, A. C. (2001). The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, *12*, 273-324.

Eman T., S. (2016). Preparation and Characterization of new Schiff base Derived from Pyridineand its metal complexes. *International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, *3*, 118-123.

Eroglu E. (2008). Some QSAR studies for a group of sulfonamide Schiff base ascarbonic anhydrase CA II inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 9, 181–197.

Ershad ,S., Sagathforoush L. A., Nezhad G. K, & Kangari S. (2009). *International Journal of Electrochemical Science*, *4*, 846-854.

Eswaran,S. A. V. Adhikari & N. S. Shetty. (2009). Synthesis and Antimicrobial Activities of Novel Quinoline Derivatives Carrying 1,2,4-Triazole Moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *44*, 4637-4647.

F. Texier Boullet. (1985). A Simple, Convenient and Mild Synthesis of Imines on Alumina Surface without Solvent. *Synthesis* 6/7, 679-681.

Genin, M. J., Biles, C., Keiser, B. J., Poppe, S. M., Swaney, S. M., Tarpley, W. G. & Romero, D. L. (2000). Novel 1,5-diphenylpyrazole nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors with enhanced activity versus the delavirdine-resistant P236L mutant: lead identification and SAR of 3-and 4-substituted derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, *43*, 1034-1040.

Hodnett, E. M., & Dunn, W. J. (1970). Structure-antitumor activity correlation of some Schiff bases. *Journal of Medicinal Chemistry*, *13*, 768-770.

Hodnett, E. M., & Mooney, P. D. (1970). Antitumor activities of some Schiff bases. *Journal of Medicinal Chemistry*, *13*, 786-786.

Huang, D., Ou, B., & Prior, R. L. (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *53*, 1841-1856.

Isloor, A. M., Kalluraya, B., & Shetty, P. (2009). Regioselective reaction: synthesis, characterization and pharmacological studies of some new Mannich bases derived from 1, 2, 4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *44*, 3784-3787.

Jarrahpour, A., Khalili, D., De Clercq, E., Salmi, C., & Brunel, J. M. (2007). Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Molecules*, *12*, 1720-1730.

Jennings, W. B., & Lovely, C. J. (1988). An efficient method for the preparation of N-phosphinoyl and N-sulphonyl imines directly from aromatic aldehydes. *Tetrahedron Letters*, *29*, 3725-3728.

Jungreis E & Thabet S, (1969), "Analytical Applications of Schiff bases", Marcell Dekker, New York.

Katwal, R., Kaur, H., & Kapur, B. K. (2013). Applications of copper-Schiff's base complexes: a review. *Sci Rev Chem Commun*, *3*, 1-15.

Kiran, G., Maneshwar, T., Rajeshwar, Y., & Sarangapani, M. (2013). Microwave-assisted synthesis, characterization, antimicrobial and antioxidant activity of some new isatin derivatives. *Journal of Chemistry*.

Kiran, G., Sarangapani, M., Gouthami, T., & Narsimha reddy, A. R. (2013). Synthesis, characterization, and antimicrobial and antioxidant activities of novel bis-isatin carbohydrazone derivatives. *Toxicological Environmental Chemistry*, *95*, 367-378.

Krishnaraj, S., Muthukumar, M., Viswanathamurthi, P., & Sivakumar, S. (2008). Studies on ruthenium (II) Schiff base complexes as catalysts for transfer hydrogenation reactions. *Transition Metal Chemistry*, *33*, 643.

Kriza, A., Parnau, C., & Zalaru, F. Complexes of Ti (IV) and Zr (IV) with some bidentate Schiff bases derived from isatin. http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.526.894&rep=rep1&type=pdf 23/04/2020.

Lawag, J.B.M. (2019). İsatin Ve Tiyokarbohidrazon İçeren Shiff Bazlarinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kastamonu.

Look, G. C., Murphy, M. M., Campbell, D. A., & Gallop, M. A. (1995). Trimethylorthoformate: a mild and effective dehydrating reagent for solution and solid phase imine formation. *Tetrahedron letters*, *36*, 2937-2940.

Love, B. E., & Ren, J. (1993). Synthesis of sterically hindered imines. *The Journal of Organic Chemistry*, *58*, 5556-5557.

Marschall, M., Niemann, I., Kosulin, K., Bootz, A., Wagner, S., Dobner, T., & Stamminger, T. (2013). Assessment of drug candidates for broad-spectrum antiviral therapy targeting cellular pyrimidine biosynthesis. *Antiviral Research*, *100*, 640-648.

Meenakshi, K., Chandra, N., Sarangapani, M., Raghunandan, N., & Gopal, N. (2015). Synthesis, characterization and anticancer activity of new sulphamoyl isatin derivatives. *Der Pharmacia Lettre*, *7*, 198-203.

Meenakshi, K., Gopal, N., & Sarangapani, M. (2014). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some novel Schiff and Mannich bases of isatin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *6*, 318-322.

Muğlu, H., Çavuş, M. S., Bakır, T., & Yakan, H. (2019). Synthesis, characterization, quantum chemical calculations and antioxidant activity of new bis-isatin carbohydrazone and thiocarbohydrazone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, *1196*, 819-827.

Nagaraja N, H, V,. & Pandithanahalli Basavaraju Vidyashree. (2011). Synthesis and evaluation of antioxidant potential of novel isatin analogues, *Journal of Pharmacy Research*, *4*, 2686-2689.

Naskar, A. R. U. P., Singha, T. A. E. E., Guria, T. A. O. Y., Singh, J., Kumar, A. B., & Maity, T. K. (2015). Synthesis, characterization, and evaluation of anticancer activity of some new Schiff bases of 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *7*, 397-402.

Pandeya, S. N., Smitha, S., Jyoti, M., & Sridhar, S. K. (2005). Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharm*, *55*, 27-46.

Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., & De Clercq, E. (1999). Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, *74*.

Patai, S. E. D. (1970), "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", J. Wiley & Sons, London.

Popp, P. D. (1975). The chemistry of isatin. In *Advances in heterocyclic chemistry* (Vol. 18, pp. 1-58). Academic Press.

Prakash, C. R., Raja, S., & Saravanan, G. (2010). Synthesis, characterization and anticonvulsant activity of novel Schiff base of isatin derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *2*, 177-181.

Prashanthi, Y., Kiranmai, K., & Subhashini, N. J. P. (2008). Synthesis, potentiometric and antimicrobial studies on metal complexes of isoxazole Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *70*, 30-35.

Rice, L. B. (2006). Unmet medical needs in antibacterial therapy. *Biochemical Pharmacology*, *71*, 991-995.

Richard, A. H., (2009), "Lippincott's Pharmcology", 4th edition, Wolter Kluwer Pvt Ltd., 105, 347,499,502.

Şakıyan, İ., Özdemir, R., & Öğütcü, H. (2014). Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activities of New N-(2-hydroxy-1-naphthalidene)-amino Acid (L-Tyrosine, L-Arginine, and L-Lysine) Schiff Bases and Their Manganese (III) Complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, *44*, 417-423.

Sathe B. S., E. Jaychandran, V. A. Jagtap, & G. M. Sreenivasa. (2011). Synthesis characterization and anti-inflammatory evaluation of new fluorobenzothiazole schiff's bases, *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, *3*, 164–169.

Šekularac, G., Nikolic, J. B., Petrovic, P., Bugarski, B., Durovic, B., & Drmanic, S. Z. (2014). Synthesis, antimicrobial and antioxidative activity of some new isatin derivatives. *Journal of the Serbian Chemical Society*, *79*, 1347-1354.

Selvam, P., Chandramohan, M., De Clercq, E., Witvrouw, M., & Pannecouque, C. (2001). Synthesis and anti-HIV activity of 4-[(1, 2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene) amino]-N (4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-benzene sulfonamide and its derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *14*, 313-316.

Shailee T, (2014). Isatine: A Versatile Heterocyclic Molecule *International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, *2*, 1225-1240.

Shanmugam, M., Narayanan, K., Mahalakshmi, M., Kabilan, S., & Chidambaranathan, V. (2013). Synthesis, characterization and biological studies of some novel 3-fluorosalicylaldehyde based amine derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *116*, 394-400.

Shanmugam, M., Narayanan, K., Mahalakshmi, M., Kabilan, S., & Chidambaranathan, V. (2013). Synthesis, characterization and biological studies of some novel 3-fluorosalicylaldehyde based amine derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *116*, 394-400.

Shi, L., Ge, H. M., Tan, S. H., Li, H. Q., Song, Y. C., Zhu, H. L., & Tan, R. X. (2007). Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *42*, 558-564.

Singh, U. K., Pandeya, S. N., Singh, A., Srivastava, B. K., & Pandey, M. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of Schiff's and N-Mannich bases of isatin and its derivatives with 4-amino-N-carbamimidoyl benzene sulfonamide. *International journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2, 151-154.

Solomons, G., Fryhle, C., Çeviri Editörleri: Okay, G., Yıldırır, Y., (2002). Organik Kimya, Literatür Yayıncılık, İstanbul.

Sridhar, S. K., & Ramesh, A. (2001). Synthesis and pharmacological activities of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *24*, 1149-1152.

Sridhar, S. K., Pandeya, S. N., Stables, J. P., & Ramesh, A. (2002). Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *16*, 129-132.

Streitwieser, A.,Jr., Heathcock, C. H., (1985). Introduction to Organic Chemistry, University of California, Berkeley,34.

Sumrra, S. H., & Chohan, Z. H. (2013). *In vitro* antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of some triazole Schiff bases and their oxovanadium (IV) complexes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *28*, 1291-1299.

Supuran, C. T., & Scozzafava, A. (2007). Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, *15*, 4336-4350.

Tisato, F., Refosco, F., & Bandoli, G. (1994). Structural survey of technetium complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, *135*, 325-397.

Williams, D. H. & Fleming, I. (1989). *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Company: London, pp. 35-142.

ÖZGEÇMİŞ

Ad, Soyad : Amhimmid Ghayth Amhimmid MISBAH

Doğum Tarihi ve Yeri : 1985 Libya-Bani-Waleed

Sosyal statü : Evli

Yabancı dili : İngilizce

E-posta :emhemed1985@gmail.com



Eğitim Durumu

Lise : Ashmikh Orta Öğretim Okulu (1998-2002)

Lisans : Eğitim Fakültesi Bani-Waleed Üniversitesi (2003-2007)

Mesleki Deneyim

İşv Yeri **:** Eğitim Fakültesi Bani-Waleed Üniversitesi (2010-2017)